

# 白细胞介素-1 $\beta$ 基因 (rs16944) 单核苷酸多态性与骨髓增生异常综合征易感性及临床特征的相关性研究

徐娟<sup>a</sup>, 贾海祥<sup>a</sup>, 丁琳琳<sup>a</sup>, 蔡亚云<sup>a</sup>, 陈婷<sup>a</sup>, 姜铭<sup>b</sup>

(如皋市人民医院 a. 血液科; b. 检验科, 江苏如皋 226500)

**摘要:** 目的 探究白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) rs16944 单核苷酸多态性 (SNP) 与骨髓增生异常综合征 (MDS) 易感性及临床特征的相关性。方法 选择2017年9月~2020年1月如皋市人民医院收治的MDS患者 ( $n=162$ ) 为研究对象, 同期体检健康者 ( $n=162$ ) 为正常对照组。采用TaqMan探针法进行基因分型。对比分析IL-1 $\beta$  (rs16944) SNP与MDS易感性及临床特征。随访观察不同基因型MDS患者向急性髓系白血病 (AML) 转化情况, 并采用Kaplan-Meier绘制生存曲线。结果 与正常组比较, MDS组GG基因频率 (43.21% vs 32.10%)、AG基因频率 (37.04% vs 26.54%)、G等位基因频率 (86.42% vs 69.75%) 均显著升高 ( $P<0.05$ )。对于MDS发生风险, G等位基因携带者比未携带者增加34.80% [OR(95%CI): 1.348(1.06~1.72)], 而GG型基因携带者是未携带者的1.75倍。多因素COX回归分析结果显示, IL-1 $\beta$  (rs16944) 基因GG型、染色体核型预后不良、国际预后积分系统 (IPSS) 危险分组中危-II及以上、IPSS-R危险分组高危及以上、中性粒细胞绝对计数 (ANC)  $<1.6 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 (HGB)  $<71.7 g/L$ 、血小板 (PLT)  $<93.0 \times 10^9/L$  均为MDS患者预后不良的危险因素 (HR=1.677~6.194, 均  $P<0.05$ )。Logistic回归分析结果显示, ANC, HGB以及PLT均与IL-1 $\beta$  (rs16944) SNP存在交互作用。MDR法结果显示, 对于MDS发生风险, 具有ANC, HGB以及PLT水平异常和IL-1 $\beta$  (rs16944) 基因多态性交互组合人群是非上述组合人群的2.70倍 [OR(95%CI): 2.70(2.06~3.52)]。MDS患者IL-1 $\beta$  (rs16944) 基因GG型向AML转化概率 (27.50%) 显著高于AG型 (8.93%) 和AA型 (7.69%), 差异有统计学意义 ( $\chi^2=7.140, 4.396, P=0.008, 0.036$ )。IL-1 $\beta$  (rs16944) 基因GG型 (56.25%) 患者总生存 (OS) 率显著低于AG型 (73.21%) 和AA型 (80.77%), 差异有统计学意义 ( $\chi^2=4.028, 5.021, P=0.048, 0.025$ )。结论 MDS患者IL-1 $\beta$  (rs16944) 基因GG型较常见且与MDS易感性以及临床特征密切相关, 可通过IL-1 $\beta$  (rs16944) 基因检测预测个体MDS发生风险以及预后评估。

**关键词:** 白细胞介素-1 $\beta$ ; 白细胞介素-1 $\beta$  基因 (rs16944) 多态性; 骨髓增生异常综合征

**中图分类号:** R551.3; Q786 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2023) 04-051-08

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-7414.2023.04.009

## Study on the Relationship between Single Nucleotide Polymorphism of Interleukin-1 $\beta$ (rs16944) Gene and Susceptibility and Clinical Characteristics of Myelodysplastic Syndromes

XU Juan<sup>a</sup>, BEN Haixiang<sup>a</sup>, DING Linlin<sup>a</sup>, CAI Yayun<sup>a</sup>, CHEN Ting<sup>a</sup>, JIANG Ming<sup>b</sup> (a. Department of Hematology; b. Department of Clinical Laboratory, Rugao People's Hospital, Jiangsu Rugao 226500, China)

**Abstract: Objective** To explore the correlation between interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) (rs16944) single nucleotide polymorphism (SNP) and susceptibility and clinical characteristics of myelodysplastic syndrome (MDS). **Methods** The subjects were MDS patients ( $n=162$ ) admitted to Rugao People's Hospital from September 2017 to January 2020, and the healthy people ( $n=162$ ) in the same period were the normal control group. TaqMan probe was used for genotyping. The susceptibility and clinical characteristics of IL-1 (rs16944) SNP and MDS were compared and analyzed. Followed up and observe the conversion of MDS patients with different genotypes to acute myelogenous leukemia (AML), and used Kaplan-Meier to draw the survival curve. **Results** Compared with the normal group, the frequency of GG gene (43.21% vs 32.10%), AG gene (37.04% vs 26.54%) and G allele (86.42% vs 69.75%) in MDS group were significantly higher ( $P<0.05$ ). For the risk of MDS, the G allele carriers increased by 34.80% [OR(95%CI): 1.348(1.06~1.72)] compared with the non carriers, while the GG genotype carriers were 1.75 times higher than the non carriers. Multivariate COX regression analysis showed that IL-1 $\beta$  (rs16944) gene GG type, poor prognosis of chromosome karyotype, medium risk group of international prognostic scoring system (IPSS)-II and above, high risk group of IPSS-R and above, absolute neutrophil count (ANC)  $<1.6 \times 10^9/L$ , haemoglobin (HGB)  $<71.7 g/L$ , platelet (PLT)  $<93.0 \times 10^9/L$

were all risk factors for poor prognosis of MDS patients ( $HR=1.677\sim 6.194$ , all  $P<0.05$ ). Logistic regression analysis showed that ANC, HGB and PLT all interacted with IL-1  $\beta$  (rs16944) SNP. The results of MDR method showed that for the risk of MDS, the population with abnormal ANC, HGB and PLT levels and IL-1  $\beta$  (rs16944) gene polymorphism were 2.70 times [OR(95%CI): 2.70(2.06~3.52)] as many as those without the above combination. The transformation probability of IL-1  $\beta$  (rs16944) GG genotype to AML (27.50%) was significantly higher than that of AG genotype (8.93%) and AA genotype (7.69%), the differences were statistically significant( $\chi^2=7.140$ , 4.396,  $P=0.008$ , 0.036). The overall survival (OS) rate of patients with IL-1  $\beta$  (rs16944) GG genotype (56.25%) was significantly lower than that of patients with AG genotype (73.21%) and AA genotype (80.77%), the differences were statistically significant( $\chi^2=4.078$ , 5.021,  $P=0.043$ , 0.025). **Conclusion** GG genotype of IL-1  $\beta$  (rs16944) gene was common and closely related to MDS susceptibility and clinical characteristics of MDS patients, and IL-1  $\beta$  (rs16944) gene detection can be used to predict the risk of individual MDS and evaluate the prognosis.

**Keywords:** interleukin-1  $\beta$ ; interleukin-1  $\beta$  gene (rs16944) polymorphism; myelodysplastic syndrome

骨髓增生异常综合征<sup>[1-2]</sup> (myelodysplastic syndromes, MDS) 是一组起源于骨髓造血干细胞系统的恶性血液肿瘤, 特征为髓系细胞分化以及发育异常, 临床表现为无效造血、难治性血细胞减少、造血功能衰竭, 向急性髓系白血病 (acute myelogenous leukemia, AML) 转化风险高。MDS 的发病机制和易感性可能与基因突变、染色体异常等因素相关, 是一种较为复杂的过程<sup>[3]</sup>。基因多态性其形成机制为基因突变, 包括 DNA 位点以及片段长度多态性。在 DNA 位点多态性中, 单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 为其中一种, 是指在某群体或个体基因组内, 单个碱基发生突变, 引起群体-群体间或个体-个体间存在差异<sup>[4]</sup>。不同类型的 SNP 会存在不同的易感性, 致使 MDS 发展以及患者预后有明显的个体性差异, 因此成为 MDS 研究的热点话题。目前, 通过免疫方法对 MDS 患者进行治疗已获得一定的临床疗效<sup>[5]</sup>; IL-1  $\beta$  多态性改变被证实与多种肿瘤有关, 如胃癌、肝癌、肺癌等<sup>[6-7]</sup>。但关于 IL-1  $\beta$  (rs16944) 基因多态性与 MDS 易感性及临床特征的关系尚缺乏相关研究。因此, 本研究拟分析 IL-1  $\beta$  (rs16944) 基因多态性与 MDS 易感性及临床特征的相关性, 现报道如下。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 本研究为回顾性分析, 选择 2017 年 9 月~2020 年 1 月如皋市人民医院收治的 MDS 患者 162 例为研究对象, 其中男性 88 例, 女性 74 例, 年龄 20~85 ( $53.54 \pm 9.01$ ) 岁; 同期于本院体检健康且与患者无血缘关系者 162 例为正常对照组, 其中男性 86 例, 女性 76 例, 年龄 21~87 ( $54.71 \pm 9.53$ ) 岁。两组受试者性别、年龄均无显著差异, 具有可比性。本研究经我院医学伦理委员会审核批准, 患者及家属均签署知情同意书。

诊断分型符合 WHO MDS (2016) 诊断标准<sup>[8]</sup>, 其中难治性细胞减少单系增生异常 (refractory cytopoenia with unilineage dysplasia, RCUD) 者 24 例、

环形铁粒幼细胞性贫血 (Refractory anemia with ringed side, RARS) 者 13 例、难治性血细胞减少多系增生异常 (Refractory cytopoenia with multilineage dysplasia, RCMD) 者 73 例、难治性贫血伴原始细胞增多 1 型 (Refractory anemia with excess blasts-1, RAEB-1) 者 11 例、难治性贫血伴原始细胞增多 2 型 (RAEB-2) 者 29 例、MDS 未确定型 (MDS unclassified, MDS-U) 者 9 例和单纯 5q- 综合征者 3 例。

国际预后积分系统 (International Prognostic Scoring System, IPSS) 危险分组<sup>[9]</sup>: 低危 (0 分)、中危-I (0.5~1 分)、中危-II (1.5~2 分)、高危 ( $\geq 2.5$  分); 修订版 IPSS-R 危险分组<sup>[10]</sup>: 极低危 ( $\leq 1.5$  分)、低危 ( $>1.5\sim 3$  分)、中危 ( $>3\sim 4.5$  分)、高危 ( $>4.5\sim 6$  分)、极高危 ( $>6$  分)。

**1.2 仪器与试剂** 实验主要仪器设备 TaqMan 荧光探针 (美国 Thermo Fisher Scientific 公司), ABI Prism 7500 型荧光定量 PCR 仪 (美国 ABI 公司), BC-5800 全自动血液细胞分析仪 (迈瑞, 深圳)。血液基因组 DNA 提取试剂盒 (美国 Axygen 公司)。

## 1.3 方法

**1.3.1 SNP 基因分型检测:** 取受试者骨髓或外周血液 2 ml 置于 EDTA 抗凝管中, 常规分离单个核细胞, 严格按血液基因组 DNA 提取试剂盒说明书提取基因组 DNA。通过 TaqMan 荧光探针以及荧光定量 PCR 仪, 严格按说明书进行 IL-1  $\beta$  (rs16944) SNP 的测定。IL-1  $\beta$  (rs16944) 基因 PCR 扩增所需引物及探针由 Thermo Fisher 公司提供, 引物序列: 上游 5'-TACCTTGGGTGCTGTTCTCTGCCTC-3', 下游 5'-GGAGCTCTCTGTCAATTGCAGGAGC-3'。PCR 扩增及基因分析步骤: ①制备 PCR 反应液 (其中 2  $\times$  PCR Master Mix: 40  $\times$  探针: 双蒸水为 125:6:69), 震荡混匀; ②将 PCR 板置于冰上, 用微量移液器吸取 PCR 反应液 4  $\mu$ l, 每孔中加入样本 DNA 1  $\mu$ l; ③加样完成后, 贴光学盖膜; ④将 PCR 板置于已降温至 4  $^{\circ}$ C 的离心机上, 2 000 r/min 离心 1 min; ⑤设置反应条件: 预变性 95  $^{\circ}$ C 10

min; 变性 95℃ 30 s, 退火 65℃ 1 min, 延伸 72℃ 10 min, 循环 45 次。

1.3.2 染色体核型分析: 24~48h 培养后, 收集患者骨髓细胞并常规制片, G 或 R 显带, 染色体核型根据《细胞遗传学国际命名体制 (ISCN 2009)》<sup>[11]</sup> 标准确定, 并根据 MDS IPSS 细胞遗传学预后分组标准进行分组<sup>[12]</sup>。

1.3.3 外周血血细胞检测: 取空腹静脉血 3~4 ml 置于 EDTA 抗凝管中, 8h 内完成检测, 通过全自动血液细胞分析仪 (仪器定期校准) 检测中性粒细胞绝对计数 (absolute neutrophil count, ANC)、血红蛋白 (haemoglobin, HGB) 以及血小板 (platelet, PLT), 严格按照标准操作流程, 取三次平均值。

1.3.4 随访: 通过电话或病历查访形式进行随访, 随访时间截止 2022 年 1 月, 总生存期 (overall survival, OS) 被定义为从诊断到死亡或最后一次随访时间。预后不良: 转化为 AML 或死亡。

1.4 统计学分析 应用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计学分析, 正态分布的连续变量用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用两独立样本  $t$  检验; 非正态分布计量资料以中位数 (四分位间距) [ $M (P_{25}, P_{75})$ ] 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验; 计数资料用频数 (%) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用条件 Logistic 回归分析不同基因型与 MDS 易感性的关系, 并以二元 Logistic 回归分析结果进行相乘及多因子降维法 (multiplication and dimensionality reduction, MDR) 的交互作用分析。采用 Kaplan-Meier 绘制生存曲线。  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 IL-1 $\beta$  (rs16944) SNP 分析 见图 1。经 DNA 测序验证, IL-1 $\beta$  (rs16944) 基因一致性为 100%。

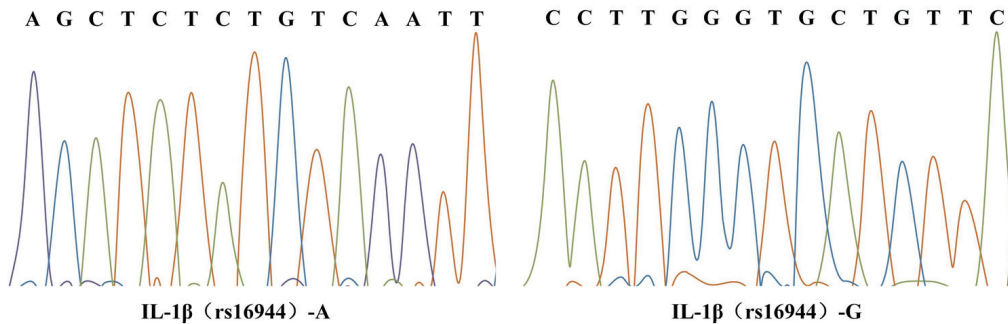


图 1 IL-1 $\beta$  (rs16944) 基因 DNA 测序结果

2.2 两组患者 IL-1 $\beta$  (rs16944) 位点基因型分布情况 见表 1。本研究纳入者的 IL-1 $\beta$  (rs16944) 检出率为 100%。在正常组中, 各基因型的分布符合 Hardy-Weinberg 定律, 且不同年龄段 (21 ~ 40 岁、40 ~ 60 岁、> 60 岁) 的差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 2.434$ ,  $P > 0.05$ )。MDS 组 GG, AG 基因频率以及 G 等位基因频率均显著高于正常组 ( $\chi^2 = 17.848$ , 13.149, 均  $P < 0.05$ ), 提示含等位基因 G 者 MDS 的发生风险较高。

表 1 两组患者 IL-1 $\beta$  (rs16944) 位点基因型分布情况 [n(%)]

IL-1 $\beta$ (rs16944)		MDS 组 (n=162)	正常组 (n=162)	$\chi^2$ 值	P 值
基因型	GG	70 (43.21)	52 (32.10)	17.848	< 0.001
	AA	32 (19.75)	67 (41.36)		
	AG	60 (37.04)	43 (26.54)		
等位基因	A	22 (13.58)	49 (30.25)	13.149	< 0.001
	G	140 (86.42)	113 (69.75)		

2.3 IL-1 $\beta$  (rs16944) SNP 与 MDS 易感性关系 见

表 2。加性模型下, 与 AA 型基因携带者比较, GG, AG 型基因携带者发生 MDS 的风险分别为 1.689(1.08~2.64) 和 1.291(1.00~1.66)。显性模型下, G 等位基因携带者 (GG+AG) 比未携带者 (AA) MDS 的发生风险增加 34.80% [OR(95%CI): 1.348 (1.06~1.72)]。调整性别、年龄、BMI 后, AG 型基因携带者与 MDS 的发生关联性并不显著, 而 GG 型基因携带者 MDS 的发生风险是未携带者的 1.75 倍。

表 2 IL-1 $\beta$  (rs16944) SNP 与 MDS 易感性关系

基因型	粗 OR(95%CI)	P 值	调整 OR(95%CI)	P 值
GG vs AA	1.689(1.08~2.64)	0.023	1.987(1.19~3.31)	0.008
AG vs AA	1.291(1.00~1.66)	0.045	1.293(0.97~1.72)	0.078
(GG+AG) vs AA	1.348(1.06~1.72)	0.016	1.397(1.05~1.82)	0.019
GG vs (AG+AA)	1.486(0.97~2.28)	0.068	1.750(1.08~2.85)	0.024
G vs A	1.183(1.02~1.37)	0.027	1.188(1.02~1.39)	0.032

2.4 不同等位基因型 MDS 患者的临床特征比较 见表 3。GG 型基因患者与 AG 型基因患者的染色体核型、IPSS 危险分组和 IPSS-R 危险分组、ANC, HGB 以及 PLT 水平的差异均具有统计学意义。

义 ( $t/\chi^2=8.867, 11.245, 9.976, 10.489, 2.124, 3.168$ , 差异均无统计学意义 ( $t/\chi^2=0.789, 0.061, 3.751$ , 均  $P<0.05$ )。两组患者年龄、性别、MDS分型的  $P>0.05$ )。

表3 不同等位基因型MDS患者的临床特征比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

项目	GG (n=80)	AG (n=56)	$t/\chi^2$ 值	P 值
年龄 (岁)	53.09 $\pm$ 8.58	54.31 $\pm$ 9.28	0.789	0.431
性别				
男	44 (55.00)	32 (57.14)	0.061	0.804
女	36 (45.00)	24 (42.86)		
MDS 分型				
RCUD	6 (7.50)	5 (8.93)	3.751	0.258
RARS	8 (10.00)	2 (3.57)		
RCMD	32 (40.00)	39 (69.64)		
RAEB-1	5 (6.25)	5 (8.93)		
RAEB-2	23 (28.75)	5 (8.93)		
MDS-U	4 (5.00)	0 (0.00)		
单纯 5q- 综合征	2 (2.50)	0 (0.00)		
染色体核型				
预后良好	44 (55.00)	33 (58.93)	8.867	0.031
预后不良	22 (27.50)	5 (8.93)		
预后中等	8 (10.00)	11 (19.64)		
未获得	6 (7.50)	7 (12.50)		
IPSS 危险分组				
低危	22 (27.50)	28 (50.00)	11.245	0.010
中危-I	12 (15.00)	10 (17.86)		
中危-II	20 (25.00)	6 (10.71)		
高危	20 (25.00)	5 (8.93)		
未获得	6 (7.50)	7 (12.50)	9.976	0.019
IPSS-R 危险分组				
极低危	12 (15.00)	20 (35.71)		
低危	11 (13.75)	8 (14.29)		
中危	30 (37.50)	15 (26.79)		
高危	12 (15.00)	6 (10.71)		
极高危	9 (11.25)	0 (0.00)		
未获得	6 (7.50)	7 (12.50)		
ANC ( $\times 10^9/L$ )	1.25 $\pm$ 0.31	1.97 $\pm$ 0.49	10.489	<0.001
HGB (g/L)	67.81 $\pm$ 20.10	75.62 $\pm$ 22.46	2.124	0.035
PLT ( $\times 10^9/L$ )	86.06 $\pm$ 26.47	100.14 $\pm$ 24.06	3.168	0.002

2.5 MDS 患者预后不良的多因素 COX 回归分析见表 4, 5。以 MDS 患者预后情况为因变量, 将表 3 中两组差异有统计学意义的指标作为自变量, 纳入多因素 COX 回归分析。结果显示, GG 型基因、染色体核型预后不良、IPSS 危险分组中危-II 及以上、IPSS-R 危险分组高危及以上、ANC<1.6  $\times 10^9/L$ , HGB<71.7 g/L, PLT<93.0  $\times 10^9/L$  均为 MDS 患者预后不良的危险因素 (均  $P<0.05$ )。

表4 变量赋值表

类别	赋值
IL-1 $\beta$ (rs16944) 基因型	AA/AG=0; GG=1
染色体核型	预后中等及以下 =0; 预后不良 =1
IPSS 危险分组	中危-I 及以下 =0; 中危-II 及以上 =1
IPSS-R 危险分组	中危及以下 =0; 高危及以上 =1
ANC	$\geq 1.6 \times 10^9/L=0$ ; $<1.6 \times 10^9/L=1$
HGB	$\geq 71.7 \text{ g/L}=0$ ; $<71.7 \text{ g/L}=1$
PLT	$\geq 93.0 \times 10^9/L=0$ ; $<93.0 \times 10^9/L=1$



表5 多因素 COX 回归分析

类别	回归系数	标准误	Wald $\chi^2$	HR(95%CI)	P
IL-1 $\beta$ (rs16944) 基因型	1.824	0.364	10.022	6.194(2.218~10.123)	<0.001
染色体核型	0.639	0.235	5.438	1.894(1.108~3.238)	0.033
IPSS 危险分组	1.037	0.248	8.363	2.820(1.396~5.696)	0.011
IPSS-R 危险分组	0.739	0.214	6.907	2.094(1.150~4.127)	0.025
ANC	0.561	0.278	4.036	1.753(1.014~3.031)	0.042
HGB	0.592	0.269	4.401	1.808(1.043~3.392)	0.037
PLT	0.517	0.263	3.932	1.677(1.005~2.801)	0.049

## 2.6 ANC, HGB 以及 PLT 与 MDS 的关系

2.6.1 二元 Logistic 回归分析: 见表 6。采用 Logistic 回归分析 IL-1 $\beta$  (rs16944) SNP 与 ANC, HGB 以及 PLT 的交互作用对 MDS 易感性的影响。分别以 ANC  $\geq 1.6 \times 10^9/L$  和 AA 基因型组合、

HGB  $\geq 71.7 g/L$  和 AA 基因型组合、PLT  $\geq 93.0 \times 10^9/L$  和 AA 基因型组合为参照, 结果显示, ANC, HGB 以及 PLT 均与 IL-1 $\beta$  (rs16944) SNP 存在交互作用。

表6 交互关系分析

类别	基因型	MDS 组 (n=162)	对照组 (n=162)	OR(95%CI)	P 值
ANC ( $\times 10^9/L$ ) $\geq 1.6$	AA	20	29	1.00(ref.)	—
	AG	24	41	1.30(0.05~1.67)	0.490
	GG	33	32	2.11(0.33~2.78)	0.163
	AA	20	29	1.76(0.19~2.20)	0.345
	AG	55	85	7.43(0.87~10.50)	0.036
	GG	68	37	14.18(4.18~28.08)	0.015
HGB (g/L) $\geq 71.7$	AA	10	13	1.00(ref.)	—
	AG	30	45	1.13(0.60~1.97)	0.516
	GG	38	17	2.25(0.75~2.40)	0.148
	AA	18	27	1.99(0.68~2.22)	0.362
	AG	36	58	6.08(1.25~11.05)	0.048
	GG	43	29	15.00(2.60~27.43)	0.002
PLT ( $\times 10^9/L$ ) $\geq 93$	AA	10	13	1.00(ref.)	—
	AG	28	36	1.09(0.36~3.34)	0.516
	GG	32	15	2.05(0.90~3.79)	0.127
	AA	15	22	1.55(0.88~3.55)	0.256
	AG	43	59	6.74(2.15~12.11)	0.040
	GG	49	28	12.91(2.47~23.35)	0.007

2.6.2 MDR 法: 见表 7, 8 和图 2。校正年龄和性别后, 分析 ANC, HGB 以及 PLT 与 IL-1 $\beta$  (rs16944) 多态性的交互作用。变量赋值情况:  $X_1$ =ANC,  $X_2$ =HGB,  $X_3$ =PLT,  $X_4$ =IL-1 $\beta$  (rs16944)。四因子模型检验样本准确率为 69.19%, 交叉验证一致性为 100%, 模型交互效应显著性检验结果显示差异显著 ( $P<0.05$ )。可见, 具有 ANC, HGB 以及 PLT 水平异常和 IL-1 $\beta$  (rs16944) 基因多态性交互组合人群是非上述组合人群 MDS 发生风险的 2.70

倍, 差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ )。

表7 多因子降维法交互模型

类别	训练样本 准确度	检验样本 准确度	交叉验证 一致性
$X_1$	0.576 8	0.575 8	9/10
$X_1, X_2$	0.589 8	0.555 7	6/10
$X_1, X_2, X_3$	0.729 1	0.565 0	7/10
$X_1, X_2, X_3, X_4$	0.691 9	0.739 6	10/10

表8 模型交互效应

类别	敏感度	特异度	$\chi^2$ 值	P 值	OR(95%CI)
训练样本	0.74	0.74	54.58	<0.001	2.89(2.03~3.95)
检验样本	0.68	0.71	5.84	0.034	2.65(1.31~5.50)
全数据集	0.79	0.68	58.36	<0.001	2.70(2.06~3.52)

2.7 IL-1 $\beta$  (rs16944) 不同基因型 MDS 患者向

AML 转化情况比较 162 例 MDS 患者共有 29 例进展为 AML。IL-1 $\beta$  (rs16944) 基因 GG 型向 AML 转化概率 (22 例, 27.50%, 22/80) 显著高于 AG 型 (5 例, 8.93%, 5/56) 和 AA 型 (2 例, 7.69%, 2/26), 差异有统计学意义 ( $\chi^2=7.140$ , 4.396,  $P=0.008$ , 0.036)。

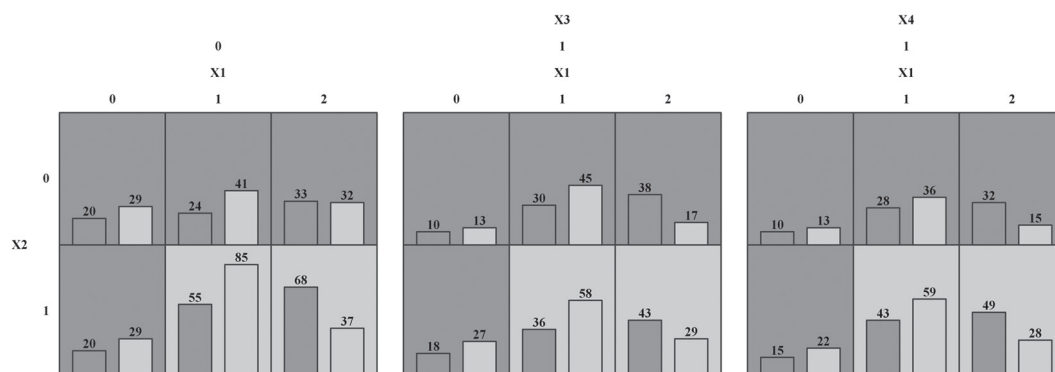
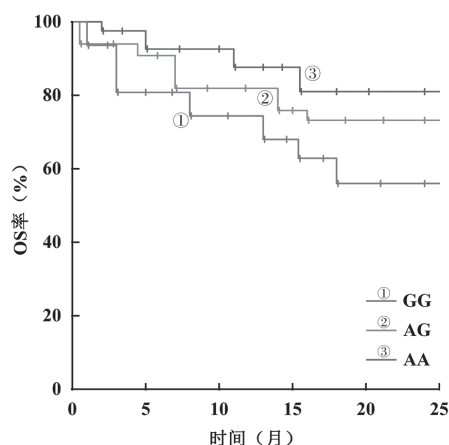


图2 多因子降维交互作用

2.8 生存分析 见图3。采用Kaplan-Meier对IL-1 $\beta$  (rs16944)不同基因型MDS患者的总生存期(overall survival, OS)率进行单因素分析, 结果显示, IL-1 $\beta$  (rs16944) 基因 GG 型 (56.25%, 45/80) 患者 OS 率显著低于 AG 型 (73.21%, 41/56) 和 AA 型 (80.77%, 21/26), 差异有统计学意义 ( $\chi^2=4.078$ , 5.021,  $P=0.043$ , 0.025)。

图3 IL-1 $\beta$  (rs16944) 不同基因型 MDS 患者的生存情况

## 3 讨论

IL-1 主要由巨噬细胞产生, 其和血细胞生长因子同属细胞因子, 两者相互协调、相互作用, 共同完成造血和免疫调节功能<sup>[12-13]</sup>。白细胞介素在传递信息、激活与调节免疫细胞、介导 T, B 细胞活化、增殖与分化以及在炎症反应中均发挥着重要的作用<sup>[14]</sup>。IL-1 $\beta$  是 IL-1 的一种分子形式, 其参与造血系统、神经内分泌系统、炎症反应以及一些抗肿

瘤过程, 若其持续地在局部组织内异常合成, 可导致发热、炎症反应以及病理改变, 为肿瘤细胞提供合适的生长环境, 易造成组织损伤以及肿瘤的发展<sup>[15-16]</sup>。IL-1 $\beta$  基因多态性可导致其表达量甚至功能发生改变, 导致各种疾病的发生。研究表明, IL-1 $\beta$  基因多态性改变与肿瘤相关, 如胃癌、肝癌、肺癌等<sup>[17]</sup>。因此, 对于肿瘤的诊断和临床治疗, IL-1 $\beta$  基因多态性可为其提供新思路。

本研究选择 MDS 患者 ( $n=162$ ) 为研究对象, 与体检健康者进行对比分析, 结果显示, 对于 MDS 诊断和分型, IL-1 $\beta$  (rs16944) 基因多态性可作为一种新指标。其中含等位基因 G 者的 MDS 发生风险较高。G 等位基因携带者 [(GG+AG)/AA] 比未携带者 [GG/(AG+AA)] 的 MDS 发生风险增加 34.80%, 而 GG 型基因携带者的 MDS 发生风险是未携带者的 1.75 倍。提示 GG 型是 MDS 发生的危险因素, IL-1 $\beta$  (rs16944) 基因 GG 型多态性与 MDS 易感性相关。相关研究表明<sup>[18]</sup>, ANC, HGB 以及 PLT 水平异常均与 MDS 密切相关, 造血功能异常是 MDS 诊断的核心部分。临床上, ANC 是用来衡量患者抵抗力及感染风险的重要指标, 此外还可用于辅助诊断血液系统疾病, 其主要功能是负责消灭入侵机体的细菌, 参与机体炎症反应; HGB 是红细胞内运输氧的特殊蛋白质, 是使血液呈红色的蛋白, 由珠蛋白和血红素组成; 血小板是从骨髓成熟的巨核细胞胞浆裂解脱落下来的小块胞质, 具有止血功能。本研究中, GG 型与 AG 型基因患者的染色体核型、IPSS 危险分组、IPSS-R 危险分组、

ANC, HGB 以及 PLT 水平的差异均有统计学意义。多因素 COX 回归分析结果显示, IL-1 $\beta$  (rs16944) 基因 GG 型、染色体核型预后不良、IPSS 危险分组中危 -II 及以上、IPSS-R 危险分组高危及以上、ANC $<1.6 \times 10^9/L$ , HGB $<71.7 g/L$ , PLT $<93.0 \times 10^9/L$  均为 MDS 患者预后不良的危险因素。提示 MDS 患者血细胞明显减少, 存在造血功能障碍。相关研究表明, MDS 患者中 PLT 水平下降者相较水平正常者预后更差<sup>[19]</sup>。陈纬凤等<sup>[20]</sup>人的研究表明, HGB 水平降低代表患者高危骨髓增生异常。YIN 等<sup>[21]</sup>人的研究表明, 在 rs16944 位点的多态性可导致 IL-1 $\beta$  分泌量异常增加, IL-1 $\beta$  (rs16944-G/A) 基因的纯合多态性是判断 MDS 易感性的遗传学标记, 且 IL-1 $\beta$  (rs16944-GG) 多态性于 MDS 后不良类型中较常见, 这与患者的血红蛋白水平相关。本研究中 Logistic 回归分析结果显示, ANC, HGB 以及 PLT 均与 IL-1 $\beta$  (rs16944) SNP 存在交互作用。MDR 法结果显示, 具有 ANC, HGB 以及 PLT 水平异常和 IL-1 $\beta$  (rs16944) 基因多态性交互组合人群是非上述组合人群 MDS 发生风险的 2.70 倍。IL-1 $\beta$  (rs16944) 基因多态性是通过何种机制影响 HGB 水平有待进一步研究。IL-1 $\beta$  (rs16944) 基因 GG 型向 AML 转化概率 (27.50%) 显著高于 AG 型 (8.93%) 和 AA 型 (7.69%); IL-1 $\beta$  (rs16944) 基因 GG 型 (56.25%) 患者 OS 率显著低于 AG 型 (73.21%) 和 AA 型 (80.77%)。A 型等位基因可能参与了延缓 MDS 患者向 AML 转化的过程, 有待进一步研究。

综上所述, 在 MDS 患者中, IL-1 $\beta$  (rs16944) 基因 GG 型较常见且与其易感性以及患者临床特征密切相关。GG 型患者大多染色体核型预后不良、属于 IPSS 高危、ANC, HGB 以及 PLT 水平异常且向 AML 转化概率高、OS 率低。因此, 可通过 IL-1 $\beta$  (rs16944) 基因检测预测个体 MDS 发生风险以及评估预后。

#### 参考文献:

- [1] RASKOVALOVA T, JACOB M C, BULABOIS C E, et al. Flow cytometric analysis of peripheral blood neutrophil myeloperoxidase expression for ruling out myelodysplastic syndromes: a prospective validation study[J]. *Annals of Hematology*, 2021, 100(5): 1149-1158.
- [2] 张冬梅, 万顺伦, 于丽华. 骨髓增生异常综合征患者外周血单个核细胞中 OTC4, Gli1 基因的表达及与预后的 COX 回归分析 [J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(6): 58-64.  
ZHANG Dongmei, WAN Shunlun, YU Lihua. Expression of OTC4 and Gli1 genes in peripheral blood mononuclear cells of patients with myelodysplastic syndrome and their correlation with prognosis by COX regression analysis[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(6): 58-64.
- [3] 汪凯, 周永明, 严静贤. 骨髓增生异常综合征中 NK 细胞相关研究进展 [J]. *现代免疫学*, 2021, 41(5): 418-421, 426.  
WANG Kai, ZHOU Yongming, YAN Jingxian. Research progress of NK cells in myelodysplastic syndrome[J]. *Current Immunology*, 2021, 41(5): 418-421, 426.
- [4] ANAND P P, VARDHANAN S. Deleterious missense single nucleotide polymorphism alters the structural conformation of human anti-apoptotic Bcl-2 protein[J]. *Current Science*, 2021, 120(4):666-675.
- [5] 张若曦, 韩冰. 免疫检查点抑制剂治疗骨髓增生异常综合征的研究进展 [J]. *基础医学与临床*, 2021, 41(8): 1210-1215.  
ZHANG Ruoxi, HAN Bing. Progress of immune checkpoint inhibitors for the treatment of myelodysplastic syndrome[J]. *Basic & Clinical Medicine*, 2021, 41(8): 1210-1215.
- [6] SEYEDHASHEMI E, NIASTI E, FARAHMAND N, et al. The relationship between IL-1 $\beta$ -511 polymorphism and gastric cancer in Ardabil province, Iran[J]. *Journal of Ardabil University of Medical Sciences*, 2020, 19(4): 410-417.
- [7] DING Kaiyue, YI Minhan, LI Linsen, et al. Interleukin polymorphisms and protein levels associated with lung cancer susceptibility and phenotypes[J]. *Expert Review of Clinical Immunology*, 2021, 17(9): 1029-1040.
- [8] 周炯涛, 何广胜. SF3B1 突变型骨髓增生异常综合征亚型发病机制及诊断 [J]. *中国实用内科杂志*, 2021, 41(1): 27-29.  
ZHOU Jiongtao, HE Guangsheng. Pathogenesis and diagnosis of myelodysplastic syndrome subtype of SF3B1 mutation type[J]. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine*, 2021, 41(1): 27-29.
- [9] 郑夏, 徐基昕, 蒋卫芹, 等. 儿童骨髓增生异常综合征临床特点和预后分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2022, 30(1): 195-200.  
ZHENG Xia, XU Jixin, JIANG Weiqin, et al. Clinical characteristics and prognosis of children with myelodysplastic syndrome[J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2022, 30(1): 195-200.
- [10] 陆琴琦, 侯畅, 王鹏, 等. IPSS-R 及 WPSS 移植前评估对异基因造血干细胞移植治疗骨髓增生异常综合征患者预后意义的研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(3): 247-254.  
LU Chenqi, HOU Chang, WANG Peng, et al. The prognostic significance of pretransplantation evaluation of IPSS-R and WPSS in patients with myelodysplastic syndrome undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2022, 43(3): 247-254.
- [11] 王昊.《人类细胞基因组学国际命名体系 (ISCN2020)》更新内容的介绍与解读 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2021, 38(12): 1165-1170.  
WANG Hao. Introduction and interpretation of the updated contents of the *International System for Human Cytogenomic Nomenclature (ISCN 2020)* [J]. *Chinese Journal of Medical Genetics*, 2021, 38(12): 1165-1170.

- [12] 张莹, 张益敏, 张悦晟, 等. 巩固治疗前多参数流式微小残留病检测对初诊预后中等 NPM1-CEBPA-FLT3-ITD- 年轻成人急性髓系白血病患者预后意义 [J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(7): 597-601.  
ZHANG Ying, ZHANG Yimin, ZHANG Yuesheng, et al. Prognostic significance of minimal residual disease before post-remission therapy in younger adult acute myeloid leukemia patients with intermediate risk and negative of FLT3-ITD, NPM1 and biallelic CEBPA mutations[J]. Chinese Journal of Hematology, 2019, 40(7): 597-601.
- [13] FERENTINOS P, MARATOU E, ANTONIOU A, et al. P.0121 Comparing interleukin-1 beta mononuclear lysates and plasma assays in major depression and antidepressant response[J]. European Neuropsychopharmacology, 2021, 53(supplement1): S88-S89.
- [14] ZHANG Lijian, ZHUANG Xiaoqing, KOTITALO P, et al. Intravenous transplantation of olfactory ensheathing cells reduces neuroinflammation after spinal cord injury via interleukin-1 receptor antagonist[J]. Theranostics, 2021, 11(3): 1147-1161.
- [15] 刘文倩, 董成亚, 刘向荣. 白细胞介素 4 诱导蛋白 1(IL4I1) 在免疫调节中的作用研究进展 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2021, 37(1): 79-83.  
LIU Wenqian, DONG Chengya, LIU Xiangrong. The role of IL4I1 in immunoregulation: An update[J]. Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology, 2021, 37(1): 79-83.
- [16] HTWE P, AUNG H, KYWE B, et al. Endotoxin acts synergistically with clostridioides difficile toxin B to increase interleukin 1  $\beta$  production: a potential role for the intestinal biome in modifying the severity of *C. difficile* colitis[J]. Journal of Infectious Diseases, 2021, 224(9): 1556-1565.
- [17] KYRARGYRI V, MADRY C, RIFAT A, et al. P2Y13 receptors regulate microglial morphology, surveillance, and resting levels of interleukin 1  $\beta$  release[J]. Glia, 2020, 68(2): 328-344.
- [18] PACHATHUNDIKANDI S K, BLASER N, BRUNS H, et al. *Helicobacter pylori* avoids the critical activation of NLRP3 inflammasome-mediated production of oncogenic mature IL-1  $\beta$  in human immune cells[J]. Cancers, 2020, 12(4): 803.
- [19] KOEZUKA S, HATA Y, OTSUKA H, et al. Lobectomy for lung cancer in a myelodysplastic syndrome patient with decreasing platelet aggregation: report of a case[J]. Journal of Cardiothoracic Surgery, 2018, 13(1): 89.
- [20] 陈伟凤, 徐昕, 徐茂忠. CAG 化疗联合地西他滨对高危骨髓增生异常综合征患者 HGB,WBC,PLT 水平的影响及安全性分析 [J]. 现代医学与健康研究, 2020, 4(24): 7-9.  
CHEN Weifeng, XU Xin, XU Maozhong. Effect of CAG chemotherapy combined with decitabine on HGB,WBC and PLT levels in high-risk patients with myelodysplastic syndromes and its safety analysis[J]. Modern Medicine and Health Research Electronic Journal, 2020, 4(24): 7-9.
- [21] YIN Congcong, HE Na, LI Peng, et al. Polymorphisms of interleukin-1  $\beta$  rs16944 confer susceptibility to myelodysplastic syndromes[J]. Life Sciences, 2016, 165: 109-112.

收稿日期: 2022-11-03

修回日期: 2023-01-12

## (上接第15页)

- [10] KOO K M, KIM K. Effects of physical activity on the stress and suicidal ideation in Korean adult women with depressive disorder[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2020, 17(10): 3502.
- [11] HE Cancan, GONG Liang, YIN Yingying, et al. Amygdala connectivity mediates the association between anxiety and depression in patients with major depressive disorder[J]. Brain Imaging and Behavior, 2019, 13(4): 1146-1159.
- [12] PÁPAI A, COŞA L E, COZMA M M, et al. The role of coping strategies, depression and anxiety in thyroid disease[J]. Orvosi Hetilap, 2021, 162(7): 262-268.
- [13] ZHAO Xinke, ZHANG Rongcheng, JIANG Hugang, et al. Combined use of low T3 syndrome and NT-proBNP as predictors for death in patients with acute decompensated heart failure[J]. BMC Endocrine Disorders, 2021, 21(1): 140.
- [14] TAROZA S, RASTENYTĖ D, BURKAUSKAS J, et al. Deiodinases, organic anion transporter polypeptide polymorphisms and symptoms of anxiety and depression after ischemic stroke[J]. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2020, 29(9): 105040.
- [15] COSTANTINE M M, SMITH K, THOM E A, et al. Effect of thyroxine therapy on depressive symptoms among women with subclinical hypothyroidism[J]. Obstetrics and Gynecology, 2020, 135(4): 812-820.
- [16] BUNEVICIUS A, LAWS E R, SAUDARGIENE A, et al. Common genetic variations of deiodinase genes and prognosis of brain tumor patients[J]. Endocrine, 2019, 66(3): 563-572.
- [17] LEI Rong, SUN Yan, LIAO Jiawen, et al. Sex hormone levels in females of different ages suffering from depression[J]. BMC Women's Health, 2021, 21(1): 215.
- [18] 周玉侠, 牛婷婷, 吴玉苏, 等. 山东省 18 家新生儿疾病筛查中心实验室 TSH 和 17  $\alpha$ -OHP 项目室内质控数据室间比对分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(2): 140-143, 146.  
ZHOU Yuxia, NIU Tingting, WU Yusu, et al. Inter-laboratory comparison of internal quality control data of neonatal disease screening indicators TSH and 17  $\alpha$ -OHP in 18 newborn screening laboratory in Shandong province[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(2): 140-143, 146.
- [19] VACCARINO V, BADIMON L, BREMNER J D, et al. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation[J]. European Heart Journal, 2020, 41(17): 1687-1696.

收稿日期: 2022-05-23

修回日期: 2022-12-09