doi:10.11659/jjssx.04E018030

·综述·

腺苷 A_{2A} 受体在中枢神经系统损伤中的相关研究进展

卢丁烯[1,2],张开元[2],宁亚蕾[1],周元国[1] [1. 陆军军医大学(第三军医大学)野战外科研究所分子生物学中心创伤烧伤及复合伤国家重点实验室,重庆 400038;2. 陆军军医大学(第三军医大学)研究生院,重庆 400038]

[摘 要] 中枢神经系统损伤以其高发生率和高死残率,已经成为紧迫的世界性公众健康问题,但目前还缺乏公认安全有效的疗法。腺苷 A_{2A} 受体($A_{2A}R$)作为神经精神活动及中枢神经系统损伤的重要调控因子,引起了普遍的关注。目前,研究发现在中枢神经系统损伤中,激活 $A_{2A}R$ 有加重神经损伤与神经保护的复杂作用。本文即对 $A_{2A}R$ 在中枢神经损伤中的作用与机制进行探讨。

[关键词] 腺苷;A_{2A} 受体;中枢神经系统损伤

[中图分类号] R363 [文献标识码] A [收稿日期] 2018-04-08

Research progress on role of adenosine A_{2A} Receptors in central nervous system injury

LU Ding-xi[1,2],ZHANG Kai-yuan[2],NING Ya-lei[1],ZHOU Yuan-guo[1] [1. Molecular Biology Center,State Key Laboratory of Trauma,Burns,and Combined Injury,Reseach Institute of Surgery of Army Medical University(Third Military Medical University),Chongqing 400038,China;2. Graduate School of Army Medical University(Third Military Medical University),Chongqing 400038]

Abstract: Centralnervous system injury has become an urgent worldwide public health problem due to its high incidence and high death and disability rate,but there is still a lack of generally recognized safe and effective treatment. Adenosine A_{2A} receptor($A_{2A}R$) has attracted widespread attention as a key regulator of neuropsychiatric activity and central nervous system injury. Now,research findings reveal that activation of $A_{2A}R$ in the central nervous system injury has a complex effect of aggravating nerve injury and neuroprotection. This article explores the role and mechanism of $A_{2A}R$ in central nervous system injury.

Keywords: adenosine;A_{2A} receptor;central nervous system injury

中枢神经系统(central nervous system,CNS)损伤包括创伤性损伤和非创伤性损伤,非创伤性损伤含义较广。本文专指血管性损伤,包括出血、缺血等。CNS 损伤以其高发生率和高死残率,已经成为紧迫的世界性公众健康问题[1]。虽然在这一领域已经有大量的研究,但直至目前,尚缺乏安全有效的治疗方法。因此,探索 CNS 损伤的治疗方法、靶点是神经科学领域亟待解决的关键问题。腺苷(adenosine)在人体的各个系统广泛分布,包括心血管系统、消化系统、神经系统等,其通过 4 种腺苷受体(adenosine receptor,AR)亚型,即 A_1R、$A_{2A}R$、$A_{2B}R$ 和 A_3R 发挥多种不同效应。在 CNS 损伤后,细胞外腺苷浓度会大幅度升高,引起腺苷受体的活化[2],以激活 A_1R 及 $A_{2A}R$ 为主,$A_{2A}R$ 虽然表达不如 A_1R 丰富,但在许多病理条件下却发挥更为主导的作用[3]。本文就现有研究现状,针对 $A_{2A}R$ 在中枢神经损伤中的作用与机制进行综述,以期为 $A_{2A}R$ 的临床应用提供理论支撑。

[基金项目]国家自然科学基金(81571888);重庆市基础与前沿研究计划项目(cstc2014jcyjA10072)

1 中枢神经系统的腺苷及 A_{2A} 受体

1.1 中枢神经系统腺苷及腺苷的生化代谢

腺苷是一种内源性的嘌呤核苷,是嘌呤核苷酸的前体物质与代谢产物,在生理和病理情况下都发挥重要的作用。腺苷一方面来源于胶质细胞或神经末梢释放[4-5],另一方面来自三磷酸腺苷(adenosine triphosphate,ATP)的代谢。无论细胞内或细胞外的 ATP 都可以经过二磷酸腺苷(adenosine diphosphate,ADP)、一磷酸腺苷(adenosine monophosphate,AMP),并通过 5'-核苷酸酶催化形成腺苷[6]。

而对于腺苷的代谢,腺苷经腺苷激酶催化形成 AMP,AMP 再转变为 ADP。ADP 可经腺苷酸环化酶生成环 1-磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate,cAMP),cAMP 再经磷酸二酯酶催化形成 AMP。与此同时,腺苷还可以经腺苷脱氨酶形成肌苷,再经核苷酶形成次黄嘌呤。另外,在细胞内腺苷可以与 S-腺苷基高半胱氨酸(SAH)相互转化。使用核素示踪技术可以发现,50% 的腺苷被细胞摄取,25% 降解为肌苷。

生理情况下组织中的腺苷浓度低于 1~2 μmol/L,然而在 CNS 损伤后,腺苷的细胞外浓度急剧升高(100~1 000 μmol/L)[7],有多种原因可以导致细胞外腺苷的

急剧上升。在损伤早期,细胞外腺苷升高的主要原因是由于大量释放到细胞外 ATP 迅速代谢成腺苷。随后的病理过程中,腺苷主要通过平衡核苷转运体 2(equilibrative nucleoside transporter 2,ENT 2)从细胞内释放[8];与此同时损伤导致的富集核酸转运体 2 和 3(concentrative nucleoside transporters (CNT) 2 and 3)以及平衡核苷转运体 1(ENT1)的下调使细胞外核苷的细胞再摄取受到抑制,从而加重了细胞外核苷浓度的上升[9]。

1.2 中枢神经系统腺苷 $A_{2A}R$ 与其活化后的信号通路

腺苷受体可以分为四种亚型,并且已经被分子克隆,分别是 A_1R、$A_{2A}R$、$A_{2B}R$ 和 A_3R。不同的腺苷受体,介导不同的效应。高亲和力的 A_1R,$A_{2A}R$,腺苷浓度较低时就可产生作用。而 $A_{2B}R$ 和 A_3R 的亲和力较低,一般仅在病理情况下有大量腺苷时才可活化。

$A_{2A}R$ 蛋白由 410 个氨基酸构成,其氨基酸序列在哺乳动物中具有高度同源性。在 CNS 中,$A_{2A}R$ 的脑区分布主要在纹状体、伏隔核、嗅球,同时在海马、皮质、杏仁核及下丘脑等区域也有少量分布;$A_{2A}R$ 在多巴胺能神经元、小胶质细胞以及星形胶质细胞均有表达,在炎性细胞(包括淋巴细胞和颗粒细胞等)也有表达。$A_{2A}R$ 在突触前和突触后都有表达:突触前主要表达于谷氨酸能、GABA 能、胆碱能以及去甲肾上腺素能投射纤维;突触后主要存在于 GABA 能神经元,并且在这类神经元上有较多的多巴胺 D_2 受体。

$A_{2A}R$ 是兴奋性受体,与 Gs 蛋白偶联,是环磷腺苷(cAMP)-蛋白激酶 A(PKA)通路的关键步骤[10],同时也有文献报道也与 Golf 偶联[11]。与其他腺苷受体类似,$A_{2A}R$ 与 MAPKs 通路偶联[12],而也有文献报道在海马突触小体发现了 $A_{2A}R$ 可直接激活蛋白激酶 C(protein kinase C,PKC)[13]。此外 ,$A_{2A}R$ 还可以与其他受体及信号分子相互作用:例如,能与 A1 受体、多巴胺 D_2 受体、代谢型谷氨酸受体 5 亚型(metabotropic glamate 5 receptor, mGlu 5)、N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid,NMDA)受体及大麻素 1 受体结合形成异源二聚体或相互作用[14]。另外有文献报道,$A_{2A}R$ 能结合成纤维细胞生长因子和脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor,BDNF),从而影响突触传递[15]。

2 中枢神经系统损伤中 $A_{2A}R$ 的作用与机制

目前的研究表明,$A_{2A}R$ 阻断剂与激动剂对 CNS 损伤的效应随病程发展变化。CNS 损伤后,细胞外谷氨酸浓度急剧上升,并且这种上升时间在缺血性脑损伤中至少维持 4 h,在颅脑创伤中至少维持 12 h。细胞外大量谷氨酸引起的兴奋性毒性作用引起了急性组织损伤与炎症级联反应,并且已经证明 $A_{2A}R$ 受体激活在加剧细胞外谷氨酸浓度上升中起关键作用。在随后的几小时至数天的病理过程中,炎症反应由炎症细胞级联放大,而在免疫细胞上的 $A_{2A}R$ 受体激活却可以降低免疫细胞在脑实质中的激活、黏附、与血管壁渗透能力[16]。因此,$A_{2A}R$ 拮抗剂对早期兴奋性毒性作用起保护作用,而 $A_{2A}R$ 激动剂在随后的病理过程中稳定炎症细胞,减轻炎症反应起保护作用。

2.1 $A_{2A}R$ 拮抗剂对早期继发性损伤的作用与机制

2.1.1 $A_{2A}R$ 拮抗剂可以降低损伤后细胞外谷氨酸浓度以及 NMDA 受体功能

$A_{2A}R$ 受体拮抗剂的保护效应主要依赖于对兴奋性毒性反应的控制,全身系统性或局部使用选择性 $A_{2A}R$ 拮抗剂 ZM241385 对红藻氨酸盐(kainate)以及联合使用喹啉酸(quinolinic acid)与白介素(IL-1)[17]引起的兴奋性毒性作用都有保护作用。

在纹状体,$A_{2A}R$ 主要表达在伽马氨基丁酸-脑啡肽(γ-aminobutyric acid(GABA)-enkephalin)能神经元上,突触前则在谷氨酸能突触末梢上丰富表达[18],因此 $A_{2A}R$ 可以直接参与调控谷氨酸的释放[19]。在海马,$A_{2A}R$ 也对神经递质的释放起关键调控作用,在氧糖剥夺(oxygen-glucose deprivation,OGD)模型中,选择性拮抗剂 ZM241385 与 SCH58261 可以在延缓与细胞损伤高度相关的缺氧性去极化(anoxic depolarization,AD)的出现,并且可以减轻神经元与星型胶质细胞的损伤[20]。并且 $A_{2A}R$ 拮抗剂在海马的保护作用时间窗与使用谷氨酸受体阻断剂相同[21],提示 $A_{2A}R$ 受体拮抗剂的作用是通过降低谷氨酸兴奋性毒性实现。

$A_{2A}R$ 调控细胞外谷氨酸浓度有多种机制。首先最重要的是 $A_{2A}R$ 拮抗剂可以通过突触前谷氨酸能神经末梢上的 $A_{2A}R$,从而减少谷氨酸的释放[19]。其次,$A_{2A}R$ 能够调控神经元以及胶质细胞上的谷氨酸摄取转运体,诸如星形胶质细胞上表达的 $A_{2A}R$ 受体激活后可以通过调控 Na^+/K^+-ATPase[22],进而调控谷氨酸转运体-1(glutamate transporter-1,GLT-1)而降低谷氨酸的再摄取,从而增加细胞外谷氨酸浓度,使用 $A_{2A}R$ 拮抗剂或敲除 $A_{2A}R$ 基因可以阻断这一效应。再次,A_1R 与 $A_{2A}R$ 存在紧密的互作关系,在海马与皮层的神经突触末梢,$A_{2A}R$ 激活可通过 PKC 通路降低 A_1R 的亲和力从而进一步增加谷氨酸的释放[23]。另外,$A_{2A}R$ 受体拮抗剂可以增加 GABA 的细胞外浓度,从而抑制谷氨酸的释放。选择性 $A_{2A}R$ 激动剂可以抑制 GABA 的细胞外释放,并且通过去除 PKC 介导的 GABA 转运体 1(GABA transporter 1,GAT-1)抑制从而增加 GABA 的再摄取。

$A_{2A}R$ 除了可以调控神经递质的传递,还可以直接调控 AMPA 受体[24]以及 NMDA 受体[25]功能。在纹状体神经细胞膜,NMDA 受体受到 D_2 受体和 $A_{2A}R$ 形成的异聚体调控[26]。与此同时,mGlu5 受体也受 $A_{2A}R$ 调控,已经有充分的研究证明 mGlu5 受体能够调控 NMDA 受体的功能[27]。有研究发现,在 OGD 模型引起的长时程增强(LTP)过程中,$A_{2A}R$ 的激活能够使 AMPA 受体的表达和募集增加[28]。

2.1.2 $A_{2A}R$ 拮抗剂可以抑制损伤后丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)的激活以及 c-fos 的表达

研究表明,$A_{2A}R$ 对转录以及翻译后修饰的相关蛋白有重要的调控作用。在 CNS 损伤 24 h 后,几乎所有的丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases,MAPK)家族成员的激活水平均显著提高。$A_{2A}R$ 拮抗剂可以显著降低小胶质细胞上 P38 的磷酸化[29]。研究表明,$A_{2A}R$ 的激活可以引起小胶质细胞的激活,而激活的小胶质细胞将分泌细胞毒性因子以及炎症因子,从而启动炎症反应,加重神经损伤。抑制 P38 的激活在 OGD 模型中起保护作用,并且使用 $A_{2A}R$ 拮抗剂可以有效抑制损伤后小胶质细胞的活化以及炎症因子 IL-1β 的增加[30],因此 $A_{2A}R$ 拮抗剂可能通过抑制 P38 的激活从而抑制小胶质细胞的活化。

另外,$A_{2A}R$ 阻断剂可以显著降低少突胶质细胞上 JNK 的磷酸化水平,而 JNK 激活磷酸化已经被证实参与了少突胶质细胞死亡,以及髓鞘损伤与错构。并且有研究证明,在损伤后 $A_{2A}R$ 受体拮抗剂可以通过抑制 Oligo2 而促进少突前体细胞(OPCs)成熟向少突胶质细胞转化[31]。

与此同时,使用 $A_{2A}R$ 拮抗剂还能抑制胶质细胞上的 c-fos 基因表达[32],而 Fos 家族产物会促进炎症相关基因的表达。

2.2 $A_{2A}R$ 激动剂对继发性炎性反应的作用与机制

神经炎症反应已经被公认为 CNS 损伤继发性损伤的首要机制[33]。在 CNS 损伤发生后的数分钟至数小时,细胞外谷氨酸浓度逐渐开始剧烈上升,并激活固有免疫细胞小胶质细胞,使其发生形态改变、增殖、迁移,并分泌炎症因子、细胞因子等[34]。与此同时,增加的促炎因子使细胞黏附分子在血管内皮细胞上表达增加,同时增加血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)的通透性,从而增加了白细胞(中心粒细胞、淋巴细胞和单核细胞)在损伤区的侵润[35]。侵润的白细胞以中性粒为主,分泌大量的炎症因子与趋化因子,从而进一步加重了损伤区的炎症级联放大效应。中性粒细胞在损伤的聚集程度,与脑组织损伤的严重程度、神经功能预后密切相关[36]。

$A_{2A}R$ 是重要的炎性调控分子,此前诸多外周组织损伤机制及创伤修复研究证实,激活 $A_{2A}R$ 能显著减轻组织炎性损伤,促进伤口愈合,如减轻急性肺损伤、缺血性肝损伤、肾损伤及增加皮肤创面的愈合与修复。然而在 CNS 损伤中,既有研究观察到激活 $A_{2A}R$ 确实得到保护效应,又有实验观察到了截然相反的现象——激活 $A_{2A}R$ 加重神经损伤,拮抗 $A_{2A}R$ 反而能获得保护效应。例如,在红藻氨酸引起的脑和脊髓兴奋性毒性损伤模型中均发现,系统性应用 $A_{2A}R$ 激动剂 CGS21680 可以引起损伤后神经保护效应而直接局部立体注射却无法起到保护作用。这一现象提示,$A_{2A}R$ 激动剂可能不仅仅作用于“脑固有细胞”。目前一种观点认为 $A_{2A}R$ 激动剂在中枢神经系统损伤中的保护效应的靶点是骨髓来源的细胞(bone marrow-derived cells,BMDCs),并且 $A_{2A}R$ 激动剂 CGS21680 可以显著减少损伤区 BMDSs 侵润[37],而在 $A_{2A}R$ KO 小鼠却发现了更多炎细胞侵润与神经炎症相关因子的表达[38]。更有意思的是,在 BMDCs $A_{2A}R$ 特异性敲除小鼠全身系统性应用 $A_{2A}R$ 激动剂没有神经保护效应,而在系统性 $A_{2A}R$ 敲除鼠移植有 $A_{2A}R$ 的 BMDCs 后恢复了神经保护效应[16]。此外,在缺血性脑卒中[33],脊髓创伤[39]、肠缺血再灌注损伤[40]等损伤中也观察到了 $A_{2A}R$ 激动剂对继发性炎性损伤起保护作用。

然而本课题组在前期研究中发现,创伤性脑损伤(traumatic brain injury,TBI)后激活 $A_{2A}R$ 发挥加重损伤还是神经保护作用取决于局部谷氨酸的浓度,即:高浓度谷氨酸条件下激活 $A_{2A}R$ 加重损伤,低浓度谷氨酸条件下激活 $A_{2A}R$ 发挥保护作用,其机制是局部高浓度谷氨酸使得激活 $A_{2A}R$ 由原本抑炎的 PKA 信号通路向促炎的 PKC 通路偏转,加重了炎症反应,而 BMDCs 上的 $A_{2A}R$ 可能是谷氨酸调控 $A_{2A}R$ 的主要细胞靶标[41]。

3 中枢神经系统损伤以 $A_{2A}R$ 为临床干预靶点的难点探讨

在神经系统损伤中 $A_{2A}R$ 的效应非常复杂,激活 $A_{2A}R$ 有加重损伤与神经保护的双重作用。因此,腺苷 $A_{2A}R$ 矛盾效应可能涉及的机制也应当是在以 $A_{2A}R$ 为干预靶点的临床应用中需要注意的关键问题。

首先,需要进一步研制高亲和力、高选择性的药理学干预手段。$A_{2A}R$ 的矛盾效应与传统药理学干预的局限性密切相关,尤其是阻断剂与激动剂的选择特异性。有文献指出,干预 $A_{2A}R$ 的药理学手段一般对 A_1R 也有一定作用,特别是高浓度使用时[42-43]。另外,已有研究证实,使用不同的药理学干预策略可以实现与 A_1R 受体形成异构体的突触前 A_2R 和与 D_2R 形

成异构体的突触后 A_2R 的选择性干预[44]。

其次,需要进一步研究 $A_{2A}R$ 在不同细胞类型、不同神经区域的效应与机制。$A_{2A}R$ 的矛盾效应与主要效应细胞不同有关。$A_{2A}R$ 在多种类型的细胞上表达,不同细胞类型上的 $A_{2A}R$ 可能有不同的效应,诸如现在血管内皮细胞、血小板、炎细胞上表达的 $A_{2A}R$ 受体激活后,可有扩血管、抑制炎症反应的效应,从而起到保护效应[45]。另外在神经系统的不同区域,$A_{2A}R$ 也会有不同的效应。而不同脑区的 $A_{2A}R$ 产生不同效应可能与 $A_{2A}R$ 表达量及偶联的 G 蛋白并不同有关:在纹状体中,$A_{2A}R$ 高表达,并主要偶联 Golf;而在海马、皮层,$A_{2A}R$ 低表达,并主要偶联 Gs 蛋白。另外不同的效应可能与不同信号通路介导有关,在纹状体,$A_{2A}R$ 的激活不是通过常规 PKA 途径,而是通过 PKC 途径抑制兴奋性递质的释放[46]。

再次,需要进一步研究 $A_{2A}R$ 在不同损伤程度以及不同发展阶段的效应与机制。损伤的不同发展阶段 $A_{2A}R$ 效应不同如前述,$A_{2A}R$ 阻断剂对早期兴奋性毒性作用起保护作用,而 $A_{2A}R$ 激动剂在随后的次级炎症反应中有时发挥保护作用。损伤的不同严重程度 $A_{2A}R$ 效应不同,有文献指出,在损伤的某一程度内,腺苷释放激活突触后膜的 $A_{2A}R$ 可以与 A_1 受体协同抑制兴奋性递质的毒性作用可产生有效的神经保护。当损伤程度过高,过高浓度的腺苷激活突触前的 $A_{2A}R$,释放大量谷氨酸从而加重损伤,而此时 $A_{2A}R$ 拮抗剂可以有效抑制兴奋性神经递质的释放从而起神经保护作用[7,46]。

综上,目前 $A_{2A}R$ 的非选择性拮抗剂已经被广泛应用,诸如生活中常见的茶碱和咖啡因。并且 $A_{2A}R$ 的三维晶体结构已经在 2012 年成功解析,进一步促进了 $A_{2A}R$ 为靶点的化合物设计[13]。目前以 $A_{2A}R$ 为靶点的药物在临床实验的有默沙东公司的 preladenant 及罗氏公司的 tozadenant 等。虽然 $A_{2A}Rs$ 非常有潜力,但其在中枢神经系统损伤中作用非常复杂,在不同的组织细胞类型,不同的损伤程度,以及不同的损伤阶段都可能会产生不同的效应。因此如何尽可能利用 $A_{2A}R$ 拮抗剂的有利作用,并且减少负面效应,从而将其应用于临床治疗中,将是今后研究工作的重点。

[参考文献]

[1] Sayer NA. Traumatic brain injury and its neuropsychiatric sequelae in war veterans[J]. Annu Rev Med,2012,63:405 - 419. doi:10.1146/annurev - med - 061610 - 154046.

[2] Ning YL,Yang N,Chen X,et al. Adenosine A2A receptor deficiency alleviates blast - induced cognitive dysfunction[J]. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow & Metabolism,2013,33(11):1789. doi:10.1038/jcbfm.2013.127.

[3] Chen JF. Chapter Twelve-adenosine receptor control of cognition in normal and disease[J]. International Review of Neurobiology,2014,119:257 - 307. doi:10.1016/B978 - 0 - 12 - 801022 - 8.00012 - X.

[4] Abbracchio MP,Burnstock G,Verkhratsky A,et al. Purinergic signalling in the nervous system:an overview[J]. Trends Neurosci,2009,32(1):19 - 29. doi:10.1016/j.tins.2008.10.001.

[5] Pascual O,Casper KB,Kubera C,et al. Astrocytic purinergic signaling coordinates synaptic networks[J]. Science,2005,310(5745):113 - 116. doi:10.1126/science.1116916.

[6] Zimmermann H. Extracellular ATP and other nucleotides-ubiquitous triggers of intercellular messenger release[J]. Purinergic Signal,2016,12(1):25 - 57. doi:10.1007/s11302 - 015 - 9483 - 2.

[7] Li W,Dai S,An J,et al. Genetic inactivation of adenosine A2A receptors attenuates acute traumatic brain injury in the mouse cortical impact model[J]. Experimental Neurology,2009,215(1):69 - 76. doi:10.1016/j.expneurol.2008.09.012.

[8] Melani A,Corti F,Stephan H,et al. Ecto-ATPase inhibition:ATP and adenosine release under physiological and ischemic in vivo conditions in the rat striatum[J]. Exp Neurol,2012,233(1):193 - 204. doi:10.1016/j.expneurol.2011.09.036.

[9] Medina - Pulido L,Molina-Arcas M,Justicia C,et al. Hypoxia and P1 receptor activation regulate the high-affinity concentrative adenosine transporter CNT2 in differentiated neuronal PC12 cells[J]. Biochem J,2013,454(3):437 - 445. doi:10.1042/BJ20130231.

[10] Jacobson KA,Gao ZG. Adenosine receptors as therapeutic targets[J]. Nat Rev Drug Discov,2006,5(3):247 - 264. doi:10.1038/nrd1983.

[11] Schulte G,Fredholm BB. The G(s)-coupled adenosine A(2B) receptor recruits divergent pathways to regulate ERK1/2 and p38[J]. Exp Cell Res,2003,290(1):168 - 176. doi:10.1016/S0014 - 4827(03)00324 - 0.

[12] Schulte G,Fredholm BB. Signalling from adenosine receptors to mitogen-activated protein kinases[J]. Cell Signal,2003,15(9):813 - 827. doi:10.1016/S0898 - 6568(03)00058 - 5.

[13] 王美亮,俞 纲,苏瑞斌. 腺苷 A_(2A)受体与神经系统疾病[J]. 国际药学研究杂志,2014,41(3):287 - 290. doi:10.13220/j.cnki.jipr.2014.03.005.

[14] Mouro FM,Batalha VL,Ferreira DG,et al. Chronic and acute adenosine A2A receptor blockade prevents long-term episodic memory disruption caused by acute cannabinoid CB1 receptor activation[J]. Neuropharmacology,2017,117:316 - 327. doi:10.1016/j.neuropharm.2017.02.021.

[15] Rodrigues TM,Jeronimo-Santos A,Sebastiao AM,et al. Adenosine A(2A) Receptors as novel upstream regulators of BDNF-mediated attenuation of hippocampal Long-Term Depression (LTD)[J]. Neuropharmacology.2014,79:389 - 398. doi:10.1016/j.neuropharm.2013.12.010.

[16] Li Y,Oskouian RJ,Day YJ,et al. Mouse spinal cord compression injury is reduced by either activation of the adenosine A2A receptor on bone marrow-derived cells or deletion of the A2A receptor on non-bone marrow-derived cells[J]. Neuroscience,2006,141(4):2029 - 2039. doi:10.1016/j.neuroscience.2006.05.014.

[17] Stone TW,Behan WM. Interleukin-1beta but not tumor necrosis factor-alpha potentiates neuronal damage by quinolinic acid:protection by an adenosine A2A receptor antagonist[J]. J Neurosci Res,2007,85(5):1077 - 1085. doi:10.1002/jnr.21212.

[18] Rebola N,Canas PM,Oliveira CR,et al. Different synaptic and subsynaptic localization of adenosine A2A receptors in the hippocampus and striatum of the rat[J]. Neuroscience,2005,132(4):893 - 903. doi:10.1016/j.neuroscience.2005.01.014.

[19] Rodrigues RJ,Alfaro TM,Rebola N,et al. Co-localization and functional interaction between adenosine A(2A) and metabotropic group 5 receptors in glutamatergic nerve terminals of the rat striatum[J]. J Neurochem,2005,92(3):433 - 441. doi:10.1111/j.1471 - 4159.2004.02887.x.

[20] Pugliese AM,Traini C,Cipriani S,et al. The adenosine A2A receptor antagonist ZM241385 enhances neuronal survival after oxygen-glucose deprivation in rat CA1 hippocampal slices[J]. Br J Pharmacol,2009,157(5):818 - 830. doi:10.1111/j.1476 - 5381.2009.00218.x.

[21] Tanaka E,Yamamoto S,Kudo Y,et al. Mechanisms underlying the rapid depolarization produced by deprivation of oxygen and glucose in rat hippocampal CA1 neurons in vitro[J]. J Neurophysiol,1997,78(2):891 - 902. doi:10.1152/jn.1997.78.2.891.

[22] Matos M,Augusto E,Agostinho P,et al. Antagonistic interaction between adenosine A2A receptors and Na^+/K^+-ATPase-alpha2 controlling glutamate uptake in astrocytes[J]. J Neurosci,2013,33(47):18492 - 18502. doi:10.1523/JNEUROSCI.1828 - 13.2013.

[23] Ciruela F,Casado V,Rodrigues R J,et al. Presynaptic control of striatal glutamatergic neurotransmission by adenosine A1-A2A receptor heteromers[J]. J Neurosci,2006,26(7):2080 - 2087. doi:10.1523/JNEUROSCI.3574 - 05.2006.

[24] Dias RB,Ribeiro JA,Sebastiao AM. Enhancement of AMPA currents and GluR1 membrane expression through PKA-coupled adenosine A(2A) receptors[J]. Hippocampus,2012,22(2):276 - 291. doi:10.1002/hipo.20894.

[25] Rebola N,Lujan R,Cunha RA,et al. Adenosine A2A receptors are essential for long-term potentiation of NMDA-EPSCs at hippocampal mossy fiber synapses[J]. Neuron,2008,57(1):121 - 134. doi:10.1016/j.neuron.2007.11.023.

[26] Higley MJ,Sabatini BL. Competitive regulation of synaptic Ca^{2+} influx by D2 dopamine and A2A adenosine receptors[J]. Nat Neurosci,2010,13(8):958 - 966. doi:10.1038/nn.2592.

[27] Tebano MT,Martire A,Rebola N,et al. Adenosine A2A receptors and metabotropic glutamate 5 receptors are co-localized and functionally interact in the hippocampus:a possible key mechanism in the modulation of N-methyl-D-aspartate effects[J]. J Neurochem,2005,95(4):1188 - 1200. doi:10.1111/j.1471 - 4159.2005.03455.x.

[28] Dias RB,Rombo DM,Ribeiro JA,et al. Ischemia-induced synaptic plasticity drives sustained expression of calcium-permeable AMPA receptors in the hippocampus[J]. Neuropharmacology,2013,65:114 - 122. doi:10.1016/j.neuropharm.2012.09.016.

[29] Melani A,Gianfriddo M,Vannucchi MG,et al. The selective A2A receptor antagonist SCH 58261 protects from neurological deficit,brain damage and activation of p38 MAPK in rat focal cerebral ischemia[J]. Brain Res,2006(1073/1074):470 - 480. doi:10.1016/j.brainres.2005.12.010.

[30] Orr AG,Orr AL,Li XJ,et al. Adenosine A(2A) receptor mediates microglial process retraction[J]. Nat Neurosci,2009,12(7):872 - 878. doi:10.1038/nn.2341.

[31] Kitada M,Rowitch DH. Transcription factor co-expression patterns indicate heterogeneity of oligodendroglial subpopulations in adult spinal cord[J]. Glia,2006,54(1):35 - 46. doi:10.1002/glia.20354.

[32] Petroni A,Papini N,Blasevich M,et al. Blockade of A(2A) adenosine receptors leads to c-fos inhibition in a rat model of brain ischemia[J]. Pharmacol Res,2002,45(2):125 - 128. doi:10.1006/phrs.2001.0918.

[33] Pedata F,Pugliese AM,Coppi E,et al. Adenosine A2A receptors modulate acute injury and neuroinflammation in brain ischemia.[J]. Mediators Inflamm,2014,2014:805198. doi:10.1155/2014/805198.

[34] Macrez R,Ali C,Toutirais O,et al. Stroke and the immune system:from pathophysiology to new therapeutic strategies[J]. Lancet Neurol,2011,10(5):471 - 480. doi:10.1016/S1474 - 4422(11)70066 - 7.

[35] Iadecola C,Anrather J. Stroke research at a crossroad:asking the brain for directions[J]. Nat Neurosci,2011,14(11):1363 - 1368. doi:10.1038/nn.2953.

[36] Hasko G,Linden J,Cronstein B,et al. Adenosine receptors:therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases[J]. Nat Rev Drug Discov,2008,7(9):759 - 770. doi:10.1038/nrd2638.

[37] Melani A,Corti F,Cellai L,et al. Low doses of the selective adenosine A2A receptor agonist CGS21680 are protective in a rat model of transient cerebral ischemia[J]. Brain Res,2014,1551:59 - 72. doi:10.1016/j.brainres.2014.01.014.

[38] Yao SQ,Li ZZ,Huang QY,et al. Genetic inactivation of the adenosine A(2A) receptor exacerbates brain damage in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. J Neurochem,2012,123(1):100 - 112. doi:10.1111/j.1471 - 4159.2012.07807.x.

[39] Paterniti I,Melani A,Cipriani S,et al. Selective adenosine A2A receptor agonists and antagonists protect against spinal cord injury through peripheral and central effects[J]. J Neuroinflammation,2011,8:31. doi:10.1186/1742 - 2094 - 8 - 31.

[40] Di Paola R,Melani A,Esposito E,et al. Adenosine A2A receptor-selective stimulation reduces signaling pathways involved in the development of intestine ischemia and reperfusion injury[J]. Shock,2010,33(5):541 - 551. doi:10.1097/SHK.0b013e3181c997dd.

[41] Dai SS,Zhou YG,Li W,et al. Local glutamate level dictates adenosine A2A receptor regulation of neuroinflammation and traumatic brain injury[J]. J Neurosci,2010,30(16):5802 - 5810. doi:10.1523/JNEUROSCI.0268 - 10.2010.

[42] Lopes LV,Cunha RA,Ribeiro JA. Cross talk between A(1) and A(2A) adenosine receptors in the hippocampus and cortex of young adult and old rats[J]. J Neurophysiol,1999,82(6):3196 - 3203. doi:10.1152/jn.1999.82.6.3196.

[43] Stockwell J,Jakova E,Cayabyab FS. Adenosine A1 and A2A receptors in the brain:current research and their role in neurodegeneration[J]. Molecules,2017,22(4):676. doi:10.3390/molecules22040676.

[44] Orru M,Quiroz C,Guitart X,et al. Pharmacological evidence for different populations of postsynaptic adenosine A2A receptors in the rat striatum[J]. Neuropharmacology,2011,61(5/6):967 - 974. doi:10.1016/j.neuropharm.2011.06.025.

[45] Tebano MT,Pintor A,Frank C,et al. Adenosine A2A receptor blockade differentially influences excitotoxic mechanisms at pre- and postsynaptic sites in the rat striatum[J]. J Neurosci Res,2004,77(1):100 - 107. doi:10.1002/jnr.20138.

[46] 李 玮,朱佩芳,周元国. 腺苷 A2a 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. doi:10.3321/j.issn:0559 - 7765.2006.03.007.

(编辑:刘 艺)