

文章编号: 1004-0374(2011)08-0767-06

Reg基因蛋白家族的研究进展

刘 凤¹, 孙子林², 陈平圣¹, 李 玲^{2*}

(1 东南大学医学院病理教研室, 南京 210009; 2 东南大学附属中大医院内分泌科, 南京 210009)

摘要: Reg 基因蛋白 (regenerating gene protein) 属于钙依赖的植物血凝素超家族, 其功能类似应激蛋白、抗凋亡因子或生长因子。Reg 基因蛋白的促进胰岛 β 细胞分裂和诱导再生作用最早是在糖尿病研究中被发现。Reg 基因蛋白在人体多种组织中均表达, 与细胞增殖、炎症创伤、感染和神经系统发育关系密切。随着研究的深入, Reg 基因蛋白在胰腺损伤修复、神经系统损伤、消化系统肿瘤、脓毒血症及其他疾病中的作用逐渐引起人们重视。

关键词: Reg 基因蛋白; 胰腺炎; 糖尿病; 肿瘤

中图分类号: Q 754; R 394 **文献标志码:** A

Advances in regenerating gene protein family

LIU Feng¹, SUN Zi-Lin², CHEN Ping-Sheng¹, LI Ling^{2*}

(1 Department of Pathology, Medical School of Southeast University, Nanjing 210009, China;

2 Department of Endocrinology, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210009, China)

Abstract: Regenerating gene proteins (Reg) belong to the calcium-dependent lectin gene superfamily, which act as stress proteins, anti-apoptotic factors, and growth factors. It can induce islet β cell proliferation and promote regeneration, which were initially revealed in the study of diabetes. Reg are expressed in various tissues and involved in cellular proliferation, inflammation, infection and neural development. In recent years, the new role of reg in pancreatic repair, neuronal regeneration, gastrointestinal cancers, and sepsis has spawned significant scientific interests.

Key words: regenerating gene protein; pancreatitis; diabetes; tumor

Reg 蛋白是一组胰腺炎时从胰液中提纯的蛋白, 包含多个成员, 在正常胰腺和胰液中不表达, 胰腺受损时大量表达, 是一种急性应激蛋白。Reg 蛋白最早在糖尿病的研究中被发现, 可以刺激胰岛 β 细胞增殖, 改善糖尿病大鼠的疾病状态, 具有诱导再生、抗感染及促有丝分裂的作用, 在肝脏、胰腺、胃和肠道上皮细胞等再生或分化中起重要作用, 主要参与炎症损伤、糖尿病、胰腺炎、肿瘤发生等。随着研究的深入, Reg 蛋白在胰腺损伤时的作用逐渐被人们所重视, 有望为胰腺再生修复提供新途径。本文就目前 Reg 基因蛋白家族的研究进展加以综述。

1 Reg基因蛋白家族

1.1 各成员的分子结构及分布

1979 年 De Caro 等^[1] 从慢性胰腺炎患者胰管结石中分离出一种抑制胰石形成的蛋白, 命名为胰石蛋白 (pancreatic stone protein, PSP)。1985 年 Gross 等^[2] 分离出一种在中性 pH 条件下成纤维状的蛋白,

收稿日期: 2011-03-28; 修回日期: 2011-06-03

基金项目: 国家自然科学基金项目(30900696); 江苏省自然科学基金项目(BK2009278)

*通信作者: E-mail: li-ling76@hotmail.com

称为胰丝蛋白 (pancreatic thread protein, PTP)。1988年 Terazon 等^[3]从切除 90% 胰腺的大鼠中分离得到一个编码相对分子质量为 16 000 蛋白的 cDNA, 因其编码的蛋白只存在于再生的胰岛中, 所以称为再生蛋白 (regenerating protein, Reg)。1990年 Watanabe 等^[4]分离了人的 Reg 基因, 发现其与大鼠 Reg 基因有 68% 同源性。通过氨基酸序列分析证实, Reg 与 PSP、PTP 为同一种蛋白, 统称为 PSP/reg。自 PSP/reg 发现以来, 再生基因家族其他成员陆续被发现, 最初发现的 Reg 基因被称为 Reg I。1997年 Rafaeloff 等^[5]在仓鼠胰岛再生过程中发现一种与胰岛再生相关的蛋白 (islet neogenesis associated protein, INGAP), 通过克隆及测序证实这种蛋白是 Reg 蛋白家族的另一成员。2001年 Hartupee 等^[6]在研究炎症性肠病、胃癌和结肠腺癌时首次分离得到 Reg IV 基因。目前该基因家族各成员的命名繁杂, 尚缺乏统一性。

Reg 家族属于钙依赖性植物凝集素超家族, 含有一个信号序列, 与 C 型植物血凝素的碳氢化合物功能域有序列同源性。成熟的 Reg 在大鼠中长度为 144 个氨基酸, 在人类中其同源物易发生糖基化。根据 Reg 基因编码蛋白的一级结构, Reg 家族可分为 4 个亚型 (I、II、III、IV), 它们具有相似的基因结构, 均含有 5 个内含子和 6 个外显子, TATA 盒和 CCAAT 盒位于转录起始位点上游的 27 和 100 bp 处, 编码 158~175 个氨基酸长度不等的分泌蛋白。该类蛋白包含 22 个氨基酸组成的信号肽及 1 个保守的钙依赖性碳氢化合物识别域。除 Reg IV 定位在 1 号染色体长臂外, 其余均在 2 号染色体上。Reg I 包括人 Reg I α 和 Reg I β 、大鼠 Reg I、小鼠 Reg I; Reg II 仅有小鼠 Reg II; Reg III 包括人和大鼠 Reg III 及小鼠 Reg III α 、Reg III β 、Reg III γ 、Reg III δ ; Reg IV 型仅有人、大鼠和小鼠 Reg IV^[7]。

Reg 家族主要在近端胃肠道呈低水平表达, 在组织损伤时可见原位或异位高表达。Reg I 和 Reg II 主要由肥大的胰岛细胞表达, 具有诱导胰腺再生, 促进胰腺导管和 β 细胞有丝分裂的作用, Reg I 在肾和胃黏膜有较低水平表达, 在结肠直肠癌中也有该基因的异位表达; Reg III 主要在肠道高表达, 在消化道上皮细胞的再生过程中起作用; Reg IV 主要在胃肠道表达, 包括结肠、小肠、胃和胰腺, 在前列腺癌中有少量表达, 组织受损时在其他部位也有异位表达。

1.2 生物学作用

Reg 有促进再生的作用。研究证实胰腺损伤时 Reg I 能促进胰岛 β 细胞增殖, 在胰岛再生中发挥重要作用。在胰腺部分切除及急性胰腺炎后胰腺组织再生阶段的大鼠中, Reg I mRNA 在腺泡细胞表达显著增高, 预示胰腺组织修复再生。Didier 等^[8]在研究 Reg I 与胰腺腺泡细胞分化的关系时发现, Reg I 过量表达对维持腺泡细胞表型非常重要; 而当 Reg I 的表达受抑制时, 腺泡细胞则表达胰岛 β 细胞、导管细胞及癌细胞标志物。此外, Reg 在多种组织修复再生中起重要作用。Wang 等^[9]研究大鼠肝脏再生时发现, 正常肝细胞中不存在 Reg I, 肝脏受损再生时, 胆管细胞中 Reg I 的表达增加, 提示 Reg I 在肝脏再生过程中发挥重要作用。Reg I 在胃中由肠嗜铬细胞样细胞表达, 可能在胃上皮细胞再生中起作用。Fukuhara 等^[10]在研究 Reg I 在胃溃疡愈合中的作用时指出, Reg I 是影响胃祖细胞增殖的主要因子, 通过促进胃细胞生长在胃组织修复中发挥作用。有些研究发现 Reg II 在 Schwann 细胞及运动神经元再生中发挥重要作用。Reg III δ 主要存在于胰岛外围的胰岛非 β 细胞中, 有促进导管上皮细胞增殖的作用, 是影响胰岛再生的主要因子, 实验证明健康的比格犬注射 Reg III δ 后可见胰岛增生^[11]。

Reg 有保护细胞及抗凋亡的作用。已证实 Reg I 是胰岛 β 细胞、导管及胃肠道黏膜细胞的促有丝分裂剂, 报道称其可能通过旁分泌起促分裂作用^[12]。在胃癌发生过程中, Reg I 将通过 STAT3 信号通路, 在抗凋亡中起关键作用^[13]。用不同浓度的 TNF- α 处理 AR42J 细胞, 当 TNF- α 浓度大于 10 ng/mL 时即可观察到细胞凋亡, 但加入 Reg I 后发现凋亡明显减少, 证实 Reg I 有抑制凋亡的作用^[14]。

Reg 有抗感染作用。研究证明急性胰腺炎大鼠注射抗 Reg III 抗体后, 胰腺炎症状加重, 并伴随大量细胞坏死且中性粒细胞的浸润性加强^[15]。急性胰腺炎时用反义寡脱氧核糖核苷酸阻断 Reg III 表达, 炎症细胞引起的损伤加重, 出现胰腺水肿、白细胞浸润及胰腺肥大坏死, 且单核细胞中 IL-1 α 、IL-1 β 及 IL-4 表达增加^[16]。Reg 蛋白与细菌的表面具有亲和力, 体外实验验证在细菌培养基中加入 Reg III 可以促进细菌聚集, 从而起到内源性抗菌素的作用。Reg III 与大肠杆菌共培养后, 光镜下可观察到大肠杆菌聚集并形成小球状物, 而无 Reg III 的大肠杆菌仍大量悬浮在培养液中。在胰腺炎时细菌感染引起

的内毒素血症可使急性胰腺炎恶化, 并使 Reg III mRNA 表达大量增加, 进而促进细菌聚集保护组织抵抗感染^[17]。Reg 作为一种应激蛋白能刺激炎性细胞活化, 促进细胞因子表达及控制细菌的繁殖, 在急性胰腺炎时的大量表达有助于保护组织抵抗感染。

此外, Reg 还起黏附分子的作用, 促进细胞黏附到细胞外基质上。Valery 等^[18]发现 Reg III 能改变皮肤黑色素细胞的黏附和迁移行为。实验还证实 Reg III 与细胞外基质中的层黏连蛋白、纤连蛋白及胶原结合^[19]。

1.3 调节机制

目前, Reg 基因家族的调节机制还不清楚。某些培养条件(高糖、氨基酸及一些生长因子, 如胰岛素、生长激素、胃泌素等)可以使分离的大鼠胰岛细胞中 Reg I mRNA 水平显著升高。Reg 基因启动子约在 -81 到 -70 区, 是 Reg 基因表达的顺式反应元件, Akiyama 等^[20]发现多聚(ADP-核糖)聚合酶(poly(ADP-ribose)polymerase, PARP)可以结合到 Reg I 基因启动子上, 并调节转录 DNA/蛋白复合体活性, PARP 发生多聚化时抑制该转录复合体的活化, 而 PARP 抑制剂通过抑制其多聚化稳定此复合体, IL-6 联合地塞米松可促进该转录复合体的活化, 从而促进 Reg I 基因转录。Zhong 等^[21]认为 Reg II 的表达会受到角质素结构的调控。Gigoux 等^[22]发现胃泌素通过胃泌素受体(CCK2R)促进小鼠胃上皮 Reg I 及胰腺 Reg III 的表达。Reg 蛋白的表达受多种因素, 如炎症因子等的调节。Planas 等^[23]发现细胞因子 IFN- β 能够提高 Reg I 和 Reg II 在 NIT-1 细胞的表达。体外实验证实细胞因子 INF- γ 及 IL-6 通过激活 Reg I 启动子增强其 mRNA 在胃癌细胞中的表达^[13]。

2 Reg基因蛋白家族与疾病

2.1 Reg与糖尿病

调节胰岛 β 细胞增殖和生长是预防和治疗糖尿病的关键, Reg I 是胰岛 β 细胞的生长因子, 提示其在治疗糖尿病方面的潜在可能性。Reg I 基因敲除小鼠的胰岛体积明显减小, 而非肥胖性糖尿病(non-obese diabetic, NOD)小鼠转入 Reg 基因融合表达后, 病情发展显著减缓, 并有胰岛 β 细胞增殖, 提示 Reg I 能促进胰岛 β 细胞生长及再生^[24]。正常情况下, Reg I 主要在胰岛细胞中表达, 但在 NOD 鼠, 其在腺泡细胞表达显著增加, 所以

Reg I 能保护腺泡细胞免于长期持续的损伤侵害, 从而起到维护胰腺功能的作用。实验证实 Reg I 蛋白能够诱导胰腺导管及胰岛 β 细胞增生, 认为 Reg I 与胰岛 β 细胞再生、修复有关, 是胰岛 β 细胞的生长因子^[25]。Bluth 等^[26]在研究 Reg 蛋白与腺泡老化的关系时发现, 在胰腺导管结扎的大鼠中, 腺泡老化时 Reg I 基因表达下调, 且 Reg I 与胰岛素水平呈正相关, 而腹腔注射 Reg I 后葡萄糖耐量受损情况改善。因此, Reg I 会影响胰岛的功能并可能为糖尿病治疗提供新方案。1 型糖尿病是一种以胰岛 β 细胞损伤为特征的自身免疫疾病, Reg 蛋白在 β 细胞再生中发挥重要作用, 其中 Reg I 也可能是 1 型糖尿病自身免疫反应的抗原。Astorri 等^[27]发现 Reg I α 及其抗体水平在 1 型糖尿病患者的血清中均上升, 且其水平不受基因及代谢情况影响, 提示 Reg I α 及其自身抗体可作为评价和监测 β 细胞再生及其自身免疫性的新工具。Reg II 在糖尿病小鼠的胰岛中高表达, 给 NOD 小鼠注射 Reg II 蛋白, 在早期可以延缓糖尿病的发生^[28]。Reg III δ 能促进胰腺导管上皮增生、胰岛 β 细胞生长及胰岛素分泌。Pittenger 等^[11]发现健康的比格犬注射 Reg III δ 后, 胰腺导管上皮细胞可增生形成一个新的胰岛。Reg 蛋白能促进胰岛细胞分化, 刺激胰岛 β 细胞增殖, 可能为糖尿病治疗带来新希望。

2.2 Reg与胰腺炎

Reg 蛋白由胰腺腺泡细胞合成和分泌, 是胰腺的外分泌产物, 以可溶形式分布于生理状态的胰腺组织、胰液和血清中。急性胰腺炎时, 胰腺中 Reg 水平上调, 保护胰腺细胞免受损伤。Reg I 基因敲除的大鼠, 急性胰腺炎症状加重, 腹腔注射抗 Reg I 抗体后, 炎症情况加重, 并出现组织坏死, 提示 Reg I 基因家族在急性胰腺炎中起保护作用^[29]。胰腺星状细胞(pancreatic stellate cells, PSC)在急慢性胰腺炎引起的纤维化中起重要作用, 我们研究组发现 Reg I 也可能通过抑制 PSC 的活化, 使细胞外基质(extracellular matrix, ECM)合成减少, 降解加速, 从而导致 ECM 吸收消散和胰腺纤维化的逆转, 在急慢性胰腺炎修复阶段起保护作用^[30]。目前 Reg I 在急性胰腺炎中的调节机制及可能的作用机理仍不清楚, 并存在较多争论, Reg I 与胰腺炎的关系仍有待于进一步研究。本研究证实 Reg III 在正常的胰腺中不表达, 在急慢性胰腺炎早期大量表达, 这些现象提示在胰腺受损的早期, 急性时相蛋白 Reg III 的快速升高可能与加速胰腺损伤修复及促

进细胞的分化再生有关, 预示其在胰腺损伤修复中发挥重要作用^[31]。氧化应激是诱发胰腺炎的重要因素, Lim 等^[32]研究了 Reg III 在氧化应激诱导的胰腺腺泡细胞 AR42J 凋亡中的作用, 发现在氧化应激条件下转入其 cDNA 的细胞凋亡率下降, 而转入其反义 cDNA 的细胞凋亡率上升, 提示 Reg III 抑制胰腺腺泡细胞在氧化应激状态下发生凋亡。

2.3 Reg与肿瘤

Reg 在多种肿瘤中发挥重要作用。Reg I 不仅仅存在于正常胃黏膜, 而且存在于胃癌组织。研究证实 Reg I α 在胃肠道肿瘤中起生长因子的作用, 其 mRNA 的表达情况与患者预后明显相关。Reg I α 大量表达的胃癌患者预后差, 且 Reg I α 的表达与原发胃癌的浸润密切相关^[33]。Reg I α 与结直肠癌 (colorectal carcinoma, CRC) 的关系近年来逐渐引起人们的注意。Reg I α 可以作为 CRC 的预后指标, 在肿瘤早期诊断方面具有重要的应用价值, 其灵敏度为 90.6%, 特异性为 77.9%。Barrett's 食管是食管癌的癌前病变, 细胞增生过快是引起病情恶化的重要因素。Chinuki 等^[34]研究显示 Reg I 在 Barrett's 食管的阳性表达率为 18% (48/266), 尤其是在鳞状上皮化生时更为常见, Reg I 做为上皮生长因子后, 抗凋亡因子的表达上调可能在 Barrett's 食管恶变中起重要作用。Reg I α 在正常的乳腺细胞中不表达, 在乳腺癌细胞中大量表达, 研究证实低表达患者存活时间比高表达患者存活时间长, 故其表达情况可以作为乳腺癌患者预后的指标, Reg I α 大量表达的患者预后差^[35]。Reg III 在正常的乳腺细胞、乳腺癌细胞及转移的淋巴结中均有表达, 但在乳腺癌及淋巴结转移中高表达, 且与疾病的发展状态呈正相关, 提示 Reg III 可以作为乳腺癌的标记物^[36]。Numata 等^[37]对 202 例 CRC 患者分析证实 Reg IV mRNA 在肿瘤组织中高表达, 但在周围邻近的正常黏膜中低表达。其表达情况与患者预后密切相关, Reg IV 高表达的患者预后优于低表达的患者。Violette 等^[38]通过 DD-PCR 对 HT-29 耐药性结肠癌细胞株进行筛选, 然后证实了 Reg IV 在 71% 的 CRC (尤其黏液性癌) 中高表达, 而在正常结肠组织中低表达, 在 CRC 中 Reg IV 比其他 Reg 家族基因更显著表达。Reg IV 在前列腺癌患者中高表达, 利用血清 Reg IV 的表达水平检测前列腺癌的敏感性和特异性分别为 34% 和 90%, Reg IV 有望成为前列腺癌新的血清肿瘤标志物^[39]。Legoffic 等^[40]发现腹腔注射 Reg IV 单抗

可以缩小胰腺癌细胞形成肿瘤的大小, 提示 Reg IV 抗体可能干预肿瘤发展, 且添加 2,2- 二氟脱氧胞嘧啶核苷后, 形成的肿瘤进一步缩小。因此, Reg IV 靶向性辅助治疗胰腺癌可以提高 2,2- 二氟脱氧胞嘧啶核苷普通治疗的效率。

2.4 Reg与中枢神经系统

近年来随着研究的深入, Reg 在神经系统损伤中的重要作用逐渐被人们所注意。Reg II 在正常的成年大鼠中枢神经和外周神经系统不表达, 但在中枢神经系统发育过程中及外周神经系统损伤、运动神经元、交感神经元、背根节神经元损伤后再生等条件下, Reg II 蛋白的表达上调。在神经发育过程中 Reg II 主要在运动神经元表达, 是维持运动神经元存活的必需中间介质, 在脊髓神经元再生中, Reg II 是细胞存活和轴突生长所必需的, 在体外可保护脊髓神经元抵抗损伤^[41]。Schwann 细胞增殖是外周神经再生的重要环节, 增殖的 Schwann 细胞使轴突迅速而准确地生长, 在体外 Reg II 可以促进 Schwann 细胞的分裂, 且在 Schwann 细胞损伤后 Reg II 的表达是神经生长的关键。再生的感觉神经元和运动神经元的轴突中有大量的 Reg II 蛋白蓄积, 并沿轴突传递营养因子到损伤区域促进神经再生。在脊髓横断损伤中 Reg II 可通过抑制神经元细胞凋亡及降低损伤后脊髓继发性损伤来促进脊髓功能恢复^[42]。研究证实外周神经炎症和神经损伤后 Reg III 在背根神经元中高表达, 提示病理状态下 Reg III 也可能在调节脊髓感觉通路中发挥重要作用^[43]。

2.5 Reg与其他疾病

非胰腺损伤的动物在应激状态下, Reg I 的水平出现短暂上升, Keel 等^[44]发现在多种非胰腺性损伤后的脓毒症血症患者血清中, Reg I 高表达, 其水平与炎症程度呈正相关, 且与中性粒细胞活化有关, 提示 Reg I 可作为一种应激蛋白作为创伤后并发症的标记物。Kiji 等^[45]在心肌梗死患者心脏中检测到 Reg I 表达, Reg I mRNA 在冠状动脉结扎的大鼠心房中转录活性高, 同时 Reg I 受体 mRNA 在损伤的心室中表达活性很高, 提示 Reg I 也可能在急性心脏应急反应中起保护作用。阿尔茨海默病是最常见的成人痴呆症, 发病早期, 在脑部老年斑和神经纤维缠结处可检测到 Reg II 高表达, 但具体原因和机制尚不清楚。在卡因酸诱导的大鼠癫痫模型中, 癫痫发作后第一天, Reg III 在海马及海马周围瞬时高表达, 且大多数阳性神经元细胞共表达 c-Jun, 提示癫痫发作后 Reg III 可能保护神经元免受

损伤^[46]。Reg III在损伤的心脏中高表达,同正常情况相比,心肌炎时心肌细胞中大量基因的表达发生改变,研究证实在大鼠自身免疫性心肌炎时Reg III表达大量增加,提示其可能在心肌炎发展中起重要作用^[47]。

3 展望

Reg蛋白在多种疾病状态下均表达,可以通过免疫组化或者血清学检测其基因表达情况来预测疾病的进展,而且它还与患者的预后以及对药物的敏感性密切相关,可以作为临床治疗的一个评估指标,同时为患者选择个性化的治疗方案提供辅助诊断数据。目前,Reg蛋白确切的分子作用机制、调控机制、受体及受体后信号传递途径尚不十分清楚,还需要进一步深入研究,才能为临床多种疾病的诊断和治疗,甚至新药设计提供新思路。

[参 考 文 献]

- [1] De Caro A, Lohse J, Sarles H. Characterization of a protein isolated from pancreatic calculi of men suffering from chronic calcifying pancreatitis. *Biochem Biophys Res Commun*, 1979, 87: 1176-82
- [2] Gross J, Carlson RI, Brauer AW, et al. Isolation, characterization, and distribution of an unusual pancreatic human secretory protein. *J Clin Invest*, 1985, 76(6): 2115-26
- [3] Terazono K, Yamamoto H, Takasawa S, et al. A novel gene activated in regenerating islets. *J Biol Chem*, 1988, 263(5): 2111-4
- [4] Watanabe T, Yonekura H, Terazono K, et al. Complete nucleotide sequence of human reg gene and its expression in normal and tumoral tissues. The reg protein, pancreatic stone protein, and pancreatic thread protein are one and the same product of the gene. *J Biol Chem*, 1990, 265(13): 7432-9
- [5] Rafaeloff R, Pittenger GL, Barlow SW, et al. Cloning and sequencing of the pancreatic islet neogenesis associated protein (INGAP) gene and its expression in islet neogenesis in hamsters. *J Clin Invest*, 1997, 99: 2100-9
- [6] Hartupée JC, Zhang H, Bonaldo MF, et al. Isolation and characterization of a cDNA encoding a novel member of the human regenerating protein family: RegIV. *Biochim Biophys Acta*, 2001, 1518(3): 287-93
- [7] Liu JL, Cui W. Which gene, Reg2 or Reg3 β , was targeted that affected liver regeneration? *Hepatology*, 2007, 45: 1584-5
- [8] Didier S, Cathy M, Michael E, et al. Pancreatic regenerating gene I and acinar cell differentiation: influence on cellular lineage. *Pancreas*, 2009, 38(5): 572-7
- [9] Wang J, Koyota S, Zhou X, et al. Expression and localization of regenerating gene I in a rat liver regeneration model. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 380(3): 472-7
- [10] Fukuhara H, Kadowaki Y, Ose T, et al. *In vivo* evidence for the role of RegI in gastric regeneration: transgenic overexpression of RegI accelerates the healing of experimental gastric ulcers. *Lab Invest*, 2010, 90(4): 556-65
- [11] Pittenger GL, Taylor-Fishwick D, Vinik AI. The role of islet neogenesis-associated protein (INGAP) in pancreatic islet neogenesis. *Curr Protein Pept Sci*, 2009, 10(1): 37-45
- [12] Mueller M, Zhang H, Zenilman ME. Pancreatic reg I binds MKP-1 and regulates cyclin D in pancreatic-derived cells. *J Surg Res*, 2008, 150(1): 137-43
- [13] Sekikawa A, Fukui H, Fujii S, et al. REG I protein mediates an anti-apoptotic effect of STAT3 signaling in gastric cancer cells. *Carcinogenesis*, 2008, 29(1): 76-83
- [14] Malka D, Vasseur S, Bodeker H, et al. Tumor necrosis factor α triggers antiapoptotic mechanisms in rat pancreatic cells through pancreatitis-associated protein I activation. *Gastroenterology*, 2000, 119(3): 816-28
- [15] Vasseur S, Folch-Puy E, Hlouschek V, et al. p8 improves pancreatic response to acute pancreatitis by enhancing the expression of the anti-inflammatory protein pancreatitis-associated protein I. *J Biol Chem*, 2004, 279: 7199-07
- [16] Zhang H, Kandil E, Lin YY, et al. Targeted inhibition of gene expression of pancreatitis-associated proteins exacerbates the severity of acute pancreatitis in rats. *Scandinavian J Gastroenterol*, 2004, 39: 870-81
- [17] Wang X, Wang B, Wu J. Pancreatitis-associated protein-I mRNA expression in mouse pancreas is upregulated by lipo-polysaccharide independent of cerulean-pancreatitis. *Gastroenterol Hepatol*, 2001, 16(1): 79-86
- [18] Valery C, Vasseur S, Sabatier F, et al. Pancreatitis associated protein I (PAP-I) alters adhesion and motility of human melanocytes and melanoma cells. *J Invest Dermatol*, 2001, 116: 426-33
- [19] Christa L, Carnot F, Simon MT, et al. HIP/PAP is an adhesive protein expressed in hepatocarcinoma, normal paneth, and pancreatic cells. *J Am Physiol*, 1996, 155: 15-25
- [20] Akiyama T, Takasawa S, Nata K, et al. Activation of Reg gene, a gene for insulin-producing β -cell regeneration: poly(ADP-ribose) polymerase binds Reg promoter and regulates the transcription by autopoly(ADP-ribosyl)ation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(1): 48-53
- [21] Zhong B, Strnad P, Toivola DM, et al. Reg-II is an exocrine pancreas injury-response product that is upregulated by keratin absence or mutation. *J Mol Biol Cell*, 2007, 18: 4969-78
- [22] Gigoux V, Clerc P, Sanchez D, et al. Reg genes are CCK2 receptor targets in *ElasCCK2* mice pancreas. *Regul Pept*, 2008, 146(1-3): 88-98
- [23] Planas R, Alba A, Carrillo J, et al. Reg (regenerating) gene overexpression in islets from non-obese diabetic mice with accelerated diabetes: role of IFN β . *J Diabetol*, 2006, 49: 2379-87
- [24] Unno M, Nata K, Noguchi N, et al. Production and characterization of Reg knockout mice: reduced proliferation of pancreatic β -cells in Reg knockout mice.

- Diabetes, 2002, 51(13): 478-83
- [25] Zenilman ME, Tuchman D, Zheng Q, et al. Comparison of Reg I and RegIII levels during acute pancreatitis in the rat. *Ann Surg*, 2000, 232: 646-52
- [26] Bluth M, Mueller CM, Pierre J, et al. Pancreatic regenerating protein I in chronic pancreatitis and aging: implications for new therapeutic approaches to diabetes. *Pancreas*, 2008, 37(4): 386-95
- [27] Astorri E, Guglielmi C, Bombardieri M, et al. Circulating RegI α proteins and autoantibodies to RegI α proteins as biomarkers of β -cell regeneration and damage in type 1 diabetes. *Horm Metab Res*, 2010, 42(13): 955-60
- [28] 崔巍, 刘均利, 施秉银. Reg基因家族蛋白对胰岛 β 细胞生长的影响. *生理科学进展*, 2009, 40(1): 55-8
- [29] Viterbo D, Callender GE, DiMaio T, et al. Administration of anti-Reg I and anti-PAPII antibodies worsens pancreatitis. *JOP: J Pancreas*, 2009, 10 (1): 15-23
- [30] Li L, Bimmler D, Graf R, et al. PSP/reg inhibits cultured pancreatic stellate cell and regulates MMP/TIMP ratio. *Eur J Clin Invest*, 2011, 41(2): 151-8
- [31] Li L, Bachem MG, Zhou S, et al. Pancreatitis-associated protein inhibits human pancreatic stellate cell MMP-1 and -2, TIMP-1 and -2 secretion and RECK expression. *Pancreatol*, 2009, 9(1-2): 99-110
- [32] Lim JW, Song JY, Seo JY, et al. Role of pancreatitis-associated protein 1 on oxidative stress-induced cell death of pancreatic acinar cells. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1171: 545-8
- [33] Yamauchi A, Takahashi S, Nata K, et al. Thiazolidinediones inhibit REG I α gene transcription in gastrointestinal cancer cells. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 379(3): 743-8
- [34] Chinuki D, Amano Y, Ishihara S, et al. REG I α protein expression in Barrett's esophagus. *Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23: 296-02
- [35] Sasaki Y, Minamiya Y, Takahashi N, et al. REG1A expression is an independent factor predictive of poor prognosis in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(11): 3244-51
- [36] Wang X, Tu S, Tan J, et al. REG γ : a potential marker in breast cancer and effect on cell cycle and proliferation of breast cancer cell. *Med Oncol*, 2011, (1): 31-41
- [37] Numata M, Oshima T, Yoshihara K, et al. Relationship between RegIV gene expression to outcomes in colorectal cancer. *J Surg Oncol*, 2011, 104(2): 205-9
- [38] Violette S, Festor E, Pandrea-Vasile I, et al. Reg IV, a new member of the regenerating gene family, is overexpressed in colorectal carcinomas. *Int J Cancer*, 2003, 103: 185-93
- [39] Hayashi T, Matsubara A, Ohara S, et al. Immunohistochemical analysis of RegIV in urogenital organs: frequent expression of RegIV in prostate cancer and potential utility as serum tumor marker. *J Oncol Rep*, 2009, 21(1): 95-100
- [40] Legoffic A, Calvo E, Cano C, et al. The *reg4* gene, amplified in the early stages of pancreatic cancer development, is a promising therapeutic target. *PLoS One*, 2009, 4 (10): 74-95
- [41] 徐纪伟, 韩曙, 凌树才. 再生基因蛋白的研究进展. *国际遗传学杂志*, 2008, 31(5): 347-53
- [42] Fang M, Wang J, Huang JY, et al. The neuroprotective effects of reg-2 following spinal cord transection injury. *Anat Rec: Hoboken*, 2011, 294(1): 24-45
- [43] He SQ, Yao JR, Zhang FX, et al. Inflammation and nerve injury induce expression of pancreatitis-associated protein-II in primary sensory neurons. *Mol Pain*, 2010, 6(1): 23
- [44] Keel M, Harter L, Reding T, et al. Pancreatic stone protein is highly increased during posttraumatic sepsis and activates neutrophil granulocytes. *J Crit Care Med*, 2009, 37(5): 1642-8
- [45] Kiji T, Dohi Y, Takasawa S, et al. Expression of Reg/PAP family members during motor nerve regeneration in rat. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 332(1): 126-34
- [46] Kawahara S, Konishi H, Morino M, et al. Pancreatitis-associated protein-I and pancreatitis-associated protein-III expression in a rat model of kainic acid-induced seizure. *Neuroscience*, 2011, 23(175): 273-80
- [47] Isoda M, Hanawa H, Watanabe R, et al. Gene expression profiles of cardiomyocytes in rat autoimmune myocarditis by DNA microarray and increase of regenerating gene family. *Transl Res*, 2008, 152(3): 119-27