本文引用：张 楠, 刘本德. 白细胞介素 6 在冠心病残余炎症风险中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2026, 34(10): 980-987. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.10.007.

·金俊飞教授代谢紊乱与心血管疾病专栏· [文章编号] 1007-3949(2026)34-10-0980-08

白细胞介素 6 在冠心病残余炎症风险中的研究进展

张 楠, 刘本德

华中科技大学同济医学院附属协和医院急救中心, 湖北省武汉市 430023

[摘 要] 冠心病兼具脂质沉积与慢性炎症特征,降脂后仍存在残余心血管风险。白细胞介素 6(IL-6)作为上游炎症因子,可通过经典及反式信号激活 Janus 激酶/信号转导与转录激活因子(JAK/STAT)通路,参与内皮损伤、泡沫细胞形成和斑块不稳定,并诱导 C 反应蛋白表达。克隆性造血相关的 DNA 甲基转移酶 3A(DNMT3A)、Tet 甲基胞嘧啶双加氧酶 2(TET2)、额外性梳样蛋白 1 转录调节因子(ASXL1)及 Janus 激酶 2(JAK2)等基因突变可增强 IL-6 信号。IL-6 单克隆抗体泽韦奇单抗已在Ⅱ期研究中显著降低高敏 C 反应蛋白、纤维蛋白原等炎症及血栓相关标志物,Ⅲ期心血管结局试验正在进一步验证其对心肌梗死、脑卒中和心血管死亡等硬终点的影响,标志着 IL-6 靶向治疗已从机制和替代终点研究进入临床结局验证阶段。文章对其机制、遗传驱动及临床意义进行综述,为精准抗炎治疗提供参考。

[关键词] 白细胞介素 6; 冠心病; 动脉粥样硬化; 炎症; 意义未明的克隆性造血

[中图分类号] R541.4 [文献标识码] A

Research progress on the role of interleukin-6 signaling in residual inflammatory risk of coronary heart disease

Zhang Nan, Liu Bende

Emergency Center, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430023, *China*

[**ABSTRACT**] Coronary heart disease is characterized by both lipid deposition and chronic inflammation, and residual cardiovascular risk persists despite lipid-lowering therapy. As an upstream inflammatory cytokine, interleukin-6 (IL-6) activates the Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT) signaling pathway through classical and trans-signaling, thereby contributing to endothelial injury, foam cell formation, plaque instability, and the induction of C-reactive protein expression. Mutations in clonal hematopoiesis-related genes, including DNA methyltransferase 3 alpha (DNMT3A), Tet methylcytosine dioxygenase 2 (TET2), additional sex combs-like 1 transcriptional regulator (ASXL1), and Janus kinase 2 (JAK2), may further enhance IL-6 signaling. Ziltivekimab, a monoclonal antibody targeting IL-6, has been shown in a phase Ⅱ trial to significantly reduce high-sensitivity C-reactive protein, fibrinogen, and other inflammation- and thrombosis-related biomarkers. A phase Ⅲ cardiovascular outcomes trial is currently evaluating its effects on hard clinical endpoints, including myocardial infarction, stroke, and cardiovascular death, indicating that IL-6-targeted therapy has progressed from mechanistic and surrogate-endpoint studies to clinical outcome validation. This review summarizes the underlying mechanisms, genetic drivers, and clinical significance of IL-6, providing a reference for precision anti-inflammatory therapy in coronary heart disease.

[**KEY WORDS**] interleukin-6; coronary heart disease; atherosclerosis; inflammation; clonal hematopoiesis of indeterminate potential

冠心病是全球范围内致死、致残的主要心血管疾病之一,尽管近年来死亡率有所下降,但其疾病负担仍处于较高水平,2021 年死亡率约为 108.7/10 万人[1]。他汀类药物的应用显著改善了患者的预

[收稿日期] 2026-05-12 [修回日期] 2026-08-10

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81570257)

[作者简介] 张楠,硕士研究生,研究方向为炎症在冠心病中的作用机制,E-mail:zhs20130723@163.com。通信作者刘本德,副教授,硕士研究生导师,研究方向为炎症在冠心病中的作用机制,E-mail:13907191851@139.com。

后,但部分患者在规范降脂治疗后仍再发不良心血管事件,提示单纯控制脂质风险尚不能完全阻断疾病进展。残余炎症风险指在低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol,LDLC)等传统危险因素已得到充分控制的情况下,仍然存在由持续炎症反应驱动的心血管事件风险。研究显示,即使将 LDLC 降至极低水平,仍有超过 30% 的患者在长期随访中发生心血管事件[2]。C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)是临床常用的炎症指标,但其主要位于炎症反应的下游状态;白细胞介素 6(interleukin-6,IL-6)可诱导肝脏合成 CRP,并参与动脉粥样硬化斑块形成、进展及不稳定过程[3-8]。因此,IL-6 可能更早、更直接地反映斑块炎症活化状态,围绕 IL-6 通路开展机制研究和靶向干预,有助于阐明冠心病残余炎症风险的形成机制,并为精准抗炎治疗提供理论依据。

1　IL-6 的生物学特性与信号转导

1.1　IL-6 来源

IL-6 主要由巨噬细胞、成纤维细胞和内皮细胞在全身炎症期间产生。诱导 IL-6 产生的因素分为外源性和内源性。外源性因素主要是细菌脂多糖及病毒;内源性的细胞因子如白细胞介素 1(interleukin-1,IL-1)和肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)能诱导成纤维细胞和内皮细胞合成 IL-6[9]。在动脉粥样硬化进程中,胆固醇结晶、氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein,ox-LDL)以及中性粒细胞胞外陷阱会激活巨噬细胞内 NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3,NLRP3)炎症小体,促使白细胞介素 1β(interleukin-1β,IL-1β)成熟并释放,作用于血管壁内多种细胞,诱导这些细胞合成并分泌 IL-6[6]。沉积在内膜下的 ox-LDL 会刺激巨噬细胞转化为泡沫细胞,释放包括 IL-6 在内的促炎因子[10]。在血管分支或弯曲处,不规则的血流会产生机械应激,激活内皮细胞中的炎症通路,导致 IL-6 释放[11];随着斑块增厚,斑块深处可能出现缺氧,这会进一步刺激炎症细胞产生 IL-6。意义未明的克隆性造血(clonal hematopoiesis of indeterminate potential,CHIP)在这个过程中也发挥巨大作用。随着年龄增长,造血干细胞可能发生特定基因突变,这些携带突变基因的干细胞分化出的巨噬细胞处于“启动”状态,对刺激过度敏感,会产生比正常细胞更多的 IL-1β 和 IL-6[12-13],且 CHIP 导致心血管疾病风险增加 2 倍[3]。

1.2　IL-6 经典信号与反式信号的分子基础

IL-6 主要通过经典信号和反式信号发挥生物学作用。两者均可激活 Janus 激酶/信号转导及转录活化因子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription,JAK/STAT)、磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase,PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B,PKB/Akt)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)/细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase,ERK)等信号通路,但二者在受体构成、靶细胞范围、信号持续时间和生物学效应方面存在明显差异[14-15]。经典信号通路通过细胞膜上的膜型白细胞介素 6 受体(membrane-bound interleukin-6 receptor,mIL-6R)发挥作用,IL-6 与 mIL-6R 形成复合物,激活胞内信号。mIL-6R 主要表达于肝细胞、部分免疫细胞,同时,血管内皮细胞是否表达具有功能活性的 mIL-6R 取决于细胞来源和炎症状态,表明内皮细胞并非完全不响应经典信号[14]。反式信号通路通过产生可溶性白细胞介素 6 受体(soluble interleukin-6 receptor,sIL-6R),与 IL-6 结合后,再与细胞膜上的糖蛋白 130(glycoprotein 130,gp130)结合并启动信号。gp130 广泛表达于内皮细胞和平滑肌细胞,显著扩大了 IL-6 的作用范围[16]。

1.3　两种信号的生理功能及情境依赖性作用

IL-6 经典信号主要参与急性期反应、宿主抗感染防御、组织修复、肝细胞再生及免疫稳态维持。例如,在急性心肌梗死早期,IL-6 有助于损伤修复,但在动脉粥样硬化慢性演变过程中,会促进纤维帽降解和炎症细胞持续招募。Montgomery 等[14]直接比较两种信号模式对人血管内皮细胞的影响,结果显示,经典信号主要激活 PI3K/Akt 和 ERK1/2 通路,促进氧化磷酸化,调节 T 细胞分化,受到 mIL-6R 表达限制,主要发挥抗感染、修复作用,但在特定细胞和炎症环境中仍可产生一定促炎效应。反式信号同时激活 STAT3、PI3K/Akt 和 ERK1/2 通路,促进无氧酵解和辅助性 T 细胞 17 分化,并诱导研究所检测到的多种炎症效应。

IL-6 不仅在斑块内发挥作用,还具有类似内分泌激素的特性,能够通过血液循环进入肝脏,与肝细胞的特异性受体结合,激活肝细胞内的 JAK/STAT3 信号通路,诱导 CRP 的合成与释放。此外,如果有 IL-1β 的协同,肝脏产生的 CRP 会进一步显著增加[17]。肝脏细胞产生的 CRP 进入血液并到达冠状动脉斑块部位,会进一步加重斑块的炎症反

应。同时,CRP 又能促进 IL-6 的产生,形成正反馈恶性循环,进一步加重炎症反应。

1.4 选择性阻断反式信号的精准抗炎价值选择性

阻断反式信号的基本思路是保留 IL-6 与 mIL-6R 介导的经典信号,仅中和 IL-6/sIL-6R 复合物。奥拉奇西普(olamkicept,sgp130Fc)由两个 gp130 胞外结构域与人免疫球蛋白 G1 Fc 片段(human immunoglobulin G1 Fc fragment,IgG1 Fc)融合而成,可作为诱饵受体捕获 IL-6/sIL-6R 复合物,而不直接结合游离 IL-6,因而能够选择性抑制反式信号。理论上可在减轻慢性血管炎症的同时,较大程度保留 IL-6 经典信号的防御和修复功能。奥拉奇西普的临床可行性在炎症性肠病中得到初步验证。Ⅱ期开放研究显示,奥拉奇西普治疗可降低病变组织 STAT3 磷酸化并改善部分患者的临床和内镜表现[18];但研究对象并非冠心病患者,未来还需进一步完善在冠心病患者中的研究。

2 IL-6 在冠心病中的病理生理机制

IL-6 与受体结合后,激活 JAK/STAT3 通路(表 1)。持续活化的 IL-6 信号维持血管壁细胞的炎症表型,使斑块即使在低 LDLC 背景下仍可发生进展、不稳定及血栓形成。

2.1 内皮细胞炎症反应

在内皮细胞中,STAT3 作为一个多功能元件,可以与多个基因启动子区域结合,引起多种效应。STAT3 与内皮型一氧化氮合酶基因(endothelial nitric oxide synthase gene,NOS3)启动子区域结合,降低其转录活性[19];同时,STAT3 还可结合 B 细胞整合簇基因(B-cell integration cluster,BIC)启动子区域,上调微小 RNA-155(microRNA-155,miR-155)表达,而 miR-155 能够特异性结合内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase,eNOS)mRNA 的 3′-UTR,加速其降解[17]。此外,STAT3 可以募集 SIN3 转录调控蛋白家族成员 A(SIN3 transcription regulator family member A,SIN3A)以及组蛋白去乙酰化酶 1 和 2(histone deacetylase 1 and 2,HDAC1/HDAC2)等组蛋白去乙酰化酶,使 NOS3 启动子区域染色质结构趋于紧密,抑制 RNA 聚合酶结合,进一步导致 NOS3 转录沉默[20]。上述机制共同降低 eNOS 表达及一氧化氮(nitric oxide,NO)生物利用度,并增强氧化应激,使冠状动脉内皮长期处于激活和舒张功能受损状态。即便 LDLC 已降低,持续的 IL-6 信号仍可促进炎症细胞黏附、血小板活化及血管反应性异常,成为残余炎症向缺血事件转化的早期环节。

IL-6 还可诱导细胞因子信号抑制因子 3(suppressor of cytokine signaling 3,SOCS3)表达来抑制 NO 生成。SOCS 与受体磷酸化位点结合,阻碍胰岛素受体底物 1(insulin receptor substrate-1,IRS-1)的募集和磷酸化,从而抑制 PI3K/Akt 通路活化[21];同时,SOCS3 还能招募泛素连接酶复合体,促进 IRS-1 或相关受体降解[22]。由于 Akt 是介导 eNOS 磷酸化的重要激酶,PI3K/Akt 信号受抑后,eNOS 活性下降,NO 合成进一步减少[23]。另一方面,STAT3 可上调 NADPH 氧化酶的表达,促进超氧阴离子生成[24]。超氧阴离子不仅可与 NO 反应生成过氧亚硝酸盐,还可氧化 eNOS 必需辅因子四氢生物蝶呤,引起 eNOS 解偶联,使其由生成 NO 转向生成超氧阴离子,进一步加重氧化应激和内皮损伤[25]。

2.2 血管平滑肌细胞增殖与迁移

IL-6 可通过 JAK/STAT3 和 MAPK/ERK 信号通路上调细胞周期蛋白 D1(Cyclin D1)、MYC 原癌基因编码蛋白(MYC proto-oncogene protein,c-Myc)和 B 细胞淋巴瘤 2 蛋白(B-cell lymphoma 2 protein,Bcl-2)及基质金属蛋白酶的表达,促进血管平滑肌细胞增殖、迁移和表型转换[26-27]。此外,IL-6 能够诱导单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein-1,MCP-1)、细胞间黏附分子 1((intercellular adhesion molecule-1,ICAM-1)和血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule-1,VCAM-1)分泌,间接推动平滑肌细胞迁移[28]。ICAM-1 可激活黏着斑激酶(focal adhesion kinase,FAK)信号,调控细胞黏附与细胞骨架重构,促进黏附斑形成[29];同时介导单核细胞、巨噬细胞和 T 细胞黏附于血管壁。上述黏附的免疫细胞可释放转化生长因子 β(transforming growth factor-β,TGF-β)、IL-1β 和 TNF-α,一方面进一步促进血管平滑肌细胞迁移,另一方面激活核因子 κB(nuclear factor kappa B,NF-κB)通路,上调基质金属蛋白酶表达[30]。MCP-1 与其受体结合后激活 PI3K/Akt 通路,诱导细胞骨架重排与伪足形成,促使血管平滑肌细胞由收缩表型向合成表型转换[31]。VCAM-1 通过结合整合素促进细胞运动,并诱导活性氧生成,间接提升基质金属蛋白酶活性,降解细胞外基质[32];同时招募单核细胞浸润至血管壁,促使其释放多种细胞因子[33],协同促进血管平滑肌细胞迁移。

2.3 巨噬细胞泡沫化

泡沫细胞形成的核心是胆固醇摄取增加和胆

固醇外排减少。巨噬细胞摄取 LDL 需要分化簇 36（cluster of differentiation 36，CD36）、A 类清道夫受体（scavenger receptor class A，SR-A）和凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1（lectin-like oxidized-low density lipoprotein receptor-1，LOX-1），而 IL-6 通过 JAK/STAT3 和 NF-κB 通路，上调 CD36、SR-A、LOX-1 的表达，增强脂质摄取。胆固醇外排需要 ATP 结合盒转运体 A1（ATP-binding cassette transporter A1，ABCA1）、ATP 结合盒转运体 G1（ATP-binding cassette transporter G1，ABCG1）和 B 类 1 型清道夫受体（scavenger receptor class B type 1，SR-B1）等介导，IL-6 可调控斑块巨噬细胞极化并维持其促炎表型，从而促进内膜炎症和斑块进展。与此同时，黑色素瘤缺失因子 2（absent in melanoma 2，AIM2）炎症小体、氧化应激及其他炎症介质可抑制 ABCA1 介导的胆固醇外排，促进泡沫细胞形成。泡沫细胞还可持续释放 IL-1β、IL-6、TNF-α 及活性氧等炎症介质，进一步招募单核细胞、加重局部氧化应激，形成“脂质蓄积-炎症激活-泡沫化加重”的正反馈循环[34-35]。

2.4　代谢紊乱

在冠心病的炎症机制中，IL-6 是连接脂肪组织功能障碍、糖脂代谢紊乱与血管炎症反应的重要介质[36]。IL-6 与其受体结合后可激活 JAK/STAT3 通路，并诱导 SOCS3 表达[21]，进而干扰胰岛素受体底物及 PI3K/Akt 信号转导，削弱胰岛素信号，促进胰岛素抵抗。胰岛素抵抗又可增加游离脂肪酸释放和肝脏脂蛋白合成，进一步加重代谢与炎症负担。同时，单核细胞和巨噬细胞可发生糖酵解增强、氧化磷酸化改变等代谢变化，从而维持促炎表型并持续释放 IL-6[37-38]。

2.5　斑块不稳定性与破裂

IL-6/JAK/STAT3 通路可促进基质金属蛋白酶合成增加[27]，这些蛋白酶能够水解细胞外基质和纤维帽，使斑块不稳定，甚至发生破裂。IL-6/JAK/STAT3 或 MAPK/ERK 通路可上调动力相关蛋白 1（dynamin-related protein 1，Drp1）的表达或磷酸化水平，使线粒体过度分裂，进而导致线粒体受损并产生大量活性氧[39]；而活性氧又会进一步加重线粒体损伤，促使更多活性氧生成，形成恶性循环。

2.6　促血栓形成

IL-6 与受体结合后，通过 JAK/STAT 信号通路，一方面促进急性期蛋白表达，使肝脏合成纤维蛋白原增加；另一方面上调转录因子 CCAAT/增强子结合蛋白 δ（CCAAT/enhancer-binding protein delta，C/EBPδ）表达，使其结合纤溶酶原激活物抑制剂 1（plasminogen activator inhibitor-1，PAI-1）基因启动子，促进转录。肝脏纤维蛋白原和 PAI-1 可增强血小板对胶原的反应，从而形成促凝和抗纤溶状态。动物实验显示，直接抑制 IL-6 可减弱胶原介导的血小板活化和动脉血栓形成[40-41]。

表 1. IL-6 介导冠心病炎症反应的主要机制

Table 1. Main mechanisms of IL-6-mediated inflammatory response in coronary heart disease

致炎环节	关键机制	具体作用	参考文献
内皮功能障碍	抑制 NOS3 转录，并上调 miR-155 和 SOCS3 表达	降低 eNOS 表达和 NO 生成	[19-23]
氧化应激增加	上调 NADPH 氧化酶表达	活性氧生成增加	[24-25]
平滑肌细胞增殖、迁移	上调 Cyclin D1、c-Myc、Bcl-2 及基质金属蛋白酶表达	平滑肌细胞表型转变	[26-33]
泡沫细胞形成	上调 CD36、SR-A 等清道夫受体，并影响 ABCA1、ABCG1	胆固醇摄取与外排失衡	[34-35]
代谢紊乱	激活 JAK/STAT3 通路并诱导 SOCS3 表达，抑制 IRS-1/PI3K/Akt 信号，同时促进免疫细胞代谢重编程	削弱胰岛素信号，促进胰岛素抵抗、游离脂肪酸释放及肝脏脂蛋白合成，并维持单核细胞和巨噬细胞的促炎表型	[21，36-38]
斑块不稳定	促进基质金属蛋白酶表达	降解细胞外基质和纤维帽	[27，39]
促血栓形成	诱导纤维蛋白原合成、PAI-1 表达	抑制纤溶，促进凝血底物生成	[40-41]

3　基因位点问题

CHIP 是随年龄增长出现的造血干细胞克隆性扩增状态，常见驱动基因包括 DNA 甲基转移酶 3A（DNA methyltransferase 3 alpha，DNMT3A）、Tet 甲基胞嘧啶双加氧酶 2（Tet methylcytosine dioxygenase 2，TET2）、额外性梳样蛋白 1 转录调节因子（additional sex combs like 1 transcriptional regulator，ASXL1）以

及 Janus 激酶 2(Janus kinase 2, JAK2)等。与血脂异常不同,CHIP 源于造血干细胞的体细胞突变,常规降脂治疗难以直接纠正其导致的髓系细胞炎症表型。因此,CHIP 可能是部分冠心病患者在 LDLC 达标后仍存在炎症活化的重要因素。

3.1 基因突变与 IL-6 的关系

DNMT3A、TET2、ASXL1 和 JAK2 基因突变分别与冠心病相关,其共同特点是通过增强炎症反应促进粥样硬化进展。TET2 功能缺失可增强巨噬细胞 NLRP3 炎症小体活化,促进 IL-1β 释放,并进一步诱导 IL-6 生成[42]。卡那单抗抗炎血栓结局研究(Canakinumab anti-inflammatory thrombosis outcomes study, CANTOS)的探索性分析还提示,TET2 突变携带者可能从 IL-1β 抑制治疗中获得较大获益;DNMT3A 突变可改变 DNA 甲基化和造血干细胞分化,进而影响髓系细胞的炎症反应[43-44],但相关突变的具体作用仍需进一步厘清。JAK2 突变可持续激活 STAT,而 STAT 是冠状动脉粥样硬化过程中炎症反应的重要因子,其心血管危害主要表现为血小板和粒细胞活化、促血栓反应增强及炎症小体激活[45]。ASXL1 与 IL-6 直接关联的证据相对有限,可能更多通过表观遗传异常和炎症小体活化发挥作用。英国生物样本库研究显示,具有减弱 IL-6 受体信号作用的 IL-6 受体相关遗传变异可降低 CHIP 携带者的冠心病风险,且在较大克隆以及 DNMT3A、TET2 相关 CHIP 中效应方向较为一致。这一遗传学证据与 TET2 动物实验相互印证:遗传性减弱 IL-6 信号及药物阻断 IL-6 受体均可减轻 CHIP 相关心血管风险[46-47]。但不同突变的介导通路存在差异,IL-6 的因果作用在 TET2 相关 CHIP 中最明确,在 DNMT3A 相关 CHIP 中具有情境依赖性,而在 JAK2 相关 CHIP 中可能与 AIM2 炎症小体及促血栓机制共同发挥作用。

3.2 临床意义

与未携带 CHIP 者相比,CHIP 携带者冠心病发生风险明显升高。研究显示,CHIP 携带者发生冠心病的风险约为非携带者的 2.0 倍(HR=2.0,95% CI:1.2~3.5,P=0.02)[13],早发心肌梗死风险亦显著增加[48]。影像学研究还发现,CHIP 携带者发生冠状动脉钙化的风险约增加 3.3 倍,随后发生冠心病者的冠状动脉钙化中位评分约增加 1.8 倍,且该风险与突变克隆大小相关,并独立于传统心血管危险因素[49]。研究发现,IL-6 信号的遗传衰减对这种 CHIP 相关风险具有保护作用[46],说明阻断 IL-6 可能使 CHIP 携带者获得更强的心血管风险降低效应。因此,围绕 CHIP-IL-6 轴开展进一步研究,有望为冠心病患者的风险分层、精准抗炎治疗及预后改善提供新的方向。

4 IL-6 与冠心病的临床相关性及预后价值

IL-6 的临床价值不仅在于反映冠状动脉病变严重程度,更在于识别 LDLC 得到控制后仍存在炎症活化和事件风险的患者。一项急性冠脉综合征队列研究显示,IL-6 水平与冠状动脉病变复杂程度评分呈正相关,提示 IL-6 越高,冠状动脉解剖病变越复杂、总体严重程度越高[50]。另一项研究发现,IL-6 与 Gensini 冠状动脉狭窄程度评分(Gensini score)呈正相关,说明 IL-6 升高与冠状动脉粥样硬化负担加重一致[51]。一项对接受择期冠状动脉造影的高危患者平均随访 5.7 年的研究显示,基线 IL-6 水平升高与不良心血管事件复合终点风险增加相关;以 0.44 ng/L 为界值时,IL-6 升高患者发生心血管事件的风险约为低水平患者的 2.81 倍[52]。同时,2024 年的研究发现,基线 IL-6 水平每升高 1 个标准差,12 个月总斑块体积增幅增加 4.9%(95% CI:0.9%~8.9%,P=0.018),非钙化斑块体积增幅增加 4.8%(95% CI:0.7%~8.9%,P=0.022)。同期检测的高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、TNF-α、IL-18、IL-8、MCP-1、VCAM-1 等炎症标志物也未显示与斑块进展存在显著关联[7]。提示 IL-6 可能较其他循环炎症指标更敏感地反映冠状动脉斑块进展。另一项研究进一步提示,较高 IL-6 水平与高危斑块存在相关性[6],提示 IL-6 不仅是系统炎症活化的标志物,也可能反映斑块进展与不稳定性过程。

多种族动脉粥样硬化研究对 6 614 例基线无临床心血管疾病的受试者进行了中位 14 年的随访,结果显示,在基础风险评分中加入 IL-6 后,模型的 C 指数得到改善,而加入 hs-CRP 未产生相似的改善[7]。因此,与 hs-CRP 相比,IL-6 可能具有更强的独立预后关联,并可能提供传统危险因素和 CRP 未能充分反映的增量预测信息。未来可考虑建立由传统临床危险因素、IL-6、心肌损伤标志物及冠状动脉影像学特征组成的多维风险预测模型。不过,目前不同研究采用的 IL-6 检测方法、分组界值及临床终点并不一致,相关模型仍需在大样本、多中心及不同种族人群中进行外部验证。

5　靶向 IL-6 治疗进展

近年来，抗炎治疗在冠心病防治中的价值逐渐得到临床试验证实。近几年临床试验证实低剂量秋水仙碱可降低急慢性冠心病患者主要不良心血管事件[52-53]。2025 年发表的急性冠脉综合征秋水仙碱冠状动脉斑块调控研究（colchicine for coronary plaque modification in acute coronary syndrome，COCOMO-ACS）随机对照试验提示，秋水仙碱可能对斑块稳定性产生一定影响[54]。然而，秋水仙碱在急性心肌梗死早期应用的疗效并不一致。2025 年发表的一项试验共纳入 7 062 例心肌梗死患者，对比秋水仙碱 0.5 mg/d 与安慰剂的疗效，两组终点事件发生率分别为 9.1% 和 9.3%，差异无统计学意义（$HR=0.99$，95% CI：0.85 ~ 1.16，$P=0.93$）。尽管秋水仙碱可降低治疗 3 个月时的 CRP 水平，但该效应并未转化为临床事件的减少[55]；这一结果提示，不推荐所有急性心肌梗死患者于介入术后即刻常规使用秋水仙碱。

相较于秋水仙碱的广谱抗炎效应，直接抑制 IL-6 可提供更具通路特异性的治疗方案。目前，IL-6 靶向药物主要包括三类：一是直接中和 IL-6 配体的单克隆抗体，如泽伟奇；二是阻断膜型及 sIL-6R 的单克隆抗体，如托珠单抗（tocilizumab）和萨瑞鲁单抗（sarilumab）；三是选择性阻断 IL-6 反式信号的可溶性糖蛋白 130 融合蛋白，如奥拉奇西普（olamkicept）。

目前，针对 IL-6 通路的心血管临床研究主要涉及 IL-6 受体阻断剂托珠单抗和直接中和 IL-6 配体的单克隆抗体泽伟奇。CANTOS 实验证明卡那单抗显著降低心血管事件复发率[56]。Ⅱ期临床试验首先证实，泽韦奇单抗能够显著降低 hs-CRP、纤维蛋白原及其他炎症和血栓相关标志物，为进一步开展心血管结局研究提供了依据[57]。目前，Ⅲ期宙斯试验正在评价泽韦奇单抗能否改善合并慢性肾脏病及持续炎症患者的预后，但尚无明确结论[58]。在生物标志物的选择上，hs-CRP 检测方便，仍是目前最具可操作性的指标，但其位于 IL-6 下游，不能区分炎症来源。IL-6 更接近上游机制，但抗 IL-6 治疗后常规检测的总 IL-6 未必能准确反映游离 IL-6 活性。因此，现阶段可将 hs-CRP 作为主要筛选和药效指标[59]。

然而，冠心病抗炎治疗的临床转化仍面临多重挑战。一方面，并非所有患者均以残余炎症风险为主要病理特征，如何筛选炎症主导的患者还需进一步明确。筛选过程中还应避免将其他炎症误判为冠心病残余炎症风险。另一方面，抗炎治疗可能增加感染风险，秋水仙碱心血管结局试验中秋水仙碱组肺炎发生率（0.9%）显著高于安慰剂（0.4%）[51]。CANTOS 实验结果也表明卡那单抗组中致命性感染或败血症的发生率显著高于安慰剂组（0.31/100 人年比 0.18 次/100 人年，$P=0.02$）[56]。所以，怎样减少感染风险达到精准抗炎更需进一步研究。

6　总结与展望

综上，IL-6 作为炎症级联反应的关键上游因子，可参与内皮功能障碍、平滑肌细胞迁移、斑块破裂、血栓形成等过程，并诱导 CRP 生成进一步放大炎症反应。同时，CHIP 相关基因突变更与 IL-6 的生成息息相关。因此，在整个冠状动脉粥样硬化过程中，IL-6 发挥着重要作用，具有极高临床预测价值，并为冠心病临床靶向治疗指明了方向。

总体而言，冠心病炎症治疗未来可能呈现三个方向：一是由单一炎症指标评估转向多维度风险分层；二是由广谱抗炎转向精准抗炎，尤其是针对 IL-6 经典信号与反式信号的精准干预；三是由替代终点研究转向以心血管死亡、心肌梗死和脑卒中等硬终点为依据的临床验证。随着人类遗传学、分子机制研究及大规模临床试验的推进，IL-6 有望成为连接基础研究与临床应用的重要靶点，并推动冠心病精准抗炎治疗策略的发展。

[参考文献]

[1] GBD 2021 Causes of Death Collaborators. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the global burden of disease study 2021[J]. Lancet, 2024, 403(10440): 2100-2132.

[2] Bay B, Tanner R, Gao M, et al. Residual cholesterol and inflammatory risk in statin-treated patients undergoing percutaneous coronary intervention? [J]. Eur Heart J, 2025, 46(32): 3167-3177.

[3] Ridker P M, Bhatt D L, Pradhan A D, et al. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials[J]. Lancet, 2023, 401(10384): 1293-1301.

[4] Yao ZQ, Dardari Z A, LaMonte M J, et al. The prognostic value of serum interleukin-6 concentrations for 9 cardiovascular and mortality outcomes: the cross cohort collaboration (CCC)[J]. J Am Coll Cardiol, 2026, 88(3): 282-298.

[5] 仇晨光, 丁龙坤, 孙洪涛, 等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血清炎症指标与血脂水平相关性的研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 3528-3533.

Qiu C Q, Ding L K, Sun H T, et al. Study on the correlation between serum inflammatory markers and lipid levels in patients with coronary heart disease [J]. Adv Clin Med, 2023, 13(3): 3528-3533.

[6] Kraaijenhof J M, Nurmohamed N S, Tzolos E, et al. Interleukin 6 plasma levels are associated with progression of coronary plaques [J]. Open Heart, 2024, 11(2): e002773.

[7] Ferreira J P, Vasques-Novoa F, Neves J S, et al. Comparison of interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein for cardiovascular risk assessment: findings from the MESA study[J]. Atherosclerosis, 2024, 390: 117461.

[8] Vatsa N, Quintana R A, Doeberitz P K, et al. Interleukin-6 is associated with high-risk plaque on coronary computed tomography angiography in asymptomatic women[J]. Am J Prev Cardiol, 2025, 23: 101264.

[9] Gogesch P, Ortega Iannazzo S, Rupp N, et al. Immune cells play a critical role in cytokine- and endotoxin-mediated endothelial permeability[J]. PLoS One, 2025, 20(8): e0329700.

[10] Liu Y, Tang X H, Yuan H L, et al. Naringin inhibits macrophage foam cell formation by regulating lipid homeostasis and metabolic phenotype[J]. Nutrients, 2024, 16(9): 1321.

[11] Huang H Z, Ren P L, Zhao Y W, et al. Low shear stress induces inflammatory response via CX3CR1/NF-kappaB signal pathway in human umbilical vein endothelial cells[J]. Tissue Cell, 2023, 82: 102043.

[12] Fuster J J, MacLauchlan S, Zuriaga M A, et al. Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice[J]. Science, 2017, 355(6327): 842-847.

[13] Jaiswal S, Natarajan P, Silver A J, et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease[J]. N Engl J Med, 2017, 377(2): 111-121.

[14] Montgomery A, Tam F, Gursche C, et al. Overlapping and distinct biological effects of IL-6 classic and trans-signaling in vascular endothelial cells[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2021, 320(4): C554-C565.

[15] Song M, Wang Y L, Annex B H, et al. Experiment-based computational model predicts that IL-6 classic and trans-signaling exhibit similar potency in inducing downstream signaling in endothelial cells[J]. NPJ Syst Biol Appl, 2023, 9(1): 45.

[16] Zegeye M M, Matic L, Lengquist M, et al. Interleukin-6 trans-signaling induced laminin switch contributes to reduced trans-endothelial migration of granulocytic cells[J]. Atherosclerosis, 2023, 371: 41-53.

[17] Hempel M, Klapproth E, Krause A, et al. Type I interferon limits interleukin-6 signalling in SLE through shedding interleukin-6 receptors[J]. Rheumatology (Oxford), 2025, 64(11): 5793-5802.

[18] Schreiber S, Aden K, Bernardes J P, et al. Therapeutic interleukin-6 trans-signaling inhibition by olamkicept (sgp130Fc) in patients with active inflammatory bowel disease[J]. Gastroenterology, 2021, 160(7): 2354-2366.

[19] Saura M, Zaragoza C, Bao C, et al. STAT3 mediates interleukin-6 inhibition of human endothelial nitric-oxide synthase expression [J]. J Biol Chem, 2006, 281(40): 30057-30062.

[20] Icardi L, Mori R, Gesellchen V, et al. The Sin3a repressor complex is a master regulator of STAT transcriptional activity[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(30): 12058-12063.

[21] Andreozzi F, Laratta E, Procopio C, et al. Interleukin-6 impairs the insulin signaling pathway, promoting production of nitric oxide in human umbilical vein endothelial cells[J]. Mol Cell Biol, 2007, 27(6): 2372-2383.

[22] Rui L Y, Yuan M S, Frantz D, et al. SOCS-1 and SOCS-3 block insulin signaling by ubiquitin-mediated degradation of IRS1 and IRS2[J]. J Biol Chem, 2002, 277(44): 42394-42398.

[23] Chen C N, Druhan L J, Varadharaj S, et al. Phosphorylation of endothelial nitric-oxide synthase regulates superoxide generation from the enzyme[J]. J Biol Chem, 2008, 283(40): 27038-27047.

[24] Manea A, Tanase L I, Raicu M, et al. JAK/STAT signaling pathway regulates Nox1-and Nox4-based NADPH oxidase in human aortic smooth muscle cells[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30(1): 105-112.

[25] Janaszak-Jasiecka A, Płoska A, Wierońska J M, et al. Endothelial dysfunction due to eNOS uncoupling: molecular mechanisms as potential therapeutic targets[J]. Cell Mol Biol Lett, 2023, 28(1): 21.

[26] Popa-Fotea N M, Ferdoschi C E, Micheu M M. Molecular and cellular mechanisms of inflammation in atherosclerosis[J]. Front Cardiovasc Med, 2023, 10: 1200341.

[27] Cau R, Saba L. Interlinking pathways: a narrative review on the role of IL-6 in cancer and atherosclerosis[J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2024, 14(6): 1186-1201.

[28] Singh V, Kaur R, Kumari P, et al. ICAM-1 and VCAM-1: gatekeepers in various inflammatory and cardiovascular disorders[J]. Clin Chim Acta, 2023, 548: 117487.

[29] Ding S J, Liu J K, Han X R, et al. ICAM-1-related noncoding RNA accelerates atherosclerosis by amplifying NF-κB signaling [J]. J Mol Cell Cardiol, 2022, 170: 75-86.

[30] Xu A Y, Pei J C, Yang Y H, et al. IL-1β promotes A7r5 and HASMC migration and invasion via the p38-MAPK/Angpt-2 pathway[J]. Eur J Med Res, 2022, 27(1): 153.

[31] Zhao L N, Zhao L, Liu D S, et al. Vascular smooth muscle cells: a therapeutic target in atherosclerosis[J]. Rev Cardiovasc Med, 2025, 26(6): 28240.

[32] Kopych V, Da Costa A D S, Park K. Endothelial dysfunction in atherosclerosis: experimental models and therapeutics[J]. Biomater Res, 2025, 29: 0252.

[33] Pickett J R, Zacchi L F, Perera B, et al. Assessing the therapeutic potential of a panel of novel VCAM-1 antibodies using microfluidic and three-dimensional *in vitro* models of vascular inflammation[J]. Antib Ther, 2025, 8(4): 350-363.

[34] Chen J Q, Wang W L, Ni Q H, et al. Interleukin 6-regulated macrophage polarization controls atherosclerosis-associated vascular intimal hyperplasia[J]. Front Immunol, 2022, 13: 952164.

[35] Wang J, Xiao Q Q, Cai Y W, et al. ABCA1-super enhancer RNA promotes cholesterol efflux, reduces macrophage-mediated inflammation and atherosclerosis[J]. JACC Basic Transl Sci, 2024, 9(12): 1388-1405.

[36] 崔 莹, 牛泽家馨, 汪 洋. 代谢健康型肥胖和代谢不健康型肥胖人群的心血管疾病风险研究现状[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(9): 737-744.
Cui Y, Niu Z J X, Wang Y. Research status of cardiovascular disease risk in metabolically healthy obesity and metabolically unhealthy obesity[J]. Chin J Arterioscler, 2025, 33(9): 737-744.

[37] 杨 尧, 闫明静, 徐 昆, 等. 代谢重编程: 单核/巨噬细胞训练免疫参与动脉粥样硬化的新机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(3): 199-204, 244.
Yang Y, Yan M J, Xu K, et al. Metabolic reprogramming: a novel mechanism of monocyte/macrophage trained immunity in atherosclerosis[J]. Chin J Arterioscler, 2023, 31(3): 199-204, 244.

[38] 徐芳芷, 窦 琳, 沈 涛, 等. 免疫细胞在动脉粥样硬化中的代谢重编程现象[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(3): 218-224, 260.
Xu F Z, Dou L, Shen T, et al. Metabolic reprogramming of immune cells in atherosclerosis[J]. Chin J Arterioscler, 2023, 31(3): 218-224, 260.

[39] Dutzmann J, Daniel J M, Korte L, et al. Adventitial fibroblasts release interleukin 6 after vascular injury and induce smooth muscle cell proliferation and neointima formation[J]. J Am Heart Assoc, 2025, 14(14): e040143.

[40] Ministrini S, Liberale L, Puspitasari Y M, et al. Direct interleukin-6 inhibition blunts arterial thrombosis by reducing collagen-mediated platelet activation[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2025, 45(8): 1432-1439.

[41] Dong J, Fujii S, Imagawa S, et al. IL-1 and IL-6 induce hepatocyte plasminogen activator inhibitor-1 expression through independent signaling pathways converging on C/EBPδ[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2007, 292(1): C209-C215.

[42] Yalcinkaya M, Liu W L, Thomas L A, et al. BRCC3-mediated NLRP3 deubiquitylation promotes inflammasome activation and atherosclerosis in Tet2 clonal hematopoiesis[J]. Circulation, 2023, 148(22): 1764-1777.

[43] Schwartz L S, Young K A, Stearns T M, et al. Transcriptional and functional consequences of oncostatin M signaling on young DNMT3A-mutant hematopoietic stem cells[J]. Exp Hematol, 2024, 130: 104131.

[44] Carter P R, Kitt L, Rodgers A C, et al. Common clonal hematopoiesis driver mutations have disparate effects on macrophage cytokines, clonal expansion, and atherogenesis[J]. JCI Insight, 2026, 11(3): e200334.

[45] Liu W L, Pircher J, Schuermans A, et al. Jak2 V617F clonal hematopoiesis promotes arterial thrombosis via platelet activation and cross talk[J]. Blood, 2024, 143(15): 1539-1550.

[46] Vlasschaert C, Heimlich J B, Rauh M J, et al. Interleukin-6 receptor polymorphism attenuates clonal hematopoiesis-mediated coronary artery disease risk among 451 180 individuals in the UK biobank[J]. Circulation, 2023, 147(4): 358-360.

[47] Liu W L, Yalcinkaya M, Maestre I F, et al. Blockade of IL-6 signaling alleviates atherosclerosis in Tet2-deficient clonal hematopoiesis[J]. Nat Cardiovasc Res, 2023, 2(6): 572-586.

[48] Wang S F, Hu S N, Luo X, et al. Prevalence and prognostic significance of DNMT3A- and TET2- clonal haematopoiesis-driver mutations in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. EBioMedicine, 2022, 78: 103964.

[49] Marston N A, Pirruccello J P, Melloni G E M, et al. Clonal hematopoiesis, cardiovascular events and treatment benefit in 63 700 individuals from five TIMI randomized trials[J]. Nat Med, 2024, 30(9): 2641-2647.

[50] Ling Y, Weng H R, Tang S X. The relationship between IL-6 levels and the angiographic severity of coronary artery disease following percutaneous coronary intervention in acute coronary syndrome patients[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2021, 21(1): 578.

[51] Bouzidi N, Gamra H. Relationship between serum interleukin-6 levels and severity of coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2023, 23(1): 586.

[52] Tardif J C, Kouz S, Waters D D, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction[J]. N Engl J Med, 2019, 381(26): 2497-2505.

[53] Nidorf S M, Fiolet A T L, Mosterd A, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease[J]. N Engl J Med, 2020, 383(19): 1838-1847.

[54] Psaltis P J, Nguyen M T, Singh K, et al. Optical coherence tomography assessment of the impact of colchicine on non-culprit coronary plaque composition after myocardial infarction[J]. Cardiovasc Res, 2025, 121(3): 468-478.

[55] Jolly S S, D'Entremont M A, Lee S F, et al. Colchicine in acute myocardial infarction[J]. N Engl J Med, 2025, 392(7): 633-642.

[56] Ridker P M, Everett B M, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease[J]. N Engl J Med, 2017, 377(12): 1119-1131.

[57] Wada Y, Jensen C, Meyer A S P, et al. Efficacy and safety of interleukin-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high risk of atherosclerotic events in Japan (RESCUE-2): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. J Cardiol, 2023, 82(4): 279-285.

[58] Ridker P M, Baeres F M M, Hveplund A, et al. Rationale, design, and baseline clinical characteristics of the ziltivekimab cardiovascular outcomes trial: interleukin-6 inhibition and atherosclerotic event rate reduction[J]. JAMA Cardiol, 2026, 11(1): 89-97.

[59] Nolain P, Fugger M, Hellinghus B T, et al. A quantitative method to estimate free interleukin-6 among patients treated with the interleukin-6 ligand inhibitor ziltivekimab: comparison to C-reactive protein with implications for the Zeus, Hermes, and Artemis cardiovascular outcomes trials[J]. Atherosclerosis, 2026, 417: 120742.

(此文编辑 许雪梅)