

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.19.033

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20210630.1006.006.html\(2021-06-30\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20210630.1006.006.html(2021-06-30))

整合素 $\alpha V\beta 3$ 参与骨肉瘤发生进展机制的研究进展*

许中华,王敏综述,张媛[△]审校

(陆军军医大学第二附属医院骨科,重庆 400038)

[摘要] 骨肉瘤是儿童和青少年最常见的恶性原发性骨肿瘤,常伴有高度的侵袭性、转移性和局部复发性,但其发病机制仍不清楚。整合素作为细胞膜表面的一种糖蛋白质受体,是介导细胞与细胞间、细胞与细胞外基质间黏附作用的重要分子。整合素在骨肉瘤的发生发展中的作用日益受到关注。其中整合素 $\alpha V\beta 3$ 是整合素家族的重要成员之一,与肿瘤组织的血管生成、侵袭与转移等现象关系密切,越来越多的研究将其作为肿瘤分子靶向治疗的重要靶点。本文从骨肉瘤肿瘤微环境(TME)的角度出发,针对整合素 $\alpha V\beta 3$ 在骨肉瘤发生和进展中的可能机制进行讨论。

[关键词] 骨肉瘤;整合素;肿瘤微环境;血管生成;侵袭转移

[中图法分类号] R738.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)19-3395-05

Research progress on the mechanism of integrin $\alpha V\beta 3$ involved in the occurrence and progression of osteosarcoma*

XU Zhonghua, WANG Min, ZHANG Yuan[△]

(Department of Orthopedics, Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China)

[Abstract] Osteosarcoma is the most common malignant primary bone tumor in children and adolescents. It is often accompanied by a high degree of invasiveness, metastasis, and local recurrence, but its pathogenesis is still unclear. As a glycoprotein receptor on the cell membrane surface, integrin is an important molecule to mediate the adhesion between cells and the extracellular matrix. The role of integrins in the occurrence and development of the osteosarcoma has received increasing attention. Among them, the integrin $\alpha V\beta 3$ is one of the important member of the integrin family, which is closely related to the angiogenesis, invasion, and metastasis of tumor tissues. More and more studies have taken it as an important target for the tumor molecular targeted therapy. In this study, the possible mechanism of integrin $\alpha V\beta 3$ in the occurrence and progression of osteosarcoma were discussed from the perspective of the tumor microenvironment (TME) of osteosarcoma.

[Key words] osteosarcoma; invasion; tumor microenvironment; angiogenesis; invasion and metastasis

骨肉瘤是儿童和青少年最常见的原发性骨肿瘤, 占有恶性原发性骨肿瘤的 20%~35%^[1], 最常见的病变部位为生长活跃的股骨远端、胫骨近端的干骺端, 常伴有侵袭性和高度的局部复发和远处转移。10%~20% 的患者在诊断时可检测到已经转移, 而 30% 的无转移骨肉瘤患者及 80% 在初诊即合并转移的患者会出现复发^[2], 因此骨肉瘤也是转移和复发率最高的肉瘤之一, 临床治疗挑战极大。20 世纪 70 年代以前, 截肢手术是该肿瘤的标准治疗方法, 结果显示 5 年生存率为 10%~20%; 大多数患者在术后 1 年内出现局部复发或肺部转移^[1]。从 20 世纪 70 年代

开始, 化学药物联合广泛的手术边缘切除等多学科方法显著提高总生存率至 60%~70%, 保肢率达到 90%~95%^[2-3]。

尽管如此, 骨肉瘤患者的生存率在过去 40 年里并未比其他实体瘤有质的飞跃。表现在近 40 年来骨肉瘤的治疗方案、手术技术并未发生革命性进步。究其原因, (1) 骨肉瘤属于低发病率肿瘤, 在全球范围内受到系统研究力度偏低, 特别是分子机制研究仍较薄弱; (2) 骨肉瘤属于高级别肉瘤, 肿瘤异质性特征非常明显, 本身就有成骨、成软骨、成纤维细胞型肿瘤等组织来源分型; 可分为经典型、毛细血管扩张型、皮质旁

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81572978); 重庆市基础科学与前沿技术研究专项(cstc2016jcyjA1580); 陆军军医大学第二附属医院军事临床医学创新技术项目(2018JSLC0035)。 作者简介: 许中华(1995—), 住院医师, 硕士, 主要从事骨肿瘤、机器人辅助人工全膝关节置换术研究。 [△] 通信作者, E-mail: zhangyuan@tmmu.edu.cn。

型、小细胞型等病理分型；(3)骨肉瘤的间质成分远高于其他实体瘤，肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)更加复杂，细胞间作用极其微妙，易导致免疫逃避和豁免，乃至发生化疗抵抗和复发转移^[4]。

因此，在临床进展缓慢的前提下，从分子水平上揭示骨肉瘤的发生发展和转移机制，将利于采用新的治疗理念和策略来改善骨肉瘤患者的预后，这也成为当前肿瘤领域一个具有挑战性的科学问题。分子遗传学研究发现，骨肉瘤的发生、发展表现出染色体不稳定/断裂、原癌基因的激活、抑癌基因失活等特征^[5]。此外，某些微小 RNA 也参与骨肉瘤基因的转录后调控，如 Ras、Wnt、Notch 等^[6]。另外，高通量基因组测序发现较高的突变负荷，如 BOUSQUET 等^[7]发现 CDK4、MDM2 等 26 个原癌基因和 p53、Rb 等 27 个抑癌基因属于有效突变。这些发现也得到体外实验证实，如有研究发现 44% 的骨肉瘤标本存在 PTEN 的表达异常，PTEN 基因下调可以增加 PIP3 去磷酸化，逆转 PIP3 向 PIP2 的转化，增强肿瘤的侵袭能力^[8]。另外 PD-1/PD-L1 轴与患者预后和总体生存率呈负相关，且 PD-1 单抗 nivolumab 可以抑制小鼠骨肉瘤细胞的肺转移^[9]。

最新的研究进展亦显示，一种位于细胞表面的跨膜蛋白整合素(integrin)，参与了骨肉瘤 TME 中的形成过程。TME 是由肿瘤组织癌巢中的细胞成分和非细胞成分构成，对顽固性恶性疾病的进展发挥了重要作用，具体包括：细胞外基质(extracellular matrix, ECM)、肌纤维母细胞、成纤维细胞、神经内分泌细胞、脂肪细胞、免疫炎症性细胞、淋巴血管网络和整合素家族^[10]。整合素作为 TME 的生物力学传感器，通过在涉及感知和重塑细胞微环境的多种情况下发挥调节作用进而促进肿瘤发生、发展^[11]。因此，TME 正日益被认为是疾病发展多阶段的关键因素，特别是局部耐药、免疫逃逸和远处转移，从而对临床肿瘤一线干预的未来发展产生重大影响。

1 整合素概述

整合素是由非共价结合的 α 和 β 亚单位组成的异二聚体。在哺乳动物中，有 18 个 α 和 8 个 β 亚单位可以组装成 24 种不同的受体，不同的整合素亚型具有不同的结合形式和组织分布特点，如整合素 α II b β 3 局限于血小板；整合素 α 6 β 4 局限于角质形成细胞；整合素 α E β 7 局限于黏膜组织中的 T 细胞、树突状细胞和肥大细胞；整合素 α 4 β 1 局限于白细胞；整合素 α 4 β 7 局限于记忆性 T 细胞亚群；整合素 α v β 6 的表达仅限于上皮细胞。而整合素 α v β 3 广泛分布于内皮细胞；整合素 α 5 β 1 和 α v β 3 在骨祖细胞和成骨细胞内表达上调，并与成骨细胞的增殖、成骨分化和基质矿化关系密切^[12]。整合素作用几乎涉及机体所有的生理过程，例如其通过细胞黏附这一作用在血小板凝集、创伤愈合、白细胞游出及机体发育等过程中发挥关键作用。

整合素能够结合细胞外基质中的成分，并调控细胞骨架构成，从而对细胞的生存、增殖、黏附和迁移起到严格的控制。如在黑色素瘤从自由基生长期(radical growth phase, RGP)转化为垂直生长期(vertical growth phase, VGP)时，许多整合素表达水平会发生变化。例如，与 RGP 比较，VGP 中许多原发性和转移性黑色素瘤细胞中的整合素 α v β 1 和 α v β 3 上调，这种上调与黑色素瘤转移的发展呈正相关，同时黑色素瘤细胞对整合素 α v β 3 的过度表达也被发现在黑色素瘤从非致瘤性 RGP 转化为具有致瘤性和侵袭性的 VGP 中起着重要作用^[13]。此外，整合素还决定转移部位的定殖，促进循环肿瘤细胞的锚定非依赖性存活。整合素介导的肿瘤间质的感知、硬化和重塑是支持侵袭、获得肿瘤干细胞特征和耐药性癌症进展的关键步骤^[14]。如整合素 α v β 3 与多种趋化因子(如 CXCL12、IL8)、炎症因子(如 TNF、COX)、生长因子(如 IGF、TGF)等密切关联，被认为是前列腺癌和乳腺癌侵袭和转移的重要机制^[15]。

2 整合素 α v β 3 的生物学特性

整合素 α v β 3 是由 α v 和 β 3 亚基组成的大型跨膜异二聚体蛋白，通过识别骨桥蛋白、玻连蛋白和纤维连接蛋白等配体中保守的精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)基序介导细胞与细胞外基质(ECM)的黏附^[16]。整合素是一类有“由内而外”和“由外向内”两种信号传递方式的双向信号分子。整合素激活主要由 β 亚基发生构象变化而实现，在“由内而外”的信号传递过程中， β 3 亚单位的短胞质尾通过与 talin 和 kindlin 结合，将整合素与肌动蛋白细胞骨架相连，引起构象变化，以高亲和力结合的形式重组整合素，从而增加 α v β 3 对细胞外配体的亲和力^[17]。整合素与细胞骨架结合后，可以协调细胞迁移与 ECM 的相互作用、抑制促凋亡蛋白的存活信号，ECM 还能释放出若干驱动细胞周期的生长因子，同时整合素 α v β 3 的信号传导还可与多种生长因子受体如 EGF 受体(EGFR)和 TGF- β 受体(TGFBR)等协同作用，也可与下游通路(如 TGFBR2)直接相互作用^[18]。另外研究表明，整合素 α v β 3 在破骨细胞介导的骨吸收、血管生成和凋亡细胞的吞噬过程中起着重要作用^[16]。

3 整合素 α v β 3 参与骨肉瘤发生发展的可能机制

3.1 整合素 α v β 3 在骨肉瘤中异常表达

研究显示：整合素 α v β 3 在骨肉瘤中呈过度表达，其在肿瘤血管内皮细胞中表达上调尤为明显^[19]，多项研究发现整合素 α v β 3 表达的改变与骨肉瘤发生转移有关，可以作为骨肉瘤转移潜能的指标^[19]。例如，有研究评估了整合素 α v β 3 在人骨肉瘤 143B 细胞系子细胞 LM1-LM4 中的表达，该子细胞转移潜力增大。在裸鼠胫骨原位移植时，LM1-LM4 的转移率比 143B 母系细胞高 18 倍，而整合素 α v β 3 的表达水平高 6 倍^[19]。另外在亲代 SAOS 细胞系中发现了使其肺转

移潜力增加的 LM2-LM7 子细胞,并观察到整合素 $\alpha v\beta 3$ 表达与转移率直接相关。与亲代非转移性 SAOS 细胞比较,LM2-LM7 细胞对肺组织的趋化活性更强,并且在肺组织中的迁移能力比在其他脏器内皮细胞中的特异性更强^[19],并且在肺组织中的迁移能力,这种情况与临床上骨肉瘤转移几乎只发生在肺部的情况相符合,亦能解释骨肉瘤患者早期肺转移这一临床特征。

有研究评估了整合素 $\alpha v\beta 3$ 在趋化和凋亡过程中发挥作用的各种途径之间的相互作用。例如,整合素 $\alpha v\beta 3$ 与组织抑制物金属蛋白酶-1 (TIMP-1)的相互作用可使 MG-63 人骨肉瘤细胞抵抗肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 诱导的凋亡。在骨肉瘤特定环境下,用 TNF- α 干预 MG-63 细胞导致 TIMP-1 分泌增加 5 倍,且整合素 $\alpha v\beta 3$ 上调,这与凋亡抵抗有关^[16]。此外,整合素 $\alpha v\beta 3$ 还可以与其他因素共同表达。整合素 $\alpha v\beta 3$ 与 FN 共同表达形成的 FN- $\alpha v\beta 3$ 轴通过上调整合素连接激酶(integrin linked kinase,ILK)的活性来促进肿瘤细胞的迁移、侵袭和转移。

3.2 整合素 $\alpha v\beta 3$ 参与肿瘤血管生成

血管生成在肿瘤的生长和转移中起着重要作用,整合素 $\alpha v\beta 3$ 在肿瘤血管生成中发挥了核心作用。整合素表达在血管内皮细胞的有腔面和无腔面,介导内皮细胞的迁移和毛细血管管腔的形成,而血管生成依赖生长因子和黏附分子的相互作用,生长因子传导的信号使细胞连接到 ECM 并促进有丝分裂是大多数正常细胞增殖所必需的,这提示整合素和生长因子信号通路在某些位点相遇。整合素 $\alpha v\beta 3$ 在碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)的刺激下表达上升,提示 FGF 可能是通过上调整合素 $\alpha v\beta 3$ 来促进血管生成;整合素 $\alpha v\beta 3$ 能与多种含有 RGD 序列的配体分子结合,引导血管内皮细胞侵入 ECM 而发挥促进血管生成的作用;整合素 $\alpha v\beta 3$ 通过结合和激活新血管迁移端的基质金属蛋白酶-2(MMP-2),破坏 ECM,促进血管生成,进而增强其迁移和浸润能力^[20]。临床研究表明,使用抗体或低分子量拮抗剂靶向整合素 $\alpha v\beta 3$ 功能可抑制多种模型中的血管生成,包括肿瘤血管和氧化性视网膜病变中的新生血管^[21]。

3.3 整合素 $\alpha v\beta 3$ 具有“原癌”特征

通常认为整合素与细胞骨架重组和黏附斑形成有关,但在许多病理变化中整合素也表现出其他异常的功能。例如,尽管整合素本身与细胞恶性转化无关,但他与多种肿瘤蛋白,如 SRC 家族激酶、黏附斑激酶 FAK、酪氨酸激酶受体等联系密切,在肿瘤发病机制中可能具有更重要的意义,被称为原癌整合素(pro-oncogenic integrins)。例如表达整合素 $\alpha v\beta 3$ 的肿瘤细胞,从细胞外基质中分离出来,能在体外以非锚定方式增强肿瘤细胞生长,并以独立于 FAK 激活的机制促进肿瘤细胞存活。另外整合素 $\alpha v\beta 3$ 激活使

下游丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、磷酸肌醇激酶(PI3K)/Akt 和细胞外信号调节激酶(ERK)磷酸化进而调节细胞增殖、迁移、侵袭和细胞存活。这些发现揭示了整合素 $\alpha v\beta 3$ 在锚定非依赖性肿瘤细胞生长和侵袭性中的“原癌”特征^[22]。课题组对学科积累的骨肉瘤标本进行了组织染色分析和基因蛋白表达检测,发现不同级别骨肉瘤细胞表面整合素的表达具有不同特征。

3.4 整合素 $\alpha v\beta 3$ 调控 TME 的相互作用

研究提示,整合素 $\alpha v\beta 3$ 协调并参与了骨肉瘤 TME 中相关细胞如巨噬细胞、成纤维细胞及破骨细胞的分化和凋亡。例如,肿瘤相关巨噬细胞(TAM)是机体单核细胞前体在特定条件下从体液循环迁移至 TME 内,在重构的 ECM 蛋白和肿瘤干细胞特定刺激下发生了结构和功能改变的一类巨噬细胞。巨噬细胞前体在 IFN- γ 或 LPS 的刺激下可分化为具有抗肿瘤特征的 TAM(M1 型)。而在如 IL-4、IL-13、寄生虫感染等特定情况下,M1 型 TAM 会向致瘤效应的 M2 型分化。TAM 功能失调,特别是 M1/M2 极化失稳是骨肉瘤侵袭、转移的重要特征^[23]。

成纤维细胞是结缔组织中最常见的细胞,由胚胎时期的间充质细胞(mesenchymal cell)分化而来。肿瘤相关成纤维细胞(cancer associated fibroblasts, CAFs)作为 TME 中的主要细胞类型,其生物学特性具有来源、表型和功能异质性,通过产生和分泌各种趋化因子促进上皮间充质转化,CAFs 可介导肿瘤干细胞支持肿瘤生成、增殖、侵袭和转移。此外 CAFs 可促进 SDF-1、TGF- $\beta 1$ 、IL-6 和 MMP-9 的分泌,以促进癌细胞的脱离和侵袭^[24]。在体外细胞模型中,成纤维细胞的多种细胞外基质成分,可招募特定的整合素受体,如整合素 $\alpha v\beta 3$ 可以维持 cEDS、vEDS、hEDS、HSD 和 ATS 等真皮成纤维细胞的细胞黏附能力,促进肿瘤细胞分裂增殖^[18]。

破骨细胞是骨肉瘤 TME 中的另一种具有组织特异性的单核巨噬细胞,有别于 TAM 的肿瘤炎症和免疫功能,骨肉瘤微环境中的破骨细胞存在高效集中、增殖、分化、激活的特点,肿瘤特异性整合素 $\alpha v\beta 3$ 促进骨溶解的分子机制仍在探索中,但研究表明,整合素 $\alpha v\beta 3$ 信号传导导致转录因子 Runx2 上调了基质金属蛋白酶(如 MMP-9, MMP-13)的表达。另外整合素 $\alpha v\beta 3$ 可增强 TGF- β 信号表达,该信号已被证明可刺激肿瘤细胞 PTHrP 的表达和 RANKL 在成骨细胞表达,从而促进破骨细胞介导的骨破坏^[16]。

4 基于整合素 $\alpha v\beta 3$ 的靶向治疗进展

整合素 $\alpha v\beta 3$ 在高度恶性的骨肉瘤中特异表达提示其可能是骨肉瘤的一个有前景的治疗靶点。

4.1 整合素 $\alpha v\beta 3$ 的单克隆抗体或拮抗剂抑制整合素的功能

整合素 $\alpha v\beta 3$ 抗体对体外培养的 MG-63 人骨肉瘤

细胞的增殖和侵袭能力有明显的抑制作用,其作用表现出明显的量效关系。DEMIRCI OGLU 等^[21]在一项调查研究中提到,CNTO 95 是一种整合素 $\alpha v\beta 3$ 特异性的人源性单克隆抗体,在体外和体内均可抑制肿瘤生长和血管生成,而整合素 $\alpha v\beta 3$ 的人源性单克隆抗体 LM609 (Vitaxin) 对肿瘤生长有明显抑制作用。TOME 等^[25]使用环 RGD 肽拮抗剂 echistatin 对高转移的 LM1-LM4 细胞系进行了体外分子靶向药物测试,结果提示该拮抗剂显著降低 LM1-LM4 细胞系在体外的增殖、迁移、侵袭和黏附能力。ALDAY-PAREJO 等^[26]报道整合素 $\alpha v\beta 3$ 和 $\alpha v\beta 5$ 双重拮抗剂 SCH221153 能有效地抑制血管生成和肿瘤生长,对皮内注射或皮下注射人黑色素瘤 LOX 细胞诱导的严重联合免疫缺陷小鼠的肿瘤生长具有显著的抑制作用。

4.2 整合素 $\alpha v\beta 3$ 介导的基因治疗

以整合素为靶点,通过基因传递影响血管生物学,诱导内皮细胞大量凋亡,有望成为抗肿瘤血管生成的新战场。有研究用阳离子纳米粒子(NP)与整合素 $\alpha v\beta 3$ 靶向配体结合形成一种小颗粒复合物($\alpha v\beta 3$ -NP),该复合物能选择性地与整合素 $\alpha v\beta 3$ 受体结合并抑制突变的 Raf 基因,阻断内皮细胞信号传导和血管生成,动物实验中,向小鼠体内注射 $\alpha v\beta 3$ -NP 复合物,可导致肿瘤相关内皮细胞凋亡,最终导致肿瘤细胞凋亡和已建立的原发性和转移性肿瘤的持续消退^[27]。

4.3 整合素 $\alpha v\beta 3$ 介导的适配体(apptamer)

适配体是一种单链核苷酸制备的分子探针,具有灵活的三维构型,以高亲和力和高度特异性的方式识别和结合其同源靶点,包括肿瘤表面受体整合素 $\alpha v\beta 3$ 、 $\alpha v\beta 1$ 等。由于其独特的内在特性,许多适配体可以与骨肉瘤关键基因特异性结合以定向地将抗癌药物转移到肿瘤部位,以减少系统的细胞毒性,并增强这些杀瘤剂的渗透性进而达到抑制肿瘤基因转录和表达的目的^[24]。

4.4 整合素 $\alpha v\beta 3$ 介导的其他治疗

本课题组研究探讨了一种新型重组蛋白修饰的仿生陶瓷界面对表面参数和细胞行为的影响。将设计制备的重组纤维连接蛋白/钙粘蛋白复合脂(rFN/CDH)重组蛋白和重组纤维连接蛋白/钙粘蛋白-紫杉醇复合体(rFN/CDH-PTX)纳米颗粒通过层层自组装技术嫁接在双向磷酸钙(BCP)表面,发现该界面可以与整合素 $\alpha 5\beta 1$ 和 $\alpha v\beta 3$ 特异性结合,高效诱导间充质干细胞 MSC 的黏附和骨肉瘤细胞的定向募集,且与界面成骨细胞和骨肿瘤细胞特异性表达的整合素高度相关,这些结果表明 rFN/CDH 具有诱导 BCP 表面增强黏附、增殖和骨化的功能,有望成为一种有前途的组织工程支架材料用于肿瘤型骨缺损的修复重建^[28-29]。

5 展 望

综上所述,众多研究结果表明整合素 $\alpha v\beta 3$ 在骨

肉瘤中异常表达,通过 TME 内复杂的分子信号调节骨肉瘤相关细胞的运动、迁移、黏附和侵袭,从而影响骨肉瘤的发病和转移机制,因此可以推断整合素 $\alpha v\beta 3$ 可以作为肿瘤治疗的重要靶点。理论上以整合素 $\alpha v\beta 3$ 为靶点进行抗肿瘤治疗既可抑制血管生成,又可促进肿瘤细胞凋亡,但由于整合素 $\alpha v\beta 3$ 的机制错综复杂,目前只停留在体外实验研究上,未能通过临床试验证明其疗效。未来研究中整合素仍然是肿瘤治疗的有效靶点,但是需要新的临床前模型和针对骨肉瘤微环境的转化研究,为开发研制治疗骨肉瘤的新药提供理论依据。

参考文献

- [1] FERGUSON J L, TURNER S P. Bone cancer: diagnosis and treatment principles[J]. *Am Fam Physician*, 2018, 98(4): 205-213.
- [2] 郭卫, 牛晓辉, 肖建如, 等. 骨肉瘤临床循证诊疗指南[J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2018, 11(4): 288-301.
- [3] XU M, WANG Z, YU X C, et al. Guideline for limb-salvage treatment of osteosarcoma[J]. *Orthop Surg*, 2020, 12(4): 1021-1029.
- [4] 流小舟, 于沂阳, 施鑫, 等. 骨肉瘤复发患者的转归及影响长期生存的因素分析——一项基于多中心骨肉瘤复发患者的长期随访研究[J]. *中华骨科杂志*, 2018, 38(18): 1089-1096.
- [5] WANG D, NIU X, WANG Z, et al. Multiregion sequencing reveals the genetic heterogeneity and evolutionary history of osteosarcoma and matched pulmonary metastases [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(1): 7-20.
- [6] 余凤强, 王生淋, 林建华. 微小 RNA 在骨肉瘤基础研究的进展[J]. *中华实验外科杂志*, 2018, 35(5): 992-996.
- [7] BOUSQUET M, NOIROT C, ACCADBLE F, et al. Whole-exome sequencing in osteosarcoma reveals important heterogeneity of genetic alterations[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(4): 738-744.
- [8] XI Y, CHEN Y. PTEN plays dual roles as a tumor suppressor in osteosarcoma cells[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(9): 2684-2692.
- [9] ZHENG B, REN T, HUANG Y, et al. PD-1 axis expression in musculoskeletal tumors and anti-tumor effect of nivolumab in osteosarcoma model of humanized mouse[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 16.
- [10] CHEN F, ZHUANG X, LIN L, et al. New horizons in tumor microenvironment biology: chal-

- lenges and opportunities[J]. *BMC Med*, 2015, 13:45.
- [11] KECHAGIA J Z, IVASKA J, ROCA-CUSACHS P. Integrins as biomechanical sensors of the microenvironment[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(8):457-473.
- [12] MAS-MORUNO C, FRAIOLI R, RECHENMACHER F, et al. $\alpha\beta3$ -or $\alpha5\beta1$ -integrin-selective peptidomimetics for surface coating[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2016, 55(25):7048-7067.
- [13] HUANG R, ROFSTAD E K. Integrins as therapeutic targets in the organ-specific metastasis of human malignant melanoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1):92.
- [14] HAMIDI H, IVASKA J. Every step of the way; integrins in cancer progression and metastasis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(9):533-548.
- [15] DEHGHANI M, KIANPOUR S, ZANGENEH A, et al. CXCL12 Modulates Prostate Cancer cell adhesion by altering the levels or activities of $\beta1$ -containing integrins[J]. *Int J Cell Biol*, 2014, 2014:981750.
- [16] KWAKWA K A, STERLING J A. Integrin $\alpha\beta3$ signaling in tumor-induced bone disease [J]. *Cancers (Basel)*, 2017, 9(7):84.
- [17] KLAPHOLZ B, BROWN N H. Talin-the master of integrin adhesions[J]. *J Cell Sci*, 2017, 130(15):2435-2446.
- [18] ZOPPI N, CHIARELLI N, RITELLI M, et al. Multifaced roles of the $\alpha\beta3$ integrin in ehlers-danlos and arterial tortuosity syndromes' dermal fibroblasts[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4):982.
- [19] TOME Y, KIMURA H, MAEHARA H, et al. High lung-metastatic variant of human osteosarcoma cells, selected by passage of lung metastasis in nude mice, is associated with increased expression of $\alpha(v)\beta(3)$ integrin [J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(9):3623-3627.
- [20] ROCHA L A, LEARMONTH D A, SOUSA R A, et al. $\alpha\beta3$ and $\alpha5\beta1$ integrin-specific ligands: From tumor angiogenesis inhibitors to vascularization promoters in regenerative medicine? [J]. *Biotechnol Adv*, 2018, 36(1):208-227.
- [21] DEMIRICIOGLU F, HODIVALA-DILKE K. $\alpha\beta3$ Integrin and tumour blood vessels-learning from the past to shape the future[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2016, 42:121-127.
- [22] NIEBERLER M, REUNING U, REICHAERT F, et al. Exploring the role of RGD-recognizing integrins in cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2017, 9(9):116.
- [23] SHI K, WANG S L, SHEN B, et al. Clinicopathological and prognostic values of fibronectin and integrin $\alpha\beta3$ expression in primary osteosarcoma[J]. *World J Surg Oncol*, 2019, 17(1):23.
- [24] ZHU J, HUANG H, DONG S, et al. Progress in aptamer-mediated drug delivery vehicles for cancer targeting and its implications in addressing chemotherapeutic challenges [J]. *Theranostics*, 2014, 4(9):931-944.
- [25] TOME Y, KIMURA H, KIYUNA T, et al. Disintegrin targeting of an $\alpha\beta3$ integrin-over-expressing high-metastatic human osteosarcoma with echistatin inhibits cell proliferation, migration, invasion and adhesion in vitro[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(29):46315-46320.
- [26] ALDAY-PAREJO B, STUPP R, RUEGG C. Are integrins still practicable targets for anti-cancer therapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(7):978.
- [27] ESSER A K, ROSS M H, FONTANA F, et al. Nanotherapy delivery of c-myc inhibitor targets protumor macrophages and preserves antitumor macrophages in breast cancer [J]. *Theranostics*, 2020, 10(17):7510-7526.
- [28] ZHANG Y, XIANG Q, DONG S, et al. Fabrication and characterization of a recombinant fibronectin/cadherin bio-inspired ceramic surface and its influence on adhesion and ossification in vitro[J]. *Acta Biomater*, 2010, 6(3):776-785.
- [29] WANG Z, ZHANG Y, ZHU J, et al. In vitro investigation of a tissue-engineered cell-tendon complex mimicking the transitional architecture at the ligament-bone interface[J]. *J Biomater Appl*, 2015, 29(8):1180-1192.