

# 脾酪氨酸激酶及其相关信号通路对头颈部肿瘤发生与发展的影响及作用机制

岳史婧<sup>1</sup> 卿艺凡<sup>1</sup> 林洁<sup>2</sup> 韩波<sup>1</sup>

1. 口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心  
四川大学华西口腔医院头颈肿瘤外科 成都 610041;  
2. 口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心  
四川大学华西口腔医院麻醉科 成都 610041

**[摘要]** 脾酪氨酸激酶 (Syk) 对细胞的信号转导有广泛的作用, 具有调节细胞应答与促进细胞激活、增殖与分化、吞噬等作用。在对颈部肿瘤的研究中, Syk的异常表达和活性降低可通过多种信号通路影响肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭、转移等多个方面, Syk及其相关信号通路可能成为靶向治疗头颈部肿瘤的有效靶点, 具有良好的临床应用潜力。本文旨在总结Syk及其相关信号通路对头颈部肿瘤发生、发展的影响, 以及这些影响的细胞内机制, 展望Syk及其相关信号通路作为靶点在临床应用中的前景。

**[关键词]** 脾酪氨酸激酶; 头颈部肿瘤; 信号通路

**[中图分类号]** Q 257 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2019032



开放科学 (资源服务)  
标识码 (OSID)

## Effects of spleen tyrosine kinase and its related signalling pathways on the development of head and neck tumors and their mechanisms

Yue Shijing<sup>1</sup>, Qing Yifan<sup>1</sup>, Lin Jie<sup>2</sup>, Han Bo<sup>1</sup>. (1. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Head and Neck Oncology, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Anesthesiology, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

This study was supported by Science and Technology Support Program of Sichuan Science and Technology Department (2016SZ0063) and Health Bureau of of Sichuan Health and Family Planning Commission (17PJ535).

**[Abstract]** Spleen tyrosine kinase (Syk) has a wide range of effects on cell signal transduction, regulating cellular responses and promoting cell activation, proliferation, differentiation, and phagocytosis. In the studies on head and neck tumors, the abnormal expression and the reduced activity of Syk can affect the proliferation, apoptosis, invasion and metastasis of tumor cells via various signalling pathways. Syk and its related signalling pathways can be potential targets for clinical treatment of head and neck tumors. This review aims to summarize the effects of Syk and its related signalling pathways on the development of head and neck tumors and its intracellular mechanisms, and thus to evaluate their potential application in clinic.

**[Key words]** spleen tyrosine kinase; head and neck tumor; signalling pathway

头颈部肿瘤具有解剖位置复杂、发生与发展

**[收稿日期]** 2018-08-23; **[修回日期]** 2019-01-15

**[基金项目]** 四川省科学技术厅科技支撑计划项目 (2016SZ0063); 四川省卫生和计划生育委员会科研课题 (17PJ535)

**[作者简介]** 岳史婧, 学士, Email: Yshijing@163.com

**[通信作者]** 韩波, 副主任医师, 博士, Email: paulhanbo@163.com

速度较快的特点, 因此临床上对于头颈部肿瘤的治疗面临着许多问题。头颈部肿瘤的发生率较高, 据估计2019年美国头颈部 (包括口腔、咽喉及甲状腺) 肿瘤新发病例数将达到117 480例, 占全身各部位肿瘤新发病例数的6.7%<sup>[1]</sup>; 在中国, 2015年头颈部肿瘤 (包括唇、口腔、咽喉及甲状



岛所在区域碱基高度甲基化的发生更为频繁，而去甲基化则可以恢复癌细胞中Syk的表达。故在口腔肿瘤中Syk基因的表现遗传学改变所致的Syk表达减少可促进癌细胞的转移。同时，Jin等<sup>[18]</sup>在研究Syk基因启动子的甲基化对鼻咽癌细胞的影响时，也证明Syk的甲基化水平可与肿瘤的分化程度呈负相关，甲基化程度越高，Syk表达越低，肿瘤分化程度越低，故Syk表达水平也可反映肿瘤的分化程度。

LMP2A是由埃巴病毒（Epstein-Barr virus, EBV）基因组编码的一种蛋白质，在鼻咽癌癌细胞中常有表达。在Zhou等<sup>[19]</sup>的研究中，鼻咽癌癌细胞中的磷酸化Syk与整合素（integrin, ITG） $\beta$ 4相结合，而LMP2A的表达可能通过与ITG $\beta$ 4竞争性结合磷酸化Syk而使鼻咽癌细胞表面ITG $\beta$ 4数量增加。LMP2A也可以通过下调Syk水平、重新定位或激活Syk，以改变细胞表面ITG $\beta$ 4的数量。当细胞表面ITG $\beta$ 4数量增加时，可以促进细胞的侵袭和转移。

### 2.2 Syk的促瘤作用

抑制Syk可以抑制多发性骨髓瘤细胞生长、转

移，促进视网膜母细胞瘤细胞死亡，因此Syk有促瘤作用<sup>[5]</sup>。在头颈部肿瘤中，Luangdilok等<sup>[20]</sup>对10个头颈部肿瘤细胞系的Syk水平进行检测后发现，其中6个细胞系（HN5、HN6、CAL27、D562、013、005B）为Syk阳性，表明在头颈鳞状细胞癌细胞内存在Syk表达。进一步研究发现，抑制Syk阳性表达的肿瘤细胞中的Syk活性后，细胞的与基质蛋白结合能力、趋化作用和转移能力受到抑制；而在Syk表达阴性的细胞系（HN3、HN4、011A、006/1）中，增加Syk水平后，细胞趋化作用和转移能力提高。故Syk在头颈部肿瘤中也可产生促瘤作用，促进肿瘤细胞的浸润、转移。其机制可为肿瘤微环境内、肿瘤细胞膜上和细胞内的各种分子如白细胞介素（interleukin, IL）-6、表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）、LMP2A等激活肿瘤细胞内Syk相关信号通路，调节Syk的表达（图1）；而Syk作为一种蛋白激酶，其发挥催化活性时，驱动下游级联反应，从而改变细胞骨架，影响细胞与细胞、细胞与细胞基质的黏附和细胞运动，进而影响肿瘤的生物行为。

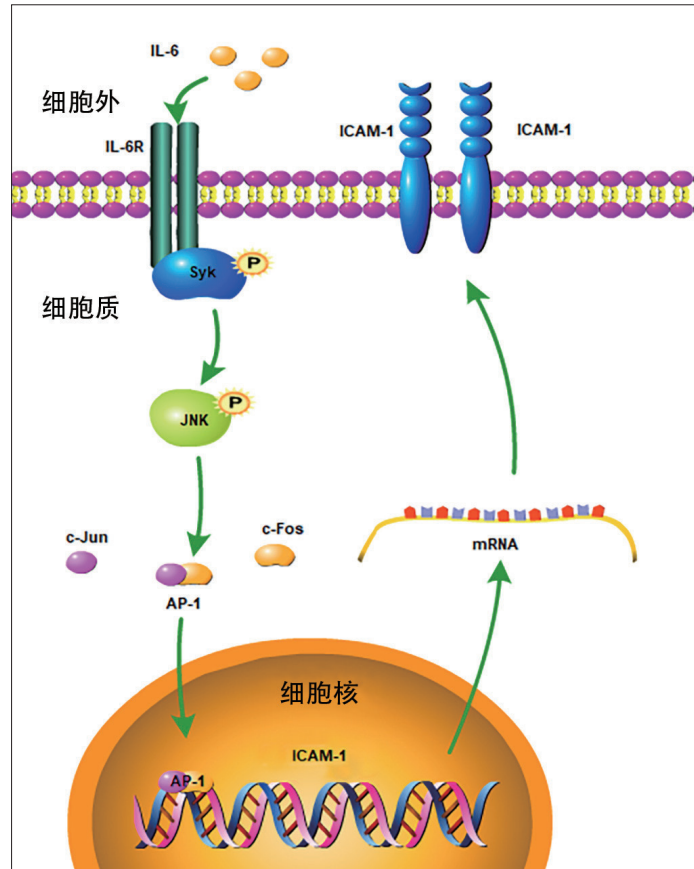


图 1 IL-6激活鳞状细胞癌细胞内Syk信号通路模式图

Fig 1 Schematic diagram of IL-6-activated Syk signalling pathway in squamous cell carcinoma cell

肿瘤微环境中IL-6的存在对人口腔鳞状细胞癌的转移有促进作用, Chuang等<sup>[21]</sup>使用IL-6刺激人口腔鳞状细胞癌细胞时发现, 细胞迁移能力增强。使用IL-6R单抗、Syk抑制剂、c-Jun氨基端激酶(c-Jun amino-terminal kinase, JNK)抑制剂作用于口腔鳞状细胞癌细胞之后, 细胞内c-Jun的激活及其向细胞核内的转移和c-Jun与*ICAM-1*基因启动子的结合均受到抑制, *ICAM-1*的表达降低。*ICAM-1*可以介导口腔鳞状细胞癌细胞的迁移, 其表达降低可引起IL-6所致的癌细胞转移减弱。故当IL-6存在时, 其通过结合细胞膜上的IL-6受体, 激活Syk信号通路, 进而激活下游的JNK通路, 促进c-Jun与c-Fos结合形成AP-1, 而AP-1与*ICAM-1*基因结合后可增强此基因表达, 最终使口腔鳞状细胞癌细胞表面*ICAM-1*的数量增加, 迁移能力增强。故Syk可经由Syk/JNK/AP-1信号通路介导IL-6所致的口腔鳞状细胞癌细胞表面*ICAM-1*的表达增加, 从而促进口腔鳞状细胞癌的转移。

Syk可通过细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinase, ERK) 1/2和雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路促进肿瘤发展。Gao等<sup>[22]</sup>检测了4株口腔鳞状细胞癌细胞系的Syk表达情况, 结果显示细胞株系CAL27和SCC15的Syk表达明显。在分别使用白皮杉醇和siRNA抑制CAL27细胞内Syk的激活和表达后, 细胞内血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP) 9和增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)表达减少, 与信号转导有关的p-ERK1/2、p-mTOR以及核糖体蛋白S6的水平降低。Gao等<sup>[22]</sup>进一步使用PD98059抑制MEK后, 发现p-ERK1/2水平降低而p-mTOR水平增加, 表明Syk激活mTOR信号通路时不经过ERK1/2。故Syk可通过分别激活ERK1/2和mTOR信号通路促进人口腔鳞状细胞癌细胞的增殖、浸润和转移(图2)。

Luangdilok等<sup>[20]</sup>在头颈部肿瘤细胞中检测到Syk、EGFR和生长因子受体结合蛋白(growth factor receptor-bound protein, GRB) 2三者的免疫共沉淀, 转染使细胞内Syk表达增加后, 癌细胞中磷酸化磷脂酶C(phospholipase C, PLC)  $\gamma$ 1的水平升高, 而使用Syk抑制剂抑制Syk激活后6 h内, 蛋白激酶B(protein kinase B, PKB, AKT)磷酸

化水平降低, 并且可以抑制PLC $\gamma$ 1激活所致的下游钙离子的释放。故Syk可能与GRB2等信号通路相互协调, 整合接收来自对外部环境敏感的受体(如EGFR和ITG)所输入的信号, 并且传递给下游包括磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/AKT和PLC $\gamma$ 在内的信号通路, 而这几个信号通路均与细胞运动转移有关, 从而发挥促进癌细胞浸润转移和头颈部肿瘤发生、发展的作用(图3)。

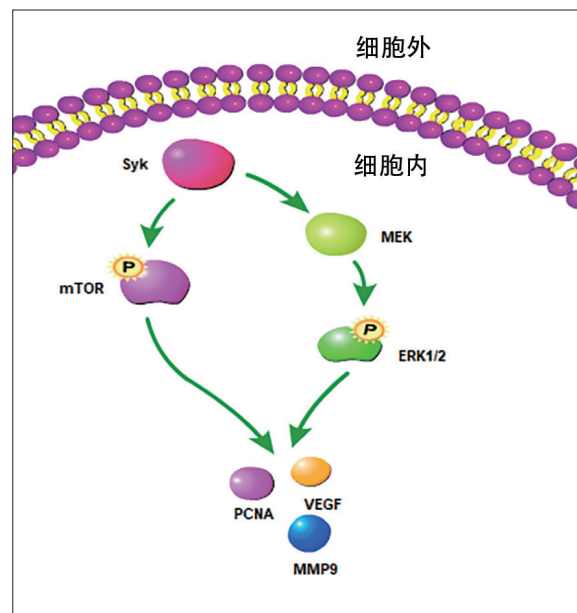


图2 Syk激活人口腔鳞状细胞癌细胞内ERK1/2和mTOR信号通路模式图

Fig 2 Schematic diagram of Syk-activated ERK1/2 and mTOR signaling pathways in human oral squamous cell carcinoma cell

另外, EGFR可通过激活Syk而对口腔鳞状细胞癌细胞周期有所影响。Fu等<sup>[23]</sup>使用10-(3-氨基丙基)-3,4-二甲基-9(10H)-马来酸吡啶酮可在mRNA水平抑制人口腔鳞状细胞癌细胞*PLK1*基因、*Syk*基因和肿瘤抑制基因*CHEK2*的表达, 可使EGFR水平降低, 从而抑制AKT磷酸化, 抑制总AKT以及细胞周期蛋白CyclinD1的表达。因此Syk、PLK1和*CHEK2*等的下调致癌细胞G<sub>2</sub>/M期阻滞、细胞有丝分裂异常、形成多倍体细胞。EGFR的激活也与Syk的激活有关, 抑制EGFR的表达和激活, 可抑制由EGFR介导的Syk的表达。故在口腔鳞状细胞癌中, 癌细胞的EGFR接受刺激激活后, 可使Syk磷酸化激活, 调节细胞周期, 促进细胞有丝分裂, 从而促进肿瘤的发生、发展。

Du等<sup>[24]</sup>对鼻咽癌细胞进行了研究, 发现LMP2A的存在可使Syk高表达, 这可能是由于Syk

与LMP2A结合后Syk半衰期缩短出现的代偿反应，也可能是由癌症的发生、发展引起。其中的

具体机制仍然需要进一步的研究。

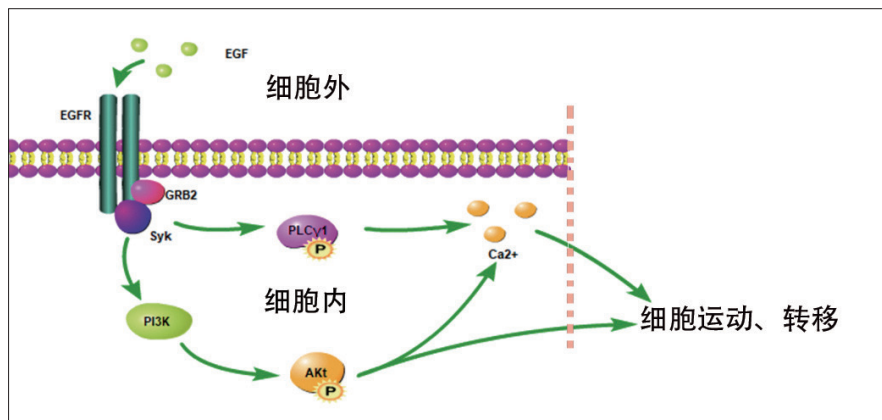


图 3 Syk协同GRB2信号通路激活PI3K/AKT和PLC $\gamma$ 信号通路模式图

Fig 3 Syk and GRB2 signalling pathways activate PI3K/AKT and PLC $\gamma$  signalling pathway patterns

### 3 Syk在间叶源性头颈部肿瘤中的作用

淋巴瘤是起源于淋巴造血系统的一大类恶性肿瘤，好发于淋巴结，表现为无痛性淋巴结肿大。咽部、鼻腔和颈部存在较多的淋巴结，故在头颈部也可有原发性或转移性淋巴瘤所致的淋巴结肿大。多项研究揭示Syk及其相关通路在淋巴瘤的发生、发展中有重要作用。

B细胞受体（B cell receptor, BCR）信号通路在慢性淋巴细胞白血病、弥漫性大B细胞淋巴瘤等淋巴瘤的发展中有着重要作用<sup>[25]</sup>。BCR通路下的级联反应信号分子包括Syk、Lyn、PLC $\gamma$ 2、ERK等<sup>[25]</sup>，故对Syk的抑制可通过影响BCR通路而对淋巴瘤细胞产生影响。在Spurgeon等<sup>[11]</sup>对慢性淋巴细胞白血病细胞应用Syk抑制剂后，肿瘤B细胞凋亡增加，而对血液中的其他正常细胞无明显影响；Balsas等<sup>[26]</sup>对B细胞非霍奇金淋巴瘤细胞使用Syk抑制剂后发现，已激活的Syk去磷酸化失活，从而破坏正常细胞周期，减少C-X-C基序趋化因子（C-X-C motif chemokine, CXCL）12依赖的肿瘤细胞转移并且诱发caspase介导的细胞凋亡；Guo等<sup>[10]</sup>通过对Syk/Janus激酶（Janus kinase, JAK）信号通路进行双重抑制，进而抑制了下游AKT、ERK和核因子（nuclear factor, NF）- $\kappa$ B的激活，达到阻断慢性淋巴细胞白血病细胞的增殖并诱导细胞凋亡的目的。

另外，Ma等<sup>[27]</sup>对B淋巴瘤细胞中的Syk和JAK这两条信号通路同时进行抑制，发现比单独抑制Syk或JAK信号通路更有效，抑制Syk和JAK

后，肿瘤细胞代谢功能下降，生存能力降低，细胞周期也受到影。故同时抑制经由SYK-PLC $\gamma$ 2-AKT或ERK以及JAK-信号转导与转录激活子（signal transducer and activator of tranions, STAT）介导的信号通路，可引起弥漫性大B细胞淋巴瘤细胞凋亡，且凋亡程度与磷酸化ERK减少的程度密切相关。Uckun等<sup>[13]</sup>认为，Syk在B系淋巴瘤中可以通过激活PI3K/AKT、NF- $\kappa$ B、STAT3这3个主要的抗凋亡信号通路来调节细胞凋亡，故对Syk的抑制可以促进细胞凋亡。Chen等<sup>[12]</sup>在关于弥漫性大B细胞淋巴瘤的研究中发现，使用短发夹RNA（short hairpin RNA, shRNA）沉默细胞中的Syk基因的表达，致细胞中Syk水平降低，从而产生选择性地抑制依赖BCR通路的弥漫性大B细胞淋巴瘤细胞的增殖、选择性地上调前凋亡蛋白BCL2水平以及下调固醇的生物合成，进而影响细胞膜功能的作用。

### 4 Syk在肿瘤间质细胞中的作用

肿瘤间质参与构成肿瘤微环境，是肿瘤组织的重要组成部分，其中常见有炎细胞等的浸润。间质细胞的变化可以影响肿瘤的临床表现。林洁等<sup>[28]</sup>使用Syk抑制剂白皮杉醇降低人舌癌CAL27相关巨噬细胞中的Syk的磷酸化水平，从而抑制Syk信号通路，抑制NF- $\kappa$ B-p65磷酸化，而降低肿瘤相关巨噬细胞中环氧合酶（cyclooxygenase, COX）-2的表达，达到缓解口腔癌疼痛的效果。口腔癌疼痛的产生与口腔微环境中前列腺素（prostaglandin, PG）E<sub>2</sub>的产生有关，故在口腔癌微环境中，

巨噬细胞通过上调Syk的磷酸化，并经由NF-κB通路激活导致COX-2的表达上调，从而增加PGE<sub>2</sub>的

产生而引发口腔癌疼痛（图4）。

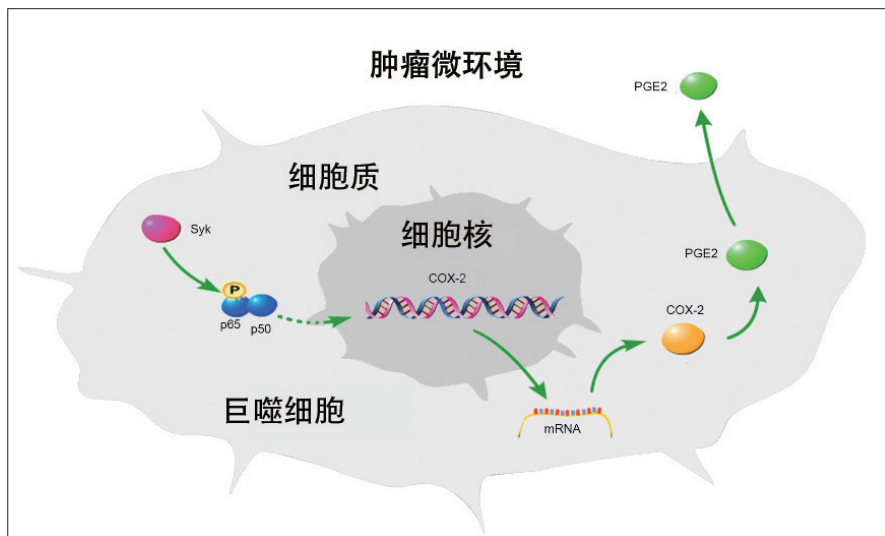


图 4 Syk在巨噬细胞中的作用模式图

Fig 4 Schematic diagram of the role of Syk in macrophages

使用单克隆抗体是在细胞分子水平上治疗肿瘤的一种有效方法。具有抗肿瘤活性的单克隆抗体需要效应细胞（如天然杀伤细胞等）的介导，来发挥最大的抗肿瘤效应。Syk可增加天然杀伤细胞表面FcR水平，Srivastava等<sup>[29]</sup>将天然杀伤细胞中的Syk抑制之后，免疫球蛋白刺激天然杀伤细胞产生干扰素（interferon, IFN）- $\gamma$ 的过程被抑制，使天然杀伤细胞杀伤肿瘤细胞的能力降低。故Syk所在通路的激活可促进天然杀伤细胞表面表达FcR，而增加天然杀伤细胞与免疫球蛋白的结合，激活天然杀伤细胞并使之发挥杀伤肿瘤细胞的作用。

### 5 Syk在临床样本中的作用

除了对Syk在头颈部肿瘤细胞内相关信号通路与肿瘤生物学变化的研究，多项研究中也使用头颈部肿瘤的临床病例，分析评估肿瘤细胞中Syk的表达水平与头颈部肿瘤患者预后之间的关系，以探索Syk的表达水平是否可以作为一项临床判断肿瘤预后的指标。

Du等<sup>[24]</sup>研究表明，Syk在肿瘤组织中的水平与鼻咽癌患者肿瘤的分期和局部复发关系密切，Syk高表达的患者生存时间较短，故其认为Syk的表达水平可作为鼻咽癌的一个独立的预后因素。Luangdilok等<sup>[20]</sup>和Gao等<sup>[22]</sup>的研究也有类似的结

果，Syk与肿瘤复发密切相关，Syk高表达的患者平均生存期缩短。除此之外，Luangdilok等<sup>[20]</sup>也发现在肿瘤浸润部位周围的上皮发生癌前病变时，Syk表达具有不同的强度和模式，在正常细胞中不表达，在异型增生的细胞中表达，在基底层细胞中也表达，且靠近浸润部位边缘的表达更强。Gao等<sup>[22]</sup>发现，Syk基因在的转录水平与口腔鳞状细胞癌淋巴结转移之间具有相关性。

### 6 结语

绝大部分头颈肿瘤为头颈鳞状细胞癌，目前在临床上通常考虑使用手术并辅助放射治疗，或手术、放射治疗、化学治疗的综合疗法以提高治疗效果，改善预后。由于淋巴系统的分布特点，头颈部的淋巴瘤仍属于全身性疾病，通常采用化学治疗、放射治疗以及骨髓移植进行治疗。化学治疗作为一种相对安全和方便的治疗手段，逐渐得到患者和医生的关注。但是针对头颈部肿瘤的化疗药物临床效果较差，一方面是由于大多数头颈恶性肿瘤对目前临床上已使用的化疗药物不敏感；另一方面，现已投入使用的化疗药物对机体正常组织细胞可导致较为严重的不良反应，因此在头颈部肿瘤治疗方案的选择中，化学治疗始终被放在次要的位置。

因此，开发药效更好且正常组织有较少不良

反应的靶向化学治疗药物成为研究的热点。本文所探讨的Syk及其相关信号通路或可成为靶向治疗头颈部肿瘤的一个有效靶点。多项研究<sup>[15-24]</sup>表明, Syk会因头颈部肿瘤类型和分期的不同而呈现出抑瘤或促瘤的双重作用, 故应先明确其在某种头颈部肿瘤中的作用; 而在淋巴瘤中, Syk作为BCR信号通路中重要的信号分子之一, 通常可经由BCR信号通路而促进淋巴瘤的作用<sup>[10-13,26-27]</sup>。

头颈部肿瘤微环境是研究头颈部肿瘤发生、发展的一个切入点, 微环境中的细胞因子例如IL-6、VEGF或其他活性物质可通过肿瘤细胞表面的受体而影响细胞内Syk及其相关通路的激活, 进而影响头颈部肿瘤的发生、发展, 但目前与头颈部肿瘤微环境相关的研究较少, 故本文针对这部分的内容较少, 未来或许会有更多的研究出现, 以揭示头颈部肿瘤微环境中活性物质的变化与肿瘤细胞之间的相互作用及影响。另外, 肿瘤微环境中的肿瘤间质细胞也对头颈部肿瘤有影响, 研究<sup>[28-29]</sup>发现, 肿瘤间质细胞内的Syk可能与肿瘤引起的癌疼痛以及免疫系统的作用有关, 但是否还存在其他作用尚不清楚。有研究<sup>[23]</sup>也发现, 部分Syk抑制剂对正常组织影响较小且可增敏已有耐药的化学治疗药物, 为联合化学治疗以降低不良反应、增强药效提供了思路, Syk或可成为化学治疗增敏的靶点。对Syk在头颈部肿瘤细胞中表达与临床患者预后的关系的研究<sup>[20,22,24]</sup>表明, Syk的含量与患者预后有关, 目前的研究发现Syk在癌组织与正常组织细胞中的比例与在细胞核、细胞质中定位有显著差异, Syk与头颈部肿瘤复发和患者生存期之间有相关性, 但Syk能否成为一项独立的预后指标仍然需要更多的研究支持。

## 7 参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] Taniguchi T, Kobayashi T, Kondo J, et al. Molecular cloning of a porcine gene syk that encodes a 72-kDa protein-tyrosine kinase showing high susceptibility to proteolysis[J]. J Biol Chem, 1991, 266(24): 15790-15796.
- [4] Ku G, Malissen B, Mattei MG. Chromosomal location of the Syk and ZAP-70 tyrosine kinase genes in mice and humans[J]. Immunogenetics, 1994, 40(4): 300-302.
- [5] Koerber RM, Held SAE, Heine A, et al. Analysis of the anti-proliferative and the pro-apoptotic efficacy of Syk inhibition in multiple myeloma[J]. Exp Hematol Oncol, 2015, 4: 21.
- [6] Larive RM, Urbach S, Poncet J, et al. Phosphoproteomic analysis of Syk kinase signaling in human cancer cells reveals its role in cell-cell adhesion[J]. Oncogene, 2009, 28(24): 2337-2347.
- [7] Mócsai A, Ruland J, Tybulewicz VL. The SYK tyrosine kinase: a crucial player in diverse biological functions[J]. Nat Rev Immunol, 2010, 10(6): 387-402.
- [8] Wang L, Duke L, Zhang PS, et al. Alternative splicing disrupts a nuclear localization signal in spleen tyrosine kinase that is required for invasion suppression in breast cancer[J]. Cancer Res, 2003, 63(15): 4724-4730.
- [9] Ni B, Hu J, Chen D, et al. Alternative splicing of spleen tyrosine kinase differentially regulates colorectal cancer progression[J]. Oncol Lett, 2016, 12(3): 1737-1744.
- [10] Guo A, Lu P, Coffey G, et al. Dual SYK/JAK inhibition overcomes ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia: cerdulatinib, but not ibrutinib, induces apoptosis of tumor cells protected by the microenvironment[J]. Oncotarget, 2017, 8(8): 12953-12967.
- [11] Spurgeon SE, Coffey G, Fletcher LB, et al. The selective SYK inhibitor P505-15 (PRT062607) inhibits B cell signaling and function *in vitro* and *in vivo* and augments the activity of fludarabine in chronic lymphocytic leukemia[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2013, 344(2): 378-387.
- [12] Chen L, Monti S, Juszczynski P, et al. SYK inhibition modulates distinct PI3K/AKT-dependent survival pathways and cholesterol biosynthesis in diffuse large B cell lymphomas[J]. Cancer Cell, 2013, 23(6): 826-838.
- [13] Uckun FM, Qazi S. SYK as a new therapeutic target in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia[J].

- J Cancer Ther, 2014, 5(1): 124-131.
- [14] Coebergh van den Braak RRJ, Sieuwerts AM, Kandimalla R, et al. High mRNA expression of splice variant SYK short correlates with hepatic disease progression in chemonaive lymph node negative colon cancer patients[J]. PLoS One, 2017, 12(9): e0185607.
- [15] Li Z, Cai Z, Tao B, et al. Full-length spleen tyrosine kinase inhibits the invasion and metastasis of human laryngeal squamous cell carcinoma[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(12): 15786-15793.
- [16] 王钊, 陈洁, 储伟明, 等. 全长型脾酪氨酸激酶在口腔鳞状细胞癌组织中的表达及其与肿瘤侵袭和转移的关系[J]. 华西口腔医学杂志, 2015, 33(5): 519-523.
- Wang Z, Chen J, Chu WM, et al. Expression of full-length spleen tyrosine kinase in the oral squamous cell carcinoma and its relationship with tumor invasion and metastasis[J]. West China J Stomatol, 2015, 33(5): 519-523.
- [17] Ogane S, Onda T, Takano N, et al. Spleen tyrosine kinase as a novel candidate tumor suppressor gene for human oral squamous cell carcinoma[J]. Int J Cancer, 2009, 124(11): 2651-2657.
- [18] Jin Q, Liu C, Yan C, et al. 5-aza-CdR induces the demethylation of Syk promoter in nasopharyngeal carcinoma cell[J]. Gene, 2012, 511(2): 224-226.
- [19] Zhou X, Matskova L, Rathje LS, et al. SYK interaction with ITGβ4 suppressed by Epstein-Barr virus LMP2A modulates migration and invasion of nasopharyngeal carcinoma cells[J]. Oncogene, 2015, 34(34): 4491-4499.
- [20] Luangdilok S, Box C, Patterson L, et al. Syk tyrosine kinase is linked to cell motility and progression in squamous cell carcinomas of the head and neck[J]. Cancer Res, 2007, 67(16): 7907-7916.
- [21] Chuang JY, Huang YL, Yen WL, et al. Syk/JNK/AP-1 signaling pathway mediates interleukin-6-promoted cell migration in oral squamous cell carcinoma[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(1): 545-559.
- [22] Gao P, Qiao X, Sun H, et al. Activated spleen tyrosine kinase promotes malignant progression of oral squamous cell carcinoma via mTOR/S6 signaling pathway in an ERK1/2-independent manner[J]. Oncotarget, 2017, 8(48): 83900-83912.
- [23] Fu G, Somasundaram RT, Jessa F, et al. ER maleate is a novel anticancer agent in oral cancer: implications for cancer therapy[J]. Oncotarget, 2016, 7(13): 17162-17181.
- [24] Du ZM, Kou CW, Wang HY, et al. Clinical significance of elevated spleen tyrosine kinase expression in nasopharyngeal carcinoma[J]. Head Neck, 2012, 34(10): 1456-1464.
- [25] Seda V, Mraz M. B-cell receptor signalling and its crosstalk with other pathways in normal and malignant cells[J]. Eur J Haematol, 2015, 94(3): 193-205.
- [26] Balsas P, Esteve-Arenys A, Roldán J, et al. Activity of the novel BCR kinase inhibitor IQS019 in pre-clinical models of B-cell non-Hodgkin lymphoma[J]. J Hematol Oncol, 2017, 10(1): 80.
- [27] Ma J, Xing W, Coffey G, et al. Cerdulatinib, a novel dual SYK/JAK kinase inhibitor, has broad anti-tumor activity in both ABC and GCB types of diffuse large B cell lymphoma[J]. Oncotarget, 2015, 6(41): 43881-43896.
- [28] 林洁, 王森, 吉阳, 等. 脾酪氨酸激酶-核因子κB调控口腔癌相关巨噬细胞中癌痛相关环氧酶2的机制[J]. 华西口腔医学杂志, 2016, 34(5): 454-458.
- Lin J, Wang M, Ji Y, et al. *In vitro* investigation on the mechanism of cyclooxygenase-2 upregulation induced by spleen tyrosine kinase-nuclear factor kappaB signaling in cancer pain caused by oral cancer-associated macrophage[J]. West China J Stomatol, 2016, 34(5): 454-458.
- [29] Srivastava S, Pelloso D, Feng H, et al. Effects of interleukin-18 on natural killer cells: costimulation of activation through Fc receptors for immunoglobulin[J]. Cancer Immunol Immunother, 2013, 62(6): 1073-1082.

( 本文编辑 胡兴戎 )