

论著·临床研究      doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.08.011

# ASC 与 Caspase-1 在 PBC 患者外周血中的表达研究\*

樊佳<sup>1</sup>,赵二川<sup>2</sup>,叶震璇<sup>2</sup>,李红梅<sup>2</sup>,任智晶<sup>2</sup>,张华<sup>2△</sup>  
(1. 贵州医科大学临检教研室,贵阳 550004;2. 贵州省人民医院检验科,贵阳 550002)

**[摘要]** **目的** 探讨 ASC 与 Caspase-1 在原发性胆汁性肝硬化(PBC)发病过程中的影响。**方法** 采用实时荧光定量 PCR、Western blot、焦磷酸测序及 ELISA 等方法分别检测 30 例 PBC 患者及健康对照者外周血单个核细胞(PBMC)中 Caspase-1 与 ASC 的 mRNA 和蛋白的相对表达情况,以及 ASC 启动子区甲基化状况和血浆中 Caspase-1 和 IL-18 的表达水平。**结果** PBC 组患者 PBMC 中 Caspase-1、ASC mRNA 和蛋白表达明显高于对照组( $P<0.05$ )。ASC 启动子区域 Island 1(IS1)各位点甲基化率明显低于对照组( $P<0.05$ ),Island 2(IS2)各位点甲基化率小于背景值,未发生甲基化。PBC 组血浆中 Caspase-1 与 IL-18 的水平明显高于对照组( $P<0.05$ )。ASC mRNA 与 Caspase-1 mRNA 的表达呈明显正相关( $P<0.05$ );ASC 启动子区域 IS1 的第 1、2、4 和 5 位点的甲基化率与 ASC mRNA 的表达均呈负相关( $P<0.05$ ),第 3、6 位点甲基化率则与其表达无相关性( $P>0.05$ );血浆中 Caspase-1 与 IL-18 水平呈明显正相关( $P<0.05$ )。**结论** ASC 和 Caspase-1 参与了 PBC 的免疫炎症反应。

**[关键词]** 肝硬化,胆汁性;半胱氨酸蛋白酶类;ASC;焦磷酸测序

**[中图分类号]** R446.6      **[文献标识码]** A      **[文章编号]** 1671-8348(2018)08-1044-05

**Study on expression of ASC and Caspase-1 in peripheral blood of patients with primary biliary cirrhosis\***  
FAN Jia<sup>1</sup>, ZHAO Erchuan<sup>2</sup>, YE Zhenxuan<sup>2</sup>, LI Hongmei<sup>2</sup>, REN Zhijing<sup>2</sup>, ZHANG Hua<sup>2△</sup>  
(1. Teaching and Researching Section of Clinical Laboratory, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550002, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the influence of apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain(ASC) and Caspase-1 on the pathogenesis of primary biliary cirrhosis (PBC). **Methods** The real-time PCR, Western blot, pyrophosphate sequencing and ELISA were adopted to respectively detect the relative expressions of mRNA and protein of peripheral blood mononuclear cells(PBMS) Caspase-1 and ASC as well as the methylation status of ASC promoter region and plasma Caspase-1 and IL-18 expression levels in 30 cases of PBC and healthy controls. **Results** The mRNA and protein expressions of PBMC Caspase-1 and ASC in the PBC group were significantly higher than those in the control group ( $P<0.05$ ). The methylation rate of ASC promoter Island1(ISI) was significantly lower than that of the control group( $P<0.05$ ), which of Island 2(IS2) was smaller than the background value and had no methylation occurrence. The levels of plasma Caspase-1 and IL-18 in the PBC group were significantly higher than those in the control group ( $P<0.05$ ). The ASC mRNA in the PBC group was significantly correlated with the Caspase-1 mRNA expression( $P<0.05$ ); the methylation rates at loci 1,2,4,5 of ASC promoter region CpG island were negatively correlated with ASC mRNA expression ( $P<0.05$ ), and which at loci 3,6 had no correlation with their expressions( $P>0.05$ ); plasma Caspase-1 and IL-18 levels showed the obviously positive correlation. **Conclusion** ASC and Caspase-1 are involved in the immune inflammatory response in PBC.

**[Key words]** liver cirrhosis, biliary; cysteine endopeptidases; ASC; pyrophosphate sequencing

原发性胆汁性肝硬化(PBC)是一种渐进性发展的慢性自身免疫性肝脏疾病,以肝脏汇管区淋巴细胞浸润、胆管上皮细胞特异性损伤及血清中出现高滴度抗线粒体抗体为特征,其病因及发病机制目前尚不完全清楚,可能与遗传易感性及环境等因素有关<sup>[1-2]</sup>。熊去氧胆酸是目前公认唯一治疗 PBC 有效的药物,但约 1/3 的患者治疗效果欠佳,最终均需要肝脏移植<sup>[3]</sup>。近年来 PBC 的患病率和发病率不断增高<sup>[4-5]</sup>,因此开展 PBC 治疗相关的创新研究,对于提高 PBC 治疗效果和减轻疾病负担具有重要的现实意义。Caspase-1 属于 Caspase 家族成员,在调控炎症反应和细胞凋亡等方面起重要作用<sup>[6]</sup>。Caspase 家族是一类能特异性水解半胱氨酸天冬氨酸的蛋白酶,在多种疾病的组织及血清中均有不同程度的表达。正常情况下

Caspase-1 是以无催化活性的 pro-Caspase-1 形式存在,而 pro-Caspase-1 的活化则依赖于 ASC 的招募。ASC 是 MASUMO-TO 等 1999 年于日本衰老研究中心发现的一种蛋白,它因在细胞凋亡时能在细胞质中聚集成中空的斑块而得名<sup>[7]</sup>,近年的研究表明其在炎症、免疫调节和肿瘤等方面广泛发挥作用<sup>[8]</sup>。当存在 ASC 抗体时,炎症小体活化 Caspase-1 的作用可被阻断,表明 ASC 是活化 Caspase-1 的关键因子。表观遗传学是近来在自身免疫性疾病方面研究的热门领域,而 DNA 甲基化则是其最重要的遗传修饰形式之一,在免疫紊乱、肿瘤发生等方面发挥重要作用。基因启动子区甲基化的改变可影响相关细胞因子等的表达,使 T 细胞的分化及反应性发生相应改变,从而参与免疫性疾病的发病<sup>[9-10]</sup>。ASC 基因 5'端富含 CpG 岛,

\* 基金项目:贵州省科学技术厅项目(黔科合 LH 字[2014]7008 号)。 作者简介:樊佳(1989—),在读硕士,主要从事临床检验诊断学方面研究。 △ 通信作者,E-mail:780837482@qq.com。

其启动子区异常甲基化与一些自身免疫性疾病或肿瘤的发生、发展相关<sup>[11-12]</sup>,这可能也与 PBC 的发生存在联系。而目前 Caspase-1、ASC 及 ASC 基因甲基化等研究在 PBC 中尚未见报道。本研究旨在通过检测 PBC 患者外周血单个核细胞(PBMC)中 Caspase-1 与 ASC 的 mRNA 和蛋白表达情况,以及 ASC 启动子区甲基化状况和血浆中 Caspase-1 和白细胞介素(IL)-18 的表达水平,探讨 Caspase-1 和 ASC 介导的免疫炎症反应在 PBC 发生过程中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 6 月至 2016 年 10 月就诊于贵州省人民医院的 PBC 患者 30 例为病例组,其中男 3 例,女 27 例,平均年龄(64.08±12.11)岁;对照组为健康志愿者 30 例,其中男 4 例,女 26 例,平均年龄(63.39±10.59)岁。两组间年龄与性别分布差异无统计学意义( $P>0.05$ )。所有患者均知情同意且经伦理委员会审查通过(2017109)。纳入标准:参照 2009 年美国肝病学会(AASLD)推荐的诊断标准<sup>[13]</sup>。排除标准:(1)病毒、乙醇、药物、胆道梗阻等原因或其他系统疾病引起的肝脏病变;(2)合并其他自身免疫性疾病。

1.2 材料和试剂 反转录试剂盒及 SYBR Green II 试剂盒购自大连 TaKaRa 公司;EpiTect Fast DNA Bisulfite Kit (50)及 PyroMark PCR kit(200)购自德国凯杰生物公司;Human IL-18 ELISA kit(96T)及 Human Caspase-1 ELISA kit(96T)购自 R&D 武汉博士德公司;Anti-Caspase-1 抗体及 Anti-TMS1 抗体购自美国 Abcam 生物有限公司;PCR 引物由上海生工生物工程有 限 公 司 合 成。

1.3 方法

1.3.1 PBMC 的富集及 DNA/RNA/蛋白的提取 取 3 mL EDTA-K2 抗凝全血,3 500 rpm/min 离心 10 min,收集血浆分装为每管 400  $\mu$ L 备用,剩余的血细胞采用 Ficoll 法分离出 PBMC;采用 DNA/RNA/蛋白共提取试剂盒严格按照试剂说明书操作提取 PBMC 中的 RNA、DNA 和蛋白质,并用微量核酸定量仪检测 RNA 和 DNA 浓度和纯度。

1.3.2 实时荧光定量 PCR 检测 Caspase-1 和 ASC mRNA 的相对表达量 取 1  $\mu$ g RNA 逆转录为 cDNA,后进行实时荧光定量 PCR 扩增。根据 GeneBank 设计引物,序列如下:

Caspase-1(103 bp)上游引物 5'- AGA CAA GGG TGC TGA ACA A-3',下游引物 5'- CCT TTC GGA ATA ACG GAG T-3';ASC(185 bp)上游引物 5'- GAC GCC TTG GAC CTC ACC GA -3',下游引物 5'- TTG GCT GCC GAC TGA GGA GG -3'。以 GAPDH 作为内参引物。扩增条件:95  $^{\circ}$ C 30 s,1 个循环;95  $^{\circ}$ C 5 s,60  $^{\circ}$ C 34 s,40 个循环。

1.3.3 Western blot 检测 Caspase-1 和 ASC 蛋白的相对表达量 采用 BCA 蛋白定量试剂盒检测蛋白浓度;以  $\beta$ -actin 为内参,经蛋白凝胶电泳、转膜、封闭、孵育抗体、曝光后采集图像并分析。

1.3.4 焦磷酸测序检测 ASC 启动子区甲基化状态 利用在线软件 Methprimer 查找 ASC 启动子区甲基化岛,用 PyroMark Assay Design 2.0 软件预测其甲基化位点并进行引物设计,其中 Island 1(IS1)含有 6 个 CpG 位点,Island 2(IS2)含有 9 个 CpG 位点,见图 1、2。根据焦磷酸测序仪判断标准,甲基化率为 0%~<5%时为检测背景值,即该位点未发生甲基化,而甲基化率大于或等于 5%时,才认为该位点甲基化。根据测序需要在上游或下游引物的 3'端加生物素标记,IS1-1 表示 Island 1 中第 1 个 CpG 位点,IS1-2/6 表示针对 Island 1 中第 2~6 个 CpG 位点,以此类推,F、R、S 分别表示上游引物、下游引物和测序引物,见表 1。基因组 DNA 经亚硫酸盐处理过夜后,采用 PCR 进行启动子区甲基化位点扩增,扩增条件:95  $^{\circ}$ C 15 min;94  $^{\circ}$ C 30 s,56  $^{\circ}$ C 30 s,72  $^{\circ}$ C 30 s,45 个循环;72  $^{\circ}$ C,10 min;4  $^{\circ}$ C 保存。最后严格按照焦磷酸测序操作手册进行焦磷酸测序。

1.3.5 ELISA 检测血浆 Caspase-1 和 IL-18 水平 严格按照 Caspase-1 和 IL-18 ELISA 试剂盒说明书进行检测,酶标仪 450 nm/630 nm 波长测定光密度(OD)值,根据 OD 值换算出相应浓度。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行分析。计量资料符合正太分布用  $\bar{x}\pm s$  表示,满足方差齐性两组间比较采用两独立样本  $t$  检验;分类变量资料采用  $\chi^2$  检验;不符合正太分布的采用秩和检验;相关性分析采用 Spearman 相关性分析法。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

表 1 ASC 启动子区域 CpG 位点的引物

名称	引物序列(生物素修饰)	产物长度
IS1-1 F	5'-GAGGGAGTTTAAAGTTTTAGTTGTTATG-3'-生物素	164 bp
IS1-1 R	5'-ACCCAAAACCTAAACTAACTCTCACTAA-3'	
IS1-1 S	5'-CCTTAAATCCTCTCCCA-3'	
IS1-2/6 F	5'-TGAGGGAGTTTAAAGTTTTAGTTGTTATG-3'	160 bp
IS1-2/6 R	5'-AAACCTAAACTAACTCTCACTAAATTTAT-3'-生物素	
IS1-2/6 S	5'-ATATGTGGGAGAGGA-3'	
IS2-1/5 F	5'-AGGGGATTAAGGGTGTAGTA-3'	89 bp
IS2-1/5 R	5'-CCTTCCTCCCACTCTAATCT-3'-生物素	
IS2-1 S	5'-GGGATTAAGGGTGTAGTAA-3'	
IS2-2/5 S	5'-GTTTTTTGTGGAGGG-3'	183 bp
IS2-6/9 F	5'-GGGATTAAGGGTGTAGTAAGG-3'	
IS2-6/9 R	5'-CCCCATAACTCCAAAATCCC-3'-生物素	
IS2-6/9 S	5'-GGAGATTAGAGTGGGA-3'	

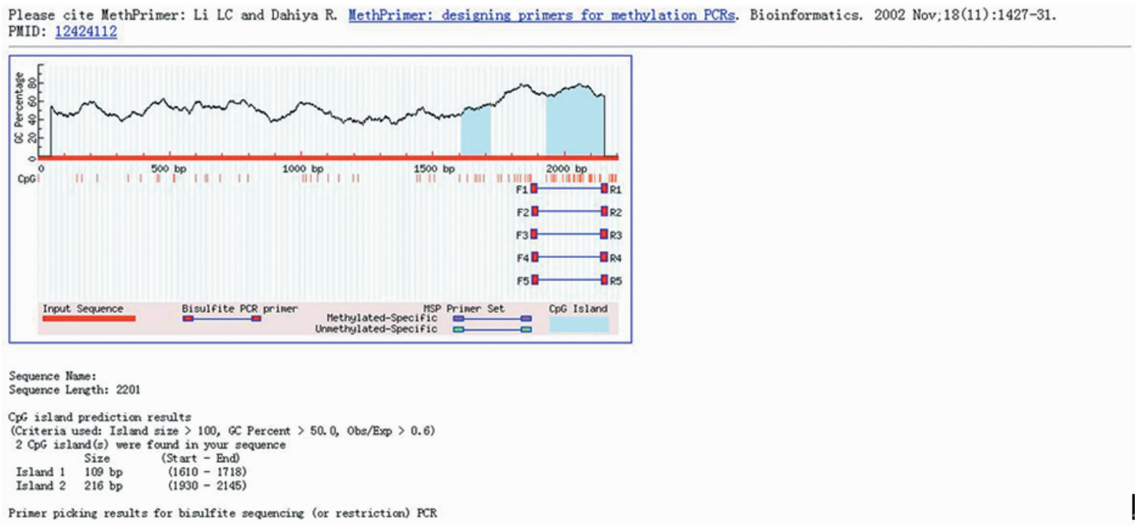
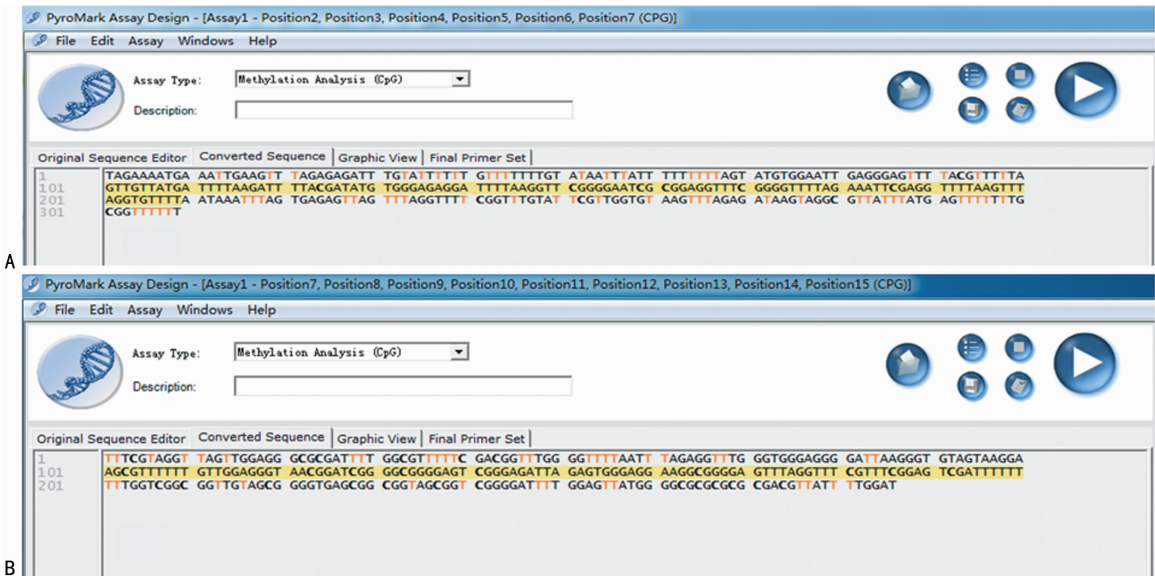


图 1 利用在线软件 Methprimer 预测 ASC 启动子区甲基化岛



A: 预测 IS1 的 CpG 位点; B: 预测 IS2 的 CpG 位点; 黄底黑字部分为模拟亚硫酸盐处理后的序列, 其中黑体加粗位点为预测的 CpG 位点

图 2 PyroMark Assay Design 2.0 软件预测 ASC 启动子区域 CpG 位点

2 结 果

2.1 Caspase-1 和 ASC mRNA 表达情况 PBC 组患者 PBMC 中 Caspase-1、ASC mRNA 表达分别为对照组的 2.502、2.440 倍, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见图 3。

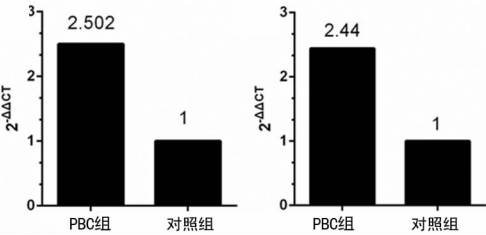


图 3 两组 Caspase-1 和 ASC mRNA 的相对表达情况

2.2 Caspase-1 和 ASC 蛋白表达情况 PBC 组患者 PBMC 中 Caspase-1 和 ASC 蛋白表达均高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见图 4。

2.3 焦磷酸测序检测两组 ASC 启动子区甲基化情况 PBC 组 IS1 中 1~6 位点的甲基化率均低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。IS1-1 位点测序结果见图 5, 图中红框

中碱基为焦磷酸测序质量控制位点, 背景淡红(黄)色, 无峰值, 代表亚硫酸盐处理完全, 测序结果可靠。两组 IS2 中 9 个位点各自的甲基化率均值不超过 5%, 见表 3。

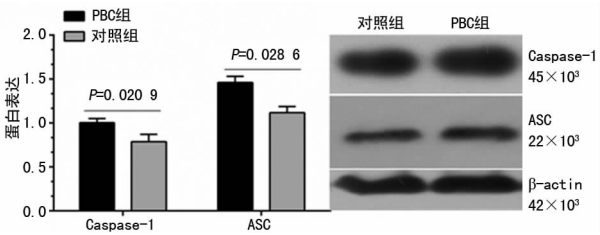


图 4 两组 Caspase-1、ASC 蛋白表达情况

2.4 血浆中 Caspase-1 和 IL-18 水平 PBC 组患者血浆中 Caspase-1 和 IL-18 水平均明显高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

2.5 相关性分析 血浆中 Caspase-1 与 IL-18 表达呈正相关 ( $r = 0.716, P < 0.01$ ); ASC mRNA 与 Caspase-1 mRNA 表达呈正相关 ( $r = 0.472, P < 0.05$ ); IS1-1、IS1-2、IS1-4 及 IS1-5 位点甲基化率与 ASC mRNA 表达均呈负相关 ( $r = -0.74$ 、

-0.591、-0.534、-0.503, $P<0.05$ ), IS1-3 及 IS1-6 位点无显著相关性( $r=-0.372$ 、 $-0.265$ , $P>0.05$ )。

表 2 ASC 启动子区域 IS1 各位点甲基化率( $\bar{x}\pm s$ ,%)

组别	n	IS1					
		1	2	3	4	5	6
PBC 组	30	16.47±3.66	10.1±3.69	5.76±2.64	5.95±2.2	10.10±3.45	4.29±1.05
对照组	30	20.16±5.47	14.6±6.08	8.56±4.15	8.67±4.1	14.61±6.71	7.28±4.53

表 3 ASC 启动子区域 IS2 各位点甲基化率( $\bar{x}\pm s$ ,%)

组别	n	IS2								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
PBC 组	30	2.68±1.59	1.88±1.54	1.88±1.58	1.56±1.44	1.88±1.84	3.21±2.06	4.00±2.11	4.00±3.08	2.14±1.91
对照组	30	3.17±1.68	2.17±1.01	2.39±1.42	2.06±1.31	2.39±1.53	3.07±1.65	4.29±1.58	3.50±1.77	2.88±2.23

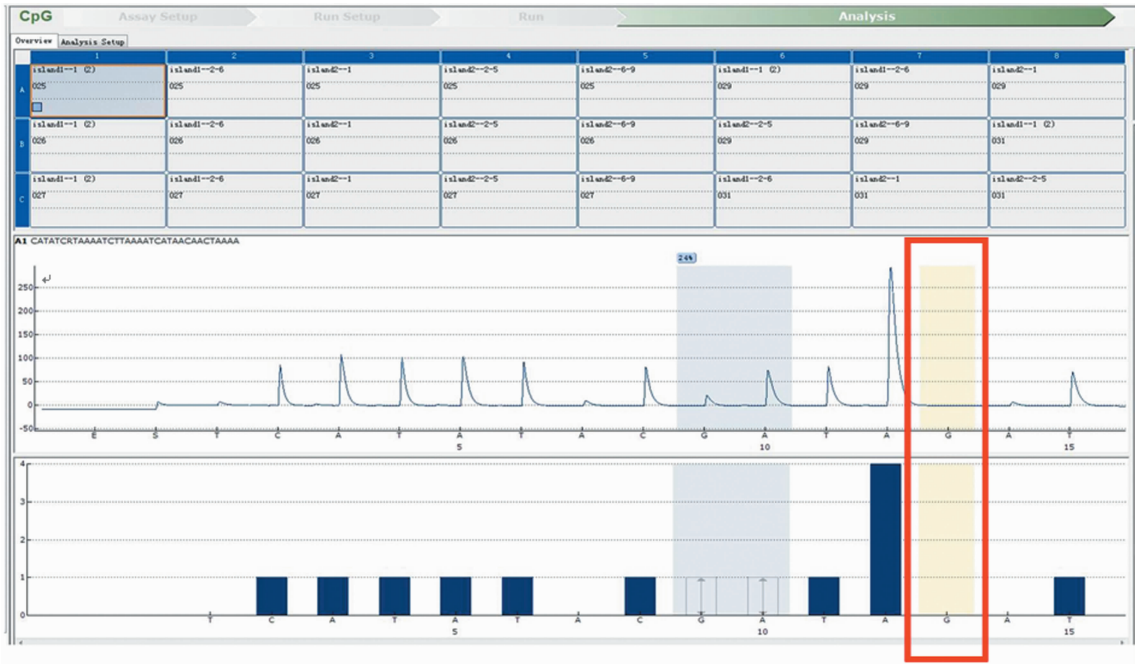


图 5 IS1-1 位点测序结果

表 4 两组患者血浆中 Caspase-1 和 IL-18 水平( $\bar{x}\pm s$ ,pg/mL)

组别	n	Caspase-1	IL-18
PBC 组	30	280.02±213.76	394.11±137.51
对照组	30	61.19±48.60	205.79±50.33

3 讨 论

Caspase-1 又称 IL-1 $\beta$  转换酶(Interleukin-1beta converting enzyme,ICE),可将 IL-1 $\beta$  前体蛋白转化为成熟的活化成分<sup>[14]</sup>。IL-18 作为 IL-1 家族成员,可与 CD4<sup>+</sup> T 细胞表面的 IL-18R $\alpha$  结合并激活其核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路促进 PBC 患者 CD4<sup>+</sup> T 细胞增殖,进而产生大量炎症因子,最终引起 PBC 的发生<sup>[15]</sup>。Caspase-1 作为 IL-18 的上游调节因子,能够将 IL-18 的前体转化为具有生物学活性的成熟 IL-18,这一过程与多种炎症性疾病和自身免疫性疾病的发生、发展有关,并可通过对其的抑制产生积极治疗效果<sup>[16-17]</sup>。通常 Caspase-1 以无活性前体形式存在,当细胞受到各种胞内外危险信号刺激

时,在胞内会装配形成炎性体并招募 pro-caspase-1,随后活化为有活性的 Caspase-1。而 ASC 可通过对 pro-caspase-1 的募集并促进酶活性形式生成的方式调控 Caspase-1 的活化过程,这一机制在系统性红斑狼疮(SLE)及类风湿关节炎(RA)的发病过程中的作用已经得到证实<sup>[18]</sup>。ASC 的表达情况则可在表观遗传学层面通过编码基因启动子区甲基化水平进行调节。尽管 ASC 启动子区甲基化情况、Caspase-1、ASC 及 IL-18 等在多种自身免疫病或肿瘤中均有研究并取得有益成果,但均未在 PBC 领域涉及。

本研究结果显示,PBC 组 PBMC 中 Caspase-1 蛋白、mRNA 和血浆中 Caspase-1 及 IL-18 的表达水平均明显高于对照组,且血浆中 Caspase-1 与 IL-18 表达呈正相关。已有研究证实 IL-18 与 PBC 的发病有关,结合本试验结果可以推测 Caspase-1 与 PBC 的发病密切相关,这与 SLE、银屑病及 MS 等多个自身免疫性疾病中的研究结果一致<sup>[19-21]</sup>。本研究还显示,病例组 ASC 蛋白、mRNA 的表达均明显高于对照组,且 ASC mRNA 与 Caspase-1 mRNA 的表达呈正相关。因此可认

为在 PBC 患者中由于 ASC mRNA 增加使蛋白表达量增多,从而导致有活性的 Caspase-1 分泌增多,提示 ASC 可通过调节 Caspase-1 相关炎性通路参与 PBC 的免疫炎性反应。

进一步对 ASC 的研究中发现,ASC 启动子区域有 2 个甲基化岛。通过焦磷酸测序显示 PBC 组中 IS1 各位点甲基化水平低于对照组,这与 ASC mRNA 的高表达结果相符。由于特定的 CpG 位点是 CpG 岛中决定基因表达与沉默的关键,因此检测具体位点甲基化水平对于判断整个 CpG 岛的甲基化情况具有重要意义。IS2 各位点未见明显甲基化情况,而 IS1 的第 1、2、4 及 5 位点的甲基化水平与 ASC mRNA 的表达呈显著负相关;第 3 和第 6 位点甲基化率无明显相关性。因此可以认为,ASC 通过其启动子区甲基化水平的改变影响表达水平,进而导致下游 Caspase-1 及 IL-18 的表达上调,促进了 PBC 的发生、发展。故而可以设想,是否可以通过诱导 ASC 启动子区 CpG 岛过甲基化以降低该基因的表达从而最终影响 PBC 的发病,而在诱导 ASC 启动子区 CpG 岛过甲基化过程中 IS1-1、IS1-2、IS1-4、IS1-5 等 4 个位点可能更有价值。

综上所述,PBC 患者存在 ASC 甲基化率降低,Caspase-1 和 ASC mRNA 及蛋白的表达上调,血浆中 IL-18 水平升高等一系列改变,表明 ASC 和 Caspase-1 参与 PBC 的免疫炎性反应,而该通路受到 ASC 启动子区甲基化的调节。提示通过干预 Caspase-1 的表达可能成为有效治疗 PBC 的新靶点。本研究在表观遗传学方面为自身免疫病研究提供了新的视角,同时为拓展 PBC 的免疫治疗方案提供了新思路,但还需更多的基础和临床研究将成果转化为真正的治疗方法。

## 参考文献

- [1] SELMI C, GERSHWIN M E. The etiology mystery in primary biliary cirrhosis[J]. *Dig Dis*, 2010, 28(1): 105-115.
- [2] KIM K A, JEONG S H. The diagnosis and treatment of primary biliary cirrhosis[J]. *Korean J Hepatol*, 2011, 17(3): 173-179.
- [3] CAREY E J, ALI A H, LINDOR K D. Primary biliary cirrhosis[J]. *Lancet*, 2015, 386(1003): 1565-1575.
- [4] BOONSTRA K, KUNST A E, STADHOUDERS P H, et al. Rising incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis: a large population-based study[J]. *Liver Int*, 2014, 34(6): e31-38.
- [5] CHEUNG K S, SETO W K, FUNG J, et al. Epidemiology and natural history of primary biliary cholangitis in the Chinese: a Territory-Based study in Hong Kong between 2000 and 2015[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2017, 8(8): e116.
- [6] WEN H T, MIAO E A, TING J P. Mechanisms of NOD-like receptor-associated inflammasome activation[J]. *Immunity*, 2013, 39(3): 432-441.
- [7] MASUMOTO J, TANIGUCHI S, AYUKAWA K, et al. ASC, a novel 22-kDa protein, aggregates during apoptosis of human promyelocytic leukemia HL-60 cells[J]. *J Biol*

*Chem*, 1999, 274(48): 33835-33838.

- [8] VIRMANI A, RATHI A, SUGIO K, et al. Aberrant methylation of TMS1 in small cell, non small cell lung cancer and breast cancer[J]. *Int J Cancer*, 2003, 106(2): 198-204.
- [9] RIVERA R M, BENNETT L B. Epigenetics in humans: an overview[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2010, 17(6): 493-499.
- [10] 肖嵘, 廉晓日, 胡新红, 等. 系统性硬化病患者外周血 CD4<sup>+</sup>T 细胞 CD40L DNA 甲基化研究[J]. *中华皮肤科杂志*, 2012, 45(7): 517-519.
- [11] 丁澍, 龙海, 陆前进. 系统性红斑狼疮 microRNA 的异常表达及其与 DNA 甲基化的相互调控[J]. *国际皮肤性病杂志*, 2012, 38(4): 231-234.
- [12] GRAU E, MARTINEZ F, ORELLANA C, et al. Hypermethylation of apoptotic genes as Independent prognostic factor in neuroblastoma disease[J]. *Mol Carcinog*, 2011, 50(3): 153-162.
- [13] LIVER E T. EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases[J]. *J Hepatol*, 2009, 51(2): 237-267.
- [14] DINARELLO C A. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family[J]. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27(27): 519-550.
- [15] 赵二川, 李红梅, 任智晶, 等. CD4<sup>+</sup>T 细胞中 IL-18 激活的 NF- $\kappa$ B 信号通路 with PBC 发病机制的相关性研究[J]. *重庆医学*, 2017, 46(14): 1892-1896.
- [16] DINARELLO C A. Interleukin 1 and interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process[J]. *Am J Clin Nutr*, 2006, 83(2): 447S-455S.
- [17] MEZZASOMA L, ANTOGNELLI C, TALESA V N. A novel role for brain natriuretic peptide: inhibition of IL-1 $\beta$  secretion via downregulation of NF- $\kappa$ B/Erk 1/2 and NALP3/ASC/caspase-1 activation in human THP-1 monocyte[J]. *Mediators Inflamm*, 2017(12): 5858315.
- [18] 于成成. NLRP3、NLRP1 炎性体信号通路在系统性红斑狼疮、类风湿关节炎免疫机制中的作用[D]. 济南: 山东大学, 2013.
- [19] KAHLENBERG J M, THACKER S G, BERTHIER C C, et al. Inflammasome activation of IL-18 results in endothelial progenitor cell dysfunction in systemic lupus erythematosus[J]. *J Immunol*, 2011, 187(11): 6143-6156.
- [20] AL-SHAMSI M, SHAHIN A, IBRAHIM M F, et al. Bioenergetics of the spinal cord in experimental autoimmune encephalitis of rats[J]. *BMC Neurosci*, 2015, 16(1): 37.
- [21] 于昕鑫, 王秀敏, 冉德林. 寻常性银屑病患者血清半胱天冬酶-1 及 IL-37、IL-18 水平的检测[J]. *中国皮肤性病杂志*, 2015(6): 562-564.

(收稿日期: 2017-09-12 修回日期: 2017-11-16)