

白细胞介素 1受体拮抗剂在动脉粥样硬化中的作用

谢谨捷, 杨 娅

(首都医科大学附属北京安贞医院超声科, 北京市 100029)

[关键词] 病理学与病理生理学; 白细胞介素 1; 受体拮抗剂; 动脉粥样硬化

[摘要] 动脉粥样硬化是一个复杂的过程, 炎症反应贯穿其发生、发展的全过程。白细胞介素 1受体拮抗剂作为内源性白细胞介素 1的拮抗剂, 在动脉粥样硬化形成和发展过程中起着非常重要的作用, 可抑制动脉粥样硬化的发展。应用人重组白细胞介素 1受体拮抗剂进行治疗可阻止动脉粥样硬化的进展, 提高对冠心病的治疗效果。而对白细胞介素 1受体拮抗剂基因的分析有望在早期即可筛查出易感人群, 从而达到早期预防、早期治疗的目的。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

近年的研究表明血管炎症反应在动脉粥样硬化 (atherosclerosis As) 的发生和发展中起着重要的作用。白细胞介素 1 (interleukin-1, IL-1) 是一个非常重要的前炎症细胞因子, 在炎症过程中起着重要的调节作用。IL-1能刺激血管内皮细胞活化并自分泌产生 IL-1 β , 而 IL-1 β 能抑制内皮细胞的增殖, 诱导其表达粘附分子, 进而引起单核细胞和 T 淋巴细胞的聚集和浸润, 从而启动动脉粥样硬化的形成。1985年 Arend 等首次从人 IgG 诱导的人单核细胞培养上清液中发现一种多肽性质的 IL-1 特异性抑制因子, 由于它能特异性地抑制 T 细胞表面 IL-1R 与 IL-1 结合, 因而被称为白细胞介素 1受体拮抗剂 (interleukin-1 receptor antagonist IL-1ra), 又称白细胞介素受体拮抗蛋白 (IL-1 receptor antagonist protein IRAP)。IL-1ra 是 IL-1 的内源性拮抗剂, 能竞争性抑制 IL-1 与 IL-1 受体结合, 从而阻断 IL-1 在机体的免疫应答、炎症反应、感染和组织损伤中的作用, 阻止动脉粥样硬化形成。本文就 IL-1ra 的特点及在动脉粥样硬化形成中的作用作一综述。

1 白细胞介素 1受体拮抗剂的结构和形式

成熟 IL-1ra 的分子量在 22~25 kDa 之间, 与 IL-1 β 的同源性为 26%, 与 IL-1 α 的同源性为 18%。人与小鼠的 IL-1ra 同源性为 77%。IL-1ra 与 iv 型和 I 型白细胞介素 1受体 (interleukin-1 receptor IL-1R) 都能结合。IL-1R/IL-1ra 的晶体结构分析表明, IL-1ra 可与 IL-1R 的所有三个结合位点结合, 与 IL-1R_{iv} 结合的亲和力要明显高于与 IL-1R I 结合的亲和力。其中 IL-1ra、IL-1 α 和 IL-1 β 与 IL-1R_{iv} 结合的亲和力比较相近, 但 IL-1ra 和 IL-1 α 与 IL-1R I 结合的亲和力要低于 IL-1 β 与 IL-1R I 结合的亲和力^[1]。

目前已知的 IL-1ra 有四种形式: 一种通过细胞分泌释放到细胞外的可溶性形式 (sIL-1ra) 和三种细胞内形式 (icIL-1ra₁、2 及 3)。sIL-1ra 分子量约 17 kDa, 由单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞及脑内星型胶质细胞等分泌, 主要分布于外周血细胞、肺、脾、肝、脑内下丘脑、海马及脊髓中; icIL-1ra₁ 分子量约 18 kDa, 主要分布于角化细胞及上皮细胞、单核细胞、组织巨噬细胞、成纤维细胞、内皮细胞中; icIL-1ra₂ 的 cDNA 从人中性粒细胞中克隆发现, 在成纤维细胞、角化细胞及单核细胞中也有分布; icIL-1ra₃ 分子量约 15 kDa, 分布于单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞及肝细胞中。四种 IL-1ra 由同一基因编码, 该基因与编码 IL-1 α 和 IL-1 β 的基因一同位于二号染色体上。sIL-1ra 和 icIL-1ra₁ 及 2 都能很好地与 IL-1R_{iv}、IL-1R I 结合, 但 icIL-1ra₃ 与两种受体的亲和力均较弱^[2]。

对 sIL-1ra 的研究已经获得一些进展, 已被证实应用人重组 IL-1ra 治疗败血症可明显降低死亡率, 治疗类风湿性关节炎也已开始在临床得到应用^[3]。而对于 icIL-1ra 的研究却仍处在起步阶段, 其作用机制仍不清楚。

2 白细胞介素 1受体拮抗剂在动脉粥样硬化形成中的作用

Irikura 等^[4]的研究发现, 在给 IL-1ra 基因敲除小鼠腹腔注射内毒素脂多糖刺激引发全身败血症后, 尽管 IL-1ra 是 IL-1 的抑制剂, 但血中 IL-1 水平却与 IL-1ra 的水平呈平行关系, IL-1ra 缺陷鼠体内 IL-1 α 和 IL-1 β 的含量反而降低, 而过表达 IL-1ra 的转基因鼠 IL-1 α 和 IL-1 β 的含量则明显升高。这说明 IL-1ra 在体内虽然对 IL-1 起抑制作用, 但对炎症刺激下 IL-1 的产生却起正性调节作用。Hirsch 等认为, 该现象可能是由于 IL-1ra 的缺乏, 使 IL-1 与 IL-1R 结合的几率大大增加, 机体通过降低 IL-1 的产生使得 IL-1 与 IL-1R 的结合能力回到基础状态。这可能是机体自身存在的调节机制。而许多研究也表明, IL-1 与 IL-1ra 间的平衡在炎症和感染的应答中起着重要作用, 一旦平衡被打破则可能导致包括动脉粥样硬化在内的各种疾病产生^[5]。

[收稿日期] 2008-02-25 [修回日期] 2008-05-06

[基金项目] 国家自然科学基金 (30470722)

[作者简介] 谢谨捷, 硕士研究生, 主要研究方向为超声心动图新技术。杨娅, 博士, 教授, 博士研究生导师, 主要研究方向为超声心动图新技术。

为了解 IL-1ra 在粥样硬化斑块形成中的作用, Mehri Soussi 等将 IL-1ra 基因敲除及转基因鼠与载脂蛋白 E 小鼠杂交, 结果发现 sIL-1ra 和 icIL-1ra 均可抑制载脂蛋白 E 小鼠动脉粥样硬化的形成, 而过度表达 IL-1ra 的转基因小鼠和载脂蛋白 E 小鼠杂交后, 载脂蛋白 E 小鼠动脉粥样硬化病变程度显著降低; IL-1ra^{-/-} 载脂蛋白 E^{-/-} 双敲除鼠出现严重主动脉炎症, 大量巨噬细胞浸润、脂质在巨噬细胞内堆积、弹力层遭到破坏, 但 IL-1ra^{-/-} 载脂蛋白 E^{+/+} 小鼠却没有动脉粥样硬化和动脉炎症的征象。这表明 IL-1ra 在动脉粥样硬化和动脉炎症中起重要作用, 但只在载脂蛋白 E 敲除背景下起作用^[6]。日本 Isoda 等^[7]的研究也表明, 与 IL-1ra^{+/+} 载脂蛋白 E^{-/-} 小鼠相比, 16 周龄 IL-1ra^{+/+} 载脂蛋白 E^{-/-} 小鼠的动脉粥样硬化斑块面积显著增加; 虽然 32 周龄时两组小鼠间动脉粥样硬化斑块面积差异缺乏统计学意义, 但免疫染色显示 IL-1ra^{+/+} 载脂蛋白 E^{-/-} 小鼠 MOMA-2 染色面积增加。这些研究结果均表明, IL-1ra 在动脉粥样硬化形成和发展过程中起着非常重要的作用。

为进一步了解斑块形成过程中 IL-1ra 在炎症调节中的作用, Isoda 等^[7]对主动脉内细胞因子、趋化因子及粘附分子的 mRNA 表达进行了分析, 结果表明 IL-1ra 缺乏使 IL-1 β 、单核细胞趋化蛋白 1、细胞间粘附分子 1 及血管细胞粘附分子 1 mRNA 的表达均明显升高, 而这些变化可能是促使巨噬细胞在进展期斑块内聚集的原因。

冠心病患者支架置入术后, 新生内膜的增生是造成再狭窄的主要原因。以往研究表明 IL-1 可能促进新生内膜形成。而 IL-1ra 是否能显著抑制这一反应却不清楚。Isoda 等^[8]采用在紧贴 IL-1ra 敲除鼠股动脉外膜处放置球囊来引发动脉损伤, 观察动脉新生内膜形成的情况。结果表明, IL-1ra 敲除鼠内膜厚度和内/中膜比均较对照组增加, 内膜和外膜的增殖细胞核抗原指数也较对照组提高。这些结果表明缺乏内源性 IL-1ra 可促进新生内膜形成。Morton 等^[9]的研究则进一步证实了这一结论。他们在对猪进行冠状动脉球囊扩张术后给予人重组 IL-1ra 治疗, 观察冠状动脉内膜增生的变化。结果表明, IL-1ra 可明显减轻新生内膜的增生。而 Dewberry 等^[10]的研究也表明, 缺乏 icIL-1ra 则血管内皮细胞的寿命缩短, 而过表达 IL-1ra 则增殖增强, 表明 IL-1ra 在内皮细胞生长和增殖中起重要作用。这些研究揭示了 IL-1ra 在血管增生反应中的重要作用。

众多研究表明, 基因的多态性与疾病严重程度密切相关, IL-1ra 的基因多态性与冠心病也关系密切。Worrall 等^[11]对 328 名颈动脉粥样硬化患者的研究表明, 携带 IL-1ra 双等位基因的纯合子与颈动脉粥样硬化的发病率明显相关。国内李艳等^[12]的研究也表明, IL-1RN* C 和 IL-1RN* \oplus 在冠心病中可能具有保护作用, 其机理可能是 IL-1RN* C 和 IL-1RN* \oplus 一起在冠心病的发生和发展过程中共同促进了 IL-1Ra 的高表达, 进而对 IL-1 的致病作用起到有效拮抗。这些结果说明 IL-1ra 基因多态性与动脉粥样硬化有密切联

系。但 Rothenbacher 等^[13]对 300 名经冠状动脉造影确诊为冠心病患者进行的随访研究却发现 IL-1ra 双等位基因并不是心血管事件复发的危险因素, 与炎症指标水平也并无关联。这些研究间的冲突可能和被研究人群自身不同有关。因此, 是否能用 IL-1ra 双等位基因作为动脉粥样硬化的预警指标仍有待进一步研究。

3 小结

动脉粥样硬化是一个复杂的过程, 炎症反应贯穿其发生、发展的全过程。IL-1ra 作为内源性 IL-1 的拮抗剂, 在动脉粥样硬化形成和发展过程中起着非常重要的作用, 可抑制动脉粥样硬化的发展。应用人重组 IL-1ra 进行治疗也许可以阻止动脉粥样硬化的进展, 提高对冠心病的治疗效果。而对 IL-1ra 基因的分析有望在早期即可筛查出易感人群从而达到早期预防、早期治疗的目的。

[参考文献]

- [1] Tipping PG, Hancock WW. Production of tumor necrosis factor and interleukin-1 by macrophages from human atherosclerotic plaques [J]. *Am J Pathol* 1993; 142 (6): 1721-728
- [2] Arend William P, Gabay C. Physiologic role of interleukin-1 receptor antagonist [J]. *Arthritis Res* 2000; 2 (4): 245-248
- [3] Kalliolias GD, Liossis SN. The future of the IL-1 receptor antagonist anakinra from rheumatoid arthritis to adult-onset Still's disease and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis [J]. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17 (3): 349-359
- [4] Irkura VM, Lagrasi M, Hirsch D. The epistatic interrelationships of IL-1, IL-1 receptor antagonist and the type IV IL-1 receptor [J]. *J Immunol* 2002; 169 (1): 393-398
- [5] Arend WP. The balance between IL-1 and IL-1ra in disease [J]. *Cytokine Growth Factor Rev* 2002; 13 (4-5): 323-340
- [6] MehriSoussi F, Kwak BR, 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): 583-593
- [7] 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): 1068-073
- [8] Isoda K, Shigami M, Ishigami N, et al. Deficiency of interleukin-1 receptor antagonist promotes neointimal formation after injury [J]. *Circulation* 2003; 108 (5): 516-518
- [9] Morton AC, Arnold ND, Gunn J. Interleukin-1 receptor antagonist alters the response to vessel wall injury in a porcine coronary artery model [J]. *Cardiovasc Res* 2005; 68 (3): 493-501
- [10] Dewberry RM, King AR, Crossman DC, et al. Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) modulates endothelial cell proliferation [J]. *FEBS Lett* 2008; 582 (6): 886-890
- [11] Worrall BB, Azhar S, Nyquist PA, et al. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms in carotid atherosclerosis [J]. *Stroke* 2003; 34 (3): 790-793
- [12] 李艳, 徐朴, 张平安, 等. 冠心病患者白细胞介素 1 受体拮抗剂基因多态性的研究 [J]. *中华心血管病杂志* [J]. 2003; 31 (9): 661-664
- [13] Rothenbacher D, Brenner H, Mertens T, et al. Prognostic value of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and cytomegalovirus seroprevalence in patients with coronary artery disease [J]. *BMC Cardiovasc Disord* 2005; 5 (1): 10

(此文编辑 陈临溪, 文玉珊)