

NF- κ B 信号通路在眼科疾病中调控作用的研究进展

姚雪^{1,2}, 刘蓓蓓³, 刘捷⁴, 王大庆^{1,2}

引用:姚雪,刘蓓蓓,刘捷,等. NF- κ B 信号通路在眼科疾病中调控作用的研究进展. 国际眼科杂志, 2024,24(11):1769-1773.

基金项目:南充市市校科技战略合作专项(No.20SXQT0036)

作者单位:¹(637000)中国四川省南充市,川北医学院附属医院眼科;²(637000)中国四川省南充市,川北医学院眼视光医学院;³(637000)中国四川省仪陇县人民医院眼科;⁴(610083)中国四川省成都市,西部战区总医院眼科

作者简介:姚雪,女,在读硕士研究生,研究方向:眼表、眼眶疾病及眼整形。

通讯作者:王大庆,男,博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:眼表、眼眶疾病及眼整形. wdq11@sina.com

收稿日期:2024-02-01 修回日期:2024-09-27

摘要

核因子 κ B (NF- κ B) 为多功能核转录因子,广泛存在于人体各种组织及细胞中,参与机体免疫系统发育、免疫反应、炎症反应、血管生成及肿瘤生长等生物学过程,从而在眼部疾病的发病机制中起到核心作用。基于眼球结构的特性,越来越多的研究发现 NF- κ B 信号通路的过度活化或异常调控与多项眼病的发展密切相关,包括但不限于白内障、干眼、青光眼等多种眼科疾病。通过靶向 NF- κ B 的活化,可以有效调节眼部炎症和缓解病程,有望成为眼科疾病的有效潜在治疗策略。深入探究 NF- κ B 信号通路在眼部疾病中的作用,不仅有助于加深我们对疾病机制的理解,也为开发新的治疗策略提供了重要基础。因此,文章就近年来 NF- κ B 信号通路在眼科疾病中的调控作用进行综述。

关键词:NF- κ B 信号通路;眼科疾病;调控作用

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.11.15

Research progress on the regulatory role of NF- κ B signaling pathway in ophthalmic diseases

Yao Xue^{1,2}, Liu Beibei³, Liu Jie⁴, Wang Daqing^{1,2}

Foundation item: The Nanchong City Municipal School Science and Technology Strategic Cooperation Project (No.20SXQT0036)

¹Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China;

²Medical School of Ophthalmology & Optometry, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China;

³Department of Ophthalmology, People's Hospital of Yilong County, Yilong 637000, Sichuan Province, China; ⁴Department of

Ophthalmology, the General Hospital of Western Theater Command PLA, Chengdu 610083, Sichuan Province, China

Correspondence to: Wang Daqing, Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China; Medical School of Ophthalmology & Optometry, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China. wdq11@sina.com

Received:2024-02-01 Accepted:2024-09-27

Abstract

• Nuclear factor kappa-B (NF- κ B), an intricate nuclear transcription factor, is ubiquitously present within the myriad tissues and cells of the human corpus, engaging in a multiplicity of biological processes such as the development of the immune system, immune responses, inflammatory reactions, angiogenesis, and tumorigenesis. Its cardinal role in the pathogenesis of ocular diseases is increasingly illuminated by its prevalence. Owing to the unique architecture of the ocular globe, burgeoning studies have identified the excessive activation or dysregulation of the NF- κ B signaling pathway as intimately associated with the progression of a multitude of ocular conditions, including, but not limited to, cataracts, dry eye syndrome, and glaucoma. The modulation of NF- κ B activation, by targeting it, offers a potent mechanism for regulating ocular inflammation and mitigating disease progression, holding promise as a potential therapeutic strategy for ophthalmic disorders. An in-depth examination of the NF- κ B signaling pathway's role in ocular diseases not only enriches our comprehension of the underlying mechanisms of these ailments, but also lays a crucial foundation for the innovation of new treatment modalities. Therefore, this article endeavors to provide a compendious review of the regulatory effects exerted by the NF- κ B signaling pathway in ophthalmic conditions throughout recent years.

• KEYWORDS: NF- κ B signaling pathway; ophthalmic diseases; regulatory role

Citation: Yao X, Liu BB, Liu J, et al. Research progress on the regulatory role of NF- κ B signaling pathway in ophthalmic diseases. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024,24(11):1769-1773.

0 引言

核因子 κ B (NF- κ B) 信号通路,作为一条多功能的细胞内途径,在细胞增殖、凋亡以及调控机体免疫反应、炎症

反应等生物学过程中具有重要作用。基于眼球结构的复杂性、暴露特性以及免疫特性等,使得 NF- κ B 通路在眼科疾病发生发展过程中的调控作用显得尤为关键且复杂。本文旨在探讨 NF- κ B 在干眼、白内障、青光眼、视网膜疾病等常见眼科疾病中的作用机制,着重梳理近年来它在这些眼科疾病中的研究进展,以期对眼科疾病的预防和治疗提供新方向。

1 NF- κ B 信号通路概述

NF- κ B 是参与人体多种病理生理过程的关键转录因子,其调控范围广泛,包括但不限于免疫系统的发育、免疫反应、炎症反应及肿瘤进展等^[1]。在哺乳动物中,该蛋白由 NF- κ B1(p50 及其前体 p105)、NF- κ B2(p52 及其前体 p100)、p65、Rel-B、c-Rel 五种 Rel 蛋白单体家族成员组成^[2]。静息状态下,NF- κ B 二聚体与 κ B 抑制剂(I κ B)结合,形成无活性复合物,并定位于细胞质中,其激活主要涉及典型与非典型两种 NF- κ B 信号通路。

内源性或外源性刺激信号通过与肿瘤坏死因子受体(TNFR)、Toll 样受体(TLR)、T 细胞受体(TCRs)及白细胞介素受体(ILR)等相应受体识别,进而激活经典 NF- κ B 信号通路。在该通路中 I κ B 经 I κ B 激酶(Inhibitor kappa B Kinase, IKK)磷酸化,并经历泛素化与蛋白水解,促使活化的 p50/p65 异源二聚体易位到细胞核中,进而驱动相关靶基因的转录,调控免疫反应及炎症反应^[3-4]。相比之下,非经典 NF- κ B 通路的激活则主要基于 p100 的加工,其刺激信号主要是 TNFR 超家族成员的配体。活化的 NIK(NF- κ B 诱导激酶)激活 IKK α ,诱导 p100 磷酸化,促进其水解为 p52 亚基,随后 p52/Rel-B 异二聚体转位进入细胞核以调节相关基因的转录^[5-6]。

2 NF- κ B 信号通路在眼部疾病中的作用

2.1 NF- κ B 信号通路与干眼

干眼(dry eye disease, DED)是一种以泪膜稳定性紊乱和眼部炎症为核心发病机制的眼表疾病,常表现为眼部异物感、视疲劳、视物模糊等临床症状^[7-8]。据报道^[9-11],作为炎症反应的关键路径,NF- κ B 通路通过介导炎症小体 NLRP3(NOD 样受体蛋白-3)及多种促炎因子的产生(如 TNF- α 、IL-6、IL-1、趋化因子 CCL-2 等),参与 DED 疾病的进展并加剧其眼部症状。

Yu 等^[12]证实,PM2.5 的暴露将增加 DED 风险,这主要是通过介导角膜上皮细胞中活性氧(ROS)的产生与 NF- κ Bp65 及其下游分子的活化,并抑制抗炎蛋白 Nrf2,从而诱发炎症反应来实现的。说明 NF- κ B 信号转导通过氧化应激和炎症细胞因子的不平衡等相关机制被激活,加剧 DED 眼部相关炎症反应。Lee 等^[13]发现臭氧暴露条件下,通过激活 NF- κ B 介导的炎症反应,加剧了 DED 的眼表损伤,而抑制剂 PDTC(吡咯烷二硫代氨基甲酸盐),通过特异性抑制 NF- κ B 活性,部分逆转了上调的 p-I κ B α 水平变化,并降低由此导致的炎症细胞因子的表达。强调了通过抑制 NF- κ B 的活化可在一定程度上抑制 DED 的发生发展的事实。另外,青蒿素类似物 SM934 被证实可以通过抑制 NF- κ B/NLRP3 途径的激活,降低 TNF- α 、IL-6 等促炎因子、NLRP3 及 TLR4 的表达,发挥抗炎及免疫调

节的作用,减轻 DED 的眼表症状^[14]。铁皮石斛提取物^[15]、木犀草素^[16]等传统中草药亦被发现可通过抑制 NF- κ B 表达,降低 DED 中炎症因子及炎症小体的表达。NF- κ B 作为炎症反应核心调节器,为开发 DED 治疗策略提供了重要靶点,抑制 NF- κ B 通路活化的药物,为 DED 治疗提供潜在的抗炎和免疫调节效果,对延缓或改善疾病进程具有积极影响。

2.2 NF- κ B 信号通路与白内障

白内障作为全球主要的致盲原因,是一种由多因素引起晶状体部分或全部混浊的疾病^[17],其发病机制涉及基因突变、衰老、氧化应激等。

值得注意的是,晶状体上皮细胞(LECs)在维持晶状体内环境稳定中具有重要作用,而氧化应激诱导的 LECs 凋亡是除先天性白内障外各类白内障的共同细胞学基础^[18],因此抗氧化在预防或减缓白内障进展中的作用逐步受到了关注。据报道^[19-20], β -葡萄糖苷、组氨酸通过抑制 NF- κ B 通路,发挥抗氧化作用,保护人晶状体上皮细胞(HLECs)免受氧化应激的伤害。此外,C3G(矢车菊素-3-O-葡萄糖苷)^[21]、克罗特^[22]等具有抗炎及抗氧化作用的药物,通过抑制 NF- κ B 活化,降低促炎因子与促凋亡蛋白 Bax 的表达来预防高糖环境下的高炎症反应与 HLECs 凋亡,为糖尿病性白内障的防治提供新策略。这些发现不仅强调抗氧化在防止白内障中的潜在应用,也揭示了 NF- κ B 途径在介导这一保护效应中的核心作用。

非编码 RNA 对 LECs 凋亡的调控作用被逐渐揭示,为白内障分子机制的探究提供了新的视角^[23]。Zhou 等^[24]的研究表明长链非编码 RNA 通过抑制 NF- κ B 途径降低 HLECs 的氧化应激和凋亡,使 HLECs 免受过氧化氢(H₂O₂)带来的损害。说明 NF- κ B 可以从分子层面上提供白内障防治的潜在策略。此外,紫外线 B(UVB)照射会促进 HLECs 中 ROS 的产生,进而介导细胞内 DNA 的氧化损伤并诱发细胞凋亡^[25-26]。研究证实^[27-28],NF- κ B 抑制剂通过减少 UVB 诱导的 HLECs 凋亡和 ROS 生成,显著缓解了光损伤,延缓了白内障的进展。综上不仅说明 NF- κ B 信号通路与白内障的发生有着紧密联系,还证实从分子层面抑制 NF- κ B,有助于延缓与氧化应激有关的白内障的形成与发展。

2.3 NF- κ B 信号通路与视网膜疾病

2.3.1 NF- κ B 信号通路与年龄相关性黄斑变性

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)好发于老年人,是工业国家视力损伤和丧失的主要原因之一,补体失调、视网膜色素上皮(RPE)功能障碍、氧化应激等与 ARMD 的发病机制密切相关,而慢性炎症则是推动病情进一步演变的关键因素^[29-30]。根据临床症状将其分为干性 ARMD 与湿性 ARMD,前者以形成玻璃膜疣、RPE 异常及地图样萎缩为特征,后者典型症状为脉络膜新生血管(CNV)和盘状瘢痕形成^[31]。

Hikage 等^[32]在 CNV 鼠模型的视网膜小胶质细胞中发现,NF- κ B 通路的激活能够上调血管内皮生长因子(VEGF)及促炎细胞因子的表达,进而诱导 ARMD 中 CNV 的形成,加剧视网膜炎症反应。Li 等^[33]的研究表明使用双氢青蒿素(DHA)干预 NF- κ B 信号通路,下调了

VEGFR2 与 VEGF 的表达,有效地抑制了 CNV 的形成,这为 ARMD 的治疗提供了新策略。可见,通过抑制 NF- κ B 的激活,将有望作为治疗湿性 ARMD 的潜在药物作用靶点。值得注意的是,RPE 细胞中 NF- κ B 与 CFH(补体因子 H)以协同作用维持着炎症和补体平衡,任何一个成分失调,都会导致 RPE 微环境朝着促炎性 ARMD 样表型转变^[34]。Sharma 等^[35]发现 ARMD 中玻璃膜疣的沉积依赖于 ARMD 风险等位基因 CFH 激活 NF- κ B 转导,并抑制自噬触发的替代补体途径,表明抑制 NF- κ B 和下调自噬的药物可能具有作为抗 ARMD 治疗药物的潜力。上述结果揭示 NF- κ B 信号通路可能是连接炎症、补体激活与 ARMD 新生血管形成之间的关键枢纽,通过干预该通路的激活,有望发展出新的治疗 ARMD 的策略。

2.3.2 NF- κ B 信号通路和糖尿病视网膜病变 糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是一种与长期高血糖有关的潜在危害视力的视网膜微血管疾病。慢性高糖(HG)环境引起的氧化应激与炎症反应被认为是 DR 的主要危险因素,能够诱导血液-视网膜屏障(BRB)、RPE 细胞等视网膜相关成分的损伤^[36]。

在高糖诱导的 DR 小鼠模型中发现^[37-38],氧化应激经激活 TLR4/NF- κ B 信号通路,诱发视网膜内皮细胞的炎症反应和凋亡,加剧 DR 的进展,而降血糖药物通过抑制 NF- κ B,显著缓解了 DR 中的视网膜炎症反应。这提示 NF- κ B 在介导 DR 中炎症和细胞凋亡事件中的重要角色,抑制 NF- κ B 活化,是控制 DR 引起炎症病理反应的关键。在另一项研究发现^[39],褪黑素通过抑制 DR 小鼠模型中 NF- κ B 途径的活化,能够减轻炎症因子的产生以及 BRB 的损伤。这再次证实抑制 NF- κ B 及相关分子,能够发挥抗视网膜炎症作用,有效延缓 DR 的进程。此外, Bang 等^[40]证实亚精胺通过抑制 NF- κ B 通路的激活,减少 ROS 及 NLRP3 的产生,进而保护 RPE 细胞免受 HG 引起的损伤。这表明亚精胺具有抗氧化与抗炎能力,可作为 NF- κ B 抑制剂,成为改善 DR 视网膜损伤的潜在治疗化合物。综上,抑制 NF- κ B 不仅能够发挥抗炎作用,减少 DR 中的视网膜炎症反应,还能够增加视网膜中紧密连接蛋白的表达,以维持 BRB 完整性,进而保护视网膜免受损伤。

2.4 NF- κ B 信号通路和青光眼 青光眼是一类以进行性视野缺损和视神经萎缩为特征的疾病。视网膜神经细胞(retinal ganglion cell, RGC)凋亡是该病的核心病理过程,而视网膜神经胶质细胞(即 Müller 细胞和小胶质细胞)的活化与 RGC 的变性、凋亡及视网膜炎症反应有着紧密联系^[41]。

病理性眼压升高作为青光眼的主要危险因素,主要是由于小梁网(TM)中细胞外基质(ECM)的过度沉积,导致房水流出阻力增加。有学者认为,NF- κ B 对 TGF β -2(转化生长因子 β -2)诱导的 ECM 生成和高眼压至关重要,并且其转录激活依赖 TGF β -2 和 TLR4 的作用^[42]。此外,在慢性眼高压(COH)小鼠青光眼模型中发现,NF- κ B 通路的激活,诱导了 Müller 细胞胶质增生和 TNF- α 的释放,增加了 RGC 细胞凋亡,加剧青光眼的病理进展^[43],暗示 NF- κ B 途径在调节青光眼的高眼压及 RGC 细胞变性过程

中的重要作用。Wang 等^[44]证实,木兰醇(MAG)通过抑制 NF- κ B 活性,能减轻炎症反应,并促进小胶质细胞至抗炎表型,对视神经产生保护效果,减缓青光眼病变的进展。NF- κ B 信号通路是炎症与青光眼病理之间的关键桥梁,针对此通路减少 RGC 的凋亡,控制炎症反应,有望为青光眼治疗开辟新途径。

2.5 NF- κ B 信号通路和葡萄膜黑色素瘤 葡萄膜黑色素瘤(uveal melanoma, UM)是成人最常见的原发性眼内恶性肿瘤,约 90% 的 UM 累及脉络膜,6% 仅局限于睫状体,仅有 4% 涉及虹膜,其恶性程度和转移风险依其累及的位置而有所差异^[45]。近年来,在探索 UM 新型潜在治疗靶点的过程中发现,NF- κ B 信号通路抑制剂可以增强 UM 对 BETi(一种肿瘤抑制剂)的敏感性,并有助于克服其对 BETi 的耐药性^[46]。这为治疗耐药性 UM 提供了新的策略,有望通过调节 NF- κ B 信号通路来增强疗效的可能性。此外,UM 细胞中 BAP1(肿瘤抑制因子 BRCA1 相关蛋白 1)的突变通过活化 NF- κ B 信号途径来抑制巨噬细胞的细胞因子分泌和抗原呈递能力,诱导免疫抑制微环境,增强 UM 的恶性表型,推动肿瘤的发展和转移^[47-48]。这些研究结果表明,NF- κ B 通路在 UM 中的调控作用不限于肿瘤细胞的病理变化,还涉及对肿瘤微环境的调节,若针对该通路将有效提高 UM 的治疗,并改善疾病的预后。

2.6 NF- κ B 信号通路和 ROSAH 综合征 ROSAH 综合征是一种常染色体显性遗传病变,由 α 激酶 1 基因(ALPK1)突变引起,伴随视力下降、视网膜变性、视神经水肿、无汗等临床症状^[49]。RNA 序列分析显示,在 ROSAH 综合征患者中发现 NF- κ B 通路相关调节基因(p-I κ B α 、p-IKK α/β)的上调,并且几乎都伴随着与先天性免疫激活一致的炎症特征(包括反复发热、头痛、葡萄膜炎伴视网膜血管炎等),因此证明 ROSAH 综合征是一种因 ALPK1 突变导致 NF- κ B 途径激活的遗传性自身炎症性疾病^[50-51]。然而,目前关于 ALPK1 突变如何触发 NF- κ B 途径的机制了解有限,若能深入研究这一潜在机制,有望为 ROSAH 综合征的治疗策略发掘新靶点。

2.7 NF- κ B 信号通路和甲状腺相关眼病 甲状腺相关眼病(thyroid associated ophthalmopathy, TAO)是一种自身免疫相关性疾病,以眼眶成纤维细胞(orbital fibroblasts, OFs)活化、T 细胞浸润及透明质酸(HA)沉积为病理特征^[52]。TAO 常表现眼部肿胀、疼痛及突眼等症状,这与白细胞介素(IL-6、IL-1 β)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等多种炎症介质的产生有关^[53-54]。而 NF- κ B 在炎症介质的释放过程中具有关键作用,暗示该通路可能与 TAO 之间存在紧密联系。

据报道^[55-56],NF- κ B 及其下游细胞因子的表达与 TAO 的严重程度有关,TAO 患者中促甲状腺激素(TSH)、CD40L 通过 NF- κ B 促进 OFs 表达 IL-12,进而诱导炎症、免疫反应和眼眶组织重塑,促进 TAO 进展。Liu 等^[57]证实茶多酚通过抑制 OFs 中 NF- κ B/NLRP3 途径,有效抑制了 IL-6、IL-1 β 和 MCP(单核细胞趋化蛋白)-1 等炎症细胞因子的产生。提示抑制 NF- κ B 通路可作为潜在治疗靶点,用以减轻 TAO 患者的炎症反应。此外,存在部分

microRNA 被发现可作为 NF- κ B 信号通路的调节因子,诱导相关炎症因子转录^[58]。Sun 等^[59]发现 miR-885-3p 能够抑制 AKT/NF- κ B,上调糖皮质激素(GC)受体水平和下调 OFs 炎症因子的表达,进而提高 OFs 对 GC 治疗的敏感性,促进 TAO 的治疗。可见,能够从 RNA 分子层面抑制 NF- κ B 途径的激活,进而降低药物耐药性和炎症反应,成为提高 TAO 治疗疗效的潜在策略。

2.8 NF- κ B 信号通路 翼状胬肉是一种以结膜下纤维血管组织增生为特征的慢性炎症性病变,当侵入角膜接近瞳孔时则会影响视力。随着对其病理机制的研究发现,NF- κ B 信号通路通过调控炎症反应、细胞增殖、凋亡和纤维化等过程,在翼状胬肉的发生发展中扮演重要角色。

Siak 等^[60]首次揭示了 NF- κ B 途径在翼状胬肉成纤维细胞中的病理性激活状态,即表现为抑制因子 I κ B α 的磷酸化增加,同时上调 NF- κ B 的靶基因 RANTES 的表达,推动翼状胬肉的增生和纤维化过程。李然^[61]发现与正常结膜相比,翼状胬肉中 IL-6、IL-8、VEGF 以及 NF- κ B 的表达水平显著升高。这提示炎症途径在翼状胬肉的形成过程中的重要地位,而 NF- κ B 作为下游效应分子,在翼状胬肉相关炎症反应及新生血管形成中的激活可能是促发疾病的重要分子基础。此外,自噬损伤通过激活 SQSTM1-NF- κ B 信号通路,加剧人结膜纤维化和翼状胬肉的形成^[62]。这些结果共同突出了 NF- κ B 通路不仅在翼状胬肉的炎症反应中起作用,还涉及自噬、纤维化、血管生成等多种细胞内途径的调节,并可能成为翼状胬肉预防和治疗的研究新靶点。

3 小结

综上所述,作为生物体中重要的信号传导枢纽,NF- κ B 通路在常见眼科疾病中的作用机制研究揭示了,其在疾病中具有诱导炎症反应、促进血管生成以及影响细胞凋亡等多元化调控作用。目前一些临床研究表明,通过调节 NF- κ B 途径能够有效延缓上述眼科疾病的发生发展,减轻眼部疾病症状,这进一步证实该通路是眼科疾病治疗研究的有力靶点。未来若能深入探究 NF- κ B 信号通路在不同眼科疾病中的调节机制,基于疾病特征来制定个性化的治疗方案,有望为眼科临床提供更多治疗选择并改善患者的预后。

参考文献

[1] Yu H, Lin LB, Zhang ZQ, et al. Targeting NF- κ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study. *Signal Transduct Target Ther*, 2020,5(1):209.
[2] Liu PQ, Li Y, Wang WL, et al. Role and mechanisms of the NF- κ B signaling pathway in various developmental processes. *Biomedicine Pharmacother*, 2022,153:113513.
[3] Kaltschmidt B, Greiner JFW, Kadhim HM, et al. Subunit-specific role of NF- κ B in cancer. *Biomedicines*, 2018,6(2):E44.
[4] Zhang T, Ma C, Zhang Z, et al. NF- κ B signaling in inflammation and cancer. *MedComm* (2020), 2021,2(4):618-653.
[5] Sun SC. The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation. *Nat Rev Immunol*, 2017,17:545-558.
[6] Pflug KM, Sitcheran R. Targeting NF- κ B-inducing kinase (NIK) in immunity, inflammation, and cancer. *Int J Mol Sci*, 2020, 21

(22):E8470.

[7] Zemanová M. Dry Eye Disease. a Review. *Cesk Slov Oftalmol*, 2021,77(3):107-119.
[8] Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocul Surf*, 2017,15(3):276-283.
[9] Barnabei L, Laplantine E, Mbongo W, et al. NF- κ B: at the borders of autoimmunity and inflammation. *Front Immunol*, 2021, 12:716469.
[10] Mandell JT, de Rivero Vaccari JP, Sabater AL, et al. The inflammasome pathway: a key player in ocular surface and anterior segment diseases. *Surv Ophthalmol*, 2023,68(2):280-289.
[11] Yu ZY, Yazdanpanah G, Alam J, et al. Induction of innate inflammatory pathways in the corneal epithelium in the desiccating stress dry eye model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023,64(4):8.
[12] Yu DH, Cai WT, Shen TY, et al. PM_{2.5} exposure increases dry eye disease risks through corneal epithelial inflammation and mitochondrial dysfunctions. *Cell Biol Toxicol*, 2023,39(6):2615-2630.
[13] Lee H, Kim EK, Kang SW, et al. Effects of ozone exposure on the ocular surface. *Free Radic Biol Med*, 2013,63:78-89.
[14] Yang FM, Fan D, Yang XQ, et al. The artemisinin analog SM934 alleviates dry eye disease in rodent models by regulating TLR4/NF- κ B/NLRP3 signaling. *Acta Pharmacol Sin*, 2021,42(4):593-603.
[15] Ling JW, Chan CL, Ho CY, et al. The extracts of *Dendrobium* alleviate dry eye disease in rat model by regulating aquaporin expression and MAPKs/NF- κ B signalling. *Int J Mol Sci*, 2022,23(19):11195.
[16] Xie MX, Wang HQ, Gao TT, et al. The protective effect of luteolin on the depression-related dry eye disorder through Sirt1/NF- κ B/NLRP3 pathway. *Aging*, 2023,15(1):261-275.
[17] Cicinelli MV, Buchan JC, Nicholson M, et al. Cataracts. *Lancet*, 2023,401(10374):377-389.
[18] Galichanin K. Exposure to subthreshold dose of UVR-B induces apoptosis in the lens epithelial cells and does not in the lens cortical fibre cells. *Acta Ophthalmol*, 2017,95(8):834-838.
[19] Ma Y, Liu F, Xu Y. Protective effect of β -glucogallin on damaged cataract against methylglyoxal induced oxidative stress in cultured lens epithelial cells. *Med Sci Monit*, 2019,25:9310-9318.
[20] Bai J, Yu NN, Mu H, et al. Histidine protects human lens epithelial cells against H₂O₂-induced oxidative stress injury through the NF- κ B pathway. *J Cell Biochem*, 2018,119(2):1637-1645.
[21] Song XL, Li MJ, Liu Q, et al. Cyanidin-3-O-glucoside protects lens epithelial cells against high glucose-induced apoptosis and prevents cataract formation *via* suppressing NF- κ B activation and cox-2 expression. *J Agric Food Chem*, 2020,68(31):8286-8294.
[22] Ma ZX, Liu JJ, Li J, et al. Klotho ameliorates the onset and progression of cataract *via* suppressing oxidative stress and inflammation in the lens in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int Immunopharmacol*, 2020,85:106582.
[23] 王莹, 张国伟, 曹宇, 等. 非编码 RNA 调控晶状体上皮细胞死亡在白内障中的作用. *眼科新进展*, 2021,41(1):84-89.
[24] Zhou TQ, Yang M, Zhang GW, et al. Long non-coding RNA nuclear paraspeckle assembly transcript 1 protects human lens epithelial cells against H₂O₂ stimuli through the nuclear factor kappa b/p65 and p38/mitogen-activated protein kinase axis. *Ann Transl Med*, 2020,8(24):1653.
[25] Chen XJ, Zhang GW, Li PF, et al. SYVN1-mediated ubiquitination and degradation of MSH3 promotes the apoptosis of lens epithelial cells. *FEBS J*, 2022,289(18):5682-5696.
[26] 陈晓娟, 张国伟, 李鹏飞, 等. 紫外线照射后人晶状体上皮细

胞的 iTRAQ 定量蛋白质组学研究. 国际眼科杂志, 2023, 23(4): 551-556.

[27] Sun Y, Rong XF, Li D, et al. NF- κ B/cartilage acidic protein 1 promotes ultraviolet B irradiation - induced apoptosis of human lens epithelial cells. *DNA Cell Biol*, 2020, 39(4): 513-521.

[28] Guo CJ, Ning XN, Zhang J, et al. Ultraviolet B radiation induces oxidative stress and apoptosis in human lens epithelium cells by activating NF- κ B signaling to down-regulate sodium vitamin C transporter 2 (SVCT2) expression. *Cell Cycle*, 2023, 22(12): 1450-1462.

[29] Mitchell P, Liew G, Gopinath B, et al. Age-related macular degeneration. *Lancet*, 2018, 392(10153): 1147-1159.

[30] Fleckenstein M, Keenan TDL, Guymer RH, et al. Age-related macular degeneration. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 31.

[31] Yang SQ, Li T, Jia HX, et al. Targeting C3b/C4b and VEGF with a bispecific fusion protein optimized for neovascular age-related macular degeneration therapy. *Sci Transl Med*, 2022, 14(647): eabj2177.

[32] Hikage F, Lennikov A, Mukwaya A, et al. NF- κ B activation in retinal microglia is involved in the inflammatory and neovascularization signaling in laser-induced choroidal neovascularization in mice. *Exp Cell Res*, 2021, 403(1): 112581.

[33] Li X, Gao S, Zhang Y, et al. Dihydroartemisinin inhibits laser-induced choroidal neovascularization in a mouse model of neovascular AMD. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 838263.

[34] Armento A, Schmidt TL, Sonntag I, et al. CFH loss in human RPE cells leads to inflammation and complement system dysregulation via the NF- κ B pathway. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8727.

[35] Sharma R, George A, Nimmagadda M, et al. Epithelial phenotype restoring drugs suppress macular degeneration phenotypes in an iPSC model. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 7293.

[36] Ren J, Zhang S, Pan Y, et al. Diabetic retinopathy: Involved cells, biomarkers, and treatments. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 953691.

[37] Wang YX, Tao JX, Jiang MF, et al. Apocynin ameliorates diabetic retinopathy in rats: involvement of TLR4/NF- κ B signaling pathway. *Int Immunopharmacol*, 2019, 73: 49-56.

[38] Alomar SY, M Barakat B, Eldosoky M, et al. Protective effect of metformin on rat diabetic retinopathy involves suppression of toll-like receptor 4/nuclear factor- κ B expression and glutamate excitotoxicity. *Int Immunopharmacol*, 2021, 90: 107193.

[39] Tang L, Zhang CY, Yang Q, et al. Melatonin maintains inner blood-retinal barrier via inhibition of p38/TXNIP/NF- κ B pathway in diabetic retinopathy. *J Cell Physiol*, 2021, 236(8): 5848-5864.

[40] Bang E, Park C, Hwangho H, et al. Spermidine attenuates high glucose-induced oxidative damage in retinal pigment epithelial cells by inhibiting production of ROS and NF- κ B/NLRP3 inflammasome pathway. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(13): 10550.

[41] Miao YY, Zhao GL, Cheng S, et al. Activation of retinal glial cells contributes to the degeneration of ganglion cells in experimental glaucoma. *Prog Retin Eye Res*, 2023, 93: 101169.

[42] Hernandez H, Roberts AL, McDowell CM. Nuclear factor- κ B signaling is required for transforming growth factor Beta-2 induced ocular hypertension. *Exp Eye Res*, 2020, 191: 107920.

[43] Li Q, Cheng Y, Zhang SH, et al. TRPV4-induced Müller cell gliosis and TNF- α elevation-mediated retinal ganglion cell apoptosis in glaucomatous rats via JAK2/STAT3/NF- κ B pathway. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 271.

[44] Wang N, Yang YJ, Liu YX, et al. Magnolol limits NF κ B-dependent inflammation by targeting PPAR γ relieving retinal ischemia/

reperfusion injury. *Int Immunopharmacol*, 2022, 112: 109242.

[45] Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM, et al. Uveal melanoma. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 24.

[46] Ambrosini G, Do C, Tycko B, et al. Inhibition of NF- κ B-dependent signaling enhances sensitivity and overcomes resistance to BET inhibition in uveal melanoma. *Cancer Res*, 2019, 79(9): 2415-2425.

[47] Louie BH, Kurzrock R. BAP1; Not just a BRCA1-associated protein. *Cancer Treat Rev*, 2020, 90: 102091.

[48] Zhang C, Wu S. BAP1 mutations inhibit the NF- κ B signaling pathway to induce an immunosuppressive microenvironment in uveal melanoma. *Mol Med*, 2023, 29(1): 126.

[49] Williams LB, Javed A, Sabri A, et al. ALPK1 missense pathogenic variant in five families leads to ROSAH syndrome, an ocular multisystem autosomal dominant disorder. *Genet Med*, 2019, 21(9): 2103-2115.

[50] Kozycki CT, Kodati S, Huryn L, et al. Gain-of-function mutations in ALPK1 cause an NF- κ B-mediated autoinflammatory disease; functional assessment, clinical phenotyping and disease course of patients with ROSAH syndrome. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(10): 1453-1464.

[51] Huryn LA, Kozycki CT, Serpen JY, et al. Ophthalmic manifestations of ROSAH (retinal dystrophy, optic nerve edema, splenomegaly, anhidrosis, and headache) syndrome, an inherited NF- κ B-mediated autoinflammatory disease with retinal dystrophy. *Ophthalmology*, 2023, 130(4): 423-432.

[52] Bahn RS. Graves' Ophthalmopathy. *N Engl J Med*, 2010, 362(8): 726-38.

[53] Li ZH, Wang M, Tan J, et al. Single-cell RNA sequencing depicts the local cell landscape in thyroid-associated ophthalmopathy. *Cell Rep Med*, 2022, 3(8): 100699.

[54] 涂园园, 朱曼辉. IL-6 在眼部炎症性疾病中的作用. 国际眼科杂志, 2023, 23(5): 774-777.

[55] Niyazoglu M, Baykara O, Koc A, et al. Association of PARP-1, NF- κ B, NF- κ BIA and IL-6, IL-1 β and TNF- α with Graves disease and Graves ophthalmopathy. *Gene*, 2014, 547(2): 226-232.

[56] Wu T, Mester T, Gupta S, et al. Thyrotropin and CD40L stimulate interleukin-12 expression in fibrocytes; implications for pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid*, 2016, 26(12): 1768-1777.

[57] Liu W, Ma C, Li HY, et al. Tea polyphenols reduce inflammation of orbital fibroblasts in Graves' ophthalmopathy via the NF- κ B/NLRP3 pathway. *Curr Med Sci*, 2023, 43(1): 123-129.

[58] Han RF, Gao J, Wang LM, et al. MicroRNA-146a negatively regulates inflammation via the IRAK1/TRAF6/NF- κ B signaling pathway in dry eye. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 11192.

[59] Sun JX, Wei JX, Zhang YG, et al. Plasma exosomes transfer miR-885-3p targeting the AKT/NF κ B signaling pathway to improve the sensitivity of intravenous glucocorticoid therapy against Graves ophthalmopathy. *Front Immunol*, 2022, 13: 819680.

[60] Siak JJ, Ng SL, Seet LF, et al. The nuclear-factor kappaB pathway is activated in pterygium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(1): 230-236.

[61] 李然. IL-6, IL-8, NF- κ B, VEGF 在翼状胬肉中表达的研究. 河北医科大学, 2016.

[62] He Q, Cai YT, Huang JN, et al. Impairment of autophagy promotes human conjunctival fibrosis and pterygium occurrence via enhancing the SQSTM1-NF- κ B signaling pathway. *J Mol Cell Biol*, 2023, 15(1): mjad009.