

细胞周期蛋白 D1 和 p16 与病理性瘢痕关系的研究进展

冯登超 贺光照

增生性瘢痕(hypertrophic scar, HS)和瘢痕疙瘩是最常见的病理性瘢痕,多由创伤引起,形成机制目前尚不十分清楚。多数学者认为,成纤维细胞(Fb)异常增殖是瘢痕增生和持续存在的主要原因^[1-3],其生长特性及增殖活性与细胞周期关系密切。调控细胞周期最主要的一对正、负调节因子——细胞周期蛋白(cyclin)D1 和 p16 成为人们研究的热点。笔者就 cyclin D1 和 p16 与病理性瘢痕关系的研究现状作一综述。

1 cyclin D1 的结构及对细胞周期的调控

cyclin D1 基因定位于人类染色体 11q13,全长约 15 000 bp,含有 5 个外显子和 4 个内含子,编码含有 295 个氨基酸的蛋白质,相对分子质量为 34×10^3 。cyclin D1 在细胞周期关键限速点 G₁/S 期转换中起重要正调控作用^[4]。在细胞周期进程中,它参与 DNA 复制、合成,促进细胞进入有丝分裂,其表达水平代表细胞正常的增殖活性^[5]。在 G₁ 期 cyclin D1 被胞外信号激活,转录水平上升并与细胞周期蛋白依赖激酶 4 (cyclin dependent kinase 4, CDK4) 或 CDK6 结合,后者被激活后可使视网膜母细胞瘤蛋白质(即 Rb 蛋白)磷酸化释放转录因子 E2F,导致一系列与 S 期进程相关的单边基因转录,从而促进细胞由 G₁ 期向 S 期转换^[6]。

2 p16 的结构及对细胞周期的调控

p16 基因定位于人类染色体 9p21,全长 8500 bp,由 2 个内含子和 3 个外显子组成,编码 1 个含有 148 个氨基酸残基的蛋白质,相对分子质量 16×10^3 。p16 是 G₁ 期特异性调节基因^[7],是调节 G₁ 期向 S 期转换的重要负调节因子,被称为真核细胞生长周期的“闸门”,对维持增殖分化平衡起重要作用^[8]。p16 可与 cyclin D₁ 竞争调控 CDK4、CDK6 的活性,从而阻止、控制细胞分裂,诱导细胞分化^[9]。

当 cyclin D1 在蛋白水平过表达时,促进细胞由 G₁ 期向 S 期转换,这一作用可被 p16 所抑制,从而阻止细胞周期进程,使细胞休止在 G₁ 期。

3 cyclin D1、p16 与病理性瘢痕的关系

3.1 cyclin D1、p16 在病理性瘢痕中的表达

刘嘉锋等^[10]用生物素-链霉亲和素-辣根过氧化物酶法对 8 例成熟瘢痕、11 例 HS、11 例瘢痕疙瘩及 8 例正常皮肤组织进行染色,观察到正常皮肤和成熟瘢痕 Fb 中 cyclin D1、p16 无表达;HS 和瘢痕疙瘩 Fb 中两者均呈阳性表达,其中瘢痕疙瘩 Fb 中的阳性表达率高于 HS。提示:cyclin D1、p16 在病理性瘢痕的发生及发展中起重要作用。张玲等^[11]观察到,HS 组织中 cyclin D1 阳性表达率明显高于正常皮肤和非 HS。黄谦等^[12]也报道,随着 HS 的发展,其 Fb 中 cyclin D1 表达呈由强至弱的变化趋势:1~3 个月时最强,3~6 个月渐弱,6 个月后与正常皮肤无差别。这表明:cyclin D1 的表达程度与 HS 的发展程度密切相关。于冬梅等^[13]证实:cyclin D1 无论在瘢痕疙瘩还是 HS 中均呈强阳性表达。陈天新等^[14]的研究显示,通过组织块法培养的 HS Fb 中 cyclin D1 的表达明显高于正常皮肤 Fb。在细胞周期进程中,cyclin D1 作为正性调节因子,促使细胞完成 G₁ 期向 S 期转换从而增殖^[15]。cyclin D1 过度表达可导致 G₁ 期缩短,提前进入 S 期,细胞增殖速度加快。因此,cyclin D1 的高表达,可能是导致病理性瘢痕 Fb 异常增殖的主要原因。

3.2 cyclin D1 和性激素受体与瘢痕增生的关系

刘嘉锋等^[16]报道,瘢痕疙瘩 Fb 中 cyclin D1 和雄激素受体(AR)的表达高于 HS,且两指标具有明显的相关性。提示 AR 在病理性瘢痕的发生及发展中的作用,可能与 cyclin D1 有关基因的高表达密切相关。在病理性瘢痕中雄激素与 AR 结合后,可调节与 cyclin D1 有关的基因表达,使 cyclin D1 含量升高,后者可促进细胞周期进展,引起瘢痕组织增生。

3.3 p16 基因异常与瘢痕增生的关系

姚庆君等^[17]报道,p16 基因甲基化水平在深 II

作者单位:400016 重庆医科大学附属第一医院烧伤整形科
通讯作者:贺光照,Email:glenhe@sina.com,电话:023-89011220

2048.

[10] 刘嘉锋,张一鸣,易传勋,等. 瘢痕成纤维细胞中 cyclinD1、p16 的表达及关系研究. 中国美容医学,2004,13(1):12-14.

[11] 张玲,刘宏亮,张雪,等. 瘢痕组织中细胞周期蛋白 D1 表达特征对瘢痕增生程度的评估. 中国临床康复,2005,9(6):90-91.

[12] 黄谦,梁大宁,罗少军,等. cyclinD1 在增生性瘢痕不同时期的表达及意义. 广东医学院学报,2005,23(3):238-239,252.

[13] 于冬梅,陈天新,吕松岑,等. 病理性瘢痕中 p53 和 cyclinD₁ 的 mRNA 表达的实验研究. 中国实用美容整形外科杂志,2005,16(2):74-76.

[14] 陈天新,武凤莲,王冬艳,等. 5-FU 对增生性瘢痕中 cyclinD₁、cdk4 及 p53 基因表达的影响. 中国美容整形外科杂志,2006,17(5):343-346.

[15] Whittaker SR, Walton MI, Garrett MD, et al. The cyclin-dependent kinase inhibitor CYC202 (R-roscovitine) inhibits retinoblastoma protein phosphorylation, causes loss of cyclinD1 and activates the mitogen activated protein kinase pathway. Cancer Res,2004,64(1):262-272.

[16] 刘嘉锋,张一鸣,易传勋,等. 性激素受体在瘢痕中的表达与细胞周期调控蛋白相互关系的研究. 中华整形外科杂志,2004,20(4):265-267.

[17] 姚庆君,陈璧,胡大海,等. 深 II 度烧伤早期及愈后增生性瘢痕组织中 p16 基因表达的甲基化调控. 第四军医大学学报,2005,26(4):371-373.

[18] Martin AS, Richard KA. Integrins and cell proliferation; regulation of cyclin-dependent kinases via cytoplasmic signaling pathways. J Cell Sci, 2001, 114(14): 2553-2560.

[19] 陈伟,付小兵,葛世丽,等. 增生性瘢痕形成和成熟过程中细胞外信号调节激酶基因表达的变化. 中华创伤杂志,2004,20(1):45-46.

[20] 谢锋,牛扶幼,陈言汤,等. 细胞外信号调节激酶在增生性瘢痕中表达与细胞增殖的关系. 中国医学工程,2005,13(1):22-24.

[21] Lukas J, Aagaard L, Strass M, et al. Oncogenic aberrations of p16^{INK4/CDKN2} and cyclin D1 cooperate to deregulate G1 control. Cancer Res,1995,55(21):4818-4823.

[22] 韩军涛,陈璧,刘淑娟,等. 野生型 p16 基因对人瘢痕疙瘩成纤维细胞生长及代谢影响的实验研究. 中华烧伤杂志,2003,19(4):226-228.

[23] 韩军涛,陈璧,刘淑娟,等. 野生型 p16 基因体外诱导人瘢痕疙瘩成纤维细胞衰老的研究. 中华创伤杂志,2003,19(12):713-716.

[24] 蒋力,闵家新,李学昌,等. 细胞周期素 D1 反义脱氧寡核苷酸对 A549 细胞增殖及凋亡的调控作用. 第三军医大学学报,2006,28(10):1069-1071.

(收稿日期:2006-07-25)

(本文编辑:罗勤)

· 经验交流 ·

用牙钻去除烧伤后坏死指骨六例

于连庆 赵玫 魏杰伦 李二平 梁淑华

1 临床资料

本组烧伤患者 6 例,13 个患指,均为单纯性指骨坏死,坏死面积为 0.8~1.5 cm×0.3~0.5 cm。致伤原因:电烧伤 4 例、火焰烧伤 2 例。

2 手术方法

创面用氯己定消毒,以细砂石球形钻头将外露的大部分死骨清除,然后用锥形钻头将残存死骨去除,再用球形钻头平整创面,可进入髓腔,至骨面渗血。由于操作时直视并用水冲洗,很容易识别坏死骨及健康骨界限。最后用左氧氟沙星溶液冲洗并湿敷创面。术中所用牙钻为上海复星医疗器械有限公司生产的 FJ48 型(车体式)牙科综合治疗机。

3 结果

2 例坏死骨宽度大于 0.5 cm 的患者死骨去除后植中厚皮,皮片全部成活;另 4 例术后经换药,2~3 周后创面自行愈合。

典型病例:患者女,6 岁,右手电烧伤,伤后 45 d 来笔者单位就诊。查体:右手示指、中指中节掌侧中段各有 1.0 cm×

0.6 cm 创面,创周为老化肉芽组织,中间有 0.8 cm×0.3 cm 的中节指骨外露,呈浅褐色,无光泽。在门诊清洁创面后,用牙钻去除死骨至髓腔,见骨质新鲜、少量渗血,进一步平整骨面,用左氧氟沙星湿敷包扎,换药 1 次/d,18 d 后创面愈合。

4 讨论

手部严重烧伤,特别是电接触伤常伴有骨损伤坏死,治疗中需去除死骨。由于指骨为短管状骨,虽然较细但骨质坚硬,使用咬骨钳波及范围大,很难精确地去除死骨又不伤及健康骨,而且创面难以平整。用骨钻钻孔待肉芽生长后植皮,病程较长,同时也不宜用皮瓣修复。去除死骨是创面愈合的关键。但外露死骨如使用咬骨钳,有可能将中节指骨全部咬除,有截指的危险。本手术方法中所用牙钻的钻头细小,高速涡轮手机钻速快,动作轻柔准确,同时在水冲洗下视野清晰,能准确、彻底地清除死骨,最大限度地保留健康骨,弥补了骨科大型器械的不足。该方法简便易行,患者疼痛轻微,无需麻醉,部分患者可门诊处理,减轻了患者的经济负担,也便于基层医院实施。

(收稿日期:2006-11-06)

(本文编辑:张红)

作者单位:138000 吉林松原,吉林油田总医院烧伤科(于连庆、赵玫、魏杰伦、李二平),口腔科(梁淑华)