

白介素-1家族与痛风关系的研究进展

郇莉娜^{1#} 谭雨晴^{2#} 尤崇革^{1*}

(¹兰州大学第二医院检验医学中心, 兰州 730030; ²兰州大学第二临床医学院, 兰州 730030)

摘要 白介素-1(interleukin-1, IL-1)家族共有11个成员, 它们分别作为促炎细胞因子或抗炎细胞因子参与体内炎症反应过程。痛风最典型的表现是关节炎, IL-1 β 是引起痛风性关节炎发作的核心细胞因子, 然而近年来的研究发现IL-1家族其他成员也与痛风密切相关。IL-1家族成员不仅在痛风性炎症起始阶段起重要作用, 还参与了炎症持续及器官损伤过程, IL-1也是痛风患者炎症程度的判断指标和痛风治疗的潜在靶点。该文就IL-1家族细胞因子与痛风的关系进行综述, 旨在全面阐述IL-1家族与痛风的关系, 并为痛风防治提供依据。

关键词 痛风; 白介素-1; 促炎; 抗炎

Research Progress on the Relationship between Interleukin-1 Family and Gout

GAO Lina^{1#}, TAN Yuqing^{2#}, YOU Chongge^{1*}

(¹Laboratory Medicine Center, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China;

²Lanzhou University Second Clinical Medical School, Lanzhou 730030, China)

Abstract IL-1 (interleukin-1) family has 11 members, and they participate in inflammatory processes as pro-inflammatory or anti-inflammatory cytokines. The most typical manifestation of gout is arthritis, and IL-1 β is the core cytokine that causes gouty arthritis. However, recent studies have found that other members of the IL-1 family are also closely related to gout. IL-1 family not only play an important role in the initial stage of gout inflammation, but also participate in the inflammation persist and organ damage. IL-1 is also a judgment indicator of gout inflammation and a potential new target for gout treatment. This article reviews the relationship between IL-1 family cytokines and gout, in order to fully understand the relationship between IL-1 family and gout, and provide a basis for the prevention and treatment of gout.

Keywords gout; interleukin-1; pro-inflammatory; anti-inflammatory

白介素-1(interleukin-1, IL-1)家族是体内重要的细胞因子, 参与多种炎症反应。IL-1 β 是IL-1家族的代表, 也是公认的引起痛风发作的核心细胞因子^[1], 然而IL-1家族其他成员也在痛风炎症过程中起重要作用, 以IL-1为靶点的痛风治疗也取得了较好的疗效。本文就IL-1家族成员在痛风发生发展及治疗方面的研究进

展进行综述, 旨在全面阐述IL-1家族与痛风的关系, 为明确痛风的发病机制提供依据。

1 IL-1家族细胞因子

IL-1家族包括IL-1 α 、IL-1 β 、IL-1RA、IL-18、IL-33、IL-36 α 、IL-36 β 、IL-36 γ 、IL-36RA、IL-37和

收稿日期: 2023-02-24 接受日期: 2023-04-17

甘肃省重点研发计划(批准号: 21YF5FA126)、甘肃省高等学校创新基金(批准号: 2021B-037)、兰州大学第二医院萃英科技创新项目(批准号: CY2020-BJ05)和兰州大学第二医院萃英学子科研培育计划(批准号: CYXZ2021-44)资助的课题

[#]共同第一作者

*通讯作者。Tel: 0931-5190361, E-mail: youchg@lzu.edu.cn

Received: February 24, 2023

Accepted: April 17, 2023

This work was supported by the Key Research and Development Project of Gansu Province (Grant No.21YF5FA126), the University Innovation Fund Project of Gansu Province (Grant No.2021B-037), the Cuiying Scientific and Technological Innovation Program of Lanzhou University Second Hospital (Grant No.CY2020-BJ05), and the Cuiying Students Research and Cultivation Plan of Lanzhou University Second Hospital (Grant No.CYXZ2021-44)

[#]These authors contributed equally to this work

*Corresponding author. Tel: +86-931-5190361, E-mail: youchg@lzu.edu.cn

IL-38共11个成员, 其中IL-1 α 、IL-1 β 、IL-1RA和IL-33属于IL-1亚家族, IL-18和IL-37属于IL-18亚家族, 而IL-36 α 、IL-36 β 、IL-36 γ 、IL-36RA和IL-38属于IL-36亚家族^[2]。一般认为IL-1 α 、IL-1 β 、IL-18、IL-33、IL-36 α 、IL-36 β 和IL-36 γ 是促炎细胞因子, IL-1RA、IL-36RA、IL-37和IL-38是抗炎细胞因子^[3]。IL-1家族有10个受体, 不同的细胞因子与相应受体结合后发挥促炎或抗炎的作用(表1)^[4]。

2 IL-1家族细胞因子与痛风发生发展的关系

尿酸盐结晶可激活蛋白酶, 促进IL-1前体裂解成为成熟的IL-1, 促炎IL-1细胞因子与相应抗体结合

后, 募集衔接蛋白MyD88并激活IL-1受体相关激酶(IL-1R-associate kinases, IRAKs), 进而激活核因子kappa B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B), 促进炎症因子的转录及释放从而发挥促炎作用^[5]。而抗炎因子则通过抑制促炎因子分泌或阻止促炎因子与受体结合而起抑制炎症的作用。IL-33既有促炎作用, 又可通过自身的负反馈起抗炎作用(图1)。

2.1 IL-1 α

在生理状态下, IL-1 α 以前体形式广泛存在于上皮细胞等多种细胞内, 在受到一些因素如Toll样受体激动剂、炎症细胞因子等的刺激后, 其在细胞内的表达上调。IL-1 α 前体被钙蛋白酶(calpain)水解成为IL-1 α ^[6], IL-1 α 在细胞损伤或坏死时被释放到细胞外

表1 IL-1家族细胞因子的受体及其功能
Table 1 IL-1 family cytokine receptors and function

细胞因子 Cytokine	受体 Receptor	功能 Function
IL-1 α	IL-1R1, IL-1R2	Pro-inflammatory
IL-1 β	IL-1R1, IL-1R2	Pro-inflammatory
IL-1RA	IL-1R1	Anti-inflammatory
IL-18	IL-18R α	Pro-inflammatory
IL-33	IL-1R4	Pro-inflammatory and anti-inflammatory
IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ	IL-36R	Pro-inflammatory
IL-36RA	IL-36R	Pro-inflammatory
IL-37	IL-18R α	Anti-inflammatory
IL-38	IL-36R	Anti-inflammatory

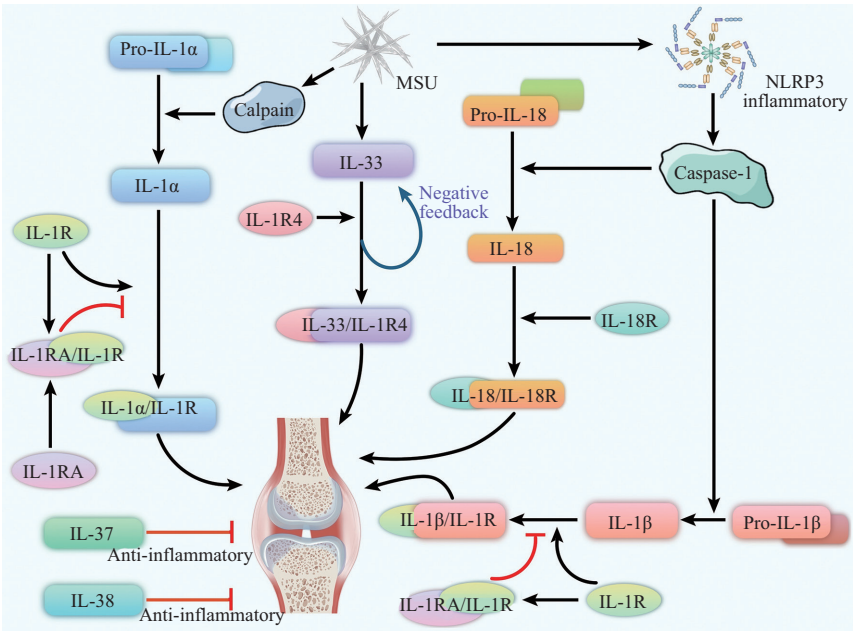


图1 IL-1细胞因子在痛风性关节炎中的作用
Fig.1 IL-1 cytokines in gouty arthritis

液中^[7], 其与IL-1受体(IL-1 receptor, IL-1R)结合可激活下游的NF- κ B等信号通路, 诱导促炎介质释放, 放大IL-1 α 的炎症反应^[8], 导致患者关节出现发热、疼痛等症状。

急性痛风性关节炎的发病与IL-1 α 密切相关^[9], 研究发现单晶尿酸钠(monosodium urate, MSU)可刺激关节组织分泌IL-1 α ^[10], IL-1 α 通过诱导中性粒细胞的募集参与炎症起始, 是引发急性痛风的必要细胞因子^[11-12]。IL-1 α 抑制剂可抑制MSU导致的间质细胞对IL-6和IL-8的释放, 而IL-1 β 抑制剂则无此作用^[13], 进一步说明IL-1 α 通过促进炎症介质的释放在痛风发病过程中起重要作用。

2.2 IL-1 β

IL-1 β 主要由单核巨噬细胞以前体形式合成, 在外源性或内源性因素的刺激下, 可被半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1(cysteiny aspartate specific proteinase-1, caspase-1)裂解为成熟的IL-1 β 并分泌到细胞外。IL-1 β 是体内最重要的炎症因子之一, 也是IL-1的主要功能形式, 在痛风性关节炎发生发展过程中起重要作用。

IL-1 β 参与了痛风性炎症反应的起始和持续过程。MSU可以激活Nod样受体蛋白3(Nod like receptor pyrin domain containing 3, NLRP3)炎症小体, 其过程为巨噬细胞的Toll样受体2/4识别吞噬的MSU后, 通过NF- κ B信号通路激活NLRP3的转录和NLRP3炎症小体的形成^[14]。NLRP3通过激活caspase-1促进IL-1 β 的成熟及释放, 在IL-1 β 的成熟和释放过程中起核心作用。MSU不仅可以直接激活单核巨噬细胞使其释放IL-1 β ^[15-16], 而且可使痛风患者IL-1 β 前体在受MSU刺激时的成熟能力增强^[17]。此外, IL-1 β 本身也可以激活caspase-1, caspase-1进一步促进IL-1 β 的成熟与释放^[18], IL-1 β 与痛风性炎症的持续相关。

IL-1 β 与痛风性关节炎的炎症活动程度及病情严重程度相关。对不同临床分期的痛风患者的血清IL-1 β 进行检测发现, 急性期和缓解期的痛风患者IL-1 β 水平均增高^[19], 在炎症反应减轻时IL-1 β 水平下降, 所以IL-1 β 常被作为痛风炎症活动程度的判断指标^[20]。痛风性关节炎患者的关节滑液中含有可促进IL-1 β 分泌的蛋白质^[21], 对痛风患者IL-1 β 与膝关节损伤关系的研究发现, 关节滑膜增厚、有关节积液的患者血清IL-1 β 水平显著升高, 且滑膜厚度与血清IL-1 β 水平相关^[22], 说明IL-1 β 与痛风性炎症活动程度

和严重程度相关。

IL-1 β 与痛风的预后相关。王艳等^[23]的研究显示高水平IL-1 β 痛风患者预后不良, IL-1 β 介导的痛风性肾损伤免疫应答也是痛风性肾损伤的重要机制^[24], 这些结果说明高水平IL-1 β 与肾损伤等痛风不良后果相关。

IL-1 β 是痛风疗效的判断指标之一。由于IL-1 β 在急性痛风性关节炎炎症反应中具有重要作用, 其也被作为痛风新疗法有效性的参考指标^[25-26], IL-1 β 水平下降说明治疗有效。

IL-1 β 基因多态性可能与痛风发病相关。据报道, IL-1 β 基因启动子rs2853550 A/G位点多态性与中国汉族人的痛风发病相关^[27], 但IL-1 β 基因启动子和第五外显子的基因多态性与中国台湾痛风发病无关^[28]。IL-1 β 基因多态性与痛风的关系在不同地区不同种族人群之间可能存在差异。

2.3 IL-1RA

IL-1 α 和IL-1 β 在体内均与IL-1R结合而促进炎症反应^[29]。IL-1受体拮抗剂(IL-1 receptor antagonist, IL-1RA)可以与IL-1R1结合, 阻止IL-1 α 及IL-1 β 与IL-1R1结合从而抑制其生物学作用, 而且也可通过诱导内源性IL-1低产生量而有效阻止IL-1的局部致炎作用^[30], IL-1RA是痛风性关节炎重要的抗炎因子。关节软骨细胞和滑膜细胞可分泌IL-1RA^[31], 血清IL-1RA水平是否增高也可作为抗痛风药物有效性评价的参照指标^[32]。

IL-1RA基因多态性与中国台湾地区痛风的发生及临床症状无相关性^[33], 尚未见IL-1RA基因多态性与其他人群痛风相关性的报道。

2.4 IL-18

IL-18主要由单核巨噬细胞及上皮细胞以无活性的前体形式合成^[34], 被caspase-1水解后活化, 与IL-18受体(IL-18 receptor, IL-18R)结合而发挥作用^[35]。

IL-18的过度释放与痛风的炎症起始密切相关^[34]。MSU可促进IL-18的表达及活化^[36], 使急性痛风大鼠模型血清及关节液中IL-18的浓度增高, 且血清IL-18水平与尿酸水平呈正相关^[37]。用MSU刺激外周血单核细胞发现, 痛风患者的单核细胞IL-18表达量显著高于健康对照^[38-39], 说明痛风患者单核细胞产生IL-18的能力增强, 其可能在受MSU刺激时过度释放IL-18从而参与痛风的起始。

IL-18与痛风性关节炎的炎症反应程度相关。

痛风性关节炎患者血清IL-18与IL-1 β 水平同时增高,在炎症反应减轻时,IL-18与IL-1 β 水平同时下降^[20],且IL-18水平与炎症标志物C反应蛋白(C reactive protein, CRP)水平呈正相关^[37],说明IL-18亦与炎症的活动度相关,但IL-18用于急性痛风诊断的效果不佳^[40],不能用作痛风的诊断指标。

IL-18基因启动子-607 C/A和-137 G/C多态性与中国汉族人痛风易感性无关^[41],但IL-18基因多态性影响单核细胞产生IL-18的能力^[42]。

2.5 IL-33

IL-33在上皮细胞和成纤维细胞样细胞中大量表达,可通过与IL-1R4结合发挥生物学作用。IL-33与痛风的关系具有两面性。

一方面,IL-33通过促进炎症细胞的募集起促炎作用^[34],MSU沉积部位IL-33的表达水平上调^[43],IL-33通过促进巨噬细胞产生细胞因子而介导痛风性炎症反应与疼痛^[44],且IL-33水平与CRP水平呈正相关^[45]。这说明IL-33水平与痛风炎症反应的严重程度呈正相关。

另一方面,IL-33对痛风性炎症有抑制作用。注射外源性IL-33可显著缓解MSU诱导的小鼠急性痛风^[46],对其抗炎机制的研究发现,痛风患者IL-33的表达量受IL-33自身的负反馈调节,且IL-33可通过诱导抑制性细胞的产生来抑制MSU引发的炎症反应^[45]。此外,IL-33对痛风性肾损伤有保护作用,DUAN等^[47]的研究发现,与有肾损伤的痛风患者相比,无肾损伤患者的血清IL-33水平较高,且IL-33水平与肾损伤标志物肌酐和尿素的水平呈负相关。IL-33如何在痛风过程中既发挥促炎作用,又发挥其抑炎及保护肾脏的作用尚不明确。

对于IL-33基因多态性与痛风关系的研究结果显示,IL-33基因rs3939286与中国汉族人痛风发病无相关性^[48],未见IL-33基因多态性与其他民族痛风发病相关性的研究。

2.6 IL-36亚家族

IL-36亚家族中的IL-36 α 、IL-36 β 、IL-36 γ 和IL-36RA在多种免疫细胞中表达^[49]。IL-36 α 、IL-36 β 和IL-36 γ 也以前体形式合成,被激活后与IL-36R和IL-1R辅助蛋白(IL-1R accessory protein, IL-1RAcP)结合,通过NF- κ B等信号途径诱导炎症反应^[49]。IL-36也能以不依赖于IL-1的方式激活多种免疫和非免疫细胞,参与炎症反应^[49]。

IL-36具有促炎作用^[50],如银屑病患者IL-36 γ 表达水平显著高于健康对照^[51],炎症性肠病小鼠的血清IL-36 γ 水平显著增高,注射IL-36 γ 中和抗体可缓解其肠炎症状^[52],IL-36 α 也与肺炎的炎症程度相关^[53],这些结果说明IL-36具有促炎作用,且其水平可能与炎症的严重程度相关。

IL-36RA是IL-36R的拮抗剂,可与IL-36R结合阻断IL-36R及IL-1RAcP的活化,从而抑制IL-36的生物学作用。研究发现,IL-36RA可有效抑制肠道炎症^[52]。

然而,目前尚未见关于IL-36亚家族细胞因子与痛风关系的研究,IL-36亚家族细胞因子与痛风的关系尚不明确。

2.7 IL-37

IL-37表达于人类多种免疫细胞及组织细胞中^[54],IL-37是抗炎细胞因子,其抗炎作用有两种途径,一种是与细胞表面受体IL-1R8结合转导抗炎信号,另一种是与细胞内转录因子相互作用并被转运至细胞核,抑制促炎基因的转录从而发挥抗炎作用^[55]。

IL-37有抑制痛风性关节炎的作用。IL-37可通过降低巨噬细胞产生炎症因子的能力而抑制炎症反应^[56-57],研究发现痛风患者的血清IL-37水平显著高于健康对照和高尿酸血症患者^[58],且缓解期痛风患者血清IL-37水平高于急性期痛风患者^[59],给痛风小鼠模型注射重组IL-37可显著减轻其炎症程度^[60],说明IL-37作为一种抗炎因子参与了痛风的炎症反应过程^[61],有望成为痛风性关节炎治疗的新靶点^[54]。IL-37基因外显子的多态性与痛风发病及严重程度具有相关性^[60]。

2.8 IL-38

IL-38主要由皮肤基底层细胞和扁桃体增殖的B细胞产生,通过与IL-36R结合而发挥作用。GRAAF等^[62]对MSU诱导的大鼠关节炎模型进行研究发现,与对照组相比,注射IL-38可显著减轻大鼠关节肿胀情况,并降低炎症细胞浸润程度及关节液中IL-1 β 的水平,说明IL-38可有效抑制MSU诱发的关节炎。目前尚未见IL-38与人类痛风性关节炎的相关性研究结果。

3 IL-1家族与痛风的治疗

由于IL-1在痛风炎症过程中的重要作用,靶向抑制IL-1活性的药物阿那白滞素(anakinra)、卡纳单抗(canakinumab)和利纳西普(rilonacept)也被尝试用

于痛风的治疗。

阿那白滞素是一种重组的非糖基化 IL-1 β 受体拮抗剂, 可与 IL-1R 结合, 抑制 IL-1 α 和 IL-1 β 与 IL-1R 的结合从而达到缓解炎症的作用。阿那白滞素尚未被批准用于痛风治疗, 但科学家已针对痛风做了大量的临床试验, 结果发现, 阿那白滞素缓解急性痛风的安全性和免疫原性均优于糖皮质激素^[63]。对常规降尿酸药物不耐受的患者也可以使用阿那白滞素防治痛风的急性发作^[64]。无法使用标准抗痛风治疗的复杂或危重患者, 阿那白滞素亦是安全有效的治疗手段^[65]。对于存在感染、围手术期和使用免疫抑制剂的痛风患者, 阿那白滞素的安全性也得到了验证^[66]。一项多中心回顾性研究发现, 阿那白滞素对于痛风合并 4~5 期肾脏病的患者, 亦是安全的治疗手段^[67], 且阿那白滞素的疗效受其他药物影响较小^[68]。

卡纳单抗是一种高选择性、全人源化的抗体, 通过与 IL-1 β 结合抑制其活性从而达到缓解炎症的作用。临床试验显示, 卡纳单抗不仅可以降低急性痛风的炎症反应程度, 也可以减少急性痛风的复发^[69]。一项荟萃分析通过临床症状与实验室检查指标整体评估了卡纳单抗与曲安奈德治疗急性痛风的效果, 结果显示卡纳单抗疗效优于曲安奈德^[70], 不能使用非甾体抗炎药和秋水仙碱且不适合频繁使用糖皮质激素的痛风患者可尝试使用卡纳单抗^[71], 且卡纳单抗对于难治性痛风也有较好的疗效^[72]。

利纳西普是一种可溶性 IL-1R 诱捕剂, 可阻断 IL-1R 与 IL-1 的结合从而达到缓解炎症的作用, 临床研究发现利纳西普可有效抑制急性痛风的复发^[73], 但其缓解痛风性疼痛的效果不佳^[74]。

此外, 注射外源性 IL-33 可显著缓解 MSU 诱导的小鼠急性痛风^[46], 重组人 IL-33 可有效缓解痛风性关节炎的症状^[62]。由此可见, 以 IL-1 β 为治疗靶点的药物, 有望成为临床治疗急性痛风的第四类药物^[75]。

4 总结及展望

IL-1 家族与痛风关系密切, IL-1 β 作为痛风性关节炎最核心的细胞因子, 与炎症起始、持续、严重程度、预后等全过程相关, 更是疗效的判断指标及治疗的靶点。IL-1 家族其他细胞因子与痛风的关系也逐步被认识, 相信随着研究的深入, IL-1 家族成员将会为痛风的诊疗提供新方向。

但 IL-1 家族细胞因子种类较多, 作用机制复杂,

如 IL-1RA 在痛风发病过程中既是重要的抗炎因子, 亦被认为是急性时相性蛋白; IL-33 表达水平与痛风炎症程度相关, 但 IL-33 又可通过负反馈减轻痛风炎症; IL-36 亚家族与人类痛风的关系尚未见报道, 这些还需要进一步的研究。IL-1 阻滞剂对痛风有较好的疗效, 但由于 IL-1 阻滞剂本身的不良反应, 其尚未被批准用于临床治疗, 需要更多临床研究数据全面评价 IL-1 阻滞剂用于痛风治疗的临床适用性。

目前 IL-1 家族与痛风的关系研究集中在 IL-1 与痛风的发病机制以及 IL-1 与痛风的治疗方面, 而 IL-1 家族用于痛风预防及早期预警的作用尚不明确, 需要进一步的研究。

参考文献 (References)

- [1] MITROULIS I, KAMBAS K, RITIS K. Neutrophils, IL-1 β , and gout: is there a link [J]? *Semin Immunopathol*, 2013, 35(4): 501-12.
- [2] YAZDI A S, GHORESCHI K. The interleukin-1 family [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 941: 21-9.
- [3] DINARELLO C A. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity [J]. *Immunol Rev*, 2018, 281(1): 8-27.
- [4] BORASCHI D, ITALIANI P, WEIL S, et al. The family of the interleukin-1 receptors [J]. *Immunol Rev*, 2018, 281(1): 197-232.
- [5] LAB J, CRISAN T. Asymptomatic hyperuricaemia: a silent activator of the innate immune system [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(2): 75-86.
- [6] KOBAYASHI Y, SAIDO T, KAWASAKI H, et al. Identification of calcium-activated neutral protease as a processing enzyme of human interleukin 1 alpha [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87(14): 5548-52.
- [7] CAVALLI G, EMMI G, IMAZIO M, et al. Interleukin 1 α : a comprehensive review on the role of IL-1 α in the pathogenesis and treatment of autoimmune and inflammatory diseases [J]. *Autoimmun Rev*, 2021, 20(3): 102763.
- [8] DINARELLO C A. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family [J]. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27(4): 519-50.
- [9] YAZDI A. Regulation of interleukin 1 α secretion by inflammasomes [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(Suppl 2): ii96-9.
- [10] WANG J, LU L, ZOU H. Sirt1 inhibits gouty arthritis via activating PPAR γ [J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(11): 3235-42.
- [11] RIDER P, GUTTMAN O, BRAIMAN A, et al. IL-1 α and IL-1 β recruit different myeloid cells and promote different stages of sterile inflammation [J]. *J Immunol*, 2011, 187(9): 4835-43.
- [12] VAZIRPANAH N, VAN DER LINDEN M, et al. mTOR inhibition by metformin impacts monosodium urate crystal-induced inflammation and cell death in gout: a prelude to a new add-on therapy [J]? *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(5): 663-71.
- [13] URATSUJI H, KAWASHIMA T, KAMATA M, et al. P2Y6 receptor signaling pathway mediates inflammatory responses induced by monosodium urate crystals [J]. *J Immunol*, 2012,

- 188(1): 436-44.
- [14] MARTINON F, MAYOR A, TARDIVEL A. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome [J]. *Nature*, 2006, 440(7081): 237-41.
- [15] GIOVINE F, NUKI G, DUFF G. Interleukin 1 (IL 1) as a mediator of crystal arthritis. Stimulation of T cell and synovial fibroblast mitogenesis by urate crystal-induced IL 1 [J]. *J Immunol*, 1987, 138(10): 45-8.
- [16] DI Y, CHEN Y, SUN N, et al. Elevated interleukin 1 β and interleukin 6 levels in the serum of children with hyperuricemia [J]. *J Clin Rheumatol*, 2018, 24(2): 65-9.
- [17] MYLONA E, CRISAN T, MAKRI S, et al. Enhanced interleukin-1 β production of PBMCs from patients with gout after stimulation with Toll-like receptor-2 ligands and urate crystals [J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(4): R158.
- [18] JOOSTEN L, FANTUZZI G, KOENDERS M, et al. Inflammatory arthritis caspase 1 gene-deficient mice: contribution of proteinase 3 to caspase 1-independent production of bioactive interleukin-1 β [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(12): 3651-62.
- [19] 杨西超, 郑朝晖, 牛敏, 等. 痛风性关节炎患者血清白细胞介素-1 β 、肿瘤坏死因子- α 和环氧化酶-2水平变化及临床意义[J]. 新乡医学院学报(YANG X C, ZHEN C H, NIU M, et al. Serum interleukin-1 β in patients with gouty arthritis, tumor necrosis factor- α changes of COX-2 and COX-2 levels and their clinical significance [J]. *Journal of Xinxiang Medical College*), 2019, 36(8): 752-4.
- [20] YANG C, JO E. The role of NLR-related protein 3 inflammasome in host defense and inflammatory diseases [J]. *Int Neurourol J*, 2012, 16(1): 2-12.
- [21] SCANU A, GRUAZ L, GALOZZI P, et al. Synovial fluid proteins are required for the induction of interleukin-1 β production by monosodium urate crystals [J]. *Scand J Rheumatol*, 2016, 45(5): 384-93.
- [22] 冯延冰, 李刚. 膝关节痛风性关节炎的MRI表现及其与血清IL-1 β 、ESR、IL-8水平的关系探究[J]. 中国CT和MRI杂志(FENG Y B, LI G. MRI findings of gouty arthritis of knee joint and its correlation with serum IL-1 β , ESR and IL-8 levels [J]. *Chinese Journal of CT and MRI*), 2021, 19(8): 163-5.
- [23] 王艳, 尹伟洲. 类风湿性关节炎患者血清IL-1 β 、IL-32的表达及其与临床预后的关系[J]. 河南医学研究(WANG Y, YIN W Z. Serum IL-1 β in patients with rheumatoid arthritis, the expression of IL-32 and its relationship with clinical prognosis [J]. *Henan Medical Research*), 2022, 31(21): 3885-8.
- [24] 党万太, 周京国, 谢文光, 等. NLRP3炎性体在痛风性关节炎患者炎症反应中的机制研究[J]. 中国免疫学杂志(DANG W T, ZHOU J G, XIE W G. Study on the mechanism of NLRP3 inflammatory body in inflammatory reaction of gouty arthritis patients [J]. *Chin J Immunol*), 2014, 30(3): 373-7.
- [25] 秦惠何, 杨洁娜, 贺敏. 中药内服、外敷治疗急性痛风性关节炎疗效及对IL-1 β 、NALP3的影响[J]. 现代中西医结合杂志(QIN H H, YANG J N, HE M. Effect of oral administration and external application of traditional Chinese medicine on acute gouty arthritis and IL-1 β , impact of NALP3 [J]. *Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*), 2020, 29(10): 1093-6.
- [26] 元明慧, 姜禹辰, 廉丽花, 等. 白芷提取物及其活性成分欧前胡素改善痛风性关节炎[J]. 中国药理学通报(YUAN M H, JIANG Y C, LIAN L H, et al. Angelica dahurica extract and its active ingredient imperatorin improve gouty arthritis [J]. *Chin Pharmacol Bull*), 2022, 38(9): 1416-20.
- [27] 叶科导, 刘爱胜, 施俊柱. 痛风性关节炎患者血清IL-1 β 、TNF- α 、hs-CRP水平及与IL-1 β 基因启动子区rs2853550 A/G位点多态性相关性分析[J]. 现代检验医学杂志(YE K D, LIU A S, SHI J Z. Serum IL-1 β in patients with gouty arthritis, TNF- α , Hs-CRP level and IL-1 β correlation analysis of rs2853550 A/G polymorphism in gene promoter region [J]. *J Mod Lab Med*), 2022, 37(1): 43-7.
- [28] CHEN M, TSAI C, TAAI F. Interleukin-1 β gene polymorphisms in Taiwanese patients with gout [J]. *Rheumatol Int*, 2005, 25(3): 179-82.
- [29] CAVALLI G. Anakinra therapy for non-cancer inflammatory diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1157.
- [30] CUTOLO M. IL-1Ra: its role in rheumatoid arthritis [J]. *Reumatismo*, 2004, 56(Suppl 1): 41-5.
- [31] 黄异飞, 敖英芳, 王梅. 膝关节股骨外髁间侧壁软骨I、III型胶原和IL-1 α 、IL-1Ra分布的研究及其临床意义[J]. 中国运动医学杂志(HUANG Y F, AO Y F, WANG M. Collagen type I, III and IL-1 α in the lateral wall cartilage of the lateral femoral condyle of the knee joint, study on the distribution of IL-1Ra and its clinical significance [J]. *Chin J Sports Med*), 2004, 23(3): 240-2.
- [32] 朱金凤, 吴萍. 酸脂清胶囊对实验大鼠急性痛风性关节炎模型IL-10和IL-1Ra的影响[J]. 世界中医药(ZHU J F, WU P. Effect of Suanzhiqing capsule on IL-10 and IL-1Ra in experimental rats with acute gouty arthritis [J]. *World Traditional Chinese Medicine*), 2014(1): 78-80.
- [33] LO S, TSAI C, CHEN M. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in Taiwanese patients with gout [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2005, 23(1): 85-8.
- [34] TRIPODI D, ROSATI M, MACCAURO G, et al. IL-36 a new member of the IL-1 family cytokines [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2012, 26(1): 7-14.
- [35] GRACIE J, ROBERTSON S, MCINNES. Interleukin-18 [J]. *Methods*, 1999, 19(1): 121-32.
- [36] CAVALCANTI N, MARQUES C, LINS E, et al. Cytokine profile in gout: inflammation driven by IL-6 and IL-18 [J]? *Immunol Invest*, 2016, 45(5): 383-95.
- [37] 黄继勇, 张艳. 痛风患者外周血中炎症因子IL-18、IL-1 β 、TNF- α 的变化[J]. 中华全科医学(HUANG J Y, ZHANG Y. Changes of inflammatory factors IL-18, IL-1 β and TNF- α in the peripheral blood of gout patients [J]. *Chinese Journal of General Practice*), 2017, 15(9): 1487-9.
- [38] YUAN X, XU L, XIE G, et al. Alleviates acute gouty arthritis by targeting NLRP3 inflammasome [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2019, 33(1): 63-71.
- [39] QIAO T, QIU L, ZHAO D, et al. Cathepsin-B involved in effect of electroacupuncture by inhibiting the activation of NLRP3 inflammasome in rats with acute gouty arthritis [J]. *Zhen Ci Yan Jiu*, 2021, 46(4): 295-300.
- [40] 王振杰, 王菁, 郭培霞, 等. 双源CT双能量成像与血清超敏C反应蛋白在老年痛风诊断中的价值[J]. 中国老年学杂志(WANG Z J, WANG J, GUO P X. The value of dual-source CT dual-energy imaging and serum high-sensitivity C-reactive protein in the

- diagnosis of gout in the elderly [J]. *Chin J Gerontol*, 2017, 37(11): 2781-2.
- [41] LI C, WANG X, HAN L, et al. Lack of association of -607 C/A and -137 G/C polymorphisms in interleukin 18 gene with susceptibility to gout disease in Chinese Han male population [J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32(6): 1805-7.
- [42] ARIMITSU J, HIGA S, KAWAI M, et al. IL-18 gene polymorphisms affect IL-18 production capability by monocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 342(4): 1413-6.
- [43] FATTORI V, STAURENGO-FERRARI L, ZANINELLI T H, et al. IL-33 enhances macrophage release of IL-1 β and promotes pain and inflammation in gouty arthritis [J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(12): 1271-82.
- [44] FATTORI V, ZANINELLI T, CASAGRANDE R, et al. IL-33 enhances macrophage release of IL-1 β and promotes pain and inflammation in gouty arthritis [J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(12): 1271-82.
- [45] SHANG K, SU Q, YU B, et al. IL-33 ameliorates the development of MSU-induced inflammation through expanding MDSCs-like cells [J]. *Front Endocrinol*, 2019, 10: 36.
- [46] YIN C, LIU B, LI Y, et al. IL-33/ST2 induces neutrophil-dependent reactive oxygen species production and mediates gout pain [J]. *Theranostics*, 2020, 10(26): 12189-203.
- [47] DUAN L, SU Q, LIN Q, et al. Potential of IL-33 for preventing the kidney injury via regulating the lipid metabolism in gout patients [J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 1028401.
- [48] LIU S, WANG C, GUO M, et al. Associations between interleukin and interleukin receptor gene polymorphisms and risk of gout [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 13887.
- [49] CHEN W, YUAN X, CHEN B, et al. The role of IL-36 in the pathophysiological processes of autoimmune diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 727956.
- [50] HAHN M, HUEBER A. The novel interleukin-1 cytokine family members in inflammatory diseases [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2017, 29(2): 208-13.
- [51] NEURATH M. IL-36 in chronic inflammation and cancer [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2020, 55: 70-9.
- [52] YANG W, WANG P. IL-36 γ and IL-36Ra reciprocally regulate colon inflammation and tumorigenesis by modulating the cell-matrix adhesion network and Wnt signaling [J]. *Adv Sci*, 2022, 9(10): e2103035.
- [53] 董林森, 董翔, 申雅菁, 等. 重症和非重症社区获得性肺炎患儿血浆细胞因子表达水平分析[J]. 保健医学研究与实践(DONG L S, DONG X, SHEN Y J, et al. Analysis of plasma cytokine expression in children with severe and non-severe community-acquired pneumonia [J]. *Research and Practice of Health Care Medicine*), 2022, 19(9): 55-8.
- [54] ZENG M, CHEN B, QING Y, et al. IL-37 inhibits the production of pro-inflammatory cytokines in MSU crystal-induced inflammatory response [J]. *Clin Rheumatol*, 2016, 35(9): 2251-8.
- [55] 高胜男, 林江涛. IL-37的抗炎作用机制及其在哮喘中的研究进展[J]. 中华微生物学和免疫学杂志(GAO S N, LIN J T. The anti-inflammatory mechanism of IL-37 and its research progress in asthma [J]. *Chin J Microbiol Immunol*), 2021, 41(6): 488-92.
- [56] LIU X, ZHU Y, XUAN D, et al. Interleukin 37 limits monosodium urate crystal-induced innate immune responses in human and murine models of gout [J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18(1): 268.
- [57] ZHAO L, YANG X, CAO L, et al. IL-37 blocks gouty inflammation by shaping macrophages into a non-inflammatory phagocytic phenotype [J]. *Rheumatology*, 2022, 61(9): 3841-53.
- [58] DING L P, LI H, SUN B D, et al. Elevated interleukin-37 associated with tophus and pro-inflammatory mediators in Chinese gout patients [J]. *Cytokine*, 2021, 141: 155468.
- [59] 郭炳君, 王田田, 刘兴兰, 等. 痛风性关节炎急性期、缓解期超声特征及与血清IL-22、IL-37水平的相关性研究[J]. 现代生物医学进展(GUO B J, WANG T T, LIU X L, et al. Study on the correlation between ultrasonic characteristics and serum IL-22 and IL-37 levels in acute and remission stages of gouty arthritis [J]. *Progress in Modern Biomedicine*), 2022, 22(10): 1996-2000.
- [60] KLUCK V, CAVALLI G, SHAUKAT A, et al. Rare genetic variants in interleukin-37 link this anti-inflammatory cytokine to the pathogenesis and treatment of gout [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(4): 536-44.
- [61] 许桂芳, 彭勇, 陈勇. 痛风患者血清中IL-37、IL-1 β 及IL-18水平检测及其相关性研究[J]. 温州医科大学学报(XU G F, PENG Y, CHEN Y. IL-37 and IL-1 β in serum of gout patients and IL-18 level detection and correlation study [J]. *Journal of Wenzhou Medical University*), 2014(5): 370-3.
- [62] GRAAF D, SMEEKENS S, EISENMESSER E, et al. Human recombinant interleukin-38 suppresses inflammation in mouse models of local and systemic disease [J]. *Cytokine*, 2021, 137: 155334.
- [63] SAAG K, KEENAN R, OHLMAN S, et al. A randomized, phase II study evaluating the efficacy and safety of anakinra in the treatment of gout flares [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(8): 1533-42.
- [64] DUMUSC A. Interleukin-1 as a therapeutic target in gout [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2015, 27(2): 156-63.
- [65] THUERINGER J, GERTER E. Anakinra for the treatment of acute severe gout in critically ill patients [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2015, 45(1): 81-5.
- [66] LIEW J. Use of anakinra in hospitalized patients with crystal-associated arthritis [J]. *J Rheumatol*, 2019, 46(10): 1345-9.
- [67] LOUSTAU C, FORIEN M, OTTAVIANI S, et al. Effectiveness and safety of anakinra in gout patients with stage 4-5 chronic kidney disease or kidney transplantation: a multicentre, retrospective study [J]. *Joint Bone Spine*, 2018, 85(6): 755-60.
- [68] AHMED H, GAFFO A. Factors affecting response to anakinra in crystalline arthritis flares [J]. *J Clin Rheumatol*, 2022, 28(4): 196-200.
- [69] SCHLESINGER N. Anti-interleukin-1 therapy in the management of gout [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2014, 16(2): 398.
- [70] JENA M, MISHRA A, MAITI R. Effect of canakinumab on clinical and biochemical parameters in acute gouty arthritis: a meta-analysis [J]. *Inflammopharmacology*, 2021, 29(1): 35-47.
- [71] BARDIN T. Canakinumab for the patient with difficult-to-treat gouty arthritis: review of the clinical evidence [J]. *Joint Bone Spine*, 2015, 82: eS9-16.
- [72] BARDIN T. The way forward: practical clinical considerations for the use of canakinumab in patients with difficult-to-treat gouty arthritis [J]. *Joint Bone Spine*, 2015, 82: eS30-2.
- [73] SUNDY J, KIVITZ A, WEISTEIN S, et al. Rilonacept for gout

- flare prevention in patients receiving uric acid-lowering therapy: results of RESURGE, a phase III, international safety study [J]. J Rheumatol, 2014, 41(8): 1703-11.
- [74] TERKELTAUB R, CARTER J, BARAF H. Rilonacept in the treatment of acute gouty arthritis: a randomized, controlled clinical trial using indomethacin as the active comparator [J]. Arthritis Res Ther, 2013, 1(15): R25.
- [75] 陈光亮, 周媛凤, 张颖. 治疗痛风和高尿酸血症药物研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学(CHEN G L, ZHOU Y F, ZHANG Y. Research progress of drugs for gout and hyperuricemia [J]. Chin J Clin Pharm Ther), 2017, 22(1): 104-9.