

三叶因子1的研究与进展

蔡稼燕, 任建林, 张靖

蔡稼燕, 福建医科大学2006级硕士研究生 福建省福州市 350000

任建林, 张靖, 厦门大学附属中山医院消化内科 厦门大学消化疾病研究所 厦门市消化病诊治中心 厦门大学附属中山医院博士后工作站 福建省厦门市 361004

任建林, 医学博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 厦门大学附属中山医院消化内科主任, 厦门大学消化疾病研究所常务副所长, 厦门市消化疾病诊治中心常务副主任, 主要从事胃肠黏膜病变与胃肠道肿瘤的相关研究。

通讯作者: 任建林, 361004, 福建省厦门市湖滨南路201号, 厦门大学附属中山医院消化内科, 厦门大学消化疾病研究所, 厦门市消化疾病诊治中心。jianlinr@msn.com

电话: 0592-2292017 传真: 0592-2292017

收稿日期: 2007-06-05 修回日期: 2007-07-09

Review of research and progress related to trefoil factor 1

Jia-Yan Cai, Jian-Lin Ren, Jing Zhang

Jia-Yan Cai, Fujian Medical University, Fuzhou 350000, Fujian Province, China

Jian-Lin Ren, Jing Zhang, Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital Affiliated to Medical College of Xiamen University; Gastroenterology Institute of Xiamen University; Gastroenterology Diagnosis Center of Xiamen City; Postdoctoral Workstation, Zhongshan Hospital Affiliated to Medical College of Xiamen University, Xiamen 361004, Fujian Province, China

Correspondence to: Jian-Lin Ren, Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital Affiliated to Medical College of Xiamen University, 201 Hubin South Road, Xiamen 361004, Fujian Province, China. jianlinr@msn.com

Received: 2007-06-05 Revised: 2007-07-09

Abstract

There is convincing evidence that trefoil factor 1 (TFF1), the first member of the trefoil factor family, plays an important role in the gastrointestinal barrier function and epithelial restitution. TFF1 is involved in gastrointestinal protection, in combination with mucin. TFF1 contributes to the different steps of mucosal restitution, especially the regulation of cell-cell contact and cell migration. Recently, TFF1 has been shown to interfere with crucial biological processes such as cell migration, proliferation, differentiation and apoptosis, and angiogenesis. TFF1 delays the G1-S phase transition of the cell cycle, and reduces gastrointestinal-cell-induced apoptosis. TFF1 participates in folding secreted proteins

inside the endoplasmic reticulum. TFF1 is also closely related to the development of gastrointestinal disorders. The effect of TFF1 differs depending on its location in the gastrointestinal tract. TFF1 is considered to be a gastric tumor suppressor, although it promotes the development and progression of colonic tumors. TFF1 operates through distinct signaling pathways. This review summarizes and discusses current developments related to these processes.

Key Words: Trefoil factor 1; Function; Cancer

Cai JY, Ren JL, Zhang J. Review of research and progress related to trefoil factor 1. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007; 15(21): 2273-2278

摘要

TFF1是三叶因子家族成员之一,在胃肠道黏膜屏障和修复中发挥着重要的生理功能。通过与黏蛋白结合对胃肠道起保护作用,并涉及黏膜重建的不同步骤,特别是调节细胞-细胞连接、细胞移行。近年研究发现,TFF1与细胞迁移、增殖、分化、血管形成等密切相关。他可以延迟细胞从G1期向S期转化,从而减少细胞凋亡,参与细胞内蛋白折叠而且与消化道疾病的发生密切相关。TFF1在胃肠道不同的部位发挥的作用不同,在胃组织中发挥肿瘤抑制因子的作用,但在结肠组织中却发挥着致癌因子的作用,促进结肠肿瘤的发生和发展,并且通过不同的信号途径发挥作用。本文主要对上述的新近研究进行综述。

关键词: 三叶因子1; 功能; 肿瘤

蔡稼燕, 任建林, 张靖. 三叶因子1的研究与进展. 世界华人消化杂志 2007;15(21):2273-2278

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/2273.asp>

0 引言

三叶因子家族是一群主要由胃肠道黏液细胞分泌的小分子多肽。迄今为止,发现哺乳动物有3种三叶肽,分别为TFF1, TFF2, TFF3。1982年由Masiakowski *et al*^[1] MCF-7中应用雌激素诱导获得

■背景资料

三叶因子家族是一群主要由胃肠道黏液细胞分泌的小分子多肽, TFF1是三叶家族成员之一。TFF1在胃肠道黏膜屏障和修复中发挥着重要的生理功能, TFF1与胃肠道疾病有关,特别是与胃肠道肿瘤有特殊的联系。但其具体机制尚不清楚。近年研究发现, TFF1与细胞迁移、增殖、分化、血管形成等密切相关,其作用机制及其信号传导途径也取得了新的进展。

■研发前沿

三叶因子目前研究的热点及重点集中于: (1)三叶因子的作用机制, 特别三叶因子的黏膜保护与修复及其在肿瘤发生、发展中的作用, 明确其作用的细胞信号转导途径; (2)三叶因子基因的表达调控; (3)蛋白质水平的研究, 如寻找三叶因子相关受体或结合蛋白。

TFF1. 同年Jorgensen *et al*^[2]从猪胰腺中提取胰岛素, 发现TFF2. 1991年Suemori *et al*^[3]从大鼠肠上皮细胞中发现肠三叶因子, 即TFF3. 3种人三叶肽蛋白的编码基因都位于21q22.3区域^[4].

三叶肽家族均拥有保守的三叶肽结构, 该结构通过6个半胱氨酸残基以1-5, 2-4, 3-6的交联方式形成二硫键, 通过二硫键链接形成3个环状的三叶草结构. 三叶肽结构域很稳定, 能耐酸、水解和蛋白酶解. 哺乳动物三叶肽中, TFF1和TFF3包含了1个三叶肽结构域, TFF2含有2个三叶肽结构域. TFF1三叶肽结构域含有42个氨基酸残基^[5], TFF1通过Cys⁵⁸形成分子间二硫键形成二聚体. 三叶肽结构域内形成规则的 α -螺旋和 β -链状结构, 结构域外N端及C端紧密联系形成无规则的延伸结构, 部分形成 β -折叠. 三叶肽结构域允许TFF1形成二聚体, 自身形成同二聚体或与其他蛋白共同形成25 kDa的复合物, 形成不同的活性形式.

1 TFF1的表达

TFF1基因表达, 除了受多种调节因子(C/EBP β , 雌激素, Gata家族, HNF因子, NF- κ B, TPA)调节外^[6], 在胃肠道组织中的特异性表达与他们近端启动子区的甲基化状况有关^[6-7].

TFF1生理性状态下大量表达于胃腺颈以上所有区域的黏液细胞、小肠Brunner's腺体管腔细胞和邻近大肠隐窝表面的杯状细胞, 局部表达于胰腺管上皮, 散在表达于胆囊上皮, 少量表达于乳腺小叶和导管上皮, 在前列腺邻近肿瘤的正常组织中也有表达^[8]. 病理状态下, 上述表达消失, 例如胃肠化生时表达于杯状和柱状细胞, 胃癌时表达低下或消失, 但是在其他实体瘤如胆管癌、乳腺癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌等则有高表达.

2 TFF1的功能

2.1 黏膜防御 TFF1通过与黏蛋白结合对胃肠道起保护防御作用. 在胃肠道中特定黏膜分泌特定三叶肽和黏蛋白. 黏蛋白是分子较大、较重的糖基化蛋白, 他以组织特异性方式分泌于机体的多种器官. 黏蛋白正常可分为2种类型: 分泌型和黏膜结合型. 其中分泌型MUC2、MUC5AC、MUC5B和MUC6是胃肠道主要凝胶形成的黏蛋白, 也是黏液层流变学特点的主要成因^[9]. 特定的三叶因子有特定的黏蛋白配对. 正常胃肠道中TFF1与MUC5AC结合, 发挥其生理功能. TFF1和人黏蛋白MUC5AC这两种分

子在黏液表面和小凹细胞共同包装分泌到胃黏膜表面并相互结合, 可增加黏液胶原的黏滞度, 并增强上皮防御酸和食物诱发损伤的能力^[10]. 但是在病理条件下, 上述表达有所改变. 例如, Barrett's食管^[11]和炎症性肠病^[12]时, 三叶肽和黏蛋白的这种协调作用下降.

目前已经发现两种TFF1特异性结合蛋白: 黏蛋白^[13]和三叶肽作用因子(TFIZ1)^[14], 他与TFF1以异二聚体的形式结合. 一方面, 胞内三叶肽很可能在分泌的过程中涉及复杂的寡聚化和分泌型黏蛋白的包装, 例如, 通过TFF1-TFIZ1异二聚化^[14], 胞外的三叶肽经过胞吐作用后结合黏蛋白, 影响着黏液层的血液流变学特征^[10,15]. 另一方面, 诸多学者认为胞外三叶肽是通过假定的受体起作用, 该假定的受体推测定位于基底外侧膜. 目前尚无明确的TFF1受体被发现. 现已证实, TFF1在胃肠道中有三种形式存在: 单聚体, 同二聚体和异二聚体. 这3种存在形式的生物活性不尽相同. 应用人结肠细胞株HT29的损伤重建模型研究发现, TFF1二聚体可以增加细胞迁移, 而单聚体无此作用^[16]. 虽然两种形式的TFF1均能抑制人胃细胞株AGS的生长, 但相比之下, 二聚体的作用更强^[17]. 在胃损伤的动物模型中, 发现二聚体TFF1的保护胃肠道损伤的能效更加明显^[5].

另外, TFF1作为一种保护因子, 除参与黏液屏障的组成外, 可能涉及肠道炎症反应. 应用基因剔除TFF1, 导致TFF1缺乏的小鼠诱发小肠炎症性疾病, 观察发现3周龄的TFF1缺乏小鼠, 小肠没有明显改变. 鼠成年后, 其上皮和黏膜固有层中有增大的绒毛和增加的淋巴组织. 淋巴组织含有混合的炎症细胞, 包括淋巴细胞、浆细胞和巨噬细胞^[18]. T细胞中, CD4/CD8的比值改变, CD8亚型的相对百分比明显增加. 而在野生鼠, 主要观察到CD4和CD8亚型各自在黏膜固有层的中心和周边, 而在TFF1缺乏鼠中, 他们是混合的^[19]. 也有推测炎症反应可能是黏液屏障缺陷并发的, 因此是避免物理和化学的攻击较为低级的保护方法.

2.2 黏膜重建, 细胞迁移 3种三叶肽涉及重建的不同步骤, 特别是调节细胞-细胞连接, 细胞移行. 研究表明三叶肽通过减少细胞-细胞和细胞-基质相互作用而促进细胞分散^[20]. 例如, TFF1和TFF3的过度表达诱发胶原蛋白凝胶剂内的细胞分散式生长模式^[21]. 三叶肽可以通过Src原癌基因和RhoA蛋白诱发转化细胞分散, 导致他们迁入胶原蛋白凝胶剂内^[22]. 而Ras和Src路径的活化

容易减少黏连连接^[23-24]。在HCT-8结肠细胞株中稳定的转染TFF1, 表现出通过RhoA相关途径诱导侵袭的表现型。RhoA是GTP酶, 调节生长因子诱导细胞骨架重组, 这在细胞运动中起关键性作用^[25]。

TFF1诱发细胞移行的信号传导途径, 与表皮生长因子受体EGFR酪氨酸激酶信号途径相关。EGFR是酪氨酸激酶, 可自发磷酸化结合的配体, 活化各种信号路径的下游蛋白, 包括MAPK和PI3K等^[6]。在人类, 该路径通过调节细胞播散、移行、增殖、黏连和分化来调节细胞转化^[26]。TFF1和TFF2诱导的细胞侵袭必须依赖于EGFR家族, 而TFF3诱导细胞的侵袭则与EGFR无关^[27]。三叶肽刺激细胞侵袭包括Rho/ROCK和COX-2/TXA2-R信号级联。研究表明, 在结肠肿瘤细胞中, EGFR活化可以上调COX-2表达, 而COX-2过度表达可以诱发EGFR表达^[28]。环氧合酶产生大量的产物, 包括PGE2, PGF2a, PGD2, PGI2和TXA2。前列腺素和TXA有促进侵袭的功能, 并能被TFF1促发信号通过Src相关自体活化环而调控^[29]。大量证据表明, COX-2与实体瘤的发生和进展^[30]与外源性三叶肽的效应有关。如果抑制了COX-1和COX-2的表达, 则可以阻止侵袭, 但在人结肠细胞中TFF1可以诱导COX2的表达, 并且TFF1可以通过TXA-2诱导血管形成^[25]。

另外, TFF1诱发细胞移行, 也涉及G蛋白偶联受体的信号传导途径。EGFR活化的TFF1和TFF2可能不直接通过反磷酸化EGFR受体分子而发生, 而是与G蛋白有关。PGE2受体与G蛋白偶联, 活化EGFR, 促发Brk2介导的有丝分裂信号途径^[31]。TFF1效应与G蛋白的异源三聚体有关, 后者是调节细胞正常生长和分化的信号传导途径的组成元件。他们调节各种细胞内的效应器, 如Rho, GT-Pases, 离子通道, 腺苷酸环化酶, PLCb, PI3K和MAPK^[32]。蛋白酶活化受体-1(PAR-1)是TFF1诱导的肿瘤侵袭的负调节蛋白, 可通过偶联百日咳毒素敏感G蛋白质亚单位G α i3^[33], 和消耗游离的G $\beta\gamma$ 异二聚体而减少由TFF1诱导的侵袭。

目前有研究表明三叶肽可以影响紧密连接。Johnson *et al*^[34]应用TFF1敲除小鼠研究胃癌前状态的异型增生的分子改变, 发现在胃癌发生的早期表达紧密连接蛋白claudin-7。

2.3 促进细胞的分化 在胚胎发育过程中^[35], TFF1在第17天开始表达于上皮细胞表面、新生胃小

凹和腺体。颈黏液细胞和主细胞在缺乏TFF1时, 分化不发生变化, 而胃小凹和壁细胞则受影响。小凹细胞群在第21天扩增, 而每一腺体的壁细胞数目减少。TFF1在这个过程中作用及机制仍不清楚。TFF1可能控制双重分化程序, 一方面, 前胃小凹细胞分化为成熟的胃小凹和颈黏液细胞, 另一方面, 一些前胃小凹细胞分化为壁细胞。TFF1基因除表达在小凹细胞区域, 也表达在小鼠的泌酸黏膜的祖细胞区^[36]。

TFF1可以延迟细胞从G1期向S期转化^[19]。TFF1通过磷酸化活化MAPK/ERK^[17,21]抑制人结肠肿瘤细胞株的生长。运用重组人TFF1可以明显减少人胃肠细胞IEC18, HCT116和AGS分化^[37]。转染TFF1的HCT116细胞或多西霉素诱导人TFF1表达可以降低细胞的增殖^[17,38]。TFF1可以阻止细胞进入S期, 与G1期细胞高频率一致, 周期调节蛋白D1阳性细胞比例增加, 而PCNA(S期)阳性的细胞和周期调节蛋白B1(G2期)阳性的细胞减少。TFF1诱导G1-S期转化延迟源于INK4(P15和P16)和CIP(P21和P27)周期素依赖性蛋白激酶(CDK)抑制物的上调。TFF1可以使视网膜成神经细胞瘤蛋白(pRb)表达增加, 并导致E2F活力降低。据此推断, TFF1抗有丝分裂功能的效应器可能是pRb/E2F途径^[38]。

TFF1可以减少胃肠道细胞凋亡^[38]。表达TFF1的IEC18, HCT116和AGS细胞虽然数目有所减少, 但没有细胞凋亡的形态学证据。而且, 被同时运用重组人TFF1和各种凋亡刺激剂诱导的细胞, 细胞凋亡减少。研究表明, TFF1通过减少半胱天冬酶Caspase-3, -6, -8, -9活性起抗凋亡的作用。Caspase-1, 2, 4/5活性不受影响。TFF1不是通过凋亡体抑制前Caspase-9的失活过程, 而可能是通过比如凋亡抑制剂(IAPs)和相关蛋白, 直接作用于Caspase-9的活化形式, 而在非胃肠道HeLa和Jurkat细胞中未观察到这种抗凋亡效应^[38]。

2.4 参与细胞内蛋白折叠 近年来应用基因敲除小鼠研究发现TFF1可作为一个细胞内蛋白折叠因子^[9]。在TFF1缺乏的肿瘤中, 内质网(ER)有关的一整套基因编码蛋白上调, 其中ER固有的GRP78/BiP, ERp72和p58IPK伴侣蛋白与开放蛋白反应元件(UPR)有关^[19]。两种非ER固有参与蛋白折叠的蛋白CHOP10/GADD153和Clusterin, 在TFF1缺乏的肿瘤中过度表达。TFF1缺乏的肿瘤中, 粗面内质网扩大, 包含致密物质。这些积聚的蛋白性质需要进一步明确。其中可能包含

■ 相关报道

丹麦的Thim教授是对三叶因子研究最早、最多及最深入的学者之一, 这篇文章详细介绍了三叶因子的结构与功能, 使读者对三叶因子有较为形象的了解。Tomasetto *et al*总结了三叶因子1的多重功能, 对三叶因子1的生物学功能介绍较为详尽。

■ 创新盘点

国内文献中, 对三叶因子家族的黏膜保护与修复及其在肿瘤发生、发展中的作用综述较多, 但独立阐述TFF1的研究尚少, 本文对TFF1的作用机制及信号传导途径作一综述。

■应用要点

明确TFF1在胃肠道中的作用, 及其与胃肠道疾病的关系, 特别是与胃肠道肿瘤的关系, 将对胃肠道肿瘤的诊治与治疗开辟新的途径。

黏蛋白, 因为TFF1和黏蛋白都通过内质网分泌和转运. 这样, TFF1和黏蛋白结合可能发生在内质网内, 帮助正确的黏蛋白折叠和分泌^[39].

3 TFF1与消化道疾病

3.1 TFF1与溃疡 Wright *et al*^[40]发现在Crohn's病和消化性溃疡附近区域存在一个特有的解剖结构, 称之为“溃疡相关细胞系”. 他是一种腺样结构, 直接来源于肠腺隐窝基部干细胞, 可以不断地产生新细胞迁移到溃疡表面, 促进溃疡修复. 他能表达所有3种三叶因子、EGF和溶菌酶. 这些观察结果提示TFF1可能参与修复过程和维护黏膜的完整性. 在空肠中过度表达人类TFF1的转基因小鼠, 胃肠道中诱发溃疡的发生率较低, 说明TFF1在胃肠道的修复和防护中发挥着重要作用^[41].

3.2 TFF1与胃癌 TFF1基因敲除的小鼠表现出幽门窦的超常和不典型增生, 导致腺瘤和罕见的上皮内和黏膜内肿瘤病灶^[18]. 50%的人类胃肿瘤缺乏TFF1^[42]. 有报道TFF1基因缺失和改变^[43-44]和不正常的基因甲基化有关^[45]. 现在大多数学者认为TFF1是一种肿瘤抑制因子^[18].

TFF1在胃肿瘤中的缺乏与体细胞突变和杂合子(LOH)有关^[46]. Yio *et al*^[47]近期发现, TFF1的突变体通过不同的发病途径促使胃肿瘤发生. 与胃癌相关的TFF1突变体A10D和E13K改变了TFF1的三叶草结构中环1区域的表面电荷, 而不干扰蛋白质稳定性. 重组野生型TFF1显著地抑制细胞生长, A10D和E13K丢失了这种抑制肿瘤特性和阻断足叶乙甙诱发的细胞凋亡的能力. 虽然野生型TFF1有促进细胞侵袭的能力, A10D和E13K有更强的前侵袭能力. 由这两种突变体诱发的侵袭可被PI3K或磷脂酶C所阻断, 而抑制Rho相关激酶只能阻滞E13K诱导的侵袭.

三叶肽信号级联与肿瘤形成的关系中, 有一个主要可能的途径就是三叶肽通过白介素IL6/GP130途径调节^[48]. IL-6家族细胞因子通过调节黏膜增生、炎症、血管形成和中TFF1和其他因子的表达, 保持胃内环境稳定, IL-6/GP130途径的功能失调与三叶肽在损伤中的作用, 和胃肿瘤形成有关^[49].

*H pylori*感染首先诱导形成慢性浅表性胃炎(而非萎缩性胃炎), 进而进展为慢性萎缩性胃炎, 肠化, 不典型增生、胃癌. 最近的研究提出人胃中*H pylori*的定植可能由细菌和TFF1的直接相互作用介导^[20]. TFF1的过表达可能增强了

*H pylori*在胃组织中的定植能力^[50]. *H pylori*导致的炎症反应可引起不同的信号路径的活化, 不仅有利于清除炎症, 而且有利于促进黏膜重组和修复. 有报道, 在AGS和T84细胞中, *H pylori*感染可上调TFF1^[50], 这一结果与目前所知的三叶肽在黏膜修复中的功能是一致的. 有趣的是, *H pylori*结合TFF1二聚体形式, *H pylori*优先定植于胃的表面黏膜胶原凝胶层, 这个凝胶层主要由MUC5AC和TFF1组成^[50]. *H pylori*和TFF1表达的相互作用可能是一把双刃剑: 一方面, *H pylori*诱导TFF1的表达, 对黏膜修复可能是有益的; 另一方面, 更多的TFF1可能导致*H pylori*在人胃黏膜中的数目增加^[51], 而*H pylori*又是目前公认的重要的致癌因素之一.

3.3 TFF1与Barrett's食管 Fox *et al*^[52]应用基因表达图谱和免疫组织化学技术来比较正常食管和胃、Barrett's食管以及胃食管腺癌的生物标记. 发现在BE到腺癌的发展过程出现TFF1表达缺失的现象, 食管腺癌和胃腺癌的混合样本293例中, 有84.6%的样本缺乏或少量表达TFF1. 另外, 正常胃组织和Barrett's食管中, 有或无不典型增生的组织中有TFF1的高表达. 该报道首次涉及BE到腺癌的转化中TFF1的缺失, 表明TFF1缺失可能参与了BE相关恶性肿瘤的发生过程.

3.4 TFF1与结直肠息肉和肿瘤 Kim *et al*^[53]研究表明TFF1在结肠、直肠息肉和肿瘤表达不同, 提示结直肠黏液瘤有不同的病理发病途径. 在增生性息肉HP, 锯齿状腺瘤SA, 管状绒毛状腺瘤TVA, 绒毛状腺瘤VA, 和结肠直肠黏液癌MC中, MUC2表达和MUC5AC和TFF1异位表达比例明显高于管状腺瘤TA和非黏液癌的直肠结肠癌NMC. 这些结果提示杯状细胞和胃小凹细胞的分化途径同时激活, 主要发生在HP, SA, TVA, VA和MC, 而少发生于TA和NMC中.

Rodrigues *et al*^[54]研究表明在人类结肠上皮细胞中, TFF1可以诱发腺瘤腺癌的发生. 在正常人类结肠隐窝中无TFF1表达, 但在家族和散发的结肠腺瘤腺癌中高表达, 这与Cdc25A-B转录水平和肿瘤阶段有关. TFF1和Cdc25A-B与其他主要的致癌途径相互作用, 诱导腺瘤和腺癌转化. 作用于TFF1/Cdc25信号路径的因素可用于治疗TFF1表达的实体瘤.

4 展望

TFF1拥有多重功能^[19]: 保护消化道黏膜免受攻击; 作为肿瘤抑制因子参与胃的个体发育和内

环境稳定; 参与内质网中折叠分泌蛋白; 限制细胞增殖, 促进细胞分化。TFF1作用方式: 细胞外作为旁分泌和自分泌因子, 细胞内TFF1通过不同信号路径起作用。TFF1在胃肠道不同的部位作用不同, 胃中发挥肿瘤抑制因子的作用, 但在结肠中却发挥着致癌因子的作用, 促进结肠肿瘤的发生和发展。其作用机制尚不完全清楚, 因此进一步研究探讨TFF1在胃肠道肿瘤发生发展的作用机制, 将对胃肠道肿瘤的诊断与治疗开辟新的途径。

5 参考文献

- Masiakowski P, Breathnach R, Bloch J, Gannon F, Krust A, Chambon P. Cloning of cDNA sequences of hormone-regulated genes from the MCF-7 human breast cancer cell line. *Nucleic Acids Res* 1982; 10: 7895-7903
- Jorgensen KH, Thim L, Jacobsen HE. Pancreatic spasmolytic polypeptide (PSP): I. Preparation and initial chemical characterization of a new polypeptide from porcine pancreas. *Regul Pept* 1982; 3: 207-219
- Suemori S, Ciacci C, Podolsky DK. Regulation of transforming growth factor expression in rat intestinal epithelial cell lines. *J Clin Invest* 1991; 87: 2216-2221
- Gott P, Beck S, Machado JC, Carneiro F, Schmitt H, Blin N. Human trefoil peptides: genomic structure in 21q22.3 and coordinated expression. *Eur J Hum Genet* 1996; 4: 308-315
- Thim L, May FE. Structure of mammalian trefoil factors and functional insights. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 2956-2973
- Baus-Loncar M, Giraud AS. Multiple regulatory pathways for trefoil factor (TFF) genes. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 2921-2931
- Ribieras S, Lefebvre O, Tomasetto C, Rio MC. Mouse Trefoil factor genes: genomic organization, sequences and methylation analyses. *Gene* 2001; 266: 67-75
- Williams GR, Wright NA. Trefoil factor family domain peptides. *Virchows Arch* 1997; 431: 299-304
- Gipson IK, Argueso P. Role of mucins in the function of the corneal and conjunctival epithelia. *Int Rev Cytol* 2003; 231: 1-49
- Ruchaud-Sparagano MH, Westley BR, May FE. The trefoil protein TFF1 is bound to MUC5AC in human gastric mucosa. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61: 1946-1954
- Warson C, Van De Bovenkamp JH, Korteland-Van Male AM, Buller HA, Einerhand AW, Ectors NL, Dekker J. Barrett's esophagus is characterized by expression of gastric-type mucins (MUC5AC, MUC6) and TFF peptides (TFF1 and TFF2), but the risk of carcinoma development may be indicated by the intestinal-type mucin, MUC2. *Hum Pathol* 2002; 33: 660-668
- Shaoul R, Okada Y, Cutz E, Marcon MA. Colonic expression of MUC2, MUC5AC, and TFF1 in inflammatory bowel disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 488-493
- Tomasetto C, Masson R, Linares JL, Wendling C, Lefebvre O, Chenard MP, Rio MC. pS2/TFF1 interacts directly with the VWFC cysteine-rich domains of mucins. *Gastroenterology* 2000; 118: 70-80
- Westley BR, Griffin SM, May FE. Interaction between TFF1, a gastric tumor suppressor trefoil protein, and TFIZ1, a brichos domain-containing protein with homology to SP-C. *Biochemistry* 2005; 44: 7967-7975
- Thim L, Madsen F, Poulsen SS. Effect of trefoil factors on the viscoelastic properties of mucus gels. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 519-527
- Marchbank T, Westley BR, May FE, Calnan DP, Playford RJ. Dimerization of human pS2 (TFF1) plays a key role in its protective/healing effects. *J Pathol* 1998; 185: 153-158
- Calnan DP, Westley BR, May FE, Floyd DN, Marchbank T, Playford RJ. The trefoil peptide TFF1 inhibits the growth of the human gastric adenocarcinoma cell line AGS. *J Pathol* 1999; 188: 312-317
- Lefebvre O, Chenard MP, Masson R, Linares J, Dierich A, LeMeur M, Wendling C, Tomasetto C, Chambon P, Rio MC. Gastric mucosa abnormalities and tumorigenesis in mice lacking the pS2 trefoil protein. *Science* 1996; 274: 259-262
- Tomasetto C, Rio MC. Pleiotropic effects of Trefoil Factor 1 deficiency. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 2916-2920
- Hoffmann W, Jagla W. Cell type specific expression of secretory TFF peptides: colocalization with mucins and synthesis in the brain. *Int Rev Cytol* 2002; 213: 147-181
- Uchino H, Kataoka H, Itoh H, Hamasuna R, Kono M. Overexpression of intestinal trefoil factor in human colon carcinoma cells reduces cellular growth in vitro and in vivo. *Gastroenterology* 2000; 118: 60-69
- Emami S, Le Floch N, Bruyneel E, Thim L, May F, Westley B, Rio M, Mareel M, Gespach C. Induction of scattering and cellular invasion by trefoil peptides in src- and RhoA-transformed kidney and colonic epithelial cells. *FASEB J* 2001; 15: 351-361
- Savagner P. Leaving the neighborhood: molecular mechanisms involved during epithelial-mesenchymal transition. *Bioessays* 2001; 23: 912-923
- Frame MC. Newest findings on the oldest oncogene; how activated src does it. *J Cell Sci* 2004; 117: 989-998
- Emami S, Rodrigues S, Rodrigue CM, Le Floch N, Rivat C, Attoub S, Bruyneel E, Gespach C. Trefoil factor family (TFF) peptides and cancer progression. *Peptides* 2004; 25: 885-898
- Yarden Y. The EGFR family and its ligands in human cancer: signalling mechanisms and therapeutic opportunities. *Eur J Cancer* 2001; 37 Suppl 4: S3-8
- Rodrigues S, Attoub S, Nguyen QD, Bruyneel E, Rodrigue CM, Westley BR, May FE, Thim L, Mareel M, Emami S, Gespach C. Selective abrogation of the proinvasive activity of the trefoil peptides pS2 and spasmolytic polypeptide by disruption of the EGF receptor signaling pathways in kidney and colonic cancer cells. *Oncogene* 2003; 22: 4488-4497
- Kinoshita T, Takahashi Y, Sakashita T, Inoue H, Tanabe T, Yoshimoto T. Growth stimulation and induction of epidermal growth factor receptor by overexpression of cyclooxygenases 1 and 2 in human colon carcinoma cells. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1438: 120-130
- Rodrigues S, Nguyen QD, Faivre S, Bruyneel E, Thim L, Westley B, May F, Flatau G, Mareel

■名词解释

上皮重建: 黏膜上皮损伤后, 由局部邻近的黏膜上皮快速迁移入损伤部位, 覆盖损伤部位, 快速重建黏膜的完整性和连续性, 称为“上皮重建”, 这个黏膜修复的早期过程仅需要数分钟至数小时, 不需要细胞增殖。

同行评价

本文对三叶因子的研究与进展进行了综述, 选题较为新颖, 内容丰富, 行文流畅, 有较好的理论和实际意义。

- M, Gespach C, Emami S. Activation of cellular invasion by trefoil peptides and src is mediated by cyclooxygenase- and thromboxane A2 receptor-dependent signaling pathways. *FASEB J* 2001; 15: 1517-1528
- 30 Koki AT, Khan NK, Woerner BM, Seibert K, Harmon JL, Dannenberg AJ, Soslow RA, Masferrer JL. Characterization of cyclooxygenase-2 (COX-2) during tumorigenesis in human epithelial cancers: evidence for potential clinical utility of COX-2 inhibitors in epithelial cancers. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002; 66: 13-18
- 31 Pai R, Soreghan B, Szabo IL, Pavelka M, Baatar D, Tarnawski AS. Prostaglandin E2 transactivates EGF receptor: a novel mechanism for promoting colon cancer growth and gastrointestinal hypertrophy. *Nat Med* 2002; 8: 289-293
- 32 Schwindinger WF, Robishaw JD. Heterotrimeric G-protein betagamma-dimers in growth and differentiation. *Oncogene* 2001; 20: 1653-1660
- 33 Faivre S, Regnaud K, Bruyneel E, Nguyen QD, Mareel M, Emami S, Gespach C. Suppression of cellular invasion by activated G-protein subunits Galphao, Galphai1, Galphai2, and Galphai3 and sequestration of Gbetagamma. *Mol Pharmacol* 2001; 60: 363-372
- 34 Johnson AH, Frierson HF, Zaika A, Powell SM, Roche J, Crowe S, Moskaluk CA, El-Rifai W. Expression of tight-junction protein claudin-7 is an early event in gastric tumorigenesis. *Am J Pathol* 2005; 167: 577-584
- 35 Karam SM, Tomasetto C, Rio MC. Trefoil factor 1 is required for the commitment programme of mouse oxyntic epithelial progenitors. *Gut* 2004; 53: 1408-1415
- 36 Li Q, Karam SM, Gordon JL. Diphtheria toxin-mediated ablation of parietal cells in the stomach of transgenic mice. *J Biol Chem* 1996; 271: 3671-3676
- 37 Kannan R, Tomasetto C, Staub A, Bossenmeyer-Pourie C, Thim L, Nielsen PF, Rio M. Human pS2/trefoil factor 1: production and characterization in *Pichia pastoris*. *Protein Expr Purif* 2001; 21: 92-98
- 38 Bossenmeyer-Pourie C, Kannan R, Ribieras S, Wendling C, Stoll I, Thim L, Tomasetto C, Rio MC. The trefoil factor 1 participates in gastrointestinal cell differentiation by delaying G1-S phase transition and reducing apoptosis. *J Cell Biol* 2002; 157: 761-770
- 39 Torres LF, Karam SM, Wendling C, Chenard MP, Kershenobich D, Tomasetto C, Rio MC. Trefoil factor 1 (TFF1/pS2) deficiency activates the unfolded protein response. *Mol Med* 2002; 8: 273-282
- 40 Wright NA, Poulson R, Stamp G, Van Noorden S, Sarraf C, Elia G, Ahnen D, Jeffery R, Longcroft J, Pike C. Trefoil peptide gene expression in gastrointestinal epithelial cells in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1993; 104: 12-20
- 41 Playford RJ, Marchbank T, Goodlad RA, Chinery RA, Poulson R, Hanby AM. Transgenic mice that overexpress the human trefoil peptide pS2 have an increased resistance to intestinal damage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 2137-2142
- 42 Luqmani Y, Bennett C, Paterson I, Corbishley CM, Rio MC, Chambon P, Ryall G. Expression of the pS2 gene in normal, benign and neoplastic human stomach. *Int J Cancer* 1989; 44: 806-812
- 43 Park WS, Oh RR, Park JY, Lee JH, Shin MS, Kim HS, Lee HK, Kim YS, Kim SY, Lee SH, Yoo NJ, Lee JY. Somatic mutations of the trefoil factor family 1 gene in gastric cancer. *Gastroenterology* 2000; 119: 691-698
- 44 Park WS, Oh RR, Park JY, Yoo NJ, Lee SH, Shin MS, Kim SY, Kim YS, Lee JH, Kim HS, An WG, Lee JY. Mapping of a new target region of allelic loss at 21q22 in primary gastric cancers. *Cancer Lett* 2000; 159: 15-21
- 45 Fujimoto J, Yasui W, Tahara H, Tahara E, Kudo Y, Yokozaki H, Tahara E. DNA hypermethylation at the pS2 promoter region is associated with early stage of stomach carcinogenesis. *Cancer Lett* 2000; 149: 125-134
- 46 Carvalho R, Kayademi T, Soares P, Canedo P, Sousa S, Oliveira C, Leistenschneider P, Seruca R, Gott P, Blin N, Carneiro F, Machado JC. Loss of heterozygosity and promoter methylation, but not mutation, may underlie loss of TFF1 in gastric carcinoma. *Lab Invest* 2002; 82: 1319-1326
- 47 Yio X, Diamond M, Zhang JY, Weinstein H, Wang LH, Werther L, Itzkowitz S. Trefoil factor family-1 mutations enhance gastric cancer cell invasion through distinct signaling pathways. *Gastroenterology* 2006; 130: 1696-1706
- 48 Tebbutt NC, Giraud AS, Inglese M, Jenkins B, Waring P, Clay FJ, Malki S, Alderman BM, Grail D, Hollande F, Heath JK, Ernst M. Reciprocal regulation of gastrointestinal homeostasis by SHP2 and STAT-mediated trefoil gene activation in gp130 mutant mice. *Nat Med* 2002; 8: 1089-1097
- 49 Giraud AS, Jackson C, Menhennott TR, Judd LM. Differentiation of the Gastric Mucosa IV. Role of trefoil peptides and IL-6 cytokine family signaling in gastric homeostasis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G1-5
- 50 Clyne M, Dillon P, Daly S, O'Kennedy R, May FE, Westley BR, Drumm B. *Helicobacter pylori* interacts with the human single-domain trefoil protein TFF1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 7409-7414
- 51 Regalo G, Wright NA, Machado JC. Trefoil factors: from ulceration to neoplasia. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 2910-2915
- 52 Fox CA, Sapinoso LM, Zhang H, Zhang W, McLeod HL, Petroni GR, Mullick T, Moskaluk CA, Frierson HF, Hampton GM, Powell SM. Altered expression of TFF-1 and CES-2 in Barrett's Esophagus and associated adenocarcinomas. *Neoplasia* 2005; 7: 407-416
- 53 Kim DH, Kim JW, Cho JH, Baek SH, Kakar S, Kim GE, Sleisenger MH, Kim YS. Expression of mucin core proteins, trefoil factors, APC and p21 in subsets of colorectal polyps and cancers suggests a distinct pathway of pathogenesis of mucinous carcinoma of the colorectum. *Int J Oncol* 2005; 27: 957-964
- 54 Rodrigues S, Rodrigue CM, Attoub S, Flejou JF, Bruyneel E, Bracke M, Emami S, Gespach C. Induction of the adenoma-carcinoma progression and Cdc25A-B phosphatases by the trefoil factor TFF1 in human colon epithelial cells. *Oncogene* 2006; 25: 6628-6636

编辑 何燕 电编 郭海丽