



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.07.008
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.07.008
Chinese Journal of General Surgery, 2022, 31(7):913-919.

· 基础研究 ·

RNA 特异性腺苷脱氨酶 1 与 Caveolin 1 在脓毒症相关肝损伤中的作用及机制

尹朝奇, 陶如意, 王少华, 陈佳, 唐封杰, 刘灿, 刘岱松, 陈舒悦, 周建大, 陈丰原

(中南大学湘雅三医院 烧伤整形科, 湖南 长沙 410013)

摘要

背景与目的: 脓毒症相关肝损伤 (SRLI) 发病机制尚不清楚, 细菌内毒素 (LPS) 对肝脏血管内皮细胞的炎症损害可能是重要环节。前期研究提示, RNA 特异性腺苷脱氨酶 1 (ADAR1) 可能通过调控内皮细胞功能相关蛋白 Caveolin 1 (Cav-1) 在参与血管内皮应激中的局部和全身炎症反应。因此, 本研究初步探讨 ADAR1 与 Cav-1 在 SRLI 中的作用, 以期为 SRLI 的早期防治寻找新的方法。

方法: 取 ADAR1 基因敲除小鼠 (ADAR1^{ECKO}) 与野生型小鼠 (ADAR1^{fl^{ox}/fl^{ox}}) 各 20 只, 腹腔注射 LPS (20 mg/kg) 诱导脓毒症小鼠模型脓毒症模型, 6 h 后每组小鼠各取 10 只, 获取肝脏组织, 并分离肝窦内皮细胞 (LSECs), 通过 HE 染色观察其肝脏病理学改变, 用细胞免疫荧光法观察 LSECs 中 Cav-1 及其下游蛋白 VE-cadherin 的表达, 两组其余小鼠用于生存率分析; 用 ADAR1 siRNA 转染正常野生型小鼠的 LSECs 后, 通过内皮细胞成管实验观察转染后 LSECs 的增殖情况、Western blot 检测 Cav-1 下游相关蛋白的表达。

结果: 生存观察结果显示, 注射 LPS 后, ADAR1^{ECKO} 小鼠死亡时间早于 ADAR1^{fl^{ox}/fl^{ox}} 小鼠, 存活率低于 ADAR1^{fl^{ox}/fl^{ox}} 小鼠 (均 $P < 0.05$); 组织病理学观察显示, 注射 LPS 6 h 后, ADAR1^{ECKO} 小鼠的肝损伤比 ADAR1^{fl^{ox}/fl^{ox}} 小鼠更严重; 细胞免疫荧光观察显示, 注射 LPS 6 h 后, ADAR1^{ECKO} 小鼠 LSECs 中 Cav-1 与 VE-cadherin 的表达低于 ADAR1^{fl^{ox}/fl^{ox}} 小鼠。正常野生型小鼠的 LSECs 转染 ADAR1 siRNA 后, 成管能力明显减弱, Cav-1 下游蛋白 VE-cadherin 的表达下调, 但 β -Catenin 的表达无明显变化。

结论: ADAR1 的下调或功能缺失会导致 SRLI 加重, 机制可能涉及其调控 Cav-1/VE-cadherin 通路的活性。因此, 激活 ADAR1/Cav-1/VE-cadherin 通路可能是防治 SRLI 的有效策略。

关键词

脓毒症; 肝损伤; 内皮细胞; 腺苷脱氨酶 1; 窖蛋白 1

中图分类号: R657.3

Roles of adenosine deaminase RNA-specific adenosine deaminase 1 and Caveolin-1 in sepsis-related liver injury and the mechanism

YIN Chaoqi, TAO Ruyi, WANG Shaohua, CHEN Jia, TANG Fengjie, LIU Can, LIU Daisong, CHEN Shuyue, ZHOU Jianda, CHEN Fengyuan

(Department of Burns and Plastic Surgery, the Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China)

基金项目: 湖南省科技厅技术创新计划基金资助项目 (2017SK50125)。

收稿日期: 2022-03-13; **修订日期:** 2022-06-10。

作者简介: 尹朝奇, 中南大学湘雅三医院副主任医师, 主要从事烧伤脓毒症及创面修复方面的研究。

通信作者: 尹朝奇, Email: yinchaoqi@163.com

Abstract

Background and Aims: The pathogenesis of sepsis-related liver injury (SRLI) remains unclear, and the inflammatory damage of bacterial lipopolysaccharides (LPS) to the hepatic endothelial cells may be an important process. Previous studies have suggested that RNA-specific adenosine deaminase 1 (ADAR1) may be involved in local and systemic inflammatory responses during endothelial stress through regulating the endothelial cell function-related protein Caveolin-1 (Cav-1). Therefore, this study was conducted as a preliminary assessment to analyze the roles of ADAR1 and Cav-1 in SRLI, so as to help find a new approach for early prevention and management of SRLI.

Methods: Mouse sepsis models were induced in 20 ADAR1 knockout mice (ADAR1^{ECKO}) and 20 wild-type mice (ADAR1^{fllox/fllox}) by injection of LPS (20 mg/kg). Ten mice in each group were sacrificed at 6 h after LPS injection, the liver tissues were harvested for histopathological observation by HE staining and the liver sinusoidal endothelial cells (LSECs) were isolated for observation of the expressions of Cav-1 and its downstream protein VE-cadherin by cellular immunofluorescence. The remaining mice in the two groups were used for survival observation. In LSECs from normal wild-type mice after ADAR1 siRNA transfection, the proliferative ability was determined by endothelial tube formation assay, and the expressions of the relevant downstream proteins of Cav-1 were determined by Western blot analysis.

Results: The results of survival observation showed that the time of death of ADAR1^{ECKO} mice was earlier than that of ADAR1^{fllox/fllox} mice, and the survival rate of ADAR1^{ECKO} mice was lower than that of ADAR1^{fllox/fllox} mice after LPS injection (both $P < 0.05$); the results of histopathological showed that the liver injury in ADAR1^{ECKO} was severe than that in ADAR1^{fllox/fllox} mice at 6 h after LPS injection; the results of cellular immunofluorescence showed that the expressions of Cav-1 and VE-cadherin in LSECs were lower from ADAR1^{ECKO} mice than those from ADAR1^{fllox/fllox} mice. In LSECs from normal wild-type mice after ADAR1 siRNA transfection, the tube formation ability was decreased, and the expression of Cav-1 downstream protein VE-cadherin was down-regulated, while the expression of β -Catenin had no obvious change.

Conclusion: The down-regulation or functional deficiency ADAR1 can cause the aggravation of SRLI, and the mechanism is probably associated with its regulating the activity of the Cav-1/VE-cadherin pathway. Thus, activation of the ADAR1/Cav-1/VE-cadherin pathway is potentially an effective strategy for prevention and treatment of SRLI.

Key words

Sepsis; Liver Injury; Endothelial Cells; Adenosine Deaminase; Caveolin 1

CLC number: R657.3

脓毒症相关肝损伤 (sepsis related liver injury, SRLI) 的治疗仍是医学界重大难题, 深入研究 SRLI 的发病机制尤其是探明早期发病机制以及寻找新的治疗方法对 SRLI 具有重要意义。在脓毒症病理条件下, 肝窦内皮细胞 (liver sinusoidal endothelial cells, LSECs) 总是暴露于循环的病原体 and 细菌内毒素 (lipopolysaccharide, LPS), 血管内皮细胞作为血液与全身组织细胞信息交换的界面, 最先受到代谢物质及其引发的系统性炎症损害, 从而导致内皮功能障碍^[1-3]。

前期研究^[4]发现 RNA 特异性腺苷脱氨酶 1

(ADAR1) 作为一种全新的血管调节分子在血管生长、发育以及血管再生中具有重要作用。腺苷脱氨酶是与双链 RNA (dsRNA) 结合并通过脱氨将腺苷 (A) 转化为肌苷 (I) 的酶。研究^[5-6]还发现, 体外血管内皮细胞中下调 ADAR1 可致质膜微囊蛋白 Caveolin 1 (Cav-1) 明显下调, Cav-1 是一种特化的细胞质膜结构, 在血管内皮细胞存在丰富, 其在内吞、膜转运以及信号转导等过程中发挥关键作用。那么 ADAR1 及 Cav-1 是否参与了 SRLI 目前未见文献报道。

考虑到 LSECs 在肝损伤中起着至关重要的作

用,本研究观察了ADAR1缺乏在LPS诱导的肝损伤中对LSECs的作用,并探讨ADAR1在LPS诱导的肝损伤中的作用及相关机制,以期为临床早期防治SRLI开拓新的思路。

1 材料与方法

1.1 实验材料

ADAR1内皮特异性敲除小鼠(ADAR1^{ECKO}小鼠)由本实验室自行培育,ADAR1^{fllox/fllox}野生型小鼠、高表达ADAR1基因腺病毒(adenoviruses expressing ADAR1 gene, Ad-ADAR1)由美国匹兹堡大学Qing Dewang副教授友情提供。所有基因工程小鼠经过严格标准化PCR鉴定,按文献^[7]方法体外培养的原代LSECs。其他实验材料与仪器包括:Anti-ADAR1 Antibody (Abcam, 英国)、RIPA裂解液(Servicebio, 中国)、50×Cooktail(Servicebio, 中国)、PMSF(Servicebio, 中国)、磷酸化蛋白酶抑制剂(Servicebio, 中国)、显影定影试剂(Servicebio, 中国)、BCA蛋白定量检测试剂盒(Servicebio, 中国)、TRIzol(Life Technologies, 美国)、M-MLV(promega, 美国)、dNTPs(Promega, 美国)、oligo dT(生工, 中国上海)、Bulge-LoopTM miRNA(锐博, 中国广州)、Rnase Inhibitor(Promega, 美国)、SYBR Master Mixture(Takara, 日本)、胎牛血清(Ausbian, 澳大利亚)、DMEM(Corning, 美国)、胰酶(上海化学试剂有限公司, 中国上海)、酶标检测仪(Rayto, 美国)、冷冻离心机(Heal Force, 中国)、电泳仪(北京六一生物科技有限公司, 中国北京)、Nanodrop分光光度计(Thermo, 德国)、Real time PCR仪(Agilent, 美国)、96孔板(Corning, 美国)、扫描仪(EPSON, 日本)。

1.2 实验方法

1.2.1 总体设计 取ADAR1^{ECKO}小鼠和ADAR1^{fllox/fllox}野生型小鼠各20只,腹腔注射20 mg/kg LPS建立脓毒症小鼠模型,在LPS处理6 h后,每组各处死10只小鼠后采集肝脏组织,并分离LSECs,用于组织形态学与免疫荧光检测,每组剩余10只用于生存率观察。取正常野生型小鼠的LSECs转染ADAR1 siRNA,以转染siRNA阴性序列及无转染的LSECs为对照,观察LSECs增殖能力及Cav-1下游蛋白VE-cadherin与β-Catenin表达的变化。

1.2.2 组织病理 将福尔马林固定的肝脏标本进行

石蜡包埋,采用HE染色进行评价。所有的照片均用Olympus Provis显微镜拍摄。

1.2.3 LSECs分离培养及转染方法 取新鲜离体小鼠肝组织,分离培养并鉴定细胞为血管内皮细胞,将细胞放置在37℃,5% CO₂的环境下EGM-2培养基中,培养2~3代,接种至6孔板^[7]。取生长良好的3~8代用于实验,培养细胞时隔天用新鲜培养基换液,并待细胞生长到80%密度时可传代继续培养。转染ADAR1 siRNA 24 h前,在2 mL无抗生素EGM-2培养基中接种10⁶个细胞,转染时细胞融合度为80%。转染时,将50 nmol/L ADAR1 siRNA、对照siRNA和6 μL LipofectamineTM 2000混合加入到200 μL opti-MEM培养基中,室温下静置30 min。细胞板opti-MEM漂洗2遍后,转染复合物加入到细胞板,前后摇晃混匀。转染48 h后即进行实验。ADAR1 siRNA序列:5'-CAU CAA AUG CCU CAA AUA A-3'(Dhamacon)。

1.2.4 Western blot检测小鼠LSECs的ADAR1及相关蛋白表达水平 提取细胞总蛋白溶液,加入蛋白质上样缓冲液(2:1)后沸水浴10 min,以10 μL每孔进行上样电泳,转膜,用5%的脱脂牛奶封闭1 h。一抗4℃孵育过夜,二抗室温下孵育30 min后,TBST漂洗3次。避光,显色,凝胶成像仪中拍照。扫描存档,PhotoShop整理去色,Alpha软件处理系统分析目标带的光密度值。

1.2.5 细胞免疫荧光 首先将转染ADAR1的肝内皮细胞种植在玻璃片上,然后用4% PFA室温下固定30 min, PBS漂洗2次后,0.1% TX-100室温下作用1~2 min使细胞膜通透。然后将玻璃片置于湿盒中,用5%BSA/TBS封闭30 min, PBS漂洗3遍。接着将一抗稀释在1% BSA/TBS(稀释倍数依具体抗体而定),每个玻璃片加50 μL抗体稀释液,4℃孵育过夜。过夜后PBS漂洗3遍,将二抗稀释在1% BSA/TBS中,每个玻璃片加50 μL二抗稀释液,常温下30 min,最后滴加DAPI染核5 min,加上封片胶后用载玻片封片在激光共聚焦显微镜下观察。

1.2.6 内皮细胞小管形成检测 先将Matrigel放入40℃冰箱过夜待其融化。96孔板和枪头提前置于-20℃冰箱预冷。第2天取50 μL Matrigel加入冷冻的96孔板中,静止后放入37℃孵育待其凝固。分别取消化的siR-对照组、空白对照组、siADAR1组肝内皮细胞后计数,将2.5×10⁴细胞接种于Matrigel上,利用EGM-2培养,置于37℃孵箱孵育6 h。最后在显微镜下照相,计算小管的数目。小管计数

时以长是宽的4倍及以上作为小管的标准。

1.3 统计学处理

采用SPSS 13.0统计软件进行处理。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。两组之间的比较采用非配对 t 检验。大于两组之间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),组间两两比较采用Neuman-Keuls检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LPS处理后两组小鼠的成活情况

将ADAR1^{flx/flx}和ADAR1^{ECKO}小鼠用20 mg/kg LPS腹腔注射,生存监测结果发现,10只ADAR1^{ECKO}小鼠在40 h后全部死亡,而ADAR1^{flx/flx}小鼠在3 d内仍有7只存活。统计分析结果显示,ADAR1^{ECKO}小鼠死亡时间早于ADAR1^{flx/flx}

小鼠($P < 0.05$),存活率明显低于ADAR1^{flx/flx}小鼠($P < 0.05$)。

2.2 LPS处理后两组小鼠肝脏组织形态学变化

ADAR1^{flx/flx}组小鼠肝组织结构和肝细胞间隙均未见明显异常,肝索走向正常;ADAR1^{ECKO}组小鼠肝细胞胞质内可见圆形空泡,炎细胞浸润,肝索紊乱,大部分细胞坏死。因此,ADAR1^{ECKO}小鼠的肝损伤比ADAR1^{flx/flx}小鼠更严重(图1)。

2.3 LPS处理后两组小鼠内皮细胞Cav-1和VE-cadherin的表达

LPS处理后的ADAR1^{ECKO}小鼠LSECs中Cav-1和VE-cadherin的表达明显低于对照组ADAR1^{flx/flx}小鼠,说明内皮细胞缺失ADAR1可抑制肝脏血管内皮细胞相关蛋白Cav-1和VE-cadherin的表达(图2)。

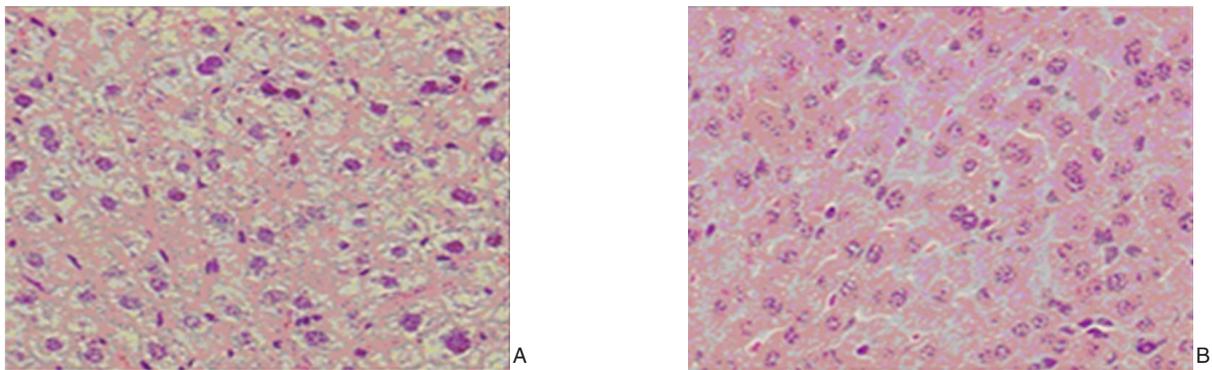


图1 小鼠肝组织HE染色($\times 200$) A: ADAR1^{ECKO}小鼠; B: ADAR1^{flx/flx}小鼠

Figure 1 HE staining of the mouse liver tissues ($\times 200$) A: ADAR1^{ECKO} mouse; B: ADAR1^{flx/flx} mouse

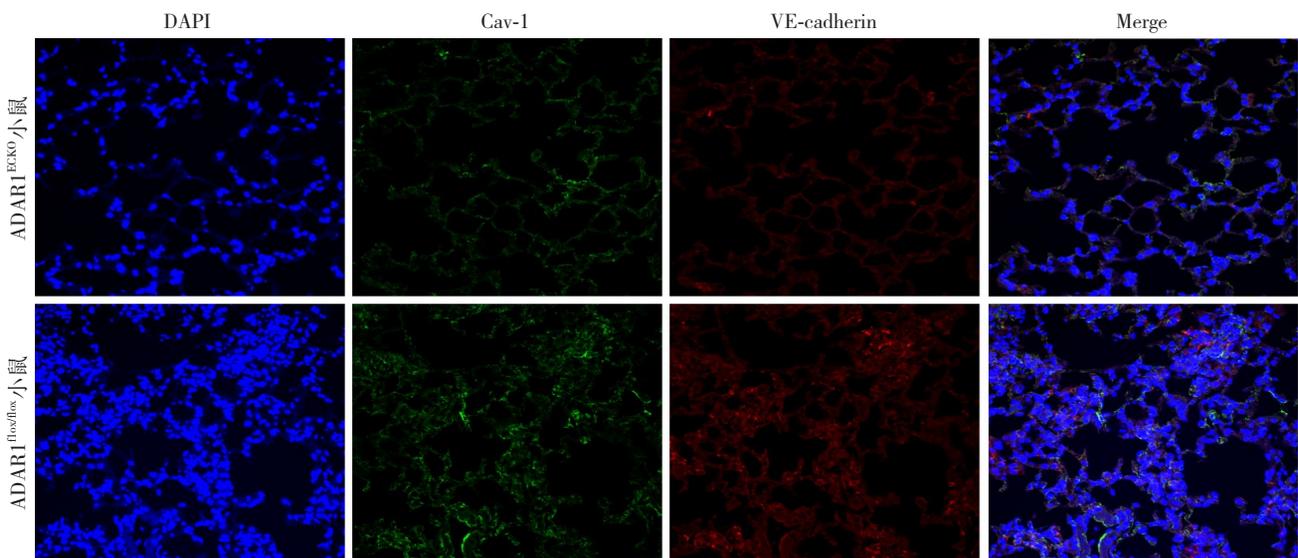


图2 免疫荧光法检测LPS处理后两组小鼠LSECs中Cav-1和VE-cadherin的表达

Figure 2 Expressions of Cav-1 and VE-cadherin in the LSECs from mice of the two groups after LPS treatment by cellular immunofluorescence

2.4 沉默ADAR1后LSECs的增殖能力

与空白对照组比较, siR-ADAR1组镜下细胞成血管网稀疏, 内皮细胞增殖、小管形成功能抑制;

对照 siRNA 组与空白对照组间无明显差异 (图3)。

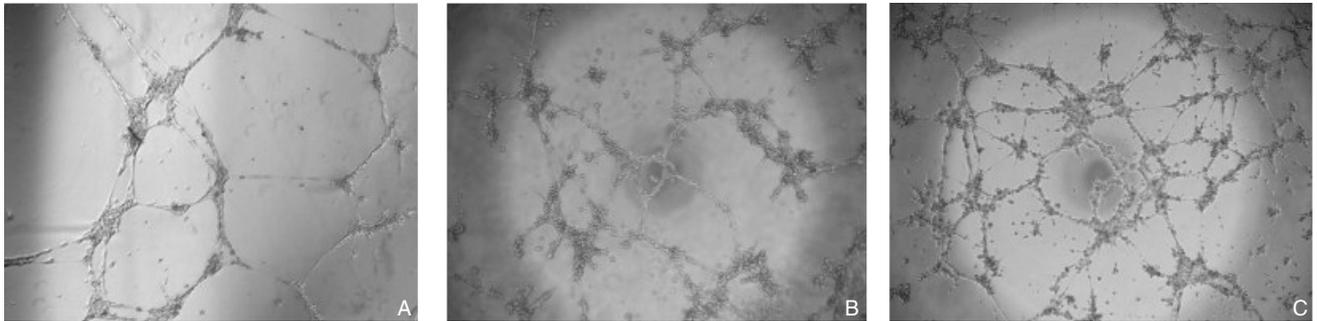


图3 内皮细胞成管实验 A: 空白对照组; B: 对照 siRNA 组; C: ADAR1 siRNA 组

Figure 3 Endothelial tube formation assay A: Blank control group; B: Control siRNA group; C: ADAR1 siRNA group

2.5 Western blot检测LSECs转染siRNA后Cav-1下游蛋白的表达

与空白对照组比较, LSECs转染ADAR1 siRNA后, ADAR1与VE-Cadherin表达下调, 但 β -Catenin的表达无明显变化; 对照 siRNA 组与空白对照组间各蛋白表达水平无明显差异 (图4)。

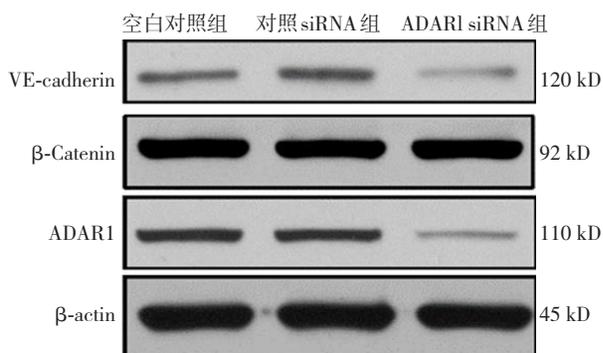


图4 LSECs转染ADAR1 siRNA后Cav-1下游蛋白的表达
Figure 4 Expressions of the downstream proteins of Cav-1 in LSECs after ADAR1 siRNA transfection

3 讨论

SRLI发生率高, 往往发展为多器官功能障碍, 导致病死率显著增加, 是急危重症领域内的救治难题^[8-10], 因此, 深入研究SRLI的发病机制尤其是探明早期发病机制以及寻找新的治疗方法对SRLI具有重要意义^[11-12]。

SRLI的发病机制是肝内皮细胞在受到有害刺激时 (如脓毒症及其引发的炎症和代谢紊乱等因素), 产生内皮细胞应激反应, 炎症细胞因子激活

嗜中性粒细胞释放损伤相关分子模式和炎症介质, 活化的补体系统最终形成膜攻击成分并损伤内皮细胞^[13-16]。因此, 内皮细胞应激是导致SRLI早期的关键步骤, 寻找SRLI血管内皮应激过程中起关键作用的生物分子, 阐明其作用机制, 从内皮细胞应激的启动、调控、干预等环节建立早期预警体系, 将最终为SRLI早期防控提供方向^[17-20]。

前期研究^[15]发现ADAR1作为一种全新的血管调节分子在血管生长、发育以及血管再生中具有重要作用。腺苷脱氨酶是与dsRNA结合并通过脱氨将腺苷(A)转化为肌苷(I)的酶^[21]。ADAR1是ADAR家族中定义最明确的成员, 它有两个亚型: P110和P150^[5]。ADAR1于1994年从牛肝脏中被鉴别和分离出来, 由于其在体内的广泛的编译作用, 近年研究发现其在多个功能领域具有重要作用, 越来越受到重视, 最新的研究主要包括炎症损伤与免疫调控^[4,22-23], ADAR1可被多种炎症刺激激活, 并已被证实参与局部和全身炎症反应^[24-25]。

为了观察ADAR1表达对脓毒症小鼠肝损伤的影响, 本研究将ADAR1^{flx/flx}和ADAR1^{ECKO}小鼠用20 mg/kg LPS腹腔注射, 生存监测结果显示, ADAR1^{ECKO}小鼠死亡早于ADAR1^{flx/flx}小鼠, 存活率显著低于ADAR1^{flx/flx}小鼠。对LPS刺激的ADAR1^{flx/flx}和ADAR1^{ECKO}小鼠中肝组织学分析显示, ADAR1^{ECKO}小鼠的肝损伤比ADAR1^{flx/flx}小鼠更严重。提示ADAR1在SRLI的发病机制起了重要作用。细胞免疫荧光技术观察发现: 通过检测发现LPS处理后的ADAR1^{ECKO}小鼠Cav-1和VE-cadherin的

表达显著低于对照组 ADAR1^{flax/flax} 小鼠, 提示 ADAR1 与 Cav-1/VE-Cadherin 通路密切关联。

研究^[20, 26-28]发现, Cav-1 是细胞表面的小窝样内陷结构 (Caveolae) 的标志性蛋白, 是一种特化的细胞质膜结构, 在血管内皮细胞存在丰富, 其作为小窝主要的结构和调节成分, 在生理情况下, 能够与细胞膜及小窝上的 eNOS 稳定结合, 抑制其活性从而实现其对下游蛋白分子活性的负向调控。本研究利用 ADAR1 敲除策略, 初步检测了 ADAR1 在体外培养的原代 LSECs 中的作用。结果显示, 与对照组比较, si-ADAR1 组镜下细胞成血管网稀疏, 内皮细胞增殖、小管形成功能抑制; Cav-1 下游蛋白 VE-Cadherin 表达下调, 但 β -Catenin 的表达无明显变化。提示 ADAR1 在 SRLI 中的作用可能与其调控 Cav-1/VE-Cadherin 通路的活性有关。

综上所述, 根据前期研究积累及实验结果, 结合 SRLI 发病机制研究的最新进展, 笔者提出以下假说: 脓毒症导致的内皮细胞应激是其继发 SRLI 的早期关键机制, 脓毒症状态下, 肝内皮细胞受缺氧刺激致 ADAR 下降, 继而通过 Cav-1/VE-Cadherin 途径造成 LSECs 屏障损伤, 继而可能导致一系列反应, 如组织因子增加, 激活外源性凝血途径促使血小板活化聚集等, 进一步加快了肝损伤的进展。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Iba T, Connors JM, Nagaoka I, et al. Recent advances in the research and management of sepsis-associated DIC[J]. *Int J Hematol*, 2021, 113(1):24-33. doi: 10.1007/s12185-020-03053-y.
- [2] 周醒, 谢剑锋, 杨毅. 脓毒症相关凝血功能障碍的机制及药物治疗进展[J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(2):224-228. doi: 10.3760/cma.j.cn112138-20210314-00212. Zhou X, Xie JF, Yang Y. Mechanism and treatment progress for sepsis-induced coagulopathy[J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2022, 61(2): 224-228. doi: 10.3760/cma.j.cn112138-20210314-00212.
- [3] 王暄, 任慧娟, 唐伦先. 脓毒症相关凝血功能障碍的发病机制及诊断进展[J]. *同济大学学报: 医学版*, 2020, 41(4):523-529. doi: 10.16118/j.1008-0392.2020.04.022. Wang X, Ren HJ, Tang LX. Advance in pathogenesis and diagnostic criteria in sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation[J]. *Journal of Tongji University: Medical Science*, 2020, 41(4): 523-529. doi: 10.16118/j.1008-0392.2020.04.022.
- [4] Xu LD, Öhman M. ADAR1 editing and its role in cancer[J]. *Genes: Basel*, 2018, 10(1):E12. doi: 10.3390/genes10010012.
- [5] Wang XL, Yan R, Zhang Z, et al. Endothelial cell-specific deficiency of the adenosine deaminase ADAR1 aggravates LPS-induced lung injury in mice via an MDA5-independent pathway[J]. *FEBS Lett*, 2020, 594(13):2182. doi: 10.1002/1873-3468.13754.
- [6] Shangxun Z, Junjie L, Wei Z, et al. ADAR1 alleviates inflammation in a murine Sepsis model via the ADAR1-miR-30a-SOCS3 axis[J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 9607535. doi: 10.1155/2020/9607535.
- [7] 陈世钻, 俞富祥, 陈俊予, 等. 肝细胞、肝窦内皮细胞分离培养及肝细胞支架的制备[J]. *温州医科大学学报*, 2019, 49(9):630-633. doi:10.3969/j.issn.2095-9400.2019.09.002. Chen SZ, Yu FX, Chen JY, et al. Isolation and culture of hepatocytes and sinusoidal endothelial cells and preparation of hepatocyte scaffolds[J]. *Journal of Wenzhou Medical University*, 2019, 49(9):630-633. doi:10.3969/j.issn.2095-9400.2019.09.002.
- [8] 陈炳合, 李文星, 范晓彬, 等. 肠源性内毒素水平与肝脏 Toll 样受体 4 表达在大鼠重症急性胰腺炎肝损伤中变化[J]. *中国普通外科杂志*, 2013, 22(7): 911-915. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.07.019. Chen BH, Li WX, Fan XB, et al. Alterations of intestinal endotoxin level and liver expression of Toll-like receptor 4 in rats with liver injury caused by severe acute pancreatitis[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2013, 22(7):911-915. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.07.019.
- [9] 张顺, 杨福全, 刘金钢, 等. S-腺苷蛋氨酸对大鼠重症急性胰腺炎肝损伤的保护作用[J]. *中国普通外科杂志*, 2011, 20(9):935-939. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2011.09.009. Zhang S, Yang FQ, Liu JG, et al. Protective effect of S-adenosylmethionine on liver injury secondary to severe acute pancreatitis in rats[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2011, 20(9):935-939. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2011.09.009.
- [10] 尤楠, 陶开山, 李韧, 等. HNF4 α 在胎肝干细胞促肝组织损伤修复中的作用[J]. *中国普通外科杂志*, 2010, 19(1): 18-22. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2010.01.005. You N, Tao KS, Li R, et al. Study on the reparative effect of HNF4 α in embryonic hepatic stem cells on acute hepatic injury[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2010, 19(1): 18-22. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2010.01.005.
- [11] 吴刚, 尚喜雨, 门翔, 等. 青藤碱对梗阻性黄疸大鼠肝损伤保护作用研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2012, 21(8):957-962. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2012.08.011.

- Wu G, Shang XY, Men X, et al. Protective effect of sinomenine against liver injury caused by obstructive jaundice in rats[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2012, 21(8): 957-962. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2012.08.011.
- [12] 吴涌宏, 关养时. 内毒素血症在梗阻性黄疸发生发展中作用的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2010, 19(8): 912-915. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2010.08.019.
- Wu YH, Guan YS. Advances of research on the role of endotoxemia in the development of obstructive jaundice[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2010, 19(8): 912-915. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2010.08.019.
- [13] Zhuang YG, Peng H, Chen YZ, et al. Assessing the potential function of ADAR1 in virus-associated sepsis[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2017, 22(8):1355-1364. doi: 10.2741/4548.
- [14] Rabinovici R, Kabir K, Chen M, et al. ADAR1 is involved in the development of microvascular lung injury[J]. Circ Res, 2001, 88(10):1066-1071. doi: 10.1161/hh1001.090877.
- [15] Chen Y, Peng H, Zhou S, et al. ADAR1 is targeted by miR-143 to regulate IL-1 β -induced endothelial activation through the NF κ B pathway[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2017, 89:25-33. doi: 10.1016/j.biocel.2017.05.021.
- [16] Madaro L, Antonangeli F, Favia A, et al. Knock down of caveolin-1 affects morphological and functional hallmarks of human endothelial cells[J]. J Cell Biochem, 2013, 114(8):1843-1851. doi: 10.1002/jcb.24526.
- [17] Xu HP, Zhang LW, Chen W, et al. Inhibitory effect of caveolin-1 in vascular endothelial cells, pericytes and smooth muscle cells[J]. Oncotarget, 2017, 8(44): 76165-76173. doi: 10.18632/oncotarget.19191.
- [18] Corbet GA, Burke JM, Parker R. ADAR1 limits stress granule formation through both translation-dependent and translation-independent mechanisms[J]. J Cell Sci, 2021, 134(17):jcs258783. doi: 10.1242/jcs.258783.
- [19] Kung CP, Cottrell KA, Ryu S, et al. Evaluating the therapeutic potential of ADAR1 inhibition for triple-negative breast cancer[J]. Oncogene, 2021, 40(1): 189-202. doi: 10.1038/s41388-020-01515-5.
- [20] Ishizuka JJ, Manguso RT, Cheruiyot CK, et al. Loss of ADAR1 in tumours overcomes resistance to immune checkpoint blockade[J]. Nature, 2019, 565(7737):43-48. doi: 10.1038/s41586-018-0768-9.
- [21] Chung H, Calis JJA, Wu XF, et al. Human ADAR1 prevents endogenous RNA from triggering translational shutdown[J]. Cell, 2018, 172(4):811-824. doi: 10.1016/j.cell.2017.12.038.
- [22] Di Lazzaro G, Graziola F, Sancesario A, et al. Movement disorders in ADAR1 disease: insights from a comprehensive cohort[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2020, 79: 100-104. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.08.039.
- [23] Shiromoto Y, Sakurai M, Minakuchi M, et al. ADAR1 RNA editing enzyme regulates R-loop formation and genome stability at telomeres in cancer cells[J]. Nat Commun, 2021, 12(1):1654. doi: 10.1038/s41467-021-21921-x.
- [24] Zhang XN, Xue Y, Li JY, et al. The involvement of ADAR1 in antidepressant action by regulating BDNF via miR-432[J]. Behav Brain Res, 2021, 402:113087. doi: 10.1016/j.bbr.2020.113087.
- [25] Song B, Shiromoto Y, Minakuchi M, et al. The role of RNA editing enzyme ADAR1 in human disease[J]. Wiley Interdiscip Rev RNA, 2022, 13(1):e1665. doi: 10.1002/wrna.1665.
- [26] Karki R, Sundaram B, Sharma BR, et al. ADAR1 restricts ZBP1-mediated immune response and PANoptosis to promote tumorigenesis[J]. Cell Rep, 2021, 37(3): 109858. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109858.
- [27] Nakahama T, Kawahara Y. Deciphering the biological significance of ADAR1-Z-RNA interactions[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21): 11435. doi: 10.3390/ijms222111435.
- [28] Mehdipour P, Marhon SA, Ettayebi I, et al. Epigenetic therapy induces transcription of inverted SINEs and ADAR1 dependency[J]. Nature, 2020, 588(7836): 169-173. doi: 10.1038/s41586-020-2844-1.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:尹朝奇,陶如意,王少华,等. RNA特异性腺苷脱氨酶1与Caveolin 1在脓毒症相关肝损伤中的作用及机制[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(7): 913-919. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.07.008

Cite this article as: Yin CQ, Tao RY, Wang SH, et al. Roles of adenosine deaminase RNA-specific adenosine deaminase 1 and Caveolin-1 in sepsis-related liver injury and the mechanism[J]. Chin J Gen Surg, 2022, 31(7):913-919. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.07.008