

· 临床研究 ·

基于TCGA数据库分析ITGA5 mRNA在头颈部鳞状细胞癌中的表达及其预后价值

张舒婷,刁鹏飞,金致纯,严斌*,王林*

南京医科大学口腔疾病研究江苏省重点实验室,南京医科大学附属口腔医院正畸科,江苏 南京 210029

[摘要] 目的:分析头颈部鳞状细胞癌中整合素 $\alpha 5$ (integrin $\alpha 5$, ITGA5)的表达与预后的相关性。方法:利用TCGA数据库中头颈部鳞状细胞癌的RNA表达数据集和相应的临床随访信息,提取mRNA表达谱进行差异分析,并在GEO数据库中进一步验证。结果:通过TCGA表达谱数据分析发现ITGA5 mRNA在肿瘤组织中的表达明显高于正常组织,且Kaplan-Meier分析显示ITGA5高表达组的患者总体存活时间明显缩短($P < 0.05$)。在GEO数据库中验证后证实ITGA5 mRNA表达水平是1个独立的预后指标,对预测患者生存具有较好的敏感性和特异性。结论:ITGA5与头颈部鳞状细胞癌患者的生存预后密切相关,可能作为新的预后标志物。

[关键词] 头颈部鳞状细胞癌;整合素 $\alpha 5$;癌症基因组图谱

[中图分类号] R730.261

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)06-832-07

doi: 10.7655/NYDXBNS20200611

Expression and prognostic value of ITGA5 mRNA in head and neck squamous cell carcinoma based on TCGA database

ZHANG Shuting, DIAO Pengfei, JIN Zhichun, YAN Bin*, WANG Lin*

Jiangsu Key Laboratory of Oral Diseases, Departement of Orthodontics, the Affiliated Stomatology Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to analyze the correlation between the expression of integrin $\alpha 5$ (ITGA5) and prognosis of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). **Methods:** The RNA-seq data and relevant clinical follow-up information of HNSCC in TCGA database were used to establish mRNA spectrum for variation analysis, further verification was conducted in GEO databases. **Results:** The mRNA expression of ITGA5 was found significantly higher in tumor tissues compared to normal tissues, and the overall survival of patients by Kaplan-Meier analyses in ITGA5 high-expression group was notably shortened ($P < 0.05$). The expression level of ITGA5 could be treated as an independent prognostic indicator since it was verified in GEO databases to be sensitive and specific for patient survival and prognosis. **Conclusion:** ITGA5 is closely related to the survival and prognosis of HNSCC patients and may serve as a novel prognostic biomarker.

[Key words] HNSCC; ITGA5; cancer genome atlas

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(06): 832-838]

[基金项目] 国家自然科学基金(81571005);江苏省高等学校自然科学研究重大项目(17KJA320003);江苏省“333高层次人才培养工程”(BRA2016511);江苏省高校优势学科建设工程资助项目

*通信作者(Corresponding author), E-mail: byan@njmu.edu.cn; lw603@njmu.edu.cn

头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)是世界上第6大常见的恶性肿瘤,是引起死亡的主要癌症类型之一^[1]。吸烟、饮酒、咀嚼槟榔和人乳头瘤病毒感染等被认为是导致HNSCC发生的重要原因。目前HNSCC综合序列治疗包括手术切除、放疗和化疗,然而患者5年生存率并没有明显提高^[2]。肿瘤临床分期、浸润深度、手术

切缘和累及颈部淋巴结等临床病理参数已被确定与肿瘤局部复发、远处转移以及患者生存密切相关^[3]。然而,上述预测参数的有效性和特异性相对较低,并不能满足临床需要^[3-4]。所以,寻找准确、可靠的生物标志物对HNSCC患者的早期发现、优化分层、治疗方案选择以及预后预测尤为重要。

整合素是一种存在于细胞表面的细胞黏附分子,是由1个α亚基和1个β亚基组成的异二聚体。目前已发现的24种整合素由18种α亚基和8种β亚基以不同的形式组合而成。作为一种跨膜蛋白,整合素在不同的细胞或细胞与细胞外基质之间的通讯中起到纽带作用从而调节细胞增殖和迁移^[5]。研究证实整合素参与了多种恶性肿瘤的生长、侵袭和转移^[6]。整合素α5(integrin α5,ITGA5)是整合素蛋白家族的一员,与整合素结合β1的亚基形成α5β1异质二聚体,识别其特定的配体纤维连接蛋白^[7]。研究证实ITGA5在胃癌、乳腺癌、卵巢癌中呈现高表达,可作为肿瘤预后标志物,且与患者的不良预后密切相关^[8-10]。但是ITGA5在HNSCC患者中的表达和对预后的影响尚不清楚。

本研究通过公开的在线数据库癌症基因组图谱(the cancer genome atlas,TCGA),对HNSCC患者中ITGA5的表达与预后的相关性进行全面综合的分析,并从GEO(Gene Expression Omnibus)数据库中选择相关数据进行验证,为进一步研究ITGA5在HNSCC发生发展的作用机制、诊断及预后提供了新的线索和思路。

1 材料和方法

1.1 材料

公共的在线数据库TCGA(<https://cancergenome.nih.gov/>)包含30多种癌症数千个肿瘤样本的多种模式的基因组数据。利用TCGA数据库的GDC下载软件下载HNSCC的RNA表达(RNA-seq)数据集和相应的临床随访信息,共546例样本数据,包括502例肿瘤组织样本,44例正常组织样本,其中499例患者有完整的随访时间数据。其流行病学、临床病理和随访信息包括年龄、性别、吸烟史、饮酒史、肿瘤大小、病理分级、颈淋巴结转移及临床分期(表1)。

1.2 方法

从RNA-seq数据集中提取出共20 024个mRNA的表达谱。通过R语言软件的Limma R package在样本内部和样本之间进行数据的标准化和归一化,最终定义每个mRNA的表达水平为原始表达值的

表1 TCGA数据库中HNSCC患者的临床病理特征
Table 1 The clinicopathological characteristics of patients with HNSCC from TCGA (N=499)

临床病理指标	例数	比例(%)
年龄		
<60岁	220	44.09
≥60岁	279	55.91
性别		
男	366	73.35
女	133	26.65
吸烟史		
<3年	279	55.91
≥3年	209	41.88
未知	11	2.21
饮酒史		
无	156	31.26
有	331	66.33
未知	12	2.41
肿瘤大小		
T1~T2	155	31.06
T3~T4	332	66.53
NA	12	2.41
病理分级		
I~II	94	18.84
III~IV	337	67.54
NA	68	13.62
颈淋巴结转移		
N0	186	37.27
N+	298	59.72
NA	15	3.01
临床分期		
I~II	110	22.04
III~IV	364	72.95
NA	25	5.01

NA:不确定。

$\log_2(x+1)$ 。考虑到一些mRNA表达水平相对较低,在RNA测序过程中,丰度可能没有被描述出来。因此,这里定义1个mRNA的丰度筛选条件:≥25%的样本mRNA表达水平大于0。利用R语言软件edgeR R package进行差异分析。此外,从另一个公共的在线数据库GEO(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)下载了2个口腔鳞状细胞癌的独立数据集GSE41613(97例样本)和GSE42743(74例样本)做进一步的提取和联合分析^[11]。

1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0和R 3.5.3软件进行统计分析和生成数据图像。肿瘤组织与正常组织间mRNA表

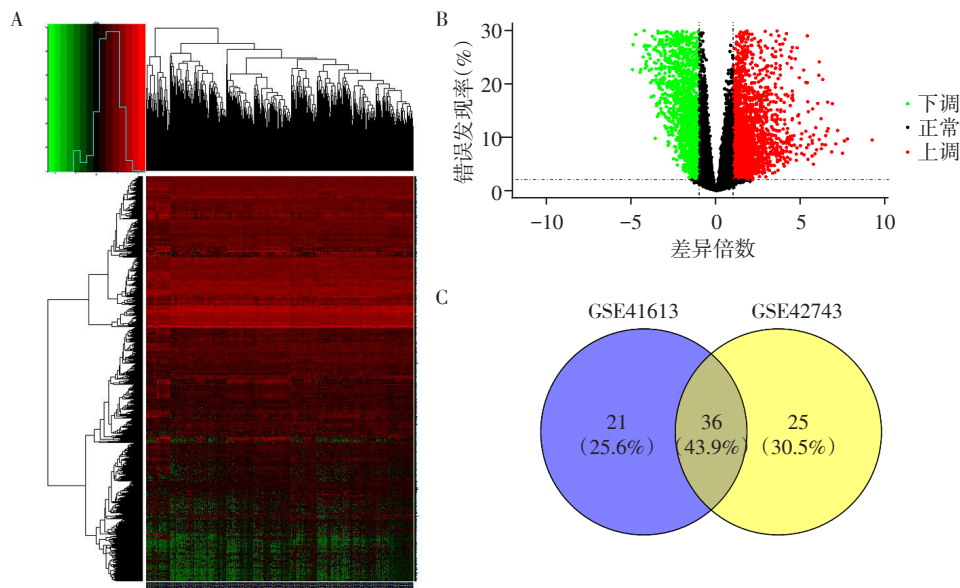
达差异采用配对 *t* 检验。采用 Cox 比例风险回归模型进行单因素和多因素预后分析。绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线计算曲线下面积 (area under the curves, AUC) 大小。基于 ROC 曲线、患者的生存状态和随访时间计算得出的最佳分界值 (cutoff value), 将患者分成低表达和高表达两组, 并绘制 Kaplan-Meier 曲线, 通过 log-rank test 进行检验分析。计算 95% 置信区间 (CI) 的风险比 (hazard rate, HR) 用来评估相关性。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 确定 ITGA5 为研究分析的目的基因

TCGA 数据库下载的 546 例 HNSCC 20 024 个 mRNA 表达数据, 通过 R 语言软件的 Limma R package 进行数据的标准化处理后的表达水平见图 1A。通过 R 语言软件的 edgeR R package 对 mRNA 表达

谱进行肿瘤组织和正常组织之间的差异分析, 得到 4 536 个表达水平有明显差异的 mRNA ($P < 0.05$, 图 1B), 相对于正常组织, 其中 2 352 个 mRNA 在肿瘤组织中表达水平上调, 2 184 个 mRNA 表达水平下调。选取表达水平上调的 2 352 个 mRNA 进行单因素 Cox 回归预后分析, 发现 191 个 mRNA 的高表达不利于 HNSCC 患者的生存预后 ($HR > 1$, $P < 0.05$)。接下来, 在 2 个口腔鳞状细胞癌的独立数据集 GSE41613 和 GSE42743 对这 191 个 mRNA 做进一步的提取和单因素 Cox 回归预后分析后取交集 ($HR > 1$, $P < 0.05$, 图 1C)。有 36 个 mRNA 在两个数据集中均为高表达, 不利于患者的生存预后。ITGA5 在其他类型癌症中已有了相关研究, 而在 HNSCC 中尚未见研究报道。对 TCGA 的 HNSCC 数据分析显示: ITGA5 在肿瘤组织与正常组织之间的差异较明显 [$\log_2(\text{Fold change}) = 2.342$, $P < 0.001$]。因此, 选择 ITGA5 作为研究对象进行后续分析。



A: TCGA 数据库中 HNSCC 差异基因表达的热图 ($P < 0.05$); B: TCGA 数据库中 HNSCC 组织与正常组织比较, 基因表达差异变化分布的火山图 (红色代表上调基因, 绿色代表下调基因, 黑色代表无变化基因); C: GSE41613 和 GSE42743 中与预后相关的基因交集 ($P < 0.05$)。

图 1 筛选 TCGA 和 GEO 数据库中差异及与预后相关的基因

Figure 1 Identification of prognostic genes in HNSCC from TCGA and GEO databases

2.2 ITGA5 mRNA 在肿瘤组织与正常组织中的表达差异

TCGA 的 HNSCC 数据库中, ITGA5 mRNA 在肿瘤组织中的表达明显高于正常组织, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$, 图 2A)。对数据库中 44 例 HNSCC 肿瘤组织与其配对的正常组织中的 ITGA5 mRNA 表达水平进行配对 *t* 检验, 显示相对于正常组织, 肿瘤

组织中 ITGA5 呈现出显著高表达 (图 2B), 且差异具有统计学意义 ($P < 0.001$)。使用了 GEPIA (<http://gepia2.cancer-pku.cn/>) 对 TCGA 收录的 33 种癌症数据进行分析, 发现 ITGA5 不是特异性地在 HNSCC 患者中呈现高表达 (图 2C)。ITGA5 在多形成性胶质细胞瘤 (glioblastoma multiforme, GBM)、肾透明细胞癌 (kidney renal clear cell carcinoma, KIRC)、胰腺癌

(pancreatic adenocarcinoma, PAAD)、睾丸癌(testicular germ cell tumor, TGCT)和HNSCC这5种癌症的肿瘤组织中显著高表达。在膀胱尿路上皮癌(bladder urothelial carcinoma, BLCA)、宫颈鳞癌和腺癌(cervical squamous cell carcinoma and endocervical adenocarcinoma, CESC)、结肠癌(colon adenocarcinoma, COAD)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(lymphoid neoplasm diffuse large B-cell lymphoma, DLBC)等14种癌症的肿瘤组织中呈显著低表达($P < 0.05$),进一步说明了ITGA5与癌症的密切关系。

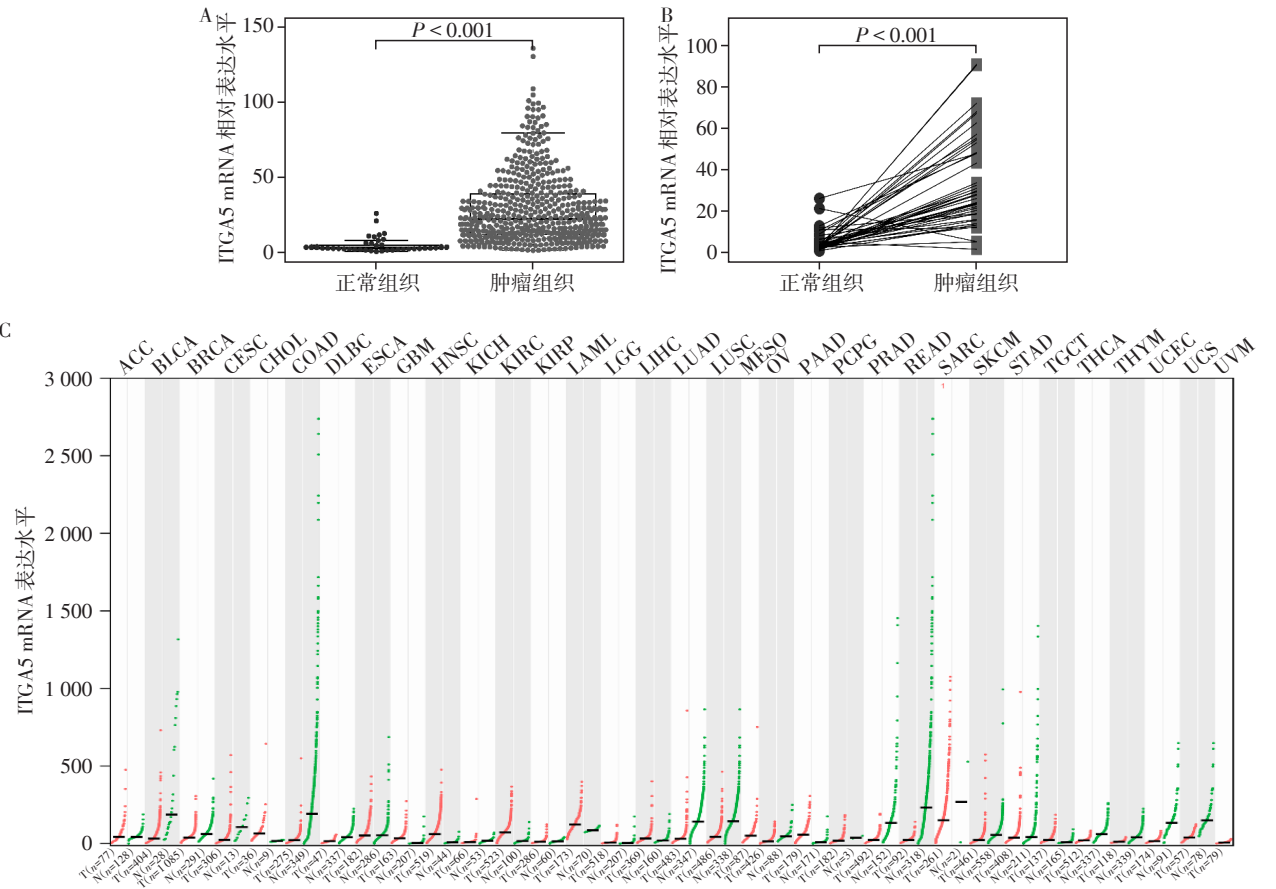
2.3 ITGA5 mRNA 表达与 HNSCC 患者生存预后的关系

本研究中下载的TCGA数据中,499例患者有完整的临床随访信息,利用R语言软件的ROC package 绘制ROC曲线图来评价ITGA5 mRNA 表达水平预测患者生存预后的敏感性和特异性。ROC曲线下面积AUC为0.615(图3A)。根据ROC曲线计算在最大敏感性和特异性下得出的ITGA5 mRNA 表达水

平的最佳分界值(23.435),将患者划分为低表达组($n=263$)和高表达组($n=236$),用于患者的总体生存率分析。经Kaplan-Meier生存分析和Log-rank检验表明,相对于低表达组患者,ITGA5 mRNA 高表达组患者总体生存率明显降低(图3B, $P < 0.001$)。

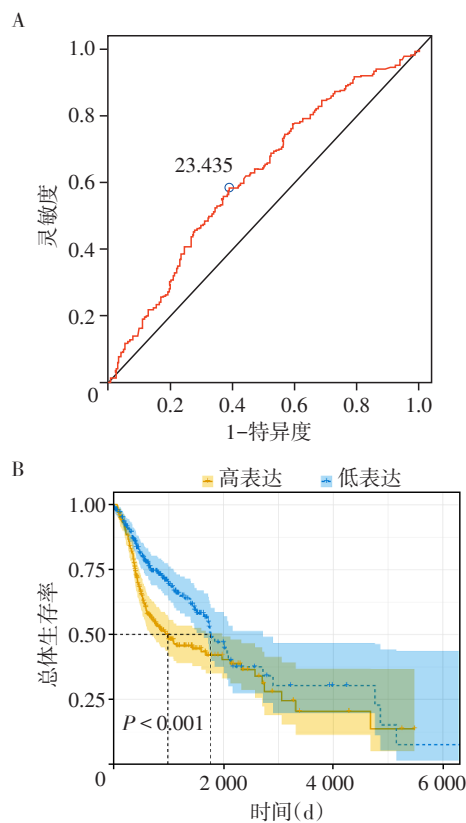
2.4 HNSCC 中 ITGA5 mRNA 表达水平和临床病理参数的单因素和多因素预后分析

接下来对ITGA5 mRNA 表达水平和一些临床病理参数进行Cox回归分析。单因素Cox回归分析表明ITGA5 mRNA 表达水平与患者的总体生存率显著相关($HR=1.572, 95\%CI=1.200\sim2.060, P=0.001$,表2)。此外,几个目前临床上已经确认的预后因素,如肿瘤大小、病理分期、颈部淋巴结转移在该数据库中也表现为与患者的总体生存率相关。为了进一步表现ITGA5 mRNA 表达水平的预后价值,去除了其他混杂因素后进行多因素Cox回归分析,结果表明ITGA5 mRNA 表达水平是1个独立的预后指标($HR=1.396, 95\%CI=1.017\sim1.916, P=0.039$,表2)。



A: 所有癌组织与正常组织中ITGA5 mRNA 的表达差异;B: 44 对配 HNSCC 对癌组织与正常组织中ITGA5 mRNA 的表达差异;C: TCGA 数据库收录的所有癌症中,ITGA5 mRNA 的表达差异。N: 正常组织;T 肿瘤组织。

图2 TCGA 数据库中ITGA5 mRNA 在HNSCC 组织与配对正常组织样本之间的表达差异
Figure 2 The difference of the relative mRNA expression of ITGA5 between HNSCC and normal paired samples in TCGA



A: ITGA5 mRNA 表达与患者总体生存率关系的敏感性和特异性的 ROC 曲线分析, 及确认最优分界值 (蓝色标记代表最优分界值), AUC=0.615; B: 基于最优分界值划分的 ITGA5 mRNA 的表达高低与患者总体生存率的 Kaplan-Meier 曲线分析。

图3 TCGA 数据库中 ITGA5 mRNA 表达与 HNSCC 患者总体生存率的关系

Figure 3 The correlation between the ITGA5 mRNA expression level and the overall survival rate of HNSCC patients in TCGA

2.5 在 GEO 数据库中验证 ITGA5 的预后意义

Kaplan-Meier 生存分析和 Log-rank 检验显示在 GSE41613 和 GSE42743 中, 相对于 ITGA5 mRNA 低

表达组的患者, 高表达组的患者总体生存率也显著降低 ($P < 0.001$, $P = 0.020$, 图 4A、B)。两组 GEO 数据 ROC 曲线的 AUC 分别为 0.718 和 0.644 (图 4C、D), 表明 ITGA5 mRNA 表达水平对预测患者生存具有较好的敏感性和特异性。

3 讨 论

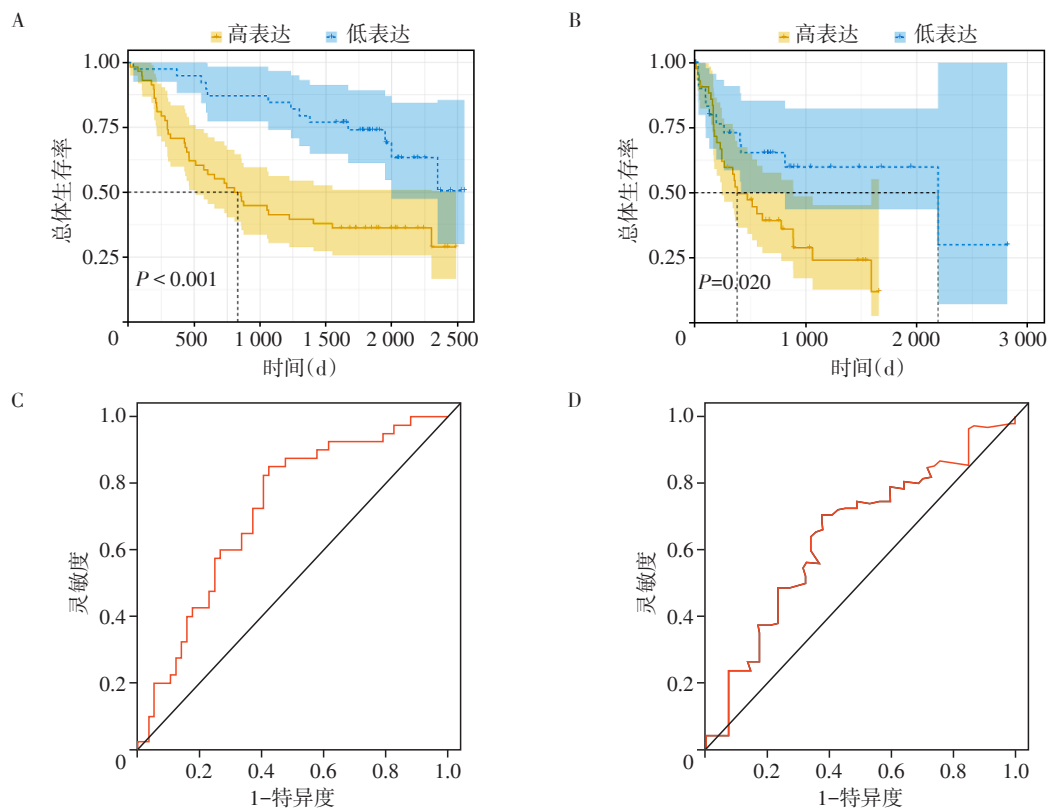
HNSCC 是由基因变异、表观遗传以及环境等因素引起的鳞状细胞癌^[12]。HNSCC 患者的预后不佳, 寻找有效预测能力的生物标志物和药物治疗靶标为当下的迫切需求。随着微阵列和 RNA 测序等高通量技术的巨大进步, 基因图谱已经成为了解癌症进展、治疗选择和寻找预测患者结局的分子生物标志物的有力手段^[13]。通过对口腔鳞癌数据库进行提取和分析, 发现了 36 个 mRNA 高表达不利于患者的生存预后, 由于 ITGA5 在 HNSCC 中尚未有研究报道, 且其在肿瘤组织与正常组织之间的差异较明显 [$\log_2(\text{Fold change}) = 2.342$, $P < 0.001$], 因此, 选取 ITGA5 作为研究对象。本研究从 TCGA 数据库中挖掘了 HNSCC 患者原始的 RNA-seq 数据, 从而确认 ITGA5 独立于传统的预后因素而与患者的生存密切相关, 并进一步在 GEO 数据库的原始数据中进行了验证。

最近研究结果表明, 整合素参与干细胞和癌症生物学的调控, 是癌症发展和肿瘤细胞耐药所必需的。整合素通过依赖黏附和非黏附途径促进癌症进展, 特异性的整合素不仅是干细胞标志物, 同时决定干细胞的行为, 并且整合素通过典型和非典型机制调控治疗的耐药性^[14]。其中以 ITGA5 的异常表达与癌症的发生发展更为密切相关。ITGA5 基因是整合素家族的重要一员, 位于染色体上 12q11~q13,

表2 ITGA5 mRNA 表达水平与临床病理参数的单因素及多因素 Cox 回归分析

Table 2 Univariate and multivariate Cox-regression analyses of ITGA5 and clinicopathological parameters in HNSCC

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
年龄(≥ 60 岁, < 60 岁)	1.291(0.981~1.700)	0.069	1.313(0.945~1.825)	0.105
性别(男, 女)	0.754(0.566~1.004)	0.054	0.791(0.555~1.128)	0.195
吸烟史(≥ 3 年, < 3 年)	0.802(0.606~1.062)	0.123	0.831(0.607~1.138)	0.248
饮酒史(有, 无)	0.978(0.734~1.304)	0.880	1.022(0.726~1.437)	0.902
肿瘤大小(T3~T4, T1~T2)	1.569(1.143~2.153)	0.005	1.665(0.898~3.085)	0.106
病理分级(Ⅲ~Ⅳ, I~II)	1.743(1.177~2.580)	0.006	1.568(0.853~2.881)	0.147
颈淋巴结转移(N+, N0)	1.383(1.039~1.842)	0.026	1.314(0.890~1.939)	0.169
临床分期(Ⅲ~Ⅳ, I~II)	1.257(0.901~1.753)	0.178	0.637(0.358~1.134)	0.125
ITGA5(高, 低)	1.572(1.200~2.060)	0.001	1.396(1.017~1.916)	0.039



A、B:ITGA5 mRNA 的表达高低与患者总体生存率的Kaplan-Meier 曲线分析。A: 在GSE41613中;B: 在GSE42743中。C、D:ITGA5 mRNA 表达与患者总体生存率关系的敏感性和特异性的ROC 曲线分析。C: 在GSE41613中,AUC=0.718;D: 在GSE42743中,AUC=0.644。

图4 在GSE41613和GSE42743中验证ITGA5 mRNA 的表达与患者总体生存率的关系

Figure 4 The correlation between the ITGA5 mRNA expression level and the overall survival rate in GSE41613 and GSE42743

编码纤维连接受体蛋白ITGA5,具有组织和功能特异性,其主要是通过细胞外结构与细胞外基质蛋白结合,调节细胞黏附、增殖、凋亡和运动等生物学功能^[15-16]。ITGA5在胃癌中呈现高表达,且ITGA5高表达的患者生存预后更差^[8]。ITGA5糖基化修饰还会促进结直肠癌的发生和发展^[17]。ITGA5还可作为非小细胞肺癌的独立预后因子^[18]。此外,ITGA5在不同癌症中还发挥不同的生物学功能。人类间充质干细胞可通过靶向调控ITGA5促进肝癌细胞的迁移和侵袭^[19]。ITGA5在乳腺癌中可促进癌细胞向骨黏附,与乳腺癌的骨转移有关^[20]。在胃癌中,靶向抑制ITGA5会导致胃癌细胞的侵袭、迁移能力明显下降^[21]。值得注意的是,有研究表明ITGA5通过调控PI3K/AKT信号通路的激活,促进口腔鳞状细胞癌细胞的增殖、迁移和侵袭从而促进口腔鳞状细胞癌的恶性进展^[22]。口腔是HNSCC最主要的发病部位^[23-24]。虽然ITGA5已被证实是口腔癌的促癌基因之一,但是其在人类HNSCC中的表达情况及与癌症发生、发展及预后的关系尚未被证实。且ITGA5并

非在所有肿瘤中呈高表达,在部分肿瘤组织呈显著低表达(图2C)。因此本研究首先利用TCGA数据集进行差异表达、单因素回归分析并结合GEO数据库,最终确认ITGA5在HNSCC患者中明显高表达,说明其在HNSCC中是促癌基因。然后进行生存预后分析,并采用ROC曲线评价其预测能力,发现ITGA5与HNSCC患者的生存预后密切相关。Cox因素回归分析进一步说明了ITGA5是1个独立的预后因素。

综上所述,本研究采用生物信息学的方法利用TCGA与GEO的肿瘤大样本数据库进行分析,发现ITGA5可能有预测HNSCC的作用,可作为HNSCC发生、发展及预后的生物标志物,为HNSCC提供了潜在的治疗靶点。未来需进一步探索ITGA5在HNSCC中的生物学功能及其作用机制,为临床治疗提供新的手段和思路。

【参考文献】

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30

[2] MILLER K D, SIEGEL R L, LIN C C, et al. Cancer treat-

- ment and survivorship statistics, 2016 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(4): 271–289
- [3] LYDIATT W M, PATEL S G, O’SULLIVAN B, et al. Head and neck cancers - major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(2): 122–137
- [4] DENARO N, RUSSI E G, MERLANO M C. Pros and cons of the new edition of tmn classification of head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Oncology*, 2018, 95 (4) : 202–210
- [5] XU S, CUI L, MA D, et al. Effect of ITGA5 down-regulation on the migration capacity of human dental pulp stem cells [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8 (11) : 14425–14432
- [6] FOUBERT P, VARNER J A. Integrins in tumor angiogenesis and lymphangiogenesis [J]. *Methods Mol Biol*, 2012, 757: 471–486
- [7] MORGAN M R, BYRON A, HUMPHRIES M J, et al. Giving off mixed signals--distinct functions of alpha5-beta1 and alphavbeta3 integrins in regulating cell behaviour [J]. *IUBMB Life*, 2009, 61(7): 731–738
- [8] CAO L, CHEN Y, ZHANG M, et al. Identification of hub genes and potential molecular mechanisms in gastric cancer by integrated bioinformatics analysis [J]. *PeerJ*, 2018, 6: e5180
- [9] XIAO Y, LI Y, TAO H, et al. Integrin alpha5 down-regulation by miR-205 suppresses triple negative breast cancer stemness and metastasis by inhibiting the Src/Vav2/Rac1 pathway [J]. *Cancer Lett*, 2018, 433: 199–209
- [10] GAO Q, YANG Z, XU S, et al. Heterotypic CAF-tumor spheroids promote early peritoneal metastasis of ovarian cancer [J]. *J Exp Med*, 2019, 216(3): 688–703
- [11] LOHAVANICHBUTR P, MENDEZ E, HOLSINGER F C, et al. A 13-gene signature prognostic of HPV-negative OSCC: discovery and external validation [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(5): 1197–1203
- [12] LEEMANS C R, BRAAKHUIS B J, BRAKENHOFF R H. The molecular biology of head and neck cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(1): 9–22
- [13] SHUKLA S, EVANS J R, MALIK R, et al. Development of a RNA-seq based prognostic signature in lung adenocarcinoma [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2017, 109(1): djw200
- [14] SEGUIN L, DESGROSELLIER J S, WEIS S M, et al. Integrins and cancer: regulators of cancer stemness, metastasis, and drug resistance [J]. *Trends Cell Biol*, 2015, 25 (4): 234–240
- [15] WU D, XU Y, DING T, et al. Pairing of integrins with ECM proteins determines migrasome formation [J]. *Cell Res*, 2017, 27(11): 1397–1400
- [16] DAS V, KALYAN G, HAZRA S, et al. Understanding the role of structural integrity and differential expression of integrin profiling to identify potential therapeutic targets in breast cancer [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233 (1) : 168–185
- [17] YU M, CHU S, FEI B, et al. O-GlcNAcylation of ITGA5 facilitates the occurrence and development of colorectal cancer [J]. *Exp Cell Res*, 2019, 382(2): 111464
- [18] ZHENG W, JIANG C, LI R. Integrin and gene network analysis reveals that ITGA5 and ITGB1 are prognostic in non-small-cell lung cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 2317–2327
- [19] CHEN J, JI T, WU D, et al. Human mesenchymal stem cells promote tumor growth via MAPK pathway and metastasis by epithelial mesenchymal transition and integrin alpha5 in hepatocellular carcinoma [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(6): 425
- [20] LI X Q, LU J T, TAN C C, et al. RUNX2 promotes breast cancer bone metastasis by increasing integrin alpha5-mediated colonization [J]. *Cancer Lett*, 2016, 380 (1) : 78–86
- [21] ZHANG X B, SONG L, WEN H J, et al. Upregulation of microRNA-31 targeting integrin alpha5 suppresses tumor cell invasion and metastasis by indirectly regulating PI3K/AKT pathway in human gastric cancer SGC7901 cells [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(6): 8317–8325
- [22] FAN Q C, TIAN H, WANG Y, et al. Integrin-alpha5 promoted the progression of oral squamous cell carcinoma and modulated PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Arch Oral Biol*, 2019, 101: 85–91
- [23] CHATURVEDI A K, ANDERSON W F, LORTET-TIEU-LENT J, et al. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(36): 4550–4559
- [24] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): E359–E386

[收稿日期] 2019-08-26