

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.12.028

IL-1 基因多态性与 MS 患者遗传易感性关系的 meta 分析*

张明亮^{1,2}, 刘方洲³, 李伟霞¹, 张 辉¹, 王晓艳¹, 张书琦⁴,
王 炎⁴, 贾文汇⁴, 牛 璐⁴, 唐进法^{1,4△}

(1. 河南中医药大学第一附属医院中药临床评价技术河南省工程实验室, 郑州 450000; 2. 成都中医药大学药学院, 成都 610000; 3. 河南省中医药研究院, 郑州 450000; 4. 河南中医药大学药学院, 郑州 450000)

[摘要] **目的** 探讨白细胞介素 1(IL-1)基因多态性与多发性硬化症(MS)患者遗传易感性的关系。**方法** 通过 Pubmed、Elsevier、Ovid、中国知网(CNKI)和万方数据库,检索有关 IL-1 基因多态性与 MS 病例对照研究文献,并对其结果进行统计分析。**结果** 共纳入 23 篇符合标准的文献。纳入研究的各基因的等位基因与基因型均未见明显发表偏倚。在 LL vs. 22 模型中,IL-1ra(VNTR)基因位点中 LL 为 MS 的保护性基因型($OR=0.819, 95\%CI:0.683\sim0.982, P=0.031$),而 IL-1 β (+3953)、IL-1 α (-889)、IL-1 β (-511)未见有显著关联。亚组分析中,发现 IL-1 α (-889)C 等位基因与 IL-1 β (+3953)C 等位基因分别是亚洲 MS 患者的风险性、保护性因素($OR=1.453, 95\%CI:1.204\sim1.755, P=0.000$; $OR=0.591, 95\%CI:0.459\sim0.762, P=0.000$),而 IL-1 α (-889)C 等位基因则是位于“ $>50^{\circ}N$ ”MS 患者的保护性因素($OR=0.815, 95\%CI:0.695\sim0.957, P=0.012$)。**结论** IL-1 基因多态性与 MS 患者的遗传易感性有相关性,且与种族和地域有一定关系。

[关键词] 多发性硬化症;白细胞介素-1;基因多态性;meta 分析

[中图分类号] R744.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)12-2105-06

Relationship between interleukin-1 gene polymorphisms and genetic susceptibility in patients with multiple sclerosis: a meta analysis*

ZHANG Mingliang^{1,2}, LIU Fangzhou³, LI Weixia¹, ZHANG Hui¹, WANG Xiaoyan¹, ZHANG Shuqi⁴,
WANG Yan⁴, JIA Wenhui⁴, NIU Lu⁴, TANG Jinfa^{1,4△}

(1. Henan Provincial Engineering Laboratory for Clinical Evaluation Technology of Chinese Medicine, First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450000, China; 2. College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 610000, China; 3. Henan Provincial Chinese Medicine Research Institute, Zhengzhou, Henan 450000, China; 4. College of Pharmacy, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between interleukin-1 (IL-1) gene polymorphism and genetic susceptibility in the patients with multiple sclerosis (MS). **Methods** The case-control studies on IL-1 gene polymorphism and MS patients were retrieved through Pubmed, Elsevier, Ovid, CNKI and Wanfang databases, and the results were statistically analyzed. **Results** A total of 23 case-control studies conforming to the standard were included. No significant publication bias was observed in alleles and genotypes of the included genes. In the LL vs. 22 model, LL was found to be the protective genotype of MS in IL-1ra (VNTR) gene loci ($OR=0.819, 95\%CI:0.683\sim0.982, P=0.031$), while no significantly association was not seen in IL-1 β (+3953), IL-1 α (-889) and IL-1 β (-511). In subgroup analysis, it was found that IL-1 α (-889) C allele and IL-1 β (+3953) C allele were the risk or protective factors for the Asian MS patients ($OR=1.453, 95\%CI:1.204\sim1.755, P=0.000$; $OR=0.591, 95\%CI:0.459\sim0.762, P=0.000$) respectively, while IL-1 α (-889) C allele was the protective factor in the patients in “ $>50^{\circ}N$ ” ($OR=0.815, 95\%CI:0.695\sim0.957, P=0.012$). **Conclusion** The IL-1 gene polymorphism is correlated with the genetic susceptibility of MS patients, moreover has a certain relation with race and region.

[Key words] multiple sclerosis; interleukin-1; gene polymorphism; meta analysis

* 基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(82004021);2019 年度河南省中医药科学研究专项项目(2019ZY2144);2020 年度河南省科技攻关课题项目(202102310185)。 作者简介:张明亮(1989—),主管药师,硕士,主要从事中药药理与神经免疫研究。 △ 通信作者, E-mail: a0519@163.com。

多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)是一种病因不明的中枢神经系统(central nervous system, CNS)自身免疫性神经退行性疾病,病理表现为脑与脊髓白质区域炎性脱髓鞘,临床主要表现为视神经炎、球后视神经炎、眼肌麻痹、肢体瘫痪、锥体束征、精神症状及共济失调等症状^[1]。当前普遍认为 MS 与遗传因素、环境因素,如病毒感染、吸烟、地理位置等有一定关系^[2-4]。白细胞介素 1(interleukin-1, IL-1)是一种由白细胞分泌的可诱发机体产生炎症免疫反应的细胞因子,主要包含 IL-1ra、IL-1 α 、IL-1 β ,在许多免疫炎症性疾病中扮演重要角色,如 MS^[5]。国内外对 IL-1ra(VNTR)、IL-1 α (-889)、IL-1 β (-511)与 IL-1 β (+3953)等位点基因多态性与 MS 的遗传易感性进行了大量研究,但多为单中心研究,样本量偏小且存在结果不一致现象。因此,本研究通过对当前国内外有关 MS 与 IL-1 基因多态性的数据进行综合评价,以弥补单个研究的不足,为更好地评价二者的关系提供重要的临床循证依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索

“Interleukin-1”“IL-1”“IL-1ra”“IL-1 α ”“IL-1 β ”“multiple sclerosis”“gene”“polymorphisms”等英文关键词在 Pubmed、Elseiver、Ovid 数据库进行检索,“白介素-1”“多发性硬化”“基因”及“多态性”等中文关键词在中国知网和万方数据库进行检索,截至时间为 2019 年 8 月。同时采用手工检索与文献溯源的方法确保查全,所查文献资料包含期刊、会议论文与硕博论文。通过以上途径收集有关 IL-1 基因多态性与 MS 关系的所有病例对照研究。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)文献类型为有关 MS 与 IL-1 基因多态性的病例对照研究;(2)有提供病例组与对照组中 IL-1 各位点基因型的研究例数。对于多个重复报道的研究,将纳入其中最近发表的或提供大样本量的研究。排除标准:(1)重复研究;(2)对照组不符合 HWE 遗传平衡;(3)数据描述或样本资料描述不清,统计方法不当;(4)对照组缺失;(5)动物实验研究;(6)摘要、综述等。

1.3 文献筛选与资料提取

由两位研究者分别独立按照纳入与排除标准进行文献筛选与资料提取,存在分歧时通过商议解决。独立提取文献资料主要包括:第一作者、发表时间、研究对象国籍、各基因型的位点与例数等。

1.4 统计学处理

采用 STATA12.0 统计软件进行分析。对纳入研究的对照组基因型分布进行 HWE 平衡检验;应用漏斗图分析纳入的文献是否存在明显的发表偏倚;计算各研究的 IL-1 基因的比值比(odds ratio, OR)值及其 95% 置信区间(confidence intervals, CI);以 Q 检验对各研究结果进行异质性检验,若无异质性,则采用固定效应模型进行数据合并,若存在显著异质性,则采用随机效应模型法进行数据合并^[6]。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 文献检索结果

共检出符合标准的文献 23 篇^[7-29],其中英文 21 篇,中文 2 篇。MS 组 3 531 例,对照组 3 850 例,见表 1。

表 1 纳入荟萃分析文献的基本情况

文献	时间	病例组	对照组	国家	纬度	基因位点
[7]	1995	57	65	荷兰	52°N	IL-1ra(VNTR)
[8]	1996	132	95	瑞典	59°N	IL-1ra(VNTR)
[9]	1997	135	168	西班牙	40°N	IL-1ra(VNTR)
[10]	1999	148	98	荷兰	52°N	IL-1ra(VNTR)
[11]	1999	359	358	意大利	45°N	IL-1ra(VNTR)、IL-1 β (+3953)
[12]	2000	399	439	意大利	45°N	IL-1 α (-889)、IL-1 β (-511)
[13]	2000	122	244	美国	43°N	IL-1ra(VNTR)、IL-1 β (+3953)
[14]	2001	93	400	芬兰	61°N	IL-1ra(VNTR)、IL-1 β (+3953)、IL-1 α (-889)、IL-1 β (-511)
[15]	2001	98	104	日本	42°N	IL-1ra(VNTR)、IL-1 β (+3953)
[16]	2002	444	157	英国	53°N	IL-1ra(VNTR)、IL-1 β (+3953)、IL-1 α (-889)、IL-1 β (-511)
[17]	2003	492	228	荷兰	52°N	IL-1ra(VNTR)、IL-1 β (+3953)、IL-1 α (-889)、IL-1 β (-511)
[18]	2003	20	18	荷兰	52°N	IL-1ra(VNTR)
[19]	2006	163	103	塞尔维亚	44°N	IL-1ra(VNTR)、IL-1 β (+3953)

续表 1 纳入荟萃分析文献的基本情况

文献	时间	病例组	对照组	国家	纬度	基因位点
[20]	2006	54	60	中国	46°N	IL-1β(−511)、IL-1ra(VNTR)
[21]	2008	120	263	俄罗斯	54°N	IL-1β(−511)
[22]	2008	100	140	伊朗	35°N	IL-1α(−889)
[23]	2009	54	60	中国	46°N	IL-1ra(VNTR)、IL-1α(−889)
[24]	2010	351	375	希腊	39°N	IL-1ra(VNTR)、IL-1β(+3953)、IL-1β(−511)
[25]	2010	160	250	意大利	44°N	IL-1α(+4845)、IL-1β(−511)、IL-1β(+3953)
[26]	2011	230	195	波兰	52°N	IL-1ra(VNTR)、IL-1α(+4845)、IL-1β(−511)
[27]	2013	409	256	土耳其	41°N	IL-1ra(VNTR)、IL-1β(+3953)、IL-1α(−889)、IL-1β(−511)
[28]	2014	30	30	伊朗	30°N	IL-1β(−511)
[29]	2015	306	312	伊朗	31°N	IL-1ra(VNTR)、IL-1β(+3953)、IL-1α(−889)、IL-1β(−511)

2.2 meta 分析结果

在 LL *vs.* 22 模型中,IL-1ra(VNTR)基因位点 LL 为 MS 的保护型基因($OR = 0.819, 95\%CI: 0.683 \sim 0.982, P = 0.031$),而 IL-1β(+3953)、IL-1α(−889)、IL-1β(−511)未见显著性关联($P > 0.05$),见表 2。

2.3 亚组分析结果

将人群按种族分为“欧洲人”与“亚洲人”,发现在 IL-1ra(VNTR)LL *vs.* 22 模型中携带 LL 基因型是欧洲 MS 患者的保护性基因型($OR = 0.773, 95\%CI: 0.612 \sim 0.977, P = 0.031$);在 IL-1α(−889)C *vs.* T、CC *vs.* TT 模型中携带 C 等位基因或 CC 基因型均是亚洲 MS 患者的风险性因素($OR = 1.453, 95\%CI: 1.204 \sim 1.755, P < 0.001; OR = 1.509, 95\%CI: 1.026 \sim 2.220, P = 0.037$);在 IL-1β(+3953)C *vs.*

T、CC *vs.* CT、CC *vs.* CT+TT 与 CC+TT *vs.* CT 模型中携带 C 等位基因或 CC 基因型均是亚洲 MS 患者的保护性因素($OR = 0.591, 95\%CI: 0.459 \sim 0.762, P < 0.001; OR = 0.435, 95\%CI: 0.283 \sim 0.670, P < 0.001; OR = 0.489, 95\%CI: 0.346 \sim 0.692, P < 0.001; OR = 0.529, 95\%CI: 0.351 \sim 0.797, P = 0.002$)。将人群按所在纬度分为“ $\leq 50^\circ N$ ”与“ $> 50^\circ N$ ”,发现在 IL-1α(−889)C *vs.* T、CC *vs.* TT、CT *vs.* TT 与 CC+CT *vs.* TT 模型中携带 C 等位基因、CC 或 CT 基因型均是位于“ $> 50^\circ N$ ”MS 患者的保护性因素($OR = 0.815, 95\%CI: 0.695 \sim 0.957, P = 0.012; OR = 0.592, 95\%CI: 0.405 \sim 0.866, P = 0.007; OR = 0.682, 95\%CI: 0.470 \sim 0.990, P = 0.044; OR = 0.641, 95\%CI: 0.448 \sim 0.918, P = 0.015$),见表 3。

表 2 基因多态性与 MS 发病的关联性分析

基因	<i>n</i>	遗传模型		OR(95%CI)	<i>P</i>	<i>I</i> ² (%)	Egger's <i>P</i>
IL-1ra(VNTR)	17	隐性	LL <i>vs.</i> 2L+22	0.909(0.760~1.087)	0.296	63.2	0.905
		纯合子	LL+22 <i>vs.</i> 2L	0.934(0.761~1.145)	0.510	69.2	0.460
		显性	LL+2L <i>vs.</i> 22	0.868(0.727~1.037)	0.119	0	0.056
		共显性(OR1)	LL <i>vs.</i> 2L	0.985(0.807~1.203)	0.884	65.1	0.507
		共显性(OR2)	LL <i>vs.</i> 22	0.819(0.683~0.982)	0.031	9.0	0.057
		共显性(OR3)	2L <i>vs.</i> 22	0.927(0.767~1.122)	0.437	0	0.198
		等位基因	L <i>vs.</i> 2	0.933(0.821~1.062)	0.295	53.5	0.964
IL-1α(−889)	8	隐性	CC <i>vs.</i> CT+TT	0.952(0.836~1.084)	0.460	48.8	0.271
		纯合子	CC+TT <i>vs.</i> CT	0.962(0.847~1.094)	0.558	44.0	0.201
		显性	CC+CT <i>vs.</i> TT	0.978(0.803~1.191)	0.827	43.1	0.744
		共显性(OR1)	CC <i>vs.</i> TT	0.922(0.656~1.295)	0.639	53.3	0.989
		共显性(OR2)	CC <i>vs.</i> CT	0.954(0.833~1.094)	0.503	47.2	0.279
		共显性(OR3)	CT <i>vs.</i> TT	0.953(0.773~1.176)	0.654	6.4	0.585
		等位基因	C <i>vs.</i> T	1.020(0.839~1.239)	0.845	73.5	0.762

续表 2 基因多态性与 MS 发病的关联性分析							
基因	<i>n</i>	遗传模型		<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>	<i>I</i> ² (%)	Egger's <i>P</i>
IL-1β(+3953)	11	隐性	CC <i>vs.</i> CT+TT	0.962(0.854~1.084)	0.527	60.5	0.434
		纯合子	CC+TT <i>vs.</i> CT	1.006(0.889~1.139)	0.920	44.2	0.108
		显性	CC+CT <i>vs.</i> TT	0.875(0.699~1.095)	0.242	5.3	0.158
		共显性(OR1)	CC <i>vs.</i> TT	0.795(0.628~1.005)	0.055	26.7	0.063
		共显性(OR2)	CC <i>vs.</i> CT	0.951(0.777~1.165)	0.630	58.1	0.097
		共显性(OR3)	CT <i>vs.</i> TT	0.991(0.770~1.274)	0.941	0	0.984
		等位基因	C <i>vs.</i> T	0.952(0.816~1.109)	0.525	57.9	0.916
IL-1β(-511)	12	隐性	CC <i>vs.</i> TC+TT	1.053(0.862~1.286)	0.611	65.7	0.409
		纯合子	TT+CC <i>vs.</i> TC	0.912(0.818~1.017)	0.096	3.8	0.591
		显性	CC+CT <i>vs.</i> TT	1.264(0.934~1.710)	0.129	71.8	0.655
		共显性(OR1)	CC <i>vs.</i> TT	1.246(0.871~1.784)	0.014	75.8	0.549
		共显性(OR2)	CC <i>vs.</i> CT	0.970(0.861~1.093)	0.620	38.1	0.381
		共显性(OR3)	CT <i>vs.</i> TT	1.242(0.937~1.646)	0.132	63.3	0.788
		等位基因	C <i>vs.</i> T	1.103(0.930~1.308)	0.260	77.3	0.513

表 3 种族与纬度对 MS 发病的影响							
基因模型	研究特征	亚组	<i>n</i>	相关性		异质性	
				<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>	<i>I</i> ² (%)	<i>P</i>
IL-1ra(VNTR) LL <i>vs.</i> 22	种族	欧洲人	13	0.773(0.612~0.977)	0.031	19.3	0.249
		亚洲人	3	0.935(0.624~1.401)	0.746	0	0.966
	纬度	≤50°N	9	0.797(0.633~1.003)	0.053	0	0.875
		>50°N	7	0.772(0.473~1.26)	0.300	56.2	0.044
IL-1α(-889) C <i>vs.</i> T	种族	欧洲人	5	0.917(0.820~1.025)	0.127	30.1	0.221
		亚洲人	3	1.453(1.204~1.755)	<0.001	46.4	0.155
	纬度	≤50°N	5	1.179(0.944~1.473)	0.147	66.3	0.018
		>50°N	3	0.815(0.695~0.957)	0.012	0	0.495
IL-1α(-889) CC <i>vs.</i> TT	种族	欧洲人	5	0.803(0.620~1.039)	0.096	32.8	0.203
		亚洲人	3	1.509(1.026~2.220)	0.037	31.9	0.230
	纬度	≤50°N	5	1.253(0.964~1.629)	0.091	5.7	0.374
		>50°N	3	0.592(0.405~0.866)	0.007	0	0.668
IL-1α(-889) CT <i>vs.</i> TT	种族	欧洲人	5	0.858(0.663~1.111)	0.245	0	0.503
		亚洲人	3	1.176(0.817~1.693)	0.383	29.1	0.244
	纬度	≤50°N	5	1.124(0.869~1.453)	0.374	0	0.564
		>50°N	3	0.682(0.470~0.990)	0.044	0	0.896
IL-1α(-889) CC+CT <i>vs.</i> TT	种族	欧洲人	5	0.832(0.650~1.064)	0.143	12.8	0.332
		亚洲人	3	1.325(0.946~1.856)	0.101	53.0	0.119
	纬度	≤50°N	5	1.193(0.939~1.517)	0.149	13.1	0.331
		>50°N	3	0.641(0.448~0.918)	0.015	0	0.848
IL-1β(+3953) C <i>vs.</i> T	种族	欧洲人	9	1.030(0.929~1.142)	0.578	0	0.433
		亚洲人	2	0.591(0.459~0.762)	<0.001	0	0.905
	纬度	≤50°N	8	0.955(0.855~1.068)	0.419	68.2	0.002
		>50°N	3	0.938(0.778~1.130)	0.500	0	0.432
IL-1β(+3953)	种族	欧洲人	9	1.072(0.939~1.224)	0.304	0	0.466

续表 3 种族与纬度对 MS 发病的影响

基因模型	研究特征	亚组	n	相关性		异质性	
				OR(95%CI)	P	I ² (%)	P
CC vs. CT		亚洲人	2	0.435(0.283~0.670)	<0.001	0	0.326
	纬度	≤50°N	8	0.948(0.723~1.243)	0.699	67.3	0.003
		>50°N	3	0.980(0.748~1.285)	0.886	18.4	0.294
IL-1β(+3953)	种族	欧洲人	9	1.058(0.931~1.202)	0.391	2.6	0.413
CC vs. CT+TT		亚洲人	2	0.489(0.346~0.692)	<0.001	0	0.592
	纬度	≤50°N	8	0.955(0.734~1.242)	0.732	69.8	0.002
		>50°N	3	0.952(0.747~1.214)	0.693	7.8	0.338
IL-1β(+3953)	种族	欧洲人	9	1.077(0.945~1.227)	0.265	0	0.498
CC+TT vs. CT		亚洲人	2	0.529(0.351~0.797)	0.002	0	0.754
	纬度	≤50°N	8	1.001(0.865~1.159)	0.988	54.1	0.033
		>50°N	3	1.020(0.809~1.285)	0.869	25.0	0.264

2.4 发表偏倚评估

IL-1ra(VNTR)、IL-1β(+3953)、IL-1α(−889)、IL-1β(−511)中各等位基因与基因型的 Egger’s 分析显示,漏斗图对称性均较好($P>0.05$),不存在发表偏倚。

3 讨 论

近年来临床流行病学研究表明,MS 的发病率及临床表型在不同种族和地域之间存在明显差异^[30],研究 MS 致病基因多态性在不同人群分布特点对临床治疗前的诊断变得尤为重要。MS 作为一种由 CD4⁺T 淋巴细胞介导的炎性免疫反应性疾病,在发病过程中离不开炎性细胞因子 IL-1 参与的免疫激活作用^[31]。MS 患者体内免疫被激活后,可促进炎性因子的大量释放累积导致炎性反应,最终导致 CNS 髓鞘脱失、神经元变性。因此,影响 IL-1 功能的因素,如基因多态性,可能与 MS 的发病密切相关。

IL-1 基因位于染色体 2q13-14,包括两种激动剂蛋白(IL-1α 和 IL-1β)和一种拮抗蛋白(IL-1ra),本文纳入的是 IL-1α 在 −889(rs1800587)与 +4845(rs17561)两个位点,IL-1β 在-511(rs16944)与+3953(rs1143634)的两个位点,以及 IL-1ra(VNTR)位点。国外关于 IL-1 基因多态性与 MS 关系的研究结果不尽一致,土耳其的一项研究提示 IL-1β(−511)T 等位基因及 TT 基因型是 MS 的风险因素^[27],而伊朗的一项研究提示 IL-1β(−511)基因多态性与 MS 无关。本研究按照 meta 分析的要求^[28],全面检索并收集已发表的 IL-1 基因多态性文献进行整合分析,结果发现在 IL-1ra(VNTR)基因位点中携带 LL 基因型患 MS 的风险更低,IL-1β(+3953)、IL-1α(−889)、IL-1β(−511)未见与 MS 有显著关联。然而,按种族与纬度进行亚组分析后,发现 IL-1α(−889)C 等位基因是亚洲

MS 患者的风险性因素,而 IL-1β(+3953)C 等位基因则是亚洲 MS 患者的保护性因素,且处于“>50°N”的携带 IL-1α(−889)C 等位基因的人群患 MS 概率更低,提示种族与地域分布对 MS 发病有一定影响。

由于本研究为二次研究,存在一定的局限性:(1)纳入的 23 项研究中有研究样本量较小,且按“种族”与“纬度”分组后,纳入分析的关于“亚洲人”的文献只有 2 篇,“>50°N”的报道只有 3 篇,结果存在一定的局限性;(3)由于人们对阳性结果的认可与阴性结果的忽视,有些阴性结果未被报道,致使 IL-1 突变基因型与 MS 遗传易感的风险性被夸大;(4)本研究仅检索了中文与英文数据库,且检索的数据库较少,可能存在语种偏倚与数据库偏倚。

本研究通过 meta 分析,对多个同类研究结果进行合并汇总,增大了样本量,提高了检验效能,使得到的结果更接近真实情况。本研究结果发现在 IL-1ra(VNTR)基因位点中携带 LL 基因型患 MS 的风险更低,是 MS 的保护型基因,具有一定的临床参考价值,临床医生可以依据 IL-1 与 MS 的遗传易感性进行基因检测,为临床确诊 MS 提供一定的参考价值,但仍需更大样本量的研究加以验证。

参考文献

[1] FAISSNER S, PLEMEL J R, GOLD R, et al. Progressive multiple sclerosis:from pathophysiology to therapeutic strategies[J]. Nat Rev Drug Discov,2019,18(12):905-922.

[2] PANTAZOU V, SCHLUEP M, DU PASQUIER R. Environmental factors in multiple sclerosis[J]. Presse Med,2015,44(4 Pt 2):e113-120.

- [3] MARYAM K K, LISA W, CATHERINE M S. Characteristics and correlates of coping with multiple sclerosis: a systematic review[J]. *Disabil Rehabil*, 2019, 41(3): 250-264.
- [4] HEDSTRÖM A K, OLSSON T, ALFREDSSON L. Smoking is a major preventable risk factor for multiple sclerosis[J]. *Mult Scler*, 2016, 22(8): 1021-1026.
- [5] HAHN M, FREY S, HUEBER A J. The novel interleukin-1 cytokine family members in inflammatory diseases[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2017, 29(2): 208-213.
- [6] MELSEN W G, BOOTSMA M J, ROVERS M M, et al. The effects of clinical and statistical heterogeneity on the predictive values of results from meta-analyses[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20(2): 123-129.
- [7] CRUSIUS J A, PEÑA A S, OOSTEN B V, et al. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and multiple sclerosis[J]. *Lancet*, 1995, 346(8980): 979-980.
- [8] HUANG W X, BING H, HILLERT J. An interleukin 1-receptor-antagonist gene polymorphism is not associated with multiple sclerosis[J]. *J Neuroimmunol*, 1996, 67(2): 143-144.
- [9] DE LA CONCHA E G, ARROYO R, CRUSIUS J B, et al. Combined effect of HLA-DRB1 * 1501 and interleukin-1 receptor antagonist gene allele 2 in susceptibility to relapsing/remitting multiple sclerosis[J]. *J Neuroimmunol*, 1997, 80(1/2): 172-178.
- [10] SCHRIJVER H M, CRUSIUS J A, UITDEHAAG B J, et al. Association of interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist genes with disease severity in MS[J]. *Neurology*, 1999, 52(3): 595.
- [11] SCIACCA F L, FERRI C, VANDENBROECK K, et al. Relevance of interleukin 1 receptor antagonist intron 2 polymorphism in Italian MS patients[J]. *Neurology*, 1999, 52(9): 1896.
- [12] FERRI C. Lack of association between IL-1A and IL-1B promoter polymorphisms and multiple sclerosis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000, 69(4): 564-565.
- [13] KANTARCI O H, ELIZABETH J A, HEBRINK D D, et al. Association of two variants in IL-1 β and IL-1 receptor antagonist genes with multiple sclerosis[J]. *J Neuroimmunol*, 2000, 106(1/2): 220-227.
- [14] LUOMALA M, LEHTIMÄKI T, ELOVAA R A I, et al. A study of interleukin-1 cluster genes in susceptibility to and severity of multiple sclerosis[J]. *J Neurol Sci*, 2001, 185(2): 123-127.
- [15] NIINO M. Genetic polymorphisms of IL-1 β and IL-1 receptor antagonist in association with multiple sclerosis in Japanese patients[J]. *J Neuroimmunol*, 2001, 118(2): 295-299.
- [16] MANN C A, DAVIES M B, STEVENSON V L, et al. Interleukin 1 genotypes in multiple sclerosis and relationship to disease severity[J]. *J Neuroimmunol*, 2002, 129(1/2): 197-204.
- [17] VEEN T H, SCHRIJVER H M, ZWIERS A, et al. The interleukin-1 gene family in multiple sclerosis susceptibility and disease course[J]. *Mult Scler*, 2003, 9(6): 535-539.
- [18] SCHRIJVER H M, VAN AS J, CRUSIUS J B, et al. Interleukin (IL)-1 gene polymorphisms: relevance of disease severity associated alleles with IL-1 β and IL-1 α production in multiple sclerosis[J]. *Mediators Inflamm*, 2003, 12(2): 89-94.
- [19] EVICA D, MAJA Ž, ALEKSANDRA S, et al. Association of polymorphisms in CTLA-4, IL-1 α and IL-1 β genes with multiple sclerosis in Serbian population[J]. *J Neuroimmunol*, 2006, 177(1/2): 146-150.
- [20] 韩丽丽, 王雪婷, 王振峰, 等. 多发性硬化与白细胞介素-1 关系初步研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2006, 23(3): 344-346.
- [21] MUSTAFINA O E, BAKHTIAROVA K Z, MIKHAILOVA A M, et al. Analysis of the association of allelic variants of apolipoprotein E and interleukin 1 beta genes with multiple sclerosis in ethnic Tatars[J]. *Genetika*, 2008, 44(3): 407-413.
- [22] SARIAL S, SHOKRGOZAR M A, AMIRZARGAR A, et al. IL-1, IL-1R and TNF α gene polymorphisms in Iranian patients with multiple sclerosis[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2008, 7(1): 37-40.

- 素养监测结果[J]. 中国公共卫生健康教育, 2015,32(23):160-164.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 我国公民健康素养达到 10.25% [EB/OL]. (2016-12-13) [2019-11-04]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/s3582/201612/1c81b23264df4880829263b18a2f0947.shtml>.
 - [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中共中央、国务院印发《“健康中国 2030”规划纲要》[EB/OL]. (2016-10-25) [2019-11-04]. <http://www.nhc.gov.cn/guihuaxxs/s3586s/201610/21d120c917284007ad9c7aa8e9634bb4.shtml>.
 - [4] 胡象岭, 田春风, 孙方尽. 中文版一般自我效能量表的信度和效度检验[J]. 心理学探新, 2014, 34(1):53-56.
 - [5] 蒋小花, 沈卓之, 张楠楠, 等. 问卷的信度和效度分析[J]. 现代预防医学, 2010, 37(3):429-431.
 - [6] 李晓松. 医学统计学[M]. 3 版. 北京: 北京高等教育出版社, 2014.
 - [7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 我国公民健康素养达到 17.06% [EB/OL]. (2020-06-06) [2020-07-05]. <http://www.nhfpc.gov.cn/xcs/s3582/202006/1c81b23264df4880829263b183b18a2f0947.shtml>.
 - [8] 何晓晨, 尤康, 周琦, 等. 2017 年重庆市渝中区 15~69 岁居民健康素养及影响因素分析[J]. 现代医药卫生, 2020, 36(5):676-679.
 - [9] 石建辉, 刘秀荣, 黄丽巧. 北京市 2012 年城乡常住居民健康素养水平分析[J]. 中国公共卫生, 2016, 32(3):394-397.
 - [10] 陈建伟, 罗敏红, 许信红, 等. 2014 年广州市居民健康素养水平及影响因素分析[J]. 预防医学情报杂志, 2016, 32(7):647-652.
 - [11] 张庆华, 黄菲菲, 朱爱群, 等. 国内外慢性病健康素养的研究进展[J]. 中国全科医学, 2014, 17(7):814-817.
 - [12] 胡亚飞, 潘新锋, 陈润洁, 等. 2017 年上海市居民健康素养水平及影响因素分析[J]. 中国健康教育, 2019, 35(2):99-103.
 - [13] KIM Y M, JOO Y B. Arthroscopic treatment of infrapatellar fat pad impingement between the patella and femoral trochlea: comparison of the clinical outcomes of partial and subtotal resection[J]. Knee Surg Relat Res, 2019, 31(1):54-60.
- (收稿日期: 2020-09-29 修回日期: 2021-03-01)
-
- (上接第 2110 页)
- [23] 毕胜, 韩丽丽, 潘尚哈, 等. 白细胞介素-1 α 及 IL-1RA 与多发性硬化关系的研究[J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(21):4030-4032.
 - [24] KONSTANTINOS A, FANI Z, EFTHIMIOS D, et al. Interleukin-1B and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms in Greek multiple sclerosis (MS) patients with bout-onset MS[J]. Neurol Sci, 2010, 31(3):253-257.
 - [25] BORZANI I, TOLA M R, CANIATTI L, et al. The interleukin-1 cluster gene region is associated with multiple sclerosis in an Italian Caucasian population[J]. Eur J Neurol, 2010, 17(7):930-938.
 - [26] MIROWSKA-GUZEL D, GROMADZKA G, MACH A, et al. Association of IL1A, IL1B, ILRN, IL6, IL10 and TNF- α polymorphisms with risk and clinical course of multiple sclerosis in a Polish population[J]. J Neuroimmunol, 2011, 236(1/2):87-92.
 - [27] ISIK N, ARMAN A, CANTURK I A, et al. Multiple sclerosis: association with the interleukin-1 gene family polymorphisms in the Turkish population[J]. Int J Neurosc, 2013, 123(10):711-718.
 - [28] HEIDARY M, RAKHSHI N, KAKHKI M P, et al. The analysis of correlation between IL-1B gene expression and genotyping in multiple sclerosis patients[J]. J Neurol Sci, 2014, 343(1/2):41-45.
 - [29] KHOSRAVI A, JAVAN B, TABATABAIEFAR M A, et al. Association of interleukin-1 gene cluster polymorphisms and haplotypes with multiple sclerosis in an Iranian population[J]. J Neuroimmunol, 2015, 288(2):114-119.
 - [30] MITCHELL T W, CULPEPPER W J, COFFMAN P, et al. The gulf war era multiple sclerosis cohort: age and incidence rates by race, sex and service[J]. Brain, 2012, 135(6):1778-1785.
 - [31] ALEXANDRE P, MAILHOT B, SÉBASTIEN A L, et al. Involvement of the IL-1 system in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis: Breaking the vicious cycle between IL-1 β and GM-CSF[J]. Brain Behav Immun, 2017, 62(1):1-8.
- (收稿日期: 2020-09-18 修回日期: 2021-02-02)