doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.11.014

论著·临床研究

IL-1 β 基因 C+3953T 位点与自发性早产遗传易感性的病例对照研究

杨晓¹ 彭薇¹ 朱丽娜¹ 张小爱² 王艳¹

(1. 中国人民解放军陆军总医院附属八一儿童医院发育生物学实验室, 北京 100700
2. 军事医学科学院微生物和流行病学研究所病原微生物生物安全重点实验室, 北京 100071)

[摘要] **目的** 探讨白细胞介素-1 β (IL-1 β) 基因 C+3953T 位点与自发性早产 (SPTB) 遗传易感性的关联性。**方法** 病例组样本包括 753 例 SPTB 新生儿, 对照组包括 681 例足月新生儿。采用最新的 Sequenom MassARRAY[®] SNP 检测技术对 IL-1 β 基因 C+3953T 位点进行 SNP 分型。**结果** 与携带 IL-1 β 基因 C+3953T 位点的 CC 基因型的个体相比, 携带至少一个 T 等位基因型 (CT+TT 基因型) 的个体发生 SPTB、合并胎膜早破的 SPTB (PPROM) 和轻度早产的风险显著升高。**结论** 在中国人群中, IL-1 β 基因 C+3953T 位点与 SPTB 的患病风险的增加存在显著的遗传学关联。这一 SNP 位点的发现对于预防 SPTB 的发生, 阐明 SPTB 的病因和发病机制具有重要意义。

[中国当代儿科杂志, 2016, 18(11): 1123-1129]

[关键词] 白细胞介素-1 β ; 自发性早产; 胎膜早破; 单核苷酸多态性; 新生儿

Association between interleukin-1 β C+3953T and genetic susceptibility to spontaneous preterm birth: a case-control study

YANG Xiao, PENG Wei, ZHU Li-Na, ZHANG Xiao-Ai, WANG Yan. Developmental Biology Laboratory, Baiyi Children's Hospital Affiliated to Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100700, China (Wang Y, Email: 001wangyan@sina.com)

Abstract: Objective To study the association between interleukin-1 β (IL-1 β) C+3953T and genetic susceptibility to spontaneous preterm birth (SPTB). **Methods** In this case-control study, 753 SPTB neonates were enrolled in the case group and 681 full-term neonates were enrolled in the control group. The latest Sequenom MassARRAY[®] SNP detection technique was used for the typing of single nucleotide polymorphisms (SNP) of IL-1 β C+3953T. **Results** Compared with those carrying CC genotype of IL-1 β C+3953T, the neonates who carried at least one T allele (CT+TT genotype) had significantly increased risks of SPTB, SPTB complicated by premature rupture of membranes, and mild preterm birth. **Conclusions** In the Chinese population, IL-1 β C+3953T has significant genetic association with an increased risk of SPTB. The identification of this SNP helps to prevent SPTB and clarify the causes and pathogenesis of SPTB.

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(11): 1123-1129]

Key words: Interleukin-1 β ; Spontaneous preterm birth; Premature rupture of membranes; Single nucleotide polymorphism; Neonate

早产是一个涉及全球范围的临床医学和公众健康难题, 约有 70% 的早产为自发性早产 (spontaneous preterm birth, SPTB), 而 SPTB 中有 50% 是胎膜早破 (premature rupture of membranes, PROM) 导致的, 又称为早产胎膜早破 (preterm

premature rupture of membranes, PPRM)。SPTB 的病因和发病机制至今仍不明确, 然而, 许多研究都显示, 无论是否有感染发生, SPTB 及 PPRM 都与炎症反应通路上、介导和调节炎症与免疫反应的炎症细胞因子、趋化因子、金属蛋白

[收稿日期] 2016-06-15; [接受日期] 2016-07-28

[基金项目] 国家自然科学基金 (81300527)。

[作者简介] 杨晓, 女, 博士, 主管技师。

[通信作者] 王艳, 女, 副主任技师。

酶等炎症介质的变化密切相关^[1-3]。基因多态性位点,主要形式是单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP),可能引起DNA结构和基因功能的改变,是导致不同个体间生物学性状(如对疾病的易感性、临床转归和对药物治疗的敏感性等)差异的遗传学基础。SNP作为第三代遗传标记具有分布广泛、遗传稳定、易于高通量检测等优点,适合进行多基因复杂性状疾病的遗传易感性的研究^[4]。SPTB作为一种多基因复杂性状疾病,与其发生相关基因的SNP可以影响SPTB的发生风险,研究SPTB的遗传易感性对于揭示其发病机制,进行早期预防和干预具有重要意义。

白细胞介素-1 β (IL-1 β)是具有重要功能的炎症细胞因子,通过刺激其他炎症细胞因子、蛋白和粘附分子的产生,从而诱导炎症性反应的发生。当出现宫内感染时,早产孕妇胎膜、胎盘和子宫基层中IL-1 β 和IL-6的表达水平显著升高^[5]。在体外实验中,将羊膜与TNF- α 和IL-1 β 共同孵育,羊膜的机械强度明显削弱,弹性降低^[6]。Edwards等^[7]发现孕妇宫颈分泌物中IL-1 β 表达量的增加与SPTB的患病风险的升高密切相关。鉴于IL-1 β 在SPTB的发生中发挥重要作用,猜测IL-1 β 基因的C+3953T位点可能与SPTB的遗传易感性相关。

由于基因的SNP存在显著的种族差异性,在不同人群中,IL-1 β 基因SNP与SPTB遗传易感性关联性研究的结果存在不一致,例如,Yilmaz等^[8]发现在欧洲人群中炎症细胞因子IL-1 β 基因的SNP与SPTB的遗传易感性显著相关;而Pereyra等^[9]发现拉丁美洲人群中IL-1 β 基因的SNP与SPTB的患病风险无显著的遗传学关联。因此,国外人群中遗传易感性的研究结果不一定适用于中国人群。本研究首次在中国人群中进行大样本系统的病例-对照研究,探讨IL-1 β C+3953T多态性位点与SPTB患病风险的关联性,获得中国人群特异的有应用价值的易感基因和SNP,为SPTB的早期预防、干预及将来可能的个性化基因治疗提供新的标记。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2009年1月至2011年5月和2014年3~9月期间,从收治于北京军区总医院附属八一儿童医

院早产儿病房的新生儿中收集EDTA抗凝血样本。

(1)研究对象的纳入标准:来自北京及其周边地区在遗传学上无关联的汉族新生儿;排除胎儿畸形、宫内生长受限、胎儿窘迫、先兆子痫、结缔组织病、外伤、出血及任何可能需要进行引产的围产期并发症。其中病例组纳入标准:单胎妊娠;胎龄<37周。病例组按照是否合并PROM,分为有PROM组(PPROM组)和无PROM组;按照SPTB新生儿出生时胎龄的大小,分为3个亚组:超早产组(胎龄 $\leq$ 28周)、极早产组(胎龄 $\leq$ 32周)和轻度早产组(胎龄33~36周);超早产组和极早产组合并组成重度早产组(胎龄 $\leq$ 32周)^[10-11]。对照组纳入标准:孕母无SPTB或PPROM病史;单胎妊娠;胎龄 $\geq$ 37周。

(2)PROM的诊断标准:孕母阴道有液体流出;阴道液酸碱度测定pH>6.5;显微镜检查阴道液涂于玻片上观察到羊齿状结晶。

按照研究对象的纳入标准,病例组共纳入753例SPTB新生儿,其中超早产组66例,极早产组198例,轻度早产组489例,PPROM 219例;对照组样本681例。

1.2 研究方法

采用最新的Sequenom MassARRAY[®]SNP检测技术(博奥生物集团有限公司暨生物芯片北京国家工程研究中心)对IL-1 β 基因C+3953T多态性位点进行SNP分型。

1.3 统计学分析

采用SPSS 16.0软件包进行统计学分析与处理。采用Arlequin软件检验哈-温遗传平衡(Hardy-Weinberg equilibrium),确定研究对象的群体代表性。检验病例组和对照组研究对象基线资料的同质性时,计数资料采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法进行分析;呈非正态分布的计量资料用中位数(四分位间距)[$P_{50}(P_{25}, P_{75})$]表示,采用Mann-Whitney U 检验进行分析。

在病例-对照人群中,候选基因每个SNP位点的等位基因和基因型频率通过记数确定,用频数(百分率)表示。并在共显性、显性、隐性、超显性和加性5种遗传模式中进行分析。设A为SNP的高频率等位基因,B为低频率等位基因,则共显性模式以AA基因型为参考,分别进行AB vs AA和BB vs AA的比较;显性模式以AA基因型

为参考, 进行 AB+BB vs AA 的比较; 隐性模式以 AA+AB 联合基因型为参考, 进行 BB vs AA+AB 的比较; 超显性模式以 AA+BB 联合基因型为参考, 进行 AB vs AA+BB 的比较; 加性模式将 AA、AB 和 BB 作为 B 等位递增的有序变量进行 B 等位剂量分析。采用 χ^2 检验分析病例组和对照组在单个等位基因、基因型及遗传模式中的分布频率, 通过 logistic 回归分析校正母亲年龄和婴儿性别后, 对每个基因的 SNP 位点与 SPTB 发生的关联性进行风险评估, 用所得的比值比 (OR) 及其 95% 的置信区间 (CI) 表示风险强度。所有的统计检验

均为双侧概率, $P < 0.05$ 被认为有统计学意义。

2 结果

2.1 流行病学资料

以病历和问卷等方法收集全部研究对象的流行病学资料, 见表 1。在母亲年龄、妊娠次数、产次和新生儿性别上, 病例组和对照组之间的差异无统计学意义, 但在胎龄、出生体重、1 min 及 5 min Apgar 评分方面, 两组之间差异有统计学意义。

表 1 研究对象的流行病学资料

项目	对照组 (n=681)	病例组 (n=753)	Z(χ^2) 值	P 值
母亲年龄 [$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, 岁]	29(26, 31)	29(26, 31)	0.932	0.660
妊娠次数 [$P_{50}(P_{25}, P_{75})$]	1(1, 2)	1(1, 2)	0.670	0.678
产次 [$P_{50}(P_{25}, P_{75})$]	1(1, 1)	1(1, 1)	0.161	0.074
胎龄 [$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, 周]	39.0(38.1, 39.6)	33.2(30.5, 35.1)	30.420	<0.001
出生体重 [$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, g]	3350(3000, 3635)	1950(1520, 2400)	27.508	<0.001
性别 [n(%)]				
男	380(55.8)	456(60.6)	(0.282)	0.595
女	301(44.2)	297(39.4)		
Apgar 评分				
1 min [$P_{50}(P_{25}, P_{75})$]	10(10, 10)	10(9, 10)	11.513	<0.001
5 min [$P_{50}(P_{25}, P_{75})$]	10(10, 10)	10(9, 10)	12.837	<0.001
早产 [n(%)]				
超早产	0	64(8.5)	-	-
极早产	0	191(25.4)	-	-
轻度早产	0	498(66.1)	-	-
胎膜早破 [n(%)]	0	219(29.1)	-	-

2.2 病例组与对照组等位基因和基因型频率分布的比较

对照组和病例组分别有 8 个样本和 26 个样本基因分型失败, 因此, 对照组和病例组的实际样本量分别为 673 例和 727 例。病例组和对照组基因型分布均符合哈-温遗传平衡定律 ($P > 0.05$), 具有良好的群体代表性。

病例组基因分型结果中不含 TT 基因型, 因此, 隐性 (TT 与 CC+CT) 遗传模式未计算。两组的 IL-1 β C+3953T 位点等位基因和基因型分布频率见表 2。所有样本中, 与对照组比较, T 等位基因在病例组的分布频率显著高于对照组 ($P = 0.047$), 病例组和对照组之间 CC、CT、TT 基因型的构成比

差异有统计学意义 ($P = 0.038$)。通过 logistic 回归分析校正母亲年龄和胎儿性别后, 分析共显性 (CT vs CC; TT vs CC) 遗传模式, 相对于 CC 基因型, CT 基因型与发生 SPTB 的风险升高相关 ($OR = 1.69$, $P = 0.038$); 分析显性 (CT+TT vs CC) 遗传模式, 相对于 CC 基因型来说, T 等位型 (CT+TT 基因型) 与发生 SPTB 的风险升高相关 ($OR = 1.63$; $P = 0.036$); 分析超显性 (CT vs CC+TT) 遗传模式, 相对于 CC+TT 基因型, CT 基因型与 SPTB 的风险升高相关 ($OR = 1.69$, $P = 0.025$); 用加性模式进行 T 等位剂量分析, T 等位基因递增与发生的 SPTB 的风险升高不相关 ($P = 0.053$)。

表 2 病例组和对照组 IL-1βC+3953T 位点的等位基因和基因型频率 [n (%)]

项目	对照组 (n=673)	病例组 (n=727)	共显性遗传模式		显性遗传模式		超显性遗传模式		加性遗传模式	
			OR(95%CI)	P 值						
基因型										
CC	643(95.5)	675(92.8)								
CT	29(4.3)	52(7.2)	1.69(1.06~2.69)	0.038						
TT	1(0.2)	0(0.0)	-	-	1.63(1.02~2.59)	0.036	1.69(1.06~2.70)	0.025	1.56(0.99~2.45)	0.053
等位基因										
C	1315(98.0)	1402(96.0)								
T	31(2.0)	52(4.0)	1.57(1.00~2.47)	0.047						

注：“-”表示未计算。

2.3 有无 PROM 病例组与对照组等位基因和基因型频率分布比较

有 PROM 组与对照组比较，T 等位基因在病例组的分布频率显著高于对照组 ($P=0.003$)，病例组和对照组之间 CC、CT、TT 基因型的构成比差异有统计学意义 ($P=0.011$)。通过 logistic 回归分析校正母亲年龄和胎儿性别后，分析共显性 (CT vs CC; TT vs CC) 遗传模式，相对于 CC 基因型，CT 基因型与 PPRM 的患病风险升高相

关 ($OR=2.45$, $P=0.011$)；分析显性 (CT+TT vs CC) 遗传模式，相对于 CC 基因型来说，T 等位型 (CT+TT 基因型) 与 PPRM 的患病风险升高相关 ($OR=2.36$, $P=0.005$)；分析超显性 (CT vs CC+TT) 遗传模式，相对于 CC+TT 基因型，CT 基因型与 PPRM 的患病风险升高相关 ($OR=2.46$, $P=0.004$)；用加性遗传模式进行 T 等位剂量分析，T 等位基因递增与 PPRM 的患病风险升高相关 ($OR=2.19$, $P=0.009$)，见表 3。

表 3 有 PROM 病例组和对照组 IL-1βC+3953T 位点的等位基因和基因型频率 [n (%)]

项目	对照组 (n=673)	有 PROM 组 (n=206)	共显性遗传模式		显性遗传模式		超显性遗传模式		加性遗传模式	
			OR(95%CI)	P 值						
基因型										
CC	643(95.5)	185(89.8)								
CT	29(4.3)	21(10.2)	2.45(1.36~4.41)	0.011						
TT	1(0.2)	0(0)	-	-	2.36(1.32~4.23)	0.005	2.46(1.37~4.42)	0.004	2.19(1.24~3.88)	0.009
等位基因										
C	1315(98.0)	391(95.0)								
T	31(2.0)	21(5.0)	2.28(1.29~4.01)	0.003						

注：“-”表示未计算。

无 PROM 组与对照组比较，两组之间等位基因 C、T 分布频率和 CC、CT、TT 基因型构成比之间的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。通过 logistic 回归分析校正母亲年龄和胎儿性别后，分析共显性 (CT vs CC; TT vs CC)、显性 (CT+TT vs CC)、超显性 (CT vs CC+TT) 和加性 (T 等位基因递增) 5 种遗传模式，IL-1βC+3953T 位点与不合并 PROM 的 SPTB 的遗传易感性不相关 ($P>0.05$)，见表 4。

2.4 3 个 SPTB 亚组与对照组等位基因和基因型频率分布比较

不同胎龄的 3 个亚组 (超早产组、极早产组、轻度早产组) 分别与对照组比较，其中超早产组和极早产组与对照组的等位基因 T、C 分布频率和 CC、CT、TT 基因型构成比之间的差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。通过 logistic 回归分析校正母亲年龄和胎儿性别后，分析共显性 (CT vs CC; TT vs CC)、显性 (CT+TT vs CC)、超显性 (CT vs

CC+TT) 和加性 (T 等位基因递增) 5 种遗传模式, 性均不相关 ($P>0.05$), 见表 5~6。
IL-1 β C+3953T 位点与超早产和极早产的遗传易感

表 4 无 PROM 病例组和对照组 IL-1 β C+3953T 位点的等位基因和基因型频率 [n (%)]

项目	对照组 (n=673)	无 PROM 组 (n=521)	共显性遗传模式		显性遗传模式		超显性遗传模式		加性遗传模式	
			OR(95%CI)	P 值						
基因型										
CC	643(95.5)	490(94.0)								
CT	29(4.3)	31(6.0)	1.38(0.82~2.33)	0.20						
TT	1(0.2)	0(0)	-	-	1.34(0.80~2.24)	0.27	1.38(0.82~2.33)	0.22	1.28(0.77~2.12)	0.34
等位基因										
C	1315(98.0)	1011(97.0)								
T	31(2.0)	31(3.0)	1.30(0.79~2.15)	0.30						

注: “-” 表示未计算。

表 5 超早产组和对照组 IL-1 β C+3953T 位点的等位基因和基因型频率 [n (%)]

项目	对照组 (n=673)	超早产组 (n=61)	共显性遗传模式		显性遗传模式		超显性遗传模式		加性遗传模式	
			OR(95%CI)	P 值						
基因型										
CC	643(95.5)	60(98.4)								
CT	29(4.3)	1(1.6)	0.36(0.05~2.69)	0.31						
TT	1(0.2)	0(0)	-	-	0.34(0.05~2.57)	0.22	0.36(0.05~2.69)	0.24	0.35(0.05~2.51)	0.21
等位基因										
C	1315(98.0)	121(99.0)								
T	31(2.0)	1(1.0)	0.35(0.05~2.59)	0.28						

注: “-” 表示未计算。

表 6 极早产组和对照组 IL-1 β C+3953T 位点的等位基因和基因型频率 [n (%)]

项目	对照组 (n=673)	极早产组 (n=187)	共显性遗传模式		显性遗传模式		超显性遗传模式		加性遗传模式	
			OR(95%CI)	P 值						
基因型										
CC	643(95.5)	173(92.5)								
CT	29(4.3)	14(7.5)	1.75(0.90~3.39)	0.08						
TT	1(0.2)	0(0)	-	-	1.70(0.88~3.29)	0.13	1.75(0.90~3.40)	0.11	1.61(0.85~3.06)	0.16
等位基因										
C	1315(98.0)	360(96.0)								
T	31(2.0)	14(4.0)	1.65(0.87~3.14)	0.13						

注: “-” 表示未计算。

轻度早产组中 T 等位基因分布频率显著高于对照组 ($P=0.029$); CC、CT、TT 的分布频率与对照组有显著性差异 ($P=0.029$)。通过 logistic 回归分析校正母亲年龄和胎儿性别后, 分析共显性 (CT vs CC; TT vs CC) 遗传模式, 相对于 CC

基因型, CT 基因型与发生轻度早产的风险升高相关 ($OR=1.85, P=0.014$); 分析显性 (CT+TT vs CC) 遗传模式, 相对于 CC 基因型, T 等位型 (CT+TT 基因型) 与发生轻度早产的风险升高相关 ($OR=1.79, P=0.022$); 分析超显性 (CT vs

CC+TT) 遗传模式, 相对于 CC+TT 基因型, CT 基因型与发生轻度早产的风险升高相关 ($OR=1.86$, $P=0.015$); 用加性遗传模式进行 T 等位剂量分析,

T 等位基因递增与发生轻度早产的风险升高相关 ($OR=1.70$, $P=0.033$), 见表 7。

表 7 轻度早产组和对照组 IL-1 β C+3953T 位点的等位基因和基因型频率 [n(%)]

项目	对照组 (n=673)	轻度早产组 (n=479)	共显性遗传模式		显性遗传模式		超显性遗传模式		加性遗传模式	
			OR(95%CI)	P 值						
基因型										
CC	643(95.5)	442(92.3)								
CT	29(4.3)	37(7.7)	1.85(1.12~3.06)	0.014						
TT	1(0.2)	0(0)	-	-	1.79(1.09~2.94)	0.022	1.86(1.12~3.06)	0.015	1.70(1.04~2.76)	0.033
等位基因										
C	1315(98.0)	921(96.0)								
T	31(2.0)	37(4.0)	1.70(1.05~2.76)	0.029						

注: “-” 表示未计算。

3 讨论

本研究探讨了中国人群中 IL-1 β 基因 C+3953T 位点与 SPTB 遗传易感性之间的关联性。在所有样本中, 携带 +3953T 等位基因和 +3953CT 基因型(因为病例组不含 TT 基因型, 所以 T 等位型仅为 CT 基因型)的新生儿发生 SPTB 的风险升高。通过是否合并 PROM, 将病例组进行分层研究, 发现携带 +3953T 等位基因和 +3953CT 基因型的新生儿发生 PPRM 的风险升高。进一步根据出生胎龄的不同将病例组分成 3 个 SPTB 亚组, 分别与对照组进行比较, 发现 +3953T 等位基因和 +3953CT 基因型可显著增加轻度早产的患病风险。上述结果初步证实了 IL-1 β 在 SPTB 及 PPRM 的发病机制中具有重要的作用, IL-1 β C+3953T 位点可用于鉴别发生 SPTB 的高危人群, 从而达到预防 SPTB 发生的目的, 有助于明确 SPTB 的病因和发病机制。

PROM 是指在足月分娩之前发生的胎膜破裂, 有 1%~4% 的分娩可并发 PROM。多种机制和途径均可导致 SPTB 的发生, 其中 PROM 是导致 SPTB 发生的主要原因^[10]。PROM 通常与细菌感染的风险增加有关, 细菌及其内毒素可诱导宫内炎症反应的发生, 与 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 结合后, 使宫颈、胎盘、胎膜和子宫肌层等妊娠组织中的 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等细胞因子的表达量增加^[12], 这些细胞因子可刺激宫颈、胎膜和子宫肌层中的 PG、前列腺素 E2 (prostaglandin

E2, PGE2) 和前列腺素 F2 α (prostaglandin F2 α , PGF2 α) 的合成和释放^[13], 而 PG 可以诱发子宫的收缩和促进宫颈的成熟, 对分娩的启动具有重要的意义^[14]。若这一过程被过早激活, 就可导致 SPTB 的发生。而 IL-1 β 既可以刺激羊膜, 促进羊膜细胞合成 PGE2, 也可以通过提高子宫肌层中促分娩介质环氧酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 的表达水平, 来进一步增加 PG 的合成^[15], 从而诱发子宫的收缩, 导致 SPTB 的发生。IL-1 β 表达水平的升高与炎症反应、PPROM 和 SPTB 的发病机制密切相关, 因而, IL-1 β C+3953T 位点与 PPRM 的遗传易感性相关是有充分的生物学证据支持的。

近年来, 大量的证据表明, 编码与炎症反应相关细胞因子基因的 SNP 与 SPTB 的遗传易感性之间的关联性^[7,9,16]。众所周知, IL-1 β 是炎症反应的重要调节因子, 与细胞的增殖、分化、凋亡密切相关^[17]。编码 IL-1 的基因簇位于 2q13-21 上, 长度约为 430 bp, 包括编码 IL-1 α 、IL-1 β 和 IL-1RN 的基因。其中, IL-1 β C+3953T 位点位于 IL-1 β 基因的第 5 外显子上, 对 IL-1 β 表达水平的调节具有重要的意义。在体外实验中, IL-1 β C+3953T 位点的 C 被 T 取代后形成的次要等位基因 IL-1 β +3953*2 (T 等位基因) 与 IL-1 β 的表达水平增加有关^[18]。Yilmaz 等^[8]的研究发现: 在欧洲人群中, 当携带 IL-1 β 基因 C-511T 位点 TT 基因型的母亲怀有 -511CT 基因型的胎儿时, 发生 SPTB 的

风险显著升高。在本研究人群中，携带 +3953T 的 SPTB 新生儿比例显著高于足月新生儿，考虑到 IL-1 β 表达量的升高可增加 SPTB 的患病风险，携带 +3953T 等位基因的个体可表达更多的 IL-1 β ，因而对 SPTB 具有更高的易感性。

考虑到 SPTB 的发生及其并发症的严重程度与早产儿出生时的胎龄密切相关，本研究通过 3 个不同胎龄的 SPTB 亚组分别与对照组比较，发现此 SNP 位点与发生轻度早产的风险升高显著相关。已有研究者发现，基因的 SNP 与 SPTB 遗传易感性之间的关联性会受早产儿出生胎龄的影响^[19]。因此，此位点仅影响轻度早产的患病风险是合理的。然而，鉴于超早产组的样本量 ($n=61$) 较少，研究结果需要进一步的验证。

本研究结果对于预测 SPTB 的发生风险有一定的提示作用，携带 +3953CT 基因型的个体 SPTB 的发病风险是 CC 基因型携带者的 1.63 倍。在中国人群中，筛查 IL-1 β C+3953T 位点的易感等位基因和基因型有助于鉴别 SPTB 高危人群和预防 SPTB 的发生。然而，SPTB 属于多基因调控的具有复杂性状的疾病，易感基因之间、易感基因的 SNP 位点之间甚至环境因素和易感基因的 SNP 位点之间的相互作用均可以影响 SPTB 的患病风险。因此，在下一步的研究中，实验设计应包含多种易感基因和易感基因的多个 SNP 位点，这样可以更好地阐述基因的 SNP 与 SPTB 的遗传易感性之间的关系，更为准确地预测 SPTB 的发生。

[参 考 文 献]

[1] Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, et al. Epidemiology and causes of preterm birth[J]. Lancet, 2008, 371(9606): 75-84.
[2] Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes[J]. Science, 2014, 345(6198): 760-765.
[3] Weissenbacher T, Laubender RP, Witkin SS, et al. Diagnostic biomarkers of pro-inflammatory immune-mediated preterm birth[J]. Arch Gynecol Obstet, 2013, 287(4): 673-685.
[4] Chan VS, Chan KY, Chen Y, et al. Homozygous L-SIGN (CLEC4M) plays a protective role in SARS coronavirus infection[J]. Nat Genet, 2006, 38(1): 38-46.
[5] Morwood CJ, Lappas M. The citrus flavone nobiletin reduces pro-inflammatory and pro-labour mediators in fetal membranes

and myometrium: implications for preterm birth[J]. PLoS One, 2014, 9(9): e108390.
[6] Kumar D, Schatz F, Moore RM, et al. The effects of thrombin and cytokines upon the biomechanics and remodeling of isolated amnion membrane, *in vitro*[J]. Placenta, 2011, 32(3): 206-213.
[7] Edwards RK, Ferguson RJ, Duff P. The interleukin-1 beta +3953 single nucleotide polymorphism: cervical protein concentration and preterm delivery risk[J]. Am J Reprod Immunol, 2006, 55(4): 259-264.
[8] Yilmaz Y, Verdi H, Taneri A, et al. Maternal-fetal proinflammatory cytokine gene polymorphism and preterm birth[J]. DNA Cell Biol, 2012, 31(1): 92-97.
[9] Pereyra S, Velazquez T, Bertoni B, et al. Rapid multiplex high resolution melting method to analyze inflammatory related SNPs in preterm birth[J]. BMC Res Notes, 2012, 5: 69.
[10] Wang Y, Yang X, Zheng Y, et al. The SEPS1 G-105A polymorphism is associated with risk of spontaneous preterm birth in a Chinese population[J]. PLoS One, 2013, 8(6): e65657.
[11] Wang Y, Zhang XA, Yang X, et al. A MCP-1 promoter polymorphism at G-2518A is associated with spontaneous preterm birth[J]. Mol Genet Genomics, 2015, 290(1): 289-296.
[12] Barth WH Jr. Familial spontaneous preterm birth: further evidence of a complex genetic disease[J]. Obstet Gynecol, 2010, 115(6): 1114-1115.
[13] Osman I, Young A, Ledingham MA, et al. Leukocyte density and pro-inflammatory cytokine expression in human fetal membranes, decidua, cervix and myometrium before and during labour at term[J]. Mol Hum Reprod, 2003, 9(1): 41-45.
[14] Olson DM. The role of prostaglandins in the initiation of parturition[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2003, 17(5): 717-730.
[15] Rauk PN, Chiao JP. Interleukin-1 stimulates human uterine prostaglandin production through induction of cyclooxygenase-2 expression[J]. Am J Reprod Immunol, 2000, 43(3): 152-159.
[16] Sata F, Toya S, Yamada H, et al. Proinflammatory cytokine polymorphisms and the risk of preterm birth and low birthweight in a Japanese population[J]. Mol Hum Reprod, 2009, 15(2): 121-130.
[17] Banerjee M, Saxena M. Interleukin-1 (IL-1) family of cytokines: role in type 2 diabetes[J]. Clin Chim Acta, 2012, 413(15-16): 1163-1170.
[18] Bitner A, Kalinka J. IL-1beta, IL-6 promoter, TNF-alpha promoter and IL-1RA gene polymorphisms and the risk of preterm delivery due to preterm premature rupture of membranes in a population of Polish women[J]. Arch Med Sci, 2010, 6(4): 552-557.
[19] Rey G, Skowronek F, Alciaturi J, et al. Toll receptor 4 Asp299Gly polymorphism and its association with preterm birth and premature rupture of membranes in a South American population[J]. Mol Hum Reprod, 2008, 14(9): 555-559.

(本文编辑: 邓芳明)