

血小板活化因子受体的研究进展

夏国栋, 夏时海

夏国栋, 夏时海, 中国人民武装警察部队医学院附属医院消化内科
天津市 300162 ■
国家自然科学基金资助课题, NO. 30300456
项目负责人: 夏时海, 300162, 天津市, 中国人民武装警察部队医学院附属
医院消化内科. xshhcx@sina.com
电话: 022-60578765 传真: 022-24370605 ■
收稿日期: 2004-10-25 接受日期: 2004-11-12

摘要

血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)是目前发现的作用最强的脂质递质, 广泛存在各种组织, 并通过与其受体结合产生生物学效应. 本文就血小板活化因子受体(platelet activating factor receptor, PAF-R)理化特征、信号传导机制及其拮抗剂的新进展进行了总结与概括, 并对其发展进行了展望.

夏国栋, 夏时海. 血小板活化因子受体的研究进展. 世界华人消化杂志 2005; 13(3):381-384
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/381.asp>

0 引言

血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)是由磷脂酶 A₂ 和乙酰基转移酶共同作用于细胞膜甘油磷酸胆碱而生成的一种生物活性磷脂, 是一种具有多种生物学活性的内源性磷脂递质, 其化学名称为 1 - 0 - 烷基 - 2 - 乙酰基 - sn - 甘油 - 3 - 磷酸胆碱, 他是目前发现的作用最强的脂质递质, 广泛存在各种组织. PAF 主要由中性粒细胞、血小板、肥大细胞、内皮细胞和巨噬细胞等产生, 在体内具有广泛的生物活性, 可刺激粒细胞聚集、趋化、产生氧自由基; 能抑制淋巴细胞再生, 降低 IL-2 产生; 同时能刺激 B 淋巴细胞产生 Ig G 和 Ig E; 在炎症和应激反应中能诱导肝脏合成急性时相蛋白, 诱导巨噬细胞产生 IL-1、IL-6 和 TNF. PAF 还作为创伤、休克等多种疾病的重要因子, 与疾病的发生和转归密切相关. PAF 的这些生物学效应是通过与其受体结合产生的. 目前国内外许多学者就血小板活化因子受体(platelet activating factor receptor, PAF-R)进行了大量的研究, 本文就其理化特征、基因研究、信号传导机制及其拮抗剂作一综述.

1 PAF-R 的理化特征

1.1 PAF 受体的组织细胞分布 PAF 受体是在 [³H]-PAF 和 PAF 受体拮抗剂 [³H]-WEB2086 的配体结合试验中发现的^[1-2], 而且证实 PAF 受体存在于人与动物的许多细胞上, 如血小板、中性粒细胞、白血病分化细胞、T 或 B 淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞、枯否细胞和平滑肌细胞等.

1.2 PAF 受体结构 人体多种细胞 PAF 受体的 cDNA 已经被克隆出来^[3-7], 他们的基因编码相同, 位于第一对染色体上, 是一个具有 342 个氨基酸的蛋白质, 其分子质量为 39 000 Ku, 是 G 偶联蛋白超家族中的一员, 其结构有着共同特点: 由胞外区、跨膜区、胞质结构区组成, 跨膜区是由与其他受体相似的 7 个疏水段组成, 但其中第二个疏水段的几个氨基酸高度保守. 豚鼠肺组织的 PAF 受体与视紫红质类 G 蛋白偶联受体有广泛的同源性, 现确定 PAF 受体属于 G_{q/11} 和 G_{12/o} 的 G 蛋白偶联受体家族^[8]. PAF 受体结构第三个细胞内环和羧基尾巴是与 G 蛋白相结合的部位. 在受体羧基末端具有九个潜在的磷酸化位点, 这些磷酸化位点可能调节着受体与 G 蛋白相结合并且可能与 PAF 受体迅速脱敏有关系^[9]. Godfroid *et al*^[10] 对 PAF 受体进行了广泛研究, 认为存在下列构效关系: (1) 在化学结构上 1 位上的疏水基团对产生激动作用是最主要的, C₁₆-C₁₈ 位基团可有效的引起血小板激活、低血压及血小板减少症, 而 C₁₄ 基团可使支气管收缩; (2) 2 位上所连接的酯并不重要, 而在此位上的取代基的长度是关键; (3) 3 位上的磷酸基团很重要, 他的最佳长度是从氨基端开始 $n = 3$. (4) 甘油基的空间螺旋特征及长度很重要, 而与取代基的空间排列无关. PAF 受体分子的疏水部分与细胞膜表面结合, 脂肪链插入膜内, 从而导致膜流动性的改变.

1.3 PAF 受体数目 各种细胞表面的 PAF 受体及结合力均有很大差异如每个肝脏枯否细胞约有 11 000 个 PAF 受体, K_d 值为 0.45 nM (解离平衡常数 K_d 是受体亲和力的定量指标, K_d 值越大则亲和力越小, 受体的 K_d 值一般在 10⁻¹²-10⁻⁸ mol/L, nM 为 nmol/L), 而每个 HL-60 细胞则只有 5 200 个, K_d 值为 0.7 nM. Nguer *et al*^[11] 发现, 不同 B 淋巴细胞表面 PAF 受体数目相差很大, 发现同一细胞株(Raji 细胞)培养时间不同其 PAF 受体数目亦不同. 这提示 PAF 受体的表达与 B 淋巴细胞激活和分化程度有关. 同样, T 淋巴细胞在受到 OKT₃ 刺激后, 其 PAF 受体数目显著增多, 说明 T 淋巴细胞活化过程中亦可能有 PAF 受体参与. 对于正常 T 淋巴细胞所检测到的 PAF 受体数目较少, 如 OKT₃ 刺激 T 淋巴细胞使 PAF 受体数增多, 但不同时间数目相差很大. 这说明 T 淋巴细胞活化过程中可能有 PAF 受体参与其细胞代谢. 内毒素、多种细胞因子(如 IL-2、IL-4、IL-5)、粒细胞、巨噬细胞集落刺激因子、INF α , 甚至 PAF 本身均可上调 PAF 受体表达. PKC 可降低其表达. Carmody *et al*^[12] 用 PKC 激动剂-PMA 与小鼠枯否细胞共同培养已证实了该结论. 还有人报道, 脂

多糖(lipopolysaccharide, LPS)可以通过NF- κ B下调PAF的表达^[13].

1.4 PAF受体的亚型根据 PAF与不同细胞受体结合可发挥不同生物学效应,以及PAF受体拮抗剂对不同细胞的功能抑制力和结合力不同, Lambrecht^[14] Hwang^[15]提出PAF受体亚型学说.即PAF通过与不同亚型的PAF受体结合以发挥不同的生物学效应,如PAF诱导的Eos超氧阴离子和过氧化物酶的释放,就是由不同PAF受体亚型所介导的; Omingo *et al*^[16]发现在沙鼠脑组织存在两类PAF特异性结合位点,其也具有专一性、可逆性和可饱和性,且这特异性结合可被其受体拮抗剂所阻断.在人血小板上存在两类明显不同的PAF结合位点.一类是对PAF显示出高亲和力, K_d 37 ± 13 nmol/L表现出低活性;另一类表现出很强的亲和能力,对PAF亲和力差.家兔的血小板与人类相仿,对PAF高亲和位点的 K_d 为 0.9 ± 0.5 nmol/L^[17-19].近年来,随着对PAF-R基因研究的深入,人们发现了人类PAF受体基因的突变^[18].这也在基因方面为PAF受体亚型学说提供了依据.虽然如此,但是现在认为一个亚型PAF受体介导所有PAF的生物学效应^[21-22].

2 PAF受体的基因研究

2.1 PAF受体基因的发现与定位 1991年Honda *et al*^[23]建立了豚鼠肺PAF受体的cDNA克隆,并成功的进行了表达.以后相继有人从外周血白细胞^[3]、心肌细胞^[6]、Eo1-1细胞^[7]构建了PAF受体的cDNA文库及染色体组,获得了人PAF受体的cDNA^[24].又有人从U-937幼单核细胞^[4]、HL-60细胞^[5]获得了人PAF受体的cDNA.人多种细胞组织中PAF受体的cDNA编码序列相同.目前人、大鼠、小鼠的PAF受体cDNA文库都已经建立,恒河猴PAF受体部分基因已经清楚.人们通过cDNA编码PAF受体蛋白,两种不同的5'-非编码区被发现.研究人类基因库表明人类PAF受体基因产生两种不同的mRNA(transcripts 1和2),他们的表达是由不同的启动子来启动的.通过原位荧光杂交技术将PAF受体基因精确定位于1号染色体1p35至p34.3.小鼠的PAF受体基因也通过原位荧光杂交技术将其定位在第四号染色体D2.2段^[25].猪的PAF受体定位在SSC6q26-27^[23].

2.2 PAF受体基因多态性 在探索PAF受体基因多态性时,人们发现了他的新变化:在其编码的氨基酸序列上的第224个氨基酸(丙氨酸)由天冬氨酸代替,这个位置是位于PAF受体第三个细胞外环.根据调查,这种基因突变发生在7.8%的日本人口中^[20].为了研究此种突变基因的特点,研究人员使中国仓鼠卵巢细胞转染并表达突变基因型受体或野生型受体.通过比较两种受体的信号转导变化,研究人员发现突变型受体明显对PAF的反应降低,说明突变受体对Gi和Gq蛋白结合力降低^[20].

2.3 通过转基因小鼠对PAF受体的研究 近年来,为了更好的研究PAF和PAF受体生理、病理特点,人们通过应用转基因技术培育了PAF受体过度表达的PAFR-Tg小鼠^[23]

和PAF受体缺失的PAFR-KO小鼠^[26].前者在心脏、骨骼肌中PAF受体处于高水平,在眼、皮肤、气管和大动脉中处于中度水平,但是在嗜中性粒细胞、脑、肺、肝、脾、小肠、子宫和睾丸表达很少.这可能是因为胚胎期广泛过度表达PAF受体对胚胎有致死作用,而现在的表达谱类型则是自然选择的结果^[26].后者通过Southern和Northern分析方法证实其嗜中性粒细胞未表达出具有活性的PAF受体,腹膜巨噬细胞和肺组织也没发现PAF拮抗剂WEB2086的结合位点^[25].PAFR-KO小鼠体内激活的PAF不再诱使中性粒细胞内钙离子浓度升高也不使平均动脉压下降.这说明PAF受体是PAF诱导胞内钙动员的必需因子^[27].转基因小鼠可以方便PAF受体的研究.例如:转基因小鼠来探索小鼠低氧血症时PAF受体对呼吸机制的调节.他们发现在间断缺氧14 d后,PAFR(-/-)小鼠的通气量与PAFR(+/-)小鼠相比有明显的下降.后者表现出突出的通气时间延长.可以推论出PAF受体表达和功能是间断缺氧情况下诱导长时程通气的关键因素^[28].

3 PAF受体的信号转导机制

PAF与受体结合后的细胞内信号转导可能有以下途径^[29-34]:

(1)通过G蛋白转导激活磷脂酶C(PLC β),第二信使为二酰甘油(DAG)和三磷酸肌醇(PI $_3$),前者激活蛋白激酶C(PKC),再激活转录因子NF- κ B等,后者诱导细胞内Ca²⁺浓度升高;(2)通过G蛋白转导活化腺苷环化酶(AC),第二信使cAMP激活蛋白激酶A(PKA);(3)通过直接或间接方式激活酪氨酸蛋白激酶(P TK),再活化磷脂酶D(PLD)、PLC γ 、磷脂酰肌醇-3激酶(PI-3K)及丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK),前三者第二信使也为DAG和IP $_3$,而MAPK属于一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶.近来研究表明丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)信号传导途径调节两个关键酶:PLA2和乙酰转移酶,这两种酶与PAF的再修饰途径有关^[33].PAF的合成有两条酶促途径^[34]:(1)在磷脂酶A2(PLA2)和乙酰辅酶A作用下生成PAF,称再修饰(remodeling)途径,这是一种可逆性的病理过程;(2)从烷基甘油磷酸开始,经乙酰转移酶、磷酸胆碱转移酶等作用,最终合成PAF,称为新生(denovo)途径,为存在于体内的正常合成途径,这条途径是生理条件下产生PAF的主要途径.修饰途径是病理条件下合成PAF的主要途径:肝病时,在激动剂的刺激下,肝Kupffer细胞及肝内皮细胞会通过此途径合成大量PAF;修饰途径的前体底物为Sn $_2$ 位上带有长链脂肪酰基的磷脂甘油胆碱,他在磷脂酶A $_2$ (PLA $_2$)的作用下,其Sn $_2$ 位上酯键断裂或脱酰基,生成无活性的LysoPAF和长链不饱和脂肪酸,前者的Sn2位在乙酰转移酶的作用下被乙酰化生成PAF,后者经环氧化酶和脂氧酶的作用生成AA、前列腺素(PG)及血栓素B2(TXB2)等,此过程可逆且伴有大量花生四烯酸生成.而新生途径则是生理条件下合成PAF的主要途径,他的合成前体底物为烷基甘油磷酸酯,此过程不可逆,亦不伴AA的产生;脑肾等组织利用此途径合成PAF,调节人体血

压, 维持自身器官稳定. 对于磷脂酰肌醇-3 激酶(PI-3K), 最新研究证明在胚胎的早期 PAF 起着关键的调控作用, 他通过与其受体结合作用于磷脂酰肌醇途径来提高胚胎的生存率^[37]. (4) 同时也激活 G 蛋白受体激酶(GRK), 可以及时关闭信号传导; (5) 不同信号途径可能存在交叉对话. 以上蛋白激酶激活后可引起相应靶蛋白磷酸化和 / 或激活靶基因转录, 从而发挥生物学效应. 但是到目前为止尚无相关文献对这些信号转导途径有明确的报道.

4 PAF 受体的抑制剂和拮抗剂

4.1 抑制剂 凡能抑制 PAF 合成及促进其降解的药物, 均可影响其生物学效应的发挥, 此类物质为抑制剂, 按其作用机制可分为以下四类: (1) Ca^{2+} 螯合剂 EDTA, 钙通道抑制剂异搏定, 钙调素抑制剂三氟拉嗪, 他们通过抑制具有钙依赖性的 PAF 合成酶 PLA_2 , 而抑制 PAF 的合成; (2) 具有调节环核苷酸(cAMP) 水平的药物, 如调节 cAMP 的 PGI_2 、 PGE_2 、 β_2 肾上腺素物质, 调节 cGMP 磷酸双脂酶抑制剂, 从而发挥间接作用; (3) PLA_2 活性抑制物如可的松、强的松龙、柳氮磺胺吡啶、5- 对氨基水杨酸均能抑制由 Ca^{2+} 载体 A 23187 所致的 PAF 合成; (4) 其他: 色苷酸盐, 促甲状腺释放激素、纳洛酮、Tidopidine、阿托品、异丙嗪的某些衍生物、C 反应蛋白和 TXA_2 拮抗剂也具有对抗 PAF 的作用, 能阻断 PAF 诱发的支气管收缩和血小板分泌.

4.2 PAF 受体拮抗剂 他是能与 PAF 竞争受体, 从而阻止 PAF 生物学效应的物质. 目前已知的 PAF 拮抗剂分为三大类: (1) PAF 结构类似物, 这是以 PAF 为模型设计的一系列甘油衍生物, 主要有 (1) CV3988、CV5898、CV6290; (2) NO6240; (3) SRI62-436、SIR62-586、SRI63-072、SIR63-073、SR163-119、SRI63-441; 其中 (1) 为天然骨架; (2) 为非天然骨架, 是乙酰转移酶抑制剂, 是将 PAF 环接而成, 具中度拮抗 PAF 作用. (2) 天然药物. 是一些从自然界存在的物质中分离提纯的物质. 包括: (1) 来自中国银杏树中分离出的萜烯类化合物, 如银杏苦内脂 A、B、C, 银杏苦内脂 B 又称 BN52021, 中国海风藤中提取的海风藤酮, 从川芎中提取的川芎嗪; (2) 木脂素和新木脂素; 支霉粘素和相关产物, 是从真菌 (*S. phaeofaciens*) 和微生物发酵中分离出, 具有双烷硫呋喃骨架, 其中活性最强的为 FR900452 和 FR49175. (1) 和 (2) 类可与 PLA_2 分子上赖氨酸残基不可逆结合而抑制 PAF 合成. (3) 人工合成化合物, 主要有 WEB2086、WEB2170、ORP4874、STY2108. 其中 STY2108 作用最强. 目前应用最广泛的有 CV3988、BN52021、WEB2170、WEB2086. 应用放射性配体结合实验、RT-PCR、Western-blot 分析方法发现结合在细胞膜上的 $[\text{H}]$ -PAF 可以被 $[\text{H}]$ -PAF、三磷酸鸟嘌呤的非水解类似物 (Gpp[NH]p)、溶解性 PAF 所替代. 在 PAF 受体的拮抗剂中, 14- 去氧穿心莲内酯和 WEB2086 对 $[\text{H}]$ -PAF 抑制性结合位点结合性最强. 木脂素类的两种物质: 五味子内酯甲和谷维素- 五味子素对 $[\text{H}]$ -PAF 抑制性结合位点也有影响.

但是银杏内脂 (BN52020 和 BN52021) 抑制 $[\text{H}]$ -PAF 的能力仅为中等水平^[38].

4.3 受体拮抗剂与疾病 新生儿坏死性小肠炎目前是世界新生儿专家所面临的问题. 在新生低体重儿, 此病的发病率达到 28%. 目前, 有效的预防措施为 PAF 受体拮抗剂和生物制剂的应用^[39]. Nawal *et al*^[40] 研究表明, HIV (人类免疫缺陷病毒) 感染与炎症反应综合征和神经病学功能失调有关. AIDS 的病理生理学的组织损伤与 HIV 感染和 / 或活化的巨噬细胞释放的各种前炎症细胞因子 $\text{TNF-}\alpha$ 和脂质递质 PAF 有关. 在脑脊液中 PAF 水平升高, 改变了脑的免疫系统从而导致神经系统的受损. $\text{TNF-}\alpha$ 和 PAF 被认为有神经毒性, 但 PAF 水解酶和拮抗剂均可降低 PAF 和 $\text{TNF-}\alpha$ 的水平, 在临床上表现为 HIV 相关的症状减轻. 这是因为 PAF 能上调 $\text{TNF-}\alpha$ 的合成, 而 $\text{TNF-}\alpha$ 可上调 HIV 在脑组织中的复制, 故 PAF 拮抗剂可减轻 HIV 感染的神经病学表现起重要作用.

5 展望

通过对动物、人及转基因动物 PAF 受体的进一步研究, 充分认识到 PAF 和 PAF 受体可引起多种疾病如支气管炎、低血压、血管通透性升高、内毒素休克等. 利用生物技术以及新方法, PAF 和 PAF 受体的致病机制越来越多的被了解. 在充分认识 PAF 受体介导的细胞内信号转导机制的基础上, 对 PAF 受体拮抗剂需进一步研究. 通过阻断 PAF 受体的始动作用以阻止各类疾病的发生发展, 对目前一些疑难疾病如 SIRS、MODS、AIDS 等防治有重要意义. 针对 PAF 和 PAF 受体新的系统治疗方法也将出现.

5 参考文献

- 1 Sugatani J, Lee DY, Hughes KT, Saito K. Development of a novel scintillation proximity radioimmunoassay for platelet-activating factor measurement: comparison with bioassay and GC/MS techniques. *Life Sci* 1990;46:1443-1450
- 2 Korth R, Zimmermann K, Richter WO. Lipoprotein-associated paf(LA-paf) was found in washed human platelets and monocyte/macrophage-like U937 cells. *Chem Phys Lipids* 1994;70:109-119
- 3 Nakamura M, Honda Z, Izumi T, Sakanaka C, Mutoh H, Minami M, Bito H, Seyama Y, Matsumoto T, Noma M. Molecular cloning and expression of platelet-activating factor receptor from human leukocytes. *J Biol Chem* 1991;266:20400-20405
- 4 Kunz D, Gerard NP, Gerard C. The human leukocyte platelet-activating factor receptor. cDNA cloning, cell surface expression, and construction of a novel epitope-bearing analog. *J Biol Chem* 1992;267:9101-9106
- 5 Ye RD, Prossnitz ER, Zou AH, Cochrane CG. Characterization of a human cDNA that encodes a functional receptor for platelet activating factor. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;180:105-111
- 6 Sugimoto T, Tsuchimochi H, McGregor CG, Mutoh H, Shimizu T, Kurachi Y. Molecular cloning and characterization of the platelet-activating factor receptor gene expressed in the human heart. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;189:617-624
- 7 Izumi T, Kishimoto S, Takano T, Nakamura M, Miyabe Y, Nakata M, Sakanaka C, Shimizu T. Expression of human platelet-activating factor receptor gene in EoL-1 cells following butyrate-induced differentiation. *Biochem J* 1995;305(Pt 3):829-835
- 8 贺师鹏, 胡雅儿, 夏宗勤. 受体研究技术. 第 1 版. 北京: 北京大学

- 医学出版社, 2004:391-392
- 9 Nakamura M, Honda Z, Izumi T, Sakanaka C, Mutoh H, Minami M, Bito H, Seyama Y, Matsumoto T, Noma M. Molecular cloning and expression of platelet-activating factor receptor from human leukocytes. *J Biol Chem* 1991;266:20400-20405
- 10 Godfroid JJ, Heymans F, Broquet C. Synthesis of ether phospholipids. *Pharmacol Res Commun* 1986;18(Suppl):1-10
- 11 Nguer CM, Pellegrini O, Galanaud P, Benveniste J, Thomas Y, Richard Y. Regulation of paf-acether receptor expression in human B cells. *J Immunol* 1992;149:2742-2748
- 12 Carmody RJ, Cotter TG. Signaling apoptosis: a radical approach [J]. *Redox Report* 2001;6:77
- 13 Hourton D, Stengel D, Chapman MJ, Ninio E. Oxidized low density lipoproteins downregulate LPS-induced platelet-activating factor receptor expression in human monocyte-derived macrophages: implications for LPS-induced nuclear factor-kappaB binding activity. *Eur J Biochem* 2001;268:4489-4496
- 14 Lambrecht G, Parnham MJ. Kadsurenone distinguishes between different platelet activating factor receptor subtypes on macrophages and polymorphonuclear leucocytes. *Br J Pharmacol* 1986;87:287-289
- 15 Hang W, Diehl JR, Grapes L, Rothschild MF, Roudebush WE. The pig platelet-activating factor receptor gene is expressed at the mRNA level in different tissues and is mapped to chromosome 6. *Anim Reprod Sci* 2002;70:277-282
- 16 Domingo MT, Spinnewyn B, Chabrier PE, Braquet P. Presence of specific binding sites for platelet-activating factor (PAF) in brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;151:730-736
- 17 Homma H, Tokumura A, Hanahan DJ. Binding and internalization of platelet-activating factor 1-O-alkyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phosphocholine in washed rabbit platelets. *J Biol Chem* 1987;262:10582-10587
- 18 Shaw JO, Henson PM. The binding of rabbit basophil-derived platelet-activating factor to rabbit platelets. *Am J Pathol* 1980;98:791-810
- 19 Ukena D, Dent G, Birke FW, Robaut C, Sybrecht GW, Barnes PJ. Radioligand binding of antagonists of platelet-activating factor to intact human platelets. *FEBS Lett* 1988;228:285-289
- 20 Fukunaga K, Ishii S, Asano K, Yokomizo T, Shiomi T, Shimizu T, Yamaguchi K. Single nucleotide polymorphism of human platelet-activating factor receptor impairs G-protein activation. *J Biol Chem* 2001;276:43025-43030
- 21 Chen J, Giri SN. Differences in platelet-activating factor receptor mediated Ca^{++} response between hamster and guinea pig alveolar macrophages. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;281:1047-1058
- 22 Centemeri C, Olli S, Tosarello D, Ciceri P, Nicosia S. Heterogeneous platelet-activating factor (PAF) receptors and calcium increase in platelets and macrophages. *Biochem Pharmacol* 1999;57:263-271
- 23 Honda Z, Nakamura M, Miki I, Minami M, Watanabe T, Seyama Y, Okado H, Toh H, Ito K, Miyamoto T. Cloning by functional expression of platelet-activating factor receptor from guinea-pig lung. *Nature* 1991;349:342-346
- 24 Izumi T, Kishimoto S, Takano T, Nakamura M, Miyabe Y, Nakata M, Sakanaka C, Shimizu T. Expression of human platelet-activating factor receptor gene in EoL-1 cells following butyrate-induced differentiation. *Biochem J* 1995;305(Pt 3):829-835
- 25 Ishii S, Nagase T, Shimizu T. Platelet-activating factor receptor. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2002;68:599-609
- 26 Ishii S, Nagase T, Tashiro F, Ikuta K, Sato S, Waga I, Kume K, Miyazaki J, Shimizu T. Bronchial hyperreactivity, increased endotoxin lethality and melanocytic tumorigenesis in transgenic mice overexpressing platelet-activating factor receptor. *EMBO J* 1997;16:133-142
- 27 Ishii S, Kuwaki T, Nagase T, Maki K, Tashiro F, Sunaga S, Cao WH, Kume K, Fukuchi Y, Ikuta K, Miyazaki J, Kumada M, Shimizu T. Impaired anaphylactic responses with intact sensitivity to endotoxin in mice lacking a platelet-activating factor receptor. *J Exp Med* 1998;187:1779-1788
- 28 Reeves SR, Zal D. Platelet-activating factor receptor modulates respiratory adaptation to long-term intermittent hypoxia in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;287:R369-374
- 29 Wang X, Sun Z, Borjesson A, Haraldsen P, Aldman M, Deng X, Leveau P, Andersson R. Treatment with lexipafant ameliorates the severity of pancreatic microvascular endothelial barrier dysfunction in rats with acute hemorrhagic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1999;25:45-52
- 30 Rivera JA, Werner J, Warshaw AL, Lewandrowski KB, Rattner DW, Fernandez del Castillo C. Lexipafant fails to improve survival in severe necrotizing pancreatitis in rats. *Int J Pancreatol* 1998;23:101-106
- 31 Vincent JL, Spapen H, Bakker J. Phase II multicenter clinical study of the platelet-activating factor receptor antagonist BB-882 in the treatment of sepsis. *Crit Care Med* 2000;28:638-642
- 32 de Souza LJ, Sampietre SN, Assis RS. Effect of platelet-activating factor antagonists (BN-52021, WEB-2170, and BB-882) on bacterial translocation in acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2001;5:364-370
- 33 Marques SA, Dy LC, Southall MD, Yi Q, Smietana E, Kapur R, Marques M, Travers JB, Spandau DF. The platelet-activating factor receptor activates the extracellular signal-regulated kinase mitogen-activated protein kinase and induces proliferation of epidermal cells through an epidermal growth factor-receptor-dependent pathway. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;300:1026-1035
- 34 Ikeda O, Egami H, Ishiko T, Ishikawa S, Kamohara H, Hidaka H, Mita S, Ogawa M. Expression of proteinase-activated receptor-2 in human pancreatic cancer: a possible relation to cancer invasion and induction of fibrosis. *Int J Oncol* 2003;22:295-300
- 35 Stafforini DM, McIntyre TM, Zimmerman GA, Prescott SM. Platelet-activating factor, a pleiotrophic mediator of physiological and pathological processes. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2003;40:643-672
- 36 Ishii S, Shimizu T. Platelet-activating factor (PAF) receptor and genetically engineered PAF receptor mutant mice. *Prog Lipid Res* 2000;39:41-82
- 37 Lu DP, Chandrakanthan V, Cahana A, Ishii S, O'Neill C. Trophic signals acting via phosphatidylinositol-3 kinase are required for normal pre-implantation mouse embryo development. *J Cell Sci* 2004;117:1567-1576
- 38 Burgos RA, Hidalgo MA, Matthei SM, Hermosilla R, Folch H, Hancke JL. Determination of specific receptor sites for platelet activating factor in bovine neutrophils. *Am J Vet Res* 2004;65:628-636
- 39 Kafetzis DA, Skevaki C, Costalos C. Neonatal necrotizing enterocolitis: an overview. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:349-355
- 40 Serradi N, Bensaid O, Martin M, Kan E, Dereuddre-Bosquet N, Redeuilh C, Huet J, Heymans F, Lamouri A, Clayette P, Dong CZ, Dormont D, Godfroid JJ. Structure-activity relationships in platelet-activating factor (PAF). 10. From PAF antagonism to inhibition of HIV-1 replication. *J Med Chem* 2000;43:2149-2154