

综述

P2X7受体与炎症相关性疾病

张云芳 李明萱 彭效祥 赵荣兰*

(潍坊医学院医学检验学系纳米医学技术研究所,
潍坊医学院临床检验诊断学山东省“十二五”高校重点实验室, 潍坊 261053)

摘要 P2X7是一种在多种免疫细胞中广泛表达的以ATP为配体的阳离子通道受体, 它的激活能引起和加重炎症反应。当细胞处于损伤、缺氧或炎症状态时, P2X7受体可被释放到胞外的大量ATP激活, 进而通过活化NLRP3炎症小体、调节基因转录等方式, 影响炎症介质(IL-1 β 、IL-18等)的释放从而参与多种炎症性疾病, 如糖尿病肾病、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)等。近年来, 细胞外ATP-P2X7受体信号通路已成为炎症性疾病研究较多的通路之一。大量研究表明, P2X7受体是治疗炎症性疾病的潜在靶点。该文将对P2X7受体及其参与的炎症相关性疾病的关系作一综述。

关键词 P2X7受体; 炎症; 疾病; 炎症介质

P2X7 Receptor and Inflammation-Related Diseases

Zhang Yunfang, Li Mingxuan, Peng Xiaoxiang, Zhao Ronglan*

(Department of Medical Laboratory, Shandong Provincial Key Laboratory of Clinical Laboratory Diagnostics,
Weifang Medical University, Weifang 261053, China)

Abstract The P2X7 is a ATP-gated cationic channel receptor and widely expressed in a variety of immune cells, where its activation triggers and aggravates the inflammatory reaction. When cells are damaged, hypoxic or inflammatory, large-scale ATP is released into the extracellular matrix, then activates P2X7 receptor. Activated P2X7 receptor induces the release of inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-18, etc.) by mediating the activation of NLRP3 inflammasome and regulating gene transcription, etc, thus participating in various inflammatory diseases, such as diabetic nephropathy, systemic lupus erythematosus and so on. In recent years, extracellular ATP-P2X7 receptor signaling pathway has become one of the most popular pathways in inflammatory diseases. Many studies have shown that the P2X7 receptor is a potential target to treat inflammatory diseases. In this review, we discuss the relationship between P2X7 receptor and inflammatory related diseases.

Keywords P2X7 receptor; inflammation; diseases; inflammatory mediators

收稿日期: 2018-11-16 接受日期: 2019-02-01

国家自然科学基金(批准号: 81770915、81301737)、国家级大学生创新创业训练计划项目(批准号: 201810438025)和山东省大学生科学研究项目(批准号: 18SSR286)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0536-8462519, E-mail: zhaoronglan76@sina.com

Received: November 16, 2018 Accepted: February 1, 2019

This work was supported by the National Natural Science Foundations of China (Grant No.81770915, 81301737), the National Students' Innovation and Entrepreneurship Training Program of China (Grant No.201810438025) and the Shandong Provincial University Student Scientific Research Project (Grant No.18SSR286)

*Corresponding author. Tel: +86-536-8462519, E-mail: zhaoronglan76@sina.com

网络出版时间: 2019-06-13 18:05:21 URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20190613.1805.030.html>

P2受体是一种嘌呤受体,存在于多种细胞膜上,它主要分为P2XR和P2YR两类。到目前为止,P2XR可以分成P2X1-7 7种亚型^[1-2]。P2X受体属于非选择配体门控离子通道,允许K⁺、Ca²⁺、Na⁺ 3种阳离子通过;而P2Y受体属于G蛋白耦联受体^[1]。大量研究表明,帕金森病、系统性红斑狼疮、慢性肾病以及哮喘等炎症性疾病中均涉及P2X7受体信号通路的激活^[2-5]。本文就P2X7受体结构、功能及其在炎症性疾病中的作用作一综述。

1 P2X7受体的结构及其功能特点

1.1 P2X7受体的结构

人P2X7受体基因位于染色体12q24上,是由595个氨基酸组成的多肽链,P2X7受体易于在细胞膜上形成三聚体,也可形成多聚体^[6]。它是一种双跨膜的离子通道,由双跨膜蛋白、胞内N-端和C-端以及胞外环组成;胞外环结构中有3个N-糖基化位点,1个含半胱氨酸的区域以及18~21个赖氨酸残基,该区域被认为是ATP的结合位点^[2,6]。其中,氨基端具有高度保守的序列,约由395个氨基酸组成,与该家族的其他成员有35%~40%的同源性^[6],而P2X7受体亚基中独有的羧基端约由200多个氨基酸残基组成,其C-端比家族其他成员至少长100个氨基酸,且无同源性^[2,7]。

1.2 P2X7受体的功能特点

P2X7受体还有其独特功能特点:(1)人体内,ATP是P2X7受体的选择性内源配体,是其天然激动剂^[8],但与P2X7受体的亲和力较低,需要高浓度ATP才能激活受体;(2)在ATP短暂刺激下,P2X7受体阳离子通道打开,导致K⁺外排以及Na⁺、Ca²⁺的内流;

在ATP持续刺激下,P2X7受体会形成非选择性膜孔1,允许一些分子量达900 kDa的物质进入胞内,导致细胞死亡^[2,9]。目前研究认为,P2X7受体可广泛分布于多种器官或组织中,主要分布于单核细胞或巨噬细胞,且激活的P2X7受体可通过调节NLRP3炎性小体促进IL-1 β 等炎症介质的释放导致某些器官或组织的炎症性疾病如帕金森病、系统性红斑狼疮、慢性肾病以及哮喘等^[2-5,10]。

2 P2X7受体参与人体炎症反应的机制

2.1 P2X7受体促进炎性细胞因子的释放

IL-1 β 是免疫应答的关键炎症介质^[11]。IL-1 β 前体在体内无活性,需要通过丝氨酸蛋白酶或半胱天冬氨酸酶-1(caspase-1)的加工来诱导其生物活性,半胱天冬氨酸酶-1的激活需要炎性小体的诱导,而NLRP3炎性小体在其中发挥着重要的作用^[11]。Di等^[12]研究证明,P2X7受体在介导NLRP3炎症小体的活化过程中发挥着重要作用。机体在ATP的作用下激活P2X7受体,形成非选择性配体阳离子通道,导致大量Ca²⁺、Na⁺内流,而Ca²⁺、Na⁺的内流使膜电位发生改变产生有利于钾离子外排的驱动力,使细胞内K⁺浓度下降;TWIK2(*Kcnk6*基因编码)通道是一种K⁺通道,与P2X7受体协同激活NLRP3炎症小体,激活后的NLRP3炎症小体通过介导caspase-1活化使前体IL-1 β 成熟,并诱导成熟IL-1 β 透过细胞膜释放至胞质^[12]。另外,P2X7受体激活引起的大量钙离子内流,可激活钙调素依赖性蛋白激酶II和Ca²⁺依赖性磷脂酶A2,诱导IL-1 β 的释放^[2]。P2X7受体与TWIK2通道的协同作用见图1。

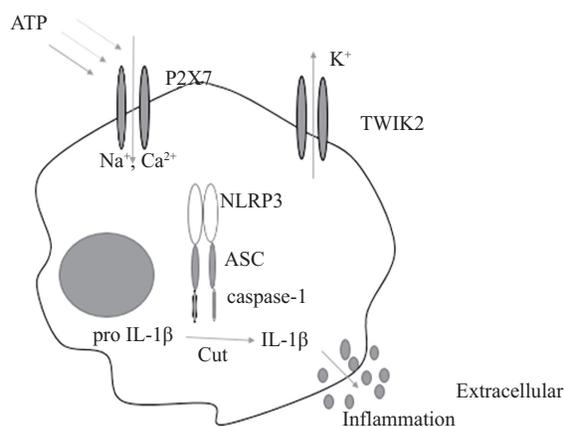


图1 P2X7受体与TWIK2通道的协同作用(根据参考文献[12]修改)

Fig.1 The cooperation between P2X7 receptor and TWIK2 channel (modified from reference [12])

2.2 P2X7受体调节基因转录

P2X7受体的配体调节人体内基因转录的过程,参与体内转录因子的活化、表达等过程,如核因子- κ B(nuclear factor-Kappa B, NF- κ B)家族成员、早期生长反应(the early growth responsive gene, Egr)家族成员、AP-1家族等^[7]。NF- κ B是一种核转录因子,通常是以与其抑制性蛋白(I κ B)结合非活性形式存在^[13]。I κ B激酶复合体介导与NF- κ B结合的I κ B磷酸化、泛素化,导致I κ B被蛋白酶体降解, NF- κ B进入核内,并与DNA上特定位点(κ B位点)结合调节基因表达,如促炎因子、趋化因子等,而炎性介质TNF- α 、IL-1 β 的增多反过来又可增强NF- κ B活化,形成NF- κ B活化的正反馈,加深炎症反应的程度^[13-15]。

早期生长反应因子是一种转录因子,包括Egr1、Egr2、Egr3和Egr4,其中Egr2和Egr3在免疫系统的调节中起关键作用^[16]。在抗原刺激下,Egr2、Egr3可被诱导,而该诱导信号是通过B和T细胞受体实现的^[16]。Friedle等^[17]使用RNAi,证明了BzATP介导的TNF- α 和IL-6基因表达需要P2X7受体和Egr因子的参与。已有研究将Egr因子鉴定为P2X7受体激活后介导炎症基因表达的调节因子,并提示P2X7受体可能会通过MAPK-Egr途径对小胶质细胞的炎症活动发挥不同作用^[17]。

AP-1是由属于Jun, Fos和激活转录因子蛋白家族的蛋白质组成的二聚体转录因子^[18]。生理条件下,AP-1的活性很低^[7],不同刺激物例如炎性细胞因子、病原体等,可激活AP-1转录因子家族并介导固有免疫和适应性免疫^[18]。已有研究证明,P2X7受体能介导AP-1的活化和表达,并诱导大量炎性介质的释放^[19]。

2.3 P2X7受体基因多态性

P2X7受体具有高度多态性。目前已知的单核苷酸多态性有1513A/C、G946A、489C>T等^[20-23]。在P2X7受体基因编码区发现的单核苷酸多态性可能会影响它的功能^[20],例如P2X7受体中发现的1513A/C单核苷酸多态性,使氨基酸496位点处谷氨酸转变成丙氨酸,从而损伤受体的某些功能,包括在不同细胞的阳离子通道、巨噬细胞中IL-1 β 、IL-18以及基质金属蛋白酶-9的释放和淋巴细胞上CD23、CD62L的脱落^[21]。第9号外显子946 G>A的转换,导致精氨酸在307位氨基酸位置取代为谷氨酰胺(Arg307Gln; G946A),该氨基酸存在于细胞外结构

域中,可能是ATP结合的关键部位,导致P2X7受体功能受损^[22]。但某些编码区的单核苷酸多态性也会增强受体功能,例如类风湿关节炎患者P2X7受体His155Tyr(489C>T)单核苷酸多态性会使其功能增强^[23]; P2X7受体谷氨酸-348>苏氨酸多态性时,P2X7受体功能增强促进IL-1 β 的释放^[24]。

3 P2X7受体参与炎症性疾病

3.1 P2X7受体参与神经系统炎症性疾病

多种神经系统疾病是以退行性病变为病理基础,包括帕金森病、阿尔茨海默病、脑缺血、多发性硬化等。在脂多糖诱导的帕金森病大鼠模型的小胶质细胞中P2X7受体表达增强;给予P2X7受体拮抗剂亮蓝G(brilliant blue G, BBG),明显改善了黑质多巴胺能神经元的损伤^[3],显示P2X7受体拮抗剂BBG对导致细胞死亡的神经性炎症具有潜在抑制作用。P2X7受体的表达能介导小胶质细胞激活,在P2X7受体缺失及BBG抑制的小鼠模型中,小胶质细胞对缺血反应降低^[25-27];在实验性自身免疫性脑脊髓炎大鼠模型中给予P2X7受体拮抗剂BBG处理,发现炎性因子IL-1 β 、IL-6和TNF- α 释放减少,并可延缓多发性硬化疾病的发生^[28],提示小胶质细胞可通过P2X7受体机制来介导神经性炎症的发生。P2X7受体可通过促进IL-1 β 的释放参与炎症反应^[2]。Martin等^[29]研究发现,P2X7受体在阿尔茨海默病转基因小鼠模型小胶质细胞中表达升高,主要通过调节与CD8⁺T细胞募集相关的趋化因子CCL3的释放参与阿尔茨海默病的发展,且APPPS1xP2X7Rko小鼠中缺乏P2X7受体并没有明显影响IL-1 β 的释放,进一步提示P2X7受体依赖趋化因子释放的一种新的有害功能,更加有力地支持P2X7受体是阿尔茨海默病有前途的治疗靶点。

3.2 P2X7受体参与自身免疫性炎症性疾病

自身免疫性疾病的发病机制是复杂的,主要是由于机体针对自身抗原产生免疫反应并导致多组织多器官损伤,包括SLE、类风湿性关节炎以及原发性干燥综合征等。研究发现,P2X7受体信号通路可通过激活NLRP3/ASC/caspase-1炎症小体加速小鼠狼疮性肾炎,导致IL-1 β 产生增加和Th17细胞极化增强,从而参与SLE的发病^[4]。因此,可将P2X7/NLRP3通路的靶向治疗视为狼疮患者的一种新的治疗方案,同时,这也提示IL-1 β 有可能是狼疮性肾炎治疗

的新靶点。鉴于SLE的发病机制较为复杂, P2X7R/NLRP3通路的靶向治疗应是该病多目标治疗的一部分。P2X7受体蛋白也可表达于人类风湿性关节炎的滑膜组织, 在使用P2X7受体特异性抑制剂AZD9056发现IL-1 β 的释放受到抑制; 在链球菌细胞壁诱导大鼠关节炎模型滑膜组织中可检测到P2X7受体的表达, 在给予鼠P2X7受体抑制剂AZ11657312 6天后, 滑膜炎明显减弱^[30]。提示P2X7受体影响类风湿性关节炎的发病, 可能是治疗类风湿性关节炎的新方法。P2X7受体可通过介导IL-1 β 及IL-18的释放参与炎症反应, 在原发性干燥综合征患者唾液上皮细胞中P2X7受体高度表达并介导IL-1 β 释放, 且在唾液中能检出IL-18的存在^[31-32], 这一结果提供了新的治疗策略, 人们可以针对P2X7受体研究一种新的治疗原发性干燥综合征方案。

3.3 P2X7受体参与肾脏炎症性疾病

正常肾组织中P2X7受体表达水平很低, 通常无法检测到^[33]。病理情况下如糖尿病肾病, ATP的释放增加, P2X7受体的表达水平上升, 促进人肾小球系膜细胞释放促炎细胞因子单核细胞趋化蛋白1(Monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)^[33-35]。在肾脏疾病中, P2X7受体可在巨噬细胞中高度表达, 是多种组织促炎信号传导的重要组成部分, 目前可知在I、II型糖尿病中, 肾脏P2X7受体mRNA表达增加^[5,35]。Solini等^[5]通过建立高脂肪饮食引起的肾损伤小鼠模型, 进一步发现与野生型小鼠相比, P2X7受体基因敲除的小鼠肾脏巨噬细胞浸润数量减少, 炎症反应减弱, 而且, MCP-1和NF- κ B的mRNA的表达水平下降。在缺血再灌注诱导的急性肾损伤小鼠模型中, 肾脏P2X7受体表达升高, 在给予P2X7受体选择性拮抗剂A438079能抑制肾小管损伤及MCP-1的释放, 从而保护肾脏^[36], 提示P2X7受体在能介导肾炎症及损伤的过程, 对其进行抑制或基因敲除有可能是治疗肾脏疾病的新方法。在血管紧张素II依赖性高血压的大鼠模型中, P2X7受体蛋白可过度表达, 在使用P2X7受体拮抗剂A438079后, 肾脏的入球和出球小动脉阻力均降低^[37], 提示在血管紧张素II依赖性高血压中, P2X7受体能影响肾小球血流动力学。因此, P2X7受体的表达有可能是导致糖尿病和高血压引起的肾脏疾病、急性肾损伤的重要因素, 而P2X7受体拮抗剂的应用有可能为将来疾病的治疗提供思路。

3.4 P2X7受体参与呼吸系统炎症性疾病

肺部的组织炎症以及损伤常伴有炎性细胞介质的释放, P2X7受体介导IL-1 β 、IL-18等炎性细胞介质的释放, 可能与哮喘、肺纤维化、急性肺损伤等肺组织疾病有关^[2,38-41]。在急、慢性哮喘患者以及小鼠的炎症反应过程中, 外周血液中的嗜酸性粒细胞和支气管肺泡灌洗液中的巨噬细胞P2X7受体表达上调^[38]; 树突状细胞中ATP/P2X7-NLRP3轴通过诱导IL-1 β 、IL-18等表达和分泌, 调节哮喘小鼠气道炎症并促进参与Th2、Th17炎症反应^[39], 因此, 一些免疫细胞如树突状细胞、嗜酸性粒细胞上以P2X7受体为靶点可能是治疗哮喘的新型方案。在二氧化硅诱导的肺纤维化小鼠模型中, P2X7受体敲除的小鼠体内肺实质炎症和纤维化减轻, 给予二氧化硅灌注的野生型小鼠BBG治疗时, 与对照组相比, 体内肺实质炎症相对减轻^[40], 因此, P2X7受体在调节肺组织纤维化及肺部炎症中具有重要作用。在脂多糖诱导的急性肺损伤小鼠模型中肺部P2X7R/NLRP3炎症通路明显上调, 给予P2X7受体拮抗剂A438079后, 抑制炎症通路活化及相关炎症因子IL-1 β 等产生^[41], 提示P2X7受体拮抗剂抑制P2X7R/NLRP3炎症通路可被认为是治疗急性肺损伤的一种潜在的治疗方法。

4 展望

P2X7受体广泛存在于人体内, 细胞损伤、缺氧或炎症状态时, 体内多种细胞释放大量ATP, 到达细胞外的ATP可以诱导P2X7受体的激活, 引起一系列反应, 导致炎症性疾病的发生、恶化甚至诱发肿瘤。P2X7受体参与呼吸系统炎症、肾脏相关性炎症、以及自身免疫性炎症等炎症的发病过程, 随着对其研究的不断深入, P2X7受体有望变成炎症相关性疾病预防的新靶点。P2X7受体基因的高度多态性以及参与炎症反应过程的多样性、复杂性, 导致其在炎症性疾病中的具体作用机制及其调控仍需进一步研究, 从而为炎症相关性疾病的发病机制及治疗提供理论依据。

参考文献 (References)

- 1 Jones S, Evans RJ, Mahaut-Smith MP. Ca²⁺ influx through P2X1 receptors amplifies P2Y1 receptor-evoked Ca²⁺ signaling and mADP-evoked platelet aggregation. *Mol Pharmacol* 2014; 86(3): 243-51.
- 2 徐宏, 梁尚栋. P2X7受体在炎症性疾病中的作用及其机制. *生理学报*

- (Xu Hong, Liang Shangdong. Effect of P2X7 receptor on inflammatory diseases and its mechanism. *Acta Physiologica Sinica* 2013; 65(2): 244-52.
- 3 Wang XH, Xie X, Luo XG, Shang H, He ZY. Inhibiting purinergic P2X7 receptors with the antagonist brilliant blue G is neuroprotective in an intranigral lipopolysaccharide animal model of Parkinson's disease. *Mol Med Rep* 2017; 15(2): 768-76.
- 4 Zhao J, Wang H, Dai C, Wang H, Zhang H, Huang Y, *et al*. P2X7 blockade attenuates murine lupus nephritis by inhibiting activation of the NLRP3 /ASC/caspase 1 pathway. *Arthritis Rheum* 2013; 65(12): 3176-85.
- 5 Solini A, Menini S, Rossi C, Ricci C, Santini E, Blasetti Fantauzzi C, *et al*. The purinergic 2X7 receptor participates in renal inflammation and injury induced by high-fat diet: possible role of NLRP3 inflammasome activation. *J Pathol* 2013; 231(3): 342-53.
- 6 杨艳, 张玉秋. P2X7受体在病理性疼痛中的研究进展. *中国细胞生物学学报*(Yang Yan, Zhang Yuqiu. Progress of P2X7 receptor research in chronic pain. *Chinese Journal of Cell Biology*) 2014; 36(5): 561-9.
- 7 习德娥, 韩莉, 谭超, 杨晓东. P2X7受体与基因转录的关系. *中国免疫学杂志*(Xi Dee, Han Li, Tan Chao, Yang Xiaodong. Relationship between P2X7 receptor and gene transcription. *Chinese Journal of Immunology*) 2015; 31(9): 1294-7.
- 8 习德娥, 韩莉, 卢建明. P2X7受体与炎性细胞因子. *中国真菌学杂志*(Xi Dee, Han Li, Lu Jianming. P2X7 receptor and inflammation cytokine. *Chinese Journal of Mycology*) 2014; 9(4): 252-6.
- 9 Hechler B, Gachet C. Purinergic receptors in thrombosis and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35(11): 2307-15.
- 10 Karmakar M, Katsnelson MA, Dubyak GR, Pearlman E. Neutrophil P2X7 receptors mediate NLRP3 inflammasome-dependent IL-1 β secretion in response to ATP. *Nat Commun* 2016; 7: 10555.
- 11 He Y, Franchi L, Núñez G. TLR agonists stimulate Nlrp3-dependent IL-1 β production independently of the purinergic P2X7 receptor in dendritic cells and in vivo. *J Immunol* 2013; 190(1): 334-9.
- 12 Di A, Xiong S, Ye Z, Malireddi RKS, Kometani S, Zhong M, *et al*. The TWIK2 potassium efflux channel in macrophages mediates NLRP3 inflammasome-induced inflammation. *Immunity* 2018; 49(1): 56-65.
- 13 李瑞, 郭玉娟, 范晴晴, 颜天华. NF- κ B信号通路在肾间质纤维化发展的作用研究. *药学与临床研究*(Li Rui, Guo Yujuan, Fan Qingqing, Yan Tianhua. Role of NF- κ B signaling in the development of renal interstitial fibrosis. *Pharmaceutical and Clinical Research*) 2018; 26(1): 43-8.
- 14 Ma B, Hottiger MO. Crosstalk between Wnt/ β -Catenin and NF- κ B signaling pathway during inflammation. *Front Immunol* 2016; 7: 378.
- 15 Espin-Palazón R, Traver D. The NF- κ B family: Key players during embryonic development and HSC emergence. *Exp Hematol* 2016; 44(7): 519-27.
- 16 Taefehshokr S, Key YA, Khakpour M, Dadebighlu P, Oveisi A. Early growth response 2 and Egr3 are unique regulators in immune system. *Cent Eur J Immunol* 2017; 42(2): 205-9.
- 17 Friedle SA, Brautigam VM, Nikodemova M, Wright ML, Watters JJ. The P2X7-Egr pathway regulates nucleotide-dependent inflammatory gene expression in microglia. *Glia* 2011; 59(1): 1-13.
- 18 Gazon H, Barbeau B, Mesnard JM, Peloponese JM Jr. Hijacking of the AP-1 Signaling Pathway during Development of ATL. *Front Microbiol* 2018; 8: 2686.
- 19 Gavala ML, Hill LM, Lenertz LY, Karta MR, Bertics PJ. Activation of the transcription factor FosB/activating protein-1 (AP-1) is a prominent downstream signal of the extracellular nucleotide receptor P2RX7 in monocytic and osteoblastic cells. *J Biol Chem* 2010; 285(44): 34288-98.
- 20 Alshammari EM, Mandal RK, Wahid M, Dar SA, Jawed A, Areeshi MY, *et al*. Genetic association study of P2x7 A1513C (rs 3751143) polymorphism and susceptibility to pulmonary tuberculosis: A meta-analysis based on the findings of 11 case-control studies. *Asian Pac J Trop Med* 2016; 9(12): 1150-7.
- 21 Fernando SL, Saunders BM, Sluyter R, Skarratt KK, Goldberg H, Marks GB, *et al*. A polymorphism in the P2X7 gene increases susceptibility to extrapulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(4): 360-6.
- 22 Haas SL, Ruether A, Singer MV, Schreiber S, Böcker U. Functional P2X7 receptor polymorphisms (His155Tyr, Arg307Gln, Glu496Ala) in patients with Crohn's disease. *Scand J Immunol* 2007; 65(2): 166-70.
- 23 Portales-Cervantes L, Niño-Moreno P, Salgado-Bustamante M, García-Hernández MH, Baranda-Candido L, Reynaga-Hernández E, *et al*. The His155Tyr (489C>T) single nucleotide polymorphism of P2RX7 gene confers an enhanced function of P2X7 receptor in immune cells from patients with rheumatoid arthritis. *Cell Immunol* 2012; 276(1-2): 168-75.
- 24 Stokes L, Fuller SJ, Sluyter R, Skarratt KK, Gu BJ, Wiley JS. Two haplotypes of the P2X(7) receptor containing the Ala-348 to Thr polymorphism exhibit a gain-of-function effect and enhanced interleukin-1 β secretion. *FASEB J* 2010; 24(8): 2916-27.
- 25 Monif M, Reid CA, Powell KL, Smart ML, Williams DA. The P2X7 receptor drives microglial activation and proliferation: a trophic role for P2X7R pore. *J Neurosci* 2009; 29(12): 3781-91.
- 26 Kaiser M, Penk A, Franke H, Krügel U, Nörenberg W, Huster D, *et al*. Lack of functional P2X7 receptor aggravates brain edema development after middle cerebral artery occlusion. *Purinergic Signal* 2016; 12(3): 453-63.
- 27 Caglayan B, Caglayan AB, Beker MC, Yalcin E, Beker M, Kelestemur T, *et al*. Evidence that activation of P2X7R does not exacerbate neuronal death after optic nerve transection and focal cerebral ischemia in mice. *Exp Neurol* 2017; 296: 23-31.
- 28 Grygorowicz T, Struzyńska L. Early P2X7R-dependent activation of microglia during the asymptomatic phase of autoimmune encephalomyelitis. *Inflammopharmacology* 2019; 27(1): 129-37.
- 29 Martin E, Amar M, Dalle C, Youssef I, Boucher C, Le Duigou C, *et al*. New role of P2X7 receptor in an Alzheimer's disease mouse model. *Mol Psychiatry* 2019; 24(1): 108-25.
- 30 McInnes IB, Cruwys S, Bowers K, Braddock M. Targeting the P2X7 receptor in rheumatoid arthritis: biological rationale for P2X7 antagonism. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32(6): 878-82.
- 31 Baldini C, Rossi C, Ferro F, Santini E, Seccia V, Donati V, *et al*. The P2X7 receptor-inflammasome complex has a role in modulating the inflammatory response in primary Sjögren's syndrome. *J Intern Med* 2013; 274(5): 480-9.
- 32 Khalafalla MG, Woods LT, Camden JM, Khan AA, Limesand KH, Petris MJ, *et al*. P2X7 receptor antagonism prevents IL-1 β

- release from salivary epithelial cells and reduces inflammation in a mouse model of autoimmune exocrinopathy. *J Biol Chem* 2017; 292(40): 16626-37.
- 33 马秀英, 张源明, 戴晨, 王梦如, 郭小亚, 董建. P2X7受体在肾脏相关疾病中作用的研究进展. 医学综述(Ma Xiuying, Zhang Yuanming, Dai Chen, Wang Mengru, Guo Xiaoya, Dong Jian. Research progress of P2X7 receptor in kidney related diseases. *Medical Recapitulate*) 2017; 23(20): 3963-7.
- 34 Rodrigues AM, Bergamaschi CT, Fernandes MJ, Paredes-Gamero EJ, Buri MV, Ferreira AT, *et al.* P2X(7) receptor in the kidneys of diabetic rats submitted to aerobic training or to N-acetylcysteine supplementation [corrected]. *PLoS One* 2014; 9(6): e97452.
- 35 Menzies RI, Booth JWR, Mullins JJ, Bailey MA, Tam FWK, Norman JT, *et al.* Hyperglycemia-induced Renal P2X7 Receptor Activation Enhances Diabetes-related Injury. *EbioMedicine* 2017; 19: 73-83.
- 36 Yan Y, Bai J, Zhou X, Tang J, Jiang C, Tolbert E, *et al.* P2X7 receptor inhibition protects against ischemic acute kidney injury in mice. *Am J Physiol Cell Physiol* 2015; 308(6): C463-72.
- 37 Franco M, Bautista-Pérez R, Cano-Martínez A, Pacheco U, Santamaría J, Del Valle Mondragón L, *et al.* Physiopathological implications of P2X(1) and P2X(7) receptors in regulation of glomerular hemodynamics in angiotensin II-induced hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017; 313(1): F9-19.
- 38 Müller T, Vieira RP, Grimm M, Dürk T, Cicko S, Zeiser R, *et al.* A potential role for P2X7R in allergic airway inflammation in mice and humans. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011; 44(4): 456-64.
- 39 Li R, Wang J, Li R, Zhu F, Xu W, Zha G, *et al.* ATP/P2X7-NLRP3 axis of dendritic cells participates in the regulation of airway inflammation and hyper-responsiveness in asthma by mediating HMGB1 expression and secretion. *Exp Cell Res* 2018; 366(1): 1-15.
- 40 Monção-Ribeiro LC, Faffe DS, Santana PT, Vieira FS, da Graça CL, Marques-da-Silva C, *et al.* P2X7 receptor modulates inflammatory and functional pulmonary changes induced by silica. *PLoS One* 2014; 9(10): e110185.
- 41 Wang S, Zhao J, Wang H, Liang Y, Yang N, Huang Y. Blockage of P2X7 attenuates acute lung injury in mice by inhibiting NLRP3 inflammasome. *Int Immunopharmacol* 2015; 27(1): 38-45.

中国细胞生物学学报