

· 实验研究 ·

α₂β₁ 整合素对神经母细胞瘤细胞侵袭迁移的影响

邹彩艳¹, 文飞球¹, 陈亦欣², 刘智屏¹, 张朝霞¹

(暨南大学第二临床医学院深圳市人民医院 1. 儿科; 2. 肿瘤研究所, 广东 深圳 518020)

[摘要] 目的 近年来研究表明细胞间黏附分子整合素的变化与肿瘤细胞的侵袭迁移之间有着重要的联系,该研究进一步深入探讨 α₂β₁ 整合素对神经母细胞瘤细胞侵袭和迁移能力的影响,为预防神经母细胞瘤细胞的转移和辅助治疗提供理论依据。**方法** 采用细胞倾斜实验、聚碳酸酯膜侵袭试验观察神经母细胞瘤 SK-N-SH 细胞株细胞在整合素 α₂ 单克隆抗体(anti-α₂)和 β₁ 单克隆抗体(anti-β₁)作用下,瘤细胞迁移、侵袭能力的变化。迁移或侵袭的细胞通过姬姆萨染色,200 倍显微镜下计数,计算不同条件下细胞迁移或侵袭抑制率。**结果** anti-α₂ 和 anti-β₁ 阻断组细胞的迁移能力较对照组 98.1 ± 7.4 明显降低,分别为 50.9 ± 10.5 和 54.3 ± 9.0 (*P* < 0.01),抑制率分别为 48.1% 和 44.5%。anti-α₂ 和 anti-β₁ 阻断组细胞的侵袭能力较对照组 41.5 ± 4.8 明显减弱,分别为 25.3 ± 4.4 和 18.8 ± 3.9 (*P* < 0.01),抑制率分别为 39.0% 和 54.7%;**结论** α₂β₁ 整合素在神经母细胞瘤细胞迁移侵袭过程中起着促进作用。 [中国当代儿科杂志,2008,10(3):386-390]

[关键词] 神经母细胞瘤;α₂β₁ 整合素;迁移;侵袭; SK-N-SH 细胞株
[中图分类号] R73 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2008)03-0386-05

Effect of integrin α₂β₁ on invasion and migration of neuroblastoma cells

ZOU Cai-Yan, WEN Fei-Qiu, CHEN Yi-Xin, LIU Zhi-Ping, ZHANG Zhao-Xia. Department of Pediatrics, Second Clinical College of Medicine, Jinan University, Shenzhen, Guangdong 518020, China (Wen F-Q, Email: feiqiuwen16@hotmail.com)

Abstract: Objective To study the effect of integrin α₂β₁ on invasion and migration of SK-N-SH neuroblastoma cells. **Methods** Neuroblastoma SK-N-SH cell line was cultured in the modified eagle's medium. The effects of monoclonal antibodies to integrin α₂ and integrin β₁ on migration and invasion were measured by inclined test and polycarbonate filters incorporated in modified Transwell chambers respectively. The migration and invasion cells were stained with Gimsa staining and counted under a 200 multiplied microscope. The blocking rate of migration and invasion of cells was calculated. **Results** The number of migrated SK-N-SH cells in the anti-α₂ and anti-β₁ treatment groups (50.9 ± 10.5 and 54.3 ± 9.0 respectively) was significantly less than that in the control group without monoclonal antibody treatment (98.1 ± 7.4) (*P* < 0.01), with a blocking rate of cell migration of 48.1% and 44.5% respectively. The invasion to matrigel of SK-N-SH cells exposed monoclonal antibodies to integrin α₂ and integrin β₁ was significantly blocked compared with the control SK-N-SH cells, with the number of invasion cells in the anti-α₂ and anti-β₁ treatment groups of 25.3 ± 4.4 and 18.8 ± 3.9 respectively vs 41.5 ± 4.8 in the control group (*P* < 0.01). The blocking rate of cell invasion in the anti-α₂ and anti-β₁ treatment groups was 39.0% and 54.7% respectively. **Conclusions** Integrin α₂β₁ may promote migration and invasion of neuroblastoma cells. [Chin J Contemp Pediatr, 2008, 10 (3):386-390]

Key words: Neuroblastoma; Integrin α₂β₁; Migration; Invasion; SK-N-SH cell line

肿瘤细胞的侵袭转移是一个在多因素参与下细胞与细胞外物质相互作用过程,其中细胞表面黏附分子的主要成分整合素(integrin)在此过程中发挥重要作用。整合素主要通过介导细胞与细胞及细胞与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)之间的相互黏附,传导细胞与细胞外基质之间双向变化的信号,从而调节细胞的黏附、增殖、分化、侵袭、迁移、凋亡等行为以及肿瘤血管的形成;细胞表面整合素表达变化对肿瘤发生发展过程起着重要的调控作用^[1]。研究表明,α₂β₁ 整合素在多种不同肿瘤细胞株中表达发生改变,提示 α₂β₁ 整合素可能作为重要介导因子通过调节与主要配体成分 I 型胶原蛋白作

[收稿日期]2007-12-24;[修回日期]2008-02-15
[基金项目]国家自然科学基金资助项目(30271482)。
[作者简介]邹彩艳,女,硕士研究生,医师。主攻方向:小儿血液肿瘤。
[通讯作者]文飞球,男,教授,主任医师,暨南大学第二临床医学院深圳市人民医院儿科,邮编:518020。

用,调节肿瘤细胞转移能力;同时作用于肿瘤细胞侵入过程中的各个基本环节,与肿瘤细胞的恶性发展密切相关。目前研究结果标明, $\alpha_2\beta_1$ 整合素在神经母细胞瘤细胞 SK-N-SH 细胞株中高表达^[2],且增强 SK-N-SH 细胞株对 I 型胶原蛋白之间的黏附作用^[3]。本研究采用细胞倾斜试验和 Transwell 小室侵袭系统进一步探究 $\alpha_2\beta_1$ 整合素对 SK-N-SH 细胞迁移侵袭的影响。

1 材料和方法

1.1 神经母细胞瘤细胞株

细胞株 SK-N-SH 购于上海细胞生物研究所。

1.2 主要试剂、材料与仪器

抗 α_2 单克隆抗体 MCA743XZ (anti- α_2 , Serote 公司),抗 β_1 单克隆抗体 4B7R (anti- β_1 , Neomarkers 公司),MEM 细胞培养液 (Gibco 公司),I 型大鼠鼠尾胶原蛋白 (Sigma 公司),细胞基质 matrigel (BD 公司),Transwell 小室 (BD 公司),倒置显微镜 (Leica DMIL)。

1.3 细胞培养

SK-N-SH 细胞用 MEM 培养液进行培养。该培养液含青霉素 G (5×10^4 U/L),链霉素 (50 mg/L),和 10 % 胎牛血清 (Gibco 公司)。置于 37℃,含有 5% CO₂ 的湿化空气的培养箱中培养。

1.4 细胞体外侵袭测定

参照 Kantor 等^[6] 所用方法,收集对数生长的 SK-N-SH 细胞,分别用抗 $\alpha_2\beta_1$ 整合素抗体 4℃ 封闭 45 min,对照组中不加抗体。Transwell 小室上下室之间是孔径 8 μm 的聚碳酸酯微孔滤膜,膜上均匀铺 matrigel,25 $\mu\text{g}/\text{孔}$,37℃ 聚合 1 h。每孔加预处理细胞悬液 400 μL (含 2×10^6 个细胞),在 Boyden 小室下室加入含 10% 血清的细胞培养液 600 μL ,每组 3 个复孔。培养 18 h 后弃上室液体,擦除膜上未侵袭细胞及人工基底膜胶,PBS 冲洗除去未黏附细胞。95% 酒精固定 30 min,姬姆萨染色。200 倍光镜下在膜水平线及垂直直径线上定点取 6 个视野计数,取其均值,实验重复 3 次,计算抑制率。

1.5 细胞倾斜迁移测定

参照 Strobel 等所用方法^[4],将 SK-N-SH 细胞加入包被有鼠尾 I 型胶原蛋白的细胞培养瓶,培养瓶以 80° 的角度倾斜放置培养箱过夜,让细胞附着在培养瓶的下半部表面,第 2 天早晨,用橡皮细胞刮匙轻轻刮除已迁移出底部的细胞,洗涤培养瓶除去未贴壁的细胞,照片记录细胞的位置 (0 h)。将培养瓶以 15° 的角度倾斜,再放入培养箱,24 h 后重新洗涤培养瓶除

去未贴壁的细胞,然后照相记录细胞的位置 (24 h)。

1.6 细胞体外迁移侵袭测定

参照 Albini 等^[5] 所用方法,收集对数生长的 SK-N-SH 细胞,分别用抗 $\alpha_2\beta_1$ 整合素抗体 4℃ 封闭 45 min,对照组中不加抗体。Transwell 小室上下室之间是孔径 8 μm 的聚碳酸酯微孔滤膜,膜上均匀铺 I 型大鼠尾 Col 或 Matrigel (人工基质胶),30 $\mu\text{g}/\text{孔}$,37℃ 聚合 4 h。每孔加预处理细胞悬液 400 μL (含 2×10^6 个细胞),在 Transwell 小室下室加入含 10% 血清的细胞培养液 600 μL ,每组 3 个复孔。培养 18 h 后弃上室液体,擦除膜上未迁移细胞及胶原蛋白 (人工基质),PBS 冲洗除去未黏附细胞。95% 酒精固 30 min,姬姆萨染色。200 倍光镜下在膜水平线及垂直直径线上定点取 6 个视野计数,取其均值,实验重复 3 次,用以下公式计算抑制率。

$$\text{抑制率} = \frac{\text{对照组迁移(侵袭)细胞数} - \text{抗体封闭迁移(侵袭)细胞数}}{\text{对照组迁移(侵袭)细胞数}} \times 100\%$$

1.7 统计学处理

数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,利用 SPSS 统计软件包处理。各组间计量资料的比较采用单因素方差分析,差异显著时用 Student-Newman-Keuls 法进行两两比较。

2 结果

2.1 体外迁移

细胞倾斜迁移实验初步观察到倾斜实验 24 h 后,整合素 α_2 、 β_1 单克隆抗体组与对照组相比均能明显抑制 SK-N-SH 细胞通过胶原基底膜的迁移能力 (图 1)。

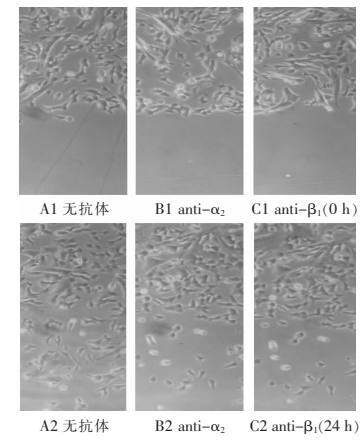


图 1 $\alpha_2\beta_1$ 整合素对神经母细胞瘤细胞迁移的影响
对照组, anti- α_2 组, anti- β_1 组细胞迁移起始情况基本相同, 如图 A1, B1, C1; 倾斜实验 24 h 后与对照组 A2 比较, anti- α_2 (图 B2)、anti- β_1 (图 C2) 组细胞迁移数较少

Transwell 小室法结果显示:18 h 后,整合素 α_2 、 β_1 单克隆抗体均能明显减弱 SK-N-SH 细胞通过胶原基底膜的迁移能力。对照组 (98.1 ± 7.4) vs (50.9 ± 10.5) 和 (54.3 ± 9.0); ($F = 152.0, P < 0.01$),见图 2,3。18 h 后与对照组迁移的细胞数相比 anti- α_2 (10 $\mu\text{g/mL}$) 封闭组迁移抑制率为 48.1%, anti- β_1 (10 $\mu\text{g/mL}$) 封闭组迁移抑制率为 44.5%。

2.2 体外侵袭

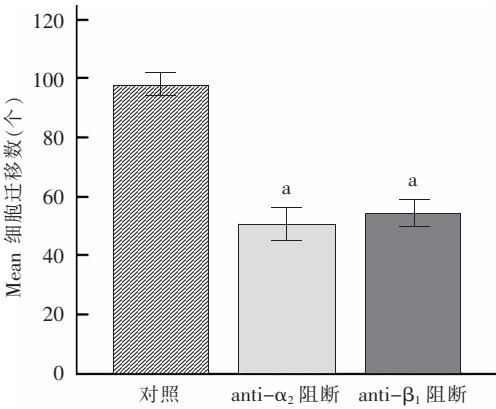


图 2 SK-N-SH 细胞在整合素 $\alpha_2\beta_1$ 抗体阻断后迁移能力的变化 a: 与对照组比较,均 $P < 0.01$

Transwell 小室法结果显示:抗 α_2 、 β_1 单克隆抗体均能明显抑制 SK-N-SH 细胞对人工基底膜的侵袭穿透能力。对照组 (41.5 ± 4.8) vs (25.3 ± 4.4) 和 (18.8 ± 3.9) ($F = 126.8, P < 0.01$),见图 4,5。18 h 后与对照组穿过的细胞数相比, anti- α_2 (10 $\mu\text{g/mL}$) 阻断组侵袭抑制率为 39.0%, anti- β_1 (10 $\mu\text{g/mL}$) 封闭组侵袭抑制率为 54.7%。

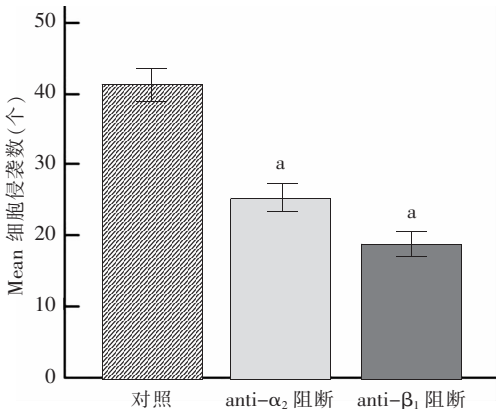


图 4 SK-N-SH 细胞在整合素 $\alpha_2\beta_1$ 抗体阻断后侵袭能力的变化 a: 与对照组比较,均 $P < 0.01$

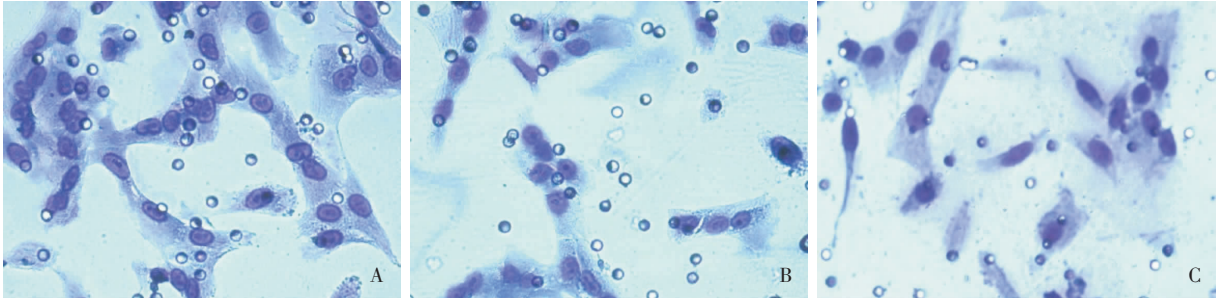


图 3 SK-N-SH 细胞在 anti- α_2 、anti- β_1 作用前后迁移图 A:对照组; B:含 anti- α_2 抗体组细胞迁移数少于对照组; C:含 anti- β_1 抗体细胞迁移数少于对照组

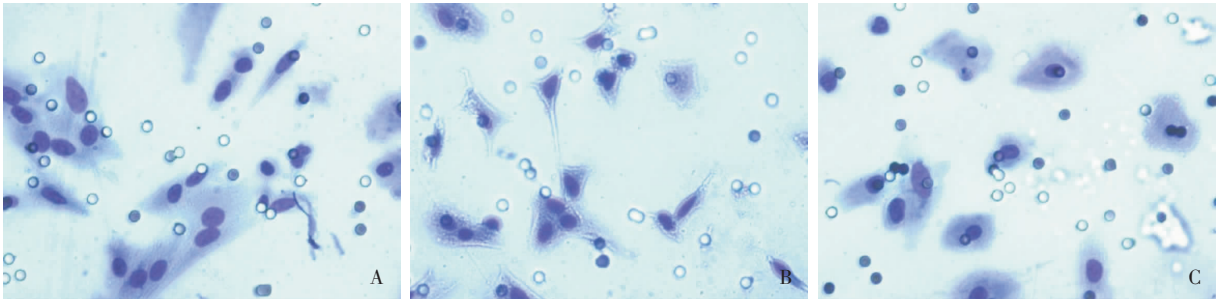


图 5 SK-N-SH 细胞在 anti- α_2 、anti- β_1 作用前后侵袭图 A:对照组; B:含 anti- α_2 抗体组细胞与对照组相比,侵袭细胞数较少; C:含 anti- β_1 抗体组与对照组相比侵袭细胞较少

3 讨论

肿瘤细胞的侵入需要改变细胞与细胞外基质成

分 (ECM) 的相互作用,肿瘤细胞穿过基膜和其他分子屏障时,必须识别并结合基底膜和细胞外基质中的大分子蛋白成分黏附,并激活与基质蛋白溶解相关的蛋白水解酶类 (如基质金属蛋白酶 MMP),降解

基底膜和细胞外基质,从而影响肿瘤细胞与 ECM 之间的作用,然后在组织中迁移。肿瘤细胞与 ECM 间的粘附由细胞表面的整合素族和非整合素族受体所介导。整合素是由 α 、 β 两个亚单位组成的异二聚体,两者相结合形成细胞黏附受体目前发现至少有 18 种 α 亚单位和 8 种 β 亚单位,它们通过非共价键形成至少 24 种不同的整合素。 α 、 β 亚基的功能各不相同,整合素通过与 ECM、细胞骨架蛋白的连接,不仅介导细胞与细胞、细胞与基质之间的黏附,而且还对细胞的信号传导起着重要的作用:将信息从细胞外基质传向细胞内部,同时细胞内部变化也可以影响它们与配体之间的亲和性,它参与的是一种双向的信息传导。Boudreau 等^[7] 研究认为 α 亚基的胞内域参与调节整合素与配体特异性结合, β 亚基则与粘着斑的形成和信号传导有关。大多数的整合素与 ECM 分子形成复合体后在细胞膜的表面聚集成簇,通过 β 亚基的胞浆部分将信号传给细胞骨架蛋白。这种由 ECM 蛋白、整合素和细胞骨架形成的灶性粘附(focal adhesion)是细胞粘附与 ECM 的基础,也是整合素介导信号传导的结构基础。这些信号途径包括焦点黏附激酶(focal adhesion kinase, FAK)、整合素连接激酶(integrin linked kinase, ILK)、Ras、Src、PI3 激酶、MAP 激酶、等激活,还可增加细胞内 pH 值、 Ca^{2+} 水平和脂肌醇的合成。整合素通过信号传导影响细胞的增殖、基因转导、凋亡等生物学行为^[8]。恶性化的肿瘤细胞整合素的表达类型或表达量发生改变,这种改变影响整合素的调节功能,从而改变肿瘤细胞与其底物的黏附反应,且细胞整合素表达改变对细胞的行为有不同的影响。肿瘤发生发展过程中,一些与肿瘤细胞侵袭有关的整合素受体会诱导表达,如非小细胞肺癌脑转移的亚克隆细胞中高表达 $\alpha_3\beta_1$ 整合素^[9]; $\alpha_5\beta_3$ 整合素在多种高侵袭性乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、结肠癌、黑色素细胞瘤等中表达量增加,且与黑色素瘤细胞侵袭转移能力呈正相关,与胶质瘤恶性程度和侵袭性关系密切^[10]。Li 等^[11] 研究发现:将包含 β_3 cDNA 的逆转录病毒导入高转移性黑色素瘤细胞系 K1735M2 后, $\alpha_5\beta_3$ 表达下降,细胞的运动与侵袭力也明显下降;对低转移性黑色素瘤细胞系 K1735C23 转染 β_3 亚单位的 cDNA 后,高表达 $\alpha_5\beta_3$ 的瘤细胞的运动与侵袭力增强,并可发生肺转移。Reinmuth 等^[12] 将 $\alpha_5\beta_3$ 的抗体 S247 用于结肠癌肝转移鼠原位模型,发现 S247 显著抑制了结肠癌肝转移灶的形成及肝转移灶的血管生成,提示 anti-integrin $\alpha_5\beta_3$ 抑制结肠癌的侵袭转移。郑伟等^[13] 发

现应用 LM609 封闭乳腺癌细胞株受体,可抑制裸鼠模型中整合素 $\alpha_5\beta_3$ 受体阳性的乳腺癌细胞骨转移。但用人 $\alpha_5\beta_1$ 整合素的 cDNA 转染中国仓鼠卵巢(CHO)细胞,发现 $\alpha_5\beta_1$ 整合素在 CHO 细胞中的过量表达可抑制该类细胞在裸鼠中的成瘤性,而 $\alpha_5\beta_1$ 整合素表达水平下降的 CHO 细胞成瘤性增加^[14]。这些整合素被称之为肿瘤抑制整合素,这些整合素在维持正常的细胞表型中发挥作用。可见,由整合素介导的肿瘤细胞与基质间粘附能力的改变可能直接或间接调控着肿瘤细胞的转移潜能。

整合素 $\alpha_2\beta_1$ 是细胞与 I 型胶原蛋白作用的功能性受体, α_2 亚基与基质成分特异性黏附, β_1 亚基可能通过其细胞内片段与细胞骨架连接,参与细胞信号的传导,同时调节细胞与胶原蛋白相互作用及肿瘤细胞侵入过程中的各个基本环节。有研究表明: $\alpha_2\beta_1$ 整合素在多种不同肿瘤化的细胞株中表达发生改变,提示 $\alpha_2\beta_1$ 整合素作为重要介导因子调节肿瘤细胞转移能力,Su^[15] 等发现 FAK 和 $\alpha_2\beta_1$ 整合素亚基在癌组织比非癌组织中高表达,在胃癌、直肠癌中与肿瘤恶性程度、淋巴结转移、浸润深度呈正相关。Grzesiak^[16] 等研究表明 $\alpha_2\beta_1$ 整合素在胰腺癌细胞中过度表达,抗整合素 α_2 抗体可阻止其与 I 型胶原蛋白的黏附能力,而 α_2 整合素在膀胱癌、乳腺癌及转移性 Ewing's 肉瘤细胞等肿瘤细胞中是降低的,这些证据提示: $\alpha_2\beta_1$ 整合素的变化是恶性细胞表型的重要标记。我们前期的实验结果显示 $\alpha_2\beta_1$ 整合素在神经母细胞瘤细胞 SK-N-SH 细胞株中高表达,抗整合素单克隆抗体 anti- α_2 和 anti- β_1 均能显著阻断 SK-N-SH 细胞黏附于 I 型胶原蛋白,提示 $\alpha_2\beta_1$ 整合素在 SK-N-SH 细胞与胶原蛋白的黏附中发挥重要作用^[3];因此有理由进一步探讨 $\alpha_2\beta_1$ 整合素与 SK-N-SH 细胞的转移和侵袭的关系。体外 Transwell 小室细胞培养模型是综合判断肿瘤侵袭转移能力,分析肿瘤细胞黏附、降解和穿透转移能力及相互间联系的最有效且较经典的实验方法,已广泛应用于肿瘤体外侵袭转移能力的检测。Transwell 小室内不铺 Matrigel 基膜,观察穿膜细胞数能检测肿瘤体外移行能力。我们以 I 型胶原蛋白为底物,采用倾斜实验和 Transwell 小室法两种方法探讨 $\alpha_2\beta_1$ 整合素在 SK-N-SH 细胞的迁移中的作用,结果均显示:在抗整合素单克隆抗体 anti- α_2 或 anti- β_1 存在的情况下,SK-N-SH 细胞的迁移能力明显下降,与无抗体组有显著性差异($P < 0.001$)。本研究同时运用 Matrigel 基膜,探讨了 $\alpha_2\beta_1$ 整合素对 SK-N-SH 细胞侵袭能力的影响,所采用的 Matrigel 来自美

国 BD 公司,其主要成分为层粘连蛋白、V 型胶原蛋白,两者均为 $\alpha_2\beta_1$ 整合素的配体,其中层黏素是基膜和细胞外基质的主要成分,通过整合素介导与肿瘤细胞黏附并影响以后的过程,anti- α_2 和 anti- β_1 抗体均能够明显阻断 SK-N-SH 细胞的侵袭穿过细胞基质膜。这些结果共同表明 $\alpha_2\beta_1$ 整合素可增加 SK-N-SH 细胞的迁移能力。

国外有研究表明^[17], $\alpha_2\beta_1$ 整合素在非小细胞肺癌及胰腺癌中表达上调;并成为肝癌细胞侵入纤维基质微环境的关键调节因子;Langsenlehner^[18]也发现 $\alpha_2\beta_1$ 整合素在乳腺癌的发展和转移中起着重要的作用,并与其预后有着密切的联系。这些结果与我们的研究共同提示 $\alpha_2\beta_1$ 整合素作为瘤细胞与细胞基质之间相互作用的一种重要介质,其高表达与瘤细胞侵袭迁移能力的改变有着重要的联系。

整合素通过与 ECM 中配体成分结合,激活焦点 FAK 以及其它的多条信号传导通路将胞外的信号以传入细胞核^[19],不同的整合素可能通过不同途径传到信号。其中 $\alpha_2\beta_1$ 整合素结合胶原蛋白配体主要通过酪氨酸化级联反应,使 pp125FAK 酪氨酸磷酸化而使其激活,引发其他细胞骨架蛋白和信号蛋白酪氨酸磷酸化^[20],影响肿瘤相关基因的转录和蛋白的表达,并可调节肿瘤细胞 MMP 的表达和活性,进而分解 ECM 并转移。 $\alpha_2\beta_1$ 整合素通过何种机制影响 SK-N-SH 细胞迁移侵袭能力尚有待进一步研究。我们的研究结果证实:神经母细胞瘤细胞中高表达的 $\alpha_2\beta_1$ 整合素通过调节与配体之间相互作用,体外调节瘤细胞的侵袭迁移过程。我们将尝试 $\alpha_2\beta_1$ 整合素为靶点,进一步探讨对神经母细胞瘤的生物治疗策略。

[参 考 文 献]

[1] Danen EH. Integrins: regulators of tissue function and cancer progression[J]. Curr Pharm Des, 2005, 11(7):881-891.
[2] 刘智屏,文飞球,陈亦欣,王沙燕,周克英,夏泉. 神经节苷酯对整合素 $\alpha_2\beta_1$ 介导神经母细胞瘤细胞粘附于胶原蛋白的影响[J]. 中国当代儿科杂志,2007,9(1):42-46.
[3] 文飞球,刘智屏,陈亦欣,王沙燕,刘冯. 整合素 α_2 对神经母细胞瘤细胞黏附于胶原蛋白的调节作用[J]. 中国病理生理杂志,2006,22(6):1174-1176.
[4] Strobel ES, Mobest D, von Kleist S, Dangel M, Ries S, Mertelsmann R, et al. Adhesion and migration are differentially regulated in hematopoietic progenitor cells by cytokines and extracellular matrix[J]. Blood,1997,90(9):3524-3532.

[5] Albini A, Iwamoto Y, Kleinman HK, Martin GR, Aaronson SA, Kozlowski JM, et al. A rapid in vitro assay for quantitating the invasive potential of tumor cells[J]. Cancer Res,1987,47(12):3239-3245.
[6] Kantor JD, McCormick B, Steeg PS, Zetter BR. Inhibition of cell motility after nm23 transfection of human and murine tumor cells[J]. Cancer Res, 1993,53(9):1971-1973.
[7] Boudreau NJ, Jones PL. Extracellular matrix and integrin signaling: the shape of things to come[J]. Biochem J, 1999,339 (Pt 3):481-488.
[8] Kim M, Carman CV, Springer TA. Bidirectional transmembrane signaling by cytoplasmic domain separation in integrins[J]. Science, 2003, 301(5640):1720-1725.
[9] Yoshimasu T, Sakurai T, Oura S, Zetter BR. Increased expression of integrin alpha3beta1 in highly brain metastatic subclone of a human non-small cell lung cancer cell line[J]. Cancer Sci, 2004, 95(2):142-148.
[10] Oliver S, Bjarne K, Erika W. Expression of alpha v beta 3 integrin in patients with high and low grade glioma [J]. Proc Amer Assoc Cancer Res, 2006,47(8):53-54.
[11] Li X, Regezi J, Ross FP, Blystone S, Ili ϵ D, Leong SP, et al . Integrin $\alpha v\beta 3$ mediates K1735 murine melanoma cell motility in vivo and in vitro [J]. J Cell Sci, 2001, 114 (Pt 14):2665-2672.
[12] Reinmuth N,Liu W,Ahmad SA, Fan F, Stoeltzing Q, Parikh AA, et al . Alphavbeta3 integrin antagonist S247 decreases colon cancer metastasis angiogenesis and improves survival in mice [J] . Cancer Res, 2003, 63 (9):2079-2087.
[13] 郑伟,武正炎,甄林林. 整合素 $\alpha v\beta 3$ 对乳腺癌骨髓微转移的作用[J]. 中华普外科杂志,2006,21(4):296-298.
[14] Miettinen HM, Gripenrog JM, Jesaitis AJ. Chemotaxis of Chinese hamster ovary cells expressing the human neutrophil formyl peptide receptor: role of signal transduction molecules and alpha5beta1 integrin[J]. J Cell Sci, 1998;111 (Pt 14):1921-1928.
[15] Su JM, Gui L, Zhou YP, Zha XL. Expression of focal adhesion on kinase and $\alpha 5\beta 1$ integrins in carcinomas and its clinical significance[J]. World J Gastroenterol, 2002, 8 (4):613-618.
[16] Grzesiak JJ, Bouvet M. The alpha2beta1 integrin mediates the malignant phenotype on type I collagen in pancreatic cancer cell lines [J]. Br J Cancer, 2006,94(9):1311-1319.
[17] Yang C, Zeisberg M, Lively JC, Nyberg P, Afdhal N, Kalluri R. Integrin alpha 1 beta1 and alpha2beta1 are the key regulators of hepatocarcinoma cell invasion across the fibrotic matrix microenvironment [J] . Cancer Res, 2003,63(23):8312-8317.
[18] Langsenlehner U, Renner W, Yazdani-Biuki B, Eder T, Wascher TC, Paulweber B, et al. Integrin alpha-2 and beta-3 gene polymorphisms and breast cancer risk[J]. Breast Cancer Res Treat, 2006,97(1):67-72.
[19] Kim M, Carman CV, Springer TA. Bidirectional transmembrane signaling by cytoplasmic domain separation in integrins[J]. Science, 2003,301(5640):1720-1725.
[20] Wozniak MA, Modzelewska K, Kwong L, Keely PJ. Focal adhesion regulation of cell behavior[J]. Biochim-Biophys-Acta, 2004, 1692(2-3):103-119.

(本文编辑:吉耕中)