

# 跨膜丝氨酸蛋白酶2结构与功能的研究进展

齐璐璐<sup>1</sup> 包海月<sup>1</sup> 林聪湄<sup>1</sup> 蒋会林<sup>1</sup> 达珍<sup>1</sup> 卢鑫可<sup>1</sup> 娄美琪<sup>1</sup>  
张满裕<sup>1</sup> 郭丽<sup>1\*</sup> 冯华朋<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>中国计量大学, 生命科学学院, 杭州 310018; <sup>2</sup>浙江理工大学, 生命科学与医药学院, 杭州 310018)

**摘要** 跨膜丝氨酸蛋白酶2(transmembrane serine protease 2, TMPRSS2)在人类疾病方面起着关键的作用。其一, TMPRSS2在介导癌症, 包括前列腺癌、肺癌和结直肠癌的发生、发展中具有促进作用; 其二, TMPRSS2在介导病毒感染, 包括流感病毒、冠状病毒和轮状病毒中具有刺激病毒粒子活化、增强感染等作用。鉴于TMPRSS2在生理和病理方面的重要作用, 结合目前可查阅的相关研究成果, 该文从结构、功能等方面对TMPRSS2的研究进展进行归纳与总结, 这将对今后有关TMPRSS2的研究工作, 包括以TMPRSS2作为靶点的新药、疫苗等的研发具有重要的参考意义。

**关键词** TMPRSS2; 宿主因子; 病毒; 新冠病毒; 癌症

## The Structure and Fuction Progress on Transmembrane Serine Protease 2

QI Lulu<sup>1</sup>, BAO Haiyue<sup>1</sup>, LIN Congmei<sup>1</sup>, JIANG Huilin<sup>1</sup>, DA Zheng<sup>1</sup>, LU Xinke<sup>1</sup>, LOU Meiqi<sup>1</sup>,  
ZHANG Manyu<sup>1</sup>, WU Li<sup>1\*</sup>, FENG Huapeng<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>College of Life Sciences, China Jiliang University, Hangzhou 310018, China;

<sup>2</sup>College of Life Sciences and Medicine, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China)

**Abstract** TMPRSS2 (transmembrane serine protease 2) plays a key role in human diseases. Firstly, TMPRSS2 can promote the occurrence and development of cancer, including prostate cancer, lung cancer and colorectal cancer. Secondly, TMPRSS2 can stimulate the activation of virus particles and enhance infectivity in mediating the infection of virus, including influenza virus, coronavirus and rotavirus. Studies have shown that TMPRSS2 can promote the invasion process of SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2). Therefore, in view of the important role of TMPRSS2 in physiology and pathology, then from this article summarizes the current progress on the structure, function and influence of TMPRSS2 based on the related publications. This work will provide important reference for the future research on TMPRSS2, including the development of new drugs and vaccines targeting TMPRSS2.

**Keywords** TMPRSS2; host factor; virus; SARS-CoV-2; cancer

自2019年末至2020年初爆发新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)疫情以来, 截止到2021年12月27日, 该传染病已在全球范围内造成了2亿8千多万人口的感染或死亡, 并且该数目仍在不断上升(<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>)。此次疫情由新型冠状病毒(severe acute re-

收稿日期: 2021-10-15 接受日期: 2022-01-17

国家级大学生创新创业训练计划(批准号: 202010356046)、浙江省大学生科研创新活动计划暨新苗杯资助项目(批准号: 2021R409024)和浙江省自然科学基金(批准号: LQ22C180003)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 18382480901, E-mail: wuli@cjl.edu.cn; Tel: 15024457696, E-mail: fenghuapeng@zstu.edu.cn

Received: October 15, 2021 Accepted: January 17, 2022

This work was supported by the National Undergraduate on Innovation and Entrepreneurship Training Program (Grant No.202010356046), the Zhejiang Province Undergraduate Research Innovation Project and New Seedling Cup (Grant No.2021R409024) and the Zhejiang Provincial Natural Science Foundation (Grant No.LQ22C180003)

\*Corresponding authors. Tel: +86-18382480901, E-mail: wuli@cjl.edu.cn; Tel: +86-15024457696, E-mail: fenghuapeng@zstu.edu.cn

spiratory syndrome coronavirus-2, SARS-CoV-2)引起,在感染过程中主要借助人体内与之相作用的宿主因子(host factors),如血管紧张素转换酶2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)、跨膜丝氨酸蛋白酶2(transmembrane serine protease 2, TMPRSS2)、Furin等<sup>[1-3]</sup>。其中TMPRSS2在引起相关癌症与新冠病毒感染方面也有一定的联系。因此,对TMPRSS2分布、结构与功能、作用机制等方面进行归纳总结,将深化我们对TMPRSS2的认识,并有助于后续对SARS-CoV-2致病性的研究、抗病毒药物及疫苗等的研发。

## 1 生物学基本信息

### 1.1 基因

TMPRSS2广泛存在于多种生物,如人、黑猩猩、恒河猴、狗、牛、鼠、鸡、斑马鱼、秀丽隐杆线虫、青蛙等体内。它由TMPRSS2基因编码,并且该基因十分保守、具有2种能自催化而激活的亚型<sup>[4]</sup>。TMPRSS2基因位于第21号染色体长臂22位点处,由15个外显子和1个长度为492氨基酸的开放阅读框组成,并且在5'非编码区(5' untranslated region, 5'UTR)中含有雄激素反应元件,因此可以通过刺激雄激素,比如用睾酮和双氢睾酮<sup>[5]</sup>反应元件调控TMPRSS2的转录。

TMPRSS2基因转录出的mRNA可选择性剪切表达出2种亚型。一种是由492个氨基酸组成的亚型II,一种是在N-端具有拓展细胞质结构域(包含另外37个氨基酸)的亚型I,2种亚型都具有相同的跨膜和细胞外结构域<sup>[6]</sup>。亚型I的N-端较亚型II的更长,使得亚型I有更高的质膜定位和自催化激活能力<sup>[6]</sup>。2种亚型都能裂解并激活病毒蛋白,与病毒血凝素共定位,例如裂解SARS-CoV的刺突蛋白(spike protein, S蛋白)并激活S蛋白的S2结构域,使病毒与靶细胞膜融合,从而使其能不依赖于组织蛋白酶进入靶细胞<sup>[6-7]</sup>。HOU等<sup>[8]</sup>对TMPRSS2可以发生变异的编码区进行基

因频率分析后,推测TMPRSS2的异构体能潜在影响病毒的遗传易感性,以及蛋白酶的活性。此外,研究证明TMPRSS2表达量的增加可能与异构体有关,还会导致个体感染病毒的风险增加<sup>[6,9]</sup>。

### 1.2 蛋白结构

TMPRSS2的蛋白结构主要分为三大区域:胞内区、跨膜区、胞外区。胞内区是肽链N-端,可能与细胞骨架交联,并对胞内信号分子进行传递。跨膜区是一个II型跨膜结构域,能通过二硫键连接肽催化域和细胞膜。胞外区主要是蛋白酶结构域,包括三部分:第一个是LDL受体A类(LDL receptor class A, LDLRA)结构域,负责结合钙;第二个是清道夫受体富含半胱氨酸(scavenger receptor cysteine-rich, SRCR)结构域,参与结合其他细胞表面或细胞外分子;第三个是丝氨酸蛋白酶结构域(serine protease domain),可以在精氨酸或赖氨酸残基处裂解S蛋白(图1)。TMPRSS2的胞外区结构十分重要,既能介导蛋白质之间的结合与相互作用,也能切割细胞膜受体、生长因子、细胞因子、细胞外物质<sup>[4,10]</sup>。

### 1.3 功能

在生理和病理情况下,TMPRSS2与消化、组织重塑、凝血、生育、炎症反应、肿瘤细胞侵袭、细胞凋亡、疼痛等有关<sup>[11]</sup>。我们总结了TMPRSS2两个关键作用机制:首先是TMPRSS2基因可与幼红细胞变换特异性相关基因(erythroblast transformation-specific-related gene, ERG)融合而成为一种表达致癌转录因子的基因,这种方式在前列腺癌(prostate cancer, PCa)中是最为常见的染色体畸变性致癌;其次是TMPRSS2能够切割激活多种病毒与靶细胞融合的相关蛋白,例如在SARS-CoV和SARS-CoV-2感染过程中通过激活S蛋白并协同ACE2受体来促进病毒进入靶细胞<sup>[1,4]</sup>,也可以切割H1N1、H7N9亚型流感病毒的表面糖蛋白血凝素(hemagglutinin, HA)促进流感病毒与靶细胞膜融合,对流感的入侵和传播

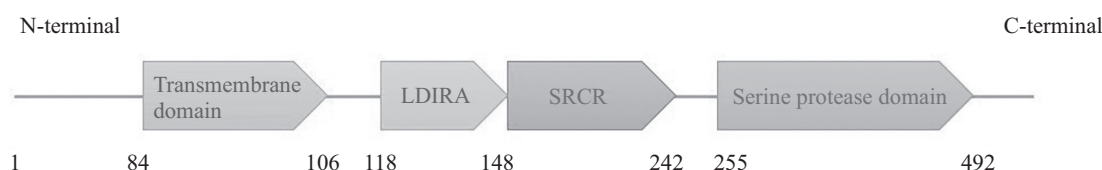


图1 TMPRSS2的结构示意图(根据参考文献[4]修改)

Fig.1 Structure diagram of TMPRSS2 (modified from reference [4])

起着一定的介导作用(图2)<sup>[9]</sup>。

2 TMPRSS2与人类疾病的关联

2.1 TMPRSS2与癌症

TMPRSS2在多种癌症的发生、发展及恶化中起到一定的促进作用, 并且在不同类别的癌症中发挥不同的作用(表1)。

2.1.1 前列腺癌 前列腺癌是男性中最常见的恶性肿瘤之一。而TMPRSS2受雄性激素调节, 在前列腺分泌上皮和前列腺癌组织中高水平表达, 通过激活蛋白裂解酶(matriptase)和降解细胞外基

质层(extracellular matrix , ECM)黏连蛋白β1和巢蛋白-1(nidogen-1)来促进受雄激素诱导的前列腺癌细胞侵袭、肿瘤生长和转移(表1)<sup>[10,12]</sup>。

TMPRSS2基因还可与ERG融合成为一种表达引导前列腺癌变的染色体畸变致癌转录因子的基因, 这是前列腺癌症中常见的分子特征<sup>[10]</sup>, 因此可以考虑将T2E(TMPRSS2-ERG)基因融合用作前列腺癌预后预测的生物标志<sup>[13]</sup>。TMPRSS2、ERG基因均位于第21号染色体长臂22位点处, 在前列腺癌发生早期两者融合<sup>[14]</sup>, 基因融合的方式主要有2种: 两基因间有区域缺失; 有其他基因片段插入导致的染色体畸

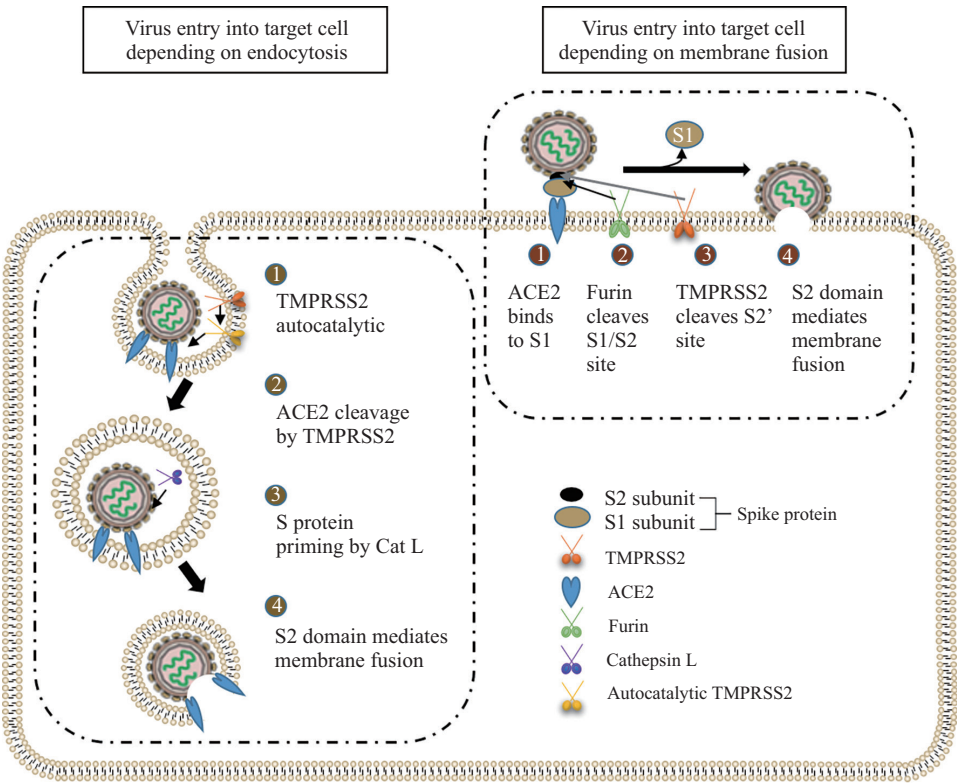


图2 TMPRSS2介导冠状病毒进入靶细胞的作用机制图

Fig.2 The role and mechanism diagram of coronavirus entry into target cells mediated by TMPRSS2

表1 与TMPRSS2相关的癌症及其作用机制

| Table 1 Cancer associated with TMPRSS2 and their mechanism of action |            |                    |                                                   |                                                       |            |
|----------------------------------------------------------------------|------------|--------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------|
| 病称                                                                   | 器官         | 系统                 | 关键基因或作用机理                                         | TMPRSS2表达细胞                                           | 参考文献       |
| Name of diseases                                                     | Organs     | Systems            | Key genes or mechanism of action                  | TMPRSS2 expressed cells                               | References |
| Prostate cancer                                                      | Prostate   | Urogenital system  | The fusion of <i>ERG</i> and <i>TMPRSS2</i> genes | Prostatic epithelial cell and prostate cancer cell    | [14,36]    |
| Lung cancer                                                          | Lung       | Respiratory system | The expression of TMPRSS2 was down-regulated      | Pulmonary epithelial cell and lung secretory cell     | [20,37]    |
| Colorectal cancer                                                    | Colorectum | Digestive system   | The expression of TMPRSS2 was up-regulated        | Colorectal epithelial cell and colorectal cancer cell | [22]       |

变<sup>[15]</sup>。而*TMPRSS2-ERG*基因融合的表达产物会扰乱抑癌基因的信号级联从而抑制其表达, 进一步促进前列腺肿瘤的生长和转移<sup>[12,16-17]</sup>。

同时, 在前列腺癌的治疗中, *TMPRSS2*是一个关键因素。目前主要有2种治疗方法: 一种是通过抑制*TMPRSS2*上的雄激素受体作用来有效缓解前列腺癌的发生, 针对这种方法, 现在临床上有不少雄激素受体信号抑制剂<sup>[18]</sup>, 如甲磺酸卡莫司他(*camostat mesilate*)等; 另一种是雄激素剥夺疗法(*androgen deprivation therapy, ADT*), 即用抗雄激素减少*TM-PRSS2*的表达量<sup>[5]</sup>。

**2.1.2 肺癌** *TMPRSS2*与肺癌之间的关系较为复杂。KONG等<sup>[19]</sup>研究发现, 在肺腺癌肺鳞状细胞癌中*TMPRSS2*的表达量严重下调, *TMPRSS2*可能是肺癌的抑制基因(表1), 但一些相关作用机制尚未明确, 有待进一步研究。

另外, 前列腺癌患者并发肺癌的实例, 在患者肺组织中也能找到*TMPRSS2-ERG*的融合基因<sup>[20]</sup>, 研究人员推测*TMPRSS2-ERG*的融合基因可以在体内组织间转移并恶化, 因此他们也认为*TMPRSS2*在其他恶性肿瘤中同样具有临床诊断以及治疗的潜在意义。

**2.1.3 结直肠癌** 有研究发现在正常的结直肠上皮组织和癌变的结直肠组织中均有高表达量的*TMPRSS2*, 而在癌变的结直肠组织中*TMPRSS2*的表达水平较正常组织高(表1)<sup>[21-22]</sup>。在癌变的结直肠组织中除了*TMPRSS2*之外, *ACE2*的表达水平也显著提高, 表明结直肠癌患者可能更容易受到利用*TMPRSS2*入侵的微生物的感染。有研究表明, 大肠癌患者易受SARS-CoV-2感染, 而且临床上表现出更多并发症<sup>[22-23]</sup>。但*TMPRSS2*、结直肠癌、SARS-CoV-2三者的关系, 还有待进一步的考证。

**2.2 *TMPRSS2*与病毒感染**

**2.2.1 流感病毒** *TMPRSS2*是甲型流感病毒在人呼吸道细胞和乙型流感病毒在人II型肺泡细胞中的主要激活蛋白酶<sup>[24]</sup>, 是促进流感病毒感染和在宿主中间传播所必需的。

流感病毒的表面糖蛋白血凝素(*hemagglutinin, HA*)与靶细胞表面的唾液酸受体结合, 经*TMPRSS2*等蛋白酶切割形成HA1和HA2亚基(表2)。病毒通过内吞入胞, 随着内吞小泡内pH值降低, HA构象发生改变, HA2亚基暴露并促使病毒囊膜与内吞小泡膜发生融合, 病毒内容物释放进入细胞, 从而完成入侵过程<sup>[24]</sup>。目前已知*TMPRSS2*参与了H1N1、H3N2、H7N9入侵宿主细胞的过程<sup>[24]</sup>。此外, 在*TMPRSS2*表达和流感病毒传播关系研究中显示, 当*TMPRSS2*高表达或是发生变异后, 个体患严重H1N1流感的风险明显增加, H7N9流感的感染率也会进一步提高<sup>[9]</sup>。

有研究证明, 广谱蛋白酶抑制剂能够在体外和体内抑制流感病毒传播<sup>[25]</sup>, 但存在一些副作用。HATESUER等<sup>[24]</sup>发现敲除*TMPRSS2*基因的小鼠感染H1N1后病毒的传染性相对减弱, 病症轻微, 在未感染情况下不显示任何表型改变, 可以健康生存, 这说明针对*TMPRSS2*的抑制剂可以作为潜在的抗流感病毒药物。

**2.2.2 冠状病毒** *TMPRSS2*能促进靶细胞对一些冠状病毒的摄取, 在病毒感染中发挥重要作用(表2)。

刺突蛋白(*spike protein, S蛋白*)位于冠状病毒囊膜表面, 是介导病毒进入靶细胞的关键蛋白<sup>[26]</sup>。S蛋白包含S1结构域和S2结构域<sup>[26]</sup>。人冠状病毒HCoV-229E<sup>[7]</sup>、中东呼吸综合征冠状病毒(*middle east respiratory syndrome, MERS*)<sup>[27]</sup>、SARS-CoV<sup>[26]</sup>、SARS-CoV-2<sup>[28]</sup>的S蛋白都可以被*TMPRSS2*识别切割。

*TMPRSS2*对病毒S蛋白有2种切割方式: 一是

表2 与*TMPRSS2*相关的病毒及其作用机制

Table 2 Viruses associated with *TMPRSS2* and their modes of action

| 病毒<br>Name of viruses | 病原体<br>Pathogen                                | 病症<br>Symptoms                         | 主要宿主因素或作用机制<br>Key host factors or mechanism of action               | 参考文献<br>References |
|-----------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Influenza virus       | H1N1, H7N9, etc                                | Cough, sore throat, headache and fever | The interactions between <i>TMPRSS2</i> and HA                       | [24]               |
| Coronavirus           | HCoV-229E, MERS-CoV, SARS-CoV, SARS-CoV-2, etc | Ditto                                  | The interactions among <i>TMPRSS2</i> , <i>ACE2</i> and S protein    | [1,4]              |
| Rotavirus             | RVAs                                           | Diarrhea                               | The interactions among <i>TMPRSS2</i> , <i>TM-PRSS11D</i> , VP4, VP7 | [33]               |



TMPRSS2不完全切割S蛋白诱导了S1亚基的脱落。被释放的S1片段在一定程度上能干扰抗体介导的中和作用,使得病毒粒子免受抗体介导的中和反应而保留其感染性<sup>[29]</sup>;二是ACE2与S1结构域结合后暴露出S2结构域中的S2'切割位点, TMPRSS2切割该位点并活化S2结构域<sup>[10]</sup>,从而介导病毒与靶细胞细胞膜融合,使病毒入侵靶细胞<sup>[29]</sup>。在SARS-CoV-2的S蛋白上S1结构域与S2结构域中间有Furin S1'/S2'切割位点,推测Furin的预切割可以促进TMPRSS2对S2'切割位点的切割<sup>[28]</sup>。不仅如此, TMPRSS2还可以促进靶细胞对病毒的摄取。当TMPRSS2与ACE2于同一细胞表达时, TMPRSS2可以通过自催化形成剪切形式切割ACE2的细胞质尾部<sup>[30-32]</sup>,使靶细胞内吞摄取病毒颗粒,再通过组织蛋白酶L(cathepsin L, CatL)切割内吞小泡中病毒上的S蛋白促进病毒与靶细胞的膜融合<sup>[30,32]</sup>。但负责增加摄取的分子机制尚不清楚,有待进一步研究。

**2.2.3 轮状病毒** A群轮状病毒(group A rotaviruses, RVAs)是引起人类和动物腹泻的主要肠道病毒,导致全球每年有超过120 000例死亡<sup>[33]</sup>。而其中TMPRSS2的作用是介导人和动物RVAs的胰蛋白酶非依赖性和多循环感染<sup>[33]</sup>。

RVAs病毒粒子有三层结构,最外层由糖蛋白VP7和刺突蛋白VP4组成。当VP4被分解成VP5和VP8亚基后可以增加RVAs的感染性。而TMPRSS2能够介导VP7和VP4的水解激活,并促进未成熟RVAs病毒粒子的感染,这对病毒粒子的成熟和感染性至关重要,而且激活过程存在病毒种特异性(表2)<sup>[34]</sup>。不仅如此, TMPRSS2基因表达能够诱导与胰蛋白酶补充培养相似或更高水平的RVAs生长,这种培养方法促进了RVAs的相关研究和开发<sup>[34]</sup>。

此外, RVAs感染发生在具有胰蛋白酶(属于丝氨酸蛋白酶家族)的肠道中,所以在肠上皮细胞中表达的TMPRSS2也会促进RVAs的感染<sup>[35]</sup>,但是RVAs在体内感染的具体机制还有待进一步研究。

### 3 总结与展望

TMPRSS2在肿瘤及病毒感染中具有重要作用。在前列腺癌患者的相关治疗中,治疗方法的主要目的是降低TMPRSS2的表达量<sup>[5,18]</sup>。在研究H1N1流感病毒与TMPRSS2之间关系的实验中发现,运用广谱蛋白酶抑制剂治疗会带来多方面的副作用。而

TMPRSS2基因敲除小鼠没有任何生理表型的改变,相对其他治疗药物,阻断TMPRSS2的药物可能副作用较小<sup>[24]</sup>。此外,患有前列腺癌、结直肠癌等高表达TMPRSS2的癌症患者,对SARS-CoV-2更敏感。比如患有前列腺癌的男性会有更严重的并发症,死亡率也较高<sup>[5]</sup>。而接受TMPRSS2抑制剂或ADT治疗的癌症患者感染SARS-CoV-2的风险系数显著降低<sup>[5]</sup>。这证明,研发靶向TMPRSS2的抑制剂或抑制方法对防治其他的相关病症具有可行性。目前市面上奈莫司他(nafamostat)和甲磺酸卡莫司他虽然已被确定为TMPRSS2抑制剂,但这2种药物存在如脑出血、过敏反应和心脏骤停休克等<sup>[38-39]</sup>严重的副作用,这极大地阻碍了它们的临床应用。因此许多科学家也通过各种科技手段正在进一步筛选、发现、开发更有效、更安全的TMPRSS2抑制调理方法或抑制剂<sup>[38]</sup>,包括镁处理<sup>[40]</sup>、单宁酸<sup>[41]</sup>、菠萝蛋白酶<sup>[42]</sup>等,总之,研发针对TMPRSS2的抑制剂可能是开发前列腺癌等癌症和流感、新冠病毒肺炎等的治疗性药物的有效手段。

SARS-CoV-2大流行的数据显示男性的前列腺受雄激素调节而高表达TMPRSS2,使得该部位易受SARS-CoV-2感染<sup>[43]</sup>。这可能对男性新冠患者的生殖系统产生负面影响,损害精液,致使不育,这种损害目前还无法确定是暂时性还是永久性的<sup>[44]</sup>。而其他高表达TMPRSS2的部位是否与相应新冠后遗症有关还有待进一步研究。

考虑到TMPRSS2在肿瘤及病毒感染中的重要作用,可以考虑将TMPRSS2作为诊断标志物,并研制TMPRSS2标准品。通过TMPRSS2蛋白标准品的使用将使相关癌症、病毒感染靶器官的诊断更加精准。

综上所述, TMPRSS2在肿瘤以及病毒感染中的具有重要作用。然而,对于TMPRSS2的具体作用机制,其是否参与宿主信号通路、免疫应答等方面还有待进一步研究。另外, TMPRSS2是否具有其他生物学功能,是否参与其他类型的肿瘤及病毒感染过程也有待进一步探索。鉴于TMPRSS2在部分肿瘤、病毒感染中的作用,以及其在引发肿瘤中对病毒感染的影响,可以将其作为药物靶点,进行新型抗肿瘤药物、新型抗病毒药物的研发,这也将为新药研发和疾病治疗与预防提供新思路。

### 参考文献 (References)

- [1] SENAPATI S, BANERJEE P, BHAGAVATULA S, et al. Con-

- tributions of human ACE2 and TMPRSS2 in determining host-pathogen interaction of COVID-19 [J]. *J GENET*, 2021, 100(1): 12.
- [2] VARDHAN S, SAHOO S K. Virtual screening by targeting proteolytic sites of furin and TMPRSS2 to propose potential compounds obstructing the entry of SARS-CoV-2 virus into human host cells [J]. *J Tradit Complement Med*, 2022, 12(1): 6-15.
  - [3] BRADDING P, RICHARDSON M, HINKS T S C, et al. ACE2, TMPRSS2, and furin gene expression in the airways of people with asthma-implications for COVID-19 [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(1): 208-11.
  - [4] THUNDERS M, DELAHUNT B. Gene of the month: TMPRSS2 (transmembrane serine protease 2) [J]. *J Clin Pathol*, 2020, 73(12): 773-6.
  - [5] MOLLICA V, RIZZO A, MASSARI F. The pivotal role of TMPRSS2 in coronavirus disease 2019 and prostate cancer [J]. *Future Oncol*, 2020, 16(27): 2029-33.
  - [6] ZMORA P, MOLDENHAUER A S, HOFMANN-WINKLER H, et al. TMPRSS2 isoform 1 activates respiratory viruses and is expressed in viral target cells [J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0138380.
  - [7] BERTRAM S, DIJKMAN R, HABJAN M, et al. TMPRSS2 activates the human coronavirus 229E for cathepsin-independent host cell entry and is expressed in viral target cells in the respiratory epithelium [J]. *J Virol*, 2013, 87(11): 6150-60.
  - [8] HOU Y, ZHAO J, MARTIN W, et al. New insights into genetic susceptibility of COVID-19: an ACE2 and TMPRSS2 polymorphism analysis [J]. *BMC Med*, 2020, 18(1): 216.
  - [9] CHENG Z, ZHOU J, TO K K, et al. Identification of TMPRSS2 as a susceptibility gene for severe 2009 pandemic A(H1N1) influenza and A(H7N9) influenza [J]. *J Infect Dis*, 2015, 212(8): 1214-21.
  - [10] AFAR D E H, VIVANCO I, HUBERT R S, et al. Catalytic cleavage of the androgen-regulated TMPRSS2 protease results in its secretion by prostate and prostate cancer epithelia [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(7): 1686-92.
  - [11] LAM D K, DANG D, FLYNN A N, et al. TMPRSS2, a novel membrane-anchored mediator in cancer pain [J]. *Pain*, 2015, 156(5): 923-30.
  - [12] KO C J, HUANG C C, LIN H Y, et al. Androgen-induced TMPRSS2 activates matriptase and promotes extracellular matrix degradation, prostate cancer cell invasion, tumor growth, and metastasis [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(14): 2949-60.
  - [13] YANG Z, YU L, WANG Z. PCA3 and TMPRSS2-ERG gene fusions as diagnostic biomarkers for prostate cancer [J]. *Chin J Cancer Res*, 2016, 28(1): 65-71.
  - [14] TOMLINS S A. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer [J]. *Science*, 2005, 310(5748): 644-8.
  - [15] HERMANS K G, VAN MARION R, VAN DEKKEN H, et al. TMPRSS2:ERG fusion by translocation or interstitial deletion is highly relevant in androgen-dependent prostate cancer, but is bypassed in late-stage androgen receptor-negative prostate cancer [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(22): 10658-63.
  - [16] DEPLUS R, DELLIAUX C, MARCHAND N, et al. TMPRSS2-ERG fusion promotes prostate cancer metastases in bone [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(7): 11827-40.
  - [17] MAO X, BOYD L K, YANEZ-MUNOZ R J, et al. Chromosome rearrangement associated inactivation of tumour suppressor genes in prostate cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2011, 1(5): 604-17.
  - [18] BHOWMICK N A, OFT J, DORFF T, et al. COVID-19 and androgen-targeted therapy for prostate cancer patients [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2020, 27(9): R281-92.
  - [19] KONG Q, XIANG Z, WU Y, et al. Analysis of the susceptibility of lung cancer patients to SARS-CoV-2 infection [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 80.
  - [20] GIUNCHI F, MASSARI F, ALTIMARI A, et al. Dual TMPRSS2-ERG fusion in a patient with lung and prostate cancers [J]. *Diagnostics*, 2020, 10(12): 1109.
  - [21] WANG H, YANG J. Colorectal cancer that highly express both ACE2 and TMPRSS2, suggesting severe symptoms to SARS-CoV-2 infection [J]. *Pathol Oncol Res*, 2021, 27: 612969.
  - [22] LIU C, WANG K, ZHANG M, et al. High expression of ACE2 and TMPRSS2 and clinical characteristics of COVID-19 in colorectal cancer patients [J]. *NPJ Precis Oncol*, 2021, 5(1): 1.
  - [23] ZHANG L, ZHU F, XIE L, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(7): 894-901.
  - [24] HATESUER B, BERTRAM S, MEHNERT N, et al. Tmprss2 is essential for influenza H1N1 virus pathogenesis in mice [J]. *PLoS Pathog*, 2013, 9(12): e1003774.
  - [25] ZHIRNOV O P, MATROSOVICH T Y, MATROSOVICH M N, et al. Aprotinin, a protease inhibitor, suppresses proteolytic activation of pandemic H1N1v influenza virus [J]. *Antivir Chem Chemother*, 2011, 21(4): 169-74.
  - [26] BELOUZARD S, MILLET J K, LICITRA B N, et al. Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein [J]. *Viruses*, 2012, 4(6): 1011-33.
  - [27] IWATA-YOSHIKAWA N, OKAMURA T, SHIMIZU Y, et al. TMPRSS2 contributes to virus spread and immunopathology in the airways of murine models after coronavirus infection [J]. *J Virol*, 2019, 93(6): e01815-18.
  - [28] HOFFMANN M, KLEINE-WEBER H, SCHROEDER S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor [J]. *Cell*, 2020, 181(2): 271-80, e8.
  - [29] GLOWACKA I, BERTRAM S, MULLER M A, et al. Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response [J]. *J Virol*, 2011, 85(9): 4122-34.
  - [30] HEURICH A, HOFMANN-WINKLER H, GIERER S, et al. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein [J]. *J Virol*, 2014, 88(2): 1293-307.
  - [31] ZIPETO D, PALMEIRA J D F, ARGANARAZ G A, et al. ACE2/ADAM17/TMPRSS2 interplay may be the main risk factor for COVID-19 [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 576745.
  - [32] SHULLA A, HEALD-SARGENT T, SUBRAMANYA G, et al. A transmembrane serine protease is linked to the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor and activates virus entry [J].

- J Virol, 2011, 85(2): 873-82.
- [33] CLARK A, BLACK R, TATE J, et al. Estimating global, regional and national rotavirus deaths in children aged <5 years: current approaches, new analyses and proposed improvements [J]. PLoS One, 2017, 12(9): e0183392.
- [34] SASAKI M, ITAKURA Y, KISHIMOTO M, et al. Host serine proteases TMPRSS2 and TMPRSS11D mediate proteolytic activation and trypsin-independent infection in group A rotaviruses [J]. J Virol, 2021, 95(11): e00398-21.
- [35] LUNDGREN O, SVENSSON L. Pathogenesis of rotavirus diarrhea [J]. Microbes Infect, 2001, 3: 1145-56.
- [36] KRON K J, MURISON A, ZHOU S, et al. TMPRSS2-ERG fusion co-opts master transcription factors and activates NOTCH signaling in primary prostate cancer [J]. Nat Genet, 2017, 49(9): 1336-45.
- [37] LUKASSEN S, CHUA R L, TREFZER T, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells [J]. EMBO J, 2020, 39(10): e105114.
- [38] CHEN Y, HUANG W C, YANG C S, et al. Screening strategy of TMPRSS2 inhibitors by FRET-based enzymatic activity for TMPRSS2-based cancer and COVID-19 treatment [J]. Am J Cancer 2021, 11(3): 827-36.
- [39] HIFUMI T, ISOKAWA S, OTANI N, et al. Adverse events associated with nafamostat mesylate and favipiravir treatment in COVID-19 patients [J]. Crit Care, 2020, 24(1): 497.
- [40] FAN L, ZHU X, ZHENG Y, et al. Magnesium treatment on methylation changes of transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2) [J]. Nutrition, 2021, 89: 111340.
- [41] WANG S C, CHEN Y, WANG Y C, et al. Tannic acid suppresses SARS-CoV-2 as a dual inhibitor of the viral main protease and the cellular TMPRSS2 protease [J]. Am J Cancer, 2020, 10(12): 4538-46.
- [42] SAGAR S, RATHINAVEL A K, LUTZ W E, et al. Bromelain inhibits SARS-CoV-2 infection via targeting ACE-2, TMPRSS2, and spike protein [J]. Clin Transl Med, 2021, 11(2): e281.
- [43] AGOLLI A, YUKSELEN Z, AGOLLI O, et al. SARS-CoV-2 effect on male infertility and its possible pathophysiological mechanisms [J]. Discoveries, 2021, 9(2): e131.
- [44] CHEN Y W, LEE M S, LUCHT A, et al. TMPRSS2, a serine protease expressed in the prostate on the apical surface of luminal epithelial cells and released into semen in prostasomes, is misregulated in prostate cancer cells [J]. Am J Pathol, 2010, 176(6): 2986-96.