

· 综 述 ·

NLRP3 炎症小体与眼部疾病

张聿剑 综述 季敏 管怀进 审校

南通大学附属医院眼科研究所 226001

通信作者:管怀进,Email:guanhjeye@163.com

【摘要】 核苷酸结合寡聚结构域样受体家族含吡啶结构域蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体是一种细胞内多种蛋白质组成的大分子蛋白复合体,其形成可导致炎性天冬氨酸特异性的半胱氨酸蛋白酶自我剪切,后者激活体内促炎因子,引起宿主体内一系列炎症反应。NLRP3 炎症小体的激活方式多样,参与并调控了干眼、青光眼、年龄相关性黄斑变性等炎症相关眼部疾病。本文就 NLRP3 炎症小体及其相关分子基因突变或相关蛋白活性异常在眼科相关疾病中发生及发展的机制进行综述,以期对今后眼部相关疾病发生和发展的研究带来启发。

【关键词】 炎症小体;干眼;青光眼;年龄相关性黄斑变性;糖尿病视网膜病变

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81670852)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200325-00203

NLRP3 inflammasome and eye diseases

Zhang Yujian, Ji Min, Guan Huaijin

Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, China

Corresponding author: Guan Huaijin, Email: guanhjeye@163.com

【Abstract】 Nucleotide binding oligomerization domain-like receptor family pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammasome is a set of intracellular protein complexes. NLRP3 inflammasome can trigger the activation of caspase-1 and contribute to the maturation of interleukin, and finally result in a series of inflammation responses in host. Inflammasomes are activated in a variety of cases, including multiple inflammation-related eye diseases, such as xerophthalmia, glaucoma, age-related macular degeneration and so on. This article aimed to interpret the effect and mechanism of the activation of NLRP3 inflammasome, and reviewed how the mutation of gene or the structure disturbance of protein related to NLRP3 inflammasome affects the occurrence and development of inflammation-related eye diseases.

【Key words】 Inflammasomes; Exophthalmia; Glaucoma; Age-related macular degeneration; Diabetic retinopathy

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81670852)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200325-00203

炎症小体是存在于细胞内的一类多蛋白复合物,主要由识别炎症的受体平台蛋白、适配器蛋白和效应蛋白组成。炎症小体作为机体对内外源危险信号的应答平台,促进机体固有免疫应答和获得性的免疫应答,以防御感染、维护机体内稳态^[1]。研究发现,炎症小体含一种核苷酸结合寡聚结构域样受体家族含吡啶结构域蛋白 3 (nucleotide binding oligomerization domain-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 家族蛋白或黑色素瘤缺乏因子样受体家族蛋白 (absent in melanoma-like receptor, ALR)、凋亡相关点状蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing CARD, ASC) 和半胱氨酸蛋白酶 1 (caspase-1)^[2]。NLR 家族中 NLRP1、NLRP3、NLRC4、NLRP6、NLRP7 和 NLRP12 分子可形成炎症小体;ALR 家族中 AIM2 分子和干扰素诱导蛋白 16 (interferon induced protein 16, IFI16) 分子可形成炎症小体^[3] (图 1)。NLRP3 在炎症小体与眼部疾病的发生和发展关系的研究中较广泛。就 NLRP3 炎症小体与眼部疾病进行综述。

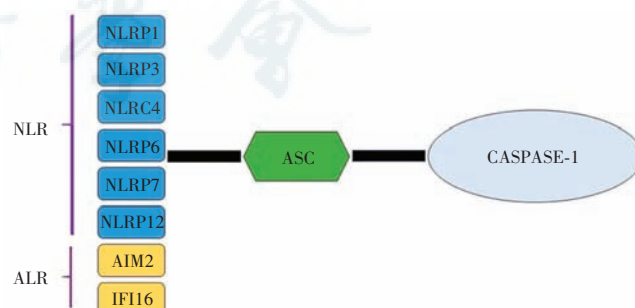


图 1 炎症小体的组成 NLR:核苷酸结合寡聚结构域样受体;ALR:AIM2 样受体家族蛋白;NLRP:核苷酸结合寡聚结构域样受体家族含吡啶结构域蛋白;AIM2:黑色素瘤缺乏因子 2;IFI16:干扰素诱导蛋白 16;ASC:凋亡相关点状蛋白;Caspase-1:半胱氨酸蛋白酶 1

Figure 1 Brief architecture of inflammasomes components NLR: nucleotide binding oligomerization domain-like receptor; ALR: AIM2-Like receptor; NLRP: nucleotide binding oligomerization domain-like receptor family pyrin domain containing; AIM2: absent in melanoma 2; IFI16: interferon-induced protein 16; ASC: apoptosis-associated speck-like protein containing CARD

1 NLRP3 炎症小体的结构

目前, NLRP3 炎症小体研究较广泛, 其识别炎症的受体平台蛋白为 NLRP3, 适配器蛋白为 ASC, 效应蛋白为 caspase-1^[4]。炎症受体平台 NLRP3 由氨基端的热蛋白结构域 (pyrin domain, PYD)、核苷酸结合寡聚化结构域 (nucleo-tide-binding and oligomerization domain, NACHT) 和羧基端的富含亮氨酸重复结构域 (leucine-rich repeat, LRR) 组成。NLRP3 被激活后, 下游半胱氨酸蛋白酶 1 前体 (pro-caspase-1) 进行自我剪切, 促进炎症发生。适配器蛋白 ASC 由 PYD 结构域和 caspase 募集域组成, 是炎症复合体中重要的接头分子蛋白^[5]。ASC 的作用包括: (1) 通过 PYD 连接上游的 NLRP3; (2) 通过 CARD 结构域连接下游的 pro-caspase-1^[6-7]。研究发现, 在宿主防御结核杆菌感染的肉芽肿形成过程中 NLRP3 炎症小体中起主要作用的是 ASC, 而不是 NLRP3 和 caspase-1^[8]。在抗原递呈细胞 (antigen-presenting cell, APC) 中, ASC 通过激活一种与中性粒细胞的趋化有关的蛋白 (dedicator of cytokinesis2, Dock-2) 来特异性激活小分子 G 蛋白 Rac 和肌动蛋白的寡聚来调控 APC 的递呈作用。APC 递呈作用的丧失导致 ASC 敲除型小鼠中抗原特异性的淋巴细胞未被激活, 减少了抗原特异性抗体的产生, 同时相应的炎症反应也有所减弱^[9]。除了激活 caspase-1, ASC 已知可以激活核调节因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 后接着激活 caspase-8, 导致细胞凋亡^[10]。

效应蛋白 caspase-1 主要由半胱氨酸蛋白酶募集域构成, 该区能够和其他携带 CARD 区的蛋白结合, 与之相连的 P20 小亚基以及 P10 小亚基是其发挥活性的重要区域^[11]。上游蛋白激活作为效应蛋白的 pro-caspase-1 后, 通过自我剪切作用生成有活性的 p20 和 p10 亚单位, 形成 caspase-1 p10/p20 四聚体。成熟的 caspase-1 将进一步切割炎症因子前体, 如 pro-白介素 (interleukin, IL) 和 pro-IL-18 来生成 IL-1 β 和 IL-18 等有生物活性的促炎因子, 并促使细胞分泌炎症因子至细胞外发挥炎症作用^[12] (图 2)。

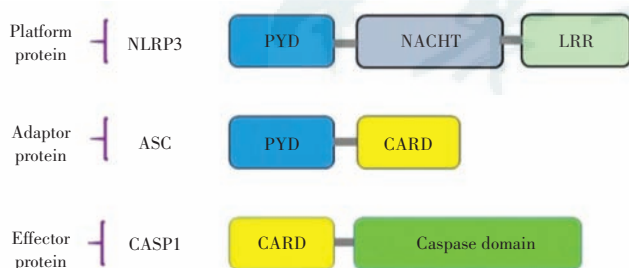


图 2 NLRP3 炎症小体的主要组成 Platform protein: 受体平台蛋白; Adaptor protein: 适配器蛋白; Effector protein: 效应蛋白; PYD: 热蛋白结构域; NACHT: 核苷酸结合寡聚化结构域; LRR: 羧基端的富含亮氨酸重复结构域; CARD: 半胱氨酸蛋白酶募集域

Figure 2 Domain architecture of NLRP3 inflammasome components PYD: pyrin domain; NACHT: nucleotide-binding and oligomerization domain; LRR: leucine-rich repeat; CARD: caspase recruitment domain containing protein

2 NLRP3 炎症小体的激活

NLRP3 炎症小体有多种激活途径, 在炎症相关眼病中至关重要。目前, NLRP3 炎症小体激活包括 2 个步骤: (1) pro-IL-1 β 、NLRP3 等免疫组份的表达水平增高, 导致慢性炎症的产生及发展。该步骤在免疫应答中是重要的限速步骤; (2) 免疫组份装配并且激活下游的 caspase-1, 促使炎症因子 IL-1 β 和 IL-18 的成熟及释放^[13]。

目前, 可知的 NLRP3 炎症小体激动因素包括: (1) ATP: ATP 通过激活细胞表面门控通道 P2X7 受体, 引起钾离子 K⁺ 外流, 并且招募半通道蛋白在细胞膜上形成孔隙, 从而使 NLRP3 激活剂进入细胞内激活 NLRP3 炎症小体^[14]; (2) 微晶体物质: 细胞通过吞噬胞外环境中的尿酸盐、铝和二氧化硅等晶体使溶酶体破坏, 进而导致组织损伤, 激活 NLRP3 炎症小体, 引起炎症反应^[15]; (3) 活性氧 (reactive oxygen species, ROS): 多种病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 或损伤相关的分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs) 均能刺激细胞产生 ROS, 细胞通过分泌或旁分泌继而激活细胞内 NLRP3 炎症小体, 进行下一步炎症反应^[14, 16]。了解 NLRP3 炎症小体的激活步骤以及激动因素, 有助于在炎症发展的各个时期观察该炎症小体的作用。

3 NLRP3 炎症小体在眼部疾病中的研究

眼部炎症反应会导致视觉器官结构暂时甚至永久改变, 若不及时控制会引起视力下降, 甚至盲^[17]。NLRP3 炎症小体在炎症相关性眼部疾病中起重要作用^[18]。

3.1 NLRP3 炎症小体与眼表疾病

3.1.1 NLRP3 与干眼及翼状胬肉 泪膜渗透性增加可加重干眼患者的眼表炎症^[19]。Zheng 等^[20] 研究发现, 在 ROS 诱导的干眼细胞模型中, 与对照组相比, 沉默了 NLRP3 的细胞中 ASC、pro-caspase 和 pro-IL-1 β 的表达量显著降低, 上清液中 IL-1 β 的分泌也减少。Niu 等^[21] 研究发现, 在干眼患者的细胞学样本中 NLRP3、ASC、pro-caspase-1 和 pro-IL-1 β 表达显著增高, 泪液中 IL-1 β 和 IL-18 表达也相应增高。NLRP3 炎症小体相关组份升高可成为干眼的诊断依据, 阻断 NLRP3 炎症小体的激活可成为干眼治疗的新方向。翼状胬肉是外界刺激引起的慢性炎症。NLRP3 信号通路活化后, 其下游信号分子 Caspase-1、IL-1 β 、IL-18 在翼状在胬肉组织中异常高表达, 说明 NLRP3 炎症小体及相关信号通路可能在翼状胬肉进展中发挥作用^[22]。

3.1.2 NLRP3 炎症小体与病毒性角膜炎及角膜碱烧伤 角膜病是目前我国主要致盲性眼病之一。细胞因子在角膜免疫反应中扮演重要角色。单纯疱疹病毒性 (herpes simplex virus 1, HSV-1) 角膜炎可导致角膜基质损伤, 继而致盲。Fernanda 等^[23] 研究发现, 与对照组相比, NLRP3 基因敲除小鼠在 HSV-1 感染诱导后角膜基质炎发生得更早、更严重。在 HSV-1 感染诱导后, 与对照组相比, NLRP3 基因敲除小鼠角膜样本中细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 升高幅度较大^[23]。NLRP3 炎症小体的激活也许在 HSV-1 性角膜炎发展中起一定的保护作用, 体现了炎症

的双面性。Fang 等^[24]在角膜碱烧伤的小鼠模型中发现,阻断 NLRP3 炎症通路可降低 NLRP3 及其下游的 caspase-1、IL-1 β 表达,从而抑制炎症的发展。重视碱烧伤治疗后的抗炎治疗可更大程度地保留角膜功能。

3.2 NLRP3 炎症小体与白内障

白内障是全球首位致盲眼病。氧化应激是促进白内障发生及发展的重要因素^[25]。研究表明,随着 H₂O₂ 浓度的升高,人晶状体上皮细胞(human lens epithelial cells, HLECs)凋亡增加;其中 NLRP3、caspase-1 和 IL-1 β 表达逐渐增高并呈剂量依赖性,lncRNA-KCNQ10T1-miR-214-caspase-1 信号通路参与其反应。研究表明,HLECs 在培养过程中可产生 IL-6 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症因子^[26]。由于血-房水屏障被破坏,白内障囊外摘术后血清和部分炎症细胞进入前房,刺激成纤维细胞产生 IL-6 和 TNF- α 等细胞因子,说明其参与了术后炎症反应^[27]。飞秒激光辅助下白内障手术患者房水中 IL-1 β 、IL-6、前列腺素 2 (prostaglandin E₂, PGE₂) 较白内障超声乳化吸出术患者显著升高^[27]。研究发现,NLRP3 炎症小体在炎症因子的生成途径中扮演重要的角色。测定炎症因子的高低可预测术后炎症反应,评估白内障术式的安全性和有效性。

3.3 NLRP3 炎症小体与青光眼

青光眼是全球首位的不可逆性致盲眼病^[28]。青光眼表现为特征性视神经萎缩和视野缺损,病理性眼压增高是青光眼的主要危险因素。Farraj 等^[13]研究发现,与对照组相比,高眼压模型组大鼠视网膜中 IL-1 β 、NLRP3、caspase-1 和 ASC 等炎症小体的相关基因表达显著上升。Chi 等^[10]研究发现,在小鼠急性高眼压模型中 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 通过增加 caspase-8 表达来激活 NLRP1/NLRP3 和 caspase-1 炎症途径,增加 IL-1 β 的释放,导致视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)死亡。通过抑制 caspase-8 激活下调 NLRP1/NLRP3 表达可显著减少 RGCs 死亡,这为保护青光眼患者的视神经提供了新方法。

3.4 NLRP3 炎症小体与视网膜疾病

3.4.1 NLRP3 与糖尿病视网膜病变 糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病患者常见的并发症之一,已成为严重的致盲眼病。Yin 等^[29]研究发现,在链脲霉素(streptozotocin, STZ)诱导的 SD 雄性大鼠糖尿病模型中,视网膜 NLRP3、ASC、cleaved-caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 表达显著上调。Zhang 等^[30]研究发现,NLRP3 阻断剂 MCC950 可有效抑制高糖环境下视网膜内皮细胞(retinal endothelial cells, HRECs)紊乱。Hu 等^[31]研究发现,高糖环境下原代培养的 SD 大鼠 RGCs 中 NLRP3 及其下游的 IL-1 β 和 IL-18 表达明显升高。同时,通过 TAK-242 对其上游 TLR4 的抑制,可明显降低 NLRP3、IL-1 β 和 IL-18 的表达,减少 RGCs 凋亡。阻断 NLRP3 炎症小体激活可能抑制 DR 的发生和发展。

3.4.2 NLRP3 炎症小体与年龄相关性黄斑变性 年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)是中央区视网膜慢性进展性疾病,在临床上 AMD 分为干性与湿性^[32]。Christopher 等^[33]研究发现,在脂多糖诱导的神经炎症模型中视

网膜小胶质细胞激活人类视网膜色素上皮层细胞(human retinal pigment epithelium cells, ARPE-19)并诱导 NLRP3 表达升高;同时在 ARPE-19 中 IL-6、IL-8、IL-1 β 、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)和 CC 趋化因子配体 2[chemokine (C-C motif) ligand 2, CCL2]在转录水平上显著升高。研究发现,在原代 ARPE-19 中,IL-17A 可通过 NF- κ B 途径激活 NLRP3 炎症小体,导致 caspase-1 升高,诱导 IL-1 β 分泌释放;与对照组相比,实验组阻断了 caspase-1, IL-1 β 释放量明显降低^[34]。AMD 的形成和发展中过度曝光起重要作用^[35]。Hu 等^[36]研究发现,在蓝光诱导的小鼠视网膜慢性损伤模型中视网膜小胶质细胞的激活以及 NLRP3 的表达升高先于视网膜结构及其生理功能的损伤,表明 NLRP3 炎症小体在 AMD 的发生中发挥重大作用。

3.5 NLRP3 炎症小体与脉络膜新生血管

脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)系因视网膜色素上皮炎症,玻璃膜破裂或 RPE 代谢产物积聚诱发的视网膜血管病变。CNV 是许多视网膜疾病共同的病理变化。研究发现,玻璃体腔注射拉米夫定、齐多夫定、阿巴卡韦的野生型小鼠和 NLRP3 基因敲除小鼠的 CNV 显著得到抑制,在同样处理的 P2X7 基因敲除小鼠中则并没有此发现;但经过玻璃体腔注射 P2X7 受体抑制剂 A438079 的小鼠的 CNV 也得到显著抑制^[37]。在 CNV 的发生及发展中 NLRP3 炎症小体占据重要地位,但 P2X7 受体并不是其唯一的调控因素。这也印证了 NLRP3 炎症小体因为激动因素众多,其相关激活通路必定错综复杂,值得我们研究的地方很多。视网膜 RPE 层血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A) 高表达是 CNV 的高危信号。研究发现,与野生型相比, caspase-1/11 基因敲除小鼠以及 NLRP3 基因敲除小鼠的 CNV 较轻^[38]。

3.6 NLRP3 炎症小体与眼内结核

结核病是由结核杆菌引起的多脏器炎症改变,眼内结核可累及除晶状体外的眼部组织。Basu 等^[39]研究发现,视网膜下注射 ESAT-6 后,野生型小鼠 caspase-1 以及 NLRP3 炎症小体其他组份比 NLRP3 敲除型野生型小鼠上升得更多,同时野生型小鼠的视网膜色素变性比 NLRP3 基因敲除型小鼠范围更广。同时,人类眼结核组织切片 RPE 层中可观测到 NLRP3 的存在及 caspase-1 的激活。推测阻断 NLRP3 小体激活可有效遏制眼内结核进展。

4 小结

在动物模型及相关临床研究中可观察到炎症小体相关蛋白共同参与并调控多种眼部疾病的发生。今后应探究炎症小体的不同组份在眼部疾病中的具体作用机制,通过阻断其各组份的激活,阻止其发挥生物活性,以治疗相关眼部病变。

利益冲突 所有作者均声明不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Lamkanfi M, Dixit VM. Inflammasomes and their roles in health and disease[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2012, 28: 137-161. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-101011-155745.

- [2] Yerramothu P, Vijay AK, MDP W. Inflammasomes, the eye and anti-inflammasome therapy[J]. *Eye (Lond)*, 2018, 32(3): 491-505. DOI: 10.1038/eye.2017.241.
- [3] Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, et al. Inflammasomes in health and disease[J]. *Nature*, 2012, 481(7381): 278-286. DOI: 10.1038/nature10759.
- [4] Gaidt MM, Hornung V. The NLRP3 inflammasome renders cell death pro-inflammatory[J]. *J Mol Biol*, 2018, 430(2): 133-141. DOI: 10.1016/j.jmb.2017.11.013.
- [5] 胡艳玲, 刘佳佳. 凋亡相关斑点样蛋白 ASC 的研究进展[J]. *国际免疫学杂志*, 2008, 31(3): 171-175. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2008.03.005.
- [6] Hu YL, Liu JJ. Overview of progress in the studies on ASC[J]. *Int J Immunol*, 2008, 31(3): 171-175. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2008.03.005.
- [7] Srinivasula SM, Poyet JL, Razmara M, et al. The pyrin-card protein ASC is an activating adaptor for caspase-1[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(24): 21119-21122. DOI: 10.1074/jbc.C200179200.
- [8] Kanneganti TD, Lamkanfi M, Nunez G. Intracellular NOD-like receptors in host defense and disease[J]. *Immunology*, 2007, 27(4): 549-59. DOI: 10.1016/j.immuni.2007.10.002.
- [9] McElvania TE, Allen IC, Hulseberg PD, et al. Granuloma formation and host defense in chronic *Mycobacterium tuberculosis* infection requires PYCARD/ASC but not NLRP3 or caspase-1[J/OL]. *PLoS One*, 2010, 5(8): e12320 [2019-05-08]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0012320>. DOI: 10.1371/journal.pone.0012320.
- [10] Ippagunta SK, Malireddi RK, Shaw PJ, et al. The inflammasome adaptor ASC regulates the function of adaptive immune cells by controlling Dock2-mediated Rac activation and actin polymerization[J]. *Nature Immunology*, 2011, 12(10): 1010-1016. DOI: 10.1038/ni.2095.
- [11] Chi W, Li F, Chen H, et al. Caspase-8 promotes NLRP1/NLRP3 inflammasome activation and IL-1 production in acute glaucoma[J]. *PNAS*, 2014, 111(30): 11181-11186. DOI: 10.1073/pnas.1402819111.
- [12] Feng Q, Li P, Leung PC, et al. Caspase-1zeta, a new splice variant of the caspase-1 gene[J]. *Genomics*, 2004, 84(3): 587-591. DOI: 10.1016/j.ygeno.2004.06.005.
- [13] 高泽乾, 朱学亮, 张志东, 等. 病毒感染激活炎症小体的分子机制[J]. *畜牧兽医学报*, 2016, 47(11): 2167-2174. DOI: 10.11843/j.issn.0366-6964.2016.11.003.
- [14] Gao ZQ, Zhu XL, Zhang ZD, et al. The Mechanisms of inflammasomes activation by viral components[J]. *Acta Veter Et Zootech Sini*, 2016, 47(11): 2167-2174. DOI: 10.11843/j.issn.0366-6964.2016.11.003.
- [15] Albalawi F, Lu W, Beckel JM, et al. The P2X7 receptor primes IL-1 β and the NLRP3 inflammasome in astrocytes exposed to mechanical strain[J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 227 [2018-03-03]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2017.00227/full>. DOI: 10.3389/fncel.2017.00227.
- [16] Moreira-Souza ACA, Almeida-da-Silva CLC, 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: 1257-1263. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01257.
- [17] Rees F, Hui M, Doherty M. Optimizing current treatment of gout[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2014, 10(5): 271-283. DOI: 10.1038/nrrheum.2014.32.
- [18] Minutoli L, Puzzolo D, Rinaldi M, et al. ROS-mediated NLRP3 inflammasome activation in brain, heart, kidney, and testis ischemia/reperfusion injury[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 2183026 [2018-01-09]. <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2016/2183026/>. DOI: 10.1155/2016/2183026.
- [19] 赵堪兴, 杨培增. 眼科学(第8版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [20] 金鑫, 张红. 细胞焦亡与眼病[J]. *中华实验眼科杂志*, 2017, 35(12): 1130-1133. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.12.015.
- [21] Jin X, Zhang H. Pyroptosis and eye disease[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2017, 35(12): 1130-1133. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.12.015.
- [22] Lemp M A, Baudouin C, Baum J, et al. The definition and classification of dry eye disease[J]. *Ocul Surf*, 2007, 5(2): 75-92. DOI: 10.1016/S1542-0124(12)70081-2.
- [23] Zheng Q, Ren Y, Reinach PS, et al. Reactive oxygen species activated NLRP3 inflammasomes initiate inflammation in hyperosmolarity stressed human corneal epithelial cells and environment-induced dry eye patients[J]. *Exp Eye Res*, 2015, 134: 133-140. DOI: 10.1016/j.exer.2015.02.013.
- [24] Niu L, Zhang S, Wu J, et al. Upregulation of NLRP3 inflammasome in the tears and ocular surface of dry eye patients[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0126277 [2018-01-09]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0126277>. DOI: 10.1371/journal.pone.0126277.
- [25] 郭切, 李志远, 荆凡波. Nod 样受体蛋白-3(NLRP3)炎症小体在翼状胬肉中的表达[J]. *眼科新进展*, 2017, 37(2): 125-128. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2017.0033.
- [26] Guo Q, Li ZY, Jing FB. Expression of NOD-like receptor pyrin domain-3 (NLRP3) inflammasome in pterygium[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2017, 37(2): 125-128. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2017.0033.
- [27] Gimenez F, Bhela S, Dogra P, et al. The inflammasome NLRP3 plays a protective role against a viral immunopathological lesion[J]. *J Leuko Bio*, 2016, 99(5): 647-657. DOI: 10.1189/jlb.3HI0715-321R.
- [28] Fang B, Yangyan X, Mahira Z, et al. Inhibition of NLRP3 inflammasome pathway by butyrate improves corneal wound healing in corneal alkali burn[J]. *Int J Molec Sci*, 2017, 18(3): 562-569. DOI: 10.3390/ijms18030562.
- [29] 管怀进, 康丽华. 白内障表观遗传学研究的现状及进展[J]. *眼科新进展*, 2014, 34(7): 601-606. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2014.0166.
- [30] Guan HJ, Kang LH. Current situation and future development of epigenetic in cataract[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2014, 34(7): 601-606. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2014.0166.
- [31] Bian F, Qi H, Ma P, et al. An immunoprotective privilege of corneal epithelial stem cells against Th17 inflammatory stress by producing glial cell-derived neurotrophic factor[J]. *Stem Cells*, 2010, 28(12): 2172-2181. DOI: 10.1002/stem.539.
- [32] Wang L, Zhang Z, Koch DD, et al. Anterior chamber interleukin 1 β , interleukin 6 and prostaglandin E2 in patients undergoing femtosecond laser-assisted cataract surgery[J]. *Br J Ophthalmol*, 2010, 100(4): 579-582. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-307586.
- [33] 葛坚. 我国近五年青光眼临床与基础研究进展[J]. *中华眼科杂志*, 2005, 41(8): 710-716. DOI: 10.3760/j.issn.0412-4081.2005.08.018.
- [34] Ge J. Recent advances of clinical and basic studies in glaucoma in China in the last five years[J]. *Chin J Ophthalmol*, 2005, 41(8): 710-716. DOI: 10.3760/j.issn.0412-4081.2005.08.018.
- [35] Yin Y, Chen F, Wang W, et al. Resolvin D1 inhibits inflammatory response in STZ-induced diabetic retinopathy rats: Possible involvement of NLRP3 inflammasome and NF- κ B signaling pathway[J]. *Mol Vis*, 2017, 23: 242-250.
- [36] Yuan J, Mo B, Ma Z, et al. Safety and efficacy of oral nemonoxacin versus levofloxacin in treatment of community-acquired pneumonia: A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, non-inferiority trial[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2019, 52(1): 35-44. DOI: 10.1016/j.jmii.2017.07.011.
- [37] Hu L, Yang H, Ai M, et al. Inhibition of TLR4 alleviates the inflammation and apoptosis of retinal ganglion cells in high glucose[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017, 255(11): 2199-2210. DOI: 10.1007/s00417-017-3772-0.
- [38] 管怀进. 眼科学: 案例版[M]. 北京: 科学出版社, 2006.
- [39] Nebel C, Aslanidis A, Rashid K, et al. Activated microglia trigger inflammasome activation and lysosomal destabilization in human RPE cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 484(3): 681-686. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.01.176.
- [40] Zhang S, Yu N, Zhang R, et al. Interleukin-17A induces IL-1 β secretion from RPE cells via the NLRP3 inflammasome[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(2): 312-319. DOI: 10.1167/iops.15-17578.
- [41] 王淑荣, 吴煜波, 何宇茜, 等. 视网膜光损伤的研究进展[J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2015, 10(10): 633-636. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2015.10.015.
- [42] Wang SR, Wu YB, Hr YX, et al. Progress in research on retinal light damage[J]. *Chin J Opt Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 10(10): 633-636. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2015.10.015.
- [43] Hu Z, Zhang Y, Wang J, et al. Knockout of Ccr2 alleviates photoreceptor cell death in rodent retina exposed to chronic blue light[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(11): e2468 [2018-01-12]. <https://www.nature.com/articles/cddis2016363>. DOI: 10.1038/cddis.2016.363.
- [44] Mizutani T, Fowler BJ, Kim Y, et al. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors suppress laser-induced choroidal neovascularization in mice[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(12): 7122-7129. DOI: 10.1167/iops.15-17440.
- [45] Marneros AG. Increased VEGF-A promotes multiple distinct aging diseases of the eye through shared pathomechanisms[J]. *Mol Med*, 2016, 8(3): 208-231. DOI: 10.15252/emmm.201505613.
- [46] Basu S, Fowler BJ, Kerur N, et al. NLRP3 inflammasome activation by mycobacterial ESAT-6 and dsRNA in intraocular tuberculosis[J]. *Microb Pathog*, 2018, 114: 219-224. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.11.044.

(收稿日期: 2020-02-21)

(本文编辑: 杜娟)