

Midkine 在甲状腺癌标志物中的价值

孟召伟 贾强

300052, 天津医科大学总医院核医学科

通信作者: 孟召伟, Email: jamesmencius@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.04.015

【摘要】 Midkine(MK)有多重生物学功能,对肿瘤的诊治具有重要作用。MK在不同的肿瘤中高度表达,促进癌细胞增殖、迁移和新生血管形成。近年来的研究发现,MK和甲状腺癌关系密切。免疫组化研究表明,MK在甲状腺癌细胞和组织中的表达明显高于正常甲状腺。甲状腺结节穿刺洗脱液的MK水平对甲状腺结节的良恶性判断有很好的诊断价值。MK是可分泌到血液中的细胞因子,其作为血清学标志物可以判断甲状腺结节良恶性,对分化型甲状腺癌¹³¹I治疗的预后(是否存在转移病灶)有明确的判断价值。在甲状腺球蛋白抗体阳性的情况下,MK可作为预测分化型甲状腺癌转移的有效血清学标志物。MK的最大局限性是肿瘤特异性差,很多情况下,需要和其他特异性强的肿瘤标志物联合测定。今后的研究重点是MK在甲状腺癌发生、发展和治疗耐药机制方面的探讨。笔者主要综述MK在甲状腺癌标志物中的价值。

【关键词】 甲状腺肿瘤; Midkine; 标志物

基金项目: 国家自然科学基金(81571709); 天津市自然科学基金重点项目(16JCZDJC34300)

The value of Midkine as a thyroid cancer marker Meng Zhaowei, Jia Qiang

Department of Nuclear Medicine, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Meng Zhaowei, Email: jamesmencius@163.com

【Abstract】 Midkine(MK) has multiple biological functions, and plays an important role in the diagnosis and treatment of tumor. Midkine is generally overexpressed in diverse malignant tumors, and enhances proliferation, migration and angiogenic activity of tumor cells. Recent studies have found that MK is closely related with thyroid cancer. Immunohistochemical studies showed that MK expression in thyroid cancer cells and tissues was significantly higher than that of normal thyroid. MK level of the needle aspiration eluant had a good diagnostic value for the differentiation between benign and malignant thyroid nodules. MK is cytokinesecreted in the blood; it could be used as a serological marker for the differentiation between benign and malignant thyroid nodules. MK could also be applied for the prognosis of differentiated thyroid carcinoma treated by ¹³¹I (whether with or without metastases). In addition, in the case of thyroglobulin antibody positivity, MK could be surrogated as a viable serological marker for predicting thyroid cancer metastasis. The major limitation of MK is lowoncological specificity. In many cases, it is necessary to measure MK with other specific tumor markers. Future researches should focus on the mechanism of MK in the occurrence, development and therapeutic resistance of thyroid cancer. This review discusses the value of MK as a thyroid cancer marker.

【Key words】 Thyroid neoplasms; Midkine; Marker

Fund programs: National Natural Science Foundation of China(81571709); Key Project of Tianjin Natural Science Foundation(16JCZDJC34300)

1 Midkine(MK)的功能和作用

1.1 MK在肿瘤中的特点和表达水平

MK于1988年被发现,研究证实MK有多种

生物学功能^[1-2]。在肿瘤学领域,MK可以通过促进细胞分裂、细胞增殖、血管生成、诱导细胞向恶性转化以及拮抗细胞凋亡等功能^[1-2]。MK在多种恶性肿瘤(如胃癌^[3]、肝癌^[4-6]、头颈部恶性肿瘤^[7]、肺癌^[8]、

恶性间皮瘤^[9]等)中呈过表达,然而在正常组织(如肝、肺、肠道、唾液腺等)中表达程度却非常低,仅在肾脏中有表达^[1-2]。MK是一种可以被分泌出来的细胞因子,因此血液中会有一定水平的MK。Jones^[10]汇总了已经发表的15篇SCI文章中研究的1512名健康正常者,经Meta分析发现健康正常者血清中的MK水平 <625 pg/mL; Jones^[10]还指出,如果血液中MK水平 >1000 pg/mL,提示存在疾病;若MK水平在上述两个阈值之间,则建议密切监测随诊。肿瘤细胞中高表达的MK可以通过自分泌和旁分泌等方式分泌到细胞外,血清MK水平与肿瘤恶性程度、治疗疗效和预后不良的程度等均显著相关。Jones^[10]指出,恶性肿瘤患者血清中MK水平有以下4种特征性表现:①恶性肿瘤患者的血清MK水平显著升高;②恶性程度高或侵袭程度重的恶性肿瘤MK水平的升高更为明显;③手术切除病灶后MK水平降低;④恶性肿瘤复发或出现转移后MK水平再次升高。

1.2 MK的基因定位和通路调控

MK在染色体上的基因定位为11p11.2, MK基因包括5个外显子,外显子会表达出一条由143个氨基酸组成的多肽,引导序列被切除后,剩余的121个氨基酸组成的MK蛋白被细胞分泌出来。MK蛋白的相对分子质量为 13×10^3 ,其表面没有糖蛋白或翻译后的修饰成分。除了上述经典型的MK蛋白,一些变异型的MK蛋白也经常被检测出来,大多数患者同时具有经典型和变异型的MK,变异型的MK也能正常发挥作用^[1-2,8]。研究证实, MK与其受体(蛋白质酪氨酸磷酸酯酶、间变性淋巴瘤激酶和低密度脂蛋白受体相关蛋白1等)结合后会促进丝裂素活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路和磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)通路的活化^[1-2],进而发挥其促进肿瘤细胞增殖、迁移、抗凋亡、促进细胞分裂、血管生成等功能,抑制MK可以实现对MAPK通路和PI3K通路的抑制作用,进而获得治疗效果。总之, MK有望成为一种新的肿瘤标志物及肿瘤基因治疗的新靶点和突破口^[11-12]。

2 MK在甲状腺癌标志物中的价值

2.1 免疫组化MK染色对甲状腺癌的诊断价值

近年来,研究表明MK的表达水平与甲状腺

癌关系密切,已有4项免疫组化的研究证实甲状腺癌组织中MK的表达水平较正常甲状腺组织显著提高^[13-16]。Kato等^[13]最早提出甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)细胞质中MK的表达水平显著提高。Kato使用免疫组化和原位杂交技术研究分析90例PTC患者的组织样本,其中77例患者的MK表达明显高于癌旁正常组织,阳性率为85%;将90例患者按照有无侵犯周围组织进行分组,85例患者周围组织有侵犯,其中76例MK表达水平明显高于癌旁正常组织,阳性率为89%;周围组织无侵犯的5例患者中仅有1例的MK表达水平明显高于癌旁正常组织,阳性率为20%,两组间差异有统计学意义。Shao等^[14]研究了200例PTC患者、60例甲状腺腺瘤患者和40例患者癌旁正常甲状腺组织中MK的表达,结果表明,三者MK的表达阳性率分别为88.0%(176/200)、8.3%(5/60)和0%(0/40),存在明显差异。PTC有周围组织侵犯、淋巴结转移和高TNM分期等情况的MK的阳性表达明显增高。Shao等^[14]还使用RT-PCR方法检测入组样本*BRAF*基因的突变情况,结果表明,在*BRAF*基因突变阳性的情况下, MK阳性表达率显著提高。此外,采用Western blot方法检测6个PTC样本和2个正常甲状腺样本的MK蛋白表达水平,结果显示, PTC样本的MK蛋白表达水平明显高于正常甲状腺样本。Choi等^[15]使用免疫组化方法测定79例PTC患者手术样本的MK表达水平,使用RT-PCR检测*BRAF*基因的突变情况,结果证实, MK的表达水平与*BRAF*突变密切相关,在*BRAF*基因突变时MK表达阳性率(68.3%)明显高于*BRAF*野生型的表达阳性率(18.8%);此外, Choi等^[15]还发现MK的表达阳性程度和淋巴结转移密切相关。Zhang等^[16]使用免疫组化方法测定核因子- κ B p65和Ki-67水平作为参考,研究MK对PTC和PTC是否同时存在转移灶的诊断价值,结果显示PTC患者MK的免疫组化积分明显高于结节性甲状腺肿患者。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线并进行统计分析,结果显示MK可以有效地诊断PTC,诊断准确率为82.19%;有转移病灶亚组的患者MK的免疫组化积分明显高于无转移病灶亚组的患者,诊断准确率为82.90%。

2.2 甲状腺结节穿刺后洗脱液的 MK 水平对甲状腺癌的诊断价值

有研究证实, 甲状腺结节在穿刺后洗脱液的 MK 水平对甲状腺结节的良恶性判断有价值^[17-18]。Jee 等^[17]研究了 130 例患者的 160 个结节, 经过筛选, 有 35 例患者的 45 个结节获得了最终的手术病理结果, 被纳入研究, 结果显示甲状腺癌患者结节穿刺液中的 MK 水平显著高于良性甲状腺结节患者; Jee 等^[17]使用穿刺液的甲状腺球蛋白 (thyroglobulin, Tg) 水平来校正甲状腺结节穿刺液的 MK 水平 (MK 浓度/Tg 浓度), 研究结果表明甲状腺癌的 MK 浓度/Tg 浓度比值显著高于良性结节, 在阈值为 10 ng/mg 时, 诊断灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 67%、99%、92% 和 93%。因此, MK 浓度/Tg 浓度比值能有效评估甲状腺结节的良恶性, 可以作为评价甲状腺结节性质的重要参数。Kuzu 等^[18]研究分析 105 例甲状腺结节患者, 结果表明甲状腺癌患者甲状腺结节穿刺洗脱液的 MK 水平和血清 MK 水平显著高于甲状腺良性结节, 而且对于超声看到的有甲状腺癌征象的结节 (有微钙化、极低回声、边界不规则、缺乏晕征), 其 MK 水平和血清 MK 水平显著高于无超声征象的结节。甲状腺结节穿刺后洗脱液的 MK 水平和血清 MK 水平呈密切正相关, 2 个指标都可以有效地预测甲状腺结节是否为甲状腺癌。

2.3 血清 MK 水平对甲状腺癌 ¹³¹I 治疗的价值

MK 是可以分泌到血液中的细胞因子, 将其作为甲状腺癌血清学标志物的研究近年来也有报道。Meng 等^[19]研究分析正常对照者、分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid cancer, DTC) 患者和甲状腺良性结节患者血清 MK 水平的差异, 结果发现手术前 DTC 患者的 MK 和 Tg 水平显著高于甲状腺良性结节患者和正常对照者。ROC 曲线分析手术前 MK 和 Tg 水平对甲状腺结节良恶性的鉴别价值, 结果发现在最佳切分点 (MK 为 323.12 pg/mL、Tg 为 13.48 ng/mL) 时 MK 有很好的鉴别价值, 其诊断准确率 (75.31%) 明显高于 Tg 的诊断准确率 (60.49%)。对于鉴别 DTC 和正常对照者, MK 和 Tg 在最佳切分点时有着大致相同的诊断价值 (诊断准确率均为 77.93%), 但是 MK 的 ROC 曲线下面积要高于 Tg (MK 为 0.853、Tg 为 0.771)。他们还进行了共有 214 例 DTC 患者入组的 ¹³¹I 治疗预后判断的研

究^[19], 根据随访至 12 个月时的汇总数据, 比较亚组 1 (成功清除残留甲状腺组织且无转移灶) 和亚组 2 (有转移灶) 的血清学指标, 结果显示 Tg 可以准确预测肿瘤转移, 在最佳切分点值为 19.50 ng/mL 时, ROC 曲线下面积为 0.995、诊断准确率为 96.73%; MK 有很好地预测肿瘤转移的能力, 最佳切分点值为 504.71 pg/mL 时, ROC 曲线下面积为 0.876、诊断准确率为 89.25%。血清 Tg 是公认的最重要的 DTC 术后肿瘤标志物, 但是甲状腺球蛋白抗体 (thyroglobulin antibody, TgAb) 的存在会影响 Tg 的灵敏度和特异度。Jia 等^[20]分析 MK 水平能否成为 TgAb 阳性的 DTC 患者首次 ¹³¹I 治疗前判断预后的肿瘤标志物, 经过严格的纳入和排除标准筛选, 共有 151 例 TgAb 阳性的 DTC 患者纳入本研究, 研究最终确认 28 例患者有转移、123 例患者无转移, 结果发现有转移病灶的 DTC 患者的 MK 水平明显高于无转移灶的 DTC 患者。ROC 曲线显示 MK 有良好地预测肿瘤转移的能力, 当切分点值为 550.18 pg/mL 时, ROC 曲线下面积为 0.856, 预测有无转移的准确率为 83.44%。因此, 在 TgAb 阳性 Tg 不适合做血清学标志物时, MK 可作为预测 DTC 转移的有效血清学标志物。

3 MK 的优点和局限性

3.1 MK 的优点

在肿瘤中高表达的 MK 可以分泌到血液中, 其检测恶性肿瘤的灵敏度和特异度高, 而且 MK 可以调控多条癌细胞的通路, 在作为恶性肿瘤标志物的同时, 有望成为新的治疗靶点。Jing 等^[21]做了一项荟萃分析, 汇总了截止到 2017 年完整使用血清 MK 水平做恶性肿瘤诊断研究的所有数据, 共有 11 篇文章被纳入, 其中包括 1128 例恶性肿瘤患者和 1574 名健康对照者, 涉及到的恶性肿瘤包括食管癌、结直肠癌、肝癌、甲状腺癌、肺癌、恶性间皮瘤、头颈部鳞癌、儿童的胚胎性恶性肿瘤等。Jing 等^[21]计算得到的汇总灵敏度、特异度以及 ROC 曲线下面积分别是 78%、83% 和 0.78。该结果提示 78% 恶性肿瘤患者会有明显增高的血清 MK 水平, 83% 非恶性肿瘤患者的 MK 水平在正常范围内。同样, 从本研究中总结出的多项甲状腺相关研究结果也证实 MK 在甲状腺癌中的价值很高, 尤其是对于 TgAb 阳性的 PTC 患者, MK 可以作为有效替代 Tg

的血清学标志物。

3.2 MK 的局限性

MK 的临床应用仍有一定的局限性。Jones^[10]指出,在 MK 正式成为临床应用的指标之前,还需要做很多工作。①需要有更多的前瞻性临床研究来证实 MK 作为血清学指标对患者预后的价值,这样对临床医师做决策才更有意义。②血清 MK 水平的升高并没有肿瘤类型的特异性,已知在很多恶性肿瘤中都会有 MK 水平明显增高。Jones^[10]指出克服这一局限性的策略是将 MK 和肿瘤特异性的标志物联合测定,例如,肝癌^[4-5]可以联合甲胎蛋白测定,甲状腺癌^[19-20]可以联合 Tg 或 TgAb 测定。实际上在美国,包括 MK 在内的 3 种血清学肿瘤标志物共同测定来做肿瘤血清学诊断标志物的检查方案,目前正在美国食品和药品监督管理局的认证批准过程中。③MK 不仅参与肿瘤的发生和发展,还与其他疾病密切相关,如感染、免疫、炎症、心血管疾病等^[1-2,10],因此在进行 MK 和肿瘤研究的同时,应严格排除可能影响 MK 的疾病,即使如此,某些表面健康的人组对象也可能存在影响 MK 水平的未知因素。

4 MK 的研究趋势

正因为 MK 在多种恶性肿瘤中高表达、可望成为有效的血清学标志物,接下来的研究应该主要集中在 MK 在恶性肿瘤(尤其是甲状腺癌)发生、发展和治疗耐药机制方面的探讨。例如, Masui 等^[22]的研究发现,对 MK 的抑制可以抑制 MAPK 通路和 PI3K 通路,从而发挥治疗口腔鳞状细胞癌的作用。Sun 等^[23]的研究证明, MK 调控 PI3K/核因子- κ B 通路的活化,与肝癌细胞的失巢凋亡耐药密切相关,通过抑制 MK 可以获得抑制失巢凋亡的效果。Ishida 等^[24]的研究发现, MK 抑制剂对 PI3K 通路抑制的效果明显,若和 MAPK 通路抑制剂联合使用,对肺癌的治疗效果会更加显著。此外,因为 MK 所调控的 MAPK 通路和 PI3K 通路对甲状腺癌失分化和治疗耐药性密切相关,例如使用 MAPK 通路抑制剂司美替尼 Selumetinib 可以增强甲状腺癌患者失分化病灶对 ¹³¹I 的摄取、增强疗效^[25],所以研究抑制 MK 对甲状腺的价值将更有意义。

5 小结

综上所述, MK 可以作为甲状腺癌分子标志

物,特别是在 TgAb 阳性的情况下, MK 可以发挥独特的价值。但是, MK 的肿瘤特异度低是一个重要的局限。今后的研究重点是 MK 在甲状腺癌发生、发展和治疗耐药机制方面的探讨。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 孟召伟负责文献阅读和综述撰写;贾强负责综述审核。

参 考 文 献

- [1] Muramatsu T, Kadomatsu K. Midkine: an emerging target of drug development for treatment of multiple diseases[J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(4): 811-813. DOI: 10.1111/bph.12571.
- [2] Muramatsu T. Structure and function of midkine as the basis of its pharmacological effects[J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(4): 814-826. DOI: 10.1111/bph.12353.
- [3] Tian W, Shen J, Chen W. Suppression of midkine gene promotes the antitumoral effect of cisplatin on human gastric cancer cell line AGS in vitro and in vivo via the modulation of Notch signaling pathway[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(2): 745-754. DOI: 10.3892/or.2017.5743.
- [4] Zhu WW, Guo JJ, Guo L, et al. Evaluation of midkine as a diagnostic serum biomarker in hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(14): 3944-3954. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3363.
- [5] Sun B, Hu C, Yang Z, et al. Midkine promotes hepatocellular carcinoma metastasis by elevating anoikis resistance of circulating tumor cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(20): 32523-32535. DOI: 10.18632/oncotarget.15808.
- [6] Vongsuvan R, van der Poorten D, Iseli T, et al. Midkine Increases Diagnostic Yield in AFP Negative and NASH-Related Hepatocellular Carcinoma[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0155800 [2018-01-07]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4878793>. DOI: 10.1371/journal.pone.0155800.
- [7] Yamashita T, Shimada H, Tanaka S, et al. Serum midkine as a biomarker for malignancy, prognosis, and chemosensitivity in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Med*, 2016, 5(3): 415-425. DOI: 10.1002/cam4.600.
- [8] Xia X, Lu JJ, Zhang SS, et al. Midkine is a serum and urinary biomarker for the detection and prognosis of non-small cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(52): 87462-87472. DOI: 10.18632/oncotarget.13865.
- [9] Ak G, Tada Y, Shimada H, et al. Midkine is a potential novel marker for malignant mesothelioma with different prognostic and diagnostic values from mesothelin[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 212. DOI: 10.1186/s12885-017-3209-5.

- metastases from small-cell neuroendocrine carcinoma of uterine cervix[J]. *Clin Nucl Med*, 2012, 37(3): 280–283. DOI: 10.1097/RLU.0b013e31823ea6c4.
- [9] Nguyen VX, Nguyen BD, Lam-Himlin DM. Positron emission tomography/computed tomography imaging of adrenocorticotrophic hormone-producing small-cell neuroendocrine carcinoma of the cervix[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2017, 137(2): 197–198. DOI: 10.1002/ijgo.12104.
- [10] Chen J, Macdonald OK, Gaffney DK. Incidence, mortality, and prognostic factors of small cell carcinoma of the cervix[J]. *Obstet Gynecol*, 2008, 111(6): 1394–1402. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318173570b.
- [11] Delalogue S, Pautier P, Kerbrat P, et al. Neuroendocrine small cell carcinoma of the uterine cervix: what disease? What treatment? Report of ten cases and a review of the literature[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2000, 12(6): 357–362. DOI: 10.1053/clon.2000.9194.
- [12] Weed JC, Graff AT, Shoup B, et al. Small cell undifferentiated (neuroendocrine) carcinoma of the uterine cervix[J]. *J Am Coll Surg*, 2003, 197(1): 44–51. DOI: 10.1016/S1072-7515(03)00120-0.
- (收稿日期: 2017–12–12)
-
- (上接第 372 页)
- [10] Jones DR. Measuring midkine: the utility of midkine as a biomarker in cancer and other diseases[J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(12): 2925–2939. DOI: 10.1111/bph.12601.
- [11] Dianat N, Le VB, Gobbo E, et al. Midkine lacking its last 40 amino acids acts on endothelial and neuroblastoma tumor cells and inhibits tumor development[J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(1): 213–224. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0226.
- [12] Rawnaq T, Dietrich L, Wolters-Eisfeld G, et al. The multifunctional growth factor midkine promotes proliferation and migration in pancreatic cancer[J]. *Mol Cancer Res*, 2014, 12(5): 670–680. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-13-0467.
- [13] Kato M, Maeta H, Kato S, et al. Immunohistochemical and in situ hybridization analyses of midkine expression in thyroid papillary carcinoma[J]. *Mod Pathol*, 2000, 13(10): 1060–1065. DOI: 10.1038/modpathol.3880195.
- [14] Shao H, Yu X, Wang C, et al. Midkine expression is associated with clinicopathological features and BRAF mutation in papillary thyroid cancer[J]. *Endocrine*, 2014, 46(2): 285–291. DOI: 10.1007/s12020-013-0068-y.
- [15] Choi YW, Kim YH, Lee J, et al. Strong immunoreexpression of midkine is associated with multiple lymph node metastases in BRAFV600E papillary thyroid carcinoma[J]. *Hum Pathol*, 2015, 46(10): 1557–1565. DOI: 10.1016/j.humpath.2015.06.018.
- [16] Zhang Y, Meng Z, Zhang M, et al. Immunohistochemical evaluation of midkine and nuclear factor-kappa B as diagnostic biomarkers for papillary thyroid cancer and synchronous metastasis[J]. *Life Sci*, 2014, 118(1): 39–45. DOI: 10.1016/j.lfs.2014.09.025.
- [17] Jee YH, Celi FS, Sampson M, et al. Midkine concentrations in fine-needle aspiration of benign and malignant thyroid nodules[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015, 83(6): 977–984. DOI: 10.1111/cen.12676.
- [18] Kuzu F, Arpacı D, Unal M, et al. Midkine: A Novel Biomarker to Predict Malignancy in Patients with Nodular Thyroid Disease[J]. *Int J Endocrinol*, 2016, 2016: 6035024[2018-01-07]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4944023>. DOI: 10.1155/2016/6035024.
- [19] Meng Z, Tan J, Zhang G, et al. Evaluation of serum midkine as a biomarker in differentiated thyroid cancer[J]. *Life Sci*, 2015, 130: 18–24. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.02.028.
- [20] Jia Q, Meng Z, Xu K, et al. Serum midkine as a surrogate biomarker for metastatic prediction in differentiated thyroid cancer patients with positive thyroglobulin antibody[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7: 43516[2018-01-07]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5378906>. DOI: 10.1038/srep43516.
- [21] Jing X, Cui X, Liang H, et al. Diagnostic accuracy of ELISA for detecting serum Midkine in cancer patients[J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e018051[2018-01-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28686647>. DOI: 10.1371/journal.pone.0180511.
- [22] Masui M, Okui T, Shimo T, et al. Novel Midkine Inhibitor iMDK Inhibits Tumor Growth and Angiogenesis in Oral Squamous Cell Carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(6): 2775–2781.
- [23] Sun B, Hu C, Yang Z, et al. Midkine promotes hepatocellular carcinoma metastasis by elevating anoikis resistance of circulating tumor cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(20): 32523–32535. DOI: 10.18632/oncotarget.15808.
- [24] Ishida N, Fukazawa T, Maeda Y, et al. A novel PI3K inhibitor iMDK suppresses non-small cell lung Cancer cooperatively with A MEK inhibitor[J]. *Exp Cell Res*, 2015, 335(2): 197–206. DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.03.019.
- [25] Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(7): 623–632. DOI: 10.1056/NEJMoa1209288.
- (收稿日期: 2018–01–08)