

引文格式:孔慧,崔彦. CD40-ATP-P2X7/NLRP3 炎症信号通路在糖尿病视网膜病变中的作用研究进展[J].

眼科新进展, 2021, 41(9): 879-882, 891. doi: 10. 13389/j. cnki. rao. 2021. 0184

【文献综述】

# CD40-ATP-P2X7/NLRP3 炎症信号通路在糖尿病视网膜病变中的作用研究进展<sup>△</sup>

孔慧 崔彦

**作者简介:**孔慧(ORCID:0000-0003-4158-2900),女,1984年12月出生,山东济宁人,在读博士研究生。研究方向:白内障及眼底病。E-mail: konghui1203@126.com

**通信作者:**崔彦(ORCID:0000-0002-0290-1545),女,1972年5月出生,山东济南人,博士后,博士生导师,主任医师。研究方向:葡萄膜炎及眼底病。E-mail:qlqyteam@163.com

收稿日期:2020-12-02

修回日期:2021-03-25

本文编辑:董建军

<sup>△</sup>基金项目:国家自然科学基金资助(编号:81100658);山东省自然科

学基金资助(编号:ZR2020MH174)

作者单位:250022 山东省济南市, 山东中医药大学(孔慧);250012

山东省济南市,山东大学齐鲁医院

眼科(崔彦)

**【摘要】** 糖尿病视网膜病变是糖尿病的严重并发症。炎症反应在糖尿病视网膜病变的发生发展中起着重要的作用。在高糖状态下,糖尿病患者视网膜胶质细胞以及血管内皮细胞间通过 CD40-ATP-P2X7 受体信号通路相互作用,诱发视网膜神经血管单元炎症级联反应,造成中低度慢性炎症及视网膜损伤。本文回顾糖尿病视网膜病变炎症机制的研究进展,对近年来 CD40-ATP-P2X7/NLRP3 炎症信号通路参与糖尿病视网膜病变的临床及实验研究进行综述,探讨糖尿病视网膜病变中针对该通路可能的治疗策略。

**【关键词】** 糖尿病视网膜病变;炎症;三磷酸腺苷;炎性小体 NLRP3;视网膜神经血管单元;胶质细胞

**【中图分类号】** R774

糖尿病视网膜病变(DR)是最常见的糖尿病特异性并发症之一,也是成年人低视力和致盲的主要原因。目前治疗 DR 的方法主要有视网膜激光光凝、玻璃体内注药和玻璃体切割术等。然而,这些治疗方法并不能完全控制 DR 病情,因此探讨早期 DR 的有效预防措施具有重要意义。越来越多的研究认为,炎症和免疫系统失调是 DR 发生发展的关键因素<sup>[1-2]</sup>。近年来随着视网膜神经血管单元(RNVU)<sup>[3]</sup>的提出,人们认为糖尿病代谢改变引起的炎症反应不仅损伤视网膜的微血管,而且会损伤神经血管单元,导致逐渐发生进行性的神经病变<sup>[4-5]</sup>。CD40-ATP-P2X7/NLRP3 炎症信号通路参与 RNVU 中细胞间信

号传递,放大炎症反应,诱导视网膜内皮细胞程序性死亡,是毛细血管退化和视网膜缺血发展的关键。本文对近年来 DR 炎症机制的研究进展以及 CD40-ATP-P2X7/NLRP3 炎症信号通路在 DR 中的作用进行综述。

## 1 炎症与 DR 的关系

炎症与 DR 的关系是 1993 年由 Tang 等<sup>[6]</sup>首先报道的,他们发现 DR 患者玻璃体中的免疫细胞增多且细胞因子表达水平升高。Powell 等<sup>[7]</sup>对类风湿关节炎的糖尿病患者使用水杨酸治疗时,发现 DR 发病率低于预期,提示 DR 与炎症反应有关。在对糖尿病动物和患者的大量研究中发现,实验对象的视网膜或玻璃体液均会发生与炎症反应一致的各种生理和分子异常<sup>[8-9]</sup>。Idit 等<sup>[10]</sup>采用前瞻性研究设计研究发现,增生型 DR 患者视网膜出现与炎症高度相关的凝血因子,且患者视网膜组织血管生成因子活性升高,进一步证实 DR 的发病机制与炎症和免疫系统失调相关。

**1.1 DR 中的炎症反应** 炎症是由宿主免疫系统介导的防御过程,是机体重要的生理过程。视网膜组织有高度敏感的免疫系统<sup>[11]</sup>。这些免疫通路失去调控,就会对周围宿主组织构成威胁,发生炎症反

应。在急性血糖升高时,宿主外周血肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、白细胞介素(IL)-6 和 IL-18 等细胞因子的含量升高<sup>[12]</sup>,中性粒细胞数量也升高<sup>[13]</sup>。非增生型 DR 患者的眼部组织中 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  等多种炎症因子含量升高,其中 IL-8 和 TNF- $\alpha$  的水平甚至高于活跃的增生型 DR 患者<sup>[14]</sup>。有人采用玻璃体氧化诱导视网膜病变大鼠模型模拟增生型 DR 病程,模型大鼠 NF- $\kappa$ B 基因以及 IL-6 和 TNF- $\alpha$  的蛋白表达显著增加<sup>[15]</sup>,说明在 DR 早期、非增生期及新生血管期各个阶段都有炎症反应。

持续或低强度的刺激使靶组织处于长期或过度炎症反应时,可导致机体处于非可控性炎症状态<sup>[16]</sup>。糖尿病时宿主体内代谢异常导致胶质细胞活化,长期的组织应激促使视网膜小胶质细胞变得反应过度,并促进炎症因子分泌。而 Müller 细胞通过 CD40-ATP-P2X7 途径协调视网膜小胶质细胞诱导促炎反应,造成 RNVU 的炎症级联反应,形成慢性炎症性视网膜环境,进一步引起视网膜内皮细胞死亡,毛细血管变性<sup>[17]</sup>。DR 时视网膜小胶质细胞炎症因子的分泌会导致其他胶质细胞的激活,如星形胶质细胞,放大视网膜中的炎症反应,形成恶性循环,导致不可控性的慢性低度炎症反应。

**1.2 糖尿病引起视网膜炎症的因素** 高糖、嘌呤产

物、高血脂、高眼压、氧化应激、血管内皮生长因子、晚期糖基化终末产物、循环系统内或玻璃体内高水平的细胞因子和趋化因子、氧自由基、细胞凋亡碎片以及糖尿病本身的免疫损伤都与 DR 时炎症激活有关<sup>[18-19]</sup>。高血糖本身是一种促炎环境<sup>[20]</sup>，高糖可上调大鼠视网膜小胶质细胞 TNF- $\alpha$  和趋化因子 CCL2 的表达<sup>[21]</sup>。小胶质细胞是视网膜的常驻免疫细胞<sup>[22]</sup>，是许多生长因子和炎症因子的重要来源，激活后产生大量的炎症因子，并迁移至外层视网膜。持续的高血糖导致小胶质细胞过度分泌大量的促炎症因子，导致慢性炎症、血-视网膜屏障损伤和 DR 的病理恶化，抑制视网膜小胶质细胞活化能选择性地减轻糖尿病视网膜炎症反应<sup>[23]</sup>。

ATP 是机体的重要代谢产物。大多数哺乳动物细胞的细胞质中含有高达 5 ~ 10 mmol · L<sup>-1</sup> ATP。基础代谢条件下 ATP 在细胞外以非常低的浓度存在，细胞损伤和死亡后以高浓度释放。细胞外 ATP 作为一种内源性危险信号，参与体内多种炎症反应，在炎症细胞的趋化、吞噬和分泌等过程中发挥重要的调控作用<sup>[24]</sup>，包括肺部炎症和纤维化、全身炎症和内毒素血症过程中的组织损伤。Costa 等<sup>[25]</sup>采用体外培养的视网膜细胞发现，高糖通过增加 ATP 的胞外释放和减少降解，改变了视网膜中的嘌呤能信号系统。由此产生的高水平的细胞外 ATP 可能导致炎症参与 DR 的发病过程。

## 2 CD40-ATP-P2X7/NLRP3 炎症信号通路参与神经血管单元细胞间信号串扰

神经血管单元(neurovascular unit)是用于血-脑屏障的术语, Eric 将这个概念应用于视网膜, 指神经元、胶质细胞和血管之间复杂的功能耦合, 视网膜微血管与神经元及胶质细胞紧密关联, 组成 RNVU。这些细胞密切协调, 整合视网膜血管中血液流动与代谢活动, 在 DR 的临床特征出现之前, 就已出现这些受损的生理反应<sup>[26]</sup>。神经元、血管细胞、胶质细胞和局部免疫细胞之间相互作用的破坏, 与早期 DR 的进展有关。因此, 制定新的治疗策略来预防或逆转视网膜神经退行性病变、神经炎症和受损的细胞间相互作用是有意义的<sup>[27]</sup>。Müller 细胞通过 P2X7 激活介导 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  分泌的 CD40-ATP-P2X7 通路, 参与 RNVU 炎症反应中细胞间信号串扰(cell to cell cross-call), 对此通路各靶点以及上下游信号分子的抑制有助于减轻 DR 中的炎症反应, 进一步控制 DR 的早期病变。

**2.1 CD40/CD40L 轴** CD40 是 TNF 受体超家族的成员, CD40-CD40L 通路是自身免疫和适应性免疫的核心。糖尿病小鼠视网膜 CD40 基因及蛋白表达均上调<sup>[28]</sup>。糖尿病患者外周血中可溶性 CD40 受体 sCD40L 水平升高<sup>[29]</sup>。sCD40L 的水平与 DR 的严重程度呈正相关, 可以预测 DR 的严重程度<sup>[30]</sup>。CD40

对于 DR 中的炎症反应至关重要。

CD40 在视网膜 Müller 细胞、内皮细胞、小胶质细胞和神经节神经元中具有低水平的基础表达。高糖状态下细胞表面过表达 CD40, 从而引起炎症反应, Müller 细胞上 CD40 与配体结合后通过释放 ATP 和上调 P2X7 双重机制诱导视网膜内皮细胞程序性死亡, 这可能是 DR 血管损伤的重要因素<sup>[17]</sup>。CD40 缺陷小鼠表现出与 DR 相关的炎症反应减弱<sup>[31]</sup>。CD40 -/- 的糖尿病小鼠视网膜内皮细胞不会发生细胞间黏附分子-1、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、趋化因子 CCL2 mRNA 表达上调, 白细胞黏附以及毛细血管变性<sup>[17,31]</sup>。

**2.2 ATP 和嘌呤能信号通路** ATP 是生理状态下维持细胞代谢功能的主要能量物质, 在应激状态下可作为损伤信号分子被释放到细胞外调控多种细胞效应<sup>[32]</sup>。DR 患者视网膜胶质细胞通过释放 ATP 介导嘌呤能信号受体激活一系列下游信号引起炎症反应<sup>[31]</sup>。ATP 既可以在细胞损伤及死亡后释放, 也可以通过不同的通道从活细胞中释放, 如连接蛋白、半通道蛋白或特定的膜转运蛋白通道。几乎所有细胞在特定的刺激下均可释放 ATP 至胞外<sup>[33]</sup>。

嘌呤能信号参与介导视网膜的损伤及变性, 在缺血缺氧、高眼压和糖尿病等致病条件下, CD40 通路被激活, 释放 ATP 作为一种内部危险信号, 激活视网膜胶质细胞嘌呤能受体 P2X7, 促进炎症反应以及视网膜血管内皮细胞的程序性死亡。嘌呤能受体包括 P1 型和 P2 型。其中 P1 受体是腺苷受体, P2 受体优先被 ATP 和 ADP 激活。P2 受体又分为两个不同的亚家族: 配体门控离子通道型受体 P2X 和 G 蛋白偶联受体 P2Y。P2X 受体是由 7 种不同亚型组成, 命名为 P2X1、2、3、4、5、6、7。P2Y 受体由 8 种不同亚型组成, 命名为 P2Y1、2、4、6、11、12、13、14<sup>[34]</sup>。其中 P2X7 是目前研究最多的受体<sup>[35]</sup>。

**2.3 P2X7 受体** P2X7 受体在视网膜多种类型的细胞上表达, 包括神经细胞(如神经节细胞、神经胶质细胞和视网膜血管内皮细胞等)。在 ATP 短暂刺激下, P2X7 受体阳离子通道打开, 导致 K<sup>+</sup> 外流以及 Na<sup>+</sup>、Ca<sup>2+</sup> 内流。在 ATP 持续刺激下, P2X7 受体会形成非选择性膜孔, 允许一些相对分子质量达 9 × 10<sup>6</sup> 的物质进入细胞内, 导致细胞死亡<sup>[36]</sup>。由 ATP 过度激活 P2X7 受体触发的钙信号失调是诱导神经元和微血管细胞死亡的关键步骤<sup>[37]</sup>, P2X7 信号也能通过激活 K<sup>+</sup> 和 Ca<sup>2+</sup> 通道放大高糖诱导的炎症反应<sup>[38]</sup>。依赖 P2X7 的细胞因子表达升高会促进 DR 的发生与发展<sup>[39]</sup>。激活 P2X7 受体会导致视网膜周细胞释放 IL-1 $\beta$ , 进一步促进周细胞丢失, 而损害血-视网膜屏障的完整性, 导致血管渗漏和黄斑水肿<sup>[40]</sup>。P2X7 受体被认为是多种眼部疾病的潜在药理学靶点, 通过调节跨内皮电阻和细胞间连接在维护血-视网膜屏障的完整性中发挥重要作用<sup>[41]</sup>。P2X7 受体拮抗剂可以阻止视网膜微血管中由于

P2X7 激活而引起的细胞线粒体功能的改变和细胞通透性的改变,在治疗 DR 中发挥作用<sup>[42]</sup>。

P2X7 受体是 ATP 刺激视网膜小胶质细胞活化并分泌 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的关键<sup>[38,42]</sup>。药物途径阻断 P2X7 受体,敲除 P2X7 或使用巨噬细胞 P2X7 $^{-/-}$ 小鼠,可使视网膜 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  表达下调,视网膜内皮细胞凋亡减少<sup>[39]</sup>。目前,正在进行 I 期/II 期选择性 P2X7 受体拮抗剂的临床试验评估<sup>[43]</sup>。P2X7 受体抑制剂 JNJ47965567 能有效降低高糖对人周细胞的损伤作用<sup>[37]</sup>,对糖尿病大鼠腹腔注射小分子 P2X7 受体抑制剂 A740003 和 AZ10606120,对血糖无影响,但可以完全逆转视网膜血管通透性增加、VEGF 积聚和 IL-6 高表达。核苷逆转录酶抑制剂拉米夫定,是一种新发现的 P2X7 受体抑制剂,可以减弱 DR 小鼠神经元和血管病变的进展,用拉米夫定治疗后糖尿病小鼠视网膜中的无细胞毛细血管数量减少<sup>[44]</sup>。

**2.4 P2X7/NLRP3 受体** P2X7 受体是阳离子门控通道,可允许 K $^{+}$ 、Na $^{+}$ 、Ca $^{2+}$  等离子通过,而细胞内 K $^{+}$  外流又是 NLRP3、caspase-1 激活以及前体和成熟巨噬细胞中 IL-1 $\beta$  释放的关键信号通路<sup>[45]</sup>。功能性 NLRP3 炎性小体的关键成分是 NLRP3、适配器蛋白 ASC 和 caspase-1。细胞发生应激后,NLRP3 招募 ASC 和 pro-caspase-1,导致 caspase-1 激活并促进细胞因子前体 pro-IL-1 $\beta$  和 pro-IL-18 的成熟和分泌。细胞外 ATP 激活 P2X7/NLRP3 炎症信号通路参与非酒精性脂肪性肝病病理过程<sup>[35]</sup>。在中枢和脊髓神经系统小胶质细胞介导的神经炎症中 P2X7/NLRP3 炎症信号通路也起着至关重要的作用<sup>[46-47]</sup>。慢性高血压时视网膜小胶质细胞中 P2X7/NLRP3 通路的激活可导致视网膜神经节细胞死亡<sup>[48]</sup>。

P2X7 受体和 NLRP3 炎性小体在细胞质内相互作用并共同定位,NLRP3 炎性小体将 P2X7 受体激活后 K $^{+}$  通道打开,K $^{+}$  外流激活 NLRP3,促进炎症反应<sup>[49]</sup>。NLRP3 炎性小体的激活是视网膜病变中促炎作用进展的关键,抑制 P2X7 受体可间接降低 NLRP3 炎性小体的激活。高糖增加了大鼠视网膜中 NLRP3 炎性小体的表达,体外培养的人视网膜微血管内皮细胞在高糖诱导下,NLRP3 炎性小体及其下游细胞因子的水平显著升高<sup>[50]</sup>。早期应用非诺贝特可通过 P2X7/NLRP3 炎症信号通路延缓 DR 的发展<sup>[51]</sup>。

### 3 小结

DR 是糖尿病的常见并发症,可引起不可逆的视网膜损伤。DR 是目前工作年龄的成年人视力丧失的主要原因。尽管抗 VEGF 治疗已成为治疗 DR 一线疗法并获得较好疗效,但仍存在许多不足,如重复的眼内注射、仅对疾病晚期有效、有效率较低<sup>[52]</sup>。探讨 DR 的发病机制寻找新的治疗靶点仍然非常有意义。CD40-ATP-P2X7/NLRP3 炎症信号通路在 RNVU 中起着细胞间信号串扰作用,对该通路进行

抑制可以减轻 DR 炎症反应。强效小分子 P2X7 受体抑制剂 A740003 以及 AZ10606120 能够逆转糖尿病大鼠视网膜微血管通透性增加,降低视网膜中的 VEGF 和 IL-6 基因和蛋白表达<sup>[44]</sup>。因此,对该信号通路的研究为 DR 的早期干预和治疗提供了新的靶点。

### 参考文献

- [1] KERN T S. Inflammation in diabetic retinopathy[J]. *Prog Retin Eye Res*,2011,30(5):343-358.
- [2] RÜBSAM A, PARIKH S, FORT P. Role of inflammation in diabetic retinopathy[J]. *Int J Mol Sci*,2018,19(4):942-973.
- [3] DUH E J, SUN J K, STITT A W. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies[J]. *JCI Insight*,2017,2(14):93751.
- [4] SINCLAIR S H, SCHWARTZ S S. Diabetic retinopathy-an underdiagnosed and undertreated inflammatory, neuro-vascular complication of diabetes[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019,10:843.
- [5] ABCOWER S F, GARDNER T W. Diabetic retinopathy: loss of neuroretinal adaptation to the diabetic metabolic environment[J]. *Ann N Y Acad Sci*,2014,1311:174-190.
- [6] TANG S, SCHEIFFARTH O F, THURAU S R, WILDNER G. Cells of the immune system and their cytokines in epiretinal membranes and in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy[J]. *Ophthalmic Res*,1993,25(3):177-185.
- [7] POWELL E D, FIELD R A. Diabetic retinopathy and rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*,1964,2(7349):17-18.
- [8] BRUCKLACHER R M, PATEL K M, VANGUILDER H D, BIXLER G V, BARBER A J, ANTONETTI D A, et al. Whole genome assessment of the retinal response to diabetes reveals a progressive neurovascular inflammatory response[J]. *BMC Med Genomics*,2008,13:1-26.
- [9] SERHAN C N. Resolution phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways [J]. *Annu Rev Immunol*,2007,25:101-137.
- [10] IDIT D B, ALON Z, RUTH A S, Yael N, MOR D, DOV W, et al. Inflammation, angiogenesis and coagulation interplay in a variety of retinal diseases[J]. *Acta Ophthalmol*,2020,98:559-562.
- [11] AKHTAR-SCHÄFER I, WANG L, KROHNE T, XU H, LANGMANN T. Modulation of three key innate immune pathways for the most common retinal degenerative diseases[J]. *EMBO Mol Med*,2018,10(10):e8259.
- [12] ESPOSITO K, NAPPO F, MARFELLA R, GIUGLIANO G, GIUGLIANO F, CIOTOLA M, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress [J]. *Circulation*,2002,106(16):2067-2072.
- [13] CAI K, LUO Q, ZHU B, HAN L, WU D, DAI Z, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio is associated with arterial stiffness in patients with peritoneal dialysis[J]. *BMC Nephrol*,2016,17(1):191.
- [14] BOSS J D, SINGH P K, PANDYA H K, TOSI J, KIM C, TEWARI A, et al. Assessment of neurotrophins and inflammatory mediators in vitreous of patients with diabetic retinopathy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2017,58(12):5594-5603.
- [15] CAI M, ZHANG X, LI Y, XU H. Toll-like receptor 3 activation drives the inflammatory response in oxygen-induced retinopathy in rats[J]. *Br J Ophthalmol*,2015,99(1):125-132.
- [16] NATHAN C, DING A. Nonresolving inflammation[J]. *Cell*,2010,140(6):871-882.
- [17] SUBAUSTE C S. The CD40-ATP-P2X (7) receptor pathway: cell to cell cross-talk to promote inflammation and programmed cell death of endothelial cells[J]. *Front Immunol*,2019,10:2958.
- [18] AL-KHARASHI A S. Role of oxidative stress, inflammation, hypoxia and angiogenesis in the development of diabetic retinopathy[J]. *Saudi J Ophthalmol*,2018,32(4):318-323.
- [19] SANTIAGO A R, BOIA R, AIRES I D, AMBRÓSIO A F, FER-NANDES R. Sweet stress: coping with vascular dysfunction in diabetic retinopathy[J]. *Front Physiol*,2018,9:820.

- [20] SEMERARO F, MORESCALCHI F, CANCARINI A, RUSSO A, REZZOLA S, COSTAGLIOLA C. Diabetic retinopathy, a vascular and inflammatory disease; therapeutic implications [J]. *Diabetes Metab*, 2019, 45(6):517-527.
- [21] QUAN Y, JIANG C T, XUE B, ZHU S G, WANG X. High glucose stimulates TNF- $\alpha$  and MCP-1 expression in rat microglia via ROS and NF- $\kappa$ B pathways[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32:188-193.
- [22] DU L, ZHANG Y, CHEN Y, ZHU J, YANG Y A. Role of microglia in neurological disorders and their potentials as a therapeutic target[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(10):7567-7584.
- [23] MCMENAMIN P G, SABAN D R, DANDO S J. Immune cells in the retina and choroid; two different tissue environments that require different defenses and surveillance[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2019, 70:85-98.
- [24] EMING S A, WYNN T A, MARTIN P. Inflammation and metabolism in tissue repair and regeneration [J]. *Science*, 2017, 356(6342):1026-1030.
- [25] COSTA G, PEREIRA T, NETO A M, CRISTÓVÃO A J, AMBRÓSIO A F, SANTOS P F. High glucose changes extracellular adenosine triphosphate levels in rat retinal cultures[J]. *J Neurosci Res*, 2009, 87(6):1375-1380.
- [26] GARDNER T W, DAVILA J R. The neurovascular unit and the pathophysiologic basis of diabetic retinopathy[J]. *Graves Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017, 255(1):1-6.
- [27] NIAN S, LO A, MI Y, REN K, YANG D. Neurovascular unit in diabetic retinopathy; pathophysiological roles and potential therapeutic targets[J]. *Eye Vis (Lond)*, 2021, 8(1):15.
- [28] PORTILLO J C, LOPEZ C Y, DUBYAK G R, KERN T S, MATSUYAMA S, SUBAUSTE C S. Ligation of CD40 in human müller cells induces P2X7 receptor-dependent death of retinal endothelial cells[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(14):6278-6286.
- [29] NEUBAUER H, SETIADI P, GUENESDOGAN B, PINTO A, MUEGGE A. Influence of glycaemic control on platelet bound CD40-CD40L system, P-selectin and soluble CD40 ligand in Type 2 diabetes[J]. *Diabet Med*, 2010, 27(4):384-390.
- [30] LAMINE L B, TURKI A, AL-KHATEEB G, SELLAMI N, AMOR H B, SARRAY S, et al. Elevation in circulating soluble CD40 ligand concentrations in type 2 diabetic retinopathy and association with its severity[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2020, 128(5):319-324.
- [31] PORTILLO J A, GREENE J A, OKENKA G, MIAO Y, SHEIBANI N, KERN T S, et al. CD40 promotes the development of early diabetic retinopathy in mice[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(10):2222-2231.
- [32] CAUWELS A, ROGGE E, VANDENDRIESSCHE B, SHIVA S, BROUCKAERT P. Extracellular ATP drives systemic inflammation, tissue damage and mortality [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(3):e1102.
- [33] BUROW P, KLAPPERSTÜCK M, MARKWARDT F. Activation of ATP secretion via volume-regulated anion channels by sphingosine-1-phosphate in RAW macrophages[J]. *Pflugers Arch*, 2015, 467(6):1215-1226.
- [34] DI VIRGILIO F, DAL BEN D, SARTI A C, FALZONI S. The P2X7 receptor in infection and inflammation[J]. *Immunity*, 2017, 47(1):15-31.
- [35] ROSSATO M, DI VINCENZO A, PAGANO C, EL H H, VETTOR R. The P2X7 receptor and NLRP3 axis in Non-Alcoholic fatty liver disease: a brief review [J]. *Cells*, 2020, 9(4):1047.
- [36] SOLINI A, NOVAK I. Role of the P2X7 receptor in the pathogenesis of type 2 diabetes and its microvascular complications[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2019, 47:75-81.
- [37] ZHOU R, DANG X, SPRAGUE R S, MUSTAFA S J, ZHOU Z. Alteration of purinergic signaling in diabetes; focus on vascular function[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 140:1-9.
- [38] SHIBATA M, ISHIZAKI E, ZHANG T, FUKUMOTO M, BARAJAS-ESPINOSA A, LI T, et al. Purinergic vasotoxicity; role of the pore/oxidant/K (ATP) Channel/Ca (2+) pathway in P2X7-induced cell death in retinal capillaries[J]. *Vision (Basel)*, 2018, 2(3):25.
- [39] PORTILLO J C, LOPEZ C Y, MIAO Y, TANG J, SHEIBANI N, KERN T S, et al. CD40 in retinal Müller cells induces p2x7-dependent cytokine expression in macrophages/microglia in diabetic mice and development of early experimental diabetic retinopathy [J]. *Diabetes*, 2017, 66:483-493.
- [40] PLATANIA C, GIURDANELLA G, DI PAOLA L, LEGGIO G M, DRAGO F, SALOMONE S, et al. P2X7 receptor antagonism; implications in diabetic retinopathy [J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, 138:130-139.
- [41] PLATANIA C B M, LAZZARA F, FIDILIO A, FRESTA C G, CONTI F, GIURDANELLA G, et al. Blood-retinal barrier protection against high glucose damage; the role of P2X7 receptor[J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 168:249-258.
- [42] PLATANIA C B M, GIURDANELLA G, DI PAOLA L, LEGGIO G M, DRAGO F, SALOMONE S, et al. P2X7 receptor antagonism; implications in diabetic retinopathy [J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, 138:130-139.
- [43] CLAPP C, DIAZ-LEZAMA N, ADAN-CASTRO E, RAMIREZ-HERNANDEZ G, MORENO-CARRANZA B, SARTI A C, et al. Pharmacological blockade of the P2X7 receptor reverses retinal damage in a rat model of type 1 diabetes[J]. *Acta Diabetol*, 2019, 56(9):1031-1036.
- [44] PAVLOU S, AUGUSTINE J, CUNNING R, HARKIN K, STITT A W, XU H, et al. Attenuating diabetic vascular and neuronal defects by targeting P2rx7[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9):2101.
- [45] DI VIRGILIO F, DAL BEN D, SARTI A C, FALZONI S. The P2X7 receptor in infection and inflammation[J]. *Immunity*, 2017, 47(1):15-31.
- [46] WANG H, ZHANG Y, MA X, WANG W, XU X, HUANG M, et al. Spinal TLR4/P2X7 receptor-dependent NLRP3 inflammasome activation contributes to the development of tolerance to morphine-induced antinociception [J]. *J Inflamm Res*, 2020, 13:571-582.
- [47] FAN X, MA W, ZHANG Y, ZHANG L. P2X7 receptor (P2X7R) of microglia mediates neuroinflammation by regulating (NOD)-like receptor protein 3 (NLRP3) Inflammasome-Dependent inflammation after spinal cord injury [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26:e925491.
- [48] ZHANG Y, XU Y, SUN Q, XUE S, GUAN H, JI M. Activation of P2XR-NLRP3 pathway in retinal microglia contribute to retinal ganglion cells death in chronic ocular hypertension (COH) [J]. *Exp Eye Res*, 2019, 188:107771.
- [49] FRANCESCHINI A, CAPECE M, CHIOZZI P, FALZONI S, SANZ J M, SARTI A C, et al. The P2X7 receptor directly interacts with the NLRP3 inflammasome scaffold protein [J]. *FASEB J*, 2015, 29(6):2450-2461.
- [50] ZHANG Y, LV X, HU Z, YE X, ZHENG X, DING Y, et al. Protection of Mcc950 against high-glucose-induced human retinal endothelial cell dysfunction [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(7):e2941.
- [51] 石蕊, 王博, 杨乐. 非诺贝特对糖尿病视网膜病变小鼠视网膜神经细胞的保护作用及机制 [J]. *眼科新进展*, 2019, 39(6):528-531.
- SHI R, WANG B, YANG L. Protective effect and mechanism of Fenofibrate on retinal neuro cells in mice with diabetic retinopathy [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2019, 39(6):528-531.
- [52] SINGER M A, KERMANY D S, WATERS J, JANSEN M E, TYLER L. Diabetic macular edema: it is more than just VEGF [J]. *F1000 Res*, 2016, 5:F1000 Faculty Rev-1019.