

## 述评

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.10.001

## IL-6 在光动力疗法应用中的研究进展

欢迎扫码观看  
文章视频简介

李姗姗 李晶晶 莫星帆 吴敏智



**通信作者简介:** 吴敏智, 主任医师, 苏州市第五人民医院皮肤性病科主任。1998年毕业于苏州医学院, 从事皮肤病、性病的临床医疗工作25年, 擅长于: 湿疹、白癜风、银屑病、痤疮、皮肤肿瘤、梅毒、病毒疣等疾病的诊治。现任中华预防医学会皮肤病与性病预防与控制委员会委员、中国性病艾滋病防治协会性病防治专业委员会常委、江苏省医学会皮肤性病分会委员、江苏省研究型医院过敏医学专业委员会常委。近5年主持市级课题2项, 发表SCI论文4篇, 获得专利1项, 参编《性传播疾病临床诊疗与防治指南(第二版)》。

**【摘要】** 光动力疗法(PDT)是一种联合光源及光敏剂的非侵入性的治疗方法, 目前在临床应用广泛, 用于治疗痤疮、尖锐湿疣及多种肿瘤疾病, 其作用机制复杂, 研究发现PDT的疗效似乎与其引起急性炎症的程度密切相关。而IL-6是一种常见的促炎因子, 属于IL的一种, 由纤维母细胞、单核/巨噬细胞及T淋巴细胞等产生, 对炎症和免疫反应具有多重作用。IL-6在体外和体内都能被光动力诱导, 该文就IL-6在PDT应用中的研究进行论述。

**【关键词】** 白介素-6; 光动力治疗; 感染; 肿瘤

**Research progress in the application of IL-6 in photodynamic therapy** Li Shanshan, Li Jingjing, Mo Xingfan, Wu Minzhi. Department of Dermatology, the Fifth People's Hospital of Suzhou, the Affiliated Hospital of Infectious Diseases of Soochow University, Suzhou 215131, China

Corresponding author, Wu Minzhi, E-mail: 44276276@qq.com

**【Abstract】** Photodynamic therapy (PDT) is a non-invasive treatment method that combines light sources and photosensitizers. It is currently widely applied in clinical practice to treat acne, genital warts, and multiple tumor diseases. The mechanism of PDT is complex. Researches have found that the efficacy of PDT seems to be closely related to the degree of acute inflammation it causes. IL-6 is a common pro-inflammatory factor that belongs to the category of interleukin (IL). It is produced by fibroblasts, monocytes/macrophages, and T lymphocytes. It exerts multiple effects on inflammation and immune responses. IL-6 can be induced by PDT *in vivo* and *in vitro*. In this article, research progress in the application of IL-6 in PDT was reviewed.

**【Key words】** Interleukin-6; Photodynamic therapy; Infection; Tumor

光动力疗法(PDT)是一种联合光源及光敏剂的非侵入性的治疗方法, 目前在临床应用广泛, 用于治疗痤疮、尖锐湿疣及多种肿瘤疾病, 其可直接杀伤病变细胞, 也可诱导非特异性和特异性免疫反应<sup>[1]</sup>。临床中我们观察到PDT后出现明显的急性炎症反应, 且PDT的疗效似乎与其引起急性炎症的程度密切相关, 有研究表明光动

力治疗本质是激活炎症过程<sup>[2]</sup>。而IL-6是一种常见的促炎因子, 属于白介素的一种, 由纤维母细胞、单核/巨噬细胞及T淋巴细胞等产生, 对炎症和免疫反应具有多重作用。IL-6可被光动力诱导, 而关于IL-6对PDT疗效影响的报道不一致<sup>[3]</sup>。本文就IL-6在光动力治疗应用中的研究进行论述。

基金项目: 苏州市“科教兴卫”青年科技项目(KJXW2021052); 苏州市科技计划项目(SKJY2021137)

作者单位: 215131 苏州, 苏州市第五人民医院皮肤科 苏州大学附属传染病医院(李姗姗, 李晶晶, 莫星帆, 吴敏智)

通信作者, 吴敏智, E-mail: 44276276@qq.com

## 一、IL-6 及其功能

IL-6 是一种多效性细胞因子, 是 IL-6 细胞因子家族的典型成员<sup>[4]</sup>。在肿瘤微环境中, 其主要由肿瘤细胞、肿瘤性相关巨噬细胞和成纤维细胞分泌<sup>[56]</sup>。IL-6 受体 (IL-6R) 主要以膜结合 (mIL-6R) 和可溶性形式 (sIL-6R) 与 IL-6 结合。IL-6 与 IL-6R 结合后激活 Janus 激酶以及三条信号通路, 即 JAK-STAT3 通路 (参与细胞分化、迁移、成熟、免疫调节和血管生成过程)、Ras/Raf/MEK/MAPK 信号通路 (参与细胞增殖过程) 和 PI3K/PKB/Akt 通路 (参与细胞增殖、存活、凋亡、生长、代谢和氧化应激过程)<sup>[7]</sup>。

IL-6 是炎症和自身免疫的关键因子, 其在急性炎症或慢性炎症中具有双重作用。IL-6 在调节急性炎症中起着关键作用, 急性炎症期 IL-6 可以恢复 T 淋巴细胞免疫反应, 将其从免疫抑制状态转变为针对肿瘤的免疫刺激状态<sup>[8]</sup>。慢性炎症期 IL-6 活性可刺激免疫抑制信号, 并抑制免疫反应的产生。此外, IL-6 与多种癌症的发展和耐药性有关, 对新陈代谢、发育和组织修复的调节也有着复杂的贡献, 并且在许多情况下启动先天性和适应性免疫反应<sup>[9]</sup>。

## 二、PDT

PDT 是一种非侵入性的现代疗法, 是一种利用光能破坏异常及病变组织的药械联用技术, 需要特定波长的光、氧分子和光敏剂三大要素, 其作用机制主要包括细胞性损伤、血管性损伤、诱导和调节免疫反应<sup>[10]</sup>。PDT 可通过产生氧化自由基和单线态氧, 从而诱导细胞的凋亡和坏死, 引起细胞性损伤。PDT 中产生的单线态氧也会破坏肿瘤相关血管组织, 导致肿瘤相关血管出血或血管内形成血栓, 引起血管性损伤, 最终导致肿瘤细胞因缺氧和营养丧失而坏死。此外, 光动力还可诱导和调节免疫反应, PDT 引起病变细胞内细胞因子的释放及急性炎症反应的发生, 促使了免疫细胞侵入病变组织, 从而破坏病变组织<sup>[11]</sup>。

PDT 包括局部或全身应用光敏剂。光敏剂的发展主要经历了三代, 从以血卟啉衍生物为代表的一代光敏剂到现在的一些具有药物传输系统的三代新型功能型光敏剂, 疗效、毒性、理化性质等方面都有了很大的改善。目前常用的光敏剂有 5-氨基酮戊酸 (ALA)、焦脱镁叶绿酸-a、姜黄

素、竹红菌素以及酞菁等<sup>[12-13]</sup>。随着光动力研究的进展及多种光敏剂的研发, 目前光动力治疗应用越来越广泛, 被用于许多医学领域, 包括非肿瘤疾病和各种肿瘤的治疗, 如口腔炎症、尖锐湿疣、皮肤鳞状细胞癌 (鳞癌) 及消化道肿瘤等, 在皮肤科、肿瘤科及眼科等疾病的治疗中有着良好的疗效, 具有独特的不可替代的优势。

## 三、IL-6 在光动力治疗非肿瘤疾病中的应用

### 1. 口腔炎症疾病

PDT 目前广泛应用于口腔疾病的治疗, 如正畸、根管治疗、牙龈和牙周炎症、种植体周围疾病以及扁平苔藓等白色病变<sup>[14-15]</sup>。IL-6 是宿主介导的主要促炎症生物标志物, 与牙周和种植体周围疾病的发病有关<sup>[16]</sup>。PDT 目前是牙周炎的主要治疗方式, 并可作为洁治和根面平整的辅助手段。研究发现在光动力治疗牙周炎 3 个月后可观察到促炎因子 IL-6 和 IL-8 降低; 在正畸治疗引起的牙龈增生的治疗中, PDT 可明显降低 IL-6 的表达, 有助于减少牙周细菌并改善牙龈增生<sup>[17-19]</sup>。急性重度冠周炎在光动力治疗后炎症因子 IL-6 及 TNF- $\alpha$  降低, 疼痛较前减轻<sup>[20]</sup>。

此外, 有研究发现, PDT 能够增加发炎部位的人牙龈成纤维细胞和健康部位的人牙龈成纤维细胞中 IL-6、COL1、FN 和 bFGF 的表达, IL-6 的表达已被证明对胶原合成和细胞外基质生成等功能表现至关重要, 表明 PDT 在牙周伤口愈合中具有积极作用<sup>[21]</sup>。此外, PDT 不仅可以控制牙周炎及拔牙后牙槽内的微生物环境, 还可通过提高 IL-6 的水平, 改善拔牙后牙槽骨修复过程, 防止颌骨骨坏死的发生<sup>[22]</sup>。

### 2. 其他感染性疾病

多重耐药菌感染已经成为全球的威胁。抗菌 PDT 作为细菌感染的替代疗法受到了广泛的关注<sup>[23]</sup>。各种研究表明 PDT 对革兰阴性及阳性细菌、病毒、真菌和寄生虫等具有高度杀菌性, 对周围组织几乎没有损伤。姜黄素介导的 PDT 可降低抗万古霉素的金黄色葡萄球菌感染者的 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平, 用于治疗耐多药细菌的感染<sup>[24]</sup>。抗菌 PDT 还可治愈常规治疗无效的慢性腿部溃疡患者, 除了杀菌作用外, 其还可通过 IL-6 信号通路改变伤口的微环境, 作为顽固性感染性溃疡患者的有效治疗方法<sup>[25]</sup>。此外, 研究发现 ALA-PDT

可提高血管内皮生长因子和转化生长因子- $\beta$ 1的表达,并显著抑制IL-1 $\beta$ 和IL-6,为难治性伤口提供一种有希望的创新治疗方案<sup>[26]</sup>。

在痤疮的治疗中,ALA-PDT治疗痤疮后患者血清IL-1 $\beta$ 、IL-6、CRP水平降低,提示光动力治疗有利于减轻痤疮患者的炎性反应<sup>[27]</sup>。在溃疡性结肠炎的治疗中,PDT明显抑制血清或结肠组织中IL-1、IL-6和TNF- $\alpha$ 的表达,从而降低了结肠炎的严重程度<sup>[28-29]</sup>。在口唇单纯疱疹的治疗中,PDT可联合局部抗病毒治疗明显降低IL-6的表达,有助于减轻青少年唇疱疹患者的疼痛及提高疗效<sup>[30]</sup>。在尖锐湿疣的治疗中,研究发现尖锐湿疣患者治疗前血清IL-6明显低于正常人,治愈后IL-6水平基本恢复到正常人的水平,提示可通过监测血清IL-6表达来评估尖锐湿疣的治疗效果,进一步研究发现IL-6能调节B淋巴细胞增殖分化,辅助T淋巴细胞增生活化,从而具有抗病毒效应,而光动力治疗后尖锐湿疣患者血清中的IL-6表达较治疗前升高,说明PDT可通过促进IL-6的表达调节机体免疫,提高尖锐湿疣的治愈率<sup>[31]</sup>。

#### 四、IL-6在光动力治疗肿瘤疾病中的应用

##### 1. 胆管癌

在胆管癌的治疗中,胆管癌与血清IL-6水平升高有关,IL-6是胆管细胞和胆管癌细胞的有效有丝分裂原,其可通过刺激丝裂原激活的蛋白激酶信号通路促进胆管癌细胞的生长。血清IL-6水平与胆管癌患者CT测量的肿瘤负荷相关;胆管癌患者血清IL-6水平升高,对胆管癌具有高度敏感性。Yang等(2016年)发现IL-6可作为胆管癌的生物标志物,且光动力治疗后血清IL-6值降低。这些研究结果表明,血清IL-6浓度可作为胆管癌鉴别诊断的检测指标,并可作为监测PDT治疗胆管癌疗效的标志物。

##### 2. 肺癌

据报道,PDT可诱导肺癌细胞表达IL-6和TNF- $\alpha$ 等细胞因子,Usuda等(2001年)用单甲氧基卟啉e6介导的PDT处理Lewis肺癌细胞,发现治疗6小时后IL-2、IL-6和TNF- $\alpha$ 的mRNA表达增加,IL-6的表达调节了肺癌细胞对PDT的敏感性,增强了PDT对肺癌细胞的细胞毒性作用,其作用机制可能由于IL-6依赖的凋亡途径中

Bax与Bcl-2的高比率所致。总之,IL-6的表达在肺癌细胞对PDT的敏感性中起着重要作用,其可能是PDT在肺癌治疗中抗肿瘤作用的决定因素。

##### 3. 结肠癌和乳腺癌

ALA-PDT可以替代手术切除治疗癌前病变、早期结直肠癌、结肠息肉以及晚期结直肠癌的姑息性治疗。Brackett等(2011年)在Colo26结肠癌和4T1乳腺癌这两种小鼠肿瘤模型中发现,IL-6明显抑制PDT对肿瘤生长的长期控制作用,IL-6似乎对小鼠结肠癌和乳腺癌模型的抗肿瘤免疫记忆和光动力疗效的产生具有负面调节作用。在结肠癌的治疗中,研究发现光动力不仅能有效地破坏恶性组织,而且在亚致死剂量下也能通过减少IL-6和IL-10的分泌发挥其抗癌活性,进一步验证了IL-6在光动力治疗结肠癌中发挥负面调节作用<sup>[32]</sup>。

##### 4. 食管鳞癌和头颈部鳞癌

食管鳞癌是全球第六大癌症。PDT是目前治疗食管鳞癌的替代疗法之一。Reginato等(2014年)在食管鳞癌患者血清样本中发现光动力治疗后IL-6表达高度上调,而IL-6参与调节性T淋巴细胞(Treg)功能的调节,在体内小鼠模型中发现,参与抑制Treg功能的IL-6在光动力治疗后的肿瘤组织中的表达增强,说明IL-6参与光动力诱导的Treg功能丧失从而发挥抗肿瘤作用。在头颈部鳞癌的治疗研究中发现IL-6启动急性期蛋白和补体激活的释放,并参与中性粒细胞迁移,与头颈部鳞癌患者的预后相关。而Theodoraki等(2017)认为PDT能够明显影响头颈部鳞癌患者细胞因子IL-6和IL-10的表达,并可能通过提高IL-6的表达来增强抗肿瘤免疫,但目前确切的作用机制尚不清楚,需要进一步研究。

#### 五、展望

光动力治疗可导致肿瘤细胞直接死亡,血管系统破坏,随后诱发急性炎症。这些事件与各种炎症介质的释放、天然免疫细胞的招募和激活以及随后特异性抗肿瘤免疫反应的激活有关。PDT激活抗肿瘤免疫反应对其治疗效果至关重要。PDT可以触发快速炎症反应,这对激活抗肿瘤免疫至关重要。IL-6是一种促炎症细胞因子,其可通过多种肿瘤细胞和免疫介导的机制产生对PDT的耐药性,也通过旁分泌信号转导到肿瘤细胞增

强光动力的效应。光动力治疗可诱导局部和全身产生 IL-6, 在不同的疾病治疗中发挥不同的免疫作用, 随着临床研究的深入, IL-6 和 PDT 的联合应用可能为多种疾病治疗提供新的策略, 为广大患者带来福音。

### 参 考 文 献

- [1] Kibbi N, Zhang Y, Leffell D J, et al. Photodynamic therapy for cutaneous squamous cell carcinoma *in situ*: impact of anatomic location, tumor diameter, and incubation time on effectiveness. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 82 ( 5 ): 1124-1130.
- [2] Nie S, Wang X, Wang H. NLRP3 inflammasome mediated interleukin-1 $\beta$  production in cancer-associated fibroblast contributes to ALA-PDT for cutaneous squamous cell carcinoma. *Cancer Manag Res*, 2019, 11 : 10257-10267.
- [3] Wachowska M, Stachura J, Tonecka K, et al. Inhibition of IDO leads to IL-6-dependent systemic inflammation in mice when combined with photodynamic therapy. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69 ( 6 ): 1101-1112.
- [4] Jiang Z, Liao R, Lv J, et al. IL-6 trans-signaling promotes the expansion and anti-tumor activity of CAR T cells. *Leukemia*, 2021, 35 ( 5 ): 1380-1391.
- [5] Rose-John S. Therapeutic targeting of IL-6 trans-signaling. *Cytokine*, 2021, 144 : 155577.
- [6] Xia T, Li J, Ren X, et al. Research progress of phenolic compounds regulating IL-6 to exert antitumor effects. *Phyther Res*, 2021, 35 ( 12 ): 6720-6734.
- [7] Uciechowski P, Dempke W C M. Interleukin-6 : a masterplayer in the cytokine network. *Oncology*, 2020, 98 ( 3 ): 131-137.
- [8] Bent E H, Millón-Barea L R, Zhuang I, et al. Microenvironmental IL-6 inhibits anti-cancer immune responses generated by cytotoxic chemotherapy. *Nat Commun*, 2021, 12 ( 1 ): 6218.
- [9] Millrine D, Jenkins R H, Hughes S T O, et al. Making sense of IL-6 signalling cues in pathophysiology. *FEBS Lett*, 2022, 596 ( 5 ): 567-588.
- [10] Kubrak T, Karakuła M, Czop M, et al. Advances in management of bladder cancer-the role of photodynamic therapy. *Molecules*, 2022, 27 ( 3 ): 731.
- [11] 程梦星, 邱丽华. 光动力治疗在宫颈疾病中的应用. *现代妇产科进展*, 2020, 29( 5 ): 397-399.
- [12] Kubrak T P, Kołodziej P, Sawicki J, et al. Some natural photosensitizers and their medicinal properties for use in photodynamic therapy. *Molecules*, 2022, 27 ( 4 ): 1192.
- [13] Zhou Z, Zhang L, Zhang Z, et al. Advances in photosensitizer-related design for photodynamic therapy. *Asian J Pharm Sci*, 2021, 16 ( 6 ): 668-686.
- [14] Kamran M A. Clinical, microbiological and immunological outcomes with photodynamic therapy as an adjunct to full-mouth sealing in patients undergoing fixed orthodontic treatment. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2020, 29 : 101585.
- [15] Akram Z, Shafqat S S, Niaz M O, et al. Clinical efficacy of photodynamic therapy and laser irradiation as an adjunct to open flap debridement in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed*, 2020, 36 ( 1 ): 3-13.
- [16] Labban N, Shibani N A, Al-Kattan R, et al. Clinical, bacterial, and inflammatory outcomes of indocyanine green-mediated photodynamic therapy for treating periimplantitis among diabetic patients: a randomized controlled clinical trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2021, 35 : 102350.
- [17] Kolte A, Kharkar V, Kolte R, et al. Influence of adjunctive photodynamic therapy on Interleukin-6, Interleukin-8, and Interleukin-10 gingival crevicular fluid levels in chronic periodontitis-A randomized controlled trial. *Contemp Clin Dent*, 2021, 12 ( 3 ): 235-240.
- [18] Alshahrani A, Togoo R A, Kamran M A, et al. Clinical periodontal, bacterial, and immunological outcomes of antimicrobial photodynamic therapy in orthodontic treatment-induced gingival enlargement. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2020, 31 : 101934.
- [19] Baeshen H A, Alshahrani A, Kamran M A, et al. Effectiveness of antimicrobial photodynamic therapy in restoring clinical, microbial, proinflammatory cytokines and pain scores in adolescent patients having generalized gingivitis and undergoing fixed orthodontic treatment. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2020, 32 : 101998.
- [20] Elsadek M F, Ahmed B M, Eskandrani R M. Level of pain intensity, cytokine profiling and microbial load after photodynamic therapy in acute severe pericoronitis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2020, 31 : 101830.
- [21] Yang R, Guo S, Xiao S, et al. Enhanced wound healing and osteogenic potential of photodynamic therapy on human gingival fibroblasts. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2020, 32 : 101967.
- [22] Ervolino E, Statkiewicz C, Toro L F, et al. Antimicrobial photodynamic therapy improves the alveolar repair process and prevents the occurrence of osteonecrosis of the jaws after tooth extraction in senile rats treated with zoledronate. *Bone*, 2019, 120 : 101-113.
- [23] Akhtar F, Khan A U, Misba L, et al. Antimicrobial and antibiofilm photodynamic therapy against vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* ( VRSA ) induced infection *in vitro* and *in vivo*. *Eur J Pharm Biopharm*, 2021, 160 : 65-76.
- [24] Lin M H, Lee J Y, Pan S C, et al. Enhancing wound healing in recalcitrant leg ulcers with aminolevulinic acid-mediated antimicrobial photodynamic therapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2021, 33 : 102149.
- [25] Johnson B Z, Stevenson A W, Prêle C M, et al. The role of IL-6 in skin fibrosis and cutaneous wound healing. *Biomedicines*, 2020, 8( 5 ): 101.
- [26] Huang J, Wu S, Wu M, et al. Efficacy of the therapy of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy combined with human umbilical cord mesenchymal stem cells on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-infected wound in a diabetic

- mouse model. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2021, 36 : 102480.
- [27] 高春岩, 钱青, 申宇鸿, 等. 5%5-氨基酮戊酸光动力疗法对痤疮患者皮损症状及 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 CRP 水平的影响. *河北医药*, 2019, 41 (18) : 2840-2842.
- [28] Li H, Fan C, Lu H, et al. Protective role of berberine on ulcerative colitis through modulating enteric glial cells-intestinal epithelial cells-immune cells interactions. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10 (3) : 447-461.
- [29] Rong Y, Hong G, Zhu N, et al. Photodynamic therapy of novel photosensitizer ameliorates TNBS-induced ulcerative colitis via inhibition of AOC1. *Front Pharmacol*, 2021, 12 : 746725.
- [30] Ajmal M. Effectiveness of photodynamic therapy as an adjunct to topical antiviral therapy in the treatment of herpes labialis: a randomized controlled clinical trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2021, 34 : 102302.
- [31] 王希晶, 王谦可, 梁凤仪, 等. ALA-PDT 联合 CO<sub>2</sub> 激光治疗尖锐湿疣疗效观察及治疗前后外周血 TNF- $\alpha$  和 IL-6 变化. *中国皮肤性病杂志*, 2012, 26 (3) : 233-234, 237.
- [32] Kawczyk-Krupka A, Latos W, Oleś P, et al. The influence of 5-aminolevulinic photodynamic therapy on colon cancer cell interleukin secretion in hypoxia-like condition *in vitro*. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2018, 23 : 240-243.
- (收稿日期: 2023-04-02)  
(本文编辑: 杨江瑜)

