

细胞损伤中腺苷代谢通路与促炎因子的调控



苏晓阳, 闫玉生

南方医科大学珠江医院 胸心外科 (广州 510282)

【摘要】 细胞损伤释放出大量 ATP, 激活炎症细胞产生多种炎症因子, 从而引发瀑布式炎症反应及血栓形成, 加重损伤程度。腺苷 (adenosine, Ado) 代谢通路由 Ado 合成酶 CD39-CD73、核苷转运体 (nucleoside transporters, NTs) 及代谢关键酶——腺苷脱氨酶 (adenosine deaminase, ADA)、腺苷激酶 (adenosine kinase, ADK) 组成, 能将促炎因子 ATP 转化为抗炎介质 Ado, 如同炎症反应的“开关”, 调节促炎与抗炎平衡, 影响损伤的转归。本文就近年来腺苷代谢通路在细胞损伤中的进展进行综述。

【关键词】 缺血再灌注损伤; 三磷酸腺苷; 腺苷; 炎症

The adenosine metabolic pathway and regulation of pro-inflammatory cytokines in cell injury

SU Xiaoyang, YAN Yusheng

Department of Cardiothoracic Surgery, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, 510282, P.R.China

Corresponding author: YAN Yusheng, Email: yanys@fimmu.com

【Abstract】 ATP, substantially liberated from the injured cells, activates the inflammatory cells to secrete various inflammatory factors, thus triggering cascade inflammation and thrombosis with aggravating the degree of damage. As a “switch” of the inflammatory response and consisting of adenosine (Ado) synthase CD39-CD73, nucleoside transporters (NTs) and termination system of adenosine deaminase (ADA) and adenosine kinase (ADK), the adenosine metabolic pathway converts ATP, the pro-inflammatory cytokines, to Ado the anti-inflammatory mediators, maintaining the homeostasis between pro-inflammatory and anti-inflammatory as well as affecting the outcome of the injury. This review focus on the recent progress of adenosine metabolic pathway in cell injury.

【Key words】 Ischemia-reperfusion injury; ATP; adenosine; inflammatory

细胞病理性受损及坏死, 造成胞内 ATP 大量释放, 通过 P2 受体激活免疫细胞, 继而产生 ROS (reactive oxygen species, 活性氧) 及 TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 等多种炎症因子, 迅速招募与活化体内炎症细胞, 引发瀑布式炎症反应, 进一步导致细胞坏死、纤维化形成及损伤后器官功能障碍^[1]。腺苷代谢通路能将促炎因子 ATP 转化为抗炎介质腺苷 (adenosine, Ado), 从多种炎症因子释放的上游调控机体促炎与抗炎的稳态, 发挥免疫调节、损伤修复、缺血耐受等作用。缺血再灌注损伤 (ischemia-reperfusion injury, IRI) 为临床上常见的心血管疾病病理生理现象, 同时也是体外循环 (cardiopulmonary bypass, CPB) 心内直视手术中不可避免的事件^[2-3]。

本文将以 IRI 为背景, 就近年来腺苷代谢通路在细胞损伤中的进展进行综述。

1 腺苷代谢通路

腺苷代谢通路是维持嘌呤能信号平衡的桥梁。嘌呤能信号主要由 ATP 与 P2 受体, Ado 与 P1 受体组成^[4]。IRI 导致大量 ATP 释放出胞外并通过 P2 受体 (图 1), 激活炎症反应及活化血小板形成血栓, 清除坏死细胞产物, 有利于后续损伤修复。为避免瀑布式炎症反应的扩大, ATP 迅速被细胞膜表面的二三磷酸核苷水解酶-1 (ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase-1, CD39) 逐步水解为腺苷二磷酸 (adenosine diphosphate, ADP) 与腺苷一磷酸 (adenosine monophosphate, AMP); ADP/AMP 与 ATP 具有类似的促炎效应, AMP 进一步通过膜糖蛋白 5' -核苷酸酶 (5' Nucleotidase,

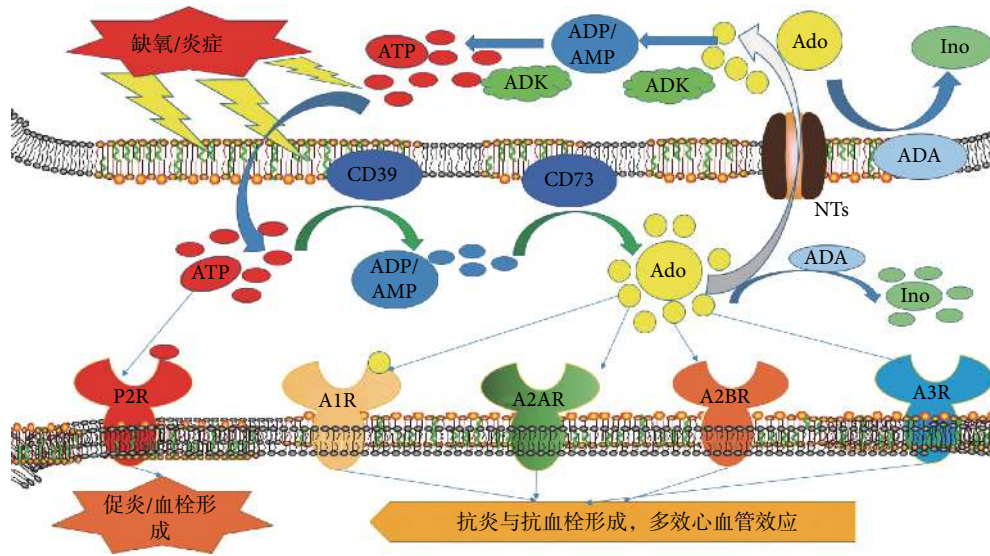


图1 腺苷代谢通路

CD73) 催化成 Ado, 继而通过 P1 受体——四种腺苷受体 (adenosine receptors, ARs) 亚型: A1R、A2AR、A2BR 及 A3R, 发挥调节损伤修复、抗血小板聚集、缺血耐受及免疫调节等作用^[5]。生成的 Ado 能被腺苷脱氨酶 (adenosine deaminase, ADA) 转化为肌苷 (inosine, Ino), 还通过核苷转运体 (nucleoside transporters, NTs) 摄取入胞内。胞内的 Ado 除了 ADA 代谢途径外, 大部分被腺苷激酶 (adenosine kinase, ADK) 磷酸化转变为 AMP 进而合成 ATP, 小部分可逆性合成 S-腺苷高半胱氨酸 (S-Adenosylhomocysteine, SAH) 参与甲硫氨酸循环 (图 2)。此外胞外 cAMP 可间接经 CD73 产生 Ado, 该途径非主要代谢方式, 本文不展开详述。因此, Ado 代谢通路在损伤中发挥着复杂的决定性作用: CD39-CD73 协同调控机体内 ATP 与 Ado 的平衡, 介导 P2 受体与 P1 受体的作用维持促炎与抗炎的内环境稳态, NTs 摄取 Ado 进入胞内, 进而通过 ADA 和 ADK 代谢, 终止 Ado 信号。

2 CD39-CD73 与胞外腺苷的生成

2.1 缺氧应激与 CD39-CD73 的调控

缺氧应激能增加 CD39 与 CD73 的转录使组织适应缺氧; 且两者在体内不同细胞种类中的表达有所差异。缺氧应激通过转录因子 SP1 (Specificity Protein 1 Transcription Factor) 及低氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible transcription factor-1 α , HIF-1 α) 与细胞核内低氧反应原件结合的方式, 促进 CD39 及 CD73 表达^[6]。非应激情况下 CD73 主要表达于血管内皮细胞、外周血及心脏留驻的 T 淋巴细

胞、粒细胞; CD39 则主要表达于内皮细胞及髓系细胞 (如粒细胞、单核细胞、抗原提呈细胞等); IRI 后缺血灶 CD73 表型的粒细胞明显增加, 而内皮 CD39 的表达明显下降^[7]。在大鼠 Langendorff 灌注模型^[8]中也观察到: 全心缺血再灌注过程中, 冠脉流出液中含有大量 CD39 及 CD73, 内皮细胞 CD39 缺失明显, 对 ATP/ADP 清除不足, 损伤加重并且该表现在老年大鼠中更为严重。提示着 IRI 致内皮功能破坏引起炎症细胞大量渗透, 促进炎症反应的同时, 病灶区通过上调炎症细胞的 CD73 使得区域 Ado 浓度增加, 形成局部抗炎环境使炎症局限化。

2.2 CD39 的抗炎与抑制血栓形成

进一步研究证明 CD39 在心脏^[9-11]、脑卒中^[12]及肝、肾移植^[13-16]后再灌注损伤中起保护作用, 其机制可能涉及: CD39 通过清除损伤或炎症细胞释放的 ATP, 减少心脏肥大细胞 ATP 依赖的肾素释放, 抑制 RAS (renin-angiotensin system) 激活导致的纤维化^[10]; 阻断 ATP 作用的损伤相关分子模式 (damage-associated molecular pattern, DAMP) 途径激活的内源性免疫反应, 减轻炎症反应^[15]; 通过 A2B 受体的作用, 使 Akt、ERK1/2、GSK-3 β 磷酸化激活相应的下游信号通路, 抑制线粒体通透性转换孔开放^[11]。可见 CD39 能直接终止 ATP 的促炎作用, 并间接增强 Ado 及 P1 受体的抗炎效应。

促进 ATP/ADP 转化为 AMP 而具有抗炎、抑制血栓形成的 CD39 有望成为治疗 IRI 新靶点。以血小板膜糖蛋白 (GP) IIb / IIIa 单抗抗体 scFv (Single-Chain Variable Fragment Antibodies) 为介质^[17], 与 CD39 重组而成的融合蛋白——Targ-CD39, 能靶向

地作用于病灶的活化状态血小板,从而使抗炎、抗血栓作用更有效集中,减少出血并发症。以 P-选择素及其配体 PSGL-1 (P-selectin glycoprotein ligand-1) 为基础的重组型 CD39^[18], 则通过干预白细胞与血管内皮、血小板三者间表面受体的粘附作用,影响血栓与炎症形成,减轻小鼠肾脏 IRI, 保护肾功能。

2.3 CD73 与损伤修复

CD73 作为清除 AMP 合成 Ado 的最后限速酶,其地位却稍有争议。Wolff G 等^[19]在对小鼠进行缺血预处理 (ischemia preconditioning, IPC) 及 Ado 预处理的研究发现: CD73 基因失活对心肌梗死面积的影响不大,并且认为其对早期的 IPC 的触发并非必要的。此外,在野生型 (WT) 和 CD73 敲除 (-/-) 小鼠诱导后肢缺血的实验^[20] 中发现, CD73-/- 型能促进动脉生成,其机制可能与增强早期单核细胞与内皮细胞的粘附相关。Borg N 等^[21]则认为表达 CD73 的 T 细胞能通过 A2B/A2A 受体抑制促炎因子及促纤维化因子的释放,改善梗死后的心脏重构。Shin EY 等^[22]最近利用聚乙二醇水凝胶携带骨髓间充质干细胞 (MSCs) 进行移植治疗心肌梗死模型,具有 CD73 活性的 MSCs 能明显提高早期梗死区域 Ado 水平,减轻炎症细胞浸润,抑制 ROS 产生并促进后期的心功能恢复,而用 CD73 抑制剂 APCP 预处理的 MSCs 却不能发挥保护作用。

同时在临床研究方面, Persson JN 等团队^[23]在 85 例接受 CPB 的婴儿前瞻性队列研究中发现, CPB 复温时血清 CD73 的浓度中位数较术前显著增高 (95.2 ng/ml vs. 179.8 ng/ml; $P < 0.0001$); 其中低于复温时中位浓度的研究对象,低水平 CD73 与术后 24 h 血管活性药物使用增加及 ICU 住院时间延长相关,提示着 CD73 能增加内源性 Ado 改善预后。上述不同研究结果可推断,正常状态下胞外 ATP/AMP 等促炎介质较少, CD73 转化为 Ado 的原料有限,不足以抵抗急性期 IRI; 但损伤后上述促炎物质大量产生,较高活性的 CD73 有利于逆转炎症局面,避免炎症细胞的过度浸润,为后期损伤修复创造条件,并改善预后。

3 核苷转运体与腺苷的跨膜运输

尽管 Ado 具有多种心血管活性作用,但在体内半衰期极短 (小于 30s), 经过 NTs 转运而被快速摄取入胞内,从而限制了其在抗缺血性疾病中的治疗应用。在哺乳动物体内 NTs 主要分为两大类,一类是受浓度梯度影响的非 Na^+ 依赖的易化扩散系统

——平衡型核苷转运体 (equilibrative nucleoside transporters, ENTs), 另一类是能够逆浓度梯度依赖 Na^+ 进行继发性运输的集中型核苷转运体 (concentrative nucleoside transporters, CNTs)。其中, ENTs 可细分为 4 种亚型, CNTs 又可细分为 3 种亚型; 尽管亚型分类较多,但 Ado 的转运具有相对选择性: 在血管平滑肌细胞中,胞外 95% 的 Ado 由 ENT-1 运输,余下 5% 则由 ENT-2 介导; 在内皮细胞中, ENT-1 与 ENT-2 的运输比例稍有改变 (分别为 60% 及 10%), CNT-2 也起一定作用 (30%)^[24]。

抑制 NTs 的转运能提高内源性 Ado 的信号作用。目前发现抗血小板药物替格瑞洛具有抑制 ENT-1 作用,联合瑞舒伐他汀^[25]能增强 CD73 的活性,继而增加 Ado 与 ARs 的效应,使 Akt、ERK1/2 及 eNOS 磷酸化激活,从而抑制 NLRP3、IL-1 及 IL-6 等促炎介质,上调抗炎因子 COX2 减轻损伤。Zimmerman, M A 等^[26]研究表明,肝移植的病人在进行热复灌过程能明显抑制 ENT-1 与 ENT-2 的转录水平; 进一步的动物实验表明,使用 ENTs 抑制剂双嘧达莫能明显提高肝脏 Ado 浓度并保护 IRI 后的肝功能,并且 ENTs-/- 小鼠的肝脏保护作用能被 A2BR 抑制剂阻断。对比正常小鼠, ENT-1 基因敲除^[27]的小鼠能明显减少缺血后的心梗面积,并且不引起其他亚型 ENTs 的基因或蛋白的代偿性表达。

尽管通过阻断 ENTs 而增强 Ado 的保护效应较为确切,但同时也导致了多种核苷酸的转运障碍^[27], 进而影响了核苷酸的合成途径,干扰正常细胞的生理过程以及降低了某些抗肿瘤、抗病毒药物的治疗效果。因此,寻找对正常核苷酸代谢影响较小的 NTs 或许成为新的方向,如 ENT-4 在低 PH 条件下 (缺血/缺氧), 能对 Ado 高亲和力和转运而对其他核苷酸代谢影响较小^[24]。

4 腺苷脱氨酶的双面性

ADA 在细胞膜与血浆中均有分布,从而对细胞内外的 Ado 进行代谢。ADA 主导脱氨基反应,能将体内的 Ado 及其脱氧衍生物——脱氧腺苷 (deoxyadenosine, dAdo) 分别转变为肌苷与脱氧肌苷, dAdo 被认为是一种 T 细胞毒性物质导致机体免疫缺陷。

虽然通过抑制 ADA 活性从而增强 Ado 的保护作用^[28] 已得到认同,但近年来亦有研究证实 ADA 能在 IRI 中发挥正向作用。Tamura R 等发现^[29]

ADA 能减轻氧/葡萄糖剥夺对大脑纹状体电诱发电位 (eFP) 和光诱发电位 (optFP) 的抑制作用, 减轻脑细胞凋亡, 其机制可能与减轻 dAdo 的积蓄致 T 细胞毒性相关。同时 ADA 与 ARs 结合后, 能对相应的 ARs 产生变构调节作用, 从而增强相关激动剂对 ARs 的亲和力^[30], 放大 ARs 的功能: 如 ADA 能使 A1R 对 Ado 的敏感性增加, 使 A1R 抑制 forskolin 诱导 cAMP 产生的作用增强; ADA 能提高 A2AR 激动剂的作用, 通过 MAPK 通路促进 ERK1/2 磷酸化^[31]。因此, ADA 并非仅仅作为代谢 Ado 而视为负性因子, 其本身作为多功能分子可能在 IRI 中发挥正向调节作用, 如减轻有毒物质 dAdo 的积累; 通过变构调节 ARs 而增强下游信号效应。

5 腺苷激酶与胞内腺苷调节

除 ADA 途径外, ADK 被认为是在生理条件下调节细胞内 Ado 浓度的主要酶, 通过将 Ado 转变为 AMP 终止胞内的 Ado 信号效应; 同时通过细胞内 Ado 间接参与甲硫氨酸循环, 影响转甲基过程。Pignataro, G 等^[32]在对脑卒中的模型研究中发现, 成熟的海马区域通过下调 ADK 的表达, 提高缺血区域 Ado 浓度, 减轻 IRI 对大脑的延迟相损伤; 而过表达 ADK 则削弱该区域的缺血耐受, 因此抑制 ADK 代谢 Ado 的作用可以发挥抗 IRI 作用。

在细胞内, ADK 通过将 Ado 逐步磷酸化合成 ATP, 减少胞内 Ado 的积累并及时促进 SAH 水解 (图 2), 避免 SAH 的堆积抑制甲基转移酶的活性从而影响转甲基过程; SAH 水解生成 Ado 的过程为可逆反应, ADK 的活性增强促进 SAH 向生成 Ado 增加方向进行, 加快转甲基过程。基于上述反应原理, Xu 等^[33]通过对内皮细胞的 ADK 基因敲除发现, 胞内 Ado 的水平增加能显著抑制组蛋白

H3K4 的甲基化, 进而抑制多种炎症因子的释放及白细胞的趋化, 有效地发挥抗动脉粥样硬化及 IRI 作用, 从表观遗传角度阐述了 Ado 的抗炎机制。因此, 通过 ADK 为靶点调控胞内 Ado 浓度, 影响机体甲基化进程可为 IRI 研究提供新方向。

6 总结

综上所述, 损伤的早期 CD39 及 CD73 能及时阻断 ATP 的促炎效应, 并增加 Ado 的抗炎作用, 避免炎症扩大及血栓形成, 从而减轻细胞损伤。但也有大量研究证明^[34-35]多种慢性炎症及器官损伤后的增生、肥大及纤维化与 Ado 信号的持续刺激相关, 如过表达 CD39 的小鼠虽能减轻 IRI 对急性肾功能的影响, 但也增加损伤后期纤维化的改变^[13]; 适当给予 ADA 治疗能减轻 Ado 导致的纤维化^[36]。因此, ATP 与 Ado 所介导的促炎与抗炎平衡, 不仅需要 CD39 与 CD73 的协同水解作用来完成; 避免抗炎过度所致纤维化作用, 还需要 ADA、ADK 及 NTs 等参与构成 Ado 代谢通路的完整性来实现。目前国内外对腺苷代谢通路的完整、系统总结资料相对较少, 并且该通路的各环节均潜在着干预细胞损伤及其预后的靶点, 因此对该通路及其下游机制的进一步研究具有重要意义。

参考文献

- 1 Savio LEB, de Andrade Mello P, da Silva CG, *et al.* The P2X7 receptor in inflammatory diseases: Angel or Demon? *Front Pharmacol*, 2018, 9: 52.
- 2 Wu Q, Wang T, Chen S, *et al.* Cardiac protective effects of remote ischaemic preconditioning in children undergoing tetralogy of fallot repair surgery: a randomized controlled trial. *Eur Heart J*, 2018, 39(12): 1028-1037.
- 3 Heusch G. Critical Issues for the Translation of Cardioprotection. *Circ Res*, 2017, 120(9): 1477-1486.
- 4 Idzko M, Ferrari D, Riegel AK, *et al.* Extracellular nucleotide and nucleoside signaling in vascular and blood disease. *Blood*, 2014, 124(7): 1029-1037.
- 5 Faas MM, Sáez T, de Vos P. Extracellular ATP and adenosine: The Yin and Yang in immune responses? *Mol Aspects Med*, 2017, 55: 9-19.
- 6 Kishore BK, Robson SC, Dwyer KM. CD39-adenosinergic axis in renal pathophysiology and therapeutics. *Purinergic Signal*, 2018, 14(2): 109-120.
- 7 Bönner F, Borg N, Burghoff S, *et al.* Resident cardiac immune cells and expression of the ectonucleotidase enzymes CD39 and CD73 after ischemic injury. *PLoS One*, 2012, 7(4): e34730.
- 8 Takahashi-Sato K, Murakawa M, Kimura J, *et al.* Loss of ectonucleotidases from the coronary vascular bed after ischemia-reperfusion in isolated rat heart. *BMC Cardiovasc Disord*, 2013, 13: 53.

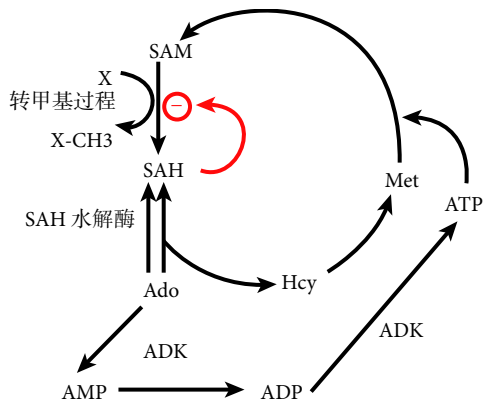


图 2 甲硫氨酸循环过程

- 9 Smith SB, Xu Z, Novitskaya T, *et al.* Impact of cardiac-specific expression of CD39 on myocardial infarct size in mice. *Life Sci*, 2017, 179: 54-59.
- 10 Aldi S, Marino A, Tomita K, *et al.* E-NTPDase1/CD39 modulates renin release from heart mast cells during ischemia/reperfusion: a novel cardioprotective role. *FASEB J*, 2015, 29(1): 61-69.
- 11 Cai M, Huttinger ZM, He H, *et al.* Transgenic over expression of ectonucleotide triphosphate diphosphohydrolase-1 protects against murine myocardial ischemic injury. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 51(6): 927-935.
- 12 Baek AE, Sutton NR, Petrovic-Djergovic D, *et al.* Ischemic Cerebroprotection Conferred by Myeloid Lineage-Restricted or Global CD39 Transgene Expression. *Circulation*, 2017, 135(24): 2389-2402.
- 13 Roberts V, Campbell DJ, Lu B, *et al.* The differential effect of apyrase treatment and hCD39 overexpression on chronic renal fibrosis after ischemia-reperfusion injury. *Transplantation*, 2017, 101(7): e194-e204.
- 14 Roberts V, Stagg J, Dwyer KM. The Role of Ectonucleotidases CD39 and CD73 and Adenosine Signaling in Solid Organ Transplantation. *Front Immunol*, 2014, 5: 64.
- 15 Yoshida O, Kimura S, Jackson EK, *et al.* CD39 expression by hepatic myeloid dendritic cells attenuates inflammation in liver transplant ischemia-reperfusion injury in mice. *Hepatology*, 2013, 58(6): 2163-2175.
- 16 Pommey S, Lu B, McRae J, *et al.* Liver grafts from CD39-overexpressing rodents are protected from ischemia reperfusion injury due to reduced numbers of resident CD4+ T cells. *Hepatology*, 2013, 57(4): 1597-1606.
- 17 Ziegler M, Hohmann JD, Searle AK, *et al.* A single-chain antibody-CD39 fusion protein targeting activated platelets protects from cardiac ischaemia/reperfusion injury. *Eur Heart J*, 2018, 39(2): 111-116.
- 18 Sashindranath M, Dwyer KM, Dezfouli S, *et al.* Development of a novel strategy to target CD39 antithrombotic activity to the endothelial-platelet microenvironment in kidney ischemia-reperfusion injury. *Purinergic Signal*, 2017, 13(2): 259-265.
- 19 Wolff G, Truse R, Decking U. Extracellular Adenosine Formation by Ecto-5' -Nucleotidase (CD73) Is No Essential Trigger for Early Phase Ischemic Preconditioning. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0135086.
- 20 Böring YC, Flögel U, Jacoby C, *et al.* Lack of ecto-5' -nucleotidase (CD73) promotes arteriogenesis. *Cardiovasc Res*, 2013, 97(1): 88-96.
- 21 Borg N, Alter C, Görltd N, *et al.* CD73 on T Cells Orchestrates Cardiac Wound Healing After Myocardial Infarction by Purinergic Metabolic Reprogramming. *Circulation*, 2017, 136(3): 297-313.
- 22 Shin EY, Wang L, Zemskova M, *et al.* Adenosine Production by Biomaterial-Supported Mesenchymal Stromal Cells Reduces the Innate Inflammatory Response in Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(2): pii: e006949.
- 23 Persson JN, Baird CH, Tong S, *et al.* Infant cardiopulmonary bypass: CD73 kinetics, association with clinical outcomes, and influence on serum adenosine production capacity. *Pediatr Res*, 2018, 83(4): 858-865.
- 24 Yang C, Leung GP. Equilibrative nucleoside transporters 1 and 4: Which one is a better target for cardioprotection against ischemia-reperfusion injury? *J Cardiovasc Pharmacol*, 2015, 65(6): 517-521.
- 25 Birnbaum Y, Birnbaum GD, Birnbaum I, *et al.* Ticagrelor and Rosuvastatin Have Additive Cardioprotective Effects via Adenosine. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2016, 30(6): 539-550.
- 26 Zimmerman MA, Tak E, Ehrentraut SF, *et al.* Equilibrative nucleoside transporter (ENT)-1-dependent elevation of extracellular adenosine protects the liver during ischemia and reperfusion. *Hepatology*, 2013, 58(5): 1766-1778.
- 27 Rose JB, Naydenova Z, Bang A, *et al.* Equilibrative nucleoside transporter 1 plays an essential role in cardioprotection. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 298(3): H771-H777.
- 28 Pimentel VC, Moretto MB, Oliveira MC, *et al.* Neuroinflammation after neonatal hypoxia-ischemia is associated with alterations in the purinergic system: adenosine deaminase 1 isoenzyme is the most predominant after insult. *Mol Cell Biochem*, 2015, 403(1-2): 169-177.
- 29 Tamura R, Ohta H, Satoh Y, *et al.* Neuroprotective effects of adenosine deaminase in the striatum. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(4): 709-720.
- 30 Gracia E, Farré D, Cortés A, *et al.* The catalytic site structural gate of adenosine deaminase allosterically modulates ligand binding to adenosine receptors. *FASEB J*, 2013, 27(3): 1048-1061.
- 31 Cortés A, Gracia E, Moreno E, *et al.* Moonlighting adenosine deaminase: a target protein for drug development. *Med Res Rev*, 2015, 35(1): 85-125.
- 32 Pignataro G, Maysami S, Studer FE, *et al.* Downregulation of hippocampal adenosine kinase after focal ischemia as potential endogenous neuroprotective mechanism. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2008, 28(1): 17-23.
- 33 Xu Y, Wang Y, Yan S, *et al.* Regulation of endothelial intracellular adenosine via adenosine kinase epigenetically modulates vascular inflammation. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 943.
- 34 Vecchio EA, White PJ, May LT. Targeting Adenosine Receptors for the Treatment of Cardiac Fibrosis. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 243.
- 35 Borea PA, Gessi S, Merighi S, *et al.* Pathological overproduction: the bad side of adenosine. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(13): 1945-1960.
- 36 Dai Y, Zhang W, Wen J, *et al.* A2B adenosine receptor-mediated induction of IL-6 promotes CKD. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(5): 890-901.

收稿日期: 2018-03-01 修回日期: 2018-05-02

本文编辑: 董敏