

# 口腔鳞状细胞癌治疗特异性靶点 整联蛋白- $\alpha_v\beta_6$ 的研究进展

桑磊<sup>1,2</sup>综述 李宏卫<sup>2,3</sup>审校

(1.苏州卫生职业技术学院附属口腔医院口腔颌面外科 苏州 215002;  
2.南京医科大学口腔医学研究所; 3.南京医科大学附属口腔医院口腔颌面外科 南京 210029)

**[摘要]** 整联蛋白(Int)- $\alpha_v\beta_6$ 是一类特殊的 INT-亚型,在上皮源性恶性肿瘤组织和创伤愈合组织中高表达,在健康组织和良性肿瘤组织中不表达。INT- $\alpha_v\beta_6$ 通过促进肿瘤细胞的迁移、参与细胞外基质降解、激活转化生长因子- $\beta_1$ 和抑制肿瘤程序性细胞死亡等途径促进肿瘤的侵袭和转移。本文就 INT- $\alpha_v\beta_6$ 、INT- $\alpha_v\beta_6$ 的信号传导、INT- $\alpha_v\beta_6$ 与口腔鳞状细胞癌和 INT- $\alpha_v\beta_6$ 与肿瘤预后等研究进展作一综述。

**[关键词]** 整联蛋白; 口腔鳞状细胞癌; 侵袭转移; 上皮-间质转化; 程序性细胞死亡

**[中图分类号]** Q 51 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2013.01.019

**Research progress on oral squamous cell carcinoma treatment specific target integrin- $\alpha_v\beta_6$**  Sang Lei<sup>1,2</sup>, Li Hongwei<sup>2,3</sup>. (1. Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, The Affiliated Stomatological Hospital, Suzhou Health College, Suzhou 215002, China; 2. Research Institute of Stomatology, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; 3. Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, The Affiliated Stomatological Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

**[Abstract]** Integrin- $\alpha_v\beta_6$  is a special integrin subtype, which highly express in cancer and healing wound, but did not express in normal tissue and benign tumor. By promoting tumor cell migration and extracellular matrix degradation, activating cytokine transforming growth factor- $\beta_1$  and inhibiting tumor cell programmed cell death lead to tumor invasion and metastasis. Further study of integrin- $\alpha_v\beta_6$  expression and function in oral cancer will help to understand the molecular mechanisms of invasion and metastasis, provide oral squamous cell carcinoma treatment with new ideas and methods.

**[Key words]** integrin; oral squamous cell carcinoma; invasion and metastasis; epithelial-mesenchymal transformation; programmed cell death

整联蛋白(integrin, INT)为细胞表面黏附分子家族成员,由 $\alpha$ 和 $\beta$ 亚基通过非共价键连接而成,是一类阳离子依赖的跨膜糖蛋白受体,其中 $\alpha_v\beta_6$ 是一类特殊的 INT 亚型,在上皮源性恶性肿瘤组织和创伤愈合组织中高表达,在健康组织和良性肿瘤组织中不表达。INT- $\alpha_v\beta_6$ 通过促进肿瘤细胞迁移、参与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)降解、激活细胞因子转化生长因子- $\beta_1$ 和抑制肿瘤程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD)等途径促进肿瘤的侵袭和转移。研究 INT- $\alpha_v\beta_6$ 在口腔癌中的表达与功能,有助于进一步认识口腔肿瘤侵袭转移的分子机制,为口腔鳞状细

胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)的治疗提供新的思路。

## 1 整联蛋白- $\alpha_v\beta_6$

1990年,Sheppard等<sup>[1]</sup>利用聚合酶链反应技术确定了 $\beta_6$  cDNA 序列和 788 个氨基酸序列。 $\beta_6$ 的氨基酸序列由包含 76 个半胱氨酸残基的细胞外结构域、单个跨膜结构域和较短的胞内结构域构成,与 $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 和 $\beta_3$ 序列的一致性分别为 43%、38%和 47%,其 C 末端的 11 个氨基酸序列是 $\beta_6$ 所特有。1998年,Munger等<sup>[2]</sup>研制出的 $\beta_6$ 特异性单克隆抗体 10D5,可以有效地阻滞 $\beta_6$ 细胞的黏附、迁移和侵袭。目前已知,INT- $\alpha_v\beta_6$ 的配体有纤连蛋白、玻连蛋白、结腕蛋白(tenasin)和肿瘤生长因子(tumor growth factor, TGF)- $\beta$ 。

[收稿日期] 2012-04-16; [修回日期] 2012-10-19  
[作者简介] 桑磊(1984—),男,山东人,住院医师,硕士  
[通讯作者] 李宏卫, Tel: 18651801137

INT- $\alpha_3\beta_6$  在健康组织和良性肿瘤组织中无表达。在组织损伤或炎症时, INT- $\alpha_3\beta_6$  高表达并促进上皮细胞增殖和迁移至损伤部位, 帮助上皮组织重建。在上皮源性恶性肿瘤及多种恶性肿瘤细胞系中也能检测到高表达的 INT- $\alpha_3\beta_6$ 。在腺上皮来源的消化道肿瘤中, INT- $\alpha_3\beta_6$  的表达强度以胰腺癌最高, 其次为胃癌、结直肠癌、胆管癌和肝癌; 鳞状上皮来源的肿瘤如肺癌和 OSCC 亦可见其表达。

## 2 整联蛋白- $\alpha_3\beta_6$ 的信号传导

### 2.1 INT- $\alpha_3\beta_6$ -促丝裂原激活蛋白激酶/细胞外信号调节激酶信号通路

INT- $\alpha_3\beta_6$  与细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 之间存在着直接连接, 利用反义寡核苷酸技术沉默 INT- $\alpha_3\beta_6$ , 可明显抑制促丝裂原激活蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 的活性和肿瘤生长<sup>[3]</sup>。肿瘤细胞可以通过 INT- $\alpha_3\beta_6$ -MAPK/ERK 信号通路调控基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)-9 的分泌; INT- $\alpha_3\beta_6$  高表达使 MAPK 活性增加, MMP-9 分泌增多, ECM 降解加速, 促进肿瘤细胞的侵袭转移; 通过基因突变技术删除  $\beta_6$  细胞内段 ERK 结合位点, 可以抑制肿瘤细胞的生长<sup>[4]</sup>。Niu 等<sup>[5]</sup>发现: INT- $\alpha_3\beta_6$  只表达于卵巢癌细胞系, 且随其表达增多, MAPK 的活性增加, 尿激酶型纤溶酶原激活物 (urokinase-type plasminogen activator, uPA) 以及 MMP-2 和 9 的水平升高, 降解 IV 胶原活性增强; 应用 INT- $\alpha_3\beta_6$  特异性抗体 10D5 和 MAPK 等抑制剂, 可以降低 uPA 以及 MMP-2 和 9 的活性。上述研究证实, INT- $\alpha_3\beta_6$  通过 MAPK 通路促进了卵巢癌细胞的侵袭和转移。

### 2.2 INT- $\alpha_3\beta_6$ -Fyn 信号通路

Fyn 是 Src 蛋白酪氨酸激酶家族 (Src family of protein tyrosine kinase, SrcPTK) 中的一员, INT- $\alpha_3\beta_6$  与其配体纤连蛋白结合后, 可以与 Fyn 形成 INT- $\alpha_3\beta_6$ -Fyn 复合物并激活 Fyn。这种激活作用可以被 10D5 阻滞, 活化的 Fyn 与黏着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 形成复合物并激活 FAK, INT- $\alpha_3\beta_6$ -Fyn-FAK 复合物再进一步激活含 SH<sub>2</sub> 结构蛋白并使 INT- $\alpha_3\beta_6$ -Fyn 信号通路与 Raf-ERK/MAPK 通路耦联, 通过信号通路的级联放大效应和转录调控作用增加 MMP-3 的表达, 增强肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移。在动物肿瘤和转移瘤

模型中, 阻断 INT- $\alpha_3\beta_6$ -Fyn 信号通路可抑制肿瘤的生长和转移<sup>[6]</sup>。

### 2.3 TGF- $\beta_1$ -INT- $\alpha_3\beta_6$ 信号通路

TGF- $\beta_1$  可通过 INT- $\alpha_3\beta_6$  和 Smad 信号通路活化。TGF- $\beta_1$ -潜在性相关多肽是 INT- $\alpha_3\beta_6$  的配体, TGF- $\beta_1$  与 INT- $\alpha_3\beta_6$  共同定位于细胞表面, 前者可以上调 P21/P27 的表达, 发挥 P21/P27 抑制细胞生长的作用, 但这一效应是通过 INT- $\alpha_3\beta_6$ -Ras/MAPK 通路而非传统的 Smad 信号通路发生的。TGF- $\beta_1$  与 INT- $\alpha_3\beta_6$  结合, 可激活一系列蛋白质的酪氨酸磷酸化过程, 譬如 MAPK-ERK 激酶-1。前者可进一步激活 c-Jun, 影响细胞骨架蛋白的重组。这一发现有助于解释 TGF- $\beta_1$  与肿瘤细胞运动和转移等行为之间的关系。

### 2.4 INT- $\alpha_3\beta_6$ -蛋白激酶 C 信号通路

Huang 等<sup>[7]</sup>发现, 佛波醇-豆蔻酸-乙酸酯和肝细胞生长因子可以增强表达 INT- $\alpha_3\beta_6$  的角质细胞的迁移能力, 这种增强作用可以被蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 抑制剂 GFI09203X 抵消, 即 INT- $\alpha_3\beta_6$  介导的细胞迁移与 PKC 信号通路有关。Niu 等<sup>[5]</sup>发现, INT- $\alpha_3\beta_6$  可促进结肠癌细胞增殖, 随着肿瘤细胞密度的增加, PKC 活性增强, 细胞通过 PKC 途径调控更多的 INT- $\alpha_3\beta_6$  表达, 而 INT- $\alpha_3\beta_6$  又通过 PKC 途径诱导 MMP-9 分泌增多并加速降解 ECM, 促进肿瘤细胞扩增, 如此交替循环促进肿瘤的生长。

## 3 整联蛋白- $\alpha_3\beta_6$ 与 OSCC

INT- $\alpha_3\beta_6$  作为一种上皮限制性蛋白质, 在多种上皮源性恶性肿瘤中诱导表达, 与肿瘤的侵袭和转移密切相关, INT- $\alpha_3\beta_6$  高表达于 OSCC、肺癌、乳腺癌、结直肠癌、胃癌、胰腺癌、卵巢癌、宫颈癌和唾液腺癌, INT- $\alpha_3\beta_6$  在 41% 的黏膜白斑中表达且其表达与肿瘤的恶性转化密切相关。在 OSCC 中, INT- $\alpha_3\beta_6$  的表达率为 90%~100%, 其强度与淋巴结转移密切相关<sup>[8]</sup>。

### 3.1 INT- $\alpha_3\beta_6$ 与肿瘤的侵袭转移

INT- $\alpha_3\beta_6$  可通过介导肿瘤 ECM 的降解、新的基质分子的生成和激活生长因子而改建肿瘤微环境, 促进肿瘤的生长和侵袭。在 OSCC 等上皮源性肿瘤中, 肿瘤细胞首先向 ECM 迁移并突破 ECM 屏障, 从而达到向远处转移的目的。在这一连续的过程中, 肿瘤细胞与 ECM 的黏附和脱离在肿瘤的侵袭转移过程中起着决定性的作用, INT-

$\alpha_6\beta_6$  的高表达可增加其配体的亲和性, 促进肿瘤细胞到 ECM 的迁移。Ramos 等<sup>[9]</sup>在用  $\beta_6$  cDNA 转染低侵袭性的 OSCC 细胞株鳞状细胞癌 (squamous cell carcinoma, SCC)9 得到 SCC9 $\beta_6$  细胞株后发现, INT- $\alpha_6\beta_6$  高表达促进癌细胞纤连蛋白的移位和通过重建基膜的侵袭反应, 使用 INT- $\alpha_6\beta_6$  功能性阻断抗体则可降低肿瘤 ECM 的移位和侵袭, 该效应是通过刺激和激活 MMP-3 实现的。

与肿瘤侵袭转移有关的基质降解酶主要包括 MMP 和 uPA。MMP 是主要的直接作用者, 通过对 ECM 中不同成分的降解, 在肿瘤侵袭转移中起关键性的调控作用。研究发现, OSCC 生长前沿区细胞 MMP-2 表达明显强于中央区, 说明其与颈淋巴结转移有关, 可作为 OSCC 颈淋巴结转移的预测指标<sup>[10]</sup>。INT- $\alpha_6\beta_6$  通过调节 MMP 的表达和活性水平, 影响肿瘤的侵袭和转移能力。Morgan 等<sup>[11]</sup>采用反转录病毒转染  $\beta_6$  cDNA 形成的 INT- $\alpha_6\beta_6$  高表达 OSCC 细胞株 VB6, 通过基质胶的侵袭能力较 INT- $\alpha_6\beta_6$  低表达组明显增高, 而这一效应是通过 INT- $\alpha_6\beta_6$  所诱导的 MMP-2 和 9 表达增加来实现的。综上所述, INT- $\alpha_6\beta_6$  通过参与 ECM 的降解, 在肿瘤的侵袭和转移中发挥着关键性的调控作用。

### 3.2 INT- $\alpha_6\beta_6$ 与上皮-间质转化

在 OSCC 细胞侵袭转移过程中, 极化的上皮细胞转化为能动的间质细胞, 侵犯基膜和血管, 从而导致肿瘤的浸润和扩散。即在众多的上皮来源的恶性肿瘤中, 上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transformation, EMT) 是肿瘤细胞侵袭和转移过程中的关键性步骤<sup>[12]</sup>。上皮细胞通过生长因子和 ECM 接收来自周围环境中的重要刺激。与生长因子一样, ECM 可明显地影响细胞的表型和行为<sup>[13]</sup>。Ramos 等<sup>[14]</sup>证实, INT- $\alpha_6\beta_6$  促进和引导 EMT 的发生和发展。他们在用  $\beta_6$  cDNA 和  $\beta_6$  D<sub>1</sub> cDNA ( $\beta_6$  基因序列 c 段 11 个氨基酸序列切除的基因片段) 转染低侵袭性的 SCC9 细胞株, 分别得到 SCC9 $\beta_6$  细胞株和 SCC9 $\beta_6$ D<sub>1</sub> 细胞株后发现, SCC9 $\beta_6$  细胞株可改变 OSCC 细胞的形态, SCC9 $\beta_6$  细胞的形态大多呈成纤维细胞样和纺锤样, 而 SCC9 $\beta_6$  D<sub>1</sub> 以及未被转染的 SCC9 细胞呈圆石或鹅卵石样; 他们还发现,  $\beta_6$  cDNA 致上皮细胞表型向间质细胞表型转化, 呈现出较少的细胞连接和较多的纺锤状成纤维细胞。这些研究揭示, INT- $\alpha_6\beta_6$  在诸多类型的肿瘤中可促进 EMT, 其中也包

括口腔癌病变的肿瘤。

### 3.3 INT- $\alpha_6\beta_6$ 与细胞的胞吞作用

Ramsay 等<sup>[15]</sup>证实, 胞吞作用对于依赖 INT- $\alpha_6\beta_6$  的癌症细胞运动型以及癌细胞的侵袭和转移是必需的, 这一过程是肿瘤发生发展的重要基础。他们通过 HAX-1 (HS1 associated protein X-1) 与 INT- $\alpha_6\beta_6$  的相互反应发现, 小分子干扰 RNA 经网格蛋白介导途径来降低 INT- $\alpha_6\beta_6$  的胞吞作用, 抑制 INT- $\alpha_6\beta_6$  依赖的癌细胞迁移, 最终导致 HAX-1 水平的降低, 而且网格蛋白介导途径对于调节肿瘤细胞的侵袭行为是一个先决条件。应用膜渗透肽阻断 HAX-1 与 INT- $\alpha_6\beta_6$  的结合, 可抑制 INT- $\alpha_6\beta_6$  的胞吞作用, 从而控制依赖于 INT- $\alpha_6\beta_6$  的细胞侵袭。

### 3.4 INT- $\alpha_6\beta_6$ 与肿瘤 PCD

由于发生转移的癌细胞脱离 ECM, 细胞生存的微环境发生改变, 因此会发生一种特殊形式的 PCD。PCD 的敏感性降低是细胞恶性转化, 尤其是转移过程的一个明显特征。Janes 等<sup>[16]</sup>发现, 当健康的口腔角质细胞恶性转化时, INT- $\alpha_6\beta_6$  表达上调并促使肿瘤细胞在缺乏基膜的情况下生长, 使癌细胞免于 PCD, 但是该效应需激活蛋白激酶 B 信号通路。这可能是 INT- $\alpha_6\beta_6$  高表达促进肿瘤进展的一种新的调控方式。研究<sup>[17]</sup>显示, 应用 10D5 封闭结肠癌细胞 HT29 中 INT- $\alpha_6\beta_6$  的功能, 细胞内半胱氨酸天冬酰胺特异蛋白酶-3 的活性明显增强, Bax 表达增高, B 细胞淋巴瘤-2 蛋白表达降低, PCD 率明显增高, 即 INT- $\alpha_6\beta_6$  通过抑制肿瘤 PCD 促进了肿瘤的生长和转移。

## 4 整联蛋白- $\alpha_6\beta_6$ 与肿瘤预后

由于 INT- $\alpha_6\beta_6$  与肿瘤的恶性生物学行为密切相关, 因此, INT- $\alpha_6\beta_6$  的表达与肿瘤预后关系的研究成为热点。在 Zhang 等<sup>[18]</sup>回顾分析的 300 例胃癌患者的临床和病理资料中, 36.7% 的胃癌患者的癌细胞表达 INT- $\alpha_6\beta_6$ , 其表达与肿瘤的 Lauren 分型、淋巴结转移和 TNM 分期密切相关; 时间与生存关系呈曲线关系, 癌细胞表达 INT- $\alpha_6\beta_6$  的患者明显较癌细胞不表达 INT- $\alpha_6\beta_6$  的患者的生存时间短; INT- $\alpha_6\beta_6$  的表达是影响胃癌预后的独立危险因素。

Elayadi 等<sup>[19]</sup>对非小细胞肺癌的研究和 Hazelbag 等<sup>[20]</sup>对子宫颈癌的研究, 不仅得出了上述的结论, 而且后者筛选出的特异性 INT 肽段可作为判定非

小细胞肺癌预后的标志物, 故 INT- $\alpha_v\beta_6$  可被看作患者术后存活率的一个预后生物学标志物<sup>[21]</sup>; 但是, INT- $\alpha_v\beta_6$  是否可作为 OSCC 患者术后存活率的生物学标志物, 尚需进一步的研究。

## 5 结语

INT- $\alpha_v\beta_6$  在 OSCC 的发生、发展、转移和侵袭中起重要的调控作用: INT- $\alpha_v\beta_6$  高表达, 抑制肿瘤细胞到 PCD, 促进肿瘤细胞侵袭和转移等; 所以, 对于 OSCC 的治疗来说, INT- $\alpha_v\beta_6$  是一个理想的药理学靶点。目前, INT- $\alpha_v\beta_6$  特异性拮抗剂的研制应用, 以及以 INT- $\alpha_v\beta_6$  为靶点的 RNA 干扰和反义寡核苷酸技术等, 在细胞和动物试验中均已取得了一定的成绩, 相信随着研究的不断深入, INT- $\alpha_v\beta_6$  在 OSCC 侵袭和转移中的作用及分子机制会越来越清楚, 以 INT- $\alpha_v\beta_6$  为靶点治疗 OSCC 有望在不久得到广泛的临床应用。

## 6 参考文献

- [1] Sheppard D, Rozzo C, Starr L, et al. Complete amino acid sequence of a novel integrin beta subunit (beta 6) identified in epithelial cells using the polymerase chain reaction[J]. *J Biol Chem*, 1990, 265(20):11502-11507.
- [2] Munger JS, Huang X, Kawakatsu H, et al. The integrin alpha v beta 6 binds and activates latent TGF beta 1: A mechanism for regulating pulmonary inflammation and fibrosis[J]. *Cell*, 1999, 96(3):319-328.
- [3] Ahmed N, Niu J, Dorahy DJ, et al. Direct integrin alpha v beta 6-ERK binding: Implications for tumour growth[J]. *Oncogene*, 2002, 21(9):1370-1380.
- [4] 杨广运, 徐克森, 张朝阳, 等. 整合素 $\alpha_v\beta_6$ -ERK2直接通路MMP-9分泌与结肠癌转移关系的实验研究[J]. *中华普通外科杂志*, 2007, 22(6):443-445.
- [5] Niu J, Gu X, Ahmed N, et al. The alpha v beta 6 integrin regulates its own expression with cell crowding: Implications for tumour progression[J]. *Int J Cancer*, 2001, 92(1):40-48.
- [6] Li X, Yang Y, Hu Y, et al. Alpha v beta 6-Fyn signaling promotes oral cancer progression[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(43):41646-41653.
- [7] Huang X, Wu J, Spong S, et al. The integrin alpha v beta 6 is critical for keratinocyte migration on both its known ligand, fibronectin, and on vitronectin[J]. *J Cell Sci*, 1998, 111(Pt 15):2189-2195.
- [8] Impola U, Uitto VJ, Hietanen J, et al. Differential expression of matrilysin-1 (MMP-7), 92 kD gelatinase (MMP-9), and metalloelastase (MMP-12) in oral verrucous and squamous cell cancer[J]. *J Pathol*, 2004, 202(1):14-22.
- [9] Ramos DM, But M, Regezi J, et al. Expression of integrin beta 6 enhances invasive behavior in oral squamous cell carcinoma[J]. *Matrix Biol*, 2002, 21(3):297-307.
- [10] 刘来奎, 李怡宁, 江宏兵, 等. 口腔癌前沿细胞基质金属蛋白酶-2表达与颈淋巴结转移的关系[J]. *华西口腔医学杂志*, 2004, 22(2):106-108.
- [11] Morgan MR, Thomas GJ, Russell A, et al. The integrin cytoplasmic-tail motif EKQKVDLSTDC is sufficient to promote tumor cell invasion mediated by matrix metalloproteinase (MMP)-2 or MMP-9[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(25):26533-26539.
- [12] Bates RC. Colorectal cancer progression: Integrin alpha v beta 6 and the epithelial-mesenchymal transition (EMT) [J]. *Cell Cycle*, 2005, 4(10):1350-1352.
- [13] Mishra PJ, Mishra PJ, Humeniuk R, et al. Carcinoma-associated fibroblast-like differentiation of human mesenchymal stem cells[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(11):4331-4339.
- [14] Ramos DM, Dang D, Sadler S. The role of the integrin alpha v beta 6 in regulating the epithelial to mesenchymal transition in oral cancer[J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(1):125-130.
- [15] Ramsay AG, Keppler MD, Jazayeri M, et al. HS1-associated protein X-1 regulates carcinoma cell migration and invasion via clathrin-mediated endocytosis of integrin alpha v beta 6[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(11):5275-5284.
- [16] Janes SM, Watt FM. Switch from alpha v beta 5 to alpha v beta 6 integrin expression protects squamous cell carcinomas from anoikis[J]. *J Cell Biol*, 2004, 166(3):419-431.
- [17] Zhao-Yang Z, Ke-Sen X, Qing-Si H, et al. Signaling and regulatory mechanisms of integrin alpha v beta 6 on the apoptosis of colon cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2008, 266(2):209-215.
- [18] Zhang ZY, Xu KS, Wang JS, et al. Integrin alpha v beta 6 acts as a prognostic indicator in gastric carcinoma [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2008, 20(1):61-66.
- [19] Elayadi AN, Samli KN, Prudkin L, et al. A peptide selected by biopanning identifies the integrin alpha v beta 6 as a prognostic biomarker for nonsmall cell lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(12):5889-5895.
- [20] Hazelbag S, Kenter GG, Gorter A, et al. Overexpression of the alpha v beta 6 integrin in cervical squamous cell carcinoma is a prognostic factor for decreased survival[J]. *J Pathol*, 2007, 212(3):316-324.
- [21] Hausner SH, Abbey CK, Bold RJ, et al. Targeted *in vivo* imaging of integrin alpha v beta 6 with an improved radiotracer and its relevance in a pancreatic tumor model [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(14):5843-5850.