

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.23.029

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220727.1818.019.html\(2022-07-28\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220727.1818.019.html(2022-07-28))

泛连接蛋白 1 参与炎症调控和抗炎作用的研究进展*

窦 琴,吴秋妹 综述,羽晓瑜[△]审校

(同济大学附属上海东方医院,上海 200123)

[摘要] 泛连接蛋白 1 是缝隙连接蛋白、泛连接蛋白糖蛋白家族成员之一,是细胞间和细胞内外代谢产物及信号分子转运的重要通道蛋白。泛连接蛋白 1 广泛参与细胞生理功能及疾病发生,在炎症反应中也发挥着重要的调节作用。该文在前期研究报道基础上,从炎症发生及抗感染角度重点综述泛连接蛋白 1 在炎症反应中的调节作用和分子机制,以期为临床炎症性疾病的治疗提供新思路。

[关键词] 泛连接蛋白 1;炎症;抗感染

[中图分类号] R459.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2022)23-4107-06

Study advances on role of pannexin 1 in participating in inflammation regulation and anti-inflammation*

DOU Qin,WU Qiumei,YU Xiaoyu[△]

(Affiliated Shanghai East Hospital, Tongji University, Shanghai 200123, China)

[Abstract] Pannexin 1 (Panx1) is a gap junction protein, a member of the pannexin glycoprotein family, it is an important channel protein for the transport of intercellular, intracellular and extracellular metabolites and signal molecule. Panx1 is widely involved in cell physiological functions and disease occurrence, and also plays an important regulatory role in inflammation reaction. Based on previous research reports, this article focuses on reviewing Panx1's regulatory effects and molecular mechanisms in inflammatory response from the perspective of inflammation occurrence and anti-infection, in order to provide new ideas for the treatment of clinical inflammatory diseases.

[Key words] Pannexin 1; inflammation; anti-infection

细胞间信号传导和物质传递是细胞维持正常生物学功能的重要方式,泛连接蛋白 1(Pannexin 1, Panx1)大孔通道蛋白家族在该过程中发挥重要作用^[1]。Panx1 在肝脏、心脏、肺脏、脑部及眼睛、耳蜗、前列腺、甲状腺、垂体、视网膜等各类细胞中广泛表达,在维持人体心血管系统、呼吸系统、消化系统、神经系统、免疫系统正常功能中发挥关键作用。Panx1 是细胞膜上连接蛋白,将细胞内腺苷三磷酸(ATP)释放至细胞外,参与细胞内外信息传递^[2],参与调节细胞分化和迁移,促进细胞发育和再生,参与伤口愈合、细胞清除、感染和癌症发生等过程^[3-6]。本文将通过阐述 Panx1 在炎症反应中的调节作用和分子机制的最新研

究进展,为抗感染治疗提供新的研究视角。

1 Panx1 概述

1.1 Panx1 基本结构

Panx1 单体为 4 次跨膜结构,在细胞膜上寡聚化形成 Panx1 通道蛋白。Ruan 通过低温冷冻电镜发现人源野生型 Panx1 是七聚体的组装模式,中间的主通道可以通过 ATP 大分子,外侧 7 个小通道是重要的离子通道^[7]。Ruan 同时解析了 ATP 通透性的限制性位点,揭示了细胞外端 74 位的色氨酸形成一个直径小于 10 埃的门控环,选择性调控 ATP 通透性的机制^[8],提示该位点可以成为 Panx1 特异性调控位点。细胞通过 Panx1 通道开放将细胞内生成的 ATP 释放

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81801987);上海市浦东新区卫生和计划生育委员会卫生计生科研项目(PKJ2018-Y05)。

作者简介:窦琴(1961-),主管技师,本科,主要从事临床检验及感染学研究。△ 通信作者,E-mail:flyyuxx@163.com。

到细胞外,胞外游离的 ATP 作为一种重要的信号分子,引起免疫细胞迁移聚集并诱导炎性反应及其他生理反应。

1.2 Panx1 通道开放/关闭

生理条件下,Panx1 主通道内入口被其 C 末端结构封闭,小的阴离子可通过外侧小通道进行离子交换。这些狭窄小通道与主孔相连,并受 N 端螺旋结构和第一跨膜螺旋之间的长连接体控制。在细胞凋亡过程中,半胱氨酸天冬氨酸酶(Caspase)切割 C 末端的尾部,使 Panx1 主孔道开放,释放细胞内 ATP 到细胞外,同时释放促进细胞增殖的信号分子进入细胞间液,促进细胞增殖。

1.2.1 Panx1 通道开放

目前认为 Panx1 通道开放存在 5 个阶段:5%、25%、30%、90% 和完全开放^[9]。Panx1 通道的开放分为受体依赖性和非受体依赖性两种,受体依赖性开放是指一些细胞膜上受体(PRs、肾上腺素能 α 受体、组胺受体)激活促使 Panx1 通道开放。非受体依赖性开放是指外界因素如机械应力、缺血、缺氧等直接作用于 Panx1 通道使其开放。Panx1 翻译后修饰也可以调节其通道的开放状态,Panx1 肽链的抑制性结构 CTT 可以被 Caspase-3/7 剪切,从而使 Panx1 通道持续开放^[8,10]。Panx1 在炎症、再生和机械信号传导中的功能,以及与 Panx1 相关的各种 P2 受体的激活,均与细胞外 ATP 和 K^+ 水平相关。 K^+ 刺激 Panx1 通道释放 ATP 并从细胞外吸收阳离子进细胞内。激活的受体可使细胞外 Ca^{2+} 内流细胞内,细胞内 Ca^{2+} 浓度升高,诱导 Panx1 通道开放,细胞内 ATP 和 K^+ 从细胞内外排到细胞外,促进炎症的发生^[11]。细胞外低浓度 ATP 通过和嘌呤受体结合,也可以反馈激活 Panx1^[12-14] 通道开放,诱导 ATP 释放。

1.2.2 Panx1 通道关闭

Panx1 通道可以被调控关闭,其抑制因子和细胞外 ATP 浓度是最主要的调控因素。生胃酮(carbenoxolone,CBX)是当前发现 Panx1 最强的抑制剂,通过封闭 Panx1 主通道,抑制 ATP 释放功能^[8]。其他抑制剂 4、4'-二异硫氰基芪-2、2'-二磺酸(DIDS)、NPPB、IAA-94、氟灭酸抑制作用依次减弱。IVAN 等^[15] 研究发现喹诺酮类抗生素也可以阻断 Panx1 通道,抑制 ATP 释放。此外,ATP 浓度可以负反馈调节 Panx1 关闭状态。高 ATP 浓度(1 000 $\mu\text{mol/L}$)对 Panx1 通道有 60% 抑制作用。细胞外 ATP 的浓度高于普通浓度的 50~100 倍时,ATP 直接作用于 Panx1

通道,使该通道失活^[16]。同时,高浓度 ATP 也可以诱导关闭 Panx1,从而消除 ATP 释放的正反馈回路^[16-17]。

2 Panx1 主要生物学功能

正常生理条件下,Panx1 的表达受到严格调控。Panx1 表达水平的改变(高表达或低表达)与多种疾病的发生发展密切相关。随着 Panx1 在炎症治疗、癫痫、肿瘤、移植等领域的研究不断深入,其在发育、血压调节、炎症和细胞死亡中的重要作用也越来越引起重视。Panx1 通道将细胞内 ATP 释放到细胞外,分别调节钾离子外流和钙离子内流,参与免疫调节、血管收缩与舒张、神经递质传递、味觉系统和气道纤毛运动等生理功能。目前炎症和癌症之间的相关性已得到充分验证,靶向 Panx1 治疗癌症的研究也越来越多,抗炎药物已显示出在黑色素瘤等恶性肿瘤中具有较好的预防作用^[18],Panx1 已成为肿瘤、急性炎症损伤、应激损伤等多种疾病的潜在治疗靶点^[19-22]。

3 Panx1 参与炎症调控的机制

在病原体的感染、应激反应、机体损伤或细胞死亡过程中,Panx1 在宿主免疫系统都发挥着重要的免疫防御及保护功能^[23]。Panx1 通道广泛存在各种细胞膜上,参与炎症反应过程和免疫反应。先天性免疫中 Panx1 的开放释放 ATP,促使免疫细胞迁移。SOSHI 等^[24] 研究发现,阻断 Panx1 可以抑制中性粒细胞和巨噬细胞的迁移,高表达 Panx1 也可以增加免疫细胞的迁移。该研究还发现,与对照组相比,Panx1 基因敲除小鼠中提取出胸腺细胞无法募集巨噬细胞。

越来越多的证据表明,Panx1 通道与炎症小体激活,炎性细胞因子释放和炎性细胞募集关系密切。半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶 1 型(cysteinyl aspartate specific proteinase-1,Caspase-1)组成的蛋白复合体,简称 NLRP3 炎性小体,其中效应蛋白 Caspase-1 的激活可以进一步促进细胞因子白细胞介素 1β (IL- 1β) 和 IL-18 的释放^[25]。高浓度的细胞外 ATP 作用于核糖磷酸焦磷酸激酶(PRs),激活炎性小体,促使 Caspase-1 催化 IL- 1β 前体成有成熟形式的 IL- 1β ,诱发炎症反应。Panx1 与 P2X7R 相互作用可以在细胞膜上形成一个大的高通透性孔道,激活炎性小体。

Panx1 通道在适应性免疫中的作用主要体现在 Panx1 与 T 细胞的关系。首先,与 Panx1 诱导的嘌呤自分泌和旁分泌信号激活参与了 T 细胞增殖和 IL-2 mRNA 的转录^[26]。此外,T 细胞与抗原呈递细胞(antigen presenting cells,APCs)上都有 Panx1 通道,

它们之间的相互作用可以形成免疫突触, T 细胞上的 PRs 既接受来自 APCs 上 Panx1 所释放的 ATP, 也接受自身 Panx1 所释放的 ATP, 促进 T 细胞的激活和增殖, 并且参与了免疫突触的形成, 在适应性免疫反应中发挥重要作用。TOBIAS 等^[27]用高渗盐水刺激人外周血白血病 T 细胞(Jurkat 细胞), 诱导 Panx1 释放 ATP, 作用于 T 细胞表面的 P2X₇ 和 P2X₄, 激活 T 细胞, 促进 T 细胞的功能。CHRISTOPHER 等^[28]发现 T 细胞高表达 Panx1 有利于 Treg 细胞和效应 T 细胞间通讯, 下调效应 T 细胞活性, 抑制气道炎症反应。

4 Panx1 在急性炎症性疾病中的炎症调控及抗炎作用

4.1 病原微生物感染

大量研究证实, 细菌可以释放大量 ATP 激活 Panx1/P2X。产气荚膜梭菌产生的 β -毒素可以和 P2X₇ 相互作用激活 Panx1 开放, Panx1 通道开放释放的 ATP 促进寡聚体形成毒素的分泌, 导致细胞死亡^[29]。越来越多的研究提示, 细菌、真菌刺激下 Panx1 通路活化和炎症发生存在紧密关系^[30]。在急性炎症期间血管内皮细胞 Panx1 通道开放释放 ATP 可促进白细胞迁移参与炎症反应^[31]。人类免疫缺陷病毒(HIV)感染中 Panx1 还参与调控 CD4⁺ T 激活、HIV 相关的神经认知障碍, 抑制 Panx1 可以有效控制 HIV 感染^[32-33]。冠状病毒病(COVID-19)感染中, SARS-CoV-2 刺突蛋白和人类冠状病毒 229E(hCoV-229E)或其纯化的 S 蛋白可诱导人肺上皮细胞 Panx1 通道开放, 是导致 SARS-CoV-2 引发 COVID-19 的重要原因之一^[34]。

4.2 脓毒症

脓毒症病情凶险, 病死率高, 全球每天约 14 000 人死于其并发症, 难以控制的全身性炎症反应是早期脓毒症的特征, 脓毒症发生与巨噬细胞活化及炎性小体激活有关。最新研究发现, 巨噬细胞上的 P2X 受体在脓毒症中有保护作用, 与野生型小鼠相比, P2X 受体基因敲除的脓毒症模型小鼠短期生存率明显下降, 血浆和腹腔灌洗液中的炎症因子水平升高。YANG 等^[35]发现, Panx1 基因敲除小鼠, 血清 IL-1 β 水平明显降低比野生型小鼠更耐受内毒素的二次攻击。通过抑制 Pannexin-1 降低 NLRP3 炎性体激活和细胞凋亡可以减轻脓毒症诱导的急性肾损伤和脑损伤^[36-37]。

4.3 移植后感染

肝移植的成功开展为许多终末期肝病患者带来了生的希望, 移植后感染控制是提高移植成活率的重要因素。研究发现, 供体肝脏中 Panx1 的低表达与人类耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染有关。肝移植 Panx1^{-/-} 小鼠模型证明 Panx1 缺乏症增加了 MRSA 在体内的定植, 进一步引起肝脏的炎症损伤坏死。低 Panx1 致减少肝细胞中 ATP 的释放, 进一步降低了肝细胞 ATP 的 P2X 受体 P2x2 的活化^[38]。正常细胞坏死过程中, Panx1 可以上调炎症细胞因子(如 IL-8)的产生, 当 Panx1 被沉默或抑制可以影响炎症的发生。研究发现, 混合激酶样蛋白(MLKL)低聚物会激活 Panx1 通道, 同时伴随磷脂酰丝氨酸的丧失, 提示 Panx1 限制了坏死病程中的促炎细胞因子释放^[39]。

5 Panx1 在慢性炎症性疾病中的炎症调控及抗炎作用

5.1 血管炎症性疾病

血管内皮细胞在血栓形成、创伤愈合及炎症反应中发挥重要作用。血管内皮受损已被视为休克、感染、心血管疾病、肿瘤等多种疾病发生的病理基础, 血管内皮细胞中, Ca²⁺ 调节通过 Panx1 通道对核因子- κ B(NF- κ B)产生反馈作用, 从而促进 IL-1 β 的合成, 诱导血管炎症反应^[40]。FILIPPO 等^[41]在 Panx1 缺陷型小鼠中观察到, 淋巴功能受损导致的免疫反应降低, 可以抵消动脉粥样硬化形成过程中 Panx1 缺失在内皮和/或单核细胞中的有害作用, 提示 Panx1 对淋巴功能与脂质代谢和动脉粥样硬化斑块发生互相关联进展中起关键作用。

5.2 阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)

阿尔茨海默病又叫老年性痴呆, 是一种中枢神经系统变性病。由病毒感染或衰老引起的神经炎症可能导致 IFITM3 水平升高, 促进 γ -分泌酶生成, 促进 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)的活性, 增加 AD 的发病风险^[42]。神经炎症反应中, Panx1 介导的信号参与神经元和神经胶质细胞的炎症反应^[43]。邻近的神经胶质细胞中的 Panx1 被激活后, 活化的 Panx1 通道可以促进 A β 导致的级联反应致突触功能障碍。小鼠实验证明, 阻断 Panx1 可以有效减轻 AD 的早期突触可塑性缺陷^[44]。Panx1 在脑部损伤后炎症反应和随后的组织再生过程中均起重要作用^[45]。由于 Panx1 在多种组织中广泛表达并参与多种信号传导途径, 因此, 连接蛋白被认为是颅脑或脊髓损伤、缺血性中风治疗的新靶标。

5.2 眼部疾病

ANASTASIA 等^[46]在水性泪液缺乏性干眼小鼠模型中发现,泪腺 Panx1 sdRNAi 的治疗可以显著降低 TSP1^{-/-}小鼠中 IL-1 β 和 NLRP3 表达调控,提示靶向 Panx1 的治疗策略可以抑制炎症和/或炎症的信号通路。由于 Panx1 抑制剂只是短期阻断和部分抑制 Panx1 功能,所以在临床治疗上可行性高。Panx1 参与视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells,RGC)损伤和视神经头重塑,青光眼发病中,Panx1 抑制剂可以阻断炎症小体和离子化的 Ca²⁺ 流入,而不会影响整体视网膜功能^[47-48]。MOHAMMAD 等^[49]发现,在低渗应激过程中 Panx1 介导的 ATP 释放与 TRPV4 通道激活有关,参与炎症反应。

6 结语和展望

Panx1 通道开放关闭是致“ATP 诱导的 ATP 释放”,可以形成正反馈通路活化,因而严格而准确的调控是 Panx1 生理功能多样性的生理学基础。由于 Panx1 生理功能多样,还有很多功能和调控机制尚未阐明,需要进一步大量的实验去验证和完善现有研究结论。

早期阻断 Panx1 通道可以减弱先天性免疫反应,抑制免疫细胞迁移,降低炎症因子的表达,减少组织损伤。晚期激活 Panx1 可以增强后天性免疫反应,增强 T 细胞功能,改善免疫抑制状态。目前,炎症和癌症之间的相关性,抗生素-泛素通道-细胞完整性之间相互联系已得到充分确立,靶向 Panx1 的炎症和肿瘤治疗正成为新的治疗靶点。因为目前临床上还缺乏特异性的 Panx1 抑制剂,还需要开发更多的 Panx1 抑制剂以期干预 Panx1 活化,调控疾病的发生发展;凋亡中 Panx1 依赖的代谢物释放在体内调节吞噬细胞基因表达,减轻炎症反应,以及其如何选择性表达相关代谢产物的机制还不清楚,仍需要进一步研究探索。耐药性细菌增加和新抗生素的缺乏是人类健康重大挑战,喹诺酮类抗生素可以阻断 Panx1 通道,提示抗生素、泛素通道和细胞完整性之间相互联系,重组某些喹诺酮类药物可能有助于开发新的抗菌药物。

参考文献

- [1] JESSICA L E, DALE W L. Next-Generation connexin and pannexin cell biology[J]. Trends Cell Biol, 2016, 26(12): 944-955.
- [2] SILVIA P, RUCHI G, DALE W L, et al. The biochemistry and function of pannexin channels [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1828(1): 15-22.
- [3] FARAAZ B C, MICHAEL R E, JOANNA K S, et al. Pannexin 1 channels mediate ‘find-me’ signal release and membrane permeability during apoptosis[J]. Nature, 2010, 467(7317): 863-867.
- [4] IVAN K H P, YU-HSIN CH, ALLISON J A, et al. Unexpected link between an antibiotic, pannexin channels and apoptosis [J]. Nature, 2014, 507(7492): 329-334.
- [5] SOPHIE J, NING M, JEFFREY J S, et al. Cutting edge: candida albicans hyphae formation triggers activation of the Nlrp3 inflammasome [J]. J Immunol, 2009, 183(6): 3578-3581.
- [6] ALEXANDER W L, IGOR L L, JOSHUA T B, et al. Pannexin 1 channels regulate leukocyte emigration through the venous endothelium during acute inflammation [J]. Nat Commun, 2015(6): 7965.
- [7] QU R, DONG L, ZHANG J, et al. Cryo-EM structure of human heptameric Pannexin 1 channel [J]. Cell Res, 2020, 30(5): 446-448.
- [8] ZHENG R, IAN J O, DU J, et al. Structures of human pannexin 1 reveal ion pathways and mechanism of gating [J]. Nature, 2020, 584(7822): 646-651.
- [9] BAO L, LOCOVEI S, DAHL G. Pannexin membrane channels are mechanosensitive conduits for ATP [J]. FEBS Lett, 2004, 572(1/3): 65-68.
- [10] PENUELA S, SIMEK J, THOMPSON R J. Regulation of pannexin channels by post-translational modifications [J]. FEBS Lett, 2014, 588(8): 1411-1415.
- [11] ADAMSON S E, LEITINGER N. The role of pannexin1 in the induction and resolution of inflammation [J]. FEBS Letters, 2014, 588(8): 1416-1422.
- [12] PELEGRIN P, SURPRENANT A. Pannexin-1 mediates large pore formation and interleukin-1beta release by the ATP-gated P2X7 receptor [J]. Embo J, 2006, 25(21): 5071-5082.

- [13] LOCOVEI S, WANG J, DAHL G. Activation of pannexin 1 channels by ATP through P2Y receptors and by cytoplasmic calcium [J]. FEBS Lett, 2006, 580(1):239-244.
- [14] SILVIU L, ELIANA S, QIU F, et al. Pannexin1 is part of the pore forming unit of the P2X(7) receptor death complex[J]. FEBS Lett, 2007, 581(3):483-488.
- [15] IVAN K H P, CHIU Y H, ALLISON J A, et al. Unexpected link between an antibiotic, pannexin channels and apoptosis[J]. Nature, 2014, 507(7492):329-334.
- [16] QI U F, WANG J J, DAHL G. Alanine substitution scanning of pannexin1 reveals amino acid residues mediating ATP sensitivity [J]. Purinergic Signal, 2012, 8(1):81-90.
- [17] QIU F, DAHL G. A permeant regulating its permeation pore: inhibition of pannexin 1 channels by ATP[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2009, 296(2):250-255.
- [18] SCHNEIDER S L. Do inflammatory pathways drive melanomagenesis? [J]. Exp Dermatol, 2015, 24(2):86-90.
- [19] SAMANTHA L S, ANDREW L R, JAMES M G. Extracellular ATP: a feasible target for cancer therapy[J]. Cells, 2020, 9(11):2496.
- [20] ROBERTO Z, CLAUDIA P, SANTE D G. How cells communicate with each other in the tumor microenvironment: suggestions to design novel therapeutic strategies in cancer disease[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5):2550.
- [21] GIULIANI C. The flavonoid quercetin induces AP-1 activation in FRTL-5 thyroid cells[J]. Antioxidants (Basel), 2019, 8(5):112.
- [22] XU J, CHEN L X, LI L F, et al. Pannexin hemichannels: a novel promising therapy target for oxidative stress related diseases [J]. Cell Physiol, 2018, 233(3):2075-2090.
- [23] THIRUMALA-DEVI K, MOHAMED L, KIM Y G, et al. Pannexin-1-mediated recognition of bacterial molecules activates the cryopyrin inflammasome independent of Toll-like receptor signaling[J]. Immunity, 2007, 26(4):433-443.
- [24] SOSHI S, MASAYA T, KEIKO K, et al. Role of pannexin 1 in Clostridium perfringens beta-toxin-caused cell death[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes, 2016, 1858(12):3150-3156.
- [25] FARRAJ A, WENNAN L, JONATHAN M B, et al. The P2X7 receptor primes IL-1beta and the NLRP3 Inflammasome in astrocytes exposed to mechanical strain[J]. Front Cell Neurosci, 2017, 11:227.
- [26] JUNGER, W G. Immune cell regulation by autocrine purinergic signalling [J]. Nat Rev Immunol, 2011, 11(3):201-212.
- [27] TOBIAS W, LINDA Y, MONALI M, et al. Hypertonic stress regulates T cell function via pannexin-1 hemichannels and P2X receptors [J]. J Leukoc Biol, 2010, 88(6):1181-1189.
- [28] CHRISTOPHER B M, CHIU Y H, MARTA E S, et al. Pannexin 1 channels facilitate communication between T cells to restrict the severity of airway inflammation [J]. Immunity, 2021, 54:1715-1727.
- [29] MASAHIRO N, SOSHI S, HIDENORI S, et al. Role of P2X7 receptor in Clostridium perfringens beta-toxin-mediated cellular injury [J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1850(11):2159-2167.
- [30] YANGX J, ZHAO G Q, YAN J W, et al. Pannexin 1 channels contribute to il-1 β expression via NLRP3/Caspase-1 inflammasome in aspergillus fumigatus keratitis[J]. Curr Eye Res, 2019, 44(7):716-725.
- [31] ALEXANDER W L, IGOR L L, JOSHUA T B, et al. Pannexin 1 channels regulate leukocyte emigration through the venous endothelium during acute inflammation [J]. Nat Commun, 2015, 6:7965.
- [32] ORELLANAJ A, VELASQUEZ S, WILLIAMS D W, et al. Pannexin1 hemichannels are critical for HIV infection of human primary CD4⁺ T lymphocytes [J]. J Leukoc Biol, 2013, 94(3):399-407.
- [33] ROSARIO G, CRISTIAN A S, VALERIA C L, et

- al. HIV gp120 protein increases the function of connexin 43 hemichannels and Pannexin-1 channels in astrocytes; repercussions on astroglial function[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 3;21(7): 2503.
- [34] ROSS L, SILVANA V, ELIANA S, et al. Pannexin-1 channel opening is critical for COVID-19 pathogenesis [J]. *Science*, 2021, 24 (12): 103478.
- [35] YANG D H, HE Y, RAUL M, et al. Caspase-11 requires the Pannexin-1 channel and the purinergic P2X7 pore to mediate pyroptosis and endotoxic shock[J]. *Immunity*, 2015, 43(5): 923-932.
- [36] HUANGG W, BAO J W, SHAO X H, et al. Inhibiting pannexin-1 alleviates sepsis-induced acute kidney injury via decreasing NLRP3 inflammasome activation and cell apoptosis[J]. *Life Sci*, 2020, 254: 117791.
- [37] ZHANGZ Q, LEI Y, YAN C Y, et al. Probenecid relieves cerebral dysfunction of sepsis by inhibiting Pannexin 1-dependent ATP release [J]. *Inflammation*, 2019, 42(3): 1082-1092.
- [38] LI H, YU X Y, SHI B J, et al. Reduced pannexin-1-IL-33 axis function in donor livers increases risk of MRSA infection in liver transplant recipients[J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(606): 6169.
- [39] TIPHAINE D, GWENNAN A, KILIAN T, et al. Pannexin-1 limits the production of proinflammatory cytokines during necroptosis[J]. *EMBO Rep*, 2019, 20(10): e47840.
- [40] YANG Y, LEON J D, ANGELA K B, et al. Endothelial Pannexin 1 channels control Inflammation by regulating intracellular calcium[J]. *J Immunol*, 2020, 204(11): 2995-3007.
- [41] FILIPPO M, MERLIJN J M, JUAN D, et al. Pannexin1 links lymphatic function to lipid metabolism and atherosclerosis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13706.
- [42] HUR J Y, FROST G R, WU X, et al. The innate immunity protein IFITM3 modulates gamma-secretase in Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2020, 586: 735-740.
- [43] KWON H S, KOH S H. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders; the roles of microglia and astrocytes[J]. *Transl Neurodegener*, 2020, 9(1): 42.
- [44] CAROLINA F, BÁRBARA G, ELENA M, et al. Acute Pannexin 1 blockade mitigates early synaptic plasticity defects in a mouse model of alzheimer's disease[J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 46.
- [45] JOON H S, MILONI S D, FRANCES C, et al. Myeloid Pannexin-1 mediates acute leukocyte infiltration and leads to worse outcomes after brain trauma[J]. *J Neuroinflamm*, 2020, 17(1): 245.
- [46] ANASTASIA G, DMITRY A V, MIYA Y, et al. Lacrimal gland repair using progenitor cells [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(1): 88-98.
- [47] DAVID K, DANIEL A R, NING T, et al. From mechanosensitivity to inflammatory responses: new players in the pathology of glaucoma[J]. *Curr Eye Res*, 2013, 39(2): 105-119.
- [48] DVORANTCHIKOVA G, IVANOV D, PANCHIN Y, et al. Expression of pannexin family of proteins in the retina [J]. *FEBS Letters*, 2006, 580(9): 2178-2182.
- [49] MOHAMMAD S, AMRITLAL M, NICHOLAS A D. TRPV4 in porcine lens epithelium regulates hemichannel-mediated ATP release and Na⁺-K⁺-ATPase activity [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2012, 302(12): 1751-1761.