

皮肤病学

DERMATOLOGY

(简装版)

第2版·第4卷



原著主编

Jean L Bolognia

Joseph L Jorizzo

Ronald P Rapini

主 译

朱学骏 王宝玺

孙建方 项蕾红



北京大学医学出版社

DERMATOLOGY

皮肤病学 (简装版)

(第2版)

主 编 Jean L Bolognia Joseph L Jorizzo Ronald P Rapini

主 译 朱学骏 王宝玺 孙建方 项蕾红

副主译 李 明 陆前进 王 刚 李 航

图书在版编目 (CIP) 数据

皮肤病学: 第2版 / (美) 博洛格尼 (Bologna, J. L), (美) 乔伊佐 (Jorizzo, J. L), (美) 拉皮尼 (Rapini, R. P.) 原著; 朱学骏等译. — 北京: 北京大学医学出版社, 2014.8

书名原文: Dermatology

ISBN 978-7-5659-0902-3

I. ①皮… II. ①博… ②乔… ③拉… ④朱… III. ①皮肤病学 IV. ①R75

中国版本图书馆CIP数据核字(2014)第161214号

北京市版权局著作权合同登记号: 图字: 01-2010-6081

Dermatology, 2nd Edition

Jean L Bologna MD, Joseph L Jorizzo MD, Ronald P Rapini MD, Julie V Schaffer MD

ISBN-13: 978-1-4160-2999-1

ISBN-10: 1-4160-2999-0

© 2008, Elsevier Limited. All rights reserved.

© William Coleman III retains copyright of his original figures in chapter 156.

© Gabriele Richard retains copyright for her original figures in chapter 56.

© Chapters 4 and 84 are US Government works in the public domain and not subject to copyright.

All rights reserved.

Authorized Simplified Chinese translation from English language edition published by Elsevier Limited.

Copyright ©2014 by Elsevier (Singapore) Pte Ltd and Peking University Medical Press. All rights reserved.

Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

3 Killiney Road, #08-01 Winsland House I, Singapore 239519

Tel: (65) 6349-0200, Fax: (65) 6733-1817

First Published 2014

2014年初版

Published in China by Peking University Medical Press under special agreement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd. This edition is authorized for sale in China only, excluding Hong Kong SAR, Macao SAR and Taiwan. Unauthorized export of this edition is a violation of the Copyright Act. Violation of this Law is subject to Civil and Criminal Penalties.

本书简体中文版由北京大学医学出版社与Elsevier (Singapore) Pte Ltd. 在中国境内 (不包括香港及澳门特别行政区和台湾) 合作出版。本版仅限在中国境内 (不包括香港及澳门特别行政区和台湾) 出版及标价销售。未经许可之出口, 视为违反著作权法, 将受法律之制裁。

皮肤病学 (第2版) (简装版)

主 译: 朱学骏 王宝玺 孙建方 项蕾红

出版发行: 北京大学医学出版社

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

电 话: 发行部: 010-82802230; 图书邮购: 010-82802495

网 址: <http://www.pumppress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京圣彩虹制版印刷技术有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 冯智勇 高瑾 责任校对: 金彤文 责任印制: 罗德刚

开 本: 710 mm × 1000 mm 1/16 印张: 187.25 字数: 6250 千字

版 次: 2014 年 8 月第 1 版 2014 年 8 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-0902-3

定 价: 998.00 元 (全套定价)

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

目 录

译者名单	v
著者名单	ix
中文版序	xxi
译者前言	xxiii
原著前言	xxv
献辞	xxvii
致谢	xxix
使用指南	xxxi
目录	xxxiii

第 1 卷

临床皮肤病学简介

临床和病理鉴别诊断	1
-----------------	---

第一部分：基础科学概述

1 基础科学简介	37
2 解剖学与生理学	41
3 胚胎学	55
4 分子生物学	69
5 免疫学	87

第二部分：瘙痒

6 皮肤神经生理学	109
7 瘙痒和感觉异常	123
8 精神性皮肤病	141

第三部分：丘疹鳞屑性及湿疹性皮肤病

9 银屑病	153
10 其他丘疹鳞屑性疾病	179
11 红皮病	195
12 扁平苔藓和苔藓样皮肤病	209
13 特应性皮炎	237
14 其他湿疹性皮肤病	257

15 变应性接触性皮炎	271
16 刺激性接触性皮炎	289
17 职业性皮肤病	301
18 植物引起的皮肤病	317

第四部分：荨麻疹、红斑及紫癜

19 荨麻疹和血管性水肿	339
20 回状红斑	359
21 多形红斑、Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症	371
22 药物反应	387
23 紫癜：发病机制和鉴别诊断	411
24 微血管闭塞综合征的皮肤表现	423
25 皮肤血管炎	441
26 嗜酸性皮病	469
27 嗜中性皮病	481
28 妊娠期皮肤病	499

第五部分：水疱大疱性疾病

29 基底膜带生物学	509
30 天疱疮	525
31 类天疱疮群	541
32 疱疹样皮炎和线状 IgA 大疱性皮肤病	559
33 大疱性表皮松解症	571
34 其他水疱大疱性疾病	583
35 新生儿水疱大疱性和糜烂性疾病	593

第 2 卷

第六部分：附属器疾病

36 外泌汗腺、顶泌汗腺、顶外泌汗腺以及皮脂腺的结构和功能	611
37 寻常痤疮	619
38 酒渣鼻及相关疾病	637

39 毛囊炎和毛囊闭锁三联征	647
40 外泌汗腺和顶泌汗腺疾病	665

第七部分：风湿性疾病

41 自身免疫性结缔组织病患者的自身抗体	687
42 红斑狼疮	703
43 皮炎	721
44 系统性硬化症（硬皮病）及相关疾病	733
45 其他风湿性疾病	749

第八部分：代谢性及系统性疾病

46 黏蛋白病	769
47 淀粉样变	783
48 沉积性疾病	793
49 卟啉症	805
50 皮肤钙化性与骨化性疾病	819
51 营养性疾病	829
52 系统性疾病皮肤表现	845

第九部分：遗传性皮肤病

53 遗传学基本原理	867
54 皮肤病的遗传学基础	885
55 角质形成细胞生物学	919
56 鱼鳞病，红斑角化病和相关疾病	935
57 角皮病	979
58 毛囊角化病和家族性良性慢性天疱疮	995
59 原发性免疫缺陷病	1007
60 神经纤维瘤病和结节性硬化症	1037
61 镶嵌现象和线状损害	1055
62 其他遗传性皮肤病	1073
63 发育畸形	1107

第十部分：色素性疾病

64 黑素细胞生物学	1127
65 白癜风和其他色素减少性疾病	1139
66 色素增多性疾病	1171

第 3 卷

第十一部分：毛发、甲与黏膜

67 毛发和甲的生物学	1201
-------------------	------

68 秃发	1229
69 毛增多症和多毛症	1253
70 甲疾病	1267
71 口腔疾病	1289
72 肛门生殖器病变（非性病）	1315

第十二部分：感染性、寄生虫性和虫咬性疾病

73 细菌性疾病	1335
74 分枝杆菌感染	1375
75 立克次体病	1399
76 真菌病	1407
77 HIV 感染的皮肤表现和 HIV 相关疾病	1441
78 人乳头瘤病毒	1463
79 人类疱疹病毒	1483
80 其他病毒性疾病	1507
81 性传播感染	1531
82 原生动物与蠕虫	1557
83 寄生性疾病	1591
84 咬伤和蜇伤	1605

第十三部分：物理性皮肤病

85 紫外线	1627
86 日光性皮肤病	1641
87 环境与运动相关的皮肤病	1665
88 药物滥用特征	1695
89 虐待的皮肤征候	1707

第十四部分：朗格汉斯细胞和巨噬细胞疾病

90 组织细胞增生症	1717
91 黄色瘤	1737
92 非感染性肉芽肿	1747
93 异物反应	1765

第 4 卷

第十五部分：萎缩和真皮结缔组织疾病

94 细胞外基质生物学	1777
95 穿通性疾病	1795
96 硬斑病和硬化性苔藓	1803
97 遗传性结缔组织疾病	1821
98 真皮增生	1835
99 结缔组织萎缩	1845

第十六部分：皮下脂肪疾病

100 脂膜炎	1857
101 脂肪代谢障碍性疾病	1885

第十七部分：血管异常性疾病

102 血管生物学	1905
103 婴儿血管瘤	1919
104 脉管畸形	1939
105 溃疡	1957
106 其他血管病变	1979

第十八部分：皮肤肿瘤

107 鳞状细胞癌和基底细胞癌的发病机制和生物学原则	1993
108 光化性角化病、基底细胞癌和鳞状细胞癌	2009
109 良性表皮肿瘤和增生	2033
110 囊肿	2057
111 附属器肿瘤	2071
112 黑色素细胞良性肿瘤	2095
113 黑色素瘤	2133
114 血管肿瘤和肿瘤样增生	2165
115 神经及神经内分泌肿瘤（不包括神经纤维瘤病）	2197
116 皮肤和腱鞘的纤维和纤维组织细胞增生	2219
117 肌肉、脂肪与软骨肿瘤	2241
118 肥大细胞增多症	2259
119 皮肤 B 细胞淋巴瘤	2271
120 皮肤 T 细胞淋巴瘤	2285
121 其他淋巴细胞增生性和骨髓增生性疾病	2309
122 皮肤转移癌	2321

第 5 卷

第十九部分：药物治疗

123 皮肤病学中的公共卫生科学	2327
124 皮肤屏障和经皮药物输送	2339
125 糖皮质激素	2349
126 维 A 酸类药物	2363
127 抗微生物药	2381
128 免疫调节剂	2413
129 其他外用药物	2437
130 系统性用药	2455

131 药物相互作用	2475
132 防晒剂	2493
133 补充和替代疗法	2503

第二十部分：物理治疗方法

134 光疗	2515
135 光动力疗法	2537
136 激光 - 皮肤相互作用原理	2559
137 激光治疗	2571
138 冷冻手术	2601
139 放射疗法	2609
140 电外科手术	2623

第二十一部分：外科

141 伤口的愈合	2631
142 头颈部的外科解剖学	2645
143 麻醉	2659
144 伤口闭合的材料和器械	2671
145 敷料	2685
146 活检技术和基本切除技术	2703
147 皮瓣	2723
148 皮片移植	2741
149 甲外科	2757
150 莫氏外科手术	2769
151 手术并发症及优化结果	2781

第二十二部分：美容外科

152 面部衰老的系统评价	2797
153 化妆品和药妆品	2803
154 化学及机械性皮肤重建术	2819
155 硬化治疗和静脉曲张显微手术	2837
156 脂肪抽吸术	2857
157 毛发重建	2869
158 软组织填充术	2885
159 肉毒杆菌毒素	2899

中文索引	CII
------------	-----

第 94 章 细胞外基质生物学

Leena Bruckner-Tuderman

萎缩和真皮结缔组织疾病 细胞外基质生物学

要点

- 细胞外基质 (Extracellular matrices, ECMs) 是在所有组织中由胶原、弹性蛋白、糖蛋白和蛋白多糖形成的有机化组织结构网络, 具有独特结构作用和特定功能特性。
- 具有生物活性, 与细胞相互作用, 在其生长、再生和正常组织的更新过程中发挥调节功能。
- ECM 基因突变引起一系列的人类疾病, 从 Ehlers-Danlos 综合征到大疱性表皮松解症, 同时 ECM 成分也是多种自身免疫病的攻击靶点, 比如大疱性类天疱疮、大疱性红斑狼疮和硬化性苔藓。
- 胶原蛋白家族包含 28 个不同的亚型。所有胶原蛋白都是由三条多肽链即 α 链组成, 它折叠形成三股螺旋。在每条链上, 每三个氨基酸中有一个是甘氨酸 (Gly), 于是这条 α 链可表示为 $(\text{Gly-X-Y})_n$ 。胶原蛋白的一个标志是羟脯氨酸 (Hyp) 位于这个重复序列的 Y 点上。胶原在人体所有组织中表达, 胶原蛋白共聚形成有高度组织性的结构, 比如纤维和细丝, 所处组织的特异性决定共聚的方式。
- 弹性蛋白使组织具有弹性, 弹性蛋白单体含有重复的和高度交联的疏水氨基酸序列。数个分子间的交联使弹性纤维具有弹性和不溶解性, 它能被拉长一倍或更多但仍可恢复原来的形态。除了弹性蛋白, 真皮中的弹性纤维还含有微纤维成分, 它把弹性纤维黏附到周围的组织。

能与合金类似, 每种合金虽然都有金属特性但彼此之间以及与纯金属之间也有差别 (图 94-1)。

基质大分子个体通常是由一个或多个多肽形成的寡聚体。亚单位之间通过卷曲螺旋结构直接相连, 比如胶原三股螺旋或由三个或更多多肽组成的 α 超螺旋。

表 94-1 细胞外基质的成分	
胶原 (28种)	层粘连蛋白 (15种)
弹性蛋白	蛋白聚糖 (表94-3)
原纤维蛋白 (2种)	糖蛋白 (表94-4)
无活性TGF- β 结合蛋白 (4种)	整合素
Fibulins* (5型)	修饰酶类

*Fibulins 被认为具有分子内桥接功能, 能稳定 ECM 网状结构 (比如弹性纤维、微纤维或基底膜结构)。

真皮 ECM 组成成分属于数个蛋白质超家族。这些分子以组织特异性的方式组合成混合纤维和网络。多个酶参与 ECM 组合过程中的合成和修饰。整合素 (Integrins) 是 ECM 主要的细胞受体。LTBT, 无活性 TGF- β 结合蛋白。

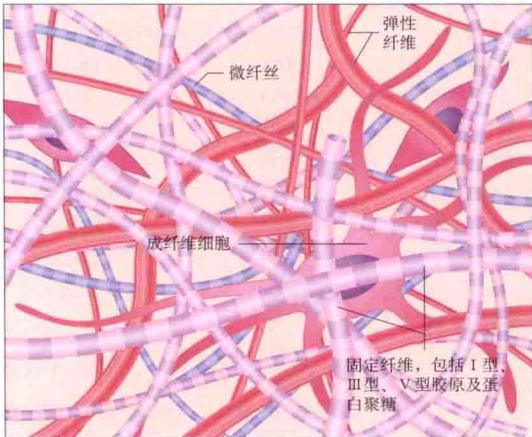


图 94-1 真皮细胞外基质网络

不同的分子聚合形成不同的纤维网络, 在这些网络的网眼内, 细胞嵌入到无定形的纤维外基质中。这些纤维网络彼此之间、与细胞外基质和细胞之间相互作用。前者具有双重功能, 即组织支架和细胞功能调节。

引言

不同类型的细胞外基质 (ECMs) 指基质大分子的特异性有组织性的组合, 包括胶原蛋白、弹性蛋白, 糖蛋白和蛋白多糖 (表 94-1)。具有特征性的是, 这些大分子聚集形成不溶解的和在连续性和层次性上高度有序的超级结构^[1, 2]。每个这样的结构都具有组织特异性, 并在特定组织中适应其特殊需求。粗略一看, 在功能多样的 ECMs 之间, 它们的主要成分通常是相似的。但是事实上, 主要成分和次要成分的不同决定了不同的组织特异性的超级结构。这些基质超级结构可

此外，众多的基质大分子可视为结构模块的线性序列，其他许多种蛋白质有与此一样的情况^[3,4]。这些模块能被多种细胞受体所识别，但受体的聚集方式会由组织特异性决定，在不同组织中应答也可能不同。

近年来，有关基质大分子的知识在分子遗传学和蛋白组学的巨大影响下得到了极大的扩展。众多分子在蛋白质和基因水平上的特征以及它们的表达、调节、组织特异性和功能已被识别^[1-4]。编码 ECM 分子的基因自然而然地成为遗传性基质疾病的候选基因，这些疾病侵犯包括皮肤在内的许多组织。至今，已鉴定出 40 多个与人和小鼠遗传性 ECM 疾病有关的基因突变。

组合在一起的 ECM 结构普遍具有黏附性。具有组织特异性的细胞、白细胞、肿瘤细胞甚至微生物都能

黏附到 ECM 上。通过整合素介导的与细胞之间的相互作用，基质分子控制着细胞的增殖、分化和迁移，特别是在细胞的生长和再生过程。如果不与 ECM 接触，许多细胞将发生凋亡。此外，ECM 可作为信息储存器；一些 ECM 蛋白聚糖和蛋白会结合生长因子（比如 TGF- β ），并在需要的时候释放和激活它们以控制细胞功能。

细胞外基质的结构和功能

胶原

胶原 (collagens) 蛋白家族在维持大多数组织的完整性方面发挥着重要的作用。目前确定的胶原蛋白家族有 28 种（表 94-2），它们含有至少

表 94-2 胶原蛋白家族

类型	链	基因	组织分布
纤维形成胶原			
I 型胶原	$\alpha_1(I)$, $\alpha_2(I)$	<i>COL1A1, COL1A2</i>	皮肤，大部分 ECM
II 型胶原	$\alpha_1(II)$	<i>COL2A1</i>	软骨，玻璃体
III 型胶原	$\alpha_1(III)$	<i>COL3A1</i>	皮肤（包括胎儿皮肤）、肺、脉管系统
V 型胶原	$\alpha_1(V)$, $\alpha_2(V)$, $\alpha_3(V)$	<i>COL5A1, COL5A2, COL5A3</i>	皮肤，带有 I 型胶原的异型纤维
XI 型胶原	$\alpha_1(XI)$, $\alpha_2(XI)$, $\alpha_3(XI)$	<i>COL11A1, COL11A2, COL11A3</i>	带有 II 型胶原的异型纤维
XXIV ^[*] 型胶原	$\alpha_1(XXIV)$	<i>COL24A1</i>	发育中的骨和角膜
XXVII ^[*] 型胶原	$\alpha_1(XXVII)$	<i>COL27A1</i>	软骨、眼睛、耳朵、肺
带有间断三股螺旋的原纤维相关胶原			
IX 型胶原	$\alpha_1(IX)$, $\alpha_2(IX)$, $\alpha_3(IX)$	<i>COL9A1, COL9A2, COL9A3</i>	含有 II 型胶原的异型原纤维
XII 型胶原	$\alpha_1(XII)$	<i>COL12A1</i>	皮肤，含 I 型胶原的组织
XIV 型胶原	$\alpha_1(XIV)$	<i>COL14A1</i>	皮肤，含 I 型胶原的组织
XVI 型胶原	$\alpha_1(XVI)$	<i>COL16A1</i>	皮肤，许多组织
XIX 型胶原	$\alpha_1(XIX)$	<i>COL19A1</i>	基底膜，胚胎肌肉
XX 型胶原	$\alpha_1(XX)$	<i>COL20A1</i>	皮肤、角膜、软骨、肌腱
XXI 型胶原	$\alpha_1(XXI)$	<i>COL21A1</i>	许多组织，包括皮肤
XXII ^[*] 型胶原	$\alpha_1(XXII)$	<i>COL22A1</i>	组织连接处
XXVI ^[*] 型胶原	$\alpha_1(XXVI)$	<i>COL26A1</i>	睾丸、卵巢
基底膜胶原			
IV 型胶原	$\alpha_1(IV)$, $\alpha_2(IV)$, $\alpha_3(IV)$, $\alpha_4(IV)$, $\alpha_5(IV)$, $\alpha_6(IV)$	<i>COL4A1, COL4A2, COL4A3, COL4A4, COL4A5, COL4A6</i>	所有基底膜，有亚型的改变 皮肤： $\alpha_1(IV)$ 、 $\alpha_2(IV)$ 、 $\alpha_3(IV)$ 和 $\alpha_6(IV)$
微纤维胶原			
VI 型胶原	$\alpha_1(VI)$, $\alpha_2(VI)$, $\alpha_3(VI)$	<i>COL6A1, COL6A2, COL6A3</i>	皮肤，其他含微纤维的组织
能形成网络的胶原			
VIII 型胶原	$\alpha_1(VIII)$, $\alpha_2(VIII)$	<i>COL8A1, COL8A2</i>	皮肤，内皮下基质

(待续)

表 94-2 胶原蛋白家族

续表

类型	链	基因	组织分布
X 型胶原	$\alpha_1(X)$	<i>COL10A1</i>	增生肥大的软骨
固定用胶原纤维			
VII 型胶原	$\alpha_1(VII)$	<i>COL7A1</i>	皮肤、黏膜、角膜
跨膜胶原			
XIII 型胶原	$\alpha_1(XIII)$	<i>COL13A1</i>	皮肤, 许多组织
XVII 型胶原	$\alpha_1(XVII)$	<i>COL17A1</i>	皮肤、黏膜、角膜
XXIII ^[*] 型胶原	$\alpha_1(XXIII)$	<i>COL23A1</i>	肺、角膜、脑、皮肤、肌腱、肾
XXV ^[*] 型胶原	$\alpha_1(XXV)$	<i>COL25A1</i>	脑、神经元
多聚体			
XV 型胶原	$\alpha_1(XV)$	<i>COL15A1</i>	许多组织, 网状内皮系统刺激剂的前体分子 ^[†]
XVIII 型胶原	$\alpha_1(XVIII)$	<i>COL18A1</i>	许多组织, 包括皮肤、内皮下基质、endostatin 的前体分子 ^[†]
新生胶原			
XXVIII 型胶原	$\alpha_1(XXVIII)$	<i>COL28A1</i>	Schwann 细胞; 胎儿皮肤和颅盖

* 基于 cDNA 序列分类
† 血管发生抑制剂

尽管 XXII-XXVIII 胶原的结构已通过 cDNA 序列推测得到, 但是它们的蛋白结构特征还不详细。ECM, 细胞外基质。

43 条独特的多肽链, 每条多肽链都是由一个不同的基因所编码, 还含有具有胶原样结构区的 15 种以上其他蛋白 (比如巨噬细胞清道夫受体 1 和 2、ectodysplasin、肺表面活性蛋白^[5])。

胶原三股螺旋

所有胶原分子都是由被称为 α 链的三条多肽链组成, 它们折叠形成胶原三股螺旋。在一些胶原中, α 链是相同的 (同型三聚体), 而其他胶原含有 2 条或 3 条不同的 α 链 (异型三聚体)。在每条多肽链中, 每三个氨基酸中有一个甘氨酸 (Gly), 因此 1 条 α 链序列可表示为 $(Gly-X-Y)_n$, 其中 X 和 Y 代表其他氨基酸, n 代表这条 α 链的长度。在 X 和 Y 位点上各自有许多脯氨酸 (Pro) 和羟脯氨酸 (Hyp) 残基, 羟脯氨酸的羟基之间的氢键有助于维持螺旋的稳定性。典型的胶原 (I 型) 有 1 段长度差不多 1000 个氨基酸残基的连续性重复序列 Gly-X-Y, 形成 1 个直径 1.5nm、长度 300nm 的坚硬的棒状结构。在一些胶原中, 这种 $(Gly-X-Y)_n$ 重复序列被 1 个或多个氨基酸中断, 中断氨基酸可能很多且比 $(Gly-X-Y)_n$ 重复序列还长, 它们赋予分子以可塑性, 其对于特定的胶原类型发挥特异性功能是重要的 (见下)。

胶原的生物合成

胶原生物合成包含许多转录后修饰 (图 94-2)。一些胶原最初合成的是前胶原分子, 它在 N 末端或 C 末端或两末端含有延长的前肽。细胞内胶原生物合成的主要步骤包括如下:

- 切除信号肽
- 一些脯氨酸和赖氨酸 (Lys) 残基经羟化形成 4-Hyp、3-Hyp 和羟赖氨酸 (Hyl)
- 一些羟赖氨酸残基经糖基化形成半乳糖基-羟赖氨酸和麦芽糖基-羟赖氨酸
- 一些天冬酰胺残基发生糖基化
- 与 α 链特异性结合相关
- 链内和链间二硫键形成
- 三股螺旋折叠

在这些链相联以及每条链内形成将近 100 个羟脯氨酸残基后, 三股螺旋的核心形成了 (通常在 C 末端区), 它以拉链样的形式向另一端扩展^[5]。然后, 这些前胶原分子从内质网被转运穿越高尔基体而不离开高尔基囊腔。在这转运过程中, 分子开始侧向聚集形成早期纤维并准备分泌^[6]。细胞外生物合成步骤包括 N 末端和 (或) C 末端前肽的切除、与其他胶原和非胶原成分组合形成超级结构、形成共价交联。

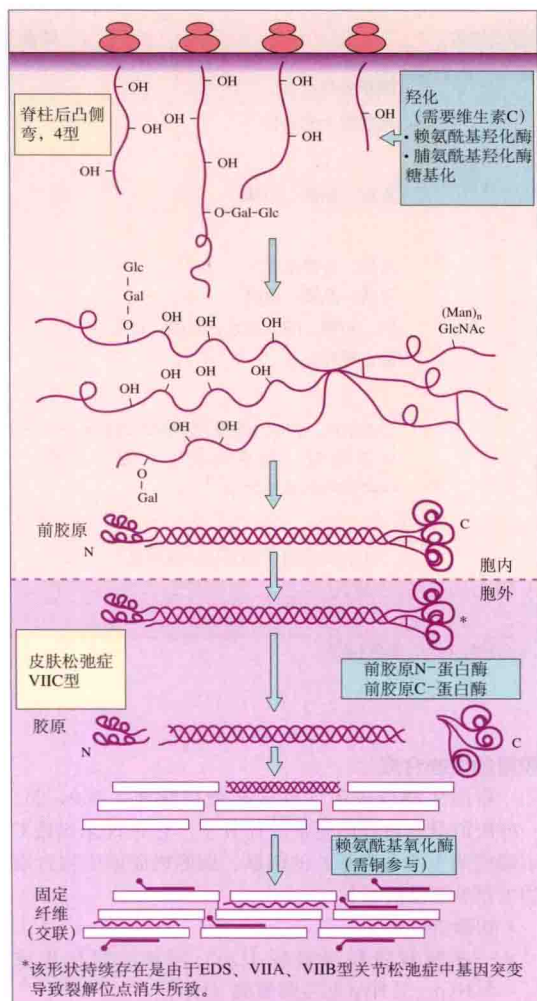


图 94-2 “典型”胶原的生物合成

前胶原 α 链在粗面内质网内合成。在已经合成的新生多肽上，某些脯氨酸和赖氨酸残基发生羟基化和糖基化修饰。3 条 α 链结合形成三聚体，然后折叠形成三股螺旋。新形成的三股螺旋前胶原分泌到细胞外间隙中，然后其 N 末端和 C 末端前肽被切除。成熟的胶原分子同其他胶原分子和非胶原分子组合形成混合纤维。这种超级结构通过共价交联维持稳定。EDS, Ehlers-Danlos 综合征。(Adapted from Myllyharju J, Kivirikko KI. Collagens, modifying enzymes and their mutations in humans, flies and worms. Trends Genet. 2004;20:33-43.)

参与胶原合成的特异的酶是包括把脯氨酸残基羟基化形成羟脯氨酸的脯氨酰基-4-羟化酶和脯氨酰基-3-羟化酶以及把赖氨酸残基羟基化形成羟赖氨酸的赖氨酸羟化酶。这些酶需要 O_2 、 Fe^{2+} 、 α -酮戊二

酸、抗坏血酸作为辅助因子参与反应。在粗面内质网内，糖基转移酶根据胶原类型把总计 10 个麦芽糖加到 α 链上，这些细胞内酶修饰所有的胶原链^[5]。胞外加工酶具有高度的底物特异性。前胶原 N 端蛋白酶剪切 I 型和 II 型前胶原 N 端前肽。这个酶是解聚素和金属蛋白酶 (ADAM) 蛋白水解酶家族中的 1 个成员，命名为 ADAMTS-2^[7]。前胶原 C-蛋白水解酶切除 I、II、III、V 和 VII 型前胶原的 C 端前肽。这个酶是 Toll 样蛋白水解酶家族中的 1 个成员，由于它最初是从骨提取物中同其他骨形成蛋白一起纯化得到而被命名为骨形成蛋白-1 (bone morphogenetic protein-1, BMP-1)^[8]。胶原分子之间的交联需要赖氨酸和羟赖氨酸的 ϵ -氨基参与，需要含铜的赖氨酸氧化酶的催化^[5]。组织转谷氨酰胺酶是在至少一些胶原交联时发挥催化作用的另外一种酶。皮肤中含有固定纤维的 VII 型胶原是发生了转氨基反应的，VII 型胶原在体外是组织转谷氨酰胺酶-2 的底物^[9]。

胶原蛋白家族

不同胶原类型中三股螺旋结构区的长度和连续性不同。为了实际目的，这些胶原已根据它们形成超分子聚集物的能力分组 (图 94-3)。它们是：

- 纤维形成胶原：I、II、III、V、XI 型和基于基因结构的 XXIV 和 XXVII 型胶原
- 断续三股螺旋的原纤维相关胶原 (FACITs)：IX、XII、XIV、XVI、XIX、XX、XXI、XXII 和 XXVI 型胶原
- 基底膜胶原：IV 型胶原的不同亚型
- 微原纤维胶原：VI 型胶原
- 网络形成胶原：VIII 和 X 型胶原
- 固定纤维胶原：VII 型胶原
- 具有跨膜区的胶原：XIII、XVII、XXIII 和 XXV 型胶原
- 具有多重三股螺旋区和间断序列的胶原，即间断性多三螺旋体蛋白质：XV 和 XXVIII 型胶原
- 还未被鉴定的新胶原：XXVIII 型胶原

各组中有关胶原的更多信息在表 94-2 和在参考文献 10 ~ 13 中。全面讨论所有类型胶原的结构和功能超出了本章的范围，读者可参考最近有关这方面的综述^[1-5, 14, 15]。

皮肤中的胶原

真皮中胶原占了其干重的 75% 和其体积的 20% ~ 30%。皮肤中至少有 12 种不同的胶原聚合成独特的超级结构，在真皮和表皮以及血管基底膜中具有特异

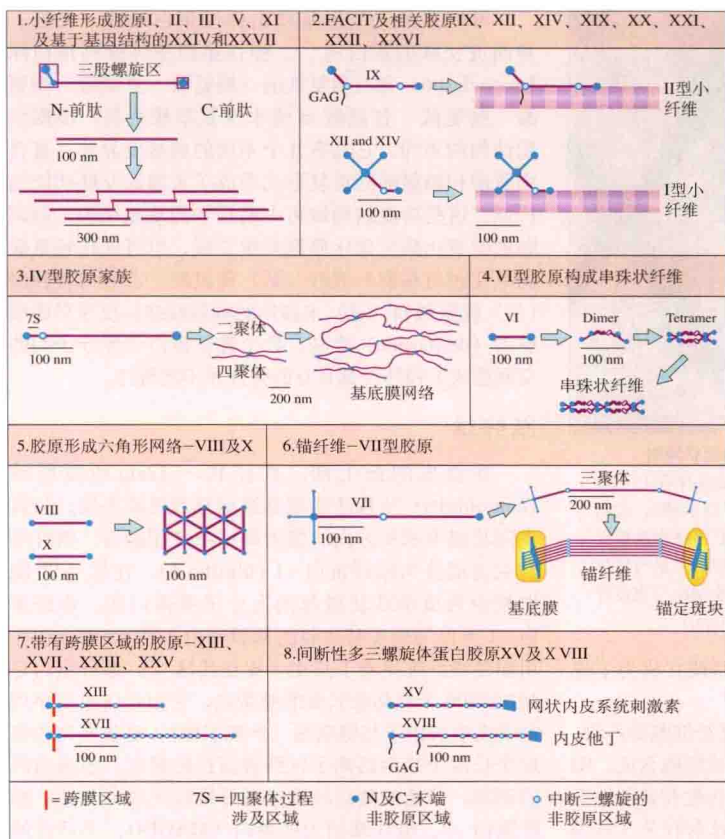


图 94-3 胶原超分子组合

不同胶原形成的超级结构。非胶原成分也与纤维和网络相互作用。穿膜胶原 XIII 和 XVII 以及间断性多三螺旋体蛋白胶原 XV 和 XVIII 的超分子结构还不清楚 (7 和 8 格)。这些胶原与基底膜接近并可能参与和 (或) 与不同的基底膜网络相互作用。FACITs, 断续三股螺旋的原纤维缔合胶原; GAG, 葡聚聚糖。(Adapted from Myllyharju J, Kivirikko KI. Collagens, modifying enzymes and their mutations in humans, flies and worms. Trends Genet. 2004; 20:33–43.)

的功能。“纯”胶原纤维是不存在的; 这些纤维往往是多种胶原和其他分子的混合, 比如蛋白聚糖。真皮中经典的、超微结构可识别的纹状交联纤维包含 I、III、V、XII 和 XIV 型胶原。这种具有 64nm 周期特征的纹状交联 (图 94-4) 是通过纤维 (见图 94-3) 内不同胶原间的精确的侧位包裹形成。I 型胶原是这种纤维的主要成分, 其他胶原的量不定。比如, III 型胶原在胚胎发育和创伤修复过程中, 比在稳定状态下要多。VI 型胶原存在于几乎所有的组织中, 包括皮肤, 它是一种高度糖基化和二硫化的胶原, 在体外, 它聚合形成束丝 (见图 94-3), 但是在体内真皮, VI 型纤维的这种超级结构与微纤维类似。有研究显示 XX–XXII 型胶原在皮肤中也有表达^[5, 10]。

不同基底膜内的 IV 型胶原分子含有编码基因不同但结构相似的 α 链。到目前为止, 已鉴定出 6 种不同的 α 链。已确立的 3 种主要网络包括: 含 α_1/α_2 链、含 $\alpha_3/\alpha_4/\alpha_5$ 链, 和含 $\alpha_1/\alpha_2/\alpha_3/\alpha_6$ 链的网络^[5]。这些链的成分是由非胶原 NC1 结构区决定的, α 链通过在这些

结构区共价结合而相互连接 (见图 94-3)。在皮肤内, 含有 α_1/α_2 链 IV 型胶原网络在真皮表皮交界处占主导地位, 但是含有 $\alpha_1/\alpha_2/\alpha_3/\alpha_6$ 链的网络也可能存在^[5]。

把表皮黏附到真皮所必需的胶原有两种 (见第 33 章)。VII 型胶原即便不是把基底膜黏附到真皮 ECM 上的固定纤维上的唯一成分, 也是其主要成分。XVII 型胶原是把基底膜角质形成细胞连接到基底膜上的锚丝中的一个成分。它是 II 型胶原定位中的一种跨膜胶原, 含有多重—间断三股螺旋的长的胞外区。胞外功能区可在穿膜蛋白水解酶作用下脱落^[15], 这个过程在调节细胞黏附和移行中是重要的。基底表皮角质形成细胞同样表达第二种穿膜胶原即 XIII 型胶原, 它是局部接触成分中的一种。

皮肤血管基底膜还含有另外的胶原, 即 VIII 和 XVIII 型胶原。VIII 型胶原在内皮基底膜下建立六角形网络 (见图 94-3), 这样在结构上加固了血管壁。XVIII 型胶原在基质膜真皮侧, 因为通过蛋白水解得到它的 C 端片段即内皮他丁 (edostatin) (见图 94-3)。在实验模型中

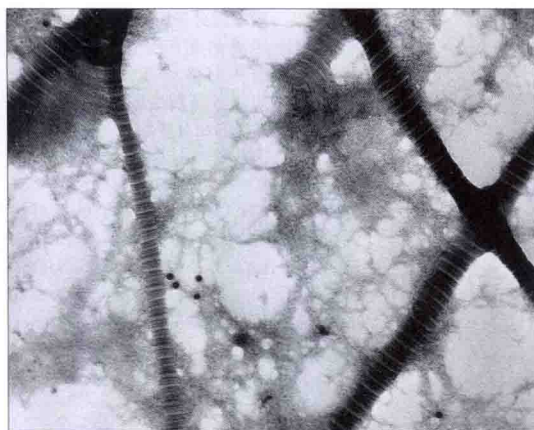


图 94-4 从人皮肤提取的纤维状和丝状网络

这种大的纹状交联纤维表示真皮混合纤维内含有 I、III、V 和其他小胶原、核心蛋白多糖（一种蛋白多糖）。纹状交联具有 64nm 周期特征。在背景中的丝状网络含有微纤维和基底膜成分。在免疫电镜显像中，这些黑点是与抗 IV 型胶原抗体结合的胶体金颗粒，提示基底膜网络与真皮纤维网络紧密相连。（Courtesy of Dr Uwe Hansen.）

edostatin 能抑制血管新生和肿瘤生长而使它成为了许多注意力的焦点^[16]。

皮肤内的绝大多数胶原是真皮成纤维细胞的产物，例外者是 VII 和 XVII 型胶原由表皮角质形成细胞合成，VIII 和 XVIII 型胶原由内皮细胞合成。多个遗传性和获得性疾病是和皮肤胶原异常或处理它们的酶异常有关（见表 94-5、94-6，讨论如下）。

弹性蛋白和弹力纤维

包括皮肤在内许多组织的弹性程度是源于弹力纤维结构的不同成分，弹力纤维（elastic fibers）的显著特点是可以伸展拉长一倍或更多，而仍然可以恢复到原来的形状。真皮的弹力纤维由微纤维（见下文）和无定形基质组成。以往根据组织学染色特性，分为耐酸纤维（oxytalan fibers）和前弹力纤维（elastin fibers），现在生化分析已经阐明其分子组成结构。耐酸纤维是微纤维成分在缺乏无定型基质时的形态，前弹力纤维是微纤维成分在存在少量的无定型基质情况下的形态，而真皮的弹力纤维则是微纤维成分在大量的无定型基质情况下的形态。在真皮乳头层，微纤维以垂直的方式插入基底膜，并延伸进真皮，在此处与弹力纤维融合，形成与真皮表皮连接带相平行的网络结构。这些纤维又与深在真皮网状层的弹力纤维相连续，从基底膜到真皮网状层无定型基质逐渐增多，这可能代表弹力纤维逐渐成熟的体系。

可伸展的无定形基质由弹性蛋白组成，它是一种高度交联的蛋白质^[17]。弹性蛋白单体弹性蛋白原（tropoelastin）含有重复性的（缬氨酸-甘氨酸-缬氨酸-脯氨酸-甘氨酸）_n 疏水性氨基酸残基。根据组织结构的不同，它具有几个不同的剪接变体。富含丙氨酸和赖氨酸的重复形式形成了重要的交联功能结构域，这些功能结构域可中断基本的重复结构，铜调赖氨酰氧化酶可催化胶原纤维交联，也可催化赖氨酸的氧化脱氨基而形成醛（基）赖氨酸，乙醛与各种醛（基）赖氨酸和（或）未修饰的赖氨酸结构反应形成锁链素（desmosine）交联，数个弹性蛋白个体分子间的交联造成了弹性纤维具有的弹性和不溶解性。

微纤维

在真皮的最上部，直径 10 ~ 12nm 的微纤维（microfibrils）从基底膜带垂直穿至真皮乳头层，与真皮网状层中水平方向的弹力纤维系统相融合。微纤维的主要成分为原纤蛋白-1（fibrillin 1），在体外^[18]能够聚合形成串珠状微丝的大分子量蛋白质，原纤蛋白-1 可以与表皮基底膜的基膜蛋白多糖（perlecan）作用而使微纤维附着于真皮表皮连接区^[19]。原纤蛋白是超过 2800 个氨基酸长度的糖蛋白，它们包含重复序列的表皮生长因子与胞嘧啶（半胱氨酸），重复序列的表皮生长因子结合钙离子以维持蛋白的稳定。根据组织的不同，其他的微原纤维或微纤维相关成分包括：原纤蛋白-2、微纤维相关糖蛋白（MAGPs）、无活性的 TGF-β 结合蛋白（LTBPs）、fibulins^[20] 和 XVI 型胶原^[21]。有假说提出原纤蛋白-2 负责弹性纤维的生发合成，原纤蛋白-1 提供受力部分的结构支持^[17,18]。

无活性 TGF-β 结合蛋白及原纤蛋白/LTBP 超家族成员，是高分子量的糖蛋白，以表皮生长因子样重复序列和 8- 半胱氨酸重复序列为特征。已鉴定出四种不同的 LTBP，它们都与小的无活性 TGF-β 复合物有关（图 94.5）。使用共聚焦激光扫描显微镜观察 LTBP-1 与无活性 TGF-β1 在正常皮肤的原位分布的图像，以及利用培养角质形成细胞自体移植再生皮肤，可以把 LTBP-1 与无活性 TGF-β1 复合物定位在含微纤维原纤维蛋白中（图 94-6）。LTBP-1 与无活性 TGF-β1 在真皮乳头层微纤维结构的最早期均已经存在^[22]，LTBPs 包含多个蛋白酶敏感部位，以提供从细胞外基质结构中溶解动员出大量无活性复合物的可能性，LTBPs 已知存在有两种形式：可溶性以及细胞外基质相关形式。这种情况的一个重要结果是 LTBP 介导沉积，并可靶向使无活性、可激活的 TGF-β 沉转化成不同的 ECMs。因此，含微纤维的原纤维蛋白在真皮不仅是

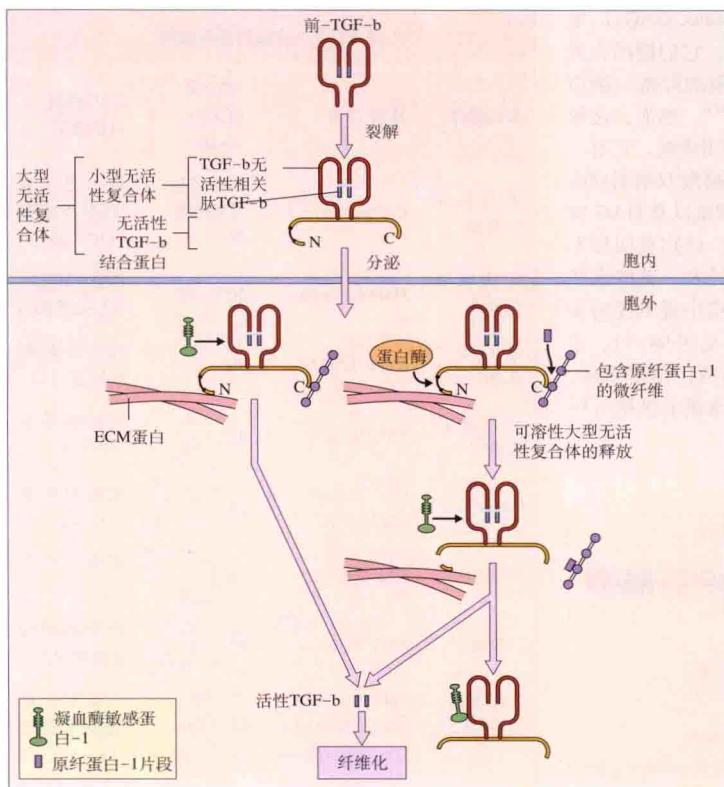


图 94-5 转化生长因子 (TGF- β) 活性的调控。

TGF- β 合成时是无活性的同二聚体前肽, 名为前 TGF- β 。经过切割, 成熟的 TGF- β 整合在一个无活性的状态, 此状态的形成是通过其与潜伏相关肽 (LAP, 形成小的无活性复合物) 非共价地连续性结合, 及 LAP 与无活性 TGF- β 结合蛋白的共价键结合 (LTBP, 形成小的无活性复合物)。此外, 大量无活性复合物通过 ECM 蛋白与 LTBP N- 端的共价键结合, 及与原纤蛋白 -1 (原纤蛋白 /LTBP 超家族成员) C- 端的非共价键结合而附着于细胞外基质。溶解 ECM 中大量无活性复合物, 可通过蛋白水解酶作用于 LTBP 绞链区的蛋白酶敏感部位, 和通过原纤蛋白原 -1 分子断片打断状态与 LTBP 相互作用而实现。结合细胞外基质糖蛋白如凝血酶敏感素 (thrombospondin) 1 至 LAP 导致活性 TGF- β 的释放, 其可结合其受体而促进纤维化。* 细胞内 (最近发现) 和细胞外裂解均有报道, 裂解可发生在与 LTBP 结合前后。* 表示也有可能分泌少量的无活性复合物及前 TGF- β 。

(Adapted from August P, Suthanthiran M. Transforming growth factor beta signaling, vascular remodeling, and hypertension. *N Engl J Med*. 2006;354:2721-3.)

受力的成分和折叠的弹性蛋白沉积的支柱, 而且也成为无活性 TGF- β 在皮肤的重要储存仓库 (见下文对 TGF- β 功能讨论) [22]。

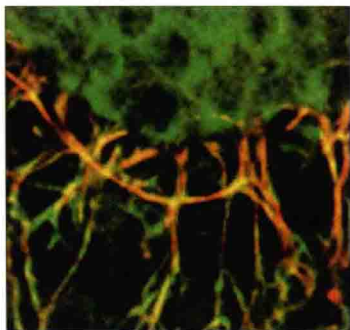


图 94-6 真皮乳头层的微纤维

共聚焦扫描显微镜扫描显示微纤维从表皮探出, 以垂直方式穿过真皮乳头。免疫抗体染色为原纤蛋白 -1 (红色) 和无活性的 TGF- β 复合物 (绿色), 橙黄色表明微纤维的这两个蛋白共定位。注意表皮角质形成细胞含有无活性的 TGF- β 。

(Courtesy of Dr Michael Raghunath. See also Raghunath et al. 1998[22].)

正常皮肤的共聚焦激光显微镜扫描发现 XVI 型胶原与微纤维相关, 它与原纤蛋白 -1 共定位于基底膜带下和真皮的乳头层, 而不在真皮的深部 [21]。这表明它通过与微纤维的相互作用, 参与了真表皮结构的完整性。在体外, 角质形成细胞和成纤维细胞产生 XVI 型胶原, 因此, 这两种细胞也很可能为体内这种蛋白质的来源。

纤维外基质

真皮纤维网络和细胞植入在一种无定形的纤维外物质中, 这种物质与水结合, 并提供皮肤水合程度的持久性。以前, 这种无定形物质被认为是没有生物学组织结构, 没有活性, 被称之为“基质”。这种预言是不对的: 纤维外基质在分子学和组织结构上是多样性的、高度有机的和有生物学活性的。它含有许多蛋白聚糖和糖蛋白、透明质酸和水。它的功能是多样的, 适合每个组织在生物学上的需求。比如, 在胚胎发育过程中, 与水结合的蛋白聚糖和葡萄糖胺聚糖为细胞游走和增殖形成一个水合的环境。在发育和组织重塑过程中, 纤维外基质中的糖蛋白对形成正确的组织结构是必需的。

葡萄糖胺聚糖 (Glycosaminoglycans, GAGs) 是一种硫化多糖和带负电荷的乙酰化糖, 它们能结合大量的离子和水。通常, GAGs 通过丝氨酸羟基与蛋白结合, 形成一种蛋白聚糖 (图 94-7)^[23]。然而, 最显著、最普遍而不含蛋白质的 GAG 是透明质酸, 它是一种由数千种 N-乙酰葡萄糖胺 / 葡萄糖醛酸双糖组成的巨型多糖。蛋白聚糖在蛋白质含量和数量以及 GAG 侧链的类型和长度明显不同 (表 94-3)。已知有四种不同的结合蛋白聚糖的 GAGs: 硫酸软骨素、硫酸皮肤素、硫酸角质素和硫酸乙酰肝素。真皮中最重要的蛋白聚糖是多功能蛋白聚糖 (Versican, 见图 94-7)。它与弹力纤维系统有关, 与透明质酸形成巨型复合物, 赋予皮肤紧张度^[23]。合成多功能蛋白聚糖的细胞有纤维细胞、平滑肌细胞和上皮细胞。

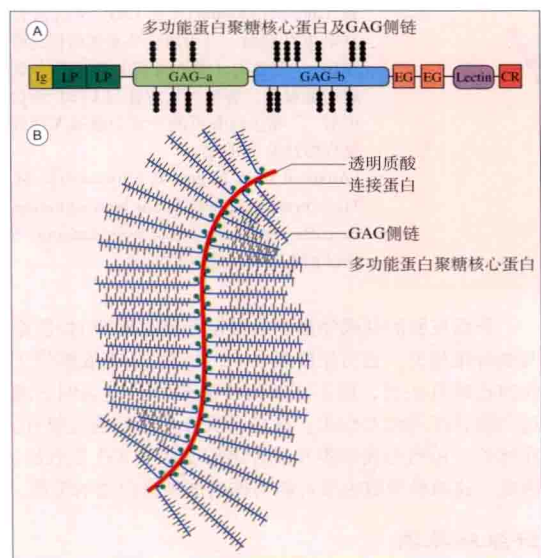


图 94-7 多功能蛋白聚糖的结构和聚集

A. 这种核心蛋白含有多种对 GAGs 和配体连接重要的结构基序。N 端免疫球蛋白性别重复序列 (Ig) 后跟着两个连续的连接蛋白类型分子 (LP), 它们参与介导核心蛋白同透明质酸的结合。GAG 结合区域以组织特异性选择型剪切变体的形式存在, GAG- α 和 (或) GAG β , 带有 GAG 侧链。紧接着是结构基序, 包括 2 个 EGF 样重复序列 (EG)、1 种 C 型凝集素区域 (凝集素) 和 1 种补体调节蛋白样模块 (CR)。B. 在真皮, 多功能蛋白聚糖能形成带有透明质酸的巨型聚集物 (红色)。核心蛋白 (蓝色) 带有许多 GAG 侧链 (黑色), 通过它的连接蛋白区域 (绿色: A 格中图解内的 LP 模块)。这种聚集物能结合大量的水, 从而赋予皮肤紧张度。

(Adapted from Iozzo RV. Matrix proteoglycans: from molecular design to cellular function. Ann Rev Biochem. 1998;67:609-52.)

表 94-3 皮肤的蛋白聚糖

蛋白聚糖	基因/位点	核心蛋白大小 (kDa)	GAG侧链 (数量)
多功能蛋白聚糖	<i>CSPG2/ 5q13.2</i>	265~370, 剪切突变体	软骨素 / 硫酸皮肤素 (10~30)
基底膜蛋白聚糖	<i>HSPG2/ 1p36</i>	400~467	乙酰型肝素 / 硫酸软骨素(3)
核心蛋白多糖 ^[*]	<i>DCN/ 12q23</i>	40	软骨素 / 硫酸皮肤素 (1)
纤维蛋白聚糖 ^[*]	<i>FMOD/ 1q32</i>	42	硫酸角质素 (2~3)
Lumican ^[*]	<i>L U M / 12q21.3-22</i>	38	硫酸角质素 (3~4)
角膜蛋白 ^[*]	<i>KERA/ 12q22</i>	38	硫酸角质素 (3~5)
二聚糖 ^[*]	<i>BGN/ Xq28</i>	40	软骨素 / 硫酸皮肤素 (2)
多配体蛋白多糖 1,2,4	<i>SDC1/ 2p24.1</i> <i>SDC2/ 8q22-24</i> <i>SDC4/ 20q12-13</i>	35~120	乙酰型肝素 / 硫酸软骨素 (3~5)

*富含亮氨酸的小型蛋白聚糖。

基底膜蛋白聚糖 (Perlecan) 是所有基底膜包括表皮基底膜上的一种主要的硫酸肝素类蛋白聚糖^[24]。小而富含亮氨酸的蛋白聚糖通常都含有一个富含亮氨酸重复序列的核心蛋白和半胱氨酸结合环, 仅带有一个或两个 GAG 侧链^[23]。核心蛋白多糖有多种功能, 比如, 它结合胶原纤维和 TGF- β 。二聚糖是一种细胞表面蛋白聚糖, 它同样结合 TGF- β 。纤维蛋白聚糖调节含有胶原的纤维生成。在皮肤内也同样发现有其他小型富含亮氨酸的蛋白聚糖, 比如 lumican 和角膜蛋白。多配体蛋白聚糖是一种跨膜硫酸肝素类蛋白聚糖, 它在大多数类型细胞上都有^[25]。它们调节许多种生物学过程, 从凝血过程的连锁反应、酯酶结合和活性、细胞黏附到 ECM 和随后的细胞骨架结构, 再到细胞微生物感染^[25]。特别有趣的是多配体蛋白聚糖和其他 ECM 分子积极参与外膜内侧的细胞信号转导^[26]。多配体蛋白聚糖 1、2 和 4 在皮肤中表达, 并能够在角质形成细胞、树突状细胞和成纤维细胞中找到。

层粘连蛋白和其他糖蛋白

层粘连蛋白是一组由 15 个不同成员组成的基底膜分子家族，在除了骨和软骨的所有组织都有表达。每一种层粘连蛋白分子都是一个由 1 条 α 、1 条 β 和 1 条 γ 链组成的三聚体；这 3 条链的成分和组合因特定的类型而不同^[27]。在皮肤中，表皮基底膜含有层粘连蛋白 5、6 和 10，而血管基底膜含层粘连蛋白 8 和 10。皮肤层粘连蛋白的结构、生物学功能和基因缺陷在第 29 和 33 章中有更详细的讨论。就在最近，基于分子链的成分，对层粘连蛋白的分类有了新的命名法^[28]，比如，由 α_3 、 β_3 和 γ_2 链组成的层粘连蛋白 5 被称之为层粘连蛋白 332。

ECMs 同样含有许多其他的糖蛋白，比如纤连蛋白、玻璃体结合蛋白、凝血酶敏感素、matrilins 和结合腕蛋白 (tenascins)，它们在许多组织中发挥着重要功能 (表 94-4)。所有这些的详细讨论不在本章的范围内，因此读者可参阅最近有关这些 ECM 成分的综述^[29-31]。

表 94-4 皮肤的糖蛋白

糖蛋白	主要功能
纤连蛋白	细胞黏附和迁移
玻璃体结合蛋白	细胞黏附和迁移
凝血酶敏感素 (4种类型)	细胞和细胞以及细胞和基质相互联络
Matrilins (4种类型)	基质聚合，细胞黏附
结合腕蛋白 (3种类型)	调节细胞功能

细胞外基质功能

细胞外基质结构上的作用

过去 ECM 被认为是一种结构支架，使器官定形和维持其稳定性。最近的研究扩展和精确了我们在结构方面的知识，已证实广泛的 ECM 超级构造具有结构上的独特作用和特定的功能特性^[1-5]。比如，角膜基质含有均一样的、直径小、平行的纤维叠加而成的层状结构。在每个连续的层面，纤维与毗邻层几乎垂直，使组织在二维空间上能抵抗高张力，同时不影响可见光的穿透。肌腱含有绳状束成的平行而厚的纤维，有助于肌力传送到骨骼成分。基底膜是层状的，其抗张强度有限但具有同质性和组织特异性，允许特定的细胞附着，从而决定了皮肤的代谢和屏障功能^[24, 27]。在

真皮，ECM 网络 (由胶原、弹性蛋白、微纤维蛋白、fibulins 和蛋白聚糖) 植入在含水的细胞外基质中，保证了皮肤弹性、牵拉后复原性和紧张性^[5, 17-20, 29-31]。在真皮表皮交界处，特异的基底膜相关聚集物即锚定复合物保证了表皮和真皮牢固结合，并因此抵抗外部的剪切力^[32]。

细胞功能的调节

ECMs 除了上述在结构上起的作用，还具有生物学活性。在体外研究和转基因及基因敲除小鼠模型中 (见第 4 章) 已证实 ECMs 是强有力的细胞功能调节者，参与发育、再生、创伤愈合、炎症和肿瘤发生过程。ECM 大分子能影响许多事件，比如细胞黏附和游走、细胞骨架组成和细胞形态、细胞分裂、分化、极化以及凋亡。

细胞利用不同的受体识别来自 ECM 的信号，比如整合素或细胞表面蛋白聚糖^[26, 33]。 β_1 整合素代表最常见的基质受体类型。整合素的 α 亚单位决定了基质蛋白个体的配体的特异性，但并不决定亲和力和特异性。一些整合素仅识别一种配体，而其他整合素能结合多种基质蛋白。

来源于外部的 ECM 信号对细胞有不同的影响。比如，它们能诱导细胞表面整合素的聚集，导致整合素的胞浆内部分和细胞骨架之间蛋白复合物的形成，从而影响细胞形态。此外，被 ECM 信号激活的整合素诱导信号转导途径，包括黏着斑激酶 (pp¹²⁵FAK)、桩蛋白和张力蛋白，或微管相关蛋白 (MAP) 激酶介导的转录调节、细胞增殖或分化。一个更深层面的整合素介导的 ECM 信号调节是通过二价阳离子、磷脂或其他因子调控整合素的活化^[26, 33]。

TGF- β 家族中的生长因子除了它们的免疫调控和调控细胞生长作用外，还是 ECM 生成的有力的调节器。它们以无活性复合物的形式被细胞分泌出来，内含 TGF- β 和它的无活性相关肽 (latency-associated peptide, LAP) 前肽。在大多数细胞，LAP 与无活性 TGF- β 结合蛋白 (LTBP) 共价连接，形成无活性的大型复合物 (见图 94-5)。分泌出来的大型无活性复合物与 ECM 蛋白通过 LTBP 的 N 端共价结合。成纤维细胞或炎症细胞释放的多种基质降解蛋白酶可将 TGF- β 从复合物中释放出来。除了 LTBP 的，其他的几个 ECM 分子能结合 TGF- β 和调节它的活性，比如凝血酶敏感素 (thrombospondin) 或核心蛋白聚糖中的核心蛋白、二聚糖和纤维调节素^[23, 25, 27, 29]。

相关的疾病

有关细胞外基质系列疾病的分子、基因和蛋白质的研究已经为了解细胞外基质的正常生物学功能提供了丰富的信息^[5, 32]。随着这些疾病的基因突变位点陆续被发现,许多基质大分子的功能被首次发现或进一步得到确认。比如,控制胶原原纤维直径的小胶原原纤维V、IX和XI的功能已经最终被动物或人类的遗传性疾病研究所证实。再如,正是由于发现了VII与XVII型胶原在遗传性大疱表皮松解症患者中的缺如和编码相应蛋白的基因突变,它们在真表皮连接中的基本功能才变得很清楚^[32]。遗传性细胞外基质疾病群的皮肤表现列于表94-5,它们的分子机制和病理生理学将在下面阐述。不同亚型的Ehlers-Danlos综合征(EDS)、皮肤松弛症和弹性假黄瘤的临床特征在第97章讨论,而不同亚型的大疱表皮松解症的特点在第33章介绍。

Ehlers-Danlos 综合征 (Ehlers-Danlos syndromes)

许多组织如皮肤、肌腱、骨骼或软骨的细胞外基质胶原原纤维中的主要成分是I、II和III型胶原原纤维^[5]。这些蛋白质,连同较小的V、IX、XI、XII和XIV型胶原以组织特异性的方式表达^[1, 3, 5],且相应基因的突变会导致不同的器官出现不同的病变^[5]。编码III型胶原原纤维的COL3A1基因突变和单倍体低效率是IV型EDS综合征——最严重型(血管型)的EDS的病因^[34],该型主要表现为菲薄的半透明皮肤、动脉脆弱、淤伤、伤口愈合延迟。该病能引起大动脉的破裂导致突然死亡。有关Ehlers-Danlos综合征的诸多基因突变,包括氨基酸替换、缺失、RNA剪接错误和无义编码已经被报道。在伴有主动脉瘤的患者亚群中发现COL3A1基因的突变,但该亚群很少伴有其他组织表现^[5]。

几个编码较小胶原原纤维的基因的改变也已经在几种严重的结缔组织疾病中被识别,这提示这些数量较少的成分在功能方面却很重要。V型胶原原纤维的 α_1 、 α_2 链与I型和III型胶原原纤维共聚合在控制微纤维生成方面有一定的作用。它们限制了原纤维中大分子的溶解性,并界定了横向聚合的几何形状与总的形状及大小^[1, 5, 14]。正是基于这一基本模式,I型和II型EDS(经典型)中已经发现编码I型胶原原纤维 α_1 链的COL1A1基因、编码V型胶原原纤维的 α_1 -和 α_2 -链的COL5A1和COL5A2基因存在突变,而后的突变发生预计约占50%的病人^[34]。I型EDS很严重,表现为皮肤弹性过度、脆性增加、伴有萎缩性瘢痕、关节松弛。II型EDS有类似表现,但不那么明显,临床

表现参见图94-8A。因为V型胶原是由 α_1 (V)和 α_2 (V),伴或不伴 α_3 (V)链所组成的异源三聚体,还有结合以上的研究发现,提示了COL5A3基因也是突变的候选基因,有待在EDS家族中进一步检测。最近一个新的EDS相关基因——编码原纤维外基质糖蛋白的黏蛋白-X基因——在隐性遗传EDS家系中被证实存在突变,而隐性遗传EDS主要表现为皮肤过度伸展和关节活动过度^[35]。

胶原生物合成过程中由几个酶参与转录后修饰:

- 当新生多肽被合成后,脯氨酸和赖氨酸(Lys)残基分别被脯氨酰羟化酶和赖氨酰羟化酶羟化形成羟脯氨酸和羟赖氨酸(见图94-2)。
- 胶原交联之前需要赖氨酰氧化酶将赖氨酸残基氧化。
- 前胶原N-末端和C-末端蛋白酶在将前胶原加工成胶原的过程中要将N-末端和C-末端的前肽切除。

编码赖氨酰羟化酶的基因突变导致赖氨酰羟化酶活性的下降,继而导致许多VI型EDS(脊柱侧凸型)家族中胶原纤维的异常的赖氨酰羟化与糖基化。VI型EDS是一种隐性遗传性疾病,主要表现为皮肤过度伸展、脆性增大、关节松弛、脊柱侧弯和眼的结构脆弱^[5, 14, 34]。VII A和VII B型(关节松弛型)EDS主要表现为严重的关节活动过度、关节脱位,其病因在于不能将N端前肽从I型前胶原切割下来。胶原分子上前肽的持续存在显著影响原纤维的生成,原纤维变得纤细且直径高度不规则^[5, 34]。导致VII A和VII B型EDS的COL1A1与COL2基因突变往往是在剪切位点上,这引起外显子跳跃和前 α_1 (I)或前 α_2 (I)链上的ADAMTS-2切割位点消失^[5, 14]。ADAMTS-2基因突变是VII C型EDS[皮肤脆裂症(dermatosparaxis)型]病变的根本病因(图94-8B),VII C型EDS与VII A型、VII B型EDS类似,由于存在前胶原N端前肽的持续空间位阻导致皮肤和其他的组织中胶原原纤维的聚合障碍。研究表明许多不同基因的突变都会导致前胶原蛋白酶的活性明显下降^[14]。

皮肤松弛症

皮肤松弛症(cutis laxa)是一种相对罕见的细胞外基质疾病,特点是遗传变异多样化和临床表现的多样化^[14]。它主要表现为皮肤松弛、过度伸展伴有弹性减退,因此临床上呈现“皮肤过大”和早老的外观(图94-8C)。皮肤改变时常伴有皮肤外表现,包括肺气肿、膀胱憩室和肺动脉狭窄。组织学上可见显著的弹性纤维碎裂与减少。

在一些常染色体显性遗传的皮肤松弛症家系中,

表 94-5 皮肤遗传性细胞外基质病 (ECM 疾病)

蛋白	基因	OMIM	疾病	皮肤 ^[1] 和其他器官的表型特征
I 型胶原(α_1 - & α_2 -链)	COL1A1	#130060	EDS, (VIIA型)关节松弛	皮肤伸展过度 and 脆弱, 关节运动过大, 先天性髋关节错位 ^[1]
		#130000	EDS, 经典型 (I 型)	见下
	COL1A2	#130060	EDS, 关节松弛 (VIIB型)	皮肤伸展过度 and 脆弱, 关节运动过大, 先天性髋关节错位 ^[1]
		#225320	EDS, 心瓣膜	心瓣膜缺损, 余同经典型 EDS (见下)
III型胶原	COL3A1	#130050	EDS, 血管(IV型)	皮肤薄、脆弱, 伴广泛的擦伤和动脉脆弱 ^[1]
V 型胶原(α_1 - & α_2 -链)	COL5A1 COL5A2	#130000, 130010	EDS, 经典型 (I 型-严重型; II 型-轻型)	皮肤伸展过度 and 脆弱, 关节运动过大, 先天性髋关节错位
VI型胶原	COL6A1, COL6A2	#254090	Ullrich病	皮肤肿胀, 远端关节运动过大, 肌肉萎缩
VII型胶原	COL7A1	#131750, 226600	营养不良性大疱表皮松懈症	皮肤水疱
XVII型胶原	COL17A1	#226650	交界性大疱表皮松懈症	皮肤水疱
Fibrillin 1	FBN1	#154700	Marfan综合征	萎缩纹、特征性体型 (body habitus)、主动脉扩张/夹层 ^[1]
弹性蛋白	ELN	#123700	皮肤松弛症, 常显	皮肤松弛和赘余
Fibulin-4	FBLN4	#219100	皮肤松弛症, 常隐	皮肤松弛和赘余; 肺气肿和动脉异常
Fibulin-5	FBLN5	#123700, 219100	皮肤松弛症, 常显和常隐	皮肤松弛和赘余; 肺气肿和动脉异常 (常隐)
层粘蛋白 β 1	LAMB1	#150240	皮肤松弛症, 新生儿类马凡 (marfanoid)综合征	皮肤松弛和赘余; 蜘蛛足样指/趾, 关节挛缩, 肺气肿
结合腕蛋白(粘蛋白)-X	TNXB	#606408	EDS, 结合腕蛋白(粘蛋白)-X缺陷引起的常隐	皮肤伸展过度 and 脆弱, 关节运动过大
		#130020	EDS, 运动过大 (III型)	不同程度的皮肤伸展过度, 关节运动过大伴反复错位
细胞外基质蛋白-1	ECM1	#247100	脂蛋白沉积症	真皮和黏膜下组织透明质酸沉积, 嗓音嘶哑, 颅内钙化
TGF- β 受体 1 & 2	TGFRB1, TGFRB2	#609192	Loeys-Dietz综合征 (I型)	半透明皮肤, 主动脉瘤, 动脉迂曲, 颅面和骨骼畸形, 关节运动过大*
ABCC6运载体	ABCC6	#177850, 264800	弹性纤维性假黄瘤	黄色丘疹, 皮肤松弛, 视网膜血管样纹, 心血管病
三磷酸腺苷酶, Cu^{2+} 转运, α -多肽	ATP7A	#304150	枕骨角综合征	皮肤松弛, 动脉迂曲, 关节运动过大, 枕骨外生骨疣
葡萄糖转运体-10	GLUT10	#208050	动脉迂曲综合征	皮肤伸展过度或松弛, 面颊毛细血管扩张, 动脉迂曲, 关节运动过大

(待续)