

## PAR-2信号通路与功能性胃肠病

段园志, 唐旭东, 王凤云, 马祥雪

段园志, 唐旭东, 王凤云, 中国中医科学院西苑医院脾胃病科  
北京市 100091

马祥雪, 北京中医药大学研究生院 北京市 100029

段园志, 中国中医科学院硕士, 主要从事中医内科学消化系统疾病的研究。

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973计划)基金资助项目, No. 2013CB531703.

作者贡献分布: 本文写作由段园志完成; 唐旭东与王凤云审校; 马祥雪参与评价。

通讯作者: 唐旭东, 教授, 100091, 北京市海淀区西苑操场1号, 中国中医科学院西苑医院脾胃病科. [txdly@sina.com](mailto:txdly@sina.com)  
电话: 010-62835001

收稿日期: 2017-02-13

修回日期: 2017-02-27

接受日期: 2017-03-08

在线出版日期: 2017-05-08

### PAR-2 mediated signaling pathways and functional gastrointestinal diseases

Yuan-Zhi Duan, Xu-Dong Tang, Feng-Yun Wang, Xiang-Xue Ma

Yuan-Zhi Duan, Xu-Dong Tang, Feng-Yun Wang, Department of Gastroenterology, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

Xiang-Xue Ma, Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Supported by: National Basic Research Program of China (973 Program), No. 2013CB531703.

Correspondence to: Xu-Dong Tang, Professor, Department of Gastroenterology, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, 1 Xiyuan Playground, Haidian District, Beijing 100091, China. [txdly@sina.com](mailto:txdly@sina.com)

Received: 2017-02-13

Revised: 2017-02-27

Accepted: 2017-03-08

Published online: 2017-05-08

### Abstract

Functional gastrointestinal diseases (FGIDs) are a group of gastrointestinal diseases without organic lesion, which often lack specific clinical manifestations. The prevalence of FGIDs is rising in the crowd. Although FGIDs are not life-threatening, they are difficult to cure and greatly reduce the quality of life in patients with mental symptoms, posing an economic burden on patients' family and the society. Understanding their pathogenesis will result in better treatment strategies. Recent studies have confirmed the vital role of protease-activated receptor 2 (PAR-2) in the pathogenesis of FGIDs, but the results are somewhat conflicting. This paper reviews the recent progress in the understanding of the role of PAR-2 in FGIDs.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Protease-activated receptor 2; Functional gastrointestinal disorders; Protease

Duan YZ, Tang XD, Wang FY, Ma XX. PAR-2 mediated signaling pathways and functional gastrointestinal diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(13): 1159-1165 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1159.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i13.1159>

### 摘要

功能性胃肠病(functional gastrointestinal

### ■背景资料

功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)是一组排除器质性病变的疾病,其可能的机制涉及内脏、神经等。蛋白酶激活受体2(protease-activated receptor 2, PAR-2)是一种G蛋白偶联受体,广泛表达于胃肠道细胞表面。近年越来越多研究发现,其多方面参与FGIDs的发病,对其介导的信号通路的研究也在逐渐深入。

### ■同行评议者

孔桂美, 讲师, 扬州大学医学院中西医结合系中西医结合临床教研室; 陆伦根, 主任医师, 上海交通大学附属第一人民医院消化科; 王蒙, 副教授, 第二军医大学附属东方肝胆外科医院肝外综合治疗一科

## ■ 研发前沿

FGIDs在临床治疗没有特定标准, 因此从其机制方面对其进行研究, 以为更精准的治疗方案的制定提供思路. PAR-2已经成为该病机制研究的热点, 从这一角度开始对治疗靶点药物的研发将成为未来重任.

disorders, FGIDs)是一组排除器质性病变的胃肠道疾病, 其症状复杂且无特异性. 该类疾病在人群中患病率不断升高, 虽不致死, 但伴随精神症状大大降低了患者生活质量, 病情反复且周期长, 给患者家庭和社会造成了一定经济压力. 探索其发病机制以制定更佳治疗策略成为当前重任. 近年研究证实蛋白酶激活受体2(protease-activated receptor 2, PAR-2)在FGIDs发病机制中的作用确切, 相关研究亦越来越深入. 但众多研究各持一角, 不免混杂, 故本文就近几年PAR-2的相关研究作了梳理, 以便后续研究能有所借鉴, 看到不足, 并能做进一步的深入研究.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 蛋白酶激活受体2; 功能性胃肠病; 蛋白酶

**核心提要:** 近年随着对功能性胃肠病发病机制研究的深入, 发现蛋白酶激活受体2在此类疾病中扮演重要角色, 可能参与了多个发病机制, 包括黏膜高通透性、内脏高敏感、动力障碍、分泌异常及低度炎症反应等.

段园志, 唐旭东, 王凤云, 马祥雪. PAR-2信号通路与功能性胃肠病. 世界华人消化杂志 2017; 25(13): 1159-1165 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i13/1159.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i13.1159>

## 0 引言

功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)是一组存在消化系统症状, 但无器质性病变的功能性胃肠道疾病, 其诊断依赖于症状命名的罗马标准<sup>[1]</sup>. FGIDs患者临床症状比较复杂且无特异性, 不同疾病间存在症状重叠, 出现频率较高的表现有疼痛、嘈杂、恶心、脘腹胀满、腹泻、便秘或餐后堵闷感<sup>[2]</sup>. 近年FGIDs在人群中患病明显增多, 在国内已占消化科门诊患者量的40%-60%<sup>[3]</sup>. 功能性消化不良和肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)在FGIDs中患病率尤其高, 在世界范围内占16%-26%<sup>[4,5]</sup>. 虽无器质性病变, 却长期令患者不适, 以及伴随的精神症状降低患者生活质量, 长期就医造成社会经济负担. 对其相关的机制研究涉及运动功能障碍、内脏高敏感性、黏膜免疫失调和炎症反应、脑肠轴功能紊乱、菌群失调以及其他社会精神因素<sup>[6]</sup>. 近年来蛋白酶激活受体2(protease-

activated receptor 2, PAR-2)介导的信号通路逐渐成为研究消化疾病的热点, 国内外多项研究<sup>[7]</sup>发现PAR-2在FGIDs的发病机制中扮演多重角色, 不仅参与胃肠道的运动功能, 调节内脏的敏感程度, 且越来越多的研究发现PAR-2受体在肠道黏膜通透性中亦起到重要作用.

## 1 PAR-2的基本结构及其受体脱敏

PAR-2为一种特殊的7次跨膜的G蛋白偶联受体, 属蛋白酶激活受体家族(protease activated receptors, PARs). PARs在人体内广泛分布各种细胞表面, 尤其在胃肠道黏膜上皮分布较多, 参与体内凝血、炎症、变态反应等生理的、病理的过程. 目前发现的PARs主要有PAR-1、PAR-2、PAR-3和PAR-4<sup>[8]</sup>. PAR-1、PAR-3、PAR-4主要被凝血酶激活; PAR-2在体内主要被炎症细胞、肠道细菌等内源性胰蛋白酶、类胰蛋白酶特异性激活, 发挥其对人体多系统多方面的调节作用. 激活时其胞外N-末端的特定定位点首先被蛋白酶裂解, 暴露出新的氨基酸末端, 即系锁配体, 这一末端与受体的另一胞外位点结合, 使其发生不可逆激活, 进一步介导下游信号的传导, 从而引起细胞一系列的生物学效应<sup>[9]</sup>.

## 2 PAR-2相关的FGIDs发病机制

PAR-2广泛表达于胃肠组织的上皮细胞、平滑肌细胞以及相关的神经、免疫系统的细胞上, 其表达分布与受体兴奋性一致<sup>[10-12]</sup>. 目前对存在于胃肠上皮细胞及平滑肌细胞、背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)神经元上的PAR-2研究较多, 其分布表达与FGIDs[如腹泻型IBS(diarrhoea-predominant IBS, IBS-D)]的症状呈一定相关性<sup>[13,14]</sup>. 其主要参与肠黏膜通透性、内脏敏感性、胃肠动力、肠道内分泌功能以及炎症反应. 发挥作用的过程可能为胃肠道细胞表面PAR-2受体被各种因素激活后, 引起细胞本身变化, 同时刺激信号上传至神经节, 引起神经元细胞表面PAR-2受体的激活, 兴奋性持续增强, 这种超兴奋状态亦反馈与胃肠, 可能导致胃肠分泌、动力的紊乱, 而DRG神经元的超兴奋可能是外周敏感性增高的重要机制. 根据近年研究对PAR-2参与FGIDs的具体可能的机制综述如下.

**2.1 黏膜通透性改变** PAR-2对黏膜通透性的调节作用主要体现在功能性肠病中, 通过调节肠

上皮细胞间的紧密连接蛋白的重分布而实现。PAR-2作为蛋白酶激活受体,其激活主要依赖于肥大细胞活化后释放的胰蛋白酶、类胰蛋白酶等。肥大细胞是重要的免疫细胞,位于黏膜固有层,在肠黏膜屏障中主要参与免疫调节,激活后分泌大量胰蛋白酶、类胰蛋白酶等活性物质,从而激活肠上皮细胞膜基底侧PAR-2受体,再通过细胞内信号传导引起细胞顶膜紧密连接的重分布,从而改变肠黏膜的机械屏障,其渗透性增加<sup>[15]</sup>。其次,表达于肠黏膜肥大细胞上的PAR-2扩大了这一效应。当肥大细胞活化,诱导其发生脱颗粒并释放活性物质,其中胰蛋白酶、类胰蛋白酶类物质可以对MC自身表面的PAR-2受体进行激活,激活的PAR-2受体通过肥大细胞内信号传递再次对脱颗粒信号进行进一步自我放大,从而加重黏膜机械屏障的损伤。

目前关于PAR-2调节紧密连接蛋白的细胞内信号传导途径研究较多的是 $\beta$ -arrestins介导的G蛋白依赖性的信号通路。PAR-2受体作为一种G蛋白耦联受体,激活后发生磷酸化,空间构象改变,诱导 $\beta$ -arrestins从细胞质向细胞膜移动并与激活的PAR-2受体结合,受体内吞进入细胞质,与 $\beta$ -arrestins作为支架蛋白依赖性激活的ERK1/2结合形成复合物,受体分离回收利用或降解,其他复合物通过激酶作用介导细胞骨架肌动蛋白的收缩,使紧密连接的跨膜蛋白形成的外环打开,上皮间隙增宽,通透性增加<sup>[16]</sup>。肠黏膜机械屏障的破坏使其对肠腔内各种细菌以及大分子物质透过性增加,诱导或加重黏膜的炎症反应,这也是临床IBS患者症状迁延反复的一个重要原因。

临床研究<sup>[17,18]</sup>已证实,IBS患者结肠黏膜中活化的肥大细胞数目确实较健康者明显增多,且肠上皮类胰蛋白酶活性水平是正常组3.7倍( $P=0.015$ )。王军洁等<sup>[19]</sup>进一步研究活化的肥大细胞与PAR-2的关系,对IBS-D患者与正常人的肠黏膜进行免疫组织化学检测,结果显示与正常组患者比较,IBS-D组患者肠黏膜中肥大细胞的数目和PAR-2表达均明显增加( $P<0.05$ );透射电镜下观察到正常组肠黏膜细胞绒毛较多,胞膜完整,而IBS-D组细胞绒毛有缺失现象,细胞间隙增宽。Gecse等<sup>[20]</sup>对健康受试者与IBS患者的粪便进行酶活性的检测,并进一步通过动物实验将正常大鼠和PAR-2基因

敲除大鼠结肠黏膜分别暴露于两组患者粪便上清液中,记录其对结肠球囊扩张的肌电图反应。结果显示IBS-D组患者粪便丝氨酸蛋白酶活性高于其他患者3倍水平,暴露于该组粪便上清的大鼠结肠pMLC快速增加,免疫组织化学检测紧密连接蛋白ZO-1重分布,大鼠结肠黏膜通透性增加,加入丝氨酸蛋白酶抑制剂可减轻上述现象的发生;而PAR-2基因敲除大鼠未观察到明显的肠道通透性异常的改变。结果证实PAR-2确实参与了IBS-D患者结肠中丝氨酸蛋白酶引起的肠黏膜屏障的损伤过程。

2.2 内脏高敏感性 PAR-2激活可能诱导内脏高敏感机制的研究日益增多,参与这一机制的PAR-2主要位于肥大细胞和神经元上。当肥大细胞由于各种诱因被活化并脱颗粒,释放大胰蛋白酶、类胰蛋白酶等,除激活自身PAR-2进行伤害信号放大外,同时激活伤害感受神经元上的PAR-2,引起神经元的兴奋,释放伤害性神经递质SP与降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP),导致内脏敏感性增高<sup>[21]</sup>。Cenac等<sup>[16]</sup>观察到将IBS患者的结肠组织上清液注入小鼠脚掌引起的躯体感觉过敏可被丝氨酸蛋白酶抑制剂和PAR-2拮抗剂所抑制。用IBS患者大肠组织的上清对小鼠进行灌肠,小鼠在结肠扩张试验中伤害性感受增强,这种现象可被丝氨酸蛋白酶抑制剂所抑制,且在神经元细胞缺乏PAR-2时表现为现象缺失。在最近的一项研究<sup>[22]</sup>中,小鼠DRG神经元预先用IBS结肠黏膜下组织的上清液孵育过夜,膜片钳记录仪显示,结肠疼痛相关的DRG神经元的固有兴奋性增加,但在PAR-2缺乏的DRG神经元中没有出现明显兴奋性改变。

目前研究发现PAR-2对内脏高敏感的调节可能与瞬时感受器电位香草酸受体1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)具有协同作用。TRPV1在内脏传入神经元表面表达阳性,而MC位于胃肠黏膜感觉神经纤维及神经肽附近<sup>[23]</sup>。当MC活化并激活自身PAR-2受体,通过活性物质的释放激动胃肠黏膜传入神经元上TRPV1将伤害信号传递至神经节,这一空间的近距离可能提示神经肌肉功能和疼痛感觉改变的功能性联系<sup>[24,25]</sup>。此外研究<sup>[26]</sup>还发现PAR-2与TRPV1共表达于DRG,或许为两者协同作用的另一证据。Suckow等<sup>[27,28]</sup>在这一基础上进一步研究,在DRG神经元细胞培养时

#### ■ 相关报道

既往有研究发现,PAR-2参与了胃肠运动及分泌功能;近年研究证实,PAR-2介导的信号通路亦参与内脏高敏感,并在胃肠黏膜通透性升高中扮演重要角色,其激活依赖于MC释放的蛋白酶类物质。



### ■创新盘点

PAR-2介导的信号通路参与多个功能性胃肠病的发病机制, 对这一受体的作用进行全面详细综述, 了解其在黏膜高通透性、内脏高敏感、动力障碍、分泌异常及低度炎症反应中的具体信号传递过程。

添加TRPV1拮抗剂, PAR-2与TRPV1在细胞上的表达均减少; 继之发现结肠相关的DRG神经元表达的TRPV1受体的减少亦可使该DRG神经元上PAR-2受体的表达同时减少。更提示了PAR-2对内脏敏感度具有调节作用, 并与TRPV1作用相关。

**2.3 动力障碍** 关于PARs对胃肠道传输功能的影响的研究已不鲜见。但这一效应具体是对胃肠运动的兴奋作用还是抑制作用, 一直存在争议。

引起胃肠动力改变的PAR-2主要表达于胃肠道组织, 包括黏膜和平滑肌, 在胃肠对应的背根神经元亦有广泛表达, 其主要通过神经对胃肠道包括食管在内的平滑肌动力产生影响。PAR-2对动力的调节机制复杂, 依赖于实验动物的种属以及研究的肠道部位不同而作用不尽相同。

在食管反流性疾病中, 反流物质可引起肥大细胞的脱颗粒过程。肥大细胞中含有大量类胰蛋白酶, 能激动辣椒素敏感的初级神经元上的PAR-2受体, 引起SP和CGRP的释放, 这可能是引起食管纵行肌持续收缩的一个主要原因<sup>[29]</sup>。Xiaopeng等<sup>[30]</sup>以猪食管为研究对象, 对其进行胰蛋白酶的干预后引发了收缩的双相效应, 环形肌在低浓度胰蛋白酶时表现出收缩作用, 加大浓度随之出现舒张; PAR-2受体激动剂组则出现单相收缩效应。

Fernández-Blanco等<sup>[31]</sup>以PAR-2激动剂对大鼠进行灌肠后, 大鼠空肠的自发运动增强, 并呈现双相现象, 收缩反应发生在短暂的舒张之后, 总体以收缩占优势。Sriwai等<sup>[32]</sup>发现存在于胃平滑肌细胞的PAR-2引起的短暂收缩和持续收缩反应由不同的信号通路介导。刘彩红<sup>[33]</sup>通过离体实验发现, 在小鼠离体回肠纵行肌条上加胰蛋白酶和PAR-2激动剂, 均能增强肌条的自主收缩, 并且呈现出浓度梯度的依赖性。陈金梅等<sup>[34]</sup>在正常小鼠腹腔注射不同剂量的PAR-2受体选择性激动剂SLIGRL-NH<sub>2</sub>, 结果显示高浓度SLIGRL-NH<sub>2</sub>组小鼠的胃内排空率和小肠推进率明显高于对照组、抑氨肽酶素A组和SLIGRL-NH<sub>2</sub>低剂量组。Suckow等<sup>[28]</sup>对PAR-2表达阳性的DRG神经元进行干预, 发现加入PAR-2的拮抗剂后大鼠结肠运动功能改变。Kawabata等<sup>[35]</sup>实验数据结果提示, PAR-2能增强大鼠的胃肠道运动功能, 且这一效应可以被神经毒素敏感的、Ca<sup>2+</sup>依赖的小电导K<sup>+</sup>通道

的激活而抑制。进一步实验发现PAR-2的兴奋作用是L型Ca<sup>2+</sup>通道介导的。

**2.4 分泌功能失常** 在肠腔内, 分泌功能一方面促进了代谢物的排泄, 另一方面维护了肠上皮屏障的完整性。肠上皮屏障的防御功能一方面就是由肠隐窝细胞亚群通过水液分泌实现的。分泌功能的缺失可引起菌群的移位, 屏障功能下降, 从而引发炎症性肠病。Cl<sup>-</sup>分泌在肠腔内分泌功能中占主导作用, 在肠道生理状态和炎症性疾病中, 上皮Cl<sup>-</sup>转运机制有助于评价肠上皮屏障功能<sup>[36-38]</sup>。在肠细胞的顶膜和基底膜均有分布的PAR-2受体激动可刺激肠上皮细胞Cl<sup>-</sup>分泌, 这一结果早在2002年即被发现<sup>[39]</sup>。这一过程在小肠与肠神经系统无关, 而在大肠中则依赖于神经元的参与<sup>[40]</sup>。

PAR-2诱导的肠腔氯化物分泌依赖于表皮生长因子受体的反式调节、MAP激酶(ERK1/2)信号传导、钙离子以及蛋白激酶A<sup>[41]</sup>。ERK1/2活性的增加引起丝氨酸的磷酸化作用并激活cPLA<sub>2</sub>, 导致膜磷脂释放花生四烯酸(arachidonic acid, AA)。通过COX-1或COX-2作用AA转化为PGH<sub>2</sub>, 继而被各种PG合成酶代谢, 合成前列腺素如PGE<sub>2</sub>。Green等<sup>[42]</sup>早在2000年实验发现, 在猪的空肠黏膜下神经元上的PAR-2受体被激活可诱导神经性的阴离子分泌, 并证实这一过程依赖于内源性阿片肽和前列腺素。PGE<sub>2</sub>一直被认为在肠氯化物分泌反应中起重要作用, 并作为许多促分泌素的最终共同介质<sup>[43,44]</sup>。

van der Merwe等<sup>[45]</sup>研究发现, 肠上皮细胞基底侧加入PAR-2激动剂SLIGRL-NH<sub>2</sub>后引起短路电流的短暂增加, 并诱导氯化物分泌, 这一过程是通过PLC依赖的PKCβ和PKCδ的活化实现的, 最终引起cRaf和ERK1/2信号的传递。在前期研究的基础上进一步实验发现, COX-1或COX-2的抑制剂对PAR-2激动剂引起的氯化物分泌的抑制效应呈现出浓度依赖性。PAR-2在体内介导的分泌不仅体现在肠道。Kirkland等<sup>[46]</sup>在正常鼠的胆囊也检测到PAR-2的表达, 胰蛋白酶及选择性PAR-2兴奋剂可通过直接作用激活PAR-2刺激胆囊浆膜层阴离子如HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>、Cl<sup>-</sup>离子的分泌及膜转运, 引起短路电流的改变。

**2.5 炎症反应** 近年发现在FGIDs尤其是功能性肠病中存在着低度炎症, 而PAR-2被认为是

参与这一炎症反应的早期重要生物分子之一,起保护性或伤害性作用. PAR-2可被肠腔或基底侧的蛋白酶类裂解并激活,参与炎症和免疫反应,但其具体病理生理机制作用至今仍不清楚.

PAR-2作为细胞表面的蛋白酶感受器,能使细胞对炎症时发生的快速改变的蛋白水解微环境做出反应或超反应,与炎性介质的表达密切相关. 促炎介质如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ )、干扰素- $\gamma$ (interferon  $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )可诱导PAR-2的表达,相反, PAR-2的激活亦能促进炎性因子TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、白介素(interleukin, IL)-8和IL-18的产生. 在体外培养的肠组织中,加入胰蛋白酶和PAR-2受体兴奋剂均能提高IL-1 $\beta$ 、IL-8、MEC和趋化因子的mRNA表达水平, PAR-2 mRNA表达水平及表达PAR-2的肠上皮细胞数目也有明显增多<sup>[47]</sup>.

在体研究<sup>[48]</sup>发现,在炎症性肠病的犬肠道中PAR-2的表达明显上调,因PAR-2的激活而引起肠道炎症细胞因子/趋化因子mRNA的表达也随之增多. 对正常小鼠给予PAR-2兴奋剂进行灌肠可诱导产生结肠炎,而这一现象在PAR-2基因敲除小鼠体内并未观察到<sup>[49]</sup>. 且以葡聚糖硫酸钠或三硝基苯磺酸或恶唑酮在PAR-2基因敲除小鼠体内建立结肠炎实验模型,结果并不理想<sup>[50]</sup>. 同样的,肥大细胞以及其释放的类胰蛋白酶在PAR-2引起的炎症反应中其关键作用<sup>[51]</sup>.

与之矛盾的是, PAR-2可能参与动物疾病模型的炎症过程,但同时在机体修复反应中也扮演了一定角色. 贺龙梅<sup>[52]</sup>研究发现, PAR-2的激活促进YAP的核积累,进一步介导下游基因的转录,同时PAR-2可通过GAB2/PP1介导的通路促进YAP的活化,从而参与肠道急性炎症损伤后的修复和再生. 另一研究<sup>[53]</sup>也证实, PAR-2能调节巨噬细胞分化出抗炎表型,并促进伪足的生长.

总之, PAR-2在炎症反应中不是简单的抑制或促进作用,可能与炎症程度、持续时间有相关性,尤其是在FGIDs低度炎症情况下, PAR-2的作用可能更加复杂,因此具体机制需进一步深入研究.

### 3 结论

PAR-2受体在FGIDs发病机制中作用的研究日

渐成熟. 近年来研究热点集中在PAR-2与内脏高敏感、胃肠黏膜通透性改变的关系方面. 作为蛋白酶类受体, PAR-2的活化与内源性、外源性的蛋白水解酶类、MC的活化紧密相关. MC广泛分布于消化道黏膜, MC/类胰蛋白酶/ PAR-2的信号通路诱发各种机体功能性或病理性的改变已经引起重视. 已知的PAR-2在细胞内的信号传导途径有PAR-2/PLC/PKC/MAPK、PAR-2/MAPK/JNK以及PAR-2/ $\beta$ -arrestin/ERK等. 已有越来越多的研究发现PAR-2参与胃肠道的多个反应,包括胞内和胞外,在这一靶点进行更深入的多维度研究,以促进治疗FGIDs药物的研发,从这一意义上研究将大有可为.

### 4 参考文献

- 尚妍妍, 徐峰. 功能性胃肠病伴焦虑、抑郁状态及其与胃肠道症状积分的相关性. 世界华人消化杂志 2016; 24: 3051-3055
- Cassileth BR, Drossman DA. Psychosocial factors in gastrointestinal illness. *Psychother Psychosom* 1993; 59: 131-143 [PMID: 8416089 DOI: 10.1159/000288657]
- 刘新光. 中国17省市消化不良症状临床诊治现状调查. 中国实用内科杂志 2010; 30: 989-991
- Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 712-721.e4 [PMID: 22426087 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.029]
- Tack J, Talley NJ. Functional dyspepsia--symptoms, definitions and validity of the Rome III criteria. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 134-141 [PMID: 23399526 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.14]
- Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377-1390 [PMID: 16678553 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.008]
- Ossovskaya VS, Bunnett NW. Protease-activated receptors: contribution to physiology and disease. *Physiol Rev* 2004; 84: 579-621 [PMID: 15044683 DOI: 10.1152/physrev.00028.2003]
- Hashemzadeh M, Arreguin JM, Roberts T, Movahed MR. A Novel Inhibitor of Protease-activated Receptor 1: A Review of Chemical Structure and Mode of Action. *Rev Cardiovasc Med* 2015; 16: 68-73 [PMID: 25813797]
- Fukushima H, Alves VT, Carvalho VF, Ambrósio LM, Eichler RA, Carvalho MH, Saraiva L, Holzhausen M. PAR-2 expression in the gingival crevicular fluid reflects chronic periodontitis severity. *Braz Oral Res* 2017; 31: e16 [PMID: 28146220 DOI: 10.1590/1807-3107BOR-2017.vol31]
- Wang P, Chen FX, Du C, Li CQ, Yu YB, Zuo XL, Li YQ. Increased production of BDNF in colonic epithelial cells induced by fecal supernatants from diarrheic IBS patients. *Sci Rep* 2015; 5: 10121 [PMID: 25998025 DOI: 10.1038/srep10121]
- Bian ZX, Li Z, Huang ZX, Zhang M, Chen HL, Xu HX, Sung JJ. Unbalanced expression of protease-

### 应用要点

本研究通过对目前PAR-2研究现状进行全面综述,以使后续研究者能进一步完善研究中存在不足,在这一靶点进行更深入的多维度研究,并启发对该受体作为治疗FGIDs作用靶点药物的研发,为研究FGIDs的发病及治疗提供理论依据.

## ■名词解释

瞬时感受器电位香草酸受体1(TRPV1): 为瞬时受体电位阳离子通道超家族中V亚家族中的一个成员, 是配体门控的非选择性阳离子通道, 主要介导Na<sup>+</sup>、Ca<sup>2+</sup>进入细胞。在脂肪细胞、血管内皮细胞、VSMCs、心肌成纤维细胞、神经细胞等中均有表达, 能被辣椒素强效激活。近年研究发现其与内脏高敏感有关。

- activated receptors-1 and -2 in the colon of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome patients. *J Gastroenterol* 2009; 44: 666-674 [PMID: 19430717 DOI: 10.1007/s00535-009-0058-2]
- 12 Wang S, Dai Y, Kobayashi K, Zhu W, Kogure Y, Yamanaka H, Wan Y, Zhang W, Noguchi K. Potentiation of the P2X3 ATP receptor by PAR-2 in rat dorsal root ganglia neurons, through protein kinase-dependent mechanisms, contributes to inflammatory pain. *Eur J Neurosci* 2012; 36: 2293-2301 [PMID: 22616675 DOI: 10.1111/j.1460-9568.2012.08142.x]
- 13 Cenac N. Protease-activated receptors as therapeutic targets in visceral pain. *Curr Neuroparmacol* 2013; 11: 598-605 [PMID: 24396336 DOI: 10.2174/1570159X113119990039]
- 14 Wouters MM, Vicario M, Santos J. The role of mast cells in functional GI disorders. *Gut* 2016; 65: 155-168 [PMID: 26194403 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309151]
- 15 Groschwitz KR, Wu D, Osterfeld H, Ahrens R, Hogan SP. Chymase-mediated intestinal epithelial permeability is regulated by a protease-activating receptor/matrix metalloproteinase-2-dependent mechanism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G479-G489 [PMID: 23306080 DOI: 10.1152/ajpgi.00186.2012]
- 16 Cenac N, Andrews CN, Holzhause M, Chapman K, Cottrell G, Andrade-Gordon P, Steinhoff M, Barbara G, Beck P, Bunnett NW, Sharkey KA, Ferraz JG, Shaffer E, Vergnolle N. Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome. *J Clin Invest* 2007; 117: 636-647 [PMID: 17304351 DOI: 10.1172/JCI29255]
- 17 Martínez C, Vicario M, Ramos L, Lobo B, Mosquera JL, Alonso C, Sánchez A, Guilarte M, Antolín M, de Torres I, González-Castro AM, Pigrau M, Saperas E, Azpiroz F, Santos J. The jejunum of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome shows molecular alterations in the tight junction signaling pathway that are associated with mucosal pathobiology and clinical manifestations. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 736-746 [PMID: 22415197 DOI: 10.1038/ajg.2011.472]
- 18 Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, Pasquinielli G, Morselli-Labate AM, Grady EF, Bunnett NW, Collins SM, Corinaldesi R. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 126: 693-702 [PMID: 14988823 DOI: 10.1053/j.gastro.2003.11.055]
- 19 王军洁, 姜宗丹, 张振玉, 汪志兵, 王劲松, 黄文斌. 肥大细胞及蛋白酶激活受体-2在肠易激综合征中的作用. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 327-332
- 20 Gecse K, Róka R, Ferrier L, Leveque M, Eutamene H, Cartier C, Ait-Belgnaoui A, Rosztóczy A, Izbéki F, Fioramonti J, Wittmann T, Bueno L. Increased faecal serine protease activity in diarrhoeic IBS patients: a colonic luminal factor impairing colonic permeability and sensitivity. *Gut* 2008; 57: 591-599 [PMID: 18194983 DOI: 10.1136/gut.2007.140210]
- 21 郭朝书, 王承党. 肥大细胞及类胰蛋白酶在肠易激综合征内脏敏感性中的作用. *国际消化病杂志* 2010; 30: 4-5
- 22 Valdez-Morales EE, Overington J, Guerrero-Alba R, Ochoa-Cortes F, Ibeakanma CO, Spreadbury I, Bunnett NW, Beyak M, Vanner SJ. Sensitization of peripheral sensory nerves by mediators from colonic biopsies of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome patients: a role for PAR2. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1634-1643 [PMID: 23958521 DOI: 10.1038/ajg.2013.241]
- 23 Schemann M, Camilleri M. Functions and imaging of mast cell and neural axis of the gut. *Gastroenterology* 2013; 144: 698-704.e4 [PMID: 23354018 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.040]
- 24 Ohman L, Simrén M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 163-173 [PMID: 20101257 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.4]
- 25 Feng B, La JH, Schwartz ES, Gebhart GF. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. Neural and neuro-immune mechanisms of visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G1085-G1098 [PMID: 22403791 DOI: 10.1152/ajpgi.00542.2011]
- 26 Helyes Z, Sándor K, Borbély E, Tékus V, Pintér E, Elekes K, Tóth DM, Szolcsányi J, McDougall JJ. Involvement of transient receptor potential vanilloid 1 receptors in protease-activated receptor-2-induced joint inflammation and nociception. *Eur J Pain* 2010; 14: 351-358 [PMID: 19683949 DOI: 10.1016/j.ejpain.2009.07.005]
- 27 Suckow SK, Anderson EM, Caudle RM. Lesioning of TRPV1 expressing primary afferent neurons prevents PAR-2 induced motility, but not mechanical hypersensitivity in the rat colon. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: e125-e135 [PMID: 22168801 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01848.x]
- 28 Suckow SK, Anderson EM, Caudle RM. NMDA receptor subunit expression and PAR2 receptor activation in colospinal afferent neurons (CANs) during inflammation induced visceral hypersensitivity. *Mol Pain* 2009; 5: 54 [PMID: 19772634 DOI: 10.1186/1744-8069-5-54]
- 29 Liu H, Miller DV, Lourens S, Wells RW, Blennerhassett MG, Paterson WG. Proteinase-activated receptor-2 activation evokes oesophageal longitudinal smooth muscle contraction via a capsaicin-sensitive and neurokinin-2 receptor-dependent pathway. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 210-216, e67 [PMID: 19740117 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01394.x]
- 30 Xiaopeng B, Tanaka Y, Ihara E, Hirano K, Nakano K, Hirano M, Oda Y, Nakamura K. Trypsin induces biphasic muscle contraction and relaxation via transient receptor potential vanilloid 1 and neurokinin receptors 1/2 in porcine esophageal body. *Eur J Pharmacol* 2017; 797: 65-74 [PMID: 28088386 DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.01.004]
- 31 Fernández-Blanco JA, Hollenberg MD, Martínez V, Vergara P. PAR-2-mediated control of barrier function and motility differs between early and late phases of postinfectious gut dysfunction in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G390-G400 [PMID: 23238933 DOI: 10.1152/ajpgi.00387.2012]
- 32 Sriwai W, Mahavadi S, Al-Shboul O, Grider JR,



- Murthy KS. Distinctive G Protein-Dependent Signaling by Protease-Activated Receptor 2 (PAR2) in Smooth Muscle: Feedback Inhibition of RhoA by cAMP-Independent PKA. *PLoS One* 2013; 8: e66743 [PMID: 23825105 DOI: 10.1371/journal.pone.0066743]
- 33 刘彩红. PAR-2激动剂对小鼠胃肠动力的影响及其作用机制研究. 河北: 河北医科大学, 2014
- 34 陈金梅, 刘彩红, 谢立群, 郑艳敏. 蛋白酶激活受体-2激动剂对小鼠胃肠动力的影响. *中华实用诊断与治疗杂志* 2016; 30: 39-42
- 35 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 [PMID: 11498505 DOI: 10.1038/sj.bjp.0704211]
- 36 Barrett KE, Keely SJ. Chloride secretion by the intestinal epithelium: molecular basis and regulatory aspects. *Annu Rev Physiol* 2000; 62: 535-572 [PMID: 10845102 DOI: 10.1146/annurev.physiol.62.1.535]
- 37 Fihn BM, Sjöqvist A, Jodal M. Effect of cholera toxin on passive transepithelial transport of 51Cr-ethylenediaminetetraacetic acid and 14C-mannitol in rat jejunum. *Acta Physiol Scand* 2001; 171: 153-160 [PMID: 11350275 DOI: 10.1046/j.1365-201x.2001.00797.x]
- 38 Hofer AM, Brown EM. Extracellular calcium sensing and signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4: 530-538 [PMID: 12838336 DOI: 10.1038/nrm1154]
- 39 Cuffe JE, Bertog M, Velázquez-Rocha S, Dery O, Bunnett N, Korbmacher C. Basolateral PAR-2 receptors mediate KCl secretion and inhibition of Na<sup>+</sup> absorption in the mouse distal colon. *J Physiol* 2002; 539: 209-222 [PMID: 11850514 DOI: 10.1113/jphysiol.2001.013159]
- 40 刘建, 李非. 蛋白酶激活受体-2与消化系统疾病的研究进展. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 986-990
- 41 van der Merwe JQ, Hollenberg MD, MacNaughton WK. EGF receptor transactivation and MAP kinase mediate proteinase-activated receptor-2-induced chloride secretion in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G441-G451 [PMID: 18032480 DOI: 10.1152/ajpgi.00303.2007]
- 42 Green BT, Bunnett NW, Kulkarni-Narla A, Steinhoff M, Brown DR. Intestinal type 2 proteinase-activated receptors: expression in opioid-sensitive secretomotor neural circuits that mediate epithelial ion transport. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295: 410-416 [PMID: 10992008]
- 43 Leslie CC. Regulation of the specific release of arachidonic acid by cytosolic phospholipase A2. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 70: 373-376 [PMID: 15041029 DOI: 10.1016/j.plefa.2003.12.012]
- 44 Helliwell RJ, Adams LF, Mitchell MD. Prostaglandin synthases: recent developments and a novel hypothesis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 70: 101-113 [PMID: 14683687 DOI: 10.1016/j.plefa.2003.04.002]
- 45 van der Merwe JQ, Ohland CL, Hirota CL, MacNaughton WK. Prostaglandin E2 derived from cyclooxygenases 1 and 2 mediates intestinal epithelial ion transport stimulated by the activation of protease-activated receptor 2. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 329: 747-752 [PMID: 19190238 DOI: 10.1124/jpet.108.145466]
- 46 Kirkland JG, Cottrell GS, Bunnett NW, Corvera CU. Agonists of protease-activated receptors 1 and 2 stimulate electrolyte secretion from mouse gallbladder. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G335-G346 [PMID: 17431214 DOI: 10.1152/ajpgi.00425.2006]
- 47 Wang H, Moreau F, Hirota CL, MacNaughton WK. Proteinase-activated receptors induce interleukin-8 expression by intestinal epithelial cells through ERK/RSK90 activation and histone acetylation. *FASEB J* 2010; 24: 1971-1980 [PMID: 20065107 DOI: 10.1096/fj.09-137646]
- 48 Maeda S, Ohno K, Uchida K, Igarashi H, Goto-Koshino Y, Fujino Y, Tsujimoto H. Intestinal protease-activated receptor-2 and fecal serine protease activity are increased in canine inflammatory bowel disease and may contribute to intestinal cytokine expression. *J Vet Med Sci* 2014; 76: 1119-1127 [PMID: 24829081 DOI: 10.1292/jvms.14-0060]
- 49 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 [PMID: 12414536 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64466-5]
- 50 Hyun E, Andrade-Gordon P, Steinhoff M, Vergnolle N. Protease-activated receptor-2 activation: a major actor in intestinal inflammation. *Gut* 2008; 57: 1222-1229 [PMID: 18460552 DOI: 10.1136/gut.2008.150722]
- 51 Sevigny LM, Zhang P, Bohm A, Lazarides K, Perides G, Covic L, Kuliopulos A. Interdicting protease-activated receptor-2-driven inflammation with cell-penetrating pepducins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 8491-8496 [PMID: 21536878 DOI: 10.1073/pnas.1017091108]
- 52 贺龙梅. 1、蛋白酶活化受体2(PAR\_2)活化YAP的分子机制及生物学功能研究; 2、MicroRNA-181b在炎症结肠癌发展过程中的表达变化. 北京: 北京协和医学院, 2016
- 53 Nhu QM, Shirey KA, Pennini ME, Stiltz J, Vogel SN. Proteinase-activated receptor 2 activation promotes an anti-inflammatory and alternatively activated phenotype in LPS-stimulated murine macrophages. *Innate Immun* 2012; 18: 193-203 [PMID: 21239455 DOI: 10.1177/1753425910395044]

#### 同行评价

本文综述了PAR-2信号通路在FGIDs病理生理中的作用, 立意较新颖, 逻辑性较强, 对后续研究者做进一步的深入研究提供了思维方向。

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳





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](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

