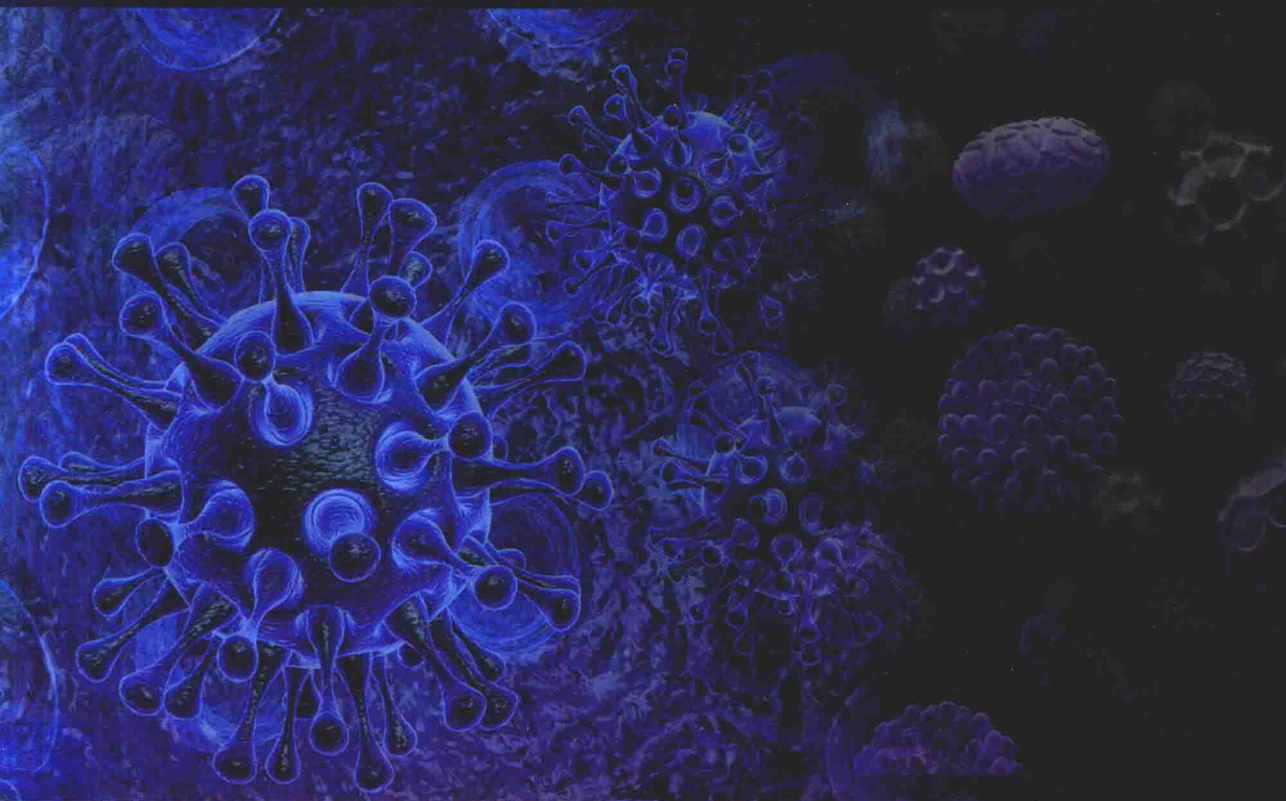


肝炎病毒·分子生物学丛书

现代细胞外基质 分子生物学

第3版

成 军/主编



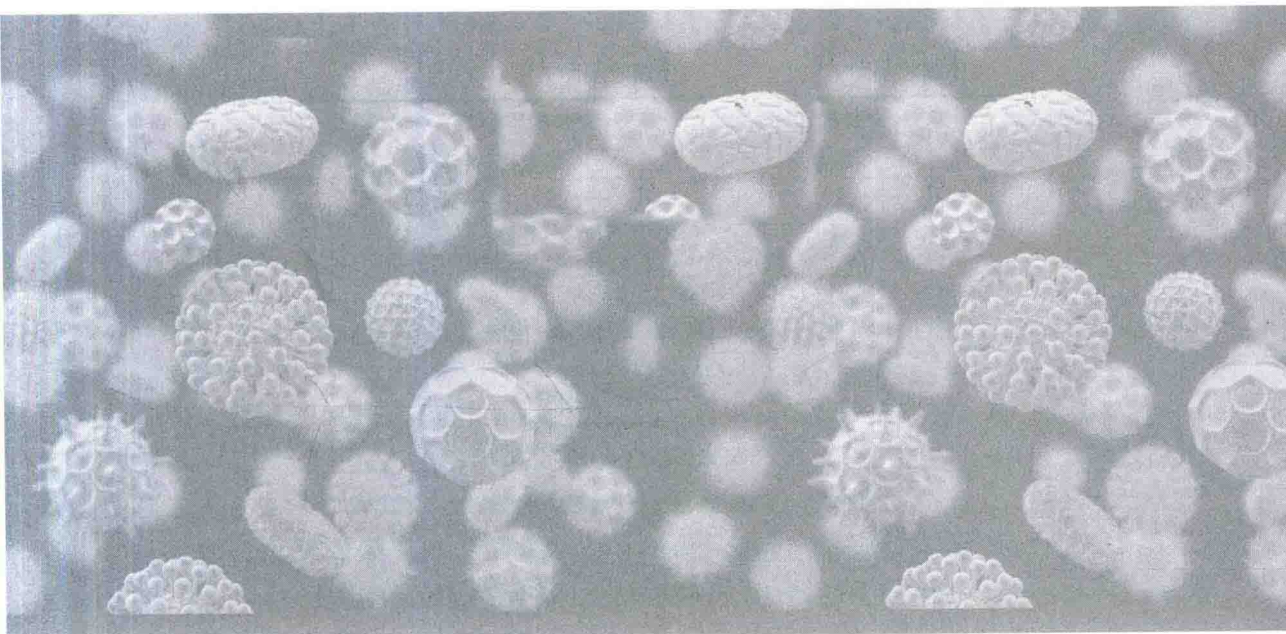
 科学出版社

肝炎病毒·分子生物学丛书

现代细胞外基质 分子生物学

第3版

成 军/主编



科学出版社

北京

内 容 简 介

本书共 49 章, 详细介绍了细胞外基质分子生物学、代谢调控及其与临床医学的关系: 一方面, 对胶原蛋白、纤维粘连蛋白、层粘连蛋白、聚糖、二聚糖、骨涎蛋白等细胞外基质成分进行了详细阐述; 另一方面, 对细胞外基质代谢调控相关的结构基础、基质金属蛋白酶、组织型金属蛋白酶抑制剂、细胞外基质代谢相关信号转导通路, 以及细胞外基质与胚胎发育、免疫系统发育、衰老、损伤修复、硬化性心脏病、肝纤维化、肾脏疾病、肺纤维化、中枢神经系统疾病、骨关节疾病、血液疾病、肿瘤转移、皮肤疾病等进行了详细论述。

本书内容新颖、翔实、系统、全面, 是细胞外基质最新进展的权威总结, 适宜从事医学和生物学的科研工作者、研究生等参考使用。

图书在版编目 (CIP) 数据

现代细胞外基质分子生物学 / 成军主编. —3 版. —北京: 科学出版社, 2017.9

(肝炎病毒·分子生物学丛书)

ISBN 978-7-03-054200-7

I. ①现… II. ①成… III. ①细胞外基质-分子生物学-研究 IV. ①Q249

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 202183 号

责任编辑: 沈红芬 刘 晶 / 责任校对: 张小霞

责任印制: 肖 兴 / 封面设计: 黄华斌

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>

北京通州皇家印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

1999 年 6 月第 一 版 由北京医科大学、协和医科大学联合出版社出版

2017 年 9 月第 三 版 开本: 787×1092 1/16

2017 年 9 月第三次印刷 印张: 47 3/4 插页: 4

字数: 1 110 000

定价: 238.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)



肝炎病毒·分子生物学丛书



学术委员会

- 庄 辉 中国工程院院士，北京大学医学部
田 波 中国科学院院士，中国科学院微生物所
斯崇文 教授，北京大学第一医院
徐道振 教授，首都医科大学附属北京地坛医院
陈菊梅 教授，中国人民解放军第 302 医院
翁心华 教授，复旦大学附属华山医院

《现代细胞外基质分子生物学》

第3版

编写人员

主 编 成 军

编 者 (按姓氏汉语拼音排序)

曹建彪	常 敏	陈天艳	成 军	党双锁	丁晓燕
董 菁	董金玲	段雪飞	冯胜虎	高 萍	高学松
郭汉斌	韩聚强	郝彦琴	柯比努尔·吐尔逊		
李 克	李 敏	李 玥	李 越	李洪杰	李文东
李亚茹	李蕴铀	李忠恕	蔺淑梅	刘景院	刘顺爱
刘玉凤	麦维利	欧蔚妮	权学民	全 敏	宋 蕊
王 琳	王 琦	王艳斌	王燕颖	魏红山	温少芳
武会娟	向天新	谢 雯	谢 尧	邢卉春	闫 杰
杨 松	于 弘	袁晓雪	曾慧慧	张 强	张 曦
张锦前	张亦瑾	张泽高	赵 红	郑铁龙	



肝炎病毒·分子生物学丛书



学术委员会

- 庄 辉 中国工程院院士，北京大学医学部
田 波 中国科学院院士，中国科学院微生物所
斯崇文 教授，北京大学第一医院
徐道振 教授，首都医科大学附属北京地坛医院
陈菊梅 教授，中国人民解放军第 302 医院
翁心华 教授，复旦大学附属华山医院

《现代细胞外基质分子生物学》

第3版

编写人员

主 编 成 军

编 者 (按姓氏汉语拼音排序)

曹建彪	常 敏	陈天艳	成 军	党双锁	丁晓燕
董 菁	董金玲	段雪飞	冯胜虎	高 萍	高学松
郭汉斌	韩聚强	郝彦琴	柯比努尔·吐尔逊		
李 克	李 敏	李 玥	李 越	李洪杰	李文东
李亚茹	李蕴铤	李忠恕	蔺淑梅	刘景院	刘顺爱
刘玉凤	麦维利	欧蔚妮	权学民	全 敏	宋 蕊
王 琳	王 琦	王艳斌	王燕颖	魏红山	温少芳
武会娟	向天新	谢 雯	谢 尧	邢卉春	闫 杰
杨 松	于 弘	袁晓雪	曾慧慧	张 强	张 曦
张锦前	张亦瑾	张泽高	赵 红	郑铁龙	

丛书前言

我们刚刚庆祝了《肝炎病毒·分子生物学丛书》8本独立又相互联系的专著出齐，就迎来了《肝炎病毒·分子生物学丛书》新版的面世，《现代肝炎病毒分子生物学》第3版是这套丛书再版的首本，这是一个标志。

由8本专著组成的《肝炎病毒·分子生物学丛书》，与我们课题组发现并长期坚持的100条新基因的研究相互联系、密不可分。自1997年底回国，白手起家，用了两年时间建立研究团队，又用了两年时间利用过去掌握的分子生物学技术平台，我们课题组共发现了100条与乙型肝炎病毒（HBV）和丙型肝炎病毒（HCV）致病机制有关的新基因，最终在美国核苷酸数据库 GenBank 中注册，并获得登录号。面对这些新基因序列，在公开文献和核苷酸序列数据库的资料中，除了知道一些零碎的信息之外，对于其功能几乎一无所知，后续的研究计划如入云里雾里，伸手不见五指。因此，为阐明这些新基因的结构与功能、表达与调控、生物学及医学意义，尤其是与肝脏疾病有关的功能学研究，必须首先在理论上有所储备。结合先前总结的部分 HBV 和 HCV 相关的专著，便产生了出版《肝炎病毒·分子生物学丛书》的想法，并得到了科学出版社沈红芬编辑的鼓励和支持。仔细算来，从1993年出版第一本专著《基因治疗》，到2014年在科学出版社出齐《肝炎病毒·分子生物学丛书》，花了20多年的时间。

新基因的研究同样也是一项费时费力的工程。自2002年发现100条新基因之后，我们课题组一直紧紧围绕这个领域进行不懈的耕耘。在这一过程中，除了艰苦探索与辛苦操劳之外，更为令人苦恼的是科学体系评价的问题。我们也经常被“做这么基础的研究有什么用”的质疑所困惑，甚至课题组的骨干对这样的研究也没有多大信心。但我深信坚持就会有所收获，因而在摸索中踉踉跄跄、踟蹰而行。我深信自然科学的研究，但因为不知道所研究的未知领域是否有意义，因此目前的状态就是研究内容较杂。如事先知道研究方向，怎会出现目前百花齐放的局面呢？目前全世界的现代医学都仰仗着文艺复兴后的研究和发展，这没有捷径。如果大家都不屑于进行基础研究，科研创新思路从何而来？如果只是读读文献，就能发现研究者所未能发现的新思路，或仅做一点点工作，就追求“有用”，这相当幼稚、不现实。但能坚持下来也相当不易。在美国的博士后科研训练不仅让我学习到了先进的理论和技术，更让我感受到了现代科学发展的必然规律。因此，虽然科学的探索非常困难、痛苦，但是我始终食之甘饴。

在《肝炎病毒·分子生物学丛书》理论的指导下, 100 条新基因的研究推动很慢, 但也略有心得。同时, 对 100 条新基因的研究也进一步使我们深刻认识了一系列的学术理论问题, 相得益彰, 其绝大部分与肝炎、肝纤维化、肝细胞癌有关, 从而为其实用性开辟了新的思路, 套用最时髦的一句话, 走上了“转化医学”的道路。

无论是《肝炎病毒·分子生物学丛书》的出版, 还是 100 条新基因的研究, 在我回国后 18 年里, 共计超过 200 位硕士生、博士生、博士后曾经参与我们的研究, 有的甚至是远渡重洋来到课题组。我真诚地感谢他们对我的信任和帮助, 是他们的一系列创新性探索, 一直鼓舞我探寻这一不寻常的道路。我的导师陈菊梅教授、斯崇文教授、Norman Talal 教授、Peter C. Melby 教授对我的教育和培养, 始终是我前进的动力。科学出版社编辑的鼓励, 同样是我完成本丛书并推进版本更新的重要动力。新版的面世标志着本丛书的不断成熟, 但书中仍会有很多不足、甚至谬误, 敬请各位同行不吝批评指正, 以便再版时不断修改, 在此一并表示感谢。

成 军

2015 年 8 月 26 日

北京·北皋

第3版前言

现代生物医学的发展非常注重以细胞为基础的研究，包括细胞内生物大分子的组成和变化规律。特别是以基因为核心的分子生物学的内容，一直是现代生物学的核心。一方面关于分子水平的变化内容受到重视，另一方面关于细胞与细胞的相互关系，组织、器官及机体的赋型和功能的完成，也都是非常重要的研究内容。这样的认识，促使人们更加关注位于上皮或内皮细胞下层、结缔组织细胞周围，为组织、器官甚至整个机体的完整性提供力学支持和物理强度的物质——细胞外基质（extracellular matrix, ECM）。近年来，关于细胞外基质的种类、结构、功能、调控的研究变得非常重要。除了机体的生理功能与细胞外基质的关系不可或缺，细胞外基质在各种疾病的形成和演变中也具有非常重要的作用。因此，细胞外基质的研究已经成为生物医学领域中非常重要的研究内容和研究方向。为了全面反映细胞外基质的生物学特性及其在医学中的意义，我在早年间出版了《细胞外基质的分子生物学与临床疾病》一书。多年过去了，细胞外基质的研究进展很快，积累了很多新的内容。为了及时总结、分析细胞外基质的最新研究进展，促进细胞外基质的理论研究和实际应用，5年前我们根据细胞外基质的最新研究成果，对第1版的内容进行了系统的更新，形成了《现代细胞外基质分子生物学》第2版，与其他7本书组成了《肝炎病毒·分子生物学丛书》。由于学科发展和临床及科研工作的需要，我们对相关内容再次进行了全面修订，形成了本书第3版。

在《肝炎病毒·分子生物学丛书》中，《现代细胞外基质分子生物学》一册的内容非常独特和重要。关于细胞外基质领域的专著非常少，许多生物医学的专著中，即使涉猎细胞外基质的内容，也大多比较简略。因此，为了使读者更加全面、系统地掌握细胞外基质的研究进展，在本册的第一篇，对细胞外基质进行了概述。第二篇中对医学领域中较为重要的细胞外基质的成分逐一进行了叙述，包括每一种细胞外基质成分的结构、功能、调控、生物学特性，以及功能与疾病的关系。在第三篇中，从机体的功能和整体的角度，对细胞外基质的代谢、信号转导、细胞因子和激素对细胞外基质代谢的影响和调节，以及在细胞微环境中细胞外基质的作用进行了较为细致的叙述。细胞外基质与临床疾病的关系是本书的第四篇，包括细胞外基质与肝、肺、肾等主要实质性脏器纤维化之间的关系，损伤与修复过程中细胞外基质的作用，以及其他类型的疾病与细胞外基质变化的相互关系等。相信这些内容体现了细胞外基质研究领域中最

为主要的部分。

第3版在上一版的基础上进行了修订，力求反映细胞外基质研究领域中的最新进展和趋势，由于各位作者的认识不同，在各自章节中可能会出现叙述不尽相同、甚至存在相互矛盾的地方，这也正反映了对细胞外基质研究和认识的一个真实的发展历程。在任何一个研究领域中，都会存在类似的现象和过程。但是，随着研究的不断深入，资料的不断累积，这一现象将会逐步解决。因此，在这里我谨代表全体编者对于书中的不完善之处表示歉意，并恳请各位读者不吝赐教，指出我们的不足和谬误之处，供再版修改时参考。



首都医科大学附属北京地坛医院

2017年5月于北京

目 录

第一篇 概 论

第一章 细胞外基质概论	(3)
第一节 细胞外基质的分类	(3)
第二节 细胞外基质的结构特点	(7)
第三节 细胞外基质的生物学功能	(10)

第二篇 细胞外基质分子生物学基础

第二章 胶原蛋白	(17)
第一节 胶原蛋白的结构	(17)
第二节 胶原的生物合成	(22)
第三节 胶原蛋白及其亚基	(23)
第四节 胶原基因表达调控机制	(37)
第三章 纤维粘连蛋白	(43)
第一节 纤维粘连蛋白的结构	(43)
第二节 纤维粘连蛋白基因转录物的剪切	(47)
第三节 纤维粘连蛋白相关的信号转导过程	(53)
第四节 纤维粘连蛋白的生物学功能及意义	(54)
第五节 纤维粘连蛋白与相关疾病	(57)
第四章 层粘连蛋白	(71)
第一节 层粘连蛋白的分子结构	(71)
第二节 层粘连蛋白的受体及信号转导	(73)
第三节 层粘连蛋白的生物学意义	(77)
第五章 双糖链蛋白聚糖	(90)
第六章 二聚糖	(98)
第一节 概述	(98)
第二节 二聚糖与疾病	(100)
第七章 骨涎蛋白	(106)
第八章 软骨寡聚基质蛋白	(121)
第一节 软骨寡聚基质蛋白的分子结构	(121)
第二节 软骨寡聚基质蛋白的合成和分泌	(122)

第三节	软骨寡聚基质蛋白的生物学意义	(122)
第九章	弹性蛋白	(130)
第一节	弹性蛋白的基因及分子结构	(130)
第二节	弹性蛋白的基因表达及调控	(132)
第三节	弹性纤维的形成	(135)
第四节	弹性蛋白与临床相关疾病	(140)
第十章	玻连蛋白	(148)
第一节	玻连蛋白的分子结构	(148)
第二节	玻连蛋白的生物学功能	(151)
第十一章	腱生蛋白	(155)
第十二章	巢蛋白	(165)
第一节	巢蛋白的分子结构	(165)
第二节	巢蛋白分子中的位点结构	(166)
第三节	巢蛋白的基因表达与调控	(169)
第四节	巢蛋白分子的糖基化位点	(170)
第五节	巢蛋白的酶学降解	(170)
第六节	巢蛋白的生物学功能	(171)
第七节	巢蛋白的临床研究	(173)
第十三章	多能素	(180)
第一节	多能素的基因结构和蛋白结构	(180)
第二节	多能素的功能	(182)
第三节	多能素基因表达的调节	(186)
第十四章	微纤维蛋白	(189)
第十五章	纤维蛋白原	(196)
第一节	纤维蛋白原的基因结构	(196)
第二节	纤维蛋白原的蛋白结构	(197)
第三节	纤维蛋白原的生物合成	(198)
第四节	纤维蛋白原的功能	(199)
第五节	纤维蛋白原的结构和功能关系	(200)
第六节	纤维蛋白原的调控机制	(202)
第七节	纤维蛋白原与疾病	(203)
第十六章	纤维调节素	(208)
第十七章	基膜聚糖	(220)
第一节	基膜聚糖概述	(220)
第二节	基膜聚糖与肿瘤	(220)
第三节	基膜聚糖与眼部疾病	(222)
第十八章	激活第Ⅶ因子	(226)
第一节	FⅦ因子的基本结构与生物功能	(226)
第二节	FⅦ与凝血因子Ⅶ缺乏症	(227)

第三节	FVII与CHD	(231)
第四节	重组活化凝血因子FVII	(232)
第十九章	血栓黏合素	(235)
第二十章	核心蛋白聚糖	(249)
第一节	核心蛋白聚糖的结构	(249)
第二节	核心蛋白聚糖与纤维化	(251)
第三节	核心蛋白聚糖与肿瘤	(254)
第二十一章	基底膜蛋白聚糖	(260)
第二十二章	骨钙素	(273)
第二十三章	骨连蛋白	(284)
第一节	骨连蛋白基因和分子结构	(284)
第二节	骨连蛋白的表达与调控	(285)
第三节	骨连蛋白的生物学功能及其与临床疾病的关系	(287)
第二十四章	骨桥蛋白	(294)
第二十五章	骨形成蛋白	(303)
第一节	骨形成蛋白概述	(303)
第二节	骨形成蛋白各论	(305)
第二十六章	选择素	(311)
第一节	选择素的分子结构及功能	(311)
第二节	选择素与临床疾病	(315)
第二十七章	整合素	(326)
第一节	整合素的分子结构及分布	(326)
第二节	整合素的生物学功能	(330)
第三节	整合素在生理、病理过程中的作用	(335)
第四节	整合素拮抗剂及其生物学作用	(341)
第五节	展望	(342)

第三篇 细胞外基质的代谢调控

第二十八章	细胞外基质代谢的结构基础	(347)
第一节	信号分子的糖基化修饰与间质细胞分化调控	(347)
第二节	糖基化修饰在干细胞向间质细胞分化过程中的作用	(348)
第三节	糖基化修饰与成纤维细胞凋亡调控	(351)
第二十九章	基质金属蛋白酶	(357)
第一节	基质金属蛋白酶的分类	(357)
第二节	基质金属蛋白酶的表达调控	(362)
第三节	基质金属蛋白酶的功能	(368)
第三十章	组织型金属蛋白酶抑制剂	(380)
第一节	总论	(380)
第二节	组织型金属蛋白酶抑制剂在肝纤维化中的应用研究	(386)

第三节	组织型金属蛋白酶抑制剂与肾脏疾病	(393)
第四节	组织型金属蛋白酶抑制剂与骨科疾病	(398)
第五节	组织型金属蛋白酶抑制剂与肺部疾病	(399)
第六节	组织型金属蛋白酶抑制剂与心血管疾病	(402)
第七节	组织型金属蛋白酶抑制剂与消化系统疾病	(405)
第八节	组织型金属蛋白酶抑制剂与生殖系统疾病	(407)
第九节	组织型金属蛋白酶抑制剂与眼部疾病	(410)
第十节	组织型金属蛋白酶抑制剂与其他疾病	(413)
第三十一章	细胞外基质代谢相关信号转导	(417)
第一节	TGF- β /Smad 信号系统	(417)
第二节	PPAR γ 信号系统	(425)
第三节	JAK/STAT 信号系统	(429)
第四节	Notch 信号系统	(433)
第三十二章	细胞因子与细胞外基质代谢	(438)
第一节	参与细胞外基质合成及分解代谢的细胞因子及其作用	(438)
第二节	与细胞因子相关的细胞外基质代谢疾病	(442)
第三十三章	细胞微环境与细胞外基质代谢	(451)
第三十四章	激素与细胞外基质代谢	(459)
第一节	糖皮质激素与细胞外基质	(459)
第二节	雌激素与细胞外基质	(462)

第四篇 细胞外基质与临床医学

第三十五章	细胞外基质与胚胎发育	(469)
第三十六章	细胞外基质与免疫系统发育	(479)
第一节	细胞外基质概述	(479)
第二节	免疫系统发育	(481)
第三节	细胞外基质与免疫系统发育	(487)
第三十七章	细胞外基质与衰老	(492)
第三十八章	细胞外基质与损伤修复	(507)
第一节	参与损伤修复的因素	(507)
第二节	组织损伤修复	(513)
第三十九章	细胞外基质与心血管疾病	(523)
第一节	细胞外基质与心血管构成	(523)
第二节	细胞外基质与高血压	(528)
第三节	细胞外基质与心肌梗死	(536)
第四节	细胞外基质与动脉粥样硬化	(540)
第五节	非胶原糖蛋白与心血管疾病	(542)
第四十章	细胞外基质与肝纤维化	(556)
第一节	肝脏中的细胞外基质蛋白类型	(556)

第二节	肝脏中分泌细胞外基质的细胞类型	(560)
第三节	肝脏细胞外基质的降解	(565)
第四节	肝纤维化中的信号转导通路	(568)
第五节	肝纤维化研究现况	(573)
第四十一章	细胞外基质与肾脏疾病	(587)
第一节	肾小球基底膜结构成分	(587)
第二节	胶原与肾脏疾病	(594)
第三节	非胶原蛋白与肾脏疾病	(597)
第四节	其他细胞外基质与肾脏疾病	(600)
第四十二章	细胞外基质与肺纤维化	(605)
第一节	胶原与肺纤维化	(605)
第二节	非胶原糖蛋白与肺纤维化	(608)
第三节	弹性蛋白与肺纤维化	(612)
第四节	肺纤维化形成的调节	(614)
第四十三章	细胞外基质与中枢神经系统疾病	(621)
第一节	细胞外基质与神经系统	(621)
第二节	层粘连蛋白与中枢神经系统	(622)
第三节	亲玻粘连蛋白与中枢神经系统	(628)
第四节	促进轴突生长的细胞外基质	(631)
第五节	蛋白聚糖与中枢神经系统	(634)
第六节	短蛋白聚糖与神经系统	(636)
第七节	腱生蛋白与中枢神经系统	(637)
第八节	细胞外基质与脊髓损伤	(638)
第九节	细胞外基质蛋白的调节与神经系统疾病	(639)
第四十四章	细胞外基质与骨关节疾病	(645)
第四十五章	细胞外基质与血液疾病	(660)
第一节	细胞外基质概述	(660)
第二节	骨髓微环境中的细胞外基质与造血调节	(661)
第三节	细胞外基质与血液系统疾病	(664)
第四节	细胞外基质与血小板凝集及血栓形成	(667)
第四十六章	细胞外基质与肿瘤转移	(671)
第一节	肿瘤转移的过程与途径	(671)
第二节	细胞外基质成分在肿瘤转移过程中的作用	(673)
第三节	细胞外基质受体与肿瘤转移	(676)
第四节	细胞外基质代谢酶与肿瘤的转移	(680)
第四十七章	细胞外基质与皮肤病	(690)
第一节	皮肤的基本结构与细胞外基质	(690)
第二节	皮肤结构中主要细胞外基质及其受体的生理功能	(692)
第三节	皮肤细胞外基质相关主要皮肤疾病	(698)

第四十八章 细胞因子拮抗剂与抗纤维化治疗.....	(708)
第一节 细胞因子拮抗剂与抗肝纤维化治疗.....	(708)
第二节 细胞因子拮抗剂与抗肺纤维化治疗.....	(712)
第三节 细胞因子拮抗剂与抗心肌纤维化治疗.....	(717)
第四节 细胞因子拮抗剂与抗肾脏纤维化治疗.....	(719)
第四十九章 干细胞与抗肝纤维化治疗.....	(725)
第一节 肝纤维化.....	(725)
第二节 干细胞与肝纤维化.....	(734)
第三节 间充质干细胞抗肝纤维化的机制.....	(741)
彩图	