

# 以白细胞介素 1 $\beta$ 为靶点治疗动脉粥样硬化研究进展

卢浩, 李梦豪, 习丹, 罗甜甜, 郭志刚

(南方医科大学南方医院心血管内科, 广东省广州市 510515)

[关键词] 动脉粥样硬化; 白细胞介素 1 $\beta$ ; 内皮细胞

[摘要] 近来的研究表明动脉粥样硬化本质上是一种血管的慢性炎症反应性疾病, 白细胞介素 1 $\beta$  在其发展过程中起到关键性调节作用。血管内各种因素导致的内皮细胞损伤可导致白细胞介素 1 $\beta$  的大量表达, 通过与白细胞介素 1 I 型受体结合并激活 NF- $\kappa$ B 信号通路, 诱导二级炎症调节物白细胞介素 6、肿瘤坏死因子  $\alpha$  等大量生成。动物实验及临床实验结果表明拮抗白细胞介素 1 $\beta$  信号通路有利于改善心肌重构, 降低动脉粥样硬化所致心血管事件发病风险, 以白细胞介素 1 $\beta$  为靶点治疗动脉粥样硬化具有良好的临床应用前景。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## Research Progress of Treatment of Atherosclerosis by Targeting Interleukin-1 $\beta$

LU Hao, LI Meng-Hao, XI Dan, LUO Tian-Tian, and GUO Zhi-Gang

(Department of Cardiovascular, The Nanfang Hospital, Guangzhou, Guangdong 510515, China)

[KEY WORDS] Atherosclerosis; Interleukin-1 $\beta$ ; Endothelial Cell

[ABSTRACT] Recent studies have shown that atherosclerosis is essentially a chronic vascular inflammatory disease, in which interleukin-1 $\beta$  plays a key regulatory role. Vascular endothelial cell damage caused by a variety of factors can lead to overexpression of interleukin-1 $\beta$ . By combination with interleukin-1 I receptor and activating NF- $\kappa$ B signaling pathway, interleukin-1 $\beta$  induces the synthesis of a large number of secondary inflammatory mediators, such as IL-6, TNF $\alpha$ . The results of animal experiment and clinical trials showed that antagonizing interleukin-1 $\beta$  signaling pathway was conducive to improving cardiac remodeling and reducing the risk of atherosclerotic cardiovascular events. The treatment of atherosclerosis targeting interleukin-1 $\beta$  has promising prospects for clinical application.

长期以来, 动脉粥样硬化主要被认为是血脂过高所导致的代谢性疾病, 但尽管临床上认识到了低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 是动脉粥样硬化的危险因素并且已应用了成熟的降低 LDLC 的他汀类药物治疗, 仍然有将近一半的心肌梗死以及卒中中事件发生在 LDLC 处于正常或低水平的表面上健康的男性或女性。另一方面, 目前几乎所有的降脂临床试验中, 应用他汀类药物降低的相关性心血管事件风险很大程度上与 LDLC 的基线水平呈独立关系。随着研究的深入, 越来越多证据表明动脉粥样硬化是一种血管

的慢性炎症反应性疾病<sup>[1-2]</sup>。实际上, 在动脉粥样硬化区域, 存在着种类繁多的免疫细胞、细胞因子、趋化因子等成分<sup>[3]</sup>, 炎症反应贯穿在动脉粥样硬化发生发展的整个过程中。动脉粥样硬化的炎症性学说认为, 炎症反应对动脉粥样硬化发生发展过程起着主要作用, 传统的危险因素高血压、高胆固醇血症、糖尿病、肥胖、吸烟等, 都是通过炎症反应而促进动脉粥样硬化的发展。白细胞介素 1 $\beta$  因其在多种慢性免疫炎症性疾病中发挥重要作用而在抗炎治疗动脉粥样硬化新型药物研究中被广泛地重视。

[收稿日期] 2014-06-16

[修回日期] 2015-01-26

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目 (81370380); 广东省产学研项目 (2012B091100155); 广东省自然科学基金 (S2013010014739)

[作者简介] 卢浩, 博士研究生, 研究方向为冠心病及血脂代谢, E-mail 为 luhao857931929@163.com。李梦豪, 博士研究生, 研究方向冠心病及血脂代谢, E-mail 为 xiaohao163@163.com。通讯作者郭志刚, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病及血脂代谢, E-mail 为 guozhigang126@126.com。

1 白细胞介素 1

1.1 白细胞介素 1 概述

白细胞介素 1 (interleukin-1, IL-1) 是主要由活化的单核-巨噬细胞产生的关键性促炎的细胞因子,能够诱导几百种下游的二级炎症因子的合成与表达,进而对炎症起促进及放大的效应。随着研究的深入,IL-1 被认为是动脉粥样硬化炎症反应中主要调节细胞因子。

IL-1 基因家族由 11 个不同的基因组成,分别编码 11 种蛋白(IL-1F1 至 IL-1F11) [4],其中 IL-1 型细胞因子主要指以下三种蛋白质:IL-1 $\alpha$  (IL-1F1)、IL-1 $\beta$  (IL-1F2) 和 IL-1 受体拮抗物(interleukin-1 receptor antagonist, IL-1Ra)。IL-1 $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  通过与 IL-1 I 型受体(interleukin-1 type I receptor, IL-1RI) 结合而发挥促炎效应,IL-1Ra 则是竞争性与 IL-1 I 型受体结合,以拮抗 IL-1 $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的作用[5]。IL-1 型细胞因子是固有免疫和特异性免疫反应的主要调节物[6],IL-1 $\beta$  与 IL-1Ra 的平衡关系在许多人类免疫炎症性疾病发病中发挥重要作用。多个临床试验的观察表明 IL-1 $\beta$  与 IL-1Ra 的平衡改变导致许多炎症性疾病的发生[7-8]。研究发现基因上单个氨基酸的突变有可能会 导致 IL-1 $\beta$  的表达和分泌增加,并导致多种自身免疫性疾病包括 Cryopyrin 蛋白相关周期性综合征(cryopyrin-associated periodic syndrome)、穆-韦二氏综合征(Muckle-Wells syndrome)。另外一些极少量的突变会导致 IL-1Ra 的表达减少或缺乏,导致一些系统性炎症疾病,如无菌性骨髓炎、婴儿脓疱病[9],也会影响一系列慢性炎症性疾病的发展,包括 2 型糖尿病、银屑病、痛风症、类风湿性关节炎、炎症性肠病等等。

1.2 白细胞介素 1 $\beta$  的合成与表达

IL-1 $\beta$  是血液中循环 IL-1 主要形式,其首先是以前体 proIL-1 $\beta$  的形式合成,后者在一个高度特异的大分子结构炎性体(inflammasome)中由半胱天冬酶 1 (caspase-1) 诱导水解而激活[4, 10, 11],激活的 IL-1 $\beta$  可以通过自分泌、旁分泌和内分泌三种方式起效。而 IL-1 $\alpha$  更多的是以膜结合的形式存在,或者在细胞死亡时释放入胞浆中,在细胞局部起效,很少参与系统的炎症反应。

激活的 IL-1 $\beta$  的合成与分泌主要依赖于炎性体中的 caspase-1,细胞损伤死亡后的碎片以及其他的物质代谢性异常可导致炎性体的炎性体结构的改变与 caspase-1 的激活[10]。另外,在粥样斑块区域,血流剪切力所造成的内皮细胞损伤碎片、单核巨噬

细胞吞噬氧化修饰低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 的毒性、细菌感染等等,也都是导致炎性体与 caspase-1 激活的因素[12-14]。最近一些研究发现,胆固醇结晶也会作用于炎性体,导致其激活[12-13],这一发现更进一步表明胆固醇等脂质堆积与炎症的密切关系,血脂的升高导致炎性体激活,IL-1 $\beta$  大量产生。关启刚等[15] 在模型组小型猪冠状动脉左前降支和回旋支近端包裹吸附含 IL-1 $\beta$  2.5  $\mu$ g 琼脂糖微粒悬液的纸巾,而对照组包裹含生理盐水的纸巾,2 周后通过冠脉造影发现模型组包裹 IL-1 $\beta$  的血管段发生明显管腔狭窄,光镜下可见血管段内膜增殖和大量炎性细胞浸润。逆转录聚合酶链反应提示模型组 Rho 激酶、单核细胞趋化蛋白 1、细胞间黏附分子 1 和血管细胞间黏附分子-1 mRNA 表达强度明显高于对照组。由此可见,活性 IL-1 $\beta$  通过自分泌、旁分泌的形式,诱导更多 IL-1 $\beta$  以及下游促炎细胞因子生成,从而更多炎性细胞被募集,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP) 活性增加,炎症反应显著增强,并最终导致细胞凋亡以及粥样斑块稳定性下降、破裂。

1.3 白细胞介素 1 $\beta$  信号转导机制:通过核转录因子信号通路

激活的 IL-1 $\beta$  通过自分泌、旁分泌或内分泌途径,首先与细胞膜上 IL-1RI 的胞外结构域结合,使后者发生构象改变,促进其对配体蛋白 IL-1RAcP (interleukin-1 receptor accessory protein) 的募集。IL-1RAcP 蛋白与 IL-1 $\beta$ 、IL-1RI 结合形成异质二聚体,其后通过原 IL-1RI 胞内结构域(toll-interleukin 1 receptor, TIR),对胞内的 MyD88 蛋白与 IL-1 受体相关性激酶 4 (interleukin-1 receptor-associated kinase 4, IRAK4) 进行募集,并使其磷酸化。磷酸化的 MyD88、IRAK4 蛋白随后使下游 IRAK1 和 IRAK2 蛋白发生磷酸化,激活并募集肿瘤坏死因子受体相关因子 6(tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6)至 IL-1 受体复合物。其后 TRAF6 通过活化 TAB1、TAK1 激酶(transforming growth factor activated kinase 1) 激活 NF- $\kappa$ B 诱导激酶(NF- $\kappa$ B induced kinase, NIK), NIK 进一步向下激活 IKK (inhibitory kappa B kinase) 蛋白复合物 IKK $\alpha$ /IKK $\beta$ , 激活的 IKK $\alpha$ /IKK $\beta$  使 NF- $\kappa$ B 抑制蛋白(Inhibitor of NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B) 磷酸化降解,从而释放 NF- $\kappa$ B 核因子迁移至细胞核内,与 IL-1 相关应答基因(如 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 、MCP-1 等)的保守 DNA 模板结合,并启动后者的转录、表达[4, 16]。综上所述,IL-1 $\beta$  主要通过与 IL-1RI 结合,活化一系列激酶,启动 NF- $\kappa$ B 信号通

路,促进 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 、MCP-1 等二级炎性调节物的转录与表达(图 1)。

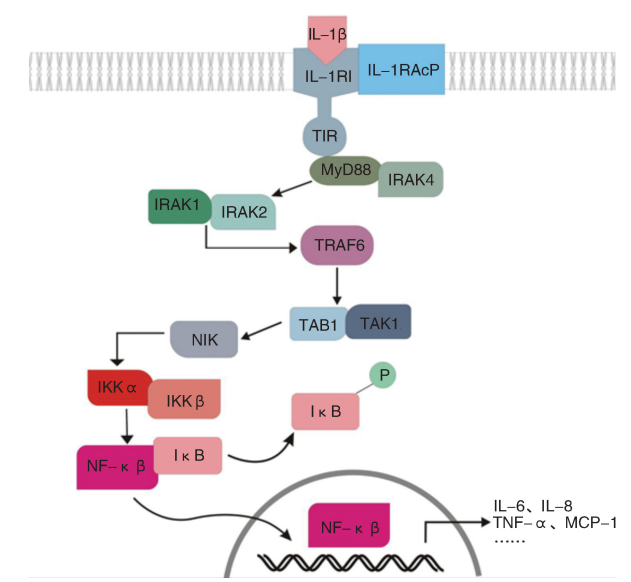


图 1. IL-1 $\beta$  的信号转导机制 IL-1 $\beta$  为白细胞介素 1 $\beta$ ; IL-1RI 为白细胞介素 1 I 型受体; IL-1RAcP 为 IL-1 受体配体蛋白;TIR 为 IL-1 Toll 样受体结构域;MyD88 为髓样分化因子 88;IRAK 为 IL-1 受体相关性激酶;TRAF6 为肿瘤坏死因子受体相关因子 6;TAB1/TAK1 为衔接蛋白;NIK 为 NF- $\kappa$ B 诱导激酶;IKK $\alpha$ /IKK $\beta$  为 I $\kappa$ B 激酶复合物;NF- $\kappa$ B 为核因子 B 蛋白。

Figure 1. The mechanism of signal transduction of IL-1 $\beta$

## 2 动物实验进展

IL-1 $\beta$  在分子水平上的作用机制研究日趋完善,而动物水平上的实验结果则展现了 IL-1 $\beta$  用于治疗动脉粥样硬化的良好前景。大量的动物实验结果一致地显示,IL-1 $\beta$  与 IL-1Ra 比例的失衡可能是导致动脉粥样硬化发生发展的重要因素。Merhi-Soussi 等<sup>[17]</sup>通过实验发现,过量表达分泌 IL-1Ra 的 IL-1Ra<sup>+/+</sup> apoE<sup>-/-</sup> 转基因小鼠,在喂养高胆固醇食物 10 周后,其平均动脉粥样硬化区域比对照组 apoE<sup>-/-</sup> 小鼠降低 47%;而经过 7 周同样条件的喂养,IL-1Ra<sup>-/-</sup> apoE<sup>-/-</sup> 小鼠展现出了强烈的大动脉的血管炎症反应,血管壁结构遭到较大破坏。

Janet 等的研究发现,与 IL-1RI<sup>+/+</sup> 对照组小鼠对比,人为敲除 IL-1 I 型受体基因的 IL-1RI<sup>-/-</sup> 组小鼠颈动脉内膜损伤后增生显著降低( $P < 0.01$ )。另一方面,IL-1RI<sup>+/+</sup> 组小鼠接受皮下注射 IL-1 受体拮抗剂(IL-1Ra)后,内膜增生程度比安慰剂组也有显著降低( $P < 0.05$ )。IL-1 $\beta$  基因敲除小鼠(IL-

1 $\beta$ <sup>-/-</sup>)同样表现出内膜增生下降( $P < 0.05$ ),而 IL-1 $\alpha$  基因敲除小鼠(IL-1 $\alpha$ <sup>-/-</sup>)内膜增生与对照组没有显著的区别,这表明 IL-1 $\alpha$  在动脉粥样硬化炎症反应中所发挥的作用较小。对 IL-1Ra 蛋白免疫染色分析发现,IL-1Ra 蛋白在 IL-1RI<sup>+/+</sup> 组小鼠的内皮细胞以及炎症细胞中确有表达,而在 IL-1<sup>-/-</sup> 组小鼠中则缺乏<sup>[17-18]</sup>。上述结果提示 IL-1 受体拮抗物(IL-1Ra)在动脉内皮损伤后抑制炎性增生反应中起到重要作用。

Kikuo 等通过小鼠杂交纯化,培育出 IL-1Ra<sup>+/+</sup> apoE<sup>-/-</sup> 小鼠,其部分拥有 IL-1Ra 的等位基因,IL-1Ra 血浆水平大约为 IL-1Ra<sup>+/+</sup> apoE<sup>-/-</sup> 小鼠的一半。IL-1Ra<sup>+/+</sup> apoE<sup>-/-</sup> 小鼠经过 32 周的正常食物喂养,发现其动脉粥样硬化损伤区域比相同条件喂养的 IL-1Ra<sup>+/+</sup> apoE<sup>-/-</sup> 小鼠明显增大<sup>[19]</sup>。另一方面,Kirii 等<sup>[20]</sup>则通过实验发现,IL-1 $\beta$ <sup>-/-</sup> apoE<sup>-/-</sup> 小鼠在喂养 12 和 24 周时其动脉粥样硬化区域比 IL-1 $\beta$ <sup>+/+</sup> apoE<sup>-/-</sup> 小鼠降低大约 30%,其血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)的 mRNA 水平以及单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)水平也显著降低,表明 IL-1 $\beta$  水平降低能部分程度抑制动脉粥样硬化的发展。上述一系列的动物实验表明,IL-1 信号通路中 IL-1 $\beta$  与 IL-1Ra 比例的失衡是导致血管壁炎症反应增强的重要因素,IL-1 $\beta$  与 IL-1Ra 比例增加,则动脉粥样硬化发展、恶化;比例降低,动脉内皮得到一定程度的保护,动脉粥样硬化进展受到抑制。

## 3 临床试验进展

### 3.1 基于 IL-1 $\beta$ 基因多态性的研究

Tsimikas 以及他同事所进行的一项试验<sup>[21]</sup>,目的在于评估氧化磷脂(oxidized phospholipids, Ox-PLs)与脂蛋白 a[Lp(a)]调控下 IL-1 基因型在冠状动脉疾病、冠状动脉狭窄(管腔  $> 50\%$ )以及心血管事件的作用。试验对 499 名即将行冠状动脉造影术病人进行 IL-1 基因型、脂蛋白 B-100 上的 OxPL 以及 Lp(a)的水平测定。IL-1 $\beta$  基因有两个基因座(IL1B[+3954], rs1143634, C  $>$  T; 和 IL1B[-511], rs16944, C  $>$  T)),试验定义了 IL-1(+)的群组,包括 IL-1 $\beta$  两个基因座单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)的其中 4 种组合,其将导致 IL-1 $\beta$  的过度表达;IL(-)群组则为其他的不会导致 IL-1 $\beta$  过度表达的 SNP 组合。试验结果发



现,在 IL-1(+)病人中,OxPL 水平最高的四分之一病人与最低的四分之一相比明显发生冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)风险更大(OR = 2.84;P=0.001),并且在 60 岁以下人群中更为显著(OR =7.03;P<0.001)。在 IL-1(-)病人中,Ox-PL 水平与 CAD 没有联系。分析 Lp(a)的结果同上述相类似,IL-1(+)病人 Lp(a)水平越高,发生 CAD 风险更大,而且在 60 岁以下人群更为显著(OR = 9.0;P=0.019)。另一个方面,IL-1(+)并且 OxPL 水平在人群中位数之上的病人行临床介入导管支架治疗平均年龄比其他人群早 3.9 年(P=0.002),并且无症状生存期更短(P=0.006)。

Tsimikas 的试验表明了 IL-1(+)人群在高水平 OxPL 或 Lp(a)影响下,发生 CAD 风险更大,而 IL-1(-)人群对不同水平 OxPL 或 Lp(a)的影响,其 CAD 发病风险无明显差异,说明 IL-1 基因型与血脂代谢相互关联,并影响动脉粥样硬化的发生发展。另有实验发现用脐静脉内皮细胞与 IL-1 孵育则会导致 LDL 受体(LOX-1)的表达增加,并从血浆中摄取并降解更多的 LDL。而用脐静脉内皮细胞与 ox-LDL 孵育则增加了内皮细胞上黏附分子 VCAM-1 的表达<sup>[22]</sup>。这些实验都从一定程度上描画了 Tsimikas 试验结果的分子学框架。IL-1(+)人群体内常过度表达 IL-1β,导致内皮细胞上 LDL 受体表达上升,而 OxPL 或者 Lp(a)水平升高,则促进了脂质与受体结合,脂质更多地进入血管内皮,从而粥样斑块形成并发展。

3.2 基于应用阿那白滞素特异性拮抗 IL-1β 的研究

近年来可用于临床的特异性 IL-1β 拮抗剂的出现,给治疗动脉粥样硬化疾病指出了新的研究方向。IL-1β 拮抗剂与传统的抗炎药物相比,具有明显的靶向性,由此其所带来的副作用较小,例如糖皮质激素及非甾体类抗炎药会导致水钠潴留、高血压、代谢性异常,从而恶化心肌重构进程,甚至导致心力衰竭、心肌梗死。IL-1β 拮抗剂则是选择性拮抗 IL-1β,并不产生上述不良副作用,IL-1β 拮抗也没有直接影响血流动力参数、心脏功能、血小板功能、凝血功能的报告<sup>[23-24]</sup>。阿那白滞素(anakinra)是人源 IL-1Ra 的重组体,在很长的一段时间内是唯一临床可用的 IL-1β 拮抗剂,它能与 IL-1β 竞争性结合 IL-1 型受体,从而阻断 IL-1β 起效,半衰期为 4~6 小时。

Ikonomidis 和他的同事对类风湿性关节炎病人

进行了一项应用 anakinra 的前瞻性临床研究<sup>[25]</sup>。他们把 80 名类风湿性关节炎的病人分为两组,一组为合并有冠状动脉疾病(CAD)的病人,共 60 人,称冠状动脉组,另外一组为没有合并 CAD 的病人,共 20 人,称对照组。冠状动脉组和对照组分别在常规治疗 48 小时后注射 anakinra 和安慰剂。测量指标为基线及注射 3 小时后的流量介导的肱动脉扩张度(flow mediated dialation of brachial artery, FMD)、冠状动脉血流储备(coronary flow reserve, CFR)、射血分数、冠状动脉的顺应性、收缩期整体纵向应变(LongS), IL-1β、硝基酪氨酸(nitrotyrosine, NT)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、蛋白羰基(protein carbonyl)等的水平。结果发现冠状动脉组的 FMD、CFR、冠状动脉顺应性、LongS、射血分数、蛋白羰基等均有较明显改善,而对照组则与基线值无差异。实验表明应用 anakinra 不仅对类风湿性关节炎具有治疗作用,同时也使该群病人的心脏左室功能、内皮细胞功能以及冠状动脉血流储备得到改善。

一项名为 VCU-ART 的前瞻性研究入组 10 名 ST 段抬高性心肌梗死的病人,随机 1:1 分入 anakinra 治疗组和安慰剂组,治疗组每天使用 anakinra 100 mg,连续 14 天。其前期动物实验研究表明心肌坏死会启动心脏一系列炎症反应,包括炎症体(inflammasome)的激活和大量 IL-1β 的生成。抑制炎症体的激活,或者阻断 IL-1β 的信号通路,使得小鼠心肌重构得到改善,但并不会使受损的梗死区域恢复<sup>[26]</sup>。根据这一动物实验结果,VCU-ART 实验研究结局指标设定为治疗组和安慰剂组 3 个月间断测定的左心室收缩期末容量指数(left ventricular end-systolic volume index, LVESVI),研究使用磁共振测定 LVESVI,用于代表心肌重构的参数<sup>[27]</sup>,同时测量基线及干预后的 CRP 值。研究中两组均无恶性不良事件发生。研究结论为安慰剂组 LVESVi 改变率的中位数为 +3 mL/m<sup>2</sup>,而治疗组的为 -2mL/m<sup>2</sup>,两者有显著统计学差异,治疗组 LVESVi 降低,表明其心肌收缩功能得到增强,心肌重构改善。但实验中发现应用 anakinra 没有能降低 CRP 平均水平,也没有能对梗死面积产生任何影响。虽然 VCU-ART 研究得出应用 anakinra 能有效改善 LVESVi 的结论,但是由于研究只纳入 10 名对象病人,仍需要大样本的后期研究的支持,对此的 VCU-ART2 实验正在进行中。

另外一项名为 MRC-ILA-HEART 实验随机把 186 名 48 小时内发生非 ST 段抬高型急性心肌梗死的病人分入 anakinra 治疗组以及安慰剂组。治疗组

每天使用 anakinra 100 mg, 连续 14 天(同 VCU-ART 实验)。该实验主要结局指标是开始 7 天的 CRP 变化曲线下的面积大小。实验结论是 anakinra 治疗组与安慰剂组 CRP 水平没有明显的统计学差异, anakinra 对心急梗死面积也无明显影响(以肌钙蛋白变化曲线下面积代替)。实验过程没有报告 anakinra 治疗的重大的不良副作用<sup>[28]</sup>。MRC-ILA-HEART 实验与 VCU-ART 实验一样, 应用 anakinra 没有能降低 CRP 水平, 但是这并不能确定 anakinra 有无抑制炎症反应作用, 因为两者都是仅针对新发急性心肌梗死病人, 并且存在治疗剂量及疗程长短是否足够等问题。

### 3.3 基于应用 Canakinumab 拮抗 IL-1 $\beta$ 的大型二级临床实验: The CANTOS

Canakinumab 是重组抗人类 IL-1 $\beta$  单克隆抗体, 其半衰期为 26 天, 比 anakinra 作用时间长。Canakinumab 适用于 IL-1 $\beta$  所致的炎症性疾病, 如类风湿关节炎、2 型糖尿病、穆-韦二氏综合征 (Muckle-Wells syndrome) 等等。应用 Canakinumab 后可产生快速、持续的抗炎作用, IL-6、CRP 等炎症标志物水平显著性下降。

一项名为 CANTOS (the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study) 的大型二级预防三期临床试验正在进行中<sup>[1, 5]</sup>。其二期临床试验结果表明, Canakinumab 能显著降低高心血管事件风险病人的 CRP、IL-6 水平, 而对 LDLC、HDLc 或者非 HDL 胆固醇水平无明显影响<sup>[29-30]</sup>。本次 CANTOS 试验在 2011 年 4 月开始, 预计在 2017 年 4 月结束, 将对 Canakinumab 进行更进一步研究, 一级目标是观察对高危的心血管疾病病人长期应用 Canakinumab 是否能降低心血管事件风险。二级目标为评价长期使用 Canakinumab 治疗心肌梗死后病人安全性及有效性, 观察指标为总死亡率和其它心血管事件, 包括需要住院的不稳定心绞痛发作等。试验准备纳入 17 200 名病人, 标准为发生过急性心肌梗死的时间大于 30 天, 并且 CRP 水平 > 2 mg/L, 不管有无应用标准二级预防策略, 包括应用他汀类及其它降脂药物、抗高血压药物、 $\beta$  受体阻滞剂、抗血小板药物等。试验将病人按 1.5:1:1:1 的比例分入安慰剂组、Canakinumab 50 mg、150 mg、300 mg 组, 每三个月皮下注射一次, 预计跟踪随访 4 年以上。实验的结局指标为非致命的心肌梗死、非致命脑卒中或者心血管死亡以及其它心血管不良事件。CANTOS 试验是第一个验证动脉粥样硬化炎症性学说的随机对照实验, 将有助于我们理解 IL-1 $\beta$  系统

的平衡如何影响动脉粥样硬化性疾病的进展, 以及长期应用 IL-1 $\beta$  拮抗剂的有效性和安全性信息。如果 CANTOS 试验最终成功, 不仅证实了动脉粥样硬化性疾病的炎症性学说, 而且将带来一种全新的基于细胞因子为靶点治疗动脉粥样硬化的策略。

## 4 总结与展望

随着研究的深入, 动脉粥样硬化所导致的心血管疾病逐渐从以血脂为中心转移至以炎症为中心, 尽管炎症性学说还没有最终被证实, 但是不可否认各种炎症细胞、趋化因子、细胞因子在其发生发展中起了极大的作用。IL-1 是动脉粥样硬化炎症反应中起主要调节作用的细胞因子, 其基因编码 IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  以及 IL-1Ra 三种蛋白质, 其中 IL-1 $\beta$  起主要的促炎作用, IL-1Ra 则是内源性 IL-1 受体竞争性拮抗剂, IL-1 $\beta$  与 IL-1Ra 平衡影响着一系列炎症性疾病的发生发展过程。IL-1 $\beta$  拮抗剂是一种针对关键促炎细胞因子 IL-1 $\beta$  的完全靶向的抗炎药物。动物实验证实拮抗 IL-1 $\beta$  信号通路能有效抑制动脉粥样硬化。初步的针对急性心肌梗死、缺血性脑卒中以及心力衰竭病人的临床试验结果表明, 以 IL-1 $\beta$  为靶点治疗动脉粥样硬化具有良好的应用前景。但是 IL-1 $\beta$  拮抗剂治疗心血管疾病仍在临床试验研究阶段, 离真正能应用于临床还有很漫长的过程。

### [参考文献]

- [1] Ridker PM, Lüscher TF. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease[J]. Eur Heart J, 2014, 35(27): 1 782-791.
- [2] Xu H, Shi D, Chen K. Atherosclerosis: an integrative East-west medicine perspective[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012, 2012: 148 413.
- [3] Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis[J]. Nature, 2011, 473(7 347): 317-325.
- [4] Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases[J]. Blood, 2011, 117(14): 3 720-732.
- [5] Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-1 $\beta$  inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS)[J]. Am Heart J, 2011, 162(4): 597-605.
- [6] Lukens JR, Kanneganti TD. Beyond canonical inflammasomes: emerging pathways in IL-1-mediated autoinflammation

- tory disease [J]. *Semin Immunopathol*, 2014, 36 (5): 595-609.
- [7] Arend WP. The balance between IL-1 and IL-1Ra in disease[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2002, 13 (4-5): 323-340.
  - [8] Dinarello CA. Interleukin-1beta and the autoinflammatory diseases[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(23): 2 467-470.
  - [9] Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ, et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(23): 2 426-437.
  - [10] Stutz A, Golenbock DT, Latz E. Inflammasomes: too big to miss[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(12): 3 502-511.
  - [11] Spears LD, Razani B, Semenkovich CF. Interleukins and atherosclerosis: a dysfunctional family grows [J]. *Cell Metab*, 2013, 18(5): 614-616.
  - [12] Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals [J]. *Nature*, 2010, 464 (7 293): 1 357-361.
  - [13] Rajamaki K, Lappalainen J, Oorni K, et al. Cholesterol crystals activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages; a novel link between cholesterol metabolism and inflammation[J]. *PLoS One*, 2010, 5(7): e11 765.
  - [14] Chamberlain J, Francis S, Brookes Z, et al. Interleukin-1 regulates multiple atherogenic mechanisms in response to fat feeding[J]. *PLoS One*, 2009, 4(4): e5 073.
  - [15] 关启刚, 曾定尹, 程颖, 等. 白介素-1 $\beta$  外膜介导小型猪冠状动脉粥样硬化病变的研究[J]. *天津医药*, 2009, (03): 199-201 +43.
  - [16] Weber A, Wasiliew P, Kracht M. Interleukin-1 (IL-1) pathway[J]. *Sci Signal*, 2010, 3(105): cm1.
  - [17] Merhi-Soussi F, Kwak BR, Magne D, et al. Interleukin-1 plays a major role in vascular inflammation and atherosclerosis in male apolipoprotein E-knockout mice[J]. *Cardiovasc Res*, 2005, 66(3): 583-593.
  - [18] Chamberlain J, Evans D, King A, et al. Interleukin-1beta and signaling of interleukin-1 in vascular wall and circulating cells modulates the extent of neointima formation in mice [J]. *Am J Pathol*, 2006, 168 (4): 1 396-403.
  - [19] Isoda K, Sawada S, Ishigami N, et al. Lack of interleukin-1 receptor antagonist modulates plaque composition in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(6): 1 068-073.
  - [20] Kirii H, Niwa T, Yamada Y, et al. Lack of interleukin-1beta decreases the severity of atherosclerosis in ApoE-deficient mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(4): 656-660.
  - [21] Tsimikas S, Duff GW, Berger PB, et al. Pro-inflammatory interleukin-1 genotypes potentiate the risk of coronary artery disease and cardiovascular events mediated by oxidized phospholipids and lipoprotein(a) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(17): 1 724-734.
  - [22] Zhu Y, Liao HL, Lin JH, Verna L, Stemerman MB. Low-density lipoprotein augments interleukin-1-induced vascular adhesion molecule expression in human endothelial cells[J]. *Atherosclerosis*, 1999, 144(2): 357-365.
  - [23] Furst DE. Anakinra: review of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Clin Ther*, 2004, 26(12): 1 960-975.
  - [24] Ikonomidis I, Lekakis JP, Nikolaou M, et al. Inhibition of interleukin-1 by anakinra improves vascular and left ventricular function in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Circulation*, 2008, 117(20): 2 662-669.
  - [25] Ikonomidis I, Tzortzis S, Andreadou I, et al. Increased benefit of interleukin-1 inhibition on vascular function, myocardial deformation, and twisting in patients with coronary artery disease and coexisting rheumatoid arthritis [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(4): 619-628.
  - [26] Mezzaroma E, Toldo S, Farkas D, et al. The inflammasome promotes adverse cardiac remodeling following acute myocardial infarction in the mouse[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(49): 19 725-730.
  - [27] Abbate A, Kontos MC, Grizzard JD, et al. Interleukin-1 blockade with anakinra to prevent adverse cardiac remodeling after acute myocardial infarction (Virginia Commonwealth University Anakinra Remodeling Trial [VCU-ART] Pilot study) [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105(10): 1 371-377.
  - [28] Morton AC, Rothman AM, Greenwood JP, et al. The effect of interleukin-1 receptor antagonist therapy on markers of inflammation in non-ST elevation acute coronary syndromes: the MRC-ILA Heart Study[J]. *Eur Heart J*, 2014[Epub ahead of print].
  - [29] Ridker PM, Howard CP, Walter V, et al. Effects of interleukin-1beta inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial [J]. *Circulation*, 2012, 126(23): 2 739-748.
  - [30] Hensen J, Howard CP, Walter V, Thuren T. Impact of interleukin-1beta antibody (canakinumab) on glycaemic indicators in patients with type 2 diabetes mellitus: results of secondary endpoints from a randomized, placebo-controlled trial [J]. *Diabetes Metab*, 2013, 39 (6): 524-531.