

肿瘤坏死因子- α 对细胞生存状态的调控及其与眼科疾病的关系

高文娜 综述 杨柳 审校

100034 北京大学第一医院眼科

通信作者:杨柳,Email:lucy02114@163.com

【摘要】 肿瘤坏死因子(TNF)- α 是炎症应答中的关键分子,对细胞的存活与死亡发挥着重要的调控作用。TNF- α 可能参与多种炎症性疾病的发病过程,抑制 TNF- α 可显著改善许多疾病的临床表现。本文介绍了 TNF- α 及其受体的结构、功能特点以及相互作用,阐述了 TNF- α 在不同生理状态下对细胞存活、凋亡与程序性坏死的调控机制,并结合最新的临床与基础研究结果,初步分析了 TNF- α 与眼科常见病变,如视网膜及角膜的炎症反应、脉络膜新生血管等之间的联系以及 TNF- α 单克隆抗体英夫利昔的临床应用和治疗效果,从而为未来眼科炎症疾病的治疗以及科学研究提供借鉴。

【关键字】 肿瘤坏死因子- α ; 凋亡; 程序性坏死; 眼科疾病; 英夫利昔

基金项目: 国家自然科学基金项目(81670841); 北京市自然科学基金项目(7172218)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.12.016

Regulation of TNF- α on cell survival conditions and its relationship with ophthalmological disorders

Gao Wenna, Yang Liu

Department of Ophthalmology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: Yang Liu, Email: lucy02114@163.com

[Abstract] Tumor necrosis factor- α (TNF- α) is a key molecule of the inflammatory response, and plays a significant role in regulating cell survival and death. Many studies demonstrate that TNF- α may be implicated in the pathogenesis of various inflammatory conditions. Inhibiting the activity of TNF- α can dramatically improve the manifestations of many diseases. This review introduced the structural and functional characters of TNF- α and its receptors, and then summarized the regulating mechanisms TNF- α on cell survival, apoptosis and necroptosis. Besides, combining with the newly achievements of clinical and fundamental researches, this review analyzed the connections between TNF- α and common disorders in ophthalmology, such as the inflammation of retina and cornea, choroidal neovascularization, and summarized the clinical application and efficacy of infliximab, TNF- α monoclonal antibody. This review may provide references for the treatment of inflammatory diseases in ophthalmology and scientific researches in the future.

[Key words] Tumor necrosis factor alpha; Apoptosis; Necroptosis; Ophthalmology diseases; Infliximab

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81670841); Beijing Municipal Natural Science Foundation (7172218)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.12.016

人肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 是一种主要由活化巨噬细胞合成的 II 型跨膜蛋白,其前体由 233 个氨基酸组成,其中包含一段由 76 个氨基酸残基组成的信号肽,相对分子质量为 26 000,并以三聚体的形式结合在细胞膜上^[1]。在 TNF- α 转化酶的作用下,膜结合型 TNF- α 的信号肽被切除,形成可溶的含有 157 个氨基酸残基的成熟 TNF- α (相对分子质量为 17 000),并被分泌到细胞外^[2],通过与肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNFR)1、TNFR2 结合发挥生物学作用。研究表明, TNF- α 可以调控细胞的增生、分化和死亡,并在炎症的诱导与维持中发挥重要作用^[3]。本文将主要从 TNF- α 与 TNFR1 的相互作用入手,详细阐述 TNF- α 对细胞生存状态

的调节机制,并进一步联系临床以及最近研究进展,对 TNF- α 与眼科常见疾病的联系进行初步探讨。

1 TNFR1 和 TNFR2 的结构与功能

与 TNF- α 类似, TNFR1、TNFR2 同样包括膜结合型和可溶型,且需要 TNF- α 转化酶的催化^[4]。TNFR1 与膜结合型、可溶型 TNF- α 均有高度的亲和力,而 TNFR2 仅对膜结合型 TNF- α 有较高的亲和力^[5]。2 者在胞外区均有 4 个同源的富含半胱氨酸的结构域(cysteine-rich domain, CRD),胞内区都缺乏内在酶活性,但结构不同。TNFR1 的胞内区有 1 个死亡结构域(death domain, DD),使其可以与含 DD 的分子如 TNFR1 和衔

接蛋白发生同型或异型紧密结合,而 TNFR2 则含有不同的蛋白质相互作用基序 TNF 相关因子 (TNF receptor associated factor, TRAF)^[6]。TNFR1 在多种细胞表面广泛表达,而 TNFR2 主要表达在免疫细胞和内皮细胞表面^[7]。

TNFR1 和 TNFR2 均可诱导出现快速而强烈的丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 依赖性和核转录因子 (nuclear transcription factor, NF)- κ B 依赖性的细胞应答。然而, TNFR1 还可以有效激活细胞的凋亡与程序性坏死, TNFR2 由于缺乏 DD 则没有这一功能。另外, TNFR1 参与触发细胞抗原、免疫反应以及炎症因子的释放等过程^[8-9], 当 *TNFR1* 基因被敲除时, 小鼠会表现出类似于缺乏 TNF- α 的症状, 如细菌易感性增加^[10]。TNFR2 则可调节机体对结核分枝杆菌的保护性免疫^[11], 且 *TNFR2* 基因缺陷型小鼠则发育正常或仅表现出对 TNF 诱导的细胞毒性的轻微抵抗^[12]。因此, 在 TNF- α 信号通路中, TNFR1 被认为发挥着主要的作用, 而 TNFR2 可能起到增强 TNFR1 应答的作用^[7]。

2 TNF- α 介导的细胞存活或死亡

细胞死亡一直被认为是炎症组织的主要病理特点, 但近年来, 细胞死亡被认为是免疫应答的继发性结果。大量研究表明, 细胞死亡也可以作为炎症的有力启动因子^[13-14]。由受损细胞释放的大量损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs) 可引发炎症应答^[14]。由活化的小胶质细胞释放的过量炎症细胞因子, 如 TNF- α 与 DAMPs 相作用, 可诱导细胞出现死亡, 形成恶性循环。

TNF 三聚体与 TNFR1 相结合后, 可引起 TNFR1 的三聚体化, 进而促进受体近端信号复合物的形成, 通过 NF- κ B 途径、凋亡途径、程序性坏死这 3 条通路介导细胞存活或死亡 (图 1)。

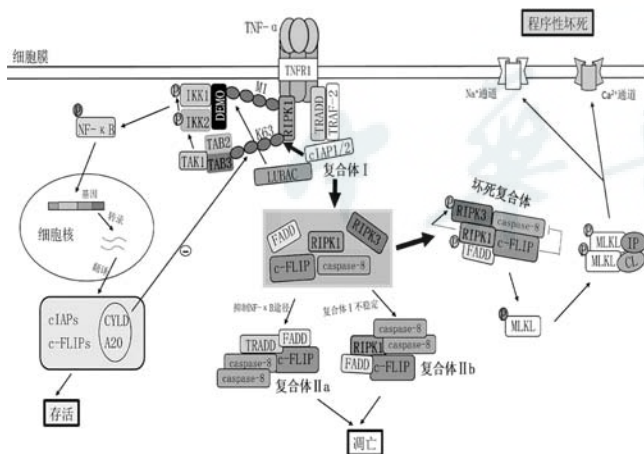


图 1 TNF- α 与 TNFR1 相互作用的信号通路 p: 磷酸化; IP: 磷酸肌醇; CL: 心磷脂; TNF: 肿瘤坏死因子; TNFR: 肿瘤坏死因子受体; NF: 核转录因子; IKK: NF- κ B 抑制剂激酶; TRADD: 肿瘤坏死因子受体 1 相关死亡蛋白; TRAF: TNF 相关因子; RIPK1: 受体相互作用蛋白激酶; TAK1: 转化生长因子 β 激活激酶 1; TAB: TAK1 结合蛋白; cIAP: 泛素化连接酶细胞凋亡抑制蛋白; LUBAC: 线性泛素组装复合体; c-FLIP: Fas 结合蛋白白介素-1 β 转换酶抑制蛋白; FADD: Fas 相关死亡结构域; MLKL: 混合系列蛋白激酶样结构域; CYLD: 肿瘤抑制因子; NEMO: NF- κ B 必需调节蛋白

2.1 NF- κ B 途径

肿瘤坏死因子受体 1 相关死亡蛋白 (TNFR1 associated death domain protein, TRADD) 与受体相互作用蛋白激酶 1 (receptor interacting protein kinase 1, RIPK1) 通过 DD 之间的同型相互作用被迅速招募至激活的 TNFR1 胞质尾区。TRADD 通过其 TRAF 结构域招募 TRAF2, 继而 TRAF2 与泛素化连接酶细胞凋亡抑制蛋白 1 和 2 (cellular inhibitors of apoptosis 1 and 2, cIAP1/2) 相结合, 共同构成复合体 I^[15]。

cIAP1/2 通过对 RIPK1 第 63 位氨基酸赖氨酸 (K63) 进行泛素化, 形成 K63 位的泛素化链^[16-17]。复合体 I 蛋白依赖于 cIAP1/2 的泛素化修饰作用, 可促进由 HOIP、HOIL-1 和 Sharpin 亚基组成的线性泛素组装复合体 (linear ubiquitin assembly complex, LUBAC) 的形成, 而 LUBAC 又可泛素化修饰 RIPK1 的第 1 位氨基酸甲硫氨酸 (M1)^[16-17]。cIAP1^{-/-}cIAP2^{-/-} 成纤维细胞不能进行 RIPK1 泛素化, 表现为 NF- κ B 难以激活以及细胞死亡增加, 表明 RIPK1 的泛素化在 TNF 信号通路 NF- κ B 的激活过程中发挥着重要作用^[18]。这些泛素化事件为下游信号中的 NF- κ B 抑制剂激酶 (the inhibitor of NF- κ B kinase, IKK) 复合体和由转化生长因子 β 激活激酶 1 (transforming growth factor- β -activated kinase, TAK1)、TAK1 结合蛋白 2/3 (TAK1 binding protein 2 or 3, TAB2/3) 构成的 TAK1/TAB2/3 复合体之间的相互作用提供了反应平台。其中, IKK 复合体通过 NF- κ B 必需调节蛋白 (NF- κ B essential modulator, NEMO) 的 UBA1 结构域与 M1 位的线性泛素化链相结合, 进而与复合体 I 发生作用。而 TAK1/TAB2/3 复合体则通过 TAB2/3 与 K63 位的泛素化链相结合。当 IKK 复合体与 TAK1/TAB2/3 复合体在空间上相接近时, TAK1 可将 IKK2 磷酸化, 并引起 IKK 复合体的自磷酸化, 从而激活 NF- κ B^[16-17]。

活化的 NF- κ B 移位至细胞核, 在诱导促存活基因的表达之外, 还可以促进肿瘤抑制因子 (tumor suppressor, CYLD) 和 A20 的转录表达, 从而发挥负反馈调节的作用^[19]。

2.2 凋亡途径

通常, 在大部分细胞中, TNF 并不能诱导细胞死亡。然而, 使用 NF- κ B 途径基因的转录抑制剂 (如放线菌素 D) 或者是翻译抑制剂 (如放线酮) 可使细胞易于发生 TNF 诱导的凋亡^[20-21]。同样地, 当复合体 I 结构不稳定, 如 RIPK1 被 A20 去泛素化^[22], 使用天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶激活物 (second mitochondria derived activator of caspases) 类似物促使 cIAP1/2 快速降解^[17] 等, 均可发生 TNF 诱导的细胞凋亡。此时, TRADD 和 RIPK1 移位至胞质中, 招募胞质中的 Fas 相关死亡结构域 (Fas related death domains, FADD)、caspase-8、Fas 结合蛋白样白介素-1 β 转换酶抑制蛋白 (cellular FADD-like interleukin-1- β converting enzyme inhibitory protein, c-FLIP) 以及 RIPK3 等, 形成 2 种形式的复合体 II: 在因 NF- κ B 途径被抑制而激活的凋亡过程中需要 TRADD 参与, 此时的复合体 II 被称为复合体 IIa; 因复合体 I 结构不稳定而诱导出现的凋亡过程中需通过 RIPK1 招募 FADD 和 caspase-8, 形成复合体 IIb^[17, 23-24]。当 caspase-8 发生二聚体化时, 诱导复合体 II 发生

构象改变而转化成激活状态^[25], caspase-8 通过蛋白水解作用进行自我活化, 继而激活 caspase-3、caspase-7 等下游信号分子^[26], 从而诱导细胞凋亡。由此可见, caspase-8 在凋亡途径的激活过程中发挥重要作用。

含 DD 的 c-FLIP 在结构上类似 caspase-8, 但不具有酶活性, 可对 caspase-8 的激活发挥调控作用^[27]。

2.3 程序性坏死

当 caspase-8 的活性被抑制或者不能被充分激活时, TNFR1 可通过程序性坏死来诱导细胞发生死亡^[28]。与不受调控的偶发的细胞死亡不同, 程序性坏死可由受体相互作用蛋白激酶 1 (receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1)、RIPK3 以及混合系列蛋白激酶样结构域 (mixed-lineage kinase domain-like protein, MLKL) 组成的经典的坏死复合体通过 TNF/TNFR 信号通路或者其他刺激因素触发^[29-30]。形态学上, 程序性坏死的细胞可表现为坏死细胞的一般形态 (细胞质和细胞器肿胀、细胞体积增大、胞膜完整性缺失等), 同时可出现核固缩、胞质半透明^[31] 以及严重的空泡化^[32] 等。

RIPK1 由一个 N 末端的丝氨酸/苏氨酸激酶结构域 (kinase domain, KD)、一个中间结构域 (intermediate domain, ID)、一个 RIP 同源结合基序 (RIP homotypic interaction motif, RHIM) 和一个 C 末端的 DD 组成^[33]。RIPK3 拥有一个与 RIPK1 具有同源性的 KD, 但没有 DD^[34], C 末端的 RHIM 结构域使其可以直接结合并磷酸化处于激活状态的 RIPK1, 并发生自磷酸化^[16-17, 35]。磷酸化的 RIPK3 招募并磷酸化 MLKL 激酶结构域中第 357 位苏氨酸和第 358 位丝氨酸 (T357/S358), 磷酸化的 MLKL 从单体状态向寡聚体状态转化, 继而结合磷酸肌醇和心磷脂, 整个复合体从细胞质转移到细胞膜和细胞器膜上, 并打开膜性结构上的 Ca^{2+} 、 Na^{+} 通道, 破坏细胞膜的完整性, 使细胞死亡^[36]。小分子化合物坏死稳定素 (necrostatin, Nec)-1 能够与 RIPK1 的衔接位点相结合, 有效抑制 RIPK1 的磷酸化, 稳定 RIPK1 非活化状态的构象, 从而有效抑制 TNF- α 诱导的坏死复合体的形成, 甚至可以使细胞从程序性坏死逆转向凋亡^[32, 37]。

在许多神经系统疾病中, TNF- α 仅仅为 TNF- α -TNFR1-RIPK1-RIPK3-MLKL 信号通路中的经典启动因素^[38-39]。在一些病毒性感染中, 如日本脑炎病毒^[40]、甲型流感病毒^[41]、单纯疱疹病毒^[42] 等, 病毒本身和一些死亡细胞因子如 TNF 也可激活程序性坏死。

3 TNF- α 与眼科常见疾病的相关性

3.1 TNF- α 促进视网膜炎症的发生和发展

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 为黄斑区结构的衰老性改变, 主要表现为视网膜色素上皮层 (retinal pigment epithelial, RPE) 细胞对光感受器细胞外节膜盘吞噬消化能力的下降, 使得未被完全消化的膜盘残余小体滞留于基底细胞原浆中, 并向细胞外排出, 沉积于 Bruch 膜, 形成玻璃膜疣。AMD 发病机制复杂, 其中 Wnt/ β -链蛋白信号通路发挥着重要的致病作用。Wnt5a 可以通过拮抗 Wnt 配体 Wnt3a 的作用, 降低血管内皮生长因子 (vascular endothelial

growth factor, VEGF)、TNF- α 和 NF- κ B 等的表达水平, 抑制人 RPE 中 Wnt 信号通路的致病作用, 从而在 AMD 的治疗中表现出广泛的应用前景^[43]。

在内毒素诱导的兔视网膜炎症中, 眼组织 TNF- α 的含量明显升高^[44]。Kamoshita 等^[45] 在脂多糖诱导小鼠视网膜炎症模型中发现, TNF- α mRNA 表达升高, 同时视锥细胞系统受到抑制, 而当激活细胞内 AMP 依赖的蛋白激酶 (5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 通路后, TNF- α mRNA 表达降低, 视锥细胞系统的受抑制程度也得到相应地改善。当使用番茄红素缓解视网膜炎症症状, TNF- α 的表达量也明显降低^[46]。

视网膜脱离 (retinal detachment, RD) 指视网膜神经上皮层与色素上皮层的分离, 此时, 光感受器细胞由于缺血、缺氧而继发一系列炎症反应。阻断 RD 动物模型中的 TNF- α 信号通路可显著抑制光感受器细胞的变性^[47]。同样地, 应用 *tnf- α ^{-/-}*、*tnfr1^{-/-}*、*tnfr2^{-/-}* 基因缺陷型小鼠建立 RD 模型也可明显减轻光感受器细胞的变性^[48]。

3.2 TNF- α 促进角膜炎症的发生和发展

通常, 干眼病被认为属于炎症性疾病, 特征为眼表组织损害。Choi 等^[49] 研究以角膜糜烂的程度作为小鼠干眼模型的判断标准, 发现眼球局部使用 TNF- α 阻断剂可以减轻小鼠角膜的糜烂程度。Ma 等^[50] 采用皮下注射东莨菪碱诱导小鼠干眼模型的研究发现, 自噬水平的改变可调节眼表 TNF- α 等炎症因子的表达, 从而减轻角膜损伤程度^[50]。

在大鼠碱烧伤的角膜炎模型中, FK506 结合蛋白 (FK506 binding protein, FK506-BP) 可以降低 TNF- α 等炎症因子的表达水平, 有效缓解角膜炎症^[51]。类似地, Kim 等^[52] 使用含防腐剂苯扎氯铵的滴眼液处理小鼠眼表后发现, TNF- α 的含量与角膜细胞死亡的程度呈正相关。

3.3 TNF- α 促进小鼠脉络膜新生血管形成

激光诱导的小鼠脉络膜新生血管模型中, TNF- α 与 VEGF 的表达水平明显上升, 而当在小鼠玻璃体内注射抗体中和 TNF- α 后发现, 脉络膜新生血管面积减小, VEGF 的表达量也下降, 而增加 TNF- α 含量又可以提高 VEGF 的含量, 由此可初步推断 TNF- α 能够通过上调 RPE 层细胞中 VEGF 的表达水平来促进小鼠脉络膜新生血管生成^[53]。

3.4 TNF- α 与其他眼科疾病

高压诱导的青光眼体外模型表明, TNF- α 的表达水平明显提高^[54]。Passan 等^[55] 在对北印度人群 286 例青光眼患者进行基因测序研究发现, TNF- α 基因启动子区域中 c. -308G>A 和 c. -863C>A 突变与青光眼患病显著相关。结膜松弛症患者结膜组织及泪液中 TNF- α 等炎症因子表达增加^[56]。全反式视黄醛刺激损伤 661W 细胞时, 也可引起可溶性 TNF- α 表达量的增加^[57]。

3.5 TNF- α 或其受体增加与疾病的关系

炎症反应程度与 TNF- α 的含量并非总是保持一致。弓形虫视网膜脉络膜炎患者眼科检查结果显示, 患者体内循环血液中 TNF- α 和可溶性 TNFR1 (soluble TNFR1, sTNFR1) 的表达水平与正常人没有明显差别, 而 sTNFR2 较正常人明显升高, 但 3

者与眼部症状如玻璃体混浊的程度、活动性病灶的部位及大小等均无明显相关性^[58]。另外,尽管自身免疫性疾病 Graves 病与 Graves 眼病和体内炎症因子如 TNF- α 具有相关性,但目前并没有发现 Graves 眼病与 TNF- α 具有相关性^[59]。

4 抗 TNF- α 制剂——英夫利昔单抗在眼科疾病中的应用

TNF- α 的单克隆抗体英夫利昔可以抑制 TNF- α 的多重功能,现已成功应用于临床上一些眼部炎症性疾病,如白塞病、视网膜血管瘤等的治疗^[60]。Zmuda 等^[61]研究发现,在皮质类固醇治疗效果不佳的两例伏格特-小柳-原田综合征患者中,当给予英夫利昔单抗滴注治疗后,其视敏度和 OCT 检查结果均明显改善,且视网膜脱离在治疗后 1 个月完全复位,视敏度在 6 个月内恢复至正常水平。Theodossiadis 等^[62]对 3 例新生血管性 AMD 患者玻璃体内注射英夫利昔发现,患者最佳矫正视力改善,中心凹厚度变薄。

然而,在进行英夫利昔单抗治疗的大多数病人中,尚需进行反复注射以防疾病复发,这表明英夫利昔可以迅速改善眼部炎症性疾病的临床症状,但其疗效并非永久性的,还需要进行持续性治疗^[63]。另外,英夫利昔单抗的疗效也并非完全安全,Bousquet 等^[64]报道了伴有双眼前葡萄膜炎的幼年特发性关节炎患者在英夫利昔单抗治疗后,出现内脏的利什曼病,而另一个伴有左眼严重视网膜脱离的全葡萄膜炎患者在英夫利昔单抗治疗后,出现皮肤利什曼病。

综上所述,作为一种多效能的炎症细胞因子,TNF- α 主要通过 NF- κ B 通路、凋亡和程序性坏死 3 种方式对细胞的生存状态进行调控,从而在许多疾病的发生和发展中扮演重要作用。以 TNF- α 作为治疗靶点,有望缓解包括 AMD、RD 以及干眼症等在内的多种眼科疾病的临床表现,从而改善患者预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Brouckaert P, Libert C, Everaerd B, et al. Tumor necrosis factor, its receptors and the connection with interleukin 1 and interleukin 6 [J]. Immunobiology, 1993, 187 (3-5) : 317-329. DOI: 10. 1016/S0171-2985 (11) 80347-5.
- [2] Moss ML, Jin SL, Becherer JD, et al. Structural features and biochemical properties of TNF-alpha converting enzyme (TACE) [J]. J Neuroimmunol, 1997, 72 (2) : 127-129. DOI: 10. 1016/S0165-5728 (96) 00180-4.
- [3] Vandenabeele P, Declercq W, Beyaert R, et al. Two tumour necrosis factor receptors: structure and function [J]. Trends Cell Biol, 1995, 5 (10) : 392-399. DOI: 10. 1016/S0962-8924 (00) 89088-1.
- [4] Peschon JJ, Slack JL, Reddy P, et al. An essential role for ectodomain shedding in mammalian development [J]. Science, 1998, 282 (5392) : 1281-1284. DOI: 10. 1126/science. 282. 5392. 1281.
- [5] Grell M, Douni E, Wajant H, et al. The transmembrane form of tumor necrosis factor is the prime activating ligand of the 80 kDa tumor necrosis factor receptor [J]. Cell, 1995, 83 (5) : 793-802. DOI: 10. 1016/0092-8674 (95) 90192-2.
- [6] Sessler T, Healy S, Samali A, et al. Structural determinants of DISC function: new insights into death receptor-mediated apoptosis signalling [J]. Pharmacol Ther, 2013, 140 (2) : 186-199. DOI: 10. 1016/j. pharmthera. 2013. 06. 009.
- [7] Faustman D, Davis M. TNF receptor 2 pathway: drug target for autoimmune diseases [J]. Nat Rev Drug Discov, 2010, 9 (6) : 482-493. DOI: 10. 1038/nrd3030.
- [8] Di Genaro MS, Cargnelutti DE, Eliçabe JR, et al. Role of TNFRp55 in Yersinia enterocolitica O: 3-induced arthritis: triggering bacterial antigens and articular immune response [J]. Rheumatology (Oxford), 2007, 46 (4) : 590-596. DOI: 10. 1093/rheumatology/ke1348.
- [9] Eliçabe RJ, Arias JL, Rabinovich GA, et al. TNFRp55 modulates IL-6 and nitric oxide responses following Yersinia lipopolysaccharide stimulation in peritoneal macrophages [J]. Immunobiology, 2011, 216 (12) : 1322-1330. DOI: 10. 1016/j. imbio. 2011. 05. 009.
- [10] Pfeffer K, Matsuyama T, Kündig TM, et al. Mice deficient for the 55 kd tumor necrosis factor receptor are resistant to endotoxic shock, yet succumb to L. monocytogenes infection [J]. Cell, 1993, 73 (3) : 457-467. DOI: 10. 1016/0092-8674 (93) 90134-c.
- [11] Keeton R, Allie N, Dambuzza I, et al. Soluble TNFRp75 regulates host protective immunity against Mycobacterium tuberculosis [J]. J Clin Invest, 2014, 124 (4) : 1537-1551. DOI: 10. 1172/JCI45005.
- [12] Erickson SL, de Sauvage FJ, Kikly K, et al. Decreased sensitivity to tumour-necrosis factor but normal T-cell development in TNF receptor-2-deficient mice [J]. Nature, 1994, 372 (6506) : 560-563. DOI: 10. 1038/372560a0.
- [13] Newton K, Manning G. Necroptosis and inflammation [J]. Annu Rev Biochem, 2016, 85 (1) : 743-763. DOI: 10. 1146/annurev-biochem-060815-014830.
- [14] Wallach D, Kang TB, Dillon CP, et al. Programmed necrosis in inflammation: Toward identification of the effector molecules [J]. Science, 2016, 352 (6281) : aaf2154. DOI: 10. 1126/science. aaf2154.
- [15] Haas TL, Emmerich CH, Gerlach B, et al. Recruitment of the linear ubiquitin chain assembly complex stabilizes the TNF-R1 signaling complex and is required for TNF-mediated gene induction [J]. Mol Cell, 2009, 36 (5) : 831-844. DOI: 10. 1016/j. molcel. 2009. 10. 013.
- [16] Peltzer N, Darding M, Walczak H. Holding RIPK1 on the ubiquitin leash in TNFR1 signaling [J]. Trends Cell Biol, 2016, 26 (6) : 445-461. DOI: 10. 1016/j. tcb. 2016. 01. 006.
- [17] Varfolomeev E, Vucic D. Intracellular regulation of TNF activity in health and disease [J]. Cytokine, 2018, 101 : 26-32. DOI: 10. 1016/j. cyto. 2016. 08. 035.
- [18] de Almagro MC, Goncharov T, Newton K, et al. Cellular IAP proteins and LUBAC differentially regulate necrosome-associated RIP1 ubiquitination [J/OL]. Cell Death Dis, 2015, 6 (6) : e1800 [2019-01-11]. http://www. ncbi. nlm. nih. gov/pubmed/26111062. DOI: 10. 1038/cddis. 2015. 158.
- [19] Bikker R, Christmann M, Preuß K, et al. TNF phase III signalling in tolerant cells is tightly controlled by A20 and CYLD [J]. Cell Signal, 2017, 37 : 123-135. DOI: 10. 1016/j. cellsig. 2017. 06. 009.
- [20] Liu XF, Xiang L, Zhou Q, et al. Actinomycin D enhances killing of cancer cells by immunotoxin RG7787 through activation of the extrinsic pathway of apoptosis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113 (38) : 10666-10671. DOI: 10. 1073/pnas. 1611481113.
- [21] Babu D, Soenen SJ, Raemdonck K, et al. TNF- α /cycloheximide-induced oxidative stress and apoptosis in murine intestinal epithelial MODE-K cells [J]. Curr Pharm Des, 2012, 18 (28) : 4414-4425. DOI: 10. 2174/138161212802481291.
- [22] Yamaguchi N, Yamaguchi N. The seventh zinc finger motif of A20 is required for the suppression of TNF- α -induced apoptosis [J]. FEBS Lett, 2015, 589 (12) : 1369-1375. DOI: 10. 1016/j. febslet. 2015. 04. 022.
- [23] Ting AT, Bertrand M. More to life than NF- κ B in TNFR1 signaling [J]. Trends Immunol, 2016, 37 (8) : 535-545. DOI: 10. 1016/j. it. 2016. 06. 002.
- [24] Wang L, Du F, Wang X. TNF-alpha induces two distinct caspase-8 activation pathways [J]. Cell, 2008, 133 (4) : 693-703. DOI: 10. 1016/j. cell. 2008. 03. 036.
- [25] Murakami Y, Notomi S, Hisatomi T, et al. Photoreceptor cell death and rescue in retinal detachment and degenerations [J]. Prog Retin Eye Res, 2013, 37 : 114-140. DOI: 10. 1016/j. preteyerres. 2013. 08. 001.
- [26] Shalini S, Dorstyn L, Dawar S, et al. Old, new and emerging functions of caspases [J]. Cell Death Differ, 2015, 22 (4) : 526-539. DOI: 10. 1038/cdd. 2014. 216.
- [27] Tsuchiya Y, Nakabayashi O, Nakano H. FLIP the switch: regulation of apoptosis and necroptosis by cFLIP [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16 (12) : 30321-30341. DOI: 10. 3390/ijms161226232.
- [28] Ashkenazi A, Salvesen G. Regulated cell death: signaling and mechanisms [J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2014, 30 : 337-356. DOI: 10. 1146/annurev-cellbio-100913-013226.
- [29] Vanden Berghe T, Linkermann A, Jouan-Lanhouet S, et al. Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways

- [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(2): 135–147. DOI: 10.1038/nrm3737.
- [30] Del Re DP, Amgalan D, Linkermann A, et al. Fundamental mechanisms of regulated cell death and implications for heart disease [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(4): 1765–1817. DOI: 10.1152/physrev.00022.2018.
- [31] Degtrev A, Huang Z, Boyce M, et al. Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury [J]. *Nat Chem Biol*, 2005, 1(2): 112–119. DOI: 10.1038/nchembio711.
- [32] Han W, Xie J, Li L, et al. Necrostatin-1 reverts shikonin-induced necroptosis to apoptosis [J]. *Apoptosis*, 2009, 14(5): 674–686. DOI: 10.1007/s10495-009-0334-x.
- [33] Festjens N, Vanden Berghe T, Cornelis S, et al. RIP1, a kinase on the crossroads of a cell's decision to live or die [J]. *Cell Death Differ*, 2007, 14(3): 400–410. DOI: 10.1038/sj.cdd.4402085.
- [34] Zhang DW, Shao J, Lin J, et al. RIP3, an energy metabolism regulator that switches TNF-induced cell death from apoptosis to necrosis [J]. *Science*, 2009, 325(5938): 332–336. DOI: 10.1126/science.1172308.
- [35] Chan FK, Luz NF, Moriawaki K. Programmed necrosis in the cross talk of cell death and inflammation [J]. *Annu Rev Immunol*, 2015, 33: 79–106. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032414-112248.
- [36] Zhang J, Yang Y, He W, et al. Necrosome core machinery: MLKL [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(11–12): 2153–2163. DOI: 10.1007/s00018-016-2190-5.
- [37] Xie T, Peng W, Liu Y, et al. Structural basis of RIP1 inhibition by necrostatins [J]. *Structure*, 2013, 21(3): 493–499. DOI: 10.1016/j.str.2013.01.016.
- [38] Wang H, Sun L, Su L, et al. Mixed lineage kinase domain-like protein MLKL causes necrotic membrane disruption upon phosphorylation by RIP3 [J]. *Mol Cell*, 2014, 54(1): 133–146. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.03.003.
- [39] Cai Z, Jitkaew S, Zhao J, et al. Plasma membrane translocation of trimerized MLKL protein is required for TNF-induced necroptosis [J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(1): 55–65. DOI: 10.1038/ncb2883.
- [40] Bian P, Zheng X, Wei L, et al. MLKL mediated necroptosis accelerates JEV-induced neuroinflammation in mice [J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 303. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00303.
- [41] Kuriakose T, Man SM, Malireddi RK, et al. ZBP1/DAI is an innate sensor of influenza virus triggering the NLRP3 inflammasome and programmed cell death pathways [J]. *Sci Immunol*, 2016, 1(2) DOI: 10.1126/sciimmunol.aag2045.
- [42] Huang Z, Wu SQ, Liang Y, et al. RIP1/RIP3 binding to HSV-1 ICP6 initiates necroptosis to restrict virus propagation in mice [J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(2): 229–242. DOI: 10.1016/j.chom.2015.01.002.
- [43] Kim JH, Park S, Chung H, et al. Wnt5a attenuates the pathogenic effects of the Wnt/ β -catenin pathway in human retinal pigment epithelial cells via down-regulating β -catenin and Snail [J]. *BMB Rep*, 2015, 48(9): 525–530.
- [44] Ortencio KP, Renzo R, Sobrinho B AA, et al. Effects of morphine on the expression of cytokines and inflammatory mediators in a rabbit model of endotoxin-induced experimental uveitis [J]. *Arq Bras Oftalmol*, 2015, 78(6): 371–375. DOI: 10.5935/0004-2749.20150098.
- [45] Kamoshita M, Fujinami K, Toda E, et al. Neuroprotective effect of activated 5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase on cone system function during retinal inflammation [J]. *BMC Neurosci*, 2016, 17(1): 32. DOI: 10.1186/s12868-016-0268-5.
- [46] Göncü T, Oğuz E, Sezen H, et al. Anti-inflammatory effect of lycopene on endotoxin-induced uveitis in rats [J]. *Arq Bras Oftalmol*, 2016, 79(6): 357–362. DOI: 10.5935/0004-2749.20160102.
- [47] Xie J, Zhu R, Peng Y, et al. Tumor necrosis factor- α regulates photoreceptor cell autophagy after retinal detachment [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 17108. DOI: 10.1038/s41598-017-17400-3.
- [48] Nakazawa T, Kayama M, Ryu M, et al. Tumor necrosis factor- α mediates photoreceptor death in a rodent model of retinal detachment [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(3): 1384–1391. DOI: 10.1167/iovs.10-6509.
- [49] Choi W, Noh H, Yeo A, et al. The effect of TNF- α blocker HL036337 and its best concentration to inhibit dry eye inflammation [J]. *Korean J Ophthalmol*, 2016, 30(4): 302–308. DOI: 10.3341/kjo.2016.30.4.302.
- [50] Ma S, Yu Z, Feng S, et al. Corneal autophagy and ocular surface inflammation: A new perspective in dry eye [J]. *Exp Eye Res*, 2019, 184: 126–134. DOI: 10.1016/j.exer.2019.04.023.
- [51] Kim DW, Lee SH, Shin MJ, et al. PEP-1-FK506BP inhibits alkali burn-induced corneal inflammation on the rat model of corneal alkali injury [J]. *BMB Rep*, 2015, 48(11): 618–623. DOI: 10.5483/bmbrep.2015.48.11.041.
- [52] Kim JH, Kim EJ, Kim YH, et al. *In vivo* effects of preservative-free and preserved prostaglandin analogs: Mouse Ocular Surface Study [J]. *Korean J Ophthalmol*, 2015, 29(4): 270–279. DOI: 10.3341/kjo.2015.29.4.270.
- [53] Wang H, Han X, Wittchen ES, et al. TNF- α mediates choroidal neovascularization by upregulating VEGF expression in RPE through ROS-dependent β -catenin activation [J]. *Mol Vis*, 2016, 22: 116–128.
- [54] Böhm MR, Schallenberg M, Brockhaus K, et al. The pro-inflammatory role of high-mobility group box 1 protein (HMGB-1) in photoreceptors and retinal explants exposed to elevated pressure [J]. *Lab Invest*, 2016, 96(4): 409–427. DOI: 10.1038/labinvest.2015.156.
- [55] Passan S, Goyal S, Bhat MA, et al. Association of TNF- α gene alterations (c.-238G>A, c.-308G>A, c.-857C>T, c.-863C>A) with primary glaucoma in north Indian cohort [J]. *Gene*, 2019, 709: 25–35. DOI: 10.1016/j.gene.2019.05.035.
- [56] 柯梅青, 张兴儒, 周桂贞, 等. 肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1β 在结膜松弛症发病中的炎症机制及意义 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2017, 35(4): 325–331. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.04.009.
- Ke QM, Zhang XR, Zhou GZ, et al. Inflammatory mechanism and significance of tumor necrosis factor- α and interleukin- 1β in pathogenesis of conjunctivochalasis [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2017, 35(4): 325–331. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.04.009.
- [57] Lee M, Li S, Sato K, et al. Interphotoreceptor retinoid-binding protein mitigates cellular oxidative stress and mitochondrial dysfunction induced by all-trans-retinal [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(4): 1553–1562. DOI: 10.1167/iovs.15-18551.
- [58] Bessa TF, Cordeiro CA, Gonçalves RM, et al. Increased serum levels of soluble tumor necrosis factor receptor-2 (sTNFR2) in patients with active toxoplasmic retinochoroiditis [J]. *Braz J Infect Dis*, 2012, 16(6): 540–544. DOI: 10.1016/j.bjid.2012.07.009.
- [59] Niyazoglu M, Baykara O, Koc A, et al. Association of PARP-1, NF- κ B, NF- κ BIA and IL-6, IL- 1β and TNF- α with Graves disease and Graves ophthalmopathy [J]. *Gene*, 2014, 547(2): 226–232. DOI: 10.1016/j.gene.2014.06.038.
- [60] Japiassú RM, Brasil OF, Cunha AL, et al. Regression of vasoproliferative tumor with systemic infliximab [J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 2008, 39(4): 348–349. DOI: 10.3928/15428877-20080701-09.
- [61] Zmuda M, Tiev KP, Knoeri J, et al. Successful use of infliximab therapy in sight-threatening corticosteroid-resistant Vogt-Koyanagi-Harada disease [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2013, 21(4): 310–316. DOI: 10.3109/09273948.2013.775312.
- [62] Theodossiadis PG, Liarakos VS, Sfikakis PP, et al. Intravitreal administration of the anti-tumor necrosis factor agent infliximab for neovascular age-related macular degeneration [J]. *Am J Ophthalmol*, 2009, 147(5): 825–830. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.12.004.
- [63] Al-Rayes H, Al-Swailem R, Al-Balawi M, et al. Safety and efficacy of infliximab therapy in active behcet's uveitis: an open-label trial [J]. *Rheumatol Int*, 2008, 29(1): 53–57. DOI: 10.1007/s00296-008-0606-8.
- [64] Bousquet E, Mura F, Villain M, et al. Infectious complications in patients treated with anti-TNF- α : two cases of leishmaniasis [J]. *J Fr Ophtalmol*, 2012, 35(9): 695–699. DOI: 10.1016/j.jfo.2012.06.007.

(收稿日期:2019-02-12 修回日期:2019-11-10)

(本文编辑:张宇)