

- culture[J]. *Chromosome Res*, 2013, 21(1):87-100.
- [22] Taupin P. BrdU immunohistochemistry for studying adult neurogenesis: paradigms, pitfalls, limitations, and validation [J]. *Brain Res Rev*, 2007, 53(1):198-214.
- [23] Liu H, Liu YQ, Xu AH, et al. A novel anticancer agent, retigeric acid B, displays proliferation inhibition, S phase arrest and apoptosis activation in human prostate cancer cells[J]. *Chem Biol Interact*, 2010, 188(3):598-606.
- [24] Novikova LN, Brohlin M, Kingham PJ, et al. Neuroprotective and growth-promoting effects of bone marrow stromal cells after cervical spinal cord injury in adult rats [J]. *Cytotherapy*, 2011, 13(7):873-887.
- [25] Dawley EM, O Samson S, Woodard KT, et al. Spinal cord regeneration in a tail autotomizing urodele[J]. *J Morphol*, 2012, 273(2):211-225.
- [26] Kuwagata M, Ogawa T, Nagata T, et al. The evaluation of early embryonic neurogenesis after exposure to the genotoxic agent 5-bromo-2'-deoxyuridine in mice [J]. *Neurotoxicology*, 2007, 28(4):780-789.
- [27] Tanaka R, Tainaka M, Ota T, et al. Accurate determination of S-phase fraction in proliferative cells by dual fluorescence and peroxidase immunohistochemistry with 5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU) and Ki67 antibodies [J]. *J Histochem Cytochem*, 2011, 59(8):791-798.
- [28] Ogawa T, Kuwagata M, Muneoka K, et al. Abnormal brain function of the rat neonate in a prenatal 5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU)-induced developmental disorder model [J]. *Int J Dev Neurosci*, 2012, 30(6):507-515.
- [29] Schmuck M, Temme T, Heinz S, et al. Automatic counting and positioning of 5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU) positive cells in cortical layers of rat brain slices [J]. *Neurotoxicology*, 2014(14):127-133.
- [30] Bonvicini F, Mirasoli M, Manaresi E, et al. Development of chemiluminescent assays for the quantitative detection and imaging of 5-bromo-2' deoxyuridine-labeled DNA in parvovirus B19-infected cells [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2013, 405(2/3):941-949.
- [31] Vermeulen BL, Gleich SE, Dedeurwaerder A, et al. In vitro assessment of the feline cell-mediated immune response against feline panleukopeniavirus, calicivirus and felid herpesvirus 1 using 5-bromo-2'-deoxyuridine labeling [J]. *Vet Immunol Immunopathol*, 2012, 146(2):177-184.
- [32] Ivashkina OI, Zots MA, Bezriadnov DV, et al. Increased 5-bromo-2'-deoxyuridine incorporation in various brain structures following passive avoidance training in mice [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2012, 154(1):171-173.
- [33] Portugal R, Martins C, Keil GM. Novel approach for the generation of recombinant African swine fever virus from a field isolate using GFP expression and 5-bromo-2'-deoxyuridine selection [J]. *J Virol Methods*, 2012, 183(1):86-89.
- [34] Lehner B, Sandner B, Marschallinger J, et al. The dark side of BrdU in neural stem cell biology: detrimental effects on cell cycle, differentiation and survival [J]. *Cell Tissue Res*, 2001, 345(3):313-328.
- [35] Caldwell MA, He X, Svendsen CN. 5-bromo-2'-deoxyuridine is selectively toxic to neuronal precursors in vitro [J]. *Eur J Neurosci*, 2005, 22(11):2965-2970.
- [36] Hancock A, Priestler C, Kidder E, et al. Does 5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU) disrupt cell proliferation and neuronal maturation in the adult rat hippocampus in vivo [J]. *Behav Brain Res*, 2009, 199(2):218-221.
- [37] Qu D, Wang G, Wang Z, et al. 5-Ethynyl-2'-deoxycytidine as a new agent for DNA labeling: Detection of proliferating cells [J]. *Anal Biochem*, 2011, 417(1):112-121.
- [38] Liu L, Yang LY. Detection of DNA Synthesis in Proliferating Cells with EdU [J]. *Med Recapitulate*, 2010, 16(19):2901-2904.
- [39] Rakic P. Neurogenesis in adult primate neocortex: an evaluation of the evidence [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2002, 3(1):65-71.
- [40] Buck SB, Bradford J, Gee KR, et al. Detection of S-phase cell cycle progression using 5-ethynyl-2'-deoxyuridine incorporation with click chemistry, an alternative to using 5-bromo-2'-deoxyuridine antibodies [J]. *Bio Techniques*, 2008, 44(7):927-929.
- [41] Hua H, Kearsey SE. Monitoring DNA replication in fission yeast by incorporation of 5-ethynyl-2'-deoxyuridine [J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39(9):1-6.

(收稿日期:2015-07-12 修回日期:2015-08-16)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.32.043

不同年龄阶段恶性肿瘤儿童生存质量评价量表及其应用的研究进展*

王紫娟, 刘洋, 石林综述, 莫霖[△]审校
(重庆医科大学附属儿童医院特需门诊 400014)

[关键词] 恶性肿瘤; 儿童; 生存质量; 生存质量评价量表

[中图分类号] R-1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)32-4583-04

近年来,我国儿童恶性肿瘤的病死率逐年上升,占儿童疾病死亡的第2位,仅次于意外伤害。儿童常见恶性肿瘤按其发

* 基金项目:重庆市沙坪坝区科学技术委员会资助项目(PJ20140030)。 作者简介:王紫娟(1990—),在读硕士,主要从事儿童肿瘤护理研究。 [△] 通讯作者, E-mail: molin999@126.com。

病率排列依次为:白血病、中枢神经系统肿瘤、恶性淋巴瘤和各种实体瘤^[1]。随着诊疗技术不断进步、治疗手段不断更新和治疗方案不断完善,美国儿童恶性肿瘤的 5 年生存率已达到 80%^[2],我国也达到 72% 左右^[3]。各种治疗所致的并发症如骨髓抑制、恶心、呕吐、智力降低、骨骼和生长发育迟缓等,均导致其生存质量降低^[4]。现代肿瘤学者普遍认为生存质量比生存率、病死率更能准确反映患者的治疗效果和康复状况^[5],然而评价生存质量的工具是生存质量评价量表。儿童处于生长发育的特殊时期,评价生存质量时必须考虑其特殊性和复杂性,我国目前尚无完整的、规范的、适合不同年龄阶段恶性肿瘤儿童的生存质量评价量表,现有量表也只是通过翻译国外量表所得,因此迫切需要研究出适合我国国情的恶性肿瘤儿童生存质量评价量表。

1 恶性肿瘤儿童生存质量评价量表的研究现状

1.1 国外恶性肿瘤儿童生存质量评价量表的研究现状

近几十年来,健康相关生存质量(HRQOL)的研究发展迅速并在医学界得到广泛应用。同时,WHO 认为儿童作为特殊群体,生存质量的研究至关重要,急切需要广泛、深入的研究。国外用于评价恶性肿瘤儿童生存质量的量表已经比较成熟,且取得了显著进展,形成了许多测定量表,常用量表如下:美国 Varni 等^[6]研制的儿童生存质量测定量表体系(PedsQL™),具有较高的信度和效度。该体系包括普适性核心量表和疾病特异性量表,普适性核心量表根据各年龄阶段儿童的认知水平和理解能力,制定了儿童自评和家长代评量表。截至 2014 年 9 月 18 日,该量表已被翻译成 58 种语言,形成不同文化、不同语言环境下的多种版本,应用于德国、日本、塞尔维亚、巴基斯坦、匈牙利等 67 个国家和地区^[7-11]。疾病特异性量表中 PedsQL™ 3.0 癌症模块共 27 个条目,8 个方面的内容:疼痛和伤害(2 个条目)、恶心(5 个条目)、操作焦虑(3 个条目)、治疗焦虑(3 个条目)、担忧(3 个条目)、认知问题(5 个条目)、接受外貌(3 个条目)、交流(3 个条目)。同时已被翻译成 21 种语言,应用于巴西、日本等 24 个国家和地区^[12-13]。PCQL-32 是用于评价恶性肿瘤儿童生存质量的量表^[14],评价内容比较全面。量表包括儿童自评和家长报告量表两部分,共 32 个条目,内容涵盖疾病及治疗相关的症状、躯体功能、心理功能、社会功能和认知功能等 5 个方面,采用 Likert4 级法进行反向设置,得分越低说明出现的症状及健康相关问题越少,生存质量越高。该量表语言表述简单易懂,儿童能较好地理解问卷中的词句,并依据量表评估自己存在的问题及需求,当儿童无法回答时,父母可使用家长版的 PCQL-32 代为测评。多项随机临床试验表明该量表信效度和可行性较高,其结果可以为医护人员评估医疗效果、采取护理措施及实施延续性护理提供依据,提高恶性肿瘤儿童生存质量^[15-16]。儿童健康问卷(CHQ-PF50)^[17]是用于评估 5 岁以上儿童生存质量的量表,具有较高的内部一致性,且应用广泛^[18]。该量表共 50 个条目,13 个方面的内容:躯体功能(6 个条目)、社会角色限制(2 个条目)、一般健康感受(6 个条目)、疼痛(2 个条目)、对父母时间的影响(3 个条目)、对父母情感的影响(3 个条目)、情感行为的影响(3 个条目)、自尊(6 个条目)、心理健康(5 个条目)、日常行为(6 个条目)、家庭活动(6 个条目)、家庭和和睦(1 个条目)、健康变化(1 个条目),每个条目得分为 0~100 分,得分越高,生存质量越高。

1.2 国内恶性肿瘤儿童生存质量评价量表的研究现状

我国恶性肿瘤儿童生存质量研究起步于 20 世纪 90 年代,查找已发表的论文显示,目前关于恶性肿瘤儿童生存质量研究的报道仅见少量综述或介绍类文章^[19],2008 年中山大学卢奕云等^[20]对

PedsQL™ 4.0 进行了翻译和评价,之后又对 PedsQL™ 3.0 癌症模块进行了信效度分析,2010 年有学者运用跨文化调试对 PedsQL™ 4.0 进行评价^[21],结果与卢奕云的研究一致。国内尚无 PCQL-32 汉化版的报道^[22]。2005 年 Ng 等^[23]对 CHQ-PF50 进行了汉化,且中文版的 CHQ-PF50 具有较好的信效度,可用于我国其他地区儿童生存质量的评价。

1.3 恶性肿瘤儿童生存质量评价量表存在的不足

塞尔维亚的一项研究结果显示:量表条目设置受文化多样性的影响,应将心理测量学特性和整体结果与原始量表进行等价检验^[10];加拿大 Amin 等用“罗旭模型与分析”对 PedsQL™ 进行测评,结果显示:该量表不符合罗旭模型,其结构设置受疾病条目的无序性、研究地点、寂静水平及儿童认知缺陷的影响,需要进行调整和再实验^[24]。我国现存量表多是直接翻译国外量表,未结合我国的文化和生活习惯、经济收入、人种的体质、教育水平、应对方式、父母关系和亲子关系等,因此,针对性和敏感性较差,并不能完全反映我国恶性肿瘤儿童的生存质量,且翻译量表条目专业术语较多,受测者不易理解,造成测量结果的偏差。

2 恶性肿瘤儿童生存质量评价量表的应用现状

2.1 国外恶性肿瘤儿童生存质量评价量表的应用现状

国外恶性肿瘤儿童生存质量评价量表较为成熟,已广泛应用于评价恶性肿瘤儿童的生存质量,日本 Wakimizu 等^[25]的一项研究表明,恶性肿瘤儿童在学校家庭生活、合作能力等方面的得分较低,且存在严重的抑郁倾向。Joya 等^[26]运用 PedsQL™ 量表研究发现恶性肿瘤儿童在身体、心理、社会和情感方面低于同龄人和同性别的人。Fatma 等^[27]利用 PedsQL™ 4.0 对 93 例恶性肿瘤儿童(其中 50.5% 为实体瘤)进行调查,结果显示其生存质量得分明显低于健康儿童。Speechley 等^[28]运用 CHQ-PF50 评价中枢神经系统肿瘤儿童的生存质量发现,经过头颅放射治疗的儿童生存质量最差。Erin 等^[29]利用 PedsQL™ 跟踪随访了 110 例恶性肿瘤儿童,发现长期生存者的社会地位和经济状况得到改善,生存质量得到提高。

2.2 国内恶性肿瘤儿童生存质量评价量表的应用现状

目前国内恶性肿瘤儿童生存质量评价量表还未建立,仅对国外生存质量评价量表进行翻译后,用于小样本恶性肿瘤儿童生存质量的评定。罗西贝等^[30]研究指出,年龄、家庭所在地、疾病对家庭经济影响、患病后能否得到社会帮助和支持等与恶性肿瘤儿童的生存质量有一定的关系;莫霖等^[31]指出家庭支持、教养方式、家庭关系、患病后父母及儿童的应对方式、主要照顾人选择等也会影响其生存质量;王华荣等^[32]研究表明患病时间、年住院次数、年龄、身体发育及认知发展水平是影响恶性肿瘤儿童生存质量的主要因素。

2.3 恶性肿瘤儿童生存质量评价量表应用中存在的不足

国外各研究者在评价恶性肿瘤儿童生存质量时,系根据各研究目的、对象、侧重层面的差异采用不同的生存质量评价量表,研究结果可比性较差;儿童自评和家长代评在某些领域中缺乏一致性^[33]。我国主要运用翻译量表分析恶性肿瘤儿童生存质量的主要影响因素,且各研究结论存在差异,同时尚未广泛用于治疗、干预措施和康复方案的选择,不利于提高其生存质量^[16]。

3 总结和展望

目前,恶性肿瘤儿童生存质量评价量表在国外已趋于完善,且应用广泛;国内尚未建立适合我国恶性肿瘤儿童的生存质量评价量表。由于我国和西方国家价值体系和文化背景的差异,国外量表不宜直接照搬使用。因此,有必要研制符合我国国情、可为不同年龄阶段恶性肿瘤儿童生存质量进行有效评

价的量表。我国不同年龄阶段恶性肿瘤儿童生存质量评价量表可进行如下探索。(1)探讨不同年龄阶段恶性肿瘤儿童生存质量的主要影响因素:恶性肿瘤儿童生存质量的影响因素诸多,综合国内外研究表明,主要影响因素有:治疗方式、儿童的认知水平、父母的社会经济地位、教养方式、应对方式、家庭关系等,结合不同年龄阶段恶性肿瘤儿童生理、心理特征制定我国不同年龄阶段恶性肿瘤儿童生存质量评价量表。(2)找出我国不同年龄阶段恶性肿瘤儿童生存质量评价指标:通过文献查阅,参考目前国内外比较流行的生存质量评价量表如健康问卷(CHQ)、PedsQLTM、PCQL-32、健康调查简表(SF-36)等,以WHO儿童生存质量评价的6个领域为基础,结合我国国情、经济水平、文化背景及社会价值体系,讨论出我国恶性肿瘤儿童生存质量评价指标,开展多中心和大样本研究,通过专家函询和问卷调查,多维度筛选评价指标。(3)建立恶性肿瘤儿童全面随访及健康教育体系:恶性肿瘤具有病程长、易复发等特点,可建立恶性肿瘤儿童全面随访及健康教育体系,制定家庭-学校-社区-医院分级多向管理干预模式,成立恶性肿瘤儿童分级多向管理干预小组,通过家庭访视、电话随访、复诊等方法采用群体干预和个别干预相结合的方式,首先在试点地区实施,逐步在全国推广,为临床医疗及护理措施的制定和实施提供良好的基础,也可为进一步对恶性肿瘤儿童进行个体化综合管理和干预提供依据。

参考文献

- [1] 陈凯,蒋慧.儿童常见恶性肿瘤的流行病学现状[J].世界临床药物,2013,34(3):129-132.
- [2] Montgomery M, Su H, Chery L, et al. Physical therapy and chiropractic use among childhood cancer survivors with chronic disease: impact on health-related quality of life [J]. J Cancer Survi, 2011, 5(1): 73-81.
- [3] 闫夔,王丹.我国儿童肿瘤5年生存率达72%[N].健康报,2014-08-01(2).
- [4] 陶畅,唐达星,徐珊,等.儿童恶性实体瘤长期存活患儿生存质量评价量表的题项设计初步研究[J].科技通报,2013,29(9):46-50.
- [5] 王丽,苏俐,杜茂林,等.恶性肿瘤病人生存质量的研究进展[J].内蒙古医科大学学报,2013,35(4):321-332.
- [6] Varni JM, Seid M, Knight TS, et al. The PedsQLTM 4.0 generic core scales: sensitivity, responsiveness, and impact on clinical decision-making[J]. J Behav Med, 2002, 25(2): 175-193.
- [7] Stevanovic D, Lakic A, Damjanovic M, et al. Some psychometric properties of the Pediatric Quality of Life Inventory? Version 4.0 Generic Core Scales (PedsQLTM) in the general Serbian population[J]. Qual Life Res, 2011, 20(10): 945-949.
- [8] Chaudhry Z, Siddiqui S. Health related quality of life assessment in Pakistani paediatric cancer patients using PedsQLTM 4.0 generic core scale and PedsQLTM cancer module[J]. Health Qual Life Outcomes, 2012, 10(1): 52.
- [9] Kaneko M, Sato I, Soejima T, et al. Health-related quality of life in young adults in education, employment, or training: development of the Japanese version of Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Generic Core Scales Young Adult Version[J]. Qual Life Res, 2014, 23(20): 2121-2131.
- [10] Berkes A, Varni JW, Pataki I, et al. Measuring health-related quality of life in Hungarian children attending a cardiology clinic with the Pediatric Quality of Life Inventory [J]. Euro J Pedi, 2010, 169(4): 333-347.
- [11] Puig RF, Frey E, Proksch K, et al. Validation of the German version of the Pediatric Quality of Life InventoryTM (PedsQLTM) in childhood cancer patients off treatment and children with epilepsy [J]. Qual Life Res, 2004, 13(2): 223-234.
- [12] Scarpelli AC, Paiva SM, Pordeus IA, et al. Measurement properties of the Brazilian version of the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQLTM) cancer module scale [J]. Heal Qual Life Outcomes, 2008, 6(1): 7.
- [13] Tsuji N, Kakee N, Ishida Y, et al. Validation of the Japanese version of the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Cancer Module [J]. Heal Quali Life Outcomes, 2011, 9(1): 22.
- [14] Varni JW, Katz ER, Seid M, et al. The Pediatric Cancer of Life Inventory-32 (PCQL-32): Reliability and Validity [J]. Cancer, 1998, 82(6): 1184-1196.
- [15] 陶畅.儿童恶性实体瘤长期存活患儿生存质量评价量表的开发研究[D].杭州:浙江大学,2009.
- [16] 任静,刘晓丹,李真,等.儿童生存质量量表的国内外研究现状[J].中国实用护理杂志,2013,29(12):6-8.
- [17] Hepner KA, Sechrest L. Confirmatory factor analysis of the Child Health Questionnaire-Parent Form 50 in a predominantly minority sample [J]. Qual Life Res, 2002, 11(8): 763-773.
- [18] Rajmil L, Herdman M, Fernandez MJ, et al. Generic health-related quality of life instruments in children and adolescents: a qualitative analysis of content [J]. J Adol Heal, 2004, 34(1): 37-45.
- [19] 张洁文.儿童生存质量癌症模块量表中文版 PedsQL3.0 信度、效度分析及其初步应用[D].广州:中山大学,2013.
- [20] 卢奕云,田琪,郝元涛,等.儿童生存质量测定量表 PedsQL4.0 中文版的信度和效度分析[J].中山大学学报,2008,29(3):328-331.
- [21] Yuan TH, Qi T, Yi YL, et al. Psychometric properties of the Chinese version of the pediatric quality of life inventory TM4.0 generic core scales [J]. Qual Life Res, 2010, 19(11): 1229-1233.
- [22] 陶畅,唐达星.儿童恶性实体瘤远期生存质量评估研究进展[J].中华儿科杂志,2010,48(5):378-382.
- [23] Ng JY, Landgraf JM, Chiu Cs, et al. Preliminary evidence on the measurement properties of the Chinese version of the child health questionnaire, parent form (CHQ-PF50) and child form (CHQ-CF87) [J]. Qual Life Res, 2005, 14(20): 1775-1781.
- [24] Amin L, Rosenbaum P, Barr R, et al. Rasch analysis of the PedsQL: an increased understanding of the properties of a rating scale [J]. J Clin Epidemiol, 2012, 65(10): 1117-1123.
- [25] Wakimizu R, Hiraga N, Furuya K, et al. Depression and health-related quality of life after discharge and associated

- factors in childhood cancer patients in Japan[J]. *Bioscience Trends*, 2011, 5(6):264-272.
- [26] Joya HB, Raheem C, Joann JP, et al. Health-related quality of life, lifestyle behaviors, and intervention preferences of survivors of childhood cancer[J]. *J Cancer Survi*, 2013, 7(6):523-534.
- [27] Fatma TA, Zumurut B, Mehmet K, et al. Quality of life and chemotherapy-related symptoms of turkish cancer children undergoing chemotherapy[J]. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 2013, 14(20):1761-1768.
- [28] Speechley KN, Barrera M, Shaw AK, et al. Health-related quality of life among child and adolescent survivors of childhood cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(30):2536-2543.
- [29] Erin E, Leonard S, Sender RA, et al. Multilevel socioeconomic effects on quality of life in adolescent and young adult survivors of leukemia and lymphoma [J]. *Qual Life Res*, 2013, 22(15):1339-1351.
- [30] 罗西贝. 白血病患者住院儿的生存质量及其影响因素研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2011.
- [31] 莫霖, 唐艳, 黄小燕, 等. 不同年龄阶段恶性肿瘤儿童行为问题及影响因素的相关研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2013, 38(1):105-108.
- [32] 王华荣, 孙玉倩, 孙秉赋, 等. 学龄期恶性肿瘤患儿生存质量及影响因素调查研究[J]. *中国儿童保健杂志*, 2014, 22(4):400-402.
- [33] Eiser C. Can parents rate their child's health-related quality of life? Results of a systematic review [J]. *Qual Life Res*, 2001, 10(5):347-357.
- (收稿日期:2015-07-18 修回日期:2015-08-20)
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.32.044

胶原蛋白 IV 在肿瘤领域的研究进展

杨程显¹, 李 戈¹综述, 张立颖^{2△}审校

(1. 南方医科大学第一临床医学院临床医学系, 广州 510515;

2. 南方医科大学南方医院护理部, 广州 510515)

[关键词] 肿瘤; 胶原蛋白 IV; 侵袭与转移; 诊断与治疗

[中图分类号] R730.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)32-4586-04

胶原蛋白 IV (type IV collagen, IV-C) 属于胶原蛋白家族成员, 是细胞基底膜 (basement membranes, BMs) 的主要成分。IV-C 为独特的异源三聚体螺旋链结构, 由六型 α -肽链组成。每条肽链主要由 N 端的 7S 结构、中部富含重复 Gly-Xaa-Yaa 氨基酸基序的胶原域及 C 端的非成胶结构域 3 部分构成。迄今已发现 3 种不同类型的 IV-C 异源三聚体, 其表达具有组织特异性。在肿瘤不同阶段, 肿瘤组织上的 IV-C 组成和分布会发生明显改变, 这一生物学特点对肿瘤诊断、分期具有重要意义。恶性肿瘤的主要生物学行为是癌细胞可以突破 BMs, 向邻近或远隔部位侵袭和转移。作为 BMs 的主要成分, IV-C 在恶性肿瘤侵袭及转移机制和临床诊疗等方面的研究中具有重要意义。本文就 IV-C 在肿瘤领域的研究进展作一综述。

1 IV-C 的结构和生物学功能

IV-C 为独特的异源三聚体螺旋链结构, 由 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ 六型 α -肽链组成。编码 IV-C 各型肽链的基因两两配对, “头对头”地分布于 3 条染色体上。合成 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 肽链的基因 COL4A1 和 COL4A2 成对存在人类 13 号染色体上。基因 COL4A3 和 COL4A4 合成 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 肽链, 成对存在人类 2 号染色体上。合成 $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ 肽链的基因 COL4A5 和 COL4A6 成对存在人类 X 染色体上^[1]。

每条 α -肽链包含 N 端的 7S 结构、中间的胶原域及夹杂其中的二十多个非胶原域和 C 端的非成胶结构域 (noncollagenous domain C1, NC1)。 α -肽链 N 端 7S 结构大约由 23 个氨基酸残基组成。肽链中部由胶原域和非胶原构成。肽链中部的胶原域含有大约 1 400 个氨基酸残基, 主要由重复的 Gly-Xaa-Yaa 胶原序列构成, Xaa 通常为脯氨酸或赖氨酸, Yaa 通常为羟脯氨酸或羟赖氨酸。在这些重复序列中, 有 21~26 个非胶原

序列夹杂其中。每条 α -肽链中还包含了 Arg-Gly-Asp (RGD) 短肽基序、CB3 片段等能与整合素结合的位点^[1]。 α -肽链 C 端结构大约由 230 个氨基酸残基组成。

3 条特定的 α -肽链相互缠绕, 形成具有独特异源三聚体结构的原体。迄今已发现 $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$ 、 $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ 、 $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$ 3 种不同类型的 IV-C 异源三聚体。两个 IV-C 原体 C 端和 C 端“头对头”相接, 形成二聚体。此外, 原体通过 7S 结构, N 端对 N 端反向平行排列, 形成四聚体。四聚体最后形成薄层的网络结构, 即 BMs 的基本骨架^[2]。

IV-C 主要存在于 BMs。 $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$ 异源三聚体为 IV-C 主要的结构形式, 广泛表达于各种组织 BMs, 而 $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ 和 $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$ 异源三聚体的表达则具有组织特异性。在不同生长发育阶段, 同一组织上的 IV-C 组成和分布也存在差异。IV-C 构成 BMs 的基本骨架, 作为上皮细胞、内皮细胞、神经细胞等生长的依附和支架。IV-C 能与细胞表面的特异受体相互识别和作用, 进而激活细胞内信号转导通路, 参与细胞黏附、迁移、生长、增殖和分化等重要的生理过程。现已有报道称, IV-C 与细胞相互作用参与血小板的迁移与聚集、免疫细胞和肝细胞等的迁移及肾脏胚胎发育^[1,3]。还有研究发现, IV-C 能与癌细胞的整合素结合, 进而激活细胞内信号转导通路, 促进癌细胞的增殖、生长及迁移和抑制癌细胞的凋亡^[4]。异源三聚体还可以聚合形成分子筛, 滤过大分子物质, 如 $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ 异源三聚体是肾小球滤过膜的主要成分^[5]。研究还发现 IV-C 在血管形成中起重要作用。IV-C 不仅有促进血管生成的作用, 还可以抑制血管生成^[6]。

2 IV-C 与恶性肿瘤

恶性肿瘤的异常生长、局部的浸润和转移等都与 IV-C 关