

P2X7 受体和肾脏疾病

刘 辉¹, 纪 旭^{2*}

(¹大连医科大学附属二院泌尿外科, 大连 116021; ²中国科学院昆明植物研究所, 植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室, 昆明 650201)

摘 要 P2X7 受体是三磷酸腺苷(ATP)门控阳离子通道受体,是嘌呤受体 P2X 家族受体亚型之一。P2X7 受体信号通路与 IL-1 β 、IL-6、COX-2 等多种炎症因子的生成和释放相关,在多种疾病的发病过程中起到了至关重要的作用。目前以此受体为治疗靶点的 P2X7 受体拮抗剂已进入临床试验阶段,表现出良好的安全性和疗效。最新研究表明 P2X7 受体与多种肾脏疾病有关,P2X7 受体拮抗剂具有潜在的肾脏疾病治疗作用。本文综述 P2X7 受体在肾脏疾病中的作用及其可能的作用机制,以期为肾脏疾病治疗的新靶点和新策略提供理论依据。

关键词 P2X7 受体;肾脏疾病;炎症;新治疗靶点

中图分类号 R966;R692 **文献标志码** A **文章编号** 1000–5048(2015)05–0629–06

doi:10.11665/j.issn.1000–5048.20150519

P2X7 receptor and renal diseases

LIU Hui¹, JI Xu^{2*}

¹Department of Urinary, the Second Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116021; ²State Key Laboratory of Phytochemistry and Plant Resources in West China, Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650201, China

Abstract P2X7 receptor is a member of ATP-gated non-selective cation channels, and is one subtype family of the P2X purinergic receptor. Signaling pathways of P2X7 receptor couple with several key inflammatory molecules including IL-1 β , IL-6 and COX-2, which suggests that P2X7 receptor plays a key role in the development of diseases via increased inflammation, indicating its potential as a novel therapeutic target. Recent studies show that P2X7 receptor has a relationship with renal diseases. This article reviews the effect of P2X7 receptor on renal diseases and its mechanism. P2X7 receptor may be a new drug target, and its selectivity antagonist may be a new therapeutic agent for the treatment of renal diseases.

Key words P2X7 receptor; renal diseases; inflammation; new therapeutic target

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81300609); the Applied Basic Research Programs of Science and Technology Department of Yunnan Province (No. 2014FB170); the Research Programs of State Key Laboratory of Phytochemistry and Plant Resources in West China (No. Y3728211Z1); and the Research Programs of Youth Innovation Promotion Association in Chinese Academy of Science

炎症反应在肾脏疾病的过程中起到了非常重要的作用。研究表明,P2X7 受体在多种肾脏疾病的发病过程具有非常重要的作用,是肾脏疾病治疗的新靶点。

1 P2X7 受体的结构、功能和信号通路

胞外核苷酸的受体称为 P2 受体,包括 P2X 和 P2Y 两个家族。P2X 家族是三磷酸腺苷(ATP)门

控离子通道受体^[1]; P2Y 家族则是 G 蛋白耦联受体^[2]。现在已从哺乳动物细胞中克隆出 7 种 P2X 家族受体亚型(P2X1~7)^[1,3]。其中, P2X7 受体是 P2X 受体家族亚型之一, P2X7 受体 1996 年最初从大鼠中克隆出来^[4], 1997 年在人的大脑和巨噬细胞^[5]中也发现了该受体。

P2X7 受体由 595 个氨基酸残基组成, 由氨基端(N 端)、羧基端(C 端)、胞内域、以及保守胞外环的两次跨膜蛋白 4 部分组成。N 端和 C 端均在胞内, N 端由 395 个氨基酸残基组成, 其序列结构具有高度的保守性; P2X7 受体的 C 端由约 200 个氨基酸残基组成, 在所有 P2X 受体家族亚型中是最长的^[6]。P2X7 受体的独特 C 端结构, 使其具有区别于其他 P2X 受体家族亚型的独特生理功能^[3,6]。正因为 P2X7 受体具有独特的结构和生理功能, 有些科学家也将 P2X7 受体从其他 P2X 受体家族亚型中独立出来, 作为 P2 受体家族中的新一类受体, 称其为 P2Z 受体^[4]。

在一般生理条件下, 在 ATP 的作用下 P2X7 受体阳离子通道被快速打开($<10\text{ s}$), K^+ 、 Na^+ 、 Ca^{2+} 可以选择性地通过该阳离子通道(Na^+ 、 Ca^{2+} 内流, K^+ 外流)^[4,7]。但是, 在某些病理条件下, P2X7 受体被长时间或者重复激活后, 其选择性阳离子通道逐渐增大而形成离子非选择性膜孔道^[8], 大分子有机阳离子也可通过该通道进入细胞, 最终造成细胞死亡^[7-9](图 1)。

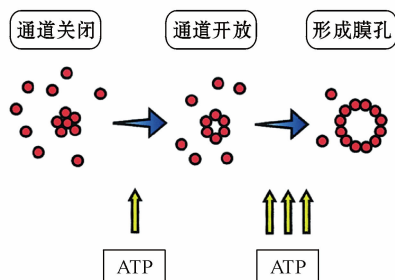


图 1 P2X7 受体阳离子通道开放及形成离子非选择性膜孔道示意图^[8]

P2X7 受体可选择性地通过阳离子和非选择性地通过大分子有机阳离子, 从而激活磷脂酶 A2 (PLA2)、磷脂酶 D (PLD)、促分裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、核转录因子 κB (NF κB)、转化生长因子- β (TGF- β) 等多条信号通路, 诱导成熟白细胞介素

(interleukin, IL)-1 β 、IL-6、环氧合酶-2 (COX-2)、和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP1) 等炎症因子的生成和释放^[6,10]。P2X7 受体通过激活这些信号通路来影响炎症因子的表达和释放, 参与炎症反应和免疫反应, 造成细胞损伤甚至凋亡, 诱导了各种疾病发生^[11-13]。

P2X7 受体在体内分布广泛, 在肾、脑、肝、肺、脾、胰腺、肌肉、骨等组织中均有表达, 在肥大细胞、淋巴细胞、红细胞、成纤维细胞、巨噬细胞、表皮的朗格汉斯细胞、小胶质细胞和雪旺氏细胞等细胞系中也有表达^[4,14-15], 但主要在巨噬细胞和单核细胞表达^[16-17]。P2X7 受体在多种病理状态下表达上调, 因为 P2X7 受体在多种疾病的病理过程中产生重要作用, 近年来备受关注^[18-19]。最近的研究也表明, P2X7 受体实现其功能作用, 是与 P2X4 受体结合, 以同聚体的形式存在的^[20-21]。

2 P2X7 受体的激动剂和拮抗剂

ATP 是 P2X7 受体唯一的天然激动剂, 但是, 需要激活 P2X7 受体的 ATP 浓度很高 ($\text{EC}_{50} > 100\text{ }\mu\text{mol/L}$), 这远高于其他 P2X 受体家族亚型^[18,22], 因此有的科学家认为 P2X7 受体在体内可能起到一种危机应答传感器的作用^[23], 也是 P2X7 受体较其他 P2X 受体家族亚型特殊的主要原因之一。目前为止, P2X7 受体的最强激动剂是 2,3-*O*-(4-benzoylbenzoyl)-ATP (BzATP; $\text{EC}_{50} = 20\text{ }\mu\text{mol/L}$), 其对 P2X7 受体的选择性是 P2X7 受体天然激动剂 ATP 的 10~100 倍^[24]。此外, 不同种属对 P2X7 受体激动剂的敏感度也不同, 人类 P2X7 受体对激动剂的敏感度要低于大鼠 P2X7 受体^[5]。

具有代表性的 P2X7 受体拮抗剂包括 oxidized ATP (OxATP)、Brilliant Blue G (BBG)、KN-62、A-438079 和 A-740003 等^[25-26](表 1)。OxATP 不可逆性地与 P2X7 受体的 ATP 结合位点共价结合, 从而抑制 P2X7 受体功能, 但是其抑制作用起效慢, 需要长达 1~2 h 的孵育处理^[27]。而且, OxATP 对 P2X7 受体的选择性也不是很高, 在抑制 P2X7 受体的同时, 对 P2X1 和 P2X2 受体也有一定的抑制作用, 因此其实验结果存在争议性。BBG 是选择性 P2X7 受体拮抗剂, 其对大鼠 P2X7 受体的选择性是人类 P2X7 受体的 30~50 倍^[28]。KN-62 是

目前为止人类 P2X7 受体最强的拮抗剂,其对小鼠 P2X7 受体有抑制作用,但对大鼠 P2X7 受体无效^[28-29]。A-438079 和 A-740003 是由雅培公司 (Abbott Laboratories) 研发的可逆竞争性 P2X7 受体拮抗剂,对大鼠和人类 P2X7 受体均非常有效^[28]。它们能有效地抑制 BzATP 所诱导的细胞

内 Ca²⁺ 浓度改变,也可以抑制 BzATP 诱导的 IL-1β 的释放和 P2X7 膜孔形成,而且,研究表明 A-740003 比 A-438079 更有效地抑制了 IL-1β 的释放^[30]。A-740003 因具有良好的药代动力学特性和清楚的药理学作用机制,其临床前研究已经顺利展开,有望进入临床应用^[31]。

表 1 几种代表性的选择性 P2X7 受体拮抗剂的功能特点^[25-26]

P2X7 拮抗剂	研发机构	结构类别	作用剂量级别	种属依赖性
OxATP	无	ATP 衍生物	μmol/L	无
KN-62	无	哌嗪类衍生物	nmol/L ~ μmol/L	对大鼠 P2X7 作用弱
BBG	无	三苯甲烷类	nmol/L	对人 P2X7 作用弱
A-740003	雅培公司	氰基胍衍生物	nmol/L	无
A-438079	雅培公司	氰基胍衍生物	nmol/L	对小鼠 P2X7 作用弱
A-804598	雅培公司	氨基喹啉衍生物	nmol/L	无
GSK314181A	葛兰素史克公司	金刚烷衍生物	nmol/L-μmol/L	无
AZ11645373	阿斯利康公司	环状酰亚胺类	nmol/L	对大鼠 P2X7 作用弱

3 P2X7 受体与肾脏疾病

在正常生理条件下,肾脏中的 P2X7 受体表达水平非常低。但是,在多种肾脏疾病的状态下,肾脏中核酸和蛋白水平的 P2X7 受体表达都明显增加^[15,32-34],这证明 P2X7 受体可能在各种肾脏疾病发病过程中起到重要的作用^[22,35]。与 P2X7 受体相关的各种肾脏疾病,包括糖尿病和高脂引起的肾功能损伤^[33,36]、肾毒性和狼疮性肾炎^[37-38]、输尿管和肾血管梗阻引起的肾损伤^[39-40]以及高血压引起的肾功能损伤等^[15,33-34]。

在链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病大鼠模型上,肾小球 P2X7 受体表达显著增加^[33],这一实验结果在人糖尿病肾病上也同样被发现^[36]。在高脂肪饮食引起的肾损伤小鼠模型上,与野生型小鼠相比,P2X7 受体基因敲除小鼠肾脏胶原沉积明显减少,肾脏巨噬细胞浸润数量减少,而且,MCP1 和 NFκB 的核酸水平表达下降^[36]。以上实验结果说明 P2X7 受体在糖尿病和高脂引起的肾功能损伤中起到重要作用。

在肾毒性肾炎小鼠模型上,P2X7 受体基因敲除小鼠和野生型小鼠相比,肾功能得到了明显的改善(纤维蛋白沉积、肾小球血栓、尿蛋白、血清血肌酐等病理指标均减少),而且,尿中 MCP1 的浓度降低,肾小球巨噬细胞的浸润减少^[37]。同时,选择性 P2X7 受体拮抗剂 A-438079 可降低肾小球中巨噬

细胞的数量,减少蛋白尿的生成,抑制了肾小球的损伤^[37]。同样的结果在狼疮性肾炎小鼠模型上也被证实,P2X7 受体拮抗剂 BBG 能有效地改善肾功能(尿蛋白和尿白蛋白减少)、减少肾纤维化面积,减少肾脏和血浆中 IL-1β 浓度,降低了狼疮性肾炎小鼠的病死率。而且,在实验中也运用了 RNA 干扰技术,使用 P2X7 受体小干扰 RNA (siRNA) 能有效抑制狼疮性肾炎小鼠 P2X7 受体的过表达,减少狼疮性肾炎小鼠肾脏和血浆中 IL-1β 浓度^[38]。RNA 干扰实验结果为 P2X7 受体的相关疾病的治疗提供一条新的治疗思路。

在单侧输尿管梗阻小鼠模型上,与野生型小鼠相比,P2X7 受体基因敲除小鼠肾脏成纤维细胞数量和巨噬细胞浸润数量明显减少,肾小管上皮细胞凋亡减少,胶原沉积显著降低,TGFβ 蛋白水平表达也下降^[39]。在缺血性急性肾损伤小鼠模型上,肾脏 P2X7 受体表达显著增加,选择性 P2X7 受体拮抗剂 A-438079 有效抑制了肾小管损伤和肾脏 MCP1 的表达^[40]。这证明了 P2X7 受体的缺失和抑制能有效抑制病理性肾损伤引起的炎症,从而达到治疗目的。

在肾素依赖性高血压大鼠模型实验中,P2X7 受体表达显著增加^[33]。这一结果在本课题组的研究中也得到了证实,在醋酸脱氧皮质酮(DOCA)盐型高血压小鼠模型上,P2X7 受体基因敲除小鼠与野生型小鼠相比,血压显著降低,血中总抗氧化活

性显著提高,肾功能得到了明显改善,肾脏炎症也得到了有效地抑制。而且,本课题组从 P2X7 受体基因敲除小鼠提取培养的巨噬细胞,经 P2X7 受体激动剂 BzATP 激活后,没有观察到 IL-1 β 释放^[15]。同时,在本课题组的研究中也发现,在盐敏感高血压大鼠(Dahls)实验中,在核酸和蛋白水平都检测到肾 P2X7 受体表达显著增加,P2X7 受体拮抗剂 BBG 和 A-438079 两者均能有效降低血压和改善肾功能。而且,与盐抵抗性大鼠相比,从盐敏感性大鼠提取培养巨噬细胞的 P2X7 受体表达量显著增加,在 P2X7 受体激动剂 BzATP 激活后,IL-1 β 释放量也显著增加^[34]。本课题组的研究证明,炎症细胞的 P2X7 受体过表达可能是加剧肾损伤的主要病理因素之一。

综上所述,本课题组认为,在肾脏疾病发病初期,由于各种原因引起的肾脏损伤诱导炎症细胞因子分泌,导致细胞内的 ATP 向细胞外释放,从而激活巨噬细胞和 T 细胞的 P2X7 受体释放出 IL-1 β 和 IL-2,释放出的 IL-1 β 和 IL-2 再刺激巨噬细胞和 T 细胞产生更多的炎症细胞因子,导致肾脏炎症的增加,因此造成肾脏损伤加剧,从而形成肾脏炎症和肾脏损伤之间的恶性循环^[17,34–35,41]。P2X7 受体在肾脏炎症和肾脏损伤的恶性循环过程中起到了非常关键的作用^[16](图 2)。

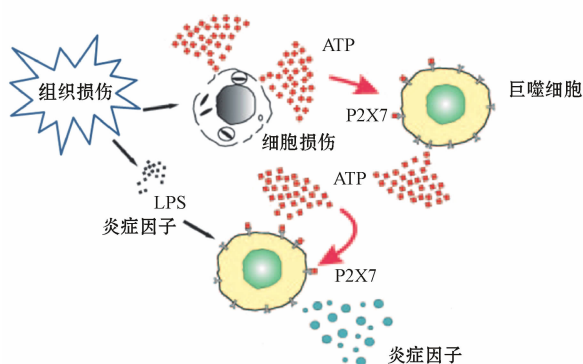


图 2 P2X7 受体在肾脏炎症和损伤的恶性循环过程中的作用^[23]

此外,P2X7 受体除了在肾脏的炎症细胞(例如巨噬细胞和 T 淋巴细胞等)表达以外,在肾皮质上皮细胞^[39,42]、肾小球系膜细胞^[33,43]、足细胞^[15,33]、髓集合管细胞^[44]和肾成纤维细胞^[42]中也有表达。这说明 P2X7 受体除了与肾脏炎症密切相关以外,还有可能参与肾脏的滤过和重吸收等功

能的调控^[45]。而且 P2X7 受体在肾动脉的血管平滑肌细胞^[32,46]和内皮细胞上也有表达^[21,46],这说明 P2X7 受体可能也参与了肾脏血管张力和血管炎症的调节^[41,45–46]。

P2X7 受体在肾脏炎症起到了非常关键的作用,而且参与了肾脏的滤过重吸收功能和肾血管张力的调节。选择性 P2X7 受体拮抗剂有可能成为治疗各种原因引起的肾脏疾病的潜在治疗药物。

4 P2X7 受体在肾脏疾病的治疗中的应用展望

近年对 P2X7 受体的研究通过利用 P2X7 受体基因敲除动物和肾脏疾病动物模型^[3],使用有效的选择性 P2X7 受体激动剂和拮抗剂^[11],探讨 P2X7 受体参与肾脏疾病的病理作用和可能的作用机制,证明了 P2X7 受体在各种原因引起的肾脏疾病炎症中的重要作用^[12,16]。研究表明,P2X7 受体在多种肾脏疾病状态下表达上调,并可影响肾脏炎症因子的表达和释放,参与肾脏炎症反应和免疫反应,造成肾脏损伤。其中,肾脏炎症细胞 P2X7 受体过表达及其参与调控炎症因子的释放,可能是肾脏疾病的发病过程中一个重要的作用机制。通过使用有效的选择性 P2X7 受体拮抗剂,抑制 P2X7 受体功能达到治疗肾脏炎症作用,从而减少肾损伤,可能成为治疗肾脏疾病的一个全新思路。P2X7 受体可能成为慢性肾脏疾病的重要药物靶标之一^[26],选择性 P2X7 受体拮抗剂可能成为治疗慢性肾脏疾病的全新治疗药物之一。

开发具有高选择性、安全性和有效性 P2X7 受体拮抗剂是目前研发治疗炎症性疾病药物的热点。针对类风湿性关节炎、肠炎、和慢性阻塞性气道疾病等疾病的 P2X7 受体拮抗剂,如 CE-224535(辉瑞公司)、EVT401(德国 Evotec 公司)、和 AZ9056(阿斯利康公司),正在进行临床 II 期试验研究^[47](表 2)。临床 I 期试验结果表明,P2X7 受体拮抗剂具有较好的有效性、安全性和耐受性^[11]。其中,浙江金华康恩贝生物制药有限公司与德国 Evotec 公司合作,将共同研发 P2X7 受体拮抗剂 EVT401,已经申请了国家 1.1 类新药。如上述药物上市成功,有可能很快会转化成为治疗慢性肾脏疾病的全新治疗药物。本课题组对 P2X7 受体拮抗剂成为治疗肾脏疾病的全新治疗药物充满希望。

表 2 进入临床阶段的 P2X7 受体拮抗剂

P2X7 拮抗剂	研发机构	研发阶段	适应证	不良反应
CE-224535	辉瑞公司	临床Ⅱ期	风湿性关节炎	腹泻和恶心
EVT401	德国 Evotec 公司	临床Ⅱ期	肠炎、风湿性关节炎、慢性阻塞性气道疾病、疼痛	恶心
AZ9056	阿斯利康公司	临床Ⅱ期	慢性阻塞性气道疾病、风湿性关节炎、骨关节炎、肠炎	恶心

参 考 文 献

[1] Surprenant A, North RA. Signaling at purinergic P2X receptors [J]. *Annu Rev Physiol*, 2009, **71** : 333 – 359.

[2] Von Kügelgen I, Harden TK. Molecular pharmacology, physiology, and structure of the P2Y receptors [J]. *Adv Pharmacol*, 2011, **61** : 373 – 415.

[3] Dal Ben D, Buccioni M, Lambertucci C, *et al.* Purinergic P2X receptors: structural models and analysis of ligand-target interaction [J]. *Eur J Med Chem*, 2015, **89** : 561 – 580.

[4] Surprenant A, Rassendren F, Kawashima E, *et al.* The cytolytic P2Z receptor for extracellular ATP identified as a P2X receptor (P2X7) [J]. *Science*, 1996, **272** (5262) : 735 – 738.

[5] Rassendren F, Buell GN, Virginio C, *et al.* The permeabilizing ATP receptor, P2X7. Cloning and expression of a human cDNA [J]. *J Biol Chem*, 1997, **272** (9) : 5482 – 5486.

[6] Costa-Junior HM, Sarmiento Vieira F, Coutinho-Silva R. C terminus of the P2X7 receptor: treasure hunting [J]. *Purinergic Signal*, 2011, **7** (1) : 7 – 19.

[7] North RA. Molecular physiology of P2X receptors [J]. *Physiol Rev*, 2002, **82** (4) : 1013 – 1067.

[8] Di Virgilio F, Chiozzi P, Ferrari D, *et al.* Nucleotide receptors: an emerging family of regulatory molecules in blood cells [J]. *Blood*, 2001, **97** (3) : 587 – 600.

[9] Kaczmarek-Hajek K, Lorinczi E, Hausmann R, *et al.* Molecular and functional properties of P2X receptors--recent progress and persisting challenges [J]. *Purinergic Signal*, 2012, **8** (3) : 375 – 417.

[10] Skaper SD. Ion channels on microglia; therapeutic targets for neuroprotection [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2011, **10** (1) : 44 – 56.

[11] Arulkumaran N, Unwin RJ, Tam FW. A potential therapeutic role for P2X7 receptor (P2X7R) antagonists in the treatment of inflammatory diseases [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2011, **20** (7) : 897 – 915.

[12] Birch RE, Schwiebert M, Peppiatt-Wildman CM, *et al.* Emerging key roles for P2X receptors in the kidney [J]. *Front Physiol*, 2013, **4** : 262.

[13] Solini A, Usueli V, Fiorina P. The dark side of extracellular ATP in kidney diseases [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, **26** (5) : 1007 – 1016.

[14] Collo G, Neidhart S, Kawashima E, *et al.* Tissue distribution of the P2X7 receptor [J]. *Neuropharmacology*, 1997, **36** (9) : 1277 – 1283.

[15] Ji X, Naito Y, Weng H, *et al.* P2X7 deficiency attenuates hypertension and renal injury in deoxycorticosterone acetate-salt hypertension [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, **303** (8) : F1207 – 1215.

[16] Arulkumaran N, Turner CM, Sixma ML, *et al.* Purinergic signaling in inflammatory renal disease [J]. *Front Physiol*, 2013, **4** : 194.

[17] Turner CM, Arulkumaran N, Singer M, *et al.* Is the inflammasome a potential therapeutic target in renal disease [J]? *BMC Nephrol*, 2014, **15** : 21.

[18] Burnstock G, Nistri A, Khakh BS, *et al.* ATP-gated P2X receptors in health and disease [J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, **8** : 204.

[19] Burnstock G. Purinergic signalling in the reproductive system in health and disease [J]. *Purinergic Signal*, 2014, **10** (1) : 157 – 187.

[20] Guo C, Masin M, Qureshi OS, *et al.* Evidence for functional P2X4/P2X7 heteromeric receptors [J]. *Mol Pharmacol*, 2007, **72** (6) : 1447 – 1456.

[21] Menzies RI, Unwin RJ, Dash RK, *et al.* Effect of P2X4 and P2X7 receptor antagonism on the pressure diuresis relationship in rats [J]. *Front Physiol*, 2013, **4** : 305.

[22] Booth JW, Tam FW, Unwin RJ. P2 purinoceptors: renal pathophysiology and therapeutic potential [J]. *Clin Nephrol*, 2012, **78** (2) : 154 – 163.

[23] Ferrari D, Pizzirani C, Adinolfi E, *et al.* The P2X7 receptor: a key player in IL-1 processing and release [J]. *J Immunol*, 2006, **176** (7) : 3877 – 3883.

[24] Jacobson KA, Jarvis MF, Williams M. Purine and pyrimidine (P2) receptors as drug targets [J]. *J Med Chem*, 2002, **45** (19) : 4057 – 4093.

[25] Gunosewoyo H, Kassiou M. P2X purinergic receptor ligands: recently patented compounds [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2010, **20** (5) : 625 – 646.

[26] North RA, Jarvis MF. P2X receptors as drug targets [J]. *Mol Pharmacol*, 2013, **83** (4) : 759 – 769.

[27] Di Virgilio F. Novel data point to a broader mechanism of action of oxidized ATP: the P2X7 receptor is not the only target [J]. *Br J Pharmacol*, 2003, **140** (3) : 441 – 443.

[28] Donnelly-Roberts DL, Namovic MT, Han P, *et al.* Mammalian P2X7 receptor pharmacology: comparison of recombinant mouse, rat and human P2X7 receptors [J]. *Br J Pharmacol*, 2009, **157** (7) : 1203 – 1214.

[29] 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 [J]. *Br J Pharma-*

- col, 2007, **151**(5):571–579.
- [30] Nelson DW, Gregg RJ, Kort ME, *et al.* Structure-activity relationship studies on a series of novel, substituted 1-benzyl-5-phenyl-tetrazole P2X7 antagonists [J]. *J Med Chem*, 2006, **49**(12):3659–3666.
- [31] Honore P, Donnelly-Roberts D, Namovic MT, *et al.* A-740003 [N-(1-[(cyanoimino)(5-quinolinylamino)methyl]amino)-2,2-dimethylpropyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)acetamide], a novel and selective P2X7 receptor antagonist, dose-dependently reduces neuropathic pain in the rat [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, **319**(3):1376–1385.
- [32] Turner CM, Tam FW, Lai PC, *et al.* Increased expression of the pro-apoptotic ATP-sensitive P2X7 receptor in experimental and human glomerulonephritis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, **22**(2):386–395.
- [33] Vonend O, Turner CM, Chan CM, *et al.* Glomerular expression of the ATP-sensitive P2X receptor in diabetic and hypertensive rat models [J]. *Kidney Int*, 2004, **66**(1):157–166.
- [34] Ji X, Naito Y, Hirokawa G, *et al.* P2X₇ receptor antagonism attenuates the hypertension and renal injury in Dahl salt-sensitive rats [J]. *Hypertens Res*, 2012, **35**(2):173–179.
- [35] Xu H, Liang SD. Effect of P2X7 receptor on inflammatory diseases and its mechanism [J]. *Acta Physiol Sinica* (生理学报), 2013, **65**(2):244–252.
- [36] Solini A, Menini S, Rossi C, *et al.* The purinergic P2X7 receptor participates in renal inflammation and injury induced by high-fat diet; possible role of NLRP3 inflammasome activation [J]. *J Pathol*, 2013, **231**(3):342–353.
- [37] Taylor SR, Turner CM, Elliott JJ, *et al.* P2X7 deficiency attenuates renal injury in experimental glomerulonephritis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, **20**(6):1275–1281.
- [38] Zhao J, Wang H, Dai C, *et al.* P2X7 blockade attenuates murine lupus nephritis by inhibiting activation of the NLRP3/ASC/caspase 1 pathway [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, **65**(12):3176–3185.
- [39] Goncalves RG, Gabrich L, Rosario A Jr, *et al.* The role of purinergic P2X7 receptors in the inflammation and fibrosis of unilateral ureteral obstruction in mice [J]. *Kidney Int*, 2006, **70**(9):1599–1606.
- [40] Yan Y, Bai J, Zhou X, *et al.* P2X7 receptor inhibition protects against ischemic acute kidney injury in mice [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2015, **308**(6):C463–472.
- [41] Menzies RI, Unwin RJ, Bailey MA. Renal P2 receptors and hypertension [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2015, **213**(1):232–241.
- [42] Ponnusamy M, Ma L, Gong R, *et al.* P2X7 receptors mediate deleterious renal epithelial-fibroblast cross talk [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011, **300**(1):F62–70.
- [43] Harada H, Chan CM, Loesch A, *et al.* Induction of proliferation and apoptotic cell death via P2Y and P2X receptors, respectively, in rat glomerular mesangial cells [J]. *Kidney Int*, 2000, **57**(3):949–958.
- [44] Schwiebert EM, Kishore BK. Extracellular nucleotide signaling along the renal epithelium [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2001, **280**(6):F945–963.
- [45] Guan Z, Fellner RC, Van Beusecum J, *et al.* P2 receptors in renal autoregulation [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2014, **12**(6):818–828.
- [46] Burnstock G, Ralevic V. Purinergic signaling and blood vessels in health and disease [J]. *Pharmacol Rev*, 2014, **66**(1):102–192.
- [47] 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.