

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.04.021

整合素家族与甲状腺癌

Relationship between integrins and thyroid cancer

姜昕汝 综述, 郑月娟 审阅(上海中医药大学基础医学院病原教研室, 上海 201203)

[摘要] 整合素作为细胞表面受体、细胞间的黏附分子,对细胞与细胞间、细胞与细胞外基质间的黏附起介导作用。近几十年来,恶性肿瘤甲状腺癌的发病率急速攀升,很大原因是由于恶性肿瘤细胞极易增殖、侵袭和转移,而这种特性与细胞表面黏附分子整合素有密切的关系。有研究发现,整合素 $\alpha 3\beta 1$ 、 $\alpha 6\beta 1$ 、 $\alpha v\beta 3$ 等通过与细胞间黏附分子 1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子 1(VCAM-1)、血小板反应蛋白(thrombospondin, TSP)和细胞外基质胶原(collagen, CO)、层黏连蛋白(laminin, LN)、纤连蛋白(fibronectin, FN)等配体结合,激活 FAK-Ras-Raf 或磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)-Akt-mTOR 等信号转导通路,调控甲状腺癌细胞的生长、增殖、侵袭和转移。通过针对整合素信号通路上多个靶点进行分子靶向干预,可能研发出甲状腺癌的针对性治疗方案。本文主要对整合素在甲状腺癌的增殖、侵袭、转移、诊断和治疗等方面所起的作用作一综述。

[关键词] 甲状腺癌;整合素;细胞外基质;黏附;转移

[中图分类号] R736.1; R730.23

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2015)04-0524-04

甲状腺癌发病虽然仅占全身恶性肿瘤发病的 1%^[1],却是发病率最高的内分泌系统头颈部恶性肿瘤^[2]。特别是近几十年来其发病率在全球范围内激增,Fei 等^[3]研究发现,在 2005—2009 这五年内,中国甲状腺癌的发病率就从 3.21/(10 万人·年)增加到 4.80/(10 万人·年),增加了 49.5%,年度变化率为 12.38%,这种快速增长接近了美国、丹麦、芬兰、新西兰、加拿大等发达国家的发病水平。根据形态学特点,甲状腺癌可分为三种类型:(1)分化癌,包括乳头状癌和滤泡癌,占甲状腺癌发病的 90%以上^[4],其中乳头状癌约占 80%、滤泡癌约占 11%;(2)髓样癌,它约占甲状腺癌发病的 5%~10%^[5];(3)未分化癌,其恶性程度最高,约占甲状腺癌发病的 2%^[6]。对于发病率近年来急剧增加的疾病,找到肿瘤细胞转移、增殖的机制及途径,对于加强甲状腺癌的控制与治疗将有极大的帮助。整合素是一类细胞表面的异源二聚体蛋白,可作为受体结合细胞外基质(extracellular matrix, ECM),并对细胞外信号向胞内转导等过程发挥重要作用,影响了肿瘤细胞存活、增殖和迁移相关的信号通路^[7]。本综述概括了近几年整合素与甲状腺癌的相关研究进展,旨在为甲状腺癌发生发展的机制研究及诊断或治疗靶点的探索提供参考。

1 整合素家族概述

1.1 整合素的结构

整合素家族蛋白是由 α 和 β 两条肽链经非共价

键连接而成的异二聚体, α 、 β 链均为 I 型膜蛋白。迄今为止,已经发现 18 种 α 亚单位和 8 种 β 亚单位,它们按不同的组合构成至少 25 种整合素家族成员^[8]。

1.2 整合素的分类

根据 β 亚单位的不同,可以将整合素分为 8 个组。它们表达于不同细胞表面,可与一种或多种配体结合,发挥细胞与细胞之间或细胞与细胞外基质之间的黏附作用。其中,整合素 $\beta 1$ 组,又称 gp II a、CD29 或 VLA 亚家族,相对分子质量为 130 000,其成员是由 $\beta 1$ 亚单位分别与不同的 α 亚单位组合而成的异二聚体,包括 VLA-1 ($\alpha 1\beta 1$) ~ VLA-6 ($\alpha 6\beta 1$)、VNR- $\beta 1$ ($\alpha v\beta 1$) 和 $\alpha 7\beta 1$ ~ $\alpha 11\beta 1$ 等 12 个成员; $\beta 2$ 组,也称白细胞整合素亚家族或白细胞黏附分子亚家族,包括 LFA-1 (CD11a/CD18)、Mac-1 (CD11b/CD18) 和 P150/95 (CD11c/CD18) 三个成员; $\beta 3$ 组,也称细胞黏附素亚家族,包括 gp II b III a ($\alpha II b\beta 3$) 和 VNR- $\beta 3$ ($\alpha v\beta 3$) 两个成员; $\beta 4$ 组仅包含 $\alpha 6\beta 4$; $\beta 5$ 组仅包含 VNR- $\beta 5$ ($\alpha v\beta 5$); $\beta 6$ 组仅包

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81471537, 31100619);上海市青年科技启明星计划资助(No. 14QA1403400)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81471537, 31100619), and the Shanghai Rising-Star Program (No. 14QA1403400)

[作者简介] 姜昕汝(1989-),女,山东省文登市人,硕士生,主要从事中药抗炎的作用及机制研究, E-mail: sanyeyueguang@163.com

[通信作者] 郑月娟(Zheng Yuejuan, correspondence author), E-mail: 13641776412@163.com

含 $\alpha V\beta 6$ ($\alpha v\beta 6$); $\beta 7$ 组包括 $\alpha 4\beta 7$ 和 $\alpha E\beta 7$ 两个成员; $\beta 8$ 组仅包括 $\alpha V\beta 8$ ($\alpha v\beta 8$)^[9]。

1.3 整合素的表达情况与意义

$\beta 1$ 组整合素主要表达于淋巴细胞表面,其表达增加与炎症、血栓形成、淋巴细胞的归巢有关^[10];另外, $\beta 1$ 组整合素对肿瘤的黏附、迁移及侵袭均发挥重要作用,并最终促进甲状腺癌的转移^[8]。 $\beta 2$ 组整合素主要表达于中性粒细胞和单核细胞表面,其表达增加与炎症有关; $\beta 3$ 组整合素主要表达于血小板表面,其表达增加代表着血小板的活化^[10]; $\beta 4$ 组整合素的表达水平与甲状腺乳头状癌的腺外浸润程度呈正相关^[11]。

2 整合素促进甲状腺癌发生发展

整合素受体与细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule, ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、血小板反应蛋白(thrombospondin, TSP)和细胞外基质胶原(collagen, CO)、层黏连蛋白(laminin, LN)、纤连蛋白(fibronectin, FN)等相应配体结合后,在多个方面促进甲状腺癌的发生和发展^[9]。其主要机制包括:(1)配体与甲状腺癌表面的整合素受体结合,激活下游信号通路,促进甲状腺癌细胞的增殖、黏附、侵袭和转移等生物学行为;(2)肿瘤组织内血管内皮上的整合素与相应配体结合,诱导血管生成,促进癌细胞的生长和转移。

2.1 整合素激活胞内信号转导通路调控甲状腺癌细胞增殖、黏附、侵袭和转移

研究^[12-13]发现,在甲状腺乳头状癌中,TSP-1 或 BRAFV600E 基因沉默,使甲状腺癌细胞质中分泌蛋白 TSP-1 和它结合的整合素 $\alpha 3\beta 1$ 、 $\alpha 6\beta 1$ 表达降低,从而降低了 ERK1/2 的磷酸化水平,抑制未分化甲状腺癌细胞的增殖、黏附、侵袭和转移。Tharmalingam 等^[14]研究发现,在甲状腺髓样癌中,钙离子敏感受体通过偶合细胞外基质结合蛋白的 $\beta 1$ 组整合素,促进细胞的黏附与转移。

整合素与 FN 配体结合后激活 FAK-Ras-Raf 通路,从而活化 ERK、MAPK 或 CAMK II;激活磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)-Akt-mTOR 通路,一方面促进细胞的增殖、抑制细胞的凋亡,另一方面影响细胞内微管的形成、细胞骨架的改变,从而促进细胞的转移^[6,15]。Caccia 等^[16]研究发现,在甲状腺乳头状癌中,达沙替尼(dasatinib)和 RPI-1 结合使用能有效地减少癌细胞的增殖,并推测整合素聚集和黏着斑激酶的自身磷酸化通过激活 STAT3 和 ERK 调节癌

细胞的增殖。

有研究^[17]发现,甲状腺激素通过与位于整合素 $\alpha v\beta 3$ 上 RGD 识别位点附近的离散型受体结合,增强癌细胞的增殖、侵袭以及肿瘤组织内血管生成等生物学行为。同样在甲状腺癌中,研究^[18-19]发现,甲状腺素通过与甲状腺癌细胞表面的 $\alpha v\beta 3$ 受体结合,通过活化 Ras/MAPK(ERK1/2)信号转导通路,抑制肿瘤细胞中 p53 依赖的细胞凋亡,从而促进甲状腺乳头状癌和甲状腺滤泡癌的增生。

Zhu 等^[20]发现,甲状腺 Ras 突变的小鼠(Thrb-PV/PVKrasG12D)发生甲状腺未分化癌的进程明显加快。整合素 $\beta 1$ 、 $\beta 3$ 、 $\beta 4$ 、 αV 、 $\alpha 5$ 和 $\alpha 6$ 的显著高表达激活表皮生长因子受体 ERBB2 活化的信号,与 TRBPV 和 KRASG12D 信号协同促进甲状腺未分化癌细胞的侵袭、生长。四次穿膜蛋白 CD151 与整合素($\alpha 3\beta 1$, $\alpha 6\beta 1$ 和 $\alpha 6\beta 4$)结合,增强转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor $\beta 1$, TGF $\beta 1$)诱发的信号,与乳腺肿瘤细胞的细胞迁移、增殖和存活相关^[21-23]。

2.2 促进肿瘤内血管的生成

癌细胞的快速增殖和转移一个重要的原因就是有新的血管生成。Liu 等^[24]研究发现,CD151 需要先与整合素形成复合体,并发现它能与整合素 $\alpha 3\beta 1$ 发生更稳定、更特异性的结合,才能调节 FAK、ERK、PI3K/Akt/eNOS、Rac1 和/或 Cdc42 信号通路的活性,以诱导血管生成。Osada 等^[25]研究发现,整合素家族成员 $\beta 1$ 整合素能改变内皮细胞连接处紧密连接蛋白 5(claudin-5)的表达,并增加微血管的通透性,使癌细胞易通过血管内皮进入血液,从而发生转移。另外,甲状腺素也可以与膜表面的 $\alpha v\beta 3$ 受体结合,发挥促进肿瘤血管生成的作用^[26-27]。Lakshminathan 等^[28]研究发现,小 GTP 酶 Rap1b 促进内皮细胞对 VEGF 的反应性,参与体内血管生成,在肌节间的血管出芽过程中发挥关键的作用,而 Rap1b 依赖的 VEGF-VEGFR2 活化是部分通过整合素 $\alpha v\beta 3$ 来发挥作用的,在肿瘤血管生成的过程中发挥重要作用。

3 整合素与甲状腺癌的诊治

在甲状腺癌中,整合素对癌细胞的增殖、黏附、转移等方面有极大的调控作用,因此某些整合素或其信号通路分子的表达对于甲状腺癌的诊断与治疗具有重要的参考意义。

3.1 甲状腺癌诊断

甲状腺癌的发生和转移与整合素的高表达呈正相关性,因此可以通过检测相应整合素配体的表达

量,或者是应用放射性标记的方法检测整合素的表达量,对甲状腺癌的发生与转移进行诊断。Zhuang等^[29]研究发现,在甲状腺滤泡癌中, $\beta 6$ 组整合素的表达与MMP9的表达有极强的正相关性,可能成为甲状腺滤泡癌的一个重要诊断指标。而Takeyama等^[30]研究发现, $\beta 1$ 黏附的纤连蛋白增加,与甲状腺恶性肿瘤的淋巴转移有关,因此可以作为甲状腺癌淋巴转移的一个诊断指标。在放射性成像的诊断上,Zhao等^[31]发现,由于整合素 $\alpha v\beta 3$ 在激活的新生血管内皮细胞上高表达,而在大多数的器官和静息内皮细胞上低表达,因此可以用放射性标记的血管成像方法,对甲状腺癌中放射性碘聚集的病灶区域进行定位,并对甲状腺癌的发生进行评估。Fisher等^[32]发现,小整合素结合配体N端连接糖蛋白(SIBLING)基因家族的成员骨唾液蛋白(bone sialoprotein, BSP)和骨桥素(osteopontin, OPN)在甲状腺癌中表达水平显著增加,提示BSP或OPN可以作为甲状腺癌早期疾病进展的潜在分子标记。高锐等^[33]研究发现,在甲状腺癌中整合素 $\alpha 5\beta 1$ 与基膜FN(主要表达在上皮基膜区)表达增高,其在甲状腺乳头状癌中异常高表达,而在滤泡癌和髓样癌中低表达,因而可以作为甲状腺癌,特别是乳头状癌的一个临床诊断和预后指标。Peng等^[34]研究发现,LIMD2是驱动肿瘤转移的关键蛋白,负责细胞骨架和细胞核之间的信号交流,其能与整合素连接激酶(integrin-linked kinase, ILK)结合,提高ILK的活性,调节肿瘤细胞运动、转移。LIMD2在甲状腺乳头状癌转移灶中呈高表达,因此研究人员针对LIMD2的结构和功能分析,研发了一种识别LIMD2的单克隆抗体,用来判断甲状腺癌是否发生转移。

3.2 甲状腺癌治疗

Younes等^[35]发现,在甲状腺未分化癌中整合素连接激酶(ILK)的表达增高,而当对其进行抑制时,导致癌细胞生长受抑或凋亡,因而ILK可以作为治疗甲状腺未分化癌的一个潜在的治疗靶点。Noh等^[36]发现,整合素 $\alpha 5\beta 1$ 在甲状腺未分化癌中选择性的上调,并且用基因沉默降低整合素 $\beta 4$ 基因的表达,会减少甲状腺未分化癌细胞的增殖、转移和动物体内接种肿瘤细胞的生长。

4 结 语

临床上针对甲状腺癌患者,已经有手术后结合核素放射疗法或者手术后结合甲状腺激素抑制疗法,但并不能适合所有类型的甲状腺癌;若用前种方法过分积极治疗不仅不能提高疗效,反而会因放疗

增加患者的不适;而用后种治疗方法对不受促甲状腺激素影响的髓样癌来说,除术后钾低者外,没有必要常规给予;而且由于甲状腺组织血供丰富、功能和解剖结构复杂、重要血管神经繁多,手术易引起血管神经损伤,导致出血伴呼吸困难、乳糜漏等并发症,增加患者的痛苦。随着甲状腺癌治疗药物的发展,运用分子靶向治疗的方法,设计特异性药物作用于肿瘤细胞增殖、侵袭及转移等过程的致癌位点,对甲状腺癌早期治疗和阻止病情恶化有重要意义。

整合素家族作为细胞间黏附分子,在肿瘤细胞的增殖、黏附、侵袭和转移过程中发挥极为重要的作用。它与不同配体结合影响信号转导通路,既可以改变肿瘤细胞相关基因的表达,又可以改变细胞骨架,使得肿瘤细胞黏附性降低,从而更易从癌组织上脱落。表达于血管内皮细胞表面的整合素分子通过与相应的配体结合,促进血管的生成,一方面增加血供、促进癌组织的生长;另一方面促进脱落的甲状腺癌细胞发生血源性转移。

通过对整合素分子调控的信号通路上多个靶点特异性抑制,可以开发对甲状腺癌的针对性治疗方案。目前已经有多靶点酪氨酸激酶抑制剂,通过封闭激酶ATP结合区而抑制激酶的活性,可以通过抑制癌细胞的信号转导通路,抑制甲状腺癌细胞的生长,发挥抗肿瘤作用。例如小分子蛋白酪氨酸激酶抑制剂索拉菲尼(sorafenib),通过抑制整合素调控的Ras/BRAF/MEK/ERK信号通路,抑制肿瘤细胞的生长,目前已有临床Ⅲ期试验证明,它能有效延长甲状腺分化癌患者的存活期和总生存期^[6]。

综上,应用小分子靶向治疗药物治疗甲状腺癌,可以对各种类型的甲状腺癌进行特异性治疗,避免了部分类型甲状腺癌无法手术治疗的局限性,并且由于是无创性治疗,可以避免手术、放疗等给患者带来的不适。因此,以后小分子靶向治疗药物的使用,将是治疗甲状腺癌的一个新的方向。

[参 考 文 献]

- [1] Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, et al. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: Update on epidemiology and risk factors [J]. *J Cancer Epidemiol*, 2013, 2013: 965212.
- [2] Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2010, 60(5): 277-300.
- [3] Fei XF, Yang DX, Kong Z, et al. Thyroid cancer incidence in China between 2005 and 2009 [J]. *Stoch Environ Res Risk Assess*, 2014, 28(5): 1075-1082.
- [4] 孙辉, 刘晓莉. 甲状腺癌规范化诊治理念更新及其意义 [J]. *中国实用外科杂志*, 2015, 35(1): 72-75.

- [5] Puztaszeri MP, Bongiovanni M, Faquin WC. Update on the cytologic and molecular features of medullary thyroid carcinoma [J]. *Adv Anat Pathol*, 2014, 21 (1): 26-35.
- [6] Alonso-Gordoa T, Díez JJ, Durún M, et al. Advances in thyroid cancer treatment: Latest evidence and clinical potential [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2015, 7 (1): 22-38.
- [7] Inaba J, McConnell EJ, Davis KR, et al. Lunasin sensitivity in non-small cell lung cancer cells is linked to suppression of integrin signaling and changes in histone acetylation [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15 (12): 23705-23724.
- [8] Eun YG, Kim SK, Chung JH, et al. Association study of integrins beta 1 and beta 2 gene polymorphism and papillary thyroid cancer [J]. *Am J Surg*, 2013, 205 (6): 631-635.
- [9] 王易, 刘丹, 马彦平, 等. 免疫学导论 [B]. 北京: 中国中医药出版社, 2013: 91-93.
- [10] Song Y, Yang F, Wang L, et al. Increased expressions of integrin subunit $\beta 1$, $\beta 2$ and $\beta 3$ in patients with venous thrombembolism: New markers for venous thromboembolism [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7 (9): 2578-2584.
- [11] 李剑, 左敏, 欧慧婷, 等. 甲状腺乳头状癌的生长模式与临床病理特征及整合素 $\beta 4$ 表达的相关性 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2012, 28 (10): 1127-1132.
- [12] Nucera C, Porrello A, Antonello ZA, et al. B-Raf(V600E) and thrombospondin-1 promote thyroid cancer progression [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107 (23): 10649-10654.
- [13] Duquette M, Sadow PM, Lawler J, et al. Thrombospondin-1 silencing down-regulates integrin expression levels in human anaplastic thyroid cancer cells with BRAF(V600E): New insights in the host tissue adaptation and homeostasis of tumor microenvironment [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2013, 4 (1): 189.
- [14] Tharmalingam S, Daulat AM, Antflück JE, et al. Calcium-sensing receptor modulates cell adhesion and migration via integrins [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286 (47): 40922-40933.
- [15] Illario M, Cavallo AL, Monaco S, et al. Fibronectin-induced proliferation in thyroid cells is mediated by $\alpha 5 \beta 3$ integrin through Ras/Raf-1/MEK/ERK and calcium/CaMKII signals [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90 (5): 2865-2873.
- [16] Caccia D, Micciché F, Cassinelli G, et al. Dasatinib reduces FAK phosphorylation increasing the effects of RPI-1 inhibition in a RET/PTC1-expressing cell line [J]. *Mol Cancer*, 2010, 9 (1): 278.
- [17] Cohen K, Flint N, Shalev S, et al. Thyroid hormone regulates adhesion, migration and matrix metalloproteinase 9 activity via $\alpha 5 \beta 3$ in myeloma cells [J]. *Oncotarget*, 2014, 5 (15): 6312-6322.
- [18] Davis PJ, Hercbergs A, Luidens MK, et al. Recurrence of differentiated thyroid carcinoma during full TSH suppression: Is the tumor now thyroid hormone dependent [J]. *Horm Cancer*, 2015, 6 (1): 7-12.
- [19] Lin HY, Tang HY, Shih A, et al. Thyroid hormone is a MAPK-dependent growth factor for thyroid cancer cells and is anti-apoptotic [J]. *Steroids*, 2007, 72 (2): 180-187.
- [20] Zhu X, Zhu YJ, Kim DW, et al. Activation of integrin-ERBB2 signaling in undifferentiated thyroid cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2014, 4 (6): 776-788.
- [21] Sadej R, Romanska H, Kavanagh D, et al. Tetraspanin CD151 regulates transforming growth factor beta signaling: Implication in tumor metastasis [J]. *Cancer Res*, 2010, 70 (14): 6059-6070.
- [22] Wang HX, Li Q, Sharma C, et al. Tetraspanin protein contributions to cancer [J]. *Biochem Soc Trans*, 2011, 39 (2): 547-552.
- [23] Yin Y, Deng X, Liu Z, et al. CD151 represses mammary gland development by maintaining the niches of progenitor cells [J]. *Cell Cycle*, 2014, 13 (17): 2707-2722.
- [24] Liu WF, Zuo HJ, Chai BL, et al. Role of tetraspanin CD151- $\alpha 3 / \alpha 6$ integrin complex: Implication in angiogenesis CD151-integrin complex in angiogenesis [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2011, 43 (4): 642-650.
- [25] Osada T, Gu YH, Kanazawa M, et al. Interendothelial claudin-5 expression depends on cerebral endothelial cell-matrix adhesion by $\beta (1)$ -integrins [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2011, 31 (10): 1972-1985.
- [26] Mousa SA, Lin HY, Tang HY, et al. Modulation of angiogenesis by thyroid hormone and hormone analogues: Implications for cancer management [J]. *Angiogenesis*, 2014, 17 (3): 463-469.
- [27] Pinto M, Soares P, Ribatti D. Thyroid hormone as a regulator of tumor induced angiogenesis [J]. *Cancer Lett*, 2011, 301 (2): 119-126.
- [28] Lakshminathan S, Sobczak M, Chun C, et al. Rap1 promotes VEGFR2 activation and angiogenesis by a mechanism involving integrin $\alpha v \beta 3$ [J]. *Blood*, 2011, 118 (7): 2015-2026.
- [29] Zhuang ZN, Xu ZJ, Zhou Q, et al. Clinical significance of integrin $\beta 6$ as a tumor recurrence factor in follicular thyroid carcinoma [J]. *Head Neck*, 2014, 21. doi: 10.1002/hed.23780. [Epub ahead of print]
- [30] Takeyama H, Manome Y, Fujioka K, et al. An extracellular matrix molecule, secreted by the epithelial-mesenchymal transition is associated with lymph node metastasis of thyroid papillary carcinoma [J]. *Int J Endocrinol Metab*, 2014, 12(1): e10748.
- [31] Zhao D, Jin X, Li F, et al. Integrin $\alpha v \beta 3$ imaging of radioactive iodine-refractory thyroid cancer using ^{99m}Tc -3PRGD2 [J]. *J Nucl Med*, 2012, 53 (12): 1872-1877.
- [32] Fisher LW, Jain A, Tayback M, et al. Small integrin binding ligand and N-linked glycoprotein gene family expression in different cancers [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10 (24): 8501-8511.
- [33] 高锐. 整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 、FN 和 TGF $\beta 1$ 在甲状腺癌中的临床意义 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2002.
- [34] Peng H, Talebzadeh-Farooji M, Osborne MJ, et al. LIMD2 is a small LIM-only protein overexpressed in metastatic lesions that regulates cell motility and tumor progression by directly binding to and activating the integrin-linked kinase [J]. *Cancer Res*, 2014, 74 (5): 1390-1403.
- [35] Younes MN, Kim S, Yigitbasi OG, et al. Integrin-linked kinase is a potential therapeutic target for anaplastic thyroid cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2005, 4 (8): 1146-1156.
- [36] Noh TW, Soung YH, Kim HI, et al. Effect of $\beta 4$ integrin knock-down by RNA interference in anaplastic thyroid carcinoma [J]. *Anticancer Res*, 2010, 30 (11): 4485-4492.
- [收稿日期] 2015-01-23 [修回日期] 2015-06-20
[本文编辑] 黄静怡