

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.14.040

P2X7 受体在糖尿病视网膜病变中的作用*

王 静 综述, 梁 亮[△] 审校

(三峡大学第一临床医学院, 湖北宜昌 443002)

[关键词] 糖尿病视网膜病变; 腺苷三磷酸; P2X7 受体; 视网膜; 糖尿病; 综述

[中图分类号] R774.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)14-1987-03

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病患者常见的并发症,可引起糖尿病患者视力的严重损伤,在临床预防及治疗上均无理想治疗手段^[1]。DR 最重要的特征是微血管周细胞凋亡、炎症反应及血管新生。微血管周细胞凋亡及损伤可导致视网膜屏障和黄斑水肿,致使微血管周细胞和微血管近腔壁收缩细胞的丢失,是微动脉瘤和新生血管丛发展进程中的重要阶段^[2]。而氧化应激、高级糖基化产物的形成、蛋白激酶 C 的上调、多元醇途径的增加可引起炎症反应,致使视网膜血管阻塞和局部缺血,导致视网膜血流减少及视网膜血管功能的破坏^[3]。在一系列的炎症反应中,慢性高血糖症激活多条信号途径,其中活化的 P2X7 受体刺激病变部位细胞释放 VEGF,后者可促进内皮细胞的增殖/活化、增加血管通透性及诱导新生血管生成^[4]。可见,P2X7 受体与 DR 密切相关,本文就二者关系作一综述。

1 视网膜上 P2X7 受体的特点

P2X 受体是配体门控离子通道家族,能够被细胞外的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)激活,由 P2X1~P2X7 7 个亚型组成,分布于多种细胞,参与许多反应如外周和中枢神经系统的突触传递、平滑肌细胞收缩、血小板聚集、巨噬细胞活化、细胞死亡及免疫调控^[5]。其中,P2X7 受体由两个跨膜结构,一个胞外结构域,胞内 N 端和 C 端组成,C 端区在 P2X 受体家族中最长,与其他蛋白无同源性,带有蛋白质和脂质的结合基序,这一特殊结构使得 P2X7 受体具有独特的分子功能,能通过扩展 N 末端的胞质尾区引起质膜渗透障碍,导致细胞毒性和(或)凋亡^[6]。P2X7 受体在视网膜多种类型的细胞上表达,包括神经细胞如神经节细胞、神经胶质细胞和血管细胞等^[7-8]。在成年鼠的视网膜上,内核层和神经节细胞层的许多细胞上都检测到免疫标记的 P2X7 受体,此受体也存在于突触前的视杆双极细胞中,表明嘌呤在视网膜的神经传递中扮演重要角色^[9]。与嘌呤家族的其他配体门控通道相比,P2X7 受体具有许多独有的特点,这些特点均表现出一定的生理和病理意义,如 P2X7 受体的最初激活可导致非选择性胞膜孔道的开放,允许钠(Na⁺)、钙(Ca²⁺)内流和钾(K⁺)外流;持续性活化则可导致跨膜孔道的形成,允许相对分子质量低于 900 的亲水性分子通过,参与一系列病理生理过程^[10]。Smith 等^[11]研究发现,P2X7 受体在局部缺血大脑皮层的神经元和胶质细胞中的表达量明显上调,其介导的信号涉及神经退行性疾病,如帕金森病,阿尔茨海默病及多发硬化症^[12]。此外,P2X7 受体可通过细胞内钙离子水平介导周细胞的收缩,血管舒缩反应的时间和空间动力学是由 P2X7 被激活后强烈抑制视网膜微

血管网内细胞间电紧张传递而形成的^[13]。

2 P2X7 受体和 DR

2.1 P2X7 受体介导的炎症反应与 DR 近年来研究表明 DR 是一种慢性炎症病变,尤其是病变部位炎症因子的持续活化,可能是导致 DR 复杂病理的起始原因^[14]。众所周知,P2X7 受体在细胞的炎症反应中扮演着危险信号感受器的作用:即监视炎症部位危险信号 ATP 的释放情况,促进炎症细胞活化释放炎症因子。炎症因子是炎症反应中重要的参与者,视网膜中的炎症因子异常聚集可能损伤血管内皮细胞,造成组织水肿、渗漏及无灌注区的形成,此外炎症反应能够降解血管视网膜屏障的完整性,进而导致视网膜血管阻塞和局部缺血^[15]。有研究表明,P2X7 的激动剂可有效增加白细胞介素(IL)-1 β 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)从缺氧激活的视网膜小胶质细胞中的释放^[16]。另外,最近的数据表明,P2X7 受体活化可促进 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等炎症因子的释放,参与视网膜神经节细胞死亡,而神经节细胞的死亡可伴随眼内压增高进而加剧 P2X7 受体的活化,加速视网膜神经节细胞的死亡^[17]。虽然关于 P2X7 受体介导的炎症反应与 DR 的相关研究还需要进一步深入,但迄今为止的新发现已表明 P2X7 受体可能在 DR 进展中发挥着重要作用。

2.2 P2X7 受体介导的微血管周细胞凋亡与 DR Shestopalov 等^[18]通过体内外实验研究发现,P2X7 受体受刺激后对视网膜神经节细胞的杀伤作用,可能与细胞内 Ca²⁺浓度的增加相关;Liu 等^[19]研究也表明,细胞外 ATP 和它的代谢产物腺苷能够影响眼中存活神经节细胞,并且,神经性 P2X7 受体的早期上调可导致视网膜神经元的损伤,进而致使视网膜的破坏;Rejdak 等^[20]的数据表明,P2X7 受体的活化也参与了缺氧诱导的视网膜神经死亡。而机械压力引起的 ATP 直接从视网膜神经节细胞释放,可激活 P2X7 受体。因为视网膜中细胞外的 ATP 水平随着眼内压的增加而上升,激活视网膜神经节细胞上 P2X7 受体的活化可能是致命的,此自分泌反应可能对青光眼的视网膜神经节细胞产生有害的效应。有研究显示,高糖浓度介质中的人原始成纤维细胞会受到 ATP 的持续刺激,而发生形态改变进而凋亡,其中 P2X7 受体起着重要的作用^[21];也有报道发现,2 型糖尿病患者的成纤维细胞的特征是带有一个以高水平 ATP 释放或以 P2X7 活化的增加为基础的高反应性嘌呤环^[22]。此外,P2X7 受体激活的延长可导致小胶质细胞通透性增加^[23]。

已有研究表明,大剂量葡萄糖可诱导人视网膜内皮细胞凋亡,这可能是促进 DR 发展的原因^[24]。Sugiyama 等^[25]发现细

胞外烟酰胺腺嘌呤二核苷酸,氧化型辅酶(NAD⁺)等造成视网膜微血管中细胞死亡,这一机制涉及 P2X7 嘌呤受体的活化及跨膜孔道的形成,患者一旦发生糖尿病,视网膜微血管对细胞外 NAD⁺ 的血管毒性作用的敏感性增加大约 100 倍。而在体外研究中使用激光斑点循环分析仪和视网膜电描记术发现,四氧嘧啶诱导的糖尿病一旦发生,视网膜血流速度和功能更容易受到被 P2X7 受体激发后引起细胞凋亡的影响,因而可认为,嘌呤型的血管毒性可能导致微血管的细胞死亡,是 DR 的标志^[26]。

2.3 P2X7 受体介导生成的 VEGF 与 DR 近年来的研究发现,DR 发展的关键在于视网膜进行性缺血刺激新生血管形成,脆弱的新生血管一旦形成将标志着疾病本身进入增生性 DR(PDR) 阶段。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)又被称为血管渗透因子,在血管生成的过程中起中心调控作用,是一种特异性刺激血管内皮细胞增殖及新生血管形成的细胞因子^[27]。在正常视网膜内,仅在神经视网膜、脉络及视网膜色素上皮层存在少量的 VEGF,而在糖尿病性视网膜病变的视网膜各层都可发现明显增强的 VEGF^[27]。同时,视网膜血管内皮细胞存在 VEGF 高亲和受体,而且受体数目较其他组织内皮细胞多,是启动新生血管形成的最重要、最有效的物质,同时也参与肿瘤和 DR 中新生血管的形成^[28]。在内皮细胞中,ATP 通过自分泌和旁分泌释放细胞因子与趋化因子的信号,该过程是一个特异的、受体介导的过程:ATP 激活 P2X7 受体,活化的 P2X7 促进巨噬细胞产生活性氧化物(ROS),ROS 参与核苷酸受体介导的 p38 和 JNK 途径的激活,ROS、p38 和 JNK 途径的激活可刺激病变部位细胞释放 VEGF,VEGF 可促进内皮细胞增殖、增加血管通透性及诱导新生血管生成,进而引发增生性 DR 和其他缺血性视网膜疾病的病理性血管增生和血管重塑^[29]。抑制 VEGF 的产生及其受体的过度表达可延缓 DR 病变的发生、发展,从而找到更有效地防治 DR 的途径。因而,抗血管内皮细胞生长因子的药物近年被用于增殖型 DR 的围术期^[30]。

3 结 语

综上所述,P2X7 嘌呤受体通过炎症反应或释放 VEGF 参与了 DR 疾病的全过程,并与其发生、发展密切相关。随着检测手段的不断进步,临床上对患者体液中相关因子含量进行检测,可能会成为评价疾病严重程度,评估患者预后的有力检测手段。

参考文献

- [1] Birbrair A, Zhang T, Wang ZM, et al. Pericytes; multi-tasking cells in the regeneration of injured, diseased, and aged skeletal muscle[J]. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6: 245.
- [2] Kitada M, Zhang Z, Mima A, et al. Molecular mechanisms of diabetic vascular complications[J]. *J Diabetes Investig*, 2010, 1(3): 77-89.
- [3] Khan ZA, Chakrabarti S. Cellular signaling and potential new treatment targets in diabetic retinopathy[J]. *Exp Diabetes Res*, 2007; 31867.
- [4] Maia AR, Batista TM, Victorio JA, et al. Taurine supplementation reduces blood pressure and prevents endothelial dysfunction and oxidative stress in post-weaning protein-restricted rats[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e105851.
- [5] Jiang R, Taly A, Grutter T. Moving through the gate in ATP-activated P2X receptors[J]. *Trends Biochem Sci*, 2013, 38(1): 20-29.
- [6] Monção-Ribeiro LC, Faffe DS, Santana PT, et al. P2X7 receptor modulates inflammatory and functional pulmonary changes induced by silica[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e110185.
- [7] Ide S, Nishizawa D, Fukuda K, et al. Haplotypes of P2RX7 gene polymorphisms are associated with both cold pain sensitivity and analgesic effect of fentanyl[J]. *Mol Pain*, 2014, 10: 75.
- [8] Burnstock G. Discovery of purinergic signalling, the initial resistance and current explosion of interest[J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 167(2): 238-255.
- [9] Vessey KA, Fletcher EL. Rod and cone pathway signaling is altered in the P2X7 receptor knock out mouse[J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e29990.
- [10] Sugiyama T. Role of P2X7 receptors in neuronal death in the retina[J]. *Neural Regen Res*, 2014, 9(6): 579-581.
- [11] Smith SM, Mitchell GS, Friedle SA, et al. Hypoxia attenuates purinergic P2X receptor-induced inflammatory gene expression in brainstem microglia[J]. *Hypoxia (Auckl)*, 2013(1): 1-11.
- [12] Letavic MA, Lord B, Bischoff F, et al. Synthesis and pharmacological characterization of two novel, brain penetrating P2X7 antagonists[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2013, 4(4): 419-422.
- [13] Notomi S, Hisatomi T, Murakami Y, et al. Dynamic increase in extracellular ATP accelerates photoreceptor cell apoptosis via ligation of P2RX7 in subretinal hemorrhage[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e53338.
- [14] Shen J, Bi YL, Das UN. Potential role of polyunsaturated fatty acids in diabetic retinopathy[J]. *Arch Med Sci*, 2014, 10(6): 1167-1174.
- [15] Nishida N, Jing D, Kuroda K, et al. Activation of signaling pathways related to cell wall integrity and multidrug resistance by organic solvent in *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *Curr Genet*, 2014, 60(3): 149-162.
- [16] Wesselius A, Bours MJ, Agrawal A, et al. Role of purinergic receptor polymorphisms in human bone[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2011, 1: 2572-2585.
- [17] Niyadurupola N, Sidaway P, Ma N, et al. P2X7 receptor activation mediates retinal ganglion cell death in a human retina model of ischemic neurodegeneration[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(3): 2163-2170.
- [18] Shestopalov VI, Slepak VZ. Molecular pathways of pannexin-1-mediated neurotoxicity[J]. *Front Physiol*, 2014, 5: 23.
- [19] Liu Y, Xu X, Tang R, et al. Viability of primary cultured retinal neurons in a hyperglycemic condition[J]. *Neural Regen Res*, 2013, 8(5): 410-419.
- [20] Rejdak R, Junemann A, Grieb P, et al. Kynurenic acid and kynurenine aminotransferases in retinal aging and neurodegeneration[J]. *Pharmacol Rep*, 2011, 63(6): 1324-1334.
- [21] Burnstock G, Novak I. Purinergic signalling and diabetes

- [J]. Purinergic Signal, 2013, 9(3): 307-324.
- [22] Kur J, Newman EA, Chan-Ling T. Cellular and physiological mechanisms underlying blood flow regulation in the retina and choroid in health and disease[J]. Prog Retin Eye Res, 2012, 31(5): 377-406.
- [23] Anccasi RM, Ornelas IM, Cossenza M, et al. ATP induces the death of developing avian retinal neurons in culture via activation of P2X7 and glutamate receptors[J]. Purinergic Signal, 2013, 9(1): 15-29.
- [24] 马建芳, 杨中汉, 宋志宏, 等. 大剂量葡萄糖诱导人视网膜内皮细胞凋亡[J]. 第一军医大学学报, 2003, 23(5): 435-438.
- [25] Sugiyama T. Role of P2X7 receptors in the development of diabetic retinopathy[J]. World J Diabetes, 2014, 5(2): 141-145.
- [26] Sugiyama T, Oku H, Komori A, et al. Effect of P2X7 receptor activation on the retinal blood velocity of diabetic rabbits[J]. Arch Ophthalmol, 2006, 124(8): 1143-1149.
- [27] Seyedarabi A, Cheng L, Zachary I, et al. Production of soluble human vascular endothelial growth factor VEGF-A165-heparin binding domain in Escherichia coli [J]. PLoS One, 2013, 8(2): e55690.
- [28] Hubbell MC, Semotiuk AJ, Thorpe RB, et al. Chronic hypoxia and VEGF differentially modulate abundance and organization of myosin heavy chain isoforms in fetal and adult ovine arteries[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2012, 303(10): C1090-1103.
- [29] Hirano T, Iesato Y, Murata T. Multicolor pattern scan laser for diabetic retinopathy with cataract[J]. Int J Ophthalmol, 2014, 7(4): 673-676.
- [30] Han XX, Guo CM, Li Y, et al. Effects of bevacizumab on the neovascular membrane of proliferative diabetic retinopathy: reduction of endothelial cells and expressions of VEGF and HIF-1 α [J]. Mol Vis, 2012, 18: 1-9.
- (收稿日期: 2015-11-15 修回日期: 2016-02-27)
- 综 述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.14.041

血流动力学监测的研究进展与临床应用*

丁佳慧, 王中林 综述, 彭明清 Δ 审校

(重庆医科大学附属永川医院麻醉科, 重庆 402160)

[关键词] 血流动力学; 血管; 目标导向液体治疗; 监测方法; 综述

[中图分类号] R614

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)14-1989-04

自 1988 年, Shoemaker 首先提出围术期理想循环状态的概念以来, 目标导向治疗(goal-directed fluid therapy, GDFT)的理念后随即被引入到许多围术期液体管理的基础和临床研究中。尽管有证据表明^[1], GDFT 在维持有效血容量、减少术后并发症的发生率和病死率等方面有较大的贡献, 但最有效、最合适的监测方法方面尚未达成共识。因此, 越来越多的液体管理监测技术相继涌现, 从有创到微创再到无创, 人们尝试着用更准确、更无创、更便捷、成本更低的监测技术来指导液体治疗。本文从以上 3 个方面对国内外最新监测技术的研究进展作一概述, 为临床上合理选择血流动力学监测方法提供参考。

1 有创监测方法

肺动脉导管(pulmonary arterial catheters, PAC)即 Swan-Ganz 气囊漂浮导管, 可经外周或中心静脉插入右心系统和肺动脉, 进行心脏和肺血管的压力及心输出量(CO)等多项指标的测定, 从而了解危重患者的血流动力学状态和机体组织的氧合功能。20 世纪 70 年代, PAC 的使用证实了热稀释法测定心排血量的可行性和可靠性, 此后肺动脉漂浮导管的热稀释法即成为了目前公认的测定 CO 的“金标准”。虽然早期研究结果令人满意, 但近年研究表明^[2], 肺动脉楔压(PWAP)和中心静脉压(CVP)并不能灵敏、准确地反映心脏的容量负荷状态, 易受到心内膜功能、血管壁及心室顺应性、胸腔腔内压的变化, 以及 PAC 气囊嵌顿位置等影响, 然而 PAC 监测得到的 PAWP

和 CVP 是通过压力指标来间接反映心脏前负荷状况, 故其监测血流动力学的准确度受到了质疑, 同时由于导管价格昂贵、操作复杂, 创伤性较大, 易出现如心律失常、导管感染、气胸、血栓形成或栓塞等并发症, 对术后转归产生不良影响。此外, 其对监测技术要求较高, 需要经过专门训练的人员进行置管和监测数据^[3], 与它监测功能和精度相似的微创及无创监测技术日益增多, 因此, PAC 的应用已逐渐被取代, 目前仅在心脏手术及危重患者中还有应用。近年有研究提示^[3], 临床应用 PAC 并不能改善成年 ICU 患者的预后, 故 PAC 不应该在 ICU 患者中常规应用。

2 微创监测方法

2.1 脉搏指数连续心输出量(pulse indicated continuous cardiac output, PiCCO) PiCCO 是一种新型的微创血流动力学监测技术, 它无须置管到肺动脉及肺小动脉, 仅需留置 1 根特殊的股动脉热稀释导管及 1 根颈内静脉或锁骨下静脉导管, 通过 PiCCO 心肺容量监护仪, 经热稀释法测得单次心排血量, 采用动脉脉搏波型曲线分析技术可测得连续心排血量, 不仅可以全面反映血流动力学参数与心脏舒缩功能的变化, 还可以精确地监测肺部的生理变化, 并与目前其他同类监测技术相关性好^[4]。

PiCCO 所监测的指标除了每搏输出量变异度(SVV)、脉压变异(PVV)、CO、全心射血分数(GEF)、心脏功能指数

* 基金项目: 重庆市卫计委 2012 年课题(2012-8-187)。 作者简介: 丁佳慧(1989-), 在读硕士, 主要从事目标导向液体治疗研究。

Δ 通讯作者, E-mail: 315747391@qq.com。