

嘌呤受体与阿尔茨海默病及靶向药物的研究进展*

白佳萌 张 宁 雷 露 吕沛然 刘 奇 王梦静 赵 娴**

陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046

[摘要] 阿尔茨海默病 (AD) 是一种起病隐匿、进行性加重的神经退行性疾病。嘌呤受体在神经传递和神经调节中起关键作用, 参与 AD 的病理过程, 包括 β -淀粉样蛋白 ($A\beta$) 沉积、Tau 蛋白异常磷酸化、神经元丢失及反应性胶质细胞增生和神经炎症等。激活某些嘌呤受体可以通过保护神经元、清除 $A\beta$ 斑块以及参与炎症反应等改善 AD 认知障碍; 抑制某些嘌呤受体则通过减少神经元突触可塑性损伤、 $A\beta$ 沉积、加快淀粉样前体蛋白水解及参与炎症反应等过程, 逆转 AD 的记忆缺陷。本文就嘌呤受体在 AD 病理改变中的机制及其相关靶向药物的研究进展作一综述, 以为 AD 的治疗提供思路和参考。

[关键词] 嘌呤受体; 阿尔茨海默病; β -淀粉样蛋白; 靶向药物

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2026.01.016

Purinergic receptors in neurodegeneration: focus on Alzheimer disease and targeted drug development

Bai Jiameng, Zhang Ning, Lei Lu, Lv Peiran, Liu Qi, Wang Mengjing, Zhao Xian**

Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

** Corresponding author: Zhao Xian, email: 1231001@sntcm.edu.cn

[Abstract] Alzheimer disease (AD) is a neurodegenerative disorder characterized by gradual onset and progressive deterioration. The purinergic signaling pathway is crucial for neurotransmission and neuromodulation, and is implicated in the pathogenic mechanisms of AD, encompassing amyloid β -protein ($A\beta$) accumulation, aberrant phosphorylation of Tau protein, oxidative stress (ROS), and persistent neuroinflammation. Activation of specific purine receptors can ameliorate cognitive deficits in AD by safeguarding neurons, eliminating $A\beta$ plaques, and engaging in inflammatory responses. Inhibition of certain purine receptors ameliorates memory losses in AD by mitigating neuronal synaptic plasticity impairment, decreasing $A\beta$ deposition, expediting amyloid precursor protein (APP) hydrolysis, and engaging in inflammatory responses. This article elucidates the role of purinergic receptors in the pathological alterations of AD and reviews the advancements in targeted pharmacological interventions, aiming to offer insights and references for AD treatment.

[Key words] Purinergic receptors; Alzheimer's disease; Amyloid β -protein; Targeted drugs

阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 是一种以进行性认知功能减退, 并伴有情感障碍为主要临床表现的神经退行性疾病, 又称老年性痴呆^[1]。目前对其病理机制的阐释主要有 β -淀粉样蛋白 (Amyloid β -protein, $A\beta$) 异常沉积假说、Tau 神经原纤维缠结 (Neurofibrillary tangles, NFTs)、神经元丢失、反应性胶质细胞增生和神经炎症及能量代谢障碍等^[2]。我国 AD 患病率持续增长, 预计到 2050 年, 患病率为 4.57%~21.77%, 患病人数约 2 765 万~9 194 万^[3]。AD 患病率和患病人数的持续大幅度增长, 对我国社会经济和医疗系统构成重大挑战。目前 AD 尚无有效治疗手段, 寻找与 AD 病理机制密切相关的新生物靶点, 探索针对分子靶点的靶向性治疗是亟待解决的重

要课题。

嘌呤能信号是指通过嘌呤类物质在细胞外空间进行的信号传导过程, 主要包括腺苷三磷酸 (Adenosine triphosphate, ATP)、腺苷二磷酸 (Adenosine diphosphate, ADP) 和腺苷一磷酸 (Adenosine monophosphate, AMP) 及其衍生物, 这些信号分子可以通过激活特定的受体调节多种生理和病理过程^[4]。嘌呤能信号 P1 受体 (A_1R 、 $A_{2A}R$ 及 $A_{2B}R$) 和 P2 受体 ($P2X_4R$ 、 $P2X_7R$ 、 $P2Y_2R$ 、 $P2Y_6R$ 、 $P2Y_{12}R$ 及 $P2Y_{13}R$) 参与 Tau 蛋白过度磷酸化、胆碱能神经元损伤和炎症反应等病理过程^[4]。与 AD 发病机制紧密相关, 是神经领域的研究热点^[5]。因此, 本文就嘌呤受体在 AD 中的作用, 以及嘌呤受体相关靶向药物的研究进展进行

收稿日期: 2025-03-03 修回日期: 2025-04-10 录用日期: 2025-04-11

* 国家自然科学基金 (82205284); 陕西中医药大学青年科技新星项目 (2024-KJXX-02)

** 通信作者: 赵 娴, 电子邮箱 1231001@sntcm.edu.cn

综述, 以期为 AD 的机制研究及治疗提供新的研究靶点。

1 嘌呤受体与 AD

1972 年 Burnstock 首次提出嘌呤能神经传递的概念, 即 ATP 可以作为细胞外信号分子参与神经传递和神经调节。嘌呤能受体主要包括 P1 和 P2 两大类^[6]。P1 受体又称腺苷受体 (Adenosine receptor, AR), 直接被腺苷激活, 为 G 蛋白偶联受体, 包含 A₁、A_{2A}、A_{2B} 和 A₃ 共 4 种。P2 受体主要是 ATP 受体, 分为 P2X 和 P2Y 两大类, 能被 ATP、ADP 等激活; P2X 受体属于离子型受体, 包含 7 种亚型 (P2X₁₋₇), P2Y 受体属于 G 蛋白偶联受体, 包含了 8 种亚型 (P2Y_{1,2,4,6,11,12,13,14})^[7]。嘌呤能受体在中枢神经系统 (Central nervous system, CNS) 中广泛表达, 并参与神经退行性疾病的学习记忆功能受损、神经元损伤和变性等病理过程^[8]。下文将嘌呤能受体在 AD 中的潜在作用机制梳理总结如下。

1.1 P1 受体与 AD

P1 受体在 AD 中的作用机制复杂多样, 其不同亚型在疾病的病理过程中发挥不同的作用。P1 受体的 4 个亚型中, 以 A₁R 及 A_{2A}R 与 AD 关系最为密切。

A₁R 对腺苷的亲合力最高, 属于 G 蛋白的 Gi 家族, 在 CNS 中的表达最高, 主要分布在大脑皮层、丘脑、海马、基底前脑、下丘脑外侧、延髓、嗅球和小脑等。A₁R 激活分为突触前和突触后激活, 前者激活能够减少 Ca²⁺ 内流, 抑制谷氨酸释放, 减轻兴奋性损伤, 起神经保护作用; 后者通过增加 K⁺ 外流形成稳定的突触后膜电位, 减少与 N-甲基-D 天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 受体结合, 抑制神经元兴奋, 起神经保护作用^[9]。因此, A₁R 通常被认为具有神经保护作用。

A_{2A}R 属于 G 蛋白的 Gs 家族, 主要分布在富含多巴胺的相应脑区, 如苍白纹状体、嗅结节和神经核等, 还在大脑皮层、杏仁核、下丘脑、海马体、丘脑和小脑中表达。与 A₁R 不同, 腺苷通过激活 A_{2A}R 促进兴奋性递质释放, A_{2A}R 的过度激活会阻碍新生神经元的突触可塑性, 加剧 AD 的认知障碍。阻断 A_{2A}R 可以减缓 AD 小鼠模型的空间记忆缺陷, 发挥神经保护作用^[10]。因此, 不同的 AR 亚型在神经系统中扮演不同的角色, A₁R 激动剂和 A_{2A}R 拮抗剂均具有神经保护作用, 两者联合治疗可以调节神经炎症^[11]。

AD 的发生与 A β 沉积、NFTs、神经炎症和氧化应激等密切相关。有研究提出腺苷受体平衡假说是 AD 发病的重要机制之一^[12]。在 AD 的发病过程中, AR 平衡破坏, A₁R 表达降低和 A_{2A}R 表达增加, 可导致认知功能障碍。因此, 维持 AR 的平衡可能是防治 AD 的一个重要途径。

A₁R 在身故 AD 患者海马区的表达明显减少, 提示 A₁R 的降低可能与 AD 患者认知功能下降有关^[13]。研究表明, AD 患者纹状体中 A₁R 显著丢失, 在 3、6、24、30 月龄大鼠的海马和皮层中 A₁R 明显呈年龄依赖性降低, 并且出现了认知和记忆功能障碍^[14]。这说明了海马体中 A₁R 的低表达与认知和记忆功能障碍有关。AD 小鼠的齿状回区域可观察到长时程增强作用受损和网络兴奋/抑制不平衡, 表明突触结构和功能异常, 同时海马体中 A_{2A}R 的表达上调, 出现空间记忆缺陷^[10]。使用 A_{2A}R 拮抗剂可以增强 AD 突触可塑性, 改善空间记忆缺陷^[15]。此外, 咖啡因作为 A_{2A}R 拮抗剂可以减少 A β 诱导的神经毒性, 抑制 A_{2A}R 对神经元的损伤^[16]。因此, 阻断 A_{2A}R 可能成为防治 AD 新的研究方向。

1.2 P2 受体与 AD

P2 受体广泛表达于 CNS, 参与多种 CNS 疾病的病理过程, 包括帕金森病、AD、肌萎缩侧索硬化、抑郁症和失眠^[17]。P2 受体中的 P2X₄R、P2X₇R、P2Y₂R、P2Y₆R、P2Y₁₂R、P2Y₁₃R 参与了 AD 脑内 A β 沉积、神经炎症、氧化应激和 Tau 蛋白过度磷酸化等病理过程, 这些受体可能成为研制 AD 新药物的潜在靶点。

1.2.1 P2X₄R 与 AD P2X₄R 在神经元、小胶质细胞和星形胶质细胞中都有表达, 也分布在小脑、脑干、海马体和脊髓等区域^[18]。P2X₄R 对神经胶质细胞的激活有重要作用, 在病理状态时 P2X₄R 表达上调, 参与 AD 的发生发展^[19]。在免疫系统细胞中, 细胞外 ATP 同时激活 P2X₄R 和 P2X₇R。P2X₄R 的激活可能通过促进钙离子内流或调节细胞膜电位, 增强 P2X₇R 的敏感性或功能。两者的共表达或协同激活会促进免疫缺陷小体 (如 NLRP3 炎症小体) 的组装和激活, 使促炎因子 (IL-1 β 、IL-18) 释放增加, 参与 AD 的炎症过程, 增强 A β 的毒性作用, 加速神经元的死亡^[20]。A β ₄₂ 在诱导神经元细胞死亡之前可诱导 P2X₄R 表达, 而过表达的 P2X₄R 又可促进 A β 的毒性作用, 导致神经元死亡, 形成一个正反馈循环, 抑制 P2X₄R 表达可以改善 A β 暴露后的神经元死亡^[21]。在炎症反应中, 脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) 对小胶质细胞有双重作用, 高浓度或长时间的 LPS 刺激会导致促炎因子 (如 TNF- α 、IL-1 β) 过度释放, 导致小胶质细胞死亡。体外注射 LPS 诱导小胶质细胞激活, 可观察到小胶质细胞膜上 P2X₄R 活性增强, 阻断 P2X₄R 可以减少小胶质细胞膜褶皱, 以及 LPS 诱导的小胶质细胞死亡^[22]。小胶质细胞的 P2X₄R 可通过调节溶酶体组织蛋白酶的活性促进载脂蛋白 E4 (Apolipoprotein E4, ApoE4) 降解, 加重 AD 患者的记忆缺陷。AD 小鼠遗传性缺失 P2X₄R 会导致骨髓源性巨噬细胞和小胶质细胞内 ApoE4 含量增加, 可溶性 A β ₄₂ 含量减少, 进

而逆转 AD 小鼠的认知缺陷^[23]。说明小胶质细胞中的 P2X4R 可以促进溶酶体 ApoE4 降解, 间接降低 A β 清除率, 导致 AD 认知缺陷的发生。

1.2.2 P2X7R 与 AD P2X7R 是 P2 受体中研究最为广泛的, 其在许多类型的细胞中表达, 特别是在免疫细胞中, ATP 激活 P2X7R 时可增加促炎细胞因子的释放和细胞凋亡^[24]。P2X7R 在 AD 患者的小胶质细胞与血液中表达升高, 可能与 AD 的主要病理特征 A β 沉积和神经炎症有关^[25]。P2X7R 血浆水平有可能作为 AD 的诊断标志物^[25]。向 9 月龄 AD 模型小鼠——APP/PS1 转基因小鼠颅内注射 Lenti-siP2X7R 沉默 P2X7R 基因后发现, 小鼠脑内 A β 沉积显著下降。抑制 P2X7R 表达可以降低糖原合成酶激酶 3 (Glycogen synthase kinase 3, GSK3) 的活性, 解除了其对 α -分泌酶的磷酸化, 促进了其向细胞膜的转运并分泌, 从而加快淀粉样前体蛋白 (Amyloid precursor protein, APP) 的水解, 从而减少 A β 沉积^[26]。P2X7R 的异常降低可以通过减少趋化因子配体 3 (Chemokine ligand 3, CCL3)、CCL4 和 CCL5 的释放, 恢复海马突触完整性和可塑性, 减少 A β 病理沉积, 改善 AD 小鼠记忆缺陷^[27]。细胞外 ATP 通过激活质膜通道上的 P2X7R, 使细胞内 K⁺ 外排, 激活了核苷酸结合寡聚化结构域富含亮氨酸重复序列的受体家族含 pyrin 结构域的蛋白 3 (Nucleotide-binding oligomeric domain leucine-rich repeat-containing receptors family pyrin domain-containing protein 3, NLRP3) 炎症小体, 促进小胶质细胞释放促炎因子 (IL-1 β 、IL-18), 诱发炎症^[28]。因此, P2X7R 的激活通过促进 A β 沉积与神经炎症反应加速 AD 的发生发展, 抑制 P2X7R 可能为 AD 提供新的治疗途径。

1.2.3 P2Y₂R 与 AD P2Y₂R 激活可能抑制 AD 的发生发展。P2Y₂R 主要在海马体和小脑区域的神经元、星形胶质细胞、小胶质细胞和内皮细胞中表达, 由 ATP 和三磷酸尿苷 (Uridine triphosphate, UTP) 激活^[29]。引发小胶质细胞活化, 释放 CCL 和参与神经修复的生长因子^[30]。促进小胶质细胞向 A β 斑块迁移和吞噬, 中和 A β 的神经毒性活性并降解 A β 以促进神经的修复^[31]。AD 小鼠 P2Y₂R 缺失会减少小胶质细胞向 A β 斑块的迁移, 加重大脑神经功能缺损和 A β 沉积, 增加死亡率^[32]。P2Y₂R 在 AD 转基因 TgCRND8 小鼠 10 周龄内上调, 但是随着小鼠年龄的增长 (25~48 周) 和疾病发展, P2Y₂R 的表达降低。与完全表达 P2Y₂R (P2Y₂R^{+/+}) 的 TgCRND8 小鼠相比, 杂合 P2Y₂R 缺失 (P2Y₂R^{+/-}) 小鼠 A β ₄₂ 水平升高, A β 斑块沉积, 大脑皮层中小胶质细胞标志物 CD11b 的表达降低, 神经功能缺损加重^[33]。这些杂合的 P2Y₂R^{+/-} 小鼠能存活约 12 周, 而纯合子 P2Y₂R 缺失 (P2Y₂R^{-/-}) 的 TgCRND8 小鼠的寿命仅约 25 d^[33]。

1.2.4 P2Y₆R 与 AD P2Y₆R 激活也可能抑制 AD 的发生发展。P2Y₆R 主要在 CNS 的小胶质细胞、非实质性巨噬细胞和血源性单核细胞膜上表达, 主要促进小胶质细胞的活化和吞噬作用^[34]。二磷酸尿苷 (Uridine diphosphate, UDP) 作为吞噬作用的传感器, 从应激或损伤的神经元中释放, 激活神经元损伤时上调 P2Y₆R 表达, 并以浓度依赖的方式诱导小胶质细胞吞噬, 减少 AD 大脑中的神经炎症^[35]。在大鼠体内全身施用海藻氨酸导致海马 (CA1、CA3) 神经元细胞凋亡, 活化的小胶质细胞中 P2Y₆R 的 mRNA 增加^[36]。同时, P2Y₆R 的激活增加了 CD11b 阳性小胶质细胞对 A β 斑块的清除, 促进 AD 小鼠的突触可塑性正常发挥, 并逆转了情景记忆和依赖记忆缺陷^[37]。上述研究表明, UDP-P2Y₆R 介导的小胶质细胞吞噬作用有助于 A β 清除并改善认知障碍。

1.2.5 P2Y₁₂R 与 AD P2Y₁₂R 在神经元、小胶质细胞、少突胶质细胞和星形胶质细胞膜上都有表达^[18]。通过驱动小胶质细胞参与神经系统功能的维持^[38]。在暴露于 CNS 损伤期间释放的核苷酸后, P2Y₁₂R 信号传导阻断会导致小胶质细胞迁移和炎症反应, 以及 Tau 蛋白沉积物降解减少^[39]。表明 P2Y₁₂R 参与了 AD 的炎症反应过程。P2Y₁₂R 可以直接与 Tau 蛋白寡聚体相互作用, 并通过肌动蛋白重塑介导小胶质细胞趋化性^[40]。P2Y₁₂R 表达水平降低, 反应活性氧和促炎细胞因子水平升高, 加重 AD^[40]。P2Y₁₂R 信号传导介导迁移肌动蛋白结构 (如足小体和丝状伪足) 的形成, 以表现出趋化性并降解 Tau 蛋白沉积物。因此, P2Y₁₂R 信号传导在小胶质细胞趋化、肌动蛋白重塑和 Tau 蛋白清除中的积极作用可作为治疗 AD 的潜在靶点。

1.2.6 P2Y₁₃R 与 AD P2Y₁₃R 可能通过对抗氧化应激反应, 从而在 AD 中起到潜在的神经保护作用^[41]。P2Y₁₃R 在结构上与 P2Y₁₂R 相似, 主要是一种 ADP 受体^[42]。ADP 及其稳定衍生物, 如 2-甲基硫代-ADP 激活 P2Y₁₃R, 可增加小脑神经元中具有细胞保护作用的血红素加氧酶-1 的活性^[43]。在啮齿动物小颗粒神经元中, P2Y₁₃R 的激活导致转录因子 Nrf2 和血红素加氧酶-1 的表达增强, 从而防止神经元在氧化应激中死亡^[43]。

2 嘌呤能受体靶向药物研究应用进展

2.1 P1 受体靶向药

在 AD 淀粉样变性的 APP/PS1 小鼠中, 使用选择性 A_{2A}R 拮抗剂 SCH58261 可恢复海马长期突触增强和记忆缺陷^[44]。咖啡因通过拮抗 A_{2A}R 可减少 A β 诱导的神经毒性^[45]。有关咖啡因对处于初期至中期阶段 AD 患者认知影响的三期临床试验正在开展。因此, 阻断 A_{2A}R 可能是对抗 AD 患者认知缺陷的新靶点。而 A₁R 激动剂由于难以有效穿透血脑屏障而限制了其在 CNS 疾病中的应用。

2.2 P2 受体靶向药

苯二氮卓类衍生物 5-BDBD 是一种中等效力和选择性的 P2X4R 拮抗剂, 阻止 ATP 等配体激活 P2X4R, 从而抑制 P2X4R 介导的离子通道开放, 减少小胶质细胞的过度活化和炎症反应, 发挥神经保护作用^[46]。PSB-12062 也是一种选择性 P2X4R 拮抗剂, 能抑制小胶质细胞的激活, 减少神经元的死亡, 对帕金森病和 AD 模型表现出良好的神经保护潜力^[47]。

P2X7R 作为药物靶点的潜力在神经精神疾病和癌症治疗中早已得到关注, 但进入临床试验的较少, 葛兰素史克公司开发了具有良好 CNS 渗透性的 P2X7R 拮抗剂 GSK1482160^[48]。口服 GSK1482160 可显著减少海马区域 MC1 抗体阳性和 Alz50 抗体阳性错误折叠的 Tau 蛋白的积累, 同时减少了外泌体标志物 Tsg101 在海马神经元中的积累; 并且 GSK1482160 处理的 P301S 小鼠 (表达携带 P301S 突变的人类 Tau 蛋白) 工作和情景记忆显著改善, 有望作为神经退行性疾病治疗的新选择^[49]。

可以拮抗 P2Y₁₂R 的药物有 PSB-0739、AR-C78511、阿司匹林和氯吡格雷等, 这些拮抗剂对 P2Y₁₂R 活性有不同程度的拮抗作用^[50-51]。氯吡格雷通过拮抗 P2Y₁₂R 可以抑制血小板培养物中的 A β 聚集, 降低了 AD 小鼠循环中聚集蛋白的数量和脑淀粉样血管病的发生率^[52]。表明氯吡格雷可通过拮抗 P2Y₁₂R 减轻 AD 脑血管中原纤维的形成, 其可能通过抑制血小板活化、调节炎症反应、改善脑血管功能以及减少 A β 沉积和 Tau 蛋白磷酸化等途径发挥治疗作用。

3 小结与展望

AD 起病隐匿, 寻找安全有效的治疗措施一直是领域关注的热点。目前的研究表明, 嘌呤能受体参与 AD 脑内 A β 沉积、神经炎症、氧化应激和 Tau 蛋白过度磷酸化等过程, 影响 AD 病理过程。A_{2A}R、P2X4R、P2X7R、P2Y₆R 及 P2Y₁₂R 靶向药物均可缓解 AD 模型动物病理改变。但 AD 嘌呤能信号靶向药物研究主要在动物模型上探索其药理效应, 缺乏临床试验证据。未来可进一步聚焦已经在动物模型中确证有效的 P2Y₂R、P2Y₁₃R 靶向药物进行开发, 或探索新的 AD 嘌呤能信号治疗靶点。也可以根据不同亚型受体与 AD 的关系探索更具针对性的联合治疗方案, 以提高 AD 的治疗效果, 并验证其安全性和有效性。

参考文献

- [1] Wang L, Lu D, Wang X, et al. The effects of nitric oxide in Alzheimer's disease [J]. *Med Gas Res*, 2024, 14 (4): 186-191.
- [2] 张佳焱, 孙璐瑶, 曹津萌, 等. 阿尔茨海默病的发病机制及治疗新进展 [J]. *河北师范大学学报 (自然科学版)*, 2024, 48 (4): 401-413.
- [3] 徐勇, 王军, 王虹峥, 等. 2022 年中国阿尔茨海默病知晓与需求现状调查 [J]. *阿尔茨海默病及相关病杂志*, 2022, 5 (4): 265-277.
- [4] Xu Y, Wang J, Wang H Z, et al. National survey on awareness and demands of Alzheimer's disease in Chinese residents [J]. *J Alzheimers Dis Assoc Disord*, 2022, 5 (4): 265-277.
- [5] Huang Z, Xie N, Illes P, et al. From purines to purinergic signaling: molecular functions and human diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6 (1): 162.
- [6] Sanchez-Arias J C, van der Slagt E, Vecchiarelli H A, et al. Purinergic signaling in nervous system health and disease: focus on pannexin 1 [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 225: 107840.
- [7] Burnstock G. Purine nucleotides [J]. *Adv Biochem Psychopharmacol*, 1976, 15: 225-235.
- [8] Inoue K. Overview for the study of P2 receptors: from P2 receptor history to neuropathic pain studies [J]. *J Pharmacol Sci*, 2022, 149 (3): 73-80.
- [9] Pan L, Ma Y, Li Y, et al. The therapeutic potential of purinergic receptors in Alzheimer's disease and promising therapeutic modulators [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2021, 21 (11): 1288-1302.
- [10] Choudhury H, Chellappan D K, Sengupta P, et al. Adenosine receptors in modulation of central nervous system disorders [J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25 (26): 2808-2827.
- [11] Ji Q, Yang Y, Xiong Y, et al. Blockade of adenosine A (2A) receptors reverses early spatial memory defects in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease by promoting synaptic plasticity of adult-born granule cells [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2023, 15 (1): 187.
- [12] Marucci G, Ben D D, Lambertucci C, et al. Combined therapy of A (1) AR agonists and A (2A) AR antagonists in neuroinflammation [J]. *Molecules*, 2021, 26 (4): 1188.
- [13] 闫蓉, 胡增晓, 周文霞, 等. 腺苷受体参与阿尔茨海默病的研究进展 [J]. *药学报*, 2014, 49 (6): 751-756.
- [14] Yan R, Hu Z Y, Zhou W X, et al. Roles of adenosine receptors in Alzheimer's disease [J]. *Acta Pharm Sin*, 2014, 49 (6): 751-756.
- [15] Jansen K L, Faull R L, Dragunow M, et al. Alzheimer's disease: changes in hippocampal N-methyl-D-aspartate, quisqualate, neurotensin, adenosine, benzodiazepine, serotonin and opioid receptors—an autoradiographic study [J]. *Neuroscience*, 1990, 39 (3): 613-627.
- [16] Meerlo P, Roman V, Farkas E, et al. Ageing-related decline in adenosine A1 receptor binding in the rat brain: an autoradiographic study [J]. *J Neurosci Res*, 2004, 78 (5): 742-748.

- [15] Silva A C, Lemos C, Gonçalves F Q, et al. Blockade of adenosine A (2A) receptors recovers early deficits of memory and plasticity in the triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2018,117: 72-81.
- [16] 马琦, 侯帅, 孙路强, et al. 嘌呤受体:阿尔茨海默病治疗的潜在靶点 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(24): 97-99.
Ma Q, Hou S, Sun L Q, et al. Purinergic receptors as potential therapeutic targets in Alzheimer's disease [J]. *Wor Latest Med Inf*,2018,18(24):97-99.
- [17] Köles L, Furst S, Illes P. P2X and P2Y receptors as possible targets of therapeutic manipulations in CNS illnesses[J]. *Drug News Perspect*, 2005,18(2):85-101.
- [18] Weisman G A, Camden J M, Peterson T S, et al. P2 receptors for extracellular nucleotides in the central nervous system: role of P2X7 and P2Y₂ receptor interactions in neuroinflammation [J]. *Mol Neurobiol*, 2012, 46 (1): 96-113.
- [19] 徐笑笑, 吴祥. P2X4受体与神经退行性疾病的关系 [J]. 中国现代医生, 2023, 61(5): 119-122.
Xu X X, Wu X. Relationship between P2X4 receptor and neurodegenerative diseases[J]. *Chi Mod Doc*,2023, 61(5):119-122.
- [20] Kanellopoulos J M, Almeida-da-Silva C, Rüütel Boudinot S, et al. Structural and functional features of the P2X4 receptor: an immunological perspective[J]. *Front Immunol*, 2021,12:645834.
- [21] Varma R, Chai Y, Troncoso J, et al. Amyloid-beta induces a caspase-mediated cleavage of P2X4 to promote purinotoxicity[J]. *Neuromolecular Med*, 2009,11(2): 63-75.
- [22] Vázquez-Villoldo N, Domercq M, Martín A, et al. P2X4 receptors control the fate and survival of activated microglia[J]. *Glia*, 2014,62(2):171-184.
- [23] Hua J, Garcia de Paco E, Linck N, et al. Microglial P2X4 receptors promote ApoE degradation and contribute to memory deficits in Alzheimer's disease[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2023,80(5):138.
- [24] Pelegrin P, Surprenant A. Pannexin-1 mediates large pore formation and interleukin-1beta release by the ATP-gated P2X7 receptor [J]. *EMBO J*, 2006, 25 (21): 5071-5082.
- [25] Huang Q, Ying J, Yu W, et al. P2X7 receptor: an emerging target in Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2024,61(5):2866-2880.
- [26] Diaz-Hernandez J I, Gomez-Villafuertes R, León-Otegui M, et al. In vivo P2X7 inhibition reduces amyloid plaques in Alzheimer's disease through GSK3 β and secretases[J]. *Neurobiol Aging*, 2012,33(8):1816-1828.
- [27] Martin E, Amar M, Dalle C, et al. New role of P2X7 receptor in an Alzheimer's disease mouse model[J]. *Mol Psychiatry*, 2019,24(1):108-125.
- [28] Muñoz-Planillo R, Kuffa P, Martínez-Colón G, et al. K⁺ efflux is the common trigger of NLRP3 inflammasome activation by bacterial toxins and particulate matter[J]. *Immunity*, 2013,38(6):1142-1153.
- [29] Weisman G A, Wang M, Kong Q, et al. Molecular determinants of P2Y₂ nucleotide receptor function: implications for proliferative and inflammatory pathways in astrocytes[J]. *Mol Neurobiol*, 2005,31(1-3):169-183.
- [30] Kwon H S, Koh S H. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes [J]. *Transl Neurodegener*, 2020,9(1):42.
- [31] Wang C, Zong S, Cui X, et al. The effects of microglia-associated neuroinflammation on Alzheimer's disease[J]. *Front Immunol*, 2023,14:1117172.
- [32] Erb L, Cao C, Ajit D, et al. P2Y receptors in Alzheimer's disease[J]. *Biol Cell*, 2015,107(1):1-21.
- [33] Ajit D, Woods L T, Camden J M, et al. Loss of P2Y₂ nucleotide receptors enhances early pathology in the TgCRND8 mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2014,49(2):1031-1042.
- [34] Anwar S, Pons V, Rivest S. Microglia purinoceptor P2Y₆: an emerging therapeutic target in CNS diseases [J]. *Cells*, 2020,9(7):1595.
- [35] Tozaki-Saitoh H, Tsuda M, Inoue K. Role of purinergic receptors in CNS function and neuroprotection[J]. *Adv Pharmacol*, 2011,61:495-528.
- [36] Inoue K. UDP facilitates microglial phagocytosis through P2Y₆ receptors [J]. *Cell Adh Migr*, 2007, 1 (3): 131-132.
- [37] Anwar S, Rivest S. Alzheimer's disease: microglia targets and their modulation to promote amyloid phagocytosis and mitigate neuroinflammation [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2020,24(4):331-344.
- [38] Ming L G, Hu DX, Zuo C, et al. G protein-coupled P2Y₁₂ receptor is involved in the progression of neuropathic pain [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 162: 114713.
- [39] Moore C S, Ase A R, Kinsara A, et al. P2Y₁₂ expression and function in alternatively activated human microglia[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2015, 2 (2):e80.
- [40] Chinnathambi S, Das R. Microglia degrade Tau oligomers deposit via purinergic P2Y₁₂-associated podosome and filopodia formation and induce chemotaxis[J]. *Cell Biosci*, 2023,13(1):95.
- [41] Brass D, Grably M R, Bronstein-Sitton N, et al. Using antibodies against P2Y and P2X receptors in purinergic signaling research[J]. *Purinergic Signal*, 2012,8(Suppl 1):61-79.
- [42] Communi D, Gonzalez N S, Detheux M, et al. Identification of a novel human ADP receptor coupled to G(i) [J]. *J Biol Chem*, 2001,276(44):41479-41485.
- [43] Espada S, Ortega F, Molina-Jijón E, et al. The purinergic P2Y(13) receptor activates the Nrf2/HO-1 axis and protects against oxidative stress-induced neuronal death [J]. *Free Radic Biol Med*, 2010,49(3):416-426.
- [44] Viana da Silva S, Haberl M G, Zhang P, et al. Early

- synaptic deficits in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease involve neuronal adenosine A2A receptors[J]. *Nat Commun*, 2016,7:11915.
- [45] Merighi S, Travagli A, Nigro M, et al. Caffeine for prevention of Alzheimer's disease: is the A(2A) adenosine receptor its target? [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(6): 967.
- [46] 蔡敏. P2X4受体拮抗剂5-BDBD对小胶质细胞中NLRP3炎性小体活化的影响[D]. 青岛: 青岛大学, 2018.
- Cai M. Effect of 5-BDBD, a selective blocker of P2X4, on the activation ofNLRP3 inflammasome in microglia [D]. Qingdao :Qingdao University, 2018.
- [47] Xiang Z, Jiang X, Ji R, et al. Enhanced expression of P2X4 purinoceptors in pyramidal neurons of the rat hippocampal CA1 region may be involved ischemia-reperfusion injury[J]. *Purinergic Signal*, 2021,17(3):425-438.
- [48] Gao M, Wang M, Green M A, et al. Synthesis of [(11)C] GSK1482160 as a new PET agent for targeting P2X(7) receptor[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015,25(9): 1965-1970.
- [49] Ruan Z, Delpech J C, Venkatesan Kalavai S, et al. P2RX7 inhibitor suppresses exosome secretion and disease phenotype in P301S tau transgenic mice[J]. *Mol Neurodegener*, 2020,15(1):47.
- [50] Bekö K, Koványi B, Gölöncsér F, et al. Contribution of platelet P2Y(12) receptors to chronic Complete Freund's adjuvant-induced inflammatory pain[J]. *J Thromb Haemost*, 2017,15(6):1223-1235.
- [51] Bertling A, Fender A C, Schüngel L, et al. Reversibility of platelet P2Y12 inhibition by platelet supplementation: ex vivo and in vitro comparisons of prasugrel, clopidogrel and ticagrelor[J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(6): 1089-1098.
- [52] Donner L, Fälker K, Gremer L, et al. Platelets contribute to amyloid- β aggregation in cerebral vessels through integrin α IIb β 3-induced outside-in signaling and clusterin release[J]. *Sci Signal*, 2016,9(429):ra52.

片语健康

代谢性疾病的暴发

在美国, 高达 93.2% 的成年人存在代谢功能障碍; 超过 74% 的人超重或肥胖; 约 25% 的年轻人被诊断患有代谢紊乱引起的脂肪肝^[1]。这些数据是全世界代谢性疾病暴发的一个写照。

近一二百年间, 人类经历了远超过去的剧烈环境变化。人类进化了约 250 万年的代谢相关基因远远跟不上这种“变速”, 因而与现代生活发生了空前的“错配”。这种错配是全球代谢性疾病暴发的深层原因^[2]。

格陵兰岛因纽特人的经历为此提供了有说服力的例证。在漫长的进化过程中, 因纽特人的饮食以海鱼、海豹等海洋动物为主, 其中的碳水化合物含量极低。在这种几乎“零糖”的饮食环境中, 因纽特人群的基因组中一个负责调控肌肉如何利用碳水化合物(特别是糖分)的关键基因发生了独特的突变, 使他们擅长代谢脂肪和蛋白质, 不擅长代谢碳水化合物, 因此这一时期的因纽特人很少患心血管疾病^[2]。

随着西方现代饮食席卷而来, 大量富含精制糖和碳水化合物的食物涌入了现代因纽特人的生活, 迫使他们从代谢脂肪为主转向代谢糖分而获取赖以生存的能量。饮食结构变了, 继承下来的、不擅长处理糖分的代谢相关基因没变^[2]。这种错配使他们不能有效代谢利用摄入的糖分, 易发生高血糖和胰岛素抵抗, 致使心血管疾病的发病率急剧攀升^[2]。

参考文献

- [1] Casey M. Good energy[M]. New York: Penguin Random House LLC, 2024.
- [2] Christofk H, Metallo C, Liu G, et al. Metabolic heterogeneity in humans[J]. *Cell*, 2024,187(15):3821-3823.

(作者:于永利)