

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.14.005
文章编号: 1005-8982(2020)14-0024-06

整合素 $\beta 1$ 与 Kindlin-2 在胃癌及癌前病变组织中的表达及相关性分析*

庄永卫, 张剑美, 叶淑芳, 朱雅碧, 刘央央

(丽水市人民医院 消化内科, 浙江 丽水 323000)

摘要: 目的 探讨整合素 $\beta 1$ 与 Kindlin-2 蛋白在胃炎、癌前病变和胃癌组织中的表达差异及相关性。**方法** 选取 2016 年 1 月—2019 年 1 月在丽水市人民医院消化内科、肿瘤科就诊的 80 例胃癌、80 例癌前病变及 50 例慢性非萎缩性胃炎患者分别作为胃癌组、癌前病变组和胃炎组。采用免疫组织化学法检测整合素 $\beta 1$ 与 Kindlin-2 蛋白的表达, 并分析与癌前病变者和胃癌患者临床病理因素的关系。采用 Spearman 秩相关性检验分析整合素 $\beta 1$ 与 Kindlin-2 蛋白表达的关系。**结果** 整合素 $\beta 1$ 和 Kindlin-2 蛋白在胃癌组的阳性表达率分别为 60.0% (48/80) 和 76.25% (61/80), 高于胃炎组和癌前病变组 ($P < 0.05$), 而且癌前病变组整合素 $\beta 1$ 和 Kindlin-2 蛋白阳性表达率高于胃炎组 ($P < 0.05$)。胃癌组整合素 $\beta 1$ 与 Kindlin-2 蛋白表达呈正相关 ($r_s = 0.444, P = 0.000$)。癌前病变组不同临床病理因素的整合素 $\beta 1$ 和 Kindlin-2 蛋白阳性表达率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 而胃癌组不同浸润深度、临床病理分期、肿瘤直径及淋巴结转移的阳性表达率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且不同肿瘤浸润深度、临床病理分期、肿瘤直径及血管侵袭患者的 Kindlin-2 蛋白阳性表达率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 整合素 $\beta 1$ 和 Kindlin-2 蛋白在胃癌组织中呈异常高表达, 而且阳性表达率与胃癌患者肿瘤浸润深度、临床病理分期及肿瘤直径等临床病理因素有关, 推测可能与胃癌的发生存在一定的相关性。

关键词: 胃肿瘤; 整合素 β 链; 病理学, 临床

中图分类号: R735.2

文献标识码: A

Correlation study of integrin $\beta 1$ and Kindlin-2 levels in gastric cancer and precancerous lesions*

Yong-wei Zhuang, Jian-mei Zhang, Shu-fang Ye, Ya-bi Zhu, Yang-yang Liu

(Department of Gastroenterology, Lishui People's Hospital, Lishui, Zhejiang 323000, China)

Abstract: Objective To discuss the expressions and correlation of integrin $\beta 1$ and Kindlin-2 levels in gastritis, precancerous lesions and gastric cancer. **Methods** Tissue specimens of 80 patients with gastric cancer, 80 patients with precancerous lesions and 50 patients with chronic non-atrophic gastritis were collected from 2016.01 to 2019.01 in Lishui People's Hospital of Zhejiang Province. Immunohistochemical method was used to detect the expressions of integrin $\beta 1$ and Kindlin-2 proteins in specimens. The relationship between integrin $\beta 1$ and Kindlin-2 levels was analyzed by Spearman Rank correlation test. **Results** The positive expression rates of integrin $\beta 1$ and Kindlin-2 proteins in gastric cancer specimens were 60.0% (48/80) and 76.25% (61/80), higher than that in gastritis or precancerous lesions specimens ($P < 0.05$), while the positive expression rates of integrin $\beta 1$ and Kindlin-2 proteins in precancerous lesions specimens were also higher than that in gastritis specimens ($P < 0.05$).

收稿日期: 2020-02-28

* 基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目 (No: 2019321977); 丽水市科技计划项目 (No: 2015zdxk07); 丽水市人民医院楼梯项目 (No: 2017CTB025)

[通信作者] 朱雅碧, Tel: 18957091362

By Spearman Rank correlation test, integrin $\beta 1$ expressions in gastric cancer specimens was positive related with Kindlin-2 proteins ($P < 0.05$). In precancerous lesions cases, there was no statistical difference of integrin $\beta 1$ and Kindlin-2 proteins expressions between patients with different clinical features ($P > 0.05$). But in gastric cancer cases, there were statistical differences of integrin $\beta 1$ expressions between patients with different tumor infiltration depths, TNM stages, tumor sizes and vascular invasion ($P < 0.05$), and there were statistical differences of Kindlin-2 expressions between patients with different tumor infiltration depth, TNM stages, tumor sizes and vascular invasions ($P < 0.05$). **Conclusions** There are significant evidences proofing that integrin $\beta 1$ and Kindlin-2 levels are abnormal highly expressed in gastric cancer, which closely related with some clinical features such as tumor infiltration depth, TNM stage, tumor size, etc. and possibly involved in the occurrence of gastric cancer.

Keywords: stomach neoplasms; integrin beta1; pathology, clinical

胃癌的发生是一个涉及多阶段、多因素、多通路的渐变过程, 其中整合素在细胞异常增殖、胞外基质降解, 新生血管生成等过程中发挥着关键作用^[1]。有研究显示, 整合素 $\beta 1$ 在正常状态下多处于低亲和力和力状态, 但是在多种肿瘤组织中表达量升高^[2]。也有体外研究证实, 整合素 $\beta 1$ 可调节胃癌细胞间的黏附作用, 参与胃癌的侵袭、转移过程^[3]。但是目前关于整合素 $\beta 1$ 在胃癌发生中的激活机制尚不明确。Kindlin-2 蛋白属于一类进化上高度保守的整合素活化蛋白, 可特异性结合整合素 $\beta 1$ 受体, 破坏 α 、 β 亚基间的盐键, 促进整合素激活, 影响细胞外基质的黏附作用, 进而导致细胞增殖失控^[4]。其癌变的发生机制一直是肿瘤领域的研究重点, 对临床早期筛查和个体化治疗具有重要的实践意义。本研究选取慢性胃炎、胃癌癌前病变及胃癌患者作为受试对象, 调查 Kindlin-2 和整合素 $\beta 1$ 在胃癌发生过程中的动态变化, 从而为寻找用于早期胃癌诊断以及临床进展监测的相关循环生物标志物提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—2019 年 1 月在丽水市人民医院消化内科、肿瘤科就诊的 80 例胃癌、80 例癌前病变及 50 例慢性非萎缩性胃炎患者分别作为胃癌组、癌前病变组和胃炎组。胃癌组男性 42 例, 女性 38 例; 年龄 24 ~ 75 岁, 中位年龄 56 岁, 平均 (59.84 ± 13.50) 岁。癌前病变组男性 55 例, 女性 25 例; 年龄 18 ~ 82 岁, 中位年龄 55 岁, 平均 (57.46 ± 13.78) 岁。胃炎组男性 31 例, 女性 19 例, 年龄 18 ~ 72 岁, 中位年龄 54 岁, 平均 (55.44 ± 12.63) 岁。癌前病变组经病理诊断, 35 例患者为慢性萎缩性胃炎伴肠型化生, 24 例患者为慢性萎缩性胃炎伴轻度异型增生, 15 例患者为慢性萎缩性胃炎伴中度异型增生, 6 例患者为

慢性萎缩性胃炎伴重度异型增生。纳入标准: ①经影像学、内镜病理学检查确诊为胃癌、癌前病变或者慢性非萎缩性胃炎; ②胃癌前病变患者为慢性萎缩性胃炎伴有肠上皮化生、异型增生; ③既往未接受过任何抗癌治疗; ④签署知情同意书。排除标准: ①有胃癌家族遗传病史; ②有严重心脏病病史或肝、肾功能不全; ③合并其他恶性肿瘤。本研究通过医院伦理委员会批准。3 组年龄、性别比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 主要试剂和仪器

兔抗人整合素 $\beta 1$ 单克隆抗体 (ab52971, 美国 Abcam 公司), 鼠抗人 Kindlin-2 单克隆抗体 (MAB2617, 美国 Millipore 公司)。免疫组织化学试剂盒 (PV-9000, 北京中山金桥生物科技有限公司), DAB 辣根过氧化物酶显色试剂 (P0202, 上海碧云天生物科技有限公司)。全自动型石蜡切片机 (德国 SLEE 公司), BX60 光学倒置显微镜 (日本奥林巴斯公司), TK-C1381 图像采集系统 (日本 JVC 公司)。

1.3 免疫组织化学染色法

取石蜡块连续切片, 烘烤后常规滴加二甲苯脱蜡, 并用梯度酒精溶液浸泡; 滴加柠檬酸枸橼酸钠缓冲液进行组织抗原修复, 自然冷却至室温, 滴加 3% 过氧化氢消除内源性过氧化物酶的活性。滴加整合素 $\beta 1$ 单克隆抗体或 Kindlin-2 单克隆抗体, 以 PBS 缓冲液作为阴性对照, 4℃ 孵育过夜。滴加二抗, DAB 染色 5 ~ 7 min, 用自来水冲洗后终止染色反应, 苏木精复染, 加入盐酸水溶液分化, 水洗后梯度酒精脱水, 二甲苯透明, 中性树胶封片。

1.4 结果判断

由丽水市人民医院病理科 2 位主治医师进行双盲法阅片。整合素 $\beta 1$ 着色部位主要是细胞膜和 / 或细胞质, Kindlin-2 着色部位主要是细胞质。根据染色强度, 从无、淡黄色、棕黄色及深褐色分别记为

0、1、2 和 3 分。另外根据阳性细胞百分比，从 0%、 $\leq 10\%$ 、 $>10\% \sim 50\%$ 、 $>50\% \sim 75\%$ 及 $>75\%$ 染色细胞分别记为 0、1、2、3 和 4 分。染色指数 = 染色强度 \times 阳性细胞数，若染色指数 ≥ 2 则视为阳性表达，否则为阴性表达。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，比较用方差分析；计数资料以率 (%) 表示，比较用 χ^2 检验或 χ^2 趋势检验，进一步的两两比较用 χ^2 分割法；两变量相关分析用 Spearman 法， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

势检验，进一步的两两比较用 χ^2 分割法；两变量相关分析用 Spearman 法， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组临床资料比较

3 组年龄、性别及不同发病部位等临床资料比较，经方差分析或 χ^2 检验，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组临床资料比较

组别	n	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	男 / 女 / 例	发病部位 例 (%)	
				胃底、贲门、胃体	幽门、胃窦
胃炎组	50	55.44 \pm 12.63	31/19	28 (56.0)	22 (44.0)
癌前病变组	80	57.46 \pm 13.78	55/25	54 (67.5)	26 (32.5)
胃癌组	80	59.84 \pm 13.50	42/38	47 (58.75)	33 (41.25)
F/ χ^2 值		1.722	4.468		2.109
P 值		0.181	0.107		0.348

2.2 3 组整合素 $\beta 1$ 和 Kindlin-2 蛋白表达比较

3 组整合素 $\beta 1$ 和 Kindlin-2 蛋白阳性表达比较，经 χ^2 趋势检验，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。3 组整合素 $\beta 1$ 和 Kindlin-2 蛋白阳性表达率逐渐升高，经 χ^2 分割法检验，癌前病变组与胃癌组整合素 $\beta 1$ 和 Kindlin-2 蛋白阳性表达率高于胃炎组 ($\chi^2=6.598$ 和 34.667 , $P=0.010$ 和 0.000)，且胃癌组整合素 $\beta 1$ 和 Kindlin-2 蛋白阳性表达率亦高于癌前病变组 ($\chi^2=18.576$, $P=0.000$)。见表 2 和图 1。

表 2 3 组整合素 $\beta 1$ 和 Kindlin-2 蛋白阳性表达率比较 例 (%)

组别	n	整合素 $\beta 1$	Kindlin-2
胃炎组	50	4 (8.0)	9 (18.0)
癌前病变组	80	21 (26.25) ^①	24 (30.0) ^①
胃癌组	80	48 (60.0) ^{①②}	61 (76.25) ^{①②}
χ^2 值		40.816	53.614
P 值		0.000	0.000

注：①与胃炎组比较， $P < 0.05$ ；②与癌前病变组比较， $P < 0.05$ 。

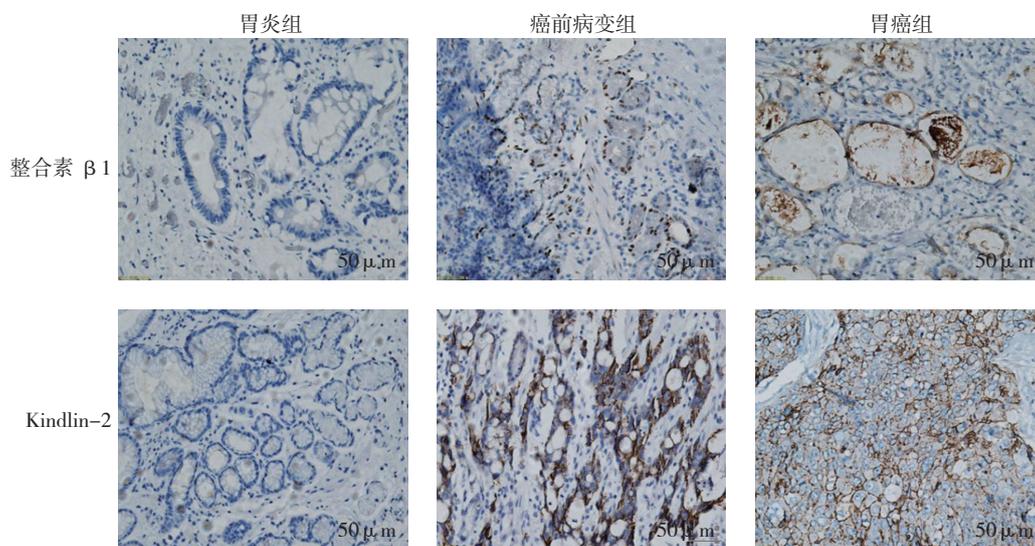


图 1 3 组整合素 $\beta 1$ 和 Kindlin-2 蛋白表达情况 (免疫组织化学染色)

2.3 3 组整合素 $\beta 1$ 与 Kindlin-2 蛋白表达的相关性分析

经 Spearman 秩相关性检验, 胃炎组与癌前病变组整合素 $\beta 1$ 与 Kindlin-2 蛋白表达无相关性 ($P > 0.05$); 而胃癌组整合素 $\beta 1$ 与 Kindlin-2 蛋白的表达呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 癌前病变组 Kindlin-2 蛋白和整合素 $\beta 1$ 表达与临床病理因素的关系

癌前病变组不同年龄、性别、发病部位及病理类型患者的整合素 $\beta 1$ 和 Kindlin-2 蛋白阳性表达情况比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

2.5 胃癌组 Kindlin-2 蛋白和整合素 $\beta 1$ 表达与临床病理因素的关系

胃癌组不同浸润深度、临床病理分期、肿瘤直径

表 3 3 组整合素 $\beta 1$ 与 Kindlin-2 蛋白表达的相关性分析 例

组别	n	Kindlin-2	整合素 $\beta 1$		r _s 值	P 值
			阳性	阴性		
胃炎组	50	阳性	2	7	0.246	0.086
		阴性	2	39		
癌前病变组	80	阳性	9	15	0.167	0.138
		阴性	12	44		
胃癌组	80	阳性	44	17	0.444	0.000
		阴性	4	15		

及淋巴结转移患者的整合素 $\beta 1$ 阳性表达率比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。胃癌组不同肿瘤浸润深度、临床病理分期、肿瘤直径及血管侵袭患者的 Kindlin-2 蛋白阳性表达率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 4 癌前病变组临床病理因素与整合素 $\beta 1$ 和 Kindlin-2 蛋白表达的关系 例 (%)

病理因素	n	整合素 $\beta 1$ 阳性	χ^2 值	P 值	Kindlin-2 蛋白阳性	χ^2 值	P 值
年龄							
≤ 55 岁	37	8 (21.62)	0.762	0.383	12 (32.43)	0.194	0.660
>55 岁	43	13 (30.23)			12 (27.91)		
性别							
男	55	15 (27.27)	0.095	9.758	16 (29.09)	0.069	0.792
女	25	6 (24.0)			8 (32.0)		
发病部位							
胃底、贲门、胃体	54	12 (22.22)	1.392	0.238	14 (25.93)	1.313	0.252
幽门、胃窦	26	9 (34.62)			10 (38.46)		
病理类型							
肠型化生	35	9 (25.71)	0.009	0.924	9 (25.71)	0.544	0.461
异型增生	45	12 (26.67)			15 (33.33)		

表 5 胃癌组临床病理因素与 Kindlin-2 蛋白和整合素 $\beta 1$ 表达的关系 例 (%)

病理因素	n	整合素 $\beta 1$ 阳性	χ^2 值	P 值	Kindlin-2 蛋白阳性	χ^2 值	P 值
年龄							
≤ 55 岁	42	28 (66.67)	1.637	0.201	32 (76.19)	0.000	0.990
>55 岁	38	20 (52.63)			29 (76.32)		
性别							
男	42	26 (61.90)	0.134	0.715	34 (80.95)	1.080	0.300
女	38	22 (57.89)			27 (71.05)		
发病部位							
胃底、贲门、胃体	47	30 (63.83)	0.696	0.404	36 (76.60)	0.008	0.931
幽门、胃窦	33	18 (54.55)			25 (75.76)		

续表 5

病理因素	<i>n</i>	整合素 $\beta 1$ 阳性	χ^2 值	<i>P</i> 值	Kindlin-2 蛋白阳性	χ^2 值	<i>P</i> 值
病理类型							
腺癌	61	35 (57.38)	0.736	0.391	46 (75.41)	0.100	0.752
黏液腺癌	19	13 (68.42)			15 (78.95)		
浸润深度							
T ₁ 、T ₂	45	21 (46.67)	7.619	0.006	30 (66.67)	5.216	0.022
T ₃ 、T ₄	35	27 (77.14)			31 (88.57)		
临床病理分期							
I、II 期	62	33 (53.23)	5.269	0.022	44 (70.97)	4.246	0.039
III 期	18	15 (83.33)			17 (94.44)		
肿瘤直径							
≤ 3 cm	57	29 (50.88)	6.875	0.009	40 (70.18)	4.040	0.044
>3 cm	23	19 (82.61)			21 (91.30)		
血管侵袭							
是	29	19 (65.52)	0.349	0.555	26 (89.66)	4.514	0.034
否	51	30 (58.82)			35 (68.63)		
淋巴结转移							
是	23	18 (78.26)	4.485	0.034	20 (86.96)	3.444	0.064
否	57	30 (52.63)			41 (71.93)		
分化程度							
高、中分化	46	25 (54.35)	1.441	0.230	33 (71.74)	1.216	0.270
低、未分化	34	23 (67.65)			28 (82.35)		

3 讨论

在我国,早期胃癌的确诊率较低,一方面与胃癌发病隐匿、早期症状不典型有关^[5];另一方面也与我国胃癌筛查普及不理想有关^[6]。从发病机制角度出发,筛选、发现新的生物标志物对提高早期胃癌的诊断率和临床个体化治疗具有重要的临床价值。

整合素是细胞表面重要的黏附分子,通过 α 、 β 非共价键连接形成异二聚体跨膜糖蛋白,主要介导细胞-细胞间、细胞-胞外基质间的黏附作用,进而影响细胞增殖、分化及迁移等生物学过程。不同肿瘤细胞表面整合素受体类型也存在一定的差异^[7],例如在胃癌组织中,整合素 $\alpha 3\beta 1$ 表达明显增加^[8]。由于整合素受体亚型众多,因此本实验选取整合素 $\beta 1$ 作为研究重点。在正常生理状态下,整合素 $\beta 1$ 需要在活化蛋白的辅助下激活后与胞外基质配体结合形成黏附结构,进一步募集 α -Catenin、Talin 等黏附分子并连接细胞骨架,可介导双向信号通路激活,以维持细胞增殖-凋亡平衡。DONG 等^[9]学者证实,整合素 $\alpha 3$

$\beta 1$ 通过介导 ERK1/2 信号通路激活,从而维持肿瘤干细胞表型,促进胃癌的发生。整合素属于 T、B 淋巴细胞表面表达的胃肠道炎症关键介质,可促使免疫细胞被选择性招募到炎症部位,参与胃肠道黏膜的炎症反应。张青松等^[10]学者通过在 Mass ARRAY 平台上筛选,发现整合素存在 6 个基因多态性位点,其中 ITGA1rs2447867 与非贲门癌的发生风险密切相关。在我国,消化道溃疡、慢性胃炎都属于非贲门癌的重要危险因素,因此整合素介导的炎症反应在非贲门癌的发生过程中发挥着重要作用。既往多数研究只是证实,整合素在胃癌早期转移以及化疗耐药中发挥着重要作用^[11-13],但在本研究中通过免疫组织化学检测,发现整合素 $\beta 1$ 在胃癌组织中的阳性表达率明显高于胃炎和癌前病变组织,推断整合素也可能与胃癌癌变的发生有一定的关系。

另外,Kindlin 黏着斑蛋白属于整合素活化蛋白,通过与整合素 β 亚基胞内尾段结合增加整合素与胞外基质的亲和力,进而激活下游一系列信号通路

和转录因子等, 参与细胞癌变的发生^[14]。ZHAO 等^[15]发现, 上调 Kindlin-2 蛋白表达后, 可促使乳腺癌细胞进入 G₂/M 期, 从而增加其增殖活性; 而且在乳腺浸润性微乳头状癌 (invasive micropapillary carcinoma, IMPC) 组织中 Kindlin-2 表达量与整合素 $\beta 1$ 具有一定的正相关性, 两者均与 IMPC 极性倒转、集团性侵袭和高淋巴结转移密切相关^[16]。本研究中也发现整合素 $\beta 1$ 和 Kindlin-2 在癌前病变和胃癌组织中的表达显著高于胃炎组织, 说明在胃癌早期就可以检测到两者表达异常, 并且随着胃癌恶性化程度的加重, Kindlin-2 蛋白和整合素 $\beta 1$ 的表达都随之增加。但是笔者分析上述两者与癌前病变患者临床病理因素的关系时, 并未发现明显的相关性; 而且在胃炎患者和胃癌癌前病变患者中, Kindlin-2 蛋白阳性表达和整合素 $\beta 1$ 的阳性表达并未表现出正相关性。但是在胃癌患者中, 两者阳性表达呈显著的正相关: 一方面可能是由于纳入的样本量偏少; 另一方面推测 Kindlin-2 蛋白和整合素 $\beta 1$ 是参与胃癌癌前病变向胃癌进展的重要分子, 两者在胃癌的发生过程中发挥协同作用, 在进入胃癌发展阶段后, Kindlin-2 可激活整合素 $\beta 1$, 并增加整合素 $\beta 1$ 对细胞外基质、可溶性蛋白等配体的亲和力, 进而影响细胞的增殖、侵袭和转移等。

综上所述, 整合素 $\beta 1$ 和 Kindlin-2 蛋白在胃炎、癌前病变和胃癌组织中的表达逐渐升高, 推测可能与胃癌的发生存在一定的相关性。而且随着胃癌患者恶性化程度的加重, 整合素 $\beta 1$ 和 Kindlin-2 蛋白阳性表达率也逐渐升高, 与肿瘤浸润深度、临床病理分期及肿瘤直径等临床病理因素有关。近年来分子靶向治疗是胃癌研究的热点, 本研究证实整合素 $\beta 1$ 和 Kindlin-2 蛋白有望成为胃癌早期诊断和个体化治疗的潜在靶点, 并且为肺癌发病机制的研究、靶向药物的研发提供了新的思路。

参 考 文 献:

- [1] 黄莎, 戴璠, 高娟娟, 等. 胃癌分子流行病学研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2019, 45(1): 16-21.
- [2] 胡梦龙. 整合素 $\beta 1$ 在肿瘤研究中的进展 [J]. 临床合理用药杂志,

2018, 11(11): 180-181.

- [3] WANG X F, ZHOU Q, YU Z J, et al. Cancer-associated fibroblast-derived Lumican promotes gastric cancer progression via the integrin $\beta 1$ -FAK signaling pathway[J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(5): 998-1010.
- [4] 杨玫, 陈曦, 张水文, 等. 整合素相互作用蛋白 Kindlin 家族的生物学功能研究进展 [J]. 解剖学报, 2014, 45(6): 865-869.
- [5] 隋云龙, 田宇彬, 赵颖洁, 等. 早期胃癌诊断的进展 [J]. 中国临床研究, 2018, 25(7): 989-992.
- [6] 杜奕奇, 蔡全才, 廖专, 等. 中国早期胃癌筛查流程专家共识意见 (草案) (2017 年, 上海) [J]. 胃肠病学, 2018, 23(2): 92-97.
- [7] GONG Y Z, RUAN G T, LIAO X W, et al. Diagnostic and prognostic values of integrin α subfamily mRNA expression in colon adenocarcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(3): 923-936.
- [8] CHEN C N, CHANG C C, LAI H S, et al. Connective tissue growth factor inhibits gastric cancer peritoneal metastasis by blocking integrin $\alpha 3 \beta 1$ -dependent adhesion[J]. *Gastric Cancer*, 2015, 18(3): 504-515.
- [9] DONG H, LIU H C, ZHOU W, et al. GLI1 activation by non-classical pathway integrin $\alpha \beta 3$ /ERK1/2 maintains stem cell-like phenotype of multicellular aggregates in gastric cancer peritoneal metastasis[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(8): 574.
- [10] 张青松, 朱传卫, 王三六, 等. 整合素基因多态性与胃癌发病风险的相关性 [J]. 实用医学杂志, 2019, 35(8): 1282-1287.
- [11] 王慧琴, 梁赵良, 刘耿烽, 等. 维多珠单抗治疗炎症性肠病的机制与临床应用研究进展 [J]. 天津医药, 2019, 47(7): 765-770.
- [12] SASADA M, IYODA T, ASAYAMA T, et al. Inactivation of beta1 integrin induces proteasomal degradation of Myc oncoproteins[J]. *Oncotarget*, 2019, 10(48): 4960-4972.
- [13] BROWN N F, MARSHALL J F. Integrin-mediated TGF β activation modulates the tumour microenvironment[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, DOI: org/10.3390/cancers11091221.
- [14] LI B, CHI X C, SONG J G, et al. Integrin-interacting protein Kindlin-2 induces mammary tumors in transgenic mice[J]. *Sci China Life Sci*, 2019, 62(2): 225-234.
- [15] ZHAO T, GUAN L Z, YU Y, et al. Kindlin-2 promotes genome instability in breast cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2013, 330(2): 208-216.
- [16] 吕凤, 张艺骞, 郭晓静, 等. 乳腺浸润性微乳头状癌组织整合素 $\beta 1$ 和 Kindlin-2 表达的研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(12): 929-935.

(唐勇 编辑)

本文引用格式: 庄永卫, 张剑美, 叶淑芳, 等. 整合素 $\beta 1$ 与 Kindlin-2 在胃癌及癌前病变组织中的表达及相关性分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(14): 24-29.