



CCN家族研究进展

最近几年,科学家发现了一个新的基因家族,它包括结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)、Cyr61(cysteine-rich 61)、肾母细胞瘤过度表达基因(nephroblastoma overexpressed gene, nov)、elml(expressed low in metastasis 1)或称WISP-1(Wnt-1 induced secreted protein 1)、HICP(heparin-inducible CTGF/cyr61/nov-like protein 或rCop-1或WISP-2)和WISP-3,已在人、小鼠、大鼠、猪、牛、鹌鹑和蛙等的组织检测到该家族成员的表达,并推测该家族基因起源于4千万年前的同一基因。最初把这些基因表达的蛋白划归早期基因的产物或生长因子,随着对该家族成员的深入研究,以及对各成员表现出的不同生物学功能的不断发现,这个概念也不得不予以修正。由于CTGF、Cyr61和nov是这个家族最初的成员,因此,我们仍然称这个家族为CCN家族。大部分CCN家族成员的翻译产物是含有343~381个氨基酸残基的相对分子质量为35 000~40 000的分泌蛋白,这些蛋白都含有38个保守的半胱氨酸,由4个结构模块构成,但HICP和WISP-3例外,HICP不足4个结构模块而且仅含28个半胱氨酸,WISP-3通常在模块2缺少4个半胱氨酸。CTGF和Cyr61的生物学功能表现为刺激细胞增殖、趋化粘附和促进细胞外基质形成。CTGF和Cyr61属生长因子诱导型,而nov、elml和HICP表达于细胞分化时期。CCN家族参与植入、胎盘形成、分化、发育以及伤口愈合等过程。

1 CCN家族成员的分子结构

在基因的进化过程中,具有特殊生物学功能的外显子逐渐组合形成基因,编码具有全新生物学特性的蛋白。CTGF、Cyr61和nov基因的蛋白产物含有4个结构模块,这些模块在这几个家族成员中是非常保守的。4个模块都出现在WISP-1和WISP-3中,4个模块中的3个出现在Cop-1及基因产物中。每个模块包括蛋白结合区并含有保守的半胱氨酸残基、疏水氨基酸残基,除开WISP-3的模块2以外,其他CCN家族成员的蛋白结构模块与人的CTGF蛋白相应模块具有38%~98%的同源性。

目前提出的CCN家族成员分子模块结构已成为探索其生物学功能的有益模型。CTGF、Cyr61和nov基因内位于各模块之间的内含子有一典型特征,这种特征也存在于其他许多模块蛋白中[1]。CTGF对蛋白水解的敏感性在模块之间比在模块之内更高亦支持了这些模块存在的设想。同时,一些功能特性(如CTGF对胰岛素样生长因子或细胞表面受体的结合[2]以及CTGF和Cyr61对细胞粘附的促进作用)也证实这种结构模块确实存在[3]。但是,现在尚不清楚CCN蛋白的生物学特性是各个模块各自特性的反映,还是蛋白质内结构模块与其他序列特征的整体表现。模块1与胰岛素样生长因子结合蛋白1~6的富含半胱氨酸的N-末端具有约32%的同源性。最近有人分别将胰岛素样生长因子结合蛋白8、9和10作为CTGF、nov和Cyr61的同义词,但亦有反对意见认为不应将CCN家族归为胰岛素样生长因子结合蛋白;模块2包含一个von Willebrand型C结构域(VWC),这种结构域存在于von Willebrand因子以及不同种类的粘蛋白、血小板反应蛋白和胶原纤维,因此,模块2可能参与CCN家族蛋白寡聚化过程;模块3是血小板反应I型蛋白,含有一个WSXCSXXCG位点,是一个细胞接触位点,它可结合硫酸甘氨酸结合物;模块4是C-末端模块,含有10个半胱氨酸,其中的6个半胱氨酸集合成胱氨酸花

结, 这种花结也出现在神经生长因子(NGF)、转化生长因子 β (TGF- β)和血小板源性生长因子(PDGF)中。由于NGF、TGF- β 和PDGF的一些受体结合特征位于胱氨酸花结的不同区域, C-末端模块可能含有二聚化和受体结合区域, 模块4可能参与了细胞表面受体的结合。

2 CCN家族的生物学功能

2.1 在发育和分化中的作用

免疫组化研究证实, CTGF在4.5~6.5 d小鼠胚胎的内胚层和中胚层即可出现[4]。胚胎14~18 d时, CTGF和Cyr61均在不同组织器官中表达: 心血管系统、呼吸系统以及皮肤和胎盘、分泌结构(如肾小管、唾液腺、粘液腺和皮脂腺)中CTGF为阳性, 而Cyr61为阴性; 但在神经系统和骨骼系统中Cyr61为阳性, 而CTGF为阴性。这种分布差异提示家族中的每个基因具有独特的功能。nov在鸡胚肾、心和肌肉组织中都有表达[1]。目前已有的证据表明, Cyr61和CTGF在软骨形成中起作用, Cyr61蛋白在13~18 d小鼠胚胎的软骨和骨中出现[5], Cyr61 mRNA则出现在8.5~14.5 d胚胎的各软骨发育阶段[6]。Cyr61在软骨骨骼正常生长和发育中的作用还有广泛的证据, 它可刺激胶原形成、硫酸盐沉积, 参与小鼠肢芽软骨结节的形成[5]。CTGF的mRNA出现在胚胎17 d小鼠的肥大软骨细胞及新生兔的生长软骨组织和培养细胞。

多方面的证据支持nov和CTGF在中枢神经系统发育和分化中的作用: 首先, nov和CTGF基因的表达与中枢神经系统的发育、结构和功能分化同步[7][8][9][10][11][12][13]; 其次, 从低等脊椎动物到高等脊椎动物的系统进化过程中, nov和CTGF基因的表达总是与中枢神经系统结构的发育和新功能的出现相伴随[14][15][16][17]; 第三, nov基因的反义表达载体抑制nov基因的表达后, 与学习记忆相关的神经递质的表达显著降低, 表明nov基因在大脑的高级功能(学习记忆)中起作用[18][19]。

2.2 在雌性生殖系统中的作用

卵巢胆固醇的作用一部分是由多肽生长因子介导的, 这种卵巢类固醇在子宫与胚胎信号的交流中起作用, 它促使胚胎植入和刺激胚胎发育。同时, 一些生长因子分泌进入子宫腔或者留在植入点, 刺激胚胎和胎膜的发育。CTGF存在于猪和小鼠子宫液及猪、小鼠和人的子宫组织, 提示它参与调控子宫功能[2][4]。子宫液中, CTGF和CTGF蛋白水解酶高度相关, 并随动情周期而变化。另外, 动情周期和妊娠早期同一阶段子宫液中, CTGF和CTGF蛋白水解酶水平的明显差异提示CTGF的产生和作用的发挥受胚胎存在的调控。CTGF和TGF- β 两者在子宫和胚胎组织中同时存在表明猪胚胎植入期间CTGF与TGF- β 之间的关系。动情周期及妊娠的头几天, CTGF最初定位于雌性小鼠和女性子宫腔和腺上皮细胞; 胚胎植入时及随后2 d小鼠子宫内膜上皮CTGF阳性急剧降低[4]。蜕膜间质细胞中CTGF呈强阳性, 表明CTGF参与了蜕膜过程或者因蜕膜而产生了CTGF[4]。蜕膜是一个高度调控的分化过程, 包括增加血管渗透性、DNA合成以及细胞外基质分子的合成与沉积。妊娠早期的子宫中CTGF的分布与TGF- β 及其受体的分布虽不完全相关, 但亦提示依赖于TGF- β 的CTGF合成是一条有效途径[4]。

2.3 对血管生成的作用

血管生成是一个复杂的过程, 包括毛细血管膜的拆解迁移、内皮细胞的增殖以及管腔的形成, 该过程受许多因子的调控, 其中Cyr61在大鼠角膜促进血管内皮细胞的迁移和诱导新血管的生成。Cyr61的表达模式支持它在胚胎、胎盘、肥大性软骨增生、伤口愈合和肿瘤血管形成中的作用[6][20]。由于细胞迁移是Cyr61直接诱导的血管生成的唯一过程, Cyr61的直接作用(如从细胞外基质中释放血管生成因子bFGF)可能作用于新生血管化的全过程[3]。这些问题以及其他CCN家族成员在血管生成中的作用尚待进一步研究。

2.4 在伤口修复中的作用

许多研究已经证实, 生长因子(如TGF- β)参与伤口的愈合。CTGF和Cyr61所表现的几种生物学特性(刺激细胞增殖、细胞粘附、趋化性、血管生成、细胞外基质成分的产生和强化bFGF的作用)在伤口愈合过程中起潜在的重要作用。早期实验证实, 小鼠肝部分切除诱导Cyr61基因的迅速表达, 这些结果证实了Cyr61是早期基因, 同时也证实了损伤可引起Cyr61的转录激活。在大鼠皮下植入格林腔(Schilling chambers)的实验证实, CTGF的表达高峰出现在伤后第9天, 而TGF- β 的表达高峰出现在伤后第3天[21], 两种生长因子的顺序表达

是生长因子级联反应的表现,即TGF- β 启动伤口修复和再生,同时激发CTGF的表达,CTGF是其伤口愈合过程所必须的[21]。CTGF同时在伤及细胞及一定距离的正常细胞中诱导表达,提示诱导信号从受伤处传到了相隔一定距离的细胞,在此过程中TGF- β 、PDGF和bFGF的表达水平并没有变化。

2.5 在纤维变性病变中的作用

许多纤维变性病变是结缔组织和细胞外基质过度形成的结果,并伴有明显的TGF- β 过度表达。关于CTGF的生物学活性及CTGF的产生和TGF- β 活性的关系,最近已有研究证实CTGF在皮肤、肾、肺和血管纤维性病变中的作用。新生小鼠皮下注射TGF- β ,使得大量肉芽组织迅速增生,这些肉芽组织内包含结缔组织细胞和大量细胞外基质。同时,注射TGF- β 可增高结缔组织成纤维细胞而不是上皮或内皮细胞中CTGF mRNA的水平。注射相对分子质量38 000的CTGF引起的纤维变性反应与注射TGF- β 所引起的反应在组织增生、时程变化、病变部位等方面都非常相似,这种纤维变性反应由TGF- β 或CTGF而不是EGF、PDGF和bFGF引起。CTGF mRNA的过度表达发生于不同类型的皮肤纤维变性病变中:(1)在全身性硬化中,CTGF的表达与硬化存在时相相关性,并且在深层真皮中表达最高[22];(2)在局部硬化中,CTGF阳性成纤维细胞呈弥散分布[23];(3)在瘢痕瘤中,CTGF阳性成纤维细胞分散在整个病变部位,但在周边部位较为集中[23];(4)在瘢痕组织、筋膜炎和迪皮特朗挛缩病中,CTGF只在部分成纤维细胞中表达[23]。

在肾纤维化病变中,CTGF在炎症肾小球和肾小管间质性损害中的表达比正常肾或非炎症肾小球损害的表达高[24]。毛细血管外增生性损害、囊粘连和肾小球周围纤维化的一个典型特征就是CTGF在上皮中表达显著增加。在肾小球肾炎模型大鼠中,CTGF mRNA在壁上皮细胞和足细胞中的表达上调。TGF- β 或高血糖条件下培养肾小球膜细胞和足细胞,CTGF mRNA的表达增强[24],CTGF可引起细胞外基质分解和TGF- β 的诱导表达。

博来霉素诱导的纤维增生性肺病小鼠TGF- β mRNA表达上调,博来霉素处理敏感小鼠引起肺CTGF mRNA表达水平和胶原合成比抗性小鼠增加2~3倍[25]。动脉粥样硬化血管中CTGF mRNA的表达比正常高50~100倍。在深度动脉粥样硬化损害中,CTGF定位于血管平滑肌细胞(VSMCs)和内皮细胞,而这些细胞定位于细胞外基质堆积和纤维化部位[26]。VSMCs对CTGF产生有丝分裂性应答,而且在TGF- β 的刺激下,表达CTGF mRNA,与TGF- β 引起的CTGF自分泌回路相一致。HICP表达与VSMCs生长阻滞的关系提示HICP的衰减(稀释)可能作用于增生性VSMC病(如动脉粥样硬化)。

CTGF的致纤维化作用提示它是各种纤维变性病变的一个关键的治疗靶点,尤其是作为TGF- β 的下游传递者。在CTGF水平的干预既允许不依赖CTGF的TGF- β 有益作用(比如TGF- β 的抗炎作用),又能消除其纤维增生作用。未来几年,我们有望搞清楚CTGF途径各个组成部分的作用,包括它的基因、mRNA、转录因子、蛋白、受体以及第二信使,最终发现控制CTGF介导的纤维化的最适分子靶点。

2.6 炎症作用

除了炎症肾病外,CTGF在炎症肠病中过度表达,如克隆病和溃疡性结肠炎[27]。目前已探明炎症肠病中有CTGF、TGF- β 、I型胶原、纤粘连蛋白和整合素 α 5的高表达,CTGF在炎症区域以及邻近部位TGF- β 阳性细胞构成的非炎症区域过度表达[27]。由此认为,CTGF可能促进间充质组织炎症急性期后的修复和重建,并刺激基质分解,导致纤维化和愈合[27]。

2.7 在肿瘤生长中的作用

几个方面的证据表明,CCN家族分子在肿瘤形成中起重要作用,最可信的例子就是切去N-末端的nov具有致癌特性[1]。转染Cyr61的胃腺癌细胞系的致癌性增高,Cyr61的促血管形成特性表明其促肿瘤生长和血管生成[20],与其纤维化特性相一致。CTGF在乳腺癌、胰腺癌和黑色素瘤中过度表达。相似地,WISP-1和WISP-2在Wnt-1转基因小鼠乳腺肿瘤的纤维化血管中高表达[28]。CTGF在肉瘤和软骨瘤中表达,而Cyr61则在横纹肌肉瘤、乳腺和结肠腺肉瘤、膀胱乳头状瘤中表达[20],神经系统肿瘤表达CTGF、nov和Cyr61,其模式多样且不相关联[29]。

在所有原粒细胞瘤相关病毒I型和II型(MAV1和MAV2)诱导的鸡肾母细胞瘤中,novC(鸡nov基因)mRNA的表达升高,在分化肿瘤中novC的表达最高[1],且表达水平与肿瘤年龄的一致性高于组织状况[1]。一些实验证实,nov的表达与WT-1 mRNA水平呈负相关,但也有相反结果[30]。离体条件下,WT-1和几种病毒癌基因抑制nov表达[31],这些不确定的结果表明nov表达与肿瘤发生之间的关系是复杂的,正常细胞和肿瘤细胞中nov的转录机制需要进一步研究。尽管nov对转化细胞具有明显的生长阻滞作用[1],但它的生长阻滞作用与细胞

类型有关[1]。不过，缺乏胰岛素样生长因子(IGF)结合基因nov以及nov与IGF-II在鸡肾癌和肾胚胎瘤中的共表达提示nov与IGF在肾母细胞瘤中存在可能的联系。

nov基因的表达与一些肾母细胞瘤分化表型的倒转关系，亦适用于CCN家族其他成员在其他肿瘤中的表达，例如e1m1的表达与黑色素瘤细胞的生长呈负相关[32]。另外，也有报道称CTGF的表达与成纤维细胞瘤和内皮细胞瘤的恶性表型呈负相关；神经母细胞瘤和前列腺癌中Cyr61的表达水平与恶性表型呈负相关。另一方面，rCop-1在转化细胞中低表达，且它是转化细胞而不是正常细胞生长的负调控者[33]。研究表明结肠癌中WISP-2低表达，而WISP-1和WISP-3过度表达，但在乳腺肿瘤模型中WISP-1和WISP-2都参与Wnt信号通路，该通路导致细胞转化[28]。总之，在不同类型的肿瘤中单个的CCN家族成员有的可能过度表达，有的低表达，但目前就CCN家族与肿瘤生长之间的关系尚未形成一致看法。

3 展望

最初将CCN家族蛋白划归即刻早期基因产物和生长因子，这对该家族的每一个成员并不完全适用。随着这个家族成员的增加，其生物学特性的范围也已经扩大。事实上，CCN家族生物活性的范围很广，很难根据其功能作用进行分类。不过，有研究者将其归入细胞外基质分子或细胞外信号分子。从他们的分子调节结构设想其与细胞周围环境中多种蛋白的相互作用，CCN蛋白将被证明在时空上的复杂调控作用，与其他生物活性蛋白(如生长因子和调节蛋白)比较，任何一个CCN家族成员与结合蛋白的相互作用将影响生物学效应网络[34]。但是，CCN家族这方面的生物学作用尚未系统研究，相信未来这方面的研究将有助于阐明目前不同实验室报道的有关单个蛋白定位和生物功能的差异和矛盾。CCN家族可能参与蛋白与蛋白的复杂作用，提示进一步对家族蛋白结构的仔细分析是理解家族成员与其同源体相关生物学特性的关键，信息的获得将可能来源于强有力的分子生物学手段，如酵母双杂交系统。最近已利用该方法来阐明Fibulin 1C与novH的结合[35]。另外，基于其他调控蛋白的研究，在考虑CCN家族蛋白的功能时，必须全面地观察他们参与的生物学过程和相关的生物学机制。

仍有许多问题尚未回答：还有其他CCN家族成员吗？CCN蛋白是否生理性地与IGFs结合，如果是，那么结合后会产生什么效应？是否存在专供CCN蛋白的信号转导受体？当CCN蛋白结合于细胞表面时，通过何种信号转导通路产生效应？CTGF蛋白酶的特性是什么？如何调控？rCop-1缺乏组件4以及WISP-3组件2中缺乏半胱氨酸的后果是什么？为什么nov在某些肾母细胞瘤中过度表达，它是否是一个生长抑制基因？Cyr61怎样促进血管生成？其他哪些疾病与CCN家族有关？CCN家族与内分泌功能是什么关系？

总括起来，CCN家族包括了几种高度相关的调控蛋白，具有广泛的生物学特性，影响细胞的生长、分化、粘附和运动。CCN蛋白的生物学特性和功能比较复杂，反映了他们的分子结构与细胞表面或细胞外基质结合蛋白之间的动态平衡。因为这些条件难以界定，且体外条件下难以重现，因此，我们面临的挑战是在体条件下阐明CCN家族作为细胞外环境或病理条件下的生物学功能。

参考文献：

- [1] Joliot V, Martinerie C, Dambrine G, et al. Proviral rearrangements and overexpression of a new cellular gene (nov) in myeloblastosis-associated virus type 1-induced nephroblastomas[J]. *Mol Cell Biol*, 1992, 12(1):10-2.
- [2] Bradham DM, Igarashi A, Potter RL, et al. Connective tissue growth factor: a cysteine-rich mitogen secreted by human vascular endothelial cells is related to the SRC-induced immediate early gene product CEF-10[J]. *J Cell Biol*, 1991, 114(6): 1285-94.
- [3] Kireeva ML, Mo FE, Yang GP, et al. Cyr61, a product of a growth factor-inducible immediate early gene, promotes cell proliferation, migration, and adhesion[J]. *Mol Cell Biol*, 1996, 16(4):1326-34.
- [4] Surveyor GA, Wilson AK, Brigstock DR, et al. Localization of connective tissue growth factor during the period of embryo implantation in the mouse[J]. *Biol Reprod*, 1998,

[5] Wong M, Kireeva ML, Kolesnikova TV, et al. Cyr61, product of a growth factor-inducible immediate-early gene, regulates chondrogenesis in mouse limb bud mesenchymal cells[J]. *Dev Biol*, 1997, 192(2): 492-508.

[6] O'Brien TP, Lau LF. Expression of the growth factor-inducible immediate early gene *cyr61* correlates with chondrogenesis during mouse embryonic development[J]. *Cell Growth Differ*, 1992, 3(9): 645-54.

[7] Su BY, Cai WQ, Zhang CZ, et al. The expression of *ccn3* (nov) RNA and protein in the central nervous system is developmentally regulated[J]. *Mol Pathol*, 2001, 54(3): 184-91.

[8] Su BY, Cai WQ, Zhang CG, et al. A developmental study of *novH* gene expression in human central nervous system[J]. *C R Acad Sci*, 1998, 321(11): 883-92.

[9] Su BY, Cai WQ, Zhang CG, et al. A developmental study on the immunocytochemical localization of NOV protein-containing neurons in the rat brain[J]. *Chin Sci Bull*, 1999, 44(15): 1397-401.

[10] Su BY, Cai WQ, Zhang CG, et al. Study on development and localization of CFGF-immunoreactive cells in central nervous system of rats[J]. *J Med Coll PLA*, 2001, 16(3): 169-73.

[11] 苏炳银, 蔡文琴, 张成岗, 等. 人胚胎中枢神经系统NOV mRNA神经元的发育——原位杂交研究[J]. *解剖学报*, 1999, 30(1): 48-51.

Su BY, Cai WQ, Zhang CG, et al. Development of *nov* mRNA neurons in human fetal central nervous system - in situ hybridization study by cRNA probe[J]. *Acta Anat Sin*, 1999, 30(1): 48-51.

[12] 苏炳银, 蔡文琴, 张成岗, 等. 肾母细胞瘤过度表达基因mRNA在成年大鼠中枢神经系统的原位杂交定位[J]. *解剖学报*, 1998, 29(2): 151-5.

Su BY, Cai WQ, Zhang CG, et al. Localization of *nov* mRNA in adult central nervous system[J]. *Acta Anat Sin*, 1998, 29(2): 151-5.

[13] 苏炳银, 蔡文琴, 张成岗, 等. 大鼠中枢神经系统肾母细胞瘤过度表达基因mRNA神经元的发育-原位杂交与RT-PCR研究[J]. *解剖学报*, 1999, 30(2): 119-23.

Su BY, Cai WQ, Zhang CG, et al. Development of *nov* mRNA neurons in central nervous system of the rat-in situ hybridization histochemistry and RT-PCR study[J]. *Acta Anat Sin*, 1999, 30(2): 119-23.

[14] 苏炳银, 蔡文琴, 张成岗, 等. *nov*基因的表达与脑的种系发育分化平行相关[J]. *动物学报*, 2001, 47(6): 677-81.

Su BY, Cai WQ, Zhang CG, et al. The expression of *nov* gene coincided with development and differentiation of brain during the evolution from lower vertebrate-fish to higher vertebrate-mammals[J]. *Acta Zool Sin*, 2001, 47(6): 677-81.

[15] 苏炳银, 蔡文琴, 张成岗, 等. NOV蛋白免疫反应阳性神经元在鲢、鸡和几种哺乳动物脑的比较发育[J]. *第三军医大学学报*, 1998, 20(6): 500-3.

Su BY, Cai WQ, Zhang CG, et al. Comparative development of *nov*-immunoreactive neurons in the brain of silver carp, chicken and mammals[J]. *Acta Academiae Medicinae Militaris Tertiae*, 1998, 20(6): 500-3.

[16] 苏炳银, 蔡文琴, 张成岗, 等. *nov*基因在不同种属动物脊髓中的表达[J]. *中国神经科学杂志*, 1998, 14(3): 237-41.

Su BY, Cai WQ, Zhang CG, et al. Expression of *nov* in spinal cord of vertebrates[J].

[17] 苏炳银, 蔡文琴, 张成岗, 等. 脊椎动物中枢神经系统CTGF免疫反应阳性细胞的比较发育[J]. 中国神经科学杂志, 2000, 16(3): 232-6.

Su BY, Cai WQ, Zhang CG, et al. Comparative development of ctgf-immunoreactive cells in the central nervous system of vertebrates[J]. Chin J Neurosci, 2000, 16(3): 232-6.

[18] 苏炳银, 蔡文琴, 黄其林, 等. 反义nov基因真核表达载体的构建及其对培养神经元神经递质分泌的影响[J]. 解剖学报, 2001, 32(2): 97-100.

Su BY, Cai WQ, Huang QL, et al. Effects of antisense nov gene on the secretion of transmitter in cultured neurons[J]. Acta Anat Sin, 2001, 32(2): 97-100.

[19] 苏炳银, 蔡文琴, 熊鹰, 等. 大鼠学习记忆能力与nov基因表达的关系[J]. 生理学报, 2000, 52(4): 290-4.

Su BY, Cai WQ, Xiong Y, et al. Relationships between learning and memory of rats and expression of nov gene[J]. Acta Physiol Sin, 2000, 52(4): 290-4.

[20] Babic AM, Kireeva ML, Kolesnikova TV, et al. Cyr61, a product of a growth factor-inducible immediate early gene, promotes angiogenesis and tumor growth[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(11): 6355-60.

[21] Igarashi A, Okochi H, Bradham DM, et al. Regulation of connective tissue growth factor gene expression in human skin fibroblasts and during wound repair[J]. Mol Biol Cell, 1993, 4(6): 637-45

[22] Igarashi A, Nashiro K, Kikuchi K, et al. Significant correlation between connective tissue growth factor gene expression and skin sclerosis in tissue sections from patients with systemic sclerosis[J]. J Invest Dermatol, 1995, 105(2): 280-4.

[23] Igarashi A, Nashiro K, Kikuchi K, et al. Connective tissue growth factor gene expression in tissue sections from localized scleroderma, keloid, and other fibrotic skin disorders[J]. J Invest Dermatol, 1996, 106(4):729-33.

[24] Murphy M, Godson C, Cannon S, et al. Suppression subtractive hybridization identifies high glucose levels as a stimulus for expression of connective tissue growth factor and other genes in human mesangial cells[J]. J Biol Chem, 1999, 274(9): 5830-4.

[25] Lasky JA, Ortiz LA, Tonthat B, et al. Connective tissue growth factor mRNA expression is upregulated in bleomycin-induced lung fibrosis[J]. Am J Physiol, 1998, 275(2Pt1): L365-71.

[26] Ito Y, Aten J, Bende RJ, et al. Expression of connective tissue growth factor in human renal fibrosis[J]. Kidney Int, 1998, 53(4):853-61.

[27] Dammeier J, Brauchle M, Falk W, et al. Connective tissue growth factor: a novel regulator of mucosal repair and fibrosis in inflammatory bowel disease[J]? Int J Biochem Cell Biol, 1998, 30(8): 909-22.

[28] Pennica D, Swanson TA, Welsh JW, et al. WISP genes are members of the connective tissue growth factor family that are up-regulated in Wnt-1-transformed cells and aberrantly expressed in human colon tumors[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(25): 14717-22.

[29] Xin LW, Martinerie C, Zumkeller W, et al. Differential expression of novH and CTGF in human glioma cell lines[J]. Mol Pathol, 1996, 49: M91-7.

[30] Chevalier G, Yeger H, Martinerie C, et al. NovH: differential expression in developing kidney and Wilms tumors[J]. Am J Pathol, 1998, 152(6): 1563-75.

[31] Scholz G, Martinerie C, Perbal B, et al. Transcriptional down regulation of the

nov proto-oncogene in fibroblasts transformed by p60v-src[J]. Mol Cell Biol, 1996, 16(2): 481-6.

[32] Hashimoto Y, Shindo-Okada N, Tani M, et al. Expression of the Elm1 gene, a novel gene of the CCN (connective tissue growth factor, Cyr61/cef-10 and neuroblastoma overexpressed gene) family, suppresses in vivo tumor growth and metastasis of K-1735 murine melanoma cells[J]. J Exp Med, 1998, 187(3): 289-96 .

[33] Zhang R, Averboukh L, Zhu W, et al. Identification of rCop-1, a new member of the CCN protein family, as a negative regulator for cell transformation[J]. Mol Cell Biol, 1998, 18(10): 6131-41.

[34] Bornstein P. Diversity of function is inherent in matricellular proteins: an appraisal of thrombospondin1[J]. J Cell Biol, 1995, 130(3): 503-6.

Perbal B, Martinerie C, Sainson R, et al. The C-terminal domain of the regulatory protein NOVH is sufficient to promote interaction with fibulin 1C: a clue for a role of NOVH in cell-adhesion signaling[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96(3): 869-74.

参考文献:

[1] Joliot V, Martinerie C, Dambrine G, et al. Proviral rearrangements and overexpression of a new cellular gene (nov) in myeloblastosis-associated virus type 1-induced nephroblastomas[J]. Mol Cell Biol, 1992, 12(1):10-2.

[2] Bradham DM, Igarashi A, Potter RL, et al. Connective tissue growth factor: a cysteine-rich mitogen secreted by human vascular endothelial cells is related to the SRC-induced immediate early gene product CEF-10[J]. J Cell Biol, 1991, 114(6): 1285-94.

[3] Kireeva ML, Mo FE, Yang GP, et al. Cyr61, a product of a growth factor-inducible immediate early gene, promotes cell proliferation, migration, and adhesion[J]. Mol Cell Biol, 1996, 16(4):1326-34.

[4] Surveyor GA, Wilson AK, Brigstock DR, et al. Localization of connective tissue growth factor during the period of embryo implantation in the mouse[J]. Biol Reprod, 1998, 59(5): 1207-13.

[5] Wong M, Kireeva ML, Kolesnikova TV, et al. Cyr61, product of a growth factor-inducible immediate-early gene, regulates chondrogenesis in mouse limb bud mesenchymal cells[J]. Dev Biol, 1997, 192(2): 492-508.

[6] O'Brien TP, Lau LF. Expression of the growth factor-inducible immediate early gene Cyr61 correlates with chondrogenesis during mouse embryonic development[J]. Cell Growth Differ, 1992, 3(9): 645-54.

[7] Su BY, Cai WQ, Zhang CZ, et al. The expression of ccn3 (nov) RNA and protein in the central nervous system is developmentally regulated[J]. Mol Pathol, 2001, 54(3): 184-91.

[8] Su BY, Cai WQ, Zhang CG, et al. A developmental study of novH gene expression in human central nervous system[J]. C R Acad Sci, 1998, 321(11): 883-92.

[9] Su BY, Cai WQ, Zhang CG, et al. A developmental study on the immunocytochemical localization of NOV protein-containing neurons in the rat brain[J]. Chin Sci Bull, 1999, 44(15): 1397-401.

[10] Su BY, Cai WQ, Zhang CG, et al. Study on development and localization of CFGF-immunoreactive cells in central nervous system of rats[J]. J Med Coll PLA, 2001, 16(3):

[11] 苏炳银, 蔡文琴, 张成岗, 等. 人胚胎中枢神经系统NOV mRNA神经元的发育——原位杂交研究[J]. 解剖学报, 1999, 30(1): 48-51.

Su BY, Cai WQ, Zhang CG, et al. Development of nov mRNA neurons in human fetal central nervous system - in situ hybridization study by cRNA probe[J]. Acta Anat Sin, 1999, 30(1): 48-51.

[12] 苏炳银, 蔡文琴, 张成岗, 等. 肾母细胞瘤过度表达基因mRNA在成年大鼠中枢神经系统的原位杂交定位[J]. 解剖学报, 1998, 29(2): 151-5.

Su BY, Cai WQ, Zhang CG, et al. Localization of nov mRNA in adult central nervous system[J]. Acta Anat Sin, 1998, 29(2): 151-5.

[13] 苏炳银, 蔡文琴, 张成岗, 等. 大鼠中枢神经系统肾母细胞瘤过度表达基因mRNA神经元的发育-原位杂交与RT-PCR研究[J]. 解剖学报, 1999, 30(2): 119-23.

Su BY, Cai WQ, Zhang CG, et al. Development of nov mRNA neurons in central nervous system of the rat-in situ hybridization histochemistry and RT-PCR study[J]. Acta Anat Sin, 1999, 30(2): 119-23.

[14] 苏炳银, 蔡文琴, 张成岗, 等. nov基因的表达与脑的种系发育分化平行相关[J]. 动物学报, 2001, 47(6): 677-81.

Su BY, Cai WQ, Zhang CG, et al. The expression of nov gene coincided with development and differentiation of brain during the evolution from lower vertebrate-fish to higher vertebrate-mammals[J]. Acta Zool Sin, 2001, 47(6): 677-81.

[15] 苏炳银, 蔡文琴, 张成岗, 等. NOV蛋白免疫反应阳性神经元在鲢、鸡和几种哺乳动物脑的比较发育[J]. 第三军医大学学报, 1998, 20(6): 500-3.

Su BY, Cai WQ, Zhang CG, et al. Comparative development of nov-immunoreactive neurons in the brain of silver carp, chicken and mammals[J]. Acta Academiae Medicinae Militaris Tertiae, 1998, 20(6): 500-3.

[16] 苏炳银, 蔡文琴, 张成岗, 等. nov基因在不同种属动物脊髓中的表达[J]. 中国神经科学杂志, 1998, 14(3): 237-41.

Su BY, Cai WQ, Zhang CG, et al. Expression of nov in spinal cord of vertebrates[J]. Chin J Neurosci, 1998, 14(3): 237-41.

[17] 苏炳银, 蔡文琴, 张成岗, 等. 脊椎动物中枢神经系统CTGF免疫反应阳性细胞的比较发育[J]. 中国神经科学杂志, 2000, 16(3): 232-6.

Su BY, Cai WQ, Zhang CG, et al. Comparative development of ctgf-immunoreactive cells in the central nervous system of vertebrates[J]. Chin J Neurosci, 2000, 16(3): 232-6.

[18] 苏炳银, 蔡文琴, 黄其林, 等. 反义nov基因真核表达载体的构建及其对培养神经元神经递质分泌的影响[J]. 解剖学报, 2001, 32(2): 97-100.

Su BY, Cai WQ, Huang QL, et al. Effects of antisense nov gene on the secretion of transmitter in cultured neurons[J]. Acta Anat Sin, 2001, 32(2): 97-100.

[19] 苏炳银, 蔡文琴, 熊鹰, 等. 大鼠学习记忆能力与nov基因表达的关系[J]. 生理学报, 2000, 52(4): 290-4.

Su BY, Cai WQ, Xiong Y, et al. Relationships between learning and memory of rats and expression of nov gene[J]. Acta Physiol Sin, 2000, 52(4): 290-4.

[20] Babic AM, Kireeva ML, Kolesnikova TV, et al. Cyr61, a product of a growth factor-inducible immediate early gene, promotes angiogenesis and tumor growth[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(11): 6355-60.

[21] Igarashi A, Okochi H, Bradham DM, et al. Regulation of connective tissue growth

factor gene expression in human skin fibroblasts and during wound repair[J]. Mol Biol Cell, 1993, 4(6): 637-45

[22] Igarashi A, Nashiro K, Kikuchi K, et al. Significant correlation between connective tissue growth factor gene expression and skin sclerosis in tissue sections from patients with systemic sclerosis[J]. J Invest Dermatol, 1995, 105(2): 280-4.

[23] Igarashi A, Nashiro K, Kikuchi K, et al. Connective tissue growth factor gene expression in tissue sections from localized scleroderma, keloid, and other fibrotic skin disorders[J]. J Invest Dermatol, 1996, 106(4):729-33.

[24] Murphy M, Godson C, Cannon S, et al. Suppression subtractive hybridization identifies high glucose levels as a stimulus for expression of connective tissue growth factor and other genes in human mesangial cells[J]. J Biol Chem, 1999, 274(9): 5830-4.

[25] Lasky JA, Ortiz LA, Tonthat B, et al. Connective tissue growth factor mRNA expression is upregulated in bleomycin-induced lung fibrosis[J]. Am J Physiol, 1998, 275(2Pt1): L365-71.

[26] Ito Y, Aten J, Bende RJ, et al. Expression of connective tissue growth factor in human renal fibrosis[J]. Kidney Int, 1998, 53(4):853-61.

[27] Dammeier J, Brauchle M, Falk W, et al. Connective tissue growth factor: a novel regulator of mucosal repair and fibrosis in inflammatory bowel disease[J]? Int J Biochem Cell Biol, 1998, 30(8): 909-22.

[28] Pennica D, Swanson TA, Welsh JW, et al. WISP genes are members of the connective tissue growth factor family that are up-regulated in Wnt-1-transformed cells and aberrantly expressed in human colon tumors[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(25): 14717-22.

[29] Xin LW, Martinerie C, Zumkeller W, et al. Differential expression of novH and CTGF in human glioma cell lines[J]. Mol Pathol, 1996, 49: M91-7.

[30] Chevalier G, Yeger H, Martinerie C, et al. NovH: differential expression in developing kidney and Wilms tumors[J]. Am J Pathol, 1998, 152(6): 1563-75.

[31] Scholz G, Martinerie C, Perbal B, et al. Transcriptional down regulation of the nov proto-oncogene in fibroblasts transformed by p60v-src[J]. Mol Cell Biol, 1996, 16(2): 481-6.

[32] Hashimoto Y, Shindo-Okada N, Tani M, et al. Expression of the Elml gene, a novel gene of the CCN (connective tissue growth factor, cyr61/cef-10 and neuroblastoma overexpressed gene) family, suppresses in vivo tumor growth and metastasis of K-1735 murine melanoma cells[J]. J Exp Med, 1998, 187(3): 289-96 .

[33] Zhang R, Averboukh L, Zhu W, et al. Identification of rCop-1, a new member of the CCN protein family, as a negative regulator for cell transformation[J]. Mol Cell Biol, 1998, 18(10): 6131-41.

[34] Bornstein P. Diversity of function is inherent in matricellular proteins: an appraisal of thrombospondin1[J]. J Cell Biol, 1995, 130(3): 503-6.

Perbal B, Martinerie C, Sainson R, et al. The C-terminal domain of the regulatory protein NOVH is sufficient to promote interaction with fibulin 1C: a clue for a role of NOVH in cell-adhesion signaling[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96(3): 869-74.