

引文格式:柴广睿,刘妹,陈晓隆.核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)炎症体在眼科疾病中的研究进展[J].眼科新进展,2018,38(9):892-897. doi:10.13389/j.cnki.rao.2018.0211

【文献综述】

核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)炎症体在眼科疾病中的研究进展

柴广睿 刘妹 陈晓隆

作者简介:柴广睿,男,1983年2月出生,辽宁本溪人,博士,讲师,主治医师。研究方向:眼底病、眼眶病及眼外伤。联系电话:18940256906; E-mail: chaigr@sj-hospital.org; ORCID: 0000-0003-4284-6584

About CHAI Guang-Rui: Male, born in February, 1983. Doctor degree. E-mail: chaigr@sj-hospital.org; ORCID: 0000-0003-4284-6584

收稿日期:2017-10-02

修回日期:2018-05-17

本文编辑:王燕

作者单位:110004 辽宁省沈阳市,中国医科大学附属盛京医院眼科(柴广睿,陈晓隆);110001 辽宁省沈阳市,中国医科大学附属第一医院老年病科(刘妹)

通讯作者:陈晓隆, E-mail: chenxl@sj-hospital.org; ORCID: 0000-0001-7653-7515

Received date: Oct 2, 2017

Accepted date: May 17, 2018

From the Department of Ophthalmology, Shengjing Hospital of China Medical University (CHAI Guang-Rui, CHEN Xiao-Long), Shenyang 110004, Liaoning Province, China; The First Affiliated Hospital of China Medical University (LIU Shu), Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Responsible author: CHEN Xiao-Long, E-mail: chenxl@sj-hospital.org; ORCID: 0000-0001-7653-7515

The progress of NLRP3 inflammasome in ophthalmic diseases

CHAI Guang-Rui, LIU Shu, CHEN Xiao-Long

[Abstract] Chronic low-grade inflammation has been proven to be involved in the occurrence and development of many diseases, and the immune abnormality plays an important role. As an important part of innate immune system, nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome plays a prominent role in diabetes, coronary diseases, rheumatic immune diseases and tumors. Once stimulated by many metabolic signals, NLRP3 inflammasome can activate caspase-1 and further lead to the release of interleukin-1 β (IL-1 β) and interleukin-18 (IL-18). This may initiate a cascade of inflammation and cause tissue damage. Plenty of recent researches have conclusively proven NLRP3 inflammasome to be a new therapy target for many diseases. In this paper, we will make a review for the activating pathway and mechanism of NLRP3 and its role in age-related macular degeneration, keratitis, uveitis, glaucoma, xerophthalmia, diabetic retinopathy and retinal ischemia/reperfusion injury etc. The related therapeutic potentials are also summarized.

[Key words] nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 inflammasome; immunology; ophthalmic diseases

【摘要】 多种疾病的发生发展均与慢性低度炎症反应有关,其中免疫异常起重要作用。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)炎症体作为固有免疫系统的重要组成部分,已被证实参与糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、风湿免疫疾病及肿瘤等多种疾病中发挥重要作用。NLRP3炎症体可被多种代谢信号激活,进而引起caspase-1的活化,最终导致细胞释放IL-1 β 和IL-18,诱发炎症级联反应,引发组织损伤。近来多项研究表明,NLRP3炎症体可能成为多种疾病新的治疗靶点。本文将对NLRP3炎症体的活化与调控机制及其在年龄相关性黄斑变性、角膜炎、葡萄膜炎、青光眼、干眼症、糖尿病视网膜病变及缺血再灌注损伤等眼科疾病中的研究进展及相关治疗前景进行综述。

【关键词】 NLRP3炎症体;免疫学;眼科疾病

【中图分类号】 R77

随着免疫学科和技术的不断进展,现已证实多种疾病与免疫异常引起的组织慢性低度炎症有关^[1]。作为固有免疫系统的重要组成部分,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)炎症体的适度激活有助于机体清除致病原,但如发生失控性过度激活,则可能引发疾病。多项研究已证实NLRP3炎症体过度激活参与糖尿病、动脉粥样硬化、肿瘤及老年痴呆等多种疾病的发病机制;抑制其过度激活对上述疾病具有确切的治疗效果。目前,已陆续有研究证实NLRP3炎症体通过感知组织损伤、介导炎症反应等参与多种眼部疾病的发生发

展,但具体作用机制尚未明确。本文就NLRP3炎症体的活化方式及其在不同眼科疾病中具体作用的研究进展进行综述,以期为进一步找到新的治疗方法提供线索。

1 NLRP3炎症体的概念及其病理生理作用

固有免疫系统作为第一道免疫防线,具有区分“敌”(外来微生物等)、“我”(自体蛋白)的识别作用及识别后的清除作用。2001年Hoffman等^[2]发现NLRP3突变与某些遗传性自发炎症反应综合征有关。2002年Martinon等^[3]首次提出炎症体的概念,并指出炎症体作为固有免疫系统的一部分,是由胞

浆内模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs) 参与组成的多蛋白复合物。它通常由 nod 样受体 (nod-like receptors, NLRs)、凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC) 及 caspase-1 前体 3 部分构成^[4]。通常 NLRs 接收到相关的外源性或内源性信号后发生活化、诱发自身寡聚化,进而募集 ASC 和 caspase-1 前体蛋白,三者聚集并装配组合形成炎症体,为产生活化的 caspase-1 提供分子平台。Caspase-1 活化后进一步切割 IL-1 β 及 IL-18 的前体,产生活性 IL-1 β 及 IL-18,引发炎症反应,并诱发细胞焦亡。多种 NLRs 和 PRRs 均可形成炎症体,其中 NLRP3 炎症体目前研究最为深入。

虽然 NLRP3 炎症体过度活化可导致多种疾病,但其在正常生理情况下也具有感知代谢紊乱、启动稳态调节程序的积极作用。其生理调节作用主要包括两大类:一是 IL-1 β 依赖性作用,如促进胰腺 β 细胞增生、增加胰岛素分泌释放,以维持稳定的血糖水平^[5];募集吞噬细胞、清除病原体等。二是 IL-1 β 非依赖性作用,如调节三酰甘油等脂质代谢平衡^[6];调节衰老、维持肠道微生态稳态以及辅助 Th2 细胞分化等。只有当刺激因素持续存在,NLRP3 炎症体活化程度突破其稳态阈值时才会引发失控性过度炎症反应,并可引起细胞焦亡,其又称细胞炎性坏死,是近年来发现的一种新的细胞程序性死亡方式。与相对“安静”的细胞凋亡不同,焦亡并不是细胞固缩,而是表现为细胞不断膨胀,直至破裂死亡,其释放的细胞内容物会进一步激活更为强烈的炎症反应,导致组织损伤^[7]。

2 NLRP3 炎症体的活化过程和调节途径

NLRP3 炎症体活化类型可按照是否依赖于 caspase-1 分为 2 类:一是依赖 caspase-1 的经典活化途径;二是不依赖于 caspase-1 而由 caspase-11 介导的非经典活化通路^[8]。

经典活化途径通常需 2 级信号参与:1 级为“启动”信号,由细胞表面的肿瘤坏死因子受体 (tumor necrosis factor receptor, TNFR)、IL-1 受体或 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 与其配体结合后产生,引起核转录因子 κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 入核、上调细胞因子前体及 NLRP3 等蛋白的转录水平;2 级为“激活”信号,由细胞表面的 P2X7 受体、打孔毒素或尿酸等晶体物质刺激产生,可引起线粒体功能障碍及溶酶体失稳破坏,通过引起细胞内 Ca^{2+} 流动和 (或) K^{+} 外流等引发炎症体各组成成分的聚合、装配,构成并激活 NLRP3 炎症体,进一步产生活化的 IL-1 β 、IL-18 等炎症因子,诱发细胞焦亡 (图 1)。而大肠杆菌、枸橼酸杆菌等 G^{-} 细菌则可不依赖于 caspase-1,而是通过其脂多糖成分诱导活化 caspase-11 激活 NLRP3 炎症体,进而将 gasdermin D

蛋白切割为 N 端结构域和 C 端结构域两部分^[8]。N 端结构域可引起 P2X7 受体活化或通过 pannexin-1 在细胞表面打孔,从而导致细胞焦亡^[9] (图 1)。Dostert 等^[10]证实活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 为激活 NLRP3 炎症体的共同信号。此外,细胞内 K^{+} 外流也是主要因素之一,经典和非经典的炎症体活化途径均可通过引起 K^{+} 外流而激活 NLRP3 炎症体^[11-12]。

生理状态下,人体内存在多种抑制 NLRP3 炎症体过度活化的机制,如自噬和 cAMP 信号等。其中自噬为核心机制,可在多个层面调节炎症体的活化过程。如自噬体可通过降解 IL-1 β 前体、清除功能异常的线粒体^[13]及直接吞噬、降解 NLRP3 炎症体等机制抑制 NLRP3 炎症体的过度激活 (图 1)。张璐等^[14]详细阐述了细胞自噬在眼部疾病发生过程中的具体作用。

3 NLRP3 炎症体在眼科相关疾病中的研究进展

3.1 年龄相关性黄斑变性 目前全球人口老龄化日趋显著,而年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 是发达国家 65 岁以上人群中致盲的最常见因素。现已证实无菌性炎症反应在 AMD 的发生发展中具有重要作用^[15],AMD 也是目前 NLRP3 炎症体研究相对较多的眼科疾病。

炎症和氧化应激损伤是发生 AMD 的重要病理生理基础。2012 年 Tarallo 等^[16]首先发现在干性 AMD 患者出现地图样萎缩的视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 细胞中,NLRP3 炎症体组分、MyD88 及 IL-18 水平均较对照组明显升高,提示 AMD 中有 NLRP3 炎症体的表达及活化,并发现缺乏 DICER RNA 酶或引入 Alu RNA 均可激活 NLRP3 炎症体,考虑可能与线粒体 ROS 增加有关。随后 Wang 等^[17]证实 AMD 患者的 RPE 中存在 NLRP3 炎症体的激活,且与线粒体损伤有关。而 Doyle 等^[18]发现 NLRP3 炎症体活化能延缓 AMD 进展,认为这种保护作用与炎症体活化后引起 IL-18 的分泌量增加有关。除炎症反应外,AMD 患者 RPE 细胞变性的发病机制还涉及补体系统激活及氧化应激损伤,三者互相影响。Brandstetter 等^[19]发现活化的补体 C5a 能够诱导 NLRP3 炎症体的募集和装配,当脂褐素介导的光氧化损伤使溶酶体膜通透性增加时,这一损伤信号即引起 NLRP3 炎症体活化;炎症体活化反过来又会提高 RPE 细胞对光氧化损伤的敏感性,并将细胞死亡类型由凋亡转变为焦亡^[20]。同时炎症体活化还可引起视网膜区免疫细胞聚集。如 AMD 患者的玻璃膜疣中的 C1q 补体或其他成分引起 NLRP3 炎症体活化后可引起局部外周髓系白细胞的聚集^[18];炎症体活化释放的炎症因子会趋化小胶质细胞聚集^[21],并可使聚集的巨噬细胞或小胶质

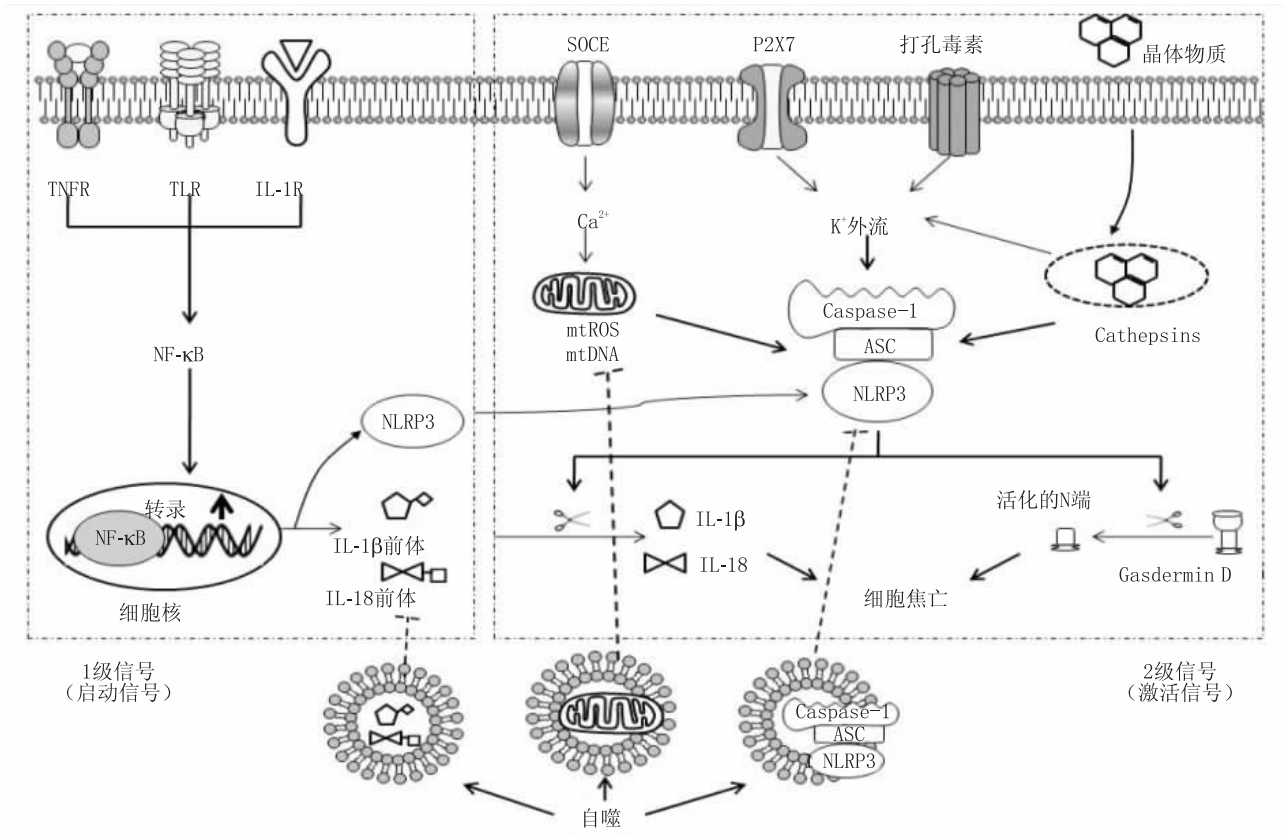


图1 NLRP3 炎症体经典活化过程及自噬调节示意图

细胞产生比 RPE 细胞更多的炎症因子,加重炎症反应^[22]。

此外,许多与 AMD 发生发展相关的物质均被证实能够激活 NLRP3 炎症体。Kauppinen 等^[23]通过体外实验证实,向 ARPE-19 细胞中加入 4-羟基壬烯酸能够活化 NLRP3 炎症体,引起炎症因子 IL-1 β 的大量释放。在 AMD 的动物模型中,变性的 RPE 细胞内血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A) 水平升高,并激活 NLRP3 炎症体^[24]。pyridinium bisretinoid A2E 及 AMD 患者眼底玻璃膜疣中所含有的羧乙基吡咯和 β -淀粉样蛋白^[25]也能够激活 NLRP3 炎症体,其中羧乙基吡咯还可活化巨噬细胞^[26]。上述物质主要通过破坏溶酶体稳态^[27]或引起自噬功能障碍^[28]而导致炎症体过度激活。此外,纤维状的淀粉样物 β 1-40 也可通过活化补体系统并诱导膜攻击复合体形成而激活 NLRP3 炎症体^[29]。

目前领域内的专家一致认为 NLRP3 信号通路在干性和湿性 AMD 中均有重要作用^[30]。结合 NLRP3 炎症体的活化过程及其在 AMD 中的作用,推测针对性的潜在治疗靶点包括:(1) caspase-1: caspase-1 的活化是炎症体经典活化途径中的限速步骤,抑制其活化可降低组织损害。(2) P2X7 受体: Kerur 等^[31]发现在 Alu 诱导的 AMD 模型中,P2X7 受体可调节炎症体活化,降低 P2X7 或 NF- κ B 的表达可减

轻 Alu RNA 引发的细胞损伤。(3) MyD88: 抑制 MyD88 既能够降低 NLRP3 的表达,又可影响 IL-18 相关的信号传导,能够减轻 Alu RNA 引发的黄斑变性^[31]。

3.2 角膜炎 NLRP3 在角膜上皮细胞中并非固定表达,需要在 TLR 活化后通过 NF- κ B 诱导转录表达。烟曲霉菌可通过上述途径激活 NLRP3 炎症体、产生 IL-1 β 。Karthikeyan 等^[32]证实在真菌性角膜炎患者的角膜组织中,NLRP3 及 IL-1 β 的表达均增加。此外,某些可引起角膜炎的常见细菌也可通过活化 TLR 引起角膜组织中 NLRP3 炎症体活化,如肺炎链球菌和绿脓杆菌等^[33]。炎症体过度激活对角膜组织结构破坏及视力损害有重要作用。2015 年 Karmakar 等^[34]进一步证实在急性感染肺炎链球菌的角膜组织中有中性粒细胞的聚集,并且中性粒细胞内有 NLRP3 炎症体的活化,并促使细胞分泌大量 IL-1 β 。

除细菌及真菌外,眼部 1 型单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus, HSV) 感染也可引起角膜基质层的广泛炎症反应,导致基质性角膜炎,严重者可致盲。与细菌及真菌性角膜炎不同,Gimenez 等^[35]发现,敲除 NLRP3 基因的大鼠眼部感染 1 型 HSV 后,其免疫反应发生得更早,炎症因子表达水平更高,基质性角膜炎表现更重,新生血管评分更高,因此该研究认为 NLRP3 炎症体对于 HSV 引起的基质性角膜炎具有

保护作用,但其具体机制不明。以患 HSV 性角膜炎的 BALB/c 小鼠为模型,通过对其角膜组织及 SV40 人类角膜上皮细胞系的研究发现,感染 1 型 HSV 能够引起角膜中 NLRP3 炎症体的活化,同时伴有 NLRP3 自胞浆到胞核的位移。目前 NLRP3 炎症体激活是否对病毒引起的角膜炎具有保护作用及其是否与 NLRP3 的胞内位移有关仍有待于进一步研究证实。

3.3 葡萄膜炎 NLRP3 炎症体在不同病因引起的葡萄膜炎中的作用不尽相同。小柳-原田病 (Vogt-Koyanagi-Harada, VKH) 是一种可能由感染后的异常反应所激发的自身免疫病,多好发于青壮年,临床表现复杂多样。本病的葡萄膜炎发生前约 50% 患者有前驱症状;有 94% ~ 100% 的患者表现为双眼同时受累,并可引起多种并发症,是致盲的主要眼病之一。Liang 等^[36]发现患有活动性葡萄膜炎的 VKH 患者的单核细胞源性的巨噬细胞 (monocyte-derived macrophages, MDMs) 中 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 和 ROS 水平明显升高。下调 NLRP3 炎症体活化程度可显著降低 IL-1 β 的水平,减轻病变。VKH 患者 MDMs 中炎症体的活化及炎症因子的表达可能与 TLR3/4 信号通路的活化有关。此外,白塞病引起的葡萄膜炎患者 MDMs 中 IL-1 β 水平亦明显升高,且依赖于 NLRP3 炎症体的活化。本病可能与患者 MDMs 中 TLR2/4 表达增加、通过活化 ROS-NLRP3 通路引起 IL-1 β 显著升高有关^[37]。与此不同的是, Gonzalez-Benitez 等^[38]的早期研究发现内毒素诱发的眼内炎中存在 NLRP3 炎症体的活化,但 Rosenzweig 等^[39]进一步研究发现,在内毒素诱导的葡萄膜炎中,虽然球内注射脂多糖诱发葡萄膜炎的确会引起 NLRP3 炎症体的活化及 IL-1 β 的水平升高,但敲除 NLRP3 或 caspase-1 并不能减轻内毒素诱导的葡萄膜炎。这说明在内毒素诱导的葡萄膜炎中存在 NLRP3 炎症体的活化,但它并不是该病发生发展的必要因素。

3.4 青光眼 Chi 等^[40]研究表明,在急性青光眼眼压快速升高后 6 h,缺血的视网膜组织中即出现高迁移率族蛋白 1 (high mobility group protein box 1, HMGB1) 水平的升高。增多的 HMGB1 能够同时诱导 NLRP3 炎症体和 caspase-8 炎症体的活化,通过活化 NF- κ B 途径,使得 IL-1 β 等炎症因子表达增多,引发组织损伤。抑制 HMGB1 水平可以降低炎症体活化程度,减少视网膜神经节细胞的凋亡。其中,TLR4 介导的炎症体活化能够引起 caspase-8 水平升高,而 caspase-8 能够通过非 caspase-1 依赖的 NLRP1/NLRP3 炎症体活化途径引发 IL-1 β 的大量释放^[41]。这说明在急性青光眼中可能存在经典和非经典途径 2 种炎症体活化方式。

3.5 干眼症 Niu 等^[42]通过对 54 例患有 Sjögren 综合征干眼症、50 例非 Sjögren 综合征干眼症患者及 46 例健康对照者的研究证实,干眼症患者尤其是

Sjögren 综合征干眼症患者存在 NLRP3 炎症体的表达增加及下游 IL-1 β 、IL-18 和 caspase-1 水平的显著升高,提示 NLRP3 炎症体可能与干眼症有关,但其具体机制不明。由于干眼症与泪膜的高渗状态及局部的炎症严重程度有关,Zheng 等^[43]从高渗应激诱导的局部炎症反应角度探讨了 NLRP3 炎症体在环境引发的干眼症中的作用机制。他们认为局部的高渗应激刺激会让角膜组织产生大量的 ROS,从而激活 NLRP3 炎症体,通过 ROS-NLRP3-IL-1 β 途径引起局部角膜上皮细胞发生炎症反应,从而产生干眼症状。

3.6 糖尿病视网膜病变 目前已有多项研究证实动脉粥样硬化等糖尿病大血管病变及糖尿病肾病等糖尿病微血管并发症的发生发展均与 NLRP3 炎症体介导的炎症反应有关。糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病最常见的微血管并发症之一,严重者可致盲。长期慢性高糖刺激可使视网膜 Müller 细胞内 NLRP3 炎症体活化,引发炎症、氧化应激反应及细胞凋亡,且上述反应可能与高糖刺激引起硫氧还蛋白相互作用蛋白 (thioredoxin interaction protein, TXNIP) 表达上调有关^[44]。因此 NLRP3 炎症体及 TXNIP 可能成为减轻 DR 致盲的潜在治疗靶点。Chen 等^[45]已发现米诺环素可通过抑制上述 TXNIP/NLRP3 炎症体途径降低 DR 中的视网膜炎症反应,降低视网膜血管通透性及减少细胞凋亡。部分自噬增强剂及 1,25 (OH)2D3 也可通过抑制 ROS/TXNIP/NLRP3 炎症体途径减轻 DR 病变^[46]。

3.7 视网膜缺血-再灌注损伤 目前已有多项研究证实,心肌、脑、肝脏及肾脏的视网膜缺血-再灌注 (ischemia-reperfusion, I-R) 中均存在 ROS 介导的 NLRP3 炎症体活化。抑制 NLRP3 炎症体活化程度能够减轻 I-R 造成的器官损伤。在视网膜的 I-R 方面, Qi 等^[47]证实 NLRP3 炎症体活化启动的无菌性炎症反应参与视网膜 I-R 损伤的发生。在再灌注阶段,视网膜神经节细胞及胶质细胞高表达 TLR4,损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs) 通过 TLR4 信号途径介导 NLRP3 炎症体活化,进而引起 IL-1 β 及 IL-18 等炎症因子表达水平升高、产生无菌性炎症反应,诱导细胞凋亡,引发 I-R。黄酮类化合物、白藜芦醇、大黄酚、黄芪甲苷、米诺环素等被证实能够减轻心肌、肝脏、脑等器官的 I-R 损伤,但其是否也能改善视网膜的 I-R 损伤尚未得到证实。

4 针对 NLRP3 炎症体的潜在治疗药物

如前所述,NLRP3 炎症体过度激活诱发的炎症反应参与多种眼病的发病机制,因此其可能成为一种新的药物治疗靶点。作为 NLRP3 炎症体的特异性抑制剂, I 型干扰素 (包括 IFN- α 和 IFN- β) 已被

用于治疗多发性硬化、风湿病、家族性地中海热等炎症体相关的自身免疫病和自发性炎症性疾病,并被证实有效^[48]。其抑制炎症体活化的机制主要有两方面:一是使 STAT1 转录因子磷酸化抑制 NLRP3 炎症体活化;二是通过 STAT3 信号通路诱导产生 IL-10, IL-10 进一步通过自分泌模式减少 IL-1 α 和 IL-1 β 前体的生成^[49]。

Coll 等^[50]证实二芳基磺酰脲类化合物 MCC950 也能够特异性地抑制经典及非经典途径的 NLRP3 炎症体活化。此外, β 羟基丁酸乙酯可通过抑制 K⁺ 外流^[51]、白藜芦醇可通过诱导自噬、抑制巨噬细胞线粒体损伤^[52]、雷帕霉素等可通过增强自噬、穿心莲内酯^[53] 可通过减轻线粒体损伤、microRNA-223 可通过抑制炎症体相关蛋白表达等抑制 NLRP3 炎症体活化。

5 结论

综上,随着免疫学相关研究的深入进展,人们对固有免疫系统在眼科疾病中的重要作用的认识也逐步提高。NLRP3 炎症体作为固有免疫系统的重要组成部分,被证实参与 AMD、角膜炎、葡萄膜炎、青光眼及干眼症等多种眼科常见疾病的发生发展,但其在不同眼病中的具体作用及相关机制仍有待进一步研究明确,以期着眼病的药物治疗提供新的靶点。

参考文献

[1] ALVES B C, SILVA T R, SPRITZER P M. Sedentary lifestyle and high-carbohydrate intake are associated with low-grade chronic inflammation in post-menopause: a cross-sectional study[J]. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2016, 38(7): 317-324.

[2] HOFFMAN H M, MUELLER J L, BROIDE D H, WANDERER A A, KOLODNER R D. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome[J]. *Nat Genet*, 2001, 29(3): 301-305.

[3] MARTINON F, BURNS K, TSCHOPP J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of pro IL-beta[J]. *Mol cell*, 2002, 10(2): 417-426.

[4] PETRILLI V, DOSTERT C, MURUVE D A, TSCHOPP J. The inflammasome: a danger sensing complex triggering innate immunity[J]. *Curr Opin Immunol*, 2007, 19(6): 615-622.

[5] MAEDLER K, SCHUMANN D M, SAUTER N, ELLINGSGAARD H, BOSCO D, BAERTSCHIGER R, et al. Low concentration of interleukin-1 β induces FLICE-inhibitory protein-mediated beta-cell proliferation in human pancreatic islets[J]. *Diabetes*, 2006, 55(10): 2713-2722.

[6] KOTAS M E, JURCZAK M J, ANNICELLI C, GILLUM M P, CLINE G W, SHULMAN G I, et al. Role of caspase-1 in regulation of triglyceride metabolism[J]. *P Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(12): 4810-4815.

[7] YANG J, ZHAO Y F, ZHANG P, LI Y, YANG Y, ZHU J, et al. Hemorrhagic shock primes for lung vascular endothelial cell pyroptosis: role in pulmonary inflammation following LPS[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(9): e2363.

[8] KAYAGAKI, WARMING S, LAMKANFI M, VANDE WALLE L, LOUIE S, DONG J, et al. Non-canonical inflammasome activation targets caspase-11[J]. *Nature*, 2011, 479(7371): 117-121.

[9] LIU X, ZHANG Z B, RUAN J, PAN Y, MAGUPALLI V G, WU H, et al. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores[J]. *Nature*, 2016, 535

(7610): 153-158.

[10] DOSTERT C, LUDIQS K, GUARDA G. Innate and adaptive effects of inflammasomes on T cell responses[J]. *Curr Opin Immunol*, 2013, 25(3): 359-365.

[11] SCHMID-BURCK J L, GAIDT M M, SCHMID T, EBERT T S, BARTOK E, HORNUNG V. Caspase-4 mediates non-canonical activation of the NLRP3 inflammasome in human myeloid cells[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(10): 2911-2917.

[12] RUHLIS, BROZ P. Caspase-11 activates a canonical NLRP3 inflammasome by promoting K(+) efflux[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(10): 2927-2936.

[13] ZHONG Z, UMEMURA A, SANCHEZ-LOPEZ E, LIANG S, SHALAPOUR S, WONG J, et al. NF-kappaB restricts inflammasome activation via elimination of damaged mitochondria[J]. *Cell*, 2016, 164(5): 896-910.

[14] ZHANG L, XIE L X. The relationship between autophagy and ocular diseases[J]. *Chin J Ophthalmol*, 2016, 52(5): 391-395.

张璐, 谢立信. 细胞自噬与眼部疾病发生的关系[J]. *中华眼科杂志*, 2016, 52(5): 391-395.

[15] CAMELO S. Potential Sources and Roles of Adaptive Immunity in age-related macular degeneration: shall we rename AMD into autoimmune macular disease[J]? *Autoimmune diseases*, 2014, 2014: 532487.

[16] TARALLO V, HIRANO Y, GELFAND B D, DRIDI S, KERUR N, KIM Y, 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.

[17] WANG Y, HANUS J W, ABU-ASAB M S, SHEN D, OGILVY A, OU J, et al. NLRP3 upregulation in retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(1): 516-522.

[18] DOYLE S L, CAMPBELL M, OZAKI E, SALOMON R G, MORI A, KENNA P F, 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.

[19] BRANDSTETTER C, HOLZ F G, KROHNE T U. Complement component C5a primes retinal pigment epithelial cells for inflammasome activation by bipofuscin-mediated photooxidative damage[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(52): 31189-31198.

[20] BRANDSTETTER C, PATT J, HOLZ F G, KROHNE T U. Inflammasome priming increases retinal pigment epithelial cell susceptibility to lipofuscin phototoxicity by changing the cell death mechanism from apoptosis to pyroptosis[J]. *J Photoch Photobio B*, 2016, 161(8): 177-183.

[21] MOHRLE, HOFFMANN A V, BRANDSTETTER C, HOLZ F G, KROHNE T U. 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.

[22] SHI G, CHEN S, WANDU W S, OGBEIFUN O, NUGENT L F, MAMINISHKIS A, 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 β and IL-18[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(3): 1658-1664.

[23] KAUPPINEN A, NISKANEN H, SUURONEN T, KINNUNEN K, SALMINEN A, KAARNIRANTA K. 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.

[24] MARNEROS A G. VEGF-A and the NLRP3 Inflammasome in age-related macular degeneration[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 854: 79-85.

[25] LIU R T, GAO J, CAO S, SANDHU N, CUI J Z, CHOU C L, et al. Inflammatory mediators induced by amyloid-beta in the retina and RPE *in vivo*: implications for inflammasome activation in age-related macular degeneration[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(3): 2225-2237.

[26] CRUZ-GUILLOT F, SAEED A M, DUFFORT S, CANO M, EBRAHIMI K B, BALLMICK A, et al. T cells and macrophages responding to oxidative damage cooperate in pathogenesis of a mouse model of age-related macular degeneration[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88201.

[27] TSENG W A, THEIN T, KINNUNEN K, LASHKARI K, GREGORY M S, D'AMORE P A, et al. NLRP3 inflammasome acti-

- vation in retinal pigment epithelial cells by lysosomal destabilization; implications for age-related macular degeneration [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(1): 110-120.
- [28] KAARNIRANTA K, SINHA D, BLASIAK J, KAUPPINEN A, VEREB Z, SALMINE A, *et al*. Autophagy and heterophagy dysregulation leads to retinal pigment epithelium dysfunction and development of age-related macular degeneration [J]. *Autophagy*, 2013, 9(7): 973-984.
- [29] ZHAO T, GAO J, VAN J, TO E, WANG A, CAO S, *et al*. Age-related increases in amyloid beta and membrane attack complex; evidence of inflammasome activation in the rodent eye [J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12: 121.
- [30] CAMPBELL M, DOYLE S L. An eye on the future of inflammasomes and drug development in AMD [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2013, 91(9): 1059-1070.
- [31] KERUR N, HIRANO Y, TARALLO V, FOWLER B J, BASTOS-CARVALHO A, YASUMA T, *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.
- [32] KARTHIKEYAN R S, LEAL S M JR, PRAJNA N V, DHARMALINGAM K, GEISER D M, PEARLMAN, *et al*. Expression of innate and adaptive immune mediators in human corneal tissue infected with *Aspergillus* or *fusarium* [J]. *J Infect Dis*, 2011, 204(6): 942-950.
- [33] KARTHIKEYAN R S, PRIVA J L, LEAL S M JR, TOSKA J, RIETSCH A, PRAJNA V, *et al*. Host response and bacterial virulence factor expression in *Pseudomonas aeruginosa* and *Streptococcus pneumoniae* corneal ulcers [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e64867.
- [34] KARMAKAR M, KATSNELSON M, MALAK H A, GREENE N G, HOWELL S J, HISE A G, *et al*. Neutrophil IL-1beta processing induced by pneumolysin is mediated by the NLRP3/ASC inflammasome and caspase-1 activation and is dependent on K⁺ efflux [J]. *J Immunol*, 2015, 194(4): 1763-1775.
- [35] GIMENEZ F, BHELA S, DOGRA P, HARVEY L, VARANASI S K, JAGGI U, *et al*. The inflammasome NLRP3 plays a protective role against a viral immunopathological lesion [J]. *J Leukoc Biol*, 2016, 99(5): 647-657.
- [36] LIANG L, TAN X, ZHOU Q, TIAN Y, KIJLSTRA A, YANG P. TLR3 and TLR4 But not TLR2 are involved in vogt-koyanagiharada disease by triggering proinflammatory cytokines production through promoting the production of mitochondrial reactive oxygen species [J]. *Curr Mol Med*, 2015, 15(6): 529-542.
- [37] LIANG L, TAN X, ZHOU Q, ZHU Y, TIAN Y, YU H, *et al*. IL-1beta triggered by peptidoglycan and lipopolysaccharide through TLR2/4 and ROS-NLRP3 inflammasome-dependent pathways is involved in ocular Behcet's disease [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(1): 402-414.
- [38] GONZALEZ-BENITEZ J F, JUARE-VERDAYES M A, RODRIQUEZ-MARTINEZ S, CANCINO-DIAZ M E, GARCIA-VAZQUEZ F, CANCINO-DIAZ J C. The NALP3/Cryopyrin-inflammasome complex is expressed in LPS-induced ocular inflammation [J]. *Mediators Inflamm*, 2008, 2008: 614345.
- [39] ROSENZWEIG H L, WOODS A, CLOWERS J S, PLANCK S R, ROSENBAUM J T. The NLRP3 inflammasome is active but not essential in endotoxin-induced uveitis [J]. *Inflamm Res*, 2012, 61(3): 225-231.
- [40] CHI W, CHEN H, LI F, ZHU Y, YIN W, ZHUO Y. HMGB1 promotes the activation of NLRP3 and caspase-8 inflammasomes via NF-kappaB pathway in acute glaucoma [J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12(1): 137.
- [41] CHI W, LI F, CHEN H, WANG Y, ZHU Y, YANG X, *et al*. Caspase-8 promotes NLRP1/NLRP3 inflammasome activation and IL-1beta production in acute glaucoma [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(30): 11181-11186.
- [42] NIU L, ZHANG S, WU J, CHEN L, WANG Y. Upregulation of NLRP3 Inflammasome in the Tears and Ocular Surface of Dry Eye Patients [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0126277.
- [43] ZHENG Q, REN Y, REINACH P S, XIAO B, LU H, ZHU Y, *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(5): 133-140.
- [44] DEVI T S, LEE I, HUTTEMANN M, KUMAR A, NANTWI K D, SINGH L P. TXNIP links innate host defense mechanisms to oxidative stress and inflammation in retinal Muller glia under chronic hyperglycemia; implications for diabetic retinopathy [J]. *Exp Diabetes Res*, 2012, 2012: 438238.
- [45] CHEN W, ZHAO M, ZHAO S, LU Q, NI L, ZOU C, *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.
- [46] SHI H, ZHANG Z, WANG X, LI R, HOU W, BI W, *et al*. Inhibition of autophagy induces IL-1beta 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.
- [47] QI Y, ZHAO M, BAI Y, HUANG L, YU W, BIAN Z, *et al*. Retinal ischemia/reperfusion injury is mediated by Toll-like receptor 4 activation of NLRP3 inflammasomes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(9): 5466-5475.
- [48] MALHOTRA S, RIO J, URCELAY E, NURTDINOV R, BUSTAMANTE M F, FERNANDEZ O, *et al*. NLRP3 inflammasome is associated with the response to IFN-beta in patients with multiple sclerosis [J]. *Brain*, 2015, 138(Pt3): 644-652.
- [49] GUARDA G, BRAUN M, STAEHLI F, TARDIVEL A, MATTMANN C, FORSTER I, *et al*. Type I interferon inhibits interleukin-1 production and inflammasome activation [J]. *Immunity*, 2011, 34(2): 213-223.
- [50] COLL R C, ROBERTSON A A, CHAE J J, HIGGINS S C, MUÑOZ-PLANILLO R, INSERRA M C, *et al*. A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases [J]. *Nat Med*, 2015, 21(3): 248-255.
- [51] YOUM Y H, NQUN K Y, GRANT R W, GOLDBERG E L, BODOGAI M, KIM D, *et al*. The ketone metabolite beta-hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammation [J]. *Nat Med*, 2015, 21(3): 263-269.
- [52] CHANG G R, CHEN P L, HOU P H, MAO F C. Resveratrol protects against diet-induced atherosclerosis by reducing low-density lipoprotein cholesterol and inhibiting inflammation in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2015, 18(11): 1063-1071.
- [53] GUO W, LIU W, JIN B, GENG J, LI J, DING H, *et al*. Asiatic acid ameliorates dextran sulfate sodium-induced murine experimental colitis via suppressing mitochondria-mediated NLRP3 inflammasome activation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 24(2): 232-238.