

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

ITGAV在非小细胞肺癌中的表达及其与放射抵抗的关系

唐园惠, 朱圣明, 柴晶晶, 韩佳慧, 田超, 邓鑫州, 段奇文

引用本文:

唐园惠,朱圣明,柴晶晶,韩佳慧,田超,邓鑫州,段奇文. ITGAV在非小细胞肺癌中的表达及其与放射抵抗的关系[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(11): 1112–1118.

TANG Yuanhui,ZHU Shengming,CHAI Jingjing,HAN Jiahui,TIAN Chao,DENG Xingzhou,DUAN Qiwen. Expression of ITGAV in Non-small Cell Lung Cancer and Its Relationship with Radioresistance[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2022, 49(11): 1112–1118.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2022.22.0177>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

非小细胞肺癌组织中circ_0006692的表达及其对肺癌细胞增殖转移的调控机制

Expression of circ_0006692 in Non-small Cell Lung Cancer and Its Regulatory Mechanism on Proliferation and Metastasis of Lung Cancer Cells

肿瘤防治研究. 2021, 48(9): 846–852 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2021.21.0383>

非小细胞肺癌组织中circ_0006692的表达及其对肺癌细胞增殖转移的调控机制

Expression of circ_0006692 in Non-small Cell Lung Cancer and Its Regulatory Mechanism on Proliferation and Metastasis of Lung Cancer Cells

肿瘤防治研究. 2021, 48(9): 846–852 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2021.21.0383>

抑制DLK1表达对食管癌细胞放射敏感度的影响

Effect of Inhibiting DLK1 Expression on Radiosensitivity of Esophageal Cancer Cells

肿瘤防治研究. 2020, 47(8): 578–582 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2020.19.1093>

miR-601靶向调控MMP-17抑制非小细胞肺癌的迁移和侵袭

miR-601 Suppresses Migration and Invasion of Non-small Cell lung Cancer Cells by Targeting MMP-17

肿瘤防治研究. 2020, 47(01): 37–41 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2020.19.0832>



杂志官网



微信公众号

ITGAV在非小细胞肺癌中的表达及其与放射抵抗的关系

唐园惠¹, 朱圣明², 柴晶晶², 韩佳慧³, 田超¹, 邓鑫州², 段奇文²

Expression of ITGAV in Non-small Cell Lung Cancer and Its Relationship with Radioresistance

TANG Yuanhui¹, ZHU Shengming², CHAI Jingjing², HAN Jiahui³, TIAN Chao¹, DENG Xingzhou², DUAN Qiwen²

1. Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China; 2. Department of Oncology, Taihe Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China; 3. Postgraduate Training Basement of Jinzhou Medical University Taihe Hospital, Shiyan 442000, China

Corresponding Author: DUAN Qiwen, E-mail: duanqiwen@sina.com

Abstract: Objective To investigate the relationship between the expression of ITGAV and the radiosensitivity of NSCLC cells. **Methods** The expression of ITGAV in NSCLC and its relationship to the prognosis of patients who received radiotherapy were analyzed using bioinformatics methods. Differences in radiosensitivity between radio-resistant cells and parent cells were verified by clone formation experiment, and the protein expression of ITGAV was detected by Western blot. The transfection efficiency of si-ITGAV was determined by Western blot and qRT-PCR analyses. The best ITGAV interference sequence was selected to transfect A549R and H1299R cells. Clone formation experiment and flow cytometry were used to detect clone formation, apoptosis and cell cycle of A549R and H1299R cells. **Results** The expression of ITGAV in NSCLC tissues was significantly higher than that in normal tissues ($P < 0.05$), and NSCLC patients with high ITGAV expression had poor prognosis. The clonogenic ability of the si-ITGAV group was significantly lower than that of the negative control group at 4, 6, 8 Gy irradiation (all $P < 0.05$). After 6 Gy irradiation, the apoptosis of the si-ITGAV group was increased ($P_{H1299R} < 0.0001$, $P_{A549R} = 0.0002$), the proportion of G₂/M phase cells to A549-siITGAV and H1299R-siITGAV cells was higher than that in the negative control group ($P_{H1299R} < 0.0001$, $P_{A549R} = 0.0007$). **Conclusion** Interfering with ITGAV expression can increase the radiosensitivity of NSCLC.

Key words: ITGAV; Radioresistance; Lung cancer; Bioinformatics

Funding: National Natural Science Foundation of China (No. 81802997); 2021 Guiding Scientific Research Project of Shiyan Science and Technology Bureau (No. 21Y18); Innovative Research Program for Graduates of Hubei University of Medicine (No. YC2022012)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 目的 探讨ITGAV的表达与NSCLC细胞放射敏感度的关系。**方法** 使用生物信息学方法分析ITGAV在NSCLC组织中的表达水平及其与NSCLC患者预后的相关性。克隆形成实验验证放射抵抗细胞与亲本细胞的放射敏感度差异, Western blot检测ITGAV的表达。Western blot、qRT-PCR验证si-

ITGAV转染效率, 选用最佳ITGAV干扰序列转染A549R、H1299R细胞。克隆形成实验、流式细胞术检测ITGAV干扰后对细胞克隆形成、凋亡和周期情况的影响。**结果** ITGAV在非小细胞肺癌组织中表达水平明显高于正常组织 ($P < 0.05$), 且其高表达与患者不良预后有关。ITGAV干扰组细胞在4、6、8 Gy射线照射克隆形成能力与阴性对照组相比显著降低 (均 $P < 0.05$)。经6 Gy照射后, ITGAV干扰组细胞的凋亡率增加

收稿日期: 2022-02-23; 修回日期: 2022-05-04

基金项目: 国家自然科学基金 (81802997); 十堰市科技局2021年度引导性科研项目 (21Y18); 湖北省医药学院研究生科技创新项目 (YC2022012)

作者单位: 1. 442000 十堰, 湖北医药学院; 2. 442000 十堰, 湖北医药学院附属太和医院肿瘤科; 3. 442000 十堰, 锦州医科大学十堰市太和医院研究生培养基地

通信作者: 段奇文 (1977-), 男, 硕士, 副教授, 主要从事肿瘤放疗抵抗的分子机制研究, E-mail: duanqiwen@sina.com

作者简介: 唐园惠 (1995-), 女, 硕士在读, 主要从事肿瘤放疗抵抗的分子机制研究

($P_{H1299R} < 0.0001$, $P_{A549R} = 0.0002$), G_2/M 期细胞比例明显高于阴性对照组($P_{H1299R} < 0.0001$, $P_{A549R} = 0.0007$)。结论 干扰ITGAV表达可以增加非小细胞肺癌放射敏感度。

关键词: ITGAV; 放射抵抗; 肺癌; 生物信息学

中图分类号: R734.2

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

肺癌是世界范围内死亡率最高的恶性肿瘤^[1], 其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌最常见的病理类型^[2]。放疗是肺癌治疗的重要手段之一, 但放射抵抗的存在往往限制了非小细胞肺癌治疗效果, 因此探寻肺癌放疗抵抗的新靶标及其潜在分子机制有着重要意义。

整合素是一种跨膜黏附受体, 由 α 和 β 两个亚基组成。细胞与细胞外基质的黏附主要通过整合素家族实现^[3]。整合素可以与多种胞质蛋白结合形成复合物, 将信号从胞内区传递到胞外区, 介导信号转导, 在细胞迁移、侵袭、分化、增殖和凋亡相关基因的表达中发挥重要作用^[4]。整合素信号增强了癌细胞抵抗化学疗法和放射疗法有害作用的能力^[5]。Integrin αV (ITGAV)属于整合素家族一员, 与多种肿瘤的发生、发展及不良预后密切相关, 但其与NSCLC放射抵抗的关系尚未见报道。

本研究通过公共数据库分析ITGAV在NSCLC中的表达及与患者生存之间的关系, 并在细胞水平上验证了ITGAV对NSCLC细胞放射敏感度的影响。

1 材料与方法

1.1 主要试剂

人肺腺癌细胞株H1299、A549购自中科院上海细胞库。ITGAV-siRNA-2913、ITGAV-siRNA-1951、ITGAV-siRNA-1312和阴性对照Negative control FAM均由上海吉玛公司合成。抗体均购自美国BOSTER公司。DMEM培养基、胎牛血清及0.25%胰蛋白酶购自美国Gibco公司。蛋白裂解液RIPA、5×蛋白上样缓冲液、BCA蛋白浓度检测试剂盒等均购自碧云天生物科技有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 GEPIA数据库分析 进入GEPIA数据库(<http://gepia.cancer-pku.cn/>), 输入基因名称ITGAV后, 在Datasets Selection窗口选择“LUAD”、“LUSC”; 设置临界值设定条件(|Log₂FC| Cutoff: 0.5, P value Cutoff: 0.05), 点击“plot”获取基因表达差异图谱。

1.2.2 HPA数据库分析 进入HPA数据库(<https://www.proteinatlas.org/>), 输入基因ITGAV后, 点击search, 点击“tissue”进入组织图谱, 点击“lung”, 获取相应的免疫组织化学切片。

1.2.3 Kaplan-Meier Plotter数据库进行在线生存分析 进入Kaplan-Meier Plotter [Lung Cancer]栏目(<http://kmplot.com/analysis/index.php?p=service&cancer=lung>), 输入基因ITGAV后, 在Survival窗口选择总生存期(OS)和无复发生存期(RFS), 在Radiotherapy窗口选择yes, 点击Draw Kaplan Meier-plotter, 获取生存曲线。

1.2.4 细胞培养 利用FBS浓度为10%的DMEM培养基, 于5%CO₂、37℃的细胞培养箱内, 培养A549、A549R、H1299和H1299R细胞。

1.2.5 非小细胞肺癌放射抵抗株A549R和H1299R细胞的构建 将处在对数生长期的A549和H1299细胞(5×10^6 个/瓶)接种于培养瓶内, 培养瓶内均加入4 ml含FBS为10%的DMEM培养液, 在恒温培养箱中培养24 h后, 2 Gy剂量X射线累计照射28次, 总剂量达到56 Gy(照射能量6 MV, 照射距离100 cm, 照射野15 cm×15 cm, 剂量率2 Gy/min, 放疗设备Varian Unique), 每次照射完毕后继续恒温箱中培养。照射完毕, 对培养瓶中的细胞进行单克隆, 稳定传代, 得到肺癌放射抵抗株A549R和H1299R。

1.2.6 细胞转染 实验分为ITGAV干扰组和阴性对照组。培养A549R和H1299R细胞使其融合度达50%~70%时, ITGAV siRNA转染: siITGAV的三条干扰序列为: ITGAV-siRNA-2913 (F: 5'-CCAC AUUGGUUACCACUAATT-3', R: 5'-UUAGUGG UAACCAAUGUGGTT-3'); ITGAV-siRNA-1951 (F: 5'-CCCUCUGACAUUGAUUGUUTT-3', R: 5'-AACAAUCAUUGUCAGAGGGTT-3'); ITGAV-siRNA-1312 (F: 5'-GCAGGUCUCAGUGU CUCUATT-3', R: 5'-UAGAGACACUGAGACCUG CTT-3')。阴性对照(negative control, NC)序列为: F: 5'-UUCUCCGAACGUGUCACGUTT-3', R: 5'-ACGUGACACGUUCGGAGAATT-3'。收集处于对数生长期的A549R和H1299R细胞, 将细胞密度调整为 2×10^5 个/毫升, 接种在6孔板上, 按照siRNA mate说明书转染siITGAV和NC组细胞, 收集转染48和72 h后的细胞进行后续实验。

1.2.7 qRT-PCR实验 qRT-PCR实验收集处对数生长期的A549R和H1299R细胞, 裂解后依据RNA反转录试剂盒说明书步骤提取RNA, 并进行反转

录合成cDNA, 然后进行PCR反应, PCR反应条件: 95℃预变性1 min, 95℃变性15 s, 60℃退火1 min, 72℃延伸1 min, 40个循环。ITGAV引物序列: F: 5'-ATCTGTGAGGTCGAAACAGGA-3', R: 5'-TGGAGCATACTCAACAGTCTTTG-3'; GAPDH引物序列: F: 5'-GGAGCGAGATCCCTC CAAAAT-3', R: 5'-GGCTGTTGTCATACTTCTCA TGG-3'。GAPDH为内参, 按照 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算ITGAV相对表达量。

1.2.8 蛋白提取及Western blot检测 收集约 1×10^6 个细胞, 提取蛋白, 使用BCA法进行定量, 取10 μ l蛋白, 10%SDS-PAGE胶进行电泳, 转膜后室温下于5%的脱脂奶粉中封闭2 h。4℃条件下一抗孵育8 h, 室温条件下二抗孵育2 h, ECL试剂盒显影。ImagePro Plus 6.0 软件统计目的蛋白与内参蛋白灰度值, 两者之比即为目的蛋白表达量。

1.2.9 克隆形成实验 ITGAV siRNA和NC转染A549R和H1299R细胞后, 经0、2、4、6、8 Gy照射, 将生长状态良好的细胞以 1×10^3 个/孔密度传代培养于6孔板中, 37℃、5%CO₂恒定培养箱培养7~10天, 直到细胞长出新的集落, 固定, 结晶紫染色后显微镜下计数克隆数。

1.2.10 细胞凋亡检测 A549R和H1299R细胞经ITGAV siRNA、NC转染后, 采用6 Gy X射线照射细胞, 继续培养24 h后离心, 收集细胞, PBS预冷, 洗3遍。依照凋亡试剂盒说明书步骤操作, 依次进行Annexin V和PI双染色, 流式细胞仪统计细胞凋亡率。

1.2.11 细胞周期检测 A549R和H1299R细胞经ITGAV siRNA、NC转染, 采用6 Gy X线照射

后, 收集细胞, 预冷的PBS洗3遍。4℃冰箱70%冷乙醇固定过夜, 根据细胞周期试剂盒说明书的操作步骤, 按顺序进行染色, 流式细胞仪检测细胞周期。

1.3 统计学方法

采用GraphPad Prism 7.04软件对数据进行分析, 计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示。多组间比较使用单因素方差分析, 两组间比较使用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NSCLC组织中ITGAV高表达

对TCGA的肺腺癌(共594例, 包括59例正常组织和535例肺腺癌组织)及肺鳞癌(共551例, 包括49例正常组织和502例肺鳞癌组织)数据的查询显示, ITGAV在肺腺癌(图1A)和肺鳞癌(图1B)中过表达($P < 0.001$)。从HPA数据库检索的免疫组织化学染色数据显示, ITGAV蛋白在非小细胞肺癌组织中的表达高于正常组织(图1C)。

2.2 NSCLC组织中ITGAV高表达与预后的关系

ITGAV高表达与肺腺癌患者的OS($HR=1.47$, $P=0.0091$)和RFS($HR=1.78$, $P=0.0076$)不良密切相关, 见图2A~B。但ITGAV的表达与肺鳞癌患者的OS($HR=1.22$, $P=0.21$)和RFS($HR=1.64$, $P=0.082$)无明显相关性, 见图2C~D。提示ITGAV在肺腺癌组织中高表达并与不良预后相关。

2.3 A549R和H1299R细胞放射敏感度检测

与亲本细胞相比, A549R和H1299R细胞经过X射线照射后其放疗抵抗能力增加, 见图3。

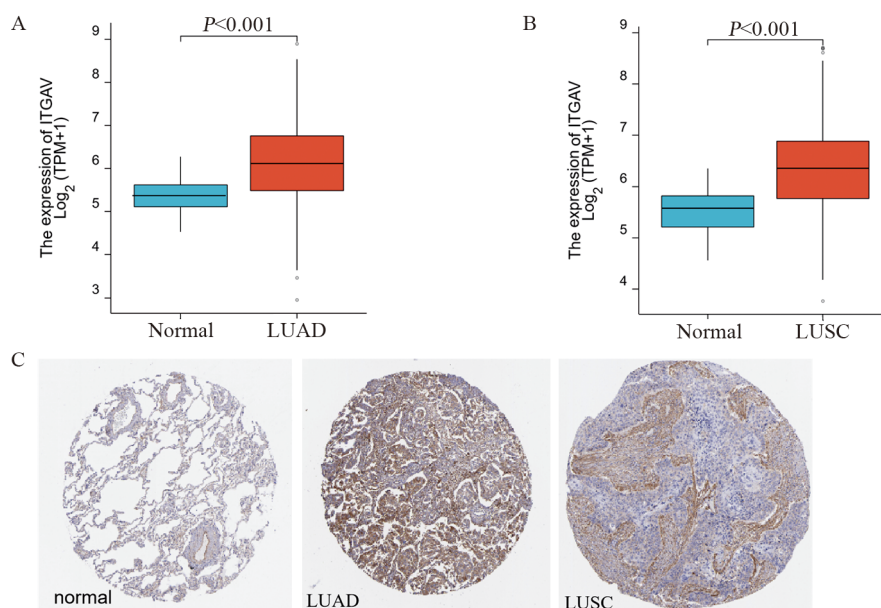


图1 TCGA数据库(A, B)和HPA数据库(C)分析ITGAV在肺腺癌和肺鳞癌组织中的表达

Figure 1 Expression of ITGAV in lung adenocarcinoma (LUAD) and lung squamous cell carcinoma (LUSC) analyzed using TCGA database(A, B) and HPA database(C)

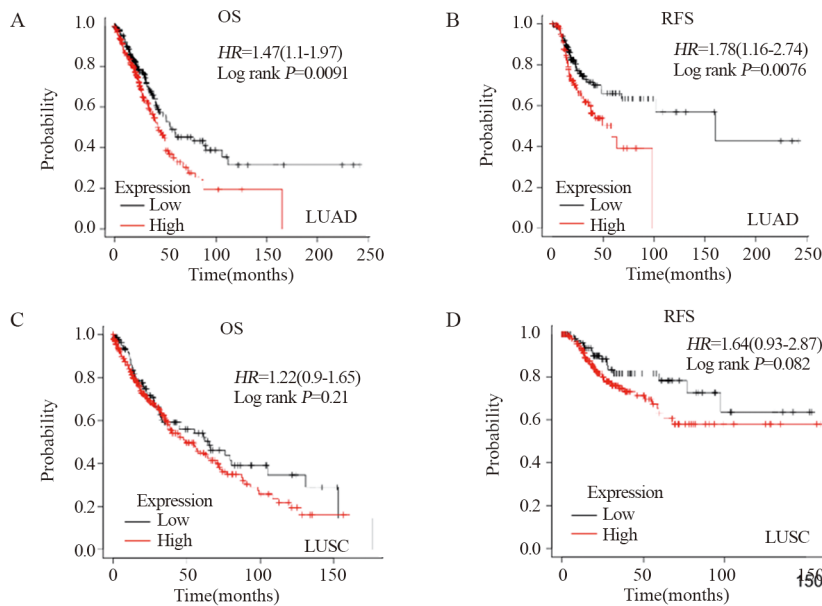
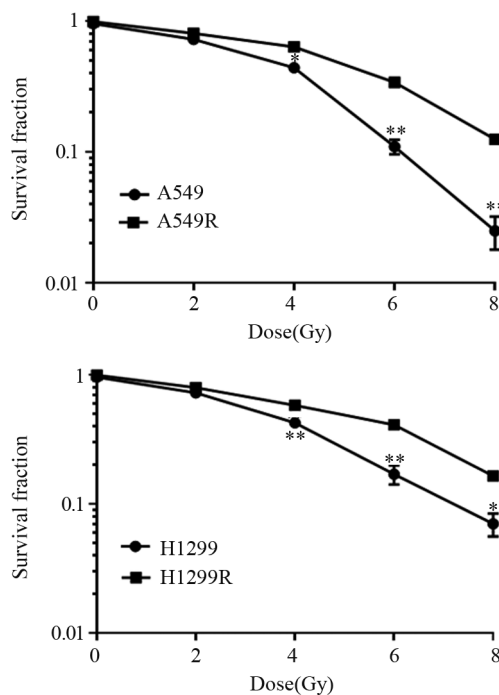


图2 利用Kaplan-Meier Plotter数据库分析ITGAV表达水平与肺腺癌(A、B)、肺鳞癌(C、D)患者预后关系

Figure 2 Relationship between ITGAV expression and prognosis of patients with LUAD(A, B) or LUSC(C, D) analyzed using Kaplan-Meier Plotter database



*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$, compared with A549R or H1299R cells.

图3 A549、A549R(A)和H1299、H1299R(B)照射后细胞存活曲线

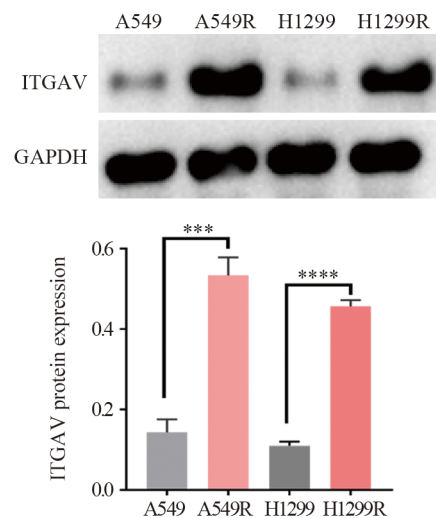
Figure 3 Survival curves of A549, A549R(A), H1299, and H1299R cells(B) after irradiation

2.4 ITGAV在A549R和H1299R细胞中的表达

Western blot结果显示ITGAV在A549R细胞中的表达高于A549细胞 ($P=0.0003$), 在H1299R细胞中的表达高于H1299细胞 ($P<0.0001$), 见图4。

2.5 si-RNA转染效率验证

为了研究ITGAV在非小细胞肺癌细胞辐射抗性中的生物学功能, 我们用对照 (NC) 或si-RNA载体 (siITGAV-2913、siITGAV-1951、



: $P < 0.001$; *: $P < 0.0001$.

图4 Western blot检测A549、A549R、H1299和H1299R细胞ITGAV的表达水平

Figure 4 Expression of ITGAV in A549, A549R, H1299, and H1299R cells detected by Western blot analysis

siITGAV-1312) 转染A549R和H1299R细胞。通过qRT-PCR和Western blot验证转染效率。qRT-PCR检测结果显示: 与NC组 (0.96 ± 0.030) 相比、siITGAV-2913组 (0.32 ± 0.017)、siITGAV-1951组 (0.18 ± 0.011)、siITGAV-1312组 (0.2367 ± 0.012) mRNA在A549R中相对表达量差异有统计学意义 (均 $P < 0.0001$), 见图5A; Western blot检测结果显示: A549R和H1299R细胞中, siITGAV-1951、siITGAV-1312、siITGAV-2913均显著抑制了ITGAV蛋白水平的表达, 而siITGAV-1951无论是在A549R还是H1299R细胞中, 沉默效果最佳 ($P < 0.0001$),

见图5B~E。因此，我们选择siITGAV-1951进行后续功能实验。

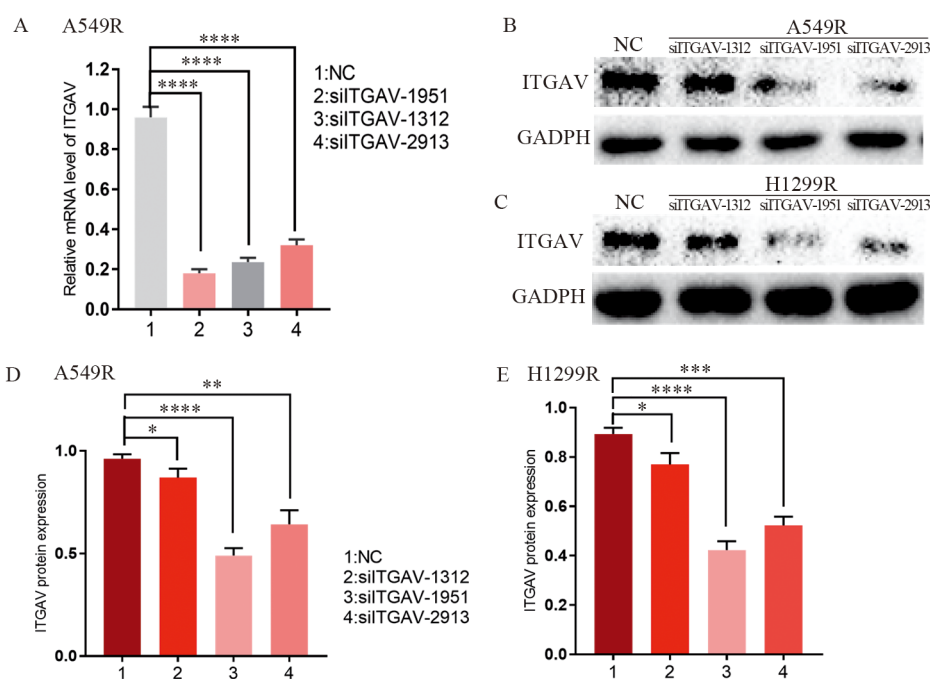
2.6 抑制ITGAV对肺腺癌细胞克隆形成能力的影响

克隆形成实验结果显示，经0、2、4、6、8 Gy X线照射，ITGAV干扰组细胞的克隆形成能力明显低于阴性对照组（ P 均 <0.05 ），见图6。

2.7 抑制ITGAV对肺腺癌细胞凋亡和细胞周期的影响

流式细胞仪凋亡分析显示，ITGAV在无照射

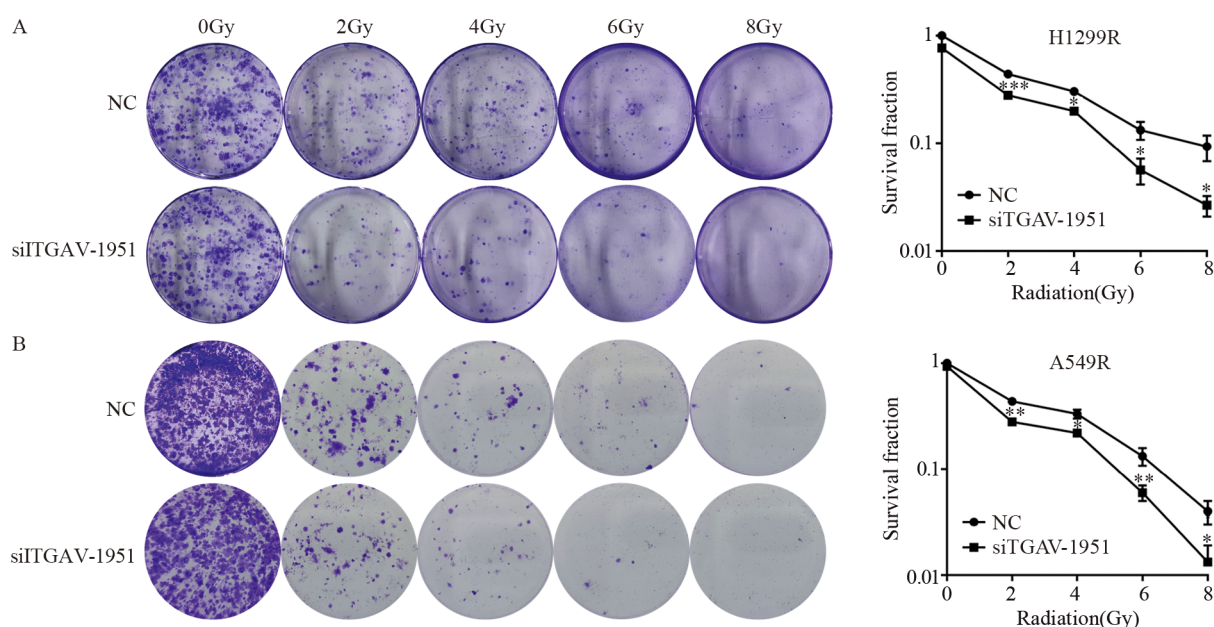
条件下对NSCLC细胞凋亡无明显影响。然而，6 Gy X线照射48 h后，A549R-siITGAV和H1299R-siITGAV组的凋亡细胞比例明显高于对照组（ $P_{H1299R}<0.0001$ ， $P_{A549R}=0.0002$ ），见图7A~B。经6 Gy X线照射后，A549R-siITGAV和H1299R-siITGAV细胞的G₂/M期细胞比例高于阴性对照组（ $P_{H1299R}<0.0001$ ， $P_{A549R}=0.0007$ ），见图7C~D。这些结果表明，ITGAV干扰后肺腺癌细胞凋亡率增加、阻滞于G₂/M期的细胞增加。



*, $P<0.05$; **, $P<0.01$; ***, $P<0.001$; ****, $P<0.0001$

图5 qRT-PCR(A)和Western blot(B~E)检测siITGAV的干扰效果

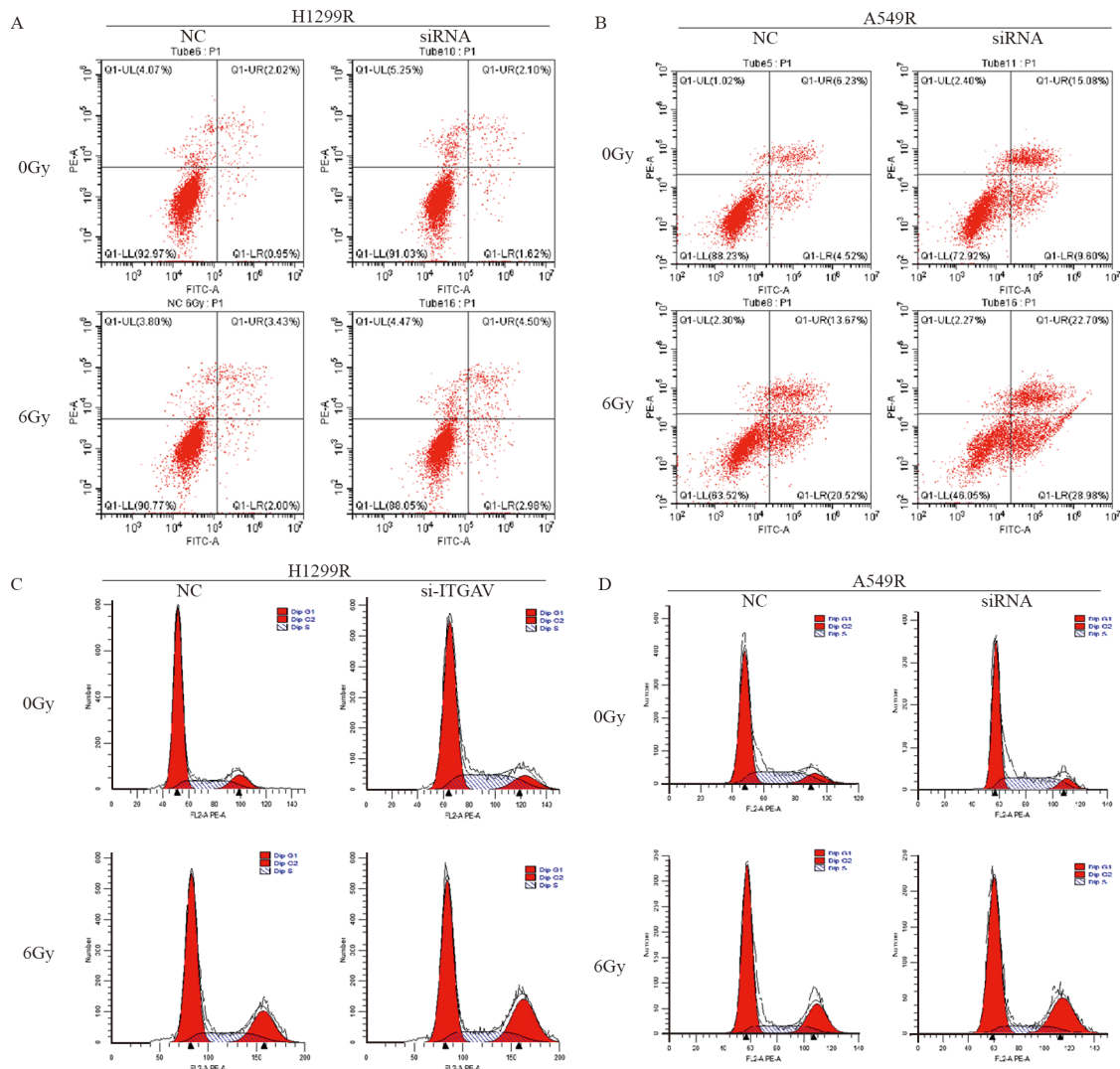
Figure 5 Interference effects of siITGAV detected by qRT-PCR(A) and Western blot (B-E) analyses



*, $P<0.05$; **, $P<0.01$; ***, $P<0.001$, compared with NC groups.

图6 克隆形成实验检测不同剂量照射下ITGAV对肺腺癌细胞H1299R(A)和A549R(B)克隆形成能力的影响

Figure 6 Survival of H1299R(A) and A549R(B) cells in each group detected by cloning formation assay after irradiation



: $P < 0.01$; *: $P < 0.001$; compared with blank and NC groups.

图7 流式细胞术检测ITGAV干扰对肺腺癌细胞凋亡(A、B)、周期(C、D)的影响

Figure 7 Cell apoptosis(A, B) and cycle(C, D) in each group detected by flow cytometry

3 讨论

肿瘤放射抵抗是一个多基因共同调控的复杂生物学过程。文献证实放疗抵抗的发生与DNA损伤修复、细胞周期阻滞、乏氧、逃避凋亡、线粒体能量改变、肿瘤干细胞增殖、亚克隆形成等多种因素相关^[6]。因此,研究非小细胞肺癌放射抵抗的分子生物学机制,寻找放疗抵抗新靶点对提高放射敏感性尤为重要。整合素是一种跨膜糖蛋白,其在肿瘤细胞黏附、改变肿瘤细胞周期、抑制肿瘤细胞凋亡、促进肿瘤血管内皮细胞生成、介导肿瘤细胞侵袭转移等方面发挥重要作用^[7]。ITGAV作为整合素家族一员,目前已被证实与前列腺癌^[8]、胰腺癌^[9]和肝癌^[10]的侵袭、扩散或不良预后有关。Cheuk等^[11]研究显示整合素ITGAV的沉默通过改变BCL2和PXN的表达来抑制乳腺癌细胞的增殖、侵袭和自我更新。但ITGAV在非小细胞

肺癌放射抵抗中的作用尚不清楚。

本研究通过TCGA数据库分析表明,与正常肺组织相比,整合素ITGAV在肺腺癌和肺鳞癌组织中表达明显增加,HPA数据库检索的免疫组织化学染色数据也表明ITGAV蛋白在非小细胞肺癌组织中的表达高于正常组织,并且通过Kaplan-Meier Plotter数据库发现ITGAV高表达与肺腺癌患者较短OS和RFS有关。这些结果与Loeser等^[12]研究结果一致。

为进一步研究ITGAV与NSCLC放射抵抗关系,本研究干扰了ITGAV在A549R和H1299R细胞中的表达,经不同剂量照射后,发现随着照射剂量增加,干扰组及对照组克隆存活率均显著降低,但与NC组相比,si-ITGAV组克隆形成率下降更为明显。这与Lee等^[13]研究结果相似。他们发现沉默ITGAV后,STAT5的磷酸化下降,NSCLC克

隆形成率明显减低。本研究还发现, 经6 Gy X线照射后, si-ITGAV组凋亡率、G₂/M期阻滞增加, 证明ITGAV的沉默与NSCLC较低克隆存活率、对辐射诱导的凋亡抵抗力下降以及G₂/M期阻滞有关。Li等^[14]研究ITGB1与NSCLC放射抵抗关系时也有相似的结果, 他们发现沉默ITGB1后, A549R和H460R细胞的克隆形成存活率下降, 并且与照射后的野生型细胞相比, 细胞凋亡率及G₂/M期阻滞增加。

综上所述, 本研究初步证实了ITGAV在非小细胞肺癌放射抵抗中的作用, 但ITGAV介导非小细胞肺癌放射抵抗的具体分子机制尚未阐明, 今后, 我们将在本研究的基础上, 进一步探究整合素ITGAV及其他成员在肺癌细胞中的表达情况及发生、发展的机制, 为解决临床NSCLC放疗抵抗问题提供有利线索和可靠依据。

参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, *et al.* Cancer Statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33.
- [2] Felix AS, Brinton LA. Cancer Progress and Priorities: Uterine Cancer[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2018, 27(9): 985-994.
- [3] Ginsberg MH. Integrin activation[J]. BMB Rep, 2014, 47(12): 655-659.
- [4] Li ZH, Zhou Y, Ding YX, *et al.* Roles of integrin in tumor development and the target inhibitors[J]. Chin J Nat Med, 2019, 17(4): 241-251.
- [5] Ellert-Miklaszewska A, Poleszak K, Pasierbinska M, *et al.* Integrin Signaling in Glioma Pathogenesis: From Biology to Therapy[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(3): 888.
- [6] Buckley AM, Lynam-Lennon N, O'Neill H, *et al.* Targeting hallmarks of cancer to enhance radiosensitivity in gastrointestinal cancers[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(5): 298-313.
- [7] Michael M, Parsons M. New perspectives on integrin-dependent adhesions[J]. Curr Opin Cell Biol, 2020, 63: 31-37.
- [8] Ju G, Zhu Y, Du T, *et al.* MiR-197 Inhibitor Loaded AbCD133@MSNs@GNR Affects the Development of Prostate Cancer Through Targeting ITGAV[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 646884.
- [9] Kemper M, Schiecke A, Maar H, *et al.* Integrin alpha-V is an important driver in pancreatic adenocarcinoma progression[J]. Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 214.
- [10] Weiler SME, Lutz T, Bissinger M, *et al.* TAZ target gene ITGAV regulates invasion and feeds back positively on YAP and TAZ in liver cancer cells[J]. Cancer Lett, 2020, 473: 164-175.
- [11] Cheuk IW, Siu MT, Ho JC, *et al.* ITGAV targeting as a therapeutic approach for treatment of metastatic breast cancer[J]. Am J Cancer Res, 2020, 10(1): 211-223.
- [12] Loeser H, Scholz M, Fuchs H, *et al.* Integrin alpha V (ITGAV) expression in esophageal adenocarcinoma is associated with shortened overall-survival[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 18411.
- [13] Lee YS, Kim KC, Mongre RK, *et al.* IL-32γ suppresses lung cancer stem cell growth via inhibition of ITGAV-mediated STAT5 pathway[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(7): 506.
- [14] Li Y, Sun C, Tan Y, *et al.* ITGB1 enhances the Radioresistance of human Non-small Cell Lung Cancer Cells by modulating the DNA damage and YAP1-induced Epithelial-mesenchymal Transition[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(2): 635-650.

[编辑: 安凤; 校对: 刘红武]

作者贡献:

唐园惠: 实验实施、论文写作

朱圣明、柴晶晶: 提供实验技术和写作指导及资金支持

韩佳慧、田超: 实验实施

邓鑫州、段奇文: 实验设计、提供实验平台及论文写作指导