

腺苷的免疫调节功能

万萍, 陈昊, 白爱平

万萍, 陈昊, 白爱平, 南昌大学第一附属医院消化内科 江西省南昌市 330006

白爱平, 副教授, 主要从事炎症性肠病的研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81270472, 81070310

江西省青年科学家培养对象计划基金资助项目

作者贡献分布: 本文综述由万萍与陈昊完成; 白爱平审校。

通讯作者: 白爱平, 副教授, 330006, 江西省南昌市东湖区永外正街17号, 南昌大学第一附属医院消化内科. baiap@163.com

收稿日期: 2014-03-06 修回日期: 2014-04-18

接受日期: 2014-04-28 在线出版日期: 2014-06-18

Immunoregulatory effects of adenosine

Ping Wan, Hao Chen, Ai-Ping Bai

Ping Wan, Hao Chen, Ai-Ping Bai, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81270472 and 81070310; Young Scientist Training Program Foundation of Jiangxi Province

Correspondence to: Ai-Ping Bai, Associate Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital, Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. baiap@163.com

Received: 2014-03-06 Revised: 2014-04-18

Accepted: 2014-04-28 Published online: 2014-06-18

Abstract

Adenosine, a purine nucleoside, is involved in local and systemic inflammatory responses. Adenosine plays a pivotal role in the modulation of differentiation, maturation and migration of immune cells (neutrophils, macrophages, dendritic cells, lymphocytes, etc.), as well as in the secretion of cytokines and chemokines by activating four G protein-coupled receptors (A1, A2A, A2B, and A3) which are expressed by a variety of immune cells. The development of selective agonists and antagonists of adenosine receptors has advanced the current understanding on the multiple functions of adenosine in immunologic responses and related diseases. This article reviews the metabolism of adenosine and its effects on immune cells and inflammatory diseases via adenosine receptors.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Adenosine; Immune cells; Immune regulation

Wan P, Chen H, Bai AP. Immunoregulatory effects of adenosine. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(17): 2379-2384 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2379.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2379>

摘要

腺苷是一种嘌呤核苷, 通过与细胞膜上相应的G蛋白耦联受体(A1、A2A、A2B和A3)结合, 调节免疫细胞(中性粒细胞、巨噬细胞与树突状细胞及淋巴细胞等)的分化成熟与迁移及细胞因子、趋化因子的释放, 从而调节局部与全身炎症反应。选择性腺苷受体激动剂与拮抗剂的出现, 加深了人类对腺苷的免疫调节功能及腺苷与疾病关系的认识。本文介绍了腺苷在体内的代谢过程及其通过与相应受体结合调节各种免疫细胞的功能及疾病的发病。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 腺苷; 免疫细胞; 免疫调节

核心提示: 腺苷是一种嘌呤核苷, 通过与细胞膜上相应的G蛋白耦联受体(A1、A2A、A2B和A3)结合, 调节固有免疫及适应性免疫反应。调节免疫细胞的分化成熟及细胞因子、趋化因子的释放, 从而抑制炎症、保护受损组织周围正常细胞的作用。

万萍, 陈昊, 白爱平. 腺苷的免疫调节功能. 世界华人消化杂志 2014; 22(17): 2379-2384 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2379.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i17.2379>

0 引言

腺苷作为一种靶向分子, 通过与细胞膜上特定的G蛋白耦联受体家族(即: 腺苷A1、A2A、A2B和A3受体)结合调节免疫反应^[1]。在正常生理过程中, 腺苷是以极低浓度(30-300 nmol/L)存在于细胞外。然而, 当机体受到损伤或其他不利因素(如: 炎症、缺血等)影响时细胞内与细胞外

■背景资料

腺苷通过作用于其相应的受体发挥免疫调节作用。腺苷所作用的受体不同, 对机体的具体调节作用就不同。腺苷对机体的整体免疫调节作用是抗炎作用, 且主要是通过腺苷A2A受体结合介导的。目前, 大量疾病的治疗效果不尽如人意, 疾病反复发作, 药物不良反应大, 医疗费用高昂, 生活质量差, 这些都困扰着人们。新的治疗方法将给患者带来福音。

■同行评议者

刘占举, 教授, 同济大学附属上海市第十人民医院

■ 研发前沿

腺苷作用于4种腺苷受体发挥免疫调节功能,其免疫调节作用机制及可能的临床用途成为研究热点,腺苷能否安全可靠的治疗为目前研究的重点。

的腺苷浓度迅速升高(从纳摩尔水平升高到微摩尔水平),与固有免疫细胞和适应性免疫细胞表面的特异受体结合,下调免疫反应^[2]。大量的研究证实,腺苷具有抑制炎症、保护受损组织周围正常细胞的作用^[3]。故本文将对腺苷的免疫调节功能进行综述。

1 腺苷的代谢

腺苷是一种嘌呤代谢物。在正常生理情况下,腺苷主要是由细胞内S-腺苷同型半胱氨酸水解酶水解S-腺苷同型半胱氨酸产生,且其一旦产生,就会在腺苷脱氨酶(adenosine deaminase, ADA)的作用下代谢成肌酐,进而代谢成尿酸;也可受到腺苷激酶作用转化为一磷酸腺苷(adenosine monophosphate, AMP)。由于腺苷半衰期极短,所以在正常情况下不会发挥强大的抗炎作用。然而,在急性炎症或缺血、缺氧等情况下,参与腺苷代谢的核苷酸酶主要是CD39(胞膜三磷酸/二磷酸核苷酸水解酶家族成员)和CD73(胞膜-5'-核苷酸酶),他们在细胞膜上的表达水平较正常生理情况下增多。其过程为:细胞分泌的大量的二/三磷酸腺苷及三磷酸尿苷(ADP/ATP及UTP),在CD39的去磷酸作用下,产生AMP,随后在CD73的催化下,AMP脱磷酸变成腺苷,从而使细胞外腺苷浓度迅速上升^[4-6]。细胞外腺苷的浓度迅速上升,除与细胞产生增多有关外,还与腺苷激酶受到抑制阻断其分解代谢有关^[7]。Cabrita等^[8]提出,腺苷在细胞外的浓度还受到细胞膜上转运体(平衡型与浓度依赖型转运体)的调节,平衡型核苷转运体顺浓度梯度双向转运核苷,浓度依赖型核苷转运体逆浓度梯度单向转运核苷。最近也有学者证实了这一观点,即腺苷在细胞外的浓度受到此两种转运体调控^[9]。

2 腺苷的作用机制

腺苷可通过与特异的嘌呤受体(P1受体)结合调节免疫功能,该受体可分为4种,即A1、A2A、A2B及A3受体,均为G蛋白耦联受体超家族成员^[10],有其独特的药理学作用及组织分布特点。Jacobson等^[11]提出,4种腺苷受体亲和力不同,A2B受体亲和力最低,A1和A2A受体亲和力最高,而A3受体亲和力居中。因此,生理条件下的腺苷浓度可激活A1、A2A、A3受体,而只有在病理条件下才能激活A2B受体^[12]。经典的腺苷信号通路是:A2A、A2B受体与Gs结合,在腺苷刺激下激活腺苷酸环化酶(adenylyl cyclase, AC),促进第二

信使cAMP的生成。而A1、A3受体与Gi结合后,抑制AC的活性,使第二信使cAMP的产生减少,发挥相应的生物学作用^[13]。腺苷与4种受体结合后也可以与丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)信号通路耦联,从而调节细胞的分化、成熟与存活^[14]。然而,Power Coombs等^[15]认为其免疫抑制作用机制为:腺苷与白细胞上的腺苷受体结合主要通过调节Toll样受体介导细胞因子的释放,部分通过cAMP调节细胞内PKA来调节细胞因子的释放。最近有学者证实腺苷也可通过抑制核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)信号通路,抑制CD4⁺ T细胞炎性细胞因子及化学因子的释放,发挥强大的抗炎作用^[16]。

腺苷的4种受体在调节机体免疫反应过程中除上述的共同信号通路外,他们都有各自独特的信号通路,从而可能发挥不同的免疫调节作用。腺苷作用于A1与A3腺苷受体能激活磷脂酶C(phospholipase C, PLC),并使Ca²⁺从细胞内释放出来,从而发挥相应的生理作用^[17]。A2A腺苷受体通过降低促炎症细胞因子白介素-2(interleukin, IL-2)与干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) mRNA稳定性,减少其表达,抑制T细胞在结肠炎中的炎症作用^[18]。Ryzhov等^[19]提出A2B受体可作用于Gq而诱导磷脂酶C的产生,从而通过Gs与Gq两条途径有效地促进肥大细胞产生与分泌IL-4。

3 腺苷与免疫反应

免疫系统包括固有免疫系统与适应性免疫系统,他们在防御外来病原的入侵及清除体内抗原上发挥重要作用。然而,过度免疫反应则会导致正常组织损伤。在哺乳动物,几乎所有细胞均可分泌腺苷并表达腺苷受体。首次证明细胞外的腺苷具有免疫抑制作用是在19世纪70年代^[20]。腺苷可作用于固有免疫系统及适应性免疫系统,从而调节免疫反应。

3.1 腺苷与固有免疫系统

3.1.1 腺苷与中性粒细胞:中性粒细胞可产生多种氧化酶(髓过氧化物酶、自由基等)与活性氧消灭病菌,吞噬损伤细胞,并释放细胞因子促使其他炎症细胞聚集到该部位。在机体炎症过程中,中性粒细胞分泌腺苷及其前体物质,从而调节炎症反应。

在炎症初期腺苷浓度较低,处于纳摩尔浓度水平时,激活高亲和力受体A1与A3受体,促进中

性粒细胞的聚集及吞噬作用, 促进炎症发展. 在炎症进展过程中, 细胞外腺苷浓度增高, 激活低亲和力A₂(A_{2A}、A_{2B})受体, 抑制中性粒细胞的吞噬、脱颗粒、氧化爆发, 从而限制组织过度损伤并加强内皮细胞屏障功能, 发挥抗炎作用^[21]. Butler等^[22]指出A₃受体也可抑制中性粒细胞的粘附与迁移而发挥一定的抗炎作用.

3.1.2 腺苷与单核巨噬细胞系统: 单核巨噬细胞系统是炎症反应的主要参与细胞. 血液循环中的单核细胞进入组织后分化为巨噬细胞或树突细胞^[23], 从而发挥吞噬及杀菌作用, 清除体内毒性复合物, 并将抗原呈递给T细胞, 发挥免疫反应. 然而, 当其免疫作用过度时则可导致正常组织遭到破坏甚至发展为慢性炎症. 在应激及炎症情况下, 细胞外增多的腺苷可调节单核巨噬系统细胞的分化与成熟.

腺苷与A₁受体结合促进单核细胞分化为多核巨细胞, 而作用于A₂受体则抑制单核细胞分化为多核巨细胞, 且可抑制IL-12炎症蛋白-1 α 、一氧化氮、超氧化物及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等促炎细胞因子产生, 增加抗炎因子IL-10的分泌^[24]. 腺苷的A_{2B}受体促使单核细胞分化为异常的树突细胞, 该种树突细胞不能诱导T细胞增殖. 不成熟的树突细胞高度表达A₁与A_{2A}受体, 与腺苷结合后促使树突细胞向炎症部位迁移. 然而, 成熟的树突细胞膜上高表达的A_{2A}受体与腺苷结合后, 减少促炎细胞因子(如: IL-6、IL-12和IFN- α)的产生而发挥抗炎作用^[25]. 然而最近有学者提出腺苷主要识别未成熟树突细胞表面的A₁与A₃受体, 识别成熟树突细胞表面的A₂受体, 而发挥免疫抑制及免疫调节作用^[26]. 因此对于腺苷通过调控树突细胞发挥抗炎作用这一观点, 目前基本上达成共识. 而对于树突细胞分化成熟阶段表达腺苷受体的情况, 目前仍有争议, 有待进一步的研究.

3.2 腺苷与适应性免疫系统 各种T淋巴细胞是机体获得性免疫反应的实行细胞, 在机体特异性免疫应答中发挥重要的作用. 有资料表明, T细胞主要表达A_{2A}与A_{2B}受体^[27]. 在炎症条件下, 淋巴细胞表面的A_{2A}与A_{2B}受体表达增加, 腺苷与淋巴细胞上的A_{2A}受体结合抑制淋巴细胞迁出血管, 减少IL-2、TNF- α 及IFN- γ 等细胞因子产生, 并抑制T细胞的增殖、迁移、存活, 从而发挥抗炎作用^[28]. 腺苷作用于Treg细胞, 通过降低血管内皮表达的E选择素和P选择素而阻断效应T细胞与内皮的相互作用, 从而发挥抗炎作

用, 而缺乏腺苷的Treg细胞的免疫抑制功能则减弱^[29].

4 腺苷与疾病

4.1 腺苷与炎症性肠病 腺苷在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)中的作用由相应的受体决定. 2008年Kolachala等^[30]证实A_{2B}腺苷受体在结肠炎疾病中有促炎症作用, 从而推测其受体拮抗剂能够用于治疗急性IBD的可能. 然而, Frick等^[31]发现A_{2B}腺苷受体能够诱导DSS结肠炎小鼠产生IL-10抗炎因子, 从而得出肠道上皮细胞表达的A_{2B}腺苷受体为内源性保护分子. 因此, A_{2B}腺苷受体在小鼠结肠炎模型中, 是有致病作用还是抗炎作用仍不明确, 有待进一步的研究. 2003年Mabley等^[32]提出A₃腺苷受体激动剂IB-MECA能减少DSS及IL-10基因敲除结肠炎小鼠肠道炎症细胞的浸润与肠道损伤并减少炎性细胞因子与化学因子的产生. 从而提出A₃腺苷受体具有抗结肠炎的作用. 次年, Sullivan等^[33]则提出IB-MECA的抗脂多糖所致的败血症及毒血症的作用可能是由于其与A_{2A}受体结合所导致的. 2011年Ren等^[34]通过使用敲除A₃腺苷受体的小鼠模型, 得出激活突触前膜上的A₃腺苷受体可调节神经递质的释放, 使肠道运动、排空及集团蠕动变慢, 从而促使粪便滞留. 并且A₃受体的激活会加重DSS所致的结肠炎及组织损伤.

4.2 腺苷与其他疾病 腺苷不仅在炎症性肠病中发挥免疫调节作用.

Day等^[35]通过使用腺苷A_{2A}受体激动剂与拮抗剂及使用腺苷A_{2A}受体敲除基因小鼠发现, 激活腺苷A_{2A}受体, 可抑制T细胞表达IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、INF- β 、INF- γ 等炎症因子, 并抑制单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)的生成, 从而抑制缺血再灌注损伤中肝脏的炎症过程. 得出腺苷作用于A_{2A}受体在缺血再灌注损伤中具有保护肝脏的作用. 最近也有学者得出腺苷具有保护肝脏缺血再灌注损伤, 同时得出腺苷的保护作用不依赖于腺苷受体^[36]. 腺苷不仅在肝脏缺血再灌注损伤中具有保护作用, 其保护作用也可表现在肾脏、神经系统及心脏的缺血再灌注损伤^[37,38]. 如腺苷在心肌缺血再灌注损伤中, 可通过抑制AMPK及P38 MAPK两种激酶, 阻滞心肌糖酵解及保护心肌, 改善左室功能^[39].

肿瘤性疾病的手术切除率低, 术后复发率高, 死亡率高, 为探索新的治疗方法, 有学者研

■ 相关报道

国外Sun等报导腺苷在组织急性损伤过程中具有强大的抗炎作用及组织保护作用. 但在慢性炎症过程中则发挥促炎作用及损伤组织作用. 腺苷的不同作用归因于其受体的表达水平的变化, 并进一步提出在慢性炎症中腺苷A_{2B}受体具有促炎作用.

■创新盘点

本文从腺苷的代谢、作用机制、免疫反应及腺苷与疾病四个方面对腺苷的免疫调节作用进行了说明,分析了近年来国内外对腺苷免疫调节的上述四个方面的研究进展,探讨了腺苷今后的研究发展方向及其可能的临床用途,加深了对腺苷免疫调节功能的认识。

究了腺苷与肿瘤的关系.如肿瘤细胞可通过下调ADA表达,使得肿瘤局部的腺苷水平增高,发挥免疫抑制作用,从而有利于肿瘤细胞的免疫逃逸^[40].然而也有研究表明腺苷可通过上调抑癌基因*p53*的表达,阻滞细胞周期的进展,增加促凋亡蛋白的表达,减少抗凋亡蛋白的表达,诱导凋亡的发生,而达到抑制前列腺癌细胞生长^[41].有进一步的资料表明腺苷的抑癌作用是通过作用于腺苷A3受体,上调抑癌基因*p53*的表达,引起半胱天冬酶-9及半胱天冬酶-3的激活,而诱导人类肺癌细胞的凋亡^[42].

大量的免疫细胞参与了动脉粥样硬化的形成过程,腺苷通过A2A、A2B受体调节单核巨噬细胞在间质的聚集,调节动脉粥样硬化病变的发展^[43,44].腺苷作用于A2B受体通过固醇调节原件结合蛋白-1(sterol regulatory element binding protein-1, SREBP-1)及其下游靶点ACC及FAS,降血脂及抗动脉粥样斑块形成,从而发挥抗动脉粥样硬化的作用^[45].且腺苷作用于A2A受体,上调ABCA1(ATP binding cassette transporter A1), ABCG1(ATP binding cassette transporter G1), 27-羟化酶(27-hydroxylase),促进细胞内的胆固醇或磷脂的转运及代谢,并抑制脂肪积聚于巨噬细胞,减少泡沫细胞的形成,而抗动脉粥样硬化^[46].Teng等^[47]通过使用A1腺苷受体与载脂蛋白E双基因敲除小鼠研究动脉粥样硬化的损伤情况.发现双基因敲除小鼠动脉粥样硬化进展程度较载脂蛋白E单基因敲除小鼠损伤程度轻,而得出腺苷通过A1腺苷受体的促炎作用参与了动脉粥样硬化的发展过程.

腺苷除可能用于以上疾病的治疗外,其通过调节免疫反应,作用于其他免疫相关性疾病.如2011年Mazzon等^[48]指出A2A腺苷受体激动剂CGS21680可减轻小鼠胶原免疫性关节炎的炎症反应及组织损伤.Vincenzi等^[49]亦证实腺苷可通过作用于腺苷A2A受体,促进淋巴细胞分泌抗炎细胞因子IL-10,调节免疫反应.从而提出腺苷A2A受体可能成为风湿性关节炎的新的治疗靶点.且腺苷在这些疾病中总体上均表现为保护作用,但有研究表明在哮喘患者中腺苷的累积可引起气道的收缩,加重哮喘患者的炎症反应^[50,51].

5 结论

腺苷对机体的整体调节作用是抗炎作用,且主要是通过腺苷A2A受体结合介导的.虽然,选择性腺苷受体激动剂与拮抗剂以及敲除腺苷受

体或敲除CD39或CD73的小鼠模型的出现,对于我们进行腺苷及其受体在体内的作用的研究提供了很大的便利.然而,其具体的作用机制仍未完全阐明,需要更为深入的研究.目前,腺苷受体拮抗剂茶碱已用于哮喘的临床治疗,腺苷受体激动剂与拮抗剂在慢性阻塞性肺疾病、风湿性关节炎等疾病中也已用于临床试验.但是,在大部分免疫性疾病中,对于腺苷及其受体的研究仅停留在体外及动物实验,能否安全可靠的用于临床仍需依靠广大医学工作者的不懈努力.随着对腺苷及其受体的相关研究,有望对免疫性疾病患者提供更加有效的治疗.

6 参考文献

- 1 Peeters MC, Wisse LE, Dinaj A, Vrolijk B, Vriend G, Ijzerman AP. The role of the second and third extracellular loops of the adenosine A1 receptor in activation and allosteric modulation. *Biochem Pharmacol* 2012; 84: 76-87 [PMID: 22449615 DOI: 10.1016/j.bcp.2012.03.008]
- 2 Martin C, Leone M, Viviani X, Ayem ML, Guieu R. High adenosine plasma concentration as a prognostic index for outcome in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28: 3198-3202 [PMID: 11008982 DOI: 10.1097/00003246-200009000-00014]
- 3 Sitkovsky MV, Ohta A. The 'danger' sensors that STOP the immune response: the A2 adenosine receptors? *Trends Immunol* 2005; 26: 299-304 [PMID: 15922945 DOI: 10.1016/j.it.2005.04.004]
- 4 Dwyer KM, Deaglio S, Gao W, Friedman D, Strom TB, Robson SC. CD39 and control of cellular immune responses. *Purinergic Signal* 2007; 3: 171-180 [PMID: 18404431 DOI: 10.1007/s11302-006-9050-y]
- 5 Kumar V, Sharma A. Adenosine: an endogenous modulator of innate immune system with therapeutic potential. *Eur J Pharmacol* 2009; 616: 7-15 [PMID: 19464286 DOI: 10.1016/j.ejphar.2009.05.005]
- 6 Thurner P, Gsantner I, Kudlacek O, Choquet D, Nanoff C, Freissmuth M, Zetzl J. A two-state model for the diffusion of the A2A adenosine receptor in hippocampal neurons: agonist-induced switch to slow mobility is modified by synapse-associated protein 102 (SAP102). *J Biol Chem* 2014; 289: 9263-9274 [PMID: 24509856 DOI: 10.1074/jbc.M113.505685]
- 7 Fredholm BB, Ijzerman AP, Jacobson KA, Klotz KN, Linden J. International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 527-552 [PMID: 11734617]
- 8 Cabrita MA, Baldwin SA, Young JD, Cass CE. Molecular biology and regulation of nucleoside and nucleobase transporter proteins in eukaryotes and prokaryotes. *Biochem Cell Biol* 2002; 80: 623-638 [PMID: 12440702 DOI: 10.1139/o02-153]
- 9 Sakowicz-Burkiewicz M, Pawelczyk T. Recent advances in understanding the relationship between adenosine metabolism and the function of T and B lymphocytes in diabetes. *J Physiol Pharmacol* 2011; 62: 505-512 [PMID: 22204797]
- 10 Mediero A, Kara FM, Wilder T, Cronstein BN. Ad-

- enosine A(2A) receptor ligation inhibits osteoclast formation. *Am J Pathol* 2012; 180: 775-786 [PMID: 22138579 DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.10.017]
- 11 Jacobson KA. Introduction to adenosine receptors as therapeutic targets. *Handb Exp Pharmacol* 2009; (193): 1-24 [PMID: 19639277]
 - 12 Fredholm BB. Adenosine, an endogenous distress signal, modulates tissue damage and repair. *Cell Death Differ* 2007; 14: 1315-1323 [PMID: 17396131 DOI: 10.1038/sj.cdd.4402132]
 - 13 Jacobson KA, Gao ZG. Adenosine receptors as therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 247-264 [PMID: 16518376 DOI: 10.1038/nrd1983]
 - 14 Chandrasekera PC, Wan TC, Gizewski ET, Auchampach JA, Lasley RD. Adenosine A1 receptors heterodimerize with β 1- and β 2-adrenergic receptors creating novel receptor complexes with altered G protein coupling and signaling. *Cell Signal* 2013; 25: 736-742 [PMID: 23291003 DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.12.022]
 - 15 Power Coombs MR, Belderbos ME, Gallington LC, Bont L, Levy O. Adenosine modulates Toll-like receptor function: basic mechanisms and translational opportunities. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011; 9: 261-269 [PMID: 21342073 DOI: 10.1586/eri.10.158]
 - 16 Romio M, Reinbeck B, Bongardt S, Hüls S, Burghoff S, Schrader J. Extracellular purine metabolism and signaling of CD73-derived adenosine in murine Treg and Teff cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011; 301: C530-C539 [PMID: 21593451 DOI: 10.1152/ajp-cell.00385.2010]
 - 17 Schulte G, Fredholm BB. Signalling from adenosine receptors to mitogen-activated protein kinases. *Cell Signal* 2003; 15: 813-827 [PMID: 12834807 DOI: 10.1016/S0898-6568(03)00058-5]
 - 18 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]
 - 19 Ryzhov S, Goldstein AE, Biaggioni I, Feoktistov I. Cross-talk between G(s)- and G(q)-coupled pathways in regulation of interleukin-4 by A(2B) adenosine receptors in human mast cells. *Mol Pharmacol* 2006; 70: 727-735 [PMID: 16707627 DOI: 10.1124/mol.106.022780]
 - 20 Abbracchio MP, Ceruti S. P1 receptors and cytokine secretion. *Purinergic Signal* 2007; 3: 13-25 [PMID: 18404415 DOI: 10.1007/s11302-006-9033-z]
 - 21 Barletta KE, Ley K, Mehrad B. Regulation of neutrophil function by adenosine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 856-864 [PMID: 22423037 DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.226845]
 - 22 Butler M, Sanmugalingam D, Burton VJ, Wilson T, Pearson R, Watson RP, Smith P, Parkinson SJ. Impairment of adenosine A3 receptor activity disrupts neutrophil migratory capacity and impacts innate immune function in vivo. *Eur J Immunol* 2012; 42: 3358-3368 [PMID: 23027555 DOI: 10.1002/eji.201242655]
 - 23 Geissmann F, Manz MG, Jung S, Sieweke MH, Merad M, Ley K. Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells. *Science* 2010; 327: 656-661 [PMID: 20133564 DOI: 10.1126/science.1178331]
 - 24 Haskó G, Pacher P. Regulation of macrophage function by adenosine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 865-869 [PMID: 22423038 DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.226852]
 - 25 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]
 - 26 Gilles S, Fekete A, Zhang X, Beck I, Blume C, Ring J, Schmidt-Weber C, Behrendt H, Schmitt-Kopplin P, Traidl-Hoffmann C. Pollen metabolome analysis reveals adenosine as a major regulator of dendritic cell-primed T(H) cell responses. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 454-461.e1-9 [PMID: 21281872]
 - 27 Ohta A, Gorelik E, Prasad SJ, Ronchese F, Lukashev D, Wong MK, Huang X, Caldwell S, Liu K, Smith P, Chen JF, Jackson EK, Apasov S, Abrams S, Sitkovsky M. A2A adenosine receptor protects tumors from antitumor T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 13132-13137 [PMID: 16916931 DOI: 10.1073/pnas.0605251103]
 - 28 Linden J, Cekic C. Regulation of lymphocyte function by adenosine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 2097-2103 [PMID: 22772752 DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.226837]
 - 29 Ring S, Oliver SJ, Cronstein BN, Enk AH, Mahnke K. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress contact hypersensitivity reactions through a CD39, adenosine-dependent mechanism. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1287-1296.e2 [PMID: 19427686 DOI: 10.1016/j.jaci.2009.03.022]
 - 30 Kolachala VL, Vijay-Kumar M, Dalmasso G, Yang D, Linden J, Wang L, Gewirtz A, Ravid K, Merlin D, Sitaraman SV. A2B adenosine receptor gene deletion attenuates murine colitis. *Gastroenterology* 2008; 135: 861-870 [PMID: 18601927 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.05.049]
 - 31 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]
 - 32 Mabley J, Soriano F, Pacher P, Haskó G, Marton A, Wallace R, Salzman A, Szabó C. The adenosine A3 receptor agonist, N6-(3-iodobenzyl)-adenosine-5'-N-methyluronamide, is protective in two murine models of colitis. *Eur J Pharmacol* 2003; 466: 323-329 [PMID: 12694816 DOI: 10.1016/S0014-2999(03)01570-X]
 - 33 Sullivan GW, Fang G, Linden J, Scheld WM. A2A adenosine receptor activation improves survival in mouse models of endotoxemia and sepsis. *J Infect Dis* 2004; 189: 1897-1904 [PMID: 15122527 DOI: 10.1086/386311]
 - 34 Ren T, Grants I, Alhaj M, McKiernan M, Jacobson M, Hassanain HH, Frankel W, Wunderlich J, Christofi FL. Impact of disrupting adenosine A(3) receptors (A(3)(-)/(-) AR) on colonic motility or progression of colitis in the mouse. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1698-1713 [PMID: 21744424 DOI: 10.1002/ibd.21553]
 - 35 Day YJ, Marshall MA, Huang L, McDuffie MJ, Okusa MD, Linden J. Protection from ischemic liver injury by activation of A2A adenosine receptors during reperfusion: inhibition of chemokine induction. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286: G285-G293 [PMID: 14715520 DOI: 10.1152/ajpgi.00348.2003]
 - 36 Módis K, Gerő D, Stangl R, Rosero O, Szijártó A, Lotz G, Mohácsik P, Szoleczky P, Coletta C, Szabó C. Adenosine and inosine exert cytoprotective effects

■应用要点

本文提出腺苷的免疫调节作用在大量的疾病的治疗中的可能用途,但目前尚无确切的临床应用资料,有待进一步研究。

■同行评价

本文内容全面、
深入, 表达清楚、
简练, 具有可读性。

- 37 Day YJ, Huang L, McDuffie MJ, Rosin DL, Ye H, Chen JF, Schwarzschild MA, Fink JS, Linden J, Okusa MD. Renal protection from ischemia mediated by A2A adenosine receptors on bone marrow-derived cells. *J Clin Invest* 2003; 112: 883-891 [PMID: 12975473 DOI: 10.1172/JCI15483]
- 38 Rork TH, Wallace KL, Kennedy DP, Marshall MA, Lankford AR, Linden J. Adenosine A2A receptor activation reduces infarct size in the isolated, perfused mouse heart by inhibiting resident cardiac mast cell degranulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 295: H1825-H1833 [PMID: 18757481 DOI: 10.1152/ajpheart.495.2008]
- 39 Omar MA, Verma S, Clanachan AS. Adenosine-mediated inhibition of 5'-AMP-activated protein kinase and p38 mitogen-activated protein kinase during reperfusion enhances recovery of left ventricular mechanical function. *J Mol Cell Cardiol* 2012; 52: 1308-1318 [PMID: 22484620 DOI: 10.1016/j.yjmcc.2012.03.014]
- 40 黎万玲, 牟芝蓉, 傅晓岚, 吴玉章. 肿瘤细胞诱导T细胞下调表达腺苷脱氨酶. *免疫学杂志* 2008; 24: 417-423
- 41 Aghaei M, Karami-Tehrani F, Panjehpour M, Salami S, Fallahian F. Adenosine induces cell-cycle arrest and apoptosis in androgen-dependent and -independent prostate cancer cell lines, LNCap-FGC-10, DU-145, and PC3. *Prostate* 2012; 72: 361-375 [PMID: 21656837 DOI: 10.1002/pros.21438]
- 42 Otsuki T, Kanno T, Fujita Y, Tabata C, Fukuoka K, Nakano T, Gotoh A, Nishizaki T. A3 adenosine receptor-mediated p53-dependent apoptosis in Lu-65 human lung cancer cells. *Cell Physiol Biochem* 2012; 30: 210-220 [PMID: 22759968 DOI: 10.1159/000339058]
- 43 陈文娜, 李曦明. 动脉粥样硬化发生的免疫学机制. *免疫学杂志* 2004; 20: 109-111
- 44 Grandoch M, Hoffmann J, Röck K, Wenzel F, Oberhuber A, Schelzig H, Fischer JW. Novel effects of adenosine receptors on pericellular hyaluronan matrix: implications for human smooth muscle cell phenotype and interactions with monocytes during atherosclerosis. *Basic Res Cardiol* 2013; 108: 340 [PMID: 23440385 DOI: 10.1007/s00395-013-0340-6]
- 45 Koupenova M, Johnston-Cox H, Vezeridis A, Gavras H, Yang D, Zannis V, Ravid K. A2b adenosine receptor regulates hyperlipidemia and atherosclerosis. *Circulation* 2012; 125: 354-363 [PMID: 22144568 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.057596]
- 46 Voloshyna I, Carsons S, Littlefield MJ, Rieger JM, Figler R, Reiss AB. Adenosine A(2A) receptor activation supports an atheroprotective cholesterol balance in human macrophages and endothelial cells. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1831: 407-416 [PMID: 23168167 DOI: 10.1016/j.bbalip.2012.11.005]
- 47 Teng B, Smith JD, Rosenfeld ME, Robinet P, Davis ME, Morrison RR, Mustafa SJ. A(2A) adenosine receptor deficiency or inhibition reduces atherosclerotic lesions in apolipoprotein E deficient mice. *Cardiovasc Res* 2014; 102: 157-165 [PMID: 24525840 DOI: 10.1093/cvr/cvu033]
- 48 Mazzon E, Esposito E, Impellizzeri D, Di Paola R, Melani A, Bramanti P, Pedata F, Cuzzocrea S. CGS 21680, an agonist of the adenosine (A2A) receptor, reduces progression of murine type II collagen-induced arthritis. *J Rheumatol* 2011; 38: 2119-2129 [PMID: 21765105 DOI: 10.3899/jrheum.110111]
- 49 Vincenzi F, Padovan M, Targa M, Corciulo C, Giacuzzo S, Merighi S, Gessi S, Govoni M, Borea PA, Varani K. A(2A) adenosine receptors are differentially modulated by pharmacological treatments in rheumatoid arthritis patients and their stimulation ameliorates adjuvant-induced arthritis in rats. *PLoS One* 2013; 8: e54195 [PMID: 23326596 DOI: 10.1371/journal.pone.0054195]
- 50 Polosa R. Finding better therapeutic targets for patients with asthma: adenosine receptors? *Br J Pharmacol* 2008; 155: 441-443 [PMID: 18852692 DOI: 10.1038/bjp.2008.364]
- 51 Cicala C, Ialenti A. Adenosine signaling in airways: toward a promising antiasthmatic approach. *Eur J Pharmacol* 2013; 714: 522-525 [PMID: 23850943 DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.06.033]

编辑 田滢 电编 鲁亚静

