

P2X7R 介导的神经炎症在神经精神疾病中的作用

黄亚迪¹, 杨坤丽^{1,2}, 李雪盼¹, 贾肖扬¹, 李东亮^{1,2*}

(1. 新乡医学院生理学与神经生物学教研室, 河南 新乡 453003; 2. 新乡医学院三全学院, 河南 新乡 453003)

中图分类号: R74

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2019)06-1070-06

摘要: 嘌呤能 P2X7 受体(P2X7R)是腺苷三磷酸门控阳离子通道受体,作为嘌呤受体 P2X 家族受体亚型之一,主要由各种免疫细胞表达。P2X7R 及其介导的信号通路可触发炎症反应的激活,具有介导先天免疫反应的重要作用。中枢神经系统的炎症反应能激活小胶质细胞,从而导致白细胞介素 1 β 等炎性因子的释放,这些炎性因子促使组织变性、损伤及细胞的死亡。目前认为,神经炎症是神经退行性疾病、精神疾病和各种脑损伤的病理进程中的重要一环,也就成为人们试图干预这些疾病落脚点。

关键词: 神经精神疾病;小胶质细胞;神经炎症;嘌呤能 P2X7 受体;白细胞介素 1 β

Role of P2X7R-Mediated Neuroinflammation in Neuropsychiatric Diseases HUANG Yadi¹, YANG Kunli^{1,2}, LI Xuepan¹, JIA Xiaoyang¹, LI Dongliang^{1,2}. (1. Department of Physiology and Neurobiology, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China; 2. Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China)

Abstract: The P2X7 receptor(P2X7R) is an adenosine triphosphate-gated cation channel receptor, which is one of the subtypes of the purinergic P2X receptor family, and is mainly expressed by various immune cells. P2X7R and its mediated signaling pathway trigger the activation of inflammatory responses and have an important role in mediating innate immune responses. The inflammatory response of the central nervous system activates microglia, which leads to the release of inflammatory factors such as interleukin-1 β , promoting tissue degeneration, damage and cell death. It is currently believed that neuroinflammation is an important part of the pathological process of neurodegenerative diseases, mental diseases and various brain injuries, and it has become a target in the attempt to intervene in these diseases.

Key words: Neuropsychiatric disease; Microglia; Neuroinflammation; Purinergic P2X7 receptor; Interleukin-1 β

神经精神疾病包括精神分裂症、重度抑郁症和帕金森病(Parkinson's disease, PD)等,其病因尚无定论,除遗传和环境因素外,神经炎症可能是导致神经精神疾病的潜在原因^[1]。神经精神疾病患者脑脊液和脑组织中多种炎症标志物高表达,也为神经炎症在神经精神障碍发病中的重要作用提供了有力支持^[2]。此外,某些先天性免疫功能改变不仅可引起脑的病理损伤,还可能影响神经精神疾病的发生、发展。有研究表明,小胶质细胞活化同样与神经精神疾病相关^[3]。小胶质细胞是中枢神经系统的先天性免疫细胞,它通过对病原体的应答从而介导

神经炎症反应。小胶质细胞的激活能进一步导致促炎性因子的释放,从而引起神经元的损伤和丢失^[4]。除小胶质细胞外,星形胶质细胞和神经元异常活动也可能参与炎症的进程^[5]。如果神经炎症在神经精神疾病的发病机制中起关键作用,那么抗感染治疗可能会为治疗这些疾病带来希望。

在中枢神经系统中,嘌呤能 P2X7 受体(purinergic P2X7 receptor, P2X7R)活化激活小胶质细胞,释放炎性因子从而引起神经炎症。作为以腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)为配体的离子门控通道 P2X 受体家族中的一员, P2X7R 在小胶质细胞中高水平表达^[6]。小胶质细胞是白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 释放的主要来源,但近年来研究表明神经元释放 IL-1 β 同样重要^[7]。Chrovia 等^[8]研究发现,受损细胞释放的高浓度 ATP 刺激 P2X7R,可

增加前列腺素 E₂ 的合成,导致损伤相关分子模式分子的释放,启动神经炎症级联反应。此外,P2X7R 膜孔的形成可能是激活炎性体所必需的^[9]。现对 P2X7R 介导的神经炎症与神经精神疾病的关系进行综述,拟为今后的神经精神疾病靶向药物研究提供新思路。

1 P2X7R 的分布与膜孔形成

在 1976 年, Burnstock 等首次报道了嘌呤受体^[10]。嘌呤能受体可分为两大类: P1 和 P2 受体, P2 受体家族包含 G 蛋白偶联 P2Y 受体(P2Y₁, 2, 4, 6, 11 ~ 14) 和配体门控离子通道 P2X 受体(P2X₁ ~ 7)^[7]。P2X 受体分布广泛, 体内呼吸、消化、心血管、泌尿生殖、骨骼肌和神经系统均有分布, 由胞内的 N 端和 C 端, 2 个跨膜区和 1 个胞外环结构组成^[11]。P2X7R 具有特殊的结构和功能, 含有大量的单核苷酸多态性, 编码人 P2X7R 的基因与双相情感障碍及抑郁症的易感性相关^[12]。与其他 P2X 受体相比, P2X7R 具有较长的 C 端, 且表现有双相功能: 与 ATP 结合, 数毫秒内即可诱导非选择性阳离子通道的开放; 可数秒内形成一个大的膜孔, 允许分子量为 900 的分子通透, 导致炎性细胞因子释放和细胞死亡^[10]。P2X7R 介导的质膜孔道开放机制目前仍不清楚^[13]。质膜孔道的形成可能受 P2X7R 不同部位的影响, 特别是其独特的 C 端区。有学者设想 P2X7R 通道可以随通透发展而逐渐扩张^[9]。然而, 近年来研究表明 P2X7R 膜孔的孔径大小无变化, 抑制膜孔形成的化合物对离子通道功能无影响。总之, 膜孔形成是由于通道内径扩大还是 P2X7R 介导的下游信号转导造成的仍有待明确^[14]。然而, P2X7R 膜孔形成的后果是膜电位的降低、促进谷氨酸释放、膜对大分子的通透性增加以及促凋亡级联信号的激活^[9]。

P1 和 P2 受体在大脑中高度表达, 因此 P1 和 P2 受体的激活可调节一些正常的行为, 如学习和记忆、睡眠和觉醒、情绪等。当然, 这些受体的异常也可能涉及神经精神疾病^[11]。神经系统中, P2X7R 首先在小胶质细胞与星形胶质细胞中被发现, 并且 ATP 是唯一已知的 P2X7R 的天然激活剂。值得注意的是, 急性细胞损伤或死亡将导致大量的 ATP 和促炎细胞因子释放到细胞外环境中, 而促炎细胞因子又可以增强 P2X7R 的表达以及对 ATP 刺激

的灵敏度^[15]。

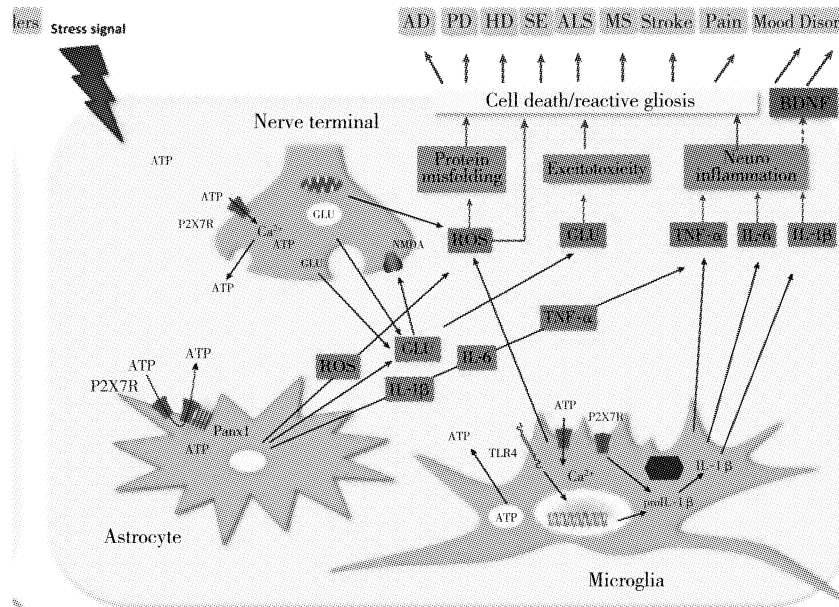
2 P2X7R 激活与神经炎症

P2X7R 激活可通过许多特异性信号转导途径影响细胞的功能, 包括含有 Nod 样受体蛋白 3 (Nod-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体的活化、IL-1 等细胞因子的加工和释放、活性氧类、吞噬溶酶体的形成等^[16]。P2X7R 活化打开阳离子通道, 激活包括炎性体在内的若干通路, 激活蛋白激酶和促分裂原活化的蛋白激酶途径, 导致细胞凋亡。除通道功能外, P2X7R 通过 NLRP3 炎症复合体促进炎性细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 的释放研究得最充分^[17]。NLRP3 炎症小体作为转导危险信号和炎症发生的主要胞内蛋白复合体, 可进一步激活胱天蛋白酶 1 促进 IL-1 β 的加工分泌, 将 P2X7R 与 IL-1 β 释放偶联^[18]。P2X7R 在血细胞中大量表达, 因此血液中的 IL-1 β 已被用作 P2X7 活性的生物标志物, 并已用于临床评估^[19]。近年来对 NLRP3 炎症小体激活和 IL-1 β 分泌机制的研究结果表明, K⁺ 渗出是激活 NLRP3 复合体的常见信号。胞内 K⁺ 浓度下降, 激活 IL-1 β 转换酶, 促进 IL-1 β 和 IL-18 前体蛋白向成熟蛋白转化^[20]。巨噬细胞的 P2X7R 被激活时, 除通过 NLRP3 炎症小体诱导的 IL-1 β 和 IL-18 释放外, 也促进肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等其他细胞因子的释放。这些均表明 P2X7R 在活化炎性细胞释放炎性因子中的重要角色。ATP 激活 P2X7R 也促进巨噬细胞活性氧类的产生^[21-22]。在骨髓细胞中, 活性氧类生成增加的结果之一是促进 IL-1 β 分泌。早期的报道表明, P2X7R 诱导星形胶质细胞释放兴奋性氨基酸, 如谷氨酸和天冬氨酸。P2X7R 也可通过激活多种转录因子影响基因表达, 具有诱导细胞凋亡的能力^[23]。

神经炎症是指发生在中枢神经系统及周围神经系统中的炎症反应。感染、高热、缺血或缺氧等多种因素均可引起神经炎症的发生^[24]。近年来 P2X7R 介导中枢神经系统障碍的疾病通路机制逐渐明确^[15]。如上所述, P2X7R 在星形胶质细胞和小胶质细胞中表达, 并且随各种疾病状态表达上调。缺氧、局部缺血、机械损伤、细菌或化学毒素等应激信号引发 P2X7R 活化, 大量 ATP 释放并进一步激活相邻细胞上的 P2X7R^[25]。随着 Ca²⁺ 通过受体离子通道流入, P2X7R 活化机制如下: ①通过胞吐和其他机制

从神经末梢和星形胶质细胞释放谷氨酸,引起兴奋性毒性;②促进 IL-1 β 成熟,并通过 NLRP3 炎症小体和其他促进神经炎症的细胞因子进一步释放,参与神经炎症;③增强活性氧类产生,从而加重蛋白

错误折叠和神经元损伤;④直接或间接导致细胞死亡和反应性星形胶质细胞增生;⑤直接或间接下调脑源性神经营养因子的产生和神经可塑性,见图 1^[26]。



Stress signal: 应激信号; AD: 阿尔茨海默病; PD: 帕金森病; HD: 亨廷顿病; SE: 癫痫持续状态; ALS: 肌萎缩侧索硬化症; MS: 多发性硬化症; Pain: 疼痛; Mood disorders: 情绪障碍; Nerve terminal: 神经末梢; Cell death/reactive gliosis: 细胞凋亡/胶质反应性增生; BDNF: 脑源性神经营养因子; ATP: 腺苷三磷酸; GLU: 谷氨酸; NMDA: N-甲基-D-天冬氨酸受体; Protein misfolding: 蛋白质错误折叠; Excitotoxicity: 兴奋性毒性; Neuro inflammation: 神经炎症; P2X7R: P2X7 受体; ROS: 活性氧类; TNF- α : 肿瘤坏死因子 α ; IL-1: 白细胞介素 1; Panx1: 泛连接蛋白 1; TLR4: Toll 样受体 4; proIL-1 β : IL-1 β 前体; Astrocyte: 星形胶质细胞; Microglia: 小胶质细胞; NLRP3: Nod 样受体蛋白 3

图 1 P2X7R 介导神经炎症及其在常见神经精神疾病中的致病机制

3 P2X7R 介导的神经炎症与神经精神疾病

目前认为 IL-1 β 作为神经炎症介质在神经精神疾病的发生发展中起重要作用。患者炎症相关免疫基因富集的证据提示,神经炎症与抑郁症、双相情感障碍和精神分裂症常共同发病并非巧合,而恰恰是内在因果联系的表现^[27]。精神分裂症、抑郁和焦虑、PD、多发性硬化症 (multiple sclerosis, MS)、肌萎缩侧索硬化症、亨廷顿病 (Huntington's disease, HD) 和癫痫均有炎症物质的表达^[26]。近年来文献报道,使用 P2X7R 拮抗剂可治疗以炎症为特征的神经退行性疾病、可减轻辐射损伤,是预防创伤性脑损伤和脊髓损伤后继发性神经损伤,可改善脑缺血损伤的预后,预防少突胶质细胞的缺血性损伤等^[28]。近年来 P2X7R 拮抗剂用于治疗精神疾病的研究也得到进展,氯丙嗪、氟哌啶醇等几种抗精神病药物可以

拮抗 P2X7R 介导的反应,通过抑制 P2X7R 进而降低多巴胺能递质系统活动起到治疗作用^[16]。因此,开发能透过血脑屏障的 P2X7R 拮抗剂作为抗精神疾病的药物受到广泛关注。越来越多的文献强调, P2X7-IL-1 β 通路在心境障碍包括抑郁症和双相情感障碍中的作用^[7,15,22]。

3.1 精神分裂症 精神分裂症涉及感知觉、思维、情感和行为等多方面的障碍以及精神活动的不协调。一般认为,精神分裂症属于神经发育障碍,胎儿期脑中促炎细胞因子增多和小胶质细胞激活的增强导致脑发育异常,致使患精神分裂症概率增大。研究发现精神分裂症患者脑脊液中促炎性因子水平明显升高,神经炎症可能是精神分裂症的病因之一^[29]。鉴于小胶质细胞和神经炎症在精神分裂症中的作用, P2X7R 作为精神分裂症的潜在分子参与者也基本

得到证实^[30]。在使用苯环己哌啶诱导的啮齿动物精神分裂症模型中,P2X7R 的遗传缺陷和药物抑制减轻了类似精神分裂症的行为改变,也表明 P2X7R 可能是精神分裂症潜在治疗靶点。

3.2 抑郁症 抑郁症又称抑郁障碍,以显著而持久的心境低落为主要临床特征,是心境障碍的主要类型。临床和动物研究表明,应激刺激与抑郁症发生、发展过程密切相关。慢性应激刺激时,大脑中 P2X7R mRNA 上调和小胶质细胞激活,小胶质细胞的活化又促进了 IL-1 β 等炎症细胞因子的释放^[5]。脂多糖诱导的抑郁症小鼠模型的 IL-1 β 和 TNF- α 水平明显上调,抑制 P2X7/核因子 κ B 信号通路,则可有抗抑郁的效果^[31]。同样有研究指出,IL-1 β 不仅与老年抑郁症和产后抑郁症产生有关,其水平还与抑郁的严重程度呈正相关^[11]。在压力诱导的抑郁动物模型研究中显示 IL-1 β 信号转导对抑郁样表型的发展至关重要^[32]。P2X7R 敲除小鼠表现出抗抑郁和抗狂躁表型,而 P2X7R 拮抗剂考马斯亮蓝的抗抑郁作用也已报道。综上所述,P2X7R 可能与抑郁症的发生发展密切相关。

3.3 癫痫 癫痫是一组以反复发作大脑神经元突发性异常放电,导致短暂大脑功能障碍的慢性疾病。癫痫可发生在所有年龄段的人群,全球约有 6 000 万人患有该病^[33]。与一般人群相比,癫痫患者的预期寿命缩短 2%~10%,病死率增加 2~3 倍,伴有一系列共患疾病的风险增加 4 倍,如抑郁和焦虑等影响生活质量的神经精神疾病^[33]。持续神经变性、血脑屏障通透性增加和细胞外基质重组是癫痫特征性改变。研究表明,癫痫的这些改变是基于星形胶质细胞和小胶质细胞激活而引发的^[33]。静息状态时脑小胶质细胞表达 P2X7R,遇到刺激时小胶质细胞激活并释放 IL-1 β 调节神经炎症反应,加剧癫痫发生^[34]。神经炎症可以增加神经元兴奋性,降低痫性发作的阈值,介导神经元凋亡等,在癫痫发病中起重要作用^[35]。在癫痫患者和实验模型中发现促炎症细胞因子(如 IL-1 β 和 TNF- α) 的释放均增加。Rodriguez-Alvarez 等^[36] 研究发现,P2X7R 拮抗剂可有效控制缺氧诱导的新生小鼠癫痫发作,联合使用 P2X7 拮抗剂考马斯亮蓝和 A-438079 后也缩短了癫痫持续状态时程。由此可见,P2X7R 和 NLRP3 炎症小体在癫痫发作中在扮演着重要角色,可能成为

治疗癫痫发作的重要靶点。

3.4 PD PD 是一种中老年人常见的进行性脑病,主要涉及运动、语言和其他能力的障碍,如四肢的静止震颤,肌肉强直,姿势失衡和运动迟缓。PD 的病理特征是黑质致密部多巴胺能神经元的逐渐丢失和投射至纹状体区的多巴胺递质减少^[37]。 α 突触核蛋白是中枢神经系统突触前及核周表达的可溶性蛋白质,它与 PD 的发病机制和相关功能障碍密切相关^[38]。研究发现,脑内 α 突触核蛋白积聚可触发大量 ATP 释放,从而激活小胶质细胞上的 P2X7R,增加活性氧类的产生进而激活 NLRP3 炎症小体,引起 IL-1 β 的异常产生和释放,导致多巴胺能神经元的损伤^[39]。同时,P2X7R 在长时间较高浓度 ATP 的刺激作用下形成质膜孔道,也可导致多巴胺能神经元变性、坏死,而 P2X7R 拮抗剂考马斯亮蓝可以阻断这一进程^[40]。此外,P2X7R 活化可能又有助于 α 突触核蛋白聚集,加重 PD 病情^[41]。因此,P2X7R 与 PD 的发生密切相关,抑制其活化可能对 PD 患者有重要的临床意义。

3.5 HD HD 是由神经元中亨廷顿蛋白的 IT15 基因突变引起的遗传性神经疾病,其症状包括运动症状、认知功能障碍及精神障碍,多发生于 40 岁左右的成年人。需要指出的是,正常的亨廷顿蛋白本身具有多种功能,而亨廷顿蛋白变异则会导致功能紊乱。舞蹈症是 HD 的典型症状,所以这一疾病也被称作亨廷顿舞蹈病。HD 是由于纹状体和大脑皮层神经元亨廷顿蛋白变异所造成的神经毒性作用,最终导致神经元功能障碍。有证据表明,阻滞 ATP 生成可降低 HD 脑细胞死亡^[42]。在 Tet/HD94 和 R6/1 两种 HD 小鼠模型中,神经元 P2X7R 表达以及 P2X7R 诱导的 Ca²⁺ 通透性增加,而用 P2X7R 拮抗剂考马斯亮蓝可改善运动协调障碍和减轻体重,同时抑制神经元损失^[43]。以上研究均表明 P2X7R 可能在 HD 的发生演化中有重要作用,且 P2X7R 拮抗剂有望成为 HD 的治疗药物。

3.6 MS MS 是中枢神经系统的进行性疾病。据估计全球约 250 万人 MS 患者,其症状包括运动障碍,认知、视觉和感觉缺陷,疲劳和疼痛等,在 25~45 岁青壮年高发,其病因尚不清楚^[44]。据研究,环境和遗传因素在疾病发展中起作用^[44]。MS 以弥漫性轴索损伤、星形胶质细胞和小胶质细胞增生、少突胶质

细胞损伤、炎性病灶损伤和 T 细胞的活化为特征^[44]。实验性自身免疫性脑脊髓炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 小鼠是目前认可的 MS 动物模型, P2X7R 在 EAE 小鼠中过表达^[45]。进一步研究发现, 敲除 P2X7R 的 EAE 小鼠, 中枢神经系统淋巴细胞凋亡的数量减少, 脊髓中 γ 干扰素的表达增加, 轴突损伤减轻而 TNF- α 和 IL-2 水平基本无改变。在 EAE 小鼠慢性期给予 P2X7R 拮抗剂后, 轴突传导和神经系统潜伏期得到改善, 症状和组织损伤减轻, 髓鞘再生增加^[45]。Yiangou 等^[46]提出了 MS 的 P2X7R 机制: 星形胶质细胞死亡引起的细胞外 ATP 水平增加, 激活小胶质细胞和巨噬细胞中的 P2X7R, 从而刺激 IL-1 β 产生和释放。IL-1 β 又引发炎症和组织损伤, 诱导环加氧酶 2 的产生, 加剧细胞凋亡。值得一提的是, P2X7R 拮抗剂 (考马斯亮蓝) 用于治疗 MS 的神经变性已获得专利 (EP1655032B1), 为临床和研究提供了新的工具^[47]。

4 小 结

神经精神疾病的医疗需求在迅速增加, 而目前的治疗策略并没有理想的临床效果。P2X7R 作为神经元-神经胶质通讯的关键调节位点, 参与神经保护, 神经变性和神经再生相关信号转导途径的调节, 已成为神经精神疾病新的治疗干预的靶点而受到关注。临床试验中的 P2X7R 拮抗剂即将作为神经精神障碍的辅助药物而应用。已有的证据表明 P2X7R 介导小胶质细胞的活化和促炎性因子共同作用是许多神经精神疾病发生发展的重要原因^[13]。因此, 通过进一步明确 P2X7R 在神经炎症中的作用机制, 明确其中重要的信号通路和靶点, 可能为神经精神疾病临床治疗药物的开发提供新思路。

参考文献

- [1] Northoff G, Stanghellini G. How to Link Brain and Experience? Spatiotemporal Psychopathology of the Lived Body[J]. *Front Hum Neurosci*, 2016, 10:76.
- [2] Radtke FA, Chapman G, Hall J, et al. Modulating Neuroinflammation to Treat Neuropsychiatric Disorders [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017:5071786.
- [3] Jones KA, Thomsen C. The role of the innate immune system in psychiatric disorders[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2013, 53(3):52-62.
- [4] Réus GZ, Fries GR, Stertz L, et al. The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders[J]. *Neurosci*, 2015, 300:141-154.
- [5] Bhattacharya A, Derecki NC, Lovenberg TW, et al. Role of neuro-immunological factors in the pathophysiology of mood disorders[J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2016, 233(9):1623-1636.
- [6] Bhattacharya A, Biber K. The microglial ATP-gated ion channel P2X7 as a CNS drug target[J]. *Glia*, 2016, 64(10):1772-1787.
- [7] Giuliani AL, Sarti AC, Falzoni S, et al. The P2X7 Receptor-Interleukin-1 Liaison[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8(524):123.
- [8] Chrovian CC, Rech JC, Bhattacharya A, et al. P2X7 Antagonists as Potential Therapeutic Agents for the Treatment of CNS Disorders[J]. *Prog Med Chem*, 2014, 53(53):65-100.
- [9] Pippel A, Stolz M, Woltersdorf R, et al. Localization of the gate and selectivity filter of the full-length P2X7 receptor [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(11):E2156.
- [10] Burnstock G. P2X ion channel receptors and inflammation [J]. *Purinergic Signal*, 2016, 12(1):59-67.
- [11] Chen Z, He L, Li L, et al. The P2X7 purinergic receptor: An emerging therapeutic target in cardiovascular diseases [J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 479:196-207.
- [12] Wei L, Mortadza S, Yan J, et al. ATP-activated P2X7 receptor in the pathophysiology of mood disorders and as an emerging target for the development of novel antidepressant therapeutics [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 87:192-205.
- [13] Bartlett R, Stokes L, Sluyter R. The P2X7 Receptor Channel: Recent Developments and the Use of P2X7 Antagonists in Models of Disease [J]. *Pharmacol Rev*, 2014, 66(3):638.
- [14] Virgilio FD, Giuliani AL, Vultaggio-Poma V, et al. Non-nucleotide Agonists Triggering P2X7 Receptor Activation and Pore Formation [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:39.
- [15] Beamer E, Gölöncsér F, Horváth G, et al. Purinergic mechanisms in neuroinflammation: An update from molecules to behavior [J]. *Neuropharmacology*, 2016, 104:94-104.
- [16] He Y, Taylor N, Fourgeaud L, et al. The role of microglial P2X7: Modulation of cell death and cytokine release [J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1):135.
- [17] Di VF, Dal BD, Sarti AC, et al. The P2X7 Receptor in Infection and Inflammation [J]. *Immunity*, 2017, 47(1):15.
- [18] 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.
- [19] Ferrari D, Pizzirani CE, Lemoli RM, et al. The P2X7 receptor: A key player in IL-1 processing and release [J]. *J Immunol*, 2006, 176(7):3877-3883.
- [20] Karmakar M, Katsnelson MA, DUBYAK GR, et al. Neutrophil P2X7 receptors mediate NLRP3 inflammasome-dependent IL-1 β secretion in response to ATP [J]. *Nat Commun*, 2016, 7:10555.
- [21] Burnstock G, Boeynaems JM. Purinergic signalling and immune cells [J]. *Purinergic Signal*, 2014, 10(4):529-564.
- [22] Stokes L, Spencer SJ, Jenkins TA. Understanding the role of P2X7

- in affective disorders—are glial cells the major players[J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9:258.
- [23] Fiebich BL, Akter S, Akundi RS. The two-hit hypothesis for neuroinflammation: Role of exogenous ATP in modulating inflammation in the brain[J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8(8):260.
- [24] 张紫萱, 田绍文, 游咏. 神经炎症在神经退行性疾病和精神疾病中的病理生理作用[J]. *中南医学科学杂志*, 2017, 45(3):312-314.
- [25] Burnstock G. Introduction to purinergic signalling in the brain[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2013, 986:1-12.
- [26] Burnstock G, Knight GE. The potential of P2X7 receptors as a therapeutic target, including inflammation and tumour progression[J]. *Purinergic Signal*, 2017, 14(1):1-18.
- [27] Pfau ML, Russo SJ. Neuroinflammation regulates cognitive impairment in socially defeated mice [J]. *Trends Neurosci*, 2016, 39(6):353-355.
- [28] Cisnerosmejorado A, Pérezsamartín A, Gottlieb M, *et al.* ATP signaling in brain: Release, excitotoxicity and potential therapeutic targets[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2015, 35(1):1-6.
- [29] Koványi B, Csölle C, Calovi S, *et al.* The role of P2X7 receptors in a rodent PCP-induced schizophrenia model [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:36680.
- [30] Laskaris LE, Di BM, Everall I, *et al.* Microglial activation and progressive brain changes in schizophrenia [J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(4):666-680.
- [31] Tan S, Wang Y, Chen K, *et al.* Ketamine Alleviates Depressive-Like Behaviors via Down-Regulating Inflammatory Cytokines Induced by Chronic Restraint Stress in Mice [J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40(8):1260-1267.
- [32] Zhang K, Liu J, You X, *et al.* P2X7 as a new target for chrysothanol to treat lipopolysaccharide-induced depression in mice [J]. *Neurosci Lett*, 2016, 613:60-65.
- [33] Rassendren F, Audinat E. Purinergic signaling in epilepsy [J]. *J Neurosci Res*, 2016, 94(9):781-793.
- [34] Beamer E, Fischer W, Engel T. The ATP-Gated P2X7 Receptor As a Target for the Treatment of Drug-Resistant Epilepsy [J]. *Front Neurosci*, 2017, 11:21.
- [35] Cieślak M, Wojtczak A, Komoszyński M. Role of the purinergic signaling in epilepsy [J]. *Pharmacol Rep*, 2017, 69(1):130-138.
- [36] Rodriguez-Alvarez N, Jimenez-Mateos EM, Engel T, *et al.* Effects of P2X7 receptor antagonists on hypoxia-induced neonatal seizures in mice [J]. *Neuropharmacology*, 2017, 116:351-363.
- [37] Jorg M, Scammells PJ, Capuano B. The Dopamine D2 and Adenosine A2A Receptors: Past, Present and Future Trends for the Treatment of Parkinson's Disease [J]. *Curr Med Chem*, 2014, 21(27):3188-3210.
- [38] Wang XH, Xie X, Luo XG, *et al.* Inhibiting purinergic P2X7 receptors with the antagonist brilliant blue G is neuroprotective in an intranigral lipopolysaccharide animal model of Parkinson's disease [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(2):768-776.
- [39] Wilkaniec A, Gaśowska M, Czapki GA, *et al.* P2X7 receptor-pannexin 1 interaction mediates extracellular alpha-synuclein-induced ATP release in neuroblastoma SH-SY5Y cells [J]. *Purinergic Signal*, 2017, 13(3):1-15.
- [40] Jiang T, Hoekstra J, Heng X, *et al.* P2X7 receptor is critical in α -synuclein-mediated microglial NADPH oxidase activation [J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(7):2304-2318.
- [41] Hoang QQ. Pathway for Parkinson disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(7):2402-2403.
- [42] Ross CA, Tabrizi SJ. Huntington's disease: From molecular pathogenesis to clinical treatment [J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(1):83-98.
- [43] Zheng Z, Diamond MI. Huntington disease and the huntingtin protein [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2012, 107:189-214.
- [44] Luo C, Jian C, Liao Y, *et al.* The role of microglia in multiple sclerosis [J]. *Neuropsych Dis Treat*, 2017, 13:1661-1667.
- [45] Gu BJ, Field J, Dutertre S, *et al.* A rare P2X7 variant Arg307Gln with absent pore formation function protects against neuroinflammation in multiple sclerosis [J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(19):5644-5654.
- [46] Yiangou Y, Facer P, Durrenberger P, *et al.* COX-2, CB2 and P2X7-immunoreactivities are increased in activated microglial cells/macrophages of multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis spinal cord [J]. *BMC Neurology*, 2006, 6(1):12.
- [47] Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(9):545-558.

收稿日期:2018-08-15 修回日期:2019-01-31 编辑:伊姆