

白介素1 β 及白介素6基因单核苷酸多态性与食管癌放疗后肺部感染的关联

杨 静¹, 陈 璐¹, 刘燕子², 祝金冉¹, 王胜根¹
新乡医学院第三附属医院: 1. 肿瘤内科; 2. 检验科(新乡 453000)

【摘要】目的 分析人白介素1 β (interleukin 1 β , IL-1 β)、白介素6(interleukin 6, IL-6)基因单核苷酸多态性与食管癌放疗后肺部感染的关联,并探讨其生理病理的调控作用。**方法** 选取新乡医学院第三附属医院2019年1月~2022年7月收治的115例食管癌患者为研究对象,根据放疗后是否出现感染分为感染组($n=28$)和非感染组($n=87$),检测IL-1 β 基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)位点-511C/T(rs16944)、-31C/T(rs1143627)和IL-6基因单核苷酸多态性位点IL-6-572C/G(rs1800796)、IL-6-174G/C(rs1800795)的多态性,采用Spearman相关检验分析IL-1 β 、IL-6基因单核苷酸多态性与食管癌放疗后肺部感染的关系,多因素Logistic回归分析影响食管癌放疗后肺部感染的相关因素。**结果** 两组患者性别、年龄、BMI、临床分期等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$);放疗时间、肿瘤长度、肿瘤位置比较差异有统计学意义($P<0.05$);IL-1 β 基因的rs16944、rs1143627位点,IL-6基因的rs1800796、rs1800795位点的基因型分布均符合Hardy-Weinberg遗传平衡定律($P>0.05$);两组IL-1 β 基因rs16944位点基因型频率,CC、CT、TT基因型频率,C、T等位基因频率,差异均无统计学意义($P>0.05$);rs1143627位点CC、CT、TT基因型频率,C、T等位基因频率差异均有统计学意义($P<0.05$);IL-6基因rs1800796位点CC、CG、GG基因型频率,C、G等位基因频率差异均有统计学意义($P<0.05$),rs1800795位点CC、CG、GG基因型频率,C、G等位基因频率差异均无统计学意义($P>0.05$);Spearman相关检验分析显示,IL-1 β rs1143627(C/T)位点、IL-6 rs1800796(C/T)位点基因多态性与食管癌放疗后肺部感染具有显著相关性($P<0.05$);多因素Logistic回归分析显示,放疗时间、肿瘤长度、肿瘤位置、IL-1 β rs1143627位点、IL-6 rs1800796位点单核苷酸多态性是影响食管癌患者放疗后肺部感染的多因素($P<0.05$)。**结论** IL-1 β 基因rs1143627(C/T)位点多态性及IL-6基因rs1800796(C/G)位点多态性与食管癌放疗后肺部感染有关,其中rs1143627位点T等位基因、rs1800796位点G等位基因可能是易感基因。

【关键词】 白介素1 β ; 白介素6; 基因多态性; 食管癌; 放疗; 肺部感染

【中图分类号】 R571

文献标志码 A

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.03.011

Association between gene single nucleotide polymorphisms of interleukin 1 β and interleukin 6 and lung infection after radiotherapy for esophageal cancer

YANG Jing¹, CHEN Lu¹, LIU Yanzi², ZHU Jinran¹, WANG Shenggen¹

1. Department of Oncology; 2. Department of Clinical Laboratory, The Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Xinxiang 453000, China

【Abstract】Objective To analyze the association between human interleukin 1 β (IL-1 β) and interleukin 6 (IL-6) gene single nucleotide polymorphisms and lung infection after radiotherapy for esophageal cancer, and to explore their physiological and pathological regulatory effects. **Methods** 115 patients with esophageal cancer treated in hospital between January 2019 and July 2022 were selected as the research subjects. According to whether lung infection occurred after radiotherapy, the patients were divided into lung infection group ($n=28$) and non-infection group ($n=87$). The single nucleotide polymorphisms (SNPs) at -511C/T (rs16944) and -31C/T (rs1143627) loci of IL-1 β gene and at IL-6-572C/G (rs1800796) and IL-6-174G/C (rs1800795) loci of IL-6 gene were detected, and Spearman correlation test was used to analyze the relationship between gene polymorphisms of IL-1 β and IL-6 and lung infection after radiotherapy for esophageal cancer. Multivariate Logistic regression analysis was performed to analyze the related factors of lung infection after radiotherapy for esophageal cancer. **Results** There were no statistically significant differences between the two groups of patients in terms of baseline data such as gender, age, BMI and clinical staging ($P>0.05$), and there were statistical differences in radiotherapy time, tumor length and tumor location ($P<0.05$). The genotype distribution at rs16944 and rs1143627 loci of IL-1 β gene and at rs1800796 and rs1800795 loci of IL-6 gene conformed to the Hardy-Weinberg genetic equilibrium law ($P>0.05$). The differences in the frequencies of CC, CT and TT genotypes and C and T alleles at rs16944 locus of IL-1 β gene were not statistically significant between lung infection group and non-infection group ($P>0.05$), and the differences in frequencies of CC, CT and TT genotypes and C and T alleles at rs1143627 locus were statistically significant ($P<0.05$). There were statistical differences in the CC, CG and GG genotypes frequencies and C and G alleles frequencies at rs1800796 locus of IL-6 gene ($P<0.05$), and there were no statistical differences in frequencies of CC, CG and GG genotypes and frequencies of C and G alleles at rs1800795 locus ($P>0.05$). Spear-

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20190488)

通信作者: 杨 静, E-mail: yangjing1989mmy@163.com

引用本文: 杨静, 陈璐, 刘燕子, 等. 白介素1 β 及白介素6基因单核苷酸多态性与食管癌放疗后肺部感染的关联[J]. 西南医科大学学报. 2024, 47(3): 236-240, 250. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.03.011.

man correlation test analysis showed that gene polymorphisms at rs1143627 (C/T) locus of IL-1 β and rs1800796 (C/T) locus of IL-6 were significantly correlated with lung infection after radiotherapy for esophageal cancer ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that radiotherapy time, tumor length, tumor location and single nucleotide polymorphisms at rs1143627 locus of IL-1 β and rs1800796 locus of IL-6 were the multi-factors affecting lung infection in patients with esophageal cancer after radiotherapy ($P < 0.05$). **Conclusion** IL-1 β gene rs1143627 (C/T) locus polymorphism and IL-6 gene rs1800796 (C/G) locus polymorphism were related to lung infection after radiotherapy for esophageal cancer, of which T allele at rs1143627 locus and G allele at rs1800796 locus might be the susceptible genes.

【Key words】 Interleukin 1 β ; Interleukin 6; Gene polymorphisms; Esophageal cancer; Radiotherapy; Lung infection

食管癌高发于40岁以上人群,手术是临床主要的治疗方法,然而因为早期症状不明显,多数患者确诊时往往已是中晚期,错过手术的最佳时期,需配合放化疗方案进行综合治疗^[1-2]。临床研究发现,部分患者放疗后出现肺部感染症状,这与治疗过程中侵入性医疗操作、放化疗导致的免疫损伤、癌细胞增殖转移、医疗场所消毒灭菌存在缺陷等诸多因素相关^[3-4]。既往对放疗后感染及预后研究多集中于流行病学调查及危险因素分析,较少涉及基因层面。随着临床研究的不断深入,部分研究发现临床获得性肺部感染及疾病进程可在一定程度上受到基因调控影响^[5]。白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)是主要的前炎症细胞因子,由单核巨噬细胞分泌,参与机体免疫应答、炎症急性期蛋白合成等多种生理过程,在多种机体炎症状态下表达上调^[6]。研究发现,IL-1 β 基因多态性与机体感染和疾病发展有关^[7]。白细胞介素6(interleukin 6, IL-6)是常见的细胞炎性因子,参与感染所致的炎症反应^[8]。多项研究表明,IL-6基因的-572C/G、-174G/C等位点多态性可调控IL-6表达浓度^[9-10],故而推测这些位点与感染、炎症的发生相关。本研究拟通过分析IL-1 β 、IL-6基因多态性与食管癌放疗后肺部感染的关系,以探究其生理病理调控机制与作用。

1 对象与方法

1.1 对象

选取我院2019年1月至2022年7月收治的115例食管癌患者为研究对象。诊断标准:食管癌诊断标准参照《食管癌诊疗规范(2018年版)》^[11];肺部感染诊断标准参照《医院获得性肺炎诊断和治疗指南(草案)》^[12],即:①痰多、咳嗽、呼吸快、咳浓痰等呼吸道感染症状;②体温升高,听诊可闻肺部啰音;③X线检查肺部出现感染灶;④白细胞水平升高,痰样培养为阳性。纳入标准:①符合上述诊断标准,经CT、MRI病理学检查确诊;②放疗2周以上者;③年龄40~65岁;④符合《赫尔辛基宣言》。排除标准:①合并其他肿瘤患者;②合并肺功能异常、呼吸道疾病患者;③伴有严重肝、肾、心脑血管等器质性病变者;④免疫及凝血功能异常者。本研究经医院学术委员会审核批准(批号:K2023-049-01),研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 数据收集 收集患者性别、年龄、吸烟史、饮酒史、合并症、病灶部位、肿瘤大小等基线资料,采用多次调查的方法统计数据,保证资料可信。其中,吸烟以每天吸烟支数 > 10支、饮酒以每天饮酒量 > 40 g为标准。

1.2.2 基因组DNA提取 于清晨抽取患者空腹静脉血5 mL,加入乙二胺四乙酸(ethylene diaminetetrae thylene acid, EDTA)混合抗凝,采用DNA抽提试剂盒提取全血DNA,取部分样品进行琼脂糖凝胶电泳测定DNA浓度,其余样品保存于-80℃待用。

1.2.3 基因多态性检测 引物由Primer3软件设计。IL-1 β 、IL-6基因多态性位点选择:优先选择3'非翻译、5'URT及外显子区域的位点。根据以往文献报道^[13-15],最终选择IL-1 β 基因2个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)位点(rs16944、rs1143627)和IL-6基因的2个SNPs位点(rs1800796、rs1800795)。所有引物由上海生工生物工程技术有限公司提供,序列如下:rs16944位点上游引物:5'-TGGCATTGATCTGTTCATC-3',下游引物:5'-GTTTAGGAATCTTCCCAC TT-3';rs1143627位点上游引物:5'-ACGTTGGATGTCTCAGCCTCCTACTTCTGC-3';下游引物:5'-ACGTTGGA TGCTCAGCCTCCTACTTCTGC-3';rs1800796位点上游引物:5'-GGAGACGCCTTGAAGTAACTGC-3',下游引物:5'-GAGTTTCCTCTGACTCCATCGCAG-3';rs1800795位点上游引物:5'-TGACTTCAGCTTTACTCTTTGT-3',下游引物:5'-CTGATTGGAAACCTTATTAAG-3'。PCR反应体系:DNA模板0.1 μ g, TaqDNA聚合酶0.3 μ L, dNTPs(10 mmol/L)0.5 μ L,上下游引物各0.5 μ L, 10 \times 缓冲液2.5 μ L,加ddH₂O至25 μ L。反应条件:预变性(95℃)5 min,变性(95℃)30 s,退火(62℃)30 s,延伸(72℃)1 min,共循环35次,最后延伸(72℃)7 min。取5 μ L扩增产物进行琼脂糖凝胶电泳。将PCR扩增产物经柱纯化后取1 μ g用Mbil I内切酶消化(37℃,4 h),并将纯化的DNA片段进行测序,最后进行基因分型。

1.3 统计学分析

采用SPSS 22.0统计学软件处理数据,计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示,组间对比采用独立 t 检验;计数数据以百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,IL-1 β 、IL-6基因多态性与食管癌放疗后肺部感染的关系分析采用

Spearman 相关检验分析,影响食管癌放疗后肺部感染的相关因素采用多因素 Logistic 回归分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 肺部感染组和非感染组基线资料比较

115 例患者中男 63 例,女 52 例,年龄 44 ~ 74 岁,平均(59.27 ± 7.43)岁,其中 28 例放疗后并发肺部感染为感染组,87 例未发生肺部感染为非感染组。两组患者性别、年龄、BMI、临床分期等基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);放疗时间、肿瘤长度、肿瘤位置比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 肺部感染组和非感染组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between lung infection group and non-infection group

一般资料	感染组 (n = 28)	非感染组 (n = 87)	χ^2/t	P
性别(男/女)				
男	16(57.14)	47(54.02)	0.083	0.773
女	12(42.86)	40(45.98)		
年龄(岁)	60.53 ± 6.61	58.87 ± 7.86	1.008	0.316
BMI(kg/m ²)	23.27 ± 2.61	23.58 ± 3.41	0.441	0.660
吸烟史[n(%)]	15(53.57)	33(37.93)	2.131	0.144
饮酒史[n(%)]	10(35.71)	22(25.29)	1.147	0.284
放疗时间(月)	1.63 ± 0.48	1.31 ± 0.44	3.274	0.001
临床 T 分期[n(%)]				
T1-T2	7(25.00)	10(11.49)	3.067	0.080
T3-T4	21(75.00)	77(88.51)		
肿瘤长度[n(%)]				
< 5 cm	6(21.43)	26(29.89)	8.687	0.013
5 ~ 7 cm	7(25.00)	40(45.98)		
≥ 7 cm	15(53.57)	21(24.14)		
肿瘤位置[n(%)]				
胸上段	5(17.86)	25(28.74)	9.994	0.007
胸中断	18(64.29)	27(31.03)		
食管颈段	5(17.86)	35(40.23)		

2.2 IL-1 β 、IL-6 基因型的 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检验

IL-1 β 基因的 rs16944、rs1143627 位点,IL-6 基因的 rs1800796、rs1800795 位点的基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律($P > 0.05$),具有群体代表性,见表 2。

2.3 两组患者 IL-1 β 、IL-6 基因型频率比较

两组患者 IL-1 β 基因 rs16944 位点 CC、CT、TT 基因

型频率差异无统计学意义($P > 0.05$),rs1143627 位点 CC、CT、TT 基因型频率差异有统计学意义($P < 0.05$);IL-6 基因 rs1800796 位点 CC、CG、GG 基因型频率差异有统计学意义($P < 0.05$),rs1800795 位点 CC、CG、GG 基因型频率差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 2 IL-1 β 、IL-6 基因型的 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检验[n(%)]
Table 2 Hardy-Weinberg genetic equilibrium test of IL-1 β and IL-6 genotypes [n (%)]

SNPs 位点	基因型	n	χ^2	P
rs16944(IL-1 β)	CC	31(26.96)	2.478	0.290
	CT	49(42.61)		
	TT	35(30.43)		
rs1143627(IL-1 β)	CC	38(33.04)	0.810	0.667
	CT	52(45.22)		
	TT	25(21.74)		
rs1800796(IL-6)	CC	44(38.26)	2.140	0.343
	CG	48(41.74)		
	GG	23(20.00)		
rs1800795(IL-6)	CC	30(26.09)	0.010	0.995
	CG	58(50.43)		
	GG	27(23.48)		

表 3 肺部感染组和非感染组 IL-1 β 、IL-6 基因频率比较[n(%)]
Table 3 Comparison of genotypes frequencies of IL-1 β and IL-6 between lung infection group and non-infection group [n (%)]

SNPs 位点	基因型	感染组 (n = 28)	非感染组 (n = 87)	χ^2	P
rs16944(IL-1 β)	CC	7(25.00)	24(27.59)	2.083	0.353
	CT	15(53.57)	34(39.08)		
	TT	6(21.43)	29(33.33)		
rs1143627(IL-1 β)	CC	4(14.29)	34(39.08)	9.195	0.010
	CT	13(46.43)	39(44.83)		
	TT	11(39.29)	14(16.09)		
rs1800796(IL-6)	CC	4(14.29)	40(45.98)	10.735	0.005
	CG	14(50.00)	34(39.08)		
	GG	10(35.71)	13(14.94)		
rs1800795(IL-6)	CC	6(21.43)	24(27.59)	1.609	0.447
	CG	13(46.43)	45(51.72)		
	GG	9(32.14)	18(20.69)		

2.4 两组患者 IL-1 β 、IL-6 等位基因频率比较

两组患者 IL-1 β 基因 rs16944 位点 C、T 等位基因频率差异无统计学意义($P > 0.05$),rs1143627 位点 C、T 等位基因频率差异有统计学意义($P < 0.05$);IL-6 基因 rs1800796 位点 C、G 等位基因频率差异有统计学意义($P < 0.05$),rs1800795 位点 C、G 等位基因频率差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

表4 肺部感染组和非感染组患者IL-1 β 、IL-6等位基因频率比较
[n(%)]

Table 4 Comparison of alleles frequencies of IL-1 β and IL-6 between lung infection group and non-infection group [n(%)]

SNPs位点	等位基因	肺部感染组 (n = 28)	非感染组 (n = 87)	χ^2	P
rs16944(IL-1 β)	C	29(51.79)	82(47.12)	0.368	0.544
	T	27(48.21)	92(52.87)		
rs1143627(IL-1 β)	C	21(37.50)	107(61.49)	9.883	0.002
	T	35(62.50)	67(38.51)		
rs1800796(IL-6)	C	22(39.29)	114(65.52)	12.063	0.001
	G	34(60.71)	60(34.48)		
rs1800795(IL-6)	C	25(44.64)	93(53.45)	1.315	0.252
	G	31(55.36)	81(46.55)		

2.5 IL-1 β 、IL-6基因多态性与食管癌放疗后肺部感染的相关性

Spearman 相关检验分析显示,IL-1 β rs1143627(C/T)位点、IL-6 rs1800796(C/T)位点基因多态性与食管癌放疗后肺部感染具有显著相关性($P > 0.05$),见表5。

表5 IL-1 β 、IL-6基因多态性与食管癌放疗后肺部感染的相关性
Table 5 Analysis of correlation between IL-1 β and IL-6 gene polymorphisms and lung infection after radiotherapy for esophageal cancer

指标	IL-1 β		IL-6	
	rs16944(C/T)	rs1143627(C/T)	rs1800796(C/T)	rs1800795(C/T)
r	0.263	0.552	0.585	0.236
P	0.171	< 0.001	< 0.001	0.173

2.6 影响食管癌患者放疗后肺部感染的多因素 Logistic 回归分析

多因素 Logistic 回归分析显示,放疗时间、肿瘤长度、肿瘤位置、IL-1 β rs1143627位点、IL-6 rs1800796位点单核苷酸多态性是影响食管癌患者放疗后肺部感染的多因素($P < 0.05$),见表6。

表6 影响食管癌患者放疗后肺部感染的多因素 Logistic 回归分析
Table 6 Multivariate Logistic regression analysis of lung infection in patients with esophageal cancer after radiotherapy

变量	β	S.E	Wald χ^2	OR	P	95%CI
放疗时间	1.106	0.324	11.653	3.022	0.001	1.602 ~ 5.703
肿瘤长度	0.725	0.286	6.293	2.065	0.012	1.172 ~ 3.638
肿瘤位置	0.762	0.293	6.764	2.143	0.009	1.206 ~ 3.805
rs1143627 (IL-1 β)	0.768	0.301	6.510	2.155	0.011	1.195 ~ 3.888
rs1800796 (IL-6)	0.813	0.296	7.544	2.255	0.006	1.262 ~ 4.028

注:自变量赋值,放疗时间,肿瘤长度,连续变量;肿瘤位置,1=胸中段,0=胸上段和食管颈段;rs1143627(IL-1 β),1 = TT,0 = CC+TC;rs1800796(IL-6),1 = GG,0 = CC+CC。

3 讨论

食管癌患者并发肺部感染与放疗后身体损伤、机体免疫力下降等因素有关。放疗后身体损伤,大量炎症因子释放,加之机体内源性抗炎反应代偿不足,易加

重器官感染风险^[16]。临床研究表明,放疗时间、病灶大小、是否转移、基础性疾病等均可在一定程度上影响肺部感染。然而新的临床研究发现,即使是相同条件的患者,放疗后并发肺部感染的易感性、严重程度均有所不同,这种差异可通过遗传学分析加以印证^[17]。

肺部感染与机体炎症密切相关。研究发现,多种炎症因子参与机体炎症及疾病发生发展的生理调控^[18]。IL-1 β 属于白介素家族成员,是前炎症反应的中心介质,可调控多种炎症机制反应^[19]。研究表明,IL-1 β 的表达具有遗传倾向性,在不同地域、种族之间分布频率有所不同^[20]。陆兴热^[21]等研究发现,IL-1 β 可通过调控幽门螺杆菌的感染风险影响胃癌发生,其中C/T、T/T基因型发生幽门螺杆菌感染的风险均显著高于C/C型。本研究选取IL-1 β 基因rs16944、rs1143627两个位点探究其基因多样性对食管癌患者放疗后并发肺部感染的影响。结果表明,rs16944位点基因型和等位基因分布比例在肺部感染组和非感染组均无明显差异,提示该基因位点与肺部感染无显著相关性,与上述胃癌易感性研究有所不同。rs1143627位点是IL-1 β 基因研究较多的多态性位点,可影响相关基因的转录和急性蛋白的表达^[22]。申成凯^[23]等人研究发现,rs1143627位点T等位基因增加骨性关节炎发生概率。赵晓芬等^[24]研究表明,IL-1 β 基因rs1143627位点多态性与新生儿感染性败血症易感性相关。本研究结果表明,两组rs1143627位点T等位基因分布比例分别为62.50%、38.51%,感染组显著高于对照组;Spearman相关检验分析显示,IL-1 β rs1143627(C/T)位点基因多态性与食管癌放疗后肺部感染呈显著相关,提示该位点CT、TT基因型可能与放疗后肺部感染发生机制相关,其中C→T可能增加肺部感染风险,与上述研究结果相似。

免疫失衡是获得性肺炎发生的重要因素。IL-6是急性期炎症因子,与肺部炎症发生机制密切相关。机体免疫水平较低状态下,细菌经呼吸道进入肺部,在细菌体及其分泌物的刺激下,肺黏膜细胞分泌大量TNF- α 、IL-1 β 、IL-6,而TNF- α 、IL-1 β 又在特定炎症机制下刺激相关细胞分泌IL-6,致使局部及全身IL-6水平增加^[25]。近年的研究报道发现,IL-6基因的多态性与COPD肺动脉高压、冠心病、小儿炎症反应综合征等多种疾病发生相关^[26-27]。IL-6基因位于3号染色体上,其5'端启动子区域174位点存在C/G多态性,5'端572位点存在C/G多态性。研究发现^[28],-174C/G、-572C/G位点的多态性与呼吸道病毒感染及脓毒症密切相关,其中-572C/G位点多态性可影响IL-6的转录和表达,对疾病发展、预后造成不同程度的影响。江毅卿等^[29]发现,-572C/G位点的CG、GG基因型是脑梗死患者继发肺部感染的易感基因型,其中G等位基因增加可加重患者肺部感染风险。于欣等^[30]研究表明,-174C/G、-

572C/G位点多态性与高血压患者并发炎症性肾损害相关。以上研究表明,IL-6基因参与多种疾病的发生发展,其多态性可影响机体炎症的易感性。本研究根据以往研究报道,选取IL-6基因的-174C/G、-572C/G位点,探究其对食管癌患者放疗后肺部感染的关系。结果表明,与非感染组相比,肺部感染组-572C/G位点CG/GG基因型频率均显著升高,两组G等位基因频率分别60.71%、34.48%,差异有统计学意义;Spearman相关检验分析显示,IL-6 rs1800796(C/T)位点基因多态性与食管癌放疗后肺部感染具有显著相关性,且rs1143627位点T等位基因频率升高,rs1800796位点G等位基因频率升高均可能加大肺部感染风险,提示CG/GG基因型为放疗后肺部感染的易感基因型,其中C→G可增加肺部感染风险,与上述研究结果有所不同,分析其原因为:①疾病类型差异。本研究中肺部感染为食管癌放疗后继发疾病,与呼吸道病毒感染、全身性脓毒症感染机制不同;②样本量差异。本研究纳入样本量为84例,其中继发肺部感染患者为20例,样本量有限,后续研究可进一步扩大样本量进行验证。多因素Logistic回归分析显示,放疗时间、肿瘤长度、肿瘤位置、IL-1 β rs1143627位点、IL-6 rs1800796位点单核苷酸多态性均是影响食管癌患者放疗后肺部感染的危险因素,与上述分析相呼应,提示临床上应重视预防放疗周期长的大肿瘤患者的呼吸道感染,同时结合肿瘤特征、放疗周期和IL-1 β 、IL-6的基因表达预测患者放疗后感染的发生。本研究的意义在于初步阐明了IL-1 β 、IL-6基因对食管癌患者放疗后继发肺部感染的病理机制,临床上可对食管癌患者进行早期IL-1 β 、IL-6基因多态性检测,以发现易感人群,并尽早采取干预措施降低肺部感染发生率。本研究不足之处在于研究例数较少,且未探究IL-1 β 、IL-6基因多态性与感染时间、感染程度的关系,以待后续研究完善。

4 结论

IL-1 β 基因rs1143627(C/T)位点多态性及IL-6基因rs1800796(C/G)位点多态性与食管癌放疗后肺部感染有关,其中rs1143627位点T等位基因、rs1800796位点G等位基因可能是易感基因。

5 参考文献

- 徐涛,戴天阳,何开明,等.食管癌血浆miR-92a的表达及临床诊疗意义[J].西南医科大学学报,2020,43(2):130-134.
- TIFTIKCI N T K A, ÇIÇEK B. Barrett esophagus frequency and predictors of dysplasia or cancer in Barrett esophagus[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2022, 26(16): 5884-5889.
- 宋清,孟新,崔丹,等.食管癌患者微创术后合并肺部感染的危险因素Meta分析[J].现代预防医学,2021,48(19):3638-3643.
- MORGAN E, SOERJOMATARAM I, RUMGAY H, et al. The global landscape of esophageal squamous cell carcinoma and esophageal adenocarcinoma incidence and mortality in 2020 and projections to 2040: new estimates from GLOBOCAN 2020 [J]. Gastroenterology, 2022, 163(3): 649-658.
- SANG Y H, GU H Y, CHEN Y B, et al. Long non-coding RNA CASC8 polymorphisms are associated with the risk of esophageal cancer in a Chinese population[J]. Thoracic Cancer, 2020, 11(10): 2852-2857.
- XIONG S Q, HONG Z G, HUANG L S, et al. IL-1 β suppression of VE-cadherin transcription underlies sepsis-induced inflammatory lung injury[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2020, 130(7): 3684-3698.
- CAMPELLO CP, PELLIZZER EP, VASCONCELOS B C DE, et al. Evaluation of IL-6 levels and +3954 polymorphism of IL-1 β in burning mouth syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology, 2020, 49(10): 961-968.
- SUN B, HAN Y, CAI H, et al. Long non-coding RNA SNHG3, induced by IL-6/STAT3 transactivation, promotes stem cell-like properties of gastric cancer cells by regulating the miR-3619-5p/ARL2 axis[J]. Cellular Oncology (Dordrecht), 2021, 44(1): 179-192.
- MAEDA Y, TAKEUCHI H, MATSUDA S, et al. Clinical significance of preoperative serum concentrations of interleukin-6 as a prognostic marker in patients with esophageal cancer[J]. Esophagus, 2020, 17(3): 279-288.
- CHEN B, LI H Z. Association of IL-6 174G/C (rs1800795) and 572C/G (rs1800796) polymorphisms with risk of osteoporosis: a meta-analysis[J]. BMC Musculoskeletal Disord, 2020, 21(1): 330.
- 国家卫生健康委员会.食管癌诊疗规范(2018年版)[J].中华消化病与影像杂志(电子版),2019,9(4):158-192.
- 中华医学会呼吸病学分会.医院获得性肺炎诊断和治疗指南(草案)[J].现代实用医学,2002,14(3):160-161.
- ZHANG W, DENG XW, TANG RJ, et al. Association of the IL-1B rs1143623 polymorphism and cancer risk: a meta-analysis[J]. Genetic Testing and Molecular Biomarkers, 2020, 24(10): 685-688.
- MARTÍNEZ-RAMÍREZ OC, SALAZAR-PIÑA DA, LORENA RGM, et al. Association of NF κ B, TNF α , IL-6, IL-1 β , and LPL polymorphisms with type 2 diabetes mellitus and biochemical parameters in a Mexican population[J]. Biochemical Genetics, 2021, 59(4): 940-965.
- LU S, WANG Y, WANG YJ, et al. The IL-6 rs1800795 and rs1800796 polymorphisms are associated with coronary artery disease risk[J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2020, 24(11): 6191-6207.
- DE VIRGILIO A, COSTANTINO A, FESTA B M, et al. Reply to letter to the editor regarding "oncological outcomes of squamous cell carcinoma of the cervical esophagus treated with definitive (chemo-)radiotherapy: a systematic review and meta-analysis"[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(3): 1369-1371.
- JIA CL, LUAN YJ, LI XB, et al. Effects of periodontitis on post-operative pneumonia in patients with lung and esophageal cancer[J]. Thoracic Cancer, 2021, 12(6): 768-774.
- POWANDA MC, MOYER ED. A brief, highly selective history of acute phase proteins as indicators of infection, inflammation and injury[J]. Inflammopharmacology, 2021, 29(3): 897-901.
- MCGINLEY AM, SUTTON CE, EDWARDS SC, et al. Interleukin-17A serves a priming role in autoimmunity by recruiting IL-1 β -producing myeloid cells that promote pathogenic T cells[J]. Immunity, 2020, 52(2): 342-356.e6.