

• 综 述 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.03.032

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241217.1705.007\(2024-12-17\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241217.1705.007(2024-12-17))

P2X₇ 受体在心血管疾病中的研究进展^{*}

张舒红,唐艳红[△]

(武汉大学人民医院心内科/武汉大学心血管病研究所/心血管病湖北省重点实验室,武汉 430060)

[摘要] 嘌呤能(P)2X₇受体属于P受体家族中的配体门控离子通道受体,广泛表达于体内组织器官。P2X₇受体结构与其他亚型明显不同,导致其对腺苷三磷酸(ATP)亲和力低,在短时间、低浓度ATP刺激下表现为离子通道功能,而在长时间、高浓度ATP刺激下则在细胞膜上形成非选择性孔道,并出现电流易化现象,这两种特性是P2X₇受体独特的功能。炎症反应参与多种心血管疾病的病理生理过程,P2X₇受体的激活可促进多种慢性炎症性疾病的发生、发展,大量证据也表明P2X₇受体参与心肌梗死、动脉粥样硬化、高血压和心肌病等心血管疾病的病理生理过程。该文就P2X₇受体的结构、功能及其在各种心血管疾病中的作用机制进行了综述。

[关键词] P2X₇受体;腺苷三磷酸;炎症;心肌梗死;动脉粥样硬化;高血压

[中图法分类号] R541 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)03-0744-06

Research progress on P2X₇ receptor in cardiovascular diseases^{*}

ZHANG Shuhong, TANG Yanhong[△]

(Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University/Institute of Cardiovascular Sciences, Wuhan University/Hubei Provincial Key Laboratory of Cardiology, Wuhan, Hubei 430060, China)

[Abstract] The P2X₇ receptor, a ligand-gated ion channel in the purinergic receptor family, is widely expressed in various tissues and organs. Its structure is significantly different from other subtypes. This structural specificity confers low adenosine triphosphate (ATP) binding affinity and two distinct characteristics: ion channel function under short-term/low-concentration ATP stimulation, and formation of non-selective pores with current facilitation during prolonged/high-concentration ATP exposure. Inflammatory responses are involved in the pathophysiological processes of various cardiovascular diseases. Substantial evidence indicates that P2X₇ receptor activation participates in the pathophysiological processes of myocardial infarction, atherosclerosis, hypertension, and cardiomyopathy. Receptor activation potentiates chronic inflammatory cascades, mechanistically contributing to myocardial infarction, atherosclerosis, hypertension, and cardiomyopathy progression. This review summarizes the structure and function of P2X₇ receptors and their mechanisms in various cardiovascular diseases.

[Key words] P2X₇ receptor; adenosine triphosphate; inflammation; myocardial infarction; atherosclerosis; hypertension

嘌呤能(purinergic, P)受体是一类以嘌呤类化合物为配体的细胞膜受体,包括P1和P2两种亚型,分别以腺苷和腺嘌呤核苷酸为配体。P1受体包括A₁、A_{2A}、A_{2B}、A₃亚型,主要通过抑制或刺激腺苷酸环化酶传导信号^[1]。P2受体分为P2X受体(配体门控离子通道受体)和P2Y受体(G蛋白耦联受体)^[2]。P2X受体被细胞外腺苷三磷酸(adenosine triphosphate,

ATP)激活后,可允许钠离子(Na⁺)、钙离子(Ca²⁺)内流和钾离子(K⁺)外流,目前已经发现P2X₁~P2X₇共7种亚型,其中P2X₇受体因其结构和功能与其他亚型明显不同而被广泛研究。P2Y受体包括8种亚型,可被腺嘌呤核苷酸和尿嘧啶核苷酸所激活并参与炎症反应、血小板聚集及细胞增殖等过程^[3]。

P2X₇受体由3个亚基组成,P2X₇亚基全长含

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(81370282)。 [△] 通信作者,E-mail:wurmheart@vip.163.com。

595 个氨基酸,具有氨基末端、羧基末端、胞外结构域及两个跨膜结构域,且其羧基末端长于其他 P2X 亚型^[2]。P2X₇ 的主要功能特点表现为与 ATP 亲和力小,需要 100~1 000 倍生理浓度的胞外 ATP 才能将其激活。此外,随着 ATP 浓度的增加及作用时间的延长,P2X₇ 受体在细胞膜上形成非选择性孔道,允许大分子跨细胞流动,破坏细胞内环境稳定,导致细胞死亡,故 P2X₇ 是 P2X 受体家族中唯一具有细胞毒性作用的受体^[4]。

研究表明,P2X₇ 受体激活后,通过促进炎症细胞分泌细胞因子、诱导细胞死亡等途径参与多种慢性炎症疾病的进展^[5],包括关节炎、杜氏肌营养不良、阿尔茨海默病、慢性疼痛和心血管疾病等。与此相矛盾的是,在肿瘤性疾病中 P2X₇ 受体可通过其钙通道活性促进细胞增殖,从而参与肿瘤性疾病的发展,这可能与不同细胞表达不同 P2X₇ 受体剪接异构体有关^[6]。P2X₇ 受体功能的多效性提示其作为治疗靶点的潜力,本文就 P2X₇ 受体的结构、功能特性及其与各种心血管疾病之间的关系综述如下。

1 P2X₇ 受体的分布、结构及功能特点

P2X₇ 受体广泛表达于体内组织细胞,如巨噬细胞、成纤维细胞、内皮细胞及心肌细胞,并参与多种炎症性疾病的病理生理过程^[2]。ATP 是该亚家族唯一已知的生理性激动剂,最初作为细胞内的“能量通货”而被广为人知。随后,研究人员发现在多细胞生物出现组织损伤或处于应激状态时,ATP 可作为细胞外信使传递信息,被视为典型的损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)^[7]。P2X₇ 受体被 ATP 激活后,可通过离子渗透或与其他细胞结构相互作用而产生效应。

2019 年, MCCARTHY 等^[4] 首次揭示了全长 P2X₇ 受体的结构,并对 P2X₇ 受体在静息和激活状态下的结构和功能提出了新的见解。该研究指出,在静息状态下,P2X₇ 受体的构象导致其与配体的结合位点不易暴露,难以与 ATP 结合,激活阈值较高。该研究也揭示了位于 P2X₇ 受体羧基末端的两个特殊功能结构域,即细胞质压舱物和细胞质富含半胱氨酸区域(也被称为 C-cys 锚),这两个结构域是 P2X₇ 受体准确定位于细胞膜且不经脱敏的结构基础。

P2X₇ 受体的特殊结构导致其对 ATP 的亲和力远远低于其他 P2X 受体(半数效应浓度 $\geq 100 \mu\text{mol/L}$, 激活阈值: $0.3 \sim 0.5 \text{ mmol/L}$),生理状态下由于胞外 ATP 浓度不足以达到其激活阈值而不会被激活,因此,其激活在很大程度上被认为与病理状态有关^[8]。P2X₇ 受体被 ATP 激活后可呈现双相反应,即低浓度、短时间 ATP 作用条件下,仅允许小分子阳

离子渗透,表现为离子通道功能;而在高浓度、长时间 ATP 作用条件下,则在细胞膜上形成非选择性孔道,可允许相对分子质量高达 900×10^3 的大分子通过,最终导致细胞死亡^[9]。P2X₇ 受体的另一功能特点表现为在长时间激活后,受体不经历脱敏^[4],反而出现电流易化现象,即激动剂反复刺激受体后,诱发的电流增加^[10],这与其他 P2X 受体明显不同。P2X₇ 受体的这些功能特点与其细胞毒性作用密切相关^[2]。

病理状态下,细胞外会积累大量 ATP(足以达到 P2X₇ 受体的激活阈值),激活该受体,从而参与炎症、细胞凋亡及肿瘤进展等过程。近年来,研究表明低度炎症在高血压、动脉粥样硬化、心肌缺血损伤和心力衰竭等心血管疾病的发生、发展中发挥着重要作用^[11],且持续性炎症与冠状动脉疾病患者发生重大不良心血管事件的风险增加有关^[12]。现有的关于 P2X₇ 受体的研究主要集中于该受体的促炎特性,因而 P2X₇ 受体被认为是一种有效的促炎受体^[5]。

2 P2X₇ 受体与各种心血管疾病的关系

2.1 P2X₇ 受体与心肌梗死

血栓形成和斑块破裂导致的冠状动脉突然阻塞使流向心肌细胞的氧合血流骤降,从而导致心肌细胞凋亡和坏死^[11,13]。缺血梗死区域出现广泛的细胞损伤,导致包括 ATP 在内的多种 DAMP 累积,进而激活非缺血心肌细胞上由 P2X₇ 受体介导的炎症信号通路,加剧组织的无菌性炎症及免疫细胞浸润,扩大梗死面积^[14-15]。

研究表明,P2X₇ 受体激活的最主要下游效应因子为核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor pyrin domain-containing 3, NLRP3)炎症小体,这一过程由 P2X₇ 受体激活后引起的细胞内局部 K⁺ 浓度下降介导^[11,16]。YIN 等^[17]发现,急性心肌梗死模型大鼠心脏组织中的 P2X₇ 受体表达上调,而给予 P2X₇ 受体拮抗剂能够减小梗死面积并改善左心室收缩功能。心肌梗死发生后,心肌细胞上 P2X₇ 受体的激活可促进下游 NLRP3 炎症小体活化,进而裂解半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶(cysteiny aspartate specific proteinase, caspase),诱导心肌细胞发生 P2X₇/NLRP3/caspase-1 途径依赖性细胞死亡(焦亡),导致交界区心肌细胞的广泛丢失^[18],而心脏成纤维细胞上 P2X₇ 受体的激活可诱导白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-18 和活性氧(reactive oxygen species, ROS)释放,招募白细胞至梗死区并放大炎症,加剧心肌损伤和心脏纤维化,导致心功能下降^[15]。

心肌梗死后持续的炎症反应对左心室重构造成不利影响,过度炎症反应诱导心肌细胞广泛丢失并形

成胶原瘢痕,导致心肌变薄及运动不协调。研究发现,缺血后组织中调节性 T 细胞的增加有助于炎症消退,促进组织修复,但 P2X₇ 激活可诱导调节性 T 细胞的磷脂酰丝氨酸暴露,导致组织中抗炎的调节性 T 细胞死亡而加重炎症^[14]。

YIN 等^[17]在不同时期对心肌梗死大鼠心脏取材后发现,交界区心肌组织中 P2X₇ 受体的表达自梗死 0.5 d 开始上调,1 d 后表达水平上调,并保持至 7 d 后。在此期间,P2X₇ 受体主要定位于心肌组织中的 CD68⁺ 巨噬细胞,使用 P2X₇ 受体拮抗剂 A740003 可通过抑制 NLRP3/IL-1 β 通路,减少巨噬细胞释放神经生长因子,从而减轻心肌梗死后的交感神经重构,减少心肌梗死后室性心律失常的发生。此外,巨噬细胞还可刺激心肌中驻留的成纤维细胞分泌细胞因子和基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9),促进细胞外基质的降解^[19]。LU 等^[20]的研究表明,使用拮抗剂抑制 P2X₇ 受体可下调心脏组织中 MMP-9 的表达,抑制心肌梗死后的细胞外基质降解,减轻心肌梗死后的不良心肌重构。抑制 P2X₇ 受体可以通过减轻炎症反应,防止心肌细胞广泛丢失及细胞外基质过度降解来改善心肌重构,从而保护心脏功能,因此心肌梗死后抑制 P2X₇ 受体的激活可能对心肌梗死的治疗发挥有效作用。

2.2 P2X₇ 受体与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是一种与慢性炎症相关的疾病,通常发生在血流紊乱的动脉血管,紊乱的血流产生剪切力,损伤内皮细胞,导致内皮功能障碍,随后经过一系列复杂病理过程,如血小板活化和炎症细胞聚集等,形成动脉粥样硬化斑块^[21]。研究表明,人和动物组织中大多数血管的内皮细胞和平滑肌细胞都有 P2X₇ 受体的表达,外周血循环中的白细胞也表达 P2X₇ 基因^[11,22]。研究发现,在粥样硬化病变动脉中,与无斑块区域比较,斑块丰富区域 P2X₇ 受体的表达增加,且循环单核细胞中 P2X₇ 基因的表达水平与冠状动脉狭窄程度明显相关,这些都提示 P2X₇ 受体可能参与动脉粥样硬化的发展^[23]。

血流改变(湍流血流)或代谢紊乱状态下,局部 ATP 酶(CD39)减少,ATP 水解减少,同时,受损内皮细胞释放 ATP 增多,最终导致胞外 ATP 水平明显上升,激活 P2X₇ 受体,促进动脉粥样硬化病变形成的^[24]。GREEN 等^[21]通过对人脐静脉内皮细胞进行研究发现,剪切作用可明显上调内皮细胞 P2X₇ 受体的表达并降低其激活阈值,一旦 P2X₇ 受体被激活,即引起 Ca²⁺ 内流,增加细胞内 Ca²⁺ 浓度及磷酸化 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen activated protein ki-

nase,p38 MAPK)水平,通过 P2X₇/p38 MAPK 途径上调病变部位表面黏附分子的表达,促进白细胞的迁移及黏附,加重炎症反应。

既往研究表明,脂质代谢异常可以激活 NLRP3 炎症小体,从而促进 IL-1 β 和 IL-18 等炎症细胞因子释放,加速动脉粥样硬化病变的进展^[25]。STACHON 等^[26]对动脉粥样硬化模型小鼠进行检测,发现 P2X₇ 受体在动脉粥样硬化病变部位高度表达,敲除 P2X₇ 基因后,可通过抑制 NLRP3/caspase-1/IL-1 β 途径降低小鼠胆固醇水平,减轻动脉粥样硬化病变。高浓度葡萄糖或棕榈酸刺激会增加细胞外 ATP 释放,同时激活内皮细胞上 P2X₇ 受体,增加 ROS 生成及细胞通透性,上调细胞黏附分子及血管黏附分子表达。内皮细胞通透性增加导致氧化低密度脂蛋白等大分子迁移到动脉内膜,并促进单核细胞的招募及分化,单核细胞吞噬氧化低密度脂蛋白后形成泡沫细胞,加重内皮细胞功能障碍,扩大炎症反应,加速动脉粥样硬化进展^[27]。

研究表明,在体外培养的人类血管组织中,动脉粥样硬化斑块处内皮细胞、平滑肌细胞和单核/巨噬细胞产生的 IL-1 β 可增加病变部位 MMP-9 的表达,降低斑块的稳定性,导致斑块容易破裂脱落,而这种现象在使用 P2X₇ 受体拮抗剂 A740003 后得到改善^[28]。此外,P2X₇ 受体的激活还可促进斑块破裂处血栓的形成,受损细胞以 P2X₇/ROS 途径依赖的方式释放组织因子启动血栓形成,而拮抗 P2X₇ 受体可改善血管损伤处细胞的线粒体功能,减少氧化应激,增强抗氧化活性,有效消除血小板激活,从而在不影响凝血系统的情况下减少血栓形成^[29]。因此,抑制 P2X₇ 受体可通过减轻炎症反应及氧化应激等改善动脉粥样硬化病变,增强斑块稳定性并减少血栓形成,针对 P2X₇ 受体的研究可能为动脉粥样硬化的治疗提供新思路。

2.3 P2X₇ 受体与高血压

高血压是最常见的可干预心血管疾病危险因素,在全球范围内都有较高的发病率和致死率^[30]。虽然临床针对高血压已经进行了大量研究,但仍未完全了解其明确的致病机制。近年来,越来越多的证据显示,炎症可能在高血压的发生及进展中发挥关键作用,交感神经活性增加、应激、高盐摄入、局部氧化应激和血管剪切力等都可以触发炎症,从而促进高血压的发生、发展。

早期的遗传相关性研究发现,P2X₇ 基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与高血压密切相关,其中 rs3751143 与中国绝经后妇女发生原发性高血压的风险相关^[31]。ZHAO 等^[32]在对

高血压模型小鼠进行研究发现,在构建高血压模型后的第 3 天,小鼠血浆 ATP 水平即开始升高。在人类患者的研究中,与正常血压或血压控制良好的高血压患者比较,血压控制不佳的高血压患者血浆 ATP 水平更高,增加的 ATP 通过激活抗原呈递细胞上的 P2X₇ 受体,使抗原呈递细胞和 T 细胞活性增强,最终加重炎症反应。

P2X₇ 受体广泛表达于全身各级动静脉血管中,应激状态下,胞外 ATP 水平升高,激活细胞上 P2X₇ 受体,通过氧化应激、增加内皮细胞通透性及细胞凋亡等促进血管功能障碍。一项关于血管外科手术中牵拉损伤的研究显示,牵拉引起的 P2X₇ 受体激活可通过减少一氧化氮的产生来限制内皮细胞依赖的血管松弛^[33]。在 1 型糖尿病大鼠模型中,视网膜内皮细胞上 P2X₇ 的表达上调,导致微血管通透性增加^[34];在人视网膜内皮细胞中,P2X₇ 受体激活则导致内皮细胞死亡^[35]。上述两项研究表明高糖导致的微血管功能障碍可被 P2X₇ 受体拮抗剂所逆转。此外,研究发现 P2X₇ 受体对血管内皮细胞的不良反应主要通过两种机制介导:(1)P2X₇ 受体在细胞膜上形成非选择性孔道,破坏细胞内环境稳定,直接导致细胞死亡;(2)通过激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶,促进细胞内 ROS 的生成,导致细胞损伤^[36]。

在生理状态下,肾脏中 P2X₇ 受体的表达水平较低,而高血压模型大鼠肾脏组织中 P2X₇ 受体的表达上调。JI 等^[37]研究发现,与对照组比较,P2X₇ 基因敲除组小鼠平均收缩期血压明显降低,且肾间质纤维化程度和炎症细胞浸润明显改善,拮抗 P2X₇ 受体可使肾脏入球小动脉舒张,阻力降低,增加肾小球血浆流量,恢复肾小球血流动力学,进而增加肾小球滤过率,改善高血压。血管紧张素 II 具有强大的缩血管作用,但 P2X₇ 受体拮抗剂可改善肾小管上皮细胞钠通道的转运功能,促进 Na⁺ 排泄,抵消血管紧张素 II 引起的血压升高^[38]。所以,持续的 P2X₇ 激活会促进炎症反应,导致微血管及肾功能障碍,从而参与高血压的发展。

3 小结与展望

在动物疾病模型中进行的实验发现,激活 P2X₇ 受体可明显加重损伤组织的炎症反应。在心血管疾病中,心肌细胞 P2X₇ 受体的激活直接通过 NLRP3/caspase-1/Gasdermin D 途径导致心肌细胞焦亡而不分泌 IL-1β^[39]。对于非心肌细胞,如平滑肌细胞、内皮细胞、白细胞等,P2X₇ 受体的激活在导致细胞焦亡的同时亦可增加 IL-1β 等细胞因子的分泌,扩大炎症反应并激活下游其他通路,进一步促进细胞外基质降解、内皮功能障碍,从而促进心肌梗死、动脉粥样硬化

和高血压等。P2X₇ 拮抗剂耐受性良好,抑制 P2X₇ 受体可明显改善某些心血管疾病动物的疾病进展,有必要对 P2X₇ 受体在心血管疾病中的作用进行深入研究,继续探索其在这类疾病中作用的具体机制。

参考文献

[1] BOREA P A, GESSI S, MERIGHI S, et al. Pharmacology of adenosine receptors: the state of the art [J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(3): 1591-1625.

[2] DE SALIS S K F, LI L, CHEN Z, et al. Alternatively spliced isoforms of the P2X₇ receptor: structure, function and disease associations [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8174.

[3] GUO X, LI Q, PI S, et al. G protein-coupled purinergic P2Y receptor oligomerization: pharmacological changes and dynamic regulation [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 192: 114689.

[4] MCCARTHY A E, YOSHIOKA C, MANSOOR S E. Full-length P2X₇ structures reveal how palmitoylation prevents channel desensitization [J]. *Cell*, 2019, 179(3): 659-670.

[5] DI VIRGILIO F, DAL BEN D, SARTI A C, et al. The P2X₇ receptor in infection and inflammation [J]. *Immunity*, 2017, 47(1): 15-31.

[6] GIANNUZZO A, PEDERSEN S F, NOVAK I. The P2X₇ receptor regulates cell survival, migration and invasion of pancreatic ductal adenocarcinoma cells [J]. *Mol Cancer*, 2015, 14: 203.

[7] DI VIRGILIO F. The therapeutic potential of modifying inflammasomes and NOD-like receptors [J]. *Pharmacol Rev*, 2013, 65(3): 872-905.

[8] JIMENEZ-MATEOS E M, SMITH J, NICKE A, et al. Regulation of P2X₇ receptor expression and function in the brain [J]. *Brain Res Bull*, 2019, 151: 153-163.

[9] ROTONDO J C, 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.

[10] DURNER A, DURNER E, NICKE A. Improved ANAP incorporation and VCF analysis reveal details of P2X₇ current facilitation and a limited conformational interplay between ATP binding and the intracellular ballast domain [J]. *eLife*, 2023,

- 12:e82479.
- [11] SHOKOPLES B G, PARADIS P, SCHIFFRIN E L. P2X7 receptors: an untapped target for the management of cardiovascular disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(1): 186-199.
 - [12] GRAM H. The long and winding road in pharmaceutical development of canakinumab from rare genetic autoinflammatory syndromes to myocardial infarction and cancer[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 154: 104139.
 - [13] ZHOU J, TIAN G, QUAN Y, et al. Inhibition of P2X7 purinergic receptor ameliorates cardiac fibrosis by suppressing NLRP3/IL-1 β pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 7956274.
 - [14] SILVIS M, KAFFKA G D S, ODILLE C A, et al. Damage-associated molecular patterns in myocardial infarction and heart transplantation: the road to translational success[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 599511.
 - [15] WANG Y, LIU X, SHI H, et al. NLRP3 inflammasome, an immune-inflammatory target in pathogenesis and treatment of cardiovascular diseases[J]. *Clin Transl Med*, 2020, 10(1): 91-106.
 - [16] HE Y, ZENG M Y, YANG D, et al. NEK7 is an essential mediator of NLRP3 activation downstream of potassium efflux[J]. *Nature*, 2016, 530(7590): 354-357.
 - [17] YIN J, WANG Y, HU H, et al. P2X(7) receptor inhibition attenuated sympathetic nerve sprouting after myocardial infarction via the NLRP3/IL-1 β pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(11): 2695-2710.
 - [18] SHI H, GAO Y, DONG Z, et al. GSDMD-mediated cardiomyocyte pyroptosis promotes myocardial I/R injury[J]. *Circ Res*, 2021, 129(3): 383-396.
 - [19] O'ROURKE S A, DUNNE A, MONAGHAN M G. The role of macrophages in the infarcted myocardium: orchestrators of ECM remodeling[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2019, 6: 101.
 - [20] LU L, HUANG J, XUE X, et al. Berberine regulated miR150-5p to inhibit P2X7 receptor, EMMPRIN and MMP-9 expression in oxLDL induced macrophages[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 639558.
 - [21] GREEN J P, SOUILHOL C, XANTHIS I, et al. Atheroprone flow activates inflammation via endothelial ATP-dependent P2X7-p38 signalling[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(2): 324-335.
 - [22] GENETZAKIS E, GILCHRIST J, KASSIOU M, et al. Development and clinical translation of P2X7 receptor antagonists: a potential therapeutic target in coronary artery disease? [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 237: 108228.
 - [23] SHI X X, ZHENG K C, SHAN P R, et al. Elevated circulating level of P2X7 receptor is related to severity of coronary artery stenosis and prognosis of acute myocardial infarction[J]. *Cardiol J*, 2021, 28(3): 453-459.
 - [24] KANTHI Y, HYMAN M C, LIAO H, et al. Flow-dependent expression of ectonucleotide tri (di) phosphohydrolase-1 and suppression of atherosclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(8): 3027-3036.
 - [25] POZNYAK A, GRECHKO A V, POGGIO P, et al. The diabetes mellitus-atherosclerosis connection: the role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1835.
 - [26] STACHON P, HEIDENREICH A, MERZ J, et al. P2X(7) deficiency blocks lesional inflammasome activity and ameliorates atherosclerosis in mice[J]. *Circulation*, 2017, 135(25): 2524-2533.
 - [27] PENG K, LIU L, WEI D, et al. P2X7R is involved in the progression of atherosclerosis by promoting NLRP3 inflammasome activation[J]. *Int J Mol Med*, 2015, 35(5): 1179-1188.
 - [28] MANTIONE M E, LOMBARDI M, BACCILLIERI D, et al. IL-1 β /MMP9 activation in primary human vascular smooth muscle-like cells: Exploring the role of TNF α and P2X7[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 278: 202-209.
 - [29] MING Y, XIN G, JI B, et al. Entecavir as a P2X7R antagonist ameliorates platelet activation and thrombus formation[J]. *J Pharmacol Sci*, 2020, 144(1): 43-51.
 - [30] LAUDER L, MAHFOUD F, AZIZI M, et al. Hypertension management in patients with

cardiovascular comorbidities[J]. *Eur Heart J*, 2023,44(23):2066-2077.

[31] GONG C,LIU X,DING L,et al. A non-synonymous polymorphism in purinergic P2X7 receptor gene confers reduced susceptibility to essential hypertension in Chinese postmenopausal women[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2019, 41(6): 558-563.

[32] ZHAO T V,LI Y,LIU X,et al. ATP release drives heightened immune responses associated with hypertension [J]. *Sci Immunol*, 2019, 4(36):eaau6426.

[33] KOMALAVILAS P,LUO W,GUTH C M,et al. Vascular surgical stretch injury leads to activation of P2X7 receptors and impaired endothelial function[J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e188069.

[34] CLAPP C,DIAZ-LEZAMA N,ADAN-CASTRO E,et al. Pharmacological blockade of the P2X7 receptor reverses retinal damage in a rat model of type 1 diabetes[J]. *Acta Diabetol*, 2019, 56(9): 1031-1036.

[35] PORTILLO J C,LOPEZ C Y,DUBYAK G R,et al. Ligation of CD40 in human muller cells induces P2X7 receptor-dependent death of retinal endothelial cells[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(14):6278-6286.

[36] SHIBATA M,ISHIZAKI E,ZHANG T,et al. Purinergic vasotoxicity: role of the pore/oxidant/K(ATP) channel/Ca(2+) pathway in P2X(7)-induced cell death in retinal capillaries [J]. *Vision (Basel)*, 2018, 2(3):25.

[37] JI X,NAITO Y,WENG H,et al. P2X7 deficiency attenuates hypertension and renal injury in deoxycorticosterone acetate-salt hypertension[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 303(8):1207-1215.

[38] MENZIES R I,HOWARTH A R,UNWIN R J,et al. Inhibition of the purinergic P2X7 receptor improves renal perfusion in angiotensin- II-infused rats[J]. *Kidney Int*, 2015, 88(5):1079-1087.

[39] ZHOU J,ZHOU Z,LIU X,et al. P2X7 receptor-mediated inflammation in cardiovascular disease[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:654425.

(收稿日期:2024-06-04 修回日期:2024-12-04)
(编辑:张芃捷)

(上接第 743 页)

[48] DE VISSER K E,JOYCE J A. The evolving tumor microenvironment: from cancer initiation to metastatic outgrowth[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3):374-403.

[49] WANG J J,LEI K F,HAN F. Tumor microenvironment: recent advances in various cancer treatments[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(12):3855-3864.

[50] HE Y,XIANG J,LI Y,et al. PES1 is a biomarker of head and neck squamous cell carcinoma and is associated with the tumor microenvironment[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(11):12622-12638.

[51] MA N,HUA R,YANG Y,et al. PES1 reduces CD8⁺ T cell infiltration and immunotherapy sensitivity via interrupting ILF3-IL15 complex in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Biomed Sci*, 2023, 30(1):20.

[52] LI D,YAO C,DING Z,et al. Pescadillo ribosomal biogenesis factor 1 reduction suppresses tumour growth and renders chemosensitivity of head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(5):5703-5717.

[53] LI H,GAO L,KANG X,et al. RPS24 is associated with a poor prognosis and immune infiltration in hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(1):806.

[54] XING H,JIANG X,YANG C,et al. High expression of RPL27A predicts poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *World J Surg Oncol*, 2023, 21(1):209.

[55] HU Y,LIU Y,MA C,et al. MRPL12 acts as a novel prognostic biomarker involved in immune cell infiltration and tumor progression of lung adenocarcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2762.

[56] WEI D,SUN D,SIRERA R,et al. Overexpression of MRPL19 in predicting poor prognosis and promoting the development of lung adenocarcinoma[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2023, 12(7):1517-1538.

(收稿日期:2024-07-10 修回日期:2024-10-16)
(编辑:袁皓伟)