

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.02.008

· 综述 ·

IL-1 β 促癌及抑癌的双向调控机制研究进展

Research progress in the bidirectional regulatory mechanisms of IL-1 β in pro-tumor and anti-tumor

闵彦初 综述¹; 朱哈, 杨明金 审阅²(1. 海军军医大学 2021 级临床本科, 上海 200433; 2. 海军军医大学 基础医学院 免疫教研室, 上海 200433)

[摘要] 炎症反应, 尤其是慢性炎症与肿瘤发生发展、转移等关系密切, 是确切的驱动因素之一。IL-1 β 作为一种非常重要的多效应促炎性细胞因子, 在机体免疫炎症、病原体或非病原体感染免疫中具有广泛的免疫反应激活、免疫效应放大的调控功能。在肿瘤免疫中, IL-1 β 由于其细胞来源、作用环境或调控方式的不同而产生促癌或抑癌的双向调控效应其在肿瘤生长、侵袭、转移等方面表现出积极的促癌效应已引起国内外学者的极大关注, 其多途径的促癌效应及调控机制也得到较为充分的研究和明确, 而基于促癌机制的相关靶点药物亦处于多线研发中, 有的已进入临床试验期, 并获得了较为理想的临床治疗效果。本文主要归纳总结了 IL-1 β 的多途径促癌效应及分子调控机制, 并简要讨论了其抑癌功能及作用机制。

[关键词] IL-1 β 、炎症反应、肿瘤免疫、促癌、抑癌

[中图分类号] R730.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 02-199-07

炎症反应是机体免疫系统在遇到危险信号时发生的一种保护性的防御反应, 但过激的炎症反应或长期慢性炎症等可引起病理性的损伤、炎症性疾病、自身免疫疾病等^[1-2]。慢性炎症与肿瘤的发生发展也密切相关, 众多基础、临床及病因学研究^[2-4]表明, 机体长期慢性炎症状态是诱导肿瘤的重要机制之一, 是肿瘤发生发展、侵袭及转移的关键驱动因素。

IL-1 β 是白细胞介素 1 家族的一员, 主要由活化的单核巨噬细胞或淋巴细胞产生, 其他如成纤维细胞、肿瘤细胞等也可以少量产生^[5]。IL-1 β 作为一种重要的多效应促炎性细胞因子, 其表达受到严格的基因转录和翻译后调控, IL-1 β mRNA 先翻译成无活性的 IL-1 β 前体, 然后被 caspase-1 剪切成为成熟的、具有生物活性的 IL-1 β 并释放到细胞外。IL-1 β 与 IL-1R1 结合后, 和辅助受体 IL-1RAcP 即 IL-1R3 形成复合体, 然后通过胞内 Toll/IL-1 受体 (Toll/interleukin-1 receptor, TIR) 功能域招募髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88), 并通过 MyD88 的 DD 功能域结合 IL-1 受体相关激酶 4 (interleukin-1 receptor-associated kinase 4, IRAK4)、Toll 相互作用蛋白 (Toll-interacting protein, Tollip)、IL-1 受体相关激酶 1/2 (interleukin-1 receptor-associated kinase 1/2, IRAK1/2) 等, IRAK4 活化后可进一步诱导 IRAK1/2 的磷酸化, 然后活化肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TNF receptor associated factor 6, TRAF6)、Peli1/2 等, 最后激活 NF- κ B、MAPK、AP-1 等信号通路。另外, IL-1R2 由于缺乏胞内端, 不能传递信号, 所以为诱骗受体, 能抑制 IL-1 β 信号通路^[5]。

IL-1 β 主要以自分泌或旁分泌方式发挥调控作用, 具有广泛的、多效性的生物学功能, 参与调控多种免疫反应、急慢性炎症、细胞增殖分化及凋亡、组织损伤修复、炎症性疾病、自身免疫病、肿瘤等^[5-8]。近十多年来, IL-1 β 在肿瘤中的双向调控现象受到学者们的广泛关注, 尤其是其促癌效应的相关机制研究已在基础和临床获得深入探讨, 并取得重要进展。

1 IL-1 β 在肿瘤中的双向调控效应

IL-1 β 在固有免疫启动、介导 T/B 细胞活化、增殖等方面具有重要作用。IL-1 β 能介导 Th1 和 Th9 细胞反应, 促进 IFN- γ 、IL-2、IL-9 的释放, 从而发挥抗肿瘤效应。不仅如此, IL-1 β 也能促进 DC 的活化成熟, 促进 T 细胞适应性反应, 增强 CD8⁺ T 细胞的肿瘤杀伤效应^[9-11]。

相对于 IL-1 β 的抑癌效应, IL-1 β 的促癌效应更引起学者们的关注。TCGA 等多种肿瘤相关数据库, 以及多种肿瘤组织或肿瘤细胞的 IL-1 β 表达谱分析均提示 IL-1 β 在多种实体瘤中高表达, 如结肠癌、黑色素瘤、肺癌、头颈部肿瘤、乳腺癌等, 且 IL-1 β 高表达与肿瘤的生长、恶化等高度相关, 高表达 IL-1 β 肿瘤患者的预后也较差^[5,12-13]。当然, 不同细胞来源的 IL-1 β 可以通过多种途径发挥促癌效应, 在不同环境或肿瘤发展不同时期, IL-1 β 的促癌机制也会有所不

[基金项目] 国家自然科学基金 (No. 32200743; No. 31970848)

[作者简介] 闵彦初 (2003—), 女, 硕士生, 主要从事临床医学基础理论的学习与研究。E-mail: 507681919@qq.com

[通信作者] 朱哈, E-mail: 3090100454@zju.edu.cn; 杨明金, E-mail: ymj9000@aliyun.com

同^[5,12-13]。目前,IL-1 β 促癌效应主要体现在能促进肿瘤的发生、促进肿瘤血管生成、促进肿瘤侵袭转移以及增强肿瘤耐药性等方面,后文将从这几个方面分别讨论其具体的作用机制。

2 IL-1 β 的多途径促癌效应机制

2.1 IL-1 β 促进肿瘤的发生

IL-1 β 在众多实体瘤中的高表达预示着IL-1 β 可能是肿瘤发生的高诱因素之一。肿瘤的发生与慢性炎症密切相关,在2017年的一项临床试验数据统计分析研究^[14]中,IL-1 β 的靶向阻断消炎药 canakinumab (卡那奴单抗)不仅能显著抑制炎症、降低心血管风险,同时也大幅降低了肺癌发病率和病死率,降低比例分别高达67%和77%。另外,肺部的共生菌也能通过活化髓系细胞的Myd88信号通路,介导IL-1 β 和IL-23的产生,诱导肺驻留的 $\gamma\delta^+$ T细胞活化增殖及IL-17的分泌,促进炎症反应和肺癌的发生^[15]。多项数据统计分析^[16-17]亦提示,癌组织、血清或体液中高表达IL-1 β 的肺癌患者预后均较差。在消化道肿瘤中,幽门螺杆菌是诱导胃炎到胃癌发展的确定高危因素。幽门螺杆菌能通过增强YAP1的核转位促进IL-1 β 的表达,而IL-1 β 介导的炎症反应容易导致慢性细菌感染性胃炎的发生,并诱导胃癌发生^[18]。不仅如此,在弥漫性胃癌中(diffuse-type gastric cancer, DGC),最新研究发现极化的巨噬细胞分泌的IL-1 β 能诱导非癌性成纤维细胞向癌相关成纤维样细胞的转变,从而促进胃癌的发生,并且此巨噬细胞分泌的IL-1 β 能诱导IL-6、IL-24、GM-CSF的产生,促进DGC的恶性行为^[19]。肝癌也是一种炎症性肿瘤,在临床癌前及恶性肝疾病组织中IL-1 β /IRAK1信号通路的增强与癌基因Gankyrin的高表达呈现高度相关性,而Gankyrin与肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生和转移高度相关。IL-1 β 通过介导IRAK1、JNK和p300的磷酸化,促进p300/CBP/NF- κ B复合体在Gankyrin启动子区募集,促进其持久活化,从而诱发肝细胞癌^[20]。乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)是诱导慢性肝炎最主要的两种肝炎病毒,其病毒的多种成分能诱导多种类型的炎症小体活化,如NLRP3、IFI16、AIM2,并通过炎症因子IL-1 β 、IL-18参与病毒性肝炎的病理进程,与肝硬化和肝癌密切相关^[21]。HCV感染也能通过诱导NLRP3的去泛素化活化,促进IL-1 β 的产生,在HCV复制及病理进展中具有重要作用^[22]。不过IL-1 β 在慢性肝炎发展至肝癌病程中的不同阶段可能存在不同的调控作用,其具体调控机制还需进一步研究证实。另外,体外实验

也证实外源性IL-1 β 能通过MEK/ERK信号通路促进体外培养的HeLa细胞显著增殖^[23]。这些研究结果强烈提示,IL-1 β 介导的炎性细胞反应可能是肿瘤炎性环境的重要成因之一,并能显著提高肿瘤发生概率并促进肿瘤恶性发展。

2.2 IL-1 β 促进肿瘤血管生成

肿瘤组织需要丰富的血管以满足肿瘤细胞快速生长、侵袭及转移所需要的营养物质。IL-1 β 是一种重要的促血管生成细胞因子,能高效促进血管内皮细胞的活化和血管内皮细胞因子(vascular endothelial cell growth factor, VEGF)的产生,两者协同发挥,共同刺激和维持肿瘤血管生成^[24-25]。研究^[26]表明,巨噬细胞来源的IL-1 β 能通过STAT3和NF- κ B信号通路诱导VEGF-A的产生进而促进血管生成。IL-1 β 与内皮细胞上IL-1R1结合后,激活p38和MK2信号通路,促进内皮细胞增殖、迁移以及管状结构形成,体外实验^[27-28]亦提示,IL-1 β 能通过VEGF诱导人静脉内皮细胞管状形成。在恶性胶质瘤细胞中,IL-1 β 通过p38 MAPK通路诱导RUNX1的表达,并促进血管生成相关分子,如VEGF的表达,促进胶质瘤血管生成^[29]。肥胖是乳腺癌预后差的高风险因素之一,过度肥胖能增加肿瘤浸润的巨噬细胞,并活化含NLR家族CARD结构域蛋白4(NOD-like receptor family CARD domain-containing protein 4, NLRC4)炎症小体,介导IL-1 β 产生,而IL-1 β 又诱导血管生成素样蛋白4(angiopoietin-like 4, ANGPTL4)表达,促进血管生成^[30]。另外,肿瘤细胞或肿瘤相关巨噬细胞所分泌的IL-1 β 也能通过诱导CCL2、CXCL12、CXCL1、成纤维细胞因子2(fibroblast growth factor 2, FGF2)的表达促进肿瘤血管生成和肿瘤生长^[31-33]。

2.3 IL-1 β 促进肿瘤的侵袭和转移

肿瘤细胞的侵袭和远处转移是其快速进展中复杂的、典型的恶性行为特征,研究发现IL-1 β 可以通过多种方式影响这一恶性过程。研究^[34]发现肿瘤细胞转移位点的选择以及转移位点环境的适宜改造是其能顺利转移的重要前提条件,如单核细胞性骨髓源性抑制细胞(monocytic myeloid-derived suppressor cell, Mo-MDSC)先于肿瘤细胞到达转移位点,并产生IL-1 β ,诱导转移位点的内皮细胞表达E-选择素,以便于肿瘤细胞的远处转移;另一方面,IL-1 β 也能通过下调E-钙黏蛋白的表达,促进上皮间充质转化(EMT),并增强肿瘤细胞侵袭和转移的能力^[35]。IL-1 β 也能通过诱导低氧诱导脂滴相关蛋白(hypoxia-inducible lipid droplet-associated, HILPDA)的表达抑制脂肪甘油三酯脂酶(adipose triglyceride lipase, ATGL)活性,促进肺间质细胞的中性脂聚集,为乳腺

癌的肺转移建立前期转移条件^[36];此外,在肿瘤炎症环境下,IL-1 β 能加速促进肺外膜中表达环氧合酶2的成纤维细胞对肺部免疫微环境的重塑,形成有利于肿瘤转移前的免疫抑制微环境^[37]。另外,肿瘤细胞分泌的组织蛋白酶C(cathepsin C, CTSC)通过介导中性粒细胞膜结合蛋白酶3(neutrophil membrane-bound proteinase 3, PR3)的活化,促进IL-1 β 产生和NF- κ B的活化,上调IL-6和CCL3的表达,招募中性粒细胞并诱导中性粒细胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NET)的形成,从而促进乳腺癌的肺转移^[38]。肿瘤相关巨噬细胞(TAM)能通过鞘氨醇1磷酸受体1(sphingosine-1-phosphate, S1PR1)信号通路促进巨噬细胞依赖的淋巴管形成及肿瘤转移,而NLRP3炎性小体及IL-1 β 在其中发挥重要作用^[39]。口腔鳞状癌细胞能高表达IL-1 β ,其分泌的IL-1 β 能诱导肿瘤相关成纤维细胞(CAF)产生趋化因子CXCL1,有助于肿瘤的转移^[40]。另一方面,肿瘤细胞来源的IL-1 β 也能活化 $\gamma\delta$ T产生IL-17,IL-17进一步诱导中性粒细胞扩增及功能表型变化,诱导其产生诱导型一氧化氮合酶(iNOS),不仅抑制CD8⁺T细胞的抗肿瘤效应,还能增强肿瘤细胞的转移能力^[41]。总的来说,IL-1 β 能多方面的影响肿瘤的转移,从转移前的准备、转移过程中的驱动及促进、转移灶的形成及炎性环境的维持等都具有重要的调控作用。

2.4 IL-1 β 促进肿瘤免疫抑制微环境的形成

肿瘤微环境(TME)是肿瘤细胞诱发免疫抑制,发生免疫逃逸的重要场所,主要由肿瘤细胞、CAF、TAM、MDSC、浸润的炎性或免疫细胞以及其他基质成分等共同组成,其中大多数细胞能分泌IL-1 β ,并通过自分泌或旁分泌方式发挥作用。TME中IL-1 β 能促进MDSC的扩增、聚集和迁移,而IL-1 β 的减少或活化信号的阻断则导致TME中MDSC、TAM以及Treg细胞数量下降^[5,13,42-44]。在肺癌中,肺癌细胞颗粒能活化TLR3和NLRP3信号通路,促进IL-1 β 的分泌,进而重编程肿瘤浸润的巨噬细胞,促进炎症发展和肿瘤免疫抑制环境的形成^[45]。胶质母细胞瘤是高病死率的脑部肿瘤,具有很强的免疫抑制特点,其机制一直不清楚,最新研究^[46]提示,胶质母细胞瘤中的缺氧环境能诱导炎性因子IL-1 β 和趋化因子CCL8的产生,并吸引和滞留TAM和CTL,并通过重编程促使TAM和CTL向免疫抑制状态转变。在机体稳态下,肺外膜成纤维细胞能通过列腺素2干扰DC的功能和抑制单核细胞,以维持肺组织的免疫稳态;但在肿瘤炎症环境下,IL-1 β 则能显著增强肺组织内在的免疫抑制调控程序,从而促进有利于肿瘤转移的免疫抑制环境的形成^[37]。TME中的IL-1 β 能诱导CCL2的表

达,并通过其受体CCR2来募集髓系细胞的聚集,如MDSC和TAM^[47]。TAM来源的IL-1 β 则有利于TME炎性状态的维持,促进肿瘤转移、弱化抗肿瘤免疫反应等功能^[48];而CAF分泌的IL-1 β 则能促进趋化因子CCL2的产生,这有助于Treg细胞的募集和极化^[49]。总体来说,TME中IL-1 β 有利于慢性炎症的维持、免疫抑制环境的形成,不仅促进抑制性细胞(MDSC、TAM、Treg细胞等)的募集、扩增和极化,也协同其他细胞因子抵抗免疫系统的抗肿瘤免疫应答,抑制肿瘤浸润淋巴细胞的抗肿瘤效应。

2.5 IL-1 β 促进肿瘤耐药性

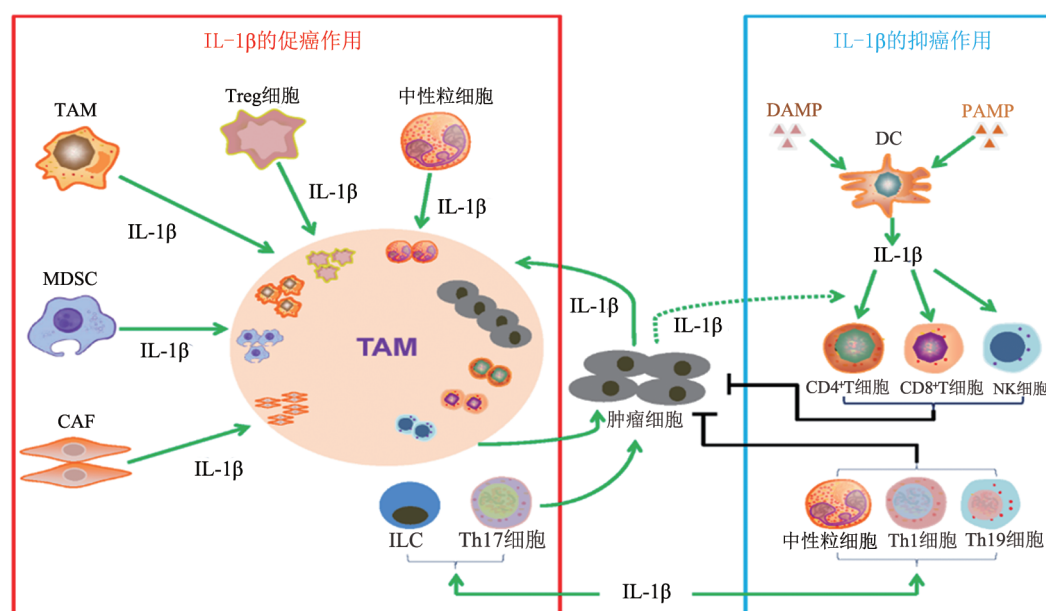
IL-1 β 不仅通过多种途径发挥促癌作用,在肿瘤治疗中,IL-1 β 也能通过多种方式弱化肿瘤治疗效果,甚至诱导和增强肿瘤耐药性。多项临床研究及数据统计提示,肿瘤治疗中联合IL-1 β 阻断剂或拮抗剂能显著提升治疗效果,改善患者症状,提高生活质量。徐瑞华等^[50]最近发现,IL-1 β 能诱导胃癌细胞线粒体内膜蛋白NNT中K1042位点的乙酰化,促进其与NADP⁺结合及NADPH的合成,稳定铁硫簇稳态及功能,抵抗PD-1介导的肿瘤细胞铁死亡,增强耐药性。胰腺导管癌中,肿瘤细胞分泌的IL-1 β 不仅有利于免疫抑制环境的形成,促进静止胰腺星状细胞的活化和分泌表型,并且也抑制浸润的CD8⁺T细胞活化和肿瘤杀伤毒性,降低抗肿瘤药物 α -PD-1的抗肿瘤效应^[51]。临床上他莫昔芬是常见的抗乳腺癌药物,通过雌激素受体(estrogen receptor, ER α)发挥抗肿瘤效应,而IL-1 β 可以通过诱导ER α 编码基因的高甲基化抑制ER α 的表达,增强乳腺癌对他莫昔芬的耐药性^[52]。在非小细胞肺癌(NSCLC)中,IL-1 β 能诱导含EH结构域的蛋白1(EH Domain Containing 1, EHD1)蛋白的表达和促进EMT进程,而IL-1 β /EHD1/TUBB3信号通路则介导了NSCLC对EGFR-TKI药物的耐药性^[53]。TAM分泌的IL-1 β 能诱导肿瘤细胞表达细胞间黏附分子1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM1),并通过SOD2/CAT-ICAM1信号通路提高肿瘤细胞对化疗药物多西他赛(docetaxel, DTX)抗性^[54]。另一方面,抗肿瘤药或放化疗等也可以诱导IL-1 β 的产生,继而IL-1 β 通过多种机制降低了肿瘤对治疗的敏感性。在小鼠乳腺癌肺转移模型中,研究^[55]发现化疗能诱导肿瘤细胞分泌IL-1 β ,后者进一步促进NET形成,并通过整合素 α v β 1和细胞因子TGF- β 促进EMT和增强肿瘤细胞的化疗抗性。

3 IL-1 β 的抑癌效应机制

IL-1 β 在大多数肿瘤中体现出多效应的促癌作用,不管是小鼠实验、临床前肿瘤模型研究,还是临

床肿瘤治疗及相关药物研制应用等研究中均提示 IL-1 β 的促癌效应,但也有少许研究提示 IL-1 β 具有积极的抗癌效应^[9-10,56]。IL-1 β 不仅具很强的促炎性效应,能促进 IL-6、TNF- α 等细胞因子的分泌,并协同这些细胞因子促进 DC 的成熟活化,进而促进 T 细胞介导的适应性免疫应答,增强抗肿瘤效应。有研究^[57]发现,肿瘤细胞死亡产生的多种物质,如氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, oxLDL)、高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box 1, HMGB1)、以及基因组 DNA 等,诱导 DC 的活化并产生 IL-1 β 、CCL5、I 型干扰素等,促进肿瘤抗原的递呈和 CD8 $^{+}$ T 细胞的肿瘤浸润。也有研究^[9]提示, TIM3 缺陷能导致 DC 中 ROS 的表达增加,诱导 NLRP3 炎性小体的活化,促进 IL-1 β 产生,有利于 CD8 $^{+}$ T 效应和干性的维持,增强其抗肿瘤效应。不仅如此, DC 分泌的 IL-1 β 也能增强 CD4 $^{+}$ TCR β^{+} ROR γ^{t} T 细胞产生 IL-17

的能力,进一步抑制肿瘤生长^[58]。当然, IL-1 β 也可以参与介导 CD4 $^{+}$ T 的分化、增殖、细胞因子产生,以及 CD8 $^{+}$ T 细胞的活化来发挥抗癌作用。在肿瘤部位, IL-1 β 能通过增强 Th1 细胞因子 IL-2 和 IFN- γ 的分泌来抑制肿瘤生长^[10];同时, IL-1 β 也能通过 STAT1 通路诱导 IRF1 的表达,介导 CD4 T 细胞向 Th9 细胞分化,并产生 IL-9 和 IL-21,发挥显著的抗肿瘤效应^[59]。肿瘤及邻近组织巨噬细胞通过 STING 信号通路促进炎性因子 IL-1 β 和 IL-18 的产生,进而诱导其 4-1BBL 和 NK 细胞中 4-1BB 的表达,活化 NK 细胞,增强其抗肿瘤效应^[60]。另外, IL-1 β 信号通路也有利于记忆性的 CD4 $^{+}$ T 和 CD8 $^{+}$ T 细胞形成,增强记忆性 T 细胞对肿瘤抗原的免疫反应性^[61];而一项基于 IL-1 β 改造的基因产品,能显著促进 CD8 $^{+}$ T 细胞的增殖和肿瘤杀伤效应^[62]。IL-1 β 促癌和抑癌的双向调控模式示意图见图 1。



ILC: innate lymphoid cell, 固有淋巴细胞; DAMP: damage associated molecular pattern, 损伤相关的分子模式;
PAMP: pathogen-associated molecular pattern, 病原相关分子模型。

图1 IL-1 β 促癌及抑癌的调控模式

4 结 语

IL-1 β 作为一种重要的促炎性细胞因子,具有广泛的生物学功能。近十多年来,越来越多的研究提示 IL-1 β 与肿瘤关系密切,而且针对 IL-1 β 靶点的相关药物的应用也为肿瘤治疗带来新的曙光。尽管 IL-1 β 由于来源、作用环境、调控靶细胞的异同,或在肿瘤不同阶段发挥不一样的调控效应,但更多的数据提示 IL-1 β 能显著促进肿瘤的发生和恶性进展。大量的小鼠肿瘤模型、临床前模型及临床期相关研

究,以及针对 IL-1 β 的药物研发和临床肿瘤治疗的联合运用等相关研究均提示 IL-1 β 的表达水平与肿瘤的恶性进展存在高度相关,而在肿瘤治疗中结合 IL-1 β 的阻断能显著抑制肿瘤进展,改善 TME,增强抗肿瘤免疫反应,提高肿瘤放化疗及相关抗肿瘤药物治疗的有效性,降低细胞治疗药物毒性。另外,不能忽视 IL-1 β 潜在的抗肿瘤效应,并且肿瘤放化疗及抗肿瘤药治疗也会诱导 IL-1 β 的产生,而这些 IL-1 β 可能会产生相反的效果,因此仍须继续深入研究,以明确 IL-1 β 在肿瘤进展中的双向调控机制,为临床相

关药物的研发提供丰富和科学的理论基础。同时在肿瘤的联合治疗中,应谨慎评价 IL-1 β 阻断联合治疗在不同类型肿瘤、肿瘤不同发展阶段、药物运用时机及方式等方面的实用性和有效性。

[参考文献]

- [1] DELEMARRE T, BACHERT C. Neutrophilic inflammation in chronic rhinosinusitis[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2023, 23(1):14-21. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000868.
- [2] Rogovskii V. Cancer and autoimmune diseases as two sides of chronic inflammation and the method of therapy[J]. *Curr Cancer Drug Targets*. 2024, 24(11): 1089-1103. DOI: 10.2174/0115680096282480240105071638.
- [3] FERNANDES Q, INCHAKALODY V P, BEDHIAFI T, *et al*. Chronic inflammation and cancer; the two sides of a coin[J/OL]. *Life Sci*, 2024, 338: 122390[2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38160787/>. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.122390.
- [4] MALHAB L J B, SABER-AYAD M M, AL-HAKM R, *et al*. Chronic inflammation and cancer: the role of endothelial dysfunction and vascular inflammation[J]. *Curr Pharm Des*, 2021, 27(18): 2156-2169. DOI: 10.2174/1381612827666210303143442.
- [5] RÉBÉ C, GHIRINGHELLI F. Interleukin-1 beta and Cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(7):1791. DOI: 10.3390/cancers12071791.
- [6] YEUNG K, MRAZ V, GEISLER C, *et al*. The role of interleukin-1beta in the immune response to contact allergens[J]. *Contact Dermatitis*, 2021, 85(4):387-397. DOI: 10.1111/cod.13955.
- [7] CAVALLI G, COLAFRANCESCO S, EMMI G, *et al*. Interleukin 1alpha: a comprehensive review on the role of IL-1alpha in the pathogenesis and treatment of autoimmune and inflammatory diseases[J]. *Autoimmun Rev*, 2021, 20(3):102763. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102763.
- [8] MALKOVA A M, GUBAL A R, PETROVA A L, *et al*. Pathogenetic role and clinical significance of interleukin-1beta in cancer[J]. *Immunology*, 2023, 168(2): 203-216. DOI: 10.1111/imm.13486.
- [9] DIXON K O, TABAKA M, SCHRAMM M A, *et al*. TIM-3 restrains anti-tumour immunity by regulating inflammasome activation[J]. *Nature*, 2021, 595(7865): 101-106. DOI: 10.1038/s41586-021-03626-9.
- [10] HAABETH O A W, LORVIK K B, YAGITA H, *et al*. Interleukin-1 is required for cancer eradication mediated by tumor-specific Th1 cells[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2015, 5(1): e1039763. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26942052/>. DOI: 10.1080/2162402X.2015.1039763.
- [11] VÉGRAN F, BERGER H, BOIDOT R, *et al*. The transcription factor IRF1 dictates the IL-21-dependent anticancer functions of TH9 cells[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(8): 758-766. DOI: 10.1038/ni.2925.
- [12] PRETRE V, PAPADOPOULOS D, REGARD J, *et al*. Interleukin-1 (IL-1) and the inflammasome in cancer[J/OL]. *Cytokine*, 2022, 153: 155850.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35279620/>. DOI: 10.1016/j.cyt.2022.155850.
- [13] GELFO V, ROMANIELLO D, MAZZESCHI M, *et al*. Roles of IL-1 in cancer: from tumor progression to resistance to targeted therapies[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6009.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32825489/>. DOI: 10.3390/ijms21176009.
- [14] RIDKER P M, MACFADYEN J G, THUREN T, *et al*. Effect of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2017, 390(10105): 1833-1842. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32247-X.
- [15] JIN C C, LAGOUDAS G K, ZHAO C, *et al*. Commensal microbiota promote lung cancer development via $\gamma\delta$ T cells[J]. *Cell*, 2019, 176(5): 998-1013. DOI: 10.1016/j.cell.2018.12.040.
- [16] DUTKOWSKA A, SZMYD B, KASZKOWIAK M, *et al*. Expression of inflammatory interleukins and selected miRNAs in non-small cell lung cancer[J/OL]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 5092. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33658555/>. DOI: 10.1038/s41598-021-84408-1.
- [17] XIE H Q, CHEN J L, LV X D, *et al*. Clinical value of serum and exhaled breath condensate miR-186 and IL-1 β levels in non-small cell lung cancer[J/OL]. *Technol Cancer Res Treat*, 2020, 19: 1533033820947490. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32851926/>. DOI: 10.1177/1533033820947490.
- [18] WU Y J, SHEN L, LIANG X M, *et al*. Helicobacter pylori-induced YAP1 nuclear translocation promotes gastric carcinogenesis by enhancing IL-1 β expression[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(8): 3965-3980. DOI: 10.1002/cam4.2318.
- [19] ZHANG J, FU L F, YASUDA-YOSHIHARA N, *et al*. IL-1 β derived from mixed-polarized macrophages activates fibroblasts and synergistically forms a cancer-promoting microenvironment[J]. *Gastric Cancer*, 2023, 26(2): 187-202. DOI: 10.1007/s10120-022-01352-3.
- [20] SU B, LUO T, ZHU J J, *et al*. Interleukin-1 β /interleukin-1 receptor-associated kinase 1 inflammatory signaling contributes to persistent Gankyrin activation during hepatocarcinogenesis[J]. *Hepatology*, 2015, 61(2): 585-597. DOI: 10.1002/hep.27551.
- [21] WAN P, YANG G, CHENG Q, *et al*. The role of inflammasome in chronic viral hepatitis[J/OL]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1382029. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38817443/>. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1382029.
- [22] RAMACHANDRAN A, KUMAR B, WARIS G, *et al*. Deubiquitination and activation of the NLRP3 inflammasome by UCHL5 in HCV-infected cells[J/OL]. *Microbiol Spectr*, 2021, 9(1): e0075521. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34431717/>. DOI: 10.1128/Spectrum.00755-21.
- [23] ZHANG J J, WANG L, LIU Y Y, *et al*. Exogenous interleukin-1 beta promotes the proliferation and migration of HeLa cells via the MEK/ERK signaling pathway[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(5): 3765-3772. DOI: 10.1007/s11033-022-07216-4.
- [24] VORONOV E, CARMI Y, APTE R N. The role IL-1 in tumor-mediated angiogenesis[J/OL]. *Front Physiol*, 2014, 5: 114. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24734023/>. DOI: 10.3389/fphys.2014.00114.
- [25] CARMI Y, VORONOV E, DOTAN S, *et al*. The role of macrophage-derived IL-1 in induction and maintenance of angiogenesis[J]. *J Immunol*, 2009, 183(7): 4705-4714. DOI: 10.4049/jimmunol.0901511.
- [26] MANTSOUNGA C S, LEE C, NEVERSON J, *et al*. Macrophage IL-1 β promotes arteriogenesis by autocrine STAT3- and NF- κ B-

- mediated transcription of pro-angiogenic VEGF-A[J/OL]. *Cell Rep*, 2022, 38(5): 110309. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35108537/>. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.110309.
- [27] CAI D X, CHEN C J, SU Y X, *et al.* LRG1 in pancreatic cancer cells promotes inflammatory factor synthesis and the angiogenesis of HUVECs by activating VEGFR signaling[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2022, 13(1): 400-412. DOI: 10.21037/jgo-21-910.
- [28] JAGIELSKA J, KAPOPARA P R, SALGUERO G, *et al.* Interleukin-1 assembles a proangiogenic signaling module consisting of caveolin-1, tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, p38-mitogen-activated protein kinase (MAPK), and MAPK-activated protein kinase 2 in endothelial cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(5): 1280-1288. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.243477.
- [29] SANGPAIROJ K, VIVITHANAPORN P, APISAWETAKAN S, *et al.* RUNX1 regulates migration, invasion, and angiogenesis via p38 MAPK pathway in human glioblastoma[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, 37(7): 1243-1255. DOI: 10.1007/s10571-016-0456-y.
- [30] KOLB R, KLUZ P, TAN Z W, *et al.* Obesity-associated inflammation promotes angiogenesis and breast cancer via angiopoietin-like 4[J]. *Oncogene*, 2019, 38(13): 2351-2363. DOI: 10.1038/s41388-018-0592-6.
- [31] ARENDT L M, MCCREADY J, KELLER P J, *et al.* Obesity promotes breast cancer by CCL2-mediated macrophage recruitment and angiogenesis[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(19): 6080-6093. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0926.
- [32] KORBECKI J, BARCZAK K, GUTOWSKA I, *et al.* *CXCL1*: gene, promoter, regulation of expression, mRNA stability, regulation of activity in the intercellular space[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 792. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35054978/>. DOI: 10.3390/ijms23020792.
- [33] KIM H S, JANG J M, YUN S Y, *et al.* Effect of *Robinia pseudoacacia* leaf extract on interleukin-1 β -mediated tumor angiogenesis[J]. *In Vivo*, 2019, 33(6): 1901-1910. DOI: 10.21873/invivo.11684.
- [34] SHI H F, ZHANG J C, HAN X Q, *et al.* Recruited monocytic myeloid-derived suppressor cells promote the arrest of tumor cells in the premetastatic niche through an IL-1 β -mediated increase in E-selectin expression[J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(6): 1370-1383. DOI: 10.1002/ijc.30538.
- [35] LEE C H, CHANG J S, SYU S H, *et al.* IL-1 β promotes malignant transformation and tumor aggressiveness in oral cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230(4): 875-884. DOI: 10.1002/jcp.24816.
- [36] GONG Z, LI Q, SHI J Y, *et al.* Lipid-laden lung mesenchymal cells foster breast cancer metastasis via metabolic reprogramming of tumor cells and natural killer cells[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(12): 1960-1976. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.11.003.
- [37] GONG Z, LI Q, SHI J Y, *et al.* Lung fibroblasts facilitate pre-metastatic niche formation by remodeling the local immune microenvironment[J]. *Immunity*, 2022, 55(8): 1483-1500. DOI: 10.1016/j.immuni.2022.07.001.
- [38] XIAO Y S, CONG M, LI J T, *et al.* Cathepsin C promotes breast cancer lung metastasis by modulating neutrophil infiltration and neutrophil extracellular trap formation[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(3): 423-437. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.12.012.
- [39] WEICHAND B, POPP R, DZIUMBLA S, *et al.* S1PR1 on tumor-associated macrophages promotes lymphangiogenesis and metastasis via NLRP3/IL-1 β [J]. *J Exp Med*, 2017, 214(9): 2695-2713. DOI: 10.1084/jem.20160392.
- [40] WEI L Y, LEE J J, YEH C Y, *et al.* Reciprocal activation of cancer-associated fibroblasts and oral squamous carcinoma cells through CXCL1[J]. *Oral Oncol*, 2019, 88: 115-123. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2018.11.002.
- [41] COFFELT S B, KERSTEN K, DOORNEBAL C W, *et al.* IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells and neutrophils conspire to promote breast cancer metastasis[J]. *Nature*, 2015, 522(7556): 345-348. DOI: 10.1038/nature14282.
- [42] LIU N N, YI C X, WEI L Q, *et al.* The intratumor mycobiome promotes lung cancer progression via myeloid-derived suppressor cells[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(2): 318-322. DOI: 10.1016/j.ccell.2024.01.005.
- [43] CARONNI N, LA TERZA F, VITTORIA F M, *et al.* IL-1 β ⁺ macrophages fuel pathogenic inflammation in pancreatic cancer[J]. *Nature*, 2023, 623(7986): 415-422. DOI: 10.1038/s41586-023-06685-2.
- [44] CHEN L, HUANG C F, LI Y C, *et al.* Blockage of the NLRP3 inflammasome by MCC950 improves anti-tumor immune responses in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(11): 2045-2058. DOI: 10.1007/s00018-017-2720-9.
- [45] CHEN J, SUN W W, ZHANG H F, *et al.* Macrophages reprogrammed by lung cancer microparticles promote tumor development via release of IL-1 β [J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(12): 1233-1244. DOI: 10.1038/s41423-019-0313-2.
- [46] SATTIRAJU A, KANG S, GIOTTI B, *et al.* Hypoxic niches attract and sequester tumor-associated macrophages and cytotoxic T cells and reprogram them for immunosuppression[J]. *Immunity*, 2023, 56(8): 1825-1843. DOI: 10.1016/j.immuni.2023.06.017.
- [47] GUO B C, FU S J, ZHANG J Y, *et al.* Targeting inflammasome/IL-1 pathways for cancer immunotherapy[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36107[2024-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27786298/>. DOI: 10.1038/srep36107.
- [48] MANTOVANI A, BARAJON I, GARLANDA C. IL-1 and IL-1 regulatory pathways in cancer progression and therapy[J]. *Immunol Rev*, 2018, 281(1): 57-61. DOI: 10.1111/imr.12614.
- [49] HUANG Y H, CHANG C Y, KUO Y Z, *et al.* Cancer-associated fibroblast-derived interleukin-1 β activates protumor C-C motif chemokine ligand 22 signaling in head and neck cancer[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(9): 2783-2793. DOI: 10.1111/cas.14135.
- [50] HAN Y, ZHANG Y Y, PAN Y Q, *et al.* IL-1 β -associated NNT acetylation orchestrates iron-sulfur cluster maintenance and cancer immunotherapy resistance[J]. *Mol Cell*, 2023, 83(11): 1887-1902. DOI: 10.1016/j.molcel.2023.05.011.
- [51] DAS S, SHAPIRO B, VUCIC E A, *et al.* Tumor cell-derived IL1 β promotes desmoplasia and immune suppression in pancreatic cancer [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(5): 1088-1101. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-2080.
- [52] JIMÉNEZ-GARDUÑO A M, MENDOZA-RODRÍGUEZ M G, URRUTIA-CABRERA D, *et al.* IL-1 β induced methylation of the estrogen receptor ER α gene correlates with EMT and chemoresistance in breast cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res*

- Commun, 2017, 490(3): 780-785. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.06.117.
- [53] HUANG J, LAN X W, WANG T, *et al.* Targeting the IL-1 β /EHD1/TUBB3 axis overcomes resistance to EGFR-TKI in NSCLC[J]. Oncogene, 2020, 39(8): 1739-1755. DOI: 10.1038/s41388-019-1099-5.
- [54] HSIEH C Y, LIN C C, HUANG Y W, *et al.* Macrophage secretory IL-1 β promotes docetaxel resistance in head and neck squamous carcinoma *via* SOD2/CAT-ICAM1 signaling[J/OL]. JCI Insight, 2022, 7(23): e157285. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36264639/>. DOI: 10.1172/jci.insight.157285.
- [55] MOUSSET A, LECORGNE E, BOURGET I, *et al.* Neutrophil extracellular traps formed during chemotherapy confer treatment resistance *via* TGF- β activation[J]. Cancer Cell, 2023, 41(4): 757-775. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.03.008.
- [56] LE TT, SKAK K, SCHRODER K, *et al.* IL-1 contributes to the anti-cancer efficacy of ingenol mebutate[J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0153975. DOI: 10.1371/journal.pone.0153975.
- [57] MA H, FANG W, LI Q, *et al.* Arf1 ablation in colorectal cancer cells activates a super signal complex in dc to enhance anti-tumor immunity [J]. Adv Sci (Weinh), 2023,10(32):e2305089. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/377686300/>. DOI: 10.1002/advs.202305089.
- [58] SEGOVIA M, RUSSO S, JELDRES M, *et al.* Targeting TMEM176B enhances antitumor immunity and augments the efficacy of immune checkpoint blockers by unleashing inflammasome activation[J]. Cancer Cell, 2019, 35(5): 767-781. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.04.003.
- [59] VÉGRAN F, BERGER H, BOIDOT R, *et al.* The transcription factor IRF1 dictates the IL-21-dependent anticancer functions of TH9 cells[J]. Nat Immunol, 2014, 15(8): 758-766. DOI: 10.1038/ni.2925.
- [60] SUN Y, HU H R, LIU Z, *et al.* Macrophage STING signaling promotes NK cell to suppress colorectal cancer liver metastasis *via* 4-1BBL/4-1BB co-stimulation[J/OL]. J Immunother Cancer, 2023, 11(3): e006481. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36927529/>. DOI: 10.1136/jitc-2022-006481.
- [61] BEN-SASSON S Z, WANG K, COHEN J, *et al.* IL-1 β strikingly enhances antigen-driven CD4 and CD8 T-cell responses[J]. Cold Spring Harb Symp Quant Biol, 2013, 78: 117-124. DOI: 10.1101/sqb.2013.78.021246.
- [62] VAN DEN EECKHOUT B, HUYGHE L, VAN LINT S, *et al.* Selective IL-1 activity on CD8⁺ T cells empowers antitumor immunity and synergizes with neovasculature-targeted TNF for full tumor eradication[J/OL]. J Immunother Cancer, 2021, 9(11): e003293. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34772757/>. DOI: 10.1136/jitc-2021-003293.

[收稿日期] 2024-07-20

[修回日期] 2024-10-27

[本文编辑] 向正华