

# IL-6 基因多态性与心房颤动相关性的 Meta 分析

陈启松<sup>1</sup>,何海军<sup>1</sup>,谷光敏<sup>1</sup>,贾春宝<sup>1</sup>,孙 艳<sup>1</sup>,潘小玉<sup>2</sup>

(1.安徽省含山县人民医院心血管内科,安徽 含山 238100;

2.济宁医学院临床医学院,山东 济宁 272067)

**摘要:**目的 分析 IL-6 基因多态性与心房颤动发病风险的相关性研究。方法 计算机检索万方、知网、维普、PubMed 等数据库,检索关于 IL-6 基因多态性与心房颤动的病例对照研究,检索时间区间均从建库至 2019 年 12 月。对于纳入的研究,应用 Rev Man5.3 软件进行分析。结果 共纳入 7 项研究,Meta 分析结果显示,IL-6-572C/G、IL-6-634C/G 多态性与心房颤动明显相关 ( $P<0.01$ ),其中 IL-6-572C/G 基因多态性中,携带 GG 基因型的个体患者心房颤动的风险是携带 CC 个体的 3.39 倍[95%CI (2.18, 5.29),  $P<0.00001$ ],携带 GC 基因型的个体患者心房颤动的风险是携带 CC 个体的 1.58 倍 [95%CI (1.30, 1.92),  $P<0.00001$ ];IL-6-634C/G 基因多态性中,携带 GG 基因型的个体患者心房颤动的风险是携带 CC 个体的 5.80 倍 [95%CI (1.15, 29.39),  $P=0.03$ ]。而 IL-6-174G/C、IL-6-597G/A 多态性与心房颤动无关。结论 IL-6-572C/G 基因型 GG、GC 和 IL-6-634C/G 基因型 GG 可能是心房颤动发生的风险基因型。

**关键词:**IL-6;基因多态性;心房颤动

中图分类号:R541.7+5

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2020.23.021

文章编号:1006-1959(2020)23-0073-04

## Meta Analysis of the Correlation Between IL-6 Gene Polymorphism and Atrial Fibrillation

CHEN Qi-song<sup>1</sup>,HE Hai-jun<sup>1</sup>,GU Guang-min<sup>1</sup>,JIA Chun-bao<sup>1</sup>,SUN Yan<sup>1</sup>,PAN Xiao-yu<sup>2</sup>

(1.Department of Cardiology,the People's Hospital of Hanshan County,Hanshan 238100,Anhui,China;

2.Clinical Medical College of Jining Medical University,Jining 272067,Shandong,China)

**Abstract:**Objective To study the correlation between IL-6 gene polymorphism and atrial fibrillation risk.Methods The computer searched Wanfang, HowNet, Weipu, PubMed and other databases to search for case-control studies on IL-6 gene polymorphism and atrial fibrillation. The search time interval was from the establishment of the database to December 2019. For the included studies, Rev Man5.3 software was used for analysis.Results A total of 7 studies were included. The results of Meta analysis showed that IL-6-572C/G and IL-6-634C/G polymorphisms were significantly related to atrial fibrillation ( $P<0.01$ ), among which IL-6-572C/G genes were the morphology, the risk of atrial fibrillation in individuals with GG genotype is 3.39 times that of individuals with CC [95%CI (2.18, 5.29),  $P<0.00001$ ]. The risk of atrial fibrillation in individuals with GC genotype is that of carrying 1.58 times that of individuals with CC [95%CI(1.30, 1.92),  $P<0.00001$ ]; among IL-6-634C/G gene polymorphisms, the risk of atrial fibrillation in individuals with GG genotype is 5.80 compared with individuals with CC Times [95%CI(1.15, 29.39),  $P=0.03$ ]. The IL-6-174G/C and IL-6-597G/A polymorphisms have nothing to do with atrial fibrillation.Conclusion IL-6-572C/G genotype GG, GC and IL-6-634C/G genotype GG may be risk genotypes for atrial fibrillation.

**Key words:**IL-6;Gene polymorphism;Atrial fibrillation

心房颤动(atrial fibrillation, AF)是人群中最常见的持续性心律失常,估计影响到全世界超过 3000 万人,但其发病机制仍不明确,近年来,炎症激活在 AF 发病机制中的关键作用日益被人们所重视<sup>[1]</sup>。白细胞介素-6(IL-6)是一种兼具促炎和抗炎作用的细胞因子。IL-6 是一种多功能细胞因子,参与调节多个急性时相反应、造血、细胞再生和免疫<sup>[2]</sup>。已知 IL-6 水平随年龄增加而增加,而且 IL-6 与心房重构有关<sup>[3]</sup>。目前已有研究表明,IL-6 在心房颤动患者血清中水平上升<sup>[4]</sup>、并可预测射频消融术后房颤复发<sup>[5]</sup>,也有研究表明 IL-6 基因多态性与心房颤动发生风险相关,但尚存在争议。本研究通过对 IL-6 基因多态性与心房颤动相关性 Meta 分析,旨在为临床诊疗提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 检索策略 计算机检索 PubMed、万方、维普、知

作者简介:陈启松(1967.9-),男,安徽马鞍山人,本科,副主任医师,主要从事心血管病研究

通讯作者:潘小玉(1995.11-),男,安徽马鞍山人,硕士研究生,心血管病基础及临床研究

网、中国生物医学文献数据库;中文以“心房颤动”“房颤”“房型心律失常”和“白介素-6”“IL-6”为主题词;英文以“IL-6”“Interleukin-6”and“AF”“atrial fibrillation”“auricular fibrillation”为主题词,并手工检索可能的相关研究。

**1.2 纳入与排除标准** 纳入标准:①病例对照研究;②基于中国人群的心房颤动诊断明确的患者,心房颤动类型不限;③均分析了 IL-6 基因多态性与心房颤动的关系;④有相应等位基因分布的具体数据。排除标准 ①未设立健康对照组;②重复文献、未获得全文、综述、meta 分析;③在对照组各基因型分布符合 Hardy-Weinberg 检验。

**1.3 文献筛选及数据提取** 文献筛选及数据提取由 2 名研究人员共同进行,并交叉核对,最后由第 3 名研究者校对。数据提取主要包括纳入研究作者的姓名及年份、样本量、各基因型的分布频率等。

**1.4 统计学方法** 使用 Review Manager 5.3 软件对提取的数据进行分析。各基因型在病例组及对照组分布频率用 OR 值表示,区间估计均采用 95%CI。研究

间的异质用  $I^2$  值表示,当各研究间异质性较小时 ( $I^2 \leq 50\%$ ) 采用固定效应模型,当各研究间异质性明显时 ( $I^2 > 50\%$ ) 首先分析异质性原因,若无临床异质性采用随机效应模型,并进行敏感性分析。由于纳入研究小于 10 篇所以本研究未进行发表偏倚检测。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 文献检索结果及质量评分** 使用制定的检索策略共检索到文献 1293 篇通过去除重复文献、阅读标题和摘要、通读全文后最终纳入 7 篇文献,见图 1。纳入文献的基线特征见表 1。其中分析 IL-6-174G/C 多态性的有 3 篇;分析 IL-6-572C/G 基因多态性的有 5 篇;分析 IL-6-597G/A、IL-6-634C/G 基因多态性的各 1 篇。两名研究者据 NOS 评分量表对纳入文献进行评分,所有文献评分均在 3~6 分。

## 2.2 Meta 分析结果

**2.2.1 IL-6-174G/C 基因多态性与心房颤动相关性分析** GG 基因型分别与 CC、GC、CC+GC 基因型进行比

较,由于各研究间无明显异质性 ( $I^2=0$ ) 故采用固定效应模型。由于 GG 基因型突变率较低,进行调整后 Meta 分析结果无明显统计学差异 ( $P > 0.05$ ),见表 2。

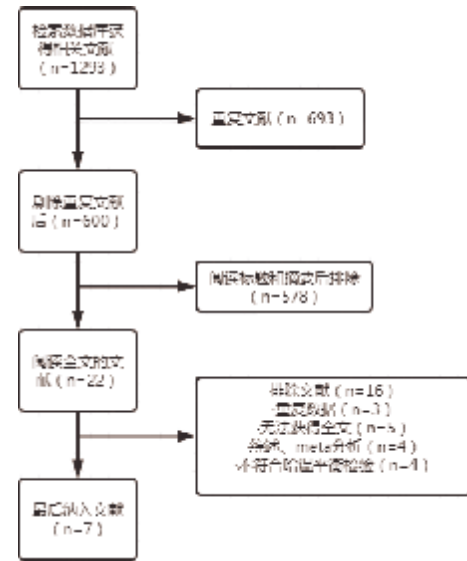


图 1 文献筛选流程

表 1 纳入研究基本特征

作者	年份	国家	样本量	检测方法	哈温平衡	质量评分	房颤组			对照组		
IL-6-174G/C							GG	GC	CC	GG	GC	CC
刘家顺 <sup>[15]</sup>	2009	中国	60/30	PCR	>0.05	5	60	0	0	29	1	0
李娜 <sup>[16]</sup>	2017	中国	157/154	PCR-RFLP	>0.05	6	157	0	0	151	3	0
郑金国 <sup>[17]</sup>	2011	中国	127/109	PCR-RFLP	>0.05	6	125	2	0	106	3	0
IL-6-572C/G							CC	CG	GG	CC	GC	GG
李娜 <sup>[16]</sup>	2017	中国	157/154	PCR-RFLP	>0.05	5	70	53	34	82	54	18
付海霞 <sup>[18]</sup>	2013	中国	291/352	PCR-RFLP	>0.05	4	141	126	24	227	117	8
郑金国 <sup>[17]</sup>	2011	中国	127/109	PCR-RFLP	>0.05	6	65	53	9	73	34	2
孟己琦 <sup>[19]</sup>	2015	中国	205/211	PCR-RFLP	>0.05	5	84	121	0	109	102	0
阿丽米拉·叶尔波拉提 <sup>[20]</sup>	2014	中国	80/60	PCR-RFLP	>0.05	4	24	43	13	43	32	5
IL-6-597G/A							GG	GA	AA	GG	GA	AA
付海霞 <sup>[18]</sup>	2013	中国	291/352	PCR-RFLP	>0.05	3	291	0	0	352	0	0
IL-6-634C/G							CC	CG	GG	CC	GC	GG
Jing Li <sup>[21]</sup>	2012	中国	75/94	PCR-RFLP	>0.05	3	38	30	7	63	29	2

表 2 IL-6 基因多态性与心房颤动关系的 Meta 分析结果

基因型	$I^2$	OR	95%CI	Z	P
174G/C					
CC/GG	0	2.23	0.35~14.25	0.85	0.4
GC/GG	0	0.30	0.08~1.15	1.76	0.08
GC+CC/GG	0	0.30	0.08~1.15	1.76	0.08
572C/G					
GG/CC	0	3.39	2.18~5.29	5.40	<0.00001
GC/CC	0	1.58	1.30~1.92	4.57	<0.00001
GG+GC/CC	0	1.78	1.47~2.75	5.92	<0.00001
634C/G					
GG/CC	/	5.80	1.15~29.39	2.12	0.03
GC/CC	/	1.72	0.90~3.29	1.63	0.10
GG+GC/CC	/	1.98	1.06~3.69	2.14	0.03

2.2.2 IL-6-572C/G 基因多态性与心房颤动相关性分析 CC 基因型分别与 GG、GC、GG+GC 基因型进行比较,由于各研究间无明显异质性( $P=0$ )故采用固定效应模型。Meta 分析结果显示:携带 GG 基因型的个体患心房颤动的风险是携带 CC 个体的 3.39 倍 [95% CI (2.18, 5.29),  $P<0.00001$ ], 携带 GC 基因型的个体患心房颤动的风险是携带 CC 个体的 1.58 倍 [95% CI (1.30, 1.92),  $P<0.00001$ ], 携带 GC+GG 基因型的个体患心房颤动的风险是携带 CC 基因型个体

的 1.78 倍,结果见图 2-图 4。

2.2.3 597G/A、634C/G 基因多态性与心房颤动相关性分析 纳入研究中只有 1 项研究报道了 597G/A 基因多态性,未发现 G→C 等位基因突变,故未行 Meta 分析。有 1 项研究报道 634C/G 基因多态性与心房颤动的关系,结果显示,携带 GG 基因型的个体患者心房颤动的风险是携带 CC 个体的 5.80 倍,而携带 GC 基因型的个体与携带 CC 基因型的个体发生心房颤动的风险性无明显统计学差异( $P=0.10$ )。

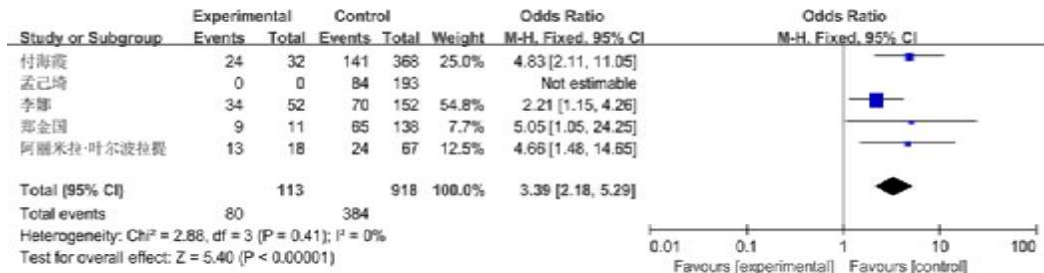


图 2 IL-6-572C/G 多态性(GG/CC)与心房颤动相关性的森林图

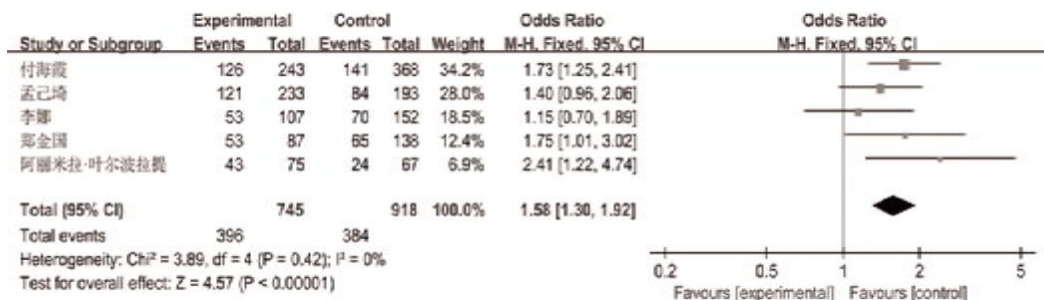


图 3 IL-6-572C/G 多态性(GC/CC)与心房颤动相关性的森林图

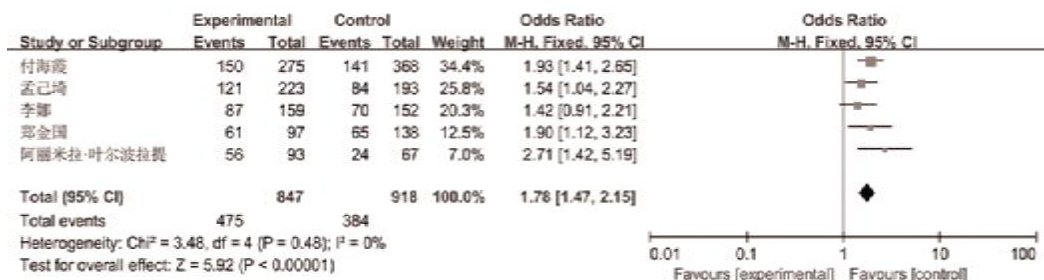


图 4 IL-6-572C/G 多态性(GC+GG/CC)与心房颤动相关性的森林图

### 3 讨论

心房颤动是一种发病率高、死亡率高的持续性心律失常。心房颤动的总发病率可达 5.5%,且随年龄增加,发病率逐渐上升<sup>[6]</sup>。大量研究表明<sup>[7,8,9]</sup>, CRP、IL、TNF 与心房颤动发生时炎症水平相关,其中 IL-6 在心房颤动的发生发展及预后中扮演着重要角色<sup>[10,11]</sup>。人 IL-6 基因定位于第 7p21 染色体上<sup>[12,13]</sup>,由 4 个内含子和 5 个外显子组成,形成一个由 232 个氨基酸组成的前体蛋白。IL-6 是一种多功能性细胞因子,可能是心房颤动炎症反应的关键介质。目前已在 IL-6 启动子区发现 -174 G/C (Rs 1800795) 和 -572C/G (Rs 1800796)、-597G/

A、-634C/G 等多种功能启动子多态性,这几种基因多态性可能与 IL-6 水平的升高有关。导致心房颤动患者炎症因子释放增加的机制尚不清楚。目前只有少量研究表明 IL-6 (-174 G/C 和 -572 C/G、-597G/A、-634C/G) 基因多态性与心房颤动相关,且无统一共识<sup>[14]</sup>。

IL-6-572C/G 基因多态性与心房颤动相关性的研究最多。本研究显示,携带 GG、GC 基因型的个体更易发生心房颤动,这与既往研究结果一致。也有研究分析 IL-6-174 G/C 与心房颤动相关性,但由于在中国人群中位基因突变率较低,尚未发现二者相关性。鉴于本研究纳入的人口均为中国人群,由于

IL-6-174 G/C 突变率较低,本研究通过对纳入研究的数据调整后,也同样发现 IL-6-174 G/C 与心房颤动无明显相关性。此外关于 IL-6-597G/A、-634C/G 由于目前研究较少,本研究各纳入 1 篇文献。Meta 分析结果显示,-597G/A 在中国人群中未发现突变,而-634C/G 基因中携带 GG 基因型的个体患者心房颤动的风险是携带 CC 个体的 5.80 倍,虽然本研究结果表明携带 CC 基因型的个体患房颤的机率较高,但由于纳入研究较少,结论不具有外推性,还需要进一步数据支持。本研究局限性:关于 IL-6 基因多态性与心房颤动相关性的研究仍然较少,而且缺乏大规模临床对照实验,因此纳入研究较少、样本量较少;由于样本量较小一些潜在混杂因素无法得到有效的控制,无法通过亚组分析剔除混杂因素。

综上所述,IL-6-572C/G、-634C/G 基因多态性可能与我国人民心房颤动风险性相关;IL-6-174 G/C、-597G/A 基因由于在中国人群中突变率较低,可能与心房颤动风险性无关。鉴于样本量较小,研究结论需进一步临床实验验证。

#### 参考文献:

- [1]Lazzerini PE,Laghi -Pasini F,Acampa M,et al.Systemic Inflammation Rapidly Induces Reversible Atrial Electrical Remodeling:The Role of Interleukin-6-Mediated Changes in Connexin Expression[J].Journal of the American Heart Association,2019,8(16):e011006.
- [2]Yang X,Yan H,Jiang N,et al.IL-6 Trans-signaling Drives a STAT3-dependent Pathway That Leads to Structural Alterations of Peritoneal Membrane [J].Am J Physiol Renal Physiol, 2019,318(2):F338-F353.
- [3]Markousis -Mavrogenis G,Tromp J,Ouwerkerk W,et al.The clinical significance of interleukin-6 in heart failure:results from the BIOSAT-CHF study[J].European Journal of Heart Failure, 2019,21(8):965-973.
- [4]Rivera -Caravaca JM,Marín F,Vilchez JA,et al.Refining Stroke and Bleeding Prediction in Atrial Fibrillation by Adding Consecutive Biomarkers to Clinical Risk Scores [J].Stroke, 2019,50(6):1372-1379.
- [5]Gaudino M,Andreotti F,Zamparelli R,et al.The -174G/C interleukin-6 polymorphism influences postoperative interleukin-6 levels and postoperative atrial fibrillation is atrial fibrillation an inflammatory complication [J].Circulation,2003,108 (Suppl 1): II 195- II 199.
- [6]Shen XB,Zhang SH,Li HY,et al.Rs12976445 Polymorphism Is Associated with Post-Ablation Recurrence of Atrial Fibrillation by Modulating the Expression of MicroRNA-125a and Interleukin-6R[J].Med Sci Monit,2018(24):6349-6358.
- [7]Carrero JJ,Andersson Franko M,Obergfell A,et al.hsCRP Level and the Risk of Death or Recurrent Cardiovascular Events in Patients With Myocardial Infarction:a Healthcare -Based Study[J].Am Heart Assoc,2019,8(11):e012638.
- [8]Chua W,Purmah Y,Cardoso VR,et al.Data-driven discovery and validation of circulating blood-based biomarkers associated with prevalent atrial fibrillation[J].Eur Heart,2019,40(16):1268-1276.
- [9]Geng HH,Li R,Su YM,et al.A functional single-nucleotide polymorphism in interleukin-6 promoter is associated with wave dispersion in hypertensive subjects with atrial fibrillation[J].Int J Clin Exp Med,2014,7(11):4434-4440.
- [10]Bin Waleed K,Yin X,Yang X,et al.Short and long-term changes in platelet and inflammatory biomarkers after cryoballoon and radiofrequency ablation [J].Int J Cardiol,2019 (285): 128-132.
- [11]Sierra LJ,Brown AG,Barilá GO,et al.Colonization of the cervicovaginal space with Gardnerella vaginalis leads to local inflammation and cervical remodeling in pregnant mice [J].PLoS One,2018,13(1):e0191524.
- [12]Murakami M,Kamimura D,Hirano T.Pleiotropy and Specificity:Insights from the Interleukin 6 Family of Cytokines[J].Immunity,2019,50(4):812-831.
- [13]Bialuk I,Winnicka MM.Facilitatory Effect of IL-6 Deficiency on Long-Term Spatial Memory in Young Adult Mice [J].Behav Genet,2018,48(3):236-246.
- [14]Mao L,Geng GY,Han WJ,et al.Interleukin-6 (IL-6)-174G/C genomic polymorphism contribution to the risk of coronary artery disease in a Chinese population[J].Genet Mol Res,2016,15(2).
- [15]刘佳顺,任澎.IL-6-174G/C 基因多态性与心房颤动的关系[J].西部医学,2009,21(6):901-903.
- [16]李娜,王淑霞,木胡牙提.IL-6-174G/C 及-572C/G 位点基因多态性与新疆 NVAF 人群及民族差异性分析[J].重庆医学,2017,46(7):875-878.
- [17]郑金国,高淑萍,葛利军,等.心房颤动与白介素-6-174G/C、-572C/G、-597G/A 位点基因多态性的关系[J].天津医药, 2011,39(1):4-6.
- [18]付海霞,张嘉莹,赵子牛,等.白细胞介素 6 基因-597G/A 与-572C/G 多态性对心房颤动发病易感性的影响[J].中华心律失常学杂志,2013,17(3):200-204.
- [19]孟已琦.新疆维、汉民族白介素-6-174G/C、-572C/G、-597G/A 位点基因多态性与心房颤动易感性的关系[D].新疆医科大学,2015.
- [20]阿丽米拉·叶尔波拉提,木胡牙提,卢武红,等.炎症因子的基因多态性对房颤患者的影响研究[J].中华医院感染学杂志, 2014,24(6):1311-1313.
- [21]Li J,Song J,Jiang MH,et al.Interleukin-6 promoter polymorphisms and susceptibility to atrial fibrillation in elderly Han Chinese patients with essential hypertension[J].J Interferon Cytokine Res,2012,32(11):542-547.

收稿日期:2020-08-20;修回日期:2020-08-30

编辑/肖婷婷