

## NLRP3 炎症小体在年龄相关性黄斑变性中的作用

陈露 综述 谢平 胡仔仲 审校

南京医科大学第一附属医院眼科 210029

陈露现在徐州医科大学附属徐州市第一人民医院眼科 221002

通信作者:胡仔仲,Email:huzizhong1@163.com

**【摘要】** 年龄相关性黄斑变性(AMD)是引起全球 50 岁以上老年人中心视力损害的主要原因,也是全世界主要的致盲眼病之一。临床上将进展期 AMD 分为萎缩性 AMD 和渗出性 AMD,分别表现为脉络膜地图样萎缩和新生血管形成。AMD 的发病机制复杂,其中炎症反应起重要作用。核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3(NLRP3)炎症小体是一种细胞质内模式识别受体,在视网膜色素上皮(RPE)细胞、小胶质细胞、Müller 细胞、血管内皮细胞等中均有表达。最近的研究表明,NLRP3 炎症小体与 AMD 疾病相关,并参与渗出性 AMD 和萎缩性 AMD 的发生。本文对 NLRP3 炎症小体及其下游因子白细胞介素(IL)-1 $\beta$  和 IL-18 在 AMD 发病和治疗中的作用进行综述,为探讨 AMD 的发病机制和治疗策略提供新的思路。

**【关键词】** 黄斑变性; 炎症小体; 核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3; 视网膜色素上皮细胞; 白细胞介素 18; 白细胞介素 1 $\beta$

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20210922-00527

### NLRP3 inflammasome and its role in age-related macular degeneration

Chen Lu, Xie Ping, Hu Zizhong

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Chen Lu is now working at the Department of Ophthalmology, The Affiliated Xuzhou First People's Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, China

Corresponding author: Hu Zizhong, Email: huzizhong1@163.com

**【Abstract】** Age-related macular degeneration (AMD), the leading cause of central vision loss among people aged 50 years and older, is one of the major eye diseases causing blindness in the world. Clinically, advanced AMD is divided into two types, non-exudative AMD with manifestation of geographic atrophy and exudative AMD with manifestation of choroidal neovascularization. The pathogenesis of AMD is complex, and the para-inflammation is recognized as an important risk factor. Nucleotide-binding oligomerization domain like receptors 3 (NLRP3) inflammasome is a cytoplasmic pattern recognition receptor and is expressed in several kinds of cells, including retinal pigment epithelium (RPE) cells, microglial cells, Müller glia cells and retinal vascular endothelial cells. Recent studies have suggested that NLRP3 inflammasome plays an important role in the pathophysiology of both non-exudative and exudative AMD. The role of the NLRP3 inflammasome and its effector cytokines interleukin (IL)-1 $\beta$  and IL-18 in AMD were reviewed in this article to provide guidance on future prevention and therapy of AMD.

**【Key words】** Macular degeneration; Inflammasomes; NLR family, pyrin domain-containing 3 protein; Retinal pigment epithelium cells; Interleukin-18; Interleukin-1 $\beta$

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20210922-00527

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)是一种视网膜退行性疾病,表现为进行性视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞功能失调,引起光感受器细胞死亡,最终导致视觉功能丧失<sup>[1]</sup>。早期 AMD 的病理特征为玻璃膜疣和 RPE 色素异常。晚期 AMD 有 2 种临床表现形式,一种是非新生血管性 AMD,也称为萎缩性、非渗出性或干性 AMD,其特征为延伸至黄斑中心凹的地图样萎缩(geographic

atrophy, GA);另一种为新生血管性 AMD,也称为渗出性或湿性 AMD,其特征为脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)的形成。流行病学研究表明,45 岁以上人群中 AMD 的全球患病率为 8.7%,我国 50 岁以上人口 AMD 发病率高达 10.5%<sup>[2-3]</sup>。随着经济的发展和人口老龄化,预计 2040 年 AMD 患者人数将增加至 2.88 亿<sup>[2]</sup>。AMD 严重影响患者的生活,并造成巨大的社会负担。然而目前尚无有效治愈 AMD,尤其是

干性 AMD 的方法<sup>[4]</sup>,因此深入研究 AMD 的发病机制,探寻治疗的新方法已迫在眉睫。目前,AMD 的病因和发病机制尚不清楚,研究表明遗传和环境等多种因素均可导致 AMD 的发生<sup>[5]</sup>。与 AMD 发展相关的炎症通路已逐渐成为近年来的研究热点<sup>[6-7]</sup>。本文就核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3 (nucleotide-binding oligomerization domain like receptors 3, NLRP3) 炎症小体及其下游因子与 AMD 的发病和治疗的的关系进行综述,以期对 AMD 的治疗提供新的思路。

## 1 NLRP3 炎症小体

### 1.1 NLRP3 炎症小体的结构

核苷酸结合寡聚化结构域 NOD 样受体 (NOD-like receptors, NLRs) 是一组具有共同结构的细胞模式识别受体家族 (pattern recognition receptor, PRRs), 包括 3 个结构域, 中央核苷酸结构域介导腺嘌呤核苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 依赖的自我寡聚化, 其 C-末端富含亮氨酸重复序列, 用以识别配体, N-末端为可变的交互区域, 负责与同型蛋白质的交互作用。PRRs 可识别宿主来源的危险信号分子 (damage-associated molecular patterns, DAMPs) 和各种病原体编码的病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), 并通过激活核转录因子 (nuclear factor, NF)- $\kappa$ B、AP-1 或 IRF 转录因子参与细胞内信号转导。作为 NLRs 成员之一, NLRP3 炎症复合体包含 NLRP3 蛋白、caspase-1 和含 caspase 募集结构域的凋亡相关颗粒样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain, ASC) 3 个部分。当细胞受到各种危险信号刺激时, NLRP3 炎症小体可通过 ASC 招募前体 caspase-1 并使其成熟, 进而诱导白细胞介素 (interleukin, IL)-1 $\beta$  和 IL-18 的成熟和分泌<sup>[8]</sup>。

### 1.2 NLRP3 炎症小体的激活

研究表明所有 PAMPs 和 DAMPs 通过共同的途径激活炎症小体, 但其机制尚未完全明确。NLRP3 炎症小体可由多种刺激激活, 如细胞死亡引起的细胞外 ATP 或透明质酸浓度增加、阿尔茨海默病相关的  $\beta$ -淀粉样蛋白表达增多、细胞外高糖、细胞外渗透压或 pH 改变等<sup>[9-12]</sup>。炎症小体激活过程的第一步为炎症小体启动, 需要启动信号的刺激, 由 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 和 NF- $\kappa$ B 上调 NLRP3、IL-1 $\beta$  和 IL-18 前体的 RNA 表达水平。而 NLRP3 寡聚化需要激活信号的刺激, 胞外或胞内 PAMPs 和 DAMPs 刺激细胞装配 NLRP3 炎症复合体, 最终使成熟的 IL-1 $\beta$  和 IL-18 释放到胞外, 此过程包括 K<sup>+</sup> 外流增加、Ca<sup>2+</sup> 信号增强、溶酶体失稳定和破裂、活性氧产生等多种途径 (图 1)<sup>[13]</sup>。除了一般的细胞凋亡, NLRP3 炎症小体同时引发细胞焦亡参与疾病的发生和发展<sup>[14-15]</sup>。

### 1.3 NLRP3 炎症小体在疾病中的作用

NLRP3 炎症小体及其下游信号分子已被证明参与多种疾病的病理过程。 $\beta$ -淀粉样蛋白是阿尔兹海默病患者老年斑的主要成分, 其被证明可以激活小胶质细胞中 NLRP3 炎症小体, 而 NLRP3 基因敲除小鼠较普通阿尔兹海默病模型小鼠运动、学习和记忆能力有所改善<sup>[16]</sup>。动脉粥样硬化相关危险因素均

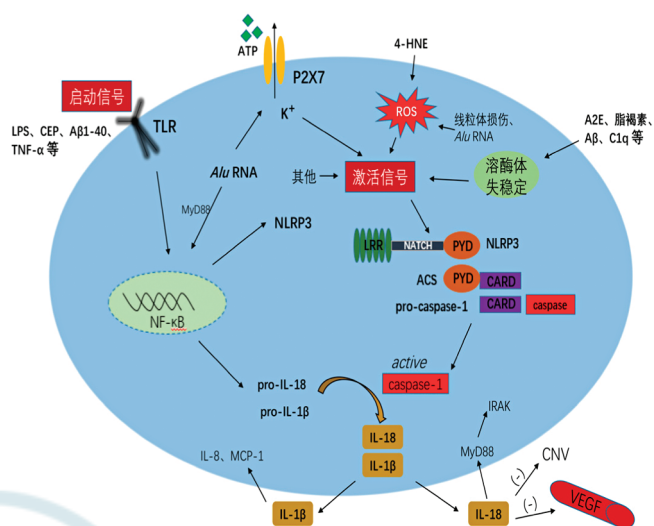


图 1 NLRP3 炎症小体在 RPE 细胞中的激活过程 启动信号通过刺激 TLR 和 NF- $\kappa$ B 上调 NLRP3、IL-1 $\beta$  和 IL-18 前体的 RNA 表达水平, 激活信号引起 NLRP3 寡聚化, 装配 NLRP3 炎症复合体, 最终使成熟的细胞因子 IL-1 $\beta$  和 IL-18 释放

可诱导巨噬细胞内 NLRP3 炎症小体活化, 促进 IL-1 $\beta$  等炎症因子的释放, 加重炎症反应<sup>[17]</sup>。此外, NLRP3 炎症小体也参与 2 型糖尿病、呼吸道变态反应性疾病、缺血-再灌注疾病、肿瘤等的发生过程<sup>[18-19]</sup>。青光眼、糖尿病视网膜病变等眼病疾病也被证明与 NLRP3 炎症小体相关<sup>[20]</sup>。

## 2 NLRP3 炎症小体与 AMD

### 2.1 NLRP3 炎症小体在眼底各细胞中的表达

NLRP3 炎症小体可在 RPE 细胞、小胶质细胞、Müller 细胞、血管内皮细胞等中表达<sup>[21]</sup>。而在 AMD 长期的病理过程中, 小胶质细胞的活化与视网膜损伤密切相关, 提示 NLRP3 炎症小体很有可能参与 AMD 的发生过程<sup>[22-24]</sup>。本研究团队通过建立视网膜损伤模型发现, NLRP3 炎症小体在视网膜小胶质细胞中被激活<sup>[25]</sup>。而活化的 NLRP3 炎症小体诱导产生的 IL-1 $\beta$ 、IL-18 等细胞因子可能主导视网膜结构和功能损伤<sup>[26]</sup>。此外, 通过 NLRP3 炎症小体抑制剂 Mcc950 抑制 NLRP3 炎症小体的激活可以缓解 RPE 细胞死亡及 IL-1 $\beta$  分泌<sup>[27]</sup>。

### 2.2 NLRP3 炎症小体参与 AMD 的发生

最初有研究者者在 GA 患者的 RPE 细胞中发现大量 NLRP3 炎症小体、IL-18 以及活化的 caspase-1 和髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88), 提出 NLRP3 炎症小体可能参与 AMD 的发生<sup>[28]</sup>。自此, NLRP3 炎症小体逐渐成为 AMD 新的研究热点。AMD 玻璃膜疣及其补体蛋白组分可以激活外周骨髓和单核细胞中的 NLRP3 炎症小体和 caspase-1, 进而诱导 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的分泌。Doyle 等<sup>[29]</sup>通过羧乙基吡咯处理小鼠建立干性 AMD 病理学模型发现, 视网膜巨噬细胞中存在活化的 NLRP3 炎症小体和 caspase-1。RPE 细胞的氧化应激也可引起 NLRP3 炎症小体及下游 IL-18、IL-1 $\beta$  的 mRNA 表达升高<sup>[30-31]</sup>。此外, RPE 细胞内溶酶体失稳定也会引发 NLRP3 炎症小体的激活, 进而诱导炎症因子 IL-1 $\beta$  的释放<sup>[32]</sup>。以上研

究充分表明 NLRP3 炎症小体及其下游的产物可诱导 AMD 的进展,尤其是干性 AMD。

DICER1 缺失是引发 AMD 的另一重要原因。DICER1 是一种微小 RNA (microRNA, miRNA) 加工酶, DICER1 缺失可导致 Alu RNA 序列在 RPE 细胞中累积,引起视网膜 GA 改变。细胞中过量的 Alu RNA 可以激活 NLRP3 炎症小体,并通过非 TLR 途径激活 MyD88 产生细胞毒性,引起干性 AMD 表现<sup>[28]</sup>。抑制 NF- $\kappa$ B 及 P2X7 嘌呤受体可阻断此过程, P2X7 嘌呤受体可以与高浓度 ATP 结合,打开离子通道,引起 K<sup>+</sup>外流和细胞膜上半通道蛋白小孔形成,使胞外的配体进入细胞质,促进 NLRP3 炎症小体的激活<sup>[33]</sup>。NLRP3 炎症小体的激活可以诱导 IL-18 释放,进而激活下游 IL-8,造成 RPE 细胞损伤,导致 AMD 的发生。另一方面, DICER1 缺失可引起下游 miRNA 调控异常,最终导致 RPE 细胞损伤<sup>[34]</sup>。

NLRP3 炎症小体的激活受多种上游成分的调控,玻璃膜疣其他组分也可激活 RPE 细胞内的 NLRP3 炎症小体。 $\beta$ -淀粉样蛋白 1-40 可以上调 RPE 细胞中 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-18、NLRP3 炎症小体和 caspase-1 等炎症相关因子的 mRNA 表达。玻璃体内注射  $\beta$ -淀粉样蛋白 1-40 可引起玻璃体中 IL-1 $\beta$  和 IL-18 浓度升高,这一过程可能与 NADPH 氧化酶和线粒体活性氧产生有关<sup>[12]</sup>。脂褐素成分 A2E 可以激活 NLRP3 炎症小体,诱导 RPE 细胞产生 IL-1 $\beta$  等多种细胞因子和趋化因子,对小胶质细胞也具有激活作用。在 ABCA4 基因敲除小鼠 RPE 细胞中存在 A2E 累积,也可以观察到 IL-1 $\beta$  表达水平升高<sup>[35]</sup>。

NLRP3 炎症小体已被证明同时参与新生血管性和干性 AMD 的发生。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)- $\alpha$  的增加可以激活 NLRP3 炎症小体,而 NLRP3 炎症小体缺乏可以减轻 VEGF- $\alpha$  引起的 CNV 损伤和 RPE 屏障破坏<sup>[36]</sup>。随着研究的持续进展,线粒体 DNA、7-酮基胆固醇、细胞外高浓度的氯化钠、氧化低密度脂蛋白等多种因素均证明可升高 NLRP3 炎症小体、caspase-1 和下游 IL-1 $\beta$ 、IL-18 蛋白的表达水平,参与 AMD 的发生<sup>[11,31,37-40]</sup>。线粒体 DNA 损伤-环化 GMP-AMP 合成酶 (cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)-caspase-4 角度也同样证实了 NLRP3 炎症小体激活在干性 AMD 中的作用机制<sup>[41-42]</sup>。本研究团队的研究表明,慢性蓝光照射可以活化视网膜小胶质细胞,通过胞内 NLRP3 炎症小体的组装和 IL-1 $\beta$  的分泌引起感光细胞死亡,导致光诱导的视网膜病变,引发 AMD,而趋化因子 CCR2 基因敲除可使小胶质细胞胞质内活化的 NLRP3 炎症小体及其下游因子表达减少,视网膜光损伤缓解<sup>[25]</sup>。

### 3 NLRP3 炎症小体下游因子 IL-18 和 IL-1 $\beta$ 与 AMD

#### 3.1 IL-18 和 IL-1 $\beta$ 的生理作用

IL-1 $\beta$  和 IL-18 作为 IL-1 细胞因子家族成员,它们首先被合成为无活性前体,需要经过 caspase-1 裂解才可以产生成熟的、具有生物活性的细胞因子。IL-1 $\beta$  作为一种经典的炎症激活剂和调节剂,其异常表达与一系列自身免疫性疾病有关,阻断 IL-1 $\beta$  信号可以起到一定的治疗作用。IL-18 的作用具有两

面性,在一定的微环境中,IL-18 可以响应辅助性 T 细胞的刺激,被证明与多种炎症状态有关<sup>[28]</sup>。然而另有研究显示,IL-18 在 AMD 中发挥保护作用<sup>[29]</sup>。这表明在细胞不同的免疫状态或炎症的不同过程中 IL-18 既可以发挥保护作用,又可以发挥促炎作用。

#### 3.2 IL-18 和 IL-1 $\beta$ 在 AMD 中的作用

NF- $\kappa$ B 和 MAPK 通路激活产生的 IL-1 $\beta$  可以诱导 RPE 细胞中 IL-8 和单核细胞趋化蛋白 1 的表达和分泌<sup>[43]</sup>。IL-1 $\beta$  长期慢性干预可以增加 RPE 层的通透性,影响紧密连接蛋白的表达<sup>[44]</sup>。阻断 IL-1 $\beta$  信号转导可以显著减少 VEGF-A 诱导的 AMD 模型小鼠中 CNV 病变的数目<sup>[36]</sup>,给予 IL-1 受体拮抗剂 anakinra 同样可以降低模型大鼠中激光诱导 CNV 的面积<sup>[45]</sup>。IL-1 $\beta$  作为 NLRP3 炎症小体的下游信号分子,参与 AMD 的发生,其可能成为 AMD 未来的治疗靶点。

IL-18 在 AMD 发展过程中的作用较复杂,不同研究得出的结论并不相同。DICER1 缺陷引起 Alu RNA 积累可激活 NLRP3 炎症小体,导致人 RPE 细胞中 IL-18 分泌增加,中和 IL-18 可以逆转 RPE 细胞变性,提示 IL-18 是 Alu RNA 介导 RPE 细胞毒性的效应分子<sup>[28]</sup>。然而,有研究显示 *IL18*<sup>-/-</sup> 小鼠 (类似于 *NLRP3*<sup>-/-</sup>) 在激光诱导条件下产生更严重的 CNV,在小鼠玻璃体内或全身注射 IL-18 可以减轻激光诱导的 CNV,同时对 RPE 细胞活性及其屏障完整性无明显影响<sup>[46-47]</sup>。最近有研究发现,IL-18 并不会影响 CNV 的发展,仅仅会引发干性 AMD 改变<sup>[48]</sup>。因此,在靶向炎症小体进入临床试验之前,严格评估 IL-18 或 NLRP3 炎症小体是否影响 RPE 细胞活性和 CNV 发展至关重要。

### 4 以 NLRP3 炎症小体为靶向的潜在治疗策略

#### 4.1 抑制 P2X7 和 NF- $\kappa$ B

研究表明 P2X7 或 NF- $\kappa$ B 低表达小鼠经 Alu RNA 诱导后 RPE 损伤较轻,提示 NF- $\kappa$ B 及 P2X7 嘌呤受体可能成为 AMD 的治疗靶点<sup>[33]</sup>。核苷类逆转录酶抑制剂和丹参酚酸 A 被发现可以抑制 P2X7 介导的 RPE 损伤和 GA<sup>[49-50]</sup>。Liu 等<sup>[51]</sup> 研究发现,长春西汀可以通过抑制 NF- $\kappa$ B 途径来抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-18 等炎症因子的产生,可能作为 AMD 的潜在治疗药物。

#### 4.2 抑制 MyD88

在 Alu RNA 诱导的 RPE 损伤过程中,MyD88 同时起到激活 NLRP3 炎症小体和参与 IL-18 下游信号转导的作用,通过 IL-1 受体相关激酶 1/4 介导 RPE 细胞损伤,抑制 MyD88 可以减轻 Alu RNA 诱导的视网膜损伤<sup>[28]</sup>。由此可见,MyD88 靶向治疗既可以抑制 NLRP3 炎症小体生成,又可以影响 IL-18 的作用。

#### 4.3 抑制 IL-18

目前,IL-18 对 AMD 的作用仍存在争议。Tarallo 等<sup>[28]</sup> 认为 IL-18 的表达增加可能加重早期 AMD 的发展和 GA,但 Doyle 等<sup>[46]</sup> 研究发现,注射纯化的 IL-18 与抗 VEGF 治疗联合使用时对新生血管性 AMD 治疗作用更加明显。虽然不同研究得出的结论不同,但 IL-18 仍有可能成为 AMD 的潜在治疗靶点。未来



需要更多的研究来进一步明确 IL-18 在 AMD, 尤其是 CNV 发展中的作用。

#### 4.4 其他治疗策略

有研究将 NLRP3 炎症小体激活通路上其他组分作为 AMD 治疗的靶点, 包括用 PTX3 结合补体因子 H、格尔德霉素和齐多夫定阻止 NLRP3 炎症小体激活, 花青素 3-葡萄糖苷抑制 4-羟基己烯醛对 NLRP3 炎症小体的激活, 人肝脏 X 受体抑制  $\beta$ -淀粉样蛋白对 NLRP3 炎症小体的激活等<sup>[52-56]</sup>。

#### 5 小结与展望

NLRP3 炎症小体与 AMD 发生的相关性逐渐得到验证, 但其具体作用机制仍未十分明确。正是由于 NLRP3 炎症小体及其下游因子作用机制复杂使得针对其的靶向治疗及药物研发趋于困难。目前临床上湿性 AMD 的治疗主要为抗 VEGF 药物, 但其价格昂贵, 而对于干性 AMD 临床上至今尚无有效的应对措施。因此, 需要继续致力于 NLRP3 炎症小体的研究, 未来需更深入探讨 NLRP3 炎症小体信号通路在 AMD 发生和发展中的主要作用靶点。随着其作用机制的逐步揭开, 针对 NLRP3 炎症小体的治疗将在未来发挥越来越重要的作用。NLRP3 炎症小体有望为 AMD 特别是干性 AMD 的防治提供新的关键作用靶点和治疗措施。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, et al. Age-related macular degeneration [J]. *Lancet*, 2012, 379 (9827) : 1728-1738. DOI: 10. 1016/S0140-6736(12)60282-7.
- [2] Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis [J/OL]. *Lancet Glob Health*, 2014, 2(2) : e106-e116 [2021-08-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25104651>. DOI: 10. 1016/S2214-109X(13)70145-1.
- [3] Ye H, Zhang Q, Liu X, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in an elderly urban chinese population in China: the Jiangning Eye Study [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(10) : 6374-6380. DOI: 10. 1167/iovs. 14-14899.
- [4] 王静, 陈有信. 干性年龄相关性黄斑变性的治疗进展 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2013, 31(6) : 608-612. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2013. 06. 020.  
Wang J, Chen YX. Progress in the therapy of dry age-related macular degeneration [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2013, 31(6) : 608-612. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2013. 06. 020.
- [5] Lambert NG, ElShelmani H, Singh MK, et al. Risk factors and biomarkers of age-related macular degeneration [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2016, 54 : 64-102. DOI: 10. 1016/j. preteyeres. 2016. 04. 003.
- [6] Martine JJ, Ho L, Ly LV. 炎症和老化在年龄相关性黄斑变性和葡萄膜黑色素瘤中的作用 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2013, 31(1) : 1-7. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2013. 01. 001.  
Martine JJ, Ho L, Ly LV. The role of inflammation and aging in age-related macular degeneration and uveal melanoma [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2013, 31(1) : 1-7. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2013. 01. 001
- [7] Copland DA, Theodoropoulou S, Liu J, et al. A perspective of AMD through the eyes of immunology [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(4) : AMD83-AMD92. DOI: 10. 1167/iovs. 18-23893.
- [8] Patel MN, Carroll RG, Galván-Peña S, et al. Inflammasome priming in sterile inflammatory disease [J]. *Trends Mol Med*, 2017, 23(2) : 165-180. DOI: 10. 1016/j. molmed. 2016. 12. 007.
- [9] Mariathasan S, Weiss DS, Newton K, et al. Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP [J]. *Nature*, 2006, 440(7081) : 228-232. DOI: 10. 1038/nature04515.
- [10] Dostert C, Pétrilli V, Van Bruggen R, et al. Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica [J]. *Science*, 2008, 320(5876) : 674-677. DOI: 10. 1126/science. 1156995.
- [11] Hollborn M, Ackmann C, Kuhrt H, et al. Osmotic and hypoxic induction of the complement factor C9 in cultured human retinal pigment epithelial cells: Regulation of VEGF and NLRP3 expression [J]. *Mol Vis*, 2018, 24 : 518-535.
- [12] Wang K, Yao Y, Zhu X, et al. Amyloid  $\beta$  induces NLRP3 inflammasome activation in retinal pigment epithelial cells via NADPH oxidase- and mitochondria-dependent ROS production [J/OL]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2017, 31(6) : e21887 [2021-08-20]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28004443>. DOI: 10. 1002/jbt. 21887.
- [13] He Y, Hara H, Núñez G. Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation [J]. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41(12) : 1012-1021. DOI: 10. 1016/j. tibs. 2016. 09. 002.
- [14] Gao J, Cui JZ, To E, et al. Evidence for the activation of pyroptotic and apoptotic pathways in RPE cells associated with NLRP3 inflammasome in the rodent eye [J/OL]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1) : 15 [2021-08-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29329580>. DOI: 10. 1186/s12974-018-1062-3.
- [15] 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.  
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.
- [16] Tan MS, Yu JT, Jiang T, et al. The NLRP3 inflammasome in Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2013, 48(3) : 875-882. DOI: 10. 1007/s12035-013-8475-x.
- [17] Jiang Y, Wang M, Huang K, et al. Oxidized low-density lipoprotein induces secretion of interleukin-1 $\beta$  by macrophages via reactive oxygen species-dependent NLRP3 inflammasome activation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 425(2) : 121-126. DOI: 10. 1016/j. bbrc. 2012. 07. 011.
- [18] Gritsenko A, Green JP, Brough D, et al. Mechanisms of NLRP3 priming in inflammaging and age related diseases [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2020, 55 : 15-25. DOI: 10. 1016/j. cytogfr. 2020. 08. 003.
- [19] Sharma BR, Kanneganti TD. NLRP3 inflammasome in cancer and metabolic diseases [J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(5) : 550-559. DOI: 10. 1038/s41590-021-00886-5.
- [20] Chi W, Li F, Chen H, et al. Caspase-8 promotes NLRP1/NLRP3 inflammasome activation and IL-1 $\beta$  production in acute glaucoma [J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(30) : 11181-11186 [2021-08-24]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25024200>. DOI: 10. 1073/pnas. 1402819111.
- [21] Ferrington DA, Sinha D, Kaarniranta K. Defects in retinal pigment epithelial cell proteolysis and the pathology associated with age-related macular degeneration [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2016, 51 : 69-89. DOI: 10. 1016/j. preteyeres. 2015. 09. 002.
- [22] Karlstetter M, Scholz R, Rutar M, et al. Retinal microglia: just bystander or target for therapy? [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2015, 45 : 30-57. DOI: 10. 1016/j. preteyeres. 2014. 11. 004.
- [23] Ma W, Wong WT. Aging changes in retinal microglia and their relevance to age-related retinal disease [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 854 : 73-78. DOI: 10. 1007/978-3-319-17121-0\_11.
- [24] Xie P, Kamei M, Suzuki M, et al. Suppression and regression of choroidal neovascularization in mice by a novel CCR2 antagonist, INCB3344 [J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6(12) : e28933 [2021-08-28]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22205983>. DOI: 10. 1371/journal.pone. 0028933.
- [25] 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 [2021-08-28]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27831552>. DOI: 10.1038/cddis.2016.363.
- [26] Mao X, Fang W, Liu Q. An emerging role of Alu RNA in geographic atrophy pathogenesis: the implication for novel therapeutic strategies [J]. Discov Med, 2016, 22(123): 337-349.
- [27] Zhang Y, Lv X, Hu Z, et al. Protection of Mcc950 against high-glucose-induced human retinal endothelial cell dysfunction [J/OL]. Cell Death Dis, 2017, 8(7): e2941 [2021-08-30]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28726778>. DOI: 10.1038/cddis.2017.308.
- [28] Tarallo V, Hirano Y, Gelfand BD, et al. DICER1 loss and Alu RNA induce age-related macular degeneration via the NLRP3 inflammasome and MyD88 [J]. Cell, 2012, 149(4): 847-859. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.036.
- [29] 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.
- [30] Kauppinen A, Niskanen H, Suuronen T, et al. Oxidative stress activates NLRP3 inflammasomes in ARPE-19 cells-implications for age-related macular degeneration (AMD) [J]. Immunol Lett, 2012, 147(1-2): 29-33. DOI: 10.1016/j.imlet.2012.05.005.
- [31] Piippo N, Korhonen E, Hytti M, et al. Oxidative stress is the principal contributor to inflammasome activation in retinal pigment epithelium cells with defunct proteasomes and autophagy [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 49(1): 359-367. DOI: 10.1159/000492886.
- [32] Tseng WA, Thein T, Kinnunen K, et al. NLRP3 inflammasome activation in retinal pigment epithelial cells by lysosomal destabilization: implications for age-related macular degeneration [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(1): 110-120. DOI: 10.1167/iov.12-10655.
- [33] Kerur N, Hirano Y, Tarallo V, et al. TLR-independent and P2X7-dependent signaling mediate Alu RNA-induced NLRP3 inflammasome activation in geographic atrophy [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(12): 7395-7401. DOI: 10.1167/iov.13-12500.
- [34] Sundermeier TR, Sakami S, Sahu B, et al. MicroRNA-processing enzymes are essential for survival and function of mature retinal pigmented epithelial cells in mice [J]. J Biol Chem, 2017, 292(8): 3366-3378. DOI: 10.1074/jbc.M116.770024.
- [35] Cao S, Wang JC, Gao J, et al. CFH Y402H polymorphism and the complement activation product C5a: effects on NF- $\kappa$ B activation and inflammasome gene regulation [J]. Br J Ophthalmol, 2016, 100(5): 713-718. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-307213.
- [36] Marneros AG. NLRP3 inflammasome blockade inhibits VEGF-A-induced age-related macular degeneration [J]. Cell Rep, 2013, 4(5): 945-958. DOI: 10.1016/j.celrep.2013.08.002.
- [37] Bringmann A, Hollborn M, Kohen L, et al. Intake of dietary salt and drinking water: implications for the development of age-related macular degeneration [J]. Mol Vis, 2016, 22: 1437-1454.
- [38] Gnanaguru G, Choi AR, Amarnani D, et al. Oxidized lipoprotein uptake through the CD36 receptor activates the NLRP3 inflammasome in human retinal pigment epithelial cells [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57(11): 4704-4712. DOI: 10.1167/iov.15-18663.
- [39] Liao Y, Zhang H, He D, et al. Retinal pigment epithelium cell death is associated with NLRP3 inflammasome activation by all-trans retinal [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2019, 60(8): 3034-3045. DOI: 10.1167/iov.18-26360.
- [40] Shi G, Chen S, Wandu WS, et al. Inflammasomes induced by 7-ketocholesterol and other stimuli in RPE and in bone marrow-derived cells differ markedly in their production of IL-1 $\beta$  and IL-18 [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(3): 1658-1664. DOI: 10.1167/iov.14-14557.
- [41] Kerur N, Fukuda S, Banerjee D, et al. cGAS drives noncanonical-inflammasome activation in age-related macular degeneration [J]. Nat Med, 2018, 24(1): 50-61. DOI: 10.1038/nm.4450.
- [42] 陈强, 梁丽娜. 线粒体损伤及其相关眼病 [J]. 中华实验眼科杂志, 2018, 36(10): 812-816. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.10.017.
- Chen Q, Liang LN. Mitochondrial damage and related ocular disorders [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2018, 36(10): 812-816. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.10.017.
- [43] Bian ZM, Elnar SG, Yoshida A, et al. Activation of p38, ERK1/2 and NIK pathways is required for IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ -induced chemokine expression in human retinal pigment epithelial cells [J]. Exp Eye Res, 2001, 73(1): 111-121. DOI: 10.1006/exer.2001.1019.
- [44] Abe T, Sugano E, Saigo Y, et al. Interleukin-1 $\beta$  and barrier function of retinal pigment epithelial cells (ARPE-19): aberrant expression of junctional complex molecules [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003, 44(9): 4097-4104. DOI: 10.1167/iov.02-0867.
- [45] Olson JL, Courtney RJ, Rouhani B, et al. Intravitreal anakinra inhibits choroidal neovascular membrane growth in a rat model [J]. Ocul Immunol Inflamm, 2009, 17(3): 195-200. DOI: 10.1080/09273940802710705.
- [46] Doyle SL, Ozaki E, Brennan K, et al. IL-18 attenuates experimental choroidal neovascularization as a potential therapy for wet age-related macular degeneration [J/OL]. Sci Transl Med, 2014, 6(230): 230ra44 [2021-09-03]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24695684>. DOI: 10.1126/scitranslmed.3007616.
- [47] Doyle SL, Adamson P, López FJ, et al. Reply to IL-18 is not therapeutic for neovascular age-related macular degeneration [J]. Nat Med, 2014, 20(12): 1376-1377. DOI: 10.1038/nm.3741.
- [48] Hirano Y, Yasuma T, Mizutani T, et al. IL-18 is not therapeutic for neovascular age-related macular degeneration [J]. Nat Med, 2014, 20(12): 1372-1375. DOI: 10.1038/nm.3741.
- [49] Fowler BJ, Gelfand BD, Kim Y, et al. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors possess intrinsic anti-inflammatory activity [J]. Science, 2014, 346(6212): 1000-1003. DOI: 10.1126/science.1261754.
- [50] Mao K, Shu W, Qiu Q, et al. Salivianolic acid A protects retinal pigment epithelium from OX-LDL-induced inflammation in an age-related macular degeneration model [J]. Discov Med, 2017, 23(125): 129-147.
- [51] Liu RT, Wang A, To E, et al. Vinpocetine inhibits amyloid-beta induced activation of NF- $\kappa$ B, NLRP3 inflammasome and cytokine production in retinal pigment epithelial cells [J]. Exp Eye Res, 2014, 127: 49-58. DOI: 10.1016/j.exer.2014.07.003.
- [52] Wang L, Schmidt S, Larsen PP, et al. Efficacy of novel selective NLRP3 inhibitors in human and murine retinal pigment epithelial cells [J]. J Mol Med (Berl), 2019, 97(4): 523-532. DOI: 10.1007/s00109-019-01753-5.
- [53] Wang L, Cano M, Datta S, et al. Pentraxin 3 recruits complement factor H to protect against oxidative stress-induced complement and inflammasome overactivation [J]. J Pathol, 2016, 240(4): 495-506. DOI: 10.1002/path.4811.
- [54] Lei C, Lin R, Wang J, et al. Amelioration of amyloid  $\beta$ -induced retinal inflammatory responses by a LXR agonist TO901317 is associated with inhibition of the NF- $\kappa$ B signaling and NLRP3 inflammasome [J]. Neuroscience, 2017, 360: 48-60. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2017.07.053.
- [55] Piippo N, Korhonen E, Hytti M, et al. Hsp90 inhibition as a means to inhibit activation of the NLRP3 inflammasome [J/OL]. Sci Rep, 2018, 8(1): 6720 [2021-09-03]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29712950>. DOI: 10.1038/s41598-018-25123-2.
- [56] Jin X, Wang C, Wu W, et al. Cyanidin-3-glucoside alleviates 4-hydroxyhexenal-induced NLRP3 inflammasome activation via JNK-c-Jun/AP-1 pathway in human retinal pigment epithelial cells [J/OL]. J Immunol Res, 2018, 2018: 5604610 [2021-09-03]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29854843>. DOI: 10.1155/2018/5604610.

(收稿日期:2021-09-22 修回日期:2021-11-24)

(本文编辑:张宇 骆世平)