

# 干性年龄相关性黄斑变性免疫学机制的研究进展

孟欢<sup>1,2</sup>, 金明<sup>2</sup>

引用:孟欢,金明. 干性年龄相关性黄斑变性免疫学机制的研究进展. 国际眼科杂志 2021;21(1):66-70

基金项目:国家自然科学基金面上项目(No.81574029)

作者单位:<sup>1</sup>(100029)中国北京市,北京中医药大学;<sup>2</sup>(100029)中国北京市,中日友好医院眼科

作者简介:孟欢,在读博士研究生,研究方向:中西医结合治疗眼底病。

通讯作者:金明,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:中西医结合治疗眼底病. jinmingyk@163.com

收稿日期:2020-03-17 修回日期:2020-11-25

## 摘要

干性年龄相关性黄斑变性(ARMD)是一种发病机制尚不完全明确的退行性眼底病变,可造成中心视力不可逆的损失,以黄斑部色素紊乱、玻璃膜疣生成及地图样萎缩为主要眼底表现。免疫与炎症反应在本病的发展过程中起到关键作用,免疫分子中的补体系统、模式识别受体、炎症小体及多种细胞因子等均与干性ARMD的发生密切相关。现将这些免疫分子与干性ARMD的最新研究进展做一综述。

关键词:年龄相关性黄斑变性;免疫分子;发病机制

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.1.13

## Advances in immunological mechanism of dry age-related macular degeneration

Huan Meng<sup>1,2</sup>, Ming Jin<sup>2</sup>

Foundation item: National Natural Sciences Foundation of China (No.81574029)

<sup>1</sup>Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

<sup>2</sup>Department of Ophthalmology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Correspondence to: Ming Jin. Department of Ophthalmology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China. jinmingyk@163.com

Received:2020-03-17

Accepted:2020-11-25

## Abstract

• Dry age-related macular degeneration (ARMD) is a degenerative fundus disease whose pathogenesis is not yet fully clear. Dry ARMD with macular pigmentation disorder, drusen and geographic atrophy as main manifestations can lead to irreversible loss of central vision. It's reported that immune and inflammatory reactions play a key role in the development of dry

ARMD, in which complement system, pattern recognition receptors, inflammasomes, and various cytokines in immune molecules are closely related to the occurrence of dry ARMD. In this paper, the latest researches on these immune molecules and dry ARMD will be reviewed.

• KEYWORDS: age-related macular degeneration; immune molecule; pathogenesis

Citation: Meng H, Jin M. Advances in immunological mechanism of dry age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(1):66-70

## 0 引言

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)是一种致盲性眼底病变,可导致中心视力不可逆的丧失,是目前发达国家中老年人失明的主要原因,预计至2040年全球ARMD患者将增至约2.88亿<sup>[1]</sup>,造成严重的经济及社会负担。ARMD根据临床表现可分为渗出型(湿性)及萎缩型(干性)两型,其中干性ARMD的患者比例约占所有ARMD患者的85%以上<sup>[2]</sup>,早期以黄斑部色素异常与玻璃膜疣生成为主要表现,而逐步进展至密集或融合的玻璃膜疣乃至晚期视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)局灶性萎缩、光感受器丧失,也称为地图样萎缩(geographic atrophy, GA)<sup>[3]</sup>。目前ARMD具体的发病机制尚不完全明确,越来越多的研究表明ARMD是一种多因素导致的退行性眼底病变,涉及遗传和环境因素之间的相互作用<sup>[4]</sup>。但人们普遍认为炎症与免疫反应在ARMD的发病中起到关键作用<sup>[5]</sup>,近年来有证据表明补体、模式识别受体(pattern recognition receptors, PRR)、炎症小体及多种细胞因子等免疫分子参与了干性ARMD的发病机制。因此,本文将就上述免疫分子在干性ARMD发生发展过程中的作用进行综述,以探讨关于干性ARMD的免疫学发病机制。

## 1 补体系统

补体是人和脊椎动物血清与组织液中一类经活化后具有生物活性、可介导免疫和炎症反应的蛋白质,补体系统是一个复杂的固有免疫监视系统,在防御病原体和维持体内平衡方面发挥重要作用<sup>[6-7]</sup>。补体蛋白以级联方式协同作用,在不同情况下通过三种不同方式启动—经典途径、凝集素途径及旁路途径。补体在体内效应十分广泛,参与调节感染及炎症反应、免疫基因的表达、免疫稳态的维持等多项病理生理过程,几乎参与了免疫反应的每一步,是连接固有免疫与适应性免疫的重要桥梁<sup>[8-10]</sup>。

研究发现,补体基因的多态性与ARMD易感性的关系密切。补体因子H(CFH)是最早被发现与ARMD发病相关的补体因子,CFH是补体旁路途径的主要抑制剂,抑制了C3转化酶的形成和活性,可增强RPE抗氧化应激的

能力,但其基因 Y402H 的多态性降低了 CFH 中和氧化脂质的能力,显著增加了患 ARMD 的风险<sup>[11-12]</sup>。随后,补体因子 B(CFB)、补体因子 I(CFI)、C3、C5 等多种补体基因的单核苷酸多态性与 ARMD 易感性的关联也逐渐得到证实<sup>[13-14]</sup>。一项包含 53 774 例 ARMD 患者和 56 973 名健康对照者的 Meta 分析结果显示,C2、CFB 和 CFH 的部分基因多态性对 ARMD 的发展具有保护作用,而 C3 的基因多态性表现为 ARMD 的高危因素<sup>[15]</sup>。

补体蛋白自身也参与 ARMD 的病理过程,补体系统有规律的活化对 RPE 有一定保护作用<sup>[16]</sup>,其异常激活是 ARMD 的关键发病机制。Nashine 等<sup>[17]</sup>研究发现 ARMD 患者的 RPE 中补体抑制因子的基因和蛋白表达显著降低,而激活因子水平显著升高。Toomey 等<sup>[18]</sup>发现向干性 ARMD 模型小鼠全身注射 C5a 抗体,可抑制单核巨噬细胞向 RPE 的募集,但无法改善小鼠眼底的 ARMD 样改变,提示 C5a 参与干性 ARMD 的病理过程,但此过程同时还包含多种因素驱动。目前在玻璃膜疣中已检出 CFH、CFB、C3、C5、C6、C7、C8、C9 等多种补体蛋白成分,表明在干性 ARMD 视网膜上存在由补体系统介导的炎症反应<sup>[19]</sup>,而 CFH、CFB 及 C3 等因子的存在说明了补体旁途径的激活在其中发挥了明显作用<sup>[20]</sup>。不断发生的补体旁途径的激活,导致膜攻击复合物(MAC)在脉络膜毛细血管和 RPE 上的大量沉积<sup>[21]</sup>,MAC 是三条补体激活途径的共同末端通路,是补体溶细胞生物学效应的效应复合体,可导致细胞死亡。Mullins 等<sup>[22]</sup>对 117 例青年、老年供眼进行 MAC 含量检测,发现 MAC 含量随年龄及患 ARMD 显著增加,在 ARMD 患眼中发现硬性玻璃膜疣中除 MAC 外还存在 MAC 抗体,而较大或已融合的玻璃膜疣中则未检出 MAC 抗体。基于此,多项作用于补体系统的干性 ARMD 治疗药物临床研究正在开展<sup>[23-24]</sup>。

## 2 模式识别受体

模式识别受体(PRR)是固有免疫系统中可识别病原相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP),如脂多糖、肤聚糖或病毒 RNA,以及危险相关分子模式(danger-associated molecular pattern, DAMP),从而激活一系列免疫通路,引发免疫反应的受体<sup>[25-26]</sup>,主要包括 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)、核苷酸寡聚结合域样受体(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor, NLR)、视黄酸诱导基因 I 样受体(RIG-I-like receptor, RLR)、C 型凝集素受体(C-type lectin receptors, CLR)和黑素瘤缺乏因子-2 样受体(absent in melanoma-2-like receptor, ALR)等<sup>[27]</sup>。

NLR 与干性 ARMD 的关系多通过炎症小体的激活来实现,除此之外目前被发现与干性 ARMD 发病相关的 PRR 主要是 TLR。TLR 是一类膜结合的 PRR 家族,通过对核因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号的激活和触发炎症反应细胞因子的释放介导免疫反应。TLR 家族 1~7、9、10 在 RPE 上均有表达,其中 TLR1 和 TLR3 表达最高<sup>[28]</sup>。TLR3 的激活具有细胞毒性,但 Patel 等<sup>[29]</sup>发现在氧化应激存在的情况下,TLR3 的激活显著提高了 RPE 细胞的活性,保护其免受氧化应激诱导的死亡,这可能和信号传导及转录激活蛋白 3(STAT3)水平上调,从而增强了细胞抗损伤性有关。Yang 等<sup>[30]</sup>也发现,TLR3 多态性 rs3775291 的 412Phe 变异

体可以通过抑制 RPE 细胞的死亡来保护干性 ARMD 患者视网膜不进展至 GA。此外,对 TLR 在 ARMD 中的作用主要集中于基因的研究。一项包含 6 项研究的 Meta 分析报告了 TLR4 与 ARMD 易感性的关联性,发现其多态性 rs4986790(Asp299Gly)与 ARMD 易感性显著相关<sup>[31]</sup>。除此之外,TLR2、TLR3、TLR7 等基因多态性也曾多次被报道与 ARMD 易感性相关<sup>[32-33]</sup>,但这种关联在印度及东亚等地区人种上却没有发现,说明可能存在地区或人种的差异<sup>[34-36]</sup>。

## 3 炎症小体

炎症小体是一类在细胞内形成的多聚体蛋白质复合物,可介导对病原体感染和组织损伤的免疫反应,是固有免疫系统的重要组成部分<sup>[37-38]</sup>。经典炎症小体的结构由 PRR 等识别分子、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain, ASC)和天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 1 的前体(pro-caspase-1)等三部分构成并根据其细胞内受体命名,主要包括 NOD 样受体家族(NLRs)、AIM2 样受体家族(ALRs)、RIG-I 样受体家族(RLRs)及 Pyrin 蛋白等<sup>[39-40]</sup>。炎症小体在体内由 PAMP 或 DAMP 等激活后,ASC 即启动对 caspase-1 的激活及对白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、IL-18 前体的剪切活化,释放至细胞外参与免疫反应过程<sup>[41-42]</sup>,这与阿尔兹海默症、糖尿病等与衰老相关的慢性炎症过程密切相关<sup>[43-45]</sup>。

自 2002 年炎症小体的概念被提出以来,NLRP3 是目前为止研究最多、具有最广泛激活剂的炎症小体,可通过钾外流、溶酶体失稳及活性氧(ROS)的生成等多种机制激活<sup>[46]</sup>。2012 年,Doyle 等<sup>[47]</sup>发现 ARMD 患者的亚 RPE 玻璃膜疣沉积成分可以激活外周髓细胞和单核细胞中的 NLRP3 炎症小体和 caspase-1,导致成熟 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的分泌,从而提出 NLRP3 参与 ARMD 的概念。近年来随着研究的逐渐深入,发现 NLRP3 炎症小体的活化可能是氧化应激、光损害等造成干性 ARMD 玻璃膜疣、视网膜变性等病理改变的关键机制<sup>[48]</sup>。

淀粉样  $\beta$ (A $\beta$ )和脂褐素的主要成分 N-亚视黄基-N-视黄基乙醇胺(A2E)均可在玻璃膜疣中检出,它们通过激活 NLRP3 炎症小体诱导的慢性炎症被认为是早期 ARMD 的关键致病过程<sup>[49-51]</sup>,Tseng 等<sup>[52]</sup>对具有 GA 的晚期干性 ARMD 患者眼组织进行切片染色,结果显示病变部位 NLRP3 着染,进一步检测发现患者 RPE 细胞中 NLRP3、ASC 和 pro-caspase-1 均高表达。Piippo 等<sup>[53-54]</sup>研究发现,暴露于蛋白酶抑制剂 MG-132 及巴弗洛霉素 A1(BafA)的 RPE 细胞处于高度氧化应激状态,释放的 ROS 通过激活 NLRP3 炎症小体生成 IL-1 $\beta$ ,从而触发大量 IL-8 的产生,导致进一步病理性炎症的发生,而抗氧化剂的使用阻止了这一过程的发生。Wooff 等<sup>[55]</sup>对干性 ARMD 模型小鼠研究发现,依赖于 caspase-1 的炎症小体在光氧化损伤引起的视网膜变性中参与了炎症的发生和细胞的死亡,而 caspase-1 的显著上调可能与光感受器细胞死亡水平的升高有关<sup>[56]</sup>。Kerur 等<sup>[57]</sup>则认为 GA 的发生可能与环 GMP-AMP 合酶(cGAS)介导、caspase-4(在小鼠中为 caspase-11)和 caspase-1 激活的非典型炎症小体途径有关。

## 4 细胞因子

细胞因子是由免疫细胞和某些非免疫细胞经刺激而合成、分泌的一类具有广泛生物学活性的小分子蛋白或多肽的总称,用于细胞间信号传导和相互作用。细胞因子家族包括 IL、干扰素(IFN)、肿瘤坏死因子(TNF)、集落刺激因子(CSF)、趋化因子和生长因子等<sup>[58-59]</sup>。近年研究发现,ARMD 的发生进展与细胞因子的生理功能关系密切<sup>[60]</sup>。

**4.1 白细胞介素** IL-18、IL-17 和 IL-6 等多种 IL 与干性 ARMD 患者 RPE 变性萎缩的关系密切。Ijima 等<sup>[61]</sup>检测 ARMD 患者血清中 IL-18 的含量,发现干性 ARMD 患者血清 IL-18 比对照组(无新生血管或视网膜变性等眼底病变的其他眼病人群)高约 48.9%,且在小鼠视网膜下注射 IL-18 可引起类似干性 ARMD 表现的视网膜变性。在体内,IL-18 还可通过炎症小体的激活释放,Tarallo 等<sup>[62]</sup>发现核糖核酸酶 DICER1 的缺乏诱导人 RPE 细胞死亡及变性从而导致 GA 的发生可能是通过 NLRP3 炎症小体的激活分泌 IL-18,从而触发髓样分化因子 88(MyD88)信号传导途径导致。Litwińska 等<sup>[63]</sup>检测 ARMD 患者血清多种炎症因子的含量,发现在校正了年龄、性别等存在的差异后,干性 ARMD 患者体内 IL-6 及粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)浓度较高,而 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-5、IL-10、IL-12 均处于较低浓度。Cao 等<sup>[64]</sup>研究了干性 ARMD 患者血浆细胞因子与 CFH 基因 Y402H 多态性的关系,发现 CFH-Y402H 多态性纯合子高危 CC 变异患者的 IL-6 水平显著高于其他基因型患者,IL-18 水平高于 CT 变异患者,血液中较高浓度的细胞因子可能会使局部视网膜环境处于促炎状态,这也解释了为什么 CFH 基因 CC 变异患者比 TT 变异患者具有更高的 ARMD 进展风险。

IL-17 家族中 IL-17A 与 IL-17RC 在 ARMD 患者眼中高表达,可能与 ARMD 的发展相关。Ardeljan 等<sup>[65]</sup>检测了晚期 ARMD 患者眼组织的 IL-17 含量,发现与正常组织比,黄斑部 IL-17A 表达平均高 14~20 倍,IL-17RC 高 47~93 倍,同时发现经沉默 RNA 转染、降低了 IL-17RC 表达能力后,IL-17A 活性降低,并显著降低了 caspase-9 和 caspase-3 的激活,抑制了对 RPE 的细胞毒性。另有研究发现,IL-17RA 的高表达及对下游促炎细胞因子的上调或许是 RPE 在氧化应激时发生变性或死亡的关键机制<sup>[66]</sup>。

**4.2 趋化因子及其受体** 多种趋化因子及其受体被证实与干性 ARMD RPE 萎缩及 GA 的发生有关。C-C 型趋化因子受体 3(CCR3)是 CCL5、CCL7、CCL11、CCL24、CCL26 的受体,Kuse 等<sup>[67]</sup>通过动物实验发现其与光照导致的感光细胞死亡有关,对 CCR3 的抑制降低了 ROS 的水平 and 由光诱导的 caspase-3、caspase-7 的活化,减缓了小鼠感光细胞的死亡速率。CX3CR1 是趋化因子亚家族 CX3C 唯一成员 CX3CL1 的特异性受体,近年来被证实与 ARMD 的发病关系密切<sup>[68]</sup>。Combadière 等<sup>[69]</sup>发现 ARMD 患者眼底视网膜变性部位有大量小胶质细胞的聚集,且 CX3CR1 表达阳性,并且在玻璃膜疣中发现了 CX3CR1 沉积物,因此推断 CX3CR1 阳性小胶质细胞的积聚可能与玻璃膜疣形成、光感受器变性有关。而敲除了 CX3CR1 基因的小鼠视网膜下同样出现脂质膨胀的小胶质细胞沉积,被认为是干性

ARMD 玻璃膜疣现象的起源<sup>[70]</sup>。此外,CCL2、CCR2、CX3CR1 等多种趋化因子或受体的基因多态性都表现了与干性 ARMD 的相关性<sup>[71-72]</sup>。

基于趋化因子与视网膜变性的密切联系,趋化因子基因敲除小鼠被广泛用于制作干性 ARMD 的实验模型。CCL2 和 CX3CR1 基因缺陷的小鼠均被发现眼底出现了玻璃膜疣生成、光感受器萎缩及视网膜变性等干性 ARMD 的典型表现<sup>[73-74]</sup>。因此,Tuo 等<sup>[75]</sup>制作了 CCL2<sup>-/-</sup>/CX3CR1<sup>-/-</sup>双基因敲除(DKO)小鼠,通过对眼底组织病理学及蛋白组学分析,发现 DKO 小鼠在 6 周龄时即表现出视网膜变性等干性 ARMD 症状,Ross 等<sup>[76]</sup>进一步检测其眼免疫蛋白的水平,发现 DKO 小鼠与人类 ARMD 患者显示出相似的免疫病理学特征,支持 CCL2<sup>-/-</sup>/CX3CR1<sup>-/-</sup>作为人类干性 ARMD 的合适模型。

## 5 小结

干性 ARMD 是一种由多因素造成的复杂眼病,病因及发病机制尚不完全明确,且目前尚无有效疗法。尽管其具体发病原因不明,但炎症及免疫反应在其发病机制及疾病进展过程中起到了推动作用,而炎症反应的完成很大程度依赖于免疫分子的活化与信号转导。因此,深入研究各免疫分子在干性 ARMD 发生发展过程中的具体功能及作用途径,有助于阐明干性 ARMD 的机制,为干性 ARMD 的治疗提供新的思路。

## 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. *Lancet Glob Health* 2014; 2(2): e106-e116
- 2 Panel AA00. Preferred Practical Pattern Guideline. Age-Related Macular Degeneration. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology 2015
- 3 邵毅,周琼. 年龄相关性黄斑变性诊断与治疗规范——2018 年英国专家共识解读. *眼科新进展* 2019; 39(11): 1001-1004
- 4 Gheorghe A, Mahdi L, Musat O. Age-related macular degeneration. *Rom J Ophthalmol* 2015; 59(2): 74-77
- 5 Copland DA, Theodoropoulou S, Liu J, *et al.* A Perspective of AMD Through the Eyes of Immunology. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59(4): AMD83-AMD92
- 6 曹博,赵怡霞,江嫚,等. 补体系统及其与自身免疫性疾病关系概述. *生物学教学* 2018; 43(3): 66-68
- 7 Park DH, Connor KM, Lambris JD. The Challenges and Promise of Complement Therapeutics for Ocular Diseases. *Front Immunol* 2019; 10: 1007
- 8 Merle NS, Noe R, Halbwegs-Mecarelli L, *et al.* Complement System Part II: Role in Immunity. *Front Immunol* 2015; 6: 257
- 9 López-Lera A, Corvillo F, Nozal P, *et al.* Complement as a diagnostic tool in immunopathology. *Semin Cell Dev Biol* 2019; 85: 86-97
- 10 Kassa E, Ciulla TA, Hussain RM, *et al.* Complement inhibition as a therapeutic strategy in retinal disorders. *Expert Opin Biol Ther* 2019; 19(4): 335-342
- 11 Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, *et al.* Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* 2005; 308(5720): 419-421
- 12 Borrás C, Canonica J, Jorieux S, *et al.* CFH exerts anti-oxidant effects on retinal pigment epithelial cells independently from protecting against membrane attack complex. *Sci Rep* 2019; 9(1): 13873
- 13 Fritsche LG, Igl W, Bailey JN, *et al.* A large genome-wide

- association study of age - related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nat Genet* 2016; 48(2): 134-143
- 14 Clark SJ, Bishop PN. The eye as a complement dysregulation hotspot. *Semin Immunopathol* 2018; 40(1): 65-74
- 15 Lu F, Liu S, Hao Q, et al. Association Between Complement Factor C2/C3/CFB/CFH Polymorphisms and Age - Related Macular Degeneration: A Meta - Analysis. *Genet Tes Mol Biomarkers* 2018; 22(9): 526-540
- 16 Kawa MP, Machalinska A, Roginska D, et al. Complement system in pathogenesis of AMD: dual player in degeneration and protection of retinal tissue. *J Immunol Res* 2014; 2014: 483960
- 17 Nashine S, Chwa M, Kazemian M, et al. Differential Expression of Complement Markers in Normal and AMD Transmitochondrial Cybrids. *PLoS One* 2016; 11(8): e159828
- 18 Toomey CB, Landowski M, Klingeborn M, et al. Effect of Anti-C5a Therapy in a Murine Model of Early/Intermediate Dry Age - Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59(2): 662-673
- 19 Crabb JW. The proteomics of drusen. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014; 4(7): a17194
- 20 葛慧敏, 李芳. 补体替代途径中相关因子的激活与年龄相关性黄斑变性的关系. *大连医科大学学报* 2014; 36(6): 597-600
- 21 Kumar-Singh R. The role of complement membrane attack complex in dry and wet AMD-From hypothesis to clinical trials. *Exp Eye Res* 2019; 184: 266-277
- 22 Mullins RF, Schoo DP, Sohn EH, et al. The membrane attack complex in aging human choriocapillaris; relationship to macular degeneration and choroidal thinning. *Am J Pathol* 2014; 184(11): 3142-3153
- 23 Wu J, Sun X. Complement system and age - related macular degeneration; drugs and challenges. *Drug Des Devel Ther* 2019; 13: 2413-2425
- 24 Narayanan R, Kuppermann BD. Hot Topics in Dry AMD. *Curr Pharm Des* 2017; 23(4): 542-546
- 25 何邵平, 贺建华, 陈佳亿, 等. 固有免疫相关模式识别受体研究进展. *动物营养学报* 2017; 29(11): 3844-3851
- 26 杨文婷, 唐丽. 模式识别受体及其功能. *细胞与分子免疫学杂志* 2013; 29(8): 882-884
- 27 Liu J, Qian C, Cao X. Post-Translational Modification Control of Innate Immunity. *Immunity* 2016; 45(1): 15-30
- 28 Kumar MV, Nagineni CN, Chin MS, et al. Innate immunity in the retina: Toll-like receptor (TLR) signaling in human retinal pigment epithelial cells. *J Neuroimmunol* 2004; 153(1-2): 7-15
- 29 Patel AK, Hackam AS. Toll-like receptor 3 (TLR3) protects retinal pigmented epithelium (RPE) cells from oxidative stress through a STAT3-dependent mechanism. *Mol Immunol* 2013; 54(2): 122-131
- 30 Yang Z, Stratton C, Francis PJ, et al. Toll-like Receptor 3 and Geographic Atrophy in Age - Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2008; 359(14): 1456-1463
- 31 Liu X, Guo X, Chen X, et al. Toll - like receptor 4 gene polymorphisms rs4986790 and rs4986791 and age - related macular degeneration susceptibility: a meta-analysis. *Ophthalmic Genet* 2020; 41(1): 31-35
- 32 Mulfaul K, Rhatigan M, Doyle S. Toll-Like Receptors and Age-Related Macular Degeneration. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1074: 19-28
- 33 Güven M, Batar B, Mutlu T, et al. Toll-Like Receptors 2 and 4 Polymorphisms in Age - Related Macular Degeneration. *Curr Eye Res* 2016; 41(6): 856-861
- 34 Edwards AO, Chen D, Fridley BL, et al. Toll - like receptor polymorphisms and age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(4): 1652-1659
- 35 Ma L, Tang FY, Chu WK, et al. Association of toll-like receptor 3 polymorphism rs3775291 with age - related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016; 6: 19718
- 36 Rajendran A, Dhoble P, Sundaresan P, et al. Genetic risk factors for late age-related macular degeneration in India. *Br J Ophthalmol* 2018; 102(9): 1213-1217
- 37 魏骐骅, 宋红梅. 炎症小体病研究进展. *中华风湿病学杂志* 2018; 22(12): 847-851
- 38 Malik A, Kanneganti TD. Inflammasome activation and assembly at a glance. *J Cell Sci* 2017; 130(23): 3955-3963
- 39 Bortolotti P, Faure E, Kipnis E. Inflammasomes in Tissue Damages and Immune Disorders After Trauma. *Front Immunol* 2018; 9: 1900
- 40 Sharma D, Kanneganti T. The cell biology of inflammasomes: Mechanisms of inflammasome activation and regulation. *J Cell Biol* 2016; 213(6): 617-629
- 41 Song N, Li T. Regulation of NLRP3 Inflammasome by Phosphorylation. *Front Immunol* 2018; 9: 2305
- 42 Hayward JA, Mathur A, Ngo C, et al. Cytosolic Recognition of Microbes and Pathogens: Inflammasomes in Action. *Microbiol Mol Biol Rev* 2018; 82(4): e15-18
- 43 Atluri VSR, Tiwari S, Rodriguez M, et al. Inhibition of Amyloid-Beta Production, Associated Neuroinflammation, and Histone Deacetylase 2-Mediated Epigenetic Modifications Prevent Neuropathology in Alzheimer's Disease *in vitro* Model. *Front Aging Neurosci* 2020; 11: 342
- 44 何玉廷, 徐侃, 徐冰儿, 等. 炎性小体活化在肝脏衰老中的作用. *老年医学与保健* 2019; 25(1): 24-28
- 45 He M, Chiang HH, Luo H, et al. An Acetylation Switch of the NLRP3 Inflammasome Regulates Aging-Associated Chronic Inflammation and Insulin Resistance. *Cell Metab* 2020; 31(3): 580-591
- 46 Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell* 2002; 10(2): 417-426
- 47 Doyle SL, Campbell M, Ozaki E, et al. NLRP3 has a protective role in age-related macular degeneration through the induction of IL-18 by drusen components. *Nat Med* 2012; 18(5): 791-798
- 48 Celkova L, Doyle SL, Campbell M. NLRP3 Inflammasome and Pathobiology in AMD. *J Clin Med* 2015; 4(1): 172-192
- 49 Gao J, Cui JZ, To E, et al. Evidence for the activation of pyroptotic and apoptotic pathways in RPE cells associated with NLRP3 inflammasome in the rodent eye. *J Neuroinflammation* 2018; 15(1): 15
- 50 王璐, 王燕.  $\beta$  淀粉样蛋白 ( $A\beta$ ) 在年龄相关性黄斑变性中的作用. *国际眼科杂志* 2018; 18(7): 1211-1214
- 51 Anderson OA, Finkelstein A, Shima DT. A2E induces IL - 1 $\beta$  production in retinal pigment epithelial cells via the NLRP3 inflammasome. *PLoS One* 2013; 8(6): e67263
- 52 Tseng WA, Thein T, Kinnunen K, et al. NLRP3 inflammasome activation in retinal pigment epithelial cells by lysosomal destabilization; implications for age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(1): 110
- 53 Piippo N, Korhonen E, Hytti M, et al. Oxidative Stress is the Principal Contributor to Inflammasome Activation in Retinal Pigment Epithelium Cells with Defunct Proteasomes and Autophagy. *Cell Physiol Biochem* 2018; 49(1): 359-367
- 54 Piippo N, Korkmaz A, Hytti M, et al. Decline in cellular clearance systems induces inflammasome signaling in human ARPE - 19 cells. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1843(12): 3038-3046
- 55 Wooff Y, Fernando N, Wong JHC, et al. Caspase - 1 - dependent inflammasomes mediate photoreceptor cell death in photo - oxidative damage-induced retinal degeneration. *Sci Rep* 2020; 10(1): 2263

- 56 Wu T, Chiang SK, Chau FY, *et al.* Light-induced photoreceptor degeneration may involve the NF kappa B/caspase-1 pathway *in vivo*. *Brain Res* 2003; 967(1-2): 19-26
- 57 Kerur N, Fukuda S, Banerjee D, *et al.* cGAS drives noncanonical-inflammasome activation in age-related macular degeneration. *Nat Med* 2018; 24(1): 50-61
- 58 王玉亮, 王峰, 耿洁. 细胞因子与细胞因子风暴. 天津医药 2020; 48(6): 494-499
- 59 Oppenheim JJ. The Future of the Cytokine Discipline. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2018; 10(9): a28498
- 60 Rutar M, Provis JM. Role of Chemokines in Shaping Macrophage Activity in AMD. *Adv Exp Med Biol* 2016; 854: 11-16
- 61 Ijima R, Kaneko H, Ye F, *et al.* Interleukin-18 induces retinal pigment epithelium degeneration in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(10): 6673-6678
- 62 Tarallo V, Hirano Y, Gelfand BD, *et al.* DICER1 loss and Alu RNA induce age-related macular degeneration via the NLRP3 inflammasome and MyD88. *Cell* 2012; 149(4): 847-859
- 63 Litwińska Z, Sobuś A, Łuczowska K, *et al.* The Interplay Between Systemic Inflammatory Factors and MicroRNAs in Age-Related Macular Degeneration. *Front Aging Neurosci* 2019; 11: 286
- 64 Cao S, Ko A, Partanen M, *et al.* Relationship between systemic cytokines and complement factor H Y402H polymorphism in patients with dry age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2013; 156(6): 1176-1183
- 65 Ardeljan D, Wang Y, Park S, *et al.* Interleukin-17 retinotoxicity is prevented by gene transfer of a soluble interleukin-17 receptor acting as a cytokine blocker; implications for age-related macular degeneration. *PLoS One* 2014; 9(4): e95900
- 66 卿文洁. 年龄相关性黄斑变性中氧化应激对 KLF4 及 IL17RA 的调控. 湖南师范大学 2019
- 67 Kuse Y, Tsuruma K, Kanno Y, *et al.* CCR3 Is Associated with the Death of a Photoreceptor Cell-line Induced by Light Exposure. *Front Pharmacol* 2017; 8: 207
- 68 孟欢, 金明. CX3CL1-CX3CR1 与年龄相关性黄斑变性发病机制的研究进展. 眼科新进展 2019; 39(12): 1186-1191
- 69 Combadière C, Feumi C, Raoul W, *et al.* CX3CR1-dependent subretinal microglia cell accumulation is associated with cardinal features of age-related macular degeneration. *J Clin Invest* 2007; 117(10): 2920-2928
- 70 Raoul W, Feumi C, Keller N, *et al.* Lipid-bloated subretinal microglial cells are at the origin of drusen appearance in CX3CR1-deficient mice. *Ophthalmic Res* 2008; 40(3-4): 115-119
- 71 Sharma NK, Sharma K, Singh R, *et al.* CCL2 single nucleotide polymorphism of rs1024611 implicates prominence of inflammatory cascade by univariate modeling in Indian AMD. *PLoS One* 2018; 13(4): e193423
- 72 Ramkumar HL, Zhang J, Chan C. Retinal ultrastructure of murine models of dry age-related macular degeneration (AMD). *Prog Retin Eye Res* 2010; 29(3): 169-190
- 73 Ambati J, Anand A, Fernandez S, *et al.* An animal model of age-related macular degeneration in senescent Ccl-2- or Ccr-2-deficient mice. *Nat Med* 2003; 9(11): 1390-1397
- 74 Tuo J, Wang Y, Cheng R, *et al.* Wnt signaling in age-related macular degeneration; human macular tissue and mouse model. *J Transl Med* 2015; 13: 330
- 75 Tuo J, Bojanowski CM, Zhou M, *et al.* Murine ccl2/cx3cr1 deficiency results in retinal lesions mimicking human age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(8): 3827-3836
- 76 Ross RJ, Zhou M, Shen D, *et al.* Immunological protein expression profile in Ccl2/Cx3cr1 deficient mice with lesions similar to age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2008; 86(4): 675-683