

趋化因子 CX3C 受体 1 基因 rs3732378 多态性与急性冠状动脉综合征的相关性

童方念¹, 张效林², 程茗慧¹, 苏旭¹, 韩雅玲²

(1. 锦州医科大学研究生学院, 辽宁省锦州市 121000; 2. 沈阳军区总医院心血管内科, 辽宁省沈阳市 110000)

[关键词] 趋化因子 CX3C 受体 1; 趋化因子 CX3C 配体 1; rs3732378 多态性; 急性冠状动脉综合征

[摘要] **目的** 探讨趋化因子 CX3C 受体 1 (CX3CR1) 基因 rs3732378 单核苷酸多态性与急性冠状动脉综合征 (ACS) 的相关性。**方法** 连续收集中国北方汉族人群 951 例, 其中男性 520 例, 女性 431 例, 年龄 35~75 岁。根据冠状动脉造影 (CAG) 结果分为 2 组: (1) 病例组 ($n=512$): ACS 患者; (2) 对照组 ($n=439$): 非冠心病患者。病例组根据 CAG 检查血管病变支数分为 3 个亚组。采用测序法测定 CX3CR1 基因 rs3732378 单核苷酸多态位点的基因型。用多因素 Logistic 回归分析 CX3CR1 基因 rs3732378 多态性与 ACS 发病风险的关系。应用酶联免疫吸附法检测血浆中趋化因子 CX3C 配体 1 (CX3CL1) 表达水平。**结果** 两组 CX3CR1 基因 rs3732378 的基因型及等位基因的分布频率无显著性差异 ($P>0.05$)。rs3732378 多态位点与 ACS 发病风险的总体和分层分析结果表明, CX3CR1 基因 rs3732378 多态位点的 3 种基因型 TT、TC 和 CC 均不能增加 ACS 的发病风险 ($P>0.05$)。亚组分析显示, rs3732378 多态位点的基因型和等位基因与冠状动脉血管病变支数无相关性 ($\chi^2=0.135, P=0.998; \chi^2=0.026, P=0.987$)。病例组和对照组血浆中 CX3CL1 表达水平在 rs3732378 三种基因型无差异 ($P>0.05$)。**结论** CX3CR1 基因 rs3732378 多态位点不是 ACS 的易感基因, rs3732378 多态性没有增加中国北方汉族人群 ACS 的风险。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

Correlation between rs3732378 polymorphism of chemokine CX3C receptor 1 gene and acute coronary syndrome

TONG Fang-Nian¹, ZHANG Xiao-Lin², CHENG Ming-Hui¹, SU Xu¹, HAN Ya-Ling²

(1. Graduate School of Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning 121000, China; 2. Department of Cardiology, General Hospital of Shenyang Military Region, Shenyang, Liaoning 110000, China)

[KEY WORDS] Chemokine CX3C receptor 1; Chemokine CX3C ligand 1; Rs3732378 polymorphism; Acute coronary syndrome

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the correlation between rs3732378 single nucleotide polymorphism of chemokine CX3C receptor 1 (CX3CR1) gene and acute coronary syndrome (ACS). **Methods** 951 cases of Han population in northern China were collected continuously, of which 520 cases were male, 431 cases were female, and the age was 35-75 years old. According to the results of coronary angiography (CAG), the selected subjects were divided into two groups: (1) case group ($n=512$): ACS patients; (2) control group ($n=439$): non coronary heart disease patients. The case group was divided into three subgroups according to the number of vascular lesions that were examined by CAG. The genotypes of rs3732378 single nucleotide polymorphisms of CX3CR1 gene were determined by sequencing. Multiple factor Logistic regression was used to analyze the relationship between the CX3CR1 gene rs3732378 polymorphism and the risk of ACS. The expression of chemokine CX3C ligand 1 (CX3CL1) in plasma was detected by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** There was no significant difference in the distribution frequency of rs3732378 genotypes and alleles of CX3CR1 gene in the two groups ($P>0.05$). The overall and stratified analysis of rs3732378 polymorphisms and ACS risk showed that three genotypes TT, TC and CC of CX3CR1 rs3732378 polymorphisms did not increase the risk of ACS ($P>$

[收稿日期] 2017-08-09

[修回日期] 2017-09-22

[基金项目] 辽宁省科学技术计划面上项目(2015020400)

[作者简介] 童方念, 硕士, 主要从事冠心病的治疗与基础研究, E-mail 为 526644768@qq.com。通讯作者韩雅玲, 教授, 主任医师, 主要从事危重冠心病介入及个体化抗血栓治疗的研究, E-mail 为 yalinghan@gmail.com。

0.05). Subgroup analysis showed that the genotype and allele of rs3732378 polymorphic loci were not related to the number of coronary artery lesion ($\chi^2=0.135$, $P=0.998$; $\chi^2=0.026$, $P=0.987$). There was no significant difference in the expression level of CX3CL1 among three rs3732378 genotypes in the case group and the control group ($P>0.05$).

Conclusion The rs3732378 polymorphism of CX3CR1 gene is not a susceptible gene of ACS, and rs3732378 polymorphism does not increase the risk of ACS in the Han population of northern China.

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)为临床上常见的严重心血管疾病,常因冠状动脉不稳定粥样斑块破裂或糜烂,继发冠状动脉内血栓形成或血管痉挛,引起心肌急性缺血或梗死。易损斑块中含有大量单核细胞、巨噬细胞、淋巴细胞等浸润,分泌肿瘤坏死因子、白细胞介素 1β 、白细胞介素6等炎症因子,趋化和招募更多炎症细胞,使局部炎症反应增加,从而使粥样斑块病变更加严重^[1-2]。因此炎症在斑块急性破裂导致动脉闭塞和梗死过程中起重要作用,而炎症细胞向血管壁的募集过程依赖于趋化因子及其相应的G蛋白偶联受体。

趋化因子CX3C配体1(chemokine CX3C ligand 1, CX3CL1)能促进滚动的白细胞固定黏附于血管壁,从而发生炎症反应;趋化因子CX3C受体1(chemokine CX3C receptor 1, CX3CR1)是CX3CL1的高亲和力受体,属于趋化因子受体超家族成员。两者共同作用可趋化和募集单核细胞及淋巴细胞,使炎症反应加重,参与动脉粥样硬化斑块的形成、破裂等病理生理过程^[3]。目前研究表明CX3CR1基因rs3732378单核苷酸多态位点可发生碱基突变,这种遗传变异可影响CX3CR1蛋白的活性,改变CX3CR1和CX3CL1的亲合力及白细胞的游走、黏附、聚集等,从而影响冠心病、克罗恩病等炎症性疾病的遗传易感性^[4-5]。本研究旨在探讨趋化因子受体CX3CR1基因rs3732378单核苷酸多态性与ACS的发生及病变损伤程度的相关性,以明确rs3732378基因对ACS发生的作用。

1 资料和方法

1.1 研究对象及分组

入选2008年3月到2013年4月于沈阳军区总医院心内科胸痛中心就诊的中国北方汉族人群951例作为研究对象,其中男性520例,女性431例,年龄35~75岁。以冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)检查阴性或冠状动脉管腔狭窄<20%排除冠心病者为对照组(439例),以CAG显示1支冠状动脉或其分支(右冠状动脉、左前降支

或者左回旋支)血管内直径狭窄 $\geq 70\%$,且符合美国心脏病学会/美国心脏协会(ACC/AHA)ACS诊断标准^[6]者为病例组(512例),其中不稳定型心绞痛、非ST段抬高型心肌梗死和ST段抬高型心肌梗死患者分别为114例、148例和250例。病例组按照CAG检查血管病变支数又分为3个亚组:单支病变组(217例)、双支病变组(179例)和3支病变组(116例)。排除标准为:妊娠期妇女、严重充血性心力衰竭、慢性阻塞性肺疾病、严重肝肾功能损伤、感染性疾病以及肿瘤患者。本研究所有的入选对象均签署知情同意书,研究方案通过沈阳军区总医院伦理委员会批准。

1.2 临床资料及生化指标收集

研究对象入选后,详细记录一般临床资料:年龄、性别、体质指数(body mass index, BMI)、高血压病史、糖尿病病史、吸烟史等。应用罗氏微量血糖仪检测空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG);应用德国ADVIL全自动生化分析仪检测甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)等生化指标。

1.3 全血白细胞DNA提取及基因型测定

空腹采取入选患者外周静脉血5 mL,置于乙二胺四乙酸抗凝管中,应用血液基因组DNA提取试剂盒(北京信科奥达科技有限公司)提取白细胞基因组DNA, -20°C 冰箱储存。应用PCR热循环仪(美国Bio-Rad公司)进行聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)扩增含有目的位点的基因片段,引物设计采用Primer 5.0软件完成,由上海生物工程有限公司进行引物合成。CX3CR1基因rs3732378位点上游引物为:5'-GCGCCACACAG-GACAGCCA-3',下游引物为:5'-ATCAGTTTAATG-GCTTTGGC-3'。PCR反应体系为:基因组DNA 2 μL ,上下游引物各2 μL , 2 \times TaqMasterMix 25 μL , 加去离子水至50 μL 。PCR扩增条件为:94 $^\circ\text{C}$ 预变性4 min;变性94 $^\circ\text{C}$ 30 s;退火55 $^\circ\text{C}$ 30 s;延伸72 $^\circ\text{C}$ 30 s,重复30个循环;最后72 $^\circ\text{C}$ 终末延伸7 min。PCR产物经2%琼脂糖凝胶电泳成像系统检测PCR

扩增产物质量,将目的片段送到深圳华大基因科技服务有限公司进行 Sanger 双脱氧测序。

1.4 血浆中 CX3CL1 表达水平测定

收集外周静脉血 5 mL,置于乙二胺四乙酸抗凝管中,3000 r/min 离心 10 min,小心吸取上清血浆,并置于 -80°C 冰箱储存。采用酶联免疫吸附法测定血浆中 CX3CL1 表达水平,严格按照人 CX3CL1 酶联免疫吸附试剂盒(美国 R&D 公司)说明书操作,用酶标仪在 450 nm 波长处测定各个样本孔及标准品孔的吸光度值,以标准品的浓度为横坐标及其相应的吸光度值为纵坐标绘制标准曲线,根据公式计算出每个待测样品的浓度。

1.5 统计学处理

所有数据采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料以百分率表示。组间一般临床资料比较采用两独立样本 t 检验,以 rs3732378 三种基因型分组检测的 CX3CL1 表达水平比较采用单因素方差分析,病例组和对照组间基因型及等位基因频率比较采用 χ^2 检验,病例组 3 个亚组间基因型及等位基因频率比较采用 χ^2 检验。CX3CR1 基因 rs3732378 多态性与患病风险采用多因素 Logistic 回归分析,用比值比(OR)和 95%可信区间(95%CI)表示相对风险度。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

病例组年龄 58.04 ± 7.79 岁,对照组年龄 57.68 ± 7.60 岁,两组间差异无统计学意义($P=0.473$);性别、BMI、生化指标等两组间比较差异亦无统计学意义($P>0.05$)。病例组糖尿病、高血压病、吸烟比例

明显高于对照组,两组间差异具有统计学意义($P<0.05$;表 1)。

表 1. 病例组和对照组一般临床资料比较

Table 1. Comparison of general clinical data between case group and control group

项目	对照组 ($n=439$)	病例组 ($n=512$)	P 值
年龄(岁)	57.68 ± 7.60	58.04 ± 7.79	0.473
男性[例(%)]	231(52.6)	289(56.4)	0.237
BMI(kg/m^2)	23.82 ± 4.21	24.16 ± 3.88	0.196
吸烟[例(%)]	129(29.4)	232(45.3)	0.000
糖尿病[例(%)]	46(10.5)	154(30.0)	0.000
高血压病[例(%)]	133(30.3)	322(62.9)	0.000
FPG(mmol/L)	5.83 ± 2.24	6.15 ± 3.37	0.091
TG(mmol/L)	2.18 ± 1.37	2.30 ± 1.48	0.197
TC(mmol/L)	4.69 ± 1.18	4.80 ± 1.35	0.189
LDLC(mmol/L)	2.48 ± 0.66	2.56 ± 0.73	0.079
HDLc(mmol/L)	1.52 ± 0.35	1.48 ± 0.42	0.114

2.2 基因型及等位基因分布

趋化因子受体 CX3CR1 基因 rs3732378 多态位点的基因型分布频率在两组中均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律,具有群体代表性。CX3CR1 基因 rs3732378 为 TC 多态,存在 TT、TC、CC 三种基因型(图 1),分布频率在对照组中分别为 51.3%、38.4%、10.3%,在病例组中分别为 53.1%、38.1%、8.8%。T 等位基因频率在对照组和病例组分别为 70.5%和 72.2%,C 等位基因在对照组和病例组分别为 29.5%和 27.8%。TT、TC、CC 三种基因型和 T、C 等位基因在两组间分布频率差异无统计学意义($\chi^2=0.702, P=0.704$ 和 $\chi^2=0.643, P=0.423$;表 2)。以上结果表明,CX3CR1 基因 rs3732378 的基因型及等位基因在两组间的分布频率均无显著性差异。

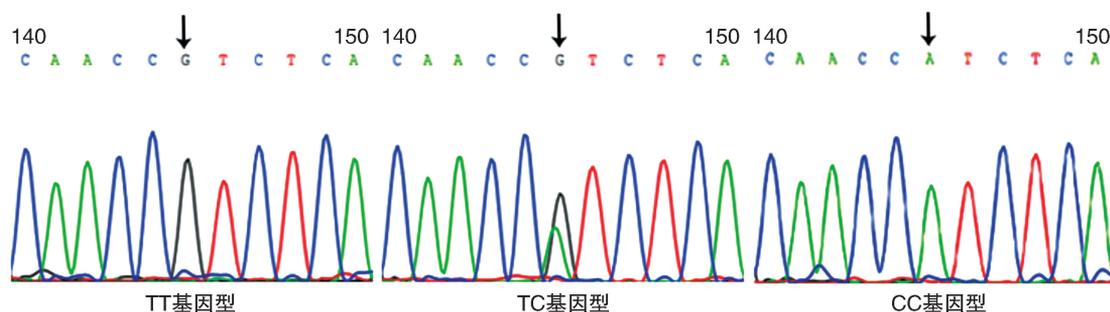


图 1. CX3CR1 基因 rs3732378 多态位点的测序图 箭头所指为多态位点。

Figure 1. Sequence diagram of CX3CR1 rs3732378 polymorphic loci

表 2. rs3732378 基因型和等位基因在病例组和对照组中的分布频率

Table 2. Distribution frequency of rs3732378 genotype and allele in case group and control group

分 组	基因型[例(%)]			等位基因[个(%)]	
	TT	TC	CC	T	C
对照组(<i>n</i> =439)	225(51.3)	169(38.4)	45(10.3)	619(70.5)	259(29.5)
病例组(<i>n</i> =512)	272(53.1)	195(38.1)	45(8.8)	739(72.2)	285(27.8)
χ^2 值	0.702			0.643	
<i>P</i> 值	0.704			0.423	

2.3 CX3CR1 基因 rs3732378 多态性与 ACS 发病风险及病变支数的关系

对 CX3CR1 基因 rs3732378 多态性与 ACS 疾病的发病风险进行多因素 Logistic 回归分析,结果表明 rs3732378 多态性 3 种基因型 TT、TC 和 CC,以及 T、C 等位基因均不能增加 ACS 的发生风险($P>0.05$)。对 ACS 疾病发生的相关危险因素年龄、吸烟、糖尿病、高血压等校正后分析,rs3732378 单核苷酸多态位点基因

型和等位基因不能增加 ACS 的发生风险($P>0.05$;表 3)。根据年龄、BMI、吸烟对 CX3CR1 基因 rs3732378 多态性进行分层分析,结果表明 rs3732378 多态性 TT、TC 和 CC 基因型均不能增加 ACS 的发生风险($P>0.05$;表 4)。对病例组根据血管病变支数分的 3 个亚组与 rs3732378 多态性基因型和等位基因相关性分析显示,冠状动脉血管病变程度与 TT、TC 和 CC 三种基因型均无关联性($\chi^2=0.135, P=0.998$;表 5)。

表 3. CX3CR1 基因 rs3732378 多态性与 ACS 发病风险的关联性

Table 3. Association between CX3CR1 gene rs3732378 polymorphism and the risk of ACS

项 目	病例组 (<i>n</i> =512)	对照组 (<i>n</i> =439)	非校正 OR(95%CI)	<i>P</i> 值	校正 OR(95%CI)	<i>P</i> 值
基因型[例(%)]						
TT	272(53.1)	225(51.3)	1.00	-	1.00	-
TC	195(38.1)	169(38.4)	0.954(0.728~1.252)	0.736	0.843(0.634~1.382)	0.657
CC	45(8.8)	45(10.3)	0.827(0.528~1.296)	0.408	0.722(0.612~0.373)	0.389
TC+CC	240(46.9)	214(48.7)	0.928(0.719~1.197)	0.564	0.728(0.628~1.035)	0.594
等位基因[个(%)]						
T	739(72.2)	619(70.5)	1.00	-	1.00	-
C	285(27.8)	259(29.5)	0.922(0.755~1.125)	0.423	0.729(0.673~1.088)	0.371

2.4 病例组和对照组血浆中 CX3CL1 表达水平比较

病例组和对照组根据 CX3CR1 rs3732378 的基因型均分为 TT、TC 和 CC 三组,分别检测各组血浆中 CX3CL1 的表达水平。病例-TT 组和对照-TT 组比较, CX3CL1 表达水平差异无统计学意义($t=1.139, P=0.362$);病例-TC、CC 组和对照-TC、CC 组分别比较, CX3CL1 表达水平差异亦无统计学意义($P>0.05$)。病例-TT、TC、CC 三组间比较, CX3CL1 表达水平差异无统计学意义($F=1.853, P=0.426$;表 6)。

3 讨 论

CX3CL1 是人类趋化因子 CX3C 家族中唯一已知的超家族成员,具有独特的膜结合型和分泌型 2 种形式,前者可介导白细胞与内皮细胞的紧密黏附,后者可趋化单核细胞和 T 淋巴细胞^[7]。

CX3CR1 是 CX3CL1 的高亲和力受体, CX3CL1-CX3CR1 相互作用可使白细胞黏附到活化的内皮细胞上以激活血小板,然后 CX3CL1 诱导血小板活化脱颗粒释放 P 选择素使白细胞募集,因此 CX3CL1 在血小板活化、白细胞聚集、黏附等炎症反应的病理过程中发挥着重要作用^[8-9]。

CX3CR1 基因定位于 3p21-3pter, 临近 CC 趋化因子受体基因簇,是由 355 个氨基酸组成的 G 蛋白偶联受体,并且含有趋化因子受体超家族的保守序列^[10]。有学者运用单链构型多态性技术在 CX3CR1 跨膜区发现了 rs3732378(C→T)单核苷酸多态位点的遗传变异,在检测人群中出现频率高达 13.5%,rs3732378 多态位点的改变可使第 7 跨膜域的非极性链变为极性链,从而影响蛋白质的翻译^[11]。Singh 等^[12-13]发现,北印度人群趋化因子受体 CX3CR1 等位基因 T280 与年龄<45 岁的低龄冠

表 4. CX3CR1 基因 rs3732378 多态性与 ACS 发病风险关系分层分析

Table 4. Stratification analysis of the relationship between CX3CR1 gene rs3732378 polymorphism and the risk of ACS

项 目	OR 值(95%CI)	P 值
年龄<50 岁		
TT	1.00	-
TC	0.871(0.551~1.375)	0.553
CC	0.839(0.466~1.510)	0.558
年龄≥50 岁		
TT	1.00	-
TC	0.957(0.671~1.365)	0.808
CC	1.218(0.762~1.950)	0.410
BMI<23 kg/m ²		
TT	1.00	-
TC	1.251(0.806~1.942)	0.317
CC	1.239(0.628~2.447)	0.536
BMI≥23 kg/m ²		
TT	1.00	-
TC	1.349(0.935~1.946)	0.109
CC	0.948(0.592~1.516)	0.823
吸烟(否)		
TT	1.00	-
TC	1.192(0.820~1.731)	0.357
CC	0.813(0.535~1.235)	0.331
吸烟(是)		
TT	1.00	-
TC	1.341(0.834~2.158)	0.225
CC	1.131(0.575~2.225)	0.722

心病患者发病相关,且等位基因 M280 可能是急性心肌梗死的危险因素。Pucci 等^[14]发现趋化因子受体 CX3CR1 基因多态性可能通过抑制 Th1 细胞而影响急性心肌梗死的结局。因此 CX3CR1 基因多态性可能与急性心肌梗死的产生有相关性。然而在奥地利人群和欧洲人群中有关 CX3CR1 基因 rs3732378 多态性研究表明,rs3732378 基因型或相应的等位基因与冠心病和心肌梗死均无关联^[15-16]。以上研究表明 CX3CR1 基因 rs3732378 多态性在 ACS 发生发展过程中的作用仍然有很大争议,而且在国内的临床研究中趋化因子 CX3CR1 基因多态性与 ACS 的关系报道较少,因此本研究致力于探讨趋化因子受体 CX3CR1 对中国北方汉族人群 ACS 疾病产生的影响是否与其多态位点 rs3732378 有关。

本研究应用测序法对 951 例中国北方人群进行 CX3CR1 受体基因 rs3732378 多态性的检测。研究结果显示,趋化因子受体 CX3CR1 基因 rs3732378 多态性以 TT 和 TC 基因型占优势,T 等位基因频率在两组人群中均明显高于 C 等位基因频率。病例组 CX3CR1 基因 rs3732378 基因型和等位基因分布频率与对照组比较差异无统计学意义,说明 rs3732378 基因在 ACS 和对照组人群中分布无差异。总体和分层多因素 Logistic 回归分析得出,rs3732378 基因 TT、TC 和 CC 基因型均不能增加 ACS 的发病风险,病例组亚组分析结果进一步明确了 rs3732378 基因多态性与 ACS 的冠状动脉病变程度无相关性。因此本研究表明中国北方汉族人群 CX3CR1 基因 rs3732378 多态性没有增加 ACS 的风险,与 ACS 的发生无明显关联。

表 5. rs3732378 多态性与冠状动脉病变程度之间的关联性

Table 5. Association between rs3732378 polymorphism and the coronary lesion severity

分 组	基因型[例(%)]			等位基因[个(%)]	
	TT	TC	CC	T	C
单支病变组(n=217)	114(52.5)	82(37.8)	21(9.7)	310(71.4)	124(28.6)
双支病变组(n=179)	94(52.5)	69(38.5)	16(9.0)	257(71.8)	101(28.2)
三支病变组(n=116)	61(52.6)	45(38.8)	10(8.6)	167(72.0)	65(28.0)
χ ² 值	0.135			0.026	
P 值	0.998			0.987	

表 6. 病例组和对照组血浆中 CX3CL1 表达水平比较

Table 6. Comparison of plasma CX3CL1 levels between case group and control group

项 目	对照组			病例组		
	TT	TC	CC	TT	TC	CC
CX3CL1 (ng/L)	1.70±0.38	1.69±0.48	1.54±0.40	1.81±0.47	1.73±0.37	1.61±0.38

CX3CR1 受体基因 rs3732378 多态位点与 ACS 疾病无相关性,其原因可能为 CX3CL1-CX3CR1 介导的炎症反应在动脉粥样硬化发生过程中对血管内皮细胞未产生明显损伤,也可能与 CX3CR1 基因 rs3732378 多态性在中国北方汉族人群中分布一致有关。虽然本研究结果表明 CX3CR1 基因 rs3732378 多态性与 ACS 无明显关系,考虑到本研究入选对象为中国北方汉族人群,地域、种族和样本量均有限,且 ACS 发病基因具有多样性,因此仍需大样本、多临床中心的研究以进一步探讨 CX3CR1 基因 rs3732378 多态性与 ACS 疾病的关系。

[参考文献]

- [1] Swirski FK, Nahrendorf M. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure[J]. *Science*, 2013, 339(6116): 161-166.
- [2] Ghattas A, Griffiths HR, Devitt A, et al. Monocytes in coronary artery disease and atherosclerosis: where are we now? [J]. *J Am CollCardiol*, 2013, 62(17): 1 541-551.
- [3] Flierl U, Bauersachs J, Schafer A. Modulation of platelet and monocyte function by the chemokine fractalkine (CX3CL1) in cardiovascular disease [J]. *Eur J Clin Invest*, 2015, 45(6): 624-633.
- [4] Nasibullin TR, Yagafarova LF, Yagafarov IR, et al. Combinations of polymorphic markers of chemokine genes, their receptors and acute phase protein genes as potential predictors of coronary heart diseases[J]. *Acta Naturae*, 2016, 8(1): 111-116.
- [5] Lopez-Lopez A, Gamez J, Syriani E, et al. CX3CR1 is a modifying gene of survival and progression in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e96 528-536.
- [6] Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines [J]. *Circulation*, 2014, 130(25): 2 354-394.
- [7] White GE, McNeill E, Channon KM, et al. Fractalkine promotes human monocyte survival via a reduction in oxidative stress[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(12): 2 554-562.
- [8] Flierl U, Schafer A. Fractalkine--a local inflammatory marker aggravating platelet activation at the vulnerable plaque [J]. *Thromb Haemost*, 2012, 108(3): 457-463.
- [9] Postea O, Vasina EM, Cauwenberghs S, et al. Contribution of platelet CX(3)CR1 to platelet-monocyte complex formation and vascular recruitment during hyperlipidemia [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(5): 1 186-193.
- [10] Freria CM, Hall JC, Wei P, et al. Deletion of the Fractalkine receptor, CX3CR1, improves endogenous repair, axon sprouting, and synaptogenesis after spinal cord injury in mice[J]. *J Neurosci*, 2017, 7(13): 3 568-587.
- [11] McDermott DH, Colla JS, Kleeberger CA, et al. Genetic polymorphism in CX3CR1 and risk of HIV disease [J]. *Science*, 2000, 290(5499): 2 031-032.
- [12] Singh N, Rai H, Sinha N, et al. Association of V249I and T280M polymorphisms in the chemokine receptor CX3CR1 gene with early onset of coronary artery disease among North Indians [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2012, 16(7): 756-760.
- [13] Singh N, Sinha N, Kumar S, et al. Polymorphism in chemokine receptor genes and risk of acute myocardial infarction in North Indian population [J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(3): 2 753-759.
- [14] Pucci S, Mazzarelli P, Zonetti MJ, et al. CX3CR1 receptor polymorphisms, Th1 cell recruitment, and acute myocardial infarction outcome: looking for a link [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 11(2013): 1-9.
- [15] Pucci S, Mazzarelli P, Zonetti MJ, et al. Association of polymorphisms in the chemokine receptor CX3CR1 gene with coronary artery disease [J]. *Cytokine*, 2009, 47(3): 224-227.
- [16] Golbus JR, Stitzel NO, Zhao W, et al. Common and rare genetic variation in CCR2, CCR5, or CX3CR1 and risk of atherosclerotic coronary heart disease and glucometabolic traits [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2016, 9(3): 250-258.

(此文编辑 曾学清)