

[J]. 中国医药科学, 2019, 9(23): 89-91.

[21] ENGELL A E, SVENDSEN A L O, LIND B S, et al. Drug-drug interaction between warfarin and statins: a Danish cohort study[J]. Br J Clin Pharmacol, 2021, 87(2): 694-699.

[22] YAGI T, NAITO T, KATO A, et al. Association between the prothrombin time-international normalized ratio and concomitant use of antibiotics in warfarin users: focus on type of antibiotic and susceptibility of bacteroides fragilis to antibiotics[J]. Ann Pharmacother, 2021, 55(2): 157-164.

[23] NARAYANAN M N, LUCAS S B. A genetic algorithm to improve a neural network to predict a patient's response to warfarin[J]. Methods Inf Med, 1993, 32(1): 55-58.

[24] MAGHSOUDI R, MIRZAREZAEI M, SADEGHI M, et al. Determining the adjusted initial treatment dose of warfarin anticoagulant medicine using kernel-based support vector regression[J]. Comput Methods Programs Biomed, 2022, 214(1): 106589.

[25] COSGUN E, LIMDI N A, DUARTE C W. High-dimensional pharmacogenetic prediction of a continuous trait using machine learning techniques with application to warfarin dose prediction in African Americans[J]. Bioinformatics, 2011, 27(10): 1384-1389.

[26] SALEH M I, ALZUBIEDI S. Dosage individualization of warfarin using artificial neural networks[J]. Mol Diagn Ther, 2014, 18(3): 371-379.

[27] NGUYEN V L, NGUYEN H D, CHO Y S, et al. Comparison of multivariate linear regression and a machine learning algorithm developed for prediction of precision warfarin dosing in a Korean population[J]. J Thromb Haemost, 2021, 19(7): 1676-1686.

[28] PAVANI A, NAUSHAD S M, KUMAR R M, et al. Artificial neural network-based pharmacogenomic algorithm for warfarin dose optimization[J]. Pharmacogenomics, 2016, 17(2): 121-131.

[29] TAO H, LI Q, ZHOU Q, et al. A prediction study of warfarin individual stable dose after mechanical heart valve replacement: adaptive neural-fuzzy inference system prediction[J]. BMC Surg, 2018, 18(1): 10.

[30] MA W, LI H, DONG L, et al. Warfarin maintenance dose prediction for Chinese after heart valve replacement by a feedforward neural network with equal stratified sampling[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 13778.

[31] LEE H, KIM H J, CHANG H W, et al. Development of a system to support warfarin dose decisions using deep neural networks[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 14745.

[32] LIU Y, CHEN J, YOU Y, et al. An ensemble learning based framework to estimate warfarin maintenance dose with cross-over variables exploration on incomplete data set[J]. Comput Biol Med, 2021, 131(1): 104242.

[33] TAYLOR C, CROSBY I, YIP V, et al. A review of the important role of CYP2D6 in pharmacogenomics[J]. Genes (Basel), 2020, 11(11): 1295.

(收稿日期: 2022-07-20 修回日期: 2023-01-13)

• 综 述 •

白细胞介素 6 转录调控和信号转导机制在疾病靶向治疗中应用*

高丙晶 综述, 庄文芳[△] 审校

上海市杨浦区市东医院检验科, 上海 200000

摘 要: 白细胞介素 6 (IL-6) 是一种能与自身受体结合形成复合物并通过信号传导发挥生物学作用的多功能细胞因子。IL-6 在包括炎症和肿瘤在内的多种疾病的发生发展及转归中发挥着病理生理学作用。研究 IL-6 生物学特性及其与不同受体介导的信号转导机制对健康和疾病的影响有助于更好地治疗相关疾病。因此, 该文介绍 IL-6 及其生理功能和特点、转录调控和信号传导机制及其靶向治疗, 为以 IL-6 信号通路为靶点的药物设计研究与在相关疾病的临床治疗方面提供参考。

关键词: 白细胞介素 6; gp130; 信号传导

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2023. 06. 021 **中图法分类号:** R917

文章编号: 1673-4130(2023)06-0744-05 **文献标志码:** A

Application of interleukin-6 transcriptional regulation and signal transduction mechanisms in targeted disease therapy*

GAO Bingjing, ZHUANG Wenfang[△]

Department of Clinical Laboratory, Yangpu District Shidong Hospital, Shanghai 200000, China

* 基金项目: 上海市杨浦区医学重点学科基金(YP19ZB03)。

[△] 通信作者, E-mail: czwf1991@163. com。

Abstract: Interleukin-6 (IL-6) is a multifunctional cytokine that can bind to its own receptors and play biological roles through signal transduction. IL-6 plays a pathophysiological role in the occurrence, development and outcome of various diseases, including inflammation and tumor. Studying the biological characteristics of IL-6, its signal transduction mechanism mediated by different receptors and the influence of gene variation on health and disease will help to better treat related diseases. Therefore, this article introduced IL-6, its physiological functions and characteristics, transcriptional regulation, signal transduction mechanism and targeted therapy, so as to provide reference for drug design and clinical treatment of related diseases targeting IL-6 signaling pathway.

Key words: interleukin-6; gp130; signal transduction

白细胞介素 6 (IL-6) 参与很多疾病发生、进展与治疗的病理过程。体内 IL-6 水平较高往往影响多系统的功能^[1], IL-6 的转录调控和信号传导机制参与了这一过程, 这也为疾病的靶向干预治疗提供可能的思路。目前应用较多的 IL-6 受体阻断剂可能对一些患者群体的临床治疗有益^[2], 但 IL-6 转导通路的靶向治疗存在的潜在危害仍不确定。因此, 进一步理解 IL-6 转录调控和信号转导机制在疾病靶向治疗中发挥的作用将对设计和选择合适的分子靶向治疗药物具有一定意义。

1 IL-6 简介、生理作用及特点

1.1 IL-6 发现与命名 最初 IL-6 因其参与激活 B 细胞分化产生抗体被鉴定为 T 细胞产生的可溶性蛋白, 它被称为 B 细胞刺激因子 2 (BSF-2)^[3], 同时人们克隆了人类 BSF-2 基因的 cDNA^[4]。1988 年, BSF-2 首次被正式命名为 IL-6^[5]。

1.2 IL-6 生理作用及特点 IL-6 作为一种抗炎或机体保护分子, 是先天免疫和适应性免疫的关键细胞因子, 它具有一系列广泛的生理功能, 与宿主防御、免疫细胞调节、增殖和分化有关, 是凝血级联反应的重要下游调节因子, 也是有效清除病原体所必需的细胞因子, 同时参与调节急性期反应、造血、代谢率、脂质稳态和神经发育^[6-8]。IL-6 是一种相对分子质量为 $(15 \sim 30) \times 10^3$ 的可溶性蛋白, 具有四螺旋拓扑结构, 在自分泌、旁分泌和内分泌信号传导中均发挥作用, 可在邻近细胞中转导信号或将信号传递到远处的器官。IL-6 信号传导与特定的受体相关, 通过受体将细胞间信号传递给目标细胞, 从而在炎症、免疫、发育、代谢、衰老、癌症等方面发挥作用^[9]。IL-6 的受体属于 Ig 超家族, 包含一个由串联纤维连接蛋白 III 结构域组成的细胞因子结合模块, 其中, 氨基末端结构域包含一组 4 个保守的半胱氨酸和膜近端结构域包含一个色氨酸-丝氨酸-x-色氨酸-丝氨酸 (WSXWS) 基序^[10]。IL-6 受体复合物包含信号受体亚基 gp130^[11], IL-6 正是通过该信号传感亚基 gp130 发挥生理作用。IL-6 刺激细胞发挥生理作用的受体也包括细胞膜可溶性 IL-6 受体^[12]。

2 IL-6 的转录调控和信号传导机制

2.1 IL-6 的转录调控 IL-6 不同表达模式是由多个

转录调控元件介导的, 这取决于细胞类型和所受到的刺激类型的不同。控制 IL-6 转录的启动子和增强子区域包含多个不同的转录因子顺式调控元件。其中一些转录因子, 如核转录因子- κ b、CAAT/增强子结合蛋白 β 、激活蛋白 1、特异性蛋白 1 和干扰素调节因子 1, 在激活 IL-6 转录方面发挥重要作用^[13]。这些转录调控元件是通过 microRNA (miRNA) 和 RNA 结合蛋白 (RBP) 结合发挥转录后调控作用, 结合后能靶向对 mRNA 的 3' 非翻译区 (UTR) 进行调控, 促进 UTR 表达来抑制 IL-6 的表达降解^[5]。此外, 一些 miRNA 也通过上游激活剂来发挥直接或间接抑制 IL-6 降解的作用^[14]。IL-6 的这种转录调控与机体免疫作用相关, 因为 RBP 是免疫系统中基因表达的关键调控因子, 它包含与 RNA 结合的锌指结构域, 通过不同的机制调节 mRNA 的稳定性。RBP 可以识别 3' 非翻译区 (UTR) 中的顺式元件, 如富 AU 元件 (AREs) 和茎环结构。在机制上, 在识别这些顺式元件后, miRNA 或 RBP 介导的 IL-6 mRNA 衰变就会发生在应激颗粒或加工体中^[15]。此外, Regnase-1 在先天和适应性免疫反应的调节中也起着关键作用。Regnase-1 是一种内切酶, 也被称为 Zc3h12a, 也是一种锌指蛋白^[16], 它通过识别 IL-6 基因的 3' 非翻译区 (UTR) 中的茎环结构来抑制 IL-6 的表达, 导致其裂解, 并通过 Arid5a 和 Regnase-1 之间的动态平衡关系来调控 IL-6 mRNA 转录表达^[17]。Arid5a 是一种 RBP, 具有一个富含 AT 碱基的相互作用域, 也被称为 DNA 结合域^[18], 它也直接与 3' 非翻译区 (UTR) 中的茎环元素结合参与调控。因此, Arid5a 在先天和适应性免疫反应中发挥着关键作用。在 LPS、IL-6 或 IL-1 β 刺激的巨噬细胞中, Arid5a 识别 IL-6 mRNA 上的茎环结构, 并通过抑制 Regnase-1 介导的 IL-6 mRNA 的衰变来稳定 IL-6 mRNA^[19]。此外, IL-6 通过正反馈回路促进 Arid5a 的表达, 从而增强其自身 mRNA 的稳定性^[20]。这种转录水平的调控能够保证机体的先天免疫和适应性免疫等不同的生理功能, 调控 RBP、Arid5a 或 Regnase-1 的活性可能影响特定疾病的免疫反应, 针对这些环节的分子药物设计研发可能有利于免疫相关疾病的临床治疗^[21], 期待未来有被人为改变 (激动和拮抗) 特性的修饰调控因子用于疾病临床治疗

试验。

2.2 IL-6 的信号传导机制 IL-6 的转录调控决定了其 RNA 表达丰度,而 IL-6 翻译修饰后与受体结合并通过不同信号通路直接影响疾病发生发展与转归。不同受体作用机制决定了 IL-6 在不同疾病病程的不同作用。gp130 糖蛋白为 IL-6 的一种受体,另一种受体是人类 IL-6 受体,该受体 Ig 样结构域的 WSXWS 基序是配体相互作用位点^[21]。两种受体在 IL-6 信号传导机制方面有着特殊的功能。gp130 是 IL-6 细胞因子家族共享的一种受体成分,在脾脏、肺、心脏和肝脏等多个器官中广泛表达,这表明 gp130 参与其他细胞因子的信号转导。gp130 启动 IL-6 信号通路主要是通过 JAK 磷酸化家族激酶来介导的,这与 gp130 的细胞质区域构成相关。JAK1 诱导转录激活因子 3 (STAT3) 的磷酸化和同源二聚,然后诱导易位进入细胞核及激活其转录活性^[22]。JAK/STAT 通路是造血因子、干扰素和生长激素、催乳素等内分泌激素受体的共同通路,因此,这是 IL-6 宿主防御、免疫细胞调节、增殖和分化等生理功能的基础^[23]。

人血清中的 IL-6 受体是 IL-6 的一种特异性受体,IL-6 受体是一种膜结合受体,只有少数细胞类型表达,如肝细胞、巨噬细胞和 T 细胞亚群^[24]。IL-6 对 IL-6 受体有亲和力,但对所有细胞类型中表达的 gp130 却没有亲和力,这意味着 IL-6 不会直接与 gp130 结合,而必须成为 IL-6 受体复合物的一部分,因此,仅表达 gp130 而不表达 IL-6 受体的细胞不能被 IL-6 刺激,只有 IL-6 和 IL-6 受体结合形成复合物才对 gp130 具有可测量的亲和力^[21,25]。所以,IL-6 信号通路同时需要 IL-6 受体和 gp130,再通过 JAK/STAT 信号转导和转录激活因子和大鼠肉瘤原癌基因/丝裂原活化蛋白激酶/磷酸肌醇-3 激酶途径启动细胞内信号传导,JAK 蛋白磷酸化信号传感器包括 gp130、OSMR、LIFR 和 IL-27R α 胞质域的保守酪氨酸残基^[26-27]。反过来,STAT 家族蛋白、丝裂原活化蛋白激酶级联反应、磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路和 YAP-NOTCH 通路也会被激活^[28]。这种信号传递被称为经典信号传递,这对于治疗性抑制反应具有重要的临床意义,这些发现表明通过开发抑制性抗体能实现 IL-6 信号的靶向干预^[29]。

在促炎状态下,IL-6 受体从细胞表面被裂解产生可溶性 IL-6 受体,发挥这种裂解作用的关键酶能够分解含有金属蛋白酶结构域的蛋白 17 (ADAM-17),该酶在炎症和感染时被激活。被裂解的 IL-6 受体通过细胞表面受体 mRNA 的选择性剪接后翻译产生的可溶性 IL-6 受体,但可溶性 IL-6 受体保留了与其配体 IL-6 结合的能力^[12]。IL-6 与可溶性 IL-6 受体形成的复合物能够与 gp130 结合并诱导信号传导,即使在缺乏膜结合的 IL-6 受体的细胞上也是如此。因此,由于 gp130 广泛表达,IL-6 可以结合对细胞因子无反应的

细胞。因为在可溶性 IL-6 受体的存在下,IL-6 与可溶性 IL-6 受体结合形成复合物,再与 gp130 结合形成六聚体,就能刺激体内的任何细胞并诱导信号转导,这一过程被称为反式信号转导^[30-31]。这是上皮细胞、平滑肌细胞和内皮细胞在危重疾病中对 IL-6 有显著和快速的反应的原因所在,IL-6 的反式信号通路会影响更多的靶细胞,反式信号传导机制放大了细胞因子生物功能,这或许也是 IL-6 相关的全身系统性炎症反应和多器官功能衰竭的基础,同时 ADAM-17 可能也是一个潜在的临床治疗靶点,有待针对性设计药物并进行实验干预研究探索^[21]。

3 IL-6 靶向治疗与疾病

在正常情况下,IL-6 在器官和细胞稳态中起着重要作用。病理情况下,IL-6 参与并介导多种疾病的病情进程与治疗,如脓毒症和巨噬细胞活化综合征^[32]。研究发现参与免疫调节的 IL-6 在动脉粥样硬化斑块起始、进展和急性破裂相关过程中也发挥了关键作用,其参与的慢性低度炎症被认为是动脉粥样硬化等多种疾病起始和进展的驱动力,这或许也表明 IL-6 与心力衰竭、肥胖相关的代谢紊乱和慢性肾脏疾病进展相关的临床综合征等有关^[6,33]。因此,IL-6 已成为多种肿瘤病情进展和预后的生物标志物,包括前列腺恶性肿瘤等^[34-35]。现有研究认为 IL-6 的抗炎、促分解和抗菌活性是由经典信号传导介导的,而 IL-6 的促炎活性是通过反式信号传导介导的^[28]。人类炎症性疾病或炎症相关的癌症动物模型也发现自身免疫性疾病和癌症主要由 IL-6 反式信号驱动,而 IL-6 的再生和保护活性也是由 IL-6 的经典信号介导的^[8]。IL-6 信号通路的失调与其介导的疾病有关,如类风湿性关节炎、幼年特发性关节炎和细胞因子释放综合征^[36-37]。

IL-6 靶向治疗被认为是一种治疗炎症性疾病有效的方法,研究 IL-6 的具体致病机制为各种疾病的治疗开辟了许多可能途径。例如,IL-6 靶向单克隆抗体在治疗自身免疫性疾病如类风湿性关节炎方面取得了很好的效果,并改善了患者的预后^[38]。此外,靶向 IL-6 本身、IL-6 受体 α 链或 JAK 家族蛋白的抑制剂对各种免疫疾病都是有效的^[30]。但应用 IL-6 靶向治疗研究是一个综合评估后的决策。例如,转录因子信号转换器和 STAT3 在被 IL-6 激活后被 JAK 磷酸化。磷酸化的 STAT3 易位到细胞核,与特定的 DNA 串联基序结合,并诱导靶基因的转录。这种 IL-6 经典信号通路相关研究有可能帮助研究者开发或发现能够调节抗炎、促分解和抗菌活性的靶向干预药物,但动物实验表明 STAT3 对哺乳动物的发育至关重要,因此,针对 STAT3 的研发主要集中在阻止 STAT3 核易位前磷酸化或二聚化的多肽上^[39]。有研究报道在保持经典信号完整的同时阻断反式信号,可能对新型冠状病毒感染或 CAR-T 细胞治疗的“细胞因子风暴”的患者更有效^[37]。这种治疗方式可以抑制高水平

反式信号促进的病情恶化。

IL-6 的靶向治疗可能是一把双刃剑,这在一些临床试验中也有体现。针对 IL-6 或 IL-6 受体信号分子的靶向药物正在用于几种疾病临床治疗试验^[35-43]。中和性单克隆抗体托珠单抗阻断 IL-6 有益于治疗类风湿性关节炎等自身免疫性疾病患者^[30-31]。当癌症患者接受嵌合抗原受体 CAR-T 细胞治疗时,有时会遇到细胞因子风暴,采用抗体托珠单抗能有效治疗^[36]。许多感染新型冠状病毒肺炎的重症患者经历了类似的细胞因子风暴,给予托珠单抗可显著改善大多数患者的病情,未见明显的不良反应。但也有研究报道,IL-6 抗体在新型冠状病毒临床治疗试验方面还存在一些争议,在使用托珠单抗的部分患者中,已观察到细菌感染的发生率增加,以及血清转氨酶升高和血脂异常、胰腺炎和肠穿孔的临床现象,特别是在那些同时接受皮质类固醇治疗的患者中更易被发现^[37-43]。托珠单抗的主要局限性是它不区分经典信号和信号转导,而是阻断所有 IL-6 受体信号,从而抑制经典信号介导的 IL-6 的保护和修复功能^[44]。因此,从 IL-6 生物化学机制和生理病理功能方面去更好地理解这些可变性的来源,可能会有助于未来的临床试验研究。因此,研究者需要对 IL-6 的信号传导通路及配体激活途径和下游信号通路有更深入地研究,为如何设计药物和选择性地中断这些途径提供依据。

此外,IL-6 相关通路受体基因变异也可能影响疾病。有研究表明,人类 gp130 的体细胞突变构成性地激活配体独立信号,导致肝脏炎症相关的癌变,人类 IL-6 受体基因的蛋白裂解位点(Asp358)单核苷酸多态性在信号传导中具有重要作用^[45]。IL-6 受体的 Asp358Ala 等位基因变化增加了血清中可溶性 IL-6 受体水平,可溶性 IL-6 受体与内源性 sgp130 形成复合物,这会导致 IL-6 活性降低^[45]。携带 Asp358Ala 的基因多态性的患者的 sIL-6/sgp130 复合物能改善 IL-6 的缓冲能力^[21]。随着研究的深入,IL-6 和其受体及信号通路相关基因变异在临床医学中的生物学意义将不断被认识。

4 总 结

IL-6 的促炎活动是由 IL-6 反式信号介导的,而 IL-6 的保护活动则依赖于经典信号,这对辨证施治提出了更高要求。靶向药物开发和临床试验应该针对特定的临床疾病表型,并要结合现有对 IL-6 生理功能及特点、转录调控和信号传导机制及其与疾病内在关系的研究进行综合决策。未来对 IL-6 病理机制与治疗的研究应整合目前所获得的信息,以最有针对性地研究目标患者群体,同时监测可能的潜在的反应,并评估长期随访的临床结局。

参考文献

[1] WIERSINGA W J, RHODES A, CHENG A C, et al.

Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review[J]. JAMA, 2020, 324(8): 782-793.

[2] CAMPOCHIARO C, DAGNA L. The conundrum of interleukin-6 blockade in COVID-19[J]. Lancet Rheumatol, 2020, 2(10): 579-580.

[3] KISHIMOTO T, ISHIZAKA K. Regulation of antibody response in vitro. X. Biphasic effect of cyclic AMP on the secondary anti-hapten antibody response to anti-immunoglobulin and enhancing soluble factor[J]. J Immunol, 1976, 116(2): 534-541.

[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] TANAKA T, NARAZAKI M, MASUDA K, et al. Regulation of IL-6 in immunity and diseases[J]. Adv Exp Med Biol, 2016, 941(1): 79-88.

[6] RIDKER P M, RANE M. Interleukin-6 signaling and anti-interleukin-6 therapeutics in cardiovascular disease[J]. Circ Res, 2021, 128(11): 1728-1746.

[7] GANDHI N A, BENNETT B L, GRAHAM N M, et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease[J]. Nat Rev Drug Discov, 2016, 15(1): 35-50.

[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] JONES S A, JENKINS B J. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer[J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(12): 773-789.

[10] SPANGLER J B, MORAGA I, MENDOZA J L, et al. Insights into cytokine-receptor interactions from cytokine engineering[J]. Annu Rev Immunol, 2015, 33(1): 139-167.

[11] ROSE-JOHN S, WINTHROP K, CALABRESE L. The role of IL-6 in host defence against infections; immunobiology and clinical implications[J]. Nat Rev Rheumatol, 2017, 13(7): 399-409.

[12] MÜLLBERG J, SCHOOLTINK H, STOYAN T, et al. The soluble interleukin-6 receptor is generated by shedding[J]. Eur J Immunol, 1993, 23(2): 473-480.

[13] AKIRA S, KISHIMOTO T. IL-6 and NF-IL6 in acute-phase response and viral infection[J]. Immunol Rev, 1992, 127(1): 25-50.

[14] CHEN C Y, CHANG J T, HO Y F, et al. MiR-26 down-regulates TNF- α /NF- κ B signalling and IL-6 expression by silencing HMGA1 and MALT1[J]. Nucleic Acids Res, 2016, 44(8): 3772-3787.

[15] ANDERSON P, KEDERSHA N. Stress granules: the Tao of RNA triage[J]. Trends Biochem Sci, 2008, 33(3): 141-150.

[16] YOSHINAGA M, TAKEUCHI O. Post-transcriptional control of immune responses and its potential application[J]. Clin Transl Immunology, 2019, 8(6): e1063.

- [17] MASUDA K, RIPLEY B, NISHIMURA R, et al. Arid5a controls IL-6 mRNA stability, which contributes to elevation of IL-6 level in vivo[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(23):9409-9414.
- [18] WILSKER D, PATSIALOU A, DALLAS P B, et al. ARID proteins: a diverse family of DNA binding proteins implicated in the control of cell growth, differentiation, and development[J]. *Cell Growth Differ*, 2002, 13(3):95-106.
- [19] IWASAKI H, TAKEUCHI O, TERAGUCHI S, et al. The I κ B kinase complex regulates the stability of cytokine-encoding mRNA induced by TLR-IL-1R by controlling degradation of regnase-1[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(12):1167-1175.
- [20] NYATI K K, MASUDA K, ZAMAN M M, et al. TLR4-induced NF- κ B and MAPK signaling regulate the IL-6 mRNA stabilizing protein Arid5a[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(5):2687-2703.
- [21] KANG S, NARAZAKI M, METWALLY H, et al. Historical overview of the interleukin-6 family cytokine[J]. *J Exp Med*, 2020, 217(5):e20190347.
- [22] BAZAN J F. Structural design and molecular evolution of a cytokine receptor superfamily[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1990, 87(18):6934-6938.
- [23] KANG S, TANAKA T, NARAZAKI M, et al. Targeting interleukin-6 signaling in clinic[J]. *Immunity*, 2019, 50(4):1007-1023.
- [24] LÜTTICKEN C, WEGENKA U M, YUAN J, et al. Association of transcription factor APRF and protein kinase Jak1 with the interleukin-6 signal transducer gp130[J]. *Science*, 1994, 263(5143):89-92.
- [25] ROSE-JOHN S. Interleukin-6 signalling in health and disease[J]. *F1000Res*, 2020, 20(9):1013.
- [26] TAGA T, HIBI M, HIRATA Y, et al. Interleukin-6 triggers the association of its receptor with a possible signal transducer, gp130[J]. *Cell*, 1989, 58(3):573-581.
- [27] SCHAPER F, ROSE-JOHN S. Interleukin-6: biology, signaling and strategies of blockade[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2015, 26(5):475-487.
- [28] HEINRICH P C, BEHRMANN I, HAAN S, et al. Principles of interleukin(IL)-6-type cytokine signalling and its regulation[J]. *Biochem J*, 2003, 374(Pt 1):1-20.
- [29] TANIGUCHI K, WU L W, GRIVENNIKOV S I, et al. A gp130-Src-YAP module links inflammation to epithelial regeneration[J]. *Nature*, 2015, 519(7541):57-62.
- [30] TANAKA T, NARAZAKI M, OGATA A, et al. A new era for the treatment of inflammatory autoimmune diseases by interleukin-6 blockade strategy[J]. *Semin Immunol*, 2014, 26(1):88-96.
- [31] ROSE-JOHN S. The soluble interleukin 6 receptor: advanced therapeutic options in inflammation[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 102(4):591-598.
- [32] ROSE-JOHN S. Local and systemic effects of interleukin-6(IL-6) in inflammation and cancer[J]. *FEBS Lett*, 2022, 596(5):557-566.
- [33] MCELVANEY O J, CURLEY G F, 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.
- [34] HAILEMICHAEL Y, JOHNSON D H, ABDEL-WAHAB N, et al. Interleukin-6 blockade abrogates immunotherapy toxicity and promotes tumor immunity[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(5):509-523.
- [35] ENE C V, NICOLAE I, GEAVLETE B, et al. IL-6 signaling link between inflammatory tumor microenvironment and prostatic tumorigenesis[J]. *Anal Cell Pathol(Amst)*, 2022, 2022(1):5980387.
- [36] GIRALDEZ M D, CARNEROS D, GARBERS C, et al. New insights into IL-6 family cytokines in metabolism, hepatology and gastroenterology[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(11):787-803.
- [37] ROSE-JOHN S. Blocking only the bad side of IL-6 in inflammation and cancer[J]. *Cytokine*, 2021, 148(1):155690.
- [38] KONDO N, KURODA T, KOBAYASHI D. Cytokine networks in the pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(20):10922.
- [39] MANORE S G, DOHENY D L, WONG G L, et al. IL-6/JAK/STAT3 signaling in breast cancer metastasis: biology and treatment[J]. *Front Oncol*, 2022, 12(1):866014.
- [40] WHITTAKER E, BAMFORD A, KENNY J, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2[J]. *JAMA*, 2020, 324(3):259-269.
- [41] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223):497-506.
- [42] HU B, HUANG S, YIN L. The cytokine storm and COVID-19[J]. *J Med Virol*, 2021, 93(1):250-256.
- [43] TEACHEY D T, LACEY S F, SHAW P A, et al. Identification of predictive biomarkers for cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(6):664-679.
- [44] HONG C, SCHUBERT M, TIJHUIS A E, et al. cGAS-STING drives the IL-6-dependent survival of chromosomally unstable cancers[J]. *Nature*, 2022, 607(7918):366-373.
- [45] SCHELLER J, BERG A, MOLL J M, et al. Current status and relevance of single nucleotide polymorphisms in IL-6-/IL-12-type cytokine receptors[J]. *Cytokine*, 2021, 148(1):155550.