

上皮细胞生物学

——初探

Epithelial Cell Biology
-A Primer



主编 陈小章 高杰英

军事医学科学出版社

首届京港生命科学前沿研讨会

上皮细胞生物学

——初探

Epithelial Cell Biology — A Primer

主 编 陈小章 高杰英

副主编 张海鹰

军事医学科学院

香港中文大学

北京生物技术和新医药产业促进中心

军事医学科学出版社

·北 京·

图书在版编目(CIP)数据

上皮细胞生物学初探/陈小章,高杰英主编.

- 北京:军事医学科学出版社,2000.10

ISBN 7-80121-289-4

I.上… II.①陈… ②高… III.上皮组织-细胞学;生物学-文集 IV.Q41-53

中国版本图书馆CIP数据核字(2000)第51845号

* *

军事医学科学出版社出版

(北京市太平路27号 邮政编码:100850)

新华书店总店北京发行所发行

北京四环科技印刷厂印刷

*

开本:787mm×1092mm 1/16 印张:28 字数:689千字

2000年10月第1版 2000年10月第1次印刷

印数:1-3000册 定价:58元

(购买本社图书,凡有缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换)

上皮细胞生物研究中心

荣誉主任

Ferid Murad (1998 年诺贝尔医学奖获得者)

科学顾问委员会:

王琳芳	中国工程院院士	中国医学科学院基础医学研究所
马大龙	北京大学基础医学院免疫学系	
叶鑫生	中国自然科学基金委员会生命科学部副主任	
刘以训	中国科学院院士	国家生殖生物学重点实验室
沈倍奋	中国工程院院士	军事医学科学院
吴祖泽	中国科学院院士	军事医学科学院
陈慰峰	中国科学院院士	北京大学基础医学院免疫学系
林其谁	中国科学院上海生物化学研究所	国家分子生物学重点实验室 室主任
赵白鸽	国家计划生育委员会科技司司长	
闻玉梅	中国工程院院士	上海医科大学国家卫生部医学病毒 重点实验室主任
龚岳亭	中国科学院院士	上海计划生育科学研究所 名誉所长
翟中和	中国科学院院士	北京大学生命科学院
钟尚志	香港中文大学医学院院长	
柳爱华	香港中文大学理学院院长	
彭树勋	香港大学医学院生理学系主任	
谭兆祥	香港中文大学医学院生理学系主任	
潘伟丰	台湾成功大学医学院生理学系主任	

前 言

上皮细胞是覆盖在身体表面以及与外界相通体腔内层的连续细胞层,其覆盖面包括皮肤、呼吸道(鼻腔和肺)、消化道(口腔、胃、肠)、泌尿生殖道(肾、膀胱、子宫、附睾),以及所有外分泌腺(胰、胆、乳腺、唾液腺、泪腺、汗腺等),甚至包括一些免疫系统器官(如胸腺)。上皮细胞是机体内外环境的重要屏障,承担机体多种重要生理功能。上皮细胞功能紊乱与缺陷会导致机体重要生理功能的异常,引发各系统的不同种类疾病、感染甚至肿瘤的发生。因此,研究上皮细胞与各类生物活性分子及相关细胞的相互作用,揭示其调控的分子与细胞基础,阐述各类上皮细胞功能及其在病变过程中信号转导机制的共性和特异性及其变化和意义,是上皮细胞生物学的重要研究内容。对上皮细胞的研究涉及到生理学、免疫学、细胞生物学、发育和生殖生物学、分子生物学等多个相关学科,因而成为生命科学中的一个重要多学科交叉的基础研究领域,对推动生命科学的发展具有重要意义。但目前关于上皮细胞生物学,我国还缺乏多手段、多途径、多侧面的系统研究。为促进我国上皮细胞生物学及相关学科的发展,经过多个学科专家的酝酿与讨论,在国家自然科学基金委员会的大力支持与协助下,由香港中文大学与军事医学科学院合作,于1999年创建了中国第一个上皮细胞生物研究中心。

为了促进上皮细胞生物学和相关学科的发展,加强内地与香港及台湾的学术交流与科研合作,促进跨学科合作网络的形成,在上皮细胞生物研究中心成立一周年之际,我们特地将“上皮细胞生物学及新技术应用与开发”作为今年在北京举行的首届京港生命科学前沿研讨会的主题。藉此,内地与港台专家共聚一堂,探讨我国在相关基础研究领域的前沿问题、应用与开发。这次会议由军事医学科学院、香港中文大学以及北京生物医药中心主办,得到北京市科学技术委员会、国家自然科学基金委员会以及香港有关方面的资助,特别得到有关方面各级领导的大力支持,其中包括军事医学科学院赵达生院长、晁福宸副院长、王淑兰部长、孙建中副部长、王玉民副部长、杜新安所长、祝庆余副所长、香港中文大学学术交流处伦炽标主任、北京科委朱炎副主任、北京生物技术和新医药产业促进中心雷霆副主任、国家自然科学基金委员

会生命科学部叶鑫生副主任及港澳台办公室汤锡芳主任。特此,一并表示感谢。

会议除了邀请到国内外在上皮细胞研究方面有建树的不同学科的部分专家,还收到全国各地不同领域学者对各类上皮细胞所进行研究的论文。我们将本届研讨会的论文汇编成册,奉献给各位读者,目的是促进交流与合作,希望能对有关专业的科研人员有所帮助,更希望能引起不同学科的学者对上皮细胞生物学研究的兴趣。因此,我们把论文按照其涉及的研究内容分别纳入几个不同的专题。但因为上皮细胞研究的多学科性,我们不可能面面俱到,对论文的分类很可能不尽贴切,希望能得到论文作者的谅解。另外,因为时间仓促,我们很难对论文所采用的文字、格式和版面作完全划一的编排,恳请读者见谅。

我们把这本论文集题为《上皮细胞生物学初探》,以此代表我国在上皮细胞生物学方面的研究走向系统和深化的第一步。我们相信,通过两岸三地学者的共同努力,互相交流与合作,上皮细胞生物学的研究在我国一定能够得到更广泛的重视与开展,并深入到各个学科领域之中。

值世纪之交,我们衷心祝愿和期待我国的上皮细胞生物学研究水平在 21 世纪蒸蒸日上。

上皮细胞生物学研究中心主任 陈小章、高杰英

目 录

总论

1. 从上皮细胞研究到人人享有健康..... (1)
2. 胸腺基质细胞对胸腺髓质细胞功能成熟的诱导作用 (10)
3. 胶原纤维诱导的上皮细胞凋亡:机制与功能 (12)
4. 上皮形态发生学与基质金属蛋白酶 (13)
5. 妊娠早期子宫上皮细胞组织变化的激素调控机制 (18)
6. 附睾上皮细胞中特异性的程序化表达新基因的研究 (30)
7. 粘膜上皮细胞与粘膜免疫 (33)
8. 肿瘤细胞核基质蛋白的研究 (38)
9. 细胞工程技术在肿瘤治疗药物中的开发现状和应用 (41)

上皮细胞的跨膜转运机制和信号传导

10. 小鼠子宫内膜上皮碳酸氢根分泌的细胞机制 (46)
11. 小鼠子宫内膜上皮细胞钠氢转换器异构等形体的表达及功能验证 (50)
12. 小鼠子宫内膜上皮细胞钠离子通道表达的增加抑制 ATP 引起的氯离子分泌 ... (54)
13. 小鼠子宫内膜上皮细胞钠离子通道表达增强对 cAMP 激活氯离子分泌的抑制作用 (58)
14. 小鼠子宫内膜上皮细胞钠离子通道活性取决于其亚单位的差异表达 (63)
15. 雌性小鼠生殖道上囊性纤维变性跨膜电导调节器(CFTR)的差异表达 (67)
16. 雌激素对鼠子宫内膜上皮细胞离子通道表达的影响 (70)
17. P2X 和 P2Y 受体亚型在大鼠和小鼠子宫的表达 (73)
18. 利多卡因对兔角膜上皮钠离子通道的阻断作用 (77)
19. 雄性生殖系统中水通道蛋白的表达 (82)

上皮细胞与免疫防御机制

20. 脊椎动物胸腺上皮细胞异质性的研究进展 (84)
21. 蛇胸腺上皮细胞的异质性研究 (91)
22. 人 CD40 - Ig 融合蛋白在哺乳动物细胞表达系统中的表达、纯化及其体外功能研究 (96)
23. 肝细胞的免疫防御体系 (101)
24. 人 Fas 及 FasL 分子的克隆及其在肝损伤中作用的初步研究 (113)
25. 粘膜疫苗滴鼻免疫诱导小鼠不同粘膜部位的免疫反应 (117)
26. 人整合素分子 $\alpha 4$ 亚基 cDNA 的克隆及 $\alpha 4 \beta 7$ 的表达 (121)
27. 不同粘膜免疫途径对粘膜疫苗免疫原性的影响 (126)

28. 粘膜疫苗免疫保护机制的研究	(134)
29. 人 MAdCAM-1 胞外区 cDNA 片段的克隆、表达与纯化	(139)
30. Fas cDNA 在 HeLa 细胞中表达及其功能的初步探讨	(144)
31. 抗菌膜蛋白和 LPS 的单抗对痢疾菌入侵 HeLa 细胞的影响	(150)

上皮细胞与肿瘤

32. 粘附分子 CD44 的分子克隆及在肿瘤发生和转移中的作用	(154)
33. 免疫球蛋白样物质在来源于上皮的恶性肿瘤中的表达	(159)
34. 大肠癌相关免疫球蛋白样新基因 SNC73 结构与表达研究	(163)
35. 肝癌相关因子 HAB18G 在肝癌细胞系的转染表达	(172)
36. 肝癌相关因子 HAB18G 对肝癌细胞中钙离子通道的调控作用机制	(175)
37. 三氧化二砷对恶性淋巴瘤细胞凋亡的研究	(179)
38. 恶性横纹肌样瘤(MRT)的起源研究——高变异率 HeLa 细胞致裸鼠产生 MRT 的 实验研究	(186)
39. 恶性横纹肌样瘤(MRT)的起源研究——高变异率细胞系致裸鼠产生 MRT 的 实验研究	(200)
40. 动物细胞系的致癌毒理研究	(214)
41. 动物细胞系的染色体组型与遗传变异率分析	(224)
42. 非小细胞肺癌 caspase 家族和 p53 的表达	(244)
43. PKC 诱导转移潜能相异的肺腺癌亚系增殖与凋亡的比较研究	(251)

上皮细胞与生殖功能

44. 人早孕绒毛蜕膜凋亡的相关研究	(257)
45. 白血病抑制因子对子宫内膜接受性的影响及甾体激素对它的调控	(260)
46. MT1-MMP 在动情周期和妊娠早期大鼠子宫中的表达及调节	(264)
47. Fas 和 FasL 在恒河猴早期胎盘中的表达	(265)
48. 胚胎和成人睾丸基因表达差异的研究	(266)
49. 人睾丸中唾液酸特异 9-O-乙酰酯酶基因的克隆	(269)
50. 人睾丸的 cDNA array 制备及精子发生表达基因谱系的初步研究	(274)
51. 斑螋素, 一种天然的甲虫毒素及蛋白磷酸酶强抑制剂, 抑制大鼠排卵前滤泡类 固醇生成速控蛋白的表达	(278)
52. 负转录因子 DAX-1 介导利解痛抑制大鼠类固醇生成速控蛋白的基因表达	(292)
53. HSP70-2 在超生理剂量十一酸睾酮和热压诱导恒河猴睾丸生精细胞凋亡中 的作用	(307)
54. 雄激素受体在大鼠附睾发育过程中的表达	(308)
55. 猴附睾特异新基因的发现和性质研究	(313)
56. LIM, HT: 一个与精子发生相关的 LIM 同源基因的克隆和初步分析	(314)
57. hTSG, mTSG: 一个与精子发生相关的 BMPs 连接蛋白基因的克隆和初步分析	(320)
58. PKC 在 GABA 诱发豚鼠精子顶体反应中的作用	(326)

59. GABA/孕酮激发豚鼠精子聚磷酸肌醇降解及其在顶体反应中的作用	(330)
60. 人精浆中与精子前向运动相关蛋白的研究	(334)
61. A New Tsetis - Specific Nucleoporin - Related Gene BS - 63 and its potential functions	(336)
62. Identification, Expression and Function of BSD - 2.4 Gene Coding a Testis - Specific Protein	(337)
 上皮细胞生物学的基础与应用	
63. 端粒酶再生使源于人胚胎滋养层细胞株永生的研究	(338)
64. 人皮肤成纤维细胞和小鼠 3T3 细胞滋养层培养人角质形成细胞的比较	(349)
65. 肿瘤坏死因子对晶状体上皮细胞的粘附移行作用	(354)
66. 肺泡上皮的发育与分化的电镜观察	(361)
67. 重组质粒 β hCG - pPIC9K 的构建	(365)
68. 输卵管上皮细胞培养液对人类冷冻精子存活的效应	(371)
69. 一氧化氮合成酶在正常和 CCl_4 损伤小鼠肝脏上表达的比较研究	(375)
70. 猫肾细胞系的染色体组型分析与致癌/致瘤性的实验研究	(378)
71. 犬肾细胞系的染色体组型分析与致癌/致瘤性的实验研究—— 犬五联病毒活疫苗制备用犬肾细胞系的建库、筛选与检定	(392)
72. 环胞素 A 和粉防己碱对牛脑微血管内皮细胞内 Rh - 123 摄取的影响	(405)
73. Mdr1a 基因缺失与药物转运	(412)
74. 保济丸对鼠实验性腹泻的治疗作用	(418)
75. 保济丸抗腹泻作用机制的研究	(420)
76. 白凤丸的镇痛作用在小鼠中的研究	(422)
77. 白凤丸对小鼠子宫增重和内膜上皮细胞离子通道表达的影响	(425)
78. 白凤丸镇痛药理学机制在一氧化氮合成酶缺陷小鼠中的研究	(428)
79. 胎肺表皮生长因子受体的表达及其与发育分化的关系	(431)
后 记	(436)

从上皮细胞研究到人人享有健康

王一飞

(生殖健康与科学研究部,世界卫生组织*,日内瓦,瑞士)

Tel. 0041-22-7914343; Fax 0041-22-7914171;

E-mail wangy@who.int)

* 本文不一定反映世界卫生组织的观点与立场

【作者简介】 王一飞,教授,世界卫生组织生殖健康研究部亚太区负责人。1962年毕业于上海第二医学院,1964~1967年在北京医学院攻读组织胚胎学研究生。一直以来主要从事生殖生物学、生殖医学及细胞和分子生物学方面的医学教育和研究工作。1988~1997年间,担任上海第二医科大学校长和上海生殖医学研究培训中心主任。1995年11月以来,在UNDP、UNFPA、世界卫生组织、世界银行特别研究项目、世界卫生组织人类生殖研究发展培训中担任专家,并自1997年以来担任世界卫生组织生殖健康与研究部亚太区负责人。有约200篇论文和综述文章发表在许多国家和国际学术或综合评论刊物和专著上。担任《中国男性学》杂志主编、《中国生殖与避孕》杂志副主编、《男性学》(第一份男性学国际刊物)科学顾问委员会成员、《亚洲男性学》杂志编辑。1995年为表彰他在促进中法两国文化与科技交流中的突出贡献,法国政府授予他由密特朗总统签署的“法兰西共和国荣誉军团骑士勋章”。

值此“上皮细胞生物研究中心”成立一周年暨首届京港生命科学前沿研讨会“上皮细胞生物学及新技术应用与开发”召开之际,特致以热忱的祝贺。

选择上皮细胞作为一个研究中心主要研究目标的构思是独具匠心的,如果不是绝无仅有的话。这是因为在机体的四大组织中,上皮组织具有其独特的战略地位:

(1)分布的广泛性:

被覆上皮——表皮、间皮、内皮及消化、呼吸与泌尿生殖道粘膜上皮;

腺上皮——外分泌与内分泌腺细胞;

感觉上皮——视、听、平衡、嗅与味觉上皮;

特化上皮——如肌上皮细胞及胸腺上皮性网状细胞。

(2)来源的多样性:可来自外、中与内3个胚层。

(3)功能的重要性:保护、分泌、吸收、排泄、通透、感觉、收缩与信号转导。

总之,上皮细胞定位于机体的外环境与内环境的界面上,具有十分重要的战略意义。上皮细胞是致病因子与外环境作用于机体的主要靶标之一,也是机体许多病理变化的始发环节及/或主要病灶所在。无疑,以上皮细胞生物学研究为契机,可为提高疾病的防治水平以及维护与

促进人类健康作出独特的贡献。

1 上皮细胞研究与人人享有健康休戚相关

医学的任务是维护与促进人类健康。世界卫生组织对“健康”的定义为：“健康不仅意味着疾病与羸弱的消除，健康是体格、精神与社会的完全健全与和谐的状态。”随后，世界卫生组织在 1977 年第 30 届世界卫生大会上确立了“人人享有健康”的宏伟目标；1978 年的阿拉木图宣言中又具体提出了“通过初级卫生保健实现人人享有健康的目标。”

20 世纪的医学科学取得了史无前例的进展，人类的寿命已大大延长。但是 20 世纪末一个重要的教训是——没有健康与高质量生活的寿命延长是没有意义的。因此，近年来又提出了两个新的衡量人类健康水平的客观指标：

DALY: 残疾校正以后的寿命 (Disability Adjusted Life Years)

DALE: 残疾校正以后的期望寿命 (Disability Adjusted Life Expectancy)

以这两个指标来衡量全球的健康现状，形势依然严峻。当 21 世纪来临之际，一些有远见的科学家、思想家与政治家将日益严重的诸多人类社会问题，包括与人类生存和健康有关的一系列问题的最终解决，寄希望于生命科学与医学科学的进步和发展。

当前的医学科学研究正面临着前所未有的挑战与机遇，主要表现在以下 3 个方面：

- 如何减轻全球的双重疾病负担，即既要控制与消灭传染病，又要大力防治与人的行为和生活方式密切相关的非传染病；
- 如何一方面控制人口增长，提高人口素质，另一方面保护自然资源与治理环境污染；如何将两者协调，以期实现社会的可持续发展；
- 如何一方面提供合适的卫生技术，另一方面又能做到公平服务，真正实现“人人享有健康”。

总之，疾病防治、人口控制与卫生技术的开发和应用是医学科学中 3 个重要的研究领域。

以疾病防治为例，有人生动地将目前全球的疾病负担归纳为：

3C: Communicable Diseases 传染病，尤其是疟疾与结核；

Cardio- & Cerebro- vascular Diseases 心脑血管疾病；

Cancer 肿瘤；

3M: Mental & Psychological Problems 精神与心理问题；

Maternal & Perinatal Conditions 孕产妇与围产期疾病；

Metabolic & Endocrine Diseases 代谢与内分泌疾病；

3A: Ageing & Alzheimer's Disease 衰老与老年痴呆症；

AIDS & STDs 艾滋病与性传播疾病；

Accident 意外事故。

以下两组数字说明了全球疾病负担的现状与预测。

在健康促进领域内，重要的课题有：校正不良生活习惯与行为（包括健康的饮食、营养、性生活与烟草控制等）、性与生殖健康（包括计划生育、不育症防治与提高人口素质）、精神与心理健康（包括认知、学习、记忆、思维与情绪等）及环境卫生等。

表 1 全球疾病负担及死亡的主要原因(1998 ~ 1999)

死亡原因顺序	DALYs
缺血性心脏病	急性呼吸道感染
脑血管疾病	围产期疾病
急性呼吸道感染	腹泻
HIV/AIDS	HIV/AIDS
慢性阻塞性肺病	精神忧郁症
腹泻	缺血性心脏病
围产期疾病	脑血管疾病
结核	疟疾
肺癌	交通事故
交通事故	麻疹

表 2 全球部分主要疾病负担的预测(DALYs)

病因(总疾病负担的%)	1998	2020
下呼吸道感染	6.0	3.1
围产期疾病	5.8	3.5
腹泻	5.3	2.7
HIV/AIDS	5.1	2.6
精神忧郁症	4.2	5.7
缺血性心脏病	3.8	5.9
脑血管疾病	3.0	4.4
疟疾	2.8	1.1
交通事故	2.8	5.1
慢性阻塞性肺病	2.1	4.1
结核	2.0	3.1

有鉴于此,世界卫生组织确定以下 10 个领域为今后相当长一段时期的工作重点:疟疾,结核, HIV/AIDS, 非传染病(心脑血管疾病、肿瘤、糖尿病等), 精神健康, 孕产妇与围产期健康及生殖健康, 控制烟草, 用血安全, 食品安全, 卫生体制改革。

每一种主要疾病的防治都与上皮细胞生物学的研究密切相关:

- 传染病——病原微生物侵袭所遇到的第一道防线是上皮细胞;
- 肿瘤——当前主要的肿瘤为肺癌、结肠癌、胃癌、肝癌、乳腺癌与前列腺癌, 他们无不与上皮细胞的恶性增殖与分化异常有关;
- 内分泌疾病——内分泌腺上皮的生理与病理;

- 呼吸与心血管疾病——呼吸道上皮与血管内皮的生理与病理;
- 生殖健康——精子生物学及胚胎着床的生理与病理;
- 环境毒理学——环境因素作用与机体的主要靶标之一是上皮细胞。

综上所述,为减轻疾病负担和维护与促进人类的健康,上皮细胞生物学的研究是十分关键的,必不可少的,应当成为重点研究领域之一。

2 近代生命科学的进展为上皮细胞生物学研究开辟了广阔前景

如果把自然科学中所有以生物为研究对象或研究材料的学科和交叉学科集合起来,总称为“大生物学”的话,“大生物学”(包括生命科学与医学)将成为 21 世纪的带头与主干学科之一。

医学是一门古老的学科。但是直到 19 世纪,随着数学、物理学、化学与生物学等现代科学的形成与发展,医学才得以把自己的理论与方法建立在现代科学的基础之上。19 世纪中叶,细胞的发现和细胞生物学、细胞生理学与细胞病理学的形成是现代科学学的第一个里程碑。20 世纪中叶,DNA 双螺旋结构模型的建立,标志着分子生物学的形成。以分子生物学为依托,以生物技术和生物医学工程技术为主导,带动了整个生命科学及医学的迅速发展更新。这是现代科学学的第二个里程碑。

21 世纪中叶,我们将迎来科学学的第三个里程碑。当前科学学发展的重要特征可归纳为:

(1)生命科学向“两极”方向的发展加速。一方面生命科学向着细胞、亚细胞、分子与量子等微观领域深入;另一方面,有关种群、生态及生物圈的宏观研究也越益受到重视。“两极”都不能偏废,更不能以偏概全。上皮细胞生物学研究工作者不能一叶障目,应当见木又见林。

(2)科学学的发展过程中,分化与一体化并进,复杂化与简约化共存。一方面科学技术迅速分化,新的分支不断产生,学科越分越细;另一方面,边缘学科与综合科学不断出现,许多本来关系不大的学科在深层次上相互渗透,出现一体化趋势。错综复杂的生物界,在细胞与分子水平上高度统一。基因在时空上特异性表达产生细胞分化,一系列细胞分化与高度有序排列构成个体发育。这样就把细胞分化与个体发育这两个重要的生命现象在基因特异性表达的基础上统一了起来。科学学研究呈现出高度概括和高度抽象的趋势。这在上皮细胞生物学的研究中有充分体现。

(3)生命科学与科学学技术的互补合作及多学科融合战略将成为主流。当代科技发展有两种形式:一是突破,二是融合。突破是研究与探索新的科学规律和开创新的科技成果来发展和充实原有的科学知识成果。学科间的互补合作与融合,常常是重大突破的基础与前奏。21 世纪将是不同领域科技创造性融合的时代。不同学科与不同领域之间的共鸣与共振,随时有可能产生爆炸性的冲击波以及随之而来的综合效果。当今科学学发展的一个鲜明特征是日益求助于多学科融合的战略来解决医学与生物学中的重大问题。上皮细胞生物学研究也应当采取这种战略。

(4)科学学的研究方法学正经历着一场革命。受现代新兴科学的推动,科学学正朝着从定性到定量、从描述到数学模拟、从单因子线性代数到多因子回归分析、从实验研究到理性归纳、从微观分析到宏观综合的方向推进。上皮细胞生物学的研究方法也应有一场大的变革。

(5)从理论研究到实际应用的周期大大加速。“科学技术是第一生产力。”20 世纪以来,科

学技术应用于实际的周期大大缩短。19 世纪每年的新发明平均为 3 840 件;而 20 世纪则为每年 11 万件。不少国家与国际机构有目的地加大理论与实际密切结合规划的投资。这些规划一方面向基础理论研究倾斜,另一方面则推动与促进基础研究成果转化为生产力,转变为巨大的社会效益与经济效益。在上皮细胞生物学研究中,也应考虑如何加速科技成果转化。

总之,近代生命科学的发展为上皮细胞生物学的研究带来无限生机与广阔的前景。

当今的细胞与分子生物学中主要有 3 个学派:①结构学派 以研究细胞及大分子的结构和功能为其主要研究内容;②信息学派 以研究细胞内信息流、细胞内与细胞间信息转导为其主要研究方向;③层次学派 以阐明从整体、器官、组织、细胞到分子水平不同层次上生命现象的规律为其主要研究目标。这 3 个学派互补合作、相得益彰。

归纳起来在上皮细胞生物学研究领域,重点研究的方向有以下 6 项:

- 上皮细胞增殖、分化与凋亡;
- 上皮细胞识别、通讯联络与细胞群体行为;
- 上皮细胞基因表达及其时空调控;
- 上皮细胞衰老、死亡与再生;
- 上皮细胞与细胞外基质(extracellular matrix)的相互关系,以及上皮细胞与其他组织的相互关系;
- 与上皮细胞功能有关的细胞因子、粘附分子和各种化学信使,以及这些因子构成的复杂网络及其调节。

在上皮细胞生物学研究中,一个重要的策略是在确定研究方向与目标的基础上,界定具体研究问题与研究内容,采用先进与合宜的研究技术,多学科合作,这样才可望取得突破性的进展。兹举例说明:

例 1. 肿瘤细胞生物学研究 首先解剖肿瘤发生发展的各个主要环节,然后确定基础研究与技术开发的方向与目标。

	基础理论研究	技术开发研究
病因与发病学	致癌与促癌因子 免疫监督机制缺陷	预防及逆转措施 免疫增强措施 免疫治疗
主要细胞生物学变化	恶性增生 分化障碍 凋亡受阻	化疗、放疗、导向疗法 诱导分化疗法 促进凋亡技术
主要病理学变化	肿瘤细胞扩散浸润 局部梗阻破坏 全身消耗、恶病质	抑制肿瘤内血管生成 外科手术及综合措施 减轻痛苦及支持疗法

例 2. 研制与开发新的男用避孕技术是当前国际上一个重点研究领域。其关键是寻找出精子发生与精子成熟过程中的主要环节,进而探索男用避孕技术的新途径。下丘脑—垂体—睾丸轴的基础研究导致了激素类男用避孕药的诞生。近年来,人们又把注意力集中到睾丸曲细精管内各种细胞(包括生精上皮、Sertoli 细胞、Leydig 细胞、肌样细胞、曲管周细胞)和间质内

巨噬细胞和肥大细胞的旁分泌(paracrine)的细胞因子,以及这些细胞间的信息交流。这些旁分泌的细胞因子构成复杂的网络,统称为睾丸免疫调节因子(testicular immunomodulatory factors)。这些因子与细胞间的相互合作对维持正常精子发生与排放、雄激素合成与分泌及生殖道局部的特殊免疫微环境的建立至关重要。无疑,这些细胞间信息交流的障碍可导致不育,有目的地阻断这些信息交流可能成为新的避孕途径。另一个可能途径是干扰附睾内精子的成熟过程。众所周知,精子在附睾内运行过程中,其表面抗原决定基发生一系列重要变化,包括修饰、重组、暴露、覆盖、移位及新的物质附着。因此研究附睾上皮的基因表达以及附睾上皮和精子的相互关系也是十分重要的研究领域。

例3. 机体的共同粘膜系统 机体的粘膜包括呼吸道、消化道、泌尿生殖道、结合膜及乳腺等粘膜组织,其总面积可达400平方米,并经常接触外环境中的抗原物质。90%的传染病原都是通过粘膜表面进入机体的,因而粘膜是重要的防御系统。粘膜免疫系统与生俱来,在婴儿时就已存在。几乎全身所有粘膜部位均存在粘膜免疫系统。现已证实,呼吸道、消化道及泌尿生殖道3者的粘膜构成了一个独立的共同粘膜系统(Common Mucosal System)。有关共同粘膜系统的免疫机制还未完全阐明,其中有许多重要的研究课题:(1)抗体介导粘膜免疫的作用机理,包括上皮细胞在SIgA分泌过程中的作用以及微褶细胞(microfold cell)的机能;(2)细胞介导粘膜免疫的作用机理 现已证实,粘膜淋巴组织中的T细胞主要为 $CD4^+$ T细胞,可产生许多细胞因子(IL-5, IL-6, IFN- γ , TNF- β 等);固有膜内的T细胞主要为 $CD4^+$ 记忆细胞($CD45RO^+$);而上皮内淋巴细胞(intraepithelial lymphocyte)则主要为 $CD8^+$ 的T细胞亚群。这些细胞之间以及这些细胞与粘膜上皮细胞的相互关系和它们在粘膜防御机能中的作用机理还远未阐明;(3)各粘膜之间的B细胞与T细胞可相互移动与交流,统称为粘膜相关淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissue)。当前研究的重点是这种相互移动与交流的细胞和分子生物学机制。现已公认口腔或呼吸道免疫途径可能是疫苗摄入的最佳途径。上述基础理论研究将为研制与开发粘膜免疫疫苗提供重要依据。不少国家正在研究“食用疫苗”(edible vaccine),主要利用转基因植物产生大量的疫苗蛋白质作口服主动免疫,或生产重组特异性的SIgA作被动粘膜免疫。这方面的研究方兴未艾,前途广阔。

在上皮细胞生物学的研究中,必须考虑在研究方法学与哲学思维上有所创新。例如:

● 借鉴是创造的前奏 借鉴不是模仿,而是移植和借用其他研究领域中的构思作为创新的起点。例如下列几组研究领域,乍一看来,似乎风马牛不相及。但仔细揣摩,相互之间有某种共同之处,如:

受精与原虫感染	精子可被视为原虫;
着床与异体移植	胚泡对母体而言是同种异体抗原;
附睾上皮与肾小管	两者在胚胎发育上有某种同源性。

若能借鉴原虫感染、异体移植及肾小管生理研究的成果,有可能在受精、着床及附睾功能的研究中取得新的突破。

● 反向思维,相反相成 例如正常胚胎发育与细胞的恶性分化,两者之间可以相互做反向思考从而出现新的思想火花。又如不明原因的不育症可被视为“自然界的避孕实验”。若能阐明这些不育患者的真正发病机理,不仅可以解除其疾苦,还有可能探索新的理想避孕途径。

系统科学方法论是生命科学研究的有力工具 在传统的生命科学研究中,我们常以个体事物为研究对象,作单因子线性相关分析(一元一次方程)。但生物体是复杂的群体事物,其运动

方式多样,在时间轴上是不可逆的,有其进化与演变的过程。新的结构必然产生系统新质。在生命科学研究中,应采用整体分割法,将整体分成若干个系综性群体。以这种近似生物学系统的小系统为研究对象可得出系统新质。采用保留不同联系的整体性分割的小系统,综合不同分割后小系统的新质,即可逐步缩小由分割产生的模糊性,逐渐趋近于系统真正的新质。对于具体研究工作而言,首先要确定研究的子系统(不是研究个体),然后要进一步选择系统要素,并分析已有信息。要探讨系统要素之间相干性的规律,需进一步采用整体分割的方法。用不同的子系统得出系统新质;然后综合不同子系统的新质,这样才能逐步向系统整体运动规律逼近。

3 促进我国生命科学与上皮细胞生物学研究的思考与建议

科学研究是一个系统分析与实验观察的过程,以期探索新知识,开拓新途径。科学研究包括确定研究问题、收集信息、分析资料与解释结果等一系列过程。科学研究的目标是回答一个问题或解决一个问题。上皮细胞生物学研究的最终目标并不局限于上皮细胞本身,其目标必然是着眼于回答或解决某一个重要的医学或生物学问题。在应用型医学研究中,经常需要回答的问题有:

- 对这个医学问题基本过程与机制是否已经了解?
- 解决这个医学问题是否需要研制新的技术?
- 已有的技术是否需要改进?
- 为什么已有的技术不能充分得到使用?

解决这些问题需要各种类型的医学研究,包括流行病学调查、基础生物学研究、技术研制与开发、技术引入与转让以及市场后监测与评估等。

基础医学是整个医学的基石。医学研究没有基础医学的支撑,将成为无源之水,无本之木。基础医学的基本内容大致可归纳为:①研究人类与其赖以生存发展的自然和社会环境的关系,探讨其对人类素质与健康的影响及其规律;②从种系发生和个体发生、从分子到整体水平揭示人体的结构与机能,探讨生育、生长、分化、发育与衰老的过程及其机理;③从机体(包括体格与心理两个方面)和环境(包括自然与社会环境)的相互作用中,探讨疾病的发生与发展规律;④探讨医疗保健重大措施的原理。

从历史的发展来看,基础医学研究的重大突破往往会给整个医学带来革命性的变化。随着医药科技的发展和医疗卫生水平的提高,许多较易解决的问题都已陆续得到解决,而目前面临的许多重大与棘手的问题,解决的难度很大。国际上一个重要的趋势是向基础医学倾斜,因为医学的发展和医疗卫生水平的提高越来越依赖于基础医学的突破。诺贝尔医学与生理学奖90多年的颁奖历史表明,医学与生理学研究突破的重点逐渐从临床转向基础医学研究:前30年以临床为主;中30年临床与基础各半;而近30年以基础为主。1999年,美国Bel博士获得了诺贝尔医学与生理学奖。他的主要贡献是证实每一个细胞内新合成的蛋白质,均须加上一个“地址”或“邮政编码”,然后才能被输送到指定的部位。若此蛋白质没有“邮政编码”,或加上一个错误的“邮政编码”,则会给细胞功能带来严重危害。这是一个典型的细胞生物学基础研究,但其结果有十分重大的应用前景,包括解释许多疾病的发病机理,设计新的药物,乃至定向改造或调节细胞功能。总之,向基础医学投资,就是向未来投资。

当然,基础医学研究应当成为整个医学研究体系中的一员,基础医学研究也必须与其他类

型的研究互补联动,在多学科综合研究中发挥其独特的作用。因为创造性的思维与突破性的创新常常来自于一个多学科综合研究的队伍。为此特建议:①将研究中心、临床部门与制药研究部门的信息系统联网;②加强以上3个部门之间的对话、交流与合作;③更好地协调基础、开发与临床这3类研究,使之相互促进,相得益彰。

加强生命科学与基础医学研究,需要政府决策部门的远见卓识,需要骨干科学家的魄力与睿智,需要足够的资金与人才的支撑。许多发达国家十分重视医学科技和卫生事业的投入。如美国每年卫生经费达5000多亿美元,占国民生产总值的15%左右,人均约2500美元,科技研究开发经费达190多亿美元。而我国每年卫生经费只有100多亿人民币,占国民生产总值的2.7%,人均10元左右,科研开发经费约10多亿人民币。这显然与中国的地位不相称。

由于生命科学的发展,人才的需求量激增。生命科学正吸引越来越多的物理、化学、数学及其他科技工作者。青年学者中有志于生命科学与医学的人数也增加很快。以美国为例,近年统计48万博士学位获得者中,学习生命科学的占一半以上。优秀青年科学家流向生命科学前沿是21世纪生命科学欣欣向荣的动力与源泉。新时代生命科学工作者必须具备的条件是:

- Knowledge 广博、宽厚的人文科学与自然科学知识;
- Ability 自学能力、解决实际问题能力、适应能力与人际交流能力;
- Quality 高尚的道德情操、创新开拓意识、竞争与合作意识。

在强化投资与强化人才培养和梯队建设的同时,还应致力于营造一个良好的科学研究的气氛,培养一批干练的科学研究管理专家,并能鼓励科技工作者主动与政府决策部门、第一线卫生工作者及社会公众切磋交流,以期取得共识。一个成熟的科学家必须具备两个翅膀:一是精湛的专业知识与技能,一是通畅的与政治家和公众的交流渠道。这样才能展翅翱翔。

具体建议如下:

对科学家(包括上皮细胞生物研究中心)

(1)根据全球及国家的重大医学课题及我国的国情确定重点的研究领域,并提出具体的研究问题;

(2)根据研究目标确定最佳研究战略及适宜的研究技术,研究技术必须为研究目标服务;

(3)精心选择高水平的研究所和研究员,制定完整并切实可行的研究计划,加强对科研工作的目标管理、运行管理和质量管理;

(4)营造一个多学科、多方位联合研究的氛围,加强研究、开发与临床3者之间的有机联系,在工作中培养新一代的生命科学工作者;

(5)每两年召开一次类似的生命科学前沿学术讨论会并出版专辑。注意撰写科普性质的论文以及给政府部门和基金会的专题报告。

对政府及医学科学研究决策部门

(1)制定国家生命科学研究中长期规划,并将其列入国家重点科技规划;

(2)筹措足够的经费,并强化研究能力(包括人力与非人力资源);

(3)在国家级协调基础理论、应用开发与临床研究,避免低水平重复与相互脱节;

(4)建立国家生命科学研究网络,并积极参与国际合作,寻求尽可能多的合作伙伴,包括基金会、制药及生物技术企业及非政府机构;

(5)加强研究信息的传播,并及时将研究成果转变为社会和经济效益。