

组织学与胚胎学进展

何泽涌 主编

人民卫生

1

组织学与胚胎学进展

何泽涌 主编

人民卫生出版社出版

(北京市崇文区天坛西里10号)

北京顺义北方印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米32开本 $8\frac{3}{4}$ 印张 4插页 203千字
1987年3月第1版 1987年3月第1版第1次印刷

印数: 00,001—3,000

统一书号: 14048·5355 定价: 2.05元

[科技新书目 137—73]

前 言

在组织学与胚胎学领域，由于新的研究技术、方法的不断开拓，进展十分迅速。新出版的高等医学院校教材及一般参考书，很难及时反映这些不断出现的新成就。即使在新教材中介绍一些新成果，由于篇幅所限，亦只能略加提及。因此我们编写了《组织学与胚胎学进展》。希望这本书对教学与科研能有所帮助。由于近代组织学胚胎学向超微结构、组织化学方向发展，组织学胚胎学已成为了解生命活动十分重要的基础知识，因此，本书对其他医学基础学科和临床各科的教师、医师，组织胚胎学科研人员，乃至生物学、农学方面的工作者，同样有参考价值。

本书共收集17篇文章，每篇阐述组织学胚胎学领域中某一专题，深入浅出地叙述其最新进展，而对该专题的历史性回顾，则只作简要介绍。

我们希望本书随着组织学与胚胎学的不断发展，能一册册地接连出版，以对我国组织胚胎学的进展，尽微薄的力量。初次编写这本书，一定有许多不当之处，欢迎读者批评指正。

何泽涌

1985年9月 于山西医学院

目 录

组织的动态分类与干细胞·····	何泽涌 (1)
造血干细胞研究进展·····	祝彼得 (17)
血细胞的分化·····	尹 昕 (29)
天然杀伤细胞·····	杨景山 (50)
破骨细胞的来源与超微结构·····	郭仁强 (60)
神经元和神经胶质的特异性蛋白质的研究 进展·····	谷华运 王依瑶 (72)
胃肠道植物性神经分布的研究进展·····	蔡文琴 (83)
伸长细胞·····	王周南 (103)
关于神经脊分化研究的新进展·····	杨美林 (119)
关于APUD系统研究的进展与争议·····	孙克继 (130)
淋巴结的结构与功能·····	郭仁强 (152)
肝的储脂细胞与体内储维生素A细 胞系·····	杨美林 (174)
肾脏组织学的某些进展·····	薛同一 (185)
纤维连接蛋白·····	王仲涛 (202)
细胞超微结构的立体计量术·····	钟翠平 成令忠 (210)
生殖工程的兴起·····	刘 斌 (221)
性分化的机制——从性分化的近代研究看胚胎学 畸胎学在分子水平的展开·····	何泽涌 (237)

组织的动态分类与干细胞

何 泽 涌

(山西医学院 组织学与胚胎学教研室)

一、组织的动态分类

身体组织可从不同的角度来分类。从组织的形态、结构、功能上,可分为上皮组织、结缔组织、肌组织、神经组织。从构成组织的细胞的增殖、分化情况、生存时间,也就是从组织的动态来分,可分为以下四类:①更新组织(renewing tissue)、②稳定组织(stable tissue)、③恒久组织(static tissue)、④可耗尽组织(exhaustible tissue)。

1. 更新组织

在更新组织中,进行特有的专业功能活动的细胞,经过一定时间工作后,衰老死亡,同时不断有新的细胞逐渐分化成熟,来补充衰亡的细胞。皮肤的表皮、消化和呼吸等管道器官的粘膜上皮、睾丸曲细精管、造血组织血液等都是更新组织。构成更新组织的细胞可分为三大类:①干细胞(stem cell)能进行有丝分裂,分裂后的两个细胞,其中一个细胞和分裂前的细胞一样,即仍然是干细胞,另一个则是较分化的细胞。②过渡细胞(transit cell)也能进行分裂,但分裂后的两个细胞,都比分裂前的细胞更进一步分化。③成熟细胞(mature cell)又称作分裂后细胞(postmitotic cell),是不再进行分裂的细胞,它是高度分化的具有一定“专业”功能活动的细胞。这种细胞经过一定时间后,衰老死亡^[1](图1)。因此,更新

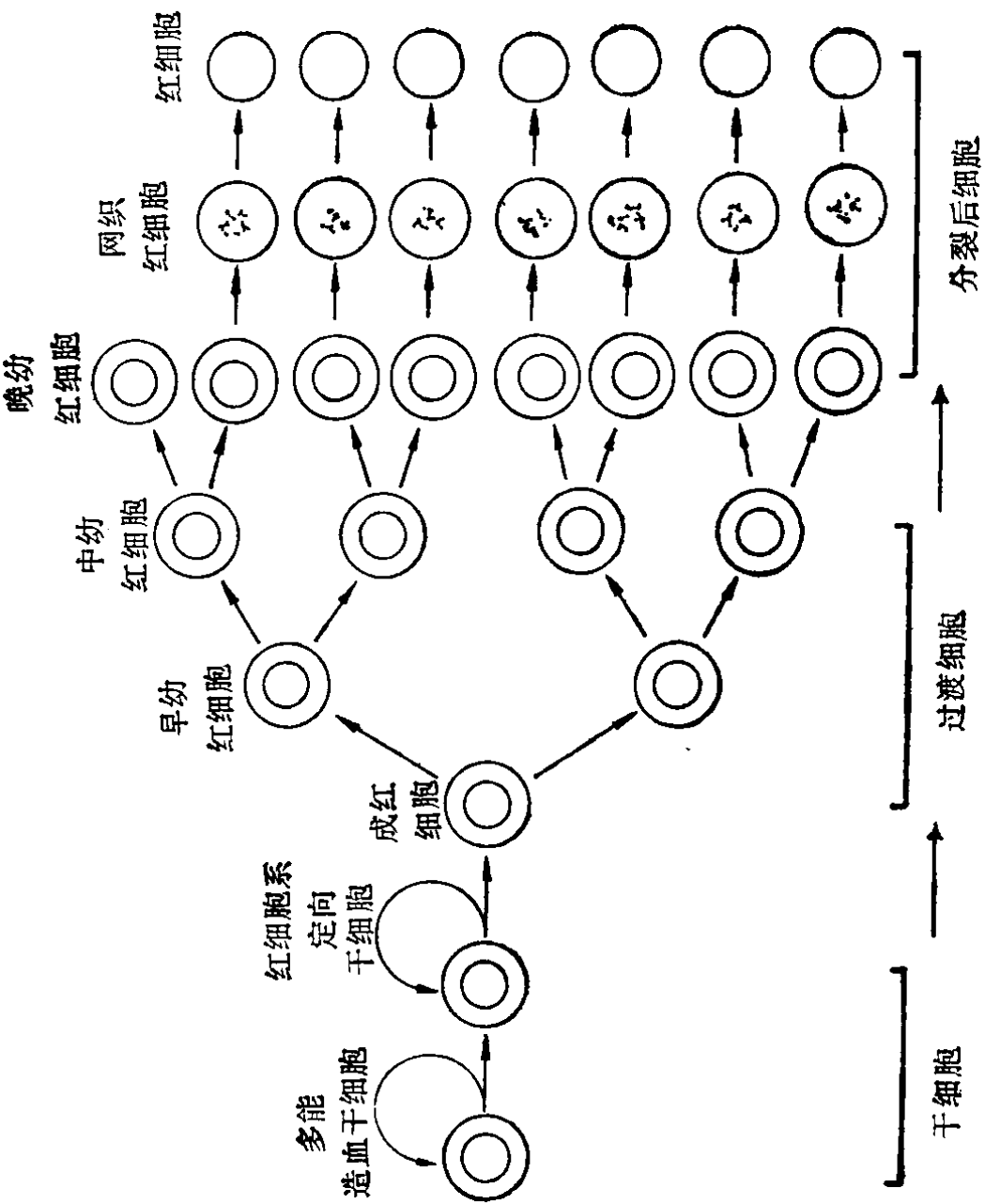


图1 更新组织，以红细胞系为例，由干细胞、过渡细胞、分裂后细胞构成〔1〕

组织中的细胞，并非固定不变的。在显微镜下所见到的更新组织，如表皮、粘膜上皮〔2〕等，是用固定剂把它们固定在某一瞬间的形象，这样，容易使人误认为是固定不变的结构。更新组织是一种流动着的细胞群体：干细胞——¹过渡细胞——²成熟细胞（图2）。成熟细胞不断地衰亡消失，补充这些消失细胞的来源是干细胞，由它分裂分化出过渡细胞，再由过渡细胞的分裂分化，成为成熟细胞。

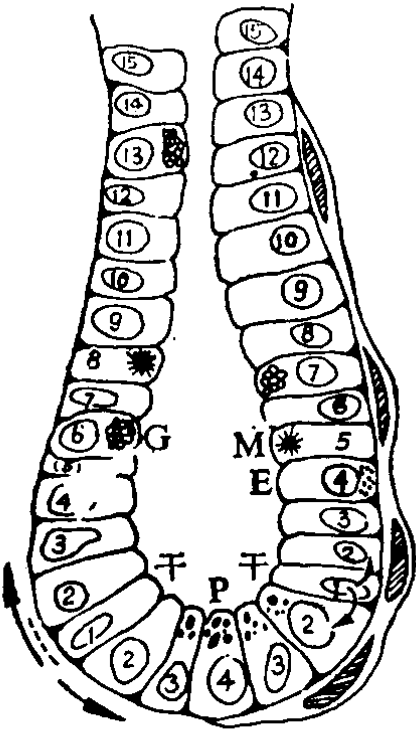


图2 小肠上皮是一种更新组织，是一种流动着的细胞群体。这群细胞流动的起点，是干细胞所在部位①，由此产生的细胞向上下流动

干：干细胞 P：Paneth细胞
G：杯细胞 E：肠内分泌细胞

2. 稳定组织

构成稳定组织的细胞，在正常情况下，既没有明显可见

的衰亡消失现象，也没有或极少有细胞分裂现象，因此称它是稳定的。稳定组织的细胞进行着“专业”的功能活动。当稳定组织中有些细胞受到破坏时，剩下没被破坏的细胞，会旺盛地进行有丝分裂，来补充丧失了的细胞，从而使这些由稳定组织构成的器官恢复正常的结构功能。肝、肾、胰腺等的实质都是稳定组织。例如动物肝的实质在正常情况下极少进行细胞分裂，是稳定的。倘若切去肝的一部分，则残存的肝细胞在20小时后即出现DNA合成，26小时后4%的细胞出现有丝分裂。当稳定组织受到损害后，通过什么机制，促使残存的细胞开始进行分裂的？当细胞分裂增多，补充损失，恢复原来大小后，又通过什么机制，使细胞分裂停下来的？也就是使这些组织在细胞数量上保持稳定的机制是什么？在补充残缺而进行分裂的细胞，是哪些已经高度分化进行着“专业”功能活动的细胞呢？还是有尚未发现的极少量存在的干细胞呢？是否这种尚未发现的干细胞，一般不进行分裂或极少进行分裂，当它受到因部分组织破坏而产生的刺激时，才开始分裂？这些问题，对身体的各种稳定组织还均需探索。

3. 恒久组织

构成恒久组织的细胞，在个体的一生中不死亡更换。它们是结构功能上高度分化了的细胞，进行着“专业”的功能活动。如神经组织中的神经细胞部分、骨骼肌组织、心肌组织都是恒久组织。恒久组织部分受损时，它未受损部分的细胞，能否分裂？倘若有分裂，分裂的细胞是这些高度分化了的细胞呢？还是目前尚未认识的干细胞呢？目前多数人认为，恒久组织的细胞是不能分裂的。在骨骼肌有肌卫星细胞^[3,4]，是一种极小的休眠着的干细胞(quiescent or dor-

mant stem cell)〔³⁻⁴〕。在正常情况下肌卫星细胞是不分裂分化的，在骨骼肌受损时，肌卫星细胞受到某种刺激，分裂分化成骨骼肌细胞。在神经组织是否也存在类似的休眠着的干细胞呢？仍尚待探究。

4. 可耗尽组织

构成可耗尽组织的“专业”功能活动细胞，在个体一生的某一阶段，逐渐消耗减少，但得不到补充。当它消耗尽时，在体内这些组织便消失。身体上只有个别组织，即生后卵巢的实质，是可耗尽组织。在生后卵巢内有许多初级卵母细胞，它们中的大多数是在分裂分化中途死亡，少数分裂分化后逐渐成熟，自卵巢排出。在人类到50岁左右时，卵巢内的卵母细胞即全部耗尽。卵巢不能再排卵，它的生理功能也就此停止。男性生殖功能活动所以能延续到很老的年龄，而女性的生殖功能到50岁左右就停止，其重要原因是：男性生殖腺是更新组织，它具有干细胞(A型精原细胞)〔^{22~24}〕，能不断补充丢失了的成熟生殖细胞(精子)。而出生后女性的生殖腺是可耗尽组织，生后卵巢内不存在干细胞(卵原细胞)，卵巢中的卵母细胞是一种过渡细胞，它不能自我复制，这些过渡细胞，或是中途死亡，或是分裂、分化、成熟、排出。排卵一次，卵巢内的卵母细胞便减少一个，到50岁左右时完全消耗尽。

二、干细胞的基本特征

身体上所有的更新组织都存在干细胞。不同的更新组织，其干细胞各异，如造血干细胞、表皮干细胞等等，它们各有其特征。但所有干细胞都具有以下共同的特征：

1. 干细胞的基本特点是：既有自我复制能力(self-replicative capacity)，又有产生较分化的细胞的能力。也

就是干细胞进行细胞分裂后所形成的两个细胞，其中一个细胞和分裂前的细胞完全一样，这是自我复制；另一个细胞则是较分化的细胞。凡是具有上述特点的细胞，就可称为干细胞。因此干细胞的细胞分裂是非对称细胞 (asymmetric cell division), 即分裂后的两个子细胞是不一样的 (图3), 并且其中一个和母细胞是完全一样的。一般细胞的分裂, 则是对称的细胞分裂 (symmetric cell division), 分裂后的两个子细胞是一样的。

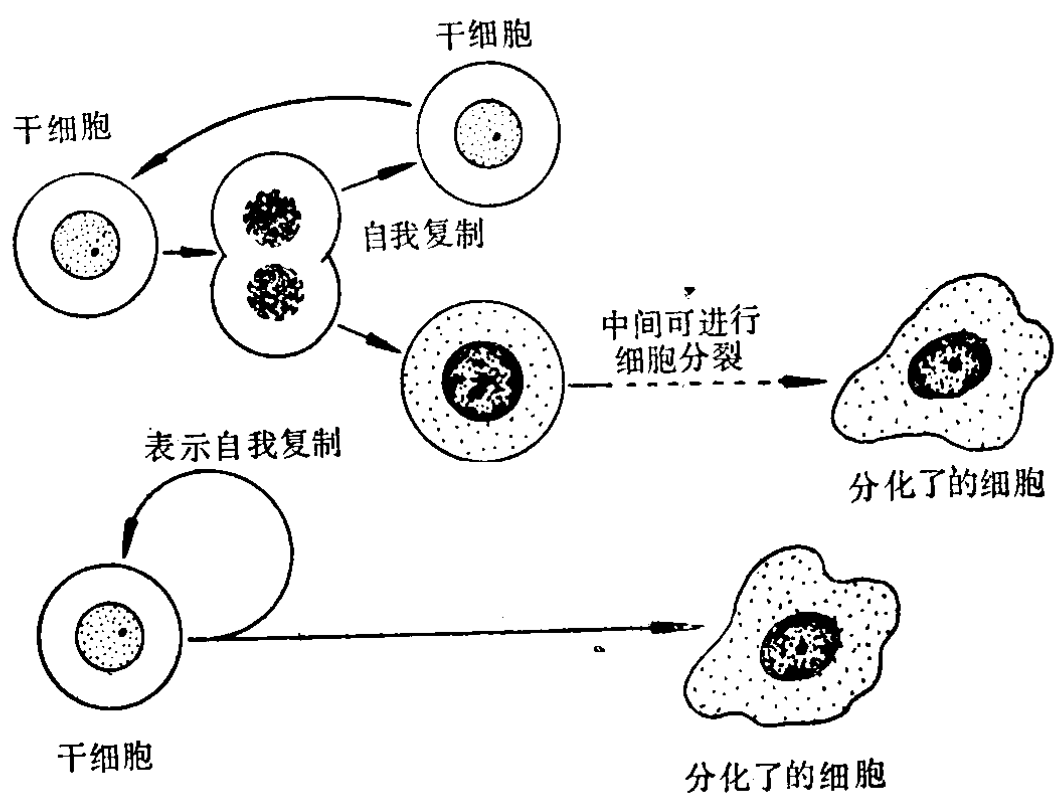


图3 上图示干细胞的基本特征：经过细胞分裂，产生和自己一样的细胞（自我复制），并产生和自己不一样的较分化的细胞。

下图为上图的简化，示干细胞自我复制的表示法

2. 干细胞可根据其分化程度的不同, 而分成不同的辈分 (hierachy)。在有些更新组织, 如骨髓, 它的造血干细胞

(A) 非对称分裂后的两个子细胞，其中一个是与原来一样的造血干细胞 (A)，另一个则是较分化的细胞 (B)。这较分化的细胞 (B) 本身又有自我复制能力，可进行非对称的细胞分裂，它分裂后的两个细胞中，一个和这较分化的细胞 (B) 完全一样，另一个则是比这较分化的细胞更进一步分化的细胞 (C)。这较分化的细胞 (B) 本身又是一种干细胞。这样的非对称分裂可多次进行 (图4)。这样，干细胞可根据其分化程

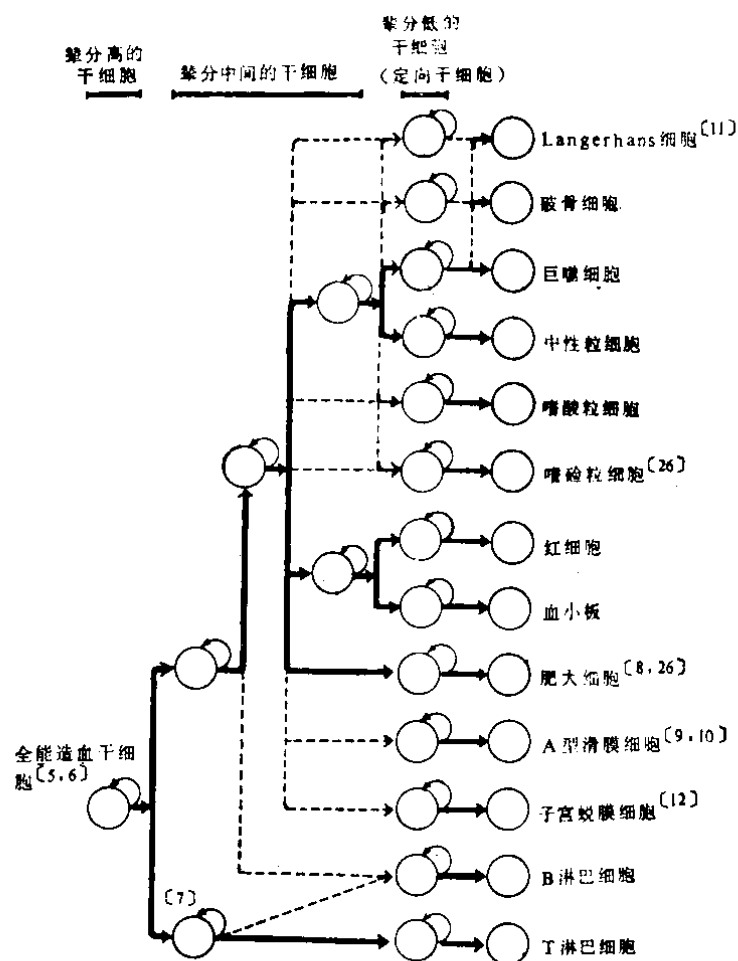


图4 干细胞可根据其分化程度的不同，而成不同的辈分

度的不同，而分成不同的辈分。倘若某干细胞分裂分化产生的最终成熟细胞有多种，这样的干细胞即称为多能干细胞 (pluripotent stem cell)，例如骨髓的多能造血干细胞

(CFU-S)^[8~12] (图4)、小肠隐窝的干细胞^[13] (图2, 图5)。

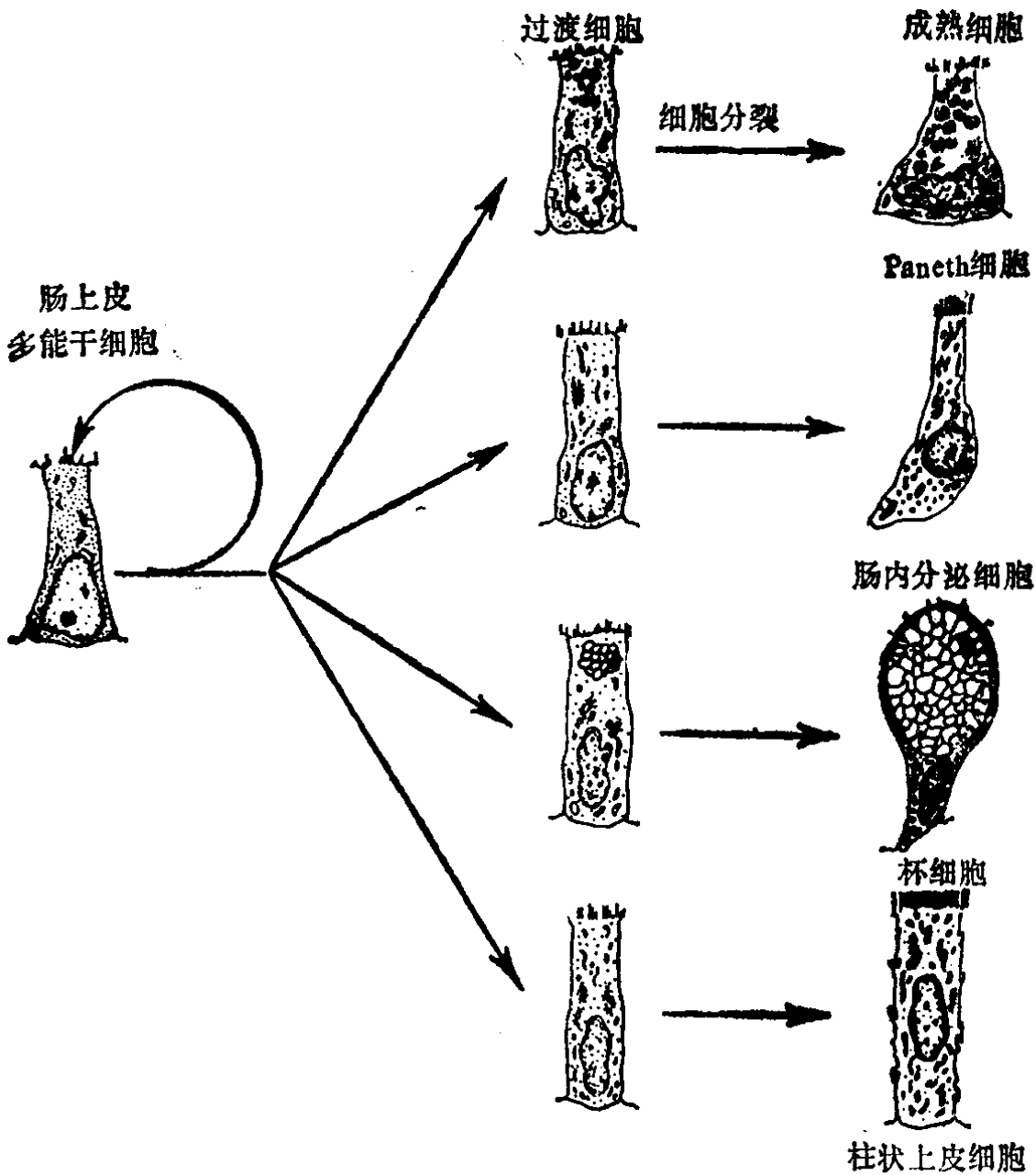


图5 小肠隐窝内的肠上皮多能干细胞，分化成肠上皮的各种细胞^[13]

多能干细胞常是辈分较高的干细胞。若某种干细胞分裂分化产生的最终成熟细胞只是一种，这样的干细胞即称为定向干细胞 (committed stem cell)^[5~12]，例如红细胞系定向干

细胞 (stem cells committed to erythropoiesis), 这种细胞能自我复制, 因此是干细胞, 但分裂分化只产生一种细胞, 即红细胞。不同辈分的干细胞, 处于不同的分化阶段, 辈分高的多能干细胞是分化程度较低的细胞。由于辈分最低的定向干细胞, 是高度分化了的细胞, 因此不能把“未分化细胞” (undifferentiated cell) 当作干细胞的同义词。而且“未分化细胞”并没有能自我复制的含义。

干细胞也不能作为“成××细胞” (××blast 原××细胞, ××母细胞) 的同义词, 因为“成××细胞”只指它是“××细胞”的前阶段细胞, 并未考虑它能否自我复制。例如成红细胞 (erythroblast) 是红细胞较早的前阶段细胞, 它不能自我复制, 因此它不是干细胞, 而是一种过渡细胞。我们不能把造血干细胞 (hemopoietic stem cell), 作为是成血细胞 (hemocytoblast 原血细胞) 名称上的改变。成血细胞当初仅指各种血细胞共同的前阶段细胞, 而无自我复制的含义; 在细胞的形态上, 成血细胞和造血干细胞也是不同的。成血细胞和造血干细胞, 不仅是名称上的差异, 在本质上也是完全不同的。

3. 在更新组织, 成熟细胞在衰老死亡, 同时不断有大量的新细胞来补充。虽然新补充细胞的根本来源是干细胞, 但干细胞是分裂极不旺盛的细胞。很容易使人臆测: 干细胞是一种分裂旺盛的细胞, 亦即是分裂频度高的细胞。以下的方法可以用来分辨某种细胞是分裂旺盛的, 还是极少进行分裂的。凡是进行着分裂的细胞, 都是容易被X线等辐射线或长春新碱等化学物质破坏的。因此要了解某种细胞分裂频度的高低, 可将含有这种细胞的细胞群体, 用长春新碱等方法破坏那些正在进行分裂的细胞。然后把在这种细胞群体中某种

细胞所占的比例，与未经破坏分裂处理的细胞群体中某种细胞所占的比例进行比较。若经破坏处理的细胞群体中某种细胞所占的比例较少，说明某种细胞的分裂频度高，反之则说明它的分裂频度低。例如：通过脾集落形成的多少，可了解骨髓细胞群体中所含造血干细胞多少^{〔14〕}。骨髓细胞中造血干细胞愈多，形成的脾集落愈多。经长春新碱处理过的含有造血干细胞的骨髓细胞所形成的脾集落，比未经处理的同数量骨髓细胞所形成的脾集落多。这说明造血干细胞的分裂频度低。由于这些细胞被长春新碱破坏得少，从而使在经长春新碱处理后的同数量骨髓细胞中，所占比例增大，使形成的脾集落增多。用这种实验方法证明：在更新组织中，干细胞是分裂极不旺盛的细胞。分裂旺盛的是这种组织中的过渡细胞，由它的不断分裂分化，补充多量不断衰亡的成熟细胞。

4. 干细胞是有长 G_0 期的细胞^{〔15~18〕}（图6），因此，它的细胞周期较长，分裂频度低。目前认为：任何细胞在 S 期进行 DNA 复制时，不可避免地有时会出现误差（一切生化反应，都是按统计力学进行的，因此都可出现误差，DNA 复制是一种生化反应）。若细胞分裂后这种误差不修复，子细胞的 DNA 和母细胞的 DNA 便不一样，这就不是自我复制。进行这样分裂的细胞，即不成为干细胞了。细胞要自我复制，亦即分裂后子细胞的 DNA 需和母细胞的 DNA 完全相同，必须把 DNA 复制时所产生的误差，进行修复。目前认为，干细胞所以有长的 G_0 期，正是 DNA 进行修复的时期。这样使干细胞能持久地保持原来 DNA 结构，即保持其原有的结构功能。

身体各种干细胞，多数处于 G_0 期。它的分裂受一定因

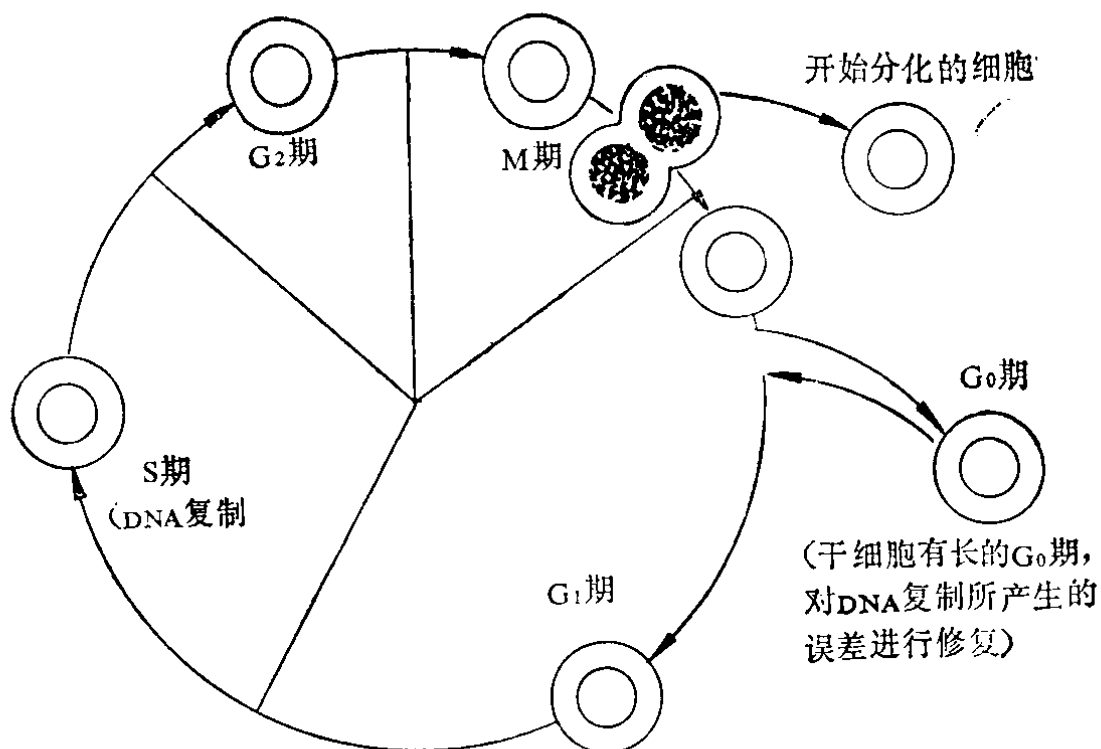


图6 干细胞有长的G₀期, 在此期间对DNA复制中产生的误差进行修复。G₀期的位置也可插在G₂期内。[15, 16, 17, 18]

子的调节。若受外界某种因子的作用, 使干细胞分裂加快, 而致没有足够长的 G₀期来修复 DNA 复制时所出现的差错, 这样分裂后的细胞即容易出现和原来干细胞 DNA 不同的细胞。这些 DNA 有误差而未经修复的细胞, 也就是突变了细胞, 它既可因不适于生存而死亡, 也可不出现严重障碍而继续生存, 也可能更好地完成生理功能而更好地生存, 也可以成为能进行无限繁殖的肿瘤细胞。因此, 当某种更新组织大量受损害, 迫使它的干细胞分裂加快, G₀期缩短时, 容易出现肿瘤细胞。身体造血组织受大剂量放射线辐射损伤后, 容易出现白血病的原因, 可能与此有关。

5. 目前认为, 一定的干细胞, 生存于一定的微环境内, 这种微环境称作干细胞的窝 (niche 龕或 focal point 焦

点)^[2]。“窝”是由干细胞周围其他细胞构成的。干细胞在窝内昼夜有节律地进行着生命活动，有较长的 G_0 期^[20]。当它受到局部的或来自身体其他较远部位的某种因素的刺激时，如红细胞系定向干细胞受红细胞生成素 (erythropoietin) 的刺激时，即促使其进入 G_1 、S 等期，进行分裂。

6. 一般体细胞在体外培养，经过 50 次左右分裂后，最后总要死亡，这称作 Hayflick 现象^[19]。若把身体某种细胞组织，移植在另一个和它遗传基因完全一致的同种系的较年幼的个体上，使之繁殖，并再反复地向年幼个体更换移植，被移植的组织最后仍会死亡，虽然移植组织所在的年幼宿主依然活着。这些实验说明：一般体细胞，不论在体外培养，还是在体内，经过一定次数分裂后，最后总要死亡，不可能永恒地分裂下去。但干细胞，目前认为和一般体细胞不同，它能长期分裂繁殖，在所在个体的一生中，它一直保持分裂增殖的能力。它具有永不死亡的特性，这是干细胞的另一特征。虽然肿瘤细胞在体外培养或反复移植，亦可长期保有分裂增殖能力。但肿瘤细胞的分裂是无节制的，而干细胞的分裂则是通过一定因素调节的。

7. 在更新组织中，和过渡细胞、成熟细胞的数量相比，干细胞的数目很少。如在骨髓中，多能造血干细胞的数量只占骨髓有核细胞的万分之一。复层扁平上皮的基底细胞，过去曾认为都是表皮的干细胞，近年来研究结果表明，基底细胞中只有少数是表皮干细胞^[2] (图7)。在稳定组织、恒久组织，若也有干细胞存在，它所占的比例就更小了。

8. 干细胞的形态结构特点：干细胞的形态究竟是什么样的？不同组织的干细胞，在形态结构上是否有共同特征？以下先以目前研究得最多的造血干细胞为例，探讨这个问题。

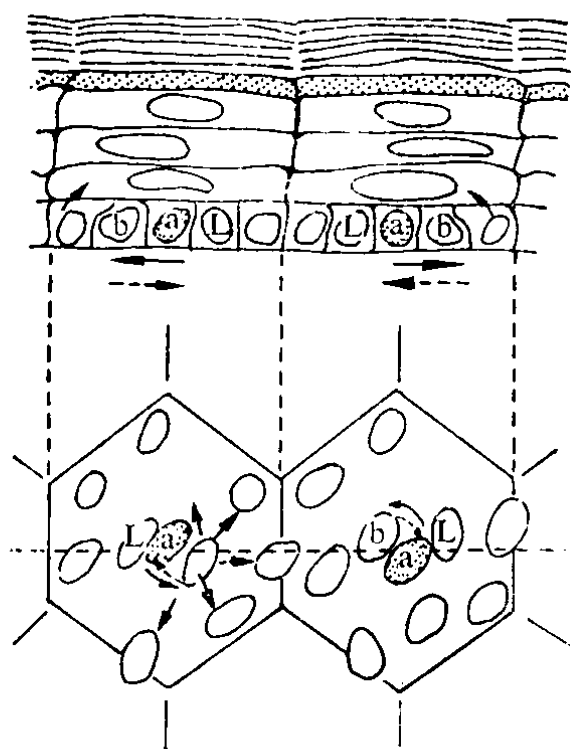


图7 小鼠表皮内的干细胞

表皮的基本结构是表皮增生单位图上方是小鼠表皮的纵断面，图下方是表皮基底层平铺面，每一个六角形表示一个表皮增生单位，每一表皮增生单位的基底层约有10个细胞，其中心部有一个干细胞a，自我复制后，位置可在a、b间移动，L为Langerhans细胞

造血干细胞最初是通过小鼠脾集落生成实验，通过统计分析推断的，认为在骨髓中可能有造血干细胞^[14]（CFU集落形成单位），但并不知道它的形态。以后，经变异核型的骨髓细胞移植后，对一个脾集落内各种细胞的核型分析、脾集落细胞的再移植试验、组织培养等方法，，虽都能进一步证实确有造血干细胞存在，但仍不知道造血干细胞的形态究竟是什么样的。在脾集落生成实验，通过统计分析发现：骨髓细胞群中造血干细胞比例越大，生成的脾集落越多。通过用长春新碱处理、密度梯度离心沉淀划分等方法，使经过这样处理后的骨髓细胞群所生成的脾集落增多，这也就是，在经处理过