

NLRP3 炎症小体信号通路在视网膜疾病发生发展中的作用

李晓晖^{1,2}, 田莲姬¹, 史静云¹, 安鑫¹, 王淳玉¹, 崔仁哲^{1,2}, 崔俊^{1,2}

引用: 李晓晖, 田莲姬, 史静云, 等. NLRP3 炎症小体信号通路在视网膜疾病发生发展中的作用. 国际眼科杂志, 2024, 24(6): 902-905.

基金项目: 吉林省科技发展计划项目 (No. YDZJ202301ZYTS195)
作者单位: ¹(133000) 中国吉林省延吉市, 延边大学附属医院眼科; ²(133000) 中国吉林省延吉市, 延边大学

作者简介: 李晓晖, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 崔俊, 博士, 主治医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 玻璃体视网膜疾病. 13009082375@163.com; 崔仁哲, 博士, 主任医师, 眼科主任, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病. cuirenzhe@163.com

收稿日期: 2023-11-18 修回日期: 2024-04-28

摘要

核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体是由多种蛋白组成的炎症复合物, 其主要作用是参与炎症反应。当上述小体激活后可进一步激活 Caspase-1, 从而诱导一系列炎性因子激活及细胞焦亡。炎性小体的过度活化会引起炎性因子的过表达, 并持续发挥效应, 触发免疫失调及炎症连锁反应, 造成严重的损害。研究证实糖尿病视网膜病变 (DR)、视网膜缺血-再灌注损伤 (RIRI)、增生性玻璃体视网膜病变 (PVR) 等视网膜疾病与免疫失调与炎症反应密切相关, 是引起视网膜疾病进展的重要因素。文章就 NLRP3 炎症小体信号通路及其在视网膜疾病中的功能作一概述, 为该病的发病机制及防治提供新思路。

关键词: 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体; 糖尿病视网膜病变; 视网膜缺血-再灌注; 增生性玻璃体视网膜病变

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.6.12

Research progress on the role of NLRP3 inflammasome signaling pathway in the occurrence and development of retinal diseases

Li Xiaohui^{1,2}, Tian Lianji¹, Shi Jingyun¹, An Xin¹, Wang Chunyu¹, Cui Renzhe^{1,2}, Cui Jun^{1,2}

Foundation item: Jilin Provincial Natural Science Foundation Project (No. YDZJ202301ZYTS195)

¹Department of Ophthalmology, Yanbian University Hospital, Yanji 133000, Jilin Province, China; ²Yanbian University, Yanji 133000, Jilin Province, China

Correspondence to: Cui Jun. Department of Ophthalmology, Yanbian University Hospital, Yanji 133000, Jilin Province, China; Yanbian University, Yanji 133000, Jilin Province, China. 13009082375 @ 163. com; Cui Renzhe. Department of Ophthalmology, Yanbian University Hospital, Yanji 133000, Jilin Province, China; Yanbian University, Yanji 133000, Jilin Province, China. cuirenzhe@163.com

Received: 2023-11-18 Accepted: 2024-04-28

Abstract

• The nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome is an inflammatory protein complex, and can participate into the inflammatory response. Upon activation, these inflammasomes can lead to Caspase-1 activation, thereby inducing a cascade of inflammatory factor activation and further cell pyroptosis. Excessive activation of inflammasomes will induce the overexpression of inflammatory factors, persistently triggering immune dysregulation and inflammatory chain reactions, even causing severe damage. The recent studies have confirmed a close association between retinal diseases, such as diabetic retinopathy (DR), retinal ischemia-reperfusion injury (RIRI), and proliferative vitreoretinopathy (PVR) with immune dysregulation and inflammatory responses, which is serving as crucial factors in the progression of retinal diseases. This article reviews the NLRP3 inflammasome signaling pathway and its role in the occurrence and development of retinal diseases, in order to provide new ideas for the pathogenesis and prevention of retinal diseases.

• **KEYWORDS:** Nod-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome; diabetic retinopathy; retinal ischemia-reperfusion; proliferative vitreoretinopathy

Citation: Li XH, Tian LJ, Shi JY, et al. Research progress on the role of NLRP3 inflammasome signaling pathway in the occurrence and development of retinal diseases. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024, 24(6): 902-905.

0 引言

视网膜疾病是一类常见的眼科疾病, 包括视网膜色素变性、视网膜血管病变等。这些疾病的发生发展与炎症反应密切相关。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nod-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体信号通路作为一种重要的炎症调节机制, 近年来引起了广泛的关注。NLRP3 炎症小体是一种由 NLRP3、凋亡相关斑状蛋白

[Apoptosis - associated speck - like protein containing a Caspase-recruitment domain (CARD), ASC] 和半胱氨酸蛋白酶-1 (Caspase-1) 等蛋白组成的多蛋白复合物^[1],其在炎症反应中起到了重要的调节作用。研究表明, NLRP3 炎症小体信号通路在视网膜疾病的发生发展中发挥了重要的作用。本文将综述近年来关于 NLRP3 炎症小体信号通路在视网膜疾病中的研究进展, 以期为进一步深入理解视网膜疾病的发病机制和寻找新的治疗策略提供参考。

1 关于 NLRP3 炎症小体信号通路的研究

1.1 NLRP3 炎症小体的构成

炎症小体是一个蛋白复合物, 其主要由 Caspase-1 和模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR)、ASC 构成。现已发现的炎症小体主要有 5 种: NLRP1 炎症小体、NLRP3 炎症小体、NLRC4 炎症小体、IPAF 炎性复合体与 AIM2 炎性复合体^[1]。目前研究最多的炎症小体是 NLRP3 炎症小体, 其中 NLRP3 炎症小体是由 NLRP3、ASC 以及 Caspase-1 构成的^[2], 当大量活性氧 (ROS) 积累到一定程度时, 就能够刺激 NLRP3 的激活, 而 NLRP3 受到激活时, Caspase-1 的活性会被激发, 从而促进下游信号传递, 进而使得 Caspase-1 产生白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-18 (IL-18) 等炎症因子^[3]。NLRP3 为一种位于胞浆内的模式识别受体, 能与细胞凋亡相关的颗粒蛋白和半胱氨酸天冬氨酸特异性的蛋白酶-1 结合, 形成炎症复合物^[4]。NLRP3 炎症小体信号通路中的重要分子, 例如 NLRP3、ASC、Caspase-1、IL-1 β 等, 都可以引起细胞的凋亡, 从而使血管渗透性变得更高及视网膜厚度和功能下降^[5]。

1.1.1 核心蛋白 NLRP3

NLRP3 是 NLRs 家族中的一员, NLRs 的结构由 NLRs 由氨基端 Caspase 招募区 (CARD)、热激蛋白 (pyrin domain, PYD)、反式激活区 (baculovirus inhibitor of apoptosis protein repeat domain, BIR) 三部分组成。其功能是调控和调控下游蛋白间的互作。研究发现, NLRP3 炎症因子上存在一段结构域, 称为核酸中介寡聚化区 (nucleotide-binding oligomerization domain, NACHT), 是由 NAIP、CIITA、HET-E、TP1 等蛋白共同调控。其 C-端亮氨酸重复区 (leucine-rich repeats, LRRs) 对外界信号的接收与加工起着重要作用。通常, NLRP3 上的 NACHT 结构域可以与 LRRs 结合, 使其处于自我抑制状态。在病原相关分子模式 (pathogen associated molecular patterns, PAMPs) 或组织损伤产生的损伤相关分子模式 (damage associated molecular patterns, DAMPs) 出现的时候, NLRP3 自身抑制状态得到解除, NACHT 区暴露并诱发寡聚化反应, NLRP3 氨基酸末端 PYD 区域募集含 PYD 的 ASC 连接蛋白, 完成炎症小体的装配^[6]。

1.1.2 凋亡相关斑状蛋白 ASC

ASC 是一种由 PYD 和 CARD 两部分构成的连接蛋白, ASC 主要位于人单核-巨噬细胞核内, 当受到刺激时, 其迅速向细胞质内移动, 使 NLRP3 与 pro-Caspase-1 相互联系, 从而促进 NLRP3 炎症小体的激活^[4]。

1.1.3 效应蛋白 Caspase-1

Caspase-1 也就是所谓的 IL-1 β 转换酶, 它是 NLRP3 炎症小体的一个效应物。当 IL-1 β 被诱导和激活后, 细胞内的 IL-1 β 会被降解成成熟的 IL-1 β (pro-IL-1 β) 和成熟的 IL-18 (pro-IL-18)。在

该过程中, 前体分子 pro-Caspase-1 会在细胞中信号肽的诱导下进行自我溶解, 生成一个已活化的 Caspase-1, 即 p20 和 p10^[4]。

1.2 NLRP3 炎症小体启动与激活

1.2.1 NLRP3 炎症小体启动

NLRP3 炎症小体的激活需要启动信号, 巨噬细胞启动刺激, 例如用于 Toll 样受体 (TLR), NLR (如 NOD1 和 NOD2) 或细胞因子受体的配体, 这些受体激活核转录因子- κ B (nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B), 进而上调 NLRP3 和 IL-1 β 的表达^[7]。

1.2.2 NLRP3 炎症小体激活

NLRP3 炎症小体激活机制尚不完全明确, 目前研究表明可被多种刺激所激活, 其中包括 ATP、K⁺、血红素、颗粒物、病原体相关 RNA 以及细菌和真菌毒素等^[8-10]。研究表明, K⁺ 排出是前体细胞和成熟巨噬细胞中 NLRP3、Caspase-1 活化和 IL-1 β 释放的重要信号途径, 亦有学者提出 K⁺ 外流并非 NLRP3 活化的必要条件^[11]。但是确定的是, 高浓度的细胞外 K⁺ 能抑制 NLRP3 炎症小体的激活, 即细胞内 K⁺ 外流增多可抑制 NLRP3 炎症小体。有关研究提示, 细胞内低 K⁺ 是 NLRP3 炎症小体活化的重要机制^[6], 但 NLRP3 是否对低 K⁺ 敏感, 或者是否存在另一种与细胞内低 K⁺ 浓度相互关联的联系, 尚待确定。在细胞发生应激反应后, NLRP3 会召集 ASC 和 pro-Caspase-1, 使 Caspase-1 被活化, 进而促使细胞因子前体 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 的成熟和分泌, 进而引发炎症反应, 并造成细胞焦亡^[6, 12]。

1.3 NLRP3 炎症小体的调控

NLRP3 通过泛素化、磷酸化、S-亚硝基化、ADP-核糖基化等方式翻译后修饰进行调节^[13]。

1.3.1 泛素化

研究报道, 与 NLRP2 泛素化的抑制作用相反, Pellino3 通过在启动阶段诱导 NLRP3 的 K3 连锁泛素化来促进 NLRP3 炎症小体活化^[14]。去泛素化酶 USP7 和 USP47 通过自身来促进 ASC 寡聚化及斑块的形成^[15], 正向调节 NLRP3 炎症小体的形成^[16]。USP7 和 USP47 也可调节 NLRP3 泛素化状态^[17], 而 Pellino2、USP7 和 USP47 仅调节典型炎症小体活化^[18]。研究表明, NLRP3 的泛素化修饰参与了 NLRP3 炎症小体的激活, 且受泛素化修饰方式的影响。

1.3.2 磷酸化

蛋白磷酸化是一种常见机制, 参与许多信号通路, 如 NLRP3 炎症小体活化^[19]。磷酸化通过抑制 NLRP3 ATP 酶活性从而对 NLRP3 炎症小体的激活有一定的调控作用^[18]。研究表明, 启动信号诱导 JNK1 调控 NLRP3 的 Ser194 位磷酸化, 继而使其去泛素化酶和激活^[17], NLRP3 磷酸化也与 NLRP3 活化的抑制作用有关, 这表明蛋白质磷酸酶在调节 NLRP3 炎症小体活化中的潜在作用^[19]。研究还发现, PP2A 可去磷酸化并促进 NLRP3 炎症小体活化^[20]。

2 NLRP3 炎症小体信号通路及相关视网膜疾病

2.1 NLRP3 炎症小体信号通路与糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是一种由微血管、神经退行性变、遗传、免疫及炎症等多种因素共同作用而引起的一种慢性眼底病变, 已成为当前全球眼病致盲的重要原因^[21]。高血糖诱发视网膜微血管内皮细胞 (retinal microvascular endothelial cells, RMECs) 损伤的机制十分复杂, 炎症反应为其主要影响因素^[22]。既往也有研究表明,

NLRP3 炎症小体在病理性视网膜病变中扮演着重要角色^[23]。

血-视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB)由内外屏障构成。在早期糖尿病大鼠中可观察到 BRB 破坏的现象,视网膜结构呈现模糊不清,内核层和外核层的排列出现混乱,视网膜厚度也出现明显的下降,同时可以证实,在病理条件下 BRB 最先破坏受损。同时在早期糖尿病大鼠中发现,NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 、IL-18 蛋白表达量升高,使大鼠视网膜血管通透性明显减少,使用 shRNA 转染抑制 NLRP3 表达,Caspase-1、IL-1 β 、IL-18、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、细胞间黏附分子 1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)等炎症相关因子表达显著下降^[24-25]。以上研究均提示 NLRP3 炎症小体是高糖引起视网膜细胞病变炎症反应的主要始动因素,NLRP3 炎症小体是 DR 炎症进展的重要决定性因素。

按照微血管退化性变和缺血性损害的严重程度,可将其划分为增殖型 DR (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 和非增殖型 DR (non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR) 两种类型^[26]。PDR 患者玻璃体腔中也可观察到 Caspase-1、IL-18 和 VEGF 蛋白表达水平明显高于 NPDR 患者,其中 NLRP3 炎症小体表达更加突出明显。而且 PDR 患者视网膜血管膜内 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 表达量也显著增加^[27],使得视网膜的新生血管增加、血管渗漏增多。DR 患者外周血中单核细胞内 NLRP3 炎症小体信号通路相关因子蛋白表达明显增加,同时可在外周血单核巨噬细胞及玻璃体液中亦观察到 IL-1 β 及 IL-18 等炎性细胞因子的增加^[28]。最新研究发现,在高血糖环境诱导的条件下,NLRP3 炎症小体和其下游细胞因子在体外培养的人视网膜微循环中的表达也明显升高,从而导致视网膜组织细胞变性坏死以致其凋亡^[29-33],从而加速 DR 进展。因此抑制细胞变性坏死及凋亡也是 DR 防治的新靶点。

2.2 NLRP3 炎症小体信号通路与视网膜缺血-再灌注损伤 视网膜缺血-再灌注损伤(RIRI)是很多眼部疾病发生和发展过程中的一个重要途径,例如:急性青光眼、视神经疾病、DR、视网膜血管阻塞等^[30]。其中,视网膜神经节细胞(RGC)是视网膜内的一种重要神经元,它在视网膜内起着接收刺激信号的作用,并将这些信息传递给大脑,极易受到 RIRI 的影响^[31]。近些年有研究证实,炎症反应与 RIRI 损伤有着一定相关性^[32]。RIRI 发生时,NLRP3 炎症小体激活,且促进 IL-18、IL-1 β 生成,导致视网膜功能降低^[33]。因此治疗上抑制 NLRP3 炎症小体活化,改善缺血再灌注后视网膜组织损伤。

2.3 NLRP3 炎症小体信号通路与增生性玻璃体视网膜病变 增生性玻璃体视网膜病(PVR)是一种常见的眼底病之一,其临床特征为玻璃体空洞和视网膜表面的细胞膜增生、收缩,并伴有视网膜内纤维变性等^[34]。PVR 的病理发展过程大致可以被划分为:炎症反应期、增殖期和瘢痕重塑期^[35]。有研究发现视网膜色素上皮细胞(reinal pigment epithelial, RPE)在 PVR 发生发展中有重要作用,与正常培养的 RPE 相比,在 TGF- β 刺激诱导 RPE 中,

NLRP3 表达量明显增加,而且 IL-1 β 和 IL-18 分泌和释放也明显增加,这表明 PVR 发生发展中存在炎症因子的作用^[36]。NLRP3 炎症小体促发大量炎症因子的释放,导致一种“替补”的程序性死亡形式-焦亡,这两种死亡形式互相调节,对 RPE 细胞的增殖及死亡有重要影响^[37-38]。有些研究表明,以 NLRP3 炎症小体为代表的天然免疫系统引发的炎症反应,在 PVR 中对 RPE 细胞的增殖起到促进作用,并对预后产生了直接影响^[38]。

3 NLRP3 炎症小体与相关视网膜疾病治疗

当前研究多聚焦于 NLRP3 炎症小体,虽然 NLRP3 炎症小体信号通路在视网膜疾病中的作用尚未完全阐明,但有研究提示,通过阻断其上、下游信号通路,或靶向下调 NLRP3 炎症小体,可有效缓解炎症反应。多年来,临床研究者不断从“炎症机制”入手探索视网膜疾病的抗感染疗效及安全性,随着视网膜疾病患者炎症因子指标的升高,炎症因子之间交互作用,共同推动疾病进程,其中包括 IL-1 β 、TNF- α 、VEGF 等^[39]。研究发现,以上述炎症因子为靶点,糖皮质激素、抗 VEGF 药物、米诺环素^[37]、EGCG^[40]、非诺贝特^[41]等药物可抑制氧化应激、NLRP3 炎症通路,改善视网膜疾病的炎性损伤。但这些药物都是在细胞和动物水平上使用的,还需要更多的研究来验证,为视网膜疾病的诊断和治疗提供新的思路。目前关于中药复方或者单体作用在 NLRP3 炎症信号途径从而治疗视网膜病变中的作用鲜见报道,今后研究可进一步探讨中医药作用于防御免疫炎症的上游活化途径及具体作用靶标。当然,也有学者研究发现,中药益糖康通过调控 TLR4、Myd88、NF- κ B 通路,调控 NLRP3、ASC、pro-Caspase-1 等炎症通路,发挥治疗视网膜疾病作用^[38]。

4 小结与展望

综上所述,NLRP3 炎症小体信号通路介导炎症反应在视网膜疾病的发生发展中发挥关键作用。深入探讨 NLRP3 炎症小体信号通路调控炎症反应,为视网膜疾病的诊断和治疗提供新治疗方案,其中靶向 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。但是,对于视网膜疾病,有关药物的有效性和安全性仍有待证实。此外,NLRP3 炎症小体在视网膜疾病中与细胞焦亡、变性和程序性坏死之间调控关系尚不明晰,为早期阐明视网膜病变的发病机制以及抗炎药物的开发奠定坚实基础。

参考文献

- [1] Xu YJ, Zheng L, Hu YW, et al. Pyroptosis and its relationship to atherosclerosis. *Clin Chim Acta*, 2018,476:28-37.
- [2] Loukovaara S, Piippo N, Kinnunen K, et al. NLRP3 inflammasome activation is associated with proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol*, 2017,95(8):803-808.
- [3] 肖云兰, 冯霞. NLRP3/IL-1 β 通路在增殖性糖尿病视网膜病变中的作用机制. *国际眼科杂志*, 2019,19(9):1559-1562.
- [4] Stitt AW, Curtis TM, Chen M, et al. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*, 2016,51:156-186.
- [5] 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.

- [6] Chen W, Zhao MJ, Zhao SZ, et al. Activation of theTXNIP/NLRP3 inflammasome pathway contributes to inflammation in diabetic retinopathy: a novel inhibitory effect of minocycline. *Inflamm Res*, 2017, 66(2):157-166.
- [7] Zhang Y, Lv XH, Hu ZZ, et al. Protection of Mcc950 against high-glucose-induced human retinal endothelial cell dysfunction. *Cell Death Dis*, 2017,8(7):e2941.
- [8] 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(1):2847.
- [9] Chen H, Zhang XZ, Liao NY, et al. Enhanced expression of NLRP3 inflammasome-related inflammation in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018,59(2):978-985.
- [10] Zheng XQ, Wan J, Tan G. The mechanisms of NLRP3 inflammasome/pyroptosis activation and their role in diabetic retinopathy. *Front Immunol*, 2023,14:1151185.
- [11] Groß CJ, Mishra R, Schneider KS, et al. K+Efflux-Independent NLRP3 Inflammasome Activation by Small Molecules Targeting Mitochondria. *Immunity*,2016,45(4):761-773.
- [12] Chen J, Li LH, Zhou Y, et al. Gambogic acid ameliorates high glucose- and palmitic acid-induced inflammatory response in ARPE-19 cells via activating Nrf2 signaling pathway: *ex vivo*. *Cell Stress Chaperones*, 2021,26(2):367-375.
- [13] Louie HH, Shome A, Kuo CY, et al. Connexin43 hemichannel block inhibits NLRP3 inflammasome activation in a human retinal explant model of diabetic retinopathy. *Exp Eye Res*, 2021,202:108384.
- [14] 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.
- [15] Li R, Chen L, Yao GM, et al. Effects of quercetin on diabetic retinopathy and its association with NLRP3 inflammasome and autophagy. *Int J Ophthalmol*, 2021,14(1):42-49.
- [16] Akyol S, Ugurcu V, Balci M, et al. Caffeic acid phenethyl ester: its protective role against certain major eye diseases. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2014,30(9):700-708.
- [17] 夏江南, 沈蕾, 李晶晶. KLF7 对 TLR4/NLRP3 炎症小体激活的抑制作用及其对视网膜缺血-再灌注损伤大鼠细胞凋亡的影响. *眼科新进展*, 2022,42(9):699-703.
- [18] 郭苗, 颜华. 视网膜缺血再灌注损伤的发病机制与治疗进展. *中华眼底病杂志*, 2020,36(6):483-488.
- [19] Zhang YL, Wang RB, Li WY, et al. Pioglitazone ameliorates retinal ischemia/reperfusion injury via suppressing NLRP3 inflammasome activities. *Int J Ophthalmol*, 2017,10(12):1812-1818.
- [20] Idrees S, Sridhar J, Kuriyan AE. Proliferative vitreoretinopathy: a review. *Int Ophthalmol Clin*, 2019,59(1):221-240.
- [21] Yoo K, Son BK, Kim S, et al. Substance P prevents development of proliferative vitreoretinopathy in mice by modulating TNF- α . *Mol Vis*, 2017,23:933-943.
- [22] Okondo MC, Johnson DC, Sridharan R, et al. DPP8 and DPP9 inhibition induces pro-caspase-1-dependent monocyte and macrophage pyroptosis. *Nat Chem Biol*, 2017,13(1):46-53.
- [23] 陈莉, 刘静, 张磊, 等. 转化生长因子- β 诱导视网膜色素上皮细胞增殖中 NLRP3 炎症小体的表达及意义. *眼科新进展*, 2019,39(3):213-217.
- [24] 王文颜, 张学东. NLRP3 炎症小体在糖尿病视网膜病变中的作用. *眼科新进展*, 2018,38(6):587-591.
- [25] Yang YX, Jiang GC, Huang RC, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in diabetic retinopathy: From pathogenesis to therapeutic strategies. *Biochem Pharmacol*, 2023,212:115569.
- [26] Natoli R, Fernando N, Madigan M, et al. Microglia-derived IL-1 β promotes chemokine expression by Müller cells and RPE in focal retinal degeneration. *Mol Neurodegener*, 2017,12(1):31.
- [27] Raman KS, Matsubara JA. Dysregulation of the NLRP3 inflammasome in diabetic retinopathy and potential therapeutic targets. *Ocul Immunol Inflamm*, 2022,30(2):470-478.
- [28] 陈露, 谢平, 胡仔仲. NLRP3 炎症小体在年龄相关性黄斑变性中的作用. *中华实验眼科杂志*, 2022,40(1):73-77.
- [29] Kelley N, Jeltema D, Duan YH, et al. The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation. *Int J Mol Sci*, 2019,20(13):3328.
- [30] Kasper L, König A, Koenig PA, et al. The fungal peptide toxin Candidalysin activates the NLRP3 inflammasome and causes cytolysis in mononuclear phagocytes. *Nat Commun*, 2018,9(1):4260.
- [31] Rogiers O, Frising UC, Kucharíková S, et al. Candidalysin crucially contributes to Nlrp3 inflammasome activation by *Candida albicans* hyphae. *mBio*, 2019,10(1):e02221-e02218.
- [32] Mathur A, Feng SY, Hayward JA, et al. A multicomponent toxin from *Bacillus cereus* incites inflammation and shapes host outcome via the NLRP3 inflammasome. *Nat Microbiol*, 2019,4(2):362-374.
- [33] Di Virgilio F, Dal Ben D, Sarti AC, et al. The P2X7 receptor in infection and inflammation. *Immunity*, 2017,47(1):15-31.
- [34] Zhang YJ, Xu Y, Sun Q, et al. Activation of P2X7R- NLRP3 pathway in Retinal microglia contribute to Retinal Ganglion Cells death in chronic ocular hypertension (COH). *Exp Eye Res*, 2019,188:107771.
- [35] 宋兆威, 李志坚, 王晓慧, 等. NLRP3 参与的细胞焦亡在眼科疾病的研究进展. *国际眼科杂志*, 2020,20(8):1347-1350.
- [36] Shim DW, Lee KH. Posttranslational regulation of the NLR family pyrin domain-containing 3 inflammasome. *Front Immunol*, 2018,9:1054.
- [37] Humphries F, Bergin R, Jackson R, et al. The E3 ubiquitin ligase Pellino2 mediates priming of the NLRP3 inflammasome. *Nat Commun*, 2018,9:1560.
- [38] Guo CS, Xie SJ, Chi ZX, et al. Bile acids control inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflammasome. *Immunity*, 2016,45(4):802-816.
- [39] Taurone S, Ralli M, Nebbioso M, et al. The role of inflammation in diabetic retinopathy: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020,24(20):10319-10329.
- [40] Palazón-Riquelme P, Worboys JD, Green J, et al. USP7 and USP47 deubiquitinases regulate NLRP3 inflammasome activation. *EMBO Rep*, 2018,19(10):e44766.
- [41] Sandall CF, MacDonald JA. Effects of phosphorylation on the NLRP3 inflammasome. *Arch Biochem Biophys*, 2019,670:43-57.