

- able defibrillator devices[J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(3):395-402.
- [14] Zile MR, O'Meara E, Claggett B, et al. Effects of sacubitril/valsartan on biomarkers of extracellular matrix regulation in patients with HFrEF[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(7):795-806.
- [15] Pfau D, Thom SL, Zhang J, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor attenuates myocardial remodeling and improves infarct perfusion in experimental heart failure[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):5791.
- [16] de Vecchis R, Ariano C, di Biase G, et al. Sacubitril/valsartan for heart failure with reduced left ventricular ejection fraction: a retrospective cohort study[J]. *Herz*, 2019, 44(5):425-432.
- [17] Desai AS, Vardeny O, Claggett B, et al. Reduced risk of hyperkalemia during treatment of heart failure with mineralocorticoid receptor antagonists by use of sacubitril/valsartan compared with enalapril: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(1):79-85.
- [18] Troncone L, Luciani M, Coggins M, et al. Aβ amyloid pathology affects the hearts of patients with Alzheimer's disease: mind the heart[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(22):2395-2407.
- [19] Fournier A, Messerli FH, Achard JM, et al. Cerebroprotection mediated by angiotensin II: a hypothesis supported by recent randomized clinical trials[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(8):1343-1347.
- [20] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(13):1476-1488.
- [21] King JB, Shah RU, Bress AP, et al. Cost-effectiveness of sacubitril-valsartan combination therapy compared with enalapril for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction[J]. *JACC Heart Fail*, 2016, 4(5):392-402.
- [22] Seferovic JP, Claggett B, Seidemann SB, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(5):333-340.
- [23] Davidson EP, Coppey LJ, Shevalye H, et al. Vascular and neural complications in type 2 diabetic rats: improvement by sacubitril/valsartan greater than valsartan alone[J]. *Diabetes*, 2018, 67(8):1616-1626.
- [24] Vaziri ND. Oxidative stress in uremia: nature, mechanisms, and potential consequences[J]. *Semin Nephrol*, 2004, 24(5):469-473.
- [25] Jing W, Vaziri ND, Nunes A, et al. LCZ696 (Sacubitril/valsartan) ameliorates oxidative stress, inflammation, fibrosis and improves renal function beyond angiotensin receptor blockade in CKD[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(12):5473-5484.
- [26] UK HARP-III Collaborative Group. Randomized multicentre pilot study of sacubitril/valsartan versus irbesartan in patients with chronic kidney disease: United Kingdom Heart and Renal Protection (HARP)-III-rationale, trial design and baseline data[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(12):2043-2051.

收稿日期:2019-04-21

## 白介素-1β 在冠心病中的研究进展

顾佳仪<sup>1,2</sup> 刘正霞<sup>2</sup> 鲁翔<sup>1,2</sup>

(1. 南京医科大学, 江苏 南京 211166; 2. 南京医科大学第二附属医院老年医学实验室, 江苏 南京 210011)

**【摘要】** 冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)是导致全世界人群发病和死亡的主要原因。炎症通路的激活和失调参与了冠心病从最初斑块的发生、发展到最终斑块破裂的不同阶段。白介素-1β 是一个经典的炎症细胞因子,大量的研究表明白介素-1β 参与冠心病的发病机制。现就白介素-1β 与冠心病的研究进展进行综述。

**【关键词】** 冠心病;炎症;预后;白介素-1β

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.02.006

## Interleukin-1β in Coronary Heart Disease

GU Jiayi<sup>1,2</sup>, LIU Zhengxia<sup>2</sup>, LU Xiang<sup>1,2</sup>(1. *Nanjing Medical University, Nanjing 211166, Jiangsu, China*; 2. *Laboratory of Geriatrics, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, Jiangsu, China*)

**【Abstract】** Coronary heart disease is the main cause of morbidity and mortality in people all over the world. The activation and imbalance of inflammatory pathway are involved in different stages of coronary heart disease from the occurrence to the final rupture of the plaque. Interleukin-1β is a classical inflammatory cytokine. A large number of studies have shown that interleukin-1β is involved in the pathogenesis of coronary heart disease. This paper reviews the research progress of interleukin-1β and coronary heart disease.

**【Key words】** Coronary heart disease; Inflammatory; Prognosis; Interleukin-1β

基金项目:国家自然科学基金(81300999,81470501,81770440)

通讯作者:鲁翔, E-mail: luxiang66@njmu.edu.cn

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)是一种复杂的疾病,是导致全世界人群发病和死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。冠心病是一种慢性炎症性疾病,许多炎症因子与冠心病的发生发展显著相关,并被证明是冠心病发生发展的独立危险因素<sup>[2-3]</sup>。白介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 是一个经典的炎症细胞因子,已经有大量的研究表明 IL-1 $\beta$ 参与冠心病的发病机制。本文简要概括了 IL-1 $\beta$ 与冠心病的研究进展,为冠心病的早期诊断和治疗提供参考依据。

## 1 IL-1 $\beta$ 的简介

IL-1 家族是炎症反应的重要介质,由两种激动剂(IL-1 $\alpha$ 和 IL-1 $\beta$ )和一种拮抗剂:IL-1 受体拮抗剂(IL-1 receptor antagonist, IL-1RA)组成,他们的受体分别是 IL-1 受体 I 型(IL-1R1)和 IL-1 受体 II 型(IL-1R2)。IL-1R1 是 IL-1 家族的功能受体,负责信号转导,而 IL-1R2 不具有胞质结构,与配体结合后,不转导信号<sup>[4]</sup>。

IL-1 $\alpha$ 与 IL-1R1 的结合能够促进炎症的发生,但 IL-1 $\alpha$ 主要是以自分泌和旁分泌的方式,仅在局部发挥作用,外周血中很难检测到<sup>[5]</sup>。而 IL-1 $\beta$ 是由单核细胞和巨噬细胞释放,能够增加内皮细胞上白细胞黏附分子的合成以及血管平滑肌细胞的增殖和其他细胞因子的产生,在局部和全身均发挥作用,所以 IL-1 $\beta$ 被认为与全身炎症反应状态更为相关。IL-1RA 是 IL-1 组蛋白的竞争性抑制剂。IL-1RA 与 IL-1R1 结合,能够抑制 IL-1 $\beta$ 诱导的细胞内级联反应。IL-1RA 和 IL-1 $\beta$ 之间的平衡决定了 IL-1 $\beta$ 所导致的炎症负担,IL-1 $\beta$ 的过度分泌和 IL-1RA 的产生不足均能导致炎症性疾病的发生发展<sup>[6]</sup>。

## 2 IL-1 $\beta$ 在动脉粥样硬化中的作用机制

IL-1 $\beta$ 对内皮细胞、单核细胞以及血管平滑肌细胞均有促进作用。IL-1 $\beta$ 能够刺激冠状动脉壁内皮细胞产生细胞间黏附分子和血管黏附分子。IL-1 $\beta$ 也有助于促进单核细胞趋化蛋白的合成,导致单核细胞的募集,进一步促进动脉粥样硬化的进展,最终导致冠心病的发生。在血管平滑肌细胞中,IL-1 $\beta$ 诱导血管平滑肌细胞表型从收缩型转变为增殖性炎症前状态。IL-1 $\beta$ 能够刺激人血管平滑肌细胞产生 IL-6,从而导致纤维蛋白原和纤溶酶原激活物抑制剂的产生,而纤维蛋白原和纤溶酶原激活物抑制剂在一定程度上负责维持凝血和抗凝之间的稳态<sup>[6]</sup>。IL-1 $\beta$ 与 IL-1R1 结合时,IL-1 受体辅助蛋白被募集到受体处,与 IL-1R1 形成异质二聚体受体,并排的两个 Toll 样受体功能域能够激活髓样分化因子、IL-1 受体关联激酶 4 和肿瘤坏死因子受体相关因子 6 等信号中间因子,从而激活核因子  $\kappa$ B、丝裂原活化蛋白激酶等炎症信号通路,促进炎症发展,最终导致冠状动脉粥样硬化<sup>[7]</sup>。

在动物水平研究中,一项以高胆固醇喂养的雄性猪为模型的实验证明,将人重组 IL-1 $\beta$ 应用于猪冠状动脉可导致新生内膜增厚<sup>[8]</sup>。IL-1 $\beta$ 的缺乏可减少小鼠血管斑块的形成。与单纯载脂蛋白 E 缺乏模型相比,载脂蛋白 E 和 IL-1 $\beta$ 均缺乏的小鼠主动脉窦水平的动脉粥样硬化病变面积减少了 30%<sup>[9]</sup>。

## 3 IL-1 $\beta$ 与冠心病的临床研究

### 3.1 IL-1 $\beta$ 的基因多态性与冠心病的研究

在不同地区和不同人群中,IL-1 $\beta$ 的基因多态性与冠心病的相关性有所不同。位于 IL-1 $\beta$ 启动子区域的 IL-1 $\beta$ -511 C/T(rs16944)的基因多态性是中国人冠心病的独立危险因素<sup>[10-11]</sup>。然而,在非洲裔巴西人群中,野生基因型 CC 是冠心病的独立风险因子<sup>[12]</sup>。但也有文献表明在中国和沙特人群中,该位点等位基因与冠心病之间无显著联系<sup>[13-14]</sup>。杨恩月等<sup>[15]</sup>的病例对照研究发现 IL-1 $\beta$ 启动子区域-31(rs1143627)位点基因多态性与冠心病有密切的相关性,携带 T 等位基因的人群冠心病的患病率明显增高。然而在沙特人群中,rs1143627 与冠心病没有任何显著关联<sup>[16]</sup>。位于 IL-1 $\beta$ 基因的外显子 5 + 3953 位置的 T 等位基因对冠心病的影响仍然存在争议。基于英国人群的一项研究发现,IL-1 $\beta$  + 3953 等位基因 T 等位基因与血浆 IL-1 $\beta$ 水平升高之间存在正相关性,但是和冠心病之间没有任何关联<sup>[17]</sup>。而 Sreekanth 等<sup>[16]</sup>发现该位点的 C 等位基因频率与南印度人群冠心病的患病率成正相关。位于 IL-1 $\beta$ 基因的外显子 5 + 3954 位置的位点基因多态性与美国白种人群的冠心病患病率成明显正相关,其机制可能是通过增加 C 反应蛋白的表达水平从而增加冠心病的严重程度<sup>[18]</sup>。但是,Zhou 等<sup>[13]</sup>和 Li 等<sup>[19]</sup>均表明该位点多态性与冠心病患病风险无关。

### 3.2 IL-1 $\beta$ 的表达水平与冠心病的研究

刘世林等<sup>[20]</sup>纳入了 140 例冠心病患者和 80 例健康志愿者做病例对照研究,发现冠心病患者 IL-1 $\beta$ 基因 mRNA 表达水平显著高于对照组,说明 IL-1 $\beta$ 基因 mRNA 表达水平与冠心病的发生有着紧密的关系。有研究表明,人体内 IL-1 $\beta$ 循环水平较低,所以直接测量比较困难,因此评估 IL-1RA 循环水平更为可靠。IL-1RA 作为 IL-1 $\beta$ 信号通路抑制剂,循环水平随着炎症状态的加重而反应性升高。研究发现,与慢性稳定性冠心病患者相比,急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者的 IL-1RA 血浆浓度更高<sup>[21]</sup>。血浆 IL-1RA 水平较高的冠心病患者发生不良心血管事件(major cardiovascular adverse events, MACE)(死亡、非致命性急性心肌梗死或顽固性不稳定型心绞痛)的概率明显增加<sup>[22]</sup>。IL-1RA 循环水平也是 ACS 患者心血管死亡率的独立预测因子<sup>[23]</sup>。

### 3.3 IL-1 $\beta$ 与冠心病临床预后的研究

2010 年的一项研究<sup>[24]</sup>纳入了 87 例 ACS 患者,在入院时检测 IL-1 $\beta$  水平,观察患者住院期间 MACE 的发生率,发现再发 MACE 的 ACS 患者 IL-1 $\beta$  水平显著高于对照组。2012 年,Ørn 等<sup>[25]</sup>对 42 例首次诊断为 ST 段抬高型心肌梗死(ST elevation myocardial infarction, STEMI)并经过直接经皮冠脉介入治疗成功再通一支闭塞血管的患者进行了为期一年的观察性研究,发现 STEMI 再灌注后前 2 个月的 IL-1 $\beta$  水平与心肌梗死后 1 年的心功能损害程度明显成正相关。数据提示,IL-1 $\beta$  可能是 STEMI 再灌注后不良重构和功能障碍的预测因子。

然而,一项与急性心肌梗死相关的前瞻性、随机、对照试验<sup>[26]</sup>中,分析了 IL-1 $\beta$  在急性心肌梗死合并心源性休克患者中的预后价值。研究检测了 IL-1 $\beta$  的最初水平(入院时、直接经皮冠脉介入治疗前)和 24 h、48 h、72 h 和 96 h 时的表达量,观察其水平变化以及临床结局(是否死亡)的相关性。研究发现在心源性休克患者中,IL-1 $\beta$  的血清水平在观察期间没有因治疗而发生显著变化,此外,IL-1 $\beta$  的水平与临床结局无显著相关性,这可能是由于缺血再灌注后的炎症反应,或者是细菌血症以及内毒素和外毒素的释放会导致很大一部分心源性休克的患者在休克开始后 48 ~ 96 h 内发展为脓毒症样综合征,所以很难准确观察炎症细胞因子蛋白水平与该患者群体临床结局的相关性。

### 4 IL-1 $\beta$ 与冠心病治疗的研究进展

IL-1 $\beta$  参与冠心病的发病机制,是针对冠心病的抗炎治疗的理想靶点。目前已经有 IL-1 $\beta$  相关药物(Anakinra 和 Canakinumab)应用于临床,并取得了较好的治疗效果。

Anakinra 是一种重组人 IL-1RA,具有竞争性抑制 IL-1 $\beta$  的作用。弗吉尼亚联邦大学开展了两项小型试点 Anakinra 重塑试验(VCU-ARTs 1 和 VCU-ARTS 2)来观察 IL-1 $\beta$  的抑制对心肌缺血再灌注损伤的作用。在对两个研究的患者进行的合并分析中发现,使用 Anakinra 治疗的 STEMI 患者 28 个月后再发心力衰竭的概率显著降低<sup>[27]</sup>。

Canakinumab 是一种选择性的人单克隆抗体,能与 IL-1 $\beta$  结合,抑制炎症信号通路的释放。有研究表明,在冠心病合并糖尿病的患者中,与安慰剂的使用相比,Canakinumab 治疗 12 个月后,患者颈动脉斑块面积的增长明显减缓<sup>[28]</sup>。更为重要的是,一项最新的大型、随机、双盲的临床试验,Canakinumab 抗炎性血栓结果研究(CANTOS)<sup>[29]</sup>,纳入了 10 061 例有心肌梗死病史且超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)  $\geq 2$  mg/dL 的患者,评估了每 3 个月

一次的三种潜在剂量 Canakinumab 的使用对 MACE(非致命性心肌梗死、卒中或心血管死亡的组合)的影响。在为期 37 个月的中位随访中,尽管中剂量和最高剂量 Canakinumab 的使用会导致感染增加而且并未改善冠心病的死亡率,但是患者 MACE 发生率明显减少;对于 3 个月后,经 Canakinumab 治疗,hs-CRP 降至 2 mg/dL 以下的患者,研究发现 MACE 发生率下降了 25%,心源性死亡率及全因死亡率均下降了 31%<sup>[30]</sup>。

### 5 结语

IL-1 $\beta$  是冠心病炎症的重要调节因子,与冠心病的发生、发展密切相关,研究表明,IL-1 $\beta$  靶向治疗可能是目前冠心病治疗的有用佐剂。但是 IL-1 $\beta$  在不同人群以及疾病的不同状态中发挥的作用并不相同,其在冠心病中的作用机制还有待进一步研究。总而言之,IL-1 $\beta$  在冠心病中的靶向治疗具有明确的应用价值,值得更深的探索。

### 参考文献

- [1] 王建旗,史旭波,马长生,等.炎症预测和预防动脉粥样硬化性心血管事件的研究进展[J].心血管病学进展,2018,39(5):687-690.
- [2] Liu ZX, Ji HH, Yao MP, et al. Serum Metrn1 is associated with the presence and severity of coronary artery disease[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(1): 271-280.
- [3] Yang Z, Shi L, Xue Y, et al. Interleukin-32 increases in coronary arteries and plasma from patients with coronary artery disease[J]. Clin Chim Acta, 2019, 497:104-109.
- [4] Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future[J]. Immunity, 2013, 39(6):1003-1008.
- [5] Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family[J]. Annu Rev Immunol, 2009, 27:519-550.
- [6] Khan R, Rheume E, Tardif JC. Examining the role of and treatment directed at IL-1 $\beta$  in atherosclerosis[J]. Curr Atheroscler Rep, 2018, 20(11):53.
- [7] Dhorepatil A, Ball S, Ghosh RK, et al. Canakinumab: promises and future in cardiometabolic diseases and malignancy[J]. Am J Trop Med Hyg, 2019, 132(3):312-324.
- [8] Shimokawa H, Ito A, Fukumoto Y, et al. Chronic treatment with interleukin-1 beta induces coronary intimal lesions and vasospastic responses in pigs in vivo. The role of platelet-derived growth factor[J]. Eur J Clin Invest, 1996, 97(3): 769-776.
- [9] 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, 2003, 23(4):656-660.
- [10] 张源明,钟良军,何秉贤,等.白介素 1B 启动子区域-511 位点 C/T 基因多态性与冠心病严重程度的相关性[J].中华医学遗传学杂志,2006,23(1): 86-88.
- [11] Chen X, Chen X, Xu Y, et al. Association of six CpG-SNPs in the inflammation-related genes with coronary heart disease[J]. Hum Genomics, 2016, 10(suppl 2):21.
- [12] Rios DL, Cerqueira CC, Bonfim-Silva R, et al. Interleukin-1 beta and interleukin-6 gene polymorphism associations with angiographically assessed coronary artery disease in Brazilians[J]. Cytokine, 2010, 50(3):292-296.
- [13] Zhou L, Cai J, Liu G, et al. Associations between interleukin-1 gene polymorphisms and coronary heart disease risk: a meta-analysis[J]. PLoS One, 2012, 7(9):e45641.
- [14] Tabrez S, Jabir NR, Firoz CK, et al. Estimation of interleukin-1 $\beta$  promoter (-31 C/T and -511 T/C) polymorphisms and its level in coronary artery disease

- patients[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(9):2977-2982.
- [15] 杨恩月, 金光, 金贞玉, 等. 白细胞介素-1 $\beta$  基因 rs1143627 与冠心病的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(11):2590-2591.
- [16] Sreekanth MS, Esdan Basha SK, Arun Kumar G, et al. Association of IL-1 $\beta$  +3953 C and HLA-DRB1 \*15 with coronary artery and rheumatic heart diseases in South India[J]. *Hum Immunol*, 2016, 77(12):1275-1279.
- [17] Hall SK, Perregaux DG, Gabel CA, et al. Correlation of polymorphic variation in the promoter region of the interleukin-1 beta gene with secretion of interleukin-1 beta protein[J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(6):1976-1983.
- [18] Berger P, McConnell JP, Nunn M, et al. C-reactive protein levels are influenced by common IL-1 gene variations[J]. *Cytokine*, 2002, 17(4):171-174.
- [19] Li L, Li E, Zhang LH, et al. IL-6-174G/C and IL-6-572C/G polymorphisms are associated with increased risk of coronary artery disease[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(3):8451-8457.
- [20] 刘世林, 黄文军, 闫博宇. Homer1, IL-1 $\beta$ , RBP4, TNF- $\alpha$  及 LKB1 在冠心病中的表达及意义[J]. *广东医学*, 2019, 40(3):399-402.
- [21] Patti G, D'Ambrosio A, Dobrina A, et al. Interleukin-1 receptor antagonist: a sensitive marker of instability in patients with coronary artery disease[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2002, 14:139-143.
- [22] Patti G, di Sciascio G, D'Ambrosio A, et al. Prognostic value of interleukin-1 receptor antagonist in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Am J Cardiol*, 2002, 89:372-376.
- [23] Schofer N, Ludwig S, Rübtsamen N, et al. Prognostic impact of interleukin-1 receptor antagonist in patients with documented coronary artery disease[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 257:24-29.
- [24] Correia LC, Andrade BB, Borges VM, et al. Prognostic value of cytokines and chemokines in addition to the GRACE Score in non-ST-elevation acute coronary syndromes[J]. *Clin Chim Acta*, 2010, 411(7-8):540-545.
- [25] Ørn S, Ueland T, Manhenke C, et al. Increased interleukin-1 $\beta$  levels are associated with left ventricular hypertrophy and remodelling following acute ST segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention[J]. *J Intern Med*, 2012, 272(3):267-276.
- [26] Prondzinsky R, Unverzagt S, Lemm H, et al. Interleukin-6, -7, -8 and -10 predict outcome in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock[J]. *Clin Res Cardiol*, 2012, 101(5):375-384.
- [27] Abbate A, Kontos MC, Abouzaki NA, et al. Comparative safety of interleukin-1 blockade with anakinra in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (from the VCU-ART and VCU-ART2 pilot studies)[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(3):288-292.
- [28] Choudhury RP, Birks JS, Mani V, et al. Arterial effects of canakinumab in patients with atherosclerosis and type 2 diabetes or glucose intolerance[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(16):1769-1780.
- [29] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(12):1119-1131.
- [30] Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial[J]. *Lancet (London, England)*, 2018, 391(10118):319-328.

收稿日期:2019-06-03

## IL-33/ST2 在冠心病中的研究进展

林春尧<sup>1</sup> 刘晓辉<sup>1,2</sup>

(1. 锦州医科大学大连市友谊医院研究生培养基地, 辽宁 大连 116002; 2. 大连市友谊医院心内科, 辽宁 大连 116002)

**【摘要】** 白介素(IL)-33 是一种近年来新发现的 IL-1 细胞因子家族成员, 作为致瘤性抑制因子(ST2)的特异性功能配体被发现后, 对 IL-33/ST2 系统的研究提供了新思路。IL-33 与跨膜型 ST2 结合可以维持 Th1/Th2 平衡, 具有动脉粥样硬化保护作用。研究表明, 可溶性 ST2 对心肌梗死和心力衰竭具有诊断和预后价值, 然而 IL-33 的作用受到可溶性 ST2 的抑制。IL-33/ST2 的基因变异增加了冠心病发生的风险, IL-33/ST2 系统不仅有希望成为新型的血管生物标志物, 而且可能成为冠心病和心力衰竭治疗的靶点。

**【关键词】** 白介素-33; ST2; 冠心病; 动脉粥样硬化

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.02.007

## IL-33/ST2 in Coronary Heart Disease

LIN Chunyao<sup>1</sup>, LIU Xiaohui<sup>1,2</sup>

(1. Graduate Student Training Center, Dalian Friendship Hospital, Jinzhou Medical University, Dalian 116002, Liaoning, China; 2. Department of Cardiology, Dalian Friendship Hospital, Dalian 116002, Liaoning, China)

**【Abstract】** Interleukin-3 (IL-33) is a member of IL-1 cytokine family newly discovered in recent years. After being discovered as a specific functional ligand of suppressor of tumorigenicity 2 (ST2), IL-33 provides a new idea for the study of IL-33/ST2 system. IL-33 binding to transmembrane ST2 can maintain Th1/Th2 balance and has atherosclerotic protective effect. Studies have shown that soluble ST2