

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.05.020

❖ 临床研究 ❖

# lncRNA ANRIL rs2383207 及其交互效应与急性缺血性脑卒中早期神经功能恶化的关系

黄燕<sup>1</sup>, 周婧<sup>2</sup>, 陈小灵<sup>1</sup>, 唐志<sup>3</sup>, 何发毅<sup>1</sup>, 冯玉环<sup>1</sup>, 柳华<sup>1,2</sup>

(1. 盐亭县人民医院神经内科, 四川 绵阳 621600; 2. 成都市第三人民医院·西南交通大学附属医院神经内科, 四川 成都 610031; 3. 盐亭县人民医院神经外科, 四川 绵阳 621600)

**【摘要】目的:** 探讨 INK4 基因座中反义非编码 RNA (ANRIL) 基因与急性缺血性脑卒中 (CIS) 早期神经功能恶化 (END) 的相关性。**方法:** 采用候选基因关联研究方法, 以 ANRIL 基因单核苷酸多态性 rs2383207 位点为遗传标记, 分析 END 发病与 ANRIL 基因的相关性, 同时分析基因-传统危险因素交互作用。**结果:** 高血糖、高同型半胱氨酸和神经功能缺损程度 (NIHSS > 5) 与 END 发病风险独立相关 ( $P < 0.05$ ); rs2383207 多态位点与 END 发病显著相关 ( $P < 0.05$ ), GG 基因型增加了 END 发病风险 [GG 基因型: 比值比 (OR) = 2.143, 95% 置信区间 (CI) = 1.293 - 3.550,  $P = 0.003$ ]; A 等位基因降低了 END 患病风险 (OR = 0.691, 95% CI: 0.497 - 0.961,  $P = 0.028$ )。rs2383207 位点与神经功能缺损程度 (NIHSS > 5) 之间具有交互效应, 交互作用增加了 END 的易感性 (OR = 1.696)。**结论:** ANRIL 基因可能与汉族人群急性 CIS 期间 END 发病风险相关。

**【关键词】** 缺血性脑卒中; 早期神经功能恶化; ANRIL 基因; 单核苷酸多态性; 交互作用

**【中图分类号】** R743.3 **【文献标志码】** A

## Relationship between lncRNA ANRIL rs2383207 and its interaction with early neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke

HUANG Yan<sup>1</sup>, ZHOU Qiang<sup>2</sup>, CHEN Xiao-ling<sup>1</sup>, TANG Zhi<sup>3</sup>, HE Fa-yi<sup>1</sup>, FENG Yu-huan<sup>1</sup>, LIU Hua<sup>1,2</sup>

(1. Department of Neurology, the People's Hospital of Yanting City, Mianyang 621600; 2. Department of Neurology, the Third People's Hospital of Chengdu & the Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031; 3. Department of Neurosurgery, the People's Hospital of Yanting City, Mianyang 621600, Sichuan, China)

**【Abstract】Objective:** To explore the association of Antisense non-coding RNA in the INK4 locus (ANRIL) gene with increased risk of early neurological deterioration (END) in acute cerebral ischemic stroke (CIS). **Methods:** Using the candidate gene association method, the single nucleotide polymorphism rs2383207 of ANRIL gene was used as a genetic marker to analyze the correlation between END and ANRIL gene, and the interaction between gene and traditional risk factors of END. **Results:** The hyperglycemia, homocysteine and neurologic deficit (NIHSS > 5) were independently related to the risk of END ( $P < 0.05$ ), and rs2383207 polymorphism were significantly associated with END ( $P < 0.05$ ), GG genotype increases the risk of END [GG genotype: odds ratio (OR) = 2.143, 95% confidence interval (CI) (1.293 - 3.550),  $P = 0.003$ ], allele A reduces the risk of END [OR = 0.691, 95% CI: (0.497 - 0.961),  $P = 0.028$ ]. The interaction of rs2383207 and neurologic deficit (NIHSS > 5) increased susceptibility to END [OR = 1.696]. **Conclusion:** ANRIL gene may be associated with the risk of END during acute CIS in Han population.

**【Key words】** Ischemic stroke; END; ANRIL gene; Single nucleotides polymorphism; Interaction

脑血管病的致死率在我国位居首位, 其中缺血性脑卒中 (cerebral ischemic stroke, CIS) 是主要的脑血管事件, 约占所有卒中的 80%。部分 CIS 患者发病后症状体征趋于恶化, 即早期神经功能恶化 (early neurologic deterioration, END)。急性 CIS 期间 END 较常见, 临床发生率可高达 40%。END 与卒中后结局不良密切相关, 增加了患者死亡率<sup>[1]</sup>。因此, 研

究 END 预测因素加以有效防控极其重要。END 发生危险因素众多<sup>[2]</sup>, 由于 CIS 是一种具有强烈遗传背景的多因素疾病, 且 CIS 与 END 病理生理机制类似, 因而 END 的易感基因研究有一定的必要性。位于 9p21.3 区域上的 INK4 座中反义非编码 RNA (antisense non-coding RNA in the INK4 locus, ANRIL) 基因与动脉粥样硬化风险密切相关, ANRIL

基金项目: 四川省绵阳市卫计委项目 (201836)

作者简介: 黄燕 (1985 -), 女, 主治医师。E-mail: 463319610@qq.com

通讯作者: 柳华, 博士。E-mail: hxliumedidocor@163.com

rs2383207 则是 CIS 发病的易感位点<sup>[3]</sup>。本研究拟探讨 ANRIL rs2383207 位点及其与传统危险因素的交互效应对急性 CIS 期间 END 的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

采用前瞻性巢式病例对照研究设计,连续收集从 2017 年 12 月至 2019 年 6 月盐亭县人民医院神经内科收治的急性 CIS 患者。纳入标准为:(1) CIS 诊断符合世界卫生组织(World Health Organization, WHO)标准;电子计算机断层扫描/磁共振成像(computed tomography/magnetic resonance imaging, CT/MRI)检查及临床表现,急性起病、局灶神经功能缺损并持续性 24 h 以上、排除非血管性病因,排除脑出血和蛛网膜下腔出血;(2)发病 48 h 内入院;(3)同意参与研究。排除有明确原因的继发性脑梗死患者和合并严重其它严重疾病的患者,另外,也排除了住院不满 7 d 者、接受静脉溶栓和血管内介入治疗者及出血转化的患者。医院伦理委员会批准了本研究,参与研究者签署了知情同意书。

### 1.2 研究方法

1.2.1 临床资料收集与评估 入院 24 h 内,收集所有研究对象的临床资料,包括:(1)人口学特征:年龄、性别、身高、体重,并计算身体质量指数(body mass index, BMI);(2)脑血管病危险因素:如高血压、糖尿病、血脂异常、心房颤动、冠状动脉粥样硬化性心脏病、卒中、吸烟、饮酒等;(3)部分实验室指标:入院空腹血糖、血常规、凝血功能,血液生化指标[包括超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hsCRP),血同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)等]。

1.2.2 研究指标 (1)使用美国国立卫生研究院卒中量表(national Institute of Health stroke scale, NIHSS)评估神经功能缺损程度;(2)END 定义为入院一周 NIHSS 评分中运动功能项增加至少 1 分或总分增加至少 2 分<sup>[4]</sup>;(3)高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHCY)定义为血浆 Hcy > 10  $\mu\text{mol/L}$ ;(4)高危 CRP 定义 hsCRP > 3.0  $\text{mg/L}$ <sup>[5]</sup>;(5)高尿酸定义为非同日 2 次血尿酸水平 > 420  $\mu\text{mol/L}$ <sup>[6]</sup>;(6)神经功能损伤程度较重定义为 NIHSS > 5<sup>[7]</sup>;(7)入院高血糖根据 1998 年 WHO 标准:空腹  $\geq 7.0 \text{ mmol/L}$ ,或随机  $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$ ;(8)入院高血压根据 1999 年 WHO 高血压标准:即收缩压  $\geq 140 \text{ mmHg}$ (和/或)舒张压  $\geq 90 \text{ mmHg}$ ;(9)吸烟史定义为平均每日吸烟 1 支以上,时间大于 1 年;饮酒史定义为平均每周饮白酒至少 1 次,时间大于 1 年<sup>[8]</sup>;

(10)血脂异常依据 2016 年修订版中国成人血脂异常防治指南:甘油三酯(triglyceride, TG) > 1.7  $\text{mmol/L}$ (150  $\text{mg/dL}$ )、血清总胆固醇(serum total cholesterol, TC) > 5.20  $\text{mmol/L}$ (200  $\text{mg/dL}$ )、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C) > 3.40  $\text{mmol/L}$ (140  $\text{mg/dL}$ );(11)超重定义为 BMI  $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ 。

1.2.3 rs2383207 位点分型 (1)样本脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)获取:取受试者外周静脉血 2 mL,枸橼酸钠抗凝,使用血液基因组 DNA 提取试剂盒(DP318-02/03,北京 TIANGEN)按说明操作。(2)基因分型:采用 imLDR 多重 SNP 分型平台(上海天昊)<sup>[9]</sup>。具体操作步骤如下:①DNA 样本工作浓度为 5 ~ 10  $\text{ng}/\mu\text{L}$ ;②多重聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR):反应体系 10  $\mu\text{L}$  包括 1  $\times$  GC-I buffer(Takara), 3.0  $\text{mM Mg}^{2+}$ , 0.3  $\text{mM dNTP}$ , 1 U HotStar Taq polymerase(Qiagen Inc.), 1  $\mu\text{L}$  样本 DNA 和 1  $\mu\text{L}$  引物,见表 1。循环程序为:首先 95  $^{\circ}\text{C}$  循环 2 min;第二步进行 11 个循环[94  $^{\circ}\text{C}$  20 sec、65  $^{\circ}\text{C}$  40 sec(每次循环依次降低 0.5  $^{\circ}\text{C}$ )、72  $^{\circ}\text{C}$  1.5 min];第三步进行 24 个循环(94  $^{\circ}\text{C}$  20 sec, 59  $^{\circ}\text{C}$  30sec, 72  $^{\circ}\text{C}$  1.5 min);第四步 72  $^{\circ}\text{C}$  循环 2 min, 4  $^{\circ}\text{C}$  保存;③PCR 产物纯化:10  $\mu\text{L}$  PCR 产物加 5U SAP 酶和 2U Exonuclease I 酶, 37  $^{\circ}\text{C}$  温浴 1 h, 75  $^{\circ}\text{C}$  灭活 15 min;④连接反应:反应体系为 10  $\times$  连接缓冲液 1  $\mu\text{L}$ 、高温连接酶 0.25  $\mu\text{L}$ 、5' 连接引物混合液(1  $\mu\text{M}$ ) 0.4  $\mu\text{L}$ 、3' 连接引物混合液(2  $\mu\text{M}$ ) 0.4  $\mu\text{L}$ (表 1)、纯化后的多重 PCR 产物 2  $\mu\text{L}$ 、ddH<sub>2</sub>O 6  $\mu\text{L}$  混匀。连接程序首先进行 38 个循环(94  $^{\circ}\text{C}$  1 min, 56  $^{\circ}\text{C}$  4 min), 4  $^{\circ}\text{C}$  保存;⑤测序及分析:取 0.5  $\mu\text{L}$  稀释后的连接产物与 0.5  $\mu\text{L}$  Liz500 SIZE STANDARD 和 9  $\mu\text{L}$  Hi-Di 混匀, 95  $^{\circ}\text{C}$  变性 5 min 后上 ABI 3730XL 测序仪,收集的原始数据用 GeneMapper 4.1 (ABI, USA) 进行分析。

表 1 SNP 分型所用引物名称及序列

分类	引物序列
多重 PCR 引物	
F	CAGGGCATATTGTCCTGGAGGA
R	GGGCAGCTCTTTTCATACTTTTCAA
连接引物	
RG	TCTCTCGGGTCAATTGCTCTTCTAATAGCTGAAAATAGTAAATAATCATGCTTATCC
RA	TGTTCTGCGCCGGATTAGCTAATAGCTGAAAATAGTAAATAATCATGCTTACCT
RP	GAAGGATCYCAACAGGACTAAAAT

注:F 代表正向引物、R 代表反向;连接引物 RG、RA 表示鉴别引物,GP 代表通用引物。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析数据。符合正态分布的计量资料采用  $(\bar{x} \pm s)$  表示,而非正态性分布的资料则以中位数 ( $[m (IQR)]$ ) 表示,组间比较采用  $t$  检验或 Wilcoxon 秩和检验。计数资料以  $[n (%)]$  表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;Logistic 回归分析用来调整协变量;采用多因子降维法 (multifactor dimensionality reduction, MDR) 分析基因-传统危险因素交互作用。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料分析

391 例 CIS 患者纳入分析,116 例发生 END (29.7%),非 END 共 275 例 (70.3%)。两组在的性别、年龄差异方面无统计学意义,具有可比性 ( $P > 0.05$ )。单因素分析发现,END 组 NIHSS  $> 5$  评分、入院高血糖、HHCY 和高危 hsCRP 值比例明显高于非 END 组 ( $P < 0.05$ )。多元 Logistic 回归分析调整协变量后,两组 NIHSS  $> 5$  评分,入院高血糖和 HHCY 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.2 rs2383207 SNP 分析

2.2.1 基因分型及相关性分析 所有样本都成功进行了 rs2383207 位点分型,在显性模型下,GG 型增加了 END 风险 (调整后的 GG 基因型:  $OR = 2.143, 95\% CI: 1.293 - 3.550, P = 0.003$ );在等位基因比较模型下,A 等位基因具有保护效应,降低了 END 发生风险 ( $OR = 0.691, 95\% CI: 0.497 - 0.961, P = 0.028$ )。见表 3。

2.2.2 ANRIL 基因 rs2383207 和 END 传统危险因素交互分析 将 END 单因素分析中  $P < 0.1$  的因素 (年龄  $\geq 65$ 、WBC 异常、TIA 史、饮酒、糖尿病史、高危 hsCRP、HHCY、入院高血糖和 NIHSS  $> 5$  评分项)与 391 条样本记录资料导入 MDR 软件,作了 1-4 阶不同交互情况下的模型。结果显示,二阶交互模型 rs2383207 和 NIHSS  $> 5$  评分具有最好的平均检验准确度和交叉验证一致性 (Testing BA: 0.593 3, CVC: 9/10,  $P = 0.286$ ),因此选择此模型作为最佳模型,Logistic 回归分析显示 NIHSS  $> 5$  分人群同时携带 rs2383207 GG 基因型 END 发生风险增加,但是没有显示出统计学差异 ( $OR = 1.696, 95\% CI: 0.607 - 4.736, P = 0.313$ )。见表 4。

表 2 纳入研究对象的特点及 Logistic 回归分析 [ $\bar{x} \pm s, n (%)$ ]

变量	END 组 ( $n = 116$ )	非 END 组 ( $n = 275$ )	单因素分析 <sup>a</sup>			Logistic 回归分析 <sup>b</sup>		
			OR 值	OR 值的 95% CI	P 值	OR 值	OR 值的 95% CI	P 值
年龄 (岁)	69.49 $\pm$ 10.93	68.87 $\pm$ 11.89	-	$t = 0.484$	0.629	-	-	-
性别 (男/女)	75/41 (64.66/35.34)	157/118 (57.09/42.91)	1.375	0.877 ~ 2.155	0.164	0.596	0.346 ~ 1.025	0.061
年龄 $\geq 65$	88 (75.86)	181 (65.82)	1.632	0.997 ~ 2.672	0.050	1.429	0.841 ~ 2.429	0.186
血脂异常	82 (70.69)	183 (66.55)	1.212	0.756 ~ 1.943	0.423	-	-	-
高尿酸	10 (8.62)	38 (13.82)	0.588	0.283 ~ 1.225	0.153	-	-	-
低 ALB	25 (21.55)	69 (25.09)	0.820	0.488 ~ 1.379	0.454	-	-	-
肾功能异常	9 (7.76)	20 (7.27)	1.072	0.473 ~ 2.431	0.867	-	-	-
NIHSS $> 5$	78 (67.24)	127 (46.18)	2.392	1.518 ~ 3.768	0.000	2.185	1.339 ~ 3.567	0.002
超重	44 (37.93)	114 (41.45)	0.863	0.553 ~ 1.347	0.517	-	-	-
入院高血压	84 (72.41)	209 (76.00)	0.829	0.507 ~ 1.356	0.455	-	-	-
入院高血糖	53 (45.69)	69 (25.09)	2.512	1.592 ~ 3.962	0.000	2.245	1.290 ~ 3.908	0.004
卒中复发	20 (17.24)	42 (15.27)	1.156	0.645 ~ 2.071	0.626	-	-	-
HHCY	105 (90.52)	224 (81.45)	2.173	1.088 ~ 4.340	0.025	2.755	1.317 ~ 5.761	0.007
高 hsCRP	68 (58.62)	133 (48.36)	1.513	0.975 ~ 2.345	0.064	1.016	0.624 ~ 1.655	0.948
糖尿病史	30 (25.86)	50 (18.18)	1.570	0.937 ~ 2.631	0.086	1.224	0.669 ~ 2.239	0.512
吸烟史	52 (44.83)	99 (36.00)	1.444	0.929 ~ 2.245	0.101	-	-	-
饮酒史	40 (34.48)	68 (24.73)	1.602	0.001 ~ 2.565	0.049	1.624	0.972 ~ 2.715	0.064
房颤	14 (12.07)	31 (11.27)	1.080	0.552 ~ 2.116	0.822	-	-	-
TIA 史	14 (12.07)	19 (6.91)	1.849	0.893 ~ 3.828	0.094	1.318	0.585 ~ 2.970	0.505
WBC 异常	29 (25.00)	45 (16.36)	1.704	1.005 ~ 2.888	0.046	1.400	0.786 ~ 2.492	0.253
高血压史	76 (65.52)	195 (70.91)	0.779	0.491 ~ 1.238	0.291	-	-	-

注:OR:比值比;95% CI:95% 置信区间;<sup>a</sup>OR,95% CI 和 P 值:未调整协变量原初的值;<sup>b</sup>OR,95% CI 和 P 值:Logistic 多元回归分析结果 (因变量为 END,调整的变量为年龄  $\geq 65$ 、WBC 异常、TIA 史、饮酒、吸烟、糖尿病史、高危 hsCRP、HHCY、入院高血糖和 NIHSS  $> 5$ )。

表3 不同遗传模型下 rs2383207 位点在 END 组和非 END 组中的分布

遗传模型	分布(例)		未调整协变量时			协变量调整后		
	END 组 (n = 116)	非 END 组 (n = 275)	OR 值	OR 值的 95% CI	P 值	OR 值	OR 值的 95% CI	P 值
等位基因模型			0.691	0.497 ~ 0.961	0.028	-	-	-
A	69	209						
G	163	341						
基因型								
AA	10	35						
GA	49	139						
GG	57	101						
显性模型			1.664	1.073 ~ 2.581	0.022	2.143	1.293 ~ 3.550	0.003
GG	57	101						
AA + GA	58	174						
隐性模型			1.546	0.738 ~ 3.237	0.245	0.502	0.213 ~ 1.182	0.115
AA	10	35						
GA + GG	106	240						

注: Logistic 多元回归分析结果(因变量为 END, 调整的变量为年龄  $\geq 65$ 、WBC 异常、TIA 史、饮酒、糖尿病史、高 hsCRP、HHCY、入院高血糖和 NIHSS  $> 5$  评分)。

表4 rs2383207 SNP 与传统危险因素基于 1-4 阶交互作用分析

模型	Bal, Acc, CV training	Bal, Acc, CV Testing	CV Consistency	测试集 P 值	整个数据集 P 值
NIHSS $> 5$	0.609	0.564	6/10	0.465	0.001
NIHSS $> 5$ , rs2383207	0.630	0.593	9/10	0.286	$< 0.001$
HHCY, 入院高血糖, NIHSS $> 5$	0.645	0.550	4/10	0.564	$< 0.001$
糖尿病史, 入院高血糖, NIHSS $> 5$ , rs2383207	0.671	0.576	4/10	0.378	$< 0.001$

### 3 讨论

本研究显示,急性 CIS 入院 7 d 内 END 发生率为 29.7%。Hu 等<sup>[10]</sup>研究表明,在中国人群中,住院 CIS 患者 7 d 内 END 发病率为 20.2% ~ 42.5%, 与本研究类似。

入院 NIHSS  $> 5$  分、入院高血糖和 HHCY 的患者更容易发生 END。END 发生机制包括缺乏有效侧枝循环、血栓进展、卒中复发、颅内压增加、癫痫和出血转化等。NIHSS 评分与脑梗死或水肿面积密切相关,梗死后的多种并发症及氧自由基释放可能是患者发生 END 的重要原因,并且卒中的严重程度与 END 发生率成正比<sup>[11]</sup>。这可能是由于空腹血糖升高可导致脑组织乳酸和氧自由基等有害物质产出增加,加重脑细胞损伤;高血糖具有血栓前效应,可能促使血栓扩展;高血糖微血管病变可影响侧枝循环,使患者对血压变动更敏感,由此加重低灌注风险,与 Jaume 等<sup>[12]</sup>研究基本一致。HCY 参与血管内皮损伤后修复、血管平滑肌增殖过程,与动脉粥样硬化、血栓形成有关,而 HHCY 血症是脑血管疾病的高危因素,降低 HCY 的卒中患者预后较好<sup>[13]</sup>。且 HH-

CY 也是预测 END 的独立危险因素<sup>[4]</sup>,由于 HCY 与人群 END 风险密切相关<sup>[14]</sup>。

本研究发现,rs2383207 GG 型增加了 END 风险,A 等位基因具有保护效应。ANRIL 与心脑血管事件密切相关,其中 ANRIL rs2383207 位点与冠状动脉粥样硬化性心脏病和 CIS 的发病风险息息相关<sup>[15-18]</sup>。由此推测,ANRIL rs2383207 可能参与了 CIS-END 发病。

本研究进行了 ANRIL 基因 rs2383207 位点与 END 传统危险因素交互作用分析,rs2383207 位点与 NIHSS  $> 5$  两个因素间的交互效应可能与 END 风险有关,尽管在最后的验证中未见统计学差异,但仍可推测,END 的发病可能在一定程度上与遗传和环境多种因素交互作用相关,且在遗传易感性基础上,发病时的神经功能受损的严重程度可能会增加 END 的发生风险。

综上所述,ANRIL 基因、入院高血糖、HHCY 和神经功能缺损程度与急性 CIS 后 END 发病有关,END 传统危险因素和易感基因间的交互作用可能参与了 END 的发病。

参考文献

- [1] Liu P, Liu S, Feng N, *et al.* Association between neurological deterioration and outcomes in patients with stroke[J]. *Annals of Translational Medicine*, 2020, 8(1): 4.
- [2] 崔会, 张艳, 王春华, 等. 缺血性脑卒中患者早期神经功能恶化危险因素 Meta 分析[J]. *承德医学院学报*, 2019, 36(5): 399-405.
- [3] 何发毅, 刘伟, 罗丹阳, 等. 长链非编码 RNA-ANRIL rs2383207 多态性与缺血性脑卒中发病风险的 Meta 分析[J]. *四川医学*, 2018, 39(10): 1097-1103.
- [4] Kwon HM, Lee YS, Bae HJ, *et al.* Homocysteine as a predictor of early neurological deterioration in acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2014, 45(3): 871-873.
- [5] Liu Y, Wang J, Zhang L, *et al.* Relationship between C-reactive protein and stroke: a large prospective community based study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e107017.
- [6] 中华医学会内分泌学分会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019) [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36(1): 1-13.
- [7] 王伊龙, 赵性泉, 刘新峰. 高危非致残性缺血性脑血管事件诊疗指南[J]. *中国卒中杂志*, 2016, 11(6): 481-491.
- [8] 陈小灵, 熊利, 张波, 等. 反义非编码 RNA ANRIL 对脑梗死发病的影响[J]. *海南医学院学报*, 2019, 29(15): 1135-1140.
- [9] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会, 诸俊仁, 高润霖. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版) [J]. *中国健康管理学杂志*, 2017, 11(1): 7-9.
- [10] Hu W, Liu D, Li Q, *et al.* Decreasing serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of early neurological deterioration in patients with ischemic stroke[J]. *Brain & Behavior*, 2019, 9(3): e01227.
- [11] Tei H, Uchiyama S, Ohara K, *et al.* Deteriorating ischemic stroke in 4 clinical categories classified by the Oxfordshire Community Stroke Project[J]. *Stroke*, 2000, 31(9): 2049-2054.
- [12] Jaume R, Ana RC, Elisa CG, *et al.* Ischemic stroke in prediabetic patients[J]. *Journal of Neurology*, 2014, 261(10): 1866-1870.
- [13] Arturo JMC, Ivan S, Dimitrios L, *et al.* Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events[J]. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 2017, 8: CD006612.
- [14] Zhang T, Jiang Y, Zhang S, *et al.* The association between homocysteine and ischemic stroke subtypes in Chinese: A meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(12): e19467.
- [15] Xie Y, Zhao D, Dong P, *et al.* Effects of ANRIL polymorphisms on the likelihood of coronary artery disease: A meta-analysis[J]. *Journal of Cell Biochemistry*, 2019, 120(4): 6113-6119.
- [16] Chen JX, Liu J, Hu F, *et al.* Genetic variants on chromosome 9p21 confer risks of cerebral infarction in the Chinese population; a meta-analysis[J]. *International Journal of Immunopathology & Pharmacology*, 2019, 33: b2058738419847852.
- [17] Yang J, Gu L, Guo X, *et al.* LncRNA ANRIL Expression and ANRIL Gene Polymorphisms Contribute to the Risk of Ischemic Stroke in the Chinese Han Population[J]. *Cellular & Molecular Neurobiology*, 2018, 38(6): 1253-1269.
- [18] Bayoglu B, Cakmak HA, Yuksel H, *et al.* Chromosome 9p21 rs10757278 polymorphism is associated with the risk of metabolic syndrome[J]. *Molecular & Cellular Biochemistry*, 2013, 379(1-2): 77-85.

(收稿日期: 2020-09-04)

修回日期: 2021-03-04)