

PARs与消化系肿瘤关系的研究进展

李 轩, 谢立群

李轩, 谢立群, 武警医学院附属医院消化科 天津市 300162
作者贡献分布: 本文由李轩综述, 谢立群审校.
通讯作者: 谢立群, 300162, 天津市, 武警医学院附属医院消化科. jwys_1983@hotmail.com
电话: 022-60578763
收稿日期: 2008-10-16 修回日期: 2008-11-28
接受日期: 2008-12-01 在线出版日期: 2009-07-28

Advances in the relationship between protease-activated receptors and digestive system tumors

Xuan Li, Li-Qun Xie

Xuan Li, Li-Qun Xie, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Medical College of Chinese People's Armed Police Force, Tianjin 300162, China
Correspondence to: Li-Qun Xie, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Medical College of Chinese People's Armed Police Force, Tianjin 300162, China. jwys_1983@hotmail.com
Received: 2009-10-16 Revised: 2009-11-28
Accepted: 2009-12-01 Published online: 2009-07-28

Abstract

Protease-activated receptors (PARs), belonging to a family of G-protein-coupled seven-transmembrane-domain receptors, are widely distributed in digestive organs. PARs are highly expressed in digestive system tumors, and their expression is positively correlated with the malignancy, invasiveness and metastasis of digestive system neoplasm. PAR agonists are able to promote the proliferation, invasion and metastasis of tumor cells *in vitro*. The role of PARs in tumor cells depends on a variety of signal transduction pathways. However, the mechanism underlying their role in the proliferation, invasion and metastasis of tumor cells remains unclear. In this article, we will review their role in the development and progression of digestive system tumors and the molecular mechanism underlying such role.

Key Words: Protease-activated receptor; Tumor; Digestive system

Li X, Xie LQ. Advances in the relationship between protease-activated receptors and digestive system tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(21): 2179-2183

摘要

蛋白酶激活受体(protease-activated receptor, PARs)家族是一类与G蛋白相偶联、有7个跨膜单位的受体家族,广泛分布于消化系统脏器及组织. PARs与消化系肿瘤关系密切,主要表现在PARs在肿瘤组织中高表达,其表达与肿瘤的恶性程度及侵袭转移能力正相关性. 体外研究表明,利用PARs的激动剂干预肿瘤细胞,可加强其增殖、侵袭转移能力. PARs对肿瘤细胞增殖、侵袭能力的调控依赖于多种信号转导途径,其作用机制尚不明确,现就此作一综述.

关键词: 蛋白酶激活受体; 肿瘤; 消化系统

李轩, 谢立群. PARs与消化系统肿瘤关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17(21): 2179-2183
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/2179.asp>

0 引言

蛋白酶激活受体(protease activated receptors, PARs)属于与G蛋白相偶联、有7个跨膜单位的受体家族,广泛分布于各个组织和系统中. PARs在消化系统中发挥多种生理学作用,能够促进胃黏液分泌、调节离子转运、调节胃肠动力. 新近发现,PARs还与消化系肿瘤的增殖、生长、转移具有密切关系,关于PARs对肿瘤的影响作用及其分子机制的研究也越来越多,并取得了新的进展,本文就当前PARs在消化系统肿瘤中的作用及其分子机制的研究进展综述如下.

1 PARs受体家族结构、激活特点及分布

PARs属于与G蛋白相偶联、有7个跨膜单位的受体家族. 最早发现的蛋白酶激活受体被称为PAR-1,后来的为PAR-2、PAR-3、PAR-4. PARs家族成员均有7个疏水的螺旋状跨膜区域,形成3个胞外环状结构和3个胞内环状结构,还有1个胞内C-端和胞外N-端. PAR-1、PAR-2和PAR-3的基因紧密定位于染色体的同一位点,位于5q13, PAR4基因则相距较远,位于19p12^[1]. 人类的PAR1为编码425个氨基酸残基的蛋白, PAR2

■背景资料

PARs在消化系统中发挥多种生理学作用,能够促进胃黏液分泌、调节离子转运、调节胃肠动力. 新近发现,PARs还与消化系肿瘤的增殖、生长、转移具有密切关系,关于PARs对肿瘤的影响作用及其分子机制的研究也越来越多,并取得了新的进展.

■同行评议者

施瑞华, 教授, 南京医科大学第一附属医院消化科

■研究前沿

PARs在肿瘤的增殖、生长、转移中起着关键作用, 基于PARs相关的肿瘤治疗方案必将成为新的研究热点.

和PAR1有30%的氨基酸同源性, PAR3和PAR1、PAR2有28%的序列同源性, PAR4和其他PARs有33%的同源性, 主要表现在氨基和羧基端有明显的不同.

胰蛋白酶和类胰蛋白酶是最早被发现的蛋白酶激活受体的天然激动剂^[2]. 胰蛋白酶可以激活PAR-2、PAR-3及PAR-4, 而类胰蛋白酶只能激活PAR-2. 后来又陆续发现凝血酶、凝血因子VIIa/组织因子复合物、凝血因子Xa等也可激活PARs. 其中凝血酶作用可以激活PAR-1、PAR-3和PAR-4, 人类PAR-1和PAR-3对浓度在nmol以下的凝血酶即有反应, 而PAR-4则需要较高浓度的凝血酶才能被激活. 近期研究发现, 模仿配体区域合成的激动肽(agonist peptide, AP)也可直接激活PARs, 这些合成肽已用于PARs功能的研究. 已知4种人类PARs的激动肽序列如下: PAR1为NH₂-SFLLRN, PAR2为NH₂-SLIGKV, PAR3为NH₂-TFRGAP, PAR4为NH₂-GYPGQV^[3]. 除了激动剂, PAR-1^[4]和PAR-2^[5]的拮抗剂也已经被合成, 并且被应用于肿瘤和炎症的研究中.

PARs广泛分布于各种组织和系统, 激活后引起多种生理病理作用. 人体内几乎所有细胞中都有不同类型PARs的存在与表达, 其生理功能非常广泛, 包括诱发凝血反应、促进细胞分裂与增殖、释放炎症介质或细胞因子调控局部炎症反应^[6]、收缩子宫、胃肠道和气管平滑肌、调节血管张力等^[7]. 激活PARs能够刺激胞质磷脂酶C、A和D, 激活蛋白激酶C、有丝分裂原激活蛋白激酶和酪氨酸蛋白激酶, 暂时升高胞质游离钙离子的浓度, 开放细胞膜离子通道, 并促进细胞生长^[8].

2 PARs与消化系统肿瘤

越来越多的研究表明, PAR与肿瘤的增殖和转移具有密切关系. 在众多的肿瘤中都有PARs表达, 且强度高于正常组织细胞, 学者们认为激活后的PAR很可能通过下游的信号通路促进了肿瘤的增殖和转移. 但在不同的组织细胞中, PAR的表达程度并不相同, PAR调控肿瘤细胞增殖、生长、转移的方式也一样, 即使同一肿瘤中PARs家族的各个成员之间也有很大差别.

2.1 PARs在消化系统肿瘤中的表达及作用

2.1.1 结肠癌: Darmoul *et al* 研究发现, PAR-1只有在结肠癌细胞中才有表达, 在正常的结肠组织中并无表达. 如果用凝血酶和蛋白酶激活受体-1激动剂(protease activated receptors-1-activated-

peptide, PAR-1-AP-1)处理休眠期的结肠癌细胞, 会使细胞出现极明显的有丝分裂反应. 另外, 用凝血酶和PAR-1-AP-1激活结肠癌细胞的PAR-1, 细胞侵袭和迁移能力明显增强^[9]. PAR-2也在结肠癌组织及细胞中广泛表达, 对10种结肠癌细胞系进行PAR-2 mRNA水平和蛋白水平进行研究后发现, HT-29, C119A, Caco-2, SW480, HCT-8和T84等6种结肠癌细胞PAR-2表达水平较高, 而在其他结肠癌细胞株中PAR-2仅有较低水平的mRNA表达. 进一步研究还发现PAR-2蛋白只表达在细胞表面, 当用1-100 nmol/L浓度的胰蛋白酶或10-100 μ mol/L浓度的蛋白酶激活受体-2激动剂(protease activated receptors-2-activated-peptide, PAR-2-AP-2)刺激HT-29细胞时, 细胞内钙离子浓度明显增加, 细胞表现出强烈的有丝分裂反应, 细胞数量增加3倍^[10].

2.1.2 胃癌: PAR-1在胃癌中有表达, 但对胃癌组织及正常组织中PAR-1的对照研究还未见报道. PAR-2在大部分胃癌中癌细胞表达呈阳性, 且其表达与胃癌细胞的淋巴侵犯、静脉侵犯、肝转移密切相关. 值得注意的是PAR-2表达阳性的患者其预后要比PAR-2表达阴性的患者预后差^[11].

Caruso *et al* 研究发现, PAR-2激活后可以促进胃癌细胞的增殖^[12]. 而激活PAR-1和PAR-2均能促进胃癌细胞向周边组织的黏附. PAR-1激活后可促使整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 介导的胃癌细胞MKN-1向玻璃粘连蛋白黏附, 而PAR-2激活后则促使胃癌细胞向纤维黏合蛋白黏附. 这两种黏附作用都可以被Src激酶抑制剂除莠霉素(herbimycin)所阻断. 其中, PAR-2介导的细胞黏附效果更为明显^[13].

2.1.3 胰腺癌: Rudroff *et al* 通过对PAR-1基因转录水平进行检测可以得知, 胰腺癌细胞中的PAR-1 mRNA的水平远高于正常组织的mRNA水平, 且在不同分化程度的胰腺癌细胞之间, PAR-1 mRNA的表达水平差距可达到25倍之多^[14]. 蛋白定量分析发现PAR-1只存在胰腺癌细胞中, 在正常的胰腺中没有表达. 另又研究表明, PAR-1作为凝血酶的受体可以促使胰腺癌细胞向癌细胞外的基质蛋白和上皮细胞黏附^[15]. Ikeda *et al* 对胰腺癌中PAR-2表达水平研究后发现, 浸润性生长的胰腺癌细胞中的PAR-2表达水平要高于膨胀性生长的胰腺癌. 而在纤维化的胰腺癌中, PAR-2的表达水平明显增高, 且纤维化胰腺癌组织中PAR-2的表达水平要高于轻微纤维化的胰

腺癌^[16]。胰蛋白酶和PAR-2激动剂(PAR-2-AP-2)处理胰腺癌细胞,可以明显促进细胞增殖^[17]。用PAR-2激动剂作用于表达PAR-2的胰腺癌细胞,发现上清液中白介素-8(interleukin-8, IL-8)明显升高。另外,IL-8受体在胰腺癌和周围的成纤维细胞中均有表达。这些结果提示PAR-2促使胰腺癌细胞释放IL-8^[18]。

2.1.4 肝癌及肝硬化: PAR-1在肝细胞癌的发展和肝癌细胞的迁移中起到重要的作用。Kaufmann *et al*研究发现,利用凝血酶和PAR-1激动剂TFLRN-NH(2)刺激肝癌细胞系,可增加肝癌细胞的透过胶原膜的跨膜活动。而这种效应可以被PAR-1的选择性拮抗剂SCH 79797所阻断,证明PAR-1可以调控肝癌细胞的迁徙,另外PAR-4的选择性激动剂AYPGKF-NH(2)也可以促进肝细胞迁移,而其拮抗剂则可减弱凝血酶介导的肝癌细胞的侵袭、转移活性。PARs还促进了肝纤维化过程。研究证实随着肝纤维化的进行性加重,肝星状细胞内PAR-1及PAR-2的表达增加,而且PAR-1-AP-1及凝血酶、PAR-2-AP-2及纤维蛋白溶酶可能分别通过PAR-1及PAR-2促进肝星状细胞的增殖和胶原纤维的增加^[19]。

2.2 PARs促进肿瘤细胞的增殖、侵犯和转移的作用机制 PARs在引起消化系肿瘤中以多种方式促进肿瘤细胞的增殖、侵犯和转移中,但归结起来,主要通过以下途径促进肿瘤细胞的增殖、侵犯和转移。

2.2.1 PAR促进肿瘤细胞的增殖的机制: 通过MMPs-EGFR-MAPK-ERK1/2途径。PAR-1和PAR-2均可通过转激活EGFR-MAPK途径促进对肿瘤细胞的增殖。Darmoul *et al*利用凝血酶和胰蛋白酶分别作用于PAR-1和PAR-2后,发现在细胞内产生了一系列变化,依次为:基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)表达上调,引起转化生长因子- α (transforming growth factor, TGF- α)释放 \rightarrow TGF- α 介导的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的激活和磷酸化 \rightarrow 细胞外信号调节激酶ERK1/2的活化和细胞增殖。这一系列的过程可被MMP抑制剂巴马司他、TGF- α 中和抗体及EGFR配体结合区域阻断性抗体所阻断。同时PAR-1的激活还诱导Src激酶的磷酸化,Src在PAR-1介导的ERK1/2激活中也起到促进作用^[20-21]。Caruso *et al*学者利用胃癌细胞的实验研究发现,通过抑制EGFR酪氨酸激酶的活性可以完全阻断由

PAR-2介导的胃癌细胞的增殖,而利用抗体阻止EGF与EGFR的结合,却不能阻止EGFR的信号传递和PAR-2诱导的细胞增殖,这一点也充分说明,PAR-2可以通过转激活EGFR受体促进细胞增殖而不依赖于EGF本身^[12]。结合以上两点也可以说明PAR-2可以转激活EGFR,且通过EGFR发挥促进细胞增殖的作用。激活后的EGFR可以刺激DNA合成和G₀期细胞进入S期,并可通过S6激酶,使S6蛋白磷酸化,促进核糖体40S亚基与mRNA结合,在蛋白质合成的调节中发挥作用。另外EGFR还可以促进细胞的恶性转化。

激活NF- κ B途径. Macfarlane *et al*实验发现利用凝血酶激活PAR-1后,可增强NF- κ B与DNA结合的活性,而且利用SB-203589和PD098059阻断P38和ERK1/2后也不能抑制有PAR-1激发的NF- κ B的活性,这提示,PAR-1激活NF- κ B是个独立的过程,而不需要经过P38和ERK1/2等经典的MAPK信号转导通路。而且NF- κ B的异常激活常导致不依赖于有丝分裂的生长和异常方式的细胞存活。除了参与癌症的恶性转化,NF- κ B还可能通过促进肿瘤血管生成、侵袭、转移来促进肿瘤的恶变。虽然尚未见PAR-2在肿瘤细胞中对NF- κ B的作用的报道,但在皮肤上皮细胞中,PAR-2可以激活NF- κ B,促进NF- κ B与DNA的结合^[22]。在肿瘤细胞中,PAR-2与NF- κ B的关系需进一步研究。

胰蛋白酶的自分泌循环. 胰蛋白酶不仅是PAR-2的激动剂,而且其合成也受到PAR-2的调控,Ducroc *et al*在结肠癌细胞中发现,随着PAR-2的激活,胰蛋白酶的合成释放增加,增加的胰蛋白酶又可激活更多的PAR-2。胰蛋白酶这种自分泌循环的方式对肿瘤的增殖和转移具有重要的促进作用^[23]。

促进前列腺素合成. Yoshii *et al*学者通过实验发现,MEK抑制剂PD98059可以完全阻断PAR-2诱导的MAPK磷酸化和肿瘤细胞的增殖。同时也发现胰蛋白酶原和PAR-2可以促进前列腺素E₂合成,并利用前列腺素抑制剂吲哚美辛NS398阻断前列腺素E₂的合成,可间接抑制PAR-2诱导的癌细胞的增殖。同时利用甲磺酸卡替司他,特异性的胰蛋白酶原抑制剂,也可以以浓度依赖的方式阻断DLD-1的增殖^[24]。这充分说明PAR-2通过对前列腺素合成的调节也可间接促进结肠癌细胞的增殖生长。

2.2.2 PARs与肿瘤的转移、侵袭: 激活MMPs途

■ 相关报道

越来越多的研究表明,PAR与肿瘤的增殖和转移具有密切关系。在众多的肿瘤中都有PARs表达,且强度高于正常组织细胞,学者们认为激活后的PAR很可能通过下游的信号通路促进了肿瘤的增殖和转移。

■同行评价

本文对PRAs在消化系统常见肿瘤中的表达和作用阐述清楚, 文章符合综述要求, 总体内容充实, 学术价值较好。

径. 基质金属蛋白酶家族成员MMP-2, MMP-9和MT-MMP被认为和癌细胞侵袭密切相关, 是多种癌症的表型特征和重要预后标志^[25]. MMPs作为无活性的酶原形式分泌, 需要水解其氨基末端后才能表达活性. 人胰蛋白酶-2在激活MMPs上起更重要的作用. 胰蛋白酶-2使MMP-9前体的Arg87-Phe88肽键断裂, 使其由99 kDa的前体转化成77 kDa的活性蛋白形式, 同时在使MMP-2前体的Arg99-Lys100肽键断裂, 促进其活化上起到一定的作用^[26]. 目前研究发现, 激活PAR-1和PAR-2均可以引起宿主细胞分泌MMPs, MMPs作为蛋白水解酶本身就可以降解细胞外基质, 在肿瘤细胞的侵袭转移中起重要作用, 而且能促进TGF- α 的释放, 继而转导激活EGFR, 促进人成纤维细胞和结肠癌细胞增殖迁移.

促进血管生成. Salah *et al*在动物模型中发现, PAR1的基因表达在血管生成中起关键作用, 活化的PAR-1明显诱导血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)VEGR mRNA的表达, 增强VEGF蛋白表达^[27]. 动物实验发现, 给雄性BALB/c系小鼠皮下注射转染PAR1的SB-2细胞系之后, 可见转移瘤的血管新生及肿瘤生长明显加快, 在这一过程中, 需要VEGF、蛋白激酶C(PKC)、Src和磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)的参与. 而采用无转染PAR1的SB-2细胞的对照小鼠血管新生和肿瘤生长都比较慢.

重塑癌细胞骨架. Evenram *et al*研究发现PAR-1激活后可诱导细胞骨架的重组和黏着斑复合物的形成, 促进胸腺癌细胞的恶性侵袭^[28]. Ge *et al*也发现, 在具有转移性乳腺癌细胞中, PAR-2在细胞表面分布并不均匀. 利用胰蛋白酶激活PAR-2后, 可使肿瘤细胞骨架重塑, PAR-2、beta-arrestin-2、ERK1/2在癌细胞伪足部位的定位从引起细胞极性的改变, 进而促进细胞迁移^[29].

PAR-1和PAR-4触发的肝癌细胞迁移可以通过抑制一系列的关键的信号的关键分子来阻断, 包括G(i)/G(o)family家族的G蛋白, MMPs, ERK/MAPKinase, 周期性AMP依赖蛋白激酶(cyclic AMP-dependent protein kinase), Src酪氨酸激酶和EGFR受体激酶. 这些试验结果表明指出, PAR-1和PAR-4协作的信号网络, 可以促进凝血酶介导的肿瘤细胞的迁移^[30]. 但对于PARs家族其他成员在肝癌中的作用尚未见报道. 另外Miyata *et al*报道, PAR-1和PAR-2可促进整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 依赖的胃癌细胞向周围组织黏附, 这也是PAR-1和PAR-2促进肿瘤转移和侵犯的关键步骤^[13].

3 结论

当前对PARs家族在肿瘤的发生发展中的作用及其机制的研究越来越深入, 人们已经认识到PARs在肿瘤的增殖、生长、转移中起着关键作用, 基于PARs相关的肿瘤治疗方案必将成为新的研究热点. 但PARs与肿瘤关系的研究仍然很不完善, 有待于进一步的研究.

4 参考文献

- 1 Ossovskaya VS, Bunnett NW. Protease-activated receptors: contribution to physiology and disease. *Physiol Rev* 2004; 84: 579-621
- 2 Kahn ML, Hammes SR, Botka C, Coughlin SR. Gene and locus structure and chromosomal localization of the protease-activated receptor gene family. *J Biol Chem* 1998; 273: 23290-23296
- 3 Hollenberg MD. Protease-activated receptors: PAR4 and counting: how long is the course? *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 271-273
- 4 Damiano BP, Derian CK, Maryanoff BE, Zhang HC, Gordon PA. RWJ-58259: a selective antagonist of protease activated receptor-1. *Cardiovasc Drug Rev* 2003; 21: 313-326
- 5 Hembrough TA, Swerdlow B, Swartz GM. Novel antagonists of Par-2: inhibition of tumor growth, angiogenesis, and inflammation. *Blood* 2005; 104: 11
- 6 Cunningham MA, Rondeau E, Chen X, Coughlin SR, Holdsworth SR, Tipping PG. Protease-activated receptor 1 mediates thrombin-dependent, cell-mediated renal inflammation in crescentic glomerulonephritis. *J Exp Med* 2000; 191: 455-462
- 7 Hamilton JR, Frauman AG, Cocks TM. Increased expression of protease-activated receptor-2 (PAR2) and PAR4 in human coronary artery by inflammatory stimuli unveils endothelium-dependent relaxations to PAR2 and PAR4 agonists. *Circ Res* 2001; 89: 92-98
- 8 Brass LF. Thrombin receptor antagonists: a work in progress. *Coron Artery Dis* 1997; 8: 49-58
- 9 Darmoul D, Gratio V, Devaud H, Lehy T, Laburthe M. Aberrant expression and activation of the thrombin receptor protease-activated receptor-1 induces cell proliferation and motility in human colon cancer cells. *Am J Pathol* 2003; 162: 1503-1513
- 10 Darmoul D, Marie JC, Devaud H, Gratio V, Laburthe M. Initiation of human colon cancer cell proliferation by trypsin acting at protease-activated receptor-2. *Br J Cancer* 2001; 85: 772-779
- 11 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
- 12 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 trans-activation and proliferation. *Am J Pathol* 2006; 169: 268-278
- 13 Miyata S, Koshikawa N, Yasumitsu H, Miyazaki K. Trypsin stimulates integrin $\alpha(5)\beta(1)$ -dependent adhesion to fibronectin and proliferation of human gastric carcinoma cells through activation of proteinase-activated receptor-2. *J Biol Chem* 2000;

- 275: 4592-4598
- 14 Rudroff C, Seibold S, Kaufmann R, Zetina CC, Reise K, Schäfer U, Schneider A, Brockmann M, Scheele J, Neugebauer EA. Expression of the thrombin receptor PAR-1 correlates with tumour cell differentiation of pancreatic adenocarcinoma in vitro. *Clin Exp Metastasis* 2002; 19: 181-189
 - 15 Rudroff C, Striegler S, Schilli M, Scheele J. Thrombin enhances adhesion in pancreatic cancer in vitro through the activation of the thrombin receptor PAR 1. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 472-476
 - 16 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
 - 17 Shimamoto R, Sawada T, Uchima Y, Inoue M, Kimura K, Yamashita Y, Yamada N, Nishihara T, Ohira M, Hirakawa K. A role for protease-activated receptor-2 in pancreatic cancer cell proliferation. *Int J Oncol* 2004; 24: 1401-1406
 - 18 Ikeda O, Egami H, Ishiko T, Ishikawa S, Kamohara H, Hidaka H, Takahashi M, Ogawa M. Signal of proteinase-activated receptor-2 contributes to highly malignant potential of human pancreatic cancer by up-regulation of interleukin-8 release. *Int J Oncol* 2006; 28: 939-946
 - 19 Gaça MD, Zhou X, Benyon RC. Regulation of hepatic stellate cell proliferation and collagen synthesis by proteinase-activated receptors. *J Hepatol* 2002; 36: 362-369
 - 20 Darmoul D, Gratio V, Devaud H, Peiretti F, Laburthe M. Activation of proteinase-activated receptor 1 promotes human colon cancer cell proliferation through epidermal growth factor receptor transactivation. *Mol Cancer Res* 2004; 2: 514-522
 - 21 Darmoul D, Gratio V, Devaud H, Laburthe M. Protease-activated receptor 2 in colon cancer: trypsin-induced MAPK phosphorylation and cell proliferation are mediated by epidermal growth factor receptor transactivation. *J Biol Chem* 2004; 279: 20927-20934
 - 22 Macfarlane SR, Sloss CM, Cameron P, Kanke T, McKenzie RC, Plevin R. The role of intracellular Ca²⁺ in the regulation of proteinase-activated receptor-2 mediated nuclear factor kappa B signalling in keratinocytes. *Br J Pharmacol* 2005; 145: 535-544
 - 23 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
 - 24 Yoshii M, Jikuhara A, Mori S, Iwagaki H, Takahashi HK, Nishibori M, Tanaka N. Mast cell tryptase stimulates DLD-1 carcinoma through prostaglandin- and MAP kinase-dependent manners. *J Pharmacol Sci* 2005; 98: 450-458
 - 25 Zeng ZS, Shu WP, Cohen AM, Guillem JG. Matrix metalloproteinase-7 expression in colorectal cancer liver metastases: evidence for involvement of MMP-7 activation in human cancer metastases. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 144-148
 - 26 Sorsa T, Salo T, Koivunen E, Tyynelä J, Kontinen YT, Bergmann U, Tuuttila A, Niemi E, Teronen O, Heikkilä P, Tschesche H, Leinonen J, Osman S, Stenman UH. Activation of type IV procollagenases by human tumor-associated trypsin-2. *J Biol Chem* 1997; 272: 21067-21074
 - 27 Yin YJ, Salah Z, Maoz M, Ram SC, Ochayon S, Neufeld G, Katzav S, Bar-Shavit R. Oncogenic transformation induces tumor angiogenesis: a role for PAR1 activation. *FASEB J* 2003; 17: 163-174
 - 28 Even-Ram SC, Maoz M, Pokroy E, Reich R, Katz BZ, Gutwein P, Altevogt P, Bar-Shavit R. Tumor cell invasion is promoted by activation of protease activated receptor-1 in cooperation with the alpha vbeta 5 integrin. *J Biol Chem* 2001; 276: 10952-10962
 - 29 Ge L, Shenoy SK, Lefkowitz RJ, DeFea K. Constitutive protease-activated receptor-2-mediated migration of MDA MB-231 breast cancer cells requires both beta-arrestin-1 and -2. *J Biol Chem* 2004; 279: 55419-55424
 - 30 Kaufmann R, Rahn S, Pollrich K, Hertel J, Dittmar Y, Hommann M, Henklein P, Biskup C, Westermann M, Hollenberg MD, Settmacher U. Thrombin-mediated hepatocellular carcinoma cell migration: cooperative action via proteinase-activated receptors 1 and 4. *J Cell Physiol* 2007; 211: 699-707

编辑 李军亮 电编 吴鹏联

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确. (常务副总编辑: 张海宁 2009-07-28)