

NLRP3 炎症小体信号通路在糖尿病角膜病变发生和发展中的作用

万鲁芹¹ 周庆军² 综述 谢立信² 审校

¹山东第一医科大学附属眼科研究所 山东第一医科大学附属青岛眼科医院, 青岛 266071; ²山东第一医科大学附属眼科研究所 山东省眼科学重点实验室一省部共建国家重点实验室培育基地, 青岛 266071

通信作者: 谢立信, Email: lixin_xie@hotmail.com

【摘要】 糖尿病角膜病变是由异常代谢产物蓄积、氧化应激、异常炎症和角膜神经病变等引起的糖尿病慢性并发症, 在眼外伤或手术刺激下出现角膜上皮愈合延迟、角膜敏感性下降等表现, 给临床医生带来极大的挑战。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体的激活是引起糖尿病慢性并发症的因素之一, 也是糖尿病伤口延迟愈合的重要影响因素。NLRP3 炎症小体相关通路与角膜氧化应激、上皮延迟愈合及角膜神经病变的发生和发展密切相关。本文就 NLRP3 炎症小体信号通路在糖尿病角膜病变的研究现状及研究前景进行综述, 以期期为研究糖尿病角膜病变的机制和治疗提供新的思路。

【关键词】 糖尿病/并发症; 糖尿病角膜病变; 炎症小体/代谢; 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3

基金项目: 山东第一医科大学学术提升计划项目 (2019ZL001)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190618-00266

Role of NLRP3 inflammasome signaling pathway in the occurrence and development of diabetic keratopathy

Wan Luqin¹, Zhou Qingjun², Xie Lixin²

¹Eye Institute of Shandong First Medical University, Qingdao Eye Hospital of Shandong First Medical University, Qingdao 266071, China; ²Eye Institute of Shandong First Medical University, State Key Laboratory Cultivation Base, Shandong Provincial Key Laboratory of Ophthalmology, Qingdao 266071, China

Corresponding author: Xie Lixin, Email: lixin_xie@hotmail.com

【Abstract】 Diabetic keratopathy is a chronic complication of diabetes caused by abnormal metabolites accumulation, oxidative stress, abnormal inflammation and corneal neuropathy. It can result in delayed corneal epithelial healing and decreased corneal sensitivity under the stimulation of ocular trauma or surgery which bring great challenges to clinicians. Activation of nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammatory is one of the factors that cause chronic complications of diabetes, and is also an important factor for delaying the healing of diabetic wounds. The NLRP3 inflammatory signaling pathway is closely related to corneal oxidative stress, delayed epithelium healing and development of corneal neuropathy. In this paper, the research status and prospects of NLRP3 inflammatory signaling pathway and diabetic keratopathy were reviewed to provide new ideas for studying the mechanism and treatment of diabetic keratopathy.

【Key words】 Diabetes/complications; Diabetic keratopathy; Inflammasomes/metabolism; Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3

Fund program: Academic Promotion Program of Shandong First Medical University (2019ZL001)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190618-00266

糖尿病是多病因引起的以高血糖为特征的慢性疾病, 其发病率逐渐升高。预测到 2045 年全球成人糖尿病患者总数将达到 6.29 亿^[1]。长期高血糖可导致糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR)、糖尿病角膜病变 (diabetic keratopathy, DK) 等眼科并发症的发生, 对视力及视功能造成严重影响^[2]。60% ~

70% 的糖尿病患者会发生 DK^[3], DK 通常没有症状, 但在眼外伤或手术后出现角膜上皮愈合延迟等表现, 给临床医生带来极大的挑战。目前 DK 的发病机制尚不完全明确, 可能与异常炎症、氧化应激及神经损伤等有关^[4-5]。研究发现抗炎治疗可改善 DK 患者的角膜上皮延迟愈合及促进神经修复^[6]。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) 炎症小体作为机体固有免疫反应组成部分可能在 DK 的发展中起促进作用。NLRP3 炎症小体活化后参与炎症反应,但活化失调会导致神经退行性疾病、2 型糖尿病等发生,并参与糖尿病慢性并发症的发展^[7-8],其持续激活可引发慢性炎症导致糖尿病患者伤口延迟愈合。NLRP3 炎症小体信号通路相关因子在 DK 中已有涉及,本文针对其与 DK 的研究现状及前景进行综述,以期为进一步研究 DK 的机制和治疗提供方向。

1 DK 的临床特征和发病机制

DK 临床发病相对隐匿,多伴发角膜知觉减退、糖尿病性干眼、角膜细胞外基质成分及角膜形态结构改变,其中形态结构改变包括上皮细胞数量减少、增生变慢,黏附性降低;晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs) 在上皮基底膜和上皮细胞蓄积;内皮细胞形态异常及基底神经丛密度降低等^[9]。当角膜受到外伤或内眼手术刺激后会出现明显角膜病变,包括角膜上皮延迟愈合、点状角膜炎、角膜溃疡形成等,严重者可继发角膜感染。目前 DK 的发病机制涉及高糖环境下基因表达异常、异常炎症、异常代谢产物蓄积、氧化应激及角膜神经损害等过程^[4,9-10],但具体机制尚未明确。多种机制之间存在相关性,异常代谢产物蓄积会诱发氧化应激及异常炎症,而角膜神经损伤会导致角膜营养障碍,加重氧化应激,异常炎症会导致角膜上皮延迟愈合及神经损伤。DK 的发病机制是多因素相互作用的结果,哪种致病因素起主导作用尚待深入研究。

2 NLRP3 炎症小体信号通路及 DK

NLRP3 炎症小体是由 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (caspase)-1 前体组成的一类多蛋白复合体。在受到细胞内特定信号刺激时,NLRP3 发生寡聚化,促使有活性的白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和 IL-18 释放,参与下游炎症反应。在正常生理情况下,NLRP3 炎症小体有感知代谢紊乱、监督识别病原体的积极作用;在急性炎症反应期其可参与炎症反应,活化固有免疫反应;在慢性炎症反应时,NLRP3 炎症小体过度活化引起细胞炎性坏死^[11]。NLRP3 炎症小体经典活化途径通常需启动和激活 2 种信号。启动信号是由核转录因子 κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 介导的 NLRP3 和细胞因子前体转录水平上调,激活信号包括外源病原相关分子模式和内源危险相关分子模式、外源三磷酸腺苷 (ATP) 激活细胞表面嘌呤能受体 P2X7 介导的细胞内 K^+ 外流、细胞内活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 增多、溶酶体破裂等^[12-14]。生理状态下线粒体自噬可通过吞噬 NLRP3 炎症小体、降解 IL-1 β 和 IL-18 前体等发挥负调节作用^[15]。NLRP3 炎症小体已被证实参与多种眼科疾病的发生和发展^[16];其信号通路相关因子参与糖尿病创伤延迟愈合、介导周围神经病变、促进异常炎症反应、感受氧化应激及异常代谢等,可能参与 DK 的发生和发展。

2.1 NLRP3 炎症小体与糖尿病角膜上皮延迟愈合

炎症小体参与先天免疫反应,对于正常皮肤伤口愈合过程至关重要。NLRP3 基因敲除小鼠的皮肤伤口愈合较野生型慢,提示适度的炎症反应参与正常的伤口修复^[17]。而持续的炎症会延迟伤口愈合。慢性低度炎症和持久性氧化应激状态被认为是糖尿病并发症发展的 2 个主要致病因素^[18]。研究发现,NLRP3 炎症小体作为代谢应激的传感器参与糖尿病并发症的发展,与 NLRP3 炎症小体相关的 IL-1 β 、ROS 等均参与糖尿病发病机制^[8]。在糖尿病发生期间,损伤相关分子模式 (damage associated molecular patterns, DAMPs) 的积累持续激活 NLRP3 炎症小体,引发持续炎症及糖尿病创伤的延迟愈合。糖尿病创面愈合的晚期,局部巨噬细胞以促炎症的 M1 型为主,可上调 NLRP3 炎症小体的表达,导致糖尿病相关的人和小鼠伤口愈合受损^[19]。因此 NLRP3 炎症小体被认为在糖尿病伤口的持续炎症中起关键作用,抑制其表达可缩短糖尿病皮肤伤口愈合时间。中性粒细胞胞外陷阱 (neutrophil extracellular traps, NETs) 通过 NF- κ B 信号传导途径诱导 NLRP3 活化,上调 pro-IL-1 β 水平,导致糖尿病小鼠皮肤伤口慢性炎症的持续存在,影响伤口愈合^[20]。P2X7 受体-NLRP3 炎症小体-IL-1 β 通路在糖尿病皮肤伤口中高表达,上游及下游分子被阻断均可改善伤口愈合^[21]。二甲双胍通过调节 AMPK/NLRP3 炎症小体信号轴、抑制 NLRP3 炎症小体活性和诱导促修复的 M2 型巨噬细胞极化来改善糖尿病伤口愈合^[22]。

角膜上皮愈合延迟是 DK 的典型表现之一,与糖尿病皮肤伤口延迟愈合有相似之处。炎症反应对角膜上皮创伤后的修复有积极意义,异常炎症反应则抑制伤口愈合。对角膜上皮碱烧伤模型的研究显示,无菌角膜损伤后释放的 DAMPs 激活 NLRP3 及下游炎症因子,阻断 NLRP3 途径可以抑制炎症并改善角膜清晰度^[23]。DK 作为糖尿病眼部并发症之一,NF- κ B、M1 型巨噬细胞和 AGEs 等诱导的异常炎症可参与角膜上皮的延迟愈合。NF- κ B 被认为是炎症和凋亡相关疾病的启动机制。高糖环境可激活人角膜上皮细胞中 NF- κ B 信号通路以及 IL-1 β 的表达,加重糖尿病患者角膜组织的炎症反应;在糖尿病大鼠角膜组织中 NF- κ B 高表达^[4]。研究发现在 DK 小鼠角膜组织中巨噬细胞功能异常,角膜上皮损伤后致炎症 M1 型巨噬细胞比例升高,促修复的 M2 型巨噬细胞比例降低;促进 M2 型巨噬细胞转化可促进糖尿病小鼠角膜上皮愈合^[24]。AGEs 可以激活人髓核细胞中 NLRP3 炎症小体,促进胰岛及血管内皮细胞损伤、诱发炎症性疾病^[25-26]。AGEs 在糖尿病大鼠角膜上皮和内皮组织中的表达升高,可能参与糖尿病创面愈合延迟^[4]。

NLRP3 炎症小体与 NF- κ B、M1 型巨噬细胞和 AGEs 关系密切。NF- κ B 与 M1 型巨噬细胞均可上调 NLRP3 炎症小体的表达^[27];AGEs 作为内源性和无菌危险信号可激活 NLRP3 炎症小体活化,促进炎症反应^[25]。抑制 NLRP3 炎症小体活化可以促进 M1 型巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞极化,AGEs 通过激活 NF- κ B 通路促进巨噬细胞向 M1 型方向极化^[28]。在糖尿病肾脏组织中,AGEs、NF- κ B、NLRP3、caspase-1、IL-18 及 IL-1 β 表达均增加,吡格列酮可通过抑制 NLRP3 炎症小体的激活来改善

糖尿病肾病的组织损害^[29]。此外,糖尿病创面自噬水平增高,过强自噬不利于创面愈合^[30],而自噬体可通过吞噬 NLRP3 炎症小体、清除功能异常的线粒体等负性调控 NLRP3 炎症小体活化。Minns 等^[31]研究发现,糖尿病患者、大鼠和小鼠角膜中 ATP 激活的 P2X7 受体增加,这可能与上皮组织延迟愈合相关。而 P2X7 受体在糖尿病皮肤伤口中高表达,可激活 NLRP3 炎症小体导致伤口延迟愈合^[20]。NLRP3 炎症小体参与糖尿病皮肤创伤的延迟愈合,且与之通路相关的 NF- κ B、M 型巨噬细胞、AGEs、IL-1 β 等诱导的异常炎症可参与糖尿病并发症的发生及角膜上皮的延迟愈合。基于以上研究可以推测 NLRP3 炎症小体介导的炎症反应可能参与了 DK 角膜上皮延迟愈合的发生。最新研究结果发现,NLRP3 炎症小体在糖尿病角膜上皮损伤修复中处于持续活化状态,抑制其活化后可促进角膜上皮的损伤修复,且 NLRP3 炎症小体参与正常角膜上皮的损伤修复^[32]。但 NLRP3 炎症小体是否介导 DK 中巨噬细胞极化、自噬作为 NLRP3 炎症小体的负调节机制是否参与角膜上皮创面愈合的调控等方面尚待进一步研究。

2.2 NLRP3 炎症小体与糖尿病角膜神经病变

糖尿病角膜神经病变是糖尿病周围神经病变的一部分。角膜神经属于三叉神经在角膜组织的终末分支,发挥神经营养作用。研究发现糖尿病大鼠模型中角膜神经纤维分支少且短,再生能力下降。角膜神经损伤可导致角膜上皮延迟愈合、神经营养性溃疡等状况^[33],是导致 DK 的原因之一。中性粒细胞与淋巴细胞比值、糖尿病病程等被认为是糖尿病周围神经病变的独立危险因素,随着年龄和病程增加,中性粒细胞水平相应增加,引起全身炎症因子水平升高,进而导致神经组织缺血、缺氧及变性^[34]。

NLRP3 炎症小体介导的炎症反应参与中枢及周围神经病变,导致神经疼痛,抑制 NLRP3 炎症小体后可改善神经疼痛症状^[35]。在脊髓慢性压迫性损伤小鼠模型中,miR-34c 可通过直接结合 3'-非翻译区来抑制 NLRP3 的表达,通过抑制 NLRP3 介导的神经炎症来延缓神经病理性疼痛的发展。在坐骨神经结扎建立的坐骨神经损伤模型中,硫氧还蛋白结合蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)-NLRP3 炎症小体轴介导神经病理性疼痛,miR-23a 可通过抑制脊髓神经胶质细胞中趋化因子 CXC 受体 4(CXCR4),减少 NLRP3 炎症小体的表达来缓解神经疼痛^[36]。在小鼠坐骨神经慢性压迫性损伤中,NLRP3 和 NF- κ B-p65 等通路被上调,参与慢性神经炎症和神经坏死^[37]。此外,脊髓星形胶质细胞中的连接蛋白 43(connexin43, Cx43)半通道参与周围神经损伤后的神经性疼痛,通过多肽 5 阻断 Cx43 半通道可下调 NLRP3 炎症小体,减轻神经疼痛^[38]。对糖尿病神经病变体外模型进行研究发现,NF- κ B 信号通路表达增加会加速神经元凋亡,引发糖尿病周围神经的异常疼痛,抑制 NF- κ B 表达后,可降低炎症细胞因子,改善疼痛症状^[39]。

NLRP3 炎症小体参与周围神经损伤与神经疼痛涉及的 TXNIP-NLRP3、Cx43-ATP-NLRP3 和 NF- κ B-NLRP3 通路。研究发现,ROS 表达增加、Cx43 半通道介导的 ATP 释放和 NF- κ B 活化等均可激活 NLRP3 炎症小体,参与视网膜色素上皮细胞、神

经细胞的损伤^[40-42]。糖尿病周围神经病变与 DR 存在一定的相关性,且具有共同的致病危险因素。与非糖尿病周围神经病变相比,糖尿病周围神经病变患者发生 DR 和晚期 DR 的风险增加^[43]。

目前尚无 NLRP3 炎症小体在糖尿病角膜神经病变中的直接相关研究,但 NLRP3 炎症小体介导的炎症反应参与中枢及周围神经病变,且在糖尿病神经并发症的发生和发展中起作用。糖尿病患者角膜神经支配的病理改变是糖尿病神经病变的重要早期指标,角膜敏感性降低与糖尿病持续时间以及神经病变的严重程度密切相关。在 DK 中抗炎药物及神经生长因子治疗可改善炎症反应,促进神经纤维再生^[24,44],提示炎症因素在角膜神经病变中起到一定的作用,可以推测 NLRP3 炎症小体相关通路参与了糖尿病角膜神经病变的病理生理过程。Wan 等^[32]研究发现,NLRP3 炎症小体的抑制剂 MCC950 可以促进糖尿病小鼠角膜上皮损伤后神经敏感度的恢复,并促进上皮神经的修复,但该研究未对角膜神经类型进行深入研究。未来可从 NLRP3 炎症小体相关通路着手,开展糖尿病角膜神经病变的基础研究。

2.3 NLRP3 炎症小体与糖尿病角膜氧化应激

氧化应激是引起 DK 的重要机制之一,指体内氧化过度导致中性粒细胞炎症浸润,蛋白酶分泌增加,产生大量氧化中间产物,是导致衰老和疾病的重要因素之一。高糖状态下葡萄糖可以转化为脱氧葡萄糖酮醛,同时伴随自身氧化,产生大量 ROS,直接氧化和损伤细胞 DNA,造成细胞凋亡。ROS 同时也参与糖尿病伤口延迟愈合以及糖尿病小鼠周围神经病变的发生和发展^[45-46]。

糖尿病中单核细胞和血管内皮细胞中增加的 ROS 可诱导 NETs 的形成和释放,进而激活 NLRP3 炎症小体,促进 IL-1 β 的释放。此外 ROS 增加 RAGE 的表达来激活 NF- κ B,启动炎症小体活化信号。ROS 刺激细胞内 Ca⁺ 升高,启动 NLRP3 炎症小体的活化信号来促进 NLRP3 炎症小体活化^[47]。在高糖培养的人角膜上皮细胞中 ROS 及 IL-1 β 表达增加,同时伴有 AGE 的累积与 NF- κ B 信号通路的激活^[4]。AGEs 导致细胞功能受损,产生氧化应激,上调细胞内的 ROS 水平,而 ROS 能加速 AGEs 的形成,两者之间形成恶性循环^[48],参与 DK 的发病。氧化应激可导致糖尿病角膜上皮延迟愈合,与 ROS 激活 NLRP3 炎症小体导致异常炎症及神经损伤相关。转录因子 E2 相关因子 2(nuclear factor-erythroid factor 2-related factor 2, Nrf2)是一种抑制氧化应激及炎症反应的转录因子,在糖尿病中受损。Nrf2 介导抗氧化防御的激活可改善小鼠糖尿病皮肤伤口愈合,说明 Nrf2 在机体氧化应激过程中起保护作用。研究发现 Nrf2-NLRP3 炎症小体通路参与 DR 的发展,Nrf2 激活后可清除 NLRP3 炎症小体的激活剂 ROS,下调 NLRP3 炎症小体的表达及炎症因子的活化,延缓 DR 进展^[49]。此外,通过抑制与 ROS 相关的 TXNIP 表达,降低炎症小体的活化,可以减轻视网膜神经细胞的损伤。由此可以推测 ROS 可能通过激活 NLRP3 炎症小体介导了 DK 的角膜上皮延迟愈合与神经损伤。

此外,还有研究发现自噬可以调节 ROS 和 NLRP3 炎症

小体,高葡萄糖诱导的自噬缺乏会增加 ROS 的产生,进而激活 NLRP3 炎症小体,导致下游因子 IL-1 β 分泌^[19]。抗氧化治疗、自噬、ROS 产生和 NLRP3 炎症小体激活之间的联系表明氧化应激介导的炎症参与糖尿病伤口愈合延迟^[18]。以上结果为研究 NLRP3 炎症小体在糖尿病角膜上皮延迟愈合及神经病变中的作用提供了参考方向。

3 结语和展望

综上所述,NLRP3 炎症小体的激活是糖尿病伤口延迟愈合及周围神经病变的重要影响因素。糖尿病慢性并发症中 NLRP3 炎症小体激活的主要机制包括 AGEs、NF- κ B、ROS-TXNIP、ATP-P2X7 受体等。DK 作为糖尿病慢性并发症之一,主要与高糖环境下周围神经异常、氧化应激、异常炎症等相关。有关 DK 的研究多集中在角膜上皮损伤延迟愈合、神经敏感性下降和糖尿病性干眼的机制和治疗,对于三者之间的内在联系及发病机制研究尚少。目前为止,NLRP3 炎症小体与 DK 之间的研究仅限于通路相关因子的研究,其对糖尿病角膜上皮延迟愈合、糖尿病角膜神经病变的直接作用研究尚处于初步开展阶段。已有 NLRP3 炎症小体在 DR、DK、糖尿病创伤愈合、糖尿病周围神经病变、干眼等疾病作用机制的研究,并且针对 NLRP3 炎症小体相关通路的调控药物、抑制剂、自噬增强剂等已在临床或动物实验中证实有效^[32,50],为深入研究 NLRP3 炎症小体信号通路在 DK 中的作用机制提供了理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas-10th edition [EB/OL]. (2021-12-06) [2022-04-25]. <http://www.diabetesatlas.org/>.
- [2] Chen W, Zhao M, Zhao S, et al. Activation of the TXNIP/NLRP3 inflammasome pathway contributes to inflammation in diabetic retinopathy: a novel inhibitory effect of minocycline [J]. *Inflamm Res*, 2017, 66(2): 157-166. DOI: 10.1007/s00011-016-1002-6.
- [3] Kramerov AA, Saghizadeh M, Ljubimov AV. Adenoviral gene therapy for diabetic keratopathy: effects on wound healing and stem cell marker expression in human organ-cultured corneas and limbal epithelial cells [J/OL]. *J Vis Exp*, 2016, (110): e54058 [2021-08-08]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27077448>. DOI: 10.3791/54058.
- [4] Kim J, Kim CS, Sohn E, et al. Involvement of advanced glycation end products, oxidative stress and nuclear factor-kappaB in the development of diabetic keratopathy [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2011, 249(4): 529-536. DOI: 10.1007/s00417-010-1573-9.
- [5] Misra SL, Craig JP, Patel DV, et al. *In vivo* confocal microscopy of corneal nerves: an ocular biomarker for peripheral and cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(9): 5060-5065. DOI: 10.1167/iov.15-16711.
- [6] Sun H, Lee P, Yan C, et al. Inhibition of soluble epoxide hydrolase 2 ameliorates diabetic keratopathy and impaired wound healing in mouse corneas [J]. *Diabetes*, 2018, 67(6): 1162-1172. DOI: 10.2337/db17-1336.
- [7] Guo H, Callaway JB, Ting JP. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics [J]. *Nat Med*, 2015, 21(7): 677-687. DOI: 10.1038/nm.3893.
- [8] Schroder K, Zhou R, Tschopp J. The NLRP3 inflammasome: a sensor for metabolic danger? [J]. *Science*, 2010, 327(5963): 296-300. DOI: 10.1126/science.1184003.
- [9] Yamamoto T, Otake H, Hiramatsu N, et al. A proteomic approach for understanding the mechanisms of delayed corneal wound healing in diabetic keratopathy using diabetic model rat [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3635 [2021-08-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30453691>. DOI: 10.3390/ijms19113635.
- [10] Kulkarni M, Leszczynska A, Wei G, et al. Genome-wide analysis suggests a differential microRNA signature associated with normal and diabetic human corneal limbus [J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3448 [2021-08-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28615632>. DOI: 10.1038/s41598-017-03449-7.
- [11] Yang J, Zhao Y, Zhang P, et al. Hemorrhagic shock primes for lung vascular endothelial cell pyroptosis: role in pulmonary inflammation following LPS [J/OL]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(9): e2363 [2021-08-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27607578>. DOI: 10.1038/cddis.2016.274.
- [12] Karmakar M, Katsnelson MA, Dubyak GR, et al. Neutrophil P2X7 receptors mediate NLRP3 inflammasome-dependent IL-1 β secretion in response to ATP [J/OL]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10555 [2021-08-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26877061>. DOI: 10.1038/ncomms10555.
- [13] Zheng Q, Ren Y, Reinach PS, et al. Reactive oxygen species activated NLRP3 inflammasomes prime environment-induced murine dry eye [J]. *Exp Eye Res*, 2014, 125: 1-8. DOI: 10.1016/j.exer.2014.05.001.
- [14] Mohr LK, Hoffmann AV, Brandstetter C, et al. Effects of inflammasome activation on secretion of inflammatory cytokines and vascular endothelial growth factor by retinal pigment epithelial cells [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(11): 6404-6413. DOI: 10.1167/iov.15-16898.
- [15] Zhong Z, Umemura A, Sanchez-Lopez E, et al. NF- κ B restricts inflammasome activation via elimination of damaged mitochondria [J]. *Cell*, 2016, 164(5): 896-910. DOI: 10.1016/j.cell.2015.12.057.
- [16] 张聿剑, 季敏, 管怀进. NLRP3 炎症小体与眼部疾病 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2020, 38(4): 365-368. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200325-00203.
- [17] Zhang YJ, Ji M, Guan HJ. NLRP3 inflammasome and eye diseases [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2020, 38(4): 365-368. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200325-00203.
- [17] Ito H, Kanbe A, Sakai H, et al. Activation of NLRP3 signalling accelerates skin wound healing [J]. *Exp Dermatol*, 2018, 27(1): 80-86. DOI: 10.1111/exd.13441.
- [18] Ljubimov AV. Diabetic complications in the cornea [J]. *Vision Res*, 2017, 139: 138-152. DOI: 10.1016/j.visres.2017.03.002.
- [19] Dai J, Zhang X, Li L, et al. Autophagy inhibition contributes to ROS-producing NLRP3-dependent inflammasome activation and cytokine secretion in high glucose-induced macrophages [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(1): 247-256. DOI: 10.1159/000480367.
- [20] Liu D, Yang P, Gao M, et al. NLRP3 activation induced by neutrophil extracellular traps sustains inflammatory response in the diabetic wound [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133(4): 565-582. DOI: 10.1042/CS20180600.
- [21] Bitto A, Altavilla D, Pizzino G, et al. Inhibition of inflammasome activation improves the impaired pattern of healing in genetically diabetic mice [J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(9): 2300-2307. DOI: 10.1111/bph.12557.
- [22] Qing L, Fu J, Wu P, et al. Metformin induces the M2 macrophage polarization to accelerate the wound healing via regulating AMPK/mTOR/NLRP3 inflammasome signaling pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(2): 655-668.
- [23] Chen H, Li Y, Gu J, et al. TLR4-MyD88 pathway promotes the imbalanced activation of NLRP3/NLRP6 via caspase-8 stimulation after alkali burn injury [J]. *Exp Eye Res*, 2018, 176: 59-68. DOI: 10.1016/j.exer.2018.07.001.
- [24] Zhang Y, Chen P, Di G, et al. Netrin-1 promotes diabetic corneal wound healing through molecular mechanisms mediated via the adenosine 2B



- receptor[J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8(1) : 5994 [2021-09-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29662125>. DOI: 10.1038/s41598-018-24506-9.
- [25] Yu W, Tao M, Zhao Y, et al. 4'-methoxyresveratrol alleviated AGE-induced inflammation via RAGE-mediated NF- κ B and NLRP3 inflammasome pathway[J/OL]. *Molecules*, 2018, 23(6) : 1447 [2021-09-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29903983>. DOI: 10.3390/molecules23061447.
- [26] Seno K, Sase S, Ozeki A, et al. Advanced glycation end products regulate interleukin-1 β production in human placenta [J]. *J Reprod Dev*, 2017, 63(4) : 401-408. DOI: 10.1262/jrd.2017-032.
- [27] Cunha C, Gomes C, Vaz AR, et al. Exploring new inflammatory biomarkers and pathways during LPS-induced M1 polarization[J/OL]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016 : 6986175 [2021-09-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28096568>. DOI: 10.1155/2016/6986175.
- [28] Jin X, Yao T, Zhou Z, et al. Advanced glycation end products enhance macrophages polarization into M1 phenotype through activating RAGE/NF- κ B pathway[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015 : 732450 [2021-09-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26114112>. DOI: 10.1155/2015/732450.
- [29] Wang Y, Yu B, Wang L, et al. Pioglitazone ameliorates glomerular NLRP3 inflammasome activation in apolipoprotein E knockout mice with diabetes mellitus [J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(7) : e0181248 [2021-09-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28708885>. DOI: 10.1371/journal.pone.0181248.
- [30] Guo Y, Lin C, Xu P, et al. AGEs induced autophagy impairs cutaneous wound healing via stimulating macrophage polarization to M1 in diabetes[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6 : 36416 [2021-09-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27805071>. DOI: 10.1038/srep36416.
- [31] Minns MS, Trinkaus-Randall V. Purinergic signaling in corneal wound healing: a tale of 2 receptors [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2016, 32(8) : 498-503. DOI: 10.1089/jop.2016.0009.
- [32] Wan L, Bai X, Zhou Q, et al. The advanced glycation end-products (AGEs)/ROS/NLRP3 inflammasome axis contributes to delayed diabetic corneal wound healing and nerve regeneration [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(2) : 809-825. DOI: 10.7150/ijbs.63219.
- [33] Wang Y, Zhao X, Wu X, et al. microRNA-182 mediates Sirt1-induced diabetic corneal nerve regeneration [J]. *Diabetes*, 2016, 65(7) : 2020-2031. DOI: 10.2337/db15-1283.
- [34] Zhang Y, Kobayashi T, Hayashi Y, et al. Important role of epiregulin in inflammatory responses during corneal epithelial wound healing [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(4) : 2414-2423. DOI: 10.1167/iov.11-8869.
- [35] Xu L, Wang Q, Jiang W, et al. miR-34c ameliorates neuropathic pain by targeting NLRP3 in a mouse model of chronic constriction injury [J]. *Neuroscience*, 2019, 399 : 125-134. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.12.030.
- [36] Pan Z, Shan Q, Gu P, et al. miRNA-23a/CXCR4 regulates neuropathic pain via directly targeting TXNIP/NLRP3 inflammasome axis[J/OL]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1) : 29 [2021-09-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29386025>. DOI: 10.1186/s12974-018-1073-0.
- [37] Pu S, Li S, Xu Y, et al. Role of receptor-interacting protein 1/receptor-interacting protein 3 in inflammation and necrosis following chronic constriction injury of the sciatic nerve [J]. *Neuroreport*, 2018, 29(16) : 1373-1378. DOI: 10.1097/WNR.0000000000001120.
- [38] Tonkin RS, Bowles C, Perera CJ, et al. Attenuation of mechanical pain hypersensitivity by treatment with Peptide 5, a connexin-43 mimetic peptide, involves inhibition of NLRP3 inflammasome in nerve-injured mice [J]. *Exp Neurol*, 2018, 300 : 1-12. DOI: 10.1016/j.expneurol.2017.10.016.
- [39] Shi Y, Liang XC, Zhang H, et al. Combination of quercetin, cinnamaldehyde and hirudin protects rat dorsal root ganglion neurons against high glucose-induced injury through Nrf-2/HO-1 activation and NF- κ B inhibition [J]. *Chin J Integr Med*, 2017, 23(9) : 663-671. DOI: 10.1007/s11655-017-2405-0.
- [40] Shi H, Zhang Z, Wang X, et al. Inhibition of autophagy induces IL-1 β release from ARPE-19 cells via ROS mediated NLRP3 inflammasome activation under high glucose stress [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 463(4) : 1071-1076. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.06.060.
- [41] Chen YS, Green CR, Teague R, et al. Intravitreal injection of lipoamine acid-modified connexin43 mimetic peptide enhances neuroprotection after retinal ischemia [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2015, 5(5) : 480-488. DOI: 10.1007/s13346-015-0249-8.
- [42] 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.
- [43] Lin IC, Wang YH, Lin CL, et al. Diabetic polyneuropathy and the risk of developing diabetic retinopathy: a nationwide, population-based study [J]. *Acta Ophthalmol*, 2015, 93(8) : 713-718. DOI: 10.1111/aos.12746.
- [44] Park JH, Kang SS, Kim JY, et al. Nerve growth factor attenuates apoptosis and inflammation in the diabetic cornea [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(15) : 6767-6775. DOI: 10.1167/iov.16-19747.
- [45] Kunkemoeller B, Kyriakides TR. Redox signaling in diabetic wound healing regulates extracellular matrix deposition [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 27(12) : 823-838. DOI: 10.1089/ars.2017.7263.
- [46] Rojas DR, Tegeder I, Kuner R, et al. Hypoxia-inducible factor 1 α protects peripheral sensory neurons from diabetic peripheral neuropathy by suppressing accumulation of reactive oxygen species [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2018, 96(12) : 1395-1405. DOI: 10.1007/s00109-018-1707-9.
- [47] Scherer PE, Hill JA. Obesity, diabetes, and cardiovascular diseases: a compendium [J]. *Circ Res*, 2016, 118(11) : 1703-1705. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308999.
- [48] Sharavana G, Joseph GS, Baskaran V. Lutein attenuates oxidative stress markers and ameliorates glucose homeostasis through polyol pathway in heart and kidney of STZ-induced hyperglycemic rat model [J]. *Eur J Nutr*, 2017, 56(8) : 2475-2485. DOI: 10.1007/s00394-016-1283-0.
- [49] David JA, Rifkin WJ, Rabhani PS, et al. The Nrf2/Keap1/ARE pathway and oxidative stress as a therapeutic target in type II diabetes mellitus [J/OL]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017 : 4826724 [2021-09-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28913364>. DOI: 10.1155/2017/4826724.
- [50] 杨佩瑶, 赵军, 张娟美, 等. 芍药苷通过调控 NLRP3 炎症小体保护视网膜缺血性损伤 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2018, 36(12) : 920-924. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.12.005.
- Yang PY, Zhao J, Zhang JM, et al. The protective effect of paeoniflorin in retina ischemia animal model through regulation of NLRP3 inflammasomes [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2018, 36(12) : 920-924. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.12.005.

(收稿日期:2021-11-16 修回日期:2022-06-16)

(本文编辑:张宇 骆世平)