

综述

P2X7受体在炎症性疾病中的作用及其机制

徐宏, 梁尚栋*

南昌大学基础医学院生理学教研室, 南昌 330006

摘要: P2X7受体是以三磷酸腺苷(ATP)为配体的非选择性阳离子门控通道。P2X7受体在体内分布极为广泛, 在多种炎症病理状态下表达上调。与P2X受体家族其它成员(P2X1~6)不同, 长时间或高浓度激动剂激活后P2X7受体具有形成膜孔的特性, 可诱导炎症介质的释放, 这种特性与多种炎症性疾病密切相关。近年来, 随着基因敲除P2X7受体的动物模型和特异性P2X7受体拮抗剂在炎症性疾病研究的广泛运用, P2X7受体可望成为炎症性疾病治疗的新靶点。本文对P2X7受体在炎症性疾病中的作用及其机制的研究进展作一综述。

关键词: 嘌呤P2X7受体; 三磷酸腺苷; 炎症性疾病; 白细胞介素-1 β ; 白细胞介素-18

中图分类号: R338

Effect of P2X7 receptor on inflammatory diseases and its mechanism

XU Hong, LIANG Shang-Dong*

Department of Physiology, School of Basic Medical Sciences of Nanchang University, Nanchang 330006, China

Abstract: P2X7 receptor is a member of ATP-gated non-selective cation channels. P2X7 receptor is widely distributed *in vivo*, and its expression is always observed to be up-regulated in the pathological inflammatory circumstances. P2X7 receptor has an unusual property of forming membrane pore during prolonged agonist exposure or high concentrations of agonist activation, different from other members of P2X receptors (P2X1–6). Because of this property, P2X7 receptor has been implicated in inflammatory cytokine release, and is closely related to inflammatory diseases. With the wide application of the P2X7-knockout animal model and specific P2X7 receptor antagonists in inflammatory disease research, P2X7 receptor is emerging as a new target for the treatment of inflammatory diseases. This article will review the recent progress regarding the effect of P2X7 receptor on inflammatory diseases and its mechanism.

Key words: P2X7 receptor; ATP; inflammatory disease; IL-1 β ; IL-18

核苷酸 P2X 受体是三磷酸腺苷 (ATP) 门控的离子通道, 在哺乳动物中已克隆出 7 种亚型 (P2X1~7)。P2X 受体在体内分布广泛, 涉及到呼吸、消化、心血管、泌尿生殖以及骨骼肌系统和神经系统。P2X 受体七个亚型的氨基酸序列之间有 35%~48% 的同

源性, 其氨基酸残基数从 379 到 595 个不等, 由胞内的 N 末端和 C 末端、两个跨膜区及细胞外环组成。P2X 受体是由多个亚单位组成的寡聚蛋白体, 介导 K⁺、Na⁺ 及 Ca²⁺ 等离子通透 (以 Ca²⁺ 的通透性为主)。P2X 受体激活后引起阳离子内流、质膜去极化和细

Received 2012-11-07 Accepted 2013-01-28

This review was supported by the grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 30860086, 31060139 and 81171184), the Technology Pedestal and Society Development Project of Jiangxi Province, China (No. 2010BSA09500), the Young Scholars Science Foundation of Jiangxi Province, China (No. 20122BAB215005), and the Youth Science Foundation of the Education Department of Jiangxi Province, China (No. GJJ12149).

*Corresponding author. Tel: +86-791-86360552; E-mail: liangsd88@163.com

胞通透性增加, 继而引起一系列生理或病理现象。其中 P2X7 受体与其它 P2X 受体亚型显著不同, 在重复或者长时间 P2X7 激活时, P2X7 受体形成水孔并逐渐增大形成离子非选择性膜通道, 使大分子有机物通过, 造成细胞自溶^[1]。研究表明, P2X7 受体在多种炎性病理状态下表达上调, 并可影响炎性介质的表达和释放, 参与炎症反应和免疫反应, 诱导细胞损伤甚至凋亡等过程^[2,3]。P2X7 受体因在多个系统炎症性疾病的病理生理过程中产生重要作用, 因此近年来备受关注^[3]。本文对 P2X7 受体在炎症性疾病中的作用及其机制的研究进展作一综述, 以期对炎症性疾病治疗的新策略和新靶点提供理论依据。

1 P2X7受体的结构和功能概述

P2X7 受体是由 595 个氨基酸残基组成, 包含氨基端(N 端)、羧基端(C 端)、胞内域及保守胞外环的两次跨膜蛋白, 其 N 端和 C 端均在胞内, 在细胞膜上形成由三个同源亚型组成的多聚体。N 端的序列结构高度保守, 由 395 个氨基酸残基组成, 含两个跨膜区、一个大的胞外环和 N 端, 与 P2X 受体其它家族成员有 35%~40% 的同源性; C 端是 P2X 受体家族成员中最长的, 由约 200 个氨基酸残基组成, 与其它 P2X 受体亚型无同源性, 是 P2X7 受体区别于家族其它亚型的标志, 也是其独特生理功能的分子基础。

P2X7 受体在体内的分布极为广泛, 在肾、肺、骨、脾、肝、胰腺、肌肉等组织均有表达, 主要由巨噬细胞和单核细胞表达。神经系统中, P2X7 受体首先在小胶质细胞与星形胶质细胞中被发现, 并且在鼠脑中克隆^[4]。和 P2X 受体家族其它成员的作用方式相似, 适当浓度的配体可诱导 P2X7 受体调控非选择性 Ca^{2+} 通道, 从而介导 K^+ 、 Na^+ 及 Ca^{2+} 的通透性变化。但不同条件的刺激作用下, P2X7 受体激活具有双向作用。在低浓度激动剂短暂刺激时, P2X7 受体可介导 Na^+ 和 Ca^{2+} 内流以及 K^+ 外流, 并可激活磷脂酶 A2、磷脂酶 D、促分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 和核转录因子 κB (nuclear factor kappa B, NF- κB) 等多条通路, 诱导成熟白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α 生成及其释放, 参与炎症性疾病的发病过程; 激活钙依赖磷酸酶/T 细胞活化核因子

(nuclear factor of activated T cells, NFAT), 导致促炎症因子如环氧酶 -2 (COX-2) 和诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 等的合成^[5,6]。而 P2X7 受体在较高浓度激动剂长时间或反复激活后, 可形成非选择性膜孔道, 对各种阳离子包括分子质量达 900 Da 的有机阳离子通透, 细胞膜通透性增高, 最终可诱导细胞死亡^[7]。

ATP 是 P2X7 受体的唯一的天然激动剂, 但与 P2X7 受体亲和力较低^[8]; 2'-3'-O-(4-benzoylbenzoyl)-ATP (BzATP) 是最强的 P2X7 受体激动剂, 对 P2X7 受体的亲和力是 ATP 的 10~100 倍^[8]; P2X7 受体拮抗剂包括 oxidized ATP (oxATP)、Brilliant Blue G (BBG)、KN-62、A-438079、A-740003、AZ11645373 和 AZ10606120 等^[9,10]。OxATP 不可逆性地与 P2X7 受体的 ATP 结合位点共价结合后形成 schiff 碱, 从而抑制 P2X7 受体功能; BBG 在 nmol/L 浓度水平即选择性拮抗 P2X7 受体; KN-62 是已知最强的 P2X7 受体拮抗剂, 但只选择性拮抗人类 P2X7 受体, 对大鼠 P2X7 受体无效; A-438079 能有效地抑制 BzATP 所诱导的细胞内 Ca^{2+} 浓度改变, 也可以抑制 BzATP 诱导的 IL-1 β 的释放和 P2X7 膜孔形成; A-740003 是非常有效的大鼠和人类 P2X7 受体的拮抗剂, 可拮抗 P2X7 受体介导的细胞内 Ca^{2+} 浓度的改变, 并能高度选择性地拮抗 P2X7 受体。与 A-438079 相比, A-740003 能更有效地阻断分化的人 THP-1 细胞 BzATP 诱导的 IL-1 β 的释放和 P2X7 膜孔形成。A-740003 腹腔注射给多种疾病模型动物后, 其在体内具有足够的生物利用度以确保在体研究 P2X7 受体功能; AZ11645373 可阻断人类 P2X7 受体介导的阳离子流和 IL-1 β 的释放, 和 KN-62 类似, 也只选择性拮抗人类 P2X7 受体, 对大鼠 P2X7 受体无效; AZ10606120 通过与 P2X7 受体 ATP 结合位点耦联, 选择性抑制人类 P2X7 和大鼠 P2X7 受体^[10]; 此外, 针对 P2X7 的单抗, 如抗人 P2X7 单抗 (clone L4) 可有效阻断人 THP-1 细胞 IL-1 β 的释放^[11]。

2 P2X7受体介导炎症的机制

2.1 P2X7受体与IL-1 β

IL-1 β 是炎症反应过程中的一个重要因子, 可由多种细胞产生, 包括活化的单核细胞和巨噬细胞。由单核细胞和巨噬细胞合成相对分子质量为 31 kDa 的未成熟的 IL-1 前体, 该前体必须经水解酶裂解后, 才能产生成熟的具有生物活性的 IL-1 细胞因子。成

熟的 IL-1 是一类分子量为 17 kDa 的多肽, 具有高度活性。IL-1 β 是 IL-1 家族中最重要的细胞因子。IL-1 β 在机体对感染、损伤以及免疫应答中起重要作用, 也是急、慢性炎症反应的主要介导因子^[12]。IL-1 β 的前体需要经过裂解酶如 IL-1 β 转化酶、半胱天冬酶 -1 (caspase-1) 裂解后才具有生物学效应, 而该过程需要 P2X7 受体的参与^[12]。P2X7 受体活化后介导 K⁺ 外流, 胞内 K⁺ 浓度降低, 诱导 NF- κ B 介导的 caspase-1 活化, 在 caspase-1 的酶切作用下 IL-1 β 前体蛋白转变为成熟体; 胞内 K⁺ 浓度的降低也使得 Ca²⁺ 非依赖性的磷脂酶 A2 活性升高, 从而诱导分泌溶酶体内的 IL-1 β 释放到胞浆^[12]。此外, P2X7 离子通道的开放, 引起 Ca²⁺ 大量内流, 胞内 Ca²⁺ 浓度升高, 可使钙调素依赖性蛋白激酶 II 和 Ca²⁺ 依赖性磷脂酶 A2 激活, 诱发分泌溶酶体内 IL-1 β 成熟体蛋白释放至胞浆。P2X7 受体激活后形成的较大孔径通道, 允许 IL-1 β 成熟体释放至胞外^[6]。有研究表明, 机械应力作用可诱导人牙周韧带细胞 ATP 释放增加, IL-1 β 表达增强, 而 P2X7 受体特异性抑制剂或小 RNA (干扰抑制 P2X7 受体功能) 可明显抑制 IL-1 β 表达^[13]。P2X7 受体拮抗剂 BBG 可抑制强直刺激大鼠坐骨神经小胶质细胞 IL-1 表达的增加^[14]。在 P2X7 受体敲除的小鼠离体脊髓薄片上未能检测到 IL-1 β 释放, A-438079 可选择性拮抗 P2X7 受体, 使脂多糖诱发的脊髓 IL-1 β 释放减少^[15]。A-438079 也可抑制背根神经节卫星细胞 IL-1 β 释放^[15]。

2.2 P2X7受体与IL-18

IL-18 是 1995 年 Okamura 等从中毒性休克小鼠肝脏中发现的一种细胞因子, 也是 IL-1 家族成员之一^[16]。IL-18 主要由外周血的单核细胞和各种组织的巨噬细胞产生, 而且一般是以无生理活性的前体形式存在, 经激活酶 caspase-1 剪切后才生成活化型 IL-18 分泌至细胞外。IL-18 作为新出现的多效型促炎症细胞因子, 在炎症性疾病的发生发展过程中有重要作用^[17]。与 IL-1 β 类似, IL-18 释放到细胞外的活化过程也依赖于 P2X7 受体激活。尽管研究表明细菌内毒素作用于固有 Toll 样受体可诱导小胶质细胞的 IL-1 基因表达和蛋白质合成, 但这不足以激发成熟 IL-1 快速释放^[18]。P2X7 受体的活化是触发成熟 IL-18 释放的关键继发阶段^[17]。

2.3 P2X7受体与caspase-1

Caspase-1 是 caspase 家族识别最早的成员, 由

于对它的认识源于它对 IL-1 β 前体的活化作用, 最初曾被命名为 IL-1 β 转化酶 (interleukin-1 beta-converting enzyme, ICE), 属促炎症 caspase 中重要的成员, caspase-1 基因位于染色体 11q13-q23, caspase-1 的 mRNA 在粗面内质网内翻译成 caspase-1 前体, 其 cDNA 全长 1.35 kb, 编码由 404 个氨基酸残基组成的 45 kDa 蛋白质, 不具有活性。Caspase-1 在细胞内外信号的作用下通过自活化、转活化及非 caspase 蛋白酶活化方式水解除去 13 kDa 的原结构域, 形成分子量大小分别为 20 kDa (p20) 和 10 kDa (p10) 的两个亚单位 α 、 β , 再由 α 、 β 组装成四聚体 $\alpha_2\beta_2$ 而活化, 活化后的 caspase-1 从细胞质内转移到细胞膜内表面, 与底物结合后通过特异性天冬氨酸后酶切作用发挥生物学效应^[19]。大多数细胞表达 caspase-1, 但是主要以 caspase-1 前体的形式存在, 无生物学的效应。Caspase-1 前体需经过炎性体的活化后才能发挥生物学作用, 其主要功能是将分子量为 31 kDa 的 IL-1 前体裂解为 17 kDa 的具有生物活性的 IL-1, 它也可使与 IL-1 结构和功能极为相似的 IL-18 裂解为有活性的形式。Caspase-1 通过活化 IL-1 β 和 IL-18 等发挥广泛的生物学作用, 并主要介导机体对组织细胞发挥致炎作用^[19]。研究表明选择性 P2X7 受体拮抗剂和 P2X7 受体基因敲除小鼠可抑制 caspase-1 活性, 减少香烟烟雾诱导的气道中性粒细胞 IL-1 β 和 IL-18 释放^[20], 提示 P2X7 受体参与 caspase-1 介导的中性粒细胞 IL-1 β 和 IL-18 释放。

2.4 P2X7受体与IL-6

小胶质细胞 P2X7 受体激活后, 可通过 ERK1/2 和 P38 MAPK 信号通路, 作用于早期生长反应基因转录因子 Egr, 诱导 IL-6 等生成, 参与神经元保护作用^[21]。类风湿关节炎病人 P2X7 受体影响成纤维细胞 IL-6 的分泌^[22]。ATP 可激活小鼠肥大细胞 P2X7 受体, 诱导 IL-6 表达的增加^[23]。在体研究表明, 脂多糖诱导的大鼠发热反应可能与 ATP 释放有关, ATP 激活免疫细胞 P2X7 受体, 诱导 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 等炎症细胞因子释放^[24]。

2.5 P2X7受体与TNF- α

TNF- α 被视为机体针对损伤刺激产生的一种前炎症细胞因子, 在炎症反应过程中发挥重要的作用, 对免疫系统功能的发挥也有重要的意义。近年来, TNF- α 在神经病理学中发挥的作用引起了广泛的关注, 这是因为 TNF- α 具有神经损伤和神经保护的双

重作用^[25, 26]。小胶质细胞是中枢神经系统主要的免疫细胞, 炎症环境可诱导其 P2X7 受体表达的增强。在大鼠神经元损伤模型中, ATP 的释放可激活小胶质细胞 P2X7 受体, 通过 Ca^{2+} 依赖的 ERK/P38 MAPK 信号途径, 激活早期生长反应基因转录因子 Egr, 诱导 TNF- α 产生, 从而发挥神经元保护作用^[21]; 但是大鼠星形胶质细胞 P2X7 受体的激活则抑制脂多糖诱导的 TNF- α 释放^[27], 这可能是机体可依据损伤严重程度的不同调节炎症反应的一个重要机制。有研究表明, 神经系统急性损伤与损伤后修复过程产生的 TNF- α 存在显著差异, 因此它可能在急性损伤与损伤后修复过程中所起的作用不同^[28]。

2.6 P2X7受体与NF- κ B的激活

NF- κ B 首先是从 B 淋巴细胞核抽提物中检测到的, 它是一种能与免疫球蛋白 κ 链基因增强子 κ B 序列特异性结合, 并能促进 κ 链基因表达的核蛋白因子。NF- κ B 的活化与类风湿关节炎、哮喘和多发性硬化症等炎症性疾病密切相关。NF- κ B 活性的激活常伴有炎症细胞聚集以及未成熟炎症细胞因子 IL-1、IL-6 和 TNF- α 的合成。多项研究结果显示, P2X7 受体激动剂可激活 NF- κ B, 使与 NF- κ B 结合的抑制蛋白 I κ B 磷酸化、泛素化, 随后 I κ B 被蛋白水解酶体降解, NF- κ B 释放, 进入细胞核并与 DNA 结合位点结合, 调节多种基因表达, 包括未成熟炎症细胞因子和粘附分子等^[29]。NF- κ B 增强的未成熟炎症细胞因子 TNF- α 和 IL-6 的转录, 可进一步活化 NF- κ B, 从而形成正反馈增强炎症反应^[30]。在炎症细胞因子刺激下, NF- κ B 的激活也可诱导内皮细胞表达白细胞粘附分子 E-选择素 (E-selectin), 并介导内皮细胞与白细胞结合, 促进白细胞趋向炎症组织^[31]。

2.7 P2X7受体与多核巨细胞的形成

作为 P2 受体家族成员之一的 P2X7 受体, 具有在炎症条件下调节单核细胞融合, 参与细胞间信息的沟通的特性^[32], 这一与其它 P2 受体显著不同的特性, 使其在炎症性疾病的发病机制研究中受到关注。一方面, 炎症环境和细胞损伤均可导致细胞外 ATP 释放, 并使破骨细胞和单核细胞表面 P2X7 受体激活, 后者又可诱导 ATP 进一步的释放^[33]。细胞外聚集的 ATP 可作为细胞外信使参与细胞间信息的沟通^[34]。另一方面, 由于激活的 P2X7 受体具有破坏脂质双分子层并形成膜孔的特性^[35], 从而参与单核细胞间的信息沟通。研究表明, P2X7 受体通

透性膜孔的形成与通道蛋白 pannexin-1 (panx-1) 有关^[36]。panx-1 作为 P2X7 受体信号通路中一个组成部分, 参与多种细胞的 ATP 释放^[37]。此外, 也有研究指出 P2X7 受体通道与连接蛋白 -43 (CX-43) 存在相互作用, CX-43 是一种缝隙连接蛋白, 可调节细胞内 ATP 的释放, 细胞表面功能性 P2X7 受体可促进 CX-43 插入膜中, 从而形成单核细胞间的缝隙连接通道^[32]。

3 P2X7受体在炎症性疾病中的作用

3.1 P2X7受体与肾脏炎症性疾病

肾组织炎症反应的病理特征主要是指炎症细胞在肾小球和肾间质内的浸润、活化以及相关信号通路的激活, 包括巨噬细胞、T 淋巴细胞在内的炎症细胞被激活后, 可以通过炎症细胞因子和炎症介质的产生和表达, 促进炎症细胞的浸润, 并激发其下游的信号通路, 将其信号转导至细胞核内, 调控核内相应靶基因的转录或表达, 加剧肾小球和肾间质的炎症损伤。正常肾脏 P2X7 受体表达水平非常低, 但在多种肾组织炎症反应的病理状态下, P2X7 受体的表达明显上调^[38, 39], 提示 P2X7 受体在肾组织炎症反应中具有重要作用。Vonend 等^[39]在肾素依赖性高血压大鼠模型上检测到肾小球 P2X7 受体表达增强; 在链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠模型上检测到肾小球 P2X7 受体显著升高, 且主要在糖尿病大鼠肾小球足细胞表达。Goncalves 等^[40]以 P2X7 受体基因敲除的单侧输尿管梗阻小鼠模型为研究对象, 证实 P2X7 受体在调节肾纤维化和炎症过程中具有重要作用。与野生型单侧输尿管结扎模型小鼠相比, P2X7 受体基因敲除单侧输尿管结扎小鼠造模 7 d 时肾脏成肌纤维细胞数量减少, 胶原沉积显著降低, 转化生长因子- β 蛋白表达下降; 造模 14 d, 肾脏巨噬细胞浸润数量减少, 肾小管上皮细胞凋亡也减少^[40]。Taylor 等^[41]研究表明, 实验性肾毒性肾炎小鼠模型 P2X7 受体表达显著增加, 肾小球细胞凋亡明显, 且肾小球 P2X7 受体表达与蛋白尿的发生时间一致。狼疮性肾炎患者肾小球和肾小管 P2X7 受体表达增加^[34]。进一步的研究结果显示, P2X7 受体基因敲除的实验性肾毒性肾炎小鼠与野生型小鼠相比, 肾小球巨噬细胞浸润、纤维蛋白沉积、肾小球血栓和蛋白尿均减少, 血清肌酐浓度的增加显著减缓, IL-1 β 和趋化因子 2 水平降低; 选择性 P2X7 受体拮抗剂 A-438079 可减少肾小球趋

化因子 2 表达, 降低肾小球巨噬细胞数量, 抑制肾小球损伤和蛋白尿生成^[41]。因此, 选择性 P2X7 受体拮抗剂可能具有潜在的治疗肾毒性肾炎、肾纤维化、输尿管梗阻以及高血压和糖尿病肾病的疗效。

3.2 P2X7受体与呼吸系统炎症性疾病

肺组织的炎症和炎症损伤是涉及 IL-1 β 和 IL-18 等众多炎症介质广泛参与的病理生理过程。P2X7 受体介导 IL-1 β 和 IL-18 等炎症因子的释放, 可能参与结节病、肺结核、高氧浓度致肺组织炎症和急性肺损伤、气道慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘和肺纤维化等呼吸系统炎症性疾病的发病过程。结节病和肺结核等疾病肺组织慢性炎症反应的特点是形成多核巨细胞, P2X7 受体拮抗剂 oxATP 可抑制结节病和肺结核患者单核细胞形成多核巨细胞^[42]。体外实验表明, 多粘菌素 B 可剂量依赖性促进大鼠肺泡巨噬细胞形成多核巨细胞, 刺激大鼠肺泡巨噬细胞 P2X7 膜孔形成, P2X7 受体拮抗剂 oxATP 可抑制多粘菌素 B 的这一作用^[43]。这些结果表明, P2X7 受体参与结节病和肺结核等慢性炎症反应过程中多核巨细胞形成。P2X7 受体在机体对结核分枝杆菌的防御过程中也有重要作用^[44]。体外研究表明, 分枝杆菌被巨噬细胞吞噬后, 主要是通过 P2X7 受体调节的巨噬细胞凋亡来发挥巨噬细胞的杀菌作用^[44]。在东南亚人群如澳大利亚人和墨西哥人中的研究显示, P2X7 受体功能单核苷酸多态性位点丧失可使结核病发病风险增加 3.5 倍^[44]。长期暴露于高氧浓度可致肺组织炎症和急性肺损伤, 这一过程与 IL-1 β 水平增加有关^[45]。体内外研究结果提示, 小鼠肺泡巨噬细胞暴露于高氧环境, 可激活 P2X7 受体, 促进炎症反应, 诱导 caspase-1 和 IL-1 β 生成以及 IL-1 β 剪切; P2X7 受体激动剂 ATP 可增强这一效应, 而 P2X7 受体拮抗剂则抑制这一过程^[45]。气道慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘和肺纤维化患者气管肺泡灌洗液 ATP 明显增加^[20, 46, 47]。Muller 等^[46]的研究显示, 急、慢性哮喘的小鼠和人支气管肺泡灌洗液巨噬细胞以及外周血嗜酸性粒细胞中 P2X7 受体表达上调。P2X7 受体特异性拮抗剂 KN62 可降低大鼠气道过敏性炎症。P2X7 受体基因敲除树突状细胞诱导的气道过敏性炎症小鼠与野生型树突状细胞诱导的相比, Th2 细胞免疫的能力下降^[40], 提示应用树突状细胞 P2X7 受体基因敲除可能是一种治疗哮喘的新方法。细胞外 ATP 通过激活 P2X7 受体参与香烟烟雾诱发肺部炎症和肺气

肿的发病^[20]。香烟烟雾诱导肺部炎症的模型小鼠血液与气道中性粒细胞、肺泡巨噬细胞以及肺组织的 P2X7 受体表达上调; 选择性 P2X7 受体抑制剂 KN62 可减少香烟烟雾诱导的肺部炎症, 预防肺气肿的发生; P2X7 受体基因敲除也可减轻急性香烟烟雾暴露后并发的肺部炎症。因此, 靶向 P2X7 受体的治疗可能是一种慢性阻塞性肺疾病的有效方法。Riteau 等^[47]的研究显示, 肺纤维化患者支气管肺泡灌洗液 ATP 水平较高。博莱霉素诱导的小鼠肺部炎症和纤维化模型动物的支气管肺泡灌洗液 ATP 水平升高。使用 ATP 双磷酸酶可显著地抑制博莱霉素诱导的炎性细胞募集, 降低局部 IL-1 β 水平, 相反使用更稳定的三磷酸腺苷类似物 (三磷酸腺苷 γ) 则炎性反应增加; P2X7 受体基因敲除可使博莱霉素诱导的肺部炎症减轻和肺胶原沉积减少。博莱霉素也可诱导肺上皮细胞释放 ATP, 这一作用可被选择性 P2X7 受体拮抗剂 A-438079 和 A-740003 抑制^[41]。因此, P2X7 受体可能参与肺纤维化的形成。事实上, P2X7 基因位于染色体 12q24, 该区域包含多个与呼吸功能相关的基因, 这也表明 P2X7 受体可能与呼吸系统炎症性疾病相关^[44]。

3.3 P2X7受体与自身免疫性关节炎

自身免疫性关节炎是由于机体免疫系统功能紊乱, 从而激活机体自身的各种炎症因子和效应细胞, 通过各种途径攻击自身组织而产生的以炎症反应为特征的组织损伤, 包括类风湿关节炎、强直性脊柱炎、反应性关节炎等。新近的研究显示, P2X7 受体可通过炎症介质的释放^[44]和组织蛋白酶的生成^[48]参与自身免疫性关节炎的发病。在类风湿性关节炎患者滑液中嘌呤和嘧啶核苷酸水平升高, 且在滑膜细胞上已证实有功能性 P2X7 受体表达^[49]。ATP 可通过局部的细胞因子包括 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-18 的作用参与关节炎的发病^[22]。选择性 P2X7 受体激动剂 BzATP 诱导滑膜细胞 IL-6 基因和蛋白的表达增加, 而这种作用可被 P2X7 受体拮抗剂 oxATP 抑制^[50]。局部注射弗氏完全佐剂至大鼠后爪可引起炎性关节炎, 在发炎后爪部位给予 oxATP 可在 48 h 内抑制关节水肿和缓解炎性疼痛^[51]。组织蛋白酶是一种可致关节破坏的溶酶体蛋白酶, 在炎症关节炎发病中有重要作用。小鼠骨髓巨噬细胞 P2X7 受体激活可促进溶酶体组织蛋白酶释放和胶原基质降解, 而 P2X7 受体拮抗剂可抑制溶酶体组织蛋白酶释放, P2X7 受体基因敲除小鼠体内未发

现溶酶体组织蛋白酶^[48], 这些研究结果表明 P2X7 受体在溶酶体组织蛋白酶释放过程中有重要作用, 可能参与炎症关节炎的发病。血清淀粉样蛋白(SAA)是一种与关节炎急性反应时相相关的蛋白, 在类风湿性关节炎患者表达增加。在系统性炎症发生过程中, SAA 可诱导组织 IL-1 β 生成, 这一作用可被 P2X7 受体拮抗剂所抑制^[52], 表明 SAA 可通过 P2X7 受体涉及的相关机制诱导 IL-1 β 生成, 从而参与自身免疫性关节炎的发病。

3.4 P2X7受体与神经系统炎症性疾病

神经退行性变是多种神经系统疾病的病理基础, 包括脊髓损伤、脑缺血、脑外伤、多发性硬化、阿尔茨海默病等。研究显示, 大鼠脊髓损伤区 ATP 释放异常升高, 可激活 P2X7 受体; 给予 P2X7 受体拮抗剂 BBG 15 min, 能明显改善脊髓损伤后的结构异常, 并改善运动功能, 减少损伤区域及周围的细胞死亡, 抑制小胶质细胞和星形胶质细胞激活以及中性粒细胞浸润^[53]。这些结果提示, BBG 不仅能通过降低嘌呤物质对脊髓神经元的毒性, 也能抑制局部的炎症反应。皮质小胶质细胞 P2X7 受体的表达在脑缺血后增加, P2X7 受体抑制剂通过调节缺血/再灌注引起的炎症反应, 改善脑缺血/再灌注损伤^[54]; Monif 等^[55]的研究显示, 多样硬化脑组织星形胶质细胞激活, 并可检测到 P2X7 受体免疫活性; 阿尔茨海默病小鼠模型小胶质细胞 P2X7 受体表达上调及活性氧产生增加, 提示 P2X7 受体参与大脑皮层神经元损伤的调控过程^[56], 这可能与 P2X7 受体调控炎症介质 IL-1 β 、IL-18 和超氧化物合成与释放相关。炎症反应可加剧神经退行性病变, 并在神经退行性变的病理生理过程中扮演着重要角色^[57]。

研究显示, 小胶质细胞活化所致的细胞因子释放在慢性疼痛的产生和维持过程中有重要作用^[58]。脊髓急性损伤后, 损伤区周围释放出大量 ATP, ATP 激活小胶质细胞 P2X7 受体后, 能刺激 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的产生和释放^[51]。BBG 可拮抗 P2X7 受体, 抑制胶质细胞激活, 使神经元免受 ATP 诱发的兴奋性损伤同时促进运动功能恢复^[53]。此外, 在伤害性信息传递过程中, 小胶质细胞 P2X7 受体也具有重要作用, 并与炎性及神经性病理痛的发生密切相关。通过足底注射完全福氏佐剂制备炎症模型以及部分结扎坐骨神经制作神经病理痛模型, Chessell 等^[51]比较了 P2X7 受体基因敲除小鼠与野

生型的小鼠的行为学表现, 结果显示野生型的小鼠有明显的痛觉过敏, 而 P2X7 受体基因敲除的小鼠对机械和热刺激无明显反应; P2X7 受体基因敲除特异性地抑制 IL-1 β 的释放。这些结果提示 P2X7 受体可能通过调节成熟 IL-1 β 的生成参与神经病理性及炎性疼痛, 因此可能成为治疗神经病理性及炎性疼痛的靶点^[51]。

4 展望

P2X7 受体表达广泛, 参与调节炎症因子的分泌, 与炎症性疾病有着极其密切的关系, 并可能是炎症性疾病的一个有效的潜在治疗靶点。有关 P2X7 受体拮抗剂, 如 CE-224535 (Pfizer) 和 EVT 401(Evotec) 的安全性和有效性的临床 1 期和 2 期试验研究正在规范有序地进行^[59]。关于 P2X7 受体拮抗剂使用安全性的问题, 目前尚未有报道。针对类风湿性关节炎和慢性阻塞性气道疾病的 2 期临床试验表明, P2X7 受体拮抗剂在人体的使用具有较好的安全性和耐受性^[60]。虽然有些 P2X7 受体拮抗剂由于缺乏足够的临床疗效已被撤离进一步的临床开发, 但新一代 P2X7 受体拮抗剂也已进入前期临床研究。尽管过去的十几年里, 人们对 P2X7 受体的研究已经取得了很大的进展, 但是要阐明 P2X7 受体在炎症性疾病中的作用, 还需要清楚的认识不同炎症性疾病条件下 P2X7 受体的激活可能通过多个信号传递过程产生复杂的生物学效应, 需要进一步地探讨 P2X7 受体在炎症性疾病过程中发挥的广泛多样的效应及作用机制。考虑 P2X7 受体的基因多态性对 P2X7 膜孔形成能力的影响^[61], 需探讨选择性地针对携带不同 P2X7 受体的基因型个体进行个体化炎症性疾病治疗的新策略; 同时还应利用 P2X7 受体基因敲除的动物和疾病模型外加有效的选择性 P2X7 受体激动剂和拮抗剂, 探讨 P2X7 受体参与炎症性疾病的病理生理作用, 以进一步证实以 P2X7 受体为潜在炎症性疾病治疗靶点的有效性和可行性。在可见的未来, 就开发具有高度选择性和安全有效性 P2X7 受体拮抗剂等难点问题的深入探究将成为炎症性疾病防治的重要内容。

参考文献

- 1 Kaczmarek-Hajek K, Lorinczi E, Hausmann R, Nicke A. Molecular and functional properties of P2X receptors--recent progress and persisting challenges. *Purinergic Signal* 2012;

- 8(3): 375–417.
- 2 Zhang J, Li X, Gao Y, Guo G, Xu C, Li G, Liu S, Huang A, Tu G, Peng H, Qiu S, Fan B, Zhu Q, Yu S, Zheng C, Liang S. Effects of puerarin on the inflammatory role of burn-related procedural pain mediated by P2X(7) receptors. *Burns* 2012; doi: 10.1016/j.burns.2012.08.013.
 - 3 Liang S, Xu C, Li G, Gao Y. P2X receptors and modulation of pain transmission: focus on effects of drugs and compounds used in traditional Chinese medicine. *Neurochem Int* 2010; 57(7): 705–712.
 - 4 Yu Y, Ugawa S, Ueda T, Ishida Y, Inoue K, Kyaw NA, Umemura A, Mase M, Yamada K, Shimada S. Cellular localization of P2X7 receptor mRNA in the rat brain. *Brain Res* 2008; 1194:45–55.
 - 5 Ferrari D, Wesselborg S, Bauer MK, Schulze-Osthoff K. Extracellular ATP activates transcription factor NF-kappaB through the P2Z purinoreceptor by selectively targeting NF-kappaB p65. *J Cell Biol* 1997; 139(7): 1635–1643.
 - 6 Skaper SD. Ion channels on microglia: therapeutic targets for neuroprotection. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2011; 10(1): 44–56.
 - 7 Cotrina ML, Nedergaard M. Physiological and pathological functions of P2X7 receptor in the spinal cord. *Purinergic Signal* 2009; 5(2): 223–232.
 - 8 Young MT, Pelegrin P, Surprenant A. Amino acid residues in the P2X7 receptor that mediate differential sensitivity to ATP and BzATP. *Mol Pharmacol* 2007; 71(1): 92–100.
 - 9 Donnelly-Roberts DL, Jarvis MF. Discovery of P2X7 receptor-selective antagonists offers new insights into P2X7 receptor function and indicates a role in chronic pain states. *Br J Pharmacol* 2007; 151(5): 571–579.
 - 10 Michel AD, Chambers LJ, Clay WC, Condreay JP, Walter DS, Chessell IP. Direct labelling of the human P2X7 receptor and identification of positive and negative cooperativity of binding. *Br J Pharmacol* 2007; 151(1): 103–114.
 - 11 Buell G, Chessell IP, Michel AD, Collo G, Salazzo M, Herren S, Gretener D, Grahames C, Kaur R, Kosco-Vilbois MH, Humphrey PP. Blockade of human P2X7 receptor function with a monoclonal antibody. *Blood* 1998; 92(10): 3521–3528.
 - 12 Andrei C, Margiocco P, Poggi A, Lotti LV, Torrisi MR, Rubartelli A. Phospholipases C and A2 control lysosome-mediated IL-1 beta secretion: Implications for inflammatory processes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(26): 9745–9750.
 - 13 Kanjanamekanant K, Luckprom P, Pavasant P. Mechanical stress-induced interleukin-1beta expression through adenosine triphosphate/P2X7 receptor activation in human periodontal ligament cells. *J Periodontol Res* 2013; 48(2): 169–176.
 - 14 Chu YX, Zhang Y, Zhang YQ, Zhao ZQ. Involvement of microglial P2X7 receptors and downstream signaling pathways in long-term potentiation of spinal nociceptive responses. *Brain Behav Immun* 2010; 24(7): 1176–1189.
 - 15 Clark AK, Staniland AA, Marchand F, Kaan TK, McMahon SB, Malcangio M. P2X7-dependent release of interleukin-1beta and nociception in the spinal cord following lipopolysaccharide. *J Neurosci* 2010; 30(2): 573–582.
 - 16 Okamura H, Tsutsi H, Komatsu T, Yutsudo M, Hakura A, Tanimoto T, Torigoe K, Okura T, Nukada Y, Hattori K, Akita K, Namba M, Tanabe F, Konishi K, Fukuda S, Kurimoto M. Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells. *Nature* 1995; 378(6552): 88–91.
 - 17 Dinarello CA. Interleukin-18 and the pathogenesis of inflammatory diseases. *Semin Nephrol* 2007; 27(1): 98–114.
 - 18 Takenouchi T, Sugama S, Iwamaru Y, Hashimoto M, Kitani H. Modulation of the ATP-induced release and processing of IL-1beta in microglial cells. *Crit Rev Immunol* 2009; 29(4): 335–345.
 - 19 Denes A, Lopez-Castejon G, Brough D. Caspase-1: is IL-1 just the tip of the ICEberg? *Cell Death Dis* 2012; 3: e338.
 - 20 Lucattelli M, Cicko S, Muller T, Lommatsch M, De Cunto G, Cardini S, Sundas W, Grimm M, Zeiser R, Durk T, Zissel G, Sorichter S, Ferrari D, Di Virgilio F, Virchow JC, Lungarella G, Idzko M. P2X7 receptor signaling in the pathogenesis of smoke-induced lung inflammation and emphysema. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011; 44(3): 423–429.
 - 21 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.
 - 22 Baroja-Mazo A, Pelegrin P. Modulating P2X7 receptor signaling during rheumatoid arthritis: New therapeutic approaches for bisphosphonates. *J Osteoporos* 2012; 2012: 408242.
 - 23 Bulanova E, Budagian V, Orinska Z, Hein M, Petersen F, Thon L, Adam D, Bulfone-Paus S. Extracellular ATP induces cytokine expression and apoptosis through P2X7 receptor in murine mast cells. *J Immunol* 2005; 174(7): 3880–3890.
 - 24 Gourine AV, Poputnikov DM, Zhernosek N, Melenchuk EV, Gerstberger R, Spyer KM, Gourine VN. P2 receptor blockade attenuates fever and cytokine responses induced by lipopolysaccharide in rats. *Br J Pharmacol* 2005; 146(1): 139–145.
 - 25 Arnett HA, Mason J, Marino M, Suzuki K, Matsushima GK, Ting JP. TNF alpha promotes proliferation of oligodendro-

- cyte progenitors and remyelination. *Nat Neurosci* 2001; 4(11): 1116–1122.
- 26 Fontaine V, Mohand-Said S, Hanoteau N, Fuchs C, Pfizenmaier K, Eisel U. Neurodegenerative and neuroprotective effects of tumor necrosis factor (TNF) in retinal ischemia: opposite roles of TNF receptor 1 and TNF receptor 2. *J Neurosci* 2002; 22(7): RC216.
 - 27 Kucher BM, Neary JT. Bi-functional effects of ATP/P2 receptor activation on tumor necrosis factor- α release in lipopolysaccharide-stimulated astrocytes. *J Neurochem* 2005; 92(3): 525–535.
 - 28 Scherbel U, Raghupathi R, Nakamura M, Saatman KE, Trojanowski JQ, Neugebauer E, Marino MW, McIntosh TK. Differential acute and chronic responses of tumor necrosis factor-deficient mice to experimental brain injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96(15): 8721–8726.
 - 29 Grol MW, Panupinthu N, Korcok J, Sims SM, Dixon SJ. Expression, signaling, and function of P2X7 receptors in bone. *Purinergic Signal* 2009; 5(2): 205–221.
 - 30 Li Q, Verma IM. NF- κ B regulation in the immune system. *Nat Rev Immunol* 2002; 2(10):725–734.
 - 31 Goepfert C, Imai M, Brouard S, Csizmadia E, Kaczmarek E, Robson SC. CD39 modulates endothelial cell activation and apoptosis. *Mol Med* 2000; 6(7): 591–603.
 - 32 Fortes FS, Pecora IL, Persechini PM, Hurtado S, Costa V, Coutinho-Silva R, Braga MB, Silva-Filho FC, Bisaggio RC, De Farias FP, Scemes E, De Carvalho AC, Goldenberg RC. Modulation of intercellular communication in macrophages: possible interactions between GAP junctions and P2 receptors. *J Cell Sci* 2004; 117(Pt 20): 4717–4726.
 - 33 Pellegatti P, Falzoni S, Pinton P, Rizzuto R, Di Virgilio F. A novel recombinant plasma membrane-targeted luciferase reveals a new pathway for ATP secretion. *Mol Biol Cell* 2005; 16(8): 3659–3665.
 - 34 Arcuino G, Lin JH, Takano T, Liu C, Jiang L, Gao Q, Kang J, Nedergaard M. Intercellular calcium signaling mediated by point-source burst release of ATP. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(15): 9840–9845.
 - 35 Kim M, Jiang LH, Wilson HL, North RA, Surprenant A. Proteomic and functional evidence for a P2X7 receptor signalling complex. *EMBO J* 2001; 20(22): 6347–6358.
 - 36 Pelegrin P, Surprenant A. Pannexin-1 mediates large pore formation and interleukin-1 β release by the ATP-gated P2X7 receptor. *EMBO J* 2006; 25(21): 5071–5082.
 - 37 Iglesias R, Locovei S, Roque A, Alberto AP, Dahl G, Spray DC, Scemes E. P2X7 receptor-Pannexin1 complex: pharmacology and signaling. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; 295(3): C752–C760.
 - 38 Turner CM, Tam FW, Lai PC, Tarzi RM, Burnstock G, Pusey CD, Cook HT, Unwin RJ. Increased expression of the proapoptotic ATP-sensitive P2X7 receptor in experimental and human glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(2): 386–395.
 - 39 Vonend O, Turner CM, Chan CM, Loesch A, Dell'Anna GC, Srai KS, Burnstock G, Unwin RJ. Glomerular expression of the ATP-sensitive P2X receptor in diabetic and hypertensive rat models. *Kidney Int* 2004; 66(1): 157–166.
 - 40 Goncalves RG, Gabrich L, Rosario AJ, Takiya CM, Ferreira ML, Chiarini LB, Persechini PM, Coutinho-Silva R, Leite MJ. The role of purinergic P2X7 receptors in the inflammation and fibrosis of unilateral ureteral obstruction in mice. *Kidney Int* 2006; 70(9): 1599–1606.
 - 41 Taylor SR, Turner CM, Elliott JI, McDaid J, Hewitt R, Smith J, Pickering MC, Whitehouse DL, Cook HT, Burnstock G, Pusey CD, Unwin RJ, Tam FW. P2X7 deficiency attenuates renal injury in experimental glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(6): 1275–1281.
 - 42 Mizuno K, Okamoto H, Horio T. Heightened ability of monocytes from sarcoidosis patients to form multi-nucleated giant cells *in vitro* by supernatants of concanavalin A-stimulated mononuclear cells. *Clin Exp Immunol* 2001; 126(1): 151–156.
 - 43 Wareham K, Vial C, Wykes RC, Bradding P, Seward EP. Functional evidence for the expression of P2X1, P2X4 and P2X7 receptors in human lung mast cells. *Br J Pharmacol* 2009; 157(7): 1215–1224.
 - 44 Sluyter R, Stokes L. Significance of P2X7 receptor variants to human health and disease. *Recent Pat DNA Gene Seq* 2011; 5(1): 41–54.
 - 45 Kolliputi N, Shaik RS, Waxman AB. The inflammasome mediates hyperoxia-induced alveolar cell permeability. *J Immunol* 2010; 184(10): 5819–5826.
 - 46 Muller T, Vieira RP, Grimm M, Durk T, Cicko S, Zeiser R, Jakob T, Martin SF, Blumenthal B, Sorichter S, Ferrari D, Di Virgilio F, Idzko M. A potential role for P2X7R in allergic airway inflammation in mice and humans. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011; 44(4): 456–464.
 - 47 Riteau N, Gasse P, Fauconnier L, Gombault A, Couegnat M, Fick L, Kanellopoulos J, Quesniaux VF, Marchand-Adam S, Crestani B, Ryffel B, Couillin I. Extracellular ATP is a danger signal activating P2X7 receptor in lung inflammation and fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(6): 774–783.
 - 48 Lopez-Castejon G, Theaker J, Pelegrin P, Clifton AD, Braddock M, Surprenant A. P2X(7) receptor-mediated release of cathepsins from macrophages is a cytokine-independent

- mechanism potentially involved in joint diseases. *J Immunol* 2010; 185(4): 2611–2619.
- 49 Portales-Cervantes L, Nino-Moreno P, Doniz-Padilla L, Baranda-Candido L, Garcia-Hernandez M, Salgado-Bustamante M, Gonzalez-Amaro R, Portales-Perez D. Expression and function of the P2X(7) purinergic receptor in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Hum Immunol* 2010; 71(8): 818–825.
- 50 Caporali F, Capecchi PL, Gamberucci A, Lazzarini PE, Pompella G, Natale M, Lorenzini S, Selvi E, Galeazzi M, Laghi PF. Human rheumatoid synoviocytes express functional P2X7 receptors. *J Mol Med (Berl)* 2008; 86(8): 937–949.
- 51 Chessell IP, Hatcher JP, Bountra C, Michel AD, Hughes JP, Green P, Egerton J, Murfin M, Richardson J, Peck WL, Grahames CB, Casula MA, Yiangou Y, Birch R, Anand P, Buell GN. Disruption of the P2X7 purinoceptor gene abolishes chronic inflammatory and neuropathic pain. *Pain* 2005; 114(3): 386–396.
- 52 Niemi K, Teirila L, Lappalainen J, Rajamaki K, Baumann MH, Oorni K, Wolff H, Kovanen PT, Matikainen S, Eklund KK. Serum amyloid A activates the NLRP3 inflammasome via P2X7 receptor and a cathepsin B-sensitive pathway. *J Immunol* 2011; 186(11): 6119–6128.
- 53 Peng W, Cotrina ML, Han X, Yu H, Bekar L, Blum L, Takanoto T, Tian GF, Goldman SA, Nedergaard M. Systemic administration of an antagonist of the ATP-sensitive receptor P2X7 improves recovery after spinal cord injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(30): 12489–12493.
- 54 Chu K, Yin B, Wang J, Peng G, Liang H, Xu Z, Du Y, Fang M, Xia Q, Luo B. Inhibition of P2X7 receptor ameliorates transient global cerebral ischemia/reperfusion injury via modulating inflammatory responses in the rat hippocampus. *J Neuroinflammation* 2012; 9: 69.
- 55 Monif M, Burnstock G, Williams DA. Microglia: proliferation and activation driven by the P2X7 receptor. *Int J Biochem Cell Biol* 2010; 42(11): 1753–1756.
- 56 Lee HG, Won SM, Gwag BJ, Lee YB. Microglial P2X(7) receptor expression is accompanied by neuronal damage in the cerebral cortex of the APP^{swe}/PS1^{dE9} mouse model of Alzheimer's disease. *Exp Mol Med* 2011; 43(1): 7–14.
- 57 Takenouchi T, Sekiyama K, Sekigawa A, Fujita M, Waragai M, Sugama S, Iwamaru Y, Kitani H, Hashimoto M. P2X7 receptor signaling pathway as a therapeutic target for neurodegenerative diseases. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2010; 58(2): 91–96.
- 58 Jarvis MF. The neural-glia purinergic receptor ensemble in chronic pain states. *Trends Neurosci* 2010; 33(1): 48–57.
- 59 Wiley JS, Sluyter R, Gu BJ, Stokes L, Fuller SJ. The human P2X7 receptor and its role in innate immunity. *Tissue Antigens* 2011; 78(5): 321–332.
- 60 Arulkumaran N, Unwin RJ, Tam FW. A potential therapeutic role for P2X7 receptor (P2X7R) antagonists in the treatment of inflammatory diseases. *Expert Opin Investig Drugs* 2011; 20(7): 897–915.
- 61 Sorge RE, Trang T, Dorfman R, Smith SB, Beggs S, Ritchie J, Austin JS, Zaykin DV, Vander MH, Costigan M, Herbert TA, Yarkoni-Abitbul M, Tichauer D, Livneh J, Gershon E, Zheng M, Tan K, John SL, Slade GD, Jordan J, Woolf CJ, Peltz G, Maixner W, Diatchenko L, Seltzer Z, Salter MW, Mogil JS. Genetically determined P2X7 receptor pore formation regulates variability in chronic pain sensitivity. *Nat Med* 2012; 18(4): 595–599.