

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00725

蛋白酶激活受体2在类风湿关节炎中的作用研究进展

刘随意[△], 阳青松[△], 贾益鑫, 戴生明*

第二军医大学长海医院风湿免疫科, 上海 200433

[摘要] 蛋白酶激活受体2 (protease activated receptor-2, PAR-2) 是 G 蛋白偶联受体, 主要是由肥大细胞表达, 并可被胰酶、类胰蛋白酶激活, 然后可导致肥大细胞去颗粒化而引起炎症。类风湿关节炎发生的本质过程可能就是通过激活肥大细胞上表达的 PAR-2 起作用。

[关键词] 蛋白酶激活受体2; 类风湿关节炎; 肥大细胞; 类胰蛋白酶类

[中图分类号] R 593.22 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)06-0725-02

Role of protease activated receptor-2 in rheumatoid arthritis: recent progress

LIU Sui-yi[△], YANG Qing-song[△], JIA Yi-xin, DAI Sheng-ming*

Department of Rheumatology & Immunology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[ABSTRACT] Protease activated receptor-2 (PAR-2) is a G-protein-coupled receptor. Recent studies indicate that PAR-2 is mainly expressed in leukocytes and activated by pancreatin and (or) trypsin, which subsequently induces inflammation through degranulation of leukocytes. Activation of PAR-2 in leukocytes is possibly involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis.

[KEY WORDS] protease activated receptor-2; rheumatoid arthritis; mast cells; trypsinases

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(6): 725-726]

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种以慢性对称性、侵蚀性关节炎为主要表现的全身性、炎症性、自身免疫性疾病, 主要病理改变为关节滑膜增厚伴大量炎症细胞浸润, 确切发病机制尚不清楚, 许多炎性介质或炎性因子参与其病理生理过程^[1]。蛋白酶激活受体2 (protease activated receptor-2, PAR-2) 可被胰酶、肥大细胞分泌的类胰蛋白酶激活, 与炎症有着密切的联系, 引起了广泛的关注^[2-3]。因此, 本文就 RA 中 PAR-2 作用的相关研究进展作一综述。

1 蛋白酶激活受体简介

人们对 PARs 的认识是从凝血酶受体开始的, 即 PAR-1。第一个凝血酶受体基因序列于 1991 年首次被公布, 进一步研究发现其具有极为特殊的激活方式。该蛋白酶受体为跨膜 7 次的单链 G 蛋白偶联受体, 凝血酶识别受体后与受体膜外部分的氨基末端相结合, 并切下氨基末端, 从而暴露出另一新的末端, 该末端的 6 个氨基酸与受体膜外的第 2 个环进行分子内结合, 真正激活 PAR-1 及其偶联的 G 蛋白, 然后引起相应的细胞内信号转导过程^[4]。该型受体另外一个重要特点就是在保持受体结构完整的情况下能被与切割后的新末端序列相同的多肽片段, 即 PAR 激活肽 (PAR activated

peptide, PARAP), 直接激活。它们能够在体内外重复相应配体的所有作用^[5]。在随后的研究中, 根据 N 末端水解部位的不同, 已鉴定出 4 种不同的 PARs (PAR-1~PAR-4)。研究^[6]发现, PAR-1 和 PAR-3 可被凝血酶激活; PAR-2 可被胰酶、肥大细胞分泌的类胰蛋白酶激活; PAR-4 可被胰蛋白酶和凝血酶激活。上述 4 种受体有着相似的跨膜结构和激活方式, 只是激活的酶、氨基末端水解部位和所产生的生物学效应不完全相同。

2 PAR-2 的表达细胞以及受体后效应

肥大细胞通过释放多种炎症介质在过敏反应和炎症反应中起着重要作用, 而 PAR-2 主要由肥大细胞表达。在 4 种蛋白酶激活受体中, PAR-2 与炎症的关系也最明确。Palmer 等^[7]对类风湿关节炎的滑膜组织进行免疫组化研究后发现, PAR-2 在近关节腔附近的毛细血管内膜上有大量表达, 同时在靠近毛细血管内膜处也有着大量肥大细胞的分布。Kelso 等^[8]用双重染色法也进一步证实了肥大细胞能表达 PAR-2。其他研究者^[1,9]也曾报道过在人和大鼠的肥大细胞上有 PAR-2 的表达。Palmer 等^[7]推测, 肥大细胞表面 PAR-2 激活后, 可导致肥大细胞去颗粒化而引起炎症, 但具

[收稿日期] 2008-10-24 **[接受日期]** 2009-01-05

[基金项目] 国家自然科学基金(30872338), Supported by National Natural Science Foundation of China(30872338).

[作者简介] 刘随意, 第二军医大学临床医学专业五年制 2004 级学员, E-mail: liusuiyi66@163.com; 阳青松, 第二军医大学海军临床医学专业五年制 2004 级学员, E-mail: freebluesky_04551@163.com

[△]共同第一作者 (Co-first authors).

* 通讯作者 (Corresponding author). Tel: 021-81873055, E-mail: dsm@medmail.com.cn

体机制仍不清楚。

3 PAR-2 与关节炎的发生

人类类胰蛋白酶是公认的可以激活肥大细胞的蛋白酶^[10]。有研究^[7,11]发现关节内注射 β -类胰蛋白酶后可见滑膜充血加重,对该处的滑膜血管内的血液进行检测,结果发现这些血管中有着大量的炎症介质——P物质,而且P物质的产生与 β -类胰蛋白酶之间存在着剂量和时间的依赖关系。同时采用敲除 PAR-2 基因(PAR-2^{-/-})的小鼠进行研究,结果发现在关节腔内注射 β -类胰蛋白酶后无上述效应^[7]。这就提示,类胰蛋白酶可能通过激活 PAR-2 而发挥炎症效应。

Ferrell 等^[12]发现,野生型(PAR-2^{+/+})小鼠的关节腔内注射 PAR-2 激动剂 ASKH-95 可以导致关节水肿和滑膜充血,而将 PAR-2 激动剂注射至 PAR-2^{-/-}小鼠的关节腔中,却不能诱导关节水肿和滑膜充血。该研究充分证实 PAR-2 的激活可以加重关节炎反应。此外,在此模型中使用类胰蛋白酶拮抗剂能通过促进 PAR-2 的水解而阻断或削弱关节炎反应^[13]。PAR-2 的单克隆抗体、新合成的 PAR-2 拮抗剂 ENMD-1068 也同样可以减轻关节炎^[13]。上述资料均表明 PAR-2 的激活在关节炎中起着重要作用。

有资料^[14]证明,在 II 型胶原诱导的关节炎小鼠模型中, PAR-2 基因的缺乏可以抑制关节炎的发生。对佐剂诱导的单关节炎进行研究^[12],也表明 PAR-2 的缺陷的确可以抑制关节炎的发生。对杂合子小鼠的 PAR-2 基因进行破坏,得到了 PAR-2^{-/-},发现该型小鼠的关节炎患病率明显低于 PAR-2^{+/+}基因型小鼠^[14]。

4 展望

肥大细胞表面 PAR-2 的激活可导致肥大细胞去颗粒化从而诱发炎症,导致关节炎的发生^[15]。这提示我们可以通过调节肥大细胞上的 PAR-2 来调控肥大细胞的生物学行为。目前的抗关节炎药物包括非甾体类抗炎药、改善症状的抗风湿药、皮质激素和最新的抗细胞因子药物效果都不甚理想,可能与它们无法从根本上控制炎症有关。类胰蛋白酶阻断剂或 PAR-2 拮抗剂的应用可能为关节炎的治疗提供了新方向。

[参考文献]

- [1] Cai C, La Cava A. Mimicking self-antigens with synthetic peptides in systemic autoimmune rheumatic diseases[J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2009, 4: 142-147.
- [2] Bueno L. Protease activated receptor 2: a new target for IBS treatment[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2008, 12 (Suppl 1): 95-102.

- [3] 王浩洋,郭志福,何韶衡. 蛋白酶激活受体在炎症中的作用[J]. *免疫学杂志*, 2004, 20: 76-79.
- [4] Rasmussen U B, Vouret-Craviari V, Jallat S, Schlesinger Y, Pagès G, Pavirani A, et al. cDNA cloning and expression of a hamster alpha-thrombin receptor coupled to Ca²⁺ mobilization [J]. *FEBS Lett*, 1991, 288: 123-128.
- [5] Hollenberg M D. Protease-activated receptors: PAR4 and counting: how long is the course[J]? *Trends Pharmacol Sci*, 1999, 20: 271-273.
- [6] 谢华,何韶衡,郑坚. 蛋白酶抑制剂对肥大细胞类胰蛋白酶分泌的影响[J]. *免疫学杂志*, 2002, 18: 284-287.
- [7] Palmer H S, Kelso E B, Lockhart J C, Sommerhoff C P, Plevin R, Goh F G, et al. Protease-activated receptor 2 mediates the proinflammatory effects of synovial mast cells [J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56: 3532-3540.
- [8] Kelso E B, Ferrell W R, Lockhart J C, Elias-jones I, Hembrough T, Dunning L, et al. Expression and proinflammatory role of proteinase-activated receptor 2 in rheumatoid synovium: ex vivo studies using a novel proteinase-activated receptor 2 antagonist [J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56: 765-771.
- [9] Moraes T J, Martin R, Plumb J D, Vachon E, Cameron C M, Danesh A, et al. Role of PAR2 in murine pulmonary pseudomonas infection [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2008, 294: L368-L377.
- [10] Schwartz L B, Irani A M, Roller K, Castells M C, Schechter N M. Quantitation of histamine, tryptase, and chymase in dispersed human T and TC mast cells [J]. *J Immunol*, 1987, 138: 2611-2615.
- [11] Scott D T, Lam F Y, Ferrell W R. Acute joint inflammation-mechanisms and mediators [J]. *Gen Pharmacol*, 1994, 25: 1285-1296.
- [12] Ferrell W R, Lockhart J C, Kelso E B, Dunning L, Plevin R, Meek S E, et al. Essential role for proteinase-activated receptor-2 in arthritis [J]. *J Clin Invest*, 2003, 111: 35-41.
- [13] Kelso E B, Lockhart J C, Hembrough T, Dunning L, Plevin R, Hollenberg M D, et al. Therapeutic promise of proteinase-activated receptor-2 antagonism in joint inflammation [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 316: 1017-1024.
- [14] Busso N, Frasnelli M, Feifel R, Cenni B, Steinhoff M, Hamilton J, et al. Evaluation of proteinase-activated receptor-2 in murine models of arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56: 101-107.
- [15] D'Andrea M R, Rogahn C J, Andrade-Gordon P. Localization of protease-activated receptors-1 and -2 in human mast cells: indications for an amplified mast cell degranulation cascade [J]. *Bio-techn Histochem*, 2000, 75: 85-90.

[本文编辑] 尹茶