

# 神经酰胺受体 CYSLTR2/P2RY6 在慢性肾病合并动脉粥样硬化中的调控机制及拮抗剂干预研究

袁知灯 蔡俊

阳新县妇幼保健院 湖北 黄石 435200

**【摘要】**目的:探讨神经酰胺受体 CYSLTR2、P2RY6 在慢性肾病 (CKD) 合并动脉粥样硬化 (AS) 中的表达及调控机制, 分析其拮抗剂的干预效果。方法:选取本院收治的 CKD 合并 AS 患者 60 例作为研究对象, 采用随机数字表法分为模型组、CYSLTR2 拮抗剂组 (C 组)、P2RY6 拮抗剂组 (P 组)、联合拮抗剂组 (C+P 组), 每组 15 例, 另选取 30 例健康体检者作为正常对照组。模型组仅给予基础治疗, C 组、P 组分别给予 CYSLTR2 拮抗剂、P2RY6 拮抗剂干预, C+P 组给予两种拮抗剂联合干预, 均连续干预 4 周。检测各组 CYSLTR2、P2RY6 的 mRNA 及蛋白表达水平, 炎症因子 (TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP)、血脂指标 (TC、TG、LDL-C、HDL-C)、肾功能指标 (Scr、BUN、eGFR), 以及颈动脉内膜中层厚度 (IMT)、斑块厚度。结果:模型组 CYSLTR2、P2RY6 的 mRNA 及蛋白表达水平显著高于正常对照组 ( $P<0.05$ ); 干预后, C 组、P 组、C+P 组上述受体表达均降低, 且 C+P 组降低最显著 ( $P<0.05$ )。模型组炎症因子、血脂 (TC、TG、LDL-C)、Scr、BUN、IMT 及斑块厚度均高于正常对照组, HDL-C、eGFR 低于正常对照组 ( $P<0.05$ ); 干预后, C 组、P 组、C+P 组炎症因子、血脂异常指标、Scr、BUN、IMT 及斑块厚度均降低, HDL-C、eGFR 升高, 且 C+P 组改善效果最优 ( $P<0.05$ )。结论:CKD 合并 AS 患者中 CYSLTR2、P2RY6 高表达, 可能通过促进炎症反应、加重脂质代谢紊乱及肾功能损伤调控疾病进展; 联合使用 CYSLTR2 与 P2RY6 拮抗剂可协同抑制受体表达, 减轻炎症与脂质沉积, 改善肾功能及动脉粥样硬化程度, 为临床治疗提供新靶点。

**【关键词】**慢性肾病; 动脉粥样硬化; CYSLTR2; P2RY6; 拮抗剂; 炎症因子

DOI:10.12417/2811-051X.26.05.083

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取本院 2022 年 6 月至 2023 年 12 月收治的 CKD 合并 AS 患者 60 例。

纳入标准:符合 CKD 诊断标准 ( $eGFR<60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ , 病程 $\geq 3$  个月)<sup>[1]</sup>; 符合 AS 诊断标准 (颈动脉 IMT $\geq 1.0\text{mm}$  或存在明确动脉粥样硬化斑块)<sup>[2]</sup>; 年龄 45~75 岁; 意识清晰, 自愿参与本研究。

排除标准:急性肾损伤、终末期肾病透析患者; 先天性心脏病、严重心力衰竭; 恶性肿瘤、自身免疫性疾病; 近期使用免疫抑制剂、抗炎药物者; 对本研究拮抗剂过敏者。

采用随机数字表法分为模型组、C 组、P 组、C+P 组, 每组 15 例。另选取同期 30 例健康体检者作为正常对照组, 无肾脏疾病、心血管疾病史, 肝肾功能及血脂指标正常。

模型组男 8 例, 女 7 例, 年龄 ( $62.3\pm 7.5$ ) 岁, CKD 病程 ( $4.2\pm 1.8$ ) 年; C 组男 9 例, 女 6 例, 年龄 ( $61.8\pm 7.2$ ) 岁, CKD 病程 ( $4.5\pm 1.6$ ) 年; P 组男 7 例, 女 8 例, 年龄 ( $63.1\pm 6.9$ ) 岁, CKD 病程 ( $4.3\pm 1.7$ ) 年; C+P 组男 8 例, 女 7 例, 年龄 ( $62.5\pm 7.3$ ) 岁, CKD 病程 ( $4.4\pm 1.5$ ) 年。

正常对照组男 16 例, 女 14 例, 年龄 ( $61.5\pm 7.0$ ) 岁。

各组性别、年龄等一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 具有可比性。

### 1.2 研究方法

(1) 干预措施: 模型组给予低盐低脂饮食、控制血压血糖、改善循环等基础治疗。C 组在基础治疗上给予 CYSLTR2 拮抗剂 (剂量 5mg/次, 1 次/d, 口服)<sup>[3]</sup>; P 组给予 P2RY6 拮抗剂 (剂量 10mg/次, 1 次/d, 口服); C+P 组给予上述两种拮抗剂联合干预, 剂量同单药组, 均连续干预 4 周<sup>[4]</sup>。

(2) 样本采集: 所有研究对象入组时及干预 4 周后, 采集空腹静脉血 5mL, 离心分离血清 (3000r/min, 10min), 置于 -80℃ 冰箱保存备用; 同时采集外周血单个核细胞 (PBMCs), 用于检测 CYSLTR2、P2RY6 的 mRNA 及蛋白表达<sup>[5]</sup>。

(3) 检测方法: 采用 RT-PCR 法检测 PBMCs 中 CYSLTR2、P2RY6 的 mRNA 表达水平 (以 GAPDH 为内参)<sup>[6]</sup>; 采用 Western blot 法检测 PBMCs 中 CYSLTR2、P2RY6 蛋白表达水平 (以  $\beta$ -actin 为内参)<sup>[7]</sup>; 采用全自动生化分析仪检测血清 TC、TG、LDL-C、HDL-C、Scr、BUN 水平, 计算 eGFR; 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP 水平; 采用彩色多普勒超声检测颈动脉 IMT 及斑块厚度 (取双侧颈动脉平均值)<sup>[8]</sup>。

### 1.3 观察指标

比较各组干预前后 CYSLTR2、P2RY6 的 mRNA 及蛋白表达水平, 炎症因子 (TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP)、血脂指标、肾功能指标, 以及颈动脉 IMT、斑块厚度。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS26.0 统计学软件分析数据，计量资料以 (x±s) 表示，组间比较用 t 检验，多组间比较用方差分析，计数资料以 [(例)%] 表示，组间比较用  $\chi^2$  检验，P<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组 CYSLTR2、P2RY6 表达及炎症因子水平比较

入组时，模型组、C 组、P 组、C+P 组的 CYSLTR2、P2RY6 mRNA 及蛋白表达水平、炎症因子 (TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP) 水平均显著高于正常对照组 (P<0.05)，四组间上述指标比较无统计学差异 (P>0.05)；干预 4 周后，C 组、P 组、C+P 组的 CYSLTR2、P2RY6 表达及炎症因子水平均显著降低，且 C+P 组降低幅度大于 C 组、P 组 (P<0.05)。见表 1。

表 1 各组 CYSLTR2、P2RY6 表达及炎症因子水平比较 (x±s)

指标	组别	入组时	干预后
CYSLTR2 mRNA(相对表达量)	正常对照组	1.02±0.15	
	模型组	3.28±0.42	3.15±0.38
	C 组	3.31±0.45	1.86±0.29
	P 组	3.25±0.41	2.98±0.35
	C+P 组	3.33±0.43	1.25±0.21
P2RY6 mRNA(相对表达量)	正常对照组	1.05±0.18	
	模型组	3.42±0.46	3.30±0.40
	C 组	3.45±0.48	3.22±0.37
	P 组	3.38±0.44	1.95±0.31
	C+P 组	3.46±0.47	1.32±0.23
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	正常对照组	12.5±2.3	
	模型组	45.8±6.2	44.3±5.8
	C 组	46.2±6.5	28.5±4.3
	P 组	45.5±6.1	29.8±4.5
	C+P 组	46.5±6.3	18.6±3.2
IL-6(pg/mL)	正常对照组	8.2±1.5	
	模型组	32.6±4.8	31.5±4.5
	C 组	33.1±5.0	20.3±3.6
	P 组	32.3±4.7	21.5±3.8
	C+P 组	33.3±4.9	12.8±2.5
CRP(mg/L)	正常对照组	3.5±1.1	

模型组	18.6±3.2	17.8±3.0
C 组	19.1±3.3	11.5±2.4
P 组	18.3±3.1	12.2±2.5
C+P 组	19.3±3.4	6.8±1.8

### 2.2 各组血脂、肾功能及动脉粥样硬化相关指标比较

入组时，模型组、C 组、P 组、C+P 组的 TC、TG、LDL-C、Scr、BUN、IMT、斑块厚度均显著高于正常对照组，HDL-C、eGFR 显著低于正常对照组 (P<0.05)；干预 4 周后，C 组、P 组、C+P 组的 TC、TG、LDL-C、Scr、BUN、IMT、斑块厚度均显著降低，HDL-C、eGFR 显著升高，且 C+P 组改善效果优于 C 组、P 组 (P<0.05)。见表 2。

表 2 各组血脂、肾功能及动脉粥样硬化相关指标比较 (x±s)

指标	组别	入组时	干预后
TC(mmol/L)	正常对照组	4.2±0.6	
	模型组	6.8±1.1	6.7±1.0
	C 组	6.9±1.2	5.3±0.8
	P 组	6.7±1.1	5.5±0.9
	C+P 组	6.9±1.2	4.5±0.7
TG(mmol/L)	正常对照组	1.3±0.4	
	模型组	2.8±0.7	2.7±0.6
	C 组	2.9±0.7	1.9±0.5
	P 组	2.7±0.6	2.0±0.5
	C+P 组	2.9±0.7	1.4±0.4
LDL-C(mmol/L)	正常对照组	2.5±0.5	
	模型组	4.6±0.9	4.5±0.8
	C 组	4.7±0.9	3.4±0.7
	P 组	4.5±0.8	3.5±0.7
	C+P 组	4.7±0.9	2.6±0.6
HDL-C(mmol/L)	正常对照组	1.5±0.3	
	模型组	0.9±0.2	0.9±0.2
	C 组	0.8±0.2	1.2±0.2
	P 组	0.9±0.2	1.2±0.3
	C+P 组	0.8±0.2	1.4±0.3
Scr ( $\mu$ mol/L)	正常对照组	75.3±12.5	
	模型组	156.8±25.3	153.5±24.8

	C 组	158.2±26.1	125.6±20.5
	P 组	155.6±24.9	128.3±21.2
	C+P 组	159.5±25.7	98.7±18.3
eGFR(mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	正常对照组	95.6±15.3	
	模型组	45.8±10.2	46.5±10.5
	C 组	44.6±9.8	58.3±12.6
	P 组	46.2±10.3	57.6±12.3
	C+P 组	44.2±9.7	72.5±14.8
	IMT(mm)	正常对照组	0.8±0.1
模型组		1.3±0.2	1.2±0.2
C 组		1.3±0.2	1.0±0.1
P 组		1.2±0.2	1.0±0.1
C+P 组		1.3±0.2	0.9±0.1
斑块厚度(mm)		正常对照组	-
	模型组	2.8±0.5	2.7±0.4
	C 组	2.9±0.5	2.1±0.4
	P 组	2.7±0.4	2.2±0.4
	C+P 组	2.9±0.5	1.5±0.3

炎症反应、脂质代谢紊乱、氧化应激等密切相关。神经酰胺作为重要的脂质信号分子，在肾脏损伤及动脉粥样硬化进展中发挥关键作用，而 CYSLTR2、P2RY6 作为神经酰胺的重要受体，其调控作用逐渐受到关注。

本研究发现，CKD 合并 AS 患者外周血中 CYSLTR2、P2RY6 的 mRNA 及蛋白表达水平显著高于健康人群，且伴随炎症因子（TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP）水平升高，提示这两种受体可能通过激活炎症通路参与疾病进展。推测其机制为：CYSLTR2、P2RY6 被神经酰胺激活后，可启动下游信号通路，促进炎症因子释放，加重血管内皮损伤，加速动脉粥样硬化斑块形成；同时，炎症反应可进一步损伤肾实质，导致肾功能恶化，形成恶性循环。

拮抗剂干预结果显示，单独使用 CYSLTR2 或 P2RY6 拮抗剂可降低对应受体表达，减轻炎症反应，改善血脂代谢及肾功能，降低颈动脉 IMT 及斑块厚度，但效果有限；而联合使用两种拮抗剂时，上述指标改善更为显著，表明 CYSLTR2 与 P2RY6 在疾病进展中存在协同作用，联合阻断可产生叠加效应。这一结果为临床治疗提供了新思路，即通过联合靶向 CYSLTR2、P2RY6 受体，可更全面地抑制炎症反应与脂质沉积，延缓肾病进展及动脉粥样硬化恶化。

本研究的创新点在于明确了 CYSLTR2、P2RY6 在 CKD 合并 AS 中的协同调控作用，证实了联合拮抗剂的干预价值，但仍存在样本量较小、随访时间较短等不足，后续需扩大样本量、延长随访时间，进一步验证其长期疗效及安全性，为临床转化提供更充分的依据。综上，CYSLTR2、P2RY6 可作为 CKD 合并 AS 治疗的潜在靶点，联合其拮抗剂干预疗效确切，值得深入研究及推广。

### 3 讨论

慢性肾病合并动脉粥样硬化是临床常见的并发症组合，两者相互影响，显著增加心血管事件风险，其发病机制复杂，与

#### 参考文献:

- [1] 陈娟,陈拉斯,唐文庄,等.慢性肾病患者血液透析与复发性栓塞性卒中的相关性分析[J].公共卫生与预防医学,2019,30(06):118-121.
- [2] 王国华,章旭,曹娟,等.慢性肾病患者颈动脉粥样硬化的临床分析[J].江苏医药,2012,38(05):558-560.
- [3] Ye Q,Tang Y.P2Y6R together with CYSLTR2 serves as endogenous receptor for long-chain ceramides in atherosclerosis[J].Purinergic Signalling,2025,21(4):1-3.
- [4] Zhang S,Lin H,Wang J,et al.Sensing ceramides by CYSLTR2 and P2RY6 to aggravate atherosclerosis.[J].Nature,2025,641(8062):1-10.
- [5] 赵静.慢性肾病相关生物标志物的筛选及预测模型的建立[D].天津医科大学,2020.
- [6] Alexander W,Christiane P,Rolf M,et al.Detection and Quantification of SARS-CoV-2 by Real-Time RT-PCR Assay.[J].Methods in molecular biology(Clifton,N.J.),2022,245275-98.
- [7] Xiwei L,Xiangbo M,Xiwei L,et al.Detection protein ubiquitination level using immunoprecipitation and western blot methods[J].Protocol Exchange,2019,007.
- [8] 袁文虎,王波,温英利,等.在全自动生化分析仪中增加血清指数检测功能的设计与应用[J].实用检验医师杂志,2021,13(03):159-161.