

# 白细胞介素-1在动脉粥样硬化中的作用和 靶向治疗价值

徐琛<sup>1</sup> 吴晨霞<sup>2</sup> 程洪强<sup>1</sup> 柯越海<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>浙江大学医学院病理与病理生理学系, 杭州 310058; <sup>2</sup>浙江中医药大学附属第一医院, 杭州 310006)

**摘要** 动脉粥样硬化是一种由脂质代谢失衡和免疫反应失调引起的慢性炎症性疾病, 其发生发展始终伴随炎症反应。活化的单核-巨噬细胞产生促炎细胞因子白细胞介素-1, 作为炎症信号的关键信使, 影响动脉粥样硬化斑块生长和血管重塑, 在动脉粥样硬化中发挥重要作用, 是治疗动脉粥样硬化新的重要靶点。白细胞介素-1 $\beta$ 中和抗体卡纳单抗在CANTOS临床试验中表现出抗动脉粥样硬化作用, 开创了动脉粥样硬化抗炎疗法的新时代。该文综述了白细胞介素-1不同成员在动脉粥样硬化中的作用以及靶向治疗的临床研究现状, 为动脉粥样硬化抗炎疗法和抗炎药物开发提供新的思考。

**关键词** 动脉粥样硬化; 白细胞介素-1; 炎症; 抗炎治疗

## Interleukin-1 in Atherosclerosis: Roles and Targeted Therapeutic Potential

XU Chen<sup>1</sup>, WU Chenxia<sup>2</sup>, CHENG Hongqiang<sup>1</sup>, KE Yuehai<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>Department of Pathology and Pathophysiology, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China;

<sup>2</sup>Department of Cardiology, First Affiliated Hospital, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, China)

**Abstract** Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease caused by unbalanced lipid metabolisms and maladaptive immune responses. The initiation and progression of atherosclerosis are always accompanied by inflammatory responses. Activated monocytes and macrophages produce interleukin-1, a pro-inflammatory cytokine that serves as a key messenger of inflammatory signaling, promoting atherosclerotic plaque growth and vascular remodeling. Interleukin-1 is an important therapeutic target for atherosclerosis. Canakinumab, a monoclonal antibody targeting interleukin-1 $\beta$ , shows anti-atherosclerotic effects in the CANTOS clinical trial, ushering in a new era of anti-inflammatory therapies for atherosclerosis. This article reviews the role of interleukin-1 in atherosclerosis and the clinical trials in targeting interleukin-1 to arouse a comprehensive thinking for anti-inflammatory therapies in atherosclerosis.

**Keywords** atherosclerosis; interleukin-1; inflammation; anti-inflammatory therapy

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种慢性炎症性疾病, 是心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)发生发展的重要原因之一, 严重危害人类生命健康。动脉粥样硬化潜在的发病机制包括因脂质代

谢失衡和免疫反应失调而引起的动脉壁慢性炎症<sup>[1]</sup>。炎症是动脉粥样硬化的重要组成部分, 从单核细胞募集、斑块生长到斑块破裂和血栓形成, 炎症在动脉粥样硬化的各个阶段发挥关键作用<sup>[2-3]</sup>。白细胞介

收稿日期: 2020-03-17

接受日期: 2020-06-06

浙江省自然科学基金(批准号: LZ18H020001)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 0571-88208713, E-mail: yke@zju.edu.cn

Received: March 17, 2020

Accepted: June 6, 2020

This work was supported by the Natural Science Foundation of Zhejiang Province (Grant No. LZ18H020001)

\*Corresponding author. Tel: +86-571-88208713, E-mail: yke@zju.edu.cn

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5318>

素-1(interleukin-1, IL-1)是一种促炎细胞因子,主要由活化的单核-巨噬细胞产生,作为炎症信号的关键信使,影响动脉粥样硬化的发生发展<sup>[4-5]</sup>。因此,靶向IL-1代表了一种新的动脉粥样硬化治疗方法,目前,已有一些IL-1抗体被用于临床研究并取得了一定的进展,如canakinumab(卡那单抗,商品名ilaris)和阿那白滞素等,作为新的抗炎药物受到了广泛重视。

## 1 白细胞介素-1

### 1.1 白细胞介素-1及其受体

白细胞介素-1有两种亚型,分别为IL-1 $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ ,它们与白细胞介素-1受体结合,通过下游核因子 $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)信号通路发挥促炎效应,在宿主防御和多种炎症性疾病(如糖尿病、痛风症、类风湿性关节炎等)的发病机理中发挥作用<sup>[6]</sup>。IL-1 $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 具有不同的功能特征,IL-1 $\alpha$ 主要与细胞膜结合,通过邻分泌或旁分泌进行短距离信号转导;IL-1 $\beta$ 主要作为可溶性分子,通过旁分泌或内分泌信号在细胞外起作用。白细胞介素-1受体拮抗剂(interleukin-1 receptor antagonist, IL-Ra)也是IL-1细胞因子的成员,作为内源竞争性抑制剂,阻断IL-1 $\alpha$ 或IL-1 $\beta$ 与受体的结合,调节细胞因子与受体的相互作用,缓解炎症反应<sup>[7]</sup>。

白细胞介素-1受体包括白细胞介素-1 I型受体(interleukin-1 type I receptor, IL-1RI)和II型受体(IL-1RII)。IL-1RI可以结合IL-1 $\alpha$ 或IL-1 $\beta$ 进行信号转导,IL-1RII可以与配体结合但不产生信号,充当抑制性诱饵,负向调控IL-1信号。在许多细胞类型中,IL-1可以诱导自身的基因表达,即正反馈回路<sup>[8]</sup>。IL-1 $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 也可以增加IL-1Ra的表达,从而实现负反馈抑制,防止IL-1信号过度活化。

### 1.2 IL-1 $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 的合成与成熟

IL-1 $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 首先以前体的形式合成。IL-1 $\alpha$ 前体组成性地存在于大多数上皮细胞中并具有活性,可以直接与受体结合并引发下游信号转导。细胞坏死后,细胞内IL-1 $\alpha$ 前体被释放并起到警报的作用。IL-1 $\alpha$ 是“双功能”细胞因子,除了与其细胞表面受体结合外,细胞内IL-1 $\alpha$ 前体还可以易位至细胞核影响基因转录<sup>[7]</sup>。

与IL-1 $\alpha$ 前体不同,IL-1 $\beta$ 前体不具有活性,需要通过蛋白酶水解加工以产生具有生物活性的成熟IL-1 $\beta$ 。负责产生成熟的分泌型IL-1 $\beta$ 的蛋白水解

酶,最初被命名为IL-1 $\beta$ 转化酶,现在被称为半胱天冬酶-1(caspase-1),它可以将33 kDa的IL-1 $\beta$ 前体切割成17 kDa的活性形式。半胱天冬酶-1的活化需要炎性小体(inflammasome)如NLRP3(NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3)的诱导,炎性小体转导炎症信号,将半胱天冬酶-1前体切割成活性形式,进而产生活化的IL-1 $\beta$ <sup>[9]</sup>。尿酸盐晶体、细胞损伤死亡后的碎片、人类动脉粥样硬化斑块和动脉粥样硬化相关刺激(如中毒低氧和酸中毒)均可以激活炎性小体<sup>[10]</sup>。

## 2 IL-1及其受体在动脉粥样硬化中的作用

作为一种促炎细胞因子,IL-1在人动脉粥样硬化的主动脉中的表达显著增加<sup>[11]</sup>。近年来越来越多的研究表明,IL-1可以参与炎症反应,影响动脉粥样硬化过程。IL-1可以诱导内皮细胞(endothelial cells, ECs)的炎症功能,刺激黏附分子产生,进而募集白细胞,增强炎症部位白细胞-血管壁的黏附<sup>[12]</sup>。IL-1可以促进平滑肌细胞(smooth muscle cells, SMCs)增殖以及动脉粥样硬化血栓形成中的致病细胞因子IL-6的产生<sup>[13]</sup>。IL-1还可以促进血管细胞基质金属蛋白酶(matrix metalloproteases, MMP)的生成,其在细胞外基质降解中起关键作用,从而在动脉粥样硬化形成过程中促进血管重塑<sup>[14]</sup>。因此,IL-1在动脉粥样硬化的发生发展中发挥重要作用,但是IL-1不同成员作用不同。

### 2.1 IL-1 $\alpha$

IL-1 $\alpha$ 在动脉粥样硬化形成过程中发挥重要作用。在脂肪酸的诱导下,IL-1 $\alpha$ 可以促进血管炎症,进而促进动脉粥样硬化,而LDLR<sup>-/-</sup>小鼠中IL-1 $\alpha$ 的髓系特异性缺失可以缓解炎症,减少主动脉根部的动脉粥样硬化损伤区域<sup>[15-16]</sup>。

最近IL-1 $\alpha$ 在动脉粥样硬化中的作用进一步明确,VROMMAN等<sup>[17]</sup>在喂食高脂饮食的ApoE<sup>-/-</sup>小鼠的早期动脉粥样硬化形成期间,用靶向IL-1 $\alpha$ 的单克隆抗体进行干预,降低了斑块中平滑肌细胞的含量,减少了基质金属蛋白酶MMP3的生成,进而抑制了主动脉根部的代偿性血管重塑和动脉粥样硬化的发展。上述结果提示,IL-1 $\alpha$ 主要通过调控头臂干血管的重塑性,参与小鼠动脉粥样硬化的早期形成过程。

### 2.2 IL-1 $\beta$

IL-1 $\beta$ 通过引发巨噬细胞、内皮细胞和平滑肌

细胞产生多种细胞因子和蛋白水解酶,在动脉粥样硬化的形成和稳定中发挥多种作用。*IL-1 $\beta$ <sup>-/-</sup>*、*ApoE<sup>-/-</sup>*小鼠主动脉中血管细胞黏附分子-1和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)表达水平降低,动脉粥样硬化病变大小显著减少<sup>[18]</sup>。靶向IL-1 $\beta$ 的单克隆抗体XOMA052可以抑制致动脉粥样硬化细胞因子如白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、MCP-1、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )的分泌,降低基质金属蛋白酶MMP-3和MMP-9等降解酶的释放,抑制*ApoE<sup>-/-</sup>*小鼠中的动脉粥样硬化斑块形成<sup>[19]</sup>。

最近两项研究发现,IL-1 $\beta$ 在动脉粥样硬化形成过程中发挥较为复杂的作用。VROMMAN等<sup>[17]</sup>发现,靶向IL-1 $\beta$ 的抗体01BSUR可以减少动脉粥样硬化形成过程中的促炎单核细胞数量,抑制动脉粥样硬化病变进展,并增加血浆中IL-10的水平,但是并不影响头臂干的重塑性。而GOMEZ等<sup>[20]</sup>使用IL-1 $\beta$ 抗体canakinumab,减少晚期动脉粥样硬化病变的全身和局部炎症,但抑制纤维帽形成,纤维帽中平滑肌细胞和胶原蛋白的含量降低,巨噬细胞数量增加,斑块稳定性降低。上述研究表明,IL-1 $\beta$ 既可以驱动炎症,促进小鼠动脉粥样硬化的发展,又能在小鼠晚期动脉粥样硬化的纤维帽形成和维持中发挥一定的保护作用。

### 2.3 IL-1R

IL-1 $\alpha$ 或IL-1 $\beta$ 通过与IL-1RI结合进行信号转导,*IL-1RI*基因敲除可以减缓*ApoE<sup>-/-</sup>*小鼠的动脉粥样硬化斑块进展<sup>[21-22]</sup>。SHEMESH等<sup>[23]</sup>发现,非造血细胞中的IL-1RI是IL-1在*ApoE<sup>-/-</sup>*小鼠中的致动脉粥样硬化作用的靶标,部分是通过诱导内皮细胞中的黏附分子和趋化分子实现的。但是,ALEXANDER等<sup>[24]</sup>的研究表明,缺乏IL-1RI的*ApoE<sup>-/-</sup>*小鼠晚期动脉粥样硬化斑块中的SMC含量和覆盖率减少,斑块胶原蛋白含量减少,斑块内出血增加,斑块趋于不稳定,斑块和血管壁内的MMP3表达显著降低,血管重塑减少。因此,IL-1通过IL-1RI在动脉粥样硬化中发挥促进和保护的双重作用。

IL-1RII一般作为非信号诱饵受体负调节IL-1的活性。在致动脉粥样硬化条件下,单核细胞、巨噬细胞、血管壁以及动脉粥样硬化病变中的IL-1RII表达均降低,这可能会促进IL-1信号传导,促进动脉粥样硬化<sup>[25]</sup>。

### 2.4 IL-1Ra

IL-1Ra是IL-1的内源性抑制剂,具有抗动脉粥样硬化的作用。小鼠*IL-1Ra*基因敲除会增加动脉炎症<sup>[26]</sup>和动脉瘤形成<sup>[27]</sup>,*IL-1Ra*的杂合子基因敲除导致小鼠早期动脉粥样硬化病变区域增加,高脂血症小鼠中的巨噬细胞数量减少<sup>[28]</sup>。

IL-1Ra与IL-1 $\beta$ 的平衡在动脉粥样硬化发展中发挥重要作用<sup>[29]</sup>。在内毒素刺激下,人类动脉粥样硬化动脉中*IL-1 $\beta$* 和*IL-1Ra*的mRNA水平显著增加,并且*IL-1 $\beta$* 增加更为显著,IL-1 $\beta$ 与IL-1Ra之间的平衡发生改变,巨噬细胞趋于促炎状态<sup>[11]</sup>。高胆固醇食物喂养,过表达IL-1Ra的转基因*ApoE<sup>-/-</sup>*小鼠的主动脉根部的动脉粥样硬化病变区域显著减少,胸腹主动脉内的嗜酸性病变程度降低;而*IL-1Ra<sup>-/-</sup>*、*ApoE<sup>-/-</sup>*双敲小鼠的血管结构遭受破坏,主动脉炎症程度增加,动脉粥样硬化程度加重<sup>[30]</sup>。

## 3 IL-1的靶向治疗

慢性炎症是动脉粥样硬化发病的主要诱因,IL-1作为一种关键促炎细胞因子,可以特异性地促进动脉粥样硬化斑块的形成、生长和破裂,在动脉粥样硬化中发挥重要作用。IL-1 $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 均在动脉粥样硬化病变中高表达。因此,IL-1可以作为动脉粥样硬化的潜在治疗靶标,靶向IL-1 $\alpha$ 或IL-1 $\beta$ 的选择性药物阻断可能是一种治疗动脉粥样硬化的新策略(表1)。

### 3.1 Canakinumab和CANTOS临床研究

Canakinumab是一种靶向IL-1 $\beta$ 的人单克隆抗体,具有抗炎作用。Canakinumab有益于IL-1 $\beta$ 介导的炎症性疾病,包括Muckle-Wells综合征、急性痛风性关节炎、青少年炎症性关节炎的罕见形式和2型糖尿病等<sup>[4,31]</sup>。Canakinumab具有较长的生物半衰期,允许每3个月皮下给药一次,并且大多数患者表现出良好的耐受性。

CANTOS是一项针对炎症的双盲和安慰剂对照的随机临床试验。研究发现,用Canakinumab选择性中和IL-1 $\beta$ 不影响血浆脂质水平,但可以降低炎症下游生物标志物高敏C反应蛋白和IL-6的血浆水平,显著减少患有残余炎症风险患者的复发性心血管事件<sup>[32-33]</sup>。因为IL-1 $\beta$ 在动脉粥样硬化斑块的发展中起多重作用,其激活可以刺激下游IL-6受体信号通路,这是导致动脉粥样硬化血栓形成的潜在原因,所以

表1 动脉粥样硬化治疗中的IL-1靶向药物(根据参考文献[40]修改)

Table 1 Targeting interleukin-1 drugs in atherosclerosis (modified from reference [40])

药物 Drug	机理 Mechanism	靶点 Target	临床研究现状 Clinical condition
Canakinumab	Neutralizing human monoclonal antibody	IL-1 $\beta$	CANTOS
Anakinra	Recombinant human receptor antagonist	IL-1 $\alpha$ IL-1 $\beta$	Clinical complications of atherosclerosis, such as heart failure and myocardial infarction
Gevokizumab	Neutralizing monoclonal antibody	IL-1 $\beta$	Not studied in clinical trials
Riloncept	Soluble decoy receptor	IL-1 $\alpha$ IL-1 $\beta$ IL-1Ra	Not studied in clinical trials
MABp1	Neutralizing monoclonal antibody	IL-1 $\alpha$	Not studied in clinical trials

CANTOS试验肯定了动脉粥样硬化血栓形成的炎症假说,表明即使在他汀类药物治疗的背景下靶向动脉粥样硬化的炎症分支也可以为动脉粥样硬化提供临床益处,为临床靶向IL-1 $\beta$ 治疗动脉粥样硬化奠定了重要基础。

### 3.2 阿那白滞素: 靶向IL-1 $\alpha$ 和IL-1 $\beta$

阿那白滞素(anakinra)是天然存在的IL-1Ra的重组形式,可以阻止IL-1 $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 与IL-1RI的结合。阿那白滞素可以用于治疗多种疾病,包括类风湿性关节炎、急性痛风性关节炎、特发性心包炎、糖尿病以及一些罕见的遗传性疾病<sup>[34]</sup>。阿那白滞素的半衰期为4~6 h,需要每日注射,临床上100 mg/天的剂量给药几天便可产生效果。

目前,关于阿那白滞素治疗人类动脉粥样硬化的能力尚未得到专门研究,但是阿那白滞素对IL-1的拮抗作用可有效抑制炎症,有助于治疗动脉粥样硬化相关临床并发症,如急性心肌梗塞和缺血性心血管疾病等。阿那白滞素可以降低C反应蛋白水平,减少进行性炎症反应,治疗急性心肌梗塞,也可以改善心肌收缩性,减缓急性心力衰竭,并且延长疗程可以带来更显著的益处<sup>[35-36]</sup>。最近一项研究表明,阿那白滞素可以改善类风湿性关节炎患者动脉粥样硬化模型中的冠状动脉血流储备和心脏功能<sup>[37]</sup>。

### 3.3 其他治疗靶向

除canakinumab和阿那白滞素外,还有许多靶向IL-1的抗体可能有助于改善炎症,可以用于未来的临床研究。目前,一些靶向IL-1 $\alpha$ 的抗体已经开始被用于临床试验,可能对心血管疾病的适应症具有一定作用,如人单克隆抗体Xilonix和MABp1等<sup>[38-39]</sup>。

Riloncept是IL-1受体和受体辅助蛋白的嵌合重组体形式,作为可溶性诱饵结合IL-1 $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ ,目前正在动脉粥样硬化的动脉功能中进行探究<sup>[40]</sup>。

## 4 总结与展望

促炎细胞因子IL-1作为炎症信号的关键信使,在动脉粥样硬化过程中发挥重要作用。IL-1 $\alpha$ 是动脉粥样硬化早期形成过程中头臂干动脉重塑的重要参与者;IL-1 $\beta$ 驱动炎症,促进小鼠晚期动脉粥样硬化发展,同时又发挥一定的保护作用;IL-1Ra是IL-1内源竞争性抑制剂,与IL-1 $\beta$ 的平衡影响炎症及动脉粥样硬化进展。目前,一些IL-1抗体已用于临床研究,如canakinumab和阿那白滞素,可以有效抑制炎症,改善心血管疾病的预后,起到一定的抗动脉粥样硬化的作用。因此,IL-1可能是治疗动脉粥样硬化的重要靶点,靶向IL-1的抗炎药物可能是继降脂的他汀类药物后新的治疗方向。但是,因为目前IL-1抗体的具体作用机制仍不明确,靶向IL-1治疗动脉粥样硬化仍存在一定的风险。例如,使用canakinumab抑制IL-1 $\beta$ 后,仍存在与IL-18和IL-6相关的大量残留炎症风险,可能会导致复发性心血管事件的发生,其中,IL-18同IL-1 $\beta$ 一样依赖于炎性小体NLRP3的激活,与动脉粥样硬化血栓形成有关<sup>[41-42]</sup>。同时,由于IL-1 $\beta$ 也具有抗动脉粥样硬化的作用,所以尽管抑制IL-1 $\beta$ 是有益的,但也可能会带来一定的危害。因此,接下来我们仍需对IL-1靶向抗体的作用机制进行深入探究,并考虑靶向IL-6和IL-18的药物开发,或同时抑制IL-1 $\beta$ 与IL-18(如NLRP3炎性小体抑制剂),以更好地治疗动脉粥样硬化,减少治疗过程中的残留风

险和复发事件的发生。

### 参考文献 (References)

- [1] MOORE K J, SHEEDY F J, FISHER E A. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(10): 709-21.
- [2] LIBBY P, RIDKER P M, HANSSON G K, et al. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(23): 2129-38.
- [3] LIBBY P. Inflammation in atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(9): 2045-51.
- [4] LIBBY P. Interleukin-1 beta as a target for atherosclerosis therapy: biological basis of CANTOS and beyond [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(18): 2278-89.
- [5] WILLIAMS J W, HUANG L H, RANDOLPH G J. Cytokine circuits in cardiovascular disease [J]. *Immunity*, 2019, 50(4): 941-54.
- [6] DINARELLO C A. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family [J]. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27(1): 519-50.
- [7] DINARELLO C A. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases [J]. *Blood*, 2011, 117(14): 3720-32.
- [8] WARNER S J, AUGER K R, LIBBY P. Interleukin 1 induces interleukin 1. II. Recombinant human interleukin 1 induces interleukin 1 production by adult human vascular endothelial cells [J]. *J Immunol*, 1987, 139(6): 1911-7.
- [9] LATZ E, XIAO T S, STUTZ A. Activation and regulation of the inflammasomes [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(6): 397-411.
- [10] PARAMEL VARGHESE G, FOLKERSEN L, STRAWBRIDGE R J, et al. NLRP3 inflammasome expression and activation in human atherosclerosis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, doi: 10.1161/JAHA.115.003031.
- [11] OLOFSSON P S, SHEIKINE Y, JATTA K, et al. A functional interleukin-1 receptor antagonist polymorphism influences atherosclerosis development. The interleukin-1beta: interleukin-1 receptor antagonist balance in atherosclerosis [J]. *Circ J*, 2009, 73(8): 1531-6.
- [12] BEVILACQUA M P, POBER J S, WHEELER M E, et al. Interleukin-1 activation of vascular endothelium. Effects on procoagulant activity and leukocyte adhesion [J]. *Am J Pathol*, 1985, 121(3): 394-403.
- [13] LOPPNOW H, LIBBY P. Proliferating or interleukin 1-activated human vascular smooth muscle cells secrete copious interleukin 6 [J]. *J Clin Invest*, 1990, 85(3): 731-8.
- [14] BELTRAMI-MOREIRA M, VROMMAN A, SUKHOVA G K, et al. Redundancy of IL-1 isoform signaling and its implications for arterial remodeling [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0152474.
- [15] FREIGANG S, AMPENBERGER F, WEISS A, et al. Fatty acid-induced mitochondrial uncoupling elicits inflammasome-independent IL-1alpha and sterile vascular inflammation in atherosclerosis [J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(10): 1045-53.
- [16] SPEARS L D, RAZANI B, SEMENKOVICH C F. Interleukins and atherosclerosis: a dysfunctional family grows [J]. *Cell Metab*, 2013, 18(5): 614-6.
- [17] VROMMAN A, RUVKUN V, SHVARTZ E, et al. Stage-dependent differential effects of interleukin-1 isoforms on experimental atherosclerosis [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(30): 2482-91.
- [18] 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): 656-60.
- [19] BHASKAR V, YIN J, MIRZA A M, et al. Monoclonal antibodies targeting IL-1 beta reduce biomarkers of atherosclerosis *in vitro* and inhibit atherosclerotic plaque formation in Apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 216(2): 313-20.
- [20] GOMEZ D, BAYLIS R A, DURGIN B G, et al. Interleukin-1beta has atheroprotective effects in advanced atherosclerotic lesions of mice [J]. *Nat Med*, 2018, 24(9): 1418-29.
- [21] CHI H, MESSAS E, LEVINE R A, et al. Interleukin-1 receptor signaling mediates atherosclerosis associated with bacterial exposure and/or a high-fat diet in a murine apolipoprotein E heterozygote model: pharmacotherapeutic implications [J]. *Circulation*, 2004, 110(12): 1678-85.
- [22] 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): e5073.
- [23] SHEMESH S, KAMARI Y, SHAISH A, et al. Interleukin-1 receptor type-1 in non-hematopoietic cells is the target for the pro-atherogenic effects of interleukin-1 in apoE-deficient mice [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 222(2): 329-36.
- [24] ALEXANDER M R, MOEHLE C W, JOHNSON J L, et al. Genetic inactivation of IL-1 signaling enhances atherosclerotic plaque instability and reduces outward vessel remodeling in advanced atherosclerosis in mice [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(1): 70-9.
- [25] POU J, MARTINEZ-GONZALEZ J, REBOLLO A, et al. Type II interleukin-1 receptor expression is reduced in monocytes/macrophages and atherosclerotic lesions [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1811(9): 556-63.
- [26] NICKLIN M J, HUGHES D E, BARTON J L, et al. Arterial inflammation in mice lacking the interleukin 1 receptor antagonist gene [J]. *J Exp Med*, 2000, 191(2): 303-12.
- [27] ISODA K, KITAGAKI M, NIIDA T, et al. Deficiency of interleukin-1 receptor antagonist promotes spontaneous femoral artery aneurysm formation in mice [J]. *Am J Pathol*, 2012, 180(3): 1254-63.
- [28] 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): 1068-73.
- [29] IIDA S, KOMIYAMA N. Balance between interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist in the development of atherosclerosis. A polymorphism in the interleukin-1 receptor antagonist. [J]. *Circ J*, 2009, 73(8): 1401-2.
- [30] MERHI-SOUSSI F, KWAK B R, 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): 583-93.
- [31] RIDKER P M, HOWARD C P, 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): 2739-48.
- [32] RIDKER P M, LIBBY P, MACFADYEN J G, et al. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS) [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(38): 3499-507.
- [33] RIDKER P M, EVERETT B M, THUREN T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(12): 1119-31.
- [34] CAVALLI G, DINARELLO C A. Anakinra therapy for non-cancer inflammatory diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1157.
- [35] ABBATE A, VAN TASSELL B W, BIONDI-ZOCCAI G, et al. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on adverse cardiac remodeling and heart failure after acute myocardial infarction [from the Virginia Commonwealth University-Anakinra Remodeling Trial (2) (VCU-ART2) pilot study] [J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(10): 1394-400.
- [36] VAN TASSELL B W, ABOUZAKI N A, ODDI 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): 544-51.
- [37] IKONOMIDIS I, PAVLIDIS G, KATSIMBRI P, et al. Differential effects of inhibition of interleukin 1 and 6 on myocardial, coronary and vascular function [J]. *Clin Res Cardiol*, 2019, 108(10): 1093-101.
- [38] HONG D S, JANKU F, NAING A, et al. Xilonix, a novel true human antibody targeting the inflammatory cytokine interleukin-1 alpha, in non-small cell lung cancer [J]. *Invest New Drugs*, 2015, 33(3): 621-31.
- [39] HONG D S, HUI D, BRUERA E, et al. MABp1, a first-in-class true human antibody targeting interleukin-1alpha in refractory cancers: an open-label, phase 1 dose-escalation and expansion study [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(6): 656-66.
- [40] BUCKLEY L F, ABBATE A. Interleukin-1 blockade in cardiovascular diseases: a clinical update [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(22): 2063-9.
- [41] WANG J, SUN C, GERDES N, et al. Interleukin 18 function in atherosclerosis is mediated by the interleukin 18 receptor and the Na-Cl co-transporter [J]. *Nat Med*, 2015, 21(7): 820-6.
- [42] RIDKER P M, MACFADYEN J G, THUREN T, et al. Residual inflammatory risk associated with interleukin-18 and interleukin-6 after successful interleukin-1beta inhibition with canakinumab: further rationale for the development of targeted anti-cytokine therapies for the treatment of atherothrombosis [J]. *Eur Heart J*, 2019, 41(23): 2153-63.