心血管系统的三磷酸腺苷受体

梅　林综述　郭丽君　高　炜审校

【摘要】 嘌呤受体(purinergic receptor)根据配体的不同分为腺苷受体(P1 受体)和三磷酸腺苷(ATP)受体(P2 受体)。P2 受体在心血管系统广泛分布,在调节血管张力,介导动脉粥样硬化,心肌缺血预适应,维持心肌舒缩功能和凝血功能中起着重要作用。

【关键词】 嘌呤受体;三磷酸腺苷受体;腺苷受体

嘌呤受体于 1978 年被发现,根据其天然配体的不同分为腺苷受体(P1 受体)和三磷酸腺苷(ATP)受体(P2 受体)。P1 受体调节心脏收缩、心电传导和血管张力,介导缺血预适应以及减轻再灌注损伤。P2 受体亚型 $P2X_{1-7}$ 均已克隆成功,由 3 个相同的亚单位组成,每个亚单位有 2 个疏水的跨膜结构域。P2X 受体属于离子通道受体,与 Na^+、K^+、Ca^{2+} 通道偶联。P2Y 已克隆出 13 种亚型,其中 8 种存在于哺乳动物体内。P2X 和 P2Y 受体的结构见图 1。P2 受体在心血管系统中分布广泛,尤其在心肌细胞、血管内皮和血小板高表达,具有重要的生理作用,包括调节血管舒缩,介导动脉粥样硬化、心肌保护和调节凝血功能。

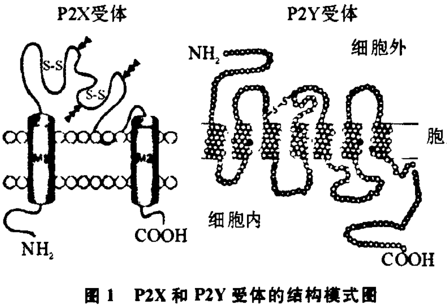

图 1　P2X 和 P2Y 受体的结构模式图

1　P2 受体在心血管系统的分布和功能

1.1　P2 受体在心血管系统的分布

最初发现 P2 受体在大脑及神经系统中表达,故认为 P2 受体对心血管系统的调节作用主要依赖于神经功能活动。近年来发现,心肌细胞表达多种 P2X 受体。P2Y 受体在心肌的表达随物种和发育阶段的不同而有差异。乳鼠心肌细胞胞浆存在 $P2Y_{1,2,4,6}$ 受体 mRNA,其中 $P2Y_6$ 和 $P2Y_1$ 受体表达比较多;小鼠心肌 $P2Y_2$ 和 $P2Y_4$ 受体表达最为丰富;成人心肌细胞 $P2Y_1$ 受体高表达,却缺乏 $P2Y_4$ 受体。成人心肌细胞中共同表达 $P2Y_2$ 和 $P2Y_{11}$,它们可能参与了正性肌力作用[1]。研究发现,人心力衰竭细胞上共有 8 种 P2Y 和 7 种 P2X 受体 mRNA 表达,但未在蛋白水平得到证实[2]。

P2X 和 P2Y 受体在血管平滑肌和血管内皮上都有高表达。定量分析方法证明,$P2X_1$ 受体 mRNA 主要分布在血管平滑肌。在肠系膜动脉,$P2X_1$ 受体能介导神经源性血管收缩;在肾血管,$P2X_1$ 受体可以调节入球小动脉的收缩,从而调节肾小球滤过压。有实验证明三磷酸尿苷(UTP)敏感的 $P2Y_2$ 受体和二磷酸尿苷(UDP)敏感的 $P2Y_6$ 受体介导了血管的收缩效应,如用核苷酸酶(NTPDase)降解 UTP 则减弱了此效应。二磷酸腺苷(ADP)除通过 $P2Y_{12}$ 受体介导血小板聚集外,还可以激动平滑肌 $P2Y_{12}$ 受体引起血管收缩,加强凝血效应[3]。

1.2　P2 受体与血管功能调节

血管内皮可以释放核苷酸,作用于自身 P2 受体,调节血管张力和结构重塑。ATP 能激动血管内皮 P2 受体引起一氧化氮(NO)释放,引起血管舒张,但哪些亚型受体参与了此过程尚不清楚。Guns 等[4]的试验显示,$P2Y_1$,$P2Y_2$ 和 $P2Y_6$ 受体可能介导 ADP、ATP 和 UDP 引起的血管舒张,

作者单位:100191　北京大学第三医院心血管内科

万方数据

此作用可被 NO 合成酶抑制剂所拮抗。在 $P2Y_2^{-/-}$ 基因敲除小鼠，ADP、UDP 和 UTP 仍可引起胸主动脉的收缩与舒张，但 ATP 的舒血管作用却大大减弱，提示 ATP 可能通过 $P2Y_2$ 受体引起血管舒张[5]。$P2X_1$ 受体分布肾小球入球小动脉，ATP 在肾脏内局部释放可以改善肾灌注，而 $P2X_1$ 基因敲除小鼠失去了这种灌注调节，提示 $P2X_1$ 在调节肾小球滤过压中具有重要作用。

P2 受体在不同器官血管上的表达及生物学效应存在明显差异，即使在同一器官不同直径的血管上，P2 受体的表达和作用也有所不同。肺动脉张力的调节主要依赖 P2Y 受体。在大中动脉，ATP 和 ADP 的舒血管作用比 UTP 或 UDP 强；而在阻力血管，两者作用相当。在阻力血管，$P2Y_2$ 受体介导的舒张作用依赖于内皮的完整性；但在大中动脉却不依赖 NO 和内皮[6]。这可能与不同大小的血管受到不同 P2Y 受体亚型的调节，以及各种 P2Y 亚型所偶联的信号各不相同有关。

血管剪切力可引起内皮大量释放 ATP 或 UTP，引起血管收缩，并调节肌肉等器官生理和病生理条件下的血流分配，这里既有 P2Y 受体，也有 P2X 受体的参与。一种可能的机制就是 ATP 作用于 P2X 受体释放 NO，从而引起血管重构，产生适应性的结构变化。$P2X_4^{-/-}$ 基因敲除小鼠缺乏内皮调节能力，不能引起 Ca^{2+} 内流以及 NO 产生；因此，$P2X_4^{-/-}$ 小鼠血管舒张能力下降，从而引起高血压。正常情况下，持续的高血流灌注可通过 NO 调节引起血管扩张，从而能更好地对靶器官供血；而 $P2X_4^{-/-}$ 小鼠血管不能适应这种血流改变引起的生理性重构[7]。

2 P2 受体参与心血管系统疾病

2.1 P2 受体与动脉粥样硬化

在动脉粥样硬化的发展过程中，内皮、炎症细胞及炎症因子起到重要作用。细胞外核苷酸调节内皮和炎症细胞活动，可能参与动脉粥样硬化的病理生理过程，包括平滑肌细胞增殖、炎症反应和血小板聚集等各个环节。

P2 受体在巨噬细胞和 T 淋巴细胞上高表达，介导了单核细胞分化成巨噬细胞和树突细胞。$P2X_7$ 调节 T 淋巴细胞有丝分裂，抑制其凋亡；引起白介素-1，肿瘤坏死因子和黏附因子释放，促进淋巴细胞与内皮细胞结合。$P2Y_2$ 受体能增强巨噬细胞的氧化作用，可能参与了炎症细胞引起的血管损伤。另外，敲除 $P2Y_1$ 受体可以缩小小鼠动脉粥样斑块的面积，但这种保护作用是通过抗血小板效应还是抑制内皮炎症过程，还需要进一步研究[8]。

内皮细胞损伤可释放 ATP 和腺苷，既可以引起 NO 释放，抑制炎症反应，同时也引起内皮增生、平滑肌细胞迁移、凋亡或激活单核巨噬细胞浸润。细胞外核苷酸激动 $P2Y_2$ 受体，上调包括血管细胞黏附因子 1(VCAM-1)在内的多种黏附因子表达，使单核巨噬细胞参与冠状动脉炎症反应。UTP 激动 $P2Y_2$ 受体可引起细胞内 Ca^{2+} 升高，诱导平滑肌有丝分裂和血管内膜增生，同时上调平滑肌骨桥蛋白(osteopontin)表达。对心肌梗死患者的研究也发现，$P2Y_{11}$ 受体基因多态性与体内 C 反应蛋白水平密切相关，推测 $P2Y_{11}$ 受体可能与炎症引起的心肌梗死发病相关[9]。由此可见，P2Y 受体通过多种途径加速了动脉粥样硬化。

ATP 和 ADP 在体内进一步降解产生腺苷，作用于 P1 受体引起平滑肌舒张。ATP、ADP、腺苷和 NTPDase 之间的平衡，精确地调节着内环境平衡。内皮损伤时其对 ATP 敏感下降，ATP 水平适应性升高。长期的 ATP 释放会加重动脉粥样硬化。证据之一就是冠状动脉成形术后 14 d 内，平滑肌细胞增殖和凋亡达到高峰，而 ADP 受体抑制剂可以抑制平滑肌增生，显著减少支架治疗术后的再狭窄发生。

2.2 P2 受体参与心肌缺血

P2 受体介导血管活性物质释放，诱导心肌缺血预适应，减轻心肌缺血损伤。当电刺激，缺血和负荷增加等情况下，ATP 水平会显著增加。缺血再灌注损伤可以破坏冠脉微循环，引起心肌水肿，而 ATP 可以起到保护微循环的作用[10]。

Erlinge 等[11] 实验证实，阻断猪冠脉血流可引起 UTP 释放增加，继而引发血管舒张，加强心肌自律性。用 UTP 预处理心肌可以降低缺氧损伤，保持细胞内 ATP 水平并减少心肌细胞凋亡。在体研究也证实，结扎冠状动脉前用 UTP 预处

万方数据

理可以减少心肌损伤，缩小梗死面积，抑制室壁变薄，较好地保存了缩短分数；但 UDP 和 ATP 却无此作用。UTP 的心肌保护作用可能与其激动 $P2Y_2$ 受体，介导 ERK1/2 信号通路或通过第二信使抑制心肌重构有关[12]。Wihlborg 等[1]观察 64 例 ST 段抬高心肌梗死患者体内 UTP 水平显著升高，仅有心绞痛或非 ST 段抬高心肌梗死的患者 UTP 水平和对照组相近。UTP 的释放是心肌坏死的标志，还是一种缺血后的代偿机制尚难以判断。实验证明，心肌缺血时 UTP 的释放可以起到心肌保护作用，而 ATP、ADP 单独或协同肿瘤坏死因子 α(TNF-α)均可以加重心肌梗死后的心肌凋亡和坏死，加速心力衰竭过程；相反，UTP 和 UDP 可以完全拮抗这种作用。因此，推测以 UTP 敏感的 P2Y 受体为靶点，开发新的 P2Y 受体激动剂治疗心肌梗死具有潜在希望[13]。

2.3　P2 受体与心力衰竭

在心力衰竭病生理过程中，嘌呤信号发生了改变，嘌呤受体的正性肌力作用降低。$P2X_1$、$P2Y_2$ 和 $P2X_6$ 受体 mRNA 在心力衰竭时表达升高，而相应 Ca^{2+} 效应下降，心肌收缩力下降。ATP 和去甲肾上腺素的共释放特性提示，ATP 可能参与了心力衰竭时亢进的交感神经活性。它们通过 cAMP 通路引起正性肌力效应；在体液调节水平，ATP 可以改善缺血，减少恶性心律失常及免疫炎症反应。在 $P2Y_2$ 或 $P2Y_4$ 受体激动剂作用下，电刺激心肌细胞可以使收缩力增加 52%，类似于异丙肾上腺素的正性肌力作用[1]。应用 $P2Y_6$ 受体拮抗剂和磷脂酶 C 抑制剂可以阻断 UTP 和 UDP 诱发的变力效应。值得注意的是，UTP 在增加心肌收缩力的同时也可引起心肌肥厚，这部分地解释了心肌肥厚的原因。$P2X_4$ 受体也参与心力衰竭过程。二甲基硫三磷酸腺苷(2MeSATP)可通过 $P2X_4$ 受体介导，增加心肌收缩力和心输出量。将人 $P2X_4$ 受体基因转入小鼠心脏，使其过表达，子一代小鼠心肌收缩和舒张能力加强，心输出量显著增加；子二代小鼠心肌对 2MeSATP 的反应性明显增强，但心率和心肌耗氧量并不增加[14]。Calsequesrein(CSQ)转基因心力衰竭小鼠能自发地出现心肌肥大、心力衰竭和过早衰老；但如果同时过表达 $P2X_4$ 受体和 CSQ，则 CSQ/$P2X_4$ 小鼠心肌肥大减轻、(受体下调被抑制，小鼠寿命延长 2 倍[15]。此外，desmin 基因敲除($Des^{-/-}$)心力衰竭小鼠 $P2Y_{11}$ 受体下调，推测可能与 β 肾上腺素受体在心力衰竭时下调的机制类似[16]。ATP 还可协同其他因子，如 TNFα 参与细胞凋亡，但有关 ATP 受体和凋亡的关系还不明确。

3　结　语

嘌呤受体，尤其是 P2 受体，对心血管系统具有重要作用。P2 受体、腺苷受体和胞外核苷酸酶一起组成的嘌呤信号受体系统，精确地调节心血管系统的内稳态，并参与了包括心肌缺血、心力衰竭、血管舒张、动脉粥样硬化和血小板聚集在内的多种病生理过程。因此，深入了解 P2 受体的功能特性，以及其药理特性，不仅有助于认识心血管系统的功能，而且对预防和治疗心血管疾病也有重要意义。进一步的研究核苷酸的释放机制、P2 受体和腺苷受体之间的交互作用、不同受体亚型的功能特性、开发更特异的工具药物以及使用包括 RNA 干扰在内的新技术将帮助我们进一步认识 P2 受体。

参　考　文　献

[1] Wihlborg AK, Balogh J, Wand LW et al. Positive inotropic effects by uridine triphosphate(UTP) and uridine diphosphate(UDP) via $P2Y_2$ and $P2Y_6$ receptor on cardiomyocytes and release of UTP in man during myocardial infarction[J]. Cir Res, 2006, 98(7): 970-976.

[2] Banfi C, Ferrario S, Vincenti OD et al. P2 receptor in human heart: Upregulation of $P2X_6$ in patients undergoing heart transplantation, interaction with TNFα and potential role in myocardial cell death[J]. J Mol Cell Cardiol, 2005, 39(6): 929-939.

[3] Erlinge D, Burnstock G. P2 receptors in cardiovascular regulation and disease[J]. Purinergic Signalling, 2008, 4(1): 1-20.

[4] Guns PJ, Korda A, Crauweks HM, et al. Pharmacological characterization of nucleotide P2Y receptors on endothelial cells of the mouse aorta[J]. Br J Pharmacol, 2005, 146(2): 288-295.

[5] Guns PJ, Assche TV, Fransen P, et al. Endothelium-dependent relaxation evoked by ATP and UTP in the aorta of P2Y2-deficient mice[J]. Br J Pharmacol, 2006, 147

万方数据

(5): 569-574.

[6] Konduri GG, Bakhutashvili I, Frenn R, et al. P2Y purine receptor responses and expression in the pulmonary circulation of juvenile rabbits[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004, 287(1): H157-H164.

[7] Yamamoto K, Sokabe T, Matsumoto T et al. Impaired flow-dependent control of vascular tone and remodeling in P2X4-deficient mice [J]. Nat Med, 2006, 12 (1): 133-137.

[8] Hechler B, Freund M, Ravanat C, et al. Reduced atherosclerotic lesions in P2Y1/apolipoprotein E double-knockout mice: the contribution of non-hematopoietic-derived P2Y1 receptors. Circulation, 2008, 118(7): 754-763.

[9] Amisten S, Melander O, Wihlborg AK et al. Increased risk of acute myocardial infarction and elevated levels of C-reactive protein in carriers of the Thr-87 variant of the ATP receptor $P2Y_{11}$ [J]. Eur Heart J, 2006, 28(1): 13-18.

[10] Gunduz D, Kasseckert SA, Hartel FV et al. Accumulation of extracellular ATP protects against acute reperfusion injury in rat heart endothelial cells[J]. Cardiovasc Res, 2006, 71(4): 764-773.

[11] Erlinge D, Harnek J, Heusden CV, et al. Uridine trisphosphate(UTP) is released during cardiac ischemia[J]. Int J Cardiol, 2005, 100(3): 427-433.

[12] Yitzhaki S, Shainberg A, Cheporko Y, et al. Uriding-5'-triphosphate(UTP) reduces infarct size and improves rat heart function after myocardial infarct[J]. Biochem Pharmol, 2006, 72(8): 949-955.

[13] Mazzola A, Amoruso E, Beltrami E, et al. Opposite effects of uracil and adenine nucleotides on the survival of murine cardiomyocytes[J]. J Cell Mol Med, 2008, 12 (2): 522-536.

[14] Hu B, Mei QB, Yao XJ, et al. A Novel contractile phenotype with cardiac transgenic expression of human P2X4 receptor[J]. FASB J, 2001, 15(14): 2739-2741.

[15] Yang A, Sonin D, Jones L, et al. A beneficial role of cardiac P2X4 receptors in heart failure: rescue of the calsequestrin overexpression model of cardiomyopathy[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004, 287 (3): H1096-H1103.

[16] Balogh J, Wihlborg AK, Isackson H et al. Phospholipase C and cAMP-dependent positive inotropic effect of ATP in mouse cardiomyocytes via P2Y11-like receptor[J]. J Mol Cell Cardiol, 2005, 39(2):223-230.

(收稿:2008-11-28　修回:2008-12-09)

(本文编辑:丁媛媛)

(上接第 3 页)

参考文献

[1] Long D, Lee R, Williams P, et al. Potent effect of target structure on microRNA function[J]. Nat Struct Mol Biol, 2007, 14(4): 287-294.

[2] Zhao Y, Samal E, Srivastava D. Serum response factor regulates a muscle-specific microRNA that targets Hand2 during cardiogenesis [J]. Nature, 2005, 436 (7048): 214-220.

[3] Zhao Y, Ransom JF, Li A, et al. Dysregulation of cardiogenesis, cardiac conduction, and cell cycle in mice lacking miRNA-1-2[J]. Cell, 2007, 129(2):303-317.

[4] Care A, Catalucci D, Felicetti F, et al. MicroRNA-133 controls cardiac hypertrophy[J]. Nat Med, 2007, 13(5): 613-618.

[5] van Rooij E, Sutherland LB, Liu N, et al. A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(48):18255-18260.

[6] Sayed D, Hong C, Chen IY, et al. MicroRNAs play an essential role in the development of cardiac hypertrophy [J]. Circ Res, 2007, 100(3):416-424.

[7] Cheng Y, Ji R, Yue J, et al. MicroRNAs are aberrantly expressed in hypertrophic heart: do they play a role in cardiac hypertrophy? [J]. Am J Pathol, 2007, 170 (6): 1831-1840.

[8] Tatsuguchi M, Seok HY, Callis TE, et al. Expression of microRNAs is dynamically regulated during cardiomyocyte hypertrophy [J]. J Mol Cell Cardiol, 2007, 42 (6): 1137-1141.

[9] van Rooij E, Sutherland LB, Qi X, et al. Control of stress-dependent cardiac growth and gene expression by a microRNA [J]. Science, 2007, 316(5824):575-579.

[10] Yang B, Lin H, Xiao J, et al. The muscle-specific microRNA miRNA-1 regulates cardiac arrhythmogenic potential by targeting GJA1 and KCNJ2[J]. Nat Med, 2007, 13 (4):486-491.

[11] Xiao J, Luo X, Lin H, et al. MicroRNA miRNA-133 represses HERG K^+ channel expression contributing to QT prolongation in diabetic hearts[J]. J Biol Chem, 2007, 282 (17):12363-12367.

(收稿:2008-03-03　修回:2008-09-22)

(本文编辑:金谷英)

万方数据