

·综述·

# 白介素 6 基因多态性与多种疾病的相关性研究

邹光美<sup>1</sup>, 黄朝任<sup>2</sup>

(1. 玉林市第一人民医院检验科, 广西 玉林 537000;

2. 玉林市中医院检验科, 广西 玉林 537000)

**摘要:** 白细胞介素 6(IL-6) 是一种多效细胞因子, 不仅具有免疫学作用, 而且还具有造血、骨骼代谢和组织再生等功能。炎症细胞因子 IL-6 基因多态性可通过影响机体自身和其他细胞因子的转录和表达, 在临床多种疾病中发挥重要的影响作用。因此, IL-6 基因多态性研究成为心脑血管、血栓、肝病、风湿免疫、癌症等多种疾病的研究热点。本文对 IL-6 的基因多态性与多种疾病相关性的研究进展进行综述, 以期临床治疗相关疾病提供理论依据。

**关键词:** 白介素 6; 基因多态性; 心脑血管病; 血栓; 肝病; 风湿免疫病

中图分类号: R364.5

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2022.12.014

文章编号: 1006-1959(2022)12-0061-04

## Correlation Between Interleukin 6 Gene Polymorphism and Various Diseases

ZOU Guang-mei<sup>1</sup>, HUANG Chao-ren<sup>2</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Yulin 537000, Yulin, Guangxi, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Yulin Traditional Chinese Medicine Hospital, Yulin 537000, Guangxi, China)

**Abstract:** Interleukin-6 (IL-6) is a multi-effect cytokine, which not only has immunological function, but also has hematopoietic, bone metabolism and tissue regeneration functions. IL-6 gene polymorphism of inflammatory cytokines can play an important role in clinical diseases by affecting the transcription and expression of the body itself and other cytokines. Therefore, the study of IL-6 gene polymorphism has become a research hotspot in cardiovascular and cerebrovascular diseases, thrombosis, liver diseases, rheumatic immunity, cancer and other diseases. This paper reviews the research progress on the correlation between IL-6 gene polymorphism and various diseases, in order to provide theoretical basis for clinical treatment of related diseases.

**Key words:** Interleukin-6; Gene polymorphism; Cardiovascular and cerebrovascular diseases; Thrombosis; Liver disease; Rheumatic immune disease

白细胞介素 6(IL-6)通过在质膜上的 IL-6 受体介导其作用形成活化的 IL-6 复合物,该复合物发挥其效应激活多种途径,包括 MAP 激酶、JAK/STAT、PI3K/AKT 和 NF- $\kappa$ B 途径,从而导致细胞存活、增殖、分化、代谢、血管生成、炎症、侵袭和转移中关键基因的转录调控<sup>[1]</sup>。IL-6 基因多态性可影响产物的表达,进而影响疾病的发生发展,因此 IL-6 基因多态性与心脑血管、肝病、风湿免疫、癌症等疾病的关系成为研究的热点。IL-6 是一种炎症反应因子,且已有证据表明其部分单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与多种疾病相关,在不同疾病的临床诊疗中发挥着不同的作用,可能与种族、地区不同等因素有重要关联。本文就 IL-6 基因多态性与多种疾病关系的研究现状进行综述。

### 1 IL-6 基因结构特征和生物学意义

IL-6 基因位于 7 号染色体的短臂(7p21)染色体上,由 5 个外显子和 4 个内含子组成<sup>[2]</sup>。许多研究集中在 IL-6 基因的启动子区域,因为在该区域鉴定出许多位点的多态性,IL-6 启动子上有 4 个多态性

位点(-597G/A、-572G/C、-373A/Tn、-174G/C),是自然形成的单倍型<sup>[3]</sup>。IL-6 基因编码一种在炎症和 B 细胞成熟中起作用的细胞因子,IL-6 的转录水平主要受 IL6 基因 5'端区域的调节。近 20 年来,IL-6 的遗传多态性已被广泛研究,且有证据表明其中部分 SNP 与多种疾病相关。IL-6 启动子区域 SNP 可能调控 IL-6 的表达。Fishman 于 1998 年首次报道了 IL-6 启动子区域的 SNP 位于 -174G/C(rs1800795)的该功能性与本构性 IL-6 转录速率有关,后者可以控制 IL-6 的水平<sup>[4]</sup>。

### 2 IL-6 基因多态性与疾病的相关性研究

IL-6 是一种磷酸化的糖蛋白,含有 185 个氨基酸。IL-6 是与炎症相关的且受到最广泛认可的细胞因子之一。该蛋白质参与各种活动,如激活巨噬细胞,在分化过程中刺激 B 和 T 细胞以及胸腺细胞,调节恢复活性以及复制和诱导免疫系统以及心血管和神经系统的活动。它调节几种重要的细胞途径,包括:细胞增殖、分化、免疫反应、侵袭、转移以及癌变等<sup>[5]</sup>。国内外学者发现 IL-6 基因多态性与血浆 IL-6 水平高有关,而血浆 IL-6 水平高可能引起许多疾病如心脑血管、血栓、肝病、风湿免疫、癌症、感染等多种疾病。

**2.1 IL-6 基因多态性与心脑血管疾病** 众所周知,炎症介质尤其是 IL-6 对心血管疾病的发展至关重要。在 IL-6 基因中,尤其是在非编码启动子序列中,发

基金项目: 广西壮族自治区卫生健康委员会科研课题(编号: Z20211083)

作者简介: 邹光美(1985.9-),女,广西玉林人,硕士,副主任技师,主要从事临床血液学检验诊断研究

通讯作者: 黄朝任(1981.2-),男,广西玉林人,本科,副主任技师,主要从事临床检验生化及免疫相关研究

现了相当多的多态性。González-Castro TB 等<sup>[6]</sup>通过对不同国籍和地理位置进行子分析来探索-174G/C(rs1800795)在心血管疾病(CVD)中的相关性,结果表明在我国人群中的研究中,IL-6(rs1800795)多态性与 CVD 密切相关。IL-6 基因多态性(rs1800795)的 C 等位基因与 CVD 风险增加有关;在英国进行的为期 6 年的随访研究表明,IL-6 基因-174G/C 位点与携带 GG 基因型的人相比,具有 G/C 或 CC 基因型的人患冠心病的可能性更高( $OR=1.54$ )。而 Yuepeng J 等<sup>[7]</sup>研究表明,所有白种人中 IL-6-174G/C 基因多态性与冠心病风险之间没有联系。冠状动脉疾病(CAD)是由冠状动脉阻塞引起的。研究认为,白介素 6 基因与动脉粥样硬化、冠状动脉疾病的发生之间存在关联。Zheng GH 等<sup>[8]</sup>研究认为,IL-6-174G/C 多态性与冠心病风险增加之间没有关联。Zhang H 等<sup>[9]</sup>研究发现,GG 基因型发挥了 19%的保护作用,CG 和 CC 基因型也分别使 CAD 的风险增加了 5%和 35%。Salari N 等<sup>[10]</sup>研究表明,IL-6-174G/C 和-572G/C 基因与冠状动脉疾病的发生之间存在关联,证实了 IL-6 基因-174G/C 中 GG 基因型和-572G/C 中 CC 基因型的保护作用;另外该研究发现,IL-6 基因-174G/C 的 CG 和 CC 基因型对冠状动脉疾病的作用风险增加。Lu S 等<sup>[11]</sup>研究表明,IL-6-572G/C(rs1800796)多态性与对 CAD 的敏感性增加有关,并且是 CAD 的危险因素。此外,IL-6-174G/C(rs1800795)基因多态性与亚洲人,特别是中国人群中的 CAD 风险增加有关。Akhter MS 等<sup>[12]</sup>研究表明,在急性缺血性脑卒中的发生过程中,-174G/C、-572G/C 和-597G/A 多态性与 IL-6 水平升高之间没有直接联系。推测 IL-6 水平的变异性是非遗传性影响和缺血性中风后的炎症事件的综合作用,而不是其原因。因此,IL-6 基因在研究与缺血性脑卒中的关联时是一个较差的候选基因,其水平受非遗传因素的影响较大。

**2.2 IL-6 基因多态性与血栓性疾病** 凝血存在于纤维蛋白溶解和抗凝作用力与促凝作用力之间,易导致动脉中的病理性血栓形成和静脉血栓形成。IL-6 能够在体外使单核细胞产生组织因子,并已被证明在动物模型中凝血的激活和潜在的血栓形成疾病中起关键作用<sup>[13]</sup>。IL-6 通过增加组织因子的表达,激活内皮细胞,增加血小板生成并降低止血抑制剂的水平来诱导血栓形成前状态。动脉病变中的炎症细胞因子起多种作用,包括斑块形成和进展以及血管血栓形成。细胞因子产生粘附分子、基质金属蛋白酶和活性氧,并诱导信使细胞因子 IL-6 的表达,从而导致 C 反应蛋白、纤维蛋白原和纤溶酶原激活物抑制剂 1 的释放,这是动脉血栓形成的直接原因。IL-6

基因型与儿童血栓形成显著相关<sup>[14]</sup>,并增加了缺血性中风的风险。但 Kim SK 等<sup>[15]</sup>研究显示,IL-6 rs1800795 与动脉血栓栓塞事件如缺血性中风或心肌梗塞风险无相关性。

**2.3 IL-6 基因多态性与肝脏疾病** 肝脏是人体的关键器官之一,执行许多对人类生命至关重要的关键功能,包括碳水化合物、蛋白质和脂肪代谢,对病原体的免疫反应以及异种生物的解毒作用。常见肝脏疾病,包括病毒性肝炎、酒精性或非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、药物性肝损伤、自身免疫性肝炎、脂肪肝、肝硬化(LC)和肝癌(HCC)在内的肝功能损害的后果可能是严重的,甚至是致命的。IL-6 是一种重要的炎症细胞因子,可能在肝病的发生和发展中发挥重要作用。Wang X 等<sup>[16]</sup>研究结果表明,携带 G(rs1800795)、C(rs1800796)或 G(rs1800797)等位基因或 IL-6 基因型的患者可能更容易患肝病,呈种族依赖性。该研究表明,IL-6 rs1800795 和 rs1800796 多态性可能是肝病发展的潜在遗传因素。rs1800795 的 G 等位基因或 GG、GC 和 GG+GC 基因型的患者在所有种族人群中发展肝病的风险显著增加,尤其是 HBV、HCV、HCC、NASH 和酒精性肝病亚组。相反,rs1800796 的 G 等位基因,GG 或 GC 基因型可能是肝脏疾病尤其是 HBV 和亚洲人群发展的重要保护因素。在 rs1800795 的 HBV、HCV、HCC、NASH 和酒精性肝病人群中也发现了类似的结论。

**2.4 IL-6 基因多态性与牙周炎** 慢性牙周炎(CP)是一种慢性病理性疾病,其特征在于牙龈发炎和牙齿支撑结构的破坏。多因素细菌感染与宿主免疫反应的相互作用促进了 CP 的发展。在 CP 的发展过程中,IL-6 与其受体(IL-6R)结合后可介导多种生物学作用,包括造血、诱导血管生成、免疫细胞活化和破骨细胞分化等。Jalali R 等<sup>[17]</sup>研究支持 IL-6-174 多态性与 CP 易感性相关。在巴西和白种人人群中,IL-6-174 GG 基因型是 CP 的危险因素。Chatzopoulos GS 等<sup>[18]</sup>研究旨在确定 IL-6-572 G/C(rs1800796)和 IL-10 -592 C/A(rs1800872)多态性对白种人人群非手术牙周治疗结果的影响,结果显示 IL-6 -572 G/C 和 IL-10 -592 C/A 多态性及其组合不会影响诊断为高加索病患者非手术性牙周治疗的结果。与健康组相比,发炎的牙周组织中 IL-6 水平升高。IL-6-572 G/C 多态性导致 IL-6 表达增加,这在牙周病易感性中起关键作用<sup>[19]</sup>。另外 Salman BN 等<sup>[20]</sup>研究显示,IL-6-174 和 IL-6-572 基因组区域的 GG 多态性频率分别为 51.2%和 71.3%。IL-6-572-GG 多态性的频率显著高于 IL-6-572-GC 多态性的频率( $P<0.001$ )。但研究结果显示,伊朗人群中 IL-6-174 和 IL-6-572 多态性与不同程度的牙周疾病之间不存在相关性。因此,未

来需要在不同的地理位置和不同种族的人群中进行更大样本量的研究,以评估 IL-6 基因多态性与牙周病的相关性。

**2.5 IL-6 基因多态性与风湿免疫性疾病** 温鹏飞等<sup>[21]</sup>研究选取系统性红斑狼疮(SLE)患者 666 例作为病例组,年龄、性别匹配的 569 例正常人作为对照组,采用 TaqMan 基因分型技术检测 rs1800796 基因型频率,结果尚未发现 IL-6 rs1800796 与 SLE 遗传易感性有关。rs1800796 C 等位基因可能对 SLE 患者并发浆膜炎起保护作用。Ruiz-Padilla AJ 等<sup>[22]</sup>的研究前瞻性观察队列选取 96 例患有中度或重度类风湿关节炎(RA)的患者,评估 IL-6 基因-174G/C 多态性是否与其他结果指标的长期预后相关,如这些患者的影像学结构损害和永久性残疾。IL-6 基因的 rs1800795 SNP 与自身免疫性疾病有关,如 SLE、系统性硬化症和自身免疫性甲状腺疾病等有一定相关性。

**2.6 IL-6 基因多态性与癌症** 癌症的预后主要受癌症类型、组织学特征、肿瘤分期和治疗方法的影响。癌症患者的早期诊断和准确的预后预测非常必要。炎症与癌症的发展密切相关,因为在微环境中,炎症细胞会促进恶性细胞的增殖。研究表明<sup>[23]</sup>,IL-6 与许多类型的肿瘤如乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌、卵巢癌、胃癌和淋巴瘤等预后有关。尽管已经评估了 IL-6-174G/C 多态性与几种类型癌症的存活率,但结果仍然不一致。-174G>C 是 IL-6 启动子区域中最著名的 SNP 与癌症有关。前列腺癌是癌症相关死亡的常见原因,并且是男性中最常被诊断出的恶性肿瘤之一。年龄、家族病史和种族是与前列腺癌相关的最常观察到的危险因素。Wang Y 等<sup>[24]</sup>研究发现,IL6-174G/C 多态性与前列腺癌风险增加,IL-6 -572G/C 多态性的 GG 基因型可能与亚洲人患前列腺癌的风险增加有关。-572G/C 多态性的 GG 和 GC 基因型与 CC 基因型相比具有更高的 IL-6 血清水平,而血清 IL-6 水平升高与前列腺癌的风险相关。此外,在亚洲人和高加索人的基因多态性不一致是很常见的,部分原因是种族差异在遗传背景和他们所居住的环境中可能发挥作用。Zhao Q 等<sup>[25]</sup>研究表明,我国儿童中 rs1800795 基因多态性与血清 IL-6 水平和儿童神经母细胞瘤(NB)风险水平相关,GG 基因型可能表明该肿瘤是高度恶性的并且预后不良。Duan HX 等<sup>[26]</sup>研究结果表明,IL-6-174G/C(rs1800795)的 C 基因型与较高的宫颈癌风险相关。这种现象可能是由于 IL-6 基因启动子的 rs1800795 影响糖皮质激素受体的结合,从而抑制了转录激活而导致宫颈癌的发展。按种族进行的亚组分析表明,C 基因型在亚洲人中显著增加了患宫颈癌的风险,但在白种人

中却没有。Aleagha OE 等<sup>[27]</sup>研究报告了白介素 6 多态性(rs1800796、rs1800795、rs2069837、rs17147230 和 rs1800797)与肝细胞癌(HCC)敏感性之间的关系。多项研究已报道 IL-6 多态性与 HCC 风险的潜在关联。然而,其结果仍存在争议,该研究表明,在肝癌中,rs1800797 多态性的 AA 和 GA 基因型和 rs2069837 的 GG 基因型以及 rs17147230 的 T 等位基因和 TT 基因型的风险较高。

**2.7 IL-6 基因多态性与其他疾病** 反复自然流产(RSA)指在怀孕的前 20 周中流产的 2 次或更多次。RSA 是妊娠的常见并发症,占 2%~4%。IL-6 在促进胚胎着床,下调细胞介导的免疫反应以维持妊娠方面具有重要意义。-174G/C 的突变可能影响 IL-6 的转录。然而,其否会影响血清 IL-6 水平和妊娠结局尚无定论。Zhao X 等<sup>[28]</sup>研究证实了-174G/C 基因与 URSA 在所有基因模型下均存在关联。Chen L 等<sup>[29]</sup>发现,在所有研究人群中,IL-6-174G/C(rs1800795)多态性与多囊卵巢综合征(PCOS)风险的关联性降低,表明 IL-6 rs1800795 多态性是 PCOS 易感性的保护因素。Lorente L 等<sup>[30]</sup>研究发现,与 GC 或 GG 基因型患者相比,具有 IL-6 启动子多态性(-174 G/C)基因型 CC 的败血症患者血清 IL-6 水平较低,其 30 d 内死亡的风险更低。但亦有研究发现 IL-6 启动子多态性(-174 G/C)与败血症相关的死亡率之间没有关联。

### 3 总结

IL-6 基因多态性与心脑血管病、血栓、肝脏疾病、牙周炎、风湿免疫病及癌症等多种疾病可能存在相关性,此类疾病均为受遗传和环境因素共同作用。IL-6 基因多态性在疾病的发生发展及临床诊疗中起重要作用,通过分析其遗传易感性可为临床诊疗提供新思路及理论支持。另外,IL-6 基因多态性还与种族、地域和个体差异有关,以及研究样本量、多个基因位点、多种细胞因子基因交互作用等有关。因此,未来需要开展大样本量、多临床特征和多中心的前瞻性研究进一步明确 IL-6 基因多态性的临床应用价值。

### 参考文献:

- [1]Georges JL,Loukaci V,Poirier O,et al.Interleukin -6 gene polymorphisms and susceptibility to myocardial infarction:the ECTIM study. Etude Cas-Témoin de l'Infarctus du Myocarde [J].Journal of Molecular Medicine,2001,79(5-6):300-305.
- [2]Fajar JK,Azharuddin A.The association between interleukin 6 -174 G/C gene polymorphism and the risk of osteoporosis:A meta-analysis [J].Journal of Taibah University Medical Sciences, 2016,12(3):212-220.
- [3]Xu Y,Zhang Y,Ye J.IL -6: A Potential Role in Cardiac Metabolic Homeostasis[J].International Journal of Molecular Sciences,2018,19(9):2474.

- [4]An PP,Feng LN,Zhang XX,et al.Association of interleukin-6 gene polymorphisms with the risk of hepatocellular carcinoma: An up-to-date meta-analysis [J].*Medicine (Baltimore)*,2020,99(50):e23659.
- [5]Duan HX,Chen YY,Shi JZ,et al.Association of IL-6 -174G>C (rs1800795) polymorphism with cervical cancer susceptibility[J].*Bioscience Reports*,2018,38(5):BSR20181071.
- [6]González-Castro TB,Hernández-Díaz Y,Pérez-Hernández N,et al.Interleukin 6 (rs1800795) gene polymorphism is associated with cardiovascular diseases:a meta-analysis of 74 studies with 86,229 subjects[J].*EXCLI Journal*,2019,18:331-355.
- [7]Yuepeng J,Zhao X,Zhao Y,et al.Gene polymorphism associated with TNF- $\alpha$  (G308A) IL-6 (C174G) and susceptibility to coronary atherosclerotic heart disease: A meta-analysis [J].*Medicine (Baltimore)*,2019,98(2):e13813.
- [8]Zheng GH,Chen HY,Xiong SQ.Polymorphisms of -174G>C and -572G>C in the interleukin 6 (IL-6) gene and coronary heart disease risk: a meta-analysis of 27 research studies[J].*PLoS One*,2012,7(4):e34839.
- [9]Zhang H,Liu C,Zhao B,et al.An Evidence-Based Meta-Analysis on the Roles of Functional Interleukin-6 Polymorphisms in Coronary Artery Disease[J].*J Interferon Cytokine Res*,2018,38(9):370-377.
- [10]Salari N,Mansouri K,Hosseini-Far A,et al.The effect of polymorphisms (174G>C and 572C>G) on the Interleukin-6 gene in coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis[J].*Genes Environ*,2021,43(1):1.
- [11]Lu S,Wang Y,Wang Y,et al.The IL-6 rs1800795 and rs1800796 polymorphisms are associated with coronary artery disease risk[J].*J Cell Mol Med*,2020,24(11):6191-6207.
- [12]Akhter MS,Biswas A,Abdullah SM,et al.Influence of Interleukin-6 (IL-6) Promoter Gene Polymorphisms (-174G>C,-572G>C,and-597G>A)on IL-6 Plasma Levels and Their Impact in the Development of Acute Ischemic Stroke in Young Indians [J].*Clin Appl Thromb Hemost*,2019,25:1076029619854136.
- [13]Ren H,Zhang Y,Yao Y,et al.Association between the interleukin-6 genetic polymorphism 174G/C and thrombosis disorder risk:Meta-analysis of 10,549 cases and 19,316 controls [J].*Medicine (Baltimore)*,2016,95(27):e4030.
- [14]Unal S,Gumruk F,Aytac S,et al.Interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) levels and IL-6, TNF-polymorphisms in children with thrombosis [J].*J Pediatr Hematol Oncol*,2008,30(1):26-31.
- [15]Kim SK,Chung JH,Kwon OY.Promoter Polymorphism (? 174, G/C) of Interleukin-6 and Arterial Thromboembolic Events: A Meta-Analysis. *Medical Science Monitor:International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*[J].*Med Sci Monit*,2016,22:4345-4353.
- [16]Wang X,Yan Z,Ye Q.Interleukin-6 gene polymorphisms and susceptibility to liver diseases:A meta-analysis [J].*Medicine (Baltimore)*,2019,98(50):e18408.
- [17]Jalali R,Vaisi-Raygani A,Zhu J.Interleukin-6 -174G/C Polymorphism Contributes to Periodontitis Susceptibility:An Updated Meta-Analysis of 21 Case-Control Studies [J].*Dis Markers*,2016,2016: 9612421.
- [18]Chatzopoulos GS,Doufexi AE,Kouvatsi A.Clinical response to non-surgical periodontal treatment in patients with interleukin-6 and interleukin-10 polymorphisms. *Scientific Reports* [J].*Med Oral Patol Oral Cir Bucal*,2017,22(4):e446-e457.
- [19]刘满想,宋春峰,张宝营,等.IL-6 -174C/G 基因多态性与胃癌易感性的 meta 分析 [J]. *中国普外基础与临床杂志*,2017,24(10):1234-1245.
- [20]Salman BN,Vahabi S,Biglari A,et al.Correlation of interleukin-6-174 GC and interleukin-6-572 GC gene polymorphisms with periodontal disease in an Iranian population [J].*Dental Research Journal*,2016,13(4):354-361.
- [21]温鹏飞,王晓松,张敏,等.IL-6 基因单核苷酸多态性与系统性红斑狼疮的相关性研究 [J].*中华疾病控制杂志*,2014,18(4):277-280.
- [22]Ruiz-Padilla AJ,Gamez-Nava JI,Saldaña-Cruz AM,et al.The -174G/C Interleukin-6 Gene Promoter Polymorphism as a Genetic Marker of Differences in Therapeutic Response to Methotrexate and Leflunomide in Rheumatoid Arthritis [J].*Biomed Res Int*,2016,2016:4193538.
- [23]Zhai K,Yang Y,Gao ZG,et al.Interleukin-6-174G>C gene promoter polymorphism and prognosis in patients with cancer[J].*Oncotarget*,2017,8(27):44490-44497.
- [24]Wang Y,Chen X,Chen Y.Interleukin-6 gene -572G/C polymorphism and prostate cancer risk [J].*African Health Sciences*,2018,18(2):267-272.
- [25]Zhao Q,Jin M,Zhang DW,et al.Serum Interleukin-6 Level and the rs1800795 Polymorphism in its Gene Associated with Neuroblastoma Risk in Chinese Children [J].*J Cell Mol Med*,2018,131(9):1075-1078.
- [26]Rezaei F,Mohammadi H,Heydari M,et al.Association between IL-8 (-251T/A) and IL-6 (-174G/C) Polymorphisms and Oral Cancer Susceptibility: A Systematic Review and Meta-Analysis [J].*Medicina (Kaunas)*,2021,57(5):405.
- [27]Aleagha OE,Oltulu P,Sadeghi M.Association between interleukin 6 polymorphisms (rs1800796,rs1800795,rs2069837,rs17147230,and rs1800797) and hepatocellular carcinoma susceptibility:a meta-analysis[J].*Clinical and Experimental Hepatology*,2020,6(4):359-366.
- [28]Zhao X,Jiang Y,Ping Y,et al.Associations between tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 polymorphisms and unexplained recurrent spontaneous abortion risk: A meta-analysis [J].*Medicine (Baltimore)*,2019,98(46):e17919.
- [29]Chen L,Zhang Z,Huang J,et al.Association between rs1800795 polymorphism in the interleukin-6 gene and the risk of polycystic ovary syndrome:A meta-analysis [J].*Medicine (Baltimore)*,2018,97(29):e11558.
- [30]Lorente L,Martín MM,Pérez-Cejas A,et al.Association between Interleukin-6 Promoter Polymorphism (-174 G/C), Serum Interleukin-6 Levels and Mortality in Severe Septic Patients [J].*International Journal of Molecular Sciences*,2016,17(11):1861.

收稿日期:2021-08-09;修回日期:2021-09-01

编辑/成森