

整合素在角膜上皮创伤愈合中的研究进展

鞠成群 综述 吴欣怡 审校

Investigative progress of integrins in corneal epithelial wound healing

Ju Chengqun, Wu Xinyi. Department of Ophthalmology of Shandong University, Qilu Hospital, Jinan 250012, China

Abstract As one of the major cell adhesion molecules, integrins play an important role in corneal epithelial wound healing by affecting the cell shape and mediating cell adhesion, migration and proliferation. This review focuses on the recent investigative progress in 7 kinds of integrins that are closely related to corneal epithelial wound healing and the significance to the treatment of persistent corneal epithelial defects. Being the major part of hemidesmosome, $\alpha_6\beta_4$ integrin mediates the static adhesion of corneal epithelial cells. After wound, such adhesion transforms to dynamic adhesion which is mediated by $\alpha_2\beta_1$ and $\alpha_3\beta_1$ integrin. $\alpha_2\beta_1$ and $\alpha_3\beta_1$ integrins coordinate with each other, so the epithelium can move as a sheet. Otherwise, activation of $\alpha_6\beta_4$ and $\alpha_3\beta_1$ integrins also promote the proliferation of epithelial cells. $\alpha_5\beta_1$ and $\alpha_5\beta_3$ integrins are up-regulated only following wound, and they are found to be closely related to the formation of adhesion macula. $\alpha_9\beta_1$ and $\alpha_6\beta_6$ are two newly-found integrins that play a role in corneal epithelial wound healing, so their exact function still need more investigation.

Key words corneal epithelium; wound healing; integrin

摘要 整合素作为一类重要的细胞黏附分子,通过影响细胞的形态,介导细胞的黏附、迁移和增生,在角膜上皮创伤愈合中发挥了重要的作用。讨论 $\alpha_2\beta_1$ 、 $\alpha_3\beta_1$ 、 $\alpha_5\beta_1$ 、 $\alpha_5\beta_3$ 、 $\alpha_6\beta_4$ 、 $\alpha_9\beta_1$ 和 $\alpha_6\beta_6$ 这 7 种整合素在角膜上皮创伤愈合中的研究进展及其临床意义。 $\alpha_6\beta_4$ 整合素为半桥粒的主要组成部分,介导角膜上皮细胞在细胞外基质上的静态黏附,损伤后该黏附就转变为 $\alpha_2\beta_1$ 、 $\alpha_3\beta_1$ 整合素介导的动态黏附,细胞在黏附-去黏附的过程中实现迁移,从而修复创面。 $\alpha_6\beta_4$ 、 $\alpha_3\beta_1$ 整合素相互协调作用,实现上皮细胞的板层状运动。研究还发现 $\alpha_6\beta_4$ 、 $\alpha_3\beta_1$ 整合素的活化还能促进细胞的增生。损伤后上皮细胞表面 $\alpha_5\beta_1$ 、 $\alpha_5\beta_3$ 整合素的表达上调,二者与黏着斑的形成密切相关。 $\alpha_9\beta_1$ 和 $\alpha_6\beta_6$ 为近年来新发现的与角膜上皮创伤愈合有关的整合素,其具体作用尚有待进一步的研究。

关键词 角膜上皮; 创伤愈合; 整合素

分类号 R 772.2 文献标识码 A 文章编号 1003-0808(2009)06-0525-05

角膜上皮在创伤发生后快速而有效的愈合是维持正常视觉的基础。角膜创伤愈合是一个由多细胞多因子参与的复杂过程。整合素超家族作为介导细胞黏附、迁移和增生的一类黏附分子,在角膜创伤愈合的过程中起着重要的作用。整合素为表达于细胞表面的一类跨膜蛋白,由 α 、 β 两个亚基组成,每个亚基包括胞外区(识别并与配体结合)、跨膜区及胞内区(与细胞骨架成分结合,参与细胞内信号传导)3 个部分。目前已有至少 24 种 α 亚基和 9 种 β 亚基被确认,由他们组成的整合素至少有 24 种^[1]。

1 表达于角膜上皮的整合素

表达于正常角膜上皮细胞表面的整合素主要有 $\alpha_2\beta_1$ 、 $\alpha_3\beta_1$ 、 $\alpha_6\beta_4$ 和 $\alpha_5\beta_3$,在角膜缘基底层上皮细胞表面可见 $\alpha_9\beta_1$ 整合素的分布。在正常角膜上皮中缺乏 $\alpha_5\beta_1$ 和 $\alpha_6\beta_6$ 整合素的表达,当角膜上皮发生创伤时, $\alpha_5\beta_1$ 和 $\alpha_6\beta_6$ 整合素的表达才会上调^[2]。在角膜上皮中,整合素的配体主要为细胞外基质的各种成分,包括胶原、纤维连接蛋白(fibronectin, FN)、层粘连蛋白(laminin, LN)及细胞黏合素等。整合素与其相应的配体的结合主要是通过识别配体中含有的特殊序列完成的。RGD 序列是经典的介导整合素与其配体结合的特异性识别序列。此外,整合素识别的序列还包括 GPR 序列、CS-1 短肽、CS-5 短肽、P1 短肽以及 P2 短肽等。整

合素与配体结合后,其胞内段活化,可通过与细胞内骨架蛋白的相互作用影响细胞的形态,介导细胞的黏附与迁移,也可激活细胞内的信号传导通路,参与对细胞生理活动的调节。

2 整合素在角膜上皮创伤愈合中的作用

角膜上皮创伤发生后,创缘周围的上皮细胞作为一个整体同时做向心性迁移运动。迁移过程中上皮细胞之间要有足够强度的黏附力以保证细胞的整体运动,同时上皮细胞与基质也需形成合适强度的黏附力,以使上皮细胞固定在基质上,同时又不至于影响细胞的运动。目前认为黏着斑为迁移中的角膜上皮细胞与基质形成的黏附结构^[3],即动态黏附结构。作为细胞表面重要的黏附分子,整合素在影响细胞形态、伪足的形成、介导细胞间黏附、黏着斑的形成以及细胞信号传导等方面都发挥了重要的作用。

$\alpha_2\beta_1$ 和 $\alpha_3\beta_1$ 整合素在角膜上皮均有所分布,这两种整合素与上皮组织的愈合关系密切。Nguyen 等^[4]发现处于静止状态的体外培养的上皮细胞只能通过 $\alpha_3\beta_1$ 和 $\alpha_6\beta_4$ 整合素黏附在 LN-5 表面,而不能在胶原表面上黏附或迁移,但是 $\alpha_3\beta_1$ 整合素与 LN 结合后可引起细胞内 RhoGTP 酶水平升高,而 $\alpha_2\beta_1$ 整合素介导的角化细胞在胶原上的黏附和迁移正是依赖于 RhoGTP 酶信号传导通路的,可见 $\alpha_3\beta_1$ 整合素与 LN 结合后可促进细胞在胶原上的迁移。此外, $\alpha_3\beta_1$ 整合素与 LN 的结合还可促进迁移板前缘细胞对前体 LN-5 分泌。该结果提示损伤及损伤引起的下游事件(包括细胞间连接的破坏、各种生长因子的释放及应激反应等)使 $\alpha_6\beta_4$ 整合素介导的上皮细胞对 LN 的静态黏附(即半桥粒)转变为 $\alpha_3\beta_1$ 整合素介导的动态黏附,后者引起细胞内 RhoGTP 酶合成增加,促进由 $\alpha_2\beta_1$ 整合素介导的细胞在胶原上的黏附与迁移。但是最新的研究提出在创伤愈合过程中 $\alpha_3\beta_1$ 整合素的主要作用也许并非为介导细胞的黏附与迁移,而是对 Smad7 蛋白进行负调控^[5]。Smad7 蛋白是转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1) 信号传导通路的抑制因子, $\alpha_3\beta_1$ 整合素可通过抑制 Smad7 蛋白的功能,促进 TGF- β_1 介导的信号传导,从而促进再上皮化。结合这两个研究来看, $\alpha_3\beta_1$ 整合素在上皮愈合中可能扮演了促进细胞在胶原上的迁移及 TGF- β_1 介导的再上皮化的双重作用。

对肿瘤细胞的研究发现, $\alpha_6\beta_4$ 整合素可通过其 β_4 亚基胞内段与酪氨酸激酶受体,如表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)受体等作用,维持受体

的活化状态,促进生长因子对细胞的促生长作用^[6-7]。由此看来,在迁移上皮细胞中 $\alpha_6\beta_4$ 整合素的主要作用可能不是介导细胞之间及细胞与基质之间的黏附,而是通过维持生长因子受体的信号传导而促进细胞的增生。但是 Russell 等^[8]的研究表明, $\alpha_6\beta_4$ 整合素与其配体的结合对于 EGF 诱导的上皮细胞的迁移和增生都有很大的影响,他们发现 EGF 所诱导的细胞迁移依赖于 $\alpha_6\beta_4$ 整合素或 $\alpha_3\beta_1$ 整合素与其配体的结合;EGF 可引起与配体结合后的 β_4 亚基的胞内段磷酸化,同时只有在 $\alpha_6\beta_4$ 整合素与配体结合的状态下,细胞才能保持持续的 EGF 依赖性的 Rac1 蛋白和 Cdc42 蛋白的活化及片状伪足的形成,而这些细胞内的变化都是与细胞迁移密切相关的;他们还发现 $\alpha_6\beta_4$ 整合素所介导的细胞趋化作用是不依赖于 RhoA 蛋白的。当 $\alpha_6\beta_4$ 整合素缺失时, $\alpha_3\beta_1$ 整合素与配体的结合也可介导 EGF 对细胞的趋化作用,但这是依赖于 RhoA 蛋白的,并且这种情况下细胞是单独运动,而不是整体的板状运动。因此,EGF 诱导的对上皮细胞的趋化作用很可能是 $\alpha_6\beta_4$ 和 $\alpha_3\beta_1$ 整合素相互协调的结果。Nikolopoulos 等^[9]对靶向敲除 β_4 亚基胞内段的上皮细胞进行了研究,发现 β_4 亚基胞内段对于 EGF 诱导的 p-JUN 和核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 胞浆至胞核的转移是必需的,p-JUN 和 NF- κ B 转移至细胞核内后可促进细胞的增生和迁移,同时 β_4 亚基胞内段还可激活 PI-3K 信号传导途径,抑制细胞在 LN-5 上的凋亡。

在正常角膜上皮中, FN 只存在于后弹力膜内,在基底膜内没有其分布。创伤发生后大量 FN 被分泌并沉积在裸露的创面作为临时基质的成分之一,参与介导上皮细胞的迁移。作为 $\alpha_5\beta_1$ 整合素的特异性配体, FN 在角膜上皮创伤愈合过程中,与 $\alpha_5\beta_1$ 整合素的出现和消失相一致。Filenius 等^[10]发现体外培养的人角膜上皮细胞可分泌两种亚型的 FN (EDA-Fn 和 Onc-Fn) 及细胞黏合素-C, $\alpha_5\beta_1$ 整合素与 EDA-Fn 的分布一致,均位于黏着斑附近。培养的上皮细胞并不能黏附在细胞黏合素-C 表面,但是却可以黏附在细胞黏合素-C/纯 FN 的表面,提示细胞黏合素-C 参与调节 $\alpha_5\beta_1$ 整合素与 FN 的相互作用。Danen 等^[11]通过对 FN 的两种整合素受体 $\alpha_5\beta_1$ 和 $\alpha_v\beta_3$ 的对比研究发现, $\alpha_5\beta_1$ 整合素与 FN 结合后可使细胞在各个方向上伸展,产生较薄的突起,介导细胞的随机迁移;而 $\alpha_v\beta_3$ 整合素与配体结合后促使细胞产生片状伪足,介导细胞的定向迁移。两者相比, $\alpha_5\beta_1$ 整合素介导的细胞迁移动力性更强。这种整合素-特异性的迁移方式与细胞内 RhoGTP 酶信号传导通路及其下游的效应蛋白 cofilin

的活化状态有关。Cofilin 是近年发现的可引起肌动蛋白离断的一种蛋白,细胞通过 $\alpha_5\beta_1$ 整合素与 Fn 结合后,细胞内 RhoA 活性增高,继而通过 Rho 激酶引起 cofilin 的磷酸化使之失活;而 $\alpha_5\beta_3$ 整合素与 Fn 结合后,细胞内 RhoA 活性降低,细胞内有大量非磷酸化的具有活性的 cofilin,后者可参与肌动蛋白的重新分布,改变细胞的形态。在最近的研究中, Kimura 等^[12]证实 FN 与 $\alpha_5\beta_1$ 整合素结合后,可激活细胞内的 Rac1 蛋白。Rac1 蛋白属于 Rho 蛋白家族,该类蛋白作为细胞内的信号分子可调节细胞内的肌动蛋白骨架,从而参与细胞的黏附和迁移过程。由此可见, FN- $\alpha_5\beta_1$ 及 $\alpha_5\beta_3$ 整合素系统通过整合素特异性的信号传导通路,二者相互协调完成细胞的黏附与迁移。最新研究发现,整合素相关激酶(与整合素介导的细胞黏附,迁移和信号传导相关的丝氨酸-苏氨酸激酶)可与细胞内的中心体和有丝分裂纺锤体蛋白相互作用,抑制整合素相关激酶的表达或活性会影响纺锤体的组装和染色体的分离^[13],提示整合素介导的细胞黏附及由此引发的信号传导与细胞的分裂增生有一定的关系。此外, Kimura 等^[14]研究发现,合成肽 PHSRN 可促进体外培养的人角膜上皮细胞的迁移,黏着斑的形成,上调细胞内黏着斑激酶和桩蛋白的磷酸化。PHSRN 序列为 FN 中的第二细胞黏附识别位点(第一识别位点是 RGD 序列),人工合成的 PHSRN 蛋白可模拟许多 FN 对角膜上皮细胞所产生的效应(除促进细胞增生以外),提示 PHSRN 序列与 FN-整合素的识别、结合以及下游效应的产生有关;另外,他们的发现对于治疗持续性角膜上皮缺损有临床意义,若能在临床上用合成肽 PHSRN 取代 FN,就可解决由后者引起的血源性感染的问题。

Chen 等^[15]证实 α_5 亚基存在于角膜缘部基底层上皮细胞表面,并与角膜干细胞关系密切。在角膜上皮损伤愈合增生期可见 α_5 亚基表达上调。细胞黏合素-C 为细胞黏合素的亚型之一,在正常角膜,存在于角膜缘部的基底膜中,为 $\alpha_5\beta_1$ 整合素的配体之一,通过基因敲除技术发现细胞黏合素-C 的缺失并不会对角膜愈合产生明显的影响。Liao 等^[16]发现, FN mRNA 经选择性切割后可产生一种含有 EIIIA 片段的 FN 亚型(即 EDA-Fn),其 EIIIA 片段可以与 $\alpha_5\beta_1$ 整合素结合。Havrlíkova 等^[17]发现角膜切除损伤后, EDA-Fn 在基质中有表达,其分布与 $\alpha_5\beta_1$ 整合素相重叠。以上结果提示在角膜上皮创伤愈合中,与 $\alpha_5\beta_1$ 整合素发生主要作用的可能不是细胞黏合素-C,而是 EDA-FN。最新的研究发现 EDA-FN 与 $\alpha_5\beta_1$ 整合素结合后可促进丝状伪足的形成和 Cdc42 蛋白的活化^[18]。Katz 等^[19]发现

人角膜上皮细胞早期黏附时,细胞所分泌的 LN-5 与细胞黏合素-C 分布相同,结合 Filenius 等^[10]的研究来看,细胞黏合素-C 可能并不直接影响上皮细胞的黏附与迁移,其作用可能是调节细胞与其他细胞外基质(如 FN 和 LN-5)的黏附,至于该作用是否是通过 $\alpha_5\beta_1$ 整合素而发挥的,还有待研究。最近研究还发现, $\alpha_5\beta_1$ 整合素是神经生长因子和其他两种神经营养素(脑源性神经营养因子和神经营养素-3)的受体,神经营养因子对于表达 $\alpha_5\beta_1$ 整合素的细胞有趋化作用^[20]。此外还发现神经营养因子与 $\alpha_5\beta_1$ 整合素结合后可激活 MAPK(Erk 1/2)通路。

$\alpha_5\beta_6$ 整合素的表达仅限于上皮组织,在正常成人组织中无表达,生长发育、肿瘤生成及上皮损伤愈合过程中其表达明显增加,提示其与细胞黏附、迁移与增生有关。Filenius 等^[10]发现 $\alpha_5\beta_1$ 和 $\alpha_5\beta_6$ 整合素共同存在于黏着斑内,提示 $\alpha_5\beta_6$ 整合素有可能参与黏着斑的形成。目前对于 $\alpha_5\beta_6$ 整合素在创伤愈合的作用尚不清楚,但已知其与免疫及炎症反应有密切的关系。Aldahlawi 等^[21]发现在免疫力低下的动物, β_6 亚基的缺失可使损伤愈合延迟,而 β_6 亚基的过表达则可促进损伤的愈合。 $\alpha_5\beta_6$ 整合素还参与了 TGF- β 的活化过程, Hutcheon 等^[22]发现角膜上皮清创术后 TGF- β 的活化可引起其下游效应蛋白 Smad2 和 Smad4 从细胞浆内转移至细胞核内,但是在浅层角膜上皮切除术(保留完整的基底膜)后,尽管 TGF- β 也被活化,却未见 Smad2 和 Smad4 的转移。但不论是哪种上皮损伤, $\alpha_5\beta_6$ 整合素的表达均有上调。由此看来, $\alpha_5\beta_6$ 整合素对 TGF- β 的活化作用并不足以解释 Smad 蛋白的转移。 $\alpha_5\beta_6$ 整合素在角膜创伤愈合中到底扮演什么角色还有待于进一步研究。

3 影响整合素表达的因素

在角膜上皮细胞中,整合素的表达受到多种因素的调节。首先,作为整合素的主要配体,细胞外基质中的各种成分对整合素的表达有很大的影响。Larouche 等^[23]证实,当 FN 与 $\alpha_5\beta_1$ 整合素结合后,可通过激活 Ras-Erk 信号传导通路而激活细胞外信号调节激酶,后者可使细胞核内的转录因子 Sp1 磷酸化,而磷酸化的 Sp1 与 α_5 亚基基因的启动子的亲和力增强,二者结合后 α_5 亚基基因启动子的活性增强,从而促进 α_5 亚基的转录,使其表达上调。Gaudreault 等^[24]证明细胞核内转录因子 Sp1 和 Sp3 能增强 α_5 亚基基因启动子的活性,而 LN 可通过促进 Sp1 和 Sp3 的水解而下调 α_5 亚基的表达,推测 LN 下调 α_5 亚基的转录水平与创伤愈

合的完成有关。

多种生长因子对整合素的表达也有影响。Song 等^[25]发现 EGF 可以促进由创伤引起的半桥粒解体, 并且 EGF 可通过激活 EGF 受体而上调 β_4 亚基的表达。Lee 等^[26]发现胰岛素样生长因子-1 能够通过 PI3-K/AKT 途径上调 β_1 亚基的表达。Hayashida-Hibino 等^[27]发现 TGF- β_1 在培养人角膜上皮中对多种基因的表达都有调节作用, 其中就包括对 α_3 和 β_4 亚基的下调作用。

神经递质对整合素的表达也有一定影响。Nakamura 等^[28]证实 P 物质与胰岛素样生长因子-1 的协同作用可使 $\alpha_5\beta_1$ 整合素的表达明显上调, 促进细胞迁移, 并且这种作用可能是通过 p38 有丝分裂原激活蛋白激酶介导的。Yamada 等^[29]研究发现胰岛素样生长因子-1 的 C 结构域对于促进角膜上皮细胞的迁移有重要作用。胰岛素样生长因子-1 的 C 结构域、对 p38 有丝分裂原激活蛋白激酶的活化及 $\alpha_5\beta_1$ 整合素的表达的上调这三者之间是否有联系还有待进一步研究。

Pereira 等^[30]发现中性粒细胞源性的炎性介质 CAP37 也可上调人角膜上皮细胞中 α_3 亚基和 β_1 亚基的表达水平, 其作用机制及意义尚不清楚。Gingras 等^[31]发现细胞密度对 α_5 亚基的表达水平也有影响, 细胞密度较低时 α_5 亚基基因启动子活性增强, α_5 亚基表达上调; 细胞较密集时细胞核内转录因子 Sp1/Sp3 的含量下降, α_5 亚基转录水平下调, 其在终止细胞迁移方面有实际意义。

4 结语

角膜上皮细胞层位于角膜的最外层, 易于受到各种致病因子的损伤。角膜上皮的延迟愈合会引起一系列的并发症, 如感染、角膜新生血管形成、角膜白斑甚至失明。因此, 角膜上皮损伤后快速而有效的愈合, 对于维持角膜上皮的屏障功能和正常视觉的形成有极为重要的作用。对于整合素的深入研究, 有助于更好地理解角膜上皮创伤的愈合过程, 从而对角膜屏障功能障碍及创伤修复形成正确的认识, 对这些疾病采取有效的治疗措施, 促进创伤的愈合, 减少并发症的发生。

参考文献

- 1 Vigneault F, Zaniolo K, Gaudreault M, et al. Control of integrin genes expression in the eye[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2007, 26(2): 99 - 161
- 2 Stepp MA. Corneal integrins and their functions[J]. *Exp Eye Res*, 2006, 83(1): 3 - 15
- 3 Suzuki K, Saito J, Yanai R, et al. Cell-matrix and cell-cell interactions

- during corneal epithelial wound healing[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2003, 22(2): 113 - 133
- 4 Nguyen BP, Ren XD, Schwartz MA, et al. Ligation of integrin alpha 3 beta 1 by laminin 5 at the wound edge activates Rho-dependent adhesion of leading keratinocytes on collagen[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(47): 43860 - 43870
- 5 Reynolds LE, Conti FJ, Silva R, et al. Alpha3beta1 integrin-controlled smads7 regulates reepithelialization during wound healing in mice[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(3): 965 - 974
- 6 Chung J, Mercurio AM. Contributions of alpha 6 integrins to breast carcinoma survival and progression[J]. *Mol Cells*, 2004, 17(2): 203 - 209
- 7 Mercurio AM, Bachelder RE, Bates RC, et al. Autocrine signaling in carcinoma: VEGF and the alpha6beta4 integrin[J]. *Semin Cancer Biol*, 2004, 14(2): 115 - 122
- 8 Russell AJ, Fincher EF, Millman L, et al. Alpha 6 beta 4 integrin regulates keratinocyte chemotaxis through differential GTPase activation and antagonism of alpha 3 beta 1 integrin[J]. *J Cell Sci*, 2003, 116(17): 3543 - 3556
- 9 Nikolopoulos SN, Blaikie P, Yoshioka T, et al. Targeted deletion of the integrin beta4 signaling domain suppresses laminin-5-dependent nuclear entry of mitogen-activated protein kinase and NF-kappaB, causing defects in epidermal growth and migration[J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(14): 6090 - 6102
- 10 Filenius S, Tervo T, Virtanen I. Production of fibronectin and tenascin isoforms and their role in the adhesion of human immortalized corneal epithelial cells[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(8): 3317 - 3325
- 11 Danen EH, van Rheenen J, Franken W, et al. Integrins control motile strategy through a Rho-cofilin pathway[J]. *J Cell Biol*, 2005, 169(3): 515 - 526
- 12 Kimura K, Kawamoto K, Teranishi S, et al. Role of Rac1 in fibronectin-induced adhesion and motility of human corneal epithelial cells[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(10): 4323 - 4329
- 13 Fielding AB, Dobrev I, McDonald PC, et al. Integrin-linked kinases localizes to the centrosome and regulates mitotic spindle organization[J]. *J Cell Biol*, 2008, 180(4): 681 - 689
- 14 Kimura K, Hattori A, Usui Y, et al. Stimulation of corneal epithelial migration by a synthetic peptide (PHSRN) corresponding to the second cell-binding site of fibronectin[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(3): 1110 - 1118
- 15 Chen Z, de Paiva CS, Luo L, et al. Characterization of putative stem cell phenotype in human limbal epithelia[J]. *Stem Cells*, 2004, 22(3): 355 - 366
- 16 Liao YF, Gotwals PJ, Koteliansky VE, et al. The EIIIA segment of fibronectin is a ligand for integrin alpha 9 beta 1 and alpha 4 beta 1 providing a novel mechanism for regulating cell adhesion by alternative splicing[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(17): 14467 - 14474
- 17 Havrlikova K, Mellott M, Kaufman AH, et al. Expression of fibronectin isoforms bearing the alternatively spliced EIIIA, EIIIB, and V segments in corneal alkali burn and keratectomy wound models in the rat[J]. *Cornea*, 2004, 23(8): 812 - 818
- 18 Shinde AV, Bystroff C, Wang C, et al. Identification of the peptide sequences within the EIIIA (EDA) segment of fibronectin that mediate integrin alpha 9 beta1-dependent cellular activities[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(5): 2858 - 2870
- 19 Katz S, Hukkanen M, Lounatmaa K, et al. Cooperation of isoforms of laminin-332 and tenascin-CL during early adhesion and spreading of immortalized human corneal epithelial cells[J]. *Exp Eye Res*, 2006, 83(6): 1412 - 1422
- 20 Staniszewska I, Sariyer IK, Lecht S, et al. Integrin alpha9beta1 is a receptor for nerve growth factor and other neurotrophins[J]. *J Cell Sci*, 2008, 121(4): 504 - 513
- 21 AlDahlawi S, Eslami A, Hakkinen L, et al. The alphavbeta6 integrin plays a role in compromised epidermal wound healing[J]. *Wound Repair*

- Regen, 2006, 14(3): 289 - 297
- 22 Hutcheon AE, Guo XQ, Stepp MA, et al. Effect of wound type on Smad 2 and 4 translocation [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005, 46(7): 2362 - 2368
- 23 Larouche K, Leclerc S, Salesse C, et al. Expression of the alpha 5 integrin subunit gene promoter is positively regulated by the extracellular matrix component fibronectin through the transcription factor Sp1 in corneal epithelial cells in vitro [J]. J Biol Chem, 2000, 275(50): 39182 - 39192
- 24 Gaudreault M, Vigneault F, Leclerc S, et al. Laminin reduces expression of human alpha6 integrin subunit gene by altering the level of the transcription factors Sp1 and Sp3 [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007, 48(8): 3490 - 3505
- 25 Song QH, Gong H, Trinkaus-Randall V. Role of epidermal growth factor and epidermal growth factor receptor on hemidesmosome complex formation and integrin subunit beta 4 [J]. Cell Tissue Res, 2003, 312(2): 203 - 220
- 26 Lee HK, Lee JH, Kim M, et al. Insulin-like growth factor-1 induces migration and expression of laminin-5 in cultured human corneal epithelial cells [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006, 47(3): 873 - 882
- 27 Hayashida-Hibino S, Watanabe H, Nishida K, et al. The effect of TGF-beta1 on differential gene expression profiles in human corneal epithelium studied by cDNA expression array [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001, 42(8): 1691 - 1697
- 28 Nakamura M, Chikama T, Nishida T, et al. Participation of p38 MAP kinase, but not p44/42 MAP kinase, in stimulation of corneal epithelial migration by substance P and IGF-1 [J]. Curr Eye Res, 2005, 30(10): 825 - 834
- 29 Yamada N, Yanai R, Nakamura M, et al. Role of the C domain of IGFs in synergistic promotion, with a substance P-derived peptide, of rabbit corneal epithelial wound healing [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004, 45(4): 1125 - 1131
- 30 Pereira HA, Ruan X, Gonzalez ML, et al. Modulation of corneal epithelial cell functions by the neutrophil-derived inflammatory mediator CAP37 [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004, 45(12): 4284 - 4292
- 31 Gingras ME, Larouche K, Larouche N, et al. Regulation of the integrin subunit alpha5 gene promoter by the transcription factors Sp1/Sp3 is influenced by the cell density in rabbit corneal epithelial cells [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003, 44(9): 3742 - 3755

(收稿: 2008-08-23 修回: 2009-02-22)

(本文编辑: 刘 艳)

消 息

第二届国际葡萄膜炎、第三届亚太眼内炎症学会 暨第八届中国眼免疫学会研究会会议通知

第二届国际葡萄膜炎、第三届亚太眼内炎症学会暨第八届中国眼免疫学会研讨会将于 2009 年 8 月 24 ~ 26 日在重庆市召开, 其将作为第十四届全国眼科学术大会的国际性卫星会议。本次会议由重庆医科大学、重庆医科大学第一附属医院、重庆市眼科学重点实验室、重庆市国际葡萄膜炎研究实验室主办, 亚太眼内炎症学会、中华医学会眼科分会眼免疫学组协办。我们真诚地欢迎国内眼科专家学者参会。同时欢迎厂商参展。

国内代表会务费为 800 元/人。欢迎通过 Email 垂询和投稿。

一、征文内容

葡萄膜炎、眼内炎症及眼免疫相关的基础及临床研究论文或经验体会。

二、征文要求

1. 凡报送参加大会交流的论文, 均需要提交中英文论文摘要一份(包括目的、方法、结果、结论及关键词, 字数不超过 500 字)。请自留底稿, 恕不退稿。

2. 格式要求: 请下载并填写电子投稿表格。文稿顺序为文题、单位、邮编、作者姓名、摘要内容。

3. 凡已在全国性眼科学术会议上或在国内外公开发行的刊物上发表过的论文, 不予受理。

三、投稿方式

电子邮件投稿请登录本次会议网站 <http://uveitis.cqmu.edu.cn> 下载投稿表格, 填写完毕后以附件形式发送至 uveitis_chongqing2009@yahoo.cn。

四、截稿日期

2009 年 6 月 15 日, 过期恕不受理。

联系方式: 地址: 重庆市渝中区医学院路 1 号 邮编: 400016 电话: 023 - 89012851

(重庆医科大学)