

· 原 著 ·

# CXCL12 及 CXCR4 基因多态性与冠心病发病风险和冠状动脉狭窄程度的相关性

王安奇, 刘欣跃

兰州大学第二医院检验医学中心, 甘肃 兰州 730030

**[摘要]** 目的:探究甘肃省汉族人群 CXC 型趋化因子配体 12(CXCL12)及其受体趋化因子受体 4(CXCR4) rs2297630 和 rs2322864 位点基因多态性与冠心病发病风险以及冠状动脉狭窄程度的相关性。方法:2017 年 11 月至 2018 年 6 月在兰州大学第二医院住院治疗的 302 例无血缘关系的冠心病患者作为冠心病组,同期年龄、性别相匹配的 302 名无血缘关系的体检者作为健康对照组。应用竞争性等位基因特异性 PCR 法检测所有研究对象 rs2297630 和 rs2322864 位点的基因分型,并根据冠状动脉造影结果采用 Gensini 评分对患者冠状动脉狭窄程度进行评价。采用二元 Logistic 回归分析和多因素线性回归分析 rs2297630 和 rs2322864 基因多态性与冠心病发病风险和冠状动脉狭窄程度的相关性。结果:冠心病组与健康对照组 rs2297630 和 rs2322864 等位基因和基因型分布频率差异均具有统计学意义(均  $P < 0.01$ );rs2297630 与冠心病的发病风险和冠状动脉病变狭窄程度均相关(均  $P < 0.01$ ),AA 基因型者冠心病的发病风险和冠状动脉狭窄严重程度增加(均  $P < 0.01$ )。rs2322864 与冠心病的发病风险相关( $P < 0.01$ ),CT 基因型会增加冠心病的发病风险( $P < 0.01$ ),但与冠状动脉狭窄程度不相关( $P > 0.05$ )。结论:甘肃省汉族人群中 CXCL12 多态性位点 rs2297630 与冠心病的发病风险和冠状动脉狭窄程度相关,其受体 CXCR4 上的常见突变位点 rs2322864 也与冠心病的发病风险相关,但与冠状动脉狭窄程度不相关。



**[关键词]** 冠心病/病因学;冠心病/遗传学;冠状动脉狭窄/病因学;冠状动脉狭窄/遗传学;受体,趋化因子;趋化因子 CXCL12;等位基因;基因型;多态现象,遗传

**[中图分类号]** R541.4 **[文献标志码]** A

## Association of CXCL12/CXCR4 gene polymorphisms with genetic risk and severity of coronary stenosis in patients with coronary artery disease

收稿日期:2018-09-12 接受日期:2018-09-27

基金项目:甘肃省卫生行业科研计划(GSWSKY2017-31);兰州大学第二医院博士科研基金(ynbskyjj2015-1-03);兰州大学第二医院“萃英科研创新”计划(CY2017-MS17)

第一作者:王安奇(1993—),男,硕士研究生,主要从事药物基因组及流行病学研究;E-mail: 18793189325@163.com; https://orcid.org/0000-0002-9028-6705

通信作者:刘欣跃(1960—),男,博士,教授,主任检验师,博士生导师,主要从事药物基因组学研究及临床检验诊断工作; E-mail: liuxy@lzu.edu.cn; https://orcid.org/0000-0002-0928-9432

WANG Anqi, LIU Xinyue ( *Department of Clinical Laboratory, Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China* )

*Corresponding author: LIU Xinyue, E-mail: liuxy@lzu.edu.cn, https://orcid.org/0000-0002-0928-9432*

[ **Abstract** ] **Objective:** To investigate the association of CXCL12 and CXCR4 polymorphisms with the genetic risk and severity of coronary stenosis in patients with coronary artery disease (CAD). **Methods:** Competitive allele specific PCR (KASP) was performed to identify the genotypes of rs2297630 and rs2322864 polymorphisms in 302 CAD patients and 302 age- and gender-matched healthy controls. The severity of CAD patients was assessed by the Gensini scoring system according to the results of coronary arteriography. The association of rs2297630 and rs2322864 polymorphisms with genetic risk of CAD and Gensini scores were analyzed by unconditional logistic regression and multivariate linear regression respectively. **Results:** There were significant differences in the genotype and allele frequencies of both rs2297630 and rs2322864 between the CAD group and healthy control ( all  $P < 0.01$  ). Regression analysis showed that rs2297630 polymorphism was associated with genetic risk of CAD and Gensini scores ( all  $P < 0.01$  ). People who carried the AA genotype suffered higher risk of CAD susceptibility and more serious coronary stenosis ( all  $P < 0.01$  ), compared with GG genotype carriers. There was also significant association between rs2322864 polymorphism and genetic risk of CAD ( $P < 0.01$  ); those who carried the CT genotype had higher risk of CAD ( $P < 0.01$  ), compared with TT genotype carriers. However, rs2322864 polymorphism was not associated with the severity of coronary stenosis ( $P > 0.05$  ). **Conclusions:** Gene polymorphism of CXCL12 rs2297630 is associated with the genetic risk of CAD and the severity of coronary stenosis. Moreover, the gene polymorphism of CXCR4 rs2322864 is associated with genetic risk of CAD, but not with the severity of coronary stenosis.

[ **Key words** ] Coronary disease/etiology; Coronary disease/genetics; Coronary stenosis/etiology; Coronary stenosis/genetics; Receptors, chemokine; Chemokine CXCL12; Alleles; Genotype; Polymorphism, genetic

[ *J Zhejiang Univ (Med Sci)*, 2018,47(5):514-519. ]

在中国,冠心病的发病率和病死率一直居高不下。最新统计数据显示,我国目前有心血管疾病患者 2.9 亿,其中冠心病患者约 1100 万<sup>[1]</sup>。诸多研究表明,冠心病是由遗传因素和环境因素共同作用导致的复杂疾病。CXC 型趋化因子配体 12 (CXCL12) 是一类通过与细胞表面相应受体结合,对多种靶细胞有趋化作用的小分子分泌蛋白<sup>[2]</sup>。Ghasemzadeh 等<sup>[3]</sup>发现,血浆 CXCL12 水平是心肌梗死患者的独立危险因素之一,与冠心病患者心血管功能不理想密切相关。另有研究表明,CXCL12 水平在动脉粥样硬化斑块中表达增

加,且与冠状动脉狭窄严重程度呈正相关<sup>[4-5]</sup>。CXCL12 的受体趋化因子受体 4 (CXCR4) 与冠心病的发生和发展也密切相关。CXCL12 及其受体 CXCR4 可以通过对炎性细胞的趋化作用参与疾病进展,同时 CXCL12/CXCR4 轴的多细胞特异性作用也在其中扮演着重要角色。CXCL12 结合 CXCR4 后可激活多种信号传导通路,参与动脉粥样硬化、肿瘤等多种疾病的进展<sup>[6-8]</sup>。基因多态性是研究不同个体间疾病遗传易感性差异的有效手段之一。全基因组关联分析 (GWAS) 表明,位于染色体 10q11 的 CXCL12 基因是冠心病的易感基

因<sup>[9]</sup>,而位于 CXCL12 基因内含子区的多态性位点 rs2297630 不仅能调控其血清水平,还能够影响血液中内皮祖细胞的数量<sup>[10]</sup>。另有研究显示,常见突变位点 rs2322864 可以影响 CXCR4 的表达,且与冠心病的发病风险相关<sup>[11]</sup>。本研究以冠状动脉造影确诊的 302 例冠心病患者以及 302 名健康对照者为研究对象,探究 CXCL12 及 CXCR4 基因多态性与中国甘肃省汉族人群冠心病发病风险以及冠状动脉狭窄程度的相关性,以期发现新的分子诊断和治疗靶点。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

以 2017 年 11 月至 2018 年 6 月在兰州大学第二医院住院治疗的 302 例无血缘关系的冠心病患者作为冠心病组。所有患者经冠状动脉造影检查确诊为冠心病,入选标准为至少一条主要冠状动脉(左冠状动脉主干、冠状动脉左前降支、冠状动脉回旋支、右冠状动脉)在冠状动脉造影结果中显示病理狭窄至少 50%。同期选择年龄、性别与冠心病组相匹配的 302 名无血缘关系的体检者作为健康对照组。健康对照组无心脑血管疾病史、无临床缺血性胸痛症状,且心电图、心脏超声或 CT 血管造影检查无异常。研究经兰州大学第二医院伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。

### 1.2 临床资料收集

收集患者性别、年龄、高血压病史、糖尿病病史、血脂、血糖等临床资料。冠状动脉粥样硬化病变支数以及狭窄程度通过冠状动脉造影获得。

### 1.3 Gensini 评分系统评价冠状动脉狭窄程度

采用 Gensini 评分系统进行冠状动脉狭窄程度评价。管腔狭窄程度赋值:1%~25% 为 1 分,26%~50% 为 2 分,51%~75% 为 4 分,76%~90% 为 8 分,91%~99% 为 16 分,完全闭塞为 32 分。血管重要程度赋值:左主干(LM)为 5 分;前降支(LAD)和左回旋支(LCX)近段为 2.5 分,中段为 1.5 分,远段为 1 分;右冠状动脉(RCA)各段均为 1 分。将各段管腔狭窄程度评分乘以相应血管重要程度赋值,各段积分之和即为 Gensini 分值。

### 1.4 竞争性等位基因特异性 PCR 法检测 rs2297630 和 rs2322864 基因分型

清晨采集研究对象空腹 8 h 后的外周静脉血

4 mL(EDTA-K2 抗凝)冻存于 -80 °C 冰箱。采用全血 DNA 提取试剂盒[天根生化科技(北京)有限公司]提取样本基因组 DNA。采用竞争性等位基因特异性 PCR 法进行单核苷酸多态性分型(由广州赛哲生物科技股份有限公司完成)。实验中所有引物由 LGC 公司设计并合成(货号 KBS-1016-012)。引物序列为 rs2297630-FAM:5'-FAM-AAAA GTTCGTCTCAGTCTGCATAAA-3'; rs2297630-HEX:5'-HEX-AAAAGTTTCGTCTCAGTCTGCATAAG-3'; rs2297630-R:5'-CCAGTACACGGGCCAGTGTAAAT-3'; rs2322864-FAM:5'-FAM-ACTGTAAGTGGCAGGGAATCCG-3'; rs2322864-HEX:5'-HEX-ACTGTAA GTGGCAGGGAATCCA-3'; rs2322864-R:5'-CTTCTC TTCATCCCTGATTATAT-3'。PCR 条件:94 °C 预变性 15 min;94 °C,20 s,61~55 °C 1 min(每个循环降低 0.6 °C),循环 10 次;94 °C,20 s,55 °C,1 min,循环 26 次。最后采用 IntelliQube 全自动 PCR 仪对 PCR 扩增产物进行荧光扫描,读取荧光信号并进行数据分析。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数和百分率[ $n(\%)$ ]表示,组间比较采用卡方检验。采用二元 Logistic 回归分析和多因素线性回归分析 rs2297630 和 rs2322864 基因多态性与冠心病发病风险和冠状动脉狭窄程度(Gensini 评分)之间的相关性。采用双尾检验, $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 冠心病组与健康对照组临床资料比较

与健康对照组比较,冠心病组血糖、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇增高,高血压和糖尿病的患病率较高(均  $P < 0.01$ );但两组间性别、年龄以及低密度脂蛋白胆固醇差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 冠心病组与健康对照组 rs2297630 和 rs2322864 基因型及其等位基因频率分布比较

Hardy-Weinberg 遗传平衡结果显示,健康对照组中 rs2297630 和 rs2322864 两个位点的基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡(均  $P > 0.05$ ),提示本研究健康对照组具有群体代表性。由表 2 和表 3 可见,rs2297630 等位基因 G 和 A 及

表 1 冠心病组与健康对照组基线资料比较

Table 1 Clinical characteristics of the study population

组别	n	男性	年龄 (岁)	血糖 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)	HDL (mmol/L)	三酰甘油 (mmol/L)	LDL (mmol/L)	[ $\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$ ]	
									高血压	糖尿病
冠心病组	302	192(63.6)	62 ± 9	7.0 ± 3.0**	4.3 ± 1.1**	1.1 ± 0.3**	1.9 ± 1.4**	2.3 ± 0.9	181(59.9)**	82(27.2)**
健康对照组	302	192(63.6)	60 ± 9	5.2 ± 0.7	4.0 ± 0.9	1.2 ± 0.3	1.4 ± 0.6	2.3 ± 0.7	142(47.0)	21(7.0)

与健康对照组比较, \*\*  $P < 0.01$ . HDL: 高密度脂蛋白胆固醇. LDL: 低密度脂蛋白胆固醇.

表 2 302 例冠心病患者与 302 名健康对照者 rs2297630 等位基因和基因型分布情况比较

Table 2 The genotype and allele frequency of CXCL12 rs2297630 between 302 patients with coronary artery disease and 302 healthy controls

组别	[ $n(\%)$ ]				
	等位基因		基因型		
	G	A	GG	AG	AA
冠心病组	465(77.0)	139(23.0)	195(64.6)	75(24.8)	32(10.6)
健康对照组	516(85.4)	88(14.6)	223(73.8)	70(23.2)	9(3.0)
$\chi^2$ 值	14.11		14.95		
P 值	<0.01		<0.01		

表 3 302 例冠心病患者与 302 名健康对照者 rs2322864 等位基因和基因型分布情况比较

Table 3 The genotype and allele frequency of CXCR4 rs2322864 between 302 patients with coronary artery disease and 302 healthy controls

组别	[ $n(\%)$ ]				
	等位基因		基因型		
	T	C	TT	CT	CC
冠心病组	454(75.2)	150(24.8)	162(53.6)	130(43.0)	10(3.3)
健康对照组	497(82.3)	107(17.7)	204(67.5)	89(29.5)	9(3.0)
$\chi^2$ 值	9.14		12.55		
P 值	<0.01		<0.01		

其基因型在两组间的分布差异均具有统计学意义(均  $P < 0.01$ ); rs2322864 等位基因 C 和 T 及其基因型在两组间的分布差异也具有统计学意义(均  $P < 0.01$ )。

### 2.3 rs2297630 和 rs2322864 基因型与冠心病发病风险和冠状动脉狭窄程度的相关性

rs2297630 和 rs2322864 基因型与冠心病发病风险的相关性分析结果见表 4。单因素和多因素回归分析结果显示, rs2297630 和 rs2322864 基因型均与冠心病的发病风险相关。与 rs2297630 为 GG 基因型的患者比较, rs2297630 为 AA 基因型

的患者冠心病的发病风险增加( $P < 0.01$ ), 且在显性遗传模型和隐性遗传模型中 rs2297630 基因型均与冠心病的发病风险相关(均  $P < 0.05$ ); 与 rs2322864 为 TT 基因型的患者比较, rs2322864 为 CT 基因型和 CC + CT 基因型的患者冠心病的发病风险增加(均  $P < 0.01$ )。

rs2297630 和 rs2322864 基因型与冠状动脉狭窄程度的相关性分析结果见表 5。结果显示, rs2297630 A 等位基因与冠状动脉狭窄程度相关( $P < 0.05$ ), rs2297630 为 AA 基因型的患者及其中隐性遗传模型与冠状动脉的狭窄程度呈正相关(均  $P < 0.05$ ); rs2322864 各基因型和遗传模型均与冠状动脉狭窄程度不相关(均  $P > 0.05$ )。

### 3 讨论

本研究通过病例对照研究发现, rs2297630 为 AA 基因型的甘肃省汉族人群冠心病发病风险增加, 且与冠状动脉狭窄程度呈正相关。其中显性模型虽然与冠心病的发病风险相关, 但与冠状动脉的狭窄程度不相关; 隐性遗传模型与冠心病发病风险和冠状动脉狭窄程度均相关。由此我们推测冠状动脉病变狭窄程度可能受突变纯合子 AA 基因型的影响。研究发现, rs2297630 AA 基因型与患者血清 CXCL12 水平增高、血管内皮祖细胞数量减少相关<sup>[10]</sup>。血清 CXCL12 可以通过对祖细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、血小板等的趋化、募集作用, 或促进单核细胞的存活、分化以及对血小板脂质的吞噬作用, 增加泡沫细胞在血管损伤处的形成, 促进冠状动脉斑块的形成<sup>[12]</sup>。血管内皮祖细胞具有促进损伤血管再内皮化, 改善动脉粥样硬化状况的作用<sup>[13]</sup>, 内皮祖细胞减少使得血管损伤处的再内皮化被抑制。因此, 血清 CXCL12 水平增高和血管内皮祖细胞数量减少可能通过共同作用加重冠状动脉狭窄。但是, 目前关于 rs2297630 与 CXCL12 血清水平及血



表4 rs2297630 和 rs2322864 基因型与冠心病发病风险的相关性分析结果

Table 4 Association of genetic variations of rs2297630 and rs2322864 with risk of coronary artery disease

单核苷酸多态性	遗传模型	单因素分析		多因素分析*		
		OR(95% CI)	P 值	OR(95% CI)	P 值	
rs2297630	A: G	等位基因模型	1.753(1.305,2.354)	<0.01	2.185(1.537,3.107)	<0.01
	AG: GG	共显性模型	1.225(0.839,1.788)	>0.05	1.307(0.832,2.053)	>0.05
	AA: GG	共显性模型	4.066(1.894,8.730)	<0.01	8.629(3.414,21.814)	<0.01
	AA + AG: GG	显性模型	1.549(1.093,2.195)	<0.05	1.797(1.182,2.733)	<0.01
	AA: AG + GG	隐性模型	3.858(1.808,8.232)	<0.01	7.870(3.164,19.574)	<0.01
rs2322864	C: T	等位基因模型	1.535(1.161,2.028)	<0.01	1.599(1.157,2.209)	<0.01
	CT: TT	共显性模型	1.839(1.310,2.583)	<0.01	1.887(1.265,2.815)	<0.01
	CC: TT	共显性模型	1.399(0.555,3.525)	>0.05	1.744(0.625,4.871)	>0.05
	CC + CT: TT	显性模型	1.799(1.293,2.503)	<0.01	1.874(1.270,2.764)	<0.01
	CC: CT + TT	隐性模型	1.115(0.447,2.784)	>0.05	1.370(0.496,3.781)	>0.05

\*校正了性别、年龄、血糖、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高血压、糖尿病等因素。

表5 rs2297630 和 rs2322864 基因型与冠状动脉狭窄程度的相关性分析结果

Table 5 Association of genetic variations of rs2297630 and rs2322864 with coronary artery stenosis

单核苷酸多态性	遗传模型	单因素分析		多因素分析*		
		$\beta$ (95% CI)	P 值	$\beta$ (95% CI)	P 值	
rs2297630	A: G	等位基因模型	0.102(0.021,0.169)	<0.05	0.071(0.001,0.132)	<0.05
	AG: GG	共显性模型	0.002(-0.11,0.12)	>0.05	-0.004(-0.11,0.10)	>0.05
	AA: GG	共显性模型	0.161(0.038,0.225)	<0.01	0.118(0.012,0.180)	<0.05
	AA + AG: GG	显性模型	0.076(-0.036,0.183)	>0.05	0.050(-0.050,0.147)	>0.05
	AA: AG + GG	隐性模型	0.161(0.040,0.223)	<0.01	0.118(0.015,0.179)	<0.05
rs2322864	C: T	等位基因模型	0.005(-0.071,0.080)	>0.05	0.018(-0.049,0.083)	>0.05
	CT: TT	共显性模型	-0.017(-0.095,0.128)	>0.05	0.052(-0.049,0.150)	>0.05
	CC: TT	共显性模型	-0.011(-0.123,0.101)	>0.05	-0.023(-0.122,0.076)	>0.05
	CC + CT: TT	显性模型	0.014(-0.098,0.125)	>0.05	0.044(-0.056,0.142)	>0.05
	CC: CT + TT	隐性模型	-0.014(-0.124,0.097)	>0.05	-0.032(-0.128,0.066)	>0.05

\*校正了性别、年龄、血糖、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高血压、糖尿病、病变血管数等因素。

管内皮祖细胞数量之间关系的具体作用机制尚未明确,推测可能由于该位点在能够调控基因转录的内含子区的突变直接影响了 CXCL12 基因的表达或 mRNA 剪接,也可能该位点通过连锁不平衡与其他功能性多态性位点共同作用,具体有待进一步研究阐明。

本文资料显示,多态性位点 rs2322864 的 C 等位基因与甘肃省汉族人群冠心病的发病风险相关,携带 CT 基因型会增加冠心病的发病风险,但与冠状动脉狭窄程度无相关性。Doring 等<sup>[11]</sup>研究发现,多态性位点 rs2322864 的 C 等位基因与冠心病发病风险以及 CXCR4 表达相关,本研究结果与其基本一致。目前,对于基因多态性与冠状动脉狭窄程度的研究多为关于脂类代谢相关的基因,但冠状动脉粥样硬化也是一个多种炎性细胞、

内皮细胞、血小板等参与的慢性炎症过程。研究表明,CXCR4 在中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、内皮细胞、平滑肌细胞以及血小板等诸多与动脉粥样硬化过程密切相关的细胞中均有表达<sup>[14]</sup>。内皮细胞 CXCR4 的特异性表达缺失会导致内皮损伤后的再内皮化修复能力下降<sup>[15]</sup>,CXCL12/CXCR4 轴可以通过激活蛋白激酶 B、Wnt $\beta$  连环蛋白信号传导,维持和加强血管内皮钙黏蛋白的表达;还可以通过相关磷酸酯酶调节增加交界血管内皮钙黏蛋白复合体的稳定性,最终促进内皮屏障功能。相反,如果内皮上 CXCR4 表达缺失,则会加剧在动脉粥样硬化进程中动脉渗漏和炎性细胞的募集。此外,CXCR4 可以通过多细胞特异性作用参与动脉粥样硬化斑块的形成<sup>[16-17]</sup>。因此,影响 CXCR4 表达的多态性位点 rs2322864 可

能与冠状动脉狭窄程度具有一定相关性。本研究未能发现其相关性,可能与种族差异或者样本量有关。

综上所述,本研究发现位于 CXCL12 内含子区的位点 rs2297630 不仅与甘肃省汉族人群冠心病的发病风险相关,还与冠状动脉狭窄程度相关,其受体 CXCR4 上的常见突变位点 rs2322864 也被证明与冠心病的发病风险相关,但与冠状动脉狭窄程度不相关。在今后的研究中,需要多种族人群、更大样本量的实验进一步验证本研究的结论,同时 CXCL12/CXCR4 轴影响冠状动脉狭窄程度的多细胞特异性作用机制也有待进一步阐明。

### 参考文献

- [1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2017》概要[J]. *中国循环杂志*,2018,33(1):1-8. CHEN Weiwei, GAO Runlin, LIU Lisheng, et al. Profile of *China's cardiovascular disease report* [J]. *Chinese Circulation Journal*,2018,33(1):1-8. (in Chinese)
- [2] DUSI V, GHIDONI A, RAVERA A, et al. Chemokines and heart disease: a network connecting cardiovascular biology to immune and autonomic nervous systems [J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016:5902947.
- [3] GHASEMZADEH N, HRITANI A W, DE STAERCKE C, et al. Plasma stromal cell-derived factor 1 $\alpha$ /CXCL12 level predicts long-term adverse cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 238 (1): 113-118.
- [4] TAVAKOLIAN FERDOUSIE V, MOHAMMADI M, HASSANSHAHI G, et al. Serum CXCL10 and CXCL12 chemokine levels are associated with the severity of coronary artery disease and coronary artery occlusion[J]. *Int J Cardiol*,2017,233:23-28.
- [5] VAN DER VORST E P, DÖRING Y, WEBER C. MIF and CXCL12 in cardiovascular diseases: functional differences and similarities [J]. *Front Immunol*,2015,6:373.
- [6] TEICHER B A, FRICKER S P. CXCL12 (SDF-1)/CXCR4 pathway in cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2010,16(11):2927-2931.
- [7] AME W, LAPA C, HERRMANN K, et al. CXCR4 ligands: the next big hit? [J]. *J Nucl Med*,2017,58 (Suppl 2):S77-S82.
- [8] TSOU L K, HUANG Y H, SONG J S, et al. Harnessing CXCR4 antagonists in stem cell mobilization, HIV infection, ischemic diseases, and oncology [J]. *Med Res Rev*, 2018, 38 (4): 1188-1234.
- [9] FAROUK S S, RADER D J, REILLY M P, et al. CXCL12: a new player in coronary disease identified through human genetics [J]. *Trends Cardiovasc Med*,2010,20(6):204-209.
- [10] XIAO Q, YE S, OBERHOLLENZER F, et al. SDF1 gene variation is associated with circulating SDF1alpha level and endothelial progenitor cell number: the Bruneck study [J/OL]. *PLoS One*, 2008,3(12):e4061.
- [11] DÖRING Y, NOELS H, VAN DER VORST E P C, et al. Vascular CXCR4 limits atherosclerosis by maintaining arterial integrity: evidence from mouse and human studies [J]. *Circulation*,2017,136(4): 388-403.
- [12] CHATTERJEE M, VON UNGERN-STERNBERG S N, SEIZER P, et al. Platelet-derived CXCL12 regulates monocyte function, survival, differentiation into macrophages and foam cells through differential involvement of CXCR4-CXCR7 [J/OL]. *Cell Death Dis*,2015,6:e1989.
- [13] DU F, ZHOU J, GONG R, et al. Endothelial progenitor cells in atherosclerosis [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*,2012,17:2327-2349.
- [14] WEBER C, DÖRING Y, NOELS H. Potential cell-specific functions of CXCR4 in atherosclerosis [J]. *Hamostaseologie*,2016,36(2):97-102.
- [15] NOELS H, ZHOU B, TILSTAM P V, et al. Deficiency of endothelial CXCR4 reduces reendothelialization and enhances neointimal hyperplasia after vascular injury in atherosclerosis-prone mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014,34(6):1209-1220.
- [16] MERCKELBACH S, VAN DER VORST E, KALLMAYER M, et al. Expression and cellular localization of CXCR4 and CXCL12 in human carotid atherosclerotic plaques [J]. *Thromb Haemost*, 2018,118(1):195-206.
- [17] SIGALA F, OIKONOMOU E, ANTONOPOULOS A S, et al. Coronary versus carotid artery plaques. Similarities and differences regarding biomarkers morphology and prognosis [J]. *Curr Opin Pharmacol*,2017,39:9-18.

[本文编辑 余方沈敏]