

## · 论著 ·

## 腺苷 2B 受体激动剂对大鼠高原肺水肿的治疗作用

罗芬<sup>1</sup> 何庆<sup>2</sup>

(1.西南交通大学医学院,四川 成都 610036; 2.西南交通大学附属医院 成都市第三人民医院,四川 成都 610036)

**【摘要】目的** 研究腺苷 2B 受体激动剂 BAY60-6583 对高原肺水肿的治疗作用。**方法** 24 只 SD 雄性大鼠随机分为平原对照组(Control 组)、高原肺水肿模型组(HAPE 组)和 BAY60-6583 干预组(BAY 组),每组 8 只。除 Control 组外,HAPE 组及 BAY 组均以 10 m/s 的速度上升至模拟海拔 6 000 m 高度并维持 48 h。出舱后 BAY 组腹腔注射 BAY60-6583[2 mg/(kg·d)],Control 组及 HAPE 组腹腔注射等体积溶媒,持续 3 d。大鼠麻醉后收集血液和组织标本,取肺叶 HE 染色观察肺组织病理变化,测定肺含水量、超氧化物歧化酶(SOD)活性、丙二醛(MDA)含量、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )含量、白介素(IL)-6 含量、环磷酸腺苷(cAMP)含量和上皮 Na<sup>+</sup>通道  $\alpha$  亚基(ENaC- $\alpha$ )的基因相对表达量与蛋白含量。**结果** 与 Control 组相比,HAPE 组肺组织出现明显病理学变化,肺含水量升高,TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 MDA 含量升高,SOD 活性和 ENaC- $\alpha$  明显降低( $P<0.05$ );与 HAPE 组相比,BAY 组肺组织病理学变化明显改善,肺组织含水量明显降低,TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 MDA 含量降低,SOD 活性、cAMP 和 ENaC- $\alpha$  明显升高( $P<0.05$ )。**结论** BAY60-6583 可能通过降低肺含水量、TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 MDA 含量,提高 SOD 活性、cAMP 水平和 ENaC- $\alpha$  的含量,以减轻大鼠高原低氧环境所致的肺水肿。

**【关键词】** 高原肺水肿;腺苷 2B 受体;BAY60-6583;上皮 Na<sup>+</sup>通道

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.10.019

## Therapeutic Effect of Adenosine 2B Receptor Agonist on High-Altitude Pulmonary Edema in Rats

LUO Qin<sup>1</sup>, HE Qing<sup>2</sup>

(1. College of Medicine, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610036, Sichuan, China; 2. The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610036, Sichuan, China)

**【Abstract】Objective** To study the therapeutic effect of adenosine 2B receptor agonist BAY60-6583 on high-altitude pulmonary edema. **Methods** 24 male SD rats were randomly divided into plain control group(Control), high-altitude pulmonary edema model group(HAPE) and BAY60-6583 intervention group(BAY), with 8 rats in each group. Except for the Control group, rats in HAPE and BAY group were raised to simulated altitude of 6 000 m at a speed of 10 m/s for 48 hours. After exiting, rats in BAY group were intraperitoneally injected with BAY60-6583[2 mg/(kg·d)], and rats in Control and HAPE groups were intraperitoneally injected with equal volume of solvent for 3 days. Blood and tissue samples were collected after anesthesia. Pulmonary pathological changes were observed by HE staining. The water content of lung tissue, SOD activity, contents of MDA, TNF- $\alpha$ , IL-6, cAMP, and content of epithelial Na<sup>+</sup> channel  $\alpha$  subunit(ENaC- $\alpha$ ) were detected. **Results** Compared with Control group, HAPE group showed significant pathological changes in lung tissue, with increased contents of lung water, TNF- $\alpha$ , IL-6 and MDA, decreased SOD activity and ENaC- $\alpha$  expressions( $P<0.05$ ). Compared with HAPE group, pulmonary histopathological changes in BAY group were significantly improved, accompanied with declined water contents of lung tissue, declined contents of TNF- $\alpha$ , IL-6, MDA, and elevated SOD activity, cAMP and ENaC- $\alpha$  contents( $P<0.05$ ). **Conclusion** BAY60-6583 may alleviate pulmonary edema caused by high-altitude hypoxia environment in rats by decreasing contents of lung water, TNF- $\alpha$ , IL-6, MDA, and increasing SOD activity, contents of cAMP and ENaC- $\alpha$ .

**【Key words】** High-altitude pulmonary edema; Adenosine 2B receptor; BAY60-6583; Epithelial sodium channel

急性高原病是指人在进入海拔 2 500 m 以上的高原环境不能很快适应而发生的一系列不适症状,包括急性高山病、高原肺水肿(high-altitude pulmonary

edema, HAPE)和高原脑水肿<sup>[1]</sup>。HAPE 往往起病急,病情变化快,救治难度大,严重威胁人的生命健康,因此对 HAPE 立即进行有效治疗十分重要。

腺苷可刺激肺泡离子转运、调节肺泡内液体清除<sup>[2]</sup>。它有四种不同的 G 蛋白偶联腺苷受体 (Ars), 包括 A<sub>1</sub>AR、A<sub>2A</sub>AR、A<sub>2B</sub>AR 和 A<sub>3</sub>AR, 其中, A<sub>2B</sub>AR 高表达于 II 型肺泡上皮细胞<sup>[3]</sup>。BAY60-6583 是 A<sub>2B</sub>AR 的选择性激动剂, 对其亲和力远高于其他腺苷受体<sup>[4]</sup>。有研究证明 BAY60-6583 在内毒素诱导的大鼠急性肺损伤模型中能抑制肺水肿、减轻肺部炎症<sup>[5]</sup>。因此, 本研究旨在探究 BAY60-6583 是否能对急性 HAPE 大鼠模型起到治疗作用。

## 1 材料

### 1.1 实验仪器与试剂

高原性疾病环境模拟舱 (成都达硕), Epoch 酶标检测仪 (BioTeK), 荧光定量聚合酶链反应 (PCR) 仪 (Bio-rad), BAY60-6583 (Master of Small Molecules), 肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 试剂盒 (优尔生), 白介素 (IL)-6 试剂盒 (优尔生), 超氧化物歧化酶 (SOD) 试剂盒 (南京建成), 丙二醛 (MDA) 试剂盒 (南京建成), 环磷酸腺苷 (cAMP) 试剂盒 (江莱), 兔抗鼠敏感 Na<sup>+</sup> 通道  $\alpha$  亚基 (epithelial sodium channel- $\alpha$ , ENaC- $\alpha$ ) 抗体 (Stressmarq)。

### 1.2 实验动物

清洁级 SD 雄性大鼠 (180~220 g) [购自成都达硕实验动物有限公司, 动物合格证号: SCXK (川) 2020030]。

## 2 方法

### 2.1 HAPE 模型制备

将 24 只大鼠随机分为平原对照组 (Control 组)、HAPE 模型组 (HAPE 组) 和 BAY60-6583 干预组 (BAY 组), 每组 8 只。将 HAPE 组和 BAY 组大鼠放入高原性疾病环境模拟舱内, 以 10 m/s 的速度升至模拟海拔 6 000 m, 维持 48 h; Control 组大鼠常氧饲养 48 h。出舱后 BAY 组腹腔注射 BAY60-6583 [2 mg/(kg·d)], Control 组和 HAPE 组腹腔注射等体积溶媒, 持续 3 d。

### 2.2 肺含水量测定

各组动物用 10% 水合氯醛 (0.3 mL/200 g) 麻醉后, 剖开胸腔, 取出双侧肺叶, 小心剔除肺外组织, 分离左肺上叶, 用电子天平称肺湿重后, 置于 80 °C 恒温干燥箱 48 h 烘干至恒重, 称肺干重。计算肺含水量 [肺含水量 = (肺湿重 - 肺干重) / 肺湿重]。其余的肺叶一部分用于病理观察, 一部分 -80 °C 冷冻保存备用。

### 2.3 肺组织病理观察

分离右肺上叶, 用 4% 多聚甲醛固定, 常规脱水、包埋, 制成片厚约 4  $\mu$ m 的 HE 染色切片, 于光镜下观察肺组织病理学变化。

### 2.4 血清和肺组织中 TNF- $\alpha$ 和 IL-6 含量测定

在解剖大鼠前采集血液 3~5 mL, 室温自然凝固

后离心 10 min (3 500 r/min), 收集血清。将冻存的右肺下叶室温冰浴下解冻后称取适量肺组织, 制成 10% 匀浆液, 低温离心机 3 500 r/min 离心 15 min, 收集上清液。按所选 TNF- $\alpha$  和 IL-6 试剂盒说明书测定血清和肺组织中 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的含量。

### 2.5 肺组织和心脏组织中 SOD 活性和 MDA 含量测定

将肺组织和心脏组织分别制成组织匀浆, 收集上清液。按照所选 SOD 和 MDA 试剂盒说明书测定肺组织和心脏组织中 SOD 活性和 MDA 含量。

### 2.6 肺组织中 cAMP 水平测定

将肺组织和制成组织匀浆, 收集上清液。按所选 cAMP 试剂盒说明书测定肺组织中 cAMP 水平。

### 2.7 反转录聚合酶链反应检测 ENaC- $\alpha$ 基因相对表达量

将冻存的肺组织制成组织匀浆, 用 RNA 提取液提取肺组织中的总 RNA, 纯化后定量 RNA 浓度。用表 1 所示的引物进行扩增, 荧光定量 PCR 仪检测 ENaC- $\alpha$  和甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH) mRNA, 用 GAPDH mRNA 表达情况归一化数据, 并以相对于对照组的倍数变化情况来表示 ENaC- $\alpha$  的 mRNA 相对表达量。

表 1 ENaC- $\alpha$  和 GAPDH 的引物序列

目的基因		引物序列 (5'-3')
ENaC- $\alpha$	上游	ACGGAGTTGCAAAGCTCAACATC
	下游	AGCCAAACCACAGGCTCCAC
GAPDH	上游	CTGGAGAAACCTGCCAAGTATG
	下游	GGTGAAGAATGGGAGTTGCT

### 2.8 蛋白质印迹法检测 ENaC- $\alpha$ 蛋白相对含量

将冻存的肺组织制成组织匀浆, 提取蛋白质, 并用二喹啉甲酸蛋白定量试剂盒检测蛋白浓度。电泳后进行转膜, 然后用 5% 脱脂奶粉封闭 30 min, 将封闭好的聚偏二氟乙烯膜与兔抗 ENaC- $\alpha$  多克隆抗体 (1:1 000 稀释) 孵育, 4 °C 下过夜; 然后与辣根过氧化物酶偶联的山羊抗兔二抗 (1:3 000 稀释) 在室温下反应 30 min。用底物化学发光法检测标记的条带, 并通过凝胶成像系统进行可视化, 用 Alpha 软件处理系统分析目标带的光密度值。

### 2.9 统计学方法

计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析, 组间比较采用独立样本  $t$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义, 采用 GraphPad Prism 8.0.1.244 绘图。

## 3 结果

### 3.1 各组大鼠肺含水量

如表 2 所示。与 Control 组相比, HAPE 组大鼠肺含水量明显增多 ( $P = 0.012$ ); 与 HAPE 组相比, BAY

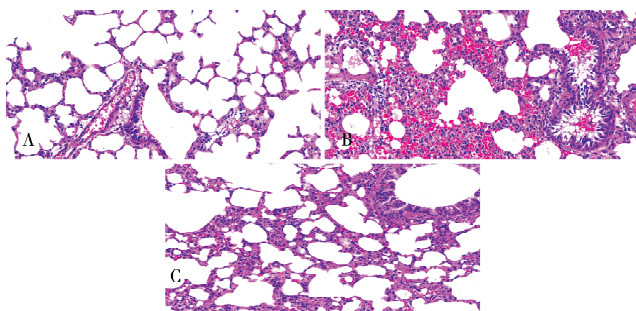
组大鼠的肺含水量明显降低 ( $P=0.006$ ); 差异均有统计学意义。

表 2 肺含水量

组别	含水量 (%)	$P$ 值
Control 组	78.77±0.61	
HAPE 组	79.57±0.41	0.012
BAY 组	78.77±0.57	0.006

### 3.2 肺组织 HE 染色

如图 1 所示, Control 组 (图 1A) 大鼠肺泡腔内无分泌物, 肺泡壁完整, 壁薄, 无充血、水肿、炎性细胞浸润及红细胞渗出。HAPE 组 (图 1B) 大鼠肺泡腔内可见渗出物及大量炎症细胞、红细胞渗出, 部分肺间隔增厚; 支气管上皮杂乱, 支气管腔狭窄、变形, 大量炎性细胞聚集。与 HAPE 组相比, BAY 组 (图 1C) 肺组织炎性细胞浸润渗出明显减轻, 肺泡腔内未见明显水肿、渗出、出血, 肺泡结构完整; 支气管结构较完整, 有少许炎性细胞浸润。

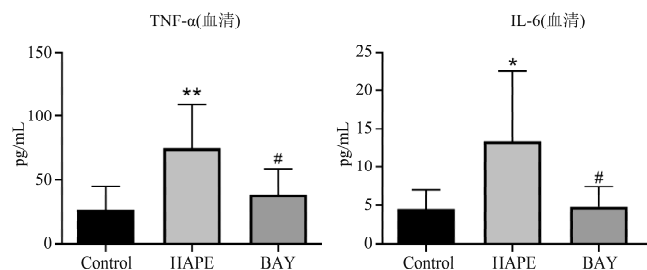


注: A: Control 组; B: HAPE 组; C: BAY 组。

图 1 肺组织 HE 染色 (400 倍)

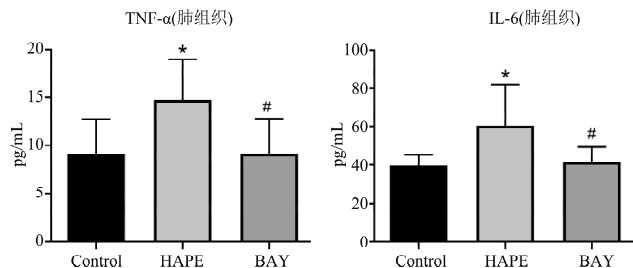
### 3.3 炎症因子 TNF- $\alpha$ 和 IL-6 水平

如图 2 和图 3 所示, 与 Control 组相比, HAPE 组大鼠血清中 TNF- $\alpha$  ( $P=0.004$ ) 及 IL-6 ( $P=0.02$ ) 水平升高, 肺组织中 TNF- $\alpha$  ( $P=0.012$ ) 及 IL-6 ( $P=0.032$ ) 水平升高; 与 HAPE 组相比, BAY 组大鼠血清中 TNF- $\alpha$  ( $P=0.022$ ) 及 IL-6 ( $P=0.024$ ) 水平显著降低, 肺组织中 TNF- $\alpha$  ( $P=0.012$ ) 及 IL-6 ( $P=0.048$ ) 水平显著降低; 差异均有统计学意义。



注: 与 Control 组相比, \*  $P<0.05$ , \*\*  $P<0.01$ ; 与 HAPE 组相比, #  $P<0.05$ 。

图 2 血清中 TNF- $\alpha$  及 IL-6 水平检测结果 ( $\bar{x}\pm s, n=8$ )

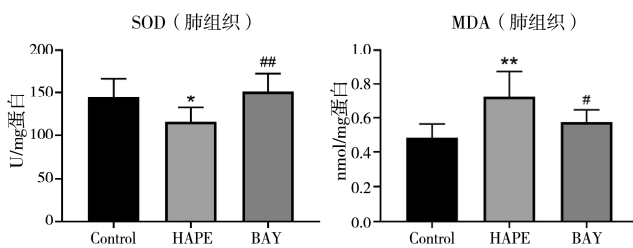


注: 与 Control 组相比, \*  $P<0.05$ ; 与 HAPE 组相比, #  $P<0.05$ 。

图 3 肺组织中 TNF- $\alpha$  及 IL-6 水平检测结果 ( $\bar{x}\pm s, n=8$ )

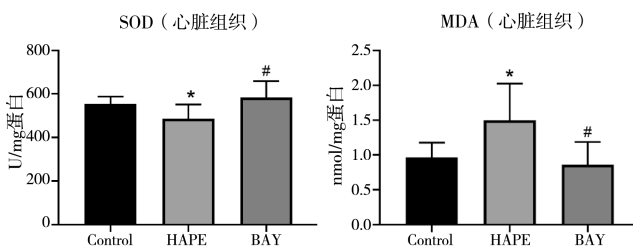
### 3.4 氧化应激指标 SOD 活性和 MDA 含量

如图 4 和图 5 所示, 与 Control 组相比, HAPE 组大鼠肺组织中 SOD 活性降低 ( $P=0.012$ ), MDA 含量升高 ( $P=0.002$ ), 心脏组织中 SOD 活性降低 ( $P=0.026$ ), MDA 含量升高 ( $P=0.025$ ); 与 HAPE 组相比, BAY 组大鼠肺组织中 SOD 活性升高 ( $P=0.002$ ), MDA 含量降低 ( $P=0.032$ ), 心脏组织中 SOD 活性升高 ( $P=0.016$ ), MDA 含量降低 ( $P=0.011$ ); 差异均有统计学意义。



注: 与 Control 组相比, \*  $P<0.05$ , \*\*  $P<0.01$ ; 与 HAPE 组相比, #  $P<0.05$ , ##  $P<0.01$ 。

图 4 肺组织中 SOD 活性及 MDA 含量检测结果 ( $\bar{x}\pm s, n=8$ )



注: 与 Control 组相比, \*  $P<0.05$ ; 与 HAPE 组相比, #  $P<0.05$ 。

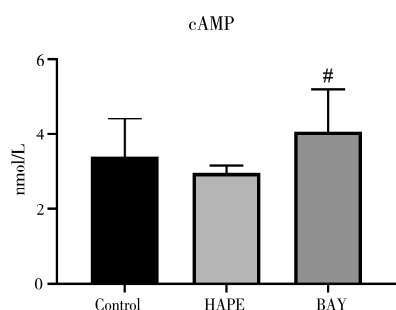
图 5 心脏组织中 SOD 活力及 MDA 含量检测结果 ( $\bar{x}\pm s, n=8$ )

### 3.5 肺组织中 cAMP 水平

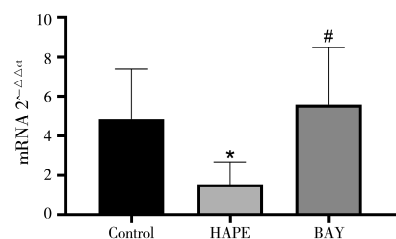
如图 6 所示, 与 Control 组相比, HAPE 组大鼠肺组织中 cAMP 水平较低, 但差异没有统计学意义 ( $P=0.264$ ); 与 HAPE 组相比, BAY 组大鼠肺组织中 cAMP 水平显著升高, 差异有统计学意义 ( $P=0.026$ )。

### 3.6 肺组织中 ENaC- $\alpha$ mRNA 相对表达量

如图 7 所示, 与 Control 组相比, HAPE 组大鼠肺组织 ENaC- $\alpha$  mRNA 相对表达量降低 ( $P=0.042$ ); 与 HAPE 组相比, BAY 组大鼠肺组织 ENaC- $\alpha$  mRNA 相对表达量升高 ( $P=0.033$ ); 差异均有统计学意义。



注:与 HAPE 组相比, <sup>#</sup> $P < 0.05$ 。  
图 6 肺组织中 cAMP 水平检测结果( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

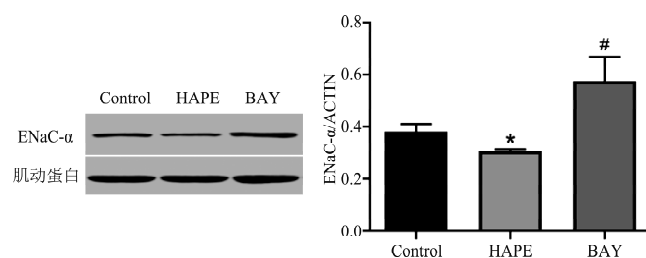


注:与 Control 组相比, <sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;与 HAPE 组相比, <sup>#</sup> $P < 0.05$ 。

图 7 肺组织中 ENaC-α 基因相对表达量( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

### 3.7 肺组织中 ENaC-α 蛋白表达量

如图 8 所示,与 Control 组相比,HAPE 组大鼠肺组织 ENaC-α 的蛋白含量降低( $P = 0.045$ );与 HAPE 组相比,BAY 组大鼠肺组织 ENaC-α 蛋白含量升高( $P = 0.032$ );差异均有统计学意义。



注:与 Control 组相比, <sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;与 HAPE 组相比, <sup>#</sup> $P < 0.05$ 。

图 8 肺组织中 ENaC-α 蛋白含量( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

## 4 讨论

本研究首次证明了 A<sub>2B</sub>AR 激动剂 BAY60-6583 能减轻 HAPE 大鼠模型的炎症反应和氧化应激情况,能增加肺组织中的 ENaC-α 含量从而增加肺泡液的清除,减轻肺水肿。

有研究发现 HAPE 患者体内炎症相关转录 mRNA 增多,这些 mRNA 通过调节缝隙连接的表达和内皮的激活,形成了内皮通透性和液体渗漏的正反馈环;研究还发现 HAPE 患者体内 TNF-α 和 IL-6 含量增加,增加了肺血气屏障的通透性<sup>[6]</sup>。虽然炎症并不是 HAPE 形成的原因,但由缺氧诱导的肺血管内皮细胞破裂、内源性损伤物质和活性氧的释放均可触发炎症反应,而炎症反应又会反过来加重 HAPE 的肺损伤。而 A<sub>2B</sub>AR 在急性肺损伤中具有抗炎作用,可减弱肺中性

粒细胞的聚集和肺内细胞因子水平,维持内皮屏障,从而减少白蛋白渗漏,提高生存率<sup>[7-9]</sup>。在本研究中,HAPE 组大鼠血清和肺组织中炎症因子(TNF-α 和 IL-6)含量均明显高于 Control 组,而 BAY 组大鼠血清和肺组织中炎症因子水平明显低于 HAPE 组,说明 BAY60-6583 可减轻 HAPE 大鼠的炎症反应。

HAPE 的发生与高原急性缺氧所致的氧化应激作用有着密切的关系。高原缺氧能使机体产生过量的氧自由基,使脂质过氧化作用明显增强,导致细胞的结构和功能紊乱。SOD 活性和 MDA 含量均可反映机体的氧化应激程度,SOD 活性越低、MDA 含量越高,说明机体受到氧自由基攻击越多,氧化应激程度越高。肺脏作为直接感知氧浓度变化的器官,对氧化应激较为敏感<sup>[10]</sup>。在本研究中,与 Control 组相比,HAPE 组大鼠肺组织和心脏组织中 SOD 活性明显降低,MDA 含量明显升高;而与 HAPE 组相比,BAY 组大鼠心肺组织的 SOD 活性明显升高,MDA 含量明显降低。说明 BAY60-6583 能通过刺激 A<sub>2B</sub>AR 来减轻 HAPE 大鼠的氧化应激。

肺泡液清除是肺泡上皮,特别是 II 型肺泡上皮的主要功能。在 II 型肺泡上皮细胞上有许多通道参与肺泡液清除,包括顶端的 ENaC、基底侧的 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶和水通道蛋白等<sup>[11-12]</sup>。经 ENaC 的 Na<sup>+</sup>转运是 II 型肺泡上皮 Na<sup>+</sup>和液体运输的主要驱动和限速步骤<sup>[12-15]</sup>。肺 ENaC 可受到多种因子的调节,许多药物均能刺激 cAMP 产生进而通过蛋白激酶 A 途径和交换被 cAMP 信号直接激活的蛋白来增强肺泡液清除<sup>[16-17]</sup>。A<sub>2B</sub>AR 能与 Gs 蛋白相互作用激活触发腺苷酸环化酶使 cAMP 升高<sup>[18]</sup>。由于 A<sub>2B</sub>AR 在肺泡上皮细胞高表达,而 cAMP 是 Na<sup>+</sup>通过肺泡上皮转运的关键调节因子,本研究假设肺泡上皮 A<sub>2B</sub>AR 有助于肺泡液平衡,从而可治疗 HAPE。

ENaC 由三个亚基构成,分别为 α、β、γ 亚基,在 II 型肺泡上皮中,表达量最多且承担最多离子转运功能的是 ENaC-α,远高于其他两个亚基。本研究使用了 A<sub>2B</sub>AR 激动剂 BAY60-6583 来研究其通过 cAMP 对 ENaC-α 和肺含水量的影响,进而研究其对 HAPE 大鼠肺水肿的清除能力。实验结果显示,与 Control 组相比,HAPE 组大鼠肺组织中 cAMP 含量降低,ENaC-α 的 mRNA 相对表达量和蛋白含量均明显降低,肺含水量明显升高;而与 HAPE 组相比,BAY 组大鼠肺组织中 cAMP 含量明显升高,ENaC-α 的 mRNA 相对表达量和蛋白含量均明显升高,肺含水量明显降低。这一实验结果说明 BAY60-6583 能通过激活 A<sub>2B</sub>AR 来增加 cAMP 的含量,进而增加 ENaC-α 的 mRNA 和蛋白含

量,从而减少肺组织含水量,清除肺水肿,对 HAPE 大鼠起到治疗作用。

除肺泡上皮外,其他细胞上的  $A_{2B}$  AR 对缺氧也有保护作用。在高原环境下,红细胞上的  $A_{2B}$  AR 被激活,诱导产生 2,3-双磷酸甘油酸并触发释放  $O_2$ ,以防止组织缺氧和肺血管渗漏<sup>[19]</sup>。另一研究表明,CD73 依赖的血浆腺苷信号升高可通过  $A_{2B}$  AR 来调节红细胞的平衡核苷转运体,增强缺氧反应以更快地适应海拔升高<sup>[20]</sup>。这说明  $A_{2B}$  AR 除了可治疗高原低压低氧引起的肺水肿外,还能通过其他的机制加快机体的高原适应,在预防高原性疾病(如急性高山病、HAPE 和高原脑水肿)方面可能也有很大的潜力。

综上所述,本研究提示 BAY60-6583 可通过激活  $A_{2B}$  AR 减少 HAPE 的炎症反应和氧化应激,增加肺组织内 cAMP 含量进而上调肺组织中 ENaC- $\alpha$  的表达,促进肺泡液的清除,从而治疗 HAPE。但除了能治疗 HAPE 外, $A_{2B}$  AR 还能增强缺氧反应以使机体更快适应升高的海拔,或可能预防高原性疾病。鉴于目前能预防和治疗高原性疾病的药物并不多, $A_{2B}$  AR 在这两方面的潜在价值值得深入研究。

#### 参 考 文 献

- [1] Hackett PH, Roach RC. High-altitude illness[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(2): 107-114.
- [2] Factor P, Mutlu GM, Chen L, et al. Adenosine regulation of alveolar fluid clearance[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(10): 4083-4088.
- [3] Uner M, Herrmann IK, Booy C, et al. Effect of hypoxia and dexamethasone on inflammation and ion transporter function in pulmonary cells[J]. *Clin Exp Immunol*, 2012, 169(2): 119-128.
- [4] Vecchio EA, White PJ, May LT. The adenosine  $A_{2B}$  G protein-coupled receptor: recent advances and therapeutic implications[J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 198: 20-33.
- [5] Wang M, Guo X, Zhao H, et al. Adenosine  $A_{2B}$  receptor activation stimulates alveolar fluid clearance through alveolar epithelial sodium channel via cAMP pathway in endotoxin-induced lung injury[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2020, 318(4): L787-L800.
- [6] Ahmad Y, Sharma NK, Ahmad MF, et al. The proteome of hypobaric induced hypoxic lung: insights from temporal proteomic profiling for biomarker discovery[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 10681.
- [7] Eckle T, Faigle M, Grenz A, et al. A2B adenosine receptor dampens hypoxia-induced vascular leak[J]. *Blood*, 2008, 111(4): 2024-2035.
- [8] Schingnitz U, Hartmann K, Macmanus CF, et al. Signaling through the A2B adenosine receptor dampens endotoxin-induced acute lung injury[J]. *J Immunol*, 2010, 184(9): 5271-5279.
- [9] Yang D, Koupenova M, McCrann DJ, et al. The A2b adenosine receptor protects against vascular injury[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(2): 792-796.
- [10] Yang C, Ling H, Zhang M, et al. Oxidative stress mediates chemical hypoxia-induced injury and inflammation by activating NF- $\kappa$ B-COX-2 pathway in HaCaT cells[J]. *Mol Cells*, 2011, 31(6): 531-538.
- [11] Vadász I, Raviv S, Sznajder JL. Alveolar epithelium and Na, K-ATPase in acute lung injury[J]. *Intensive Care Med*, 2007, 33(7): 1243-1251.
- [12] Hamacher J, Hadizamani Y, Borgmann M, et al. Cytokine-ion channel interactions in pulmonary inflammation[J]. *Front Immunol*, 2018, 8: 1644.
- [13] Bhalla V, Hallows KR. Mechanisms of ENaC regulation and clinical implications[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(10): 1845-1854.
- [14] Althaus M, Fronius M, Buchäcker Y, et al. Carbon monoxide rapidly impairs alveolar fluid clearance by inhibiting epithelial sodium channels[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2009, 41(6): 639-650.
- [15] Althaus M, Clauss WG, Fronius M. Amiloride-sensitive sodium channels and pulmonary edema[J]. *Pulm Med*, 2011, 2011: 830320.
- [16] Folkesson HG, Matthay MA. Alveolar epithelial ion and fluid transport: recent progress[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2006, 35(1): 10-19.
- [17] Planès C, Blot-Chabaud M, Matthay MA, et al. Hypoxia and beta 2-agonists regulate cell surface expression of the epithelial sodium channel in native alveolar epithelial cells[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(49): 47318-47324.
- [18] Darashchonak N, Koeppel B, Bogdanova N, et al. Adenosine A2B receptors induce proliferation, invasion and activation of cAMP response element binding protein(CREB) in trophoblast cells[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2014, 14: 2.
- [19] Liu H, Zhang Y, Wu H, et al. Beneficial role of erythrocyte adenosine A2B receptor-mediated AMP-activated protein kinase activation in high-altitude hypoxia[J]. *Circulation*, 2016, 134(5): 405-421.
- [20] Song A, Zhang Y, Han L, et al. Erythrocytes retain hypoxic adenosine response for faster acclimatization upon re-ascent[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14108.

收稿日期: 2021-01-28