

高等医学院校改革创新教材  
供临床医学等专业用

# 人体发生发育学

主编 程基焱 韩 艺

第2版



人民卫生出版社  
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

高等医学院校改革创新教材  
供临床医学等专业用

# 人体发生发育学

第2版

主 编 程基焱 韩 艺

副主编 余 鸿 赵宏贤 徐富翠 王巧稚

编 委 (以姓氏笔画为序)

王巧稚(四川医科大学)

王特为(四川医科大学)

石慧娟(吉首大学)

李文英(四川医科大学)

杨小红(四川医科大学)

余 鸿(四川医科大学)

邹礼乐(四川医科大学)

汪克建(重庆医科大学)

陈 滢(云南中医学院)

陈兴书(第三军医大学)

赵宏贤(四川医科大学)

徐 玲(四川医科大学)

徐富翠(四川医科大学)

殷 菱(四川医科大学)

郭 勇(四川医科大学)

梅欣明(四川医科大学)

曹译心(四川医科大学)

彭 柯(四川医科大学)

彭 彦(重庆医科大学)

韩 艺(四川医科大学)

程基焱(四川医科大学)

颜丽萍(泰山护理职业学院)

人民卫生出版社

图书在版编目 ( CIP ) 数据

人体发生发育学 / 程基焱, 韩艺主编. — 2 版. — 北京: 人民卫生出版社, 2015

ISBN 978-7-117-20513-9

I. ①人… II. ①程… ②韩… III. ①发育-人体生理学-医学院校-教材 IV. ①R339.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 121838 号

人卫社官网	<a href="http://www.pmph.com">www.pmph.com</a>	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	<a href="http://www.ipmph.com">www.ipmph.com</a>	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

人体发生发育学  
第 2 版

主 编: 程基焱 韩 艺

出版发行: 人民卫生出版社 ( 中继线 010-59780011 )

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: [pmph@pmph.com](mailto:pmph@pmph.com)

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京汇林印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850 × 1168 1/16 印张: 12

字 数: 355 千字

版 次: 2009 年 1 月第 1 版 2015 年 7 月第 2 版  
2015 年 7 月第 2 版第 1 次印刷 ( 总第 6 次印刷 )

标准书号: ISBN 978-7-117-20513-9/R · 20514

定 价: 53.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: [WQ@pmph.com](mailto:WQ@pmph.com)

( 凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换 )

## 前言

为适应高等医学教育事业的发展,结合国内部分医学院校开设《人体发生发育学》课程的实际情况,编委会组织了部分有多年《人体发生发育学》教学经验的教师,在《人体发生发育学》第1版的基础上,进行了部分修改和完善,希望能对该领域感兴趣的广大同行和同学提供些许帮助。

人体发生发育学是组织胚胎学、解剖学、细胞生物学、遗传学、分子生物学、儿科学、老年医学、心理学等学科相互渗透而发展建立起来的一门交叉学科,应用各个学科中的先进理论和技术来探讨人体发生发育中的问题。通过《人体发生发育学》的学习,可了解人生命的开始和人体发生过程中的许多重要变化,掌握人体各种器官、结构之间的正常关系及其先天性畸形的形成以及个体各个发育阶段所呈现的独特性,并可进一步解释生命过程中的许多病理、生理、心理和异常现象,尤其是目前尚不能解决的肿瘤、衰老、某些精神疾病和畸形等问题,从而寻找解决这些问题的途径和方法。

由于篇幅所限,本书主要介绍出生前的人体发生,尤其是关于胚胎期的发生。同时简要介绍出生后的人体发育:①侧重于人体发生发育与临床医学的联系;②强调该领域的新进展;③本书以专题形式简要介绍了与该学科相关的几个可能存在有争议的研究热点问题,供大家参考和讨论。

在编写过程中,编者主要参考了国内外现有的相关教材和参考书,也利用网络资源获取了一些相关资料和信息。该书的出版,是建立在广大在该领域作出贡献的先驱们的成就之上,在此对这些学者们表示衷心感谢。

由于时间仓促和编者水平有限,各位编者是在繁忙的教学和科研工作中挤出时间来完成编写任务的,书中难免有不妥之处及纰漏,恳请广大同行及师生提出宝贵意见,以提高编者的水平及本书的价值,以及以后再版的质量。

编者  
2015年4月

第一章 绪论	1
第一节 人体发生发育学研究内容	1
第二节 人体发生发育的分期	1
一、出生前期	1
二、出生后期	2
第三节 人体发生发育学发展简史	2
一、人体发生学发展简史	2
二、人体发育学发展简史	3
第四节 人体发生发育学的主要研究方法	4
第五节 学习人体发生发育学的重要意义	8
第六节 人体发生发育学热点领域	9
第二章 胚胎发育机制	11
第一节 胚胎发育的遗传学及表观遗传学基础	11
一、遗传物质与胚胎发育	11
二、表观遗传与胚胎发育	13
第二节 细胞发育的基本机制	15
一、细胞生长	15
二、细胞分化	16
第三节 胚胎诱导	18
第四节 形态发生及细胞行为	20
第五节 胚胎场现象	23
第六节 干细胞与胚胎发育	24
第三章 人胚早期发育总论	29
第一节 生殖细胞的发育	29
一、减数分裂	29
二、女性配子发生及调控	31
三、男性配子发生及调控	33
四、精子发生与卵子发生的区别	36
第二节 受精、卵裂与胚泡形成	37
一、受精	37
二、卵裂	39

三、 胚泡形成 .....	40
四、 植入 .....	40
五、 与临床的联系 .....	41
第三节 胚盘形成、柱形胚体的建立与胚层分化 .....	42
一、 二胚层胚盘及其附属结构(受精后第二周) .....	42
二、 三胚层胚盘及其附属结构(受精后第三周) .....	43
三、 柱形胚体的建立 .....	45
四、 三胚层的分化 .....	46
五、 胚胎各期外形特征和胚胎龄的推算 .....	49
六、 与临床的联系 .....	51
第四节 胎膜与胎盘 .....	52
一、 绒毛膜 .....	52
二、 卵黄囊 .....	54
三、 羊膜囊 .....	54
四、 尿囊 .....	55
五、 脐带 .....	55
六、 胎盘 .....	55
第五节 孪生、多胎与联体双胎 .....	58
一、 孪生 .....	58
二、 多胎 .....	62
三、 联体双胎 .....	63
第六节 畸形学概论 .....	65
一、 先天畸形的发生概况和分类 .....	66
二、 先天畸形的发生原因 .....	66
三、 胚胎的致畸敏感期 .....	69
四、 先天畸形的预防、宫内诊断和宫内治疗 .....	70
第四章 心血管系统的发生 .....	73
一、 原始心血管系统的建立 .....	73
二、 心脏的发生 .....	74
三、 弓动脉的演变 .....	79
四、 胎儿血液循环和出生后血液循环的变化 .....	80
五、 与临床的联系 .....	81
第五章 颜面和颈的发生 .....	84
一、 鳃器的发生 .....	84
二、 颜面的形成 .....	85
三、 腭的发生与口腔、鼻腔的分隔 .....	86
四、 舌的发生 .....	86
五、 牙的发生 .....	87
六、 颈的形成 .....	88
七、 与临床的联系 .....	88

第六章 消化系统和呼吸系统的发生	90
第一节 消化系统的发生	90
一、咽的发生和咽囊的演变	90
二、甲状腺的发生	91
三、食管和胃的发生	91
四、肠的发生	91
五、直肠的发生和泄殖腔的分隔	92
六、肝和胆的发生	92
七、胰腺的发生	94
八、与临床的联系	94
第二节 呼吸系统的发生	96
一、喉、气管和肺的发生	96
二、与临床的联系	96
第七章 泌尿系统和生殖系统的发生	98
第一节 泌尿系统的发生	99
一、肾和输尿管的发生	99
二、膀胱和尿道的发生	100
三、与临床的联系	101
第二节 生殖系统的发生	102
一、睾丸和卵巢的发生	102
二、生殖管道的发生和演变	104
三、外生殖器的发生	106
四、与临床的联系	107
第八章 骨和四肢的发生	109
第一节 骨的发生	109
一、骨组织发生的基本过程	109
二、骨干骨密质形成及改建	111
三、影响骨生长的因素	111
四、与临床的联系	112
第二节 四肢的发生	112
一、四肢的发生	112
二、肢体发生机制的研究	113
三、与临床的联系	114
第九章 神经系统、眼和耳的发生	115
第一节 神经系统的发生	115
一、神经管、神经嵴的形成和早期分化	115
二、脊髓的发生	117
三、脑的发生	119
四、神经节和周围神经的发生	121
五、与临床的联系	121

第二节 眼和耳的发生	122
一、眼的发生	122
二、耳的发生	126
<b>第十章 内分泌腺的发生</b>	130
第一节 垂体的发生	130
一、腺垂体的发生	130
二、神经垂体的发生	131
三、与临床的联系	131
第二节 松果体的发生	131
一、胚胎期松果体的发生	131
二、出生后松果体的进一步发育	131
三、与临床的联系	132
第三节 甲状腺和甲状旁腺的发生	132
一、甲状腺的发生	132
二、甲状旁腺的发生	133
三、与临床的联系	133
第四节 肾上腺的发生	134
一、肾上腺皮质的发生	134
二、肾上腺髓质的发生	135
三、与临床的联系	135
<b>第十一章 免疫系统的发生</b>	136
第一节 免疫细胞的发生	136
第二节 免疫器官的发生	139
一、胸腺的发生	139
二、淋巴结的发生	141
三、脾的发生	142
四、扁桃体的发生	142
五、与临床的联系	143
<b>第十二章 体腔和系膜的发生</b>	144
一、体腔的形成和分隔	144
二、系膜的发生和演变	146
三、与临床的联系	149
<b>第十三章 人体生后发育与衰老、死亡</b>	150
第一节 出生后生长	150
一、正常线性生长	150
二、骨骼的成熟	151
三、影响身高的因素	151
第二节 出生后发育	152
一、新生儿期血液循环的发育与变化	152



二、婴儿期的发育	152
三、青春期发育	154
第三节 衰老	155
一、衰老的定义	155
二、衰老时的各器官改变	155
三、衰老的学说与原因	158
第四节 死亡	162
一、死亡的概念	162
二、脑死亡	163
三、死亡与临床	163
第十四章 辅助生殖技术	166
第一节 辅助技术发展简史	166
第二节 不育不孕症	167
一、女性不孕症	167
二、男性不育症	168
第三节 辅助生殖技术的应用	170
一、人工授精	170
二、体外受精-胚胎移植技术	170
三、IVF-ET 衍生技术	172
第四节 克隆技术	174
一、克隆技术的定义	174
二、克隆羊“多利”的意义和引起的反响	174
三、克隆技术的应用前景	174
四、克隆技术带来的社会问题	175
参考文献	177

# 绪论

## 第一节 人体发生发育学研究内容

人体发生发育是指从精卵结合(受精)开始到个体死亡的连续过程。这是由单个细胞即合子(受精卵),演变成一个多细胞人体的生长和分化过程。人体发生发育的大多数变化是在胚胎期和胎儿期出现的,但也有些重要的变化是到婴儿期、儿童期、青年期乃至成年期才出现。

研究人体从胚胎发生、出生后的生长发育至衰老死亡的整个生命过程中所发生的形态、生理及心理功能变化规律的科学,在有些教科书中被称为人体发生学或人体发育学。人的一生实际上可以分为两个发展阶段,即出生前在母体内生长发育阶段和出生后生长发育至衰老死亡阶段,前者关注人体的形成与发生,即通常意义上的胚胎学所探讨的内容,研究个体生前事件,主要涉及胚胎发育的遗传物质基础及其机制、生命的启动、单细胞如何发育为成体;而后者关注个体形成后的生长与发育,侧重于个体生后事件,研究人体生后发育各阶段特点和规律,是自然科学与社会科学相互渗透、结合的学科。人体发育除了躯体器官外更重要的是运动发育、感知觉发育及智力发育等诸方面内容,从这个角度说,把研究人生前(人体发生)和生后(人体发育)生命全过程的科学称为人体发生发育学似乎更为妥当,即人体发生学与人体发育学合称人体发生发育学。

人体发生发育学是组织胚胎学、解剖学、细胞生物学、遗传学、分子生物学、儿科学、儿童保健学、老年医学、心理学等学科相互渗透而发展建立起来的一门交叉学科。应用各个学科中的先进理论和技术来探讨人体发生发育中的问题,尤其是干细胞等新概念及新理论的不断涌现、分子生物学技术的发展、转基因动物和“克隆”技术的诞生,为这门学科不断注入新鲜血液。在自然界中,发生发育过程尤其是人体的发生与发育过程可以说是最令人着迷的过程之一,人体发生发育学家就是对人体的形成与塑造过程中的各个方面进行研究。科学家将人一生中以时间推移所发生的事件与其所导致的形态与功能的变化联系起来。由于该学科具有动态的一面,强调了变化,因而赋予了该学科极大的魅力,同时也使其成为一门极具挑战性的学科。

本书主要介绍出生前的人体发生,尤其是关于胚胎期的发生。同时简要介绍出生后的人体发育。

## 第二节 人体发生发育的分期

如前所述,一般将人体的发生发育分为两个阶段:出生前期与出生后期。这里要注意的是:人的诞生只不过是人体发生环境的明显变化,人体本身的发生发育并不因诞生而停止。出生后,不只是身体长大,而且还有重要的发生发育上的变化,例如牙的发生、男性睾丸的发育、女性卵泡的发育等。身体结构的发育变化大多数在 25 岁左右时完成,而有些结构的发育变化则贯穿人的一生。

### 一、出生前期

人胚胎在母体子宫中发育经历 38 周(约 266 天),可分为两个时期,这里要注意的是:在人体胚胎

发生中,最显著的进展是出现在受精后的前8周内。

1. **胚期** 受精卵从第1周至第8周末为胚期(embryonic period),于此期末,胚(embryo)的各器官、系统与外形发育初具雏形。有专家认为,从受精到第2周末二胚层出现为胚前期(pre-embryonic period);而有学者认为,胚期还可以分为第1周至第2周、第3周至第8周,分别称为胚前期和胚期,因为这两个时期胚的各方面发育特征有较大区别。

2. **胎期** 从第9周至出生为胎期(fetal period),此期内的胎儿(fetus)逐渐长大,各器官、系统继续发育成形,部分器官出现一定的功能活动。此外,从受孕第28周至出生后1周的新生儿发育阶段被称为围生期(perinatal stage)。此时期的母体与胎儿及新生儿的保健医学称围生医学。

## 二、出生后期

1. **婴儿期** 指从出生到满1周岁以前的一段时期。自胎儿娩出到诞生后的28天称作新生儿期。当人体由子宫内生活过渡为子宫外生活时,人体的结构功能,尤其是心血管系统和呼吸系统,需要逐渐的变化。在婴儿期,整个人体的生长发育非常迅速:与出生时相比,身高约增加50%、体重约增加3倍。

2. **儿童期** 指从出生后大约第15个月到12至13岁。该期又可分为幼儿期(1~3岁)、学龄前期(3~6或7岁)、学龄期(6或7岁到青春期前)三期。在这时期,长出乳牙,尔后又换成恒牙。在儿童期的前期,骨化活跃进行;随着儿童长大,生长速度减慢;在接近青春期时,生长又显著增快,称作青春期前的猛长。

3. **青春期** 指第二性征开始出现到生殖功能基本发育成熟的时期。中国大部分地区女孩在10~12岁、男孩在12~13岁开始,分别在18~20岁完成。

4. **成人期** 18岁后步入成人期,又可分为青年期(18~25岁)、成年期(25~60岁)、老年期(60岁以后)。

(1) 青年期:在这期间,从出现性成熟的迹象开始到体质上的、精神上乃至情绪上的成熟为止。这时身体生长速度减慢;但有些结构,如女性乳房的生长则增快。

(2) 成年期:骨化与身体的生长实质上已完成,以后身体的发育极为缓慢。

(3) 老年期:生理心理功能逐渐衰退,社会功能减弱,而后个体衰老死亡,生命终结。

## 第三节 人体发生发育学发展简史

对于人体发生发育学发展简史可以从两个方面进行介绍,即人体发生学(胚胎学)发展简史和人体发育学(生后发育)发展简史。

### 一、人体发生学发展简史

古希腊学者 Aristotle(公元前384—前322)最早对胚胎发育进行过观察,他推测人胚胎来源于血与精液的混合,并对鸡胚的发育做过一些较为正确的描述。

1651年,英国学者哈维(W. Harvey, 1578—1657)发表《论动物的生殖》,记述了多种鸟类与哺乳动物胚胎的生长发育,提出“一切生命皆来自卵”的假设。

显微镜问世后,荷兰学者 Leeuwenhoek(1632—1723)与 Graaf(1641—1673)分别发现精子与卵泡,意大利学者 Malpighi(1628—1694)观察到鸡胚的体节、神经管与卵黄血管,他们主张“预成论”学说,认为在精子或卵内存在初具成体形状的幼小胚胎,它逐渐发育成长为成体。

18世纪中叶,德国学者 Wolff(1733—1794)指出,早期胚胎中没有预先存在的结构,胚胎中的器官是经历了由简单到复杂的渐变过程而形成的,因而提出了“渐成论”。

1828年,爱沙尼亚学者 Baer(1792—1876)发表《论动物的进化》一书,报告了多种哺乳动物及人

卵的发现;他观察到人和各种脊椎动物的早期胚胎极为相似,随着发育的进行才逐渐出现纲、目、科、属、种的特征(此规律被称为 Baer 定律)。他认为,不同动物胚胎的比较比成体的比较能更清晰地证明动物间的亲缘关系。Baer 的研究成果彻底否定了“预成论”,并创立了比较胚胎学。

1855 年,德国学者 Remark(1815—1865)根据 Wolff 与 Baer 的一些报告及自己的观察,提出胚胎发育的三层学说,这是描述胚胎学起始的重要标志。

1859 年,英国学者达尔文(C.R.Darwin, 1809—1882)在《物种起源》中对 Baer 定律给予强有力的支持,指出不同动物胚胎早期发生发育的相似性表明物种起源的共同性,后期的相异性则是由于各种动物所处外界环境的不同所引起。

至 19 世纪 60 年代,德国学者 Müller(1821—1897)与 Haeckel(1834—1919)进一步提出“个体发生是种系发生的重演”的学说,简称“重演律”。

德国学者 Spemann(1869—1941)应用显微操作技术对两栖动物胚进行了分离、切割、移植、重组等实验。如移植的视杯可导致体表外胚层形成晶状体;移植原口背唇至另一胚胎,使之产生了第二胚胎等。根据这些结果,Spemann 提出了诱导学说,认为胚胎的某些组织(诱导者)能对邻近的组织(反应者)的分化起诱导作用。这些实验与理论奠定了实验胚胎学。

其他著名学说还有细胞分化决定、胚区定位、胚胎场与梯度等。为了探索诱导物的性质,一些学者应用化学与生物化学技术研究胚胎发育过程中细胞与组织内的化学物质变化、新陈代谢特点、能量消长变化等,以及它们与胚胎形态演变的关系。英国学者 Needham(又名李约瑟,1900—1995)总结了这方面的研究成果,于 1931 年发表《化学胚胎学》一书。

20 世纪 50 年代,随着 DNA 结构的阐明和中心法则的确立,诞生了分子生物学。人们开始用分子生物学的观点和方法研究胚胎发生过程中遗传基因表达的时空顺序和调控机制,遂形成分子胚胎学。

分子胚胎学与实验胚胎学、细胞生物学、分子遗传学等学科互相渗透,发展建立了发育生物学(Developmental Biology)。主要研究胚胎发育的遗传物质基础、胚胎细胞和组织的分子构成和生理生化及形态表型如何以遗传为基础进行演变、来源于亲代的基因库如何在发育过程中按一定时空顺序予以表达、基因型和表型间的因果关系等。发育生物学已成为现代生命科学的重要基础学科。

我国的胚胎学研究是于 20 世纪 20 年代开始的。朱洗(1900—1962)、童第周(1902—1979)、张汇泉(1899—1986)等学者在胚胎学的研究与教学中均卓有贡献。朱洗对受精的研究,童第周对卵质与核的关系、胚胎轴性、胚层间相互作用的研究,张汇泉对畸形学的研究,都开创和推动了我国胚胎学的发展。

## 二、人体发育学发展简史

人体发育学是在发育心理学与发育行为学的基础上发展起来的,追溯人体发育学历史,必然要涉及发育心理学与发育行为学的历史。

对人类行为的观察同样可追溯到古希腊时代,当时人们就发现,人类的发育是一个连续的过程,但是却呈现明显的差异性。亚里士多德就曾指出“生长期长的动物,其寿命也长”。文艺复兴后的一些西方人文主义学者如 John Amos Comenius、Rousseau 等提出了尊重儿童、了解儿童的新的教育思想,奠定了儿童心理学最初的思想基础。英国的 John Locke 提出的“白板学说”,以及法国的 Rousseau 的发育理论对于现代的学习理论产生了重大的影响。

真正意义上的儿童发育和行为研究始于 19 世纪 70 年代,达尔文(Darwin)的进化理论直接推动了儿童发育的研究。达尔文于 1876 年发表的《一个婴儿的传记》,详细描述了他对自己孩子出生第 1 个月的行为观察,客观的记录描述了新生儿行为,对推动儿童生长发育的研究具有重要影响,因此,达尔文被誉为是发育与行为儿科学的奠基者。19 世纪后叶,德国科学家 W.Preyer 同样对自己的孩子从出生到 3 岁每天进行系统观察,以此为材料,于 1882 年整理出版了《儿童心理》,被公认为一部科学系统的儿童心理学著作。美国的 Stanley Hall 将实验法引入儿童心理学领域,他采用的研究方法以及提

出的发育理论,极大地推动了美国儿童心理学的发展。

20世纪以来,有关心理或心理社会发育的研究层出不穷,学派林立,如精神分析学派、行为主义学派、人格主义学派等。二战后,研究不断进展与创新,不仅涉及儿童早期发育,而且广泛探讨人生观过程。这些研究主要包括五个方面:①动物研究:将儿童发育与动物发育进行对比,20世纪末该方面的研究已经拓展到描述人类的社会性行为;②儿童学习研究:如Herbert Spencer提出的环境决定论,巴甫洛夫的条件反射理论,Skinner的操作性条件反射理论等;③儿童智力测试研究:Galton最早将智力测试用于证实天才的遗传性,以后法国的Binet、美国的Gesell、Terman等相继发明了一系列测试方法,用以反映儿童的智力、学习和个性等。Gesell建立了发育诊断学,他的研究成果目前仍然被广泛用于临床工作中;④儿童精神分析的研究:代表学说有Freud的精神分析理论,认为人体的发育与人格的发育相关;Erikson修正了Freud的理论,将该理论的性心理阶段扩展为一生的心理发育,将精神发育阶段延伸至老年,详细描述了人的一生人格发育的八个阶段;⑤儿童认知的研究:现代儿童心理学呈现出一派繁荣景象。认知研究的代表人物是瑞士的皮亚杰,他提出了认知的起源、思维的结构和机制发展存在四个阶段,解释儿童认知的特点。他的理论指导着后人对儿童认知发育的理解。

20世纪二三十年代,儿童发育和行为研究被看做是精神学科的范畴,但儿科医生已经意识到应将这些知识和技能整合到儿科学中。20世纪60年代,儿科与儿童精神科的团队服务得以迅速发展。70年代,美国儿科住院医师继续教育中增加了儿童发育与行为的培训,培训方案中设置了发育与行为课程。80年代以后,人体发育学的研究更为深入和广泛,世界范围内越来越多的人关注与研究人体发育学。

我国人体发育学研究最早可追溯到中国的古代,但尚未作为一门独立的学科在中国出现。20世纪以来,越来越多的中国学者开始关注并逐渐深入研究儿童的发育与行为。20世纪初,艾华、陈大齐开始翻译介绍西方儿童心理学著作。陈鹤琴1919年留学回国后,在南京讲授儿童心理学课程,他的《儿童心理之研究》是中国第一部儿童心理学教科书。他还长期观察了自己的孩子,可谓中国较早的、比较系统的儿童心理研究工作。30年代,黄翼著有《儿童心理学》《神仙故事与儿童心理》等著作。他还进行了儿童语言发育与儿童性格评定等研究。50年代,我国学者着重探讨了儿童心理学研究的理论方面问题。60年代,我国的实验研究工作广泛开展,实验对象多集中在幼儿和童年期,研究课题以认知发育为主。70年代,一些学者开始重视对方法学的研究。八九十年代,我国开展了发育量表的研究,成立了发育与行为研究会,举办各类培训班和各类全国性学术会议。21世纪以来,人体发育学的研究进入了一个新的阶段,在儿童心理学与康复医学领域中积极开展研究。2004年,我国成立了中国康复医学会儿童康复专业委员会,各地纷纷开展儿童康复医疗工作,出现了前所未有的新局面。

## 第四节 人体发生发育学的主要研究方法

人体发生发育学是一门实验性很强的学科,很多重要的发育理论和发育模型都是在大量实验结果的基础上建立起来的。其中涉及各种各样的研究技术和方法,既有传统的胚胎学、细胞学、发育评定方法,又有新发展的分子生物学方法。这里仅就人体发生发育学研究中几种主要的常用研究方法简介如下:

### (一) 活体标本的直接观察

直接观察,特别是活体胚胎的直接观察可提供一个良好的胚胎全貌及其在发育过程中迅速的动态变化。观察生活细胞的结构和变化需用相差显微镜。如果应用活体染料则可对某些特殊细胞和细胞群的迁移进行追踪观察。显微电镜照相术对整个胚胎或细胞群发育的研究是一种有效工具。其方法是将活体标本在显微镜下摄成电影,经放映可显示发育过程的一系列变化,如卵裂、神经纤维生长的缩时电影片和胚泡从透明带里孵出的缩时电影片。



## (二) 制片标本的观察

当需要研究发育过程某一阶段或某种情况时,则可将标本固定制片进行观察,胚胎切片常需制作连续切片以观察结构之间的相关性。目前,石蜡切片仍为研究胚胎的经典方法。19世纪,胚胎学家已利用整体胚胎所作的连续切片进行重建,以了解整个胚胎内部的立体结构。扫描电子显微镜可显示整个胚胎或胚胎部分结构(细胞、组织或器官)的表面立体形态。近些年来透射电子显微镜已应用于观察胚胎的超微结构。

## (三) 胚胎免疫组织化学技术

免疫组织化学(immunohistochemistry)是应用抗原抗体结合原理,检测组织细胞内多肽、蛋白质等大分子物质的分布。这种方法的特异性强,敏感度高。尤其是单克隆抗体技术的成功以及标记技术的不断改进和灵敏度的提高,使此项技术的进展日新月异,在研究中广泛得到应用。胚胎的多肽和蛋白质种类很多,具有抗原性。从被免疫动物的血清中提出抗体,以荧光素、酶或铁蛋白等标记,再用这种标记抗体处理组织切片或细胞,标记抗体即与细胞内相应蛋白质(抗原)发生特异性结合,通过一般光学显微镜、荧光显微镜、电镜观察,即可检测蛋白质合成的部位与分布。

## (四) 胚胎原位杂交

1. **全胚原位杂交** 全胚原位杂交(whole embryo in site hybridization)是广泛用于胚胎发育调控基因表达研究的一种技术。基本原理是用各种标记物标记与体内特定 mRNA 互补的 RNA 分子(反义 RNA),以它们作为探针与动物的整体胚胎进行原位杂交,然后用相应的抗体来检测特异探针的分布情况。

2. **胚胎组织切片原位杂交** 是研究胚胎基因表达的常用方法。虽然全胚原位杂交简单易行,但在许多情况下该方法还达不到研究的要求,因而需要在胚胎的组织切片上进行杂交,在胚胎的组织切片进行原位杂交的有利因素在于不存在探针不能渗入到胚胎内部的问题。

## (五) 发育基因的启动子分析

启动子调控作用分析是研究胚胎发育基因功能的一种重要方法,特别在研究基因时空表达的分子机制方面。通常,启动子分析包括基因特异调控序列、启动子和增强子元件的鉴别,它们都是基因转录活性的重要调控单元。启动子分析的第一步是将一系列大小不同的启动子的片段克隆到含有报告基因的载体中,然后通过比较这一缺失系列中启动子的活性,找到启动子中具有调控能力的序列。随后,将被鉴定出来的调控序列分为更小的片段,并且克隆到含有异源活性启动子和报告基因的载体中,再次比较缺失系列启动子的活性,以确定调控序列中的最关键序列。最后,可通过野生型启动子中单个碱基的点突变,进一步确定基因的关键调控元件。有多种方法可用于体内启动子分析,如转基因动物、显微注射等,在不同的动物中可选用不同的方法,相比较而言,转基因动物法较为费时,而且需要一些特殊条件,而显微注射法较为简单。

## (六) 基因表达的核糖核酸酶保护分析

核糖核酸酶保护实验是定量分析基因转录水平的常用方法之一,它对 mRNA 的分析具有灵敏度高(比 Northern 杂交和斑点杂交灵敏 8~10 倍)、特异性强的特点。核糖核酸酶保护实验的基本原理是将待分析的目标 DNA 序列作为模板,用反转录的方法合成与之互补的放射性标记的探针,将此探针加入到 RNA 混合物中后,它便可与目标 RNA 杂交,形成双链 RNA。由于该双链对核糖核酸酶具有抵抗力,因此杂交体系中未杂交的样品 RNA 及过量的探针全部被核糖核酸酶消化,只剩下杂交形成的双链 RNA。核糖核酸酶失活后,通过凝胶电泳和放射自显影检测被保护的 RNA 探针的量,即 RNA 样品中目标 RNA 的量。

## (七) 抑制性差减杂交技术

抑制性差减杂交(suppression subtractive hybridization,SSH)最早见于1996年6月 Clontech 公司、加州大学旧金山分校和俄罗斯科学院合作的研究报道,是一种简便而高效的通过比较两种总 mRNA,而克隆只存在于其中一种总 mRNA 中特异表达产物的新方法。例如可以快速从不同细胞系、不同组

织间或同一细胞系、同一组织在不同条件下(如发育时间的差异、病理性差异等)克隆出差别表达基因。其基本原理是以抑制 PCR 为基础的 DNA 差减杂交。抑制 PCR 是利用 DNA 链内退火优于链间退火,比链间退火更稳定的特点,使非目的系列片段两端反向重复系列在退火时产生类似于“锅-柄”的结构,无法与引物配对,选择性地抑制了非目的基因片段的扩增。同时,该方法运用了杂交二级动力学原理,即高丰度的单链 cDNA 在退火时产生同源杂交的速度要快于低丰度的单链 cDNA,从而使原来在丰度上有差别的单链 cDNA 相对含量达到基本一致。

#### (八) 放射自显影术

放射自显影术是将某种放射性同位素或是放射性同位素标记的物质注入生物体内或置入培养液中,使同位素或同位素标记的物质与细胞或组织内的某些物质相结合,以达到对该物质的定位研究,其精确程度往往胜于组织化学方法。光镜观察下的放射自显影片的制作:例如可将胚胎或胚胎的部分结构,置于含有放射性同位素标记的氨基酸或核酸(RNA, DNA)前身物的溶液中,经一定时间后,将胚胎从溶液中取出,制成石蜡切片并染色。切片表面裱贴感光底片或涂敷乳胶。与胚体内蛋白质或核酸相结合的放射性同位素,在曝光期间其射线作用于底片或乳胶使之感光,经显影、定影后凡有同位素所在的部位,底片或乳胶上则出现细小的黑色银颗粒。从银粒的分布可对细胞或组织内标记的某种蛋白质或核酸(RNA, DNA)进行定位和定性。目前放射自显影尚可结合电镜进行观察。过去,放射自显影术仅限于对组织中不溶性物质的定位研究;如今,对于可溶性物质(如类固醇激素等)亦可达到定位的目的。

#### (九) 示踪法

胚胎生长发育是一种动态过程。细胞迁移是一重要机制,多种类型的标记物被用来追踪胚胎中细胞移动情况,示踪法中经典研究方法之一是活体染色法,即将对活细胞无毒性或毒性很小的染料,如尼罗蓝硫酸盐(nile blue sulfate)或中性红(neutral red)注入胚体内,被体内某些细胞所摄取,对于这些细胞则可在较长时期内追踪观察其位置上的变化。这种方法曾用于观察两栖类原肠胚形成时细胞的移动。在细胞分裂和分化过程中,细胞内可合成高度特异性蛋白质。应用荧光抗体法,可对特异性蛋白质进行定位,从而有助于证实哪些细胞内含有这种特异性蛋白,达到示踪的目的。利用放射性核素标记细胞内成分(如核糖核酸)所作的放射自显影片,对细胞的移行可作出精确的定位。

鹌鹑-鸡标记系统是人们在鸟类胚胎研究中设计的一种自然标记系统。在鹌鹑的细胞核中,核仁总是与一团或几团异染色质相聚。这些异染色质块可用 Feulgen-Ressenbeck 染色法清楚地显示出来。用苏木素染色时,鹌鹑细胞的核仁着色深而大,当把鹌鹑胚的细胞移植到鸡胚中时,仍然保持其细胞核的上述特征,成为一种自然标记细胞,很容易与鸡胚细胞鉴别开来。取鹌鹑胚的一部分如一段神经嵴等位同步地移到鸡胚中,嵌合胚能够正常发育,在发育的不同时期取材,制片观察,就可以清楚地知道神经嵴细胞的迁移情况,这克服了上述其他示踪方法的缺点。

#### (十) 显微外科技术

显微外科术是显微镜下进行手术操作的技术,有着很大的优越性。在基础医学方面,显微外科术促进了实验胚胎学的发展。开始是部分切除术,即切除胚胎的一部分,进而观察胚胎在部分结构缺损下将会产生什么样的后果。如有的学者将二细胞时期蛙胚的两个细胞完全分开,结果每个细胞均能发育成一完整的个体。从而为反对谬误的先成论学说提供了实验依据。在胚胎发生的最早阶段,胚胎的某一组织能显著地影响相邻的另一组织的发生,称为诱导作用,如脊索能诱导中枢神经系统的发生。关于这种诱导现象也是在应用显微外科移植手术下才取得的。

通过显微外科进行的另外一些实验,如切取小块胚胎组织置于人工培养环境内生长或植入宿主营养供应好的部位(在鸟类常移植至尿囊绒毛膜上,哺乳类则移于眼晶状体或腹膜血管区域),发现有些胚胎原基在不受其他组织的影响下有着明显的自我分化能力。由此说明移植的细胞内有着足以直接向器官分化发育的信息。为了探讨核与胞质的关系,国内外胚胎学家已深入到了核移植范畴。

近些年来胚胎移植技术的临床应用也取得了很大的进展,如在“试管婴儿”的研究中,采用显微

注射技术,即把一个活动能力强、生命力旺盛的精子,借助于显微操作仪把它直接注射到围卵周隙或注到卵细胞质内,形成受精卵并开始卵裂,再将这个胚卵移回到母体子宫继续发育,这样降生的婴儿,称为“第二代试管婴儿”。

### (十一) 培养技术

研究胚胎发育的最有趣和有效方法之一为培养法,可将整个胚胎或胚胎成分置于人工环境内生长。可分为细胞培养、组织或器官培养和整个胚胎培养,每一类型的培养原理基本上是一样的。人工培养液尽可能与它在胚内所处的环境类似。理想的培养液是完全由化学物所配制的,但一般需加入生物制品(如血清或整个胚胎提取液),以供给必需的生长因子。目前的培养液中一般需要5%~15%的动物或人的血清。血清中的成分十分复杂,有些成分对所培养的胚胎细胞不是必需的,甚至还有抑制作用,即使所需,也不一定是最佳浓度,因而无血清培养,甚至无蛋白培养已成为亟待解决的问题。目前市场上已有各种无血清培养液出售。

要了解组织或器官本身的生长分化特点,应用离体培养法具有一定的优越性,它可免除体内各种复杂因素的影响,并可控制实验条件,进行有关因素的分析。如将甲状腺与垂体一并培养,可观察垂体对胚胎甲状腺的形态和功能分化的影响。

近年来联合培养法已应用于动物受精卵、人受精卵的培养。如将人的受精卵与猴的肾小管上皮或牛的输卵管上皮一起体外培养,结果人受精卵卵裂球非常健壮,达到胚泡期的比率明显提高。

### (十二) 生殖工程

以人工的方法进行生育的技术称为生殖工程(reproductive engineering),它是以人工授精与胚胎移植为中心,还包括低温冻贮精子、卵子、显微注射等技术。人类体外受精与胚胎移植的研究开始于20世纪60年代。英国Edwards和Steptoe两位学者经过近20年的辛勤工作,终于在1978年7月25日诞生了世界上第一例“试管婴儿”(test tube baby)。目前,“试管婴儿”已遍及全球。培育“试管婴儿”,包括药物诱发超排卵、采集卵子、采精与精子体外获能、人工授精、体外培养与胚胎移植等步骤,但主要是超排卵、人工授精和体外培养与胚胎移植这三项关键性技术,又称培育试管婴儿的“三关”。

### (十三) 转基因技术

转基因技术(transgenic technology)是生殖工程与遗传工程相结合而产生的一种新的技术方法,是利用物理、化学或生物学手段将外源基因导入受体细胞,并使之表达的一种技术。采用转基因技术培养的动物叫转基因动物(transgenic animal)。

这项技术在20世纪70年代末已兴起。我国80年代和90年代也开展了这项研究,已经培育出转基因鱼、转基因鸡、转基因小鼠和转基因猪,而且转基因猪已经交配产生了后代。但是,转基因技术目前在全世界备受争议。

### (十四) 人体发育评定方法

发育评定的范围很广泛,可概括为体质评定、生理功能评定和心理功能评定,常用的评定方法有评定量表及独特的检测手段。人体发育评定方法种类繁多,由于篇幅有限,现择选介绍如下,如需深入了解,可查阅相关专业书刊。

1. **体格发育评定** 包括发育水平、生长速度、身体匀称度三个方面的评定。各项指标的测量,必须应用统一、准确的工具和方法。

2. **神经心理发育评定** 是对感知、运动、语言、心理等过程中的各种能力进行评定,判断受检者神经心理发育水平。该评定需要由专门训练的专业人员根据实际需要选用,不能滥用。

(1) **筛查性测验**:是用简单的试验项目,于较短时间内把发育可能有问题者从人群中筛查出来,有较高的可靠性,但不能测出智商和发育商,不能做出精神发育迟滞的诊断。常见的有丹佛发育筛查测验、绘人测验、图片词汇测验等。

(2) **诊断性测验**:是用周密严谨的方法和测验项目测出发育商和智商,但费时颇多,主试人员必须经过严格训练。常见的有格塞尔发育诊断量表、贝利婴儿发育量表、斯坦福-比奈智力量表、韦氏学



前及初小儿童智能量表等。

(3) 适应性行为评定:该类量表种类繁多,可以表示损害的严重程度,也可表示能力的高低;有的可筛查,有的可诊断;按使用者来说,可以分为父母用、教师用、自评用即观察者用。常见的有 Brazeton 新生儿行为评定量表、儿童人格问卷等。

(4) 其他评定:根据特殊需求,目前较为多用的还有儿童学习障碍筛查量表、艾森克个性问卷、儿童气质量表等。

3. 运动发育评定 依据受检者运动发育规律、运动与姿势发育的顺序、肌力、肌张力、关节活动度、反射发育、运动类型等特点,综合判断运动发育情况。常用的有格塞尔发育诊断量表、贝利婴儿发育量表、粗大运动功能评定量表(GMFM)等。

4. 功能独立性评定 日常生活活动是在独立生活中反复进行的最必要的基本活动,从实用角度来进行评定是对患儿综合活动能力的测试,包括以下方面:①个人卫生动作;②进食动作;③更衣动作;④排便动作;⑤转移动作;⑥移动动作(包括行走、上下楼梯);⑦认知交流能力。

儿童功能独立性评定量表(WEEFIM)是1983年美国物理医学与康复学会和美国康复医学会提出的康复统一数据系统(uniform data system for medical rehabilitation,UDSMR)中的重要内容。它不仅评定了躯体功能,而且还评定了言语、认知和社会功能。已经过效度、信度的研究,在美国已大量应用于评定脑卒中、颅脑损伤、脊髓损伤、骨科和其他神经科疾病。目前我国和世界上多个国家如加拿大、澳大利亚、德国、法国、意大利、日本等均在应用中。

## 第五节 学习人体发生发育学的重要意义

学习人体发生发育学之所以重要,是因为这门学科告诉我们人生命的开始和人体发生过程中的许多重要变化。人体发生发育的知识,对我们了解身体各种结构之间的正常关系及其先天性畸形的形成以及个体各个发育阶段所呈现的独特性,具有重要意义。

以前,人们几乎不知道引起人体先天畸形的原因,我们现在则了解,有些婴儿畸形是由于染色体的异常(如先天愚型)引起。胚胎在最初的三个月内,非常容易受到放射线、病毒、某些药物等的伤害。对医生,尤其是产科医生,掌握正常发育和先天畸形原因方面的知识,是十分重要的,这有助于胚胎在母体内得到健康的发育。

现代产科学的许多临床工作,涉及所谓应用人体发生学。产科医生所特别感兴趣的关于胚胎学方面的问题是:排卵、卵细胞与精子的运输、受精、植入、胎儿与母体的关系、胎儿血液循环、胚胎发生的关键时期、先天性畸形形成原因等。现代的产科医生,不仅要保护孕妇的健康,还必须保护胚胎的健康,使其在一生发育的最关键期间能健康成长。

人体发生学对儿科医生的重要性是很明显的,因为许多小儿疾病是由发育异常引起的,例如:无脑儿、脊柱裂、先天性心脏病等。发育异常是婴儿十大死亡原因之一。了解身体结构功能的发育,对于了解新生儿的各种生理变化以及监护有这方面疾病(例如神经、呼吸、心血管方面的疾病)的婴儿,同样是必需的。

外科学,尤其是小儿外科学的进展,使人体发生学在临床上显得更重要了。有了关于身体结构的正常发生及其之所以出现畸形的知识,才能理解并矫正先天性畸形(如唇裂、腭裂、空间隔缺损等)。并且只有当医生理解了常见先天性畸形形成的原因后,才能对畸形发生的原因进行解释,这样才能消除畸形儿父母的负罪感,起到很好的人文关怀作用。

医生掌握了关于常见畸形所以形成的人体发生学方面的知识后,当遇到一些异常情况时,就可以理解,便不会感到惊奇。例如当了解肾动脉只是胚胎发育中许多供给肾的血管之一后,再遇见肾血管在数量上或分布上出现变异时,就不会感到意外了。许多解剖学上的问题,如各段肠管解剖上的位置、脏器转位等,当我们了解它们的胚胎发生后,对它们为什么是这样也就容易理解。倘若我们理解它们