

· 论 著 ·

NFKB1、*LHX2* 基因多态性与食管癌易感性研究

张闻烙¹, 朱琳², 王岩³, 刘广超¹, 王文翔¹, 蔡迎彬⁴

1.新疆医科大学公共卫生学院, 新疆 乌鲁木齐 830011; 2.新疆医科大学护理学院, 新疆 乌鲁木齐 830011;
3.新疆医科大学附属肿瘤医院肿瘤防治办公室, 新疆 乌鲁木齐 830011;
4.新疆医科大学附属肿瘤医院内镜诊疗中心, 新疆 乌鲁木齐 830011

摘要: **目的** 探讨核因子 κ B亚基1 (*NFKB1*)、LIM同源框基因2 (*LHX2*) 多态性与食管癌易感性的关联, 为食管癌防治提供参考。**方法** 选择2019—2023年新疆医科大学附属肿瘤医院确诊的原发性食管癌病例100例纳入病例组, 1:1匹配同期健康体检者100人纳入对照组, 收集人口学信息、疾病史和生活方式等资料; 采用多重高温连接酶检测反应技术检测*NFKB1* 基因单核苷酸多态性 rs28362491、rs4648068 位点及*LHX2* 基因 rs10760310、rs10121751 位点; 采用多因素条件logistic回归模型、连锁不平衡和单体型分析法分析上述位点与食管癌易感性的关联; 采用广义多因子降维法分析上述位点与环境因素的交互作用对食管癌易感性的影响。**结果** 病例组男性73例, 女性27例, 年龄为(64.02±8.90)岁; 对照组男性73人, 女性27人, 年龄为(64.54±9.43)岁。rs28362491、rs4648068、rs10760310和rs10121751位点的基因型频率分布符合哈迪-温伯格平衡定律(均 $P>0.05$)。多因素条件logistic回归分析结果显示, *LHX2* 基因 rs10760310、rs10121751 位点与食管癌易感性有统计学关联(均 $P<0.05$); 其中rs10760310位点超显性模型的赤池信息准则值最小, 为最优模型($OR=0.22$, 95% CI : 0.10~0.47)。rs4648068、rs10760310和rs10121751位点GAA单体型与较低的食管癌易感性有关($OR=0.26$, 95% CI : 0.13~0.50)。广义多因子降维法分析结果显示, rs10760310位点与吸烟的交互作用对食管癌易感性的影响有统计学意义($P<0.05$, 交叉验证一致性系数为10/10)。**结论** *LHX2* 基因 rs10760310、rs10121751 位点多态性可能与食管癌易感性有关, rs10760310位点与吸烟对食管癌易感性存在交互作用。

关键词: 食管癌; 核因子 κ B亚基1; LIM同源框基因2; 单核苷酸多态性

中图分类号: R735.1

文献标识码: A

文章编号: 2096-5087 (2025) 04-0350-06

Relationship between *NFKB1* and *LHX2* gene polymorphisms and esophageal cancer susceptibility

ZHANG Wenluo¹, ZHU Lin², WANG Yan³, LIU Guangchao¹, WANG Wenxiang¹, CAI Yingbin⁴

1.School of Public Health, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China; 2.School of Nursing, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China; 3.Cancer Prevention and Treatment Office, the Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China; 4.Endoscopic Diagnosis and Treatment Center, the Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China

Abstract: Objective To explore the relationship between nuclear factor- κ B subunit 1 (*NFKB1*) and LIM-homeobox gene 2 (*LHX2*) polymorphisms and esophageal cancer susceptibility, so as to provide the reference for the prevention and treatment of esophageal cancer. **Methods** A total of 100 patients with primary esophageal cancer diagnosed at the Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University from 2019 to 2023 were selected as the case group, and 100 healthy individuals undergoing physical examination during the same period of time were selected as the control group. Demographic information, disease history and lifestyle data were collected through questionnaire surveys. The single nucleotide polymorphisms at the rs28362491 and rs4648068 loci of *NFKB1* gene as well as rs10760310 and

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2025.04.006

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2022D01C299);
省部共建中亚发病成因与防治国家重点实验室开放课题
(SKL-HIDCA-2021-13)

作者简介: 张闻烙, 硕士研究生在读, 公共卫生专业

通信作者: 蔡迎彬, E-mail: 42912844@qq.com

rs10121751 loci of *LHX2* gene were detected using multiplex high-temperature ligase detection reaction technology. The relationship between these loci and esophageal cancer susceptibility were analyzed using a multivariable conditional logistic regression, linkage disequilibrium and haplotype analysis. The impact of the interaction between the above-mentioned loci and environmental factors on esophageal cancer susceptibility using the generalized multifactor dimensionality reduction (GMDR) method. **Results** The case group comprised 73 males and 27 females, with a mean age of (64.02±8.90) years. The control group included 73 males and 27 females, with a mean age of (64.54±9.43) years. The genotype distributions of rs28362491, rs4648068, rs10760310 and rs10121751, loci in both groups conformed to Hardy-Weinberg equilibrium (all $P>0.05$). Multivariable conditional logistic regression analysis showed that rs10760310 and rs10121751 loci of *LHX2* gene were associated with the esophageal cancer susceptibility (both $P<0.05$). The overdominant model of rs10760310 loci of *LHX2* gene had the lowest Akaike information criterion value ($OR=0.22$, 95% CI : 0.10–0.47). GAA haplotypes at rs4648068, rs10760310 and rs10121751 loci were associated with a lower risk of esophageal cancer susceptibility ($OR=0.26$, 95% CI : 0.13–0.50). GMDR analysis revealed a statistically significant interaction between rs10760310 loci and smoking on esophageal cancer susceptibility ($P<0.05$, cross-validation consistency coefficient: 10/10). **Conclusion** The rs10760310 and rs10121751 loci polymorphisms of *LHX2* gene may be associated with esophageal cancer susceptibility, and there is an interaction between rs10760310 loci and smoking on the esophageal cancer susceptibility.

Keywords: esophageal cancer; nuclear factor- κ B subunit 1; LIM-homeobox gene 2; single nucleotide polymorphism

原发性食管癌的发生是基因与基因、基因与环境交互作用的结果^[1-2]。核因子 κ B 亚基 1 (nuclear factor- κ B subunit 1, NFKB1) 广泛存在于真核细胞中, 并与多种基因启动子区或增强子区序列特异性结合位点结合, 参与免疫、炎症、细胞生长、分化、细胞凋亡和肿瘤发生^[3]。研究发现, *NFKB1* 基因多态性与肺癌、膀胱癌等多种恶性肿瘤的易感性相关, 但与食管癌易感性仍存在争议^[4]。LIM 同源框基因 2 (LIM-homeobox gene 2, LHX2) 属于 LIM 同源框基因家族, 与非受体酪氨酸激酶 c-Abl 相邻, 定位于 9 号染色体, 研究证实其表达水平与肺癌、食管癌和鼻咽癌的发生发展密切相关^[5-6]。本研究筛选 *NFKB1* 基因单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) rs28362491、rs4648068 位点, 以及 *LHX2* 基因 rs10760310、rs10121751 位点为靶点, 探讨 *NFKB1*、*LHX2* 基因多态性及其交互作用与食管癌易感性的关联, 为食管癌防治提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

选择 2019—2023 年新疆医科大学附属肿瘤医院确诊的 100 例原发性食管癌病例作为病例组, 纳入标准: (1) 根据第八版 TNM 分期标准^[7], 诊断为原发性食管癌; (2) 尚未接受放化疗和抗肿瘤治疗。排除标准: (1) 患自身免疫缺陷疾病; (2) 合并其他肿瘤; (3) 有智力障碍或认知困难; (4) 病情危重。以性别和年龄为匹配条件, 1:1 选取同期 100 名健康体检者纳入对照组, 排除有既往肿瘤史、自身免疫缺陷疾病、智力障碍或认知困难者。研究对象均签署知

情同意书。本研究通过新疆医科大学附属肿瘤医院伦理委员会审查 (K-2024019)。

1.2 方法

1.2.1 问卷调查

自行设计调查问卷, 收集: (1) 人口学信息, 包括年龄、性别、文化程度和体质指数 (BMI) 等; (2) 疾病史, 包括消化道症状、高血压和食管癌家族史等; (3) 生活方式, 包括吸烟、饮酒、饮茶和运动情况。调查时吸烟和过去曾经吸烟定义为吸烟。调查前 12 个月内饮酒定义为饮酒。饮茶 >3 次/周定义为经常饮茶。运动 ≥ 3 次/周, 每次 >30 min 定义为经常运动。

1.2.2 *NFKB1*、*LHX2* 基因 SNP 筛选

通过美国国家生物技术信息中心 NCBI 与 GRCh 37 数据库下载 *NFKB1*、*LHX2* 基因表变体文件。表变体文件中的 SNP 信息通过 VEP 在线注释工具 (<http://asia.ensembl.org/Multi/Tools/VEP>) 进行功能注释, 筛选注释为错义突变、提前终止、剪接位点和调控区变异等功能变异的 SNP 进行下一步筛选。表变体文件导入 Haploview 4.2 软件, 选择哈迪-温伯格平衡 >0.01 、次要等位基因频率 >0.05 和基因型分型成功率最低阈值 $>75\%$ 的 SNP。纳入研究的位点包括 *NFKB1* 基因的 rs28362491 和 rs4648068, *LHX2* 基因的 rs10760310 和 rs10121751。

1.2.3 *NFKB1*、*LHX2* 基因分型检测

采集研究对象外周静脉血 3 mL 至 EDTA 抗凝管, 使用基因组 DNA 提取试剂盒 (北京天根生化科技有限公司) 提取 DNA。采用紫外分光光度计测定 DNA 浓度及纯度, 纯度 OD260/OD280 为 1.6~2.0 的

样品为合格样品，保存于-80 ℃冰箱。PCR 扩增引物及多重单碱基延伸引物由上海天昊生物科技有限公司设计，见表 1。采用多重高温连接酶检测反应技术（imLDR）SNP 分型对 *NFKB1*、*LHX2* 基因进行分型检测。

表 1 SNP 引物序列

Table 1 Primer sequences for amplification of SNPs

SNP	引物序列
rs28362491	F: GGGCTATGGACCGCATGACTCTA R: CCGAATCCCAAGGGCTGGA
rs4648068	F: CGTGAGTGGCTCATTGAACGTC R: AAGCAGAATTGGACACTGGGTCA
rs10760310	F: TACGTGGCTCGTGGCTGTGATA R: GCACCTGGCCAATATTTTGCTCT
rs10121751	F: AGGGAGGACTGGGTGACGTAGC R: GGGTCCTTGACCTAACCCCAAGA

1.2.4 *NFKB1*、*LHX2* 基因多态性与食管癌易感性的关联分析

建立条件 logistic 回归模型，分析 *LHX2*、*NFKB1* 基因的多个遗传模型（共显性模型、显性模型、隐性模型、超显性模型和对数加性模型）与食管癌易感性的关联；选取赤池信息准则（akaike information criterion, AIC）值最小（模型拟合度高）的模型作为最优遗传模型。进一步通过连锁不平衡和单体型分析评估等位基因间的关联、遗传模型与食管癌易感性的关联。连锁不平衡系数（*D'*）越接近 1 表示连锁不平衡越强，决定系数（*r*²）越接近 1 表示 2 个基因型的关联程度越高。采用广义多因子降维法（generalized multifactor dimensionality reduction, GMDR）分析基因-基因、基因-环境的交互作用对食管癌易感性的影响。采用十折交叉验证和置换检验筛选最优模型，选择交叉验证一致性系数>8/10 且 *P*<0.05 的模型为最优模型。

1.3 统计分析

采用 SPSS 27.0 软件统计分析。定量资料服从正态分布的采用均数±标准差（ $\bar{x}\pm s$ ）描述，组间比较采用 *t* 检验；定性资料采用相对数描述，组间比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。采用 R 4.3.1 软件 HardyWeinberg 程序包进行哈迪-温伯格平衡检验，采用 SNPassoc 程序包进行多因素条件 logistic 回归分析。采用 SHEsisPlus 在线软件（<http://shesisplus.bio-x.cn/SHEsis.html>）进行连锁不平衡和单体型分析。采用 GMDR 0.9 软件进行广义多因子降维法分析。

2 结果

2.1 基本情况

病例组男性 73 例，女性 27 例，年龄为（64.02±8.90）岁，小学及以下文化程度占 42.00%；对照组男性 73 人，女性 27 人，年龄为（64.54±9.43）岁，本科及以上学历文化程度占 43.00%。两组文化程度、BMI、消化道症状、高血压、食管癌家族史、吸烟、经常饮茶和经常运动比较，差异有统计学意义（均 *P*<0.05）。见表 2。

表 2 病例组与对照组基本资料比较

Table 2 Comparison of general characteristics between the case group and control group

项目	病例组	对照组	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄/岁	64.02±8.90	64.54±9.43	0.161	0.689
文化程度			29.845	<0.001
小学及以下	42 (42.00)	16 (16.00)		
初中	26 (26.00)	18 (18.00)		
高中或中专	6 (6.00)	4 (4.00)		
大专	12 (12.00)	19 (19.00)		
本科及以上学历	14 (14.00)	43 (43.00)		
BMI/ (kg/m ²)			13.979	0.003
< 18.5	31 (31.00)	12 (12.00)		
18.5~< 25	29 (29.00)	40 (40.00)		
25~< 30	29 (29.00)	26 (26.00)		
≥30	11 (11.00)	22 (22.00)		
消化道症状			17.730	<0.001
无	47 (47.00)	81 (81.00)		
有	53 (53.00)	19 (19.00)		
高血压			4.913	0.027
无	57 (57.00)	72 (72.00)		
有	43 (43.00)	28 (28.00)		
食管癌家族史			5.207	0.022
无	87 (87.00)	96 (96.00)		
有	13 (13.00)	4 (4.00)		
吸烟			20.053	<0.001
无	51 (51.00)	81 (81.00)		
有	49 (49.00)	19 (19.00)		
饮酒			0.043	0.836
无	86 (86.00)	87 (87.00)		
有	14 (14.00)	13 (13.00)		
经常饮茶			4.751	0.029
无	54 (54.00)	69 (69.00)		
有	46 (46.00)	31 (31.00)		
经常运动			11.060	<0.001
无	83 (83.00)	62 (62.00)		
有	17 (17.00)	38 (38.00)		

注：年龄采用 $\bar{x}\pm s$ 描述，组间比较采用*t*检验；其他项采用*n*（%）描述，组间比较采用 χ^2 检验。

2.2 *NFKB1*、*LHX2* 基因位点分布检验

所有研究对象的 *NFKB1* 基因 rs28362491 ($\chi^2=0.993$, $P=0.319$)、rs4648068 ($\chi^2=2.372$, $P=0.123$) 位点, 以及 *LHX2* 基因 rs10760310 ($\chi^2=0.513$, $P=0.474$)、rs10121751 ($\chi^2=0.488$, $P=0.485$) 位点的基因型频率分布均符合哈迪-温伯格平衡定律, 说明样本满足随机分布。

2.3 *NFKB1*、*LHX2* 基因多态性与食管癌易感性的关联

2.3.1 不同遗传模型与食管癌易感性关联的多因素条

件 logistic 回归分析

以是否患食管癌为因变量 (0=否, 1=是), 以 *NFKB1*、*LHX2* 基因 SNP 为自变量, 进行多因素条件 logistic 回归分析。结果显示, 调整文化程度、BMI、消化道症状、高血压、食管癌家族史、吸烟、经常饮茶和经常运动因素后, *LHX2* 基因 rs10760310、rs10121751 位点与食管癌易感性有统计学关联 (均 $P<0.05$); 其中 rs10760310 位点超显性模型的 AIC 值最小 (197.0), 为最优遗传模型。见表 3。

表 3 多态性位点遗传模型与食管癌易感性关联的多因素条件 logistic 回归分析

Table 3 Multivariable conditional logistic regression analysis of the relationship between the genetic models of polymorphic loci and the esophageal cancer susceptibility

基因位点	遗传模型	基因型	病例组 [n (%)]	对照组 [n (%)]	OR 值 (95%CI)	P 值	AIC 值
rs10760310	共显性模型	A/A	39 (39.00)	11 (11.00)	1.00	<0.001	198.1
		G/A	39 (39.00)	66 (66.00)	0.17 (0.06~0.43)		
		G/G	22 (22.00)	23 (23.00)	0.58 (0.20~1.74)		
	显性模型	A/A	39 (39.00)	11 (11.00)	1.00	<0.001	203.3
		G/A~G/G	61 (61.00)	89 (89.00)	0.25 (0.10~0.61)		
	隐性模型	A/A~G/A	78 (78.00)	77 (77.00)	1.00	<0.001	211.4
		G/G	22 (22.00)	23 (23.00)	1.93 (0.81~4.58)		
	超显性模型	A/A~G/G	61 (61.00)	34 (34.00)	1.00	<0.001	197.0
		G/A	39 (39.00)	66 (66.00)	0.22 (0.10~0.47)		
	对数加性模型				0.76 (0.45~1.26)	<0.001	212.4
	等位基因	G	83 (42.50)	112 (56.00)	1.00	0.003	
		A	117 (58.50)	88 (44.00)	1.79 (1.21~2.67)		
rs10121751	共显性模型	A/A	25 (25.00)	30 (30.00)	1.00	0.128	211.5
		G/A	41 (41.00)	54 (54.00)	0.87 (0.38~1.96)		
		G/G	34 (34.00)	16 (16.00)	2.13 (0.81~6.64)		
	显性模型	A/A	25 (25.00)	30 (30.00)	1.00	0.679	213.5
		G/A~G/G	75 (75.00)	70 (70.00)	1.17 (0.55~2.50)		
	隐性模型	A/A~G/A	66 (66.00)	84 (84.00)	1.00	0.046	209.6
		G/G	34 (34.00)	16 (16.00)	2.33 (1.00~5.39)		
	超显性模型	A/A~G/G	59 (59.00)	46 (46.00)	1.00	0.187	211.9
		G/A	41 (41.00)	54 (54.00)	0.62 (0.31~1.26)		
	对数加性模型				1.41 (0.87~2.28)	0.156	211.6
	等位基因	A	91 (45.50)	114 (57.00)	1.00	0.021	
		G	109 (54.50)	86 (43.00)	1.59 (1.07~2.36)		

2.3.2 连锁不平衡检验和单体型分析

rs28362491、rs4648068、rs10760310 和 rs10121751 位点存在连锁不平衡 ($D'=0.220$, $r^2=0.040$)。rs28362491 位点分布频率 <0.03 , 未达到最低阈值, 不做单体型分析。rs4648068、rs10760310 和 rs10121751 形成 8 种单体型, 分别为 AAA、AGG、GGA、GGG、GAA、AAG、AGA 和 GAG, 其中 GAA 单体型在病例组和对照组的分布差异有统计学意义 ($P<0.05$), 即 GAA 单体型与较低的食管癌易感性

有关。见表 4。

2.3.3 基因-基因、基因-环境的交互作用对食管癌易感性的影响

纳入文化程度、BMI、消化道症状、高血压、食管癌家族史、吸烟、经常饮茶和经常运动 8 个环境因素进行基因-环境交互作用分析。一阶交互作用分析结果显示, 吸烟作为主要的环境因素, 与各基因位点的交互作用最明显, 对食管癌易感性的影响有统计学意义 ($P=0.001$), 交叉验证一致性系数为 10/10。

表 4 *NFKB1*、*LHX2* 基因位点单体型分布

Table 4 Haplotype distributions of *NFKB1* and *LHX2* gene loci

单体型	病例组	对照组	χ^2 值	<i>P</i> 值	OR 值 (95%CI)
AAA	31 (15.50)	24 (12.00)	1.032	0.309	1.35 (0.76~2.39)
AGG	45 (22.50)	39 (19.50)	0.542	0.461	1.20 (0.74~1.94)
GGA	27 (13.50)	22 (11.00)	0.581	0.445	1.26 (0.69~2.30)
GGG	15 (7.50)	10 (5.00)	1.066	0.301	1.54 (0.67~3.52)
GAA	12 (6.00)	40 (20.00)	17.329	<0.001	0.26 (0.13~0.50)
AAG	19 (9.50)	10 (5.00)	3.011	0.082	1.99 (0.90~4.40)
AGA	22 (11.00)	15 (7.50)	1.459	0.227	1.52 (0.77~3.03)
GAG	29 (14.50)	40 (20.00)	2.119	0.145	0.68 (0.40~1.15)

二阶交互作用分析结果显示，rs10760310 位点与吸烟的交互作用为最优模型，对食管癌易感性的影响有统计学意义 ($P=0.001$)，交叉验证一致性系数为 10/10。三阶交互作用分析结果显示，rs28362491、rs10760310 位点与吸烟的交互作用对食管癌易感性的影响有统计学意义 ($P=0.011$)，交叉验证一致性系数为 8/10。*NFKB1*、*LHX2* 基因位点间交互作用对食管癌易感性的影响无统计学意义 ($P>0.05$)。

3 讨论

本研究选取了新疆医科大学附属肿瘤医院的 100 例原发性食管癌患者和匹配的 100 名健康体检者探讨 *NFKB1*、*LHX2* 基因多态性与食管癌易感性的关联。结果显示，*LHX2* 基因 rs10760310、rs10121751 位点多态性与食管癌易感性相关，rs4648068、rs10760310 和 rs10121751 位点 GAA 单体型可能与较低的食管癌易感性相关，且 rs10760310 位点与吸烟可交互影响食管癌易感性。

LHX2 基因是一种重要的转录因子。LI 等^[8]采用生物信息学分析和功能实验证实 *LHX2* 在食管鳞状细胞癌组织中高表达，通过增强肿瘤细胞体外运动能力和体内转移潜能发挥促癌作用。本研究结果显示，在调整文化程度、BMI 和吸烟等因素后，*LHX2* 基因 rs10760310 位点的 5 种遗传模型及等位基因均与食管癌易感性有统计学关联，其中超显性模型 (A/A~G/G 与 G/A) 为 rs10760310 位点的最优模型 ($OR=0.22$, 95%CI: 0.10~0.47)；rs10121751 位点的隐性模型、等位基因与食管癌易感性有统计学关联，提示 *LHX2* 基因多态性可影响食管癌易感性风险。

核因子 κ B 是恶性肿瘤发生发展的中心介质^[9]。其中 *NFKB1* 基因多态性与肿瘤易感性的关联研究备受关注，以 rs28362491 位点的研究最为广泛且存在争议。该位点的 ATTG 碱基缺失变异可降低与核蛋白的结合效率，通过影响 mRNA 稳定性及翻译调控

导致 *NFKB1* 转录异常，可作为遗传风险因子参与多种恶性肿瘤的发生过程^[10-12]。另一重要位点 rs4648068 位于 *NFKB1* 启动子区，其多态性可通过调控 CCAAT/增强子结合蛋白 β 的结合能力影响基因表达水平，且其纯合子 GG 纯合基因型可增强启动子活性，进而改变细胞生物学行为^[13-14]。本研究结果显示，未发现 rs28362491、rs4648068 位点 5 种遗传模型、等位基因与食管癌易感性的统计学关联，这与 UMAR 等^[15]研究结论一致，提示这 2 个位点可能并非食管癌发病的主要遗传决定因素。

食管癌是一种由多个基因与环境因素共同作用引发的复杂疾病^[16]。在遗传分析中，单体型分析比单一 SNP 分析能揭示更多潜在的基因交互作用。本研究单体型分析发现，rs4648068、rs10760310 和 rs10121751 单体型 GAA 可能与较低的食管癌易感性有关 ($OR=0.26$, 95%CI: 0.13~0.50)。此外，本研究采用 GMDR 分析了食管癌中基因与环境因素的交互作用，弥补了 logistic 回归模型的局限性，降低了假阳性率。结果显示，*LHX2* 基因 rs10760310 位点与吸烟存在交互作用，并且是最优交互模型，今后可进一步探讨 rs10760310 与吸烟的交互机制及两者对食管癌发生发展的影响。

参考文献

[1] ZHU H C, MA X, YE T, et al. Esophageal cancer in China: practice and research in the new era [J]. Int J Cancer, 2023, 152 (9): 1741-1751.

[2] CAI Y Q, LIN J X, WEI W B, et al. Burden of esophageal cancer and its attributable risk factors in 204 countries and territories from 1990 to 2019 [J/OL]. Front Public Health, 2022, 10 [2024-12-18]. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.952087>.

[3] FATHI N, NIROUEI M, SALIMIAN RIZI Z, et al. Clinical, immunological, and genetic features in patients with *NFKB1* and *NFKB2* mutations: a systematic review [J/OL]. J Clin Immunol, 2024 [2024-12-18]. <https://doi.org/10.1007/s10875-024-01763-0>.

[4] SCHMID C M, GREGOR A, COSTAIN G, et al. *LHX2* haploinsufficiency causes a variable neurodevelopmental disorder [J/OL]. Genet Med, 2023, 25 (7) [2024-12-18]. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2023.100839>.

[5] YU R, ZHANG L H, YU Q, et al. Effect of *LHX2* gene methylation level and its function on radiotherapy of cervical cancer [J]. Transl Cancer Res, 2021, 10 (6): 2944-2961.

[6] RICE T W, ISHWARAN H, FERGUSON M K, et al. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction: an eighth edition staging primer [J]. J Thorac Oncol, 2017, 12 (1): 36-42.

[7] ISLAMI F, GODING SAUER A, MILLER K D, et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68 (1): 31-54.

- [8] LI X K, WU X L, CHEN H Y, et al. *LHX2* enhances the malignant phenotype of esophageal squamous cell carcinoma by upregulating the expression of SERPINE2 [J/OL]. *Genes* (Basel), 2022 [2024-12-18]. <https://doi.org/10.3390/genes13081457>.
- [9] 穆亚敏, 宋志勇, 刘启明, 等. 肿瘤坏死因子- α 诱导蛋白 8 样分子-2 通过 NF- κ B 信号通路影响 LPS 诱导的支气管上皮细胞分泌炎症因子 [J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37 (8): 970-974. MU Y M, SONG Z Y, LIU Q M, et al. Tumor necrosis factor- α induced protein 8 like 2 affects LPS induced secretion of inflammatory factors by NF- κ B signaling pathway [J]. *Chin J Immunol*, 2021, 37 (8): 970-974. (in Chinese)
- [10] CAVALCANTE G C, AMADOR M A, RIBEIRO DOS SANTOS A M, et al. Analysis of 12 variants in the development of gastric and colorectal cancers [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23 (48): 8533-8543.
- [11] ALIDOUST M, SHAMSHIRI A K, TAJBAKHSI A, et al. The significant role of a functional polymorphism in the *NF- κ BI* gene in breast cancer: evidence from an Iranian cohort [J]. *Future Oncol*, 2021, 17 (35): 4895-4905.
- [12] ARISAWA T, TAHARA T, SHIROEDA H, et al. Functional promoter polymorphisms of *NFKBI* influence susceptibility to the diffuse type of gastric cancer [J]. *Oncol Rep*, 2013, 30 (6): 3013-3019.
- [13] HENNESSEY R C, BROWN K M. Cancer regulatory variation [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2021, 66: 41-49.
- [14] CHEN Y, LU R Q, ZHENG H, et al. The *NFKBI* polymorphism (rs4648068) is associated with the cell proliferation and motility in gastric cancer [J/OL]. *BMC Gastroenterol*, 2015, 15 [2024-12-18]. <https://doi.org/10.1186/s12876-015-0243-0>.
- [15] UMAR M, UPADHYAY R, KUMAR S, et al. Association of common polymorphisms in *TNFA*, *NFKBI* and *NFKBIA* with risk and prognosis of esophageal squamous cell carcinoma [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8 (12) [2024-12-18]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081999>.
- [16] 李小燕, 谭敏, 晏中锦, 等. P53 基因单核苷酸多态性及 HPV16/18 感染与食管癌的关联 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2023, 33 (17): 2647-2651. LI X Y, TAN M, YAN Z J, et al. Association of single nucleotide polymorphisms of *P53* gene and HPV16/18 infections with esophageal cancer [J]. *Chin J Nosocomiol*, 2023, 33 (17): 2647-2651. (in Chinese)

收稿日期: 2024-09-30 修回日期: 2024-12-18 本文编辑: 古兰芳

(上接第349页)

- ease in Chengdu, China: a time-series study [J/OL]. *BMJ Open*, 2022, 12 [2025-03-05]. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-067127>.
- [7] 黄瑜璐, 王小娟, 陈建国, 等. 2018—2023 年四川省泸州市手足口病流行病学特征分析 [J/OL]. *预防医学情报杂志*, 2024 [2025-03-05]. <https://doi.org/10.19971/j.cnki.1006-4028.240154>. HUANG Y L, WANG X J, CHEN J G, et al. Epidemiological characteristics of hand-foot-mouth disease in Luzhou City of Sichuan Province from 2018 to 2023 [J/OL]. *J Prev Med Inf*, 2024 [2025-03-05]. <https://doi.org/10.19971/j.cnki.1006-4028.240154>. (in Chinese)
- [8] 钱晓萍, 凌健, 刘腾. 吴兴区 6 岁以下儿童手足口病流行特征分析 [J]. *预防医学*, 2023, 35 (3): 243-245. QIAN X P, LING J, LIU T. Epidemiological characteristics analysis of hand, foot, and mouth disease among children under 6 years old in Wuxing District [J]. *China Prev Med J*, 2023, 35 (3): 243-245. (in Chinese)
- [9] 肖文强, 包凯芳, 李保军, 等. 2011—2022 年海曙区手足口病流行特征 [J]. *预防医学*, 2024, 36 (11): 976-979. XIAO W Q, BAO K F, LI B J, et al. Epidemiological characteristics of hand, foot, and mouth disease in Haishu District from 2011 to 2022 [J]. *China Prev Med J*, 2024, 36 (11): 976-979. (in Chinese)
- [10] 郭在金. 气象因素对扬州市手足口病发病的影响及预测模型研究 [D]. 扬州: 扬州大学, 2024. GUO Z J. Study on the impact of meteorological factors on the incidence of hand, foot, and mouth disease in Yangzhou City and development of a prediction model [D]. Yangzhou: Yangzhou University, 2024. (in Chinese)
- [11] ZHANG X X, XU C D, XIAO G X. Spatial heterogeneity of the association between temperature and hand, foot, and mouth disease risk in metropolitan and other areas [J/OL]. *Sci Total Environ*, 2020 [2025-03-05]. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.136623>.
- [12] 刘洋, 李刚, 高燕琳, 等. 北京市手足口病流行特征分析及气象因素对其发病的影响 [J]. *公共卫生与预防医学*, 2021, 32 (4): 12-17. LIU Y, LI G, GAO Y L, et al. Analysis of epidemiological characteristics of hand, foot, and mouth disease and the impact of meteorological factors on its incidence in Beijing [J]. *J Pub Health Prev Med*, 2021, 32 (4): 12-17. (in Chinese)
- [13] 徐苗苗, 苏通, 刘莹莹, 等. 石家庄市 2017—2019 年气象因素与手足口病发病相关性及其滞后效应分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2021, 42 (5): 827-832. XU M M, SU T, LIU Y Y, et al. Analysis on influence and lag effects of meteorological factors on incidence of hand, foot and mouth disease in Shijiazhuang, 2017-2019 [J]. *Chin J Epidemiol*, 2021, 42 (5): 827-832. (in Chinese)
- [14] LUO C Y, MA Y, LIU Y Q, et al. The burden of childhood hand-foot-mouth disease morbidity attributable to relative humidity: a multicity study in the Sichuan Basin, China [J/OL]. *Sci Rep*, 2020, 10 [2025-03-05]. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76421-7>.
- [15] QIN F, YANG Y, WANG S T, et al. Exercise and air pollutants exposure: a systematic review and meta-analysis [J]. *Life Sci*, 2019, 218: 153-164.

收稿日期: 2024-10-29 修回日期: 2025-03-05 本文编辑: 高碧玲