

胃上部癌全胃切除术后肺部并发症预测模型的构建

杨永康 刘尚龙 高源 刘睿清 郑龙波 解文韬 卢云

(青岛大学附属医院胃肠外科, 山东 青岛 266555)

[摘要] **目的** 通过分析胃上部癌全胃切除术后肺部并发症(PPCs)相关危险因素,建立列线图风险预测模型。**方法** 回顾性分析我院 2020 年 6 月 1 日—2021 年 9 月 30 日因胃上部癌行全胃切除手术 197 例患者的临床资料,采用单因素及多因素 Logistic 回归分析 PPCs 相关危险因素,并构建 PPCs 列线图预测模型,采用一致性指数、受试者工作特征曲线、校准曲线评估预测模型效能,采用决策曲线分析(DCA)曲线评估模型的临床获益度。**结果** 197 例患者术后发生肺部并发症 71 例,发生率为 36%;多因素 Logistic 回归分析显示,年龄、糖尿病、吸烟史、术前血清白蛋白 <35 g/L、BMI >26 kg/m²为胃上部癌全胃切除术 PPCs 发生的独立危险因素。构建的列线图预测模型验证结果,受试者工作特征曲线下面积为 0.806,显示模型预测效能良好;校准曲线示预测结果与实际并发症发生率具有良好的一致性;构建的 DCA 曲线显示明显正向净收益,该预测模型临床获益度良好。**结论** 通过独立危险因素构建的列线图风险预测模型预测效能良好,为胃上部癌全胃切除患者 PPCs 的预测提供了依据。

[关键词] 胃肿瘤;胃切除术;手术后并发症;肺疾病;危险因素;列线图

[中图分类号] R735.2;R619.9

[文献标志码] A

ESTABLISHMENT OF A PREDICTIVE MODEL FOR POSTOPERATIVE PULMONARY COMPLICATIONS AFTER TOTAL GASTRECTOMY FOR UPPER GASTRIC CANCER YANG Yongkang, LIU Shanglong, GAO Yuan, LIU Ruiqing, ZHENG Longbo, XIE Wentao, LU Yun (Department of Gastrointestinal Surgery, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266555, China)

[ABSTRACT] **Objective** To establish a nomogram risk predictive model by analyzing the risk factors for postoperative pulmonary complications (PPCs) after total gastrectomy for upper gastric cancer. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 197 patients who underwent total gastrectomy for upper gastric cancer in our hospital from June 1, 2020 to September 30, 2021. Univariate and multivariate Logistic regression analyses were used to investigate the risk factors for PPCs, and a nomogram predictive model for PPCs was established. Index of concordance, the receiver operating characteristic (ROC) curve, and the calibration curve were used to evaluate the performance of the predictive model, and the DCA curve was used to evaluate the clinical benefit of the model. **Results** Among the 197 patients included in the analysis, 71 experienced PPCs, with an incidence rate of 36%. The multivariate Logistic regression analysis showed that age, diabetes mellitus, smoking history, preoperative serum albumin <35 g/L, and body mass index >26 kg/m² were independent risk factors for PPCs after total gastrectomy for upper gastric cancer. The nomogram prediction model established had an area under the ROC curve of 0.806, suggesting that the model had good prediction performance. The calibration curve showed that the predictive model showed good consistency with the actual incidence rate of complications, and the DCA curve showed obvious positive net benefits, indicating that the predictive model had good clinical benefits. **Conclusion** The nomogram prediction model established based on independent risk factors has good prediction performance and can provide a basis for predicting PPCs in patients undergoing total gastrectomy for upper gastric cancer.

[KEY WORDS] Stomach neoplasms; Gastrectomy; Postoperative complications; Lung diseases; Risk factors; Nomograms

胃癌是全球人群发病率和死亡率最高的疾病之一^[1],我国胃癌的发病率也在逐年上升,2015 年的统计数据显示,胃癌导致的死亡位居癌症死亡的第 2 位^[2]。外科手术目前仍是主要的治疗手段。手术方式包括原发病灶的切除及规范的淋巴结清扫^[3-5]。胃上部癌,即肿瘤位于胃的上 1/3 处,病变累及贲门、胃底及部分胃体部,其病理特征、预后及治疗方法与胃中下部癌明显不同^[6-7],近年来,胃上部癌的发病率呈上升趋势^[8]。手术治疗是胃上部癌的主要

治疗手段,其中最主要的术式是全胃切除术^[9],术后肺部并发症(PPCs)是胃癌手术后较常见并发症之一^[10-11],是影响患者术后生活质量和生存的重要因素^[5]。全胃切除术与近端胃切除术、远端胃切除术相比,手术创伤更大,操作也更加复杂,手术区域距离膈肌和肺更近,PPCs 发生率会显著增加。目前仅有较少胃上部癌 PPCs 发生的影响因素分析,根据影响因素构建的术后预测模型也未见报道。本研究利用单因素及多因素 Logistic 回归分析明确独立危险因素,并在此基础上构建列线图预测模型,对胃上部癌 PPCs 发生风险进行预测,为临床诊疗工作提供依据。

[收稿日期] 2022-11-19; **[修订日期]** 2023-01-18

[基金项目] 山东省重点研发计划(2018GSF118206)

[通讯作者] 卢云,Email:luyun@qdu.edu.cn

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 6 月 1 日—2021 年 9 月 30 日于我院因胃上部癌行全胃切除术的患者 197 例。患者纳入标准:①术前胃镜活检及术后病理检查明确为胃恶性肿瘤者;②肿瘤位置符合胃上部癌定义者;③根据影像及病理结果,肿瘤无肝脏、肺、骨等远处转移者;④病例资料完整(术前各项检验指标完善及术后诊断是否存在 PPCs 的依据充足)者;⑤手术术式为全胃切除者。排除标准:①有胃手术史(包括内镜黏膜下剥离和内镜黏膜切除术等诊断性手术)者;②妊娠或哺乳妇女;③有未控制的癫痫、中枢神经系统疾病或精神障碍史者;④最近 5 年有其他恶性疾病史者;⑤曾行器官移植需要免疫抑制治疗者;⑥急诊手术者;⑦已参与其他临床试验者;⑧术中中转其他手术方式者。

1.2 患者的相关指标的收集及分组

收集所有患者的临床资料,包括基本信息(年龄、性别、BMI、吸烟史、吸烟时间、饮酒史、ASA 分级)、术前合并基础疾病情况(高血压、糖尿病、冠心病、脑梗死、肺部合并症、贫血等)、手术相关信息(手术时间、手术方式、术中失血量、术中是否输血)、既往病史及治疗史(腹部手术史、新辅助治疗史)。根据术后 1 周内是否发生 PPCs 将所有患者分为发生组和未发生组。PPCs 的诊断依据相关参考文献中的标准^[13-15]。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析,以 R4.2.2 软件构建列线图;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,计数资料以例表示,两组间比较采用 χ^2 检验或者 Fisher 确切概率法;采用单因素及多因素 Logistic 回归模型分析影响患者术后 PPCs 发生的相关因素,并应用独立危险因素构建预测模型列线图;采用 C 指数、受试者工作特征(ROC)曲线及校准曲线验证预测模型的可靠性及预测能力,应用决策曲线分析(DCA)曲线评估其临床的有效性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影响患者 PPCs 发生的单因素分析

术后 1 周,未发生组患者 126 例,发生组患者 71 例,其中肺炎 46 例,胸腔积液 50 例,呼吸衰竭 5 例,肺不张 26 例,气胸 2 例。

分析结果显示吸烟时间、年龄、术前合并高血压、糖尿病、术前肺部合并症、吸烟史、术中输血、 $BMI > 26 \text{ kg/m}^2$ 以及术前血清白蛋白 $< 35 \text{ g/L}$ 为胃上部癌全胃切除术后发生肺部并发症的危险因素($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 多因素 Logistic 回归分析胃上部癌全胃切除术 PPCs 发生的独立危险因素

将单因素分析中有差异指标作为自变量,以是否发生 PPCs 为因变量,进行多因素 Logistic 回归分析,各自变量赋值如下,年龄(原值输入)、吸烟时间(原值输入)、高血压(是=1、否=0)、糖尿病(是=1、否=0)、术前肺部合并症(是=1、否=0)、吸烟史(是=1、否=0)、术中输血(是=1、否=0)、 $BMI > 26 \text{ kg/m}^2$ (是=1、否=0)以及术前血清白蛋白 $< 35 \text{ g/L}$ (是=1、否=0),结果显示,年龄、糖尿病、吸烟史、术前血清白蛋白 $< 35 \text{ g/L}$ 及 $BMI > 26 \text{ kg/m}^2$ 为胃上部癌全胃切除术 PPCs 发生的独立危险因素。见表 2。

2.3 胃上部癌 PPCs 列线图预测模型构建及验证

利用上述胃上部癌全胃切除术 PPCs 的独立危险因素构建列线图预测模型,详见图 1A。该列线图预测模型的 ROC 曲线下面积为 0.806(95%CI = 0.746~0.817)(图 1B),在二分类 Logistic 回归分析中,C 指数等于 AUC(0.806);预测模型校准曲线显示,实际模型与理想模型、矫正模型的拟合优度较高,即校准曲线与实际曲线吻合度高,且均接近理想曲线,说明该预测模型稳健性较强(图 1C)。构建的 DCA 曲线图结果显示,当阈概率在 0.12~0.85 时,患者的临床净获益均较高,说明该预测模型具有良好的临床获益度,临床实用性较好(图 1D)。

3 讨论

目前国内外关于胃癌术后并发症的研究往往并不区分肿瘤发生的位置,针对具体胃上部癌的术后并发症的相关研究较少;目前已有的胃上部癌相关研究也主要是关于手术方式的探讨,缺乏胃上部癌全胃切除 PPCs 的相关研究。而胃 PPCs 发生率高,对患者预后的影响较大。本研究中纳入的胃上部癌全胃切除 PPCs 发生率约为 36%,略高于既往 PPCs 相关的研究结果^[16-17],考虑与胃上部癌手术操作均靠近膈肌,对肺部影响效果体现更为明显所致。

本研究的结果显示,高龄是胃上部癌全胃切除 PPCs 发生的独立危险因素,与之前的研究结果一致^[18-19]。分析原因可能为:①老年患者术后恢复能

表 1 影响患者 PPCs 发生的单因素分析

临床因素	未发生组	发生组	<i>t</i> / <i>χ</i> ²	<i>P</i>
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	63.92 ± 8.09	68.44 ± 8.41	3.708	<0.001
吸烟时间(年, $\bar{x} \pm s$)	9.40 ± 15.74	17.68 ± 18.06	3.355	0.001
BMI(例)			8.867	0.003
>26 kg/m ²	25	28		
≤26 kg/m ²	101	43		
术前血清白蛋白(例)			13.058	<0.001
<35 g/L	18	26		
≥35 g/L	108	45		
贫血(例)			0.871	0.351
是	28	20		
否	98	51		
吸烟史(例)			13.877	<0.001
是	37	40		
否	89	31		
饮酒史(例)			1.364	0.243
是	36	26		
否	90	45		
高血压(例)			12.098	0.001
是	27	32		
否	99	39		
糖尿病(例)			11.120	0.001
是	8	16		
否	118	55		
冠心病(例)			3.273	0.070
是	8	10		
否	118	61		
脑梗死(例)			0.532	0.466
是	6	6		
否	120	65		
术前肺部合并症(例)			—	0.006
是	0	5		
否	126	66		
新辅助(例)			0.053	0.818
是	18	11		
否	108	60		
性别(例)			3.223	0.136
男	93	59		
女	33	12		
ASA 分级(例)				
I ~ II 级	28	17	0.076	0.782
III ~ IV 级	91	49	0.589	0.465
腹部手术史(例)			4.450	0.108
是	13	3		
否	113	67		
手术方式(例)			0.009	0.924
腔镜	63	35		
开腹	63	36		
术中输血(例)			5.543	0.019
是	8	12		
否	118	59		
术中失血(例)			0.053	0.818
>100 mL	18	11		
≤100 mL	108	60		
手术时间(例)			2.007	0.150
≥240 min	42	31		
<240 min	84	40		

“—”代表 Fisher 确切概率法

表 2 多因素 Logistic 回归分析结果

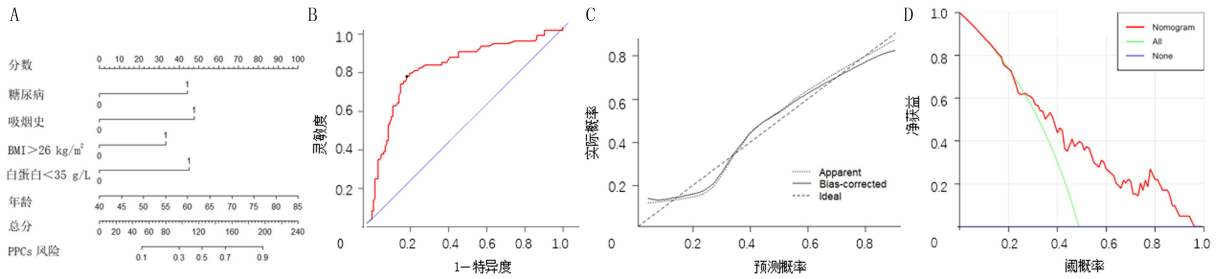
变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald <i>χ</i> ²	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
年龄	0.062	0.024	6.516	0.011	1.064	1.015~1.116
糖尿病	1.272	0.595	4.568	0.033	3.568	1.111~11.456
吸烟史	2.031	0.892	5.180	0.023	7.622	1.326~43.824
术前血清白蛋白 <35 g/L	1.130	0.448	6.371	0.012	3.096	1.287~7.445
BMI>26 kg/m ²	0.973	0.409	5.673	0.017	2.646	1.188~5.894

力差,卧床时间长,增加 PPCs 发生的风险;②老年患者咳嗽咳痰能力较差,术后切口疼痛抑制呼吸等因素联合作用增加了老年患者 PPCs 发生率。③老年患者往往合并许多慢性基础性疾病(如心脑血管合并症)、内分泌疾病(如糖尿病)等,这也是高龄增加 PPCs 发生风险的一个重要原因。因此对于高龄患者,应术前完善心脏、肺部和脑部等相关检查,对术前的合并疾病应积极治疗及控制,围术期加强护理,以降低高龄患者 PPCs 发生率。

本研究结果显示,吸烟史是胃上部癌全胃切除术 PPCs 发生的独立危险因素。研究显示,长期吸烟会损害肺功能,并对人体产生不良影响,PPCs 以及其他种类并发症的发生率均呈现明显上升^[20-22]; AKUTSU 等^[23] 研究显示,吸烟是食管术后肺部感染的高风险因素,与不吸烟者相比,吸烟者手术后并发症的相对风险从 1.4 倍增加到 4.3 倍。韩晓光等^[24] 研究发现,吸烟史是胃癌根治术后发生肺部感染的独立危险因素,且术前 2 周戒烟者术后肺部感染发生率明显低于术前 2 周末戒烟者,分别为 8.1% 及 21.1%。提示吸烟是 PPCs 高度相关的危险因素。为降低手术患者 PPCs 发生率,务必做好围手术期宣教工作,强调戒烟的必要性。

本研究结果显示,患者 BMI>26 kg/m² 是术后发生 PPCs 的独立危险因素,与 FUJITANI 等^[25] 和胡建昆等^[26] 的研究结果一致。高 BMI 患者由于脂肪堆积,膈肌下降能力受限、胸壁顺应性降低而机体耗氧量明显增加,术前体质量过大会明显增加患者 PPCs 发生风险,对术前体质量过大的患者,应强调减轻体质量,并监测体质量变化。

多项研究显示,术前白蛋白水平低下是胃肠道手术后并发症的独立危险因素。术后患者处于高应激及高消耗状态,易发生低蛋白血症,严重影响患者的病情恢复。本研究显示,术前低白蛋白水平也是发生 PPCs 的独立危险因素。对于胃上部癌全胃切除手术患者,应注意加强营养,术前梗阻症状不能进食或进食量明显减少患者,应积极应用肠外营养支持^[27]。术后根据患者病情恢复情况,恢复肠内营养。



A:胃上部癌 PPCs 列线图预测模型;B:胃上部癌 PPCs 列线图预测模型 ROC 曲线图;C:胃上部癌 PPCs 列线图预测模型校准曲线;D:胃上部癌 PPCs 列线图预测模型 DCA 曲线

图 1 胃上部癌全胃切除 PPCs 列线图预测模型及其验证

在本研究中,术前合并糖尿病为胃上部癌手术 PPCs 发生另一独立危险因素。研究显示,糖尿病患者术后多种并发症发生率较非糖尿病患者高^[28]。糖尿病患者由于血糖升高,机体免疫水平降低,肺组织结构损伤和功能下降,利于呼吸道病原菌的生长,易发生肺部感染^[29]。故对于术前合并糖尿病及高糖血症的患者,手术前后的血糖水平监测及控制非常重要。对出院患者的糖尿病相关宣教也是降低 PPCs 发生的有效举措。

本研究在多因素 Logistic 回归分析获得的独立危险因素基础上,建立了胃上部癌全胃切除 PPCs 发生率的列线图模型,该模型能更加直观和快速地预测患者 PPCs 发生风险;预测模型的校准曲线、DCA 曲线显示,该模型稳健性较强,临床实用性较好。提示本研究构建的预测模型对临床实践有重要的指导意义。

本研究的创新点主要有:①首次对胃上部癌这一特定部位胃癌手术 PPCs 的相关因素进行分析,并构建了预测模型。②以列线图形式构建预测模型,可视性强,通俗易懂,且临床应用便捷,便于临床推广应用。本研究的不足之处:①本研究中纳入数据均为青岛大学附属医院单中心数据,且样本量较少;②因我院胃上部癌患者术中均采用气管插管全身麻醉,故麻醉方式等指标并未纳入分析中,对结果可能会产生一定影响。

综上所述,糖尿病、吸烟史、年龄、术前血清白蛋白 < 35 g/L 及 BMI > 26 kg/m² 是胃上部癌全胃切除 PPCs 发生的独立危险因素,构建的列线图预测模型具备良好的预测效能及临床实用性。该预测模型可以辅助临床医护人员进行决策,以此降低患者 PPCs 的发生率。

伦理批准和知情同意:本研究涉及的所有试验均已通过青岛大学附属医院医学伦理委员会的审核批准(文件号 QYFYWZLL27152)。

受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

作者声明:卢云、杨永康、刘尚龙参与了研究设计;杨永康、高源、刘睿清、郑龙波、解文韬参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文。所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021,71(3):209-249.
- [2] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA A Cancer J Clin, 2016,66(2):115-132.
- [3] TANIMURA S, HIGASHINO M, FUKUNAGA Y, et al. Laparoscopic gastrectomy with regional lymph node dissection for upper gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2003,6(1):64-68.
- [4] JIE Z G, LI Z R, CAO Y, et al. Spleen-preserving splenic lymph node dissection in radical total gastrectomy[J]. Chin J Cancer Res, 2013, 25(4):477-478.
- [5] NTUTUMU R, LIU H, ZHEN L, et al. Risk factors for pulmonary complications following laparoscopic gastrectomy: A single-center study[J]. Medicine, 2016,95(32):e4567.
- [6] 韩涛,夏文彬,吕扬,等. 胃癌不同部位特征和预后的对比分析及临床意义[J]. 中国肿瘤临床, 2020,47(23):1200-1204.
- [7] MIKAMI K, MAEKAWA T, SHINOHARA T, et al. Predictive factors of early recurrent death after a curative resection of gastric cancer[J]. Int Surg, 2009,94(2):144-148.
- [8] JI X, FU T, BU Z D, et al. Comparison of different methods of splenic hilar lymph node dissection for advanced upper- and/or middle-third gastric cancer[J]. BMC Cancer, 2016,16(1):765.
- [9] 周潮平,马军,蒋鹏,等. 胃上部癌患者的临床病理特点及预后分析[J]. 中国肿瘤临床, 2022,49(4):184-187.
- [10] 白单,向雯,陈心足,等. 胃癌术后肺部感染发生因素及围手术期干预措施[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021,24(2):185-190.
- [11] 陈波,张科,于明帅,等. 腹部手术患者术后肺部并发症风险预测模型构建[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2021,14(4):502-504.
- [12] BILIMORIA K Y, LIU Y M, PARUCH J L, et al. Development and evaluation of the universal ACS NSQIP surgical risk calculator: A decision aid and informed consent tool for patients and surgeons[J]. J Am Coll Surg, 2013,217(5):833-

842.e3.

[13] JAMMER I, WICKBOLDT N, SANDER M, et al. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions: A statement from the ESA-ESICM joint taskforce on perioperative outcome measures[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2015,32(2):88-105.

[14] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. *中华医学杂志*, 2001,81(5):61-67.

[15] FERNANDEZ-BUSTAMANTE A, FRENDEL G, SPRUNG J, et al. Postoperative pulmonary complications, early mortality, and hospital stay following noncardiothoracic surgery: A multicenter study by the perioperative research network investigators[J]. *JAMA Surg*, 2017,152(2):157-166.

[16] GUPTA A, AGRAWAL A, MEHROTRA S, et al. Incidence, risk stratification, antibiogram of pathogens isolated and clinical outcome of ventilator associated pneumonia[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2011,15(2):96-101.

[17] 魏娟,邓惠民,吕欣. 术后肺部并发症围手术期风险因素及防治策略[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2021,42(6):736-743.

[18] CHO H, TSUCHIDA K, IWASAKI K, et al. Risk factors of post-operative pneumonia in elderly patients with gastric cancer: A retrospective cohort study[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2021, 51(7):1044-1050.

[19] RUETH N M, PARSONS H M, HABERMANN E B, et al. Surgical treatment of lung cancer: Predicting postoperative morbidity in the elderly population[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012,143(6):1314-1323.

[20] JUNG J, MOON S M, JANG H C, et al. Incidence and risk factors of postoperative pneumonia following cancer surgery in adult patients with selected solid cancer: Results of “Cancer

POP” study[J]. *Cancer Med*, 2018,7(1):261-269.

[21] QUAN H, OUYANG L D, ZHOU H J, et al. The effect of preoperative smoking cessation and smoking dose on postoperative complications following radical gastrectomy for gastric cancer: A retrospective study of 2469 patients[J]. *World J Surg Oncol*, 2019,17(1):61.

[22] BRAJCICH B C, YUCE T K, MERKOW R P, et al. Association of preoperative smoking with complications following major gastrointestinal surgery[J]. *Am J Surg*, 2022, 223(2): 312-317.

[23] AKUTSU Y, MATSUBARA H. Perioperative management for the prevention of postoperative pneumonia with esophageal surgery[J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2009,15(5):280-285.

[24] 韩晓光,步召德,季加孚. 胃癌根治术后肺部感染相关危险因素分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017,20(11):1279-1282.

[25] FUJITANI K, AJANI J A, CRANE C H, et al. Impact of induction chemotherapy and preoperative chemoradiotherapy on operative morbidity and mortality in patients with locoregional adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction [J]. *Ann Surg Oncol*, 2007,14(7):2010-2017.

[26] 胡建昆,陈小龙. 新辅助治疗胃癌术后并发症的预防及处理 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2021,28(6):701-703.

[27] 朱世滨,赵国华. 肠外营养对胃癌患者术后血清白蛋白水平、并发症及术后排气恢复时间影响[J]. *临床军医杂志*, 2019,47 (2):150-152.

[28] TAN D J H, YAOW C Y L, MOK H T, et al. The influence of diabetes on postoperative complications following colorectal surgery[J]. *Tech Coloproctol*, 2021, 25(3):267-278.

[29] 程思珺,陈愉. 糖尿病患者代谢紊乱对肺部细菌感染的影响 [J]. *国际呼吸杂志*, 2021(24):1881-1885.

(本文编辑 耿波 厉建强)

(上接第 231 页)

[24] TAKAGI K, SHIMOMURA A, IMURA J, et al. Interleukin-32 regulates downstream molecules and promotes the invasion of pancreatic cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2022, 23(1):14.

[25] PARRAY Z, ZARGAR M H, ASIMI R, et al. Interleukin 32 gene promoter polymorphism: A genetic risk factor for multiple sclerosis in Kashmiri population [J]. *Gene*, 2022, 824: 146261.

[26] HADJIMI Z, BELGUENDOZ H, BENCHABANE S, et al. Increased salivary cytokines and nitric oxide levels in behçet’s disease: Interleukin-32, a novel player in disease prognosis[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2023, 23(3): 347-355.

[27] SHEN W, BIAN L Y, MA Y, et al. Serum IL-6 as a marker of disease progression in interstitial nephritis[J]. *Am J Transl Res*, 2022,14(5):3189-3197.

[28] KIM M H, KWON J W, HAHN J H, et al. Circulating IL-32 and IL-33 levels in patients with asthma and COPD: A retrospective cross-sectional study[J]. *J Thorac Dis*, 2022,14(6): 2437-2439.

[29] BIANCO C, CASIRATI E, MALVESTITI F, et al. Genetic predisposition similarities between NASH and ASH: Identification of new therapeutic targets[J]. *JHEP Rep*, 2021,3(3): 100284.

[30] YAO Q M, WANG B, JIA X, et al. Increased human interleukin-32 expression is related to disease activity of Graves’ disease[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019,10:613.

[31] KWON O C, KIM S, HONG S, et al. Role of IL-32 gamma on bone metabolism in autoimmune arthritis [J]. *Immune Netw*, 2018,18(3):e20.

[32] DAMEN M S M A, BALLAK D, SAPINSLEY Z, et al. Transgenic mice expressing human IL-32 develop adipokine profiles resembling those of obesity-induced metabolic changes [J]. *Cytokine*, 2020,125:154793.

[33] LI D G, CHEN D P, ZHANG X M, et al. C-Jun N-terminal kinase and Akt signalling pathways regulating tumour necrosis factor- α -induced interleukin-32 expression in human lung fibroblasts: Implications in airway inflammation[J]. *Immunology*, 2015,144(2):282-290.

(本文编辑 耿波 厉建强)