

NLRP3 炎症小体在葡萄膜炎中的研究进展

周敏^{1,2}, 胡秋明³

引用:周敏,胡秋明. NLRP3 炎症小体在葡萄膜炎中的研究进展. 国际眼科杂志, 2024,24(4):572-576.

作者单位:¹(530200)中国广西壮族自治区南宁市,广西中医药大学;²(415700)中国湖南省桃源县中医医院眼科;³(530000)中国广西壮族自治区南宁市,广西医大晶亮眼科医院

作者简介:周敏,在读硕士研究生,副主任医师,研究方向:葡萄膜炎、玻璃体视网膜疾病。

通讯作者:胡秋明,博士,主任医师,硕士研究生导师,副院长,研究方向:晶状体疾病、玻璃体视网膜疾病、葡萄膜炎相关疾病. doctorhu530023@163.com

收稿日期:2023-11-08 修回日期:2024-02-22

摘要

NLRP3 炎症小体是一种细胞内多聚体蛋白复合物,它在炎症和免疫反应中起着重要作用。NLRP3 炎症小体由 Nod 样受体蛋白 3(NLRP3)、细胞凋亡相关的斑点样蛋白(ASC)以及半胱氨酸蛋白酶 1(caspase-1)三个主要成分构成。葡萄膜炎是一组累及虹膜、睫状体、玻璃体、视网膜、脉络膜为主的炎症疾病总称,是世界范围内致盲眼病之一。许多研究显示,NLRP3 炎症小体能参与葡萄膜炎的发生、发展,未来有望成为葡萄膜炎重要的治疗靶点。本文综述了 NLRP3 炎症小体的结构、生物学功能、激活通路以及其与不同类型的葡萄膜炎关系的研究进展,并探讨了其在葡萄膜炎治疗中的潜在应用前景。

关键词:NLRP3 炎症小体;激活通路;葡萄膜炎;Behcet 病;Vogt-小柳原田综合征

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.4.14

Research progress of NLRP3 inflammasome in the treatment of uveitis

Zhou Min^{1,2}, Hu Qiuming³

¹Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; ²Department of Ophthalmology, Taoyuan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Taoyuan 415700, Hunan Province, China; ³Jingliang Eye Hospital, Guangxi Medical University, Nanning 530000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to:Hu Qiuming, Jingliang Eye Hospital, Guangxi Medical University, Nanning 530000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. doctorhu530023@163.com

Received:2023-11-08 Accepted:2024-02-22

Abstract

• The NLRP3 inflammasome is a cellular multimeric protein complex that plays a crucial role in inflammation

and immune responses. It consists of three main components: Nod-like receptor protein 3 (NLRP3), apoptosis-associated speck-like protein containing (ASC) and cysteine protease 1 (caspase-1). Uveitis is a broad term encompassing a range of inflammatory diseases that primarily affect the iris, ciliary body, vitreous, retina and choroid. It is considered a major cause of blindness globally. Numerous studies have demonstrated the involvement of NLRP3 inflammasome in the onset and progression of uveitis, indicating its potential as a significant therapeutic target for uveitis in the future. This article provides an overview of the structure, biological functions and activation pathways of the NLRP3 inflammasome, as well as the current research progress on its association with different types of uveitis. Additionally, it discusses the application potential of the NLRP3 inflammasome in the treatment of uveitis.

• KEYWORDS: NLRP3 inflammasome; activation pathways; uveitis; Behcet's disease; Vogt-Koyanagi Harada Syndrome

Citation: Zhou M, Hu QM. Research progress of NLRP3 inflammasome in the treatment of uveitis. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024,24(4):572-576.

0 引言

葡萄膜炎是一组累及虹膜、睫状体、玻璃体、视网膜、脉络膜为主的炎症疾病总称,是世界范围内致盲眼病之一。炎症反应在葡萄膜炎的发生和发展中起着关键作用,其病因复杂,发病与细菌、病毒以及自身免疫性疾病密切相关^[1]。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)炎症小体是一种细胞内多聚体蛋白复合物,它在炎症和免疫反应中起着重要作用。NLRP3 炎症小体可识别外源性病菌入侵和内源性细胞损伤的危险信号,激活、调控炎症反应,抵抗感染与应激损伤,但其过度激活则会导致组织的炎症损伤^[2-3]。目前,国内外已经有大量实验表明,NLRP3 炎症小体在葡萄膜炎发病机制中发挥着重要的调控作用。因此,通过研究 NLRP3 炎症小体在葡萄膜炎中的作用,深入了解其在疾病发展过程中的具体机制,通过干预 NLRP3 炎症小体的活性,调节炎症反应的程度,从而减轻葡萄膜炎的症状和病情,这将为开发新的治疗思路和新药物提供方向,也为葡萄膜炎的基础研究和临床治疗新靶点提供重要的意义。本文将综述其相关的研究进展。

1 NLRP3 炎症小体

核苷酸结合寡聚化结构域样受体(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors, NLRs)家族是一个重

要的模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRRs), 当识别微生物成分中的病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular pattern, PAMPs)、损伤相关分子模式 (damage-associated molecular pattern, DAMPs) 等时, 由内源性应激产生, 触发下游炎症通路, 以消除微生物感染和修复受损组织。NLRs 家族蛋白含有共同的特征性结构: C 端富含亮氨酸重复结构域 (leucine-rich repeat, LRR)、中心核苷酸结合结构域 (nucleotide-binding oligomerization domain, NBD) 及 N 端蛋白-蛋白作用结构域 (pyrin-like domain, PYD), 其中具有可变性的 PYD 是 NLRs 家族蛋白不同亚型的区分标志^[4]。炎症小体主要为 Nod 样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 (Nod-like receptor family pyrin domain-containing protein, NLRP), 目前在葡萄膜疾病中研究最广泛且最深入的是 NLRP3 炎症小体。

1.1 NLRP3 炎症小体的结构及功能 NLRP3 作为先天免疫系统中的重要传感器, 通过形成 NLRP3 炎症小体, 激活 caspase-1 的超分子复合物来监测外源性病原体入侵和内源性细胞损伤并做出反应。NLRP3 炎症小体由 3 个主要成分构成: Nod 样受体蛋白 3 (NLRP3)、细胞凋亡相关的微粒蛋白 (ASC) 以及半胱氨酸蛋白酶 1 (caspase-1)。NLRP3 是一个感受器蛋白, 它能够感知细胞内的多种刺激信号, 包括感染、细胞应激、氧化应激和细胞损伤等, 能捕获危险信号并启动下游免疫。ASC 是一个适配蛋白, 它能够连接 NLRP3 和 caspase-1, 从而促进炎症小体的形成和活化。caspase-1 是一个重要的炎症介导酶, 能够切割和激活多种炎症因子, 诱导细胞因子白细胞介素 (IL)-1 β 和 IL-18 的成熟; 或通过膜穿孔蛋白 D (gasdermin-D, GSDMD) 活化诱导细胞焦亡^[5-6]。

PRRs 启动的天然免疫应答是机体抵御病原体入侵、维持内环境稳态的第一道防线^[3,7]。NLRP3 是细胞质中重要的 PRR, 同样具有 3 个结构域: LRR 结构域、中心核苷酸结合域 (NACHT) 以及含有 CARD 的凋亡相关颗粒蛋白 (ASC) 的氨基端热蛋白结构域 (PYD)。LRR 结构域主要介导蛋白与蛋白之间的相互作用, 还参与维持 NLRP3 的稳定性: 生理条件下, NACHT 与 LRR 结合使 NLRP3 炎症小体处于抑制状态。NACHT 结构域具有结合核苷酸和水解 ATP 的能力, 激活后, 能通过 ATP 依赖的自身寡聚化, 产生 PYD 相互作用, 进一步招募连接蛋白 ASC。PYD 通常以同型方式相互作用, 调控下游信号^[8]。

ASC 包含 N 端 PYD 和 C 端 caspase 募集结构域 (CARD)。它通过同型 PYD-PYD 相互作用被招募到寡聚化的 NLRP3 分子的簇状 PYD 上, 形成 ASC 有核细丝。这些有核细丝聚集 ASC 的 C 端 CARDS, 作为连接效应分子 caspase-1 的平台^[9-11]。caspase-1 由 N 端的 CARD、大的催化亚基 p20 和 C 端的小的催化亚基 p10 组成^[12]。激活后的 caspase-1 能够切割并激活负责细胞焦亡的 gasdermin D (GSDMD)^[13-14], 并将 IL-1、IL-18 促炎细胞因子裂解为成熟的促炎细胞因子, 对调节免疫反应至关重要^[15-17]。

1.2 NLRP3 炎症小体的激活 NLRP3 炎症小体的激活受到严格的调控, 其激活机制极其复杂。迄今为止, 研究表明 NLRP3 炎症小体可通过 3 种不同的信号通路被激活。

1.2.1 经典 NLRP3 炎症小体激活途径 经典激活途径需

要两个步骤: “启动”和“激活”。首先, NLRP3 通过识别 PAMPs 或 DAMPs 参与免疫和炎症反应的细胞因子来启动。在启动阶段, Toll 样受体、细胞因子受体或 NLRs 的配体可以诱导转录因子 NF- κ B 的激活, 促进 NLRP3 和 pro-IL-1 β 的表达^[18]。当“启动”NLRP3 后, 通过引起离子流 (如 K⁺ 外排^[19]、Cl⁻ 外排^[20]、Na⁺ 内流^[21]、Ca²⁺ 信号失调^[22] 等)、线粒体功能障碍、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 的释放^[23-25]、溶酶体破裂和反式高尔基体解聚^[26] 等多种分子和细胞途径, 从而激活炎症小体。

1.2.2 非经典 NLRP3 炎症小体激活途径 研究表明, NLRP3 炎症小体激活还存在一条 caspase-11 (人体内 caspase-4 和 caspase-5) 依赖的非经典 NLRP3 炎症小体信号通路^[27-29]。在小鼠巨噬细胞中, 启动信号对于非经典炎症小体的激活是必不可少的, 然而在表达 caspase-4 的人类细胞中, 启动信号对于非经典的 NLRP3 炎症小体激活并不是必需的^[30-31]。最近的研究表明, 当革兰氏阴性菌感染后, 干扰素诱导蛋白 IRGB10 以鸟苷酸结合蛋白 (GBP) 依赖的方式直接靶向细菌的细胞膜, 破坏细菌结构完整性, 并将配体 LPS 和类脂 A 释放到细胞质中^[32-33]。LPS 和类脂 A 可直接结合鼠源 caspase-11 的 CARD 结构域或人源 caspase-4 和 caspase-5, 导致 caspase 寡聚化和自溶^[30], 而活化的 caspase-4/5/11 蛋白可水解小鼠 gasdermin D (GSDMD) 的 Asp276 (人 GSDMD 的 Asp275) 位点, 释放 N 端结构域, 与胞膜上的心磷脂、磷脂酰肌醇磷酸酯和磷脂酰丝氨酸结合, 诱导孔道形成和细胞焦亡^[14,34]。

1.2.3 选择性 NLRP3 炎症小体激活途径 新的研究还发现了另一种的 NLRP3 炎症小体激活途径, 即选择性 NLRP3 炎症小体途径。在该途径中, 单独的 TLR 配体不足以激活 caspase-1 或诱导人和猪单核细胞中 IL-1 β 的成熟和分泌^[35]。选择性通路需要通过上游的 TLR4-TRIF-RIPK1-FADD-CASP8 信号通路激活, 也需要 NLRP3-ASC-caspase-1 信号, 但这种新的炎症小体缺乏经典途径和非经典途径相关特征。有研究表明, 载脂蛋白 C3 (ApoC3) 能激活人单核细胞中 caspase-8 依赖的选择性 NLRP3 炎症小体。ApoC3 能通过 TLR-SCIMP-Lyn-Syk-TRPM2 轴与 Tlr2 和 Tlr4 相互作用诱导其异源二聚化, 进而促进 Ca²⁺ 内流、ROS 产生、NADPH 氧化酶和 caspase-8 活化^[36-37], 但 caspase-8 与 NLRP3 炎症小体激活以及作用机制还需要进一步的研究与探索。

2 葡萄膜炎

2.1 流行病学及现状 葡萄膜炎是一组累及虹膜、睫状体、脉络膜、葡萄膜、视网膜、视网膜血管以及玻璃体的眼部炎症性疾病, 其引起的眼部并发症包括并发性白内障、渗出性视网膜脱离、视神经萎缩、青光眼等, 是造成视力损害和失明的重要原因^[38-42]。当前, 未能及时治愈的葡萄膜炎严重威胁着患者的视力健康。在全球, 5%-10% 的视力损害由葡萄膜炎引起, 据统计, 葡萄膜炎在发达国家的发病率约为 (17-52)/100000 人年, 患病率为 (38-714)/100000 人^[43-44]。

2.2 葡萄膜炎炎症性质的分类 按炎症的性质, 葡萄膜炎可分为感染性与非感染性。感染性葡萄膜炎主要与细菌、病

毒、结核、弓形虫、寄生虫等因素有关;而非感染性葡萄膜炎主要与自身免疫有关,一般会合并有全身免疫性疾病,如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、银屑病、多发性硬化等^[1]。

3 NLRP3 炎症小体与葡萄膜炎

3.1 NLRP3 炎症小体与 Behcet 病 Behcet 病(BD)是一种以口腔、生殖器、葡萄膜、皮肤等多种组织的动静脉同时受累的慢性、复发性炎症为特征的全身多系统自身免疫性疾病^[45]。目前对该疾病的发病机制尚不完全清楚,但研究表明,NLRP3 炎症小体在 Behcet 病的发展中起到重要作用。Eun-So Lee 团队检测了 15 例活动期、15 例稳定期 BD 患者和 15 例健康志愿者的外周血单个核细胞(PBMCs),与健康对照组相比,BD 患者的 NLRP3 炎症小体在 mRNA 和蛋白水平上表达均显著增加^[46]。其中 25 例伴有结节性红斑患者中 NLRP3 和 ASC 的表达增加明显。众所周知,IL-1 β 是一种独特的促炎症细胞因子,是自身炎症性疾病的基础^[47]。IL-1 β 可通过 TLR2/4 和 ROS-NLRP3 炎症小体依赖途径,触发肽聚糖和脂多糖参与 Behcet 病的发病^[48]。在 Özören 的一项研究中,将 Behcet 病的患者分为血管型、皮肤黏膜型和眼部损害型,实验研究显示:血管型受累的 BD 患者在 LPS 刺激后 IL-1 β 和 TNF- α 水平高于眼部受累型、皮肤黏膜受累的 BD 患者和健康对照者^[49]。同时,这项研究也表明了不同类型 BD 患者之间细胞因子分泌谱可能存在差异,揭示不同类型的 BD 存在不同的发病机制。使用人源化的抗 IL-1 β 抗体 XOMA 052 治疗患有急性眼内炎症的 BD 患者,7 例接受治疗的患者炎症均减轻^[50],这也证明了 IL-1 β 在 BD 发病机制中确实发挥着重要的作用。而 IL-1 β 作为 NLRP3 炎症小体通路中分泌的重要炎症细胞因子,这也表明未来有望通过下调 NLRP3 炎症小体抑制 IL-1 β 分泌从而减轻 BD 的炎症反应。在 Tüzün 团队的研究中还分析并探讨了 5 例伴有神经症状的 Behcet 病(NBD)患者在发作期和缓解期的外周血单个核细胞(PBMC)样本,使用实时荧光定量 PCR 检测发现了 DEFA1B 和 NLRP3 蛋白基因表达显著上调^[51]。同时,又在 Hamzaoui 等^[52]的研究中得到证实,检测伴有神经症状的 NBD 患者的脑脊液和血清分析发现 IL-32 和 NLRP3 炎症小体在 NBD 患者中表达增加。NLRP3 炎症小体可能是 IL-32 释放的重要介质,是潜在的治疗靶点。在 BD 治疗方面,一项 RCT 实验研究了关于补锌对 BD 病患者 NLRP3 炎症小体的调控作用。在 50 例 BD 患者中发现,3 mo 的葡萄糖酸锌补充(30 mg/d)对白细胞中 NLRP3 和 caspase-1 基因的表达明显降低,并有效缓解了 BD 患者的炎症症状^[53]。基于以上研究也表明,在未来,调控 NLRP3 炎症小体有望成为 Behcet 病治疗的有效新靶点。

3.2 NLRP3 炎症小体与 Vogt-小柳原田综合征 Vogt-小柳原田综合征(VKH)是一种自身免疫性疾病,以双侧肉芽肿性全葡萄膜炎为特征,全身受累包括白发病、白癜风、脱发、中枢神经系统和听觉障碍等。其发病病因以及机制尚不完全清楚,可能与病毒感染以及免疫反应有关,但具体的机制并不是很明确^[54-55]。在 Liang 等^[56]的研究中,VKH 患者在细胞中也发现了异常的炎症小体的激活,这些患者单核细胞来源的巨噬细胞(MDMs)产生 IL-1 β 和

ROS 水平升高,下调 NLRP3 或抑制 ROS 均可抑制 IL-1 β 的产生。因此,NLRP3 的活化水平升高提示该炎症小体在 VKH 综合征发病机制中发挥着作用。然而,目前对于 NLRP3 炎症小体在 VKH 中的作用和治疗潜力的研究仍然缺乏,需要进行更多的实验研究和临床试验来进一步验证 NLRP3 炎症小体在 VKH 中的作用,并开发出更有效的治疗策略。

3.3 NLRP3 炎症小体与内毒素诱导的葡萄膜炎 在眼表疾病以及眼前段炎症中,NLRP3 炎症小体也发挥着重要的作用^[57]。人类急性前葡萄膜炎(acute anterior uveitis, AAU)的研究模型主要以内毒素诱导葡萄膜炎(endotoxin-induced uveitis, EIU)动物模型为主,它不是一种自身免疫过程,而是由注射细菌内毒素脂多糖(LPS)触发。在模型中,注射 LPS(皮下或腹腔注射)后,在 24 h 内可以观察到快速但短暂的前葡萄膜炎^[58-60]。该模型对于研究急性眼部炎症感染过程的各个方面以及不同的治疗干预措施非常有用。Rosenzweig 等^[61]通过采用免疫印迹法检测 NLRP3、ASC 和 caspase-1 的表达,酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 IL-1 β 水平发现了:NLRP3、ASC 和 caspase-1 蛋白在眼组织中呈组成性表达,在 EIU 过程中,IL-1 β 蛋白产生增加,而且这需要 caspase-1 和 NLRP3 的共同存在。然而,敲除 caspase-1 或 NLRP3 基因的大鼠并没改变 EIU 的严重程度。Lei 等报道了一种新型抗炎小分子 VVN001 能有效抑制 NLRP3 炎症小体的激活,减轻 EIU 小鼠炎症反应^[62]。Ildefonso 等^[63]也研究了一种来自黏液瘤病毒的 M013 免疫调节蛋白。在 EIU 中,该蛋白能干扰 NLRP3 炎症小体和 NF- κ B 在内的促炎信号通路,明显减少玻璃体内炎症细胞的数量和显著降低 IL-1 β 的浓度。目前,NLRP3 炎症小体和 EIU 之间的具体作用机制仍然还不明确,这也是一个备受关注的研究领域。探索 NLRP3 炎症小体在 EIU 中的激活途径以及其作用机制对于该疾病的发病机制和寻找新的治疗方法具有重要意义。

3.4 NLRP3 炎症小体与实验性自身免疫性葡萄膜炎 实验性自身免疫性葡萄膜炎(experimental autoimmune uveitis, EAU)是一种人类内源性葡萄膜炎的动物模型,是通过视网膜 S 抗原(soluble anti-gen, S-Ag)、视网膜光感受器间维生素 A 类结合蛋白(interphotoreceptor retinoid-binding protein, IRBP)、视紫红质等自身抗原诱导 EAU 产生^[58]。病变部位主要位于视网膜、葡萄膜,是常用的人类非感染性葡萄膜炎的模型,与人类的交感性眼炎、VKH 和眼结节病等有相似的临床特点和病理特征^[64]。Kumar 等^[65]检测了补体膜攻击复合物(MAC)和 NLRP3 炎症小体在正常和不能组装补体膜攻击复合物的 C9/小鼠 EAU 发病机制中的作用。实验中发现 MAC 是 EAU 中 NLRP3 炎症小体活化和 IL-1 β 产生的重要调节因子。相反,MAC 和 NLRP3 炎症小体在 C9/小鼠中没有升高,更出乎意料的是,MAC 的抑制剂 sCD59 的递送成功地减弱了 NLRP3 炎症小体的激活和减轻了 EAU 病理反应。虽然,NLRP3 炎症小体的作用在葡萄膜炎的发生发展中已被证实,但机制并不明确,更多的研究者在探讨其机制及调控通路。侯圣平的研究团队证实了 NLRP3 可通过调控 P-SIK1/SREBF1 通路抑制 AIM2 炎症小体介导的 EAU,并突显了靶向 NLRP3 的治疗潜力^[66]。树突状细胞(DCs)是

抗原呈递细胞,通过分泌 IL-18 和 IL-1 β 参与 T 细胞活化和葡萄膜炎的致病过程。魏琳团队在 EAU 模型 DC 中发现可溶性 CD83 (sCD83)与 GTP 酶 Ras 相关蛋白 (Rab1a) 可相互作用,促进 Rab1a 在自噬溶酶体中积累,并抑制 mTORC1 磷酸化和 NLRP3 表达。沉默 Rab1a 可降低活化 DCs 中 NLRP3 的表达,而 Rab1a^{070L}过表达能够恢复 sCD83 诱导的活化 DCs 中 NLRP3 的表达^[67]。这为研究 NLRP3 炎症小体在葡萄膜炎中的作用机制提供了新思路。

4 结语

综上所述,本文通过阐明 NLRP3 炎症小体的结构、生物学功能、激活通路以及其与不同类型的葡萄膜炎相关机制方面的研究,发现了 NLRP3 炎症小体在人类葡萄膜炎和动物模型的葡萄膜炎中的异常活性,下调 NLRP3 炎症小体活性能有效缓解葡萄膜炎的炎症反应,但其详细的分子机制尚不明确。目前,葡萄膜炎的治疗主要依靠抗炎药物和免疫抑制剂等,但这些治疗方法存在一定的局限性,未来可以通过深入研究 NLRP3 炎症小体的激活、信号传导途径以及与其他细胞因子的相互作用,进一步明确 NLRP3 炎症小体在葡萄膜炎中的具体作用机制,并有望通过调控 NLRP3 炎症小体的激活通路上的相关炎症因子、基因和蛋白的表达,成为葡萄膜炎基础研究的新方向和临床治疗的新靶点。

参考文献

[1] Tsiroki T, Dastiridou A, Symeonidis C, et al. A focus on the epidemiology of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*, 2018,26(1):2-16.

[2] Li Z, Guo JL, Bi LQ. Role of the NLRP3 inflammasome in autoimmune diseases. *Biomed Pharmacother*, 2020,130:110542.

[3] Huang Y, Xu W, Zhou RB. NLRP3 inflammasome activation and cell death. *Cell Mol Immunol*, 2021,18(9):2114-2127.

[4] Zhong YF, Kinio A, Saleh M. Functions of NOD-like receptors in human diseases. *Front Immunol*, 2013,4:333.

[5] Swanson KV, Deng M, Ting JPY. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol*, 2019,19(8):477-489.

[6] Fu JN, Wu H. Structural mechanisms of NLRP3 inflammasome assembly and activation. *Annu Rev Immunol*, 2023,41:301-316.

[7] Zhao QH, Wang Q, Wang TJ, et al. Pattern recognition receptors (PRRs) in macrophages possess prognosis and immunotherapy potential for melanoma. *Front Immunol*, 2021,12:765615.

[8] He Y, Hara H, Núñez G. Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41 (12): 1012-1021.

[9] Lu A, Magupalli VG, Ruan JB, et al. Unified polymerization mechanism for the assembly of ASC-dependent inflammasomes. *Cell*, 2014,156(6):1193-1206.

[10] Li TT, Gil Pineda LI, Stevens AO, et al. Key factors regulating the interdomain dynamics may contribute to the assembly of ASC. *Biology*, 2023,12(6):796.

[11] De AE. Structure, interactions and self-assembly of ASC-dependent inflammasomes. *Arch Biochem Biophys*, 2019,670:15-31.

[12] Boucher D, Monteleone M, Coll RC, et al. Caspase-1 self-cleavage is an intrinsic mechanism to terminate inflammasome activity. *J Exp Med*, 2018,215(3):827-840.

[13] Liu ZH, Wang CP, Yang J, et al. Caspase-1 engages full-length gasdermin D through two distinct interfaces that mediate caspase recruitment and substrate cleavage. *Immunity*, 2020, 53 (1): 106 - 114.e5.

[14] Liu X, Zhang ZB, Ruan JB, et al. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores. *Nature*, 2016,535(7610):153-158.

[15] Lalor SJ, Dungan LS, Sutton CE, et al. Caspase-1-processed cytokines IL-1 β and IL-18 promote IL-17 production by γ delta and CD4 T cells that mediate autoimmunity. *J Immunol*, 2011,186(10):5738-5748.

[16] Xia SY, Zhang ZB, Magupalli VG, et al. Gasdermin D pore structure reveals preferential release of mature interleukin-1. *Nature*, 2021,593(7860):607-611.

[17] Exconde PM, Hernandez-Chavez C, Bourne CM, et al. The tetrapeptide sequence of IL-18 and IL-1 β regulates their recruitment and activation by inflammatory caspases. *Cell Rep*, 2023, 42 (12):113581.

[18] Bauernfeind FG, Horvath G, Stutz A, et al. Cutting edge: NF- κ B activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression. *J Immunol*, 2009,183(2):787-791.

[19] Huang LS, Anas M, Xu JS, et al. Endosomal trafficking of two-pore K⁺ efflux channel TWIK2 to plasmalemma mediates NLRP3 inflammasome activation and inflammatory injury. *Elife*, 2023, 12:e83842.

[20] Tang TT, Lang XT, Xu CF, et al. CLICs-dependent chloride efflux is an essential and proximal upstream event for NLRP3 inflammasome activation. *Nat Commun*, 2017,8(1):202.

[21] Schorn C, Frey B, Lauber K, et al. Sodium overload and water influx activate the NALP3 inflammasome. *J Biol Chem*, 2011,286(1):35-41.

[22] Murakami T, Ockinger J, Yu JJ, et al. Critical role for calcium mobilization in activation of the NLRP3 inflammasome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012,109(28):11282-11287.

[23] Zhang T, Zhao JY, Liu TM, et al. A novel mechanism for NLRP3 inflammasome activation. *Metabol Open*, 2022,13:100166.

[24] Dong H, Zhao B, Chen JW, et al. Mitochondrial calcium uniporter promotes phagocytosis-dependent activation of the NLRP3 inflammasome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022,119(26):e2123247119.

[25] Wu KKL, Cheng KKY. A new role of the early endosome in restricting NLRP3 inflammasome via mitophagy. *Autophagy*, 2022, 18 (6): 1475-1477.

[26] Chen JQ, Chen ZJ. PtdIns4P on dispersed trans-Golgi network mediates NLRP3 inflammasome activation. *Nature*, 2018,564(7734):71-76.

[27] Kayagaki N, Warming S, Lamkanfi M, et al. Non-canonical inflammasome activation targets caspase-11. *Nature*, 2011,479(7371):117-121.

[28] Shi XY, Sun QC, Hou YJ, et al. Recognition and maturation of IL-18 by caspase-4 noncanonical inflammasome. *Nature*, 2023, 624 (7991):442-450.

[29] Schmid-Burgk JL, Gaidt MM, Schmidt T, et al. Caspase-4 mediates non-canonical activation of the NLRP3 inflammasome in human myeloid cells. *Eur J Immunol*, 2015,45(10):2911-2917.

[30] Shi JJ, Zhao Y, Wang YP, et al. Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular LPS. *Nature*, 2014, 514 (7521): 187-192.

[31] Chu LH, Indramohan M, Ratsimandresy RA, et al. The oxidized phospholipid oxPAPC protects from septic shock by targeting the non-canonical inflammasome in macrophages. *Nat Commun*, 2018,9(1):996.

[32] Meunier E, Dick MS, Dreier RF, et al. Caspase-11 activation requires lysis of pathogen-containing vacuoles by IFN-induced GTPases. *Nature*, 2014,509(7500):366-370.

- [33] Man SM, Karki R, Sasai MW, et al. IRGB10 liberates bacterial ligands for sensing by the AIM2 and caspase-11-NLRP3 inflammasomes. *Cell*, 2016,167(2):382-396.e17.
- [34] Shi JJ, Zhao Y, Wang K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. *Nature*, 2015,526(7575):660-665.
- [35] Gaidt MM, Ebert TS, Chauhan D, et al. Human monocytes engage an alternative inflammasome pathway. *Immunity*, 2016,44(4):833-846.
- [36] Gong T, Zhou RB. ApoC3: an 'alarmin' triggering sterile inflammation. *Nat Immunol*, 2020,21(1):9-11.
- [37] Zewinger S, Reiser J, Jankowski V, et al. Apolipoprotein C3 induces inflammation and organ damage by alternative inflammasome activation. *Nat Immunol*, 2020,21(1):30-41.
- [38] Accorinti M, Okada AA, Smith JR, et al. Epidemiology of macular edema in uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*, 2019,27(2):169-180.
- [39] Dick AD, Tundia N, Sorg R, et al. Risk of ocular complications in patients with noninfectious intermediate uveitis, posterior uveitis, or panuveitis. *Ophthalmology*, 2016,123(3):655-662.
- [40] Fanlo P, Heras H, Espinosa G, et al. Complications and visual acuity of patients with uveitis: Epidemiological study in a reference unit in northern Spain. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 2019,94(9):419-425.
- [41] Al-Ani HH, Sims JL, Niederer RL. Cataract surgery in uveitis: risk factors, outcomes, and complications. *Am J Ophthalmol*, 2022,244:117-124.
- [42] Liu Z, Tao QQ, Li XR, et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with macular edema secondary to uveitis. *Int J Ophthalmol*, 2021,14(5):725-731.
- [43] Rim TH, Kim SS, Ham DI, et al. Incidence and prevalence of uveitis in South Korea: a nationwide cohort study. *Br J Ophthalmol*, 2018,102(1):79-83.
- [44] Acharya NR, Tham VM, Esterberg E, et al. Incidence and prevalence of uveitis: results from the Pacific Ocular Inflammation Study. *JAMA Ophthalmol*, 2013,131(11):1405-1412.
- [45] Batu ED. Diagnostic/classification criteria in pediatric Behçet's disease. *Rheumatol Int*, 2019,39(1):37-46.
- [46] Kim EH, Park MJ, Park S, et al. Increased expression of the NLRP3 inflammasome components in patients with Behçet's disease. *J Inflamm*, 2015,12:41.
- [47] Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood*, 2011,117(14):3720-3732.
- [48] Liang L, Tan XY, Zhou QY, et al. IL-1 β triggered by peptidoglycan and lipopolysaccharide through TLR2/4 and ROS-NLRP3 inflammasome-dependent pathways is involved in ocular Behçet's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013,54(1):402-414.
- [49] Yüksel Ş, Eren E, Hatemi G, et al. Novel NLRP3/cryopyrin mutations and pro-inflammatory cytokine profiles in Behçet's syndrome patients. *Int Immunol*, 2014,26(2):71-81.
- [50] Gül A, Tugal-Tutkun I, Dinarello CA, et al. Interleukin-1 β -regulating antibody XOMA 052 (gevokizumab) in the treatment of acute exacerbations of resistant uveitis of Behçet's disease: an open-label pilot study. *Ann Rheum Dis*, 2012,71(4):563-566.
- [51] Uğurel E, Erdag E, Kucukali CI, et al. Enhanced NLRP3 and DEFA1B expression during the active stage of parenchymal neuro-behçet's disease. *In Vivo*, 2019,33(5):1493-1497.
- [52] Hamzaoui K, Borhani-Haghighi A, Dhifallah IB, et al. Elevated levels of IL-32 in cerebrospinal fluid of neuro-Behçet disease: correlation with NLRP3 inflammasome. *J Neuroimmunol*, 2022,365:577820.
- [53] Faghfouri AH, Baradaran B, Khabbazi A, et al. Regulation of NLRP3 inflammasome by zinc supplementation in Behçet's disease patients: a double-blind, randomized placebo-controlled clinical trial. *Int Immunopharmacol*, 2022,109:108825.
- [54] Du LP, Kijlstra A, Yang PZ. Vogt-Koyanagi-Harada disease: novel insights into pathophysiology, diagnosis and treatment. *Prog Retin Eye Res*, 2016,52:84-111.
- [55] Joye A, Suhler E. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Curr Opin Ophthalmol*, 2021,32(6):574-582.
- [56] Liang L, Tan X, Zhou Q, et al. TLR3 and TLR4 but not TLR2 are involved in vogt-koyanagi-harada disease by triggering proinflammatory cytokines production through promoting the production of mitochondrial reactive oxygen species. *Curr Mol Med*, 2015,15(6):529-542.
- [57] 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.
- [58] Bansal S, Barathi VA, Iwata D, et al. Experimental autoimmune uveitis and other animal models of uveitis: an update. *Indian J Ophthalmol*, 2015,63(3):211-218.
- [59] Xiao X, Liu Z, Su GN, et al. A novel uveitis model induced by lipopolysaccharide in zebrafish. *Front Immunol*, 2022,13:1042849.
- [60] Yadav UCS, Ramana KV. Endotoxin-induced uveitis in rodents. *Methods Mol Biol*, 2019,1960:161-168.
- [61] Rosenzweig HL, Woods A, Clowers JS, et al. The NLRP3 inflammasome is active but not essential in endotoxin-induced uveitis. *Inflamm Res*, 2012,61(3):225-231.
- [62] Qiu RQ, Yang MZ, Wang WP, et al. The protective effects of VV001 on LPS-induced inflammatory responses in human RPE cells and in a mouse model of EIU. *Inflammation*, 2021,44(2):780-794.
- [63] Idefonso CJ, Jaime H, Rahman MM, et al. Gene delivery of a viral anti-inflammatory protein to combat ocular inflammation. *Hum Gene Ther*, 2015,26(1):59-68.
- [64] Bowers CE, Calder VL, Greenwood J, et al. Experimental autoimmune uveitis: an intraocular inflammatory mouse model. *J Vis Exp*, 2022.
- [65] Kumar B, Cashman SM, Kumar-Singh R. Complement-mediated activation of the NLRP3 inflammasome and its inhibition by AAV-mediated delivery of CD59 in a model of uveitis. *Mol Ther*, 2018,26(6):1568-1580.
- [66] Meng JY, Li N, Liu XY, et al. NLRP3 attenuates intraocular inflammation by inhibiting AIM2-mediated pyroptosis through the phosphorylated salt-inducible kinase 1/sterol regulatory element binding transcription factor 1 pathway. *Arthritis Rheumatol*, 2023,75(5):842-855.
- [67] Feng M, Wang X, Zhou SP, et al. CD83⁺ B cells alleviate uveitis through inhibiting DCs by sCD83. *Immunology*, 2023,170(1):134-153.