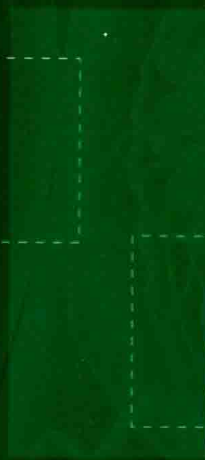
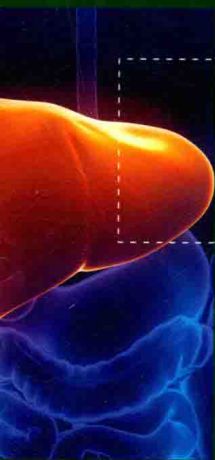


组织损伤与修复 分子生物学

李三强 等 著



科学出版社

组织损伤与修复分子生物学

李三强 等 著

本书获河南省高校科技创新团队项目(18IRTSTHN026),河南省科技创新杰出青年基金项目(184100510006),河南省高等学校生物化学双语教学示范课程项目资助。

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书分为7章,第一章为组织损伤与修复的基本概念;第二章为肝脏组织损伤与修复分子机制;第三章为神经组织损伤与修复分子机制;第四章为肺组织损伤与修复分子机制;第五章为心脏组织损伤与修复分子机制;第六章为肠组织损伤与修复分子机制;第七章为组织损伤与修复药物干预分子机制。书中内容汇集了组织损伤与修复分子生物学基础理论知识和最新研究进展,知识面宽,适用性强,体现了现代组织损伤与修复研究的发展方向,为组织损伤与修复的科学研究提供了先进的理论知识和研究技术。

本书可供医学院校本科生、研究生使用,也可作为组织损伤与修复相关领域科研人员的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

组织损伤与修复分子生物学 / 李三强等著. —北京: 科学出版社, 2019.4

ISBN 978-7-03-057407-7

I. ①组… II. ①李… III. ①生物组织学-分子生物学 IV. ①Q136

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2018)第 095716 号

责任编辑: 刘 丹 文 茜 / 责任校对: 严 娜

责任印制: 张 伟 / 封面设计: 铭轩堂

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>

北京中石油彩色印刷有限责任公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2019年4月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2019年4月第一次印刷 印张: 23 插页: 5

字数: 580 000

定价: 128.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

《组织损伤与修复分子生物学》

著者名单

李三强 李瑞芳 王 萍

胡志红 刘建成 刘熔增

序

近十年来，随着分子生物学的迅速发展，研究人员发现很多疾病的研究必须深入到分子水平才能揭示疾病的本质。组织损伤与修复是多种疾病发生发展的关键环节，特别是在我国发病率较高的肝病、肺病和心血管疾病等。组织损伤与修复的研究涉及病理、免疫、生物化学、分子生物学和病原生物学等多个学科的内容，需要采用多种方法与手段进行研究。其中组织损伤与修复的分子机制是近几年相关疾病研究的热点问题，它从本质上阐明疾病发生发展的机制。由于组织损伤与修复分子机制的研究发展很快，很需要一部反映该领域新进展和新观点的专著。河南科技大学医学院的李三强教授研究团队长期从事组织损伤与修复分子机制的研究，他们将国内外最新的理论、技术和方法，与他们在教学、科研及防治实践中所获得的丰富经验和成果相结合，经过精心总结和提炼写成该书，从而使该书具有较高的学术水平和实用价值。

《组织损伤与修复分子生物学》一书具有以下两个特点：①内容新颖，重点内容都是近几年著者所承担的国家级和省部级重要课题的研究成果及国内外最新的研究进展；②实用性强，对组织损伤与修复分子机制研究的很多具体方法都有详细介绍。

该书在编写上重视理论联系实际，在形式上图文并茂，有助于广大医学工作者更新知识，并推动组织损伤与修复的基础研究向前发展。

马灵筠

2018年4月

前 言

组织损伤与修复是病理学方面的核心问题。组织损伤是由缺氧、理化因子、生物因子、免疫反应、内分泌因子、遗传变异、社会、心理和精神等若干因素引起的；有害刺激对机体部分组织和细胞造成损伤后，机体对缺损部分进行修补恢复的过程称修复。修复可分为两种不同的过程及结局：一是由损伤周围的同种细胞分裂增生以实现修复的过程，称为再生；二是由新生的结缔组织（肉芽组织）来修复，称纤维性修复。虽然组织损伤与修复的病理方面有较多研究，但对于各种组织损伤与修复分子机制还没有专著进行系统的总结报道。著者团队长期从事各种组织损伤与修复分子机制的研究，本书重点对著者团队及学科前沿的最新成果进行总结报道。

本书的编著希望体现以下几个特点：①以组织损伤与修复分子机制研究内容为主，兼顾其他相关学科的内容，力求反映近年的新观点、新认识和新经验；②对很多研究成果的具体研究方法都有详细的描述，便于读者学习和应用到自己的科研中去；③很多图片都是著者团队经过反复实验得到的宝贵资料，便于读者理解相关的知识。

回顾本书的编著历程，著者付出了艰苦的努力。本人带领的科研团队长期从事组织损伤与修复分子机制的研究，河南科技大学医学院肝脏损伤与修复分子医学重点实验室的每一届同学都对本书的相关研究内容做出了突出的贡献，在此一并表示感谢。

本书从撰写到校对，著者不敢有半点懈怠，但由于知识有限，不足之处敬请谅解。

李三强

2019年4月

目 录

第一章 组织损伤与修复的基本概念	1
第一节 组织的适应性反应.....	1
第二节 组织的损伤.....	3
第三节 组织损伤的修复.....	6
主要参考文献.....	12
第二章 肝脏组织损伤与修复分子机制	13
第一节 肝脏损伤与修复的基本概念.....	13
第二节 肝脏损伤研究的动物模型.....	14
第三节 化学性肝脏损伤的分子机制.....	20
第四节 药物性肝脏损伤的分子机制.....	40
第五节 肝脏再生研究的动物模型.....	62
第六节 肝脏再生的过程.....	63
第七节 肝脏再生过程中的信号通路.....	66
第八节 肝脏干细胞在肝脏损伤修复和再生过程中的作用.....	72
主要参考文献.....	81
第三章 神经组织损伤与修复分子机制	93
第一节 神经组织的基本结构.....	93
第二节 神经元的连接——突触.....	98
第三节 神经系统的高级功能——学习和记忆.....	101
第四节 神经组织损伤的病理学.....	108
第五节 脑老化.....	110
第六节 神经系统变性疾病.....	127
第七节 中枢神经损伤与修复.....	138
主要参考文献.....	150
第四章 肺组织损伤与修复分子机制	151
第一节 肺组织的基本结构与功能.....	151
第二节 肺组织损伤的病理学.....	151
第三节 肺组织损伤研究的动物模型.....	152
第四节 肺组织修复再生的分子生物学.....	157
第五节 肺癌标志物.....	159

第六节	miRNA 作为肺癌早期检测生物标志物	177
第七节	基于纳米金探针结合基因芯片检测肺癌早期相关 miRNA	187
第八节	长链非编码 RNA 作为早期肺腺癌检测的生物标志物	198
	主要参考文献	211
第五章	心脏组织损伤与修复分子机制	219
第一节	心脏组织的基本结构	219
第二节	心肌组织损伤的病理学	221
第三节	心肌组织损伤的分子生物学	225
第四节	心肌肥厚的信号转导通路	236
第五节	心肌肥厚的新靶点及治疗药物研究	243
	主要参考文献	285
第六章	肠组织损伤与修复分子机制	288
第一节	肠组织的基本结构	288
第二节	肠组织损伤的病理学	290
第三节	肠组织损伤的分子生物学	291
第四节	肠组织损伤修复的分子生物学	298
	主要参考文献	310
第七章	组织损伤与修复药物干预分子机制	312
第一节	肝脏组织损伤修复药物干预分子机制	312
第二节	神经组织损伤修复药物干预分子机制	322
第三节	肺组织损伤修复药物干预分子机制	334
第四节	心血管组织损伤修复药物干预分子机制	342
第五节	肠组织损伤修复药物干预分子机制	347
第六节	皮肤组织损伤修复药物干预分子机制	348
第七节	胃组织损伤修复药物干预分子机制	349
	主要参考文献	356

彩图

第一章 组织损伤与修复的基本概念

第一节 组织的适应性反应

适应是指细胞、组织或器官在体内外各种因素的作用下，通过改变自身的代谢、功能和形态结构，从而与这些因素相协调，并使自身得以存活的过程。适应在形态上表现为萎缩、肥大、增生和化生。

一、萎缩

组织和器官的体积缩小称为萎缩，通常是由组织、器官的实质细胞体积缩小造成的，有时也可由细胞数目减少引起。最常见的萎缩有肌肉、骨骼、中枢神经及生殖器官等的萎缩。

(一) 类型

萎缩通常由细胞的功能活动降低、血液和营养物质供应不足及神经和（或）内分泌刺激减少等引起。细胞和器官发生萎缩的原因多种多样，但均含有环境条件变坏的因素，从而引起细胞和器官的体积缩小及功能下降。根据病因，可将萎缩概括地分为两大类，即生理性萎缩及病理性萎缩。

1. 生理性萎缩 当机体发育到一定阶段时许多结构、组织和器官逐渐萎缩，这种现象称为退化。例如，在幼儿阶段动脉导管和脐带血管的萎缩退化、青春期后胸腺的逐步退化、妊娠期后子宫的复旧及授乳期后乳腺组织的复旧等。此外，在高龄时期几乎一切器官和组织均不同程度地出现萎缩，即老年性萎缩，以脑、心、肝、皮肤、骨骼等尤为明显。

2. 病理性萎缩 病理性萎缩按其发生原因可以分为以下几种。

1) **营养不良性萎缩** 局部营养不良性萎缩常由组织、器官血供长期减少引起，如脑动脉粥样硬化引起的脑萎缩。全身营养不良性萎缩见于患慢性消耗性疾病或蛋白质摄入不足引起的全身脂肪组织、肌肉及实质器官的萎缩。

2) **压迫性萎缩** 压迫性萎缩是指组织、器官长期受压引起的萎缩，如尿路梗阻时因肾盂积水引起的肾实质萎缩。

3) **废用性萎缩** 废用性萎缩是指组织、器官因长期工作负荷减小所致的萎缩，如久病卧床或肢体骨折后长时间固定引起的肌肉萎缩。

4) **神经性萎缩** 神经性萎缩是指组织、器官因失去神经支配所发生的萎缩，如脊髓灰质炎所致的肌肉萎缩等。

5) 内分泌性萎缩 内分泌性萎缩是指内分泌腺功能低下引起的靶器官的萎缩,如腺垂体因肿瘤压迫或缺血坏死而功能低下时引起的肾上腺、性腺等萎缩。

(二) 病理变化

萎缩的主要病变在实质细胞,细胞体积缩小,细胞质减少、浓缩而浓染,间质成纤维细胞和脂肪细胞常可增生而致脏器发生假性肥大。在心肌细胞、肝细胞细胞质内常出现紫褐色素而使其外观呈褐色,称为褐色萎缩。萎缩器官均匀性缩小,重量减轻,质地变韧,功能低下。若致萎缩的因素长期不消除,病变可继续加重,萎缩的细胞则变性、坏死、消失。

二、肥大

细胞、组织或器官体积的增大称为肥大。肥大常由细胞的细胞质增多、细胞质内细胞器增多或增大、细胞核内 DNA 含量增加、细胞核的体积增大引起。肥大多伴有功能增高现象。需要注意的是,有时虽有器官、组织外形的增大,但不一定就是肥大,如实质细胞萎缩、间质增生的假性肥大,以及脂肪变性、细胞水肿的器官肿大,这些均不能称肥大。

肥大根据其原因可分为如下两类。

1) 代偿性肥大 代偿性肥大是机体适应性反应在形态结构方面的表现,通常是由相应器官的功能负荷加重引起,具有代偿意义。例如,高血压病引起的心肌肥大,以及一侧肾脏摘除后另侧肾脏的肥大等。

2) 内分泌性肥大 由于内分泌激素增多而刺激相应的靶细胞肥大,如妊娠期雌激素分泌增多使子宫肥大。

三、增生

组织或器官内实质细胞的数目增多称为增生。增生常导致组织或器官体积增大,因而常与肥大同时存在。

(一) 类型

根据原因和性质的不同,可将增生分为生理性增生和病理性增生两种。

1. 生理性增生

1) 代偿性增生 代偿性增生指由于功能的需要,机体相应的组织、器官的细胞发生的增生,如低海拔地区的人进入高海拔地区一段时期后,血液中的红细胞会增多。

2) 激素性增生 激素性增生指内分泌激素引起的靶器官或靶组织细胞的增生,如女性青春期乳房小叶腺上皮及月经周期中子宫内膜腺体的增生。

2. 病理性增生

1) 激素过多 如雌激素绝对或相对增加,导致子宫内膜腺体增生过长,临床上表现为功能性子宫内膜出血。

2) 生长因子过多 组织损伤时,毛细血管内皮细胞和成纤维细胞因受到损伤处增

多的生长因子的刺激而发生增生，使损伤得以修复。

（二）影响和结局

实质细胞的增生常伴有组织、器官的功能增强或使受损的功能得到部分恢复。间质的过度增生会引起组织、器官硬化等不良后果，如慢性肺淤血时，纤维结缔组织大量增生，可致肺褐色硬化。细胞增生可以是弥漫性的，常引起增生组织、器官的弥漫性增大；也可以是局限性的，在组织、器官中形成单发或多发的增生性结节。大部分病理性增生（如损伤后修复时的增生、炎性增生等）会随病因的去除而停止。若细胞增生过度，则可发展为不典型增生，甚至演变为肿瘤性增生，导致肿瘤形成，如慢性宫颈炎、宫颈上皮过度增生可发展为宫颈癌。

四、化生

在某些因素的作用下，一种已分化成熟的组织或细胞转化成另一种分化成熟的组织或细胞的过程，称为化生。化生只发生在同源细胞之间，即上皮细胞之间或间叶细胞之间。化生并非由成熟的细胞直接转化，而是该处具有多向分化能力的幼稚的未分化细胞或干细胞横向分化的结果。

1. 化生的类型 常见的化生有以下几种。

1) 鳞状上皮化生 鳞状上皮化生指网状上皮、移行上皮等转化为鳞状上皮，常见于慢性支气管炎时的支气管黏膜等。

2) 肠上皮化生 肠上皮化生指胃黏膜上皮转化为肠型黏膜上皮，常见于慢性萎缩性胃炎。

3) 纤维组织化生 此类化生形成软骨组织或骨组织。

2. 化生对机体的影响 虽然化生是组织对不良刺激的适应性变化，但原来组织的功能也会部分丧失。例如，呼吸道假复层纤毛柱状上皮化生为鳞状上皮后，对理化因素有了较强的抵抗能力，但黏膜的自净作用却减弱。另外，上皮的化生可能是癌变的基础。

第二节 组织的损伤

损伤是指细胞和组织在内、外环境有害因子的作用下发生的形态结构和功能代谢变化。引起细胞损伤的因素很多，包括缺氧、理化因素、生物因素、免疫因素、遗传因素、营养因素等。轻微损伤是可逆的，即消除病因后，受损伤的细胞可以恢复正常，这种可逆性损伤称为变性；严重损伤是不可逆的，即受损细胞的结构和功能已无法恢复，表现为细胞死亡。

一、变性

实质细胞在病因作用下发生代谢障碍，引起细胞或细胞间质出现一些异常物质或正

常物质数量显著增多，称为变性。发生变性的细胞或组织功能下降。根据沉积在组织内物质的不同，变性有多种类型。

（一）细胞水肿

细胞水肿即细胞内水分增多，又称水变性。这是细胞轻度损伤后常发生的早期病变，好发于肝、心、肾等实质细胞。

1. 原因和机制 在缺氧、感染、中毒、高热等作用下，细胞线粒体受损伤，使ATP生成减少，细胞膜钠泵功能障碍，导致细胞内水、钠增多。

2. 病理变化 肉眼观，组织器官体积增大，包膜紧张，色泽混浊，似开水烫过，切面隆起，边缘外翻。镜下观，细胞肿胀，细胞质疏松淡染，严重时细胞肿大，细胞质透亮似气球，称为气球样变性，常见于病毒性肝炎。

3. 结局 引起细胞水肿的原因如果能及时消除，病变的细胞可以恢复正常；反之，可进一步发展为细胞死亡。

（二）脂肪变性

脂肪变性是指脂肪细胞以外的细胞中出现脂滴或脂滴明显增多，多发生于肝细胞、心肌纤维和肾小管上皮细胞。

1. 原因 常见的原因有持续缺氧、急性感染、化学中毒〔磷、三氯甲烷、四氯化碳、乙醇（酒精）等〕、营养障碍等。

2. 病理变化 肝脂肪变性最为常见，因肝脏是脂肪代谢的主要器官。肝脂肪变性的发生机制是由于上述病因干扰或破坏细胞脂肪代谢。轻度肝脂肪变性时，肝肉眼观可无明显改变，或仅轻度黄染。如脂肪变性较显著和广泛，则肝增大，色变黄，触之如泥块并有油腻感。镜下肝细胞内的脂肪空泡较小，起初多见于核的周围，以后变大，较密集散布于整个细胞质中，严重时可融合为一大空泡，将细胞核挤向包膜下，状似脂肪细胞，称大泡性脂变。一般与饮食、肥胖、糖尿病、营养不良和慢性酒精性肝病有关。小泡性脂变的特点为肝细胞细胞质内挤满了微小脂泡，大小均一，细胞核仍位于细胞中央，一般见于脂肪变性的起始阶段。有些小泡性脂变是肝细胞严重物质代谢障碍的表现，见于妊娠脂肪肝、急性酒精性脂肪肝和四环素所致肝脏损伤等。

3. 影响和结局 脂肪变性是一种可重复性病变，病因消除后可逐渐恢复正常。肝脂肪变性一般无明显肝功能障碍。脂肪肝在体检时，肝可在右季肋下触及，有轻压痛及肝功能异常。长期重度肝脂肪变性可由于脂肪滴不断积聚增大而致肝细胞坏死，继而纤维结缔组织增生而导致肝硬化。近年来，脂肪肝的查出比例随着B型超声波检查的广泛使用逐渐增高，而且脂肪肝的发生与糖尿病、肥胖症、酗酒、饮食结构不合理等关系密切。

（三）玻璃样变性

玻璃样变性是指在病变的细胞或组织内出现均质、红染、半透明、毛玻璃样的蛋白

质蓄积，又称透明变性。

1. 细胞内玻璃样变性 细胞内玻璃样变性是指细胞质内出现圆形、均质、无结构的红染物质。例如，蛋白尿时肾小管上皮细胞吞饮蛋白质并在细胞质内形成玻璃样小滴；慢性炎症组织内，浆细胞细胞质中因免疫球蛋白蓄积而出现的玻璃样小体，又称 Russel 小体。

2. 结缔组织玻璃样变性 结缔组织玻璃样变性常见于瘢痕组织、纤维化的肾小球、器官的包膜增厚处。病变处的胶原纤维增粗、融合成片状或束状的玻璃样物质，纤维细胞明显减少。

3. 血管壁玻璃样变性 血管壁玻璃样变性常见于原发性高血压患者的肾、脑、脾和视网膜等处的细动脉。由于细动脉长期痉挛，内皮受损而通透性升高，血浆蛋白质渗入细动脉壁引起细动脉管壁增厚、变硬、弹性下降，管腔狭窄甚至闭塞，即动脉硬化。

（四）黏液性变性

黏液样变性是指病变的组织间质中黏多糖和蛋白质蓄积，使得组织基质染色后类似于黏液。常见于间叶组织肿瘤、风湿病等。

（五）病理性钙化

病理性钙化是指在骨、牙之外的组织内有固态的钙盐沉积。主要见于坏死组织和异物中，如结核病的坏死灶，以及血栓、动脉粥样硬化的斑块处等。

二、细胞死亡

在各种原因作用下，细胞遭受严重损伤而累及细胞核时，呈现代谢停止、结构破坏和功能丧失等不可逆性的变化，称为细胞死亡。细胞死亡既可直接发生，也可由变性发展而来，包括坏死和凋亡两种类型。

1. 细胞坏死 坏死（necrosis）是以酶溶性变化为特点的活体内局部组织细胞的死亡。坏死的细胞代谢停止，功能丧失，并出现一系列形态变化。多数情况下坏死由可逆性损伤逐渐发展而来，少数可因致病因素较强直接导致。引起坏死的因素很多，如缺氧、物理因子、化学因子及免疫反应等损伤因子，只要其作用达到一定的程度或持续一定时间，使受损细胞和组织的代谢停止，即可引起局部组织和细胞的死亡。刚坏死的细胞在肉眼和光镜下难以识别。细胞死亡几小时至十几小时后，由于细胞内容酶体释放水解酶，引起细胞自身溶解，这时才能在光镜下见到坏死细胞的自溶性改变。细胞坏死的主要形态标志是细胞核的变化，主要有三种形式。①核固缩。细胞核染色质 DNA 浓缩，使核体积缩小。嗜碱性增强，染色变深，提示 DNA 停止转录。②核碎裂。由于核染色质崩解和核膜破裂，细胞核发生碎裂后，染色质崩解成小碎片分散于细胞质中。③核溶解。在 DNA 酶的作用下，染色质中的 DNA 分解，染色质失去对碱性染料的亲和力，因而核染色变淡，最后消失。细胞质的改变是细胞质红染，结构崩解呈颗粒状。间质开始

无明显改变，继而在各种溶解酶的作用下，基质崩解，胶原纤维肿胀、断裂或液化，最后，坏死的细胞与崩解的间质融合成一片红染的、无结构的颗粒状物质。一般将失去活性的组织称为失活组织。失活组织的特点：①颜色苍白、混浊，失去原有光泽；②组织回缩不良，失去原有弹性；③无血管搏动，切开后无新鲜血液流出；④无正常感觉和运动（如肠蠕动）功能等。在临床上，死亡细胞的质膜（细胞膜、细胞器膜等）崩解，细胞结构溶解（坏死细胞自身性溶酶体消化），引发急性炎症反应；细胞内和血浆中酶活性的变化在坏死初期即可查出，有助于细胞损伤的早期诊断；认真观察，警惕失活组织的出现，一旦发现，在治疗中必须将其清除。

2. 细胞凋亡 凋亡是通过细胞内基因调控程序引起的细胞自身死亡。在病变情况下，凋亡细胞明显增多，但仍多为单个散在。细胞凋亡早期细胞质嗜酸性增强，细胞核染色质凝聚，沿核膜呈半月状、帽状或破裂，有肝板坠入窦周间隙和肝窦，形成凋亡小体。凋亡小体或裸露或被库普弗细胞吞噬，由于细胞凋亡过程中没有溶酶体和细胞膜破裂，没有细胞内容物外溢，故凋亡小体周围一般无明显炎症反应。细胞的凋亡小体呈球形，细胞质嗜酸，故曾称嗜酸小体，为常规苏木精-伊红（HE）染色切片中确定细胞凋亡的主要依据。细胞凋亡与细胞坏死的区别见表 1-1。

表 1-1 细胞凋亡与细胞坏死的区别

区别内容	细胞坏死	细胞凋亡
涉及范围	大片细胞	单个细胞
诱导因素	病理	生理或病理
形态特征	无凋亡小体，细胞肿胀破裂，溶酶体释放，细胞自溶	形成凋亡小体
能量消耗	不耗能被动过程	主动耗能过程
膜的完整性	早期丧失	持续到晚期
基因调控	无	有
机制	事故性细胞死亡，被动引起	程序化细胞死亡，自主调控
炎症反应	有	无

第三节 组织损伤的修复

损伤造成机体部分细胞和组织丧失后，机体对所形成的缺损进行修补恢复的过程，称为修复（repair），修复是由缺损周围的健康细胞通过再生来完成的，修复后可完全或部分恢复原组织的结构和功能。

一、再生

再生（regeneration）是指组织、细胞损伤后，缺损周围健康细胞的分裂增殖。再生

可分为生理性再生和病理性再生。生理性再生是指在生理过程中，机体有些细胞不断衰老死亡，由新生的同种细胞通过增生不断补充，以维持原组织的结构和功能。例如，表皮的表层角化细胞经常脱落，由表皮的基底细胞不断增生、分化予以补充；子宫内膜周期性脱落，又由基底部细胞增生加以恢复；红细胞平均寿命为 120 天，白细胞的寿命长短不一，需由淋巴造血器官不断地产生大量新生细胞进行补充。病理性再生是指病理状态下组织、细胞缺损后发生的再生。病理性再生又分完全再生和纤维性修复。完全再生是指死亡的细胞由同类细胞增生、补充，再生的组织完全恢复了原组织的结构及功能；纤维性修复是指缺损不能通过原组织的再生修复，而是由肉芽组织增生、填补，以后形成瘢痕，也称瘢痕修复。组织缺损后的修复是通过完全再生还是纤维性修复主要取决于受损组织的再生能力。

（一）各种组织的再生能力

全身各种组织的再生能力是不完全相同的。一般来说，平常容易遭受损伤的组织及在生理过程中经常更新的组织，再生能力较强，反之，则再生能力较弱或缺乏。按再生能力的强弱，可将人体组织细胞分为三类。

1. 不稳定细胞 这类细胞在生理状态下就有很强的再生能力，总在不断地增殖，以代替衰亡或破坏的细胞，如表皮细胞、呼吸道和消化道黏膜上皮细胞、男性及女性生殖器官管腔的被覆上皮细胞、淋巴及造血细胞、间皮细胞等。

2. 稳定细胞 这类细胞在生理状态下增殖现象不明显，但受到组织损伤的刺激后，表现出较强的再生能力。这类细胞包括各种腺体或腺样器官的实质细胞，如肝、胰、涎腺、内分泌腺、汗腺、皮脂腺和肾小管的上皮细胞等，还包括原始的间叶细胞及其分化出来的各种细胞。它们不仅有强的再生能力，而且原始间叶细胞还有很强的分化能力，可向许多特异的间叶细胞分化，如骨折愈合时，间叶细胞增生，并向软骨母细胞及骨母细胞分化。平滑肌细胞也属于稳定细胞，但一般情况下其再生能力较弱。

3. 永久性细胞 属于这类细胞的有神经细胞、骨骼肌细胞及心肌细胞。不论中枢神经细胞还是周围神经的神经节细胞，在出生后都不能分裂增生，一旦遭到破坏则永久性缺失。心肌和横纹肌细胞的再生能力极弱，损伤后基本上通过瘢痕修复。

（二）各种组织的再生过程

1. 被覆上皮的再生 鳞状上皮缺损时，由创缘或底部的基底层细胞分裂增生，向缺损中心迁移，先形成单层上皮，以后增生分化为鳞状上皮；单层柱状上皮（如胃肠黏膜上皮）缺损后，由邻近的基底部细胞分裂增生来修补，新生的上皮细胞初为立方形，以后增高变为柱状细胞。

2. 腺上皮的再生 腺上皮损伤时，如果仅有腺上皮细胞的缺损而腺体的基底膜未遭破坏，可由残存细胞分裂补充，完全恢复原来腺体的结构和功能。如腺体构造（包括基底膜）完全被破坏，则难以再生。构造比较简单的腺体如子宫内膜腺、肠腺等可从残

留部细胞再生。肝细胞有活跃的再生能力。

3. 纤维组织的再生 在损伤的刺激下,受损处的纤维母细胞发生分裂、增生,纤维母细胞可由静止状态的纤维细胞转变而来,也可由未分化的间叶细胞分化而来。纤维母细胞又称成纤维细胞,胞体大,两端常有突起,也可呈星状,细胞质丰富,略嗜碱性,细胞核体积大,圆形或卵圆形,染色淡,有1~2个核仁。纤维母细胞有很强的合成胶原蛋白的功能,当其停止分裂后,开始合成并分泌前胶原蛋白,在细胞周围形成网状纤维,网状纤维互相聚合形成胶原纤维;与此同时,细胞胞体逐渐变成长梭形,细胞质越来越少,细胞核变纤细且染色越来越深,成为纤维细胞。

4. 血管的再生 毛细血管多以出芽的方式再生。首先在蛋白分解酶作用下基底膜分解,该处内皮细胞分裂增生形成突起的幼芽,随着内皮细胞向前移动及后续细胞的增生而形成一条细胞索,由于血流的冲击,数小时后便可出现管腔,形成新生的毛细血管,进而彼此吻合构成毛细血管网。为适应功能的需要,这些毛细血管还会不断改建,有的管壁增厚形成小静脉、小动脉。但大血管断离后需手术吻合,吻合处两侧内皮细胞分裂增生、互相连接,恢复原来内膜结构;而平滑肌细胞的再生能力较低,故断离的肌层常由肉芽组织增生,最后形成瘢痕修复。

5. 神经组织的再生 脑和脊髓内的神经细胞坏死后不能再生,而是由神经胶质细胞及其纤维修补,形成胶质瘢痕。但外周神经纤维断离后,如果其细胞体还存活,可以完全再生。首先断离处远侧段及近侧段的一部分髓鞘及轴突崩解、吸收,然后由两端的神经鞘细胞增生,形成带状的合体细胞,将断端连接,近端轴突逐渐向远端生长,穿过神经鞘细胞带,最后达到末梢,鞘细胞产生髓磷脂将轴索包绕形成髓鞘。此再生过程常需数月以上才能完成。若断离的两端相距太远(超过2.5cm)且两断端之间有软组织嵌入,或因截肢失去远端,再生轴突均不能达到远端,而与增生的结缔组织混合在一起,形成肿瘤样团块,称创伤性神经瘤,临床上可出现顽固性疼痛。故肢体外伤致神经断离后,经手术缝合,愈合后可逐渐恢复其感觉和运动功能。

二、纤维性修复

(一) 肉芽组织

肉芽组织(granulation tissue)是由旺盛增生的毛细血管及纤维结缔组织和各种炎症细胞组成,肉眼表现为鲜红色,颗粒状,柔软湿润,形似鲜嫩的肉芽而得名。镜下可见大量由内皮细胞增生形成的实性细胞索及扩张的毛细血管,向创面垂直生长,并以小动脉为轴心,在周围形成袢状弯曲的毛细血管网。在毛细血管周围有许多新生的纤维母细胞,此外常有大量渗出液及炎症细胞。炎症细胞中常以巨噬细胞为主,也有数量不等的中性粒细胞及淋巴细胞,因此肉芽组织具有抗感染功能。巨噬细胞能分泌血小板源生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、转化生长因子(transforming growth factor, TGF) β 、白细胞介素(interleukin,

IL) 1 及肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF), 加上创面凝血时血小板释放的 PDGF, 进一步刺激纤维母细胞及毛细血管增生。巨噬细胞及中性粒细胞能吞噬细菌及组织碎片, 这些细胞破坏后释放出各种蛋白水解酶, 能分解坏死组织及纤维蛋白, 肉芽组织中毛细血管内皮细胞亦有吞噬能力, 并有强的纤维蛋白溶解作用。肉芽组织中一些纤维母细胞的细胞质中含有肌细丝, 有收缩功能, 因此应称为肌纤维母细胞 (myofibroblast)。纤维母细胞产生基质及胶原。早期基质较多, 以后则胶原越来越多。

(二) 瘢痕组织

瘢痕组织的形成是肉芽组织逐渐纤维化的过程。此时网状纤维及胶原纤维越来越多, 网状纤维胶原化, 胶原纤维变粗, 与此同时纤维母细胞越来越少, 少量剩下者转变为纤维细胞; 间质中液体逐渐被吸收, 中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞和浆细胞先后消失; 毛细血管闭合、退化、消失, 留下很少的小动脉及小静脉。这样, 肉芽组织乃转变成主要由胶原纤维组成的血管稀少的瘢痕组织, 肉眼呈白色, 质地坚韧。瘢痕形成宣告修复完成, 然而瘢痕本身仍在缓慢变化, 如常发生玻璃样变性, 有的瘢痕则发生瘢痕收缩。这种现象不同于创口的早期收缩, 而是瘢痕在后期由于水分的显著减少所引起的体积变小, 有人认为也与肌纤维母细胞持续增生以致瘢痕中有过多的肌纤维母细胞有关。由于瘢痕坚韧又缺乏弹性, 加上瘢痕收缩可引起器官变形及功能障碍, 如在消化道、泌尿道等腔室器官则引起管腔狭窄, 在关节附近则引起运动障碍。一般情况下, 瘢痕中的胶原还会逐渐被分解、吸收, 以至改建, 因此瘢痕会缓慢地变小变软。但偶尔也有瘢痕胶原形成过多, 成为大而规则的隆起硬块, 称为瘢痕疙瘩, 易见于烧伤或反复受异物等刺激的伤口, 其发生机制不明, 一般认为与体质有关, 那些容易出现瘢痕疙瘩的人的体质称为瘢痕体质。瘢痕疙瘩中的血管周围常见一些肥大细胞, 故有人认为, 由于持续局部炎症及低氧, 促进肥大细胞分泌多种生长因子, 使肉芽组织过度生长, 因而形成瘢痕疙瘩。

三、创伤愈合

创伤愈合是指机体遭受机械暴力作用后, 皮肤等组织出现连续性破坏或形成缺损后的修复过程。

(一) 皮肤创伤愈合

最轻的创伤仅限于皮肤表皮层, 可通过上皮的再生完全愈合; 稍重者有皮肤和皮下组织断裂, 并出现伤口; 严重的创伤可有肌肉、肌腱、神经的断离及骨折。下面以皮肤手术切口为例说明创伤愈合的基本过程。

1. 创伤愈合的基本过程

1) 伤口早期变化 创伤开始伤口局部有不同程度的组织坏死和小血管断裂出血, 数小时后局部出现炎症反应, 表现为充血及浆液、各种白细胞渗出, 故伤口局部