

TRPP 家族的结构和功能及多囊肾疾病的研究进展

赵杰, 杨巍, 罗建红 综述

(浙江大学医学院 神经科学研究所, 浙江 杭州 310058)

[摘要] 目的:TRPP 亚家族是 TRP(transient receptor potential)超家族中的一个重要成员。它有 6 个疏水跨膜结构,并且在第一和第二跨膜区间有一个大的胞外环,氨基端有 2~4 个锚蛋白重复区,羧基端则有较大的变异。TRPP 包含有 TRPP2、TRPP3、TRPP5 等。它们在基本结构、激活方式及功能上均不完全相同。TRPP 亚家族与多种生理学机制有关,它的结构异常也可以导致多囊肾的形成。该家族通道蛋白还与人类味觉系统密切相关。文中综述了近年来关于 TRPP 亚家族的最新研究成果,以及在家畜肾疾病中的相关研究,希望对此通道和相关功能有更深入地了解,为未来突破该疾病的治疗提供更多的思路。

[关键词] TRPP; ADPKD; ARPKD; 多囊肾疾病/遗传学; 基因缺失; 基因缺陷

[中图分类号] Q 189 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2010)06-0650-07

TRPP subfamily and kidney diseases

ZHAO Jie, YANG Wei, LUO Jian-hong (*Institute of Neuroscience, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China*)

[Abstract] TRPP subfamily is an important member of transient receptor potential family. It has six transmembrane (TM) domains, a large extracellular loop between the first and second TM and 2-4 ankyrin repeats in the N terminal. TRPP subfamily includes TRPP2, TRPP3, TRPP5 etc. There are several differences in their structure, activation mode and function. TRPP subfamily is involved in many physiological mechanisms and its abnormal structure can lead to the formation of polycystic kidney. This subfamily is also closely related to gustation. In this review, we summarize recent research findings of TRPP subfamily and its association with polycystic kidney diseases.

[Key words] TRPP; ADPKD; ARPKD; Polycystic kidney disease/genet; Gene deletion; Gene defect

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2010,39(6):650-656.]

TRPP 是 TRP 家族中重要的一个亚家族。TRPP 亚家族又分为第一类 TRPP 蛋白和第二类 TRPP 蛋白。第一类 TRPP 蛋白主要包括 TRPP2 和 TRPP3 及 TRPP5 三种。其中 TRPP2 又常被称为 PKD2, TRPP3 被称为 PKD2-Like1 (即 PKD2L1), TRPP5 被称为 PKD2L2。它们均有 6 个跨膜区,并且在第一二跨膜区间有一个

大的胞外环。第二类 TRPP 蛋白包括 TRPP1

收稿日期:2010-03-04 修回日期:2010-06-21

基金项目:国家自然科学基金重点项目(30730038)

作者简介:赵杰(1986-),女,硕士生。

通讯作者:罗建红(1958-),男,博士,教授,博士生导师,从事神经生物学研究;E-mail: luojianhong@zju.edu.cn

(即 PKD1), PKD1L1 (即 PKD1-Like 1), PKD1L2, PKD1L3, 及 PKDREJ。这些蛋白与第一类蛋白有诸多不同,为十一次跨膜蛋白,仅 C 端保持了类似于 TRP 通道的 6 次跨膜区域^[14]。

TRPP 亚家族有着非常重要的功能。TRPP1 并不形成通道,而是与 TRPP2 形成多聚体并通透钙离子。TRPP2 与 TRPP1 的突变可以导致成人多囊肾疾病。在味觉细胞里, TRPP3 与 PKD1L3 共转可以形成酸敏感通道受体^[2,5-6], TRPP3 在视网膜和毛细胞发育中都起着重要作用, TRPP3 敲除小鼠的肾脏和视网膜均有缺陷^[7], 而 TRPP5 在睾丸表达较多,能参与受精过程^[7-8]。TRPP1 和 TRPP2 在体内广泛表达,而其他成员都有各自的表达模式^[9-10]。第一类通道有一个受钙离子调控的 EF 手性结构,代表着钙离子的可能结合位点,但是调节的机制还不是很清楚。另外,该类通道还有一个卷曲螺旋区,很可能是与 TRPP1 结合的区域^[11]。

成人多囊肾 (adult polycystic kidney disease, APKD or PKD) 是一种常见的单基因遗传病,以双肾形成多个进行性增大的囊肿为特征,多为终末期肾衰的一大原因。可分为常染色体显性遗传性多囊肾病 (ADPKD) 和常染色体隐性遗传性多囊肾病 (ARPKD)。ADPKD 多为成年后起病,发病率为 1/400 ~ 1/1000,病情可轻可重,其中半数患者最终导致肾功能衰竭。此病除累及肾脏外,还会引起肝胰囊肿、二尖瓣脱垂、结肠憩室和颅内动脉瘤等肾外病变。ARPKD 多见于婴儿和儿童期起病,发病率 1/6000 ~ 1/40000,病死率很高。因此,成人多囊肾是一种常见的严重危害人类健康的疾病。近年来,随着分子生物学、电生理技术的发展,成人多囊肾在发病机制和治疗方面都取得了重要研究进展^[12]。

1 ADPKD

目前为止,大家公认的 ADPKD 的基因有两种: PKD1 和 PKD2。PKD1 基因的突变是 85% 的多囊肾病的起因,剩下的多为 PKD2 突变所。PKD1 定位于人类染色体 16p13.3,基

因长度为 47 kb,含有 46 个外显子,转录的 mRNA 约 14.1 kb。PKD2 定位于人类染色体 4q21-22,基因长度为 70 kb,含有 15 个外显子。转录的 mRNA 约为 5.1 kb。它们分别编码的蛋白产物为多囊蛋白-1 (polycystin-1, PC -1) 和多囊蛋白-2 (polycystin-2, PC -2)。

关于 ADPKD 分子发病机制目前已被广泛接受的主要有以下 2 种学说:①二次打击学说^[13],即在生殖细胞突变的基础上,再发生体细胞突变作用才致病。ADPKD 的患者虽然携带有基因突变,但大多成年后起病。这是因为一对 PKD 等位基因中有一个是突变的,但这不足以引起囊肿,只有出身在外环境(比如感染、毒素)的作用下,丢失了正常的单倍体才会得 PKD。此二次打击学说已经被国外多个实验证实。体细胞突变的时间和部位基本决定了多囊肾发生的时间和部位。②纤毛致病学说^[14],这个学说是近几年才引起人们注意的。肾脏中的纤毛在过去一直被认为是无功能的,但近年来,人们发现纤毛的异常会导致囊肿发生。纤毛无运动功能,但接触尿液,可以感受肾脏的尿流率,PKD 基因突变后,纤毛无法正确地感受肾脏尿流率,无法把终止信号发送给肾小管,从而引发下游钙离子信号传导的异常,进而导致囊肿的形成。

动物模型实验表明,有很多遗传机制可以导致多囊肾的发生。过度表达 Pkd1 基因的小鼠中,可以出现类似于人类 ADPKD 的疾病特征。过度表达 Pkd2 可以激活 B-Raf 和 ERK,增加细胞增殖和凋亡速度,并使得小鼠在 6 个月时可见到肾囊肿^[15]。过度表达 30% ~ 100% 的人类 PKD2 会出现管状膨胀,微小囊肿和管状细胞空泡^[16]。过度表达几乎缺失整个 C 末端的人类 PKD2 cDNA 的兔子,也会出现 PKD 和视网膜退化现象^[17]。

PKD1 编码的蛋白称为多囊蛋白-1 (又称为 PC1 或者 polycystin-1),它是一个膜整合糖蛋白,共 4303 个氨基酸。其中 3074 个氨基酸属于胞外侧 N 末端,1032 个氨基酸位于 11 次跨膜区。该蛋白 C 末端位于胞浆侧,含 197 个氨基酸,其中一段为疏水的螺旋-螺旋区。多数研究人员认为,胞内 C 末端卷曲螺旋区域是与

多囊蛋白-2 相互作用的部位,胞内胞外的其他很多区域也与多种蛋白质有相互作用^[18]。在 C 端有多个活性位点,比如:S4252 能被蛋白激酶 A 磷酸化。而多囊蛋白-1 的 N 端在胞外,其中含有 16 个免疫球蛋白样结构的重复,称为 PKD 区域(PKD domain);它还含有两个富含亮氨酸的重复序列,一个富含半胱氨酸的低密度脂蛋白同源区。另外,有一段 1 000 个氨基酸的片段与海胆蛋白有同源性。这种胞外区与多种结构的同源性提示我们,它具有和其他细胞相互作用的功能。多囊蛋白-1 的跨膜区具有离子通道样结构,其中一段与多囊蛋白-2 的具有同源性。多囊蛋白-1 还参与了一些复合物的形成,并控制细胞的增殖和分化。多囊蛋白-1 胞外侧部分包含一个 G 蛋白偶联受体蛋白水解区。这个区域的水解,会形成一个 150 kD 的 C 末端片段和一个 400kDa 的 N 末端片段^[19]。PKD1 敲除小鼠出现肾脏和胰腺囊肿伴随心血管、骨骼畸形,这种小鼠多在出生前死亡,但是,能表达不可剪切的多囊蛋白-1 的突变小鼠能够存活至 28 天^[20]。这意味着新合成的多囊蛋白-1,可能会经历一个在体外有不同意义的竞争性“剪切”和“不剪切”的过程。

Lal 等人的研究表明,PC1 的 C 末端可以被剪切并且转移到细胞核内,这种剪切可能影响 Wnt 有关信号通路,进而调控了囊肿形成。分泌蛋白 sFRP4 是抑制 Wnt 信号通路的诸多蛋白中的一个,但它只是选择性抑制 Wnt 信号通路的一些蛋白,这可能解释了为什么分泌蛋白 sFRP4 浓度上升时 PKD 中的 β 连环蛋白增加^[21]。多囊蛋白-1 的 C 末端在细胞核内与 β 连环蛋白结合。PC1 C 末端抑制了 β 连环蛋白,从而激活 T 细胞因子依赖的基因转录。通过这种效应,减弱了 β 连环蛋白和 T 细胞因子蛋白之间的显著亲和力^[22]。PC1 通常与 E-钙黏着蛋白, α 、 β 、 γ 连环蛋白形成复合物,当钙离子浓度很低时,PC1 和 E-钙黏着蛋白被包在胞质囊泡内;钙离子浓度回升时,会促使这两种蛋白形成胞间连接^[23]。在 ADPKD 中,PC1/E-钙黏着蛋白复合体被破坏了,一部分 E-钙黏着蛋白也变成了 N-钙黏着蛋白^[24]。

PKD2 的翻译产物为多囊蛋白-2(又称为

PC2 或者 polycystin-2),含 968 个氨基酸,大小约为 110 kD。多囊蛋白-2 也是胞膜整合蛋白,包含一个带有睫状定位序列的 N 末端,6 次跨膜区和一个短的 C 末端,它的 N 末端和 C 末端都位于胞内。它含有一个与 PC1 同源的区域,并且 C 末端包含一个 EF 手性区(用于结合钙离子),卷曲螺旋区和内质网滞留序列。它的结构类似电压门控的钙通道及钠通道,卷曲螺旋区的残基多为与 PC1,TRPC1,KIF3A 等蛋白的结合位点^[25]。关于多囊蛋白-2 的亚细胞定位一直都不是很确定,Luo 等人经过免疫荧光成像等多种方法证实多囊蛋白-2 分布于胞内间隔上,特别是 ER 上^[26]。多囊蛋白-2 的 C 末端存在 ER 滞留信号,当多囊蛋白-2 单独表达时会被滞留在内质网膜。多囊蛋白-2 也分布在质膜,初级纤毛,中心体和有丝分裂纺锤体中。它的亚细胞运输和分布受到磷酸化和多种适配器蛋白相互作用的调控^[27]。多囊蛋白-2 与 PIGEA-14 的相互作用增强了它从内质网向高尔基体的运输,与多囊蛋白-1 的相互作用则促使它向质膜转运。

PC1 与 PC2 形成多囊蛋白复合体接受外部信号并进行下游调控。研究还表明,多囊蛋白-2 的胞质羧基端与多囊蛋白-1 的胞质卷曲螺旋区的结合,可以增强和稳定它们形成的通道的功能^[28-29]。

2 ARPKD

1994 年,Zeris 等^[30]将 ARPKD 的致病基因 PKHD1(Polycystic kidney and hepatic disease 1)定位于 6 号染色体。2002 年两个科研小组同时独立地成功克隆了 PKHD1 基因^[31-32]。人们终于证实,PKDH1 位于 6p21.1-p12,长度为 470 kb,至少包含 86 个外显子,转录的 mRNA 因为不同的剪接而从 8.5 ~ 13 kb 不等,最长的开放阅读框由 67 个外显子组成,编码的蛋白称为 Polyductin 或者 fibrocystin^[32],由 4 047 个氨基酸残基组成(在小鼠中是 4 059 个氨基酸),包括胞外的类 TIG 区,这个区含 80 ~ 100 个氨基酸,在甲硫氨酸和各种 plexins 中也含有这个区。Polyductin 蛋白胞外段还含有 TIG 区、TMEM2 同源区和 DKFZ 同源区,及许多糖基化

位点。胞内则是一段短的含C末端的区域,有着潜在的蛋白激酶A和PKC磷酸化位点。Polyductin/fibrocystin在不同的组织表达情况不同,在肾脏大量表达,在胰腺、肝脏表达量较少^[33]。RT-PCR的结果证明,在肺部、睾丸、血管平滑肌等部位此蛋白也有低水平表达^[34]。转录因子HNF-1b,可以调控PKHD1在肾脏、肝脏、胰腺以及其他一些器官的表达。HNF-1b的突变可以产生成年糖尿病,而且与肾脏先天性囊肿有关^[34]。用条件性敲除技术通过Cre和loxP来敲除HNF-1b,可以导致PKHD1表达也减少70%左右。HNF-1b对于肾脏正常发育是必需的,它可以直接调控基因的启动子。

PKHD1产生的蛋白质是fibrocystin,该蛋白质是含4047个氨基酸的单次跨膜蛋白,胞内羧基端部分共192个氨基酸,含有3个潜在的酪氨酸激酶磷酸化位点^[35]。fibrocystin与许多蛋白的同源性提示,它可能与一些蛋白功能有关。胞外的IPT/TIG(Ig-like plexins transcription factors)区在RON因子,肝实质细胞生长因子中也有,它可能参与了细胞粘附、细胞排斥和增殖等过程。TMEM2和DFKZ同源区可能结合在细胞表面的碳水化合物的糖蛋白上。对于这个蛋白,人们对它的功能还不是特别了解,只是通过它的结构和同源区,认为它应该参与了细胞粘附、增殖以及肾脏集合管和肝胆管的调控^[36]。PKHD1是PKHD1的一个同源基因,定位于染色体8q23。它所编码的蛋白称为fibrocystin-L,4243个氨基酸,466kD,与fibrocystin有41%的同源性。它包括细胞外的一段信号肽,一个TM区和一段短的细胞内的C端。它的胞外区段与fibrocystin的胞外区段具有同源性,也有类似的14个TIG区和两个TMEM2类似区。fibrocystin-L作为一种受体,可以启动一系列细胞内的信号传导,并在T淋巴细胞高度表达,可能在细胞免疫中起重要作用^[37]。

不论是ADPKD还是ARPKD,cAMP通路都促进了肾脏上皮细胞中的液体分泌和细胞增殖。突变的PKD蛋白破坏了胞内钙离子平衡和钙离子信号传导,进而导致细胞增殖过度。正常的人类和小鼠肾脏上皮细胞中,cAMP能

够在Raf-1上抑制Ras/Raf-1/MEK/ERK通路,减缓细胞增殖。然而,在ARPKD和ADPKD中,cAMP能够激活B-Raf和MEK/ERK通路,增强细胞增殖速度^[38-39]。cAMP从一个细胞分裂的抑制者变成了促进者,这种结果的发生是与胞内钙离子水平直接相关的^[40]。在集合小管主细胞,PI3-K/Akt通路能调节cAMP依赖的B-Raf/MEK/ERK的激活。B-Raf的磷酸化能够负向调节B-Raf的活动水平^[41-42]。钙离子浓度减少会降低Akt的活性,促进细胞增殖和cAMP依赖的B-Raf的激活。钙离子病理的升高会提高P-Akt的水平,而钙离子通道阻滞剂降低P-Akt的浓度。这种胞内钙离子浓度的降低和钙离子通道的阻滞,能重现PKD细胞对cAMP的不正常的增殖状况,提示人们PKD细胞的增殖,钙离子浓度降低和cAMP活动度之间存在一定的关系^[43]。在ADPKD和ARPKD的培养细胞中,如果升高钙离子浓度会增强Akt的活性,阻滞cAMP依赖的B-Raf和ERK的激活^[39]。这些事实都表明,PC1、PC2和fibrocystin都在维持钙离子平衡方面作用重大。任何一种的突变都会减少钙离子浓度,激活cAMP促细胞分裂通路。

表皮生长因子(EGFR)轴也促进了囊肿的形成。动物模型的相关实验证实,表皮生长因子轴的异常可能会导致胆囊上皮细胞增生和胆管膨胀^[44]。至今许多PKD动物模型实验都发现,表皮生长因子轴成员的异常表达和定位。最近的一个ADPKD动物模型证实,PKD1基因表达的减少会导致ADPKD中囊肿的形成。此模型说明了肝磷脂亲和的类上皮生长因子的上调,伴随着上皮生长因子的增加和活性增强^[45]。

除了肾病外,TRPP亚家族也对味觉有着独特的贡献。众所周知,人们对味道的感知主要依靠的是存在于味蕾中一系列的化学感受分子。在TRP家族中,当TRPP3(即PKD2L1)和PKD1L3共表达时,它们能形成酸敏感通道^[2],感受pH的变化,并且只有当它们共表达时才会有效地表达在膜上,单转其中一个时都无法获得表面表达。这个通道的激活有个“关闭反应”,即在撤除酸刺激的时候产生电流。电生

理的数据分析显示,仅当撤掉酸(pH 小于 3.0)之后才会记录到电流^[46]。

3 结 语

目前,对于 PKD 仍没有特殊疗效的方法,主要为对症处理,包括对高血压、肾功能衰竭和肝功能能衰竭的处理,以及对尿路感染的积极控制等。在过去的几年里,关于 PKD 的分子基础和发病机制方面的研究取得了很大的进展。在 ARPKD 方面,PKHD1 基因的克隆及其编码的蛋白的研究也让人们对此种疾病有了更多的认识。未来的几年里,相信 TRPP 通道亚家族仍然会是研究的一个重点,多囊蛋白功能的深入研究将会影响到 ADPKD 的诊断和治疗,PKD 的发病机制也会有更明确的阐述,这些将为疾病的有效治疗提供极其重要的思路。

References:

- [1] DELMAS P, PADILLA F, OSORIO N, et al. Polycystins, calcium signaling, and human diseases [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 322 (4): 1374-1383.
- [2] ISHIMARU Y, INADA H, KUBOTA M, et al. Transient receptor potential family members PKD1L3 and PKD2L1 form a candidate sour taste receptor [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103 (33): 12569-12574.
- [3] MURAKAMI M, OHBA T, XU F, et al. Genomic organization and functional analysis of murine PKD2L1 [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280 (7): 5626-5635.
- [4] QAMAR S, VADIVELU M, SANDFORD R. TRP channels and kidney disease: lessons from polycystic kidney disease [J]. *Biochem Soc Trans*, 2007, 35 (Pt 1): 124-128.
- [5] HUANG A L, CHEN X, HOON M A, et al. The cells and logic for mammalian sour taste detection [J]. *Nature*, 2006, 442 (7105): 934-938.
- [6] LOPEZJIMENEZ N D, CAVENAGH M M, SAINZ E, et al. Two members of the TRPP family of ion channels, Pkd1l3 and Pkd2l1, are co-expressed in a subset of taste receptor cells [J]. *J Neurochem*, 2006, 98 (1): 68-77.
- [7] NOMURA H, TURCO A E, PEI Y, et al. Identification of PKDL, a novel polycystic kidney disease 2-like gene whose murine homologue is deleted in mice with kidney and retinal defects [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273 (40): 25967-25973.
- [8] GUO L, SCHREIBER T H, WEREMOWICZ S, et al. Identification and characterization of a novel polycystin family member, polycystin-L2, in mouse and human: sequence, expression, alternative splicing, and chromosomal localization [J]. *Genomics*, 2000, 64 (3): 241-251.
- [9] DELMAS P. Polycystins: polymodal receptor/ion-channel cellular sensors [J]. *Pflugers Arch*, 2005, 451 (1): 264-276.
- [10] DELMAS P, NAULI S M, LI X, et al. Gating of the polycystin ion channel signaling complex in neurons and kidney cells [J]. *FASEB J*, 2004, 18 (6): 740-742.
- [11] DELMAS P. Polycystins: from mechanosensation to gene regulation [J]. *Cell*, 2004, 118 (2): 145-148.
- [12] HARRIS P C, TORRES V E. Polycystic kidney disease [J]. *Annu Rev Med*, 2009, 60: 321-337.
- [13] BRASIER J L, HENSKE E P. Loss of the polycystic kidney disease (PKD1) region of chromosome 16p13 in renal cyst cells supports a loss-of-function model for cyst pathogenesis [J]. *J Clin Invest*, 1997, 99 (2): 194-199.
- [14] PAZOUR G J. Intraflagellar transport and cilia-dependent renal disease: the ciliary hypothesis of polycystic kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15 (10): 2528-2536.
- [15] THIVIERGE C, KURBEGOVIC A, COUILLARD M, et al. Overexpression of PKD1 causes polycystic kidney disease [J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26 (4): 1538-1548.
- [16] PARK E Y, SUNG Y H, YANG M H, et al. Cyst formation in kidney via B-Raf signaling in the PKD2 transgenic mice [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284 (11): 7214-7222.
- [17] BURTEY S, RIERA M, RIBE E, et al. Overexpression of PKD2 in the mouse is associated with renal tubulopathy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23 (4): 1157-1165.
- [18] YU Y, ULBRICH M H, LI M H, et al. Structural and molecular basis of the assembly of the TRPP2/PKD1 complex [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,

- 2009,106(28):11558-11563.
- [19] WEI W, HACKMANN K, XU H, et al. Characterization of cis-autoproteolysis of polycystin-1, the product of human polycystic kidney disease 1 gene [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(30):21729-21737.
- [20] YU S, HACKMANN K, GAO J, et al. Essential role of cleavage of Polycystin-1 at G protein-coupled receptor proteolytic site for kidney tubular structure [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(47):18688-18693.
- [21] ROMAKER D, PUETZ M, TESCHNER S, et al. Increased expression of secreted frizzled-related protein 4 in polycystic kidneys [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(1):48-56.
- [22] LAL M, SONG X, PLUZNICK J L, et al. Polycystin-1 C-terminal tail associates with beta-catenin and inhibits canonical Wnt signaling [J]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17(20):3105-3117.
- [23] MARKOFF A, BOGDANOVA N, KNOP M, et al. Annexin A5 interacts with polycystin-1 and interferes with the polycystin-1 stimulated recruitment of E-cadherin into adherens junctions [J]. *J Mol Biol*, 2007, 369(4):954-966.
- [24] BOCA M, D'AMATO L, DISTEFANO G, et al. Polycystin-1 induces cell migration by regulating phosphatidylinositol 3-kinase-dependent cytoskeletal rearrangements and GSK3beta-dependent cell mechanical adhesion [J]. *Mol Biol Cell*, 2007, 18(10):4050-4061.
- [25] CELIC A, PETRI E T, DEMELER B, et al. Domain mapping of the polycystin-2 C-terminal tail using de novo molecular modeling and biophysical analysis [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(42):28305-28312.
- [26] LUO Y, VASSILEV P M, LI X, et al. Native polycystin 2 functions as a plasma membrane Ca²⁺ +-permeable cation channel in renal epithelia [J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(7):2600-2607.
- [27] FU X, WANG Y, SCHETLE N, et al. The subcellular localization of TRPP2 modulates its function [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(7):1342-1351.
- [28] KOTTGEN M. TRPP2 and autosomal dominant polycystic kidney disease [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1772(8):836-850.
- [29] XU G M, GONZALEZ-PERRETT S, ESSAFI M, et al. Polycystin-1 activates and stabilizes the polycystin-2 channel [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(3):1457-1462.
- [30] ZERRES K, MUCHER G, BACHNER L, et al. Mapping of the gene for autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) to chromosome 6p21-cen [J]. *Nat Genet*, 1994, 7(3):429-432.
- [31] ONUCHIC L F, FURU L, NAGASAWA Y, et al. PKHD1, the polycystic kidney and hepatic disease 1 gene, encodes a novel large protein containing multiple immunoglobulin-like plexin-transcription-factor domains and parallel beta-helix 1 repeats [J]. *Am J Hum Genet*, 2002, 70(5):1305-1317.
- [32] WARD C J, HOGAN M C, ROSSETTI S, et al. The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein [J]. *Nat Genet*, 2002, 30(3):259-269.
- [33] KANELIS J, FRASER S, KATERELOS M, et al. Vascular endothelial growth factor is a survival factor for renal tubular epithelial cells [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2000, 278(6):F905-915.
- [34] NAGASAWA Y, MATTHIESEN S, ONUCHIC L F, et al. Identification and characterization of Pkhd1, the mouse orthologue of the human ARPKD gene [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(9):2246-2258.
- [35] IGARASHI P, SHAO X, MCNALLY B T, et al. Roles of HNF-1beta in kidney development and congenital cystic diseases [J]. *Kidney Int*, 2005, 68(5):1944-1947.
- [36] BERGMANN C, SENDEREK J, SEDLACEK B, et al. Spectrum of mutations in the gene for autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD/PKHD1) [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(1):76-89.
- [37] HOGAN M C, GRIFFIN M D, ROSSETTI S, et al. PKHDL1, a homolog of the autosomal recessive polycystic kidney disease gene, encodes a receptor with inducible T lymphocyte expression [J]. *Hum Mol Genet*, 2003, 12(6):685-698.
- [38] WALLACE D P, CHRISTENSEN M, REIF G, et al. Electrolyte and fluid secretion by cultured human inner medullary collecting duct cells [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2002, 283(6):

- F1337-1350.
- [39] YAMAGUCHI T, HEMPSON S J, REIF G A, et al. Calcium restores a normal proliferation phenotype in human polycystic kidney disease epithelial cells [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(1):178-187.
- [40] YAMAGUCHI T, WALLACE D P, MAGENHEIMER B S, et al. Calcium restriction allows cAMP activation of the B-Raf/ERK pathway, switching cells to a cAMP-dependent growth-stimulated phenotype [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(39):40419-40430.
- [41] GUAN K L, FIGUEROA C, BRTVA T R, et al. Negative regulation of the serine/threonine kinase B-Raf by Akt [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(35):27354-27359.
- [42] ZHANG B H, GUAN K L. Activation of B-Raf kinase requires phosphorylation of the conserved residues Thr598 and Ser601 [J]. *Embo J*, 2000, 19(20):5429-5439.
- [43] BELIBI F A, REIF G, WALLACE D P, et al. Cyclic AMP promotes growth and secretion in human polycystic kidney epithelial cells [J]. *Kidney Int*, 2004, 66(3):964-973.
- [44] SATO Y, HARADA K, KIZAWA K, et al. Activation of the MEK5/ERK5 cascade is responsible for biliary dysgenesis in a rat model of Caroli's disease [J]. *Am J Pathol*, 2005, 166(1):49-60.
- [45] JIANG S T, CHIOU Y Y, WANG E, et al. Defining a link with autosomal-dominant polycystic kidney disease in mice with congenitally low expression of Pkd1 [J]. *Am J Pathol*, 2006, 168(1):205-220.
- [46] INADA H, KAWABATA F, ISHIMARU Y, et al. Off-response property of an acid-activated cation channel complex PKD1L3-PKD2L1 [J]. *EMBO Rep*, 2008, 9(7):690-697.

[责任编辑 张荣连]

(上接第 637 页)

References:

- [1] DIETRICH C F, IGNEE A, TROJAN J, et al. Improved characterisation of histologically proven liver tumours by contrast enhanced ultrasonography during the portal venous and specific late phase of SHU 508A [J]. *Gut*, 2004, 53(3):401-405.
- [2] XU Hui-xiong, LIU Guang-jian, LU Ming-de, et al (徐辉雄, 刘广健, 吕明德, 等). Characterization of focal liver lesions using an innovative contrast-enhanced ultrasound technique [J]. *Chin J Surg* (中华外科杂志), 2005, 43(21):1375-1378. (in Chinese)
- [3] YOSHIDA T, NISHIMORI I, KUMON M, et al. Inflammatory pseudotumor of the liver: report of a case diagnosed by needle biopsy [J]. *Hepatology Research*, 2003, 27(1):83-86.
- [4] CATALA V, NICOLAU C, VILANA R, et al. Characterization of focal liver lesions: comparative study of contrast-enhanced ultrasound versus spiral computed tomography [J]. *Eur Radiol*, 2007, 17(4):1066-1073.
- [5] CHEN K T. Inflammatory pseudotumor of the liver [J]. *Hum Pathol*, 1984, 15(7):694-696.
- [6] LU Ming-de, XIE Xiao-yan, XU Hui-xiong, et al (吕明德, 谢晓燕, 徐辉雄, 等). Contrast-enhanced ultrasound in focal liver lesions: summarization of a series experience with 1015 cases referred to European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EESUMB) guidelines [J]. *Chin J Ultrasonogr* (中华超声影像学杂志), 2006, 15(6):431-434. (in Chinese)

[责任编辑 张荣连]