

文章编号: 0258-5898 (2009) 10-1174-04

· 论 著 ·

# 光化学疗法对内皮细胞管腔形成能力及整合素表达的影响

邓 辉<sup>1</sup>, 袁定芬<sup>1</sup>, 阎春林<sup>2</sup>, 廖康煌<sup>2</sup>

(1. 上海交通大学 第六人民医院皮肤科, 上海 200233; 2. 复旦大学 华山医院皮肤科, 上海 200040)

**摘 要:** **目的** 探讨光化学疗法对内皮细胞管腔形成能力及整合素表达的影响。**方法** 应用体外管腔形成试验(UVA 照射剂量分别为 0、2.0、5.0 J/cm<sup>2</sup>)观察光化学疗法对内皮细胞管腔形成能力的影响,同时应用逆转录链式酶反应及流式细胞术分别检测光化学疗法对内皮细胞整合素 mRNA 及蛋白表达的影响。试验中根据诱导剂分为 bFGF 刺激组和 PMA 刺激组,每组内又根据 UVA 的剂量(0、2.0、5.0 J/cm<sup>2</sup>)分为三个亚组。**结果** 2.0 和 5.0 J/cm<sup>2</sup> 的长波紫外线联合 100 ng/mL 的 8-MOP 可在体外明显抑制内皮细胞的管腔形成能力,并下调整合素 mRNA 及蛋白的表达。**结论** 光化学疗法可能通过下调整合素的表达抑制内皮细胞管腔形成能力的抑制效应。

**关键词:** 银屑病; 血管新生; 光化学疗法; 整合素**中图分类号:** R454.2; R758.63**文献标志码:** A

## Effects of photochemotherapy on angiogenic ability of endothelial cells and expression of integrin

DENG Hui<sup>1</sup>, YUAN Ding-fen<sup>1</sup>, YAN Chun-lin<sup>2</sup>, LIAO Kang-huang<sup>2</sup>

(1. Department of Dermatology, The Sixth people's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China;

2. Department of Dermatology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the effects of photochemotherapy on the angiogenic ability of endothelial cells and expression of integrin. **Methods** *In vitro* angiogenesis assay (UVA exposure dose: 0, 2.0, 5.0 J/cm<sup>2</sup>) was used to detect the effects of photochemotherapy on the angiogenic ability of endothelial cells. Reverse polymerase chain reaction and flow cytometry were employed to determine the effects of photochemotherapy on the expression of integrin mRNA and protein, respectively. bFGF stimulation group and PMA stimulation group were divided according to the inductors, and subgroups were divided according to the UVA exposure doses of 0, 2.0 and 5.0 J/cm<sup>2</sup> in each group. **Results** Combination of UVA (2.0 and 5.0 J/cm<sup>2</sup>) and 8-MOP (100 ng/mL) resulted in a decrease in the angiogenic ability of endothelial cells *in vitro* and the expression of integrin mRNA and protein. **Conclusion** Photochemotherapy may inhibit the angiogenic ability of endothelial cells through downregulating the expression of integrin.

**Key words:** psoriasis; angiogenesis; photochemotherapy; integrin

光化学疗法(photochemotherapy, PUVA)是指长波紫外线(ultraviolet A, UVA)和补骨脂素的联合疗法,被广泛应用于银屑病的治疗,但其治疗机制尚未明了。近年来,抗血管新生机制为 PUVA 治疗银屑病的有效途径之一。血管生成是在促血管生成因子的作用下,内皮细胞增殖、迁移形成血管条索并出芽和分枝形成血管网络的过程。管腔形成为内皮细胞血管新生能力的重要指标,内皮细胞的黏附性改变

是管腔形成的关键步骤。有多种细胞间黏附分子参与内皮细胞的黏附过程,其中以整合素的作用最为重要,本试验通过观察 PUVA 对内皮细胞体外血管新生活性及整合素  $\alpha_v$  和  $\beta_3$  表达的影响,观测 PUVA 抗血管新生的作用及具体分子机制。

### 1 材料与方法

#### 1.1 材料 真皮来源的人微血管内皮细胞(human

基金项目:上海市教委基金(01QN03)(Shanghai Education Committee Foundation, 01QN03)。

作者简介:邓 辉(1976—),男,副主任医师,博士;电子邮箱:denghui\_1@hotmail.com。

通讯作者:阎春林,电子邮箱:chunlinyan@yahoo.com.cn。

microvascular endothelial cells, HMVEC-d) 及培养基 (Clonetics), 趋化小室 (Transwell) (Costar), 人工细胞外基质 (BD), 碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) (Gibco BRL), 8-甲氧基补骨脂素 (8-methoxypsoralen, 8-MOP) 及佛波脂 (phorbol myristate acetate, PMA) (Sigma), 体外管腔形成实验试剂盒 (Chemicon), UVA 光源为 Sigma 公司 SS-03 型光疗仪, 能量集中于 365 ~ 420 nm。

## 1.2 方法

**1.2.1 细胞培养:** HMVEC-d 培养于含 5% 胎牛血清的内皮细胞培养基内, 置于 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 孵箱中培养, 细胞传至 4 ~ 6 代。刺激前细胞用无血清培养基培养 16 h。

**1.2.2 UVA 照射:** 0.1% 的 8-MOP 储存液置于 -80 °C 保存, 细胞经 PBS 冲洗与 8-MOP (100 ng/mL) 在暗处共孵育 30 min。光源与细胞表面距离 25 cm, 光密度为 5 mW/cm<sup>2</sup>, 照射结束后细胞经 PBS 冲洗 2 次, 转入原培养基内。试验中根据诱导剂分为 bFGF 刺激组 (10 ng/mL) 和 PMA 刺激组 (100 ng/mL), 每组内又根据 UVA 的剂量 (0、2.0、5.0 J/cm<sup>2</sup>) 分为三个亚组, 其中 UVA 0 J/cm<sup>2</sup> 组设为对照组。

**1.2.3 体外管腔形成试验:** 将人工细胞外基质 (1 mg/mL) 铺于 96 孔板上, 37 °C 放置 1 h, 待其固化, 取 2 × 10<sup>5</sup> 个处理后的细胞加至人工合成基膜上, 每组设 4 个平行孔。孵育 24 h 后, 内皮细胞将在人工基膜上形成管腔, 在倒置显微镜下观察管腔形成情况, 估计 PUVA 对内皮细胞管腔形成的阻抑作用。

**1.2.4 半定量 RT-PCR:** 总 RNA 的提取及 RT-PCR 按试剂盒说明书进行, 各组引物设计如下: Integrin  $\alpha_v$  上游引物 5'-AGGCAGTGCTATTCCCAGTA-3'; 下游引物 5'-GCCACCTGACGCTCTTT-3', Integrin  $\beta_3$  上游引物 5'-CTCAGAGGAGGACTATCGC-3', 下游引物 5'-CGGTCGTGGATGGTGAT-3';  $\beta$ -肌动蛋白上游引物 5'-CATCCACGAACTACCTT-3', 下游引物 5'-GTCATAGTCCGCCTAGAA-3'。PCR 产物电泳后经凝胶成像系统 (Bio-rad) 分析其灰度值, 目的产物的表达量经  $\beta$ -肌动蛋白校正 (以产物与  $\beta$ -肌动蛋白的比值表示), 抑制率 = [(对照组表达量 - 处理组表达量) / 对照组表达量] × 100%。

**1.2.5 流式细胞仪检测内皮细胞整合素  $\alpha_v\beta_3$  蛋白的表达:** 每个样品共 3 管, 加入小鼠抗人整合素  $\alpha_v\beta_3$

抗体 10  $\mu$ L, 振荡混匀后 4 °C 避光放置 20 min, PBS 洗涤 2 次, 加入 FITC 标山羊抗小鼠二抗 10  $\mu$ L, 室温避光放置 20 min 后离心弃上清; PBS 洗涤 2 次后, 4% 的多聚甲醛固定 15 min, 4 °C 保存, 24 h 内进行分析。所有样品以装备 488 nm 和 635 nm 激光的 FACSC-420 型流式细胞仪 (BD) 进行分析, 获得的数据用 CellQuest 软件进行分析。

**1.3 统计学方法** 采用 SPSS 10.0 软件统计学进行分析, 计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用单因素方差分析, 多重比较采用 LSD 法。P < 0.05 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 PUVA 对内皮细胞管腔形成作用的影响** 对照组中内皮细胞在细胞外基质中形成管腔样结构, 在 2.0、5.0 J/cm<sup>2</sup> 的 UVA 联合 8-MOP 的作用下内皮细胞丧失形成管腔样结构的能力, 呈铺路石样外观 (图 1)。

### 2.2 PUVA 对整合素 $\alpha_v$ 、 $\beta_3$ mRNA 表达的影响

**2.2.1 对整合素  $\alpha_v$  mRNA 表达的影响:** RT-PCR 分析结果表明, PUVA 可明显抑制 bFGF 及 PMA 诱导的整合素  $\alpha_v$  mRNA 的表达 (P < 0.05)。bFGF 处理组 2.0、5.0 J/cm<sup>2</sup> 的 UVA 联合 8-MOP 照射后, 整合素  $\alpha_v$  mRNA 表达的抑制率分别为 (20.65 ± 6.79)% 和 (26.73 ± 7.99)% (F = 8.685, P < 0.05); PMA 处理组 2.0、5.0 J/cm<sup>2</sup> 的 UVA 联合 8-MOP 照射后, 整合素  $\alpha_v$  mRNA 表达的抑制率分别为 (24.18 ± 0.35)% 及 (23.43 ± 8.64)% (F = 4.229, P < 0.05) (图 2、表 1)。

**2.2.2 对整合素  $\beta_3$  mRNA 表达的影响:** PUVA 可明显抑制 PMA 诱导的整合素  $\beta_3$  mRNA 的表达 (P < 0.05)。bFGF 处理组 2.0、5.0 J/cm<sup>2</sup> 的 UVA 联合 8-MOP 照射后, 整合素  $\beta_3$  mRNA 表达的抑制率分别为 (24.67 ± 13.90)% 和 (31.15 ± 11.25)% (F = 7.429, P < 0.05); PMA 处理组 2.0、5.0 J/cm<sup>2</sup> 的 UVA 联合 8-MOP 照射后, 整合素  $\beta_3$  mRNA 表达的无明显变化 (F = 2.436, P > 0.05) (图 2、表 1)。

**2.3 PUVA 对内皮细胞整合素  $\alpha_v\beta_3$  蛋白表达的影响** 流式细胞仪分析的结果表明, PUVA 可明显抑制 bFGF 及 PMA 诱导的整合素  $\alpha_v\beta_3$  蛋白的表达量 (P < 0.05), 并随 UVA 剂量的增加而增强。bFGF 处理组 2.0、5.0 J/cm<sup>2</sup> 的 UVA 联合 8-MOP 照射后, 整合素  $\alpha_v\beta_3$  蛋白的抑制率分别为 (22.03 ± 10.81)% 和 (38.75 ± 10.22)% (F = 44.805, P < 0.05)。PMA

处理组 $5.0\text{ J/cm}^2$ 的UVA联合8-MOP照射后,整合素 $\alpha_v\beta_3$ 蛋白的抑制率为 $(72.21 \pm 5.47)\%$  ( $F = 10.204, P < 0.05$ ),  $2.0\text{ J/cm}^2$ 处理组蛋白的表达无明显变化( $P > 0.05$ ) (图3、表2)。

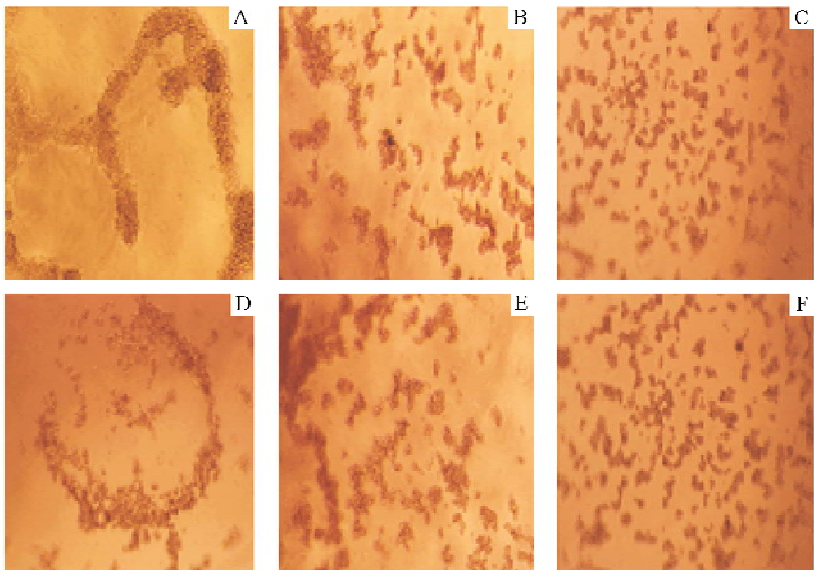


图1 PUVA对 endothelial cells 体外管腔形成能力的影响  
Fig 1 Effects of PUVA on tube formation ability of endothelial cells *in vitro*  
A - C: bFGF stimulated groups ( $0, 2.0, 5.0\text{ J/cm}^2$ ); D - F: PMA stimulated groups ( $0, 2.0, 5.0\text{ J/cm}^2$ )

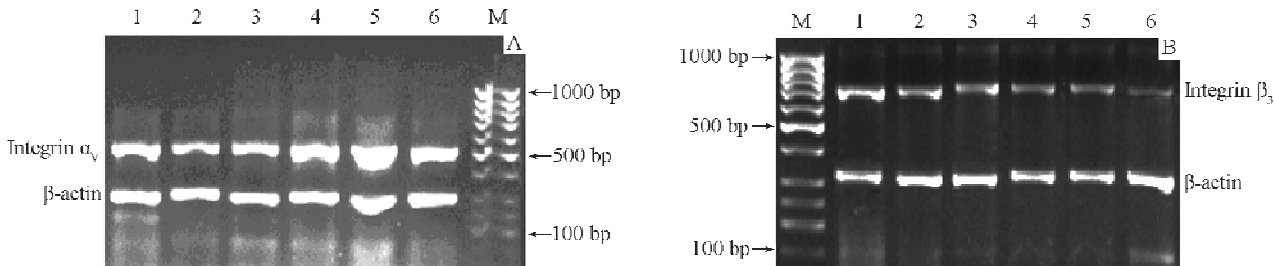


图2 PUVA对 endothelial cells 整合素 $\alpha_v$ 、 $\beta_3$  mRNA 表达的影响  
Fig 2 Effects of PUVA on expression of integrin  $\alpha_v$  and  $\beta_3$  mRNA in endothelial cells  
A: integrin  $\alpha_v$  mRNA; B: integrin  $\beta_3$  mRNA; M: marker; 1 - 3: bFGF stimulated groups ( $0, 2.0, 5.0\text{ J/cm}^2$ ); 4 - 6: PMA stimulated groups ( $0, 2.0, 5.0\text{ J/cm}^2$ )

表1 PUVA对 endothelial cells 整合素 $\alpha_v$ 、 $\beta_3$  mRNA 表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 4$ )  
Tab 1 Effects of PUVA on expression of integrin  $\alpha_v$  and  $\beta_3$  mRNA in endothelial cells ( $\bar{x} \pm s, n = 4$ )

Group	Integrin $\alpha_v$		Integrin $\beta_3$	
	Expression of mRNA	Inhibition rate( % )	Expression of mRNA	Inhibition rate( % )
PMA stimulated				
UVA $0\text{ J/cm}^2$	$0.994 \pm 0.181^{①}$	$0^{①}$	$1.028 \pm 0.086^{①}$	$0^{①}$
UVA $2.0\text{ J/cm}^2$	$0.754 \pm 0.113^{①②}$	$24.18 \pm 0.35^{①②}$	$0.899 \pm 0.090^{①②}$	$12.54 \pm 8.75^{①}$
UVA $5.0\text{ J/cm}^2$	$0.761 \pm 0.085^{①②}$	$23.43 \pm 8.64^{①②}$	$0.917 \pm 0.091^{①②}$	$10.75 \pm 8.87^{①}$
bFGF stimulated				
UVA $0\text{ J/cm}^2$	$0.971 \pm 0.123^{①}$	$0^{①}$	$1.039 \pm 0.112^{①}$	$0^{①}$
UVA $2.0\text{ J/cm}^2$	$0.770 \pm 0.066^{①②}$	$20.65 \pm 6.79^{①②}$	$0.783 \pm 0.144^{①}$	$24.67 \pm 13.90^{①②}$
UVA $5.0\text{ J/cm}^2$	$0.711 \pm 0.077^{①②}$	$26.73 \pm 7.99^{①②}$	$0.715 \pm 0.117^{①}$	$31.15 \pm 11.25^{①②}$

<sup>①</sup>  $P < 0.05$  between groups, <sup>②</sup>  $P < 0.05$  vs UVA  $0\text{ J/cm}^2$

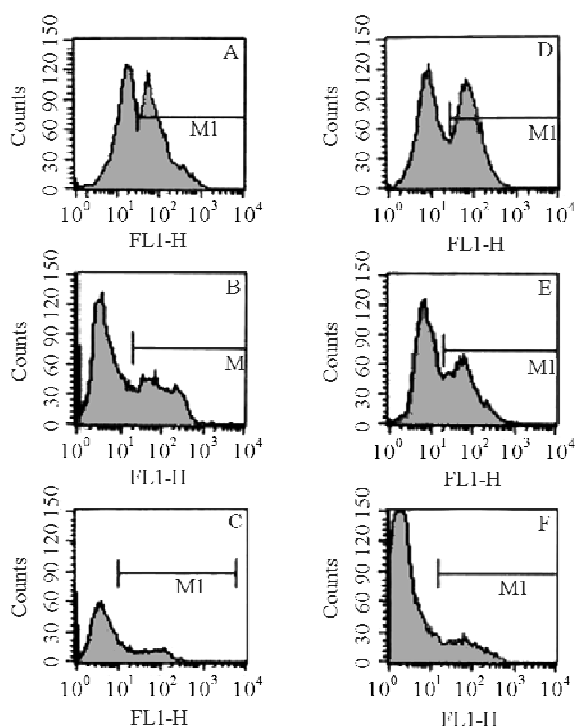


图3 PUVA对内皮细胞整合素 $\alpha_v\beta_3$ 蛋白表达的影响

Fig 3 Effects of PUVA on expression of integrin  $\alpha_v\beta_3$  protein

A-C: bFGF stimulated groups (0, 2.0, 5.0 J/cm<sup>2</sup>); D-F: PMA stimulated groups (0, 2.0, 5.0 J/cm<sup>2</sup>)

表2 PUVA对内皮细胞整合素 $\alpha_v\beta_3$ 蛋白表达的影响( $\bar{x} \pm s, n=4$ )  
Tab 2 Effects of PUVA on expression of integrin  $\alpha_v\beta_3$  protein( $\bar{x} \pm s, n=4$ )

Group	Expression of protein	Inhibition rate (%)
PMA stimulated		
UVA 0 J/cm <sup>2</sup>	32.08 $\pm$ 5.88 <sup>①</sup>	0 <sup>①</sup>
UVA 2.0 J/cm <sup>2</sup>	33.40 $\pm$ 3.05 <sup>①</sup>	1.25 $\pm$ 9.51 <sup>①</sup>
UVA 5.0 J/cm <sup>2</sup>	8.91 $\pm$ 1.75 <sup>①②</sup>	72.21 $\pm$ 5.47 <sup>①②</sup>
bFGF stimulated		
UVA 0 J/cm <sup>2</sup>	42.83 $\pm$ 6.39 <sup>①</sup>	0 <sup>①</sup>
UVA 2.0 J/cm <sup>2</sup>	33.40 $\pm$ 4.63 <sup>①②</sup>	22.03 $\pm$ 10.81 <sup>①②</sup>
UVA 5.0 J/cm <sup>2</sup>	26.23 $\pm$ 4.37 <sup>①②</sup>	38.75 $\pm$ 10.22 <sup>①②</sup>

<sup>①</sup>  $P < 0.05$  between groups, <sup>②</sup>  $P < 0.05$  vs UVA 0 J/cm<sup>2</sup>

### 3 讨论

银屑病为一种常见的慢性炎症性皮肤病,其病理特征包括表皮的增生、炎症细胞的聚集和局部微血管的迂曲扩张。组织学研究<sup>[1]</sup>表明,银屑病皮损中真皮乳头层血管迂曲、扩张通透性增加,同时伴促血管新生因子异常表达,提示血管新生机制在银屑病的发病中起作用。

PUVA疗法是利用光致敏效应以加强紫外线对皮肤病的作用,可有效治疗银屑病等皮肤病。PUVA治疗后皮损中最早出现的超微结构改变是毛细血管

祥缩短,比表皮增殖的改善提前3~7 d<sup>[2]</sup>。体内外研究<sup>[3-5]</sup>表明,PUVA可下调血管内皮生长因子和促血管生成素等促血管新生因子的表达,提示抗血管新生作用可能为PUVA有效治疗银屑病的机制之一。

血管新生是在原有血管的基础上形成新血管的过程,分为内皮细胞的增殖、迁移、管腔样结构的形成及维持等步骤,在银屑病、肿瘤及炎症性疾病的发生、发展中发挥重要作用<sup>[6]</sup>。体外管腔形成试验是在体外模拟内皮细胞的生长环境促进其管腔形成,为内皮细胞管腔形成能力的综合体现。PUVA处理后内皮细胞形成管腔样结构的能力下降,在促血管新生因子的刺激下仅保持增生状态,形成铺路石样外观。PUVA对体外管腔形成能力的抑制作用为PUVA抗血管新生作用的标志,提示PUVA可能参与抑制管腔形成的诸多环节,但其具体机制尚需进一步研究。

血管新生是一个复杂的生物学过程,涉及多种促血管新生因子及内皮细胞与基质的相互作用。试验<sup>[7]</sup>结果表明,2.0~5.0 J/cm<sup>2</sup>的UVA联合8-MOP可明显下调内皮细胞整合素mRNA及蛋白的表达,本研究结果与长期UVA损伤的结果一致。UVA对内皮细胞整合素表达的影响从一定意义上解释了对血管新生的阻抑效应。作为细胞间重要黏附分子家族的整合素在银屑病血管新生中扮演重要角色。首先整合素为内皮细胞与基质以及内皮细胞间的黏附作用的重要介导者。它能与多种含精-甘-天冬氨酸的ECM分子结合,引导血管内皮细胞侵入细胞外基质<sup>[8]</sup>。同时,整合素参与细胞内外多种信号的转导,介导促血管新生因子的促内皮细胞增殖信号<sup>[9]</sup>。其次,整合素与内皮细胞的凋亡密切相关,它可能向内皮细胞提供生存信号,促使新生血管管腔样结构的维持<sup>[10]</sup>。PUVA对内皮细胞整合素表达的下调提示PUVA可能通过影响内皮细胞基质成分黏附、降低内皮细胞对促血管新生因子反应并诱导内皮细胞凋亡等途径实现对血管新生过程的抑制。

### 参考文献:

- [1] Heidenreich R, Röcken M, Ghoreschi K. Angiogenesis drives psoriasis pathogenesis[J]. *Int J Exp Pathol*, 2009, 90(3): 232-248.
- [2] Braveman IM, Sibley BA. Role of the microcirculation in the treatment and pathogenesis of psoriasis[J]. *J Invest Dermatol*, 1982, 78(1): 12-17.

(下转第1190页)

乱,凋亡减少。

近年来,研究<sup>[9]</sup>发现,AS<sub>2</sub>O<sub>3</sub>在人体内代谢所需的甲基来自 S-腺苷甲硫氨酸(s-adenosylmethionine, SAM),经 DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)代谢产生一甲砷酸或二甲砷酸,通过竞争甲基或选择性抑制 DNMT,诱导细胞内出现缺甲基状态的产生,从而抑制细胞下游信号转导 JAK/STAT3 通路的失活,抑制肿瘤细胞恶性增殖。

我们的实验发现,在骨髓瘤细胞 U266 和 RPMI8226 内均存在 JAK/STAT3 细胞通路 P-STAT3 的异常活化和蛋白表达上调,在不同浓度 AS<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 作用后, P-STAT3 表达水平明显降低,细胞内 SOCS-1 基因甲基化程度明显降低至消失,细胞生长明显受抑,上述反应均与 AS<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 药物浓度正相关。由此我们推测, AS<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 可能通过改变骨髓瘤细胞内 SOCS-1 基因的甲基化状态,开放 SOCS-1 基因对 JAK/STAT3 通路的抑制作用,逆转 STAT3 蛋白的异常表达,限制细胞周期通过 G<sub>1</sub> 限制点,从而诱导细胞凋亡增加,肿瘤生长受到抑制。我们的实验还证明,0.5 μmol/L AS<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 作用于骨髓瘤细胞即可诱导 P-STAT3 蛋白表达下调,推测目前临床采用的 AS<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 治疗剂量可在细胞蛋白水平上影响细胞内 P-STAT3 蛋白的表达,导致肿瘤细胞凋亡。上述结果为研究 AS<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 治疗 MM 提供了一种新思路 and 新的分子研究靶点。

## 参考文献:

- [1] Hussein MA, Saleh M, Ravandi F, et al. Phase 2 study of arsenic trioxide in patients with relapsed or refractory multiple myeloma[J]. *Br J Haematol*, 2004, 125(4): 470-476.
- [2] Diaz Z, Laurenzana A, Mann KK, et al. Trolox enhances the anti-lymphoma effects of arsenic trioxide, while protecting against liver toxicity[J]. *Leukemia*, 2007, 21(10): 2117-2127.
- [3] 傅海英, 沈建箴, 沈松菲, 等. 巢式 MSP 检测砷剂诱导人多发性骨髓瘤 U266 细胞系 p16 基因去甲基化及转录[J]. *中国实验血液学杂志*, 2007, 15(1): 79-85.
- [4] Galm O, Yoshikawa H, Esteller M, et al. SOCS-1, a negative regulator of cytokine signaling, is frequently silenced by methylation in multiple myeloma[J]. *Blood*, 2003, 101(7): 2784-2788.
- [5] Yoshikawa H, Matsubara K, Qian GS. SOCS-1, a negative regulator of the JAK/STAT pathway, is silenced by methylation in human hepatocellular carcinoma and shows growth-suppression activity[J]. *Nat Genet*, 2001, 28(1): 29-35.
- [6] Bauer K, Kretschmar AK, Cvijic H, et al. Cyclophilins contribute to Stat3 signaling and survival of multiple myeloma cells[J]. *Oncogene*, 2009, 28(31): 2784-2795.
- [7] Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, et al. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation[J]. *Biochem J*, 2003, 374(Pt 1): 1-20.
- [8] 王 杉, 马向涛, 杜如显, 等. Stat3 信号传导通路对结肠癌细胞 G1~S 期的调控[J]. *北京大学学报: 医学版*, 2003, 35(1): 50-53.
- [9] Gui X, Wakai T, Shirai Y, et al. Arsenic trioxide inhibits DNA methyltransferase and restores methylation-silenced genes in human liver cancer cells[J]. *Hum Pathol*, 2006, 37(3): 298-311.

收稿日期: 2009-03-04

本文编辑: 周殊凤

(上接第 1177 页)

- [3] Mildner M, Weninger W, Trautinger F, et al. UVA and UVB radiation differentially regulate vascular endothelial growth factor expression in keratinocyte-derived cell lines and in human keratinocytes[J]. *Photochem Photobiol*, 1999, 70(4): 674-679.
- [4] Kuroda K, Sapadin A, Shoji T, et al. Altered expression of angiopoietins and Tie2 endothelium receptor in psoriasis[J]. *J Invest Dermatol*, 2001, 116(5): 713-720.
- [5] 邓 辉, 袁定芬, 阎春林. 光化学疗法对上皮细胞明胶酶表达的影响[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2007, 27(1): 79-81.
- [6] Dechend R, Luft FC. Angiogenesis factors and preeclampsia[J]. *Nat Med*, 2008, 14(11): 1187-1188.

- [7] Kwon OS, Yoo HC, Han JH, et al. Photoaging-associated changes in epidermal proliferative cell fractions *in vivo*[J]. *Arch Dermatol Res*, 2008, 300(1): 47-52.
- [8] Avraamides CJ, Carmy-Susini B, Varnier JA. Integrins in angiogenesis and lymphangiogenesis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(8): 604-617.
- [9] Chan PG, Chen SY, Chen CH, et al. Crosstalk between hepatocyte growth factor and integrin signaling pathways[J]. *J Biomed Sci*, 2006, 13(2): 215-223.
- [10] Strelki CH. Integrins and cell-fate determination[J]. *J Cell Sci*, 2009, 122(Pt 2): 171-177.

收稿日期: 2009-04-08

本文编辑: 朱宝渊