doi:10.11659/jjssx.06E025025

·消化系统疾病·

腺苷促进溃疡性结肠炎肠黏膜修复的实验研究

黄 河,王 磊,文西年 (新疆医科大学第五附属医院胃肠外科,新疆 乌鲁木齐 830011)

[摘 要] **目的** 探究腺苷对溃疡性结肠炎(UC)大鼠肠黏膜损伤的影响及作用机制。**方法** 以4%葡聚糖硫酸钠诱导建立UC大鼠模型,将40只SD大鼠随机分为对照组(饮用蒸馏水)、模型组(建立UC模型)、腺苷组(建模后腹腔注射5 mg/kg腺苷)、BzATP+腺苷组(建模后腹腔注射5 mg/kg腺苷和5 mg/kg P2X7受体激动剂BzATP),每组10只。对各组大鼠进行总体疾病活动指数(DAI)评分与结肠黏膜损伤指数(CMDI)评分;HE染色观察各组大鼠结肠组织病理学损伤;ELISA法测定各组大鼠结肠组织中炎症因子IL-1β、IL-18水平,免疫组化染色和Western blot检测各组大鼠结肠组织中P2X7受体(P2X7R)/核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)炎症通路及闭锁蛋白(Occludin)、闭锁小带蛋白-1(ZO-1)的表达变化。**结果** 与模型组比较,腺苷组大鼠DAI评分和CMDI评分降低,结肠组织充血、水肿及炎症细胞浸润减轻,结肠组织中IL-1β和IL-18水平,P2X7R、NLRP3和半胱天冬氨酸蛋白酶-1(Caspase-1)表达降低,Occludin、ZO-1表达升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与腺苷组比较,腺苷+BzATP组大鼠DAI评分和CMDI评分升高,结肠组织充血、水肿加重,结肠组织中IL-1β、IL-18水平及P2X7R、NLRP3和Caspase-1表达升高,Occludin、ZO-1表达降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 腺苷能够改善UC大鼠肠黏膜损伤并促进肠黏膜屏障修复,其作用机制可能与抑制P2X7R介导的炎症级联反应有关。

[关键词] 溃疡性结肠炎;腺苷;肠黏膜修复;P2X7受体;NLRP3
[中图分类号] R574.62 [文献标志码] A [收稿日期] 2025-06-06

Experimental study on adenosine in promoting intestinal mucosal repair in ulcerative colitis

HUANG He, WANG Lei, WEN Xi-nian (Department of Gastroenterology, Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang 830011, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of adenosine on intestinal mucosal injury in rats with ulcerative colitis (UC) and its mechanism. **Methods** UC was induced in SD rats by administering 4% dextran sulfate sodium. Forty SD rats were randomly divided into the control group (drinking distilled water), model group (induced UC model), adenosine group (intraperitoneal injection of 5 mg/kg adenosine after modeling), and BzATP+adenosine group (intraperitoneal injection of 5 mg/kg adenosine and 5 mg/kg of the P2X7 receptor agonist BzATP after modeling), with 10 rats in each group. The overall disease activity index (DAI) and colon mucosal injury index (CMDI) scores were assessed on the rats in each group; the colon tissue pathological damage of the rats in each group was observed by HE staining. The levels of inflammatory factors IL-1β and IL-18 in the colon tissue of the rats in each group were determined by ELISA, and the expression changes of P2X7 receptor (P2X7R)/NLR family pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammatory pathway, and Occludin and zonula occluden-1 (ZO-1) in the colon tissue of the rats in each group were detected by immunohistochemistry staining and Western blot. **Results** Compared with the model group, rats in the adenosine group showed significantly lower DAI and CMDI scores ($P<0.05$), alleviated colon tissue congestion, edema, and inflammatory cell infiltration, decreased levels of IL-1β and IL-18, reduced expression of P2X7R, NLRP3, and Caspase-1, and increased expression of Occludin and ZO-1, with statistically significant differences ($P<0.05$). Conversely, compared to the adenosine group, the adenosine+BzATP group exhibited significantly higher DAI and CMDI scores, aggravated colon tissue congestion and edema, increased levels of IL-1β and IL-18, elevated expression of P2X7R, NLRP3, and Caspase-1, and decreased expression of Occludin and ZO-1, with statistically significant differences ($P<0.05$). **Conclusion** Adenosine can ameliorate intestinal mucosal injury and promote mucosal barrier repair in UC rats. This protective effect may be associated with the inhibition of the P2X7R-mediated inflammatory cascade.

Keywords: ulcerative colitis; adenosine; intestinal mucosal repair; P2X7 receptor; NLRP3

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis,UC)是一种病因尚不明确且反复发作的慢性非特异性肠道炎症性疾病,可影响结直肠正常功能。2023年,全球UC患病人数约500万例,给人类健康带来了沉重负担[1]。UC临床表现主要为血性腹泻、黏液脓血便伴腹痛、里急后重等症状,长期未缓解易诱发结直肠肿瘤[2]。目前UC的治疗方法包括5-氨基水杨酸、皮质类固醇、免疫抑制剂和生物疗法等,以上方法对于轻中度UC的治疗显示出良好的疗效,但仍有10%~20%的难治性患者需行结直肠切除术,严重影响患者的生活质量[3-4]。UC

[基金项目] 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2022D01C575)
[通信作者] 文西年,E-mail:xinian-wen@163.com

患者的肠黏膜屏障功能往往受损,这与UC的发作和持续存在密切相关[5]。

腺苷是一种天然核苷酸,广泛存在于生物体内,也是体内重要活性成分之一,通过与细胞表面的腺苷受体结合,对多种生理和病理过程发挥调节作用。近年来,腺苷在疾病治疗中得到广泛重视,尤其是在免疫调节、神经保护、心血管疾病和癌症等领域[6-7]。研究表明,腺苷可以减轻乙酸诱导的急性结肠炎大鼠结肠损伤,调节肠道免疫,并抑制肠黏膜炎症反应[8],但具体作用机制仍未明确。因此,本研究探讨腺苷对UC大鼠肠黏膜损伤的修复作用及机制,以期为UC的临床治疗提供参考。

1 材料与方法

1.1 动物来源

40只雄性SPF级SD大鼠,体质量为(200±20)g,购自新疆医科大学实验动物中心[生产许可证号:SCXK(新)2023-0001,使用许可证号:SYXK(新)2023-0004]。大鼠饲养于温度22~24 ℃、相对湿度50%~60%、12 h/12 h昼夜交替、通风良好的SPF级动物房,自由饮食饮水。本实验通过我院伦理委员会审核批准(批准号:XYDWFYLSK-2023-107)。

1.2 主要试剂

葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium,DSS)购自美国MPbio公司,腺苷购自湖北萃园生物科技有限公司,P2X7受体(P2X7 receptor,P2X7R)激动剂BzATP购自武汉博欧特生物科技有限公司,HE染色试剂盒购自上海泽叶生物科技有限公司,白细胞介素-1β(interleukin 1β,IL-1β)、白细胞介素-18(interleukin 18,IL-18)ELISA测定试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司,甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)、P2X7R、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLR family pyrin domain containing 3, NLRP3)、闭锁蛋白Occludin、闭锁小带蛋白-1(zonula occluden-1, ZO-1)、半胱天冬氨酸蛋白酶-1(Caspase-1)抗体购自英国Abcam公司,HRP标记山羊抗兔IgG抗体购自上海一基生物有限公司。

1.3 方法

1.3.1 动物造模及分组处理 将SD大鼠适应性饲养7 d后,随机分为对照组、模型组、腺苷组、BzATP+腺苷组,每组10只。使用3% DSS溶液建立UC大鼠模型[9],模型组、腺苷组、腺苷+BzATP组大鼠自由摄入3% DSS溶液连续7 d,隔天更换1次;对照组大鼠饮用蒸馏水。建模后,腺苷组、腺苷+BzATP组大鼠腹腔注射5 mg/kg腺苷,每日1次,持续4周;腺苷+BzATP组大鼠于首次注射腺苷后腹腔注射5 mg/kg P2X7受体激动剂BzATP;对照组和模型组大鼠均腹腔注射等体积的生理盐水。

1.3.2 大鼠总体疾病活动指数(disease activity index,DAI)评分 监测各组大鼠体质量,观察大便性状与粪便隐血情况,并进行评分。①体质量未减轻为0分,下降1%~5%为1分,下降5%~10%为2分,下降11%~15%为3分,下降>15%为4分。②大便性状正常为0分,大便不成形为1分,大便松散为2分,大便稀疏为3分,腹泻为4分。③粪便隐血实验未见出血为0分,偶见淤血为1分,轻微出血为2分,肉眼可见出血为3分。三项评分之和为DAI评分结果,总分0~11分,其中0分为正常(无疾病活动),≥1分提示存在疾病活动,分值越高表明结肠炎症及损伤越严重。

1.3.3 大鼠结肠黏膜损伤指数(colon mucosa damage index,CMDI)评分 各组大鼠于腹腔注射10%水合氯醛麻醉,剖离并切取结肠,沿肠系膜纵轴剪开,用0.9%氯化钠溶液清洗,经4%多聚甲醛固定后肉眼观察结肠黏膜损伤与粘连情况,并进行评分。①结肠无溃疡或炎症为0分;轻度充血、水肿,未见溃疡为1分;出血性水肿,少见糜烂为2分;高度充血和水肿,溃疡面积<1 cm^2为3分;有明显溃疡形成,溃疡面积每增加1 cm^2,评分增加1分,最高增至8分。②无粘连为0分;轻度粘连为1分;重度粘连为2分。两项评分之和为CMDI评分结果,总分0~10分,其中0分表示肠黏膜形态正常,≥1分表示存在肠黏膜损伤,分值越高表明溃疡及炎症越严重。

1.3.4 HE染色观察结肠组织病理学改变 取距离回肠部1 cm处的结肠段,生理盐水洗净,4%多聚甲醛固定,经包埋、切片后,脱蜡水化,进行HE染色。染色结束后,脱水、封片,在光镜下观察各组大鼠结肠组织病理学改变。

1.3.5 ELISA测定结肠组织炎症因子水平 将各组大鼠结肠组织剪碎,加入液氮研磨,超声破碎仪充分匀浆,以4 000 r/min离心10 min后取上清,按ELISA试剂盒说明书分别检测IL-1β、IL-18水平。

1.3.6 免疫组化染色观察结肠组织中P2X7R、NLRP3、Occludin、ZO-1的表达 取结肠组织石蜡切片,脱蜡水化后修复抗原,阻断内源性过氧化物酶活性,再浸入10%山羊血清中封闭处理。分别加稀释的P2X7R、NLRP3、Occludin、ZO-1抗体(均按1∶500稀释),放于湿盒内4 ℃孵育过夜,PBS清洗切片,用稀释的HRP标记山羊抗兔IgG抗体(1∶1 000)室温孵育1 h。加入DAB显色液充分反应显色后,流水冲洗,脱水、透明化、封片,光镜下观察切片染色情况,棕黄色至褐色染色为阳性。用Image J软件分析目的蛋白的平均光密度(mean optical density,MOD)值。

1.3.7 Western blot检测结肠组织中相关蛋白的表达 取各组大鼠结肠组织，添加RIPA裂解液，冰浴静置后高速匀浆，提取总蛋白，BCA法测定蛋白浓度。蛋白煮沸变性，每组取40 μg上样进行电泳分离，电转后将膜浸入5%脱脂奶粉中封闭非特异性位点。分别加入稀释的P2X7R、NLRP3、Caspase-1、Occludin、ZO-1抗体（均按1∶1 000稀释），4 ℃孵育过夜，TBST洗膜，用稀释的HRP标记山羊抗兔IgG抗体（1∶5 000）室温反应2 h。避光加入ECL显影、成像。用Image J软件定量各组目的蛋白的条带灰度，以GAPDH为内参，量化各蛋白的相对表达水平。

1.4 统计学分析

数据使用GraphPad Prism 8.0软件分析并制图，计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，多组间数据比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用*LSD-t*检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

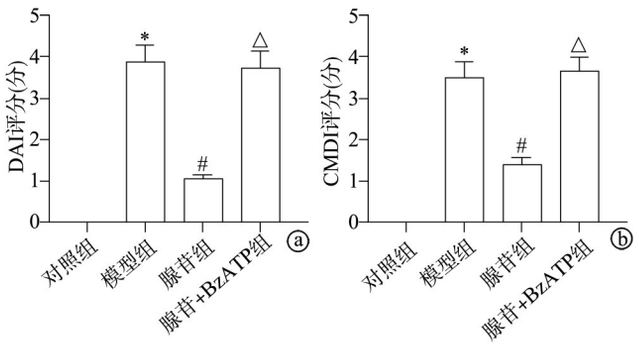
2 结果

2.1 各组大鼠DAI评分和CMDI评分

与对照组比较，模型组大鼠DAI评分和CMDI评分显著升高（$P<0.05$）；与模型组比较，腺苷组大鼠DAI评分和CMDI评分显著降低（$P<0.05$）；与腺苷组比较，腺苷+BzATP组大鼠DAI评分和CMDI评分显著升高（$P<0.05$），见图1。

2.2 各组大鼠结肠组织病理学变化

对照组大鼠结肠组织结构基本正常，未见或仅见少许炎症细胞浸润；模型组大鼠结肠组织可见充血、水肿，炎症细胞浸润，肠壁结构逐渐消失；与模型组比较，腺苷组大鼠结肠组织轻度充血、水肿，炎症细胞浸润减少；与腺苷组比较，腺苷+BzATP组大鼠结肠组织充血、水肿加重，结肠组织结构模糊，见图2。



a：DAI评分；b：CMDI评分 *：与对照组比较，$P<0.05$；#：与模型组比较，$P<0.05$；△：与腺苷组比较，$P<0.05$

图1 各组大鼠DAI评分和CMDI评分比较

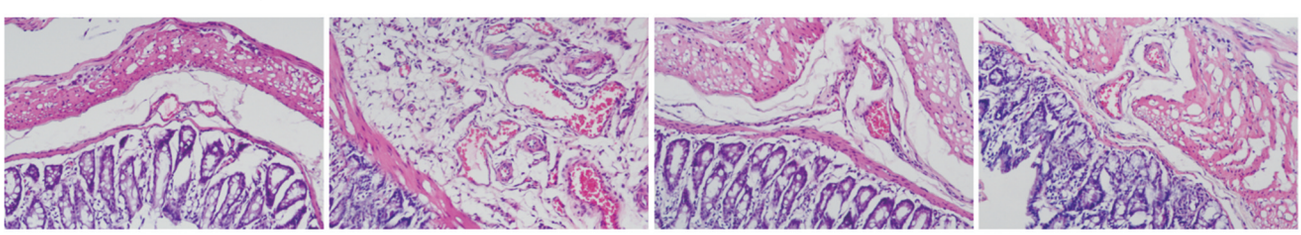
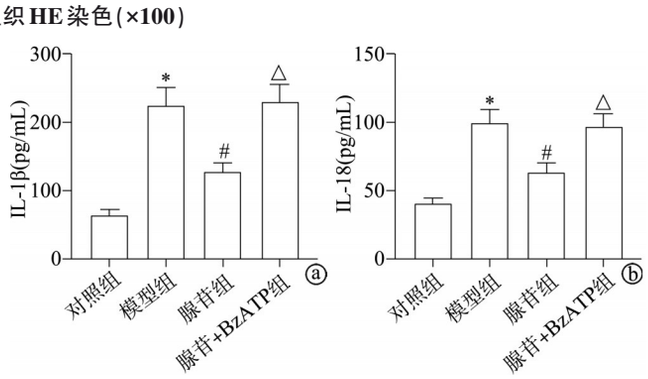


图2 各组大鼠结肠组织HE染色（×100）

2.3 各组大鼠结肠组织炎症因子水平

与对照组比较，模型组大鼠结肠组织中IL-1β、IL-18水平显著升高（$P<0.05$）；与模型组比较，腺苷组大鼠结肠组织中IL-1β、IL-18水平显著降低（$P<0.05$）；与腺苷组比较，腺苷+BzATP组大鼠结肠组织中IL-1β、IL-18水平显著升高（$P<0.05$），见图3。



a：IL-1β含量；b：IL-18含量 *：与对照组比较，$P<0.05$；#：与模型组比较，$P<0.05$；△：与腺苷组比较，$P<0.05$

图3 各组大鼠结肠组织中IL-1β、IL-18含量

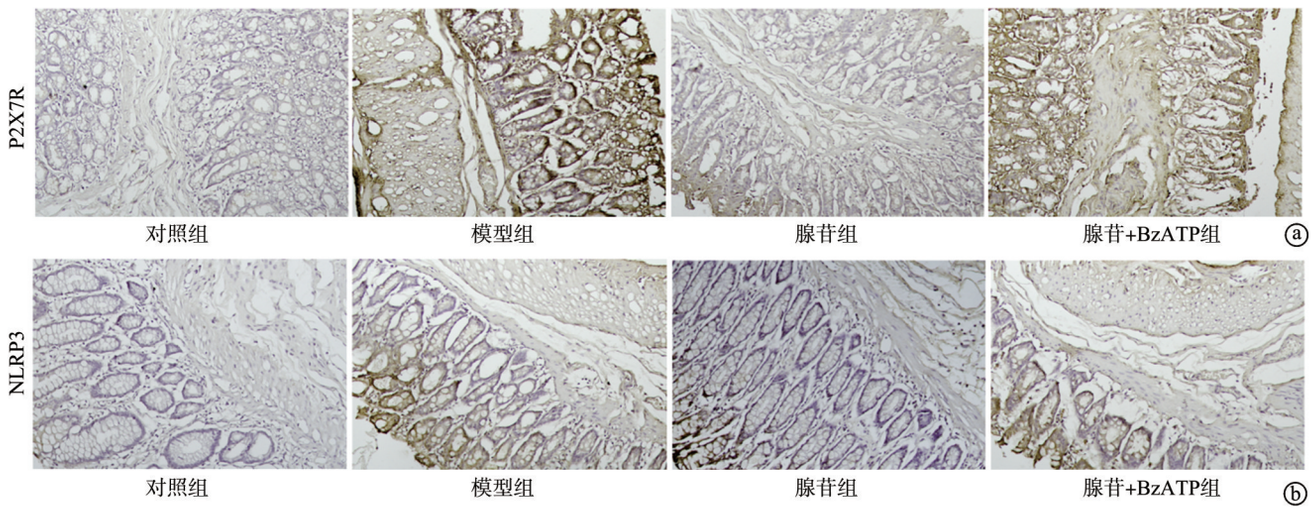
2.4 各组大鼠结肠组织P2X7R/NLRP3炎症通路变化

与对照组比较，模型组大鼠结肠组织中P2X7R和NLRP3的MOD值显著升高（$P<0.05$）；腺苷组大鼠结肠组织中P2X7R和NLRP3的MOD值显著低于模型组（$P<0.05$）；腺苷+BzATP组大鼠结肠组织中P2X7R和NLRP3的MOD值显著高于腺苷组（$P<0.05$），见图4、5。

与对照组比较，模型组大鼠结肠组织中P2X7R、NLRP3和Caspase-1蛋白表达显著上调（$P<0.05$）；与模型组比较，腺苷组大鼠结肠组织中P2X7R、NLRP3和Caspase-1蛋白表达显著下调（$P<0.05$）；与腺苷组比较，腺苷+BzATP组大鼠结肠组织中P2X7R、NLRP3、Caspase-1蛋白表达显著上调（$P<0.05$），见图6。

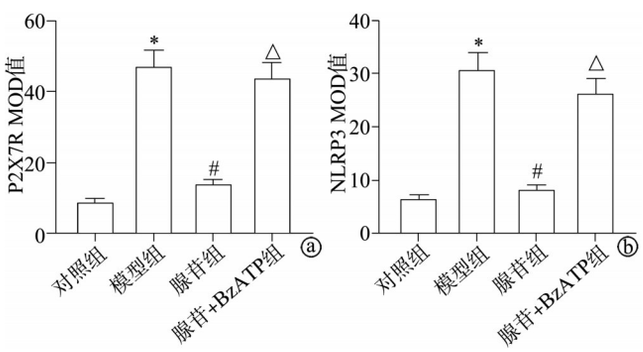
2.5 各组大鼠结肠组织Occludin、ZO-1表达

与对照组比较，模型组大鼠结肠组织中Occludin、ZO-1的MOD值显著降低（$P<0.05$）；与模型组比较，腺



a:P2X7R 阳性表达;b:NLRP3 阳性表达

图4 各组大鼠结肠组织中P2X7R、NLRP3表达(×100)

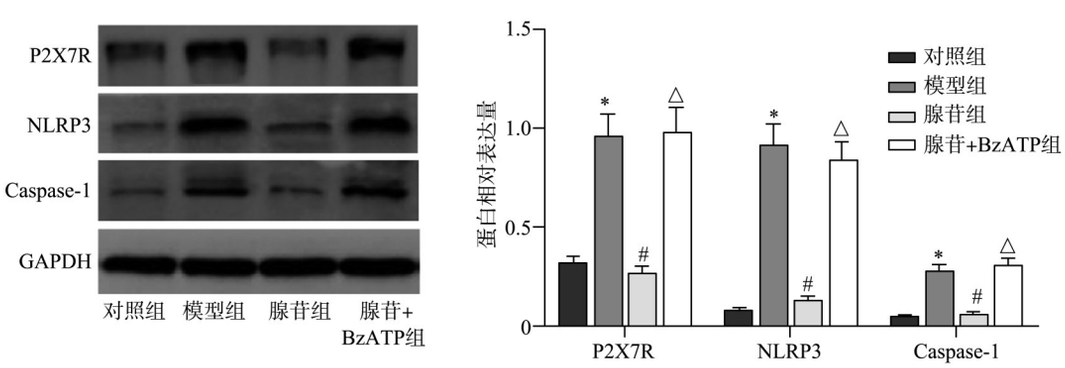


a:P2X7R MOD值;b:NLRP3 MOD值 *:与对照组比较,$P<0.05$;#:与模型组比较,$P<0.05$;△:与腺苷组比较,$P<0.05$

图5 各组大鼠结肠组织中P2X7R、NLRP3定量分析

苷组大鼠结肠组织中Occludin、ZO-1的MOD值显著升高($P<0.05$);与腺苷组比较,腺苷+BzATP组大鼠结肠组织中Occludin、ZO-1的MOD值显著降低($P<0.05$),见图7、8。

与对照组比较,模型组大鼠结肠组织中Occludin、ZO-1蛋白表达显著下调($P<0.05$);与模型组比较,腺苷组大鼠结肠组织中Occludin、ZO-1蛋白表达显著上调($P<0.05$);与腺苷组比较,腺苷+BzATP组大鼠结肠组织中Occludin、ZO-1蛋白表达显著下调($P<0.05$),见图8c、d。

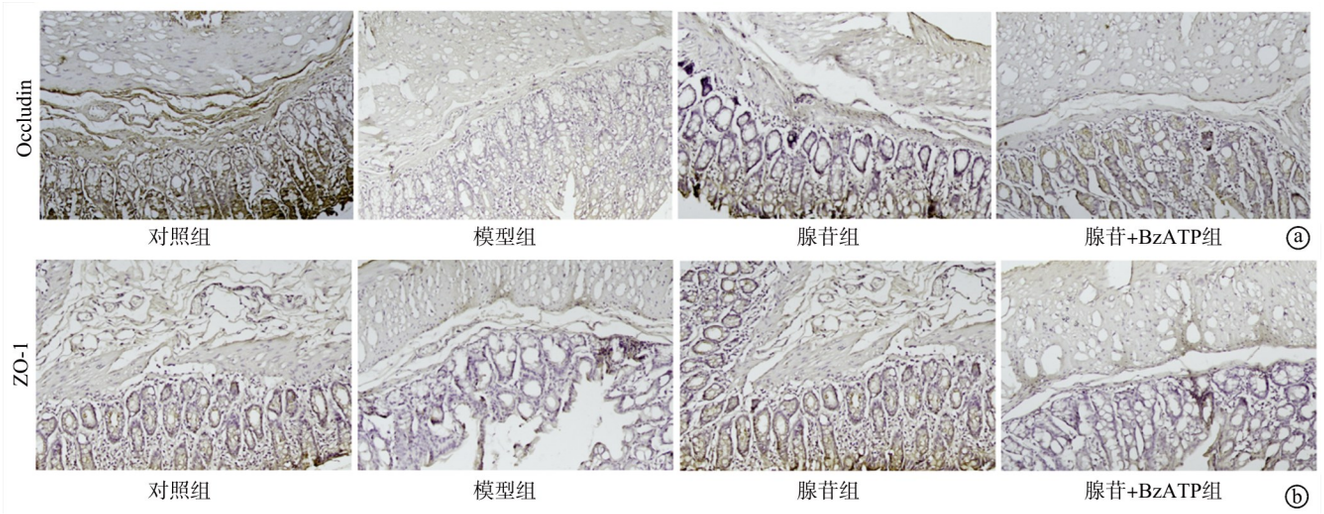


*:与对照组比较,$P<0.05$;#:与模型组比较,$P<0.05$;△:与腺苷组比较,$P<0.05$

图6 各组大鼠结肠组织中P2X7R、NLRP3和Caspase-1蛋白表达变化

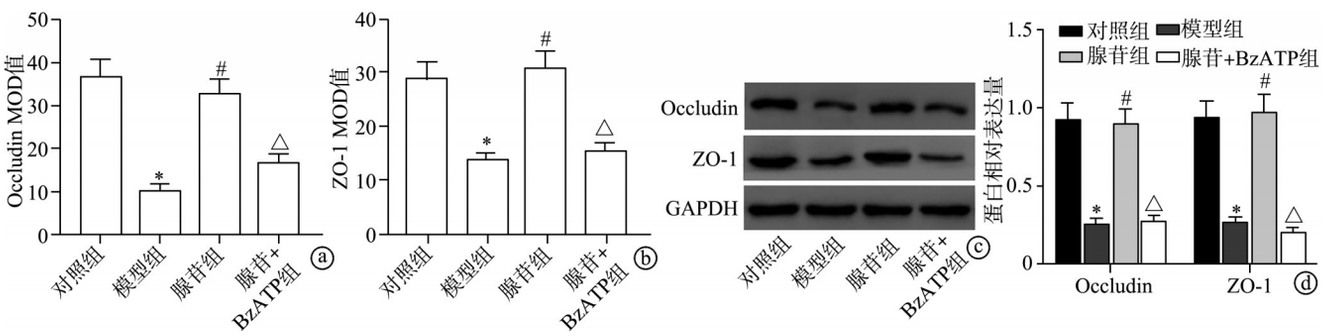
3 讨论

UC以溃疡和糜烂为病理表现,主要影响结肠的黏膜层。肠黏膜屏障是由肠上皮细胞、黏液层及其附属结构组成的防御系统,其核心防御机制依赖于上皮细胞顶端复合体所维持的结构完整性,特别是紧密连接。紧密连接由跨膜蛋白(如Occludin)和胞内支架蛋白(如ZO-1)相互锚定而成,二者封闭了相邻上皮细胞间的细胞旁间隙,形成一道物理屏障,阻止有害物质、病原体和毒素等穿透肠壁进入血液循环[10]。Occludin和ZO-1是肠黏膜屏障的关键组成部分,属于上皮紧密连接蛋白,是肠上皮完整性的标志物。Occludin存在于上皮细胞中,对于维持细胞间的紧密连接具有重要



a:Occludin 阳性表达;b:ZO-1 阳性表达

图7 各组大鼠结肠组织中 Occludin、ZO-1 免疫组化染色(×100)



a、b:免疫组化染色检测 Occludin、ZO-1 的阳性表达;c、d:Western blot 检测 Occludin、ZO-1 蛋白表达 *:与对照组比较,$P<0.05$;#:与模型组比较,$P<0.05$;△:与腺苷组比较,$P<0.05$

图8 各组大鼠结肠组织中 Occludin、ZO-1 表达

作用,ZO-1 是一种与 Occludin 密切相关的蛋白,在肠黏膜修复中起关键作用[11]。Occludin 通过其跨膜结构与 ZO-1 结合,形成 1 个稳固的连接网络,阻止有害物质入侵。研究表明,Occludin 和 ZO-1 的表达水平下降时,肠黏膜屏障的通透性会增加,从而导致肠黏膜屏障功能被破坏,加重肠道疾病[12-13]。腺苷对许多细胞间和细胞内信号通路具有调节作用,其核心作用是在组织损伤或血小板脱颗粒后释放到细胞外环境中调节细胞功能,或是以环状腺苷单磷酸进行信号转导。研究表明,腺苷对氧化应激、炎症细胞浸润等诱导的组织或器官损伤均具有保护作用[14-15]。此外,腺苷能改善肠道微生物群、黏液产生和肠壁紧密连接[16],突出了其对肠黏膜屏障功能的调节作用。本研究结果显示,腺苷干预的 UC 大鼠 DAI 评分和 CMDI 评分降低,结肠组织充血、水肿及炎症细胞浸润减轻,Occludin 和 ZO-1 表达增加,说明腺苷改善 UC 的作用可能通过修复肠黏膜损伤、增强肠黏膜屏障功能实现。

P2X7R 是嘌呤受体家族的成员,介导以炎症反应为主的多种生物学效应[17]。近年来,P2X7R 在炎症性肠病中的作用受到广泛关注。当肠道受损时,P2X7R 在肠上皮细胞和结肠组织中表达上调,这是由于肠道内 ATP 浓度升高后导致 P2X7R 过度激活[18]。P2X7R 的激活可促进 NLRP3 炎性小体的形成,而 NLRP3 是一种细胞内多聚体蛋白复合物,通过与其效应子 Caspase-1 作用启动炎症反应,导致促炎细胞因子 IL-1β 和 IL-18 的成熟与分泌,介导炎症级联,从而引发肠黏膜损伤[19]。这种由 P2X7R 介导的 NLRP3 炎性小体级联反应在 UC 发病机制中的作用已得到证实,但腺苷对该通路的作用尚未得到表征[20]。本研究发现,UC 大鼠结肠组织中 P2X7R、NLRP3 及 Caspase-1 表达增加,IL-1β、IL-18 水平也升高,表明 UC 大鼠结肠组织中 P2X7R/NLRP3 炎症通路被激活;而腺苷干预后 UC 大鼠结肠组织中 P2X7R、NLRP3 及 Caspase-1 表达降低,同时 IL-1β、IL-18 水平下降,提示腺苷促进 UC 大鼠肠黏膜修复的作用可能与抑制 P2X7R/NLRP3 炎症通路的激活有关。BzATP 能够特异性激活 P2X7R[21]。

故本研究采用BzATP干预腺苷治疗的UC大鼠发现，在BzATP作用下，腺苷治疗的UC大鼠DAI评分和CMDI评分升高，结肠组织充血、水肿加重，结肠组织中Occludin和ZO-1表达降低，IL-1β、IL-18水平和P2X7R、NLRP3、Caspase-1表达均升高。这进一步证实了腺苷通过抑制P2X7R/NLRP3炎症通路的激活促进大鼠肠黏膜修复。

综上所述，本研究结果表明，腺苷能够缓解UC大鼠的肠黏膜损伤并促进屏障修复，其作用机制与抑制P2X7R介导的NLRP3炎症通路激活有关。

[参考文献]

[1] Le Berre C, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis[J]. Lancet, 2023,402(10401):571-584. doi:10.1016/S0140-6736(23)00966-2.

[2] Krugliak Cleveland N, Torres J, Rubin DT. What does disease progression look like in ulcerative colitis, and how might it be prevented?[J]. Gastroenterology, 2022, 162(5): 1396-1408. doi: 10.1053/j.gastro.2022.01.023.

[3] D'Amico F, Fasulo E, Jairath V, et al. Management and treatment optimization of patients with mild to moderate ulcerative colitis[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2024, 20(3): 277-290. doi: 10.1080/1744666X.2023.2298956.

[4] Ochoa B, McMahon L. Surgery for ulcerative colitis[J]. Semin Pediatr Surg, 2024, 33(2): 151404. doi: 10.1016/j.sempedsurg.2024.151404.

[5] Leoncini G, Ronchetti S, Villanacci V. Mucosal barrier dysfunction and relapse in ulcerative colitis: is there more that meets the eye?[J]. Dig Liver Dis, 2024, 56(8): 1420. doi:10.1016/j.dld.2024.05.012.

[6] Franco R, Lillo A, Navarro G, et al. The adenosine A_{2A} receptor is a therapeutic target in neurological, heart and oncogenic diseases[J]. Expert Opin Ther Targets, 2022, 26(9): 791-800. doi: 10.1080/14728222.2022.2132924.

[7] 王龙胜，张文欣，张 洁，等. 腺苷对肿瘤获得性免疫的抑制作用及干预策略[J]. 浙江大学学报(医学版)，2023，52(5)：567-577. doi：10.3724/zdxbyxb-2023-0391.

[8] Ercan G, Yigitturk G, Erbas O. Therapeutic effect of adenosine on experimentally induced acute ulcerative colitis model in rats[J]. Acta Cir Bras, 2020, 34(12): e201901204. doi: 10.1590/s0102-86502019012000004.

[9] 祁 燕，万春平，李小丝，等. 溃结康对溃疡性结肠炎小鼠肠粘膜炎症因子及肠屏障功能相关蛋白的影响[J]. 中药药理与临床，2017，33(6)：120-124. doi：10.13412/j.cnki.zyyl.2017.06.033.

[10] Deng Z, Luo XM, Liu J, et al. Quorum sensing, biofilm, and intestinal mucosal barrier: involvement the role of probiotic[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10: 538077. doi: 10.3389/fcimb.2020.538077.

[11] Kuo WT, Odenwald MA, Turner JR, et al. Tight junction proteins occludin and ZO-1 as regulators of epithelial proliferation and survival[J]. Ann N Y Acad Sci, 2022, 1514(1): 21-33. doi: 10.1111/nyas.14798.

[12] Saha K, Subramenium Ganapathy A, Wang A, et al. Autophagy reduces the degradation and promotes membrane localization of occludin to enhance the intestinal epithelial tight junction barrier against paracellular macromolecule flux[J]. J Crohns Colitis, 2023, 17(3): 433-449. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac152.

[13] Kuo WT, Zuo L, Odenwald MA, et al. The tight junction protein ZO-1 is dispensable for barrier function but critical for effective mucosal repair[J]. Gastroenterology, 2021, 161(6): 1924-1939. doi: 10.1053/j.gastro.2021.08.047.

[14] Zeng M, Feng A, Zhao C, et al. Adenosine ameliorated $A\beta_{25-35}$-induced brain injury through the inhibition of apoptosis and oxidative stress via an ERα pathway[J]. Brain Res, 2022, 1788: 147944. doi: 10.1016/j.brainres.2022.147944.

[15] Leiva A, Guzmán-Gutiérrez E, Contreras-Duarte S, et al. Adenosine receptors: modulators of lipid availability that are controlled by lipid levels[J]. Mol Aspects Med, 2017, 55: 26-44. doi: 10.1016/j.mam.2017.01.001.

[16] Stepanova M, Aherne CM. Adenosine in intestinal epithelial barrier function[J]. Cells, 2024, 13(5): 381. doi: 10.3390/cells13050381.

[17] 颜诗怡，陈诗垚，关 飞，等. ATP-P2X7R轴在炎症性疾病中的作用[J]. 热带病与寄生虫学，2022，20(1)：50-56. doi：10.3969/j.issn.1672-2302.2022.01.012.

[18] Cheng N, Zhang L, Liu L. Understanding the role of purinergic P2X7 receptors in the gastrointestinal system: a systematic review[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 786579. doi: 10.3389/fphar.2021.786579.

[19] Jiang ZF, Wu W, Hu HB, et al. P2X7 receptor as the regulator of T-cell function in intestinal barrier disruption[J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(36): 5265-5279. doi: 10.3748/wjg.v28.i36.5265.

[20] 段晓鑫，黄 深，杨 桃，等. 安肠汤调控P2X7R/NF-κB/NLRP3/GSDMD通路对溃疡性结肠炎大鼠炎症和细胞焦亡的影响[J]. 时珍国医国药，2025，36(23)：4429-4435.

[21] Rotondo JC, Mazziotta C, Lanzillotti C, et al. The role of purinergic P2X7 receptor in inflammation and cancer: novel molecular insights and clinical applications[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(5): 1116. doi: 10.3390/cancers14051116.

(编辑：龙小芬)