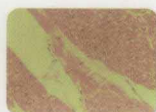
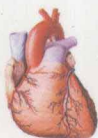


河南省新闻出版局重点图书

人体组织动力学丛书

图说

心脏组织动力学



TUSHUO XINZANG ZUZHI DONGLIXUE

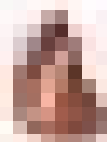
史学义◎著



郑州大学出版社

图说

心脏组织动力学



THUSING WIFANG JIZHI DONGLIXUE

2009-10-10

中国医药出版社

河南省新闻出版局重点图书

人体组织动力学丛书

图说 心脏组织动力学

TUSHUO XINZANG ZUZHI DONGLIXUE

史学义◎著

图书在版编目(CIP)数据

图说心脏组织动力学/史学义著. —郑州:郑州大学出版社,2011.11
ISBN 978-7-5645-0523-3

I. ①图… II. ①史… III. ①心脏组织学-图解 IV. ①R329-64

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 150910 号

郑州大学出版社出版发行

郑州市大学路 40 号

出版人:王 锋

全国新华书店经销

河南地质彩色印刷厂印制

开本:787 mm×1 092 mm 1/16

印张:10

字数:227 千字

版次:2011 年 11 月第 1 版

邮政编码:450052

发行电话:0371-66966070

印次:2011 年 11 月第 1 次印刷

书号:ISBN 978-7-5645-0523-3

定价:68.00 元

本书如有印装质量问题,由本社负责调换

内容提要

本书是“人体组织动力学丛书”第一卷。总序纳入此卷,说明人体组织动力学的思想和实践来源、理念与方法、框架与范畴、规划与瞻望,作为阅读各卷之导引。正文主要由304幅彩图及其注释组成,共分4章。第一章心肌细胞系,主要描述心肌细胞无丝分裂和心肌细胞系概念;第二章束细胞-心肌细胞演化系,描述束细胞无丝分裂和束细胞-心肌细胞演化过程;第三章心脏组织动力学,重点描述构成心脏基本框架的心内膜源和房室间区源心肌细胞演化过程;第四章心肌肥大的心脏组织动力学特点,尝试以组织动力学基本原理解析心肌肥大的发病机制,以验证组织动力学的普适性和解理能力。本书是著者多年科学研究成果,书中资料翔实、图像珍稀、观点独到、结论新奇,极具创新性和挑战性。本书可供医学院系教师、本科生与研究生、心脏病临床学家、心脏组织工程研究人员及系统科学工作者阅读和参考。

卷首语

心脏是循环系统的中心动力泵,终生伴随人体不停地搏动,驱使血液循环血管持续流动,心脏长时间停跳常意味生命死亡。心脏舒缩主要由心肌细胞完成,人们难免要问,长时间工作的金属部件还会“金属疲劳”,这些心肌细胞数十年,乃至一百多年一直跳动就不会疲劳吗?原来认为心肌细胞生来有定数,不能再生,死一个少一个,很难解决这一问题。经过一百多年的研究,到21世纪初才算打破心肌再生的禁区,因不断有新的心肌细胞替换老的心肌细胞,使心脏能长久保持工作能力。

至此,问题并未彻底解决,心肌细胞再生只能通过细胞分裂来实现,现今发现的心肌细胞有丝分裂只有百万分级频率,会保证庞大心肌细胞群的总体工作能力吗?问题归结于有丝分裂上来,当今不少人一说到细胞分裂就只想到有丝分裂,其实大量存在的心肌细胞无丝分裂才是实现成员快速更替,保证心肌细胞群体旺盛工作能力的真正机制,但却常常被人们视而不见。为此,本卷在第一和第二两章分别以较大篇幅彩图诠释心室工作心肌细胞与传导心肌束细胞的无丝分裂过程,并依据递次相似的原理归纳出心肌细胞系、心肌细胞演化系(束细胞-心肌细胞演化系)的演化过程,并揭示心肌细胞的基本组织方式——心肌细胞链和心肌的结构功能单元——心肌束,并对心肌闰盘及心肌细胞分支提出新的解释。第三章心脏组织动力学是本书的主体,阐述不同来源的心脏干细胞经多种途径演化形成心肌细胞的复杂过程。其中内膜源和房室间区源心肌细胞构成心室肌

的基本骨架,内膜源心肌细胞演化途径涉及心脏干细胞内化的、心内膜细胞演化、心肌生成单位演化等阶段,并揭示了蒲肯野纤维的由来、长消过程及蒲肯野纤维-心肌束连接机制。心肌层内源与心外膜源心肌细胞演化途径是心室肌的补充来源。第四章心肌肥大心脏组织动力学特点,尝试以组织动力学原理解析心肌肥大发病机制,发现心肌肥大源于房室间区心脏干细胞耗竭,对进一步研究心肌肥大可能有所启迪。

总序

一、困惑与思考

在医学院里初次接触到组织学,探究人体细胞世界的奥秘曾令我向往与兴奋。及至从事组织学专业教学与科研工作,迄今已历数十载,组织学教学刻板,科研远离专业,使我对组织学的兴趣反而日渐磨灭。这可能与踏入专业之门时,正值组织学不景气有关。当时不少人认为组织学的盛采期已过,加之分子生物学的迅猛发展,不少颇有造诣的组织学家都无奈地感叹,人家连细胞所有分子都搞清楚了,组织学还有什么可研究的,组织学早该取消。情况虽并不至如此,而当时并延续至今组织学在整个科学界的生存状态,确实值得组织学工作者深刻反思,组织学究竟是怎么了?!

组织学面临困境的原因首先是传统组织学的观念已经落后于时代。新世纪首先迎来的是人类思维革命,这种科学思维方式的转变主要表现为从对事物的孤立纵向研究转向对事物的横向相互联系的研究,使科学整体从机械论科学体系转向有机论科学体系;从用静止观点观察事物的转变为用动态观点观察事物,使整个科学从“存在的科学”转向“演化的科学”。传统的组织学孤立、静止的逻辑框架明显有悖于相互联系和动态演变的现代科学理念。传统意义的组织学是研究人体构造材料的科学,是对机体各种构造材料的不同质地和各种纹理的描述性科学。其主要研究内容是识别不同器官、结构、组织和细胞。而这些细胞、组织与结构似乎是与生俱来,终生不变。不同种类的细胞很像林奈时代的“物种”一样,是先验的,是不可理解的。这就导致组织学教学与科学研究相脱离,组织学知识更新率低,新观念难以渗入、扩展,如血细胞演化和骨组织更新研究已较深入,但似乎只是作为特例被接纳,并不能对整个机体组织结构框架产生多大冲击。组织学教育成为只是旧知识的传承,学习者毫无创造空间。属于组织学专业的国家级研究项目很少,专业文献锐减,这些学科衰落的征象确实令人担忧。

其次,是组织学与胚胎学脱节,胚胎学由受精卵分裂开始,通过细胞的无性增殖、细胞分化、细胞聚集、细胞迁移完成器官乃至整个机体的构建,一片生机勃勃、热闹繁

忙的景象。而一到组织学,其中的细胞、组织、结构突然一片沉寂,犹如一潭死水。20世纪中叶,许多世界著名研究机构都参与了心肌细胞何时停止细胞分裂的研究,涌现大量科研文献,有说生前20天,有说是生后7天、3个月不等,无果争论多年。这在现今看来似乎好笑,然足见“胚成论”对传统组织学影响之深。其实,心肌细胞何曾停止过分裂呢!研究成体的组织学与研究机体发育的胚胎学如此割裂,细胞在组织学和胚胎学中的命运与行为犹如是在两个完全不同的世界。

再者,组织学不能及时吸纳、整合细胞生物学研究新成果。细胞生物学是组织学的基础,有意或无意长时期拒绝细胞生物学来源的新知识,也使组织学不合理的静态结构框架日益僵化守旧,成为超稳定知识结构。细胞分裂是细胞学的基本问题,也是组织学的基本问题,无丝分裂在细胞生物学尚有简单论述,在组织学却完全删除。近年干细胞研究迅猛发展,干细胞巢的概念已逐步落实到成体组织结构中,但很难进入组织学教材。这与传统组织学静态观念的顽固抵抗有关,其中最大障碍就是无视细胞无丝分裂的广泛存在。

最后,组织学明显脱离临床实践。医学实践是医学生物学发展的最强大的推动力。近年,受社会需求的拉动,各临床专业的基础研究迅猛发展,许多临床上已通晓的基本知识、基本概念在组织学中还被列为禁区、被归为谬误。器官移植已在临床广泛应用,组织学不能为移植器官的长期存活提供任何理论支持,而是仍固守移植器官细胞长寿的说教。这样组织学不能从临床实践寻找新的研究课题,使之愈益显得概念陈旧、内容干瘪,对临床实践很难起到指导、启迪作用。

二、顿悟与发掘

重新燃起我对组织学的兴趣实缘于偶然。一次我非常规使用显微操作显微镜油镜下观察固定标本,所用标本是Pc12细胞(成年大白鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞系)的盖片培养物经姬姆萨染色的封存片。当我小心翼翼地调好焦距时,我被视野中的景象惊呆了,只见眼下细胞色彩绚丽、千姿百态,令我惊异的是本应同质性的细胞株竟是千细胞千面,各不相同。这使我想到,要认识Pc12细胞,除了认识其遗传决定的共同特征外,这些形态差异是毫无意义、可以完全忽略的吗?究竟哪一个细胞才是真正典型的Pc12细胞呢?既往观察组织标本通常多用低倍或高倍物镜,受传统组织学追求简单化思路的引导,通常是在高倍镜下尽力寻找符合书本描述的典型细胞,认为同种细胞表型都是相同的,粗略的观察总是有意无意地忽略细胞之间的差异。这次非常规观察彻底改变了我数十年来形成的对细胞的刻板印象,使我顿然感悟到组成组织的细胞原来都不一样,正如世界上没有完全相同的两片树叶和两片雪花一样,机体也绝没有两个完全相同的细胞,因为每个细胞都是特定时空的唯一存在物。由此使我得以突破

对组织中细胞的质点思维樊篱,直面个体细胞,发现细胞的个体差异是随机性的,服从统计规律。随差异逐级缩小,便有了“演化”的概念。进而发现组织并非是形状与颜色都相同的所谓典型细胞的集合体,而是充满个性、丰富多彩的、相互有演化关联的细胞社会。当我观察盖玻片培养的 BRL(小白鼠肝细胞株)时,凑巧培养盖玻片一边有一个小缺口。这带给我第二重震撼与感悟。镜下看到一些细胞像鱼儿逐食一样,趋向缺口处。这使我更为惊异,似乎突然领悟原来这些细胞都是“活”的。尽管理论上知道细胞是生命的基本单位,但长期以来我们看到的都是死细胞,是经过人工固定染色的细胞尸体,从来没去想细胞在干什么。这种景象不禁使我想到亿万年前陷入沥青池里的猛犸象,趋向缺口的细胞不正像被发现的猛犸象一样,都是其生前状态的瞬时的摄影定格吗?!正是这些伴随细胞运动的细胞形态变化定格图像组合可以提示这些细胞运动的方向与目的。细胞内部决定性和内外随机性共同影响着细胞的生、老、病、死过程,这是细胞“活”的内在本质。进而我还有了第三重感悟,原来很不起眼的普通组织标本竟是如此值得珍爱。这不仅在于小小的标本体现着千千万万细胞生命对科学殿堂的祭献,而且似乎突然发现常规组织标本竟含有如此无限丰富的细胞信息。这只能说明酸碱染料复合染色,如最普通的苏木素-伊红染色,较全面而深刻地反映了细胞生命过程的本质特征。对于细胞群体研究来说,任何高新技术,包括特定物质分子的测定及其更高分辨率观察结果分析都离不开对研究对象的具体细胞学分析。高新技术只能在准确的细胞学分析基础上进行补缺、增强、校正,进一步明确化、精细化。故此之后,我在万用显微镜的油镜下重新观察教学用的全部组织学切片,获得基本相似的结果。又找出单位近百年的全部库存组织学标本,甚至包括不适合教学的废弃标本。还通过购买、交换从不少国内外兄弟单位获一所需组织切片。我们也专门制作更适于组织动力学研究的标本。一般仍采用常规酸碱染料复合染色,切片的主要特点是大、全、连、多。“大”是说切片尽量大,对于像淋巴结、眼球、内耳、脑垂体等小器官,最好制成整器官切片,对于大器官也要选取多处有代表性的尽量大的组织块;“全”是指切片应尽量包括器官的全部,包括被膜、门、蒂、茎及器官连接部;“连”是指最好是整器官或大组织块的连续切片;“多”是指种属多、年龄段多和切片方位多,同一器官要有纵、横、矢三个方位连续切片。获得大量资料后,我每天夜以继日、废寝忘食地观察不同种属、不同年龄、不同方位的数万张次组织标本。这样的观察从追求典型细胞与细胞同一性转变为注重过渡型细胞和细胞的个性。观察发现镜下视野里到处都是细胞的变化和运动。我贪婪地追寻感兴趣、有意义的观察对象并作显微摄影。我反复仔细观察数万张组织切片,像大海捞针似的筛查出有价值的组织标本,像追寻始祖鸟一样地寻觅存在率只有千万分之一的过渡型细胞。当我终于发现预期的过渡型细胞时,常使我兴奋不已,彻夜难寐。如此数年间获得数千张有价值的显微照片。

三、理念与方法

从普通组织切片中僵死的细胞怎么就能看出细胞的变化过程呢?为什么通常人们观察看不到这些变化?怎样才能观察到这些变化过程呢?其实这在传统组织学中早有先例,人们从骨髓涂片的杂乱细胞群中观察到红细胞系、粒单细胞系、淋巴细胞系及其变化规律,那么肝细胞、心肌细胞、肾细胞、肺泡细胞、神经细胞等乃至人体所有细胞,是否也都有相应的细胞系和类似的变化规律呢?

一个范式(将诸多相互联系、彼此影响的命题和原理组成系统整体、模型或模式)观察者,不是那种只能看普通人之所见的人,而是那种能在熟悉的对象中看见别人前所未见东西的人。这是因为任何观察都渗透着理论,观察者的活动必然植根于特定的认识背景之中,先前对观察对象的认识影响着观察行为。从骨髓涂片中看出各种血细胞系,在观察之前我们就对血细胞有如下设定:①血细胞是有生有灭的;②骨髓涂片里存在这种生灭过程;③这种过程是可以被观察到的。这些预先设定分别归属于动态观念、随机性和时空转换三个方面的问题。此外,从骨髓涂片中看出各种血细胞系还有一个重要的经验性法则,即递次相似法则,这又可用更精细化的模糊聚类方法来代替,用作观察结果更精确的分析方法。

(一) 动态观念

万物皆动是既古老又现代的科学格言。“存在也是过程”的动态观念是新世纪思维革命的重要方面。胚胎学较好地体现了动态变化的观念。特别是早期胚胎发育,胚胎细胞不断演化,胚胎结构不断形成又消失。而到了组织学,似乎在胚胎发育某一时刻形成的细胞、组织、结构就不再变化(胚成论)。实则不然,出生后人体对胚体中进行的细胞、结构的演化变动过程有继承,也有扬弃与发展。从骨髓涂片研究血细胞发生的前提是认知血细胞有生成、死亡过程。那么,肝细胞和肝小叶、肺泡上皮细胞和肺泡、外分泌腺腺上皮细胞和腺泡、心肌细胞和心肌束、肾细胞与泌尿小管、神经细胞与脑皮质等就无演化与更新过程吗?承认这些过程存在的可能性是研究组织动力学必须具有的基本前提。

(二) 随机性

随机性是客观世界固有的基本属性。在小尺度上,外随机性影响具有决定性意义,主要作为介观存在的生命系统有很强外随机性。生命系统元素数量巨大,又有很多来自系统内部自身确定性的内随机性。希波克拉底(Hippocrates)做过著名的鸡胚实验,他将20个鸡蛋用5只母鸡同时开始孵化,而后,每天打破一个鸡蛋,观察鸡胚发育情况,20天后最后一个鸡蛋孵出小鸡,他按时间顺序整理每天观察结果,总结出鸡胚发育过程规律。然而这种基于生命不可逆性和不可入性的小样本实验并不能让人

彻底信服,因为这样所观察到的第二天鸡胚发育状态并不是第一天那个鸡胚的第二天状态,而是另一个鸡胚的第二天发育状态。后经无数人重复观察,不断对观察结果进行修正,才得到大家公认的关于鸡胚发育过程的描述。这是因为无形中满足了大数法则,逼近概率统计的确定性。假如不同时间不断加入大批鸡蛋孵育,20 天后的某一时刻同时处死所有鸡胚,也同样能发现鸡胚发育过程。用作组织学研究的组织切片就很像众多不同步发育的鸡胚发育实验,而在切片制作中每个细胞、结构都在固定时同时死亡,即组织切片中所看到组织切片中的每个细胞都在其死亡时被“瞬间定格”,这些“瞬间定格”分别代表处于演化过程不同阶段细胞的瞬时存在状态。将众多这些不同状态按时间顺序整理、归类、排序,就可得出细胞演化的整个动力学过程。组织动力学家与传统组织学家不同,传统组织学家偏好“相同”,较容易从现存的类同个体中找出合乎要求的典型而满足;组织动力学家偏重“差异”,其工作是从可能存在其中某组织标本中的寻求过渡型,故永远难以完满实现。因为大数法则,组织动力学家常常须要近乎贪婪地搜集、观察组织标本。

(三) 时-空转换

机体生命是其内在程序的时空展开过程。这里的时间与空间是指生物体的内部时间和内部空间。内部时间即生物体内部生命程序展开事件的先后次序。而生命的不可逆性和不可破坏性,使内部过程的时间顺序很难用外部时间测定,就需要换用事件的可察迹象来排列事件的先后次序。这实际就是简单的函数置换,若已知变化状态 S 是自变量时间 t 的函数,其他变量,如空间变量 L ,也是时间 t 的函数,则可以 L 置换 t 作为状态 S 的自变量。这一函数置换就实现了生物形态学领域习惯称谓的时-空转换。这在胚胎学经常用到,如在胚胎发育较早期,以体长代替孕月数表示胚胎发育状态。在组织学中,有了“时-空转换”,许多空间量纲测度,如细胞及细胞核的形状、大小、长短、距离等差别都有了时间意义,都可以用来表征细胞演化进程。其他如细胞特有成分的多少、细胞质与细胞核的嗜碱性/嗜酸性强度、细胞衰老指标测度等都可以代替时间作为判定细胞长幼序的依据。如此一来,观察标本所见细胞显出千差万别,满目尽见移行变化,到处是过程的片段。骨髓涂片中血细胞系演化进程就是主要依据细胞核质比、细胞质与细胞核的嗜碱性/嗜酸性强度及细胞质内特殊颗粒多少等参量来判定的。

(四) 模糊聚类分析

从骨髓切片或涂片中运用判定红细胞系和白细胞系进程所遵循的递次相似的法则时,当评判指标较少时,单凭经验就可以完成。但当所依据的评判指标众多时,特别是各指标又缺乏均衡性,单凭经验就显得困难。模糊聚类分析可使递次相似法则更精细、更具有可操作性。如细胞精确和模糊的特征参量,通过数据标准化、标定相似系

数、建立模糊相似矩阵,在此基础上根据一定的隶属度来确定其分类关系。聚类分析的基本思想就是用相似性尺度来衡量事物之间的亲疏程度,并以此来实现分类。模糊聚类分析方法为从组织动力学中判定细胞系提供了有效的数学工具。

著者在观察中对研究对象认知的顿悟正是在动态观念、随机性和时空转换预先的理性背景下才会发生的,三者也是整理观察结果的指导理论,可看作组织动力学的三个理性支柱,而模糊聚类分析可用作组织动力学研究有用的数学工具。

四、框架与范畴

对于归纳性科学的科学研究方法卡尔·皮尔逊总结为:①仔细而精确地分类事实,观察它们的相关性和顺序;②借助创造性想象发现科学定律;③自我批判和对所有正常心智来说是同等有效的最后检验。有人更简单归结为搜集事实和排列次序两件事。据此,著者对已获得的大量图片资料依据上述理念与方法归纳整理,得到如下有关人体结构的框架与范畴。

人体组织动力学(human histodynamics),按字面理解是研究人体组织发生、发展、消亡、相互转化的科学,但更准确的理解应该是 human organization dynamics,是研究正常人体自组织过程及其规律的科学,包括细胞动力学和各种器官、结构、组织的形成、维持、转化与衰亡等演化规律的科学。人体组织动力学的逻辑框架主要由细胞、细胞系、结构、器官和机体 5 个基本范畴构建而成。

(一) 细胞

细胞是组成人体系统的基本元素,是机体生命的基本单位,是组织动力学研究基础对象。组织动力学认为细胞是有生命的活体,其生命特征包括细胞繁殖、细胞物质代谢、细胞运动和细胞死亡。

1. 细胞繁殖 细胞繁殖是细胞生命的本质属性,是细胞群体生存的根本性条件。将细胞繁殖归因于细胞的表面积与体积的不相适应,或细胞核和细胞质的不平衡都是看似有理的搪塞之词。其实细胞分裂繁殖决定于细胞核,因为裸核和寡质细胞有更高的分裂频率。细胞分裂能力取决于超循环生命分子复合体的自复制能力。所谓超循环生命分子体由自复制单元 DNA 与自催化单元蛋白质组成的复合体。复制、繁殖是分子生命体最本质特征,超循环生命分子体的增殖能力是生命分子复制、分离与配套组合的综合能力,大致与细胞核嗜碱性强弱呈正相关。在细胞演化最幼稚阶段,细胞生命分子体的增殖能力强,在核内生命分子多次复制、分离、配套组合形成多倍体。而后时期则以隐性核仁为核心同时配套组合成多个细胞核前体,进而成为多核体。再后时期由一个细胞分裂形成多个子代细胞,这就是多裂式无丝分裂。一个母细胞孕育多个子细胞后陆续逐个脱颖娩出也可归入此类。细胞生命分子增殖能力随细胞演化而

降低,最终是一个细胞核以2个显性核仁为中心,通过两裂式无丝分裂生成2个后代细胞,这是最常见的高等动物细胞分裂方式。随着细胞核生命分子增殖能力继续降低,细胞核通过核内隔膜形成来完成两裂或多裂式无丝核分裂,甚至直接碎裂成多个细胞核块。细胞核生命分子体增殖能力进一步降低,核分裂要靠核外分裂装置协助完成,如横缢型无丝分裂的细胞核,需要细胞质微管勒索才能断裂成2个子细胞核。细胞核内生命分子体自动配套组合能力减弱,生命分子部分或全部形成可见染色体借助核内微管实现其配套组合,这就是核内核有丝分裂模式。当细胞因固着或挤压活动能力明显降低,随着细胞核解体,生命分子聚集形成染色体,通过核外微管牵拉才能完成配套组合,这就是细胞的有丝分裂方式。对于高等动物来说,无丝分裂是细胞分裂的常态方式,而有丝分裂则是危机时细胞的应激性变态分裂方式,随着危机加深,染色体断裂成染色质小体,细胞进入不可逆死亡。有丝分裂或无丝分裂孰是高等动物细胞分裂的主要方式在生物学界曾经长期争论。其实,无丝分裂的发现早于有丝分裂,但因有丝分裂相更醒目可见,特别符合染色体学说与基因理论的需要,因而有丝分裂的基础研究及应用研究获得大量人力和物力投入,使其明显占有优势,而无丝分裂观点遂遭冷落,生物学界(特别是医学生物学界)似乎默认了有丝分裂这种优势地位,无丝分裂反倒被误认为是少见的、异常或病理性的细胞分裂方式。20世纪中期放射自显影技术发展,发现放射标记率远高于有丝分裂指数,当时有丝分裂信奉者仅以“DNA修饰也有放射标记物掺入”轻易搪塞了事。近年文献显示细胞核PCNA阳性标记细胞增生率远高于有丝分裂指数,TUNEL阳性标记的细胞死亡率也大大超过有丝分裂指数。对此生物医学界也都漠然视之。中国汪德耀教授也积极参与20世纪中叶无丝分裂世界性研究热潮,积累了大量有关无丝分裂描述性资料,并开始无丝分裂机制研究,但全都受漠视、被淡忘。至今,有关无丝分裂的描述只在细胞生物学尚略有保留,组织学则完全删除。似乎一提到细胞分裂就只有有丝分裂唯一一种细胞分裂方式。其实这是生物医学界最大的认识误区。正确认识无丝分裂普遍性及不对称分裂对演化分叉的推动作用已成为事关生物医学发展的关键。

2. 新陈代谢 新陈代谢是细胞的又一本质属性,是细胞个体生存的根本性条件。这是生命分子体超循环系统运转需要物质、能量、信息交换之必然。前述细胞趋向盖片缺口正说明细胞有趋利避害的本能,由于存在缺口使局部水分子的布朗运动受到限制与干扰,从而造成缺口与盖片表面某些溶质浓度梯度,结果导致培养细胞趋之若鹜。细胞是为某种物质,包括氧、核酸与蛋白质的构件分子、激素和细胞因子等而去,这些物质可称为广义的趋化因子。所谓某细胞有某功能,完全是人为强加给细胞的,只是某种特定演化阶段的细胞在特定条件下,可被人们探测到的某种生命过程的表象而已。细胞摄取、分泌或排出什么物质是其物质代谢过程决定的,细胞本身并无此意识,

也不是细胞的目的。细胞所表现出的达目的性是机体整体通过长期进化形成的多种途径、多次反馈来实现的。庸俗的细胞目的论只能成为懒惰者的搪塞托词。

细胞还有另外三个与新陈代谢相关的细胞生物学特性,其一是细胞侵略性,细胞为获得更多、更直接的营养资源,可侵蚀或侵吞别的细胞或细胞残片,胚胎细胞的侵略性最强,随细胞演化侵略性逐步降低,因此通常是低分化细胞侵害或侵吞高分化细胞;其二是细胞感应性,细胞要获得营养物质、避开有害物质,必须感应这些物质的存在,这就是说细胞生存除了与外界进行物质交换之外,还必须不断与外界进行信息交流;其三是细胞适应性,细胞趋利避害需要与环境进行稳定有序交换、互应、互动,包括细胞组分之间彼此合作与竞争、互应与互动。

3. 细胞运动 运动是动物细胞的本质特征。运动是与细胞繁殖和维持新陈代谢密切相关的细胞功能。细胞运动包括细胞的内部运动、主动运动和被动运动。

细胞内部运动包括多层次、多形式的物质运动,微管是细胞内公共运输通道,蛋白质形变产生的机械力是细胞内运动的主要动力,其中肌动蛋白纤维为捕获、推移颗粒结构提供分子动力泵。细胞内液体流动、分子布朗运动与分子涨落、离子震荡、带电基团间的电磁力、范德华力等共同构成细胞重大生理活动的原动力;细胞主动运动是缘于细胞内部运动装置,细胞整体或局部的自主运动。精子内的特殊运动蛋白使其成为细胞整体主动运动的突出代表。肌细胞充满规则排列的收缩蛋白纤维,其整体缩短是许多器官运动的动力。许多细胞内肌动蛋白多聚化可驱动细胞向前“突出”和后端细胞部分的“收缩”,这是细胞“阿米巴”样周期局部运动的内部机制。微绒毛伸缩基于这种固定突起内肌动蛋白纤维节律性运动。纤毛摆动则涉及其中微管的滑动的细胞局部运动。一些长时期固定的突起则成为细胞分支,成为细胞内物质运输的通路;细胞的被动运动常见的是血细胞随血液流动、淋巴细胞随淋巴液与脑脊液流动以及胸腔液、腹腔液、心包液内少量细胞的空间位移。其次是伴随细胞分裂增殖细胞位置发生改变,可谓细胞的生长位移,是普遍的细胞运动,如表皮细胞、心肌细胞等。再者是伴随器官运动可回复的细胞被动运动,如胃肠道、输尿管、胆管细胞等。还有因受末端血流脉冲和环境生理流而引起的细胞振动是更普遍的细胞被动运动。

将细胞看做是有一定自身决定性活的生命体,而不是毫无具体意义的质点,或僵固的人为彩画,是研究组织动力学的真正开始。

4. 细胞死亡 细胞死亡的一般定义是细胞解体、细胞生命停止。细胞死亡也是细胞的本质属性,细胞的自然死亡是超循环分子生命体生命原动力衰竭的结果。一般细胞死亡是细胞内外致死因素与细胞维生能力的互动斗争过程。决定细胞的死亡途径、方式、速度及不可逆转点与细胞分化程度、细胞生存状态和生存能力及致死原因等多种因素的种类、强度、持续时间相关。其间又包括细胞自适应、自调节、自修复等复

杂过程。因此将细胞死亡分为凋亡与坏死显然过于简单。按细胞死亡的内因与外因作用的相对强弱,相对地分为生理性死亡和病理性死亡两大类有一定实用意义。

(1)生理性细胞死亡 是指细胞在保持机体、器官、结构完整、功能正常情况下的细胞死亡,包括细胞衰亡和细胞凋亡。细胞衰亡(senescence)可谓细胞的自然死亡,高分化细胞的细胞核衰老,生存能力下降是细胞衰亡的内因,但也伴有因细胞离散化所造成的细胞生存地缘优势丧失的外因影响,发生核固缩、核脱色、核溶解后,细胞体仍可处于无核工作状态一段时间,最后萎缩、消融于间质;细胞凋亡(apoptosis)是在生物体总体发育程序的调控下,细胞在固定位置和固定时程的生理性死亡,多见于早老细胞和未完成终末分化的细胞。其特征是形成膜包裹含有核碎片与少量胞质的凋亡小体。这种生理性死亡是细胞受机体发育程序调控,主要通过因细胞离散化所造成的细胞生存条件被剥夺来实现。忽视细胞生命的本质属性,脱离整体及细胞社会对细胞的影响,不问引起死亡的初始原因,将凋亡看做细胞“自愿”死亡对细胞死亡研究的深入研究是有害的。零散发生,或发生在特定区域、特定时段的细胞衰亡和细胞凋亡是常见的细胞生理性死亡方式。除此之外的大批细胞衰亡和细胞凋亡,从细胞过程本身具有生理性死亡特征,但从生命系统整体看则是病理性的。

(2)细胞病理性死亡 是指细胞受明显外因伤害而发生,而且不同程度地影响机体、器官或结构的完整性与正常功能的细胞死亡,包括细胞吞噬、细胞自噬、有丝分裂灾难、细胞胀亡(oncosis)和细胞坏死等。细胞吞噬(entosis)是指一个细胞吞噬另一个细胞或逐步蚕食另一细胞体。通常是生存能力强的吞噬生存能力弱的高分化细胞。细胞自噬 autophagy)是细胞在处于饥饿状态时,细胞内出现大量泡状结构,即双层膜自吞噬泡,吞噬泡内为胞质及细胞器。环境改善后细胞可恢复正常,若恶劣环境持续,细胞自吞噬会导致细胞死亡。有丝分裂本就是细胞在生存危机条件下的应激行为,危机不解除,有丝分裂不能正常完成,导致染色体分离异常,即细胞有丝分裂灾难。危机持续则染色体形成散在的点状标志进入细胞胀亡的过程。细胞胀亡的形态学特征是细胞肿胀,体积增大,胞浆空泡化,肿胀波及细胞核、内质网、线粒体等结构,细胞膜完整性被破坏。细胞坏死(necrosis)是细胞在受到环境中的生物的、物理的或化学的侵害时所发生的细胞被动死亡。其主要形态学特点是胞膜被破坏,细胞及细胞器水肿(胞浆泡化),但染色质不发生凝集。细胞死亡后,细胞内容物及前炎症因子释放,趋炎症细胞浸润引起炎症,以去除有害因素及坏死细胞并进行组织重建。

细胞死亡方式复杂多样,随导致死亡原因的种类、强度及复杂性而不同,对机体、器官或结构的影响也各不相同。将细胞死亡分为生理性和病理性两类,并不是对复杂多样细胞死亡现象做精确、明晰的分类。将细胞死亡分成程序性和非程序性分类也只有相对意义,“所有的细胞死亡都是‘程序性’的”。细胞坏死也不等同于非程序性细

胞死亡,其中也有很多信号通路介导坏死的发生。而且并非所有细胞死亡都是绝对不可避免、不可逆转的。了解不同细胞死亡过程的转换点,干扰这一系列事件发生的过程以促进或阻止及延迟细胞的死亡,具有明显的临床应用价值,而细胞死亡的某些途径可能就是细胞生命发生的逆过程,因此,研究细胞死亡对于揭开细胞起源的秘密,揭示生命本质又有深刻的理论意义。

了解细胞繁殖、细胞死亡及其他细胞行为的实质与内在规律及其表现多样性,有利于发现细胞动力学过程的广泛存在,从而丰富细胞动力学的内涵,为组织动力学研究奠定坚实的细胞学基础。

(二) 细胞系

细胞系 (cell line) 是借用细胞培养中的一个术语,原指一类在体外培养中可以无限限制地分裂传代的细胞。组织动力学中细胞系是指特定干细胞及其无性繁殖所产生后代细胞的总体。传统组织学也偶用此术语,如红细胞系、粒细胞系、淋巴细胞系等,但对组成大多器官结构的细胞群体多用组织来描述。而组织 (tissue) 原意为织物,意指构成机体的材料。

组织是由一种或几种细胞组成细胞群。同种细胞的组织意味着细胞同质性。尽管对细胞的内部结构了解已很深入,但组织中的细胞仍只是一堆均匀的质点,缺乏组织性。组织这一概念传达的信息量很小,其概念效能随着机体结构的微观研究日益深入而逐渐降低。组织并非一个很完善专业概念,首先是其没有明确的时空界定,其次是其内涵与外延都不严整,再者,其解理能力较弱。在细胞与器官两个实体结构层次之间夹之以不具体的结构层次,显得明显不对称。僵化、静态的组织概念严重阻碍显微形态学研究的深入进展,正是简单化的结缔组织概念掩蔽了许多组织演化过程。而细胞系是一个内涵较丰富、有较明确的时空四维概念,所指的是异质性细胞社会群体。一个细胞系就是一个细胞家族,同一细胞系里的细胞相互之间都有不同的世代亲缘关系。细胞系是细胞社会的最基本组织形式。细胞系是一个自复制系统,其特点是离散化和演化规则。离散化包括空间离散化、时间离散化和状态离散化。细胞系动力学系统遵从演化规则,在每一时步点上细胞均按一定规则更新并转变其状态,其规则可用转移函数描述。规则是局部的、近距离的,每一时步点上细胞的状态依赖于邻近细胞和自身状态。细胞系干细胞是细胞系的最原始、最幼稚的细胞,而后伴随细胞分裂逐次产生更加成熟的细胞,细胞系里的细胞由此就显示出老幼不同的年龄,这种细胞年龄称为细胞演化龄,是可观察到的。细胞年龄还有细胞周期龄和胚源细胞龄。细胞周期龄是指细胞在细胞周期中所处的不同阶段,如间期或分裂期,也是可观察到的。胚源细胞龄细胞系干细胞在胚胎整个细胞演化树中所处的位置,这常需由特殊的分子标记来判别,但细胞系的名称多能显示其细胞来源。细胞系内每一子代都继承上一代分