

文章编号: 1005-6947(2013)02-0218-05

· 文献综述 ·

PAR 家族在消化道肿瘤中的作用

李思煜¹, 高振华² 综述 余果宇¹ 审校

(1. 昆明医科大学基础医学院, 云南昆明 650500; 2. 昆明医科大学第一附属医院 泌尿外科, 云南昆明 650031)

摘要

PARs 属 G 蛋白偶联受体, 研究发现 PARs 的 4 种亚型 PAR1, PAR2, PAR3 和 PAR4 与消化道肿瘤的发生和发展密切相关。笔者阐述了 PARs 在消化道和消化道肿瘤中的病理生理作用, 重点在 PAR2 和 PAR4 在消化道肿瘤中的表达及其作用机制, 并对 PARs 在消化道肿瘤发生发展中的作用进行综述。

关键词

消化道肿瘤; PAR1; PAR2; PAR4; 综述文献

中图分类号: R735 文献标志码: A



DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.02.018

<http://www.zpwz.net/Jweb-zgptwk/CN/abstract/abstract3398.shtml>

The roles of PARs family in the digestive tract tumors

LI Siman¹, GAO Zhenhua², YU Guoyu¹

(1. Basic Medical College, Kunming Medical University, Kunming 650500, China; 2. Department of Urology Surgery, the Second Affiliated Hospital, Kunming Medical University, Kunming 650031, China)

Corresponding author: GAO Zhenhua, Email: sonic929@163.com

ABSTRACT

The PARs are G-protein-coupled receptors. Studies have found that the 4 subtypes (PAR-1, PAR-2, PAR-3 and PAR-4) of PARs are closely related to the occurrence and development of digestive tract tumors. The pathophysiological role of PARs in the digestive tract and gastrointestinal tumors was reviewed and summed up in this paper, with emphasis on the expressions and mechanisms of PAR-2 and PAR-4 in digestive tract tumors, as well as the role of PARs in the development of digestive tract tumors.

KEY WORDS

Digestive Tract Tumors; PAR1; PAR2; PAR4; Review

CLC number: R735 Document code: A

DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.02.018

胃癌、结直肠癌、肝癌、胰腺癌和食管癌

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81160302)。

收稿日期: 2012-09-21; 修订日期: 2012-11-07。

作者简介: 李思煜, 昆明医科大学基础医学院生物化学与分子生物学系, 讲师, 主要从事肿瘤分子生物学方面的研究。

通信作者: 高振华, Email: sonic929@163.com

是最常见的消化道肿瘤, 随着上消化道反流性疾病的增多, 消化道肿瘤的发病率也逐年上升。目前一些因子和蛋白被用来预测消化道肿瘤的进展和预后, 如 C-erbB-2 原癌基因, Ras 癌基因, p53 蛋白, cyclin D1 蛋白和 Ki-67 细胞核抗原等^[1]。蛋白酶激活受体 (PARs) 是近年新发现的 G 蛋白偶联受体, 它们被激活后所发挥的生物学活性与消化道肿瘤的发生和发展密切相关, 深入研究

PARs 与消化道肿瘤的关系及其作用,对阐明消化道肿瘤的发病机制及寻找新的治疗方法有重要意义。本文就 PARs 在消化道肿瘤发生发展中所起作用的研究进展作一综述。

1 PARs 的结构及其在消化道中的病理生理作用

PARs 属 7 次跨膜的单链 G 蛋白偶联受体家族,包括 PAR1, PAR2, PAR3 和 PAR4 4 种亚型。PAR1, PAR3 和 PAR4 是凝血酶受体,而 PAR2 是胰蛋白酶和类胰蛋白酶的受体^[2]。人源的 4 个 PARs 在结构上都是由 N-末端、胞外第 2 个 loop 环区以及胞内 C-末端所组成。PAR1 和 PAR2 的基因位于染色体 5q13,相隔 100 kb^[3]。PAR3 的基因位于染色体 19p12,而 PAR4 的基因位于染色体 9p12^[4]。

凝血酶可通过细胞膜上的受体 PARs 来发挥其细胞学效应,如破坏血管内皮细胞的屏障而增加血管的通透性;影响血管内皮细胞和肿瘤细胞的增殖、迁移与细胞外基质的黏附,并促进血栓调节素(TM),血管内皮生长因子(VEGF),血小板衍生因子(PDGF),成纤维细胞生长因子(bFGF)的分泌表达;引起 VEGF 受体的表达上调等,其细胞学效应主要表现为促进肿瘤的转移^[5]。

PAR1 广泛分布于消化道,特别是胃肠道,唾液腺和胰腺,广泛表达于大脑和表皮的角质形成细胞。PAR2 主要分布在上皮细胞,一些腺体、平滑肌细胞、内皮细胞和血管平滑肌细胞^[6],在大脑和表皮的角质形成细胞中也有 PAR2 的广泛表达^[7-8]。PAR3 在鼠科动物的血小板中有所表达,但在人类的血小板中无表达^[8],它除了对血小板有激活作用外,在其分布的组织和细胞中病理生理作用目前还是空白。PAR4 主要分布在肺、胰腺、甲状腺、睾丸和小肠中,在消化道中适度表达^[9]。

消化道平滑肌的收缩与舒张是实现消化系统功能的基础。当 PAR1 被凝血酶激活后可直接导致消化道血管平滑肌的收缩和一氧化氮介导的血管内皮舒张作用,还可引起前列腺素依赖上皮的气道平滑肌的收缩和舒张^[10]。PAR1 介导的收缩作用依赖于钠离子的渗透性的增加,而钠离子渗透压的增加通常和 L 型 Ca²⁺ 通道造成的胞外 Ca²⁺

内流是相对应的。目前认为 PAR4 在介导的食管平滑肌舒张机制和血小板、胃肠道、血管以及气道平滑肌中凝血酶双受体调节机制均与 PAR1 相似^[11]。PAR4 介导的舒张作用依赖于钾离子通道的激活,PAR4 介导的平滑肌组织舒张还有前列腺素和一氧化氮的参与,它们抵抗河豚毒素、阻断 β 肾上腺能受体并抑制蛋白激酶 A (PKA),因此认为在感染和出血性疾病中 PAR4 有减轻由凝血酶刺激和 PAR1 介导的平滑肌过度兴奋的作用。有趣的是 Kawabata 等^[12]还发现:PAR1 在食管下段的黏膜下肌层表达明显高于上段,在靠近胃与食管连接部的位置可以提供强有力的收缩力,而 PAR4 却在食管上端的黏膜平滑肌中表达增多,起到舒张食管平滑肌的作用。

在消化道损伤和炎症反应的病理生理过程中,PARs 也起到重要作用。在 PAR2 的体外实验中发现,PAR2 裂解合成的丝亮异亮甘赖缬(SLIGKV)可激活 PAR2^[13],其氨基末端序列 S37L38 是 PAR2 激活过程中的主要蛋白^[14];PAR2 被激活后其自身与 C-Jun 激活域结合蛋白(JAB1)相关联,从而介导 c-Jun 激活蛋白 1;PAR2 的信号转换通过分裂活性蛋白酶,由胞外信号调节蛋白将信号传递给磷脂酶 C 和蛋白激酶通路^[15]。PAR2 还参与血管弹性塑造、感染、凝血和损伤的修复^[2]。白介素 1a (IL-1a),肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和脂多糖(LPS)刺激内皮细胞后可上调 PAR2 的表达,并导致血管舒张、低血压、血管内壁通透性增加、粒细胞渗透和白细胞黏附^[5]。PAR2 还可激活内皮源性超极化因子(EDHF),增加小鼠胃黏膜的血流,刺激分泌胃黏液和胃蛋白酶原,抑制胃酸的分泌以保护胃黏膜^[5]。此外,PAR4 也参与了一些重要的环节,如形成血栓、调节血管活性、介导细胞因子、释放炎症介质和调节免疫系统等。PAR4 和 G 蛋白亚基间信号转导的主要偶联通路是通过 G 蛋白 G_q 来激活磷脂酶 C(PLC),导致三磷酸肌醇(IP₃)和磷脂酰甘油(DAG)的产生从而引起细胞内 Ca²⁺ 动员、蛋白激酶 C (PKC) 的活化。PAR4 经高浓度凝血酶活化后,还可引起血小板聚集,起到稳定血液凝块的作用^[16]。PAR4 还能被多种丝氨酸蛋白酶激活,在炎症反应中起到引发水肿和募集中性粒细胞的作用^[17]。Moffatt 等^[18]发现 PAR4 还可介导外源

性凝血酶引起的适度急性炎症反应。Bradesi 等^[19]首先证实了 PAR4 在感觉神经元中表达可调节内脏伤害性感受刺激,为肠易激综合征的治疗提供了潜在的靶点。

2 PAR2 在消化道肿瘤中的病理生理作用及其机制

十二指肠反流和幽门螺杆菌感染可造成胃窦部的慢性炎症,再加上反流导致的胃局部 PH 值下降可导致胃黏膜的恶变。食管癌的发生也与十二指肠反流和酸性暴露相关,反流物中的胆盐、胰酶和酸性液体可使食管下段黏膜的复层鳞状上皮被单层柱状上皮所替代,进一步加重十二指肠-胃-食管的反流造成恶性循环,后期可形成 Barrett 食管并最终发展为食管癌^[20]。Huang 等^[21]发现胰蛋白酶-PAR2 受体复合物可导致短暂性下食管括约肌松弛和食管下端括约肌张力降低,所以伴有十二指肠反流比一般的胃反流患者更容易演变成胃食管反流病。

PAR2 与消化道肿瘤的生长和侵袭息息相关。当胃肠道暴露于消化酶、细菌的蛋白酶、炎症细胞的蛋白酶、胰蛋白酶和肥大细胞类胰蛋白酶环境中,PAR2 受体末端的 loop 环区裂解并暴露消化道上皮细胞中 PAR2 的活性配基,从而被激活^[2]。PAR2 在很多消化道细胞中均有表达,特别是肠上皮细胞、胰腺腺泡细胞和食管上皮细胞,并且在幽门螺杆菌感染、十二指肠食管反流等致癌因素的影响下也有稳定表达^[2]。随后 Inci 等^[22]检测 PAR2 在人体正常食管、胃食管反流病、Barrett 食管及食管腺癌组织中的表达,发现食管上皮细胞有 PAR2 的表达,也说明 PAR2 受体可被十二指肠胃食管反流液中的胰蛋白酶激活及它在胃食管反流病的重要作用^[23]。

研究^[24-25]发现 PAR2 激活后能够释放肿瘤细胞中的血管内皮生长因子(VEGF),白介素 6(IL-6)和白介素 8(IL-8),从而促进恶性肿瘤内新血管的生成和侵袭。Fujimoto 等^[26-28]还发现 PAR2 被激活后,可促进上皮生长因子(EGF)的反转活性、转化生长因子 α (TGF- α)的释放导致肿瘤血管的生成,从而介导胃癌、结肠癌、胰腺癌和食管癌等消化道肿瘤细胞的增殖。

Wang 等^[29]通过对 205 例食管鳞癌患者组织

标本的免疫组织化学检测和生存曲线分析发现,特异性肠化生中 PAR2 的表达量明显高于正常人,而特异性肠化生中的高度异型增生中 PAR2 的表达量高于食管癌患者,PAR2 在低分化和 III 期及 IV 期食管癌中的表达明显高于正常食管组织,并且 PAR2 的高表达与患者生存率呈负相关,说明高表达的 PAR2 有可能增加肿瘤侵袭和广泛转移的潜力。

综上,PAR2 是消化道肿瘤治疗的关键,PAR2 受体拮抗剂和胰蛋白酶拮抗剂将在治疗食管癌、结肠癌、胃癌和胰腺癌等消化道肿瘤的治疗中发挥重要作用^[30]。

3 PAR4 在消化道中的表达及其作用机制

虽然结肠癌细胞分泌的胰蛋白酶浓度低,但胰蛋白酶原却可激活结肠癌细胞中的 PAR4,从而形成 PAR4 活化的自分泌循环通路^[31],这种模式在胃癌、胰腺癌和胆囊癌中也同样存在^[32]。在对人结肠癌细胞的研究中发现,凝血酶和 PAR4 激动剂(AP4)可引发钙内流并通过表皮生长因子 B2(ErbB2)转录激活和 Src 激酶途径来促进癌细胞的增殖^[33]。凝血酶和 AP4 均在 5~10 min 内达到细胞外调节蛋白激酶(ERK)的最大磷酸化,而且 AP4 在 ERK 磷酸化高峰后还可延长磷酸化 30 min,这种 PAR4 的延迟关闭与结肠癌的持续增殖有关^[34]。陈琳等^[35]检测结肠癌及其对应癌旁组织中 PAR4 的表达发现,PAR4 在结肠癌组织中的表达量平均高出癌旁组织 4.03 倍,低分化结肠癌组织 PAR4 表达量明显高于中高分化组织。提示 PAR4 在结肠癌组织中呈高表达,且分化程度越低其表达量越高,因此推论 PAR4 在结肠癌的发生及发展过程中的促进作用。

G 蛋白耦联受体在癌症的发生发展中发挥积极的作用,甚至在癌症的侵袭转移中扮演着致癌、致瘤的角色,然而 PAR4 却是一个特殊的 G 蛋白耦联受体。最新研究显示,PAR4 在胃癌中表达量下降和近期关于 PAR4 在结直肠癌^[35]和肝癌^[36]中高表达并导致癌细胞增殖的现象是截然相反的。Zhang 等^[37]检测 PAR4 在胃癌中的表达发现,在正常胃黏膜组织中和其较深的分泌腺体中均有 PAR4 的表达,但是在胃癌组织中表达量急剧下降,甚至在一些低分化的胃癌组织或淋巴结

高度侵犯的癌症患者中完全消失,提示 PAR4 在胃癌中的表达降低。因此 PAR4 也许可以作为胃癌的诊断标志物,并且可以通过调整 PAR4 的表达来治疗胃癌。

目前认为启动子甲基化导致的转录沉默是胃癌发展的重要机制。研究^[37]表明,启动子的甲基化确实存在于胃癌细胞 AGS 和 N87 中,而表达 PAR4 的结肠癌细胞 HT-29 却没有,这个结果说明启动子甲基化也许可以阻止 PAR4 的转录,异常的 DNA 甲基化是 PAR4 下调的机制。同时,去甲基化药物 5-氮脱氧胞苷可恢复 PAR4 在胃癌 AGS 细胞中的表达。因此推论 PAR4 在胃癌的发生和发展中有负性作用,它可能成为胃癌的抑制剂。

结合 PAR4 在结肠癌、肝癌和胃癌等消化道肿瘤中的研究说明 PAR4 在不同的消化道肿瘤发生和发展过程中其作用是不同的。原因可能是 PARs 家族中各个受体被激活后发挥的生物学活性不同,不同的生物学活性间可能相互制约也可能相互促进,然而 PAR4 影响肿瘤生物学功能的确切信号通路及其作用机制有待进一步研究。

综上,目前对 PAR1 和 PAR2 介导的凝血酶促肿瘤转移作用的研究较多,然而 PAR4 在肿瘤中的表达及其转移等的研究较少。PARs 的性质和在机体组织中的分布及其功能的复杂多样性等方面未被完全了解,均有待深入研究和探讨。大部分恶性组织来源的细胞系包含多种 PAR 的表达,PARs 分子间可能存在着某些信号联系,相互制约或相互促进,但它们相互作用的信号途径仍不明了。人们通过对 PARs 的进一步研究,期望对临床上相关疾病的诊断、治疗和预后提出更多的理论依据,为明确转移性疾病发生的分子基础及开发治疗肿瘤的新药物提供更多的导向。

参考文献

- [1] Ikeda G, Isaji S, Chandra B, et al. Prognostic significance of biologic factors in squamous cell carcinoma of the esophagus[J]. *Cancer*, 1999, 86(8):1396-1405.
- [2] Macfarlane SR, Seatter MJ, Kanke T, et al. Proteinase-activated receptors[J]. *Pharmacol Rev*, 2001, 53(2):245-282.
- [3] Kahn M, Ishii K, Kuo WL, et al. Conserved structure and adjacent location of the thrombin receptor and protease-activated receptor 2 genes define a protease-activated receptor gene cluster[J]. *Mol Med*, 1996, 2(3):349-357.
- [4] Xu WF, Andersen H, Whitmore TE, et al. Cloning and characterization of human protease-activated receptor 4[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95(12):6642-6646.
- [5] Tsopanoglou NE, Maragoudakis ME. On the mechanism of thrombin-induced angiogenesis. Potentiation of vascular endothelial growth factor activity on endothelial cells by up-regulation of its receptors[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(34):23969-23976.
- [6] Lemercinier X, Muskett FW, Cheeseman B, et al. High-resolution structure of human intestinal trefoil factor and functional insights from detailed structural comparisons with the other members of the trefoil family of mammalian cell motility factors[J]. *Biochemistry*, 2001, 40(32):9552-9559.
- [7] Metcalfe DD, Baram D, Mekori YA, et al. Mast cells[J]. *Physiol Rev*, 1997, 77(4):1033-1079.
- [8] Kahn ML, Nakanishi-Matsui M, Shapiro MJ, et al. Protease-activated receptors 1 and 4 mediate activation of human platelets by thrombin[J]. *J Clin Invest*, 1999, 103(6):879-887.
- [9] Han N, Jin K, He K, et al. Protease-activated receptors in cancer: A systematic review[J]. *Oncol Lett*, 2011, 2(4):599-608.
- [10] Kawabata A, Kuroda R, Nishikawa, et al. Modulation by protease-activated receptors of the rat duodenal motility in vitro: possible mechanisms underlying the evoked contraction and relaxation[J]. *Br J Pharmacol*, 1999, 128(4):865-872.
- [11] Lan RS, Stewart GA, Henry PJ, et al. Modulation of airway smooth muscle tone by protease activated receptor-1, -2, -3 and -4 in trachea isolated from influenza A virus-infected mice[J]. *Br J Pharmacol*, 2000, 129(1):63-70.
- [12] Kawabata A, Kuroda R, Kuroki N, et al. Dual modulation by thrombin of the motility of rat oesophageal muscularis mucosae via two distinct protease-activated receptors (PARs): a novel role for PAR-4 as opposed to PAR-1[J]. *Br J Pharmacol*, 2000, 131(3):578-584.
- [13] Déry O, Corvera CU, Steinhoff M, et al. Proteinase-activated receptors: novel mechanisms of signaling by serine proteases[J]. *Am J Physiol*, 1998, 274(6 pt 1):C1429-1452.
- [14] Awasthi V, Mandal SK, Papanna V, et al. Modulation of tissue factor-factor VIIa signaling by lipid rafts and caveolae[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(6):1447-1455.
- [15] Luo W, Wang Y, Hanck T, et al. Jab1, a novel protease-activated receptor-2 (PAR-2)-interacting protein, is involved in PAR-2-induced activation of activator protein-1[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(12):7927-7936.

- [16] Cornelissen I, Palmer D, David T, et al. Roles and interactions among protease-activated receptors and P2ry12 in hemostasis and thrombosis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(43):18605–18610.
- [17] Houle S, Papez MD, Ferazzini M, et al. Neutrophils and the kallikrein-kinin system in proteinase-activated receptor 4-mediated inflammation in rodents[J]. Br J Pharmacol, 2005, 146(5):670–678.
- [18] Moffatt JD, Lever R, Page CP. Effects of inhaled thrombin receptor agonists in mice[J]. Br J Pharmacol, 2004, 143(2):269–275.
- [19] Bradesi S. PAR4: a new role in the modulation of visceral nociception[J]. Neurogastroenterol Motil, 2009, 21(11):1129–1132.
- [20] DeMeester TR. Clinical biology of the Barrett's metaplasia, dysplasia to carcinoma sequence[J]. Surg Oncol, 2001, 10(3):91–102.
- [21] Huang SC. Protease-activated receptor-1 (PAR1) and PAR2 but not PAR4 mediate relaxations in lower esophageal sphincter[J]. Regul Pept, 2007, 142(1–2):37–43.
- [22] Inci K, Edebo A, Olbe L, et al. Expression of protease-activated-receptor 2 (PAR-2) in human esophageal mucosa[J]. Scand J Gastroenterol, 2009, 44(6):664–671.
- [23] Richter JE. Gastroesophageal reflux disease[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2007, 21(4):609–631.
- [24] Knecht W, Cottrell GS, Amadesi S, et al. Trypsin IV or mesotrypsin and p23 cleave protease-activated receptors 1 and 2 to induce inflammation and hyperalgesia[J]. J Biol Chem, 2007, 282(36):26089–26100.
- [25] Matej R, Mandúková P, Netíková I, et al. Proteinase-activated receptor-2 expression in breast cancer and the role of trypsin on growth and metabolism of breast cancer cell line MDA MB-231[J]. Physiol Res, 2007, 56(4):475–484.
- [26] Fujimoto D, Hirano Y, Goi T, et al. Expression of protease activated receptor-2 (PAR-2) in gastric cancer[J]. J Surg Oncol, 2006, 93(2):139–144.
- [27] Yada K, Shibata K, Matsumoto T, et al. Protease-activated receptor-2 regulates cell proliferation and enhances cyclooxygenase-2 mRNA expression in human pancreatic cancer cells[J]. J Surg Oncol, 2005, 89(2):79–85.
- [28] Darmoul D, Gratio V, Devaud H, et al. Protease-activated receptor 2 in colon cancer: trypsin-induced MAPK phosphorylation and cell proliferation are mediated by epidermal growth factor receptor transactivation[J]. J Biol Chem, 2004, 279(20):20927–20934.
- [29] Wang X, Liu HT, Li S, et al. Prognostic value of protease-activated receptor 2 expression in oesophageal squamous cell carcinoma[J]. J Int Med Res, 2010, 38(4):1381–1388.
- [30] Olbe L. Strong activation of PAR-2 receptors: a common trigger for the development of gastrointestinal adenocarcinomas?[J]. Scand J Gastroenterol, 2007, 42(9):1133–1137.
- [31] Ducroc R, Bontemps C, Marazova K, et al. Trypsin is produced by and activates protease-activated receptor-2 in human cancer colon cells: evidence for new autocrine loop[J]. Life Sci, 2002, 70(12):1359–1367.
- [32] Shibata K, Yada K, Matsumoto T, et al. Protease-activating-receptor-2 is frequently expressed in papillary adenocarcinoma of the gallbladder[J]. Oncol Rep, 2004, 12(5):1013–1016.
- [33] Ghio P, Cappia S, Selvaggi G, et al. Prognostic role of protease-activated receptors 1 and 4 in resected stage IB non-small-cell lung cancer[J]. Clin Lung Cancer, 2006, 7(6):395–400.
- [34] Gratio V, Walker F, Lehy T, et al. Aberrant expression of proteinase-activated receptor 4 promotes colon cancer cell proliferation through a persistent signaling that involves Src and ErbB-2 kinase[J]. Int J Cancer, 2009, 124(7):1517–1525.
- [35] 陈琳, 王峰, 吴月平, 等. 蛋白酶活化受体-4 在结肠癌组织中的表达及意义 [J]. 山东医药, 2011, 51(7):43–44.
- [36] Kaufmann R, Rahn S, Pollrich K, et al. Thrombin-mediated hepatocellular carcinoma cell migration: cooperative action via proteinase-activated receptors 1 and 4[J]. J Cell Physiol, 2007, 211(3):699–707.
- [37] Zhang Y, Yu G, Jiang P, et al. Decreased expression of protease-activated receptor 4 in human gastric cancer[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2011, 43(9):1277–1283.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 李思嫒, 高振华, 余果宇. PAR 家族在消化道肿瘤中的作用 [J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(2):218–222. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.02.018

Cite this article as: LI SM, GAO ZH, YU GY. The roles of PARs family in the digestive tract tumors [J]. Chin J Gen Surg, 2013, 22(2):218–222. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.02.018