

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2012.02.001

· 专家论坛 ·

肿瘤微环境中免疫与炎症的调节

黄波(华中科技大学同济医学院生物化学与分子生物学系,湖北武汉430030)



黄波,教授、博士生导师。于2002年获生物化学与分子生物学专业博士学位后,分别在瑞典 Karolinska Institute、加拿大 University of Calgary 及美国 Mount Sinai School of Medicine 从事博士后研究工作,2006年初回国后在华中科技大学同济医学院从事肿瘤免疫的研究。近年来,在阐明肿瘤免疫抑制微环境的成因及其机制、调节性T细胞的清除及应用、以肿瘤微环境为靶点的肿瘤治疗等方面取得了一系列原创性成果。作为通信作者或第一作者在 *Blood*、*EMBO Rep*、*Cancer Res*、*J Immunol*、*Clin Cancer Res*、*J Biol Chem*、*PLoS One* 等国际主流杂志发表论文27篇,并受邀为 *Oncogene*、*Cancer Metastasis Rev*、*Cell Mol Immunol* 等杂志撰写综述。先后受邀在第6届中日双边肿瘤学峰会(北海道)、第70届日本肿瘤学年会(名古屋)、第2届 Treg 和 Th17 国际大会(上海)、第二届中日韩免疫学研讨会(大阪)、第二届中德免疫学峰会(北京)上作学术报告。E-mail: tjhuangbo@hotmail.com

E-mail: tjhuangbo@hotmail.com

[摘要] 免疫和炎症构成肿瘤微环境的两大核心,但两者之间关系并不清楚。髓源抑制性细胞(myeloid derived suppressor cell, MDSC)和调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)等抑制性细胞趋化至肿瘤部位可抑制炎症,而非介导肿瘤免疫逃逸;肥大细胞则通过对MDSC和Treg的调节,介导免疫和炎症的对话;作为肿瘤微环境中基本信号通路的Toll样信号可以直接调节免疫和炎症,并通过微颗粒途径精细调控肿瘤炎症的稳定。不管肿瘤炎症和免疫的关系如何复杂而交错,一般认为,肿瘤微环境的抗肿瘤免疫和炎症呈现出一种负相关关系,即在肿瘤的早期,免疫反应较强而炎症较弱;但在肿瘤的后期,免疫反应较弱而炎症较强。

[关键词] 肿瘤微环境;免疫;炎症;调节机制

[中图分类号] R730.2; R730.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2012)02-0111-05

Regulation of immune response and inflammation in tumor microenvironment

HUANG Bo (Department of Biochemistry and Molecular Biology, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei, China)

[Abstract] Immune response and inflammation composes two cores of tumor microenvironment. However the relationship between them remains elusive. Studies corroborate the idea that the mission of myeloid derived suppressor cells (MDSCs) and regulatory T cells (Tregs) that migrate to tumor sites is to suppress inflammation rather than mediate tumor immune evasion. Mast cells, however, mediate the crosstalk of immune response and inflammation by regulating MDSCs and Tregs. In addition, Toll-like signaling, as the basic signaling pathway in tumor microenvironment, may directly regulate immune response and inflammation, maintaining inflammatory homeostasis through microparticle pathways. Despite the very complex relationship between immune response and inflammation, we suggest that antitumor immune response and inflammation are negatively correlated and time dependent. At the early stage of tumor, antitumor immune responses are dominant. Later, the bias favors inflammation in tumor microenvironment.

[Key words] tumor microenvironment; immune response; inflammation; regulatory mechanism

[Chin J Cancer Biother, 2012, 19(2): 111-115]

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 30871020);新世纪大学优秀人才计划资助项目(No. NCET-08-0219);国家自然科学基金国际合作项目(No. 30911120482)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30871020), the Program for New Century Excellent Talents in University (No. NCET-08-0219), and the International Cooperation and Exchange of the National Natural Science Foundation of China (No. 30911120482)

[网络出版] <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20120328.1620.010.html>

本世纪新千年伊始之际,基于肿瘤细胞内信号的变化,Hanahan 和 Weinberg 两位教授在他们著名的“The hallmarks of cancer”一文中,从生长信号、凋亡信号、复制潜能和侵袭转移信号等方面高度概括出恶性肿瘤的六大特征,强调肿瘤细胞在肿瘤发生中的核心地位^[1]。然而,正如一颗种子离开合适的土壤就不能发芽一样,肿瘤的发生、发展不仅取决于肿瘤细胞本身,而且还取决于肿瘤细胞赖以生存的土壤,即肿瘤微环境(tumor microenvironment)。10年之后,Weinberg 和 Hanahan 又在 *Cell* 杂志上发表题为“Hallmarks of cancer: The next generation”的综述^[2],进一步提出肿瘤微环境是肿瘤的又一显著特征,凸显肿瘤微环境在肿瘤发生、发展中的关键作用。

肿瘤微环境是肿瘤细胞和相邻正常组织之间的部位,其组成包括细胞外基质、可溶性分子和肿瘤基质细胞^[3]。对于肿瘤微环境而言,一个基本问题是其最初形成过程。尽管目前对此所知有限,但对某些肿瘤而言,可能包括如下过程:(1)肿瘤生长到1~2 mm时,缺氧开始产生,并导致促血管生成的因子大量表达,如 VEGF;后者作用于周围的小血管,增加其通透性,使得血管内纤维蛋白原和其他凝血因子漏出,在组织因子的作用下,凝血酶将纤维蛋白原水解为纤维蛋白;(2)同时,纤溶系统亦被激活,即活化的纤溶酶原激活因子将纤溶酶原水解为纤溶酶,后者则将纤维蛋白水解;(3)纤维蛋白及其水解片段进一步促进血管生成,趋化炎性细胞,并重塑局部组织结构,此即为肿瘤微环境的雏形。

肿瘤微环境一旦形成,众多免疫细胞,如 T 细胞、髓源抑制性细胞(myeloid derived suppressor cell, MDSC)、巨噬细胞、肥大细胞、粒细胞、B 细胞等,都被趋化至此,构成肿瘤微环境主要基质细胞。当然,一些非免疫细胞,如成纤维细胞,在肿瘤微环境中亦发挥重要作用。除了细胞因素外,肿瘤微环境中的分子主要包括细胞外基质分子,如胶原蛋白、纤黏连蛋白和层黏连蛋白;多种酶分子,如金属基质蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP);大量的细胞因子和趋化因子;其他蛋白因子,如热激蛋白和高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)以及脂类介质等^[4-5]。肿瘤微环境中的细胞和分子处于一种动态变化过程,反映出肿瘤微环境进化的本质,而其最终结局则是大量免疫抑制细胞如 MDSC、调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)、肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophage, TAM),以及大量炎性相关因子如 IL-6、IL-10、TGF- β 、MMP 等在肿瘤微环境中大量聚集,共同促进肿瘤免疫逃逸、肿瘤的生长

和转移^[6]。为了更好地剖析肿瘤微环境,可将肿瘤微环境进一步分为免疫抑制微环境、炎症微环境、迁移微环境及血管生成微环境等。本文将就肿瘤微环境的免疫和炎症微环境进行讨论。

1 肿瘤微环境中免疫和炎症的关系

尽管免疫和炎症均构成肿瘤微环境的基本特征,但两者的关系迄今为止仍十分模糊。推测在肿瘤发展的早期阶段,免疫反应较强而炎症较弱,但在肿瘤的后期,免疫反应较弱而炎症较强。那么,如何解读这种负相关关系?

MDSC 是造血干细胞分化来源的不成熟的早期髓性细胞^[7]。在 MC26 结肠癌小鼠模型中,MDSC 在瘤组织中的细胞比例可高达 6%^[8],显示 MDSC 在肿瘤微环境中重要地位。MDSC 显著地抑制 T 细胞抗肿瘤免疫,其经典的两条途径是:(1)MDSC 经 Th1 细胞因子激活后,上调表达 iNOS,诱导 NO 生成,从而抑制 T 细胞反应;(2)MDSC 经 Th2 细胞因子活化后,上调表达精氨酸酶 1,催化精氨酸生成过氧化物亚硝酸盐,后者强烈抑制 T 细胞的活化^[7]。除此之外,笔者前期研究^[9]还证实,MDSC 诱导肿瘤特异性的 T 细胞转变成 Treg,其机制依赖于 IL-10 和 TGF- β 。进一步研究^[10]发现,几乎所有肿瘤细胞,无论是人源性还是鼠源性,均高表达 CCL2,而 MDSC 则表达其受体 CCR2;利用 CCR2 基因敲除小鼠,证实 MDSC 受 CCL2/CCR2 作用,趋化至肿瘤部位。

笔者上述的研究以及他人的研究较好地阐释了 MDSC 是如何达到肿瘤部位并发挥抗肿瘤免疫抑制的作用,然而更为基本的问题是,机体为什么要进化出这样一种机制? MDSC 在肿瘤微环境中的真实意图是什么? 对此,联想到了炎症。100 多年前,德国医生 Rudolph Virchow 就提出了肿瘤是一个永不愈合的炎症的假说。炎症 inflammation 的拉丁语含义是燃烧的火焰,这种熊熊大火不但烧死肿瘤,而且亦杀死机体自身。对此,机体必须进化出灭火机制,事实上肿瘤的炎症被“smoldering”一词来形容,这种闷烧成为肿瘤进展的重要因素,但又能够使机体存活。因此,我们推测 MDSC 达到肿瘤部位的真实使命是抑制肿瘤的炎症,但面对熊熊大火,机体尚须募集其他消防队员来扑火,Treg 细胞便是其中一员。

为了探讨 Treg 在肿瘤炎症中的作用,笔者建立了 Treg 长期清除的小鼠肿瘤模型,发现 Treg 的长期清除导致 MDSC 的进一步聚集,从而加速肿瘤的生长,其相关机制涉及一类脂类介质即脂氧素 lipoxin A4^[11]。脂氧素是不饱和花生四烯酸的代谢产物,被称为炎症的“刹车”信号^[12]。Treg 的清除可上调脂氧素的表达,而后者则促进 MDSC 的聚集。尽管 Treg 已被想当然地认为是肿瘤的

帮凶,但研究表明,Treg 在肿瘤微环境中具有两面性。基于笔者上述研究,对于免疫和炎症在肿瘤微环境中的关系,提出如下假说:

(1) 肿瘤早期阶段:肿瘤生长诱发炎症,这种炎症帮助抗肿瘤免疫应答,从而抑制肿瘤生长;(2) 肿瘤中期或平衡阶段:肿瘤失控性生长,加重炎症的发展,为避免过强炎症所带来的灾难性后果,抑制性免疫细胞被募集至肿瘤部位对炎症进行扑灭,但不良反应是这些抑制性细胞导致了肿瘤细胞的免疫逃逸;(3) 肿瘤后期阶段:为了抑制炎症,肿瘤已进化出各种免疫抑制手段,免疫已基本丧失抗肿瘤作用,但炎症则继续促进肿瘤,此阶段清除 Treg 达不到抑瘤效果,反而通过促炎产生促瘤后果。

2 肿瘤微环境中联系免疫和炎症的细胞纽带

免疫和炎症作为肿瘤微环境中的两个关键环节,它们之间必然存在某种形式的联系和对话,那么这种联系和对话的细胞纽带是什么?笔者将研究集中在肥大细胞。肿瘤微环境中的大多数种类免疫细胞已有广泛、大量的研究,肥大细胞却是一个例外。肥大细胞作为一类重要的天然免疫细胞,一直被认为在过敏性疾病如哮喘中发挥着关键性的作用^[13]。肥大细胞活化后,不但能够产生并释放多种炎症相关因子,如组胺、5-羟色胺、白三烯、前列腺素,以及蛋白酶类因子,而且可释放数十种细胞因子和趋化因子^[14-15]。这些因子不但引发炎症反应,而且调节 DC、T 细胞、B 细胞等多种免疫细胞的功能活性^[16]。研究^[17]还发现,肥大细胞参与 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞抑制功能的发挥。因此,肥大细胞具有调节炎症和免疫的双重功能。

肥大细胞来源于骨髓造血干细胞所分化的前体细胞,这些前体细胞经血液进入腔道或黏膜组织中,分化发育成熟并定居。研究^[18]证实,无论是人源性还是鼠源性肿瘤细胞均高表达干细胞因子(stem cell factor, SCF), SCF 通过与肥大细胞特征性受体 c-kit 作用,诱导肥大细胞向肿瘤组织趋化聚集,而趋化到肿瘤组织中的肥大细胞通过释放有活性的 MMP-9,导致更多的 SCF 生成,进一步趋化肥大细胞;同时,肿瘤微环境中的高浓度 SCF 对肥大细胞产生激活作用,从而形成恶性正反馈。其结果表现为到达肿瘤部位的肥大细胞一方面通过上调 IL-6、TNF- α 、VEGF、Cox-2、iNOS、CCL2 等一系列促炎因子的表达,促进肿瘤炎症,同时还诱导抗肿瘤 T 细胞和 NK 细胞的失活,故肥大细胞既加重肿瘤炎症又增强肿瘤免疫抑制。

那么,肥大细胞又是如何将两者统一的?进一步研究^[19]发现,肥大细胞通过上调肿瘤微环境中 CCL2 的表达,趋化更多 MDSC 聚集。有趣的是,部分 MDSC 可以产生 IL-17,并借此上调趋化因子 CCL17 和 CCL22 进而趋化 Treg。Treg 在恶化的肿瘤炎症微环境中,上调表达 CD39 和 CD73,从而增强免疫抑制功能;另外 Treg 通过产生 IL-9 反向促进肥大细胞在肿瘤微环境中的存活。上述研究较为清楚地诠释了肥大细胞作为细胞纽带连接肿瘤的炎症和免疫。

3 肿瘤微环境中联系免疫与炎症的分子纽带

除了细胞纽带外,在肿瘤免疫和炎症之间是否还存在分子纽带?一类重要的候选分子是 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)。TLR 是 I 型跨膜蛋白,是一类模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR),能够识别入侵机体的病原微生物的保守成分,即病原相关分子模式(pathogen associated molecular pattern, PAMP)^[20]。TLR 被证实是机体介导免疫和炎症的桥梁。在 2005 年,笔者^[21]率先报道了肿瘤细胞普遍表达 TLR,在小鼠肿瘤以 TLR4 和 TLR3 最为突出,并证实肿瘤细胞通过表达 TLRs 介导肿瘤细胞免疫逃逸。研究^[22]还证明了病原菌通过激活肿瘤细胞 TLR 途径,加重肿瘤炎症并促进肿瘤发生、发展。因此,肿瘤的 Toll 样信号也具备纽带作用,不但介导肿瘤细胞免疫逃逸,而且还促进肿瘤炎症。现已清楚,在肿瘤微环境中存在大量的内源性 TLR 激动剂,如细胞外基质成分的降解产物、HMGB1、HSP、细胞 RNA/DNA 成分、脂代谢产物等^[23]。因此,Toll 样信号可能是肿瘤微环境中最基本的信号之一。

正如前面所提及的肿瘤炎症需要控制,那么作为肿瘤微环境中一类基本信号,肿瘤的 Toll 样信号是否对肿瘤炎症进行反向调节?答案是肯定的,且是通过一类被称为微颗粒(microparticle, MP)的物质所介导。所谓微颗粒是指细胞在被激活或者凋亡时,通过细胞骨架的改变使得局部的细胞膜包裹细胞内容物,形成大小介于 100 ~ 1 000 nm 的囊性小泡,与细胞膜分离后被释放到细胞间液,此即为微颗粒^[24-26]。这种介于分子和细胞层次之间的微颗粒结构,由血小板、血细胞、内皮细胞等产生,并具有不同的表型和生物学活性,在生理及病理状态下是多种信号的携带与转载体^[27]。笔者尚未发表的资料显示,激活肿瘤细胞的 Toll 样信号,诱导肿瘤细胞释放微颗粒,而这种肿瘤细胞来源的微颗粒可被肿瘤

微环境中的巨噬细胞和树突状细胞所摄取,从而微颗粒将肿瘤细胞的信息传递给肿瘤微环境中的免疫细胞。有意义的是,笔者发现,肿瘤来源的微颗粒包含一系列非编码的小RNA,即microRNA,并鉴定出至少一种microRNA(即let-7b)被转移到免疫细胞后,能够沉默重要的促炎因子IL-6的表达,从而下调肿瘤微环境的炎症。对于肿瘤微环境而言,广泛的TLR激动剂的刺激,使得肿瘤细胞来源的微颗粒充斥其间,尽管其对肿瘤炎症调节的幅度可能很小,但这种更为精细的调节,对维持肿瘤炎症的自稳可能具有积极意义。

4 代谢研究和物理软硬度的研究是肿瘤微环境中免疫与炎症调节新的研究方向

目前对于肿瘤免疫和炎症的研究,大都集中在传统的免疫细胞和分子,但生命科学研究的前沿成果为肿瘤微环境研究提供了新的机遇。传统的生物化学代谢包括糖类、脂类和氨基酸的代谢是一切生物学事件背后的物质基础,免疫细胞代谢深刻影响着淋巴细胞发育分化、生与死以及功能表达;而与之相呼应的是,肿瘤细胞的代谢已被认为是肿瘤的根本特征,成为当前肿瘤研究的热点。因此,生物化学中的代谢研究正经历一个新的轮回,让大家能够更深入了解细胞内部事件的缘由。肿瘤微环境中的乏氧、低pH值等异常的改变,无疑会改变细胞代谢的模式,进而影响肿瘤微环境中的免疫和炎症。因此,代谢研究有可能成为肿瘤微环境中免疫与炎症研究的全新方向。

目前对于肿瘤微环境的认识,均基于化学意义上的分子和细胞,但肿瘤微环境不仅是一个化学上的概念,而且还涉及物理上的概念,即肿瘤微环境具有改变了的软硬度。一个常识是,当用手触摸到机体某个部位的硬块,必然会高度怀疑其是否为肿瘤。这显然表示,相比于原有的正常组织,肿瘤微环境具有增强了的硬度。正常组织细胞悬浮在液体中通常不能存活,这些细胞必须黏附于固体的基质底物,因此被称为锚着依赖(anchorage dependent),而不同软硬度的基质对细胞的行为将产生重大影响。经典的生物学调节被认为以溶液化学的形式发生,酶活性、反应速率、亲和力等决定了整个过程。但基质的软硬度可将不同的机械力施加于细胞表面,并通过细胞膜上整合素分子integrin将机械力进行传导,在细胞内借助于细胞骨架,最终将力的信号转化为化学的信号,从而影响细胞的发育分化、增殖和迁移、代谢和死亡^[28-29]。对于肿瘤微环境而言,试想免疫细胞从骨髓、淋巴结或脾脏等软的微环境进入到肿瘤

这一硬的微环境中,机械力的信号会产生什么样的后果?肿瘤微环境不仅涉及传统免疫学和生物化学的研究领域,亦包含生物力学等的基本原理,如何将机械力的信号运用到肿瘤微环境免疫和炎症的研究中,值得尝试。

5 小结

在肿瘤发展过程中,免疫和炎症可能存在一种此消彼长的动态变化,免疫由强变弱,而炎症则由弱变盛。MDSC和Treg等抑制性细胞群体,在此过程中发挥着重要作用。尽管它们的使命可能就是抑制炎症,但却是通过抑制免疫而实现;肥大细胞和Toll样信号作为具有纽带作用的典型的细胞和分子,深刻影响肿瘤微环境中的免疫和炎症。尽管肿瘤微环境极为复杂且处于不断变化的过程,但通过对其间的细胞和分子以及内在机械信号的深入研究,终将揭示肿瘤微环境中免疫和炎症的真实面容,为以肿瘤微环境为治疗靶点的研究打开方便之门。

[参考文献]

- [1] Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer [J]. Cell, 2000, 100(1): 57-70.
- [2] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation [J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674.
- [3] Brown JM. Tumor microenvironment and the response to anticancer therapy [J]. Cancer Biol Ther, 2002, 1(5): 453-458.
- [4] Lawrence T. Inflammation and cancer: A failure of resolution? [J]. Trends Pharmacol Sci, 2007, 28(4): 162-165.
- [5] Balkwill F, Charles KA, Mantovani A. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease [J]. Cancer Cell, 2005, 7(3): 211-217.
- [6] Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoeediting [J]. Annu Rev Immunol, 2004, 22: 329-360.
- [7] Gabrilovich D, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system [J]. Nat Rev Immunol, 2009, 9(3): 162-174.
- [8] Yang L, DeBusk LM, Fukuda K, et al. Expansion of myeloid immune suppressor Gr⁺CD11b⁺ cells in tumor-bearing host directly promotes tumor angiogenesis [J]. Cancer Cell, 2004, 6(4): 409-421.
- [9] Huang B, Pan P, Li Q, et al. Gr-1⁺CD115⁺ immature myeloid suppressor cells mediate the development of tumor-induced T regulatory cells and T-cell anergy in tumor-bearing host [J]. Cancer Res, 2006, 66(2): 1123-1131.
- [10] Huang B, Lei Z, Zhao J et al. CCL2/CCR2 pathway mediates recruitment of myeloid suppressor cells to cancers [J]. Cancer Lett, 2007, 252(1): 86-92.
- [11] Zhang B, Jia H, Liu J, et al. Depletion of regulatory T cells facilitates growth of established tumors: A mechanism involving the regulation of myeloid-derived suppressor cells by lipoxin A4 [J]. J Immunol, 2010, 185(12): 7199-7206.

- [12] Brady HR, Serhan CN. Lipoxins: Putative braking signals in host defense, inflammation and hypersensitivity [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 1996, 5(1): 20-27.
- [13] Theoharides TC, Kalogeromitros D. The critical role of mast cells in allergy and inflammation [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1088: 78-99.
- [14] Kinet JP. The essential role of mast cells in orchestrating inflammation [J]. *Immunol Rev*, 2007, 217: 5-7.
- [15] Metz M, Grimbaldston MA, Nakae S, et al. Mast cells in the promotion and limitation of chronic inflammation [J]. *Immunol Rev*, 2007, 217: 304-328.
- [16] Galli SJ, Nakae S, Tsai M. Mast cells in the development of adaptive immune responses [J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(2): 135-142.
- [17] Lu LF, Lind EF, Gondek DC, et al. Mast cells are essential intermediaries in regulatory T-cell tolerance [J]. *Nature*, 2006, 442(7106): 997-1002.
- [18] Huang B, Lei Z, Zhang G, et al. SCF-mediated mast cell infiltration and activation exacerbate the inflammation and immunosuppression in tumor microenvironment [J]. *Blood*, 2008, 112(4): 1269-1279.
- [19] Yang Z, Zhang B, Li D, et al. Mast cells mobilize myeloid-derived suppressor cells and Treg cells in tumor microenvironment via IL-17 pathway in murine hepatocarcinoma model [J]. *PLoS One*, 2010, 5(1): e8922.
- [20] Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors [J]. *Annu Rev Immunol*, 2003, 21: 335-376.
- [21] Huang B, Zhao J, Li H, et al. Toll-like receptors on tumor cells facilitate evasion of immune surveillance [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(12): 5009-5014.
- [22] Huang B, Zhao J, Shen S, et al. *Listeria monocytogenes* promotes tumor growth via tumor cell toll-like receptor 2 signaling [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(9): 4346-4352.
- [23] Huang B, Zhao J, Unkeless JC, et al. TLR signaling by tumor and immune cells: A double-edged sword [J]. *Oncogene*, 2008, 27(2): 218-224.
- [24] Bode AP, Sandberg H, Dombrose FA, et al. Association of factor v activity with membranous vesicles released from human platelets: Requirement for platelet stimulation [J]. *Thromb Res*, 1985, 39(1): 49-61.
- [25] VanWijk MJ, VanBavel E, Sturk A, et al. Microparticles in cardiovascular diseases [J]. *Cardiovasc Res*, 2003, 59(2): 277-287.
- [26] Ratajczak J, Wysoczynski M, Hayek F, et al. Membrane-derived microvesicles: Important and underappreciated mediators of cell-to-cell communication [J]. *Leukemia*, 2006, 20(9): 1487-1495.
- [27] Boilard E, Nigrovic PA, Larabee K, et al. Platelets amplify inflammation in arthritis via collagen-dependent microparticle production [J]. *Science*, 2010, 327(5965): 580-583.
- [28] Gardel ML, Schneider IC, Aratyn-Schaus Y, et al. Mechanical integration of actin and adhesion dynamics in cell migration [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2010, 26: 315-333.
- [29] Du J, Chen X, Liang X, et al. Integrin activation and internalization on soft ECM as a mechanism of induction of stem cell differentiation by ECM elasticity [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(23): 9466-9471.
- [收稿日期] 2011 - 02 - 10 [修回日期] 2012 - 03 - 10
[本文编辑] 王莹

· 读者 · 作者 · 编者 ·

常见参考文献著录格式示例

1 专著

著录格式: 主要责任者. 题名[文献类型标志]. 其他责任者(例如翻译者). 版本项(1 版不著录). 出版地: 出版者, 出版年: 起页-止页.

- [1] Abrams WB, Beers MH, Berkow R. 默克老年病手册 [M]. 陈灏珠, 王赞舜, 刘厚钰, 等. 译. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 22-25.

2 专著析出文献

著录格式: 析出文献主要责任者. 文献题名[文献类型标志]// 专著主要责任者. 专著题名. 出版地: 出版者, 出版年: 起页-止页.

- [1] Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms [M]// Soderman WA Jr, Soderman WA. *Pathologic physiology: Mechanisms of disease*. Philadelphia: Saunders, 1974: 457-472.

3 期刊文献

著录格式: 主要责任者. 题名[文献类型标志]. 刊名, 出版年, 卷号(期号): 起页-止页.

- [1] Nobles KN, Guan Z, Xiao K, et al. The active conformation of beta-arrestin 1: Direct evidence for the phosphate sensor in the N-domain and conformational differences in the active states of beta-arrestins 1 and -2 [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(29): 21370-21381.

4 专利文献

著录格式: 专利申请者或所有者. 专利题名: 专利国别, 专利号[文献类型标志]. 公告日期或公开日期.

- [1] 钱其军, 李琳芳, 吴红平, 等. 一种多功能免疫杀伤转基因细胞(PIK)、其制备方法及应用: 中国, 2010101496839 [P]. 2010-10-14.

5 学位论文

著录格式: 责任者. 题名[文献类型标志]. 学位授予单位所在地: 学位授予单位, 年.

- [1] 曹新广. *Cathepsin L 和 Cystatin B 的表达与大肠癌生物学行为的关系* [D]. 郑州, 郑州大学, 2007.

6 电子文献

著录格式: 主要责任者. 题名[文献类型标志/ 文献载体标志]. 刊名, 出版年, 卷号(期号): 起页-止页(更新或修改日期) [引用日期]. 获取和访问路径.

- [1] Christine M. *Plant physiology: Plant biology in the genome era* [J/OL]. *Science*, 1998, 281: 331-332 [1998-09-23]. <http://www.sciencemag.org/cgi/collection/anatmorp>.
- [2] Hopkinson A. UNIMARC and metadata: Dublin core [EB/OL]. [1999-12-08]. <http://www.ifla.org/IV/ifla64/138-161e.htm>.