(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 112236453 A
(43)申请公布日 2021.01.15

(21)申请号 201980038401.7
(22)申请日 2019.06.13
(30)优先权数据
18305729.8 2018.06.14 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.12.09
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2019/065617 2019.06.13
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/238893 EN 2019.12.19
(71)申请人 波尔多大学
地址 法国波尔多
申请人 国立科学研究中心
波尔多大学医学中心
(72)发明人 帕特里克·布兰科
埃斯蒂巴利兹·拉扎罗
范妮·索韦斯特
奥雷利安·马特图伊齐
(74)专利代理机构 北京康信知识产权代理有限责任公司 11240
代理人 杜升
(51)Int.Cl.
C07K 16/24(2006.01)
A61P 15/00(2006.01)
A61P 15/06(2006.01)
A61K 38/17(2006.01)
C07K 14/545(2006.01)

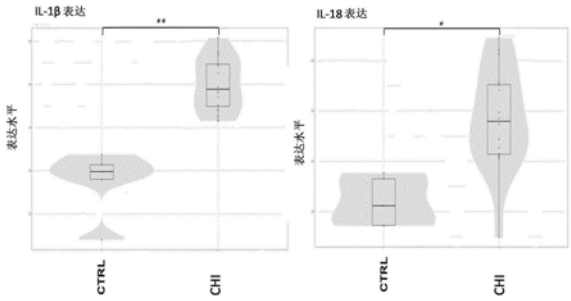
权利要求书1页 说明书7页 附图2页

(54)发明名称

使用白细胞介素-1抑制剂治疗胎盘慢性组织细胞绒毛间质炎

(57)摘要

本发明涉及白细胞介素-1(IL-1),特别是IL-1α和/或IL-1β的抑制剂,最终与使用至少一种常规规定治疗CHI的分子和/或白细胞介素-18(IL-18)抑制剂组合,用于预防或治疗慢性组织细胞绒毛间质炎(CHI)或与其相关的症状的用途。所述白细胞介素-1(IL-1)的抑制剂,特别是IL-1α和/或IL-1β的抑制剂,也可用于体外诊断疑似患有CHI的受试者的CHI或用于体外监测对其有需要的受试者的CHI治疗的有效性。



CN 112236453 A

1.IL-1α和/或IL-1β的抑制剂,用于预防或治疗CHI或至少一种相关症状,其中所述症状至少部分归因于CHI。

2.根据权利要求1所述的用于使用的IL-1α和/或IL-1β的抑制剂,其中,所述抑制剂是抗IL-1抗体。

3.根据权利要求2所述的用于使用的IL-1α和/或IL-1β的抑制剂,其中,所述抗IL-1抗体是抗IL-1β抗体。

4.根据权利要求3所述的用于使用的IL-1α和/或IL-1β的抑制剂,其中,所述抗IL-1β抗体是卡那津单抗。

5.根据权利要求1所述的用于使用的IL-1α和/或IL-1β的抑制剂,其中,所述抑制剂是IL-1受体的拮抗剂。

6.根据权利要求5所述的用于使用的IL-1α和/或IL-1β的抑制剂,其中,所述IL-1受体的拮抗剂是阿那白滞素。

7.根据权利要求1所述的用于使用的IL-1α和/或IL-1β的抑制剂,其中,所述相关症状选自由早期流产、宫内发育迟缓和宫内死胎组成的组。

8.药物组合物,包含IL-1α和/或IL-1β的抑制剂和至少一种药用赋形剂、媒介物、载体或支持物,用于预防或治疗CHI或至少一种相关症状,其中所述症状至少部分归因于CHI。

9.根据权利要求4所述的用于使用的药物组合物,其中,所述IL-1α和/或IL-1β的抑制剂是卡那津单抗或阿那白滞素。

10.根据权利要求8或9所述的用于使用的药物组合物,其中,所述IL-1α和/或IL-1β的抑制剂与选自由阿司匹林、低分子量肝素、羟氯喹、皮质类固醇、作为免疫抑制剂的硫唑嘌呤、多价免疫球蛋白和抗-TNF化合物组成的组的分子一起、伴随或按序给予。

11.根据权利要求8至10中任一项所述的用于使用的药物组合物,其中,所述IL-1α和/或IL-1β的抑制剂与白细胞介素-18(IL-18)的抑制剂一起、伴随或按序给予。

12.根据权利要求11所述的用于使用的药物组合物,其中,IL-18的抑制剂是抗IL-18抗体。

13.用于体外诊断受试者的CHI的方法,包括以下步骤:

a)测量受试者的样品中IL-1α和/或IL-1β,优选IL-1β的表达水平E1:

b)将所述表达水平E1与健康受试者的样品的IL-1α和/或IL-1β,优选IL-1β的参考表达水平E2比较,其中IL-1α和/或IL-1β,优选IL-1β的值E1比值E2更大是受试者患有CHI的指示。

14.用于体外监测受试者的CHI的治疗效果的方法,包括以下步骤:

a′)在接受任何CHI治疗之前,测量患有CHI的受试者的样品中IL-1α和/或IL-1β,优选IL-1β的表达水平E1′;

b′)在开始CHI治疗后,测量患有CHI的受试者的样品中IL-1α和/或IL-1β,优选IL-1β的表达水平E2′;

c′)比较表达水平E1′和E2′,其中值E2′小于值E1′是有效治疗的指示。

使用白细胞介素-1抑制剂治疗胎盘慢性组织细胞绒毛间质炎

技术领域

[0001] 本发明涉及白细胞介素-1(IL-1),特别是IL-1α和/或IL-1β的抑制剂用于预防或治疗慢性组织细胞绒毛间质炎(chronic histiocytic intervillositis)(CHI)或相关症状的用途,以及用于诊断或治疗监测的用途。

背景技术

[0002] 在妊娠病理学中,慢性组织细胞绒毛间质炎(CHI)是一种罕见的胎盘病理,可导致母体胎儿间交换的变化,其可能导致严重的产科并发症(Doss et al.,Hum.Pathol.,26(11):1245-1251,1995[1]。最初由Labarrere et Mullen(1987)[2]描述,CHI在显微镜下的特征是单核细胞浸润(约80%的巨噬细胞和20%的淋巴细胞)和绒毛间腔中的纤维样蛋白物质沉积。这种产科病理诊断不佳(反复早期流产,严重和早期宫内发育迟缓,宫内死胎),复发率高(根据研究约为18至67%)(Marchaudon et al.,Placenta,32(2):140-145,2011;Boyd et al.,Hum.Pathol.,31(11):1389-1396,2000;Mekinian et al.,Autoimmunity,48(1):40-45,2015)[3-5]。CHI的诊断是在对胎盘进行解剖病理学分析后进行的。迄今为止,关于治疗管理尚无共识。由于缺乏病理生理学知识,通常在血管-胎盘或免疫病理学中使用的治疗方法(例如,阿司匹林,皮质类固醇,低分子量肝素,羟氯喹,免疫抑制剂,多价免疫球蛋白,等)编纂不佳,并且其疗效评价,无论是单独的或组合,由于缺乏功效和缺乏研究的随机性,在文献中仍无定论。

[0003] 因此,仍然存在对于特别有效地预防或治疗慢性组织细胞绒毛间质炎(CHI)或相关症状的新治疗方案的需要。

发明内容

[0004] 最初,本发明人进行转录组免疫学分析以确定参与慢性组织细胞绒毛间质炎(CHI)病理生理的关键免疫细胞和途径。该分析是根据Nanostring®技术进行的,其具有以显著特异性检测部分降解的mRNA(至多达50bp)的优点。实际上,由于CHI的稀有性,唯一可用的研究材料是在医院收集多年的石蜡包埋胎盘组织,对其的RNA提取不能通过其他更常规的技术(RTqPCR,等)获得令人满意的RNA质量用于转录组分析。为此,本发明人将CHI胎盘的石蜡化样品与健康胎盘的石蜡化样本(对照物)比较,并能够证明炎性体激活途径的因子(NLRP3,NOD2,NLRC5,ASC)及其在病理性胎盘中产生的细胞因子(IL-1β和IL-18)的显著过表达。

[0005] 基于这些转录组分析,本发明人通过免疫组织化学证实了CHI胎盘中IL-1(特别是IL-1β)蛋白水平与健康胎盘(对照物)相比的过表达。

[0006] 根据这些病理生理学数据,本发明人已经证明了IL-1(特别是IL-1α和/或IL-1β)的抑制在预防或治疗CHI或相关症状如早期流产、宫内生长迟缓或宫内死胎中的功效,其中所述症状至少部分是由于CHI所致。

[0007] IL-1抑制剂可以与至少一种常规用于预防或治疗CHI的分子,例如选自由阿司匹

林、低分子量肝素、羟氯喹、皮质类固醇、作为免疫抑制剂的硫唑嘌呤、多价免疫球蛋白和抗TNF组成的组的分子，和/或与白细胞介素18(IL-18)抑制剂联合使用。

[0008] 在本发明中，术语“IL-1抑制剂”是指通常降低或中和IL-1α(IL-1alpha)和/或IL-1β(IL-1beta)的生物学活性的化合物。该抑制剂优选是IL-1α和/或IL-1β的直接抑制剂。这意味着该抑制剂通常直接降低或中和IL-1或其受体的生物学活性，或换句话说，IL-1的降低或中和的生物学活性不是对IL-1受体以外的中间化合物的作用的结果。

[0009] 所关注的IL-1抑制剂的实例是针对IL-1α和/或IL-1β和/或IL-1受体的抗体，针对IL-1α和/或IL-1β和/或IL-1受体的适体(aptamers)或镜像体(spiegelmer)，针对IL-1α和/或IL-1β和/或IL-1受体的抑制性核酸序列，IL-1受体拮抗剂，和针对IL-1α和/或IL-1β和/或IL-1受体的小分子。

[0010] 根据本发明的具体实施方式，IL-1抑制剂特异性抑制IL-1α，特异性抑制IL-1β，特异性抑制IL-1受体，或特异性抑制IL-1α和IL-1β二者。

[0011] 因此，本发明涉及用于预防或治疗CHI或至少一种相关症状如早期流产、宫内发育迟缓或宫内死胎的IL-1α和/或IL-1β的抑制剂，其中所述症状至少部分是由于CHI所致。

[0012] 本发明还涉及包含IL-1α和/或IL-1β抑制剂的药物组合物，用于预防或治疗CHI或至少一种相关症状，例如早期流产、宫内发育迟缓或宫内死胎，其中所述症状至少部分是由于CHI所致。根据本发明使用的药物组合物除了IL-1抑制剂外，还包含至少一种药用赋形剂、媒介物(vehicle)、载体(carrier)或支持物(support)。术语“药用”是指由联邦或州政府的监管机构批准的或在美国药典、欧洲药典或其他公认的药典中列出用于动物，更特别是人类的。

[0013] 根据本发明使用的典型IL-1抑制剂或本文所述的包含根据本发明的使用的抑制剂的组合物可以通过在血流中注射(全身注射)，如静脉内或动脉内注射，通过皮下或皮肤给予，通过肌肉内给予，通过口服(经口)或直肠给予，和/或通过鼻腔给予的方式向受试者给予。在优选的实施方式中，该组合物配制用于皮下给予。

[0014] 根据本发明的使用的或包含于根据本发明的使用的药物组合物中的IL-1α和/或IL-1β的抑制剂优选选自由卡那津单抗(canakinumab)(Ilaris®，靶向白细胞介素-1β的IgG1/κ同种型的人单克隆抗体)和阿那白滞素(anakinra)(Kineret®，白细胞介素-1受体拮抗剂)。

[0015] 根据本发明的具体实施方式，根据本发明的使用的所述药物组合物还包含至少一种常规规定用于治疗CHI的分子，优选选自由阿司匹林、低分子量肝素、羟氯喹、皮质类固醇、作为免疫抑制剂的硫唑嘌呤、多价免疫球蛋白和抗-TNF化合物组成的组。当存在时，所述分子与IL-1α和/或IL-1β的抑制剂一起、伴随或按序给予。

[0016] 根据本发明的具体实施方式，根据本发明的使用的所述药物组合物还包含至少一种白细胞介素18(IL-18)抑制剂。作为IL-18抑制剂的实例，可以举出称为tadekinig alpha的重组人IL-18结合蛋白。根据本发明的具体实施方式，IL-18抑制剂是抗IL-18抗体。当存在时，所述IL-18抑制剂与IL-1α和/或IL-1β的抑制剂一起、伴随或按序给予。

[0017] 根据本发明的具体实施方式，所述IL-1α和/或IL-1β的抑制剂是抗IL-1抗体，优选抗IL-1β抗体。例如，抗IL-1β单克隆抗体卡那津单抗(Ilaris®)可以作为IL-1α和/或IL-1β

抑制剂用于预防或治疗CHI或相关症状，如早期流产、宫内发育迟缓或宫内死胎。

[0018] 根据本发明的具体实施方式，所述IL-1α和/或IL-1β的抑制剂是IL-1受体的拮抗剂。例如，能够同时抑制IL-1α和IL-1β的生物药学药物阿那白滞素可以作为IL-1α和/或IL-1β的抑制剂用于预防或治疗CHI或相关症状，如早期流产、宫内发育迟缓或宫内死胎。

[0019] 根据本发明的具体实施方式，所述IL-1α和/或IL-1β抑制剂以所述化合物的常规剂量，例如以100mg/天的剂量，特别是100mg/天皮下注射的剂量，优选每天一次给予使用。剂量可以取决于给予途径和/或其他生物活性化合物的可选存在而变化。

[0020] 本发明另外的目的是用于体外诊断受试者的CHI的方法，包括以下步骤：

[0021] a)测量受试者的样品中IL-1α和/或IL-1β，优选IL-1β的表达水平E1；

[0022] b)将表达水平E1与健康受试者的样品中的IL-1α和/或IL-1β，优选IL-1β的参考表达水平E2比较，其中IL-1α和/或IL-1β，优选IL-1β的值E1比值E2更大指示受试者患有CHI。

[0023] 根据本发明，用于诊断怀疑患有CHI的受试者的样品中的CHI体外诊断方法的步骤a)可以通过本领域测量IL-1α和IL-1β的表达水平的已知任何合适技术进行。步骤a)可以通过测量IL-1，优选IL-1α和/或IL-1β蛋白的表达，或IL-1α和/或IL-1β，优选IL-1βmRNA的水平进行。当使用IL-1α和/或IL-1β蛋白，优选IL-1β的表达水平时，样品优选是血液样品或胎盘样品，特别是血液样品。当使用IL-1α和/或IL-1βmRNA，优选IL-1βmRNA的表达水平时，样品优选是胎盘样品。为了比较目的，来自待诊断受试者和健康受试者的样品在性质上是相似的，使得它们的表达水平是直接可比较的。例如，步骤a)可以通过ELISA、qPCR或通过纳米串分析进行。

[0024] 在本发明中，表述“健康受试者的样品中的参考表达水平[…]”是指未呈现和/或未显露CHI状态或与其相关的症状的参考受试者或参考受试者的组。在本发明中，术语“参考受试者组”是指使其可以定义可靠的参考值的组。例如，其可以是一组至少2个以上定义的参考受试者，一组至少40个参考受试者或至少40至200个参考受试者。参考受试者或参考受试者的组优选具有与将被诊断为CHI的受试者相似的生理特征，例如，选自包括相似年龄、体重、性别、体质量和/或烟草/酒精/毒品滥用的人群的组。

[0025] 本发明的另外的目的是用于体外监测受试者的CHI治疗效果的方法，包括以下步骤：

[0026] a')测量在接受CHI的任何治疗之前的患有CHI的受试者的样品中的IL-1α和/或IL-1β，优选IL-1β的表达水平E1′；

[0027] b')测量在开始治疗CHI后的患有CHI的受试者的样品中的IL-1α和/或IL-1β，优选IL-1β的表达水平E2′；

[0028] c')比较表达水平E1′和E2′，其中值E2′小于值E1′是有效治疗的指示。

[0029] 根据本发明，用于在患有CHI的受试者的样品中体外监测CHI的治疗的有效性的方法的步骤a')和b')可以通过本领域测量IL-1α和/或IL-1β，优选IL-1β的表达水平的已知任何合适的技术进行实施。步骤a)可以通过测量IL-1，优选IL-1α和/或IL-1β蛋白的表达，或IL-1α和/或IL-1βmRNA，优选IL-1βmRNA的水平进行。当使用IL-1α和/或IL-1β蛋白，优选IL-1β的表达水平时，样品优选是血液样品或胎盘样品，特别是血液样品。当使用IL-1α和/或IL-1βmRNA，优选IL-1βmRNA的表达水平时，样品优选是胎盘样品。为了比较目的，在不同时间从患有CHI的受试者获得的样品在本质上是相似的，因此它们的表达水平是直接可比的。

例如,步骤a′)和b′)可以通过ELISA、qPCR或纳米串分析进行实施。

[0030] 在本发明中,术语“治疗”是指医学疗法,例如对抗疗法,涉及利用分子(例如,化学分子,例如,通过有机合成获得的分子,生物学来源的分子,例如蛋白质,从活体生物例如哺乳动物、微生物、植物获得和/或由活生物体合成的分子,例如蛋白质、核酸分子)。术语“治疗”是指试图改变受治疗者的自然病程的治疗性干预。期望的治疗效果包括但不限于症状的减轻或缓解,CHI或本文公开的相关症状的任何直接或间接病理后果的减轻,CHI或本文所述的相关症状的速率的降低,和CHI或本文公开的相关症状的改善和减轻。

[0031] 在本发明中,术语“预防”是指出于预防(预防性)目的而进行的治疗。期望的预防效果包括但不限于预防CHI或本文所述的相关症状的发生或复发。

[0032] 在本发明中,CHI的治疗可以是本领域技术人员已知的任何治疗。根据本发明,这可以是例如使用IL-1α和/或II-1β的抑制剂的治疗。例如,这可以是使用常规规定用于治疗CHI的优选选自由阿司匹林、低分子量肝素、羟氯喹、皮质类固醇、作为免疫抑制剂的硫唑嘌呤、多价免疫球蛋白和抗-TNF化合物组成的组的一种分子的进一步治疗。这可以是例如使用IL-18抑制剂的进一步治疗。

附图说明

[0033] 图1表示健康胎盘(对照,CTRL)相对于具有CHI的那些(绒毛间质炎,CHI)的炎性体途径中涉及的蛋白(CASP1,PYCARD,NOD2,NLRP3)的差异表达水平的小提琴图(*:p<0.05;**:p<0.01)。

[0034] 图2表示健康胎盘(对照,CTRL)相对于具有CHI的那些(绒毛间质炎)的IL-1β和IL-18mRNA的差异表达水平的小提琴图(*:p<0.05;**:p<0.01)。

[0035] 图3表示(A)与健康胎盘样品(对照,CTRL)相比CHI胎盘(绒毛间质炎,CHI)的组织切片中IL-1β蛋白的免疫组化学标记,(B)与健康胎盘样品(对照,CTRL)相比CHI胎盘(间质炎,CHI)组织切片中IL-1β簇的数量。

具体实施方式

[0036] 实施例1:与健康的胎盘相比,CHI胎盘的炎性体激活途径的mRNA的差异表达

[0037] 在本发明的上下文中,来自18个II级或III级CHI胎盘(绒毛间质炎)的石蜡化样品和6个健康胎盘(对照)的石蜡化样品的RNA用Qiagen RNeasy FFPE试剂盒提取。对于每位患者,使用了两个20μm的胎盘组织切片。在去石蜡步骤后,将组织用蛋白酶K消化。上清液用DNA酶I处理。然后将总RNA通过RNeasy MinElute柱处理,并用30μL无RNA酶的水洗脱。

[0038] 根据制造商Nanostring方案通过使用PanCancer Immune Profiling Pattern对24个患者样品进行转录组分析。样品采用nCounter XT Gene Expression Assay进行分析,得出每个样品的mRNA计数。

[0039] 统计分析使用nSolver Advanced分析软件进行。使用了四个不同的插件分析数据:plug-in Overview,plug-in Normalization,plug-in Gene set analysis and plug-in Cell type profiling。

[0040] 所得结果如下表1中所示。

[0041] 表1

[0042]

rRNAm	差异表达	倍数变化	p.调整值
NOD2（NLPC2）	是	6.21	0.00705
NLRC5	是	4.54	0.0218

[0043]

NLRP3	是	3.14	0.0422
PYCARD（ASC）	是	5.68	0.0088

[0044] 结果显示了与健康胎盘相比，病理性胎盘中的炎性体激活途径的因子的显著性表达:PYCARD(倍数变化＝5,58;p<0.01)，NLRP3(倍数变化＝3,14;p<0.05)，NLRC5(倍数变化＝4.54;p<0.05)和NOD2(倍数变化＝6,21;p<0.01)。

[0045] PYCARD、NOD2和NLRP3 mRNA的显著过表达如图1中的小提琴图所示。

[0046] 实施例2:CHI胎盘与健康胎盘相比的IL-1β和IL-18mRNA的表达水平

[0047] 在本发明的上下文中，来自18个II级或III级CHI胎盘(绒毛间质炎)的石蜡化样品和6个健康胎盘(对照)的石蜡化样品的RNA用Qiagen RNeasy FFPE试剂盒提取。对于每位患者，使用两个20μm胎盘组织切片。去石蜡步骤后，将组织用蛋白酶K消化。上清液用DNA酶I处理。然后将总RNA通过RNeasy MinElute柱处理，并用30μL无RNA酶的水洗脱。

[0048] 根据制造商Nanostring方案通过使用PanCancer Immune Profiling Pattern对24个患者样品进行转录组分析。样品采用nCounter XT Gene Expression Assay进行分析，得出每个样品的mRNA计数。

[0049] 统计分析使用nSolver Advanced分析软件进行。使用了四个不同的插件分析数据:plug-in Overview,plug-in Normalization,plug-in Gene set analysis and plug-in Cell type profiling。

[0050] 所得结果如下表2中所示。

[0051] 表2

[0052]

rRNAm	差异表达	倍数变化	p.调整值
IL-1β	是	5.66	0.00498
IL-18	是	3.96	0.0343

[0053] 结果显示了在病理性胎盘中炎性体因子产生的细胞因子的显著过表达:IL-1β(倍数变化＝5.66;p<0.01)和11-18(倍数变化＝3,96;p<0.05)。

[0054] IL-1β和IL-18mRNA的显著过表达如图2中的小提琴图所示。

[0055] 实施例3:CHI胎盘与健康胎盘相比的IL-1β蛋白的过表达水平

[0056] 在本发明的上下文中，IL-1β蛋白的表达水平通过免疫组织化学进行分析。

[0057] 所有样品已在10％缓冲福尔马林中固定。用抗IL 1β抗体(Cell Signaling®，克隆3A6，稀释度1/100)对所有样品进行免疫组织化学染色。

[0058] 切下福尔马林固定和石蜡包埋的组织(厚度为3μm)并安装于载玻片上。将样品脱石蜡(OTTIX)6分钟。用蒸馏水冲洗后，将载玻片在95-100℃下与暴露溶液一起温育20分钟。在TBS-Tween(0.1％)中冲洗后，在室温下通过3％H_2O_2封闭内源性过氧化物酶活性10分钟。在室温下在加湿室中将封闭缓冲液添加到载玻片的切片上20分钟。然后，将100μl稀释的一

级抗体添加至载玻片上的切片上，并在4℃下在加湿室中温育过夜。冲洗后，将100μl适当稀释的二级抗体添加到该切片中，将载玻片在室温下在加湿室中温育30分钟。洗涤后，施加100μl DAB底物溶液。将玻片用苏木精复染并固定。在不知道诊断的情况下阅览免疫组织化学染色的玻片。在50个高功率场中评价每个样品的聚集体数量。

[0059] 标记根据ImmPress制造商方案进行。

[0060] 表3中描述了所用的抗体。

[0061] 表3

[0062]

靶	供应商	参照	稀释度	二级抗体
IL-1β	Cell signaling	3A6	1/100	小鼠
小鼠二级抗体	VectorLab	Immpress HRP Reagent kit MP-7402	-	-

[0063] 由专业胎盘分析的解剖病理学家以盲法分析标记。

[0064] 标记结果如图3A所示。结果表明，IL-1β蛋白局部化合胞体结(syncytial knot)和纤维蛋白样物质沉积物中。

[0065] 图3B中定量分析表明，与健康胎盘(五十高功率场分析的计数为81个IL-1β簇)相比，CHI胎盘(五十高功率场分析的计数为180个IL-1β簇)中IL-1β蛋白过表达。

[0066] 实施例4：所关注的生物药物学药物**KINERET®**(阿那白滞素)在预防慢性组织细胞绒毛间质炎的复发中的评价

[0067] 这是关于复发性CHI的I/11期临床试验。尽管这是一种罕见疾病，但复发性CHI患者由于治疗上的僵局而经常被送往转诊中心，并正在寻求新的治疗策略。

[0068] 尽管关于妊娠期间的阿那白滞素的数据有限，但据报道在超治疗剂量下的阿那白滞素未对生育力、胚胎-胎儿、围产期或产后发育(大鼠和兔子)有影响。文献提供了该分子对于在怀孕期间无法停药阿那白滞素的疾病(斯蒂尔病，cryopyrin蛋白相关周期性综合征)关于人妊娠期间对其耐受性的令人安心的数据。

[0069] 因此，本研究的主要目的是证明阿那白滞素可以作为预防复发性CHI的有希望的疗法，但次要目的还在于评价阿那白滞素在妊娠期对于以下方面的影响：产科预后，分子在妊娠期间和产后12个月内的临床生物学耐受性，和治疗对胎盘解剖病理学的影响。

[0070] 研究的队列包括15例具有CHI复发病史的患者：至少两个已记录的CHI发作导致产科并发症(自然流产，晚期妊娠丢失，宫内发育迟缓，宫内死胎，先兆子痫)的事件。CHI根据Rota et al.(J.Gynecol.Obstet.Biol.Reprod.,35(7):711-719,2006)[6]的分类在对先前妊娠的胎盘进行组织学检查期间诊断。应当指出的是，未成年患者、未能征得知情同意的患者、怀孕期间接受免疫抑制治疗的患者、免疫缺陷的患者和对阿那白滞素过敏的患者均被排除在研究范围之外。患者的纳入期持续24个月。

[0071] 从怀孕开始(不晚于妊娠8周)开始，随机分至阿那白滞素组的患者每天一次皮下注射阿那白滞素，剂量为100mg/天，并至多至闭经34周。实际上，该参与期持续21个月(怀孕持续时间和产后随访12个月)。

[0072] 妊娠结局根据基于CHI复发的高风险(可能超过60％的几率)的患者的活产率的主要判断标准，以及基于产科并发症(自然流产，胎盘血管不足，宫内死胎，早产)、孕期和产后

期间产妇感染性并发症、胎儿畸形、生命第一年的儿科感染性并发症以及胎盘的组织学检查和CHI等级评价(如果存在)的次级判断标准评价。

[0073] 参考文献列表

[0074] 1.Doss et al.,Hum.Pathol.,26(11):1245-1251,1995

[0075] 2.Labarrere et Mullen,Am.J.Reprod.lmmunol.Microbiol.,15(3):85-91,1987

[0076] 3.Marchaudon et al.,Placenta,32(2):140-145,2011

[0077] 4.Boyd et al.,Hum.Pathol.,31(11):1389-1396,2000

[0078] 5.Mekinian et al.,Autoimmunity,48(1):40-45,2015

[0079] 6.Rota et al.,J.Gynecol.Obstet.Biol.Reprod.,35(7):711-719,2006。

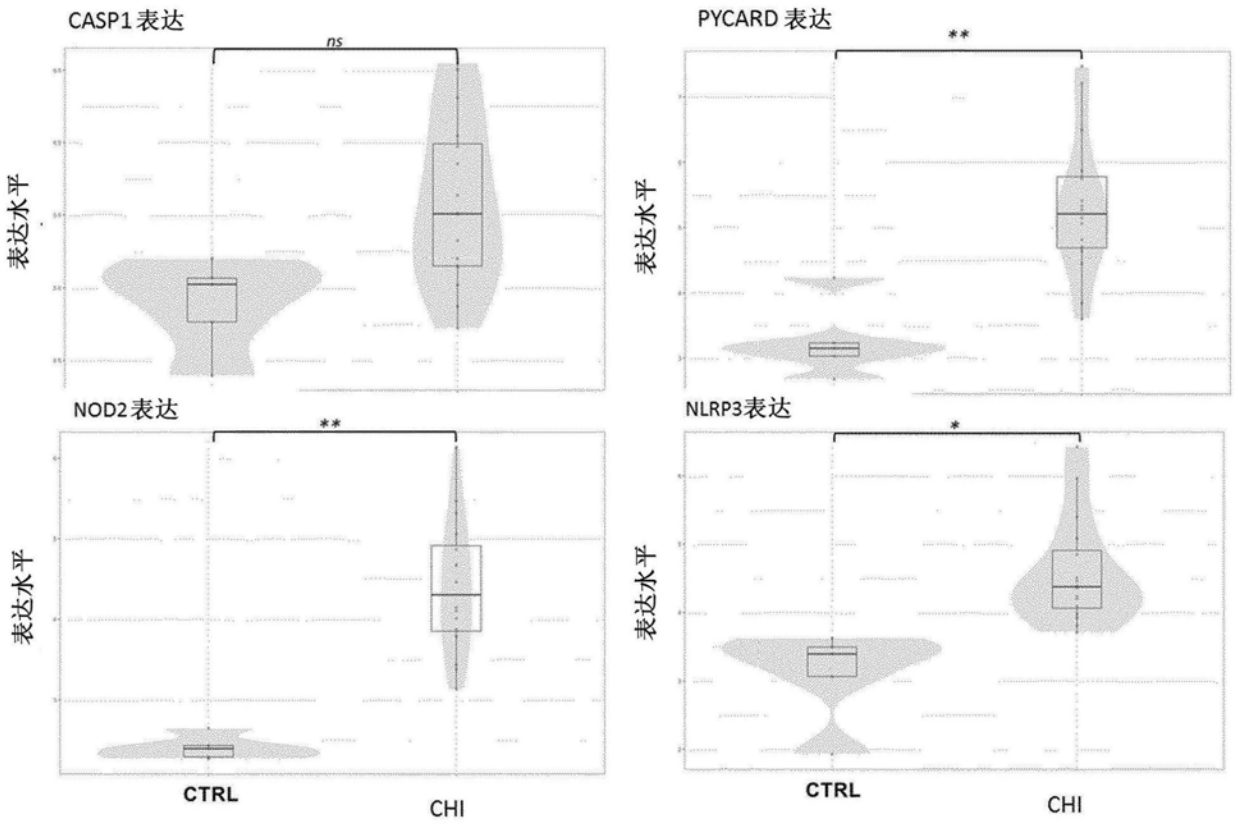

CASP1表达
ns
表达水平
PYCARD表达
**
表达水平
NOD2表达
**
表达水平
CTRL
CHI
NLRP3表达
*
表达水平
CTRL
CHI

图1

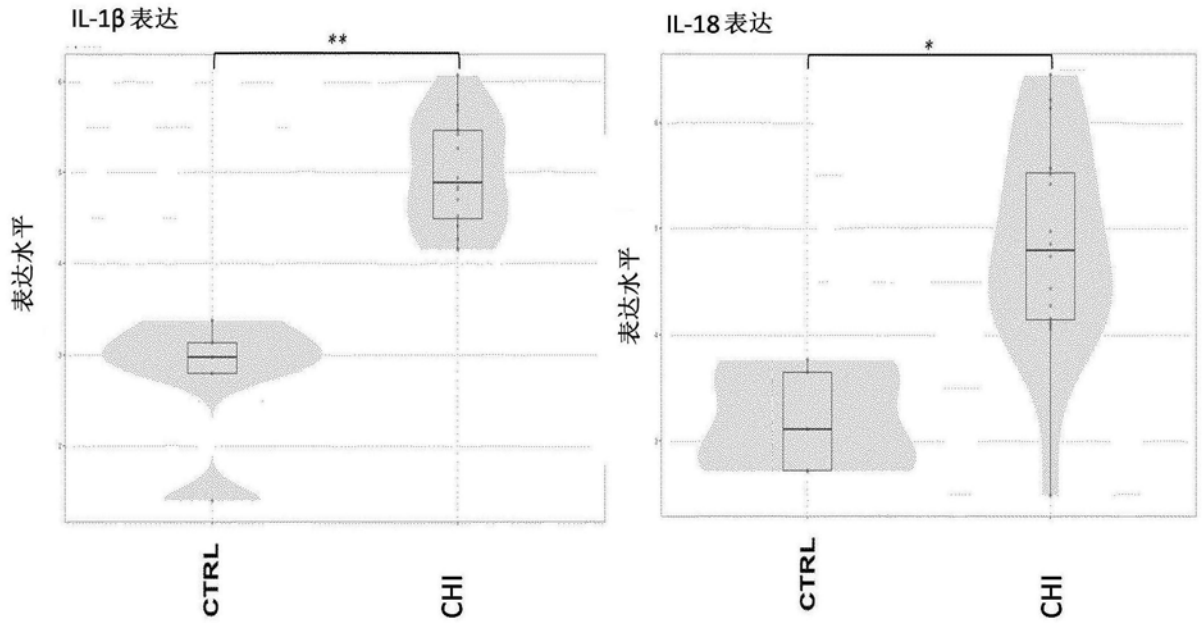

IL-1β表达
**
表达水平
CTRL
CHI
IL-18表达
*
表达水平
CTRL
CHI

图2

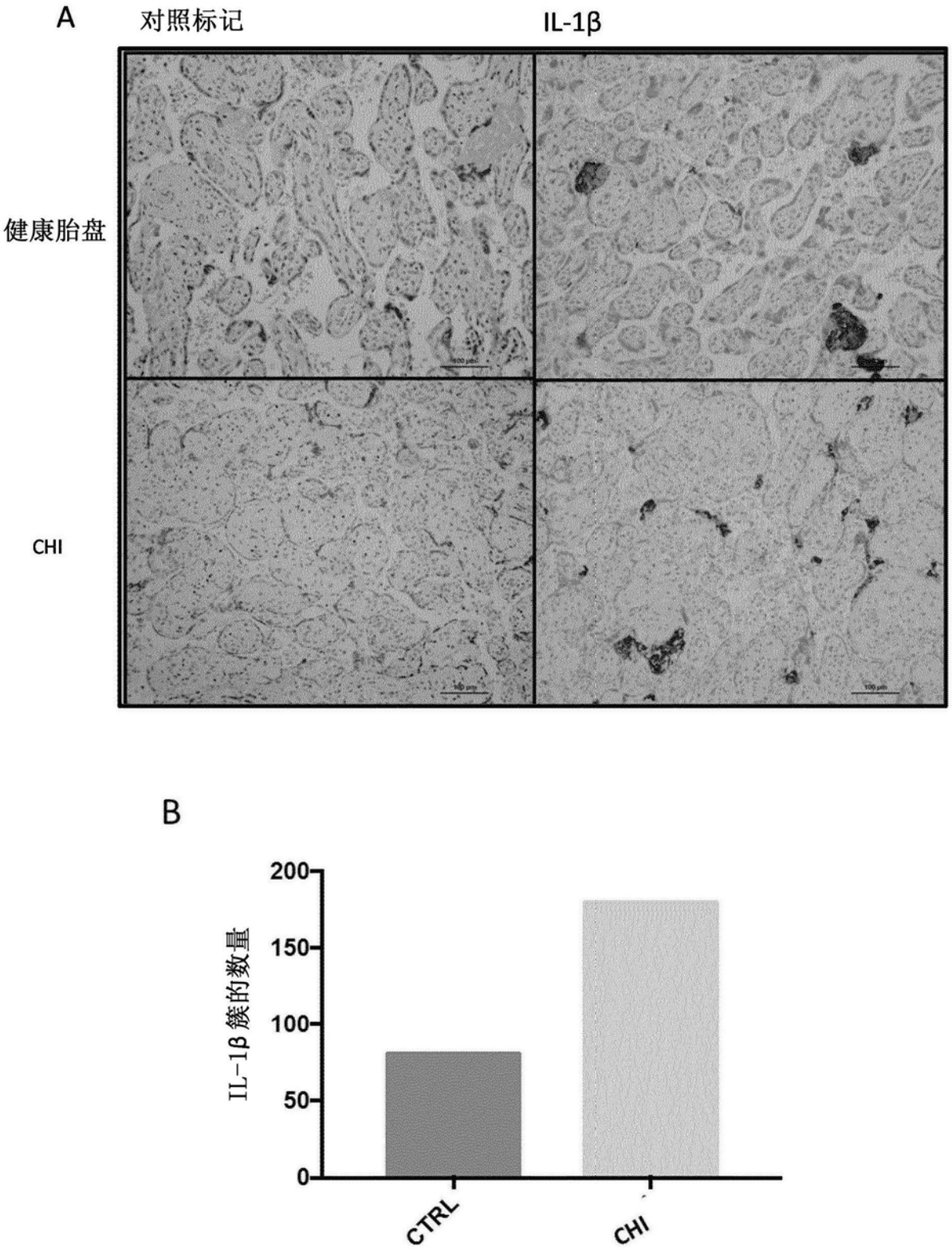


图3