

# 整合素调控表皮干细胞增殖分化 作用机制的研究进展

李百川<sup>1</sup> 李红丽<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>第三军医大学学员旅一队, 重庆 400038; <sup>2</sup>第三军医大学组织学与胚胎学教研室, 重庆 400038)

**摘要** 表皮干细胞在损伤修复中的作用日益得到人们的重视, 而它的分裂方式、增殖活性对其完成上皮修复至关重要。现已证实, 表皮干细胞的增殖分化受到诸如其表面受体、微环境等多因素的影响。整合素主要分布在表皮干细胞的胞膜上, 不仅起黏附作用, 同时也介导胞外与胞内的双向信息传递, 它对表皮干细胞的增殖、迁移及分化等多方面均有显著的调控作用, 且整合素表达异常导致表皮干细胞活性降低、分裂方式改变, 与多种疾病的发生密切相关。该文就近年来整合素的表达与分布, 其调控表皮干细胞增殖分化的作用机制以及整合素异常与疾病的关系等作一综述。

**关键词** 整合素; 表皮干细胞; 增殖分化

## The Progress of the Mechanism of Integrin Regulating Epidermal Stem Cell Proliferation and Differentiation

Li Baichuan<sup>1</sup>, Li Hongli<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>The 1st Team of Cadet Brigade, the Third Military Medical University, Chongqing 400038, China;

<sup>2</sup>Department of Histology and Embryology, the Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

**Abstract** The role of epidermal stem cells in the repair after damage is causing for people's concern. The way of split and the proliferative activity of it are essential for the epithelization. It has been confirmed that the proliferation and differentiation of epidermal stem cells are influenced by the factors such as receptors and the microenvironment. Integrins are mainly distributed in the membrane of epidermal stem cells, which play the role on adhesion, mediate two-way information transferred, and regulate proliferation, migration and differentiation of epidermal stem cells. Besides, epidermal stem cells' activity lower and the split way change caused by integrin abnormal expression is closely related to a variety of diseases. In this paper, the expression and distribution of integrins, the mechanism of integrins regulating proliferation and differentiation of epidermal stem cells and the relationship of integrins abnormally with disease in recent years are summarized.

**Key words** integrin; epidermal stem cells; proliferation and differentiation

收稿日期: 2013-04-23 接受日期: 2013-07-15

第三军医大学基础部本科生“创新杯”奇思妙想项目(批准号: jc2013020)和第三军医大学2013年校级大学生创新创业训练计划项目(批准号: 201390035002)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 023-68775220, E-mail: lihlimm@163.com

Received: April 23, 2013 Accepted: July 15, 2013

This work was supported by the Department of Foundation of the Third Military Medical University Undergraduate “Innovation Cup” Project (Grant No. jc2013020) and the Third Military Medical University 2013 Students' Innovative Entrepreneurship Training Project (Grant No. 201390035002)

\*Corresponding author. Tel: +86-23-68775220, E-mail: lihlimm@163.com

网络出版时间: 2013-08-20 15:55 URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20130820.1555.002.html>

表皮干细胞(epidermal stem cells, ESCs)是皮肤组织特异性干细胞,增殖能力强,可以增殖分化为各种表皮细胞,具有维持表皮自我更新、保持正常表皮结构以及促进创面修复等作用<sup>[1]</sup>。其增殖分化可受到很多因素的调控,一个是其所处的微环境,即干细胞龛,其中的细胞因子等共同调控着干细胞的命运;另一个就是其细胞上分布的表面受体的功能状态<sup>[2]</sup>。

整合素作为黏附分子家族成员之一,分布在表皮干细胞的胞膜上,在发育的不同时期充当不同的角色,影响其黏附增殖、迁移分化,使其表现出不同的生长方式,即整合素促使表皮干细胞黏附在干细胞巢中保持高自我更新低迁移分化能力,或是促使其脱黏附而进行终末分化。有关研究表明,高水平表达整合素是维持干细胞群落黏附在基底膜上的关键<sup>[3]</sup>。本文就近年有关整合素的表达与分布,其调控表皮干细胞增殖分化的作用机制以及整合素异常与疾病的关系等综述如下。

## 1 整合素家族的结构及功能

整合素是细胞表面受体的主要家族,由1个 $\alpha$ 亚基、1个 $\beta$ 亚基组成,亦被称为整联蛋白。哺乳动物中,目前已知有18种 $\alpha$ 亚基,8种 $\beta$ 亚基,共可结合成24种不同的整合素受体。 $\alpha$ 亚基的N端具有能结合二价阳离子的结构域,胞质区近膜处有一个非常保守的KXGFFKR序列,与整合素活性的调节有关。最大的亚群由 $\beta 1$ 亚基构成,包括具有不同配体结合能力的12个成员。 $\alpha 1\beta 1$ 、 $\alpha 2\beta 1$ 、 $\alpha 10\beta 1$ 和 $\alpha 11\beta 1$ 主要结合胶原(利于增殖), $\alpha 1\beta 1$ 、 $\alpha 2\beta 1$ 、 $\alpha 3\beta 1$ 、 $\alpha 6\beta 1$ 和 $\alpha 7\beta 1$ 主要结合层黏连蛋白(黏附于基底膜), $\alpha 4\beta 1$ 、 $\alpha 5\beta 1$ 、 $\alpha 8\beta 1$ 和 $\alpha v\beta 1$ 主要结合纤连蛋白, $\alpha 9\beta 1$ 结合腱生蛋白<sup>[4]</sup>。一些 $\beta 1$ 整合素能与细胞内受体结合,如 $\alpha 4\beta 1$ 和 $\alpha 9\beta 1$ 结合VCAM-1, $\alpha 4\beta 1$ 结合Mad CAM-1。 $\beta 2$ 亚基的整合素主要存在于各种白细胞表面,介导细胞间的相互作用。 $\beta 3$ 亚基的整合素主要存在于血小板表面,参与血小板聚集及血栓形成。对于其他整合素亚单位,研究较多的是 $\alpha 6\beta 4$ 整合素,它可以以层黏连蛋白为配体,参与形成半桥粒<sup>[5]</sup>。

## 2 整合素在皮肤中的表达与分布

整合素作为黏附因子家族的一员,在体内大多数组织细胞中有不同水平的表达,对白细胞渗出、

血小板凝集、创伤修复、肿瘤转移等多个过程起着调控的作用<sup>[4]</sup>。相关研究证实,在表皮中整合素有极高水平的表达,而这也是干细胞群落黏附在基底膜上的必要条件<sup>[6]</sup>,其中最丰富的是 $\alpha 2\beta 1$ (胶原受体)、 $\alpha 3\beta 1$ (大部分为层黏连蛋白V受体)、 $\alpha 6\beta 4$ (层黏连蛋白受体)。 $\alpha v\beta 1$ (玻连蛋白受体)的表达水平也很高,但不如前面三个。

正常情况下,未受损的表皮,整合素表达在基底层和毛囊的外根鞘内。研究表明, $\beta 1$ 的表达主要局限于毛囊的隆突部位和表皮突起处,而 $\alpha 6$ 整合素表达于毛囊外根鞘的最外层和滤泡间上皮的基底层,组成半桥粒,二者均为表皮干细胞的标记分子之一。其他的整合素分布在基底细胞层的底部、外侧及上端。通过包埋人类表皮,发现在基底细胞的底部, $\beta 1$ 整合素和半桥粒散在分布,但主要在基底细胞的外侧围成“O”型<sup>[7]</sup>。在创伤和疾病时,表皮细胞上整合素有两个明显的改变,一是整合素的表达不仅仅在基底层,而是出现在表皮其他各层,分化成各层的角皮细胞;二是病灶处或全身性的整合素表达下调,这是鳞癌的特征之一。肿瘤病灶处的整合素丢失,可能和基底膜蛋白丢失有关,这对肿瘤的侵袭至关重要<sup>[6]</sup>。

在胚胎发育过程中,不同部位的皮肤发育顺序不同,且应对外界刺激(创伤、烧伤等)能力有所不同。因此,不同部位皮肤表皮干细胞的数量存在差异。陈晓东等<sup>[8]</sup>发现,整合素的表达在人不同部位皮肤相应不同。他们通过对 $\beta 1$ 整合素的标记物(CD29)进行免疫组化单标记,发现在头皮、阴阜、阴囊皮肤组织中CD29的阳性表达较高,而在足背、足底等处则较低;多毛处比汗毛处整合素表达高,而屈侧与伸侧、躯干与四肢处的表达却无差异。

不少学者认为,不同年龄的人群,其皮肤应对损伤进行修复的能力可能也有所不同,于是,他们猜测整合素的表达水平可能与人的年龄密切相关。赵志力等<sup>[9]</sup>证实了这一猜想,他们观察胎儿期、少儿期、成人期的表皮干细胞中整合素与角蛋白的表达,发现胎儿期皮肤的表皮基底层细胞 $\beta 1$ 整合素和角蛋白19(K19)染色均为强阳性,少儿期表皮基底层细胞中60%~80%的细胞表达 $\beta 1$ 整合素和K19,而成年人的表达较少儿组少,且染色强度较弱。随后,他们对11~31周不同胎龄的胎儿进行研究,发现胎儿表皮基底层增殖细胞主要为表皮干细胞和短暂扩充细胞;

且发育越早,即胎龄越小,随胎龄增加,终末分化细胞的比例明显增高。在后来的研究中,Giangreco等<sup>[10]</sup>也发现了类似的现象,同时他们还发现 $\beta 1$ 整合素的下调是导致年长者真皮变薄,皮肤血管形成的关键。

目前,随着研究的深入,人们已经认识到,整合素在表皮干细胞的发育中不仅仅起黏附作用,它同时介导胞外与胞内的双向信息传递。

### 3 整合素对表皮干细胞增殖的调控

正常情况下,表皮干细胞处于具有特殊结构的微环境中,这种特殊的结构有利于表皮干细胞特性的维持<sup>[11]</sup>。表皮干细胞表现出较高的自我更新能力,即再生增殖能力,与其黏附于干细胞巢中紧密相关。因此,整合素对表皮干细胞增殖的调控,首先是对其黏附力的调控。

最早去验证整合素在表皮干细胞黏附中起作用的实验,是通过在不同细胞外基质的底物上使用整合素特异性抗体,来破坏培养的表皮干细胞的黏附力,使其在基底膜处的表达显著下降,暗示了整合素有助于表皮干细胞黏附于基底膜上<sup>[4]</sup>。目前研究已经证实, $\alpha 3\beta 1$ 和 $\alpha 6\beta 4$ 整合素在介导角质细胞黏附在层黏连蛋白上起着互补作用, $\alpha 3\beta 1$ 在细胞的前缘, $\alpha 6\beta 4$ 在远侧稳定黏附<sup>[12]</sup>。有研究表明, $\alpha 6\beta 4$ 与半桥粒和膜突出物的形成密切相关,这间接反映出整合素在表皮干细胞与细胞外基质的黏附中所起的重要作用<sup>[13]</sup>。

$\beta 1$ 整合素的作用同样不可小觑。研究证实, $\beta 1$ 整合素对层黏连蛋白V的蛋白酶解加工和在基底膜的沉积很重要<sup>[4]</sup>。在 $\beta 1$ 整合素缺失的情况下,层黏连蛋白和其他基底膜成分,比如巢蛋白或IV型胶原蛋白异常沉积在真皮层。电镜下,薄层致密的基底膜出现断裂,年纪较大的老鼠则出现了大片纤维丢失的情况,表明 $\beta 1$ 整合素起着维持真皮表皮交界处的作用。与皮肤类似, $\beta 1$ 整合素在大脑的基底膜中也发挥着非常重要的黏附和维持作用,它们介导神经胶质的突触小结黏附在大脑基底膜。此外,在 $\beta 1$ 缺陷的表皮干细胞中可以观察到 $\alpha 6\beta 4$ 整合素的表达也相应有所下调。通过敲除其他整合素的研究,揭示了其在体内介导表皮黏连和促进伤口愈合的作用。当 $\alpha 3$ 亚基被敲除后,会偶尔出现表皮起泡和更广泛的基底膜破损。然而有趣的是,同时敲除 $\alpha 3\beta 1$ 和 $\alpha 6\beta 4$ 的基因,表皮的受损程度却没有单独敲除任

哪一个基因严重。

整合素介导的细胞增殖可能与MAPK密切相关<sup>[15]</sup>。有两条途径可以激活MAPK,但两者在整合素信号转导中所扮的角色可能有所不同。其一是 $\alpha 6\beta 4$ 、 $\alpha 1\beta 1$ 、 $\alpha 5\beta 1$ 以及 $\alpha v\beta 3$ 等与各自相应配体结合后以不同的方式激活Ras ERK的途径,如 $\beta 4$ 为直接结合Shc, $\alpha v$ 、 $\beta 1$ 则通过小窝蛋白等其他分子与Shc结合,使其激活并与Grb2/Sos复合物结合,活化Ras并继而激活Raf、MEK和MAPK,活化的MAPK进入细胞核,作用于相应的转录因子,促进细胞的增殖。另一条途径为JNK途径,主要由FAK和Ras介导,启动胞内FAK活化机制,通过MKK4的作用调节细胞增殖。前一条途径主要作用于黏附初期,介导高水平活化;后者可能主要与较晚期的缓慢而持久的活化有关。除了表皮干细胞会受影响外,滤泡间上皮细胞的增殖同样得到了抑制。利用 $\beta 1$ 敲除的小鼠和角蛋白5-Cre小鼠杂交得到的小鼠存活6周后死亡了。有关实验证实, $\beta 1$ 整合素的缺失,将减少约70%表皮干细胞的增殖<sup>[12]</sup>。

### 4 整合素调控表皮干细胞迁移与分化

正常情况下,受整合素的调控,表皮干细胞大多处于微环境中,只有极少数通过迁移离开微环境开始终末分化,维持机体正常状态下的表皮再生、更新换代。在异常情况时,比如烧伤、创伤等,表皮结构被破坏,整合素表达改变,大量表皮干细胞迁移并进行终末分化,完成创伤修复。

在上述提到的运用降低黏附力的抗体的实验中,同样也发现了整合素在表皮干细胞迁移中的重要作用,不同的整合素介导表皮干细胞在不同基板上的迁移<sup>[4]</sup>。 $\alpha 6\beta 4$ 和 $\alpha 3\beta 1$ 在细胞的前缘可能共同促进细胞移动和创伤修复。 $\alpha 6\beta 4$ 促进迁移的机制之一是通过激活磷酸肌醇3-激酶(PI3-K),除此之外,激活Rac和Rho信号以及MAPK通路也同样很重要<sup>[16]</sup>。与 $\alpha 6\beta 4$ 类似, $\beta 1$ 整合素也能有效调控细胞迁移。在体外和在体内创伤修复时均能观察到, $\beta 1$ 缺陷的表皮干细胞迁移力严重缺陷,极少数能迁移至顶层,而大都仍居于基层。只有上调整合素 $\alpha v\beta 5$ 和 $\alpha v\beta 6$ 后, $\beta 1$ 缺陷的表皮干细胞能够迁移至各层并修复伤口,促使发育迟缓的上皮再生。但是在上调 $\alpha v\beta 6$ 后, $\beta 1$ 缺陷的表皮干细胞甚至会出现异常扩散的现象;并且其原本所具有的,能迅速调整自己的骨架朝着两

极化的运动的能力相应受损<sup>[12]</sup>。虽然在体外 $\beta 5$ 敲除会严重影响角质细胞迁移, 但 $\alpha 2$ 、 $\alpha 9$ 和 $\beta 5$ 敲除的小鼠却没有相关情况的报道。

体外研究发现, 当表皮干细胞脱离基底细胞层进行分化时,  $\beta 1$ 整合素表达下降并失活, 在正常情况下基底以上已分化的表皮干细胞几乎不表达 $\beta 1$ 整合素, 揭示了 $\beta 1$ 整合素对表皮干细胞的分化确实具有调控作用<sup>[12]</sup>。当干细胞龛发生改变, 比如损伤发生时, 胞外某些信息如细胞外基质改变等可通过整合素 $\alpha 5\beta 1$ 、 $\alpha v\beta 5$ 及 $\alpha v\beta 6$ 传递给干细胞, 以触发跨膜信号转导, 调控细胞的基因表达。这一过程不仅可以改变干细胞的分裂方式, 而且也激活干细胞的多潜能性, 使干细胞产生一种或多种定向祖细胞, 朝着特定的方向分化, 以适应组织修复的需要<sup>[17]</sup>。也就是说通过整合素的信息传导功能, 能改变表皮干细胞的生长方式, 调控其分化的程度。在 $\beta 4$ 缺失的表皮内, 发现成簇的表皮干细胞在基底层以上。这可能反映出表皮干细胞克隆性扩增, 避免因迁移出微环境而引起的细胞死亡。研究发现, 缺乏 $\alpha 3\beta 1$ 和 $\alpha 6\beta 4$ 整合素的小鼠, 表皮干细胞却没有出现明显的增殖降低或是异常分化的情况, 暗示了 $\beta 1$ 整合素必须被全部移除, 才能减少表皮干细胞增殖, 并增加其分化的比例<sup>[4]</sup>。

## 5 整合素异常表达与疾病

整合素在正常状态下, 有较高水平的表达, 对表皮干细胞有重要的调控作用, 但在机体异常时则会有不同程度的减弱, 其调控作用相应降低, 因此, 这一降低将导致表皮干细胞发育减缓、分裂方式改变, 皮肤愈合能力降低。

糖尿病患者皮肤易受损, 且较难痊愈。影响其创面愈合能力下降的机制很多, 但创面的再上皮化主要还是依赖表皮干细胞来发挥作用。研究发现, 糖尿病患者皮肤内整合素表达较正常人皮肤有所降低, 且大多分布于基底层, 可以看出表皮干细胞分布较集中, 分化程度较低<sup>[18]</sup>。这一结论表明, 整合素表达降低, 影响表皮干细胞的增殖分化, 导致创面再上皮化减弱可能是糖尿病患者创面难以修复的关键因素之一。

肿瘤干细胞具有一般干细胞的特性, 其细胞表面整合素也有高水平的表达, 因此, 整合素对肿瘤干细胞的黏附、增殖、迁移以及分化同样至关重要。

ErbB2是一种表皮生长因子受体, Lahlou等<sup>[19]</sup>通过使用敲入ErbB2的小鼠模型, 证实了整合素在乳腺癌发展中的作用, 敲除 $\beta 1$ 整合素基因, 可以显著降低乳腺癌的发生。 $\alpha 6\beta 4$ 整合素对上皮肿瘤的发生十分重要。研究发现,  $\alpha 6\beta 4$ 整合素在人和鼠的鳞状上皮细胞癌中均有较高的表达, 同时高表达的 $\alpha 6\beta 4$ 增加了小鼠肿瘤恶化的机率<sup>[20]</sup>。因此, 有报道称, 采取RNA干预可改变整合素异常表达的状况, 对抑制肿瘤转移、控制肿瘤发展有较大的指导意义<sup>[15]</sup>。

在瘢痕皮肤中, 整合素的表达也较低。故整合素对表皮干细胞的调控能力下降, 使得表皮干细胞大多滞留于基底层及毛囊隆突处, 极少数会脱黏附进行终末分化, 导致瘢痕过度增生, 形成瘢痕疙瘩。

银屑病是临床上较为常见的皮肤疾病。其发生与表皮干细胞过度增殖、异常分化密切相关, 进而导致表皮增生。有关研究表明, 整合素在银屑病的发生发展中发挥着重要的作用。受损的银屑病表皮, 其顶层可检测到 $\beta 1$ 整合素的存在, 它可以刺激大量白介素-1 $\alpha$ 的释放, 促使表皮干细胞过度增殖<sup>[21]</sup>。可以看出, 异常表达的整合素使表皮干细胞增殖分化发生相应的改变, 加重银屑病的程度。

## 6 展望

随着研究的不断深入, 表皮干细胞的作用越来越得到人们的重视。表皮干细胞被誉为组织工程的种子细胞, 其在创伤修复、皮肤再造、肿瘤治疗等领域有着十分广阔的应用前景。干细胞龛, 即干细胞的微环境凭着细胞与细胞之间、细胞与细胞外基质之间的信号分子、黏附分子等调控着干细胞的生长发育。整合素是表皮干细胞微环境中最为重要的蛋白之一。尽管目前也证实整合素在表皮干细胞增殖分化、黏附迁移中影响巨大, 但其具体如何调控ESCs的发展, 以及为何整合素在皮肤中作用显著而在其它组织器官中作用甚微, 都值得人们进一步探索研究。

## 参考文献 (References)

- 1 Lewis CJ. Stem cell application in acute burn care and reconstruction. *J Wound Care* 2013; 22(1): 7-8,10,12-6.
- 2 Ordonez P, Di Girolamo N. Limbal epithelial stem cells: Role of the niche microenvironment. *Stem Cells* 2012; 30(2): 100-7.
- 3 Cordes N, Park CC.  $\beta 1$  integrin as a molecular therapeutic target. *Int J Radiat Biol* 2007(83): 753-60.
- 4 Watt FM. Role of integrins in regulating epidermal adhesion,

- growth and differentiation. *EMBO J* 2002; 21(15): 3919-26.
- 5 Guo H, Du G, Wang L, Wang D, Hu L, Huang Y. Integrin alpha v beta 6 contributes to maintaining corneal epithelial barrier function. *Cell Biol Int* 2013; 37(6): 593-9.
- 6 Kruegel J, Miosge N. Basement membrane components are key players in specialized extracellular matrices. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67(17): 2879-95.
- 7 Nanba D, Toki F, Matsushita N, Matsushita S, Higashiyama S, Barrandon Y. Actin filament dynamics impacts keratinocyte stem cell maintenance. *EMBO Mol Med* 2013; 5(4): 640-53.
- 8 陈晓东, 利天增, 祁少海, 谢举临, 袁即山, 徐盈斌, 等. 基因物质p63、 $\beta 1$ 整合素对正常人不同部位皮肤表皮干细胞的表达和意义. *中华实验外科杂志*(Chen Xiaodong, Li Tianzeng, Qi Shaohai, Xie Julin, Yuan Jishan, Xu Yingbin, *et al.* p16 and  $\beta 1$  integrin expression in epidermal stem cells in normal skins at different body parts. *Chin J Exp Surg* 2004; 21(11): 1376-8.
- 9 赵志力, 付小兵, 孙同柱, 杨银辉, 陈伟, 孙晓庆, 等. 不同发育阶段人皮肤表皮干细胞增殖分化特征及其与创面修复结局关系的研究. 感染、炎症、修复(Zhao Zhili, Fu Xiaobing, Sun Tongzhu, Yang Yinhui, Chen Wei, Sun Xiaoqing, *et al.* The characteristics of stem cell differentiation in human skins from different developed stages and their effects on skin wound repair. *Infection Inflammation Repair* 2002; 27(5): 81-3.
- 10 Giangreco A, Goldie SJ, Failla V, Saintigny G, Watt FM. Human skin aging is associated with reduced expression of the stem cell markers beta1 integrin and MCSP. *J Invest Dermatol* 2010; 130(2): 604-8.
- 11 Zakine G, Mimoun M, Pham J, Chaouat M. Reepithelialization from stem cells of hair follicles of dermal graft of the scalp in acute treatment of third-degree burns: First clinical and histologic study. *Plast Reconstr Surg* 2012; 130(1): 42-50.
- 12 Brakebusch C, Fässler R.  $\beta 1$  integrin function *in vivo*: Adhesion, migration and more. *Cancer Metastasis Rev* 2005; 24(3): 403-11.
- 13 Régent M, Planus E, Bouin AP, Bouvard D, Brunner M, Faurobert E, *et al.* Specificities of beta(1) integrin signaling in the control of cell adhesion and adhesive strength. *Eur J Cell Biol* 2011; 90(2/3): 261-9
- 14 Piwko-Czuchra A, Koegel H, Meyer H, Bauer M, Werner S, Brakebusch C, *et al.*  $\beta 1$  integrin-mediated adhesion signalling is essential for epidermal progenitor cell expansion. *PLoS One* 2009; 4(5): e5488.
- 15 Suzuki D, Senoo M. Expansion of epidermal progenitors with high p63 phosphorylation during wound healing of mouse epidermis. *Exp Dermatol* 2013; 22(5): 374-6.
- 16 Kligys KR, Wu Y, Hopkinson SB, Kaur S, Platanias LC, Jones JC.  $\alpha 6\beta 4$  integrin, a master regulator of expression of integrins in human keratinocytes. *J Biol Chem* 2012; 287(22): 17975-84.
- 17 Dazrd JE, Piette J, Basset-Seguain N, Blanchard JM, Gandarillas A. Swith from P53 to MDM-2 as differentiating human keratibnocytes lose their proliferative and increase in cellur size. *Oncogene* 2000; 19(33): 3693-705.
- 18 李永涛, 王喜梅, 乔晓俊, 袁德品, 唐银科. 糖尿病创面表皮干细胞增殖分化相关蛋白的研究. *中国美容医学*(Li Yongtao, Wang Ximei, Qiao Xiaojun, Yuan Depin, Tang Yinke. Study on related protein of proliferation of epidermal stem cells in diabetic wound. *Chinese Journal of Aesthetic Medicine*) 2010; 19(8): 1171-2.
- 19 Lahlou H, Muller WJ.  $\beta 1$ -integrins signaling and mammary tumor progression in transgenic mouse models: Implications for human breast cancer. *Breast Cancer Res* 2011; 13(6): 229.
- 20 McCarty JH, Barry M, Crowley D, Bronson RT, Lacy-Hulbert A, Hynes RO. Genetic ablation of av integrins in epithelial cells of the eyelid skin and conjunctiva leads to squamous cell carcinoma. *Am J Pathol* 2008; 172(6): 1740-7.
- 21 Almutawa F, Alnomair N, Wang Y, Hamzavi I, Lim HW. Systematic review of UV-based therapy for psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2013; 14(2): 87-109.