

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003年11月15日 第11卷 第11期 (Volume 11 Number 11)



11/2003

ISSN 1009-3079



9 771009 307001

名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

World Journal of Gastroenterology: 被 SCI®-E, Research Alert®, Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports® Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录。2002 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 2.532。世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录。2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920。

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ● 2003 年 11 月 15 日 第 11 卷 第 11 期 (总第 115 期)

述 评	<p>1661 创办具有中国特色的国际先进水平的 WJG: 2004 年由月刊改为半月刊 马连生, 潘伯荣, 马景云, 徐家祚, 应协中, 王先林, 陆汉明, 夏华向, 张建中, 苏勤, 任师颜, 朱立, 朱丽虹, 吕有勇</p> <p>1665 细胞分化与食管鳞状细胞癌 孔建平, 刘芝华, 吴昊</p> <p>1670 轮状病毒致病机制研究进展 王大燕, 王健伟, 于修平, 洪涛</p>
肝 癌	<p>1674 小鼠甲胎蛋白基因的克隆真核表达载体构建及表达鉴定 田耕, 马继林</p> <p>1677 原发性肝细胞癌中 PITG 和 c-myc 基因表达的研究 金中元, 程瑞雪, 郑长黎, 郑晖</p> <p>1682 肝细胞癌变过程中 cyclin D1 的异常表达与端粒酶活性的相关分析及意义 李宝杰, 王新红, 曲波</p> <p>1686 HCC 合并阻塞性黄疸 ERCP164 例 樊彪, 潘亚敏, 沈丽, 胡冰, 吴萍, 王书智, 周岱云</p>
基础研究	<p>1690 巨噬细胞 Smad4 反义基因转移及对细胞外基质合成的抑制作用 徐新保, 冷希圣, 何振平, 梁志清</p> <p>1694 冷保存再灌注期间离体肝组织内氧自由基及 $[Ca^{2+}]_i$ 对 p38MAPK 激活的影响 王西, 田伏洲, 汤礼军, 张晓琼</p> <p>1699 大黄素对大鼠结肠环行平滑肌细胞 $[Ca^{2+}]_i$ 的影响 马涛, 齐清会, 简序, 费乃昕</p> <p>1703 大肠癌细胞可产生趋化因子 IP-10 杨春康, 陈道达, 田源, 张景辉</p> <p>1706 干扰素对野生型 p53 转染的结肠癌细胞株 SW480 的影响 张桂英, 徐美华, 谢兆霞, 何春梅</p> <p>1711 大鼠胃黏膜损伤修复时早期应答基因 c-Jun 及 c-met 的表达 姚永莉, 徐波, 宋子刚, 张万岱</p>
临床研究	<p>1715 功能性消化不良患者症状分型、胃排空功能、胃肠激素水平的相关性 唐虹卫, 黄裕新, 徐海峰, 高巍, 周润锁, 尚磊, 王庆莉, 高峰, 安晓丽</p> <p>1720 肝硬化患者血清和腹水 CA125 升高 肖文斌, 刘玉兰</p> <p>1723 α-2b 干扰素治疗慢性乙型肝炎的前瞻性研究 熊锦华, 胡大荣, 张成平, 范公愚, 刘勇, 闻炜</p>
焦点论坛	<p>1727 胃干细胞 王天德, 展玉涛</p> <p>1730 肠道干细胞 姜佳丽, 王虹, 展玉涛</p> <p>1732 胃肠道间质瘤干细胞 王虹, 展玉涛</p> <p>1735 肝性干细胞 展玉涛, 任继萍</p> <p>1738 肝脏干细胞 展玉涛, 毕泰山</p> <p>1740 胰腺干细胞 姜佳丽, 万小平, 张敏, 展玉涛</p>
文献综述	<p>1743 乙型肝炎病毒 e 抗原阴性慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗 董青, 成军</p> <p>1749 HGF/SF、c-met 基因信号异常与胃肠道恶性肿瘤 李宏武, 单吉贤</p> <p>1752 幽门螺杆菌对胃激素的影响 郭玉, 郭霞, 姚希贤</p> <p>1755 胃癌组织生长抑素及其受体的表达与 EGF、VEGF 的影响 李秋萍, 徐军全, 李红梅, 张利华</p> <p>1760 结、直肠癌临床病理分期系统及其临床意义 卿三华</p> <p>1764 铂佐剂机制及其纳米化前景 何萍, 吕凤林, 任建敏, 何凤慈</p> <p>1769 RNA 干扰的抗病毒效应 李中, 范学工</p> <p>1773 Peutz-Jeghers 综合征 赵喜荣, 康进春, 吕有勇</p> <p>1777 食管癌中的等位基因缺失 李洁, 刘芝华</p> <p>1782 溃疡性结肠炎发病机制及其研究进展 周琦, 林平, 潘慧, 梅林</p> <p>1787 蛋白酶激活受体-2 与胃癌疾病的研究进展 朱雄伟, 王强, 温光保, 李兆申</p>
研究快报	<p>1793 轮状病毒胃肠炎与表皮生长因子关系初步研究 吴建森, 姚英民</p> <p>1794 尿毒症患者透析前后胃肌电活动的研究 武立群, 王虹, 顾清, 张悦, 李松扬</p> <p>1796 消炎痛和幽门螺杆菌在胃溃疡致病中的相互作用研究 迟晶, 赵金满, 于继红, 傅宝玉</p> <p>1797 原发性肝癌乙型肝炎病毒 mRNA 的表达及其意义 陈晓晓, 刘颖斌, 时开同, 彭淑娟, 彭承宏, 史留斌, 沈宏伟</p> <p>1800 MDM2 基因扩增和蛋白表达与胃癌相关性的研究 孙利平, 李岩, 张宁, 姜乃佳, 付伟, 薛一雷</p> <p>1802 HBsAg 疫苗对非溶细胞性和溶细胞性细胞免疫应答的影响 熊一力, 贾彦征, 施理, 张宜俊</p>

研究快报

- 1804 P27kip1、CyclinE 和 CyclinA 在胃癌中的表达及意义 金顺花, 朴熙雄, 金海峰, 朴凤顺, 许强
1807 血管紧张素 II 对大鼠 HSC 合成 PAI-I 的影响及 NO 的干预作用 张磊, 李定国, 尤汉宇, 刘清华, 宗喜华, 陆汉明

临床经验

- 1809 TTF1 在正常及损伤胃黏膜中的表达改变 任建林, 卢维正, 王琳, 陈建民, 施华芳, 叶震世, 吴艳环, 钟燕, 林进江, 林琛, 潘金水, 罗金燕
1811 肝性脊髓病 8 例 王春平, 冯永毅, 苏淑慧, 李迎新, 彭晓君
1812 直肠癌前哨淋巴结检测 102 例 魏寿江, 王树树, 赵国刚, 侯华芳
1814 功能性消化不良患者胃排空障碍与胃肠激素的关系 何美蓉, 宋子刚, 何春容
1816 上消化道流行病学研究 黄中平
1818 胃液抗 Hp IgA 测定对 Hp 根除治疗效果的判断 谢勇, 吕农华, 黄德强, 陈江, 徐泽, 王崇文
1820 原发性十二指肠癌 16 例 谢磊, 刘之武, 王志川
1822 丙型肝炎病毒母婴传播及羊水、乳汁和唾液的作用 王占英, 牛美智, 曹学强, 李颖, 乔光彦
1824 十二指肠癌 120 例 吴江, 邓长生
1825 乙肝病毒感染相关原发性肝癌 320 例 苏淑慧, 王春平, 李迎新, 冯永毅
1827 胆管癌组织 p53 和血管内皮生长因子表达与血管生成的相关性研究 陈勇军, 俞亚红, 丁志强
1830 奥曲肽治疗肠梗阻 25 例 张长青, 张荣珍, 吴伟岗, 黄贵毅
1832 理学检查慢性胃十二指肠炎 280 例 谭允熙, 李增芬, 谭汇泉
1835 艾滋病患者中 HCV、HBV 及 HGV 的感染状况 骆嘉社, 桂希恩, 庄柯
1837 胆心反射及胆心综合征的诊治 卫洪波, 汪壮流, 杨柳, 李文胜, 陈勇, 唐秋林
1839 陕西部分农村 0-18 月婴幼儿肠道内微生物菌群状况研究 孙晓魁, 刘黎明, 郝炳华, 杨文方, 贾梅, Acheson K
1841 糖尿病患者胆囊排空功能与胃肠激素的关系 王艳军, 徐永泉, 林艳, 李士星
1843 慢性小肠性腹泻中的 IBS 吴杰, 邓昊, 贾贵贵, 陈时
1844 矿区居民幽门螺杆菌感染状况及危险因素分析 雷静静, 周力, 谭玉洁, 杨斌, 刘星峰, 杜纪恩
1848 直视微创胆道手术 52 例 姜伟青, 周建明, 陆军

病例报告

- 1851 分体联合手术治疗小儿原发性门静脉海绵样变 1 例 方艳华, 朱新勇, 方石岗
1852 马内非青霉素 1 例 尹雯, 汪光强, 郑晓平, 彭国林
1853 胰性胸内 8 例 王平, 崔彦, 古敏, 刘子沛, 李锐鸣
1855 肾移植术后回肠结肠并出血、梗阻 1 例报告 金红旭, 张雪峰, 王正强

读者来信

- 1698 徐新保
1705 Ferenc SZALAY

封面故事

- 1664 复方健脾胃散 II 期临床研究方案讨论会在福州举行

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

- 吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名
(月刊)
创刊 1993-01-15
改刊 1998-01-25
出版 2003-11-15
原名 新消化病学杂志

- 总编辑 陈可冀
黄家骝
黄忠强
廖介寿
刘耕陶
袁法强
汤树敏
王宝恩
虎北超
关益超
关成中

- 社长兼编辑 马进荣
中文编辑 潘伯荣
王理晖
英文编辑 朱丽红
排版 廖少华
校对 李天华

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会

030001, 山西省太原市迎泽西大街 77 号
E-mail: wjcd@wjgnet.com

出版 世界胃肠病学杂志社

100023, 北京市 2345 信箱
E-mail: wjcd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com
电话 (010)85381892
传真 (010)85381893

印刷 北京科德印刷厂

发行 国内 北京报刊发行局
国外 中国图书贸易总公司
(100044, 北京 399 信箱)

订购 全国各地邮局

邮购 世界胃肠病学杂志社发行部
(100023, 北京市 2345 信箱)

电话 (010)85381892
传真 (010)85381893

2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外

检索系统收录

美国《化学文摘(CA)》
荷兰《医学文摘/医学文摘(EM)》
俄罗斯《文摘杂志(PJ)》
中国科技论文统计与分析
中国学术期刊文摘
中国中医药信息网
中国生物医学文献光盘数据库
《中文科技资料目录(医药卫生)》
中国生物医学期刊目录数据库
中国医学文摘外科学分册(英文版)
中国医学文摘内科学分册(英文版)

特别声明

本刊刊登的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明。本刊如有印刷质量问题, 请向本刊编辑部联系。

ISSN 1009-3079
CN 14-1260/R

邮发代号 82-262
国外代号 M 4481

国内定价 每册 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营许可证
1401004000

蛋白酶激活受体 - 2 与胃黏膜疾病的研究进展

朱雄伟, 王 强, 湛先保, 李兆申

朱雄伟, 王强, 中国人民解放军第二军医大学附属长征医院普通外科
上海市 200003
湛先保, 李兆申, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院消化内科
上海市 200433
全军医学科学技术研究“十五”计划重点课题基金资助项目, No. 01Z059
项目负责人: 李兆申, 200433, 上海市长海路 174 号, 中国人民解放军第二
军医大学附属长海医院消化内科. zhsl@81890.net
电话: 021-25070552 传真: 021-55620081
收稿日期: 2003-05-10 接受日期: 2003-06-04

摘要

蛋白酶激活受体 - 2 属于蛋白酶激活受体超家族成员, 是一与 G 蛋白相偶联、有七个跨膜单位的受体, 他广泛分布于整个胃肠道, 易暴露于能使其激活的蛋白酶中, 是体内许多消化道腺体外分泌的直接调控者, 可活化血管内皮细胞, 影响胃肠道动力. 在胃组织中, 活化该受体可刺激辣椒素敏感性感觉神经元, 释放内源性降钙素基因相关肽、神经激肽 A 和 P 物质而发挥抑制胃酸分泌、促进黏液蛋白的分泌、短暂增加胃黏膜血流量等作用, 但也可促进胃蛋白酶的分泌. 因此, 蛋白酶激活受体 - 2 是胃黏膜疾病治疗研究的新靶点.

朱雄伟, 王强, 湛先保, 李兆申. 蛋白酶激活受体 - 2 与胃黏膜疾病的研究进展. 世界华人消化杂志 2003;11(11):1787-1792
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1787.asp>

0 引言

蛋白酶激活受体(protease/proteinase-activated receptors, PARs)属于与 G 蛋白相偶联、有七个跨膜单位的受体超家族成员之一^[1], 现已先后发现有 PAR-1^[2]、PAR-2^[3]、PAR-3^[4]、PAR-4^[5, 6] 四种亚型. 其中 PAR-2 遍布于整个胃肠道上皮细胞表面^[7], 比机体其他组织更容易暴露于各种能使其激活的蛋白酶(如各种消化酶、致病原或免疫活性细胞释放的蛋白酶等)中, 是体内许多消化道腺体外分泌的直接调控者, 影响胃肠道动力. 在胃黏膜中, PAR-2 主要是通过激活感觉神经元释放内源性降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)和神经激肽 A (neurokinin A, NKA)而发挥抑制胃酸分泌、促进黏液蛋白的分泌、短暂增加胃黏膜血流量等作用, 从而保护黏膜细胞^[8]. 但也可促进胃蛋白酶分泌, 对胃黏膜产生不良影响. 因而, PAR-2 将是治疗胃黏膜损伤的一个重要治疗靶点, 有关该受体激动剂和/或拮抗剂的研究对胃肠道黏膜炎症治疗也有重要的临床应用价值. 本文就近年来 PAR-2 在胃肠道黏膜中所起作用的有关进展作一综述.

1 结构与分布

PAR-2 是在 1994 年首先被 Nystedt et al^[3]发现. 他们以牛 K 物质受体为基础合成寡核苷酸探针, 从小鼠基因组文库中克隆出来. 其开放阅读框编码 395 个氨基酸的跨膜蛋白, 与 G 蛋白偶联的其他受体特征相一致. PAR-2 与 PAR-1(过去称为凝血酶受体)约有 30 % 氨基酸同源序列, 其中 42 % 结合于第一、七跨膜区, 有 7 个疏水的螺旋状跨膜区域, 形成胞内外各有 3 个连续环状结构, C- 端位于细胞内, N- 端位于细胞外. N- 端在第 1 个穿膜区之前大约有 100 个氨基酸, 其中紧靠 41 位精氨酸的 N- 端序列, 存在凝血酶识别的裂解位点; 与水蛭素 C- 端有 53-64 同源性序列, 能与凝血酶的纤维蛋白原结合位点结合. 人 PAR-2 是一有 397 个氨基酸残基的蛋白, 与人 PAR-1 有 35 % 的同源序列. PAR-2 的 N 端含有一胰蛋白酶裂解位点(SKGR/SLIG), 凝血酶对该位点则无裂解作用^[9].

PAR-2 广泛分布在哺乳动物体内, 遍布于整个胃肠道, 在内皮细胞、血管平滑肌细胞、成纤维细胞、巨噬细胞等多种细胞膜均有表达, 但不存在于血小板中^[10]. 其主要通过自分泌、旁分泌机制起作用, 在调节上皮细胞和平滑肌细胞功能方面起重要作用. D' Andrea et al^[11]用 PAR-2 多克隆抗体(针对氨基端 37-53 序列 LIGKVD GTSHVTGKGV)对其在正常组织中的分布进行了免疫组化分析发现, 在血管及非血管来源的平滑肌、各种组织间质细胞中均有 PAR-2 免疫反应性, 也分布于内皮细胞和上皮细胞中. 全胃肠道均有很强的 PAR-2 信号, 表明 PAR-2 在消化系统中的分布是非常广泛的. 通过 Northern blot 分析发现, PAR-2 在小肠、结肠、胃、胰腺、肝脏、肾脏、眼睛和其他器官中均有丰富表达. 在人类, 编码 PAR-2 的基因位于 5q13 染色体^[12].

2 PAR-2 的一般功能

PAR-2 现已被认为是非常重要的受体. 在无 PAR-2 拮抗剂时, 根据 PAR-2 激活肽的作用, 其许多生理学和病理生理学作用已被发现, 部分结果已在剔除了 PAR-2 基因的小鼠中得到证实^[13-15]. PAR-2 既有前炎症性作用^[16-29]也有抗炎作用^[30, 31]双重作用. 因此, PAR-2 激动剂和拮抗剂, 特别是非肽类形式, 可应用到各种疾病的治疗中去. 重要的是, PAR-2 在全消化系统中都有分布, 在腺体、平滑肌、黏膜^[32]和神经组织、细胞^[33-38]中起发挥许多重要作用. 最近研究提示, PAR-2 激发唾液腺的分泌唾液^[39-41](包括淀粉酶和粘蛋白)、胰

腺分泌胰液^[42, 43] (包括淀粉酶), 并参与调节各种平滑肌张力^[42].

胰蛋白酶、类胰蛋白酶和凝血因子 VIIa、Xa 被认为是其内源性激活剂^[44-46]. 另外, 未知的蛋白酶也可能是 PAR-2 的内源性激动剂. 胰蛋白酶是 PAR-2 最有效的激动剂, 如裂解位点由 Arg/Ser 变为 Arg/Pro 则阻碍了胰蛋白酶对 PAR-2 的激活作用. 类胰蛋白酶在炎症时由人肥大细胞分泌, 可能是人 PAR-2 的内源性激动剂, 其激活能力因不同组织或细胞而不同. 在一些组织或细胞中, 类胰蛋白酶只是微弱激活或不激活 PAR-2, 但胰蛋白酶激活 PAR-2 作用总可被观察到. 受体糖基化是导致 PAR-2 对类胰蛋白酶不敏感的可能原因, 而胰蛋白酶则不然. VIIa 和 Xa 因子在 DIC 时出现, 并可激活血管内皮细胞中 PAR-2^[47, 48], 在其他组织损伤或炎症时也可激活 PAR-2. 此外, 膜型丝氨酸蛋白酶 1、3 可能是新的内源性激活剂^[49]. 虽已有许多关于 PAR-1 介导细胞内信号的报道, 但有关 PAR-2 介导的信号传导通路尚有待于深入研究. PAR-2 裂解产生的新 N 端充当一“栓系配体”并激活受体^[50], 由此经 Gq 蛋白引发细胞内信号^[51]. PARs 的共同信号传导通路是激活磷脂酶 C, 而且最可能是被异三聚体 Gq/11 蛋白激活, 形成三磷酸酯肌醇或二酰基甘油醇, 引发 Ca^{2+} 动员、蛋白激酶 C 活化^[52]. 但是, 至今尚无 PAR-2 偶联到 Gq/11 以外 G 蛋白的直接证据^[53]. PAR-2 介导的分裂素途径包括: 含有 Src 异体同形 2 区域的蛋白酪氨酸磷酸酯酶(SHP2)和对百日咳毒素敏感的异三聚体 G 蛋白^[54]. 但 SLp-NH₂ 的某些作用对酪氨酸激酶抑制剂 genestein 是部分敏感的, 表明很可能是酪氨酸激酶而非其他 c-Src 参与其中^[39, 55, 56].

按照受体活化序列人工合成的 SLIGRL-NH₂ (SLp-NH₂) 是 PAR-2 选择性肽类激动剂, 可直接结合到受体第二个环而使其激活^[57]. PAR-2 可被短至五或六个氨基酸的合成肽激活, 如人工合成的 SLIGRL (小鼠) 和 SLIGKV (人), 可直接结合到受体的体部, 从而模拟内源性激动剂的作用^[58-60]. 理论上, 小分子非肽类激动剂或拮抗剂均可根据受体激活肽序列设计出来, 但至今尚未见选择性非肽类激动剂或拮抗剂的报道. SLp-NH₂ 类似物 N-反式-苯丙烯盐基-LIGRL-鸟氨酸化合物(tcLp-NH₂), 与 SLp-NH₂ 同效, 对检测 PAR-2 激活肽的特异性非常有用. 至今也尚未找到 PAR-2 拮抗剂^[61]. PAR-2 拮抗剂的发展, 不但有助于阐明 PAR-2 的生理学、病理生理学作用, 而且对今后将其应用到临床上治疗某些人类疾病可能也颇有价值. PAR-1 衍生肽 SFLLR 在高浓度时也能激活 PAR-2, 但 PAR-1 选择性合成肽如 TFLLR 对 PAR-2 的激活作用却相对较低^[62, 63]. 许多证据显示, PAR-2 在包括消化系统的多种组织中起重要的生理和病理生理学作用. 因此, PAR-2 现已被认为是开发胃肠道药物最重要的靶点之一.

3 PAR-2 在胃黏膜中的作用

Kawabata et al^[8]发现 SLp-NH₂ 和 tcLp-NH₂ 可诱导胃黏液分泌, 从而发挥保护黏膜细胞的作用, 但对十二指肠无此作用; 经辣椒素(可刺激和去除特异性感觉神经元)预处理后可阻断该作用, 而环氧化酶抑制剂则不能破坏该作用. 然而, 辣椒素预处理后却不能阻断 PAR-2 介导的促唾液腺分泌作用. 特异性 CGRP₁ 和 NK₂ (而非 NK₁) 受体拮抗剂可抑制 PAR-2 介导的胃黏液分泌. SLp-NH₂ 可有效预防盐酸-乙醇或吲哚美新所致的胃损伤. 因此, SLp-NH₂ 引发胃细胞黏液分泌, 是通过刺激感觉神经元释放 CGRP 和速激肽而发挥细胞保护作用; PAR-2 介导的唾液腺的外分泌作用则不依赖于对辣椒素敏感的感觉神经元. Kawabata et al^[64]还发现, PAR-2 在辣椒素敏感性感觉神经元上有表达, 芳香酰胺受体-1 至少在一定程度上参与了 PAR-2 激活后产生的胃黏液的分泌, 因为芳香酰胺受体-1 的拮抗剂 capsazepine 可部分地抑制 PAR-2 介导的胃黏液的分泌作用.

有关 PAR-2 免疫组化定位揭示, 胃黏膜深层的 PAR-2 免疫反应性很丰富. 尤其是黏膜主细胞的抗 PAR-2 抗体染色很浓, 表明 PAR-2 可能调节胃蛋白酶的分泌. 功能性实验显示, 全身应用 SLp-NH₂ 剂和阿码他定对卡巴可诱导的胃蛋白酶分泌无作用, 但其可触发胃蛋白酶分泌, 且并非继发于胃酸分泌, 并与胆碱能神经元和感觉神经元无关, 奥美拉唑、阿托品、辣椒素等预处理后仍有该作用^[65]. 可见, PAR-2 在受体激活肽或内源性蛋白酶刺激胃主细胞后可直接介导胃蛋白酶分泌, 这可能加重胃黏膜损伤或炎症. 因而, PAR-2 对胃黏膜主要起保护作用的, 但也有前炎症性作用. 静脉注射 0.3-1 $\mu\text{mol/kg}$ SLIGRL-NH₂ 四次后可明显促进胃蛋白酶的分泌, 但是单次剂量却无显著作用. Nishikawa et al^[66]的研究发现, PAR-2 mRNA 在胃黏膜和平滑肌中均可被检测到, 静脉注射 SLp-NH₂ 后可强烈抑制卡巴可、八肽胃泌素、2-脱氧-D-葡萄糖诱导的胃酸分泌, 环氧化酶抑制剂或辣椒素预处理后均不抑制该作用. 因此, 除了刺激神经介导的黏液分泌外, 活化 PAR-2 可不依赖于前列腺素和感觉神经元而抑制胃酸分泌, 可见, PAR-2 是通过双重作用机制从而发挥保护胃黏膜细胞的作用.

鉴于 PAR-2 在胃黏膜中的丰富表达, 有人推测 PAR-2 在胃黏膜中可能充当保护因子. Kawabata et al^[8]的实验证实, 全身应用 SLp-NH₂ 和阿码他定(amastatin, 一种氨基肽酶的抑制剂), 可触发胃黏液的分泌. 对 SLp-NH₂ 促分泌作用的进一步研究显示, 该激动剂可有效抵制二氯芬酸(环氧化酶抑制剂)作用, 但经大剂量辣椒素预处理后则无促分泌作用, 表明 PAR-2 引发的黏液分泌是辣椒素敏感性感觉神经元介导的, 而不是前列腺素. 与 PAR-2 在辣椒素敏感性感觉神经元中有表达是一致的^[67]. CGRP、速激肽(如 NKA 和 P 物质)均能促进胃黏液的分泌, 作用强度的先后顺序是 NKA 大于

CGRP大于P物质. CGRP的促胃黏液分泌已被另一独立研究证实^[68]. 在两个不同的大鼠损伤模型(HCl/乙醇和吡啶美欣诱发)中静脉注射SLp-NH₂与阿码他定均显示, 该短肽有很强的黏膜细胞保护作用, 但可被辣椒素破坏. 在吡啶美欣诱发的胃损伤模型中, PAR-2通过促黏液分泌而保护胃黏膜, 且与前列腺素的作用无关. 临床上应用前列腺素类药物保护胃黏膜时, 可明显诱导子宫肌层收缩, 从而有不良副作用. 与此相比较, SLp-NH₂并不诱导子宫肌层收缩. 总之, 有人假设, 发生炎症时, 在辣椒素敏感性感觉神经元表达的PAR-2可被内源性蛋白酶激活, 引发CGRP和速激肽释放, 作用于CGRP₁和NK₂受体而促进胃黏液分泌, 从而保护胃黏膜细胞.

Kawabata et al^[8]还发现, 口服或经肠道应用SLp-NH₂均通过释放内源性CGRP、速激肽而促进胃黏液分泌, 与前列腺素无关. 应用外源性CGRP和速激肽后能促进胃黏液分泌. 同时也揭示了PAR-2介导的唾液腺的外分泌作用与辣椒素敏感的感觉神经元无关, 表明PAR-2介导的外分泌调节是非常复杂的. 很显然, 静脉注射SLp-NH₂后引起胃黏液增加并非唾液黏液增加所致, 因为结扎贲门与否对胃液量无影响. 口服SLp-NH₂后引起的胃黏液分泌是由于其可直接激活胃腔表面或周围区域如肠道表面的PAR-2. 以前发现肠道应用与口服SLp-NH₂后促唾液分泌效应是不一致的, 表明SLp-NH₂不吸收或很少吸收到血液循环中去. 这对以后临床应用SLp-NH₂作为胃细胞保护剂是非常有益的, 因为可以避免其引起的全身性副作用. 而且, 应用最大剂量(1 μmol/kg) SLp-NH₂后对胃黏膜的保护作用却相对减低. 不管是单独使用或与阿码他定联合应用, 该实验中SLp-NH₂的应用剂量范围0.2-1.0 μmol/kg (130-650 μg/kg, 大约32.5-162.5 μg/大鼠), 但该剂量很低, 全身应用后尚不会诱发严重炎症. 尽管SLp-NH₂的作用与组织、物种及动物模型有关, 但均通过刺激辣椒素敏感性神经元释放CGRP和速激肽而促进黏液分泌, 从而保护胃黏膜. CGRP和NKA协同增加黏液的分泌. CGRP对胃黏膜的保护作用是由于抑制胃酸分泌和/或增加黏膜血流量所致. 研究发现, SLp-NH₂引起胃黏膜血流量短暂性增加与CGRP无关, 表明PAR-2并不分布于胃黏膜的所有CGRP神经元上. 鉴于SLp-NH₂引起胃黏膜血流量增加是暂时的, 故PAR-2介导血流增加在胃黏膜细胞保护作用中是很小的. PAR-2介导的胃黏膜血流暂时增加并不被一氧化氮合成酶抑制剂L-NAME所阻断, 因为PAR-2在体外是通过诱导血管内皮释放一氧化氮导致血管舒张. 这与以前大剂量注射SLp-NH₂引起暂时性低血压的结果相一致. 此外, 尚有待于证实是否有其他物质或机制如内皮来源的超极化因子参与这些作用. 尽管PAR-2对胃黏膜的保护作用是与前列腺素无关, 但前列腺素却介导PAR-2在其他系统中的作用. 辣椒素预处理对PAR-2介导的唾液分泌和淀粉酶或黏液分泌

无效, 尽管SP在辣椒素敏感性神经元中是普遍存在的, 而且是唾液腺强效促分泌剂. 因此, PAR-2在唾液腺与胃黏膜二者中的作用机制是不同的, 其确切的机制尚有待于证实. PAR-2激动剂在胃肠道不同器官中作用是不同的. PAR-2介导的胃黏液的分泌可能只是部分解释了SLp-NH₂在胃黏膜损伤模型中强大的保护作用. 尽管PAR-2引起胃黏膜血流量增加是短暂的, 但参与了PAR-2介导的黏膜保护作用. 另外, SLp-NH₂强烈抑制卡巴可诱导的胃酸分泌, 有助于保护胃黏膜细胞.

有关PAR调节胃平滑肌作用的研究, Cocks et al^[69]报道, 激活PAR-2后可使预收缩的小鼠胃平滑肌舒张, 且与神经元机制无关, 可被apamin (Ca²⁺激活的低电导K⁺通道抑制剂)阻断. SLp-NH₂的收缩作用可能是直接激活平滑肌上PAR-2, 主要是L型Ca²⁺通道和酪氨酸激酶介导的^[70, 71]. 全身应用PAR-2激动剂和阿码他定后, 明显有助于在体大鼠胃肠道的运输, 该作用依赖于L型Ca²⁺通道的激活并被apamin敏感性K⁺通道所调节^[72]. 因此, PARs可能有助于调节炎症时胃肠道的运输作用, 以前的证据显示如内毒素血症等炎症刺激能增强胃肠道的运输作用^[73-75]. 因此, PAR-2在调节胃肠道平滑肌动力中所起作用复杂的, 他们的生理学和/或病理生理学意义有待于进一步阐明.

总之, PAR-2现已成为开发治疗胃肠道黏膜炎症性疾病药物的靶目标. PAR-2可触发黏液和胃蛋白酶分泌, 抑制胃酸分泌并使血流量暂时增加; 炎症时, PAR-2调节胃肠道平滑肌动力, 引发多种腺体的外分泌作用. 但这些功能还未在人组织或细胞中得到证明. 有研究和临床应用价值的非酶性、非肽性PAR-2激动剂现在还未获得, 这是今后的研究方向. 尽管口服SLp-NH₂可触发胃黏液分泌, 但在胃损伤模型中的细胞保护作用还没有得到证实. PAR-2刺激胃蛋白酶分泌可能潜在地减弱其保护作用. 尽管SLp-NH₂在胃黏膜中作用有双重性, 但适当剂量SLp-NH₂对胃黏膜疾病可能还是有治疗价值, 因为一些前列腺素E衍生物也有类似的双重作用特性(保护作用和前炎症性), 如今已被用作治疗消化性溃疡. 而且, SLp-NH₂不诱导子宫肌层收缩, 而这恰是前列腺素衍生物最突出的副作用之一.

现在研究多着眼于PAR-2激活后可抑制胃酸分泌作用以及是否能触发重碳酸盐分泌. 今后有关PAR-2最有潜在意义的研究主题之一是其特异性拮抗剂的研究. 尽管许多学者对该领域进行了大量探索, 但至今未见PAR-2选择性拮抗剂的报道. 这些研究的问题之一是很难建立高度特异、有效的PAR-2受体结合测定方法. PAR-2拮抗剂当作一个研究工具用来阐明PAR-2在胃肠道中的作用是非常有用的. 随着对PAR-2在胃肠道黏膜中作用机制的进一步研究, 我们相信该受体的功能将会得到进一步阐明.

4 参考文献

- 1 Kawabata A. Physiological functions of protease-activated receptor-2. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 2003;121:411-420
- 2 Vu TK, Hung DT, Wheaton VI, Coughlin SR. Molecular cloning of a functional thrombin receptor reveals a novel proteolytic mechanism of receptor activation. *Cell* 1991;64:1057-1068
- 3 Nystedt S, Emilsson K, Wahlestedt C, Sundelin J. Molecular cloning of a potential proteinase activated receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:9208-9212
- 4 Ishihara H, Connolly AJ, Zeng D, Kahn ML, Zheng YW, Timmons C, Tram T, Coughlin SR. Protease-activated receptor 3 is a second thrombin receptor in humans. *Nature* 1997;386:502-506
- 5 Kahn ML, Zheng YW, Huang W, Bigornia V, Zeng D, Moff S, Farese RV Jr, Tam C, Coughlin SR. A dual thrombin receptor system for platelet activation. *Nature* 1998;394:690-694
- 6 Xu WF, Andersen H, Whitmore TE, Presnell SR, Yee DP, Ching A, Gilbert T, Davie EW, Foster DC. Cloning and characterization of human protease-activated receptor 4. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:6642-6646
- 7 Kawabata A, Kuroda R. PAR (protease-activated receptor) as a novel target for development of gastric mucosal cytoprotective drugs. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 2002;120:85P-87P
- 8 Kawabata A, Kinoshita M, Nishikawa H, Kuroda R, Nishida M, Araki H, Arizono N, Oda Y, Kakehi K. The protease-activated receptor-2 agonist induces gastric mucus secretion and mucosal cytoprotection. *J Clin Invest* 2001;107:1443-1450
- 9 Bohm SK, Kong W, Bromme D, Smeekens SP, Anderson DC, Connolly A, Kahn M, Nelken NA, Coughlin SR, Payan DG, Bunnett NW. Molecular cloning, expression and potential functions of the human proteinase-activated receptor-2. *Biochem J* 1996;314:(Pt 3)1009-1016
- 10 D'Andrea MR, Derian CK, Santulli RJ, Andrade-Gordon P. Differential expression of protease-activated receptors-1 and -2 in stromal fibroblasts of normal, benign, and malignant human tissues. *Am J Pathol* 2001;158:2031-2041
- 11 D'Andrea MR, Derian CK, Leturcq D, Baker SM, Brunmark A, Ling P, Darrow AL, Santulli RJ, Brass LF, Andrade-Gordon P. Characterization of protease-activated receptor-2 immunoreactivity in normal human tissue. *J Histochem Cytochem* 1998;46:157-164
- 12 Kahn ML, Hammes SR, Botka C, Coughlin SR. Gene and locus structure and chromosomal localization of the protease-activated receptor gene family. *J Biol Chem* 1998;273:23290-23296
- 13 Damiano BP, Cheung WM, Santulli RJ, Fung-Leung WP, Ngo K, Ye RD, Darrow AL, Derian CK, de Garavilla L, Andrade-Gordon P. Cardiovascular responses mediated by protease-activated receptor-2 (PAR-2) and thrombin receptor (PAR-1) are distinguished in mice deficient in PAR-2 or PAR-1. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;288:671-678
- 14 Lindner JR, Kahn ML, Coughlin SR, Sambrano GR, Schauble E, Bernstein D, Foy D, Hafezi-Moghadam A, Ley K. Delayed onset of inflammation in protease-activated receptor-2-deficient mice. *J Immunol* 2000;165:6504-6510
- 15 Vergnolle N, Bunnett NW, Sharkey KA, Brussee V, Compton SJ, Grady EF, Cirino G, Gerard N, Basbaum AI, Andrade-Gordon P, Hollenberg MD, Wallace JL. Proteinase-activated receptor-2 and hyperalgesia: A novel pain pathway. *Nat Med* 2001;7:821-826
- 16 Kawabata A, Kuroda R, Minami T, Kataoka K, Taneda M. Increased vascular permeability by a specific agonist of protease-activated receptor-2 in rat hindpaw. *Br J Pharmacol* 1998;125:419-422
- 17 Vergnolle N. Proteinase-activated receptor-2-activating peptides induce leukocyte rolling, adhesion, and extravasation in vivo. *J Immunol* 1999;163:5064-5069
- 18 Hou L, Kapas S, Cruchley AT, Macey MG, Harriott P, Chinni C, Stone SR, Howells GL. Immunolocalization of protease-activated receptor-2 in skin: receptor activation stimulates interleukin-8 secretion by keratinocytes in vitro. *Immunology* 1998;94:356-362
- 19 Sharlow ER, Paine CS, Babiarz L, Eisinger M, Shapiro S, Seiberg M. The protease-activated receptor-2 upregulates keratinocyte phagocytosis. *J Cell Sci* 2000;113(Pt 17):3093-3101
- 20 Kim JA, Choi SC, Yun KJ, Kim DK, Han MK, Seo GS, Yeom JJ, Kim TH, Nah YH, Lee YM. Expression of protease-activated receptor 2 in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:224-229
- 21 Cenac N, Garcia-Villar R, Ferrier L, Larauche M, Vergnolle N, Bunnett NW, Coelho AM, Fioramonti J, Bueno L. Proteinase-activated receptor-2-induced colonic inflammation in mice: possible involvement of afferent neurons, nitric oxide, and paracellular permeability. *J Immunol* 2003;170:4296-4300
- 22 Olejar T, Matej R, Zadinova M, Pouckova P. Expression of proteinase-activated receptor 2 during taurocholate-induced acute pancreatic lesion development in Wistar rats. *Int J Gastrointest Cancer* 2001;30:113-121
- 23 Ferrell WR, Lockhart JC, Kelso EB, Dunning L, Plevin R, Meek SE, Smith AJ, Hunter GD, McLean JS, McGarry F, Ramage R, Jiang L, Kanke T, Kawagoe J. Essential role for proteinase-activated receptor-2 in arthritis. *J Clin Invest* 2003;111:35-41
- 24 Lang R, Song PI, Legat FJ, Lavker RM, Harten B, Kalden H, Grady EF, Bunnett NW, Armstrong CA, Ansel JC. Human corneal epithelial cells express functional PAR-1 and PAR-2. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:99-105
- 25 Cenac N, Coelho AM, Nguyen C, Compton S, Andrade-Gordon P, MacNaughton WK, Wallace JL, Hollenberg MD, Bunnett NW, Garcia-Villar R, Bueno L, Vergnolle N. Induction of intestinal inflammation in mouse by activation of proteinase-activated receptor-2. *Am J Pathol* 2002;161:1903-1915
- 26 Fiorucci S, Distrutti E. Role of PAR2 in pain and inflammation. *Trends Pharmacol Sci* 2002;23:153-155
- 27 Miike S, McWilliam AS, Kita H. Trypsin induces activation and inflammatory mediator release from human eosinophils through protease-activated receptor-2. *J Immunol* 2001;167:6615-6622
- 28 Vergnolle N, Hollenberg MD, Sharkey KA, Wallace JL. Characterization of the inflammatory response to proteinase-activated receptor-2 (PAR2)-activating peptides in the rat paw. *Br J Pharmacol* 1999;127:1083-1090
- 29 Kiseleva EV, Dugina TN, Gluza E, Strukova SM. The role of PAR family receptors in activation of mast cells in the norm and in acute inflammation in rats. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova* 2001;87:1527-1533
- 30 Fiorucci S, Mencarelli A, Palazzetti B, Distrutti E, Vergnolle N, Hollenberg MD, Wallace JL, Morelli A, Cirino G. Proteinase-activated receptor 2 is an anti-inflammatory signal for colonic lamina propria lymphocytes in a mouse model of colitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:13936-13941
- 31 Napoli C, Cicala C, Wallace JL, de Nigris F, Santagada V, Caliendo G, Franconi F, Ignarro LJ, Cirino G. Protease-activated receptor-2 modulates myocardial ischemia-reperfusion injury in the rat heart. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:3678-3683
- 32 Kong W, McConalogue K, Khitin LM, Hollenberg MD, Payan DG, Bohm SK, Bunnett NW. Luminal trypsin may regulate enterocytes through proteinase-activated receptor 2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:8884-8889
- 33 Striggow F, Riek-Burchardt M, Kiesel A, Schmidt W, Henrich-Noack P, Breder J, Krug M, Reymann KG, Reiser G. Four different types of protease-activated receptors are widely expressed in the brain and are up-regulated in hippocampus by severe ischemia. *Eur J Neurosci* 2001;14:595-608
- 34 Corvera CU, Dery O, McConalogue K, Gamp P, Thoma M, Al-Ani B, Caughey GH, Hollenberg MD, Bunnett NW. Thrombin and mast cell tryptase regulate guinea-pig myenteric neu-

- rons through proteinase-activated receptors-1 and -2. *J Physiol* 1999;517(Pt 3):741-756
- 35 Kawabata A, Kawao N, Kuroda R, Tanaka A, Itoh H, Nishikawa H. Peripheral PAR-2 triggers thermal hyperalgesia and nociceptive responses in rats. *Neuroreport* 2001;12:715-719
 - 36 Gao C, Liu S, Hu HZ, Gao N, Kim GY, Xia Y, Wood JD. Serine proteases excite myenteric neurons through protease-activated receptors in guinea pig small intestine. *Gastroenterology* 2002;123:1554-1564
 - 37 Linden DR, Manning BP, Bunnett NW, Mawe GM. Agonists of proteinase-activated receptor 2 excite guinea pig ileal myenteric neurons. *Eur J Pharmacol* 2001;431:311-314
 - 38 Reed DE, Barajas-Lopez C, Cottrell G, Velazquez-Rocha S, Dery O, Grady EF, Bunnett NW, Vanner SJ. Mast cell tryptase and proteinase-activated receptor 2 induce hyperexcitability of guinea-pig submucosal neurons. *J Physiol* 2003;547:(Pt 2) 531-542
 - 39 Kawabata A, Kuroda R, Morimoto N, Kawao N, Masuko T, Kakehi K, Kataoka K, Taneda M, Nishikawa H, Araki H. Lipopolysaccharide-induced subsensitivity of protease-activated receptor-2 in the mouse salivary glands in vivo. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2001;364:281-284
 - 40 Vergnolle N. Review article: proteinase-activated receptors - novel signals for gastrointestinal pathophysiology. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:257-66
 - 41 Kawabata A, Kuroda R, Nishida M, Nagata N, Sakaguchi Y, Kawao N, Nishikawa H, Arizono N, Kawai K. Protease-activated receptor-2 (PAR-2) in the pancreas and parotid gland: Immunolocalization and involvement of nitric oxide in the evoked amylase secretion. *Life Sci* 2002;71:2435-2446
 - 42 Kawabata A, Nishikawa H, Kuroda R, Kawai K, Hollenberg MD. Proteinase-activated receptor-2(PAR-2): regulation of salivary and pancreatic exocrine secretion in vivo in rats and mice. *Br J Pharmacol* 2000;129:1627-1632
 - 43 Nguyen TD, Moody MW, Steinhoff M, Okolo C, Koh DS, Bunnett NW. Trypsin activates pancreatic duct epithelial cell ion channels through proteinase-activated receptor-2. *J Clin Invest* 1999;103:261-269
 - 44 Molino M, Barnathan ES, Numerof R, Clark J, Dreyer M, Cumashi A, Hoxie JA, Schechter N, Woolkalis M, Brass LF. Interactions of mast cell tryptase with thrombin receptors and PAR-2. *J Biol Chem* 1997;272:4043-4049
 - 45 Compton SJ, Renaux B, Wijesuriya SJ, Hollenberg MD. Glycosylation and the activation of proteinase-activated receptor 2 (PAR(2)) by human mast cell tryptase. *Br J Pharmacol* 2001;34:705-718
 - 46 Camerer E, Huang W, Coughlin SR. Tissue factor- and factor X-dependent activation of protease-activated receptor 2 by factor VIIa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:5255-5260
 - 47 Chambers RC, Laurent GJ. Coagulation cascade proteases and tissue fibrosis. *Biochem Soc Trans* 2002;30:194-200
 - 48 Kawabata A, Kuroda R, Nakaya Y, Kawai K, Nishikawa H, Kawao N. Factor Xa-evoked relaxation in rat aorta: involvement of PAR-2. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;282:432-435
 - 49 Takeuchi T, Harris JL, Huang W, Yan KW, Coughlin SR, Craik CS. Cellular localization of membrane-type serine protease 1 and identification of protease-activated receptor-2 and single-chain urokinase-type plasminogen activator as substrates. *J Biol Chem* 2000;275:26333-26342
 - 50 Al-Ani B, Hollenberg MD. Selective tryptic cleavage at the tethered ligand site of the amino terminal domain of proteinase-activated receptor-2 in intact cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;304:1120-1128
 - 51 Vergnolle N, Wallace JL, Bunnett NW, Hollenberg MD. Protease-activated receptors in inflammation, neuronal signaling and pain. *Trends Pharmacol Sci* 2001;22:146-152
 - 52 Kawabata A, Kuroda R. Protease-activated receptor (PAR), a novel family of G protein-coupled seven trans-membrane domain receptors: activation mechanisms and physiological roles. *Jpn J Pharmacol* 2000;82:171-174
 - 53 Macfarlane SR, Seatter MJ, Kanke T, Hunter GD, Plevin R. Proteinase-activated receptors. *Pharmacol Rev* 2001;53:245-282
 - 54 Yu Z, Ahmad S, Schwartz JL, Banville D, Shen SH. Protein-tyrosine phosphatase SHP2 is positively linked to proteinase-activated receptor 2-mediated mitogenic pathway. *J Biol Chem* 1997;272:7519-7524
 - 55 Kawabata A, Kuroda R, Nishikawa H, Kawai K. Modulation by protease-activated receptors of the rat duodenal motility in vitro: possible mechanisms underlying the evoked contraction and relaxation. *Br J Pharmacol* 1999;128:865-872
 - 56 Kawabata A, Morimoto N, Nishikawa H, Kuroda R, Oda Y, Kakehi K. Activation of protease-activated receptor-2 (PAR-2) triggers mucin secretion in the rat sublingual gland. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;270:298-302
 - 57 Al-Ani B, Saifeddine M, Kawabata A, Hollenberg MD. Proteinase activated receptor 2: Role of extracellular loop 2 for ligand-mediated activation. *Br J Pharmacol* 1999;128:1105-1113
 - 58 Fox MT, Greer B, Lawson J, Healy A, Harriott P. Kinetic analysis of the cleavage of human protease-activated receptor-1 / 2/3 and 4 using quenched-fluorescent peptide substrates. *Protein Pept Lett* 2002;9:387-397
 - 59 Al-Ani B, Wijesuriya SJ, Hollenberg MD. Proteinase-activated receptor 2: differential activation of the receptor by tethered ligand and soluble peptide analogs. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302:1046-1054
 - 60 Maryanoff BE, Santulli RJ, McComsey DF, Hoekstra WJ, Hoey K, Smith CE, Addo M, Darrow AL, Andrade-Gordon P. Protease-activated receptor-2 (PAR-2): structure-function study of receptor activation by diverse peptides related to tethered-ligand epitopes. *Arch Biochem Biophys* 2001;386:195-204
 - 61 Al-Ani B, Saifeddine M, Kawabata A, Renaux B, Mokashi S, Hollenberg MD. Proteinase-activated receptor 2 (PAR(2)): development of a ligand-binding assay correlating with activation of PAR(2) by PAR(1)- and PAR(2)-derived peptide ligands. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;290:753-760
 - 62 Kawabata A, Saifeddine M, Al-Ani B, Leblond L, Hollenberg MD. Evaluation of proteinase-activated receptor-1 (PAR1) agonists and antagonists using a cultured cell receptor desensitization assay: activation of PAR2 by PAR1-targeted ligands. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;288:358-370
 - 63 Hollenberg MD, Saifeddine M, al-Ani B, Kawabata A. Proteinase-activated receptors: structural requirements for activity, receptor cross-reactivity, and receptor selectivity of receptor-activating peptides. *Can J Physiol Pharmacol* 1997;75:832-841
 - 64 Kawabata A, Kinoshita M, Kuroda R, Kakehi K. Capsazepine partially inhibits neurally mediated gastric mucus secretion following activation of protease-activated receptor 2. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002;29:360-361
 - 65 Kawao N, Sakaguchi Y, Tagome A, Kuroda R, Nishida S, Irimajiri K, Nishikawa H, Kawai K, Hollenberg MD, Kawabata A. Protease-activated receptor-2 (PAR-2) in the rat gastric mucosa: immunolocalization and facilitation of pepsin/pepsinogen secretion. *Br J Pharmacol* 2002;135:1292-1296
 - 66 Nishikawa H, Kawai K, Nishimura S, Tanaka S, Araki H, Al-Ani B, Hollenberg MD, Kuroda R, Kawabata A. Suppression by protease-activated receptor-2 activation of gastric acid secretion in rats. *Eur J Pharmacol* 2002;447:87-90
 - 67 Steinhoff M, Vergnolle N, Young SH, Tognetto M, Amadesi S, Ennes HS, Trevisani M, Hollenberg MD, Wallace JL, Caughey GH, Mitchell SE, Williams LM, Geppetti P, Mayer EA, Bunnett NW. Agonists of proteinase-activated receptor 2 induce inflammation by a neurogenic mechanism. *Nat Med* 2000;6:151-158
 - 68 Ichikawa T, Ishihara K, Kusakabe T, Hiruma H, Kawakami T, Hotta K. CGRP modulates mucin synthesis in surface

- mucus cells of rat gastric oxyntic mucosa. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;279:G82-G89
- 69 Cocks TM, Sozzi V, Moffatt JD, Selemidis S. Protease-activated receptors mediate apamin-sensitive relaxation of mouse and guinea pig gastrointestinal smooth muscle. *Gastroenterology* 1999;116:586-592
- 70 Saifeddine M, al-Ani B, Cheng CH, Wang L, Hollenberg MD. Rat proteinase-activated receptor-2 (PAR-2): cDNA sequence and activity of receptor-derived peptides in gastric and vascular tissue. *Br J Pharmacol* 1996;118:521-530
- 71 Mule F, Baffi MC, Falzone M, Cerra MC. Signal transduction pathways involved in the mechanical responses to protease-activated receptors in rat colon. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303:1265-1272
- 72 Kawabata A, Kuroda R, Nagata N, Kawao N, Masuko T, Nishikawa H, Kawai K. In vivo evidence that protease-activated receptors 1 and 2 modulate gastrointestinal transit in the mouse. *Br J Pharmacol* 2001;133:1213-1218
- 73 Martinez-Cuesta MA, Barrachina MD, Beltran B, Calatayud S, Esplugues J. Nitric oxide modulates the acute increase of gastrointestinal transit induced by endotoxin in rats: a possible role for tachykinins. *J Pharm Pharmacol* 1997;49:988-990
- 74 Cullen JJ, Doty RC, Ephgrave KS, Hinkhouse MM, Broadhurst K. Changes in intestinal transit and absorption during endotoxemia are dose dependent. *J Surg Res* 1999;81:81-86
- 75 Cullen JJ, Mercer D, Hinkhouse M, Ephgrave KS, Conklin JL. Effects of endotoxin on regulation of intestinal smooth muscle nitric oxide synthase and intestinal transit. *Surgery* 1999;125:339-344

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2003 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消 息 •

WJG 搭建我国消化化学基础和临床研究惟一国际交流的平台

World Journal of Gastroenterology® (ISSN 1007-9327 CN 14-1219/R) 2003 年由双月刊改为月刊, 加快刊出周期, 展示我国在国际上的食管癌、胃癌、肝癌、大肠癌、病毒性肝炎、Hp 等方面基础和临床研究的成果。

WJG 1998 年被美国科学引文索引(SCI-E)收录.SCI-E 收录文献的作者、题目、源期刊、摘要、关键词等以外, 还收录论文的参考文献, 从而把一篇论文和其他论文之间有意义的联系勾画出来, 也就是把发表论文的两位作者和两位作者群体之间的学术联系显示出来等特点. 作为一种比较客观和定量的评价方式之一, 已愈来愈受到科学界的重视. 当 WJG 出版 20 天后, 国际上的胃肠病学和肝病专家即可在 ISI Web of SCIENCE(<http://www.isinet.com/isi/journals/index.html>)上看到论文的摘要、参考文献、被引用的次数、关键词、单位名称、通讯地址等信息。

WJG 1998 年被美国《医学索引》(*Index Medicus* / MEDLINE)收录. WJG 电子版摘要及全文在印刷版出版前 15 天, 国际上的胃肠病学和肝病专家即可在 PubMed(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/jrbrowser.cgi>)上阅读到论文的摘要及全文, 包括彩色、黑白、线条图照片. 世界胃肠病学杂志社将 WJG 和世界华人消化杂志出版的过刊和现刊全部放在 www.wjgnet.com 上供国际和国内消化病学者免费使用. WJG 是惟一全面反映我国消化化学专家研究成果的平台之一, 让世界更多的学者在 PubMed 或 www.wjgnet.com 上免费看到来自我国胃肠病学和肝病专家撰写的具有中国特色的创新原始论文。

总之, WJG 提供了一个与世界胃肠病学和肝病专家进行有效的学术交流平台, 促进消化病学研究成果的快速发展。

(世界胃肠病学杂志社)



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

