2.9 用于低温生物学和组织库的研究

移植经超低温冷藏的胎儿肾上腺组织和移植新鲜的胎儿肾上腺组织一样,二者都能再生出新的肾上腺皮质,且其内分泌功能和组织形态完全相同[22]。通过移植经不同程度和时期超低温冷藏的胎儿肾上腺组织,观察移植后其超微结构和内分泌功能,这一方法将为低温生物学和组织库的研究提供一个理想的手段。

关键词:肾上腺移植;进展
中图法分类号:R617;R699.3 文献标识码:A

参考文献:

[1] Ellerkamp V, Musholt T J, Klebs S H, *et al*. A murine model of allogeneic adrenocortical cell transplantation: perspectives for the treatment of Addison's disease in humans[J]. Surgery, 2000, 128(6): 999-1006.
[2] Liu D, Qi S, Xu D, *et al*. A new vascularized adrenal transplantation model in the rat[J]. Microsurgery, 2001, 21(4): 124-126.
[3] 王平贤,蒋克钧. 大鼠肾上腺包膜对自体肾上腺种植效果的影响[J]. 中华器官移植杂志, 1992, 13(4): 179-180.
[4] 王平贤,张艮甫,杨唐俊,等. 同种异体肾上腺包膜种植治疗肾上腺皮质功能减退[J]. 中华外科杂志, 1996, 34(12): 723-725.
[5] 苗廷宗. 肾上腺移植[J]. 普外临床, 1991, 6(3): 227-229.
[6] 刘天长,李盛宽,白先忠,等. 带血管自体肾上腺移植:附3例报告[J]. 广西医科大学学报, 1994, 11(3): 294-297.
[7] Miyauchi A, Kihara M, Matsusaka K, *et al*. Successful autotransplantation of an adrenal gland using a new method of omental wrapping: report of a case[J]. Surg Today, 1999, 29(9): 960-962.
[8] Xu Y M, Qiao Y, Wu P, *et al*. Adrenal autotransplantation with attached blood vessels for treatment of Cushing's disease[J]. J Urol, 1989, 141(1): 6-8.
[9] 王平贤,蒋克钧,莫华根. 大鼠肾上腺包膜不同部位自体种植的效果比较[J]. 中华实验外科杂志, 1994, 11(1): 47-49.
[10] Sanal M, Kiristioglu I, Konca Y, *et al*. Morphological and physiological findings of fetal adrenal grafts in rats who underwent bilateral staged adrenalectomy[J]. Pediatr Surg, 1993, 3(6): 339-342.
[11] Teebken O E, Scheumann G F. Differentiated corticosteroid production and regeneration after selective transplantation of cultured and noncultured adrenocortical cells in the adrenalectomized rat[J]. Transplantation, 2000, 15, 70(5): 836-843.
[12] Sichinava R M, Rybakov S I, Komissarenko I V, *et al*. Transplantation of organic culture of adrenal grand cortical substance in the treatment of post-adrenalectomy hypocorticoidism[J]. Klin Khir, 1997(11-12): 51-53.
[13] Decosterd I, Buchser E, Gilliard N, *et al*. Intrathecal implants of bovine chromaffin cells alleviate mechanical allodynia in a rat model of neuropathic pain[J]. Pain, 1998, 76(1-2): 159-166.
[14] Riordain D S, Farley D R, Young W F Jr, *et al*. Long-term outcome of bilateral adrenalectomy in patients with Cushing's syndrome[J]. Surgery, 1994, 116(6): 1088-1093.
[15] Till H, Metzger R, Mempel T, *et al*. Proliferation, zonal maturation, and steroid production of fetal adrenal transplants in adrenalectomized rats[J]. Pediatr Surg Int, 2000, 16(4): 293-296.
[16] 高璇霞,任 本. 经培养的胚胎肾上腺髓质组织脑内移植治疗帕金森病长期随访[J]. 中华器官移植杂志, 1997, 18(3): 140-141.
[17] Joseph J M, Goddard M B, Mills J, *et al*. Transplantation of encapsulated bovine chromaffin cells in the sheep subarachnoid space: a preclinical study for the treatment of cancer pain[J]. Cell Transplant, 1994, 3(5): 355-364.
[18] 刘羲传,王 坚. 自体肾上腺组织移植治疗大鼠截瘫[J]. 中国临床解剖学杂志, 1994, 12(3): 218-221.
[19] 苏新华,孙明霞. 胚胎肾上腺穴位埋藏治疗哮喘25例[J]. 陕西中医, 1995, 16(4): 174.
[20] 张久山. 胚胎肾上腺移植治疗慢性支气管哮喘与临床研究[J]. 天津医药, 1992, (7): 413-416.
[21] Thomas M, Popnikolov N K, Scott C, *et al*. Contrasting roles of p57 (KIP2) and p21 (WAF1/CIP1/SDI1) in transplanted human and bovine adrenocortical cells[J]. Exp Cell Res, 2001, 266(1): 106-113.
[22] Till H, Stachel D, Muller-Hocker J, *et al*. Cryopreservation and transplantation of fetal adrenal glands in adrenalectomized rats[J]. Eur J Pediatr Surg, 1998, 8(4): 240-243.

(编辑 张大春)

文章编号:1000-5404(2003)01-0081-03

综述

胚胎期汗腺发生的研究进展

Advances in morphogenesis of embryonic sweat gland

李建福 综述,付小兵,盛志勇 审校 (解放军第304医院全军烧伤研究所基础部,北京 100037)

虽然目前临床上运用各种手段对大面积深度烧伤创面进行覆盖并消灭了创面,但均存在无排泄汗液等功能的缺陷,严重影响着病人今后的生活质量。因此,加速与促进受伤皮肤修复后功能的重建已成为组织修复领域从基础到临床需要解决的重大问题,这不仅具有重要的理论意义,而且将会有巨大的临床应用价值。随着组织工程学的不断发展,细胞疗法(Cell therapy)已成为治疗多种疾病的新策略,而细胞疗法中应用最多的靶细胞即是各种干细胞。从人体发育学来看,皮肤及其附属器(毛发、汗腺、甲、皮脂腺等)均是由外胚层衍生而来,表皮干细胞作为皮肤组织特异性干细胞,被认为是皮肤附属器发生、修复、改建的关键性源泉[1]。因此,详尽地了解汗腺的发生,并模拟汗腺的发生而调控表皮干细胞分化方向,在皮肤修

作者简介:李建福(1963-),男,山西省大同市人,博士,主要从事创伤修复的基础与临床方面的研究,发表论文20篇。电话:(010)66867396
收稿日期:2001-09-10;修回日期:2002-05-10

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

复的同时重建汗腺，可能是重建汗腺的惟一途径。现就胚胎期汗腺发生的研究进展综述如下。

1 汗腺的一般概况

汗腺为外泌腺的一种，有小汗腺（漏出分泌型）与大汗腺（顶浆分泌型）之分，在胎儿期由外胚层衍生的初级表皮嵴的生发层细胞向间充质内长出圆柱状细胞索逐渐发育而成。成熟的小汗腺由腺体、汗管组成，腺体由分泌部的腺细胞（粘液细胞与浆液细胞，二者比例相同）和肌上皮细胞（一种特殊胚平滑肌）组成。

为提高大面积深度烧伤患者的生活质量，许多学者先后在体外成功分离、培养了汗腺的导管细胞、分泌细胞或肌上皮细胞，又通过其它外泌腺的实验观察，以求从中受到启发，重建汗腺。但发现在轻度烧伤，导管细胞以其深部未受创部分为模板，通过干细胞的分化形成它特有的三维结构而完全修复；但全层大面积烧伤，汗腺则不能依赖干细胞的分裂、增殖与终末分化来自我更新而重建其复杂结构。因此详尽地了解汗腺的发生，并利用调控表皮干细胞的分化，在皮肤修复的同时而重建汗腺，可能是重建汗腺的惟一途径。汗腺的发生是一个非常复杂的过程，目前对其形态发生、生长调控及分化的相关基因表达等机制尚未完全阐明。

2 汗腺的发生

汗腺的发生有赖于表皮基底膜区的生理性稳定与真-表皮间的相互作用，其中，细胞外基质改建是重要的因素[2~5]，如透明质酸，随着汗腺发生至成熟，其表达水平渐下调直至消失[2]。基质金属蛋白酶所致基质降解对汗腺的发生也起着重要作用；基质溶素（Matrilysin，MMP-7）是基质金属蛋白酶的一种，继往研究认为它可改变汗腺细胞的分化，但利用免疫组化及原位杂交方法，通过对成人的汗腺、化脓性汗腺炎与汗腺肿瘤和其它外泌腺的观察，外泌腺的导管细胞能合成 MMP-7 并贮存于分泌细胞内，并非汗腺所独有；它仅起着防止腺管堵塞的作用，对腺体细胞无影响（细胞分化过程中不表达）[3]。然而，在胎儿汗腺的发生中汗腺芽表皮细胞伸入到基底膜时，可观察到仅有这里的表皮细胞表达 MMP-7。Ⅶ型胶原作为维系真-表皮间相互接触的锚状原纤维的主要构成，在皮肤附属物（毛囊、汗腺）的发生上起着重要作用。已证实在离体情况下，人皮肤胶原酶（MMP-1）与明胶酶（MMP-2）可分裂Ⅶ型胶原。在发生中的皮肤附属物（毛囊、汗腺）芽的表皮形成细胞持续表达Ⅶ型胶原 mRNA 的同时，皮肤附属物（毛囊、汗腺）芽胞Ⅶ型胶原缺失，与之相关的 MMP-2 在位于基底膜即包绕着向下迁移到真皮基质的皮肤附属物（毛囊、汗腺）之表皮细胞处的间充质样细胞内呈阳性表达，经原位蛋白信号受体分析，MMP-2 的表达与其活性一致[3,4]。该结果提示Ⅶ型胶原有选择地失表达与局部 MMP-2 介导的基质分解在皮肤附属物（毛囊、汗腺）形态发生中所要求的局部细胞外基质变化上起重要作用。

Merkel 细胞虽作为 APDU 的一员，且与神经末梢形成复合体，但和皮肤附属物的发生亦相关联[5,6]。它的外泌功能已在学术界达成共识，如表皮层的 Merkel 细胞可分泌 NGF—感觉神经的靶细胞，而真皮层的 Merkel 细胞则表达 NGF 受体—在真皮上层皮肤神经丛发生上起作用；此外尚分泌血管活性肠肽（VIP）、P 物质、嗜铬粒蛋白 A、降钙素基因相关肽（CGRP）、特殊神经元烯醇化酶、蛙皮素等。虽然汗腺的导管细胞及分泌细胞均无 Merkel 细胞，亦无直接证据证明 Merkel 细胞对汗腺发生的作用，但它所分泌的上述物质与汗腺的发生有着千丝万缕的联系。为了印证它的关系，Kim[7] 比较观察了人胎皮肤 Merkel 细胞的出现、分布与密度。手、脚掌（无毛发）处 Merkel 细胞出现于第 56 天胎龄，密度最高在 80~90 d；有毛区皮肤 Merkel 细胞首现于第 75 天，达高密度为 20~24 周；Merkel 细胞的高度集中与两处汗腺始发时间基本一致，可能以旁分泌的作用启动汗腺原基的分化；Merkel 细胞在漏斗腺的出现先于毛囊隆突部，在此处，Merkel 细胞刺激细胞分化并向接近各皮肤附属物的结构方向发展，如围绕滤泡的神经与立毛肌等。另外，在成人皮肤毛囊隆突部存有较多的 Merkel 细胞，可刺激干细胞的活力，可能还对干细胞的定向至汗腺的分化起作用。

人的顶泌腺与局泌腺均可分泌催乳素、EGF、NGF 及白细胞介素家族等细胞因子，并有着同源受体，以维持自己本身的细胞群落的稳定和生长。外泌腺的上皮亦集中着 EGF 受体—酪氨酸激酶受体，与相应配基结合，则激活胞内多个信号通路[8]；外源性的许多细胞因子或生长因子都影响腺体的发生与功能[9]，汗腺各功能部细胞的体外培养培养基均需含 EGF 等。如 FGF-10 为中胚层来源的丝分裂原，属 FGF 家族，在胚胎的发生上参与上皮和间充质间的相互作用，它是一个有效的间充质信号，能改变上皮细胞的发生。故它的充分表达在腺体形态发生的启动上尤为重要。晶状体表达 FGF-10，导致角膜出现异位眼腺；无 FGF-10 则无泪腺的发生；晶状体 FGF-1、3、4、8、9 的超表达使其表皮细胞提前分化为纤维细胞[10]。Kashimata[11] 观察了 EGF 在鼠下颌腺发生的信号通路转导，在鼠下颌腺的原基培养中加以 EGF，发现 EGFR 与 REK-1/2 磷酸化，导致下颌腺的原基质膜处磷酸酪氨酸增加及上皮近胞膜处 MEK-1/2（MAPK 激酶可激活 REK-1/2）亦增加，并随时间的延长，胞核内 ERK-1/2 增多，即 EGF 激活了 REK-1/2；如阻断这一通路，则干扰鼠下颌腺的发生；但 EGF 对 MAPK 家族的 SAPK/JNK、P38 无激活作用。因此，EGF 对鼠下颌腺的发生有着积极的促进作用。鼠的四肢掌部无汗腺，但在 EGF 的长期刺激下长出了汗腺[12]；TGF-α 与 EGF 同家族，在活体两者均对消化道粘膜上皮细胞的增殖有促进作用[13]。此外，汗腺的交感神经支配在其发生上是由去甲肾上腺素至胆碱能的过程，为了解汗腺的分化行为与神经生成的细胞因子如 LIF、CNTF、CT-1 等作用是否有关，Beth[14] 利甲交感神经元与汗腺联合培养，通过阻断 LIF 及 CNTF 受体对比观察了汗腺的分化行为后认为，汗腺的分化行为与神经生成的细胞因子作用的信号通路一致，为同家族，即与受体磷酸化和 STAT-3 的激活相关。β-连环蛋白是皮肤附属物形态发生的早期标志，增加它的表达则可致组织出现更复杂结构；加强 β-连环蛋白信号通路，亦使上皮表型向复杂化转变，甚至癌变；β-连环蛋白/LEF 通路主要在皮肤附属物的干细胞的成熟上起作用，不仅引导表皮形成细胞的分化，还与皮肤附属物类型引导密切相关；但β-连环蛋白的功能基于 Wnt 信号传导[15,16]。

3 展望

干细胞是近年来生物学上最有趣、最复杂，也最有吸引力的

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

领域之一。还有许多实际问题有待解决，如：①表皮干细胞的复制；②隐匿于正常环境下尚未被发现的干细胞增殖与分化方向的开发；③通过缩短细胞周期以获得更多的短暂扩充细胞增殖。作为成熟的干细胞来源用于临床还有一段长长的路要走，然而，这些初步的成就已为应用表皮干细胞进行皮肤大面积深度创、烧伤创面从解剖修复到生理性修复开辟了新途径，并奠定了一定的基础。而汗腺的发生是一个古老的课题，随着研究技术手段的进步，相信调控表皮干细胞直接分化为汗腺组织，并实现皮肤烧伤创面从解剖修复到功能修复的飞跃已为时不远。

关键词：胚胎；汗腺；发生
中图法分类号：R321.5 文献标识码：A

参考文献：

[1] Cotsarelis G, Kaur P, Dhouailly D, *et al*. Epithelial stem cell in the skin: definition, markers, localization and funtion[J]. Exp Dermatol, 1999, 8(1): 80—88.
[2] Agren U M, Tammi M, Ryynanen M, *et al*. Developmentally programmed expression of hyaluronan in human skin and its appendages[J]. J Invest Dermatol, 1997, 109(2): 219—224.
[3] Saarialho-Kere U K, Crouch E C, Parks W C. Matrix metalloproteinase matrilysin is constitutively expressed in adult human exocrine epithelium[J]. J Invest Dermatol, 1995, 105(2): 190—196.
[4] Karelina T V, Bannikov G A, Eisen A Z, *et al*. Basement membrane zone remodeling during appendageal development in human fetal skin: The absence of type Ⅶ collagen is associated with Gelatinase-A(MMP-2) activity[J]. J Invest Dermatol, 2000, 114(2): 371—375.
[5] Karelina T V, Goldberg G I, Eisen A. Matrilysin(PUMP) correlates with dermal invasion during appendageal development and cutaneous neoplasia[J]. J Invest Dermatol, 1994, 103(4): 482—487.
[6] Moll R, Lane A T, Franke W W, *et al*. Intraepidermal and dermal Merkel cells during human fetal skin[J]. J Invest Dermatol, 1990, 94(3): 359—364.
[7] Narisawa Y, Hashimoto K. Immunohistochemical distribution of nerve-Merkel cell complex in fetal human skin[J]. J Dermatol Sci, 1991, 2(5): 361—370.
[8] Kim D K, Holbrook K A. The appearance and distribution of Merkel cells in human embryonic and fetal skin: their relation to sweat gland and hair follicle development[J]. J Invest Dermatol, 1995, 104(3): 411—416.
[9] Adamson E D, Wiley L M. The EGFR gene family in embryonic cell activities[J]. Curr Top Dev Biol, 1997, 35: 71—120.
[10] Gresik E W, Kashimata M, Kadoya Y, *et al*. The EGF system in fetal development[J]. Eur J Morphol, 1998, 36(Suppl): 92—97.
[11] Govindarajan V, Ito M, Makarenkova H P, *et al*. Endogenous and ectopic gland induction by FGF-10[J]. Develop Biol, 2000, 225(1): 188—200.
[12] Kashimata M, Sayeed S, Ka A, *et al*. The ERK-1/2 signaling pathway is involved in the stimulation of branching morphogenesis of fetal mouse submandibular glands by EGF[J]. Develop Biol, 2000, 220(2): 183—196.
[13] Blecher S R, Kapalanga J, Lalonde D, *et al*. Induction of sweat glands by epidermal growth factor in murine X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia[J]. Nature(Lond), 1990, 345(6257): 542—544.
[14] Homi K, Lehy T. Transforming growth factor-α in vivo stimulates epithelial cell proliferation in digestive tissues of suckling rats[J]. Gut, 1996, 39(4): 532—538.
[15] Habecker B A, Symes A J, Stahl N, *et al*. A sweat gland-derived differentiation activity acts through known cytokine signaling pathways[J]. J Bio Chem, 1997, 272(48): 30421—30428.
[16] Widelitz R B, Jiang T X, Lu J F, *et al*. β-Catenin in epithelial morphogenesis: conversion of part of avian foot scales into feather buds with a mutated β-catenin[J]. Develop Biol, 2000, 219(1): 98—114.

（编辑 薛国文）

文章编号：1000-5404(2003)01-0083-03

综述

新概念武器医学防护问题及其研究动态

Current status and tendency in medical prevention of new concept weapons

张东旭 综述，罗长坤，程天民 审校 （第三军医大学科研部，重庆 400038）

新概念武器是我军军事专家对自 20 世纪 60 年代起开始出现的一系列工作原理和杀伤机制不同于传统武器的总称。新概念武器是相对于传统武器而言的，即与传统武器在武器原则、形态结构、杀伤机理、作战方式和作战效能上有明显不同，在技术上有重大突破与创新的全新型武器。

研制中的新概念武器很多。大体包括采用与传统武器作用机制完全不同的新概念武器，如激光武器、微波武器、次声武器、电磁脉冲武器等；采用新能源的动能武器；采用新手段的纳米武器、高技术智能武器、信息武器、地球物理武器；采用核生化武器新的使用途径和手段的基因武器、新型生化战剂以及采用非致命技术的非致命武器等。

新概念武器对人员的伤害如次声波伤、微波伤、激光伤是前所未有的[1]。动能武器、智能武器的杀伤力和杀伤范围大大增加，杀伤效能达到前所未有的程度。新概念核生化武器的战术使用变为现实，其中的新型化学战剂、基因改造的生物战剂、新的生化毒素战剂使未来的战争更加残酷。非致命性武器虽不以引起死亡为目标，而以最大限度杀伤和削弱敌方兵力为目的，其使用带来参战人员生理、心理损伤超过常规武器，战争中往往配合其他常规武器使用，并非“仁慈”武器[2]。新概念武器的出现，对现代军事医学产生了革命性的影响。

基金项目：全军“十五”医学科研基金软课题资助项目(01R010)
作者简介：张东旭(1971—)，男，湖北省随州市人，硕士，助理研究员，主要从事军事医学发展战略方面的研究。电话：(023)68752183
收稿日期：2002-08-30；修回日期：2002-10-15

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net