

# 生物信息学对胰腺癌细胞外基质有关基因的研究

齐 兵

华北理工大学生命科学学院, 河北 唐山

收稿日期: 2025年3月8日; 录用日期: 2025年3月31日; 发布日期: 2025年4月10日

## 摘 要

通过生物信息学方法挖掘胰腺癌组织中差异基因, 明确差异基因的功能与信号通路, 筛选出与细胞外基质有关的信号通路, 确定细胞外基质通路研究与胰腺癌之间的关系, 找寻胰腺癌中外基质的潜在生物标志物。从Gene Expression Omnibus (GEO)数据库中下载胰腺癌样本数据, 基于GSE91035芯片数据, 运用R语言筛选数据中的差异表达基因(differentially expressed genes, DGEs), 对胰腺癌DGEs进行基因本体功能注释(GO)和京都基因与基因组百科全书通路分析(KEGG)。利用GSEA数据库构建细胞外基质通路可视化, 并确定关键基因, 用GEPIA2数据库验证关键基因的表达与预后的关系。结果确定有3023个差异基因, 上调1803个, 下调1220个。其中和细胞外基质相关的基因为COL1A1, LAMB3, COMP, FN1, THBS2, LAMC2, ITGA11, ITGB6, COL4A5, HMMR并对其进行验证确定LAMB3, ITGB6, HMMR三个基因与胰腺癌的发生发展相关。该数据集的差异基因主要通过参与抗原加工和呈递, ECM受体相互作用, 细胞粘附分子, 细胞黏附等生物学过程从而影响胰腺癌的发生发展, 并确定细胞外基质有关基因对胰腺癌至关重要。本研究通过对胰腺癌差异基因的分析, 确定细胞外基质有关基因可以作为关键影响靶点。

## 关键词

胰腺癌, 差异基因, 生物信息学, 细胞外基质

## Bioinformatics Studies of Genes Related to the Extracellular Matrix of Pancreatic Cancer

Bing Qi

College of Life Sciences, North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

Received: Mar. 8<sup>th</sup>, 2025; accepted: Mar. 31<sup>st</sup>, 2025; published: Apr. 10<sup>th</sup>, 2025

文章引用: 齐兵. 生物信息学对胰腺癌细胞外基质有关基因的研究[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(2): 925-935.  
DOI: 10.12677/jcpm.2025.42261

## Abstract

This paper aims to identify differentially expressed genes (DGEs) in pancreatic cancer tissues using bioinformatics methods, elucidate the functions and signaling pathways of these DGEs, screen out signaling pathways related to the extracellular matrix (ECM), determine the relationship between ECM pathway research and pancreatic cancer, and identify potential biomarkers of the ECM in pancreatic cancer. Sample data of pancreatic cancer were downloaded from the Gene Expression Omnibus (GEO) database. Based on the chip data from GSE91035, R language was used to screen DGEs in the data. Gene Ontology (GO) functional annotation and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway analysis were performed on the DGEs related to pancreatic cancer. The GSEA database was utilized to visualize the ECM pathway and identify key genes. The GEPIA2 database was employed to verify the relationship between the expression of these key genes and prognosis. A total of 3023 DGEs were identified, with 1803 upregulated and 1220 downregulated genes. Among them, genes related to the ECM included COL1A1, LAMB3, COMP, FN1, THBS2, LAMC2, ITGA11, ITGB6, COL4A5, and HMMR. Verification was conducted to confirm that LAMB3, ITGB6, and HMMR are associated with the occurrence and development of pancreatic cancer. The DGEs in this dataset primarily affect the occurrence and development of pancreatic cancer by participating in biological processes such as antigen processing and presentation, ECM receptor interaction, cell adhesion molecules, and cell adhesion. It was determined that genes related to the ECM are crucial in pancreatic cancer. Through the analysis of DGEs in pancreatic cancer, this study identified genes related to the ECM as key targets of influence.

## Keywords

Pancreatic Cancer, Differential Genes, Bioinformatics, Extracellular Matrix

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 背景

目前, 研究人员对于吉西他滨耐药机制还不完全清楚, 但部分研究表明可能与 PDAC 肿瘤微环境 (TME) 中存在的广泛致密纤维基质有关。PDAC 的 TME 中包含丰富的纤维基质, 如胶原蛋白、透明质酸和纤维连接蛋白等。这些纤维基质可以形成肿瘤周围的物理障碍, 限制药物的渗透和有效输送至肿瘤细胞。除此之外, 肿瘤微环境中的纤维基质还可以与癌细胞相互作用, 促进其增殖、侵袭和转移。这种微环境的影响可能导致癌细胞对吉西他滨等常规化疗药物产生耐药性[1]。GEM 是一种脱氧胞苷类似物, 被广泛应用于胰腺导管腺癌(PDAC)的治疗中。它通过与 PDAC 细胞内的 DNA 结合, 从而抑制 DNA 合成和细胞增殖, 达到治疗效果。具体来说, 当 GEM 进入 PDAC 细胞后, 它首先被磷酸化成为二磷酸吉西他滨(dFdCDP), 然后再被磷酸化成为三磷酸吉西他滨(dFdCTP)。这些衍生物可被插入 DNA 链中, 并在 DNA 合成过程中停止 DNA 链的延伸, 最终导致细胞死亡[2]。胰腺癌的整体有效率在 GEM 治疗中确实不高, 只有约 20%左右的患者会对该治疗产生积极的反应。其中, 吉西他滨耐药性是限制治疗效果的重要因素之一, 同时也会导致患者出现不良的预后反应。因此, 克服吉西他滨耐药性成为胰腺癌治疗中的一个关键挑战[3]-[5]。目前已经提出了不同的吉西他滨(GEM)抗性机制, 其中一些机制涉及 GEM 药物的

转运或代谢中断,如 GEM 药物的摄取和代谢速率可能受到转运蛋白、代谢酶和细胞内信号通路的调控。此外,一些研究还发现,在 GEM 治疗过程中,特定基因的突变或异常表达可以导致肿瘤细胞对 GEM 产生耐药现象。尽管这些机制得到了广泛研究,但其具体的分子机制仍未完全清楚,所有对于理解 PDAC 细胞对 GEM 耐药性的发展和治疗效果受限的原因,还需要进一步的深入研究和探索[6]。相较于其他恶性肿瘤,广泛致密的纤维基质是 PDAC 的一项重要特征,这种增生结缔组织主要由基质细胞和细胞外基质(ECM)构成,与 PDAC 细胞共同构建了肿瘤微环境,在 PDAC 细胞周围的增生结缔组织大约占肿瘤体积的 90%,从而导致胰腺组织形态发生严重改变[7] [8]。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 数据来源及处理

在 GEO 数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)下载 Homo sapiens 芯片数据,基于平台 GPL22763 的 mRNA 芯片数据集 GSE91035 数据集。mRNA 芯片数据集中 22 个正常样本和 22 个癌组织样本,使用 R 语言软件进行分析,校正后的 P 值  $< 0.05$ ,  $|\log_2FC| > 1$  为标准确定差异表达基因(Differentially Expressed Genes),根据确定好的差异表达基因进行图谱可视化和后续分析。

### 2.2. 富集分析

利用 org.Hs.eg.db 和 clusterProfiler 两个包对差异表达的 mRNA 进行注释,并进行了 Gene Ontology (GO)功能富集和 Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG)通路富集分析。这些分析能够帮助我们更全面地了解这些 mRNA 的生物学意义和作用机制,为相关领域的研究提供了重要的参考和支持。同时,它们也为未来的研究提供了重要的方向和思路,有望在该领域取得更深入、更准确的研究成果。从富集的通路确实是否和细胞外基质有关通路有关。

### 2.3. GSEA 通路分析

利用 ReactomePA 和 GseaVis 两个 R 包构建整体 GSEA 通路富集分析,确定细胞外基质有关通路对胰腺癌的影响,提取通路中的相关基因,观察其表达情况确定其特异性。

### 2.4. 蛋白相互作用网络分析

通过 STRING 数据库对 DEGs 所编码的蛋白构建蛋白-蛋白相互作用网络。进一步筛选得到相关度最高的 10 个蛋白,其对应的基因即为枢纽基因。

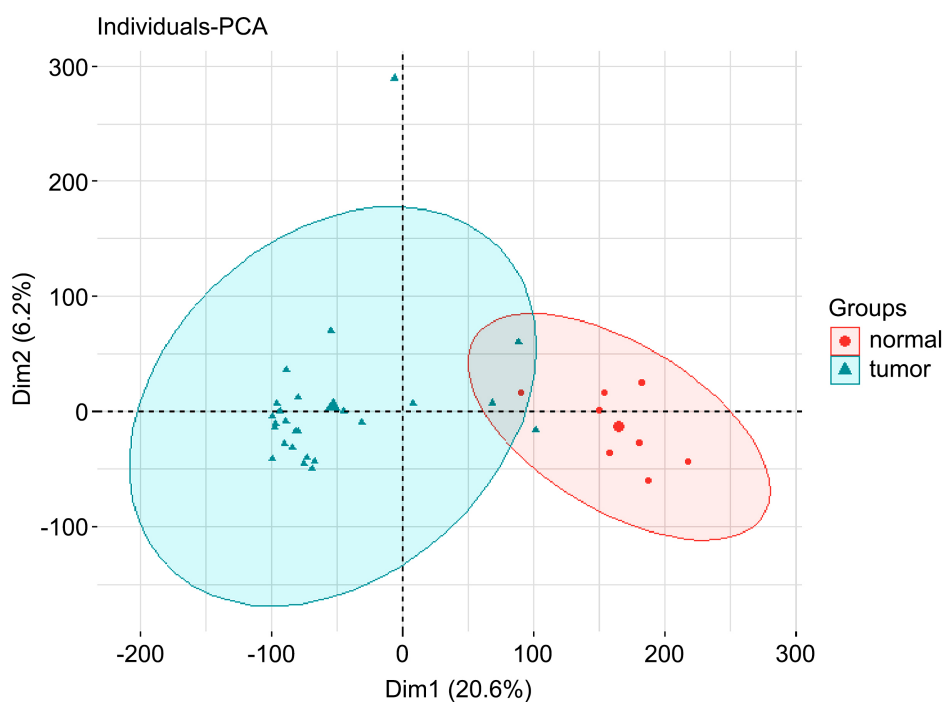
### 2.5. 关键基因验证

利用 GEPIA2 (<http://gepia2.cancer-pku.cn>)数据库进一步验证 mRNA 基因,验证 mRNA 基因在胰腺癌中的表达水平,并绘制 Box-plot,确定与胰腺癌的进程更加相关的基因。利用 GEPIA2 数据库对 mRNA 基因进行生存分析观察 mRNA 基因的预后情况。

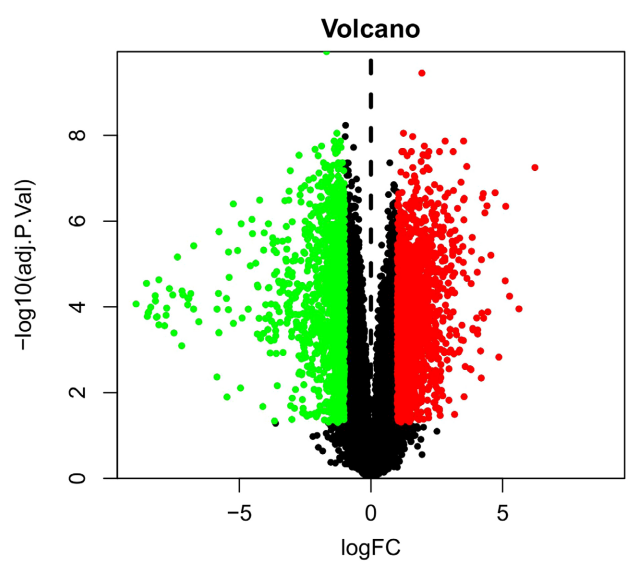
## 3. 研究结果

### 3.1. 胰腺癌数据集中的差异基因

基于 GSE91035 的数据集通过 PCA 图观察胰腺癌样本与正常样本之间的差异性结果显示各组样本是分开,两组之间差异明显(图 1)。通过差异分析共检测到 3023 个 DEGs,上调基因 1803 个,下调基因 1220 个构建火山图展示(图 2)。



**Figure 1.** Distribution of PCA samples for pancreatic cancer  
**图 1.** 胰腺癌 PCA 样本分布图

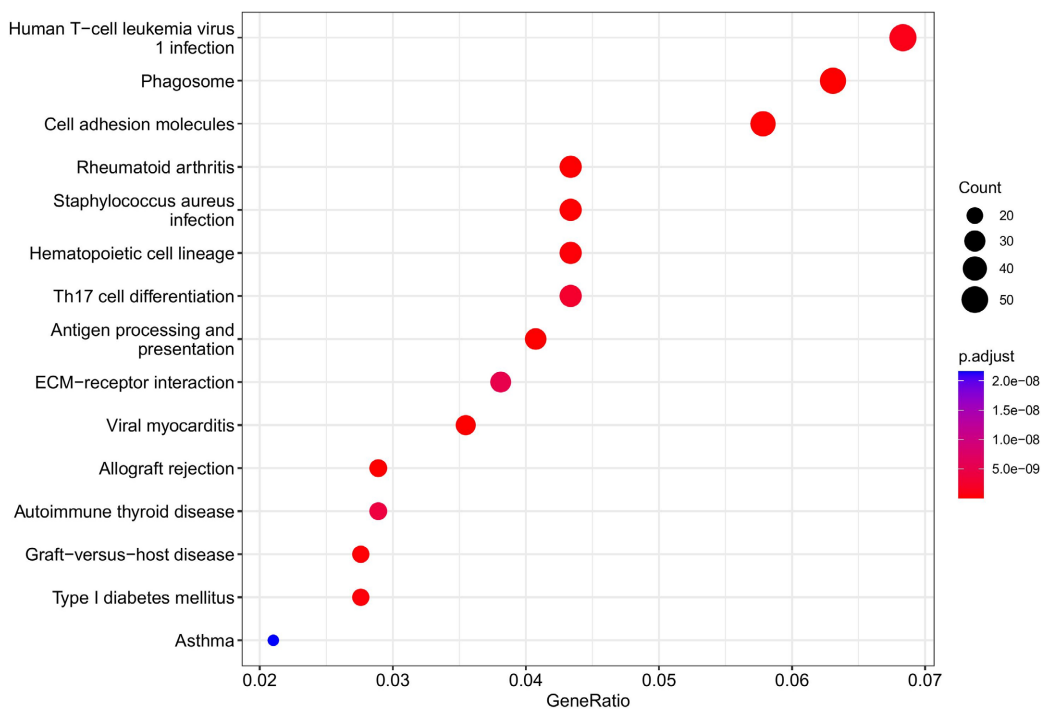


**Figure 2.** Volcano diagram of differential genes in pancreatic cancer  
**图 2.** 胰腺癌差异基因火山图

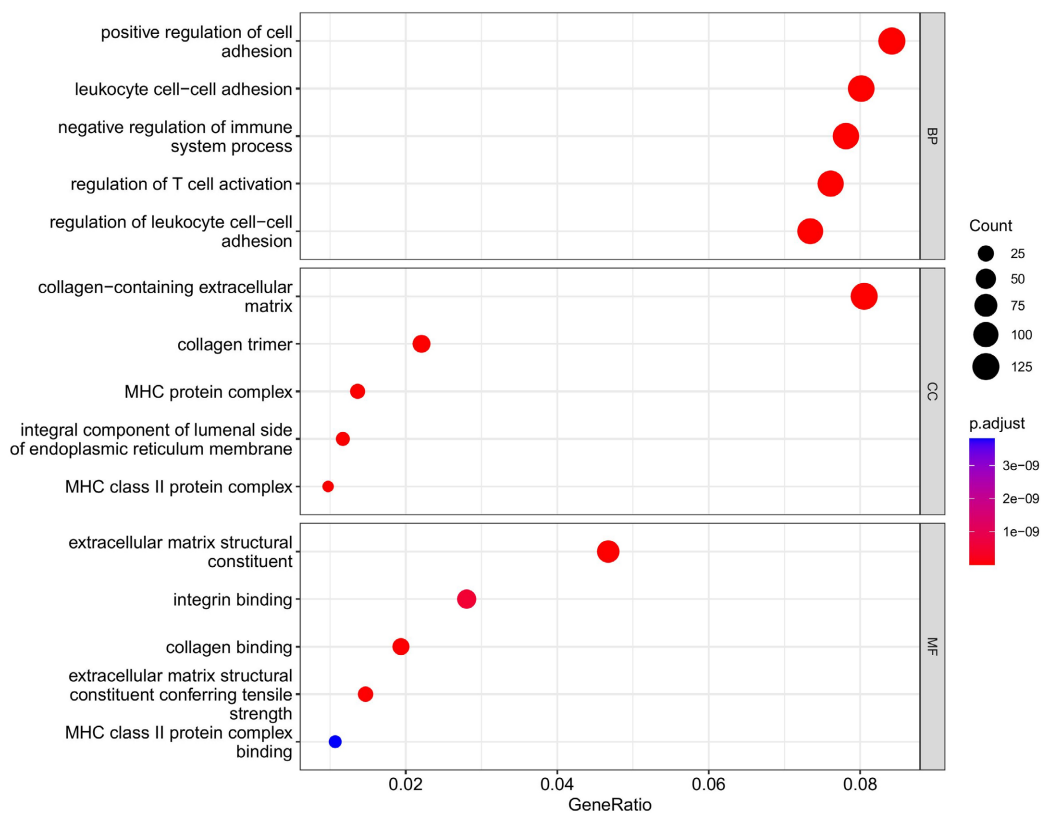
**3.2. GO 和 KEGG 通路富集分析**

对差异基因主要对上调基因所影响的通路进行分析，对其进行 KEGG 富集和 GO 富集结果显示在 KEGG 富集中上调基因富集到 ECM 受体相互作用，细胞粘附分子两条通路(图 3)，在上调的 GO 富集包含分子功能(Molecular Function, MF)和生物过程(Biological Process, BP)，细胞组分(Cellular Components, CC)三组，其同样富集到免疫抗原呈递，细胞外基质相关通路(图 4)。





**Figure 3.** Up-regulated differential genes KEGG enrichment  
**图 3.** 上调差异基因 KEGG 富集



**Figure 4.** GO enrichment of up-regulation differential genes  
**图 4.** 上调差异基因 GO 富集

3.3. GSEA 通路分析

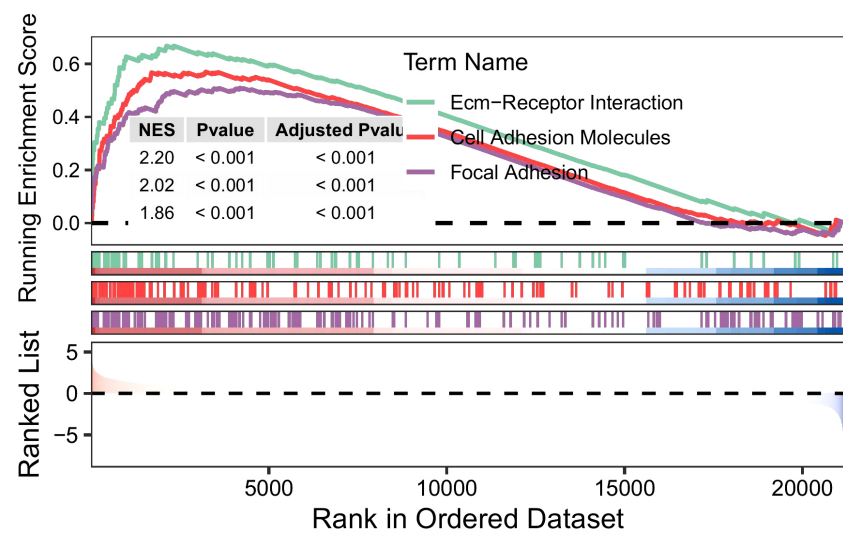


Figure 5. GSEA enrichment pathways related to the extracellular matrix  
图 5. GSEA 富集通路细胞外基质有关通路

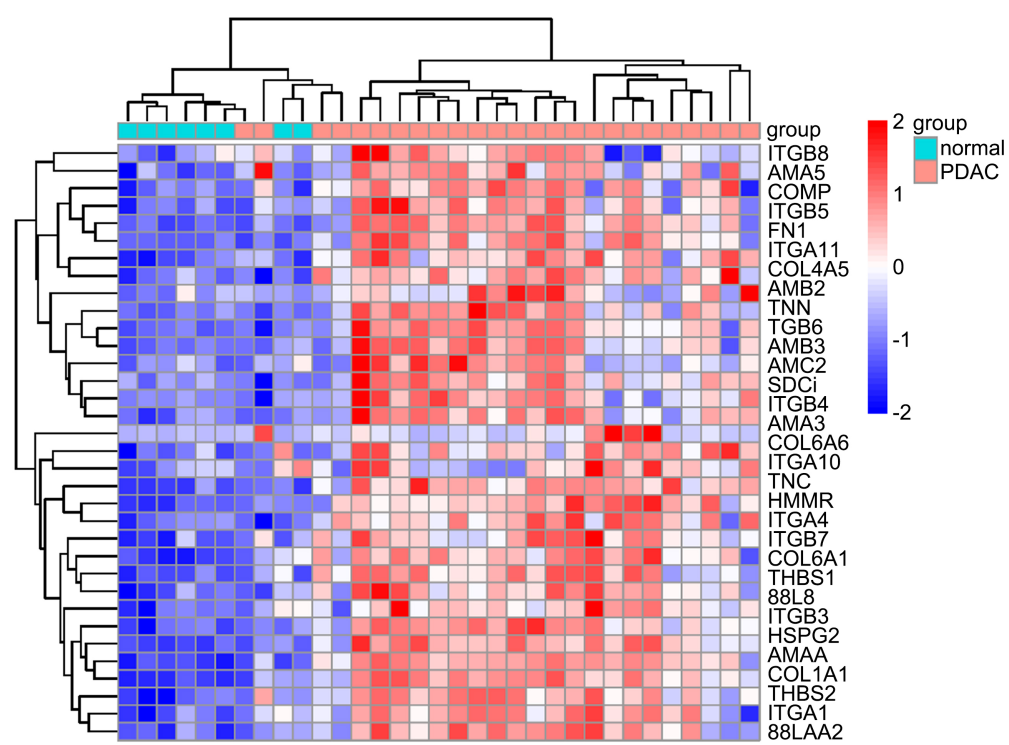


Figure 6. Heat map of gene expression in extracellular matrix  
图 6. 细胞外基质基因表达热图

运用 ReactomePA 和 GseaVis 两个 R 包对整体基因做通路富集展示，主要观察细胞外基质有关通路在癌症中整体基因的特点，从结果来看细胞外基质有关通路和之前的 KEGG 富集结果相一致在癌症组中某些基因高表达，其基因集的表达模式与癌症更接近，结果如图 5 所示。通过 GSEA 通路富集确定了细

胞外基质有关通路的某些基因在癌症中高表达,提取这三十四个基因 COL1A1, LAMB3, COMP, FN1, THBS2, LAMC2, ITGA11, ITGB6, COL4A5, HMMR, ITGA1, ITGB4THBS1, COL6A1, COL4A1, COL6A2, COL4A2, SDC1, LAMA4, ITGB7, ITGB3, COL6A3, LAMA3, ITGB5, ITGA4, ITGA10, ITGA3, HSPG2, LAMB2, ITGB8, TNC, LAMA5, COL6A6, TNN。对这三十四个基因进行热图可视化,热图中显示在肿瘤组中三十四个细胞外基质基因都大于正常组,这里确定这三十四个相关基因在胰腺癌的特异性(图 6)。

### 3.4. PPI 相互作用与枢纽基因鉴定

通过 STRING 数据库软件对 34 个细胞外基质基因所编码的蛋白构建蛋白 - 蛋白相互作用网络(图 7)。进一步筛选得到相关度最高的 10 个蛋白,其对应的基因即为枢纽基因。枢纽基因的成员包括: COL1A1, LAMB3, COMP, FN1, THBS2, LAMC2, ITGA11, ITGB6, COL4A5, HMMR。

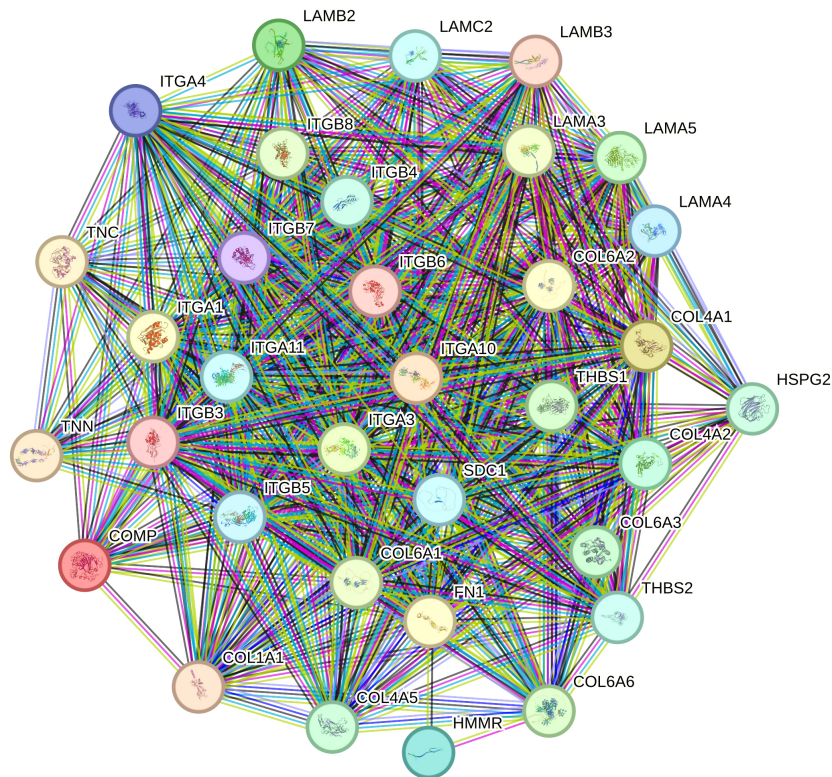
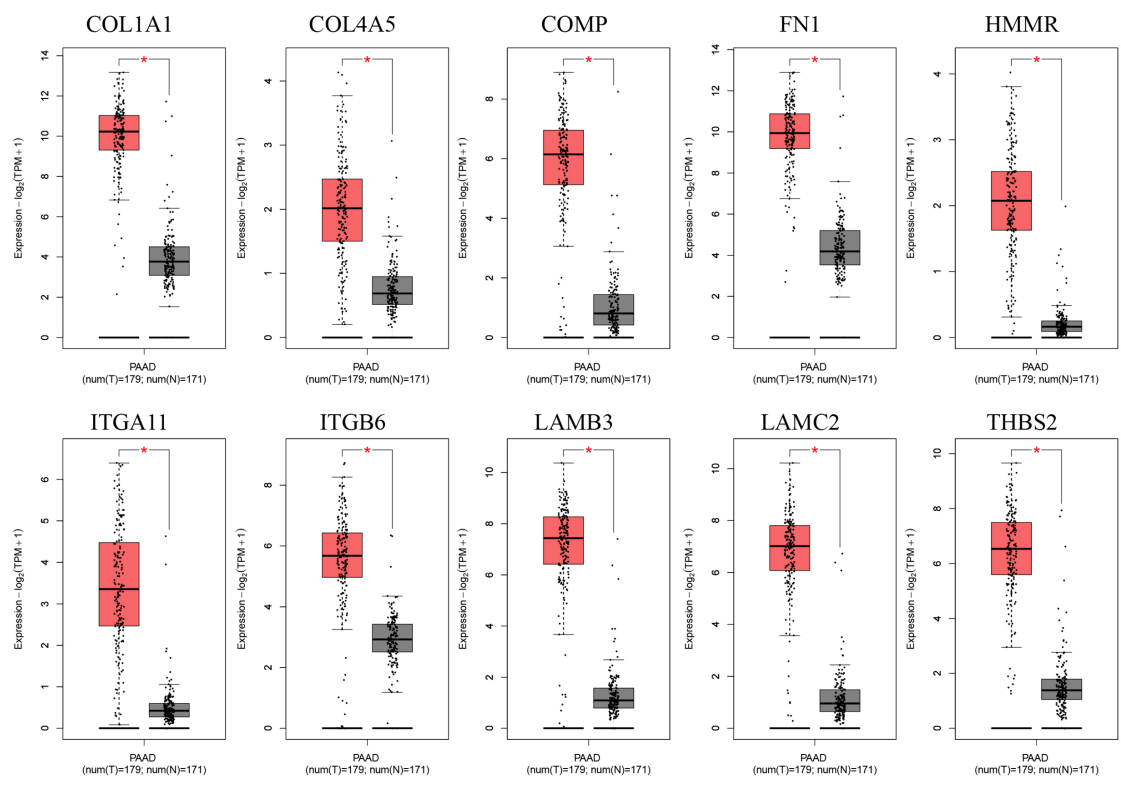


Figure 7. Extracellular matrix gene PPI network  
图 7. 细胞外基质基因 PPI 网络

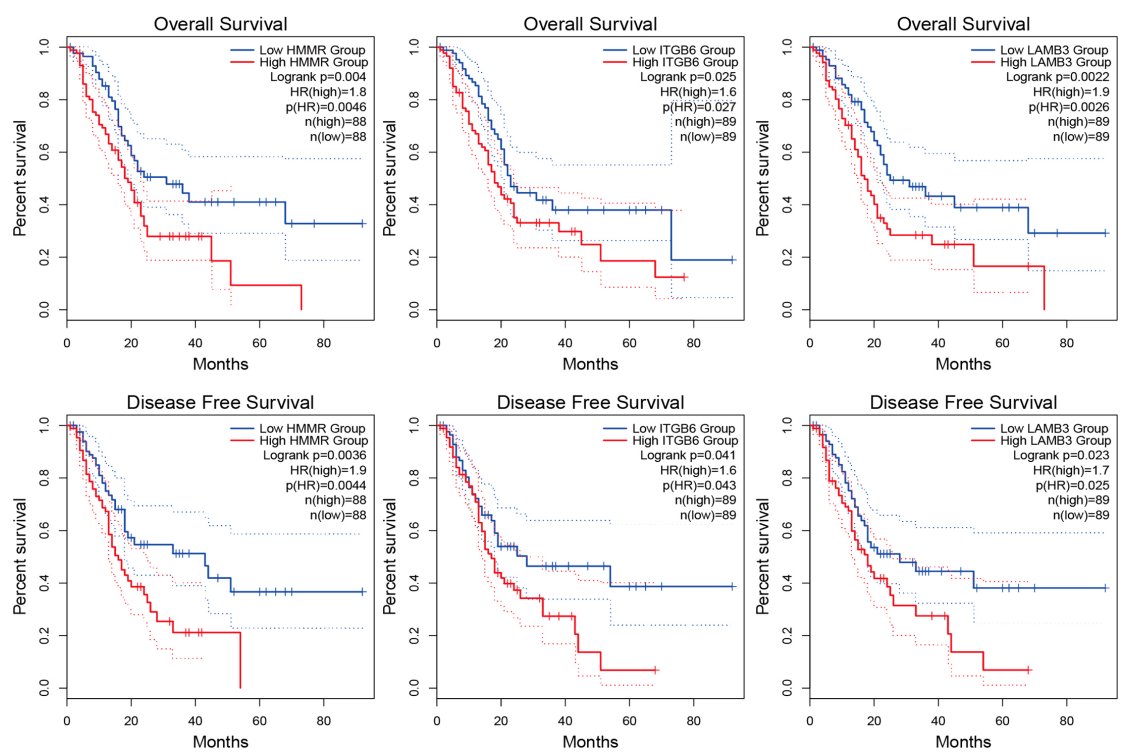
### 3.5. 关键基因验证

在 GEPIA2 (<http://gepia.cancer-pku.cn/>)数据库中分别对十个 mRNA 基因做基因表达差异验证分析,验证其关键性,发现 COL1A1, LAMB3, COMP, FN1, THBS2, LAMC2, ITGA11, ITGB6, COL4A5, HMMR 十个核心基因同样具有显著差异,癌症组与正常组相比高表达与前面结果相一致(图 8)。

应用 GEPIA2 对 10 个胰腺癌细胞外基质相关基因进行生存分析,生存曲线显示 HMMR, ITGB6, LAMB3 三个基因与胰腺癌的总生存率和无复发生存率相关,并且有着显著影响( $P < 0.05$ ),其高表达患者预后更差。由此推测 HMMR, ITGB6, LAMB3 基因高表达与患者不良预后密切相关(图 9)。



**Figure 8.** Prognostic levels of core genes in the GEPIA2 database  
**图 8.** 核心基因在 GEPIA2 数据库中的预后水平



**Figure 9.** Survival analysis of key genes in pancreatic cancer  
**图 9.** 关键基因在胰腺癌中生存分析



## 4. 讨论

近年来的研究表明,长期接受化疗药物治疗的肿瘤细胞会逐渐产生耐药性。这些耐药细胞具有更强的侵袭和转移能力,并且发生了细胞间质转变(EMT)的特征性改变,与多药耐药性密切相关[9]。例如,一些经过奥沙利铂或紫杉醇治疗后产生耐药的结肠腺癌和卵巢癌细胞系显示出典型的间质细胞形态,并表达多种与 EMT 相关的标记物[10] [11]。此外,EMT 还可以导致癌细胞对树突状细胞免疫疗法产生抵抗,并帮助肿瘤细胞逃避外界刺激引起的细胞凋亡[12]。PDAC 的纤维基质增生是该疾病的显著特点,这种广泛致密的纤维基质由肿瘤周围的结缔组织和 ECM 组成。结缔组织是一种复杂的组织,包括肿瘤相关的成纤维细胞、炎性细胞和免疫细胞等细胞成分,这些细胞参与了胰腺导管腺癌(PDAC)的发展和进展过程。ECM 是一个由多种分子构成的网状结构,包含胶原蛋白、纤维连接蛋白、蛋白多糖等成分,与肿瘤细胞相互作用,影响着肿瘤细胞的生长、侵袭和转移能力[13]。EMT 进程与 ECM 息息相关,EMT 进程是 PDAC 细胞在 GEM 抗性过程中受到信号传导和代谢相互作用从而产生的影响,这种作用导致 EMT 相关组分的表达和调节发生变化,进而促进了 PDAC 细胞的 EMT 重塑,增加其抵抗 GEM 化疗的能力[14]。遗憾的是,针对 EMT 相关分子通路的治疗在很大程度上尚未取得满意的效果。这主要归因于以下几个原因:首先,EMT 表现出的异质性使得治疗难以全面覆盖所有亚型。其次,EMT 组分可能具有双向作用,即既参与肿瘤进展又促使反向转化。此外,缺乏有效的选择性抑制剂限制了治疗的精确性。同时,快速的替代补偿途径上调和代谢重排也增加了治疗的挑战性[15]。当前的研究数据大多来自于体外实验模型,但 3D 培养模型在完全还原 PDAC 细胞和 EMT 之间复杂的生物学行为方面具有挑战性,尚未能够达到很好的临床应用水平。因此,在该领域中仍需要更进一步的研究和完善。越来越多的证据表明,纤维化的肿瘤微环境不仅积极参与 PDAC 的生长和扩散,还加速了 GEM 耐药性的产生。此外,代谢重塑还减弱了 PDAC 细胞对 GEM 药物的转运和合成能力[15] [16]。

本文运用生物信息分析手段对 GEO 数据库中的胰腺癌基因芯片数据进行分析。基于 GPL22763 芯片的 GSE91035 数据集,比较胰腺癌组织和正常组织中的基因表达情况,筛选出的 3023 个差异表达基因主要参与抗原呈递,T 细胞分化,细胞外基质等重要的生物学过程,我们确定了细胞外基质有关通路,该通路通常对于肿瘤组织的发生发挥重要作用。通过 KEGG 与 GSEA 等数据库筛选得到 COL1A1, LAMB3, COMP, FN1, THBS2, LAMC2, ITGA11, ITGB6, COL4A5, HMMR 十个关键基因,最后经过 GEPIA2 数据库验证确定 HMMR, ITGB6, LAMB3 与胰腺癌预后更加相关。

透明质酸与其受体相互作用引发的细胞内一系列复杂的信号通路是透明质酸参与细胞运动调节的主要机制[17]。HMMR 是细胞表面主要的透明质酸受体,已有报道透明质酸结合 CD44 可以通过激活 SRC/MEK/ERK, PI3K/AKT/mTOR, 以及 PI3K-4EBP1-SOX2 等信号通路调控肿瘤细胞的干性、增殖、迁移和侵袭[18]。而作为透明质酸的主要受体之一的 HMMR, 现有研究对于其发挥生物学功能的分子机制却报道极少。有研究表明 HMMR 可以与细胞内的激酶、钙调蛋白和细胞骨架微管蛋白结合,提示 HMMR 可能参与细胞骨架重组[19]。ITGB6 作为一种特殊的整合素亚型,来源于上皮组织,在包括胰腺癌在内的多种上皮来源的恶性肿瘤的增殖、迁移、侵袭及化疗耐药中具有重要作用,其表达上调与患者不良预后密切相关[20]-[23]。LAMB3 作为层粘连蛋白亚基由角质细胞分泌的细胞外基质蛋白,是基底层重要的生物活性成分,影响着细胞分化、迁移和黏附以及细胞增殖和存活[24]。LAMB3 对于结肠、胰腺、肺、宫颈和前列腺中肿瘤细胞的侵袭性和转移能力是不可或缺的[25]。在甲状腺乳头状癌中,LAMB3 通过调节 c-MET/Akt 信号介导转移瘤行为。同时 LAMB3 能够作为食管鳞状细胞癌诊断和预后的标志物同时 LAMB3 沉默可增强顺铂等抗癌药物的敏感度。在胰腺癌中通过实验证明 LAMB3 可以通过调节 Pik-Akt 信号通路来介导胰腺导管细胞癌腺癌的细胞周期停滞和凋亡,并改变 PDAC 的增殖、侵袭和转移行为[26]

[27]. 胰腺癌细胞外基质(ECM)作为肿瘤微环境的核心成分,其致密结构不仅形成阻碍药物渗透的物理屏障,还通过整合素等受体激活促癌信号通路,驱动肿瘤增殖、血管生成及转移,并调控免疫微环境抑制抗肿瘤免疫。尽管临床尝试降解 ECM (如透明质酸酶)或纳米药物递送系统已初步显示渗透增强效果,但疗效仍受限,且需平衡降解过度可能促转移的风险。未来,结合多模态策略(如纳米技术、光疗联合免疫工程化 CAR-T 细胞)精准调控 ECM,或可突破胰腺癌治疗瓶颈,改善预后。

## 5. 结论

通过运用生物信息学分析筛选出 3023 个 DEGs,上调基因 1803 个,下调基因 1220 个,由 KEGG 和 GSEA 富集分析得到细胞外基质关键基因,经过基因表达与生存分析验证得到与胰腺癌关系最为密切的基因 HMMR, ITGB6, LAMB3, 三种细胞外基质基因在胰腺癌中呈现高表达,主要参与胰腺癌的发展等生物过程,为胰腺癌的治疗方向提供了新靶点。尽管如此,研究仍存在一些不足,研究主要依赖 TCGA 与 GEO 数据库只是对数据进行了模型构建,模型的泛化不足,可能存在假阳性结果同时研究还未深入探讨基因在临床上的具体机制,限制了结果的生物学解释,未来仍需要大量外部实验验证。

## 参考文献

- [1] Mukhopadhyay, S., Vander Heiden, M.G. and McCormick, F. (2021) The Metabolic Landscape of Ras-Driven Cancers from Biology to Therapy. *Nature Cancer*, **2**, 271-283. <https://doi.org/10.1038/s43018-021-00184-x>
- [2] 张彩霞, 林能明. 吉西他滨药代动力学研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2004, 10(4): 271-274.
- [3] 谢燕鸣, 王连心, 王永炎. 临床联合用药机制研究探讨[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(18): 3424-3426.
- [4] Maksimenko, A., Caron, J., Mouglin, J., Desmaële, D. and Couvreur, P. (2015) Gemcitabine-Based Therapy for Pancreatic Cancer Using the Squalenoyl Nucleoside Monophosphate Nanoassemblies. *International Journal of Pharmaceutics*, **482**, 38-46. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.11.009>
- [5] Pirker, R. (2020) Chemotherapy Remains a Cornerstone in the Treatment of Nonsmall Cell Lung Cancer. *Current Opinion in Oncology*, **32**, 63-67. <https://doi.org/10.1097/cco.0000000000000592>
- [6] 刘成裕, 刘广宣. 胰腺癌细胞吉西他滨耐药机制研究进展[J]. 人民军医, 2019, 62(12): 1211-1213, 1216.
- [7] Lavie, D., Ben-Shmuel, A., Erez, N. and Scherz-Shouval, R. (2022) Cancer-Associated Fibroblasts in the Single-Cell Era. *Nature Cancer*, **3**, 793-807. <https://doi.org/10.1038/s43018-022-00411-z>
- [8] Boumahdi, S. and de Sauvage, F.J. (2019) The Great Escape: Tumour Cell Plasticity in Resistance to Targeted Therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, **19**, 39-56. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0044-1>
- [9] Linares, J., Sallent-Aragay, A., Badia-Ramentol, J., Recort-Bascuas, A., Méndez, A., Manero-Rupérez, N., et al. (2023) Long-term Platinum-Based Drug Accumulation in Cancer-Associated Fibroblasts Promotes Colorectal Cancer Progression and Resistance to Therapy. *Nature Communications*, **14**, Article No. 746. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36334-1>
- [10] 王莹, 周芳. 肿瘤代谢重排与肿瘤耐药相关性的研究进展[J]. 药物评价研究, 2019, 42(3): 378-384.
- [11] Jhunjhunwala, S., Hammer, C. and Delamarre, L. (2021) Antigen Presentation in Cancer: Insights into Tumour Immunogenicity and Immune Evasion. *Nature Reviews Cancer*, **21**, 298-312. <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00339-z>
- [12] Li, W. and Kang, Y. (2016) Probing the Fifty Shades of EMT in Metastasis. *Trends in Cancer*, **2**, 65-67. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2016.01.001>
- [13] 何玉鑫. 长链非编码 RNA UCA1 通过 MAPK 通路调节线粒体动力学促进胰腺癌进展[D]:[硕士学位论文]. 镇江: 江苏大学, 2022.
- [14] Gautam, S.K., Batra, S.K. and Jain, M. (2023) Molecular and Metabolic Regulation of Immunosuppression in Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Molecular Cancer*, **22**, Article No. 118. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01813-y>
- [15] Feng, B., Wu, J., Shen, B., Jiang, F. and Feng, J. (2022) Cancer-Associated Fibroblasts and Resistance to Anticancer Therapies: Status, Mechanisms, and Countermeasures. *Cancer Cell International*, **22**, Article No. 166. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02599-7>
- [16] Weadick, B., Nayak, D., Persaud, A.K., Hung, S.W., Raj, R., Campbell, M.J., et al. (2021) EMT-Induced Gemcitabine Resistance in Pancreatic Cancer Involves the Functional Loss of Equilibrative Nucleoside Transporter 1. *Molecular*



- Cancer Therapeutics*, **20**, 410-422. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-20-0316>
- [17] Yang, C., Sheng, Y., Shi, X., Liu, Y., He, Y., Du, Y., *et al.* (2020) CD44/HA Signaling Mediates Acquired Resistance to a PI3K $\alpha$  Inhibitor. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 831. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03037-0>
  - [18] Gomez, K.E., Wu, F., Keysar, S.B., Morton, J.J., Miller, B., Chimed, T., *et al.* (2020) Cancer Cell CD44 Mediates Macrophage/Monocyte-Driven Regulation of Head and Neck Cancer Stem Cells. *Cancer Research*, **80**, 4185-4198. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-20-1079>
  - [19] Assmann, V., Jenkinson, D., Marshall, J.F. and Hart, I.R. (1999) The Intracellular Hyaluronan Receptor RHAMM/IHABP Interacts with Microtubules and Actin Filaments. *Journal of Cell Science*, **112**, 3943-3954. <https://doi.org/10.1242/jcs.112.22.3943>
  - [20] Liang, B., Li, L., Miao, R., Wang, J., Chen, Y., Li, Z., *et al.* (2019) Expression of Interleukin-6 and Integrin AN $\beta$ 6 in Colon Cancer: Association with Clinical Outcomes and Prognostic Implications. *Cancer Investigation*, **37**, 174-184. <https://doi.org/10.1080/07357907.2019.1597103>
  - [21] 潘少伟, 张华莉. CRISPR-Cas9 系统的发现[J]. 中南大学学报(医学版), 2021, 4(12): 1392-1402.
  - [22] 肖斌, 全静雯, 陈丽丹, 等. 基于 CRISPR/Cas9 技术构建真核细胞激酶敲除文库质粒[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(24): 4038-4042.
  - [23] 段键, 何金兰, 曾仲. 结直肠癌肝转移的多学科团队治疗[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(12): 1370-1372.
  - [24] Jung, S., Lim, H.S., Liu, L., Chang, J.W., Lim, Y.C., Rha, K.S., *et al.* (2018) LAMB3 Mediates Metastatic Tumor Behavior in Papillary Thyroid Cancer by Regulating C-MET/Akt Signals. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 2718. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21216-0>
  - [25] Volpi, A, D'Elia, G., Pannarale, O.C., *et al.* (2011) Overexpression of Laminine5(LN-5) in Peritoneal Lavage of Colorectal Cancer Patients Preliminary Results. *Il Giornale di Chirurgia*, **32**, 59-63.
  - [26] Kita, Y., Mimori, K., Tanaka, F., Matsumoto, T., Haraguchi, N., Ishikawa, K., *et al.* (2009) Clinical Significance of LAMB3 and COL7A1 mRNA in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, **35**, 52-58. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2008.01.025>
  - [27] Liu, L., Jung, S., Oh, C., Lee, K., Won, H., Chang, J.W., *et al.* (2019) LAMB3 Is Associated with Disease Progression and Cisplatin Cytotoxic Sensitivity in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *European Journal of Surgical Oncology*, **45**, 359-365. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.10.543>