

面向 21 世纪课程教材
Textbook Series for 21st Century

全国高等医药院校教材

供临床、基础、预防、口腔、护理、麻醉、影像、检验等专业用

皮肤性病学

王椿森 主编

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书为教育部规划面向 21 世纪课程教材,供五、七年制医学生、硕士研究生使用。全书共四篇四十四章,计有黑白照片 6 幅,彩色照片 238 幅,彩色示意图 19 幅。内容分为总论和各论两大部分,总论包括皮肤的解剖和组织学、皮肤的生理学、皮肤性病与分子生物学、皮肤性病与免疫学、皮肤组织病理学、皮肤性病的病因学与症状学、皮肤性病的诊断及实验诊断技术、皮肤性病的治疗与预防、皮肤的保健与美容;各论内容有感染性皮肤病、昆虫性皮肤病、变态反应性皮肤病、神经功能障碍性皮肤病、红斑及红斑鳞屑性皮肤病、物理性皮肤病、遗传性皮肤病、血管性皮肤病、代谢和内分泌及色素障碍性皮肤病、结缔组织病、大疱性皮肤病、黏膜和皮肤附属器疾病、皮下脂肪组织疾病、皮肤肿瘤、性传播性疾病及性病神经症、皮肤科常见综合征。

本书不仅是医学生教材,也可作为全科医生及进修医生学习的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

皮肤性病学/王椿森主编.—北京:科学出版社,2004.6

(面向 21 世纪课程教材)

ISBN 7-03-013399-4

I. 皮… II. 王… III. ①皮肤病学—医学院校—教材②性病学—医学院校—教材 IV. R75

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 040805 号

责任编辑:李国红 / 责任校对:包志虹

责任印制:刘士平 / 封面设计:卢秋红

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

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>

印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2004 年 6 月第 一 版 开本:850×1168 1/16

2004 年 6 月第一次印刷 印张:19

印数:1—5 000 字数:627 000

定价:58.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换(科印))

《皮肤性病学》编委会

主 编 王椿森

编 委 (按姓氏笔画排序)

王家璧 中国协和医科大学
王椿森 华中科技大学同济医学院
朱学骏 北京大学医学部
刘玉峰 第四军医大学
孙建方 中国医学科学院皮肤病研究所
陈洪铎 中国医科大学
罗汉超 四川大学华西医学中心
翁孟武 复旦大学医学院
涂亚庭 华中科技大学同济医学院
彭振辉 西安交通大学医学院
曾凡钦 中山大学中山医学院

编写人员 (按编写正文的顺序排序)

王椿森	高兴华	陈洪铎	耿 龙	黄长征	林能兴	涂亚庭
梁 虹	彭振辉	牛新武	袁景奕	罗汉超	刘 平	刘玉峰
孙林潮	赵小东	李 巍	李家文	金哲虎	曾凡钦	樊建勇
李春英	翁孟武	朱学骏	陈喜雪	秦文波	万克英	廖文俊
孙建方	王家璧	刘厚君				

秘 书 黄长征 陈思远 华中科技大学同济医学院

示意图制作 鲁永康 华中科技大学同济医学院

序

随着我国经济建设的深入发展,高等教育事业也有重大变革和长足的进步,许多高等院校招收七年制和硕士研究生,每年逐渐增多,但到目前为止尚没有一本适合这类读者的专用教材,为了适应当前形势,根据教育部、国务院学位委员会关于学科课程体制改革与建设规划以及根据培养世纪需要医学人才的要求,经教育部教学指导委员会审议、高教司决定出版七年制及硕士研究生并兼顾本科生的皮肤性病学教材。

按照教材的编写要求,本教材以皮肤性病学的基本知识、基本理论和基本技能为核心,以常见病、多发病为重点,理论联系实际,并注意国内皮肤病与性病的实际发病情况,充分体现教材的思想性、科学性、先进性、启发性和实用性。强调学习皮肤性病学的思维方式和方法,启发学生的思维,因此,本教材不仅增加了许多新的内容,而且,每种疾病都尽可能辅以临床照片以及简要说明,使学生一目了然,配合多媒体统一教材,结合多媒体教学,使学生能从形、声、字三维一体的教学中更容易掌握皮肤病的要点。

编写本教材受到华中科技大学各级领导的支持,各位编委以及各位编写人员付出了辛勤的劳动。此外,也得到了华中科技大学同济医学院附属协和医院皮肤性病科全体同仁的帮助;李家文、冯爱平教授,刘志香、吴艳、钱悦,连昕医生提供了大部分照片和参加校对;华中科技大学同济医学院附属协和医院皮肤性病科博士和硕士研究生严小枫、杨义成、李东升、李静、丁娟、冯静、曹菲、张少如、李媛媛、贾雪松、陶娟、林云、朱里、陈宏翔、付继承、李斌、张丽霞、杨井、徐秋梅、黄巍、陈志平、郑舜华、朱秀丽、樊超、何甘霖、曾繁杞等参与校对;华中科技大学同济医学院附属协和医院医学影像科鲁永康制作了示意图图 6-1~图 6-19;我校同济医院皮肤科提供了图 44-1;武汉市第一医院皮肤科段逸群主任医师和曾志良主管技师提供了图 7-10、图 7-11、图 7-13~图 7-16;参编的各兄弟院校提供了部分临床照片,在此一并致谢。

为了编写此教材,虽然鼎力而为,但由于时间仓促,水平有限,疏漏谬误之处实所难免,恳请各位同行及读者不吝赐教。

王椿森
2003年11月

目 录

第一篇 总 论

第一章 皮肤的解剖和组织学	(1)
第一节 皮肤解剖学	(1)
第二节 表皮	(2)
第三节 真皮	(5)
第四节 皮下组织	(6)
第五节 皮肤附属器	(6)
第六节 皮肤的神经、血管、淋巴管和肌肉	(8)
第七节 口腔黏膜组织学	(10)
第二章 皮肤的生理学	(11)
第一节 屏障作用	(11)
第二节 吸收作用	(11)
第三节 体温调节作用	(11)
第四节 分泌和排泄作用	(12)
第五节 感觉作用	(13)
第六节 代谢作用	(13)
第七节 免疫功能	(13)
第八节 毛发和甲的生理	(14)
第九节 皮肤衰老	(14)
第三章 皮肤性病与分子生物学	(15)
第一节 分子生物学的基本概念	(15)
第二节 皮肤性病的分子生物学研究	(18)
第四章 皮肤性病与免疫学	(22)
第一节 免疫学基本概念	(22)
第二节 皮肤免疫细胞	(22)
第三节 皮肤免疫细胞因子	(23)
第四节 变态反应	(23)
第五节 自身免疫与自身耐受	(24)
第五章 皮肤组织病理学	(25)
第一节 皮肤组织病理检查	(25)
第二节 皮肤组织病理学基本病变	(26)
第六章 皮肤性病的病因学与症状学	(32)
第一节 皮肤性病的病因学	(32)
第二节 皮肤病性病的症状学	(33)
第七章 皮肤性病的诊断及实验诊断技术	(41)
第一节 皮肤性病的诊断	(41)
第二节 皮肤性病的常用实验诊断技术	(42)
第八章 皮肤性病的治疗与预防	(48)
第一节 皮肤性病内用药物治疗法	(48)

第二节 外用药物疗法	(60)
第三节 物理疗法	(64)
第九章 皮肤的保健与美容	(67)
第一节 皮肤的保健	(67)
第二节 皮肤美容	(72)

第二篇 皮肤病

第十章 病毒性皮肤病	(77)
第一节 单纯疱疹	(77)
第二节 水痘-带状疱疹	(78)
第三节 Kaposi 水痘样疹	(80)
第四节 疣	(81)
第五节 传染性软疣	(82)
第六节 手、足、口病	(83)
第七节 鲍温样丘疹病	(84)
第十一章 细菌性皮肤病	(86)
第一节 脓疱疮	(86)
第二节 毛囊炎、疖和疖病	(87)
第三节 丹毒	(88)
第四节 蜂窝组织炎	(89)
第五节 金葡菌性烫伤样皮肤综合征	(90)
第六节 脓毒败血症疹	(90)
第七节 皮肤结核	(91)
第八节 麻风	(92)
第九节 类丹毒	(95)
第十二章 真菌性皮肤病	(96)
第一节 头癣	(96)
第二节 体癣和股癣	(99)
第三节 手癣和足癣	(100)
第四节 甲真菌病	(101)
第五节 癣菌疹	(102)
第六节 花斑癣	(102)
第七节 马拉色菌毛囊炎	(104)
第八节 念珠菌病	(105)
第九节 隐球菌病	(107)
第十节 孢子丝菌病	(108)
第十一节 着色真菌病	(109)
第十二节 足菌肿	(110)
第十三章 昆虫性皮肤病	(111)
第一节 疥疮	(111)
第二节 螨皮炎	(112)
第三节 毛虫皮炎	(113)
第四节 隐翅虫皮炎	(114)
第五节 虱病	(115)

第六节	蜂蜇伤	(115)
第十四章	皮炎及湿疹	(117)
第一节	接触性皮炎	(117)
第二节	化妆品皮炎	(120)
第三节	尿布皮炎	(122)
第四节	口周皮炎	(123)
第五节	湿疹	(124)
第六节	特应性皮炎	(126)
第七节	自身敏感性皮炎	(128)
第十五章	荨麻疹	(129)
第十六章	药疹	(133)
第十七章	神经功能障碍性皮肤病	(137)
第一节	慢性单纯性苔藓	(137)
第二节	瘙痒症	(138)
第三节	痒疹	(138)
第四节	结节性痒疹	(139)
第五节	人工皮炎	(139)
第六节	皮痛	(140)
第十八章	红斑及红斑鳞屑性皮肤病	(141)
第一节	多形红斑	(141)
第二节	红皮病	(142)
第三节	银屑病	(144)
第四节	副银屑病	(149)
第五节	玫瑰糠疹	(150)
第六节	白色糠疹	(151)
第七节	扁平苔藓	(152)
第八节	毛发红糠疹	(154)
第十九章	物理性皮肤病	(156)
第一节	日晒伤	(156)
第二节	多形性日光疹	(156)
第三节	夏季皮炎	(158)
第四节	痱	(158)
第五节	冻疮	(159)
第六节	热激红斑	(160)
第七节	褥疮	(160)
第八节	鸡眼与胼胝	(161)
第九节	手足皲裂	(162)
第十节	放射性皮炎	(162)
第二十章	遗传性皮肤病	(164)
第一节	鱼鳞病	(164)
第二节	毛周角化病	(166)
第三节	毛囊角化病	(166)
第四节	掌跖角化症	(167)
第五节	遗传性大疱性表皮松解症	(168)

第六节	家族性良性慢性天疱疮	(169)
第七节	色素失禁症	(169)
第八节	神经纤维瘤病	(170)
第九节	着色干皮病	(171)
第十节	结节性硬化症	(172)
第二十一章	血管性皮肤病	(174)
第一节	过敏性紫癜	(174)
第二节	变应性皮肤血管炎	(175)
第三节	结节性红斑	(175)
第四节	结节性血管炎	(176)
第五节	白塞病	(177)
第六节	色素性紫癜性皮肤病	(178)
第七节	红斑性肢痛病	(179)
第八节	结节性多动脉炎	(179)
第二十二章	营养障碍性皮肤病	(181)
第一节	维生素 A 缺乏病	(181)
第二节	B 族维生素缺乏病	(182)
第三节	蛋白质营养不良	(184)
第四节	肠病性肢端皮炎	(185)
第二十三章	代谢障碍及内分泌障碍性皮肤病	(187)
第一节	黄瘤病	(187)
第二节	原发性皮肤淀粉样变	(188)
第三节	痛风	(189)
第四节	黏液性水肿	(190)
第二十四章	色素障碍性皮肤病	(192)
第一节	白癜风	(192)
第二节	黄褐斑	(194)
第三节	雀斑	(195)
第四节	黑变病	(195)
第二十五章	结缔组织病	(197)
第一节	红斑狼疮	(197)
第二节	皮炎	(200)
第三节	硬皮病	(201)
第四节	重叠综合征	(203)
第五节	混合结缔组织病	(203)
第六节	Still 病	(204)
第二十六章	大疱性皮肤病	(206)
第一节	天疱疮	(206)
第二节	IgA 天疱疮	(209)
第三节	副肿瘤性天疱疮	(209)
第四节	大疱性类天疱疮	(210)
第五节	疱疹样皮炎	(212)
第六节	线状 IgA 大疱性皮肤病	(213)
第七节	获得性大疱性表皮松解症	(214)

第八节 疱疹样脓疱病	(215)
第二十七章 黏膜疾病	(217)
第一节 复发性阿弗它口腔炎	(217)
第二节 黏膜白斑	(218)
第三节 接触性唇炎	(219)
第四节 光线性唇炎	(220)
第五节 剥脱性唇炎	(220)
第六节 腺性唇炎	(221)
第七节 珍珠样阴茎丘疹	(221)
第八节 急性女阴溃疡	(222)
第九节 包皮龟头炎	(223)
第二十八章 皮肤附属器疾病	(225)
第一节 皮脂溢出症	(225)
第二节 皮脂缺乏症	(225)
第三节 脂溢性皮炎	(225)
第四节 痤疮	(226)
第五节 酒渣鼻	(227)
第六节 斑秃	(228)
第七节 雄激素源性脱发	(229)
第八节 多汗症	(229)
第九节 臭汗症	(230)
第二十九章 皮下脂肪组织疾病	(231)
第一节 结节性发热性非化脓性脂膜炎	(231)
第二节 寒冷性脂膜炎	(232)
第三节 类固醇激素后脂膜炎	(233)
第三十章 皮肤肿瘤	(234)
第一节 表皮肿瘤与囊肿	(234)
第二节 皮肤附属器肿瘤	(240)
第三节 皮肤软组织肿瘤	(241)
第四节 黑素细胞瘤	(244)
第五节 皮肤淋巴网状组织肿瘤	(247)

第三篇 性传播疾病

第三十一章 梅毒	(251)
第三十二章 淋病	(258)
第三十三章 非淋菌性尿道炎	(261)
第三十四章 尖锐湿疣	(263)
第三十五章 生殖器疱疹	(266)
第三十六章 软下疳	(268)
第三十七章 性病性淋巴肉芽肿	(269)
第三十八章 艾滋病	(270)
第三十九章 性病神经症	(273)

第四篇 皮肤科常见综合征

第四十章 急性发热性中性粒细胞增多性皮炎	(275)
----------------------------	-------

第四十一章 黏膜皮肤淋巴结综合征	(276)
第四十二章 色素沉着-息肉综合征	(277)
第四十三章 息肉-色素沉着-脱发-甲营养不良综合征	(278)
第四十四章 血管骨肥大综合征	(279)
主要参考文献	(280)
中英文名词对照索引	(281)

第一篇 总 论

第一章 皮肤的解剖和组织学

第一节 皮肤解剖学

皮肤(skin)被覆人体表面,与外界环境直接接触,是人体的重要防御器官。不同部位皮肤的相对厚度有显著差异,但在解剖学上都是由三个不同的层次构成,即由表皮(epidermis)、真皮(dermis)、皮下组织(subcutaneous tissue)三层所组成,皮肤中有各种皮肤附属器,包括毛发、毛囊、皮脂腺、大汗腺、小汗腺、指(趾)甲;此外,尚有丰富的血管、淋巴管、神经、肌肉(图 1-1)。皮肤也是人体最大的器官,约占总体重的 15%,成人皮肤总面积约 1.5m^2 ,新生儿约 0.2m^2 。皮肤的厚度根据性别、年龄、部位而异,女性皮肤较男性的薄,小儿皮肤较成人薄且柔软,眼睑、外阴、乳房、耳郭的皮肤最薄,掌跖皮肤最厚。

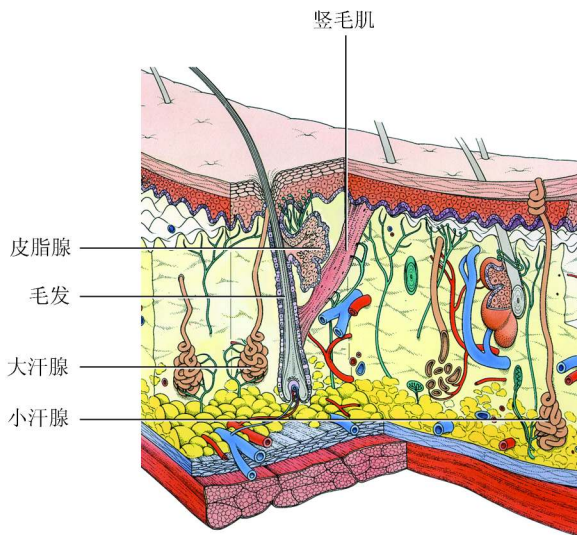


图 1-1 皮肤组织结构示意图

皮肤表面有皮沟(skin groove)和皮嵴(skin ridge),较深的皮沟构成的三角形、多边形或菱形的小区称为皮野(skin field),指趾端屈侧的皮嵴和皮沟形成涡纹状的指纹,其形状受遗传因素决定,终生固定不变。除同卵双生者外,每个人之间都有显著差异,因此指纹的鉴别在法医学、医学遗传学都有重要的意义。

依据真皮纤维束排列的方向,在皮肤形成有一定方向的皮肤切线,称 Langen 线,手术时,如按此线的方向切口,张力就会减小,伤口容易缝合,若切口与此线垂直,张力会增大,愈合后产生的瘢痕也较明显,故此线又称张力线,对外科选择切口方向有重要意义。

毛发几乎分布全身,称有毛皮肤,少数部位无毛,称无毛皮肤,如手掌、足跖、指(趾)屈面、指(趾)末节伸面、唇红区、龟头、包皮内侧、小阴唇内侧、阴蒂等处。毛发因生长周期的不同,形成长短不同的毛发。头发、胡须、腋毛、阴毛较长称长毛。眉毛、睫毛、鼻毛、外耳道毛较短,称短毛。面部、躯干、四肢分布有细软、颜色淡的毳毛。

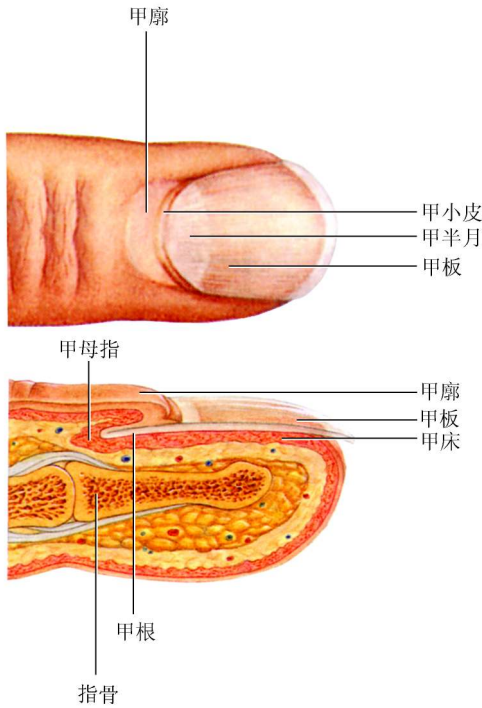


图 1-2 指甲示意图

皮脂腺在人体的分布数量是不等的,头皮、面部、胸前、肩胛间最多,故称皮脂溢出部位。四肢、尤其是小腿外侧数量最少,手掌、足跖及指(趾)屈侧则缺如。

汗腺根据结构与功能不同,分大汗腺和小汗腺(顶泌汗腺和外泌汗腺),大汗腺仅分布于腋窝、脐窝、腹股沟、包皮、阴囊、小阴唇、会阴、肛门、生殖器周围。外耳道的耵聍腺、眼睑的 Moll 腺和乳腺属于大汗腺的变态。

小汗腺,简称汗腺,除唇红、包皮内侧、龟头、阴蒂缺乏外,遍布全身。掌趾最多,其次是面额和躯干。

指(趾)末端伸侧有甲,外露部分称甲板,前端游离缘称甲游离缘,后端新月状的淡白色区称甲半月(甲弧影),伸入近端皮肤部分称甲根。覆盖甲板周围的皮肤称甲廓,甲板下的基底组织称甲床,甲根下的基底组织称甲母质,甲板是由甲母质形成的,是甲的生发区(图1-2)。指甲生长速度约每日 0.1mm,趾甲生长的速度为指甲的1/3~1/2。疾病、营养状况、环境及生活习惯都可影响指(趾)甲的生长速度和外观。

皮肤的颜色因种族、年龄、性别、营养以及外界环境而异。同一个人不同部位的颜色也有深浅的差别。

第二节 表皮

表皮(epidermis)由于真皮乳头垂直向上呈山峰状插入表皮,与表皮紧密接触导致表皮底面坑痕累累,形如蜂房,因此,表皮和真皮的交界是蜂房状的立体界,填充于乳头之间的表皮下垂部分

实际上就是蜂房的间隔称表皮突或表皮嵴(rete ridges)。

(一) 角质形成细胞

角质形成细胞(keratinocyte),以往称角朊细胞,以角化为其分化方向和代表细胞成熟的最高级形式的上皮细胞统称为角质形成细胞。角质形成细胞分表皮角质形成细胞和附属器角质形成细胞两种,前者构成表皮,后者构成毛发、毛囊、皮脂腺导管和汗腺导管的表端。

表皮角质形成细胞包括有基底细胞(basal cell)、棘细胞(prickle cell)、颗粒细胞(granular cell)和角化细胞(horny cells or corneocyte)4种(图1-3),后3种皆由基底细胞通过核分裂顺序缓慢地分化成熟而形成,因此基底细胞又称为表皮母质细胞(epidermal matrix cell)或表皮生发细胞(epidermal germinative cell)。在基底细胞的分化成熟过程中为保持表皮的生物学功能和适应细胞的生物学演进程序的需要,在表皮形成四个明显厚薄不同的层次,由里向外分别为基底层、棘细胞层、颗粒层和角质层。在掌跖部位则多一透明层位于颗粒层与角质层之间。

1. 基底层(basal cell layer) 由一排呈栅栏状排列的基底细胞和一些穿插在其间的透明细胞(黑素细胞)组成。基底细胞通常呈圆柱形,具有嗜碱性胞质、椭圆形的核和深染

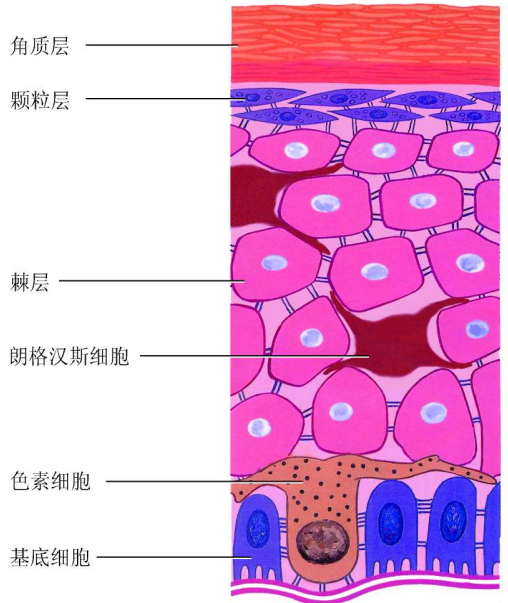


图 1-3 表皮结构示意图

的粗的染色质网。基底细胞的长轴与表皮和真皮间的分界线垂直。相邻的基底细胞之间以及基底细胞与其相邻的棘细胞之间由细胞间桥(intercellular bridges)联系,PAS(过碘酸)染色在表皮与真皮之间可显现狭窄的界限清晰呈紫红色均质性的黏多糖带,称为基膜带(basement membrane zone)。基底细胞胞质内含有的从黑素细胞获得的黑素颗粒,主要集聚于基底细胞核的顶部上方,黑色素颗粒多者,核周亦可见。黑素多寡与皮肤颜色是一致的。电镜检查:基底细胞除底面外,其他各面皆由桥粒(desmosome)与邻近的细胞相连。光镜下的基膜带在电镜下分为四层(图 1-4):①胞膜层,即基底细胞真皮侧的包膜,胞膜内有一个附着板,附着板上附有张力微丝(tonofilaments)构成半桥粒(hemidesmosome)。②透明板(lamina lucida),位于胞膜层的下方,因电子密度低,故称透明层,其厚约35~400nm,其中可见与半桥粒附着板平行的7~9nm厚的基底细胞下致密板。③致密板(lamina densa),又称基底板(basal lamina),为厚约35~45nm的带状结构。④网板(reticular lamina)或称致密板下层,是纤维结构。从基底细胞半桥粒发出的细丝,通过透明板附着于致密板,起着挂钩联系的作用,这种细丝称锚丝。从致密板伸向真皮的锚纤维,在致密板下彼此连接成网状或环绕胶原纤维束附着于致密板上,使表皮和真皮牢牢地连接在一起。

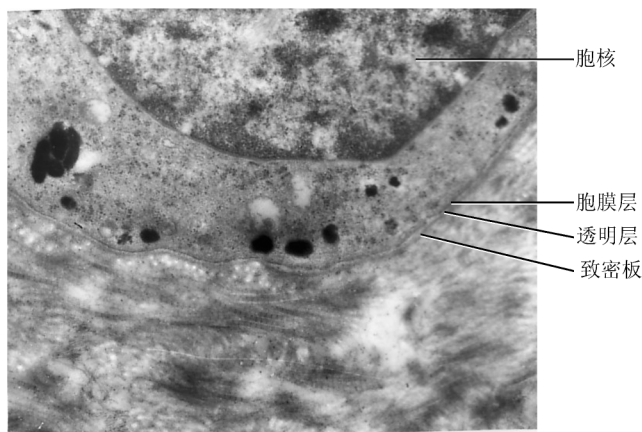


图 1-4 基膜带电镜照片

2. 棘细胞层(prickle cell layer) 又称鳞状细胞层(squamous cell layer),为表皮中最厚的一层,通常由4~8排组成。细胞较基底细胞大,多角形,具有泡状核和一至数个核仁。胞质丰富,嗜伊红,细胞与细胞之间由细胞间桥联系。本层细胞在分化成熟过程中逐渐减少其高度,同时增加其宽度,越接近表面,细胞也越变为扁平。

电镜检查:棘细胞的边界显示盘曲不平,与毗邻细胞的边缘以凹凸相嵌的形式互相套合,中间仅隔一十分狭窄的细胞间隙。细胞间依靠桥粒(图 1-5)互相联系。桥粒跨架于两个毗邻细胞界线之间,由细胞内和细胞间两种成分组成,前者包括两个细胞的质膜及其胞质内的附着板,后者为细胞间黏合物质。桥粒中央为电子透明间隙,间隙内为低密度的细丝状物,间隙中央为电子密度较高的致密层,即中央层。

附着板(attachment plaques)为桥粒的最外层结构,两侧各有其一,分别位于毗邻细胞的胞质内,紧贴质膜并与质膜平行,表现为桥粒中最宽的一道电子致密线,其上附着有来自细胞内部的张力微丝,张力微丝附在附着板上,后再折回胞质内,构成“V”字形,用以加强细胞与桥粒之间的联系。

质膜(plasma membrane)显示有三层结构,内层表现为一道纤细的电子致密线,与附着板紧密相邻,中层(central lamina)为一电子透明线,外层为一电子致密线,称为外小叶(outer leaflet)。外小叶表面直接与细胞间黏合物接触,覆盖有一层电子致密的黏合物边缘的物质,这一覆盖于外小叶表面的致密的黏合物质称为细胞表衣(cell surface coat),因细胞表衣和外小叶的致密度相差不多,所以通常不易在二者之间分出界限。

3. 颗粒层(granular cell layer) 通常由1~3排细胞组成。细胞成棱形或梭形,胞质中含有许多大小不等和形状不一的深嗜碱性透明角蛋白颗粒,故又称为透明角蛋白细胞(keratohyaline cell),在角化过程中,透明角蛋白形成原纤维间母质,起黏合角蛋白原纤维的作用。电镜观察,透明角蛋白颗粒是由电子致密的核糖核酸蛋白小尘粒聚集而成,小尘粒的聚集主要是沿张力微丝进行的,随着小尘粒不断地在周围聚集,透明角蛋白的颗粒不断增大。

4. 角质层(horny layer) 由扁平、无核的角化细胞构成,在苏木精-伊红常规染色中,角化细胞呈嗜伊红性,具有致密的质膜和浅染的中央部分。

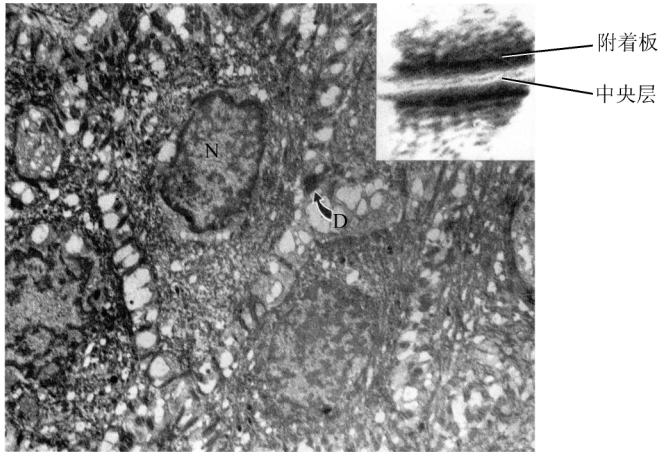


图 1-5 桥粒电镜照片 D. 桥粒

角化细胞的超微结构主要显示为胞质由电子透明细丝和电子致密的无结构的细丝间物质组成,前者来源于张力细丝,后者来源于透明角蛋白,此二者皆为角化所必需的主要成分。细胞壁在消失前表现为三层质膜结构,细胞间保持有桥粒的接触,但在角质层上部的角化细胞桥粒消失。

5. 透明层(stratum lucidum) 位于颗粒层和角质层之间,由嗜伊红均质的细胞组成,显示为一条狭窄的红色均一线,一般在角质较厚的部位均可能有此层存在,但以掌跖最为明显。

6. 口腔黏膜(oral mucosa) 无颗粒层和角质层,棘细胞内因含糖原而染色淡,成空泡状,近表面时,棘细胞变小、皱缩,最终脱落。

表皮角质形成细胞的生物学特性:表皮角质形成细胞具有生物学的生命现象和演进与衰退的生理规律。以基底细胞为起点,通过核分裂产生幼年时期的新一代角质形成细胞,由此逐渐向上演进,在棘细胞层中成长为青中年期的角质形成细胞。演进到颗粒层时则向老年期过渡。到角质层时生命现象终止,意味着细胞死亡,结束表皮角质形成细胞的一生。然而在生理功能上说,细胞的角化却是角质形成细胞成熟的最高形式,通过这一角化形式保证并发挥了表皮应有的防水、抗化学和机械刺激的功能。

表皮基底细胞的分裂周期约为 13~19 日。分裂后的角质形成细胞由基底层移行至颗粒层再移至角质层约需 14 日,从颗粒层再移至角质层表面而脱落又需约 14 日,共约 28 日,称为表皮通过时间(epidermal transit time)或更替时间(turnover time)。

(二) 黑素细胞

黑素细胞(melanocyte)来源于外胚层的神经嵴,是一种树突状细胞(dendritic cell),位于基底细胞之间(图 1-3)。在苏木精-伊红(HE)染色中,黑素细胞呈透明的胞质和一个小的深染的核,故又称透明细胞(clear cell)。黑素细胞含有黑素原性酶(melanogenic enzyme)——酪氨酸酶(tyrosinase)——能起触媒作用,使酪氨酸羟化变为二羟苯丙氨酸(dihydroxyphenylalanine),简称 DOPA。多巴经氧化形成黑素,并向树枝状突集聚,随后通过角质形成细胞吞噬树枝状突的末端将黑素转移入角质形成细胞。黑素在 HE 染色中呈棕色,常以颗粒的形态出现,称之为黑素颗粒。通常 1 个黑素细胞所形成的黑素量约可供 10 个基底细胞,在数量上所占的比例约为 1:10,像这样 1 个黑素细胞和其毗邻的大约 10 个基底细胞组合在一起,通过穿插在他们中间的树枝状突输送黑素,构成一个共同体,称之为表皮黑素单位(epidermal melanin unit)。用多巴染色和银染色,黑素细胞呈黑色。黑素细胞的树枝状突中含黑素多时,银染色可显出清晰的树枝状轮廓。

电镜检查,黑素细胞内无张力微丝和桥粒,仅在与真皮交界处具有半桥粒和基板结构。胞质内和树枝状突中存在有许多黑素体(melanosome)(图 1-6),黑素体是具有胞膜的细胞器,酪氨酸酶在黑素体中的浓度随黑素体成熟程度的增高而减低,以至最后消失。而黑素体中的黑素含量则随着黑素体的成熟程度的增高而不断增多,终至充满整个黑素体,使细胞器内部结构为之掩盖。

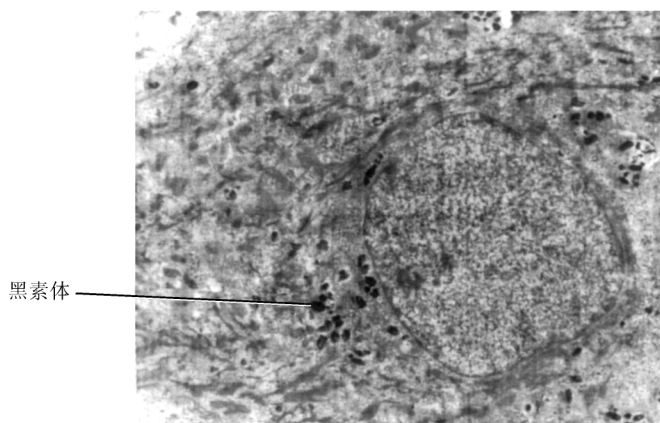


图 1-6 黑素体

(三) 朗格汉斯细胞

朗格汉斯细胞(Langerhans cell)来源于骨髓的免疫活性细胞,是表皮中第二种树突状细胞,主要位于表皮中部(图 1-3),约占表皮细胞的3%~5%,HE染色,其形态颇似基底层中的透明细胞,用氯化金染色可显示出树枝状细胞形态,因不含黑素,多巴反应阴性,ATP酶染色阳性。电镜检查,无桥粒和张力微丝,亦无黑素小体,核常呈扭曲状,具有特征性的是胞质中有呈杆状或网球拍状的 Birbeck 颗粒,又称朗格汉斯颗粒。

(四) 未定类细胞

未定类细胞(indeterminate cell)是表皮中第三种树突状细胞,位于表皮最下部,仅能通过电镜检查识别。细胞质中既不含有黑素体,亦无朗格罕斯颗粒。其发生和功能不明。

(五) 麦克尔细胞

麦克尔细胞(Merkel cell)位于基底层,细胞呈多角形,与表皮面平行,HE染色在光镜下不能辨认,用银染色可见位于该细胞基部的半月板样神经末梢,称 Merkel 盘。盘的下端与感觉神经纤维相连。因此,该细胞可能是一种特殊的触觉感受器。电镜检查,Merkel 细胞与相邻的角质形成细胞之间有桥粒相连,胞质中含有大小不一的电子致密的具有胞膜的颗粒,这些颗粒和神经分泌细胞或 APUD(amino precursor uptake and decarboxylation,即其摄取胺前体和脱羧酸反应能力)系统细胞的颗粒无明显区别,故 Merkel 细胞被认为是属于 APUD 系统细胞。

第三节 真 皮

真皮(dermis)由表向里分为乳头部和网状部两部分,但两者之间并无明确界限,前者亦称乳头真皮,由深入表皮的乳头和乳头下方靠近表皮的浅表区域组成。约占真皮厚度的1/3;后者亦称网状真皮,约占真皮厚度的 2/3。在实用意义上通常将真皮分为上、中、下三部;上部相当于乳头部,中部和下部分别代表网状部的上半部和下半部。

组成真皮的主要成分为结缔组织(connective tissue),其中包含有皮肤附属器、血管、神经和一些细胞成分。结缔组织包括胶原纤维、弹力纤维和网织纤维,各包埋于基质中。这些纤维和基质均由纤维母细胞构成。

(一) 胶原纤维

胶原纤维(collagen fibers)在真皮中最丰富,起着真皮结构的支架作用和使皮肤具有韧性的特点。HE染色,胶原纤维嗜伊红,具轻度波纹状。胶原纤维相互平行排列组合成粗细不等的束状结构,称胶原束。胶原纤维及其所形成的胶原束的粗细程度与其在真皮中的位置有密切关系,真皮深部者粗大,位置越浅则越细小,浅至乳头下层上端接近表皮时,则束的结构不复存在,而由胶原纤维所取代。在附属器和毛细血管周围胶原纤维最细。胶原纤维

在真皮中的走向与表皮平行或接近平行排列,并以不同的方向相互交织。乳头和乳头下层中的胶原纤维和胶原束排列不规则。

(二) 网织纤维

网织纤维(reticular fibers)在 HE 染色中不能显示,因其具有嗜银的特点,用硝酸银浸染可染成黑色。网织纤维在真皮中的排列与胶原纤维相似,但在数量上较胶原纤维为少,较多分布于附属器和毛细血管周围。在表皮下是以与表皮底面垂直方向排列成致密的行列。网织纤维是胶原纤维的前身,是幼稚的纤细的未成熟的胶原纤维。新的胶原纤维是由网织纤维失去嗜银性后形成的,由此使真皮中的胶原纤维不断得到更新与替换。

(三) 弹力纤维

弹力纤维(elastic fibers)又称弹性纤维,使皮肤具有弹性而富有伸缩性。用 HE 染色不能辨认,须用弹力纤维特殊染色方能显示。弹力纤维较胶原纤维细,呈波浪状,在真皮中和胶原纤维一致排列,与胶原纤维束交织成网状。在网状部的弹力纤维以粗纤维和细纤维并结成纤维带,盘缠胶原束构成立体的纤维网架。在表皮下的细弹力纤维由乳头下层上升,以与表皮底面垂直方向伸向表皮,终止于表皮附近,并未与表皮接触。

(四) 基质

基质(matrix)是一种无定型物质,填充于纤维、纤维束间隙和细胞间,基质的主要成分是蛋白多糖,它是多糖和蛋白质结合而成的大分子物质。基质的作用是保持水和电解质的平衡,阻止大分子物质通过,调节真皮结缔组织更新,促进细胞的移动、生长、附着和分化,对真皮其他成分起支持作用。

(五) 细胞

真皮中的细胞成分主要分布于乳头部,包括成纤维细胞、肥大细胞、组织细胞和淋巴细胞。

第四节 皮下组织

皮下组织(subcutaneous tissue)位于真皮下方,由疏松结缔组织及脂肪小叶组成,含有血管、淋巴管、神经。皮下组织又称皮下脂肪层,其厚度因部位、性别及营养状况不同而有所差别。

第五节 皮肤附属器

(一) 毛发与毛囊

毛发(hair)由角化的上皮细胞构成,露在皮肤外部的称毛干,由完全角化的细胞构成。毛的出口处称毛孔,位于皮肤内部的称毛根,毛根末端膨大部分称毛球,毛球下端凹入部分称毛乳头。乳头内有结缔组织并有丰富的神经和血管,为毛球供给营养。毛球下层靠近乳头称为毛母质(matrix),是毛球和毛囊的生长区,并有黑素。毛发由内向外分为三层:①髓质,位于毛发中央,由2~3层着色淡的立方形细胞构成,胞质内含有黑素颗粒。随着毛根的上长,髓质逐渐消失。特别细小的毳毛不含髓质。②皮质,位于髓质外,为毛的主体,由数层梭形角化细胞组成,皮质中含黑素的多寡和毛发的颜色深浅有关。③毛小皮,位于毛的最外层,由一层排列成叠瓦状的扁平细胞组成,在毛囊下部的下1/3开始角化。

毛囊(hair follicle):毛囊呈上细下粗的棒状外型,以倾斜方向贯穿皮肤。毛囊分上中下三部。自毛囊口至皮脂腺导管入口处为上部,以其形似漏斗,称毛漏斗(follicular infundibulum)。由皮脂腺导管入口处至竖毛肌附着处为中部,中部略较他部细,称为毛峡(follicular isthmus)。竖毛肌附着以下称为毛囊下部。毛囊由内毛根鞘、外毛根鞘及结缔组织鞘组成。内毛根鞘(inner root sheath)由内向外分为鞘小皮、赫胥黎层(Huxley's layer)、亨勒层(Henle's layer)三层。鞘小皮为单排竖列的扁平细胞,呈阶梯状排列,与毛小皮单排横列的阶梯状细胞相吻叠,紧密相连接,使毛发固着在毛囊内。赫胥黎层,从毛母质细胞分化成数排(一般二排)类椭圆形细胞组成。沿着亨勒层内侧向上移行。亨勒层由环绕毛乳头颈部周围的位置最低的一圈毛母质细胞分化而来,为单排纵向排列的长椭圆形细胞沿

着外毛根鞘内侧向上延伸。外毛根鞘(outer root sheath)在内毛根鞘的外侧,为复层上皮组织,相当于表皮的基底层和棘层,外层为单排栅栏排列的圆柱状基底细胞,内层各排细胞较小,也较稠密,胞质因含有丰富的糖原而明亮。散布于基底细胞间的核小、色深的透明细胞为无黑素的黑色素细胞(amelanotic melanocyte)。外毛根鞘与其外围的结缔组织鞘之间有一层嗜伊红均质化玻璃膜隔开。结缔组织鞘内层为致密的结缔组织,外层为疏松样结缔组织与周围的结缔组织相连接(图 1-7~图 1-9)。

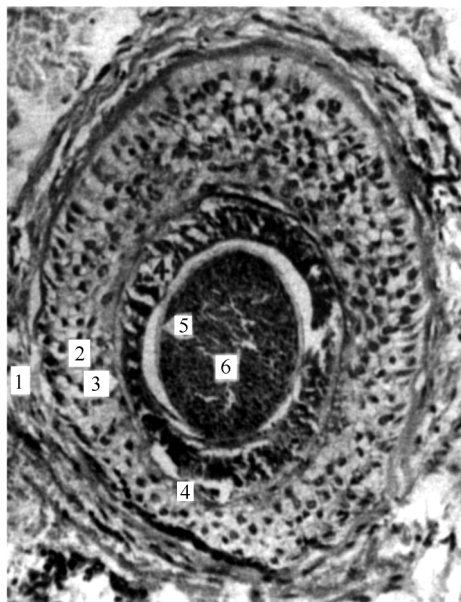


图 1-7 毛囊下部的横切面

1. 纤维根鞘;2. 外根鞘;3. 亨勒层;
4. 赫胥黎层;
5. 毛小皮;6. 毛干

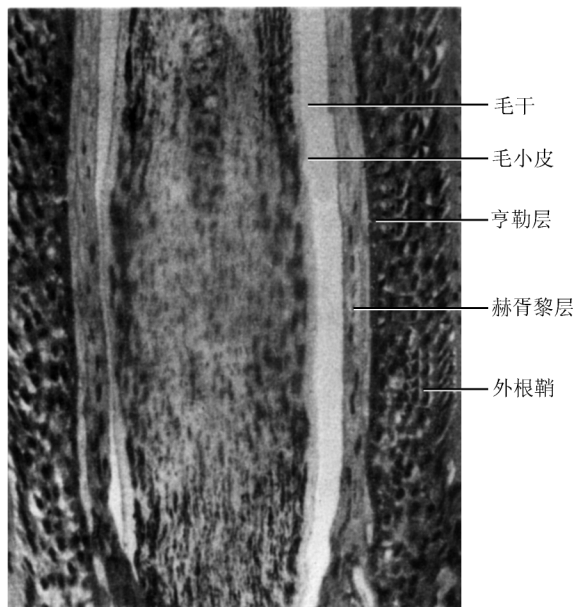


图 1-8 毛囊下部的纵切面

毛发生长周期(hair cycle):毛发生长到一定的长度便停止生长,随后衰老脱落,另长新发,这样周而复始,称毛发生长周期。毛发生长周期分三个时期:生长期(anagen)、退化期(catagen)、休止期(telogen)。不同部位毛发长短不同,这是由于各期持续的时间长短不一,头发的生长期约3~4年,退化期持续2~3周,这时头发停止生长;休止期约2~6个月,旧发脱落后至再生新发。正常头发的80%属于生长期,头发每日生长约0.27~0.4mm,3~4年可生长50~60cm,正常人每日可脱落约70~100根头发,同时也有等量的头发生长。其他部位的毛发生长期均较头发的生长期短,眉毛和睫毛的生长期约2个月,毳毛最短,生长期仅历数周,因此毛发生长周期的长短因毛发的种类和部位的不同而有差别。当然,毛发的生长也受遗传、激素水平、健康状况和营养状况等诸多因素的影响。

(二) 皮脂腺

皮脂腺(sebaceous gland)广泛分布于皮肤,多数是和毛囊联系在一起构成毛发皮脂腺复合体(图 1-1、图 1-9),因此有毛的部位均有皮脂腺存在,然而,有皮脂腺的部位却不一定有毛,例如颊黏膜、唇红部、眼睑、包皮内侧、小阴唇、妇女的乳晕等处有丰富的皮脂腺却无毛,该处的皮脂腺系直接开口于皮肤表面。另有一些部位,如掌跖和龟头等,既无毛也无皮脂腺存在。皮脂腺位于毛囊背侧,夹于毛囊与竖毛肌之间,通常由一至数个分叶组成腺体,通过皮脂腺导管与毛囊相连,导管由复层鳞状上皮组成。丰满的皮脂腺分叶,其周边的基底层是一排小的、扁平、深嗜碱性的细胞,是皮脂腺细胞的生发层,中间层由含类脂质小滴的细胞组成,称皮脂腺细胞。皮脂腺细胞大,圆形或多边形,胞质呈泡沫状,当皮脂腺充分成熟时,通过分叶中央的细胞分解释放出类脂质,连同细胞残片作为油脂,借助竖毛肌收缩的力量经由皮脂腺导管排除。这种整个腺体细胞参与排泄的腺称为全浆分泌腺(holocrine gland),随着排泄的继续进行导致皮脂腺分叶萎陷,其后分叶周边的生发层细胞又形成新的皮脂腺细胞,这样周而复始,就使皮脂腺分叶具有各种不同的大小和形状。

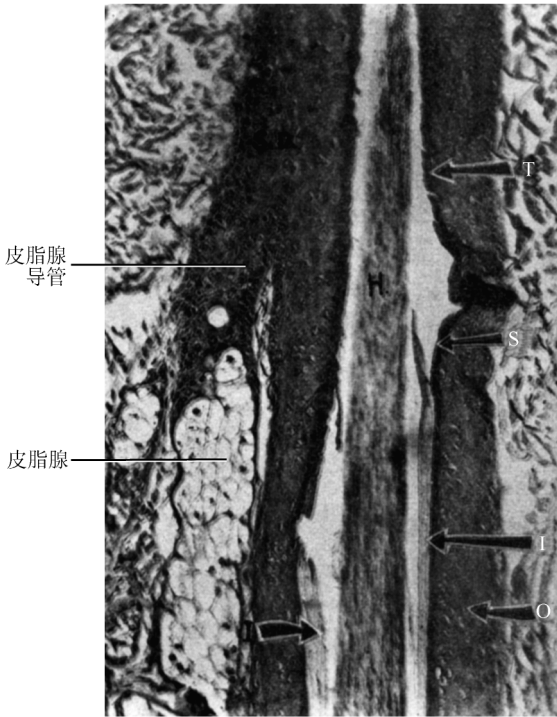


图 1-9 毛囊纵切面

I. 内根鞘; O. 外根鞘; T. 毛鞘式角化; S. Strahl 蜕脱区

(三) 大汗腺

大汗腺 (apocrine gland) 又称顶泌汗腺。大汗腺是一种管状腺, 由腺体和导管两部分组成 (图 1-1)。腺体位于皮下, 由环绕腺管的单层分泌细胞组成, 周围环绕肌上皮细胞, 腺腔比小汗腺平均大 10 倍, 分泌细胞呈圆柱状, 具有嗜伊红细胞质。在分泌前后细胞的高度起很大的变化, 在分泌前细胞最为高大, 顶部隆起, 圆顶伸向腺腔, 顶部胞质呈强嗜伊红称为顶质, 分泌时顶质脱离胞体被释放于腺腔中, 于是分泌细胞便变为十分短矮。这一分泌方式称为顶质分泌或断头分泌 (decapitation secretion)。肌上皮细胞具有许多呈螺旋状的收缩纤维环绕于腺体周围, 通过纤维收缩挤压腺腔排出分泌物。导管由两层嗜碱性细胞围成, 管腔与内层细胞之间由嗜伊红小皮围绕。大汗腺导管在皮脂腺导管入口处上方穿入毛囊。大汗腺导管有的直接开口于表皮, 但属少数。

大汗腺的分泌物为黏稠的乳状液, 初排出的分泌物无气味, 排出后在皮肤表面的细菌作用下分解, 产生难闻的臭味。大汗腺的分泌活动主要受性激素的影响, 青春期分泌旺盛, 经前期时腺细胞增大, 分泌增多, 月经期后腺泡缩小。

(四) 小汗腺

小汗腺 (eccrine gland) 又称外泌汗腺。小汗腺是一种管状腺, 直接开口于表皮, 由表皮沿直线向下穿入真皮, 在真皮或真皮下部盘绕成团, 称管腺团, 腺团周围有皮下脂肪环绕。小汗腺由下而上分为四部分: 分泌部、盘曲导管、真皮内导管、表皮内导管 (图 1-1)。分泌部由内层分泌细胞和外层肌上皮细胞组成。分泌细胞呈两种类型: 其一为明细胞 (clear cell), 其二为暗细胞 (dark cell), 二者约占同等数量, 互相交替排列。前者略较后者大, 和腺腔的接触面小, 底部宽顶部窄, 胞质内含有糖原, 分泌大量伴有糖原的水样物质。后者和腺腔接触面大, 基底窄顶部宽, 细胞含有中性黏多糖, 分泌黏液样物质。肌上皮细胞具有深染的梭形核和螺旋形的原纤维, 原纤维斜行攀附于腺管壁上, 通过原纤维收缩压缩腺腔, 排除腔中汗液。分泌上皮外围环绕有一层由胶原纤维和成纤维细胞组成的基底带。盘曲导管紧接于分泌管上端, 和分泌管盘缠在一起共同构成汗腺团。盘曲导管和真皮内导管一样, 由内外两层嗜碱性立方形细胞组成两个同心层所构成, 但管腔较真皮内导管小。真皮内导管由表皮突下端深入表皮, 表皮内导管由两层或更多层细胞组成, 由下而上呈螺旋状伸向表皮面。

(五) 甲 (nail)

参见第一章第一节。

第六节 皮肤的神经、血管、淋巴管和肌肉

(一) 皮肤的神经

皮肤中的神经由排列成束的神经纤维组成, 统称为神经干, 干中神经纤维呈密波纹状。神经干以在真皮深部者为粗大, 位置越浅则越细小。大的神经干在常规染色中可以辨认, 太小的神经干和神经纤维须用特殊染色, 如银盐浸染方能识别, 因此, 在常规染色中一般只能看真皮中部以下的较大神经干, 而在真皮中部以上的很小的神经则难以辨认。皮肤神经分有髓神经和无髓神经两种: 前者为感觉神经, 司感觉, 后者为自主神经, 支配竖毛肌、血管、大汗腺和小汗腺。皮脂腺则不受运动神经支配, 其功能由内分泌调节。神经纤维由神经干发出, 通过频繁分支分布于真皮各

部,其末梢呈细树枝状。感觉神经纤维至最末分支时髓鞘才消失(图 1-10)。

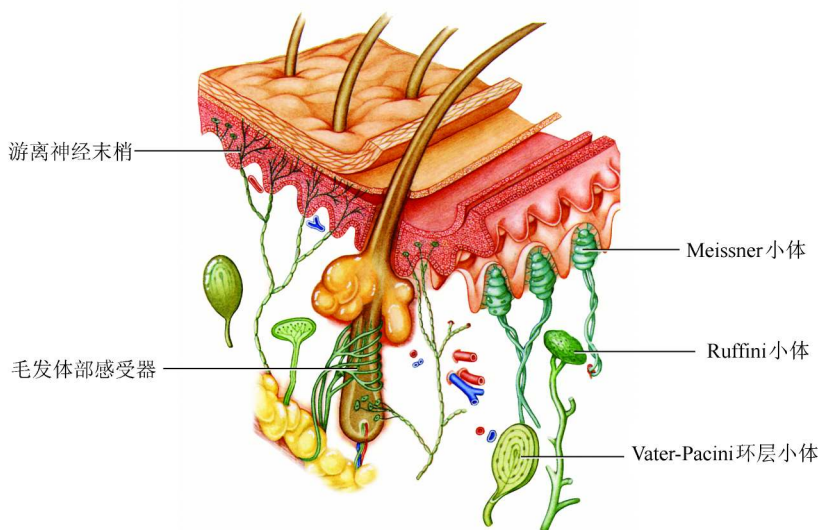


图 1-10 皮肤神经纤维分布

特殊的皮肤神经末梢器(special nerve end organs of the skin)是一种具有特殊结构和功能的感觉神经末梢感受器。如 Meissner 触觉小体,是触觉感受器,位于真皮乳头,呈椭圆形,状如蚕茧,与表面垂直方向排列,具有由横向或斜向排列的许旺细胞组成的包裹,一些失去髓鞘后的神经纤维通常由底部进入包裹,在小体盘旋上升。该小体多见于手、足的掌跖侧,尤以指尖部分为最多。Vater-Pacini 环层小体,是压力感受器,也是最大的神经末梢器,位于皮下,形状也不一致,但其基本形状是球形,只是圆的程度不一。它是由一中心轴环绕,以多层同心圆排列的结缔组织厚囊组成。环层小体多见于手、足的掌跖侧,尤以远端为甚。Krause 小体和 Ruffini 小体是温觉感受器,呈圆形或梭形,外围有一薄层结缔组织包膜,感觉神经纤维末梢进入包膜后,分成很多小枝盘绕成球状。Krause 小体位于真皮乳头层,见于皮肤黏膜交界处的无毛部位,如龟头、包皮、阴蒂、小阴唇、肛周、唇红缘等处。Ruffini 小体位于真皮深层,见于手掌部。这些特殊的皮肤神经末梢器,过去被认为是触觉、压觉及冷、热觉的感受器。但目前证明,只有游离神经末梢而无神经小体的部位也能感受触、压、冷、热觉。

(二) 皮肤的血管

真皮及皮下组织血管丰富。从皮下至真皮可分为五个血管丛:①皮下血管丛,位于皮下组织深部,是皮肤内最大的血管丛,其下与体内大血管相通,分支大面多,逐渐分支在脂肪细胞间形成毛细血管网,供给皮下脂肪营养。②真皮下部血管丛,此丛血管来自脂肪小叶间动脉分支,供给汗腺毛乳头等处的营养。③真皮中部血管丛,此丛静脉较多,调节皮肤附属器及其他血管丛的血液循环。④乳头下血管丛,此丛有储血功能,血管的走向多与皮肤表面平行。⑤乳头内血管丛,此丛血管走向多与皮肤表面平行垂直,在乳头顶端形成血管祥,供给乳头及皮肤的营养。乳头内的毛细血管祥分上行动脉段和下行静脉段,血液通过前者过渡到后者注入乳头下丛的毛细小血管。真皮深部的动脉、静脉和神经干通常是平行排列在一起,成为并列三联(triad)。从三联处的横断面可以看到在同一水平位置的动脉和静脉的大小显示有较大的差别。前者细而壁厚,腔小而呈圆形;后者粗而壁薄,腔大而常呈椭圆形。在组织学上动脉的壁分为三层,由里向外各为内膜、中层和外膜。内膜由一排环绕管腔排列的内皮细胞及其周围结缔组织,包括与中层交界处的内弹力膜组成。中层又称肌层,动脉的肌层很厚,由多排环形的平滑肌细胞组成。外膜由结缔组织组成。静脉的壁亦分为三层,但中层较相应的动脉为薄,内弹力膜亦不如动脉厚。毛细血管由一排围绕管腔的内皮细胞及其周围一些周细胞组成,内皮细胞和周细胞外围由网织纤维环绕。

血管球(glomerus)是一种特殊的动、静脉短路循环结构,其间不经过毛细血管过渡。此路沟通时可使局部血流量显

著增加,循环加快,对体温调节起一定的作用。血管球壁的内层由网织纤维环绕一排内皮细胞而成,中层由4~6层紧密集结的球细胞组成。外层为疏松的结缔组织。球细胞呈立方形,核圆形,胞质染色浅,具有平滑肌功能。血管球最多见于手足的掌跖侧和甲床等处。

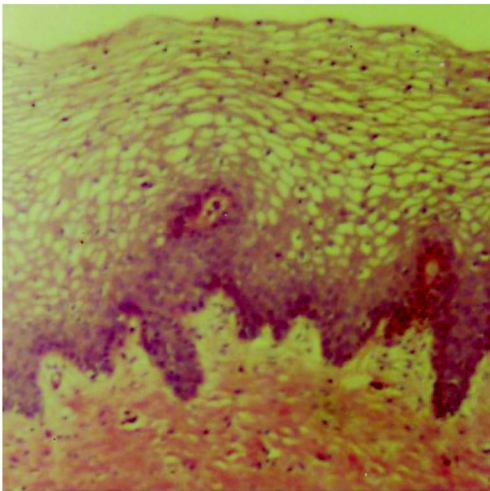
(三) 皮肤的淋巴管

皮肤淋巴管最小的称毛细淋巴管,其次为后毛细淋巴管和深部淋巴管。毛细淋巴管的盲端起始于真皮乳头,由一排沿管腔排列的内皮细胞及其周围的疏松网织纤维构成。在乳头下层及真皮深部的淋巴管汇合成浅和深的淋巴管网,经过皮下组织进入淋巴结。后毛细淋巴管管腔较大,壁内有少许平滑肌细胞,且具有瓣膜。深部淋巴管位于真皮深部和皮下组织,具有三层结构和瓣膜,与静脉相似。毛细淋巴管不同于毛细血管在于无周细胞及管腔中不含红细胞。毛细淋巴管内的压力低于毛细血管及周围组织间隙的渗透压,而通透性也较大。因此,皮肤中的组织液、游走细胞、肿瘤细胞、细菌、病理反应的产物等均易进入淋巴管到达淋巴结。

(四) 皮肤的肌肉

皮肤肌肉分平滑肌(smooth muscle)和横纹肌(striated muscle)两种。平滑肌为不随意肌,如竖毛肌、阴囊内膜的平滑肌、乳晕区的平滑肌及血管壁的肌层。竖毛肌起于真皮上部的结缔组织,斜行向下,止于皮脂腺下方的毛囊膨隆部。竖毛肌收缩时可使毛发起立,毛孔隆起,并把皮脂腺中的皮脂挤压出毛囊口外。竖毛肌的粗细强弱不等,粗、强的竖毛肌可使毛囊膨隆的上皮增生形成上皮腱,以加强竖毛肌的附着。横纹肌为随意肌,如面部的表情肌和颈部颈阔肌。在组织学上平滑肌和横纹肌不同之处在于,前者无横纹,胞核在肌细胞的中央,肌细胞周围有网织纤维环绕;后者有横纹,胞核位于肌细胞的边缘。

第七节 口腔黏膜组织学



口腔黏膜(oral mucosa)与皮肤组织学基本相同,分为黏膜上皮和结缔组织。黏膜上皮无颗粒层和角质层,细胞内因富含糖原而染色浅,呈空泡化,近表面时,棘细胞变小,皱缩,最终脱落。黏膜下方的结缔组织为固有膜及黏膜下层,固有膜相当于皮肤的乳头层,黏膜下层相当于皮肤的真皮组织层及皮下组织。固有膜与黏膜上皮之间的连接不如皮肤中表皮与真皮之间紧密。固有膜主要成分为弹力纤维,其次为胶原纤维,而黏膜下层恰巧相反,主要为胶原纤维,弹力纤维较少,固有膜和黏膜下层的组织中有丰富的血管(图 1-11)。

(王椿森)

图 1-11 正常黏膜组织学表现

第二章 皮肤的生理学

第一节 屏障作用

屏障保护是皮肤的最基本作用。借助于皮肤,机体与外界环境隔离开来。皮肤可以防止体液或电解质丢失、阻止致病微生物或有害的化学物质穿透入机体、吸收光线等。

作为双向屏障的皮肤可以阻止体内水分及电解质丢失和外来水分及电解质的渗入。这一功能主要由表皮层完成,尤其是最外侧的角质层。该屏障由角质形成细胞所产生的角化物和细胞间物质(主要为脂类)构成;含丰富蛋白的角化细胞包埋于连续的富含脂类的基质中。不同部位皮肤的渗透力不同;渗透能力与脂类成分有关,而与角质层厚度无关。

完整的皮肤角质层可以阻止皮肤寄生菌或致病菌的侵袭。如受到损伤或在某些疾病状态下的皮肤则可能招致细菌、真菌或病毒的感染;皮肤附属器也可作为皮肤受感染的途径。干燥的皮肤或角质细胞稳定脱落的皮肤抵御感染的能力较强;湿润的皮肤(如皱襞部位皮肤)则易招致病菌繁殖。磷脂、磷酸糖脂、非还原脂肪酸有抑菌作用。

皮肤角质层对水等极性分子有很好的屏障作用,但很多有害的化学物质为非极性的,皮肤只能减缓它们的渗透速度,却不能阻止它们的透过。

紫外线是引起皮肤损伤的主要光波。短波紫外线(180~280nm)可引起日晒伤、光线皮肤老化,甚至皮肤肿瘤。长波紫外线(320~400nm)主要引起光线性皮肤老化。皮肤对紫外线的屏障保护主要由两部分构成:表皮的黑素颗粒和角质层的蛋白屏障。黑素颗粒由位于表皮基底细胞层的色素细胞合成,并以黑素小体的形式被转运至周围的角质形成细胞。不同人种皮肤中黑素颗粒含量不同,对紫外线的耐受性也不同。

皮肤对外界机械性刺激有保护作用。皮肤富有弹性,在数秒内可牵拉超过原长的10%~50%,并可回复。但长时间的持续牵拉可使皮肤伸长且难以回复原状。临床有时利用这一特性可获得多余的皮肤组织。经常受摩擦和或挤压后,表皮角质层可增厚,并因此增强了对机械性刺激的耐受。皮下脂肪的软垫作用可缓解外界击打。

第二节 吸收作用

皮肤既可作为屏障防止外界物质的进入,也可被认为是具有通透作用的膜,通过此膜吸收某些物质。此通透膜主要由角质层(约10 μm)、活性角质形成细胞层(约100 μm)和最上层的真皮乳头层(100~200 μm)构成。每层的渗透吸收系数不同。不同物质的吸收速率不同,可相差10 000倍以上。物质经皮吸收也受解剖部位的影响。阴囊皮肤吸收通透作用最强。面部、前额、手背皮肤对水的吸收作用强于躯干和四肢皮肤。手掌除可吸收水外,对其他物质均较难吸收。经皮吸收还受年龄、皮肤损伤、环境因素(如湿度、温度)等影响。

皮肤吸收作用是以理化作用为基础的,并不需要活性细胞的主动转运活动,因此无论活体或离体皮肤对物质的吸收作用相同。低浓度的物质吸收基本服从于费克第一定律。简单的解释为,某一物质单位时间单位面积内经皮通透率与其平均浓度成正比。人类和其他动物皮肤的经皮通透率不同,如水可透过人类皮肤,但钠、钾离子几乎很难透过;而钠、钾离子可很容易透过很多动物的皮肤。

很多水溶性的共价物质如葡萄糖、尿素、白蛋白等很难经皮吸收;脂溶性物质如维生素A、维生素D、皮质类固醇激素较易吸收。有机溶媒如乙醚、氯仿、二甲亚砜等渗透通过皮肤的能力较强。

一些皮肤疾病如湿疹、银屑病等可降低皮肤的屏障作用,使皮肤的透过作用增强。

第三节 体温调节作用

热量的产生由基础代谢量、肌肉运动量和食物的特殊动力作用来决定。皮肤是机体保持或祛除热量、维持正常

生理功能的重要器官。

皮肤有对冷热敏感的热能感受器。疾病或环境使体温发生变化时,热能变化刺激信号经热能感受器传导到下丘脑的温度调节中枢,通过交感神经中枢控制血管的扩张和收缩,从而增减相应血流量来调节体温,也可通过发汗、寒战等生理调节反应使机体保持稳定的体温水平。

皮肤的血管丰富。手、足、唇、鼻和耳等处皮肤有丰富的血管球。皮肤血管的结构特点决定了皮肤血流量可有很大的变异。

体表热量的散发通过皮肤表面的热辐射、汗液蒸发、热传导和皮肤周围空气对流完成。

在标准条件下,辐射散热占机体全部散热量的60%,辐射散热受体温与环境温度差、机体有效辐射面积等因素影响。

汗液蒸发包括不显性和显性两种。不显性出汗是指不受环境温度影响时,皮肤水分的渗出蒸发,以掌跖部位最多,每天约1L左右。汗液蒸发是外界温度超过或等于皮肤温度时,机体最主要的散热方式。每毫升的汗液大约可带走500卡的热量。

热传导指热量通过接触从一个物体转移到另一个物体。机体深部的热量可通过热传导转移到皮肤。皮肤也可通过热传导将皮肤热量传导给服装或其他接触物。

由于热使空气流动所发生的变化叫对流。如空气温度低于体温,与机体接触的空气层温度高于环境空气温度,则会发生热量的置换,使身体表面的热能散发出去。

泛发充血性红斑(如红皮症)患者皮肤血流增多,散热增多,故应加强保温。

第四节 分泌和排泄作用

皮肤的分泌主要通过汗腺完成而排泄功能主要由皮脂腺完成。

小汗腺分布在人体除口唇、龟头、包皮内侧、阴蒂以外的任何部位。其密度以掌跖为最高,肢体屈侧高于伸侧。正常温度下,只有小部分汗腺处于活动状态,人体无出汗的感觉,即不显性出汗;如环境温度高于30℃时,处于活动状态的小汗腺增加,出汗明显,此为显性出汗。汗腺细胞的活动受神经纤维支配。精神性刺激如恐惧、兴奋、愤怒等可引起掌跖、面颈、躯干等部位的发汗,称之为精神性发汗。食某些辛辣食物可引起口周、鼻尖、颈背等部位的发汗,称之为味觉性发汗。

小汗腺汗液成分主要是水,约占99%~99.5%。固体成分主要是氯化钠、乳酸、尿素、钾盐、蛋白质等。汗液的pH值一般在4.5~5.5之间;汗液比重一般在1.001~1.006间。汗液的固体成分含量、pH值受汗腺导管再吸收的影响。

出汗可以帮助人体散热。汗液排出后与皮脂混合,形成乳状的脂膜,有润泽角质层的作用。汗液可使皮肤表面呈酸性,有抵御微生物的作用。汗液的成分部分与尿液相似,故小汗腺有辅助肾脏功能的作用。

大汗腺在人体仅存在于部分有毛发的部位,其分泌活动与体温调节无关。大汗腺的分泌活动可受多种神经递质的影响。

大汗液成分中也以水分为主。固体成分中包括铁、脂质、荧光物质等。有人大汗液中可含有色物质,使汗液呈黄、绿、红、黑等,称为色汗症。

皮脂腺分布在除掌跖以外的皮肤,头面部、躯干、外阴部皮脂腺多而大,称为皮脂溢出部位,手足背部较少。皮脂腺多开口于毛囊,但口腔黏膜、唇红、乳晕、包皮、眼睑等处除外。

皮脂腺的排泌活动除受年龄、性别、人种等因素的影响外,还受温度、激素、湿度、营养状态、皮肤解剖部位的影响。温度上升,皮脂分泌增加;雄激素可刺激皮脂腺分泌活动增加,而大量雌激素可抑制皮脂腺排泌;在湿润皮肤上油脂的扩散速度高于干性皮肤;过多的糖和淀粉类食物可使皮脂腺活动增强;皮脂溢出部位皮脂腺活动高于其他体表部位。

油脂中含有较多的甘油酸三酯、脂类、固醇类等。皮脂腺中寄生的痤疮棒状杆菌和卵圆糠秕孢子菌的酯酶可将甘油三酸酯分解为非酯化脂肪酸。

油脂有乳化水分的作用,皮肤表面的脂水膜有润滑作用,是维生素D和维生素D原的组成部分。脂类对细菌或真菌有轻度抑制作用。

第五节 感觉作用

皮肤内的神经可以传导痛、温、冷、触(包括振动和压迫)、痒等感觉;也可以传导许多复合感觉,如干湿、软硬、光滑、粗糙等。皮肤神经的末梢可以以游离神经末梢或有鞘神经末梢两种形式存在。后者包括 Meissner 小体和 Pacinian 小体等。感觉神经包括有髓神经纤维(A 纤维)和无髓神经纤维(C 纤维)。一般而言,神经冲动的传导速度与神经纤维的直径成正比;A 纤维的直径大于 C 纤维的直径。电生理研究表明,皮肤的传入神经单位至少从功能角度分为两大类:机械感觉受体和温度感觉受体。所谓的痛觉受体只对高阈值的刺激有反应,这些刺激可以是机械的、下度的或化学性的。

有毛和无毛皮肤的机械感觉受体不同,有毛发皮肤的机械感觉受体主要是毛囊受体;无毛皮肤,如手掌主要有两类机械感觉受体,即 Meissner 小体和 Merkel 小体。前者为快适应受体,对机械刺激发生即刻反应;后者为慢适应受体,对持续性的机械刺激发生连续反应。深部真皮(包括有毛和无毛皮肤)和皮下组织有两种机械感觉受体:快适应的 Pacinian 小体和慢适应的 Ruffini 小体。

痛觉由痛觉感受器(nociceptor)传导。痛觉感受器只对可损伤组织的刺激发生反应。痛觉感受器包括三型:机械的、温度的和多形式(对多种复合刺激反应)感受器。痒感与痛觉密切相关。

皮肤的神经传递质除经典的去甲肾上腺素和乙酰胆碱外,还包括神经多肽,如 P 物质、血管活性肠肽、降钙素基因相关肽、神经肽 Y 等。

第六节 代谢作用

皮肤的代谢功能指皮肤各种组织和细胞成分的形成和生理功能,需要一系列的生化过程。

能量代谢:与机体其他组织相似,皮肤的能量物质以葡萄糖或脂肪为主。供能方式包括有氧分解和无氧分解(糖酵解)。虽然人体大多数组织的供能方式以有氧为主,但皮肤的糖酵解却极为活跃,是各种组织中最快的。

糖代谢:皮肤中的葡萄糖含量约是血液中的 $2/3$ 。皮肤中的糖除提供能量外,也可作为其他许多物质,如脂质、糖原、核酸等的合成底物。

蛋白质代谢:皮肤内有很多蛋白,主要分为纤维状结构蛋白和非纤维蛋白。纤维蛋白是组成角蛋白的主要成分;非纤维状蛋白参与细胞的多种活动。皮肤内还有多种蛋白水解酶,参与正常或病理条件下蛋白的降解。

脂类代谢:脂类包括脂肪和类脂质。类脂质包括磷脂、糖脂、固醇和固醇酯等,是构成生物膜的主要成分。表皮面也有脂质及脂肪酸,它们除参与形成正常皮肤的表面屏障外,也可作为一些重要活性物质的前体。

水和电解质代谢:皮肤的水分主要储存在真皮,其重量超过人体重的 10%,在儿童中含量更高。皮肤中的电解质有多种,包括钾、钠、氯、磷、镁、锌等。这些电解质的含量约为皮肤重量的 0.6%。电解质在维持细胞渗透压、酸碱平衡、酶的活性、细胞黏着、能量代谢等方面发挥重要作用。

第七节 免疫功能

皮肤在机体免疫防护方面发挥重要作用。参与皮肤免疫的细胞成分包括朗格汉斯细胞、T 淋巴细胞、角质形成细胞、内皮细胞等。

抗原可来源于体外环境,或由机体细胞合成。一般情况下,T 细胞只能识别由抗原递呈细胞呈递的、且与主要组织相容性分子(MHC)结合的抗原。T 辅助细胞所识别的抗原对象需与 MHC-II 类分子结合;而大多数杀伤性 T 细胞识别的抗原需与 MHC-I 类分子结合。理论上讲,所有表达 MHC 分子的细胞都可能作为抗原递呈细胞。皮肤中最重要的抗原递呈细胞为朗格汉斯细胞,在某些情况下,其他细胞如角质形成细胞、血管内皮细胞等也可能有递呈抗原的能力。T 细胞的激活有赖于细胞表面的多种分子与抗原递呈细胞反应,其中最主要的是 T 细胞表面的 T 细胞抗原受体与抗原递呈细胞表面的抗原/MHC 复合物结合。

在人类皮肤,T 细胞主要存在于真皮的毛细血管后静脉和皮肤附属器周围。表皮内的 T 细胞只占皮肤中 T 细胞的 2%左右。表皮内的朗格汉斯细胞在抗原递呈过程中,首先发生表型和功能改变,然后携带抗原离开表皮,到

达局部淋巴结。在淋巴结中,朗格汉斯细胞将抗原递呈给静止 T 细胞,诱发抗原特异性 T 细胞反应与增殖。产生的 T 细胞倾向于游走至抗原侵入的部位。

表皮细胞成分与免疫的产生和效应均有密切关系。皮肤免疫异常在某些皮肤病的病理发生中有重要作用,如临床常见的免疫性大疱性皮肤病、变应性接触性皮炎、银屑病等。

第八节 毛发和甲的生理

人体表面除掌跖、指趾末节背面、唇红部、乳头、龟头、包皮内侧、小阴唇、大阴唇内侧和阴蒂外,都有毛发。但毛发的长度、质地、颜色因人而异,甚至在同一个体中差异也很大。人体毛发分长毛、短毛和毳毛三种。长毛多可长至 1cm 以上,质地粗硬,色泽浓,如头发、胡须、腋毛。短毛一般不超过 1cm,质地较粗硬,如睫毛、眉毛、鼻毛。毳毛短,质软色淡,如汗毛。不同人种毛发的形状可有不同,如黄种人毛发多为直毛,白人毛发多为波状,黑人毛发多为卷缩毛发。毛发色泽有多种,包括黑色、褐色、金黄色、红色、白色等。

毛发的密度随性别、年龄、个体和部位而异。头皮部约有 10 万根。面颊部、额部毛发的密度较之躯干和四肢高约 4~6 倍。头发、腋毛每日生长约 0.27~0.4mm。一般女性头发多于男性,男性腋毛多于女性,眉毛男女相当。男性毛发生长速度多快于女性。头发在 15~30 岁时生长最快。毛发的生长有周期性,包括生长期、退化期和休止期。不同的毛发生长周期不同。头发的生长周期 3~4 年,退化期 2~3 周,休止期 2~6 月,其他部位的毛发生长期相对较短而休止期较长,这也是头发长于其他体毛的原因。需注意的是,各毛发的生长周期性是相对独立的。

指甲或趾甲位于手指或脚趾末端的伸面,为紧密而坚实的角化上皮。甲中钙的含量很低,但硫含量高,主要以胱氨酸及其双硫键形式存在。双硫键可固定纤维性蛋白。甲中的水含量及脂质含量均较低。这些与甲的硬度有关。指甲每日平均生长约 0.1mm,趾甲的生长速度为指甲的 1/3~1/2。各指甲之间的生长速度也有不同。一般而言,指越长,指甲生长越快。指甲厚度为 0.5~0.75mm,趾甲为 1.0mm。营养不良、环境温度变化、遗传因素、某些疾病可影响甲的生长速率及厚度。

第九节 皮肤衰老

皮肤随着年龄的增长可出现老化,某些环境因素也可促使皮肤出现病理性老化。前者为生理性老化,后者为病理性老化。生理性老化表现为皮肤皱纹、色素斑、皮肤松弛干燥,触摸粗糙等,其他相伴随的表现还有白发、脱发、短毛增长。组织形态上表现有表皮变薄,真皮中胶原纤维、弹力纤维变性,基质中的黏多糖减少。病理性老化最主要的因素为日光,尤其是紫外线。日光性老化的皮肤变化发生在长期日光暴露的部位,表现有皮肤干燥、粗糙、皱纹加深、毛细血管扩张,易形成各种皮肤良性或恶性肿瘤,如日光角化症、原位鳞癌、恶性黑色素瘤等。光线性老化有蓄积作用,因此在年少时就应积极采取措施,防止过度日晒形成持久的皮肤损伤。

(高兴华 陈洪铨)

第三章 皮肤性病与分子生物学

皮肤分子生物学是随着分子生物学的飞速发展而发展起来的,逐渐渗透到皮肤性病学科各个领域。在遗传性皮肤病、感染性皮肤病、炎症性皮肤病、银屑病、结缔组织病、大疱性皮肤病及皮肤肿瘤等的发病机制研究以及诊治的各个方面发挥重要作用。

第一节 分子生物学的基本概念

一、基因的组成

基因是合成有功能蛋白质多肽或 RNA 所必需的核酸序列(通常指 DNA),DNA 指导着细胞中蛋白质(包括酶)的合成,控制着细胞代谢、增殖和分化。遗传病的产生最终也是由于 DNA 序列异常所引起的。

真核生物包括人类在内,其基因结构不同于原核生物体的基因,首先,基因的 DNA 序列由外显子与内含子镶嵌排列而成,编码序列是不连续的,因而也称断裂基因(split gene);其次,人的基因大小相差悬殊,从 100bp 到 2.3 Mb 不等,但一般认为大多基因在 1~200kb 之间。

在进化过程中,由一个祖先基因经过重复和变异所形成的一组基因称多基因家族(multigene family),其成员可以成簇地分布于几条不同的染色体上,也可以成簇地集中于一条染色体上。多基因家族的某些成员并不产生有功能的基因产物,这些基因称为假基因(pseudogene),假基因与有功能基因是同源的,核苷酸序列组成与相应有功能基因非常相似,但不能表达,假基因是相应有活性基因的 mRNA 经过反转录成为 cDNA,再聚合到基因组而成的。人类基因组中有几个大的基因簇(gene cluster),在一个基因簇内含有几百个功能相关的基因,它们位于特殊的染色体区域,称为超基因(supergene)。超基因包括免疫球蛋白超家族和人类主要组织相容性复合体等。

二、基因表达的调控

把基因上储存的遗传信息转变为特定氨基酸种类和序列的多肽链,再构成蛋白质和酶分子,从而决定生物多种性状的表现,这一过程称基因表达。有关基因与蛋白质表达的关系,1958 年 Crick 提出了著名的中心法则,即遗传信息沿着 DNA→mRNA→蛋白质的方向进行,后又发现了反转录现象,进一步扩充了中心法则。基因表达的第一步就是基因转录(transcription),是指以 DNA 分子为模板,由 RNA 聚合酶催化合成 RNA 分子的过程。人类基因表达调控主要在转录水平进行。

基因表达的调控与遗传学上基因的顺式和反式作用有关,人类基因有三类以上顺式作用调节元件,由几百碱基对的短序列元件构成,如启动子、反应元件、增强子和静止子。反式作用元件指可扩散因子,即转录调节因子,含有与 DNA 结合的保守结构基序,识别并特异地结合于顺式作用序列,按照所起作用不同,转录调节因子可分为普通转录调节因子(GTFs)、DNA 序列特异转录调节因子、转录辅激活子和转录辅阻遏子。

一般认为,一个基因编码一单个 RNA 或一单个多肽,人类基因组中大的基因是单个被转录,此外,在转录中有各种交替加工事件,产生不同的基因产物,如交替启动子、交替剪接和多聚腺苷化、RNA 剪辑等方式。另外,有些人类基因主要在翻译水平调控,如铁蛋白的合成。

三、分子生物学技术

(一) 聚合酶链反应技术

聚合酶链反应(polymerase chain reaction)技术,简称 PCR 技术,是一种在体外由引物介导的 DNA 序列酶促合成反应。PCR 的原理是 DNA 的半保留复制。PCR 过程由三步重复性循环周期组成:①双链 DNA 的变性。②引物和模板 DNA 退火结合。③引物延伸。

PCR 的用途很多,如:①扩增遗传工程所需的 DNA 的特异性区域,这种扩增不依赖于 DNA 中是否存在限制性位点。②扩增基因组 DNA,用于诊断研究。③扩增 DNA 用于序列分析。④插入定点突变。⑤和反转录一起使用,确定原始 mRNA 的含量(RT-PCR)。

(二) 核酸杂交技术

核酸杂交是分子生物学最常用的一种基本技术,基本原理是具有一定同源性的两条核酸单链在一定条件下(适宜的温度和离子强度等)可按碱基互补原则退火形成双链。此杂交过程是高度特异性的。分子杂交技术可分为固相杂交(膜上印记杂交和原位杂交)和液相杂交。膜上印记杂交包括 Northern 印记、Southern 印记、斑点及狭缝杂交。其基本操作流程是:①凝胶电泳分离核酸片段。②用印记技术将分离的核酸片段转移到特定的固相支持物上。③用标记的核酸探针与核酸片段杂交。④洗去未杂交的探针分子后,通过放射自显影等方法显示标记的探针的位置。探针分子显示的位置及其量的多少,反映出待测核酸分子中是否存在相应的基因序列及其量与大小。

液相杂交是将待检测的核酸样本和核酸探针同时溶于杂交液中进行反应,然后分离杂交体和未参加反应的游离核酸探针,分析结果,反应是在液相中进行,反应速度快,但不易分离杂交体和游离核酸探针,给常规应用带来困难。

(三) 基因克隆技术

基因克隆(gene clone)技术是分子生物学的核心技术,主要目的是获得某一基因或 DNA 片段的大量拷贝。基因克隆又称 DNA 克隆,其中一项关键技术是重组 DNA 技术,重组 DNA 是用酶学方法,将不同来源的 DNA 分子在体外进行特异切割、重新连接,组装成一个新的杂合 DNA 分子。在此基础上,这个杂合分子能够在一定的宿主细胞中进行扩增,形成大量的子代分子,此过程称基因克隆。有目的地通过基因克隆技术,人为操作改造基因,改变生物遗传性状的系列过程,总称为基因工程(gene engineering)。

基因克隆的技术路线大致包括以下程序:①分离制备待克隆的 DNA 片段。②将靶 DNA 片段与载体在体外进行连接。③重组 DNA 分子转入宿主细胞。④筛选、鉴定阳性重组子。⑤重组子扩增。载体(vector)是基因克隆中外源 DNA 片段的运载工具,将目的基因携带入宿主细胞进行扩增与表达。常用的载体有质粒、λ 噬菌体、M13 噬菌体、反转录病毒、DNA 病毒(SV40)、昆虫杆状病毒及人痘苗病毒等。目的基因与载体在体外连接后导入合适的宿主细胞中,导入技术可分为转化(transformation)和转染(transfection)。重组 DNA 转化细菌的技术关键就是通过化学方法,将重组体导入宿主细胞的常用方法还有电穿孔导入法、特殊试剂导入法和显微注射导入法等。最后可根据遗传表型筛选出阳性重组子的菌落,并对表达产物进行鉴定,目前常用的方法是蛋白质电泳、Western 印记等。

(四) 基因文库

基因文库(gene library)指含有插入外源基因片段的重组 DNA 分子的集合体。用于构建文库的起始材料是含有目的序列在内的复杂 DNA 混合物。将最初复杂的 DNA 混合物划分为数以百万计的单个克隆,而每个克隆中仅含有一种 DNA 片段,这就是文库。根据目的基因的来源不同,分为基因组文库、cDNA 文库、噬菌体文库、染色体文库和 YAC 文库。基因组文库是从某一生物体所有基因组 DNA 中制备的,通过核酸内切酶解细胞染色体 DNA 后与载体连接、转化细菌而建库;cDNA 文库是互补的 DNA,从细胞中分离出总 RNA 和 mRNA,然后以 mRNA 为模板通过反转录酶合成 cDNA。cDNA 文库具有组织特异性,对研究基因表达调控、推测编码蛋白质的一级结果方面有重要意义。

(五) DNA 芯片技术

DNA 芯片(DNA chip)又称为生物集成膜片, DNA 阵列或寡核苷酸微芯片(Bio-chip, DNA arrays, oligonucleotide microchip)等。芯片技术的原理是分子生物学中成熟的核酸分子原位杂交技术,即 DNA 的碱基配对和序列互补原理。它是由核酸片段以预先设计的排列方式固定在载玻片或尼龙膜上而组成的密集分子排列。可将其分为两类:一类是在固定面上化学合成一系列寡核苷酸探针与游离的靶分子(DNA 或 RNA)杂交;另一类是在固定面上按设计方式固定不同的靶分子与游离的探针杂交。杂交信号的检测是通过杂交分子或未杂交分子所发出的不同波长的光实现的。

四、转基因动物模型

转基因动物是指以实验方法导入的外源基因在其染色体基因组内稳定整合并能遗传给后代的一类动物。所研究的基因的整合完全是随机的,而且常常是表达的。转基因动物的研究主要有以下几个方面:①制造产品。②改良生命。③作为一种研究手段,制造某些疾病模型。

将外源 DNA 导入小鼠的染色体 DNA 中主要有三种方法。将 DNA 导入受精卵及不同发育阶段的时相关系如图 3-1 所示。

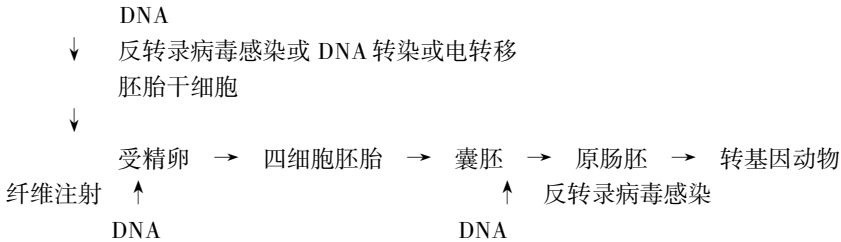


图 3-1 转基因动物模型

基因敲除(gene knock)是在研究基因的结构和功能时最常用的方法之一。用基因重组的方法转入一种有缺陷的基因,与此同时,将正常的基因敲除,为这一基因功能的研究提供材料。

五、人类基因组计划

人类基因组计划(human genome project, HGP)的目的在于确定人类基因组的特征,并在 2005 年时得到一个完整的 DNA 序列。HGP 固有的目的是:识别出致病基因,从而改进诊断、预后以及治疗。自从 1990 年 10 月 HGP 开始实施以来,已取得了巨大进展。后人类基因组计划包括基因克隆计划、基因组多样性计划、cDNA 计划、蛋白质计划和细胞计划。

六、基因治疗

基因治疗(gene therapy)的概念,从狭义(经典的)角度可以理解为将具有正常功能的基因置换或增补患者体内缺陷的基因,从而达到治疗疾病的目的。但目前基因治疗的概念可以广义地理解为将某遗传物质转移至患者体内,使其在体内表达,最终达到治疗某种疾病的方法,均称为基因治疗。

迄今为止进行的基因治疗都是体细胞基因治疗,其影响只限于某个体的当代。目前常用的靶细胞有淋巴细胞、骨髓细胞、上皮细胞、皮肤成纤维细胞、肝细胞、肌细胞、角质形成细胞等。

导入基因有两种方式,间接体外疗法和体内疗法(in vivo),即将外源基因直接导入体内有关的组织器官,使其进入相应的细胞进行表达。体外疗法优势在于转基因技术在培养的细胞比在体内更为有效,但操作复杂得多。

尽管这些疗法在初步的小鼠试验中都观察到有一定的疗效,但在人体试验中,效果并不十分理想,一旦克服了

安全性和有效性方面的困难,新的方法将以很快的速度到来。

第二节 皮肤性病的分子生物学研究

一、水疱、大疱性皮肤病分子生物学研究

(一) 天疱疮

天疱疮是一组以水疱或大疱为特征的自身免疫性皮肤病,可分为寻常型、增殖型、红斑型、落叶型及疱疹型、IgA型和副肿瘤性天疱疮。

桥粒是表皮细胞间重要的连接形式。桥粒蛋白分为桥粒核心糖蛋白(desmoglein)、桥粒黏蛋白(desmocollin)和桥斑蛋白(desmoplakin)。前二者为钙依赖性细胞黏附分子钙黏素(cadherin)家族成员,桥粒核心糖蛋白分三型,包括DSG1(160KD)、DSG2和DSG3(130KD)。DSG1在表皮全层表达,且随表达分化而表达逐渐增强,DSG3在表皮基底层和棘层下部表达较强。落叶型天疱疮抗体分别识别DSG3和DSG1。基因重组实验表明寻常型天疱疮患者外周血中抗DSG3的自身抗体确实有致病性且与皮损形成有关。DSG1和DSG3在表皮表达的不同将有助于解释寻常型和落叶型天疱疮皮损中水疱形成位置的不同。对副肿瘤性天疱疮抗原的研究主要集中在DSG1和DSG3上,采用杆状病毒表达的重组DSG3,ELISA表明DSG3在副肿瘤性天疱疮中起致病性作用,引起角质形成细胞间失去粘连并形成大疱。

通过对DSG1和DSG3相关致病性表位的进一步确定,将出现天疱疮的特异性治疗。

(二) 大疱性类天疱疮

大疱性类天疱疮(bullous pemphigoid, BP)是一种表皮下大疱性皮肤病,发病高峰在60岁以上的老人。电镜显示水疱位于桥粒下透明板内,免疫电镜示在透明板内有IgG、C3沉积。

BP的主要抗原为230KD的糖蛋白(BPAG1),它是皮肤基膜带半桥粒中重要的胞质斑块蛋白成分,由复层鳞状上皮产生,位于半桥粒内面,推测其作用是介导连结。BPAG1基因编码序列长约9kb,含22个外显子,BPAG1片段长度多态性可用于大家系的连锁分析。以分离的cDNA用于染色体杂交,明确BPAG1基因定位在人6p12-p11和鼠1号染色体上。

BP的第二种抗原为BPAG2,或称BP180抗原、XVII型胶原,是一型跨膜蛋白,半桥粒的一个结构成分,介导表皮角质形成细胞与其下的基膜连结。C端位于细胞外,N端位于细胞内,胞外区域有2个胶原域,15个相互分离的胶原亚域,以Gly-X-Y重复为特征。BP血清识别细胞外片段。50%的BP血清和大部分妊娠疱疹血清识别180KD蛋白,染色体原位杂交分析显示BPAG2基因位于人10q24.3和小鼠19号染色体远端。在泛发性萎缩性良性大疱表皮松解症,BP180抗原及mRNA减少,该病中BPAG2基因发生突变。在小鼠BPAG1中确定出相应区域并与人的抗原决定簇无同源性,这一发现便于建立鼠被动转移模型,对研究BP发病的免疫机制有极大帮助。

二、遗传性皮肤病

(一) 着色性干皮病

着色性干皮病(xeroderma pigmentosum, XP)是一种罕见的常染色体隐性遗传性皮肤病,其显著特点是光敏感和早年出现肿瘤。Cleaver报道XP患者的细胞经紫外线照射后,DNA切除修复能力明显减低或缺乏。通过融细胞补体方法,XP分为A、B、C、D、E、F、G和V共8个补体组型,其修复率依次为XPA低于2%,XPD为25%~55%,XPE为40%~50%,XPG低于60%,XPV为100%。XPA、XPC型在世界范围内均有发生,是最常见的组型,XPD和XPF其次,其余均罕见。A-G型XP患者具有嘧啶二聚体切除缺陷(切除缺陷性XP)。

XPA在日本是最常见的组型,此型患者神经系统损害出现早且严重。XPA纠正(XPAC)基因编码——亲水性蛋白,表现为一个特殊的锌指基序,提示该蛋白与DNA直接作用,可能作为酶复合体的成分,切割损伤的邻近部位。证明XPA基因位于人9q34。XPB仅报道3例患者,均有Cockayne综合征。XPB基因最初被命名为修复交叉

补体型基因(ERCC3),定位于人 2q21,与酵母 DNA 解旋酶基因 RAD25 同源,编码蛋白可作为转录因子。XPC 基因定位于 3p25,Sands 等以胚胎干细胞技术敲除小鼠的 XPC 类似基因来制作 XPC 缺陷小鼠模型,这些小鼠出现与 XP 相一致的紫外线暴露所致的皮肤及眼损害。XPD 患者表现轻至中度光敏感,明显神经退变,但发生较晚。碱基替换的主要方式是 G:C→A:T 转换,仓鼠 ERCC3 基因能修复 XPD 患者的细胞切除修复,XPD 基因定位在 1q13.2,与酵母 RAD3 同源,编码 ATP 依赖性 DNA 解旋酶,并可作为转录因子。XPE 仅轻度光敏感,通常没有神经学异常,基因定位在人 11 号染色体。XPF 病例中度光敏感,仅少数发生皮肤肿瘤,无神经学异常,多为日本人。XPF 基因定位仍不明确,Cleaver 等认为在 15 号染色体上,Sijbers 等通过荧光原位杂交,将其定位在 16p13.2~p13.1。XPG 表现轻度皮肤改变,部分患者同时有 Cockayne 综合征。XPG 基因定位于 13q33,与酵母 RAD2 及蟾蜍 ERCC5 同源,编码 DNA 解旋酶。Lehman 等报道,XPV 患者损伤 DNA 的切除修复率正常,而复制后修复缺陷,其特征是紫外线照射后新合成的小分子量 DNA 转换缺陷。诊断 XPV 的简单方法有非序列 DNA 合成法(UDS)、RNA 合成的恢复(RRS)及 DNA 合成的修复(RDS)。

(二) 大疱表皮松懈症

大疱表皮松懈症(epidermolysis bullosa,EB)是一组以皮肤和黏膜对机械损伤反应敏感并形成大疱的遗传性皮肤病。根据电镜下水疱形成位置不同分为三大类,即单纯型、营养不良型和交界型 EB。临床上不同型间表现不同,可能是由于表皮-真皮交界区内编码蛋白的不同基因突变所致。

1. 单纯型 EB(EB simplex,EBS) EBS 包括一组常染色体显性遗传的皮肤病,水疱发生在基底细胞层。此型又分为 Weber-Cockayne(W-C)型、Koebner 型、Dowling-Meara(D-M)型。W-C 型为最轻的一型,水疱少,限于手足,热天明显。D-M 型是最重一型,水疱泛发全身。Koebner 型严重度居中。EBS 基底细胞层有异常,D-M 型角蛋白丝凝集成块,W-C 型很轻。EBS 是基底细胞表达的两个角蛋白基因(KRT5 或 KRT14)突变的结果,基因分别定位于 12q13 和 17q12-q21。

2. 营养不良型 EB(EB dystrophica,EBD) 与 EBS 的主要区别是皮损愈合后出现瘢痕及恶性倾向。EBD 的组织分离水平在致密带下锚原纤维(锚细丝,anchoring fibril)水平,锚原纤维是连结致密板和真皮乳头上部的关键结构。Ⅶ型胶原是锚原纤维的主要成分,其编码基因 COL7A1 基因成为 EBD 基因突变的候选基因。COL7A1 基因经研究定位在 3p21。

3. 交界型 EB(EB junctional,JEB) JEB 表现出相当的表性杂合性,按临床表现严重程度不同,分为 Herlitz 型(致死型)和非 Herlitz 型(非致死型)。JEB 水疱位于表皮-真皮交界的基膜内,即透明带或重叠的半桥粒水平。电镜显示半桥粒锚细丝复合体异常。临床上这种异质性表现反映了引起疾病的基因突变不同。组成半桥粒的成分有五种,即分子量为 500、230、200、180 和 120KD 的多肽,命名为 HD1-5。HD2 和 HD4 分别与 BPAG1 和 BPAG2 相对应,BPAG2 是一种跨膜胶原 XⅦ(COL17A1),HD3 和 HD5 分别与 $\alpha 4$ 和 $\beta 6$ 整合素相对应,HD1 基因尚未克隆。层黏连蛋白 5 是构成锚细丝的重要成分,主要由 $\alpha 3$ (LAMA3)、 $\beta 3$ (LAMB3)、 $\gamma 2$ (LAMC2)三个多肽组成。半桥粒-锚细丝复合体的任何一个蛋白成分异常都可能引起不同形式的 JEB。基底细胞特异性整合素 $\alpha 6$ 、 $\beta 4$ (ITGB4)使基底细胞锚连在基膜。可能引起疾病的基因突变有 COL17A1、LAMA3、LAMB3、LAMC2 和 ITGB4。人类角质形成细胞外基质(ECM)糖蛋白复合体称 epiligrin,是构成 ECM 的主要成分,存在于表皮基膜的透明板下方,epiligrin 的主要功能是作为整合素配体,可能在表皮与基膜的连结中起重要作用。Herlitz 型 JEB 真皮-表皮交界处 600KD 的糖蛋白(BM600)缺陷或缺失,后证明 epiligrin 与 BM600 是一致的。大部分 Herlitz 型 JEB 患者基膜带 nicein(LAMC2)表达缺陷或缺如。

(三) 神经纤维瘤病

神经纤维瘤病(neurofibromatosis,NF)是一种常染色体显性遗传性皮肤病,约 25%~50%有阳性家族史。可侵犯人体各个系统,临床表现多样化,其 3%~15%的皮肤肿瘤可恶变为纤维肉瘤、鳞癌或神经纤维肉瘤。

NF 主要分为两型,I 型 NF 又名 Von Recklinghausen 病,主要特点是皮肤咖啡色斑和纤维瘤。NF1 基因定位在人 17q11.2,是编码疾病最大的基因之一,全长 350kb,这与其很高的自发突变率及多样化的临床表现相一致。NF1 基因编码的神经纤维素在神经系统中大量存在。1991 年,神经纤维素的完整序列得以克隆。NF1 基因的种系突变类型有三种:缺失、插入和易位。巨大缺失可能导致 NF1 的其他特征,如某些患者出现智力障碍。限制性

片段长度多态性技术对 NF1 产前诊断,其预测精确度可高达95%~99%。神经纤维素的功能尚未完全阐明,可能作为一种肿瘤抑制蛋白,作用于 RAS 蛋白的上游,降低 RAS 蛋白的活性。RAS 蛋白在 NF1 患者来源的恶性肿瘤细胞系中以活化状态存在,突变的结合大量 GTD(活化的),野生型 p21(ras)几乎全部与非活化的 GDP 结合。由于 p21(ras)-GTP 是一种生长和分化主要的调节因素,NF1 基因中体细胞突变所致的突变的神经纤维瘤蛋白可能干预 RAS 信号传递系统并促使肿瘤形成。神经纤维素 GAP 活性丧失是 NF1 发病机制的一个关键因素。因而,降低神经脊细胞中的 RAS-GTP 水平预期能改善大部分 NF1 症状而达到治疗目的。

II 型神经纤维瘤病(NF2)即中枢型 NF,特点是第八对脑神经肿瘤(通常双侧)、脑膜瘤、脊髓后根雪旺细胞瘤,大多患者无咖啡色斑和外周神经纤维瘤。NF2 基因定位在人 22q12.2、小鼠 11 号染色体远端。约 50%NF2 患者表现 NF2 基因点突变,并且大的基因缺失占 NF2 基因改变的 1/3。NF2 基因产物是 587 个氨基酸的蛋白,暂称 merlin。MacCollin 等采用 PCR-SSCP 和 DNA 序列分析了 NF2 家系中患病和非患病成员,发现所有患者的 merlin 蛋白第 220 位氨基酸,由天门冬氨酸变成酪氨酸(ACC→TAC);而非患病成员均无此改变,进一步说明了 NF2 基因在该病发病机制中的作用。

(四) 鱼鳞病

鱼鳞病(ichthyosis)是一组遗传性角化障碍性皮肤病,以皮肤干燥、鱼鳞状鳞屑为特征。根据遗传方式、形态学和组织学的不同分为常染色体显性遗传性鱼鳞病、性连锁遗传性鱼鳞病、层板状鱼鳞病、Siemens 大疱性鱼鳞病等。

1. 层板状鱼鳞病(lamellar ichthyosis, LI) 又称先天性鱼鳞病样红皮病,是常染色体隐性遗传,组织学上无特异性,仅表现为显著角化过度。由位于 14 号染色体上的角质形成细胞谷氨酸转移酶(TGM1)基因突变所致。谷氨酸转移酶-1 基因位于 14q11 上,编码谷氨酸转移酶,该酶在角质层形成过程中使表皮蛋白质交联中起重要作用。将 TGM1 基因导入培养的 LI 患者角质形成细胞后,该细胞表达谷氨酸转移酶并有活性,将该细胞植入免疫缺陷小鼠,生长出人类皮肤,这进一步证实谷氨酸转移酶在表皮角质形成细胞分化中的作用。

2. Siemens 大疱性鱼鳞病(bullous ichthyosis of Siemens, IBS) IBS 是一种罕见的染色体显性遗传皮肤病,高度遗传,出生时即有临床表现。表现为出生时泛发性红斑、大疱,而后四肢尤其皱褶部位出现角化过度,呈苔藓样变,轻微物理创伤即可引起大疱,随年龄增长而有所改善,大部分中年患者角化过度 and 角化性苔藓样变限于大关节的皱褶部位。该病是由角蛋白 2e(KRT2E)基因突变所致。Steijlen 等证实 IBS 与 12 号染色体上 II 型角蛋白基因簇所在部位有关。

3. 性联鱼鳞病(sex-linked ichthyosis) X 染色体连锁型鱼鳞病患者血浆胆固醇硫酸盐浓度增高,鳞状角化上皮中胆固醇硫酸盐升高 10 倍,而游离胆固醇降低 50%。在类固醇硫酸酯酶缺乏的情况下,胆固醇硫酸盐堆积,引起鳞屑形成。类固醇硫酸酯酶基因位于 Xq22.3。大部分性连锁遗传鱼鳞病表现为类固醇硫酸酯酶基因广泛缺失,仅个别病例存在点突变,约 90%患者编码基因完全缺失。

(五) 银屑病

银屑病是一种慢性炎症性皮肤病,表现为红色鳞屑性斑片,可伴关节炎。病损由角质形成细胞异常增殖及炎细胞向真皮-表皮浸润所致。银屑病的主要缺陷在于真皮成纤维细胞能诱导正常角质形成细胞增生活性。银屑病表皮的高增殖率不能为正常成纤维细胞抑制。银屑病的病因是多因素的。

1. 银屑病与 HLA 遗传因素很重要。银屑病与 HLA 存在很强的相关性,且与发病年龄及严重程度有一定关联。家族性银屑病与 HLA-BW17 有关,链球菌感染相关性银屑病与 HLA-B13 有关;出现脊柱炎的银屑病与 HLA-B2 有关。HLA-Cw6 携带发生银屑病的危险性是 HLA-Cw6 阴性人群的 20 倍。Mallon 等发现,29 名高加索银屑病患者 100%携带 HLA-Cw * 0602,它可能直接参与点滴型银屑病发病机制。目前认为,HLA-Cw * 0602 等位基因是银屑病最常见的危险因子。银屑病与某些 HLA 等位基因间的联系支持银屑病是 T 细胞介导的自身免疫性疾病这一假设。

2. 银屑病与 TNF- α TNF- α 是银屑病发病的重要介质。TNF- α 促进子多态性特异性寡核苷酸杂交直接测序发现,有 1/3 白人儿童银屑病和关节型银屑病患者在位点-238 发生杂合性突变,明显多于正常人,说明 TNF- α 促进子-238 的多态性与银屑病和关节型银屑病相关。

3. 银屑病与角蛋白基因 表皮角质形成细胞表达两类主要角蛋白,K4/K14 特异性表达于基底生发层细胞,