

胆囊收缩素 II 型受体研究进展*

姜云璐 王正文 综述 陈京[△] 白波[△] 审校

(济宁医学院神经生物学研究所, 济宁 272067)

摘要 胆囊收缩素受体属于 G 蛋白偶联受体, 具有两种亚型, 广泛分布于神经系统和消化系统。胆囊收缩素 II 型受体不仅参与神经内分泌类肿瘤、胰腺癌、胃癌、结肠癌的发生发展, 在恐慌、镇痛、学习记忆及焦虑等也发挥重要的调节作用。本文就胆囊收缩素 II 型受体研究进展作一综述。

关键词 胆囊收缩素 II 型受体; 恐慌; 焦虑; 镇痛; 癌症

中图分类号: R-1 **文献标识码**: A **文章编号**: 1000-9760(2018)06-199-05

Research progress of cholecystokinin type II receptor

JIANG Yunlu, WANG Zhengwen, CHEN Jing, BAI Bo

(Institute of Neurobiology Institute, Jining Medical University, Jining 272067, China)

Abstract: Cholecystokinin receptor widely distributed in the nervous system and digestive system belongs to the G protein coupled receptor, which has two subtypes. The researches show that cholecystokinin type II receptor not only is involved in the development of neuroendocrine tumors, pancreatic cancer, gastric cancer and colon cancer, but also plays an important role in panic, analgesia, learning and memory and anxiety. In this paper, we review the research progress on the function of cholecystokinin type II receptor.

Keywords: Cholecystokinin type II receptor; panic; anxiety; analgesia; cancer

胆囊收缩素 (cholecystokinin, CCK) 是一种可以引起胆囊收缩的脑肠肽, 广泛分布于神经系统和消化系统, CCK 作为神经递质 (神经调节剂) 发挥多种生物学作用, 与消化、痛觉、记忆、焦虑等密切相关^[1]。CCK 主要通过胆囊收缩素受体 (cholecystokinin receptor, CCKR) 发挥作用, 研究表明 CCKR 属于 G 蛋白偶联受体 (G protein coupled receptor, GPCRs) 的 A 类视紫红质样受体。GPCRs 是控制关键生理功能 (如免疫反应、血压调节和神经传递等) 的细胞表面分子超家族, 包括 800 多个成员, 其特征在 N-端胞外域、C-端胞浆域及胞内外连接的 7 次跨膜 α -螺旋结构域, 其在细胞外刺激转

移到胞内应答中起关键作用^[2]。

CCKR 基于对多种 CCK 片段相对亲和力不同分为两种亚型: 胆囊收缩素一型受体-CCK1R (也称为 CCKAR) 和胆囊收缩素二型受体-CCK2R (也称为 CCKBR)。CCK1R 对 CCK 和相关肽具有高亲和力, 其在羧基末端的第 7 位上的酪氨酸硫酸化, 对胃泌素的亲和力低, 而 CCK2R 对胃泌素及其羧基酰胺化类似物的亲和力高, 这两种亚型之间具有 48% 的同源性^[3]。CCK1R 主要分布在消化系统, 在脑中部分区域也有分布, 主要参与消化系统功能的调节。CCK2R 在中枢神经系统中广泛表达, 特别是在皮层和边缘结构, 如: 海马、嗅结节、杏仁核和伏隔核, 同时在胃肠道、肾、卵巢和胰腺中也检测到 CCK2R, 并且最近的数据表明在胃肠道和肺等部位的肿瘤中 CCK2R 的表达显著升高^[4]。

1 CCK2R 信号转导途径

当配体 CCK 片段或胃泌素激活 CCK2R 时, 受体空间构象发生变化, 鸟苷酸转换因子促进异源三

* [基金项目] 国家自然科学基金 (3097108; 816712276; 31271243; 81070961); 山东省自然科学基金 (ZR2018PC011); 济宁医学院教师科研扶持基金 (JY2017KJ035); 山东省高校科技计划项目 (2015-57-6; JY2015KJ004)

[△] [通信作者] 陈京, E-mail: chenjnmc@163.com
白波, Email: bbai@mail.jnmc.edu.cn

聚体 G 蛋白复合物的 $G\alpha$ 亚基上 GTP 与 GDP 的转换,导致 G 蛋白复合物解离成 $G\alpha$ 亚基和 $G_{\beta\gamma}$ 二聚体。 $G\alpha$ -GTP 诱导多种第二信使分子激活,如 cAMP、 Ca^{2+} 、 IP_3 等,下游信号分子的激活进而影响多种生理反应,包括生长、增殖、分化、迁移、侵袭、血管生成与存活等^[5]。 $G_{\beta\gamma}$ 二聚体也能够调节下游信号通路,如激活 PI_3K 和 PLC_{β} ,调节离子通道的开关等。CCK2R 活化时主要通过偶联 $G\alpha_q$ 亚基介导下游信号通路,如活化的 $G\alpha_q$ 亚基能够激活磷脂酶 C (PLC) 与 PIP_2 ,胞内 IP_3 的增加进而打开内质网上钙通道,引起胞内 Ca^{2+} 升高,并同时激活蛋白激酶 C (PKC)^[6]。活化的 PKC 通过诱导 Src 磷酸化引起局部黏着斑激酶 (FAK)、桩蛋白 (paxillin) PYK2 的磷酸化而改变癌细胞的运动与迁移^[7]。

2 CCK/CCK2R 系统参与调节的生理作用

2.1 疼痛缓解

CCK2R 在中枢神经系统及脊髓内高表达,参与疼痛生理病理过程。通过对 CCK2R 敲除小鼠的研究,发现 CCK2R 拮抗剂有助于增强阿片类药物的镇痛作用,同时还可以降低耐受性^[8]。烧伤在整个恢复过程中,经常伴有严重长期的疼痛,包括急性疼痛和慢性疼痛^[9]。值得注意的是,在损伤后上调的疼痛相关基因中,CCK2R 是作为疼痛靶标的一种 G 蛋白偶联受体,且研究表明通过作用于 CCK2R 能够较好地缓解烧伤引起的疼痛^[10]。

2.2 恐慌调节

恐慌症是近年来发展迅速的一种心理性慢性疾病,是一种明显的焦虑综合征,其特征是反复发作,目前治疗效果不佳,患病率为 2.5%~3%^[11]。CCK2R 活化状态在恐慌症中起重要作用。临床研究证实,注射 CCK2R 激动剂(如 CCK-4)能够诱导人类恐慌症,并且发病程度与 CCK2R 激动剂呈剂量依赖。多种 CCK2R 拮抗剂可阻断恐慌症^[12]。CCK2R 是引起恐慌症状的关键受体,但越来越多的人认识到 CCK 不能单独发挥作用,需要与其他神经递质系统联合发挥作用。血清素、去甲肾上腺素、多巴胺、阿片类药物、促肾上腺皮质激素释放因子和苯二氮卓-GABA 复合物在 CCK 诱导焦虑中扮演重要角色。同时,CCK 与 5-羟色胺、去甲肾上腺素和苯二氮卓类-GABA 复合物在诱发恐慌行为方面共同发挥作用。注射 CCK-4 可以增加下丘

脑多种神经递质和肽(如神经肽 Y、催产素和加压素)的释放。更重要的是,CCK2R 激动剂不会导致患有其他焦虑相关疾病患者的特异性症状显著增加,这表明 CCK2R 激动剂触发了对恐慌发作特异的机制^[13]。

使用单链构象多态性 (SSCP) 分析,检测到恐慌症与 CCK2R 基因的多态性之间具有相关性,表明恐慌发作的神经生物学基础与 CCK2R 相关的细胞内反应和 CCK 周转异常相关^[14]。与健康志愿者或其他焦虑症患者相比,恐慌症患者对 CCK2R 刺激敏感,更有可能经历恐慌发作。CCK 受体系统在恐慌症病理生理学中的作用科学证据越来越多。阐明该肽系统在恐慌症中的具体作用可为诊断、检测和治疗带来改进的手段。临床上可行的 CCK2R 激动剂的发展不仅可以更好地了解 CCK 在恐慌症中的作用,而且能为恐慌症和其他焦虑症的治疗干预提供新的靶标^[15-18]。

2.3 学习与记忆调节

CCK2R 除了在上述恐慌、镇痛中发挥重要作用外,在学习记忆等方面也有一定的影响。

在老年受试者和阿尔茨海默病患者中,检测发现大脑中 CCK 含量减少。研究表明 CCK2R 在记忆、学习调节和压力回应中具有重要的作用。CCK2R 激活后增加多巴胺释放,进而改善注意力和记忆力^[19]。此外,CCK 通过 CCK2R 调节记忆过程可以在治疗老化或神经退行性疾病相关的注意、记忆障碍方面提供新的视角。患有社交恐惧症、广泛性焦虑症、强迫症和经前焦虑症的个体也表现出对 CCK2R 激动剂的增强性行为反应。CCK2R 激动剂对人还具有强烈的致病作用。

因此,CCK2R 不仅在中枢神经系统功能和障碍中起重要作用,而且不同 CCK 受体亚型或亲 and 态之间的微妙平衡也会影响大脑功能是否健全。

2.4 摄食行为调节

CCK 是一种与摄食相关的神经递质。外源性和内源性释放的 CCK 在整体消化功能中起多种作用,如促进胃排空、调节肠蠕动、刺激胆囊及胰腺分泌物等。CCK 抑制食物摄取的主要作用机制是旁分泌,作用于局部迷走神经传入终端。CCK 直接激活迷走神经传入纤维使迷走神经纤维对信号敏感,传播关于胃肠道和肠腔体积的信息。特异性较高的 CCK 受体拮抗剂可以阻止对摄食的抑制作用,使摄食量增加^[20]。胃酸分泌对消化性溃疡的

发展至关重要,而胃泌素作用于 CCK2R 后刺激胃酸分泌和黏膜生长,因此,CCK2R 在消化性溃疡病中起关键作用。CCK2R 拮抗剂可以抑制部分动物的胃酸分泌。

3 CCK2R 与癌症

CCK2R 在多种癌症中过度表达,如结肠直肠、胰腺、卵巢、胃、甲状腺等肿瘤,在人类腺瘤息肉早期 CCK2R 的表达上调,而在相应的正常组织中不表达或低表达^[21]。这些研究表明 CCK2R 在肿瘤细胞的发生发展及转移中起重要的作用。CCK2R 可以用于肿瘤成像并且以 CCK2R 作为分子靶点将 CCK2R 介导的细胞毒剂递送到肿瘤,可用于肿瘤的诊断和靶向治疗,使胃泌素和 CCK 系统的肿瘤生长作用受到越来越多的关注。

3.1 胰腺癌

胰腺癌的发病率逐年升高,预计未来十年这一恶性肿瘤将超过结肠癌与乳腺癌成为美国癌症死亡的第二大原因。在精准医学的新时代,针对肿瘤特异性受体的基因组分析与靶向治疗使得许多顽固性癌症的治疗得到改善。

与其他恶性肿瘤相似,胰腺癌具有其独特的生长相关受体,受体活化时将刺激肿瘤增殖。目前,已经被确定与胰腺癌相关的受体 CCKR,此受体在胰腺癌中过量表达。在胰腺癌中,CCK 受体被胃泌素或 CCK 活化时会激活 Akt 信号通路诱导癌细胞的增殖,而胰腺癌细胞中胃泌素 RNA 表达下调时会直接抑制原发癌的生长及癌细胞的转移^[22]。Brand 研究发现,胃泌素在胚胎发育期胰腺的生长、分化具有重要作用,但胃泌素的表达将在胚胎发育 14 周后停止,而在胰腺癌病变前(即胰腺上皮瘤样病变)会上调。CCK2R 在正常的人类胰腺组织中低表达,在胰腺癌组织或癌前病变组织中高表达^[23],并且它通过自分泌机制刺激该恶性肿瘤的生长。早期的研究表明,胃泌素/CCK 是维持胃肠道与胰腺发育重要的营养因子,但随后的研究发现胃泌素/CCK 能够促进胰腺癌组织细胞的迅速增殖。在质子泵抑制剂抑制胃酸分泌治疗消化性溃疡的年代,血液中胃泌素含量的升高能够增加胰腺癌或其他与 CCKR 相关癌症的发病率,如在 130000 例感染幽门螺杆菌的患者中,血液中胃泌素含量升高的患者大肠癌的发病率比单纯感染幽门螺杆菌的患者高 4 倍。相关研究表明,萎缩性胃

炎、恶性贫血、Zollinger-Ellison 综合征及胃肠道癌症与高胃泌素血症密切相关,但胃泌素本身并不是致癌物质。但血液中胃泌素含量的升高却会引起机体异常的生理反应,如在体外实验中,高胃泌素血症会显著增加动物的癌症发病率且能够引起 APC 基因的突变。同时,血液中 CCK 含量的升高会促进癌前病变病灶区向癌症的发展,如慢性胰腺炎,在血液中 CCK 含量不断升高时会促进慢性胰腺炎发展成为胰腺癌,且这种变化也会增加体外实验中动物胰腺癌的发病。此外,Smith 研究表明胃泌素在胰腺癌中能够通过自分泌的方式过量表达并促进胰腺癌的生长,但具体作用机制不明。近期研究表明,部分 miRNA 对于胃泌素的再表达起着关键的作用,如 Sp-1 (specific protein-1, Sp-1)——结合于富含 GC 序列区的锌指转录因子,在胃肠道癌症中常常高表达。miRNA-27,在胰腺癌中表达上调,起作用的下调 ZBTB10/RINZF 的表达,一个能够抑制依赖 Sp-1 激活的胃泌素基因启动子活性的锌指蛋白。这一研究的发现,为靶向治疗 CCKR 相关疾病提供了新思路。

3.2 胃癌

胃癌是全球第二大癌症死亡原因,大多数患者在诊断后 5 年内死亡,因为早期胃癌多无症状或仅有轻微症状。CCK2R 在胃中高水平表达,具有重要的生理作用,胃泌素通过结合 CCK2R 介导其对近端和远端胃的作用,且胃泌素在一些胃癌中过表达,所以拮抗前胃泌素信号在理论上可以作为一些远端胃癌的有效治疗方式。胃窦 G 细胞是一种具有分裂能力的细胞,胃泌素能够促进胃窦 G 细胞的生长,胃泌素的异常将直接影响胃窦 G 细胞是否正常分裂,这对于胃癌形成有着不容忽视的作用。同时,Timothy 等^[24]研究表明 CCK2R 在胃窦 G 细胞中表达,利用药物抑制或遗传切除 CCK2R 的表达都能减弱胃泌素依赖的胃窦 G 细胞的扩增及癌变。

3.3 结肠直肠癌

结肠直肠癌是最常见的癌症之一,死亡率高。结肠上皮的过度增殖是结肠直肠癌的危险因素。胃泌素是一种结肠上皮的营养生长因子,在结肠直肠癌和结肠癌细胞系中前胃泌素的水平比正常结肠细胞分泌水平高,研究表明人类胃泌素转基因小鼠促进结肠细胞增殖。胃泌素通过 CCK2R 增加结肠细胞的数量,刺激结肠黏膜增殖和致癌作用^[17]。

给予小鼠 CCK2R 拮抗剂有助于治疗结肠直肠癌。CCK2R 配体胃泌素可引起结肠上皮细胞的异常过度增殖。在胃泌素水平升高的患者中,结肠直肠癌患病率增加了近四倍。在结肠癌小鼠模型中,CCK2R 敲除鼠与未敲除基因的小鼠相比,肿瘤数量相对较少,肿瘤体积相对较小^[25]。

4 小结与展望

CCK2R 配体胃泌素代谢稳定,可以进行放射性标记,作为药代动力学的一个有力工具,具有很大的发展前景。胃泌素受体闪烁扫描法用于对肿瘤的检测来确定肿瘤位置^[26],在未来可能发挥重要的临床意义,同时通过胃泌素受体闪烁扫描法检测肿瘤是否也会对 CCK2R 介导的肿瘤细胞毒性起作用尚不清楚,有待进一步的探索。

CCK 对人类肿瘤具有增长作用,研究表明在众多肿瘤中,胃泌素相关肽的生长作用是由 CCK2R 介导。许多人类肿瘤异位表达或过度表达具有肿瘤生长作用的 CCK2R 和胃泌素相关肽。这导致了两个潜在的治疗领域:使用标记的 CCK2R 配体来定位肿瘤部位进行靶向治疗,以及使用 CCK2R 拮抗剂抑制肿瘤生长^[27]。放射性标记的胃泌素激动剂可以在动物模型中通过定位 CCK2R 来发现肿瘤,并且在肿瘤患者中定位过度表达的 CCK2R 来发现某种肿瘤(如甲状腺髓样癌、胃癌和其他神经内分泌肿瘤)^[28]。肿瘤细胞表面表达的 CCK2R 可与其他造影剂一起检测,对 CCK2R 过表达进行多因素体内成像可以进一步明确肿瘤生理病理学。另一方面,阻断 CCK2R 用于预防肿瘤生长目前还未进行广泛研究但具有巨大的发展前景。

临床前研究表明 CCK1R 和 CCK2R 亚型之间存在功能关系,这种关系不仅在精神病理学的动物模型中得到验证而且在临床疾病中得到证实。CCK2R 可以增强阿片受体的镇痛作用并降低耐受性,CCK2R 与其他抗抑郁类药物(5-HT)共同发挥抗抑郁作用,这些都表明 CCK2R 在体内可以与其他 GPCRs 发生二聚化,以二聚体的形式发挥作用。本实验室研究表明,在 HT-29 细胞系中 CCK1R 能够与 OX1R 形成异源二聚体,此二聚体能够减弱 G 蛋白依赖的信号通路并降低 HT-29 细胞的迁移,为 CCKR 在结肠癌中发生发展中的机制提供了理论基础^[29]。

综上所述,在未来几十年中,对 CCK2R 功能研

究将会逐渐深入,这将有助于人们寻求特异肿瘤治疗靶点,并设计出针对独特靶点的药物,进而为人类胃肠道癌症以及精神、神经性疾病的治疗开辟广阔的前景。

参考文献:

- [1] Bi S, Moran TH. Obesity in the otsuka long evans to-kushima fatty rat; mechanisms and discoveries [J]. Front Nutr, 2016, 3: 21-25. DOI: 10.3389/fnut. 2016. 00021.
- [2] Komatsu H. Novel therapeutic GPCRs for psychiatric disorders [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16 (6): 14109-14121. DOI: 10.3390/ijms160614109.
- [3] Berna MJ, Tapia JA, Sancho V, et al. Progress in developing cholecystokinin (CCK)/gastrin receptor ligands which have therapeutic potential [J]. Curr Opin Pharmacol, 2007, 7(6): 583-592. DOI: 10.1016/j.coph. 2007. 09.011.
- [4] Sayegh AI, Washington MC, Raboin SJ, et al. CCK-58 prolongs the intermeal interval, whereas CCK-8 reduces this interval; not all forms of cholecystokinin have equal bioactivity [J]. Peptides, 2014, 55: 120 - 125. DOI: 10.1016/j.peptides. 2014. 02.014.
- [5] Smith JP, Fonkouda LK, Moody TW. The role of gastrin and CCK receptors in pancreatic cancer and other malignancies [J]. Int J Biol Sci, 2016, 12(3): 283-291. DOI: 10.7150/ijbs.14952.
- [6] Piiper A, Elez R, You SJ, et al. Cholecystokinin stimulates extracellular signal-regulated kinase through activation of the epidermal growth factor receptor, Yes, and protein kinase C. Signal amplification at the level of Raf by activation of protein kinase Cepsilon [J]. J Biol Chem, 2003, 278 (9): 7065-7072. DOI: 10.1074/jbc. M211234200.
- [7] Pommier B, Marie-Claire C, Da Nascimento S, et al. Further evidence that the CCK2 receptor is coupled to two transduction pathways using site-directed mutagenesis [J]. J Neurochem, 2003, 85(2): 454-461.
- [8] McClean G. Cholecystokinin antagonists a new way to improve the analgesia from old analgesics [J]. Curr Pharm Des, 2004, 10(3): 303 - 314. DOI: 10.2174/1381612043386419.
- [9] Bittner EA, Shank E, Woodson L, et al. Acute and perioperative care of the burn-injured patient [J]. Anesthesiology, 2015, 122(2): 448 - 464. DOI: 10.1097/ALN. 0000000000000559.
- [10] Yin K, Deuis JR, Lewis RJ, et al. Transcriptomic and behavioural characterisation of a mouse model of burn pain

- identify the cholecystokinin 2 receptor as an analgesic target [J]. *Mol Pain*, 2016, 12: 1-13. DOI: 10. 1177/1744806916665366.
- [11] Schunck T, Erb G, Mathis A, et al. Functional magnetic resonance imaging characterization of CCK-4-induced panic attack and subsequent anticipatory anxiety [J]. *Neuroimage*, 2006, 31 (3): 1197 - 1208. DOI: 10. 1016/j. neuroimage. 2006. 01. 035.
- [12] Eser D, Schule C, Baghai T, et al. Evaluation of the CCK-4 model as a challenge paradigm in a population of healthy volunteers within a proof-of-concept study [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2007, 192 (4): 479 - 487. DOI: 10. 1007/s00213-007-0738-7.
- [13] Badour CL, Hirsch RL, Zhang J, et al. Exploring the association between a cholecystokinin promoter polymorphism(rs1799923) and posttraumatic stress disorder in combat veterans [J]. *J Anxiety Disord*, 2015, 36: 78-83. DOI: 10. 1016/j. janxdis. 2015. 09. 009.
- [14] Ruland T, Domschke K, Schütte V, et al. Neuropeptide S receptor gene variation modulates anterior cingulate cortex Glx levels during CCK-4 induced panic [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, 25 (10): 1677-82. DOI: 10. 1016/j. euroneuro. 2015. 07. 011.
- [15] Koszycki D, Prichard Z, Fiocco AJ, et al. CCK-B receptor gene and response to cholecystokinin-tetrapeptide in healthy volunteers [J]. *Peptides*, 2012, 35 (1): 9-13. DOI: 10. 1016/j. peptides. 2012. 02. 014.
- [16] 刘绪蓬, 吉峰. 迷走神经刺激治疗神经精神疾病 [J]. *济宁医学院学报*, 2017, 40 (2): 144-147. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-9760. 2017. 02. 017.
- [17] 贺军, 张秋生, 孔令斌, 等. 结直肠癌 CCRK 基因表达在分化程度评估中的意义 [J]. *济宁医学院学报*, 2016, 39 (5): 324-327. DOI: 10. 3969 /j. issn. 1000-9760. 2016. 05. 006.
- [18] Kawa L, Barde S, Arborelius UP, et al. Expression of galanin and its receptors are perturbed in a rodent model of mild, blast-induced traumatic brain injury [J]. *Exp Neurol*, 2016, 279: 159-167. DOI: 10. 1016/j. expneurol. 2016. 02. 019.
- [19] Vialou V, Bagot RC, Cahill ME, et al. Prefrontal cortical circuit for depression-and anxiety-related behaviors mediated by cholecystokinin; role of deltafosb [J]. *J Neurosci*, 2014, 34 (11): 3878-3887. DOI: 10. 1523/JNEUROSCI. 1787-13. 2014.
- [20] Appleyard SM, Bailey TW, Doyle MW, et al. Proopiomelanocortin neurons in nucleus tractus solitarius are activated by visceral afferents; regulation by cholecystokinin and opioids [J]. *Acta Histochem*, 2015, 117 (2): 205-210. DOI: 10. 1016/j. acthis. 2014. 12. 007.
- [21] Moody TW1, Nuche-Berenguer B, Moreno P, et al. CI-988 inhibits EGFR transactivation and proliferation caused by addition of CCK/Gastrin to lung cancer cells [J]. *J Mol Neurosci*, 2015, 56 (3): 663-672. DOI: 10. 1007/s12031-015-0533-6.
- [22] Smith JP, Whitcomb DC, Matters GL, et al. Distribution of cholecystokinin-B receptor genotype between patients with pancreatic cancer and controls and its impact on survival [J]. *Pancreas*, 2015, 44 (2): 236-242. DOI: 10. 1097/MPA. 0000000000000263.
- [23] Matters GL, Harms JF, McGovern CO, et al. Growth of human pancreatic cancer is inhibited by down-regulation of gastrin gene expression [J]. *Pancreas*, 2009, 38 (5): 151-161. DOI: 10. 1097/MPA. 0b013e3181a66fde.
- [24] Hayakawa Y, Jin G, Wang H, et al. CCK2R identifies and regulates gastric antral stem cell states and carcinogenesis [J]. *Gut*, 2015, 64 (4): 544-553. DOI: 10. 1136/gutjnl-2014-307190.
- [25] Jin G, Ramanathan V, Quante M, et al. Inactivating cholecystokinin-2 receptor inhibits progastrin-dependent colonic crypt fission, proliferation, and colorectal cancer in mice [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119 (9): 2691-2701. DOI: 10. 1172/JCI38918.
- [26] Wayua C, Low PS. Evaluation of a nonpeptidic ligand for imaging of cholecystokinin 2 receptor-expressing cancers [J]. *J Nucl Med*, 2015, 56 (1): 113 - 119. DOI: 10. 2967/jnumed. 114. 144998.
- [27] Reubi JC. Targeting CCK receptors in human cancers [J]. *Curr Top Med Chem*, 2007, 7 (12): 1239-1242. DOI: 10. 2174/156802607780960546.
- [28] Mather SJ, McKenzie AJ, Sosabowski JK, et al. Selection of radiolabeled gastrin analogs for peptide receptor-targeted radionuclide therapy [J]. *J Nucl Med*, 2007, 48 (4): 615 - 622. DOI: 10. 2967/jnumed. 106. 037085.
- [29] Bai B, Chen X, Zhang R, et al. Dual-agonist occupancy of orexin receptor 1 and cholecystokinin A receptor heterodimers decreases G-protein-dependent signaling and migration in the human colon cancer cell line HT-29 [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1864 (7): 1153-1164. DOI: 10. 1016/j. bbamer. 2017. 03. 003.

(收稿日期 2017-06-06)

(本文编辑:石俊强)