

P2X7受体在胞内病原体感染中的研究进展

贺樟平,陈列松,吴移谋

摘要:P2X7受体属于ATP激活的非选择性阳离子通道型受体,其在人体分布广泛,参与调控机体的多种生理过程。当细菌、病毒或寄生虫攻击免疫系统时,ATP从宿主细胞释放,在细胞外作为危险信号,激活P2X7受体,参与免疫应答和炎症反应,如活性氧的产生、促进溶酶体吞噬作用、释放细胞因子和趋化因子,介导NLRP3炎性小体的形成,促进IL-1 β 成熟和释放等。近年来,基于P2X7受体基因靶向敲除动物模型的成功构建和特异性P2X7受体拮抗剂的研发,该受体有望成为治疗胞内病原体感染的新靶点。本文以P2X7受体特征、分布,在细菌、病毒、寄生虫感染中的研究进展作一综述,并探讨该受体作为感染性疾病治疗靶点的潜力。

关键词:P2X7受体;ATP;胞内病原体;感染

中图分类号:R374

文献标志码:A

文章编号:1002-2694(2021)11-1037-07

Research progress regarding the P2X7 receptor in intracellular pathogen infection

HE Zhang-ping, CHEN Lie-song, WU Yi-mou

(Institute of Pathogenic Biology, University of South China, Hengyang 421001, China)

Abstract:The P2X7 receptor is a non-selective cationic channel receptor activated by ATP. It is widely distributed in the human body and participates in the regulation of various physiological processes. When bacteria, viruses, or parasites attack the immune system, ATP is released from host cells during infection and acts as a danger signal in the extracellular space by activating the P2X7 receptor, which is involved in the immune response and inflammation. Its functions include the production of reactive oxygen, phagolysosomal fusion, release of cytokines and chemokines, and participation in mediating the formation of NLRP3 inflammasomes and the maturation and release of IL-1 β . Based on the recent successful construction of animal models of targeted knockout of the P2X7 receptor gene and the development of specific P2X7 receptor antagonists, this receptor is expected to become a potential target for the treatment of intracellular pathogen infection. This review will focus on the characteristics and distribution of the P2X7 receptor, as well as the progress made in research on the P2X7 receptor in bacterial, viral, and parasitic infections, hoping to provide a new insight into the potential of this receptor as a therapeutic target for infectious diseases.

Keywords:P2X7受体;ATP;胞内病原体;感染

Supported by the National Natural Science Foundation of China (No.31872643)

Corresponding author: Wu Yi-mou, Email: yimouwu@sina.com

嘌呤受体分为P1和P2受体,P1受体主要由腺苷激活,P2受体主要由ATP激活。P1受体再分为A1、A2、A3等亚型,而P2受体家族包括P2YG蛋白偶联受体(P2Y1、2、4、6、11-14)和P2X配体门控

离子通道受体(P2X1-7)^[1]。P2Z受体最先从大鼠脑中克隆出来,之后被命名为P2X7受体,随着对该受体的深入研究,发现其参与宿主清除微生物机制并介导炎症反应。P2X7受体参与机体抵抗结核杆菌、衣原体、布氏杆菌、病毒、寄生虫等多种胞内病原体的感染过程。虽然抗生素的使用有效减轻了病原体侵入机体后引起的炎症反应,但抗生素滥用,多种超级细菌已进化出耐药性,对人体健康造成极大危

国家自然科学基金(No. 31872643)

通讯作者:吴移谋,Email: yimouwu@sina.com;

ORCID: 0000-0001-6883-1677

作者单位:南华大学病原生物学研究所,衡阳 421001

害。随着基因敲除 P2X7 受体的动物模型和细胞模型的广泛应用,发现其在病毒感染中也发挥了重要作用,提示 P2X7 受体有望成为感染性疾病治疗的新靶点。本文主要综述 P2X7 受体结构、功能和分布,以及在常见胞内病原体感染中的研究进展。

1 P2X7 受体结构、功能与分布

P2X7 受体是由 595 个氨基酸残基组成的蛋白质,在细胞膜上形成由 3 个同源亚基组成的多聚体,每个亚基有 2 个跨膜结构域和 1 个糖基化的胞外环,胞外环上有 ATP 结合位点。胞内为 1 个短链 N 端与长链 C 端。N 端序列结构高度保守,由 395 个氨基酸残基组成;C 端由约 200 个氨基酸残基组成,是 P2X7 受体的主要功能结构域。

ATP 作为 P2X7 受体唯一的天然激动剂,是细胞在应激、损伤或病原体感染时释放的一种磷酸化合物^[2]。P2X7 受体对 ATP 的敏感性很低,当 ATP 浓度为 2~4 mmol/L 时,P2X7 受体才发生活化;而活化其他 P2X 受体家族的 ATP 浓度仅需 1~10 μmol/L^[3]。生理状态下,细胞间隙的 ATP 浓度处于低水平状态。而在病理状态下,如感染、炎症、组织缺氧或损伤时,免疫细胞如巨噬细胞、树突状细胞、单核细胞、淋巴细胞等可将胞内 ATP 释放入细

胞间隙,胞外 ATP 浓度增加,进而活化 P2X7 受体^[4]。

P2X7 受体激活后打开快速、双向特定的阳离子通道(胞外 Na^+ 、 Ca^{2+} 内流和胞内 K^+ 外流),进一步引起下游信号通路的变化,如 Ca^{2+} 内流能激活磷脂酶 D(PLD),促进吞噬体-溶酶体融合进而杀死胞内病原体, K^+ 外流可刺激并辅助 NLRP3 炎症复合体组装,促进 caspase-1 活化,caspase-1 被激活后,将胞内不具活性的 pro-IL-1 β 前体剪切成有活性的成熟 IL-1 β ,分泌到胞外引起炎症反应。P2X7 受体还可通过 NADPH 氧化酶诱导 ROS 的产生,促进溶酶体融合,从而清除病原体^[5]。Caspase-1 水解 pro-IL-6、pro-IL-18、pro-IL-33 等促炎反应的细胞因子,使其成为有活性的 IL-6、IL-18、IL-33^[6],介导多种感染性疾病的病理生理过程^[7]。此外,P2X7 受体参与一氧化氮(nitric oxide, NO)合成,诱导一氧化氮合酶(nitric oxide synthetase, iNOS),TNF- α 的释放和 NF- κ B 信号途径的活化等^[8]。当 P2X7 受体被 ATP 持续活化,其介导的阳离子孔道转变成 pannexin-1 膜孔,形成较大的非选择性膜孔,胞内外小分子物质和离子可通过“膜孔”引起细胞通透性改变,引起细胞水肿、坏死和凋亡等现象的发生^[9](图 1)。

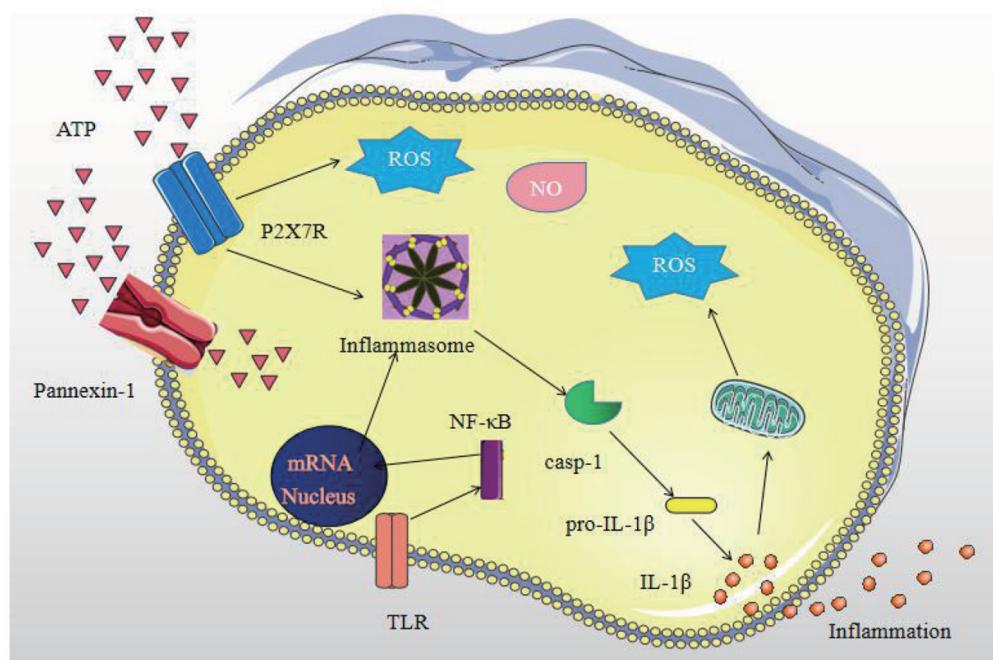


图 1 ATP 激活 P2X7 受体, Na^+ 、 Ca^{2+} 内流, 胞内 K^+ 外流, 活化下游信号通路

Fig.1 ATP activates P2X7 receptors, Na^+ , Ca^{2+} influx and intracellular K^+ outflow, and activates downstream signaling pathways

P2X7受体与炎症相关^[10],可激活核苷酸结合寡聚化结构域样受体3(nucleo-tide-binding domain leucine-rich-containing family pyrin domain-containing-3,NLRP3),促进IL-1 β 释放^[11]。P2X7受体还参与损伤修复过程,促进伤口愈合和细胞生长,以维持机体内环境稳定^[12]。

P2X7受体广泛分布于全身,在人体多种组织和细胞中均有表达,如血液细胞和神经细胞^[13]。血液细胞包括造血干细胞、中性粒细胞^[14]、巨噬细胞、单核细胞、淋巴细胞和红细胞等。其中,中性粒

细胞参与炎症反应释放活性氧(Reactive oxygen species,ROS),形成的胞外捕获网与糖酵解产生的ATP有关。神经细胞包括小胶质细胞^[15]、星形胶质细胞、少突胶质细胞以及雪旺细胞。最新的研究发现,P2X7受体也分布于成骨细胞、成纤维细胞、内皮细胞和上皮细胞等组织细胞^[16]。此外,P2X7受体还存在于某些神经元群,如脊髓、小脑、下丘脑和黑质中^[17-18]。P2X7受体在不同的细胞中具有不同的作用机制(表1)。

表1 P2X7受体在不同细胞中的作用机制

Tab.1 P2X7 receptor has different mechanisms in different cells

细胞类型	P2X7受体作用机制	所致疾病	参考文献
巨噬细胞	诱导CD14的释放	脓毒症,CD14可使脓毒症症状减轻	[19]
单核细胞	线粒体去极化,线粒体肿胀、功能障碍	脓毒症	[20]
中性粒细胞	激活NLRP3,释放IL-1 β	感染性疾病	[21]
红细胞	诱导花生四烯酸分泌	心血管疾病	[22]
T淋巴细胞	诱导IL-1 β 和IL-6的分泌,使T细胞分化为Th17细胞	系统性红斑狼疮,类风湿关节炎	[23]
神经前体细胞	细胞膜破裂并伴有线粒体膜电位的丧失	中枢神经系统疾病:帕金森病、亨廷顿病、多发性硬化症	[24]
小胶质细胞	NF- κ B,JNK信号通路	神经系统疾病:阿尔茨海默病	[15]

2 P2X7受体与细菌感染

2.1 P2X7受体与结核分枝杆菌 结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*,MTB)是引起结核病的胞内寄生病原体,该菌可侵犯全身各组织脏器,以肺部感染多见。在结核杆菌感染中,P2X7受体对机体具有保护作用,可促进单核细胞/巨噬细胞P2X7受体表达增加,诱导巨噬细胞清除胞内结核分枝杆菌,有利于机体控制感染^[25]。该保护作用可被P2X7受体阻断剂oxidized ATP(oxATP)阻断^[26]。而氯马司汀通过激活巨噬细胞P2X7受体引发Ca²⁺内流,从而控制结核分枝杆菌感染^[27]。

然而,P2X7受体对机体也存在损伤作用,这与分枝杆菌菌株类型和致病性有关^[28]。如高致病性菌株(Beijing1471或MP287/03)通过活化P2X7受体诱导巨噬细胞坏死,大量ATP释放到胞外,打开pannexin-1膜孔,致细胞死亡、组织损伤、菌体扩散^[29]。同样,Bomfim等^[30]发现高致病性分枝杆菌依赖P2X7受体诱导巨噬细胞死亡,促进细菌体内扩散。此外,P2X7受体还与结核分枝杆菌IV型超敏反应引起的局部组织的炎症反应有关,促进肉芽肿形成,引发干酪样坏死和广泛的组织损伤^[31]。

2.2 P2X7受体与牛布鲁氏菌 牛布鲁氏菌(*Bovine Brucellosis*)攻击免疫系统可激活P2X7受体,引发Na⁺、Ca²⁺内流和K⁺外流,激活NLRP3炎性小体。研究表明,牛布鲁氏菌通过NLRP3炎性小体释放的IL-1 β 不仅与线粒体ROS产生有关,还与P2X7受体和牛布鲁氏菌产生的NO密切相关^[32]。IL-1 β 在感染、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^[33]。敲除NLRP3基因的巨噬细胞IL-1 β 分泌低,且NLRP3基因敲除鼠比野生鼠更易感染牛布鲁氏菌^[34]。表明NLRP3炎性小体在抗牛布鲁氏菌感染中发挥重要作用,而NLRP3炎性小体的激活又受P2X7受体调控,进一步推测P2X7受体可间接通过NLRP3炎性小体发挥抗炎作用。

2.3 P2X7受体与衣原体 沙眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*,Ct)通过破坏先天性免疫应答,抑制衣原体包涵体和溶酶体融合,进而寄生于宿主细胞中^[35]。感染的巨噬细胞通过ATP活化P2X7受体,激活磷脂酶D(phospholipase D,PLD),清除衣原体。ATP刺激巨噬细胞后,可检测到PLD活化,而抑制PLD活化可恢复衣原体活性。然而,在相同

条件下,缺乏 P2X7 受体的巨噬细胞未发生 PLD 活化,也未检测到衣原体活性降低,提示 PLD 的活化与 P2X7 受体有关,且 PLD 是控制感染的直接因素^[36]。同样,在沙眼衣原体感染中,P2X7 受体基因敲除鼠与野生鼠相比更易阴道感染,其子宫颈内、输卵管和输卵管系膜组织的急性炎症更明显^[37]。

鹦鹉热衣原体(*Chlamydia psittaci*, Cps)对机体的损伤与感染引起的全身免疫应答密切相关^[38]。感染衣原体的细胞比未感染衣原体的细胞 ATP 高 2~3 倍,Cps 通过 P2X7 受体抑制 ATP 诱导的 J774 鼠巨噬细胞凋亡,其通过减少胞外 ATP 渗入胞内,阻止 Ca²⁺ 内流抑制宿主细胞凋亡,J774 鼠巨噬细胞与 ATP 共孵育,6 h 后检测到 Cps 活性降低,而 Cps 活性在未与 ATP 共孵育的 J774 鼠巨噬细胞中无明显改变,表明 ATP 可通过激活 P2X7 受体,促进胞内病原体的清除^[39]。

3 P2X7 受体与病毒感染

3.1 P2X7 受体与 HIV 人类免疫缺陷病毒(Human immunodeficiency virus, HIV),即艾滋病(AIDS,获得性免疫缺陷综合征)病毒,可造成人类免疫系统受损。HIV 除主要攻击 CD4⁺ T 淋巴细胞外,还可感染 CD8⁺ T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、朗格汉斯细胞、单核吞噬细胞、树突状细胞和神经胶质细胞。P2X7 受体参与 HIV 发病机制由核苷酸逆转录酶抑制剂(NRTIs)介导,目前 AIDS 治疗的重点依赖于抑制 P2X7 受体活性^[40]。ATP 激活 P2X7 受体后,储存在巨噬细胞囊泡中的 HIV-1 病毒颗粒通过胞吐作用释放到胞外,而使用 P2X7 受体拮抗剂 A-438079 和神经酰胺抑制剂阿米普拉明可阻止病毒释放^[41],从而控制感染扩散^[42]。此外,P2X7 拮抗剂还可抑制 HIV-1 感染淋巴组织,减少 IL-10 和 IL-1 β 的分泌^[41]。由于抗逆转录病毒治疗后 HIV 患者不能产生足够数量的辅助性 T 细胞,而 CD34⁺ 造血祖细胞过度表达 P2X7 受体时可抑制 T 淋巴细胞分化为辅助性 T 细胞,致细胞免疫和体液免疫受损。因此,抑制 P2X7 受体活化可恢复 CD4⁺ 水平,并能延长免疫缺陷者的寿命^[43]。

3.2 P2X7 受体与 H7N9 流感病毒 H7N9 感染机体形成“细胞因子风暴”引发全身炎症反应综合征,严重者可导致多器官功能障碍综合征,甚至危及生命^[44]。NLRP3 炎性小体是在 H7N9 感染过程中激活的先天性胞质复合体,活化的 caspase-1 可将不活跃的 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 剪切成具有生物活性的 IL-1 β 和 IL-18 以诱发炎症反应,激活的上皮细

胞和内皮细胞分泌 TNF- α 、IL-6 等多种细胞因子^[6]。NLRP3 炎性小体在流感早期发挥保护作用,在感染晚期加速炎症反应,而在小鼠流感模型中,感染早期和晚期使用 P2X7 受体抑制剂丙磺舒或 AZ11645373 滴鼻治疗后,促炎细胞因子分泌均减少,肺内炎症浸润减轻^[45]。该结果表明 P2X7 受体在 H7N9 感染中不仅参与炎症反应,P2X7 受体抑制剂还可作为 H7N9 感染治疗药物的研发方向。

3.3 P2X7 受体与登革热病毒 当机体受到登革热病毒(Dengue virus, DEN)感染时,释放大量 ATP 活化 P2X7 受体,产生大量促炎因子导致低血容量性休克和凝血功能障碍。P2X7 受体参与抗病毒应答,与未加抑制剂组相比,ATP 抑制剂预处理单核细胞后,胞内登革热病毒载量明显降低。NO 具有抗病毒作用,未加 P2X7 受体抑制剂 NO 生成增加,而用特异性 P2X7 受体抑制剂 KN62 处理细胞后,几乎检测不到 NO,表明 P2X7 受体通过促进宿主细胞 NO 生成以灭活胞内病毒,从而控制登革热病毒感染^[46]。

3.4 P2X7 受体与其他病毒 其他致呼吸道感染的病毒,如新型冠状病毒(COVID-19)感染机体,引发急性呼吸窘迫综合征,肺弥漫性水肿,炎性细胞浸润,甚至发展为弥散性血管内凝血。在一些体外和体内的实验模型中,这些病毒感染引起的病理改变均为 P2X7 受体活化所致^[47]。此外,水痘带状疱疹病毒(varicella-zoster virus, VZV)感染的细胞,胞内 ATP 以依赖 pannexin-1 膜孔的方式分泌到胞外,胞外 ATP 激活 P2X7 受体来抑制水痘带状疱疹病毒、新城鸡瘟病毒、小鼠白血病病毒和单纯疱疹病毒的复制,并通过 P38/JNK/ATF-2 信号通路促进 IFN- β 的分泌,从而发挥抗病毒作用^[48]。

4 P2X7 受体与寄生虫

4.1 P2X7 受体与弓形虫 弓形虫(*Toxoplasma gondii*)是专性细胞内寄生虫,80% 寄生于大脑,其次是心脏和眼底,可随血液流动到达全身各部位,使宿主免疫力下降,引起弓形虫病^[49],弓形虫病无法治愈,可通过加强机体免疫应答加以控制^[50]。虽然巨噬细胞能有效地抑制弓形虫繁殖^[51],然而,弓形虫已进化出通过 P2X7 受体操纵宿主的免疫逃逸机制^[52],胞外 ATP 激活 P2X7 受体可增强弓形虫感染期间的促炎症反应^[53],P2X7 受体通过 NADPH 氧化酶诱导 ROS 的产生,促进 IL-1 β 分泌,进而促进线粒体 ROS 的生成,介导弓形虫感染^[54]。P2X7^{-/-} 小鼠比 P2X7^{+/+} 小鼠更容易受到弓形虫 RH

菌株的急性感染,这与炎性因子分泌不足有关。感染后第4天,在感染菌株的P2X7^{-/-}小鼠的腹膜冲洗液中促炎细胞因子IL-12、IL-1、IFN- α 和TNF- γ 的水平没有或很少增加,然而在P2X7^{+/+}小鼠中这些细胞因子的水平显著增加。且感染RH菌株的P2X7^{-/-}鼠肝、脾、淋巴结器官重量和弓形虫寄生载量增加,提示P2X7受体参与宿主调控弓形虫感染的防御机制。

4.2 P2X7受体与克氏锥虫 克氏锥虫(*Trypanoma cruzi Chagas*)是一种人兽共患的寄生原虫,由嗜血锥蝽传播,常引起克氏锥虫病,侵犯多种器官如心、脑、食管、结肠等。在炎症部位,ATP及其降解产物腺苷,通过激活P2X7受体发挥信号分子和免疫调节作用。P2X7受体调节细胞外ATP和腺苷水平,影响克氏锥虫病患者的免疫和炎症过程^[55]。肥大细胞在克氏锥虫感染中具有免疫调节作用,虽然感染诱导P2X7受体转录,使P2X7受体发挥抗感染免疫作用,但是在不同的感染组织中该受体的表达存在差异^[56],表明肥大细胞调控P2X7受体发挥抗感染免疫受不同炎症环境的限制。

4.3 P2X7受体与疟原虫 疟疾是一种经“按蚊”叮咬而感染疟原虫(*plasmodium*)所引起的虫媒传染病,不同的疟原虫分别引起间日疟、三日疟、恶性疟及卵圆疟。ATP在感染的红细胞中积累,并通过膜上的离子通道或红细胞破裂释放到细胞外环境,P2X7受体感知胞外ATP,诱导CD4⁺T细胞分泌INF- γ 和IL-2,促进Th1细胞的分化为滤泡辅助T细胞(Tfh)以维持体液免疫^[57]。此外,P2X7受体还通过促进细胞凋亡以控制感染小鼠脾脏Tfh细胞数量,缺乏P2X7受体的小鼠对感染的易感性增加,这与Th1细胞分化受损有关^[58]。免疫系统通过维持Th1/Tfh细胞的稳态可以更有效地清除疟原虫,因此,利用P2X7激动剂和拮抗剂操纵ATP-P2X7轴调控Th1/Tfh细胞平衡,可改善机体免疫应答或逆转病理进程。由于疟原虫的侵袭性与其在宿主免疫中的生存能力有关,近年来的研究主要集中于P2X7受体靶向药物诱导保护性免疫以控制感染。

5 小结与展望

P2X7受体在体内分布广泛,参与调节炎性因子的分泌,与胞内病原体感染有着极其密切的关系。在感染早期,P2X7受体协助机体产生保护性免疫,参与宿主清除微生物机制并介导炎症反应,然而,当感染持续加重,机体产生细胞因子风暴时,该保护作用转变为损伤作用。总之,P2X7受体对机体是否

具有保护性作用取决于感染程度、菌株类型和致病性。在过去的几十年里,P2X7受体的相关研究虽已取得巨大进展,但要彻底阐明P2X7受体在胞内病原体感染中的作用,需要进一步探究不同胞内病原体激活P2X7受体的可能信号通路及其所导致的复杂多样的生物学效应。随着对P2X7受体和其炎症通路的深入了解,针对P2X7受体的药物在感染性疾病中已取得显著疗效,表明该受体可作为感染性疾病药物治疗靶点,具有广泛的应用前景。

利益冲突:无

引用本文格式: 贺樟平,陈列松,吴移谋.P2X7受体在胞内病原体感染中的研究进展[J].中国人兽共患病学报,2021,37(11):1037-1043. DOI:10.3969/j.issn.1002-2694.2021.00.147

参考文献:

- [1] Abbracchio MP,Burnstock G,Boeynaems JM,et al. International union of pharmacology LVIII: update on the P2Y G protein-coupled nucleotide receptors: from molecular mechanisms and pathophysiology to therapy[J]. Pharmacol Rev,2006,58(3):281-341. DOI:10.1124/pr.58.3.3
- [2] Thorstenberg ML,Rangel Ferreira MV,Amorim N,et al. Purinergic cooperation between P2Y2 and P2X7 receptors promote cutaneous leishmaniasis control: involvement of pannexin-1 and leukotrienes[J]. Front Immunol,2018,9:1531. DOI:10.3389/fimmu.2018.01531
- [3] Rodrigues RJ,Tomé AR,Cunha RA. ATP as a multi-target danger signal in the brain[J]. Front Neurosci,2015,9:148. DOI:10.3389/fnins.2015.00148
- [4] Linden J,Koch-Nolte F,Dahl G. Purine release, metabolism, and signaling in the inflammatory response[J]. Annu Rev Immunol,2019,37:325-347. DOI:10.1146/annurev-immunol-051116-052406
- [5] Moreira-Souza A,Almeida-da-Silva C,Rangel TP,et al. The P2X7 receptor mediates *Toxoplasma gondii* control in macrophages through canonical NLRP3 inflammasome activation and reactive oxygen species production[J]. Front Immunol,2017,8:1257. DOI:10.3389/fimmu.2017.01257
- [6] Kaplanski G. Interleukin-18: biological properties and role in disease pathogenesis[J]. Immunol Rev,2018,281(1):138-153. DOI:10.1111/imr.12616
- [7] Delbridge LM,O’Riordan MX. Innate recognition of intracellular bacteria[J]. Curr Opin Immunol,2007,19(1):10-16. DOI:10.1016/j.coim.2006.11.005
- [8] Savio L,Coutinho-Silva R. Immunomodulatory effects of P2X7 receptor in intracellular parasite infections[J]. Curr Opin Pharmacol,2019,47:53-58. DOI:10.1016/j.coph.2019.02.005
- [9] Savio L,de Andrade Mello P,da Silva CG,et al. The P2X7 Receptor in inflammatory diseases: angel or demon? [J]. Front Pharmacol,2018,9:52. DOI:10.3389/fphar.2018.00052

- [10] Liu Y,Wu Y,Gu S,et al. The P2X7 receptor (P2X7R)-specific antagonist A804598 inhibits inflammatory reaction in human fibroblast-like synoviocytes[J]. Am J Transl Res,2020,12(1):45-53.
- [11] Xu SL,Lin Y,Liu W,et al. The P2X7 receptor mediates NL-RP3-dependent IL-1 β secretion and promotes phagocytosis in the macrophage response to *Treponema pallidum*[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 82: 106344. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106344
- [12] Di Virgilio F,Adinolfi E. Extracellular purines, purinergic receptors and tumor growth[J]. Oncogene,2017,36(3):293-303. DOI:10.1038/onc.2016.206
- [13] Di Virgilio F. P2X receptors and inflammation[J]. Curr Med Chem, 2015, 22 (7): 866-877. DOI: 10.2174/0929867322666-141210155311
- [14] Alarcón P,Manosalva C, Quiroga J, et al. Oleic and linoleic acids induce the release of neutrophil extracellular traps via pannexin 1-dependent ATP release and P2X1 receptor activation[J]. Front Vet Sci,2020,7:260. DOI:10.3389/fvets.2020.00260
- [15] Thawkar BS,Kaur G. Inhibitors of NF- κ B and P2X7/NLRP3/Caspase 1 pathway in microglia: Novel therapeutic opportunities in neuroinflammation induced early-stage Alzheimer's disease[J]. J Neuroimmunol, 2019, 326: 62-74. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2018.11.010
- [16] Miras-Portugal MT,Ortega F,Gómez-Villafuertes R,et al. P2X7 receptors in the central nervous system[J]. Biochem Pharmacol, 2021, 187: 114472. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114472
- [17] Wiley JS,Sluyter R,Gu BJ,et al. The human P2X7 receptor and its role in innate immunity[J]. Tissue Antigens,2011,78 (5):321-332. DOI:10.1111/j.1399-0039.2011.01780.x
- [18] Lenertz LY,Gavala ML,Zhu Y,et al. Transcriptional control mechanisms associated with the nucleotide receptor P2X7, a critical regulator of immunologic, osteogenic, and neurologic functions[J]. Immunol Res,2011,50(1):22-38. DOI:10.1007/s12026-011-8203-4
- [19] Alarcón-Vila C,Baroja-Mazo A,de Torre-Minguela C,et al. CD14 release induced by P2X7 receptor restricts inflammation and increases survival during sepsis[J]. Elife,2020,9:e60849. DOI:10.7554/eLife.60849
- [20] Martínez-García JJ,Martínez-Banaclocha H,Angosto-Bazarraga D,et al. P2X7 receptor induces mitochondrial failure in monocytes and compromises NLRP3 inflammasome activation during sepsis[J]. Nat Commun,2019,10(1):2711. DOI:10.1038/s41467-019-10626-x
- [21] 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. DOI:10.1038/ncomms10555
- [22] Jiang H,Zhu AG,Mamczur M,et al. Stimulation of rat erythrocyte P2X7 receptor induces the release of epoxyeicosatrienoic acids[J]. Br J Pharmacol,2007,151(7):1033-1040. DOI:10.1038/sj.bjp.0707311
- [23] Li M,Yang C,Wang Y,et al. The expression of P2X7 receptor on Th1, Th17, and regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis and its correlations with active disease[J]. J Immunol,2020,205 (7):1752-1762. DOI:10.4049/jimmunol.2000222
- [24] Delarasse C,Gonnord P, Galante M, et al. Neural progenitor cell death is induced by extracellular ATP via ligation of P2X7 receptor[J]. J Neurochem, 2009, 109 (3): 846-857. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2009.06008.x
- [25] Soares-Bezerra RJ,Pinho RT,Bisaggio Rda C,et al. The search for new agonists to P2X7R for clinical use: tuberculosis as a possible target[J]. Cell Physiol Biochem,2015,37(2):409-418. DOI:10.1159/000430364
- [26] Placido R,Auricchio G,Falzoni S,et al. P2X(7) purinergic receptors and extracellular ATP mediate apoptosis of human monocytes/macrophages infected with *Mycobacterium tuberculosis* reducing the intracellular bacterial viability[J]. Cell Immunol,2006,244(1):10-18. DOI:10.1016/j.cellimm.2007.02.001
- [27] Matty MA,Knudsen DR,Walton EM,et al. Potentiation of P2RX7 as a host-directed strategy for control of mycobacterial infection[J]. Elife,2019,8:e39123. DOI:10.7554/elife.39123
- [28] Santos AA Jr,Rodrigues-Junior V,Zanin RF,et al. Implication of purinergic P2X7 receptor in *M. tuberculosis* infection and host interaction mechanisms: a mouse model study[J]. Immunobiology,2013,218 (8): 1104-1112. DOI: 10.1016/j.imbio.2013.03.003
- [29] Amaral EP,Ribeiro SC,Lanes VR,et al. Pulmonary infection with hypervirulent Mycobacteria reveals a crucial role for the P2X7 receptor in aggressive forms of tuberculosis[J]. PLoS Pathog,2014, 10 (7) : e1004188. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004188
- [30] Bomfim C,Amaral EP,Cassado A,et al. P2X7 Receptor in bone marrow-derived cells aggravates tuberculosis caused by hypervirulent *Mycobacterium bovis*[J]. Front Immunol,2017,8:435. DOI:10.3389/fimmu.2017.00435
- [31] Lemaire I,Falzoni S,Adinolfi E. Purinergic signaling in giant cell formation[J]. Front Biosci (Elite Ed), 2012, 4: 41-55. DOI:10.2741/359
- [32] Campos PC,Gomes M,Marinho F,et al. *Brucella abortus* nitric oxide metabolite regulates inflammasome activation and IL-1 β secretion in murine macrophages[J]. Eur J Immunol,2019,49 (7):1023-1037. DOI:10.1002/eji.201848016
- [33] Andrei C,Margiocco P,Poggi A,et al. Phospholipases C and A2 control lysosome-mediated IL-1 beta secretion: Implications for inflammatory processes[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2004, 101(26):9745-9750. DOI:10.1073/pnas.0308558101
- [34] Gomes MT,Campos PC,Oliveira FS,et al. Critical role of ASC inflammasomes and bacterial type IV secretion system in caspase-1 activation and host innate resistance to *Brucella abortus* infection[J]. J Immunol,2013,190(7):3629-3638. DOI:10.4049/jimmunol.1202817

- [35] Yang C, Briones M, Chiou J, et al. Chlamydia trachomatis lipopolysaccharide evades the canonical and noncanonical inflammatory pathways to subvert innate immunity[J]. *mBio*, 2019, 10(2). DOI:10.1128/mBio.00595-19
- [36] Coutinho-Silva R, Stahl L, Raymond MN, et al. Inhibition of chlamydial infectious activity due to P2X7R-dependent phospholipase D activation[J]. *Immunity*, 2003, 19(3): 403-412. DOI:10.1016/s1074-7613(03)00235-8
- [37] Darville T, Welter-Stahl L, Cruz C, et al. Effect of the purinergic receptor P2X7 on Chlamydia infection in cervical epithelial cells and vaginally infected mice[J]. *J Immunol*, 2007, 179(6): 3707-3714. DOI:10.4049/jimmunol.179.6.3707
- [38] Beagley KW, Timms P. Chlamydia trachomatis infection: incidence, health costs and prospects for vaccine development[J]. *J Reprod Immunol*, 2000, 48(1): 47-68. DOI:10.1016/s0165-0378(00)00069-3
- [39] Coutinho-Silva R, Perfettini JL, Persechini PM, et al. Modulation of P2Z/P2X(7) receptor activity in macrophages infected with *Chlamydia psittaci*[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2001, 280(1):C81-89. DOI:10.1152/ajpcell.2001.280.1.C81
- [40] Swartz TH, Dubyak GR, Chen BK. Purinergic receptors: key mediators of HIV-1 infection and inflammation[J]. *Front Immunol*, 2015, 6:585. DOI:10.3389/fimmu.2015.00585
- [41] Soare AY, Durham ND, Gopal R, et al. P2X antagonists inhibit HIV-1 productive infection and inflammatory cytokines interleukin-10 (IL-10) and IL-1 β in a human tonsil explant model [J]. *J Virol*, 2019, 93(1). DOI:10.1128/JVI.01186-18
- [42] Graziano F, Desdouits M, Garzetti L, et al. Extracellular ATP induces the rapid release of HIV-1 from virus containing compartments of human macrophages[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(25):E3265-3273. DOI:10.1073/pnas.1500656112
- [43] Menkova-Garnier I, Hocini H, Foucat E, et al. P2X7 receptor inhibition improves CD34 T-Cell differentiation in HIV-infected immunological nonresponders on c-ART [J]. *PLoS Pathog*, 2016, 12(4):e1005571. DOI:10.1371/journal.ppat.1005571
- [44] Lam TT, Zhou B, Wang J, et al. Dissemination, divergence and establishment of H7N9 influenza viruses in China[J]. *Nature*, 2015, 522(7554):102-105. DOI:10.1038/nature14348
- [45] Rosli S, Kirby FJ, Lawlor KE, et al. Repurposing drugs targeting the P2X7 receptor to limit hyperinflammation and disease during influenza virus infection[J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(19):3834-3844. DOI:10.1111/bph.14787
- [46] Corrêa G, de A Lindenberg C, Fernandes-Santos C, et al. The purinergic receptor P2X7 role in control of Dengue virus-2 infection and cytokine/chemokine production in infected human monocytes[J]. *Immunobiology*, 2016, 221(7):794-802. DOI:10.1016/j.imbio.2016.02.003
- [47] Di Virgilio F, Tang Y, Sarti AC, et al. A rationale for targeting the P2X7 receptor in Coronavirus disease 19 (Covid-19)[J]. *Br J Pharmacol*, 2020,. DOI:10.1111/bph.15138
- [48] Zhang C, He H, Wang L, et al. Virus-triggered ATP release limits viral replication through facilitating IFN- β production in a P2X7-dependent manner[J]. *J Immunol*, 2017, 199(4):1372-1381. DOI:10.4049/jimmunol.1700187
- [49] Bottari NB, Reichert KP, Fracasso M, et al. Neuroprotective role of resveratrol mediated by purinergic signalling in cerebral cortex of mice infected by *Toxoplasma gondii* [J]. *Parasitol Res*, 2020, 119(9): 2897-2905. DOI: 10.1007/s00436-020-06795-0
- [50] Moreira-Souza A, Rangel TP, Silva S, et al. Disruption of purinergic receptor P2X7 signaling increases susceptibility to cerebral toxoplasmosis[J]. *Am J Pathol*, 2019, 189(4):730-738. DOI:10.1016/j.ajpath.2019.01.001
- [51] Mendez OA, Koshy AA. *Toxoplasma gondii*: Entry, association, and physiological influence on the central nervous system [J]. *PLoS Pathog*, 2017, 13(7):e1006351. DOI:10.1371/journal.ppat.1006351
- [52] Petit-Jentreau L, Tailleux L, Coombes JL. Purinergic signaling: a common path in the macrophage response against *Mycobacterium tuberculosis* and *Toxoplasma gondii*[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7:347. DOI:10.3389/fcimb.2017.00347
- [53] Corrêa G, Almeida Lindenberg C, Moreira-Souza AC, et al. Inflammatory early events associated to the role of P2X7 receptor in acute murine toxoplasmosis[J]. *Immunobiology*, 2017, 222(4):676-683. DOI:10.1016/j.imbio.2016.12.007
- [54] Corrêa G, Marques da Silva C, de Abreu Moreira-Souza AC, et al. Activation of the P2X(7) receptor triggers the elimination of *Toxoplasma gondii* tachyzoites from infected macrophages [J]. *Microbes Infect*, 2010, 12(6):497-504. DOI:10.1016/j.micinf.2010.03.004
- [55] Souza VD, Dos Santos JT, Cabral FL, et al. Evaluation of P2X7 receptor expression in peripheral lymphocytes and immune profile from patients with indeterminate form of Chagas disease [J]. *Microb Pathog*, 2017, 104:32-38. DOI:10.1016/j.micpath.2017.01.002
- [56] Meuser-Batista M, Corrêa JR, Carvalho VF, et al. Mast cell function and death in *Trypanosoma cruzi* infection[J]. *Am J Pathol*, 2011, 179(4):1894-1904. DOI:10.1016/j.ajpath.2011.06.014
- [57] Künzli M, Schreiner D, Pereboom TC, et al. Long-lived T follicular helper cells retain plasticity and help sustain humoral immunity[J]. *Sci Immunol*, 2020, 5(45):eaay5552. DOI: 10.1126/sciimmunol.aay5552
- [58] Salles eM, Menezes MN, Siqueira R, et al. P2X7 receptor drives Th1 cell differentiation and controls the follicular helper T cell population to protect against Plasmodium chabaudi malaria[J]. *PLoS Pathog*, 2017, 13(8):e1006595. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006595