

再生医学丛书

(四)

上皮和感觉器官

日本再生医学学会 监修

(日)西田幸二 (日)高桥政代 编著

陶 凯 周润海 王洪一 主译

再生医学丛书

(四)

上皮和感觉器官

日本再生医学学会 监修

(日)西田幸二 (日)高桥政代 编著

陶 凯 周润海 王洪一 主译

辽宁科学技术出版社

·沈阳·

JOUHI/KANKAKUKI (SAISEIRYO SOUSHO 4)

Copyright © 2013 by Kouji Nishida, Masayo Takahashi, JSRM Association

Chinese translation rights in simplified characters arranged with ASAKURA PUBLISHING CO., LTD. through Japan UNI Agency, Inc., Tokyo

© 2018, 简体中文版权归辽宁科学技术出版社所有。

本书由ASAKURA PUBLISHING CO., LTD.授权辽宁科学技术出版社在中国出版中文简体字版本。著作权合同登记号：第06-2014-15号。

版权所有·翻印必究

图书在版编目 (CIP) 数据

上皮和感觉器官 / (日)西田幸二, (日)高桥政代编著; 陶凯, 周润海, 王洪一主译. —沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2018.4

(再生医学丛书)

ISBN 978-7-5591-0629-2

I. ①上… II. ①西… ②高… ③陶… ④周… ⑤王… III. ①上皮组织 ②感觉器官 IV. ①R32

中国版本图书馆CIP数据核字 (2018) 第031684号

出版发行: 辽宁科学技术出版社

(地址: 沈阳市和平区十一纬路25号 邮编: 110003)

印刷者: 沈阳市精华印刷有限公司

经销者: 各地新华书店

幅面尺寸: 170 mm × 240 mm

印 张: 12

插 页: 2

字 数: 300千字

出版时间: 2018年4月第1版

印刷时间: 2018年4月第1次印刷

责任编辑: 寿亚荷

封面设计: 刘冰宇

版式设计: 袁 舒

责任校对: 尹 昭 王春茹

书 号: ISBN 978-7-5591-0629-2

定 价: 50.00元

联系电话: 024-23284370

邮购热线: 024-23284502

E-mail: syh324115@126.com

译者名单

主 审 刘晓燕

主 译 陶 凯 周润海 王洪一

副主译 王 禾 时 杰 梁久龙 常 鹏 张 叶 王 颀

译 者 王立新 宋英莉 田雅光 董 冰 张 倩 李晓殿

全亮亮 孙源悦 唐 琪 刘双阳 何景涛 孔 旭

付志强 边志超 张 权 王俊歌 赵 海 张庭辉

金 元 林 枫 苗雨晴 邹日峰 王 亮

前 言

2012年10月是日本干细胞研究和再生医学值得纪念的一年，这一切都始于京都大学山中伸弥教授因开发诱导多能干细胞获得了诺贝尔医学和生理学奖。这一成就使人们对于再生医学的关心再度高涨起来，对实现再生医学的期待更为迫切。另一方面，近10~20年间，再生医学领域内除了iPS细胞的开发，还有其他许多优秀的研究成果相继发表。例如，成人的多种脏器中存在成体干细胞已被证实，这一点对于再生医学的研究发展有重大的意义。

在研究早期，最先将细胞再生医学应用于人体的是上皮领域，这与20世纪70年代哈佛大学格林（H.Green）博士的研究成果有很大关系。他把表皮细胞和来源于胎鼠成纤维细胞的名为3T3的细胞混合后共同培养，首次开发了可以在生物体外增殖的表皮前体细胞或干细胞，这是一种有划时代意义的方法。他们的团队自1980年开始把这种培养的表皮应用于人类疾病的治疗。其系列成果在世界上最先把培养细胞成功地应用于人类治疗，具有里程碑意义。直到现在，以这种方法培养的表皮在许多国家仍是治疗重度烧伤的方法，已经拯救了许多人的生命。目前这项技术已经产业化，美国的Genzyme公司、日本的J-TEC公司和韩国的Tego Science公司在获得各自监管当局的审批后，开始进行培养表皮细胞的销售。用于治疗烧伤的培养表皮是再生医学作为常规医疗得以普及的开端。另外，目前日本正在尝试将治疗遗传性表皮疾病的再生医学技术应用于临床。

除了上皮领域，本书中将要涉及的角膜和视网膜等视觉器官、鼓膜和内耳等听觉器官，有关其再生医学的研究，日本在世界上也处于领先地位，并有一部分已经开始临床应用。而且目前正在尝试使用iPS细胞来源的视网膜色素上皮移植来治疗视网膜疾病，这是iPS细胞在世界上首次应用于临床病例，是一项令人期待的研究，离实现临床应用已为期不远。关于上皮和感觉器官的再生医学，本书诚邀世界领先的各位研究者向读者介绍从基础研究到临床应用的研究内容。让我们向百忙之中抽出时间撰写本书的作者致以深深的谢意！

西田幸二 高桥政代

2013年2月

编辑

西田幸二 大阪大学研究生院医学系研究科
高桥政代 理化研究所发生和再生科学综合研究中心

作者

(按编写顺序)

高 静花 大阪大学研究生院医学系研究科
伊藤正孝 防卫医科大学
川北哲也 庆应义塾大学医学部
大家义则 大阪大学研究生院医学系研究科
西田幸二 大阪大学研究生院医学系研究科
林 龙平 大阪大学研究生院医学系研究科
相马刚至 大阪大学研究生院医学系研究科
佐佐木秀次 东京都立广尾医院
辻川元一 大阪大学研究生院医学系研究科
高桥政代 理化研究所发生和再生科学综合研究中心
须贺晶子 理化研究所发生和再生科学综合研究中心
冈本理志 理化研究所发生和再生科学综合研究中心
万代道子 理化研究所发生和再生科学综合研究中心
金井理绘 田附兴风会医学研究所北野医院
金丸真一 田附兴风会医学研究所北野医院
中川隆之 京都大学研究生院医学研究科
白马伸洋 爱媛大学医学部
伊藤寿一 京都大学研究生院医学研究科
西村幸司 京都大学研究生院医学研究科
玉井克人 大阪大学研究生院医学系研究科
井家益和 日本组织工程股份有限公司
黑柳能光 北里大学医疗卫生学部
大木岳志 东京女子医科大学
神崎正人 东京女子医科大学

目 录

I 视觉

1. 泪腺

1.1 总论(解剖和疾病)	(高 静花) 2
1.1.1 泪腺的结构和功能.....	2
1.1.2 泪腺和泪液检查.....	3
1.1.3 泪腺位置的异常.....	4
1.1.4 泪腺炎症.....	4
1.1.5 泪腺肿瘤.....	5
1.1.6 伴有全身疾病的泪腺异常.....	8
1.2 从器官发生思考泪腺再生	(伊藤正孝) 9
1.2.1 人和小鼠泪腺器官发生.....	9
1.2.2 小鼠出生后与泪腺发生相关的生长因子.....	13
1.2.3 泪腺上皮三维培养的尝试.....	14
1.2.4 功能性泪腺再生的可能性.....	14
1.3 临床功能性泪腺再生	(川北哲也) 15
1.3.1 泪腺再生的临床意义.....	16
1.3.2 泪腺干细胞的存在和细胞移植的可能性.....	16
1.3.3 泪腺再生的微环境.....	19
1.3.4 目前临床应用的技术.....	20
1.3.5 未来功能性泪腺再生的可能性.....	20

2. 角膜

2.1 总论(解剖和疾病)	(大家义则 西田幸二) 22
2.1.1 角膜的解剖.....	22
2.1.2 上皮细胞和疾病.....	22

2.1.3	角膜基质和疾病	25
2.1.4	角膜内皮和疾病	26
2.2	角膜干细胞 (林 龙平)	27
2.2.1	角膜上皮干细胞	28
2.2.2	角膜上皮再生医学	30
2.2.3	角膜基质和角膜内皮干细胞	30
2.3	角膜上皮再生 (西田幸二 大家义则)	33
2.3.1	角膜上皮干细胞和角膜移植	33
2.3.2	角膜上皮再生治疗	35
2.3.3	未来的展望	37
2.4	角膜基质再生 (人工角膜基质)..... (相马刚至 西田幸二)	39
2.4.1	角膜基质的结构和功能	39
2.4.2	人工基质的历史	40
2.4.3	Boston 人工角膜	41
2.4.4	AlphaCor™	43
2.4.5	Osteo-odonto 人工角膜	44
2.4.6	细胞外基质 + 培养细胞	45
2.5	脱细胞角膜基质 (佐佐木秀次)	47
2.5.1	人工角膜基质研究的变迁	47
2.5.2	酶和表面活性剂脱细胞技术	48
2.5.3	渗透压脱细胞技术	49
2.5.4	冷冻脱细胞技术	49
2.5.5	超高压脱细胞技术	49
2.5.6	理想的脱细胞角膜	51
2.6	角膜内皮的再生 (辻川元一 西田幸二)	53
2.6.1	角膜内皮解剖	53
2.6.2	角膜内皮的生理和功能	54
2.6.3	角膜内皮的发生	55
2.6.4	角膜内皮的病理	55
2.6.5	角膜内皮的治疗	56
2.6.6	角膜内皮再生医学的问题	57
2.6.7	角膜内皮再生医学的现状	59

3. 视网膜

- 3.1 总论(解剖与疾病).....(高桥政代) 62**
- 3.1.1 视网膜的结构 62
- 3.1.2 视网膜外层异常所致疾病 64
- 3.2 视网膜干细胞(须贺晶子) 67**
- 3.2.1 发生中的视网膜干细胞(视网膜前体细胞)..... 67
- 3.2.2 成体视网膜干细胞 69
- 3.2.3 特殊条件下具有干细胞性质的细胞 71
- 3.3 视网膜色素上皮的再生.....(冈本理志 高桥政代) 74**
- 3.3.1 视网膜色素上皮(RPE) 74
- 3.3.2 RPE 功能障碍所致疾病 75
- 3.3.3 RPE 再生的研究 76
- 3.3.4 应用ES细胞和iPS细胞的RPE再生 77
- 3.4 神经视网膜的再生(万代道子) 81**
- 3.4.1 视网膜再生研究的背景 81
- 3.4.2 视细胞变性疾病的新一代治疗 82
- 3.4.3 视细胞移植的再生治疗 82
- 3.4.4 用于视细胞移植的细胞 84

II 听觉

4. 听觉

- 4.1 总论(解剖与疾病).....(金井理绘 金丸真一) 88**
- 4.1.1 外耳 88
- 4.1.2 中耳 88
- 4.1.3 内耳 92
- 4.1.4 听觉生理 95
- 4.1.5 听觉障碍的种类 97
- 4.1.6 引起听觉障碍的代表性疾病 97
- 4.2 应用再生医学的鼓膜再生疗法(金丸真一) 103**
- 4.2.1 鼓膜的解剖 103
- 4.2.2 鼓膜穿孔的问题 104

4.2.3	鼓膜穿孔的封闭治疗	104
4.2.4	鼓膜穿孔治愈的机制	104
4.2.5	鼓膜再生治疗中组织工程学的应用	105
4.2.6	鼓膜再生疗法的概念和临床研究	105
4.3	内耳干细胞	(中川隆之) 110
4.3.1	鸟类听觉感觉上皮的再生能力	112
4.3.2	毛细胞发生过程的应用	113
4.3.3	哺乳类听觉上皮细胞的增殖能力	115
4.4	毛细胞的再生	(白马伸洋) 117
4.4.1	缺血性内耳障碍模型	118
4.4.2	缺血性内耳障碍的干细胞再生治疗	118
4.5	听神经的再生	(伊藤寿一 西村幸司) 124
4.5.1	螺旋神经节细胞的早期发生	125
4.5.2	螺旋神经节细胞损伤动物模型和听神经功能的评价方法	126
4.5.3	螺旋神经节细胞的移植再生	127
4.5.4	螺旋神经节细胞与耳蜗神经核(中枢)之间突触的再生	127
4.5.5	螺旋神经节细胞与耳蜗毛细胞(末梢)之间突触的再生	128

III 上皮

5. 皮肤

5.1	总论(解剖与疾病)	(玉井克人) 132
5.1.1	表皮的结构	132
5.1.2	表皮的附着结构及其异常导致的疾病	133
5.2	皮肤干细胞	(玉井克人) 137
5.2.1	表皮干细胞的分布与功能	137
5.2.2	表皮干细胞在皮肤创伤愈合中的作用	139
5.3	表皮培养	(井家益和) 142
5.3.1	格林型培养表皮	143
5.3.2	自体培养表皮和同种异体培养表皮	144
5.3.3	临床应用	145
5.3.4	格林型培养表皮的产品化	146

5.4 真皮培养 (黑柳能光)	152
5.4.1 皮肤再生医学的两种途径	152
5.4.2 应用同种培养真皮的创面治疗	153
5.4.3 皮肤再生医学的普及	157
5.5 皮肤的再生医学	(玉井克人) 158
5.5.1 应用骨髓来源细胞的受损皮肤再生	159
5.5.2 受损皮肤再生过程中骨髓干 / 前体细胞的作用	163
5.5.3 应用骨髓细胞的皮肤疾病再生医学	163
6. 其他上皮	
6.1 食道上皮的再生	(大木岳志) 167
6.1.1 食道上皮再生医学的实用性	167
6.1.2 消化器官内镜治疗的问题	167
6.1.3 食道上皮细胞膜片的再生治疗	168
6.1.4 食道上皮细胞移植的再生治疗	170
6.1.5 食道上皮支架的再生治疗	171
6.2 肺泡上皮的再生	(神崎正人) 172
6.2.1 肺的再生	172
6.2.2 未来的展望	180

I

视 觉

1. 泪腺

1.1 总论（解剖和疾病）

1.1.1 泪腺的结构和功能

a. 泪腺解剖和组织

泪腺包括主泪腺和副泪腺。主泪腺分为眶部泪腺和睑部泪腺。主泪腺位于眼眶的外上侧，副泪腺位于结膜下部（图 1.1）。

1) 主泪腺 组织学上是由腺泡和导管构成的外分泌腺，由众多小叶组成，各小叶则由许多腺泡和小叶内导管构成。

2) 副泪腺 组织学上是由与主泪腺相同的腺泡和导管组成的外分泌腺。副泪腺包括 Wolfring 腺和 Krause 腺，前者位于睑板缘，开口于上下结膜穹隆，后者位于结膜穹隆部并在此处开口。

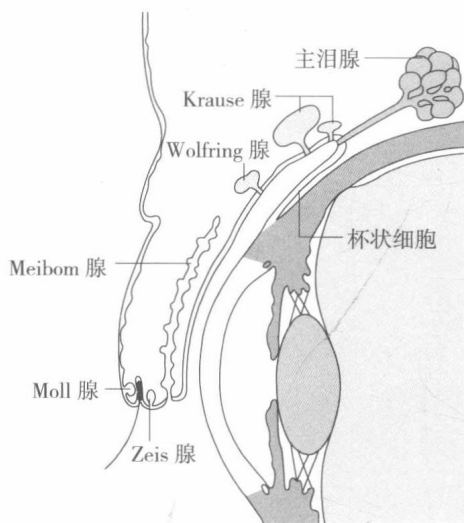


图 1.1 泪腺及与泪液分泌相关的外分泌腺的分布

b. 泪腺的血管和神经

1) 支配血管 从眼动脉分支的泪腺动脉分布于此处, 泪腺静脉汇入眼静脉。

2) 支配神经 支配主泪腺的神经由副交感神经、交感神经和三叉神经组成。副交感神经的节前纤维发自上涎核, 经由面神经、岩大神经和翼管神经到达翼腭神经节。翼腭神经节发出的节后纤维为上颌神经, 其分支颧颞神经发出泪腺神经支配泪腺的分泌。交感神经的节后纤维经由颈内动脉丛、岩深神经、翼管神经、上颌神经、颧颞神经和泪腺神经到达泪腺内。三叉神经(第V脑神经)通过三叉神经节后, 第一支眼神经发出泪腺神经到达泪腺。

c. 泪腺功能

泪腺的主要功能是分泌泪液, 泪液的分泌一般分为基础分泌和刺激性分泌。支配泪腺分泌的主要是副交感神经。由泪腺分泌的泪液横流过角膜表面, 到达内眦附近的泪湖, 并通过泪点和泪小管流向泪囊。眼表面通常有 $6 \sim 8 \mu\text{L}$ 的泪液, 每分钟分泌 $1 \sim 2 \mu\text{L}$ 。泪液的功能是保持角膜、结膜的湿润性, 抵抗眼表面的感染, 供给角膜、结膜养分以及与瞬目共同形成眼睛的光学面等。

1.1.2 泪腺和泪液检查

泪液检查

1) 泪液分泌检查(泪液量检查) 泪液分泌检查是诊断干眼症的重要方法, 席尔默试验是泪液分泌检查的标准。席尔默试验是由德国眼科医生席尔默于1903年发表的, 距今有100多年的历史。席尔默试验是把宽度为1mm有刻度的试纸($5\text{mm} \times 35\text{mm}$)放在下眼睑的颞侧1/3处, 测定5分钟之后的泪液量。席尔默试验的操作方法有多种, 但一般使用最多的是无麻醉状态下自由瞬目的席尔默I试验。通常规定, 测量长度10mm以上为正常, 5mm以下为异常。其他方法还有辅助滴眼液麻醉的新型席尔默I试验(测定泪液基础分泌量); 用棉签刺激鼻腔黏膜的席尔默II试验(测定泪液反射性分泌量)。席尔默试验简单易行, 缺点是缺乏再现性。但是如果有肖格伦综合征(Sjogren's syndrome)等泪液高度分泌障碍的疾病, 出现值为 $0 \sim 5\text{mm}$ 的情况很多。同时, 肖格伦综合征的诊断标准也包含泪液分泌低下这一项。

2) 泪液半月板检查 泪液半月板是指由角膜和眼睑围成的泪液三角(从横断面上看呈三角形), 包括上泪液半月板和下泪液半月板。眼表面的泪液大部分贮存在下方的泪液半月板, 可以通过观察泪液半月板的高度来评价泪液量。近年来随着检查技术的发展, 使用眼前部光干涉断层扫描仪等无创检查来

测定泪液半月板的方法正逐渐盛行(图 1.2)。其优点是属于非接触性检查,不会给患者造成心理负担,可以进行客观定量的评价。

3) **泪膜破裂时间** 是判定角膜表面泪液性质(稳定性)的试验,与判定泪液分泌量的泪液分泌检查联合进行,是诊断干眼症必不可少的检查。在眼表面进行荧光染色,数次瞬目之后,测定角膜上出现荧光斑点(角膜上的泪液破裂时产生)的时间。通常规定 10 秒以上为正常,5 秒以下为异常。较理想的测定方法是,使用节拍器测定 3 次后计算结果的平均值。需要注意的一点是,使用荧光素过量的情况下,泪膜破裂时间会延长。同时结果还受诊疗室的温度及空调的风向等因素的影响。

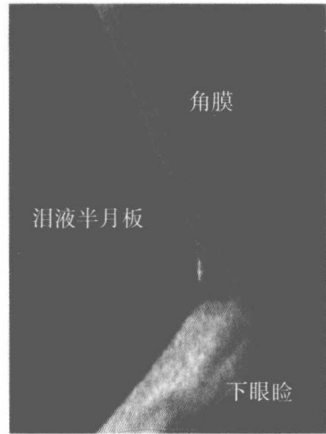


图 1.2 泪液半月板检查

1.1.3 泪腺位置的异常

a. 异位泪腺

泪腺组织不在原来的位置,而是位于颞侧球结膜和角膜缘之间。由于异位泪腺不含导管,分泌物被潴留在被膜下。潴留物压力逐渐增高,可进入并破坏周围的眶内组织而引起眶内炎症。

b. 泪腺脱垂

1) **特发性泪腺脱垂** 眶部泪腺越过眶隔到达睑板前方的状态。发病原因为眶隔脆弱。另外一种情况是由于泪腺的支持组织较脆弱,导致泪腺向结膜囊内脱出。

2) **继发性泪腺脱垂** 泪腺炎、眼睑脓肿、泪腺肿瘤和外伤等原因可导致泪腺脱垂,应首先治疗原发疾病。

1.1.4 泪腺炎症

a. 急性泪腺炎

1) **原因** 大部分由细菌感染或病毒感染引起。细菌性泪腺炎的致病菌有金黄色葡萄球菌、链球菌、肺炎球菌和淋球菌等,一般认为细菌由泪腺的排出管道逆行性侵入而导致炎症。病毒性泪腺炎的病原体有流行性腮腺炎病毒、水痘-带状疱疹病毒、EB 病毒和麻疹病毒等。

2) **症状** 上眼睑红肿,同时伴有上眼睑下垂,可以看到颞侧球结膜和穹隆结膜之间的结膜充血水肿。泪腺部可触及有压痛的肿块,多能触及耳前淋巴

结。还可伴有发热、头痛和无力等全身症状，需要予以注意。鉴别诊断主要有睑腺炎、急性化脓性霰粒肿、眼睑脓肿、眼眶蜂窝织炎和眶部肿瘤等疾病。

3) 治疗 对于细菌性泪腺炎，应给予抗生素静脉滴注，脓肿形成时应切开排脓。对于病毒性泪腺炎，应对症治疗并预防混合感染。

b. 慢性泪腺炎

1) 原因 慢性泪腺炎的主要原因是自身免疫性疾病，例如结节病、恶性淋巴瘤、白血病和干燥综合征等。另外，梅毒、结核以及真菌和衣原体等的感染也能导致慢性泪腺炎。在未侵犯全身多脏器阶段时，难以鉴别诊断，需要予以注意。特别是患泪腺结核时，无多脏器症状，泪腺却发生原因不明的慢性肉芽肿性炎症，表现为慢性泪腺炎的症状。这种情况被称为炎性假瘤或特发性眶部炎症。

2) 症状 上眼睑外侧隆起并在此处触及无痛性肿块。与急性泪腺炎不同，不伴有眼睑和结膜的炎症表现。

3) 治疗 CT 和 MRI 对了解病变扩展范围很有价值，确诊依赖于试验性切除，明确病因后治疗原发疾病。

1.1.5 泪腺肿瘤

a. 总论

1) 种类 大致分为以下几种：①上皮性：良性多形性腺瘤、恶性多形性腺瘤和腺样囊性癌。②假瘤。③淋巴细胞性肿瘤：恶性淋巴瘤和淋巴组织反应性增生。

良性肿瘤可使用糖皮质激素治疗，恶性肿瘤预后较差并可能导致各种严重的后果。因此，确切的诊断和治疗非常必要。特别要排除恶性肿瘤的可能。

2) 症状 临床表现为以下症状：①共同的表现泪腺增大。②常见的表现为眼睑肿胀及下垂。③眼球偏斜，向下偏斜较多见。④眼球突出，多数表现较轻。⑤复视，眼球运动受限时产生复视。⑥疼痛，肿瘤急剧增大时产生疼痛。

3) 诊断

【问诊】 分别对既往史、手术史、有无全身疾病和发病情况等进行详细的问诊。

【视诊】 除了眼部，还应观察耳前淋巴结、耳后淋巴结和颌下淋巴结有无肿大，对面部进行仔细观察。

【眼科基本检查】 视力检查、眼压检查、裂隙灯显微镜检查和眼底检查等。

【影像学诊断】CT和MRI检查。怀疑为恶性肿瘤时还应对全身进行镱闪烁扫描图检查。

【病理诊断】对怀疑为肿瘤者,进行经皮活检或者泪腺全部摘除,同时进行病理诊断。

4) 治疗 怀疑为假瘤或淋巴细胞性肿瘤时,先给予糖皮质激素观察其反应。怀疑为上皮性肿瘤时行泪腺全切术。恶性肿瘤需进行眶内容物切除术,由于预后极差,应与患者事先做好沟通。每种泪腺肿瘤都有复发、恶变和转移的可能,需长期观察病情变化。

b. 上皮性肿瘤

1) 良性多形性腺瘤 约占泪腺上皮性肿瘤的半数。青壮年、男性发病率稍高。

【症状】进展缓慢,随着肿瘤的增大,逐渐表现眼球向内下方偏斜,眼球突出,眼睑肿胀和下眼睑内翻等。

【影像学】泪腺部可观察到圆形或椭圆形边界清楚的肿瘤。

【病理】特征表现是具有上皮成分和间质成分。

【治疗】行肿瘤完全切除术。如果切除不完全,有多次复发和恶变的可能,因此切除时一定不能损伤肿瘤包膜。另外,细针穿刺活检和试验性切除也属禁忌。由于有复发和恶变的可能,需要长期密切关注病情发展。

2) 恶性多形性腺瘤 由良性多形性腺瘤恶变产生,与良性相比,老年人发病较多。

【症状】良性多形性腺瘤切除不完全或者活检后的发展过程中,眼球出现急剧突出和疼痛。

【影像学】泪腺部看到边界不清楚、形状不规则的肿瘤,伴有骨破坏。有时可看到肿瘤向眶外和颅内浸润。仅凭影像学检查难以和其他恶性肿瘤相鉴别,泪腺肿瘤的手术史或活检病史可以作为鉴别诊断的参考。

【病理】可观察到良性多形性腺瘤中存在未分化腺癌的表现。

【治疗】首选眶内容物切除术。预后不良,可向颅内和鼻窦浸润,也可转移到肺和肝等,需长期密切观察病情发展。

3) 腺样囊性癌 约占泪腺上皮性恶性肿瘤的半数。青壮年多发,恶性度极高,预后差。

【症状】表现为眼睑肿胀和眼睑下垂,出现症状后肿瘤迅速增大。

【影像学】泪腺部可看到边界不清、形状不规则的肿瘤,伴随骨破坏。有