

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.04.011

趋化因子 CX3CL1 与冠心病合并 2 型糖尿病发病的相关关系 *

张效林 梁振洋 孙 莹 刘滕飞 蔡文芝 闫承慧

(中国人民解放军沈阳军区总医院心内科 辽宁 沈阳 110840)

摘要 目的:探讨趋化因子 CX3CL1 与冠心病合并 2 型糖尿病发病的相关关系。**方法:**采用病例-对照的研究方法,收集冠心病合并 2 型糖尿病患者 400 例,收集对照组 400 例,利用免疫组化检测冠心病合并 2 型糖尿病患者颈外动脉旋切术后斑块组织中 CX3CL1 表达水平,分别检测上述 2 组不同人群血清中的 CX3CL1 表达水平,同时采用直接测序方法检测 CX3CL1 基因 rs170364 位点基因型及等位基因的分布频率在对照组和冠心病合并 2 型糖尿病人群的分布差异。**结果:**冠心病合并 2 型糖尿病患者颈外动脉斑块组织中 CX3CL1 表达明显增高,冠心病合并 2 型糖尿病患者血清中 CX3CL1 的表达水平明显高于对照人群中 CX3CL1 的表达。CX3CL1 基因 rs170364 单核苷酸多态位点的三种基因型分布频率(GG 型,GT 型和 TT 型)在冠心病合并 2 型糖尿病患者的分布频率为 42.7%,40.0%和 17.2%,在对照组分布频率为 50.2%,39.6%和 10.2%,CX3CL1 基因 rs170364 位点 T 等位基因是冠心病合并 2 型糖尿病发病的一个独立危险因素($P<0.05$)。Logistic 回归校正性别、年龄、体重指数、吸烟、高血压、高脂血症等冠心病合并 2 型糖尿病的易患因素后,CX3CL1 基因 rs170364 T 等位基因仍是冠心病合并 2 型糖尿病发病的一个独立的危险因素。**结论:**CX3CL1 在冠心病合并 2 型糖尿病的患者血清和颈外动脉动脉血管组织中表达明显增高,CX3CL1 基因 rs170364 T 等位基因可能是冠心病合并 2 型糖尿病患者发病的独立危险因素。

关键词:冠心病;2 型糖尿病;CX3CL1 基因;单核苷酸多态性;基因型

中图分类号:R541.4;R587.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)04-645-04

The Association between the Chemokine CX3CL1 and Coronary Artery Disease in Type 2 Diabetes Mellitus*

ZHANG Xiao-lin, LIANG Zhen-yang, SUN Ying, LIU Teng-fei, CAI Wen-zhi, YAN Cheng-hui

(Cardiovascular Research Institute and Department of Cardiology, ShenYang Military General Hospital, Shenyang, Liaoning, 110840, China)

ABSTRACT Objective: CX3CL1 played an important role in atherosclerosis recently. We investigated the association between the chemokine CX3CL1 with coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus. **Methods:** CX3CL1 expression in carotid artery specimens was analysed by immunohistochemistry. The study was conducted in 400 coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus and 400 control subjects in a case-control study. CX3CL1 gene rs170364 variant was detected by the directing sequencing technology. **Results:** CX3CL1 expressions were increased markedly in carotid artery plaque than in normal carotid artery. CX3CL1 gene rs170364 genotype (GG, GT and TT) frequency in coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus is 42.7%, 40.0% and 17.2%, and 50.2%, 39.6% and 10.2% in the control group. CX3CL1 gene rs170364 variant is a genetic risk factor for coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus ($P<0.05$). Logistic regression analysis with adjustments for other risk factors showed that the CX3CL1 gene rs170364 T allele significantly increases the risk of coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus compared with the control subjects ($P<0.05$). **Conclusion:** Our study shows that the CX3CL1 expression increased in the carotid plaques and serum of the coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus. CX3CL1 gene rs170364 variant may be considered a genetic risk factor for coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus.

Key words: Coronary Artery Disease; Type 2 Diabetes Mellitus; CX3CL1; Single nucleotide polymorphism; Genotype

Chinese Library Classification(CLC): R541.4; R587.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)04-645-04

冠心病合并 2 型糖尿病患者冠状动脉病变较严重,且多成弥漫性,目前冠状动脉发生弥漫性病变的机制并不完全清楚。冠心病伴合并 2 型糖尿病患者表现为无痛性心肌梗死,梗死面积比较大,穿壁梗死多,病情多比较严重,预后比较差,病死率

较高;炎症因素在冠心病合并 2 型糖尿病冠状动脉弥散性粥样硬化样的发生和发展过程中起着重要作用^[1,2]。CX3CL1 是 CX3C 类趋化因子中的唯一成员,由 373 个氨基酸组成大分子蛋白,CX3CR1 是 CX3CL1 高亲和力受体,属于趋化因子受体

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81100135)

作者简介:张效林,副主任医师,主要从事心血管分子遗传学研究,E-mail: xiaolindianyu75@163.com

(收稿日期:2016-04-28 接受日期:2016-05-22)

超家族成员,具有 7 次跨膜 G- 蛋白偶联结构域^[3,4]。在人冠状动脉粥样硬化病变血管中可以看到斑块血管组织中 CX3CL1 大量表达,同时在 CX3CL1^{-/-}/ApoE^{-/-} 双基因敲除小鼠主动脉血管组织中可以看到动脉粥样硬化斑块组织表达减轻,说明 CX3CL1 可以参与并影响动脉粥样硬化的形成,CX3CL1 作为一种广泛参与体内免疫反应过程的炎症介质,在动脉粥样硬化血管壁的炎症病灶中促进 DC 细胞、T 细胞的活化,加重动脉粥样硬化血管壁的炎症反应^[5,6]。

本研究采用病例对照的研究方法,以 CX3CL1 作为候选基因,采用关联研究方法分析 CX3CL1 rs170364 单核苷酸多态性与中国汉族人群冠心病合并 2 型糖尿病遗传易感性的相关关系,进而从分子遗传学水平上寻找冠心病合并 2 型糖尿病发病的易感基因,以期发现冠心病合并 2 型糖尿病早期诊断的遗传学分子标记物,从而为冠心病合并 2 型糖尿病早期预防提供新的治疗靶点^[7,8]。

1 对象和方法

1.1 研究对象

2005 年 5 月至 2010 年 10 月从沈阳军区总医院心内科病房选取冠心病合并 2 型糖尿病患者 400 例,同时选取年龄和性别匹配的 400 例冠脉造影阴性且血糖正常者为对照组。所有入选者的年龄范围为 45 岁~75 岁,入选者均为中国北方汉族人群,且三代内无直接的血缘关系,同时上述入选者均在沈阳军区总医院心内科接受冠状动脉造影的检查。冠心病的诊断标准为:通过冠状动脉造影检查发现至少存在一支心外膜下冠状动脉或其分支(右冠状动脉、左前降支或者左回旋支)血管内直径狭窄 $\geq 70\%$,且符合美国心脏病协会诊断标准者诊断为冠心病。糖尿病的诊断标准:参照 1999 年 WHO 的糖尿病的诊断标准和 1999 年 10 月我国糖尿病学会的中国人糖尿病的诊断标准,制定本研究的 2 型糖尿病患者和非糖尿病对照受试者的定义。2 型糖尿病患者的诊断定义:糖尿病的诊断:糖尿病症状+随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L(200 mg/dl);或 FPG ≥ 7.0 mmol/L(126 mg/dl);或 OGTT 中 2 h PG ≥ 11.1 mmol/L(200 mg/dl)。2 型糖尿病确定:诊断初期口服降糖药物治疗有效^[9]。

对照组:为同期行冠状动脉造影显示为冠脉造影阴性或冠状动脉管腔狭窄 $<20\%$,且临床上无相关心肌缺血证据者。入选的对照组同时符合非糖尿病的诊断标准,由于 T2D 属于晚发性疾病,故对照选取标准为:年龄 ≥ 45 岁,无糖尿病病史,且空腹血糖低于 5.6 mmol/L。

本研究所入选研究对象均知情并签署知情同意书,研究方案经沈阳军区总医院伦理委员会批准。

1.2 基因分型

所有入选的病例及对照组经在空腹状态下,抽取研究对象外周血 5 mL,常规在抗凝管中加入 1.5 mg/mL 乙二胺四乙酸二钠(EDTA-Na₂)进行抗凝,室温摇匀后置 -20 °C 冰箱储存备用^[10]。采用北京天根生物试剂公司的 DNA 提取试剂盒提取入选病例及对照组的基因组 DNA,利用紫外分光光度计测定 DNA 样本的浓度。采用聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 反应扩增入选病例及对照组的基因组 DNA, CX3CL1 rs170364 的引物设计采用 Primer 5.0 设计软件;CX3CL1

rs170364 上游引物:5'-TATGTTTGTGGTATGTTCTG-3', 下游引物:5'-TGAGGTACAGTGAGATGAAC-3'。含 CX3CL1 rs170364 目的片段在 25 μ L PCR 扩增反应体系中进行,其中包括基因组 DNA 0.2 μ g, 10 $\times$ PCR 缓冲液 2.5 μ L, dNTP 1.5 μ L, 上游和下游引物各 10 pmol, rTaq 酶 3 U, 去离子水加至 25 μ L, PCR 扩增反应在热循环仪(美国 BIO-RAD 公司)上完成。热循环的参数分别为:94 °C 预变性 3 min; 然后以 94 °C 30 s, 54 °C 45 s, 55 °C 45 s, 72 °C 30 s 的顺序反应 35 个循环;72 °C 最后延伸 7 min。

1.3 人颈外动脉旋切术后斑块组织免疫组化染色

收集冠心病合并 2 型糖尿病患者行颈外动脉剥脱术后剥脱的颈外动脉斑块组织,HE 染色观察剥脱的颈外动脉斑块血管组织大体形态,免疫组化染色检测剥脱血管组织中 CX3CL1 表达情况。

1.4 统计学方法

本研究采用 SPSS17.0 统计学软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间数据比较采用 t 检验。基因型及组间等位基因频率比较采用四格表 χ^2 检验,OR 值和 95% 可信区间 (95% CI) 表示基因与疾病间的关联强度。

Hardy-Weinberg 平衡定律检验入选病例的基因型是否具有群体代表性。采用 Binary Logistic 回归分析校正冠心病其它危险因素如年龄、性别、体重指数 (BMI)、吸烟、高血压及高脂血症等混杂因素后,分析 CX3CL1 基因 rs170364 T 等位基因是否为冠心病合并 2 型糖尿病患者的危险因素。

2 结果

2.1 研究对象的一般特征

本研究中共入选在沈阳军区总医院心内科行冠状动脉造影检查的冠心病合并 2 型糖尿病患者 400 例 (男性 275 例,女性 125 例,平均年龄 59.6 ± 8.4 岁),随机选取在心内科住院的同期行冠状动脉造影检查显示冠状动脉狭窄小于等于 20%,同时血清中血糖水平正常的阴性对照 400 例 (男性 275 例,女性 125 例,平均年龄 58.7 ± 8.4 岁)。临床资料显示冠心病合并 2 型糖尿病患者组的吸烟、高血压的发生率明显高于对照组 ($P < 0.05$)。同时血脂检查结果显示:冠心病合并 2 型糖尿病患者组的低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG) 的水平明显高于对照组,同时高密度脂蛋白的表达水平 (HDL-C) 在冠心病合并 2 型糖尿病患者组明显低于对照组 (见表 1)。

2.2 基因分型

CX3CL1 基因 rs170364 单核苷酸多态位点基因型和等位基因频率均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律。CX3CL1 基因 rs170364 单核苷酸多态三种基因型 (GG 型, TG 型和 TT 型) 分布频率在冠心病合并 2 型糖尿病患者中分布频率为 42.7%, 40.0% 和 17.2%, 在对照组分布频率为 50.2%, 39.6% 和 10.2%; CX3CL1 基因 rs170364 多态 G 和 T 等位基因分布频率在冠心病合并 2 型糖尿病组为 62.7% 和 37.2%, 在对照组中为 70.1% 和 29.9%。CX3CL1 基因 rs170364 单核苷酸多态位点的基因型和等位基因频率在对照组和冠心病合并 2 型糖尿病患者之间存在统计学差异 ($P < 0.05$) (表 2)。Logistic 回归校正性别、年龄、体重指数、吸烟、高血压、高脂血症等冠心病合并 2 型糖尿病的

表 1 冠心病合并 2 型糖尿病患者组与对照组的临床特征比较

Table 1 Clinical characteristics between the coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus and control groups

	Control group (n=400)	CAD in type2 Diabetes Mellitus (n=400)	P
Age (year)	58.7± 8.4	59.6± 9.2	match
Gender(male/female)	275/125	275/125	match
BMI (kg/m ²)	24.6± 5.2	25.8± 5.4	>0.05
Hypertension(%)	155(38.7)	254 (63.5)	<0.05
Smoking (%)	107 (26.8)	182 (45.6)	<0.05
TG (mmol/L)	1.93± 1.46	2.28± 1.62	<0.05
TC (mmol/L)	4.47± 1.21	4.89± 1.31	<0.05
LDL-C (mmol/L)	2.38± 0.62	2.51± 0.82	<0.05
HDL-C(mmol/L)	1.40± 0.58	1.38± 0.54	>0.05

易患因素后,CX3CL1 基因 rs170364 单核苷酸多态 G 等位基因仍是冠心病合并 2 型糖尿病发病的一个独立危险因素 (P<0.05)。

表 2 CX3CL1 基因 rs170364 单核苷酸多态性基因型与等位基因的分布频率

Table 2 Genotypic and allelic frequencies of CX3CL1 rs170364 polymorphism

	Control group (n=400)	CAD in Type 2 Diabetes Mellitus group(n=400)	P	OR(95% CI)
CX3CL1				
rs170364				
G/G, no. (%)	201 (50.2)	171(42.7)	0.006	
G/T, no. (%)	159 (39.6)	160 (40.0)		
T/T, no. (%)	40 (10.2)	69 (17.2)		
G allele	561 (70.1)	502 (62.7)	0.001	0.71(0.58-0.88)
T allele	239 (29.9)	298(37.2)		

2.3 CX3CL1 血浆水平与 CX3CL1 基因 rs170364 单核苷酸多态相关性分析

在冠心病合并 2 型糖尿病患者组和对照组中分别随机入选 CX3CL1 基因 rs170364 GG 型血浆各 30 例,GT 型血浆各 20 例,冠心病合并 2 型糖尿病患者组 TT 型血浆 10 例。冠心病合并 2 型糖尿病患者组血浆 CX3CL1 水平明显高于对照组 (2185.56 ± 501.02 vs.1917.68 ± 422.48 ng/mL),差异具有统计学意义 (P<0.001)。冠心病合并 2 型糖尿病患者组和对照组内 TT 型和 TG 型血浆 CX3CL1 水平均高于 GG 型 (2250.89 ± 578.56 vs. 2120.23 ± 423.48 和 2001.13 ± 423.54 vs.1834.23 ± 421.41 ng/mL),差异具有统计学意义(P<0.001)。

2.4 CX3CL1 在冠心病合并 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化斑块的旋切组织中的表达变化

免疫组化染色显示,冠心病合并 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化斑块的旋切组织中 CX3CL1 大量表达(图 1),尤其在斑块的肩部区域 CX3CL1 表达最强。

3 讨论

冠心病是严重威胁人类健康和生命的心血管疾病,是我国 40 岁以上人群最主要的死亡原因。近年研究显示冠心病患者多合并血糖水平的升高,冠心病合并 2 型糖尿病患者的冠状动

表 3 CX3CL1 rs170364 G/T 基因型与血浆 CX3CL1 表达之间的相关关系

Table 3 Plasma CX3CL1 levels in subgroup subjects according to CX3CL1 rs170364 G/T genotypes

Groups	Plasma CX3CL1 level (ng/mL)	
	GG genotype	GT+TT genotype
Control group(n=70)	1834.23 ± 421.41	2001.13 ± 423.54
CAD in type 2 diabetes mellitus (n=70)	2120.23 ± 423.48 ^s	2250.89 ± 578.56* ^s

Note: ^s: vs control; *: vs CAD in Type 2 Diabetes Mellitus group.

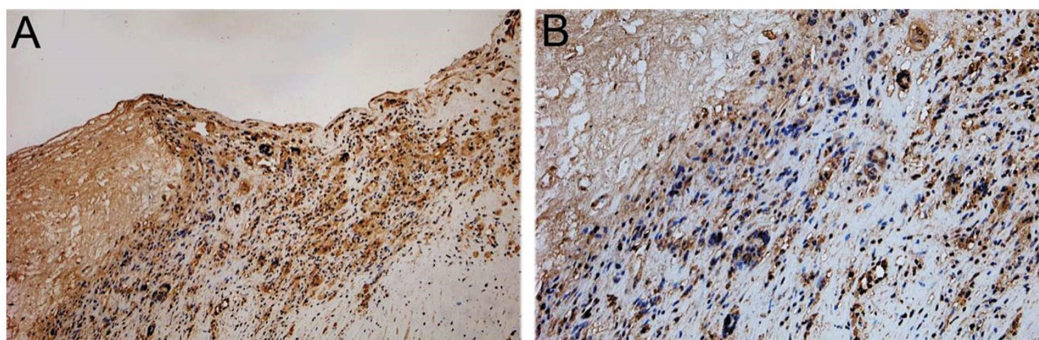


图 1 免疫组化检测颈外动脉剥脱术后的斑块组织中 CX3CL1 的表达

Fig.1 CX3CL1 expression in carotid artery plaque by immunohistochemistry

注: A、B 为颈外动脉剥脱术后的斑块组织。

Note: A, B the external carotid artery plaque tissue.

脉多为弥漫性改变,冠心病合并 2 型糖尿病的发病机制为多个微效基因联合作用而发生的复杂疾病即多基因疾病。2001 年随着人类基因组计划的完成及成功开展,大样本、高通量单核苷酸多态位点筛查技术已经得到广泛的应用,是目前复杂疾病遗传易感性研究的主要方法之一^[7,8]。

近年研究发现冠心病合并 2 型糖尿病患者冠状动脉血管壁多发生弥漫性改变,病变的冠状动脉发生了以免疫细胞浸润为特征的慢性炎症性疾病。冠状动脉血管壁粥样硬化的斑块组织中出现单核细胞和 T 细胞的大量募集,趋化因子及其相应的受体在动脉粥样硬化病变的形成发展及粥样斑块的不稳定等方面起重要作用^[1-4]。CX3CL1 是近年来发现的一种具有膜结合形式和可溶性形式两种形式存在的趋化因子, CX3CL1 的趋化因子域一方面作为表达 CX3CR1 受体细胞的趋化物,具有趋化因子的功能。CX3CL1 同时也具有细胞黏附分子的功能,参与炎症局部的级联放大反应^[1,2]。

本研究中我们发现在冠心病合并 2 型糖尿病患者的颈外动脉旋切术后的颈外动脉斑块组织标本中 CX3CL1 大量表达,同时斑块中炎性细胞中大量表达 CX3CL1,说明在动脉粥样硬化发生过程中 CX3CL1 参与冠心病合并 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化斑块组织的改变,在动脉粥样硬化的炎症反应发生过程中, CX3CL1 作为一个始动因子参与冠状动脉粥样硬化斑块炎症反应的进程^[9,10]。

目前,关于趋化因子 CX3CL1 基因单核苷酸多态性与冠心病合并 2 型糖尿病患者相关关系的报道不多,本研究对 CX3CL1 基因 rs170364 基因多态位点进行病例-对照研究,研究结果发现 CX3CL1 基因 rs170364 T 等位基因可能和中国北方汉族人群冠心病合并 2 型糖尿病患者的发病存在相关关系。同时我们研究发现 CX3CL1 rs170364 不同基因型携带者血浆中 CX3CL1 表达水平存在差异,冠心病合并 2 型糖尿病的患者 CX3CL1 rs170364 TT 基因型携带者血浆中的 CX3CL1 表达水平最高,说明 CX3CL1 基因 rs170364 T 等位基因与冠心病合并 2 型糖尿病的发生独立相关, CX3CL1 基因 rs170364 T 等位基因可能是冠心病发病的独立危险因素^[10,11]。

本研究存在的局限性:首先本研究入选的人群来自中国北方汉族地区,所以本研究得出的关联分析结果最好能在中国南

方人群中验证;本研究入选的研究人群为冠心病合并 2 型糖尿病患者 400 例,对照组 400 例,入选的样本例数有限,需要大样本的病例对照研究验证我们的实验结果;本研究进行了 CX3CL1 基因 rs170364 多态位点与冠心病合并 2 型糖尿病的相关研究,需要进行相应的功能学实验进一步验证关联分析的结果^[13,14]。

综上所述,本研究的结果表明 CX3CL1 rs170364 T 等位基因可能是冠心病合并 2 型糖尿病发病的生物危险因素, CX3CL1 介导的炎症反应可能在冠心病合并 2 型糖尿病冠状动脉粥样硬化发生发展过程中发挥重要的作用。

参考文献(References)

- [1] Garcia de Tena J. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease[J]. The New England journal of medicine, 2005, 353: 429-430
- [2] Mehta JL, Saldeen TG, Rand K. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease [J]. Journal of the American College of Cardiology, 1998, 31: 1217-1225
- [3] Ludwig A, Mentlein R. Glial cross-talk by transmembrane chemokines CX3CL1 and CXCL16 [J]. Journal of neuroimmunology, 2008, 198: 92-97
- [4] Apostolakis S, Spandidos D. Chemokines and atherosclerosis: focus on the CX3CL1/CX3CR1 pathway [J]. Acta pharmacologica Sinica. 2013, 34: 1251-1256
- [5] Truman LA, Ford CA, Pasikowska M, et al. CX3CL1/fractalkine is released from apoptotic lymphocytes to stimulate macrophage chemotaxis[J]. Blood, 2008, 112: 5026-5036
- [6] Zhu W, Acosta C, MacNeil B, et al. Elevated expression of fractalkine (CX3CL1) and fractalkine receptor (CX3CR1) in the dorsal root ganglia and spinal cord in experimental autoimmune encephalomyelitis: implications in multiple sclerosis-induced neuropathic pain [J]. BioMed research international, 2013, 2013: 480702
- [7] Corcione A, Ferretti E, Bertolotto M, et al. CX3CR1 is expressed by human B lymphocytes and mediates CX3CL1 driven chemotaxis of tonsil centrocytes[J]. PloS one, 2009, 4: e4845
- [8] Prudente S, Bailetti D, Mendonca C, et al. Infrequent TRIB3 coding variants and coronary artery disease in type 2 diabetes [J]. Atherosclerosis, 2015, 242(1): 334-339

(下转第 745 页)

15276-15282

- [7] Lee Z, Luo G. Issues pertaining to PET imaging of liver cancer [J]. J Fasting Health, 2014, 2(2): 62-64
- [8] Hou W, Zhu X. Extra vascular interventional treatment of liver cancer, present and future[J]. Drug Discov Ther, 2015, 9(5): 335-341
- [9] Della Corte C, Triolo M, Iavarone M, et al. Early diagnosis of liver cancer: an appraisal of international recommendations and future perspectives[J]. Liver Int, 2016, 36(2): 166-176
- [10] Liu CY, Chen KF, Chen PJ. Treatment of Liver Cancer [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2015, 5(9): a021535
- [11] Fan F, Yang X, Zhu B, et al. Clinical and radiological characteristics of Chinese patients with hepatic epithelioid hemangioendothelioma [J]. Ann Saudi Med, 2013, 33(4): 334-338
- [12] Trovato FM, Tognarelli JM, Crossey MM, et al. Challenges of liver cancer: Future emerging tools in imaging and urinary biomarkers[J]. World J Hepatol, 2015, 7(26): 2664-2675
- [13] Lee Z, Luo G. Issues pertaining to PET imaging of liver cancer [J]. J Fasting Health, 2014, 2(2): 62-64
- [14] Liapi E, Mahesh M, Sahani DV. Is CT perfusion ready for liver cancer treatment evaluation?[J]. J Am Coll Radiol, 2015, 12(1): 111-113
- [15] Lv WF, Han JK, Cheng DL, et al. CT Perfusion Imaging Can Predict Patients' Survival and Early Response to Transarterial Chemo-Lipiodol Infusion for Liver Metastases from Colorectal Cancers [J]. Korean J Radiol, 2015, 16(4): 810-820
- [16] Kim SH, Kamaya A, Willmann JK. CT perfusion of the liver: principles and applications in oncology [J]. Radiology, 2014, 272(2): 322-344
- [17] 李梦迪, 陈勇, 高知玲, 等. 多层螺旋 CT 全肝灌注成像对肝脏常见肿瘤血流状态的评价[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(12): 904-908
- Li Meng-di, Chen Yong, Gao Zhi-ling, et al. Evaluation of the blood flow in common hepatic tumors by multi-slice spiral CT whole-liver perfusion imaging [J]. Chinese Journal of Oncology, 2015, 37(12): 904-908
- [18] Sefiç Paşıcı I, Paşıcı A, Kristić S, et al. Possibilities of differentiation of solitary focal liver lesions by computed tomography perfusion[J]. Med Glas (Zenica), 2015, 12(2): 144-150
- [19] Rajeev R, Gamblin TC, Turaga KK. Hepatic Perfusion Therapy[J]. Surg Clin North Am, 2016, 96(2): 357-368
- [20] 陈圣敏, 林嘉瑜. 多排螺旋 CT 诊断肝血管瘤及肝脏肿瘤的临床价值[J]. 医学影像学杂志, 2016, 26(1): 161-164
- Chen Sheng-min, Lin Jia-yu. MSCT in differential diagnosis of hepatic hemangioma and hepatic tumor [J]. J Med Imaging, 2016, 26(1): 161-164
- [21] Mattar RE, Al-Alem F, Simoneau E, et al. Preoperative selection of patients with colorectal cancer liver metastasis for hepatic resection [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(2): 567-581

(上接第 648 页)

- [9] Wang Y, Zheng Y, Zhang W, et al. Polymorphisms of KDR gene are associated with coronary heart disease [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2007, 50: 760-767
- [10] Zhang W, Sun K, Zhen Y, et al. VEGF receptor-2 variants are associated with susceptibility to stroke and recurrence [J]. Stroke; a journal of cerebral circulation, 2009, 40: 2720-2726
- [11] McDermott DH, Halcox JP, Schenke WH, et al. Association between polymorphism in the chemokine receptor CX3CR1 and coronary vascular endothelial dysfunction and atherosclerosis [J]. Circulation research, 2001, 89: 401-407
- [12] Apostolakis S, Baritaki S, Kochiadakis GE, et al. Effects of polymorphisms in chemokine ligands and receptors on susceptibility to coronary artery disease[J]. Thrombosis research, 2007, 119: 63-71
- [13] Apostolakis S, Amanatidou V, Papadakis EG, et al. Genetic diversity of CX3CR1 gene and coronary artery disease: new insights through a meta-analysis[J]. Atherosclerosis, 2009, 207: 8-15
- [14] McDermott DH, Halcox JP, Schenke WH, et al. Association between polymorphism in the chemokine receptor CX3CR1 and coronary vascular endothelial dysfunction and atherosclerosis [J]. Circulation research, 2001, 89: 401-407
- [15] Kari S, Manko S, Petrovi D. Association of thioredoxin reductase 2 (TXNRD2) gene polymorphisms with myocardial infarction in Slovene patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2015, 108(2): 323-328
- [16] Raj R, Bhatti JS, Badada SK, et al. Genetic basis of dyslipidemia in disease precipitation of coronary artery disease (CAD) associated type 2 diabetes mellitus (T2DM) [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2015, 31(7): 663-671
- [17] Ghaffari MA, Askari Sede S, Rashtchizadeh N, et al. Association of CRP gene polymorphism with CRP levels and Coronary Artery Disease in Type 2 Diabetes in Ahvaz, southwest of Iran [J]. Bioimpacts, 2014, 4(3): 133-139
- [18] Ma X, Zhang J, Deng R, et al. Synergistic effect of smoking with genetic variants in the AMPK α 1 gene on the risk of coronary artery disease in type 2 diabetes [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2014, 30(6): 483-488
- [19] Yadav AK, Lal A, Jha V. Association of circulating fractalkine (CX3CL1) and CX3CR1 (+)CD4 (+) T cells with common carotid artery intima-media thickness in patients with chronic kidney disease [J]. Journal of atherosclerosis and thrombosis, 2011, 18: 958-965
- [20] Deng G, Zhou G, Zhang R, et al. Regulatory polymorphisms in the promoter of CXCL10 gene and disease progression in male hepatitis B virus carriers[J]. Gastroenterology, 2008, 134: 716-726