



## 国人胎儿肺泡发育与上皮细胞分化的透射电镜观察

肺发育程度与出生婴儿的生存能力紧密相关,而肺泡发育与肺泡上皮细胞的分化是肺发育程度的形态学标志。不少学者曾对肺发育进行了基础和临床研究[1][2][3][4],但是对肺泡上皮细胞分化规律及两种肺泡细胞的关系说法不一。本实验通过对人不同胎龄胎儿肺发育的光镜及透射电镜的观察,着重探讨肺泡上皮细胞在分化过程中的超微结构的特点及II型肺泡细胞与I型肺泡细胞的关系,为阐明肺的形态发生与呼吸功能的建立提供资料。

### 1 材料与方法

#### 1.1 材料

水囊引产的妊娠10~34周正常胎儿,共20例,性别不限。其中10、14、16、17、20、24、25、28、30、32、34周各1例,12、18、22各2例,26周3例,均由临床科室提供,孕妇自愿捐献,平均死亡时间5.5 h。

#### 1.2 方法

不同胎龄肺组织取材后立即固定于4%多聚甲醛溶液中,常规石蜡包埋,切片厚度5  $\mu\text{m}$ ,常规HE染色,光镜观察。另一部分肺组织取出后切成1  $\text{mm}^3$ 大小的组织块,2.5%戊二醛前固定,1%四氧化锇后固定,乙醇丙酮系列脱水,环氧树脂包埋,超薄切片,醋酸铀-枸橼酸铅双染色,透射电镜观察。

### 2 结果

#### 2.1 10~12周胎肺

该发育阶段胎肺主要由各级支气管分支及间充质组成(图1)。支气管末端的终蕾由柱状细胞围成,核较大,呈椭圆形或圆形,位于细胞近顶部,核膜平整,有1~2个核仁。细胞内线粒体、高尔基体、内质网少见。细胞表面较光滑,极少的上皮细胞可见到微绒毛,细胞之间有连接复合体。细胞间充质疏松,毛细血管少见。

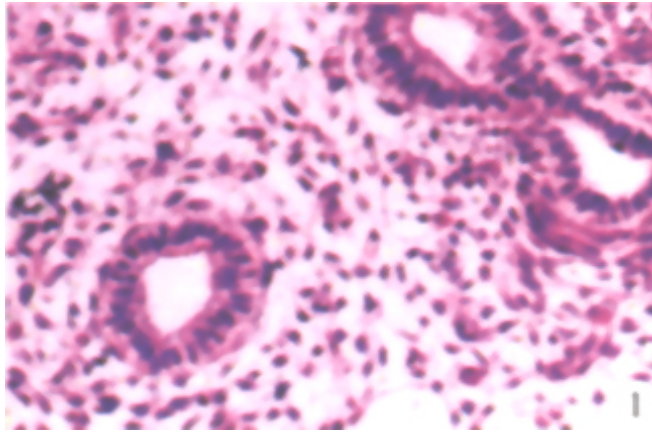


图1 12周时胎肺（显示早期形成的支气管，上皮细胞呈高柱状细胞。HE，×400）  
Fig.1 Microscopic observation of early-stage bronchi with tall columnar cells in the epithelium of a 12-week-old fetus (HE, ×400)

## 2.2 14~16周胎肺

该时期管腔数量明显增加，细胞间质较前致密，毛细血管略有增多。终末呈低柱状或立方上皮，细胞核近圆形，细胞内的细胞器仍较少，可见少量糖原(图2)。

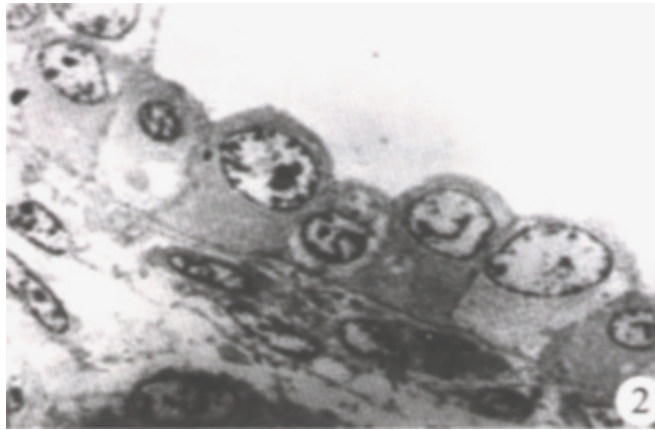


图2 16周时胎肺（上皮细胞多为立方形，细胞器较少。TEM，×2 500）  
Fig.2 Transmission electron microscopic observation of bronchial epithelial cells with only a few organelles in a 16-week-old fetus (×2 500)

## 2.3 17~20周胎肺

支气管和终末细支气管管腔逐渐扩大，数量增多，毛细血管增多明显。终末上皮立方细胞增加，胞质内出现大量的糖原颗粒，主要聚集在细胞顶部，光镜下呈现透明区，可见线粒体、高尔基体、粗面内质网(图3)。

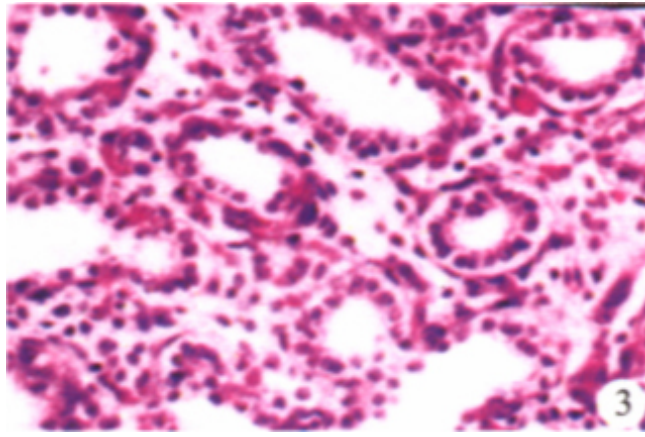


图3 19周时胎肺（支气管分支增多，上皮细胞多为单层的立方上皮。HE，×400）  
Fig.3 Microscopic observation of the lung tissue of a 19-week-old fetus, showing increased bronchia with monolayer cuboidal lining by epithelial cells (HE, ×400)

#### 2.4 21~24周胎肺

支气管腔进一步扩大，可见呼吸性细支气管和薄壁的囊泡，大多为立方上皮和少量的扁平上皮，细胞器增多，糖原丰富。

#### 2.5 25~28周胎肺

肺内开始形成原始肺泡，随胎龄增加逐渐增多，原始肺泡壁平整光滑。间质明显变薄，毛细血管进一步增多，并向原始肺泡靠近。原始肺泡上皮细胞以一种胞核较大、胞质核细胞器较少的原始细胞为主，但开始分化出含板层小体的II型肺泡细胞，呈立方形，胞内糖原减少。板层小体呈椭圆形，其外有界膜包绕，内含平行排列或向心排列的板层；细胞靠近肺泡腔面可见短小的微绒毛。原始肺泡腔内偶可见板层小体。此时，大部分立方细胞均为的II型肺泡细胞，在II型肺泡细胞浆内可见到许多颗粒状、多泡状和板层状等形状不一的内含体。内含体的结构与包绕它们的内质网相联系，含有糖原颗粒，可能是成熟板层小体形成过程中不同阶段的表现形式(图4)。

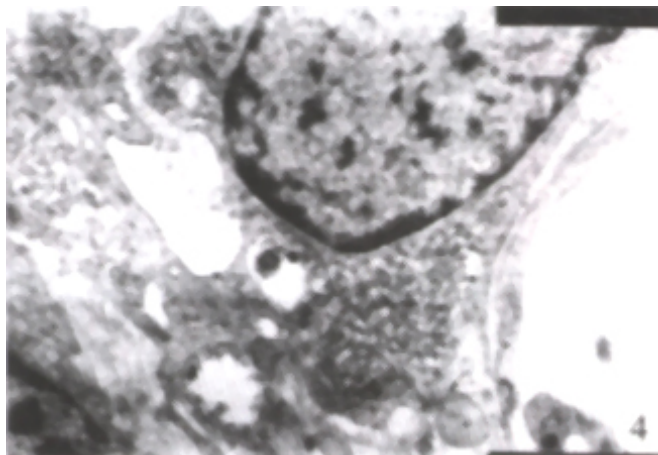


图4 28周时胎肺（细胞质内出现大量的糖原颗粒和线粒体、高尔基体、粗面内质网等细胞器。TEM，×12 000）

Fig.4 Transmission electron microscopic observation of the lung tissue from a 28-week-old fetus, showing numerous glycogen granules and mitochondria, Golgi body, rough endoplasmic reticulum etc in the cytoplasm (×12 000)

#### 2.6 30~34周胎肺

原始肺泡迅速增多，相邻肺泡间的间隔逐渐变薄，富含毛细血管。肺泡上皮仍以II型肺泡细胞为主，细胞内的板层小体及线粒体数目增多，线粒体基质较致密。但扁平的I型肺泡细胞较前明显增多。随着胎龄的增

加，原始肺泡进一步增多，原始肺泡间隔(初级隔)向腔内突出，形成次级隔，将原始肺泡不完全分隔(图5、6)。

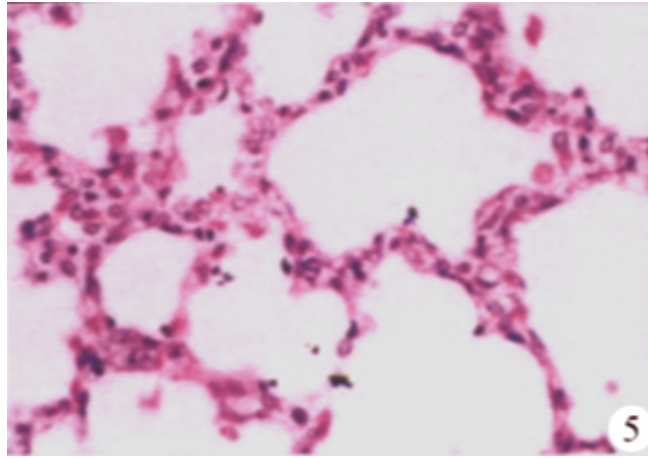


图5 32周时原始肺泡 (肺泡上皮多为立方形的II型细胞，扁平的I型细胞较少。HE, ×400)  
Fig.5 Microscopic observation of the lung tissue of a 32-week-old fetus, showing primitive alveolar with more type 2 than type 1 alveolar cells (HE, ×400)

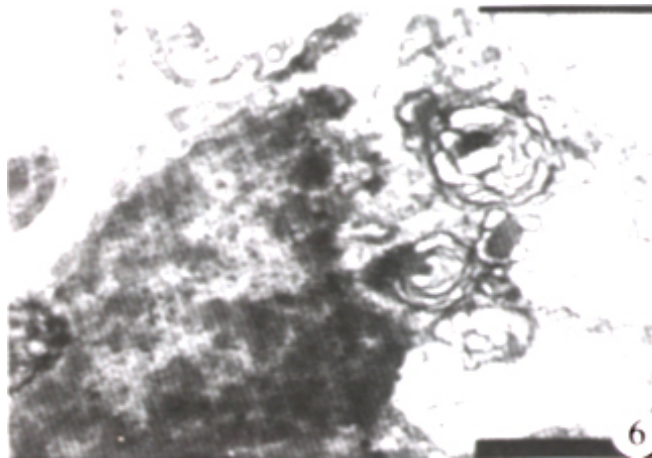


图6 33周时胎肺 (较成熟的II型肺泡上皮细胞，出现椭圆形的板层小体，外面有界膜包绕，内含向心排列的板层。TEM, ×12 000)

Fig.6 Transmission electron microscopic observation of the lung tissue of a 33-week-old fetus, showing mature type 2 alveolar cells characterized by the presence of a few lamellar bodies wrapped in limitans, containing concentrically arranged lamina (×12 000)

### 3 讨论

#### 3.1 肺组织分化发育的一般过程

人胎肺的发育过程包括管道的分支及管腔上皮的分化，一般分为3个阶段，即假腺期(16周以前)、小管期(17~24周)和原始肺泡期(25周至出生) [2]。在肺发育的假腺期，主要是肺内支气管向远端快速延伸并不断分支，且管壁结构逐渐完善，从而形成肺的导气部。肺动脉的支气管分支亦同时发生，但由于只有极少量的血液流经这些血管，故血管小而不明显。在小管期中，支气管和小支气管腔变大，呼吸部发育突出，上皮尚属未分化上皮。毛细血管数目及管径增加。原始肺泡期，支气管末端形成大量内壁光滑的原始肺泡。新生毛细血管伴随着支气管分支的远端延伸也在整个肺组织弥漫出现，间质进一步致密，厚度明显变薄。真正的肺泡出现在32周左右，随着次级隔的形成和增多，将原始肺泡分隔为成熟肺泡。此时肺的换气功能趋于完善。

### 3.2 两种肺泡上皮细胞的发育分化

在原始肺泡期,大量终末囊泡进一步分化成原始肺泡,原始肺泡内表面被覆着内胚层来源的上皮细胞,被认为是肺泡上皮的干细胞,即成熟肺泡细胞的前体[5]。原始的II型肺泡细胞呈低柱状,成熟时呈立方形,游离面出现短的微绒毛。通常将胞质内糖原改变、细胞腔面微绒毛及板层小体出现等作为II型肺泡细胞分化的结构标志。我们观察到,在胎儿24~25周出现原始的II型肺泡细胞,且大部分原始肺泡上皮为II型肺泡细胞。含板层小体的II型肺泡细胞的分化与肺气体交换功能的建立密切相关,故此期是肺发育的关键时期。伴随板层小体的出现,肺泡上皮内糖原颗粒明显减少,这表明糖原的分解与表面活性物质的形成有关[6][7]。本研究显示,扁平的I型肺泡细胞出现在约26周左右的肺泡,其在肺泡的广泛出现要在30周左右。成熟的I型肺泡细胞形态扁平,在电镜下可见核居中央,无核部分胞浆变薄,并向外广泛延伸,细胞器较少,相邻的I型肺泡细胞以紧密连接的形式连接,紧贴肺泡间隔的表面和毛细血管,参与构成气血屏障[8]。

对胎儿时期I型肺泡细胞和II型肺泡细胞的关系报道较少。有证据表明,在肺泡上皮损伤情况下,II型肺泡细胞能够通过分裂,脱去颗粒而转化为I型肺泡细胞,从而修复损伤的肺泡上皮,故认为II型肺泡细胞可能是肺泡上皮的干细胞[1][9]。但在胎肺的发育过程中,我们没有发现向I型肺泡细胞转化中的II型肺泡细胞,两种肺泡上皮细胞在胎肺发育过程中几乎同时出现,提示它们可能来源于同一种祖细胞或干细胞,即被覆于终末细支气管和原始肺泡的内胚层来源的上皮细胞;也提示肺泡上皮细胞的发育过程和肺泡损伤后的修复过程是不完全相同的,可能因为细胞所处的微环境和调节机制存在差异[10][11],我们将进一步研究观察证实。

### 3.3 气血屏障的建立

内胚层肺芽是在间充质内发育起来的。初期间充质增殖比内胚层肺芽快,从而把正在发育的支气管划分为许多小叶。随着不断发育,间充质内的毛细血管逐渐形成增多,并凸向终末囊泡。肺泡腔与毛细血管的间距逐渐缩短,随着毛细血管网的不断建立,血流带来的氧气对肺泡上皮的分化起了促进作用[12]。我们观察到,I型肺泡细胞的广泛出现是与肺泡间隔毛细血管增加相伴随的。随着毛细血管数目及管径增加,并开始凸向上皮,使与毛细血管接触处的上皮细胞胞质伸展变薄,分化为扁平的I型肺泡细胞。到晚期,肺的分叶状态逐渐消失,I型肺泡细胞变薄,周围结缔组织逐渐减少,毛细血管网紧紧围绕肺泡,气血屏障形成[13]。气血屏障很薄,依次由肺泡表面液体层、I型肺泡细胞与其基膜、肺泡隔薄层结缔组织和毛细血管基膜及内皮细胞4部分组成。

致谢:衷心感谢第一军医大学解剖教研室朴英杰教授、李进教授和电镜室路艳蒙博士给予的大力指导与帮助。

#### 参考文献:

- [1]李宏. 极低出生体重儿61例临床分析[J]. 第一军医大学学报(J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao), 1996, 16(4): 339-40.
- [2]DiFiore JW, Wilson JM. Lung development[J]. Semin Pediatr Surg, 1994, 3(4): 221-32.
- [3]刘琳, 李涛平. 急性呼吸窘迫综合征大鼠肺泡II型上皮细胞的超微结构观察[J]. 第一军医大学学报, 2003, 23(7): 690-1.
- Liu L, Li TP. Ultrastructure of type II alveolar epithelial cells in rats with acute respiratory distress syndrome[J]. J First Mil Med Univ/ Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2003, 23(7): 690-1.
- [4]罗亮, 罗雅玲, 赖文岩. 火把花根片对哮喘豚鼠肺泡灌洗液白细胞介素3受体mRNA的表达及嗜酸性粒细胞浸润的影响[J]. 第一军医大学学报, 2003, 23(10): 1069-73.
- Luo L, Luo YL, Lai WY. Effects of Huobahuagen tablet on the expression of interleukin-3 receptor mRNA in asthmatic guinea pig bronchoalveolar lavage fluid and eosinophil infiltration[J]. J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2003, 23(10): 1069-73.
- [5]Mason RJ, Williams MC, Moses HL, et al. Stem cells in lung development, disease, and therapy[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 1997, 16(4): 355-63.

- [6]Chinoy MR, Gonzales LW, Ballard PL, et al. Elemental composition of lamellar bodies from fetal and adult human lung[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1995, 13(1): 99-108.
- [7]Warburton D, Schwarz M, Tefft D, et al. The molecular basis of lung morphogenesis [J]. *Mech Dev*, 2000, 92(1): 55-81.
- [8]Warburton D, Wuenschell C, Flores-Delgado G, et al. Commitment and differentiation of lung cell lineages[J]. *Biochem Cell Biol*, 1998, 76(6): 971-95.
- [9]Otto WR. Lung epithelial stem cells[J]. *J Pathol*, 2002, 197(4):527-35.
- [10]尹晓林, 金丽娟. 肠缺血再灌注时肺泡II型上皮细胞凋亡与肺损伤[J]. *第一军医大学学报*, 2000, 20(4): 339-41.
- Yin XL, Jin LJ. Apoptosis of alveolar type II epithelial cells in lung injury after intestinal ischemia-reperfusion[J]. *J First Mil Med U-niv/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*, 2000, 20(4): 339-41.
- [11]孟辉, 高玲, 申洪, 等. 改良EC液低温灌注犬肺离体肺组织形态学变化的研究[J]. *第一军医大学学报*, 2002, 22(10): 898-901.
- Meng H, Gao L, Shen H, et al. Morphological changes in canine lungs perfused with modified Euro-Collins solution[J]. *J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*, 2002, 22(10): 898-901.
- [12]Hogan BL, Yingling JM. Epithelial/mesenchymal interactions and branching morphogenesis of the lung[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 1998, 8(4): 481-6.
- [13]Perl AK, Wert SE, Nagy A. Early restriction of peripheral and proximal cell lineages during formation of the lung[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(16): 10482-7.

#### 参考文献:

- [1]李宏. 极低出生体重儿61例临床分析[J]. *第一军医大学学报(J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao)*, 1996, 16(4): 339-40.
- [2]DiFiore JW, Wilson JM. Lung development[J]. *Semin Pediatr Surg*, 1994, 3(4): 221-32.
- [3]刘琳, 李涛平. 急性呼吸窘迫综合征大鼠肺泡II型上皮细胞的超微结构观察[J]. *第一军医大学学报*, 2003, 23(7): 690-1.
- Liu L, Li TP. Ultrastructure of type II alveolar epithelial cells in rats with acute respiratory distress syndrome[J]. *J First Mil Med Univ/ Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*, 2003, 23(7): 690-1.
- [4]罗亮, 罗雅玲, 赖文岩. 火把花根片对哮喘豚鼠肺泡灌洗液白细胞介素3受体mRNA的表达及嗜酸性粒细胞浸润的影响[J]. *第一军医大学学报*, 2003, 23(10): 1069-73.
- Luo L, Luo YL, Lai WY. Effects of Huobahuagen tablet on the ex-pression of interleukin-3 receptor mRNA in asthmatic guinea pig bronchoalveolar lavage fluid and eosinophil infiltration[J]. *J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*, 2003, 23(10): 1069-73.
- [5]Mason RJ, Williams MC, Moses HL, et al. Stem cells in lung development, disease, and therapy[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1997, 16(4): 355-63.
- [6]Chinoy MR, Gonzales LW, Ballard PL, et al. Elemental composition of lamellar bodies from fetal and adult human lung[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1995, 13(1): 99-108.
- [7]Warburton D, Schwarz M, Tefft D, et al. The molecular basis of lung morphogenesis [J]. *Mech Dev*, 2000, 92(1): 55-81.
- [8]Warburton D, Wuenschell C, Flores-Delgado G, et al. Commitment and differentiation

of lung cell lineages[J]. *Biochem Cell Biol*, 1998, 76(6): 971-95.

[9]Otto WR. Lung epithelial stem cells[J]. *J Pathol*, 2002, 197(4):527-35.

[10]尹晓林, 金丽娟. 肠缺血再灌注时肺泡II型上皮细胞凋亡与肺损伤[J]. *第一军医大学学报*, 2000, 20(4): 339-41.

Yin XL, Jin LJ. Apoptosis of alveolar type II epithelial cells in lung injury after intestinal ischemia-reperfusion[J]. *J First Mil Med U-niv/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*, 2000, 20(4): 339-41.

[11]孟辉, 高玲, 申洪, 等. 改良EC液低温灌注犬肺离体肺组织形态学变化的研究[J]. *第一军医大学学报*, 2002, 22(10): 898-901.

Meng H, Gao L, Shen H, et al. Morphological changes in canine lungs perfused with modified Euro-Collins solution[J]. *J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*, 2002, 22(10): 898-901.

[12]Hogan BL, Yingling JM. Epithelial/mesenchymal interactions and branching morphogenesis of the lung[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 1998, 8(4): 481-6.

[13]Perl AK, Wert SE, Nagy A. Early restriction of peripheral and proximal cell lineages during formation of the lung[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(16): 10482-7.

---

[回结果列表](#)