



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.10.021

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.10.021>

· 继续教育园地 ·

2 型嘌呤能离子通道型受体 7 在血液肿瘤中的研究进展

张小慧 姚倩 刘淑媚 金建君 席亚明

[摘要] 血液肿瘤是最常见的恶性肿瘤之一,其发生、发展机制及治疗备受关注。2 型嘌呤能离子通道型受体 7(P2X7R)通过调节细胞活性变化诱导人体生理病理过程。P2X7R 及其多态性、剪切变体与多种血液肿瘤易感性、侵袭转移、治疗及预后相关,其结构、功能及在血液肿瘤中的研究有助于阐明血液肿瘤新的发病机制,是新型潜在治疗靶点及预后标志物,可为早期治疗提供新策略。本文对 P2X7R 在血液肿瘤中的研究进展及其异常表达与白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤的关系进行综述。

[关键词] 2 型嘌呤能离子通道型受体 7; 血液肿瘤; 机制

[中图分类号] R552

[文献标识码] A

2 型嘌呤能受体(P2R)是由胞外核苷酸激活并参与细胞信号转导的一类膜受体,分为 P2XR 和 P2YR,其中 P2XR 共有 7 个成员(P2XR 1-7),2 型嘌呤能离子通道型受体 7(P2X7R)是研究最广泛、最有意义的受体之一^[1],其激活后参与体内多种生理、病理过程,如细胞增殖或死亡、炎症及免疫反应、瘤变等。P2X7R 广泛表达于肿瘤细胞且与肿瘤发病机制关系密切,基于此开展了许多 P2X7R 机制及其与肿瘤发生发展关系的研究,旨在为肿瘤治疗提供新靶标及思路。本文就 P2X7R 在白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤(MM)中的研究进展作一综述。

一、P2X7R

1. 基本结构特征:人 P2X7R 基因位于 12 号染色体长臂(12q24.31)邻近 P2X4R 基因(12q24.32)并编码与其相似膜受体,P2X7R 由类似 P2X4R 基因与基于锌配体的半胱氨酸结构域(ZCD)编码的外显子融合形成,是 3 个蛋白质亚基组成的复合物,每个亚基包含两个跨膜结构域(TM1 和 TM2),各结构域由含 ATP 结合位点的细胞外环连接,联合细胞质侧的短 N 末端和长 C 末端组成其基本结构^[1]。

人 P2X7R 基因具有单核苷酸多态性(SNP),可产生剪切变体 P2X7R A-J 并影响 P2X7R 活性致其功能获得或丧失(LOF)。无功能性 P2X7R(nP2X7R)是一种独特形式,表达于肿瘤细胞内并参与支持细胞存活的信号通路^[2]。

2. 基本功能:P2X7R 是胞外 ATP(eATP)门控的非选择性阳离子通道受体,几乎表达于所有细胞类型诱导 K⁺、Na⁺、Ca²⁺跨膜及免疫应答。P2X7R 激活后表现双极效应,诱导细胞增殖或死亡取决于细胞类型、ATP 浓度及刺激时间等因素^[3]。低浓度 eATP 短期刺激可导致膜去极化及阳离子通道开放,允许 Na⁺、Ca²⁺流入并驱动 K⁺流出,诱导免疫抑制及细胞增殖;而高浓度

eATP 持续刺激可迅速打开高渗透性膜孔,允许胞外分子质量高达 900Da 的蛋白质通过,发挥细胞毒性作用,作为肿瘤治疗潜在的药物输送通道并发挥抗肿瘤免疫性^[1,4]。

P2X7R 与蛋白激酶 B(AKT)、缺氧诱导因子(HIF)-1 α 、细胞外调节蛋白激酶(ERK)等细胞内生长途径有关,可促进细胞自噬,驱动肿瘤细胞免疫原性死亡。理论上肿瘤微环境(TME)中高浓度 eATP 足以激活 P2X7R 大孔触发细胞死亡,但事实是肿瘤长期存活并进展。猜测可能是肿瘤细胞上 nP2X7R 仅表现离子通道特性和营养作用而无法形成功能性孔驱动细胞死亡^[2]。P2X7R 的持续激活促进基质金属蛋白酶 2(MMP-2)释放,导致肿瘤细胞 P2X7R 离子通道及大孔活性消失,不能发挥细胞毒性作用诱导细胞死亡^[3]。也可激活 PI3K/AKT 途径上调重要细胞周期蛋白和 MMP 的表达,促进正常细胞异变,加速肿瘤进展。另外,P2X7R 可通过促进分泌血管内皮生长因子(VEGF)或参与 MAPK 信号通路增强血管网络的生成,增加肿瘤侵袭和迁移^[5]。综上,P2X7R 作为 TME 组成的关键决定因素,在肿瘤发生发展中发挥重要作用。

二、P2X7R 在白血病中的研究

1989 年学者发现慢性 B 淋巴细胞白血病(B-CLL)细胞表面高表达 P2X7R,eATP 将其激活后影响了细胞中离子分布状态^[6],首次证明 P2X7R 与肿瘤相关。之后发现 P2X7R 表达于多种白血病细胞且表达水平与谱系及分化程度相关,影响疾病发展及预后^[7]。

1. P2X7R 与白血病:当前研究对 P2X7R 与白血病发展关系有不同观点。Salvestrini 等^[8]提出 eATP 结合白血病细胞中高表达的 P2X7R 可能会负反馈调节 P2X7R 自身表达,在上调细胞生长和细胞周期相关负性基因表达的同时下调正性基因的表达,导致细胞周期停滞在 G0 期,白血病进展减慢。但越来越多证据表明 P2X7R 过表达与白血病不良临床结局相关。小儿急性白血病患者 P2X7R 表达高于正常人,化疗达完全缓解后明显降低,复发时再次升高,可将其作为预测预后的有效标记

作者单位:730000 兰州,兰州大学第一临床医学院(张小慧、姚倩、刘淑媚、金建君);兰州大学第一医院血液科(席亚明)

通讯作者:席亚明,E-mail:xiyaming02@163.com

物^[9]。P2X7R 在白血病患者尤其复发患者中的骨髓来源的肥大细胞(BMMC)中表达,表明 P2X7R 高表达预示预后不良。P2X7R 在 CLL 患者外周血中表达上调,介导 P2X7R/NLRP3 轴调节 B-CLL 微环境炎症状态,干扰造血细胞生长,且与 B-CLL 不良预后因素即 12 号染色体三体性有关,促进疾病进展及耐药^[10]。Feng 等^[7]研究证明 P2X7R 可促进 AML 进展,其介导的高嘌呤能信号传导影响造血干细胞(HSCs)存活和增殖,损害正常造血功能,降低体外形成集落及向体内移植的能力。近期,P2X7R 过表达模型显示其可通过上调 Pb3 激活同源盒蛋白 A9(HOXA9)/前 B 细胞白血病同源盒基因 3(PBX3)/髓性热带病毒整合位点 1(MEIS1)轴从而抑制混合谱系白血病基因重排的 AML(MLL-AML)细胞归巢、增加白血病干细胞(LSCs)数量并加速疾病进展^[11]。LSCs 对治疗药物的抵抗性使其不能完全被消除,促使疾病转变为复发难治。ATP/P2X7R 信号通路促进 LSCs 归巢及自我更新,维持增殖活性,是 AML 细胞增殖、HSCs 动员的必要条件,体内及体外实验均证明拮抗 P2X7R 可提高存活率,延长生存期,是消除 LSCs 的理想靶点,开发针对 ATP/P2X7R 信号通路的药物及方案可能是治疗 AML 的有效选择。

2. P2X7R SNP 与白血病:早期认为 P2X7R SNP 与 CLL 细胞逃避凋亡的能力及 AML 侵袭性相关,但一篇 Meta 分析研究了多种遗传模型(等位基因、显性和隐性、纯合和杂合),均未发现其与癌症发生风险之间的关联性^[12]。Zhang 等^[13]系统分析大量临床病例得出 CLL 发生率和总体生存预后与 P2X7R SNP 无相关性,但亚组分析结果显示 P2X7R rs3751143 的遗传倾向与家族性 CLL 的发生风险增加存在一定关联。张凤等^[14]报道 P2X7R rs208294 突变 T>C 可降低急性白血病患者风险,杂合突变较纯合突变更显著。P2X7R SNP 与白血病相关程度还需大样本研究证明。

3. P2X7R 剪切变体与白血病:Pegoraro 等^[15]研究发现初诊 AML 患者 P2X7RA 和 P2X7RB 的 mRNA 水平显著高于骨髓增生异常综合征(MDS),提示两种剪切变体表达水平与疾病进展正相关。P2X7RA 可增强柔红霉素(DNR)的细胞摄取及毒性,P2X7RB 则保护细胞免受 DNR 介导的细胞死亡,DNR 靶向 AML 细胞可降低 P2X7RA 并增加 P2X7RB 的表达,治疗缓解时两者均显著降低,P2X7RA 和 P2X7RB 的差异表达预示着疾病的复发,提示 P2X7R 亚型水平变化可有效预测化学治疗反应。DNR 联合 P2X7R 拮抗剂治疗 AML 较单用 DNR 可显著降低 P2X7RA 和 P2X7RB、癌基因 *c-myc* 水平,故该研究推荐早期使用 DNR 消除表达 P2X7RA 的白血病细胞以促进疾病消退,再使用 P2X7R 拮抗剂针对性治疗耐药且过表达 P2X7RB 的白血病细胞以维持治疗效应。Lecciso 等^[16]认为 P2X7R 可被 DNR 治疗后 AML 小鼠的垂死白血病细胞释放的 ATP 激活,增加 DC 及表达免疫检查点抑制剂的 Treg 数量,促进免疫抑制微环境的创建及疾病进展。Wells 等^[17]证实了以上结果,并发现 DNR 通过上调 DC 中吡啶胺 2,3-双加氧酶 1(IDO1)水平促进 Treg 分化及免疫抑制状态维持,证明 P2X7R 介导 MDS 向 AML 转化并标志预后不良。

三、P2X7R 在淋巴瘤中的研究

P2X7R 广泛存在于 T、B 淋巴瘤细胞中,但目前 P2X7R 与淋巴瘤关系的研究较少。相关研究发现,P2X7R 表达促进小鼠

P388D1 淋巴瘤细胞向周围淋巴结转移且转移概率与受体水平正相关,T 复合多肽 1(TCP-1)是表达于转移淋巴结中的 P2X7R 新型下游信号分子,两者均可作为抗淋巴瘤转移的新型靶标^[18]。干燥综合征(SS)可能并发粘膜相关淋巴样组织非霍奇金淋巴瘤(MNLT-FHL)。Baldini 等^[19]发现 SS 患者早期腺体活检标本中 P2X7R-NLRP3 轴表达增强对 MALT-FHL 发生有预测性,P2X7R 激活 NLRP3 炎性小体后刺激 IL-18 产生可能促进 SS 相关淋巴瘤的发生。P2X7R-NLRP3 可作为 SS 相关淋巴瘤及淋巴细胞增生疾病进展为淋巴瘤的有效预测标志物及治疗靶点。

四、P2X7R 在 MM 中的研究

1. P2X7R 及其多态性与 MM:最早在 2010 年一项研究发现 eATP 激活 MM 细胞表面 P2X7R 后诱导人 RPMI-8226 细胞表面分子 CD23⁺ 和趋化因子 CRCL16 脱落,两种分子脱落均可能影响疾病发展^[20]。而 Agrawal 等^[21]研究认为 P2X7R 激活后不促进 RPMI-8226 细胞凋亡,仅降低细胞活力并诱导生长周期停滞,但体内多种细胞生长途径促使停滞状态短期内解除,使得细胞恢复生长、疾病进展。P2X7R 激活也可能诱导亚基调节并促进 RPMI-8226 细胞增殖,使得疾病不易控制。

P2X7R SNP 对 MM 的影响有待进一步研究。Panesha 等^[22]研究结果发现 P2X7R SNP 1513 A→C 与 MM 预后和生存率无关。Vangsted 等^[23]发现 P2X7R LOF 与 MM 发生风险增加有关,而 MM 相关溶骨性骨病与 P2X7R 任何 SNP 均无关。P2X7R LOF 可降低骨密度,增加骨折和发展为骨髓瘤的风险,是 MM 的新型预后标志物,但还需对其他多态性进行全面研究。

2. P2X7R 与 MM 相关骨病:P2X7R 在成骨和破骨细胞之间的骨转化调节及人体骨量维持方面起重要作用,可促进破骨细胞分化,故拮抗 P2X7R 可缓解 MM 相关骨痛,但有研究发现敲除小鼠 P2X7R 基因可导致癌性疼痛加剧,这两种矛盾结果可能取决于研究模型、P2X7R 抑制时间及多态性等因素影响,具体机制有待进一步研究^[24]。硼替佐米是 MM 一线治疗选择,可上调并激活神经胶质细胞表面的 P2X7R,促进多种炎症因子 IL-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 产生及小胶质细胞 P38 磷酸化,诱导周围神经病变引起神经性疼痛^[25]。靶向 P2X7R 可抑制炎症细胞因子分泌至 TME,减轻疼痛及硼替佐米治疗不良反应,是 MM 相关骨病有前景的治疗靶点。

五、小结

随着对 P2X7R 结构及功能研究的日益完善,其与血液肿瘤的密切关系也得到证实。目前 P2X7R 调节细胞增殖或死亡的机制仍未完全清楚,在肿瘤发生发展中的作用也存在争议,有待进一步研究。P2X7R 剪切变体及多态性的相关研究并不全面,进一步探索以发现更多 P2X7R 及嘌呤代谢通路与血液肿瘤及 TME 有关的机制十分必要,可能为血液肿瘤提供新型预后标志物及有效的治疗手段。靶向 P2X7R 已在多种实体肿瘤模型及临床试验中表现出治疗潜力,但血液肿瘤临床研究仍较少,需要更深入的研究为治疗提供依据。

参考文献

- [1] Di Virgilio F, Jiang LH, Roger S, et al. Structure, function and techniques of investigation of the P2X7 receptor (P2X7R) in mammalian cells[J]. Methods Enzymol, 2019, 629:115-150.



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.10.022
http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.10.022

· 继续教育园地 ·

肝硬化自发性门体分流的临床特征及治疗进展

高志畅 刘长江 王明辉

[摘要] 自发性门体分流(SPSS)在肝硬化患者中患病率高,其在不充分代偿门静脉高压的同时减少了肝脏血流灌注,这将对肝硬化患者的转归产生重要影响。本文将从 SPSS 的分型、患病率、病理生理机制、SPSS 与肝硬化其他临床失代偿事件的关系及治疗进展等方面进行综述。

[关键词] 肝硬化; 门静脉高压; 自发性门体分流; 肝性脑病

[中图分类号] R575.2 **[文献标识码]** A

自发性门体分流(SPSS)是在门静脉高压基础上自发形成的门静脉系统与腔静脉系统之间的静脉通道,理论上可降低门静脉压力的作用。然而 SPSS 是不充分的代偿,部分患者仍维持较高的门静脉压力并出现相关并发症;同时其减少了肝脏血流灌注,增加了并发症发生风险^[1-2]。近年来,CT 及 MRI 的发展促进了 SPSS 的诊断^[3]。随着肝移植(LT)和经颈静脉肝内

门腔静脉分流术(TIPS)更广泛的应用,SPSS 的影响亟待明确。本文将着重论述肝硬化合并 SPSS 的临床特征及其治疗进展。

一、SPSS 的分型及患病率

依据分流与中线或脾静脉和肠系膜上静脉汇合处的位置关系将 SPSS 分为左侧分流和右(或中央)侧分流,其常见类型及流入、流出道如表 1 所示^[4]。患病率方面,Nardelli 等^[5]回顾性分析了患者 CT 资料后发现,SPSS 患病率为 63.5%(141/222),其中 40 例(18.0%)分流道直径 ≥ 1 cm。目前一项大规模研究对 1729 例肝硬化患者的 CT/MRI 资料进行分析,结果

作者单位:261042 山东潍坊,潍坊医学院临床医学院(高志畅);山东省第二人民医院(刘长江);中国人民解放军第九〇医院(王明辉)
通讯作者:刘长江,E-mail:cjliu@sina.com

- [2] Gilbert SM, Oliphant CJ, Hassan S, et al. ATP in the tumour microenvironment drives expression of nP2X7, a key mediator of cancer cell survival[J]. *Oncogene*, 2019, 38(2):194-208.
- [3] Young CNJ, Chira N, Róg J, et al. Sustained activation of P2X7 induces MMP-2-evoked cleavage and functional purinoceptor inhibition[J]. *J Mol Cell Biol*, 2018, 10(3):229-242.
- [4] Harkat M, Peverini L, Cerdan AH, et al. On the permeation of large organic cations through the pore of ATP-gated P2X receptors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(19):E3786-E3795.
- [5] Fang J, Chen X, Wang S, et al. The expression of P2X7 receptors in EPCs and their potential role in the targeting of EPCs to brain gliomas[J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(4):498-510.
- [6] Wiley JS, Dubyak GR. Extracellular adenosine triphosphate increases cation permeability of chronic lymphocytic leukemic lymphocytes[J]. *Blood*, 1989, 73(5):1316-1323.
- [7] Feng W, Yang F, Wang R, et al. High Level P2X7-Mediated Signaling Impairs Function of Hematopoietic Stem/Progenitor Cells[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2016, 12(3):305-314.
- [8] Salvestrini V, Zini R, Rossi L, et al. Purinergic signaling inhibits human acute myeloblastic leukemia cell proliferation, migration, and engraftment in immunodeficient mice[J]. *Blood*, 2012, 119(1):217-226.
- [9] Chong JH, Zheng GG, Zhu XF, et al. Abnormal expression of P2X family receptors in Chinese pediatric acute leukemias[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 391(1):498-504.
- [10] Salaro E, Rambaldi A, Falzoni S, et al. Involvement of the P2X7-NLRP3 axis in leukemic cell proliferation and death[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:26280.
- [11] Feng W, Yang X, Wang L, et al. P2X7 promotes the progression of MLL-AF9 induced acute myeloid leukemia by upregulation of Pbx3[J]. *Haematologica*, 2021, 106(5):1278-1289.
- [12] Wang BJ, Chen JY, Guan Y, et al. Predicted the P2RX7 rs3751143 polymorphism is associated with cancer risk: a meta-analysis and systematic review[J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(2):BSR20193877.
- [13] Zhang WJ, Zhu ZM. Association between the rs3751143 polymorphism of P2RX7 gene and chronic lymphocytic leukemia: A meta-analysis[J]. *Purinergic Signal*, 2020, 16(4):479-484.
- [14] 张凤, 付华音, 周华蓉, 等. 福建地区基因多态性与患急性白血病风险性病例-对照研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2021, 29(1):1-8.
- [15] Pegoraro A, Orioli E, De Marchi E, et al. Differential sensitivity of acute myeloid leukemia cells to daunorubicin depends on P2X7A versus P2X7B receptor expression. *Cell Death Dis*. 2020 Oct 18;11(10):876.
- [16] Lecciso M, Ocadlikova D, Sangaletti S, et al. ATP Release from Chemotherapy-Treated Dying Leukemia Cells Elicits an Immune Suppressive Effect by Increasing Regulatory T Cells and Tolerogenic Dendritic Cells[J]. *Front Immunol*, 2017, 8:1918.
- [17] Wells G, Kennedy PT, Dahal LN. Investigating the Role of Indoleamine 2,3-Dioxygenase in Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:651687.
- [18] Jiang X, Mao W, Yang Z, et al. Silencing P2X7 receptor downregulates the expression of TCP-1 involved in lymphoma lymphatic metastasis[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(39):42105-42117.
- [19] Baldini C, Santini E, Rossi C, et al. The P2X7 receptor-NLRP3 inflammasome complex predicts the development of non-Hodgkin's lymphoma in Sjogren's syndrome: a prospective, observational, single-centre study[J]. *J Intern Med*, 2017, 282(2):175-186.
- [20] Pupovac A, Foster CM, Sluyter R. Human P2X7 receptor activation induces the rapid shedding of CXCL16[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 432(4):626-631.
- [21] Agrawal A, Kruse LS, Vangstedt AJ, et al. Human P2X7 Receptor Causes Cycle Arrest in RPMI-8226 Myeloma Cells to Alter the Interaction with Osteoblasts and Osteoclasts[J]. *Cells*, 2020, 9(11):2341.
- [22] Paneesha S, Starczynski J, Pepper C, et al. The P2X7 receptor gene polymorphism 1513 A→C has no effect on clinical prognostic markers and survival in multiple myeloma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2006, 47(2):281-284.
- [23] Vangstedt AJ, Klausen TW, Gimsing P, et al. Genetic variants in the P2RX7 gene are associated with risk of multiple myeloma[J]. *Eur J Haematol*, 2014, 93(2):172-174.
- [24] Falk S, Appel CK, Bennedbaek HB, et al. Chronic high dose P2X7 receptor inhibition exacerbates cancer-induced bone pain[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 845:48-55.
- [25] Guo Y, Xu X, Huang J, et al. The Actions and Mechanisms of P2X7R and p38 MAPK Activation in Mediating Bortezomib-Induced Neuropathic Pain[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:8143754.

(收稿日期:2021-11-18)

(本文编辑:余晓曼)