

整合素a5b1对胃癌细胞黏附、转移及耐药的影响

贺宇, 齐洁敏, 谢朝辉, 张杰

■背景资料

本文采用Western blot检测法及RT-PCR分别测量HTB-103、CRL-5822、CRL-5971及CRL-5973等不同对数生长期的白细胞株整合素a5b1蛋白表达水平及整合素a5b1 mRNA水平。将不同胃癌细胞株随机分为实验组及对照组, 实验组加入整合素a5b1抗体, 对照组加入同型IgG, 观察两组胃癌细胞与ECV304细胞系的黏附率、细胞迁移率及白细胞穿过人工基膜的浸润能力。

贺宇, 河北省承德市中心医院消化内科 河北省承德市067000

齐洁敏, 河北省承德医学院病理教研室 河北省承德市067000

谢朝辉, 河北承德市第三医院肿瘤科 河北省承德市067000

张杰, 河北省承德市中心医院老年病科 河北省承德市067000

贺宇, 主治医师, 主要从事消化内科及内镜方面的研究。

作者贡献分布: 此课题由贺宇与齐洁敏设计; 标本由贺宇与谢朝辉留取; 实验由齐洁敏与张杰完成; 病理由齐洁敏分析; 论文写作由贺宇与张杰完成。

通讯作者: 贺宇, 主治医师, 067000, 河北省承德市西大街路北11号, 河北省承德市中心医院消化内科。heyu6695@163.com
电话: 0314-2029282

收稿日期: 2014-02-22 修回日期: 2014-03-29

接受日期: 2014-04-04 在线出版日期: 2014-05-18

Role of integrin a5b1 in adhesion, migration and extramedullary infiltration of gastric cancer cells

Yu He, Jie-Min Qi, Zhao-Hui Xie, Jie Zhang

Yu He, Department of Gastroenterology, Chengde Central Hospital of Hebei Province, Chengde 067000, Hebei Province, China

Jie-Min Qi, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

Zhao-Hui Xie, Department of Oncology, Chengde Third Hospital of Hebei Province, Chengde 067000, Hebei Province, China

Jie Zhang, Department of Geriatrics, Chengde Central Hospital of Hebei Province, Chengde 067000, Hebei Province, China

Correspondence to: Yu He, Attending Doctor, Department of Gastroenterology, Chengde Central Hospital of Hebei Province, 11 Xidajie North Road, Chengde 067000, Hebei Province, China. heyu6695@163.com

Received: 2014-02-22 Revised: 2014-03-29

Accepted: 2014-04-04 Published online: 2014-05-18

Abstract

AIM: To investigate the role of the adhesion molecule integrin a5b1 in adhesion, migration and extramedullary infiltration of gastric cancer cells.

METHODS: Immunohistochemistry and RT-PCR were used to measure integrin a5b1 protein and mRNA expression levels in cell lines HTB-103, CRL-5822, CRL-5971 and CRL-5973. Different cell lines were randomly divided into

an experimental group and a control group. The experimental group was incubated with anti-integrin a5b1 antibody, and the control group was incubated with control IgG. After incubation, the adhesion, migration and extramedullary infiltration of the above cells and ECV304 cells were assessed.

RESULTS: The relative mRNA expression levels of integrin a5b1 were significantly higher in CRL-5822, CRL-5971 and CRL-5973 cells than in HTB-103 cells (0.0821 ± 0.0128 , 0.185 ± 0.0082 , 0.798 ± 0.042 vs 0.0002 ± 0.0000 , $P < 0.05$). The rates of adhesion, migration and extramedullary infiltration in CRL-5822, CRL-5971 and CRL-5973 cells in the experimental groups were significantly lower than those in the control groups (adhesion (%): 52.16 ± 2.52 vs 83.89 ± 7.21 , 44.22 ± 2.59 vs 71.17 ± 7.38 , 33.58 ± 4.06 vs 60.89 ± 10.59 ; migration (%): 45.96 ± 1.21 vs 75.41 ± 9.51 , 38.86 ± 1.99 vs 65.78 ± 14.62 , 24.65 ± 3.28 vs 49.91 ± 13.47 ; infiltration rate (%): 29.85 ± 4.63 vs 42.63 ± 7.69 , 21.31 ± 3.24 vs 29.92 ± 5.47 , 13.67 ± 3.48 vs 21.59 ± 6.72 ; $P < 0.05$ for all), but the above indexes did not differ in HTB-103 cells between the two groups ($P > 0.05$ for all).

CONCLUSION: The adhesion molecule integrin a5b1 may be involved in the adhesion, migration and extramedullary infiltration of gastric cancer cells.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Adhesion molecule integrin a5b1; Leukemia cells; Extramedullary infiltration

He Y, Qi JM, Xie ZH, Zhang J. Role of integrin a5b1 in adhesion, migration and extramedullary infiltration of gastric cancer cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(14): 1972-1976 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1972.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i14.1972>

摘要

目的: 探讨整合素a5b1 mRNA表达水平对胃癌细胞黏附、迁移、髓外浸润过程的影响。

■同行评议者

刘平, 教授, 主任医师, 南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)肿瘤内科

方法: 采用Western blot检测法及RT-PCR分别测量HTB-103、CRL-5822、CRL-5971及CRL-5973等不同对数生长期的白细胞株整合素a5b1蛋白表达水平及整合素a5b1 mRNA水平. 将不同胃癌细胞株随机分为实验组及对照组, 实验组加入整合素a5b1抗体, 对照组加入同型IgG, 观察两组胃癌细胞与ECV304细胞系的黏附率、细胞迁移率及白细胞穿过人工基质膜的浸润能力.

结果: CRL-5822、CRL-5971及CRL-5973细胞整合素a5b1 mRNA相对表达量分别为 (0.0821 ± 0.0128) 、 (0.185 ± 0.0082) 、 (0.798 ± 0.042) 明显高于HTB-103细胞 (0.0002 ± 0.0000) ($P < 0.05$). 观察组CRL-5822、CRL-5971及CRL-5973细胞株黏附率 $(52.16\% \pm 2.52\%$ 、 $44.22\% \pm 2.59\%$ 、 $33.58\% \pm 4.06\%)$ 、迁移率 $(45.96\% \pm 1.21\%$ 、 $38.86\% \pm 1.99\%$ 、 $24.65\% \pm 3.28\%)$ 及浸润率 $(29.85\% \pm 4.63\%$ 、 $21.31\% \pm 3.24\%$ 、 $13.67\% \pm 3.48\%)$ 、显著低于对照组黏附率 $(83.89\% \pm 7.21\%$ 、 $71.17\% \pm 7.38\%$ 、 $60.89\% \pm 10.59\%)$ 、迁移率 $(75.41\% \pm 9.51\%$ 、 $65.78\% \pm 14.62\%$ 、 $49.91\% \pm 13.47\%)$ 及浸润率 $(42.63\% \pm 7.69\%$ 、 $29.92\% \pm 5.47\%$ 、 $21.59\% \pm 6.72\%)$ ($P < 0.05$), 而两组HTB-103细胞黏附率、迁移率及浸润率无统计学差异 ($P > 0.05$).

结论: 黏附因子整合素a5b1可能参与胃癌细胞的形成、聚集、生长及浸润的过程, 其表达水平与胃癌病程进展具有密切的关系.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 整合素a5b1; 胃癌细胞; 髓外浸润

核心提示: 本研究采用Western blot检测法及RT-PCR分别测量HTB-103、CRL-5822、CRL-5971及CRL-5973等不同对数生长期的白细胞株整合素a5b1蛋白表达水平及整合素a5b1 mRNA水平. 将不同胃癌细胞株随机分为实验组及对照组, 实验组加入整合素a5b1抗体, 对照组加入同型IgG, 观察两组胃癌细胞与ECV304细胞系的黏附率、细胞迁移率及白细胞穿过人工基质膜的浸润能力.

贺宇, 齐洁敏, 谢朝辉, 张杰. 整合素a5b1对胃癌细胞黏附、转移及耐药的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(14): 1972-1976
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1972.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i14.1972>

0 引言

整合素a5b1是由白细胞分化的抗原分化簇, 其主

要由T细胞分泌并存储在记忆T细胞中, 其主要作用是介导淋巴细胞向炎症部位归位、促进淋巴细胞归巢, 并可与细胞外基质如胶原蛋白、透明质酸、层纤蛋白及多种细胞因子相互作用, 参与造血细胞生成、迁移、黏附^[1,2]. 近年相关研究^[3]指出整合素a5b1分子与众多恶性肿瘤的生成、侵袭及转移有关, 但关于整合素a5b1对胃癌细胞黏附及髓外浸润的影响目前国内外研究甚少. 为此, 本文将对不同胃癌细胞株进行培养, 并观察整合素a5b1在胃癌细胞中的黏附、迁移、浸润中的作用, 旨在为胃癌临床防治提供实验参考依据.

1 材料和方法

1.1 材料 整合素a5b1单克隆抗体为美国西格玛公司产品, 兔抗人整合素a5b1抗体及羊抗兔IgG抗体为北京康维生物公司产品, 胎牛血清为上海生物科技有限公司产品, 无血清培养基RPMI、IMDM均为杭州四季青生物公司产品, 人工基质膜为英国Abcam公司产品. RT-PCR扩增仪为大连生物工程有限公司产品. RT-PCR引物为上海生物工程有限公司产品. 人慢性粒细胞胃癌细胞株(HTB-103)、人急性单核胃癌单核细胞株(CRL-5822、CRL-5971)以及人急性早幼粒细胞胃癌细胞株(CRL-5973)均购于浙江杭州血液生物研究所. 上述细胞株均置于37℃的5%CO₂中隔代培养, 每2-3 d传代培养1次, 取传代生长对数期的细胞进行研究.

1.2 方法

1.2.1 胃癌细胞株整合素a5b1 mRNA表达: 据miRBase数据库中miRNA序列, 参照Gu等^[4]提供的miRNA表达谱分析方法, 建立了血清miRNA表达谱分析的多重茎环RT-PCR技术. 根据相关文献报道的miRNA检测茎环RT-qPCR方法, 以let-7a miRNA作为内参基因, 分析miR-199a-3p和miR-199a-5p表达情况. 选取胃癌及配对组织进行整合素a5b1 mRNA表达水平检测, 设计反应引物. 分别以整合素a5b1 mRNA及let-7a茎环RT引物进行RNA逆转录, 反应条件为: 先在42℃中反向转录30 min, 随后将温度变为95℃将mRNA变性2 min, 然后于55℃中15 s、72℃中30 s以及95℃中30 s反复循环扩增, 并在退火阶段收集荧光信号, 并记录每个反应管中荧光信号到达预设阈值时所经历的循环数, 并计算miR-199a-3p和miR-199a-5p相对表达量. 基因相对表达量 = 目的基因/内参基因.

■ 研发前沿

近年胃癌发病率呈上升趋势, 晚期胃癌患者预后较差. 从细胞学角度对胃癌进行研究是近年研究的热点, 近来不少研究表明整合素在细胞生理过程中起到重要的作用, 但其与胃癌的关系尚不见报道.

■ 相关报道

本研究采用Western blot检测法及RT-PCR分别测量HTB-103、CRL-5822、CRL-5971及CRL-5973等不同对数生长期的白细胞株整合素a5b1蛋白表达水平及整合素a5b1 mRNA水平.

■创新盘点

近来不少研究表明整合素在细胞生理过程中起到重要的作用,但其与胃癌的关系尚不见报道.

表 1 不同的胃癌细胞株整合素 $\alpha 5\beta 1$ mRNA表达水平分析 ($n=5$, mean \pm SD)

胃癌细胞株	整合素 $\alpha 5\beta 1$ mRNA水平
CRL-5822	0.0821 \pm 0.0128 ^a
CRL-5971	0.185 \pm 0.0082 ^a
CRL-5973	0.798 \pm 0.042 ^a
HTB-103	0.0002 \pm 0.0000

^a $P<0.05$ vs HTB-103组.

表 2 不同的胃癌细胞株整合素 $\alpha 5\beta 1$ 蛋白表达水平分析 ($n=5$, mean \pm SD)

胃癌细胞株	整合素 $\alpha 5\beta 1$ mRNA水平
CRL-5822	0.42 \pm 0.11 ^a
CRL-5971	0.44 \pm 0.13 ^a
CRL-5973	0.62 \pm 0.18 ^a
HTB-103	0.007 \pm 0.0002

^a $P<0.05$ vs HTB-103组.

1.2.2 整合素 $\alpha 5\beta 1$ 蛋白水平: 采用Western blot检测法检测4种白细胞整合素 $\alpha 5\beta 1$ 蛋白表达情况, 由美国Pierce公司提供BCA蛋白定量试剂盒测定蛋白浓度. 取40 μ g总蛋白进行SDS-PAGE电泳、转膜及封闭实验, 并加入由博士德公司提供的NR2A及NR2B抗体进行孵育震荡过夜. 次日将膜取出经TBS漂洗后加入美国Gell signaling公司提供的羊抗兔二抗于室温下孵育1 h, 采用ECL发光法进行漂洗染色. 同时采用Image 136b软件测定蛋白条带灰度值, 蛋白相对表达量 = 目的蛋白灰度值/GAPDH灰度值.

1.2.3 体外黏附实验: 分别于96孔平底细胞培养板中每孔加入10 μ L样品液, 于室温下培养48 h, 采用PBS洗涤后, 用20 g/L牛血清蛋白温育1 h后加入4种胃癌细胞, 对照组加入IgG, 观察组加入20 μ g/mL的整合素 $\alpha 5\beta 1$ 单抗, 并将细胞液浓度调整为 1×10^6 /mL. 分别于培养板中加入细胞液, 并于37 $^{\circ}$ C中恒温培养30 min. 培养结束后采用PBS冲洗2次去除未黏附细胞, 并加入20 μ L/孔MMT工作液, 采用酶联免疫检测仪测定每孔570 nm处的吸光度, 计算胃癌细胞黏附率.

1.2.4 胃癌细胞髓外迁移能力: 参照相关文献[5]将ECV304细胞接种于培养皿中进行培养, 于室温下静止放置24 h, 待培养皿中长满ECV304细胞后弃去上清液, 将4种胃癌细胞分别加入培养皿中, 实验组同时加入整合素 $\alpha 5\beta 1$ 单抗, 对照组

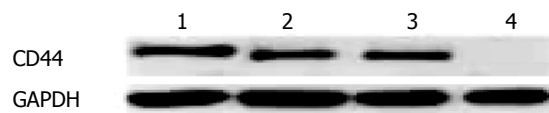


图 1 胃癌细胞株的免疫组织化学法测定整合素 $\alpha 5\beta 1$ 蛋白表达水平. 1: CRL-5822 cells; 2: CRL-5971 cells; 3: CRL-5973 cells; 4: HTB-103 cells.

加入IgG, 将培养液置于室温下培养12 h后取出培养皿, 计数下层细胞迁移数.

1.2.5 体外浸润实验: 将人工基质膜胶稀释至5 mg/mL, 取80 μ L置于培养皿中, 并置于室温下成膜, 并置于24孔板中, 分别加入4种胃癌细胞, 同时于室温下培养24 h, 将培养皿取出, 吸尽器皿中液体, 并将未穿过膜的细胞采用棉签擦掉, 将其置于400倍光学显微镜下采用5个视野细胞数进行计算, 并记录穿过基质膜细胞平均值, 记录读数.

统计学处理 采用SPSS17.0进行统计学分析, 计量资料采用mean \pm SD表示, 组间计量资料比较采用 t 检验, 计数资料采用率表示, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 不同白细胞株整合素 $\alpha 5\beta 1$ mRNA表达水平分析 CRL-5822、CRL-5971及CRL-5973细胞整合素 $\alpha 5\beta 1$ mRNA相对表达量为与HTB-103细胞整合素 $\alpha 5\beta 1$ mRNA相对表达量相比, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表1).

2.2 不同白细胞株整合素 $\alpha 5\beta 1$ 蛋白表达水平分析 通过免疫组织化学测定可知, 整合素 $\alpha 5\beta 1$ 蛋白在CRL-5822、CRL-5971及CRL-5973细胞核中棕黄色颗粒, 而整合素 $\alpha 5\beta 1$ 在HTB-103内几乎不表达. CRL-5822、CRL-5971及CRL-5973蛋白表达水平与HTB-103相比, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表2, 图1).

2.3 观察组与对照组不同白细胞株黏附率、迁移率及浸润率分析 观察组CRL-5822、CRL-5971及CRL-5973细胞株黏附率、迁移率及浸润率显著低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 而两组HTB-103细胞黏附率、迁移率及浸润率无统计学差异($P>0.05$)(表3).

3 讨论

整合素 $\alpha 5\beta 1$ 属于细胞表面跨膜糖蛋白受体, 其可与透明质酸(hyaluronic acid, HA)结合生成高分子黏多糖, 介导淋巴细胞归巢、细胞外基质

表 3 不同胃癌细胞株与对照组细胞株黏附率、迁移率及浸润情况分析(mean ± SD, %)

分组	CRL-5973	CRL-5822	CRL-5971	HTB-103
黏附率				
观察组	52.16 ± 2.52 ^{ac}	44.22 ± 2.59 ^{ac}	33.58 ± 4.06 ^{ac}	101.25 ± 11.36
对照组	83.89 ± 7.21	71.17 ± 7.38	60.89 ± 10.59	100.62 ± 18.25
迁移率				
观察组	45.96 ± 1.21 ^{ac}	38.86 ± 1.99 ^{ac}	24.65 ± 3.28 ^{ac}	2.02 ± 0.45
对照组	75.41 ± 9.51	65.78 ± 14.62	49.91 ± 13.47	2.12 ± 0.78
浸润率				
观察组	29.85 ± 4.63 ^{ac}	21.31 ± 3.24 ^{ac}	13.67 ± 3.48 ^{ac}	0.008 ± 0.002
对照组	42.63 ± 7.69	29.92 ± 5.47	21.59 ± 6.72	0.007 ± 0.001

^a*P* < 0.05 vs HTB-103组; ^c*P* < 0.05 vs 对照组.

黏附等多种生理病理反应^[6]. 近年众多的研究表明^[7], 整合素a5b1高度表达与肿瘤生成、转移过程关系密切. 近年众多学者^[8]以整合素a5b1为靶点分子, 通过阻断整合素a5b1与HA结合从而抑制肿瘤生成及转移, 起到靶向治疗的作用. Sun等^[8]通过运用整合素a5b1单克隆抗体、整合素a5b1v10受体蛋白及整合素A5B1s蛋白阻断肺癌小鼠细胞中整合素a5b1与HA的结合, 结果显示, 肺癌小鼠不经任何治疗的情况下, 其整合素a5b1v10及受体蛋白在肺部的转移量分别下降了60%及70%. Fedorchenko等^[9]发现急性胃癌患者血清整合素a5b1水平显著高于正常体检者, 其患者放化疗后血清整合素A5B1水平居高不下者较血清整合素a5b1正常者更容易出现复发, 从而推测胃癌病情进展可能与血清整合素a5b1水平增高有关. 吕慧等^[10]指出肺癌患者淋巴结外转移、临床分期较高的患者其血清整合素a5b1水平较高. Zhang等^[11]发现急性胃癌II-III期患者血清整合素a5b1水平显著高于0-I期患者. 从以上研究可推断出, 整合素a5b1表达水平可作为某些肿瘤病情发展的预测指标, 通过测定血清整合素a5b1可有效评价肿瘤恶性程度及预后效果^[12,13].

本研究中免疫组织化学法结果均显示, CRL-5822、CRL-5971及CRL-5973细胞整合素a5b1蛋白表达量均高于HTB-103, 整合素a5b1早HTB-103细胞中表达量极低, 甚至不表达. 经PCR进一步证实表明, 整合素a5b1在HTB-103细胞中的表达非常微小甚至不表达^[14]. 黏附实验显示, 观察组整合素A5B1单抗经预处理后CRL-5822、CRL-5971及CRL-5973细胞株黏附率显著低于对照组, 且CRL-5973下降水平较为显著. CRL-5822、CRL-5971及CRL-5973细胞

迁移及髓外浸润能力显著高于HTB-103, 且整合素a5b1单抗可阻断这些细胞的迁移及浸润能力, 而HTB-103细胞迁移及浸润则不受整合素a5b1单抗的影响. 与其他细胞相比, CRL-5973细胞黏附、迁移、浸润能力最高, 从而推断出整合素a5b1可参与胃癌细胞基质外黏附、迁移、浸润过程, 与胃癌病情进展关系密切.

目前关于整合素a5b1在胃癌中髓外浸润的机制还有待进一步研究, 但相关研究指出^[15], 整合素a5b1参与肿瘤的形成、生长、转移及髓外浸润与基质金属蛋白酶活性有关. 整合素a5b1可介导肿瘤细胞转移, 并参与信号传统, 介导肿瘤细胞转移及肿瘤侵袭, 此外还可参与肿瘤细胞免疫逃逸及诱导肿瘤细胞Fas表达^[16,17]. 因此关于整合素a5b1与胃癌髓外浸润的相关性还需要结合临床病例进一步研究.

4 参考文献

- 1 陈冰琳, 郭坤, 刘银坤. 黏附分子CD44的表达及其糖基化与肝癌转移的相关性. 中华肝脏病杂志 2011; 19: 898-903
- 2 Singh V, Erb U, Zöller M. Cooperativity of CD44 and CD49d in leukemia cell homing, migration, and survival offers a means for therapeutic attack. *J Immunol* 2013; 191: 5304-5316 [PMID: 24127558]
- 3 Wu H, Deng J, Zheng J, You Y, Li N, Li W, Wu D, Zhou Y. Functional polymorphisms in the CD44 gene and acute myeloid leukemia cancer risk in a Chinese population. *Mol Carcinog* 2013 Sep 4. [Epub ahead of print] [PMID: 24038513 DOI: 10.1002/mc.22078]
- 4 Gu X, Xing X, Yang W, Hu J, Dai D. High expression of integrin-linked kinase predicts aggressiveness and poor prognosis in patients with gastric cancer. *Acta Histochem* 2014 Feb 3. [Epub ahead of print] [PMID: 24502999 DOI: 10.1016/j.acthis.2014.01.005]
- 5 Ren J, Xu S, Guo D, Zhang J, Liu S. Increased expression of α5β1-integrin is a prognostic marker for

■应用要点

本文通过分析整合素a5b1 mRNA表达水平对胃癌细胞黏附、迁移、髓外浸润过程的影响, 为临床胃癌的防治提供指导.

■同行评价

本文新颖, 重点突出, 思路明确, 对临床具有一定的指导意义.

- patients with gastric cancer. *Clin Transl Oncol* 2013 Nov 19. [Epub ahead of print] [PMID: 24248895]
- 6 Daines DA, Sun J, Uchakina ON, McKallip RJ. Development of a novel treatment for leukemia directed at tumor-associated mRNA splicing. *Leuk Res* 2013; 37: 1125-1131 [PMID: 23830513 DOI: 10.1016/j.leukres.2013.06.017]
- 7 张雁, 关雪晶, 吴宏, 周玥, 姜蓉, 何晓莉. 当归多糖对放射损伤小鼠骨髓单个核细胞黏附分子表达及细胞周期的影响. *中国组织化学与细胞化学杂志* 2010; 19: 587-592
- 8 Sun YH, Sun YL, Ran XH, Cui JY, Zhang HL, Chen ZX. [The influence of CD44 on the adhesive, migratory and infiltrative abilities of leukemia cells]. *Zhonghua Xueyexue Zazhi* 2013; 34: 60-63 [PMID: 23597468]
- 9 Fedorchenko O, Stiefelhausen M, Peer-Zada AA, Barthel R, Mayer P, Ecker L, Breuer A, Crispatzu G, Rosen N, Landwehr T, Lilienthal N, Möllmann M, Montesinos-Rongen M, Heukamp L, Dürig J, Hallek M, Fingerle-Rowson G, Herling M. CD44 regulates the apoptotic response and promotes disease development in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2013; 121: 4126-4136 [PMID: 23547049 DOI: 10.1182/blood-2012-11-466250]
- 10 吕慧. 原发性IgA肾病患者肾组织免疫病理及A5B1的表达. *中国妇幼保健* 2010; 25: 4394-4396
- 11 Zhang S, Wu CC, Fecteau JF, Cui B, Chen L, Zhang L, Wu R, Rassenti L, Lao F, Weigand S, Kipps TJ. Targeting chronic lymphocytic leukemia cells with a humanized monoclonal antibody specific for CD44. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 6127-6132 [PMID: 23530247]
- 12 王华毅, 谢先木, 付德琴, 王虹. 腹腔冲洗液L3-PP和整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 检测对胃癌腹膜种植转移预测价值分析. *中华肿瘤防治杂志* 2013; 20: 281-284
- 13 Kamazani FM, Bahoush GR, Aghaeipour M, Vaeli S, Amirghofran Z. CD44 and CD27 expression pattern in B cell precursor acute lymphoblastic leukemia and its clinical significance. *Med Oncol* 2013; 30: 359 [PMID: 23263849 DOI: 10.1007/s12032-012-0359-9]
- 14 梁桦. 七氟醚对人肺腺癌A549细胞生长、转移能力及化疗敏感性的影响. *南方医科大学*, 2012: 1-128
- 15 朱大伟, 陈俊俊, 裴红蕾. 胃癌组织中粘附分子整合素CD11c的表达及对预后的影响. *临床肿瘤学杂志* 2013; 18: 782-785
- 16 赵雪艳, 王娟, 荣小伟, 徐远义. DS对胃癌细胞整合素 $\beta 1$ 表达及腹腔种植转移的影响. *临床与实验病理学杂志* 2013; 29: 365-368
- 17 洪宇, 陈冬梅, 李扬志, 李春花, 谢梅青. 整合素 $\alpha v \beta 3$ 和孕激素受体在子宫内膜异位症患者黄体中期子宫内膜中的表达. *中国妇幼保健* 2012; 27: 2024-2027

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静

