

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2017.01.20

# CRF1 和 CRF2 受体在肠易激综合征内脏高敏感中的作用

朱佳杰<sup>1,2</sup>, 刘 珊<sup>3</sup>, 苏晓兰<sup>1</sup>, 郭 宇<sup>1</sup>, 李依洁<sup>2</sup>, 宋熠林<sup>2</sup>, 魏 玮<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 中国中医科学院望京医院 功能性胃肠病中医诊治北京市重点实验室, 北京 100102;

<sup>2</sup> 北京中医药大学东直门医院 脾胃病科, 北京 100700;

<sup>3</sup> 北京中医药大学基础医学院, 北京 100029

关键词: 促肾上腺激素释放因子; 肠易激综合征; 内脏高敏感

中图分类号: R363 文献标志码: A 文章编号: 1671-038X(2017)01-0073-05

肠易激综合征(Irritable Bowel Syndrome, IBS)是以腹痛、排便异常为主要特征的功能性疾病,且症状缺乏可解释的形态学改变和生化异常<sup>[1-2]</sup>。由于其较高的发病率和反复发作的特点,严重影响了患者的生活质量<sup>[3-4]</sup>。其具体发病机制尚未完全阐明,内脏敏感性的改变是 IBS 公认的机制之一,大部分 IBS 患者表现出不同程度的内脏高敏感<sup>[5]</sup>,且与应激有着密切的关系<sup>[6]</sup>,而促肾上腺激素释放因子(Corticotropin-releasing factor, CRF)信号通路在其中发挥着重要的调节作用<sup>[7-9]</sup>。

## 1 CRF 及其受体

CRF 是一种由 41 个氨基酸组成的神经肽,因其具有促进垂体分泌促肾上腺皮质激素(Adrenocorticotrophic Hormone, ACTH)的作用而被命名<sup>[10]</sup>。随着研究的深入,CRF 类似物 urocortin1、2 及 3(Ucn1、2、3),以及 CRF 受体 1、2 等 CRF 家族相关肽相继被发现<sup>[11]</sup>。虽然 CRF1 受体和 CRF2 受体拥有 70% 相似性,但其对 CRF 及其相关肽表现出不同的亲和性。CRF1 受体对 CRF 的亲和性较 CRF2 受体高 10~40 倍;Ucn1 与 CRF2 受体的结合能力比 CRF 高 100 倍,与 CRF1 受体的结合能力比 CRF 高 6 倍;而 Ucn2 和 3 仅选择性结合 CRF2 受体<sup>[12-14]</sup>。

## 2 CRF 受体与内脏高敏感

多个动物模型已证实,应激或中枢注射 CRF 可介导内脏高敏感的形成,而中枢注射 CRF 拮抗剂可抑制这一反应<sup>[15]</sup>。

张璐等<sup>[16]</sup>研究发现这一反应主要由 CRF1 受

体介导,应激刺激 CRF 释放增加,CRF 进一步抑制大脑 5-羟色胺(5-HT)的表达,而 5-HT 是中枢下行性疼痛抑制系统的主要活性物质,从而引起内脏痛觉过敏,这一反应可被侧脑室注射 CRF1 受体拮抗剂或 CRF2 受体激动剂抑制。其次,杏仁核在慢性疼痛、消极情感状态等的产生中发挥了重要的调控作用<sup>[17]</sup>。Su 等<sup>[18]</sup>报道,中央杏仁核注射 CRF 可增强大鼠对结肠扩张(Colorectal Distension, CRD)的内脏反应,导致痛觉过敏,而注射选择性 CRF 受体 1 拮抗剂 CP-15426 可抑制这一反应。杏仁核含有丰富的 CRF 神经元<sup>[19]</sup>,可放射至蓝斑,CRD 等应激状态可增加杏仁核 CRF 基因表达和 CRF 样免疫反应<sup>[20]</sup>,进而激活蓝斑,上调去甲肾上腺素系统<sup>[21]</sup>。这一系列反应导致了焦虑以及内脏高敏感<sup>[22-23]</sup>。这些说明 CRF 通过 CRF1 受体信号通路介导内脏高敏感,而杏仁核可能是其中枢靶点。

外周 CRF1 受体信号通路同样介导了内脏高敏感的产生<sup>[24]</sup>。

外周注射非选择性 CRF 受体拮抗剂可抑制避水应激引起的内脏痛觉过敏,Nozu 等<sup>[25]</sup>也发现 CRD 诱导的内脏高敏感能被非选择性 CRF 受体拮抗剂抑制,而 CRF2 受体拮抗剂却无此作用。其次,胃肠道黏膜含有大量的嗜铬细胞,可被 CRF1 受体信号通路激活并释放 5-HT<sup>[26-27]</sup>,而后者具有外周致痛作用,可与 5-HT 受体结合,刺激肠道壁内神经丛,释放乙酰胆碱等,使肠道敏感性增加,且可进一步刺激脊髓感觉传入神经,将来自肠道的伤害性信号放大并投射致中枢,引起内脏痛觉敏化<sup>[28]</sup>。再者,胃肠道巨噬细胞表面也存在大量 CRF 受体<sup>[29]</sup>,与 CRF 结合后诱导脱颗粒并释放大前连腺素、细胞因子等活性物质<sup>[30]</sup>,激活传入神经或背根神经节,形成内脏高敏<sup>[31]</sup>。此外,Belgnaoui 等发现,急性应激介导的内脏高敏和结肠细胞通透性的增加有关<sup>[32]</sup>,束缚应激和外周注射 CRF 均引起的结肠细

收稿日期:2016-05-15

基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:81573806);国家自然科学基金青年基金(No:814033389)

作者简介:朱佳杰,男,在读博士研究生,研究方向:中西医结合脾胃病方向

通讯作者:魏 玮, E-mail: sxxyy@sina.com

胞通透性增加,这一反应可被非选择性 CRF 拮抗剂  $\alpha$ -CRF<sub>(9-41)</sub> 所阻断。而且 CRF 引起的细胞通透性增加可被巨噬细胞稳定剂硫蒽唑阻断。这说明外周 CRF 信号通路可能通过巨噬细胞改变了肠道的通透性,从而引起内脏高敏。

### 3 CRF1-CRF2 受体信号通路平衡理论

上述已提及中枢及外周 CRF-CRF1 受体信号通路参与并介导了内脏高敏的产生。但应激导致 CRF 释放,而后者与其受体以不同程度的亲和性进行结合,同时激活 CRF1 受体和 CRF2 受体信号通路,进而发挥不同的生理效应。如束缚应激通过 CRF2 受体导致胃排空延迟<sup>[33]</sup>,而通过 CRF1 受体促进肠道的蠕动<sup>[34]</sup>。

事实上,在内脏感觉的调控上 CRF2 受体表现出一种拮抗 CRF1 受体的作用。如外周注射 CRF2 受体激活剂或 Ucn2 可抑制 CRD 引起的大鼠内脏痛觉过敏<sup>[25,35]</sup>,国内研究发现中枢注射 CRF2 受体激动剂具有同样的效果<sup>[16]</sup>。这一拮抗作用也表现在对肠道运动的调控上<sup>[36]</sup>。

在急性应激状态下,机体产生代偿性反应,以维

持内环境的稳态。但当负反馈调节缺乏时,代偿性反应可能会过于强烈而导致病态<sup>[37]</sup>。鉴于此,CRF2 受体的拮抗作用在机体对应激的调控反应中似乎是必不可少的, Nozu 等<sup>[38]</sup>认为 CRF2 受体也参与调控应激介导的肠道高敏,并提出了“CRF1-CRF2 受体信号通路平衡”理论:在应激状态下,CRF1-CRF2 受体信号的平衡偏向决定了肠道功能的改变方向。

如图 1 所示,在基础状态下 CRF1 或者 CRF2 受体均未被激活(图 1a);而 CRF 同时激活 CRF1 和 CRF2 受体,但 CRF1 受体激活程度明显高于 CRF2 受体,掩盖了 CRF2 受体的拮抗作用,导致内脏高敏(图 1b);CRF1 受体激活剂导致内脏高敏,但并未改变 CRF2 受体(图 1c);由于缺乏 CRF1 受体的激活,CRF2 受体激活剂或阻断剂并不能改变内脏的敏感性(图 1d,e)<sup>[25]</sup>;CRF2 受体拮抗剂阻断了 CRF2 受体对 CRF1 受体信号通路的抑制作用,从而加强了 CRF 对内脏高敏感的促进作用(图 1f);CRF1-CRF2 受体信号通路的平衡决定了内脏敏感性(图 1g)。

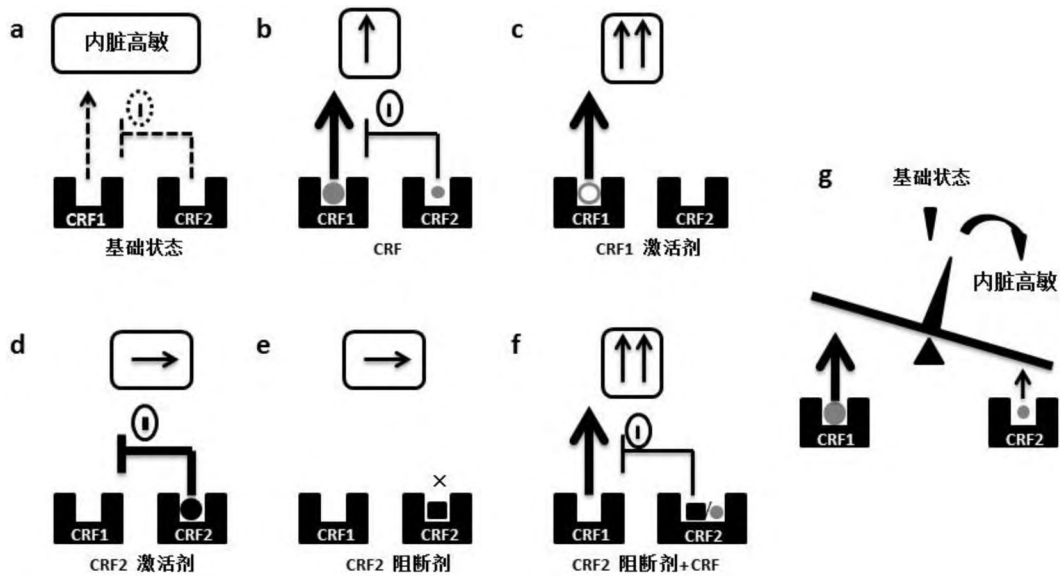


图 1 CRF1 和 CRF2 受体在 IBS 内脏敏感性中的作用

### 4 CRF1-CRF2 受体信号通路间的相互作用

CRF2 受体信号通路通过复杂的调控网络,在不同层面对 CRF1 受体信号通路进行调节。

Liu 等<sup>[39]</sup>研究显示,在豚鼠的结肠肌间神经丛,CRF1 和 CRF2 受体分别表达于不同的部位,且分别激活不同的肠肌间神经,免疫组化发现 CRF2 受体主要表达在突触前递质释放位点,因此他们认为 CRF2 受体可能通过调节神经递质的释放来调节 CRF1 受体所引起的神经活动。而 Gourcerol 等<sup>[36]</sup>

发现 CRF1 和 CRF2 受体在大鼠肠肌间神经丛中临近表达,且 CRF2 受体可释放神经型一氧化氮 (Neuronal Nitric Oxide, nNOS),故认为 CRF2 受体可能通过释放 nNOS 等抑制性的神经递质而拮抗 CRF1 受体信号通路。

其次,CRF2 受体表达于背根神经节,体外实验证实 CRD 可激活内脏传入神经,而 Ucn2 可抑制这一反应<sup>[35]</sup>。因此 CRF 对内脏高敏的调控可能发生在这一水平。

再者,上文提及嗜铬细胞和巨噬细胞是 CRF 的作用靶点之一,均表达 CRF1 和 CRF2 受体<sup>[26,29,40]</sup>。所以,CRF1-CRF2 受体间的相互作用也可发生在细胞水平。

此外,Gourcerol 等<sup>[36]</sup>推测 CRF2 受体可能竞争性地激活与 CRF1 受体共用的信号通路,从而抑制了 CRF1 受体的活性。

## 5 CRF 作为潜在的治疗靶点

大多数 IBS 患者对应激存在反应过度的情况<sup>[41-43]</sup>,应激是诱导并加重 IBS 患者肠道症状重要因素<sup>[44]</sup>。IBS 患者对应激过强的反应可能源于 CRF 的异常表达以及 CRF1 受体的激活,也就是说 CRF1-CRF2 受体信号通路间的平衡可能被打破,且异常地偏向 CRF1 受体<sup>[38]</sup>(图 2a)。因此,阻断 CRF1 受体信号通路被认为是治疗 IBS 的一个有效靶点(图 2b)。Hubbard 等<sup>[45]</sup>通过功能性核磁显示 CRF 受体 1 拮抗剂(GW876008)可抑制杏仁核的激活而缓解 IBS 患者内脏疼痛。但相反的结果是,CRF 受体 1 拮抗剂培沙舍封(BMS-562086)并未能改善女性 IBS 患者的症状<sup>[46]</sup>。

Nozu 等<sup>[38]</sup>认为,除 CRF 受体 1 拮抗剂之外,CRF2 受体激动剂可通过恢复 CRF1-CRF2 受体信号通路间的平衡而有望成为治疗 IBS 的潜在药物(图 2c)。CRF2 受体在中枢可产生抗焦虑的作用,而焦虑是由 CRF1 受体信号通路所介导的<sup>[47]</sup>,因此,CRF2 受体激动剂可能会对合并有心理障碍的 IBS 患者带来获益。但由于 CRF2 受体存在延缓胃排空的作用<sup>[48]</sup>,可能会产生消化不良的不良反应,故此,运用于临床的 CRF2 受体激动剂应具有高度器官选择性。

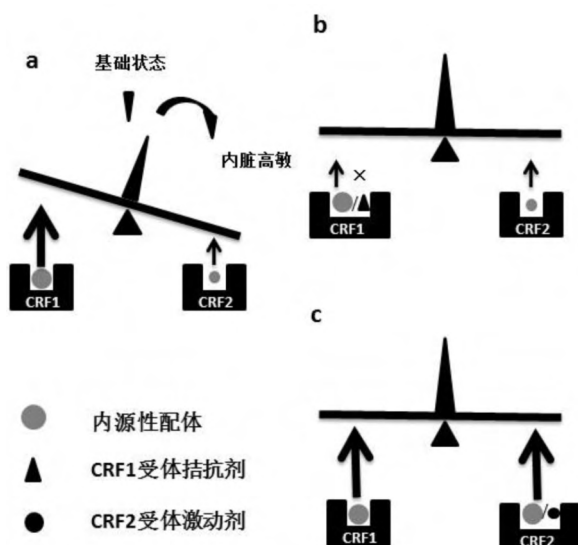


图2 CRF 作为潜在的治疗靶点

## 6 总结

CRF 信号通路作为主要的应激调控因子,在 IBS 的发病中起着重要的作用。应激状态同时激活 CRF1 和 CRF2 受体,CRF1 受体信号通路介导了内脏高敏感的产生,而 CRF2 受体则起着抗 CRF1 受体的作用。对 CRF1-CRF2 受体的深入研究有助于加深对 IBS 发病机制的认识,为新的治疗靶点提供思路。

## 参考文献

- [1] Chang J Y, Talley N J. Current and emerging therapies in irritable bowel syndrome: from pathophysiology to treatment[J]. Trends Pharmacol Sci, 2010, 31:326-334.
- [2] Longstreth G F, Thompson W G, Chey W D, et al. Functional bowel disorders [J]. Gastroenterology, 2006, 130:1480-1491.
- [3] Rusu F, Dumitrascu D L. Epidemiology of irritable bowel syndrome in the former communist countries from Eastern Europe: a systematic review[J]. Clujul Med, 2015, 88:146-151.
- [4] Everhart J E, Ruhl C E. Burden of digestive diseases in the United States part I: overall and upper gastrointestinal diseases[J]. Gastroenterology, 2009, 136:376-386.
- [5] Van der Veek P P, Van Rood Y R, Masclee A A. Symptom severity but not psychopathology predicts visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008, 6:321-328.
- [6] Chang L. The role of stress on physiologic responses and clinical symptoms in irritable bowel syndrome[J]. Gastroenterology, 2011, 140:761-765.
- [7] Tache Y. Corticotrophin-releasing factor 1 activation in the central amygdale and visceral hyperalgesia [J]. Neurogastroenterol Motil, 2015, 27:1-6.
- [8] Zhang G, Yu L, Chen Z Y, et al. Activation of corticotropin-releasing factor neurons and microglia in paraventricular nucleus precipitates visceral hypersensitivity induced by colorectal distension in rats[J]. Brain Behav Immun, 2015 (doi:10.1016/j.bbi.2015.12.022. [Epub ahead of print]).
- [9] O'malley D, Quigley E M, Dinan T G, et al. Do interactions between stress and immune responses lead to symptom exacerbations in irritable bowel syndrome? [J]. Brain Behav Immun, 2011, 25:1333-1341.
- [10] Vale W, Spiess J, Rivier C, et al. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin[J]. Science, 1981, 213:1394-1397.
- [11] 常敏, 方秀才. 促肾上腺皮质激素释放因子与肠易激综合征[J]. 基础医学与临床, 2011:1396-1399.

- [12] Vaughan J, Donaldson C, Bittencourt J, et al. Urocortin, a mammalian neuropeptide related to fish urotensin I and to corticotropin-releasing factor [J]. *Nature*, 1995, 378:287-292.
- [13] Reyes T M, Lewis K, Perrin M H, et al. Urocortin II; a member of the corticotropin-releasing factor (CRF) neuropeptide family that is selectively bound by type 2 CRF receptors[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 2843-2848.
- [14] Lewis K, Li C, Perrin M H, et al. Identification of urocortin III, an additional member of the corticotropin-releasing factor (CRF) family with high affinity for the CRF2 receptor[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98:7570-7575.
- [15] Gue M, Del R C, Eutamene H, et al. Stress-induced visceral hypersensitivity to rectal distension in rats; role of CRF and mast cells[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 1997, 9:271-279.
- [16] 张璐, 周鸿, 吕宾, 等. CRF 在大鼠 5-HT 信号通路和内脏高敏感中的作用[J]. *胃肠病学*, 2011(9):534-538.
- [17] Neugebauer V, Li W, Bird G C, et al. The amygdala and persistent pain[J]. *Neuroscientist*, 2004, 10(3): 221-234.
- [18] Su J, Tanaka Y, Muratsubaki T, et al. Injection of corticotropin-releasing hormone into the amygdala aggravates visceral nociception and induces noradrenaline release in rats[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2015, 27: 30-39.
- [19] De Francesco P N, Valdivia S, Cabral A, et al. Neuroanatomical and functional characterization of CRF neurons of the amygdala using a novel transgenic mouse model[J]. *Neuroscience*, 2015, 289:153-165.
- [20] Kim S H, Han J E, Hwang S, et al. The expression of corticotropin-releasing factor in the central nucleus of the amygdala, induced by colorectal distension, is attenuated by general anesthesia[J]. *J Korean Med Sci*, 2010, 25:1646-1651.
- [21] Gray T S, Bingaman E W. The amygdala; corticotropin-releasing factor, steroids, and stress[J]. *Crit Rev Neurobiol*, 1996, 10:155-168.
- [22] Kravets J L, Reyes B A, Unterwald E M, et al. Direct targeting of peptidergic amygdalar neurons by noradrenergic afferents; linking stress-integrative circuitry [J]. *Brain Struct Funct*, 2015, 220:541-558.
- [23] Berridge C W. Noradrenergic modulation of arousal [J]. *Brain Res Rev*, 2008, 58:1-17.
- [24] Larauche M, Bradesi S, Million M, et al. Corticotropin-releasing factor type 1 receptors mediate the visceral hyperalgesia induced by repeated psychological stress in rats[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2008, 294:G1033-G1040.
- [25] Nozu T, Takakusaki K, Okumura T. A balance theory of peripheral corticotropin-releasing factor receptor type 1 and type 2 signaling to induce colonic contractions and visceral hyperalgesia in rats[J]. *Endocrinology*, 2014, 155:4655-4664.
- [26] von Mentzer B, Murata Y, Ahlstedt I, et al. Functional CRF receptors in BON cells stimulate serotonin release [J]. *Biochem Pharmacol*, 2007, 73:805-813.
- [27] Wu S V, Yuan P Q, Lai J, et al. Activation of Type 1 CRH receptor isoforms induces serotonin release from human carcinoid BON-1 N cells; an enterochromaffin cell model[J]. *Endocrinology*, 2011, 152:126-137.
- [28] Mawe G M, Coates M D, Moses P L. Review article: intestinal serotonin signalling in irritable bowel syndrome[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 23:1067-1076.
- [29] Wallon C, Yang P C, Keita A V, et al. Corticotropin-releasing hormone (CRH) regulates macromolecular permeability via mast cells in normal human colonic biopsies in vitro[J]. *Gut*, 2008, 57:50-58.
- [30] Overman E L, Rivier J E, Moeser A J. CRF induces intestinal epithelial barrier injury via the release of mast cell proteases and TNF-alpha[J]. *PLoS One*, 2012, 7: e39935.
- [31] Cremon C, Carini G, Wang B, et al. Intestinal serotonin release, sensory neuron activation, and abdominal pain in irritable bowel syndrome[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106:1290-1298.
- [32] Ait-Belgnaoui A, Bradesi S, Fioramonti J, et al. Acute stress-induced hypersensitivity to colonic distension depends upon increase in paracellular permeability; role of myosin light chain kinase[J]. *Pain*, 2005, 113:141-147.
- [33] Nakade Y, Tsuchida D, Fukuda H, et al. Restraint stress augments postprandial gastric contractions but impairs antropyloric coordination in conscious rats[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2006, 290: R616-R624.
- [34] Martinez V, Wang L, Rivier J, et al. Central CRF, urocortins and stress increase colonic transit via CRF1 receptors while activation of CRF2 receptors delays gastric transit in mice[J]. *J Physiol*, 2004, 556:221-234.
- [35] Million M, Wang L, Wang Y, et al. CRF2 receptor activation prevents colorectal distension induced visceral pain and spinal ERK1/2 phosphorylation in rats[J]. *Gut*, 2006, 55:172-181.
- [36] Gourcerol G, Wu S V, Yuan P Q, et al. Activation of corticotropin-releasing factor receptor 2 mediates the colonic motor coping response to acute stress in ro-

- dents[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140:1586—1596.
- [37] Chrousos G P. Stress and disorders of the stress system[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2009, 5:374—381.
- [38] Nozu T, Okumura T. Corticotropin-releasing factor receptor type 1 and type 2 interaction in irritable bowel syndrome[J]. *J Gastroenterol*, 2015, 50:819—830.
- [39] Liu S, Ren W, Qu M H, et al. Differential actions of urocortins on neurons of the myenteric division of the enteric nervous system in guinea pig distal colon[J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 159:222—236.
- [40] Theoharides T C, Donelan J M, Papadopoulou N, et al. Mast cells as targets of corticotropin-releasing factor and related peptides[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2004, 25:563—568.
- [41] Sagami Y, Shimada Y, Tayama J, et al. Effect of a corticotropin releasing hormone receptor antagonist on colonic sensory and motor function in patients with irritable bowel syndrome[J]. *Gut*, 2004, 53:958—964.
- [42] Posserud I, Agerforz P, Ekman R, et al. Altered visceral perceptual and neuroendocrine response in patients with irritable bowel syndrome during mental stress[J]. *Gut*, 2004, 53:1102—1108.
- [43] Fukudo S, Kanazawa M, Kano M, et al. Exaggerated motility of the descending colon with repetitive distention of the sigmoid colon in patients with irritable bowel syndrome[J]. *J Gastroenterol*, 2002, 37 Suppl 14:145—150.
- [44] Tanaka Y, Kanazawa M, Fukudo S, et al. Biopsychosocial model of irritable bowel syndrome[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2011, 17:131—139.
- [45] Hubbard C S, Labus J S, Bueller J, et al. Corticotropin-releasing factor receptor 1 antagonist alters regional activation and effective connectivity in an emotional-arousal circuit during expectation of abdominal pain[J]. *J Neurosci*, 2011, 31:12491—12500.
- [46] Sweetser S, Camilleri M, Linker N S, et al. Do corticotropin releasing factor-1 receptors influence colonic transit and bowel function in women with irritable bowel syndrome? [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2009, 296:G1299—G1306.
- [47] Suda T, Kageyama K, Sakihara S, et al. Physiological roles of urocortins, human homologues of fish urotensin I, and their receptors[J]. *Peptides*, 2004, 25:1689—1701.
- [48] Nozu T, Martinez V, Rivier J, et al. Peripheral urocortin delays gastric emptying; role of CRF receptor 2[J]. *Am J Physiol*, 1999, 276:G867—G874.

## 医学论文英文摘要中作者署名与作者单位的书写规范

英文摘要是一篇可以离开论文而独立存在的短文,常被收录进数据库及文摘杂志,英文摘要与论文一样,应在其题名下方“列出全部著者姓名及其工作单位”。这是体现著者文责自负和拥有著作权的标志。如果只列出前 3 人,就等于剥夺了其著者的署名权,这是违反《著作权法》有关规定的。

作者姓名的写法:GB7714—87 规定,个人著者采用姓在前、名在后的著录形式。中国作者姓名按汉语拼音拼写。不同工作单位的作者姓名的右上角标以 1、2、3 等角码与下所注工作单位相对应。

作者的工作单位:作者的工作单位书写应遵照英美医学论文中小单位在前、大单位在后的习惯,在我国医学期刊中大多采用这种格式,在大学(University)的 2 级单位的书写上,有人建议学院和系应用 College of …, School of …, Faculty of …, Department of … 来表示;三级单位的教研室用 Section of …, Unit of … 来表示。但大多数医学期刊在表达 2 级和 3 级单位时,均用 Deptment of … 表示。除实词的首字母大写外,其余均小写。第一作者单位名称后写出所在省市名和邮政编码[工作单位所在地除直辖市、省会城市外还应冠以省名,省名与市(县)名之间用逗号“,”隔开],并在邮政编码后写出国名“China”。单位名称与省市名之间以及邮政编码与国名之间间隔以逗号“,”;其他作者只需标注工作单位。