

TLR4 基因 rs1927914 的多态性与缺血性脑卒中易感性的 Meta 分析*

刘远兴, 王士中, 刘险辉, 谢运泉, 易宏淦[△]

(梅州市人民医院, 广东梅州 514031)

摘要:目的 通过 Meta 分析评估 TLR4 基因 rs 1927914 位点的基因多态性与缺血性脑卒中的易感性, 旨在为缺血性脑卒中发病遗传易感性提供循证医学依据。**方法** 检索收集 2001 年 1 月至 2017 年 2 月发表的有关 TLR4 基因多态性与缺血性脑卒中易感性的病例对照和队列研究文献。通过 Newcastle-Ottawa 量表对纳入的文献进行质量评价。应用 Stata12.0 软件对已纳入的文献数据进行 Meta 分析确定 TLR4rs 1927914 位点是否与缺血性脑卒中易感性相关, 并通过敏感性分析判断 Meta 分析的稳定性, 进行异质性检验以判断各研究间的异质性, 亚组分析获取异质性来源。**结果** 共 13 篇文献符合纳入标准, 包括缺血性脑卒中患者 4 334 例和对照组 7 745 例, 文献质量等级为中、高质量。TLR4 rs 1927914 的 T 等位基因和缺血性脑卒中的患病风险关联性 Meta 分析结果显示, 显性模型: $OR=1.384, 95\%CI\ 1.062\sim1.804, P=0.016$, 共显性模型: $OR=1.232, 95\%CI\ 1.002\sim1.515, P=0.048$, 隐性模型: $OR=1.246, 95\%CI\ 0.912\sim1.703, P=0.168$ 。将不同人群进行亚组分析发现在欧美人口中 T 等位基因和缺血性脑卒中的患病风险具有显著关联性(显性模型: $OR=1.201, 95\%CI\ 1.080\sim1.322, P=0.021$; 共显性模型: $OR=1.248, 95\%CI\ 1.002\sim1.494, P=0.043$), 但在亚洲人口中 TLR4 基因的 rs1927914 位点与缺血性脑卒中的关联性未见显著差异(显性模型: $OR=0.667, 95\%CI\ 0.547\sim0.787, P=0.608$; 隐性模型: $OR=1.152, 95\%CI\ 1.029\sim1.275, P=0.061$; 共显性模型: $OR=0.725, 95\%CI\ 0.546\sim0.97, P=0.153$)。**结论** TLR4 基因 rs 1927914 位点上的 T 等位基因与缺血性脑卒中中具有相关性, 主要体现在欧美人群中, 亚洲人群没有明显相关性。

关键词: 缺血性脑卒中; rs 1927914; TLR4; 基因多态性; Meta 分析**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2019.18.006 **中图法分类号:**R446.9;R743.3**文章编号:**1673-4130(2019)18-2200-05**文献标识码:**A**Analysis of TLR4 rs1927914 gene polymorphism and ischemic stroke susceptibility in Meta-analysis***LIU Yuanxing, WANG Shizhong, LIU Xianhui, XIE Yunquan, YI Honggan[△]

(Meizhou People's Hospital, Meizhou, Guangdong 514031, China)

Abstract: **Objective** In this study, the rs1927914 locus polymorphism of TLR4 gene and susceptibility to ischemic stroke were evaluated by Meta-analysis to provide evidence-based medicine for genetic predisposition of ischemic stroke. **Methods** Searched for a cohort study and case-control literature on ischemic stroke from January 2001 to February 2017. To determine whether the TLR4 rs 1927914 locus was associated with ischemic stroke susceptibility by allele comparison and genotype-to-genotype comparisons. Newcastle-Ottawa was used for quality evaluation. Stata 12.0 software was used to perform Meta-analysis, heterogeneity and subgroup analysis. **Results** A total of 13 TLR4 rs 1927914 loci were associated with ischemic stroke susceptibility involving 4334 patients with ischemic stroke and 7745 controls. All the original studies were mid and high quality. Meta-analysis showed that TLR4 rs 1927914 dominant model ($OR=1.384, 95\%CI\ 1.062-1.804, P=0.016$), the co-dominant fixed effect model ($OR=1.525, 95\%CI\ 1.416-1.930$) and recessive model ($OR=1.246, 95\%CI\ 0.912-1.703, P=0.168$). Subgroup analysis of different populations revealed a significant association between T allele and the risk of ischemic stroke (dominant model: $OR=1.201, 95\%CI\ 1.080-1.322, P=0.021$; co-dominant model: $OR=1.248, 95\%CI\ 1.002-1.494, P=0.043$), but the rs1927914 locus of TLR4 gene was associated with the risk of ischemic stroke in Asian populations There was no significant correlation between ischemic stroke (dominant model: $OR=0.667, 95\%CI\ 0.547-0.787, P=$

* 基金项目: 广东省医学科学技术研究基金(B2017102); 梅州市科技计划项目(2017B035)。

作者简介: 刘远兴, 主要从事临床检验诊断学的相关研究。 [△] 通信作者, E-mail: yhg_cams@163.com。

本文引用格式: 刘远兴, 王士中, 刘险辉, 等. TLR4 基因 rs1927914 的多态性与缺血性脑卒中易感性的 Meta 分析[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(18): 2200-2204.

0.608; recessive model: $OR = 1.152, 95\%CI\ 1.029 - 1.275, P = 0.061$; co-dominant model: $OR = 0.725, 95\%CI\ 0.546 - 0.97, P = 0.153$). **Conclusion** The T allele at the rs 1927914 locus of the TLR4 gene is indeed a risk factor for ischemic stroke. Subgroups analysis show that when the T allele in Europe and America is high, ischemic stroke is more likely to occur. However, there is no effective evidence for the conclusion of the Asian population.

Key words: ischemic stroke; rs 1927914; TLR4; gene polymorphism; Meta-analysis

脑卒中是成人身体残疾的主要原因, 发病率呈逐年上升趋势, 给国家带来巨大经济和社会负担, 尤其是中低收入国家^[1-2]。其中, 缺血性脑卒中占有所有脑卒中的 80%^[3], 其中包括隐源性、间隙性和血栓栓塞性脑卒中, 并且通常在脑部的血液供应中断时发生^[4]。缺血性脑卒中发病机制复杂, 多由遗传和环境因素共同作用致病, 其脑缺血后所致的炎症反应是脑组织受损的重要病理生理机制之一。近年来, 由于 Toll 样受体 (TLR) 家族作为一组跨膜受体介导的炎症信号通路的激活而被广泛关注。其中, TLR4 在缺血性卒中的发生、发展和继发性脑损伤中起重要作用, TLR4 基因的多态性的表达与缺血性脑卒中也受到密切关注。目前, 不同研究对于 TLR4 基因 rs1927914 多态性与缺血性脑卒中易感性的关联性存在争议。本文通过对研究文献进行 Meta 分析评估 TLR4 基因 rs1927914 多态性与缺血性脑卒中的易感性, 期望为缺血性脑卒中发病的遗传易感性提供循证学依据。

1 材料与方法

1.1 资料来源 检索 PubMed、ISI、EMBASE、Cochrane、CBM、CNKI、学术会议资料和学位论文等数据库, 全面收集 2001 年 1 月至 2017 年 2 月发表的有关 TLR4 基因多态性与缺血性脑卒中易感性的病例对照和队列研究文献, 检索词包括: “toll-like receptor 4” “TLR4 genepolymorphism” “TLR4” “rs 1927914” “Ischemic stroke” “Clots”。

1.2 文献纳入标准排除标准 纳入标准: (1) 文献通过病史和体征、影像学检查、实验室检查、疾病诊断和病因分型等诊断纳入已确诊缺血性脑卒中的疾病患者; (2) 文献为队列研究和病例对照研究; (3) 文献包括 T 等位基因和缺血性脑卒中的关联性以及 TLR4 rs 1927914 基因多态性与缺血性脑卒中易感性相关的关系数据, 同时包括以上数据的 OR 值和 95%CI 以提供进一步统计计算; (4) 单一数据来自同一个种族、同一个时期; (5) 患者选择方式为连续性病例或某种抽样方式, 对一般资料没有严格的限制。排除标准: (1) 纳入的缺血性脑卒中患者同时合并其他系统疾病; (2) 队列研究没有提供详细信息的病例研究; (3) 同一数据来源于不同种族人群或不同时期的; (4) 病例报道; (5) 重复报道。

1.3 数据提取和质量评估 两位作者独立完成文章数据的提取。应用 Cochrane 风险因素评估 (Co-

chrane risk of bias tool) 对 RCT 研究进行质量评估, 而回顾性文章的质量评估则用修改后的 Newcastle-Ottawa 量表, Newcastle-Ottawa 量表包括选择、可比性和结局三个部分, 总分是 9 分。RCT 文献和得分高于 7 分的回顾性研究被认为是高质量文章, 4~7 分的为中质量文献。所有的数据均由两个样本收集员进行收集评估, 如果两个人出现分歧, 则共同商议并联合第三位收集员进行确认。提取的基本信息包括作者姓名、每组患者人数、患者年龄、纳入患者所在国家、随访及每组之间是否配平等。

1.4 敏感性分析和亚组分析 排除不符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律文献, 进行敏感性分析, 以确定 Meta 分析的稳定性。文献中的患者种族不同将文献分为欧美人口组及亚洲人口组来进行亚组分析, 以确定异质性来源。

1.5 统计学处理 Stata 12.0 软件作为本研究统计分析的软件。应用显性模式 (TT+TC vs. CC)、隐性模型 (TT vs. TC+CC) 和共显性模型 (T vs. C) 分别对缺血性脑卒中的基因型和等位基因进行比较, 计算等位基因 T 的 OR 值及基因频率; 对资料进行异质性检验 (采用 Q 检验和 I^2 检验对纳入研究间的异质性进行检验, 若 $P < 0.10$ 或 $I^2 \geq 50\%$, 表明各研究间异质性较大), 若各研究结果间的同质性较好, 则采用固定效应模型进行数据合并, 若各研究结果间具有异质性, 采用校正后的随机效应模型进行数据合并。

2 结果

2.1 研究一般特点 在数据库中一共检索到 2 157 篇相关文献, 其中有 501 篇为重复文献, 通过阅读标题与摘要后初步排除了 1 553 篇文献, 通过全文数据库找到剩余的 103 篇文献的全文, 仔细阅读后, 最后可以纳入此次 Meta 分析的文献有 13 篇^[6-18]。所有 13 个研究均为病例对照研究, 其中有 9 篇文章纳入国外患者, 另外 4 篇文章纳入患者为中国人群。一般情况见表 1。每篇文章中所出现的 TLR4rs 1927914 基因多态性基因型分布见表 2 所示, 共有 13 项与缺血性脑卒中 TLR4 基因 rs 1927914 位点多态性研究符合纳入该项研究的条件^[6-18]。

2.2 Meta 分析结果 Meta 分析结果显示, 显性模型: $OR = 1.384, 95\%CI\ 1.062 \sim 1.804, P = 0.016$, 共显性模型: $OR = 1.232, 95\%CI\ 1.002 \sim 1.515, P = 0.048$, 隐性模型: $OR = 1.246, 95\%CI\ 0.912 \sim 1.703, P = 0.168$, 见表 3。

表 1 被纳入 13 篇文献的基本信息

文章	患者数量(<i>n</i>)	患者年龄(岁)		国家	配平	随访(年)	质量得分(分)
		IS 组	对照组				
BAILEY 等 ^[6]	125	476	NA	澳大利亚、英国、芬兰	NA	3.4	4
FLYNN 等 ^[7]	803	1 110	69.8	英国	1,2,3,4,5	1.2	7
KEIR 等 ^[8]	276	2353	NA	英国	NA	0.5	4
VERMEER 等 ^[9]	148	107	>65	荷兰	1,2,3,4,6	5.5	7
ECKMAN 等 ^[10]	585	1 111	NA	美国	NA	1.9	4
DIENER 等 ^[11]	868	627	>50	德国	2,3,4,6	1.5	7
WU 等 ^[12]	261	376	NA	澳大利亚	NA	NA	4
NIEDZIELSKA ^[13]	40	74	NA	波兰	NA	NA	3
ZHAO 等 ^[14]	173	114	43~70	中国	1,2,4,6	NA	6
KUSTER 等 ^[15]	125	125	69.3	巴西	1,2,3,4,5,6	NA	8
QU ^[16]	223	495	60.5	中国	1,2,3	4.5	6
HUANG 等 ^[17]	380	450	61.6	中国	1,2,3,6	NA	7
HUANG 等 ^[18]	327	327	62.1	中国	1,2,3,6	NA	7
合计	4 334	7 745	NA	NA	NA	NA	NA

注:NA 表示该项无数据

表 2 TLR4rs 1927914 基因多态性基因型分布

文章	发表年份 (年)	样本量(<i>n</i>)		CC/CT/TT 基因型(<i>n</i> / <i>n</i> / <i>n</i>)		T 等位基因频率(%)		<i>P</i>	<i>OR</i>
		缺血性脑卒中	对照组	缺血性脑卒中	对照组	缺血性脑卒中	对照组		
BAILEY 等 ^[6]	2001	125	476	49/56/20	239/194/42	38.4	58.9	0.825	1.564
FLYNN 等 ^[7]	2010	803	1 110	363/352/88	644/384/82	32.9	24.7	0.024	1.675
KEIR 等 ^[8]	2002	276	2 353	118/125/33	8	34.6	59.2	0.002	1.631
VERMEER 等 ^[9]	2002	148	107	49/81/18	62/38/7	32.3	24.2	0.792	2.784
ECKMAN 等 ^[10]	2003	585	1 111	271/255/59	650/392/69	31.9	23.9	0.363	1.634
DIENER 等 ^[11]	2005	868	627	803/63/2	596/31/10	24.3	4.9	1.000	4.556
WU 等 ^[12]	2009	261	376	142/102/17	156/185/35	26.1	33.9	0.067	0.594
NIEDZIELSKA ^[13]	2013	40	74	16/18/6	29/37/8	37.5	35.8	0.613	0.967
ZHAO 等 ^[14]	2012	173	114	1/43/129	0/15/99	86.7	93.4	1.000	0.502
KUSTER 等 ^[15]	2013	125	125	8/112/5	10/107/8	48.8	49.2	0.000	0.747
QU ^[16]	2016	223	495	18/178/27	33/417/45	52.0	51.2	0.801	1.012
HUANG 等 ^[17]	2017	380	450	265/161/24	224/130/26	23.9	23.2	0.729	0.912
HUANG 等 ^[18]	2015	327	327	166/265/100	153/266/112	56.2	53.9	0.344	1.344

表 3 Meta 分析 TLR4 rs 1927914 位点 T 等位基因多态性与缺血性脑卒中之间的关系

数据	遗传模块	病例对照		<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>	<i>I</i> ²
		缺血性脑卒中(<i>n</i>)	对照组(<i>n</i>)			
相关文献	显性	4 310	7 652	1.384(1.062~1.804)	0.016	79.6
	隐性	4 358	7 839	1.246(0.912~1.703)	0.168	61.4
	共显性	4 335	8 247	1.232(1.002~1.515)	0.048	83.1
敏感性分析	显性	1 936	2 509	1.653(1.416~1.930)	0.000	22.1
	隐性	2 027	2 771	1.497(1.161~1.930)	0.055	42.1
	共显性	1 766	2 395	1.525(1.350~1.723)	0.000	0.0

注:显性模式=TT+TC *vs.* CC;隐性模型=TT *vs.* TC+CC;共显性模型=T *vs.* C

2.3 异质性和敏感性分析 研究来源的异质性和敏感分析如表 3 所示,经过排除不符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律文献,异质性有所减小;TLR4 rs1927914 的 T 等位基因遗传多态性和缺血性脑卒中显性模型($OR = 1.653, 95\%CI 1.416 \sim 1.930, P = 0.000$)和共显性模型($OR = 1.525, 95\%CI 1.350 \sim 1.723, P = 0.000$)与之前 Meta 分析结果一致,说明本 Meta 分析结果稳定。

2.4 TLR4 rs1927914(TT+TC vs. CC)多态性与缺血性脑卒中易感性相关的亚组分析 结果显示:欧美人口中 T 等位基因和缺血性脑卒中的患病风险具

有显著关联性(显性模型: $OR = 1.201, 95\%CI 1.080 \sim 1.322, P = 0.021$;共显性模型: $OR = 1.248, 95\%CI 1.002 \sim 1.494, P = 0.043$),但在亚洲人口中 TLR4 基因的 rs1927914 位点与缺血性脑卒中的关联性未见显著差异(显性模型: $OR = 0.667, 95\%CI 0.547 \sim 0.787, P = 0.608$;隐形模型: $OR = 1.152, 95\%CI 1.029 \sim 1.275, P = 0.061$;共显性模型: $OR = 0.725, 95\%CI 0.546 \sim 0.97, P = 0.153$)。见表 4。同时进行亚组分析后,亚组中的异质性(I^2)均有所降低,可见人口因素是造成异质性的一个因素。

表 4 亚组分析 TLR4 rs1927914 位点 T 等位基因多态性与缺血性脑卒中之间的关系

数据	遗传模块	病例对照		OR(95%CI)	P	I ²
		缺血性脑卒中(n)	对照组(n)			
欧美人口	显性	3 103	6 260	1.201(1.080~1.322)	0.021	61.2
	隐性	3 359	6 459	1.317(1.207~1.427)	0.256	50.1
	共显性	3 232	6 361	1.248(1.002~1.494)	0.043	55.6
亚洲人口	显性	1 207	1 392	0.667(0.547~0.787)	0.608	18.4
	隐性	999	1 380	1.152(1.029~1.275)	0.061	58.1
	共显性	1 103	1 886	0.758(0.546~0.970)	0.153	39.4

注:显性模式=TT+TC vs. CC;隐性模型=TT vs. TC+CC;共显性模型=T vs. C

3 讨 论

目前的大量研究提示缺血性脑卒中的患病率在种族间有很大的差异,有成家族和种族聚集的趋势。多项研究认为缺血性脑卒中中具有基因遗传性,家族人员患病风险有显著增高的表现,虽然缺血性脑卒中也与环境因素有关,但是遗传基因所占的因素亦不容忽视,已有研究结果表明遗传因素在该病中起着至关重要的作用,但仍有争议,如现有研究中,GU 等^[5]报道 TLR4 基因 rs1927914 与男性缺血性脑卒中易感性有关;然而,XU X 等认为 rs1927914 与缺血性脑卒中无关。

目前,多重易感性研究已经证明相关基因会增加缺血性脑卒中的风险,目前明确的相关基因包括血管紧张素转换酶(ACE),亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR),丝氨酸蛋白酶抑制肽 1(SERPINE1),载脂蛋白 E(APOE)^[6],细胞色素 P450C2C19(CYP2C19)和血小板衍生长因子 D(PDGF-D),以及染色体 12p13^[16]。但对于 TLR4 基因特别是 rs1927914 片段多态性是否与缺血性脑卒中有关目前尚难定论。TLR 基因全长 216.86 kb,位于 9q11.7 是一种 I 类跨膜蛋白,由胞外域、跨膜结构域和细胞内 TIR 结构域组成。TLR4 通过细胞外富含亮氨酸的重复序列的胞外结构域识别和绑定各种配体,激活 TRIF 信号通路,促进各种炎症因子释放^[19-20]。

多项研究证实 TLR4 在动脉粥样硬化的多个病理阶段都发挥重要作用^[18]。目前研究发现 TLR4 的 3 个单核苷酸多态性(SNP)位点(rs1927914、

rs1927911、rs2149356)与冠心病、动脉粥样斑块钙化及血脂水平有关,是造成缺血性脑卒中的重要危险因素^[19]。较多研究已证实 TLR4 基因位点 rs1927911、rs2149356 与缺血性脑卒中存在风险相关性^[19,21]。在 TLR4 基因变异与缺血性脑卒中发病风险相关的研究,有学者进行了一项连锁不平衡分析,对缺血性脑卒中患者与健康人群的染色体基因对比研究发现 TLR4 基因的 rs1927914 位点与缺血性脑卒中的关联程度较强。通过纳入分析 13 篇文献研究继续深入探讨位点上的等位基因型,其中 9 篇文献纳入患者为国外人口,其中有 4 篇文献认为携带 TLR4 基因的 rs1927914 位点上的 T 等位基因是缺血性脑卒中的危险因素,但另外 5 篇文献研究表明 TLR4 基因的 rs1927914 位点上的 T 等位基因不是缺血性脑卒中的危险因素。同时,有 4 篇文献纳入患者为中国人群,结果一致认为 TLR4 基因 rs1927914 位点上的 T 等位基因不是缺血性脑卒中的危险因素。本课题组整合 13 篇文献后的 Meta 分析发现:TLR4 基因 rs1927914 位点上的 T 等位基因确实是缺血性脑卒中的危险因素,并且在亚组中进一步证明,不同人种中 TLR4 基因 rs1927914 位点上的 T 等位基因对缺血性脑卒中的易感性不同,欧美人种 T 等位基因高时,更易出现缺血性脑卒中,但对于亚洲人口这一结论尚缺乏有效证据。

4 结 论

在欧美人口中 TLR4 基因 rs1927914 位点上的 T 等位基因很可能与缺血性脑卒中的易感性相关,但

对于亚洲人口易感相关性尚缺乏有效证据。当然,此次 Meta 分析也存在一些不足:首先入选文献的地区病例数之间以及对照组之间的种族不同,国内文献华南区域的数据偏少,对照匹配之间存在一定的同质性差异,所以在分析中还需要把握此方面系统误差,本研究分析从一定程度上给缺血性脑卒中基因学研究提供了有价值的参考依据。鉴于此,笔者认为缺血性脑卒中的基因型的检测结果存在因种族不同导致的差异。

参考文献

- [1] KHOSHNAME S E, WINLOW W, FARBOOD Y, et al. Emerging roles of microRNAs in ischemic stroke: as possible therapeutic agents[J]. *J Stroke*, 2017, 19(2): 166-187.
- [2] MOZAFFARIAN D, BENJAMIN E J, GO A S, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2016, 133(4): 38-360.
- [3] LEE J H, ZHANG J, YU S P. Neuroprotective mechanisms and translational potential of therapeutic hypothermia in the treatment of ischemic stroke[J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(3): 341-350.
- [4] BONAVENTURA A, LIBERALE L, VECCHIE A, et al. Update on inflammatory biomarkers and treatments in ischemic stroke[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(12): 1967.
- [5] GU L, HUANG J, LIANG B, et al. TLR4 polymorphisms affect stroke risk and inflammatory response in Chinese ischemic stroke patients[J]. *Neurol Sci*, 2017, 39(9524): 1-7.
- [6] BAILEY R D, HART R G, BENAVENTE O, et al. Recurrent brain hemorrhage is more frequent than ischemic stroke after intracranial hemorrhage [J]. *Neurology*, 2001, 56(6): 773-777.
- [7] FLYNN R W, MACDONALD T M, MURRAY G D, et al. Prescribing antiplatelet medicine and subsequent events after intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2010, 41(11): 2606-2611.
- [8] KEIR S L, WARDLAW J M, SANDERCOCK P A, et al. Antithrombotic therapy in patients with any form of intracranial haemorrhage: a systematic review of the available controlled studies[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2002, 14(3/4): 197-206.
- [9] VERMEER S E, ALGRA A, FRANKE C L, et al. Long-term prognosis after recovery from primary intracerebral hemorrhage[J]. *Neurology*, 2002, 59(2): 205-209.
- [10] ECKMAN M H, ROSAND J, KNUDSEN K A, et al. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage: a decision analysis[J]. *Stroke*, 2003, 34(7): 1710-1716.
- [11] DIENER H C, RINGLEB P A, SAVI P. Clopidogrel for the secondary prevention of stroke[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2005, 6(5): 755-764.
- [12] WU J, YANG X, ZHANG Y F, et al. Angiotensin II up-regulates Toll-like receptor 4 and enhances lipopolysaccharide-induced CD40 expression in rat peritoneal mesothelial cells[J]. *Inflamm Res*, 2009, 58(8): 473-482.
- [13] NIEDZIELSKA E, WECLAWEK-TOMPOL J, MATKOWSKA-KOCJAN A, et al. The influence of genetic RFC1, MS and MTHFR polymorphisms on the risk of acute lymphoblastic leukemia relapse in children and the adverse effects of methotrexate[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2013, 22(4): 579-584.
- [14] ZHAO J, TANG H, SUN J, et al. Analysis of cognitive dysfunction with silent cerebral infarction: a prospective study in Chinese patients[J]. *Metab Brain Dis*, 2012, 27(1): 17-22.
- [15] KUSTER G W, BUENO ALVES M, CENDORO-GLONETO M, et al. Determinants of emergency medical services use in a Brazilian population with acute ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(3): 244-249.
- [16] QU J Y, XI J, ZHANG Y H, et al. Association of the MicroRNA-146a SNP rs2910164 with ischemic stroke incidence and prognosis in a Chinese population[J]. *Inter J Mol Sci*, 2016, 17(5): 660.
- [17] HUANG H T, GUO J, XIANG Y, et al. A SNP in 5' untranslated region of CD40 gene is associated with an increased risk of ischemic stroke in a Chinese population: a case-control study[J]. *Genet Mol Biol*, 2017, 40(2): 442-449.
- [18] 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): e117007.
- [19] 徐翔, 那娜, 潘旭东, 等. TLR4 基因多态性与大动脉粥样硬化性脑梗死及血管床选择性的关联分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2014, 31(4): 455-461.
- [20] GARDENER H, BEECHAM A, CABRAL D, et al. Carotid plaque and candidate genes related to inflammation and endothelial function in Hispanics from northern Manhattan[J]. *Stroke*, 2011, 42(4): 889-896.
- [21] ENQUOBAHRIE D A, SMITH N L, BIS J C, et al. Cholesterol ester transfer protein, interleukin-8, peroxisome proliferator activator receptor alpha, and Toll-like receptor 4 genetic variations and risk of incident nonfatal myocardial infarction and ischemic stroke[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101(12): 1683-1688.