

论著·基础研究

蛋白酶激活受体2对慢性应激小鼠结肠传输功能的影响

付晗月, 黄旭, 陆红丽, 许文燮

上海交通大学基础医学院解剖与生理学系, 上海 200025

[摘要] **目的**·观察蛋白酶激活受体2 (protease activated receptor 2, PAR2) 对慢性应激小鼠结肠运动的影响, 并探究其作用机制。**方法**·通过慢性多源应激构建慢性应激小鼠模型。分离小鼠结肠平滑肌, 通过肌条收缩实验和 Western blotting, 观察 PAR2 激动剂和小电导钙激活钾通道 3 (small conductance calcium-activated potassium channel 3, SK3 通道) 阻断剂对结肠运动的影响, 以及血小板衍生生长因子受体 α (platelet-derived growth factor receptor α , PDGFR α)、SK3 通道、PAR2 表达情况。使用 *t* 检验进行统计学分析, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。**结果**·小鼠应激刺激结束 24 h 粪便排出量明显减少; 慢性应激小鼠结肠平滑肌组织 PAR2 表达增加, PAR2 受体激动剂对结肠平滑肌运动的抑制作用在慢性应激小鼠更加明显; 慢性应激小鼠结肠平滑肌组织 PDGFR α 表达增加, 但 SK3 表达没有明显变化; SK3 通道阻断剂对结肠平滑肌运动的抑制作用在慢性应激和对照组小鼠之间差异无统计学意义。**结论**·慢性应激使小鼠结肠运动减弱且传输减慢, 可能与慢性应激引起的 PAR2 表达增多、功能上调有关。

[关键词] 应激; 蛋白酶激活受体 2; 血小板衍生生长因子受体 α 阳性细胞; 结肠运动; 小电导钙激活钾通道

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.01.004 **[中图分类号]** R333.3 **[文献标志码]** A

Effect of protease activated receptor 2 on colonic transport in chronic stress mice

FU Han-yue, HUANG Xu, LU Hong-li, XU Wen-xie

Department of Anatomy and Physiology, Shanghai Jiao Tong University College of Basic Medical Sciences, Shanghai 200025, China

[Abstract] **Objective**·To observe the effect of protease activated receptor 2 (PAR2) on colonic motility in chronic stress-treated mice, and investigate its mechanism. **Methods**·The mice were treated with chronic heterogenous stress for 14 days to establish the chronic stress model. Western blotting was used to determine the expressions of PAR2, platelet-derived growth factor receptor α (PDGFR α) and small conductance calcium-activated potassium channel 3 (SK3 channel), while the effects of PAR2 agonist and SK3 channel antagonist on colonic motility were observed by isometric tension experiment. *T*-test was used for statistical analysis. Statistical significance was accepted at the value of $P < 0.05$. **Results**·Twenty-four hours after being treated by stress stimulation, the mice demonstrated a decrease of colonic transmission because the number of fecal pellets decreased significantly; simultaneously, the expression of PAR2 increased in the colon smooth muscle tissue of chronic stress-treated mice. The inhibition of colonic smooth muscle contractions by PAR2 agonist was more significant in the chronic stress-treated mice than that in the control ones. The expression of PDGFR α in colonic smooth muscle tissue of chronic stress-treated mice increased, but the expression of SK3 had no obvious change, compared with the control mice. The inhibition of colonic smooth muscle contractions by SK3 channel antagonist was not significantly different between chronic stress-treated mice and the control mice. **Conclusion**·In the colons of chronic stress-treated mice, PAR2 activity and expression both increase, which may be responsible for the decrease of colonic motility.

[Key words] stress; protease activated receptor 2 (PAR2); platelet-derived growth factor receptor α -positive cell (PDGFR α^+ cell); colonic motility; small conductance calcium-activated potassium channel (SK3 channel)

应激 (stress) 是指机体受到各种应激源刺激时, 出现以交感神经兴奋和下丘脑-垂体-肾上腺皮质 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 轴激素分泌增多为主的一系列神经内分泌反应, 以及由此引起的各种功能和代谢的改变^[1-2]。20 年来, 在人类健康与疾病领域, 针对应激的研究占据了重要位置。应激通常被认为与许多疾病的发生有着密切关系, 包括胃肠动力障碍性疾病, 尤其是肠易激综合征 (irritable bowel syndrome), 因此受

到广泛关注^[3-4]。目前关于应激引起的结肠传输功能障碍的发病机制尚不清楚, 可能是多因素共同作用的结果。

结肠传输功能在排便过程中起着非常重要的作用, 其主要动力是结肠移行性复合运动 (migrating motor complex, MMC), 而结肠 MMC 需要在肠神经系统 (enteric nervous system, ENS) 和 SIP 合胞体精准配合下才能完成^[5]。SIP 合胞体是由平滑肌细胞、Cajal 间质细胞 (interstitial cell of Cajal, ICC) 及血小板衍生生长因

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目 (31871158)。

[作者简介] 付晗月 (1995—), 女, 硕士生; 电子信箱: 13821213081@163.com。

[通信作者] 许文燮, 电子信箱: wenxiexu@sjtu.edu.cn。

[Funding Information] National Natural Science Foundation of China (31871158).

[Corresponding Author] XU Wen-xie, E-mail: wenxiexu@sjtu.edu.cn.

子受体 α 阳性细胞(platelet-derived growth factor receptor α -positive cell, PDGFR α^+ cell)组成的功能性合胞体。在结肠运动中,抑制性神经元可通过作用于PDGFR α^+ 细胞上的小电导钙激活钾通道3(small conductance calcium-activated potassium channel 3, SK3通道),抑制结肠平滑肌收缩,调控结肠运动^[6]。

蛋白酶激活受体2(protease activated receptor 2, PAR2)是具有7次跨膜结构域的G蛋白偶联受体,参与消化道多种疾病的发生发展过程,在胃肠道上皮功能、运动、炎症的调节中起着重要作用^[7-8]。PAR2在胃肠道细胞中高表达;相比在ICC和平滑肌细胞中,PAR2在PDGFR α^+ 细胞中表达较多^[9]。PAR2的激活可以引起胃肠道炎症反应,导致胃肠动力改变,但目前对其机制知之甚少。生理状态下,胰蛋白酶虽然可以激活肠上皮细胞上的PAR2受体,但是肠上皮细胞之间的紧密连接可以避免胰蛋白酶损害肠上皮细胞下的组织;但在病理状态下,这种紧密连接被破坏,胰蛋白酶等蛋白酶可以进入到黏膜层和肌层,激活PAR2受体,影响肠道运动、肠神经递质传递等生理过程^[10]。那么,PAR2在慢性应激引起的结肠传输减慢中是如何调控结肠平滑肌运动的呢?本研究采用生理学方法观察PAR2受体激动剂对慢性应激小鼠结肠运动的作用,并初步探讨其可能机制。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 SPF级C57BL/6J雄性小鼠(8周龄)90只,购自上海交通大学医学院实验动物中心[生产许可证号为SCXK(沪)2018-0007,使用许可证号为SYXK(沪)2018-0027]。实验小鼠饲养于上海交通大学医学院实验动物中心,温度25℃,湿度50%~60%,12 h明暗交替环境,自由饮水进食。实验动物操作符合上海交通大学医学院动物伦理相关规范。

1.1.2 主要试剂 PAR2激动剂(2-furoyl-LIGRLOamide, 2-FLA; Tocris Bioscience, 英国), SK3通道阻断剂蜂毒明肽(apamin; Tocris Bioscience, 英国), anti-SK3抗体(Abcam, 美国), anti-PDGFR α 抗体(Cell Signaling Technology, 美国), anti-PAR2抗体(Santa Cruz, 美国)

1.2 实验方法

1.2.1 建立慢性应激小鼠模型 将90只C57BL/6J小鼠用随机数字卡分为慢性多源应激刺激(chronic heterogenic stress, CHes)处理组($n=45$)和对照组($n=45$),按批

次制作慢性应激小鼠模型。第1日给予CHes组小鼠避水刺激90 min后马上放入束缚管中,4℃冷束缚1 h;第2日给予强制游泳刺激15 min后放入束缚管中,常温束缚1 h;如此反复14 d。而对照组小鼠不做任何处理。每天记录应激结束后24 h粪便量。出现粪便量明显减少,即表示建模成功。

(1) 避水实验:在50 cm×37 cm×20 cm的容器中间放1个2 cm×2 cm×8 cm大小的平台,将容器中注入水,高度为平台下0.5 cm处,水温维持在室温,将小鼠放在平台上90 min,每2 d 1次。

(2) 束缚实验:将小鼠放在直径2.7 cm、高7 cm的塑料容器中,这种大小的容器刚好可以防止小鼠翻身及移动,容器上设置几个孔方便小鼠呼吸。

(3) 游泳实验:在50 cm×37 cm×20 cm的容器中注入2/3的水,水温维持在室温,将小鼠放在水中游泳15 min。期间观察小鼠状况,避免溺水。

1.2.2 结肠平滑肌肌条张力收缩实验 实验前动物禁食12 h,自由饮水。将小鼠吸入异氟烷进行全身麻醉后,颈椎脱臼方法处死,打开腹腔,迅速取出结肠,置于充混合气(95% O₂、5% CO₂)、4℃的Krebs溶液中。解剖显微镜下,清理结肠肠系膜和脂肪组织,并沿着肠系膜剪开肠管,用Krebs溶液反复漂洗干净。手术镊撕去结肠黏膜和黏膜下层,得到完整的平滑肌肌层。沿着平滑肌肌层环形肌方向将平滑肌层剪成2 mm×8 mm的肌条形状,将肌条一端悬挂在浴槽底部金属挂钩上,另一端与张力换能器相连,通过微调螺旋调节肌条张力;当肌条收缩稳定并具有节律性时,根据实验需要贴侧壁缓慢加入工具药物,进行药物处理。

1.2.3 Western blotting 按“1.2.2”的方法得到完整结肠后,用含蛋白酶抑制剂的裂解液提取总蛋白,应用BCA法进行蛋白定量。调整样本蛋白质浓度,保证上样量一致。采用SDS聚丙烯酰胺凝胶电泳,用Bio-Rad转膜装置将蛋白转移至聚偏二氟乙烯(polyvinylidene fluoride, PVDF)膜上,5%脱脂牛奶常温封闭90 min,加入相应一抗4℃孵育过夜, PBST洗涤3次(每次10 min),辣根过氧化物酶标记的二抗常温孵育90 min, PBST洗涤3次(每次10 min);化学发光(ECL)法显色后,扫描各免疫印迹条带并以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)为内参用Quantity One-4.6.2软件进行结果分析。

1.3 统计学分析

使用GraphPad Prism 6软件进行统计学分析,

CorelDRAW 9作图, 正态分布的定量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 使用 t 检验进行2组样本间比较, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

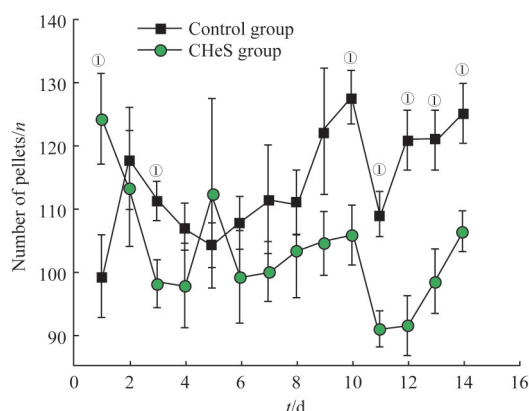
2 结果

2.1 慢性应激模型小鼠建立

慢性多源应激刺激诱导的慢性应激小鼠模型, 排便量结果见图1。建模14 d, 末次慢性应激小鼠应激刺激结束后24 h粪便排出量明显减少, 2组相比差异有统计学意义 ($P = 0.000$)。

2.2 慢性应激小鼠结肠平滑肌组织PDGFR α 和SK3蛋白表达

既然慢性应激能使结肠传输减慢, 本实验首先观察了主要与结肠传输抑制性调节有关的PDGFR α 细胞及其表达的SK3通道的变化。利用Western blotting实验, 观察了近端和远端结肠平滑肌组织中PDGFR α 和SK3蛋白

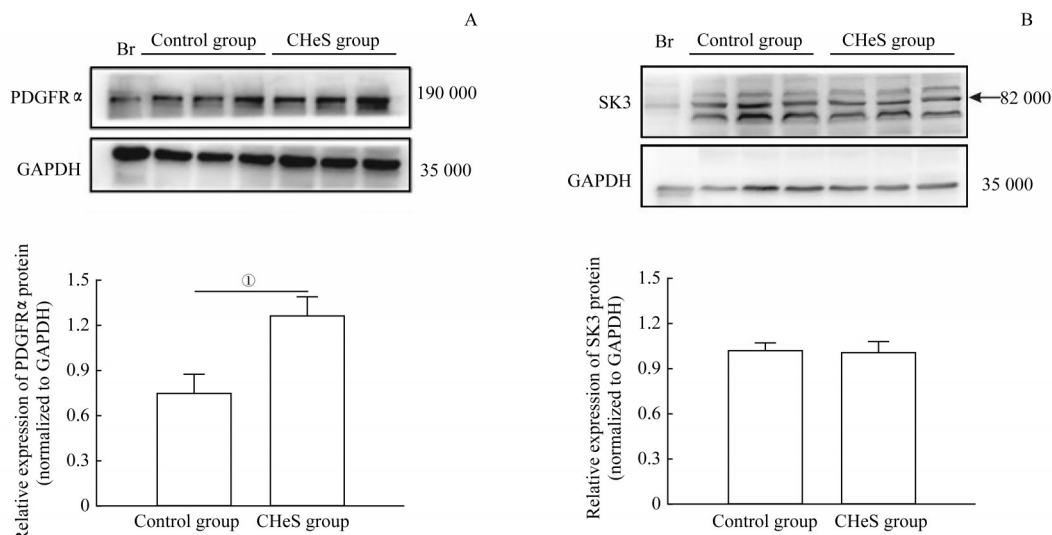


Note: ① $P = 0.000$, compared with the CHES group.

图1 对照组和CHES组小鼠14 d排便量比较($n=6$)

Fig 1 Comparison of fecal output in 14 days between the control group and CHES group ($n=6$)

的表达情况。结果显示: 慢性应激小鼠近端结肠平滑肌组织中PDGFR α 表达增加, 且差异有统计学意义 ($P = 0.000$), 但SK3表达无明显变化 (图2); 远端结肠平滑肌组织中PDGFR α 和SK3蛋白表达均有所增加, 但差异无统计学意义 (图3)。



Note: A. Western blotting analysis of PDGFR α in the proximal colons of the control group and CHES group ($n=6$). B. Western blotting analysis of SK3 in the proximal colons of the control group and CHES group ($n=6$). ① $P = 0.000$. Br—brain protein of mice.

图2 CHES组和对照组小鼠近端结肠组织PDGFR α 和SK3的表达

Fig 2 Expressions of PDGFR α and SK3 in the proximal colonic smooth muscles of the CHES group and control group

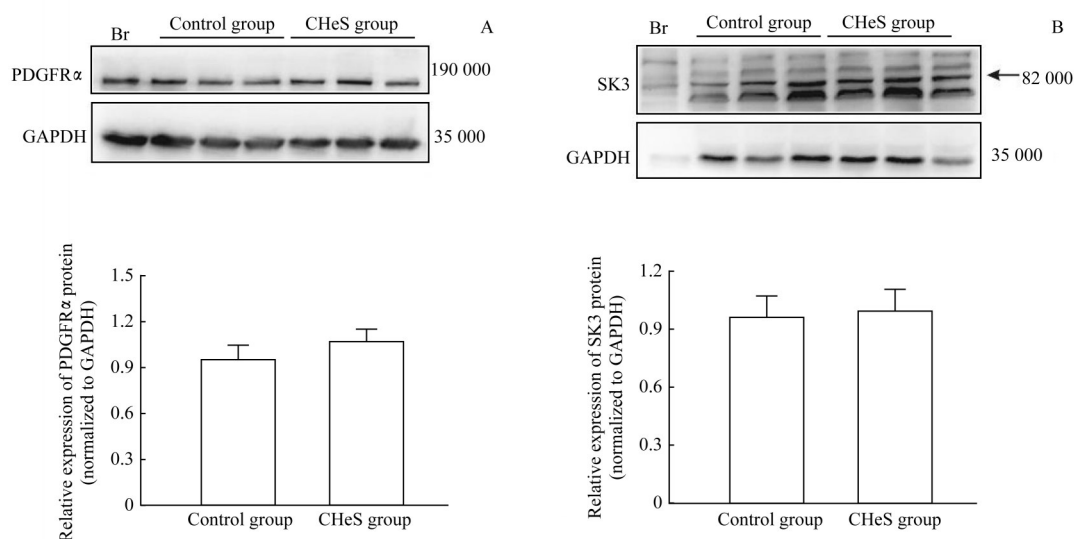
2.3 SK3通道阻断剂对应激模型小鼠结肠平滑肌收缩的影响

慢性应激小鼠结肠PDGFR α 的表达相比对照组小鼠有所增加, 但PDGFR α ⁺细胞上的SK3蛋白表达无明显变化。于是, 我们观察了SK3通道阻断剂对对照组和CHES组小鼠近端和远端结肠平滑肌自发性收缩的影响。结果显示: SK3通道阻断剂对小鼠近端和远端结肠平滑肌收缩具有明显的兴奋作用, 与给药前相比差异有统计学意义 ($P = 0.000$, 图4), 但这种兴奋作用在CHES组小鼠与

对照组小鼠之间差异无统计学意义。以上结果说明, CHES组小鼠结肠平滑肌SIP合胞体的PDGFR α ⁺细胞上的SK3通道功能上也无明显变化。

2.4 慢性应激小鼠结肠平滑肌组织PAR2蛋白表达

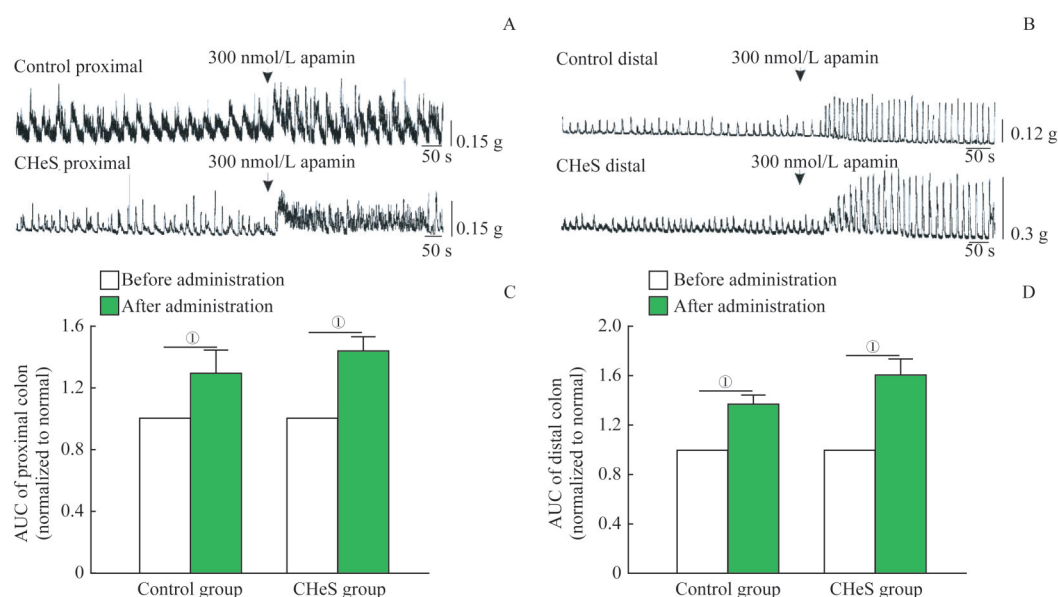
PDGFR α ⁺细胞除作为消化道中嘌呤能神经递质作用的靶细胞外, 还可以通过其表达的蛋白酶激活受体介导炎症反应^[11-14]。鉴于PAR2在胃肠道细胞中的高表达以及



Note: A. Western blotting analysis of PDGFRα in the distal colons of the control group and CHeS group (n=6). B. Western blotting analysis of SK3 in the distal colons of the control group and CHeS group (n=6).

图3 CHeS组和对照组小鼠远端结肠组织PDGFRα和SK3的表达

Fig 3 Expressions of PDGFRα and SK3 in the distal colonic smooth muscles of the CHeS group and control group



Note: A/B. Contractile responses in the proximal (A) and distal (B) colonic muscles of mice (n=6). C/D. Comparison of contraction of the proximal (C) and distal (D) colonic smooth muscle before and after administration (n=6). ①P=0.000. AUC—area under curve.

图4 SK3阻断剂对CHeS组和对照组小鼠离体结肠平滑肌收缩的影响

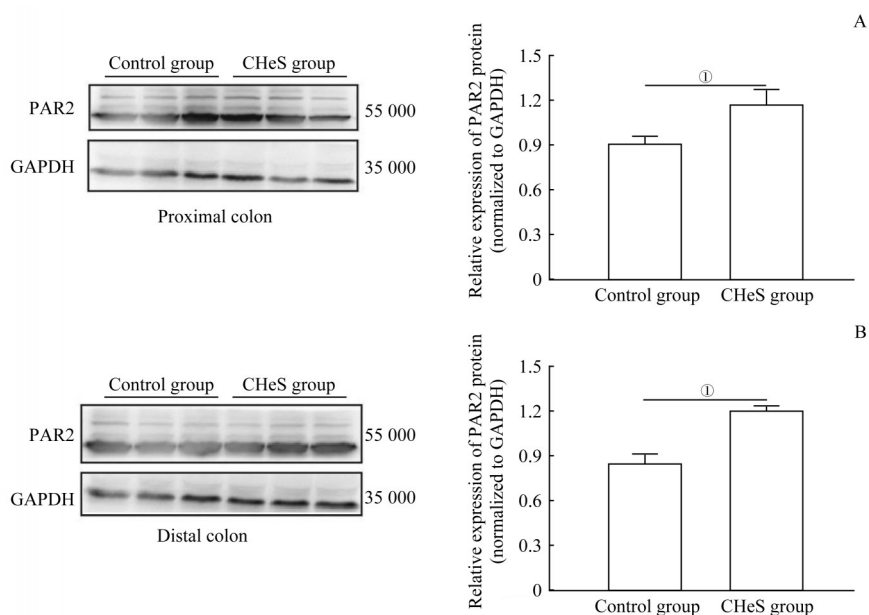
Fig 4 Effect of SK3 antagonist on contractions of colonic smooth muscle in the CHeS group and control group *in vitro*

在胃肠道运动、炎症调节中的重要作用，我们利用Western blotting观察了近端和远端结肠平滑肌组织中PAR2蛋白的表达情况。结果见图5，在慢性应激小鼠结肠平滑肌组织中PAR2表达较对照小鼠明显增加 ($P=0.000$)。

2.5 PAR2激动剂对慢性应激小鼠结肠平滑肌收缩的影响

上述结果说明，慢性应激使结肠平滑肌组织PAR2表

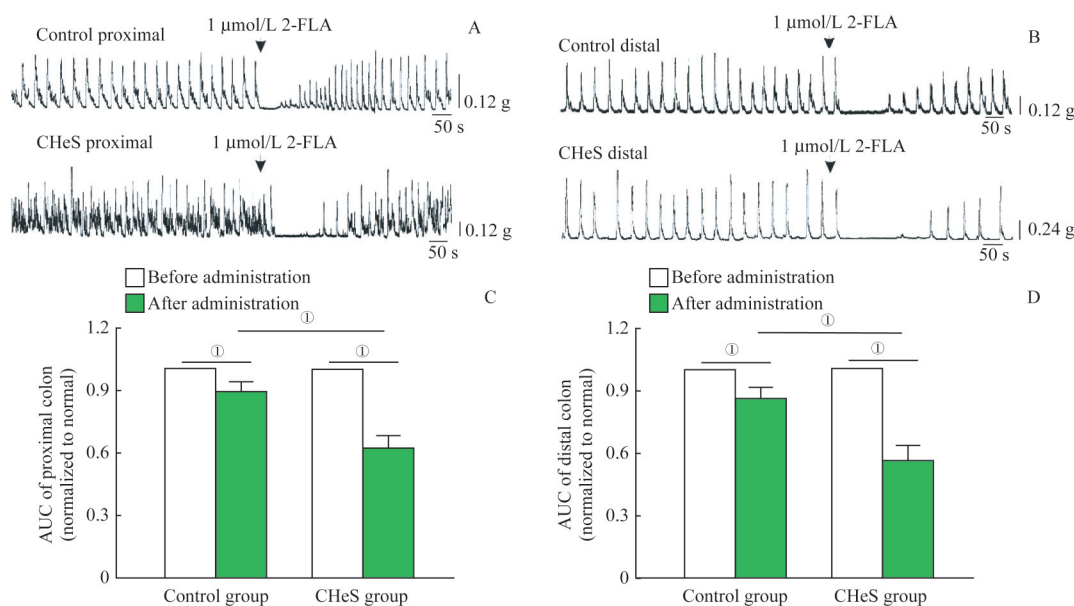
达增多。为了进一步验证其功能是否同时发生了变化，我们在对照组和CHeS组小鼠结肠离体平滑肌标本上，观察了PAR2激动剂2-FLA对结肠平滑肌收缩的影响。结果显示：PAR2受体激动剂对小鼠结肠平滑肌的收缩有明显抑制作用，给药前后差异有统计学意义 ($P=0.000$)；这种抑制作用在CHeS组与对照组小鼠结肠平滑肌之间比较，差异有统计学意义 ($P=0.000$ ，图6)。以上结果说明，慢性应激小鼠结肠平滑肌PAR2受体的功能明显增强。



Note: A. Western blotting analysis of PAR2 in the proximal colons of the control group and CHeS group ($n=6$). B. Western blotting analysis of PAR2 in the distal colons of the control group and CHeS group ($n=6$). $^{\textcircled{1}}P=0.000$.

图5 慢性应激小鼠结肠组织 PAR2 表达的变化

Fig 5 Expressions of PAR2 in the colonic smooth muscles of the CHeS group and control group



Note: A/B. Contractile responses in the proximal (A) and distal (B) colonic muscles of mice ($n=6$). C/D. Comparison of contraction of the proximal (C) and distal (D) colonic smooth muscle before and after administration ($n=6$). $^{\textcircled{1}}P=0.000$.

图6 PAR2激动剂对CHeS组和对照组小鼠离体结肠平滑肌收缩的影响

Fig 6 Effect of PAR2 agonist on contractions of colonic smooth muscle in the CHeS group and control group *in vitro*

3 讨论

PDGFR α^+ 细胞位于胃肠道平滑肌层,与抑制性肠神经元及平滑肌细胞密切接触,介导结肠传输的抑制性调节。PDGFR α^+ 细胞作用主要有:①介导嘌呤能抑制性神经对结肠运动的调节。②通过蛋白酶激活受体介导炎症

反应^[11-14]。其中,嘌呤能抑制性效应是通过激活PDGFR α^+ 细胞上的apamin敏感的SK3通道介导的。作为神经与平滑肌之间传递信息的细胞,PDGFR α^+ 细胞上的SK3通道被激活后,可产生自发性瞬间外向电流(spontaneous instantaneous outward current, STOC),即细胞内的K $^+$ 大量外流,细胞膜电位发生超极化,这种电话

动可通过缝隙连接作用于平滑肌细胞诱导其发生超极化,引起平滑肌舒张^[15-16]。间质细胞与平滑肌细胞之间电位变化的传递是促使平滑肌收缩和舒张并将粪便从近端向远端结肠推进的主要动力来源^[17-19]。

在生理和病理条件下PAR2对胃肠道运动的调控机制比较复杂。研究发现,PAR2激动剂对结肠平滑肌运动的调控表现为双相反应:短暂的超极化和舒张反应,随后是复极化和收缩反应。收缩反应主要通过平滑肌细胞上PARs-Gq/11-PLC通路,增加肌醇三磷酸(IP₃)的产生和胞内钙浓度^[20];而舒张反应主要通过激活PDGFR α ⁺细胞中的SK3通道来介导^[9],且舒张反应可被apamin阻断。本研究主要以PDGFR α ⁺细胞(PAR2/SK3)-平滑肌轴为主线探讨慢性应激引起结肠传输减慢的机制。

参照经典应激模型动物建模方法,本实验运用避水实验、束缚、强迫游泳多源应激构建慢性应激小鼠模型。在造模过程中,每天记录应激结束24 h粪便量。建模14 d后,应激小鼠出现明显胃肠动力障碍症状,排便数量明显减少。Western blotting结果显示,慢性应激小鼠结肠平滑肌组织PDGFR α 表达增加,但PDGFR α ⁺细胞上的SK3表达没有明显变化。在结肠离体平滑肌收缩实验中,SK3通道阻断剂apamin对CHES组小鼠和对照组小鼠结肠

平滑肌的增强作用差异无统计学意义,表明慢性应激小鼠结肠平滑肌PDGFR α ⁺细胞上的SK3通道功能未发生明显变化。以上结果表明,慢性应激小鼠结肠平滑肌组织PDGFR α 表达虽然增加,但SK3无明显变化。

PAR2在PDGFR α ⁺细胞高密度分布,病理生理过程中PAR2表达的改变可能影响胃肠道平滑肌的兴奋性。Western blotting结果显示,慢性应激小鼠结肠平滑肌组织PAR2高表达。同时,在结肠离体平滑肌收缩实验中,PAR2激动剂2-FLA可以抑制平滑肌收缩,且对慢性应激小鼠结肠平滑肌的抑制作用更加明显。以上结果提示PAR2可能通过PDGFR α ⁺细胞-SK3参与调节结肠平滑肌收缩,使其收缩减弱。

综上所述,慢性应激可以使小鼠结肠传输减慢,影响排便功能。进一步研究发现在慢性应激状态下结肠平滑肌组织PDGFR α 和其上表达的PAR2表达水平增加,并且PAR2受体激动剂对结肠平滑肌作用较正常小鼠明显增强。以上结果提示,慢性应激使小鼠结肠运动减弱且传输减慢,这可能与慢性应激引起的PAR2表达增多、功能上调,从而激活PDGFR α ⁺细胞上的SK3通道有关。因此,PAR2可作为治疗慢性应激导致的结肠传输减慢疾病的潜在药物筛选靶点之一。

参·考·文·献

- [1] Saha L. Irritable bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(22): 6759-6773.
- [2] Fadgyas-Stanculete M, Buga AM, Popa-Wagner A, et al. The relationship between irritable bowel syndrome and psychiatric disorders: from molecular changes to clinical manifestations[J]. J Mol Psychiatry, 2014, 2(1): 4.
- [3] Ikechi R, Fischer BD, DeSipio J, et al. Irritable bowel syndrome: clinical manifestations, dietary influences, and management[J]. Healthcare (Basel), 2017, 5(2): E21.
- [4] Bai T, Xia J, Jiang YD, et al. Comparison of the Rome IV and Rome III criteria for IBS diagnosis: a cross-sectional survey[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2017, 32(5): 1018-1025.
- [5] Heredia DJ, Dickson EJ, Bayguinov PO, et al. Localized release of serotonin (5-hydroxytryptamine) by a fecal pellet regulates migrating motor complexes in murine colon[J]. Gastroenterology, 2009, 136(4): 1328-1338.
- [6] Sanders KM, Ward SM, Koh SD. Interstitial cells: regulators of smooth muscle function[J]. Physiol Rev, 2014, 94(3): 859-907.
- [7] Déry O, Corvera CU, Steinhoff M, et al. Proteinase-activated receptors: novel mechanisms of signaling by serine proteases[J]. Am J Physiol, 1998, 274(6): C1429-C1452.
- [8] Coughlin SR. Thrombin signalling and protease-activated receptors[J]. Nature, 2000, 407(6801): 258-264.
- [9] Sung TS, Kim HU, Kim JH, et al. Protease-activated receptors modulate excitability of murine colonic smooth muscles by differential effects on interstitial cells[J]. J Physiol, 2015, 593(5): 1169-1181.
- [10] Vergnolle N. Clinical relevance of proteinase activated receptors (PARs) in the gut[J]. Gut, 2005, 54(6): 867-874.
- [11] Baker SA, Hennig GW, Ward SM, et al. Temporal sequence of activation of cells involved in purinergic neurotransmission in the colon[J]. J Physiol, 2015, 593(8): 1945-1963.
- [12] Hwang SJ, Durnin L, Dwyer L, et al. B-nicotinamide adenine dinucleotide is an enteric inhibitory neurotransmitter in human and nonhuman primate colons[J]. Gastroenterology, 2011, 140(2): 608-617. e6.
- [13] Kurahashi M, Nakano Y, Hennig GW, et al. Platelet-derived growth factor receptor α -positive cells in the tunica muscularis of human colon[J]. J Cell Mol Med, 2012, 16(7): 1397-1404.
- [14] Jiménez M. Platelet-derived growth factor receptor- α -positive cells: new players in nerve-mediated purinergic responses in the colon[J]. J Physiol, 2015, 593(8): 1765-1766.
- [15] Koh SD, Rhee PL. Ionic conductance(s) in response to post-junctional potentials[J]. J Neurogastroenterol Motil, 2013, 19(4): 426-432.
- [16] Kurahashi M, Mutafova-Yambolieva V, Koh SD, et al. Platelet-derived growth factor receptor- α -positive cells and not smooth muscle cells mediate purinergic hyperpolarization in murine colonic muscles[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2014, 307(6): C561-C570.
- [17] Fida R, Lyster DJ, Bywater RA, et al. Colonic migrating motor complexes (CMMCs) in the isolated mouse colon[J]. Neurogastroenterol Motil, 1997, 9(2): 99-107.
- [18] Dickson EJ, Heredia DJ, McCann CJ, et al. The mechanisms underlying the generation of the colonic migrating motor complex in both wild-type and nNOS knockout mice[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2010, 298(2): G222-G232.
- [19] Kawabata A, Matsunami M, Sekiguchi F. Gastrointestinal roles for proteinase-activated receptors in health and disease[J]. Br J Pharmacol, 2008, 153(Suppl 1): S230-S240.
- [20] Hollenberg MD. Physiology and pathophysiology of proteinase-activated receptors (PARs): proteinases as hormone-like signal messengers: PARs and more[J]. J Pharmacol Sci, 2005, 97(1): 8-13.

[收稿日期] 2020-03-18

[本文编辑] 徐 敏

