

# 怡瑞胶囊对高脂血症大鼠肝脏中嘌呤受体 $P_2X_7$ , $A_2A$ 表达的影响

周海松<sup>1</sup>, 王青<sup>1</sup>, 易浪<sup>1</sup>, 李文治<sup>2</sup>, 罗其昌<sup>2</sup>, 董燕<sup>1\*</sup>, 王培训<sup>1</sup>

(1. 广州中医药大学临床药理研究所, 广州 510405;

2. 无限极(中国)有限公司, 广东 江门 529156)

**[摘要]** 目的:探讨高脂血症大鼠炎症水平与肝组织中嘌呤受体  $P_2X_7$ ,  $A_2A$  表达的关系及怡瑞胶囊的干预作用。方法:SD 雄性大鼠 50 只,随机分为正常组 10 只,喂饲维持饲料;高脂饲料组 40 只,喂饲高脂饲料,14 d 后再分为模型组和怡瑞胶囊低、中、高剂量组(140, 280, 560  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), 每组 10 只。ig 给药 30 d, 采血分离血清,检测血脂水平。酶联免疫吸附试验(ELISA)检测白介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的水平,反转录 PCR 技术(RT-PCR)检测肝组织的嘌呤受体  $P_2X_7$ ,  $A_2A$  的表达。结果:与正常组比较,高脂血症模型组大鼠血清中炎症因子 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  含量显著升高( $P < 0.01$ ),肝脏中嘌呤受体  $P_2X_7$ ,  $A_2A$  的表达水平升高( $P < 0.01$ ),与模型组比较,怡瑞胶囊各剂量组 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的水平显著降低( $P < 0.01$ ),肝组织中  $P_2X_7$ ,  $A_2A$  的表达水平显著降低( $P < 0.01$ )。结论:怡瑞胶囊调节高脂血症大鼠肝组织中嘌呤受体的表达可能与其降低炎症水平和改善脂代谢有关。

**[关键词]** 高脂血症; 炎症; 嘌呤受体; 怡瑞胶囊

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)19-0142-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015190142

**Effect of Yirui Capsule on Expression of Purinergic Receptors  $P_2X_7$  and  $A_2A$  in Livers of Hyperlipidemia Rats** ZHOU Hai-song<sup>1</sup>, WANG Qing<sup>1</sup>, YI Lang<sup>1</sup>, LI Wen-zhi<sup>2</sup>, LUO Qi-chang<sup>2</sup>, DONG Yan<sup>1\*</sup>, WANG Pei-xun<sup>1</sup> (1. Institute of Clinical Pharmacology, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 2. Infinitus (China) Co. Ltd., Jiangmen 529156, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the relationship between the inflammation and expression of hepatic purinergic receptors  $P_2X_7$  and  $A_2A$  in hyperlipidemia rats, and the intervention effect of Yirui capsule. **Method:** Fifty male rats were randomly divided into two groups. Ten rats were fed with normal diets as normal group, and forty rats were fed with high-fat diets as the observation group. After 14 d, the forty rats were further randomly divided into model group and Yirui capsule low, middle, high dose groups, 10 rats for each group. Yirui capsules were administered ig to the treatment group for 30 days at 140, 280, 560  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  respectively. And then, the levels of lipids in serum were detected, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) in serum were detected by enzyme-linked immunosorbant assay (ELISA), and the expression of purinergic receptors  $P_2X_7$  and  $A_2A$  in livers were analyzed by RT-PCR. **Result:** The content of inflammatory cytokines TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and the expression of purinergic receptors  $P_2X_7$  and  $A_2A$  in livers were increased in model group, compared with normal group ( $P < 0.01$ ). The content of inflammatory cytokines TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and the expression of purinergic receptors  $P_2X_7$  and  $A_2A$  in livers were decreased in Yirui treatment group, compared with model group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Yirui capsule can regulate the expression of purinergic receptors in rat's liver, which is possibly relevant to the anti-inflammatory properties and amendment of lipid metabolism.

**[Key words]** hyperlipidemia; inflammatory; purinergic receptors; Yirui capsule

**[收稿日期]** 20150112(002)

**[第一作者]** 周海松,在读博士,从事中药免疫药理研究, Tel:020-36585479, E-mail:haisongzhou@163.com

**[通讯作者]** \*董燕,博士,研究员,博士生导师,从事中药免疫药理研究, Tel:020-36585479, E-mail:dondy001@gzucm.edu.cn

高脂血症是动脉粥样硬化疾病的主要危险因素,也是脂肪肝、糖尿病、肥胖症等的伴发症及诱发因素,患者血清炎症因子水平上升,伴随的炎症直接参与上述疾病的发展<sup>[1]</sup>。肝脏是脂质代谢的主要器官,是高脂血症患者体内主要受累器官,其特征是肝脏脂质积累、氧化应激和低度炎症反应。嘌呤受体在体内分布广泛,在免疫反应与炎症过程中起着重要的作用<sup>[2]</sup>。嘌呤受体分为 P<sub>1</sub> 和 P<sub>2</sub> 受体两大类。P<sub>1</sub> 受体又称腺苷受体,属于 G 蛋白耦联受体,包括 A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub>, A<sub>3</sub> 4 种亚型,内源性配体腺苷是许多生理反应的原始信号分子。P<sub>2</sub> 受体包括离子型配体门控通道 P<sub>2X</sub> 和 G 蛋白耦联受体 P<sub>2Y</sub> 两类,分别包含多种亚型,主要由核苷酸激活。A<sub>2A</sub> 受体和 P<sub>2X<sub>7</sub></sub> 受体的表达与活化在炎症、组织损伤、肿瘤与细胞凋亡等病理过程中发挥作用,而在高脂血症动物肝组织中的表达变化尚未见报道。本实验通过高脂饮食建立高脂血症大鼠模型,给予怡瑞胶囊干预,观察高脂血症动物血清中炎症因子的变化,并通过反转录 PCR 技术(RT-PCR)分析肝脏组织中嘌呤受体 P<sub>2X<sub>7</sub></sub> 和 A<sub>2A</sub> 的表达,初步探讨其在肝脏中的表达与高脂血症及炎症的关系。

## 1 材料

**1.1 动物** SD 大鼠 50 只,SPF 级,体重(150 ± 20) g,雄性,由广东省医学实验动物中心提供,合格证号 SCXK(粤)2008-0002,饲养于广州中医药大学动物中心 SPF 级动物房。

**1.2 药物及试剂** 怡瑞胶囊[由丹参、山楂、泽泻、紫苏子油微囊、三七粉、银杏叶的提取物组成,由无限极(中国)有限公司提供(批号 13H21A01A),称取胶囊内容物适量,以生理盐水配制成适当浓度的混悬液,4 °C 保存备用]。高脂饲料(广东省医学实验动物中心生产,批号 20131126,配方 20.0% 蔗糖,15% 猪油,1.2% 胆固醇,0.2% 胆酸钠,10% 酪蛋白,0.6% 磷酸氢钙,0.4% 石粉,52.6% 维持饲料配制)。总胆固醇(TC)检测试剂盒(批号 2013100036),甘油三酯(TG)检测试剂盒(批号 2013100024),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)检测试剂盒(批号 20130722),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)检测试剂盒(批号 2013080020),(均购自南京建成生物工程研究所),TNF- $\alpha$  ELISA 检测试剂盒(批号 E09483-1660),IL-1 $\beta$  ELISA 检测试剂盒(批号 BMS630),均购自美国 eBioscience 公司。

**1.3 仪器** Centrifuge 5810R 型台式高速冷冻离心机(德国 Eppendorf 公司),Synergy HT 型多功能酶

标仪(美国 Bio Tek 公司),PE-9600 型 PCR 仪(Singapore 公司),DYY-6C 型电泳仪(北京六一仪器厂),Tanon-1600 型凝胶图像分析系统(上海天能科技有限公司),DU series 700 型紫外-可见光分光光度计(Beckman Coulter 公司)。

## 2 方法

**2.1 动物分组及造模给药** 大鼠适应性饲养 1 周后,按体重随机分成 2 组,空白组 10 只,给予维持饲料,高脂饲料组 40 只,给予高脂饲料。2 周后,空白组和高脂饲料组大鼠不禁食采血,分离血清,测定血清 TC, TG, LDL-C, HDL-C 水平。根据 TC 水平将高脂饲料组大鼠随机分成 4 组,每组 10 只。分别为模型组,怡瑞胶囊低、中、高剂量给药组,分组后各组间比较 TC, TG, LDL-C, HDL-C 数值差异均无显著性。分组后,怡瑞胶囊给药组按低、中、高(140, 280, 560 mg·kg<sup>-1</sup>)3 个剂量每天 *ig* 给药。空白组和模型组 *ig* 给予同体积的生理盐水;空白组继续给予维持饲料,模型组及给药组继续给予高脂饲料。

**2.2 取材** 于给药 30 d 后不禁食经眼眶静脉丛采血后,脱颈椎处死,取肝脏于生理盐水中洗净残血,滤纸吸干水分,锡纸包好后,放入于 -80 °C 冰柜中冻存备用。

**2.3 血清中 TC, TG, LDL-C, HDL-C, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  水平的检测** 采血后尽快分离血清,按试剂盒说明书步骤操作,经酶标仪测定各孔吸光度 *A*,按公式计算含量,测得血清中 TC, TG, LDL-C, HDL-C, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  水平。

**2.4 检测肝脏中 P<sub>2X<sub>7</sub></sub> 及 A<sub>2A</sub> 受体 mRNA 的表达** 按 Trizol 说明书,提取 RNA,进行逆转录合成 cDNA,再以 cDNA 为模板进行扩增。PCR 反应中 *Taq* PCR Master-Mix 12.5  $\mu$ L,上游及下游引物(10  $\mu$ mol·L<sup>-1</sup>)各 1  $\mu$ L, cDNA 模板 2.5  $\mu$ L,补充双蒸水至总体积 25  $\mu$ L, P<sub>2X<sub>7</sub></sub> 扩增条件为 95 °C 5 min 预热, 94 °C 45 s 变性, 55 °C 45 s 退火, 72 °C 45 s 延伸, 35 个循环后, 72 °C 延伸 10 min。A<sub>2A</sub> 和  $\beta$ -actin 扩增条件 94 °C 4 min 预热, 95 °C 30 s 变性, 55 °C 30 s 退火, 72 °C 1 min 延伸, 40 个循环后, 72 °C 延伸 5 min。产物经电泳及使用凝胶分析仪配套软件对电泳谱带进行分析,以  $\beta$ -actin 为内参,用相对值(P<sub>2X<sub>7</sub></sub>/ $\beta$ -actin, A<sub>2A</sub>/ $\beta$ -actin)表示各实验组 mRNA 水平。目的及内参基因 PCR 引物序列信息见表 1。

**2.5 数据处理与统计分析** 全部数据用 SPSS 15.0 统计分析软件进行处理分析,结果以  $\bar{x} \pm s$  表示。组间比较采用独立样本 *t* 检验, *P* < 0.05 为有统计学意义。

表 1 PCR 引物序列

Table 1 PCR primers sequences

引物名称	引物序列	长度/bp
A <sub>2</sub> A	Forward: 5'-CTGGGTAACGTGCTTGTGTG-3'	409
	Reverse: 5'-CGCAGGTCTTTGTGGAGTTC-3'	
P <sub>2</sub> X <sub>7</sub>	Forward: 5'-CCTGGCTACAACCTTCAGATAC-3'	311
	Reverse: 5'-ACGATGGGCTCACACTTC-3'	
β-actin	Forward: 5'-TATGCCAACACAGTGTGTCTGG-3'	206
	Reverse: 5'-TACTCTGCTTGGTGATCCACAT-3'	

### 3 结果

#### 3.1 高脂血症动物模型 模型组大鼠高脂饮食

表 2 怡瑞胶囊对高脂血症大鼠血清血脂及 TNF-α, IL-1β 水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 2 Effects of Yirui capsule on serum blood lipid levels and TNF-α, IL-1β levels in hyperlipidemia rats ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	TC/mmol·L <sup>-1</sup>	TG/mmol·L <sup>-1</sup>	LDL-C/mmol·L <sup>-1</sup>	HDL-C/mmol·L <sup>-1</sup>	TNF-α /ng·L <sup>-1</sup>	IL-1β /ng·L <sup>-1</sup>
空白	-	1.55 ± 0.15	1.31 ± 0.24	0.41 ± 0.08	1.07 ± 0.08	14.61 ± 0.32	69.27 ± 6.53
模型	-	3.27 ± 0.58 <sup>1)</sup>	3.03 ± 1.09 <sup>1)</sup>	1.13 ± 0.44 <sup>1)</sup>	0.90 ± 0.09 <sup>1)</sup>	17.38 ± 0.99 <sup>2)</sup>	93.71 ± 2.62 <sup>2)</sup>
怡瑞胶囊	140	2.71 ± 0.23	2.31 ± 0.73	1.09 ± 0.40	1.80 ± 0.16 <sup>3)</sup>	15.89 ± 0.73 <sup>4)</sup>	71.58 ± 11.41 <sup>4)</sup>
	280	2.58 ± 0.35 <sup>2)</sup>	1.39 ± 0.31 <sup>3)</sup>	0.98 ± 0.33	0.85 ± 0.06	15.72 ± 0.71 <sup>4)</sup>	66.03 ± 9.21 <sup>4)</sup>
	560	2.77 ± 0.39	1.98 ± 0.65 <sup>3)</sup>	0.31 ± 0.25 <sup>3)</sup>	0.96 ± 0.09	15.17 ± 0.50 <sup>4)</sup>	63.59 ± 1.88 <sup>4)</sup>

注:与空白组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ;与模型组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>4)</sup>  $P < 0.01$  (表 3 同)。

3.3 对血清中 TNF-α, IL-1β 水平的影响 与空白组比较,模型组血清中炎症因子 TNF-α, IL-1β 水平明显上升 ( $P < 0.01$ )。与模型组比较,怡瑞胶囊各剂量组血清中炎症因子 TNF-α, IL-1β 水平均降低 ( $P < 0.01$ )。见表 2。

3.4 对高脂血症大鼠肝脏中 P<sub>2</sub>X<sub>7</sub>, A<sub>2</sub>A 受体 mRNA 表达的影响 空白组大鼠肝组织 P<sub>2</sub>X<sub>7</sub> 和 A<sub>2</sub>A 受体的 mRNA 表达量较低,模型组 P<sub>2</sub>X<sub>7</sub> 与 A<sub>2</sub>A 受体 mRNA 的相对表达水平较空白组均升高 ( $P < 0.01$ );与模型组比较,怡瑞胶囊 (280 mg·kg<sup>-1</sup>) 组肝组织中 P<sub>2</sub>X<sub>7</sub>, A<sub>2</sub>A 受体 mRNA 表达均明显降低 ( $P < 0.01$ )。见表 3 和图 1, 2。

表 3 大鼠肝脏中 P<sub>2</sub>X<sub>7</sub> 和 A<sub>2</sub>A 受体 mRNA 的 RT-PCR 产物分析 ( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

Table 3 Analysis of RT-PCR production of P<sub>2</sub>X<sub>7</sub> and A<sub>2</sub>A mRNA in the rats livers ( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

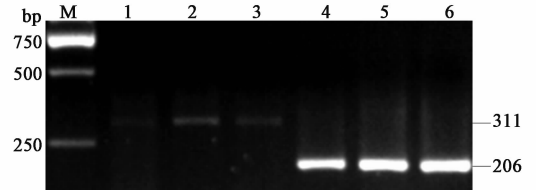
组别	剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	P <sub>2</sub> X <sub>7</sub>	A <sub>2</sub> A
		/β-actin	/β-actin
空白	-	0.70 ± 0.03	0.59 ± 0.03
模型	-	0.78 ± 0.02 <sup>2)</sup>	0.91 ± 0.01 <sup>2)</sup>
怡瑞胶囊	280	0.71 ± 0.03 <sup>4)</sup>	0.70 ± 0.01 <sup>4)</sup>

### 4 讨论

TNF-α 和 IL-1β 在机体对感染、损伤以及免疫

44 d 时,其血清中 TC, TG 以及 LDL-C 均显著高于空白组 ( $P < 0.05$ ), 表明高脂血症模型建立成功。见表 2。

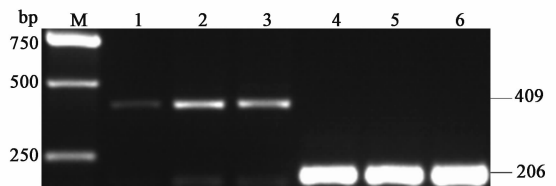
3.2 对血清中 TC, TG, LDL-C, HDL-C 的影响 与模型组比较,怡瑞胶囊中、高剂量组的血清 TG 降低,血清 TC 或 LDL-C 降低 ( $P < 0.05$ ), 同时各剂量组血清 HDL-C 不显著低于模型组,根据保健品功能评价规范可判定该制剂辅助降低血脂功能动物实验结果呈阳性<sup>[3]</sup>。见表 2。



M. Marker; 1, 2, 3. 为空白组, 模型组, 怡瑞胶囊 (280 mg·kg<sup>-1</sup>) 组 P<sub>2</sub>X<sub>7</sub> 受体 mRNA 的 RT-PCR 产物; 4, 5, 6. 为空白组, 模型组, 怡瑞胶囊 (280 mg·kg<sup>-1</sup>) 组内参 β-actin 的 RT-PCR 产物

图 1 大鼠肝脏 P<sub>2</sub>X<sub>7</sub> 受体 mRNA 表达

Fig. 1 Expression of P<sub>2</sub>X<sub>7</sub> mRNA in rats livers by RT-PCR



M. Marker; 1, 2, 3. 空白组, 模型组, 怡瑞胶囊 (280 mg·kg<sup>-1</sup>) 组 A<sub>2</sub>A 受体 mRNA 的 RT-PCR 产物; 4, 5, 6. 为空白组, 模型组, 怡瑞胶囊 (280 mg·kg<sup>-1</sup>) 组内参 β-actin 的 RT-PCR 产物

图 2 大鼠肝脏 A<sub>2</sub>A 受体 mRNA 表达

Fig. 2 Expression of A<sub>2</sub>A mRNA in rats livers by RT-PCR

应答中起重要作用,也是急、慢性炎症反应的主要介导因子<sup>[4-5]</sup>。TNF-α 可诱导 IL-1, IL-6 等细胞因子的产生,共同参与肝损害和肝脏炎症反应,各种炎性介

质可调节嘌呤受体的表达<sup>[2]</sup>。嘌呤受体在哺乳动物组织中分布广泛,在许多免疫细胞中表达,参与炎症、肿瘤、局部缺血、骨质疏松、药物毒性及痛觉等病理状态。已报道降血脂中药能降低机体炎症水平<sup>[6]</sup>,但对肝脏嘌呤受体的影响尚未见报道。

损伤组织由于缺血低氧导致 ATP 崩解,释放大 量腺苷,内源性的腺苷可以激活 A<sub>2</sub>A 受体在外周组织损伤与修复中发挥保护和创伤促愈作用<sup>[7]</sup>。嘌呤受体 A<sub>2</sub>A 在不同炎症模型、不同组织细胞中的表达变化情况较为复杂<sup>[8]</sup>,而高脂血症模型动物中 A<sub>2</sub>A 受体表达变化情况尚未见报道。在肝脏库否细胞和肝细胞中表达的 A<sub>2</sub>A 能调节 TNF- $\alpha$  的分泌和肝糖原生理代谢,而在肝星状细胞中表达的 A<sub>2</sub>A 则参与肝纤维化<sup>[9]</sup>。但在乙醇诱导的肝纤维化模型中星状细胞内 cAMP 的含量明显升高,且腺苷受体 A<sub>2</sub>A 的表达明显增加<sup>[10-11]</sup>。本研究发现高脂血症模型大鼠肝组织 A<sub>2</sub>A 受体的 mRNA 表达明显增高, A<sub>2</sub>A 受体在肝组织不同细胞中的表达情况尚需深入研究,以揭示其在高脂血症、肝损伤及保护作用之间的关系。

嘌呤受体 P<sub>2</sub>X<sub>7</sub> 属于配体门控型离子通道,与 IL-1 $\beta$  及炎症有着非常紧密的关系。IL-1 $\beta$  的前体必须通过 P<sub>2</sub>X<sub>7</sub> 受体参与的裂解过程才形成具有生物学效应的 IL-1 $\beta$ 。敲除 P<sub>2</sub>X<sub>7</sub> 受体的动物,其炎症反应及疼痛症状明显减弱,产生的 IL-1 $\beta$  的量也明显减少<sup>[12]</sup>。P<sub>2</sub>X<sub>7</sub> 受体在肝脏表达量的变化与高脂血症的进程关系尚不明确。本研究发现高脂血症大鼠模型组肝组织内 P<sub>2</sub>X<sub>7</sub> 的 mRNA 表达明显升高。

本研究表明高脂血症模型大鼠的血清炎症因子 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  上升,肝组织中 P<sub>2</sub>X<sub>7</sub> 和 A<sub>2</sub>A 受体的 mRNA 表达水平上升,可能参与炎症反应和组织损伤。怡瑞胶囊能够改善高脂血症大鼠体内相关血脂指标 TC, TG, LDL-C 或 HDL-C 的水平,降低 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  的水平,提示其对高脂血症伴随的炎症状态有改善作用。怡瑞胶囊对肝脏中 P<sub>2</sub>X<sub>7</sub> 和 A<sub>2</sub>A 受体基因表达的上升有抑制作用,调节嘌呤受体的表达可能与其降低炎症水平和改善脂代谢有关。研究结果为进一步探讨中药影响嘌呤受体 P<sub>2</sub>X<sub>7</sub>, A<sub>2</sub>A 的表达与抗炎作用之间的关系及机制研究打下基础。

#### [参考文献]

- [1] 张晋岳. 脂可清胶囊对高脂血症患者血液炎症因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(6): 333-335.
- [2] 刘双梅, 梁尚栋. P2 嘌呤受体与免疫和炎症[J]. 细胞与分子生物学杂志, 2009, 25(12): 1212-1216.
- [3] 中华人民共和国卫生部卫生监督司. 保健食品检验与评价技术规范[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 35-37.
- [4] 神谢静, 韩莉. 炎症反应中 P2X7 受体影响 NALP3 炎症体形成的主要机制[J]. 现代免疫学, 2012, 33(2): 174-177.
- [5] Wu Z, Kong X, Zhang T, et al. Pseudoephedrine/ephedrine shows potent anti-inflammatory activity against TNF- $\alpha$ -mediated acute liver failure induced by lip polysaccharide/d-galactosamine [J]. Eur J Pharmacol, 2014, 724: 112-121.
- [6] 王永辉, 高丽, 周文静, 等. 决明子乙醇提取物对高脂血症模型大鼠糖脂代谢及相关炎症细胞因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(7): 178-181.
- [7] 戴双双, 周元国. 腺苷 A<sub>2</sub>A 受体: 机体免疫调节的重要分子[J]. 创伤外科杂志, 2009, 11(5): 475-477.
- [8] 李玮, 朱佩芳, 周元国. 腺苷 A<sub>2</sub>a 受体的矛盾作用: 保护还是加重损伤? [J]. 生理科学进展, 2006, 37(3): 225-228.
- [9] Zhu X C, Shiba H, Fung J J, et al. The Role of the A2a Receptor Agonist, Regadenoson, in Modulating Hepatic Artery Flow in the Porcine Small-for-Size Liver Graft [J]. J Surgical Res, 2012, 174(1): 37-45.
- [10] Che J, Chan E S, Cronstein B N. Adenosine A<sub>2</sub>A receptor occupancy stimulates collagen expression by hepatic stellate cells via pathways involving protein kinase A, Src, and extracellular signal-regulated kinases 1/2 signaling cascade or p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway[J]. Mol Pharmacol, 2007, 72(6): 1626-1636.
- [11] Chiang D J, Roychowdhury S, Bush K, et al. Adenosine 2A receptor antagonist prevented and reversed liver fibrosis in a mouse model of ethanol-exacerbated liver fibrosis[J]. PLoS One, 2013, 8(7): e69114.
- [12] Skaper S D, Debetto P, Uiuisti P. The P<sub>2</sub>X<sub>7</sub> purinergic receptor: from physiology to neurological disorders [J]. FASEB J, 2010, 24(2): 337-345.

[责任编辑 聂淑琴]