

综述

电压门控型钠离子通道参与调控巨噬细胞的生物学功能

周蓉, 勾萌, 肖蓉*

辽宁师范大学生命科学院, 大连 116081

摘要: 电压门控型钠离子通道(voltage-gated sodium channels, VGSCs)在可兴奋细胞动作电位的产生和传导中发挥着非常重要的作用。最新研究表明, VGSCs在巨噬细胞内表达, 并参与调控巨噬细胞的多种生物学功能, 如吞噬、晚期内体酸化、伪足的形成、极化和抗病毒反应等。本文将针对VGSCs参与调控巨噬细胞的生物学功能及机制进行综述, 以期为更深入地阐明VGSCs在免疫细胞中的功能奠定基础。

关键词: 巨噬细胞; 电压门控型钠离子通道; 吞噬作用; 极化; 胞内体酸化; 伪足; 抗病毒反应

中图分类号: R392.12; R329.2; Q421

Voltage-gated sodium channels regulate the biological functions of macrophages

ZHOU Rong, GOU Meng, XIAO Rong*

School of Life Sciences, Liaoning Normal University, Dalian 116081, China

Abstract: Voltage-gated sodium channels (VGSCs) play very important roles in the generation and conduction of action potential in the excitable cells. Recent studies have showed that VGSCs are also expressed in the macrophages and regulate a variety of biological functions, including phagocytosis, endosomal acidification, podosome formation, polarization, and antiviral responses, etc. This paper will review the roles of VGSCs in regulating the biological functions of macrophages and the underlying mechanisms, which would provide clues for the studies of the functions of VGSCs in the other immune cells.

Key words: macrophages; voltage-gated sodium channels; phagocytosis; polarization; endosomal acidification; podosome; antiviral responses

电压门控型钠离子通道 (voltage-gated sodium channels, VGSCs) 是可兴奋细胞动作电位产生和传导的关键通道, 由一个 α 亚基和一个或多个不同的 β 亚基组成。2017 年, 清华大学颜宁研究组采用单颗粒冷冻电镜的方法, 首次报道了真核生物 VGSCs 近原子分辨率的冷冻电镜三维结构^[1]。这为理解 VGSCs 的功能和作用机制奠定了非常重要的基础。在哺乳动物可兴奋细胞中, VGSCs 含有 9 种 α 亚基 (NaV1.1~NaV1.9) 和 5 种 β 亚基 ($\beta 1$ ~ $\beta 4$ 和 $\beta 1B$)^[2],

分别由 *SCN(X)A* 和 *SCN1B*~*SCN4B* 基因编码^[3]。其中, NaV1.1~NaV1.3 以及 NaV1.6~NaV1.9 与神经冲动的发生密切相关; 而 NaV1.4 和 NaV1.5 则能够驱动骨骼肌和心肌细胞电冲动的产生。尽管 VGSCs 在快速激活的可兴奋细胞中发挥着关键性作用, 但是近年来陆续有研究证实 VGSCs 在非可兴奋的免疫细胞中表达^[4], 如巨噬细胞、小胶质细胞^[5-7], T 淋巴细胞^[8, 9] 和树突状细胞^[10] 等。而且已有研究证实 VGSCs 在这些免疫细胞中发挥着非常重要的作

Received 2017-11-22 Accepted 2018-04-27

Research from the corresponding author's laboratory was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 31301880), Program for Excellent Talents in University of Liaoning Province, China (No. LJQ2015057), and High Level Talent Innovation Support Plan of Dalian City, China (No. 2015R067).

*Corresponding author. Tel: +86-411-85827098; E-mail: xiaorong_lnnu@126.com

用。由于非可兴奋细胞中的 VGSCs 与可兴奋细胞中的 VGSCs 在氨基酸序列上存在差异, 因此, 非可兴奋细胞中的 VGSCs 可能不具有电压门控性^[11]。遗憾的是, 截至目前 VGSCs 在非可兴奋细胞中的具体激活机制尚不清楚, 还有待于进一步的研究。

巨噬细胞源于外周血单核细胞, 主要功能为吞噬和抗原呈递, 在先天性免疫和细胞免疫中都发挥着非常重要的作用。在不同的胞外微环境下, 巨噬细胞可分化为具有不同功能的表型, 即极化。根据其活化状态和发挥功能的不同, 巨噬细胞可分为经典活化型巨噬细胞 (M1 型) 和替代活化型巨噬细胞 (M2 型)^[12]。M1 型巨噬细胞是通过干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 及细菌脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS) 活化的巨噬细胞^[13], 该类细胞促进炎症反应, 并且具有抗原呈递作用。M2 型巨噬细胞是通过 Th-2 细胞因子如白细胞介素 4 (interleukin-4, IL-4)、白细胞介素 13 (interleukin-13, IL-13) 及免疫复合物等活化的巨噬细胞^[13], 该类细胞抑制炎症反应, 修复组织, 参与代谢调控等。目前研究显示, 巨噬细胞表达多种控制离子进出的蛋白, 即离子通道, 包括电压门控质子通道^[14], 钙通道^[15], 锌通道^[16], 钾通道^[17] 和钠通道^[18] 等。这些离子通道在巨噬细胞的生命活动中发挥着重要的作用^[18]。迄今为止, 陆续有研究报道 NaV1.5、NaV1.6 和 NaV1.9 在巨噬细胞中表达, 并取得了阶段性的研究成果。因此, 本文将针对 VGSCs 参与调控巨噬细胞的生物学功能及机制进行综述, 以期今后更深入地阐明 VGSCs 在免疫细胞中的功能奠定基础。

1 VGSCs在巨噬细胞中的表达与定位

2005 年, Craner 等^[19] 研究显示, 在实验性自身免疫性脑脊髓炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 和多发性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 患者的巨噬细胞中 NaV1.6 的表达量明显增加。随后, Carrithers 等^[20] 采用多重 PCR 和免疫荧光标记的方法在人类单核细胞系 (THP-1) 中检测到由 *SCN5A* 编码的 NaV1.5 和由 *SCN8A* 编码的 NaV1.6, 且编码 NaV1.6 的基因 *SCN8A* 含有两个可选择性剪接的外显子, 分别为外显子 18N 和 18A。THP-1 细胞表达仅含有外显子 18N 的 NaV1.6, 而神经元则表达仅含有外显子 18A 的 NaV1.6^[21]。经 LPS 或者 IFN- γ 激活后, NaV1.5 在巨噬细胞中以囊泡模式存在; 而 NaV1.6 则不依赖于细胞的激活状态, 主要

定位于 F 肌动蛋白纤维束附近。但是无论 NaV1.5 还是 NaV1.6, 均在巨噬细胞的内部结构表达。这之前在可兴奋细胞上的研究结果不同, 即 VGSCs 在可兴奋细胞的膜上表达。此外, 不同于可兴奋细胞中的 VGSCs, 表达在巨噬细胞内部结构中的 VGSCs 不会引起动作电位, 但可响应药物刺激, 从而调控离子通量的变化^[22]。Carrithers 等进一步确定了 NaV1.5 和 NaV1.6 的亚细胞结构定位。在 THP-1 细胞中, NaV1.5 与晚期内体标记物 Rab-7 和吞噬溶酶体标记物 LAMP-1 发生共定位^[20]。在原始人巨噬细胞中, NaV1.5 阳性胞内体定位于吞噬体周围区域^[23]。在 MS 患者的巨噬细胞中, NaV1.5 与晚期内体标记物 Rab-7 和吞噬溶酶体标记物 LAMP-1 发生共定位^[24], 提示 NaV1.5 可能参与调控巨噬细胞的吞噬作用。在 THP-1 细胞中, NaV1.6 定位于 F 肌动蛋白纤维束附近^[25], 提示 NaV1.6 可能参与调控巨噬细胞的运动。除此之外, Luo 等^[26] 发现小鼠巨噬细胞 RAW264.7 中表达高丰度的 NaV1.9。

2 VGSCs调控巨噬细胞的生物学功能

2.1 NaV1.5 参与调控巨噬细胞的吞噬作用

Carrithers 等用 VGSCs 抑制剂河豚毒素 (tetrodotoxin, TTX) 研究原始人巨噬细胞和人类单核细胞系 THP-1 中 NaV1.5 的生物学功能, 研究结果显示 NaV1.5 参与调控巨噬细胞的吞噬作用及晚期内体的酸化^[20]。在特定浓度下, TTX 能特异性地抑制某种 VGSCs, 而对其他 VGSCs 的功能则没有影响, 如 10 $\mu\text{mol/L}$ TTX 可以同时抑制 NaV1.5 和 NaV1.6, 而 0.3 $\mu\text{mol/L}$ TTX 则只能抑制 NaV1.6, 因此, Tsukamoto 等^[27] 分别采用这两种浓度的 TTX 研究巨噬细胞 VGSCs 功能, 结果显示高剂量 (10 $\mu\text{mol/L}$) TTX 可以减弱巨噬细胞对大肠杆菌的吞噬作用, 而低剂量 (0.3 $\mu\text{mol/L}$) TTX 则对巨噬细胞的吞噬作用影响较小。这提示 NaV1.5 参与调控巨噬细胞的吞噬作用, 而 NaV1.6 则与巨噬细胞吞噬作用的关系不大。为了进一步确认 NaV1.5 参与调控巨噬细胞的吞噬作用, Carrithers 等^[20] 将编码 NaV1.5 的基因 *SCN5A* 敲低, 结果显示, NaV1.5 表达量下降后, 巨噬细胞吞噬能力也会发生下降, 这进一步证实了 NaV1.5 参与调控巨噬细胞的吞噬作用。2011 年, Carrithers 等^[23] 采用卡介苗 (bacillus Camille-Guerin, BCG) 来感染 THP-1, 并通过敲低 NaV1.5 进一步探

究了 NaV1.5 调控巨噬细胞吞噬作用的机制, 结果显示, 经 BCG 刺激后, 野生型巨噬细胞在初始时可产生明显的 Ca^{2+} 信号峰, 接下来胞内 Ca^{2+} 浓度持续增加; 而 NaV1.5 敲低的巨噬细胞经 BCG 刺激后, 初始 Ca^{2+} 信号峰则受到明显抑制, 并且在吞噬体成熟期, 其胞内 Ca^{2+} 浓度也未发生明显变化^[23]。此外, THP-1 细胞经线粒体钠钙交换体 ($\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger, NCX) 的抑制剂 CGP-37157 处理后, 初始时巨噬细胞的胞内 Ca^{2+} 浓度未发生明显增加, 且在吞噬体成熟期的该细胞内 Ca^{2+} 水平也无变化^[23]。上述结果表明, 在巨噬细胞吞噬体成熟期间, NaV1.5 和线粒体 NCX 协同作用从而在局部产生 Ca^{2+} 信号, 最终调节巨噬细胞的吞噬作用。

2.2 NaV1.5 参与调控巨噬细胞晚期内体的酸化

外源物质内化进入巨噬细胞后首先被早期内体摄取, 然后通过晚期内体运送至溶酶体降解。通常, 这一过程伴随着内体的酸化和成熟^[28]。Carrithers 等^[20]通过采用流式细胞术分离出了巨噬细胞的晚期内体, 结果显示, 在 VGSCs 激活剂藜芦定存在的情况下, 胞内 pH 和 Na^+ 浓度呈下降趋势, 表明藜芦定可通过激活 VGSCs, 从而引起 H^+ 内流, 并促使 Na^+ 外流, 最终导致胞内体的酸化。此外, 研究还证实 ATP 可以使胞内体膜完全活化, 从而快速地导致胞内体酸化, 但是胞内体内 Na^+ 浓度有所上升^[20]。尽管高浓度的 ATP 可以促使胞内体处于酸化状态, 但藜芦定仍可以使胞内体发生进一步的酸化, 并且明显导致 Na^+ 浓度下降。这表明 NaV1.5 调控胞内体酸化的机制与 ATP 调控的机制不同。不过上述研究结果主要来自分离状态下的晚期内体。那么在完整的巨噬细胞中, NaV1.5 是否仍可以调节晚期内体的 pH 呢? Carrithers 等检测了 VGSCs 抑制剂 TTX 对 LPS 预处理后 THP-1 胞内体 pH 的影响, 结果显示 LPS 刺激可促使 THP-1 中胞内体发生酸化, 而高浓度的 TTX 则可以显著地抑制胞内体发生酸化^[20]。这提示 NaV1.5 参与调控单核巨噬细胞胞内体的酸化, 其具体机制为晚期内体表达 NaV1.5, 同时 Na^+ 从晚期内体向细胞质运动, 从而抵消 H^+ 进入晚期内体引起的电荷变化。

2.3 NaV1.6 参与调控巨噬细胞伪足的形成

前期研究结果显示 NaV1.6 定位于 F 肌动蛋白纤维束附近^[20]。随后, Carrithers 等^[25]研究显示 NaV1.6 阳性囊泡遍布整个 THP-1 细胞, 并且在伪足处发生聚集。用趋化因子处理小鼠 THP-1 细胞后,

NaV1.6 与肌动蛋白调节剂凝溶胶蛋白共定位。凝溶胶蛋白可调节肌动蛋白的合成^[29], 因此 NaV1.6 与肌动蛋白的合成密切相关。此外, 巨噬细胞的莲座状结构是由细胞外突出的伪足形成, 而免疫电镜定位分析结果显示 NaV1.6 定位于巨噬细胞的莲座状结构^[25]。在巨噬细胞中, NaV1.6 经 $0.3 \mu\text{mol/L}$ 的 TTX 特异性抑制后, 伪足形成的数量可明显发生下降。巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony-stimulating factor, m-CSF) 可诱导巨噬细胞形成伪足。而 shRNA 敲除编码 NaV1.6 的 *SCN8A* 后, 由 m-CSF 诱导而形成的伪足数量则明显减少, 提示 NaV1.6 参与调控了巨噬细胞伪足的形成。Carrithers 等^[25]进一步研究了 NaV1.6 调控巨噬细胞形成伪足的胞内信号通路, 结果显示藜芦定作用于 THP-1 细胞后会导致 Na^+ 从胞内囊泡转移至线粒体囊泡, 且这种现象可被 $0.3 \mu\text{mol/L}$ TTX 抑制。在胞外 EGTA 存在的情况下, 藜芦定刺激 THP-1 细胞可导致其胞内 Ca^{2+} 信号持续增强; 而 NCX 的抑制剂 CGP-37157 则可显著抑制藜芦定的作用, 表明巨噬细胞通过 NaV1.6 促使胞内囊泡释放 Na^+ , 而线粒体快速摄入 Na^+ , 并通过 NCX 释放 Ca^{2+} , 从而最终引起伪足的形成。

2.4 NaV1.5 参与调控巨噬细胞的表型

MS 是青年人最常见的非创伤性神经功能障碍, 是一类脱髓鞘疾病, 以损害大脑白质为主^[30]。目前研究显示巨噬细胞参与了白质的破坏^[24]。尽管前期研究证实 NaV1.5 在人巨噬细胞内表达, 但该通道在小鼠巨噬细胞中则不表达^[31]。于是 Rahgozar 等构建了一种表达人巨噬细胞 NaV1.5 的小鼠模型 (*C57BL6^{c-fms-hSCN5A}*)。该模型具有跟野生型小鼠一样的外形特征和寿命, 但 *C57BL6^{c-fms-hSCN5A}* 小鼠骨髓起源的巨噬细胞 (bone marrow-derived macrophages, BMDMs) 可表达 NaV1.5。在 EAE 诱导实验中, *C57BL6^{c-fms-hSCN5A}* 小鼠病情减轻, 且发病率显著下降。与野生型相比, *C57BL6^{c-fms-hSCN5A}* 小鼠轴索损伤显著减弱。这表明改变活化巨噬细胞的表型是防止大脑白质组织损伤的机制之一。Rahgozar 等^[31]研究结果显示, 在 *C57BL6^{c-fms-hSCN5A}* 小鼠巨噬细胞中, 精氨酸代谢关键酶 (*arg1*) 和 E-钙粘蛋白 (*cdh1*) 的表达水平约为野生型小鼠的 4 倍。研究显示, 在轴索损伤后 *arg1* 可通过合成多聚胺来促进轴索再生^[31]。由于 *arg1* 和 *cdh1* 是 M2 型巨噬细胞的标记物, 这表明 NaV1.5 在小鼠巨噬细胞中持续表达可促使巨

噬细胞表型发生改变, 即从 M1 型巨噬细胞转换成 M2 型巨噬细胞。遗憾的是, 目前尚不清楚 NaV1.5 如何在细胞和分子水平上调控巨噬细胞的表型。不过, 有研究提示 NaV1.5 的持续表达和细胞内 Ca^{2+} 信号转导的改变是导致 M2 型巨噬细胞极化的主要原因^[31]。

巨噬细胞是心肌缺血 / 再灌注损伤缺血区域主要的炎性细胞之一^[32]。Zhou 等^[33] 研究显示, VGSCs 抑制剂苯妥英 (phenytoin, PHT) 处理的心肌缺血 / 再灌注损伤大鼠模型中, CD43^+ 的 M1 型巨噬细胞比例显著下降, 而 CD43^{++} 的 M2 型巨噬细胞比例则呈相反趋势^[33]。在大鼠腹膜的巨噬细胞中, PHT 可以抑制由 LPS 诱导的 M1 极化, 即同时降低 M1 标志物肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和趋化因子 (C-C 基元) 配体 5 [chemokine (C-C motif) ligand 5, CCL5] 的表达。同时, PHT 还可促进由 IL-4 诱导的 M2 极化, 即 M2 标志物 arg1 和转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 的表达上调^[33]。这说明 VGSCs 非选择性抑制剂 PHT 可以调控巨噬细胞的极化。因此, VGSCs 极有可能成为巨噬细胞极化或表型转换的新靶点。Zhou 等的研究结果与 Rahgozar 等^[31] 在小鼠上的研究结果恰恰相反。由于 Rahgozar 等是将人源的 NaV1.5 构建入本不表达 NaV1.5 的小鼠巨噬细胞中, 而 Zhou 等的研究对象则是表达 NaV1.5 的大鼠巨噬细胞, 因此我们推测 VGSCs 在不同物种的巨噬细胞中功能可能会有一些差别。这个推测仍需后续更多的实验研究来证明。

2.5 NaV1.5 可激活巨噬细胞的先天免疫抗病毒信号通路

在巨噬细胞中, NaV1.5 的表达可增强由双链 RNA 的病毒模拟物——聚肌苷酸-聚胞苷酸引起的抗病毒反应; 而 NaV1.5 基因敲低后, 该细胞的抗病毒反应则明显减弱^[22]。电生理分析结果显示聚肌苷酸-聚胞苷酸可增强 NaV1.5 的活性, 即 NaV1.5 向胞外的非选择性电流受到抑制, 而向胞内的、电压敏感型钠电流则增强^[22]。这表明 NaV1.5 在巨噬细胞中可作为病原体传感器对病毒刺激做出响应。在 C57BL6^{c-fms-hSCN5A} 小鼠的巨噬细胞中, NaV1.5 和转录激活因子-2 (activating transcription factor-2, ATF2) 发生相互作用, 表明 NaV1.5 在巨噬细胞中可能调控依赖于 ATF2 的基因转录^[22]。微阵列分析结果显示 C57BL6^{c-fms-hSCN5A} 小鼠巨噬细胞中宿主抗病毒应

答基因的表达增加, 如 *Sp100* 相关基因^[34] 和干扰素- β 的基因 *IFNB*^[35]。Gm7609 是 *Sp100* 相关基因, 含有能够结合 ATF2 的位点, 由 *Sp100* 基因的 5' 区和 G 蛋白的部分序列组成。将该巨噬细胞中的 ATF2 敲低后, Gm7609 的 mRNA 水平约降低了 3 倍。而用 100 $\mu\text{mol/L}$ 藜芦定处理该巨噬细胞后, Gm7609 的转录水平约增加了 3~4 倍, 表明 NaV1.5 可以通过调控依赖于 ATF2 的 *Sp100* 相关基因的表达, 从而调控宿主抗病毒过程^[22]。那么, NaV1.5 是通过何种通路调控宿主抗病毒的反应呢? C57BL6^{c-fms-hSCN5A} 小鼠巨噬细胞和原代人巨噬细胞中的 NaV1.5 经藜芦定刺激活化后, 胞质内局部 Ca^{2+} 浓度显著增加, 且增加后的 Ca^{2+} 可进一步激活腺苷酸环化酶 8 (adenylate cyclase 8, ADCY8), 从而上调 cAMP 水平^[36]。由于 cAMP 可以时间依赖性的方式诱导 ATF2 的磷酸化^[37], 即 cAMP 可以激活 ATF2, 因此 NaV1.5 可能是通过 cAMP 信号通路调控宿主抗病毒反应。

2.6 NaV1.9 参与调控巨噬细胞的增殖、吞噬和迁移

在神经元中, NaV1.9 的功能主要是参与静息膜电位的形成, 影响去极化的亚阈值。在病理状态下, NaV1.9 与炎症介导的膀胱功能失调、痛觉超敏反应及前列腺素诱发的热痛超敏反应有关。2013 年, Luo 等^[26] 将小鼠巨噬细胞 RAW264.7 的 NaV1.9 敲低, 结果显示 RAW264.7 的增殖、吞噬和迁移受到明显抑制。这表明 NaV1.9 参与调控了巨噬细胞的增殖、吞噬以及迁移过程。NaV1.9 在巨噬细胞中的功能以及作用机制还有待于进一步研究。

3 结论与展望

综上所述, VGSCs 不仅在神经元膜表面表达, 还在巨噬细胞内部表达, 如 NaV1.5, NaV1.6 以及 NaV1.9。其中, NaV1.5 参与调控了巨噬细胞的吞噬, 胞内体酸化, 极化和抗病毒反应等 (图 1); NaV1.6 与巨噬细胞伪足的形成密切相关 (图 1); 而 NaV1.9 则可影响巨噬细胞的增殖、吞噬和迁移等过程。这表明 VGSCs 在免疫系统中发挥着非常重要作用^[18]。本研究组前期研究显示, 来源于七鳃鳗 (*Lampetra japonica*) 口腔腺的富含半胱氨酸分泌蛋白 (Lamprey cysteine-rich buccal gland protein, L-CRBGP) 为 VGSCs 阻断剂^[39, 40], 能够抑制巨噬细胞的增殖。由于七鳃鳗在寄生期可以吸附大型鱼类, 吮食宿主血液及组织, 因此 L-CRBGP 很有可能通过影响巨

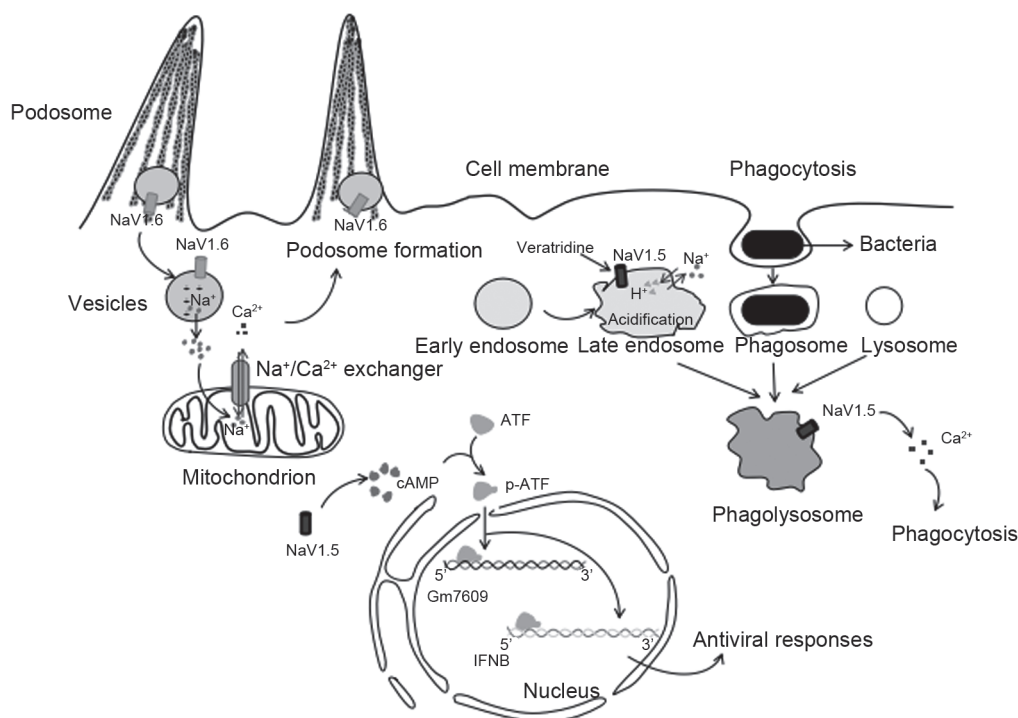


图 1. NaV1.5和NaV1.6参与调控巨噬细胞的功能

Fig. 1. Both NaV1.5 and NaV1.6 regulate the functions of macrophages. NaV1.5 localizes in the late endosomes and phagolysosomes, which promotes the phagocytosis of exogenous pathogenic bacteria by up-regulating the concentration of intracellular Ca^{2+} . NaV1.5 can also cause acidification in the late endosomes of macrophages by releasing Na^+ and intaking H^+ . Furthermore, the activated NaV1.5 could also further activate cAMP signaling pathway to increase the level of p-ATF, which finally results in the transcription and expression of antiviral related genes. NaV1.6 is distributed in F-actin rich core of podosomes in macrophages. After activation, NaV1.6 could lead to the release of Na^+ from positively charged vesicles; while mitochondria would intake Na^+ quickly and release Ca^{2+} through $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger, which eventually causes the formation of podosomes.

噬细胞的生物学功能来抑制宿主鱼体的免疫反应。这也是首次发现 L-CRBGP 具有调控巨噬细胞的功能,但具体的调控机制还有待于深入的研究。

参考文献

- Shen H, Zhou Q, Pan X, Li Z, Wu J, Yan N. Structure of a eukaryotic voltage-gated sodium channel at near-atomic resolution. *Science* 2017; 355(6328): eaal4326.
- Huang W, Liu M, Yan SF, Yan N. Structure-based assessment of disease-related mutations in human voltage-gated sodium channels. *Protein Cell* 2017; 8(6): 1–38.
- Kruger L, Isom LL. Voltage-gated Na^+ channels: Not just for conduction. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2016; 8(6): a029264.
- Black J, Waxman S. Noncanonical roles of voltage-gated sodium channels. *Neuron* 2013; 80(2): 280–291.
- Pappalardo LW, Black JA, Waxman SG. Sodium channels in astroglia and microglia. *Glia* 2016; 64(10): 1628–1645.
- Li BW (李博文), Gou M, Xiao R, Li QW. Voltage-gated sodium channels are involved in regulating the biological functions of microglial cells. *Acta Physiol Sin* (生理学报) 2015; 67(1): 41–47 (in Chinese with English abstract).
- Black JA, Waxman SG. Sodium channels and microglial function. *Exp Neurol* 2012; 234(2): 302–315.
- Lo WL, Donermeyer DL, Allen PM. A voltage-gated sodium channel is essential for the positive selection of CD4^+ T cells. *Nat Immunol* 2012; 13(9): 880–887.
- Lai ZF, Chen YZ, Nishimura Y, Nishi K. An amiloride-sensitive and voltage-dependent Na^+ channel in an HLA-DR-restricted human T cell clone. *J Immunol* 2000; 165(1): 83–90.
- Kis-Toth K, Hajdu P, Bacskai I, Szilagyi O, Papp F, Szanto A, Posta E, Gogolak P, Panyi G, Rajnavolgyi E. Voltage-gated sodium channel Nav1.7 maintains the membrane potential and regulates chemokine-induced migration of a subpopulation of monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol* 2011; 100(3): 1273–1280.
- Catterall WA, Goldin AL, Waxman SG. International Union

- of Pharmacology. XXXIX. Compendium of voltage-gated ion channel: sodium channel. *Pharmacol Rev* 2003; 55(4): 575–578.
- 12 Zhou D, Huang C, Lin Z, Zhan S, Kong L, Fang C, Li J. Macrophage polarization and function with emphasis on the evolving roles of coordinated regulation of cellular signaling pathways. *Cell Signal* 2014; 26(2): 192–197.
 - 13 Zhang Y (张颖), Bai L, Zhang WL, Yi XH, Zhang W, Pang CY, Wang YF. Effect of deacetylase inhibitor VPA on polarization of macrophages. *Chin J Immunol* (中国免疫学杂志) 2016; 32(3): 307–312, 317 (in Chinese with English abstract).
 - 14 Morgan D, Capasso M, Musset B, Cherny VV, Rios E, Dyer MJ, DeCoursey TE. Voltage-gated proton channels maintain pH in human neutrophils during phagocytosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(42): 18022–18027.
 - 15 Link TM, Park U, Vonakis BM, Raben DM, Soloski MJ, Caterina MJ. TRPV2 plays a pivotal role in macrophage particle binding and phagocytosis. *Nat Immunol* 2010; 11(3): 232–239.
 - 16 Haase H, Ober-Blöbaum JL, Engelhardt G, Hebel S, Heit A, Heine H, Rink L. Zinc signals are essential for lipopolysaccharide-induced signal transduction in monocytes. *J Immunol* 2008; 181(9): 6491–6502.
 - 17 Vicente R, Escalada A, Coma M, Fuster G, Sánchez-Tilló E, López-Iglesias C, Soler C, Solsona C, Celada A, Felipe A. Differential voltage-dependent K⁺ channel responses during proliferation and activation in macrophages. *J Biol Chem* 2003; 278(47): 46307–46320.
 - 18 Feske S, Wulff H, Skolnik EY. Ion channels in innate and adaptive immunity. *Annu Rev Immunol* 2015; 33(1): 291–353.
 - 19 Craner MJ, Damarjian TG, Liu S, Hains BC, Lo AC, Black JA, Newcombe J, Cuzner ML, Waxman SG. Sodium channels contribute to microglia/macrophage activation and function in EAE and MS. *Glia* 2005; 49(2): 220–229.
 - 20 Carrithers MD, Dib-Hajj S, Carrithers LM, Tokmoulina G, Pypaert M, Jonas EA, Waxman SG. Expression of the voltage-gated sodium channel Nav1.5 in the macrophage late endosome regulates endosomal acidification. *J Immunol* 2007; 178(12): 7822–7832.
 - 21 Plummer NW, Mcburney MW, Meisler MH. Alternative splicing of the sodium channel SCN8A predicts a truncated two-domain protein in fetal brain and non-neuronal cells. *J Biol Chem* 1997; 272(38): 24008–24015.
 - 22 Jones A, Kainz D, Khan F, Lee C, Carrithers MD. Human macrophage SCN5A activates an innate immune signaling pathway for antiviral host defense. *J Biol Chem* 2014; 289(51): 35326–35340.
 - 23 Carrithers LM, Hulseberg P, Sandor M, Carrithers MD. The human macrophage sodium channel Nav1.5 regulates mycobacteria processing through organelle polarization and localized calcium oscillations. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2011; 63(3): 319–327.
 - 24 Black JA, Newcombe J, Waxman SG. Nav1.5 sodium channels in macrophages in multiple sclerosis lesions. *Mult Scler* 2013; 19(5): 532–542.
 - 25 Carrithers MD, Chatterjee G, Carrithers LM, Offoha R, Iheagwara U, Rahner C, Graham M, Waxman SG. Regulation of podosome formation in macrophages by a splice variant of the sodium channel SCN8A. *J Biol Chem* 2009; 284(12): 8114–8126.
 - 26 Luo YC (罗悦晨), Zhou X, Ji WJ, Sun HY, Lu RY, Jiang TM, Li YM. Inhibitory effect of Nav1.9 gene silencing on proliferation, phagocytosis and migration in RAW264.7 cells. *Chin J Cell Mol Immunol* (细胞与分子免疫学杂志) 2013; 29(3): 225–228 (in Chinese with English abstract).
 - 27 Tsukamoto T, Chiba Y, Wakamori M, Yamada T, Tsunogae S, Cho Y, Sakakibara R, Imazu T, Tokoro S, Satake Y, Adachi M, Nishikawa T, Yotsu-Yamashita M, Konoki K. Differential binding of tetrodotoxin and its derivatives to voltage-sensitive sodium channel subtypes (Nav1.1 to Nav1.7). *Br J Pharmacol* 2017; 174(21): 3881–3892.
 - 28 Tranchemontagne ZR, Camire RB, O'Donnell VJ, Baugh J, Burkholder KM. *Staphylococcus aureus* strain USA300 perturbs acquisition of lysosomal enzymes and requires phagosomal acidification for survival inside macrophages. *Infect Immun* 2016; 84(1): 241–253.
 - 29 Roy S, Esmailniaikooshkghazi A, Patnaik S, Wang Y, George SP, Ahrorov A, Hou JK, Herron AJ, Sesaki H, Khurana S. Villin-1 and gelsolin regulate changes in actin dynamics that affect cell survival signaling pathways and intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2017; 5085(17): 36721–36725.
 - 30 Li H, Newcombe J, Groome NP, Cuzner ML. Characterization and distribution of phagocytic macrophages in multiple sclerosis plaques. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1993; 19(3): 214–223.
 - 31 Rahgozar K, Wright E, Carrithers LM, Carrithers MD. Mediation of protection and recovery from experimental autoimmune encephalomyelitis by macrophages expressing the human voltage-gated sodium channel Nav1.5. *J Neuropathol Exp Neurol* 2013; 72(6): 489–504.
 - 32 Li X, Mikhalkova D, Gao E, Zhang J, Myers V, Zincarelli C, Lei Y, Song J, Koch WJ, Peppel K, Cheung JY, Feldman AM, Chan TO. Myocardial injury after ischemia-reperfusion in mice deficient in Akt2 is associated with increased cardiac macrophage density. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 301(5): H1932–H1940.

- 33 Zhou X, Luo YC, Ji WJ, Zhang L, Dong Y, Ge L, Lu RY, Sun HY, Guo ZZ, Yang GH, Jiang TM, Li YM. Modulation of mononuclear phagocyte inflammatory response by liposome-encapsulated voltage gated sodium channel inhibitor ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury in rats. *PLoS One* 2013; 8(9): e74390.
- 34 Stepp WH, Stamos JD, Khurana S, Warburton A, McBride AA. Sp100 colocalizes with HPV replication foci and restricts the productive stage of the infectious cycle. *PLoS Pathog* 2017; 13(10): e1006660.
- 35 Wu H, Liu L, Wu S, Wang C, Feng C, Xiao J, Feng H. IFN β of black carp functions importantly in host innate immune response as an antiviral cytokine. *Fish Shellfish Immunol* 2018; 74: 1–9.
- 36 Cali JJ, Zwaagstra JC, Mons N, Cooper DM, Krupinski J. Type VIII adenylyl cyclase. A Ca^{2+} /calmodulin-stimulated enzyme expressed in discrete regions of rat brain. *J Biol Chem* 1994; 269(16): 12190–12195.
- 37 Liao H, Hyman MC, Baek AE, Fukase K, Pinsky DJ. cAMP/CREB-mediated transcriptional regulation of ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 1 (CD39) expression. *J Biol Chem* 2010; 285(19): 14791–14805.
- 38 Li BZ (李宝珠), Gao BM, Wu Y, Yu JP, Wu XS, Zhangsun DT, Luo SL. Research progress of the sodium channels. *Biotechnology (生物技术)* 2012; 22(3): 94–97 (in Chinese with English abstract).
- 39 Jiang Q, Liu Y, Gou M, Han J, Wang J, Li Q, Xiao R. Data for the inhibition effects of recombinant lamprey CRBGP on the tube formation of HUVECs and new blood vessel generation in CAM models. *Data Brief* 2016; 6: 661–667.
- 40 Jiang Q, Liu Y, Duan D, Gou M, Wang H, Wang J, Li Q, Xiao R. Anti-angiogenic activities of CRBGP from buccal glands of lampreys (*Lampetra japonica*). *Biochimie* 2016; 123: 7–19.