

# 芍药苷通过调控 NLRP3 炎症小体保护视网膜缺血性损伤

杨佩瑶 赵军 张娟美 高云霞 战伟娇 王赞 王强 薛友余

266075 青岛大学医学院(杨佩瑶);266071 山东省临沂市人民医院眼科(赵军、张娟美、高云霞、战伟娇、王赞、王强、薛友余)

通信作者:赵军,Email:zhaojunyy@sina.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.12.005

**【摘要】目的** 通过视网膜缺血性损伤动物模型探讨芍药苷保护视网膜的作用机制。**方法** 无特定病原体动物(SPF)级雄性 Wistar 大鼠 54 只,按照随机数字表法分为正常对照组、模型对照组和芍药苷组。模型对照组和芍药苷组采用右眼前房灌注方法建立大鼠视网膜缺血动物模型,左眼为对照眼不作处理;芍药苷组造模后每日大鼠腹腔内注射芍药苷 5mg/kg。分别采用 OCT 及视网膜电图(ERG)检测各组大鼠视网膜神经纤维层+视网膜神经节细胞层+内丛状层(NGI)厚度和电生理改变。于造模后 7 d 采用荧光金逆行标记视网膜神经节细胞(RGCs),并在造模后 14 d 取出大鼠视网膜行 RGCs 铺片和 RGCs 计数。Western blot 法检测各组视网膜 NLRP3、凋亡相关微粒蛋白(ASC)、cleaved caspase-1(c-caspase1)、白细胞介素(IL)-18、IL-1 $\beta$  蛋白表达。**结果** 3 个组大鼠造模后 14 d 视网膜 NGI 厚度总体比较,差异有统计学意义( $F=45.85, P<0.01$ )。其中模型对照组视网膜 NGI 厚度为( $58.2\pm 1.7$ ) $\mu\text{m}$ ,显著低于正常对照组的( $84.8\pm 1.9$ ) $\mu\text{m}$ 和芍药苷组的( $71.1\pm 2.4$ ) $\mu\text{m}$ ,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ )。造模后 14 d,各组 a 波、b 波振幅总体比较,差异均有统计学意义( $F=48.87, 71.07$ , 均  $P<0.001$ )。芍药苷组和正常对照组 a、b 波振幅较模型对照组明显升高,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ )。模型对照组 RGCs 计数显著低于芍药苷组和正常对照组,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ )。各组 NLRP3、ASC、c-caspase1、IL-18 和 IL-1 $\beta$  总体比较,差异均有统计学意义( $F=78.94, 197.5, 67.77, 132.2, 49.33$ , 均  $P<0.01$ )。模型对照组 NLRP3、ASC、c-caspase1、IL-18 和 IL-1 $\beta$  的相对表达量显著高于正常对照组和芍药苷组,差异均有统计学意义(均  $P<0.01$ )。**结论** 芍药苷可以通过抑制 NLRP3 炎症小体信号通路延缓视网膜损伤,为缺血性视网膜病变的治疗提供新的途径。

**【关键词】** 芍药苷; 视网膜缺血; 高眼压; NLRP3 炎症小体

**The protective effect of paeoniflorin in retina ischemia animal model through regulation of NLRP3 inflammasomes** Yang Peiyao, Zhao Jun, Zhang Juanmei, Gao Yunxia, Zhan Weijiao, Wang Yun, Wang Qiang, Xue Youyu

Qingdao University Medical College, Qingdao 266075, China (Yang PY); Department of Ophthalmology, Linyi People's Hospital, Linyi 266071, China (Zhao J, Zhang JM, Gao YX, Zhan WJ, Wang Y, Wang Q, Xue YY)

Corresponding author: Zhao Jun, Email: zhaojunyy@sina.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the mechanisms of paeoniflorin in protection of retinal ischemia injury.

**Methods** Fifty-four male specific pathogen free (SPF) degree Wistar rats were randomly divided into normal control group, model control group and paeoniflorin group. Retinal ischemia injury was induced by raising the intraocular pressure of right eyes of rats to 110 mmHg for 30 minutes. The rats of paeoniflorin group were administrated through intraperitoneal injection of 5 mg/kg paeoniflorin each day for 14 days. OCT and electroretinogram (ERG) were performed to detect the thickness of retinal nerve fiber layer+retinal ganglion cell layer+inner plexiform layer (NGI) and electrophysiological changes of retina, respectively. Retrograde labelling of retinal ganglion cells (RGCs) was used to evaluate the survival number of RGCs. Western blot analysis was used to detect NLRP3, apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase activation and recruitment domain (ASC), cleaved caspase 1 (c-caspase 1), IL-18, and IL-1 $\beta$  expression. The use and care of animals complied with the statement of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) and Regulations for the Administration of Affair Concerning Experimental Animals by State Science and Technology Commission. **Results** The thickness of retinal NGI in model control group was ( $58.2\pm 1.7$ ) $\mu\text{m}$ , which was significantly lower than ( $84.8\pm 1.9$ ) $\mu\text{m}$  in normal control group and

(71.1±2.4) μm in paeoniflorin group (both at  $P<0.05$ ). The amplitudes of A and B waves in paeoniflorin group and normal control group were significantly higher than those in model control group (both at  $P<0.05$ ). The number of RGC in model control group was significantly lower than that in paeoniflorin group and normal control group (both at  $P<0.05$ ). The relative expressions of NLRP3, ASC, c-caspase 1, IL-18 and IL-1β in model control group were significantly higher than those in normal control group and paeoniflorin group (all at  $P<0.05$ ). **Conclusions** The paeoniflorin can prevent retinal ischemia induced injury of the retina through NLRP3 inflammasomes pathway, which provides a new treatment strategy for clinical therapy.

[Key words] Paeoniflorin; Retinal ischemia; High intraocular pressure; NLRP3 inflammasomes

视网膜缺血性损伤是青光眼、糖尿病视网膜病变、视网膜动静脉阻塞、缺血性视神经病变等引起视觉障碍的重要原因。缺血缺氧可导致视网膜结构和功能的损伤,特别是视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)的死亡和/或凋亡,导致视力不可逆性丧失<sup>[1-2]</sup>。目前,有关视网膜缺血缺氧造成组织破坏机制的研究有很多,免疫炎症反应在其中的作用日益受到重视<sup>[1-4]</sup>。近年来研究发现,炎症小体是诱发免疫炎症反应的核心,是诱导缺血损伤青光眼动物模型的关键,其中的经典炎症小体通路 NLRP3 是重要的损伤环节<sup>[3-4]</sup>。因此认为,对视网膜缺血性疾病中 NLRP3 炎症小体干预机制的研究具有重要意义。芍药苷(分子式为 C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>11</sub>)来源于芍药科植物,具有抗自由基损伤、抑制炎症、抗纤维化、神经保护等作用<sup>[5-8]</sup>。已有研究证实芍药苷可以抑制视网膜色素上皮细胞的氧化损伤<sup>[9]</sup>,但其在视网膜缺血损伤中的作用机制尚不十分明确。本研究通过芍药苷腹腔内注射方式治疗视网膜缺血动物模型,观察芍药苷对视网膜形态和电生理以及 NLRP3 炎症小体相关蛋白表达的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

**1.1.1 实验动物** 无特定病原体(specific pathogen free, SPF)级雄性 Wistar 大鼠(北京维通利华公司)54 只,体质量为 180~200 g。大鼠置于恒温、恒湿、12 h/12 h 光照黑暗循环的动物房内,自由进食和饮水。所有动物实验操作遵循美国视觉与眼科学研究协会(ARVO)声明及国家科学技术委员会颁布的《试验动物管理条例》,并通过临沂市人民医院动物实验伦理委员会批准(批准文号:20160107)。

**1.1.2 主要试剂及仪器** 芍药苷(纯度>99%,中国国家药品生物制品检验所);质量分数 4% 荧光金(美国 Fluorochrome 公司);兔抗小鼠 NLRP3 多克隆抗体(ab91525)、兔抗小鼠凋亡相关微粒蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase activation and recruitment domain, ASC)多克隆抗体

(ab127537)、兔抗小鼠 cleaved caspase 1 (c-caspase 1) 单克隆抗体(ab108362)、兔抗小鼠白细胞介素(interleukin, IL)-1β 多克隆抗体(ab9787)、兔抗小鼠 IL-18 多克隆抗体(ab106939)(美国 Abcam 公司);兔抗鼠 β-actin 多克隆抗体(#4970,美国 Cell Signaling Technology 公司)。第 4 代视网膜成像显微镜(美国 Phoenix, Pleasanton 公司);荧光显微镜(德国 Carl Zeiss Meditec 公司)。

### 1.2 方法

**1.2.1 大鼠视网膜缺血模型制作及分组处理** 参照文献[10]的方法进行造模:大鼠腹腔内注射质量分数 10% 水合氯醛(400 mg/kg)麻醉后点用盐酸奥布卡因滴眼液进行表面麻醉,托吡卡胺滴眼液进行扩瞳;固定头部,输液器一端与装有无菌生理盐水的输液瓶相连,另一端连接于 32G 胰岛素针头;胰岛素针头平行于大鼠身体纵轴沿右眼颞侧角膜缘进针进入前房,打开输液器水闸,缓慢升高输液瓶至 150 cm [眼压约为 110 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)];维持高眼压状态后 1 h 缓慢移除胰岛素针头,眼表涂抹红霉素软膏。左眼仅进行前房穿刺,不升高眼压。动物在造模后按照 5 mg/kg 腹腔内连续注射芍药苷 14 d<sup>[6]</sup>。按照随机数字表法将大鼠分为正常对照组、模型对照组及芍药苷组各 18 只。每组大鼠中,6 只用于视网膜厚度及视网膜电生理检测,6 只用于 RGCs 逆行标记和 RGCs 铺片检测,其余 6 只分别于给药后 7 d 和 14 d 用于 Western blot 检测。

**1.2.2 OCT 检测视网膜厚度** 每组各取 6 只大鼠于麻醉双眼扩瞳后置于 Phoenix Micron IV Retinal Imaging Microscope 前扫描视网膜。每只眼球采集包含视盘在内的 4 个图像。在图像上采集距离视盘 1.0 mm 的截面 B-scan,测量视网膜神经纤维层+RGCs 层+内丛状层的厚度,合称为 NGI<sup>[11]</sup>。每个象限采集 6 张图片,计算 NGI 的平均值,同时利用 4 个图像中的 NGI 计算视网膜厚度的均值及标准差作为该视网膜厚度值。

**1.2.3 视网膜电生理检测** 于造模后 14 d 完全暗适

应( $\lambda > 600 \text{ nm}$ ) 过夜后进行腹腔内注射麻醉及眼表麻醉。将 Phoenix Micron IV 金属电极对准角膜中央, 参考电极插入大鼠两耳之间皮下, 接地电极插入大鼠尾部皮肤。设置 Phoenix Micron 参数为绿光, 光强度为  $8.0 \times 10^4 \text{ cd/m}^2$ , 程序时间为 1 ms, 0 偏移,  $80 \text{ cd sec/m}^2$  [3]。记录视网膜电图 (electroretinogram, ERG) 的 a 波振幅和 b 波振幅。

**1.2.4 经上丘荧光金逆行标记 RGCs 及 RGCs 铺片检测** 各组 6 只大鼠于造模后 7 d 置于三维立体定位仪上, 耳棒固定头部。常规消毒后, 切开顶骨中央皮肤, 于冠状缝后 6.0 mm 矢状缝两侧旁开 1.0 mm 位置打孔 (直径 1.5 mm) [3]。用 Hamilton 5  $\mu\text{l}$  显微注射器将 4% 荧光金注入两侧上丘各 2  $\mu\text{l}$ 。待注射 5 min 后, 撤除显微注射器针头, 利用明胶海绵填塞缺损区脑实质处, 并对位缝合皮肤。造模后 14 d, 取出上丘荧光金逆行标记 RGCs 的动物眼球, 沿角膜缘后 1 mm 处全周剪开巩膜, 移去眼前节及玻璃体。将眼杯浸泡于质量分数 4% 多聚甲醛溶液中固定 15 min, 钝性分离视网膜, 并平铺在载玻片上进行 4 个象限的放射状切开。Zeiss 荧光显微镜蓝色光源 200 倍视野下采集视网膜图像。在距离视神经 1、2、3 mm 处分别采集视网膜图像, 每个象限采集 3 张, 全视网膜共 12 张图片。所有实验的 RGCs 计数均以右眼 RGCs 计数/左眼 RGCs 计数  $\times 100\%$  进行记录。

**1.2.5 Western blot 法检测不同时间点 NLRP3 炎症相关蛋白相对表达量** 各组分别于造模后 7 d、14 d 处死 3 只大鼠, 分离双眼视网膜, 常规裂解方法提取蛋白, 按照 BCA 蛋白定量说明书操作检测蛋白浓度。根据每孔 50  $\mu\text{g}$  蛋白进行上样常规电泳、转膜、封闭。NLRP3、ASC、c-caspase 1、IL-1 $\beta$ 、IL-18 一抗 4  $^{\circ}\text{C}$  孵育过夜, 二抗常温孵育 30 min, 抗体稀释比例为 1:1 000。ECL 显色, 以  $\beta$ -actin 为内参, Image J 软件分析蛋白的灰度, 计算各组目的蛋白相对表达量。每组实验重复 3 次。

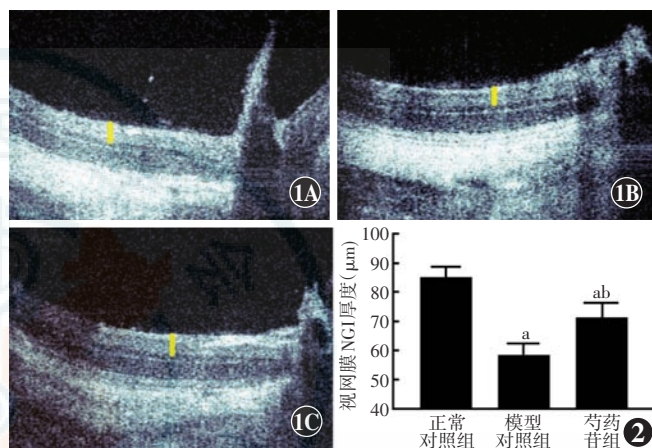
**1.3 统计学方法**

采用 SPSS 12.0 统计学软件和 Graphpad Prism 5.0 统计学软件 (Graphpad software Inc., Sandiego, CA) 进行统计分析。本研究中测量指标数据经 Shapiro-Wilk 检验呈正态分布, 以  $\bar{x} \pm s$  表示。各组计量指标的数据比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 Bonferroni 检验。采用双尾检测法,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 各组视网膜厚度变化**

正常对照组、模型对照组和芍药苷组大鼠造模后 14 d 视网膜 NGI 厚度分别为  $(84.8 \pm 1.9)$ 、 $(58.2 \pm 1.7)$  和  $(71.1 \pm 2.4) \mu\text{m}$ , 3 个组总体比较, 差异有统计学意义 ( $F = 45.85, P < 0.001$ ); 其中模型对照组和芍药苷组视网膜 NGI 厚度明显较正常对照组变薄, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ); 芍药苷组视网膜 NGI 厚度明显较模型对照组增厚, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) (图 1, 2)。



**图 1 OCT 测量各组视网膜 NGI 厚度** 芍药苷组较模型对照组 NGI 厚度变薄 黄色竖线代表 NGI 测量区域 A: 正常对照组 B: 模型对照组 C: 芍药苷组 **图 2 各组造模后 14 d 视网膜 NGI 厚度比较**  $F = 45.85, P < 0.001$ 。与正常对照组比较,  $^a P < 0.05$ ; 与模型对照组比较,  $^b P < 0.05$  (单因素方差分析, Bonferroni 检验,  $n = 6$ ) 注: NGI: 视网膜神经纤维层+视网膜神经节细胞层+内丛状层

**2.2 各组大鼠 ERG 中 a、b 波振幅变化**

造模后 14 d, 各组 a 波、b 波振幅, 以及 a 波、b 波总和进行比较, 差异均有统计学意义 ( $F = 48.87$ 、 $71.07$ 、 $74.14$ , 均  $P < 0.001$ )。芍药苷组 a 波、b 振幅以及波幅总和较模型对照组明显升高, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ) (表 1, 图 3)。

**表 1 造模后 14 d 各组视网膜 ERG 波幅比较 ( $\bar{x} \pm s, \mu\text{V}$ )**

组别	样本量	a 波	b 波	a 波+b 波
正常对照组	6	210.67 $\pm$ 4.04	226.33 $\pm$ 4.73	437.01 $\pm$ 8.54
模型对照组	6	82.00 $\pm$ 3.00	73.67 $\pm$ 4.16	155.67 $\pm$ 6.57
芍药苷组	6	122.67 $\pm$ 7.37	116.01 $\pm$ 6.24	238.67 $\pm$ 11.68
F 值		48.87	71.07	74.14
P 值		<0.001	0.001	0.001

注: 与正常对照组比较,  $^a P < 0.05$ ; 与模型对照组比较,  $^b P < 0.05$  (单因素方差分析, Bonferroni 检验) ERG: 视网膜电图

**2.3 各组视网膜 RGCs 数量变化**

视网膜逆行荧光金标记结果显示, 造模后 14 d, 模型对照组和芍药苷组荧光金标记的 RGCs 显著减少



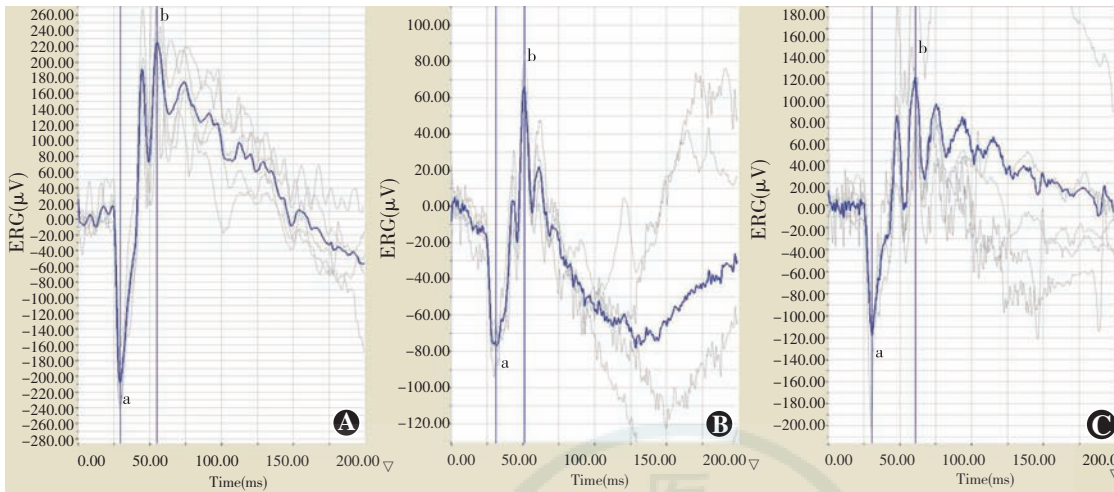


图3 造模后 14 d 各组视网膜 ERG 检测 相比于正常对照组,模型对照组和芍药苷组 ERG 中 a 波和 b 波振幅降低 A:正常对照组 B:模型对照组 C:芍药苷组

(图 4)。正常对照组、模型对照组和芍药苷组 RGCs 计数分别为 (100.0 ± 1.8)%、(65.1 ± 3.6)% 和 (77.4 ± 2.5)% ,其中模型对照组和芍药苷组 RGCs 计数明显低于正常对照组,差异有统计学意义 ( $F = 24.75, P < 0.05$ )。

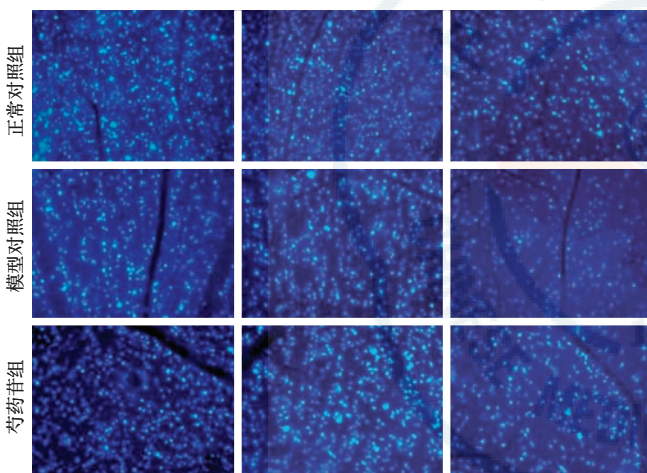


图4 造模后 14 d 视网膜逆行荧光金标记图(荧光金 ×200) 蓝色圆形点状物为荧光金标记的 RGCs。各组照片从左至右分别为视盘中心部位至周边部位视网膜标记图,可见中心部位的损伤不明显,越向周边视网膜损伤越重

### 2.4 各组视网膜 NLRP3 炎症小体相关蛋白表达变化

造模后 14 d,模型对照组 NLRP3、ASC、c-caspase1、IL-18 和 IL-1β 的表达量均明显高于正常对照组,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )(表 2);治疗 7 d 芍药苷组和治疗 14 d 芍药苷组 NLRP3、ASC、c-caspase1、IL-18 和 IL-1β 蛋白表达量明显低于治疗 14 d 模型对照组,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )(图 5,表 2)。

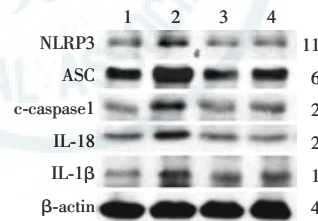


图5 各组 NLRP3 炎症小体相关蛋白表达电泳图 1:治疗 14 d 正常对照组 2:治疗 14 d 模型对照组 3:治疗 7 d 芍药苷组 4:治疗 14 d 芍药苷组 ASC:凋亡相关微粒蛋白 IL:白细胞介素

表 2 各 NLRP3 炎症小体相对表达量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	样本量	NLRP3	ASC	c-caspase1	IL-18	IL-1β
治疗 14 d 正常对照组	3	1.00 ± 0.07	1.00 ± 0.06	1.00 ± 0.07	1.00 ± 0.04	1.00 ± 0.03
治疗 14 d 模型对照组	3	3.46 ± 0.22 <sup>a</sup>	4.36 ± 0.16 <sup>a</sup>	3.32 ± 0.17 <sup>a</sup>	4.01 ± 0.24 <sup>a</sup>	3.12 ± 0.21 <sup>a</sup>
治疗 7 d 芍药苷组	3	1.26 ± 0.08 <sup>b</sup>	1.08 ± 0.10 <sup>b</sup>	1.24 ± 0.07 <sup>b</sup>	1.14 ± 0.05 <sup>b</sup>	1.34 ± 0.14 <sup>b</sup>
治疗 14 d 芍药苷组	3	1.44 ± 0.08 <sup>b</sup>	1.26 ± 0.13 <sup>b</sup>	1.61 ± 0.17 <sup>b</sup>	1.22 ± 0.08 <sup>b</sup>	1.67 ± 0.10 <sup>b</sup>
F 值		78.94	197.50	67.77	132.20	49.33
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:与治疗 14 d 正常对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与治疗 14 d 模型对照组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ (单因素方差分析,Bonferroni 检验) ASC:凋亡相关微粒蛋白 IL:白细胞介素

### 3 讨论

视网膜缺血是很多眼科疾病引起视力损伤的重要原因。视网膜缺血性损伤可引发急性及慢性炎症介质的释放,最终引起网膜神经细胞的不可逆性死亡<sup>[12]</sup>。炎症免疫调节是机体组织对内外环境的有害刺激所产

生的一种复杂的生理和/或病理反应,既是一种保护性防御反应,亦是引起人体多种重要疾病的共同通路<sup>[13]</sup>。炎症免疫系统在人体感染、肿瘤、心脑血管病、老年痴呆和神经退行性疾病、变态反应疾病等许多重大疾病及缺血性视网膜疾病的发生及发展过程中具有重要作用<sup>[14-16]</sup>。

炎症小体是一类多蛋白的复合体,主要由识别炎症的受体(主要为 NOD-like receptors、NLRs 和 AIM2 受体家族)、衔接蛋白(主要为 ASC)和效应蛋白(主要为 caspases)3 个部分组成<sup>[17-18]</sup>。依照结构的不同,炎症小体可分为 NLRP1、NLRP3、NLRP4、NAIP 和 AIM2 等 22 种类型,分别识别 2 种不同类型的炎症刺激模式。各种外源性和内源性的炎症信号——PAMP 和 DAMP,都可以通过不同的识别受体促进炎症小体的生成,从而产生炎症免疫反应。Caspases 是炎症小体的“反应器”,它可以将 IL-1 $\beta$  前体和 IL-18 前体等无活性炎性因子的前体,水解为有活性的成熟因子,进而促进细胞因子的生成和释放,产生炎症反应<sup>[16]</sup>。在一般情况下,caspases 也以无活性的酶原形式存在,只有通过 ASC 衔接蛋白和识别受体蛋白结合形成炎症小体后才被酶解成具有生物活性的 caspases,其中 NLRP3 可为多种炎症信号所激活,是目前研究最多、与各类非感染性疾病研究最为密切的一种炎症小体<sup>[17-18]</sup>。

芍药苷在免疫调节方面的研究并不多见,其中有报道证明芍药苷体外可逆转重组人 IL-1 $\beta$  增生产生 IL-1 和 IL-10 的影响,抑制 IL-1 促人外周淋巴细胞过度增生的作用,恢复 Th1/Th2 细胞因子的平衡,从而发挥免疫调节作用<sup>[19]</sup>。本研究中,芍药苷可以有效减少由于视网膜缺血引起的结构性损伤,延缓视网膜 RGCs 的死亡,减少由于眼压升高引起的神经纤维层变薄。更重要的是,在维持视网膜结构形态的基础上,还能在一定程度上恢复高眼压导致的神经电生理损伤,这一过程部分可能通过 NLRP3 炎症小体的活化来完成。NLRP3 炎症小体与 Toll 样受体同属于模式识别受体家族,对神经系统的固有免疫损伤调节具有重要作用。因此,芍药苷对于 NLRP3 炎症小体的抑制能够更广泛地保护高眼压引起的视网膜组织损伤。芍药苷可以通过防止细胞内 Ca<sup>2+</sup> 超载、调节钠离子通道、降低氧自由基水平、调节 NO 及 NO 合酶含量、活化腺苷 A1 受体等,进而抑制细胞凋亡,防止线粒体损伤,促进神经生长,抑制星形胶质细胞活性来发挥神经保护作用<sup>[5-6]</sup>。

本研究发现在视网膜缺血性动物模型中,芍药苷可以通过抑制 NLRP3 炎症小体发挥视网膜保护作用,为缺血性视网膜病变的治疗提供新的途径。

## 参考文献

- [1] Osborne NN, Casson RJ, Wood JP, et al. Retinal ischemia: mechanisms of damage and potential therapeutic strategies [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2004, 23 (1) : 91-147. DOI:10.1016/j.preteyeres.2003.12.001.
- [2] Baker ML, Hand PJ, Wang JJ, et al. Retinal signs and stroke: revisiting the link between the eye and brain [J]. *Stroke*, 2008, 39 (4) : 1371-1379. DOI:10.1161/STROKEAHA.107.496091.
- [3] Qi Y, Zhao M, Bai Y, et al. Retinal ischemia/reperfusion injury is mediated by Toll-like receptor 4 activation of NLRP3 inflammasomes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55 (9) : 5466-5475. DOI:10.1167/iovs.14-14380.
- [4] Chi W, Li F, Chen H, et al. Caspase-8 promotes NLRP1/NLRP3 inflammasome activation and IL-1 $\beta$  production in acute glaucoma [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111 (30) : 11181-11186. DOI:10.1073/pnas.1402819111.
- [5] Li CR, Zhou Z, Zhu D, et al. Protective effect of paeoniflorin on irradiation-induced cell damage involved in modulation of reactive oxygen species and the mitogen-activated protein kinases [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, 39 (2) : 426-438. DOI:10.1016/j.biocel.2006.09.011.
- [6] Liu HQ, Zhang WY, Luo XT, et al. Paeoniflorin attenuates neuroinflammation and dopaminergic neurodegeneration in the MPTP model of Parkinson's disease by activation of adenosine A1 receptor [J]. *Br J Pharmacol*, 2006, 148 (3) : 314-325. DOI:10.1038/sj.bjp.0706732.
- [7] Yu J, Xiao Z, Zhao R, et al. Paeoniflorin suppressed IL-22 via p38 MAPK pathway and exerts anti-psoriatic effect [J]. *Life Sci*, 2017, 180 : 17-22. DOI:10.1016/j.lfs.2017.04.019.
- [8] Ma Z, Chu L, Liu H, et al. Beneficial effects of paeoniflorin on non-alcoholic fatty liver disease induced by high-fat diet in rats [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 : 44819. DOI:10.1038/srep44819.
- [9] Wankun X, Wenzhen Y, Min Z, et al. Protective effect of paeoniflorin against oxidative stress in human retinal pigment epithelium *in vitro* [J]. *Mol Vis*, 2011, 17 : 3512-3522.
- [10] Bai Y, Xu J, Brahimi F, et al. An agonistic TrkB mAb causes sustained TrkB activation, delays RGC death, and protects the retinal structure in optic nerve axotomy and in glaucoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51 (9) : 4722-4731. DOI:10.1167/iovs.09-5032.
- [11] Qi Y, Chen L, Zhang L, et al. Crocin prevents retinal ischaemia/reperfusion injury-induced apoptosis in retinal ganglion cells through the PI3K/AKT signalling pathway [J]. *Exp Eye Res*, 2013, 107 : 44-51. DOI:10.1016/j.exer.2012.11.011.
- [12] Cuenca N, Fernández-Sánchez L, Campello L, et al. Cellular responses following retinal injuries and therapeutic approaches for neurodegenerative diseases [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2014, 43 : 17-75. DOI:10.1016/j.preteyeres.2014.07.001.
- [13] Galli SJ, Grimbaldston M, Tsai M. Immunomodulatory mast cells: negative, as well as positive, regulators of immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8 (6) : 478-486. DOI:10.1038/nri2327.
- [14] Coggins M, Rosenzweig A. The fire within: cardiac inflammatory signaling in health and disease [J]. *Circ Res*, 2012, 110 (1) : 116-125. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.111.243196.
- [15] Henao-Mejia J, Elinav E, Strowig T, et al. Inflammasomes: far beyond inflammation [J]. *Nat Immunol*, 2012, 13 (4) : 321-324. DOI:10.1038/ni.2257.
- [16] Doyle SL, Campbell M, Ozaki E, et al. NLRP3 has a protective role in age-related macular degeneration through the induction of IL-18 by drusen components [J]. *Nat Med*, 2012, 18 (5) : 791-798. DOI:10.1038/nm.2717.
- [17] Franchi L, Muñoz-Planillo R, Núñez G. Sensing and reacting to microbes through the inflammasomes [J]. *Nat Immunol*, 2012, 13 (4) : 325-332. DOI:10.1038/ni.2231.
- [18] Conforti-Andreoni C, Ricciardi-Castagnoli P, Mortellaro A. The inflammasomes in health and disease: from genetics to molecular mechanisms of autoinflammation and beyond [J]. *Cell Mol Immunol*, 2011, 8 (2) : 135-145. DOI:10.1038/cmi.2010.81.
- [19] 王丽雯,袁昉,魏伟.重组人白细胞介素对大鼠外周血淋巴细胞功能的影响及芍药苷的作用 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2009, 25 (2) : 129-133. DOI:10.3969/j.issn.1001-6821.2009.02.008. Wang LW, Yuan F, Wei W. Effects of recombinant human interleukin-1 $\beta$  on functions of peripheral blood lymphocytes from human and the effects of Paeoniflorin [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2009, 25 (2) : 129-133. DOI:10.3969/j.issn.1001-6821.2009.02.008.

(收稿日期:2017-12-11 修回日期:2018-11-08)

(本文编辑:张宇)