

外分泌生理学

基础与临床

Exocrine Physiology

Basic Theories and Clinical Aspects

陈小章 王子栋 杨冠群 主编

科学出版社

北京

内 容 简 介

“外分泌”是近年来被不断发展的一个新概念。本书在相对系统地阐述部分外分泌形成机制及其对部分器官功能的生理意义的基础上,力图对外分泌的概念加以扩展与提升,这样一项对外分泌理论系统化的工作在国际上也是首次。全书包括上皮的一般结构与上皮转运研究方法、囊性纤维变性、呼吸道上皮转运相关的生理和病理生理学、胰腺外分泌与囊性纤维变性、汗腺的分泌机制与体温调控、子宫内环境与生殖环节、附睾微环境与精子成熟、外分泌生理学的新探讨与展望等共8个部分。本书图文并茂,理论与实用兼顾,编者有着多年的研究经验和丰厚的成果,书中大量第一手资料使其具有标志性意义。

本书可供医学院校、综合性大学、师范院校的医学、生物学、细胞学、免疫学等专业教师和临床医师、基础研究人员、研究生及本科生阅读参考,也可作研究生的选修教材。

图书在版编目(CIP)数据

外分泌生理学:基础与临床=Exocrine Physiology:Basic Theories and Clinical Aspects/陈小章,王子栋,杨冠群主编.—北京:科学出版社,2002.9

ISBN 7-03-009713-0

I. 外… II. ①陈…②王…③杨… III. 外分泌腺-人体生理学
IV. R322.99

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 064950 号

责任编辑:马学海 李军德 / 责任校对:包志红

责任印制:刘士平 / 封面设计:孟华丽

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>

中国科学院印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2003年1月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2003年1月第一次印刷 印张:38 插页:4

印数:1—2 000 字数:877 000

定价:76.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换(新欣))

编 者

(按姓氏笔画排列)

- 王一飞 世界卫生组织人类生殖组
王子栋 暨南大学医学院生理学教研室
王晓飞 香港中文大学医学院生理学系
刘承权 上海计划生育科学研究所
李亚里 解放军总医院妇产科
朱进霞 河南郑州大学医学院生理教研室
吴立君 上海第二医科大学组织胚胎教研室
吴明章 上海第二医科大学组织胚胎教研室
陈小章 香港中文大学医学院生理学系、上皮细胞生物学研究中心
陈玲雅 香港中文大学医学院生理学系、上皮细胞生物学研究中心
陈影波 暨南大学医学院外科系
杨冠群 暨南大学医学院外科系
周 晴 浙江大学生命科学院
周晨曦 广东省科学院昆虫研究所
张永莲 中国科学院上海生物化学和细胞生物学研究所
张君慧 上海第二医科大学组织胚胎教研室
高杰英 军事医学科学院流行病微生物研究所
崔毓桂 南京医科大学第一附属医院
曾丽玲 香港中文大学医学院生理学系
蒋建利 第四军医大学细胞工程研究中心
P. M. Quinton 美国加州大学圣地亚哥分校

前 言

经历了近四年的酝酿和编写,通过全体编著人员的共同努力以及在科学出版社的大力支持和协助下,作为国内外第一部为外分泌相关研究建立系统学说的《外分泌生理学》终于面世了。从科学出版社同意出版这部专著起,我为这部书的前言也打了整整三年的腹稿。何谓外分泌生理学?在回答这个我问了自己整整三年,而每个读者又是必问不可的问题之前,我想对此书的成书背景略作回顾,让读者对该领域有一个更全面和深刻的认识,这可能是需要的。

我最初涉足这个领域是在美国芝加哥大学当博士后,随着囊性纤维变性(cystic fibrosis, CF,见第二章)基因被发现和克隆而被卷入当时掀起的一股研究 CF 基因功能的热潮,成为研究这个从中世纪开始就有记录,困扰西方社会的、致命的以及影响人体几乎所有外分泌腺的遗传性疾病的真正病理基础和可能的治疗方法的国际科研大军的一员。在阐述 CF 基因功能的研究过程中,我涉及到了呼吸道和结肠上皮细胞(上皮细胞覆盖了所有具外分泌功能的组织器官)的各类离子通道及其调控,开始认识到离子通道的调控在正常和 CF 细胞不同的表型(见第三章)。作为当时实验室里惟一个研究上皮细胞的我,被我当时的导师 Deborah Nelson 戏称为“上皮专家”(epithelial specialist)。只是当时,无论是她还是我都无法预料,上皮细胞是怎样地影响了我以后的研究方向(甚至一生),而她当时对我的这个称呼对于我今天所进行的研究又是如此地贴切。当时我的眼光只是局限于离子通道。离子通道调控在 CF 明显的失调已经给我足够的理由去进行深入和细致的研究,也就是电解质转运机制的研究,我不需要为我的工作意义作任何思考。不过,在进行 CF 研究的同时,我偶然地发现了容积收缩激活的阳离子通道(发表在 1992 年的 *Science* 上),这引起我对离子通道在 CF 之外的兴趣。

1993 年到香港中文大学生理学系任教,开始了我对外分泌研究和认识的第二个阶段。因为 CF 的典型病症表型在东方人种中绝无仅有,实验材料的缺乏使我对 CF 的研究搁置了,直到 CF 人胰腺导管细胞株的出现(见第四章)。而当时该系的系主任黄宜定教授在附睾上皮进行的外分泌功能的研究对我产生了很大的启发。除了转运机制,我开始关心电解质转运在个别组织器官中的生理意义,例如附睾微环境与精子成熟的关系(见第七章)。于是,我的研究开始涉及生殖生物学的问题,并很快注意到,子宫液体内环境的形成机制(电解质相关的)几乎无人问津,虽然这个内环境对几个生育环节,例如精子运动、精子获能以及胚泡发育和着床,显然是有直接或间接影响的。特别是,虽然 CF 妇女的生育率是明显下降的,但其中的原因却仍未清楚。于是,我决心对子宫内膜的电解质转运机制及其调控进行研究,建立一个自己的研究系统(见第六章)。这个时期的我,对于上皮的外分泌机制对生理功能,特别是生殖系统功能的影响有了一个新的认识。

在香港工作,对帮助我了解我国在有关领域的研究进展提供了方便。完全出乎我的意料,在我走访的几个主要大城市的主要研究单位或院校之中,居然找不到国内的同行。就这个情况,我还特别向国家自然科学基金委员会的汤锡芳先生提起过(这对后面发生的

事件很重要)。后来,一个偶然的的机会遇到广州暨南大学的王子栋教授,才算遇上了“知音”。他也是我到目前为止,除香港以外,在内地遇到的惟一的一个研究上皮转运机制的同行。王子栋教授对这个领域的了解和兴趣源于他在美国得克萨斯大学医学院舒尔茨(S.G. Shultz)教授实验室的工作经验。

充分意识到我们国家在该领域的欠缺,1996年王子栋教授访港期间,我们就如何提高我国在该领域的研究水平进行了讨论,一致感到有“启蒙”的必要,也就是决定要在中国出一部有关的论著。我们也分析了当时国际上的有关研究状况。当时关于上皮转运(epithelial transport)机制的研究已成系统,而且因为CF的原因,有关的研究已是相当深入;但总体上来说,我们感觉上皮转运的研究比较着重上皮细胞转运机制的共性研究,相对独立于个别器官组织的生理学功能性研究,因此,外分泌的生理学含义相当模糊。为此,我们大胆地提出编写一部《外分泌生理学》的设想。就我个人而言,当时对这个书名的提法并不存在太大的困难,因为“外分泌”对我来说是和“上皮转运”几乎等同的,而冠之以“生理学”是试图阐述其在机体器官中的功能,使之成为一个系统的学说。

科学出版社的曾建飞编辑对我们出这样一部论著的设想表示了兴趣,我们的设想很快便得到了科学出版社的支持并获得了中国科学院的出版基金。一切就序,马上安排了编写人员,开始动笔了。

在编写期间,一个重大事件的发生使我对外分泌生理学的认识产生了新的飞跃,那就是我国第一个上皮细胞生物学研究中心于1999年的成立。在这之前,国家基金委的有关领导,包括基金委张存浩主任和生命科学部的叶鑫生主任,认真听取了关于我国在该领域欠缺研究的状况,并组织有关专家进行了论证,认为在中国建立一个上皮细胞生物学研究中心是必要的。其时已是基金委港澳台办公室主任的汤锡芳先生,为这个中心的成立助了关键性的一臂之力,就是推荐军事医学科学院与香港中文大学的合作。因为军事医学科学院赵达生院长等领导的大力支持和香港中文大学医学院院长李川军教授及国内交流拓展组的高级行政主管伦炽标博士的鼎力协助,使研究中心最终变为现实。组建研究中心的过程也使我对外皮相关学科的认识不断深化。特别是军事医学科学院的高杰英教授所从事的黏膜免疫的研究(见第八章),对我的触动很大,使我从一个全新的角度去看上皮相关的研究。在军事医学科学院的一次学术讲座上,我提到要出《外分泌生理学》一书的事,在座有人发问:“您所提的外分泌是否也和内分泌一样具有调节细胞功能的作用?”这是一个我从来没有具体想过的问题(现在回想起来也觉得不可思议:怎么对这样一个根本性的问题连想都没想?!原因见下文)。在那以后的日子里,我不断地思考,直到今天,我也仍在思考那一个问题,思考外分泌生理学的真正定义。从某种意义上说,正是那个问题赋予了我们今天所奠定的外分泌生理学一个全新层面的内容。

何谓外分泌生理学?我在三年前下的定义和今天下的定义一定是大相径庭的。这其中的关键就在于怎么定义“外分泌”,而关于“生理学”是研究机体功能和相关机制的学说这一点,相信不会存在太大异议。回过头去看,也许是“上皮转运”对我的影响太根深蒂固了,“外分泌”在我的词典里等同于“上皮转运”这样一个过程。因为上皮是覆盖在机体表面、器官与外界相通的管腔以及所有外分泌腺表面上的连续细胞层,是机体内环境与外环境之间的一道细胞屏障;那么,能使机体与外界沟通的“外分泌”这样一个过程无疑是上皮细胞所特有的一种机能,也就是“上皮转运”。而“外分泌”这样一个过程所产生的结果,例

如水盐平衡,无疑对调节机体内环境以及相关器官组织的生理功能是有影响的。按照这样的思路,“外分泌生理学”就应定义为:关于外分泌过程相关的机制及其调控,以及外分泌过程对整个机体、局部组织或器官生理功能的影响的研究和学说。也可以简单说成:关于“上皮转运”机制及其调控,以及“上皮转运”对器官组织生理功能影响的研究。为什么我们以前不把“外分泌”作为具有“激素”样作用的物质去考虑呢?换而言之,为什么我们不像看待“内分泌”那样地去看待“外分泌”呢?(内分泌也称激素,具有调节细胞功能的作用。)我认为可能的原因有两个。第一,两者的分泌方向相反,内分泌向内,而外分泌向外。内分泌可以通过体内血液循环系统作用于别的腺体和器官,而外分泌则是与外界相通,一般认为不具备调节机体内部分功能的作用。因此,多认为外分泌物质主要是机体的排泄物,而忽略其“激素”样的作用。第二,即便外分泌功能(电解质转运)对调节机体内环境的生理意义是被充分肯定的,例如肾脏的电解质转运对整个机体的水盐平衡以及心血管系统都有举足轻重的影响,但电解质作为一种分泌物的主要作用是带动液体的转运,而它自身可能含有的多种活性的“激素”样作用,从“外分泌”这个角度来说是被忽略的,尽管离子在信号传导方面的作用是谁也不会质疑的。

对于“外分泌”的偏见或误解,其根本原因源于人们对“外”的成见,因为向“外”分泌,因而其对“内”(机体)的意义即消失。其实,我们的思考忽视了很重要的两点:①外分泌虽然是与外界相通,但除了一些与表皮相邻的腺体,大部分的外分泌都是分泌在体腔或功能性器官的管腔内,例如胰腺、胃、胆、子宫及睾丸等。也就是说,外分泌完全有可能对“内”起作用,特别是影响不同组织器官的功能。②机体的内在功能依赖于机体对“外”的应变和防御能力,就这一点来说,外分泌所起到的作用是内分泌所不及的。由此可见,外分泌应具有“激素”样作用,可以调节细胞、器官和机体的功能。具体地说,外分泌主要有以下的作用:①调节机体液体内环境以适应变化的外环境;②参与机体防御和调节免疫反应;③参与和调节器官和组织的功能(关于这几点,在绪论里会有更进一步的论述)。由此可见,外分泌在整体机能中起着不容忽视的重要作用。因而,为外分泌建立系统的学说是很有必要的。

综上所述,我们编的似乎应该是《外分泌学》,那为什么这部书还是以“外分泌生理学”为题呢?从上面的介绍,大家也可以看到,有关外分泌的学说应包括外分泌机制(作为一个过程)和外分泌“激素”样作用的研究。但因为 we 长期以来对外分泌的偏见和忽视,致使到目前为止所积累的有关外分泌的观察和研究还不足以使其自成学说。目前,对外分泌比较成熟的研究是对其转运机制及其调控的研究(严格地说是电解质的转运机制,而我们对别的外分泌物质的分泌过程知之甚少)。我们只能借助生理学方面已有的比较完善的研究去阐述外分泌在不同的组织器官系统中的生理功能。不过,即便是从生理学这个角度,有关的外分泌研究和论述也是很不够的。再加上编者的学识与能力所限,本次收编介绍的外分泌腺和器官仅有五个,主要是编者参与过或熟悉的研究。限于研究的深度和材料的广度,有关的外分泌论述肯定有偏颇,而且基本上集中在转运机制与调控的论述上。特别是因为有关外分泌对机体防御和免疫功能调节方面的资料极度贫乏,本书无法就此展开详尽的论述。但鉴于新的研究进展所揭示的外分泌对机体防御和免疫功能的参与和调节,我们在第八章里把这一点作为外分泌研究与免疫学的交叉进行了论述。另外关于外分泌研究与别的学科可能的交叉也作了论述,并对外分泌研究在新世纪的发展方

向也作了展望。总而言之,本书在相对系统地阐述部分外分泌形成机制及其对部分器官功能的生理意义的基础上,力图对外分泌的概念加以扩展与提升,这样一项对外分泌理论系统化的工作,到目前为止,世界上仍未有人尝试。

编著这样一本书显然是困难的,因为既要考虑到书的前沿性又要照顾到它的普及性,既要有理论价值又要有实用意义。编著者在阐述基础理论的同时,尽可能地将其对临床的指导意义和临床的实际应用加以论述,务求使读者对外分泌生理学有一个全面的了解。关于这一点,我很高兴能有暨南大学医学院外科系的杨冠群教授参与此书的编辑,不仅为此书增添了不少临床元素,还从不同的角度给了我很多启发。而王子栋教授对知识的广泛兴趣和猎取及其做学问的敬业和认真,则为此书的质量水准奠定了基础。没有二位教授的积极参与,这部书是不可能与读者见面的。

因为没有旧辙可循,也因为种种的限制,包括编者水平和时间的限制,本书不可能面面俱到,也难免有谬误,希望读者鉴别。另外,因为研究进展很快,书中有些观点可能尚有商榷之处,请读者明察。编者打算在再版时增加更多的腺体和器官研究的介绍,同时对外分泌的不同作用尽可能地加以论述,使这部关于外分泌生理学的专著更为全面和完善。我们更希望随着外分泌研究的广泛深入,使外分泌的学说更趋于完善,使自立门派的《外分泌学》的编写成为可能。

此书旨在推动和提高我国在外分泌领域的研究水平,并达到启蒙和普及的作用,希望能引起读者对外分泌及其研究的兴趣。我们衷心地希望有更多的人了解外分泌生理学,更热切地期待有更多我们国家的科研人员加入外分泌研究的行列。值得一提的是,我们国家已经有关于囊性纤维变性基因突变相关的病例报道(见第四、七章),这说明:① 囊性纤维变性基因突变对东方人种也会构成影响;② 我们国家的科研人员已经开始关注这方面的研究。这是令人振奋的。更令人鼓舞的是,在本书脱稿之际,中国科学院上海生物化学研究所张永莲研究组与我们合作关于附睾特异表达的一个新抗菌肽的研究工作在*Science*发表了(见第八章),这对我们今后进行上皮细胞相关基因功能性研究无疑是一个极大的推动。

本书可供医学院校、综合性大学、师范院校的医学、生物学、细胞学、免疫学等专业教师、临床医师、基础研究人员、研究生及本科生阅读参考,也可作研究生的选修教材。

这部书的面世有赖于多方的支持和努力。首先要感谢中国科学院为本书提供的科学出版基金和科学出版社对本书的支持,同时要感谢香港中文大学交流处(国内部)对编写工作的支持和对王、杨二教授来访编书期间所提供的方便。另外也要感谢香港中文大学上皮细胞研究中心的所有工作人员,特别是陈玲雅、曾丽玲、何乐思、徐鹏辉、汤宁、Louis Ajonuma 以及华南师范大学的杨冠玲教授在编书的过程中对打印、制图等工作给予的大力协助,再就是目前在香港访问的朱进霞教授在全书的校对方面所做的大量工作,没有他们的帮助很难想像本书能以现在的面貌出现在读者面前。最后,感谢科学出版社的曾建飞和马学海编辑在本书的策划和具体编辑过程中所付出的辛勤劳动,特别是出版社对此书一再拖稿所表现出的极大忍耐,在此,一并表示衷心的感谢和歉意。

21世纪是以生命科学为先导的高科技发展的世纪,希望《外分泌生理学》在新世纪的面世能成为促进我国生命科学发展的—股动力,并为今后我国在该领域的发展奠定基础。我们衷心地祝愿,外分泌的研究能够深入持续地发展,并期待外分泌学在不久的将来能够

在生命科学的领域中占有它应有而独特的一席之地。

陈小章

1999年8月11日

初稿于青岛海涛园

2001年2月28日

再稿于香港中文大学

2001年3月14日

定稿于香港中文大学

目 录

前言	
绪论	(1)
第一章 上皮的一般结构与上皮转运研究方法	(10)
第一节 上皮架构的一般特征	(11)
第二节 上皮的分类	(27)
第三节 上皮转运机制	(47)
第四节 上皮细胞膜转运蛋白	(56)
第五节 上皮转运研究方法学	(79)
第二章 囊性纤维变性	(110)
第一节 囊性纤维变性生理学研究的回顾	(111)
第二节 囊性纤维变性跨膜电导调节器(CFTR)的功能	(124)
第三节 囊性纤维变性的病理学特征	(147)
第三章 呼吸道上皮转运相关的生理和病理生理学	(159)
第一节 呼吸道上皮的结构特点	(159)
第二节 呼吸道上皮细胞的电学性质	(162)
第三节 呼吸道上皮离子转运的调节	(165)
第四节 呼吸道上皮离子转运的细胞机制	(169)
第五节 呼吸道上皮表面液体的形成机制	(180)
第六节 呼吸道上皮离子转运的病理生理学	(191)
第四章 胰腺外分泌与囊性纤维变性	(204)
第一节 胰腺的形态结构	(204)
第二节 胰腺的外分泌功能	(210)
第三节 胰腺电解质分泌机制	(218)
第四节 胰腺分泌调控	(234)
第五节 胰腺与囊性纤维变性	(255)
第六节 人胰腺导管电解质分泌机制以及与囊性纤维变性相关的新研究	(268)
第七节 胰腺外分泌与外科临床有关的一些问题	(279)
第八节 血胰屏障及其临床意义	(282)
第五章 汗腺的分泌机制与体温调控	(289)
第一节 汗腺的形态结构	(290)
第二节 汗腺分泌与体温调控	(304)
第三节 汗腺分泌的调节	(317)
第四节 汗腺电解质转运机制	(323)
第五节 信号传导途径在汗腺上皮细胞的研究	(353)

第六节	汗腺的病理生理学及相关临床问题·····	(360)
第六章	子宫内环境与生殖环节·····	(388)
第一节	子宫内膜的组织结构·····	(388)
第二节	子宫内膜的激素分泌·····	(397)
第三节	子宫内环境及其形成机制·····	(402)
第四节	子宫内环境与精子获能·····	(424)
第五节	子宫内膜与胚泡着床·····	(432)
第六节	女性不育与避孕·····	(447)
第七章	附睾微环境与精子成熟·····	(456)
第一节	附睾的组织结构·····	(456)
第二节	附睾分泌蛋白及其功能·····	(462)
第三节	附睾液体微环境的形成机制·····	(466)
第四节	精子在附睾中的成熟·····	(482)
第五节	附睾因子对精子离子通道的影响·····	(500)
第六节	附睾分泌失调与男性不育·····	(513)
第七节	附睾与抗生育·····	(516)
第八章	外分泌生理学的新探讨与展望·····	(527)
第一节	外分泌与机体防御机制·····	(527)
第二节	微环境对肿瘤细胞恶性表型的影响·····	(549)
第三节	外分泌生理学的研究与发展方向·····	(554)
第四节	从上皮细胞到人类健康·····	(566)

绪 论

生理学上最核心的概念就是“稳态”(homeostasis),这个概念最初是由美国生理学家 W.B. Cannon 于 20 世纪初叶提出来的。机体内所有调节性的生理功能实际上都是为了维持机体内环境(internal environment)的一种理化的相对恒定的状态。这个内环境稳态的维持是机体生存的基本条件,机体的稳态一旦被破坏(即超出正常的浮动值)就意味着机体功能的紊乱甚至疾病的发生。

机体的所谓内环境实际上是包绕着各个体内细胞,并与之相互沟通及为其提供生理过程中的理化条件的细胞外液。机体的这个内环境并不直接与大气环境(外环境)接触,这个内环境受到机体表面(或体腔表面)的细胞层,也就是上皮(见第二章)的保护。除了对机体的保护防御作用之外,作为内外环境的分界面(interface)的上皮承担着内外环境交换和沟通的重要任务,并使机体内环境在变化着的外环境中得以保持相对的恒定。这种内环境与外环境交换和沟通的能力依赖于上皮对物质、电解质和液体的转运活动,而机体的外分泌过程则是依赖于上皮所进行的内外环境交换与沟通的一种重要的活动模式。

纵观生物机体所进行的一切生理过程,任何生命现象,都与能量的产生与消耗有密切的关系。机体的能量是由同化与异化,即合成与再分解过程组成的新陈代谢所产生的。由于异化过程,胞浆自身物质的分解过程,提供了生命活动所需要的能量。但是机体自身物质经常分解至最简单的成分,并不导致自身物质的减少或消失。在机体正常生存条件下,机体自身物质的总量,即自身体重的总量并不减少,而维持相对的恒定。众所周知,究其原因即在于机体与环境物质交换的双向性。既有异化的分解过程,也有相反的同化合成过程。因而能保持机体自身物质的相对恒定。在保证生物机体生命活动的能量当中,除太阳光能外,唯一的能量来源是蕴藏在有机物内的化学能量。生物机体不断摄取外界环境的物质,并对其加工改造,使这些物质转化,直至构成细胞的各种组分。在机体对摄入的有机物进行化学加工时需要溶媒水分和酶解作用,这就需要机体腺体的外分泌作用。因为大多数酶和水分都是由外分泌腺分泌出来的。另外机体的体温调节、湿润作用、排泄代谢产物,以及通讯和保护也都涉及外分泌作用。所以外分泌在保证动物和人类生命活动的过程中具有重大的作用,因此腺体的外分泌是机体最重要的机能之一。

分泌相类似物质的细胞常常集合在一起形成腺体。这些专门化的细胞组成腺体作为一个独立的单位而起作用。腺体分泌或排出物质到体内的血液或到身体的表面。每一机体都具有大量不同的腺体,他们在结构和功能上都是有差异的。不同类型的腺体不仅随着动物的种属而有所不同,而且在个体不同的发育阶段也有差异。例如蛇有毒液腺,人体有汗腺,昆虫有蜡腺(wax gland),各种动物都有消化腺等等各式各样的腺体,他们都是机体众多腺体的一部分。腺体的分泌物是在形成腺体分泌部分的细胞内合成的。腺体为了对相应刺激发生反应,而释放分泌物。分泌物的性质、分泌的程度,以及引起分泌的刺激形式,在不同的腺体之间都有很大的变异。

腺体的分泌是机体对各式各样内外环境刺激所发生的一种反应。例如,脊椎动物进食时,可以引起消化道不同区域消化腺的分泌活动;因此,进食后胃黏膜泌酸腺体的壁细胞分泌盐酸进入胃腔,引起血液 pH 值显著地增加,所谓饭后碱潮(postprandial alkaline tide)。无脊椎动物蜘蛛为了捕获动物时,由产丝腺体分泌丝线形成各式各样的网,而且丝的性质随动物种属而有所不同。深海的鱼类由腺体分泌形成胶黏动物的黏性网状结构,这与蜘蛛的网有类似的作用,这是在深海独特环境中捕获猎物的有效方法。由腺体产生的分泌物在配偶行为,以及生殖中都有重要作用。由蚕的泌丝腺体所分泌的丝线做成茧,极具保护作用,而茧对人类也做出了贡献。每个茧是由大约 275m 长的丝线组成的。由若干茧一起编织成线,而做成商业上的丝线。大约在 4 000 年以前中国便生产丝制的衣服,从中国经过丝绸之路将丝贩卖到欧洲,以制成罗马皇帝的礼服——光辉而华丽的服装。中国元朝建基皇帝成吉思汗(Genghis khan)的骑士们以丝制的军装作为防护,远征欧亚,因为丝线光滑柔韧,箭头不易穿入由丝线编织的战服。如果穿入的话,通过拉出刺入伤口的丝线也易于把箭头移出。这种强力、柔韧、光亮的腺体分泌物则是蒙古人伟大军事成功的原因之一。由蚕分泌的丝线生产的纺织品供应给消费者一直到今天。由腺体分泌物作成的药物是生物制剂的重要来源,医治不同的疾患。由此可见,研究腺体的分泌不仅具有理论意义,而且具有重要的实践价值。

一、分泌和转运的概念

由生物机体的腺体或细胞转移并释放某种物质的过程称为分泌(secretion)。分泌过程基本上包括两种形式:转移和释放。转移是由腺细胞将血液或内环境来的成分转排到体腔或外环境,其转移的物质主要是液体和电解质;释放是将细胞自身产生的有机物排出到外环境或内环境,其排出的物质主要是酶、激素、递质、调质等蛋白质类或固醇类物质。分泌出的物质多种多样,故其具有复杂的化学功能和润滑的物理作用。

大部分腺体的分泌物通过导管排放到体腔或体表,这称为外分泌(exocrine)。有些腺体无导管直接向血流中分泌,这称为内分泌(endocrine)。根据分泌物对靶细胞、组织或器官作用的距离可以分为长距分泌(telecrine),即分泌物通过远距离到达作用部位;旁分泌(paracrine),即分泌物对分泌组织附近的部位发挥作用;以及自分泌(autocrine),即分泌物对分泌组织自身发挥作用。神经元分泌化学物质通过血液循环对靶组织起作用称为神经内分泌(neuroendocrine)(图 0-1)。

物质跨越细胞外膜或细胞内膜进行运动的机制称为膜的转运(membrane transport)或运输(traffic)。转运这一术语的涵义包括比分泌更多的事件,如胞泌(emicytosis)——物质由细胞排出,胞吐(cell vomiting)或出胞(exocytosis)——细胞外排,以及与此相反的过程,如胞饮(pinocytosis)——细胞的啜放或饮液作用(cell drinking)——胞吞或入胞(endocytosis)——胞纳或内摄等。

在文献中“转运”往往可由另外一些术语所描述,如传输(transmission),即物质由一处被传送至另处;易位(translocation),驱出(extraction),清除(sequestration),内在化(internalization)和外在化(externalization)等。“易位”这个术语近年来得到广泛地应用。如协同翻译易位(cotranslational translocation),意味着肽链合成时跨膜转运;翻译后易位

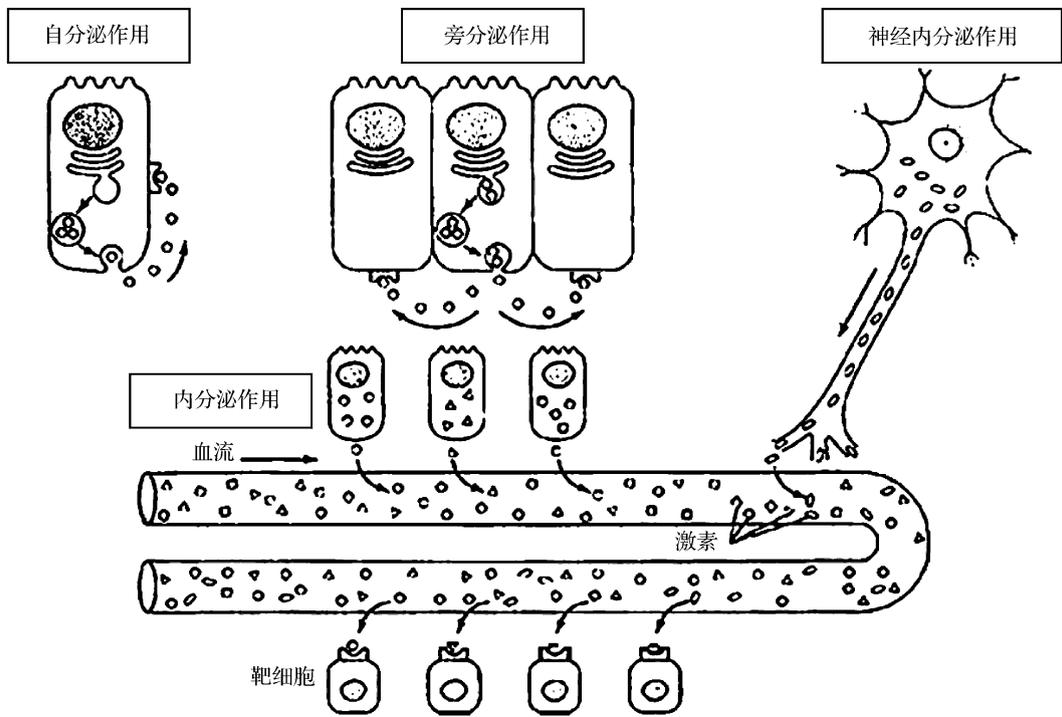


图 0-1 分泌物经由不同途径对靶细胞作用的形式

(posttranslational translocation), 则意味着蛋白质合成后的转运。

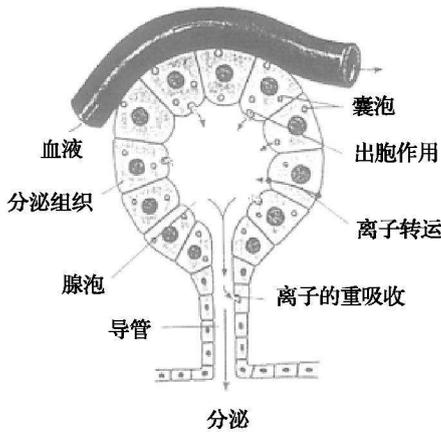
“转运”这一术语一般用于说明分子或原子跨膜进行短距离的运动。转运的物质可以是小分子,进行穿膜转运,也可以是大分子或颗粒物质,进行囊泡转运。从能量角度来看,可以分为简单和易化扩散不耗能的被动转运(passive transport)与耗能的主动转运(active transport)。从转运的途径来看,可以分为跨细胞转运(transcellular transport)和细胞旁转运(paracellular transport)。在某种意义上来说,转运和分泌与吸收是同义语。

二、腺体的分类

机体的腺体可以分为外分泌腺和内分泌腺两大类(图 0-2)。外分泌腺是通过开口于机体内表面或外表面上的管道,排泄其分泌物的腺体,如汗腺、泪腺等。外分泌腺细胞的顶膜和基侧膜存在有离子泵的不对称性分布,因此腺细胞可以将离子从一侧泵出到另一侧,水随着离子进行运动。许多外分泌腺(如鲨鱼的直肠腺、鸟类的鼻腔腺和哺乳动物的汗腺),离子和渗透水一起被转运到腺腔中,产生的液体称为原液(primary fluid)。转运的离子包括 Cl^- 、 K^+ 、 Na^+ 等一些盐类,在经过腺体分泌的导管中被重吸收(图 0-2)。在外分泌腺中的一些大分子,如蛋白质、活性物或其他物质则通过囊泡的出胞作用(exocytosis)分泌到原液中。例如哺乳动物的乳腺产生的原液,就有若干物质,包括激素,都参与到乳汁中。胰液中就有淀粉酶、蛋白酶和脂肪酶等通过出胞而加入到原液中形成胰液。这些过程将在下述章节中具体地详述。但是有些外分泌腺分泌的液体却没有很多的附加

物,如汗腺分泌的汗液。

A. 外分泌腺



B. 内分泌腺

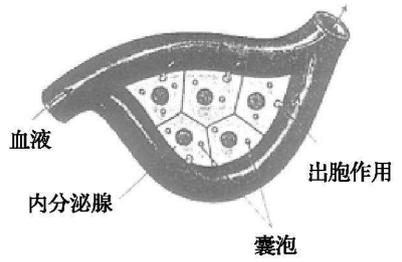


图 0-2 腺体的两种结构类型

A. 外分泌腺,通过导管将液体释放到上皮细胞表面。原液是由离子转运伴随着渗透水形成的。黏液和其他的化合物通过出胞被附加到原液中,当原液经过导管时,通过物质的重吸收而被修饰。B. 内分泌腺,它是无导管的,释出分泌物直接到血流。水溶性分泌物通过分泌囊泡的出胞作用释放出来,脂溶性分泌物通过扩散释出分泌细胞

内分泌腺是分泌激素的无管腺体,能将激素直接释放到血液循环系统中,影响新陈代谢及机体的其他活动过程。内分泌腺包括甲状腺、甲状旁腺、肾上腺、松果体、性腺、垂体和下丘脑的神经核等。早在 19 世纪 40 年代(1849 年)开始有对内分泌腺所进行的研究。如 A. A. Berthold 报道他的经典实验证明,去势的小公鸡鸡冠和肉垂很小,表现出没有战斗力,对雌鸡没有交配的意向,鸣叫声很弱,出现雌性化。如果将睾丸移植到去势鸡的腹腔,鸡冠和肉垂增大,鸣叫声增强,出现正常雄性的行为。Berthold 推测这是由于睾丸分泌出某些物质,进入血液,然后作用于小公鸡,产生雄性特征。从 Berthold 所完成实验的那时起进行了大量的实验研究,揭示出机体大量的内分泌腺和分泌物,以及这些物质的化学结构及作用。虽然外分泌腺和内分泌腺通常是以存在导管(外分泌腺)和缺乏导管(内分泌腺)来加以区分,但是作为一个典型的腺体这并不是绝对的。一个腺体可能是单一种细胞,也可能是含有多种细胞,每种细胞合成不同的分泌物。

三、外分泌腺细胞的一般特征

(一) 在结构上腺细胞在腺体中分布的位置不同

腺体中的某些细胞在周缘的部分,即在腺腔内靠近分泌出口的地方,而另一些细胞则离得较远。举例来说,胃内的腺体壁细胞比主细胞离腺腔口较远。在唾液腺上也存在这种现象,唾液腺内的浆细胞处于黏液细胞之上,黏液细胞的位置离腺腔较近,浆细胞则离腺腔较远。在形式上腺细胞这样的排布有什么意义呢?通常认为外层细胞的分泌液在到达腺腔以前应该经过接近腺腔的细胞群。根据形态学的材料表明,这些细胞为了使分泌液能够到达腺腔,在腺体细胞之间有小导管,沿着这些小导管分泌液从各个细胞流入总腺

腔。这一过程与肾脏形成尿液是很相似的。在肾脏内肾小管中的有机物进入管腔,肾小球囊中滤过的液体即冲洗和溶解这些物质而形成尿液。在腺细胞,直接与总腺腔接近的腺细胞主要分泌有机物,而离开口处较远的细胞分泌液体,而这些液体在途中冲洗和溶解这些有机物,从而形成了分泌物。

(二) 腺细胞分泌物的液体部分主要来源于血液

腺细胞的分泌物都是由水分和溶解在水分中的有机物、无机物和胶体物组成的。腺细胞所分泌的液体可能比分泌腺自身的重量大得多。例如消化腺和含有这些腺体的黏膜加起来的总重量(肝脏除外)则比由这些腺体每天所产生的分泌物小很多倍。显然大部分分泌物是来自血液。人腮腺的重量约为 25~30g,颌下腺的重量为 7~8g,舌下腺的重量为 2~3g,口腔所有腺体的总重量是 41g 左右。但他们一昼夜分泌的液体为 1 000ml 以上。整个胃黏膜的重量不过 100g 左右,每日分泌的胃液则为 1 200~2 000ml。胰腺的重量为 80~87g,每日分泌的胰液量则不少于 1 000ml。全部肠黏膜约重 166g,分泌的肠液为 1 000~2 000ml。人所有消化腺的总重量约为 386g,而腺体每日的分泌量可达 5150ml。由此可见,腺体所分泌的液体重量超过腺体自身重量 13 倍多。这些材料都说明了腺体所分泌的液体不仅仅是由腺体本身所存在的物质组成的。大部分的分泌液是由经过腺体的血液提供的,也就是说,大部分的分泌液是以组织液为介导从血液中获得。

(三) 腺细胞没有血管分布

形态学材料表明,任何外分泌腺体,除肝脏外,血管(avascular)并不和腺组织直接接触,即腺体没有血管分布,腺细胞与毛细血管的接触是以组织液为介导的。此处的细胞间隙充满着组织液和网状结缔组织。腺细胞直接从组织液获得水分及某些类晶体,即血液中的液体通过毛细血管壁至组织液,组织液通过基底膜进入腺细胞。因此推测毛细管的通透性可能影响着腺体分泌液的质和量。

(四) 腺细胞分泌是主动性多因素参与的过程

腺细胞的分泌与血液供应、血管通透和血压有密切关系。但腺细胞所分泌的液体又不完全决定于血压和渗透压所形成的滤过压。早在 1851 年德国生理学家 Ludwig 使用实验证明:当刺激鼓索神经引起唾液分泌时,唾液腺闭锁导管内的压力比颈动脉内的压力还要高很多。因此说明分泌过程的水分和盐类不只是从血液经过腺上皮的滤过作用所保证的,而是主动性多因素参与的过程。

(五) 腺体分泌是经常性低水平的活动

腺体的分泌是由许多分泌细胞进行的一种联合活动,往往是在较低的“静息”水平进行分泌活动。通过体内外的信号作用可以对腺体的分泌活动“上调”或“下调”。但是某些

腺体在受到刺激产生分泌活动以前,几乎不表现出分泌活动。例如鸟类鼻腔的腺体,当饮用淡水时,腺体处于静息几乎是不活动的,但是随着饮用盐水,则腺体被激活而分泌盐分。表面看来腺体似乎处于静息不分泌的状态,但是腺细胞并不是完全静止的,仍然进行着蛋白质、脂肪和糖类等的代谢活动。腺细胞分泌活动时胞浆中囊泡物质被释放,并被新鲜物质合成所取代。

(六) 不同腺细胞接受不同类型信号的调控

不同的腺体细胞接受信号的类型是不同的,这包括神经释放的递质、激素,以及体内外环境的各种因素。例如脊椎动物的下丘脑视上核的渗透压调节神经元,对于浸浴它的细胞外液渗透压变化起反应,分泌加压抗利尿激素。唾液腺等消化腺则直接在神经控制之下,通过条件和非条件反射的影响引起分泌活动和抑制活动。

(七) 腺细胞的分泌物具有空间通信作用

某些动物产生称之为信息素(pheromones)的外分泌物,可以进行空间通信。例如雌性蚕蛾可以分泌蚕蛾醇(bombykol),它是强力的性引诱剂(sex attractant)。某些海洋无脊椎动物:蚌蛤和海星(starfish),产生卵子和精子是被随同配子一起释放出来的信息素所触发的。因此一个个体产卵就能触发其他两性产生卵子和精子。这种流行性的传播产生卵子和精子,提高了精子和卵子相遇受精的机会。信息素藉空间通信也具有保护性作用。例如臭鼬,是生长于北美洲、体形小、毛色黑白相间、遇攻击时分泌出一种恶臭液体用以自卫的动物。在这种动物肛门的近旁有一对腺体,可以分泌黄色油性、具有臭味的分泌物,离最近陆地远达 30 公里的海上人员,通过空间传播,就可以闻到这种气味。这种使人厌恶的气味是由于在气味的挥发部分存在有反式 2-丁烯-1-硫醇,3-甲基丁烷硫醇(trans-2-butene-1-thiol, 3-methylbutanethiol)和反式 2-丁烯基甲基二硫化物(trans-2-butenylethyl methyl disulfide)的缘故。由此可见,外分泌素的空间作用是强大的。

四、外分泌的概念和研究内容

当我们谈外分泌的时候应该注意到外分泌所包含的两个不同侧面的内容:外分泌过程(exocrine secretion)和外分泌物(exocrine)。作为过程来说,外分泌是机体效应器官对内外刺激所发生的一种适应性的分泌反应,而这个过程所产生的与外界相通的物质,我们也称之为外分泌。有关外分泌的研究应该包括以上两个方面的基本内容。

根据外分泌不同的作用途径和靶点,我们可以把外分泌分成三大类。但应该指出,同一种外分泌也可能有不同的作用途径和靶点。

(一) 调节机体液体内环境以适应变化的外环境

如前所述,机体内环境的稳态的维持是机体生存的基本条件。相应变化的外环境,机

体必须作出适当的调节才能保证内环境的相对恒定(这是一种动态的平衡)。而机体液体内环境的调节主要是通过对电解质和液体的转运来完成的。例如,在高温情况下,机体通过出汗达到散热,以保证体温的恒定,而汗液里含有电解质和水分。又如,根据我们进食的盐分和水分多少,肾小管对盐和水的转运会作出相应的调节,因此,尿中水、盐的含量会随着所进食的含量而变化,以达到机体的水盐平衡。一般说来,电解质是带动液体分泌的动力,水的分布由渗透压决定,而影响渗透压的主要参数是电解质。有时候,机体对电解质的分泌主要是为了带动水的分泌,例如在出汗的时候。那么,电解质就可以看成是一种调节机体内环境的外分泌。如果电解质分泌只是为了带动液体分泌,例如出汗的时候,那么,机体就必须有另外的机制去保存已经分泌了的、但对机体功能又十分重要的电解质。这种机制就是对电解质的重吸收。重吸收是伴随着外分泌过程的一种重要的甚至是必要的机制,也是外分泌腺的一种重要活动(见第五章)。如果没有对电解质的重吸收,那么在高温出汗的情况下,很快就会把电解质耗竭,对机体产生危害。因此,对外分泌的研究一定要包括对分泌和吸收机制的研究。因为这种调节机体内环境的分泌和吸收功能主要是通过上皮转运来完成的,因此,对上皮转运(epithelial transport)的研究是外分泌研究的一个重要组成部分。

外分泌对机体液体内环境的调节是与机体是否正常运作紧密相关的。在疾病的情况下,往往伴随着水盐平衡的失调。在临床上常见的有脱水和水肿两种情况,脱水是水和/或钠的大量流失,水肿则是钠和水在机体内的异常滞留。水盐平衡的失调对机体的很多组织系统带来影响,对心血管系统的影响尤为严重。

上面说了电解质作为调节机体内环境的一种外分泌,实际上,电解质还可以参与信号传导和调节细胞功能;因此,电解质还具有别的外分泌作用(见下文)。

(二) 参与机体防御和调节免疫反应

除了受到上皮层的保护可以抵御外界的侵害之外,机体还有积极防御的机制,外分泌在其中可以起到直接和间接的作用。尽管目前这方面的研究资料很少,但有证据显示外分泌参与机体的防御和调节免疫反应(见第三、八章)。例如,在不同组织的上皮,包括呼吸道、肠道和生殖道,都可释放各种类型的防御素(defensin),直接起到杀菌的作用,是机体的一种自然防御机制。另外,外分泌腺还可以分泌大量的分泌性抗体到管腔参与黏膜的免疫防御机制。黏膜上皮还可以分泌不同的细胞因子,在调节与上皮相邻的免疫细胞的免疫反应中有重要作用。

外分泌所具有的这些机体防御作用是不容忽视的,但是,机体防御一般来说属于免疫学的范畴,因此,很少有人从外分泌的角度去看待这个问题。虽然,免疫学概括了机体防御的很多共性,但是,如果我们不对作为机体第一道防线的外分泌腺的分泌过程及其调控的特性予以考虑和进行研究,那我们就不能全面地阐述机体防御机制。特别要考虑的是,在分泌具有防御功能物质的同时,外分泌腺的液体内环境也会发生相应的变化,而这些变化对于外分泌物的防御功能有举足轻重的影响。例如,防御素的活性依赖于液体盐浓度,当液体盐浓度因为外分泌功能的失调而发生异常时,在囊性纤维变性的呼吸道,防御素的杀菌作用失活就可以导致细菌的积聚和繁殖(见第三章)。而最近发现囊性纤维变

性跨膜电导调控器(CFTR)除了是一上皮氯离子通道之外,还是一些细菌进入上皮的受体(第八章),CFTR的突变不仅导致上皮转运功能异常,也使上皮正常处理这些细菌的能力衰减。外分泌功能和防御功能同时在CFTR上的体现,恰恰证明了外分泌过程与机体防御是紧密相连的,也说明了从外分泌这个角度去研究机体防御的重要性。另外,外分泌腺细胞(上皮细胞)与免疫细胞在免疫反应过程中的相互关系也是调节免疫反应的重要一环。因此,外分泌的研究应包括机体防御和免疫调节的内容,并应该与免疫学进行很好的交叉、互补和互相促进。

(三) 参与和调节器官和组织的功能

虽然,外分泌与外界相通,但除了一些与表皮相邻的腺体,大部分的外分泌都是分泌在体腔或功能性器官的管腔内,例如胰腺、胃、胆、子宫及睾丸等。也就是说,外分泌对不同组织器官的功能也是具有影响力的。在胰腺,外分泌可以调节管腔pH而使各类消化酶得以正常工作(见第四章)。在附睾,很多分泌因子可以影响精子在附睾的成熟(见第七章),其中ATP不仅可以调节附睾上皮自身的分泌功能,也可以对附睾精子的离子通道有调控作用。外分泌的这种在局部产生与释放,并作用于局部组织的特点与旁分泌/自分泌的作用特点类似,所不同的是旁分泌与自分泌没有极性的限制,而外分泌必须分泌到管腔。例如在附睾,血管紧张素II因为在基细胞产生(在管腔由血管紧张素I转换而成的除外),所以作用是旁分泌或自分泌,而ATP可被分泌到管腔则属于外分泌。认识到外分泌和旁分泌/自分泌的这样一种区别很有必要,这对于我们对外分泌靶点的定位以及对阐述外分泌在生理功能中的意义相当重要。

以上介绍了外分泌在机体生理功能中的几个主要作用。应该指出,一种分泌物质可以有不同的生理作用。例如我们前面提到的电解质,除了调节机液体液内环境之外,电解质本身还可参与调节其他生理功能。例如在子宫,碳酸氢根的分泌不仅可以带动液体分泌,用以帮助精子在女性生殖道的穿行;而且,分泌的碳酸氢根也可以调节管腔pH值,为胚胎发育和着床提供一个理化的环境;更重要的一点,就是碳酸氢根作为活化因子参与精子获能(见第六章)。碳酸氢根的多种外分泌作用是一个很好的例子,说明外分泌和内分泌一样,具有“激素”样作用,而且具有多种调节细胞功能的效应。

外分泌的过程(包括分泌与吸收)是受到来自神经、内分泌、旁分泌、自分泌甚至是外分泌自身的严密调控的。这也充分说明外分泌对于整个机体功能,特别是在维持机体内环境的稳态中所发挥的重要作用。这就是认识外分泌腺体生理活动的基本观点,也是外分泌研究所基于的出发点。

(王子栋、陈小章)

参 考 文 献

Aleberts B, et al. 1989. *Molecular Biology of the Cell*. 2nd ed. New York:Garland Publishing.
Baker JJW & Allen GE. 1982. *Matter, Energy, and Life*. 4th ed. Reading, MA: Addison-Wesley.

Bray GA. 1991. Weight homeostasis. *Annual Review of Medicine*, (42);205.

Davenport HW. 1982. *Physiology of the Digestive Tract*. 5th ed. Chicago; Year Book Medical Publishers.

Fox SI. 1996. *Human Physiology*. 5th ed. Wm. C. Brown Publishers.

Gamble JL. 1958. *Chemical Anatomy, Physiology and Pathology of Extracellular Fluid*. Cambridge, MA; Harvard University Press.

Lechninger AL. How cells transform energy. *Scientific American*, September, 1961.

第一章 上皮的一般结构与上皮转运研究方法

第一节 上皮架构的一般特征

- 一、上皮细胞膜的极性
- 二、细胞与细胞的连接
- 三、上皮细胞骨架
- 四、外侧细胞间空间
- 五、上皮组织的营养供给和神经分布
- 六、上皮组织的发育、维持和修复

第二节 上皮的分类

- 一、被覆上皮
- 二、腺上皮

第三节 上皮转运机制

- 一、被动转运与主动转运
- 二、跨上皮转运途径

三、上皮溶质和溶液的转运模型

四、上皮转运的调控

第四节 上皮细胞膜转运蛋白

- 一、上皮膜转运蛋白的分类
- 二、泵
- 三、载体
- 四、通道

第五节 上皮转运研究方法学

- 一、上皮细胞培养
- 二、电生理学方法
- 三、荧光测量法
- 四、细胞和分子生物学技术

维持和调控作为机体内环境的胞外液体容积及成分的平衡是脊椎动物和非脊椎动物面临的巨大挑战之一。这种体内平衡的实现要依靠不同的组织系统的共同作用,而这些组织可选择性地将必需的非电解质(糖、氨基酸、水)和电解质(钠、钾、氯、碳酸氢根等)从

外环境吸收或从内环境中分泌出去。所有这些组织系统的一个共同特征是他们被一层密集的细胞覆盖,而这些细胞之间由一种称为紧密连接的结构彼此相连。由这些多面体细胞组成的几乎没有细胞间质的薄层,称之为上皮。这些细胞之间有着强力的粘连,覆盖在体表和衬托在器官的腔面。某些简单的生物,如水螅(hydra),几乎完全是由上皮和简单的神经网络组成的。在较高级的机体,上皮发展为一个复杂的特化组织。它们具有从生殖到感觉传递的各式各样的功能。表 1-1 列出了哺乳动物上皮组织的某些类型。

表 1-1 哺乳动物的上皮组织

皮肤	神经系统
汗腺	脉络丛和神经外膜
皮脂腺	眼
消化管	网膜色素上皮
口腔	晶体
胃	角膜
肠	睫状体
胰腺	听觉和前庭装置
肝脏	除了神经以外的所有细胞
胆囊	听觉和味觉黏膜
呼吸道	除了神经以外的所有细胞
气管	生殖系统
支气管	子宫衬里
肺泡	阴道和输卵管
泌尿道	生殖上皮
肾小管	胎盘
输尿管	精小管
膀胱	附睾、输精管和射精管
	精囊
	前列腺

从表 1-1 可以了解上皮组织在不同的器官具有不同的功能:被覆保护功能(如皮肤)、吸收功能(如肠上皮)、分泌功能(如腺体上皮)、呼吸功能(气道及肺上皮)、泌

尿功能(如肾及尿道上皮)、感觉功能(神经上皮及视、嗅、味上皮)、收缩功能(肌上皮细胞),以及生殖功能(生殖器官上皮)等。但是所有的上皮都具有两个主要的功能:即屏障功能和有方向性物质转运功能。为了了解这两种功能的结构基础,本章首先叙述上皮的 结构特征和分类,然后叙述上皮转运机制,最后介绍研究上皮转运机制的一些基本实验方法。

第一节 上皮架构的一般特征

机体的外表面和几乎所有的机体内面都由上皮所覆盖。上皮细胞连同由其发展而来的腺体,构成了上皮组织。上皮组织是一种基础组织,它是由不同的胚胎层发育而来的。例如,皮肤的上皮成分是来源于外胚层;消化管的上皮衬里和腺体是由内胚层衍化而来的;腹膜腔、胸膜腔和心包腔的浆膜衬里,连同循环系统的衬里一起,都是中胚层的产物。在习惯上,体腔的膜样衬里称之为间皮(mesothelium),而心脏、血管和淋巴的膜样衬里称之为内皮(endothelium)。但是这两种衬里都是由相邻细胞构成的连续薄层,尽管它们有专门 的名称,但是其表现均为典型的上皮膜层。

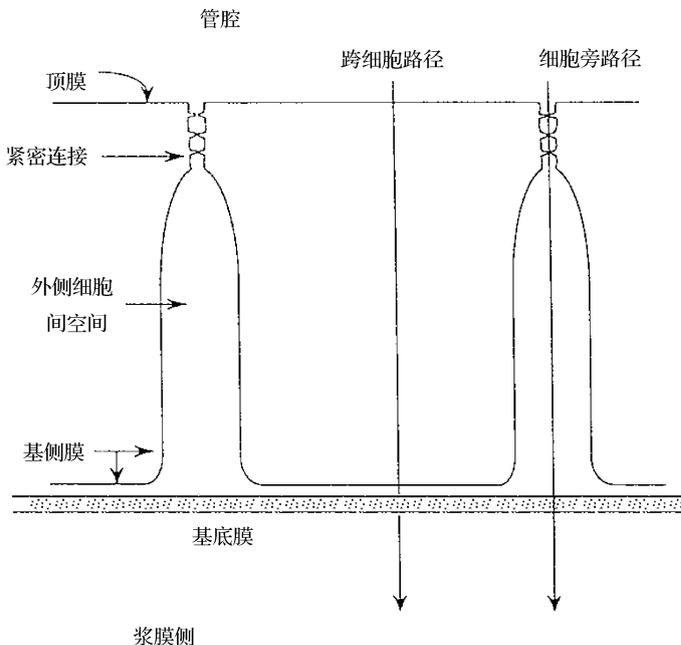


图 1-1 上皮细胞的基本结构模式图以及跨上皮通透的途径

上皮组织的特点是:由具有极性的细胞在形态上彼此紧密地相连续,并表现出特化的显著特性(图 1-1)。它们不具有毛细血管,即它们是无血管的,而依赖于邻近的结缔组织供给营养和氧气,以及排出废物(图 1-2)。上皮组织通过基底膜(basement membrane)成分紧密地依附于结缔组织。某些上皮专门进行选择性吸收,但是它们也分泌黏液作为衣被起保护作用。因此,它们既是吸收细胞,也是分泌细胞。保护上皮表面的一个更好的方法就是增加细胞的层次,提高上皮的厚度。如果上皮表面是自由暴露在空气中的话,必

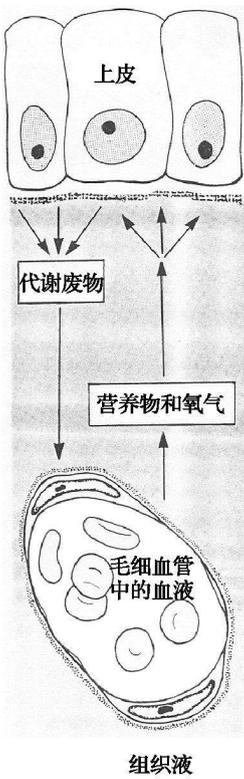


图 1-2 氧和营养物质从邻近结缔组织中的毛细血管扩散到上皮细胞,代谢的废物则呈相反方向地扩散

须要避免干燥。所以身体表面用多层上皮被覆,并以角蛋白的薄片在表层代替活细胞。角蛋白构成了有抵抗力的屏障,具有高度的保护作用。上皮组织可分为被覆上皮(covering epithelium)、腺上皮(glandular epithelium)、感觉上皮(sensory epithelium)和生殖上皮(germ epithelium)四种。被覆上皮被覆在体表和囊管器官;腺上皮大都由被覆上皮演变而来;感觉上皮和生殖上皮是特殊分化的上皮细胞。本节重点叙述被覆上皮和腺上皮,感觉和生殖上皮在相应的章节中叙述。

一、上皮细胞膜的极性

有机体和环境之间的交换需要跨上皮向量性地流通,比如一种物质从上皮的一侧流到(或转运到)另外的一侧(管腔至血液或血液至管腔)。这种方向性归因于上皮细胞结构上的、生化的、生理学的极端不对称性,即极性(polarity)。这就是上皮细胞一个重要的特征,即它们具有游离的顶膜面和建立在基板上的基膜面。换句话说,上皮的一侧是面向身体外面的部分,如胃肠道、肾脏、肺或膀胱的管腔;上皮细胞的另一侧是面向身体的内部,即血液侧。前文已述及上皮具有两种基本的功能,一是屏障功能,保持由上皮分隔不同部分的环境相对的稳定;二是有方向的转运功能,调节与平衡不同部分之间溶质的净转运。

完成这两种功能的力度取决于膜的极性区域。面向外的膜,即顶膜(apical membrane)和面向内的膜,即基侧膜(basolateral membrane)比较时,在结构和功能上则有显著的差异。顶膜常常覆盖有微绒毛,而且具有不同的脂质和整合膜蛋白成分。在绝大多数上皮细胞中, $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶(钠泵)只表现在基侧膜,并有黏合分子和感受血液动因的受体。相反在顶膜中通常具有转运体(transporters)和与外界环境进行物质交换的通道。这两个膜区域中的脂质成分也是不同的。顶膜具有很高的糖脂含量(特别是糖鞘脂 glycosphingo lipid)。这两个不同的膜区由细胞之间的紧密连接(tight junction)所分隔,顶膜和侧膜之间通过细胞间的空间形成一个扩散的屏障。

顶膜中有很高的糖脂含量提高了上皮细胞的屏障功能。糖脂可以使细胞避免不利的外环境的影响。溶质跨上皮有方向性的运动保持了由上皮细胞分隔的两个不同的液体环境成分之间的浓度梯度。根据顶膜和基侧膜区域之间分隔开的部分和转运体的分布,上皮可能是转运上皮(例如肾脏等)、分泌上皮(例如胰腺等)或吸收上皮(例如肠等)。在图 1-3 中表明了每种上皮不同极性的例子。

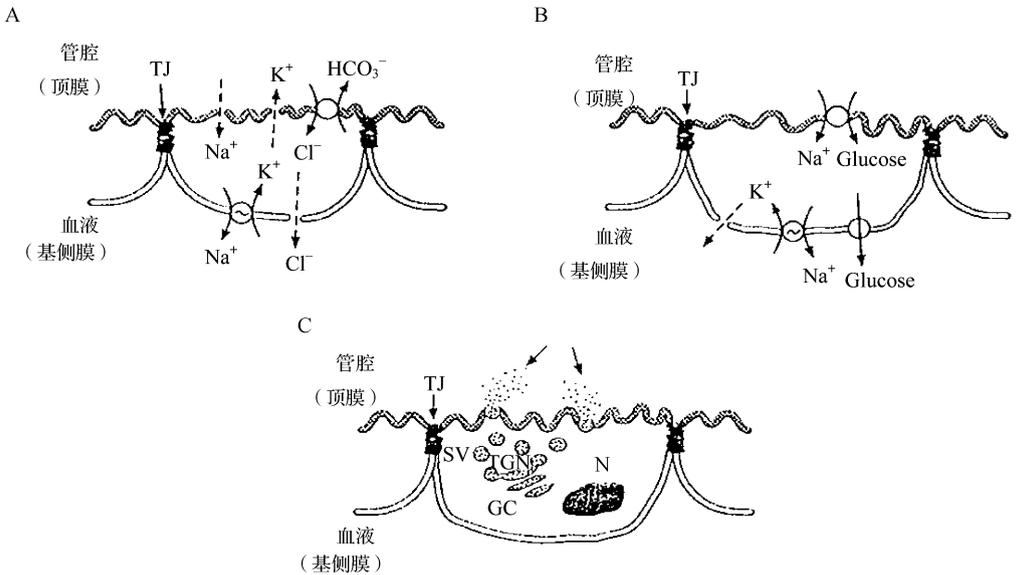


图 1-3 三种不同上皮的极性

A. 转运上皮 (transporting epithelium): 其特征是离子转运体呈不对称性的分布, 这些转运体具有导通离子和水的能
力, 呈一定方向的转运。唾液腺导管细胞就是具有这种特性的细胞, 它们可以重吸收 Na^+ 和 Cl^- , 并分泌 K^+ 和
 HCO_3^- 。B. 吸收上皮 (absorptive epithelium): 其特征是能吸收营养物质, 如肠上皮细胞, 在顶膜上存在有 Na^+ 葡萄糖
转运体, 而在基侧膜上存在有易化葡萄糖向内的转运体, 能使这些细胞将大量葡萄糖从肠腔转运到血液。C. 分泌
上皮 (secretory epithelium): 在这些细胞中合成的蛋白质被集装到高尔基体外侧网络 (TGN) 中的囊泡内, 并贮积。
再通过顶膜出胞作用 (exocytosis), 由顶膜释放出去。外分泌的胰腺就是这种分泌上皮的明显例子。胰腺细胞分泌
降解酶进入肠腔

应当指出所有这三种上皮膜脂质的分布和膜蛋白一样也是不对称地分布的, 而呈极化。顶膜富含糖脂质。也应
注意, 由于细胞间紧密连接的存在, 将顶膜和基侧膜分开

GC: 高尔基复合体; N: 细胞核; SV: 分泌囊泡; TGN: 高尔基体外侧网络; TJ: 紧密连接

二、细胞与细胞的连接

上皮组织邻接细胞的显著特点是他们的边缘由其细胞膜局部特化的细胞器所连接, 这种细胞器称之为细胞连接 (cell junction)。细胞连接是构成完整组织的基础。细胞连接是一种特化的结构, 极为精细, 是在电子显微镜发展的基础上才逐渐被认识的。随着分子细胞学的发展不断地揭示了其结构和功能特点。根据其结构和功能的特点可以将上皮细胞间的连接分为不通透连接 (impermeable junction)、黏着连接 (adhering junction) 和通讯连接 (communicating junction) 三类 (Revel et al. 1967, Friend et al. 1972) (图 1-4)。

(一) 不通透连接

不通透连接不仅是连接相邻的细胞, 而且封闭细胞的间隙, 使大多数分子难于在细胞

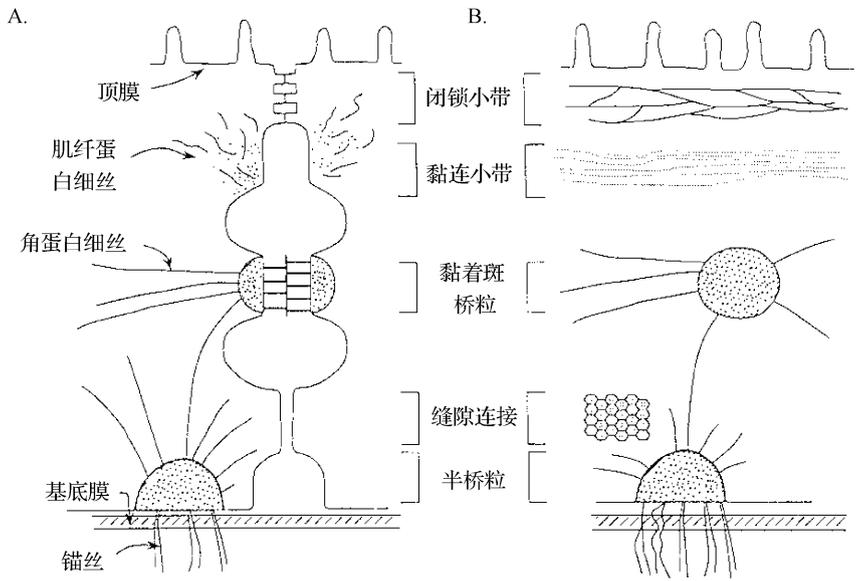


图 1-4 上皮中细胞与细胞及细胞与基基层的接点

A. 横切面; B. 纵切面

图中内容未考虑尺度比例,但应注意不同连接的特点(细节见正文)

间通过,如紧密连接(tight junction)。

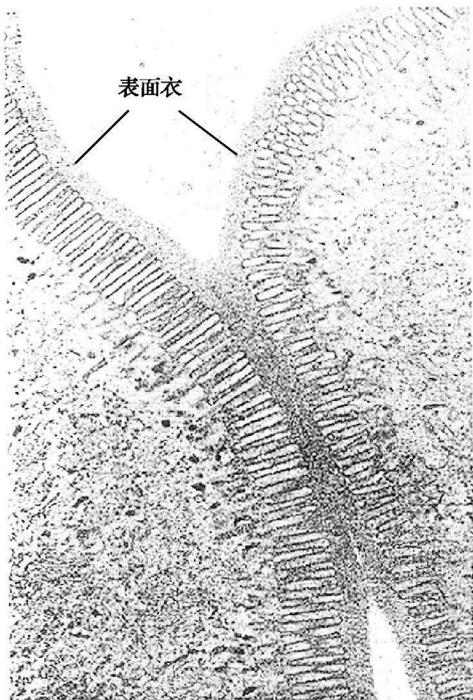


图 1-5 细胞邻接膜融合

紧密连接;位于细胞的顶端,呈箍状围绕细胞的周围。将细胞邻接面顶部间隙封闭,因此也称为闭锁小带(zonula occludens)。过去认为紧密连接只是以物理的方式将顶膜与基侧膜分离,并没有认识到其反映细胞的极性。在单个培养的细胞中,甚至在缺少邻接细胞的情况下,也可以观察顶部和基侧膜有某种程度的特殊性(Rodriguez-Boulan et al. 1983, Vega-Salas et al. 1987)。由人体结肠取得的上皮细胞株在培养细胞的早期可以看到紧密连接环绕封接中是不连续的(Madara et al. 1987);虽然这些部位存在着膜表面结构的极性。在切片中显示邻接细胞的侧膜紧密的接合,相距为 $0.1 \sim 0.6 \mu\text{m}$ 。在此区域中有融合的位点,可能多达 8 个。在此位点上邻接膜的外膜小叶表现出融合(图 1-5)。在冰冻蚀刻电镜照片中显示紧密连接是一个网状封接线(sealing strand)(图 1-6, 1-7, 1-8)。在封接线上,相邻细胞的细胞膜藉两

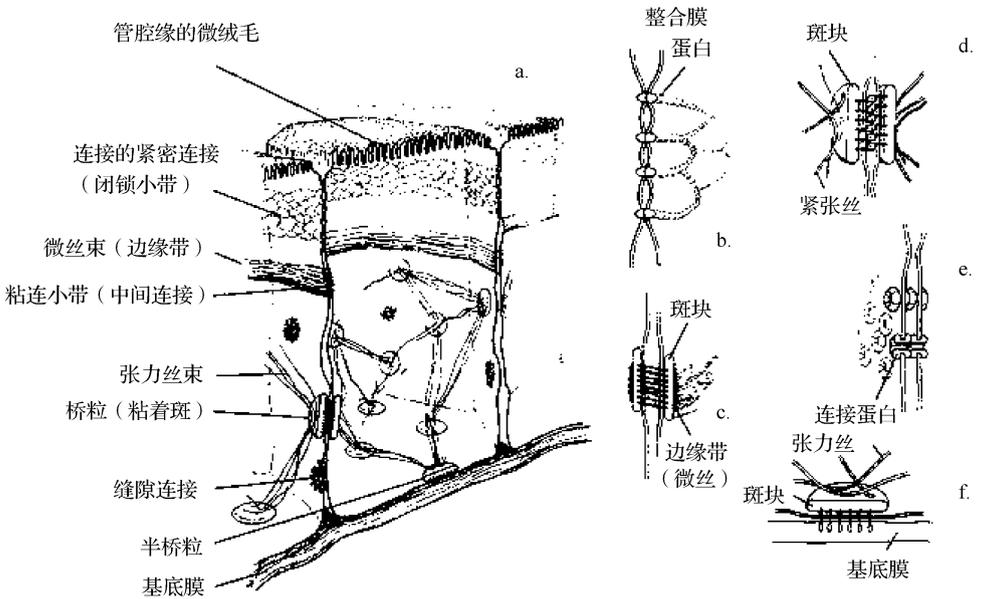


图 1-6 上皮细胞中细胞连接的主要构筑形式

a. 细胞表面的分布 b. 紧密连接(闭锁小带) c. 黏连小带 d. 桥粒 e. 缝隙连接 f. 半桥粒

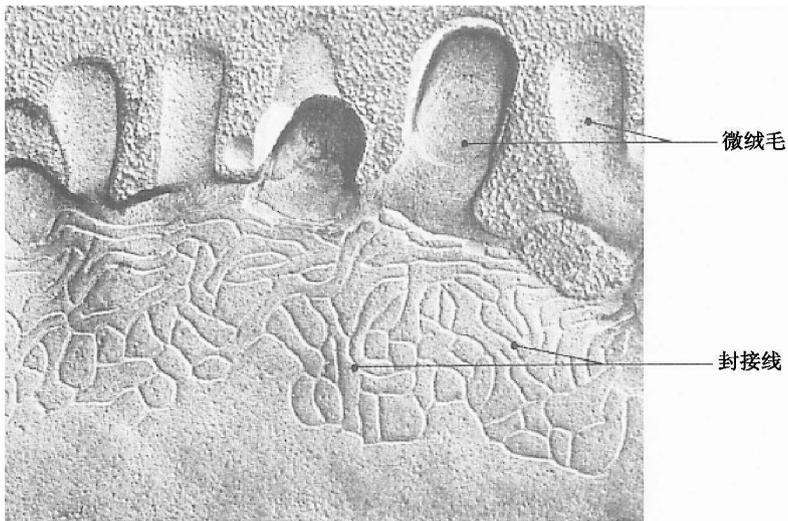


图 1-7 肠上皮细胞到外侧缘紧密连接的电子显微镜照片(冻蚀法)×50,000

列紧密排列的颗粒(嵌入膜蛋白)彼此连接起来,使两个细胞融合在一起。在细胞的外表面观察可见到嵴状的吻合网。从胞浆面观察,可见到凹陷的沟槽。封接线的网状结构在连接的紧度方面可能随着组织的生理状况而变化。网状封接线十分柔软,可以伸长,压缩和扭曲都不改变其封接性能。过去认为紧密连接的封接线从性质上来看是脂质,但是近年来已确定它具有蛋白质成分。现代观点认为封接线主要是由整合膜蛋白组成的(Stevenson et al. 1988)。Claude(1978)的研究指出,紧密连接封接线的数目和上皮电阻

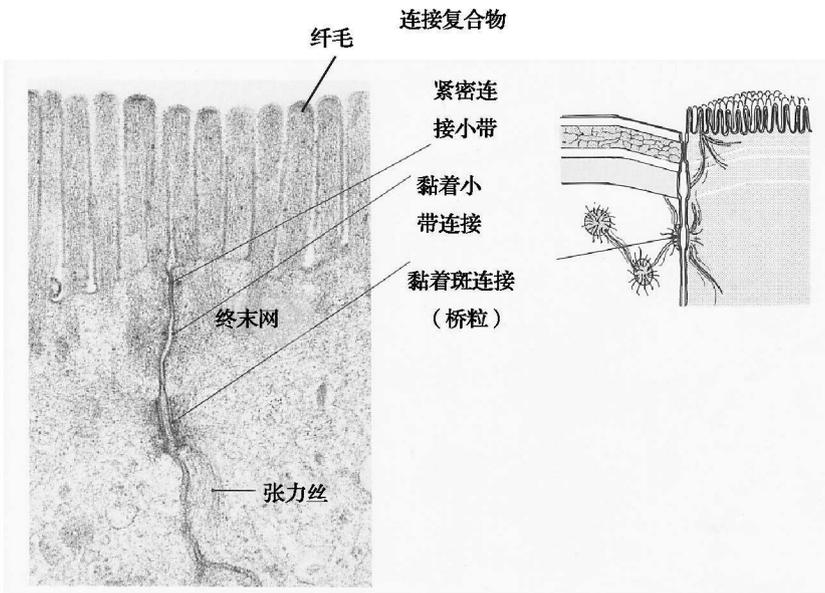


图 1-8 肠上皮细胞的三种细胞连接与腔面的相关位置,并显示终末网和张力的部位

之间有着对数的关系。Cereijido 等(1989)提出紧连接的封接线在电学上是不导电的,但是他含有充水的小孔(aqueous pores),忽而开放,忽而关闭。封接线中的小孔与邻近封接线中的小孔在电学上是绝缘的。紧密连接的电阻受到 cAMP、 Ca^{2+} 和蛋白激酶的调控(Madara 1990)。无钙的介质引起细胞旁电导有显著的增加,但封接线的超微结构几乎没有变化(Martinez-Palomo et al. 1980)。在炎症过程中,引起紧密连接的通透性显著增加,多形核白细胞可通过紧密连接发生迁移。应用形态上可检测的大分子示踪剂可以观察到多形核白细胞主动跨越紧密连接的部位,并可以定位(Nash et al. 1987)。紧密连接发生的这种暂时损伤,大概要经 4 至 18 小时才能恢复跨上皮电阻。由上述可见,紧密连接的主要功能是使一部分细胞能够维持一个相对稳定的环境,起着一种屏障的阻挡作用。

(二) 黏着连接

黏着连接的主要作用是加强细胞间的粘着,有利于上皮组织的完整。它包括黏连小带(zonula Adgerens)、点状桥粒(spot desmosomes)和半桥粒(hemidesmosomes),以及锚丝(anchoring filaments)。

1. 黏连小带

紧接在紧密连接(ZO)的下面,或称中间连接(intermediate junction),因为黏连小带位于紧密连接和桥粒之间。黏连小带在紧密连接以下 0.3 至 0.5 μ m 深入环绕着细胞(Palade 1963)。在此处有肌纤蛋白细丝束和其他骨架成分都环绕着细胞,并贴附到细胞膜内侧。黏连小带的细胞间隙宽约 15~20nm,充满丝状物质。这个环状连接带则通过骨架成分与紧密连接的膜融合点相连接。紧密接点通透性的改变和邻近骨架成分的变化相偶联。影响骨架的动因(例如 cytocholasin B)可改变紧密连接的通透性(Madara 1987)。

2. 点状桥粒或称黏着斑

位于粘连小带的下方,但是也可发现有的点状桥粒(macula adherents)散布在基侧膜上。桥粒呈圆盘状,类似铆钉或焊接点。在桥粒内,两相邻细胞的细胞膜平行,其间的细胞间隙宽约 $20\sim 30\text{nm}$,充满着低密度的丝状物质(desmoglea),并有一致密的中线(intermediate line),此线是由丝状物质交织而成。这些丝状物质的成分主要是糖蛋白或跨膜糖蛋白,对细胞间的识别和黏着起重要作用。在桥粒处细胞膜的胞浆侧是致密板(dense plaque)或称胞质板(cytoplasmic plaque),其直径为 $0.3\mu\text{m}$ 。胞质中有许多直径 10nm 的角蛋白丝,称为中间丝(internediate filaments),或张力丝(tonofilament),附于板上(Franke et al. 1978),并折成袂状返回胞质(图 1-9)。这种中间丝没有收缩性能,在细胞内起支持作用。从胞质中还发出许多较细的丝,穿过细胞膜进入细胞间隙,这些细丝相互交错连结于中线,在邻接细胞的中间丝之间提供一个直接的连接。桥粒是一种很牢固的细胞连接,在耐受摩擦的上皮中特别丰富。

3. 半桥粒和锚丝

在电镜下观察,半桥粒只有桥粒的一半结构,它借张力丝束附着于沿细胞基侧面的细胞膜上。虽然半桥粒在结构上与半个桥粒很相似,但是它对抵抗桥粒成分的抗体并不起反应。半桥粒的作用是将含有角蛋白的细丝强力地锚定在基底膜上。很细的锚丝束通过基底膜终止在黏膜下的胶原纤维上起固定作用。

(三) 通讯连接

这种连接是细胞间非常靠近的一种连接,细胞膜间只有 $2\sim 3\text{nm}$ 的狭窄间隙。应用染色揭示这种连接像一隔板状的结构(septilaminar structure),总厚度约为 18nm (两边的单位膜各厚 7.5nm ,缝隙为 3nm)(McNutt et al. 1970)。虽然两边单位膜紧密地相靠近,但膜并没有完全地融合。这种连接最早称为“nexus”(接合),后来才改称为“gap junction”(缝隙连接)。从上面看,缝隙连接呈斑状,相邻两膜上有许多连接点。此连接是由两膜中的连接子(connexon)稍突出质膜,彼此相连接而成。连接子的数目,从2个,3个,直到数百个不等。每一连接子是一个中空的蛋白圆柱体。圆柱体一般长约 75nm ,外径为 6nm ,由六个亚单位组成。亚单位为嵌入蛋白质,称连接蛋白(connexin)。分子质量为 $18\ 000\text{Da}$ 。连接子中央为孔道,两边膜中各一个,孔道直径为 2nm ,以便允许细胞间的溶

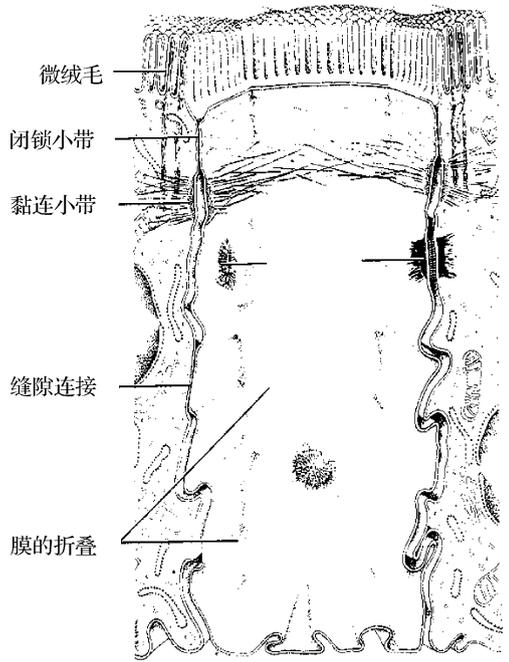


图 1-9 桥粒的模式图

质扩散(Loewenstein 1981)(图 1-6e)。分子和离子的直径在 9nm 以下是能够通过细胞间的缝隙连接的(如葡萄糖、氨基酸、核苷酸、维生素、类固醇激素及 cAMP 等);因此对细胞的生长和分化可能是很重要的。缝隙连接中连接子小孔通道的通透性受细胞内 Ca^{2+} 浓度的调控。在正常情况下, Ca^{2+} 浓度很低,当 Ca^{2+} 增多时,可封闭细胞的缝隙连接。X 射线衍射分析表明,连接子有两种构象,一种构象使小孔通道开放,另一种构象使小孔通道关闭。 Ca^{2+} 对小孔通道起调控作用。当组织损伤时,细胞外的 Ca^{2+} 离子进入受损细胞,可使缝隙连接小孔通道关闭,以避免相邻未受损伤细胞内营养物质的漏失。当受损组织恢复时,可迅速产生新的缝隙连接,恢复细胞之间的正常交通。缝隙连接在上皮细胞间分布广泛。有些癌细胞的缝隙连接是低水平的。这可能说明癌细胞所以失控,可能因为他们不能通过缝隙连接发出和接受信号分子的缘故。这种缺陷有可能就是由于缝隙连接数量贫乏,或是由于缝隙连接中连接子结构改变所致。当然也有可能虽然癌细胞具有正常的缝隙连接,可是对传递信息分子的反应性能有某些缺陷。但是无论哪种原因,都说明一个健康活动有序的机体,像一个社会一样,需要组成的单位之间能很好地沟通信息,互相联系,协调工作。显然缝隙连接是细胞间直接通讯的主要途径。

三、上皮细胞骨架 (cytoskeleton)

上皮细胞的胞浆中含有错综复杂的蛋白质丝组成的纤维网。电镜及免疫荧光镜检技术观察表明,细胞质中有三种类型的纤维网系统:微管(microtubule)系统、微丝(microfilament)系统和中间丝(intermediate filament)系统。细胞形态的维持和改变、细胞的运动、细胞内物质的运输、出胞、入胞、免疫行为和细胞分裂等各种形式的活动,以及细胞器空间配布及固定等,均和细胞质中的这些纤维网有密切关系。故这些纤维网被比喻为细胞的“骨骼”。在 20 世纪 60 年代后期把这些纤维网统称为细胞骨架。

微管是由蛋白质亚基装配而成的细长管状结构,直径约为 25nm,其长度变异很大。大多数细胞中微管仅长几个微米,微管的中央管腔直径约为 15 nm。管壁是由 13 根原丝(protofilament)螺旋盘绕而成。细胞质中的微管有三种形式,单微管、二联微管和三联微管(图 1-10)。微管的化学成分主要是微管蛋白(tubulin)。此外,还包括一些其他的蛋白质,统称为微管结合蛋白(microtubule-associated proteins)。微管的主要功能是作为细胞膜的骨架,保持细胞的形状。其次为参与细胞内物质的运输,以及细胞的运动等。

微丝是一种比微管更细的纤丝,直径约 6nm。它可以成束,也可以分散地分布在细胞质中。在肌细胞中,微丝形成一种稳定的结构,而在上皮细胞中微丝多呈一种动态结构,即其形态、分布,可随细胞的不同情况而发生变化。在上皮细胞中微丝一般成束地平行排列或散在成网,分散在细胞膜的下方(图 1-11)。微丝主要由肌动蛋白构成。它们在上皮中,具有细胞分裂、入胞、出胞、细胞运动、细胞形状维持和皱褶形成等多种功能。

中间丝或称中等纤维。它的直径平均为 10nm,介于微管和微丝之间,是蛋白质的多聚物(图 1-11)。中间丝可以分为 5 种主要类型。即角蛋白丝(keratin filament)、波形蛋白丝(vimentin filament)、肌间线蛋白丝(desmin filament)、胶质丝(glial filament)和神经丝(neurofilament)。其中角蛋白丝是细胞中普遍存在的。中间丝是上皮细胞的重要成分。它们分布在整个胞浆。在细胞—细胞贴附的区域(桥粒)和细胞—基膜贴附的区域(半桥

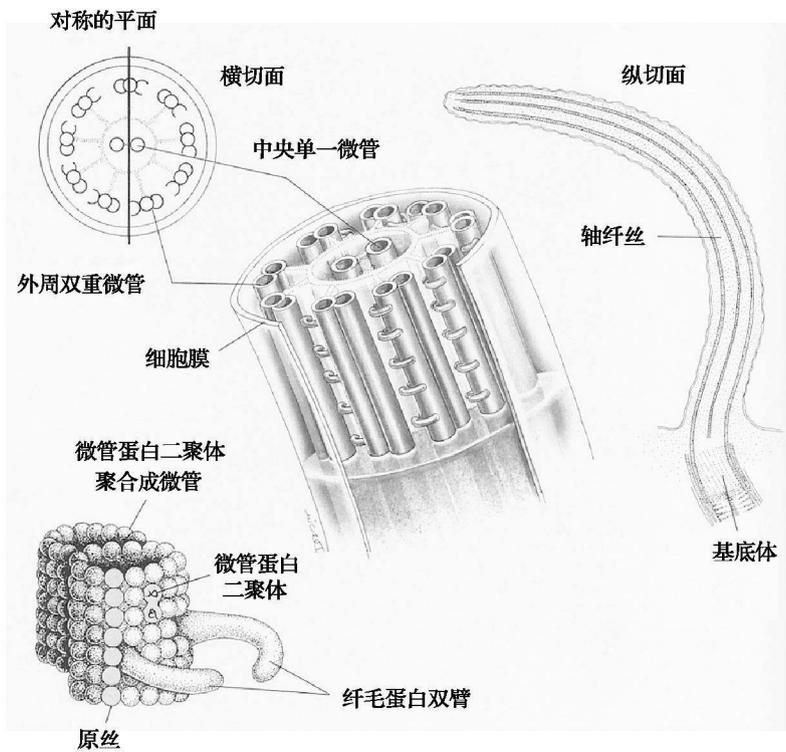


图 1-10 单微管、二联微管和三联微管的模式图

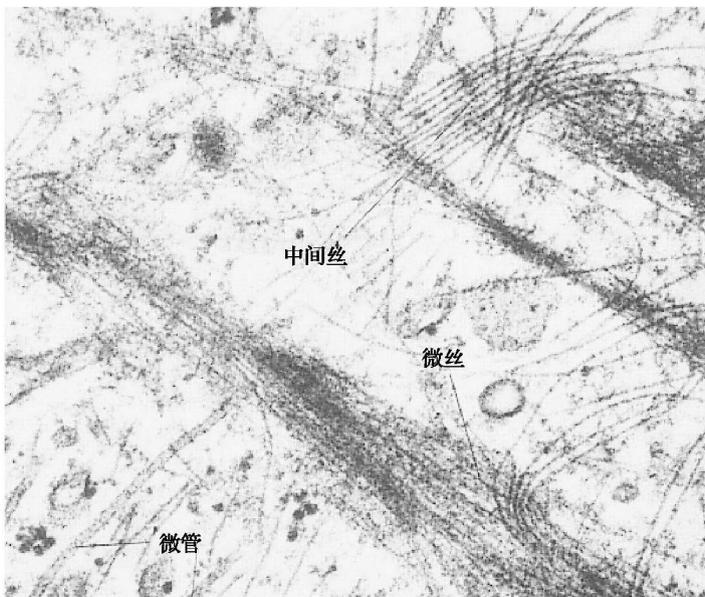


图 1-11 微丝示意图

粒)中组成稠密的束,与黏连区相互作用,表现出丝和黏连蛋白的侧面相结合。因此这些

丝形式连续的网络,以三维装配与黏连区相接。有证据指出中间丝通过和肌动蛋白结合的膜骨架(actin-associated membrane skelton)相互作用,可直接和细胞膜相接。此外,实验证明,中间丝与核包膜,特别是在核孔区域的相互作用。根据这种与核膜结合的现象,遂提出了这样的设想,中间丝可能在基因激活与从细胞到核的信号转导中起重要作用。

关于中间丝的功能作用尚未完全肯定。虽然基因的研究开始提供了重要的材料。但是由于在培养的细胞中缺乏中间丝,所以尚不能确定他在细胞生理学中的基本作用。一般认为中间丝可能有两大功能,一是骨架功能,另一是信息转导功能。中间丝具有骨架方面的功能是因为他在细胞质内形成一个完整的支撑网架系统,他朝外可与细胞膜和细胞外基质联系,向内可与细胞核的包膜及核基质直接相联系。在细胞中间又可与微管、微丝及其他细胞器相联系,当微管断裂时,中间丝的网络就发生萎缩。所以中间丝在细胞间和细胞内都起着结构上的固定作用。在信息转导功能方面,因为中间丝蛋白本身是一个信息分子,或者是信息分子的前体,所以它具有信息转导的作用。业已发现,中间丝在体外与链 DNA 有高度的亲和性。显示可能与 DNA 的复制和转录有关。中间丝与组成核小体(nucleosome)核心的组蛋白具有高度的亲和性。一般情况下组蛋白不被 Ca^{2+} 依赖性蛋白酶所水解,但组蛋白与中间丝结合后,则可以被水解。这样在体内形成排列为 6 个一圈的核小体。此外还发现, Ca^{2+} 激活的某些蛋白酶,可以解聚中间丝蛋白分子的 N-末端,从而使中间丝蛋白丧失装配成纤维的能力。因此推测细胞内的中间丝网架可以直接伸到细胞膜。当外界信息分子(如激素、生长因子、活性物质等)作用于细胞膜受体,可以启动 Ca^{2+} 内流,使局部 Ca^{2+} 浓度增高,导致膜结合酶激活,后者引起结合在膜上的中间丝蛋白水解,其蛋白分子的 N-末端被切掉,失去形成大分子产物的能力。当中间丝进入核内,通过与组蛋白和 DNA 的作用,可调控复制和转录。由此可见,中间丝在信号转导中可能具有重要的作用。

四、外侧细胞间空间

外侧细胞间空间(lateral intercellular space)是细胞与细胞之间的空间,是由外侧膜形成的间隙(图 1-1)。它是从紧密连接之下开始,在基底膜处终止。通过很小的静水压(约 4mmHg)就能把此空间扩张(Spring et al. 1979)。当上皮进行主动的液体吸收时,将溶质泵入到外侧细胞空间则提高了其渗透压,吸收水分到其中,增加其静水压,从而引起外侧细胞空间的扩张(Diamond 1979)。对于液体转运或黏膜下水肿发生反应所致外侧细胞间空间的扩张状态,可能深深地影响细胞旁路的通透性。例如,Smulders、Wright 和 Tormey(Smulders et al. 1972, Wright et al. 1972)发现对高渗压液体流动反应而发生的胆囊外侧细胞空间的萎缩,则导致跨上皮阻抗增加 125%,对水和蔗糖的通透性显著下降。对黏膜下静水压超过 5cmH₂O 而发生的外侧细胞间空间极度扩张可能导致紧密接点的破坏,通透性增加,对于像蛋白质那样大小的分子都能透过(Van Os et al. 1979, Kondo et al. 1992)。有学者(Kondo et al. 1992)推测哮喘病所表现的广泛黏膜下水肿有可能产生这样大的上皮下压力,这可能是该病造成表面细胞脱落的原因。