

教育部学位管理与研究生教育司推荐
研究生教学用书

医学发育生物学

MEDICAL
DEVELOPMENTAL BIOLOGY

(第四版)

刘厚奇 主编



科学出版社

医学发育生物学

(第四版)

刘厚奇 主编



科学出版社
北京

内 容 简 介

医学发育生物学是在近一个时期古老的发育生物学与分子生物学密切结合并不断应用于医学领域而形成的新型学科。本书从发育生物学的观点和方法阐明人体各类组织、器官、系统的形成过程中的结构特点及其功能的建立、完善、衰减及修复,为医学科研工作者和临床医师解决人体发育研究和发育相关疾病诊治中的理论和技术问题提供帮助。该书分总论和各论两大部分,系统介绍医学发育生物学的基本理论、方法和研究方向以及和各系统发育特征及畸形形成机制。

本书供医学研究生、医学科技工作者和临床医师参考,也供从事发育学研究的人员借鉴。

图书在版编目(CIP)数据

医学发育生物学 / 刘厚奇主编. —4版. —北京:
科学出版社, 2018.8

ISBN 978-7-03-058463-2

I. ①医… II. ①刘… III. ①医学—发育生物学
IV. ①R329.1

中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第179452号

责任编辑:朱 灵

责任印制:黄晓鸣 / 封面设计:殷 靓

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

南京展望文化发展有限公司排版

上海春秋印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2004年4月第 一 版 开本:889×1194 1/16

2018年8月第 四 版 印张:26 3/4

2018年8月第四次印刷 字数:858 000

定 价 : 80.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《医学发育生物学》(第四版)

编辑委员会

主 编 刘厚奇

副主编 张远强 郭顺根 李 和 邵淑娟

编 委 (按姓氏笔画排序)

王 卉(空军军医大学)

王 越(海军军医大学)

伍赶球(中南大学湘雅医学院)

任彩霞(北京大学基础医学院)

刘向前(华中科技大学同济医学院)

刘厚奇(海军军医大学)

江一平(福建医科大学)

李 伟(空军军医大学)

李 和(华中科技大学同济医学院)

杨 忠(陆军军医大学)

杨 姝(首都医科大学)

肖 岚(陆军军医大学)

汪 琳(武汉大学基础医学院)

汪贵英(同济大学生命科学与技术学院)

张 玮(北京中医药大学)

张远强(空军军医大学)

张金山(空军军医大学)

陈 文(同济大学生命科学与技术学院)

陈荪红(上海交通大学医学院)

邵淑娟(大连医科大学)

金 岩(空军军医大学)

金 颖(上海交通大学医学院)

周 峻(空军军医大学)

周作民(南京医科大学)

周德山(陆军军医大学)

赵云鹏(海军军医大学)

胡成虎(空军军医大学)

贾文文(同济大学生命科学与技术学院)

倪 鑫(海军军医大学)

徐 冶(吉林医药学院)

徐 晨(上海交通大学医学院)

奚佳捷(同济大学生命科学与技术学院)

高 路(海军军医大学)

郭顺根(北京中医药大学)

唐军民(北京大学基础医学院)

黄 河(中南大学湘雅医学院)

黄晓峰(空军军医大学)

梅 峰(陆军军医大学)

康九红(同济大学生命科学与技术学院)

章小清(同济大学医学院)

第四版前言

《医学发育生物学》于2004年第一次出版,2005年荣幸地被国家教育部选定为全国研究生推荐教材后,作为医学院校研究生及本科教学的教材被全国医学院校广泛采用。由于发育生物学与医学的联系越来越紧密,了解人体组织和器官发生、形成、成熟及再生修复过程中细胞增殖和分化的时间性、空间性和方向性,以及对自身和其他细胞形态和功能的影响,认识机体发育与健康的关系,探寻发育相关疾病的成因及防治的方法和途径,成为医学界热门领域,受到人们越来越多的关注。2007年,《医学发育生物学》第二版添加了新的内容,介绍了大量的新进展,但功能分子介绍过于详细,强调分子与发育的联系不够,内容的层次感和连贯性不强。2012年,《医学发育生物学》第三版删除了过多涉及的分子机制表述,加强了章节间的统一性和连贯性。这次编写的《医学发育生物学》第四版继续针对教学过程中学生和教师反映的问题,弱化了普通发育生物学中低等动物发育方面的内容,在增加医学发育生物学新进展的同时,对至今仍不确定的观点和推断进行删除,便于把最新和最有说服力的理论传授给学生和读者。

《医学发育生物学》是在传统的发育生物学理论和观点基础上,结合当今先进的分子生物学和细胞生物学技术,分析人体发生、发展、成熟及衰老的生理特点,了解人类疾病发生、发展与发育中遗传和环境因素的关系,为临床诊断和治疗提供理论依据。人体许多疾病,特别是一些重大疾病属于细胞、组织、器官缺陷性疾病与发育过程密切相关。譬如,个体的病原易感性和癌变潜在性与机体组织和器官的发育密切相关,分析其发育机制和调整其生理状态是控制疾病发生、发展的关键。另外,创伤医学、再生医学及老年医学都需要干细胞的功能应用,干细胞的分化调控是发育生物学研究的核心内容。因此,医学发育生物学与基础医学和临床医学学科关系是非常密切的。当今生命科学研究和生物技术的快速发展,使人类有能力在一定程度上干预甚至驾驭动物和人体的发育过程,从而有效地治疗疾病,促进人类健康。

《医学发育生物学》第四版分总论和各论两篇共二十三章。第一至十章阐述了医学发育生物学的基本研究内容、模式生物、干细胞和胚体形成的机制(细胞增殖、分化和凋亡)等。后十三章则阐述了神经、循环、呼吸、消化、泌尿生殖、血液、免疫等系统的发育,并从分子机制上解释这些发生过程的演变规律,同时分析了胚胎发育与肿瘤和先天畸形的内在联系。

《医学发育生物学》第四版在更新内容的同时压缩篇幅,并力求内容的层次感和连贯性。在编写过

程中,我们力求做到内容新颖、文笔流畅、概念明确、可读性强。但医学发育生物学是一门新兴学科,在许多方面还有待进一步的学习、探索和实践,加之我们的知识和能力所限,遗漏及错误在所难免,希望得到广大读者的批评指正。科学出版社的编辑为此书的编辑工作倾注了不少心血,我们表示衷心的感谢。

陆军军医大学蔡文琴教授为此书付出了辛勤劳动,但她坚持要求退出此版的编写。我们以此书的再版祝愿蔡文琴教授健康快乐,心想事成。海军军医大学赵云鹏副教授对全书的图片进行了精心整理,在此一并表示感谢。

刘厚奇

2017年12月于上海

目 录

第四版前言

第一篇 总 论

第一章 概论	3
第一节 医学发育生物学的研究内容与方法	3
第二节 医学发育生物学的地位	6
第三节 医学发育生物学的重要进展	7
小结	10
第二章 模式生物	12
第一节 海胆	12
第二节 水螅	15
第三节 线虫	17
第四节 两栖类(爪蟾): 脊椎动物奠定模型	19
第五节 斑马鱼	23
第六节 果蝇	24
第七节 小鼠	27
第八节 家蚕	29
第九节 鸡	31
小结	33
第三章 受精	35
第一节 减数分裂与配子发生	35
第二节 精子和卵子的基本结构	36
第三节 受精的基本过程	38
第四节 精子获能	38

第五节 精子顶体反应	43
第六节 精卵相互作用	47
第七节 合子形成	51
小结	52

第四章 干细胞 54

第一节 胚胎干细胞的特性	55
第二节 胚胎干细胞的分类	57
第三节 诱导多能干细胞	59
第四节 胚胎干细胞的定向分化	60
第五节 胚胎干细胞与成体干细胞	62
第六节 干细胞的应用	63
小结	65

第五章 胚体形成中细胞间的相互作用 67

第一节 模式形成与位置信息	67
第二节 发育的不对称性	70
第三节 细胞间的信息传递	74
第四节 细胞决定与细胞微环境	77
第五节 细胞亲和力与组织形成	79
第六节 器官原基的发生	81
小结	83

第六章 胚胎发育与表观遗传 85

第一节 胚胎发育与基因时空表达	85
第二节 表观遗传与基因表达	86
第三节 胚胎发育过程中的表观遗传事件	90
小结	94

第七章	早期胚胎发育与细胞分化	96
第一节	早期胚胎发育过程	96
第二节	早期胚胎发育的调控	101
第三节	细胞分化的决定和细胞分化	105
第四节	细胞分化的影响因素	108
	小结	112
第八章	胚胎发育与程序性细胞死亡	114
第一节	程序性细胞死亡的发现和提出	114
第二节	凋亡性程序性细胞死亡的特征	115
第三节	胚胎发育中的程序性细胞死亡	117
第四节	程序性细胞死亡的机制	122
第五节	自噬性程序性细胞死亡	127
	小结	130
第九章	生殖细胞与性别决定	131
第一节	生殖细胞的发生	131
第二节	性别决定	142
	小结	152
第十章	器官与组织的更新与再生	154
第一节	更新与再生的发生条件	154
第二节	更新与再生的细胞与分子基础	156
第三节	更新与再生的生物学意义	158
第四节	更新与再生的医学应用	160
	小结	172

第二篇 各 论

第十一章 神经系统	177
第一节 神经系统的发育与分化	177
第二节 神经系统发育过程中的调控模式	183
第三节 体外神经定向分化与成体神经干细胞	190
小结	192
第十二章 内分泌系统	194
第一节 内分泌腺体的发育	194
第二节 激素对个体发育的调节作用	201
第三节 激素与器官发育	203
小结	207
第十三章 心血管系统	209
第一节 心脏的发育	209
第二节 血管的发育	221
第三节 胎儿血液循环和出生后的变化	227
第四节 心血管系统的常见先天畸形	228
小结	229
第十四章 造血系统	231
第一节 造血与胚外中胚层	231
第二节 造血器官的演变	232
第三节 造血干细胞	234

第四节	造血诱导微环境	238
第五节	血细胞成熟与细胞内信号传导	241
小结	247
第十五章	免疫系统	249
第一节	免疫细胞的发生	249
第二节	免疫器官的发生	254
第三节	免疫力的建立	256
第四节	免疫异常与发育	257
小结	259
第十六章	泌尿生殖系统	260
第一节	肾的早期演变	260
第二节	后肾的发育及其调控	261
第三节	生殖腺的发育	266
第四节	生殖管道和外生殖器官的发育	269
第五节	生殖系统发生的调控	271
小结	274
第十七章	消化系统	276
第一节	原始消化管的形成	276
第二节	食管的发育	277
第三节	胃的发育	279
第四节	肠的发育	282
第五节	肝、胆囊及胰腺的发育	290
小结	294

第十八章	呼吸系统	295
第一节	呼吸道原基	295
第二节	气管及其分支的发生	295
第三节	肺的发生	297
第四节	肺发育的调控	300
第五节	肺表面活性物质	304
第六节	肺的神经内分泌细胞	305
小结	307
第十九章	骨骼与肌肉	309
第一节	骨的发生	309
第二节	骨骼肌的发育、可塑性和再生	315
小结	323
第二十章	颅颌面部与口腔	325
第一节	口腔面部的发育	325
第二节	颅神经嵴与口腔颌面部的发育	329
第三节	腭的发育及调控	331
第四节	牙胚发生与牙发育	332
第五节	颞下颌关节的胚胎发育	343
小结	345
第二十一章	先天畸形	347
第一节	先天畸形的发生概况和分类	347
第二节	先天畸形的发生原因	350
第三节	发育不良与畸形	355

第四节 致畸机制的研究	359
小结	366
第二十二章 胚胎发育与肿瘤的发生	368
第一节 发育异常与肿瘤	368
第二节 肿瘤干细胞	371
第三节 胚胎细胞与肿瘤细胞	376
小结	379
第二十三章 医学发育生物学相关技术	381
第一节 基因差异筛选	381
第二节 基因差异鉴定	383
第三节 差异调控机制	384
第四节 缺失性功能研究	388
第五节 获得性功能研究	394
第六节 基于干细胞的发育再生研究	397
小结	399

第一篇 总 论

第一章 概 论

许多研究证明,肿瘤多在年长者中发病是机体免疫功能的下降所致无法控制不良细胞的恶性增生并影响组织器官的正常功能。然而,肿瘤患者的年龄越轻,其肿瘤的恶性程度越高,说明肿瘤发生与组织器官的发育有着内在关联。另外,有些人对某些病原体易感,有些人对某些物质过敏,其相应的发病可能性大大增加。这种发病的潜在性与机体组织器官的发育正常与否十分相关。同时,许多先天性疾病就是组织器官发育出现问题所致,细胞增殖分化在时间地点上出现偏差导致组织器官功能不全或缺如而发病。因此,为了人类的健康,我们有必要了解人体组织和器官的生命来源和发育规律。作为医务工作者,我们应该掌握人体发生、发展、成熟及衰老的生理特点,了解人类疾病发生、发展与发育中遗传和环境因素的关系,有利于疾病的正确诊断和及时治疗。

人体发育是由单细胞的受精卵逐步演变成由多种组织、多个器官和系统构成的有机体的复杂过程。人体发育的过程是受精卵的基因组按照一定的时空顺序选择性表达调控的。它涉及多种细胞的聚集与相互作用,以及细胞的增殖、凋亡和分化。人体许多疾病在不同程度上都与发育的过程出现偏差有着密切关系。另一方面,生命科学和生物技术的快速进展,使人类有能力在一定程度上干预甚至驾驭动物和人体的发育过程,从而有效地治疗疾病,促进人类健康。

发育生物学(Developmental Biology)就是研究分析生物体从精子和卵的发生、受精、发育、生长直至衰老死亡的过程及其机理的一门学科,其通过现代科学技术和方法,从分子水平、亚显微水平和细胞水平入手,分析生命变化过程中形态和功能的内在联系。医学发育生物学(Medical Developmental Biology)则是从发育生物学的角度研究人体组织和器官形成过程中细胞增殖和分化的时间性、空间性和方向性,以及对自身和其他细胞形态和功能的影响,进而探寻发育相关疾病的成因及防治的方法和途径。

第一节 医学发育生物学的研究内容与方法

一、医学发育生物学的研究内容

发育生物学是随着细胞生物学、遗传学、生物化学及分子生物学等生命科学的发展和与胚胎学的相互渗透而形成的一门学科。它主要以细胞生物学、生物化学和分子生物学技术为基础,以胚胎形成、发展、成熟以及机体成长和衰老为主线,探讨基因及产物对细胞增殖、分化和凋亡的调节,阐明机体形态和功能变化的机制。

医学发育生物学研究的主要对象是人体。一方面,它从发育生物学的角度研究人体从受精卵到成熟胎儿,以及人体从小到大、从新生到衰老过程中的形态和功能的变化。一个受精卵如何通过一系列的细胞生长、分裂、增殖和分化生成具有形态各异和分工明确的不同细胞?这些细胞如何相互影响和协同作用构成不同组织和器官,以及整个机体?机体组织器官损伤修复和功能补偿,以及机体衰老的细胞和分子基础是什么?这是医学发育生物学研究的重要任务。另一方面,它还探讨影响人体发育的各种因素及异常发育与疾病的关系。人们常说的“病因”有两种,一种是致病的遗传因素,如染色体易位、缺失,基因突变、重组等DNA遗传物质的改变,另一种是致病的环境因素,如生物、物理、化学因子对机体细胞结构和功能的影响。然而,与异常发育相关的疾病则是在机体发育过程中各类不良影响因素作用于增殖分化阶段的细胞,使细胞内基因转录和蛋白质表达在时相和数量上产生偏差,导致机体器官、组织形态和功能的异常(如先天性心脏病、畸胎瘤等)或潜在隐患(如成瘤能力)。所以,医学发育生物学在疾病研究上综合了遗传和环境两方面的因素,更能切合实际地了解疾病的病因。

医学发育生物学的研究内容主要包括以下几个方面。

(一) 细胞分化的决定与基因调控

细胞分化的决定是指细胞在出现特有形态结构、生理功能和生化特性前所发生的细胞分化方向的内在变化过程。目前的研究表明,细胞分化的决定受细胞内形态生成素(morphogen)所控制。这些生成素存在于细胞质中,随着细胞的分裂,决定子分配到不同的细胞中,决定了细胞的分化方向。细胞分化是胚胎细胞发育为具有特定结构、特定形态和专一功能细胞的过程,是含有相同基因库的细胞不同基因表达的结果,包括化学分化、形态分化和功能分化。研究证实,一般化学分化先于形态结构分化,而形态分化先于功能分化。基因表达的调控是细胞分化的关键,如细胞分化过程中不同基因表达受发育控制基因(development control gene)调控。同时,发育相关基因的启动子分析是研究细胞分化决定的有效手段,它包括基因特异调控序列、启动子(promoter)和增强子元件(enhancer element)的鉴别。人体发育过程中基因转录活性的变化是细胞增殖分化的必要条件。

在真核细胞中,基因表达的调控可以在不同的水平上进行,包括转录、加工、翻译及mRNA稳定性等,在某些情况下还涉及基因扩增和重排。发育分化程序虽然在受精时已基本确定,但必须在胚胎发育过程中通过一系列的相互作用才得以逐渐展开,包括控制发育分化特定方面基因之间的相互作用。也就是说,含有全套遗传基因的核,其基因活动随发育过程逐渐局限化,不同类型的细胞或组织各自局限于转录该类型细胞的特异mRNA,合成特异功能的蛋白质。

(二) 细胞增殖分化与细胞微环境

在发育过程中,细胞增殖分化除了基因等遗传因素外,环境因素也是十分重要的。在激素、细胞因子、细胞外基质及毗邻细胞等的作用下,人体内发生一系列的分子水平、亚细胞水平、细胞水平、组织水平和器官水平的变化。这种经过长期进化而建立的定点、定时、定向并有序的变化为人体正常发育所必需。这种环境因素与细胞内的基因配合,使发育成熟的人体器官具有正常外形、正常构造、正常分布、正常功能并能适应于外界生存条件。然而,在胚体发生和发展过程中,病原体(如流感病毒、EB病毒等)的侵入会干预细胞正常的增殖分化,胚体出现畸形。像病毒一类的生物致畸因子引起的起始性变异通常发生在分子水平和亚细胞水平,如基因突变或缺失、染色体畸变、基因表达异常、有丝分裂异常、酶促反应障碍等。所以,我们研究正常或异常微环境对胚体发育的影响,对于保障胚胎在母体内健康发育和胎儿出生后健康生长很有必要。

细胞决定归因于胚胎细胞分泌的一些可溶性因子。这些因子是通过胞吐的方式释放到细胞间隙。小分子物质即可在一定细胞群范围内以分泌源为中心,建立起递变的扩散浓度梯度,以不同的分子浓度为处于梯度范围内的细胞提供位置信息,从而诱导细胞按其在胚胎中所处的局部位置向着一定方向分化。细胞获取位置信息最简单的途径是单纯降低某些形态决定子的浓度,形成恒定的形态决定子浓度梯度,给细胞提供有效的位置信息。形态决定子借助于空间浓度的不同,通过局部作用于细胞分化的空间模式。最近研究发现,外泌体(exosome)可通过转移蛋白质、mRNA及miRNA调节局部及整体细胞间的信息交流,进而诱导受体细胞发生相应的生理改变。另外,细胞表面存在各种受体及各种细胞黏附分子,可以介导细胞之间的相互识别、结合及相互作用。在真核细胞双层膜中镶嵌有大量蛋白质或糖蛋白分子,它们的部分分子片段暴露于细胞膜外,构成细胞表面的特征结构——细胞表面抗原,其中相当数量的表面抗原具有介导细胞间和细胞与细胞间质成分间相互黏附的功能。不同分化细胞有不同的表面抗原组合,进而产生了它们之间的亲和差异。

(三) 基因表达的时序和空间分布与细胞增殖分化

目前对胚胎发育的基因表达与细胞分化研究虽处于起步阶段,但取得了较大的成绩。人们已认识到在发育分化过程中,细胞增殖、分化及形态发生与演变,最终发育成为具有特定形态的胎儿,都是基因表达的结果。人们同时认识到基因表达的特点是:①按严格的时间和空间顺序启动或关闭;②基因表达有其特异性,即不同细胞所表达的基因种类不同,如肾脏细胞和脑细胞虽然都从受精卵发育而来,含有相同的基因,但这两种细胞中的基因表达却差别很大;③基因表达可出现交叉性,即同一基因家族基因的成员可在不同组织细胞内表达;④组织细胞不同功能状态时基因呈不同表达状态,但其表达状态与组织细胞分化及形态发生过程基本一致。