

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2026.02.0126

论著

ICAM1 通过 PI3K/Akt 信号通路促进骨肉瘤细胞生长和侵袭

耿彦南, 邵睿, 张黎龙, 徐天同

(天津市人民医院, 南开大学第一附属医院脊柱六科, 天津 300121)

摘要 目的:探讨骨肉瘤微环境相关蛋白细胞间黏附分子 1(ICAM1)通过磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)信号通路对骨肉瘤细胞生长和侵袭的调控作用和机制。**方法:**使用 GEO 数据库数据 GSE126209 分析骨肉瘤组织和癌旁组织差异基因的 GO 功能注释和关键蛋白。通过实时 PCR 和 Western 印迹实验,比较正常成骨细胞系和不同骨肉瘤细胞系之间 ICAM1 的表达差异,选取 ICAM1 表达较高的 U2OS 细胞进一步研究。在 U2OS 细胞系中,通过 MTT、Transwell 和胶原收缩实验,检测对照组 si-NC 和不同 si-ICAM1 转染组之间骨肉瘤细胞生长和侵袭表型的差异。此外,通过 GEO 数据差异基因的 KEGG 信号通路富集结果分析、Western 印迹、MTT、Transwell 和胶原收缩实验,探讨 ICAM1 对 PI3K/Akt 信号通路的影响。**结果:**GEO 数据的 GO 注释结果显示,骨肉瘤组织中细胞外基质相关信号通路显著富集,且 ICAM1 可能为其中的关键蛋白。ICAM1 在骨肉瘤细胞系中显著高表达($F=76.15, P<0.001$)。同时,ICAM1 敲低显著抑制骨肉瘤细胞的生长($F=61.59, P<0.001$)、迁移($F=55.21, P<0.001$)和细胞外胶原收缩($F=83.61, P<0.005$)。GEO 数据的 KEGG 信号通路富集分析和 Western 印迹实验证实,PI3K/Akt 信号通路在骨肉瘤中异常激活,然而,加入 PI3K 抑制剂 Wortmannin 后,ICAM1 敲低对骨肉瘤细胞生长($t=0.36, P=0.74$)、迁移($t=2.31, P=0.08$)和细胞外胶原收缩($t=0.19, P=0.86$)无显著影响。**结论:**在骨肉瘤组织中,细胞外基质相关功能和信号通路显著富集,且 ICAM1 与这一现象相关。ICAM1 通过 PI3K/Akt 信号通路显著促进骨肉瘤细胞的生长和侵袭。

关键词 骨肉瘤; ICAM1; 细胞外基质; 细胞生长; 转移; PI3K/Akt 信号通路

中图分类号 R738.1

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2026)02-0126-07

ICAM1 promotes osteosarcoma cell growth and invasion through the PI3K/Akt signaling pathway

GENG Yannan, SHAO Rui, ZHANG Lilong, XU Tiantong

(Department of the Sixth Spinal Surgery, Tianjin Union Medical Center, The First Affiliated Hospital of Nankai University, Tianjin 300121, China)

Abstract Objective: To investigate the regulatory effect and mechanism of microenvironment-associated protein intercellular adhesion molecule-1 (ICAM1) on cell growth and invasion in osteosarcoma via the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) signaling pathway. **Methods:** The GEO dataset GSE126209 was utilized to analyze GO functional annotation and key protein analysis of differentially expressed genes between osteosarcoma and adjacent tissues. ICAM1 expression differences was compared by real time PCR and Western blotting in normal osteoblasts versus different osteosarcoma cell lines, and U2OS cells with the higher ICAM1 expression were selected for further investigation. In U2OS cell lines, MTT assays, Transwell and collagen contraction experiments were conducted to evaluate phenotypic differences in osteosarcoma cell growth and invasion between si-NC control and various si-ICAM1 transfection groups. Furthermore, KEGG signal pathway enrichment analysis of differentially expressed genes in GEO data, Western blotting analyses, MTT, Transwell and collagen contraction assays were employed to explore the impact of ICAM1 on the PI3K/Akt signaling pathway. **Results:** GO annotation of GEO data indicated significant enrichment of extracellular matrix-related pathways in osteosarcoma tissues. ICAM1 maybe a key protein among them. ICAM1 was significantly upregulated in osteosarcoma cell lines ($F=76.15, P<0.001$). Meanwhile, knockdown of ICAM1 suppressed osteosarcoma cell growth ($F=61.59, P<0.001$), migration ($F=55.21, P<0.001$), and collagen contraction ($F=83.61, P<0.005$). Meanwhile, KEGG pathway enrichment analysis of GEO data and Western blotting confirmed that the PI3K/Akt signaling pathway was abnormally activated in osteosarcoma. In osteosarcoma cells treated with the PI3K inhibitor Wortmannin, the inhibitory effect of ICAM1 knockdown on osteosarcoma cell growth ($t=0.36, P=0.74$), migration ($t=2.31, P=0.08$), and collagen contraction ($t=0.19, P=0.86$) were blocked. **Conclusion:** In osteosarcoma tissue, extracellular matrix related functions and signaling pathways are significantly enriched, with ICAM1 potentially involved. ICAM1 promotes osteosarcoma cell growth and invasion via the PI3K/Akt signaling pathway.

Key words osteosarcoma; ICAM1; extracellular matrix; cell growth; migration; PI3K/Akt signaling pathway

基金项目 天津市医学重点学科(专科)建设项目资助(TJYXZDXK-064B);天津市人民医院院级课题(2021YJ009)

作者简介 耿彦南(1987-),男,主治医师,硕士,研究方向:脊柱外科;通信作者:徐天同, E-mail: xtt1114@sina.com。

骨肉瘤是青少年和年轻人中最常见的原发性骨癌,其发生转移是导致患者死亡的主要原因^[1]。而细胞外基质(ECM)的物理特性和生化成分的改变是肿瘤转移的关键环节^[2]。细胞间黏附分子-1(ICAM1),又称 CD54,是一种广泛表达于多种细胞表面的黏附分子,属于免疫球蛋白超家族,介导细胞与 ECM 之间的信号交流^[3-4]。近年的研究证实,ICAM1 在多种肿瘤中均表现为高表达,其表达受核因子 κ B (NF- κ B)、信号转导和转录激活因子 3 (STAT3)等转录因子的调控^[5-6]。Kang 等^[7]发现转移性乳腺癌中 ICAM1 表达升高,并在膜表面通过与表皮生长因子受体(EGFR)相互作用,激活酪氨酸激酶 2 亚家族成员 1(JAK1)相关信号通路,从而驱动三阴性乳腺癌转移。在肺癌中,使用周期蛋白依赖性激酶 4/6(CDK4/6)抑制剂,可激活细胞内 ICAM1 驱动的免疫反应,从而使肿瘤细胞对免疫治疗敏感^[8]。然而,其在骨肉瘤中的研究较少,相关分子机制也有待于深入探究。

1 材料与方法

1.1 骨肉瘤数据来源 使用 GEO 数据库数据 GSE126209,其中包括骨肉瘤肿瘤组织 12 例和癌旁组织 11 例(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE126209>),筛选两组转录组测序得到的差异基因,进行 GO 功能注释和蛋白质相互作用分析。此外,对差异表达的基因进行 KEGG 信号通路富集分析。

1.2 材料及试剂 骨肉瘤细胞系 KHOS-240S、143B、人成骨细胞系 hFOB1.19(普诺赛,中国)及 U2OS(ATCC,美国),胎牛血清(李记生物公司,中国),细胞培养基(Gibco 公司,美国),Lipofectamine RNAiMAX、Trizol 试剂(Invitrogen,美国),实时 PCR 试剂盒(全式金,中国),ICAM1 抗体、 β -actin 抗体、磷酸化磷脂酰肌醇 3 激酶(p-PI3K)抗体、磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)抗体(Proteintech,美国),p-Src 抗体、Src 抗体(CST,美国),磷酸化蛋白激酶 B(p-Akt)抗体、蛋白激酶 B(Akt)抗体(Abcam,美国),Western 印迹二抗(碧云天,中国),si-ICAM1(锐博,中国),MTT 试剂盒、胶原蛋白 I 型(索莱宝,中国),Transwell 染色试剂盒(Thermo,美国)。

1.3 细胞培养及分组 (1)以正常成骨细胞系 hFOB1.19 为对照组,通过实时 PCR 和 Western 印迹实验,分别比较其与骨肉瘤细胞系 KHOS-240S、U2OS 和 143B 之间 ICAM1 的表达差异。(2)使用 U2OS 细胞,构建不同转染组,以 si-NC 为对照组,si-ICAM1-1、si-ICAM1-2、si-ICAM1-3 为实验组,

通过实时 PCR 实验分别比较不同转染组与对照组 ICAM1 的表达差异。(3)使用 U2OS 细胞,以 si-NC 为对照组,si-ICAM1-1、si-ICAM1-2 为实验组,通过 MTT、Transwell、胶原收缩和 Western 印迹实验,分别比较不同转染组与对照组在细胞生长、迁移、ECM 降解和 PI3K/Akt 信号通路关键蛋白表达中的差异。(4)使用 Wortmannin 处理的 U2OS 细胞,以 si-NC 为对照组,si-ICAM1-1 为实验组,使用 MTT、Transwell 和胶原收缩实验,比较转染组与对照组在细胞生长、迁移和 ECM 降解中的差异。

1.4 细胞转染 使用 Lipofectamine RNAiMAX 转染 U2OS 细胞,将细胞提前 1 d 接种到 6 孔板,在转染时,细胞密度 70%左右,取 9 μ L 转染试剂和 150 μ L Opti-MEM 混匀,另取 3 μ L siRNA(10 μ mol/L)和 150 μ L Opti-MEM 混匀,将二者混合后孵育 5 min,加入细胞,待 48 h 后检测细胞表型。

1.5 RNA 提取和实时 PCR 采用 1.3 (1)和 1.3 (2)的分组,使用 TRIzol 法提取不同组细胞的总 RNA,并根据 cDNA 合成试剂盒(全式金,中国)操作说明,逆转录生成 cDNA。按照如下体系进行实时 PCR 检测,上下游引物 1 μ L,cDNA 模板 0.5 μ L,qPCR SuperMix 10 μ L,ddH₂O 8.5 μ L。PCR 程序为:95 $^{\circ}$ C 预变性 5 min;随后扩增 95 $^{\circ}$ C 15 s、60 $^{\circ}$ C 30 s(重复 35 个循环);最后经过 95 $^{\circ}$ C 15 s、60 $^{\circ}$ C 1 min。使用内参对目的基因的 CT 值进行校正,定量计算方法为 $2^{-\Delta\Delta C_t}$,上机并比较不同组 ICAM1 的表达差异。ICAM1 引物序列为 F:5'-AGCGGCTGACGTGTGACAGTAAT-3',22 bp;R:5'-TCTGAGACCTCTGGCTTCGTCA-3',22 bp。内参 GAPDH 引物序列为 F:5'-CGGAGTC-AACGGATTTGGTTCGTAT-3',24 bp;R:5'-AGCCTT-CTCCATGGTGTGAAGAC-3',24 bp。

1.6 Western 印迹 采用 1.3 (1)和 1.3 (3)的分组。收集各组细胞后,加入 RIPA 细胞裂解液(索莱宝,中国)冰浴 30 min 后,13 000 r/min,离心 15 min,收集上清即为细胞总蛋白,并使用 BCA 蛋白检测试剂盒(Thermo,美国)测定蛋白浓度。加入一定比例的蛋白上样缓冲液和无酶水,将蛋白浓度调整至 2 μ g,金属浴 10 min 变性后上样,进行 SDS-PAGE 凝胶电泳,电泳后转至 PVDF 膜,TBST 洗 2 min,在封闭液中封闭 1 h,加入稀释的一抗,分别为 ICAM1 抗体(1:1 000)、 β -actin 抗体(1:5 000)、p-Src 抗体(1:1 000)、Src 抗体(1:1 000)、p-PI3K 抗体(1:2 500)、PI3K 抗体(1:500)、p-Akt 抗体和 Akt 抗体(1:2 500),4 $^{\circ}$ C,摇床孵育过夜,TBST 洗膜 3 次,每次 10 min,加入二抗,辣根过氧化物酶标记山羊抗兔/鼠 IgG(1:

5 000), 室温, 摇床孵育 1 h, TBST 洗膜 3 次, 每次 10 min, 加入 ECL 显色液, 曝光, 比较组间蛋白表达差异。

1.7 MTT 实验 采用 1.3(3)和 1.3(4)的分组, 将不同组细胞分别接种在 96 孔板中, 每孔接种 5 000 个细胞, 使用 MTT 检测细胞不同培养时间的吸光度, 每组 3 个重复, 检测时按 1:9 在基本培养基中加入 10 μ L MTT 试剂, 37 $^{\circ}$ C, 孵育 2 h, 吸弃上清, 每孔加入 110 μ L Formazan 溶解液, 置摇床上低速振荡 10 min, 使结晶物充分溶解。使用酶标仪在 490 nm 处测量各孔的吸光值。绘制生长曲线, 比较组间细胞活力差异。

1.8 Transwell 实验 采用 1.3(3)和 1.3(4)的分组, 收集各组细胞并计数, 取 10⁵ 个细胞置于 1.5 mL EP 管中, 2 000 r/min 离心 5 min, 去上清, 加入 200 μ L 无血清培养基重悬细胞, 加入 Transwell 小室中。上室加入 PBS 稀释的 Matrigel, 下层小室加入含 20% 血清的培养基, 37 $^{\circ}$ C 孵箱中培养 16 h。取出 Transwell 小室, 用棉签擦除里面的细胞, PBS 轻洗, 用甲醇、冰醋酸按照 3:1 配制混合液, 固定 Transwell 小室反面的细胞 30 min, 进而放入结晶紫染液中, 染色 15 min。清洗干净并将膜固定于载玻片上。显微镜下

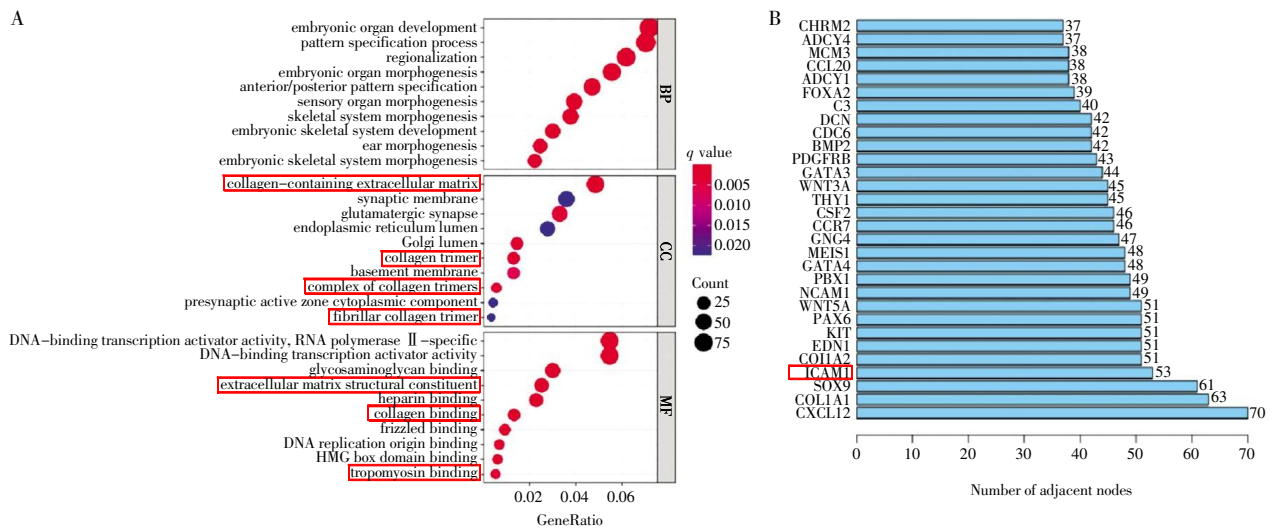
取 3 个随机视野进行拍照并统计。

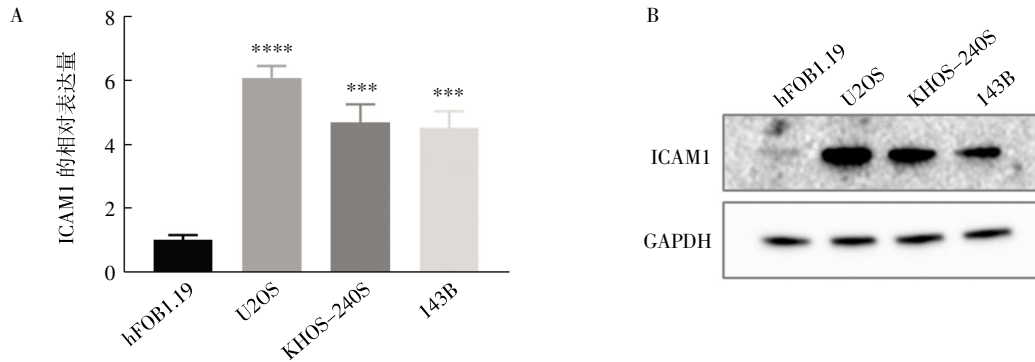
1.9 胶原收缩实验 采用 1.3(3)和 1.3(4)的分组。将无菌胶原蛋白(索莱宝, 中国)与培养基混合, 调整 pH 值至 7.4 左右, 再收取各组细胞 5 \times 10⁴, 与胶原混合液混匀后转移到 24 孔培养板中, 37 $^{\circ}$ C 培养箱培养 48 h 以上, 观察拍照, 测量凝胶直径。

1.10 统计学处理 采用 GraphPad prism 10 软件进行数据统计分析, 符合正态分布的计量数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间均数比较采用独立样本 *t* 检验, 多组间均数比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA), 生长曲线差异比较采用 Two-way ANOVA 分析, *P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 骨肉瘤 ECM 微环境与肿瘤进展高度相关 GO 功能注释结果显示骨肉瘤组织中 ECM 相关信号通路差异显著, 包括 collagen-containing extracellular matrix、collagen trimer、complex of collagen trimer、fibrillar collagen trimer、extracellular matrix structural constituent、collagen binding、tropomyosin binding (图 1A)。蛋白质相互作用网络分析得到节点数量 Top 30 的蛋白, 发现 ICAM1 节点数量较高为 53, 且在骨肉瘤中研究较少(图 1B)。





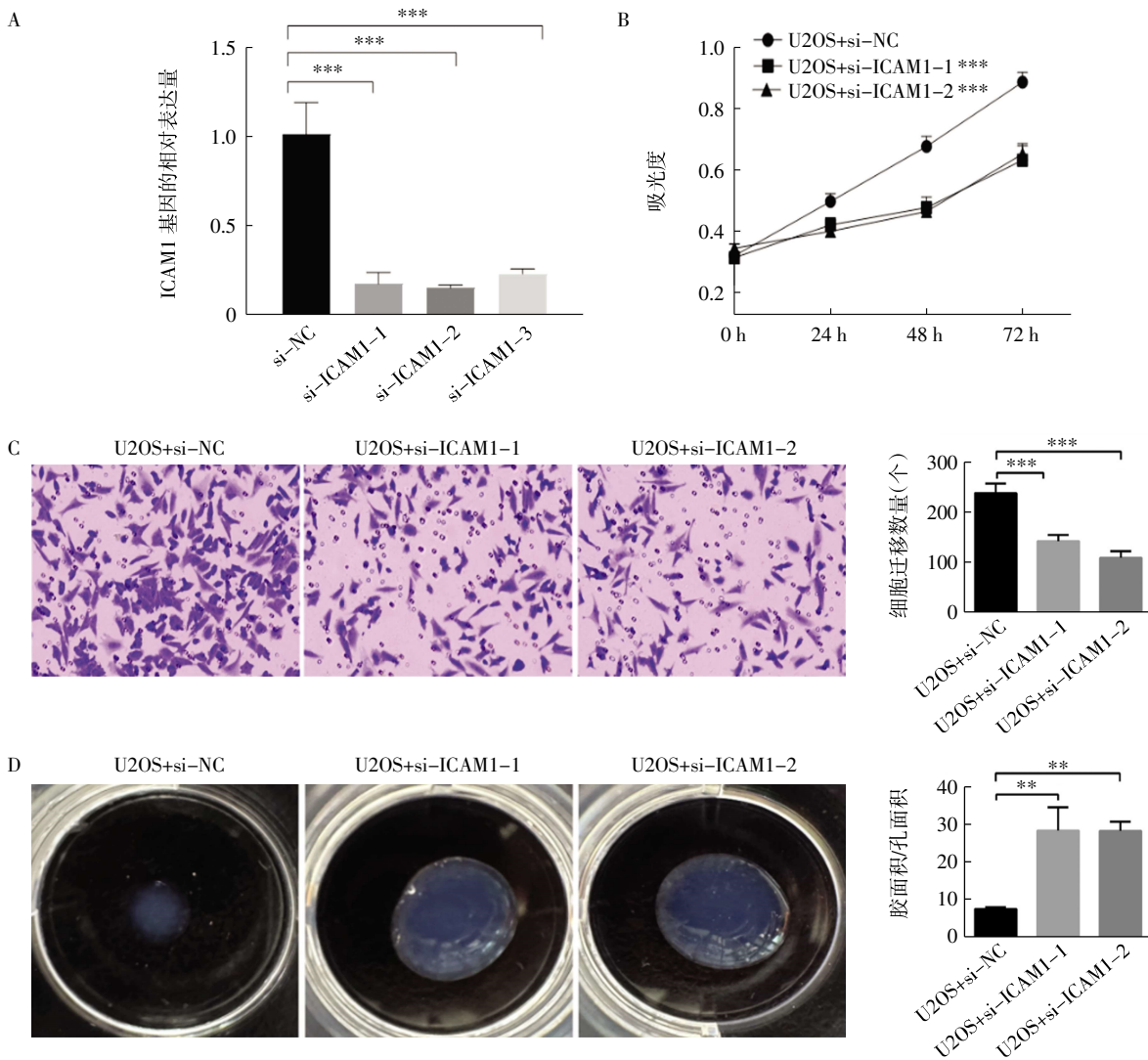
注:A: 实时 PCR 检测 ICAM1 在人正常成骨细胞和骨肉瘤细胞系中的表达差异;B:Western 印迹检测 ICAM1 在人正常成骨细胞和骨肉瘤细胞系中的表达差异;ICAM1:细胞间黏附分子 1;与 hFOB1.19 相比,*** $P < 0.001$,**** $P < 0.0001$

图 2 ICAM1 在人正常成骨细胞和骨肉瘤细胞系中的表达差异

Fig.2 Differential expression of ICAM1 in normal osteoblast and osteosarcoma cell lines

7.30、9.57,均 $P < 0.001$)以及 ECM 降解被抑制($t = 5.77、14.22$,均 $P < 0.005$,图 3C、3D)。

2.4 ICAM1 调控骨肉瘤 PI3K/Akt 信号通路 KEGG 信号通路富集结果显示,骨肉瘤组织 PI3K/Akt sig-



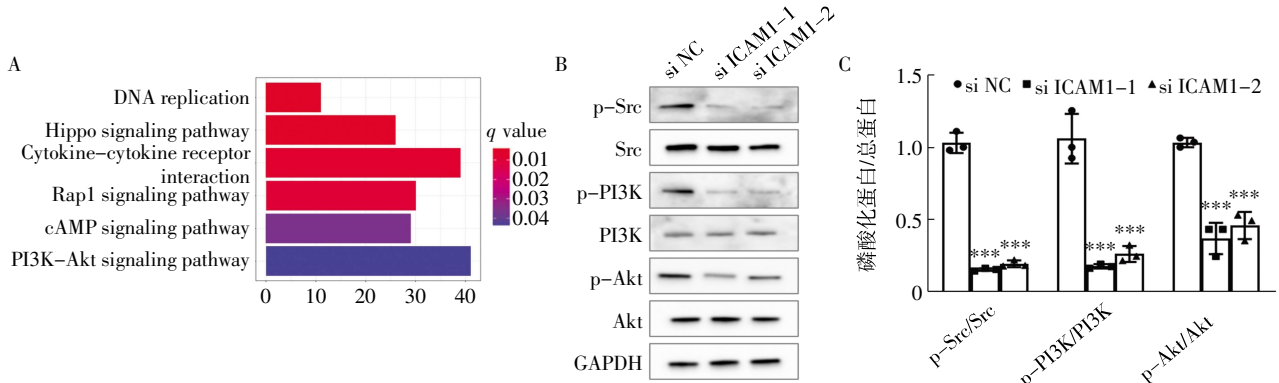
注:A:实时 PCR 检测不同 si-ICAM1 转染的实验组和对照组 si-NC 相比,ICAM1 的表达差异;B~D:使用 MTT、Transwell 和胶原收缩实验分别检测不同 si-ICAM1 转染的实验组与 si-NC 对照组相比,在细胞活力、迁移和细胞外基质降解中的差异;ICAM1:细胞间黏附分子 1;NC:阴性对照;*** $P < 0.001$,** $P < 0.005$

图 3 ICAM1 敲低对骨肉瘤细胞生长和侵袭的作用

Fig.3 The effects of ICAM1 knockdown on osteosarcoma cell growth and invasion

naling pathway、cAMP signaling pathway、Rap1 signaling pathway、Cytokine-cytokine receptor interaction、Hippo signaling pathway、DNA replication 等信号通路异常,其中 PI3K/Akt 信号通路差异基因数量最多(图 4A)。因此,在 U2OS 细胞系中,使用 Western 印迹实验检测 PI3K/Akt 信号通路关键蛋白 Src、PI3K

和 Akt 及其各自磷酸化表达的差异,并分析与 si-NC 组相比,ICAM1 敲低后磷酸化蛋白与总蛋白比值的差异,结果显示,p-Src/Src($F=70.61, P<0.001$)、p-PI3K/PI3K($F=69.48, P<0.001$)和 p-Akt/Akt($F=54.40, P<0.001$)均显著下降,即 ICAM1 敲低后 PI3K/Akt 信号通路被显著抑制(图 4B)。



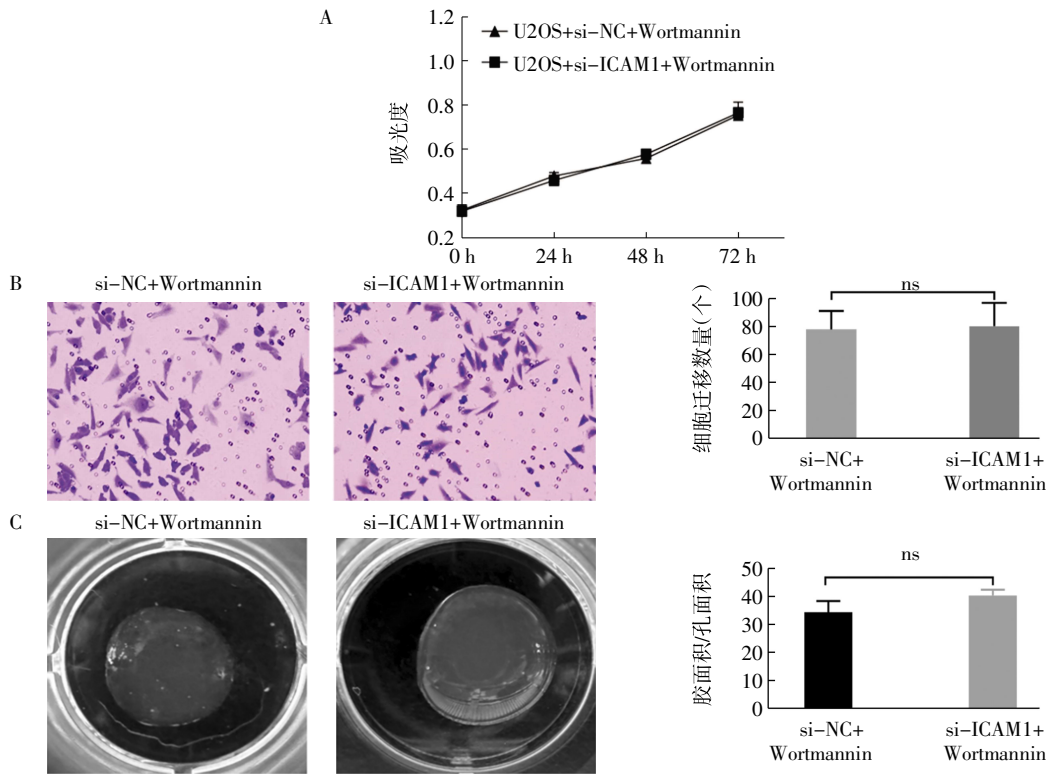
注:A:在 GEO 数据库数据 GSE126209 中,骨肉瘤组织和癌旁组织差异基因的 KEGG 信号通路富集分析;B:在 si-NC 对照组和不同 si-ICAM1 转染的实验组中,使用 Western 印迹检测 PI3K/Akt 信号通路关键蛋白 Src、PI3K 和 Akt 及其磷酸化的表达差异,并进行统计学分析;ICAM1:细胞间黏附分子-1;Src:类固醇受体辅激活因子;PI3K:磷脂酰肌醇 3 激酶;Akt:蛋白激酶 B;NC:阴性对照;与 si-NC 组相比,*** $P<0.001$

图 4 ICAM1 敲低对 PI3K/Akt 信号通路的调控作用

Fig.4 The effects of ICAM1 knockdown on the PI3K/Akt signaling pathway

2.5 PI3K/Akt 介导 ICAM1 对骨肉瘤细胞生长和转移的调控 在加入 Wortmannin 的骨肉瘤细胞中,与 si-NC 组相比,ICAM1 敲低不影响骨肉瘤细胞活力($t=$

$0.36, P=0.74$,图 5A)。同时,Transwell 和胶原收缩实验显示,ICAM1 敲低不影响骨肉瘤细胞迁移($t=2.31, P=0.08$)以及 ECM 降解($t=0.19, P=0.86$,图 5B~5C)。



注:A-C:加入 PI3K 抑制剂 Wortmannin 处理细胞,使用 MTT、Transwell 和胶原收缩实验检测 si-ICAM1 转染的实验组与 si-NC 对照组相比,在细胞活力、迁移和细胞外基质降解中的差异;ICAM1:细胞间黏附分子-1;NC:阴性对照;Wortmannin:渥曼青霉素;ns:无显著性

图 5 ICAM1 敲低联合 PI3K 抑制剂 Wortmannin 对骨肉瘤细胞生长和侵袭的作用

Fig.5 The effects of ICAM1 knockdown combined with PI3K inhibitor Wortmannin on osteosarcoma cell growth and invasion

3 讨论

本研究表明,骨肉瘤 ECM 微环境与肿瘤进展高度相关,其中与 ECM 密切相关的 ICAM1 在骨肉瘤中高表达,并激活细胞内 PI3K/Akt 信号通路,从而诱导肿瘤生长、转移。

骨肉瘤以其丰富的 ECM 为特征,一方面其物理特征维持肿瘤生长等,另一方面其异常生化信号也是促进肿瘤进展的重要因素^[9-11]。本研究证实,ICAM1 的高表达与骨肉瘤 ECM 的异常具有一定相关性,并且可进一步调控细胞内信号网络。既往研究显示,ECM 中多种胶原蛋白与骨肉瘤临床分期等特征,包括 I 型胶原蛋白(COL1A1)多态性与骨肉瘤易感性和死亡密切相关^[13]。与骨软骨瘤以及其他组织相比,骨肉瘤标本中纤连蛋白表达上调与较差的化疗反应、远处转移和更短的总体生存期相关^[13-14]。这些 ECM 成分的异常变化,导致肿瘤细胞膜表面蛋白以及细胞内信号网络的变化,如 COL1A1,它在 ECM 中含量丰富,常常存在于骨、肌腱和韧带等结缔组织中^[15-16]。在未经治疗的骨肉瘤患者血清中发现 COL1A1 代谢物的浓度升高,其可能通过基质金属蛋白酶 2 的合成和激活促进肿瘤进展^[17]。然而,ECM 如何诱导骨肉瘤组织 ICAM1 的高表达仍然需要进一步研究。

根据结构特点,ICAM1 可分为膜结合型(mICAM1)和可溶性(sICAM1)两种,其中 sICAM1 由 mICAM1 经蛋白酶裂解后释放入血液^[3-4]。本研究中,ICAM1 高表达激活肿瘤细胞 PI3K/Akt 信号通路,但究竟是膜表面的 mICAM1 还是血液 sICAM1 与肿瘤细胞膜表面配体结合后诱导的细胞内信号通路改变仍然需要探究。目前有研究表明,ICAM1 通过与纤维蛋白原 γ 链(FGG)结合,触发 Akt 和细胞外信号调节激酶 1/2 抗凋亡信号通路,抑制 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)/p38 促凋亡通路,增强肿瘤细胞存活能力,促进转移^[18]。而在乳腺癌中,ICAM1 直接结合 EGFR 的 D3 结构域,增强其配体结合亲和力,激活下游 JAK1/STAT3 信号通路,促进上皮-间质转化(EMT)标志物(如 Snail、TWIST1)表达,从而驱动肿瘤细胞迁移和远处转移^[7]。据此,推测可能是 mICAM1 与 sICAM1 共同促进骨肉瘤细胞生长和转移。

PI3K/Akt 信号通路是肿瘤发生、发展和转移的核心调控网络之一,其异常激活与肿瘤细胞增殖、存活、侵袭及耐药性密切相关^[19-20]。激活的 Akt 通过磷酸化促凋亡蛋白 BAD 和 caspase-9,抑制其促凋亡功能,同时上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,增强肿瘤细

胞存活能力。同时,还可上调 Snail、TWIST1 和 ZEB1 等转录因子,抑制 E-cadherin 表达,促进细胞间黏附丧失和间质表型转化,增强肿瘤细胞的侵袭能力等^[21-22]。然而,本研究证实,PI3K/Akt 可作为骨肉瘤生长和转移的关键信号通路。此外,PI3K/Akt 信号通路作为肿瘤进展的“中枢调控者”,其多维度作用机制为精准治疗提供了重要靶点。典型代表包括 PI3K 抑制剂(如 Alpelisib,主要用于 PIK3CA 突变的乳腺癌)、Akt 抑制剂(如 Capivasertib)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂(如 Everolimus)。这些药物在某些分子分型明确的肿瘤中显示出良好的疗效。然而,由于通路本身的高度复杂性及其与其他信号网络的交叉激活,单药治疗常面临耐药和疗效不持久的问题^[23-24]。因此,联合 PI3K/Akt 通路抑制剂与内分泌治疗、化疗或免疫治疗的策略正在成为研究热点。未来,结合精准分子分型与个体化治疗将有助于该通路靶向药物在骨肉瘤治疗中的临床转化。

参考文献:

- [1] DAMRON T A, WARD W G, STEWART A. Osteosarcoma, chondrosarcoma, and Ewing's sarcoma: National Cancer Data Base Report[J]. Clin Orthop Relat Res, 2007, 459: 40-47.
- [2] GLAVIANO A, LAU H S, CARTER L M, et al. Harnessing the tumor microenvironment: targeted cancer therapies through modulation of epithelial-mesenchymal transition[J]. J Hematol Oncol, 2025, 18(1): 6.
- [3] HINTERSTEINER M, KALLEN J, SCHMIED M, et al. Identification and X-ray co-crystal structure of a small-molecule activator of LFA-1-ICAM-1 binding [J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2014, 53(17): 4322-4326.
- [4] HIBBS M L, XU H, STACKER S A, et al. Regulation of adhesion of ICAM-1 by the cytoplasmic domain of LFA-1 integrin beta subunit[J]. Science, 1991, 251(5001): 1611-1613.
- [5] ABDEL-FATTAH M M, MOHAMED W R, HASSANEIN E H M, et al. Role of NF-kappaB/ICAM-1, JAK/STAT-3, and apoptosis signaling in the anticancer effect of tangeretin against urethane-induced lung cancer in BALB/c mice[J]. Life Sci, 2023, 325: 121749.
- [6] KESANAKURTI D, CHETTY C, RAJASEKHAR MADDIRELA D, et al. Essential role of cooperative NF-kappaB and Stat3 recruitment to ICAM-1 intronic consensus elements in the regulation of radiation-induced invasion and migration in glioma[J]. Oncogene, 2013, 32(43): 5144-5155.
- [7] KANG J H, UDDIN N, KIM S, et al. Tumor-intrinsic role of ICAM-1 in driving metastatic progression of triple-negative breast cancer through direct interaction with EGFR[J]. Mol Cancer, 2024, 23(1): 230.
- [8] BAI X, GUO Z Q, ZHANG Y P, et al. CDK4/6 inhibition triggers ICAM1-driven immune response and sensitizes LKB1 mutant lung cancer to immunotherapy[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 1247.

- [9] THEOCHARIS A D, SKANDALIS S S, GIALELI C, et al. Extracellular matrix structure[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 97: 4–27.
- [10] BONNANS C, CHOU J, WERB Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(12): 786–801.
- [11] LU P, TAKAI K, WEAVER V M, et al. Extracellular matrix degradation and remodeling in development and disease[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011, 3(12): a005058.
- [12] HE M, WANG Z, ZHAO J, et al. COL1A1 polymorphism is associated with risks of osteosarcoma susceptibility and death[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(2): 1297–1305.
- [13] NA K Y, BACCHINI P, BERTONI F, et al. Syndecan-4 and fibronectin in osteosarcoma[J]. *Pathology*, 2012, 44(4): 325–330.
- [14] SHI K, WANG S L, SHEN B, et al. Clinicopathological and prognostic values of fibronectin and integrin alphavbeta3 expression in primary osteosarcoma[J]. *World J Surg Oncol*, 2019, 17(1): 23.
- [15] BRODSKY B, PERSIKOV A V. Molecular structure of the collagen triple helix[J]. *Adv Protein Chem*, 2005, 70: 301–339.
- [16] GOLDSMITH J R, LEE T H. High-grade intramedullary osteosarcoma of the talus: case report[J]. *J Foot Ankle Surg*, 2007, 46(6): 480–483.
- [17] STROMBERG K, COLLINS T J T, GORDON A W, et al. Transforming growth factor- α acts as an autocrine growth factor in ovarian carcinoma cell lines[J]. *Cancer Res*, 1992, 52(2): 341–347.
- [18] WANG S, WANG J, LIU C, et al. Neoplastic ICAM-1 protects lung carcinoma from apoptosis through ligation of fibrinogen[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(8): 605.
- [19] TRACY P D, BOPP E, MILNER E, et al. Management of metastatic hormone receptor-positive breast cancer beyond CDK4/6 inhibitors[J]. *Curr Oncol Rep*, 2025, 27(7): 915–933.
- [20] ZHOU R, WU H, YOU H, et al. ESPN activates ZEB1-mediated EMT through the PI3K/AKT/mTOR axis to promote osteosarcoma metastasis[J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 527.
- [21] BROWNE I M, ANDRE F, CHANDARLAPATY S, et al. Optimal targeting of PI3K-AKT and mTOR in advanced oestrogen receptor-positive breast cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2024, 25(4): e139–e151.
- [22] HAO C, WEI Y, MENG W, et al. PI3K/AKT/mTOR inhibitors for hormone receptor-positive advanced breast cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2025, 132: 102861.
- [23] MA J, CHAN J J, TOH C H, et al. Emerging systemic therapy options beyond CDK4/6 inhibitors for hormone receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer[J]. *NPJ Breast Cancer*, 2023, 9(1): 74.
- [24] O'LEARY B, CUTTS R J, LIU Y, et al. The genetic landscape and clonal evolution of breast cancer resistance to palbociclib plus fulvestrant in the PALOMA-3 Trial[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(11): 1390–1403.

(2025-06-05 收稿)

(上接第 104 页)

- [21] YANG H, LIU Y, YAO J, et al. Mesenchymal stem cells inhibit ferroptosis by activating the Nrf2 antioxidation pathway in severe acute pancreatitis-associated acute lung injury[J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 967: 176380.
- [22] WANG T, ZHANG Z, DENG Z, et al. Mesenchymal stem cells alleviate sepsis-induced acute lung injury by blocking neutrophil extracellular traps formation and inhibiting ferroptosis in rats[J]. *PeerJ*, 2024, 12: e16748.
- [23] RUAN T, HAN J, XUE C, et al. Mesenchymal stem cells protect the integrity of the alveolar epithelial barrier through extracellular vesicles by inhibiting MAPK-mediated necroptosis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2025, 16(1): 250.
- [24] ZHANG M, XU G, ZHOU X, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate H9N2-induced acute lung injury by inhibiting caspase-3-GSDME-mediated pyroptosis of lung alveolar epithelial cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 960: 176148.
- [25] ISHII M, TSUCHIYA T, DOI R, et al. Increased *in vitro* intercellular barrier function of lung epithelial cells using adipose-derived mesenchymal stem/stromal cells[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(8): 1264.
- [26] MENG S S, GUO F M, HUANG L L, et al. mTORC2 Activation mediated by mesenchymal stem cell-secreted hepatocyte growth factors for the recovery of lipopolysaccharide-induced vascular endothelial barrier[J]. *Stem Cells Int*, 2021, 2021: 9981589.
- [27] MENG S S, GUO F M, ZHANG X W, et al. mTOR/STAT-3 pathway mediates mesenchymal stem cell-secreted hepatocyte growth factor protective effects against lipopolysaccharide-induced vascular endothelial barrier dysfunction and apoptosis[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 3637–3650.
- [28] ZHAN B, SHEN J. Mitochondria and their potential role in acute lung injury (Review)[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 24(1): 479.
- [29] WANG J, MENG S, CHEN Y, et al. MSC-mediated mitochondrial transfer promotes metabolic reprogramming in endothelial cells and vascular regeneration in ARDS[J]. *Redox Rep*, 2025, 30(1): 2474897.
- [30] WANG C, HEZAM K, FU E, et al. *In vivo* tracking of mesenchymal stem cell dynamics and therapeutics in LPS-induced acute lung injury models[J]. *Exp Cell Res*, 2024, 437(2): 114013.
- [31] WANG K, DU B, ZHANG Y, et al. Vimentin-Rab7a pathway mediates the migration of MSCs and lead to therapeutic effects on ARDS[J]. *Stem Cells Int*, 2021, 2021: 9992381.
- [32] LV L, CUI E H, WANG B, et al. Multiomics reveal human umbilical cord mesenchymal stem cells improving acute lung injury via the lung-gut axis[J]. *World J Stem Cells*, 2023, 15(9): 908–930.
- [33] SUN J, DING X, LIU S, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells attenuate acute lung injury and improve the gut microbiota in septic rats[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 384.

(2025-12-16 收稿)