·生命科学与新药探索·

嘌呤能受体在肝脏疾病中的作用

周天祎[1]，尹力[1]，胡庆华[2*]

（1. 中国药科大学药学院，江苏 南京 211198；2. 中国药科大学生命科学与技术学院，江苏 南京 211198）

[摘要] 嘌呤能受体在人体内分布广泛，参与调节细胞内能量稳态、核苷酸合成和化学信号传导等多种生物学过程。现有研究表明，嘌呤能受体与代谢综合征相关的非酒精性脂肪性肝病、酒精性肝病、药物性肝损伤、肝纤维化、肝细胞癌和一系列肝脏炎症性疾病的发生有着紧密联系。在炎症或损伤状态下，细胞会释放出核苷酸作为危险信号，内源的核苷酸通过与嘌呤能受体结合调节细胞的生理反应，在维持肝功能方面起关键作用。通过对不同嘌呤能受体在维持肝脏稳态中的生物学功能和靶向嘌呤能受体的药物研发现状进行综述，重点阐述了其在肝脏疾病中的作用，旨在为肝脏疾病发病机制的阐明与临床治疗方案的开发提供参考。

[关键词] 嘌呤能受体；肝脏疾病；药物治疗

[中图分类号] R575 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094（2026）03-0264-06

DO1: 10.20053/j.issn1001-5094.20250055

Role of Purinergic Receptors in Liver Diseases

ZHOU Tianyi[1], YIN Li[1], HU Qinghua[2]

(1. School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 2. School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

[Abstract] Purinergic receptors are widely distributed in the human body and participate in such various biological processes as intracellular energy homeostasis, nucleotide synthesis and chemical signal transduction. Current research indicates that purinergic receptors are closely associated with the development of metabolic syndrome-related non-alcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease, drug-induced liver injury, liver fibrosis, hepatocellular carcinoma and a range of hepatic inflammatory disorders. Under conditions of inflammation or injury, cells release nucleotides as danger signals. Endogenous nucleotides regulate cellular physiological responses by binding to purinergic receptors, which plays a critical role in maintaining liver function. This article reviews the biological functions of different purinergic receptors in hepatic homeostasis and the current status of drug development targeting purinergic receptors, and highlights their roles in liver diseases, aiming to provide insights for elucidating the pathogenesis of liver diseases and developing novel clinical therapeutic strategies.

[Key words] purinergic receptor; liver disease; pharmacotherapy

嘌呤及其衍生物作为内源性信号分子，能够选择性地与细胞膜上的嘌呤能受体结合，介导嘌呤能信号在人体内的传导。嘌呤能受体不仅在细胞增殖、分化、迁移和凋亡中发挥重要作用，还与人体生长发育、心肌功能和神经传导等密切相关。嘌呤能信号传导紊乱会引发多种疾病，例如神经变性、自身免疫性疾病、炎症和癌症等。嘌呤能受体在肝脏中表达较高，肝细胞实质、Kupffer 细胞、血管内皮细胞和平滑肌细胞、肝星状细胞（hepatic stellate cell，HSC）、肌成纤维细胞、免疫细胞和胆管上皮细胞都表达嘌呤能受体。这些嘌呤能受体参与调节细胞外嘌呤能信号介导的多种病理过程，在正常的生理条件下，细胞外基质中的核苷酸水平能够维持正常的肝脏功能；而在病理条件下，肝损伤相关的细胞应激或细胞死亡会释放出嘌呤及其衍生物作为危险信号，招募大量免疫细胞引发炎症反应。嘌呤能受体在非酒精性脂肪性肝病（non-alcoholic fatty liver disease，NAFLD）、酒精性肝病（alcoholic liver disease，ALD）、药物性肝损伤、肝纤维化和肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）等多种疾病中都发挥着重要作用。本文通过对目前有关嘌呤能受体在肝脏疾病中的作用进行综述，以期为靶向嘌呤能受体治疗肝脏类疾病提供支持。

接受日期： 2025-06-06

基金项目： 中国博士后科学基金第76批面上资助项目（No.2024M763660）

***通信作者：** 胡庆华，教授

研究方向： 抗炎免疫药理

E-mail： huqh@cpu.edu.cn

1 嘌呤能受体的分类与分子功能

嘌呤及其衍生物在调节细胞内能量稳态和核苷酸合成中发挥着重要作用。这些嘌呤及其衍生物通过激活相应的嘌呤能受体，维持整个机体的嘌呤能信号传递。根据内源性配体的不同可以将嘌呤能受体分为嘌呤能 P1 受体（purinergic P1 receptor，P1）和嘌呤能 P2 受体（purinergic P2 receptor，P2），其中 P1 受体以腺苷和腺苷一磷酸为内源性配体，而 P2 受体的内源性配体为三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）和其他核苷酸。

P1 受体分为腺苷 A_1 受体（adenosine A_1 receptor，A_1R）、腺苷 A_{2A} 受体（adenosine A_{2A} receptor，

$A_{2A}R$）、腺苷 A_{2B} 受体（adenosine A_{2B} receptor，$A_{2B}R$）和腺苷 A_3 受体（adenosine A_3 receptor，A_3R）。4 种受体均为 G 蛋白偶联受体，A_1R 和 A_3R 优先与 $G_{i/o}$ 蛋白偶联，抑制腺苷酸环化酶和胞内环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate，cAMP）的产生，而 $A_{2A}R$ 和 $A_{2B}R$ 通常与 G_s 蛋白偶联，激活腺苷酸环化酶进而增加 cAMP 的水平[1]。

P2 受体分为 P2X 和 P2Y 共 2 个亚型。P2X 受体是一类可被内源性 ATP 激活的非选择性阳离子通道，目前已发现 7 种 P2X 亚型（$P2X_{1\sim7}$）。当胞外 ATP 与 P2X 受体结合时，P2X 受体通道打开,允许 Na^+、K^+和 Ca^{2+}通过，激活胞内下游信号通路，进而介导一系列的生理和病理现象[2]。P2Y 受体属于 G 蛋白偶联受体，由 8 种 P2Y 亚型（$P2Y_{1,2,4,6,11\sim14}$）组成。它们可以被 ATP 和其他核苷酸配体激活，包括二磷酸腺苷（adenosine diphosphate，ADP）、二磷酸尿苷（uridine diphosphate，UDP）、三磷酸尿苷（uridine triphosphate，UTP）和尿苷二磷酸葡萄糖（uridine diphosphate glucose，UDPG）[2]。大部分 P2Y 受体通过偶联 G 蛋白，介导磷脂酶 C（phospholipase C，PLC）激活和 Ca^{2+}相关通路，而少部分的 P2Y 受体则通过抑制腺苷酸环化酶（adenylate cyclase，AC）而发挥功能作用。其中 $P2Y_{1、2、4、6、11}$ 主要与 $G_{q/11}$ 蛋白偶联，激活 PLC 和 Ca^{2+}通路，而 $P2Y_{12\sim14}$ 与 $G_{i/o}$ 蛋白偶联，抑制 AC 进而降低胞内 cAMP 水平[3]。总之，嘌呤能受体在机体内分布广泛，其种类与功能的多样性使其在生物体内发挥关键作用。

2 嘌呤能受体在 NAFLD 中的作用及相关治疗药物研究

NAFLD 是从非酒精性脂肪肝（nonalcoholic fatty liver，NAFL）进展为非酒精性脂肪性肝炎（non-alcoholic steatohepatitis，NASH）的肝脏异常的连续过程，最终可能导致肝硬化和肝癌。在营养过剩和肥胖的情况下，肝脏脂肪酸代谢发生改变，导致肝细胞内甘油三酯和脂毒性物质积累，导致内质网应激和炎性小体激活。长期的肝细胞炎性浸润、HSC 活化和细胞外基质的进行性积累导致 NASH 表型的形成。目前已有的研究表明，嘌呤能受体通过调控炎症和脂质代谢等途径在 NAFLD 中发挥着重要作用。

2.1 P1 受体在 NAFLD 中的作用及相关治疗药物研究

腺苷受体在肝脏中表达丰富，在肝细胞和肝脏巨噬细胞等多种免疫细胞的表面均有表达，在肝脏疾病的信号传导中发挥着重要作用。有研究发现，小鼠全身 $A_{2A}R$ 的敲除增强了高脂饮食（high fat diet，HFD）诱导的 NAFLD 的严重程度和肝脏炎症，且肝细胞和巨噬细胞中 $A_{2A}R$ 特异性缺失也会导致炎症增强，这归因于 $A_{2A}R$ 能够抑制固醇调节元件结合蛋白（sterol regulatory element-binding protein，SREBP）表达并抑制其转录活性[4]。在另一种 NAFLD 模型中，$A_{2A}R$ 对炎症的影响也得到了证实。蛋氨酸 - 胆碱缺乏（methionine-choline-deficient，MCD）诱导的 NASH 小鼠中，$A_{2A}R$ 敲除通过募集大量的巨噬细胞造成更为严重的肝脏炎症[5]。目前已有研究表明，$A_{2A}R$ 激动剂 CGS21680 可在体内条件下降低肝细胞脂毒性，增加调节性 T 细胞（regulatory T cell，Treg）的免疫抑制活性，并通过抑制细胞因子和趋化因子的产生以抑制 MCD 诱导的 NASH 的发生发展[6]。而另一种 $A_{2A}R$ 激动剂 PSB0777 可以通过激活 $A_{2A}R$ 抑制致病信号的传导，从而改善 HFD 诱导的 NASH 小鼠的肝脏和心脏功能障碍[7]。有研究报道，A_3R 也在 NAFLD/NASH 中的发挥着重要作用。与正常人相比，NAFLD 患者肝脏中 A_3R 的表达降低了 1.9 倍，HFD 诱导的全身敲除 A_3R 小鼠的肝脏炎症和脂肪变性更加严重，同时给予小鼠 A_3R 激动剂前药 MRS7476 治疗可显著改善 NASH 的进展[8]。同时，另一种 A_3R 激动剂 namodenoson（CF102）是一种小型、口服、抗炎和抗癌候选药物，目前处于治疗 NASH 的Ⅱ期临床试验中[9]。总之，目前研究表明，针对 $A_{2A}R$ 和 A_3R 的激动剂通过抑制炎症反应，在减少与 NAFLD/NASH 和代谢综合征相关的治疗中发挥着重要作用（见表 1）。

表 1 靶向嘌呤能受体治疗非酒精性脂肪性肝病的相关药物

名称/代号	作用靶点	作用机制	研发状态
CGS21680	$A_{2A}R$ 激动剂	降低肝细胞脂毒性，增加 Tregs 的免疫抑制活性，并抑制细胞因子和趋化因子的产生	临床前
PSB0777	$A_{2A}R$ 激动剂	改善肝脏和心脏功能障碍	临床前
Namodenoson	A_3R 激动剂	抗炎、抗纤维化和抗脂肪变性	Ⅱ期临床

$A_{2A}R$：腺苷 A_{2A} 受体；Treg：调节性 T 细胞

2.2 P2 受体在 NAFLD 中的作用及相关治疗药物研究

目前已有的关于靶向 P2R 治疗 NAFLD 的研究主要围绕 $P2X_7$ 受体的作用展开。$P2X_7$ 受体在多种炎性疾病中表达上调，参与多种炎性反应和免疫反应，诱导细胞损伤和细胞凋亡。有研究报道，在 MCD 诱导的 NASH 模型中，肝细胞、Kupffer 细胞和肝窦内皮细胞上的 $P2X_7$ 受体表达增加，从而促进氧化应激诱导的自噬、炎症激活和疾病进展[10]。在浸润单核细胞和常驻 Kupffer 细胞中，$P2X_7$ 受体的药理学抑制主要阻断了白细胞介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）的释放，也调节了单核细胞中 $P2X_7$ 受体触发的几种促炎细胞因子的分泌，从而使得肝细胞损伤和 HSC 纤维化减少[11]。Nishiyama 等[12]的研究发现肝脏 $P2Y_6$ mRNA 表达水平在从 NAFL 到 NASH 的进展过程中逐渐增加，但敲除 $P2Y_6$ 受体后未能改善反而加重了 NASH 小鼠模型的肝损伤和炎症反应。这些研究结果表明，以 $P2X_7$ 受体为代表，抑制 $P2X_7$ 受体能够抑制 HSC 的激活和炎性因子的释放，$P2X_7$ 受体拮抗剂或 $A_{2A}R$ 激动剂可能作为治疗 NASH 的有效策略。

3 嘌呤能受体在 ALD 中的作用及相关治疗药物研究

ALD 是由于长期大量饮酒引起的肝脏病理损伤。酒精在肝脏内经过一系列代谢过程，产生乙醛等有害物质，损伤肝细胞，导致脂肪变性、炎症、坏死和纤维沉积。此外，酒精还会影响线粒体功能、抑制脂肪酸氧化、促进脂肪合成，从而加重肝脏脂肪堆积[13]。

3.1 P1 受体在 ALD 中的作用及相关治疗药物研究

有研究报道，在急性乙醇诱导的肝损伤模型中，A_1R 敲除小鼠的血清和肝脏中甘油三酯积累增加，与脂肪生成相关的基因表达水平上调，且 A_1R 敲除会加剧乙醇诱导的氧化应激和肝脏损伤[14]。在药物治疗方面，给予 A_1R 拮抗剂 DPCPX 预处理会增加小鼠对乙醇诱导的肝损伤的敏感性，内源性 A_1R 激活通过减少氧化应激和减少脂质积累来保护小鼠免受急性乙醇诱导的肝损伤[14]。总之，P1 受体在 ALD 中的作用呈现多样性，提示靶向 P1 受体为 ALD 的治疗提供了新思路。

3.2 P2 受体在 ALD 中的作用及相关治疗药物研究

$P2X_7$ 受体在肝细胞、巨噬细胞和肝星状细胞中均有表达，在酒精性脂肪性肝病中发挥着重要作用[15]。有研究表明，天然对苯醌化合物 embelin 通过靶向转录激活因子 6（activating transcription factor 6，ATF6）介导 $P2X_7$ 受体相关通路，显著改善 ALD[16]。有研究发现，槲皮素在 ALD 中发挥各种生物活性，例如抗肥胖作用、抗炎和抗氧化等，槲皮素通过影响 $P2X_7$ 受体介导的磷脂酰肌醇 3 激酶（phosphoinositide 3-kinase，PI3K）/Kelch 样 ECH 关联蛋白 1（Kelch-like ECH-associated protein 1，Keap1）/核转录因子红系 2 相关因子 2（nuclear factor-erythroid 2-related factor 2，Nrf2）信号通路减轻乙醇诱导的斑马鱼肝脂肪变性[17]。在 ALD 模型中抑制 $P2Y_2$ 受体能够通过抑制上皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）/胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase，ERK）信号通路和肝细胞凋亡来减轻炎症反应[18]。还有研究发现，$P2Y_6$ 受体水平在酒精性脂肪性肝炎和乙醇诱导的巨噬细胞中显著升高，可以通过介导钙内流诱导丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）信号通路的激活，在酒精性脂肪性肝炎小鼠腹膜内注射 $P2Y_6$ 受体的特异性抑制剂 MRS2578 和在乙醇诱导的巨噬细胞中沉默 $P2Y_6$ 受体后均能改善脂肪变性和炎症反应，提示靶向 $P2Y_6$ 可能是治疗酒精性脂肪性肝炎的有效策略[19]。这些研究提示，抑制 P2 受体可能通过影响蛋白激酶 C（protein kinase C，PKC），ERK 和 MAPK 相关通路，在治疗 ALD 过程中发挥重要作用。

4 嘌呤能受体在药物性肝损伤中的作用及相关治疗药物研究

在药物使用过程中，由于各类药物及其代谢产物所导致的不同程度的肝脏损害称为药物性肝损伤（drug-induced liver injury，DILI）。对乙酰氨基酚（acetaminophen，APAP）在临床上应用广泛，常用作解热镇痛剂。但 APAP 使用过量可能会引起严重的肝毒性，称为对乙酰氨基酚诱导的肝损伤（APAP-induced liver injury，AILI），是临床上常见的 DILI 类型。

嘌呤信号在 AILI 中起着至关重要的作用，因为 APAP 损伤的坏死肝细胞会释放大量 ATP 到细胞外区域[20]。$P2X_1$ 受体在 DILI 患者和 AILI 模型中表达水平升高，敲除 $P2X_1$ 受体可通过改善线粒体功能障碍和干扰素基因刺激因子（stimulator of interferon gene，STING）相关通路介导的炎症反应，减轻 APAP 诱导的细胞死亡和肝损伤[21]。在 APAP 过量后立即给予 $A_{2B}R$ 激动剂 BAY60-6583，其通过减弱肝细胞线粒体通透性防止肝细胞坏死，而一段时间后再次给予 $A_{2B}R$ 激动剂可防止 APAP 诱导的常驻

Kupffer 细胞减少，并在浸润单核细胞中诱导抗炎表型[22]。总之，通过给予 $P2X_7$ 受体拮抗剂和 $A_{2B}R$ 激动剂均能够抑制 DILI 中的炎症反应，从而在 DILI 中发挥保护作用。

5 嘌呤能受体在肝纤维化中的作用及相关治疗药物研究

正常肝细胞在受到反复的炎症刺激及致病因子损伤后，肝脏会出现以瘢痕组织和纤维结缔组织异常增生为表现的病理性修复反应，称为肝纤维化。在慢性肝损伤过程中，肝实质细胞、Kupffer 细胞、肝窦内皮细胞等多种细胞释放炎性因子诱导 HSC 活化，使其由静息状态转为肌成纤维样细胞表型并分泌大量细胞外基质，同时大量增殖并迁移、收缩，导致门静脉压力增高，进一步激化肝纤维化进程。如未及时发现并治疗，持续性的肝纤维化会导致正常肝小叶结构异常和肝细胞结节性持续增生，最终进展为肝硬化，严重威胁患者的生命安全[23]。

5.1 P1 受体在肝纤维化中的作用及相关治疗药物研究

目前有关 P1 受体在肝纤维化中的作用研究主要聚焦于 $A_{2A}R$。在硫代乙酰胺诱导的小鼠肝纤维化模型中，$A_{2A}R$ 在肝脏中的表达增加，敲除 $A_{2A}R$ 或使用 $A_{2A}R$ 特异性拮抗剂 ZM241385 治疗对硫代乙酰胺或四氯化碳诱导的肝纤维化有一定的抵抗能力[24]。有研究发现，过表达 $A_{2A}R$ 能够增加纤维化标志物的表达，研究者还发现了一种新的 $A_{2A}R$ 拮抗剂 RAD11，其能够抑制 $A_{2A}R$ 介导的信号传导、抑制 HSC 激活、减轻脂质积累诱导的氧化应激介导的肝损伤，从而抑制肝纤维化的进展[25]。

5.2 P2 受体在肝纤维化中的作用及相关治疗药物研究

现有研究表明，在肝纤维化中，多种 P2 受体与 HSC 的活化密切相关。$P2X_4$ 受体在经受胆管结扎（bile duct ligation，BDL）或 MCD 诱导的小鼠中表达增加，$P2X_4$ 敲除和给予 $P2X_4$ 受体拮抗剂 5-BDBD 均能够抑制小鼠肝纤维化的发生发展，这是由于 $P2X_4$ 相关信号通路通过溶酶体依赖性 ATP 释放和促纤维化分子分泌的机制促进肝脏肌成纤维细胞激活[26]。还有研究发现，在 BDL 诱导的大鼠肝纤维化模型中给予帕罗西汀能够抑制 $P2X_4$ 的表达从而有效地抑制肝纤维化的进展[27]。Mederacke 等[28]的研究表明肝细胞死亡时会释放一系列的 $P2Y_{14}$ 配体，这些配体激活 HSC 中的 ERK 和 Yes 相关蛋白（yes-associated protein，YAP）介导 HSC 激活。这些数据表明，靶向 P2X 受体和 P2Y 受体均能抑制 HSC 的活化和肝纤维化的发展，提示嘌呤能受体是肝纤维化非常有前景的治疗方法。

6 嘌呤能受体在肝癌中的作用及相关治疗药物研究

肝癌是全球第 6 大常见的癌症，也是全球癌症相关死亡的第 2 大常见原因，HCC 是最常见的原发性肝癌[29]。HCC 致病因素包括慢性肝炎病毒感染、饮酒和 NAFL[30]。尽管 HCC 治疗方法不断取得突破性进展，但目前 HCC 治疗选择仅包括手术切除、肝移植、肝脏定向疗法，如肝动脉插管化疗栓塞术（transcatheter arterial chemoembolization，TACE）和全身治疗，而这些方法往往受到晚期诊断和疾病异质性的限制[31]。总体来说，HCC 是一种发病率高、复发率高、诊断率低、生存率低的严重疾病，对公众健康构成严重威胁。

6.1 P1 受体在肝癌中的作用及相关治疗药物研究

有研究人员发现，A_{2A} 基因的沉默会诱导小鼠全身性代谢失调，从而诱发自发性 HCC 并加速致癌物诱导的 HCC。在人 HCC 中，A_{2A} 基因表达水平与患者肝脏炎症和肝硬化的程度呈负相关，髓细胞和肝细胞来源的 $A_{2A}R$ 分别通过抑制肝脏炎症和脂肪生成在抑制肝脏癌变中发挥突出作用[32]。$A_{2A}R$ 抑制剂和抗程序性死亡受体 1（programmed death-1，PD1）治疗的联合治疗在 2 种原位肝癌小鼠模型中具有强大的抗肿瘤作用，$A_{2A}R$ 阻断可促进小鼠模型中的免疫治疗效果，提示 $A_{2A}R$ 抑制剂在晚期肝癌患者的临床治疗中可以发挥重要作用[33]。据报道，在 HCC 患者的肿瘤组织和外周血单核细胞中也高表达 A_3R。用 A_3R 激动剂 namodenoson（CF102）治疗可促进细胞凋亡并以剂量依赖性方式抑制 HCC 细胞的生长，CF102 目前正处于治疗 HCC 的Ⅲ期临床试验中[34]。综上，靶向 P1 受体抑制 HCC 细胞增殖可能是未来 HCC 治疗的潜在方向。

6.2 P2 受体在肝癌中的作用及相关治疗药物研究

已有研究显示，多种 P2 受体在肝肿瘤组织中表达上调。$P2X_3$ 与丙型肝炎病毒（hepatitis C virus，HCV）诱导的 HCC 患者的无复发生存率有关，使用 $P2X_3$ 受体拮抗剂 AF-353 或 A317491 治疗可抑制 ATP 诱导的细胞增殖并调控细胞周期进程[35]。$P2X_7$ 的基因的转录和蛋白表达水平在 HCC 患者的肿瘤细胞中升高。抑制 $P2X_7$ 通过抑制人 HCC 中的糖酵解和蛋白激酶 B（protein kinase B，PKB，又称 AKT）激活而导致细胞毒性[36]。$P2Y_2$ 敲除小鼠肝肿

瘤发病率和肿瘤数量明显减少,使用 MRS2312 选择性抑制 $P2Y_2$ 受体以剂量依赖性方式降低 HepG2、SK-Hep1、SNU449、Huh7 和 Hep3B 细胞的增殖活力[37-38]。Khalid 等[39]的研究发现，与正常肝脏组织相比，$P2Y_{11}$ 受体在人 HCC 组织中表达水平升高，ATP 通过激活 $P2Y_{11}$ 受体介导人 HCC 细胞中的 Ca^{2+} 信号转导和细胞迁移，用 $P2Y_{11}$ 受体拮抗剂（NF340）处理减弱了 ATP 对 HCC 细胞的影响。血小板在肝细胞癌中发挥着复杂的作用，有研究发现，血小板在 NAFLD 的情况下通过 $P2Y_{12}$ 受体依赖性 CD40 配体的释放发挥抗肿瘤效力[40]。综上所述，靶向嘌呤能受体的相关药物在治疗 HCC 方面有着巨大的潜力（见表 2），提示嘌呤能受体或可成为肝癌治疗领域药物研发的新靶点。

表 2 靶向嘌呤能受体治疗肝细胞癌的相关药物

名称/代号	作用靶点	作用机制	研发状态
Namodenoson	A_3R 激动剂	促进细胞凋亡，抑制肝癌细胞生长	Ⅲ期临床
A317491	$P2X_3$ 受体拮抗剂	抑制 ATP 诱导的细胞增殖并调控细胞周期进程	临床前
MRS2312	$P2Y_2$ 受体拮抗剂	抑制肝癌细胞增殖	临床前
NF340	$P2Y_{11}$ 受体拮抗剂	减弱 ATP 对肝癌细胞的影响	临床前

A_3R：腺苷 A_3 受体；$P2X_3$ 受体：嘌呤能 $P2X_3$ 受体；$P2Y_2$ 受体：嘌呤能 $P2Y_2$ 受体；$P2Y_{11}$ 受体：嘌呤能 $P2Y_{11}$ 受体

7 结语与展望

嘌呤能受体通过调节肝脏的基本生理功能，在多种与细胞代谢和肝脏炎症相关的肝脏疾病的发病过程中发挥着关键作用，靶向嘌呤能受体的相关药物在肝脏疾病的治疗中展现出积极作用。目前有关腺苷受体的临床前研究强调了 $A_{2A}R$ 激动剂在治疗 AIH，NASH 和 HCC 中的重要作用，A_3R 拮抗剂也有望成为治疗肝纤维化的潜在策略。而 P2Y 受体家族中，$P2Y_6$ 或 $P2Y_{14}$ 受体拮抗剂被证明有助于预防 NAFLD 和与肥胖相关的肝脏炎症，$P2X_7$ 受体拮抗剂可用于治疗酒精相关性肝病，NASH 和肝纤维化等。这一系列的研究提示，深入了解肝脏疾病中特异性嘌呤能受体表达及其在基础细胞生物学中的基本功能，进而设计合成一系列针对嘌呤能受体的高选择性激动剂或拮抗剂，将有助于推进不同肝脏疾病的临床药物治疗研究。现已合成多种有效的嘌呤能受体拮抗剂和激活剂，未来可以在肝病的临床前小鼠模型中测试其治疗效果，为开发全新的治疗药物提供实验依据。

但同时嘌呤能信号在肝纤维化和 HCC 中的作用仍存在一些争议，其在免疫细胞通信中的分子机制仍有待进一步的研究。尽管基于嘌呤能信号的治疗药物在多种肝脏疾病的动物模型中都显示积极的治疗效果，但进入临床试验的药物数量有限，开发新的临床治疗药物任重道远。以嘌呤能受体为靶点的创新药物研发展现出巨大的研究潜力，对嘌呤能受体的功能及其在肝脏疾病中的作用的进一步探索，将为减轻药物的不良反应、新型药物靶标的筛选以及肝脏疾病的治疗提供新的思路。

[参考文献]

[1] Carracedo S, Launay A, Dechelle-Marquet P A, *et al*. Purinergic-associated immune responses in neurodegenerative diseases[J]. *Prog Neurobiol*, 2024, 243: 102693.

[2] Liu J P, Liu S C, Hu S Q, *et al*. ATP ion channel P2X purinergic receptors in inflammation response[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 158: 114205.

[3] Guo Y, Mao T, Fang Y, *et al*. Comprehensive insights into potential roles of purinergic P2 receptors on diseases: signaling pathways involved and potential therapeutics[J]. *J Adv Res*, 2025, 69: 427-448.

[4] Cai Y, Li H, Liu M, *et al*. Disruption of adenosine 2A receptor exacerbates NAFLD through increasing inflammatory responses and SREBP1c activity[J]. *Hepatology*, 2018, 68(1): 48-61.

[5] Zhou J, Li H, Cai Y, *et al*. Mice lacking adenosine 2A receptor reveal increased severity of MCD-induced NASH[J]. *J Endocrinol*, 2019, 243(3): 199-209.

[6] Alchera E, Rolla S, Imarisio C, *et al*. Adenosine A_{2a} receptor stimulation blocks development of nonalcoholic steatohepatitis in mice by multilevel inhibition of signals that cause immunolipotoxicity[J]. *Transl Res*, 2017, 182: 75-87.

[7] Huang C C, Yeh H Y, Lin R, *et al*. Inhibition of visceral adipose tissue-derived pathogenic signals by activation of adenosine $A_{2A}R$ improves hepatic and cardiac dysfunction of NASH mice[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2024, 326(4): G385-G397.

[8] Suresh R R, Jain S, Chen Z, *et al*. Design and *in vivo* activity of A_3 adenosine receptor agonist prodrugs[J]. *Purinergic Signal*, 2020, 16(3): 367-377.

[9] Etzion O, Bareket-Samish A, Yardeni D, *et al*. Namodenoson at the crossroad of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis and hepatocellular carcinoma[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(4): 848.

[10] Das S, Seth R K, Kumar A, *et al*. Purinergic receptor X_7 is a key modulator of metabolic oxidative stress-mediated autophagy and inflammation in experimental nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2013, 305(12): G950-G963.

[11] Baeza-Raja B, Goodyear A, Liu X, *et al*. Pharmacological inhibition of $P2RX_7$ ameliorates liver injury by reducing inflammation and fibrosis[J]. *PLoS One*, 2020, 15(6): 0234038.

[12] Nishiyama K, Ariyoshi K, Nishimura A, *et al*. Knockout of purinergic $P2Y_6$ receptor fails to improve liver injury and inflammation in non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3800.
[13] Arab J P, Díaz L A, Rehm J, *et al*. Metabolic dysfunction and alcohol-related liver disease (MetALD): position statement by an expert panel on alcohol-related liver disease[J]. *J Hepatol*, 2025, 82(4): 744−756.
[14] Yang P, Wang Z, Zhan Y, *et al*. Endogenous A_1 adenosine receptor protects mice from acute ethanol-induced hepatotoxicity[J]. *Toxicology*, 2013, 309: 100−106.
[15] Xia G Q, Fang Q, Cai J N, *et al*. $P2X_7$ receptor in alcoholic steatohepatitis and alcoholic liver fibrosis[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2022, 10(6): 1205−1212.
[16] Zhang J J, Zhong J T, Wang W L, *et al*. Embelin improves alcoholic steatohepatitis in alcohol-associated liver disease *via* ATF6-mediated $P2X_7$r-NLRP3 signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2025, 140: 156638.
[17] Zhao X, Gong L, Wang C, *et al*. Quercetin mitigates ethanol-induced hepatic steatosis in zebrafish *via* $P2X_7$R-mediated PI3K/Keap1/Nrf2 signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 268: 113569.
[18] Liu Z N, Su Q Q, Wang Y H, *et al*. Blockade of the $P2Y_2$ receptor attenuates alcoholic liver inflammation by targeting the EGFR-ERK1/2 signaling pathway[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 1107−1120.
[19] Yuan F, Cai J N, Dai M, *et al*. Inhibition of $P2Y_6$ receptor expression in Kupffer cells alleviates alcoholic steatohepatitis in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 109: 108909.
[20] Lambrecht R, Rudolf F, Ückert A K, *et al*. Non-canonical BIM-regulated energy metabolism determines drug-induced liver necrosis[J]. *Cell Death Differ*, 2024, 31(1): 119−131.
[21] Yu Y, Chang L, Hu Q, *et al*. $P2rx_1$ deficiency alleviates acetaminophen-induced acute liver failure by regulating the STING signaling pathway[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2023, 39(6): 2761−2774.
[22] Duan L, Sanchez-Guerrero G, Jaeschke H, *et al*. Activation of the adenosine A_{2B} receptor even beyond the therapeutic window of N-acetylcysteine accelerates liver recovery after an acetaminophen overdose[J]. *Food Chem Toxicol*, 2022, 163: 112911.
[23] Sun J, Kim S, Park S, *et al*. Exploring novel A_{2A}AR antagonists: design, synthesis, and evaluation of 2, 6, 9-trisubstituted purine derivatives as promising antifibrotic agents [J]. *Bioorg Med Chem*, 2024, 112: 117881.
[24] Chan E S L, Montesinos M C, Fernandez P, *et al*. Adenosine A (2A) receptors play a role in the pathogenesis of hepatic cirrhosis[J]. *Br J Pharmacol*, 2006, 148(8): 1144−1155.
[25] Park S, Hwang S, Sun J, *et al*. A novel A_{2a} adenosine receptor inhibitor effectively mitigates hepatic fibrosis in a metabolic dysfunction-associated steatohepatitis mouse model[J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(5): 1855−1870.
[26] Le Guilcher C, Garcin I, Dellis O, *et al*. The $P2X_4$ purinergic receptor regulates hepatic myofibroblast activation during liver fibrogenesis[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(3): 644−653.
[27] Karimollah A, Nasiri G, Dabaghi N, *et al*. Paroxetine attenuated liver fibrosis in liver of bile duct ligated rats: role of $P2X_4$ purinoreceptor[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2025, 398(11): 15923−15932.
[28] Mederacke I, Filliol A, Affo S, *et al*. The purinergic $P2Y_{14}$ receptor links hepatocyte death to hepatic stellate cell activation and fibrogenesis in the liver[J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(639): eabe5795.
[29] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al*. Global cancer statistics 2018: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394−424.
[30] Toh M R, Wong E Y T, Wong S H, *et al*. Global epidemiology and genetics of hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(5): 766−782.
[31] Coffman-D'Annibale K, Xie C, Hrones D M, *et al*. The current landscape of therapies for hepatocellular carcinoma[J]. *Carcinogenesis*, 2023, 44(7): 537−548.
[32] Allard B, Jacoberger-Foissac C, Cousineau I, *et al*. Adenosine A2A receptor is a tumor suppressor of NASH-associated hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(9): 101188.
[33] Myojin Y, McCallen J D, Ma C, *et al*. Adenosine A_{2a} receptor inhibition increases the anti-tumor efficacy of anti-PD1 treatment in murine hepatobiliary cancers[J]. *JHEP Rep*, 2023, 6(1): 100959.
[34] Fishman P, Stemmer S M, Bareket-Samish A, *et al*. Targeting the A3 adenosine receptor to treat hepatocellular carcinoma: anti-cancer and hepatoprotective effects[J]. *Purinergic Signal*, 2023, 19(3): 513−522.
[35] Maynard J P, Lee J S, Sohn B H, *et al*. $P2X_3$ purinergic receptor overexpression is associated with poor recurrence-free survival in hepatocellular carcinoma patients[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(38): 41162−41179.
[36] Yang J K, Kim J, Ahn Y H, *et al*. Inhibition of $P2RX_7$ contributes to cytotoxicity by suppression of glycolysis and AKT activation in human hepatocellular carcinoma[J]. *BMB Rep*, 2024, 57(10): 459−464.
[37] Ulrich H, Glaser T, Thomas A P. Purinergic signaling in liver disease: calcium signaling and induction of inflammation[J]. *Purinergic Signal*, 2025, 21(1): 69−81.
[38] Tak E, Jun D Y, Kim S H, *et al*. Upregulation of $P2Y_2$ nucleotide receptor in human hepatocellular carcinoma cells [J]. *J Int Med Res*, 2016, 44(6): 1234−1247.
[39] Khalid M, Brisson L, Tariq M, *et al*. Carcinoma-specific expression of $P2Y_{11}$ receptor and its contribution in ATP-induced purinergic signalling and cell migration in human hepatocellular carcinoma cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(23): 37278−37290.
[40] Ma C, Fu Q, Diggs L P, *et al*. Platelets control liver tumor growth through $P2Y_{12}$-dependent CD40L release in NAFLD [J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(9): 986−998.e5.



[专家介绍] 胡庆华：中国药科大学教授、博士生导师，生命科学与技术学院院长。国家级高层次青年人才计划入选者，国家重点研发计划首席青年科学家，江苏省“青蓝工程”中青年学术带头人；兼任中国药理学会心血管药理专业委员会青委会副主任委员，中国药理学会抗炎免疫专业委员会委员，中国生物物理学会代谢生物学分会青年理事。主要研究领域为疾病治疗原创靶标发现和新药研发，先后主持国家重点研发计划、国家自然科学基金、江苏省自然科学基金等纵向课题 7 项和企事业单位横向合作课题多项。近年来以通信作者在 *Eur Heart J*，*Nat Commun*，*J Adv Res*，*J Med Chem* 等国际权威期刊发表科研论文 60 余篇；申请发明专利 17 项，获授权 15 项，其中 1 项抗痛风新药专利以 2 000 万金额完成转化。获高等教育（研究生）国家级教学成果奖二等奖 1 项、江苏省教学成果奖二等奖 1 项；获第十三届全国大学生创新创业年会优秀指导教师；全国药学专业学位研究生核心教材《医药知识产权》副主编，全国高等医药院校药学类专业第五轮规划教材《药物毒理学》主编、《药理学》编委。

（责任编辑：姚思卉）