

网络出版时间: 2025-06-30 13:47:43 网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20250629.2054.004>

P2X7R 在心肌重构中的作用

杨莎莎^{1,2} 综述 莫莉花^{1,2} 王辉波^{1,2} 审校

(¹ 三峡大学心血管病研究所, 宜昌 443003; ² 三峡大学第一临床医学院心内科, 宜昌 443003)

摘要 心血管疾病是全球最主要的死亡原因之一, 其中心肌重构是大多数心血管疾病发生发展的核心。嘌呤能配体门控离子通道 7 受体(P2X7R) 是嘌呤能受体家族成员之一, 它在免疫细胞、心肌平滑肌细胞和内皮细胞中表达, 在免疫系统调节、神经保护和炎症反应等相关的病理过程中起着重要作用。P2X7R 的激活在心肌重构中发挥重要作用, 包括心肌纤维化、心肌肥大及心力衰竭。因此, 该文对 P2X7R 的结构、功能特性以及其在心肌重构中的作用机制进行综述。

关键词 P2X7R; 心血管疾病; 心肌重构; 心肌纤维化; 心肌肥大; 心力衰竭

中图分类号 R 541

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2025)07-1359-06

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.07.028

在世界范围内, 心血管疾病仍是发病率和病死率最高的疾病之一^[1], 其病因复杂, 多种危险因素和病理机制都会导致该疾病的发生。研究^[2]表明, 炎症及其生物标志物是造成高血压、血脂紊乱、糖尿病以及心血管疾病的原因。许多促炎细胞因子与不同的心血管疾病有关, 包括心肌重构、心肌梗死、心力衰竭、心律失常等。其中, 心肌重构与心力衰竭的进展、心律失常的发生和心肌梗死幸存患者的不良预后有关^[3]。因此, 作用于促炎细胞因子是预防心肌重构以及防止心血管疾病进展的重要靶点。

1 心肌重构的概述

心肌重构是大多数心血管疾病的核心, 心肌肥大、心肌纤维化以及炎症反应是心肌重构的主要病理变化。心肌重构分为生理性(对生长、运动和妊娠的反应)和病理性(对炎症、缺血、缺血/再灌注损伤、生物力学应激、神经激素激活过多和后负荷过大的反应)^[4-5]。其中, 病理性心肌重构是指左室在响应心血管损伤和致病风险因素的情况下, 导致心脏基因表达改变以及引起心脏的分子、细胞和间质变化的过程, 是临床心力衰竭的前兆^[6]。

2 嘌呤能配体门控离子通道 7 受体(purinergic ligand-gated ion channel 7 receptor, P2X7R)的概述

嘌呤能离子型受体(purinergic ionotropic receptor, P2XR) 是一个古老的蛋白质家族, 在原始和高级生命形式中都有表达, 包括原生动物、藻类、扁虫、鱼类、鸟类和哺乳动物^[7], 其中 P2X7R 是嘌呤能受体家族成员之一^[8]。人类的 P2X7R 基因位于 12 号染色体(12q24.31)中, 由 13 个外显子组成。P2X7R 亚基包含 595 个氨基酸, 具有 1 个胞外结构域、2 个短螺旋跨膜结构域、1 个短的细胞内 N 末端结构域和 1 个细胞内 C 端结构域^[9]。P2X7R 的细胞外结构域包含 1 个三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)结合位点, 使得 ATP 成为 P2X7R 的天然递质^[10]。此外, P2X7R 是一个 ATP 门控阳离子通道, 它具有独特的双重功能。首先, 它被 ATP 激活, 形成非选择性阳离子通道, 允许钠、钾、钙和其他阳离子流过膜。其次, 在高浓度 ATP 的刺激下, P2X7R 能够在巨噬细胞中形成大范围的非选择性膜孔, 足以让分子量为 900 ku 的物质通过^[11]。然而, P2X7R 对 ATP 的亲和力低, 在生理情况下不受 ATP 含量的影响, 但在病理条件下, 受损的细胞向胞外释放大量的 ATP(充当损伤相关分子模式)来激活 P2X7R^[12]。激活的 P2X7R 介导广泛的细胞反应, 包括细胞因子和趋化因子的释放、细胞存活和分化、转录因子的激活和细胞凋亡^[7], 并且在免疫调节以及炎症反应相关的各种病理过程中发挥重要作用^[13]。其中, P2X7R 与 ATP 结合后可激活核苷酸

2025-03-16 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 82100270); 2023 年三峡大学
国家中医药管理局中药药理科研三级实验室开放基金课题(编号: 2023PTCM06)

作者简介: 杨莎莎, 女, 硕士研究生;

王辉波, 男, 博士, 硕士生导师, 通信作者, E-mail: wanghui-bo@ctgu.edu.cn

结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat related family pyrin domain containing 3, NLRP3) 依赖炎症小体, 触发大量炎症因子的释放^[14], 加剧炎症反应(图 1)。目前, 研究^[15]发现 P2X7R 介导的炎症与心血管疾病有关, 如心肌重构。因此, 进一步研究 P2X7R 在该疾病中的作用机制, 可能成为治疗或预防该疾病的治疗靶点。

3 P2X7R 与心肌重构

病理性心肌重构的常见原因包括机械刺激、氧化应激、炎症和神经体液激活。P2X7R 的激活通过调节炎症以触发各种炎性细胞因子的释放, 引起病理性心肌重构, 促进各种心血管疾病的发展^[3-16], 且病理性心肌重构发展为心力衰竭的结局是心血管疾病最主要的死亡原因^[17]。

3.1 心肌纤维化中的 P2X7R 心肌纤维化仍然是心肌重构发生发展中的重要原因之一。纤维化按病因和病理解剖学分类, 包括间质性纤维化、弥漫性纤维化以及替代纤维化。心脏成纤维细胞是决定心肌纤维化程度和质量的关键细胞成分。当发生心脏损伤和应激时, 促炎细胞因子和促纤维化因子会导致成纤维细胞被激活并转分化为肌成纤维细胞^[18]。

活化的成纤维细胞是心肌纤维化的中心细胞效应器, 是产生细胞外基质的主要细胞, 并且通过产生蛋白酶来促进基质重塑的调节。此外, 受损的心肌细胞还会释放与损伤相关的分子, 从而激活炎症, 最终导致纤维化^[19]。纤维化是修复受损组织和伤口的重要过程, 但它的过度积累会导致瘢痕形成以及器官功能障碍, 最终引起器官衰竭^[20]。已有研究^[21]表明 P2X7R 表达变化在心肌成纤维细胞活化过程中发挥着重要的作用。

P2X7R 在炎症和免疫中起关键作用, 且 P2X7R 激活与细胞因子释放、一氧化氮生成和细胞毒性有关。ATP 与 P2X7R 结合后的钾外排与 NLRP3 炎症小体生成以及白细胞介素 (interleukin, IL) -18、IL-1 β 分泌有关, 慢性 NLRP3 炎症小体激活可以通过产生 IL-1 β 和 IL-18 来促进纤维化^[22]。Tapia Cáceres et al^[23] 研究发现重组人松弛素 (relaxin, RLX) 可以在体外通过拮抗 P2X7R 来抑制 NLRP3 炎症小体的启动以及其活性, 并且能够通过其松弛素家族肽受体 1 来抑制 IL-1 β 、IL-18 的促纤维化作用。

目前, 已有研究^[24]证明了减少高血压引起的心肌纤维化是预防高血压心肌重构的基本途径。Liu et al^[25] 研究发现血管紧张素 II (angiotensin II, Ang

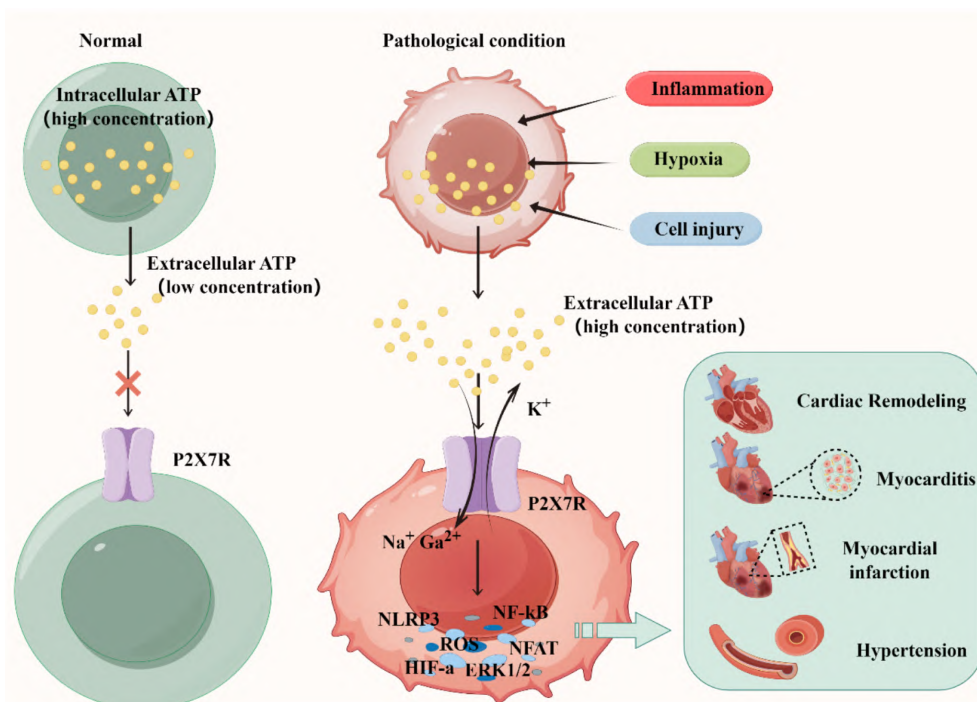


图 1 P2X7R 的激活过程与心血管疾病的关系

Fig. 1 The relationship between the activation of P2X7R and cardiovascular disease

This figure is drawn by Figdraw.

II) 能够诱导纤维化蛋白以及 P2X7R-NLRP3 炎性小体通路的激活,促进高血压引起的心肌纤维化。C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白-3(C1q/tumor necrosis factor-related protein 3, CTRP3)与高血压引起的心肌纤维化密切相关,它是一种 P2X7R 拮抗剂。同时, P2X7R 激动剂显著加剧了 Ang II 诱导的 NLRP3 炎性小体激活,使用 CTRP3 可以通过调节 P2X7R-NLRP3 炎症小体通路来抑制 Ang II 诱导的心肌纤维化,提示 CTRP3 是缓解高血压心肌纤维化的潜在药物。另外, Wang et al^[26] 研究发现, P2X7R 在糖尿病小鼠心脏中的表达显著上调, P2X7R 的敲除能够显著减少糖尿病小鼠的胶原沉积,减轻心肌纤维化。Ye et al^[27] 研究显示,在脂多糖以及在慢性不可预测压力诱导的抑郁中发现,心房颤动诱导性增加,心房中 P2X7R 表达上调,导致 NLRP3 炎症小体的 P2X7R 依赖性激活,促进心房纤维化。同时,该研究还发现 P2X7R 的遗传缺陷或通过使用药理学抑制 P2X7R 能够显著减轻抑郁样行为,改善离子通道表达,阻止心房 NLRP3 炎症小体的激活,减轻心房纤维化。

综上所述,通过抑制 P2X7R 的活性能够减少心肌成纤维细胞活化,从而缓解心肌纤维化,提示 P2X7R 可能是治疗心肌纤维化的潜在靶点。

3.2 心肌肥大中的 P2X7R 心肌肥大是各种心血管疾病的常见病理过程之一。心脏通过心肌肥大对大量生理和病理刺激做出反应,以减少心室壁应力,维持其功能和效率。各种来源的刺激,例如营养、机械、血流动力学和神经体液信号,都会导致心肌肥大^[28]。心肌肥大有两种类型:生理性和病理性。生理性肥大通常发生在怀孕和运动期间,是可逆性的。相比之下,病理性肥大是具有复杂细胞和分子调节网络的失代偿期,特征是心肌细胞增大、肌节组织程度增加和左心室壁厚度异常,伴有心脏收缩和舒张功能障碍^[29-31]。随着研究的不断深入,许多机制参与了病理性心肌肥大的发生和进展,包括表观遗传修饰、免疫调节、蛋白质质量控制受损、异常的 Ca^{2+} 处理、代谢重编程和细胞间相互作用等^[31]。

Higashikuni et al^[32] 研究表明,通过心脑之间的相互作用激活 NLRP3 炎性小体,能够在压力超负荷期间引发心脏炎症以及心肌肥大。在左心室压力超负荷的情况下,激活交感传出神经可以分泌细胞外 ATP,细胞外 ATP 进一步刺激 NLRP3 炎性小体的依赖性 P2X7R 激活,导致心肌肥大。同时,在压力超负荷期间,该研究发现 P2X7R 的遗传性破坏或通过

细胞外 ATP 的药理学耗竭,抑制了心肌 NLRP3 炎性小体活性,减轻了心肌肥大。此外, Yang et al^[33] 研究发现 Apelin-3(一种 Ang II 蛋白 J 受体)可以通过上调 Ang II 诱导的连接蛋白-43 表达并激活自噬途径,从而促进心肌肥大。其次, Apelin-43 可以刺激 Pannexin-1 半通道的开放并增加细胞外 ATP 的水平,从而激活 P2X7R,活化的 P2X7R/Pannexin-1 轴导致 FAM134B 依赖性网状自噬,诱导心肌肥大。

胱天蛋白酶-1(caspase-1)是组织损伤炎症反应的关键调节剂,它参与了炎症反应以及促进细胞死亡的过程^[34]。Mezzaroma et al^[35] 研究发现, caspase-1 的过表达在缺血损伤小鼠中表现出缺血面积扩大以及心肌肥大加重,并且发现急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)后生存率显著降低。然而, P2X7R 基因沉默可以显著抑制 AMI 期间的 caspase-1 激活,并且使用磷酸吡哆醛-6-偶氮苯-2',4'-二磺酸(P2X7R 的非竞争性拮抗剂)能够防止炎症小体的形成,减少心肌细胞死亡以及心肌肥大的发生。由此可见, P2X7R 在心肌肥大的发生发展中起着重要作用,可作为预防心肌肥大的潜在干预靶点。

3.3 心力衰竭中的 P2X7R 各种心血管疾病会引起不良的心肌重构,最终发展为心力衰竭。心力衰竭被认为是一种不可逆的疾病,早期药物干预会使得衰竭心脏的功能和结构得到改善^[36]。此外,炎症在心力衰竭的发展和进展中起着重要的作用,靶向炎症对心脏病患者的临床结果有潜在益处^[37]。P2X7R 一种非选择性阳离子通道,在免疫细胞以及心脏平滑肌细胞和内皮细胞中高度表达。P2X7R 活化会引起 NLRP3 炎性小体激活,导致 IL-1 β 和 IL-18 的释放和细胞焦亡,从而触发炎症反应,并在各种心血管疾病病理发展中发挥重要作用^[38]。氧化应激与炎症在心力衰竭的病理生理过程中起着重要的作用^[32-39]。Raggi et al^[40] 在野生型-高脂饮食动物中发现 P2X7R 参与了炎症-氧化激活途径, P2X7R 介导的 NLRP3-caspase-1 炎症复合物的上调,氧化应激以及趋化因子介质的表达增加。同时,在该研究中发现 P2X7R 在保护心脏免受高脂肪饮食引发的炎症过程中起着关键作用, P2X7R 敲除的小鼠出现舒张功能障碍和左心室肥厚。

糖尿病心肌病可导致心肌重构,甚至发展为心力衰竭。Huang et al^[41] 研究发现,使用 P2X7R 抑制剂治疗或遗传性 P2X7R 缺陷可减轻心功能不全。同时,该研究观察到 P2X7R 在链脲佐菌素(strepto-

zotocin, STZ) 诱导的糖尿病小鼠模型和高糖处理的细胞模型中表达显著上调, 高糖和 STZ 诱导的 P2X7R 激活介导下游蛋白激酶 C- β 和细胞外调节蛋白激酶的活化, 引起糖尿病心脏损伤和心肌重构, 通过抑制或敲除 P2X7R 可显著减轻 STZ 导致的心功能不全、心肌重构以及细胞凋亡。同样, Zhong et al^[16] 研究显示 P2X7R 缺乏显著改善了 Ang II 诱导的小鼠心功能不全和心肌重构。此外, Pasqualetti et al^[42] 前瞻性分析了 198 例因急性心衰入住老年病房的患者, P2X7R 和载脂蛋白 E 基因都参与一系列炎症反应, 与心力衰竭或认知障碍有关, 能够预测老年人出院后的死亡率。

由此可见, P2X7R 在心力衰竭的发生发展中起着重要的调控作用, 开发 P2X7R 激动剂和拮抗剂可视为未来预防和治疗心力衰竭的潜在靶点。

4 总结与展望

综上所述, P2X7R 的激活通过调节炎症在病理性心肌重构中的各个方面发挥着重要的作用, 促进心血管疾病的发展。相反, 抑制 P2X7R 在减轻心肌重构以及延缓心血管疾病发生发展上显示出一定的潜力。然而, Raggi et al^[40] 研究表明 P2X7R 的激活对心脏起到了一定的保护作用。因此, 需要更多的研究来进一步探讨 P2X7R 在心肌肥大发生发展的过程中发挥的具体作用机制, 深入了解 P2X7R 与其他信号系统之间的相互作用, 为减轻心肌重构进展开辟新的前景。此外, P2X7R 除了在心血管疾病中发挥着重要的作用外, 它在神经炎症、神经退行性变、胃肠道疾病、肿瘤以及类风湿关节炎等疾病中也发挥着重要作用。因此, 研究 P2X7R 在各种疾病中的病理生理学有助于为相关领域疾病的诊治提供新的策略。

参考文献

- [1] Maiese K. Innovative therapeutic strategies for cardiovascular disease[J]. *Excli J*, 2023, 22: 690 – 715. doi: 10.17179/excli2023 – 6306.
- [2] Surma S, Sahebkar A, Banach M. Coffee or tea: anti-inflammatory properties in the context of atherosclerotic cardiovascular disease prevention[J]. *Pharmacol Res*, 2023, 187: 106596. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106596.
- [3] Zhang H, Dhalla N S. The role of pro-inflammatory cytokines in the pathogenesis of cardiovascular disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(2): 1082. doi: 10.3390/ijms25021082.
- [4] Mc Kinsey T A, Foo R, Anene-Nzulu C G, et al. Emerging epigenetic therapies of cardiac fibrosis and remodelling in heart failure: from basic mechanisms to early clinical development [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 118(18): 3482 – 98. doi: 10.1093/cvr/cvac142.
- [5] Liu D, Richardson G, Benli F M, et al. Inflammation in the cardiovascular system: mechanisms, emerging targets, and novel therapeutic strategies [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(17): 2243 – 62. doi: 10.1042/CS20191213.
- [6] Feng Y, Zhang Y, Xiao H. AMPK and cardiac remodelling [J]. *Sci China Life Sci*, 2018, 61(1): 14 – 23. doi: 10.1007/s11427 – 017 – 9197 – 5.
- [7] 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. doi: 10.3390/ijms23158174.
- [8] Wang Y, Shan Z, Zhang L, et al. P2X7R/NLRP3 signaling pathway-mediated pyroptosis and neuroinflammation contributed to cognitive impairment in a mouse model of migraine [J]. *J Headache Pain*, 2022, 23(1): 75. doi: 10.1186/s10194 – 022 – 01442 – 8.
- [9] Chen Y H, Lin R R, Tao Q Q. The role of P2X7R in neuroinflammation and implications in Alzheimer's disease [J]. *Life Sci*, 2021, 271: 119187. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119187.
- [10] North R A. Molecular physiology of P2X receptors [J]. *Physiol Rev*, 2002, 82(4): 1013 – 67. doi: 10.1152/physrev.00015.2002.
- [11] Dai X, Fang X, Xia Y, et al. ATP-activated P2X7R promote the attack of acute gouty arthritis in rats through activating NLRP3 inflammasome and inflammatory cytokine production [J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 1237 – 48. doi: 10.2147/JIR.S351660.
- [12] Ai Y, Wang H, Liu L, et al. Purine and purinergic receptors in health and disease [J]. *Med Comm*, 2023, 4(5): e359. doi: 10.1002/mco2.359.
- [13] Liu Z, Liu W, Han M, et al. A comprehensive review of natural product-derived compounds acting on P2X7R: the promising therapeutic drugs in disorders [J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155334. doi: 10.1016/j.phymed.2023.155334.
- [14] Missiroli S, Perrone M, Gafù R, et al. PML at mitochondria-associated membranes governs a trimeric complex with NLRP3 and P2X7R that modulates the tumor immune microenvironment [J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30(2): 429 – 41. doi: 10.1038/s41418 – 022 – 01095 – 9.
- [15] 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. doi: 10.3390/cancers14051116.
- [16] Zhong X, Wang K, Wang Y, et al. Angiotensin II directly bind P2X7 receptor to induce myocardial ferroptosis and remodeling by activating human antigen R [J]. *Redox Biol*, 2024, 72: 103154. doi: 10.1016/j.redox.2024.103154.
- [17] Almusallam N, Alonazi A, Dayel A B, et al. Antifibrotic effect of the P2X7 receptor antagonist A740003 against acute myocardial infarction-induced fibrotic remodelling [J]. *Saudi Pharm J*, 2024,

- 32(7): 102102. doi: 10.1016/j.jsps.2024.102102.
- [18] Sikking M A , Stroeks S L V M , Marelli-Berg F , et al. Immuno-modulation of myocardial fibrosis [J]. *JACC Basic Transl Sci* , 2023 , 8(11) : 1477 – 88. doi: 10.1016/j.jacbs.2023.03.015.
- [19] Frangogiannis N G. Cardiac fibrosis [J]. *Cardiovasc Res* , 2021 , 117(6) : 1450 – 88. doi: 10.1093/cvr/cvaa324.
- [20] Piek A , De Boer R A , Silljé H H W. The fibrosis-cell death axis in heart failure [J]. *Heart Fail Rev* , 2016 , 21(2) : 199 – 211. doi: 10.1007/s10741-016-9536-9.
- [21] Zhang X , Fu Y , Li H , et al. H3 relaxin inhibits the collagen synthesis *via* ROS- and P2X7R-mediated NLRP3 inflammasome activation in cardiac fibroblasts under high glucose [J]. *J Cell Mol Med* , 2018 , 22(3) : 1816 – 25. doi: 10.1111/jcmm.13464.
- [22] Kelley N , Jeltama D , Duan Y , et al. The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation [J]. *Int J Mol Sci* , 2019 , 20(13) : 3328. doi: 10.3390/ijms20133328.
- [23] Tapia Cáceres F , Gaspari T A , Hossain M A , et al. Relaxin inhibits the cardiac myofibroblast NLRP3 inflammasome as part of its anti-fibrotic actions *via* the angiotensin type 2 and ATP (P2X7) receptors [J]. *Int J Mol Sci* , 2022 , 23(13) : 7074. doi: 10.3390/ijms23137074.
- [24] Kwiecinski J , Lennen R J , Gray G A , et al. Progression and regression of left ventricular hypertrophy and myocardial fibrosis in a mouse model of hypertension and concomitant cardiomyopathy [J]. *J Cardiovasc Magn Reson* , 2020 , 22(1) : 57. doi: 10.1186/s12968-020-00655-7.
- [25] Liu N , Gong Z , Li Y , et al. CTRP3 inhibits myocardial fibrosis through the P2X7R-NLRP3 inflammasome pathway in SHR rats [J]. *J Hypertens* , 2024 , 42(2) : 315 – 28. doi: 10.1097/HJH.0000000000003591.
- [26] Wang T , Li J , Li H , et al. Aerobic exercise inhibited P2X7 purinergic receptors to improve cardiac remodeling in mice with type 2 diabetes [J]. *Front Physiol* , 2022 , 13: 828020. doi: 10.3389/fphys.2022.828020.
- [27] Ye T , Zhou Y , Yang J , et al. P2X7 receptor inhibition prevents atrial fibrillation in rodent models of depression [J]. *Europace* , 2024 , 26(2) : euae022. doi: 10.1093/europace/euae022.
- [28] Gallo S , Vitacolonna A , Bonzano A , et al. ERK: a key player in the pathophysiology of cardiac hypertrophy [J]. *Int J Mol Sci* , 2019 , 20(9) : 2164. doi: 10.3390/ijms20092164.
- [29] He J , Luo Y , Song J , et al. Non-coding RNAs and pathological cardiac hypertrophy [J]. *Adv Exp Med Biol* , 2020 , 1229: 231 – 45. doi: 10.1007/978-981-15-1671-9_13.
- [30] Chen X , Li X , Wu X , et al. Integrin beta-like 1 mediates fibroblast-cardiomyocyte crosstalk to promote cardiac fibrosis and hypertrophy [J]. *Cardiovasc Res* , 2023 , 119(10) : 1928 – 41. doi: 10.1093/cvr/cvad104.
- [31] Nakamura M , Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy [J]. *Nat Rev Cardiol* , 2018 , 15(7) : 387 – 407. doi: 10.1038/s41569-018-0007-y.
- [32] Higashikuni Y , Liu W , Numata G , et al. NLRP3 inflammasome activation through heart-brain interaction initiates cardiac inflammation and hypertrophy during pressure overload [J]. *Circulation* , 2023 , 147(4) : 338 – 55. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060860.
- [33] Yang Y , Zhang K , Huang S , et al. Apelin-13/APJ induces cardiomyocyte hypertrophy by activating the Pannexin-1/P2X7 axis and FAM134B-dependent reticulophagy [J]. *J Cell Physiol* , 2022 , 237(4) : 2230 – 48. doi: 10.1002/jcp.30685.
- [34] Wang F , Liang Q , Ma Y , et al. Silica nanoparticles induce pyroptosis and cardiac hypertrophy *via* ROS/NLRP3/Caspase-1 pathway [J]. *Free Radic Biol Med* , 2022 , 182: 171 – 81. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.02.027.
- [35] Mezzaroma E , Toldo S , Farkas D , et al. The inflammasome promotes adverse cardiac remodeling following acute myocardial infarction in the mouse [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* , 2011 , 108(49) : 19725 – 30. doi: 10.1073/pnas.1108586108.
- [36] Heidenreich P A , Bozkurt B , Aguilar D , et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol* , 2022 , 79(17) : e263 – e421. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.012.
- [37] Boulet J , Sridhar V S , Bouabdallaoui N , et al. Inflammation in heart failure: pathophysiology and therapeutic strategies [J]. *Inflamm Res* , 2024 , 73(5) : 709 – 23. doi: 10.1007/s00011-023-01845-6.
- [38] Zhou J , Zhou Z , Liu X , et al. P2X7 receptor-mediated inflammation in cardiovascular disease [J]. *Front Pharmacol* , 2021 , 12: 654425. doi: 10.3389/fphar.2021.654425.
- [39] Dubois-Deruy E , Peugnet V , Turkieh A , et al. Oxidative stress in cardiovascular diseases [J]. *Antioxidants (Basel)* , 2020 , 9(9) : 864. doi: 10.3390/antiox9090864.
- [40] Raggi F , Rossi C , Fata F , et al. P2X7 receptor and heart function in a mouse model of systemic inflammation due to high fat diet [J]. *J Inflamm Res* , 2022 , 15: 2425 – 39. doi: 10.2147/JIR.S356038.
- [41] Huang S , Wang W , Li L , et al. P2X7 receptor deficiency ameliorates STZ-induced cardiac damage and remodeling through PKC β and ERK [J]. *Front Cell Dev Biol* , 2021 , 9: 692028. doi: 10.3389/fcell.2021.692028.
- [42] Pasqualetti G , Seghieri M , Santini E , et al. P2X7 receptor and APOE polymorphisms and survival from heart failure: a prospective study in frail patients in a geriatric unit [J]. *Aging Dis* , 2017 , 8(4) : 434 – 41. doi: 10.14336/AD.2016.1202.

The role of P2X7R in cardiac remodeling

Yang Shasha^{1 2}, Mo Lihua^{1 2}, Wang Huibo^{1 2}

(¹*Institute of Cardiovascular Diseases, China Three Gorges University, Yichang 443003;*

²*Dept of Cardiology, First Clinical Medical College, China Three Gorges University, Yichang 443003)*

Abstract Cardiovascular disease is one of the leading causes of death worldwide, and myocardial remodeling is at the core of the development and progression of most cardiovascular diseases. Purinergic ligand-gated ion channel 7 receptor (P2X7R) is a member of the purinergic receptor family, which is expressed in immune cells, cardiac smooth muscle cells, and endothelial cells, and plays an important role in pathological processes related to immune system regulation, neuroprotection, and inflammatory responses. Activation of P2X7R plays an important role in myocardial remodeling, including myocardial fibrosis, myocardial hypertrophy, and heart failure. Therefore, this article reviews the structural and functional properties of P2X7R and its mechanism of action in myocardial remodeling.

Key words P2X7R; cardiovascular disease; cardiac remodeling; myocardial fibrosis; myocardial hypertrophy; heart failure

Fund programs National Natural Science Foundation of China (No. 82100270); Open Project of The Third Level Laboratory of Traditional Chinese Medicine Pharmacology Research, National Administration of Traditional Chinese Medicine, China Three Gorges University (No. 2023PTCM06)

Corresponding author Wang Huibo, E-mail: wanghuibo@ctgu.edu.cn

(上接第 1350 页)

ctive analysis was conducted on the data of 117 PD patients admitted in the past 5 years, and the patients were divided into a CVC group and a non CVC group based on whether they had formed CVC. The general clinical data of the two groups were compared, and univariate and multivariate binary logistic regression analyses were used to determine the predictive variables and construct a predictive model. The two predictive models, which only included traditional factors and included composite inflammation indicators at the same time, were evaluated from the aspects of discrimination, calibration, and clinical practicality. Reclassification analysis was used to evaluate the improvement of the column chart model in identifying CVC formation in PD patients. **Results** A prediction model was established by incorporating six predictive variables: age, pan immune inflammatory value, blood calcium, C-reactive protein/albumin, low-density lipoprotein cholesterol, and parathyroid hormone. The area under the curve of the traditional prediction model without composite inflammatory indicators and the column chart prediction model with composite inflammatory indicators were 0.909 4 (95% CI: 0.858 0 – 0.960 7) and 0.972 7 (95% CI: 0.947 7 – 0.997 7), respectively, indicating good discriminability of the column chart prediction model. The calibration curve showed that the calibration curves before and after calibration were close to the fitting line, indicating that the calibration degree of the column chart prediction model was high. The decision curve showed that the column chart prediction model had a high net benefit. By calculating the net reclassification index and comprehensive discriminant improvement index. It was found that the column chart model had a significant improvement in identifying the risk of CVC formation in PD patients, indicating its good clinical effectiveness. **Conclusion** The column chart prediction model constructed with age, pan immune inflammatory value, blood calcium, C-reactive protein/albumin, low-density lipoprotein cholesterol, and parathyroid hormone can help identify the risk of CVC in PD patients and provide guidance for clinical diagnosis and treatment.

Key words C-reactive protein/albumin; pan immune inflammatory value; peritoneal dialysis; calcification of heart valves; column chart; diagnostic value

Fund program National Natural Science Foundation of China (No. 81900697)

Corresponding author Wu Yonggui, E-mail: wuyonggui@medmail.com.cn