

# IL-6在心血管疾病中的研究进展

胡哲夫 唐其柱 冯一洲 周晨亮

**【摘要】** 白细胞介素 (IL)-6 是固有免疫的关键细胞因子,与免疫防御和调节、细胞增殖分化等生理功能关系密切。IL-6 与多种心血管疾病相关,如高血压、心力衰竭、心肌病、心律失常等。该文介绍 IL-6 与心血管疾病相关性的研究进展。

**【关键词】** 白细胞介素-6;高血压;心力衰竭;心脏重构

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2024.01.003

心脑血管疾病预后较差,近年来致死率仍处于较高水平<sup>[1]</sup>。研究证实,白细胞介素 (IL)-6 在心肌组织中的水平与各种心血管疾病相关<sup>[2-3]</sup>。本文介绍 IL-6 与心血管疾病相关性的研究进展。

## 1 IL-6概述

IL-6 是磷酸化的糖蛋白,其基因位于人类 7 号染色体的短臂 (7p21),由 5 个外显子和 4 个内含子组成,编码产物包含 185 个氨基酸残基。IL-6 基因启动子区域已鉴定出多个多态性位点<sup>[4-6]</sup>,包括 -174G/C、-597G/A、-373AnTn 和 -572G/C 等自然形成位点。IL-6 的基因多态性与心脑血管疾病、代谢性疾病、风湿免疫病、肝病、肿瘤等多种疾病相关,如 IL-6 G (rs1800795)、C (rs1800796)、G (rs1800797) 与骨质疏松、肝脏疾病等的发病机制存在一定关联<sup>[5-6]</sup>。IL-6 基因还存在种族和地域差异。

## 2 IL-6常见的信号转导途径

IL-6 可由多种细胞产生,在细胞分化增殖、电信号转导、血管形成、肿瘤细胞生长、炎症反应及免疫反应中发挥作用,涉及丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)、磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 等多种信号通路<sup>[7-9]</sup>。在 IL-1 的刺激下,血管内皮细胞、巨噬细胞、单核细胞、成纤维细胞等多种细胞都可表达和分泌 IL-6。IL-6 的经

典信号转导途径是其与膜结合 IL-6 受体 (mIL-6R) 结合后,形成 IL-6/mIL-6R 复合物,继而与膜结合蛋白 gp130 结合,触发下游信号转导和基因表达。IL-6 的第 2 种信号转导途径主要由可溶性 IL-6 受体 (sIL-6R) 介导,IL-6/sIL-6R 复合物可结合 gp130,激活不表达 mIL-6R 的细胞。IL-6 的第 3 种信号转导途径为转呈递。树突状细胞上 mIL-6R 与 IL-6 结合后,IL-6/mIL-6R 复合物被提呈给表达 gp130 的 T 细胞,进而激活 T 细胞,启动 T 细胞的分化和扩增,而 T 细胞可进一步分泌 IL-6<sup>[10]</sup>。

## 3 IL-6与心血管疾病

### 3.1 IL-6与高血压

高血压是最常见的心血管疾病,其病因涉及遗传、环境等多方面因素。交感神经、G 蛋白偶联受体信号通路、肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 的激活均与其相关<sup>[11]</sup>。谢文博等<sup>[12]</sup>研究发现,血管紧张素 (Ang) II 刺激人血管内皮平滑肌细胞后,IL-6 的表达和分泌增加,其不仅参与血压升高的机制,还促进血管重构,加重炎症反应。Liu 等<sup>[13]</sup>研究发现,与正常孕妇相比,妊娠高血压患者在妊娠早期和缺氧时血清 IL-6 水平显著升高,且其升高的水平与高血压及其并发症的严重程度有关,同时,IL-6 还可引起肺动脉压力升高。因此,监测 IL-6 水平对于判断妊娠高血压严重程度和发展具有重要的临床价值。在动物实验中,同样发现血清 IL-6 水平升高可加重高血压的程度,促进 RAAS 活化,加重水钠潴留和心功能障碍<sup>[14]</sup>。

### 3.2 IL-6与心肌病

心肌病按照病因可分为原发性和继发性<sup>[15]</sup>,按

基金项目:国家自然科学基金 (81700353);国家重点研发计划 (2018YFC1311300)

作者单位:430060 武汉大学人民医院心血管内科,代谢与相关慢病湖北省重点实验室 (胡哲夫,唐其柱,冯一洲);430223 武汉大学人民医院东院重症医学科 (周晨亮)

通信作者:唐其柱, E-mail: qztang@whu.edu.cn

照病理生理机制可分为扩张型、肥厚型、限制型和其他类型。心肌病的个体差异较大,会不同程度的影响心脏功能,包括收缩、舒张、射血功能等。Gregolin 等<sup>[16]</sup>在对肝硬化心肌病大鼠模型的研究中发现,血清 IL-6 水平与肝硬化性心肌病心肌肥厚程度、左心室质量、左心室质量与总心质量的比值、射血分数(EF)、短轴缩短率(FS)等指标的下降呈正相关,IL-6 的促炎作用参与破坏心脏的正常结构,可诱发心力衰竭(心衰)、心律失常等并发症,还可影响心肌组织中钙处理蛋白的正常活性,进一步加重心功能恶化。

应激性心肌病又称为 Takotsubo 心肌病(心碎综合征),心脏呈现章鱼壶形态,其发病机制复杂,主要与急性压力性应激有关。Scully 等<sup>[17]</sup>在 1 项前瞻性多中心研究中招募了 55 例应激性心肌病患者和 51 名对照受试者,随访 5 个月后,应激性心肌病患者血清 IL-6 水平明显高于对照受试者[(23.1±4.5) pg/mL 对 (6.5±5.8) pg/mL,  $P<0.001$ ],促炎症因子如 IL-6 的水平升高与心肌组织巨噬细胞浸润、单核细胞亚群变化等相关,IL-6 可作为重要的生物标记物。

### 3.3 IL-6 与心房颤动

心房颤动(房颤)为常见的心律失常,容易导致血流动力学异常,增加左心房血栓形成的概率。Wu 等<sup>[18]</sup>认为,术后房颤(POAF)是心脏手术后常见的并发症,发生率为 20%~40%,可增加患者其他疾病的发病率、住院时间和医疗费用。随着人口老龄化和心脏外科手术的增加,POAF 带来的负担越来越严重。炎症反应是 POAF 重要的病理生理机制。POAF 发生时,炎症小体激活,IL-1 $\beta$  释放,继而诱导 IL-6 释放及下游 P38、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)和 NF- $\kappa$ B 激活,引起炎症反应<sup>[19]</sup>。在 POAF 患者和 POAF 无菌心包炎动物模型中,IL-6 和 C 反应蛋白(CRP)水平均升高<sup>[19-21]</sup>。朱明利等<sup>[22]</sup>在 1 项临床研究中分析血清 IL-6 水平与非瓣膜性房颤的关系及对房颤的诊断价值,结果表明房颤组中 IL-6 及其他炎症因子的水平高于对照组,且呈时间依赖性。阵发性房颤组与持续性房颤组相比,IL-6 水平的差异也有统计学意义。线性相关性分析发现房颤组左心房内径(LAD)增大,提示左心房已发生结构重构,而 IL-6 的表达水平与 LAD 呈正相关,提示 IL-6 作为重要的炎症标志物,与房颤的发病及严重程度相关。

### 3.4 IL-6 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是许多心脑血管疾病的主要病因。研究表明,IL-6 可促进动脉粥样硬化斑块的形成和发展,是预后的重要因素<sup>[23]</sup>。IL-6 对于血管内皮的破坏机制不仅在于促进巨噬细胞摄取低密度脂蛋白,加速脂质颗粒沉积,促进泡沫细胞形成,还可促进巨噬细胞高表达细胞黏附因子 CD44,正反馈促进巨噬细胞分泌 IL-6,通过增加血管内皮生长因子(VEGF)的产生,进一步加重炎症反应,导致血管内动脉粥样硬化斑块形成。Tardif 等<sup>[23]</sup>证实,秋水仙碱可通过抑制炎症反应,降低 IL-6 水平,从而降低冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)、心肌梗死患者缺血性心血管事件的发生风险,有效改善临床症状,提高心功能。

### 3.5 IL-6 与心衰

心衰常伴随心脏重构,如机械重构、电重构等,主要病理学机制为神经体液激活和血流动力学超负荷。感染是急性心衰(AHF)的常见诱因,AHF 中促炎途径被激活。Vasques-Nóvoa 等<sup>[24]</sup>研究发现,IL-6 水平与 AHF 较高的因心衰住院率和不良心血管事件死亡率相关,且独立于经典的预后指标,IL-6 有望成为 AHF 的新治疗靶点。Perez 等<sup>[25]</sup>研究发现,IL-6 主要由辅助性 T 细胞 2(Th2)产生,可通过 IL-6/gp130 信号通路上调心肌一氧化氮合酶 7 表达,下调肌浆网 Ca<sup>2+</sup>-ATP 酶(SERCA2)表达,引起心肌收缩功能下降。Huo 等<sup>[26]</sup>对压力超负荷小鼠的研究发现,IL-6 可通过 IL-6/STAT3 信号通路,促进下游炎症因子的分泌,引起氧化应激反应,参与心衰发生和心脏重构。曾清清等<sup>[27]</sup>在大鼠高血压性心衰模型中发现 IL-6 水平与心肌间质重构呈正相关,提示 IL-6 是心衰及心脏重构的重要标志物。

## 4 IL-6 的靶向药物

IL-6 的靶向治疗方法主要分为 3 类:直接阻断 IL-6 基因表达,靶向阻断 IL-6 下游信号通路(如 IL-6R、gp130),靶向阻断 Janus 激酶(JAK)/信号转导和转录激活因子(STAT)途径中的下游激酶或转录因子等。

目前研发的药物主要为单克隆抗体。西鲁单抗和西妥昔单抗<sup>[2]</sup>可直接靶向作用于 IL-6 配体,通过 mIL-6R 阻断 IL-6 经典信号转导途径或作用于 sIL-6R 信号转导途径,但不阻断 IL-6 的转呈递。而针对 IL-6R 的抗体,如 tocilizumab 和 sarilumab,

可有效阻断上述 3 种 IL-6 信号转导途径<sup>[28-29]</sup>。Traves 等<sup>[30]</sup>研究发现,托法替尼可通过阻断 JAK1 介导的信号转导通路,降低类风湿关节炎患者体内的相关炎症因子水平,其中包括 IL-6,从而达到治疗目的。由于 IL-6 与心血管疾病的相关性,上述药物有望用于心血管疾病领域。Baldini 等<sup>[31]</sup>发现,在类风湿关节炎和骨髓增殖性肿瘤患者中,常伴有 JAK-STAT 炎性信号通路的活化,进而增加心血管疾病的患病率,托法替尼和鲁索利替尼可有效拮抗 JAK1/2/3 信号通路,下调炎症因子 IL-6 的水平,降低动脉粥样硬化、心肌缺血等不良心血管事件的发生率,改善患者预后。

## 5 小结

IL-6 作为重要的炎症标志物,与多种心血管疾病相关。靶向 IL-6 的药物已应用于临床,随着基础研究和临床试验的深入开展,此类药物有望应用于心血管疾病。

## 参 考 文 献

- [1] Coffey S, Roberts-Thomson R, Brown A, et al. Global epidemiology of valvular heart disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(12):853-864.
- [2] Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 signaling and anti-interleukin-6 therapeutics in cardiovascular disease[J]. *Circ Res*, 2021, 128(11):1728-1746.
- [3] 赵红宇, 李亚山, 朱为梅, 等. caspase-3和caspase-8在铅中毒大鼠心肌细胞中的表达特点研究[J]. *医学研究杂志*, 2020, 49(3):74-79.
- [4] Murakami M, Kamimura D, Hirano T. Pleiotropy and specificity: insights from the interleukin 6 family of cytokines[J]. *Immunity*, 2019, 50(4):812-831.
- [5] Zhang HX, Liu CY, Zhao BM, et al. An evidence-based meta-analysis on the roles of functional interleukin-6 polymorphisms in coronary artery disease[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2018, 38(9):370-377.
- [6] 邹光美, 黄朝任. 白介素6基因多态性与多种疾病的相关性研究[J]. *医学信息*, 2022, 35(12):61-64.
- [7] Zheng Y, Li YQ, Ran XW, et al. Mettl14 mediates the inflammatory response of macrophages in atherosclerosis through the NF- $\kappa$ B/IL-6 signaling pathway[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(6):311.
- [8] Li JD, Wang TQ, Liu PP, et al. Hesperetin ameliorates hepatic oxidative stress and inflammation via the PI3K/AKT-Nrf2-ARE pathway in oleic acid-induced HepG2 cells and a rat model of high-fat diet-induced NAFLD[J]. *Food Funct*, 2021, 12(9):3898-3918.
- [9] Rose-John S. Interleukin-6 family cytokines[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(2):a028415.
- [10] Han F, Li SJ, Yang YK, et al. Interleukin-6 promotes ferroptosis in bronchial epithelial cells by inducing reactive oxygen species-dependent lipid peroxidation and disrupting Iron homeostasis[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1):5279-5288.
- [11] Hoevenaer M, Goossens D, Roorda J. Angiotensin-converting enzyme 2, the complement system, the kallikrein-kinin system, type-2 diabetes, interleukin-6, and their interactions regarding the complex COVID-19 pathophysiological crossroads[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2020, 21(4):1470320320979097.
- [12] 谢文博, 李琳. 三碘甲状腺原氨酸、四碘甲状腺原氨酸、白介素-6和25-羟维生素D与高血压关系的研究进展[J]. *河北医药*, 2021, 43(21):3325-3329.
- [13] Liu Y, Hou X, Yu M, et al. Clinical analysis of echocardiography and serum IL-6 and TNF- $\alpha$  changes in pregnant women with hypertension[J]. *Scanning*, 2022, 2022:9299746.
- [14] Kumar S, Wang G, Zheng N, et al. HIMF (hypoxia-induced mitogenic factor)-IL (interleukin)-6 signaling mediates cardiomyocyte-fibroblast crosstalk to promote cardiac hypertrophy and fibrosis[J]. *Hypertension*, 2019, 73(5):1058-1070.
- [15] Schaufelberger M. Cardiomyopathy and pregnancy[J]. *Heart*, 2019, 105(20):1543-1551.
- [16] Gregolin CS, do Nascimento M, Borges de Souza SL, et al. Myocardial dysfunction in cirrhotic cardiomyopathy is associated with alterations of phospholamban phosphorylation and IL-6 levels[J]. *Arch Med Res*, 2021, 52(3):284-293.
- [17] Scally C, Abbas H, Ahearn T, et al. Myocardial and systemic inflammation in acute stress-induced (takotsubo) cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2019, 139(13):1581-1592.
- [18] Wu QF, Liu HX, Liao J, et al. Colchicine prevents atrial fibrillation promotion by inhibiting IL-1 $\beta$ -induced IL-6 release and atrial fibrosis in the rat sterile pericarditis model[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129:110384.
- [19] Dobrev D, Aguilar M, Heijman J, et al. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(7):417-436.
- [20] Yao CX, Veleza T, Scott LJ, et al. Enhanced cardiomyocyte NLRP3 inflammasome signaling promotes atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2018, 138(20):2227-2242.
- [21] Li N, Wang JX, Huo TT, et al. Associations of IL-1 $\beta$  and IL-6 gene polymorphisms with Parkinson's disease[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(2):890-897.
- [22] 朱明利, 康品方, 徐庆梅, 等. 活化T细胞核因子4和白介素6与非瓣膜性心房颤动的相关性研究[J]. *中国心血管病研究*, 2021, 19(2):111-116.
- [23] Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(26):2497-2505.
- [24] Vasques-Nóvoa F, Pedro Ferreira J, Marques P, et al. Interleukin-6, infection and cardiovascular outcomes in acute heart failure: findings from the EDIFICA registry[J]. *Cytokine*, 2022, 160:156053.
- [25] Perez AL, Grodin JL, Chaikijurajai T, et al. Interleukin-6 and

- (本文编辑:胡晓静)

[30] Andrei SR, Ghosh M, Sinharoy P, et al. TRPA1 ion channel stimulation enhances cardiomyocyte contractile function via a CaMK II -dependent pathway[J]. Channels (Austin), 2017, 11(6):587-603.

[31] Andrei SR, Ghosh M, Sinharoy P, et al. Stimulation of TRPA1 attenuates ischemia-induced cardiomyocyte cell death through an eNOS-mediated mechanism[J]. Channels (Austin), 2019, 13(1):192-206.

[32] Wang Z, Xu Y, Wang M, et al. TRPA1 inhibition ameliorates pressure overload-induced cardiac hypertrophy and fibrosis in mice[J]. EBioMedicine, 2018, 36:54-62.

[33] Li W, Zhang Z, Li X, et al. CGRP derived from cardiac fibroblasts is an endogenous suppressor of cardiac fibrosis[J]. Cardiovasc Res, 2020, 116(7):1335-1348.

[34] Wang D, Hou J, Yang Y, et al. Cinnamaldehyde ameliorates high-glucose-induced oxidative stress and cardiomyocyte injury through transient receptor potential ankyrin 1[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2019, 74(1):30-37.

[35] Hoebart C, Rojas-Galvan NS, Ciotu CI, et al. No functional TRPA1 in cardiomyocytes[J]. Acta Physiol (Oxf), 2021, 232(4):e13659.

( 收稿:2023-03-28 修回:2023-11-28 )  
( 本文编辑:胡晓静 )

(本文编辑:胡晓静)