

IL-6 基因多态性与结核病易感性的荟萃分析

张亚龙,程 君,李 江,郜玉峰*

(安徽医科大学第一附属医院感染病科,感染性疾病安徽省重点实验室,安徽 合肥 230022)

[摘要] 目的 探讨白细胞介素6(interleukin-6,IL-6)基因多态性与结核病易感性的关系。方法 检索中国知网、万方、Pubmed、Web of Science 数据库中有关 IL-6-174G/C(rs1800795)和-572G/C(rs1800796)与结核病易感性的研究,文献检索时间范围均限于 2024 年 3 月。由 2 名研究者独立采用统一的纳入标准筛选出数据,采用 STATA12.0 进行 Meta 分析,以合并优势比(odds ratio,OR)及其 95% 置信区间(confidence interval,CI)评估关联强度。结果 最后纳入 15 个病例-对照研究,包括结核组 2 416 例和健康组 3 060 例。Meta 分析结果表明 IL-6-174 G/C 位点多态性与结核病发病均存在显著相关性[C vs. G:OR=0.66,95%CI:0.59~0.75, $P<0.001$;CC+CG vs. GG:OR=0.67,95%CI:0.57~0.78, $P<0.001$;CC vs. GC+GG:OR=0.48,95%CI:0.29~0.82, $P=0.007$;CC vs. GG:OR=0.38,95%CI:0.27~0.52, $P<0.001$;CG vs. GG:OR=0.75,95%CI:0.63~0.88, $P<0.001$]。在等位基因模型(C vs. G)下,IL-6-572G/C 位点多态性与结核病发病存在显著相关性[C vs. G:OR=0.87,95%CI:0.76~0.99, $P=0.038$]。而在其余 4 种模型下,与结核病发病均不存在相关性[CC+CG vs. GG:OR=0.72,95%CI:0.51~1.01, $P=0.054$;CC vs. GC+GG:OR=1.28,95%CI:0.61~2.72, $P=0.512$;CC vs. GG:OR=0.95,95%CI:0.54~1.67, $P=0.867$;CG vs. GG:OR=0.68,95%CI:0.46~1.02, $P=0.060$]。结论 IL-6 基因 174G>C 位点和 572G>C 位点多态性可能会降低结核病发病的风险。

[关键词] 结核;白细胞介素 6;荟萃分析 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.05.019

[中图分类号] R52 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2025)05-0611-06

Meta-analysis of interleukin-6 gene polymorphism and susceptibility to tuberculosis

ZHANG Ya-long, CHENG Jun, LI Jiang, GAO Yu-feng*

(Department of Infectious Diseases, the First Hospital of Anhui Medical University/
Anhui Province Key Laboratory of Infectious Diseases, Hefei 230022, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between genetic polymorphism of interleukin-6 (IL-6) and susceptibility to tuberculosis (TB). **Methods** CNKI, WanFang, Pubmed and Web of Science databases were searched to collect studies on relationship between IL-6-174G/C (rs1800795), -572G/C(rs1800796) and susceptibility to TB until March 2024. Data were screened independently by two researchers using uniform inclusion criteria, and Meta-analysis was performed using STATA12.0. Combined odds ratio (OR) and its 95% confidence interval (95% CI) were used to evaluate the correlation strength. **Results** Finally, 15 case-control studies were included, including 2 416 people in the TB group and 3 060 people in the healthy group. The results of Meta-analysis showed that the polymorphism of IL-6-174G/C was associated with the risk of TB infection [C vs. G: OR=0.66,95%CI: 0.59-0.75, $P<0.001$;

[收稿日期]2024-09-09

[基金项目]国家自然科学基金(82370608);安徽省教育厅高校科学研究项目(KJ2021A0285)

[作者简介]张亚龙(1989-),男,安徽蚌埠人,安徽医科大学第一附属医院主管技师,医学硕士,从事基因多态性与疾病相关性研究。

* 通信作者。E-mail:aygyf@126.com

CC+CG vs. GG; OR=0.67, 95%CI: 0.57-0.78, $P<0.001$; CC vs. GC+GG; OR=0.48, 95%CI: 0.29-0.82, $P=0.007$; CC vs. GG; OR=0.38, 95%CI: 0.27-0.52, $P<0.001$; CG vs. GG; OR=0.75, 95%CI: 0.63-0.88, $P<0.001$]. IL-6-572G/C polymorphism was significantly associated with TB infection in the allele model (C vs. G)[C vs. G; OR=0.87, 95%CI: 0.76-0.99, $P=0.038$]; however, it was not associated with the incidence of TB in the other four models [CC+CG vs. GG; OR=0.72, 95%CI: 0.51-1.01, $P=0.054$; CC vs. GC+GG; OR=1.28, 95%CI: 0.61-2.72, $P=0.512$; CC vs. GG; OR=0.95, 95%CI: 0.54-1.67, $P=0.867$; CG vs. GG; OR=0.68, 95%CI: 0.46-1.02, $P=0.060$]. **Conclusion** The 174G>C and 572G>C polymorphisms of the IL-6 gene may decrease the risk of TB development.

[**Key words**] tuberculosis; interleukin-6; Meta-analysis

随着近些年呼吸道传染病的大流行,让全球的科研工作者愈发重视。免疫相关的重要的细胞因子白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)位点多态性与结核病易感性的报道却不尽相同,故笔者通过多方面的搜集和论证对此进行研究^[1]。目前,结核病仍是全世界成年人感染性疾病死亡的主要原因,在2022年大约有1 060万人新患结核病,造成约130万人死亡^[2]。若入侵的结核分支杆菌(mycobacterium tuberculosis, MTB)数量较少,而机体抵抗力又比较强时,通过自身的免疫力即可自然痊愈;但是如果入侵的结核杆菌数量较多,机体抵抗力又比较弱时,对人体损害较大,往往并不能自愈。IL-6在人体免疫系统中发挥了重要作用,它是机体免疫的重要的细胞因子,是对机体炎症、免疫反应和造血功能具有特性的介质^[1]。目前对于结核病易感性的研究愈发受到重视,通过全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)发现了100多个可作为结核病易感性的候选基因,其中一些基因对机体的结核耐药性起到了重要作用^[3]。国内外对IL-6基因rs1800795和rs1800796位点多态性与结核病易感性进行了大量研究,但样本量较小且彼此之间研究有所出入。因此本文就这2个位点多态性与结核病感染相关性以荟萃分析的研究方法进行综合评价,弥补单个研究的不足,以了解结核病的发病风险与IL-6-174G>C和-572G>C位点多态性之间的关系。

1 资料与方法

1.1 文献检索 以结核病、白细胞介素6或IL-6、基因多态性为中文关键词检索中国知网、万方中文数据库;以tuberculosis、interleukin-6、IL-6、gene polymorphism为英文关键词检索Pubmed、Web of Science数据库,所有数据库文献检索时间范围均限定至2024年3月。

1.2 纳入标准和排除标准 纳入标准:①已发表的关于IL-6-174G/C(rs1800795)和IL-6-572G/C(rs1800796)位点多态性与结核病发病关联性的全文病例一对照研究;②病例组与对照组均进行基因分型,以便获取完整的分型数据;③可提供基因型数据计算出优势比OR和95%置信区间CI。排除标准:①会议论文及综述;②基因型数据不完整,无法计算OR及95%CI的文献;③重复数据发表的文献;④动物实验研究。

1.3 文章筛选与数据提取 由2名研究者独立采用统一的纳入标准筛选出数据,填入统计表格且交叉核对。提取以下信息:人群、第一作者姓名、发病的文章年份、国家、种族、样本量、基因型频数。

1.4 质量评估 文献质量评价:采用纳纽卡斯尔一渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)进行风险偏倚评价,主要对研究对象的选择、组间可比性及暴露因素3方面共9个条目进行评分,满分为9分,分数 ≥ 6 分被认为是高质量^[4]。

1.5 统计学方法 应用STATA12.0软件对纳入本研究的各组数据进行分析,分别对rs1800795和rs1800796位点的等位基因模型、显性模型、隐性模型、纯合子模型和杂合子模型进行异质性检验。通过Q检验和 I^2 值大小评价各研究间异质性大小,如果 $P>0.1$, $I^2<50\%$ 表明各研究间异质性较小,采用固定效应模型,反之则采用随机效应模型。统计95%CI、合并优势比OR和合并效应的检验 P 值, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用Egger's检验和Begg's来评估发表偏倚, $P>0.05$ 定为无明显发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入文献特征 文献筛选流程图见图1。初次筛选出相关文献194篇,经过层层筛选,最终纳入文献15篇^[5-19],包括结核组2 416例和健康组3 060

例,纳入的基本特征见表1,2。

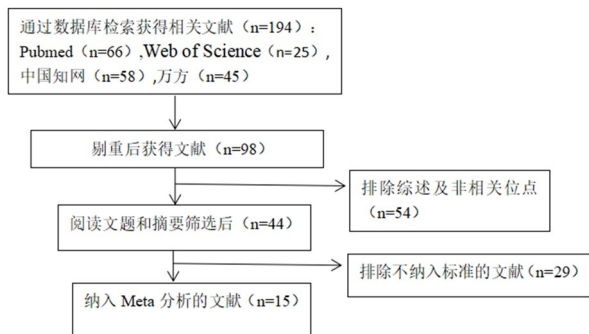


图1 文献筛选流程图

Figure 1 Diagram of literature screening process

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 IL-6-174G/C(rs1800795)多态性与结核病易感性的关系 异质性结果显示,隐性模型下($I^2 = 56.7\%$, $P = 0.014$),异质性较高,采取随机效应模型进行分析;其他模型下,异质性较低,采用固定效

应模型进行分析。Meta 分析结果表明,在不同模型下 IL-6-174G/C(rs1800795)多态性可显著降低结核病的易感性。等位基因模型下(C vs. G)(OR = 0.66, 95% CI: 0.59~0.75, $P < 0.001$);显性模型下(CC + CG vs. GG)(OR = 0.67, 95% CI: 0.57~0.78, $P < 0.001$);隐性模型下(CC vs. GC + GG)(OR = 0.48, 95% CI: 0.29~0.82, $P = 0.007$);纯合子模型下(CC vs. GG)(OR = 0.38, 95% CI: 0.27~0.52, $P < 0.001$);杂合子模型下(CG vs. GG)(OR = 0.75, 95% CI: 0.63~0.88, $P < 0.001$)。以上结果提示 L-6-174 位点多态性在五种模型下均与结核病感染具有存在显著相关性,携带 C 等位基因和 CC+CG、CC、CG 基因型是结核病感染的保护因素,见表 3。上述结果森林图以 C vs. G 模式为例,见图 2。

表 1 纳入文献基本特征(IL-6-174G/C 位点)

Table 1 Basic features of the included literature (IL-6-174G/C)

| 纳入研究 | 年份 | 国家 | 种族 | 病例组分型 | | | 对照组分型 | | | HWE | NOS |
|----------------------------|------|------|-----|-------|----|----|-------|-----|----|------|-----|
| | | | | GG | GC | CC | GG | GC | CC | | |
| Lara-Gomez ^[5] | 2019 | 墨西哥 | 拉丁 | 24 | 6 | 0 | 25 | 5 | 0 | 0.62 | 9 |
| Joshi ^[6] | 2018 | 印度 | 高加索 | 89 | 50 | 1 | 67 | 54 | 29 | 0.01 | 6 |
| Ponnana ^[7] | 2017 | 印度 | 高加索 | 51 | 68 | 6 | 75 | 97 | 28 | 0.71 | 9 |
| Milano ^[8] | 2016 | 俄罗斯 | 高加索 | 133 | 43 | 6 | 94 | 55 | 15 | 0.11 | 7 |
| Hu ^[9] | 2015 | 中国 | 亚洲 | 66 | 50 | 4 | 247 | 180 | 53 | 0.02 | 6 |
| Zhang ^[10] | 2012 | 中国 | 亚洲 | 491 | 4 | 0 | 357 | 1 | 0 | 0.98 | 9 |
| Ansari ^[11] | 2011 | 巴基斯坦 | 高加索 | 74 | 24 | 4 | 100 | 56 | 10 | 0.57 | 7 |
| Trajkov ^[12] | 2009 | 马其顿 | 高加索 | 36 | 31 | 8 | 144 | 132 | 25 | 0.50 | 7 |
| Selvaraj ^[13] | 2008 | 印度 | 高加索 | 122 | 25 | 3 | 129 | 51 | 3 | 0.42 | 7 |
| Henao ^[14] | 2006 | 哥伦比亚 | 拉丁 | 106 | 73 | 11 | 61 | 61 | 13 | 0.69 | 8 |
| Oral ^[15] | 2006 | 土耳其 | 高加索 | 48 | 27 | 6 | 27 | 13 | 9 | 0.01 | 6 |
| Amirzargar ^[16] | 2006 | 伊朗 | 亚洲 | 23 | 13 | 4 | 38 | 71 | 10 | 0.00 | 7 |

表 2 纳入文献基本特征(IL-6-572G/C 位点)

Table 2 Basic features of the included literature (IL-6-572G/C)

| 纳入研究 | 年份 | 国家 | 种族 | 病例组分型 | | | 对照组分型 | | | HWE | NOS |
|-----------------------|------|----|----|-------|-----|----|-------|-----|----|------|-----|
| | | | | GG | GC | CC | GG | GC | CC | | |
| Feng ^[17] | 2014 | 中国 | 亚洲 | 131 | 50 | 10 | 113 | 73 | 5 | 0.09 | 8 |
| Shen ^[18] | 2014 | 中国 | 亚洲 | 153 | 157 | 43 | 179 | 171 | 49 | 0.41 | 9 |
| Zhang ^[10] | 2012 | 中国 | 亚洲 | 319 | 152 | 24 | 202 | 125 | 31 | 0.07 | 8 |
| 孙永红 ^[19] | 2008 | 中国 | 亚洲 | 38 | 83 | 21 | 17 | 112 | 6 | 0.00 | 7 |

2.2.2 IL-6-572G/C(rs1800796)多态性与结核病易感性的关系 异质性结果显示,显性模型($I^2 = 69.7\%$, $P = 0.019$)、隐性模型($I^2 = 78.8\%$, $P = 0.003$)、纯合子模型($I^2 = 58\%$, $P = 0.068$)、杂合子模型($I^2 = 76.3\%$, $P = 0.005$)异质性较高,采取随机效应模型进行分析;其他模型下,异质性较低,采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果表明,在等位基因模型下(C vs. G)(OR = 0.87, 95% CI: 0.76~0.99, $P = 0.038$)与结核病感染存在显著相关

性,提示 IL-6-572G/C 位点 C 等位基因可能是结核病发病的保护因素。其余四种模型下均未发现显著相关($P > 0.05$),见表 3。上述结果森林图以 C vs. G 模型为例,见图 3。

2.3 发表偏倚检验 Begg's 检验显示,IL-6 rs1800795 和 rs1800796 位点在 5 种模型下的漏斗图呈对称分布,Egger's 检验也未发现明显偏移($P > 0.05$),说明纳入文献整体代表性较好,见表 3。

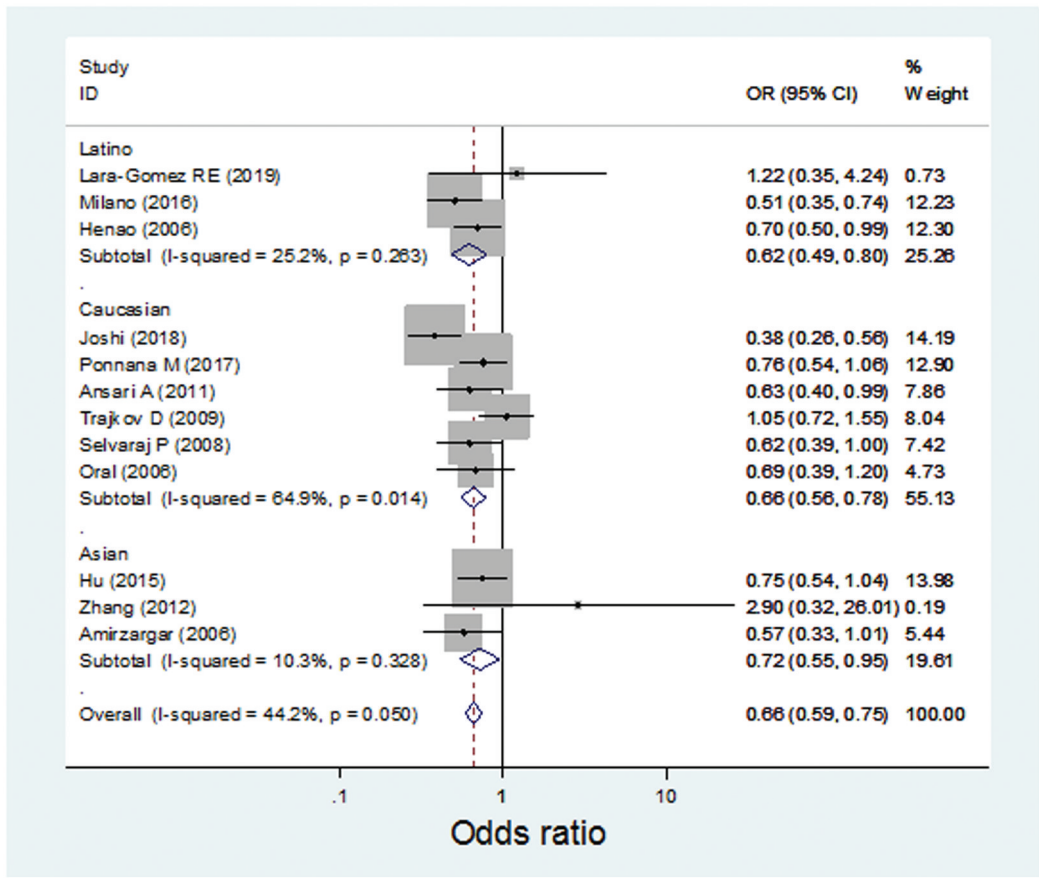


图2 IL-6-174 多态性与结核病易感性的 Meta 分析森林图(C vs. G)

Figure 2 Forest plot of Meta-analysis of IL-6-174 polymorphism and susceptibility to tuberculosis (C vs. G)

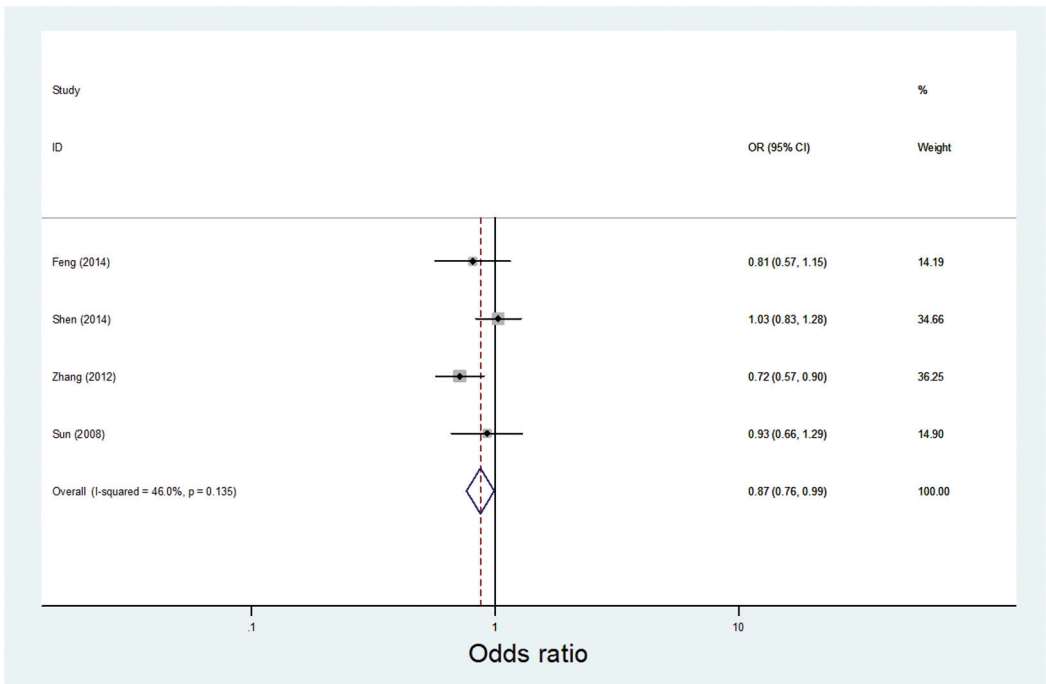


图3 IL-6-572 多态性与结核病易感性的 Meta 分析森林图(C vs. G)

Figure 3 Forest plot of Meta-analysis of IL-6-572 polymorphism and susceptibility to tuberculosis (C vs. G)

表3 L-6 rs1800795 和 rs1800796 多态性与结核病易感性的 Meta 分析结果

Table 3 Meta-analysis results of the IL-6 rs1800795, rs1800796 polymorphism and susceptibility to tuberculosis

| IL-6 基因位点 | Meta 分析结果 | | | 异质性检验 | | | Begg's 检验 | | Egger's 检验 | |
|--------------|-----------|-----------|--------|--------|------------------|-------|-----------|-------|------------|-------|
| | OR 值 | 95%CI | P 值 | 效应模型 | I ² 值 | P 值 | Z 值 | P 值 | t 值 | P 值 |
| rs1800795 | | | | | | | | | | |
| C vs. G | 0.66 | 0.59~0.75 | <0.001 | 固定效应模型 | 44.20% | 0.050 | 0.17 | 0.867 | 0.98 | 0.371 |
| CC+CG vs. GG | 0.67 | 0.57~0.78 | <0.001 | 固定效应模型 | 32.30% | 0.132 | 0.17 | 0.867 | 1.43 | 0.227 |
| CC vs. GC+GG | 0.48 | 0.29~0.82 | 0.007 | 随机效应模型 | 56.70% | 0.014 | -0.54 | 0.586 | -3.00 | 0.233 |
| CC vs. GG | 0.38 | 0.27~0.52 | <0.001 | 固定效应模型 | 49.90% | 0.035 | -0.54 | 0.586 | -3.47 | 0.156 |
| CG vs. GG | 0.75 | 0.63~0.88 | <0.001 | 固定效应模型 | 37.20% | 0.094 | -0.50 | 0.615 | 1.38 | 0.167 |
| rs1800796 | | | | | | | | | | |
| C vs. G | 0.87 | 0.76~0.99 | 0.038 | 固定效应模型 | 46.00% | 0.135 | -0.68 | 0.497 | -0.70 | 0.855 |
| CC+CG vs. GG | 0.72 | 0.51~1.01 | 0.054 | 随机效应模型 | 69.70% | 0.019 | -1.36 | 0.174 | -4.16 | 0.102 |
| CC vs. GC+GG | 1.28 | 0.61~2.72 | 0.512 | 随机效应模型 | 78.80% | 0.003 | 0.68 | 0.497 | 3.75 | 0.178 |
| CC vs. GG | 0.95 | 0.54~1.67 | 0.867 | 随机效应模型 | 58.00% | 0.068 | 1.36 | 0.174 | 1.94 | 0.401 |
| CG vs. GG | 0.68 | 0.46~1.02 | 0.060 | 随机效应模型 | 76.30% | 0.005 | -1.36 | 0.174 | -5.71 | 0.018 |

3 讨 论

先前的 2019 新型冠状病毒 (COVID-19) 大流行已经集中了全球对于空气传播的感染性疾病的关注,但结核病仍是第一种通过空气传播的流行性疾病^[20]。据报道,2020 年 10 月的《全球结核病报告》宣告了联合国对于结核病控制战略目标,并计划 2035 年终止结核病这一全球的公共卫生威胁^[21]。2019 年,结核病仍然是由单一传染性病原体引起的最常见的疾病死因,全球估计有 1 000 万人患上结核病。世卫组织宣称东南亚区域(44%)、非洲区域(25%)和西太平洋区域(18%)是集中结核病患者最多的国家或地区,制定的 5 年治疗 350 万结核患儿的目标,只有 30% 得以实现。2020 年,COVID-19 大流行才取代结核病成为头号致死的传染性疾病^[21]。全世界四分之一的人口被感染过结核分枝杆菌^[22];然而,只有 10% 结核分枝杆菌感染者会发展成结核病。结核病是由结核分枝杆菌引起的主要侵袭人体肺部的巨噬细胞、中性粒细胞、单核细胞和树突状细胞等,影响机体差异表达基因/蛋白的活性^[23],其发生发展是机体自身免疫力与结核杆菌之间复杂的相互作用的结果,而遗传因素影响着机体对结核杆菌的免疫效应^[3]。

编码 IL-6 的基因位于人染色体 7p21 上,其相对分子质量在 21 000~30 000 之间。IL-6 是一种促炎细胞因子,由多种细胞产生,包括内皮细胞和成纤维细胞等,可刺激急性期反应物如 C 反应蛋白的产生,并对机体的辅助型 T 细胞 1(T helper cell 1, Th1)的增殖起促进作用^[24]。巨噬细胞是机体抵御结核分枝杆菌进入肺部的坚实防线^[25],是机体主要效应细胞,Th1 细胞可产生 IFN- γ 并与巨噬细胞协同消除进入体内的结核分枝杆菌^[26],因而 IL-6 对入侵的结核杆菌的清除具有重要作用。“细胞因子风暴”是结核病患者中存在的一个有趣的现象。在

病情较严重的结核病患者中,可以观察到炎症性细胞因子水平的升高,其与肺部炎症和肺损伤有关^[26]。但是“细胞因子风暴”也会致使机体过度激活免疫功能,引起血管渗漏、器官功能障碍、凝血功能障碍、肌膜炎甚至死亡的后果。这种不受控制的全身炎症反应涉及到大量的细胞因子,IL-6 在其中扮演重要角色^[27]。IL-6 诱导的免疫失调是结核病发病机制中的一个关键因素,其特征是由单核细胞产生的 IL-6 等促炎细胞因子的下降以及 CD4⁺ 淋巴细胞减少导致的淋巴细胞失调所引发^[28]。

关于 IL-6 位点多态性与结核病感染相关性的报道,国内外均有研究发表,但是结果却不尽相同,难以统一。Joshi 等^[6]发现在印度人群中,携带 IL-6-174CC 基因型会显著增加活动性肺结核的患病风险。但 Milano 等^[8]发现携带 IL-6-174CG 基因型和 C 等位基因会降低肺结核病的发生风险。同样,针对 IL-6-572 位点,Zhang 等^[10]研究发现 GG 基因型会显著减少结核病的发病风险。但孙永红等^[19]报道指出,携带 CC 基因型会显著减少其发病风险。为进一步探求 IL-6-174 和 572 位点是否对结核病的易感性有影响,本研究采用荟萃分析的方式对 IL-6-174 位点和 572 位点多态性与结核病之间的关系进行研究。Meta 分析表明,IL-6-174G/C 位点 C 等位基因和 CC+CG、CC、CG 基因型是结核病发病的保护因素,IL-6-572G/C 位点 C 等位基因是结核病发病的保护因素。但是本研究也有不足之处:选择文献多以英文和中文为主,未选择其他语种的文献;因研究者选取病例组和健康组人数有限,因而这两组人群的数目不是非常多;纳入文献的地区有所差异,同时其选取人群的标准和研究方法也不尽相同,会影响其基因型分布的准确性,故上述研究需更多样本予以验证。

综上所述,本研究发现并证实了免疫相关的细胞因子 IL-6 上的 rs1800795 和 rs1800796 位点与结

核病发病风险有关,上述位点中携带等位基因 C 是结核病发病的保护因素,为临床辅助诊断和监测结核病提供了新的靶点,具备潜在的应用价值。

[参考文献]

- [1] 张亚龙,徐洪海,程君,等.东亚人群中 IL-6-572 基因多态性与乙型肝炎病毒感染易感性的 meta 分析[J].中国医药导报,2022,19(25):90-93,102.
- [2] Arya R, Jit BP, Kumar V, et al. Exploring the potential of exosomes as biomarkers in tuberculosis and other diseases [J]. *Int J Mol Sci*,2024,25(5):2885-2907.
- [3] Schurz H, Naranbhai V, Yates TA, et al. Multi-ancestry meta-analysis of host genetic susceptibility to tuberculosis identifies shared genetic architecture[J]. *Elife*,2024,15(13):e84394.
- [4] 张晓双,张佳佳,雷达鑫,等.血清 Lp-PLA2 与糖尿病肾病关联性的荟萃分析[J].河北医科大学学报,2024,45(1):113-117.
- [5] Lara-Gómez RE, Moreno-Cortes ML, Muñoz-Salazar R, et al. Association of polymorphisms at -174 in IL-6, and -308 and -238 in TNF- α in the development of tuberculosis and type 2 diabetes mellitus in the Mexican population[J]. *Gene*,2019,20(6):1-7.
- [6] Joshi L,Chelluri LK,Valluri V, et al. Association of TNF- α , IL-10 and IL-6 promoter polymorphisms in pulmonary tuberculosis patients and their household contacts of younger age group[J]. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*,2018,56(2):20-26.
- [7] Ponnana M, Sivangala R, Joshi L, et al. IL-6 and IL-18 cytokine gene variants of pulmonary tuberculosis patients with co-morbid diabetes mellitus and their household contacts in Hyderabad[J]. *Gene*,2017,627(5):298-306.
- [8] Milano M, Moraes MO, Rodenbusch R, et al. Single nucleotide polymorphisms in IL17A and IL6 are associated with decreased risk for pulmonary tuberculosis in Southern Brazilian population[J]. *PLoS One*,2016,11(2):e0147814.
- [9] Hu Y,Wu L,Li D, et al. Association between cytokine gene polymorphisms and tuberculosis in a Chinese population in Shanghai: a case-control study[J]. *BMC Immunol*,2015,22(1):16-18.
- [10] Zhang G, Zhou B, Wang W, et al. A functional single-nucleotide polymorphism in the promoter of the gene encoding interleukin 6 is associated with susceptibility to tuberculosis[J]. *J Infect Dis*,2012,205(11):1697-704.
- [11] Ansari A, Hasan Z, Dawood G, et al. Differential combination of cytokine and interferon- γ + 874 T/A polymorphisms determines disease severity in pulmonary tuberculosis [J]. *PLoS One*,2011,6(11):e27848.
- [12] Trajkov D, Trajchevska M, Arsov T, et al. Association of 22 cytokine gene polymorphisms with tuberculosis in Macedonians[J]. *Indian J Tuberc*,2009,56(3):117-131.
- [13] Selvaraj P, Alagarasu K, Harishankar M, et al. Cytokine gene polymorphisms and cytokine levels in pulmonary tuberculosis [J]. *Cytokine*,2008,43(1):26-33.
- [14] Henao MI, Montes C, Paris SC, et al. Cytokine gene polymorphisms in Colombian patients with different clinical presentations of tuberculosis [J]. *Tuberculosis (Edinb)*,2006,86(1):11-19.
- [15] Oral HB, Budak F, Uzaslan EK, et al. Interleukin-10 (IL-10) gene polymorphism as a potential host susceptibility factor in tuberculosis [J]. *Cytokine*,2006,35(3/4):143-147.
- [16] Amirzargar AA, Rezaei N, Jabbari H, et al. Cytokine single nucleotide polymorphisms in Iranian patients with pulmonary tuberculosis [J]. *Eur Cytokine Netw*,2006,17(2):84-89.
- [17] Feng FM, Liu XX, Sun YH, et al. Independent and joint effects of the IL-6 and IL-10 gene polymorphisms in pulmonary tuberculosis among the Chinese Han population [J]. *Genet Mol Res*,2014,13(3):7766-7772.
- [18] Shen C, Qi H, Sun L, et al. A 3'UTR polymorphism of IL-6R is associated with Chinese pediatric tuberculosis [J]. *Biomed Res Int*,2014,2014:483759.
- [19] 孙永红,刘潇潇,郭梅,等.白细胞介素-6 基因多态性与肺结核易感性的关系研究[J].现代预防医学,2008,35(19):3796-3798,3802.
- [20] Fennelly KP, Martinez L, Mandalakas AM. Tuberculosis: First in flight [J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2022,205(3):272-274.
- [21] Chakaya J, Khan M, Ntoumi F, et al. Global tuberculosis report 2020 - reflections on the global TB burden, treatment and prevention efforts [J]. *Int J Infect Dis*,2021,12(113):S7-S12.
- [22] Uddin MKM, Islam A, Jabin MS, et al. Comparative evaluation of diagnostic performance: standard E TB feron ELISA vs quantiFERON-TB gold plus for latent tuberculosis infection detection in diverse risk groups in Bangladesh [J]. *Infect Drug Resist*,2024,17(9):3925-3932.
- [23] Li Q, Maierheba K. Identification and role of differentially expressed genes/proteins between pulmonary tuberculosis patients and controls across lung tissues and blood samples [J]. *Immun Inflamm Dis*,2024,12(7):e1350.
- [24] Elliver M, Saló M, Roth B, et al. Associations between Th1-related cytokines and complicated pediatric appendicitis [J]. *Sci Rep*,2024,14(1):4613-4620.
- [25] 胡咏汶,冷洁,柳霞,等.活动性肺结核患者血清中 SAMD9L 水平变化及与巨噬细胞相关细胞因子的关系 [J].河北医药,2024,46(12):1782-1785,1790.
- [26] Ahmad F, Rani A, Alam A, et al. Macrophage: A cell with many faces and functions in tuberculosis [J]. *Front Immunol*,2022,13(6):747799-747816.
- [27] Boni FG, Hamdi I, Koundi LM, et al. Cytokine storm in tuberculosis and IL-6 involvement [J]. *Infect Genet Evol*,2022,97(1):105166-105194.
- [28] Chandra A, Kumar R, Kant S, et al. Diagnostic pathways and delays in initiation of treatment among newly diagnosed tuberculosis patients in Ballabgarh, India [J]. *Am J Trop Med Hyg*,2021,104(4):1321-1325.