

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.18.023

亚洲人群中 mircoRNAs 与脑卒中发病关系的 Meta 分析^{*}

杨锡彤¹, 马 蓉², 徐弘扬², 王光明^{1△}

(1. 大理大学第一附属医院基因检测中心, 云南大理 671000; 2. 大理大学临床医学院, 云南大理 671000)

[摘要] **目的** 探究微小 RNA(miR)与亚洲人群脑卒中的遗传易感性。**方法** 通过 PubMed、Web of Science、CBM 及知网、万方、维普中文数据库,收集有关 miR 基因多态性与脑卒中相关性的病例-对照研究的文献,检索时限均从建库至 2018 年 7 月。由 2 名研究者分别独立按照纳入与排除标准完成对文献的筛选、资料提取及质量评价,采用 Revman5.3 和 Stata12.0 软件进行数据分析。**结果** 纳入 11 个病例研究共 8 493 例,包括 4 179 例患者(病例组)和 4 314 例对照(对照组)。Meta 分析结果显示 miR 中仅 miR-149 基因(rs2292832)多态性与脑卒中的发生有相关性,人群中携带 C 和 CC 基因型脑卒中的发生风险明显增加[C vs. T:OR=1.40, 95%CI(1.01,1.93),P=0.04;CC vs. TT:OR=1.31,95%CI(1.09,1.57),P=0.004;CC vs. CT+TT:OR=1.29,95%CI(1.09,1.53),P=0.003]。**结论** miR 中 miR-149 基因多态性能增加亚洲人群脑卒中的发生风险,miR-146a,miR-196a2 和 miR-499 多态性与脑卒中的发生无相关性。

[关键词] miR-146a;miR-149;miR-196a2;miR-499;缺血性脑卒中;Meta 分析

[中图法分类号] R743.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)18-3154-05

Relationship between microRNAs gene polymorphism and stroke in Asian:a Meta-analysis^{*}

YANG Xitong¹, MA Rong², XU Hongyang², WANG Guangming^{1△}

(1. Genetic Testing Center, the First Affiliated Hospital of Dali University, Dali, Yunnan 671000, China; 2. School of Clinical Medicine, Dali University, Dali, Yunnan 671000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the association between microRNAs (miR) gene polymorphism and ischemic stroke (IS) in Asian. **Methods** From PubMed, Web of Science, CBM, CNKI, Wanfang and VIP Database, the case-control studies about the association between miR gene polymorphism and ischemic stroke was collected from the inception to July 2018. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the bias risk of included studies. Then Meta analysis was performed with Revman5.3 and Stata 12.0 software. **Results** A total of 8 493 case from 11 case studies involving 4 179 IS patients (the case group) and 4 314 controls (the control group) were included in this study. The Meta analysis showed association between miR only miR-149 gene (rs2910164) polymorphism and the risk of ischemic stroke. C allele and CC genotype of miR-149 (rs2292832) increased the risks of IS significantly [C vs. T:OR=1.40, 95%CI(1.01, 1.93), P=0.04; CC vs. TT:OR=1.31, 95%CI(1.09, 1.57), P=0.004; CC vs. CT+TT:OR=1.29, 95%CI(1.09, 1.53), P=0.003]. **Conclusion** The polymorphism of miR-149 gene in miR increase the risk of ischemic stroke in Asian population, and there is no correlation between the polymorphisms of miR-146a, miR-196a2, miR-499 and ischemic stroke.

[Key words] miR-146a;miR-149;miR-196a2;miR-499;Ischemic stroke;Meta-analysis

脑卒中是一种突发性的脑血液循环障碍性疾病,全球每年大约有 1 500 万新发病的脑卒中患者;脑卒中后患者生活不能自理,致残率高达 50%;因脑卒中而导致的病死率高达 20%^[1-2]。脑卒中是由多因素引起的复杂神经系统疾病,其中包括遗传因素及环境因

素,而流行病学的研究认为脑卒中的发生与遗传因素有较大的关系^[3]。

微小 RNA(microRNA, miR)是一类内源性非编码小分子 RNAs,在真核细胞中主要是由 19~25 个核苷酸组成,通过与基因信使 RNA(mRNA)3'非编码

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(81360206);云南省中青年学术技术带头人后备人才基金项目(2014HB025);云南省教育厅科学研究基金项目(2019J0775)。 作者简介:杨锡彤(1992—),护师,硕士,主要从事病理学与病理生理学的研究。 △ 通信作者, E-mail: gmwang1991@hotmail.com。

端相结合,通过转录调控基因的表达,因此 miR 参与了包括细胞增殖、细胞发育、细胞分化、细胞凋亡和新陈代谢等一系列重要的生命进程^[4-5]。单核苷酸基因多态性(SNP)是常见的遗传变异之一,主要存在于前体 miR(pre-miR),可影响成熟 miR 的表达。当前的研究表明,SNP 的位点存在于 4 种前体 miR,包括 miR-146aC > G (rs2910164), miR-149T > C (rs2292832), miR-196a2T > C (rs11614913) 和 miR-499A > G (rs3746444)^[6-7]。这 4 种 miR 能影响血管损伤反应,miR-146a, miR-149, miR-196a2 和 miR-499 等位基因分别与肿瘤调节因子- α (TNF- α)、四氢叶酸还原酶、膜联蛋白 1 (ANXA1)、C 反应蛋白(CRP)的调控有关^[8-9],这些 miRNA 靶点与循环系统中的血栓或炎症通路有关^[10]。本研究拟通过对已发表的 miR-146aC > G、miR-149T > C、miR-196a2T > C 和 miR-499A > G 基因多态性与脑卒中的相关性研究进行 Meta 分析,以得出较为客观的结论。

1 资料与方法

1.1 检索策略 电子检索 PubMed、Web of Science、CBM 及知网、万方、维普中文数据库,检索时间从建库至 2018 年 7 月,获取有关 miR 基因多态性和脑卒中的文章。为提高文献的查全率和漏查率,分析过程中将进一步对入选研究的参考文献进行扩大检索,辅以文献追溯法查找相关文献,以提高 Meta 分析对文献查全率的要求。英文检索词包括 miR、miR-146a、miR-149、miR-196a2 和 miR-499、polymorphism、SNP、stroke、ischemia、IS、cerebrovascular disease、brain hemorrhage、intracranial hemorrhage、cerebral hemorrhage、cerebral infarction,中文检索词包括 miR-146a、miR-149、miR-196a2 和 miR-499、微小 RNA、基因多态性、脑卒中、脑缺血、脑血管疾病、脑出血、脑梗死。

1.2 文献纳入与排除标准 (1)纳入标准:①研究对象,评估 miR-146a、miR-149、miR-196a2、miR-499 基因多态性和脑卒中发病的相关性;②研究设计,文章为病例对照研究;③干预措施,病例组为脑卒中患者,对照组为健康人群;④足够充分的数据可用于计算 OR 值;⑤对照组基因型分布符合 H-W 遗传平衡定律(Hardy-Weinberg equilibrium, HWE)。(2)排除标准:①重复研究、发表的文献;②数据描述不清或样本资料交代不清,统计方法不恰当;③脑卒中诊断不明确或没有根据国际公认的标准;④综述文献;⑤非中、英文文献。

1.3 质量评估 对纳入文献的质量评价采 Newcastle-Ottawa 量表(NOS)评价,通过入选人群、组间可比性、暴露因素测量 3 个方面共 8 个条目对文献质量

进行评价,满分为 9 分,6 分及以上认为是高质量文献^[11-12],评价项目包括(1)病例确定是否恰当,1 分;(2)病例的代表性,1 分;(3)对照组的选择,1 分;(4)对照组的确定,1 分;(5)实验设计和数据统计分析时考虑病例组和对照组的可比性,2 分;(6)暴露因素的确定,1 分;(7)病例组和对照组暴露因素的确定方法相同,1 分;(8)无应答率,1 分。

1.4 数据提取 参考 Cochrane 协作网推荐的方法编制资料提取表,由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并进行交叉核对,如有不一致观点通过讨论进行解决。提取资料的主要内容为:(1)文献的基本特征(包括文题、年份、研究者姓名等);(2)所纳入文献研究对象的基本特征、干预措施和结局指标。研究特征:研究地区和人群特征、研究组和对照组的例数和年龄特征;数据提取:研究组和对照组的各基因型的分布情况。

1.5 统计学处理 采用 Review Manager5.3 软件进行 Meta 分析,计数资料的效应指标选取比值比(OR)及其 95%可信区间(CI)表示。异质性检验采用 Q 检验和 I^2 统计量,如果异质性检验结果 $P \geq 0.05$ 、 $I^2 < 50\%$,表示各研究间无异质性,选用固定效应模型,计算合并比值并绘制森林图;如果异质性检验结果 $P < 0.05$ 、 $I^2 > 50\%$,表示研究间存在异质性,选用随机效应模型。计算合并的 OR 和 95%CI,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入的文献基本特征 初步检索出文献 146 篇,按照文献纳入排除标准进行筛选,最终剩余 11 篇文献(图 1),文献对照组都符合 HWE,共计 8 493 例研究对象,其中病例组 4 179 例,对照组 4 314 例,纳入研究的基本特征及对照组的 HWE 检测见表 1~4。

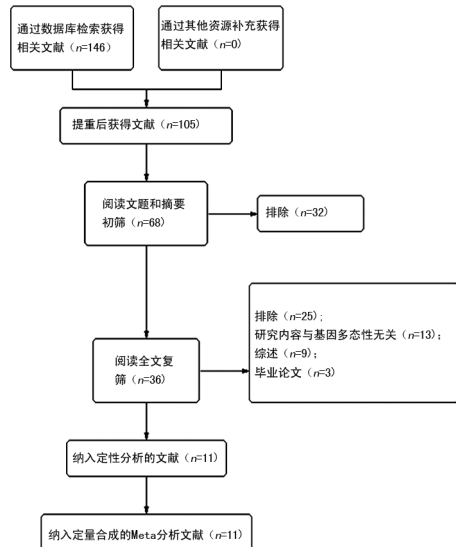


图 1 文献筛选流程图

表 1 纳入研究的 miR-146a rs2910164 的基本特征

作者	年份	地区	例数 (病例/对照, <i>n</i>)	男性 (病例/对照, <i>n</i>)	平均年龄 (病例/对照, $\bar{x}\pm s$,岁)	GG (病例/对照, <i>n</i>)	GC (病例/对照, <i>n</i>)	CC (病例/对照, <i>n</i>)	HWE	NOS
HUANG 等 ^[13]	2015	中国广东	531/531	327/327	63.00(54.00,70.00)/61.00(54.00,68.00) ^a	81/55	261/257	189/219	0.11	9
JEON 等 ^[14]	2013	韩国	678/553	336/244	64.16±11.90/63.14±10.19	128/76	327/266	223/211	0.59	9
LIU 等 ^[15]	2014	中国四川	296/391	180/227	67.52±10.29/66.34±11.07	52/77	159/198	85/116	0.65	9
LUO 等 ^[16]	2017	中国广西	298/303	196/181	60.70±12.33/60.17±10.32	39/45	130/139	129/119	0.67	9
ZHU 等 ^[17]	2014	中国	368/381	253/261	61.62±0.99/62.05±0.98	50/64	173/185	145/132	0.95	9
吕国天等 ^[18]	2016	中国浙江	378/378	210/210	58.00±11.90/58.00±11.90	61/38	198/187	119/153	0.08	8
朱浩刚等 ^[19]	2017	中国浙江	510/523	321/311	61.00±10.20/59.70±9.90	86/55	267/251	170/204	0.09	9
李友等 ^[20]	2014	中国广东	173/298	173/298	69.89±9.78/69.58±8.72	15/51	85/136	73/111	0.40	8
胡亚梅等 ^[21]	2014	中国河南	196/205	196/205	63.00±10.50/64.00±11.70	34/26	87/82	75/97	0.19	8

^a 为研究对象的年龄段

表 2 纳入研究的 miR-149 rs2292832 的基本特征

作者	年份	地区	例数 (病例/对照, <i>n</i>)	男性 (病例/对照, <i>n</i>)	平均年龄 (病例/对照, $\bar{x}\pm s$,岁)	GG (病例/对照, <i>n</i>)	GC (病例/对照, <i>n</i>)	CC (病例/对照, <i>n</i>)	HWE	NOS
JEON 等 ^[14]	2013	韩国	678/553	336/244	64.16±11.90/63.14±10.19	76/53	303/238	299/262	0.92	9
LUO 等 ^[16]	2017	中国广西	298/303	196/181	60.70±12.33/60.17±10.32	40/46	127/136	131/121	0.45	9
朱浩刚等 ^[19]	2017	中国浙江	510/523	321/311	61.00±10.20/61.00±10.20	70/57	221/213	232/240	0.35	9
胡亚梅等 ^[21]	2014	中国河南	196/205	94/95	64.00±11.70/63.00±10.50	41/36	76/89	79/80	0.20	8
何三军等 ^[22]	2013	中国陕西	373/373	205/193	65.70±11.50/66.30±10.20	57/38	162/175	138/160	0.33	6
吕国天等 ^[23]	2016	中国浙江	378/378	210/210	58.00±11.90/58.00±11.90	66/41	170/178	142/159	0.40	8

表 3 纳入研究的 miR-196a2 rs11614913 的基本特征

作者	年份	地区	例数 (病例/对照, <i>n</i>)	男性 (病例/对照, <i>n</i>)	平均年龄 (病例/对照, $\bar{x}\pm s$,岁)	GG (病例/对照, <i>n</i>)	GC (病例/对照, <i>n</i>)	CC (病例/对照, <i>n</i>)	HWE	NOS
HUANG 等 ^[13]	2015	中国广东	531/531	327/327	63.00(54.00,70.00)/61.00(54.00,68.00) ^a	100/112	265/266	166/153	0.86	9
JEON 等 ^[14]	2013	韩国	678/553	336/244	64.16±11.90/63.14±10.19	139/105	352/292	187/156	0.13	9
ZHU 等 ^[17]	2014	中国	368/381	253/261	61.62±0.99/61.05±0.98	71/78	189/198	108/105	0.38	9
朱浩刚等 ^[19]	2017	中国浙江	510/523	321/311	61.00±10.2/59.70±9.90	100/104	273/260	150/146	0.55	9
吕国天等 ^[23]	2016	中国浙江	378/378	210/210	58.00±11.90/58.00±11.90	65/65	208/200	105/113	0.14	8

^a 为研究对象的年龄段

表 4 纳入研究的 miR-499 rs3746444 的基本特征

作者	年份	地区	例数 (病例/对照, <i>n</i>)	男性 (病例/对照, <i>n</i>)	平均年龄 (病例/对照, $\bar{x}\pm s$,岁)	GG (病例/对照, <i>n</i>)	GC (病例/对照, <i>n</i>)	CC (病例/对照, <i>n</i>)	HWE	NOS
JEON 等 ^[14]	2013	韩国	678/553	336/244	64.16±11.90/63.14±10.19	23/18	195/170	460/365	0.74	9
LIU 等 ^[15]	2014	中国四川	296/391	180/227	67.52±10.29/66.34±11.07	19/14	96/99	181/278	0.17	9
LUO 等 ^[16]	2017	中国广西	298/303	196/181	60.70±12.33/60.17±10.32	5/6	78/53	215/244	0.13	9
吕国天等 ^[18]	2016	中国浙江	378/378	210/210	58.00±11.90/58.00±11.90	11/15	110/113	257/250	0.62	8
朱浩刚等 ^[19]	2017	中国浙江	510/523	321/311	61.00±10.20/59.70±9.90	32/24	142/158	349/328	0.38	9

2.2 Meta 分析的结果

2.2.1 miR-146a rs2910164 对 5 种遗传学模型(G *vs.* C、GG *vs.* CC、GC *vs.* CC、GG+GC *vs.* CC、GG *vs.* GC+CC)进行 Meta 分析,结果表明携带 G 或 GG 基因的人群并未增加脑卒中的发生风险($P>0.05$),见表 5。

2.2.2 miR-149 rs2292832 对 5 种遗传学模型(C

vs. T、CC *vs.* TT、CT *vs.* TT、CC+CT *vs.* TT、CC *vs.* CT+TT)进行 Meta 分析,结果表明 miR-149 rs2292832 基因多态性与脑卒中有相关性,人群中携带 C 或 CC 基因明显增加了脑卒中的发生风险,见表 6。

2.2.3 miR-196a2 rs11614913 对 5 种遗传学模型(C *vs.* T、CC *vs.* TT、CT *vs.* TT、CC +CT *vs.*

TT,CC *vs.* CT+TT)进行 Meta 分析,结果表明 miR-196a2 rs11614913 多态性与脑卒中的发生无相关性,见表 7。

表 5 miR-146a rs2910164 5 种遗传学模型森林图结果统计

遗传学模型	OR(95%CI)	异质性 P	I ² (%)	P
G <i>vs.</i> C	1.02(0.95,1.26)	<0.001	75	0.21
GG <i>vs.</i> CC	1.20(0.88,1.65)	<0.001	77	0.25
GC <i>vs.</i> CC	1.12(1.01,1.24)	0.32	14	0.03
GG+GC <i>vs.</i> CC	1.13(0.97,1.32)	0.01	58	0.11
GG <i>vs.</i> GC+CC	1.14(0.88,1.47)	0.00	71	0.33

表 6 miR-149 rs2292832 5 种遗传学模型森林图结果统计

遗传学模型	OR(95%CI)	异质性 P	I ² (%)	P
C <i>vs.</i> T	1.40(1.01,1.93)	<0.01	92	0.04
CC <i>vs.</i> TT	1.31(1.09,1.57)	0.19	33	<0.01
CT <i>vs.</i> TT	1.04(0.92,1.17)	0.81	0	0.56
CC+CT <i>vs.</i> TT	0.98(0.74,1.29)	0.00	82	0.88
CC <i>vs.</i> CT+TT	1.29(1.09,1.53)	0.26	23	<0.01

表 7 miR-196a2 rs11614913 5 种遗传学模型森林图结果统计

遗传学模型	OR(95%CI)	异质性 P	I ² (%)	P
C <i>vs.</i> T	0.98(0.90,1.06)	0.80	0	0.58
CC <i>vs.</i> TT	0.96(0.81,1.13)	0.74	0	0.59
CT <i>vs.</i> TT	0.99(0.87,1.13)	0.91	0	0.92
CC+CT <i>vs.</i> TT	0.94(0.83,1.06)	0.65	0	0.32
CC <i>vs.</i> CT+TT	0.97(0.84,1.12)	0.87	0	0.67

2.2.4 miR-499 rs3746444 对 5 种遗传学模型(G *vs.* A,GG *vs.* AA,GA *vs.* AA,GG+GA *vs.* AA,GG *vs.* GA+AA)进行 Meta 分析,结果表明 miR-499 rs3746444 多态性与脑卒中的发生无相关性,见表 8。

表 8 miR-499 rs3746444 5 种遗传学模型森林图结果统计

遗传学模型	OR,95%CI	异质性 P	I ² (%)	P
G <i>vs.</i> A	1.11(0.90,1.35)	0.01	69	0.33
GG <i>vs.</i> AA	1.31(0.96,1.79)	0.21	32	0.09
GA <i>vs.</i> AA	1.10(0.85,1.42)	0.01	71	0.47
GG+GA <i>vs.</i> AA	1.13(0.89,1.42)	0.01	69	0.32
GG <i>vs.</i> GA+AA	1.19(0.87,1.63)	0.44	0	0.27

3 讨 论

脑卒中的危险因素包括动脉粥样硬化、高血压、血脂异常和高同型半胱氨酸血症,这些都属于疾病因素,而目前多数临床研究表明遗传因素导致脑卒中发

生的比例明显增加^[24]。miR 在许多生理和病理过程中,包括肿瘤发生、增殖、造血作用、代谢、免疫功能、表观遗传学和神经退行性病变疾病,发挥着重要作用^[25]。近年新的研究表明,循环 miR 可能是心血管疾病的新生物标记物,包括急性心肌梗死、心力衰竭、冠状动脉疾病、糖尿病、脑卒中、原发性高血压和急性肺栓塞^[26]。近年来有关 miR 基因多态性与脑卒中易感性的研究越来越多,但因为人群和地区存在差异导致同一种族最后的研究结果不尽相同。因此,本研究通过对 miR 基因多态性与亚洲人群脑卒中易感性进行 Meta 分析,揭示 miR 基因多态性与脑卒中之间的相关性,明确遗传因素对脑卒中诊断的意义。

4 种 miR 多态性在前体 miR 中的序列,miR-146a C>G rs2910164 位于 5 号染色体,159912418;miR-149 T>C rs2292832 位于 2 号染色体,241395503;miR-196a2T>C rs11614913 位于 12 号染色体,54385599;miR-499A > G rs3746444 位于 20 号染色体,33578251^[4-5]。这 4 种 miR 与血管损伤密切相关,miR-146、miR-149、miR-196a2 和 miR-499 分别调控 TNF-α、四氢叶酸还原酶、ANXA1 和 CRP。TNF-α、四氢叶酸还原酶、ANXA1 和 CRP 是导致脑卒中的一般原因。TNF-α 与纤溶酶原激活物抑制剂 1 水平的升高有关,四氢叶酸还原酶功能障碍与血浆总同型半胱氨酸(tHcy)积累有关,ANXA1 与 TNF-α 水平降低有关,CRP 可以升高血压,而在压力条件下 CRP 和 TNF-α 能被同时激活^[10]。这些研究表明,TNF-α、ANXA1 和 CRP 之间有密切联系。事实上,尽管存在数据的限制性,但仍然有 miR 多态性功能的研究。miR-146a G 和 miR-196a2 T 与成熟 miR 水平降低有关。miR-149T>C 和 miR-499A>G 均未见成熟 miR 表达,然而 miR-499A 与血浆 CRP 水平降低有关,由此可知,作者怀疑 miR-146a、miR-149、miR-196a2 和 miR-499 等位基因能够通过抑制 TNF-α 和 CRP 水平在脑卒中的发病机制中起到保护作用^[27]。

本研究结果表明,miR-146a、miR-149、miR-196a2 及 miR-499 仅有 miR-149 rs2292832 基因多态性与脑卒中易感性相关,等位基因 C 和 CC 基因型明显增加脑卒中的患病风险。人群中携带 CC 基因型叶酸水平明显低于 TT 基因型^[22],miR-149 通过与四氢叶酸还原酶的 mRNA-3'UTR 结合调控四氢叶酸还原酶基因的表达^[27]。四氢叶酸还原酶在甲硫酸-叶酸的编码代谢中发挥着重要作用,人体内具有活性的 miR-149-5p 在四氢叶酸形成过程中起到促进作用^[28]。miR-149 rs2292832 位于 miR-149 前体非成熟结合区内,

rs2292832 能影响 miR-149-5p 表达,CC 基因型人群中 miR-149-5p 的表达水平明显高于 CT 基因型和 TT 基因型^[29]。有研究表明,体内的四氢叶酸还原酶表达的降低能增加脑卒中发病率,而脑卒中患者的叶酸水平明显比健康人群低,通过补充叶酸脑卒中的患病率得到明显改善^[8,10]。因此可认为 miR-149 rs2292832 C 等位基因和 CC 基因型通过影响成熟 miR-149,调控 miR-149 与四氢叶酸还原酶基因的结合,降低四氢叶酸还原酶基因表达,抑制甲硫酸-叶酸代谢,降低体内 5-甲基四氢叶酸的生成,从而增加脑卒中的发生风险。

本研究纳入文献仅限于中英文符合要求的文献,研究人群为亚洲人群。亚洲人群 miR 基因多态性与脑卒中易感性相关性更合理、更可靠的结论依赖于开展大样本、多中心、同质性的病例对照研究。本次研究存在一定的局限性,希望扩大样本量和提高文献质量来完善本次研究,最终也需要扩大地区差异以进一步验证分析结果。

综上所述,在 miR 中,miR-149 rs2292832 基因多态性与脑卒中的发生有相关性,临床医生应对遗传因素引起脑卒中的发生予以重视。

参考文献

[1] ZHANG Y H, WANG X, XU X H, et al. Stock volatility and stroke mortality in a Chinese population[J]. J Cardio-vasc Med (Hagerstown), 2013, 14(9): 617-621.

[2] LOSEY P, LADDS E, LAPRAIS M, et al. The role of PPAR activation during the systemic response to brain injury[J]. J Neuroinflammation, 2015, 12(99): 1-10.

[3] KUMAR A, MISRA S, SAGAR R, et al. Relationship between Factor V Leiden Gene Variant and Risk of Ischemic Stroke: A Case-Control Study[J]. Ann Indian Acad Neurol, 2017, 20(3): 284-288.

[4] 贾凌飞, 甘业华, 俞光岩. MicroRNA 表达与舌鳞癌患者预后的关系及其调控舌鳞癌生物学行为的机制[J]. 北京大学学报(医学版), 2016, 48(1): 5-9.

[5] 穆蔚云, 姚伟娟. 胚胎期造血干细胞的发生及其调控研究进展[J]. 生物医学工程学杂志, 2015, 32(5): 1141-1145.

[6] VOLNY O, KASICKOVA L, COUFALOVA D, et al. MicroRNAs in cerebrovascular disease[J]. Adv Exp Med Biol, 2015, 888(2): 155-195.

[7] GOMEZ-BANOY N, MOCKUS I. MicroRNAs: circulating biomarkers in type 2 diabetes mellitus and physical exercise[J]. Rev Med Chil, 2016, 144(3): 355-363.

[8] RYAN B M, ROBLES A I, HARRIS C C. Genetic variation in microRNA networks: the implications for cancer

research[J]. Nat Rev Cancer, 2010, 10(6): 389-402.

[9] JEON Y J, CHOI Y S, RAH H C, et al. Association study of microRNA polymorphisms with risk of idiopathic recurrent spontaneous abortion in Korean women[J]. Gene, 2012, 494(2): 168-173.

[10] YANG B, CHEN J, LI Y, et al. Association of polymorphisms in pre-miRNA with inflammatory biomarkers in rheumatoid arthritis in the Chinese Han population[J]. Hum Immunol, 2012, 73(1): 101-106.

[11] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9): 603-605.

[12] YANG Y, ZHANG D, FENG N, et al. Increased intake of vegetables, but not fruit, reduces risk for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. Gastroenterology, 2014, 147(5): 1031-1042.

[13] HUANG S, ZHOU S, ZHANG Y, et al. Association of the genetic polymorphisms in pre-microRNAs with risk of ischemic stroke in a Chinese population[J]. PLoS One, 2015, 10(2): e0117007.

[14] JEON Y J, KIM O J, KIM S Y, et al. Association of the miR-146a, miR-149, miR-196a2, and miR-499 polymorphisms with ischemic stroke and silent brain infarction risk[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013, 33(2): 420-430.

[15] LIU Y, MA Y, ZHANG B, et al. Genetic polymorphisms in pre-microRNAs and risk of ischemic stroke in a Chinese population[J]. J Mol Neurosci, 2014, 52(4): 473-480.

[16] LUO H C, LUO Q S, WANG C F, et al. Association of miR-146a, miR-149, miR-196a2, miR-499 gene polymorphisms with ischemic stroke in a Chinese people[J]. Oncotarget, 2017, 8(46): 81295-81304.

[17] ZHU R, LIU X, HE Z, et al. miR-146a and miR-196a2 polymorphisms in patients with ischemic stroke in the northern Chinese Han population[J]. Neurochem Res, 2014, 39(9): 1709-1716.

[18] 吕国天, 王爽, 王庆坤. 微小 RNA146a rs2910164 及微小 RNA499rs3746444 与缺血性脑卒中的关系[J]. 新医学, 2016, 47(4): 257-260.

[19] 朱浩刚, 张红金, 包黎刚, 等. MicroRNA 多态性位点与缺血性脑卒中发病风险的相关性分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2017, 34(2): 261-265.

[20] 李友, 朱菁, 马国达, 等. miR-146a 基因多态性与腔隙性脑梗死的关系[J]. 山东医药, 2014, 54(16): 1-3.

[21] 胡亚梅, 李书剑, 姜晓峰, 等. miR-146aC>G, miR-149T>C 基因多态性与缺血性脑卒中易感性的研究[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(29): 5648-5650, 5643.

[22] 何三军, 韩亦非. 陕西省汉族人群 miR-(下转 3166 页)

daily insulin injections: randomised clinical trial (MDI Liraglutide trial) [J]. *BMJ*, 2015, 351: h5364.

- [15] DIAMANT M, VAN GAAL L, STRANKS S, et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial [J]. *Lancet*, 2010, 375 (9733): 2234-2243.
- [16] NAUCK M, WEINSTOCK R S, UMPIERREZ G E, et al. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5) [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(3): 538.
- [17] GOUGH S, BODE B W, WOO V C, et al. One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(10): 965-973.
- [18] ROSENSTOCK J, FONSECA V A, GROSS J L, et al. Advancing basal insulin replacement in type 2 diabetes inadequately controlled with insulin glargine plus oral agents: a comparison of adding albiglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, versus thrice-daily prandial insulin lispro [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(8): 2317-2325.
- [19] 陈频, 陈晨, 邵珠林, 等. 利拉鲁肽对新诊断的糖化血红蛋白 > 9% 的 2 型糖尿病患者的有效性及安全性 [J]. *中华内科杂志*, 2015, 54(4): 307-312.
- [20] DAVIES M S, BAIN S C, ATKIN S L, et al. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo as add-on to glucose-lowering therapy in patients with type 2 diabetes and

moderate renal impairment (LIRA-RENAL): A randomized clinical trial [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(2): 222-230.

- [21] WEISSMAN P N, CARR M C, YE J E, et al. HARMONY 4: randomised clinical trial comparing once-weekly albiglutide and insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin with or without sulfonylurea [J]. *Diabetologia*, 2014, 57 (12): 2475-2484.
- [22] MATHIEU C, RODBARD H W, CARIOU B, et al. A comparison of adding liraglutide versus a single daily dose of insulin aspart to insulin degludec in subjects with type 2 diabetes (BEGIN: VICTOZA ADD-ON) [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(7): 636-644.
- [23] AHMANN A, RODBARD H W, ROSENSTOCK J, et al. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo added to basal insulin analogues (with or without metformin) in patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(11): 1056-1064.
- [24] TANAKA K, SAISHO Y, MANESSO E, et al. Effects of liraglutide monotherapy on beta cell function and pancreatic enzymes compared with metformin in Japanese overweight/obese patients with type 2 diabetes mellitus: a subpopulation analysis of the KIND-LM randomized trial [J]. *Clin Drug Investig*, 2015, 35(10): 675-684.

(收稿日期: 2019-02-18 修回日期: 2019-05-29)

(上接第 3158 页)

- 149 基因多态性与缺血性脑卒中相关性研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2013, 28(6): 32-38.
- [23] 吕国天, 王爽, 王庆坤. miR-196a2 和 miR-149 单核苷酸多态性与缺血性脑卒中的相关性分析 [J]. *预防医学*, 2016, 28(9): 933-935, 938.
- [24] FELLING R J, SONG H J. Epigenetic mechanisms of neuroplasticity and the implications for stroke recovery [J]. *Exp Neurol*, 2015, 268(SI): 37-45.
- [25] LEWIS B P, BURGE C B, BARTEL D P. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets [J]. *Cell*, 2005, 120(1): 15-20.
- [26] SCHOBBER A, WEBER C. Mechanisms of MicroRNAs in atherosclerosis [J]. *Annu Rev Pathol*, 2016, 23(11): 583-616.

- [27] WU C, GONG Y, SUN A, et al. The human MTHFR rs4846049 polymorphism increases coronary heart disease risk through modifying miRNA binding [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2013, 23(7): 693-698.
- [28] COLSON N J, NAUG H L, NIKBAKHT E, et al. The impact of MTHFR 677 C/T genotypes on folate status markers: a meta-analysis of folic acid intervention studies [J]. *Eur J Nutr*, 2015, 56(1): 247-260.
- [29] TU H F, LIU C J, CHANG C L, et al. The association between genetic polymorphism and the processing efficiency of miR-149 affects the prognosis of patients with head and neck squamous cell carcinoma [J]. *PLoS One*, 2015, 7(12): e51606.

(收稿日期: 2019-01-18 修回日期: 2019-05-23)