

二肽基肽酶家族与恶性肿瘤的研究进展

邱 慧 武 婷 武洲英 俞 兰

摘 要 二肽基肽酶(dipeptidyl peptidase, DPP)是一种因切割肽段而影响蛋白质稳定性的氨基肽酶。近年来,其家族成员在恶性肿瘤的代谢过程中逐渐受到关注,各成员因作用底物、表达分布、所处肿瘤微环境等差异,在恶性肿瘤中的功能和作用不同。本文对 DPP 家族成员在恶性肿瘤中表达的现有证据及相关机制的研究进展进行综述,了解其作为治疗靶点的潜力,以期为恶性肿瘤的防治、诊断和精准治疗提供思路,为提高治疗有效率提供落脚点。

关键词 恶性肿瘤 二肽基肽酶 作用机制 肿瘤微环境

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.02.037

二肽基肽酶(dipeptidyl peptidase, DPP)是一类通过作用于肽链两端的肽键,切割肽段的 N 末端,影响蛋白质稳定性的氨基肽酶。DPP 家族成员众多,包括 DPP1、DPP2、DPP3、DPP4、DPP5、DPP6、DPP7、DPP8、DPP9、DPP10、DPP11,功能各异,广泛分布于全身各系统、组织、器官,参与调节细胞代谢、信号转导。DPP 被发现以来,研究大多集中于慢性炎症病变及代谢异常;其中以心血管疾病、糖尿病和自身免疫病为热点方向。近年来研究发现,在恶性肿瘤独特的生长代谢过程中,DPP 身影频现,于是 DPP 开始成为肿瘤研究的关注点之一。本文就近年来 DPP 家族各成员在恶性肿瘤发生、发展方面的研究进行综述,以期为后续的相关研究梳理思路。

一、DPP1

DPP1 又被称作组织蛋白酶,位于染色体 11q14.1~q14.3,是一种四聚体形式的半胱氨酸 DPP,表达广泛。DPP1 在癌细胞中常见高表达,具有促癌作用,通过多种信号通路调节肿瘤的进展。

据报道,原发性乳腺癌中未检测到 DPP1 或处于低水平表达,并验证了 DPP1 对原发肿瘤的生长无影响;但在乳腺癌肺转移瘤上却检测出 DPP1 高表达,DPP1 通过酶促中性粒细胞结合蛋白促进 IL-1 β 的加工和 NF- κ B 的激活,促进中性粒细胞的募集,其炎性微环境有助于肿瘤细胞在肺部定植;另一方面,

IL-1 β 激活 MAPK 途径,促进中性粒细胞外陷形成,双重作用下促成了乳腺癌细胞的肺转移,在沉默 DPP1 后可以抑制肿瘤的肺部转移,为肿瘤的干预提供了又一思路和可能有效的作用靶点^[1]。

在结直肠癌细胞中靶向抑制 DPP1 后,加强自噬小体的形成过程,减缓降解并阻止与溶酶体的融合,诱导依赖 caspase 的细胞凋亡途径,显著降低结直肠癌细胞的增殖,促进癌细胞死亡。同时使用姜黄素后体内实验观察到肿瘤体积缩小^[2]。因此沉默 DPP1 可能增强了姜黄素诱导结直肠癌细胞的凋亡,即提高了药物的敏感度。

DPP1 也能调控细胞周期而促进癌细胞生长,DPP1 在胃癌中表达显著上调,其缺失显著降低胃癌细胞的增殖,并诱导细胞阻滞于 G₀/G₁ 期,幽门螺杆菌感染与胃癌发生率和病死率呈正相关,但在幽门螺杆菌感染患者胃黏膜中 DPP1 却是低表达,目前该机制还有待于深入探讨^[3]。另外 DPP1 激活 TNF- α /p38 MAPK 通路和 Akt/miR-129-5p 通路,分别参与了肝癌和肾细胞癌的发生、发展,敲除 DPP1 后均可见肿瘤细胞生长抑制^[4,5]。

二、DPP2

DPP2 位于 9q34.3,与 DPP7 有 78% 的同源性,二者作用的底物完全相同,具有非常相似的动力学,被认为是相同的蛋白酶。笔者在这里把两者合并叙述,关于两者在肿瘤方面的研究并不充分。

DPP2 最常见的作用是参与细胞凋亡,阻止静止期细胞进入细胞周期,慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)中,滞留在 G₀ 期的 B 淋巴细胞堆积,用 DPP2 特异性低分子抑制剂干扰 DPP2 蛋白酶活性后,诱导 CLL 细胞周期发生紊乱,

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81960449,81560405)

作者单位:010000 呼和浩特,内蒙古医科大学(邱慧);010000 呼和浩特,内蒙古自治区人民医院临床医学研究中心、内蒙古自治区代谢紊乱疾病基因调控重点实验室(邱慧、武婷、武洲英、俞兰)

通信作者:俞兰,主任医师,硕士生导师,电子信箱:yulansylvia@163.com

细胞周期抑制因子损失,使 B 淋巴细胞活化进入细胞周期^[6]。用 HBV 感染肝癌细胞后发现 DPP7 的表达水平降低,并观察到细胞出现凋亡;随后将野生型肝癌细胞的 DPP7 敲除,发现凋亡相关蛋白 Bax 上调,故 DPP7 的下降可能是细胞凋亡增加的原因之一。

三、DPP3

DPP3 首次发现于牛垂体中,位于染色体 11q13.2。DPP3 包含上、下两个结构域,锌离子和催化位点处于中间的裂隙中,通过其锌结合基序(HELLGH)与单个锌离子结合,达到最大活性,其中的锌离子可水解含 3~10 个氨基酸残基的多肽;因此,DPP3 被看作是一种锌依赖的金属蛋白酶。DPP3 参与多种生理、病理过程,例如炎症、痛觉感受、血压调节等活动,近年来有研究报道,DPP3 能保护足细胞足突免受损伤、降低心肌纤维化和炎性细胞浸润的程度,对因糖尿病继发的肾脏及肾脏功能损害起缓解、保护作用^[7]。因此认为在糖尿病的治疗中有潜在作用。

但有关 DPP3 在癌症中的作用讨论并不多,最初在子宫内膜癌中发现 DPP3 表达增高,在卵巢癌中其表达水平与恶性程度呈正相关,但并未做深入机制探讨。近年来研究发现,乳腺癌中 DPP3 的转录和蛋白水平均高于对照,且与不良预后呈显著正相关^[8]。

随着基因编辑等技术的飞速发展,DPP3 在肿瘤发生和发展进程中的作用逐渐浮出水面。DPP3 参与 NRF2-KEAP1 通路的调节,人们普遍认为氧化应激在肿瘤的发生中有重要的作用。在雌激素受体阳性的乳腺癌、肺鳞癌、肝细胞癌、多发性骨髓瘤中见有过表达的 DPP3^[9, 10]。有研究者认为,在机制上可能与核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2) 有关,正常情况下 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (kelch-like ECH-associated protein 1, KEAP1) 与胞质中的 NRF2 结合,促进 NRF2 泛素化,保护细胞免受氧化应激损伤,DPP3 能通过位于柔性环上的 ETGE 基序与 KEAP1 的 Kelch 结构域竞争性结合,减少 NRF2 与 KEAP1 的结合,降低 NRF2 泛素化,促进 NRF2 的积累,而新生的 NRF2 移位入细胞核,与抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 结合,调控相应靶基因的表达。虽然正常情况下,NRF2 的积累激活了细胞防御系统以抵御各种疾病,但在某些癌细胞中,过表达 DPP3 诱导的 NRF2 积累可以创造一个氧化环境,导致 ROS 稳态失衡,促进肿瘤的生长和增加耐药性,异常的 KEAP1-NRF2 已成为癌症中的关键调控途径,靶向 DPP3 的催化功能来控制 KEAP1-NRF2 是非常有可能的(图 1)。

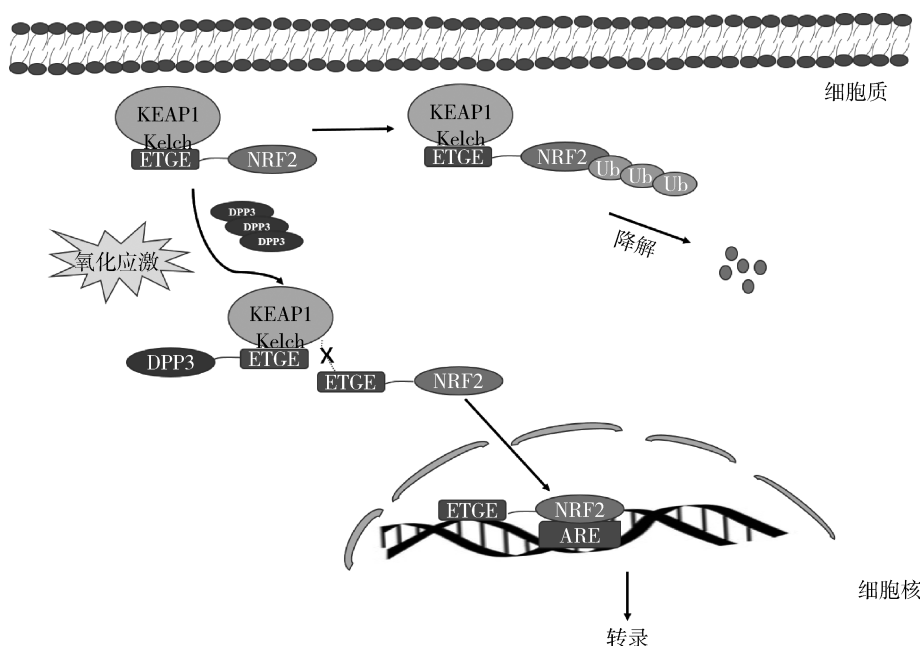


图 1 DPP3 与 NRF2 的关系

结直肠癌中 DPP3 的表达较正常组织明显增高,和不良预后呈正相关,敲除 DPP3 后,细胞阻滞于 G₂ 期,发生凋亡、侵袭和迁移能力明显受到抑制^[11]。目

前 DPP3 对其他恶性肿瘤的作用还未见报道。血管紧张素(angiotensin, Ang)(1-7)激活 G 蛋白偶联受体发挥其抗肿瘤细胞增殖和抗血管生成的有益生物

学效应,是一种治疗癌症前景广阔的着力点之一;但 DPP3 使其生物利用度降低,抗肿瘤生长的作用被大大削弱,因此 DPP3 在肿瘤中的高表达可能是抗癌治疗中的阻碍。

四、DPP4

DPP4 也被称为 CD26,位于染色体 2q24.3,是具有丝氨酸蛋白酶活性的 II 型跨膜蛋白,以二聚体形式存在,广泛表达于内皮细胞、免疫细胞、肝脏等。DPP4 能降解多种肽类物质、趋化因子等,使其失活。在体液中存在可溶性 DPP4 (soluble DPP4, sDPP4),它缺乏跨膜区,在特定环境中从细胞表面脱落进入循环。DPP4 在恶性肿瘤中的作用不尽相同,具有促癌和抑癌双重作用,主要取决于肿瘤部位、类型和肿瘤环境。

干扰素 γ 诱导的趋化因子 CXCL10,在癌症发展过程中起重要作用,它能激活 CXCR3 和非典型趋化因子受体 (atypical chemokine receptors, ACKR) 两种受体^[12]。DPP4 降解 CXCL10,使 CXCR3⁺ T 细胞和 NK 细胞向肿瘤微环境的募集和迁移减少。对肝细胞癌和 HIV 感染者的研究证明,使用 DPP4 抑制剂可保护 CXCL10 的全长生物活性,增强排斥肿瘤反应,抑制肿瘤生长。ACKR2 是新发现的 CXCL10 受体,可清除炎症趋化因子。CXCL10 激活 ACKR2,原定位于核周腔的 ACKR2 迅速被动员到细胞膜上,与配体 CXCL10 结合使其被摄入细胞内,在胞外的利用度相应下降。DPP4 切割 CXCL10 后,募集至细胞膜的 ACKR2 减少,对胞外 CXCL10 的摄取也明显减少,提示未来可利用 DPP4 的切割作用研发肿瘤免疫治疗的方法。

在恶性肿瘤的研究上发现甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid cancer, PTC) 中 DPP4 的表达明显增高,并与甲状腺外侵犯、BRAF 突变和肿瘤分期呈正相关,当敲除 DPP4 后肿瘤细胞迁移和侵袭减缓 70% ~ 75%^[13]。而循环中 sDPP4 水平和肿瘤晚期、淋巴结转移、分期也呈正相关,可作为 PTC 诊断和预后的一项标志物^[14]。在人恶性间皮瘤 (malignant mesothelioma, MM) 中,DPP4 上调使 MM 细胞分泌一种促进肿瘤扩散和转移的细胞外基质蛋白,用抗 DPP4 单克隆抗体治疗后,使细胞周期阻滞于 S/G₁ 期,诱导 MM 细胞裂解,并抑制增殖^[15]。DPP4 在乳腺癌中同样高表达,尤其是转移性乳腺癌,乳腺癌细胞中过表达 DPP4 后克隆形成数量显著增加,而敲除后上述作用减弱甚至消失^[16]。但近年来也有研究报

道,DPP4 在乳腺癌中相较于正常组织下调,与不良预后有关^[8]。考虑到肿瘤的异质性以及微环境的差异,还需大样本量的临床分析验证。

长期抑制 DPP4 可能是有害的,尤其是使用一些特异性、高选择性的抑制剂,有关研究指出 DPP4 抑制剂导致罹患乳腺癌的风险增高和细胞耐药,敲除后小鼠乳腺癌模型的原发肿瘤进展加快并出现肺转移^[17]。因此虽 DPP4 在恶性肿瘤中作用逐渐明朗,但目前还没有任何 DPP4 抑制剂用于抗癌,综合比对其有效性和风险后,是否有合适的治疗方式值得进一步研究和探讨。

DPP4 在肿瘤中的不同作用因肿瘤实体和微环境的不同而各有差异,脑胶质瘤中 DPP4 的抑癌作用可能与降解能诱导细胞生长、增加侵袭的 CXCL12 有关^[18]。而且,近年来研究发现,侵袭性和转移性前列腺癌的 DPP4 表达降低,使 CXCL12 的降解减少,增加了前列腺癌的侵袭和转移能力,该研究提示了 DPP4 的潜在抗肿瘤效应^[19]。鉴于 DPP4 在恶性肿瘤中相互矛盾的表达,接下来还需从肿瘤微环境、免疫多层面和更多的临床样本来进行更深入的探索和验证。

五、DPP8/9

DPP8/9 和 DPP4 归为一类家族成员,与 DPP4 有很高的同源性,但只在细胞内表达。正常状态下,DPP8/9 直接与 caspase 激活和募集结构域蛋白 8 (caspase activation and recruitment domain - containing protein 8, CARD8) 和 NLR 家族 Pyrin 域蛋白 1 (NLR family pyrin domain containing 1, NLRP1) 的 FIIND 结合,抑制炎症小体的自发激活。使用 DPP8/9 的低分子抑制剂后,破坏复合物之间介导自身抑制的 ZU5 亚域,诱导炎症小体活化,这为 DPP8/9 的低分子抑制剂的抗肿瘤作用提供了理论依据。在人类急性髓系白血病中,DPP8/9 低分子抑制剂诱导 CARD8 的 N 端含 160 个氨基酸残基的无序区降解,诱导焦亡,发挥抗肿瘤能力^[20]。此外,DPP8/9 抑制剂也能诱导多发性骨髓瘤产生细胞凋亡,为多发性骨髓瘤的治疗提供了又一靶疗的思路^[21]。

DPP9 在不同肿瘤中扮演的角色也并不相同。DPP9 蛋白参与细胞信号转导,具有肿瘤抑制功能,如诱导凋亡、抑制增殖和阻止癌基因 Akt 的激活,在部分高分化的浆液性卵巢癌中,DPP9 表达下调。Marianne 等^[22]研究发现,存在 DPP9 的重排,导致其抑制肿瘤功能丧失。而在一项非小细胞肺癌的研究中发现,肿瘤组织中的 DPP9 表达增高,在敲除 DPP9 后抑

制癌细胞增殖、迁移和侵袭,与之前不同的是,有研究发现,DPP9 功能丧失的患者常患有肺癌,但机制尚未阐明。同样,肝癌和结直肠癌中的 DPP9 高表达代表了不良预后和生存期的缩短,DPP9 在睾丸癌中的表达也显著增加,但是,在口腔鳞状细胞癌的患者中,DPP9 的低表达与低存活率相关,DPP9 的敲低在体内和体外都加速了癌细胞的生长^[23, 24]。由此可见,DPP9 在不同肿瘤中的表达各异,由于目前缺乏分别针对 DPP8 和 DPP9 的高度特异性抑制剂,用于临床还需进行更深入的研究和观察。

六、DPP 家族其他成员

目前对于 DPP5 和 DPP11 在肿瘤方面的作用鲜有研究,两者目前研究主要在牙龈卟啉单胞菌引起的牙周疾病上,在其他疾病上还未见报道^[25]。

DPP6 是一种 II 型跨膜蛋白,作为电压门控 A 型 Kv4.2 钾通道复合体的调节亚单位,促进细胞表面钾通道 KCND2 的表达。肺腺癌中位于 DPP6 上的甲基化标记可将肺腺癌从正常细胞中区分出来。虽然有报道称 DPP6 可能参与胰腺癌的恶性进展,但机制也尚不清楚^[26, 27]。

DPP10 结构与 DPP4 相似,但由于丝氨酸被甘氨酸残基取代,其活性位点发生点突变而缺乏 DPP4 酶活性。部分结直肠癌的病例中 DPP10 缺失,然而在非甾体类抗炎药使用的人群中,DPP10 表达越高,患大肠癌的风险越低^[28]。虽然 DPP10 和肿瘤之间研究不多,但 DPP10 调节钠、钾通道的功能很可能对肿瘤细胞的增殖、周期或凋亡等产生影响。

七、展 望

综上所述,DPP 家族各成员活跃在各系统的肿瘤,但不同 DPP 在肿瘤中的作用不同,即使同一个 DPP,在同一肿瘤的不同阶段也观察到相反的结果,可能与不同的通路、肿瘤的异质性、伴随其它基因的异常调控谱不同、肿瘤微环境均有关。DPP 家族成员在糖尿病等疾病中机制和药物治疗趋于成熟,但在不同类型和分期的肿瘤中还需进行更深入细化的机制研究,在明确机制的基础上找到有效且不良反应小的治疗靶点可显著提高患病后的生存率,对未来防治、筛查、早诊、精准治疗等方面均潜力巨大,阐明更精准的肿瘤特异性调控机制将为未来肿瘤防治提供思路和实用性方法。

参考文献

- Xiao Y, Cong M, Li J, *et al.* Cathepsin C promotes breast cancer lung metastasis by modulating neutrophil infiltration and neutrophil ex-

- tracellular trap formation [J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(3): 423 - 437
- Khaket TP, Singh MP, Khan I, *et al.* In vitro and in vivo studies on potentiation of curcumin - induced lysosomal - dependent apoptosis upon silencing of Cathepsin C in colorectal cancer cells [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 161: 105156
- Kim S, Lee SI, Kim N, *et al.* Decursin inhibits cell growth and autophagic flux in gastric cancer via suppression of cathepsin c [J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(4): 1304 - 1320
- Zhang GP, Yue X, Li SQ. Cathepsin C interacts with TNF - α /P38 MAPK signaling pathway to promote proliferation and metastasis in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Res Treat*, 2020, 52(1): 10 - 23
- Chiang KC, Lai CY, Chiou HL, *et al.* Timosaponin AIII inhibits metastasis of renal carcinoma cells through suppressing Cathepsin C expression by AKT/miR - 129 - 5P axis [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 13332 - 13341
- Danilov AV, Danilova OV, Brown JR, *et al.* Dipeptidyl peptidase 2 apoptosis assay determines the B - cell activation stage and predicts prognosis in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Exp Hematol*, 2010, 38(12): 1167 - 1177
- Komeno M, Pang XL, Shimizu A, *et al.* Cardio - and reno - protective effects of dipeptidyl peptidase III in diabetic mice [J]. *J Biol Chem*, 2021, 296: 100761
- Choy TK, Wang CY, Phan NN, *et al.* Identification of dipeptidyl peptidase (DPP) family genes in clinical breast cancer patients via an integrated bioinformatics approach [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(7): 1204
- Prajapati SC, Chauhan SS. Human dipeptidyl peptidase iii mrna variant i and ii are expressed concurrently in multiple tumor derived cell lines and translated at comparable efficiency in vitro [J]. *Mol Biol Rep*, 2016, 43(6): 457 - 462
- Miettinen JJ, Kumari R, Traustadottir GA, *et al.* Aminopeptidase expression in multiple myeloma associates with disease progression and sensitivity to melflufen [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(7): 1527
- Tong Y, Huang Y, Zhang Y, *et al.* DPP3/CDK1 contributes to the progression of colorectal cancer through regulating cell proliferation, cell apoptosis, and cell migration [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(6): 529
- Chevigné A, Janji B, Meyrath M, *et al.* CXCL10 is an agonist of the CC family chemokine scavenger receptor ACKR2/D6 [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(5): 1054
- Facchiano A, Facchiano F, Facchiano A. An investigation into the molecular basis of cancer comorbidities in coronavirus infection [J]. *FEBS Open Bio*, 2020, 10(11): 2363 - 2374
- Zhang N, Cong X, Zhou D, *et al.* Predictive significance of serum dipeptidyl peptidase - iv in papillary thyroid carcinoma [J]. *Cancer Biomark*, 2019, 24(1): 7 - 17
- Kaneko Y, Hatano R, Hirota N, *et al.* Serum soluble CD26/DPP4 titer variation is a potential prognostic biomarker in cancer therapy with a humanized anti - CD26 antibody [J]. *Biomark Res*, 2021, 9(1): 21

(下转第 193 页)

- in hypothalamic nuclei resulting in metabolic dysfunctions distinct from db/db mice[J]. *Mol Metab*, 2019, 25(7): 131–141
- 24 Borges BC, Han X, Allen SJ, *et al.* Insulin signaling in LepR cells modulates fat and glucose homeostasis independent of leptin[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2019, 316(1): 121–134
 - 25 Abend Bardagi A, Dos Santos Paschoal C, Favero GG, *et al.* Leptin's immune action: a review beyond satiety [J]. *Immunol Invest*, 2022, 20(1): 1–17
 - 26 Anderson EJP, Ghamari – Langroudi M, Cakir I, *et al.* Late onset obesity in mice with targeted deletion of potassium inward rectifier Kir7. 1 from cells expressing the melanocortin – 4 receptor [J]. *J Neuroendocrinol*, 2019, 31(1): 126–170
 - 27 Horio N, Liberles SD. Hunger enhances food – odour attraction through a neuropeptide Y spotlight[J]. *Nature*, 2021, 592(7853): 262–266
 - 28 da Silva AA, Pinkerton MA, Spradley FT, *et al.* Chronic CNS – mediated cardiometabolic actions of leptin: potential role of sex differences[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2021, 320(2): 173–181
 - 29 Garavito P, Mosquera – Heredia MI, Fang L, *et al.* Polymorphisms of leptin – melanocortin system genes associated with obesity in an adult population from Barranquilla[J]. *Biomedica*, 2020, 40(2): 257–269
 - 30 Wang W, Lin YJ, Chen ZX, *et al.* Identification and characterization of two novel melanocortin – 3 receptor mutations in Chinese obese individuals[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(6): 166–177
 - 31 Zhang T, Wang M, Liu L, *et al.* Hypothalamic nesfatin – 1 mediates feeding behavior via MC3/4R – ERK signaling pathway after weight loss in obese Sprague – Dawley rats[J]. *Peptides*, 2019, 119(3): 170–185
 - 32 Liu H, Du T, Li C, *et al.* STAT3 phosphorylation in central leptin resistance[J]. *Nutr Metab: Lond*, 2021, 18(1): 39–52
 - 33 Maidarti M, Anderson RA, Telfer EE. Crosstalk between PTEN/PI₃K/Akt signalling and DNA damage in the oocyte: implications for primordial follicle activation, oocyte quality and ageing[J]. *Cells*, 2020, 9(1): 4–20
 - 34 Xu Y, Wang N, Tan HY, *et al.* Panax notoginseng saponins modulate the gut microbiota to promote thermogenesis and beige adipocyte reconstruction via leptin – mediated AMPK α /STAT3 signaling in diet – induced obesity[J]. *Theranostics*, 2020, 10(24): 11302–11323
 - 35 Gong T, Hashimoto AC, Sasuclark AR, *et al.* Selenoprotein M promotes hypothalamic leptin signaling and thioredoxin antioxidant activity[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 35(10): 775–787
 - 36 Oliveira V, Kwitek AE, Sigmund CD, *et al.* Recent advances in hypertension: intersection of metabolic and blood pressure regulatory circuits in the central nervous system [J]. *Hypertension*, 2021, 77(4): 1061–1068
 - 37 Shi Z, Zhao D, Cassaglia PA, *et al.* Sites and sources of sympathoexcitation in obese male rats: role of brain insulin[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2020, 318(3): 634–648
 - 38 do Carmo JM, da Silva AA, Hall JE. Role of hindbrain melanocortin – 4 receptor activity in controlling cardiovascular and metabolic functions in spontaneously hypertensive rats[J]. *J Hypertens*, 2015, 33(6): 1201–1206

(收稿日期: 2022 – 03 – 09)

(修回日期: 2022 – 04 – 02)

(上接第 180 页)

- 16 Choi HJ, Kim JY, Lim SC, *et al.* Dipeptidyl peptidase 4 promotes epithelial cell transformation and breast tumorigenesis via induction of pin1 gene expression [J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(21): 5096–5109
- 17 Li S, Fan Y, Kumagai A, *et al.* Deficiency in dipeptidyl peptidase – 4 promotes chemoresistance through the CXCL12/CXCR4/mTor/TGF β signaling pathway in breast cancer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 805
- 18 Enz N, Vliegen G, De Meester I, *et al.* CD26/DPP4 – a potential biomarker and target for cancer therapy [J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 198:135–159
- 19 Pan K, Skelton WP, Elzeneini M, *et al.* A multi – center retrospective analysis examining the effect of dipeptidyl peptidase – 4 inhibitors on progression – free survival in patients with prostate cancer [J]. *Cureus*, 2021, 13(4): e14712
- 20 Johnson DC, Okondo MC, Orth EL, *et al.* DPP8/9 inhibitors activate the CARD8 inflammasome in resting lymphocytes [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(8): 628
- 21 Sato T, Tatekoshi A, Takada K, *et al.* DPP8 is a novel therapeutic target for multiple myeloma [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 18094
- 22 Smebye ML, Agostini A, Johannessen B, *et al.* Involvement of DPP9 in gene fusions in serous ovarian carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 642
- 23 Saso K, Miyoshi N, Fujino S, *et al.* Dipeptidyl peptidase 9 increases chemoresistance and is an indicator of poor prognosis in colorectal cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(11): 4337–4347
- 24 Huang JC, Emran AA, Endaya JM, *et al.* DPP9: comprehensive in silico analyses of loss of function gene variants and associated gene expression signatures in human hepatocellular carcinoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(7):1637
- 25 Nemoto TK, Ohara Nemoto Y. Dipeptidyl – peptidases: key enzymes producing entry forms of extracellular proteins in asaccharolytic periodontopathic bacterium *Porphyromonas gingivalis* [J]. *Mol Oral Microbiol*, 2021, 36(2): 145–156
- 26 Li M, Zhang C, Zhou L, *et al.* Identification and validation of novel DNA methylation markers for early diagnosis of lung adenocarcinoma [J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(11): 2744–2758
- 27 Zhao X, Cao D, Ren Z, *et al.* Dipeptidyl peptidase like 6 promoter methylation is a potential prognostic biomarker for pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(7): BSR20200214
- 28 Wang X, Su YR, Petersen PS, *et al.* Exploratory genome – wide interaction analysis of nonsteroidal anti – inflammatory drugs and predicted gene expression on colorectal cancer risk [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2020, 29(9): 1800–1808

(收稿日期:2022 – 05 – 10)

(修回日期:2022 – 05 – 21)