

• 临床研究与应用 •

ITGA3 表达与结直肠癌免疫细胞浸润的关系*

刘笑^① 郝彦凤^② 步鹏^② 赵国海^② 靳佩玉^① 冯玉婷^① 崔巍^② 徐菁^①

摘要 目的:探讨结直肠癌(colorectal cancer, CRC)中整合素亚蛋白 $\alpha 3$ (integrin subunit $\alpha 3$, ITGA3)的表达与免疫细胞浸润之间的关系。方法:利用生物信息学方法分析 ITGA3 mRNA 在泛癌及 CRC 组织中的表达及对预后的影响,同时全面研究 ITGA3 与肿瘤浸润免疫细胞的相关性。收集 2021 年 1 月至 2021 年 12 月山西省肿瘤医院确诊为 CRC 的病例 233 例,进一步采用免疫组织化学染色(IHC)检测 ITGA3、CD8、CD163、FOXP3、PD-L1、CTLA-4、PD-1 在 CRC 组织中的表达,分析 ITGA3 与免疫浸润细胞、免疫检查点之间的关系。结果:生信分析结果显示 ITGA3 mRNA 在 CRC 中表达升高;ITGA3 高表达与无进展生存期(progression-free survival, PFS)相关($P < 0.05$);单因素、多因素分析显示年龄、分期与患者的预后显著相关($P < 0.05$)。此外,上调的 ITGA3 表达与 CRC 中多种免疫细胞浸润水平密切相关。IHC 结果表明 ITGA3 在 CRC 组织中的高表达率明显高于癌旁正常组织($P < 0.05$)。ITGA3 的表达与淋巴结转移相关($P < 0.05$),与 CD8⁺T 细胞、PD-L1、CTLA-4(均 $P < 0.05$)等免疫标志物表达相关。结论:ITGA3 在 CRC 中高表达,与免疫细胞浸润等密切相关,其可能调节肿瘤免疫微环境,为临床治疗及预后判断提供了新的思路。

关键词 结直肠癌 免疫浸润 CD8⁺T 细胞 细胞免疫检查点

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2023.20231043

Relationship between ITGA3 expression and immune cell infiltration in colorectal cancerXiao Liu¹, Yanfeng Xi², Peng Bu², Guohai Zhao², Peiyu Jin¹, Yuting Feng¹, Wei Cui², Jing Xu¹

Correspondence to: Jing Xu; E-mail: xujing@sxmu.edu.cn

¹Department of Pathology, School of Basic Medicine, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; ²Department of Pathology, Shanxi Provincial Cancer Hospital, Taiyuan 030013, China

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82172659)

Abstract Objective: To explore the relationship between integrin $\alpha 3$ (ITGA3) expression and immune cell infiltration in colorectal cancer (CRC). **Methods:** Bioinformatic methods were used to analyze ITGA3 mRNA expression in pan-cancer and CRC tissues, as well as its association with CRC prognosis. The correlation between ITGA3 and tumor-infiltrating immune cells was also investigated. In total, 233 cases of CRC diagnosed at Shanxi Provincial Cancer Hospital between January and December 2021 were included, and ITGA3, CD8, CD163, FOXP3, PD-L1, CTLA-4, and PD-1 expression in CRC tissues were determined by immunohistochemistry (IHC) to analyze the relationship between ITGA3 and infiltrating immune cells and immune checkpoints. **Results:** Bioinformatics analysis showed elevated ITGA3 mRNA levels in CRC. High ITGA3 expression was associated with PFS ($P < 0.05$). Univariate and multifactorial analyses showed that age and stage were significantly correlated with prognosis ($P < 0.05$). In addition, ITGA3 upregulation was closely correlated with multiple immune cell infiltration levels in CRC. Furthermore, IHC results showed that ITGA3 expression in CRC tissues was significantly higher than that in adjacent normal tissues ($P < 0.05$). ITGA3 expression was associated with lymph node metastasis ($P < 0.05$) and correlated with the expression of immune markers, such as CD8⁺T-cells, PD-L1, and CTLA-4 ($P < 0.05$). **Conclusions:** ITGA3 is highly expressed in CRC, which is closely related to immune cell infiltration and may regulate the tumor immune microenvironment, which provides a new idea for clinical treatment and a potential new independent predictive marker.

Keywords: colorectal cancer (CRC), immune infiltration, CD8⁺T cell, cell immune checkpoints

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是最常见的恶性肿瘤之一,近年来其发病率和死亡率上升,并趋于年轻化^[1-2]。CRC 的发生发展与人口老龄化、饮食习惯、肥胖、缺乏体育锻炼和吸烟等危险因素相关。多数结直肠癌患者在首次确诊时已处于中晚期,预后不佳。

目前,虽然靶向与免疫治疗的联合应用取得了一定的效果,但对于 CRC 晚期或是转移患者,仍缺乏有效的分子标志物来预测预后或指导临床治疗。因此,亟待寻找结直肠癌治疗的新靶点。

整合素是一种细胞黏附跨膜受体,能够调节细胞

作者单位:①山西医科大学基础医学院病理教研室(太原市030001);②山西省肿瘤医院病理科

*本文受国家自然科学基金面上项目(编号:82172659)资助

通信作者:徐菁 xujing@sxmu.edu.cn

增殖、黏附与迁移等生物学过程,同时也可以参与肿瘤的进展,包括肿瘤增殖、侵袭转移和肿瘤免疫耐药等^[3]。整合素亚蛋白 $\alpha 3$ (integrin subunit $\alpha 3$, ITGA3)是整合素家族重要成员之一,编码 $\alpha 3$ 亚基,通常与 $\beta 1$ 亚基结合,介导细胞间黏附和细胞-基质黏附,并连接细胞的外部 and 内部结构;也可介导细胞与微环境及细胞间的相互作用,参与细胞生长、分化及免疫应答的过程^[4]。目前发现其在多种肿瘤类型中表达异常^[5-7]。然而,关于 ITGA3 在结直肠癌中的表达及其与肿瘤微环境的相关研究较少,本研究通过生物信息学联合临床样本分析探讨 ITGA3 在 CRC 中表达的临床意义,并进一步分析其在不同肿瘤微环境中与肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TILs)的关系,旨在为临床诊断和治疗提供新思路。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 临床资料 回顾性选取 2021 年 1 月至 2021 年 12 月在山西省肿瘤医院被确诊为结直肠癌的病例 233 例。纳入标准:1)在本院行结肠/直肠根治性手术和局部切除手术;2)术后病理确诊为结肠/直肠原发性恶性肿瘤;3)手术前未接受新辅助及其他治疗;4)无其他合并肿瘤或疾病(肿瘤转移除外)。排除标准:1)仅行活检,但未在本院行手术治疗;2)未经病理证实;3)非结直肠原发肿瘤;4)接受新辅助及其他治疗。其中男性 125 例,女性 108 例,年龄 23~83 岁。本研究获得本院医学伦理委员会批准(编号:202112)。

1.1.2 试剂 ITGA3 多克隆抗体(ab131055)、FOXP3 单克隆抗体(ab191416)、CTLA-4 单克隆抗体(EPR-9301)购自英国 Abcam 公司。CD8(SP16)、CD163(10D6)、PD-1(2E5)抗体,为即用工作液,购自基因科技(上海)股份有限公司。PD-L1(22C3)抗体购自丹麦 DAKO 公司。

1.2 方法

1.2.1 生物信息学分析 从 TCGA 数据库(<https://portal.gdc.cancer.gov/>)下载 33 种肿瘤原始数据集,自 GTEx 数据库(<https://commonfund.nih.gov/GTEx/>)中获取相应正常组织数据,并将数据进行整合,提取 33 种 TCGA 肿瘤和 GTEx 正常组织中的 ITGA3 表达数据。其中包括 CRC 组织(628 例)及正常肠黏膜组织(424 例)的转录组数据、临床资料,包括 CRC 患者 ID、性别、年龄、临床分期、肿瘤分级以及患者的生存时间及生存状态等。使用 R 语言 survival 包对 ITGA3 不同表达与 CRC 患者生存时间进行单因素和多因素 Cox 回归分析。使用 CIBERSORT 等算法来评估 ITGA3 高、低表达组之间免疫细胞浸润水平的差异,估计 CRC 的免疫组成。使用 TIMER 2.0 数据库分析 ITGA3 与免疫检查点之间的相关性。

1.2.2 制备组织芯片 参照既往研究与标准,对 233

例 CRC 组织和 116 例癌旁正常组织制作组织芯片^[8]。免疫组织化学染色(IHC):标本均经 10% 的福尔马林固定后,石蜡包埋,ITGA3、FOXP3 抗体按 1:100、CTLA-4 按 1:400 比例稀释外,其余均为即用工作液。用于免疫组织化学染色的石蜡组织芯片切片厚度为 3 μm ,在罗氏 Ventana BenchMark XT 平台上进行 SP 法免疫组织化学染色。

IHC 结果分析:ITGA3 定位于肿瘤细胞膜和(或)胞质。IHC 结果以阳性肿瘤细胞数占所有肿瘤细胞的比例和免疫染色强度进行评分。根据比例评分:0 分($\leq 5\%$),1 分(6%~25%),2 分(26%~50%),3 分(50%~75%),4 分($> 75\%$)。按染色强度评分:0 分(无染色);1 分(浅黄色);2 分(浅棕色);3 分(深棕色)。将两个评分相乘,最终得分在 0~12 分。根据 ITGA3 表达评分:0~6 分定义为低表达(Low),7~12 分定义为高表达(High)。CD8、CD163 在 TILs 胞膜表达, Foxp3 在 TILs 的胞核表达,每例在低倍视野选取 6 个肿瘤间质区域,在 20 倍物镜下计算阳性染色细胞数并取平均值作为临界(cut-off)值,高于 cut-off 值为高表达,反之为低表达(本研究中 CD8、CD163、FOXP3 的 cut-off 值分别为 65.54、199.65、9.76)。PD-L1 定位于肿瘤细胞和 TILs 的胞膜,CPS 评分 ≥ 1 分为 PD-L1 表达阳性^[9]。PD-1 定位于 TILs 细胞浆、CTLA-4 定位于 TILs 的胞膜,将阳性细胞占总细胞数的百分比计分与阳性细胞着色程度计分两项相乘,0~2 分为阴性表达,3~9 分为阳性表达^[10]。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 26.0 和 GraphPad Prism 9.0 软件进行统计学分析,组间比较采用 χ^2 检验,两个变量之间的相关性分析采用 Spearman 相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

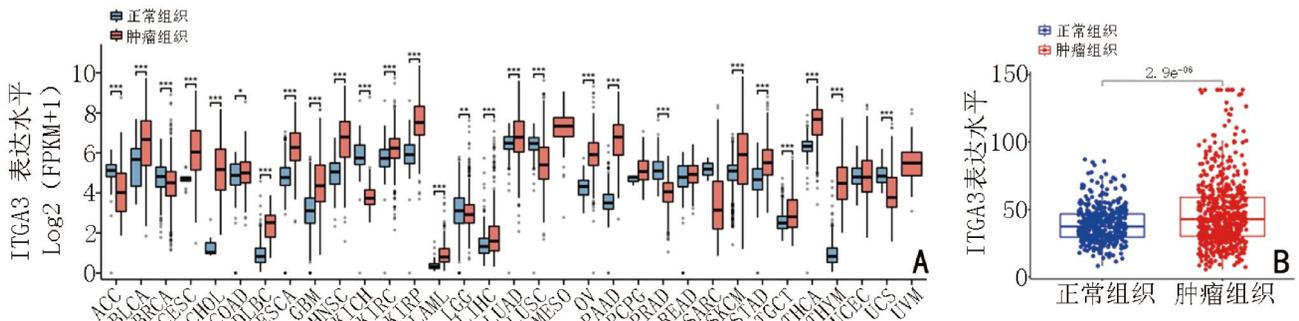
2 结果

2.1 泛癌及 CRC 组织中 ITGA3 mRNA 的表达

通过 TCGA 数据库检索 ITGA3 基因在 33 种肿瘤中的表达,结果显示 ITGA3 mRNA 在多种肿瘤组织(膀胱尿路上皮癌、食管癌、结肠癌等)中表达增高;而在肾上腺皮质瘤、乳腺浸润癌中表达降低(图 1A)。在 CRC 组织中,ITGA3 mRNA 表达水平显著高于正常结肠组织($P < 0.05$,图 1B)。

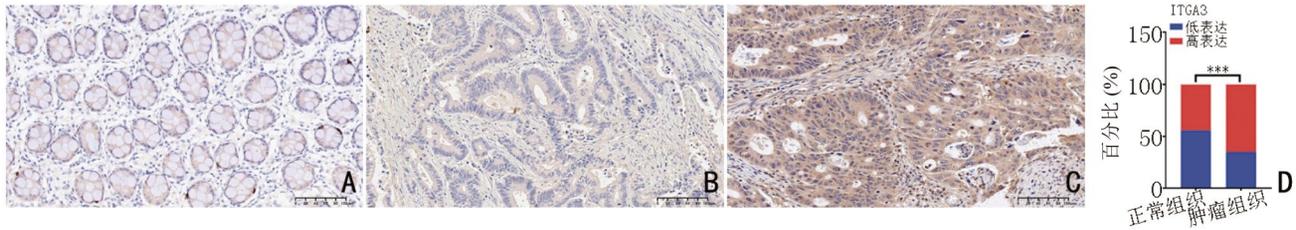
2.2 IHC 检测 ITGA3 蛋白在 CRC 和正常癌旁组织中的表达

ITGA3 主要表达于 CRC 肿瘤细胞膜或胞质,癌旁正常组织的腺上皮细胞膜或胞质中也可观察到表达(图 2)。免疫评分结果显示,ITGA3 蛋白在 CRC 中高表达率为 151/233(64.8%),低表达率为 82/233(35.2%);癌旁正常组织中 ITGA3 的高表达率为 51/116(44.0%),低表达率为 65/116(56.0%),ITGA3 在 CRC 中高表达,差异具有统计学意义($\chi^2 = 13.798, P < 0.05$)。



A: 泛癌中表达; B: CRC 及癌旁正常组织中表达; *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$; ***, $P < 0.001$

图 1 不同组织中 ITGA3 mRNA 的表达水平



A: 癌旁正常组织; B: CRC 组织低表达; C: CRC 组织高表达; D: 免疫评分统计; ***, $P < 0.001$

图 2 不同组织中 ITGA3 的表达水平(SP×200)

2.3 ITGA3 表达与临床病理特征的关系

233 例 CRC 病例中男性 125 例, 女性 108 例; 年龄 23 ~ 83 岁, 中位年龄 56 岁; 低分化 72 例, 中、高分化 161 例; 溃疡型 212 例, 隆起型 20 例, 浸润型 1 例; 淋巴结转移 72 例, 无淋巴结转移 161 例; 神经管管侵

犯 49 例, 无神经管管侵犯 184 例。结果显示 ITGA3 蛋白高表达与患者淋巴结转移密切相关 ($\chi^2=4.747$, $P < 0.05$), 与性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤直径、肿瘤类型、分化程度、TNM 分期、神经及管管侵犯无关(表 1)。

2.4 ITGA3 对 CRC 患者预后影响的分析

表 1 ITGA3 表达和 CRC 患者临床病理特征之间的相关性分析

项目	ITGA3		χ^2	P
	低表达(n=82)	高表达(n=151)		
性别			0.077	0.781
男	45(54.9)	80(53.0)		
女	37(45.1)	71(47.0)		
年龄(岁)			2.732	0.098
>55	50(61.0)	75(49.7)		
≤55	32(39.0)	76(50.3)		
肿瘤位置			0.001	0.974
结肠	40(48.8)	74(49.0)		
直肠	42(51.2)	77(51.0)		
肿瘤大小(cm)			0.416	0.519
>5	42(51.2)	84(55.6)		
≤5	40(48.8)	67(44.4)		
肿瘤类型			2.098	0.350
溃疡型	73(89.0)	139(92.1)		
隆起型	8(9.8)	12(7.9)		
浸润型	1(1.2)	0		
分化程度			0.158	0.691
低分化	24(29.3)	48(31.8)		
中、高分化	58(70.7)	103(68.2)		

表 1 ITGA3 表达和 CRC 患者临床病理特征之间的相关性分析 (续表 1)

项目	ITGA3		χ^2	P
	低表达(n=82)	高表达(n=151)		
T分期(期)			0.402	0.526
T1~T2	12(14.6)	27(17.9)		
T3~T4	70(85.4)	124(82.1)		
脉管神经累犯			0.065	0.799
有	18(22.0)	31(20.5)		
无	64(78.0)	120(79.5)		
淋巴结转移			4.747	0.029
有	18(22.0)	54(35.8)		
无	64(78.0)	97(64.2)		

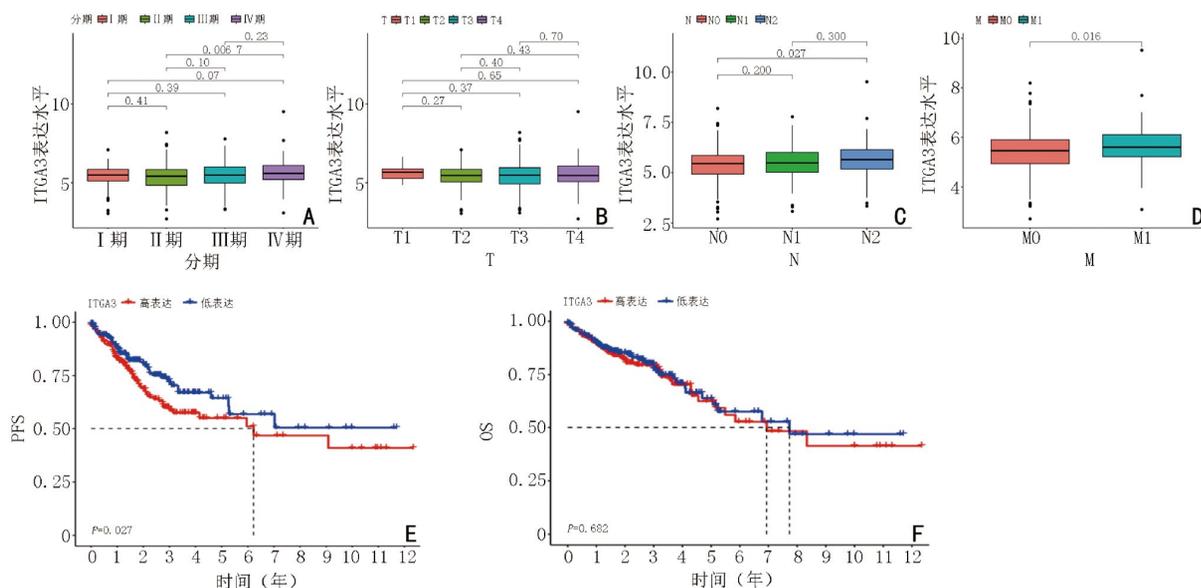
()内单位为%

通过分析 TCGA-CRC 的临床及生存数据,结果显示 ITGA3 在IV期、N2 和 M1($P<0.05$)的患者中高表达(图 3A~3D)。基于 TCGA 数据,使用 KM 曲线分析 ITGA3 高、低表达组间的总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression-free survival, PFS)差异(图 3E, 3F),发现 ITGA3 高表达与 PFS 相

关($P<0.05$),与 OS 无显著性相关。结果显示 ITGA3 的高表达可能提示预后不良。

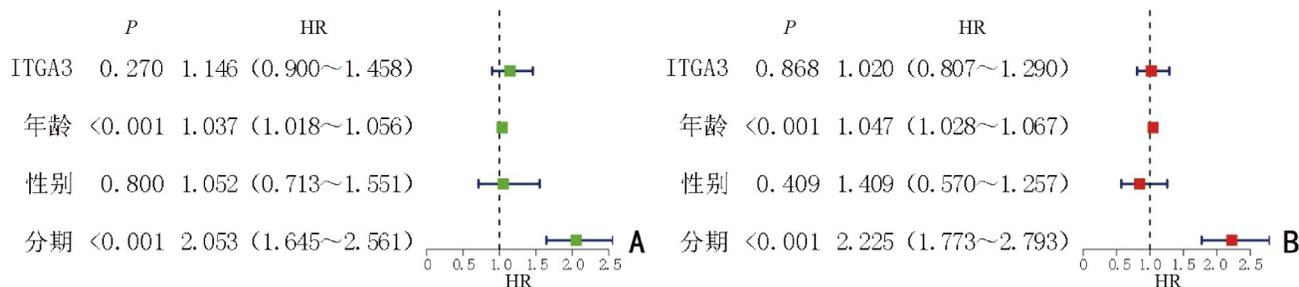
2.5 ITGA3 与独立预后分析

单因素分析显示,患者的年龄、分期与预后显著相关(图 4A, $P<0.05$);多因素分析证实,年龄、分期仍与预后高度相关(图 4B, $P<0.05$)。



A: CRC 分期; B: T 分期; C: N 分期; D: M 分期; E: OS; F: PFS

图 3 ITGA3 表达与不同分期及预后的分析



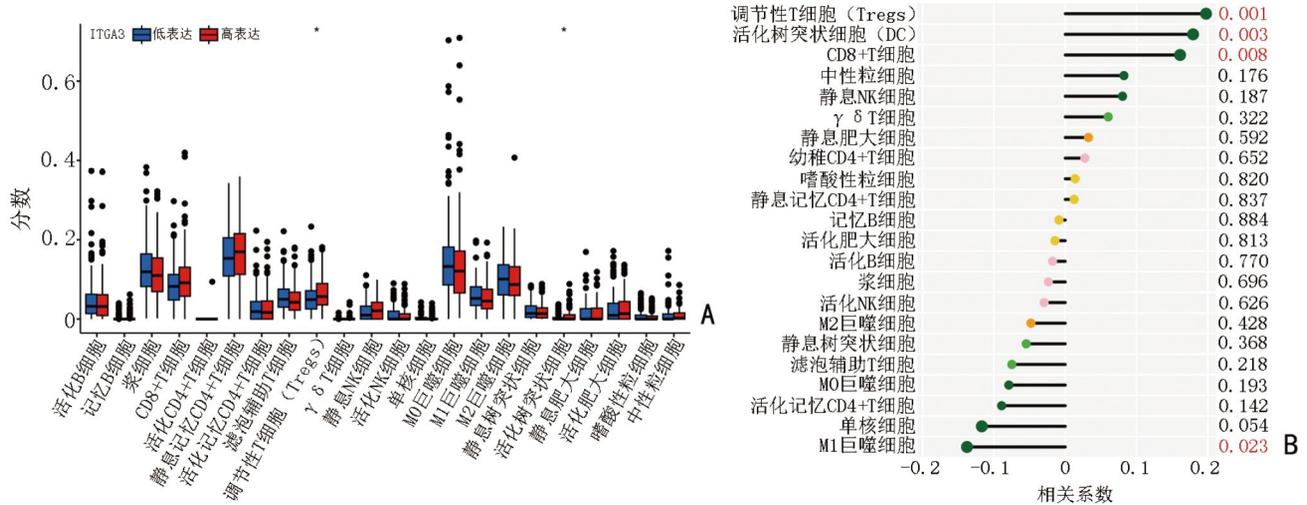
A: 单因素分析; B: 多因素分析

图 4 ITGA3 表达与独立预后分析

2.6 ITGA3 在 CRC 中的免疫浸润分析

使用 CIBORSORT 算法分析 ITGA3 的表达对肿瘤浸润淋巴细胞在肿瘤组织中分布的影响,同时对 ITGA3 的表达与免疫细胞之间的相关性进行分析。

发现 ITGA3 的表达与调节性 T 细胞、CD8⁺T 细胞、树突状细胞具有相关性($P < 0.05$),见图 5。免疫组织化学结果表明,ITGA3 的高表达有利于 CD8⁺T 细胞的浸润($r = 0.137, \chi^2 = 4.356, P < 0.05$),见图 6,表 2。



A: 不同 ITGA3 分组中免疫细胞浸润差异; B: 与免疫细胞的相关性分析
图 5 ITGA3 表达与免疫细胞浸润分析

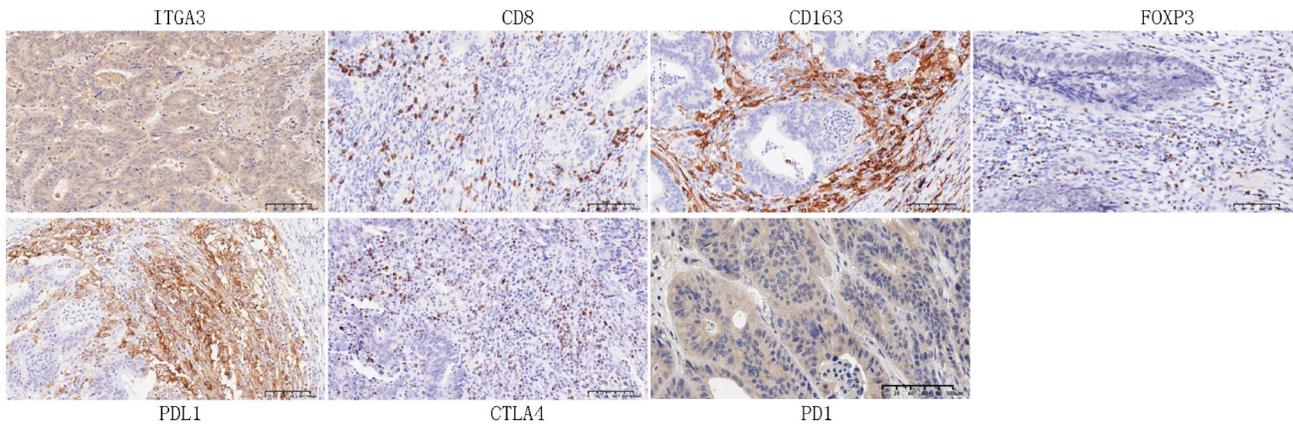


图 6 CRC 中 ITGA3 与免疫细胞及免疫检查点指标的免疫组织化学染色(SP×200)

表 2 CRC 中 ITGA3 表达与免疫细胞浸润及免疫检查点比较分析

项目	ITGA3		r	χ^2	P
	低表达(n=82)	高表达(n=151)			
CD8			0.137	4.356	0.037
低表达	42(51.2)	56(37.1)			
高表达	40(48.8)	95(62.9)			
CD163			-0.015	0.054	0.815
低表达	34(41.5)	65(43.0)			
高表达	48(58.5)	86(57.0)			
FOXP3			0.111	2.848	0.092
低表达	42(51.2)	60(39.7)			
高表达	40(48.8)	91(60.3)			
PD-L1			0.175	7.133	0.008
阴性	47(57.3)	59(39.1)			
阳性	35(42.7)	92(60.9)			

表2 CRC 中 ITGA3 表达与免疫细胞浸润及免疫检查点比较分析 (续表 2)

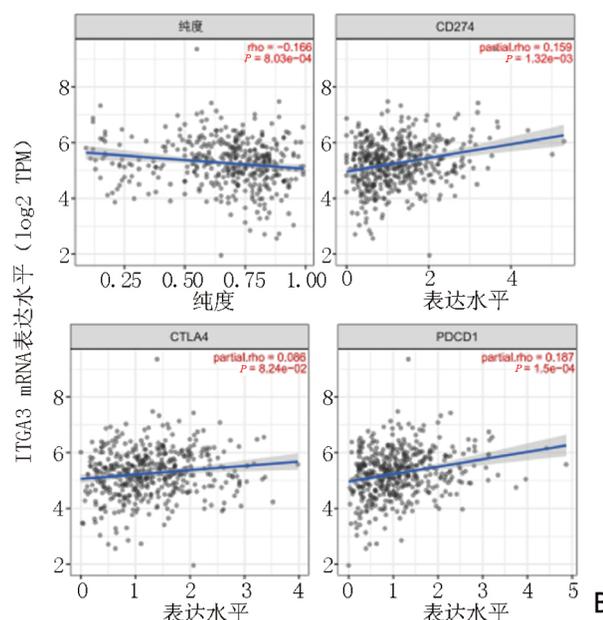
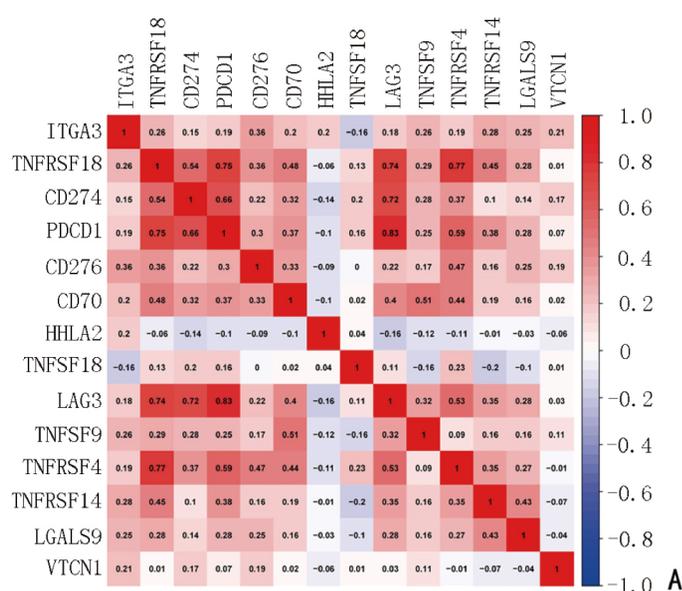
项目	ITGA3		r	χ^2	P
	低表达(n=82)	高表达(n=151)			
CTLA4			0.129	3.876	0.049
阴性	48(58.5)	68(45.0)			
阳性	34(41.5)	83(55.0)			
PD-1			0.077	1.385	0.241
阴性	23(28.0)	32(21.2)			
阳性	59(72.0)	119(78.8)			

()内单位为%

2.7 ITGA3 与免疫检查点的相关性分析

本研究发现 ITGA3 与大多数免疫检查点标志物之间呈正相关(图 7A)。TIMER 2.0 数据库分析可得到相同的结论, ITGA3 与 PDCD1($r=0.187, P<0.05$)、CD274($r=0.159, P<0.05$)呈正相关(图 7B)。因此, 通过免疫组织化学的方法来确定 ITGA3 与 PD-L1、CTLA-4、PD-1 之间的联系(表 2, 图 6)。发现大部分

CRC 组织中 ITGA3 呈高表达, 少数组织呈弱表达。PD-L1($r=0.175, \chi^2=7.133, P<0.05$)、CTLA-4($r=0.129, \chi^2=3.876, P<0.05$)、PD-1($r=0.077, \chi^2=1.385, P=0.241$)与 ITGA3 的染色强度基本一致(图 6)。上述结果表明, ITGA3 上调对应较高的 T 细胞耗竭程度, 同时表明 ITGA3 水平高的患者可能从免疫治疗中获益更多。



A: TCGA 数据库; B: TIMER 2.0 数据库

图 7 ITGA3 与 CRC 免疫检查点的相关性分析

3 讨论

ITGA3 作为整合素家族成员之一, 大量研究表明, ITGA3 可能参与肿瘤的发生和发展, 与细胞增殖、黏附及免疫应答等过程相关^[5-7]。本研究通过生物信息学分析发现 ITGA3 mRNA 在 CRC 组织中上调, 通过 IHC 显示 ITGA3 在 CRC 中高表达, 并且与患者 N 分期、病理分期呈正相关, 提示 ITGA3 与 CRC 患者的恶性表型有关, 可能影响 CRC 患者的预后。

虽然有研究表明, ITGA3 高表达可以促进 CRC 细胞转移。但是, ITGA3 的表达与 CRC 中免疫细胞

浸润的关系尚不清楚。本研究发现 ITGA3 表达与 TILs 有一定的相关性, TILs 与肿瘤发生、转移密切相关, 同时可以调节免疫细胞的数量和防御能力。基于生物信息学分析发现在 ITGA3 高表达组中调节性 T 细胞、活化树突状细胞、CD8⁺T 细胞浸润水平高, 而与 B 细胞、M2 巨噬细胞等细胞浸润呈负相关。有研究表明 ITGA3 较高甲基化与 CD8⁺T 细胞浸润有关^[11], 高 CD8⁺T 细胞浸润可以改善 CRC 患者预后。本研究中发现 ITGA3 高表达促进 CD8⁺T 细胞浸润, 但会导致 CRC 患者预后不良, 这可能是 CD8⁺T 细胞细胞毒

性功能受损和表型衰竭而导致的。此外 ITGA3 的高表达与中性粒细胞、淋巴细胞浸润有关, ITGA3 促进 TH17 细胞的分化、扩增^[12]。本研究中 ITGA3 促进 Tregs 浸润, Tregs 负调节免疫反应, 促进肿瘤进展。由于肿瘤异质性, TILs 的密度和功能可能会受到影响, 导致不良预后。这些结果表明, ITGA3 可以潜在影响 CRC 中免疫细胞的募集和活化。

此外, 本研究发现 ITGA3 表达上调与 Tregs 标志物(FOXP3)和 T 细胞耗竭标志物(PD-L1, CTLA-4, PD-1)密切相关。PD-1、CTLA-4 可以抑制外周 T 细胞活化; PD-L1 的表达与多种癌症的不良预后相关。既往十余年来, 以 PD1/PD-L1 和 CTLA-4 抑制剂为首的免疫检查点疗法(immune checkpoint therapy, ICT)在临床上取得了巨大的突破, 包括肺癌、胃癌、结直肠癌等在内的晚期患者的生存情况得到一定的改善, 但 ICT 仍存在一些挑战^[13]。本研究结果表明, 增加 ITGA3 的表达与 PD-1/PD-L1 和 CTLA4 相关。这些结果提示, ITGA3 可能在 CRC 中募集和调节 TILs 的过程中发挥了至关重要的作用。

ITGA3 作为一种整合素受体, 可以促进 ECM 的重塑。ECM 的变化可以引导免疫细胞的运动和定位, 包括多种分泌蛋白潜在参与免疫细胞调节^[14]。同时 ITGA3 可以促进 EMT 过程, EMT 与免疫抑制细胞的数量以及免疫检查点(如 PD-L1)的表达有关^[15]。由此本研究推测 ITGA3 可以通过重塑 ECM、调节 EMT 等过程调节免疫细胞的浸润。

综上所述, ITGA3 在 CRC 中表达上调, 与免疫细胞浸润程度密切相关, 因此, 其作为 CRC 的潜在治疗靶点, 有望提高临床免疫治疗效果。然而本研究仅限于相关性研究, 关于 ITGA3 参与免疫浸润的分子机制还需要进一步进行基础实验探究。

本文无影响其科学性与可信度的经济利益冲突。

参考文献

- [1] Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, et al. Colorectal cancer statistics, 2023[J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(3):233-254.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249.
- [3] Hamidi H, Ivaska J. Every step of the way: integrins in cancer pro-

gression and metastasis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(9):533-548.

- [4] Pazzagli C, He YH, Busch H, et al. Absence of the integrin $\alpha 3$ subunit induces an activated phenotype in human keratinocytes[J]. *J Invest Dermatol*, 2017, 137(6):1387-1391.
- [5] Li Y, Li F, Bai XY, et al. ITGA3 is associated with immune cell infiltration and serves as a favorable prognostic biomarker for breast cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:658547.
- [6] Tian LJ, Chen MT, He Q, et al. MicroRNA-199a-5p suppresses cell proliferation, migration and invasion by targeting ITGA3 in colorectal cancer[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(3):2307-2317.
- [7] Zhang JZ, Zhong Y, Sang YM, et al. miRNA-144-5p/ITGA3 suppressed the tumor-promoting behaviors of thyroid cancer cells by downregulating ITGA3[J]. *Comput Math Methods Med*, 2021, 2021:9181941.
- [8] 张飞, 王雅婧, 李合, 等. 肿瘤浸润淋巴细胞相关因子和 PD-L1 在 dMMR 结直肠癌中的表达及临床意义[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2022, 31(1):44-51.
- [9] 国家病理质控中心, 中华医学会病理学分会, 中国临床肿瘤学会肿瘤病理专家委员会. 实体肿瘤 PD-L1 免疫组织化学检测专家共识(2021 版)[J]. *中华病理学杂志*, 2021, 50(7):710-718.
- [10] 闫广宁, 喻玲, 赖续文, 等. 骨肉瘤中 PD-1 和 CTLA-4 的表达与患者临床病理特征及预后的相关性[J]. *肿瘤防治研究*, 2023, 50(1):63-68.
- [11] Zheng XH, Du YX, Liu MY, et al. ITGA3 acts as a purity-independent biomarker of both immunotherapy and chemotherapy resistance in pancreatic cancer: bioinformatics and experimental analysis[J]. *Funct Integr Genomics*, 2023, 23(2):196.
- [12] Park E, Barclay WE, Barrera A, et al. Integrin $\alpha 3$ promotes T_H17 cell polarization and extravasation during autoimmune neuroinflammation[J]. *Sci Immunol*, 2023, 8(88):7597.
- [13] Sharma P, Siddiqui BA, Anandhan S, et al. The next decade of immune checkpoint therapy[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(4):838-857.
- [14] Sutherland TE, Dyer DP, Allen JE. The extracellular matrix and the immune system: a mutually dependent relationship[J]. *Science*, 2023, 379(6633):8964.
- [15] Taki M, Abiko K, Ukita M, et al. Tumor immune microenvironment during epithelial-mesenchymal transition[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(17):4669-4679.

(2023-10-23 收稿)

(编辑: 武斌 校对: 郑莉)

作者简介

刘笑 专业方向为肿瘤病理研究。

E-mail: liuxha1998@163.com

