

essment[J]. American Sociological Review,1989,54(3): 400-423.

[6] 徐晖. 精神分裂症患者病耻感及其与服药依从性关系的研究[D]. 北京:中国协和医科大学,2008.

[7] King M,Dinos S,Shaw J,et al. The Stigma Scale: development of a standardized measure of the stigma of mental illness[J]. Br J Psychiatry,2007(190):248-254.

[8] 耿峰,董毅,Michael King,等. 精神疾病病耻感量表中文版在精神分裂症患者中应用的信效度[J]. 中国心理卫生杂志,2010,24(5):343-346.

[9] Ritsher J,Otilingam PG,Grajales M. Internalized stigma of mental illness:psychometric properties of a new measure[J]. Psychiatry Res,2003,121(1):31-49.

[10] Thornicroft G,Brohan E,Rose D,et al. Global pattern of experienced and anticipated discrimination against people with schizophrenia: a cross-sectional survey[J]. Lancet, 2009,373(9661):408-415.

[11] Dickerson FB,Sommerville J,Origioniet AE,et al. Experiences of stigma among outpatients with schizophrenia[J]. Schizophr Bull,2002,28(1):143-155.

[12] Barney LJ,Griffiths KM,Christensen H,et al. The Self-Stigma of Depression Scale(SSDS):development and psychometric evaluation of a new instrument[J]. Int J Methods Psychiatr Res,2010,19(4):243-254.

[13] Griffiths KM,Batterham PJ,Barney L,et al. The generalised anxiety stigma scale(GASS):psychometric properties in a community sample[J]. BMC Psychiatry, 2011(11):184.

[14] Luoma JB,O' Hair AK,Kohlenberg BS,et al. The development and psychometric properties of a new measure of perceived stigma toward substance users[J]. Subst Use Misuse,2010,45(1/2):47-57.

[15] Cohen J,Struening EL. Opinions about mental illness in the personnel of two large mental hospitals[J]. J Abnorm Soc Psychol,1962,64(5):349-360.

[16] Taylor SM,Dear MJ. Scaling community attitudes toward the mentally ill[J]. Schizophr Bull,1981,7(2):225-240.

[17] Brown SA. Factors and measurement of mental illness stigma:a psychometric examination of the Attribution Questionnaire[J]. Psychiatr Rehabil J,2008,32(2):89-94.

[18] Economou M,Peppou E,Louki E,et al. Social Distance Scale:Greek adaptation and psychometric properties[J]. Psychiatrike,2010,21(3):217-25.

[19] Levine D. A cross-national study of attitudes toward mental illness[J]. J Abnorm Psychol,1972,80(2):111-114.

[20] Morris R,Scott PA,Cocoman A,et al. Is the Community Attitudes towards the Mentally Ill scale valid for use in the investigation of European nurses' attitudes towards the mentally ill? A confirmatory factor analytic approach [J]. J Adv Nurs,2012,68(2):460-470.

[21] Pingani L,Forghieri M,Ferrari S,et al. Stigma and discrimination toward mental illness:translation and validation of the Italian version of the attribution questionnaire-27(AQ-27-I) [J]. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 2012,47(6):993-999.

[22] Phelan JC,Bromet EJ,Link BG. Psychiatric illness and family stigma[J]. Schizophr Bull,1998,24(1):115-126.

[23] Phillips MR,Pearson V,Li F,et al. Stigma and expressed emotion:a study of people with schizophrenia and their family members in China[J]. Br J Psychiatry, 2002,181(6):488-493.

[24] 曾庆枝,何燕玲,田泓,等. 精神病患者病耻感评估量表的初步编制[J]. 中国心理卫生杂志,2009,23(9):634-637.

[25] 曾庆枝,何燕玲,田泓,等. 歧视精神疾病患者评估量表的制订[J]. 上海精神医学,2009,21(4):217-220,250.

[26] 韩德彦,陈淑惠. 精神疾病污名感受量表及其短版之心理计量特性[J]. 中华心理卫生学刊,2008,21(3):273-290.

[27] Chan JY,Mak WW, Law LS, et al. Combining education and video-based contact to reduce stigma of mental illness:“The Same or Not the Same” anti-stigma program for secondary schools in Hong Kong[J]. Soc Sci Med, 2009,68(8):1521-1526.

(收稿日期:2013-10-08 修回日期:2013-12-22)

• 综 述 •

黏着斑激酶在整合素信号转导中的研究进展^{*}

梅 梅,易 杰 综述,张疆弢[△]审校

(遵义医学院附属口腔医院,贵州遵义 563003)

关键词:黏着斑激酶;整合素类;信号转导

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.10.042 文献标识码:A 文章编号:1671-8348(2014)10-1265-04

黏着斑激酶(focal adhesion kinase,FAK),是一种非受体酪氨酸蛋白激酶(NRPTK),它可通过整合细胞外信号和介导细胞内的一系列生化反应来调节下游分子的活性,参与生长发育、细胞增殖、迁移、存活、凋亡等过程。近年来的研究表明,

^{*} 基金项目:贵州省科学技术基金资助项目[黔科合J字 LKZ(2011)05号]。 作者简介:梅梅(1986—),住院医师,硕士研究生,主要从事口腔正畸学研究

[△] 通讯作者,Tel:(0852)8635725;Email:zhangjiangtao75@sina.com。

由整合素(integrin)激活 FAK 介导的信号转导及各信号通路间的相互“对话”在肿瘤的发生、发展中起着关键性作用。但是,越来越多的学者开始关注整合素-FAK 信号通路中积极行使破骨细胞功能方面的研究,这将为正畸学领域加速牙移动提供实验依据。因此,本文就 FAK 信号转导以及在口腔领域的最新研究进展进行综述。

1 FAK 的分子结构

FAK,是一种相对分子质量为 125×10^3 的蛋白质。主要分布在细胞质中。人的 FAK 基因主要位于 8q24,cDNA 全长 4 285 bp,编码 1 052 个氨基酸,包括 N 末端、C 末端和激酶区 3 个结构域^[1]。(1)N 末端主要由 FERM 结构域构成,为生长因子受体、细胞骨架蛋白、整合素 β 亚基等的结合部位。同时 N 末端还含有 2 个酪氨酸磷酸化位点(Tyr397、Tyr407)和 1 个脯氨酸富集区。其中,Tyr397 是 FAK 自主磷酸化的主要位点,通过此位点的磷酸化可进一步激活 FAK 的其他位点。最近的研究表明,在 FAK 的自主磷酸化位点 Tyr397 发现了一种被称作 Y11 的溴化物,可通过直接结合于 FAK 的 N 末端来降低 FAK 及 Tyr397 的自身磷酸化^[2]。(2)FAK 的 C 末端由 677~1 052 个氨基酸残基构成,含有 1 个黏着斑靶向序列(focal adhesion targeting,FAT)和 2 个脯氨酸富集区(ProI,ProII),可分别介导结合鸟苷酸三磷酸酶调节蛋白 GRAF/ASAP 的 SH3 结构域和衔接蛋白 p130Cas。同时,FAT 也是桩蛋白(paxillin)和踝蛋白(talin)的结合位点,并可将黏着斑(FAP)和 FAK 结合起来直接作用于 Rho 家族 G 蛋白激酶,介导其磷酸化。此外,FAK 的 C 末端还含有 2 个酪氨酸磷酸化位点 Tyr861、Tyr925。(3)FAK 的激酶区是指位于分子中段的 416~676 个氨基酸残基区域,含有 2 个酪氨酸磷酸化位点 Tyr576、Tyr577,均是 Src 家族激酶磷酸化的主要部位。同时,通过这 2 个高度保守序列位点的激活可以较大程度地增强 FAK 的催化活性并进行下游信号传导^[3]。

2 整合素的结构与功能

2.1 整合素的结构 整合素,亦称整连蛋白,是由 α ($120 \sim 185 \times 10^3$)和 β ($90 \sim 110 \times 10^3$)2 个亚基通过非共价键连接形成的一类异二聚体跨膜糖蛋白超家族,属于第一类跨膜蛋白。 α 、 β 两种亚基均包括 3 部分,即较长的细胞外区(约含 1 000 个氨基酸)、单个跨膜区和较短的细胞内区。整合素可与多种配体结合[如免疫球蛋白家族的膜蛋白、细胞外基质(ECM)等],但其结合位点均是“精氨酸-甘氨酸-天门冬氨酸”序列(Arg-Gly-Asp,简称 RGD 序列)。

2.2 整合素的功能 整合素作为细胞内外信号传导的桥梁,一方面负责介导细胞与细胞外基质、细胞与细胞间及细胞与病原体的相互作用^[4]。另一方面可以双向传递跨膜信号,对于免疫反应、免疫细胞的组织定位、凝血、组织创伤、癌细胞转移,以及组织和器官的发育等都至关重要^[5]。当整合素受到 ECM、细胞因子、激素或其他因素等的刺激,其亲和力和构型将发生改变。细胞外区通过识别配体的 RGD 序列,介导细胞黏附于 ECM;细胞内区则与细胞骨架蛋白形成形态学上的 FAP,并与细胞骨架相连,形成 EMC-整合素-细胞骨架跨膜信号系统,从而将 ECM 与细胞骨架连接起来,引起细胞内一系列生化改变,如钙离子浓度提高、酪氨酸磷酸化、大量磷脂代谢产物产生、细胞质碱化等,进而影响多种组织及细胞功能的调控^[6]。整合素除介导细胞与 ECM 的黏附外,亦作为信号受体调节细胞骨架的再生,对细胞内各种基因表达及代谢均发挥重要作用,

是双向传递的信号分子。有研究显示,整合素可参与血小板聚集、免疫系统功能调节、组织修复、肿瘤细胞浸润和转移等方面的调节^[7]。同时也与许多人类疾病(如心血管疾病、血栓、炎症以及癌症等)的发生、发展有着紧密的联系。

3 整合素激活 FAK 介导的信号转导

3.1 FAK-Ras-Raf-有丝分裂原激活蛋白激酶(MAPK)/细胞外信号调节激酶(ERK)通路 FAK-Ras-Raf-MAPK/ERK 通路是目前为止研究较清楚的信号通路。它包括两个方面:(1)FAK-Src 复合物形成后,可与桩蛋白和 p130Cas 结合发生酪氨酸磷酸化^[8],参与细胞骨架的重组和产生一系列含 SH2 结构域的蛋白,形成 Cas/paxillin-Crk 复合物,然后再通过接头蛋白 Crk 连接到 Ras 的鸟苷酸交换因子 C3G 进入 Ras-Raf-MAPK/ERK 途径。(2)FAK-Src 复合物可继续磷酸化 FAK 羧基端 Tyr925 位点,通过此位点可结合接头蛋白 Grb2 的 SH2 结构域。与此同时,Ras 的鸟苷酸交换因子 SOS 蛋白(son of sevenless)结合 Grb2 的 SH3 结构域,进一步使 Ras-Raf-MAPK/ERK 通路激活^[9]。

3.2 FAK-PI3K-Akt/Rac-JNK 通路 当受到 ECM-整合素-细胞骨架跨膜信号系统的刺激,磷脂酰肌醇 3-激酶(PI-3K)可通过其 p85 亚基的 SH2 结构域直接结合到 FAK 氨基末端的 Tyr397 位点并被活化。活化的 PI-3K 激活 Akt,磷酸化一系列下游分子,进一步增强 bcl-2 的转录。同时,活化的 Akt 进入 TSC2-mTORC1-P70S6K 途径调节细胞的生长、基因表达等^[10]。此外,PI-3K 还可通过其脂质产物 PIP3 与 Rac 的鸟苷酸交换因子直接作用促进 Rac 的激活,参与 Rac-JNK 通路调节基因表达。

3.3 FAK-p53 通路 有研究表明,FAK 以一种非激酶依赖性形式,使 p53 与其 N 末端的 FERM 结构域相结合,促使 p53 降解,抑制下游基因 Mdm2、p21、bax 等的转录^[11]。当整合素黏附减少和有细胞外压力刺激的情况下,FAK 离开其斑着位点,使细胞质中 FAK 增加,同时通过 FAK-FERM 介导的靶向作用增加 FAK 在细胞核中的水平,细胞核内 FAK 是 p53-Mdm2 复合体的支架分子,其 FERM 结构域作为提高依赖于 Mdm2 的 p53 泛素化的平台,FERM 结构域中 F1 亚结构域与 p53 相结合,F2 亚结构域将 FAK 定位于细胞核内,F3 亚结构域与 Mdm2 以及蛋白酶体降解相连接,引起 p53 多聚泛素化,随后 p53 被细胞质或细胞核内蛋白酶体降解,促使细胞周期停滞,阻止了细胞凋亡过程^[12]。

3.4 FAK-Rho-GTPase 通路 最近的研究发现,FAK 在细胞的迁移和黏附中发挥重要作用^[13]。FAK 羧基端区的脯氨酸序列是 FAK 相关小 G 蛋白 GTPases(Rho-GTPase)的高亲和力结合位点。同时,小 G 蛋白 GTPases 在细胞信号转导过程中发挥着“分子开关”的作用。胰岛素在内的多种生长因子可以通过质膜上的相应受体激活 FAK-Rho-GTPase 通路。具体机制是:上游信号刺激 GRAF/鸟苷三磷酸酶调节蛋白(ASAP)的 SH3 结构域与 FAK 羧基末端的 2 个脯氨酸基序结合而活化,使得非活化态的 GDP 借助质膜上的鸟苷酸交换因子(guanine nucleotide exchange factors,GEFs)变成与 GTP 结合的活化态^[14]。活化态的小 G 蛋白再分别通过其上、下游的特异效应器结合位点与多个蛋白质相互作用,进而激活 Rho-GTPase 通路来完成信号的传递。同时,与 FAK 结合的 GRAF 可以作为小 G 蛋白 Rho-GTPases 的负性调节因子参与多种细胞活动,影响肌动蛋白张力纤维和黏着斑的聚集过程,

最终调节细胞的形态,控制细胞的黏附和迁移等。

3.5 FAK-信号转导和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription,STAT)1 通路 STAT 通路是一条从细胞表面受体到基因调控的信号转导通路。STAT 家族是一种能够结合于 DNA 的独特蛋白家族,此家族包括 7 个成员(STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b、STAT6)。只有 STAT1 能与 FAK 直接结合并发生酪氨酸磷酸化,从而激活 FAK-STAT1 信号转导通路,这种结合主要依赖于 FAK 的羧基端结构域并具有 STAT1 特异性。激活后的 STAT1 可以参与干扰素(IFNs)的应答反应,导致细胞迁移增强和黏附下降等。同时,IFN- γ 通过激活 STAT1 诱导 A431 和 hela 细胞表达半胱天冬酶-1(Caspase-1)而出现凋亡^[15]。STAT1 不足可致病毒感染敏感性增加和细胞内病原感染调控失调等^[16]。

4 整合素-FAK 信号通路间的相互“对话”

有研究表明,整合素激活 FAK 介导的一系列通路间存在相互“对话”关系^[17-18]。如目前研究较清楚的 FAK-Ras-Raf-MAPK 通路。MAPK 的活化诱导细胞质磷脂酶 A2(CPLA2)磷酸化和活化,进一步使甘油磷酸酯水解产生花生四烯酸,再经脂加氧酶氧化形成白三烯,从而参与细胞骨架重组的调节,影响细胞迁移。同时,MAPK 的活化还促使 FAK-PI3K 的相互作用。FAK 激活 PI3K 后,催化磷脂酰肌醇-4 磷酸(PIP)和磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(PIP2)的肌醇环 D3 位磷酸化,分别生成 PIP2 和 PIP3 参与细胞骨架重组,调节细胞的黏附和迁移等行为。因此,FAK-Ras-MAPK 和 FAK-PI3K 信号转导通路共同协调影响着细胞骨架的重组,进而影响细胞迁移。

另外,FAK-Src 激酶复合物也可与 p130cas 蛋白直接结合,从而激活 Raf、MAPK、ERK1/2,活化的 ERK 一方面通过抑制 TSC2 进一步抑制 Akt-mTORC2-Rac-JNK 通路,调节基因表达和参与细胞周期的调控^[10]。另一方面,ERK 通过正反馈作用调节 P70S6K 蛋白的表达来控制蛋白质合成进而调节细胞的生长。有研究表明,鞘糖脂-7 通过抑制 FAK-Akt-ERK1/2 通路,使 CyclinD1 和 CDK4 的表达减少,从而阻止了黑色素瘤细胞的增殖和扩散^[19]。此外,有文献报道,p53 与 FAK 结合的主要部位是 FAK N-末端的第 1-92 位氨基酸,而激活的 FAK 和 JNK 可通过抑制荧光素酶的活化来抑制 p53 的激活和下游基因 p21、Mdm2、Bax 的转录,从而阻止细胞凋亡^[11-12]。Golubovskaya^[20]对 600 例乳腺癌病例的研究进一步证明了 FAK 能抑制 p53 的转录,同时,在乳腺肿瘤的发生过程中 p53 控制了 FAK 的表达。

FAK-STAT1 与 FAK-Ras 信号通路也存在相互串扰。有研究表明,转录因子 STAT1 对于先天性免疫反应和肿瘤的免疫监视作用是必不可少的,它可扮演着像 IFNs 一样的功能^[21]。激活的 STAT1 可通过使 Tyr701 位点磷酸化,进一步诱导 p27kip1 蛋白的表达,从而抑制细胞周期前进、Ras 的转化和肿瘤的发生。激活血小板活化因子受体(PAFR)可通过 PAFR-FAK 和 FAK-STAT1 蛋白间的相互作用诱导正处于危险中的卵巢上皮细胞 BRCA1(卵巢癌易感基因)基因突变体的恶变^[22]。同时,在卵巢上皮细胞 BRCA1 基因突变体中发现,血小板活化因子(PAF)及受体可诱导其抗凋亡作用。

Ras 和 Rho 主要是通过神经纤维瘤蛋白(Nf1)和蛋白激酶-2(LIMK2)发生“对话”作用。在对多发性神经纤维瘤-I 型的研究发现,Nf1-SecPH 主要是通过阻止 Rho/ROCK/

LIMK2/cofilin 通路中 LIMK2 的上游信号通路来增强细胞骨架的重组,抑制肌动蛋白的解聚,从而促使压力纤维形成^[23]。

5 FAK 在口腔领域的研究现状

张斌等^[24]的研究显示,涎腺腺样囊腺癌(SACC)的发生和转移可能与 ERK 和 FAK 信号转导通路有关。对口腔鳞状细胞癌的研究发现,p53 和 FAK 表达呈负相关,高表达 FAK 可能参与下调 p53 蛋白的表达^[25]。然而,肿瘤抑制基因和 FAK 抑制剂 TAE226 可通过抑制 FAK Tyr397 和 AKT Ser473 位点的磷酸化,极大地控制了细胞的增殖、迁移和侵袭,从而有效地抑制了舌部鳞状细胞癌的发生和血管的生成^[26]。寇育荣等^[27]的研究表明,牙龈卟啉单胞菌菌毛介导的黏附和侵入可能对焦黏附成分 paxillin 和 FAK 的降解起着促进作用,这使得牙龈上皮细胞的完整性遭到破坏,同时促进病原微生物向深部牙周组织侵袭,影响组织的自我修复和再生。亦有文献报道,5'-NIO(靛玉红衍生物)可通过抑制整合素 β_1 /FAK/Akt 信号通路,从而抑制头颈部癌细胞的转移和侵袭^[28]。外源性的 PDGF-BB 可通过增加正畸牙压力侧破骨细胞中 FAK 的表达,加速正畸牙的移动。

体外实验证明,压缩刺激人牙周膜细胞,FAK 可以通过转录调控 COX-2 mRNA 的表达来控制前列腺素 E2(PGE2)的产生^[29]。而牙周膜成纤维细胞受到机械压力刺激时,RhoA 和 FAK 可被激活,从而诱导 ERK 介导的骨桥蛋白的表达^[30]。有研究发现,激活 ERK-FAK 信号通路可增强细胞的迁移,参与早期口腔角质形成细胞和白色念珠菌之间的相互作用^[31]。

6 展 望

FAK 在各个领域均取得了较大发展,但仍有一些机制不是很明确,如本课题的前期实验已表明,FAK 可被外源性的生长因子激活,参与破骨细胞整合素 $\alpha V\beta 3$ 介导的一系列下游信号通路^[8-9,10,13,19],但 FAK 在破骨细胞迁移、黏附和骨吸收过程中是如何发生磷酸化并响应整合素 $\alpha V\beta 3$ 与之结合的精确机制还不是很清楚。随着这一机制研究的深入,将有助于充分了解破骨细胞行使功能的具体机制,这将为临床上如何加速正畸牙的移动提供新的理论指导。

参考文献:

- [1] Schaller MD. Cellular functions of FAK kinases: insight into Molecular mechanisms and novel functions[J]. J Cell Sci, 2010, 123(Pt7): 1007-1013.
- [2] Golubovskaya VM, Figel S, Ho BT, et al. A small molecule focal adhesion kinase(FAK)inhibitor, targeting Y397 site; 1-(2-hydroxyethyl)-3,5,7-triaza-1-azoniatricyclo[3.3.1.1(3,7)]decane;bromide effectively inhibits FAK autophosphorylation activity and decreases cancer cell viability, clonogenicity and tumor growth in vivo[J]. Carcinogenesis, 2012, 33(5): 1004-1013.
- [3] Chacon MR, Fazzari P. FAK; Dynamic integration of guidance Signals at the growth cone[J]. Cell Adh Migr, 2011, 5(1): 52-55.
- [4] Askari JA, Buckley PA, Mould AP, et al. Linking integrin conformation to function[J]. J Cell Sci, 2009, 122(Pt2): 165-170.
- [5] Cox D, Brennan M, Moran N. Integrins as therapeutic targets: lessons and opportunities[J]. Nat Rev Drug Discov,

- 2010,9(10):804-820.
- [6] 刘畅,赵峰,李庆章.整合素在细胞黏附中的生物学功能[J].生物学杂志,2012,29(1):75-78.
 - [7] Keely PJ. Mechanisms by which the extracellular matrix and integrin signaling act to regulate the switch between tumor suppression and tumor promotion[J]. J Mammary Gland Biol Neoplasia,2011,16(3):205-219.
 - [8] Choi CK, Zareno J, Digran MA, et al. Cross-correlated fluctuation analysis reveals phosphorylation-regulated paxillin-FAK Complexes in nascent adhesions[J]. Biophys J,2011,100(3):583-592.
 - [9] Hwangbo C, Kim J, Lee JJ, et al. Activation of the integrin effector kinase focal adhesion kinase in cancer cells is regulated by crosstalk between protein kinase Calpha and the PDZ adapter proteinmda-9 /Syntenin[J]. Cancer Res, 2010,70(4):1645-1655.
 - [10] Bolos V, Gasent JM, Lopez-Tarruella S, et al. The dual kinase complex FAK-Src as a promising therapeutic target in cancer[J]. Onco Targets Ther,2010(3):83-97.
 - [11] Golubovskaya VM, Cance W. Focal Adhesion Kinase and p53 signal transduction pathways in cancer[J]. Front Biosci,2010(15):901-912.
 - [12] Golubovskaya VM, Cance WG. FAK and p53 Protein Interactions[J]. Anti Cancer Agents Med Chem,2011,11(7):617-619.
 - [13] Zhao X, Guan JL. Focal adhesion kinase and its signaling pathways in cell migration and angiogenesis[J]. Adv Drug Deliv Rev,2011,63(8):610-615.
 - [14] Croft DR, Olson MF. Transcriptional regulation of Rho GTPase signaling[J]. Transcription, 2011, 2(5): 211-215.
 - [15] Isozaki T, Kasama T, Takahashi R, et al. Synergistic induction of CX3CL by TNF- α and IFN- γ in osteoblasts from rheumatoid arthritis; involvement of NF-kappa B and STAT-1 signaling pathways[J]. J Inflamm Res,2008(1):19-28.
 - [16] Burdeinich KR, Govindarajan D, Griffin DE. Noncytolytic clearance of sindbis virus infection from neurons by gamma interferon is dependent on JAK/STAT signaling[J]. J Virol,2009,83(8):3429-3435.
 - [17] Aksamitiene E, Achanta S, Kolch W, et al. Prolactin-stimulated activation of ERK1/2 mitogen-activated protein kinases is controlled by PI3-kinase/rac/PAK signaling pathway in breast cancer cells[J]. Cell Signal,2011,23(11):1794-1805.
 - [18] Santos AR, Corredor RG, Obeso BA, et al. β_1 Integrin-focal adhesion kinase (FAK) signaling modulates retinal ganglion cell(RGC) survival[J]. PLoS One,2012,7(10):48332-48346.
 - [19] Sonoda Y, Hada N, Kaneda T, et al. A synthetic glycosphingolipid induced antiproliferative effect in melanoma cells is associated with suppression of FAK, Akt, and Erk activation[J]. Biol Pharm Bull,2008,31(6):1279-1283.
 - [20] Golubovskaya VM. Focal adhesion kinase as a cancer therapy target[J]. Anticancer Agents Med Chem,2010,10(10):735-741.
 - [21] Wang S, Raven JF, Durbin JE, et al. Stat1 phosphorylation determines ras oncogenicity by regulating p27Kip1[J]. PLoS One,2008,3(10):3476-3489.
 - [22] Zhang L, Wang D, Jiang W, et al. Activated networking of platelet activating factor receptor and FAK/STAT1 induces malignant potential in BRCA1-mutant at-risk ovarian epithelium[J]. Reprod Biol Endocrinol,2010(8):74-86.
 - [23] Vallee B, Doudeau M, Godin F, et al. Nf1 RasGAP inhibition of LIMK2 mediates a new cross-talk between Ras and Rho pathways[J]. PLoS One,2012,7(10):e47283.
 - [24] 张斌,于涛,黄汉,等.黏着斑激酶和细胞外信号调节激酶在 SACC-LM 和 SACC-83 细胞中的表达及其意义[J].吉林大学学报,2011,37(1):76-79.
 - [25] Rosado P, Lequerica-Fernandez P, Pena I, et al. In oral squamous cell carcinoma, high FAK expression is correlated with low P53 expression[J]. Virchows Arch,2012,461(2):163-168.
 - [26] Kurio N, Shimo T, Fukazawa T, et al. Anti-tumor effect of a novel FAK inhibitor TAE226 against human oral squamous cell carcinoma[J]. Oral Oncology,2012,48(11):1159-1170.
 - [27] 寇育荣,潘亚萍.牙龈卟啉单胞菌对牙龈上皮细胞焦点黏附成分 paxillin 和 FAK 的作用[J].实用口腔医学杂志英文版,2010,26(1):10-14.
 - [28] Kim SA, Kwon SM, Kim JA, et al. 5'-Nitro-indirubinoxime, an indirubin derivative, suppresses metastatic ability of human head and neck cancer cells through the inhibition of Integrin $\beta 1$ /FAK/Akt signaling[J]. Cancer Letters,2011,306(2):197-204.
 - [29] Hong SY, Jeon YM, Lee HJ, et al. Activation of RhoA and FAK induces ERK-mediated osteopontin expression in mechanical force-subjected periodontal ligament fibroblasts[J]. Mol Cell Biochem,2010,335(1/2):263-272.
 - [30] Kang YG, Nam JH, Kim KH, et al. FAK Pathway Regulates PGE2 Production in Compressed Periodontal Ligament Cells[J]. J Dent Res,2010,89(12):1444-1449.
 - [31] Shi J, Zeng X, Zhou X, et al. Activation of ERK-FAK signaling pathway and enhancement of cell migration involved in the early interaction between oral keratinocytes and candida albicans[J]. Mycopathologia,2009,167(1):1-7.