

## 嘌呤能信号在干性年龄相关性黄斑变性中损伤作用的研究进展

胡一凡 综述 孙晓东 审校

上海交通大学附属第一人民医院眼科 上海市眼底病重点实验室 上海眼视觉与光医学工程技术研究中心 200080

通信作者:孙晓东, Email: xdsun@sjtu.edu.cn

**【摘要】** 年龄相关性黄斑变性(AMD)是 65 岁以上人群重要的致盲眼病,其中干性 AMD 发病机制复杂,目前仍缺乏有效治疗手段。嘌呤能信号通路广泛存在于视网膜环境中,具有信号传导与神经调节的作用,其可诱导视网膜细胞死亡,调控小胶质细胞活性,参与炎症和氧化应激反应、病理沉积物的生成以及视网膜水肿等病理反应,参与干性 AMD 的发展过程。本文就嘌呤能信号通路组成分子在 RPE、光感受器等多种视网膜细胞的死亡、小胶质细胞的活化调节、病理沉积物的生成以及炎症和氧化应激等多个干性 AMD 损伤机制的调控中的作用进行综述,以期临床开展相关研究提供参考。

**【关键词】** 黄斑变性;嘌呤能受体;综述

**基金项目:** 国家杰出青年科学基金项目(81425006);上海申康医院发展中心临床科技创新项目(SHDC12016105)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20190717-00316

### Research progress of purinergic signaling in dry age-related macular degeneration

Hu Yifan, Sun Xiaodong

Department of Ophthalmology, The General Hospital of Shanghai, Shanghai JiaoTong University, Shanghai 200080, China

Corresponding author: Sun Xiaodong, Email: xdsun@sjtu.edu.cn

**【Abstract】** Age-related macular degeneration (AMD) is one of the major causes of visual loss in people over 65 years of age. There is limited treatment for dry AMD, because of its complex mechanism. Purinergic signaling has the functions of signal transduction and neuro-modulation, participates in the development of dry AMD by regulating retinal cell death, microglial activity, inflammation, pathological deposit formation and retinal edema etc. In this study, we discussed the role and mechanisms involved in dry AMD by introducing the components of the purinergic signaling pathway, and further summarized the regulation of key processes in the pathogenesis of AMD in order to provide a reference for clinical research.

**【Key words】** Macular degeneration; Purinergic receptors; Review

**Fund program:** National Science Fund for Distinguished Young Scholars (81425006); Shenkang Hospital Development center of Shanghai (SHDC12016105)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20190717-00316

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)是老年人群中重要的致盲眼病之一<sup>[1]</sup>,主要分为干性 AMD 和湿性 AMD。AMD 的发病过程中伴随多种病理改变,其中视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞功能异常和变性是 AMD 发病早期的关键病理改变之一;光感受器及多种视网膜细胞的死亡是视力下降的直接原因;代谢产物及其他途径来源的物质异常沉积于 RPE 与 Bruch 膜之间,形成玻璃膜疣(drusen);RPE 与活化的小胶质细胞参与调控的炎症反

应既是 AMD 的病因,也是 AMD 进展加速的诱因<sup>[2]</sup>。目前湿性 AMD 可采用抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)玻璃体腔注射治疗,但干性 AMD 发病机制复杂,其仍缺乏有效治愈手段<sup>[3]</sup>。

近年研究提示嘌呤能信号通路在干性 AMD 的发生和发展过程中起着重要作用<sup>[4]</sup>。正常情况下,嘌呤能信号通路参与视网膜多种生理过程<sup>[5]</sup>,其中三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)帮助传递光学信号,同时维持视网膜稳态;腺苷通过调控

小胶质细胞的活性,影响视网膜免疫炎症反应;ATP 和腺苷的表达平衡,为光感受器细胞发挥正常生理功能提供基础;RPE 细胞产生的 ATP 还能促进视网膜神经祖细胞增生。随年龄增加,视网膜环境发生改变,嘌呤能信号通路异常激活导致视网膜多种细胞功能障碍,产生坏死、凋亡、炎症、氧化应激等损伤反应。近年来,嘌呤能信号通路在 AMD 的多重身份及功能引起了研究者的广泛关注。深入了解嘌呤能信号通路在干性 AMD 中的作用机制,可以从全新角度解释并补充 AMD 的发病机制,为更好地治疗干性 AMD 提供理论依据。

## 1 嘌呤能信号通路

### 1.1 嘌呤能信号通路组成

嘌呤能信号通路由配体腺苷和 ATP 及其相应受体组成。生理状态下视网膜中嘌呤能分子在无光照条件下释放,随神经活性的增强而增多<sup>[6]</sup>。

腺苷的产生途径有 2 种,包括胞内合成后通过不同细胞(如视网膜神经节和 Müller 细胞)的平衡核苷转运蛋白释放,或在病理条件下通过 ATP 酶的去磷酸化作用直接在胞外形成。腺苷受体 P1 是 G 蛋白偶联型受体,分为 A1、A2A、A2B 和 A3 这 4 种亚型;几乎所有类型的视网膜细胞包括光感受器细胞、神经元(视网膜神经节,无长突细胞和双极细胞)、神经胶质细胞、RPE 细胞和周细胞都含有这 4 种亚型的腺苷受体,但不同种属之间表达存在差异<sup>[7]</sup>。

ATP 也存在多种来源,包括在神经元中通过钙离子( $\text{Ca}^{2+}$ )和/或泛连接蛋白途径释放,以及在非神经细胞中,如 RPE 细胞、胶质细胞,通过  $\text{Ca}^{2+}$  依赖或非依赖机制释放<sup>[8]</sup>。ATP 受体主要分为离子型 P2X 受体和 G 蛋白偶联代谢型 P2Y 受体,广泛分布在视网膜各层细胞中<sup>[9]</sup>。

### 1.2 嘌呤能信号通路功能

嘌呤能信号通路在神经-胶质细胞间起神经递质和胶质递质的作用,参与视网膜中视觉信号和生物信号的传递以及生物过程的调节,包括光感受器细胞与 RPE 细胞间物质交换,RPE 细胞和大胶质细胞(包括 Müller 细胞,星形胶质细胞)稳态,以及小胶质细胞的活性等<sup>[10]</sup>。腺苷与 ATP 介导的嘌呤能信号通路在视网膜中扮演着不同的角色。

作为神经元活动的主要抑制剂,腺苷主要起神经保护作用,通过抑制神经元活动和神经递质释放,保护神经元免于过度兴奋和谷氨酸毒性,已有研究证实腺苷在神经退行性疾病中起保护作用<sup>[11]</sup>。这种保护作用主要由腺苷受体 A2A 亚型介导,通过多种抑制性机制发挥作用,包括激活突触前受体抑制电压依赖性  $\text{Ca}^{2+}$  通道,避免神经递质,如谷氨酸、乙酰胆碱和 ATP 的过多释放;抑制 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)激活;抑制磷脂酶 C(phospholipase C, PLC)活性;促进  $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)能信号传导,以及激活 ATP 敏感性钾离子( $\text{K}^+$ )通道等<sup>[4]</sup>。当视网膜缺血缺氧时,腺苷通过激活腺苷受体,介导周细胞松弛,引起视网膜血流增加,改善缺血缺氧视网膜的代谢情况,对视网膜缺血性损伤具有保护作用<sup>[12]</sup>。

ATP 作为兴奋性神经递质,负责介导快速神经传导,参与细胞的能量供应和代谢,调控细胞之间的信号传递。视网膜中的 ATP 常作为信号传递和下游通路的中央调控者,调节视网膜稳态。ATP 的受体 P2X 有 7 个亚型,P2Y 有 8 个亚型,分布在视网膜各层细胞,参与多个突触水平的信号传导<sup>[9]</sup>。不同亚型受体发挥的作用不同。位于大多数视网膜神经元上的 P2X 受体可以促进快速兴奋性神经传递,如细胞凋亡,细胞分化和增生以及胚胎发育等过程;而位于神经元、神经胶质细胞和 RPE 细胞上的 P2Y 受体主要起神经调节作用,如小鼠视网膜中的视觉信息处理,视杆和锥体途径的受体后调节等<sup>[13]</sup>。当视网膜处于长期应激状态时,大量释放的内源性 ATP 主要产生神经毒性作用,可能导致多种细胞死亡。

## 2 嘌呤能信号通路在干性 AMD 中的作用

AMD 的主要病理特征为 RPE 细胞的病理改变和光感受器细胞的损失。在 85%~90% 的干性 AMD 患者中,首先形成大面积融合性 drusen,伴随 RPE 细胞变性的功能障碍以及细胞死亡,失去营养支持的光感受器细胞开始凋亡,小胶质细胞及 Müller 细胞活化后过度聚集,加重炎症反应<sup>[14]</sup>。大量视网膜细胞死亡,脉络膜毛细血管萎缩,视网膜相应区域形成地图样萎缩(geographic atrophy, GA),最终导致视力下降<sup>[3]</sup>。越来越多研究提示,上述病理过程均涉及嘌呤能信号通路,由嘌呤能受体、配体充当信号转导的中介,诱导视网膜细胞发生生理和退行性改变。

### 2.1 调控视网膜细胞死亡

嘌呤能信号通路中的 ATP 调控主要参与 AMD 发病过程中视网膜细胞死亡,针对性减少 ATP 的释放或选择性抑制 ATP 受体的活性可能对干性 AMD 的病理过程起到保护作用。

AMD 发病过程中 P2X 受体,特别是 P2X7 受体的激活,是诱导视网膜细胞死亡的关键步骤。研究发现,激活 RPE 上 ATP 受体 P2X7 及更多 P2X 亚型受体, $\text{Ca}^{2+}$  信号传导异常,导致细胞凋亡。使用 P2X7 受体的不可逆抑制剂——氧化的 ATP 或拮抗剂亮蓝 G 和 KN-62,能够阻断或显著抑制 RPE 细胞凋亡,提示过度激活嘌呤能信号通路可能促进 RPE 细胞死亡,促进干性 AMD 中 GA 的发展<sup>[15]</sup>。P2X7 受体被激活后还可诱导形成大的质膜孔,这些质膜孔通过激活核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(nucleotide binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体,诱发炎症小体依赖性细胞死亡途径,即细胞焦亡,一种新型的程序性细胞死亡<sup>[16]</sup>。除 RPE 细胞外,P2X7 受体信号通路还能够诱导光感受器及神经元等多种细胞的死亡。当发生细胞应激及慢性炎症时,大量细胞外 ATP 通过 P2X7 受体诱导光感受器细胞凋亡。P2X7 受体拮抗剂亮蓝 G 能够通过拮抗 P2X7 受体阻止光感受器细胞凋亡,可用于保护光感受器细胞、神经元和微血管内皮细胞免于变性死亡。亮蓝 G 目前已获批应用于眼科手术,用于眼内特定组织的染色步骤,例如在玻璃体切除术中对内界膜染色以便于剥除内界膜,但迄今尚未有关于该药物长期治疗效用的研究报告<sup>[17]</sup>。由于 AMD 存在多种细胞死亡途径,我们仍需确定体内

应用 P2X7 受体抑制剂是否能保护视网膜细胞免于死亡, 或者是否必须同时联合多种细胞死亡途径抑制剂才能获得最佳神经保护作用。

ATP 受体的另一亚型 P2Y 受体信号通路在受损的视网膜中同时具有神经毒性和神经保护性的双重作用。大胶质细胞和 RPE 细胞中的 P2Y 受体被激活后通过参与视网膜炎症反应, 诱导细胞中  $\text{Ca}^{2+}$  水平升高, P2Y 受体的过度激活导致细胞毒性的钙超载, 促进细胞死亡<sup>[18]</sup>。同时, P2Y1 激活不仅能促进视网膜祖细胞增生<sup>[19]</sup>; 在敲除 P2Y1 受体基因的小鼠中还会发生缺血性视网膜病变, 诱导视网膜全层细胞凋亡, 其中光感受器的损伤更为明显, 表明 P2Y1 信号传导对细胞存活的重要性<sup>[20]</sup>。P2Y 受体对视网膜细胞的双向调节作用值得进一步探索。

## 2.2 调节小胶质细胞活性和功能

小胶质细胞作为视网膜免疫系统中的常驻巨噬细胞, 其活化募集程度与 AMD 的发展和严重程度相关。AMD 的病理标志物 drusen 的成分, 如补体蛋白、脂褐素、 $\beta$ -淀粉样蛋白 ( $\beta$ -amyloid,  $\text{A}\beta$ ) 等长期刺激小胶质细胞会激活补体系统和炎症小体通路, 导致慢性炎症和细胞变性<sup>[21]</sup>。因此, 补体系统和炎症小体通路是防御 AMD 中炎症反应与组织变性的关键内在免疫, 中心环节是小胶质细胞。小胶质细胞的活化过程由嘌呤能神经信号和胶质信号共同传导调控。嘌呤能信号通路中腺苷和 ATP 均参与调节小胶质细胞的活性。

腺苷主要通过激活腺苷 A2A 受体 (A2AR) 调节小胶质细胞反应性。在不同病理条件下, A2AR 会产生促炎或抗炎的作用。糖尿病视网膜病变小鼠模型中, 激活小胶质细胞 A2AR 触发的信号可以阻断肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 释放, 并防止小胶质细胞形态活化<sup>[22]</sup>。而在一些缺血小鼠模型中, 阻断 A2AR 可能减弱小胶质细胞活化, 并抑制缺氧和脂多糖诱导下小胶质细胞释放 TNF- $\alpha$ , 对 ARPE-19 细胞中 NLRP3 炎症小体和补体的激活作用也减弱, 推测其具有抗炎作用<sup>[23]</sup>。许多抗炎因子通过抑制嘌呤能通路发挥抗炎功效, 如大麻二酚能够通过抑制腺苷摄取和 A2AR 激活, 抑制视网膜小胶质细胞的活化<sup>[24]</sup>。A2AR 拮抗剂 SCH58261 不仅抑制小胶质细胞活性, 还能阻止下游补体的激活和促炎介质的上调, 提高凋亡光感受器细胞的清除率, 促进祖细胞增生, 从多种途径保护视网膜<sup>[25]</sup>。继续深入研究 A2AR 的作用, 调节小胶质细胞, RPE 细胞和视网膜其他细胞之间的相互作用, 有助于开启未来多途径治疗 AMD 的可能。

ATP 既能调节小胶质细胞的活性, 又能够影响小胶质细胞的功能。通过结合细胞上 P2Y 受体, ATP 介导视网膜小胶质细胞形态、运动和吞噬能力, 甚至能够诱导小胶质细胞增生<sup>[26]</sup>。同时, ATP 结合 P2X7 受体能够通过蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)/丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein, MAP) 途径活化小胶质细胞, 促进 TNF- $\alpha$  和白介素 (interleukin, IL)-1 $\beta$  的释放, 激活下游炎症通路, 加重炎症反应<sup>[27]</sup>。体外细胞实验也证实, ATP 刺激原代小胶质细胞释放 IL-6、TNF- $\alpha$  和单核细胞趋化蛋白-1 等促炎因子; 当敲除 P2X7 受体基因后, 小胶质

细胞不再释放促炎因子<sup>[28]</sup>。说明抑制 P2X7 受体可能是抑制炎症及控制 AMD 的有效靶点。ATP 还参与小胶质细胞的其他功能调控。ATP 长时间激活 P2X7 受体会形成大的 P2X7 孔, 抑制小胶质细胞增生并诱导细胞凋亡<sup>[29]</sup>。病理条件下小胶质细胞大量释放 ATP, 可能导致光感受器和神经元的退化, 并促进视网膜组织的局部损伤区域扩大。因此, 选择性抑制 P2Y 和 P2X7 受体, 可以抑制小胶质细胞的迁移、增生和活化能力, 阻止变性区域扩散; 而促进 ATP 表达, 激活 P2Y 和 P2X7 受体可能通过诱导小胶质细胞凋亡, 进而抑制炎症反应。ATP 及受体的双向功能研究还有待深入。

此外, 嘌呤能信号通路还可调节小胶质细胞的核苷酸代谢, 对视网膜产生保护作用。小胶质细胞的年龄相关性功能改变也可能参与视网膜细胞的死亡和炎症机制。目前关于嘌呤能信号通路在干性 AMD 的发生和发展过程中作用的研究仍存在一定局限性, 有待于更多的细胞实验和动物模型进一步探讨。

## 2.3 调节炎症及病理标志物生成等损伤反应

AMD 发病过程中还涉及许多其他病理改变, 包括氧化应激和炎症、脂褐素和 drusen 的形成、视网膜水肿等。这些病理改变的发生与嘌呤能信号通路有关。若能在疾病发展初期选择性抑制嘌呤能信号通路, 可能会从多个角度阻止 AMD 进一步发展。

氧化应激是脂褐素和 drusen 生成的重要过程, 而 NLRP3 炎症小体是氧化应激和炎症的关键参与者。活化小胶质细胞释放的因子可以直接诱导 ARPE-19 细胞中 NLRP3 炎症小体的激活。NLRP3 炎症小体又可以反向诱导小胶质细胞释放神经毒性因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、氧和氮自由基、Fas 配体等参与补体系统以及炎症小体通路的激活与募集, 诱导慢性炎症反应, 促进光感受器细胞、RPE 细胞以及视网膜神经元的变性<sup>[15]</sup>。同样作为 NLRP3 的激活剂, P2X7 受体在 mRNA 和蛋白质水平上调节 NLRP3 的表达<sup>[30]</sup>。在 P2X7 受体被激活期间, 会出现沿浓度梯度的  $\text{K}^+$  外流和  $\text{Ca}^{2+}$  内流。 $\text{K}^+$  外流可有效刺激半胱氨酸蛋白酶-1 (cysteine-aspartic proteases-1, caspase-1) 活化和 IL-1 $\beta$  前体释放, 进而促进 NLRP3 炎症小体的活化。单独对 RPE 细胞进行缺氧处理或诱导视网膜缺氧时, RPE 细胞和视网膜其他细胞均可释放 ATP, 通过自分泌或旁分泌方式结合 RPE 的 P2X7 受体, 启动 NLRP3 炎症小体转录使之活化并聚集到特定区域, 加重炎症反应<sup>[31]</sup>; 反转录转座子编码的 Alu RNA 通过激活 P2X7 受体刺激 NLRP3 炎症小体、caspase-1 和 IL-18 的表达, 诱导干性 AMD 中 RPE 的变性<sup>[32]</sup>。P2 受体其他亚型也参与了炎症反应: P2Y 受体活化诱导 RPE 细胞中的  $\text{Ca}^{2+}$  信号通路<sup>[33]</sup>; P2Y1 受体参与炎症小体的启动和活化, 通过激活 caspase-1, 促进 IL-1 $\beta$  和 IL-18 成熟和释放<sup>[34]</sup>; ATP 还可以直接作用于 P2Y2 和 P2Y6, 诱导 IL-8 的合成分泌, 或间接通过诱导 RPE 细胞表达 TNF- $\alpha$  增加来诱导 IL-8 的分泌<sup>[35]</sup>。氧化的 ATP 能够消除 ATP 诱导的免疫细胞释放 IL-1 $\beta$ , 是对抗炎症的有效方法<sup>[36]</sup>。广泛用于治疗艾滋病的核苷逆转录酶抑制剂还可以抑制 P2X7 受体介导的 RPE 变性和脉络膜新生血管形成, 有望成为治疗



P2X7 受体驱动疾病的药物<sup>[32]</sup>。新近研究发现, drusen 的主要成分之一 A $\beta$  寡聚体 (A $\beta$ O) 能够通过激活小鼠 RPE 的 P2X7 受体诱导 NLRP3 炎症小体的激活, 这是 A $\beta$ O 诱导 RPE 变性的必要条件<sup>[37]</sup>。以上研究体现了嘌呤能信号通路与李 LRP3 炎症小体激活的关系, 揭示嘌呤能信号通路在 AMD 病理进程中一系列损伤反应的作用。

AMD 的病理标志物 drusen 由多种成分组成。研究发现, 细胞外 ATP 和腺苷的平衡改变能够调节 RPE 细胞中溶酶体 pH, 从而改变溶酶体活性, 影响脂褐质的产生<sup>[38]</sup>。P2X7 受体被激活可导致 RPE 细胞中的溶酶体 pH 升高, 细胞向自噬的转换减少; 向 RPE 细胞中加入光感受器细胞外节 (photoreceptor outer segment, POS) 碱性溶酶体, 脂褐素表达增加; 阻断 P2X7 受体后, 细胞中脂褐素形成减少, 提示 P2X7 受体激活导致溶酶体碱化, 溶酶体发生功能障碍, 脂质氧化水平增加, RPE 吞噬功能减弱。同时, RPE 细胞中 P2X7 受体的激活还导致被吞噬的 POS 脂质氧化增加, 吞噬体清除率降低, 造成细胞内脂褐素和细胞下含脂蛋白的 drusen 积聚。另外, 通过敲除超氧化物歧化酶-1 (superoxide dismutase-1, SOD-1) 基因, 小鼠表现出慢性氧化应激及类似 AMD 的特征<sup>[39]</sup>。同时 SOD-1 基因敲除小鼠的 RPE 细胞释放的内源性 ATP 增多; 而敲除 P2X7 受体基因后, SOD-1 基因敲除小鼠的类 AMD 缺陷和单核/吞噬细胞聚集现象均减轻。结合以上文献, 推测 P2X7 受体过度激活可能是 drusen 的产生机制之一。除上述病理表现, 视网膜水肿也是 AMD 重要的病理改变。长期大量细胞外液体滞留将影响神经细胞的营养状况、功能与存活。研究显示, 敲除 P2X7 受体基因小鼠的免疫细胞吞噬能力显著低于野生型小鼠; 在 12 月龄时, P2X7 受体基因敲除小鼠出现 Bruch 膜增厚和视网膜色素上皮功能障碍; 到 18 月龄时, P2X7 受体基因敲除小鼠表现出与早期 AMD 一致的表型特征, 包括 Bruch 膜增厚, RPE 细胞缺失, 视网膜功能缺陷和视网膜下炎症等症<sup>[40]</sup>。因此 P2X7 受体在调控细胞吞噬功能的作用不容忽视。还有研究者发现, 使用药物激活 P2Y2 受体可以刺激 RPE 细胞产生液体清除作用, 促进 RPE 细胞吸收视网膜下液, 从而帮助重建视网膜和 RPE 之间的正常解剖结构。活化的 P2Y2 受体可诱导 RPE 细胞中 Ca<sup>2+</sup> 途径激活, 导致跨膜离子传递速率升高, 从而提高视网膜下液的清除率<sup>[41]</sup>。这些研究提示, 嘌呤受体激活导致离子通道打开, 是提高视网膜胶质细胞和 RPE 细胞水肿消除能力的关键步骤, 可以防止视网膜水肿的发生。

综上所述, 嘌呤能信号通路在干性 AMD 的病理过程中发挥着许多作用, 参与 RPE、光感受器等多种视网膜细胞的死亡诱导、小胶质细胞的活化调节、病理沉积物的生成以及炎症和氧化应激等多个损伤机制的调控。然而目前对于嘌呤能信号通路的研究尚不完善, 缺乏良好的动物模型以及多通路的共同调控研究。明确嘌呤能信号通路在干性 AMD 中的参与机制, 能够为研究和完善干性 AMD 治疗靶点提供新思路, 从而更好地保护视网膜细胞, 对维持视功能具有重要的临床意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 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]. Lancet Glob Health, 2014, 2(2): e106-116. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1.
- [2] 孙梦莎, 闫泉, 孙晓东. 核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3 炎症小体在年龄相关性黄斑变性中的研究进展 [J]. 中华实验眼科杂志, 2019, 37(4): 316-320. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.01.017.  
Sun MS, Yan Q, Sun XD. Research progress of nucleotide-binding oligomerization domain like receptors 3 inflammasome in age-related macular degeneration [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2019, 37(4): 316-320. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.04.017.
- [3] van Lookeren Campagne M, LeCouter J, Yaspan BL, et al. Mechanisms of age-related macular degeneration and therapeutic opportunities [J]. J Pathol, 2014, 232(2): 151-164. DOI: 10.1002/path.4266.
- [4] Reichenbach A, Bringmann A. Purinergic signaling in retinal degeneration and regeneration [J]. Neuropharmacology, 2016, 104: 194-211. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.05.005.
- [5] Ventura A, Dos Santos-Rodrigues A, Mitchell CH, et al. Purinergic signaling in the retina: from development to disease [J]. Brain Res Bull, 2019, 151: 92-108. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2018.10.016.
- [6] Neal M, Cunningham J. Modulation by endogenous ATP of the light-evoked release of ACh from retinal cholinergic neurones [J]. Br J Pharmacol, 1994, 113(4): 1085-1087. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1994.tb17106.x.
- [7] Fredholm BB, Chen JF, Cunha RA, et al. Adenosine and brain function [J]. Int Rev Neurobiol, 2005, 63: 191-270. DOI: 10.1016/S0074-7742(05)63007-3.
- [8] Xia J, Lim JC, Lu W, et al. Neurons respond directly to mechanical deformation with pannexin-mediated ATP release and autostimulation of P2X7 receptors [J]. J Physiol, 2012, 590(10): 2285-2304. DOI: 10.1113/jphysiol.2012.227983.
- [9] North RA, Barnard EA. Nucleotide receptors [J]. Curr Opin Neurobiol, 1997, 7(3): 346-357. DOI: 10.1016/S0959-4388(97)80062-1.
- [10] Wurm A, Lipp S, Pannicke T, et al. Endogenous purinergic signaling is required for osmotic volume regulation of retinal glial cells [J]. J Neurochem, 2010, 112(5): 1261-1272. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2009.06541.x.
- [11] Ye SS, Tang Y, Song JT. ATP and adenosine in the retina and retinal diseases [J/OL]. Front Pharmacol, 2021, 12: 654445 [2021-04-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34211393>. DOI: 10.3389/fphar.2021.654445.
- [12] Li Q, Puro DG. Adenosine activates ATP-sensitive K(+) currents in pericytes of rat retinal microvessels; role of A1 and A2a receptors [J]. Brain Res, 2001, 907(1-2): 93-99. DOI: 10.1016/S0006-8993(01)02607-5.
- [13] Ichinohe S, Ishii T, Takahashi H, et al. Physiological contribution of P2X receptors in postreceptor signal processing in the mouse retina [J]. Neurosci Res, 2017, 115: 5-12. DOI: 10.1016/j.neures.2016.09.012.
- [14] Sanderson J, Dartt DA, Trinkaus-Randall V, et al. Purines in the eye: recent evidence for the physiological and pathological role of purines in the RPE, retinal neurons, astrocytes, Müller cells, lens, trabecular meshwork, cornea and lacrimal gland [J]. Exp Eye Res, 2014, 127: 270-279. DOI: 10.1016/j.exer.2014.08.009.
- [15] Akhtar-Schafer I, Wang L, Krohne TU, et al. Modulation of three key innate immune pathways for the most common retinal degenerative diseases [J/OL]. EMBO Mol Med, 2018, 10(10): e8259 [2021-04-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30224384>. DOI: 10.15252/emmm.201708259.
- [16] Yang M, Qiu R, Wang W, et al. P2X7 receptor antagonist attenuates retinal inflammation and neovascularization induced by oxidized low-density lipoprotein [J/OL]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021:

- 5520644 [2021-04-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34457115>. DOI: 10.1155/2021/5520644.
- [17] Notomi S, Hisatomi T, Murakami Y, et al. Dynamic increase in extracellular ATP accelerates photoreceptor cell apoptosis via ligation of P2RX7 in subretinal hemorrhage [J/OL]. PLoS One, 2013, 8 (1) : e53338 [2021-04-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23308196/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0053338.
- [18] Tovell VE, Sanderson J. Distinct P2Y receptor subtypes regulate calcium signaling in human retinal pigment epithelial cells [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49 (1) : 350-357. DOI: 10.1167/iovs.07-1040.
- [19] Sholl-Franco A, Fragel-Madeira L, Macama Ada C, et al. ATP controls cell cycle and induces proliferation in the mouse developing retina [J]. Int J Dev Neurosci, 2010, 28 (1) : 63-73. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2009.09.004. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25077539>.
- [20] Pannicke T, Frommherz I, Biedermann B, et al. Differential effects of P2Y1 deletion on glial activation and survival of photoreceptors and amacrine cells in the ischemic mouse retina [J/OL]. Cell Death Dis, 2014, 5 : e1353 [2021-04-22]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25077539>. DOI: 10.1038/cddis.2014.317.
- [21] Langmann T. Microglia activation in retinal degeneration [J]. J Leukoc Biol, 2007, 81 (6) : 1345-1351. DOI: 10.1189/jlb.0207114.
- [22] Ibrahim AS, El-Shishtawy MM, Zhang W, et al. A (2A) adenosine receptor (A(2A)AR) as a therapeutic target in diabetic retinopathy [J]. Am J Pathol, 2011, 178 (5) : 2136-2145. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.01.018
- [23] Ahmad S, Fatteh N, El-Sherbiny NM, et al. Potential role of A2A adenosine receptor in traumatic optic neuropathy [J]. J Neuroimmunol, 2013, 264 (1-2) : 54-64. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2013.09.015.
- [24] Liou GI, Auchampach JA, Hillard CJ, et al. Mediation of cannabidiol anti-inflammation in the retina by equilibrative nucleoside transporter and A2A adenosine receptor [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49 (12) : 5526-5531. DOI: 10.1167/iovs.08-2196.
- [25] Madeira MH, Rashid K, Ambrósio AF, et al. Blockade of microglial adenosine A2A receptor impacts inflammatory mechanisms, reduces ARPE-19 cell dysfunction and prevents photoreceptor loss *in vitro* [J/OL]. Sci Rep, 2018, 8 (1) : 2272 [2021-04-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29396515>. DOI: 10.1038/s41598-018-20733-2.
- [26] Wang M, Wong WT. Microglia-Müller cell interactions in the retina [J]. Adv Exp Med Biol, 2014, 801 : 333-338. DOI: 10.1007/978-1-4614-3209-8\_42.
- [27] He Y, Taylor N, Fourgeaud L, et al. The role of microglial P2X7: modulation of cell death and cytokine release [J/OL]. J Neuroinflammation, 2017, 14 (1) : 135 [2021-04-30]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28716092>. DOI: 10.1186/s12974-017-0904-8.
- [28] Shieh CH, Heinrich A, Serchov T, et al. P2X7-dependent, but differentially regulated release of IL-6, CCL2, and TNF- $\alpha$  in cultured mouse microglia [J]. Glia, 2014, 62 (4) : 592-607. DOI: 10.1002/glia.22628
- [29] Innocenti B, Pfeiffer S, Zrenner E, et al. ATP-induced non-neuronal cell permeabilization in the rat inner retina [J]. J Neurosci, 2004, 24 (39) : 8577-8583. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2812-04.2004.
- [30] Franceschini A, Capece M, Chiozzi P, et al. The P2X7 receptor directly interacts with the NLRP3 inflammasome scaffold protein [J]. FASEB J, 2015, 29 (6) : 2450-2461. DOI: 10.1096/fj.14-268714.
- [31] Giuliani AL, Sarti AC, Falzoni S, et al. The P2X7 receptor-interleukin-1 liaison [J/OL]. Front Pharmacol, 2017, 8 : 123 [2021-04-30]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28360855>. DOI: 10.3389/fphar.2017.00123.
- [32] 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.
- [33] Tovell VE, Sanderson J. Distinct P2Y receptor subtypes regulate calcium signaling in human retinal pigment epithelial cells [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49 (1) : 350-357. DOI: 10.1167/iovs.07-1040. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27788256>.
- [34] Prager P, Hollborn M, Steffen A, et al. P2Y1 Receptor signaling contributes to high salt-induced priming of the NLRP3 inflammasome in retinal pigment epithelial cells [J/OL]. PLoS One, 2016, 11 (10) : e0165653 [2021-05-15]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27788256>. DOI: 10.1371/journal.pone.0165653.
- [35] Relvas LJ, Bouffieux C, Marcet B, et al. Extracellular nucleotides and interleukin-8 production by ARPE cells: potential role of danger signals in blood-retinal barrier activation [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009, 50 (3) : 1241-1246. DOI: 10.1167/iovs.08-1902.
- [36] Ferrari D, Wesselborg S, Bauer MK, et al. Extracellular ATP activates transcription factor NF- $\kappa$ B through the P2Z purinoreceptor by selectively targeting NF- $\kappa$ B p65 [J]. J Cell Biol, 1997, 139 (7) : 1635-1643. DOI: 10.1083/jcb.139.7.1635.
- [37] Narendran S, Pereira F, Yerramothu P, et al. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors and Kamuvudines inhibit amyloid- $\beta$  induced retinal pigmented epithelium degeneration [J/OL]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6 (1) : 149 [2021-05-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33850097>. DOI: 10.1038/s41392-021-00537-z.
- [38] Guha S, Baltazar GC, Coffey EE, et al. Lysosomal alkalization, lipid oxidation, and reduced phagosome clearance triggered by activation of the P2X7 receptor [J]. FASEB J, 2013, 27 (11) : 4500-4509. DOI: 10.1096/fj.13-236166.
- [39] Carver KA, Lin CM, Bowes Rickman C, et al. Lack of the P2X7 receptor protects against AMD-like defects and microparticle accumulation in a chronic oxidative stress-induced mouse model of AMD [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 482 (1) : 81-86. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.10.140.
- [40] Vessey KA, Gu BJ, Jobling AI, et al. Loss of function of P2X7 receptor scavenger activity in aging mice: a novel model for investigating the early pathogenesis of age-related macular degeneration [J]. Am J Pathol, 2017, 187 (8) : 1670-1685. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.04.016.
- [41] Meyer CH, Hotta K, Peterson WM, et al. Effect of INS37217, a P2Y (2) receptor agonist, on experimental retinal detachment and electroretinogram in adult rabbits [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002, 43 (11) : 3567-3574.

(收稿日期:2021-05-28 修回日期:2021-12-11)

(本文编辑:张宇 骆世平)

## 广告目次

瑞秀复(眼科用生物羊膜) 广州瑞泰生物科技有限公司……封二

尼目克司(醋甲唑胺片) 杭州仟源保灵药业有限公司……前插页

沃丽汀(卵磷脂络合碘片) 广东泰恩康医药股份有限公司……前插页

同息通(曲安奈德注射液) 广东省医药进出口公司珠海公司……封三

迈达科技 天津迈达科技股份有限公司……封底

