

# TFF3与胃癌关系研究进展

许鸿志, 任建林

许鸿志, 任建林, 福建医科大学教学医院 厦门大学附属中山医院消化内科 福建省厦门市 361004

作者贡献分布: 文献收集、综述写作由许鸿志完成; 综述由任建林审校。

通讯作者: 任建林, 361004, 福建省厦门市, 厦门大学附属中山医院消化内科, 厦门大学消化病研究所. jianlinr@msn.com

电话: 0592-2993170 传真: 0592-2993170

收稿日期: 2008-12-28 修回日期: 2009-01-08

接受日期: 2009-01-12 在线出版日期: 2009-02-18

## Advance in relationship between TFF3 and gastric cancer

Hong-Zhi Xu, Jian-Lin Ren

Hong-Zhi Xu, Jian-Lin Ren, Department of Gastroenterology, Teaching Hospital of Fujian Medical University, Zhongshan Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen 361004, Fujian Province, China

Correspondence to: Jian-Lin Ren, Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital Affiliated to Xiamen University, Digestive Disease Institute of Xiamen University, Xiamen 361004, Fujian Province, China. jianlinr@msn.com

Received: 2008-12-28 Revised: 2009-01-08

Accepted: 2009-01-12 Published online: 2009-02-18

## Abstract

Trefoil factor family (TFF) consists of three members, including TFF1, TFF2 and TFF3. TFF has such functions as maintaining gut mucosal integrity, promoting epithelial cell restitution, as well as cell signal transduction, modulating apoptosis and enhancing invasion. Therefore, TFF plays crucial roles in the process of inflammation and tumorigenesis. Researches recently have indicated that TFF3 plays an important role in gastric cancer, especially in intestinal gastric carcinoma.

Key Words: Trefoil factor family; Trefoil factor family 3; Gastric cancer

Xu HZ, Ren JL. Advance in relationship between TFF3 and gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(5): 495-499

## 摘要

三叶因子家族包括乳癌相关肽(TFF1)、解痉多肽(TFF2)和肠三叶因子(TFF3)。三叶因子主

要功能是维持胃肠道黏膜的完整性和促进损伤上皮修复, 此外还具有细胞信号转导, 调节细胞凋亡和促进肿瘤侵袭的功能, 从而在炎症和肿瘤过程中都起到了重要作用。近年来的研究表明, TFF3与胃癌, 尤其是肠型胃癌关系密切。

关键词: 三叶因子家族; 肠三叶因子; 胃癌

许鸿志, 任建林. TFF3与胃癌关系研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17(5): 495-499

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/495.asp>

## 0 引言

三叶因子家族(trefoil factor family, TFF)是一群主要由胃肠道黏液细胞分泌的小分子多肽。1991年Suemori *et al*<sup>[1]</sup>从大鼠空肠发现了TFF3。目前公认TFF3由59个氨基酸组成, 分子中含有7个半胱氨酸残基, 其中有6个半胱氨酸残基由3个分子内二硫键相互连接, 使整个肽链扭曲形成一个三叶草状结构(P结构域)。这种三叶草形结构使TFF3具有抗蛋白酶水解、酸消化及耐热特性, 因而能在消化系复杂的环境中保持生物活性。TFF3在正常胃黏膜组织不表达或少量表达, 但在发生胃癌时, 其表达明显增加<sup>[2-3]</sup>, 提示TFF3与胃癌的发生、发展有可能关系密切。近年来三叶因子与胃癌的关系已成为研究热点之一, 本文将对TFF3的生物学功能、与胃癌的关系及其相关分子机制的研究进展作一介绍。

## 1 TFF3的结构、分布与功能

1.1 TFF3的基因定位及表达 编码人TFF3的基因定位在染色体21q22.3, 与TFF家族中另外2个成员一起按TFF1, TFF2, TFF3的顺序首尾相连, 接受共同的基因调控<sup>[4]</sup>。人TFF3基因的cDNA全长为222 bp, 共编码73个氨基酸, 前14个氨基酸为信号肽, 后59个氨基酸为成熟肽。在生理情况下, TFF3主要表达于小肠和大肠杯状细胞表达, 在正常胰腺、唾液腺、泪腺、前列腺、乳腺、子宫、呼吸道、下丘脑和垂体等也有表达<sup>[5]</sup>。有研

## ■背景资料

TFF3是一个重要的消化系黏膜保护细胞因子, 在膜保护与上皮重建、细胞增殖与凋亡, 肿瘤的侵袭方面发挥着重要作用。近年来研究表明, TFF3与胃癌关系密切, 并可能作为胃癌的独立预后因子之一。但对于TFF3在胃癌发生中作用机制及相关信号转导通路研究仍待进一步阐明。

## ■同行评议者

王晓艳, 副教授, 湖南长沙中南大学湘雅三医院消化内科

## ■研发前沿

TFF3目前研究热点集中于:(1)TFF3调节基因及信号转导通路;(2)TFF3结合蛋白及受体;(3)TFF3在胃癌及其他肿瘤发生、侵袭中的作用机制。

究表明:TFF与MUC共同表达于黏膜表面组织中,其中TFF3与MUC2共同由小肠的杯状细胞所分泌<sup>[5]</sup>。

### 1.2 TFF3的主要生物学功能

1.2.1 TFF3对胃肠黏膜的保护:目前研究认为TFF对胃肠黏膜可能的保护机制为:形成并稳定黏膜屏障;调控黏膜上皮分化;调节免疫反应和促进胃肠黏膜重建。体外及体内研究均提示TFF3在保护肠道黏膜的完整性、促进肠黏膜损伤后的重建中起重要作用。NSAIDs药物、酒精以及应激导致的胃黏膜损伤均能因外源性TFF2和TFF3的应用而减轻<sup>[6-7]</sup>。Mashimo *et al*<sup>[8]</sup>研究发现,给予硫酸右旋糖酐钠(DSS)的野生型小鼠中,只有10%出现血样腹泻,大多数未出现明显症状,而60%的TFF3缺陷小鼠出现明显的血性腹泻至死亡;此外给予重组的TFF3可使缺陷小鼠的重建功能恢复,说明TFF3在促进消化系黏膜上皮重建中起到重要作用。进一步研究发现TFF3促进上皮细胞修复的机制可能与他促进上皮细胞迁移有关。

1.2.2 TFF3与细胞增殖和分化:关于TFF3在细胞周期进程作用的研究资料不多,已报道的研究中,内源性TFF3在影响细胞增殖的作用可能存在差异。Kanai *et al*<sup>[9]</sup>研究发现,TFF3能抑制细胞外信号调节激酶(ERK)和促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)的部分通道,表明TFF3可能具有抗增殖作用,可抑制肿瘤的发生发展。Uchino *et al*<sup>[10]</sup>发现TFF3稳定转染的结肠癌细胞系LoVo和SW837中,细胞在体外生长或嫁接动物后的体内生长明显减慢,而这一效应与EGF诱导的MAPK/ERK磷酸化及活性抑制相伴随。与此相反,有文献报道内源性TFF3促进了细胞的增殖作用<sup>[11]</sup>。此外,通过RNAi技术使内源性TFF3表达抑制后,胃癌细胞系SNU-1的细胞倍增时间延长<sup>[12]</sup>,也说明TFF3可能有促进细胞增殖作用。

1.2.3 TFF3与细胞凋亡:细胞获得性的抗凋亡作用是肿瘤发生、发展中的重要步骤。Chan *et al*<sup>[12]</sup>发现反义TFF3能显著增强阿霉素诱导的细胞凋亡。Taupin *et al*<sup>[14]</sup>研究认为内源性TFF3表达能使人结肠癌细胞系抵抗血清饥饿和C2-神经酰胺诱导的细胞凋亡,这一作用依赖于磷脂酰肌醇-3-羟基激酶(PI3K)活性;同时,该研究发现TFF3能阻断P53依赖性或非P53依赖性的失巢凋亡现象,而这可能是TFF3能促进胃肠道上皮细胞迁移的机制之一。也有研究认为TFF3能激活

Akt/PKB途径介导的抗凋亡作用<sup>[13]</sup>。虽然目前多数的研究倾向于认为TFF3具有抗凋亡作用,但是Marchbank *et al*<sup>[15]</sup>研究发现转基因小鼠空肠中TFF3的异位表达并不能改变吡哆美辛介导的空肠上皮细胞凋亡作用。因此,TFF3在细胞凋亡的调控中存在串话的可能性。

## 2 TFF3与胃癌的关系

生理状态下TFF3在胃黏膜上皮很少甚至不表达,而在胃黏膜肠上皮化生及胃癌组织高表达,提示TFF3可能与胃黏膜上皮肠化及胃癌过程有关。

2.1 TFF3与胃黏膜肠上皮化生 肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)是一种常见的胃黏膜上皮癌前病理改变<sup>[16]</sup>。Rios-Castellanos *et al*<sup>[17]</sup>对1984-1988年Oxfordshire地区胃癌患者的研究表明,52%的胃癌与IM有关,当对IM发生的部位进行分析后发现,83%的胃窦癌和24%的贲门癌与IM有关。Taupin *et al*<sup>[18]</sup>研究发现胃上皮细胞中TFF3表达上调同时伴有TFF1表达下调先于肠上皮化生出现,提示TFF3表达上调可能是IM的先发环节。Leung *et al*<sup>[2]</sup>对胃癌标本及其周围IM组织的研究表明:在胃黏膜发生IM的杯状细胞及肿瘤细胞的细胞质及细胞核中均有TFF3表达;且在黏液性腺癌可见胞质中粗大的棕黄色TFF3颗粒,在非黏液性腺癌中很少见TFF3染色,偶尔可见胞质的顶端有少量染色;在吸收细胞及潘氏细胞中未见TFF3染色。同源结构域蛋白CDX2在肠上皮细胞发生及分化中起关键作用,Shimada *et al*<sup>[19]</sup>发现在COS-7和AGS细胞系中,CDX2瞬时过表达能使TFF3报告基因表达显著上调,CDX2表达载体稳转的AGS细胞系中也检测到了内源性TFF3 mRNA的表达上调,这一发现提示CDX2对肠上皮细胞以及可能在胃肠上皮化生细胞中TFF3表达起重要作用。另外,Giraud *et al*<sup>[16]</sup>研究发现TFF3在从I型到III型IM的上皮细胞中表达逐渐降低,这也提示TFF3胃癌前期病变有关。

2.2 TFF3与胃癌 根据Lauren分型,胃癌分为肠型和弥漫型胃癌两种。肠型胃癌经历了正常胃黏膜、肠上皮化生到异型增生再到肠型胃癌的多步骤、多阶段逐渐发展的过程。Dhar *et al*<sup>[20]</sup>报道TFF3阴性的进展期胃癌的5年无病生存率为91.3%,而TFF3阳性患者的5年无病生存率仅为42.8%,其中女性中TFF3阴性的进展期胃癌与早期胃癌的生存期大致相当,提示TFF3表达阳性是胃癌预后不良的独立性预测因子。Leung

*et al*<sup>[2]</sup>研究发现胃中有25%的肠化生非癌组织表达TFF3, 而62%的胃癌组织及24%的临近组织有TFF3的表达, 表明TFF3阳性表达与胃癌密切相关。此外, Yamachika *et al*<sup>[21]</sup>对209例胃癌标本进行免疫组化研究及随访, 发现TFF3在55%的胃癌标本表达, 与胃癌的生长方式及淋巴转移相关, 且通过多变量资料分析发现TFF3表达与预后呈相关性, 其阳性表达患者预后较差, 这一点与肿瘤分期无关; 同时研究者观察到胃癌标本中TFF3表达存在性别差异, 女性(65%)明显高于男性(48%)( $P<0.05$ ), 推测胃癌组织中TFF3的表达表达可能与性别有关。Kirikoshi *et al*<sup>[22]</sup>研究发现, TFF1, TFF2在胃黏膜发生癌变过程表达逐渐降低, 而TFF3在此过程中表达逐渐升高, 且TFF3在KATO-III, MKN-45两个分化较差的胃癌细胞系中表达, 表明可能与胃癌的分化程度有关。因此, TFF3可能在胃癌的发生中起到促进作用, 并且与胃癌的分级、预后密切相关。

### 3 TFF3与胃癌相关因子之间的相互作用

TFF3在胃癌发生、转移中的机制目前尚不明确, 目前研究认为TFF3可能与以下信号途径关系密切。

3.1 TFF3与STATs 信号转导和转录激活因子家族(signal transducers and activators of transcription, STATs)具有强烈的抑制细胞凋亡, 促进细胞增殖的作用, 参与了人类恶性肿瘤的发生、发展和演进过程, 其中以STAT3尤为活跃。研究显示STAT3在人体多种肿瘤中通过过表达和组成性激活(constitutive activation)而显示出潜在的致癌性, 如: 白血病、黑色素瘤、头颈部鳞状细胞癌、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌和消化系统肿瘤<sup>[23-24]</sup>。Emami *et al*<sup>[25]</sup>发现TFF3的促浸润活性受Src/Rho依赖信号途径调控, 而STAT3则由Src/RhoA途径激活<sup>[26]</sup>, 这提示STAT3可能参与了TFF3信号途径。Rivat *et al*<sup>[27]</sup>研究发现TFF3和VEGF均能使STAT3 $\alpha$ 和STAT3 $\beta$ 第705位的酪氨酸发生磷酸化从而激活STAT3信号途径; 使用RNAi技术、STAT3 $\alpha$ /STAT3 $\beta$ 的磷酸化抑制剂(葫芦素)或STAT3抑制肽来阻断STAT3信号途径, 均能消除TFF3或VEGF165诱导的细胞浸润和无胸腺小鼠异体移植肿瘤的生长; 而TFF1则不能激活STAT3信号途径。推测TFF3和肿瘤血管生长调节因子VEGF165能通过STAT3途径显示出有效的促进浸润能力。

3.2 TFF3与CDX2基因 CDX2基因又称果蝇相

关同源异型框转录因子, 迄今越来越多的研究发现, CDX2基因的异常表达与胃黏膜肠上皮化生和异型增生以及胃癌的发生密切相关<sup>[28]</sup>。Shimada *et al*<sup>[19]</sup>报道CDX2基因过表达可以使COS-7和AGS细胞系中MUC2和TFF3报告基因表达上调, 而TFF1和TFF2报告基因表达仅轻度上调。同样在稳定表达CDX2的AGS细胞系中, 内源性的MUC2和TFF3 mRNA表达也明显上调。可见TFF3表达和CDX2存在密切关系, 进一步推测TFF3与CDX2可能共同在胃黏膜上皮细胞发生IM以及胃癌方面发挥作用。凝胶电泳迁移实验和报告基因分析显示, 人TFF3启动子上至少存在两个CDX结合位点, 且可能位于启动子上游-63 bp处。

3.3 TFF3与EGFR 表皮生长因子受体(Epithelial growth factor receptors, EGFR)过表达和自分泌激活是多种人类实体肿瘤生长和转移的关键环节。高滴度TFF3能诱导EGFR磷酸化, 而EGFR磷酸化是Ras及MAPK依赖性的TFF表达交叉调节的必要步骤<sup>[29]</sup>。重组人TFF3能使HT29/B6细胞系中E-cadherin表达下调, 同时伴有 $\alpha$ -catenin和 $\beta$ -catenin的表达下调, 从而发挥促进细胞迁移作用, 而这一作用可能与EGFR酪氨酸磷酸化相耦联<sup>[30]</sup>。Dürer *et al*<sup>[31]</sup>研究发现TFF3与EGF介导的细胞迁移的模式并不相同, 包括刮擦损伤边缘的细胞形态及迁移细胞之间的间隙等, 提示TFF3介导的细胞迁移可能存在EGFR磷酸化途径之外的其他信号途径。Rodrigues *et al*<sup>[32]</sup>也发现, 以EGFR酪氨酸激酶抑制剂或缺乏EGFR胞内段的显性负相突变体处理后的细胞系中, TFF1和TFF2诱导的细胞侵袭明显受抑, 而TFF3则有可能通过其他信号途径而继续发挥作用。可见EGFR磷酸化途径是TFF3介导的细胞迁移的重要但非唯一途径, TFF3促进肿瘤侵袭的机制也有待进一步阐明。

3.4 TFF3与NF- $\kappa$ B NF- $\kappa$ B是一种可诱导性转录因子, 他是由P50、P52、P65、RelB和c-Rel五个亚单位中其中两个构成的二聚体蛋白, 在肠上皮细胞中P50/P65是其显性表达基因。NF- $\kappa$ B基因激活后, 不仅可使某些炎症因子和细胞存活基因表达上调, 而且可以使NF- $\kappa$ B依赖性的NF- $\kappa$ B信号负性调节因子(如: I $\kappa$ B $\alpha$ 、Bcl-3、A20、NO、前列腺素E2)表达上调, 从而参与炎症反应和抗凋亡过程。Chen *et al*<sup>[33]</sup>研究发现TFF3能诱导激活NF- $\kappa$ B, 而进一步能阻断NF- $\kappa$ B信号途径的细胞凋亡以及细胞迁移过程中的失巢凋亡现

### ■相关报道

Kirikoshi *et al*研究发现, TFF1, TFF2在胃黏膜发生癌变过程表达逐渐降低, 而TFF3在此过程中表达逐渐升高, 且TFF3在KATO-III, MKN-45两个分化较差的胃癌细胞系中表达, 表明可能与胃癌的分化程度有关。

# ■同行评价

本文内容新颖, 论述全面, 语言流畅, 具有一定的可读性。

象. Loncar *et al* 研究发现TNF- $\alpha$ 可通过NF- $\kappa$ B信号途径使HT26细胞系中TFF3表达下调, 并进一步证实TFF3基因启动子上游存在NF- $\kappa$ B的结合位点<sup>[34-35]</sup>. NF- $\kappa$ B信号途径可能在TFF3诱导的抗凋亡及肿瘤细胞迁移中发挥重要作用, 但具体机制有待进一步阐明。

3.5 其他 TFF3能促进小鼠成纤维细胞的迁移和侵袭过程, 这一效应伴随 $\beta$ -catenin和金属蛋白酶9(metalloproteinase-9, MMP9)表达增强及E-cadherin和金属蛋白酶组织抑制因子(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)表达下调, 提示TFF3可能通过提高细胞的侵袭力及影响侵袭相关基因的活性而具有潜在恶性行为能力<sup>[36]</sup>. NO是一种内皮细胞生长因子, 在炎症和肿瘤血管的形成中发挥重要作用, 而TFF3通过诱导NO合酶(iNOS/NOS2)参与了NO的合成<sup>[30]</sup>, 这一途径是否在TFF3促进肿瘤侵袭中发挥作用尚待进一步研究证实。

## 4 结论

TFF3是胃肠道黏膜中一个重要的细胞因子, 在胃肠道黏膜的保护与上皮重建、细胞增殖与凋亡, 肿瘤的侵袭方面发挥重要作用. TFF3与胃癌关系密切, 并可能作为胃癌的独立预后因子之一. 目前对TFF3在胃黏膜上皮细胞发生肠上皮化生、异型增生及胃癌中的表达虽有一定研究, 但对TFF3在胃癌发生、发展中的作用机制及相关信号转导通路仍需要更深入的研究和探索。

## 5 参考文献

- Suemori S, Lynch-Devaney K, Podolsky DK. Identification and characterization of rat intestinal trefoil factor: tissue- and cell-specific member of the trefoil protein family. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 11017-11021
- Leung WK, Yu J, Chan FK, To KF, Chan MW, Ebert MP, Ng EK, Chung SC, Malfertheiner P, Sung JJ. Expression of trefoil peptides (TFF1, TFF2, and TFF3) in gastric carcinomas, intestinal metaplasia, and non-neoplastic gastric tissues. *J Pathol* 2002; 197: 582-588
- Madsen J, Nielsen O, Tornøe I, Thim L, Holmskov U. Tissue localization of human trefoil factors 1, 2, and 3. *J Histochem Cytochem* 2007; 55: 505-513
- Regalo G, Wright NA, Machado JC. Trefoil factors: from ulceration to neoplasia. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 2910-2915
- Wright NA, Poulosom 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
- Tanaka S, Podolsky DK, Engel E, Guth PH, Kaunitz JD. Human spasmolytic polypeptide decreases

proton permeation through gastric mucus in vivo and in vitro. *Am J Physiol* 1997; 272: G1473-G1480

- McKenzie C, Marchbank T, Playford RJ, Otto W, Thim L, Parsons ME. Pancreatic spasmolytic polypeptide protects the gastric mucosa but does not inhibit acid secretion or motility. *Am J Physiol* 1997; 273: G112-G117
- Mashimo H, Wu DC, Podolsky DK, Fishman MC. Impaired defense of intestinal mucosa in mice lacking intestinal trefoil factor. *Science* 1996; 274: 262-265
- Kanai M, Mullen C, Podolsky DK. Intestinal trefoil factor induces inactivation of extracellular signal-regulated protein kinase in intestinal epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 178-182
- 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
- Perry JK, Kannan N, Grandison PM, Mitchell MD, Lobie PE. Are trefoil factors oncogenic? *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19: 74-81
- Chan MW, Chan VY, Leung WK, Chan KK, To KF, Sung JJ, Chan FK. Anti-sense trefoil factor family-3 (intestinal trefoil factor) inhibits cell growth and induces chemosensitivity to adriamycin in human gastric cancer cells. *Life Sci* 2005; 76: 2581-2592
- Taupin D, Podolsky DK. Trefoil factors: initiators of mucosal healing. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4: 721-732
- Taupin DR, Kinoshita K, Podolsky DK. Intestinal trefoil factor confers colonic epithelial resistance to apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 799-804
- Marchbank T, Cox HM, Goodlad RA, Giraud AS, Moss SF, Poulosom R, Wright NA, Jankowski J, Playford RJ. Effect of ectopic expression of rat trefoil factor family 3 (intestinal trefoil factor) in the jejunum of transgenic mice. *J Biol Chem* 2001; 276: 24088-24096
- Giraud AS. Metaplasia as a premalignant pathology in the stomach. *Gastroenterology* 2007; 132: 2053-2056
- Rios-Castellanos E, Sitas F, Shepherd NA, Jewell DP. Changing pattern of gastric cancer in Oxfordshire. *Gut* 1992; 33: 1312-1317
- Taupin D, Pedersen J, Familiari M, Cook G, Yeomans N, Giraud AS. Augmented intestinal trefoil factor (TFF3) and loss of pS2 (TFF1) expression precedes metaplastic differentiation of gastric epithelium. *Lab Invest* 2001; 81: 397-408
- Shimada T, Koike T, Yamagata M, Yoneda M, Hiraishi H. Regulation of TFF3 expression by homeodomain protein CDX2. *Regul Pept* 2007; 140: 81-87
- Dhar DK, Wang TC, Tabara H, Tonomoto Y, Maruyama R, Tachibana M, Kubota H, Nagasue N. Expression of trefoil factor family members correlates with patient prognosis and neoangiogenesis. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 6472-6478
- Yamachika T, Werther JL, Bodian C, Babyatsky M, Tatematsu M, Yamamura Y, Chen A, Itzkowitz S. Intestinal trefoil factor: a marker of poor prognosis in gastric carcinoma. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1092-1099
- Kirikoshi H, Katoh M. Expression of TFF1, TFF2 and TFF3 in gastric cancer. *Int J Oncol* 2002; 21: 655-659
- Bowman T, Garcia R, Turkson J, Jove R. STATs in

- oncogenesis. *Oncogene* 2000; 19: 2474-2488
- 24 Ma XT, Wang S, Ye YJ, Du RY, Cui ZR, Somsouk M. Constitutive activation of Stat3 signaling pathway in human colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1569-1573
- 25 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
- 26 Turkson J, Bowman T, Garcia R, Caldenhoven E, De Groot RP, Jove R. Stat3 activation by Src induces specific gene regulation and is required for cell transformation. *Mol Cell Biol* 1998; 18: 2545-2552
- 27 Rivat C, Rodrigues S, Bruyneel E, Piétu G, Robert A, Redeuilh G, Bracke M, Gespach C, Attoub S. Implication of STAT3 signaling in human colonic cancer cells during intestinal trefoil factor 3 (TFF3) -- and vascular endothelial growth factor-mediated cellular invasion and tumor growth. *Cancer Res* 2005; 65: 195-202
- 28 Li MK, Folpe AL. CDX-2, a new marker for adenocarcinoma of gastrointestinal origin. *Adv Anat Pathol* 2004; 11: 101-105
- 29 Tan XD, Liu QP, Hsueh W, Chen YH, Chang H, Gonzalez-Crussi F. Intestinal trefoil factor binds to intestinal epithelial cells and induces nitric oxide production: priming and enhancing effects of mucin. *Biochem J* 1999; 338 (Pt 3): 745-751
- 30 Meyer zum Büschenfelde D, Hoschützky H, Tauber R, Huber O. Molecular mechanisms involved in TFF3 peptide-mediated modulation of the E-cadherin/catenin cell adhesion complex. *Peptides* 2004; 25: 873-883
- 31 Dürer U, Hartig R, Bang S, Thim L, Hoffmann W. TFF3 and EGF induce different migration patterns of intestinal epithelial cells in vitro and trigger increased internalization of E-cadherin. *Cell Physiol Biochem* 2007; 20: 329-346
- 32 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
- 33 Chen YH, Lu Y, De Plaen IG, Wang LY, Tan XD. Transcription factor NF-kappaB signals antianoinic function of trefoil factor 3 on intestinal epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 274: 576-582
- 34 Loncar MB, Al-azze ED, Sommer PS, Marinovic M, Schmehl K, Kruschewski M, Blin N, Stohwasser R, Gött P, Kayademir T. Tumour necrosis factor alpha and nuclear factor kappaB inhibit transcription of human TFF3 encoding a gastrointestinal healing peptide. *Gut* 2003; 52: 1297-1303
- 35 Baus-Loncar M, Al-azze ED, Romanska H, Lalani el-N, Stamp GW, Blin N, Kayademir T. Transcriptional control of TFF3 (intestinal trefoil factor) via promoter binding sites for the nuclear factor kappaB and C/EBPbeta. *Peptides* 2004; 25: 849-854
- 36 Chan VY, Chan MW, Leung WK, Leung PS, Sung JJ, Chan FK. Intestinal trefoil factor promotes invasion in non-tumorigenic Rat-2 fibroblast cell. *Regul Pept* 2005; 127: 87-94

编辑 李军亮 电编 何基才

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

## • 消息 •

### 世界华人消化杂志标点符号用法

**本刊讯** 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末。标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU。外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体。(常务副总编辑: 张海宁 2009-02-18)