

· 老年周围血管疾病治疗专栏 ·

免疫蛋白酶体亚单位低分子量多肽 7 (β5i) 的研究进展

孙宝华, 李方达, 聂浩, 刘端, 郑月宏*

(中国医学科学院北京协和医院血管外科, 北京 100730)

【摘 要】 泛素-蛋白酶体系统 (UPS) 是真核细胞内非溶酶体通路的蛋白质降解主要途径, UPS 水解活性与 β1、β2、β5 亚基密切相关, 在特定的条件下, β1、β2、β5 亚基可被相应的免疫亚基 β1i、β2i 和低分子量多肽 7 (LMP7 或 β5i) 替代, 其中 β5i 活性最强, 新形成的结构被称为免疫蛋白酶体 (immunoproteasome)。β5i 在自身免疫性疾病、心脑血管疾病、肥胖与代谢疾病、肿瘤等方面发挥着重要作用。本文综述了 β5i 在上述疾病中的研究进展, 以便为药物治疗提供理论依据, 从而改善疾病预后。

【关键词】 免疫蛋白酶体; 亚单位; 研究进展

【中图分类号】 R363 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.08.143

Research progress in immunoproteasome subunit low-molecular-mass proteasome 7 (β5i)

SUN Bao-Hua, Li Fang-Da, NIE Hao, LIU Duan, ZHENG Yue-Hong*

(Department of Vascular Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

【Abstract】 Ubiquitin-proteasome system (UPS) is the primary non-lysosomal pathway of protein degradation in eukaryotic cells, whose proteolytic activities are closely associated with subunits β1, β2, β5. Subunits β1, β2, β5 can be replaced respectively by subunits β1i, β2i and low-molecular-mass proteasome 7 (LMP7 or β5i), with β5i being most active and the new structure being called immunoproteasome. β5i plays an important role in autoimmune diseases, cardiovascular and cerebrovascular diseases, obesity and metabolic diseases, and tumor. This article introduced the latest progress in β5i in relation to the above diseases in view of providing effective intervention targets for drug therapy and improving the prognosis of the diseases.

【Key words】 immunoproteasome; subunit; progress

Corresponding author: ZHENG Yue-Hong, E-mail: yuehongzheng@yahoo.com

泛素-蛋白酶体系统 (ubiquitin proteasome system, UPS) 是真核细胞内非溶酶体通路的蛋白质溶解主要途径, 主要由泛素激活酶、泛素交联酶、泛素连接酶和 26S 蛋白酶体组成。泛素是 76 个氨基酸组成的高度保守多肽链, 它存在于所有真核细胞中, 以游离形式存在或与细胞膜、细胞质及核内的各种蛋白共价结合。26S 蛋白酶体是一个由多个亚单位组成的蛋白酶复合体, 它有两个 19S 具有调节功能的调节颗粒, 一个 20S 具有蛋白酶体催化活性的核心颗粒。19S 与多聚泛素链结合使底物蛋白变性, 并协助底物进入蛋白酶体的水解中心。20S 圆柱体空心结构中心具有酶活性位点, 它可将泛素化的蛋白质降解成 3~22 个氨基酸残基的小肽段^[1]。

这个 20S (700 ku) 的圆柱型核心是由 28 个亚单位排列成的 4 个七聚体环组成, 其外环由 7 个 α 亚单位组成, 内环由 7 个 β 亚单位组成。外环无催化活性, 内环是催化中心所在的位置, α 亚单位被认为是主要的结构与调节区域, β 亚单位是酶促反应中心。酶体对底物作用的特异性取决于 β1、β2、β5 亚单位氨基末端苏氨酸 (threonine, Thr) 残基上肽键的剪切方式, 与 β1、β2 和 β5 亚单位对应的蛋白酶分别为糜蛋白酶、胰蛋白酶和半胱天冬氨酸酶^[2]。它另外的一种形式是 26S 蛋白酶体, 包含 20S 蛋白酶体及调节功能活性的亚基。20S 蛋白酶体在干扰素-γ (interferon-γ, IFN-γ)^[3]、肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)、一氧化氮等刺激诱导下,

其 β 亚单位的 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 和 $\beta 5$ 可相应被 $\beta 1i$ 、 $\beta 2i$ 和低分子量多肽 7 (low-molecular-mass proteasome 7, LMP7, $\beta 5i$) 取代, 组装成新的 20S 蛋白酶体, 因为 $\beta 1i$ 、 $\beta 2i$ 和 LMP7 可增强蛋白酶体产生与主要组织相容性复合物 (major histocompatibility complex, MHC) - I 类分子相结合的多肽, 新形成的蛋白酶体又称“免疫蛋白酶体” (immunoproteasome)。其中 LMP7 ($\beta 5i$) 亚基由 275 个氨基酸组成, 具有糜蛋白酶样活性, 参与蛋白质水解、抗原提呈和免疫反应, 是免疫蛋白酶体中最重要的活性亚基。

1 LMP7 ($\beta 5i$) 的分子结构与生物学特性

人类 LMP 基因位于 6p21.3, 包含 LMP2 和 LMP7 两个基因座, 又分别称为 PSMB9 和 PSMB8。LMP7 基因有 2 个转录子, 分别编码蛋白酶体 $\beta 8$ 亚单位的 E1 前蛋白 (272 个氨基酸) 和 E2 前蛋白 (276 个氨基酸)。编码 E1 和 E2 的 2 个转录子都有 6 个外显子, E1 的第 1 外显子比 E2 的长 467 个核苷酸, 其余 5 个外显子序列相同。E1 和 E2 前蛋白均被降解为含 204 个氨基酸的成熟肽。LMP7 ($\beta 5i$) 与蛋白酶体其他亚单位基因高度同源, 与具有蛋白水解活性的 β 亚单位一样, 属于氨基端亲核水解酶类超家族。氨基端的第 1 位为 Thr, 第 17 位为谷氨酸 (glutamic acid, Glu), 第 33 位为赖氨酸 (lysine, Lys)。研究表明 Thr 和 Lys 为质子受体或供体, 参与底物水解。Thr 为亲核基团, 其氧离子通过与羟基相互吸引发挥亲核攻击, Glu 和 Lys 位于 Thr1 附近, 在水解过程中 Glu 确保 Lys 功能正常发挥。此 3 个氨基酸为蛋白酶体活性中心发挥水解作用所必需。

LMP 基因位于 MHC 基因区域, 其功能与机体免疫应答有关。许多研究表明该基因在 MHC-I 类分子抗原提呈过程中发挥重要作用。LMP7 是构成免疫多功能蛋白酶体 20S 的活性单位, 参与非溶酶体蛋白水解途径, 可将内源性抗原降解为 5~15 个氨基酸的短肽, 具有糜蛋白酶样 (chymotrypsin-like) 活性。内源性抗原或变性蛋白泛素化打开空间结构后, 线性蛋白进入 LMP 调节的蛋白酶体中, 产生羧基端为碱性或疏水性氨基酸残基的短肽, 在热休克蛋白的作用下与抗原加工相关转运体 (transporter associated with antigen processing, TAP) 1 和 2 组成的异二聚体结合转运至内质网 (endoplasmic reticulum, ER), 在内质网中进行氨基端的修饰后与 MHC-I 类分子结合, 经高尔基体在细胞表面共同被 CD8⁺ T 淋巴细胞识别, 从而产生特异性的免疫应答, 在上

述过程中 LMP 发挥重要作用。研究表明^[4], 羧基末端为碱性及疏水性氨基酸残基短肽, 与 MHC-I 类分子结合力较强。无细胞因子作用时, LMP7 ($\beta 5i$) 在许多淋巴系来源的细胞高表达, 包括抗原提呈细胞 (antigen-presenting cells, APCs) 和 T 淋巴细胞, 此种表达称为组成型表达。此外, LMP7 ($\beta 5i$) 的表达还可在 IFN- γ 、TNF- α 及热休克蛋白诱导下上调, 其中 IFN- γ 是最强的诱导因子, 它通过与基因的 IFN 调节因子 1 相互作用而发挥调节作用。然而, Momburg 等^[5]发现缺失 LMP 基因的人类 T2 淋巴细胞中, 其抗原提呈功能未缺陷, 因此认为 LMP 基因并不是抗原提呈过程中的必需基因, 考虑可能存在于其他类蛋白水解酶。

2 LMP7 ($\beta 5i$) 的免疫功能与自身免疫性疾病

2.1 LMP7 ($\beta 5i$) 的免疫功能

LMP7 ($\beta 5i$) 具有 MHC-I 类分子提呈抗原及促进 Th 淋巴细胞分化的作用。内源性蛋白在胞质中泛素化后经 26S 蛋白酶体降解, 被水解成长度为 8~10 个氨基酸残基的短肽链。这些短肽链末端大多为碱性或疏水性氨基酸, 在 ER 中与 MHC-I 类分子的抗原结合沟槽结合, 随后转运至细胞膜表面, 被细胞毒性 CD8⁺ T 淋巴细胞识别, 从而激活 T 淋巴细胞调节的细胞免疫。研究表明, MHC-I 类分子所提呈的抗原来自于细胞内经蛋白酶体途径产生的多肽。IFN- γ 诱导可迅速提高 LMP2、LMP10 和 LMP7 等蛋白酶体亚单位的表达, LMP2、LMP10 和 LMP7 被优先用于组装成免疫蛋白酶体, 而免疫蛋白酶体比标准蛋白酶体的糜蛋白酶样活性更高。抑制免疫蛋白酶体, 一些具有免疫显性的抗原表位明显下调。蛋白酶体抑制剂如乳胞素等可阻断细胞的抗原提呈, 使得抗原肽生成减少^[6]。在淋巴细胞性脉络丛脑膜炎 (lymphocytic choriomeningitis virus, LCMV) 感染时, LMP7 ($\beta 5i$) 基因敲除小鼠 MHC 抗原表位比野生型减少 50%, 病毒感染载量和总的细胞毒性 T 淋巴细胞反应没有显著性差异^[7]。Kalim 等^[8]发现, LMP7 具有调控和抑制 Th 淋巴细胞分化的作用。敲除或抑制 LMP7 基因可抑制 Th17 淋巴细胞产生和促进调节性 T 淋巴细胞发育。同时 LMP7 抑制和阻断 Th17 细胞信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 磷酸化, 增强调节性 T 淋巴细胞中 Smad 的磷酸化。LMP7 抑制剂可减少 STAT1 磷酸化和 Th1 细胞发育。LMP7 缺乏的鸡卵清蛋白诱导或皮下注射所致的急性哮喘小鼠症状减轻, 同时支气管肺泡

灌注液中嗜酸性粒细胞水平降低,鸡卵清蛋白特异性 IgG 减少,而调节性和 Th1 淋巴细胞不受影响^[9]。

2.2 LMP7($\beta 5i$)与自身免疫性疾病

LMP7($\beta 5i$)基因只有一个多态位点的变化,即第2外显子编码产生的蛋白145位由 Lys 转变为谷氨酰胺。它不仅有种族、地域分布的差异性,也与众多的免疫相关性疾病有关。于亮等^[10]报道云南地区类风湿关节炎患者 LMP7 基因 rs17587 位点的 GG 基因型频率明显高于对照组。近年研究显示原发性干燥综合征患者唇腺组织内 LMP2、LMP10 和 LMP7 等的 mRNA 表达上调。李珍等^[11]通过免疫组织化学方法观察到原发性干燥综合征患者的唇腺中 LMP7 表达明显增强,提示免疫蛋白酶体与干燥综合征密切相关。综上所述,LMP7($\beta 5i$)在自身免疫性疾病的发病中有着重要作用。一些遗传性自身免疫性疾病的发生与 LMP7 基因的突变亦相关。研究表明,肌肉萎缩、小红细胞性贫血和脂膜炎诱导脂肪代谢障碍综合征患者的 LMP7 基因的 224 位点 C 突变为 T 后^[12],编码产生的蛋白的第 75 位 Thr 即变为蛋氨酸,可改变蛋白质的三级结构,从而导致其酶蛋白样活性降低,影响 MHC-I 类分子抗原提呈过程。非典型慢性中性粒细胞白血病、脂肪代谢障碍性皮肤病和高温综合征与 LMP7 基因突变也相关^[13]。

2.2.1 类风湿性关节炎 LMP7($\beta 5i$)在类风湿性关节炎中的作用已分别在胶原抗体诱导的关节炎(collagen antibody-induced arthritis, CAIA)和胶原诱导的关节炎(collagen-induced arthritis, CIA)2种小鼠模型中得到验证。在 CAIA 模型中,LMP7($\beta 5i$)特异性抑制剂 PR-957(又称 ONX0914)可阻止疾病的发生发展,且作用方式呈剂量依赖型;在 CIA 模型中,PR-957 同样也可延缓 II 型 CIA。抑制 LMP7($\beta 5i$)可减少循环中自身抗体及软骨降解产物,提取类风湿关节炎患者及正常人外周血单个核细胞进行体外培养,发现抑制 LMP7($\beta 5i$)后白细胞介素-23 合成及 TNF- α 的分泌明显减少,提示 LMP7($\beta 5i$)可同时通过调节 T 淋巴细胞及单核细胞活化及炎性因子分泌参与疾病的发生和发展^[14]。

2.2.2 炎性肠病 蛋白酶体抑制剂硼替佐米(bortezomib)通过抑制 LMP7($\beta 5i$)可抑制大鼠及小鼠^[15]的炎性肠病。组织检测结果表明 LMP7($\beta 5i$)-/-小鼠组织中的中性粒细胞、Th1、Th17 浸润明显减少,提示 LMP7($\beta 5i$)主要通过促进上述炎症细胞在组织的浸润、分化而介导组织损伤。

2.2.3 桥本氏甲状腺炎和弥漫性甲状腺肿伴甲状腺功能亢进症 桥本氏甲状腺炎和弥漫性甲状腺肿

伴甲状腺功能亢进症是2种甲状腺的自身免疫性疾病,前者是特异性 T 淋巴细胞识别自身抗原诱导的自身免疫性疾病,涉及 Th 及 Tc;而后者是异常表达的促甲状腺激素受体抗体诱导的自身免疫性疾病,涉及 Th 及 B 淋巴细胞。近来研究发现抑制 LMP7($\beta 5i$)可有效缓解疾病的发生发展,并证实小鼠腹腔注射 PR-957 可缓解甲状腺炎的发生并呈剂量依赖性,剂量为 2~25 mg/kg。但 PR-957 对抗甲状腺球蛋白自身抗体的剂量依赖却不显著,仅在 25 mg/kg 时有明显的抑制作用,稍低于 30 mg/kg 的致死剂量。25 mg/kg 剂量的 PR-957 可明显抑制小鼠甲状腺炎的评级,但对抗甲状腺球蛋白抗体却无作用,初步证实 25 mg/kg 的 PR-957 主要通过抑制蛋白酶体活性而起治疗作用。PR-957 对弥漫性甲状腺肿伴甲状腺功能亢进症的作用在小鼠模型中也被验证,结果表明无论采用何种方式给予 PR-957 以抑制 LMP7($\beta 5i$),均不影响疾病的发生发展^[16]。

2.2.4 系统性红斑狼疮 该病是一种自身免疫系统失调、伴 IFN- α 及多种自身抗体产生的复杂的自身免疫性疾病。在疾病发生过程中,蛋白酶体活性被抑制,导致核因子 κB (nuclear factor- κB , NF- κB) 信号通路不能活化,使 ER 聚集许多折叠异常的蛋白,导致诸多自身抗体产生而诱导系统性自身免疫反应。研究表明,对于狼疮高风险的小鼠使用 PR-957 可阻止疾病的发生,而对已患狼疮的小鼠则可阻止疾病的进展,缓解肾炎症状^[17]。进一步检测表明短期药物治疗后,脾脏及骨髓内浆细胞减少,血清中总 IgG 和抗双链 DNA IgG 的水平也有所下降。Ichikawa 等^[17]通过体内及体外实验证实,抑制 LMP7($\beta 5i$)后可阻断浆细胞样树突状细胞的 Toll 样受体活化,从而抑制 INF- α 的合成。所以,抑制免疫蛋白酶体活性主要通过抑制 IFN 活化及自身抗体产生来延缓系统性红斑狼疮的进展。

3 LMP7($\beta 5i$)与心脑血管疾病

3.1 病理性心肌肥厚

异丙肾上腺素诱导的小鼠心肌肥厚模型中 LMP7($\beta 5i$)表达增加,PR-957 可减弱异丙肾上腺素注射后心脏体积的增大,减轻异丙肾上腺素引起的小鼠左心室胶原沉积与纤维化。PR-957 可抑制 NF- κB 信号通路表达及下游 TNF- α 和 IL-1 β 表达,减轻组织的炎症反应,从而减轻病理性心肌肥厚^[18]。在醋酸脱氧皮质酮(desoxycorticosterone acetate, DOCA)诱导盐敏感型高血压小鼠心肌肥厚模型中,皮下植入 DOCA 药片组小鼠 LMP7($\beta 5i$)蛋

白水平、心肌肥厚指标(心脏重量/体质量、心室壁厚度、心肌细胞面积)及钙调神经磷酸酶蛋白水平相比对照组均明显增高,PR-957 抑制 LMP7($\beta 5i$)表达后,以上指标水平明显降低^[19]。

3.2 动脉粥样硬化并发症

脑卒中为常见脑血管动脉粥样硬化并发症,可导致神经功能障碍,严重者危及生命。动物实验证实,一过性阻断大脑中动脉后,同侧缺血脑皮质和纹状体内都可检测到 LMP2($\beta 1i$)和 LMP7($\beta 5i$)高表达,表达水平在动脉阻断 4 h 后开始升高,24 h 后进一步升高,72 h 后达峰,7 d 后开始下降。特异性敲除 LMP2($\beta 1i$)及 LMP7($\beta 5i$)基因,可分别导致半胱天冬氨酸酶及糜蛋白酶活性降低,脑梗死面积缩小^[20]。动脉粥样硬化斑块破裂可导致心脏等靶器官的急性缺血事件,为心血管疾病预防的重点。髓样细胞白血病-1(myeloid cell leukemia-1, Mcl-1)蛋白为抗凋亡蛋白,可由巨噬细胞 LMP7 基因表达诱导。敲除 LMP7 基因后可阻止死亡因子 Fas/IFN- γ 诱导的 Mcl-1 降解,但对 p-Bcl-2 和 p-Bcl-XL 却无作用,非特异性 siRNA 不可逆转该过程。抑制蛋白酶体活性后, Mcl-1、p-Bcl-2 和 p-Bcl-XL 的水平明显升高。上述结果提示免疫蛋白酶体可能为连接炎症与血管壁细胞凋亡的关键环节,促进粥样硬化斑块破裂而导致心肌梗死。特异性阻断免疫蛋白酶体表达有望为冠状动脉粥样硬化性心脏病的预防提供新手段。

4 LMP7($\beta 5i$)与肿瘤

肿瘤细胞与 LMP 基因缺失或下调正相关,原因为无法产生适合与 MHC-I 类分子结合的短肽,导致 MHC-I 类分子在肿瘤细胞表面的表达下调,降低肿瘤细胞对细胞毒性 T 淋巴细胞溶解的敏感性,从而逃避免疫监视。研究表明 LMP7($\beta 5i$)在子宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)和子宫颈癌组织中随着病变加重而表达水平降低,呈现递减趋势,并且与肿瘤分期和转移密切相关。此外 LMP7($\beta 5i$)基因缺失与肿瘤预后及浸润深度 > 15 mm 相关,具体机制尚未清楚^[21]。LMP7($\beta 5i$)不同亚型在蛋白酶体 20S 形成过程中的作用不同,非功能性 LMP7($\beta 5i$)E1 亚型的表达上调及 LMP7($\beta 5i$)E2 亚型表达下调,可导致蛋白酶体 20S 不能形成,从而使肿瘤特异性抗原不被有效产生,这也可能是一个肿瘤逃避免疫监视的新机制。同时研究还发现结肠癌、宫颈癌肿瘤细胞中均有 LMP7($\beta 5i$)E1 基因的转录,而正常的成纤维细胞、表皮细胞、黑色

素细胞中均未检测到 LMP7($\beta 5i$)E1,因此推测 LMP7($\beta 5i$)E1 亚型可能在肿瘤的发生中起重要的作用。

5 LMP7($\beta 5i$)与肥胖

肥胖可导致胰岛素抵抗,引起机体代谢障碍,导致血糖升高、血脂升高及血压异常等代谢综合征,增加心血管疾病的发病风险。研究显示, LMP7($\beta 5i$)缺陷可减少高脂饮食诱导的脂肪聚集进而防止肥胖,提高小鼠对肥胖引起的代谢综合征的抵抗力。同时 LMP7($\beta 5i$)缺陷可降低胰脂肪酶表达、增加粪便中脂质含量,抑制高脂饮食后血清甘油三酯水平的升高,减少脂质的吸收。

综上所述, LMP7($\beta 5i$)在诸多病理生理过程及疾病发生发展中发挥着重要作用,如自身免疫性疾病、肿瘤、心脑血管疾病、肥胖与代谢性疾病等,但 LMP7($\beta 5i$)是否参与血管疾病的发病有待进一步研究,以便为药物治疗提供理论依据,从而改善疾病预后。

【参考文献】

- [1] Driscoll J, Brown MG, Finley D, *et al.* MHC-linked LMP gene products specifically alter peptidase activities of the proteasome[J]. *Nature*, 1993, 365 (6443): 262 - 264. DOI: 10.1038/365262a0.
- [2] Sanchez G, Berrios D, Olmedo I, *et al.* Activation of chymotrypsin-like activity of the proteasome during ischemia induces myocardial dysfunction and death[J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0161068. DOI: 10.1371/journal.pone.0161068.
- [3] Kloetzel PM. Antigen processing by the proteasome[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, 2(3): 179 - 187. DOI: 10.1038/35056572.
- [4] McConnell SC, Hernandez KM, Weisel DJ, *et al.* Alternative haplotypes of antigen processing genes in zebrafish diverged early in vertebrate evolution[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(34): E5014 - E5023. DOI: 10.1073/pnas.1607602113.
- [5] Momburg F, Ortiz-Navarrete V, Needles J, *et al.* Proteasome subunits encoded by the major histocompatibility complex are not essential for antigen presentation[J]. *Nature*, 1992, 360(6400): 174 - 177. DOI: 10.1038/360174a0.
- [6] Basler M, Kirk CJ, Groettrup M. The immunoproteasome in antigen processing and other immunological functions[J]. *Curr Opin Immunol*, 2013, 25(1): 74 - 80. DOI: 10.1016/j.coi.2012.11.004.
- [7] Nussbaum AK, Rodriguez-Carreno MP, Benning N, *et al.* Immunoproteasome-deficient mice mount largely normal CD8⁺ T cell response to lymphocytic choriomeningitis virus infection and DNA vaccination[J]. *J Immunol*, 2005, 175 (2): 1153 - 1160.
- [8] Kalim KM, Basler M, Kirk CJ, *et al.* Immunoproteasome subunit

- LMP7 deficiency and inhibition suppresses Th1 and Th17 but enhances regulatory T cell differentiation[J]. J Immunol, 2012, 189(8): 4182–4193. DOI: 10.4049/jimmunol.1201183.
- [9] Volkov A, Hagner S, Loser S, *et al.* $\beta 5i$ subunit deficiency of the immunoproteasome leads to reduced Th2 response in OVA induced acute asthma[J]. PLoS One, 2013, 8(4): e60565. DOI: 10.1371/journal.pone.0060565.
- [10] 于亮, 李芹, 林俊, 等. 云南地区汉族人群 *PSMB8*、*PSMB9* 及 *TAP2* 基因多态性与类风湿关节炎的关联研究[J]. 中华医学遗传学杂志, 2013, 30(2): 222–226. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2013.02.023.
- Yu L, Li Q, Lin J, *et al.* Association between polymorphisms of *PSMB8*, *PSMB9* and *TAP2* genes with rheumatoid arthritis in ethnic Han Chinese from Yunnan[J]. Chin J Med Genet, 2013, 30(2): 222–226. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2013.02.023.
- [11] 李珍, 罗玉凤, 曹金伶, 等. 免疫蛋白酶体亚基在干燥综合征唇腺中的表达[J]. 中国医学科学院学报, 2011, 33(2): 146–150. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2011.02.010.
- Li Z, Luo YF, Cao JL, *et al.* Expression of proteasome immunosubunit in labial glands of patients with primary Sjögren's syndrome[J]. Acta Acad Med Sin, 2011, 33(2): 146–150. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2011.02.010.
- [12] McDermott A, Jacks J, Kessler M, *et al.* Proteasome-associated autoinflammatory syndromes: advances in pathogenesis, clinical presentations, diagnosis, and management[J]. Int J Dermatol, 2015, 54(2): 121–129. DOI: 10.1111/ijd.12695.
- [13] Torrelo A, Patel S, Colmenero I, *et al.* Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE) syndrome[J]. J Am Acad Dermatol, 2010, 62(3): 489–495. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.04.046.
- [14] Basler M, Mundt S, Muchamuel T, *et al.* Inhibition of the immunoproteasome ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. EMBO Mol Med, 2014, 6(2): 226–238. DOI: 10.1002/emmm.201303543.
- [15] Conner EM, Brand S, Davis JM, *et al.* Proteasome inhibition attenuates nitric oxide synthase expression, VCAM-1 transcription and the development of chronic colitis[J]. J Pharmacol Exp Ther, 1997, 282(3): 1615–1622.
- [16] Nagayama Y, Nakahara M, Shimamura M, *et al.* Prophylactic and therapeutic efficacies of a selective inhibitor of the immunoproteasome for Hashimoto's thyroiditis, but not for Graves' hyperthyroidism, in mice[J]. Clin Exp Immunol, 2012, 168(3): 268–273. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2012.04578.x.
- [17] Ichikawa HT, Coneley T, Muchamuel T, *et al.* Beneficial effect of novel proteasome inhibitors in murine lupus *via* dual inhibition of type 1 interferon and autoantibody-secreting cells[J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(2): 493–503. DOI: 10.1002/art.33333.
- [18] Zhang HM, Fu J, Hamilton R, *et al.* The mammalian target of rapamycin modulates the immunoproteasome system in the heart[J]. J Mol Cell Cardiol, 2015, 86: 158–167. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.07.027.
- [19] 刘立新, 鄢雯, 李囡, 等. 免疫蛋白酶体 $\beta 5i$ 亚基在 DOCA 盐敏感高血压性心肌肥厚中的作用及机制[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2015, 5: 1469–1471.
- Liu LX, Yan W, Li N, *et al.* The role and mechanism of $\beta 5i$ subunit of the immunoproteasome in DOCA salt sensitive hypertension myocardial hypertrophy[J]. Mol Cardiol Chin, 2015, 5: 1469–1471.
- [20] Chen X, Zhang X, Wang Y, *et al.* Inhibition of immunoproteasome reduces infarction volume and attenuates inflammatory reaction in a rat model of ischemic stroke[J]. Cell Death Dis, 2015, 6: e1626. DOI: 10.1038/cddis.2014.586.
- [21] Müller M, Agaimy A, Zenk J, *et al.* The prognostic impact of human leukocyte antigen (HLA) class I antigen abnormalities in salivary gland cancer. A clinicopathological study of 288 cases[J]. Histopathology, 2013, 62(6): 847–859. DOI: 10.1111/his.12086.

(编辑: 王彩霞)