

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.02.032

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211230.1843.021.html\(2021-12-31\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211230.1843.021.html(2021-12-31))

Pyk2 在消化道肿瘤中调控作用的研究进展*

程鹏¹, 张昱², 唐慧²综述, 郭强^{2△}审校

(1. 昆明理工大学医学院, 昆明 650031; 2. 云南省第一人民医院消化内科, 昆明 650500)

[摘要] 富含脯氨酸的酪氨酸激酶 2(Pyk2)以组织依赖的方式在多种组织细胞中表达。作为一种非受体蛋白激酶参与多条癌症信号通路, Pyk2 对多数消化道肿瘤的增殖、迁移及侵袭等起着重要的调控作用, 与肿瘤的预后密切相关。然而, 也有少数研究表明, Pyk2 在某些消化道肿瘤中具有抑癌作用。因此, 需要对 Pyk2 的矛盾表型有更全面地了解。该文综述了 Pyk2 的结构功能、在消化道肿瘤中的调控及其抑制剂在相应肿瘤中的应用。

[关键词] 富含脯氨酸的酪氨酸激酶 2; 黏着斑激酶; 消化道肿瘤

[中图分类号] R730.22 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)02-0336-05

Research progress of Pyk2's regulatory role in digestive tumors*

CHENG Peng¹, ZHANG Yu², TANG Hui², GUO Qiang^{2△}

(1. Medical College of Kunming University of Science and Technology, Kunming, Yunnan 650031, China; 2. Department of Gastroenterology, Yunnan Provincial First People's Hospital, Kunming, Yunnan 650500, China)

[Abstract] Proline-rich tyrosine kinase 2 (Pyk2) is expressed in a variety of tissue cells with a tissue-dependent manner. As a non-receptor protein kinase, Pyk2 involves in many tumor signaling pathways, plays an important regulating role in the proliferation, migration and invasion of most gastrointestinal tumors and is closely related to the prognosis of tumors. However, a few studies have shown that Pyk2 has the anti-tumor effect in some gastrointestinal tumors. Therefore, it is necessary to have a more comprehensive understanding for the paradoxical phenotype of Pyk2. This paper reviews the structure and function of Pyk2, its regulation in gastrointestinal tumors and the application of its inhibitors in corresponding tumors.

[Key words] proline-rich tyrosine kinase 2; focal adhesion kinase; gastrointestinal tumors

富含脯氨酸的酪氨酸激酶 2 (proline-rich tyrosine kinase, Pyk2) 与黏着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 共同构成黏着斑激酶家族。Pyk2 在多种肿瘤中异常表达, 调节众多肿瘤恶性生物学行为, 与癌症不良预后相关。近期 Pyk2 抑制剂在动物肿瘤模型中取得积极效果, Pyk2 被认为是癌症的潜在治疗靶点。由于 Pyk2 在多数消化道肿瘤中的报道较少, 其与消化道肿瘤之间的关系已成为最近的研究热点。

1 Pyk2 分子的结构

Pyk2 是一种富含脯氨酸的非受体酪氨酸激酶, 主要分布在细胞质内, 由人类 8p21.1 号染色体上的 PTK2β 基因编码^[1-2]。它与 FAK 在结构上有着较高的一致性: 有 46% 的氨基酸序列、60% 的激酶结构域

相同, 以及 4 个完全相同的磷酸化位点^[3]。Pyk2 蛋白主要由 3 部分构成, 包括 N 端、C 端及中央激酶区。Pyk2 还有 2 种异构体, 一种是缺少 Pyk2 C 末端 42 个外显子的 Pyk2-H; 另一种是被称为 PRNK 的异构体, 由 Pyk2 C 末端 228 氨基酸残基及 N 末端 9 个特殊的氨基酸残基构成, 可能作为 Pyk2 内源性抑制剂存在^[4], 在特定的细胞中, 可以选择性调节 Pyk2 的功能^[5]。N 末端由 FERM 结构域和 1 个脯氨酸富集区 (proline-rich region, PR) 组成, 可与跨膜蛋白等相结合。FERM 结构域通过调节 Pyk2 激酶活性和受体结合从而控制癌细胞的迁移^[6]。中央激酶区可能作为选择性激酶抑制区域用于设计癌症靶向治疗^[7]。该区域含有 Y579、Y580 2 个磷酸化位点。Y402 位点

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81860522)。 作者简介: 程鹏(1986—), 主治医师, 硕士, 主要从事肠道肿瘤生长转移及信号通路的研究。 △ 通信作者, E-mail: gqkj003@sina.com。

于 N 末端与中央激酶区之间,可以与含有 SH2 结构域的受体结合并使其激活^[8],同时激活 Pyk2,这 3 个磷酸化位点均参与调节肿瘤的生长^[9]。C 末端由 FAT 结构域和 2 个 PR 组成,Y881 磷酸化位点位于其中,主要与 Grb2 家族受体蛋白结合^[10],FAT 结构域与 MAPK 信号通路和癌症的发生有关^[9,11]。2 个 PR 主要与含有 SH3 结构的受体相互作用^[10]。

2 Pyk2 的功能

Pyk2 以组织依赖的方式表达于多种组织细胞中,参与多种细胞功能活动,调节细胞极化、黏附、迁移和扩散等。Pyk2 有助于补体受体 3 介导的吞噬作用,但对于 Fc γ 受体介导的摄取并非必不可少^[12]。Pyk2 参与调节巨噬细胞极化和向炎症部位迁移过程,Pyk2 缺失的巨噬细胞对趋化因子的反应降低导致迁移减少^[13]。Pyk2 对于淋巴细胞功能相关抗原 1 介导 CD8 T 细胞的黏附和迁移至关重要,Pyk2 的缺失会导致 CD8 T 细胞的特异性缺失,但不会影响记忆前体 CD8 T 细胞的生长^[14]。Pyk2 调节多形核中性粒细胞的黏附和迁移,参与整合素介导细胞脱颗粒过程^[15]。Pyk2 介导白细胞的跨内皮迁移,抑制 Pyk2 磷酸化后中性粒细胞的迁移减少^[16]。在嗜酸性粒细胞中,Pyk2 对 β 2 整合素介导的扩散和迁移至关重要^[17]。Pyk2 通过促进成骨细胞增殖^[18]和破骨细胞骨吸收^[4]来调节骨量,参与骨重塑。Pyk2 在神经系统中参与调节突触的可塑性^[19]。同时 Pyk2 在多种生理过程中发挥关键的调控作用,如细胞骨架功能、细胞生长和死亡及离子通道的调节等。

3 Pyk2 在消化道肿瘤中研究进展

Pyk2 的表达受到组织和细胞类型的限制^[20],Pyk2 在中枢神经系统、上皮细胞和造血细胞中高表达^[21]。据目前的研究证实,Pyk2 可以促进乳腺癌、前列腺癌、胶质瘤和多发性骨髓瘤(MM)等肿瘤的进展。而 Pyk2 在不同消化道肿瘤中的研究进展也有差异,在多种恶性肿瘤中起促进肿瘤生长转移的作用。然而,一些研究发现 Pyk2 在肿瘤的生长转移中起抑制作用。

3.1 Pyk2 与肝细胞癌(HCC)

约 59% 的 HCC 患者 Pyk2 高表达,同时与肿瘤大小、Edmonson 病理分级及患者的不良预后相关^[22]。众所周知,上皮间质转化(EMT)在肿瘤远处转移过程中起重要作用。研究发现 Pyk2 通过下调 E-cadherin 的表达,同时激活 c-Src 和 ERK/MAPK 信号途径,诱导 EMT 发生,增强 HCC 癌细胞的增殖、侵袭和迁移能力^[23-24]。肿瘤转移灶的形成需要肿瘤内在特性和周围微环境相互融合协调。HCC 周围环境中的 Pyk2 通过激活血管内皮生长因子,从而诱导

肿瘤周围血管生长及肿瘤复发和转移^[25]。过氧化氢诱导的克隆-5(Hic-5)与 Pyk2 相互作用,Pyk2 核积累伴随着 Hic-5 的积累从而调节转录过程,促进 HCC 的发生及其远处转移^[23]。我国 80% 的 HCC 是由乙型肝炎病毒(HBV)感染所致。HBV 感染过程需要 HBX 蛋白的参与,HBX 蛋白在 Pyk2 介导下激活 Src,从而调节 HBV DNA 的复制和逆转录,促进 HCC 的发生、发展^[26]。Pyk2 通过激活 Akt 信号途径、上调耐药基因及抑制细胞凋亡,继而使 HCC 细胞对顺铂耐药^[27],降低了 HCC 患者在化学药物治疗中获益。miRNA 作为内源性小核糖核苷酸,在肿瘤细胞中,特定 miRNA 可抑制肿瘤细胞生长或诱导细胞凋亡。miR-517a 和 miR-517c 靶向 Pyk2 后使 HCC 癌细胞阻滞在 G2/M 期,下调 miR-517a 和 miR-517c 后促进 HCC 的发展^[28],而 miR-23b 则通过靶向 Pyk2 的 3'UTR 调节 EMT,进而调节 HCC 迁移和侵袭^[29]。抑制 Pyk2 活性后可使 HCC 细胞的侵袭和转移能力被抑制^[9]。PF-562271 是 FAK/Pyk2 信号通路抑制剂,将其与舒尼替尼联合运用于 HCC 动物模型中,有效阻断癌细胞的生长和恢复^[30]。

3.2 Pyk2 与胰腺癌

胰腺癌是消化系统常见恶性肿瘤,到 2030 年,胰腺癌将会是癌症相关死亡第二原因^[31]。由于胰腺癌转移发生早,症状隐匿,多数患者就诊时已处于晚期,其 5 年生存率低于 5%^[32]。超过 50% 的胰腺管状腺癌(PDAC)患者 Pyk2 过表达^[33]。Pyk2 通过激活 Wnt/ β -catenin 通路参与 PDAC 的启动、发展和维持并起关键作用^[33-34]。同时 PDAC 细胞和构成肿瘤微环境细胞之间的迁移与 Pyk2 的催化活性有关^[35]。PDAC 癌细胞外基质中沉积大量的 I 型胶原蛋白,DDR1b 与其结合后被激活,从而招募 Shc1 并诱导 N-cadherin 上调,而激活 DDR1b 的过程需要同时结合 Pyk2 和 Shc1^[36],并且激活的 DDR1b 通过 Pyk2 刺激癌细胞的促癌信号^[37]。这一正反馈调控机制触发肿瘤的发生,增强了癌细胞的侵袭和转移。在动物模型中,FAK/Pyk2 抑制剂 PF-562271 成功抑制胰腺癌细胞及癌症相关的成纤维细胞和巨噬细胞的迁移,延缓肿瘤生长、侵袭和转移^[35]。

3.3 Pyk2 与结直肠癌

结直肠癌是世界上第三大常见肿瘤,同时也是癌症相关死亡的第三原因^[38]。由于早期诊断及新辅助治疗的发展,结直肠癌患者的结局有所改善,但 5 年总生存期并未得到显著提高。Pyk2 在结直肠腺癌(CAC)中高表达,且与淋巴结转移、浸润深度密切相关,Pyk2 通过激活 AKT 信号通路诱导癌细胞增殖和侵袭^[2],同时 Pyk2 通过磷酸化 GSK3 β 的 Y216 位点使其激活,从而招募 E3 泛素连接酶 β -TrCP,间接上

调 β -catenin 后激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,促进结肠癌的发生、发展,而对 FAK 和 Pyk2 同时靶向治疗能有效抑制 Wnt/ β -catenin 途径,改善患者预后^[39]。有研究发现,E3 泛素连接酶 Cbl-b 介导 Pyk2 泛素化后促进细胞的分离,而细胞分离是肿瘤转移的起始步骤^[40];Pyk2 可以促进结肠癌细胞凋亡而发挥抑癌作用,其高表达是结肠癌患者预后的有利因素^[41];在动物实验中,Pyk2 能抑制结肠癌细胞肝转移过程^[42]。Pyk2 的这种矛盾表型原因尚不清楚。有报道 Akt 信号途径可能同时参与了肿瘤发生、发展和自噬抑制过程^[43]。而在前列腺癌中,Pyk2 可通过 Akt 信号途径与自噬相互交联^[44]。因此,不排除结肠癌中,Pyk2 通过 Akt 途径与自噬相互作用,从而出现 2 种截然不同的研究结果。

3.4 Pyk2 与胆管癌

胆管癌是一种恶性程度极高的肿瘤。在胆管癌中,过表达的 Eph 受体 2(EphA2)导致 Akt 的 T308 位点磷酸化,从而激活 Akt/哺乳动物雷帕霉素复合物 1 途径促进癌细胞增殖;EphA2 导致 Pyk2 Y402 位点磷酸化,从而激活 Pyk2/c-Src 途径促进癌细胞侵袭和转移,并且上述 2 种途径之间可能相互强烈影响^[45]。

4 Pyk2 与其他肿瘤

Pyk2 在 MM 中高表达,Pyk2 使 GSK3 β 对 β -catenin 降解减少,增强 Wnt/ β -catenin 通路的活性,上调 D1 和 c-Myc 蛋白,促进了 MM 细胞的增殖、迁移和侵袭^[46]。钙库操纵钙离子内流(SOCE)通过 Pyk2 的磷酸化来调节局部黏附转换和诱导 EMT 发生,从而促进胶质瘤细胞的迁移和侵袭^[47]。Pyk2 在乳腺癌中高表达^[48],Pyk2 通过 Src 蛋白酪氨酸激酶使皮层肌动蛋白(cortactin)磷酸化,从而调节侵袭性伪足(invadopodia)的形成和功能,使乳腺癌细胞发生转移^[49]。在前列腺癌中,Pyk2 通过 S6K1 调节雄激素受体功能和癌细胞生长、增殖^[50]。Pyk2 磷酸化后激活 MAPK,从而促进非小细胞肺癌的发生、发展^[51]。在舌鳞状细胞癌组织中 Pyk2 高表达,而在癌旁非肿瘤组织中呈低表达甚至无表达,Pyk2 可能通过参与 PI3K/Akt 信号通路促进舌癌的发生、发展^[52]。在食管鳞状细胞癌(ESCC)中高表达的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 5(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 5,NOX5)与 Pyk2 在细胞膜上相互作用,Pyk2 作为支架蛋白招募 c-Abl 使 NOX5 的 Y476/478 位点磷酸化,随后增强了 Pyk2/NOX5 复合物内的 H₂O₂ 的产生,从而氧化激活局部 Src,促进 ESCC 的进展,并且在 Pyk2/NOX5/c-Abl 复合物的形成过程中,Pyk2 Y881 位点磷酸化起关键

作用^[53]。Pyk2 在胃癌组织中低表达或甚至无表达,并且随着胃癌恶性度和 TNM 分期的增加而逐渐降低^[54]。可能是 Pyk2 通过上调 bax 蛋白的表达而促进胃癌细胞凋亡,从而影响胃癌的进展^[55]。

5 展 望

目前的研究显示,Pyk2 在多数消化道肿瘤中作为致癌因子,促进癌症的发生、迁移、侵袭等,其过表达与不良预后相关。但 Pyk2 在部分肿瘤中出现矛盾表型,这可能是由于不同肿瘤来源不同的组织类型,生长环境不同,而 Pyk2 却是以组织依赖的方式存在;同时 Pyk2 可能通过 Akt 信号途径参与肿瘤自噬,故出现抑制肿瘤和促进肿瘤 2 种作用。随着 Pyk2 抑制剂在体内外实验的进行并取得积极的效果,使其成为重要的潜在的新治疗靶点。本文通过对 Pyk2 在消化道肿瘤中的研究进展进行综述,以期随着 Pyk2 在消化道肿瘤中的深入研究,能够为相关疾病的诊断及治疗提供新的思路和策略。

参考文献

- [1] INAZAWA J, SASAKI H, NAGURA K, et al. Precise localization of the human gene encoding cell adhesion kinase beta (CAK beta/PYK2) to chromosome 8 at p21.1 by fluorescence in situ hybridization[J]. Hum Genet, 1996, 98(4): 508-510.
- [2] LIU S, CHEN L, XU Y. Significance of PYK2 level as a prognosis predictor in patients with colon adenocarcinoma after surgical resection [J]. Onco Targets Ther, 2018, 11: 7625-7634.
- [3] SCHALLER M. Cellular functions of FAK kinases; insight into molecular mechanisms and novel functions[J]. J Cell Sci, 2010, 123(Pt 7): 1007-1013.
- [4] ZHU X, BAO Y, GUO Y, et al. Proline-rich protein tyrosine kinase 2 in inflammation and cancer[J]. Cancers, 2018, 10(5): 139.
- [5] YOU K, HUANG Y, ZHANG M C, et al. Control and prevention of myocardial fibrosis using Pyk2-related non-kinase [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(10): 18284-18292.
- [6] KOHNO T, MATSUDA E, SASAKI H, et al. Protein-tyrosine kinase CAKbeta/PYK2 is activated by binding Ca²⁺/calmodulin to FERM F2 alpha2 helix and thus forming its dimer[J]. Biochem J, 2008, 410(3): 513-523.
- [7] KUANG B, ZHANG M, XU L, et al. Proline-

- rich tyrosine kinase 2 and its phosphorylated form pY881 are novel prognostic markers for non-small-cell lung cancer progression and patients' overall survival[J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(5):1252-1263.
- [8] 武茜茗,寇育荣. Pyk2 参与细胞信号转导通路的研究进展[J]. *生物学杂志*, 2018, 35(2):73-76.
- [9] SHEN T, GUO Q. Role of Pyk2 in human cancers[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24:8172-8182.
- [10] LIPINSKI C A, LOFTUS J C. The Pyk2 FERM domain; a novel therapeutic target[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2010, 14(1):95-108.
- [11] BLAUKAT A, IVANKOVIC-DIKIC I, GRÖN ROOS E, et al. Adaptor proteins Grb2 and Crk couple Pyk2 with activation of specific mitogen-activated protein kinase cascades[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(21):14893-14901.
- [12] PAONE C, RODRIGUES N, ITTNER E, et al. The tyrosine kinase Pyk2 contributes to complement-mediated phagocytosis in murine macrophages[J]. *J Innate Immun*, 2016, 8(5):437-451.
- [13] OKIGAKI M, DAVIS C, FALASCA M, et al. Pyk2 regulates multiple signaling events crucial for macrophage morphology and migration[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(19):10740-10745.
- [14] BEINKE S, PHEE H, CLINGAN J, et al. Proline-rich tyrosine kinase-2 is critical for CD8 T-cell short-lived effector fate[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(37):16234-16239.
- [15] KAMEN L, SCHLESSINGER J, LOWELL C. Pyk2 is required for neutrophil degranulation and host defense responses to bacterial infection[J]. *J Immunol*, 2011, 186(3):1656-1665.
- [16] ALLINGHAM M, VAN BUUL J, BURRIDGE K. ICAM-1-mediated, Src-and Pyk2-dependent vascular endothelial cadherin tyrosine phosphorylation is required for leukocyte transendothelial migration[J]. *J Immunol*, 2007, 179(6):4053-4064.
- [17] ZHU X, BOETTICHER E, WANG L, et al. Proline-rich tyrosine kinase 2 regulates spreading and migration of eosinophils after beta2-integrin adhesion[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2008, 39(3):263-269.
- [18] ELENISTE P, PATEL V, POSRITONG S, et al. Pyk2 and megakaryocytes regulate osteoblast differentiation and migration via distinct and overlapping mechanisms[J]. *J Cell Biochem*, 2016, 117(6):1396-1406.
- [19] XIONG W, MEI L. Roles of FAK family kinases in nervous system[J]. *Front Biosci*, 2003, 8:s676-682.
- [20] AVRAHAM S, LONDON R, FU Y, et al. Identification and characterization of a novel related adhesion focal tyrosine kinase (RAFTK) from megakaryocytes and brain[J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(46):27742-27751.
- [21] AVRAHAM H, PARK S, SCHINKMANN K, et al. RAFTK/Pyk2-mediated cellular signaling[J]. *Cell Signal*, 2000, 12(3):123-133.
- [22] SUN C, NG K, SUN B, et al. The significance of proline-rich tyrosine kinase2 (Pyk2) on hepatocellular carcinoma progression and recurrence[J]. *Br J Cancer*, 2007, 97(1):50-57.
- [23] SUN C, NG K, LIM Z, et al. Proline-rich tyrosine kinase 2 (Pyk2) promotes cell motility of hepatocellular carcinoma through induction of epithelial to mesenchymal transition[J]. *PLoS One*, 2011, 6(4):e18878.
- [24] SUN C, MAN K, NG K, et al. Proline-rich tyrosine kinase 2 (Pyk2) promotes proliferation and invasiveness of hepatocellular carcinoma cells through c-Src/ERK activation[J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29(11):2096-2105.
- [25] CAO J, CHEN Y, FU J, et al. High expression of proline-rich tyrosine kinase 2 is associated with poor survival of hepatocellular carcinoma via regulating phosphatidylinositol 3-kinase/AKT pathway[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20 Suppl 3:S312-323.
- [26] BOUCHARD M, WANG L, SCHNEIDER R. Calcium signaling by HBx protein in hepatitis B virus DNA replication[J]. *Science*, 2001, 294(5550):2376-2378.
- [27] GENG W, NG K, SUN C, et al. The role of proline rich tyrosine kinase 2 (Pyk2) on cisplatin resistance in hepatocellular carcinoma[J]. *PLoS One*, 2011, 6(11):e27362.
- [28] LIU R, XU X, HUANG J, et al. Down-regulation of miR-517a and miR-517c promotes proliferation of hepatocellular carcinoma cells via

- targeting Pyk2[J]. *Cancer Lett*, 2013, 329(2): 164-173.
- [29] CAO J, LIU J, LONG J, et al. MicroRNA-23b suppresses epithelial-mesenchymal transition (EMT) and metastasis in hepatocellular carcinoma via targeting Pyk2[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89: 642-650.
- [30] BAGI C, CHRISTENSEN J, COHEN D, et al. Sunitinib and PF-562, 271 (FAK/Pyk2 inhibitor) effectively block growth and recovery of human hepatocellular carcinoma in a rat xenograft model[J]. *Cancer Biol Ther Cancer*, 2009, 8(9): 856-865.
- [31] PISHVAIAN M, BLAIS E, BRODY J, et al. Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling: a retrospective analysis of the know your tumor registry trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4): 508-518.
- [32] KHADKA R, TIAN W, HAO X, et al. Risk factor, early diagnosis and overall survival on outcome of association between pancreatic cancer and diabetes mellitus: changes and advances, a review[J]. *Int J Surg*, 2018, 52: 342-346.
- [33] MEANS A. Pyk2 at the intersection of signaling pathways in pancreatic cancer[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2019, 8(4): 651-652.
- [34] GAO C, CHEN G, ZHANG D, et al. Pyk2 is involved in premalignant acinar cell reprogramming and pancreatic ductal adenocarcinoma maintenance by phosphorylating β -catenin[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2019, 8(4): 561-578.
- [35] STOKES J, ADAIR S, SLACK-DAVIS J, et al. Inhibition of focal adhesion kinase by PF-562, 271 inhibits the growth and metastasis of pancreatic cancer concomitant with altering the tumor microenvironment[J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(11): 2135-2145.
- [36] HUANG H, SVOBODA R, LAZENBY A, et al. Up-regulation of N-cadherin by collagen I-activated discoidin domain receptor 1 in pancreatic cancer requires the adaptor molecule shc1[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(44): 23208-23223.
- [37] AZIZI R, SALEMI Z, FALLAHIAN F, et al. Inhibition of discoidin domain receptor 1 reduces epithelial-mesenchymal transition and induce cell-cycle arrest and apoptosis in prostate cancer cell lines[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 19539-19552.
- [38] WANG H. MicroRNAs and apoptosis in colorectal cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 5353.
- [39] GAO C, CHEN G, KUAN S, et al. FAK/PYK2 promotes the Wnt/ β -catenin pathway and intestinal tumorigenesis by phosphorylating GSK3 β [J]. *Elife*, 2015, 4: e10072.
- [40] FAN Y, QU X, MA Y, et al. Cbl-b accelerates trypsin-induced cell detachment through ubiquitination and degradation of proline-rich tyrosine kinase 2[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(11): 11129-11135.
- [41] 张宗耐, 常迎彬. Pyk2 在结直肠癌中作用机制的初步研究[J]. *滨州医学院学报*, 2016, 39(5): 330-332.
- [42] 郑启军, 汪欣, 胡刚, 等. Pyk2 对人类结肠癌细胞肝转移能力及超微结构的影响[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2011, 43(2): 204-208.
- [43] WANG R, WEI Y, AN Z, et al. Akt-mediated regulation of autophagy and tumorigenesis through Beclin 1 phosphorylation[J]. *Science*, 2012, 338(6109): 956-959.
- [44] CONTE A, KISSLINGER A, PROCACCINI C, et al. Convergent effects of resveratrol and PYK2 on prostate cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(9): 1542.
- [45] CUI X, LEE M, KIM J, et al. Activation of mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) and Raf/Pyk2 by growth factor-mediated Eph receptor 2 (EphA2) is required for cholangiocarcinoma growth and metastasis[J]. *Hepatology*, 2013, 57(6): 2248-2260.
- [46] ZHANG Y, MOSCHETTA M, HUYNH D, et al. Pyk2 promotes tumor progression in multiple myeloma[J]. *Blood*, 2014, 124(17): 2675-2686.
- [47] ZHU M, CHEN L, ZHAO P, et al. Store-operated Ca(2+) entry regulates glioma cell migration and invasion via modulation of Pyk2 phosphorylation[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2014, 33(1): 98.

- users of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors[J]. *Circulation*, 2017, 136(3):249-259.
- [46] EKSTRÖM N, SVENSSON A M, MIFTARAJ M, et al. Cardiovascular safety of glucose-lowering agents as add-on medication to metformin treatment in type 2 diabetes: report from the swedish national diabetes register[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18(10):990-998.
- [47] RYAN P B, BUSE J B, SCHUEMIE M J, et al. Comparative effectiveness of canagliflozin, SGLT2 inhibitors and non-SGLT2 inhibitors on the risk of hospitalization for heart failure and amputation in patients with type 2 diabetes mellitus: a real-world meta-analysis of 4 observational databases (OBSERVE-4D)[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(11):2585-2597.
- [48] SCHERNTHANER G, KARASIK A, ABRAITIEN A, et al. Evidence from routine clinical practice: EMPIRE provides a new perspective on CVOTs[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1):115.
- [49] 陈虹, 赖文文. 胰高血糖素样肽 1 受体激动剂对肥胖与糖尿病心血管系统保护作用的研究进展[J]. *临床合理用药杂志*, 2021, 14(9):174-176.
- [50] SATTAR N, PETRIE M C, ZINMAN B, et al. Novel diabetes drugs and the cardiovascular specialist[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(21):2646-2656.
- [51] LIU B, WANG Y, ZHANG Y, et al. Mechanisms of protective effects of SGLT2 inhibitors in cardiovascular disease and renal dysfunction[J]. *Curr Top Med Chem*, 2019, 19(20):1818-1849.
- [52] LOVSHIN J A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a class update for treating type 2 diabetes[J]. *Can J Diabetes*, 2017, 41(5):524-535.
- [53] GUGLIELMI V, SBRACCIA P. GLP-1 receptor independent pathways: emerging beneficial effects of GLP-1 breakdown products[J]. *Eat Weight Disord*, 2017, 22(2):231-240.
- [54] 朱玉琴, 郭凯. 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂的心血管获益研究进展[J]. *实用临床医药杂志*, 2021, 25(3):107-110.

(收稿日期:2021-05-21 修回日期:2021-09-08)

(上接第 340 页)

- [48] SELITRENNIK M, LEV S. Pyk2 integrates growth factor and cytokine receptors signaling and potentiates breast cancer invasion via a positive feedback loop[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(26):22214-22226.
- [49] GENNA A, LAPETINA S, LUKIC N, et al. Pyk2 and FAK differentially regulate invadopodia formation and function in breast cancer cells[J]. *J Cell Biol*, 2018, 217(1):375-395.
- [50] HSIAO Y, HUANG Y, HUNG C, et al. Pyk2 via S6K1 regulates the function of androgen receptors and the growth of prostate cancer cells[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2016, 23(8):651-663.
- [51] ZHANG S, QIU X, GU Y, et al. Up-regulation of proline-rich tyrosine kinase 2 in non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2008, 62(3):295-301.
- [52] 李玲玲, 王升志, 刘旭阳, 等. 富含脯氨酸的酪氨酸激酶 2 和磷酸化的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶在舌鳞状细胞癌组织中的表达及临床意义[J]. *华西口腔医学杂志*, 2018, 36(1):29-32.
- [53] CHEN J, WANG Y, ZHANG W, et al. Membranous NOX5-derived ROS oxidizes and activates local Src to promote malignancy of tumor cells[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1):139.
- [54] 郭宏杰, 汪欣, 刘玉村, 等. Pyk2 在胃癌组织中的表达及其意义[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2005, 37(3):261-264.
- [55] 武颖超, 郭宏杰, 汪欣, 等. 蛋白酪氨酸激酶 Pyk2 在胃癌中的表达及作用机制[J]. *中华实验外科杂志*, 2008, 25(4):425-427.

(收稿日期:2021-04-25 修回日期:2021-09-11)