·综 述·

白介素 -6 的异常表达与疾病发生的研究进展

官秀英，贾 鹏，黄建忠，张洪彬，饶泽昌，陈春香
（南昌大学抚州医学院，江西抚州 344099）

摘要：白介素（interleukin，IL）-6 是一种典型的炎性细胞因子，具有复杂的生物学特性。近年来，多项研究显示，在多种疾病的发生发展过程中观察到 IL-6 的异常表达，故推测监测疾病中 IL-6 水平的变化可能有助于疾病的早期诊断和预防，以及治疗效果的评估。因此，该文对 IL-6 的生物学特性及其异常表达与疾病发生发展的相关性作综述，以期为临床疾病治疗策略的选择提供一定的参考。

关键词：白介素 -6；生物学特性；异常表达；疾病
中图分类号：R392.3 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2023）04-0368-07
DOI：10.13683/j.wph.2023.04.012

Research progress on abnormal expression of interleukin-6 and pathogenesis of diseases

GUAN Xiuying, JIA Peng, HUANG Jianzhong, ZHANG Hongbin, RAO Zechang, CHEN Chunxiang
（*Fuzhou Medical College of Nanchang University, Fuzhou 344099, Jiangxi Province, China*）

Abstract: Interleukin（IL）-6 is a typical inflammatory cytokine with complex biological characteristics. In recent years, many studies have found that the abnormal expression of IL-6 is observed in the occurrence and development of various diseases. Therefore, it is speculated that monitoring the changes of IL-6 level in diseases may be helpful for the early diagnosis and prevention of diseases, as well as the evaluation of therapeutic effect. Therefore, this article reviewed the biological characteristics of IL-6 and the correlation between its abnormal expression and the occurrence and development of diseases, in order to provide a certain reference for the selection of clinical treatment strategies.

Key word: interleukin-6; biological characteristic; abnormal expression; disorder

众所周知，细胞因子在包括免疫、炎症及代谢等在内的生理和病理方面发挥着广泛作用[1—3]。白介素（interleukin，IL）-6 最初被认为是一种 B 细胞刺激因子[4]，现已证实其也是一种典型的多效性炎症细胞因子。虽然 IL-6 的表达和相关信号传递受到严格的调控，且在感染和组织损伤过程中，IL-6 的快速产生有助于宿主的防御[5]，但当 IL-6 过表达和 IL-6 受体（interleukin-6 receptor，IL-6R）信号转导失调时则可能导致疾病的发生[6]。已有研究报道，IL-6 不仅在炎症及相关疾病的病理过程中起作用[5,7]，并参与认知功能障碍、呼吸系统和心脑血管等相关疾病的发生、发展。目前，关于针对 IL-6/IL-6R 轴的相关抑制剂已被证实能有效治疗类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）[8]，且随着其应用扩展到其他急、慢性炎症性疾病中，科学家们越来越确信 IL-6/IL-6R 轴的相关信号分子可能为其他疾病的治疗提供潜在靶点。故本文针对 IL-6 的信号转导过程和生物学特性及相关疾病作综述，以期为临床工作者提供一定的参考。

1 IL-6 的信号转导及其生物学特性

早在 20 世纪 80 年代，Hirano 等[4] 发现 IL-6

收稿日期：2022-08-29
作者简介：官秀英，助教，研究方向：心脑血管疾病相关研究。
基金项目：江西省教育厅科学技术研究项目（GJJ218113）

是一种由 184 个氨基酸组成的可溶性糖蛋白，由于具有激活 B 细胞成熟分化的作用，故最初也被称为 B 细胞刺激因子 2。在随后的研究中发现，对于健康的个体而言，人体所有细胞均可表达糖蛋白 130（glycoprotein 130，GP130），而 IL-6R 的表达主要局限于免疫细胞、肝细胞和肠上皮细胞，存在局限性；更重要的是 IL-6 和 IL-6R 均不能单独与 GP130 相结合，在靶细胞上 IL-6 与 IL-6R 结合形成的复合物可结合 2 分子的 GP130，并形成同型二聚体从而启动细胞内信号转导过程 [6,9]，该信号途径被称为 IL-6 的经典信号转导。然而，当机体处于促炎症状态时，IL-6R 在解整合素样金属蛋白酶 17 介导下裂解产生一个可溶性 IL-6R（soluble IL-6 receptor，sIL-6R），该可溶性受体能与 IL-6 结合，而 sIL-6R 与 IL-6 复合物能与广泛表达的 GP130 结合并启动细胞内信号转导过程，这使得那些不表达 IL-6R 的细胞也能对 IL-6 产生反应 [10]，该过程即为 IL-6 反式信号转导途径。

一直以来，IL-6 被认为是一种重要的炎症细胞因子。然而，随着科学技术的不断发展以及对 IL-6 生物学特性的深入了解，科学家发现其不仅参与免疫应答，还参与神经发育、造血、骨代谢及胚胎发育等基本过程 [7, 11—12]。Bonney 等 [13] 应用 C57BL/6 小鼠模型感染甲型流感病毒 A/PR/8/34 株（以下简称“PR8 病毒”）以研究 IL-6 在初次病毒感染的先天反应和适应性免疫建立中的重要性，以及幼年小鼠和成年小鼠肺上皮细胞之间 IL-6 水平的潜在差异，结果发现，在 PR8 病毒感染的早期反应中 IL-6 在肺中表达，且观察到野生型幼年小鼠肺上皮细胞中 IL-6 表达水平明显低于成年小鼠，而 *IL-6* 基因敲除幼鼠的死亡率明显升高，该结果提示 IL-6 可能有助于婴儿期保护性免疫反应的产生。Schmit 等 [14] 通过 IL-6 缺陷小鼠模型试验发现，IL-6 缺乏会导致肺部炎症、嗜酸性粒细胞补充、组织病理和胶原沉积增加，且 IL-6 缺乏的哮喘（asthma）模型小鼠杯状细胞增生减少，转化生长因子 -β 产生增加，最终导致肺部紧密连接蛋白失调以及肺通透性增加，即 IL-6 缺乏可加重过敏性哮喘（allergic asthma），并消除过敏相关炎症对肺炎链球菌肺炎（streptococcus pneumonia）的预防作用。Bowen 等 [15] 通过构建 *IL-6* 基因敲除鼠模型开展研究发现，IL-6 缺乏不利于成年小鼠的脑神经发生。早在 20 世纪 90 年代，Laterveer 等 [16] 就曾观察到持续输注 IL-6 可促进亚致死性辐射照射小鼠的血小板重建和骨髓恢复。Westermann 等 [17] 研究发现，Ⅱ型黏脂质贮积症（mucolipidosis）模型小鼠进行性骨丢失是由破骨细胞数量增加引起的，该过程伴随骨微环境中 IL-6 表达的升高；进一步的细胞培养试验显示，无论是经典信号转导，还是反式信号转导，IL-6 反应都能促进破骨细胞的发生。此外，Seekford 等 [18] 通过体外胚胎移植试验发现，体外胚胎发育过程中补充 IL-6 对牛胚胎移植后早期胚胎、胎儿和胎盘的发育均有积极影响。

综上，IL-6 作为一种多效性细胞因子具有复杂的生物学特性，充分了解其各种生物学特性在生命活动中的作用，可能有益于疾病的监控、预防和治疗。但是由于现有的大部分研究主要集中在体外细胞实验及动物试验，故到目前为止科学家对于人类 IL-6 的生物学特性尚未完全清楚，仍需更多研究继续探讨。

2 IL-6 与疾病的发生

已知在健康状态下，IL-6 可由感染或受伤的局部病灶产生，并通过血液输送到全身，迅速激活宿主的防御系统、执行多种保护性功能。近年来，临床监测数据显示，机体 IL-6 的异常表达可能与多种疾病的发生、发展相关。

2.1 炎症性疾病

众所周知，IL-6 是一种重要的炎性细胞因子，且血清高 IL-6 水平与炎症性疾病发生风险升高有关。

炎症性肠病（inflammatory bowel disease）是一类慢性复发的肠道炎症性疾病，包括克罗恩病（Crohn's disease，CD）及溃疡性结肠炎（ulcerative colitis，UC），其病理特征为促炎细胞因子的过度表达导致先天和适应性免疫稳态失衡。Mavropoulou 等 [19] 在

测定血清 IL-6、可溶性 IL-2 受体、C 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）水平以及粪钙卫蛋白（faecal calprotectin，FC）值与 CD 和 UC 疾病活动性的关系时发现，血清 IL-6、CRP 水平以及 FC 值与 CD 患者临床和内镜缓解有关；且在 CD 患者中，血清 IL-6 水平与疾病活动度显著相关，但这一相关性在 UC 患者中未观察到。该结果提示，血清 IL-6 水平可能有助于监测 CD 疾病变化，或能作为一种可靠、无创且易获得的生物标志物。

RA 是一种慢性、以炎性滑膜炎为主的系统性疾病，目前病因未明。Boyapati 等[20]通过对 2 项Ⅲ期临床研究数据进行回顾性分析发现，与基线低 IL-6 水平的 RA 患者相比，IL-6 水平高者疾病活动度更高、关节损伤更严重，且无论是否接受甲氨蝶呤（methotrexate）治疗，其关节损伤进展更快、临床预后更差，提示 IL-6 可能作为 RA 疾病进展、严重程度及预后评估的标志物；此外，高 IL-6 水平 RA 患者应用沙立鲁单抗（sarilumab）及阿达木单抗（adalimumab）的临床改善幅度更大，但血清 IL-6 水平能否用于评估治疗反应还待进一步前瞻性研究验证。

综上可知，血清 IL-6 水平在炎症性疾病病情及疗效评估中均具有重要意义。IL-6 的异常表达与炎症性疾病的发生、发展有关，然而，IL-6 是否能作为此类疾病严重程度及预后的评估指标还有待进一步的研究证实，这也是目前学术界的研究热点之一。

2.2 神经退行性疾病

阿尔茨海默病（Alzheimer 's disease，AD）是一种进行性脑神经退行性疾病，以认知功能下降和记忆丧失为特征，是老年期认知功能障碍的主要原因，是一种以多种病理生理指征为特征的多因素疾病。

Hampel 等[21]采用一种新的免疫细胞化学方法对神经纤维缠结 B3 期 AD 患者及正常对照者 5 个不同皮层区域的 IL-6、IL-6R 和 GP130 表达情况进行测定，结果发现，在正常组织中顶叶皮层 IL-6 表达较低，额叶、枕叶和顶叶皮层 IL-6R 表达较高，而颞叶皮层和小脑 IL-6R 表达较低；与正常对照组相比，AD 患者顶叶皮层 IL-6 水平升高、枕叶皮层则降低，额叶、枕叶皮层 IL-6R 水平升高、颞叶皮层及小脑则降低。该结果提示 IL-6 及其受体在 AD 病理学中起一定作用。Zuliani 等[22]的横断面研究结果显示，血管性痴呆（vascular dementia，VD）患者血浆及脑脊液中 IL-6 水平升高，且血浆 IL-6 水平与患者日常生活能力呈负相关，提示 IL-6 介导的炎症机制可能参与 VD 患者认知障碍的发展。与上述研究不同的是，Ng 等[23]的 meta 分析结果显示，AD 组与对照组外周血 IL-6 水平无显著差异（$P = 0.138$）。

可见，IL-6 与多种认知功能障碍有关，但具体作用仍存争议，且机制也未明确。对于此类疾病，IL-6 的表达是否是驱动因素还有待进一步研究明确。

2.3 恶性肿瘤

炎症反应在恶性肿瘤的发生、发展中起着重要作用[24—26]，IL-6 作为一种重要的炎症细胞因子，一直以来备受关注。已有研究证实，IL-6 与超过 23 种恶性肿瘤存在相关性[27]。

Wang 等[28]纳入 14 项研究、1 245 例的结直肠癌（colorectal cancer）患者进行 meta 分析，结果发现，血清 IL-6 水平与较低的 5 年总生存率高度相关。Vainer 等[29]对 1993 年至 2018 年的 48 项研究、5 316 例胃肠道恶性肿瘤患者进行系统性回顾，发现在胃肠道恶性肿瘤患者中，高 IL-6 水平与较短的总生存期相关，推测 IL-6 或可用于评估胃肠道恶性肿瘤患者预后，但抑制 IL-6 是否能减轻胃肠道恶性肿瘤症状、改善患者生存现状尚不清楚，有待进一步研究。此外，Amer 等[30]的 meta 分析结果显示，晚期卵巢癌（ovarian carcinoma）患者血 IL-6 水平显著高于健康对照组。可见血清 IL-6 的过表达可能与恶性肿瘤不良结局相关。但是也有研究证据表明，主动免疫应答期间，IL-6 在淋巴细胞的激活、增殖和生存中起着关键作用[31—32]。IL-6 信号转导也可以重建 T 细胞的免疫反应，将其从抑制状态转变为反应状态，从而发挥抗肿瘤作用[33—34]。

血液系统恶性肿瘤是临床上常见的复发性、难

治性疾病，其治疗的有效性和安全性一直备受关注。近年来，多项临床研究证实，嵌合抗原受体T细胞免疫疗法（chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy，CAR-T）是血液系统恶性肿瘤的一种有效的新型免疫疗法[35—37]。然而，CAR-T治疗易引发细胞因子释放综合征（cytokine release syndrome，CRS），重者甚至危及生命，IL-6与严重CRS有关[38—39]。托珠单抗（tocilizumab）是一种靶向IL-6R的重组人源化单克隆抗体，能与IL-6R结合以抑制IL-6介导的信号传导[40]，目前已获批应用于CAR-T相关CRS的治疗[41]。Zhang等[42]纳入67例急性B淋巴细胞白血病（acute lymphoblastic leukemia）患者进行回顾性分析，结果发现，对于CAR-T导致的2级CRS患者，若IL-6水平明显升高，托珠单抗可有效抑制CRS进展，且不影响CAR-T治疗的有效性和安全性，若IL-6水平升高不明显，则更推荐接受糖皮质激素治疗。

综上可知，IL-6水平与多种恶性肿瘤的发展及预后有关，但对其在疾病发生及进展过程中的具体作用仍未达成一致，造成这种差异的可能原因是各项研究中所取样本肿瘤类型、疾病阶段以及IL-6检测方法不同。此外，深入了解疾病过程中CRS的特点和IL-6水平的变化对疾病的有效管理和指导临床用药具有重要意义。

2.4 新型冠状病毒肺炎（coronavirus disease 2019，COVID-19）

已知IL-6与炎症及多种恶性肿瘤密切相关，且其对神经发育亦具有重要意义。除此之外，近年来大量研究报道指出在COVID-19重症患者中观察到血清IL-6水平升高的现象。Gao等[43]通过对43例成年COVID-19患者的实验室检查结果进行比较，发现轻症组（28例）与重症组（15例）相比，IL-6、D-二聚体、葡萄糖、凝血酶时间、纤维蛋白原及CRP均存在显著差异（$P < 0.05$）；其中，IL-6和D-二聚体串联检测评估COVID-19严重程度的特异性为93.3%，敏感性为96.4%，表明两者联合检测对早期评估COVID-19的严重程度具有重要临床价值。Santa等[44]的研究结果显示，IL-6水平与COVID-19患者的外周氧饱和度及动脉血氧分压呈负相关，与CRP呈正相关，在疾病进展中有较好的预测价值，提示动态监测IL-6水平可能有助于评估COVID-19患者的治疗反应及预后。

但需要注意的是，由于并非所有受试者的血液均进行全指标的持续监测，且各研究中心对于COVID-19严重程度的评判标准不一，以及缺乏空白对照数据等原因，血IL-6水平与COVID-19发生是否独立相关还有待进一步研究证实。此外，探索IL-6在疾病发生、发展过程中发挥作用的时间节点、调节机制对于疾病监测、治疗和预防具有重要意义。

2.5 脑卒中（stroke）

脑卒中是全球范围内第二大高死亡率和高致残率的疾病[45]。尽管随着医疗技术的不断发展，脑卒中早期治疗的手段在不断增多，治疗窗口时间被不断延长，适用人群不断扩大，但脑卒中治疗的紧迫性并未得到有效缓解。这主要与其病因和发生机制的复杂性，及其疾病进展的多样性相关。目前探索脑卒中发生过程中的一系列生物指标变化已成为新的研究热点。

有部分学者认为IL-6的表达有利于卒中后脑血管的重建和修复，具有改善预后等作用。Gertz等[46]通过动物试验揭示IL-6在脑卒中后的长期作用，其研究结果表明，与野生型对照组相比，IL-6缺陷小鼠的慢性病变体积显著增加，长期功能预后更差，且血管生成反应受损，新生内皮细胞数量减少，灌注微血管密度降低，绝对区域脑血流降低，缺血纹状体血管反应性降低；通过进一步体外实验显示，IL-6可促进脑卒中后血管生成，从而提供长期的组织学和功能保护。此外，Sakata等[47]的动物试验结果亦显示，与非预处理的神经干细胞组相比，IL-6预处理组的神经干细胞移植显著减小梗死面积，改善神经功能。但有学者持不同观点。Papadopoulos等[48]对11项研究进行meta分析，结果发现，较

高的 IL-6 水平与缺血性脑卒中发生风险增加相关。Leasure 等[49] 对 FAST 试验数据进行分析以探讨 IL-6 水平与出血性脑卒中严重程度和功能转归的相关性，结果发现，在调整年龄、性别、脑出血体积和脑出血部位等因素后，IL-6 水平与血肿周围水肿体积相关，且 IL-6 水平越高患者预后越差。

综上可知，IL-6 在脑卒中发生、发展和预后评估中的作用尚存争议，且现有研究仍局限于蛋白水平，基因水平的研究和发病机制的研究则相对罕见。因此，IL-6 是否能作为评估脑卒中发生和预后的生物学指标还有待大样本研究提供参考，同时还需区分脑卒中类型和分级等因素。

3 小结与展望

自 IL-6 被发现以来，国内外学者已对其进行大量研究。IL-6 作为一种多效性细胞炎症因子，具有复杂的生物学特性。现已在炎症性疾病、神经退行性疾病和恶性肿瘤等诸多疾病过程中观察到 IL-6 的异常表达，提示 IL-6 可能作为疾病监测的重要生物指标。然而到目前为止，在各种疾病的发生、发展过程中 IL-6 具体的作用时间节点尚不完全清楚，这在一定程度上限制其在疾病监测、治疗和预防中的应用。可见，了解 IL-6 的多效性效应如何决定疾病的进展、严重程度和持续时间，明确疾病发生过程中 IL-6 开始发生异常的时间节点和具体位置，不仅有利于 IL-6 相关抑制剂的开发，且对疾病的预防和早期干预具有重要意义。

参考文献：

[1] Zhu XC, Liu L, Dai WZ, *et al*. Crry silencing alleviates Alzheimer's disease injury by regulating neuroinflammatory cytokines and the complement system[J]. Neural Regen Res, 2022, 17(8): 1841-1849.

[2] Roberts JL, Mella-Velazquez G, Dar HY, *et al*. Deletion of IL-17 RA in osteoclast precursors increases bone mass by decreasing osteoclast precursor abundance[J]. Bone, 2022, 157: 116310.

[3] Zhang G, Iwase H, Li Q, *et al*. The role of interleukin-6(IL-6) in the systemic inflammatory response in xenograft recipients and in pig kidney xenograft failure[J]. Front Immunol, 2021, 12: 788949.

[4] Hirano T, Yasukawa K, Harada H, *et al*. Complementary DNA for a novel human interleukin(BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin[J]. Nature, 1986, 324(6092): 73-76.

[5] Schmidt-Arras D, Rose-John S. Endosomes as signaling platforms for IL-6 family cytokine receptors[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 688314.

[6] Rose-John S. Therapeutic targeting of IL-6 trans-signaling[J]. Cytokine, 2021, 144: 155577.

[7] Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer[J]. Int Immunol, 2021, 33(3): 127-148.

[8] Garbers C, Heink S, Korn T, *et al*. Interleukin-6: designing specific therapeutics for a complex cytokine[J]. Nat Rev Drug Discov, 2018, 17(6): 395-412.

[9] Rose-John S. Interleukin-6 signalling in health and disease[J]. F1000Res, 2020, doi: 10.12688/f1000research.26058.1.

[10] McElvaney OJ, Curley GF, Rose-John S, *et al*. Interleukin-6: obstacles to targeting a complex cytokine in critical illness[J]. Lancet Respir Med, 2021, 9(6): 643-654.

[11] Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease[J]. Nat Immunol, 2015, 16(5): 448-457.

[12] Takeuchi T, Yoshida H, Tanaka S. Role of interleukin-6 in bone destruction and bone repair in rheumatoid arthritis[J]. Autoimmun Rev, 2021, 20(9): 102884.

[13] Bonney EA, Krebs K, Kim J, *et al*. Protective intranasal immunization against influenza virus in infant mice is dependent on IL-6[J]. Front Immunol, 2020, 11: 568978.

[14] Schmit T, Ghosh S, Mathur RK, *et al*. IL-6 deficiency exacerbates allergic asthma and abrogates the protective effect of allergic inflammation against *Streptococcus pneumoniae* pathogenesis[J]. J Immunol, 2020, 205(2): 469-479.

[15] Bowen KK, Dempsey RJ, Vemuganti R. Adult interleukin-6 knockout mice show compromised neurogenesis[J]. Neuroreport, 2011, 22(3): 126-130.

[16] Laterveer L, van Damme J, Willemze R, *et al*. Continuous infusion of interleukin-6 in sublethally irradiated mice accelerates platelet reconstitution and the recovery of myeloid but not of megakaryocytic progenitor cells in bone marrow[J]. Exp Hematol, 1993, 21(13): 1621-1627.

[17] Westermann LM, Baranowsky A, Di Lorenzo G, *et al*. Transgenic inhibition of interleukin-6 trans-signaling does not

prevent skeletal pathologies in mucolipidosis type Ⅱ mice[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 3556.

[18] Seekford ZK, Wooldridge LK, Dias NW, *et al*. Interleukin-6 supplementation improves post-transfer embryonic and fetal development of *in vitro*-produced bovine embryos[J]. Theriogenology, 2021, 170: 15-22.

[19] Mavropoulou E, Mechie NC, Knoop R, *et al*. Association of serum interleukin-6 and soluble interleukin-2-receptor levels with disease activity status in patients with inflammatory bowel disease: a prospective observational study[J]. PLoS One, 2020, 15(5): e0233811.

[20] Boyapati A, Schwartzman S, Msihid J, *et al*. Association of high serum interleukin-6 levels with severe progression of rheumatoid arthritis and increased treatment response differentiating sarilumab from adalimumab or methotrexate in a post hoc analysis[J]. Arthritis Rheumatol, 2020, 72(9): 1456-1466.

[21] Hampel H, Haslinger A, Scheloske M, *et al*. Pattern of interleukin-6 receptor complex immunoreactivity between cortical regions of rapid autopsy normal and Alzheimer's disease brain[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2005, 255(4): 269-278.

[22] Zuliani G, Guerra G, Ranzini M, *et al*. High interleukin-6 plasma levels are associated with functional impairment in older patients with vascular dementia[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2007, 22(4): 305-311.

[23] Ng A, Tam WW, Zhang MW, *et al*. IL-1β, IL-6, TNF- α and CRP in elderly patients with depression or Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 12050.

[24] Chonov DC, Ignatova MMK, Ananiev JR, *et al*. IL-6 activities in the tumour microenvironment. Part 1[J]. Open Access Maced J Med Sci, 2019, 7(14): 2391-2398.

[25] Kumari N, Dwarakanath BS, Das A, *et al*. Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance[J]. Tumour Biol, 2016, 37(9): 11553-11572.

[26] Masjedi A, Hashemi V, Hojjat-Farsangi M, *et al*. The significant role of interleukin-6 and its signaling pathway in the immunopathogenesis and treatment of breast cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 108: 1415-1424.

[27] Lippitz BE, Harris RA. Cytokine patterns in cancer patients: a review of the correlation between interleukin 6 and prognosis[J]. Oncoimmunology, 2016, 5(5): e1093722.

[28] Wang Z, Wu P, Wu D, *et al*. Prognostic and clinicopathological significance of serum interleukin-6 expression in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Onco Targets Ther, 2015, 8: 3793-3801.

[29] Vainer N, Dehlendorff C, Johansen JS. Systematic literature review of IL-6 as a biomarker or treatment target in patients with gastric, bile duct, pancreatic and colorectal cancer[J]. Oncotarget, 2018, 9(51): 29820-29841.

[30] Amer H, Kartikasari AER, Plebanski M. Elevated interleukin-6 levels in the circulation and peritoneal fluid of patients with ovarian cancer as a potential diagnostic biomarker: a systematic review and meta-analysis[J]. J Pers Med, 2021, 11(12): 1335.

[31] Mikucki ME, Fisher DT, Ku AW, *et al*. Preconditioning thermal therapy: flipping the switch on IL-6 for anti-tumour immunity[J]. Int J Hyperthermia, 2013, 29(5): 464-473.

[32] Montani MSG, Tarquini G, Santarelli R, *et al*. P62/SQSTM1 promotes mitophagy and activates the NRF2-mediated anti-oxidant and anti-inflammatory response restraining EBV-driven B lymphocyte proliferation[J]. Carcinogenesis, 2022, 43(3): 277-287.

[33] Fisher DT, Appenheimer MM, Evans SS. The two faces of IL-6 in the tumor microenvironment[J]. Semin Immunol, 2014, 26(1): 38-47.

[34] Fisher DT, Chen Q, Skitzki JJ, *et al*. IL-6 trans-signaling licenses mouse and human tumor microvascular gateways for trafficking of cytotoxic T cells[J]. J Clin Invest, 2011, 121(10): 3846-3859.

[35] Liu ZF, Chen LY, Wang J, *et al*. Successful treatment of acute B lymphoblastic leukemia relapse in the skin and testicle by anti-CD19 CAR-T with IL-6 knocking down: a case report[J]. Biomark Res, 2020, 8: 12.

[36] Yang Q, Li X, Zhang F, *et al*. Efficacy and safety of CAR-T therapy for relapse or refractory multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Med Sci, 2021, 18(8): 1786-1797.

[37] Zhang H, Bu C, Peng Z, *et al*. Characteristics of anti-CLL1 based CAR-T therapy for children with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: the multi-center efficacy and safety interim analysis[J]. Leukemia, 2022, 36(11): 2596-2604.

[38] Sterner RC, Sterner RM. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies[J]. Blood Cancer J, 2021, 11(4): 69.

[39] Gong WJ, Qiu Y, Li MH, *et al*. Investigation of the risk factors

to predict cytokine release syndrome in relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia patients receiving IL-6 knocking down anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy[J]. Front Immunol, 2022, 13: 922212.

[40] Sebba A. Tocilizumab: the first interleukin-6-receptor inhibitor[J]. Am J Health Syst Pharm, 2008, 65(15): 1413-1418.

[41] Le RQ, Li L, Yuan W, *et al*. FDA approval summary: tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome[J]. Oncologist, 2018, 23(8): 943-947.

[42] Zhang Y, Zhou F, Wu Z, *et al*. Timing of tocilizumab administration under the guidance of IL-6 in CAR-T therapy for R/R acute lymphoblastic leukemia[J]. Front Immunol, 2022, 13: 914959.

[43] Gao Y, Li T, Han M, *et al*. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19[J]. J Med Virol, 2020, 92(7): 791-796.

[44] Santa Cruz A, Mendes-Frias A, Oliveira AI, *et al*. Interleukin-6 is a biomarker for the development of fatal severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pneumonia[J]. Front Immunol, 2021, 12: 613422.

[45] Jurcau A, Simion A. Neuroinflammation in cerebral ischemia and ischemia/reperfusion injuries: from pathophysiology to therapeutic strategies[J]. Int J Mol Sci, 2021, 23(1): 14.

[46] Gertz K, Kronenberg G, Kälin RE, *et al*. Essential role of interleukin-6 in post-stroke angiogenesis[J]. Brain, 2012, 135(Pt 6): 1964-1980.

[47] Sakata H, Narasimhan P, Niizuma K, *et al*. Interleukin 6-preconditioned neural stem cells reduce ischaemic injury in stroke mice[J]. Brain, 2012, 135(Pt 11): 3298-3310.

[48] Papadopoulos A, Palaiopanos K, Bjorkbacka H, *et al*. Circulating interleukin-6 levels and incident ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective studies[J]. Neurology, 2022, 98(10): e1002-e1012.

[49] Leasure AC, Kuohn LR, Vanent KN, *et al*. Association of serum IL-6(interleukin 6) with functional outcome after intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 2021, 52(5): 1733-1740.

(编辑：王 佳)

广 告 索 引

封二 华领医药技术(上海)有限公司
封三 CSL Behring
封底 中国医药工业信息中心
前彩插1 赛诺菲(中国)投资有限公司
前彩插2 《世界临床药物》杂志征订信息
中彩插1 山东罗欣药业集团股份有限公司
中彩插2 北京泰德制药
后彩插1 山东齐鲁制药集团有限公司
后彩插2 上海君实生物医药科技股份有限公司
316页：公益广告