

心血管疾病与 IL-1 β 的相关性

张 慧¹ 孟爱国^{2*}

1.华北理工大学 河北唐山 063000; 2.华北理工大学附属医院 河北唐山 063000

【摘要】心血管疾病作为最常见的疾病包括冠心病, 脑卒中等。作为动脉粥样硬化性血管疾病, 其与促炎因子 IL-1 β 具有密切联系。

【关键词】冠心病; 心肌梗死; 脑卒中; IL-1 β

冠状动脉粥样硬化性心脏病 (Coronary Heart Disease, CHD), 在全球心血管疾病中发病率排名第一^[1]。2022 年发布的全世界心血管疾病及风险的负担报告表明, 造成人类死亡的重要疾病依然是冠心病^[2]。冠心病是一种心血管疾病, 其特征是冠状动脉供血不足, 导致心肌缺血和心肌梗死的发生。IL-1 β 在冠心病的发展过程中扮演了重要的角色。

动脉粥样硬化是冠心病的主要病理基础, IL-1 能增强血管炎症反应, 促进动脉粥样硬化斑块形成, 并且促进斑块破裂^[3]。IL-1 α 、IL-1 β 和 IL-18 能上调内皮粘附分子的表达、形成活化巨噬细胞和促进平滑肌细胞增殖, 以促进动脉粥样硬化特性^[4]。IL-1 增强斑块 MMP 合成, MMP 诱导基质降解, 降低斑块纤维帽厚度, 形成不稳定性斑块^[5]。IL-1 在体内对血管内皮的类似作用可能有助于血管内凝血的发展和炎症部位白细胞-血管壁粘附的增强, 加速血栓形成进程^[6]。

临床研究发现冠心病患者的 IL-1 β 、IL-1Ra、IL-10、IL-6 血清水平显著高于健康对照组, 炎症反应增加, 并对 IL-1Ra/IL-1 β 及 IL-10/IL-6 比值进行研究发现这些比值能反映患者的免疫调节状况, 其高低及动态变化可以监测冠心病患者的病情变化^[7]。在老年 CHD 发病机制的研究中, 相关性分析显示, 老年 CHD 病人血清 ox-HDL、IL-1 β 水平与 Gensini 评分均呈正相关, 表明 ox-HDL、IL-1 β 具有重要的临床价值^[8]。谭颖超^[9]等在对中国人群做 Meta 分析表明, 冠心病发生风险在携带 T 等位基因个体是携带 C 等位基因的个体的 1.58 倍, 与携带 CC 基因型的个体相比, TT+TC 基因型的个体中的发生冠心病的风险高 116%。

脑卒中 (Stroke) 在成年人中的首次发病率呈现出逐年增长形式。中老年人的卒中死亡率保持稳定, 死亡人数为年均约为每 10 万人中有 124

人死亡^[10]。脑卒中是脑血管疾病导致狭窄或者血栓, 从而触发脑组织血液供应中断, 引起脑缺血、脑组织损伤的综合征。正常脑组织中仅存在极低水平 IL-1 β , IL-1 β 适度表达可以促进神经再生和功能恢复, 但作为一种促炎细胞因子, 大量 IL-1 β 能够诱导更多的炎症细胞活化、迁移和浸润, 产生更多的炎症因子, 形成一个复杂的细胞因子网络。卒中发生 12h 至 24h 时达到最高水平, 脑脊液及血浆中 IL-1 β 水平均急剧上调^[11]。IL-1 作为前炎性细胞因子 (Proinflammatory cytokines) 可以促进自身的合成和表达, 同时提高许多继发炎症因子 (IL-6、TNF- α 等) 水平^[12], 还可以通过血管内皮细胞中的蛋白激酶 CO (PKCO) 的表达 IL-1 β 能够增加血脑屏障 (BBB) 的通透性^[13], 促进炎症细胞和炎性介质进入脑组织, 进一步加剧脑损伤。促进 ICAM-1 和血管粘附分子 (VCAM-1) 生成^[14], 引起微血管聚集炎症细胞, 激活基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 的表达, 提高脑水肿发生情况^[15]。IL-1 β 参与神经元损伤, 诱导细胞炎症性死亡、焦亡和凋亡等过程, 进一步加剧脑损伤。

IL-1 β 是神经炎症中研究最详细深入的细胞因子之一, 在脑卒中的发展过程中扮演着重要的角色。动物实验表明, IL-1 β 的 mRNA 水平升高比较早, 在脑缺血后最初的 15min-30min 内, IL-1 β 蛋白表达增加发生在脑缺血后几小时后^[16]。发生急性应激的大鼠, 发生永久性大脑中动脉闭塞并加重与 IL-1 β 存在密切联系^[17]。Pradillo, J.M^[18]等人建造大鼠缺血再灌注模型后, 将 IL-1 β 转换酶抑制剂打入脑室, IL-1 β 水平降低, 脑细胞凋亡受到抑制, 减缓炎症反应, 减轻缺血再灌注损伤。

结语:

IL-1 β 在心血管疾病的发展和预后结局中发挥重要作用。抑制 IL-1

β 的生物学活性可能有助于减轻炎症反应和康复过程中的不良影响。进一步研究验证 IL-1 β 在心血管疾病治疗中的潜在效果,并确定其在临床实践中的应用价值。

参考文献:

[1]马丽媛,吴亚哲,王文,等.《中国心血管病报告 2017》要点解读[J].中国心血管杂志,2018,23(01):3-6.

[2]VADUGANATHAN M, MENSAH G A, TURCO J V, et al. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2022, 80(25):2361-2371.

[3]KLEEMANN R, ZADELAAR S, KOOISTRA T. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice[J]. Cardiovascular Research, 2008, 79(3):360-376.

[4]APOSTOLAKIS S, VOGIATZI K, KRAMBOVITIS E, et al. IL-1 cytokines in cardiovascular disease: diagnostic, prognostic and therapeutic implications[J]. Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry, 2008, 6(2):150-158.

[5]LEE E, GRODZINSKY A J, LIBBY P, et al. Human vascular smooth muscle cell-monocyte interactions and metalloproteinase secretion in culture[J]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 1995, 15(12):2284-2289.

[6]BEVILACQUA M P, POBER J S, MAJEAU G R, et al. Interleukin 1 (IL-1) induces biosynthesis and cell surface expression of procoagulant activity in human vascular endothelial cells[J]. The Journal of Experimental Medicine, 1984, 160(2):618-623.

[7]刘书院,钟小理,杨正林,等. IL-1Ra/IL-1 β 及 IL-10/IL-6 比值在冠心病的作用及其意义[J]. 新医学, 2012, 43(06):379-382.

[8]郝洁,洪侃,王滨,等. 氧化型高密度脂蛋白、白细胞介素-1 β 与老年冠心病的相关性[J]. 实用老年医学, 2020, 34(03):263-265.

[9]谭颖超,杨珺玥,王莉娜. 白细胞介素-1B-511C/T 基因多态性与冠状动脉粥样硬化性心脏病关联的 meta 分析[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2024, 42(02):197-204.

[10]GUAN T, MA J, LI M, et al. Rapid transitions in the epidemiology of stroke and its risk factors in China from 2002 to 2013[J]. Neurology, 2017, 89(1):53-61.

[11]王校伟,冯春国. 脑出血患者血清细胞因子的动态变化及其与周围脑组织水肿的相关性[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(05):25-27.

[12]KISHIMOTO T. IL-6: from its discovery to clinical applications[J]. International Immunology, 2010, 22(5):347-352.

[13]MCCOLL B W, ROTHWELL N J, ALLAN S M. Systemic inflammation alters the kinetics of cerebrovascular tight junction disruption after experimental stroke in mice[J]. The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience, 2008, 28(38):9451-9462.

[14]SMITH C J, HULME S, VAIL A, et al. SCIL-STROKE (Subcutaneous Interleukin-1 Receptor Antagonist in Ischemic Stroke): A Randomized Controlled Phase 2 Trial[J]. Stroke, 2018, 49(5):1210-1216.

[15]杨小钰,黄海红,谌泽芳,等. 脑缺血再灌注后炎症反应研究进展及中西医结合防治思路[J]. 中国现代医药杂志, 2019, 21(12):95-99.

[16]WHITESIDE M B, QUAN N, HERKENHARN M. Induction of pituitary cytokine transcripts by peripheral lipopolysaccharide[J]. Journal of Neuroendocrinology, 1999, 11(2):115-120.

[17]CASO J R, MORO M A, LORENZO P, et al. Involvement of IL-1 β in acute stress-induced worsening of cerebral ischaemia in rats[J]. European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology, 2007, 17(9):600-607.

[18]JESUS M PRADILLO, KATIE N MURRAY, GRAHAM A COUTTS, et al. Reparative effects of interleukin-1 receptor antagonist in young and aged/co-morbid rodents after cerebral ischemia[J]. Brain Behavior And Immunity, 2017, Mar(61):117-126.

第一作者:张慧,女,民族:汉,出生年月:1990年01月,籍贯:河北省唐山市,学历:本科生。