

白介素6 (IL-6)

人白介素6的生化性质

白介素6 (IL-6) 于1980年被首次发现，是一种蛋白细胞因子，也被称为B细胞刺激因子2、肝细胞刺激因子或干扰素 β 2。IL-6参与炎症免疫应答、同时也在发育协调、神经元以及代谢途径中发挥重要作用[1]。IL-6作为一种整个机体的预警信号发射器，可提示如感染或者组织损伤等紧急事件的发生。人IL-6由212个氨基酸组成，其中包含一个28个氨基酸长度的信号肽，编码IL-6的基因位于染色体的7p21。IL-6的核心蛋白分子量为20 KDa，但是天然IL-6为糖基化蛋白，因此整体的分子量约为21-26 KDa。

根据结合受体的不同，IL-6可以发挥促炎和抗炎两种作用。IL-6与IL-6受体 α 结合后会进一步与Gp130结合，形成的六聚体复合物可进行下游信号传导。Gp130是一种膜结合的共受体，在多种细胞中均有表达，IL-6受体 α 可作为膜结合蛋白发挥功能，也有一部分以可溶形式存在[2]。根据IL-6受体 α 形式的不同，IL-6可以传递抗炎信息（与跨膜受体结合）或促炎信息（与可溶性受体结合）。

在炎症反应的最早期，IL-6即可刺激肝脏中CRP、SAA、纤维蛋白原和结合珠蛋白等急性蛋白的上调。同时，IL-6通过刺激抗体的产生和效应T细胞的发育，在获得性免疫应答中也发挥着重要作用。IL-6与可溶性和膜结合形式的IL-6受体相互作用之间的平衡，很大程度上决定了该细胞因子的抗炎和促炎活性[3]。

白介素6的临床价值

IL-6是固有免疫系统在对损伤和感染初始应答时所产生的细胞因子，IL-6的上调会进一步诱导PCT、SAA、CRP等急性蛋白的产生。因此，IL-6在炎症和感染的诊疗方面发挥着重要作用。目前，IL-6已经被脓毒症以及感染相关的诊治指南列为推荐标志物。

IL-6参与多种生理活动以及疾病的发生与发展，该细胞因子的多效性使其在许多生理过程中发挥着关键作用[4]。IL-6参与血细胞生成和神经元细胞增殖[5,6]。由于动脉粥样硬化也被认为包括有炎症病理过程，因此IL-6可被用作心血管风险的标志物[7]。此外，IL-6水平的升高还与高血压、血脂异常和葡萄糖抵抗高度相关[8]。

新冠病毒感染患者也会出现血清IL-6水平的升高。对于新冠患者，研究发现轻症患者IL-6水平明显低于重症患者和危重患者组[9]。IL-6水平与COVID-19感染的严重程度相关[10,11]。此外，IL-6可能是优于CRP、D-二聚体和铁蛋白的新冠患者生存的预测标志物，其独立于人口统计结果和并发症[12]。目前，在2020年我国发布的新冠诊疗指南中，IL-6也被列为推荐标志物。

用于开发IL-6免疫检测系统的原料试剂

HyTest提供若干株IL-6的单克隆抗体以及一种重组抗原，可用于IL-6夹心免疫检测系统的建立。其中，抗体的免疫原为全长重组人IL-6，种属来源为大鼠/小鼠/兔。

基于链霉亲和素-poly HRP的发光平台配对推荐如表1所示。所有配对都具有很高的灵敏度以及宽线性范围。其中，代表性配对的校准曲线如图1所示，使用重组抗原或天然抗原作为校准品，配对L152-L137和L143-L395展示了极佳的灵敏度和线性范围。此外，当使用重组抗原作为校准品时，其呈现的滴度曲线与天然抗原平行。说明在同样的抗体配对下，我们提供的重组抗原与天然抗原具有相似的免疫反应性。

表1. 链霉亲和素-poly HRP的发光平台配对推荐:

捕获抗体	检测抗体	LoD, pg/ml
L152	L137	0.7
L143	L395	0.4
L519	L395	0.7
L143	L106	0.4
L152	L395	0.5

*孵育时间: 15分钟

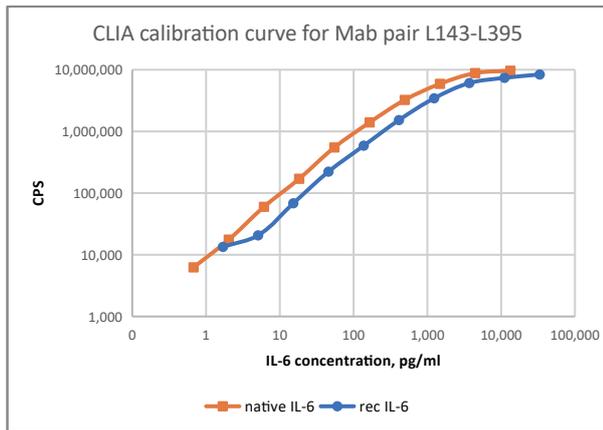
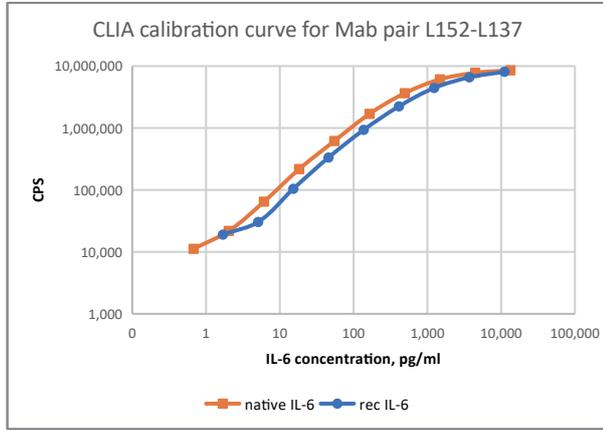


图1. 链霉亲和素-poly HRP化学发光平台下, 配对L152-L137和L143-L395的校准曲线。包被抗体浓度为200 ng/well, 生物素化的标记抗体浓度为100 ng/well。

同时, 我们还在内部的吡啶酯全自动化学发光平台以及荧光侧向层析平台上对IL-6抗体进行了评估, 结果显示, 我们新推出的IL-6单抗在两种平台上均展示出了优异的性能。其中, 化学发光平台推荐配对的线性范围为1 - 5000 pg/mL; 荧光侧向层析平台推荐配对的线性范围为5-5000 pg/mL。我们还与商品化试剂盒 (Roche和Siemens) 进行了临床样本相关测试性比对。结果显示, 我们的推荐配对与商品化试剂盒的检测结果存在良好的相关性 (图2, 图3)。

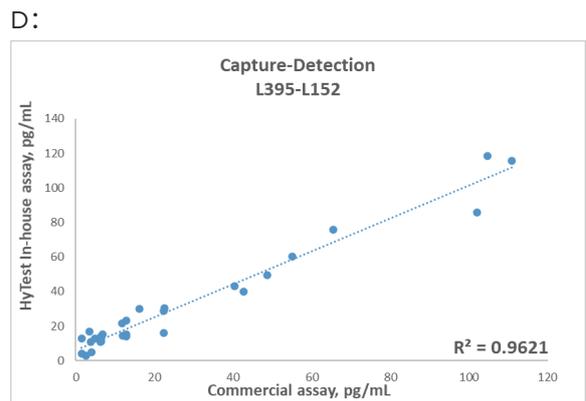
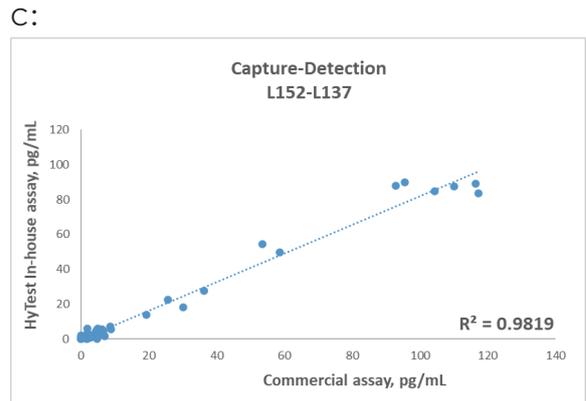
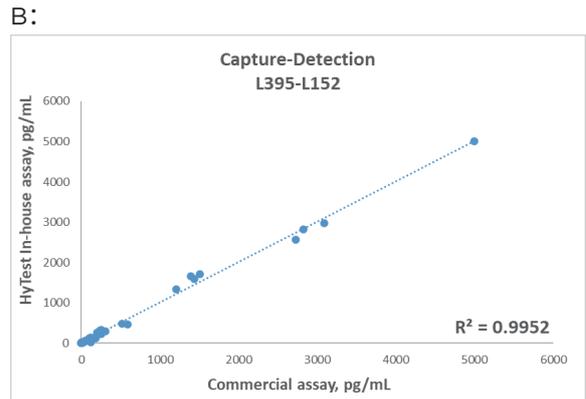
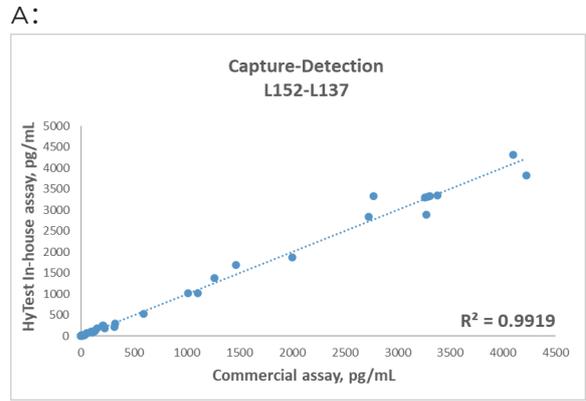


图2. HyTest推荐配对与Roche IL-6试剂盒的相关性分析结果。A、C: 化学发光平台; B、D: 荧光侧向层析平台

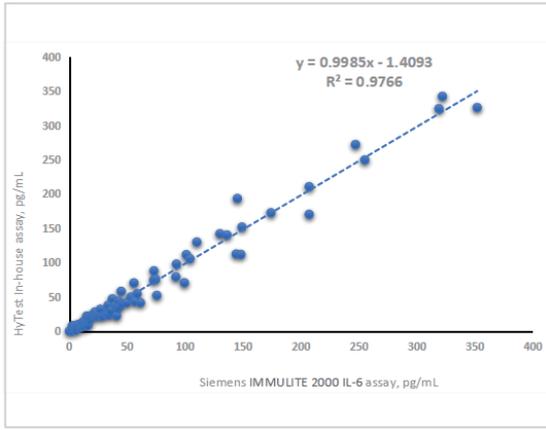


图3. HyTest推荐配对与Siemens IMMULITE 2000 IL-6试剂盒的相关性分析结果，抗体配对为L152-L137。

针对全自动化学发光和荧光侧向层析的推荐配对如表2所示。

表2. IL-6配对推荐

化学发光平台	
捕获抗体	检测抗体
L152	L137
L143	L106
L152	L106
荧光侧向层析	
捕获抗体	检测抗体
L395	L152
L143	L395

此外，我们还使用了一系列的同源蛋白对抗体的交叉反应性进行了评估，待测物包括人IL1 α 、IL1 β 、IL2、IL3、IL4、IL8、INF和TNF α 。结果显示，所有抗体配对与所有待测物(50ng/mL)均无交叉反应。

订购信息

单克隆抗体

产品名称	货号	克隆	亚型	备注
IL-6	4IL6	L106	IgG1	小鼠，体外生产，EIA，LF
		L137	IgG1	小鼠，体外生产，EIA，LF
		L143	IgG1	小鼠，体外生产，EIA，LF
		L152	IgG1	小鼠，体外生产，EIA，LF
		L395	IgG	兔，重组，EIA，LF
		L519	IgG1	大鼠，嵌合抗体，EIA

抗原

产品名称	货号	纯度	来源
重组，人 IL-6	8IL6	>90%	重组

参考文献

- Tanaka et al., IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. Cold Spring Harb Perspect Biol 2014; 6: a016295.
- Reeh, H., Rudolph, N., Billing, U. et al. Response to IL-6 trans- and IL-6 classic signaling is determined by the ratio of the IL-6 receptor α to Gp130 expression: fusing experimental insights and dynamic modelling. 2019, Cell Commun Signal 17, 46.
- Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, Weiner HL, Kuchroo VK. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. 2006, Nature 441: 235-238.
- Del Giudice M and Gangestad SW: Rethinking IL-6 and CRP: Why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters. 2018, Brain Behav Immun 70: 61-75.
- Audet J, Miller CL, Rose-John S, et al.: Distinct role of Gp130 activation in promoting self-renewal divisions by mitogenically stimulated murine hematopoietic stem cells. 2001, Proc Natl Acad Sci U S A. 98(4): 1757-62.
- März P, Otten U, Rose-John S: Neural activities of IL-6-type cytokines often depend on soluble cytokine receptors. 1999, Eur J Neurosci. 11(9): 2995-3004.
- Swerdlow DI, Holmes MV, Kuchenbaecker KB, Engmann JE, Shah T, Sofat R, Guo Y, Chung C, Peasey A, et al: The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: A mendelian randomisation analysis. 2012, Lancet 379: 1214-1224.
- Eder K, Baffy N, Falus A and Fulop AK: The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity. 2009, Inflamm Res 58: 727-736.
- Gong J, Dong H, Xia SQ, et al. Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameters in patients with COVID-19 pneumonia [published online February 27, 2020]. medRxiv. doi:10.1101/2020.02.25.20025643.
- Ulhaq, Z.S., Soraya, G.V., Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. 2020, Med. Mal. Infect. 50, 382-383.
- Mojtabavi H, Saghazadeh A, Rezaei N. Interleukin-6 and severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. 2020, Eur.Cytokine Netw. 31(2): 44-49.
- Diane Marie Del Valle et al, An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. 2020, Nature Medicine 26, 1636-1643.