世界华人消化杂志®
wcjd@wjgnet.com

世界华人消化杂志 2007年3月28日; 15(9): 986-990
ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R

文献综述 REVIEW

蛋白酶激活受体-2与消化系统疾病的研究进展

刘 建, 李 非

■背景资料
蛋白酶激活受体-2(PAR-2)是10余年前发现的一种细胞膜表面受体, 属于G蛋白耦联受体家族. PAR-2广泛分布于全身多种器官组织, 可被多种分子激活, 其中最有效的生理激活剂是胰蛋白酶. 目前关于PAR-2病理生理作用的研究主要集中在消化系统、肿瘤、心血管系统、变态反应、疼痛等.

刘建, 李非, 首都医科大学宣武医院普外科 北京市 100053
通讯作者: 刘建, 100053, 北京市宣武区长椿街45号, 首都医科大学宣武医院普外科. walterasdfg@163.com
电话: 010-83198835 传真: 010-83198731
收稿日期: 2007-01-15 接受日期: 2007-01-31

New developments in the relationship between protease activated recerptor-2 and alimentary system diseases

Jian Liu, Fei Li

Jian Liu, Fei Li, Department of general surgery, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China
Correspondence to: Jian Liu, Department of general surgery, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, 45 Changchun Street, Beijing, 100053, China. walterasdfg@163.com
Received: 2007-01-15 Accepted: 2007-01-31

Abstract
Protease-activated receptor-2 (PAR-2) is a G-protein-coupled receptor, and its special molecule structure and activation way are similar to other protease-activated receptors. PAR-2 is widely distributed in alimentary system and series of effects are produced when it is activated by certain proteases. For example, PAR-2 exerts gastric mucosal cytoprotective effect, influences the secretion of digestive glands and movement of gastrointestinal tract, participates in the development of pancreatitis, and associates closely with malignant tumors in alimentary system. More and more researches are now focusing on the relationship between PAR-2 and alimentary system diseases.

Key Words: Protease activated recerptor-2; Gastric mucosal cytoprotective effect; Pancreatitis; Cancer

Liu J, Li F. New developments in the relationship between protease activated recerptor-2 and alimentary system diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2007;15(9):986-990

摘要
蛋白酶激活受体-2(protease activated receptor-2, PAR-2)属于G蛋白耦联受体, 具有蛋白酶受体家族较特异的分子结构与激活方式, 广泛分布于胃肠道, 可被多种蛋白酶激活, 产生多种生物学效应, 包括影响多种消化腺的分泌, 具有胃黏膜保护作用, 影响胃肠道运动, 参与胰腺炎的发生、发展, 与消化道恶性肿瘤密切相关. PAR-2与消化系统疾病的关系正成为当前研究的一个热点.

关键词: 蛋白酶激活受体-2; 胃黏膜保护; 胰腺炎; 癌

刘建, 李非. 蛋白酶激活受体-2与消化系统疾病的研究进展. 世界华人消化杂志 2007;15(9):986-990
http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/986.asp

0 引言
Nystedt[1]于1994年首先在鼠DNA序列中发现了一种G蛋白耦联受体的基因序列, 表达出的目的蛋白因具有类似于凝血酶受体的结构和活化机制, 故被命名为蛋白酶激活受体-2(protease activated receptor-2, PAR-2). PAR-2属于蛋白酶激活受体家族(PARs), 该家族目前已发现的受体有4种亚型, 分别被命名为PAR-1, PAR-2, PAR-3, PAR-4. PAR-2在体内分布较广泛, 尤其是胃肠道; 胃肠道内同时富含能将其激活的多种蛋白酶, 被激活后可产生多种生物学效应, 影响消化系统功能, 与消化系统疾病关系密切, 本文将近年研究进展综述如下.

1 PAR-2的结构特点及激活
人PAR-2基因位于5q13, 由两个外显子组成. 在蛋白质水平推测由397个氨基酸残基构成, 与大鼠PAR-2的氨基酸序列有83%的同源性. 分子结构方面, PAR-2由细胞外区(N-末端和细胞外袢)、跨膜区(7个跨膜螺旋)及细胞内区(细胞内袢和C-末端)组成[2]. 其中N-末端含丝氨酸蛋白酶裂解位点, 细胞外袢在PAR-2激活过程中起关键作用, 而C-端可能在受体活化后起介导信号转导的作用. PAR-2可被体内多种分子激活, 目

前已发现的有: 胰蛋白酶、类胰蛋白酶、膜型丝氨酸蛋白酶-1、人气道胰蛋白酶样蛋白酶、精子顶体酶、组织因子Xa、活化的凝血因子VIIa和Xa、具有丝氨酸蛋白酶活性的尘螨抗原等. 人工合成的PAR-2活化肽如丝-亮-异亮-甘-精-亮(SLIGRL)也具有激活作用.

PAR-2的生理激活有赖于上述分子对受体N-末端的裂解. 激活剂识别裂解位点, 裂解N-末端的特殊部位, 完整受体的N-末端被裂解后形成新的N-末端(即系锁配体), 系锁配体与细胞外袢相互作用进而激活PAR-2. 激活PAR-2后的大部分信号传导途径是由活化磷脂酶C通过$G_{q/11}$蛋白介导的[3]. PAR-2的激活是不可逆的, 即N-末端一旦被裂解, 蛋白酶的裂解部位丢失, 故不能够被再次裂解. 激活剂持续或反复刺激可导致受体对激活剂的反应性下降(即受体脱敏), 脱敏后的PAR-2还可复敏, PAR-2的脱敏及复敏与PAR-2内陷有关. 一些人工合成的短肽包括PAR-2活化肽及反义活化肽本身无蛋白酶活性, 不能裂解受体N-末端, 但可直接结合到细胞外袢上起激活PAR-2的作用. 这些短肽仅含几个氨基酸序列, 实验研究中被用来激活或封闭PAR-2.

2 PAR-2与消化系统疾病的关系

2.1 唾液腺 腮腺、舌下腺及颌下腺均已发现有PAR-2的表达. 腮腺腺泡细胞PAR-2被激活后可刺激唾液及淀粉酶的分泌[4], 并可引起三叉神经伤害性神经元的活化. 激活鼠舌下腺PAR-2可刺激淀粉酶及黏液的分泌[5], 酪氨酸激酶抑制剂可以减少黏液的分泌量[6].

2.2 食管 食管上皮细胞已发现PAR-2的表达. 食管炎症时白介素-8水平升高, 而胰蛋白酶或PAR-2活化肽可促进食管上皮细胞分泌IL-8, 与食管炎的发生有关[7]; Naito *et al*[8]也得出了类似结论.

2.3 胃 PAR-2在胃主细胞胞膜及胞质均有表达, 被激活后可通过Ca^{2+}-ERK依赖的途径刺激胃蛋白酶原的分泌[9]. PAR-2活化肽可抑制卡巴胆碱、胃泌素、2-甲基-D-葡萄糖引起的胃酸分泌[10], 同时刺激黏液的分泌, 呈现剂量依赖性. 静脉给活化肽可引起胃血流量的短暂增加, 通过刺激感觉神经元分泌CGRP及缓激肽可以明显减轻盐酸/乙醇、吲哚美辛导致的胃黏膜损害, 且随PAR-2浓度的增加损害程度减轻[11]. 蛋白酶激活受体-1(PAR-1)也具有胃黏膜保护作用, 但两者作用机制不同. PAR-2还可影响胃的运动, 引起胃纵形肌的收缩, 这种作用可被环氧化酶抑制剂及酪氨酸激酶抑制剂所阻断[12]. 在胃底则具有引起舒张及随后收缩的双重效应.

2.4 肠道 在肠道PAR-2分布于肠道上皮细胞顶端及基膜侧、平滑肌细胞、成纤维细胞、肌间及黏膜下神经丛神经元、内皮细胞及一些免疫细胞. 生理情况下上皮细胞就直接暴露于胰蛋白酶、类胰蛋白酶、细菌分泌的一些蛋白酶等. (1)对分泌功能的影响: 激活PAR-2可促进小肠、结肠、直肠氯离子的分泌, 进而可能引起腹泻, 这一过程在小肠与肠神经系统无关, 在结肠则依赖神经元的参与. 还发现激活PAR-2能刺激前列腺素E_2和F_1的分泌, 可能具有调节肠道分泌及肠道保护的作用[13]; (2)对肠道运动的影响: 激活PAR-2后通过神经机制促进小肠平滑肌的运动, 这一过程依赖感觉神经通路及NK_1及NK_2受体的参与[14]. 在体外, PAR-2激活剂可抑制结肠环形肌的自主性收缩, 纵形肌则呈现收缩或先松弛随后收缩的双期效应; (3)其他: PAR-2可介导肠道的痛觉过敏, 如结肠内灌注PAR-2活化肽可加重腹痛. PAR-2还参与肠道炎症的发生[15], 在结肠炎症中的作用是复杂的, 既有前炎性效应又有抗炎效应. Jacob *et al*[16]认为, 应激状态及炎症时, 肥大细胞释放类胰蛋白酶激活结肠上皮细胞的PAR-2, 增加上皮的通透性, 促进炎症反应. 结肠内给予PAR-2激动剂可引起结肠炎症的迅速发展, 辣椒素敏感性神经元、NO和细胞渗透性改变参与了此机制[17]. 而Fiorucci *et al*[18]皮下给PAR-2活化肽可以阻止Th1细胞介导的实验性结肠炎的发展, 减轻炎症程度, 呈现剂量依赖性. 肠易激综合征时肠道生理的变化包括肠道运动模式的改变、炎症介质的释放、肠道通透性的改变、离子转运障碍及改变伤害性疼痛的产生等, 而这些改变均有PAR-2的参与, 推测PAR-2与肠易激综合征的发生有关.

2.5 胆囊及肝脏 激活离体胆囊内PAR-2后可引起剂量依赖性的胆囊收缩效应, 这一过程与神经机制无关, 可能是由前列腺素的释放引起[19]. 在肝脏则可刺激星状细胞的增生和胶原的形成, 可能与肝脏纤维化的维持有关[20]. 肝硬变时肝内肥大细胞的数量增加,而PAR-2 mRNA及蛋白的表达与肥大细胞的量呈正比[21].

2.6 胰腺 PAR-2在胰腺腺泡及导管细胞高表达[22], 导管或细胞间隙的胰蛋白酶原活化后即可激活细胞膜上的PAR-2, 而胰蛋白酶是目前发现的最有效的PAR-2生理激活剂, 因而PAR-2与胰腺疾

■研发前沿

目前研究热点主要集中在PAR-2对恶性肿瘤生物学行为、对胃黏膜保护作用、对消化系统炎症的影响等. 但仍有许多问题有待解决, 研究的当务之急是尽快发现能特异性阻断PAR-2活性的多肽或抗体.

■同行评价
本文综述了PAR-2与消化系统疾病的研究进展, 内容较新, 有参考价值和一定的指导意义.

病的关系引起了人们的关注. (1)对胰腺外分泌的影响: 激活PAR-2后胰液的分泌量先增加, 之后经历了先短暂下降后轻度升高的过程[4]; 十二指肠内淀粉酶的量增加, NO可能参与PAR-2介导的胰腺淀粉酶的分泌[23]. 向离体胰腺腺泡细胞培养液中加入胰蛋白酶或PAR-2活化肽后发现淀粉酶水平升高. 另有体外实验发现激活PAR-2后$HCO3^-$的分泌减少, 提示可能是胰腺炎时胰液分泌受到抑制的原因[24]; (2)胰腺细胞损害时的表达及作用: 腺泡/导管细胞在胰腺损伤时高表达PAR-2[25]. PAR-2可参与胰腺炎的发生及发展, 在胰腺炎时可能发挥胰腺局部保护作用. 当使用PAR-2活化肽预处理腺泡细胞并暴露于低浓度胆汁时细胞死亡率下降, 提示PAR-2可能拮抗腺泡和导管细胞的细胞损害[22]. PAR-2基因缺失的胰腺炎模型大鼠其胰腺炎症程度要明显重于野生型组, 使用PAR-2活化肽预处理后胰腺炎症程度明显减轻[22,26]. 但也有研究表明, PAR-2基因缺失大鼠的胰腺炎症程度与野生型组相比无明显差异[27]. PAR-2具有这种保护作用的机制尚不明确, Singh *et al*[28]认为与其促进胰腺外分泌有关. PAR-2可能还参与急性胰腺炎时的一些全身反应. 激活PAR-2后血中NF-κB, IL-8的水平升高[29]; PAR-2抗体可以抑制胰腺炎时血中IL-6, IFN-γ的升高[29]. Hirota *et al*[30]认为PAR-2活化后通过产生细胞因子提示机体胰腺腺泡细胞内已有大量胰蛋白酶产生, 即将发生腺泡细胞损害. 合并内毒素血症时胰蛋白酶对肺PAR-2的激活可以调节MIF的转录水平, 增加MIF引起的肺TLR-4的表达, 从而导致急性肺损伤的形成[31]. 激活PAR-2可使胰腺炎时动脉血压下降, 舒张压的下降更明显[22]; (3)其他: Hoogerwerf *et al*[32]认为, 胰蛋白酶通过激活PAR-2来介导急性胰腺炎时的疼痛反应; Kawabata *et al*[27]则认为, 激活PAR-2后可减轻胰腺炎相关的腹部疼痛/痛觉过敏, 但两人均认为上述过程与胰腺炎症程度本身无关. 在慢性胰腺炎合并重度纤维化时PAR-2表现为高水平, 并可通过刺激胰腺星状细胞的增生及胶原的产生来维持胰腺纤维化[33].

2.7 肿瘤 肿瘤细胞本身既可表达PAR-2, 又可分泌类胰蛋白酶等分子; 同时肿瘤微环境内充满了多种可以激活PAR-2的蛋白酶, 作用于PAR-2后可影响肿瘤细胞的增生、分化、侵袭性等; (1)胃癌: PAR-2在胃癌细胞中过表达, 体外研究发现, 他可以反式激活EGFR, 从而刺激癌细胞的增生[34]. 免疫组化检查提示, 42.1%的人胃癌组织内发现PAR-2的表达, 原发部位癌细胞的胞膜呈高表达, 表达程度还与肿瘤的浸润深度、淋巴结及静脉侵犯与否、是否有肝转移有关, 阳性表达PAR-2的肿瘤患者预后较差, 提示PAR-2与胃癌的进展有关[35]; (2)胰腺癌: 多组体内体外实验均发现PAR-2被胰蛋白酶、人工合成的活化肽激活后可刺激胰腺癌细胞系的增生. 此时COX-2的表达升高, PAR-2抗体可抑制细胞的增生; 临床上85.0%的导管内乳头状癌患者及65.8%的浸润性导管癌患者的癌组织表达PAR-2[36]; 并与癌细胞的侵袭性、纤维化的诱导有关. 肿瘤呈浸润性生长时比膨胀性生长时更多的表达PAR-2, 纤维化程度越重, PAR-2的表达越高[37]; (3)结肠癌: 激活PAR-2可刺激结肠癌细胞的增生, 甚至有些结肠癌细胞系可自主分泌胰蛋白酶, 其浓度足以激活PAR-2, 发挥自分泌或旁分泌的作用[38-39]; (4)胆囊癌: 一组临床病理分析数据表明64%的胆囊癌患者癌组织表达PAR-2, 且以乳头状腺癌多见(94%的此类患者表达PAR-2), 表达程度与肿瘤是否有淋巴结转移及静脉侵犯无关[40].

总之, PAR-2作为一种未被完全了解的丝氨酸蛋白酶受体, 广泛分布于消化道及消化腺, 其生理作用可能与促进营养物质的转运有关[41]. 目前人们对PAR-2在消化系统的活化、生物学效应等有了一定的了解, 还有必要对其与消化系统相关疾病的关系以及致病机制进行更深入的研究. 相信随着对PAR-2研究的深入及其病理生理作用的进一步阐明, PAR-2可能为某些消化系统疾病的研究提供一个新的方向, 如胃黏膜保护, 内脏疼痛及肠道炎症性疾病的治疗, 肠易激综合征的治疗, 急性胰腺炎的发病机制及治疗, 消化道恶性肿瘤的研究等.

3 参考文献

1 Nystedt S, Emilsson K, Wahlestedt C, Sundelin J. Molecular cloning of a potential proteinase activated receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 9208-9212
2 Macfarlane SR, Seatter MJ, Kanke T, Hunter GD, Plevin R. Proteinase-activated receptors. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 245-282
3 窦勇鹰, 谢立群, 李俊美, 华建平. 蛋白酶激活受体的研究进展. 世界华人消化杂志 2006; 14: 1206-1209
4 Kawabata A, Nishikawa H, Kuroda R, Kawai K, Hollenberg MD. Proteinase-activated receptor-2 (PAR-2): regulation of salivary and pancreatic exocrine secretion *in vivo* in rats and mice. *Br J Pharmacol* 2000; 129: 1808-1814
5 Nishikawa H. Roles of protease-activated receptor-2 (PAR-2), a G protein-coupled receptor, in

modulation of exocrine gland functions. *Yakugaku Zasshi* 2006; 126: 481-488
6 Kawabata A, Morimoto N, Nishikawa H, Kuroda R, Oda Y, Kakehi K. Activation of protease-activated receptor-2 (PAR-2) triggers mucin secretion in the rat sublingual gland. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 270: 298-302
7 Yoshida N, Katada K, Handa O, Takagi T, Kokura S, Naito Y, Mukaida N, Soma T, Shimada Y, Yoshikawa T, Okanoue T. Interleukin-8 production via protease-activated receptor 2 in human esophageal epithelial cells. *Int J Mol Med* 2007; 19: 335-340
8 Naito Y, Uchiyama K, Kuroda M, Takagi T, Kokura S, Yoshida N, Ichikawa H, Yoshikawa T. Role of pancreatic trypsin in chronic esophagitis induced by gastroduodenal reflux in rats. *J Gastroenterol* 2006; 41: 198-208
9 Kawao N, Sakaguchi Y, Tagome A, Kuroda R, Nishida S, Irimajiri K, Nishikawa H, Kawai K, Hollenberg MD, Kawabata A. Protease-activated receptor-2 (PAR-2) in the rat gastric mucosa: immunolocalization and facilitation of pepsin/pepsinogen secretion. *Br J Pharmacol* 2002; 135: 1292-1296
10 Nishikawa H, Kawai K, Nishimura S, Tanaka S, Araki H, Al-Ani B, Hollenberg MD, Kuroda R, Kawabata A. Suppression by protease-activated receptor-2 activation of gastric acid secretion in rats. *Eur J Pharmacol* 2002; 447: 87-90
11 Kawabata A, Kinoshita M, Nishikawa H, Kuroda R, Nishida M, Araki H, Arizono N, Oda Y, Kakehi K. The protease-activated receptor-2 agonist induces gastric mucus secretion and mucosal cytoprotection. *J Clin Invest* 2001; 107: 1443-1450
12 al-Ani B, Saifeddine M, Hollenberg MD. Detection of functional receptors for the proteinase-activated-receptor-2-activating polypeptide, SLIGRL-NH2, in rat vascular and gastric smooth muscle. *Can J Physiol Pharmacol* 1995; 73: 1203-1207
13 Ossovskaya VS, Bunnett NW. Protease-activated receptors: contribution to physiology and disease. *Physiol Rev* 2004; 84: 579-621
14 Zhao A, Shea-Donohue T. PAR-2 agonists induce contraction of murine small intestine through neurokinin receptors. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285: G696-703
15 Yoshida N, Isozaki Y, Takagi T, Takenaka S, Uchikawa R, Arizono N, Yoshikawa T, Okanoue T. Review article: anti-tryptase therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 Suppl 4: 249-255
16 Jacob C, Yang PC, Darmoul D, Amadesi S, Saito T, Cottrell GS, Coelho AM, Singh P, Grady EF, Perdue M, Bunnett NW. Mast cell tryptase controls paracellular permeability of the intestine. Role of protease-activated receptor 2 and beta-arrestins. *J Biol Chem* 2005; 280: 31936-31948
17 Cenac N, Garcia-Villar R, Ferrier L, Larauche M, Vergnolle N, Bunnett NW, Coelho AM, Fioramonti J, Bueno L. Proteinase-activated receptor-2-induced colonic inflammation in mice: possible involvement of afferent neurons, nitric oxide, and paracellular permeability. *J Immunol* 2003; 170: 4296-4300
18 Fiorucci S, Mencarelli A, Palazzetti B, Distrutti E, Vergnolle N, Hollenberg MD, Wallace JL, Morelli A, Cirino G. Proteinase-activated receptor 2 is an anti-inflammatory signal for colonic lamina propria lymphocytes in a mouse model of colitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 13936-13941
19 Tognetto M, Trevisani M, Maggiore B, Navarra G, Turini A, Guerrini R, Bunnett NW, Geppetti P, Harrison S. Evidence that PAR-1 and PAR-2 mediate prostanoid-dependent contraction in isolated guinea-pig gallbladder. *Br J Pharmacol* 2000; 131: 689-694
20 Gaca MD, Zhou X, Benyon RC. Regulation of hepatic stellate cell proliferation and collagen synthesis by proteinase-activated receptors. *J Hepatol* 2002; 36: 362-369
21 Xu KS, Li Q, Zhou X. Changes of mast cells and protease activated receptor-2 in experimental rat liver fibrosis. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2006; 14: 753-756
22 Namkung W, Han W, Luo X, Muallem S, Cho KH, Kim KH, Lee MG. Protease-activated receptor 2 exerts local protection and mediates some systemic complications in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2004; 126: 1844-1859
23 Kawabata A, Kuroda R, Nishida M, Nagata N, Sakaguchi Y, Kawao N, Nishikawa H, Arizono N, Kawai K. Protease-activated receptor-2 (PAR-2) in the pancreas and parotid gland: Immunolocalization and involvement of nitric oxide in the evoked amylase secretion. *Life Sci* 2002; 71: 2435-2446
24 Alvarez C, Regan JP, Merianos D, Bass BL. Protease-activated receptor-2 regulates bicarbonate secretion by pancreatic duct cells *in vitro*. *Surgery* 2004; 136: 669-676
25 Olejar T, Matej R, Zadinova M, Pouckova P. Expression of proteinase-activated receptor 2 during taurocholate-induced acute pancreatic lesion development in Wistar rats. *Int J Gastrointest Cancer* 2001; 30: 113-121
26 Sharma A, Tao X, Gopal A, Ligon B, Andrade-Gordon P, Steer ML, Perides G. Protection against acute pancreatitis by activation of protease-activated receptor-2. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288: G388-395
27 Kawabata A, Matsunami M, Tsutsumi M, Ishiki T, Fukushima O, Sekiguchi F, Kawao N, Minami T, Kanke T, Saito N. Suppression of pancreatitis-related allodynia/hyperalgesia by proteinase-activated receptor-2 in mice. *Br J Pharmacol* 2006; 148: 54-60
28 Singh VP, Bhagat L, Navina S, Sharif R, Dawra R, Saluja AK. PAR-2 Protects against Pancreatitis by Stimulating Exocrine Secretion. *Gut* 2006
29 Maeda K, Hirota M, Kimura Y, Ichihara A, Ohmuraya M, Sugita H, Ogawa M. Proinflammatory role of trypsin and protease-activated receptor-2 in a rat model of acute pancreatitis. *Pancreas* 2005; 31: 54-62
30 Hirota M, Ohmuraya M, Baba H. The role of trypsin, trypsin inhibitor, and trypsin receptor in the onset and aggravation of pancreatitis. *J Gastroenterol* 2006; 41: 832-836
31 Matsuda N, Nishihira J, Takahashi Y, Kemmotsu O, Hattori Y. Role of macrophage migration inhibitory factor in acute lung injury in mice with acute pancreatitis complicated by endotoxemia. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 35: 198-205
32 Hoogerwerf WA, Shenoy M, Winston JH, Xiao SY,

He Z, Pasricha PJ. Trypsin mediates nociception via the proteinase-activated receptor 2: a potentially novel role in pancreatic pain. *Gastroenterology* 2004; 127: 883-891
33 Masamune A, Kikuta K, Satoh M, Suzuki N, Shimosegawa T. Protease-activated receptor-2-mediated proliferation and collagen production of rat pancreatic stellate cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 312: 651-658
34 Caruso R, Pallone F, Fina D, Gioia V, Peluso I, Caprioli F, Stolfi C, Perfetti A, Spagnoli LG, Palmieri G, Macdonald TT, Monteleone G. Protease-activated receptor-2 activation in gastric cancer cells promotes epidermal growth factor receptor transactivation and proliferation. *Am J Pathol* 2006; 169: 268-278
35 Fujimoto D, Hirono Y, Goi T, Katayama K, Hirose K, Yamaguchi A. Expression of protease activated receptor-2 (PAR-2) in gastric cancer. *J Surg Oncol* 2006; 93: 139-144
36 Yada K, Shibata K, Matsumoto T, Ohta M, Yokoyama S, Kitano S. Protease-activated receptor-2 regulates cell proliferation and enhances cyclooxygenase-2 mRNA expression in human pancreatic cancer cells. *J Surg Oncol* 2005; 89: 79-85
37 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
38 Ducroc R, Bontemps C, Marazova K, Devaud H, Darmoul D, Laburthe M. Trypsin is produced by and activates protease-activated receptor-2 in human cancer colon cells: evidence for new autocrine loop. *Life Sci* 2002; 70: 1359-1367
39 Soreide K, Janssen EA, Korner H, Baak JP. Trypsin in colorectal cancer: molecular biological mechanisms of proliferation, invasion, and metastasis. *J Pathol* 2006; 209: 147-156
40 Shibata K, Yada K, Matsumoto T, Sasaki A, Ohta M, Kitano S. Protease-activating-receptor-2 is frequently expressed in papillary adenocarcinoma of the gallbladder. *Oncol Rep* 2004; 12: 1013-1016
41 Matej R, Housa D, Olejar T. Acute pancreatitis: proteinase-activated receptor-2 as Dr. Jekyll and Mr. Hyde. *Physiol Res* 2006; 55: 467-474

电编 张敏 编辑 王晓瑜

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

欢迎订阅2007年《世界华人消化杂志》

本刊讯 《世界华人消化杂志》为中国科技核心期刊、2003年百种中国杰出学术期刊、《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊、中国科技论文统计源期刊, 《世界华人消化杂志》发表的英文摘要被美国《化学文摘（Chemical Abstracts）》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘（EMBASE/Excerpta Medica）》, 俄罗斯《文摘杂志（Abstracts Journals）》收录.

《世界华人消化杂志》综合介绍以下领域的内容: 消化基础研究、消化临床研究、消化内科、消化内镜、消化外科、消化肿瘤、消化介入治疗、消化护理、消化医学影像、消化病理、消化预防医学、消化误诊误治、消化中西医结合、消化检验、消化新技术应用、消化病诊断、消化病治疗、消化新药应用、消化专家门诊.

《世界华人消化杂志》2007年由北京报刊发行局发行, 国际标准刊号 ISSN 1009-3079，国内统一刊号CN 14-1260/R, 邮发代号82-262, 出版日期每月8, 18, 28日, 月价72.00, 年价864元. 欢迎广大消化科医务工作者及科教研人员、各大图书馆订阅.联系地址: 100023, 北京市2345信箱, 世界胃肠病学杂志社. 联系电话: 010-85381901-1020; 传真: 010-85381893; E-mail: wcjd@wjgnet.com; 网址: www.wjgnet.com.