

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.06.024

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210114.1257.012.html\(2021-01-14\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210114.1257.012.html(2021-01-14))

MIF 基因启动子区-173 多态性与冠状动脉粥样硬化性心脏病发病风险关系的 meta 分析*

连 政,于诗然,崔涌夏,李素芳,宋俊贤,李忠佑,陈 红[△]

(北京大学人民医院心内科/急性心肌梗死早期预警和干预北京市重点实验室/
心血管转化医学研究中心,北京 100044)

[摘要] **目的** 系统性评价巨噬细胞移动抑制因子(MIF)基因启动子区-173 多态性与冠状动脉粥样硬化性心脏病(CAD)发病风险之间的关系。**方法** 计算机检索中英文数据库,收集 CAD 与 MIF 基因启动子区-173 多态性的病例对照研究。依据纳入标准和排除标准提取数据。Stata16.0 软件进行系统分析。**结果** 共有 10 个研究被纳入 meta 分析。结果显示,在 4 种遗传模型下,MIF 基因启动子区-173 位点单核苷酸多态性(SNP)与 CAD 发病风险具有相关性(等位基因模型 $OR=1.39$;隐性基因模型 $OR=1.82$;显性基因模型 $OR=1.43$;纯合子基因模型 $OR=1.98$),且该位点 SNP 中携带等位基因 C 是 CAD 的危险因素。亚组分析提示对于亚洲人群及非亚洲人群,该位点的 SNP 均与 CAD 发病风险相关。**结论** 本研究发现 MIF 基因启动子区-173 多态性与 CAD 发病风险明显相关,且该位点 SNP 中携带等位基因 C 是 CAD 的危险因素。

[关键词] 巨噬细胞移动抑制因子;冠心病;基因多态性;meta 分析

[中图分类号] R541.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)06-1012-06

Association between polymorphisms in MIF promoter-173 locus and risk of coronary artery disease: a meta-analysis*

LIAN Zheng, YU Shiran, CUI Yuxia, LI Sufang, SONG Junxian, LI Chongyou, CHEN Hong[△]

(Department of Cardiology/Beijing Key Laboratory of Early Prediction and Intervention of Acute Myocardial Infarction/Center for Cardiovascular Translational Research, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

[Abstract] **Objective** To systematically review the association between polymorphisms in macrophage migration inhibitory factor (MIF) promoter-173 locus and risk of coronary artery disease (CAD). **Methods** English and Chinese databases were searched and the case-control study about the polymorphisms in MIF promoter-173 locus and risk of CAD were gathered. Datas based on inclusion criteria and exclusion criteria were extracted. System analysis was performed by using Stata16.0 software. **Results** A total of 10 studies were included in the meta-analysis and the results showed that in 4 genetic models, the SNP at MIF promoter-173 locus was correlated with the risk of CAD (allele model $OR=1.39$; recessive model $OR=1.82$; dominant model, $OR=1.43$; homozygous model $OR=1.98$), SNP carrying allele C at this locus was a risk factor for CAD. Subgroup analysis suggested that for both Asian and non-Asian populations, SNP at this locus was associated with the risk of CAD. **Conclusion** This study suggested that the polymorphisms in MIF promoter-173 locus was significantly correlated with the risk of CAD, SNP carrying allele C at this locus is a risk factor for CAD.

[Key words] migration inhibitory factor; coronary heart disease; polymorphism; meta analysis

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary artery disease, CAD),简称冠心病,是严重威胁人类健康的疾病^[1]。动脉粥样硬化斑块的形成是发生 CAD 的病理学基础。炎性反应可以促进动脉粥样硬化斑块的形成,同时,炎性反应也与斑块的稳定性相关^[2]。研

究发现,在 CAD 人群中,多种炎症因子在外周循环的水平明显升高,且这些炎症因子对 CAD 的发生及发展起着重要的作用^[3]。越来越多的炎症因子被发现,如巨噬细胞移动抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)。

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81770356)。 作者简介:连政(1991—),在读博士研究生,主要从事冠状动脉粥样硬化性心脏病的基础与临床研究。 [△] 通信作者, E-mail:chenhong@medmail.com.cn。

MIF 是一种由 T 细胞、巨噬细胞、上皮细胞等多种细胞合成的细胞因子^[4]。既往研究发现血清中 MIF 水平与 CAD 的发病呈正相关,并且有研究认为血清中的 MIF 水平可以作为 CAD 的预测因子^[5]。人的 MIF 基因定位于染色体 21q11.2,可编码 115 个氨基酸^[6]。既往研究发现 MIF 基因启动子区-173 C/G 等位基因具有与激活增强子结合蛋白 4(activating enhancer binding protein 4, AP4)应答元件相结合的位点,因此该位点单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)可影响 MIF 的表达水平^[7]。许多研究认为该位点的 SNP 与 CAD 发病风险相关^[8-15],但也有些研究证实两者并无关联^[16-17]。本研究收集针对 MIF 启动子区-173 C/G SNP 与 CAD 发病风险相关性的病例对照研究,进行系统分析,以了解 CAD 的发病风险与 MIF 启动子区-173 C/G SNP 之间的联系。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

从 PubMed、EMBASE、Google Scholar、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、中国生物医学文献数据库(Chinese Biomedical Literature Database, CBM)、中国知网、万方及维普等数据库中检索相关文献。以冠状动脉粥样硬化性心脏病、冠心病、心肌梗死、心绞痛、猝死、巨噬细胞迁移抑制因子、MIF、rs755622、-173 G/C、多态性为主题词检索中文数据库,以 CAD、coronary artery disease、myocardial infarction、angina、sudden death、polymorphism、SNP、MIF、macrophage migration inhibitory factor、rs755622、-173 G/C 为主题词检索英文数据库。同时检索 PROSPERO 数据库(<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>),中国临床试验注册中心(<http://www.chictr.org.cn/>)及美国国立卫生研究院所属的北美临床试验注册中心(<https://clinicaltrials.gov/>),以确定有无目前正在进行的相关临床研究。在上述的数据库中对已经发表的学位论文、会议论文等进一步筛选,以找寻未发表的相关数据。以上检索时限为建库至 2020 年 5 月 7 日。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)病例对照研究;(2)文献研究内容为 MIF 基因启动子区-173 SNP 与 CAD 发病风险的相关性;(3)足够的基因型数据计算比值比(odds ratio, OR)和 95% 置信区间(confidence interval, CI)。排除标准:(1)无法获得足够的基因数据;(2)动物实验研究;(3)综述性文献、病案报道及 meta 分析;(4)重复数据发表的文献。

1.3 文献质量评价

按照既往发表的文献评价体系对获取的文献进

行评分,按照评分细则,文献得分在 0~9 分^[18]。由两位独立的研究者根据评分细则严格打分。文献得分大于或等于 6 分为高质量文献。

1.4 统计学处理

为了评估 MIF 基因启动子区-173 SNP 与 CAD 发病风险的相关性,本研究中将基因模型划分为等位基因模型(C vs. G)、隐性基因模型(CC vs. GC+GG)、显性基因模型(GC+CC vs. GG)、纯合子基因模型(CC vs. GG)及杂合子基因模型(GC vs. GG),并分别计算它们的 OR 值及 95% CI。根据人种及 Hardy-Weinberg 平衡(Hardy-Weinberg equilibrium, HWE)定律进一步行亚组分析。所有数据使用 Stata16.0 软件进行分析。通过 q 检验和 I^2 检验进行异质性分析,若 $P > 0.10$ 且 $I^2 < 50\%$ 则认为各原始研究间无明显的异质性,并采用固定效应模型进行合并计算,否则认为存在异质性,则采用随机效应模型计算。敏感性分析用于评估每一个独立研究对整体研究的影响及结果的稳定性。通过 Egger's 检验和 Begg's 漏斗图分析发表偏移。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

本研究初步检索到相关文献 112 篇,根据纳入排除标准逐层筛选,最终纳入 10 篇^[8-17],包括 5 篇中文文献和 5 篇英文文献,其中 8 个研究样本为亚洲人群,2 个研究样本为非亚洲人群。1 篇文献的研究结果未以论著形式发表在国内外期刊中^[14],其余 9 篇文献均以论著形式发表在国内外期刊中。在已注册的临床研究中未发现与本研究相关且正在进行的临床研究。研究共纳入 CAD 人群 4 245 例,对照组 5 007 例。8 项研究的对照组符合 HWE 定律,2 项不符合。文献筛选流程图见图 1,纳入文献的基本特征见表 1。

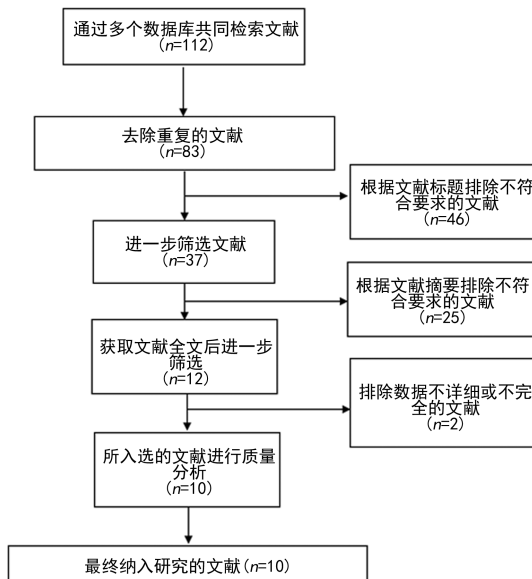


图 1 文献筛选流程

表 1 纳入文献基本特征

文献作者	发表年份	种族	国家	检测方法	对照组人群	P_{HWE}	CAD 组/ 对照组(n)	CAD 组(n)			对照组(n)			文献质量 得分(分)
								GG	CG	CC	GG	CG	CC	
林斌等 ^[8]	2008	亚洲人	中国	PCR-RFLP	非 CAD 患者	0.185	67/72	41	21	5	58	12	2	6
Jl 等 ^[9]	2015	亚洲人	中国	PCR	健康人群	0.306	70/186	46	14	10	136	44	6	7
LUO 等 ^[10]	2016	亚洲人	中国	Real-time PCR	健康人群	0.733	320/603	153	140	27	367	205	31	6
钱鲁等 ^[11]	2018	亚洲人	中国	PCR	非 CAD 患者	0.271	118/229	71	26	21	142	73	14	6
FAHRIYE 等 ^[12]	2017	非亚洲人	土耳其	PCR-RFLP	非 CAD 患者	0.098	35/100	13	16	6	58	40	2	6
TERSCHENKO 等 ^[13]	2009	非亚洲人	俄罗斯	PCR-SSP	健康人群	<0.001	513/96	327	120	66	73	9	14	6
徐锐 ^[14]	2015	亚洲人	中国	PCR-Taqman	健康人群	0.582	2 393/2 959	1 347	889	157	1 799	1 023	137	7
单志新等 ^[15]	2006	亚洲人	中国	PCR	健康人群	0.656	138/163	115	23	0	152	11	0	7
WU 等 ^[16]	2014	亚洲人	中国	PCR-Taqman	非 CAD 患者	0.547	485/431	21	167	297	20	136	275	6
代传芬等 ^[17]	2016	亚洲人	中国	PCR-Taqman	健康人群	0.037	51/194	38	10	3	115	75	4	6

PCR:聚合酶链反应;RFLP:限制性片段长度多态性;SSP:序列特异性引物。

2.2 MIF 基因启动子区-173 SNP 与 CAD 发病风险的相关性

根据 meta 分析的结果显示,除杂合子基因模型外,其余 4 种基因模型的分析结果均显示 MIF 基因启动子区-173 SNP 与 CAD 的发病相关,是 CAD 的危险因素(C vs. G , $OR = 1.39$, $95\%CI: 1.16 \sim 1.68$,

$P = 0.001$, $I^2 = 70\%$; CC vs. $GC + GG$, $OR = 1.82$, $95\%CI: 1.22 \sim 2.71$, $P = 0.004$, $I^2 = 74.5\%$; $GC + CC$ vs. GG , $OR = 1.43$, $95\%CI: 1.13 \sim 1.80$, $P = 0.003$, $I^2 = 63.6\%$; CC vs. GG , $OR = 1.98$, $95\%CI: 1.36 \sim 2.87$, $P = 0$, $I^2 = 56.7\%$)。见表 2。

表 2 MIF 基因启动子区-173 SNP 与 CAD 发病风险的 meta 分析结果

MIF-173(rs755622)	n	C vs. G			CC vs. $GC + GG$					
		$OR(95\%CI)$	P	$I^2(\%)$	$OR(95\%CI)$	P	$I^2(\%)$			
总计	10	1.39(1.16~1.68)	0.001	70	1.82(1.22~2.71)	0.004	74.5			
种族										
亚洲	8	1.34(1.09~1.64)	0.005	72	1.84(1.20~2.80)	0.005	74.8			
非亚洲	2	1.72(1.01~2.92)	0.047	58	2.62(0.24~28.99)	0.433	86.6			
HWE										
是	8	1.48(1.20~1.82)	0	72.8	2.02(1.27~3.20)	0.003	78.9			
否	2	1.00(0.51~1.96)	0.996	73.1	1.30(0.42~4.08)	0.648	53.4			
PCR-Taqman										
是	3	1.01(0.78~1.31)	0.949	71.5	1.23(0.78~1.94)	0.374	75.9			
否	7	1.63(1.40~1.90)	0	4.8	2.49(1.31~4.75)	0.006	68.7			
MIF-173(rs755622)		$GC + CC$ vs. GG			CC vs. GG			GC vs. GG		
		$OR(95\%CI)$	P	$I^2(\%)$	$OR(95\%CI)$	P	$I^2(\%)$	$OR(95\%CI)$	P	$I^2(\%)$
总计		1.43(1.13~1.80)	0.003	63.6	1.98(1.36~2.87)	0	56.7	1.32(0.99~1.76)	0.059	71.5
种族										
亚洲		1.34(1.03~1.73)	0.028	66.1	1.94(1.37~2.76)	0	43.8	1.19(0.88~1.61)	0.260	71.7
非亚洲		1.94(1.27~2.97)	0.002	0	3.30(0.28~39.40)	0.346	86.7	2.39(1.38~4.13)	0.002	0
HWE										
是		1.49(1.19~1.88)	0.001	55.6	2.24(1.44~3.49)	0	62.7	1.34(1.04~1.74)	0.026	60
否		0.97(0.27~3.42)	0.962	88.5	1.17(0.66~2.11)	0.588	0	1.10(0.15~7.82)	0.925	92.9
PCR-Taqman										
是		0.94(0.58~1.52)	0.802	67.7	1.47(1.18~1.83)	0.001	0	0.89(0.51~1.56)	0.683	72.9
否		1.70(1.36~2.12)	0	21.6	2.69(1.50~4.85)	0.001	60.8	1.62(1.09~2.40)	0.016	65.1

亚组分析显示,在亚洲人群中,除杂合子基因模型以外,其余 4 种基因模型均显示 MIF 基因启动子区-173 SNP 与 CAD 的发病相关(C vs. G, OR = 1.34, 95%CI: 1.09~1.64, P = 0.005, I² = 72%; CC vs. GC+GG, OR = 1.84, 95%CI: 1.20~2.80, P = 0.005, I² = 74.8%; GC+CC vs. GG, OR = 1.34, 95%CI: 1.03~1.73, P = 0.028, I² = 66.1%; CC vs. GG, OR = 1.94, 95%CI: 1.37~2.76, P = 0, I² = 43.8%),且该基因 SNP 为 CAD 的危险因素。在非亚洲人群中,仅在等位基因模型、显性基因模型及杂合子基因模型中观察到 MIF 基因启动子区-173 SNP 与 CAD 的发病相关(C vs. G, OR = 1.72, 95%CI: 1.01~2.92, P = 0.047, I² = 58.0%; GC+CC vs. GG, OR = 1.94, 95%CI: 1.27~2.97, P = 0.002, I² = 0; GC vs. GG, OR = 2.39, 95%CI: 1.38~4.13, P = 0.002, I² = 0)。

当去除 HWE 不平衡的研究后再次对数据进行 meta 分析后发现,5 种基因模型的分析结果均显示 MIF 基因启动子区-173 SNP 与 CAD 的发病相关,是 CAD 的危险因素。

由于纳入文献的异质性较大,因此笔者尝试对纳入文献进行不同的分组分析以找寻异质性来源。笔者发现当去除 3 项以 PCR Taqman 为检测手段的研究后,4 种基因模型下,纳入文献的异质性有所下降甚至消失,提示检测手段不同可能是造成异质性的主要来源。

2.3 敏感性分析

在 5 种基因模型下,通过逐一剔除每项研究后再分析,发现均不会对总结果产生显著影响,提示本研究结果的稳定性较好,见图 2。

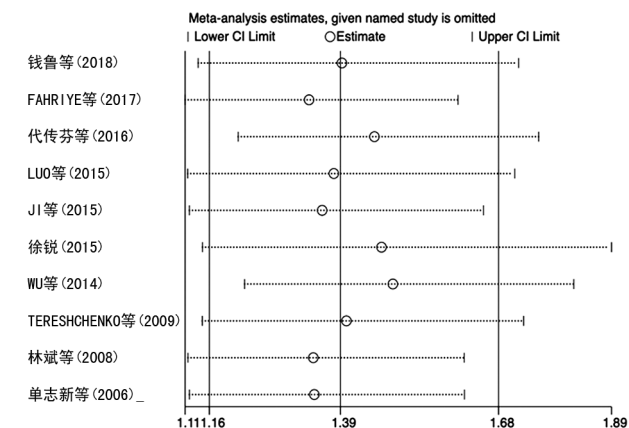


图 2 在等位基因模型下的敏感性分析结果

2.4 发表偏倚

Begg's 漏斗图分析及 Egger's 检验分析结果显示,在 5 种基因模型下均未见明显的发表偏倚,提示本研究结果可靠。见表 3,图 3。

表 3 发表偏倚分析结果

MIF-173(rs755622)	P _{Begg's Test}	P _{Egger's Test}
C vs. G	0.283	0.161
CC vs. GC+GG	0.466	0.054
GC+CC vs. GG	0.592	0.315
CC vs. GG	0.118	0.100
GC vs. GG	0.721	0.562

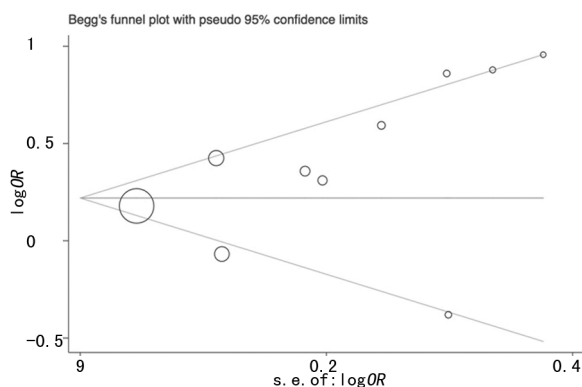


图 3 在等位基因模型下的发表偏倚结果

3 讨论

MIF 被认为是炎症瀑布的上游促炎因子,可调控其他促炎因子及炎症介质的合成与释放,这种特性使 MIF 在许多疾病中发挥着重要的作用,并被认为是一个很有潜力的生物标志物^[19]。临床研究发现,CAD 患者血清 MIF 水平明显升高^[20],因此推测 MIF 在 CAD 的发生发展中具有重要作用。研究表明,在有害因素刺激下,MIF 可迅速从巨噬细胞、心肌细胞、血管内皮细胞等中释放^[21]。释放出的 MIF 可促进巨噬细胞向泡沫细胞转化,加速动脉粥样硬化进程^[22]。同时 MIF 还可以促进其他炎症因子的合成及释放,如白细胞介素-1(IL-1)、IL-18、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等^[23],通过该途径可对炎症反应进一步放大,促进动脉粥样硬化形成。

迄今为止,已报道 MIF 基因有 4 个多态位点,其中包括-794 位 CATT5-8 的 4 个核苷酸重复和 3 个 SNP,它们分别是 -173G>C、+254T>C 和 +656C>G^[24]。由于-173G>C 位于 MIF 基因的启动子,且该位点的基因突变可影响 AP4 应答元件亲和力,因此该位点的 SNP 对机体中 MIF 水平有明显影响^[7]。本研究是目前第一篇对该位点 SNP 与 CAD 发病关联性做系统性评价的研究。通过本研究发现仅杂合子基因模型没有显示出与 CAD 明显的相关性,其余 4 种模型均提示该 SNP 与 CAD 发病风险相关,且该位点 SNP 中携带等位基因 C 是 CAD 的危险因素。在不同人群中不同的基因模型表现出不同的结果,对于亚洲人群则在等位基因模型、显性基因模

型、隐性基因模型及纯合子基因模型中观察到该 SNP 与 CAD 的发病相关,在非亚洲人群中则在等位基因模型、显性基因模型及杂合子基因模型中观察到该 SNP 与 CAD 的发病相关。但鉴于亚洲人群的研究中有 2 篇文章有明显异质性,且对于非亚洲人群的研究较少,因此该结论仍待较大样本量的研究结果予以佐证。本研究中可见数据的异质性较大,在纳入的原始研究中虽有 2 项研究不符合 HWE 定律,但经过校正分析后发现其对总体研究结果及异质性影响并不明显,进一步分析发现异质性的主要来源是徐锐^[14]、WU 等^[16]、代传芬等^[17]的 3 项研究,且这 3 项研究均以 PCR Taqman 为检测手段,将这 3 项文献剔除后异质性有所降低甚至消失,因此考虑检测手段不同可能是造成异质性的主要来源。本研究经过敏感性分析及发表偏倚检测均提示结果稳固、可靠。

本研究纳入的文献数据大部分来自中国的临床研究,非亚洲人群的研究数据较少,总体数据十分有限,笔者猜测可能的原因有以下几点:(1)目前对于 MIF 的生理机制研究并不十分清楚,导致 MIF 并未成为众多研究的焦点;(2)少量研究发现血清中 MIF 水平与 CAD 的发病关联性不强^[25],因此并未进一步对基因多态性进行研究。另外有些非亚洲人群研究由于无法获得有效的确切数据,因此无法纳入本研究中,例如 MONICA/KORA 研究^[25]。该研究为德国的 1 项临床研究,共纳入 363 例 CAD 患者,研究结果显示女性携带该 SNP 位点的等位基因是 CAD 的危险因素之一。由于人群的差异可能导致该基因的分布及与疾病的关联性会受到一定的影响,例如既往对于该位点的 SNP 研究发现,亚洲人群携带等位基因 C 是罹患结核及炎症性肠病的危险因素,但对于非亚洲人群来说则不是^[26-27]。本研究由于样本量偏小,且非亚洲人群数据有限,导致本研究结果存在局限性,所以期待更大标本量的非亚洲人群的相关结果发表,以弥补目前 meta 分析的缺陷。此外,本研究中有 2 项研究人群不符合 HWE 定律,以及本文仅检索了中文及英文数据库,未纳入其他语种的文献均是本研究存在的局限性。

综上所述,MIF 基因启动子区-173 SNP 与 CAD 的发病风险相关,且携带等位基因 C 是 CAD 的危险因素。但仍需大标本量及更多人群的检测数据进一步验证。

参考文献

[1] Writing Group Members, MOZAFFARIAN D, BENJAMIN E J, et al. Heart disease and stroke

statistics-2016 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2016, 133(4):e338-360.

- [2] LIBBY P, RIDKER P M, MASERI A. Inflammation and atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2002, 105(9):1135-1143.
- [3] BERK B C, WEINTRAUB W S, ALEXANDER R W. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease [J]. *Am J Cardiol*, 1990, 65(3):168-172.
- [4] BLOOM B R, BENNETT B, OETTGEN H F, et al. Demonstration of delayed hypersensitivity to soluble antigens of chemically induced tumors by inhibition of macrophage migration [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1969, 64(4):1176-1180.
- [5] MULLER I I, MULLER K A L, SCHONLEBER H, et al. Macrophage migration inhibitory factor is enhanced in acute coronary syndromes and is associated with the inflammatory response [J]. *PLoS One*, 2012, 7(6).
- [6] KLEEMANN R, HAUSSER A, GEIGER G, et al. Intracellular action of the cytokine MIF to modulate AP-1 activity and the cell cycle through Jab1 [J]. *Nature*, 2000, 408(6809):211-216.
- [7] DONN R, ALOURFI Z, DE BENEDETTI F, et al. Mutation screening of the macrophage migration inhibitory factor gene: positive association of a functional polymorphism of macrophage migration inhibitory factor with juvenile idiopathic arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(9):2402-2409.
- [8] 林斌,傅国胜,李长岭,等. 吸烟人群巨噬细胞移动抑制因子-173 位点基因多态性与冠心病的关系 [J]. *全科医学临床与教育*, 2008, 6(1):31-34.
- [9] JI K, WANG X, LI J, et al. Macrophage Migration Inhibitory Factor Polymorphism Is Associated with Susceptibility to Inflammatory Coronary Heart Disease [J]. *Biomed Res Int*, 2015 (13):315174.
- [10] LUO J Y, XU R, LI X M, et al. MIF Gene polymorphism rs755622 is associated with coronary artery disease and severity of coronary lesions in a Chinese Kazakh population [J]. *Medicine*,

- 2016,95(4):e2617.
- [11] 钱鲁,殷日鹏. MIF 基因启动子区-173 多态性与冠心病相关性研究[J]. 医学研究杂志,2018,47(4):32-35.
- [12] FAHRIYE E, PEHLIVAN S, ERDOGAN M B, et al. MBL2 and MIF gene polymorphisms in cardiovascular patients with atherosclerotic lesions undergoing heart valve replacement [J]. *Biotechnol Biotech Eq*,2017,31(8):1-5.
- [13] TERESHCHENKO I P, PETRKOVA J, MR AZEK F, et al. The macrophage migration inhibitory factor (MIF) gene polymorphism in Czech and Russian patients with myocardial infarction[J]. *Clin Chim Acta*,2009,402(1/2):0-202.
- [14] 徐锐. MIF 基因多态性与新疆汉族、维吾尔族、哈萨克族人群冠心病的相关性[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学,2015.
- [15] 单志新,符永恒,余细勇,等. 巨噬细胞移动抑制因子-173G/C 多态性与冠心病的相关性研究[J]. *中华医学遗传学杂志*,2006,23(5):548-550.
- [16] WU C, GONG Y, ZHU X, et al. The Polymorphisms rs2516839 of USF1 and-173G/C of MIF were not associated with coronary artery disease but dyslipidemia in a Chinese population [J]. *J Cardiovasc Dis Diagn*,2014,2:6.
- [17] 代传芬,刘兴德,罗惠兰,等. MIF 及其基因-173G/C 多态性与飞行员动脉粥样硬化危险因素的相关性研究[J]. *解放军医学杂志*,2016,43(2):153-157.
- [18] NIU Y M, DU X Y, CAI H X, et al. Increased risks between interleukin-10 gene polymorphisms and haplotype and head and neck cancer: a meta-analysis[J]. *Sci Rep*,2015,5:17149.
- [19] 吴锐. 炎症活动的生物标志物巨噬细胞游走抑制因子的研究进展[J]. *重庆医学*,2012,41(35):3768-3770.
- [20] DI SERAFINO L, BARTUNEK J, HEYND RICKX G, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) is associated with degree of collateralization in patients with totally occluded coronary arteries[J]. *Int J Cardiol*,2018,262:14-19.
- [21] LIN S G, YU X Y, CHEN Y X. De novo expression of macrophage migration inhibitory factor in atherogenesis in rabbits[J]. *Circ Res*,2000,87(1):202-208.
- [22] BURGER-KENTISCHER A, GOEBEL H, SEILER R. Expression of macrophage migration inhibitory factor in different stages of human atherosclerosis [J]. *Circulation*,2002,105,1:561-566.
- [23] LAN H Y, BACHER M, YANG N, et al. The pathogenic role of macrophage migration inhibitory factor in immunologically induced kidney disease in the rat [J]. *J Exp Med*,1997,185:1455-465.
- [24] 吴杰,黄承滨,赵育桢,等. MIF 基因多态性及其与疾病关系的研究进展[J]. *国际遗传学杂志*,2009,32(2):115-119,154.
- [25] HERDER C, ILLIG T, BAUMERT J, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) and risk for coronary heart disease: Results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984 - 2002 [J]. *Atherosclerosis*,2008,200(2):380-388.
- [26] AREESHI M Y, MANDAL R K, DAR S A, et al. MIF-173G > C (rs755622) gene polymorphism modulates tuberculosis risk; evidence from a meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *Sci Rep*,2017,7(1):17003.
- [27] YANG J, LI Y, ZHANG X. Meta-analysis of macrophage migration inhibitory factor (MIF) gene-173G/C polymorphism and inflammatory bowel disease (IBD) risk [J]. *Int J Clin Exp Med*,2015,8(6):9570-9574.

(收稿日期:2020-10-20 修回日期:2020-12-20)