

白介素-1 β 与心力衰竭的研究进展

李德霞¹ 李琳²

(1. 昆明医科大学研究生院, 云南 昆明 650000; 2. 昆明医科大学第一附属医院心内科, 云南 昆明 650000)

【摘要】 白介素-1 β (IL-1 β) 作为高效致炎因子, 在炎症反应中处于核心地位。大量研究表明, IL-1 β 参与心室重塑, 造成心肌细胞凋亡, 影响心脏收缩舒张功能, 在心力衰竭病理生理机制和疾病进展中发挥重要作用。IL-1 β 阻滞剂能中和 IL-1 β 的生物学效应, 有望成为心力衰竭治疗新靶点。现就 IL-1 β 与心力衰竭的相关研究进展进行系统阐述。

【关键词】 白介素-1 β ; 心力衰竭; 炎症反应

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.06.008

Interleukin-1 β and Heart Failure

LI Dexia¹, LI Lin²

(1. Kunming Medical University Graduate School, Kunming 650000, Yunnan, China; 2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, Yunnan, China)

【Abstract】 Interleukin-1 β (IL-1 β), as a highly effective inflammatory factor, is at the core of the inflammatory response. A large number of studies have shown that IL-1 β induces cardiac remodeling, causes cardiomyocyte apoptosis, and exerts negative effects on systolic and diastolic function of the heart. IL-1 β plays an important role in the pathogenesis and progression of heart failure. IL-1 β blockers neutralize the activity of IL-1 β , and it is expected to be a new target for the treatment of heart failure. This review summarizes the current published data on the associations between IL-1 β and heart failure.

【Key words】 Interleukin-1 β ; Heart failure; Inflammatory

心力衰竭简称心衰, 是各种心脏疾病的严重表现或晚期阶段, 患病率、再住院率和死亡率居高不下^[1-3]。随着心衰社会经济负担的逐渐加重, 近年来有不少文献对心衰病理生理机制及治疗策略进行了报道。目前认为心衰是慢性、自发进展性疾病, 神经内分泌系统激活和炎症反应系统激活导致的心肌重构是引起心衰发生和发展的关键因素。白介素(interleukin, IL)-1 家族是炎症反应中的主要炎症因子。其中 IL-1 β 作为高效致炎细胞因子, 在炎症反应中处于核心地位。大量研究表明, IL-1 β 与心衰关系密切, 在心衰病理生理机制中发挥重要作用^[4]。IL-1 β 阻滞剂有望成为治疗心衰的新策略^[5]。现针对 IL-1 β 与心衰的相关研究进展进行综述。

1 IL-1 β 简介

IL-1 家族: 研究发现, IL-1 家族包括 7 个激动型配体(IL-1 α 、IL-1 β 、IL-18、IL-33、IL-36 α 、IL-36 β 和 IL-36 γ)、3 个拮抗型受体(IL-1Ra、IL-36Ra 和 IL-38) 和 1

个抗炎细胞因子(IL-37)。IL-1 家族是固有免疫和炎症反应的主要介质。其中 IL-1 几乎影响机体所有细胞和器官, 是自身免疫、感染性疾病及退行性疾病的主要致病介质。IL-1 包括 IL-1 α 和 IL-1 β , IL-1 α 和 IL-1 β 由不同的基因编码, 与相同的受体(IL-1R1) 结合, 具有相似的生物学特性^[6]。在 IL-1 家族的众多成员中, IL-1 β 作为高效致炎细胞因子, 已被证明是越来越多的炎症性疾病的治疗靶点^[7-8]。

IL-1 β 的表达: IL-1 β 是由单核细胞、巨噬细胞、皮肤树突状细胞和脑胶质细胞产生的非活性前肽物质。炎症反应中微生物的识别、细胞外 ATP 结合、缺氧和不可降解颗粒的吞噬过程等均可刺激 IL-1 β 的表达, 激活炎症级联反应^[5-6, 8]。

IL-1 β 的活化: IL-1 β 分子形式需 IL-1 转化酶(caspase-1) 裂解, caspase-1 是一种细胞内半胱氨酸蛋白酶, 也需要自身裂解才能激活。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(nucleotide-binding oligomerization

基金项目: 国家自然科学基金(81560072); 云南省科学技术厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项资金(2014FB037); 昆明医科大学 2019 年硕士研究生创新基金(2019S123)

通讯作者: 李琳, E-mail: lilinkm0128@126.com

domain like receptor pyrin domain containing 3, NLRP3) 炎症小体机制是目前研究最充分的 IL-1 β 活化机制^[9]。该机制主要包括两个独立的信号途径。其中第一信号(启动)途径是 IL-1 β 和 NLRP3 的诱导表达。首先激活经典的模式识别受体,如 TLR2、TLR4 或炎症传感器,这些通路汇聚在共同的下游转录因子核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路上。NF- κ B 的激活促进 NLRP3 和 IL-1 β 的表达。第二信号(激活)途径涉及 NLRP3 炎症小体大分子复合物的组装,进而激活 caspase-1,将 IL-1 β 前肽裂解为活性形式。裂解活化后, GSDMD 蛋白在细胞膜上生成寡聚,形成通道释放 IL-1 β 。这种释放导致细胞膜电位(K^+)的损失,使得钙进入细胞,最终造成细胞凋亡。

IL-1 β 活化后在炎症反应中表现出广泛的生物学活性。低浓度 IL-1 β 主要发挥免疫调节作用,如诱导血管内皮细胞黏附分子的表达,活化并增强巨噬细胞、粒细胞活性,提升单核-巨噬细胞的抗原递呈能力等。高浓度 IL-1 β 可发挥内分泌调节作用,如激发纤维蛋白原、C 反应蛋白和 IL-6 等炎症因子合成,促进糖皮质激素的释放等^[6]。

IL-1 β 阻滞剂:目前相关研究中,IL-1 β 阻滞剂主要有三种,包括阿那白滞素(Anakinra)、康纳单抗(Canakinumab)和格伐珠单抗(Gevokizumab)。Anakinra 是使用重组 DNA 技术制造的一种非糖基化形式的人类 IL-1Ra,竞争性抑制 IL-1 α 和 IL-1 β 与 IL-1 受体结合,能阻断 IL-1 β 的生物学效应,从而降低机体的炎症反应^[10]。Canakinumab 是一种高亲和力的人单克隆 IL-1 β 抗体,能结合并中和 IL-1 β 的活性,对 IL-1 β 介导的多种炎症性疾病产生抗炎作用,其特异性仅限于人和鼠猴 IL-1 β 。Canakinumab 的药物动力学呈线性关系,具有剂量依赖性^[11]。Gevokizumab 也是高度特异性的 IL-1 β 单克隆抗体,能降低 IL-1RI 的亲合力,并阻止其与受体相关蛋白结合,从而阻断 IL-1 β 的生物学效应^[12]。

2 IL-1 β 参与心衰的发生发展

IL-1 β 通过多种直接或间接机制参与心衰发生发展。首先, Tassell 等^[13]在动物模型实验中观察到 IL-1 β 对心肌细胞有直接负性肌力作用。该试验以健康小鼠为研究对象,试验组腹腔内注射重组小鼠 IL-1 β (3 μ g/kg),对照组予等量生理盐水,以超声心动图于干预后 4 h、5 d、10 d、15 d 和 20 d 评估心室收缩功能。结果发现 4 h 后左室短轴缩短率较对照组下降了 24% ($P < 0.05$)。Khouri 等^[14]用小鼠心室肌细胞进行研究,发现 IL-1 β 还可通过活化蛋白激酶 C ϵ 降低心肌细胞膜上 L 型钙通道密度。L 型钙通道在心肌细胞动作电

位平台期及心肌细胞兴奋收缩偶联中扮演着重要角色,其性能改变对于心肌细胞的电位活动和收缩功能有不利影响。这在一定程度上可解释 IL-1 β 直接负性肌力作用、诱发心律失常和加速心衰进程的病理生理机制。Harouki 等^[15]在大鼠中建立了缺血再灌注介导的心衰模型,并对大鼠左室收缩内径、舒张内径、左室重量、左室心肌胶原蛋白密度和活性氧水平等指标进行检测,结果发现 IL-1 β 可使心肌胶原蛋白累积,导致纤维化,造成心室重塑,影响心脏收缩舒张功能。且 IL-1 β 可引起心肌活性氧水平增加,加重心肌氧化应激,介导内皮素等血管收缩剂生成,造成心肌细胞凋亡,加重心脏负担,加速心衰进程。

人群研究发现,心衰患者心功能下降与炎症因子升高呈正相关^[16]。在急性心肌梗死、急性心衰等急性损伤期,血浆 IL-1 β 水平升高^[17]。慢性心衰患者中,IL-1 β 水平越高,心功能分级越差^[18]。在冠状动脉粥样硬化患者中,IL-1 β 通过造成脂质代谢紊乱、促进内皮细胞表达黏附分子等促炎作用,加速疾病进程,最终导致心衰^[19]。另有研究表明,IL-1 β 也会影响 β 肾上腺素能受体的反应性,这可能是心衰患者运动耐力下降的决定性因素^[20]。

3 IL-1 β 与收缩性心衰

目前相关动物实验研究发现,IL-1 β 影响心脏收缩功能,IL-1 β 阻滞剂降低炎症反应,改善收缩功能。Tassell 等^[21]建立了 IL-1 β 诱发的收缩功能不全的小鼠模型(小鼠腹腔内注射重组人 IL-1 β),以超声心动图评价左室收缩功能,结果显示,实验组左室心搏量较对照组下降 27% ($P < 0.001$),心率较对照组增加 25% ($P = 0.004$),左室射血分数(left ventricle ejection fraction, LVEF)下降,收缩功能储备量(以异丙肾上腺素腹腔内注射 5 min 后左室短轴缩短率增加的百分比表示)受损。在 Harouki 等^[15]的研究中,以 12 周雄性大鼠为实验对象,建立心肌缺血再灌注诱导的心衰模型,予 Gevokizumab (10 mg/kg,每周 1 次)皮下注射,治疗 3 个月后发现 Gevokizumab 能减少左室氧化应激,降低左室炎症反应和减少梗死面积,并且能延缓左室扩张、心肌重构,提高 LVEF。

在收缩性心衰患者的人群研究中,发现 IL-1 β 阻滞剂具有重要的临床应用价值。Tassell 等^[21]选取了 7 位年龄 > 18 岁、LVEF $< 40\%$ 、超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hsCRP) > 2 mg/L 的慢性心衰患者,使用 Anakinra 治疗 2 周,观察患者心肺功能指标变化。结果提示,患者血浆 hsCRP 水平较基线降低了 84% ($P = 0.016$),白细胞计数、中性粒细胞和 B 型利钠肽前下降,心肺功能指标(耗氧量峰值、

有效通气和总运动时间)较前改善。在另一项研究中,Tassell 等^[22]选取了 30 例 LVEF<40% 且 C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)>5 mg/L 急性失代偿性心衰患者,试验组同样予 Anakinra 治疗,结果提示,试验组 LVEF 值较治疗前平均升高了 10% ($P=0.020$),CRP 水平下降 61% ($P=0.002$)。Buckley 等^[23]对两个临床试验进行事后统计分析,发现在收缩性心衰患者中,试验组予 Anakinra 治疗 2 周后,LVEF 从 30% 上升至 36% ($P=0.030$),提示在收缩性心衰患者中,阻断 IL-1 β 可提高左室收缩功能。

综上所述,在射血分数降低性心衰中,阻断 IL-1 β 能降低炎症反应,延缓心室重塑,提高射血分数,改善收缩功能。IL-1 β 阻滞剂能中和或减少 IL-1 β 的生物学效应,有望成为治疗心衰的新靶点。IL-1 β 阻滞剂在心衰患者中使用的适应证、禁忌证及剂量等问题仍需更进一步研究。

4 IL-1 β 与舒张性心衰

在射血分数保留性心衰(heart failure with preserved ejection fraction,HFpEF)中,IL-1 β 阻滞剂有一定的应用价值。Tassell 等^[24]选取了 12 例 LVEF>50%、CRP>2 mg/L 的心衰患者,对 Anakinra 和 HFpEF 患者有氧运动能力的相关性进行研究,试验组及对照组分别予 Anakinra(100 mg)和安慰剂,14 d 后进行替换,完成交叉试验,检测心肺功能。结果发现,使用 Anakinra 的患者,耗氧量峰值较对照组有所改善 [$+1.2 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{min})$, $P=0.009$],血浆 CRP 水平明显下降(-74% , $P=0.006$),且 CRP 水平下降与耗氧量峰值改善具有相关性($R=-0.60$, $P=0.002$)。提示 IL-1 β 阻滞剂 Anakinra 能减少机体的炎症反应,降低血浆 CRP 水平,改善 HFpEF 患者的有氧运动能力。

Tassell 等^[25]在后续的另一项研究中,入选了 31 例 LVEF>50%、CRP>2 mg/L 的心衰患者,观察 Anakinra 对心肺功能的影响,发现在肥胖性心衰患者中,试验组与对照组耗氧量峰值的差异无统计学意义。

上述研究表明 IL-1 β 在 HFpEF 的发病机制及疾病进程中可能发挥重要作用,但是,目前 IL-1 β 与 HFpEF 的相关研究较少,缺乏大规模数据,IL-1 β 阻滞剂是否可广泛应用于 HFpEF 患者仍需进一步研究。

5 IL-1 β 与心衰患者的预后

IL-1 β 对心衰患者预后评估及改善预后均具有重要的临床应用价值。近期研究表明,在急性失代偿性心衰患者中,IL-1 β 与可溶性 ST2(soluble suppression of tumorigenicity,sST2)联合对患者的预后具有较高的

预测价值。Pascual-Figal 等^[26]以急性失代偿性心衰患者为研究对象($n=316$),检测入院时 IL-1 β 和 sST2 水平,随访 1 年后的全因死亡率。研究发现,IL-1 β 水平在住院后 1 年内死亡的患者中更高($P=0.005$),其最佳预测截点为 49.1 pg/mL($P=0.0014$)。急性失代偿性心衰患者中,IL-1 β 与 sST2 变化趋势相同,高 IL-1 β 增加了 sST2 对心衰患者的预测价值。

在另一项试验中,Aleksova 等^[27]入选了 156 例特发性扩张型心肌病(idiopathic dilated cardiomyopathy,IDCM)门诊患者,平均年龄 58 岁,平均 LVEF 为 35%,进行 7 年随访,观察 IL-1 β 水平与 IDCM 患者病情严重程度与预后之间的相关性,终点事件为需要心脏移植或死亡。研究发现,IL-1 β 水平在不同的心功能分级和不同的 LVEF 之间均无明显差异。然而,在多变量模型中,IL-1 β 是全因死亡率的一个强大且独立的预测因子。IL-1 β 预测作用不受 LVEF 水平、心功能分级、血清钠水平和 B 型利钠肽水平等的影响,然而,IL-1 β 预测截点仍有待于大样本的前瞻性研究。

IL-1 β 阻滞剂具有改善预后的作用。在一项抗炎治疗研究中,Ridker 等^[28]入选了 10 061 例 hsCRP $\geq 2 \text{ mg/L}$ 陈旧性心肌梗死患者,每 3 个月皮下注射一次 Canakinumab(50 mg、150 mg 和 300 mg),随访 3.7 年后,150 mg 剂量组主要终点事件(心肌梗死、卒中、心衰和心血管死亡)较安慰剂组下降 15% ($P=0.02$),次要终点事件(再住院、不稳定型心绞痛)较安慰剂组下降 17% ($P=0.003$)。该研究中 IL-1 β 被认为是心衰发病机制和死亡率的决定性因素。IL-1 β 阻滞剂使用能降低心血管死亡风险,改善心衰患者预后。

6 总结与展望

尽管目前多项研究表明,IL-1 β 在心衰病理生理机制中发挥重要作用,对于心衰患者的预后评估及改善预后具有重要临床意义,IL-1 β 阻滞剂具有重要的临床应用价值,但研究多局限于动物模型,缺乏大数据、大样本的人群研究。将来仍需要更多研究阐明 IL-1 β 在心衰病理生理中的具体机制,从而为心衰患者的治疗提供新靶点。

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会.《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》[J]. 中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789.
- [2] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志,2019,34(3):209-220.
- [3] Ponikowski P, Anker SD, Alhabib KF, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide[J]. ESC Heart Fail,2014,1(1):4-25.
- [4] Linthout S, Tschöpe C. Inflammation-cause or consequence of heart failure or

- both? [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2017, 14(4):251-265.
- [5] Williams JW, Li H, Randolph G. Cytokine circuits in cardiovascular disease [J]. *Immunity*, 2019, 50(4):941-954.
- [6] Garlanda C, Dinarello C, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future [J]. *Immunity*, 2013, 39(6):1003-1018.
- [7] Libby P. Interleukin-1 beta as a target for atherosclerosis therapy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(18):2278-2289.
- [8] Szekely Y, Arbel Y. A review of interleukin-1 in heart disease; where do we stand today? [J]. *Cardiol Ther*, 2018, 7(1):25-44.
- [9] Bracey NA, Beck P, Muruve D, et al. The NLRP3 inflammasome promotes myocardial dysfunction in structural cardiomyopathy through IL-1 β [J]. *Exp Physiol*, 2013, 98(2):462-472.
- [10] Waugh J, Perry CM. Anakinra; a review of its use in the management of rheumatoid arthritis [J]. *Biodrugs*, 2005, 19(3):189-202.
- [11] Chakraborty A, Tannenbaum S, Rordorf C, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of canakinumab, a human anti-interleukin-1 β monoclonal antibody [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2012, 51(6):e1-e18.
- [12] Bleh M, Peter D, Fischer P, et al. One target-two different binding modes: structural insights into gevokizumab and canakinumab interactions to interleukin-1 β [J]. *J Mol Biol*, 2013, 425(1):94-111.
- [13] Tassell B, Seropian I, Toldo S, et al. Interleukin-1 β induces a reversible cardiomyopathy in the mouse [J]. *Inflamm Res*, 2013, 62(7):637-640.
- [14] Khoury NE, Mathieu S, Céline F. Interleukin-1 β reduces L-type Ca²⁺ current through protein kinase C ϵ activation in mouse heart [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(32):21896-21908.
- [15] Harouki N, Nicol L, Remy-Jouet I, et al. The IL-1 β antibody gevokizumab limits cardiac remodeling and coronary dysfunction in rats with heart failure [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2017, 2(4):418-430.
- [16] Ibrahim NE, Januzzi JL. Established and emerging roles of biomarkers in heart failure [J]. *Circ Res*, 2018, 123(5):614-629.
- [17] Abbate A, Tassell BW, Seropian I, et al. Interleukin-1 β modulation using a genetically engineered antibody prevents adverse cardiac remodelling following acute myocardial infarction in the mouse [J]. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12(4):319-322.
- [18] Liu M, Chen J, Huang D, et al. A meta-analysis of proinflammatory cytokines in chronic heart failure [J]. *Heart Asia*, 2014, 6(1):130-136.
- [19] 武亚琳, 梁斌, 杨志明. NLRP3/IL-1 β 途径的促动脉粥样硬化作用及临床应用 [J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(6):943-946.
- [20] Toldo S, Tassell BW, Abbate A. Interleukin-1 blockade in acute myocardial infarction and heart failure [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2017, 2(4):431-433.
- [21] Tassell BW, Arena R, Toldo S, et al. Enhanced interleukin-1 activity contributes to exercise intolerance in patients with systolic heart failure [J]. *PLoS One*, 2012, 7(3):e33438.
- [22] Tassell BW, Abouzaki N, Erdle C, et al. Interleukin-1 blockade in acute decompensated heart failure: a randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot study [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2016, 67(6):544-551.
- [23] Buckley LF, Carbone S, Trankle C, et al. Effect of interleukin-1 blockade on left ventricular systolic performance and work: a post hoc pooled analysis of 2 clinical trials [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2018, 72(1):68-70.
- [24] Tassell BW, Arena R, Biondizoccai G, et al. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on aerobic exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction (from the D-HART pilot study) [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113(2):321-327.
- [25] Tassell BW, Trankle C, Canada J, et al. IL-1 blockade in patients with heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Circ Heart Fail*, 2018, 11(8):e005036.
- [26] Pascual-Figal D, Bayes-Genis A, Asensio-Lopez M, et al. The interleukin-1 axis and risk of death in patients with acutely decompensated heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 9(73):1016-1025.
- [27] Aleksova A, Beltrami AP, Carriere C, et al. Interleukin-1 β levels predict long-term mortality and need for heart transplantation in ambulatory patients affected by idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(15):25131-25140.
- [28] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(12):1119-1131.

收稿日期:2019-11-26

投稿须知

1. 投稿请作者根据系统提示填写完整个人信息(基金项目及编号、单位、地址、邮编、手机号码、E-mail、研究方向等)。
2. 稿件请用 word 格式文件上传,格式参照系统首页 2019 格式示例。
3. 文责自负,编辑部可对文稿作文字修改、删减或退请作者修改。投稿刊登后其版权归《心血管病学进展》编辑部。
4. 收到本刊回执 2 个月后未接本刊录用通知,则稿件仍在审阅研究中,作者如须另投他刊,请先与本刊联系。请勿一稿多投及多稿一投。
5. 本刊已加入中国学术期刊光盘版及网络版。凡在本刊发表的论文将自然转载其中,如作者有异议,请投稿时声明,否则本刊将视为作者同意。

本刊编辑部