

腺苷 A_{2B} 受体活化对 TNF- α 致人肺微血管内皮细胞炎性损伤的影响

王慧霞 郭晓夏 赵慧颖 王梦楠 安友仲

100044, 北京大学人民医院重症医学科

通讯作者: 安友仲, Email: bjicu@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.04.001

【摘要】 目的 探讨腺苷 A_{2B} 受体(A_{2B}R)在肿瘤坏死因子- α (TNF- α)诱导肺微血管内皮炎性损伤中的作用及机制。**方法** 体外培养人肺微血管内皮细胞(HPMECs),分别进行 TNF- α 剂量-时效实验和 A_{2B}R 靶向激动剂/抑制剂干预实验。① 剂量-时效实验:先将细胞分为 5 组,分别加入终浓度为 0(空白对照)、20、50、100、150 μ g/L 的 TNF- α 孵育 24 h,选最佳刺激浓度;另取细胞分为 6 组,以终浓度 100 μ g/L TNF- α 分别培养 HPMECs 0、4、8、12、24、36 h,确定最佳作用时间。检测各组细胞 A_{2B} mRNA 和蛋白表达情况。② A_{2B}R 的靶向激动剂/抑制剂干预实验:将细胞分为 1 μ mol/L A_{2B}R 靶向激动剂 BAY60-6583+100 μ g/L TNF- α 组(B+T 组)、1 μ mol/L A_{2B}R 靶向抑制剂 PSB1115+100 μ g/L TNF- α 组(P+T 组)和 TNF- α 、BAY60-6583、PSB1115 单独刺激组以及空白对照组。检测各组细胞活性、细胞周期以及血管内皮细胞黏附分子-1(VCAM-1)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)的蛋白表达水平。**结果** ① 剂量-时效实验:将空白对照组的值设为 1,随着 TNF- α 浓度的升高, A_{2B}R mRNA ($2^{-\Delta\Delta Ct}$)及蛋白(灰度值)表达水平逐渐增加,以 100 μ g/L TNF- α 作用后 A_{2B}R mRNA 及蛋白表达水平升高最为显著(分别为 7.95 ± 0.78 和 1.84 ± 0.16);用 100 μ g/L TNF- α 作用 HPMECs 不同时间后,随处理时间延长 A_{2B}R 的 mRNA ($2^{-\Delta\Delta Ct}$)和蛋白(灰度值)表达水平均逐渐增加,以作用 24 h 升高最显著(分别为 7.93 ± 1.39 和 1.76 ± 0.07)。② A_{2B}R 特异性激动剂/抑制剂干预实验:与空白对照组比较, TNF- α 组细胞活性明显降低[(89.28 ± 2.21)% 比 100%],进入 G1 期的细胞数明显增多[(62.21 ± 1.11)% 比 (34.40 ± 0.47)%],进入 S+G2 期的细胞数明显减少[(37.79 ± 1.11)% 比 (65.60 ± 0.47)%], VCAM-1 和 IL-1 β 蛋白表达明显增加[VCAM-1(灰度值): 12.94 ± 1.18 比 1; IL-1 β (灰度值): 3.03 ± 0.23 比 1,均 $P < 0.01$]。与 TNF- α 组比较, BAY+TNF- α 能显著逆转细胞活性下降和细胞周期阻滞, B+T 组细胞活性明显升高[(99.34 ± 5.56)% 比 (89.28 ± 2.21)%],进入 G1 期的细胞数显著降低[(54.35 ± 0.94)% 比 (62.21 ± 1.11)%],进入 S+G2 期的细胞数明显升高[(45.65 ± 0.94)% 比 (37.79 ± 1.11)%], VCAM-1(灰度值): 7.54 ± 0.95 比 12.94 ± 1.18 和 IL-1 β (灰度值): 0.71 ± 0.06 比 3.03 ± 0.23 蛋白表达明显降低(均 $P < 0.05$); PSB+TNF- α 诱导的细胞损伤进一步加重, P+T 组细胞活性下降为(82.59 ± 2.98)%,进入 G1 期的细胞比例进一步升高达(71.77 ± 0.29)%,进入 S+G2 期细胞比例进一步下降为(28.23 ± 7.22)%, VCAM-1 和 IL-1 β 蛋白表达(灰度值)分别增加到 19.35 ± 1.69 和 3.90 ± 1.14 ,与 TNF- α 组比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论** 在 TNF- α 诱导的 HPMECs 炎性损伤中, A_{2B}R 表达上调;活化 A_{2B}R 可以通过调节细胞活性和细胞周期、降低炎症因子的产生等,减轻 TNF- α 诱导的肺微血管内皮损伤和炎症反应。

【关键词】 急性呼吸窘迫综合征; 肺微血管内皮细胞炎性损伤; 腺苷 A_{2B} 受体

基金项目:北京市自然科学基金(7162197)

Role of A_{2B} adenosine receptor in injury of human pulmonary microvascular endothelial cells induced by tumor necrosis factor- α Wang Huixia, Guo Xiaoxia, Zhao Huiying, Wang Mengnan, An Youzhong
Department of Critical Care Medicine, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China
Corresponding author: An Youzhong, Email: bjicu@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the role of the A_{2B} adenosine receptor (A_{2B}R) in human pulmonary microvascular endothelial cells (HPMECs) injury induced by tumor necrosis factor- α (TNF- α) and its mechanism. **Methods** HPMECs were cultured *in vitro*, then they were divided into TNF- α dose-dependent, time-dependent injury groups and intervention groups in which cells were treated with A_{2B}R agonist BAY60-6583 or antagonist PSB1115. ① Dose-time effect experiment: in the dose-dependent, time-dependent injury groups, the HPMECs cells were divided into five groups and incubated with TNF- α at a final concentration of 0 (blank control), 20, 50, 100, 150 μ g/L for 24 hours, and the optimal stimulation concentration was selected; another portion of HPMECs was divided into six groups and cultured at a final concentration of 100 μ g/L TNF- α for 0, 4, 8, 12, 24, 36 hours to determine the optimal duration of action. A_{2B}R mRNA and protein expressions were detected. ② Agonist/antagonist interference experiment: in the intervention group, the cells were divided into 1 μ mol/L BAY60-6583 + 100 μ g/L TNF- α (B+T, A_{2B}R targeting against agonist) group, 1 μ mol/L PSB1115 + 100 μ g/L TNF- α (P+T, A_{2B}R targeting against antagonist) group and TNF- α group, BAY60-6583 group, PSB1115 group and blank control group. Cell viability, cell cycle, and protein expressions of vascular endothelial adhesive molecule-1 (VCAM-1), interleukin-1 β (IL-1 β) were detected. **Results** ① Results of dose-effect and time-effect experiments: the value of the blank control group was set to 1, the expression levels

of $A_{2B}R$ mRNA ($2^{-\Delta\Delta C_t}$) and protein (gray value) increased gradually with the increase of $TNF-\alpha$ concentration, the expressions being mostly significant after 100 $\mu g/L$ $TNF-\alpha$ action (7.95 ± 0.78 and 1.84 ± 0.16). After the treatment of HPMECs with 100 $\mu g/L$ $TNF-\alpha$ for different times, the expression levels of $A_{2B}R$ mRNA ($2^{-\Delta\Delta C_t}$) and protein (gray value) increased gradually with the prolongation of treatment time, and the most significant increase was at 24 hours (7.93 ± 1.39 and 1.76 ± 0.07). ② Results of $A_{2B}R$ specific agonist/antagonist intervention experiments: compared with blank control group, in $TNF-\alpha$ group, the cell viability was significantly decreased [$(89.28 \pm 2.21)\%$ vs. 100%], the number of HPMECs entered into G1 phase was obviously increased [$(62.21 \pm 1.11)\%$ vs. $(34.40 \pm 0.47)\%$] and the number of HPMECs entered into S+G2 phase was markedly decreased [$(37.79 \pm 1.11)\%$ vs. $(65.60 \pm 0.47)\%$], the expressions of VCAM-1 and IL-1 β protein were significantly increased [VCAM-1 (gray value): 12.94 ± 1.18 vs. 1, IL-1 β (gray value): 3.03 ± 0.23 vs. 1, both $P < 0.01$]. Compared with $TNF-\alpha$ group, in BAY+ $TNF-\alpha$ group (B+T), the lowering of cell viability and blocking of cell cycle were significantly reversed, the cell viability of B+T group was obviously increased [$(99.34 \pm 5.56)\%$ vs. $(89.28 \pm 2.21)\%$] and the number of cells entering into G1 phase was significantly decreased [$(54.35 \pm 0.94)\%$ vs. $(62.21 \pm 1.11)\%$], the number of HPMECs entered into S+G2 phase was markedly up-regulated [$(45.65 \pm 0.94)\%$ vs. $(37.79 \pm 1.11)\%$], the protein expressions of VCAM-1 (gray value: 7.54 ± 0.95 vs. 12.94 ± 1.18) and IL-1 β (gray value: 0.71 ± 0.06 vs. 3.03 ± 0.23) were significantly decreased (both $P < 0.05$); on the contrary, compared with $TNF-\alpha$ group, in PSB + $TNF-\alpha$ group (P+T), the HPMECs injury was further aggravated, the cell viability was lowered to $(82.59 \pm 2.98)\%$, the number of HPMECs entering into G1 phase was further increased to $(71.77 \pm 0.29)\%$, and entering into S+G2 phase was further decreased to $(28.23 \pm 7.22)\%$, and the protein expressions of VCAM-1 and IL-1 β (gray value) were increased respectively to 19.35 ± 1.69 and 3.90 ± 1.14 , the above differences all being statistically significant between the P+T group and $TNF-\alpha$ group (all $P < 0.05$). **Conclusion** In the HPMECs inflammatory injury induced by $TNF-\alpha$, $A_{2B}R$ expression is up-regulated; the activation of $A_{2B}R$ can attenuate the pulmonary micro-vascular endothelial injury and inflammatory reaction by regulating cell viability and cell cycle, reducing production of inflammatory factors, etc.

【Key words】 Acute respiratory distress syndrome; Pulmonary micro-vascular endothelial cell inflammatory injury; A_{2B} adenosine receptor

Fund program: Beijing Natural Science Foundation Program (7162197)

急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 是危重患者最常见的急性呼吸衰竭 (呼衰)。重症患者 ARDS 的发病率为 10.4%^[1-2], 病情进展迅速, 治疗效果较差, 晚期多发展为多器官功能障碍, 总体住院病死率高达 40.0%^[2]。ARDS 的主要病理特征是炎症导致的肺微血管内皮细胞 (PMVECs) 炎性损伤, 通透性增高, 富含蛋白质的液体渗出至肺泡腔, 导致肺水肿及透明膜形成^[3]。肿瘤坏死因子- α ($TNF-\alpha$) 作为 ARDS 炎症反应主要的介质之一, 其中 PMVEC 炎性损伤和通透性增高是 ARDS 发病的中心环节^[4]。腺苷受体 ($A_{2B}R$) 在肺脏、胃肠道、免疫细胞、脉管系统等多种组织细胞中均有表达, 在脉管系统和巨噬细胞中表达最高, 但亲和力低, 且仅在缺血缺氧和炎症损伤等病理状态下才被激活^[5]。 $A_{2B}R$ 在 ARDS 中 PMVECs 的活化及参与仍有待进一步探讨。本研究用 $TNF-\alpha$ 刺激人 PMVECs (HPMECs), 探讨 $A_{2B}R$ 表达的剂量-时效关系以及 $A_{2B}R$ 靶向激动剂 BAY60-6583、抑制剂 PSB1115 处理后该受体对 HPMECs 细胞炎性损伤的影响, 初步探讨 $A_{2B}R$ 对 ARDS PMVECs 炎性损伤的调控机制, 为寻找新的肺微血管内皮保护策略奠定理论基础。

1 材料和方法

1.1 研究分组和处理: 将生长良好的 HPMECs 经胰酶消化后, 取培养第 3~5 代的 HPMECs 分别进行剂量-时效性实验和靶向药物干预实验。

1.1.1 剂量-时效性实验: 将 HPMECs 细胞分别加入终浓度为 0 (空白对照)、20、50、100、150 $\mu g/L$ $TNF-\alpha$ 孵育 24 h, 选取最佳刺激浓度; 另取细胞分为 6 组, 分别以终浓度 100 $\mu g/L$ $TNF-\alpha$ 分别培养 0、4、8、12、24、36 h, 确定最佳作用时间。

1.1.2 靶向药物干预实验: 将细胞分为 1 $\mu mol/L$ $A_{2B}R$ 靶向激动剂 BAY60-6583+100 $\mu g/L$ $TNF-\alpha$ 组 (B+T 组)、1 $\mu mol/L$ $A_{2B}R$ 靶向抑制剂 PSB1115+100 $\mu g/L$ $TNF-\alpha$ 组 (P+T 组) 和 $TNF-\alpha$ 、BAY60-6583 (BAY)、PSB1115 单独刺激组及空白对照组。

1.2 观察指标及方法

1.2.1 用细胞毒性试验测定细胞活性: 将细胞接种于 96 孔板, 每孔 100 μL , 待细胞贴壁后加入 10 μL 不同药物, 用细胞增殖与毒性试剂盒 (CCK-8) 测定 HPMECs 活性。

1.2.2 用流式细胞仪测定 HPMECs 周期: 收集各组细胞, 调整浓度为 10^6 个/mL。加入胰蛋白酶缓冲液室温孵育 10 min; 加入胰蛋白酶抑制剂和核糖核酸酶缓冲液, 室温孵育 10 min, 加入碘化丙啶 (PI) 染料, 4 $^{\circ}C$ 避光孵育 10 min, 用流式细胞仪分析 DNA 含量。

1.2.3 用实时反转录-聚合酶链反应 (RT-PCR) 检测各组 $A_{2B}R$ mRNA 表达: 各组细胞用 TRIzol 处理后提取总 RNA, 测定 260 nm 处的吸光度 (A) 值和 A_{260}/A_{280} 比值, 计算各组 RNA 总浓度。按试剂盒说明书进行反转录合成 cDNA, 采用实时荧光定量

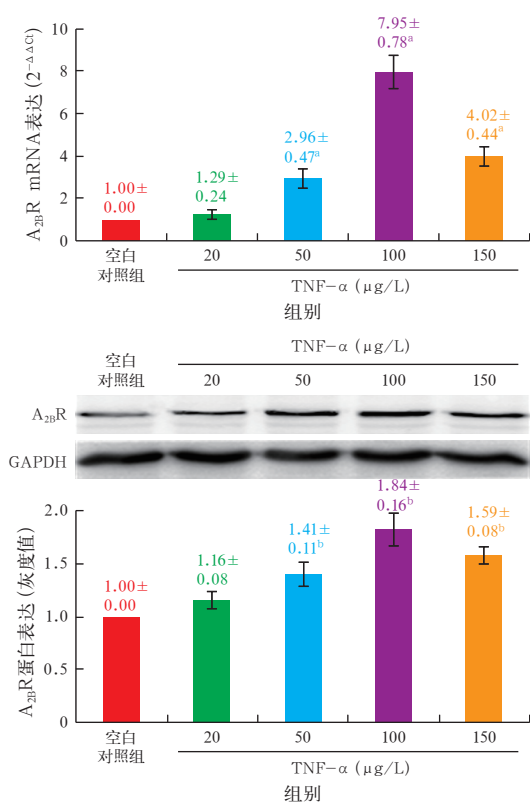
PCR 试剂盒进行 PCR, 通过计算 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 来分析各组细胞 $A_{2B}R$ mRNA 表达的差异。引物序列由上海生物工程技术有限公司合成。

1.2.4 用蛋白质免疫印迹试验 (Western Blot) 检测 $A_{2B}R$ 、VCAM-1、IL-1 β 蛋白表达: 用预冷 RIPA 裂解液裂解 HPMECs, 冰上孵育 15 min 后收集液体, 4℃ 离心取上清液, 蛋白上样量为 30 μ g, 行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE), 蛋白转至聚偏二氟乙烯 (PVDF) 膜上, 封闭 2 h 后切膜, 分别加入兔 $A_{2B}R$ 多抗, 兔 IL-1 β 多抗、兔 VCAM-1 多抗, 小鼠 3-磷酸甘油醛脱氢酶 (GAPDH) 单抗, 4℃ 过夜, 次日洗膜, 用辣根过氧化物酶 (HRP) 标记的山羊抗兔 IgG 溶液或 HRP 标记的山羊抗鼠 IgG 溶液室温孵育 2 h, 洗膜后进行化学发光显色, 扫描并分析其灰度值代表蛋白表达量。

1.3 统计学处理: 用 SPSS 20.0 软件分析数据, 正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用方差分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 $TNF-\alpha$ 损伤刺激下 HPMECs 表面 $A_{2B}R$ mRNA 和蛋白表达水平的变化 (图 1): 不同剂量 $TNF-\alpha$ 作用于 HPMECs 24 h 后, 与空白对照比较, 20 μ g/L

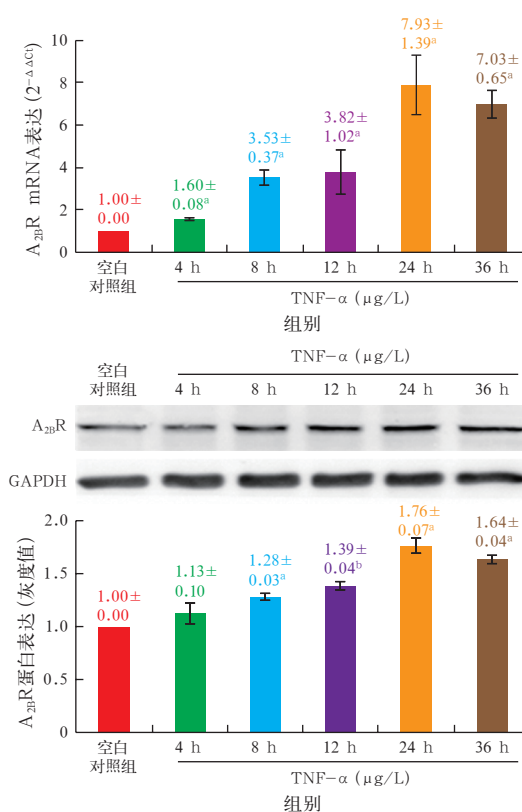


注: 与空白对照组比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$

图 1 不同剂量 $TNF-\alpha$ 作用于 HPMECs 24 h 对 $A_{2B}R$ mRNA (上) 及蛋白 (下) 表达水平的影响

$TNF-\alpha$ 可使 $A_{2B}R$ mRNA 和蛋白表达水平均有所升高, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而 50 ~ 150 μ g/L $TNF-\alpha$ 刺激细胞后 $A_{2B}R$ 的 mRNA 和蛋白表达水平均明显升高, 以 100 μ g/L $TNF-\alpha$ 作用后升高最为显著 ($P < 0.01$)。

2.2 以 100 μ g/L $TNF-\alpha$ 作用于 HPMECs 不同时间对 $A_{2B}R$ 的 mRNA 和蛋白表达水平的影响 (图 2): 随处理时间延长, $A_{2B}R$ 的 mRNA 和蛋白表达水平均逐渐增加, 于 4 h 开始出现统计学差异, 24 h 到峰值后开始下降, 作用 36 h 仍明显高于空白对照组 (均 $P < 0.05$)。



注: 与空白对照组比较, ^a $P < 0.01$, ^b $P < 0.05$

图 2 100 μ g/L $TNF-\alpha$ 作用于 HPMECs 不同时间点对 $A_{2B}R$ mRNA (上) 及蛋白 (下) 表达水平的影响

2.3 选择性 $A_{2B}R$ 激动剂 BAY60-6583 和阻断剂 PSB1115 对 $TNF-\alpha$ 诱导的 HPMECs 活性的影响 (表 1): 与空白对照组比较, 24 h $TNF-\alpha$ 组 HPMECs 活性降低, 而 B+T 组细胞活性较 $TNF-\alpha$ 增加 ($P < 0.05$), 表明 $A_{2B}R$ 活化能显著逆转 $TNF-\alpha$ 诱导的细胞损伤; 相反, P+T 组细胞损伤明显加重, 细胞活性较 $TNF-\alpha$ 组明显降低 ($P < 0.05$), BAY 组和 PSB 组细胞活性与空白对照组比较差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

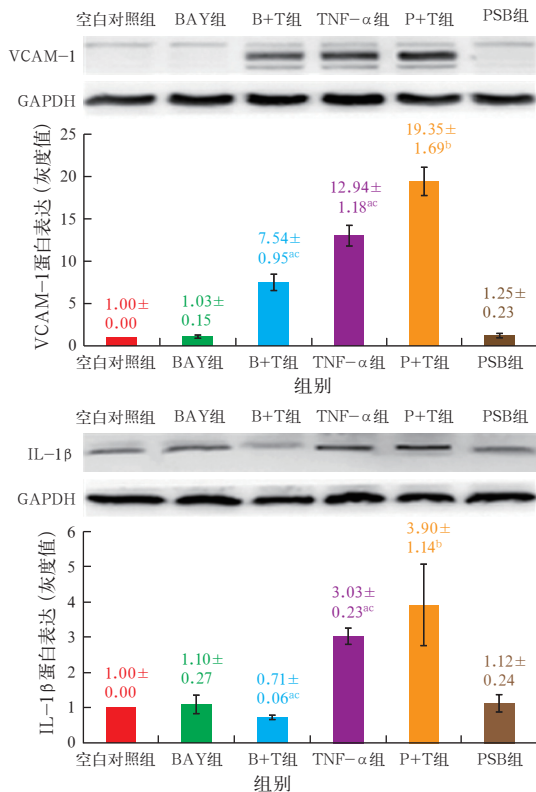
表 1 选择性 A_{2B}R 激动剂 BAY60-6583 和阻断剂 PSB1115 对 TNF- α 诱导的 HPMECs 活性、细胞周期及 VCAM-1、IL-1 β 的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	样本数 (孔)	相对细胞活性 (%)	不同周期细胞比例 (%)	
			G1	S+G2
空白对照组	5	100	34.40 $\pm$ 0.47	65.60 $\pm$ 0.47
TNF- α 组	5	89.28 $\pm$ 2.21 ^a	62.21 $\pm$ 1.11 ^a	37.79 $\pm$ 1.11 ^a
BAY 组	5	101.19 $\pm$ 3.54	35.40 $\pm$ 2.18	64.60 $\pm$ 2.18
PSB 组	5	100.45 $\pm$ 3.47	35.21 $\pm$ 2.00	64.79 $\pm$ 2.00
B+T 组	5	99.34 $\pm$ 5.56 ^b	54.35 $\pm$ 0.94 ^c	45.65 $\pm$ 0.94 ^c
P+T 组	5	82.59 $\pm$ 2.98 ^b	71.77 $\pm$ 0.29 ^c	28.23 $\pm$ 0.29 ^c

组别	样本数 (孔)	(S+G2)/G1 比值	VCAM-1 蛋白 表达 (灰度值)	IL-1 β 蛋白表 达 (灰度值)
空白对照组	5	1.91 $\pm$ 0.04	1	1
TNF- α 组	5	0.61 $\pm$ 0.03 ^a	12.94 $\pm$ 1.18 ^a	3.03 $\pm$ 0.23 ^a
BAY 组	5	1.82 $\pm$ 0.18	1.03 $\pm$ 0.15	1.10 $\pm$ 0.27
PSB 组	5	1.84 $\pm$ 0.17	1.25 $\pm$ 0.23	1.12 $\pm$ 0.24
B+T 组	5	0.84 $\pm$ 0.03 ^c	7.54 $\pm$ 0.95 ^c	0.71 $\pm$ 0.06 ^c
P+T 组	5	0.39 $\pm$ 0.01 ^c	19.35 $\pm$ 1.69 ^b	3.90 $\pm$ 1.14 ^b

注:与空白对照组比较,^a $P < 0.01$;与 TNF- α 组比较,^b $P < 0.05$,^c $P < 0.01$

2.4 选择性 A_{2B}R 激动剂 BAY60-6583 和阻断剂 PSB1115 对 TNF- α 诱导的 HPMECs VCAM-1 和 IL-1 β 蛋白表达的影响 (表 1; 图 3): TNF- α 组 VCAM-1 和 IL-1 β 蛋白表达水平较空白对照



注:与 TNF- α 组比较,^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$;
与空白对照组比较,^a $P < 0.01$

图 3 Western Blot 检测选择性 A_{2B}R 激动剂 BAY60-6583 和阻断剂 PSB1115 对 TNF- α 诱导的 VCAM-1 (上) 和 IL-1 β (下) 蛋白表达的影响

组明显升高, B+T 组 VCAM-1 和 IL-1 β 蛋白表达均较 TNF- α 组明显降低, 而 P+T 组明显升高 (均 $P < 0.01$); BAY 组和 PSB 组 VCAM-1 和 IL-1 β 蛋白表达水平与空白对照组比较差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

2.5 选择性 A_{2B}R 激动剂 BAY60-6583 和阻断剂 PSB1115 对 TNF- α 诱导的 HPMECs 细胞周期的影响 (表 1; 图 4): TNF- α 组进入 G1 和 S+G2 期的细胞比例较空白对照组明显减少, B+T 组进入 S+G2 期的细胞比例较 TNF- α 组明显增多, (S+G2)/G1 比值明显升高, P+T 组细胞周期阻滞较 TNF- α 组进一步加重, S+G2 期细胞比例及 (S+G2)/G1 比值明显降低 (均 $P < 0.05$); BAY 组和 PSB 组不同周期细胞比例与空白对照组比较差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

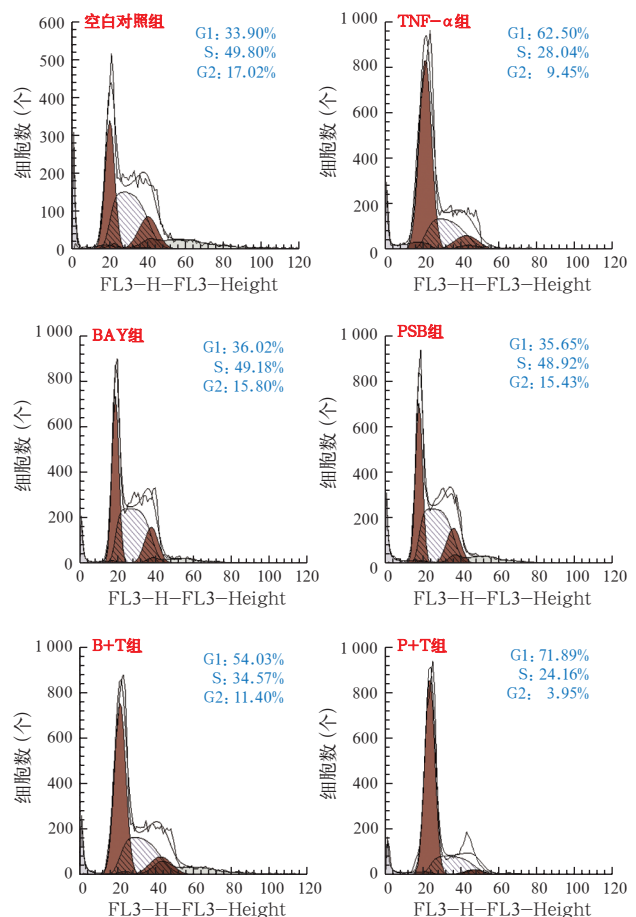


图 4 选择性 A_{2B}R 激动剂 BAY60-6583 和阻断剂 PSB1115 对 TNF- α 诱导的 HPMECs 细胞周期的影响

3 讨论

腺苷在炎症损伤、缺血缺氧等情况如 ARDS 时大量释放, 通过 ARs 发挥强大的抗炎作用。有研究

表明,缺氧刺激 HPMECs 后,细胞表面 $A_{2B}R$ 表达及活性增加^[6]。 $A_{2B}R$ 基因敲除小鼠表现为多个器官的炎症状态,血浆 TNF- α 等促炎细胞因子水平升高,血管内白细胞黏附增多,肺、肾等血管通透性增高^[7],由此可见 $A_{2B}R$ 参与了炎症反应的调节过程,本研究结果表明, TNF- α 刺激可诱导 HPMECs 活性下降和细胞周期阻滞,同时 $A_{2B}R$ 在 HPMECs 的 mRNA 及蛋白表达水平均增加,并呈剂量-时效依赖性,这可能与缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 的表达上调及转录活性增强,通过 $A_{2B}R$ 启动子上的 HIF-1 α 结合位点上调 $A_{2B}R$ 的表达有关^[6]。

IL-1 β 是主要在炎性损伤中表达的促炎因子,不仅可致血管内皮细胞受损,并能与 TNF- α 相互促进或交互作用放大炎症信号^[8],同时使内皮屏障功能受损,血管通透性增高^[9]。研究表明,持续 ARDS 患者支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中 IL-1 β 水平升高,VCAM-1 可在 IL-1、TNF- α 等细胞因子作用后表达,故又称可诱导性细胞黏附分子。VCAM-1 能调节钙黏素黏附功能、内皮屏障功能及血管通透性^[10],同时也可促进炎症因子大量释放,导致炎症的级联放大^[11]。本研究表明, TNF- α 组 IL-1 β 及 VCAM-1 表达升高,并呈剂量依赖性,而用 $A_{2B}R$ 靶向激动剂处理能减弱或逆转此作用,同时缓解细胞活性的下降和细胞周期的阻滞,减轻内皮炎症;相反用 $A_{2B}R$ 靶向抑制剂 PSB1115 处理进一步加重细胞炎性损伤,上调 IL-1 β 及 VCAM-1 的表达。可见 $A_{2B}R$ 活化参与了 TNF- α 诱导的肺微血管内皮损伤和炎症反应,在 ARDS 肺泡-毛细血管屏障保护中发挥重要作用。

ARs 功能多样,所介导的功能很大程度上取决于细胞类型和疾病模型。本研究表明,在 TNF- α 诱导的 PMVECs 中, $A_{2B}R$ 通过调节 PMVECs 活性和

细胞周期,减轻内皮炎症等机制降低肺微血管内皮炎性损伤。因此, $A_{2B}R$ 有望成为 ARDS 肺泡-毛细血管屏障保护的治疗新靶点,其调节肺微血管内皮屏障通透性和在 ARDS 动物模型中的作用仍有待进一步研究。

参考文献

- [1] 蔡立华,王金林,温步优.急性呼吸窘迫综合征 24 例临床分析[J].中国临床医学,2003,10(3):360-361. DOI: 10.3969/j.issn.1008-6358.2003.03.037.
Clinic study of acute respiratory distress syndrome (a report of 24 cases) [J]. Clin Med J China, 2003, 10 (3): 360-361. DOI: 10.3969/j.issn.1008-6358.2003.03.037.
- [2] Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 788-800. DOI: 10.1001/jama.2016.0291.
- [3] Catravas JD, Snead C, Dimitropoulou C, et al. Harvesting, identification and barrier function of human lung microvascular endothelial cells [J]. Vascu Pharmacol, 2010, 52 (5-6): 175-181. DOI: 10.1016/j.vph.2009.12.009.
- [4] 韩凤.肺微血管内皮细胞屏障功能损伤与急性呼吸窘迫综合征[J].中国急救医学,2015,35(11):1048-1053. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2015.11.021.
Han F. The damage of pulmonary microvascular endothelial cell barrier and acute respiratory distress syndrome [J]. Chin J Crit Care Med, 2015, 35 (11): 1048-1053. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2015.11.021.
- [5] Bader A, Binting W, Begandt D, et al. Adenosine receptors regulate gap junction coupling of the human cerebral microvascular endothelial cells hCMEC/D3 by Ca^{2+} influx through cyclic nucleotide-gated channels [J]. J Physiol, 2017, 595 (8): 2497-2517. DOI: 10.1113/JP273150.
- [6] Eckle T, Kewley EM, Brodsky KS, et al. Identification of hypoxia-inducible factor HIF-1A as transcriptional regulator of the A_{2B} adenosine receptor during acute lung injury [J]. J Immunol, 2014, 192 (3): 1249-1256. DOI: 10.4049/jimmunol.1100593.
- [7] Yang D, Zhang Y, Nguyen HG, et al. The A_{2B} adenosine receptor protects against inflammation and excessive vascular adhesion [J]. J Clin Invest, 2006, 116 (7): 1913-1923. DOI: 10.1172/JCI27933.
- [8] Kerkar S, Williams M, Blocksom JM, et al. TNF- α and IL-1 β increase pericyte/endothelial cell co-culture permeability [J]. J Surg Res, 2006, 132 (1): 40-45. DOI: 10.1016/j.jss.2005.06.033.
- [9] Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases [J]. Blood, 2011, 117 (14): 3720-3732. DOI: 10.1182/blood-2010-07-273417.
- [10] Sarelius IH, Glading AJ. Control of vascular permeability by adhesion molecules [J]. Tissue Barriers, 2015, 3 (1-2): e985954. DOI: 10.4161/21688370.2014.985954.
- [11] Qiu HN, Wong CK, Chu IM, et al. Muramyl dipeptide mediated activation of human bronchial epithelial cells interacting with basophils: a novel mechanism of airway inflammation [J]. Clin Exp Immunol, 2013, 172 (1): 81-94. DOI: 10.1111/cei.12031.

(收稿日期:2018-03-19)

• 书讯 •

《腹部心肺复苏学》由人民军医出版社出版发行

武警总医院急救医学中心主任王立祥教授主编的《腹部心肺复苏学》由人民军医出版社出版发行,全国各地新华书店均有售,定价:198.0 元/本,购书服务电话:4006-120-160。

《腹部心肺复苏学》是国内外第一部系统阐述腹部心肺复苏 (CPR) 的大型专著。第一篇全面论述了腹部心肺复苏 CPR 的概念、范畴、特征与途径,深度解析了腹部 CPR 的解剖生理基础以及“腹泵”等参与复苏的“多泵机制”原理,着重诠释了腹部提压 CPR 的研究与转化。第二篇系统归纳总结了腹部 CPR 的实验研究结果与临床实践案例。第三篇深刻揭示了 CPR 研究的现状、技术及趋势,从整合医学的全新理念出发,揭示腹部心肺复苏的内在规律。本书内容翔实,科学性强,对于从事临床医学与基础医学的医界同仁具有重要的阅读价值。

