

NLRP3 炎症小体在糖尿病视网膜病变神经血管单元损伤中的机制研究

周琦^{1,2}, 吕红彬², 王亚平³, 冯皓月¹, 叶河江³

引用:周琦,吕红彬,王亚平,等. NLRP3 炎症小体在糖尿病视网膜病变神经血管单元损伤中的机制研究. 国际眼科杂志 2023; 23(8):1317-1322

基金项目:四川省科技厅资助项目(No.2021ZYD0095);成都中医药大学“杏林学者”基金项目(No.YXRC2019010);四川省科技计划资助项目(No.2022YFS0611)

作者单位:¹(610072)中国四川省成都市,成都中医药大学;
²(646000)中国四川省泸州市,西南医科大学附属医院眼科;
³(646000)中国四川省成都市,成都中医药大学附属医院眼科
作者简介:周琦,在读博士研究生,研究方向:中西医结合防治眼底病。

通讯作者:叶河江,博士,研究员,博士研究生导师,成都中医药大学附属医院国家中医临床研究(糖尿病)基地办主任,研究方向:中西医结合防治眼底病. yehej@163.com

收稿日期:2022-09-02 修回日期:2023-06-29

摘要

糖尿病视网膜病变(DR)是神经血管单元(NVU)损伤导致的神经血管性疾病,免疫失衡和炎症反应是影响 NVU 正常功能,并导致 DR 进展的关键因素。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体是一种参与疾病炎症反应的蛋白复合体,其可识别内源性危险信号,激活 caspase-1,诱发一系列炎症因子的活化和细胞焦亡。炎症小体的适度激活可以维持和激发固有免疫,抵御细菌和病毒感染;炎症小体过度激活则导致炎症因子的过量表达和持续作用,引发免疫紊乱和炎症级联反应,从而对机体产生严重损伤。本文就近年来 NLRP3 炎症小体在 DR 神经血管损伤中的机制及相关药物的调控研究进行综述。
关键词:糖尿病视网膜病变;神经血管单元;炎症反应;核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.8.15

Research on the mechanism of NLRP3 inflammasome in neurovascular unit impairment of diabetic retinopathy

Qi Zhou^{1,2}, Hong-Bin Lyu², Ya-Ping Wang³, Hao-Yue Feng¹, He-Jiang Ye³

Foundation items: Science and Technology Support Project of Sichuan Province (No. 2021ZYD0095); Xinglin Scholars Fund Project of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (No. YXRC2019010); Sichuan Science and Technology Program (No. 2022YFS0611)

¹Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan Province, China; ²Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China; ³Department of Ophthalmology, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 646000, Sichuan Province, China

Correspondence to: He-Jiang Ye. Department of Ophthalmology, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 646000, Sichuan Province, China. yehej@163.com

Received:2022-09-02 Accepted:2023-06-29

Abstract

• Diabetic retinopathy (DR) is a neurovascular disease caused by the neurovascular unit (NVU) impairment. Immune imbalance and inflammation are key factors that affect the normal function of NVU and lead to the progression of DR. Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome is indicated as an important component of the inflammatory response, and it can identify endogenous danger signals, leading to the activation of caspase-1 and then activating a series of inflammatory cytokines and pyroptosis. Early activation of inflammasome maintains and promotes innate immunity against bacterial and viral infections, while excessive inflammasome activation results in excessive expression and ongoing action of inflammatory proteins, which in turn triggers off immune disorders and an inflammatory cascade that seriously harms the body. This review summarizes the recent research progress on the mechanism of NLRP3 inflammasome in NVU impairment of DR, including the related drugs targeting NLRP3 pathways.

• KEYWORDS: diabetic retinopathy; neurovascular unit; inflammation; nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome

Citation: Zhou Q, Lyu HB, Wang YP, et al. Research on the mechanism of NLRP3 inflammasome in neurovascular unit impairment of diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(8):1317-1322

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是一种神经血管单元(neurovascular unit, NVU)损伤导致的神经血管性疾病。视网膜胶质细胞与神经元及微血管紧密关联,组成 NVU,当任一成分出现异常则损伤 NVU 的正常功能^[1]。NVU 损伤在 DR 发病机制中起关键作用,而免疫-

炎症反应是影响其正常功能的重要原因^[2]。高糖诱导视网膜微环境稳态丧失及免疫失衡,免疫应答的快速激活有助于诱导组织稳态和功能的恢复,而炎症反应的慢性过度激活以及持续损伤可导致破坏性的组织重塑^[3]。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)炎症小体是机体先天免疫反应的重要组成部分,它可识别病原微生物和内生性危险信号,激活和调控炎症反应,抵抗病原体感染和应激损伤,但其过度激活则导致组织的炎性损伤。目前研究证实 NLRP3 炎症小体通过介导炎症反应参与 DR 中 NVU 损伤,本文将综述其相关的研究进展。

1 NVU 损伤与 DR

1.1 NVU 的生理功能 “NVU”这一术语首先应用于中枢神经系统,后又成为视网膜疾病的研究窗口^[4]。视网膜 NVU 由神经元(双极细胞、神经节细胞、无长突细胞和水平细胞)、神经胶质细胞(Müller 细胞、星形胶质细胞和小胶质细胞)、血管细胞(内皮细胞、周细胞)以及基底膜等结构组成^[5]。不同细胞结构上相互毗邻,功能上密切合作,共同构成血-视网膜内屏障(inner blood-retinal barrier, iBRB),同时动态调节血流以满足视网膜的代谢需求以及维持视网膜正常功能^[6]。NVU 中每个成分的正常功能对于维持视网膜正常功能至关重要。周细胞可以调整毛细血管的血流量和血管通透性,小胶质细胞负责监控视网膜内微环境变化,Müller 细胞环绕血管并协调血管反应,并且与星形胶质细胞一起对神经元提供代谢支持^[7-8]。因此,NVU 中任何成分发生病变将会导致微血管和神经元的结构和功能受损。

1.2 NVU 损伤与 DR 炎症反应 众多研究已证明,在 DR 患者视网膜出现微血管障碍前已出现神经变性,表现为神经胶质增生和神经元进行性丧失,提示 DR 是一种由 NVU 损伤导致的神经血管性疾病^[9]。慢性低度炎症贯穿于 DR 病程并在 DR 早期 NVU 损伤机制中起主要作用。视网膜 Müller 细胞和小胶质细胞是高糖下视网膜促炎因子的主要来源,炎症介质水平升高诱发的视网膜持续炎症状态,不仅加重白细胞淤滞和 iBRB 破坏,还可导致神经元凋亡^[10-11]。因此,控制炎症是减轻 DR 早期 NVU 损伤的重要策略。

2 NLRP3 炎症小体及其激活机制

2.1 NLRP3 炎症小体 先天性免疫系统是机体抵抗外来入侵的第一道防线,对于维持机体稳态至关重要。模式识别受体通过识别外来病原体和内生性危险信号,即病原相关分子模式和损伤相关分子模式,触发下游免疫炎症反应以清除病原微生物感染并修复受损组织。NLRP3 是重要的胞内模式识别受体之一,其被活化后可介导炎症因子白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和白介素-18(interleukin-18, IL-18)的合成与分泌,调节免疫应答与炎症反应^[12]。

NLRP3 炎症小体由 NLRP3、凋亡相关颗粒蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing CARD, ASC)和前体半胱天冬酶(pro-cysteinyl aspartate specific proteinase, pro-caspase-1)三部分组成^[13]。当宿主受到外源性或内生性刺激时,pro-caspase-1 和 ASC 募集,与 NLRP3 相互作用形成一个大的胞质内复合物,进一步

通过自我激活将 pro-caspase-1 水解成为有活性的 caspase-1。活化的 caspase-1 切割 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18,促使 IL-1 β 、IL-18 的成熟和分泌,调控免疫应答和炎症反应,抵抗病原体感染和应激损伤^[14-15]。活化的 caspase-1 还切割 Gasdermin D(GSDMD),触发 GSDMD N 端寡聚化,使细胞膜孔道形成,从而诱发细胞程序性死亡,称为细胞焦亡。NLRP3 炎症小体在机体固有免疫应答和炎症反应中发挥重要作用:(1)炎症小体的激活可以维持和激发固有免疫,抵御细菌和病毒感染;(2)炎症小体过度激活则导致炎症因子的过量表达和持续作用,引发免疫紊乱和炎症级联反应,从而对机体产生严重损伤。

2.2 NLRP3 炎症小体激活机制 NLRP3 炎症小体在静息状态下处于低水平,其激活调控机制需要两个步骤,即启动和激活。启动步骤中,多种病原和损伤相关分子模式被细胞膜上的 Toll 样受体识别,诱导核转录因子- κ B(nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B)介导的 NLRP3 和 pro-IL-1 β 、pro-IL-18 的转录^[16]。激活步骤包括 NLRP3 炎症小体的组装和 caspase-1 介导的 IL-1 β 和 IL-18 分泌和细胞焦亡^[17]。

目前 NLRP3 炎症小体激活机制尚不完全明确,目前研究表明主要有离子通道、溶酶体损伤、活性氧(reactive oxygen species, ROS)依赖三个途径。(1)离子通道途径:嘌呤能离子通道受体(purinergic ligand-gated ion channel 7 receptor, P2X7R)是一种在体内广泛分布的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)门控离子通道蛋白。高浓度 ATP 刺激细胞表面 P2X7R 阳离子通道打开,导致 K⁺外流以及 Na⁺、Ca²⁺内流^[18]。K⁺外流能够通过胞外的缝隙连接蛋白 1 在细胞膜形成小孔,使 NLRP3 的配体通过小孔进入细胞内而启动 NLRP3 炎症小体的组装^[19]。研究证实视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)、神经胶质细胞及血管细胞表面均有 P2X7R 表达^[20]。(2)溶酶体损伤途径:细胞吞噬环境刺激物(如二氧化硅、石棉和明矾等)后会出现溶酶体膜破裂,组织蛋白酶 B 释放到细胞外,进而激活 NLRP3 炎症小体^[21]。(3)线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)依赖途径:线粒体功能障碍导致 ROS 异常积累,促使硫氧还蛋白互作蛋白(thioredoxin interacting protein, TXNIP)与硫氧还蛋白(thioredoxin, TRX)解离,并增加 TXNIP 与 NLRP3 相互结合^[22]。

3 DR 中 NVU 损伤与 NLRP3 炎症小体

已有证据表明 NLRP3 炎症小体活性上调参与 DR 发病机制。DR 患者玻璃体中 NLRP3 炎症小体及下游 IL-1 β 、IL-18 表达升高,且其升高水平与疾病的严重程度呈正相关^[23]。Chen 等^[24]研究发现糖尿病(diabetes mellitus, DM)大鼠视网膜 NLRP3 炎症小体激活导致了视网膜血管通透性增加。晚期 DR 模型 Akimba 小鼠 NLRP3 失调和炎症反应损伤视网膜 iBRB,进而促进大、小胶质细胞持续活化,导致晚期血管渗漏和新生血管形成^[25]。NLRP3 介导的炎症反应与先天性免疫关系密切,而神经胶质细胞是参与先天免疫的关键细胞^[26]。小胶质细胞在高糖状态下活化成为 M1 型促炎巨噬细胞,迅速移动到受损部位并分泌炎症因子放大先天免疫反应,维持视网膜慢性炎症状态。高糖还可激活 Müller 细胞和星形胶质细胞,

分泌炎症介质和单核趋化蛋白-1,招募更多的免疫细胞和炎症细胞,诱导免疫炎症级联反应,导致神经元死亡,并损伤毛细血管周细胞和内皮细胞,促进 DR 进展^[27]。NLRP3 在 DR 体内模型视网膜上表达活跃,因此 NLRP3 介导的免疫失衡所致的免疫炎症反应及放大作用可能是损伤视网膜神经元、破坏 NVU 的重要原因^[25,28-29]。

3.1 神经胶质细胞与 NLRP3 炎症小体

3.1.1 Müller 细胞 Müller 细胞广泛分布于视网膜各级神经元之间并包绕血管,具有维持神经递质稳态、调节免疫炎症反应、保护神经元的作用,其功能紊乱会促进炎症因子的释放,导致血管渗漏、神经毒性反应及神经退行性病变^[30]。早期研究已证实 NLRP3 在体外高糖诱导的视网膜 Müller 细胞中升高,萝卜硫素则可减轻 NLRP3 升高介导的炎症反应及氧化应激损伤^[31]。在 DR 发病机制中,氧化应激和炎症存在直接关联。TXNIP 是细胞内重要的抗氧化还原和抗凋亡蛋白,其在高糖环境下充当连接细胞氧化应激和 NLRP3 炎症小体的桥梁,并可诱导 DR 早期 Müller 细胞活化和反应性胶质增生^[32]。绿茶中的主要多酚-表没食子儿茶素-3-没食子酸酯前药(epigallocatechin-3-gallate, EGCG)通过抑制 ROS/TXNIP/NLRP3 炎症轴减轻高糖导致的 Müller 细胞增殖以及 VEGF 等促血管新生因子的产生^[33]。核因子红细胞 2 相关因子在抗氧化应激反应中发挥核心作用,其功能受损会加剧视网膜氧化损伤^[34],非诺贝特通过调节该通路阻断 NLRP3 炎症小体的激活,并进一步减轻神经炎症和视网膜血管渗漏^[35]。高糖 Müller 细胞功能障碍是 RGCs 丢失的重要原因,Li 等^[36]研究发现体外高糖 Müller 细胞中核受体相关蛋白 1 表达降低激活了 NF- κ B/NLRP3 炎症轴并促进 Müller 细胞活化,予以 DM 小鼠核受体相关蛋白 1 激动剂可以减少 Müller 细胞功能障碍导致的炎症反应和 RGCs 丢失。

早期研究表明,DR 视网膜 Müller 细胞死亡时表现为细胞肥大,与细胞焦亡时出现细胞膨胀的形态类似^[37]。因当时缺乏对焦亡相关蛋白的认识和研究,故并未定义其为 Müller 细胞焦亡。随后的研究发现高糖大鼠视网膜 Müller 细胞中 caspase-1 活性和 IL-1 β 产生增加,抑制 caspase-1/IL-1 β 可以减少 Müller 细胞死亡^[38-39],故可认为 DR 中 Müller 细胞死亡依赖于细胞焦亡机制。自噬也参与细胞焦亡的调节,慢性线粒体自噬会加重氧化应激反应和细胞焦亡。针对 TXNIP 和线粒体-溶酶体途径的联合药物能够减少 DR 体内外模型中 Müller 细胞功能障碍及炎症因子产生^[40]。因此,线粒体自噬也可能在 Müller 细胞焦亡过程中起关键调节作用。

3.1.2 小胶质细胞 小胶质细胞是视网膜中的巨噬细胞,能够发挥免疫监视和修复的作用。小胶质细胞在生理状态下处于静息状态,早期 DR 阶段即会迅速活化并迁移至外核层,释放炎症因子,触发免疫炎症反应并加重视网膜损伤^[10-11]。高糖以剂量依赖性方式促进小胶质细胞 NLRP3 焦亡通路激活及细胞膜损伤,NLRP3 抑制剂则可以抑制小胶质细胞焦亡反应^[41]。钙结合蛋白 S100A12 是小胶质细胞 NLRP3 炎症小体激活的触发因子,S100A12 通过 miR-30a 依赖性机制介导 DR 体内外模型小胶质细胞 NLRP3 激活和炎症因子释放^[42]。此外,视网膜缺血再灌注是 DR 的病理特征之一,缺血再灌注小鼠模型视网膜

LncRNA H19 表达增加促进 NLRP3/NLRP6 炎症小体表达失衡,并导致小胶质细胞焦亡、无菌性炎症的产生和 RGCs 凋亡,使用药理学抑制 H19 或者调节 NLRP3/NLRP6 炎症小体平衡的方法可能抑制炎症组织破坏^[43]。以上研究表明,高糖激活的视网膜小胶质细胞焦亡及炎症反应在 DR 进展中起重要作用。

3.2 神经元与 NLRP3 炎症小体 视网膜神经元负责传递光信号及形成视觉,感光细胞主要位于外核层,内核层包含无长突细胞、双极细胞和水平细胞^[44]。神经元死亡与 DR 患者视力下降直接相关。临床与基础研究表明 DR 神经元功能障碍及死亡早于血管病变,如早期 DR 患者神经纤维层、RGCs 层和内丛状层厚度显著变薄,DM 小鼠视网膜 RGCs 丢失早于周细胞密度降低及毛细血管损伤,实验性 DM 大鼠造模 1wk 内 RGCs 和无长突细胞凋亡增加^[45-46]。免疫组化检测发现 NLRP3、ASC 和 caspase-1 定位于大鼠的视网膜 RGCs 层和内外核层且在高糖下表达增加,提示 NLRP3 炎症小体激活可能参与了 DR 神经元损伤^[47]。小胶质细胞活化后会通过释放炎症因子以及放大炎症级联反应损伤 RGCs,在急性高眼压诱导的视网膜缺血损伤模型中,小胶质细胞焦亡后释放 IL-1 β 等诱导 RGCs 死亡,抑制 GSDMD 活化可以降低神经炎症及 RGCs 死亡^[48]。此外,细胞焦亡与其他疾病的神经元损伤相关。细胞焦亡是实验性视网膜脱离后感光细胞退化的主要途径^[49],敲除 NLRP3 基因可减轻急性视神经挤压模型视网膜中的 caspase-1 和 IL-1 β 的上调和 RGCs 的丢失^[50]。因此,焦亡及 NLRP3 炎症反应可能是神经元死亡的重要原因和治疗靶点,但其在 DR 中的研究尚需深入。

3.3 视网膜血管元件与 NLRP3 炎症小体 DR 微血管障碍表现为周细胞凋亡、基底膜增厚以及内皮之间的紧密连接破坏,继而出现血管通透性增加以及 iBRB 破坏。研究发现,ROS/TXNIP/NLRP3 和 P2X7R/NLRP3 炎症通路激活,及其介导的视网膜血管内皮细胞和周细胞焦亡,是 DR 微血管功能障碍中的关键环节^[51-53]。Devi 等^[54]证实 TXNIP 表达上调参与高糖下视网膜周细胞氧化应激及细胞凋亡增加过程,ROS 抑制剂或者沉默 TXNIP 能够阻断氧化应激反应、DNA 损伤和周细胞凋亡^[54]。Chen 等^[24]研究发现 DM 大鼠视网膜血管通透性增加与 NLRP3 炎症小体激活有关,体外实验进一步证实高糖通过 ROS/TXNIP 途径激活人视网膜微血管内皮细胞(human retinal microvascular endothelial cells, HRMECs)中 NLRP3 炎症途径,从而导致 HRMECs 凋亡,使用米诺环素可以通过抑制 ROS/TXNIP/NLRP3 炎症通路,降低 HRMECs 凋亡及视网膜血管通透性。激活 P2X7R/NLRP3 炎症轴能促进高糖诱导的视网膜周细胞中促炎因子 IL-1 β 释放增加,P2X7R 选择性拮抗剂 JNJ47965567 则能减轻炎症因子的释放和周细胞损伤^[55-56]。

视网膜血管内皮细胞和周细胞之间的相互作用维持视网膜血管系统的稳态和重塑,高糖诱导的细胞之间的异常串扰或者细胞焦亡则导致血管功能障碍。环状 RNA 是细胞间信号的重要调节剂,在缺氧周细胞和高糖内皮细胞共培养模型中,circEhmt1 在周细胞中表达升高后上调核因子 1 的表达,并随分泌体从周细胞转移到内皮细胞,通过抑制 NLRP3 的激活减少高糖诱导的内皮细胞凋亡^[57]。

炎症小体的激活会触发内皮细胞和周细胞焦亡以及 DR 进展,抑制细胞焦亡是 DR 治疗靶点。高糖通过 NLRP3/caspase-1/GSDMD 信号诱导膜孔形成及周细胞和内皮细胞焦亡,P2X7R 抑制剂可减轻内皮细胞焦亡,并减少 DM 小鼠视网膜无细胞毛细血管的数量^[28,58-59]。研究证实 miRNA 参与 DR 中 NLRP3 激活及细胞焦亡。在高糖 HRMECs 中,下调的 miR-590-3p 通过激活 NOX4/ROS/TXNIP/NLRP3 轴促进 HRMECs 焦亡^[60]。上调 DR 大鼠玻璃体腔内 miR-20b-3p 表达可通过抑制视网膜 TXNIP/NLRP3 炎症通路,改善 DR 大鼠视功能,并减轻视网膜血管损伤^[61]。miRNA 还可以通过与 lncRNA 相互作用来调节细胞焦亡。晚期糖基化终末产物与细胞表面上的受体结合后,激活细胞内氧化应激和炎症反应,从而诱导周细胞丢失^[62]。Yu 等^[29]使用晚期糖基化终末产物血清白蛋白模拟 DR 体外环境,发现 lncRNA-MIAT 在 DR 体外环境中显著上调,并且通过靶向抑制 miR-342-3p 促进 caspase-1 介导的人视网膜周细胞焦亡,从而为 DR 发病机制中周细胞丢失提供新的见解。

4 NLRP3 炎症小体与 DR 治疗

抗炎治疗已成为 DR 治疗中的一个重要研究方向,糖皮质激素类抗炎药物在 DR 临床应用中也获得了一定的视力和解剖学预后,但这种针对晚期视力受损的补救治疗无法逆转 DR 患者永久性视力损伤的步伐。因此,目前的研究多以 NLRP3 炎症小体为核心,通过抑制其上下游通路的激活或者靶向降低 NLRP3 炎症小体活性,达到减轻炎症的目的。消退素 D1 可以通过抑制上游 NF- κ B 信号通路和 NLRP3 炎症途径减轻 DM 大鼠内外核层紊乱及 iBRB 破坏,促进 DR 慢性炎症的消退^[47]。米诺环素^[24]、EGCG^[33]、非诺贝特^[35] 均能通过抗 ROS/NLRP3 炎症轴减轻 DR 炎症反应。葡萄籽原花青素是一种天然黄酮类的抗氧化剂,其显著抑制高糖诱导的 ROS 产生及氧化损伤,及其下游 NLRP3/caspase-1 信号通路,减少 DR 模型 RGCs 焦亡^[63]。维生素 D 具有调节免疫反应、抑制细胞凋亡及血管新生的作用,维生素 D3 可通过抑制 ROS/TXNIP/NLRP3 通路,从而对 DR 模型 RGCs 和血管损伤起保护作用^[64]。NLRP3 特异性抑制剂 Mcc950 在动物疾病模型中的抗炎作用已得到证实,玻璃体腔注射 Mcc950 可减轻 DR 小鼠的血管渗漏和炎症状态^[65]。但 Mcc950 的药代动力学及毒代动力学问题限制了其进一步的临床试验推进,其他新型的 NLRP3 或其下游抑制剂的安全性及疗效尚在临床试验证实中^[66]。

中药在调节免疫失衡和免疫炎症方面具有独特作用和优势,可多层次、多途径、多靶点作用于机体,起到扶正祛邪、调和营卫、维持机体内环境稳定的作用。研究发现中药复方糖眼宁能够通过调控 NLRP3 炎症小体,抑制视网膜细胞焦亡,减轻 DM 大鼠视网膜炎症反应,进而维护 iBRB 的完整性^[67]。张瀚文等^[68-69]研究证实,中药复方益糖康对 DR 大鼠的保护机制可能是通过抑制 TLR4/Myd88/NF- κ B 信号通路,及其下游 NLRP3/ASC/pro-caspase-1 炎症通路实现。另外,中药单体槲皮素、芒果苷在糖尿病肾病及糖尿病心血管并发症模型中抑制 NLRP3 炎症小体活化的作用已得到证实^[70-71]。因此,中药复方或者单体可能会为 DR 抗炎治疗带来新的希望。

5 小结与展望

综上所述,NLRP3 炎症小体在了 DR 神经血管损伤中起着重要调控作用,靶向 NLRP3 炎症小体及其相关炎症因子可能将成为一种重要的治疗策略,但相关药物在 DR 患者中的治疗疗效及安全性都还需进一步验证。目前关于中药复方或者单体干预 DR 中 NLRP3 炎症通路的研究较少,未来的研究可集中于探索中医药靶向防御免疫炎症的上游激活通路和具体作用靶点,以帮助明确中药有效成分及发现创新药物。另外,NLRP3 炎症小体在 DR 中与细胞焦亡、线粒体自噬、小分子 RNA 之间的调控关系,还有待进一步深入研究,以期明确早期 DR 病理生理机制以及抗炎药物的开发提供充分的依据。

参考文献

- 1 Simó R, Stitt AW, Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia* 2018;61(9):1902-1912
- 2 Yumnamcha T, Guerra M, Singh LP, et al. Metabolic dysregulation and neurovascular dysfunction in diabetic retinopathy. *Antioxidants* 2020;9(12):1244
- 3 Chen M, Xu HP. Parainflammation, chronic inflammation, and age-related macular degeneration. *J Leukoc Biol* 2015;98(5):713-725
- 4 Metea MR, Newman EA. Signalling within the neurovascular unit in the mammalian retina. *Exp Physiol* 2007;92(4):635-640
- 5 Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI Insight* 2017;2(14):e93751
- 6 Nian S, Lo ACY, Mi YJ, et al. Neurovascular unit in diabetic retinopathy: pathophysiological roles and potential therapeutic targets. *Eye Vis (Lond)* 2021;8(1):15
- 7 崔凌, 黄光怡, 徐帆. 小胶质细胞在眼病中的研究进展. *国际眼科杂志* 2020;20(3):472-476
- 8 Lechner J, O'Leary OE, Stitt AW. The pathology associated with diabetic retinopathy. *Vis Res* 2017;139:7-14
- 9 Altmann C, Schmidt MHH. The role of microglia in diabetic retinopathy: inflammation, microvasculature defects and neurodegeneration. *Int J Mol Sci* 2018;19(1):110
- 10 Semeraro F, Morescalchi F, Cancarini A, et al. Diabetic retinopathy, a vascular and inflammatory disease: therapeutic implications. *Diabetes Metab* 2019;45(6):517-527
- 11 Kinuthia UM, Wolf A, Langmann T. Microglia and inflammatory responses in diabetic retinopathy. *Front Immunol* 2020;11:564077
- 12 Yang Y, Wang HN, Kouadir M, et al. Recent advances in the mechanisms of NLRP3 inflammasome activation and its inhibitors. *Cell Death Dis* 2019;10(2):128
- 13 Swanson KV, Deng M, Ting JPY. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol* 2019;19(8):477-489
- 14 Próchnicki T, Mangan MS, Latz E. Recent insights into the molecular mechanisms of the NLRP3 inflammasome activation. *F1000Research* 2016;5:1469
- 15 Jorgensen I, Miao EA. Pyroptotic cell death defends against intracellular pathogens. *Immunol Rev* 2015;265(1):130-142
- 16 Afonina IS, Zhong ZY, Karin M, et al. Limiting inflammation—the negative regulation of NF- κ B and the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol* 2017;18(8):861-869
- 17 Shao BZ, Xu ZQ, Han BZ, et al. NLRP3 inflammasome and its inhibitors: a review. *Front Pharmacol* 2015;6:262

- 18 Arkhipov SN, Pavlov TS. ATP release into ADPKD cysts via pannexin-1/P2X7 channels decreases ENaC activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2019;513(1):166–171
- 19 Rossato M, Di Vincenzo A, Pagano C, et al. The P2X7 receptor and NLRP3 axis in non-alcoholic fatty liver disease; a brief review. *Cells* 2020;9(4):1047
- 20 Sugiyama T. Role of P2X₇ receptors in the development of diabetic retinopathy. *World J Diabetes* 2014;5(2):141
- 21 Gros Lambert M, Py BF. Spotlight on the NLRP3 inflammasome pathway. *J Inflamm Res* 2018;11:359–374
- 22 Wen Y, Liu YR, Tang TT, et al. mROS-TXNIP axis activates NLRP3 inflammasome to mediate renal injury during ischemic AKI. *Int J Biochem Cell Biol* 2018;98:43–53
- 23 Loukovaara S, Piippo N, Kinnunen K, et al. NLRP3 inflammasome activation is associated with proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2017;95(8):803–808
- 24 Chen W, Zhao MJ, Zhao SZ, et al. Activation of the TXNIP/NLRP3 inflammasome pathway contributes to inflammation in diabetic retinopathy: a novel inhibitory effect of minocycline. *Inflamm Res* 2017;66(2):157–166
- 25 Chaurasia SS, Lim RR, Parikh BH, et al. The NLRP3 inflammasome may contribute to pathologic neovascularization in the advanced stages of diabetic retinopathy. *Sci Rep* 2018;8:2847
- 26 Pan WW, Lin F, Fort PE. The innate immune system in diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 2021;84:100940
- 27 程甜甜, 陈有信. 重视抗炎在糖尿病视网膜病变治疗中的作用. *中国医师杂志* 2022;24(1):1–8
- 28 Kong H, Zhao HR, Chen TR, et al. Targeted P2X₇/NLRP3 signaling pathway against inflammation, apoptosis, and pyroptosis of retinal endothelial cells in diabetic retinopathy. *Cell Death Dis* 2022;13(4):336
- 29 Yu X, Ma X, Lin W, et al. Long noncoding RNA MIAT regulates primary human retinal pericyte pyroptosis by modulating miR-342-3p targeting of CASP1 in diabetic retinopathy. *Exp Eye Res* 2021;202:108300
- 30 刘莎, 蒋沁. Müller 胶质细胞在视网膜神经损伤中的作用研究进展. *国际眼科杂志* 2022;22(9):1485–1489
- 31 Li S, Yang HW, Chen XL. Protective effects of sulforaphane on diabetic retinopathy: activation of the Nrf2 pathway and inhibition of NLRP3 inflammasome formation. *Exp Anim* 2019;68(2):221–231
- 32 Devi TS, Lee I, Hüttemann M, et al. TXNIP links innate host defense mechanisms to oxidative stress and inflammation in retinal Müller glia under chronic hyperglycemia: implications for diabetic retinopathy. *Exp Diabetes Res* 2012;2012:438238
- 33 Du J, Wang Y, Tu Y, et al. A prodrug of epigallocatechin-3-gallate alleviates high glucose-induced pro-angiogenic factor production by inhibiting the ROS/TXNIP/NLRP3 inflammasome axis in retinal Müller cells. *Exp Eye Res* 2020;196:108065
- 34 Chen WJ, Wu C, Xu Z, et al. Nrf2 protects photoreceptor cells from photo-oxidative stress induced by blue light. *Exp Eye Res* 2017;154:151–158
- 35 Liu QP, Zhang FJ, Zhang X, et al. Fenofibrate ameliorates diabetic retinopathy by modulating Nrf2 signaling and NLRP3 inflammasome activation. *Mol Cell Biochem* 2018;445(1):105–115
- 36 Li WD, Liu XJ, Tu YY, et al. Dysfunctional Nurr1 promotes high glucose-induced Müller cell activation by up-regulating the NF- κ B/NLRP3 inflammasome axis. *Neuropeptides* 2020;82:102057
- 37 Mizutani M, Gerhardinger C, Lorenzi M. Müller cell changes in human diabetic retinopathy. *Diabetes* 1998;47(3):445–449
- 38 Feenstra DJ, Yego EC, Mohr S. Modes of retinal cell death in diabetic retinopathy. *J Clin Exp Ophthalmol* 2013;4(5):298
- 39 Vincent JA, Mohr S. Inhibition of caspase-1/interleukin-1 β signaling prevents degeneration of retinal capillaries in diabetes and galactosemia. *Diabetes* 2007;56(1):224–230
- 40 Singh LP, Devi TS. Potential combination drug therapy to prevent redox stress and mitophagy dysregulation in retinal Müller cells under high glucose conditions: implications for diabetic retinopathy. *Diseases* 2021;9(4):91
- 41 Huang LB, You JM, Yao Y, et al. High glucose induces pyroptosis of retinal microglia through NLRP3 inflammasome signaling. *Arq Bras Oftalmol* 2021;84(1):67–73
- 42 Dong N, Wang YL. MiR-30a regulates S100A12-induced retinal microglial activation and inflammation by targeting NLRP3. *Curr Eye Res* 2019;44(11):1236–1243
- 43 Wan PX, Su WR, Zhang YY, et al. LncRNA H19 initiates microglial pyroptosis and neuronal death in retinal ischemia/reperfusion injury. *Cell Death Differ* 2020;27(1):176–191
- 44 Moran EP, Wang ZX, Chen J, et al. Neurovascular cross talk in diabetic retinopathy: Pathophysiological roles and therapeutic implications. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016;311(3):738–749
- 45 Sohn EH, van Dijk HW, Jiao CH, et al. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113(19):2655–2664
- 46 Lynch SK, Abramoff MD. Diabetic retinopathy is a neurodegenerative disorder. *Vis Res* 2017;139:101–107
- 47 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. *Mol Vis* 2017;23:242–250
- 48 Chen H, Deng Y, Gan XL, et al. NLRP12 collaborates with NLRP3 and NLRC4 to promote pyroptosis inducing ganglion cell death of acute glaucoma. *Mol Neurodegener* 2020;15(1):26
- 49 Li XM, Liu Y, Sun MS, et al. Photoreceptors degenerate through pyroptosis after experimental retinal detachment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020;61(8):31
- 50 Zhen PY, Feng L, Chen H, et al. Retinal ganglion cell loss is delayed following optic nerve crush in NLRP3 knockout mice. *Sci Rep* 2016;6:20998
- 51 Schroder K, Zhou RB, Tschopp J. The NLRP3 inflammasome: a sensor for metabolic danger? *Science* 2010;327(5963):296–300
- 52 Perrone L, Devi TS, Hosoya KI, et al. Inhibition of TXNIP expression *in vivo* blocks early pathologies of diabetic retinopathy. *Cell Death Dis* 2010;1(8):e65
- 53 Hao JF, Zhang HK, Yu JB, et al. Methylene blue attenuates diabetic retinopathy by inhibiting NLRP3 inflammasome activation in STZ-induced diabetic rats. *Ocular Immunol Inflamm* 2019;27(5):836–843
- 54 Devi TS, Hosoya K, Terasaki T, et al. Critical role of TXNIP in oxidative stress, DNA damage and retinal pericyte apoptosis under high glucose: implications for diabetic retinopathy. *Exp Cell Res* 2013;319(7):1001–1012
- 55 Kowluru RA, Zhong Q, Kanwar M. Metabolic memory and diabetic retinopathy: role of inflammatory mediators in retinal pericytes. *Exp Eye Res* 2010;90(5):617–623
- 56 Platania CBM, Giurdanella G, Di Paola L, et al. P2X7 receptor antagonism: implications in diabetic retinopathy. *Biochem Pharmacol* 2017;138:130–139

57 Ye L, Guo H, Wang Y, *et al.* Exosomal circEhmt1 released from hypoxia - pretreated pericytes regulates high glucose - induced microvascular dysfunction via the NFIA/NLRP3 pathway. *Oxidative Med Cell Longev* 2021;2021:1-13

58 Gan JH, Huang MM, Lan GY, *et al.* High glucose induces the loss of retinal pericytes partly via NLRP3 - caspase - 1 - GSDMD - mediated pyroptosis. *Biomed Res Int* 2020;2020:4510628

59 Yang K, Liu JN, Zhang XH, *et al.* H3 relaxin alleviates migration, apoptosis and pyroptosis through P2X7R - mediated nucleotide binding oligomerization domain - like receptor protein 3 inflammasome activation in retinopathy induced by hyperglycemia. *Front Pharmacol* 2020; 11:603689

60 Gu CF, Draga D, Zhou CD, *et al.* MiR-590-3p inhibits pyroptosis in diabetic retinopathy by targeting NLRP1 and inactivating the NOX4 signaling pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60(13):4215-4223

61 Wang S, Du SS, Lv Y, *et al.* Elevated microRNA - 20b - 3p and reduced thioredoxin - interacting protein ameliorate diabetic retinopathy progression by suppressing the NLRP3 inflammasomes. *IUBMB Life* 2020;72(7):1433-1448

62 Maeda S, Matsui T, Ojima A, *et al.* Sulforaphane inhibits advanced glycation end product - induced pericyte damage by reducing expression of receptor for advanced glycation end products. *Nutr Res* 2014; 34(9): 807-813

63 王彤彤, 庄天微, 谢伟, 等. 葡萄籽原花青素调控 NLRP3/Caspase-1 通路介导的焦亡途径对糖尿病视网膜病变大鼠的保护作

用. *眼科新进展* 2021;41(12):1127-1132

64 Lu L, Lu QY, Chen W, *et al.* Vitamin D₃ protects against diabetic retinopathy by inhibiting high - glucose - induced activation of the ROS/TXNIP/NLRP3 inflammasome pathway. *J Diabetes Res* 2018;2018:1-11

65 Ge K, Wang Y, Li P, *et al.* Down - expression of the NLRP3 inflammasome delays the progression of diabetic retinopathy. *Microvasc Res* 2022;139:104265

66 Corcoran SE, Halai R, Cooper MA. Pharmacological inhibition of the nod - like receptor family pyrin domain containing 3 inflammasome with MCC950. *Pharmacol Rev* 2021;73(3):968-1000

67 崔家霖, 邢俊艳, 王莺洁, 等. 糖眼宁调控 Nod 样受体蛋白 3 炎症小体通路对糖尿病大鼠视网膜细胞焦亡的影响. *广州中医药大学学报* 2022;39(3):605-611

68 张瀚文, 石岩. 黄芪 - 红参治疗糖尿病视网膜病变的潜在靶点及网络药理学作用机制研究. *中华中医药学刊* 2021;39(5):101-106

69 张瀚文. 中药复方益糖康通过 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路防治糖尿病大鼠视网膜病变的机制研究. *辽宁中医药大学* 2021

70 Wang C, Pan Y, Zhang QY, *et al.* Quercetin and allopurinol ameliorate kidney injury in STZ - treated rats with regulation of renal NLRP3 inflammasome activation and lipid accumulation. *PLoS One* 2012; 7(6):e38285

71 Song J, Li J, Hou FJ, *et al.* Mangiferin inhibits endoplasmic reticulum stress - associated thioredoxin - interacting protein/NLRP3 inflammasome activation with regulation of AMPK in endothelial cells. *Metabolism* 2015; 64(3):428-437