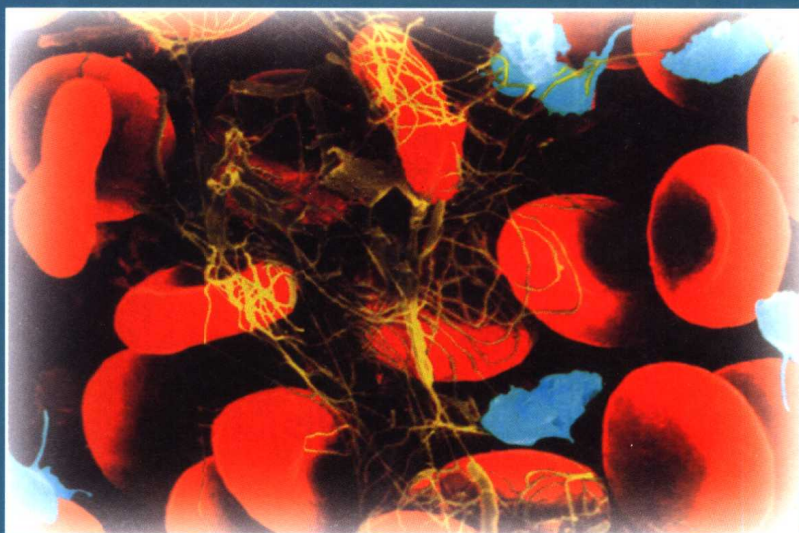




国家科学技术学术著作出版基金资助出版
上海科学专著出版资金资助出版

现代组织学

CONTEMPORARY HISTOLOGY



主 编
成令忠
钟翠平
蔡文琴

上海科学技术文献出版社
SHANGHAI
SCIENTIFIC AND TECHNOLOGICAL
LITERATURE PUBLISHING HOUSE

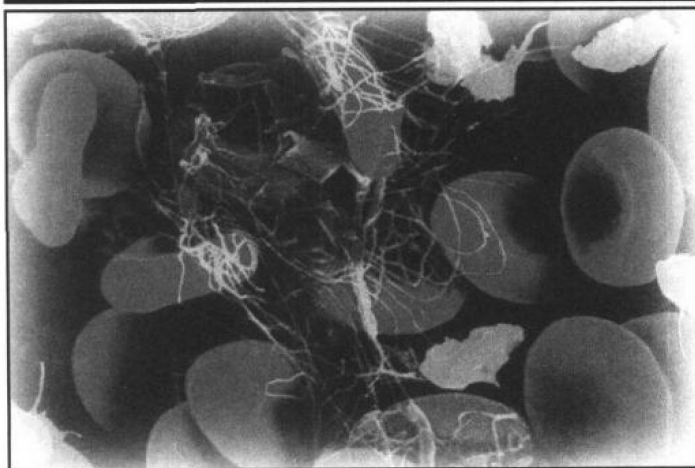


国家科学技术学术著作出版基金资助出版

上海科学专著出版资金资助出版

现代组织学

CONTEMPORARY HISTOLOGY



主 编
成令忠
钟翠平
蔡文琴

上海科学技术文献出版社

SHANGHAI

SCIENTIFIC AND TECHNOLOGICAL
LITERATURE PUBLISHING HOUSE

图书在版编目(CIP)数据

现代组织学 / 成令忠等主编. —上海: 上海科学技术
文献出版社, 2003. 5

ISBN 7-5439-2055-7

I. 现... II. 成... III. 人体组织学 IV. R329

中国版本图书馆CIP数据核字(2003)第012831号

责任编辑: 何剑秋

封面设计: 何永平

国家科学技术学术著作出版基金资助出版
上海科学专著出版资金资助出版

现 代 组 织 学

主编 成令忠 钟翠平 蔡文琴

*

上海科学技术文献出版社出版发行

(上海市武康路2号 邮政编码200031)

全国新华书店经销

江苏常熟人民印刷厂印刷

*

开本 889×1194 1/16 插页19 印张 71.25 字数 3 023 000

2003年5月第1版 2003年5月第1次印刷

印数: 1-4 100

ISBN 7-5439-2055-7/R·554

定价: 198.00 元

第一作者 简介



成令忠，1931年出生于湖南，祖籍山西汾阳。1950年3月参军，1955年毕业于沈阳中国医科大学。1956年至1998年初，在原上海第一医学院（上海医科大学）任教，先后曾任组织胚胎学教研室助教、讲师、副教授、教授（教研室主任、博士研究生导师）及上海医科大学专家委员会委员。在学术团体中曾任上海市解剖学会副理事长、中国解剖学会常务理事及组织胚胎学专业委员会主任、卫生部视听教学专家委员会委员等；曾任《解剖学杂志》副主编及《中国组织化学和细胞化学》、《解剖科学进展》等杂志的编委。1987~1988年，曾作为访问学者在美国加利福尼亚大学灵长类研究所从事肿瘤细胞生物学研究。

自1978年起始，任卫生部规划教材《组织学与胚胎学》副主编、主编，主编的该教材第三版和第四版（人民卫生出版社）获国家优秀教材奖（1992年）和卫生部优秀教材奖（1994年）。主编科技专著《组织学》第二版（1993年，人民卫生出版社）获国家优秀科技图书一等奖（1995年），其他还主编《组织学与胚胎学进展续集》（1989年，人民卫生出版社）等著作，并参与编写著作多本。近年主编的《组织学彩色图鉴》（2000年，人民卫生出版社）获2002年上海市优秀教学成果二等奖；还主编新教材《组织胚胎学——人体发育和功能组织学》（2003年，上海科学技术文献出版社）。

主要从事研究肝微细结构及其相关功能，肝脏发育的超微结构立体计量，肝大部切除后的再生及其有关调节因子的作用，肝细胞增殖抑制因子的分离纯化及其在肝生长和肝癌发生中的表达，肝癌生物免疫制剂治疗的实验研究及其应用等课题。培养硕士10名，博士4名，博士后1名，发表论文约80篇，曾多次出席国际学术会议，报告和交流学术论文。研究成果先后获卫生部科技进步三等奖（1992年）、上海市科技进步三等奖（1994年）、卫生部科技进步三等奖（1998年）；1995年被评为上海医科大学优秀研究生导师，1992年获国务院特殊津贴。

主 编 成令忠 钟翠平 蔡文琴

副主编 周国民 陈 东 谢富康 李建国

罗国容 于世瀛 姚忠祥

编 者 (按章次顺序)

成令忠 复旦大学上海医学院(原上海医科大学,上海,20032)
许 屏 天津医科大学(天津,300070)
梁 玉 天津医科大学(天津,300070)
任怡敏 天津医科大学(天津,300070)
蔡文琴 第三军医大学(重庆,400038)
杨正伟 川北医学院(南充,637007)
夏潮涌 暨南大学医学院(广州,510632)
黄中新 暨南大学医学院(广州,510632)
石玉秀 中国医科大学(沈阳,110001)
雷建章 河北医科大学(石家庄,050017)
王更新 河北医科大学(石家庄,050017)
殷秀玲 河北医科大学(石家庄,050017)
杨佩满 大连医科大学(大连,116024)
孔 力 大连医科大学(大连,116024)
邵淑娟 大连医科大学(大连,116024)
于世瀛 北京中医药大学(北京,100029)
贲长恩 北京中医药大学(北京,100029)
刘能保 华中科技大学同济医学院(原同济医科大学,武汉,430030)
李肇春 华中科技大学同济医学院(原同济医科大学,武汉,430030)
孟运莲 武汉大学医学院(原湖北医科大学,武汉,430077)
罗政良 武汉大学医学院(原湖北医科大学,武汉,430077)
祝继明 中南大学湘雅医学院(原湖南医科大学,长沙,410078)
伍赶球 中南大学湘雅医学院(原湖南医科大学,长沙,410078)
文建国 中南大学湘雅医学院(原湖南医科大学,长沙,410078)
郭绢霞 中南大学湘雅医学院(原湖南医科大学,长沙,410078)
邹仲之 第一军医大学(广州,510515)
董为人 第一军医大学(广州,510515)
何泽涌 山西医科大学(太原,030001)
祝彼得 成都中医药大学(成都,610075)
王瑞绵 武汉大学医学院(原湖北医科大学,武汉,430077)
张端莲 武汉大学医学院(原湖北医科大学,武汉,430077)
常 青 暨南大学医学院(广州,510632)
谢富康 中山大学医学院(原中山医科大学,广州,510089)
邓漪平 中山大学医学院(原中山医科大学,广州,510089)
杨淑珍 中山大学医学院(原中山医科大学,广州,510089)
郭晚华 中山大学医学院(原中山医科大学,广州,510089)
周 雪 四川大学华西医学中心(原华西医科大学,成都,610044)
吴良芳 四川大学华西医学中心(原华西医科大学,成都,610044)
李海标 中山大学医学院(原中山医科大学,广州,510089)
曾园山 中山大学医学院(原中山医科大学,广州,510089)
黄连碧 中山大学医学院(原中山医科大学,广州,510089)
高摄渊 江西医学院(南昌,330006)
朱清仙 江西医学院(南昌,330006)
邓志锋 江西医学院(南昌,330006)
周国民 复旦大学上海医学院(原上海医科大学,上海,200032)

谷华运	复旦大学上海医学院(原上海医科大学,上海,200032)
顾文祥	浙江大学医学院(原浙江医科大学,杭州,310006)
欧可群	四川大学华西医学中心(原华西医科大学,成都,610044)
保天然	四川大学华西医学中心(原华西医科大学,成都,610044)
曾孝儒	天津医科大学(天津,300070)
章燕程	天津医科大学(天津,300070)
刘 皓	天津医科大学(天津,300070)
朱铭清	天津医科大学(天津,300070)
金连弘	哈尔滨医科大学(哈尔滨,150086)
郭筠秋	哈尔滨医科大学(哈尔滨,150086)
李 晶	哈尔滨医科大学(哈尔滨,150086)
刘 斌	北京大学医学院(原北京医科大学,北京,100083)
钟翠平	复旦大学上海医学院(原上海医科大学,上海,200032)
郭仁强	南京医科大学(南京,210029)
孙品伟	北京大学医学院(原北京医科大学,北京,100083)
葛百明	南京医科大学(南京,210029)
姚忠祥	第三军医大学(重庆,400038)
郭崇洁	首都医科大学(北京,100054)
戎诚兴	武汉大学医学院(原湖北医科大学,武汉,430077)
孟 杨	武汉大学医学院(原湖北医科大学,武汉,430077)
汪说之	武汉大学医学院(原湖北医科大学,武汉,430077)
陈新明	武汉大学医学院(原湖北医科大学,武汉,430077)
陈 东	吉林大学白求恩医学院(原白求恩医科大学,长春,130021)
聂毓秀	吉林大学白求恩医学院(原白求恩医科大学,长春,130021)
胡志刚	同济大学医学院(原上海铁道医学院,上海,200331)
冯子强	同济大学医学院(原上海铁道医学院,上海,200331)
朱继红	复旦大学上海医学院(原上海医科大学,上海,200032)
罗国容	广西医科大学(南宁,530027)
李后文	广西医科大学(南宁,530027)
舒 加	复旦大学上海医学院(原上海医科大学,上海,200032)
陈丽琰	复旦大学上海医学院(原上海医科大学,上海,200032)
李建国	上海第二医科大学(上海,200025)
薛同一	上海第二医科大学(上海,200025)
童明汉	上海第二医科大学(上海,200025)
张君慧	上海第二医科大学(上海,200025)
吴明章	上海第二医科大学(上海,200025)
童夙明	复旦大学上海医学院(原上海医科大学,上海,200032)
陈 红	复旦大学上海医学院(原上海医科大学,上海,200032)
高英茂	山东大学医学院(原山东医科大学,济南,250012)
刘 凯	山东大学医学院(原山东医科大学,济南,250012)

前言

《组织学》于1981年出版第一版,于1993年出版第二版,现为第三版,并更名为《现代组织学》,是由全国28所医学院校80余位组织学学者悉心合作编写而成的。与《组织学》第二版(1993,人民卫生出版社)相比较,各章内容均有较大的修改、更新和充实,不少章节几乎重写。近10多年,飞速发展的细胞生物学和分子生物学已成为生命科学进展的火车头,组织学的研究也更加开阔和深入,分子细胞学的研究几乎渗入各个领域;与此同时,我国组织学研究也有长足地进步。本书很多章节的作者都是具有学术专长的中青年学者,他(她)们知识新颖,思路活跃,在教学和研究中能及时了解和掌握国内外的新成果、新资料和新信息。本书中的图也有所更新,约1200幅图中的大多数电镜图片及全部彩图(约160幅,以插图置于全书之末)都是我国学者在教学、科研实践中积累的原创作品。

本书的章次较前二版也有些变动,如“细胞”分设为两章,免疫系统分为“免疫细胞学基础”、“中枢淋巴器官”和“周围淋巴器官”三章。增设的第一章“组织学发展概况”,回顾了组织学发展近400年的概况,包括我国组织学近100年进展的历程。老一辈科学家为开创和发展我国组织学和胚胎学而奋斗终身,做出了历史性贡献。在此记述了我国30余位1921年之前出生的组织学和胚胎学家(已故的和健在的)的事迹;由于资料受限,难免遗漏重要人物和事件;还列举了从20世纪50年代早、中期开始从事组织学胚胎学事业近50年的约100位资深教授之名,他(她)们起了重要的承前启后的作用,列举的名单中也难免有遗漏,谨此说明并请谅解。各章均列出主要参考文献,大部分章节按内容先后注明所读参考文献的角码顺序;少部分章节因各种原因未能注明参考文献角码,是为不足,也请谅解。

本书的编著历经整整3年。1998年12月在广西医科大学召开的首次编委会启动编著工作,1999年12月在南京医科大学召开了初稿讨论会,在此感谢两校领导和老师们的热诚支持与关照。初稿经作者修改后,主编逐章仔细审读、修改,又经作者三修其稿,主编和副主编再做校阅。本书稿经此反复,才最后定稿。复旦大学上海医学院的童凤明、舒加老师帮助校阅若干章节,曹菊萍负责全书软盘的文字修改和打印,童蓓燕和陈聚梁主管技师帮助粘贴、整理若干章的图及处理一些事务;上海第二医科大学基础医学院李建国教授负责全部索引编排、整理和校正;还得到许多同行师友对本书编写工作的关心和帮助,在此一并表示衷心感谢。孙品伟教授不幸于2000年初去世,他遗留的“中枢淋巴器官”手稿,由主编整理打印成文,并配以图,其中若有差错,由主编负责。

本书沿用了《组织学》第一版和第二版的一些图,特注明该图的原创作者,其中几位第二版作者不幸病故,如尹昕、郑怀祖、杨美林教授;还有一些教授则热心扶持中青年学者而退让,诸如刘强、杨进、周开渠、彭庆廉、杜卓民、郑世彬等教授。在此表示深切的怀念和敬意。

此外,对人民卫生出版社领导及张元康副总编和张之生编审等,为《组织学》第一版和第二版出版做出的贡献及对作者们的关怀、指导和帮助,我们是铭记不忘的。

欢迎读者对本书的错误和不足提出批评指正。

复旦大学上海医学院(原上海医科大学)成令忠

2003年3月

总 目 录

- | | |
|-------------------------|-------------------|
| 1 组织学发展概况(1) | 22 松果体(574) |
| 2 组织学研究方法(15) | 23 弥散神经内分泌系统(583) |
| 3 细胞(一)(60) | 24 免疫细胞学基础(597) |
| 4 细胞(续)(113) | 25 中枢淋巴器官(612) |
| 5 上皮组织(145) | 26 周围淋巴器官(635) |
| 6 固有结缔组织(180) | 27 循环系统(666) |
| 7 脂肪组织(219) | 28 皮肤(706) |
| 8 软骨、骨与关节(231) | 29 口腔(738) |
| 9 血液与淋巴(281) | 30 消化管(786) |
| 10 骨髓与血细胞发生(302) | 31 胰腺(829) |
| 11 肌组织(349) | 32 肝与胆(844) |
| 12 神经组织(374) | 33 呼吸系统(897) |
| 13 脊髓(423) | 34 泌尿系统(926) |
| 14 小脑皮质(436) | 35 男性生殖系统(968) |
| 15 大脑皮质(442) | 36 女性生殖系统(1002) |
| 16 脑脊膜、脑血管、脑脊液与脑屏障(455) | 37 乳腺(1040) |
| 17 眼(474) | 38 胎盘(1046) |
| 18 耳(501) | |
| 19 下丘脑与垂体(521) | 汉英名词索引(1059) |
| 20 甲状腺与甲状旁腺(551) | 英汉名词索引(1096) |
| 21 肾上腺(564) | |

1

组织学发展概况

本章为纪念我国组织学发展近 100 年而作。向为开创和发展我国组织学和胚胎学而艰辛奋斗终生的先辈们致以崇高敬意和深切怀念。

1.1 古代医学和中世纪医学中的解剖记录

1.2 近代医学中解剖学和组织学的发展

组织学(histology)是解剖学(anatomy)的一个分支学科,是生命科学(life sciences)的组成部分。组织学是以用显微镜观察机体组织和细胞为主,研究机体微细结构及其相关功能的科学,故又称显微解剖学(microscopic anatomy)。组织学的发展是以解剖学进展为前提,以细胞学(cytology)的发展为基础,又与胚胎学(embryology)发展密切相关,故回顾组织学发展历程,必然要涉及解剖学、细胞学、胚胎学发展的一些重要事件。

解剖学的发展久远流长,从古代医书中的记载起始,至今已有约 2 500 年的历史。组织学的发展若以显微镜的发明和细胞的发现为起始,至今约有 400 多年。本章将分三个时期作简要回顾:古代医学和中世纪医学中的解剖记录(公元前~16 世纪),以此为引论;近代医学中的解剖学和组织学发展(16~19 世纪),此时期是解剖学和组织学的初建和早期发展阶段;现代组织学的发展(19 世纪末~20 世纪末),是组织学蓬勃发展的时期。我国组织学的发展晚于欧美诸国,至今有约 100 年历史。值此千年纪元、百年世纪之交,回顾组织学发展概况以及我国组织学发展近百年的历程,记述组织学发展中的一些重要事件及我国老一辈组织学家和胚胎学家的简况和历史性贡献,其意义是无需赘述的。

1.1 古代医学和中世纪医学中的解剖记录

公元前后(古代)至 15 世纪前(中世纪)似无独立的解剖学专著,许多珍贵的解剖资料记录在一些著名的医书中。古代中医书中即有“解剖”、“脏腑”的记载,如我国现存的最早的医学文献《内经》(公元前约 500)中记有“……其尸可解剖而视之……”,书中有胃、肠、心、脾、肾等内脏的描述,其中有的描述相当精确,如“会厌为吸门”,“咽至胃长一尺六寸”,“脾与胃以膜相连耳”,“小肠后附脊,左环,迴周叠积”,“大肠小肠会于阑门”,“肾有两枚”,“诸血者,皆属于心”,气血“如水之流,如日月之行不休,……终而复始”等。《易经》中有“男女媾精,万物化生”之传诵词句。公元初记

1.3 现代组织学的发展

1.4 我国组织学的进展

的《难经》中绘有人的脏图。古希腊时代的 Hippocrates(公元前 460~前 377)被称为西欧医学之祖,他的名著《希波克拉底文集》中叙及生命的四种体液:血、黏液、黄胆汁和黑胆汁,认为它们与机体的“气质”相关;他还观察了生殖和胚胎发育现象,推测胚胎起源于经血与精液之混合,论述了生命的自然发生学说。古罗马的著名医生 Galen(129~200)很重视解剖学和生理学,曾做猿猴等动物的解剖,他的医著中记录了胃肠、动脉、子宫等的分层结构,描述肌肉内的神经分支,辨别动脉和静脉,研究机体内的血液流动,还叙述了胎儿及现代所称的尿囊、羊膜、胎盘等;但他的记述中也有不少错误。

欧洲中世纪的漫长时代(6~14 世纪),宗教主宰一切,神学至上,医学由僧侣操办,形成所谓“寺院医学”,解剖学进展也严重受阻。此时阿拉伯地区受宗教压制较小,阿拉伯名医 Avicenna(980~1037)的巨著《医典》中较准确地记述了血管尤其是四肢静脉的解剖,切脉方法也可能是由他从中国传播至欧洲。我国漫长的封建社会时期,深受旧礼教的束缚,如崇尚“身体发肤,受之父母,不敢毁伤,孝之始也”等,尸体解剖视为“不道”。《史书》记载一例:南朝有个叫唐赐的人,因病吐虫 20 余条,死前嘱其妻和子死后解剖示之,二人遵嘱办理,当时的官吏视为“大逆不道”,母子均被处死。但有些医书中仍可见解剖资料叙述。宋代的王惟一铸铜人(1026),分脏腑十三经,是人体模型的创始。张杲的《医说》中记有“……解剖观察尸体一百七十人之多”,通过实地解剖对《难经》中的一些记载提出疑义。宋代宋慈著《洗冤录》两卷(1247),其中有关于人体解剖和胚胎发育的零散描述,有些脏器的形态、大小、重量等的记录,与近代解剖学也甚相符,成为当时刑狱检验的依据。

1.2 近代医学中解剖学和组织学的发展

近代医学中的解剖学起始于欧洲的文艺复兴时期(14~16 世纪),并在此后至 19 世纪有很大的进步,细胞学、组织学、胚胎学也在此时期建立和发展起来。16 世纪

的欧洲医学革命,反对神学主宰,主张实践,认为人体生命是化学过程,重视对人体自身的研究。在人体解剖学的建立中,首先是意大利人 da Vinci(1452~1519)的卓越工作,他绘制了 700 多幅解剖图,包括妊娠子宫、胎儿和胎膜,并测量了胚胎生长长度;他绘的图精致优美,大多相当准确,其中有 150 余幅图流传至今。比利时医生 Vesalius(1514~1564)是现代解剖学的奠基者,他冒着风险从事人体解剖,黑夜取野外尸体做解剖,并在大学任教,于 1543 年发表《人体的构造》一书,共七册,是人体解剖学(human anatomy)最早的著作,书中系统地记述了人体各器官系统的形态结构,纠正了 Galen 书中 200 余处错误。此后,英国人 Harvey(1578~1657)首先采用活体解剖动物的方法,发现了血液循环,发表名著《心血运动论》(1628),清晰地记述了心脏的结构,提出心血管是一套封闭的管道系统,他被认为是生理学的开创者。他还用放大镜观察鸡胚和一些哺乳动物胚胎发育,指出发育必须来自亲代双方,强调“一切动物皆起源于卵”,并著有《胚胎发生论》一书(1651)。至 18 世纪,欧洲各国进入资本主义时期,科学技术有所进步,医学家也解剖了大量尸体,对人体的正常构造有了较清楚的认识。此时病理解剖学也发展起来,意大利人 Morgagni(1682~1771)于 1761 年发表了《论疾病的位置和原因》,描述了肉眼所见的器官变化。

细胞学、组织学、胚胎学的发展与显微镜的发明和进步及组织切片和染色技术的进步密切相关。显微镜的发明起于眼镜片工匠制作的放大镜,16 世纪荷兰的光学技师 H.

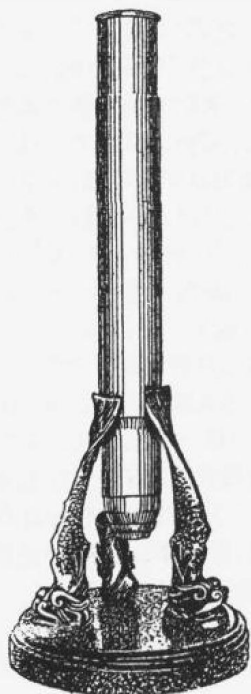


图 1-1 16 世纪 Janssen 设计的第一架显微镜式样

(引自吴景兰等译著《组织学》,1958)

Janssen 兄弟于 1590 年制成了第一台显微镜(图 1-1),英国人 Harvey 就是用此种显微镜观察鸡胚的,当时放大倍数仅数十倍。此后逐渐开始组装透镜,简陋的显微镜问世,一些科学家用之于科学研究。1665 年英国人 Hooke(1634~1703)用自制的显微镜(图 1-2)观察软木及其他植物组织的薄片,将细胞壁围成的小室称之为“cell”,创立“细胞”一词。意大利人 Malpighi(1628~1694)研究脾、肺、肾、皮肤等的结构,一些《组织学》书中至今仍将脾小体、肾小体称为“Malpighi 小体”,他还描述了鸡胚的体节、神经管和卵黄血管等。荷兰人 Leeuwenhoek(1632~1723)用自制的倍数较高($\times 270$)的显微镜发现了细菌、精子、红细胞、肌纤维和神经细胞等。

荷兰人 Graaf(1641~1673)发现了卵泡。还有意大利人 Fabricius(1537~1619)首先发现鸟类的腔上囊,至今仍称之为 bursa of Fabricius(法氏囊);英国人 Glisson(1597~1677)研究肝的结构,将肝被膜称为 Glisson 囊;瑞士人 Peyer(1653~1712)描述了回肠的集合淋巴小结而称为 Peyer 斑;瑞士人 Brunner(1653~1727)看到十二指肠腺,称为 Brunner 腺;德国人 Lieberkuhn(1711~

1756)看到肠腺,称为 Lieberkuhn 隐窝;英国人 Havers(1650~1702)报道了密质骨的骨板组成柱形结构,即 Haversian 系统等。胚胎学的研究如 Spallanzani(1729~1799)进行两栖类卵子的人工授精实验,提出两性配子的结合是个体发生的前提。一些学者曾认为卵子或精子内存在小胚胎或小个体,它们不断摄取营养而生长,此即流行于 17 世纪的“先成论”学说。18 世纪德国人 Wolff(1733~1794)等用显微镜观察精子和卵子,否定了“先成论”,主张胚胎是逐渐分化演变而成的,此即为“渐成论”学说,这是胚胎学发展的一大进步。值得一提的是,于此时期的我国明清学者王清任从医,他赴义塚观察解剖尸体,积 40 年心得,于 1796 年著《医林改错》一书,是我国近代解剖学的巨著,书中描述了人脏器的形态结构,订正了古籍中有关人体结构叙述之误;书中有关脑的描述,与近代解剖学甚相符。

19 世纪的科学技术进步很大,也是生物学和医学的快速发展时期。物理学、化学、光学、电子学等的进步推动了生物学和医学的技术发展,如显微镜的不断改进(1820~1880),Enest Abbe(1878)设计出近代复式显微镜,附有消色差物镜和聚光器等,英国人 Gudden 和 Welker(1856)设计和制作了切片机。组织固定、包埋、切片和染色等技术也不断进步。组织学和胚胎学成为一门学科始于 19 世纪初,与细胞学说的创立处于同一时期。法国人 Bichat(1771~1822)肉眼观察了人体结构,看到分离的膜和脏器,认为它们是不同的质地的编织物,称为“tissu”(组织);他于 1801 年发表《膜的研究》(“Traite des Membranes”)一文,将人体的纤维、肌肉、软骨、骨、神经、血液、血管等分类,共计 21 种组织。德国人 Mayer 继而用显微镜观察机体组织,于 1819 年归纳为 8 种组织,并创用“histology”(组织学)一词。他们的工作为组织学发展奠定了基础。德国人 von Bear(1792~1876)是胚胎学的奠基人,他系统观察了鸡和哺乳

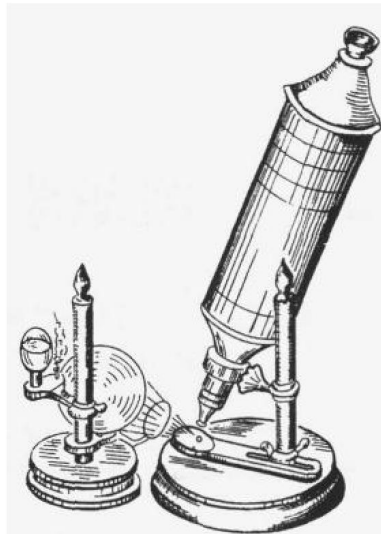


图 1-2 R. Hooke(1665)用以发现细胞的显微镜式样

(引自舍英等著《现代光学显微镜》,1997)

类等多种动物的卵和胚胎发育,发现各种脊椎动物的早期胚胎极为相似,并在胚胎发育中渐次出现纲、目、科、属、种的特征,人们将他的发现称为“von Bear 法则”;他开创了比较胚胎学的研究,于 1828 年发表名著《动物的进化》;他还看到蛙卵等细胞中的细胞核。Brown(1831)明确指出细胞内有一个界限分明的细胞核。此后 Remark(1815~1865)在 von Bear 工作的基础上,进而提出三胚层学说。达尔文(Darwin,1809~1882)1859 年发表的《物种起源》一书中,大量引用了 von Bear 和 Remark 等人的成就,并给予很高评价。在此前后,德国人 Schleiden(1804~1864)和 Schwann(1810~1882)于 1838 年和 1839 年分别指出植物和动物都是以细胞为其结构、功能、发生的单位,创立“细胞学说”(cell theory)。Schultze(1861)给予细胞较明确的定义“细胞是赋有生命特征的一团原生质,其中有一个核”。恩格斯将细胞学说的创立誉之为 19 世纪自然科学的三大发现之一。

19 世纪中期和后期,细胞学和遗传学的进展对组织学、胚胎学发展起重要推动作用。德国人 Virchow(1821~1902)用显微镜观察了大量尸体解剖材料,于 1858 年提出细胞病理学说,认为细胞结构和功能的变化和异常是一切疾病的基础;他的学说对细胞学、病理学的进展做出了重要贡献。奥地利人 Mendel(1822~1884)于 1865 年创立了细胞遗传定律,主张生物物种性状的遗传是独立的,是受细胞中多种遗传因子决定的,他的观点对以后基因学说的确立奠定了重要基础。德国人 Weismann(1834~1914)于 19 世纪末提出区分体细胞和生殖细胞的论点,认为生殖细胞是物种延续的要素,推测生殖细胞内含有不等价的“决定子”,后者决定胚胎细胞分化发育为机体的不同组织;他主张“决定子”可代代相传的“种质学说”,是现代遗传学基因理论的萌芽。丹麦人 Johannsen(1851~1927)于 1909 年将遗传因子定名为基因(gene)。德国人 Roux(1850~1924)和 Hertwig 开创了实验胚胎学研究。Roux 于 1887 年将二细胞期的蛙卵,用针刺死其中一个分裂球,结果另一个分裂球发育为半个身体的胚胎,他据此提出卵子“镶嵌型”之说;但由于他实验方法有缺陷,未将刺死的分裂球除去,实验结果有误。后来 Hertwig 重复 Roux 的实验,除去刺死的分裂球,另一个分裂球则发育为一个完整的胚胎。他的实验结果不仅表明卵子发育具有调整能力,而且还提示分裂球仍然具有受精卵的全能分化能力。His(1831~1904)最早制作胚胎连续切片,并做切片蜡板图型,重建胚胎模型,研究胚胎及其各部分的发育演变,奠定了人体胚胎学的研究基础。光镜性能的进一步提高,有机染料工业及染色技术的发展,使对细胞和组织的观察研究更趋精细。Hertwig 和 Strasburger 于 1875 年前后看到细胞分裂时的染色体形成和中心粒,Flemming 将这种细胞分裂方式定名为“有丝分裂”(mitosis)。Strasburger 又于 1886 年发现动物生殖细胞减数分裂现象。Golgi(1889)创立了银染技术,并发现神经细胞内的内网器(高尔基复合体),Altman 和 Benda(1894)用 Janus 绿做活体细胞染色,在多种动物和植物细

胞内看到线粒体。

组织化学(组化)的应用发端于植物学研究,法国植物学家兼显微镜学家 Raspail 是组化研究的开创者,他于 19 世纪初期即发现一些组化反应,如碘对淀粉的反应,蛋白质和糖的显色反应,利用指示剂显色测定细胞原生质的 pH 值,建立了显微烧灰法等;他于 1830 年著《显微化学术在生理学中的应用》一书。此后许多学者的大量研究,陆续发明其他许多组化反应。诸如用硫化物显示铁(1845),米伦法显示蛋白质(1849),酶消化组织法(1855),甲苯胺蓝等苯胺染料用之于组织学研究(1862),过氧化物酶显示法(1868),腺细胞胞质内嗜碱性物质(动质,即核糖核酸)显示法(1868),细胞的嗜铬反应(1870),甲基绿显示细胞核的染色质(1873),Weigert 髓鞘染色法(1884),细胞色素氧化酶显示法(1885),组织冷冻干燥术(1889),苏丹 III 显示脂肪细胞(1891)等。

19 世纪中后期,有关动物和人体组织与器官的光镜下的结构及其发生的研究资料日趋丰富,报道了许多细胞和组织微细结构的描述,其中不少是以作者姓名命名并沿用至今。如:周围神经的神经膜细胞(Schwann 细胞,1839),神经被切断后远段神经发生的 Waller 溃变(1850),视网膜内特有的神经胶质细胞(Müller 纤维,1851),内耳螺旋器(Corti 器,1851),生精小管内的支持细胞(Sertoli 细胞,1865),表皮内的树突状细胞(Langerhans 细胞,1868),胰岛(Langerhans 岛,1869),表皮内的触觉细胞(Merkel 细胞,1875),卵泡内的囊状小体(Call-Exner 小体,1875),甲状腺滤泡旁细胞(Baker 细胞,1877),肝窦周隙(Disse 间隙,1882),肠腺的潘氏细胞(Paneth 细胞,1888),神经元胞质内的尼氏小体(Nissl 小体,1892),以及胃肠嗜铬细胞的发现(Heidenhain, 1870)和细胞基底部分泌颗粒的描述(Kultschitzky, 1897),肝小叶的发现(Kiernan, 1883),脑内星形胶质细胞的支持作用(Weigert, 1895),肥大细胞的发现(Ehrlich, 1897)等。还有如:骨穿通管称 Volkmann 管(von Volkmann, 1800~1877),骨穿通纤维又称 Sharpey 纤维(Sharpey, 1802~1880),骨骼肌纤维的肌原纤维聚集成的 Cohnheim 区(Cohnheim, 1839~1884),环层小体又称 Pacini 小体(Pacini, 1812~1883),触觉小体又称 Meissner 小体及消化管黏膜下层的 Meissner 神经丛(Meissner, 1829~1905),肠肌神经丛则称 Auerbach 神经丛(Auerbach, 1828~1897),有髓神经纤维的 Ranvier 结(Ranvier, 1835~1922)和 Schmidt-Lanterman 切迹(Schmidt, 1823~1888; Lanterman),小脑的 Purkinje 细胞和心脏的 Purkinje 纤维(Purkinje, 1787~1869),大脑皮质的大锥体细胞又称 Betz 细胞(Betz, 1834~1894),脊髓内的 Clarke 细胞(Clarke, 1817~1880),眼睑的睫毛腺又称 Moll 腺(Moll, 1832~1914),鼻的嗅腺又称 Bowman 腺及肾小囊又称 Bowman 囊(Bowman, 1816~1892),肾小管的髓襻又称 Henle 襻(Henle, 1809~1885),内耳的螺旋器又称 Corti 器(Corti, 1822~1888),眼的巩膜静脉窦又称 Schlemm 管(Schlemm, 1795~1858),胸腺小体又称 Hassall 小体

(Hassall, 1817~1894), 牙本质细胞突又称 Tomes 纤维 (Tomes, 1836~1895), 牙本质生长线又称 Owen 线 (Owen, 1804~1892), 舌的味腺又称 von Ebner 腺 (von Ebner, 1842~1925), 肝的 Kupffer 细胞 (Kupffer, 1829~1902), 睾丸的 Leydig 细胞 (von Leydig, 1821~1908), 肺的 K 细胞 (Kulschitzky, 1856~1925), 等等。于此时期, 一些著名的期刊和著作陆续创刊出版。期刊如“*Journal of Anatomy*”(London, 1867), “*Journal of Anatomy and Physiology*”(Philadelphia, 1867~1916), “*Brain*”(London, 1878), “*Royal Microscope Society Journal*”(1878), “*Zeitschrift*”(1884), “*Journal of Comparative Neurology*”(Philadelphia, 1891) 等。20 世纪初出版的著名期刊如“*American Journal of Anatomy*”(1902, 与上述的“*J. Anat. & Physiol.*”有蝉联关系), “*Anatomical Record*”(Philadelphia, 1906) 等。著作如英国人 A. H. Hassall 的《*The Microscopic Anatomy of the Human Body, Health and Disease*》(London, 1849), 德国人 F. Leydig 的《*Lehrbuch der Histologie des Menschen und Tiese*》(Frankfort, 1857), 英国人 S. Stricker 的《*Manual of Human and Comparative Histology*》(London, 1872), 法国人 L. Ranvier 的《*Traite' Technique d' Histologie*》(Paris, 1875), 德国人 C. Toldt 的《*Lehrbuch der Gewebe Lehre*》(Stuttgart, 1877), 德国人 W. His 的《*Anatomie Menschlicher Embryology*》(Leipzig, 1880), 美国人 C. S. Minot 的《*Human Embryology*》(New York, 1897) 等。英国的年轻解剖学家 H. Gray (1827~1861) 编著的《*Anatomy: Descriptive and Surgical*》(1858) 即后来的《*Gray's Anatomy*》第一版, 后人继承其事业, 至今已出版 38 版 (1995), 成为一本包括解剖学、组织学和胚胎学的巨著。

1.3 现代组织学的发展

自 19 世纪末至今的 100 余年, 是现代组织学和胚胎学蓬勃发展的时期。于此时期, 新技术和新仪器不断涌现, 应用于细胞学、组织学、胚胎学的研究, 科技成果累累, 资料更趋丰富, 覆盖机体组织的各个方面。20 世纪前半期许多新技术对现代组织学的建立和发展起重要推动作用, 其中有些重要技术成就对生命科学许多学科的进展更具有广泛的影响。

组织培养术 (tissue culture) 是细胞学、组织学、胚胎学等许多学科的重要研究手段, 现今生命科学研究中高新技术的应用及取得的许多重要成果, 几乎无不与组织培养的应用有关。最早用组织培养术的是德国的 Roux (1885), 他用温生理盐水体外培养鸡胚组织, Jolly (1903) 用盖片悬滴法培养白细胞, Beebe (1906) 等用动物血清做培养基。现代组织培养术起始于 Harrison 和 Carrel 的工作。Harrison (1907) 建立了经典的悬滴培养法, 体外培养神经组织, 观察神经元突起的生长。Carrel (1921) 建立了严密的无菌操作程序, 传代培养一鸡胚心肌组织生存数年之久, 他于 1923

年设计的卡氏培养瓶曾广泛应用多年。组织学家 Maximow 1924 年设计了双盖片培养, 更方便于传代并减少污染。自 20 世纪 40 年代起始研制和应用人工合成培养基, 使组织培养的应用更趋广泛, 研究也愈益深入而精细, 至今已有数十种人工培养基商品供使用。Sanford (1948) 的单细胞分离法为克隆细胞株奠定了基础。Dulbecco (1957) 用胰蛋白酶消化组织, 分离细胞, 建立单层细胞培养, 为细胞系的建立提供了有效方法。

普通光镜结构和性能不断改进和提高, 分辨率达到 $0.2\ \mu\text{m}$, 放大率达 1 500~2 000 倍。在此基础上又先后研制生产暗视野显微镜、偏光显微镜、荧光显微镜、相差显微镜、倒置显微镜等多种特殊用途的显微镜, 用于观察不同性质和不同制备方法的细胞和组织。电镜的研制成功是形态科学技术发展的一大飞跃, 使对微细结构的观察超越了光镜分辨率极限, 极大地丰富了人们对生物体微观世界的认识。透射电子显微镜 (透射电镜) 最早是由德国人 Knoll 和 Ruska (1932) 研制成功的, 至 20 世纪 50 年代初, 电镜的改进, 标本制备和超薄切片更加精细与稳定, 透射电镜的应用逐渐广泛, 其分辨率是光镜的 1 000 倍 ($0.2\ \text{nm}$), 放大率可达数十万倍。

组织 (细胞) 化学新方法的建立, 使研究更趋精细, 内容也更丰富。如 Mann 自 1902 年起及此后许多学者的研究, 逐渐建立完善的组织冷冻切片技术, 弥补了一般化学固定及石蜡包埋的缺点, 可防止脂类、多糖类和无机盐的丢失, 防止酶活性丧失等, 推动了脂类、黏多糖及酶的组化研究。在蛋白质和氨基酸组化显色法的研究中, 如 Danielli (1947) 的四氮盐反应显示蛋白质 (酪氨酸、色氨酸和组氨酸), 坂口 (1925) 建立并经其他学者改进的精氨酸 (组蛋白中富含) 显色法, Danielli (1950) 和 Pearse (1951) 等建立的 SS 基和 SH 基反应 (显示胱氨酸和半胱氨酸, 与角蛋白检测相关), van Gieson 胶原显示法, Foot (1925) 银浸法显示网状纤维, Weigert、Verhoeff (1908) 和 Gomori (1950) 等的弹性纤维染色法, Mallory (1938) 的纤维蛋白染色法等。核酸组化显色法的研究中, 最著名的是 Feulgen 和 Rossenbeck (1924) 建立的 Feulgen-Schiff 反应, 用以显示细胞核内的 DNA, 此后许多学者又做了研究和改进, 尽管对其原理和特异性有所争议。另一个是 Brachet 于 1940~1944 年建立的甲基绿-派若宁 (pyronin) 染色法显示细胞内的 RNA, 此法使胞质和核仁内的 RNA 显红色, 核内的 DNA 呈绿色, 标本色彩鲜艳而颇受组织学家所乐用。20 世纪 40 年代起始还建立了核酸提取和测定的方法。碳水化合物组化显色法中, 最著名的是 McManus (1946) 和 Hotchkiss (1948) 建立的过碘酸-Schiff 反应 (PAS 反应), 可使细胞和组织内的多糖、黏多糖、糖蛋白呈红色; Steedman (1950) 建立用 Alcian 蓝显示酸性黏多糖和透明质酸的方法。Michaelis 等 (1945) 发现用甲苯胺蓝染色, 可使组织中的肝素等酸性黏多糖呈异染性, 并探讨了其原理。脂类的组化显色法除用苏丹 III 外, Michaelis (1901)、Lison (1930) 和 Lillie (1944) 等还发现用苏丹 IV、油红 O、苏丹黑等脂溶性染料的染色法; 此外还有

用钼酸浸染显示脂类的方法。有关酶组化的研究是从 20 世纪 40 年代兴起的,至 50 年代初已建立 18 类酶的数十种显色方法。如 Gomori(1939)提出后又经改进的钙钴法显示碱性磷酸酶,Pearse 等(1952)显示 5-核苷酸酶的方法,Glick 和 Fischer(1945)显示 ATP 酶的方法,Gomori(1941)建立后又经改进的显示酸性磷酸酶的磷酸铅法,Moog(1943)显示细胞色素氧化酶的 G-Nadi 反应,Seligman 等(1951)显示琥珀酸脱氢酶的方法,Gomori(1945)显示酯酶和脂酶的方法。四五十年代,许多学者从组织中分别提取出 RNA 酶、DNA 酶、透明质酸酶、胶原酶、淀粉酶、胰蛋白酶、胃蛋白酶、木瓜蛋白酶等,并用之于实验研究。此外还有显示黑[色]素细胞、小肠潘氏细胞、嗜银细胞等的组化方法,显示铁、钙、钾等无机成分的方法等。在此时期出版的组化专著有多部,其中具有代表性的如 Macallum 的《组织化学的方法和结果》(1908),Hertwig 的《组织化学方法》(1929),Lison 的《动物组织化学》(1935),Glick 的《组织化学和细胞化学技术》(1949),Pearse 的《组织化学·理论与应用》(1954)等。

还有一些重要的生物物理学研究方法的建立。如放射自显影术最早由 Loudon(1904)试用,此后如 Behrens 等(1933)研究骨内的放射性铅,Dols(1938)用³²P 研究氨基酸代谢等。20 世纪 40 年代起始放射自显影术的应用更趋广泛,如 Hamilton(1940)和 Grobman(1941)等用¹³¹I 研究甲状腺的发育和功能,Pecher(1942)用³²P 研究骨和软组织,Treadwell(1942)用锶研究骨瘤,Bloom(1947)用¹⁴C 标记重碳酸盐研究其在长骨、肝、肾内的分布,Boyd(1948)用¹⁴C 标记甘氨酸研究其在血细胞和肝内的分布等。此时也建立了用荧光素标记抗体检测某种蛋白质(抗原)的方法,如 Coons 等(1941)阐述了此种方法,并于 1950 年用此法在荧光显微镜下检测一些细菌和病毒在小鼠体内的分布,Marshall(1951)用此法证明猪垂体内的嗜碱性细胞分泌 ACTH。显微分光光度法也是于 20 世纪 40 年代初建立的,尤其是 Caspersson(1940)创立的紫外光分光光度测定法,他设计的十分精密的显微分光光度计,可超微量地测定细胞内核酸的含量,他的成就对细胞学、组织学的研究起重要推动作用。

20 世纪前期细胞学、组织学、胚胎学、遗传学的众多研究成果中,其中不乏对生命科学具有广泛影响的重大创新成就。如意大利人 Golgi(1843~1926)和西班牙人 Cajal(1852~1934)先后建立银染技术并用之于神经系统的研究,在中枢神经的神经元结构、神经元与神经胶质细胞的区分、神经通路、大脑皮质的细胞构筑等方面贡献卓著,为现代神经科学发展的奠基者,Golgi 还在光镜下观察银染的脊髓神经元,发现“内网器”(1889),即现今所称的高尔基复合体(Golgi complex);两人为此同获 1906 年诺贝尔奖(生理学 and 医学诺贝尔奖,下同),这是自 1901 年开始颁发诺贝尔奖以来解剖学家首次获此殊荣。俄国人 Metchnikoff(1845~1916)在法国巴斯德研究所研究了多种动物的吞噬细胞,发现吞噬细胞吞噬异物现象及其与机体防御功能的密切关

系,开创了吞噬免疫的研究,他荣获 1908 年诺贝尔奖,他是第一位获此荣誉的细胞病理学家。德国人 Kossel(1853~1927)研究细胞的蛋白质及核质的成分,建立了酶析法,开创了细胞化学的研究,他获得 1910 年诺贝尔奖。英国人 Sherrington(1875~1952)和 Adrian(1889~1977)研究神经元功能,提出传入神经元、中间神经元和传出神经元组成的神经反射学说,Sherrington 并于 1897 年首先提出“突触”的概念,他们的研究为神经生理学的进展做出了重要贡献,两人同获 1932 年诺贝尔奖。德国人 Spemann(1869~1941)在前述 Roux 的研究基础上,用显微外科方法进行胚胎发育机制的研究,他将蝾螈原肠胚的背唇(形成脊索的原基)移植到另一早期原肠胚的腹侧面,结果后者腹侧外胚层被诱导形成神经管,产生了第二个胚胎;他首先提出胚胎发育中“组织者”作用的诱导学说(1912)。此后其他胚胎学家又陆续发现胚胎发育中的许多诱导现象及其机制。Spemann 由于在实验胚胎学方面的杰出贡献而获 1935 年诺贝尔奖,是第一位获此荣誉的胚胎学家。比利时人 Claude(1899~1983)和 Porter 于 20 世纪 40 年代率先研究细胞超微结构,首次报道细胞电镜照片,并建立了差速离心分离细胞内各种亚微结构成分的方法,他和以后的学者用此法研究证实了线粒体、内质网、溶酶体、微体等内含的多种酶。美籍罗马尼亚人 Palade(1912~)改进了电镜技术,重点研究内质网,发现核糖体及其与蛋白质合成的关系,阐述了腺细胞合成和分泌物质的过程。其后比利时人 de Duve(1917~)发现并命名溶酶体和过氧化物酶体(Rhod-in1954 年发现并曾命名为微体),揭示了它们含有的酶和功能意义。上述四位学者开创了细胞生物学的研究,同获 1974 年诺贝尔奖。其他与细胞学和组织学发展相关的重大研究成果还有:瑞典人 Kocher 关于甲状腺生理和病理的研究获 1909 年诺贝尔奖,瑞士人 Gullstrand 关于眼屈光学的研究获 1911 年诺贝尔奖,法国人 Richet 关于过敏反应的研究获 1913 年诺贝尔奖,奥地利人 Robert 关于前庭生理和病理的研究获 1914 年诺贝尔奖,丹麦人 Krogh 关于毛细血管运动的调节机制获 1920 年诺贝尔奖,加拿大人 Banting 和 Macleod 发现胰岛素获 1923 年诺贝尔奖,英国人 Dale 关于神经冲动的化学传递的研究获 1936 年诺贝尔奖,瑞典人 Hess 关于间脑在协调内脏活动中的功能作用获 1949 年诺贝尔奖,瑞典人 Reichstein 等关于肾上腺皮质的结构及其激素的作用获 1950 年诺贝尔奖。

20 世纪前期还有其他许多有重要意义的研究成果,本章难以全面论述,仅据现有资料列举其中的一部分。Bayliss 和 Starling(1902)发现第一个胃肠激素——促胰液素,随后 Edkins(1905)发现了胃泌素,Ivy(1928)和 Harper(1943)先后发现胆囊收缩素和促胰酶素(以后证明两者是同一物质),中国学者林可胜(1930)首先报道了肠道产生肠抑胃素可抑制胃酸分泌,von Euler(1931)从马脑和小肠中提取出另一种活性物质,即后来所称的 P 物质,Masson(1914)建立的银染法显示了消化管黏膜内的亲银细胞。这些研究为胃肠内分泌细胞的进展奠定了基础。神经组织的

研究中, del Rio-Hortega(1919)建立了显示中枢神经系统内小胶质细胞的银染法, Nauta(1954)建立了显示溃变神经终末的银染法, Rexed 于 20 世纪 50 年代初提出脊髓灰质板层结构(10 层)等。免疫组织学方面的研究如 Fragaesus(1948)发现浆细胞生成抗体, Glick(1956)发现鸟类腔上囊的免疫功能, Gowons(1957)发现淋巴细胞从血液返回淋巴组织的再循环现象, 这些成果为此后免疫学的发展起重要作用。其他研究成果如 Benda(1900)和 Erdhein(1903)将腺垂体细胞分为嗜酸性、嗜碱性和嫌色三种类型; Ruyter(1928)描述了肾小体入球微动脉的球旁细胞, Werle(1957)发现肾素; Jacobson 等(1957)证实肾脏产生红细胞生成素; Lerher(1958)从牛松果体中分离出褪黑素, 推动了松果体研究进展; Ito(伊东俊夫, 1951)报道肝小叶内的一种间质细胞即储脂细胞, 并进而认为它与肝窦周隙内纤维生成有关; Rappaport(1954)根据血管灌注法的研究, 提出肝腺泡的概念; Farber(1956)在诱发肝癌的动物肝门管区内, 发现增生的干细胞(卵圆细胞)。Fulton 和 Zweifach(1957)提出微循环概念。胚胎学方面的研究成果, 如 Gregg(1941)经调查统计, 证明风疹病毒感染与先天性白内障等畸形的发生有因果关系, 掀起环境和生物因素致畸作用的研究; 回顾性调查发现, 孕妇服用反应停(安眠止呕药)引起 20 世纪 60 年代初欧洲流行的新生儿短肢畸形, 更引起社会的广泛关注。英国人 Needham(李约瑟)于 1931 年著《化学胚胎学》一书, 总结了有关胚胎的化学组成、营养和代谢等研究成就, 1942 年又著《生物化学和形态发生》一书。Brachet 于 20 世纪 40 年代起始研究胚胎发育中核酸与细胞生长、分化及蛋白质合成的关系, 于 20 世纪 60 年代著《发育的生物化学》一书, 开创了化学胚胎学学科。Hoftfreter(1955)研究发现胚胎细胞迁移识别现象。

20 世纪五六十年代是细胞和组织超微结构研究获丰硕结果的时期, 尤以 George E. Palade 的贡献为著。在 Brachet 和 Caspersson(1941)分别用不同方法发现细胞内蛋白质合成与 RNA 的含量有关后, Robinson 等(1953)和 Palade(1955)分别在植物和动物细胞内看到与蛋白质合成相关的一种颗粒(Palade 颗粒), Roberts(1958)倡议定名为核糖体(ribosome)。Palade 还首先记述了内皮细胞内的质膜小泡(1953), 并与 Weibel(1964)共同报道了内皮细胞内的一种特殊细胞器, 称之为“Weibel-Palade 小体”(W-P 小体); Palade 还与 Palay 发表了第一张突触超微结构图像(1954), 还发现了上皮细胞间的紧密连接结构(1963)等。其他研究成果如 Geren(1954)电镜下观察了鸡胚周围神经纤维髓鞘的形成过程, Kisch(1955)发现心房肌纤维内的特殊分泌颗粒, Lerner(1958)从牛松果体分离出褪黑素, Afzelius(1959)提出纤毛微管滑动学说, Gray(1959)把突触分为 I 型和 II 型两种类型, Huxley 等(1960)研究骨骼肌纤维的超微结构和功能, 并于 1969 年提出肌纤维收缩机制学说, Karrer(1960)及 Revel 和 Karnovsky(1967)发现缝隙连接, Barnes 和 Kurosumi(1968)提出腺垂体细胞超微结构分类标准。其他如基膜、胶原纤维以及成纤维细胞、肥大细

胞、浆细胞、各种血细胞、神经元等多种细胞的超微结构, 肝、肾、内分泌腺、生殖腺、血管等器官的超微结构以及下丘脑释放激素等, 也都是在这个时期研究报道的。

20 世纪 70 年代以前先后出版多部组织学、胚胎学著作, 其中广泛应用并多次再版的著作如: F. R. Bailey 的《Textbook of Histology》(1904 年初版), W. Kolmer 的《Handbuch der Mikroskopischen Anatomie des Menschen》(1928 年初版), A. Maximow and W. Bloom 的《A Textbook of Histology》(1930 年初版), A. W. Ham 的《Histology》(1950 年初版); R. O. Greep 的《Histology—Cell and Tissue Biology》(1954 年初版); L. B. Arey 的《Developmental Anatomy》(1924 年初版), W. J. Hamilton 的《Human Embryology—Prenatal Development and Function》(1945 年初版), B. Patten 的《Human Embryology》(1946 年初版), W. Bargmann 的《Histologie und Mikroskopische Anatomie des Menschen》(1956 年第二版), J. Langman 的《Medical Embryology—Human Development · Normal and Abnormal》(1963 年初版)。还有 K. L. Moore 等于 70 年代编著的《The Developing Human—Clinically Oriented Embryology》(1973 年初版)。这些著作有的曾译为中文出版。

自 20 世纪 60 年代初至今 40 余年, 电子、激光、自动检测、精密计量、电脑等高新技术高速发展并相继广泛应用, 使生命科学进入突飞猛进的时代, 许多新技术、新设备应用于细胞学、组织学、胚胎学的研究。免疫组织(细胞)化学的兴起是推动多门学科研究快速进展的重大技术成就。Coons(1941)发明用异硫氰酸荧光素标记肺炎双球菌黏多糖抗体, 检测组织内肺炎双球菌分布, 开创了免疫组织化学(免疫组化)技术。Nakane、Avrameans、Mitchell 等(1966)建立酶标技术, Sternberger 在此基础上建立了辣根过氧化物酶-抗辣根过氧化物酶技术(PAP 法)。Geoghegan(1978)建立了胶体金标记术, Hsu 等于 20 世纪 80 年代发明了抗生物素-生物素法(ABC 法)。其间还有两项重大技术成就: 一项是美国人 Yallow(1960)建立肽类激素放射免疫分析法, 他还与 Guillemin 和 Shally 发现了脑内的肽类递质, 三人同获 1977 年诺贝尔奖; 另一项是德国人 Kohler 和英国人 Milstein(1975)建立杂交瘤制备单克隆抗体技术, 丹麦人 Jerne(1974)提出免疫系统发育和调控的学说, 三人同获 1984 年诺贝尔奖。细胞融合术则是日本人 Okada(1962)首先创立的。至今, 免疫组化方法已有数十种, 应用日益广泛, 并继续进步, 方兴未艾。组织培养术和电镜技术也有长足进步。组织培养的常规用具和试剂(包括血清、人工培养基等)不断改进并渐趋向规范化和商品化, 使用简捷方便; 有关设备(CO₂ 恒温箱, 倒置相差显微镜, 显微操纵仪等)更趋精密和自动化。60 年代制成扫描电镜, 还建立冷冻蚀刻、冷冻割断、X 射线衍射等技术; 70 年代制成超高压电镜、分析电镜等, 可从不同角度不同水平观察研究细胞和组织的超微结构。电镜技术与其他技术相结合, 如电镜组化、电镜免疫组化、电镜放射自显影等, 可从超微结构

水平研究细胞结构和功能的相关性。如 20 世纪 80 年代 Konds 等用免疫电镜术证明甲状腺滤泡上皮细胞合成甲状腺球蛋白分子的过程,我国学者鞠躬等发现几种肽类神经终末与垂体远侧部腺细胞形成突触连接。Weibel (1966)等建立了较系统可行的细胞超微结构体视学计量法。

20 世纪 70 年代兴起的分子生物学技术是生命科学发展的新里程碑,核酸分子杂交术的发明、改进和广泛应用是生命科学研究向基因水平深入发展的重要标志。Hall (1961)首先建立了液相核酸杂交术,开创了核酸杂交术的研究和应用。Bolton(1962)设计了较简单的固相核酸杂交术。Gall 和 Pardue(1969)应用蟾蜍核糖体基因探针与卵母细胞杂交,确定该基因位于细胞核的核仁内,开创了原位杂交组织化学术的应用。Bauman(1981)发明了用荧光素标记 cRNA 探针做原位杂交(FISH 术),Brigat(1983)建立了生物素标记探针术。Boeringer 等(1987)发明了地高辛精标记探针,并将药盒投放市场,使原位杂交术的应用更安全和简便。原位杂交术可从光镜和(或)电镜水平原位研究细胞内的基因表达。于此时期,又先后制成图像分析仪、流式细胞仪、激光扫描共聚焦显微镜等仪器,并与电脑技术相结合,使对细胞和组织的观察与测量更加精细、准确和快速。聚合酶链反应术(PCR 术)是近年分子生物学进展的重大技术革命。美国人 Kornberg 于 1955 年发现 DNA 聚合酶,获 1959 年诺贝尔奖。至 1985 年,Mullis 首先报道了 PCR 技术,同年 Saiki 将其用于镰状细胞贫血的产前诊断获得成功,引起人们的高度重视,认识到 PCR 术的重要意义。此后 PCR 技术飞速发展,先后出现锚定 PCR、原位 PCR、定量 PCR、逆转录 PCR 等方法,成为当今分子生物学中最具影响的新技术。

20 世纪 60 年代以来,细胞学、组织学、胚胎学的研究不断涌现具有重要意义的科学成就。细胞生物学和分子生物学的研究已成为当前生命科学发展的前沿性学科,其中的重大研究成果,如英国人 Crick 和 Wilkins 及美国人 Watson(1953)用 X 射线衍射法发现 DNA 分子双螺旋链结构及其信息传递意义,三人同获 1962 年诺贝尔奖;美国人 Robert 和 Khorana 关于蛋白质合成中遗传密码学说,获 1968 年诺贝尔奖;美国人 Sutherland 发现激素作用于靶细胞的第二信使机制,获 1971 年诺贝尔奖;美国人 Baltimore、Dulbecco 和 Temin 关于肿瘤病毒与细胞遗传物质间相互作用的研究,获 1975 年诺贝尔奖;瑞典人 Arber 和美国人 Nathans 与 Smith(1970)关于限制酶的发现及其在分子遗传学中的应用,获 1978 年诺贝尔奖;法国人 Dausset 和美国人 Snell 发现细胞表面与调节免疫反应相关的遗传决定结构(人 HLA 系统,MHC 抗原),获 1980 年诺贝尔奖;日本人(美籍)Tonegawa 发现抗体生成的基因重排遗传原则,获 1987 年诺贝尔奖;德国人 Neher 和 Sakmann 关于细胞单离子通道功能的研究,获 1991 年诺贝尔奖;美国人 Krebs 发现可逆性的蛋白质磷酸化作用调节机制,获 1992 年诺贝尔奖;美国人 Gilman 和 Rodbell 发现 G-蛋白在细胞

内信息传递中的重要作用,获 1994 年诺贝尔奖;美国人 Blobel 发现细胞内新合成的蛋白质存在某种化学信号,可准确引导该蛋白质定位在细胞内的一定位置或输出细胞,许多人类遗传病乃因这种信号的差错,获 1999 年诺贝尔奖。其他研究成果如 Mitchell(1961)发现线粒体内氧化磷酸化过程产生 ATP,20 世纪 60 年代以来关于细胞周期、细胞增殖动力学的研究,Caspersson(1970)用荧光素显示染色体,开创染色体分带技术,Georg Todara(1971)提出癌基因学说,Kerr(1972)提出细胞凋亡概念,Singer 和 Nicolson (1972)提出细胞膜液态相嵌模型,Bak(1977)提出从染色质至染色体形成的分子结构模型,Caspar(1977)用 X 射线衍射术,证明缝隙连接的连接单位是由 6 个蛋白质分子组成,中央有小管,构成细胞间通道,以及用高压电镜发现细胞基质内微梁网络等。

免疫细胞学和组织学的研究也有重要突破性成就。Nowell(1960)发现植物血凝素可刺激淋巴细胞转化,以及前述的淋巴细胞再循环现象的发现,开创了淋巴细胞作为免疫系统核心成分的研究新起点。Miller(1961)通过切除新生小鼠胸腺实验发现胸腺的重要免疫功能,Goldstein (1966)提纯了胸腺素,Reveola 和 Kanovsky(1972)发现血-胸腺屏障,Wekerle 和 Ketelsen(1980)发现胸腺哺育细胞的功能。澳大利亚人 Doherty 和瑞典人 Zinkernagel(1974)发现 T 细胞识别和杀伤微生物或癌细胞的 MHC 约束性,获 1996 年诺贝尔奖。Bowers(1969)提出巨噬细胞内吞抗原并经溶酶体处理后,将抗原呈递给淋巴细胞的机制;Kiessling 和 Herberman (1975)发现 NK 细胞。Owen (1974)发现小肠淋巴组织表面黏膜上皮内的微褶细胞;Belisle(1981)发现淋巴结副皮质区的深层皮质单位,并以含 T 淋巴细胞为主。血细胞发生研究的重要成就是 Till 和 McCulloch(1961)通过小鼠骨髓移植实验的脾集落形成,首先提出造血干细胞学说,开创了干细胞研究及骨髓移植治疗某些血液病的临床应用;Bradle 等(1966)体外培养骨髓细胞,在集落刺激因子(CSF)作用下形成培养集落生成单位(CFU-C),Curry 和 Trentin(1967)提出造血诱导微环境学说;Balnar(1963)和 Pinkett(1969)先后用标记方法证明腹腔巨噬细胞和肺巨噬细胞来自骨髓干细胞,并于 1969 年提出单核吞噬细胞系统的学说,Kahn(1975)进而证明破骨细胞也来源于骨髓干细胞;Carlson(1981)用鹌鹑-鸡胚嵌合体实验,证明造血干细胞起源于卵黄囊中胚层的血岛。北村新彦(1983)的先天缺陷小鼠实验,证明肥大细胞也来自骨髓干细胞。

在神经科学的研究中,美国人 Georg 关于内耳螺旋器感受刺激的物理机制研究,获 1961 年诺贝尔奖;澳大利亚人 Eccles 和英国人 Huxley 等发现中枢和周围神经细胞膜兴奋和抑制中的有关离子机制,获 1963 年诺贝尔奖;瑞士人 Granit 和美国人 Hartlin 与 Wald 关于眼的初级生理和化学视觉过程的研究,获 1967 年诺贝尔奖;英国人 Katz、瑞士人 Von Euler 和美国人 Axelrod 发现神经末梢中的递质及其贮存、释放和灭活的机制,同获 1970 年诺贝尔奖;美

国人 Sperry 关于大脑半球的功能特化及美国人 Hubel 和瑞士人 Wiesel 关于视觉系统的信息处理,同获 1981 年诺贝尔奖。其他如 Eng(1971)等从星形胶质细胞中分离出胶质原纤维酸性蛋白(GFAP),DeCamilli(1983)发现轴突终末中的突触素与小泡释放递质相关等。神经内分泌和多种细胞因子的发现,也是 20 世纪 60 年代以来的重要科学进展。意大利人 Levi-Montalcini 于 1950~1954 年首先发现神经生长因子(NGF),并提出神经生长的概念,他与美国人 Cohen 合作于 1960~1962 年从小鼠下颌腺提取出大量 NGF, Cohen 在研究 NGF 过程中又发现了另一种生长因子——表皮生长因子(EGF)。因此,Levi-Montalcini 和 Cohen 同获 1986 年诺贝尔奖。20 世纪 70 年代以来一些学者又陆续发现并纯化其他多种生长因子,如成纤维细胞生长因子(FGF)、转化生长因子(TGF)、内皮细胞生长因子(EGGF)、血小板源性生长因子(PDGF)、肝细胞生长因子(HGF)等;还有多种神经肽类物质的发现和纯化,如生长抑素(Brazeau, 1973)、高血糖素(Silverman, 1974)、神经降压肽(Carraway, 1975)、脑啡肽(Hughes, 1975)、心钠素(De Bold 1981 年从大鼠心房肌中分离出)、P 物质、降钙素基因相关肽等。Pearse(1966)提出 APUD 系统的概念, Fujita(藤田, 1973)提出胃肠胰(GEP)系统及副神经元概念,此后 Pearse 于 20 世纪 80 年代又建议将中枢神经产生肽类和胺类的神经元和广泛分布在胃肠胰等器官内的 APUD 细胞,概括为弥散神经内分泌系统(DNES)。此外, Dumonde(1969)发现淋巴因子, Ruoslahti 和 Springer 等(1985)较早发现细胞粘附分子, Yanagisawa 等(1988)从猪内皮细胞中分离出内皮素等。近年一些学者又发现一氧化氮(NO)在信息传递和心血管调节中的重要作用,美国人 Furchgott(1980)首先发现血管内皮细胞可产生 NO, 此后他与 Ignarro 和 Murad 关于心血管系统中 NO 信息分子作用的研究获 1998 年诺贝尔奖。

在生殖和胚胎学研究方面,如 Short(1962)提出卵泡颗粒细胞与卵泡膜细胞协同分泌雌激素的学说, Geugeon(1982)发现人初级卵泡生长发育至成熟排卵需 85 天时间。美籍华裔学者张明觉(M. C. Zhang)与澳大利亚人 Austin 于 1951 年先后发现精子在雌性生殖道内的获能现象,他还首次将获能的免精子与卵子体外授精后再种植入子宫,并于 1959 年成功地产出仔兔,为此后“试管婴儿”的成功奠定了基础。张明觉还与 Pincus 发现孕酮有抑制排卵的作用,于 1957 年首次研制成功女性节育药炔诺酮(一种孕酮衍生物),为人类计划生育、人口控制做出重要贡献。英国学者 Edwards 与 Steptoe 开创“试管婴儿”研究,于 1978 年 7 月 26 日首例“试管婴儿”问世,是人类生殖科学中的重大事件。我国于 1988 年 3 月 10 日首例“试管婴儿”在北京医科大学诞生,继而长沙、广州、上海、成都等地也陆续有“试管婴儿”出生。至今我国已有 1 000 多例、全世界约有 200 000 例“试管婴儿”出生,还有双胞胎、三胎、四胎的成功事例。另外,美国人 Lewis 和 Wieschaus 及德国人 Nusslein-Volhard(1978, 1980)的研究,发现控制果蝇胚胎早期发育、器官形

成的基因组在染色体上的排列,有助于说明人先天性畸形的发生,三人同获 1995 年诺贝尔奖。从分子水平研究胚胎发育过程中细胞增殖、分化、运动和功能表达,细胞外基质与细胞的关系,细胞的相互连接、识别和通讯,基因表达的时空秩序等,逐渐形成分子胚胎学学科。Brachet 于 1974 年首先发表了《分子胚胎学引论》一书。

以细胞工程和基因工程为主体的生物工程,是当前生命科学研究中最引人注目的动向。追溯历史,最早进行核移植实验的是 Briggs 和 King,他们于 20 世纪 50 年代做两栖类胚胎的实验,将囊胚期的细胞核移植到去核的卵子内,该卵子仍能正常发育。我国学者童第周和叶毓芬等于 1961 年开始核移植研究,如将蟾蜍的胚胎细胞核移入去核的卵子内,也发现该卵子可正常发育,部分卵子可发育成蝌蚪,甚至完成变态, Gurdon 于 1962 年起始的研究,将蛙胚内胚层或蝌蚪肠上皮细胞核移入去核卵子内,该卵子能正常发育为成体并有生殖能力。童第周(1978)又将成年蛙的红细胞核移入去核的卵子内,该卵子也发育为正常蝌蚪;他还与华人学者牛满江合作进行 DNA 和 mRNA 移植实验,如将鲫鱼肝 DNA 或卵巢的 mRNA 注入金鱼的受精卵内,该受精卵发育成的金鱼具有鲫鱼的单尾性状,这无疑是有重要意义的发现。英国罗斯林研究所于 1997 年 2 月 24 日宣布, Wilmut 等将成年羊高度分化的乳腺细胞核经去分化后,将其移入去核的卵子内,该卵子发育而成的小羊诞生,这只名为“多利”克隆羊的成功轰动全球,证明哺乳动物高度分化的体细胞的核仍具有全能细胞核的潜能,并预示高等动物个体的生命性状可以复制保留并繁衍下去。我国科学家新近也成功地诞生了克隆牛和克隆山羊及克隆熊猫胚胎。美国个别科学家还宣布要克隆人,甚至已成功地克隆人胚胎又使其终止发育。克隆高等动物成功的巨大意义是不言而喻的,但也引起社会的广泛担忧和争议,尤其是克隆人对人类社会的深远影响是不能不慎重考虑的。干细胞的分离、扩增和应用也是当前生命科学研究的热点,其中包括造血干细胞、表皮干细胞、生殖干细胞、神经干细胞等。Evans 和 Kaufman(1981)首次分离出小鼠胚胎干细胞, Thomson 等和 Shambloott 等(1998)同时分离出人胚胎干细胞,科学家们正密切关注人胚胎干细胞的分离扩增,诱导分化,建立“治疗性克隆”,用之于细胞移植和组织工程的应用前景。

20 世纪 70 年代以来重组 DNA 的突破是生命科学的重大成就,由此而发展起来的基因技术、基因转染、基因诊断、基因治疗等一系列基因工程,已产生巨大的社会效益,如通过大量细胞培养或微生物发酵技术,大批生产人类所需的各种生物活性物质,至今已有上百种基因重组产品用之于实验研究和临床诊断与治疗。Gordon(1980)还首次用转基因技术,将生长激素基因转染给小鼠胚胎细胞,产生“超级小鼠”。新近美国华人科学家钱卓博士(1999)将一种 NR2B 基因转染给小鼠,成功地培育出一批“聪明的小鼠”,引起世人的关注。目前,包括我国在内的许多国家的科学家们正在“基因组世界”中全力探索,计划在几年内查清人

类细胞内全部 100 000 个以上的基因谱,几乎每天都有发现新基因的消息,至今已报道了约 50 000 个基因,近 5 000 个基因的功能已被确定。美国一家公司于 1992 年制成第一块基因芯片(gene chip),基因芯片技术已成为当今一项前沿性生物技术,显示巨大的潜力和诱人前景。不久的将来有望将 100 000 个基因固定在一块基因芯片上,可大规模地快速而简便地检测人体的基因,对疾病作预测和早期诊断,达到及时有效的防治。

人类基因组计划(human genome project, HGP)是美国科学家于 1985 年率先提出,并于 1990 年 10 月正式启动的,旨在通过国际合作,阐明人类基因组 30 亿个碱基对的序列,阐明全部人类基因及其在染色体上的位置,破译人类全部遗传密码。美国、英国、德国、法国、日本参与 HGP 研究,1999 年 9 月我国也正式加入。此项研究进展神速,2000 年 6 月 26 日有关国家的机构和科学家宣布,人类基因组草图已基本完成,这是人类科学史中的又一个划时代的里程碑。这项被誉为生命“登月计划”的人类基因组的最终完成,必将给人类的生活和生存带来巨大的利益和革命性变革。

1.4 我国组织学的进展

我国现代解剖学、组织学、胚胎学的发展均起始于 19 世纪末或 20 世纪初。19 世纪末,随着资本主义、殖民主义的入侵,西方文化及欧美日本医学教育输入,西方学者进入我国,在北京和江、浙、粤等省开办了医院和医学校,开设人体解剖学课程,但尸体解剖仍是被禁止的。我国少数学者也开始到国外学习。20 世纪初期,国内学者开始编译解剖学、组织学、胚胎学教本,如博医会最早翻译的《解剖学讲义》,丁福保编译的《新撰人体解剖学》、《组织学总论》和《胎生学》,汤尔和编译的《组织学》(1915)、《精撰解剖学》、《解剖学提纲》(1924)、《生物学精义》、《自然与人类概论》等;还有施尔德译的《路氏解剖学》(1919),丁立成译的《胚胎学引论》(1920),徐云、万钧、孙烈祖译的《人体解剖实习方法》,他们都是我国解剖学事业的先驱者。汤尔和先生(1879~1940)不仅是一位解剖学家和组织学家,也是一位医学教育家,他 1910 年毕业于日本金泽医学专门学校,1912 年受政府委托建立了我国第一所国立医学校——北京医学专门学校(现北京大学医学院的前身),并出任校长(1912~1922);他于 1912 年呈文政府,请求公布他起草的《解剖条例》,内务部 1913 年 11 月,51 号文件公布了我国首部解剖法令《解剖条例》,人体解剖和病理解剖终于取得合法地位,人体解剖学(包括组织学、胚胎学)被指定为医学教育的必修课程。他还受教育部的委托,于 1916 年联合中国医药学会、博医会、江苏教育会共同审定了医学名词。他在 1922 年以后曾任政府教育总长,每年派出学生赴德国留学,为国家培养了一批人才。

随着解剖学事业的兴起及从事解剖学工作人数渐多,在中华医学会和中华博医学会的建议下,于 1920 年 2 月 26 日在北平协和医学校解剖系成立了“中国解剖学会及人

类学会”,会员 50 人,推选美国组织学家 E. W. Cowdry 任理事长,理事 12 位,其中 6 位是外籍人士。会议制定了会章,并由当时政府注册登记,但成立后基本未开展活动,长期处于停顿状态。

1920 年前后,一些学者从事解剖学、细胞学、组织学、胚胎学、神经学等的教学和研究,有的赴欧美日等国留学。他们回国后在艰难的条件下数十年如一日孜孜不倦地钻研学问,教书诲人,实验研究,开拓创业,为学科发展做出了历史性贡献。如马文昭(1886~1965)1915 年毕业于北京协和医学堂,1920 年、1928 年两次赴美进修,先后在协和医学院解剖系、北京大学医学院、北京医学院组织胚胎学教研室执教共 40 余年,曾任北京大学医学院院长(1946)。他是我国解剖学界第一位中国科学院学部委员(院士,1956),曾任中国解剖学会第二届理事会理事长(1952~1954)。他多年从事组织学和细胞学研究,研究线粒体、高尔基复合体及分泌颗粒的形成等,发现磷脂类有增强细胞结构和功能的作用,并探讨卵磷脂对皮肤增生、创伤愈合、神经衰弱等疾病的作用及其抗吗啡中毒的临床应用,总结编著了《磷脂类对组织的作用》(1963),他是我国组织学和细胞学的奠基者之一。张鉴(1890~1977)早年留学日本,1921 年和 1933 年两次赴美进修,是我国解剖学开拓者之一,先后在江西、湖南、上海医学院、协和医科大学解剖系执教近 60 年。他于 1947 年发起和参与重建了中国解剖学会,创建了《解剖学报》和《解剖学通讯》,曾任中国解剖学会第三届和第四届理事会理事长(1956~1978)。他主编全国统编教材《人体解剖学》(1960),多年从事人体解剖学研究,在组织学和胚胎学方面也有所建树;还曾致力于医学教育管理,为我国医学和解剖学发展培养了大批人才。鲍鉴清(1893~1982)1917 年毕业于北京医学专门学校,1920 年留学德国,学习组织学和胚胎学,1923 年归国后多年执教于北京大学、北京师范大学、辅仁大学等,1934~1936 年曾考察欧洲诸国和日本;1938 年任北京大学医学院院长,1940 年获日本医学博士学位,1945 年曾任北京大学校长。早年编著《显微镜的动物学实验》(1931)、《组织学纲要》(1933)、《生物学史》等。1950 年起始在现白求恩医科大学组织胚胎学教研室执教,编著《组织胚胎学》等教材,还主编了《组织学技术》(1962)和《组织培养术》(1965)等技术专著,举办师资班和技术培训班,培养人才,推广新技术,在细胞培养和电镜技术方面起率先指导作用。他在组织学、细胞学的研究中也许多论著发表,是我国组织学和细胞学教学和科研的开拓创业者之一。范承杰(1895~1986)1922 年毕业于金陵女子大学,1927~1929 留学美国获硕士学位。先后任教于上海女子医学院、圣约翰大学医学院和震旦大学医学院,1952 年起始在上海第二医学院执教。她从事组织学胚胎学教学与科研约 50 年,在教材编著、人才培养以及在烟酒危害和普鲁卡因对神经组织的影响等研究方面有所成就,是我国少有的老一辈女性组织学胚胎学家。王有琪(1899~1995)于 1930 年毕业于南京中央大学,1931 年起始在上海医学院(后称上海医科大学)执教人体解剖学、组织学、胚胎学 60