维普资讯 http://www.cqvip.com

局解手术学杂志 2006年第15卷第5期
J Regional Anst & OPerative Surg, 2006, Vol.15, No.5

·综 述·

Fibulin-5 与肿瘤的研究进展

Research progress of fibulin-5 function during tumorigenesis

文 灿,余汇洋 (第三军医大学基础医学部外科应用解剖与手术学教研室,重庆 400038)

[关键词] Fibulin-5;肿瘤;血管生成
[中图分类号] R73; Q71 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2006)05-0337-02

Fibulin-5 亦称为 FBLN-5,DANCE 或 EVEC,是细胞外基质蛋白 Fibulin 家族中的最新成员。Fibulin-5 广泛分布于富含弹性蛋白的组织,能直接与原弹性蛋白结合,并将后者锚于细胞表面,这对形成弹性纤维十分关键,对血管的发育和修复具有重要作用[1]。此外,Fibulin-5 还能促进创口愈合[2],与细胞的增殖、运动和侵袭有关[3]。近来研究提示,Fibulin-5 的表达与肿瘤的发生、发展关系密切,是一种新型的血管生成抑制剂,可能作为肿瘤治疗的新靶点[4,5]。现将有关研究综述如下。

1 Fibulin-5 的结构

Fibulin-5 为一含 448 个氨基酸的糖蛋白,紧邻 C 末端的 Fibulin 组件是 6 个能与钙离子结合的 cbEGF-like 区域,其中一个区域含有能与整联蛋白结合的 RGD 基序(integrin-binding RGD motif),后者能介导内皮细胞粘附,能与细胞表面的整合素 $\alpha v\beta 3$、$\alpha v\beta 5$ 和 $\alpha 9\beta 1$ 结合[6]。Fibulin-5 及其 cbEGF 样结构的示意图[5]见图 1。

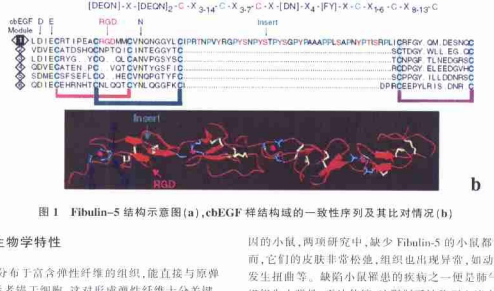


图 1 Fibulin-5 结构示意图(a),cbEGF 样结构域的一致性序列及其比对情况(b)

2 Fibulin-5 的生物学特性

Fibulin-5 广泛分布于富含弹性纤维的组织,能直接与原弹性蛋白结合,并将后者锚于细胞,这对形成弹性纤维十分关键,对血管的发育和修复具有重要作用;能防止皮肤、肺和血管发生弹性蛋白病变[1]。Fibulin-5 缺乏或基因突变,会导致多种皮肤、血管和肺组织疾病,如:皮肤松弛症[7,8]。2002 年,加州大学的 Nakamura[9] 和得克萨斯大学达拉斯西南医学中心 Yanagisawa[10] 分别在两项独立进行的实验中,培育出缺失 fibulin-5 基因的小鼠,两项研究中,缺少 Fibulin-5 的小鼠都活到成年。然而,它们的皮肤非常松弛,组织也出现异常,如动脉和其它血管发生扭曲等。缺陷小鼠罹患的疾病之一便是肺气肿,小鼠肺部组织失去弹性,无法伸缩,这限制了转移到血流中的氧气量。

血管硬化和肺气肿是最常见的老年性疾病,皮肤松弛则是老化后普遍的生理特征,保持皮肤的良好弹性是每个人的梦想,而弹性蛋白则是相关组织的主要结构蛋白,使其具有弹性而不需消耗生化能量,并在这些疾病中扮着举足轻重的角色。学者们正在努力寻求修复或再生弹性蛋白的方法,以期找到防治疾病的方法,使皮肤、血管和肺等组织保持弹性,减缓衰老步伐,甚至拨回衰老时钟,而 Fibulin-5 则是其中的一个重要靶点。

Fibulin-5 是弹性纤维发育过程中不可缺少的蛋白。美国著名分子生物学家 Nakamura 亦预言:Fibulin-5 将是抗衰老药物

[基金项目] 第三军医大学科研基金课题(2004)
[通讯作者] 余汇洋,电话:(023)68752251,E-mail:hyyu63@163.com
[收稿日期] 2006-06-15 [修回日期] 2006-08-11

维普资讯 http://www.cqvip.com

中不可或缺的成分。此外，Fibulin-5 还能促进创口愈合[2]，与细胞的增殖、运动和侵袭有关[3]。

3 Fibulin-5 与肿瘤

肿瘤的发生、发展是依赖于新生血管生成，当肿瘤体积生长到若干立方毫米时，如果没有足够的血管化，肿瘤将停止生长而处于静止状态，肿瘤中心的细胞可发生坏死或/和凋亡；反之，丰富的血管既可持续不断地向肿瘤提供营养和氧气，清除代谢产物，又可通过肿瘤血管源源不断地向宿主输送肿瘤细胞，并在机体的其它部位继续生长和诱导血管生成，导致肿瘤转移[11]。肿瘤血管的生成、生长并非一孤立的过程，而是一多因素（如各种酶类、生长因子等）共同参与的、重塑和再建血管周围细胞外基质的过程，并从该血管生出新血管芽；必须产生新的细胞外基质（ECM）——亦即所谓的肿瘤相关基质（tumor-associated stroma），以便支撑新生血管和肿瘤细胞。而由原弹性蛋白介导的 Fibulin-5（亦称为 DANCE 或 EVEC）是形成血管壁中最重要的细胞外基质——合成弹性蛋白所必不可少的蛋白分子，并对生理状态下的血管生成、发育具有重要的调节作用[9-10]。

Tsuruga 实验显示，Fibulin-5 仅存在于分泌原弹性蛋白的细胞中，并随原弹性蛋白基因的表达而表达；且当原弹性蛋白 mRNA 表达降低时，Fibulin-5 mRNA 表达也降低，这表明 Fibulin-5 的基因表达可能直接或间接地受原弹性蛋白基因表达的调控[12]。而原弹性蛋白又可通过结合 S-gal/EBP 或 galectin-3，参与肿瘤的浸润、转移，这也提示 Fibulin-5 可能与原弹性蛋白一起在肿瘤血管生成中发挥了某种作用。

近来研究表明，肿瘤抑制剂 TGF-β1 能调高和促进 Fibulin-5 表达，但在某些肿瘤中，仅有 TGF-β1 升高，而 Fibulin-5 受其抑制分子（包括 Myc, VEGF, IL-1β）的影响，其表达并不相应地升高[4]，且 Schiemann 的研究也表明：在肾癌、乳腺癌、卵巢癌和结肠癌中，Fibulin-5 的表达降低，多数的纤维肉瘤中降低，但也有部分升高[5]。

总之，Fibulin-5 参与了肿瘤的发生、发展过程，可能成为肿瘤治疗的新靶点。但 Fibulin-5 在肿瘤血管生成中信号途径和调控机制，尚有待进一步研究。

[参考文献]

[1] Midwood KS and Schwarzbauer JE. Elastic fibers: building bridges between cells and their matrix [J]. Curr Biol, 2002,12 (8):R279-R281.

[2] Lee MJ, Roy NK, Mogford JE, et al. Fibulin-5 promotes wound healing in vivo[J]. J Am Coll Surg, 2004,199(3):403-410.

[3] Schiemann WP, Blobe GC, Kalume DE, et al. Context-specific effects of fibulin-5 (DANCE/EVEC) on cell proliferation, motility, and invasion. Fibulin-5 is induced by transforming growth factor-beta and affects protein kinase cascades [J]. J Biol Chem, 2002,277(30):27367-27377.

[4] Albig AR, Schiemann WP. Fibulin-5 antagonizes vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling and angiogenic sprouting by endothelial cells[J]. DNA Cell Biol, 2004,23(6):367-379.

[5] Schiemann WP, Albig AR. Fibulin-5 function during tumorigenesis [J]. Future Oncology,2005,1(1):23-35.

[6] Nakamura T, Ruiz-Lozano P, Lindner V, et al. DANCE, a novel secreted RGD protein expressed in developing, atherosclerotic, and balloon-injured arteries [J]. J Biol Chem, 1999,274 (32):22476-22483.

[7] Loeys B, Van-Maldergem L, Mortier G, et al. Homozygosity for a missense mutation in fibulin-5 (FBLN5) results in a severe form of cutis laxa[J]. Hum Mol Genet, 2002,11(18):2113-2118.

[8] Markova D, Zou Y, Ringpfeil F, et al. Genetic heterogeneity of cutis laxa: a heterozygous tandem duplication within the fibulin-5 (FBLN5) gene[J]. Am J Hum Genet, 2003,72(4):998-1004.

[9] Nakamura T, Lozano PR, Ikeda Y, et al. Fibulin-5/DANCE is essential for elastogenesis in vivo[J]. Nature, 2002,415(6868):171-175.

[10] Yanagisawa H, Davis EC, Starcher BC, et al. Fibulin-5 is an elastin-binding protein essential for elastic fibre development in vivo[J]. Nature, 2002,415(6868):168-171.

[11] Holmgren L, O'Reilly MS, Folkman J. Dormancy of micrometastases: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression[J]. Nat Med, 1995,1(2):149-153.

[12] Tsuruga E, Yajima T, Irie K. Induction of fibulin-5 gene is regulated by tropoelastin gene, and correlated with tropoelastin accumulation in vitro [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2004,36(3):395-400.

（编辑：郭光金）

严重创伤急救与护理研究进展

Advance on emergency treatment and nursing of severe trauma

向国春 （第三军医大学附属西南医院临床教学管理中心，重庆 400038）

[关键词] 创伤；救护；护理
[中图分类号] R64；R821.42 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2006)05-0338-03

严重创伤患者伤情复杂、变化快，在 24 h 后出现多器官功能障碍及并发症。各器官生理功能严重紊乱，如急救与护理不及时将危及患者生命。特别是早期救治，即伤后 1 h 内正确判断伤情及处理各种危重症，保护器官功能，是降低伤残率和病死率的重要环节[1]。现就严重创伤的急救与护理作一综述。

1 院前急救

[收稿日期] 2006-07-16 [修回日期] 2006-08-09