

胶原的分子类型、结构分级及与细胞外基质成分的关系

卢 戈

(兰州医学院组织胚胎学教研室, 兰州 730000)

提 要

本文介绍了目前已发现的十一种胶原分子类型的多肽链组成、主要氨基酸数、组织分布及主要特征;胶原各种结构在光、电镜及肉眼下的分级;细胞外基质:非胶原性糖蛋白(纤维连接素、板连素、内胚素、连接素、 β -半乳糖苷凝集素、骨连素、软骨连素、玻璃体连素)、糖胺聚糖(透明质酸)、蛋白聚糖(硫酸乙酰肝素、硫酸软骨素、硫酸皮肤素、硫酸角质素、肝素)的分布、功能、结构特点及与 I、II、IV 型胶原间的一些关系。

关键词 胶原, 细胞外基质, 糖胺聚糖, 非胶原性糖蛋白, 蛋白聚糖

胶原是胶原蛋白分子及由其构成的全部结构的总称, 在体内主要以纤维的形式存在。电镜下能看到其上具横纹的胶原结构称胶原原纤维(collagen fibril), 它继而汇聚成光镜和肉眼能看到的胶原纤维(collagen fiber)。

一、胶原的分子类型

胶原蛋白分子是由三股多肽链作螺旋状缠绕而成的绳索状长分子, 分子量约为 300kD。每条多肽链约含 1050 个氨基酸残基。按其氨基酸排列的一级结构划分, 共有 18—20 种在遗传方面独特的多肽链。这些多肽链又可归纳为 α_1 , α_2 , α_3 和 α_4 等型。 α_1 链至少可分为 α_1 (I), α_1 (II), α_1 (III), α_1 (IV), α_1 (V), α_1 (IX), α_1 (XI) 等不同亚型。 α_2 链又可分为 α_2 (I), α_2 (IV), α_2 (V), α_2 (IX), α_2 (XI) 等。根据这些链所构成的分子, 可将胶原蛋白分为 11 种类型及一些小胶原。它们的多肽链组成、主要氨基酸数、组织分布及主要特征, 如表 1 所述。

胶原蛋白分子中约 33% 为甘氨酸, 23% 为脯氨酸和羟脯氨酸, 富含的羟赖氨酸仅在胶原中发现, 缺少半胱氨酸和芳香族氨基酸。绝大部分氨基酸常以甘-X-Y 排列重复: 甘为甘氨

酸, X 常为脯氨酸, Y 常为 3-羟脯氨酸或羟赖氨酸。

二、胶原的结构分级

胶原结构的最初级单位为胶原蛋白分子。它除由成纤维细胞合成外, 还可由来源于间充质的骨细胞、软骨细胞、平滑肌细胞、牙本质细胞等以及多种上皮细胞和神经组织中的雪旺细胞产生。有人认为多细胞动物(metazoa)的各种细胞都能分泌胶原^[2]。培养的大鼠胎儿肺泡上皮细胞分泌 I, III, IV, V 型胶原的比例为 79:16:2:3^[3]。

胶原蛋白分子长约 300nm, 直径约 1.5nm, 平行聚合成胶原原纤维。平行相邻分子间纵向错开约 1/4 分子长度(约 70nm), 而同一轴线上首尾相随的两胶原分子间保持约 43.8nm 的距离, 结果在平行的胶原蛋白分子间出现首尾重叠约 26.2nm 的段落。以这种方式聚合成的胶原原纤维呈现 43.8nm 的疏区(裂隙区)和 26.2nm 的密区, 形成 64(干)—70(湿)nm 的横纹周期。每个分子内极性及非极性氨基酸残基的有规律分布, 使每一周期内又呈现若干条明暗相间的横纹。暗纹为各分子的极性(包括

表 1 胶原蛋白的分子类型
(分子中每千个氨基酸所含主要氨基酸数)

胶原类型	三股多肽链的组成	甘氨酸	脯氨酸	羟脯氨酸	羟赖氨酸	赖氨酸	组织分布	其它主要特征
I	$[\alpha_1(I)]_2$ $\alpha_2(I)$	330	129	96	30	4	真皮、腱、骨、牙本质	是复杂机体中量最大的结构蛋白,以 $[\alpha_1(I)]_2\alpha_2(I)$ 的形式存在约五亿年。需 1 条 α_2 以有效的自我聚合成原纤维 ^[1] 。两种 α 链均不含半胱氨酸,侧链含糖量约占 1%。通常形成大的带状纤维
	另: $[\alpha_1(I)]_3$						胎儿、发炎及肿瘤组织 ^[2]	
II	$[\alpha_1(II)]_3$	320	108	100	13	21	透明软骨、玻璃体、髓核、胚胎角膜、神经视网膜	羟赖氨酸的羟基几乎全和糖结合,含糖量约占 10%,通常为直径较小的带状纤维
III	$[\alpha_1(III)]_3$	360	109	112	35	5	胚胎真皮、心血管、胃肠道、真皮、牙周膜、网状纤维	侧链含糖少,含半胱氨酸及 -S-S- 交联,组氨酸亦多,活体具强嗜银性
IV	$[\alpha_1(IV)]_3$	325	60	163	5	42	基膜基板、晶状体袋、角膜后弹性膜、血管球基膜、卵黄囊壁	羟赖氨酸特多,含糖量高,羟脯氨酸的羟基除 4 位者外也有 3 位的。无横纹,在活体中形成扁网
	另: $[\alpha_1(IV)]_2$ $\alpha_2(IV)$ $[\alpha_2(IV)]_3$ ^[2]							
V	$[\alpha_1(V)]$ $[\alpha_2(V)]_2$						胚胎绒毛膜和羊膜、肌鞘、腱鞘 ^[2] 、雪旺细胞	富含羟赖氨酸。又称 V ₁₂₃
	$[\alpha_1(V)]_2$ $\alpha_2(V)$	346	117	99	12	32	人烧伤后的颗粒组织 ^[3]	又称 V ₁₁₂
	$\alpha_1(V)\alpha_1(V)\alpha_2(V)$	340	113	101	12	34	培养肺泡上皮细胞分泌 ^[4]	又称 V ₁₂₃
	$[\alpha_1(V)]_3$ ^[4]							
	$[\alpha_2(V)]_3$							
	$[\alpha_1(V)]_3$ ^[2]							
VI		304	107	69	18	39	人胎盘组织	又称“内膜”胶原 (“intimal” collagen)
VII		307	81	89	18	41	人胚胎绒毛膜和羊膜,复层扁平上皮基膜和锚原纤维 ^[2]	又称长链胶原或 LC 胶原。含三条相同 α 链,约 90% 的氨基酸成分呈三股螺旋。是大泡性表皮松解的抗原 ^[6]
VIII	[2]							
IX	$\alpha_1(IX)$ $\alpha_2(IX)$ $\alpha_3(IX)$	327	146	161	17	30	鸡透明软骨、胚胎鸡角膜 ^[7]	沿软骨胶原原纤维表面分布,短臂插入间质中
X		308	95	101	32	20	软骨内成骨的软骨 ^[8]	是已经肥大的软骨细胞的特殊产物
XI	$\alpha_1(XI)$ $\alpha_2(XI)$ $\alpha_3(XI)$						透明软骨 ^[9]	量小,起调节胶原原纤维直径的作用。 $\alpha_3(XI)$ 链与 $\alpha_1(II)$ 链有关或就是 $\alpha_1(II)$
小胶原	1 α 2 α 3 α	334 327 322	109 119 111	98 93 118	19 15 13	38 40 19	人软骨 鸡软骨	分子量小,又称“小胶原” (“minor collagens”) ^[10]
A ₁₂	乙酰胆碱酯酶的胶原尾部						骨骼肌基膜的突触区及突触外区 ^[10]	酶的球形催化亚单位为四聚体,每个都与富含羟脯氨酸和羟赖氨酸的胶原尾相连,利用其中一个胶原尾并入骨骼肌神经肌肉接头处的基膜中。尾部为三股螺旋结构,对胶原酶敏感

正、负)基团分布区,明纹为非极性基团分布区。这样在一个周期内大致可分为 a, b, c, d, e 五个带,其中 c, d, e 大致位于疏区(裂隙区)。分子间主要通过相邻分子上的赖氨酸残基和羟赖氨酸残基结合成饱和而稳定的一C—N—键使胶原原纤维稳固而坚韧。5个胶原分子就可聚合成横断面约4nm的细丝。有人认为粗的胶原原纤维是由这些细丝组合而成,故电镜下原纤维的横断面呈点状结构,但用其它方法没有完全证实这一看法。

以前有人把电镜下具周期横纹这级胶原结构称为胶原微纤维,由它聚合成光镜下可见的纵纹,称之为胶原原纤维,再由这些原纤维集合成胶原纤维。我们通过光、电镜直接结合,对电镜下具横纹这级结构与光镜下的胶原纤维间的关系进行了研究^[11],认为电镜下具横纹这级结构可直接结合成束,成为光镜下可见的胶原纤维。聚合中可有分枝或大于0.2 μ m的间隙,但不存在一种规律性的可给予命名的小束,再由这些小束组成胶原纤维。因而,把电镜下具横纹这级结构称为胶原原纤维是合适的,由它组合成束,成为光镜下可见的胶原纤维。

体内的胶原原纤维除聚合成束状的胶原纤维外,还可直接聚合成板层状的胶原原纤维板,如角膜中所见;聚合成网状的胶原原纤维网,如腺泡、骨骼肌、平滑肌等一些细胞周围的III型胶原网。胶原纤维在体内可进一步集合成束状的胶原纤维束,纤维束又可聚合成粗大的胶原纤维集合束,如腱、韧带等;胶原纤维和胶原纤维束可相互分支连接,形成网状的胶原纤维网,如真皮、皮下中;胶原纤维也可集合成板层结构,可称胶原纤维板,如横膈中心腱。通过光镜、透射电镜和扫描电镜的一系列观察,得到的印象是全身的胶原通过上述各种形态结构,相互连接成一个完整的大网架。在这个网架结构的各表面,通过基膜贴附有各种上皮;在网架结构大小不等的网孔中,包裹着各种组织细胞。这样构成一个完整的机体。

除具64—70nm周期横纹的胶原原纤维外,我们在鸡颅骨膜中发现具40—44nm周期

横纹并相互分支吻合的胶原原纤维^[12],在人的神经内膜中发现具133 $\pm$ nm周期横纹的纤维性长间距体^[13]。病理情况下在人神经束膜细胞间观察到“棘胶原”和螺旋胶原。它们的形成机制还不清楚。棘胶原的“棘”可能与蛋白多糖有关。胶原与细胞之间的反应往往是通过与胶原相连的其它蛋白质,如纤维连接素或板连素做介导,而不是胶原本身。

三、胶原外的细胞外基质成分

细胞外基质(extracellular matrix, ECM)可归纳为四种成分:胶原及有关分子、非胶原性糖蛋白、糖胺聚糖(GAGs)和蛋白聚糖(PG)。胶原及有关分子已如上述,现介绍除胶原以外的ECM成分。

1. 非胶原性糖蛋白 神经系统的ECM中发现有纤维连接素(fibronectin)、板连素(laminin)、内胚素(entactin)、连接素(ligatin)和 β -半乳糖甙凝集素(β -galactoside lectin);其它组织中还有骨连素(osteonectin)、软骨连素(chondronectin)和玻璃体连接素(vitronectin)。

纤维连接素首先被证实是血清中一种可溶性成分——冷不溶性球蛋白(cold insoluble globulin)和成纤维细胞的一种外周膜蛋白^[14]。它由所有从间充质衍化来的细胞及上皮合成,为二聚体,每个亚单位至少有8个功能区。10个氨基酸的一个延伸区把它连接到细胞膜的受体上,其它区连在ECM中的胶原、GAGs或PG上。它对蛋白酶(如由成纤维细胞等释放并能降解纤维连接素的血纤维蛋白溶酶原激活剂、血纤维蛋白溶酶)的活性敏感。它的二聚体性和多功能性使它能在细胞和基质以及基质的其它成分间起介导粘连作用,如介导血小板与胶原粘连。

板连素是一种在结构上截然不同于纤维连接素的分子,但它也在细胞-基质的粘连中起介导作用。它普遍存在于基底膜中,由雪旺细胞合成的板连素沉积在神经纤维周围基板的疏区中^[15]。分子呈十字形,由7个球形区通过杆状

片段连在一起。象纤维连接素那样,球形区发挥某些功能并能连接肝素、硫酸乙酰肝素、PG、IV型胶原及膜受体的位点。

内胚素是另一种 ECM 中的糖蛋白,首先发现于小鼠的内胚层细胞中,但后来确认它还存在于各种组织的基膜中,包括外周神经的神经内膜和雪旺细胞基膜中^[46]。

连接素,由类似于凝集素样的,连接有碳水化合物或衍生物的分子组成,自身聚集成直径 3nm 的微丝。它们是连接其它外周膜蛋白的“基板”(baseplate)并介导视网膜细胞间的粘连^[47]。

β -半乳糖苷凝集素已从脑中分离出来并在骨骼肌的 ECM 中发现^[48]。

2. 糖胺聚糖 (glycosaminoglycans, GAGs) 是多聚糖类。它们的多聚阴离子特性使它们在电镜下用多聚阳离子染色时易被定位。这种多聚阴离子特性控制着它们与 ECM 间的相互作用。例如透明质酸(hyaluronic acid)能抑制阳离子的运动,因而能使阳离子聚集处的组织渗透压升高。然而,GAGs 间的相互作用不完全是静电作用。曾显示透明质酸以“锁钥”形式结合到软骨蛋白多糖的核心蛋白上。在小鸡脑和神经嵴中,透明质酸的聚集往往与成神经细胞迁移的活跃期相配合。聚集的透明质酸通过增加 ECM 的水合作用以降低对细胞的阻力来促进细胞的迁移。然而,成神经细胞不是在透明质酸上迁移,而是在 ECM 中由疏松间质形成的,GAGs 量占优势的通道中的糖蛋白上迁移。

一般认为,透明质酸是一种不硫化也不与蛋白核心相联的 GAG。如与蛋白相联,则成为透明质酸蛋白(属蛋白聚糖中的一种)。ECM 中其它的 GAGs 以共价结合的方式与蛋白质相连,形成另一类蛋白聚糖。

3. 蛋白聚糖 (proteoglycans, PG) PG 的功能特性可能由 GAGs 的成分决定。如硫酸软骨素(chondroitin sulfate, CSA)和硫酸乙酰肝素(heparan sulfate)是中枢神经系统中最普遍的 PG 的 GAGs 成分。含硫酸软骨

素的 PG 似乎是可溶性的,并大量存在于细胞内,也见于 ECM 中。含硫酸乙酰肝素的 PG 在中枢神经系统中呈可溶性的和完整的膜蛋白两种;在外周神经系统中是突触囊泡的一种膜蛋白;在神经肌肉连接的 ECM 中以及雪旺细胞的基膜中^[49]亦有发现。它很可能随细胞分布而有多种形式。在培养的骨骼肌管上已发现一些有抗原特性的硫酸乙酰肝素-PG^[49]。这种复杂的分子结构可能有助于解释它在神经系统中的多样性功能,如突触的形成、细胞的运动^[49]及与神经营养因子的相关性都可涉及到硫酸乙酰肝素-PG。

Nitkin 等的试验显示神经系统的 ECM 控制着肌肉神经连接处突触的形式^[40]。这使许多实验室的研究者试图精细地观察基质中的那些分子踪迹以便揭示组织的固有再生和发育。此外,细胞与 ECM 间的粘连看来是细胞运动、组织再生及神经髓鞘化作用等有关过程的关键所在。了解细胞-基质的粘连对了解再生和发育至关重要。ECM 中一些分子的功能已清楚,有些还不清楚。现就目前能查阅到 ECM 中的一些分子、结构及特征列于表 2 中。

四、ECM 与胶原的关系

在发现胶原类型的多样性之前,人们认为 GAGs 是独立的实体,具非常清楚的组织定位,如软骨中的硫酸软骨素(CSA);皮肤中的硫酸皮肤素(DS);角膜中的硫酸角质素(KS)等。一段时间,似乎认为 GAGs 的类型与组织中胶原纤维的类型有某种关系,但随着进一步获得的资料表明并非如此。在以下已认识到的关系中,蛋白聚糖中的蛋白部分更像是关键所在。

1. PG 与 I 型胶原的关系 用生化微量分析和电镜测量相结合,特别在临界点电解质浓度(CEC)时使用 cupromeronic blue 的电镜组化技术,在超微结构水平上显示了三种不同 GAGs 的分布。胶原原纤维内部没有观察到多聚阴离子,即没有 GAGs 的分布;DS 规律地大量分布在胶原原纤维表面;大部分 CSA 没有以任何规律的方式与胶原原纤维相关。在腱中,

表 2 细胞外间质 (ECM) 中胶原以外的成分

分子	分 布	功 能	结 构 特 点
非胶原糖蛋白			缺乏羟脯氨酸和羟赖氨酸;对胶原酶不敏感;缺乏三股螺旋结构;没有糖醛酸;短而分支的杂糖连接在天冬酰胺上
纤维连接素	血浆中冷不溶性球蛋白;成纤维细胞表面膜蛋白;与结缔组织共同连接成一个网;发育中小脑的辐射状神经胶质;骨髓肌和雪旺细胞基膜;神经嵴的ECM中	在细胞和基质间及基质其它成分间起介导粘连作用;引导成神经细胞迁移和神经纤维生长;促雪旺细胞分裂	细胞的形式和分泌的形式(血清,脑脊液中)具相似的结构和功能特点;2个分子量约 2.2×10^5 的亚单位;5%碳水化合物;多功能分子,能与胶原、肝素、透明质酸、乙酰胆碱酯酶、谷氨酰胺转移酶、纤维素、及纤维连接素本身连接,聚入胶原原纤维
板连素	可能在所有基膜中,包括雪旺细胞和骨骼肌。出现于发育成完整的基膜之先;培养的星形细胞上	在细胞-基质的粘连中起介导作用;支持神经纤维的生长;促进培养肌管上的乙酰胆碱受体聚集	十字形分子;分子量约 10^6 ;为2个 2.2×10^5 和1个 4×10^5 的亚单位;12—15% 碳水化合物;多功能分子,能与肝素、硫酸乙酰肝素、蛋白聚糖、胶原(IV型)及细胞的蛋白受体连接
内肝素	各种组织的基膜及外周神经的神经内膜中		硫酸糖蛋白,分子量约 158000
连接素	大脑、视网膜	刺激胚胎视细胞间粘连,把B-N-乙酰D-葡萄糖胺连接到大鼠脑细胞上,是连接其它外周膜蛋白的“基板”	分子量 10^4 ;聚成微丝;在40mmol/L钙作用下从细胞中释放出来;与磷脂、胆固醇有关;17% 疏水氨基酸;与磷酸己糖,如1-磷酸甘露糖连接
β -半乳糖苷凝集素	脑、肌细胞外间质		两个分子量为12000—17000的亚单位;连接在具 β -半乳糖残基末端的多糖结合物上
骨连素	骨细胞外间质		
软骨连素	软骨细胞外间质		
玻璃体连素	玻璃体中		
糖胺聚糖(GAGs)			糖醛酸和葡萄糖胺的残基交替的多聚糖类;溶解状态下的延伸螺旋丝,高阴电荷;通常被硫酸化,如硫酸乙酰肝素、硫酸软骨素、硫酸皮肤素、硫酸角质素、肝素
透明质酸	玻璃体;脑、神经嵴的ECM;各种结缔组织;皮肤、血管、脐带、关节滑液、软骨	抑制阳离子运动,使局部渗透压升高,促进成神经细胞迁移;抑制成肌细胞融合,包括培养细胞底物粘连位点的逆转	分子量 $4 \times 10^3 - 10^7$;葡萄糖胺和N-乙酰葡萄糖胺残基交替;无硫酸化;不与蛋白质核心结合,即不是蛋白多糖
蛋白聚糖(PG)			GAGs以共价键与蛋白质结合,每个蛋白聚糖可含若干类型的GAGs
硫酸乙酰肝素	脑和脊髓;培养神经细胞的粘连点;神经肌肉连接处囊泡和细胞间质;与培养肌管上的乙酰胆碱受体聚集在一起;雪旺细胞基膜、主动脉、肺、肝、细胞表面的普遍成分	肌肉神经突触的形成;培养神经细胞与底物的粘连;与神经营养因子有关	与纤维连接素和板连素连接;来自脑的硫酸乙酰肝素(分子量约55000)与脑中的膜受体连接;艾杜糖醛酸N-乙酰氨基葡萄糖6-硫酸
硫酸软骨素(CSA)	脑的细胞间质、软骨、骨、血管、皮肤、角膜及其它结缔组织		是脑中主要的蛋白聚糖,大部分是4-硫酸软骨素,D-葡萄糖胺N-乙酰氨基半乳糖(可在4或6位或同时在4,6位与硫酸结合)
硫酸皮肤素(DS)	皮肤、血管、心瓣膜、腱及肺内结缔组织	抑制软组织钙化;控制胶原原纤维的生长和成熟	L-艾杜糖醛酸N-乙酰氨基半乳糖-4硫酸,分子量约 3×10^4
硫酸角质素(KS)	角膜、软骨、椎间盘髓核及纤维环		D-半乳糖N-乙酰氨基葡萄糖6-硫酸;没有糖醛酸基
肝素	肝、肺、皮肤、肠粘膜处的肥大细胞	抗血凝	D-葡萄糖醛酸N-乙酰氨基葡萄糖(或硫酸氨基葡萄糖)6-硫酸

至少有两种硫酸皮肤素蛋白多糖 (DS-PG)。小的一种含 1—4 个 DS 侧链和 50—60% 蛋白质, 与胶原原纤维的表面有一种生化计量的相关性^[21]。较大的一种含较大比例的类硫酸软骨素样多糖, 看上去至少在成年腱中与胶原原纤维没有特殊的关系。根据用 UO_2^{2+} 对胶原原纤维的媒染来看, DS-PG 定位在裂隙区 (the gap zone), 即在“d”带。通过 X-线衍射检查湿染状态下腱原纤维, 进一步证明“d”带的 PG-cupromeronic blue 复合物是实事, 不是变化后的结果。在迄今为止被检查过的全部软组织中, I 型胶原原纤维的裂隙区都存在有 DS-PG (包括软骨)^[22]。相反, 在骨的 I 型胶原原纤维裂隙区, 没有发现 DS-PG 微丝。用非水溶性脱矿物质法 (不消除 PGs) 后, 接着用 cupromeronic blue 染色, 看到 CSA-PG 存在于整个骨间质中, 但在裂隙区没有^[23]。裂隙区不仅含有一个钙化核心的可能位点, 而且含有携带着使胶原分子横连的大部分潜在位点的端肽。它们与小 DS-PG 的关系可能有重要的生理和病理意义。另一方面, 一种多聚物如果具有非常明显的阳离子负荷特性时 (这与 Ca^{2+} 关系非常密切), 它就不影响直接与它相邻部位的钙化发生。这些均提示“d”带 DS-PG 在抑制软组织的钙化中起着重要作用^[23]。DS 侧链的排除量应影响胶原分子与现有原纤维的聚合过程, 这影响着原纤维的成熟和侧向生长。DS-PG 与胶原呈垂直排列, 裂隙区“d”带携带的不是阳离子, 而“a”、“c”带是, 说明 DS 侧链和胶原原纤维“d”带间不像是静电引力造成的特殊定位, 可能是蛋白质-蛋白质相互作用而结合。我们观察到胶原原纤维间横向连接时横纹对位较准处连接较牢固, 不易被理化因素破坏, 横纹对位不准处连接不牢, 易被破坏^[24], 也许与原纤维表面这种 PG 有关。

2. 软骨 PG 与 II 型胶原 如上所述, 软骨中也有 DS-PG 规律地与胶原原纤维相连, 但数量相当少。大部分 PG 看上去在整个细胞外基质中随机分布^[22]。软骨胶原主要是 II 型胶原。有人用来自链霉菌的特异透明质酸水解

酶清除颗粒沉淀物, 模糊地看到软骨所含的 CSA-PG。通过电镜来识别和区分软骨中的 PG 目前尚不能做到。使用硫酸角质素水解酶也许有希望解决这一问题。

3. PG 与基膜中的 IV 型胶原 通过使用各种电子致密的阳离子探针, 一般认为 PG 以某种规律性排列在肾血管球基板中。Kuppevelt 等在临界点电解质浓度时使用 cuprolinic blue, 在肺基膜中看到规律分布的 PG, 并认为它是硫酸乙酰肝素^[25]。如果这与基膜 IV 型胶原网球的功有关, 也许网球具有对抗多聚阴离子渗透这种选择作用。然而, 有人通过抗体染色和阳离子探针已指出, 在 PG 定位和相互关系方面还有不清楚的地方。在超微结构方面, 这一结论也悬而未决。

参 考 文 献

- 1 McBride D J *et al.* *J. Cell Biol.* 1988; 107(6): 231a
- 2 Henrikson R C, Kaye G I. *Key facts in histology*, New York: Churchill Living. 1986: 103—120
- 3 Hashimoto Y B S P *et al.* *J Invest Dermatol.* 1988; 91: 238
- 4 Bruno P L *et al.* *Lab Invest.* 1989; 60: 791
- 5 Keene D R *et al.* *J Cell Biol.* 1987; 104: 611
- 6 Woodley D T *et al.* *Clin Res.* 1987; 35: 726
- 7 Nishimural I, Olsen B R. *J Cell Biol.* 1988; 107(6): 232a
- 8 Bashey R I *et al.* *Lab Invest.* 1989; 60: 106
- 9 Kimura T *et al.* *J Cell Biol.* 1988; 107(6): 806a
- 10 Massoulié J, Bon S. *Ann Rev Neuro Sci.* 1982; 5: 57
- 11 卢戈、彭庆廉. 解剖学报, 1986; 17: 295
- 12 LU Ge (卢戈), PENG Qinglian (彭庆廉). *Acta Academiae Medicinae Wuhan*, 1984; 4(3): 187
- 13 卢戈、赵艺. 解剖学报, 1983; 19: 223
- 14 Yamada K M. *Ann Rev Biochem.* 1983; 52: 761
- 15 Bunge R P, Bunge M B. *Trens in Neuro Science*, 1983; 6: 499
- 16 Cornbrooks C. *Soc Neurosci Abstr.* 1983; 9: 346
- 17 Marchase R B *et al.* *Cell.* 1982; 28: 813
- 18 Barondes S H. *Science*, 1984; 223: 1259
- 19 Carbonetto S. *Trends in Neuro Science*, 1984; 7: 382
- 20 Nitkin R M *et al.* *Cold Spring Harbor Symp.* 1983; 48: 653
- 21 Scott J E. *Biochem J.* 1984; 218: 229
- 22 Orford C R, Gardner D. *Connect Tiss Res.* 1984; 12: 345
- 23 Scott J E, Haigh M. *Bioscience Rep.* 1985; 5: 71
- 24 卢戈. 兰州医学院学报, 1984; 27: 59
- 25 Kuppevelt T H *et al.* *Histochem J.* 1984; 16: 671

【本文于1990年5月17日收到, 11月10日修回】