

生物信息分析

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002725

ITGA2 基因在胰腺癌中表达和临床意义的生物信息学分析

贾 宇, 陈 彦, 张瑞东, 刘建生

(山西医科大学第一临床医学院, 太原 030001)

【摘要】目的:通过生物信息学方法研究 *ITGA2* (integrin α -2) 基因在胰腺癌中的表达情况、表达与预后的关系、表达与临床病理特征的关系, 并进一步预测 *ITGA2* 的生物学功能。**方法:**使用 GEPIA 在线工具分析肿瘤基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 中 *ITGA2* 基因在胰腺癌组织和正常组织中的表达差异, 并回顾性分析表达水平与生存预后的关系。利用 LinkedOmics 数据库筛选 *ITGA2* 在胰腺癌中的共表达基因列表, 在 WebGestalt 数据库中分析生物学功能。下载 TCGA 数据库中胰腺癌患者临床信息和 *ITGA2* 表达数据, 分析 *ITGA2* 表达量与临床病理特征的关系, 研究影响胰腺癌生存预后的危险因素。**结果:***ITGA2* 在胰腺癌组织中显著高表达 ($P < 0.05$); 与低表达患者相比, *ITGA2* 高表达的胰腺癌患者的总体生存期 (log-rank $P = 0.002$)、无病生存期 (log-rank $P = 0.004$) 明显降低。利用 LinkedOmics 找出 278 个与 *ITGA2* 共表达的基因, GO 分析显示这些基因主要参与细胞黏附、细胞间连接组成、细胞骨架形成等生物过程; KEGG 分析显示显著富集于黏着斑、黏附连接、紧密连接、肌动蛋白细胞骨架的调节、肿瘤蛋白聚糖等通路。*ITGA2* 表达水平与肿瘤分期 ($\chi^2 = 6.380, P = 0.036$)、肿瘤大小或侵袭范围 ($\chi^2 = 5.214, P = 0.022$)、肿瘤分化程度 ($\chi^2 = 11.998, P = 0.002$) 显著相关具有统计学意义。Cox 回归分析结果显示, *ITGA2* 表达水平是影响胰腺癌患者预后的独立危险因素 ($HR = 1.888, 95\%CI = 1.021 \sim 3.490, P = 0.043$)。**结论:***ITGA2* 基因与胰腺癌发生发展密切相关, 可作为临床判定胰腺癌预后的标志物, 并有成为肿瘤治疗靶点的潜力。

【关键词】胰腺癌; 整合素 α 2; 基因表达; 生存分析; 信号通路

【中图分类号】R735.7

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-07-21

Bioinformatics analysis of the expression and clinical significance of *ITGA2* gene in pancreatic adenocarcinoma

Jia Yu, Chen Yan, Zhang Ruidong, Liu Jiansheng

(The First Clinical Medical College, Shanxi Medical University)

【Abstract】Objective: To study the expression of *ITGA2* (integrin α -2) in pancreatic adenocarcinoma, the relationship between expression and prognosis, the relationship between expression and clinicopathological characteristics, and to further predict the biological function of *ITGA2*. **Methods:** The GEPIA online tool was used to analyze the expression difference of *ITGA2* gene in pancreatic adenocarcinoma tissues and normal tissues in The Cancer Genome Atlas (TCGA) database, and the relationship between the expression level and survival prognosis was analyzed retrospectively. The LinkedOmics database was used to screen the list of co-expressed genes of *ITGA2* in pancreatic adenocarcinoma, and the biological functions were analyzed in the WebGestalt database. The clinical information and *ITGA2* expression data of pancreatic adenocarcinoma patients was downloaded, the relationship between *ITGA2* expression and clinicopathological characteristics was analyzed, and the risk factors that would affect survival and prognosis of pancreatic adenocarcinoma was studied. **Results:** *ITGA2* was significantly highly expressed in pancreatic adenocarcinoma tissues ($P < 0.05$). Compared with patients with low expression, the overall survival of pancreatic adenocarcinoma patients with high *ITGA2* expression (log-rank $P = 0.002$) and disease-free survival (log-rank $P = 0.004$) significantly reduced. Using LinkedOmics, 278 genes co-expressed with *ITGA2* were identified. Gene Ontology (GO) analysis showed that these genes were mainly involved in biological processes such as cell adhesion, intercellular junction composition, and cytoskeleton formation; Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) analysis showed significant enrichment in focal adhesions, adhesion junctions, tight junctions, regulation of actin cytoskeleton, tumor proteoglycans and other pathways. The expression level of *ITGA2* was significantly correlated with tumor stage ($\chi^2 = 6.380, P = 0.036$), tumor size or invasion range ($\chi^2 = 5.214, P = 0.022$), and degree of tumor differentiation ($\chi^2 = 11.998, P = 0.002$). Cox regression analysis showed that the expression level of *ITGA2*

作者介绍: 贾 宇, Email: jiayudr@163.com,

研究方向: 肝胆胰疾病研究。

通信作者: 刘建生, Email: 147542533@qq.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210105.1400.008.html>

(2021-01-06)

was an independent risk factor affecting the prognosis of patients with pancreatic cancer ($HR=1.888, 95\%CI=1.021-3.490, P=0.043$). **Conclusion:** *ITGA2* gene is closely related to the occurrence and development of pancreatic adenocarcinoma, which can be used as a clinical marker to determine the prognosis of pancreatic adenocarcinoma and has the potential to become a tumor treatment target.

[Key words] pancreatic adenocarcinoma; integrin $\alpha 2$; gene expression; survival analysis; signaling pathway

胰腺癌是一种恶性程度极高的消化系统肿瘤,起病隐匿,症状不典型,早期确诊率低,病情进展快,病死率高,多数患者在确诊时已处于中晚期。对其可行的治疗手段有限,预后极差,因此被人们称为“癌中之王”。2018 年国家癌症中心发布的数据显示,胰腺癌发病率正在逐年上升,在所有恶性肿瘤中排名第 10 位,死亡率排名第 5 位,5 年相对生存率在常见恶性肿瘤中最差,仅为 7.2%^[1]。尽管早期手术切除率不断提高、术式不断改进,但手术难度大、术后并发症多,而且胰腺癌对放化疗敏感度低,容易复发和转移^[2]。因此,探索胰腺癌新的分子标志物和潜在的诊治靶点,判断患者预后,揭示其在肿瘤发生、进展过程中的机制,具有非常重要的意义。

ITGA2 基因位于 5 号染色体,编码的整合素 $\alpha 2$ (integrin α -2) 是细胞黏附分子家族的一个成员,可以与 $\beta 1$ 亚基结合组成跨膜蛋白异二聚体复合物^[3]。细胞黏附分子位于细胞表面,介导细胞间或细胞与细胞外基质间的相互作用,在肿瘤浸润、侵袭、转移中扮演重要角色^[4]。研究表明,*ITGA2* 在多种肿瘤中表达异常,包括胃癌^[5]、结肠癌^[6]、前列腺癌^[7]、胶质母细胞瘤^[8]等,且与预后不良有关。目前对 *ITGA2* 在胰腺癌中的研究还比较少。本研究通过生物信息学方法,分析了胰腺癌中 *ITGA2* 表达情况、生存相关性,预测 *ITGA2* 与共表达基因可能参与的生物学功能,研究 *ITGA2* 表达水平的临床意义。

1 材料与方法

1.1 *ITGA2* 在胰腺癌组织中的表达情况及其与生存预后的相关性

使用 GEPIA^[9] 在线工具 (<http://gepia.cancer-pku.cn/>) 分析肿瘤基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA, <https://portal.gdc.cancer.gov/>), 查看 *ITGA2* 基因在胰腺癌 (pancreatic adenocarcinoma, PAAD) 和正常胰腺组织中的表达水平差异,回顾性分析不同表达水平的 *ITGA2* 对胰腺癌患者生存预后的差异。

1.2 分析 *ITGA2* 基因与共表达基因在胰腺癌中可能参与的生物学功能

基于 LinkedOmics 数据库 (<http://www.linkedomics.org/>)^[10], 下载 *ITGA2* 的所有相关共表达基因列表,筛选其中 Spearman 系数 ≥ 0.5 的基因。在 WebGestalt 网站 (<http://www.webgestalt.org/>)^[11] 对筛选出的基因列表做富集分析,分别进行 GO 功能富集分析 [包括分子功能 (molecular function, MF)、生物过程 (biological process, BP)、细胞组成 (cell component, CC)] 和 KEGG 通路富集分析,结果用 R 语言绘制呈现。

1.3 分析胰腺癌患者 *ITGA2* 表达水平的临床意义

利用 R 语言 TCGAAbiolinks^[12] 包下载 TCGA 数据库中胰腺癌患者的临床信息、生存资料,提取 *ITGA2* mRNA 表达量数据,分析 *ITGA2* 表达水平与一些临床特征间的关系,研究影响胰腺癌生存预后的危险因素。

1.4 统计学处理

使用 SPSS 24.0 软件对 *ITGA2* 表达水平与临床病理特征的关系进行统计分析,计数资料用卡方检验或 Fisher 确切概率法,用 Cox 回归模型分析多种因素对胰腺癌预后生存期的影响。应用 *t* 检验比较胰腺癌组织与正常组织的基因表达差异;应用 Spearman 相关系数分析基因表达相关性;采用 Kaplan-Meier 法计算生存率,用 log-rank 检验不同表达水平的生存差异。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 *ITGA2* 在胰腺癌组织中显著高表达,且与预后不良有关

通过 GEPIA 分析 TCGA 中 179 例肿瘤组织和 171 例正常组织得出,在胰腺癌组织中 *ITGA2* 的表达水平显著高于正常组织 ($P<0.05$) (图 1)。GEPIA 得到的生存曲线表明,*ITGA2* 的差异表达显著影响胰腺癌患者的生存预后。与低表达患者相比,*ITGA2* 高表达的胰腺癌患者的总体生存期 (overall survival, OS) (log-rank $P=0.002$)、无病生存期 (disease-free survival, DFS) (log-rank $P=0.004$) 明显降低,差异具有统计学意义 (图 2),提示 *ITGA2* 基因高表达与胰腺癌预后不良有关。

2.2 *ITGA2* 与共表达基因的生物学功能分析

利用 LinkedOmics 找出 *ITGA2* 所有正负相关基因列表,筛选其中 Spearman 相关系数 ≥ 0.5 的基因,获得 278 个与 *ITGA2* 共表达的基因。将共表达基因导入 WebGestalt 分别进行 GO 和 KEGG 分析,结果用 R 包 ggplot2 呈现。GO 分析结

果显示(图 3), *ITGA2* 和共表达基因主要参与细胞黏附、细胞间连接组成、细胞骨架形成等生物过程;在细胞组成方面,参与细胞连接、锚定连接、质膜区、黏着斑、细胞骨架等的组成;在分子功能方面,共表达基因主要富集在钙黏蛋白、 β -连环蛋白、激酶、肌动蛋白、层粘连蛋白等的结合,还参与激酶激活、病毒感染后受体的激活等过程。KEGG 富集分析显示, *ITGA2* 和共表达基因显著富集于黏着斑、黏附连接、紧密连接、肌动蛋白骨架的调节、肿瘤蛋白聚糖、泛素介导的蛋白水解、细菌侵袭上皮细胞、肿瘤途径、病毒致癌、细胞周期等信号通路(图 4)。

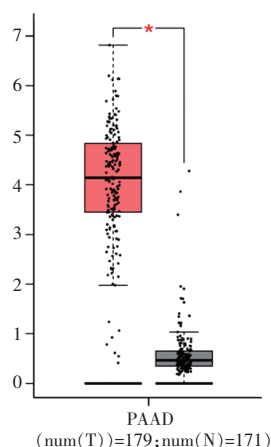
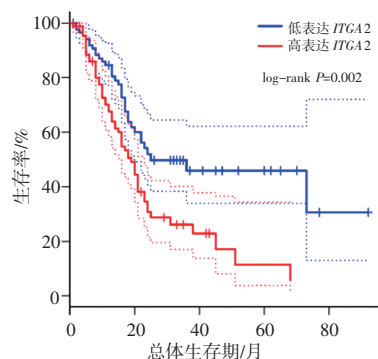
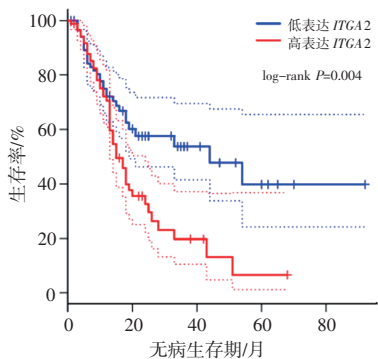


图 1 *ITGA2* 基因在胰腺癌组织和正常组织中的表达差异



A. 总体生存期 OS



B. 无病生存期 DFS

图 2 *ITGA2* 基因表达与胰腺癌预后

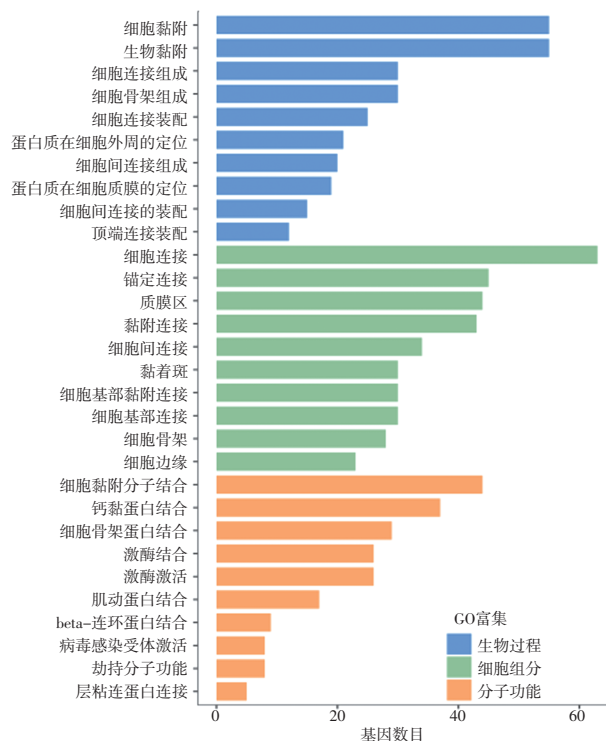


图 3 *ITGA2* 与其共表达基因的 GO 富集分析结果

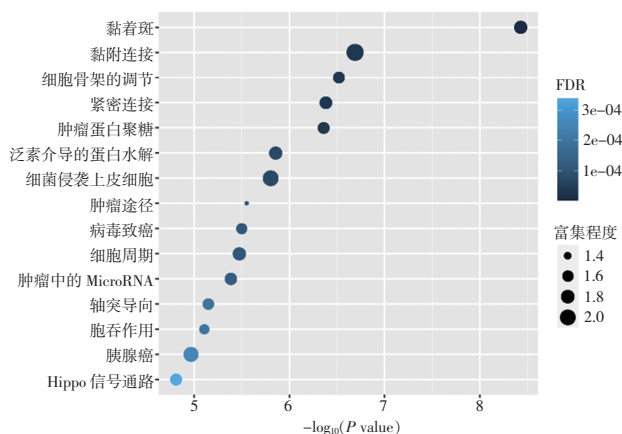


图 4 *ITGA2* 与其共表达基因的 KEGG 富集分析结果

2.3 胰腺癌组织 *ITGA2* 表达水平与患者临床特征的关系

从 TCGA 数据库中提取、筛选了生存资料、临床资料较为详尽的 177 例胰腺癌患者的信息,匹配胰腺癌组织 *ITGA2* mRNA 表达数据。以 *ITGA2* 表达量中位数为截断值,将患者分为高表达组和低表达组,分析表达水平与各项临床病理参数之间的关系(表 1)。结果显示, *ITGA2* 表达水平与肿瘤分期 ($\chi^2=6.38$, $P=0.036$)、肿瘤大小或侵袭范围 ($\chi^2=5.214$, $P=0.022$)、肿瘤分化程度 ($\chi^2=11.998$, $P=0.002$) 显著相关,具有统计学意义;与性别、年龄、肿瘤部位无明显相关性 ($P>0.05$)。

2.4 影响胰腺癌预后的单因素及多因素 Cox 回归分析

将这些指标和因素均纳入 Cox 回归分析,单因素分析显示, *ITGA2* 表达水平是胰腺癌患者预后生存期的关键因素 ($HR=2.556$, 95% CI=1.448~4.510, $P=0.001$)。继续进行 Cox 多

因素回归分析显示, *ITGA2* 表达水平是影响胰腺癌患者预后的独立危险因素 ($HR=1.888$, $95\%CI=1.021\sim3.490$, $P=0.043$) (表2)。 *ITGA2* 高表达的胰腺癌患者死亡风险为低表达患者的 1.888 倍 ($95\%CI=1.021\sim3.490$), 差异具有统计学意义。

表 1 *ITGA2* 表达水平与胰腺癌患者临床特征的关系

临床特征	高	低	χ^2 值	P 值
性别			0.055	0.815
男	48	49		
女	41	39		
年龄/岁			0.863	0.353
<55	19	14		
≥ 55	70	74		
肿瘤部位			3.475	0.062
胰头	67	71		
胰体尾	19	9		
分化程度			11.998	0.002
G ₁	7	24		
G ₂	51	43		
G ₃ +G ₄	30	20		
肿瘤分期			6.38	0.036
I 期	5	15		
II 期	79	67		
III 期+IV 期	5	3		
肿瘤大小、侵袭范围(T 分期)			5.214	0.022
T1+T2	10	21		
T3+T4	79	65		

3 讨论

胰腺癌起病隐匿、发展迅速、转移较快的特点给早期诊断、治疗带来困难, 也导致患者预后生存期不良。深入研究胰腺癌发生发展过程, 寻找其中的关键基因和异常表达的分子, 揭示其参与机制, 将有助于胰腺癌的诊断、治疗和改善预后。

基因组学、高通量测序技术及生物信息学数据库的发展, 为基础研究提供了巨大便利。本研究利用数据库资源和工具, 发现 *ITGA2* 基因在胰腺癌组织中显著上调, 而且 *ITGA2* 高表达与预后不良有关, Cox 回归模型再次验证: *ITGA2* 表达是胰腺癌患者

的独立危险因素。进一步对临床特征研究发现, *ITGA2* 的表达水平与肿瘤分期、分化程度、肿瘤大小或侵袭范围(T 分期)显著相关。也就是说, 分期越晚、分化越低、侵袭范围越大的肿瘤 *ITGA2* 表达量越高, 预后更差。

ITGA2 编码的整合素 $\alpha 2$ 是细胞表面的黏附分子, 介导细胞和细胞外基质黏附、细胞骨架构成、信号转导, 还参与组织再生修复、胚胎发育等生理过程^[13]。在肿瘤组织中, 异常表达的 *ITGA2* 使肿瘤细胞的黏附特性改变, 从而易于浸润和转移, 在多种肿瘤的发生发展、化疗药物耐药等过程中发挥作用^[14]。*ITGA2* 在胃癌中高表达, 被认为是影响预后的因素之一, 且与淋巴结转移和远处转移密切相关^[15]。在前列腺癌细胞系和组织中, 具有无限克隆和迁徙转移能力的肿瘤干细胞表现出高表达 *ITGA2* 的特点^[16], 而且更容易发生骨转移^[17]。Ma LL 等^[18]研究表明, 在卵巢癌中 *ITGA2* 表达明显升高, 与预后不良有关, 而且 *ITGA2* 促进了肿瘤细胞侵袭扩散, 表达水平与肿瘤侵袭能力显著正相关。与前面研究结果不同的是, 在乳腺癌中, 早期 *ITGA2* 蛋白水平显著降低, 使肿瘤细胞易于脱离原发灶从而发生转移; 在晚期 *ITGA2* 表达恢复, 有利于肿瘤细胞定植于淋巴结和远处器官^[19]。

通过 KEGG 分析, 预测了 *ITGA2* 可能参与的通路。黏着斑通路在肿瘤发展、转移过程中扮演重要角色^[20]。整合素是黏着斑的核心组成部分, 连接起了肌动蛋白细胞骨架和细胞外基质, 使细胞和外界环境相联系, 传导细胞内外的信号^[21]。当整合素收到外界信号时, 使黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)磷酸化而被激活。FAK 是多条信号转导通路的枢纽, 可以激活 FAK/Ras/MAPK、FAK/PI3K/AKT、FAK/STAT3 等多条信号通路在肿瘤中发挥作用^[22-23]。*ITGA2* 在胰腺癌发生发展过程中参与的具体通路和机制尚需进一步研究。

阻断 *ITGA2* 的表达有望成为新的治疗靶点, 已在多种肿瘤中有研究。在黑色素瘤、结肠癌和乳腺

表 2 影响胰腺癌患者预后的 Cox 单因素及多因素回归分析

因素		单因素分析			多因素分析		
		HR	95% CI	P	HR	95%CI	P
性别	男/女	1.233	0.728~2.089	0.436	1.503	0.863~2.616	0.150
年龄	<55 岁/ ≥ 55 岁	0.576	0.291~1.141	0.114	0.660	0.328~1.328	0.244
肿瘤部位	胰体尾/胰头	0.515	0.243~1.091	0.083	0.471	0.202~1.100	0.082
肿瘤分化	G ₁ +G ₂ /G ₃ +G ₄	0.498	0.291~0.843	0.011	0.552	0.308~0.989	0.046
肿瘤分期	I 期+II 期/III 期+IV 期	1.136	0.276~4.669	0.860	0.735	0.164~3.301	0.688
肿瘤大小、侵袭范围(T 分期)	T1+T2/T3+T4	0.370	0.166~0.824	0.015	0.637	0.262~1.549	0.319
<i>ITGA2</i> 表达	高表达/低表达	2.556	1.448~4.510	0.001	1.888	1.021~3.490	0.043

癌小鼠模型中,阻断 *ITGA2* 的表达降低了肝脏转移发生概率^[24]。在卵巢癌细胞系中,沉默或抑制 *ITGA2* 提高了肿瘤细胞对紫杉醇的敏感性并增强了抗癌效果^[18]。E7820 是一种血管生成抑制剂,能够抑制 *ITGA2* mRNA 的表达^[25]。在表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)耐药的非小细胞肺癌异种移植模型中,E7820 与厄洛替尼联用表现出协同抗肿瘤作用,克服耐药,而且促进肿瘤血管内皮凋亡、降低了肿瘤微血管密度^[21]。

综上所述,*ITGA2* 可作为临床预测胰腺癌患者预后的标志物,并有成为肿瘤治疗靶点的潜力。本研究也存在一定的局限性,TCGA 数据库中提供的是 *ITGA2* mRNA 表达水平,并不能完全等同于 *ITGA2* 蛋白表达水平。后续研究可以通过蛋白印迹和免疫组化技术研究胰腺癌组织中 *ITGA2* 蛋白水平表达情况。另外,本研究通过回顾性分析探讨了 *ITGA2* 表达水平与胰腺癌患者预后的相关性,还有待在前瞻性研究中检验其预测能力。本研究为后续基础实验研究和临床研究提供了有重要价值的依据和方向。

参 考 文 献

- [1] Zeng HM, Chen WQ, Zheng RS, et al. Changing cancer survival in China during 2003–15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J]. *Lancet Glob Health*, 2018, 6(5): e555–e567.
- [2] Ansari D, Tingstedt B, Andersson B, et al. Pancreatic cancer: yesterday, today and tomorrow[J]. *Future Oncol*, 2016, 12(16): 1929–1946.
- [3] Adorno-Cruz V, Liu HP. Regulation and functions of integrin $\alpha 2$ in cell adhesion and disease[J]. *Genes Dis*, 2019, 6(1): 16–24.
- [4] Zhang L, Huang Y, Ling JJ, et al. Is integrin subunit alpha 2 expression a prognostic factor for liver carcinoma? A validation experiment based on bioinformatics analysis[J]. *Pathol Oncol Res*, 2019, 25(4): 1545–1552.
- [5] 李键淇, 颜 勇, 王 闯, 等. 胃癌组织整合素 $\alpha 2\beta 1$ 的表达和意义[J]. *承德医学院学报*, 2016, 33(2): 104–106.
- [6] Li JQ, Yan Y, Wang C, et al. Expression and significance of integrin $\alpha 2\beta 1$ in gastric carcinoma[J]. *J Chengde Med Coll*, 2016, 33(2): 104–106.
- [7] Ferraro A, Boni T, Pintzas A. EZH2 regulates cofilin activity and colon cancer cell migration by targeting *ITGA2* gene[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e115276.
- [8] Chin SP, Marthick JR, West AC, et al. Regulation of the *ITGA2* gene by epigenetic mechanisms in prostate cancer[J]. *Prostate*, 2015, 75(7): 723–734.
- [9] Guo P, Moses-Gardner A, Huang J, et al. *ITGA2* as a potential nanotherapeutic target for glioblastoma[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 6195.
- [10] Tang ZF, Li CW, Kang BX, et al. GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(W1): W98–W102.
- [11] Vasaikar SV, Straub P, Wang J, et al. Linkedomics: analyzing multi-omics data within and across 32 cancer types[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(D1): D956–D963.
- [12] Liao YX, Wang J, Jaehnig EJ, et al. WebGestalt 2019: gene set analysis toolkit with revamped UIs and APIs[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(W1): W199–W205.
- [13] Colaprico A, Silva TC, Olsen C, et al. TCGAAbiolinks: an R/Bioconductor package for integrative analysis of TCGA data[J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(8): e71.
- [14] 刘俊晓, 王嘉祺, 王志学, 等. 黏附分子在类风湿关节炎发病机制中作用的新进展[J]. *医学综述*, 2015, 21(18): 3277–3279.
- [15] Liu JX, Wang JQ, Wang ZX, et al. New insights of the effect of adhesion molecule in the pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *Med Recapitul*, 2015, 21(18): 3277–3279.
- [16] Casal JI, Bartolomé RA. RGD cadherins and $\alpha 2\beta 1$ integrin in cancer metastasis: a dangerous liaison[J]. *Biochim Biophys Acta BBA Rev Cancer*, 2018, 1869(2): 321–332.
- [17] Dong JQ, Wang R, Ren G, et al. HMGA2–FOXJ2 axis regulates metastases and epithelial-to-mesenchymal transition of chemoresistant gastric cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(13): 3461–3473.
- [18] Guzmán-Ramírez N, Völler M, Wetterwald A, et al. In vitro propagation and characterization of neoplastic stem/progenitor-like cells from human prostate cancer tissue[J]. *Prostate*, 2009, 69(15): 1683–1693.
- [19] Ziaee S, Chung LWK. Induction of integrin $\alpha 2$ in a highly bone metastatic human prostate cancer cell line: roles of RANKL and AR under three-dimensional suspension culture[J]. *Mol Cancer*, 2014, 13: 208.
- [20] Ma LL, Sun Y, Li D, et al. Overexpressed *ITGA2* contributes to paclitaxel resistance by ovarian cancer cells through the activation of the AKT/FoxO1 pathway[J]. *Aging*, 2020, 12(6): 5336–5351.
- [21] Ding W, Fan XL, Xu X, et al. Epigenetic silencing of *ITGA2* by miR-373 promotes cell migration in breast cancer[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0135128.
- [22] 吴晓媚, 林宇静, 李展宇, 等. 粘着斑激酶在胰腺癌中的表达及其意义[J]. *当代医学*, 2012, 18(13): 12–13.
- [23] Wu XM, Lin YJ, Li ZY, et al. Expression and significance of adhesion plaque kinase in pancreatic cancer[J]. *Contemp Med*, 2012, 18(13): 12–13.
- [24] Roy S, Ruest PJ, Hanks SK. FAK regulates tyrosine phosphorylation of CAS, paxillin, and PYK2 in cells expressing v-Src, but is not a critical determinant of v-Src transformation[J]. *J Cell Biochem*, 2002, 84(2): 377–388.
- [25] 张剑林, 钱叶本. Talin 及 Integrin/FAK 信号通路与肝癌[J]. *国际外科学杂志*, 2010, 37(6): 397–400.
- [26] Zhang JL, Qian YB. Relationship between talin and its signaling pathway and hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Surg*, 2010, 37(6): 397–400.
- [27] Yoshimura K, Meckel KF, Laird LS, et al. Integrin $\alpha 2$ mediates selective metastasis to the liver[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(18): 7320–7328.
- [28] Funahashi Y, Sugi NH, Semba T, et al. Sulfonamide derivative, E7820, is a unique angiogenesis inhibitor suppressing an expression of integrin $\alpha 2$ subunit on endothelium[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(21): 6116–6123.
- [29] Ito K, Semba T, Uenaka T, et al. Enhanced anti-angiogenic effect of E7820 in combination with erlotinib in epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer xenograft models[J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(8): 1023–1031.

(责任编辑:唐秋姗)