

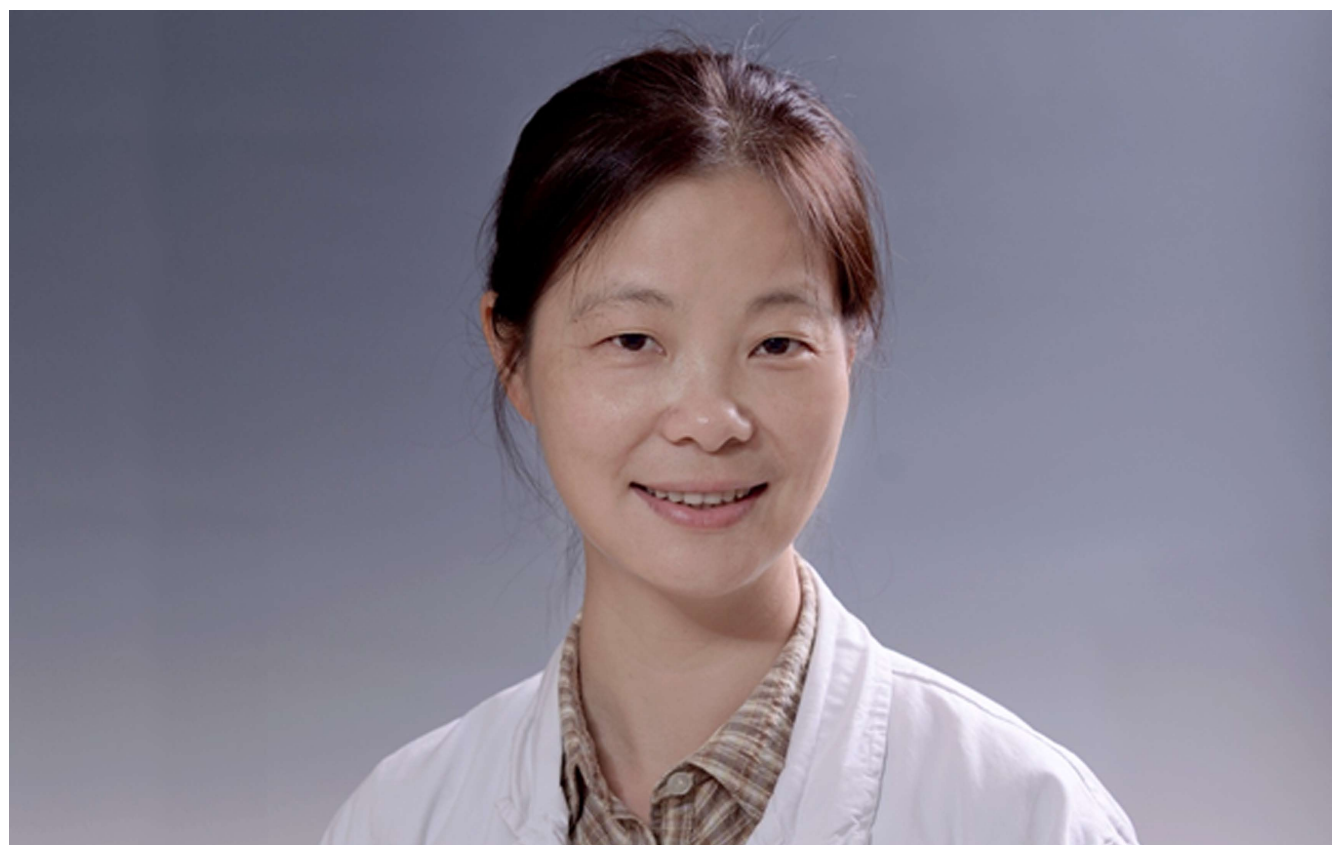
ISSN 1009-3079 (print)  
ISSN 2219-2859 (online)

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2019 年 1 月 28 日      第 27 卷      第 2 期      (Volume 27 Number 2)**



**2 / 2019**

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



### 述评

- 73 非酒精性脂肪性肝病药物治疗学前沿与展望

张姗姗, 王来友

### 基础研究

- 80 槲寄生多糖调控胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的机制研究

宣平, 李子芳, 周亮, 李厥宝

- 87 黄芪建中汤加味对糖尿病胃轻瘫大鼠的疗效及其对胃窦SCF-Kit信号途径的影响研究

孔梦梦, 黄平, 贾彩华

### 临床研究

- 94 嗜酸性胃肠炎的临床分析

于政洋, 李东颖, 李建生

- 101 早期肠内营养干预对晚期食管癌同步放化疗患者肠黏膜屏障功能及营养状况的影响

毛青青, 刘莹

### 文献综述

- 107 肝假性淋巴瘤的诊断及治疗

于宽勇, 江春平

- 112 高脂血症性急性胰腺炎发病机制及治疗的研究进展

宋英晓, 朱惠云, 杜奕奇

- 117 肠嗜铬细胞与胃肠道疾病的研究进展

朱敏佳, 杨泽俊, 王菲菲, 狄治杉, 王跃秀, 李利生, 徐敬东

- 125 嘌呤能信号在炎症性肠病中的作用研究

胡伟尚, 李思慧, 吴巧凤

### 临床实践

- 131 MRI动态排粪造影在出口梗阻性便秘诊断中的应用

曾广正, 饶本强, 雷雨萌, 勒世联, 周启旭, 潘志华, 孙明生

## 消 息

- 106 《世界华人消化杂志》参考文献要求  
111 《世界华人消化杂志》栏目设置  
124 《世界华人消化杂志》正文要求  
138 《世界华人消化杂志》修回稿须知

## 封面故事

范一宏, 主任医师, 教授, 硕士生导师. 浙江中医药大学附属第一医院消化科. 长期从事炎症性肠病和功能性胃肠病基础与临床研究. 现任北京医学奖励基金会“炎症性肠病专业委员会”委员、中华消化心身联盟浙江省委员会首届副主任委员、中华医学会浙江省分会炎症性肠病学组副组长等. 担任《世界华人消化杂志》期刊编委, 主持国自然1项, 省基金2项, 获浙江省科技进步三等奖一项, 厅局级奖项三项; 发表学术论文100余篇, 发表著作一部.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2019-01-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjgd@wjgnet.com](mailto:wjgd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路  
62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 27 Number 2 Jan 28, 2019

### EDITORIAL

- 73 Frontiers and prospects of pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease  
*Zhang SS, Wang LY*

### BASIC RESEARCH

- 80 Mechanism of *Viscum coloratum* polysaccharide to regulate proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells  
*Xuan P, Li ZF, Zhou L, Li JB*
- 87 Therapeutic effect of Huangqi Jianzhong decoction on diabetic gastroparesis in rats: Impact on SCF-Kit signaling pathway in the gastric antrum  
*Kong MM, Huang P, Jia CH*

### CLINICAL RESEARCH

- 94 Clinical analysis of eosinophilic gastroenteritis  
*Yu ZY, Li DY, Li JS*
- 101 Impact of early enteral nutrition on intestinal mucosal barrier and nutrition status in advanced esophageal cancer patients undergoing synchronous chemoradiotherapy  
*Mao QQ, Liu Y*

### REVIEW

- 107 Diagnosis and treatment of hepatic pseudolymphoma  
*Yu KY, Jiang CP*
- 112 Advances in research of pathogenesis and treatment of hyperlipidemic acute pancreatitis  
*Song YX, Zhu HY, Du YQ*
- 117 Enterochromaffin cells and gastrointestinal diseases  
*Zhu MJ, Yang ZJ, Wang FF, Di ZS, Wang YX, Li LS, Xu JD*
- 125 Purinergic signaling in inflammatory bowel disease  
*Hu WS, Li SH, Wu QF*

### CLINICAL PRACTICE

- 131 Application of dynamic MRI defecography in diagnosis of outlet obstructive constipation  
*Zeng GZ, Rao BQ, Lei YM, Le SL, Zhou QX, Pan ZH, Sun MS*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 27 Number 2 Jan 28, 2019

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yi-Hong Fan, Professor, Chief Physician, Department of gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

### Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, and Superstar Journals Database.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993  
**Renamed** on January 25, 1998  
**Publication date** January 28, 2019

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Ying-Sheng Cheng, Professor**, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Lian-Xin Liu, Professor**, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China  
Telephone: +86-10-85381892  
Fax: +86-10-85381893

#### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue  
RMB 3264 Yuan for one year

#### COPYRIGHT

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

#### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.



## 嘌呤能信号在炎症性肠病中的作用研究

胡伟尚, 李思慧, 吴巧凤

胡伟尚, 李思慧, 吴巧凤, 成都中医药大学针灸推拿学院 四川省成都市 610075

胡伟尚, 本科, 研究方向为炎症性肠病.

基金项目: 国家自然科学基金, Nos. 81873386, 81330087; 四川省科技厅课题, No. 2018JY0095; 四川省教育厅课题, No. 18TD0018.

作者贡献分布: 本文综述由胡伟尚与李思慧完成; 吴巧凤审校.

通讯作者: 吴巧凤, 研究员, 610075, 四川省成都市金牛区十二桥37号, 成都中医药大学针灸推拿学院. 20052023@cdutcm.edu.cn  
电话: 028-61800121

收稿日期: 2018-10-05

修回日期: 2018-10-30

接受日期: 2018-11-08

在线出版日期: 2019-01-28

### Purinergic signaling in inflammatory bowel disease

Wei-Shang Hu, Si-Hui Li, Qiao-Feng Wu

Wei-Shang Hu, Si-Hui Li, Qiao-Feng Wu, School of Acupuncture and Tuina, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81873386 and No. 81330087; Science and Technology Department of Sichuan Province, No. 2018JY0095; Education Department of Sichuan Province, No. 18TD0018.

Corresponding author: Qiao-Feng Wu, Researcher, School of Acupuncture and Tuina, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 37 Shierqiao, Jinniu District, Chengdu 610075, Sichuan Province, China. 20052023@cdutcm.edu.cn

Received: 2018-10-05

Revised: 2018-10-30

Accepted: 2018-11-08

Published online: 2019-01-28

### Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic, relapsing, inflammatory disease of the gut. In recent years, its incidence has continued to rise. So far, the exact cause of IBD is still unknown. Purinergic signaling is widely involved in the body's inflammatory immune response and is closely related to the occurrence of pain. A growing body of evidence indicates that purinergic signaling and its receptor system play an important role in IBD, and are widely involved in the development of IBD, which provides a new idea for its treatment. This article reviews the role of purinergic signaling in IBD.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Purinergic signaling; Purinergic receptor; Immune inflammation; Pain

Hu WS, Li SH, Wu QF. Purinergic signaling in inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(2): 125-130

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i2/125.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i2.125>

### 摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性、复发性、炎症性肠道疾病. 近年来其发病率持续上升, 到目前为止, IBD的确切发病原因仍未知. 嘌呤能信号广泛参与机体的炎症免疫反应, 与疼痛的发生也密切相关. 越来越多的证据显示, 嘌呤信号及其受体系统在IBD中占有重要地位, 广泛参与了IBD的发生发展, 也为其治疗提供了新的思路. 本文就嘌呤能信号在IBD中的作用及相关靶向治疗药物发展进行了综述, 以为相关研究提供线索.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 炎症性肠炎; 嘌呤能信号; 嘌呤能受体; 免疫炎症; 疼痛

**核心提要:** 近年来, 嘌呤能信号在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)中的作用越来越受到研究人员的重视. 本文通过综述嘌呤能信号在免疫、疼痛等机制参与IBD的病理过程及以嘌呤能受体为靶点的药物研究进展, 为IBD发病机理及治疗研究提供线索.

胡伟尚, 李思慧, 吴巧凤. 嘌呤能信号在炎症性肠病中的作用研究. 世界华人消化杂志 2019; 27(2): 125-130

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i2/125.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i2.125>

## 0 引言

嘌呤能信号是指三磷酸腺苷等内源性核苷、核苷酸及其作用受体所构成的嘌呤能信号转导系统, 该系统参与机体组织器官多种功能的调节, 涉及机体各系统多种疾病的病理过程<sup>[1]</sup>. 嘌呤能信号通过嘌呤受体触发的信号通路可完成各种功能-从作为神经递质, 到自体分泌和旁分泌信号传导, 甚至细胞激活和参与免疫反应. 其中由腺苷激活的嘌呤能受体家族为P1受体, 该家族包含4个受体亚型: A1、A2A、A2B和A3受体; 由ATP激活的嘌呤能受体家族为P2受体家族, 包含两个受体亚型: P2X和P2Y受体. 嘌呤能信号及其受体在肠道神经元系统和上皮细胞中广泛分布和表达, 并通过免疫、疼痛等机制参与炎症性肠病的病理过程, 在炎症性肠病的发病机制中发挥了重要作用. 研究嘌呤能受体在炎症性肠病中的具体作用机制, 将为其治疗提供新的思路和途径. 本文就嘌呤能信号在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)中的作用进行了综述.

## 1 嘌呤能受体在肠道中的分布

**1.1 嘌呤能受体在肠道神经元中的分布** 肠道神经元系统的功能异常与IBD症状中长期的肠道功能障碍密切相关. 据研究显示, 肠炎的严重程度与肠道神经元的密度相关, 且肠道神经系统的异常发育可能会导致IBD的发生. 具体来说, A1受体主要分布于肠肌间神经节的胞体上, 可调控末梢释放乙酰胆碱. 通过A1受体在肠肌间神经节上的表达可对肠收缩功能产生调节, 且A1受体主要在肠神经元水平上参与抑制肠道运动功能的过程. A2B受体肠肌间神经丛上有广泛表达, 并与肠神经胶质细胞的标志物质-胶质纤维酸性蛋白有相类似的分布. A2A受体在肠神经元系统中有广泛表达, 并抑制肠

道神经肌肉的收缩运动. P2X3、P2X7和P2Y1、P2Y2、P2Y6受体在肠道中也有广泛分布和表达, 其中P2X3可促进肠道蠕动运动. P2X7受体通过促进一氧化氮合酶活性抑制兴奋性胆碱能神经元的活动进而抑制肠道神经肌肉的收缩运动<sup>[2]</sup>. P2Y1和P2Y2受体也都参与抑制肠道神经肌肉的收缩运动, 此外, P2Y6受体也促进肠道神经肌肉收缩运动.

**1.2 嘌呤能受体在肠道上皮细胞的分布** 肠道物理屏障的主要构成结构为肠道上皮细胞, 其对维持正常的肠道功能和稳态起着非常重要的作用. 肠道上皮细胞的屏障功能的减弱可增加肠道通透性, 导致肠道免疫细胞与肠道上皮细胞的“交互”异常, 进而引起肠道免疫紊乱, 导致IBD的发生<sup>[3]</sup>.

经研究表明, 腺苷依赖A2B受体来调节肠道上皮细胞中的IL-10水平, 进而影响相应肠道组织损伤及炎症细胞的浸润. A3受体在肠道上皮细胞以及肠肌间神经节中均有不同程度的表达, 但A3水平的高表达有可能是炎症作用的结果. 在肠道上皮细胞中, P2X3、P2X7和P2Y1、P2Y2受体都有广泛表达. P2X3、P2Y1、P2Y2受体能分别促进上皮细胞氯离子、钠离子、碳酸氢离子及氯离子的释放. P2X7在肠道葡萄糖的吸收起促进作用, 且经ATP激活可诱导肠上皮细胞对中性粒细胞的反应迁移. 另外, Annabelle等<sup>[4]</sup>研究证明上皮细胞P2X7受体参与IEC诱导IL-1释放, 介导炎症反应(表1).

## 2 嘌呤能信号系统广泛参与肠道免疫炎症

免疫炎症在IBD的发病机制中起着重要作用, 已有的研究表明免疫缺陷或免疫异常均可导致IBD发病率增高, 且会加重已有病情. 嘌呤能受体广泛分布在肠道神经元系统和肠道上皮细胞中, 在炎症过程中, 免疫细胞激活或肠道上皮细胞受到伤害或死亡时, 细胞能很快释放内源性多种核苷酸分子如ATP、ADP等, 激活相应的嘌呤受体, 进而调节效应免疫细胞迁移和吞噬作用, 调控了IBD的免疫应答过程.

**2.1 嘌呤能信号与T淋巴细胞** 在IBD的病理过程中, T细胞尤其是CD4<sup>+</sup>T细胞明显增多, 激活的T细胞会分泌和释放大量的炎症因子, 从而加重肠道炎症反应. T细胞及Treg细胞在IBD的病理过程中发挥着重要的作用. 炎症环境下, 腺苷信号大量释放, 激活A2A受体, 达到减少炎症细胞的浸润、减少T细胞相关炎症因子的分泌的作用. 同时, 局部堆积的ATP会激活P2X7受体, 从而影响T细胞的分化以及功能, 越成熟的T细胞表达P2X7受体水平越高, 对ATP或NAD<sup>+</sup>的敏感性越强. 故ATP或NAD<sup>+</sup>在不同类型的T细胞中可通过P2X7受体介导不同的效应, 从而影响肠道炎症反应. 另外, 大量相关炎症因子如

表 1 嘌呤能受体在肠道神经元和肠上皮细胞的主要作用<sup>[5]</sup>

分布区域	受体类型							
	P1 受体				P2 受体			
	A1	A2A	A2B	P2X3	P2X7	P2Y1	P2Y2	P2Y6
肠神经元	抑制收缩	抑制收缩	抑制收缩	促进蠕动	抑制收缩	抑制收缩	抑制收缩	促进收缩
肠上皮细胞	-	-	-	促进Cl <sup>-</sup> 释放	促葡萄糖吸收	促进Na <sup>+</sup> 释放	促进Cl <sup>-</sup> /Hco <sub>3</sub> <sup>-</sup> 释放	-

IL-6的释放, 导致P2X7受体介导的信号传导的增加, 有利于T淋巴细胞体内分化为Th17细胞<sup>[6,7]</sup>, 进而影响肠道炎症反应. 另一方面, 炎症环境下, 激活的A2A受体可增强Treg细胞的功能, Treg细胞具有免疫抑制功能, 参与多种免疫性疾病的发生、发展过程<sup>[8]</sup>, 可维持免疫耐受以及保护肠道黏膜. Deaglio等<sup>[9]</sup>认为小鼠Treg细胞表达高水平的胞外酶, 如CD39和CD73, 在降低促炎ATP浓度的同时还会增加局部微环境中抗炎腺苷的浓度. Schenk等<sup>[6]</sup>认为, ATP可激活Treg细胞上的P2X7, 使Treg细胞的抗炎能力降低并促进其凋亡. Figliuolo等<sup>[10]</sup>的研究也证明细胞外ATP-P2X7通路引发Treg细胞的死亡, 从而加重肠道炎症.

**2.2 嘌呤能信号与巨噬细胞及中性粒细胞** 在IBD的急性期, 巨噬细胞和中性粒细胞的数量明显增多, 由于巨噬细胞在肠道内作为主要的吞噬细胞, 故在IBD的发病中具有重要作用<sup>[11]</sup>. A1受体对中性粒细胞和单核细胞的激活上调可能作为炎症级联的初始通道, 促进免疫细胞迁移和激活. A2A受体减少黏膜炎症细胞的浸润, 运用高选择性A2A受体激动剂可以减少中性粒细胞的浸润. A3受体在巨噬细胞及其他免疫细胞中都有表达, 并且A3受体激动剂被认为通过影响AKt和NF-KB通路达到抑制免疫反应的作用. 在UC以及CD鼠模型中可发现P2X7受体的巨噬细胞会明显增多, 进而导致相应炎症因子的增多, 参与IBD的病理反应. Layhadi等<sup>[12]</sup>研究表明, 细胞外ATP通过激活P2X4受体, 促进巨噬细胞分泌CXCL5, 与CXCR2选择性表达的中性粒细胞结合. P2X4受体与P2X7受体相互作用仍然是一个有争议的问题<sup>[13]</sup>. 然而, 这两种P2X受体都被认为是各种炎症性疾病的潜在药物靶点.

**2.3 嘌呤能信号与树突细胞** 树突状细胞在肠道免疫反应的起始和调节中非常重要<sup>[14]</sup>. A1受体在未成熟的树突状细胞上高度表达, 这可能是初始树突状细胞聚集到炎症部位的原因. 活化的成熟树突状细胞也高度表达A2A受体, 刺激多种抗炎途径. 在肠道炎症环境下, 树突细胞的P2X7受体被激活, 通过NLRP3/Caspase-1炎性小体的途径促进IL-1 $\beta$ 的成熟及释放, 进而加重病情. Ben Addi等<sup>[15]</sup>用P2Y12基因敲除小鼠模型, 观察到ADP-P2Y12受

体通路能显著促进树突状细胞对OVA抗原的吞噬和呈递作用, 并激活OVA特异性的体液免疫和细胞免疫应答. 在浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cells, PDCs)中还观察到, ATP等胞外核苷酸分子能显著上调CD86、CD83和CD62L等分子的表达; 进一步分析表明, PDCs高表达多种P2Y嘌呤受体, 暗示ATP等胞外核苷酸通过激活P2Y受体调节了PDCs的成熟分化<sup>[16]</sup>.

**2.4 嘌呤能信号与细胞因子** 细胞因子通过结合相应受体, 调节细胞生长、分化和效应, 调控免疫应答. 在肠道中, 嘌呤能信号与细胞因子水平密切相关. A2A受体的激活可以减少中性粒细胞黏附分子的表达, 从而达到减少黏膜炎症细胞聚集的作用, TNF- $\alpha$ 、MAO和IL-1 $\beta$ 等的产生也会明显减少, 对肠道炎症起保护作用. A2B受体从上皮源性旁分泌中向中性粒细胞发出信号, 是调节肠道上皮的炎症反应的一种手段. 一方面, A2B受体在IBD的病理过程中发挥着促炎的作用, 基因敲除A2B受体或使用其高度拮抗剂均显示促炎因子TNF mRNA水平的降低. 另一方面, A2B受体可介导IL-6分泌, 而IL-6已经被证明可以增加中性粒细胞的细胞内钙含量, 与中性粒细胞脱颗粒相关<sup>[17]</sup>. 因此, 而A3受体激动剂IB-MECA可减少炎症因子、趋化因子的浸润, 并且A3受体可刺激磷脂酶C和细胞内Ca<sup>2+</sup>离子, 特别是在空肠和近端结肠. Kurashima等<sup>[18]</sup>研究表明ATP作用于P2X7受体激活肥大细胞不仅能诱导脱颗粒和炎性细胞因子, 还能诱导趋化因子白三烯B4(LTB4)用于招募炎症细胞(如中性粒细胞)并随后使其恶化肠道炎症. 因此, 以ATP介导的肥大细胞激活为目标可能是一种很有前途的预防和治疗肠道炎症的新策略. Seiffert等<sup>[19]</sup>研究表明不同的P2Y受体对细胞表达黏附分子、分泌炎症因子或调节效应细胞的招募作用, 促进了炎症反应. 比如P2Y6受体可调节多种炎性因子的表达, 如TNF- $\alpha$ 、MCP-1、MIP-1 $\alpha/\beta$ 和IL-6等<sup>[20]</sup>, 并在体内促进单核/巨噬细胞等招募作用, 提高小鼠清除入侵细菌的能力<sup>[21]</sup>.

### 3 嘌呤能信号参与IBD疼痛机制

大量研究发现, 嘌呤能信号在IBD中除了具有强大的炎症和免疫调节作用, 在疼痛信号传导中也扮演着重要角



色。嘌呤能信号可作用于疼痛机制的外周感觉系统以及中枢系统。目前认为内脏高敏感是引起IBD疼痛的主要病理生理机制。内脏感觉通过胞体位于脊髓背根神经节(dorsal root ganglia, DRG)的脊髓内脏传入神经传递到次级感觉神经元, 进而投射到中枢神经系统<sup>[22]</sup>。

**3.1 嘌呤能信号在外周系统的作用机制** 嘌呤能信号在外周系统中参与疼痛主要涉及ATP、嘌呤能受体亚型、初级感觉神经元等。初级感觉神经元除含有相关神经肽外, 也表达特异性ATP受体通道如P2X3, 介导相关电生理和生物反应, 共同参与痛觉的神经传递和调制。在疼痛信号的传递过程中, 大量研究发现, 参与IBD疼痛信号的产生和传导的受体主要是P2X3受体以及P2X2/3亚型受体表达于脊髓背根神经节。研究发现, 在结肠炎模型中, ATP的释放以及介导伤害性感觉神经反应的P2X3及P2X2/3受体得到加强; 表达于结肠肌间神经丛的P2X3受体在肠易激综合征内脏疼痛大鼠模型中有异常的升高<sup>[23]</sup>。这说明P2X3受体的确参与了IBD疼痛及功能障碍的过程。P2X3在疼痛信号传递的具体过程中的参与原理和机制如下: 在炎症环境中, 周围细胞由于受到损伤、内脏牵拉或交感神经兴奋等刺激, 会释放大ATP及其降解产物, 导致其在局部高浓度并向邻近区域扩散<sup>[24]</sup>, 作用于初级传入神经的P2X3受体或者异源性P2X2/3受体, 受体去极化产生动作电位导致疼痛。从黏膜上皮细胞释放的ATP在低阈值肠道感觉神经纤维中激活P2X3受体进而调节肠道反射(包括肠蠕动)引起IBD症状中的腹胀; 同时在高阈值外在感觉神经纤维激活P2X3受体可介导通过感觉神经节到中枢神经系统疼痛中枢的伤害性信息的传导<sup>[23]</sup>, 进而引发内脏高敏感和疼痛。

除P2X3受体外, 其它嘌呤受体可能也参与了IBD疼痛机制, 如研究<sup>[25]</sup>阐明了P2X7受体的激活可促进IBD炎症和细胞死亡。在P2X7受体敲除的动物模型中, 都未观察到相应炎症、疼痛等表现的进展<sup>[26]</sup>。通过应用P2X7受体拮抗剂发现, 其可抑制痛觉信息传递, 降低腹腔注射乙酸致内脏痛大鼠内脏痛指数, 说明P2X7在IBD中存在易化作用。其机制为: 胞外ATP受刺激后与P2X7受体结合, 离子通道开放,  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 内流、 $\text{K}^+$ 外流产生动作电位, P2X7 mRNA以及蛋白表达增多, 脊髓背根神经节GFAP异常表达, 产生伤害性信息传递以及内脏痛效应<sup>[27]</sup>。

**3.2 嘌呤能信号在中枢系统的作用机制** 神经胶质细胞在整个痛觉信息传导和外周神经损伤中扮演重要角色, ATP通过结合嘌呤受体, 激活相关的小神经胶质细胞, 小胶质细胞对周围组织损伤反应迅速, 首先表现为吞噬细胞表型, 其次会释放大ATP炎症介质, 这种促炎细胞外

环境有助于IBD慢性炎症性疼痛的形成。大量的研究发现, 疼痛等感觉信息的传导与痛觉敏化的形成过程中, 小胶质细胞表面P2X4、P2X7、P2Y12受体的活化起到了重要作用<sup>[24,26-29]</sup>。小胶质细胞表面的P2X4、P2X7、P2Y12受体等被激活均可使磷酸化p38MAPK表达增强<sup>[30]</sup>。P2X4、P2X7、P2Y12三种不同类型的受体激活后的嘌呤信号通路, 可被细胞内的p38MAPK整合成共同的路径, 进一步引导下游信号分子、细胞因子等的合成与释放而致内脏痛。

#### 4 嘌呤能信号及其受体为靶点的药物

目前, 嘌呤能信号及其受体被认为是治疗炎症性肠病的潜在靶点。但在相关药物的研制方面, 目前大部分研究局限于动物实验阶段。

**4.1 P1受体靶向药物** 大多数的实验模型研究认为A2A受体激动剂对肠道炎症具有显著有益作用。A2A受体激动剂ATL-146<sup>[31]</sup>和ATL-313<sup>[32]</sup>显著降低了结肠黏膜炎症、促炎细胞因子水平和白细胞浸润, 并提高了抗炎细胞因子水平。最近, Pallio等<sup>[33]</sup>证实了A2A受体激动剂刺激脱氧核糖核苷酸在两种实验性结肠炎模型中可对抗出血性腹泻, 恢复受损上皮和黏膜完整性。

Kolachala等<sup>[34]</sup>发现A2B受体拮抗剂ATL-801对实验性结肠炎小鼠炎症参数有一定的改善作用, 对疾病进展有益。但Frick等<sup>[35]</sup>报道了A2B受体拮抗剂PSB1115在dss诱导结肠炎急性期产生的有害影响, 因此质疑A2B受体拮抗剂在IBD治疗中的疗效。

另一种有希望的治疗肠道炎症疾病的方法是A3A受体激动剂的药理刺激。Ren等<sup>[36]</sup>的一项研究说明A3A受体激动剂的药理刺激具有抑制DSS结肠炎小鼠的结肠内上皮细胞NF- $\kappa$ B通路作用, NF- $\kappa$ B的抑制激活和I $\kappa$ B $\alpha$ 磷酸化可引起结肠上皮促炎细胞因子的炎症表达减少。

**4.2 P2受体靶向药物** P2X7受体拮抗剂AZD9056是唯一在临床实验中展现良好疗效的嘌呤能受体靶向药。Eser等<sup>[37]</sup>进行了一项研究对象为34名患者(24例AZD9056例, 10例安慰剂)进行了一项临床双盲随机对照IIa期研究, 以评估口服P2X7受体拮抗剂AZD9056在中度至重度CD患者中的疗效和安全性。结果显示AZD9056耐受性良好, 无严重不良事件报告。AZD9056有潜力改善中度至重度CD患者的症状, 特别是腹痛较为明显的炎症性肠病患者。

另外, 在大鼠三硝基苯磺酸结肠炎模型中, 使用P2X7受体抑制剂A740003可降低 $\tau$ 细胞和巨噬细胞在固有层的浸润, 随后降低组织TNF和IL-1 $\beta$ 浓度, 从而减轻炎症程度<sup>[38]</sup>。

## 5 结论

随着对嘌呤能信号在IBD中的作用研究的深入, 越来越多的研究开始关注这一领域, 以期找到新的靶向治疗药物。但是, 目前嘌呤能信号在IBD中的确切作用机制仍不清楚, 除了参与免疫、疼痛等病理环节, 嘌呤信号系统是否还通过神经-内分泌-免疫网络或脑肠轴等参与IBD? 肠道菌群等新兴领域是否与嘌呤信号系统密切相关? 这些问题都有待进一步研究。总之, 随着相关领域的深入探索, 作为机体内广泛存在的物质和信号基础, 嘌呤信号在IBD发病及治疗中的作用将越来越明晰。

## 6 参考文献

- Fountain SJ. Primitive ATP-activated P2X receptors: discovery, function and pharmacology. *Front Cell Neurosci* 2013; 7: 247 [PMID: 24367292 DOI: 10.3389/fncel.2013.00247]
- Antonoli L, Giron MC, Colucci R, Pellegrini C, Sacco D, Caputi V, Orso G, Tuccori M, Scarpignato C, Blandizzi C, Fornai M. Involvement of the P2X7 purinergic receptor in colonic motor dysfunction associated with bowel inflammation in rats. *PLoS One* 2014; 9: e116253 [PMID: 25549098 DOI: 10.1371/journal.pone.0116253]
- Coskun M. Intestinal epithelium in inflammatory bowel disease. *Front Med (Lausanne)* 2014; 1: 24
- Cesaro A, Brest P, Hofman V, Hébuterne X, Wildman S, Ferrua B, Marchetti S, Doglio A, Vouret-Craviari V, Galland F, Naquet P, Mograbi B, Unwin R, Hofman P. Amplification loop of the inflammatory process is induced by P2X7R activation in intestinal epithelial cells in response to neutrophil transepithelial migration. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 299: G32-G42 [PMID: 20185692 DOI: 10.1152/ajpgi.00282.2009]
- Dal Ben D, Antonoli L, Lambertucci C, Fornai M, Blandizzi C, Volpini R. Purinergic Ligands as Potential Therapeutic Tools for the Treatment of Inflammation-Related Intestinal Diseases. *Front Pharmacol* 2018; 9: 212 [PMID: 29593540 DOI: 10.3389/fphar.2018.00212]
- Schenk U, Frascoli M, Proietti M, Geffers R, Traggiai E, Buer J, Ricordi C, Westendorf AM, Grassi F. ATP inhibits the generation and function of regulatory T cells through the activation of purinergic P2X receptors. *Sci Signal* 2011; 4: ra12 [PMID: 21364186 DOI: 10.1126/scisignal.2001270]
- Piconese S, Gri G, Tripodo C, Musio S, Gorzanelli A, Frossi B, Pedotti R, Pucillo CE, Colombo MP. Mast cells counteract regulatory T-cell suppression through interleukin-6 and OX40/OX40L axis toward Th17-cell differentiation. *Blood* 2009; 114: 2639-2648 [PMID: 19643985 DOI: 10.1182/blood-2009-05-220004]
- Haskó G, Linden J, Cronstein B, Pacher P. Adenosine receptors: therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 759-770 [PMID: 18758473 DOI: 10.1038/nrd2638]
- Deaglio S, Dwyer KM, Gao W, Friedman D, Usheva A, Erat A, Chen JF, Enjyoji K, Linden J, Oukka M, Kuchroo VK, Strom TB, Robson SC. Adenosine generation catalyzed by CD39 and CD73 expressed on regulatory T cells mediates immune suppression. *J Exp Med* 2007; 204: 1257-1265 [PMID: 17502665 DOI: 10.1084/jem.20062512]
- Figliuolo VR, Savio LEB, Safya H, Nanini H, Bernardazzi C, Abalo A, de Souza HSP, Kanellopoulos J, Bobé P, Coutinho CMLM, Coutinho-Silva R. P2X7 receptor promotes intestinal inflammation in chemically induced colitis and triggers death of mucosal regulatory T cells. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2017; 1863: 1183-1194 [PMID: 28286160 DOI: 10.1016/j.bbdis.2017.03.004]
- Granstein RD, Ding W, Huang J, Holzer A, Gallo RL, Di Nardo A, Wagner JA. Augmentation of cutaneous immune responses by ATP gamma S: purinergic agonists define a novel class of immunologic adjuvants. *J Immunol* 2005; 174: 7725-7731 [PMID: 15944274]
- Layhadi JA, Turner J, Crossman D, Fountain SJ. ATP Evokes Ca<sup>2+</sup> Responses and CXCL5 Secretion via P2X4 Receptor Activation in Human Monocyte-Derived Macrophages. *J Immunol* 2018; 200: 1159-1168 [PMID: 29255078 DOI: 10.4049/jimmunol.1700965]
- Schneider M, Prudic K, Pippel A, Klapperstück M, Braam U, Müller CE, Schmalzing G, Markwardt F. Interaction of Purinergic P2X4 and P2X7 Receptor Subunits. *Front Pharmacol* 2017; 8: 860 [PMID: 29213241 DOI: 10.3389/fphar.2017.00860]
- Schnurr M, Toy T, Shin A, Hartmann G, Rothenfusser S, Soellner J, Davis ID, Cebon J, Maraskovsky E. Role of adenosine receptors in regulating chemotaxis and cytokine production of plasmacytoid dendritic cells. *Blood* 2004; 103: 1391-1397 [PMID: 14551144 DOI: 10.1182/blood-2003-06-1959]
- Ben Addi A, Cammarata D, Conley PB, Boeynaems JM, Robaye B. Role of the P2Y12 receptor in the modulation of murine dendritic cell function by ADP. *J Immunol* 2010; 185: 5900-5906 [PMID: 20952684 DOI: 10.4049/jimmunol.0901799]
- Shin A, Toy T, Rothenfusser S, Robson N, Vorac J, Dauer M, Stuplich M, Endres S, Cebon J, Maraskovsky E, Schnurr M. P2Y receptor signaling regulates phenotype and IFN- $\alpha$  secretion of human plasmacytoid dendritic cells. *Blood* 2008; 111: 3062-3069 [PMID: 17993619 DOI: 10.1182/blood-2007-02-071910]
- Sitaraman SV, Merlin D, Wang L, Wong M, Gewirtz AT, Si-Tahar M, Madara JL. Neutrophil-epithelial crosstalk at the intestinal lumenal surface mediated by reciprocal secretion of adenosine and IL-6. *J Clin Invest* 2001; 107: 861-869 [PMID: 11285305 DOI: 10.1172/JCI11783]
- Kurashima Y, Amiya T, Nochi T, Fujisawa K, Haraguchi T, Iba H, Tsutsui H, Sato S, Nakajima S, Iijima H, Kubo M, Kunisawa J, Kiyono H. Extracellular ATP mediates mast cell-dependent intestinal inflammation through P2X7 purinoceptors. *Nat Commun* 2012; 3: 1034 [PMID: 22948816 DOI: 10.1038/ncomms2023]
- Seiffert K, Ding W, Wagner JA, Granstein RD. ATPgammaS enhances the production of inflammatory mediators by a human dermal endothelial cell line via purinergic receptor signaling. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1017-1027 [PMID: 16410784 DOI: 10.1038/sj.jid.5700135]
- Elliott MR, Chekeni FB, Trampont PC, Lazarowski ER, Kadl A, Walk SF, Park D, Woodson RI, Ostankovich M, Sharma P, Lysiak JJ, Harden TK, Leitinger N, Ravichandran KS. Nucleotides released by apoptotic cells act as a find-me signal to promote phagocytic clearance. *Nature* 2009; 461: 282-286 [PMID: 19741708 DOI: 10.1038/nature08296]
- Zhang Z, Wang Z, Ren H, Yue M, Huang K, Gu H, Liu M, Du B, Qian M. P2Y(6) agonist uridine 5'-diphosphate promotes host defense against bacterial infection via monocyte chemoattractant protein-1-mediated monocytes/macrophages recruitment. *J Immunol* 2011; 186: 5376-5387 [PMID: 21444765 DOI: 10.4049/jimmunol.1002946]
- 杨静. 肠炎后内脏高敏感分子调控异常的实验研究. 济南: 山东大学 2011; 3-7 [DOI: 10.7666/d.y1939471]
- Burnstock G. Purinergic Signalling in the Gut. *Adv Exp Med*

- 24 Biol 2016; 891: 91-112 [PMID: 27379638 DOI: 10.1007/78-3-319]  
卢筱潇, 赵征宇, 周奇志. 针刺镇痛时间特征的穴区嘌呤信号响应机理研究. 成都中医药大学, 2015
- 25 Gulbransen BD, Bashashati M, Hirota SA, Gui X, Roberts JA, MacDonald JA, Muruve DA, McKay DM, Beck PL, Mawe GM, Thompson RJ, Sharkey KA. Activation of neuronal P2X7 receptor-pannexin-1 mediates death of enteric neurons during colitis. *Nat Med* 2012; 18: 600-604 [PMID: 22426419 DOI: 10.1038/nm.2679]
- 26 Hughes JP, Hatcher JP, Chessell IP. The role of P2X in pain and inflammation. *Purinergic Signal* 2007; 3: 163-169 [PMID: 18404430 DOI: 10.1007/s11302-006-9031-1]
- 27 朱启城. 艾灸“大肠俞”对大鼠背根神经节P2X7受体介导内脏痛敏的作用研究. 南昌大学医学院基础医学院 2013; 18-21
- 28 Bernier LP, Ase AR, Boué-Grabot É, Séguéla P. Inhibition of P2X4 function by P2Y6 UDP receptors in microglia. *Glia* 2013; 61: 2038-2049 [PMID: 24123515 DOI: 10.1002/glia.22574]
- 29 Horváth G, Göllöncsér F, Csölle C, Király K, Andó RD, Baranyi M, Koványi B, Máté Z, Hoffmann K, Algaier I, Baqi Y, Müller CE, Von Kügelgen I, Sperlágh B. Central P2Y12 receptor blockade alleviates inflammatory and neuropathic pain and cytokine production in rodents. *Neurobiol Dis* 2014; 70: 162-178 [PMID: 24971933 DOI: 10.1016/j.nbd.2014.06.011]
- 30 郭鑫, 于天源, 贾文端, 马驰, 陶艳红. 周围神经损伤中P2Y12受体-p38MAPK通路的研究进展. 现代生物医学进展 2016; 31: 6186-6191 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2016.31.049]
- 31 Naganuma M, Wiznerowicz EB, Lappas CM, Linden J, Worthington MT, Ernst PB. Cutting edge: Critical role for A2A adenosine receptors in the T cell-mediated regulation of colitis. *J Immunol* 2006; 177: 2765-2769 [PMID: 16920910 DOI: 10.4049/jimmunol.177.5.2765]
- 32 Odashima M, Bamias G, Rivera-Nieves J, Linden J, Nast CC, Moskaluk CA, Marini M, Sugawara K, Kozaiwa K, Otaka M, Watanabe S, Cominelli F. Activation of A2A adenosine receptor attenuates intestinal inflammation in animal models of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2005; 129: 26-33 [PMID: 16012931]
- 33 Paulino AS, Palombit K, Cavriani G, Tavares-de-Lima W, Mizuno MS, Marosti AR, da Silva MV, Girotti PA, Liberti EA, Castelucci P. Effects of ischemia and reperfusion on P2X2 receptor expressing neurons of the rat ileum enteric nervous system. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 2262-2275 [PMID: 21409380 DOI: 10.1007/s10620-011-1588-z]
- 34 Kolachala V, Asamoah V, Wang L, Obertone TS, Ziegler TR, Merlin D, Sitaraman SV. TNF-alpha upregulates adenosine 2b (A2b) receptor expression and signaling in intestinal epithelial cells: a basis for A2bR overexpression in colitis. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 2647-2657 [PMID: 16322943 DOI: 10.1007/s00018-005-5328-4]
- 35 Frick JS, MacManus CF, Scully M, Glover LE, Eltzschig HK, Colgan SP. Contribution of adenosine A2B receptors to inflammatory parameters of experimental colitis. *J Immunol* 2009; 182: 4957-4964 [PMID: 19342675 DOI: 10.4049/jimmunol.0801324]
- 36 Ren T, Tian T, Feng X, Ye S, Wang H, Wu W, Qiu Y, Yu C, He Y, Zeng J, Cen J, Zhou Y. An adenosine A3 receptor agonist inhibits DSS-induced colitis in mice through modulation of the NF-κB signaling pathway. *Sci Rep* 2015; 5: 9047 [PMID: 25762375 DOI: 10.1038/srep09047]
- 37 Eser A, Colombel JF, Rutgeerts P, Vermeire S, Vogelsang H, Braddock M, Persson T, Reinisch W. Safety and Efficacy of an Oral Inhibitor of the Purinergic Receptor P2X7 in Adult Patients with Moderately to Severely Active Crohn's Disease: A Randomized Placebo-controlled, Double-blind, Phase IIa Study. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 2247-2253 [PMID: 26197451 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000514]
- 38 Marques CC, Castelo-Branco MT, Pacheco RG, Buongusto F, do Rosário A Jr, Schanaider A, Coutinho-Silva R, de Souza HS. Prophylactic systemic P2X7 receptor blockade prevents experimental colitis. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842: 65-78 [PMID: 24184714 DOI: 10.1016/j.bbadis.2013.10.012]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

