

论 著  
(临床研究)外周血白细胞 DNA 相对端粒长度与进展性脑梗死  
患病风险的关联性

吴 奇, 韩东阳, 李 昕

**【摘要】 目的** 探讨外周血白细胞 DNA 相对端粒长度(TSR)与进展性脑梗死(SIP)的相关性。**方法** 选择郑州大学第二附属医院 2016 年 1 月至 2018 年 1 月收治的 220 例 SIP 患者为研究对象(SIP 组), 随机抽取来院体检健康人群 220 例为对照组。以实时定量 PCR(qPCR)技术检测 2 组外周血白细胞 DNA 相对端粒长度, 以对照组平均相对端粒长度的对数(LnTSR)中位数、三分位数和四分位数为分界值, 对端粒长度进行二分组(M1 组为较短组, M2 组为较长组)、三分组(T1、T2、T3 组, 其中 T1 组为最短组, T3 组为最长组)和四分组(Q1、Q2、Q3、Q4 组, 其中 Q1 组为最短组, Q4 组为最长组), 采用非条件 logistic 回归模型分析 LnTSR 与 SIP 风险的关联性。**结果** SIP 组患者外周血白细胞 DNA 相对端粒长度( $2.83 \pm 0.82$ )较对照组( $2.84 \pm 0.98$ )短, 但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。吸烟、动脉粥样硬化、高血压、冠心病和脑卒中史均是影响 SIP 发生的危险因素( $P < 0.05$ )。Logistic 回归分析显示, 在四分组时(以 Q2 组为参照), 最短端粒长度的风险比值比(OR)为 5.82(95%CI=2.75 ~ 14.38,  $P=0.001$ ), 最长端粒长度的 OR 为 3.53(95%CI=1.71 ~ 8.92,  $P=0.001$ ), 均呈明显 U 型趋势, 其他分组计算各组 OR 值也都呈 U 型趋势, 即过短或是过长的端粒长度都可能增加 SIP 的患病风险。**结论** 外周血白细胞端粒长度与 SIP 风险明显相关, 端粒长度短或较长者患 SIP 的风险更高, 可能是预测 SIP 患病风险的新指标。

**【关键词】** 外周血白细胞; 相对端粒长度; 进展性脑梗死; 患病风险**【中图分类号】** R741**【文献标志码】** A**【文章编号】** 1672-271X(2019)02-0135-06**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2019.02.005

## The association between telomere length and stroke in progression risk

WU Qi<sup>1</sup>, HAN Dong-yang<sup>1</sup>, LI Xin<sup>2</sup>

(1. Zhengzhou University Second Clinical Medical College, Zhengzhou 450000, Henan, China; 2. Department of Neurology, Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate the association of relative telomere length of peripheral blood leukocyte DNA and stroke in progression (SIP). **Methods** A total of 220 SIP patients admitted to the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2016 to January 2018 were selected as subjects (SIP group), and 220 healthy subjects who were admitted to the hospital were randomly selected as the control group. Real-time quantitative PCR (qPCR) was used to detect the relative telomere length of the peripheral blood leukocytes of the two groups. The median, tertile and quartile of the average relative telomere length (LnTSR) of the control group were used as the cutoff value. The telomere length is divided into two groups (M1 group is shorter group, M2 group is longer group), and three groups (T1, T2, T3, T1 group is the shortest group, T3 group is the longest group) and Four groups (Q1, Q2, Q3, Q4, Q1 group is the shortest group, Q4 group is the longest group), and the unconditional logistic regression model is used to analyze the correlation between LnTSR and SIP risk. **Results** Compared with the control group, the periph-

基金项目: 河南省医学科技攻关项目(201402018)

作者单位: 450000 郑州, 郑州大学第二临床医学院(吴 奇、韩东阳); 450000 郑州, 郑州大学第二附属医院神经内科(李 昕)

通信作者: 李 昕, E-mail: lizn999@126.com

al blood leukocyte DNA of the SIP group was shorter than that of the control group, but the difference was not statistically significant ( $P>0.05$ ). Smoking, atherosclerosis, hypertension, coronary heart disease and stroke history are all risk factors for SIP. Logistic regression analysis showed that the risk ratio of the shortest telomere length was 5.82 (95%CI=2.75-14.38,  $P=0.001$ ), and the risk ratio of the longest telomere length was 3.53 (95%CI=1.71-8.92,  $P=0.001$ ), both showing a u-shaped trend, that is, too short or too long telomere length may increase the risk of SIP. **Conclusion** Telomere length increases the risk of SIP, is a new predictor of risk of SIP.

**[Key words]** peripheral blood cells; relative telomere length; stroke in progression; risk factors

## 0 引言

进展性脑梗死 (stroke in progression, SIP) 是指在 6 h 到 1 周内, 脑梗死患者神经功能缺损症状呈阶梯性加重<sup>[1-3]</sup>, 是一种常见的脑血管疾病。SIP 的确切原因尚不清楚, 但严重的动脉粥样硬化致血栓持续性加重是其公认的主要病因之一, 而目前国内外大量文献报道动脉粥样硬化的病因可能与端粒长度缩短及其功能障碍相关<sup>[4-5]</sup>。端粒是位于染色体末端的一种特殊的核蛋白复合体<sup>[6]</sup>。人端粒由大约 10 ~ 15 kb 长度的 TTAGGG 重复序列和相关的端粒结合蛋白组成, 产生保护性的端粒特异性复合体<sup>[7]</sup>。端粒长度过度损耗或者这些相关的复合体功能紊乱能够触发血管内皮功能障碍, 可促进血管斑块形成, 引发甚至加重脑梗死。有研究证实<sup>[8]</sup>, 端粒与脑卒中患者风险相关, 但单纯针对端粒长度与 SIP 的相关研究少见, 本研究采用 qPCR 技术检测受测细胞 DNA 相对端粒长度, 探讨外周血白细胞相对端粒长度与 SIP 的关系。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择我院 2016 年 1 月至 2018 年 1 月收治的 220 例 SIP 患者为研究对象 (SIP 组)。纳入标准: ①首次发病; ②诊断符合 2014 年中国急性缺血性脑卒中诊治指南<sup>[1]</sup>; ③发病 24 h 内头颅 MRI 证实; ④发病 48 h 内, 神经定位症状及体征进行性加重; ⑤美国国立卫生研究院卒中量表评分下降 >2 分。排除伴有严重肝肾疾病、内分泌及代谢疾病、恶性肿瘤等患者。随机抽取来我院体检健康人群 220 例为对照组。按照性别与年龄 ( $\pm 5$  岁) 与 SIP 组进行频数匹配。本研究获得医院伦理委员会批准 (批准号: 2018006), 所有研究对象均签署知情同意书。

**1.2 相对端粒长度测量** 采集受测者外周静脉血 4 mL, 运用酸性柠檬酸葡萄糖 (ACD) 抗凝。基因组 DNA 提取使用 DNA 提取试剂盒 (上海莱枫生物科技有限公司), 操作严格参照说明书进行。紫外分光光度仪检测 DNA 浓度以及纯度,  $A_{260}/A_{280}$  均在 1.6 ~ 1.9 之间, 稀释 DNA 样本至 100 ng/ $\mu$ L 以下。通过实时定量 PCR 检测外周血白细胞的端粒重复拷贝数 (T) 和内参单拷贝基因 36B4 基因的拷贝数 (S), 用 T/S 比值表示相对端粒长度 (Telomere repeat copy number to Single gene copy number Ratio, TSR)<sup>[9,11]</sup>。引物序列见表 1<sup>[10]</sup>。

表 1 端粒 (Tel) 基因、36B4 基因引物序列

基因名称	引物序列 (5'→3')
Tel	L: CGGTTTGTTCGGTTTGGGTTTGGGTTTGGGTTTGGGTT
	R: GGCTTGCCTTACCCTTACCCTTACCCTTACCCTTACCCT
36B4	L: CAGCAAGTGGGAAGGTGTAATCC
	R: CCCATTCTATCATCAACGGGTACAA

端粒的 PCR 反应条件为激活 95 °C, 10 min, 变性 95 °C, 5 s, 退火 63 °C 5 s, 延伸 72 °C, 20 s, 共 30 个循环。36B4 为变性 95 °C, 5 s, 退火 58 °C 10s, 延伸 72 °C, 40 s, 共 40 个循环<sup>[9]</sup>。由培养的 HEK293S 细胞分离纯化的基因组 DNA 作为标准品。设立标准曲线, 将倍比稀释的标准品和待测样本一起进行 PCR 反应。实时荧光定量 PCR 中 Ct 值表示每个反应管内的荧光信号到达设定域值时的循环数, 设立标准曲线。数据主要由 PCR 仪配套软件收集。

$$\text{相对端粒长度 TSR (T/S)}^{[11]} = 2^{-\Delta \Delta \text{Ct}}$$

$$\Delta \text{Ct} = \text{Ct}_{\text{Tel}} - \text{Ct}_{36\text{B4}}$$

$$\Delta \Delta \text{Ct} = \Delta \text{Ct}_{\text{SIP 组}} - \Delta \text{Ct}_{\text{对照组}}$$

**1.3 评价分析** 比较 2 组患病风险因素, 对吸烟、饮酒、动脉粥样硬化、高血压、冠心病、脑卒中病史与 SIP 患病风险关联进行分析。在对吸烟、动脉

粥样硬化、高血压、冠心病和脑卒中史等情况进行校正后,以对照组平均相对端粒长度的对数(LnTSR)中位数、三分位数和四分位数为分界值,对所有样本的端粒长度进行二分组(M1组为较短组,M2组为较长组)、三分组(T1、T2、T3组,T1组为最短组,T3组为最长组)和四分组(Q1、Q2、Q3、Q4组,其中Q1组为最短组,Q4组为最长组)。先以LnTSR最长的一组作为参照组进行分组分析,计算各组的风险比值比(OR);进一步分析计算三分组(以OR最低的T2组为参照)和四分组(以OR最低的Q2组为参照)时各组的OR。按年龄分布以60岁为界分成2组,以对照组LnTSR三分位数为分界值进行三分组,在<60岁中,以OR值最低的T2组为参照,计算各组的OR;在≥60岁中,同样以T2组为参照,计算出各组OR值。同样方法,在性别、吸烟、饮酒不同因素分组中,均以T2组为参照,计算各组OR值。

**1.4 统计学分析** 采用SPSS 22.0统计软件包对数据进行统计学分析。端粒长度为偏态分布,先对数转换处理,并用Kolmogorov-Smirnov正态分布检验法检验转换后的数据是否符合正态分布。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验;计数资料用频数(百分比)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。采用非条件logistic回归模型分析相对端粒长度与SIP风险的关联性。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计意义。

2 结 果

**2.1 研究对象临床指标比较** 2组间性别、年龄、BMI、饮酒、糖尿病史及LnTSR比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),而吸烟、动脉粥样硬化、高血压、冠心病和脑卒中史比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表2。非条件logistic回归模型结果显示,与男性相比,女性患SIP的风险是其0.86倍,但差异无统计学意义( $P = 0.217$ ),经校正因素调整后,OR为1.05,差异无统计学意义( $P = 0.578$ );同样饮酒、冠心病史经校正调整后差异无统计学意义( $P > 0.05$ );而吸烟、动脉粥样硬化、高血压、脑卒中史经调整后差异仍具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表2 进展性脑梗死患者与健康对照组的患病风险因素比较

变量名	对照组 (n=220)	SIP组 (n=220)	$\chi^2/t$ 值	P值
性别[n(%)]			0.230	0.631
男性	125(56.8)	120(54.5)		
女性	95(43.2)	100(45.5)		
平均年龄( $\bar{x} \pm s$ )	57.21±10.66	57.61±11.12	0.385	0.700
BMI(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	23.57±8.45	22.91±6.62	0.912	0.362
吸烟状况[n(%)]			4.566	0.033
不吸烟	100(45.5)	78(35.5)		
吸烟	120(54.5)	142(64.5)		
饮酒状况[n(%)]			2.355	0.125
不饮酒	130(59.1)	114(52.7)		
饮酒	90(40.9)	106(47.3)		
动脉粥样硬化史[n(%)]			5.240	0.022
无	125(56.8)	101(45.9)		
有	119(54.1)	119(54.1)		
糖尿病史[n(%)]			3.302	0.069
无	111(46.4)	94(42.7)		
有	112(53.6)	126(57.3)		
高血压史[n(%)]			4.013	0.045
无	124(56.4)	103(46.8)		
有	96(43.6)	117(53.2)		
冠心病史[n(%)]			4.660	0.031
无	95(43.2)	73(33.2)		
有	125(56.8)	147(66.8)		
脑卒中史[n(%)]			8.991	0.003
无	107(48.6)	76(34.5)		
有	113(51.4)	144(65.5)		
LnTSR( $\bar{x} \pm s$ )	2.84±0.98	2.83±0.82	0.116	0.908

**2.2 相对端粒长度与SIP患病风险关联** 以LnTSR最长的一组作为参照进行分组分析,过长或是过短的端粒均有可能增加SIP的患病风险,见表3。进一步分析发现,以对照组LnTSR三分位数为分界值进行三分组后,以T2组为参照(T2的OR最低),T1、T3的OR分别为3.17(95%CI=1.68~5.82,  $P = 0.001$ )、2.15(95%CI=1.25~4.22,  $P = 0.015$ ),OR值呈U型趋势;四分组后以Q2组为参照(Q2的OR最低),Q1、Q3、Q4的OR分别为5.82(95%CI=2.75~14.38,  $P = 0.001$ )、2.45(95%CI=1.25~6.82,  $P = 0.015$ )、3.53(95%CI=1.71~8.92,  $P = 0.001$ ),仍呈明显U型趋势。将年龄以60岁为界分成2组,以对照组的LnTSR三分位数作为边界值分成三分组,以OR值最低的T2组为参照,在<60岁中,T1、T3的OR分别为4.27(95%CI=1.75~9.72)、2.15(95%CI=1.25~4.22,  $P = 0.015$ ),OR值呈U型趋势,经校正后仍呈U型趋势,且差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );在≥60岁中,OR值也呈U型趋势,但是差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。同样在性别、吸烟、饮酒不同因素中,均以T2组为参照,计算各组OR值都呈U型趋势,见表4。

表 3 相对端粒长度与 SIP 发病风险关联的非条件 Logistic 回归分析

相对端粒长度	对照组 (n=220)	SIP 组 (n=220)	未校正 OR(95%CI)	未校正 P 值	校正 OR(95%CI)	校正 P 值
二分组						
M1	110	115	1.05(0.78 ~ 1.88)	0.725	1.10(0.81 ~ 1.96)	0.532
M2	110	105	1.00	—	1.00	—
三分组						
T1	73	109	1.38(0.82 ~ 2.33)	0.418	1.32(0.85 ~ 2.58)	0.165
T2	74	35	0.43(0.28 ~ 0.81)	0.015	0.35(0.28 ~ 0.84)	0.662
T3	73	76	1.00	—	1.00	—
四分组						
Q1	55	97	1.58(1.01 ~ 3.45)	0.076	1.74(1.08 ~ 3.64)	0.038
Q2	55	19	0.28(0.18 ~ 0.82)	0.001	0.27(0.22 ~ 1.48)	0.001
Q3	55	44	0.65(0.45 ~ 1.52)	0.421	0.66(0.47 ~ 1.55)	0.445
Q4	55	60	1.00	—	1.00	—

M1、M2:以对照组 LnTSR 中位数为分界值分成二分组,M1 组为较短组,M2 组为较长组;T1、T2、T3:以对照组 LnTSR 三分位数为边界值分成三分组,T1 组为最短组,T3 组为最长组;Q1、Q2、Q3、Q4:以对照组 LnTSR 值四分位数为边界值分成四分组,Q1 组为最短组,Q4 组为最长组

表 4 相对端粒长度与 SIP 患病风险关联部分特征分层分析

特征	相对端粒 长度	对照组 (n=220)	SIP 组 (n=220)	未校正 OR(95%CI)	未校正 P 值	校正 OR(95%CI)	校正 P 值
年龄							
<60 岁	T1	41	68	4.27(1.75 ~ 9.72)	0.001	4.95(1.92 ~ 12.75)	0.001
	T2	47	18	1.00	—	1.00	—
	T3	42	44	2.75(1.05 ~ 6.58)	0.005	3.28(1.18 ~ 8.74)	0.010
≥60 岁	T1	32	41	1.66(0.67 ~ 3.97)	0.185	1.36(0.42 ~ 3.63)	0.411
	T2	26	19	1.00	—	1.00	—
	T3	32	30	1.27(0.61 ~ 3.35)	0.486	1.14(0.47 ~ 3.35)	0.615
性别							
男	T1	44	58	3.58(1.45 ~ 8.30)	0.001	3.85(1.56 ~ 9.92)	0.001
	T2	41	16	1.00	—	1.00	—
	T3	40	46	2.84(1.26 ~ 7.14)	0.015	3.35(1.34 ~ 9.06)	0.005
女	T1	30	50	2.42(1.12 ~ 5.65)	0.010	2.72(1.12 ~ 7.18)	0.010
	T2	32	20	1.00	—	1.00	—
	T3	33	30	1.46(0.53 ~ 3.34)	0.365	1.57(0.51 ~ 3.65)	0.383
吸烟							
是	T1	49	84	4.42(1.28 ~ 16.81)	0.015	4.86(1.24 ~ 18.71)	0.010
	T2	35	16	1.00	—	1.00	—
	T3	36	42	3.46(0.83 ~ 13.74)	0.050	4.03(0.91 ~ 19.24)	0.487
否	T1	24	35	2.56(1.25 ~ 5.17)	0.001	2.67(1.26 ~ 5.48)	0.001
	T2	28	16	1.00	—	1.00	—
	T3	48	27	1.68(0.76 ~ 3.43)	0.155	1.81(0.81 ~ 3.91)	0.085
饮酒							
是	T1	33	61	5.15(1.14 ~ 27.32)	0.150	6.52(0.64 ~ 63.43)	0.150
	T2	32	11	1.00	—	1.00	—
	T3	25	34	3.84(0.74 ~ 23.45)	0.120	6.56(0.54 ~ 74.21)	0.125
否	T1	43	54	2.42(1.38 ~ 4.78)	0.001	2.87(1.48 ~ 5.94)	0.001
	T2	42	20	1.00	—	1.00	—
	T3	45	40	1.73(1.05 ~ 3.66)	0.055	2.15(1.02 ~ 4.32)	0.035

T1、T2、T3:以对照组 LnTSR 三分位数为边界值分成三分组,T1 组为最短组,T3 组为最长组



### 3 讨 论

当前,端粒的研究主要聚焦于肿瘤和衰老性疾病,尽管端粒参与动脉粥样硬化病理过程早已明确,但有关其与 SIP 关系研究仍需进一步探讨。本研究发现端粒长度变化在 SIP 的发生发展中发挥重要作用。动脉粥样硬化是 SIP 的主要病理发病机制,端粒损耗或者相关端粒蛋白复合体功能失调能够触发血管内皮功能障碍,促进血管斑块形成,引发脑梗死<sup>[12]</sup>。本研究验证了该理论,与国外文献报道一致,进一步证实端粒长度缩短是动脉粥样硬化的危险因素<sup>[13]</sup>。

近年来,国内外文献报道,端粒长度与肿瘤<sup>[14-15]</sup>、痴呆<sup>[16]</sup>、帕金森<sup>[17]</sup>、动脉粥样硬化等疾病有关。Kark 等<sup>[18]</sup>研究发现冠状动脉粥样硬化患者的端粒长度明显短于正常人。Chen 等<sup>[19]</sup>跟踪检测 2819 例无血管性疾病健康人群的血管变化情况,结果发现短端粒组发生粥样硬化明显多于长端粒组,端粒损耗与动脉粥样硬化具有显著相关性。D'Mello 等<sup>[20]</sup>对冠心病患者端粒长度研究 Meta 分析显示冠心病患者端粒长度明显短于健康人。2013 年,一项病例对照研究<sup>[21]</sup>发现白细胞 DNA 端粒长度与缺血性脑卒中具有相关性,端粒长度缩短能明显增加脑梗死的风险性。而且,有文献报道<sup>[22]</sup>外周血白细胞端粒长度与出血性脑梗死有关。但也有部分研究表明外周血白细胞端粒长度与脑梗死未见相关联系<sup>[23-24]</sup>。而长端粒的相关研究主要集中于肿瘤,与动脉粥样硬化等关系尚未见报道。本研究通过比较 SIP 组与健康对照组,发现 SIP 风险与外周血白细胞端粒长度明显相关。短端粒发生 SIP 风险较高,而长端粒也有较高的 SIP 风险。在这种情况下长端粒可能代表白细胞中端粒酶的异常激活,在 SIP 中这方面需要确认和进一步研究。总体结果是端粒长度与 SIP 患病率之间存在偏斜的 U 型关系。这是 SIP 风险与外周血白细胞端粒长度之间关联的第一份报告。

端粒缩短病因学是指外周血端粒长度缩短是细胞老化或生物年龄的指示物,能反映其它组织的端粒缩短<sup>[21]</sup>,也就是说外周血端粒长度可反应生物整体的衰老水平。端粒越短,越多的细胞面临衰老危机,发生细胞凋亡或死亡的可能性越大。由异常短的端粒引起的过早衰老表型可直观地表明长端

粒赋予健康和寿命的优势,然而,越来越多的证据表明这种观点可能过于简单化,延长端粒可能与癌症风险增加有关<sup>[25-27]</sup>。我们的研究结果与这两种假说保持一致,表明与端粒长度处于正常范围之内的健康人相比,外周血白细胞端粒长度短或较长的人患 SIP 的风险更高。但是,由于影响端粒长度变化的因素的复杂性,仍需要考虑到其他可能因素,比如说血糖,有文献报道,随着胰岛素抵抗的增加,端粒缩短的速度也在增加<sup>[28]</sup>。SIP 的发展也必然伴随着葡萄糖代谢的变化,SIP 的端粒长度较对照组稍短也就可以得到解释。然而,我们的分析控制了糖尿病状态和空腹血糖浓度,但是检查端粒长度与糖尿病状态和对照组空腹血糖之间的关系,几乎没有任何关联证据。

总之,在本研究中,我们观察到端粒长度与 SIP 风险之间存在显著相关性,但仍需要大样本、长时间研究去证实。我们发现端粒长度可能是 SIP 风险的新指标,并且维持端粒长度平衡为防治脑梗死进展提供了一个崭新的方向。但是,需要进一步的研究来确定是否结构性端粒缩短是 SIP 的原因或后果,以及端粒长度是否在 SIP 的风险预测或诊断中具有临床应用价值。简而言之,端粒长度可能是风险或是疾病的生物标志物。

SIP 是当前神经内科常见的缺血性脑疾病,临床上表现为渐进性神经功能恶化,其发病率、致残率、死亡率高,预后差,严重影响患者的生命和健康。因此外周血端粒长度或许有可能成为 SIP 患病风险的一个生物学标志物而用于评估个体的患病风险,为 SIP 早诊断、早治疗提供了一条崭新的道路。

#### [参考文献]

- [1] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J].中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.
- [2] Helleberg B, Ellekjaer H, Rohweder G, et al. Mechanisms, predictors and clinical impact of early neurological deterioration: the protocol of the Trondheim early neurological deterioration study [J]. BMC Neurol, 2014, 14: 201.
- [3] 张玉敏, 霍丽静, 顾全, 等. 急性缺血性脑卒中 CISS 分型与临床特点的研究[J]. 东南国防医药, 2017, 19(6): 629-632.
- [4] 耿利娇, 陈勇, 张起顺, 等. 血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 联合血清抵抗素对动脉粥样硬化性脑梗死患者预后转归的评估

- 价值[J].医学研究生学报,2018,31(2):174-177.
- [5] Aiello AE, Jayabalasingham B, Simanek AM, *et al.* The impact of pathogen burden on leukocyte telomere length in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [J]. *Epidemiol Infect*, 2017, 145 (14):3076-3084.
- [6] Podlevsky JD, Chen JL. Evolutionary perspectives of telomerase RNA structure and function[J]. *Rna Biol*, 2016, 13(8):720-732.
- [7] Webb CJ, Zakian VA. Telomerase RNA is more than a DNA template[J]. *Rna Biol*, 2016, 13(8):683-689.
- [8] Zhang S, Ji G, Liang Y, *et al.* Polymorphisms in Telomere Length Associated TERC and TERT predispose for Ischemic Stroke in a Chinese Han population[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:40151.
- [9] Seeker LA, Holland R, Underwood S, *et al.* Method Specific Calibration Corrects for DNA Extraction Method Effects on Relative Telomere Length Measurements by Quantitative PCR [J]. *PLoS One*, 2016, 11(10):e0164046.
- [10] Cawthon RW. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method [J]. *Nucleic Acids Res*, 2009, 37(3):e21.
- [11] Hewakapuge S, van Oorschot RA, Lewandowski P, *et al.* Investigation of telomere lengths measurement by quantitative real-time PCR to predict age[J]. *Leg Med*, 2008 10(5):236-242.
- [12] Rietzschel ER, Bekaert S, De MT. Telomeres and Atherosclerosis: The Attrition of an Attractive Hypothesis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(21):2477-2479.
- [13] Hunt SC, Kimura M, Hopkins PN, *et al.* Leukocyte telomere length and coronary artery calcium[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 116 (2):214-218.
- [14] Adam R, Díez-González L, Ocaña A, *et al.* Prognostic role of telomere length in malignancies: A meta-analysis and meta-regression[J]. *Exp Mol Pathol*, 2017, 102(3):455-474.
- [15] 徐 萍,唐永明.端粒酶活性在胃癌组织中表达的临床意义[J].东南国防医药,2009,11(6):518-519,522.
- [16] Liu M, Huo YR, Wang J, *et al.* Telomere Shortening in Alzheimer's Disease Patients [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2016, 46 (3):260-265.
- [17] Forero DA, González-Giraldo Y, López-Quintero C, *et al.* Telomere length in Parkinson's disease: A meta-analysis [J]. *Exp Gerontol*, 2016, 75:53-55.
- [18] Kark JD, Nassar H, Shaham D, *et al.* Leukocyte telomere length and coronary artery calcification in Palestinians[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 229 (2):363-368.
- [19] Chen SF, Lin J, Matsuguchi T, *et al.* Short leukocyte telomere length predicts incidence and progression of carotid atherosclerosis in American Indians: the Strong Heart Family Study [J]. *Aging*, 2014, 6 (5):414-427.
- [20] D'Mello MJ, Ross SA, Briel M, *et al.* Association between shortened leukocyte telomere length and cardiometabolic outcomes: systematic review and meta-analysis [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2015, 8(1):82-90.
- [21] Jiang, X, Dong, M, Cheng J, *et al.* Decreased Leukocyte Telomere Length (LTL) Is Associated with Stroke but Unlikely to Be Causative[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7):e68254.
- [22] Zhang W, Chen Y, Wang Y, *et al.* Short telomere length in blood leucocytes Contributes to the presence of atherothrombotic stroke and haemorrhagic stroke and risk of post-stroke death[J]. *Clin Sci*, 2013, 125(1):27-36.
- [23] Haycock PC, Heydon EE, Kaptoge S, *et al.* Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2014, 349:g4227.
- [24] Markus S, Jennifer P, Rimma D, *et al.* Telomere Length and Ischemic Stroke in Women: A Nested Case-Control Study [J]. *NIH Public Access*, 2013, 20(7):1068-1074.
- [25] Wu X, Amos CI, Zhu Y, *et al.* Telomere dysfunction: a potential cancer predisposition factor [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2003, 95 (16):1211-1218.
- [26] Burke LS, Hyland PL, Pfeiffer RM, *et al.* Telomere length and the risk of cutaneous malignant melanoma in melanoma-prone families with and without CDKN2A mutations [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8):e71121.
- [27] Llorca-Cardenosa MJ, Peña-Chilet M, Mayor M, *et al.* Long telomere length and a TERT-CLPTM1 locus polymorphism association with melanoma risk [J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(18):3168-3177.
- [28] Verhulst S, Dalgård C, Labat C, *et al.* A short leukocyte telomere length is associated with development of insulin resistance [J]. *Diabetologia*, 2016, 59(6):1258-1265.

(收稿日期:2018-09-22; 修回日期:2018-12-03)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:吕镗烽)