

论著·临床研究

β 整合素家族在儿童急性 T 淋巴细胞白血病的表达及其临床意义

孔庆琳 安曦洲 管贤敏 马义梅 李朋飞 梁绍燕 胡艳妮 崔颖慧 于洁

(重庆医科大学附属儿童医院血液肿瘤科 / 儿童发育疾病研究教育部重点实验室 /
儿科学重庆市重点实验室 / 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 重庆 400014)

[摘要] **目的** 探讨 β 整合素家族成员在儿童急性T淋巴细胞白血病(T-ALL)的表达及临床意义。**方法** 收集22例初诊T-ALL患儿和21例对照(非恶性血液病患者和骨髓移植供者)的骨髓标本,采用实时荧光定量PCR方法,检测 β 整合素家族各成员的mRNA表达;并利用整合素抑制剂精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)肽作用于Jurkat细胞,采用CCK8法和流式细胞术检测Jurkat细胞生存率和凋亡情况。**结果** 与对照组相比,T-ALL患儿的整合素 β_2 、 β_3 、 β_5 的mRNA表达水平显著下调($P<0.05$)。在外周血白细胞计数 $<100\times 10^9/L$ 、第33天骨髓不缓解或MRD阳性的T-ALL患儿中,整合素 β_3 表达水平较高($P<0.05$);复发T-ALL患儿整合素 β_5 的表达高于无复发T-ALL患儿($P<0.05$)。整合素 β_3 高表达T-ALL患儿的EFS率、OS率均低于 β_3 低表达者($P<0.05$)。与未处理组比较,RGD肽处理的Jurkat细胞生存率较低、凋亡率均高($P<0.05$)。**结论** β 整合素可能通过影响细胞的增殖和凋亡而影响T-ALL的发生发展,整合素 β_3 的表达与T-ALL复发风险密切相关,整合素 β_3 的表达与T-ALL患儿治疗反应及预后密切相关。

[中国当代儿科杂志, 2017, 19(6): 620-626]

[关键词] 急性T淋巴细胞白血病; β 整合素; 生存分析; RGD肽; Jurkat细胞; 儿童

Expression of β -integrin family members in children with T-cell acute lymphoblastic leukemia

KONG Qing-Lin, AN Xi-Zhou, GUAN Xian-Min, MA Yi-Mei, LI Peng-Fei, LIANG Shao-Yan, HU Yan-Ni, CUI Ying-Hui, YU Jie. Department of Hematology, Children's Hospital of Chongqing Medical University/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/Chongqing Key Laboratory of Pediatrics/China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing, China (Yu J, Email: 1808106657@qq.com)

Abstract: Objective To study the expression of β -integrin family members in children with T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) and their significance. **Methods** Quantitative real-time PCR analyses were performed to assess the expression levels of β -integrin family members in bone marrow samples from 22 children with newly-diagnosed T-ALL and 21 controls (16 children with non-malignant hematologic disease and 5 healthy donors with bone marrow transplantation). Jurkat cells were treated with integrin inhibitor arginine-glycine-aspartate (Arg-Gly-Asp, RGD) peptide. The cell viability and apoptosis rate were determined by CCK8 assay and flow cytometry respectively. **Results** The mRNA levels of integrins β_2 , β_3 , and β_5 were significantly lower in children with T-ALL than in controls ($P<0.05$). In T-ALL patients, high integrin β_3 expression was associated with lower white blood cell counts ($<100\times 10^9/L$), minimal residual disease (MRD) positivity, and day 33 bone marrow negative remission ($P<0.05$). In T-ALL patients, higher integrin β_5 expression was associated with relapse of T-ALL ($P<0.05$). Based on survival curve analysis, higher integrin β_3 expression was related to lower event-free survival and overall survival rates. RGD peptide treatment inhibited the proliferation of Jurkat cells and increased

[收稿日期] 2016-11-30; [接受日期] 2017-03-02

[基金项目] 重庆市卫生局课题(2015MSXM031)。

[作者简介] 孔庆琳,女,硕士研究生,住院医师。

[通信作者] 于洁,女,主任医师,教授。

their apoptosis rate ($P<0.05$). **Conclusions** β -Integrin may play a role in the occurrence and development of T-ALL by affecting cell proliferation and apoptosis. The expression of integrin β_5 is closely related to the risk of relapse of T-ALL. The expression of integrin β_3 is closely related the treatment response and prognosis of T-ALL.

[Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(6): 620-626]

Key words: T-cell acute lymphoblastic leukemia; β -Integrin; Survival analysis; Arginine-glycine-aspartate; Jurkat cell; Child

急性T淋巴细胞白血病(T-cell acute lymphoblastic leukemia, T-ALL), 是来源于造血干细胞的T系恶性增殖性疾病, 占儿童急性白血病的10%~15%^[1]。作为一种危险度较高的急性淋巴细胞白血病, 儿童T-ALL复发率高达30%^[2-3]。尽管随着危险度分层和化疗方案的改善, T-ALL患儿的预后得到改善, 但仍有部分患儿出现诱导缓解失败、发生早期复发或者中枢神经系统复发^[3]。

整合素(integrin, ITG)是一类介导哺乳动物细胞黏附与信号转导的异二聚体跨膜糖蛋白受体, 由 α 和 β 亚单位组成, 迄今已发现18种 α 亚单位和8种 β 亚单位, 按不同的组合构成24种整合素二聚体^[4-5]。 β 整合素家族成员(对应基因型ITG β 1~8)与胞外基质分子以及胞内信号蛋白形成多种蛋白质复合物, 介导肿瘤细胞与基质微环境相互作用、肿瘤与宿主细胞黏附及下游信号转导等多个环节的作用, 对恶性肿瘤的发生、发展、浸润产生影响^[6]。此外, 通过结合细胞外基质配体, β 整合素可激活多种胞内信号通路, 调节细胞的增殖、凋亡、迁移及分化等过程^[7]。而浸润性是T-ALL白血病细胞的重要特征, 也是影响预后的原因之一。但 β 整合素家族在T-ALL的表达水平及其临床意义尚未见报道。整合素与配体间相互作用的识别位点为精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp, RGD), 对于肿瘤细胞与细胞外基质以及肿瘤细胞之间的黏附起着关键作用^[8]; 游离的外源性RGD肽可以特异性结合整合素的配体, 是整合素分子常用抑制剂。本研究通过实时荧光定量PCR检测 β 整合素家族成员在T-ALL患儿的表达水平, 并通过CCK8与流式细胞术检测RGD肽处理的Jurkat细胞增殖与凋亡情况, 探讨 β 整合素家族成员与T-ALL的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以2011年6月至2015年1月在重庆医科大

学附属儿童医院血液科住院的22例初诊急性T淋巴细胞白血病(T-ALL)患儿作为研究对象, 男17例、女5例, 中位年龄94(67~110)个月。对照组中男16例、女5例, 中位年龄为72(16~175)个月, 其中16例为非恶性血液病患者(免疫性血小板减少性紫癜10例, 缺铁性贫血6例)、5例为骨髓移植健康供者。

收集患儿的临床资料, 如年龄、性别、初诊时外周血白细胞计数、染色体核型、融合基因及治疗反应(泼尼松试验、诱导第33天缓解状态和微小残留病水平以及复发、死亡)等。

本研究获得医院伦理委员会批准及患儿家长知情同意。

1.2 ALL诊断及疗效判断标准

T-ALL的诊断、危险度分层和治疗参照2006年《儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(修订草案)》及中国儿童白血病协作组2008方案(简称CCLG-2008方案)^[9-10]。疗效判断参照《血液病诊断和疗效标准》第3版^[11]。泼尼松治疗第8天外周血幼稚淋巴细胞 $<1000/\mu\text{L}$ 为泼尼松试验敏感; $\geq 1000/\mu\text{L}$ 则为不敏感。微小残留病(minimal residual disease, MRD)水平 $>10^{-4}$ 为阳性, $<10^{-4}$ 则为阴性。

随访截止至2016年6月。无事件生存(event-free survival, EFS)为初诊至首次事件发生的生存时间, 事件包括未缓解、复发、死亡。总体生存(overall survival, OS)为初诊至死亡或随访截止的生存时间。

1.3 实时荧光定量qRT-PCR检测 β 整合素表达

采集患儿初诊时的骨髓1~2 mL、EDTA抗凝, 加入淋巴细胞分离液5 mL, 1000 r/min离心20 min, PBS洗涤2遍, 收集骨髓单个核细胞。采用实时荧光定量qRT-PCR进行 β 整合素家族成员表达水平检测。引物根据Genebank数据库提供的mRNA序列进行设计(北京六合华大基因科技有限公司合成), 见表1。根据TRIzol试剂(美国Invitrogen公司)说明书提取BMMNC的总RNA,

NanoDrop 2000 分光光度计测定 RNA 浓度及纯度。根据逆转录试剂盒（大连宝生物科技有限公司）说明使用 2 μ g RNA 进行逆转录构建 cDNA 文库。使用 BioRad CTMX 实时荧光定量 PCR 仪进行 PCR 定量分析和熔解曲线分析。样本基因 mRNA 表达水平采用 $\Delta\Delta$ CT 法进行相对定量分析，GAPDH 基因表达量作为表达分析的内对照。

表 1 β 整合素家族成员及内参基因的引物序列

基因名	引物序列 (5' → 3')	模板序列号
ITG β 1	Forward: ATGACAGAAGGGAGTTTGC	NM_002211.3
	Reverse: TTGACCACAGTTGTTACCG	
ITG β 2	Forward: GCACGAAGTTCAAGGTCAGC	NM_001127491.1
	Reverse: CGCAGCGAATGGAGTCAG	
ITG β 3	Forward: CCCTGCTCATCTGGAAATC	NM_000212.2
	Reverse: TTGTTGAAGGTAGACGTGGC	
ITG β 4	Forward: ACTGGCTCCTTTACATCCG	NM_001005731
	Reverse: TGTTGCCCTTCTGGTCTCC	
ITG β 5	Forward: CTGGAACAACGGTGGAGATT	NM_002213.3
	Reverse: TGGCAGGTAGCAGTAAAGAAGA	
ITG β 6	Forward: GGGGTTTCCCTGGCTATTCT	NM_000888.4
	Reverse: GAGTGGATTGCTTCCCGTTT	
ITG β 7	Forward: CGGGAATACAGCTCGCTTTGAG	NM_000889.2
	Reverse: AGGATTGATGCTGCTCGTGAT	
ITG β 8	Forward: ATTCTTGATTGGGTTGCTT	NM_002214.2
	Reverse: CGTCGGTAGGTGACTGCTC	
GAPDH	Forward: GGTCAACAGGGCTGCTTTTA	NM_002046.5
	Reverse: GAGGGATCTCGCTCCTGGA	

1.4 细胞株及细胞培养

人 Jurkat 细胞株购自美国 ATCC 细胞库（ATCC[®]TIB-152[™]），由重庆医科大学附属儿童医院儿研所传代冻存。细胞培养采用含 10% 胎牛血清、100 U/mL 青 - 链霉素的 RPMI-1640 培养液，培养箱条件为 37℃、5%CO₂、饱和湿度，每 2~3 d 传代 1 次，取对数生长期细胞用于实验。

1.5 CCK8 法检测 RGD 肽对 Jurkat 细胞增殖的影响

取对数期生长的 Jurkat 细胞，培养液含不同浓度 RGD 肽（美国阿拉丁公司），细胞以 1×10^5 /mL 接种 96 孔培养板，每孔 100 μ L 培养体系。实验分 6 组，RGD 肽的浓度分别为：0 mmol/L、0.2 mmol/L、0.4 mmol/L、0.6 mmol/L、0.8 mmol/L、1 mmol/L。

每组设 3 个复孔，分别培养 6、12、24、48 或 72 h，每孔加入 10 μ L CCK8 试剂（日本同仁化工研究所），继续孵育 2 h，酶标仪测定 450 nm 波长处每孔的吸光度（OD）。实验重复 3 次。

1.6 Annexin V-APC/7AAD 双染法检测 Jurkat 细胞凋亡

实验细胞分 2 组：1 mmol/L RGD 肽处理组和未处理组。取对数生长期的 Jurkat 细胞，分组处理后培养 24 h，收集细胞，800 r/min 离心 5 min，弃上清，预冷 PBS 洗涤 2 次。根据凋亡检测试剂盒（北京凯基公司）说明进行 Annexin V、7AAD 荧光染色，并采用 BD Accuri C6 流式细胞仪分析荧光染色水平。右上象限（Q₂）示晚期凋亡细胞，右下象限（Q₄）示早期凋亡细胞，右象限（Q₂+Q₄）示总凋亡细胞。实验重复 3 次。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据处理。非正态分布的计量资料采用中位数四分位数 [P_{50} (P_{25} , P_{75})] 表示；正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。两组间比较采用 t 检验或 Mann-Whitney U 检验；多组间多重比较采用 Kruskal-Wallis 检验 Bonferroni 法校正检验水准。采用 Kaplan-Meier 分析与对数秩检验评估无事件生存率和总体生存率。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 β 整合素家族在 T-ALL 的表达水平

与对照组相比，T-ALL 组整合素 β_1 、 β_4 、 β_6 、 β_7 、 β_8 的 mRNA 表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；整合素 β_2 、 β_3 、 β_5 的 mRNA 表达水平显著下调 ($P < 0.05$)。见图 1。

2.2 整合素 β_2 、 β_3 、 β_5 表达水平与 T-ALL 临床特征的相关性

整合素 β_2 、 β_5 在不同性别、年龄、危险度和白细胞计数的 T-ALL 患儿的表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；整合素 β_3 在外周血白细胞计数 $< 100 \times 10^9$ /L 的 T-ALL 患儿表达水平较高 ($P < 0.01$)，在不同性别、年龄、危险度 T-ALL 之间的表达差异也没有统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

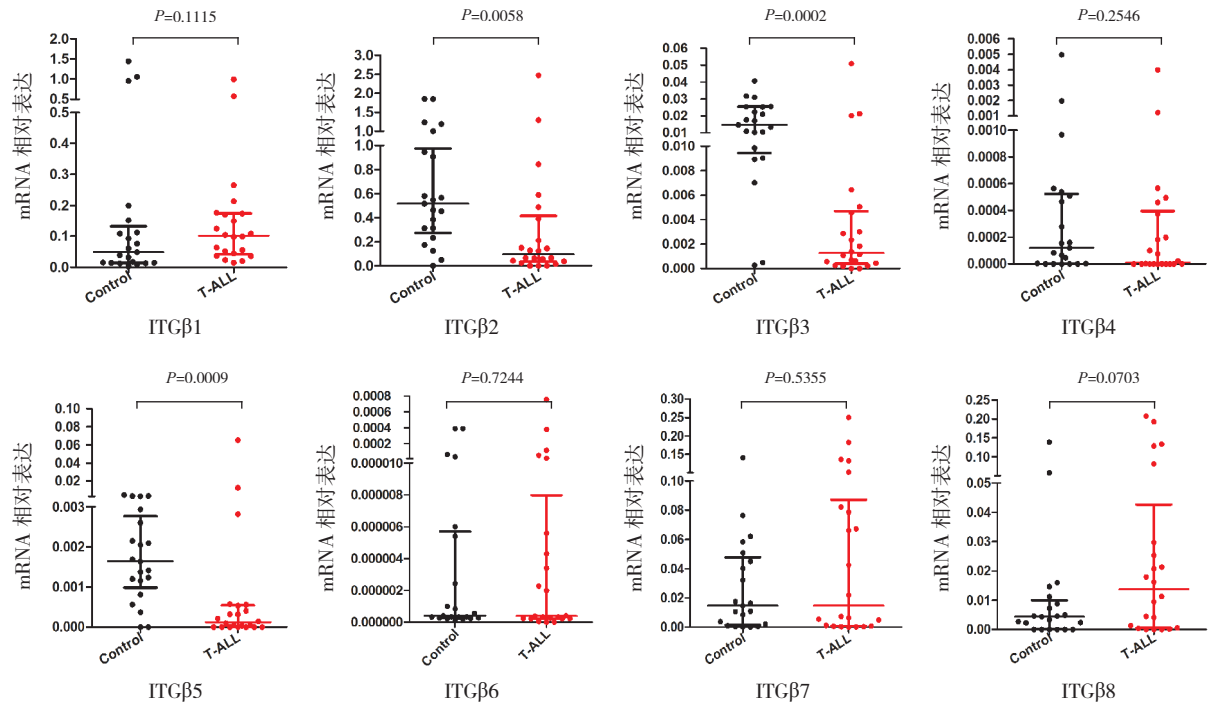


图 1 整合素 β 家族在 22 例 T-ALL 患儿的表达

表 2 整合素 β_2 、 β_3 、 β_5 表达水平与 T-ALL 临床特征的相关性 [P_{50} (P_{25} , P_{75})]

临床特征	例数	整合素 β_2	U 值 P 值	整合素 β_3	U 值 P 值	整合素 β_5	U 值 P 值
性别							
男	17	0.0571(0.0193,0.2776)	26.0 0.21	0.0022(0.0007,0.0060)	35.5 0.61	0.00004(0.000003,0.0005)	35.0 0.58
女	5	0.1092(0.0782,0.6527)		0.0020(0.0002,0.0271)		0.0002(0.00003,0.0016)	
年龄 (岁)							
1~10	18	0.0973(0.0380,0.3409)	27.0 0.47	0.0024(0.0012,0.0058)	20.0 0.19	0.00005(0.000003,0.0004)	35.0 0.97
>10	4	0.0441(0.0082,1.7010)		0.0004(0.00008,0.0107)		0.0001(0.000003,0.0479)	
WBC 计数 ($\times 10^9/L$)							
<100	14	0.0987(0.0380,0.5854)	40.0 0.29	0.0027(0.0020,0.0164)	17.0 0.01	0.00005(0.000003,0.0012)	53.0 0.86
>100	8	0.0785(0.0091,0.1447)		0.0007(0.00009,0.0015)		0.0001(0.000003,0.0003)	
危险度分层							
中危	16	0.0970(0.0352,0.5248)	36.0 0.40	0.0026(0.0007,0.0122)	25.0 0.10	0.00005(0.000003,0.0006)	46.0 0.91
高危	6	0.0785(0.0009,0.1774)		0.0011(0.0002,0.0019)		0.0001(0.000004,0.0006)	

2.3 整合素 β_2 、 β_3 、 β_5 表达与 T-ALL 治疗反应的相关性

泼尼松试验、D33 骨髓缓解状态、MRD 对 T-ALL 患儿整合素 β_2 、 β_5 的表达无影响 ($P>0.05$)；整合素 β_5 在复发 T-ALL 患儿表达水平高于无复发 T-ALL 患儿 ($P<0.05$)，但 β_2 在有无复发 T-ALL 患儿的表达差异无统计学意义 ($P>0.05$)。整合素 β_3 在 MRD 阳性、第 33 天不缓解的 T-ALL 患儿表达水平较高 ($P<0.05$)，但泼尼松试验、有无复发

对 β_3 的表达无影响 ($P>0.05$)。见表 3。

2.4 整合素 β_2 、 β_3 或 β_5 对 T-ALL 生存率的影响

将整合素 β_2 、 β_3 与 β_5 的 mRNA 表达高于总体样本 (包括对照组) 中位数定义为高表达，反之为低表达。整合素 β_2 、 β_5 高表达或低表达 T-ALL 患儿的 EFS 率和 OS 率的差异均无统计学意义 ($P>0.05$)； β_3 高表达 T-ALL 患儿的 EFS、OS 率均低于 β_3 低表达者 ($P<0.05$)。见图 2~3。

表 3 整合素 β_2 、 β_3 、 β_5 表达水平与 T-ALL 治疗结局的相关性 [P_{50} (P_{25} , P_{75})]

临床特征	例数	整合素 β_2	U 值 P 值	整合素 β_3	U 值 P 值	整合素 β_5	U 值 P 值
MRD							
阴性	16	0.0782(0.0191,0.2190)	33.0 0.29	0.0016(0.0003,0.0026)	9.0 0.004	0.00005(0.000003,0.0003)	29.0 0.17
阳性	6	0.2004(0.0488,0.9830)		0.0187(0.0052,0.0549)		0.0015(0.00002,0.0293)	
泼尼松试验							
敏感	15	0.0571(0.0145,0.2398)	35.0 0.23	0.0017(0.0004,0.0026)	27.0 0.08	0.00004(0.000003,0.0003)	34.0 0.20
不敏感	7	0.1566(0.0716,0.5606)		0.0032(0.0013,0.0517)		0.00024(0.00002,0.002950)	
D33 骨髓状态							
缓解	17	0.0716(0.0236,0.3287)	32.0 0.43	0.0017(0.0004,0.0027)	13.0 0.02	0.00004(0.000003,0.00028)	22.0 0.12
不缓解	5	0.1566(0.0547,0.4380)		0.0233(0.0022,0.0582)		0.00034(0.00003,0.01036)	
复发							
无	16	0.0782(0.0191,0.3920)	41.0 0.63	0.0021(0.0007,0.0049)	47.0 0.97	0.00001(0.000003,0.000233)	19.0 0.04
有	6	0.1329(0.0477,0.3200)		0.0020(0.0002,0.0549)		0.00033(0.00020,0.00177)	

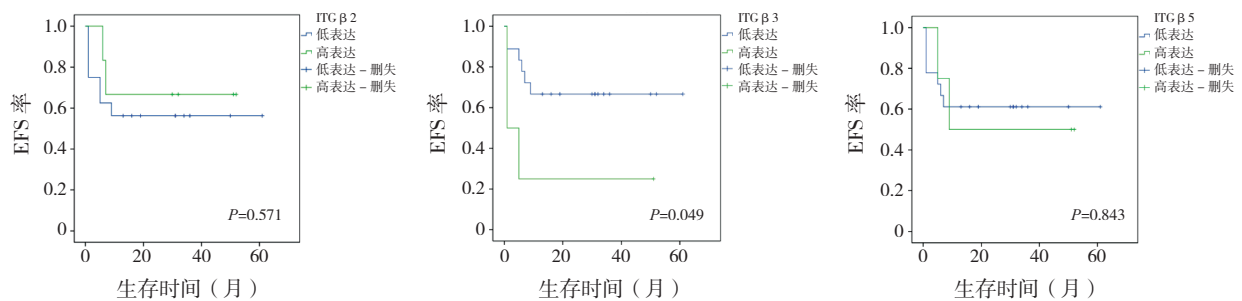


图 2 整合素 β_2 、 β_3 或 β_5 表达水平对 T-ALL 患儿 EFS 率的影响

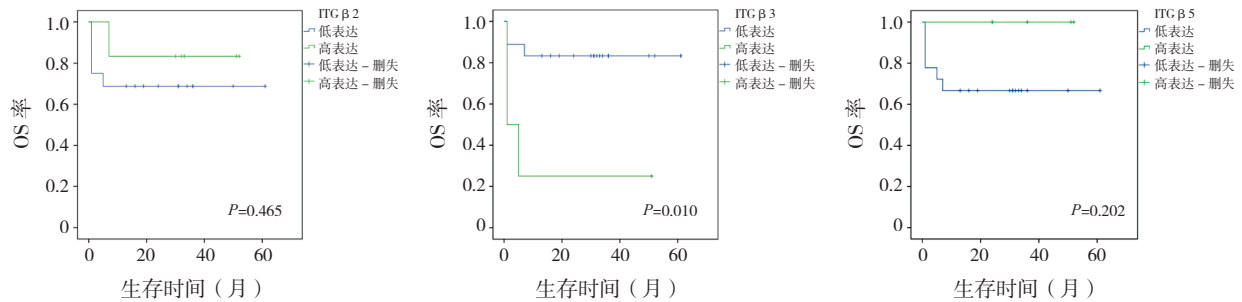


图 3 整合素 β_2 、 β_3 或 β_5 表达水平对 T-ALL 患儿 OS 率的影响

2.5 整合素抑制剂 RGD 肽对 Jurkat 细胞增殖及凋亡的影响

与未处理组相比, RGD 肽各浓度组第 1、2、3 天的 Jurkat 细胞存活率均显著降低, 以 1 mmol/L 浓度组的存活率最低, 差异有统计学意义 ($P<0.01$)。见图 4 A。1 mmol/L RGD 肽处理

Jurkat 细胞 24 h 后, 早期凋亡率 (象限 Q4/ 总细胞数)、晚期凋亡率 (象限 Q2/ 总细胞数) 与总凋亡率 (象限 Q2+Q4/ 总细胞数) 较未处理组均明显升高 (图 4B), 且早期凋亡率和总凋亡率高于未处理组 ($P<0.05$), 见表 4。

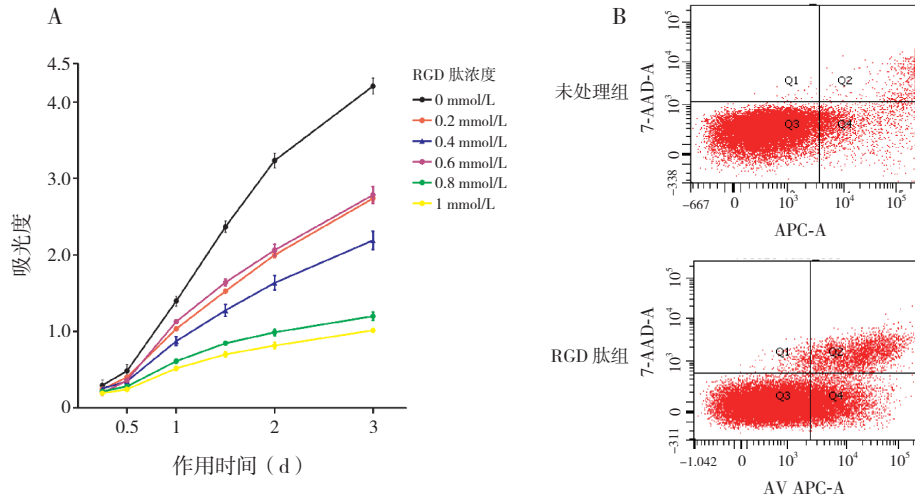


图4 RGD肽处理后的Jurkat细胞增殖及凋亡情况 A:不同浓度RGD肽处理Jurkat细胞的CCK8曲线;B:RGD肽处理24h后的Jurkat细胞凋亡情况。右上象限(Q2)示晚期凋亡细胞,右下象限(Q4)示早期凋亡细胞,右象限(Q2+Q4)示总凋亡细胞。

表4 1mmol/L RGD肽处理组与未处理组的凋亡情况比较
($\bar{x} \pm s$, %)

组别	总凋亡率	早期凋亡率	晚期凋亡率
未处理组	11.4 ± 1.3	8.8 ± 0.7	2.6 ± 0.6
RGD处理组	23.8 ± 4.0	16.9 ± 1.1	6.9 ± 3.1
<i>t</i> 值	4.70	11.97	2.01
<i>P</i> 值	0.042	0.007	0.182

注:[RGD]精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸。

3 讨论

β 整合素家族作为黏附受体,介导细胞与细胞外基质的相互作用和信号传导,参与调控恶性肿瘤的生长、浸润与侵袭等生物学过程^[12-13]。浸润性是T-ALL的重要特征,也是影响预后的原因之一。而 β 整合素在T-ALL发生发展中所起的作用尚不清楚。

T-ALL是儿童ALL中预后不良类型。第33天骨髓缓解状态和MRD是调整T-ALL危险度分组和化疗强度的重要依据,能反映T-ALL的治疗效果与预后^[14]。本研究发现,第33天骨髓不缓解或MRD阳性的T-ALL患儿整合素 $\beta 3$ 表达水平较高;复发T-ALL患儿整合素 $\beta 5$ 的表达高于无复发T-ALL患儿。提示 β 整合素家族可能可以作为T-ALL患儿新的预后判断指标。生存分析结果也显示,整合素 $\beta 3$ 高表达者EFS、OS较低,进一步证明整

合素 $\beta 3$ 的表达水平可作为T-ALL疗效及预后判断的依据。本研究还发现,整合素 $\beta 3$ 在外周血白细胞计数 $<100 \times 10^9/L$ 的T-ALL患儿表达水平较高。而高白细胞计数对T-ALL的预后意义较小^[15-16]。但整合素 $\beta 3$ 表达水平与T-ALL白细胞计数及预后之间的关系有待扩大样本进一步研究。

RGD由精氨酸、甘氨酸和天冬氨酸组成,广泛存在于细胞外基质蛋白中,是整合素二聚体(整合素 $\alpha V\beta 2$ 、 $\alpha V\beta 3$ 、 $\alpha V\beta 5$)的主要结合位点^[17]。游离RGD肽能特异性结合整合素二聚体,介导细胞和细胞外基质、细胞和细胞之间的相互作用,调控细胞增殖、分化、存活和迁移^[18]。本研究应用整合素抑制剂RGD肽作用于Jurkat细胞,发现RGD肽处理后的Jurkat细胞凋亡率增加、生存率下降,而且RGD肽对于Jurkat细胞增殖的抑制作用具有浓度依赖性。提示 β 整合素家族可能是通过影响白血病细胞的增殖与凋亡,从而参与T-ALL的发生发展过程。 β 整合素可能成为儿童T-ALL新的治疗靶点。

综上所述, β 整合素家族可能通过影响细胞的增殖和凋亡而参与T-ALL的发生发展,整合素 $\beta 5$ 表达与T-ALL患儿复发风险密切相关,整合素 $\beta 3$ 表达与T-ALL患儿治疗反应及预后密切相关。我们相信,经过后续深入研究,最终能够阐明 β 整合素在T-ALL作用机制,为临床治疗提供更多可靠的依据。

【参考文献】

- [1] Durinck K, Goossens S, Peirs S, et al. Novel biological insights in T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Exp Haematol*, 2015, 43(8): 625-639.
- [2] Cox CV, Martin HM, Keams PR, et al. Characterization of a progenitor cell population in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2007, 109(2): 674-682.
- [3] Goldberg JM, Silverman LB, Levy DE, et al. Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: the Dana-Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium experience[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(19): 3616-3622.
- [4] Desgrosellier JS, Cheresh DA. Integrins in cancer: biological implications and therapeutic opportunities[J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(1): 9-22.
- [5] Hynes RO. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines[J]. *Cell*, 2002, 110(6): 673-687.
- [6] Kapp TG, Rechenmacher F, Sobahi TR, et al. Integrin modulators: a patent review[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2013, 23(10): 1273-1295.
- [7] Lambert AW, Ozturk S, Thiagalingam S. Integrin signaling in mammary epithelial cells and breast cancer[J]. *ISRN Oncol*, 2012, 2012: 493283.
- [8] Akkari L, Gocheva V, Kester JC, et al. Distinct functions of macrophage-derived and cancer cell-derived cathepsin Z combine to promote tumor malignancy via interactions with the extracellular matrix[J]. *Genes Dev*, 2014, 28(19): 2134-2150.
- [9] 中华医学会儿科学分会血液组, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议 (第三次修订草案)[J]. *中华儿科杂志*, 2006, 44(5): 392-395.
- [10] 孙伊娜, 柴忆欢, 何海龙, 等. CCLG-ALL2008 方案治疗儿童急性淋巴细胞性白血病的临床疗效[J]. *江苏医药*, 2011, 24(37): 2922-2925.
- [11] 秘营昌, 卞寿庚. 急性白血病[M] // 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准. 第3版. 北京: 科学出版社, 2007: 131-134.
- [12] Kapp TG, Rechenmacher F, Sobahi TR, et al. Integrin modulators: a patent review[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2013, 23(10): 1273-1295.
- [13] Roth P, Silginer M, Goodman SL, et al. Integrin control of the transforming growth factor- β pathway in glioblastoma[J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 2): 564-576.
- [14] 王耀平. 儿童及少年急性淋巴细胞白血病危险因素评估[J]. *白血病. 淋巴瘤*, 2005, 14(4): 241-242.
- [15] 王跃平. 儿童急性白血病诊治进展[J]. *实用医院临床杂志*, 2007, 4(6): 33-38.
- [16] Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Lancet*, 2008, 371(9617): 1030-1043.
- [17] 管箫玉, 李庆伟, 王继红. RGD 肽抗肿瘤机制及进展[J]. *吉林医药学院学报*, 2015, 36(5): 361-365.
- [18] 沈瑛, 糜军. 靶向整合素 $\alpha V\beta 3$ 的分子影像探针[J]. *中国癌症杂志*, 2010, 20(4): 303-307.

(本文编辑: 俞燕)