

· 综述 ·

整合素连接激酶在血管生成中的作用研究进展

周旺标 李叶扬

Advances in the research of role of integrin-linked kinase in angiogenesis Zhou Wangbiao, Li Yeyang. Department of Burns and Plastic Surgery, Guangzhou Red Cross Hospital, Jinnan University, Guangzhou 510220, China

Corresponding author: Li Yeyang, Email: yeyangli@126.com

【Abstract】 Integrin-linked kinase (ILK) has been found for twenty years, and its biological characteristics have been extensively studied by multi-discipline. At present, studies of ILK are mainly focused on its roles in angiogenesis, tumor formation, and tissue fibrosis, etc. In recent years, the regulation effect of ILK in angiogenesis attracts attention of researchers. The studies showed that ILK can stimulate the secretion of angiogenic factor, promote the proliferation and migration of endothelial cells and inhibit their apoptosis, and therefore play an important role in the regulation of angiogenesis. Further research on molecular mechanism about the role of ILK playing in angiogenesis may provide an effective method for the treatment of some diseases.

【Key words】 Neovascularization, physiologic; Neovascularization, pathologic; Integrin-linked kinase; Mechanism

Fund program: Special Program for Science and Technology of Guangzhou of China (201300000178)

【关键词】 新生血管化, 生理性; 新生血管化, 病理性; 整合素连接激酶; 机制

基金项目: 广州市科技攻关专项(201300000178)

整合素连接激酶(ILK)是一种定位于黏着斑的蛋白激酶,可介导细胞与ECM之间的相互作用以及细胞内外的信号传递,参与调节细胞的分化、增殖、迁移、凋亡^[1],并参与调控肿瘤的形成发展^[2]。目前研究证实,ILK参与调控组织器官生理、病理状态下的血管生成。本文就ILK的分子结构和连接蛋白、ILK参与的信号通路、ILK在缺氧诱导因子1(HIF-1)、血管内皮生长因子(VEGF)发挥生物学效应中的作用及ILK在疾病相关血管生成中的作用机制进行综述。

1 ILK的分子结构和连接蛋白

ILK是1996年Hannigan以整合素 β_1 亚单位的胞质区作为诱饵,进行酵母双杂交筛选系统时发现的一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。人类ILK基因定位于染色体11P15.52-P15.4,其互补DNA长为1.8 kb。其包含了3个结构保守的结构域:位于ILK C端的蛋白激酶催化域,可以结合蛋白激酶B(Akt)与整合素 β_1 、 β_3 亚单位胞质结构域,介导多种生物学效应;N端由4个锚蛋白重复序列(ANK)组成,可介导

ILK与PINCH蛋白结合,共同参与整合素介导的信号通路^[3];C端与N端之间是PH结构域,磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)的产物磷脂酰肌醇-3,-4,-5-三磷酸(PIP3)与其结合,可使ILK充分激活。



2 ILK参与的信号通路

ILK参与的信号通路主要有以下4类。(1)整合素信号通路:ILK作为调节整合素信号通路的关键激酶,通过与细胞膜上的整合素连接,实现ECM与细胞内的信号传导,将信号由细胞外向细胞内传递^[4]。(2)PI3K-Akt信号通路是机体重要的促细胞增殖及抗凋亡的信号通路之一。ILK通过与PI3K的产物PIP3结合而激活,继而磷酸化Akt,从而实现对PI3K-Akt信号通路的传导。(3)生长因子受体信号通路:ILK的ANK可与PINCH的LIM-1位点结合,衔接蛋白家族Nck-2可与PINCH的LIM-4位点结合,而EGF受体及血小板源性生长因子受体等可与Nck-2的SH-2结构域相互作用,以此作为基础参与ILK介导的整合素-生长因子受体信号通路的传导^[5]。(4)TGF- β /Smad信号通路:TGF- β_1 是促进组织纤维化的重要生长因子,在肾间质纤维化疾病中,TGF- β_1 可刺激肾小管上皮细胞中的ILK表达,而纤维连接蛋白、基质金属蛋白酶2、锌指转录因子Snail-1的表达可被ILK的特异性抑制剂QLT0267所阻断^[6]。

3 ILK在HIF-1、VEGF发挥生物学效应中的作用

HIF-1是由 α 亚基和 β 亚基组成的异二聚体。HIF-1在氧浓度改变时细胞的自适应反应中起重要的调节作用,是在缺氧环境中诱导基因转录的关键环节。VEGF又称血管通透因子,它是一种血管内皮细胞特异性促丝裂原,在血管生成中起重要的调控作用。VEGF与HIF-1 α 是启动血管生成的重要调节因子,血管生成过程中VEGF与HIF-1 α 的表达受到ILK的调控。内源性ILK是内皮细胞内缺氧应激的生理性应答者,可通过HIF-1 α 和NF- κ B调节细胞间黏附分子1及基质细胞源性因子1的表达,诱导内皮祖细胞(EPC)向缺血区域黏附和分化,促进血管生成。在低氧环境下HIF-1 α 被激活,与VEGF基因5'端的低氧反应元件基因序列结合,从而启动VEGF mRNA的转录,导致VEGF表达上调^[7]。研究表明,在肿瘤细胞中高表达的ILK通过Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号途径刺激HIF-1 α 的表达,从而启动VEGF的表达;用小干扰RNA抑制人前列腺细胞中的ILK表达后,HIF-1 α 和VEGF的表达明显下降,导致VEGF介导的内皮细胞的迁移和血管生成受到抑制^[8]。

4 ILK在疾病相关血管生成中的作用机制

目前ILK在疾病相关血管生成中的作用研究主要集中在肿瘤、心肌梗死、视网膜新生血管性疾病、胎盘血管性疾

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2017.05.013

作者单位:510220 广州市红十字会医院,暨南大学医学院附属广州红十字会医院烧伤整形科

通信作者:李叶扬,Email:yeyangli@126.com

病、创面、增生性瘢痕这几类疾病。

4.1 ILK 与肿瘤血管生成

血管生成在肿瘤的发生及发展中起重要作用,其不仅为肿瘤组织生长输送营养物质,也为肿瘤细胞的恶性转移提供了通道。在肺腺癌中,小细胞蛋白 α 可通过 ILK 依赖的方式上调 VEGF-A 的表达从而增加肿瘤的血管生成^[9]。为适应乳腺癌组织的缺氧环境,骨桥蛋白可通过 ILK/NF- κ B 途径介导 HIF-1 α 的表达上调,从而诱导 VEGF 的表达,促进血管生成及肿瘤生长^[10]。在 ILK 高表达的黑色素肿瘤细胞中,ILK 通过 NF- κ B/IL-6 依赖的方式增加信号传导与转录激活因子 3 (STAT3) 的表达,STAT3 与 VEGF 启动子结合,使得 VEGF 表达上调,从而促进肿瘤血管生成;而用小分子 RNA 干扰 IL-6 或 STAT3 的表达后,VEGF 表达均下降^[11]。由此推断,针对 ILK/IL-6/STAT3 通路可能为抗黑色素瘤血管生成的有效治疗策略。近年来研究显示,鱼藤素可通过抑制黏着斑激酶-整合素-ILK 信号轴而抑制 EPC 的增殖、迁移和血管形成功能,从而抑制肿瘤生长及转移^[12]。此外,在人类口腔鳞状细胞癌、膀胱癌、前列腺癌、骨肉瘤、软骨肉瘤、多形性成胶质细胞瘤及甲状腺未分化癌的生成发展过程中,ILK 亦参与了对肿瘤血管生成的调控。

4.2 ILK 与心肌梗死后的血管生成

ILK 是一个与心肌细胞存活、心肌收缩力及心脏修复密切相关的调节因子,其在维持心脏结构及功能中起到重要作用。研究显示,在大鼠冠状动脉左前降支阻塞后的心肌梗死灶周围注射 ILK 过表达腺病毒,可通过增加血管生成、减少细胞凋亡及促进心肌细胞增殖,改善大鼠心肌梗死后的心脏重构和心脏功能,但心肌梗死 9 周后其心脏功能与心肌梗死灶周围没有注射 ILK 过表达腺病毒的大鼠无明显差异^[13]。进一步研究显示,大鼠非缺血心肌组织中 ILK 的表达在急性心肌梗死后 4 周内逐渐增加,4~8 周时逐渐下降,8 周后恢复至正常水平,而 VEGF 表达水平的变化规律与 ILK 一致。维持 ILK 的表达可诱导 VEGF 依赖的血管生成,保护心肌梗死后的心脏功能^[14]。在冠状动脉左前降支阻塞的猪模型研究中,将 ILK 基因修饰的同种异体间充质干细胞移植至梗死灶周围后,可促进心肌细胞增殖、减少细胞凋亡并增加血管生成,从而改善猪心肌梗死后的室室重构和心脏功能^[15]。另亦有研究表明,在急性心肌梗死的小鼠模型中移植 ILK 基因修饰的干细胞抗原 1 表达阳性的心脏祖细胞可增加血管生成,改善心脏功能^[16]。

4.3 ILK 与视网膜新生血管性疾病的血管生成

视网膜新生血管性疾病包括早产儿视网膜病变、糖尿病性视网膜病变、特发性视网膜血管炎及视网膜静脉阻塞等多种疾病。其基本病理改变是视网膜组织缺血,血视网膜屏障破坏及视网膜新生血管形成,而 ILK 参与了视网膜新生血管性疾病中新生血管形成的调控。在细胞实验中,应用小分子干扰技术敲除恒河猴视网膜-脉络膜血管内皮细胞 (RF/6A) 中的 ILK 基因,RF/6A 细胞中 VEGF 的表达下降了 33%,其迁移及毛细血管/毛细血管网形成受到明显抑制^[17]。进一步研究显示,ILK 可通过下游 MAPK 和 Akt 信号通路调控 VEGF 依赖的视网膜新生血管形成^[18]。在链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠模型中,视网膜微血管中 ILK 的 mRNA 和蛋

白表达呈时间依赖性上调,推测 ILK 可能参与了糖尿病视网膜病变中的微血管结构改变^[19]。此外,ILK 特异性抑制剂 QLT0267 可抑制糖尿病大鼠视网膜中 ILK 的表达,并通过抑制 ILK 下游 Akt 的激活而下调 HIF-1 α 和 VEGF 的表达,降低视网膜微血管渗透性^[20]。

4.4 ILK 与胎盘血管性疾病的血管生成

早期研究显示,敲除小鼠内皮细胞中的 ILK 基因可使胎盘血管化严重障碍,胎盘发育不全,导致胚胎无法存活^[21]。另有研究表明,VEGF 诱导的人脐静脉血管内皮细胞的增殖、迁移及血管形态形成,能被 PI3K 的抑制剂 LY294002 及转染显性负性 ILK 激酶缺陷所抑制^[22]。有学者取健康人孕早中晚期胎盘组织进行研究,结果显示 ILK 在胎盘中的表达变化与胎盘的血管重铸时间相吻合,推测 ILK 可能参与了人胎盘的血管新生和血管形成^[23]。取子痫前期患者的脐血 EPC 体外培养,并以腺病毒为载体转染 ILK 基因后,EPC 的 VEGF 表达上调,其增殖、迁移及血管生成能力显著增强^[24]。将 EPC 移植入子痫前期大鼠的胎盘中,可改善胎盘的血流灌注^[25]。

4.5 ILK 与创面血管生成

血管生成是创面修复愈合的重要基础。研究显示,整联蛋白 $\alpha 3\beta 1$ 可通过介导血管内皮细胞与创面 KC 之间的相互作用,促使创面血管生成,在创面愈合中起重要作用^[26]。在大鼠皮肤烫伤创面愈合过程中,ILK 在表皮细胞、真皮 Fb 及毛囊中的表达相对于烫伤前及愈合后明显升高,由此推测 ILK 参与了皮肤创面的愈合过程^[27]。进一步研究显示,在大鼠皮肤深 II 度烫伤创面愈合过程中,ILK 特异性抑制剂 QLT0267 可使创面磷酸化 Akt 的表达水平显著下降,愈合时间延长^[28]。另有研究表明,在小动脉的形成过程中,ILK 对血管平滑肌细胞形成统一完整的血管平滑肌层,以及在血管平滑肌细胞的收缩调节方面起重要作用^[29]。定向敲除 ILK 基因的小鼠 ILK 和肝细胞生长因子 (HGF) 表达下降,皮肤创面愈合速度明显慢于没有定向敲除 ILK 基因的小鼠,然而 ILK 基因缺如对小鼠皮肤创面愈合的影响可被外源性 HGF 所补救^[30]。此外,在缺血性损伤的研究中,E1A 激活基因阻遏子通过活化 ILK-细胞分裂周期蛋白 42 增加内皮细胞丝状伪足形成,并促进血管生成^[31]。上述研究结果揭示了 ILK 参与调节创面修复过程中的血管生成,对创面愈合起到了重要作用。

4.6 ILK 与增生性瘢痕血管生成

早期的瘢痕组织中微血管极其丰富,为瘢痕组织的增生提供了营养支持。在兔耳增生性瘢痕的研究中,增生期瘢痕的血流灌注量、微血管计数明显高于成熟期,推断血管生成在增生性瘢痕的形成过程中起重要作用^[32]。另有研究显示,人皮肤增生性瘢痕组织的微血管计数明显高于正常皮肤^[33]。在人增生性瘢痕早期,ILK 在瘢痕的基底层、血管壁及 Fb 中高表达,且显著高于成熟瘢痕;ILK 可通过调节人瘢痕微血管内皮细胞 (HSMEC) 中的激酶功能区和 fms 样酪氨酸激酶的 mRNA 表达,调控增生期瘢痕的血管生成^[34]。体外研究表明,ILK 可诱导人增生性瘢痕组织中的 Fb 合成、分泌 VEGF^[35],并且可促进 HSMEC 的迁移及血管生成^[36]。最近研究结果显示,轻度缺氧环境是 ILK 调节 HSMEC 增殖、血

管生成的重要因素,ILK 可能是通过调控缺氧信号通道促进增生性瘢痕的血管生成^[37]。这些研究揭示 ILK 在增生性瘢痕的血管生成过程中发挥重要调控作用,但具体的调节机制尚需进一步研究。

5 总结与展望

综上所述,ILK 既可促进创面及心肌梗死后的血管生成,从而促进创面愈合及改善心肌梗死后心功能和心脏重构;也可促进肿瘤、视网膜血管性疾病、胎盘血管性疾病及增生性瘢痕的病理性血管生成,对人体健康造成不同程度的危害。尽管 ILK 在组织器官生理、病理状态下的表达及功能各异,但现有的研究提示 ILK 可能是一些疾病的有效治疗靶点。目前 ILK 尚未应用于疾病的临床治疗,ILK 在组织器官生理、病理状态下所发挥作用的具体分子机制有待研究。

参考文献

- [1] Gagné D, Groulx JF, Benoit YD, et al. Integrin-linked kinase regulates migration and proliferation of human intestinal cells under a fibronectin-dependent mechanism [J]. *J Cell Physiol*, 2010, 222(2):387-400. DOI: 10.1002/jcp.21963.
- [2] McDonald PC, Fielding AB, Dedhar S. Integrin-linked kinase--essential roles in physiology and cancer biology[J]. *J Cell Sci*, 2008, 121(Pt 19):3121-3132. DOI: 10.1242/jcs.017996.
- [3] Legate KR, Montañez E, Kudlacek O, et al. ILK, PINCH and parvin: the tIPP of integrin signalling [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7(1):20-31. DOI: 10.1038/nrm1789.
- [4] Harburger DS, Calderwood DA. Integrin signalling at a glance [J]. *J Cell Sci*, 2009, 122(Pt 2): 159-163. DOI: 10.1242/jcs.018093.
- [5] Tu Y, Li F, Wu C. Nck-2, a novel Src homology2/3-containing adaptor protein that interacts with the LIM-only protein PINCH and components of growth factor receptor kinase-signaling pathways[J]. *Mol Biol Cell*, 1998, 9(12):3367-3382. DOI: 10.1091/mbc.9.12.3367.
- [6] Li Y, Tan X, Dai C, et al. Inhibition of integrin-linked kinase attenuates renal interstitial fibrosis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(9):1907-1918. DOI: 10.1681/ASN.2008090930.
- [7] Lee SP, Youn SW, Cho HJ, et al. Integrin-linked kinase, a hypoxia-responsive molecule, controls postnatal vasculogenesis by recruitment of endothelial progenitor cells to ischemic tissue[J]. *Circulation*, 2006, 114(2):150-159. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595918.
- [8] Tan C, Cruet-Hennequart S, Troussard A, et al. Regulation of tumor angiogenesis by integrin-linked kinase (ILK) [J]. *Cancer Cell*, 2004, 5(1):79-90. DOI: 10.1016/S1535-6108(03)00281-2.
- [9] Huang AH, Pan SH, Chang WH, et al. PARVA promotes metastasis by modulating ILK signaling pathway in lung adenocarcinoma [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0118530. DOI: 10.1371/journal.pone.0118530.
- [10] Raja R, Kale S, Thorat D, et al. Hypoxia-driven osteopontin contributes to breast tumor growth through modulation of HIF1 α -mediated VEGF-dependent angiogenesis [J]. *Oncogene*, 2014, 33(16):2053-2064. DOI: 10.1038/onc.2013.171.
- [11] Wani AA, Jafarnejad SM, Zhou J, et al. Integrin-linked kinase regulates melanoma angiogenesis by activating NF- κ B/interleukin-6 signaling pathway [J]. *Oncogene*, 2011, 30(24):2778-2788. DOI: 10.1038/onc.2010.644.
- [12] Nguyen MP, Lee D, Lee SH, et al. Deguelin inhibits vasculogenic function of endothelial progenitor cells in tumor progression and metastasis via suppression of focal adhesion [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(18):16588-16600. DOI: 10.18632/oncotarget.3752.
- [13] Ding L, Dong L, Chen X, et al. Increased expression of integrin-linked kinase attenuates left ventricular remodeling and improves cardiac function after myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2009, 120(9):764-773. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.870725.
- [14] Xie J, Lu W, Gu R, et al. The impairment of ILK related angiogenesis involved in cardiac maladaptation after infarction [J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e24115. DOI: 10.1371/journal.pone.0024115.
- [15] Mao Q, Lin C, Gao J, et al. Mesenchymal stem cells overexpressing integrin-linked kinase attenuate left ventricular remodeling and improve cardiac function after myocardial infarction [J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 397(1/2):203-214. DOI: 10.1007/s11010-014-2188-y.
- [16] Ling L, Bai J, Gu R, et al. Sca-1⁺ cardiac progenitor cell therapy with cells overexpressing integrin-linked kinase improves cardiac function after myocardial infarction [J]. *Transplantation*, 2013, 95(10):1187-1196. DOI: 10.1097/TP.0b013-e31828a9423.
- [17] Guo L, Yu W, Li X, et al. Targeting of integrin-linked kinase with a small interfering RNA inhibits endothelial cell migration, proliferation and tube formation in vitro [J]. *Ophthalmic Res*, 2009, 42(4):213-220. DOI: 10.1159/000232971.
- [18] Xie W, Zhao M, Zhou W, et al. Targeting of integrin-linked kinase with small interfering RNA inhibits VEGF-induced angiogenesis in retinal endothelial cells [J]. *Ophthalmic Res*, 2013, 49(3):139-149. DOI: 10.1159/000345070.
- [19] Li YJ, Hui YN, Yan F, et al. Up-regulation of integrin-linked kinase in the streptozotocin-induced diabetic rat retina [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2007, 45(10):1523-1532. DOI: 10.1007/s00417-007-0616-3.
- [20] Li Y, Zhang J, Yan H. Integrin-linked kinase inhibition attenuates permeability of the streptozotocin-induced diabetic rat retina [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 67(3):1467-1472. DOI: 10.1007/s12013-013-9647-z.
- [21] Friedrich EB, Liu E, Sinha S, et al. Integrin-linked kinase regulates endothelial cell survival and vascular development [J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(18):8134-8144. DOI: 10.1128/MCB.24.18.8134-8144.2004.
- [22] Kaneko Y, Kitazato K, Basaki Y. Integrin-linked kinase regulates vascular morphogenesis induced by vascular endothelial growth factor [J]. *J Cell Sci*, 2004, 117(Pt 3):407-415. DOI: 10.1242/jcs.00871.
- [23] Elustondo PA, Hannigan GE, Caniggia I, et al. Integrin-linked kinase (ILK) is highly expressed in first trimester human chorionic villi and regulates migration of a human cytotrophoblast-derived cell line [J]. *Biol Reprod*, 2006, 74(5):959-968. DOI: 10.1095/biolreprod.105.050419.
- [24] Wang F, Wang Y, Zhang L, et al. Gene modification with integrin-linked kinase improves function of endothelial progenitor cells in pre-eclampsia in vitro [J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(11):3103-3111. DOI: 10.1002/jcb.23236.
- [25] Zhu J, Cheng X, Wang Q, et al. Transplantation of endothelial progenitor cells for improving placental perfusion in preeclamptic rats [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2015, 291(5):1113-1119. DOI: 10.1007/s00404-014-3522-z.
- [26] Mitchell K, Szekeres C, Milano V, et al. α 3 β 1 integrin in epidermis promotes wound angiogenesis and keratinocyte-to-endothelial-cell crosstalk through the induction of MRP3 [J]. *J Cell Sci*, 2009, 122(Pt 11):1778-1787. DOI: 10.1242/jcs.040956.

- [27] 李罡, 李叶扬, 米兰, 等. 整合素连接激酶和 $\beta 1$ 整合素在大鼠烫伤创面愈合过程中表达的实验研究[J/CD]. 中华损伤与修复杂志: 电子版, 2009, 4(4):393-398. DOI: 10.3969/j.issn.1673-9450.2009.04.005.
- [28] 王晓红, 李叶扬, 李罡, 等. 特异性整合素连接激酶抑制剂 QLT0267 对大鼠烫伤创面愈合影响的初步研究[J/CD]. 中华损伤与修复杂志: 电子版, 2014, 9(3):20-23. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-9450.2014.03.007.
- [29] Kogata N, Tribe RM, Fässler R, et al. Integrin-linked kinase controls vascular wall formation by negatively regulating Rho/ROCK-mediated vascular smooth muscle cell contraction [J]. *Genes Dev*, 2009, 23(19):2278-2283. DOI: 10.1101/gad.535409.
- [30] Serrano I, Díez-Marqués ML, Rodríguez-Puyol M, et al. Integrin-linked kinase (ILK) modulates wound healing through regulation of hepatocyte growth factor (HGF) [J]. *Exp Cell Res*, 2012, 318(19):2470-2481. DOI: 10.1016/j.yexcr.2012.08.001.
- [30] Yan C, Fang P, Zhang H, et al. CREG1 promotes angiogenesis and neovascularization[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2014, 19:1151-1161. DOI: 10.2741/4272.
- [31] 宋保强, 鲁开化, 张阳, 等. 兔耳增生性瘢痕血管生成及腺病毒转染基因重组血管生成抑制因子 1 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2008, 22(1):70-74.
- [33] vander Veer WM, Niessen FB, Ferreira JA, et al. Time course of the angiogenic response during normotrophic and hypertrophic scar formation in humans[J]. *Wound Repair Regen*, 2011, 19(3):292-301. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2011.00692.x.
- [34] 李叶扬, 米兰, 李罡, 等. 人增生性瘢痕中整合素连接激酶表达及与血管生成的关系 [J]. 中华烧伤杂志, 2011, 27(6):411-415. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2011.06.002.
- [35] 米兰, 李叶扬, 林伟华, 等. 整合素连接激酶对瘢痕成纤维细胞 VEGF 的调控作用 [J]. 中华整形外科杂志, 2011, 27(4):289-293. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-4598.2011.04.13.
- [36] 王仁坤, 李叶扬, 李罡, 等. 整合素连接激酶对增生期瘢痕血管生成的调控作用 [J]. 中华整形外科杂志, 2013, 29(6):413-417, 412. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-4598.2013.06.003.
- [37] Li Y, Li G, Hu X, et al. Integrin-linked kinase senses hypoxia during scar angiogenesis [J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2016, 15(4):286-295. DOI: 10.1177/1534734616649485.

(收稿日期:2016-05-07)

(本文编辑:程林)

本文引用格式

周旺标, 李叶扬. 整合素连接激酶在血管生成中的作用研究进展 [J]. 中华烧伤杂志, 2017, 33(5):317-320. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2017.05.013.

Zhou WB, Li YY. Advances in the research of role of integrin-linked kinase in angiogenesis [J]. *Chin J Burns*, 2017, 33(5):317-320. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2017.05.013.

· 读者 · 作者 · 编者 ·**本刊投稿格式新规**

根据中华医学会杂志社关于编排格式规范的最新要求,本刊投稿格式修订如下。

1 标点符号

撰写文章时,中文部分使用中文的标点符号,英文部分使用英文的标点符号(半角);数字的“小数点”使用英文状态下的标点“.”(半角);文后参考文献中著录符号“,”“.”“:”“()”“[]”应用英文状态下的符号著录。

2 基金项目

有英文题名项的文章中基金项目采取双语著录,中、英文分别置于中、英文关键词下。国内部分基金项目名称的中英文对照翻译,可到本刊网站 www.zhsszz.org“作者中心”栏目中查看参考。

示例:

(1) 基金项目:国家重点基础研究发展计划(973 计划)(2013CB532002)

Fund program: National Key Basic Research Program of China (973 Program) (2013CB532002)

(2) 基金项目:国家自然科学基金(30271269)

Fund program: National Natural Science Foundation of China (30271269)

3 医学伦理

当报告以人为研究对象的试验时,作者应该说明其遵循的程序是否符合负责人体试验的委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准。需提供该委员会的批准文件(批准文号著录于论文中)及受试对象或其亲属的知情同意书。研究涉及实验动物时,材料与方法中需注明动物许可证号。

示例:

本研究通过医院伦理委员会审批,批号为 XXXXXX。

4 参考文献

建议引用高影响力期刊近 3~5 年刊登的相关文献。对有 DOI 编码的文献必须著录其 DOI,列于该条文献末尾。

示例:

[1] 刘欣,申阳,洪葵. 心脏性猝死风险的遗传检测管理 [J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(9):760-764. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2015.09.003.

本刊编辑部