

# Caspase-1、Cdk5、NLRP3与特发性炎性肌病的相关性

刘三兄<sup>1</sup>, 柴克霞<sup>2</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院 风湿免疫科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年5月16日; 录用日期: 2023年6月9日; 发布日期: 2023年6月19日

## 摘要

特发性炎性肌病(IIM)是以骨骼肌受累为突出表现的一组自身免疫性疾病, 其发病与多个细胞因子有关, 目前, 关于IIM的病因及发病机制尚不完全清楚, 研究认为其主要发病机制由免疫机制与非免疫机制两部分共同参与。目前关于其机制的主要研究热点有固有免疫、炎症反应、基因相关、微血管病变、凋亡、自噬、焦亡等多个方面。对那些病变早期的不典型皮肌炎患者初期临床表现不严重又或者没有特异性, 实验室的项目检查也没有明显异常, 因此对诊断疾病和疾病的鉴别诊断都增加了不少的困难。所以, 进一步探究IIM的发病机制有着非常重要的意义。Caspase-1、Cdk5、NLRP3是细胞凋亡过程中的参与因子, 且与多种疾病密切相关, 如自身免疫性疾病、肿瘤、病毒感染及纤维化等。本文就Caspase-1、Cdk5、NLRP3与特发性炎性肌病的关系作一综述。

## 关键词

Caspase-1, Cdk5, NLRP3, 细胞凋亡, 特发性炎性肌病

# Correlation between Caspase-1, Cdk5, NLRP3 and Idiopathic Inflammatory Myopathy

Sanxiong Liu<sup>1</sup>, Kexia Chai<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Rheumatology and Immunology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: May 16<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jun. 9<sup>th</sup>, 2023; published: Jun. 19<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Idiopathic inflammatory myopathy (IIM) is a group of autoimmune diseases characterized by ske-

letal muscle involvement, and its pathogenesis is related to many cytokines. At present, the etiology and pathogenesis of IIM are not completely clear, and it is considered that its main pathogenesis is composed of immune mechanism and non-immune mechanism. At present, the main research focuses on its mechanism are innate immunity, inflammatory reaction, gene correlation, microvascular disease, apoptosis, autophagy, focal death and so on. For those patients with atypical dermatomyositis in the early stage of the disease, the initial clinical manifestations are not serious or specific, and there is no obvious abnormality in laboratory examination, so it is more difficult to diagnose diseases and differential diagnosis of diseases. Therefore, it is of great significance to further explore the pathogenesis of IIM. Caspase-1, Cdk5 and NLRP3 are involved factors in the process of apoptosis, and are closely related to many diseases, such as autoimmune diseases, tumors, viral infections and fibrosis. This article reviews the relationship between Caspase-1, Cdk5, NLRP3 and idiopathic inflammatory myopathy.

## Keywords

Caspase-1, Cdk5, NLRP3, Apoptosis, Idiopathic Inflammatory Myopathy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

特发性炎症性肌病(idiopathic inflammatory myopathies, IIM)是一组以肌无力和多系统受累为特征的异质性疾病。因患者肌无力或肌肉外器官受累的程度和范围在不同的亚组之间差异很大, 导致预后不同[1] [2]。可分为皮肌炎(dermatomyositis, DM)、多发性肌炎(polymyositis, PM)、免疫介导坏死性肌病(immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM)、包涵体肌炎(inclusion body myositis, IBM)等[3]。IIM除损害骨骼肌组织以外, 还可累及其他重要脏器, 最主要的受累器官为肺脏, 间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)是其中常见的致死性并发症。目前, 关于 IIM 的病因及发病机制尚不完全清楚, 研究认为其主要发病机制由免疫机制与非免疫机制两部分共同参与[4]。目前关于其机制的主要研究热点有固有免疫、炎症反应、基因相关、微血管病变、凋亡、自噬、焦亡等多个方面。所以, 进一步探究 IIM 的发病机制有着非常重要的意义, 本文将对 Caspase-1、Cdk5、NLRP3 与 IIM 的相关性作一综述。

细胞凋亡(apoptosis): 是一种细胞程序性死亡(programmed cell death), 最初由病理学家 Kerr 与 Wyllie 最先提出并描述了凋亡过程中的形态学变化[4], 大概可以分为以下三个阶段: ① 细胞皱缩阶段: 此阶段细胞表面的连接消失从而与周围的细胞脱离, 内质网肿胀, 染色质固缩并开始出现在核膜边缘; ② 凋亡小体形成阶段: 此阶段核膜破碎, 染色质断裂为大小不等的片段化并与某些细胞器聚集, 被反折的细胞膜包被成小泡状结构, 即凋亡小体。③ 凋亡小体被吞噬阶段, 此阶段凋亡小体被临近的吞噬细胞或非专职吞噬的细胞所吞噬在溶酶体中被消化[5] [6] [7]。

### 1.1. Caspase-1

半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1 (cysteiny aspartate-specific protease-1, Caspase-1): Caspase 家族是一类富含半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白水解酶, 它们的共同特征是能够利用自身催化位点的半胱氨酸残基来特异性切割目标蛋白的天冬氨酸蛋白残基, 在细胞凋亡、调控炎症反应等方面起重要作用。Caspase 家族的历史可追溯到 1993 年, Yuan 等[8]发现 IL-1 $\beta$  转换酶(IL-1 $\beta$  convertingenzyme, ICE), 与秀丽线虫

(*Caenorhabditis elegans*)的死亡基因 CED-3 具有高度的同源性, 过表达该基因可以诱导细胞凋亡的发生, 于是 ICE 后来被重新命名为 Caspase-1, Caspase-1 是最先在哺乳动物细胞中被鉴定出来的家族成员, 介导了某些特定类型细胞的凋亡[9]。Caspase-1 是以无活性的酶原形式(pro-caspase-1)存在于细胞质中, 其分子量为 45 kDa。Caspase-1 作为一种起始 caspase, 与 caspase-8、-9 类似, 它的激活需要一个分子平台即炎性小体(inflammasome) [10], 当细胞受到各种胞外病原体或胞内危险信号刺激时, 细胞内会装配形成炎性小体, 并招募 pro-caspase-1, 从而形成 pro-caspase-1 的相对局部高浓度, 此时酶原发生自体水解, 产生 p20 和 p10 两个大小亚基并形成 p20/p10 异二聚体, 接着异二聚体又进一步形成四聚体, 最终成为具有活性的 caspase-1。炎性小体是一个多组分蛋白复合物, 迄今为止发现的炎性小体主要有四种: NLRP1 炎性小体、NLRP3 炎性小体(或 cryopyrin 炎性小体)、IPAF 炎性小体(或 NLRC4 炎性小体)以及 AIM2 炎性小体, 分子量一般都大于 700 kDa。此外, 还存在多种通过抑制炎性小体形成而抑制 caspase-1 活性的机制: 抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bcl-xL 能够与 NLRP1 相互作用, 竞争性抑制 NLRP1 炎性小体依赖的 caspase-1 活性[11]; 细胞的自我吞噬可能会降解炎性小体从而抑制了 caspase-1 的活化[12]。Yuan [8]等发现鼠源 ICE (即鼠源 caspase-1)在成纤维细胞 Rat-1 中的过表达会使得该细胞发生程序性死亡, 而该现象又能够被 ICE 抑制剂逆转, 据此首次提出 caspase-1 具有促凋亡作用, 随后经研究证实了这一观点。Caspase-1 缺失的胸腺细胞表现出对于 Fas 介导的细胞凋亡的抗性[13], 而 caspase-1 敲除的嗜中性粒细胞也表现出自发性细胞凋亡的延迟[14], Faisal [15]等通过组织培养实验证明: 心肌组织氧会诱导 caspase-1 表达量增加, 从而使 caspase-3、-9 发生激活, 并最终导致心肌细胞凋亡。还有研究发现在神经元细胞中, caspase-1 可以通过激活 caspase-6 而导致细胞凋亡[16]。

## 1.2. Cdk5

细胞周期依赖性蛋白激酶 5 (Cyclin dependent kinase 5, Cdk5), 是众所周知的蛋白家族 - 细胞周期蛋白依赖性激酶(CDKs)中的一种, 最早是从牛脑组织分离和筛选之后得到的, 是脯氨酸定向介导的丝、苏氨酸蛋白激酶。Cdk5 蛋白表达分布于全身组织, 在各种类型细胞中均有表达, 主要富集组织是神经系统, 近来发现 Cdk5 在非神经元的组织或细胞中表达, 在哺乳动物组织和培养的细胞系中广泛表达[17]。生理状态下, 两种不同的蛋白质辅助因子 p35 和 p39 独立地激活 Cdk5, 通过平衡促凋亡和促存活信号转导通路, 在神经元发育和迁移、学习和记忆以及神经元存活中发挥重要作用[18]; 在多种因素下, 如炎症(LPS), 兴奋性毒性刺激下(如脑缺血、NMDA、兴奋性氨基酸)和氧化应激(等触发的钙离子失调下), 经过钙蛋白酶作用, P35 能在其羧基末端第 208 位裂解成 p25 和 p10。P25 虽比 P35 片段小, 半衰期却比 p35 长 5~10 倍, 且仍具有激活 Cdk5 的功能。

Cdk5 可通过抑制抗凋亡因素的作用诱导神经元的凋亡, 有研究报道 Cdk5/p25 能够使 Bcl-2 过度磷酸化而失活, Bcl-2 与 Bax 二聚体解体, 从而丧失其抗凋亡的作用 Cdk5 还可介导凋亡与自噬形成交互网络 [19], 有研究表明, 在局灶性脑缺血大鼠模型中, 发现 Cdk5 表达异常, 凋亡相关蛋白 caspase-3、Bax/Bcl-2 的表达也相应增加, 提示脑缺血后神经细胞的凋亡与 Cdk5 的异常活化具有一定的关系[20]。Cdk5 参与了帕金森病中 NLRP3 炎症小体的激活[21]。研究发现, Cdk5 小分子抑制剂 Roscovitin 可逆转由 Rotenone 诱导的帕金森病细胞模型而产生的 NLRP3 炎症小体激活, 并抑制 IL-1 $\beta$  的成熟及分泌; 同时, 在敲除 Cdk5 转基因小鼠的神经元中诱导帕金森病细胞模型的研究也证实了 Cdk5 在 NLRP3 炎症小体激活中的调节作用[21]。

## 1.3. NLRP3

寡聚化结构域 NOD 样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3,

NLRP3): NLRP3 炎性小体是一种多蛋白复合体, 由树突状细胞、单核/巨噬细胞等免疫细胞产生, 能够被多种微生物及应激相关内源性信号分子活化, 对固有免疫系统免疫功能的发挥有重要作用。经典炎症小体 NLRP3 炎性小体的激活需要两个信号的参与, 一是促进 NLRP3 基因转录的信号 I, 使 NLRP3 表达量增加; 然后通过信号 II 的刺激使得 NLRP3 与 ASC 及 pro-caspase-1 组装成炎性小体。尽管 TLR 配体可诱导 NF- $\kappa$ B 活化从而上调 NLRP3 的表达, 但胞浆中的 NLRP3 合成后通常被泛素(Ubiquitin)标记, 一直维持无活性的泛素化状态而不能寡聚化, 而去泛素化酶(Deubiquitinase, DUBs)可以介导启动信号刺激 NLRP3 蛋白去泛素化, 从而引起 NLRP3 炎性小体的激活[22]; 去泛素化酶抑制剂处理可抑制 NLRP3 去泛素化, 进而阻断炎性小体复合物的激活[23] [24]。因此, 去泛素化调节在 NLRP3 炎性小体激活中具有重要意义, 通过 DUBs 的作用阻断炎性小体激活, 可作为免疫炎症疾病一个潜在的治疗靶点。BRCA1-BRCA2-containing complex subunit 3 (BRCC3)是一种赖氨酸-63 特异性去泛素酶, 由 BRCC3 基因编码, 属 JAMM/MPN 锌金属蛋白酶家族的一个重要成员。BRCC3 在心脏、大脑、肌肉、肾脏和小肠等不同组织中均有广泛表达, 已有研究显示, BRCC3 可通过去泛素化调节 NLRP3 炎性小体的激活[25], 有研究显示在帕金森病细胞模型中 BRCC3 正向调控 NLRP3 炎性小体复合物及 IL-1 $\beta$  蛋白的表达; 在 HEK293 细胞和帕金森病细胞模型中 CDK5 调控 BRCC3 的表达; 抑制 BRCC3 可以减少炎症因子 IL-1 $\beta$  的分泌; BRCC3 对 NLRP3 炎症小体复合物的调控作用依赖于 CDK5 的参与[26]。

## 2. Caspase-1、Cdk5、NLRP3 与相关疾病

1) Caspase-1 是最先在哺乳动物细胞中被鉴定出来的家族成员, 介导了某些特定类型细胞的凋亡。Caspase-1 是以无活性的酶原形式(pro-caspase-1)存在于细胞质中。Caspase-1 作为一种起始 caspase, 它的激活需要一个分子平台即炎性体(inflammasome), 当细胞受到各种胞外病原体或胞内危险信号刺激时, 细胞内会装配形成炎性体, 并招募 pro-caspase-1, 从而形成 pro-caspase-1 的相对局部高浓度, 此时酶原发生自体水解, 产生 p20 和 p10 两个大小亚基并形成 p20/p10 异二聚体, 接着异二聚体又进一步形成四聚体, 最终成为具有活性的 caspase-1。Caspase-1 缺失的胸腺细胞表现出对于 Fas 介导的细胞凋亡的受性, 而 caspase-1 敲除的嗜中性粒细胞也表现出自发性细胞凋亡的延迟, Faisal 等通过组织培养实验证明: 心肌组织氧会诱导 caspase-1 表达量增加, 从而使 caspase-3、-9 发生激活, 并最终导致心肌细胞凋亡。还有研究发现在神经元细胞中, caspase-1 可以通过激活 caspase-6 而导致细胞凋亡。Jarry 等[27]研究发现与正常结肠细胞相比, 结肠癌细胞中 caspase-1 表达下调, IL-1 $\beta$  的分泌也减少。Feng 等[28]也发现卵巢癌细胞中 caspase-1 的表达降低, 过表达 caspase-1 又会引起细胞凋亡, 暗示着靶向 caspase-1 可能是肿瘤治疗的一个新方向。caspase-1 单倍体变异伴随着其 mRNA 水平的降低这与心血管疾病的发生也密切相关, 痛风病人的关节中尿酸二氢钠(MSU)沉积, MSU 能够强烈地激活 NLRP3 炎性体, 临床试验显示 IL-1 $\beta$  拮抗剂对于痛风有良好的疗效[29], Caspase-1 在骨关节炎、类风湿关节炎的发生发展中起着重要的作用。

2) Cdk5 可通过抑制抗凋亡因素的作用诱导神经元的凋亡, 有研究报道 Cdk5/p25 能够使 Bcl-2 过度磷酸化而失活, Bcl-2 与 Bax 二聚体解体, 从而丧失其抗凋亡的作用 Cdk5 还可介导凋亡与自噬形成交互网络, 有研究表明, 在局灶性脑缺血大鼠模型中, 发现 Cdk5 表达异常, 凋亡相关蛋白 caspase-3、Bax/Bcl-2 的表达也相应增加, 提示脑缺血后神经细胞的凋亡与 Cdk5 的异常活化具有一定的关系。Cdk5 参与调节了帕金森病中 NLRP3 炎症小体的激活。研究发现, Cdk5 小分子抑制剂 Roscovitin 可逆转由 Rotenone 诱导的帕金森病细胞模型而产生的 NLRP3 炎症小体激活, 并抑制 IL-1 $\beta$  的成熟及分泌; 同时, 在敲除 Cdk5 转基因小鼠的神经元中诱导帕金森病细胞模型的研究也证实了 Cdk5 在 NLRP3 炎症小体激活中的调节作用。

3) NLRP3: 目前 NLRP3 炎性小体是研究最多的炎性小体, 其过度活化参与了多种免疫性疾病的发展

病。上游的危险信号可激活炎性小体, 炎性小体招募并激活 Caspase-1, 后者剪切前体 Pro-il-1 $\beta$  和 Pro-L-18, 产生成熟的 IL-1 $\beta$  和 IL-18, 参与免疫应答过程, 对机体起到保护作用[30]。但过度激活的炎性小体可通过活化 Caspase1 持续的切割产生大量成熟的 IL-1 $\beta$  和 IL-18, 激活下游信号传导通路, 产生大量的炎性介质, 引起机体严重的炎症反应, 最终促进多种炎症性疾病的发生发展, 如痛风、多发硬化、炎性肠病、阿尔茨海默病、2 型糖尿病等[31]。

### 3. 结论与展望

综上所述, Caspase-1、Cdk5 可介导细胞的凋亡过程, 而凋亡参与了 IIM 的发病过程, Cdk5 可调控 NLRP3 的激活, 从而影响 Caspase-1 的表达及活性, 因此这些分子可能被开发为有前途的细胞保护剂和抗炎剂。因此, 在今后的研究中, 利用动物模型来研究 Caspase-1、Cdk5、NLRP3 参与的细胞凋亡过程将变得更加重要, 未来可能成为疾病诊断及治疗的新靶点。

### 参考文献

- [1] Benveniste, O., Rider, L.G. and Bleecker, J.D. (2016) 213th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Clinical Trial Readiness in Idiopathic Inflammatory Myopathies, Heemskerk, The Netherlands, 18-20 September 2015. *Neuromuscular Disorders*, **26**, 523-534. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2016.05.014>
- [2] Lu, X., Peng, Q. and Wang, G. (2015) Discovery of New Biomarkers of Idiopathic Inflammatory Myopathy. *Clinica Chimica Acta*, **444**, 117-125. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.02.007>
- [3] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学[M]. 第 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [4] Ernste, F.C. and Reed, A.M. (2013) Idiopathic Inflammatory Myopathies: Current Trends in Pathogenesis, Clinical Features, and Up-to-Date Treatment Recommendations. *Mayo Clinic Proceedings*, **88**, 83-105. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.10.017>
- [5] Kerr, J.F., Wyllie, A.H. and Currie, A.R. (1972) Apoptosis: A Basic Biological Phenomenon with Wide-Ranging Implications in Tissue Kinetics. *British Journal of Cancer*, **26**, 239-257. <https://doi.org/10.1038/bjc.1972.33>
- [6] Schweichel, J.U. and Merker, H.J. (1973) The Morphology of Various Types of Cell Death in Prenatal Tissues. *Teratology*, **7**, 253-266. <https://doi.org/10.1002/tera.1420070306>
- [7] 李颖翔. 长牡蛎内源性细胞凋亡通路及 VDAC2 基因功能的研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 中国科学院大学(中国科学院 海洋研究所), 2016.
- [8] Yuan, J., Shaham, S., Ledoux, S., *et al.* (1993) The *C. elegans* Cell Death Gene *ced-2* Encodes a Protein Similar to Mammalian Interleukin-1 $\beta$ -Converting Enzyme. *Cell*, **75**, 641-652. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90485-9](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90485-9)
- [9] 邬皓晨, 陈勇军, 徐易尘, 等. Caspase-1 在炎症及程序性细胞死亡过程中的作用[J]. 中国细胞生物学学报, 2011, 33(2): 182-189.
- [10] Martinon, F. and Tschopp, J. (2004) Inflammatory Caspases: Linking an Intracellular Innate Immune System to Autoinflammatory Diseases. *Cell*, **117**, 561-574. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.05.004>
- [11] Bruey, J.M., Bruey, S.N., Luciano, F., Zhai, D., Balpai, R., Xu, C., *et al.* (2007) Bcl-2 and Bcl-XL Regulate Proinflammatory caspase-1 Activation by Interaction with NALP1. *Cell*, **129**, 45-56. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.01.045>
- [12] Saitoh, T., Fujita, N., Jang, M.H., Uematsu, S., Yang, B.G., Satoh, T., *et al.* (2008) Loss of the Autophagy Protein Atg16L1 Enhances Endotoxin-Induced IL-1 Beta Production. *Nature*, **456**, 264-268. <https://doi.org/10.1038/nature07383>
- [13] Kuida, K., Lippke, J.A., Ku, G., Harding, M.W., Livingston, D.J., Su, M.S., *et al.* (1995) Altered Cytokine Export and Apoptosis in Mice Deficient in Interleukin-1 Beta Converting Enzyme. *Science*, **31**, 2000-2003. <https://doi.org/10.1126/science.7535475>
- [14] Rowe, S.J., Allen, L., Ridger, V.C., Hellewell, P.G. and Whyte, M.K. (2002) Caspase-1-Deficient Mice Have Delayed Neutrophil Apoptosis and a Pro-Longed Inflammatory Response to Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury. *The Journal of Immunology*, **169**, 6401-6407. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.11.6401>
- [15] Syed, F.M., Hahn, H.S., Lynch, R.A., *et al.* (2005) Proapoptotic Effects of Caspase-1/Inter-Leukin-Converting Enzyme Dominate in Myocardial Ischemia. *Circulation Research*, **96**, 1103-1109. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000166925.45995.ed>

- [16] Guo, H., Petrin, D., Zhang, Y., Bergeron, C., Goodyer, C.G. and LeBlanc, A.C. (2006) Caspase-1 Activation of Caspase-6 in Human Apoptotic Neurons. *Cell Death & Differentiation*, **13**, 285-292. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401753>
- [17] Ting, S.M, Toth, T. and Caskey, F. (2008) Alpha1-Antitrypsin (A1AT) Deficiency Presenting with IgA Nephropathy and Nephrotic Syndrome: Is Renal Involvement Caused by A1AT Deposition? *Clinical Nephrology*, **70**, 159-162. <https://doi.org/10.5414/CNP70159>
- [18] 范瑞文, 张俊珍, 刘佳, 董常生. 细胞周期素依赖蛋白激酶 5(CDK5)研究进展[J]. 畜牧兽医杂志, 2010, 29(6): 47-49.
- [19] 刘芳, 周小江, 陈乃宏. Cdk5 介导的凋亡与自噬交互作用对脑缺血的调控[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(4): 463-466.
- [20] 刘芳, 王宇红, 邵乐, 等. 补阳还五汤精简方对大鼠中动脉阻塞模型大鼠海马组织 Cdk5 的调控[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(8): 1176-1181.
- [21] Zhang, P., Shao, X.Y., Qi, G.J., *et al.* (2016) Cdk5-Dependent Activation of Neuronal Inflammasomes in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, **31**, 366-376. <https://doi.org/10.1002/mds.26488>
- [22] De Nardo, D., De Nardo, C.M. and Latz, E. (2014) New Insights into Mechanisms Controlling the NLRP3 Inflammasome and Its Role in Lung Disease. *The American Journal of Pathology*, **184**, 42-54. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.09.007>
- [23] Juliana, C., Fernandes-Alnemri, T., Kang, S., Farias, A., Qin, F. and Alnemri, E.S. (2012) Non-Transcriptional Priming and Deubiquitination Regulate NLRP3 Inflammasome Activation. *Journal of Biological Chemistry*, **287**, 36617-36622. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.407130>
- [24] Stutz, A., Kolbe, C.C., Stahl, R., *et al.* (2017) NLRP3 Inflammasome Assembly Is Regulated by Phosphorylation of the Pyrin Domain. *Journal of Experimental Medicine*, **214**, 1725-1736. <https://doi.org/10.1084/jem.20160933>
- [25] Py, B.F, Kim, M.S., Vakifahmetoglu-Norberg, H. and Yuan, J. (2013) Deubiquitination of NLRP3 by BRCC3 Critically Regulates Inflammasome Activity. *Molecular Cell*, **49**, 331-338. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.11.009>
- [26] 程芯育. CDK5 介导 BRCC3 调控帕金森病中炎症小体活化的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 桂林: 桂林医学院, 2020.
- [27] Jarry, A., Vallette, G., Cassagnau, E., Moreau, A., Bou, H.C., Lemarre, P., *et al.* (1999) Interleukin I and Interleukin Beta Converting Enzyme (Caspase) Expression in the Human Colonic Epithelial Barrier. Caspase Downregulation in Colon Cancer. *Gut*, **45**, 246-251. <https://doi.org/10.1136/gut.45.2.246>
- [28] Feng, Q., Li, P., Salamanca, C., Huntsman, D., Leung, P.C. and Auersperg, N. (2005) Caspase-1 $\alpha$  Is Down-Regulated in Human Ovarian Cancer Cells and the Overexpression of Caspase-1  $\alpha$  Induces Apoptosis. *Cancer Research*, **65**, 8591-8596. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-0239>
- [29] Schroder, T. (2010) The inflammasomes. *Cell*, **140**, 821-832. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.040>
- [30] 张懿, 刘磊, 刘韵资, 张婷, 蒋春雷. NLRP3 炎性小体研究新进展[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(9): 1763-1765+1743.
- [31] Ozaki, E., Campbell, M. and Doyle, S.L. (2015) Targeting the NLRP3 Inflammasome in Chronic Inflammatory Diseases: Current Perspectives. *Journal of Inflammation Research*, **8**, 15-27. <https://doi.org/10.2147/JIR.S51250>