

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.09.043

CC 类趋化因子配体 5 与冠状动脉粥样硬化的相关性研究 *

高乃婧^{1,2} 刘 丹² 彭程飞² 田孝祥² 闫承慧² 张效林^{2Δ}

(1 辽宁医学院 辽宁 锦州 121000; 2 沈阳军区总医院 辽宁 沈阳 110016)

摘要 目的:探讨 CC 类趋化因子配体 5(CC chemokine ligand-5, CCL5)的表达水平与冠状动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)严重程度之间的相关性。**方法:**将颈动脉粥样硬化狭窄(>70%)行颈动脉内膜切除术的 5 例手术标本作为 AS 组,尸检无动脉粥样硬化的正常颈动脉 3 例作为对照组。应用免疫组织化学、Western blot 检测 AS 组和对照组中 CCL5 的表达。收集 110 例冠状动脉造影术患者,根据 Gensini 评分分为对照组(Gensini 评分=0 分, n=27),轻微病变组(0<Gensini 评分≤ 20, n=32)和严重病变组(Gensini 评分>20, n=51)。收集各组的临床基线资料(包括年龄、性别、血压、血脂、血糖等),ELISA 方法检测各组血浆中 CCL5 表达水平,并分析各危险因素、CCL5 表达水平与 Gensini 评分之间的相关性。**结果:**颈 AS 组 AS 组织中 CCL5 蛋白的表达明显高于正常颈动脉组(P<0.05),冠心病患者血浆 CCL5 水平明显高于对照组,差异具有统计学意义(P<0.05)。对照组、轻微病变组和严重病变组在性别、吸烟史、收缩压、舒张压、血糖及血浆 CCL5 的表达上存在显著的差别。相关性分析显示舒张压、血糖及血浆 CCL5 表达水平与 Gensini 评分间呈显著正相关(r=0.276、0.418、0.519, P<0.05)。以 Gensini 评分为因变量,性别、年龄、吸烟史、收缩压、舒张压、LDL-C、HDL-C、血糖、血浆 CCL5 为自变量建立多元逐步线性回归模型,结果提示血浆 CCL5 为 Gensini 评分的独立预测因子(B 值为 8.775; P 值为 0.000)。**结论:**血浆 CCL5 水平与冠状动脉粥样硬化病变程度呈正相关,可能作为 AS 程度的独立预测因子。

关键词:CC 类趋化因子配体 5; 冠状动脉粥样硬化; Gensini 评分

中图分类号:R392.12; R543.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)09-1758-05

Relationship between the Level of CCL5 in Serum and the Severity of Coronary Atherosclerosis*

GAO Nai-jing^{1,2}, LIU Dan², PENG Cheng-fei², TIAN Xiao-xiang², YAN Cheng-hui², ZHANG Xiao-lin^{2Δ}

(1 Post-graduate School, Liaoning medical college, Jinzhou, Liaoning, 121000, China; 2 Department of Cardiology, General Hospital of Shenyang Military Region of PLA, Shenyang, Liaoning, 110016, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum CC chemokine ligand 5 (CCL5) level and the severity of coronary atherosclerosis. **Methods:** The expression of CCL5 protein in carotid atherosclerotic plaques obtained from carotid eversion endarterectomy (CEE) of 5 cases of patients with highgrade stenosis (>70%) (AS group) and 3 cases of normal postmortem arteries (control group) were detected by Immunohistochemistry and Western blotting. The CCL5 expression was compared between the two groups. 110 cases of consecutive patients who underwent coronary angiography were selected and divided into the control group (Gensini's score = 0, n=27), mild lesions group (0<Gensini's score≤ 20, n=32) and severe lesions group (Gensini's score>20, n=51). The blood pressure, blood lipid, blood glucose and serum CCL5 of all groups were investigated. Their serum CCL5 levels were measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The relationship between risk factors, serum CCL5 level and Gensini score were analyzed. **Results:** The expression of CCL5 protein in the carotid artery atherosclerosis was evidently higher than that in the normal carotid artery, and the serum CCL5 level of CAD patients was significantly higher than that of the control group. Sex, smoking history, systolic pressure, diastolic pressure, glucose and serum CCL5 were significantly different among three groups. Correlation analysis indicated that diastolic pressure, glucose and serum CCL5 were positively correlated with Gensini's score (r=0.276, 0.418, 0.519; P<0.05). In multi-variant linear regression model, serum CCL5 (B=8.775; P=0.000) were established as independent predictors of Gensini's score. **Conclusions:** Serum CCL5 was positively correlated with the severity of coronary artery atherosclerosis and was proved to be an independent predictor of Gensini's score.

Key words: CCL5; Coronary atherosclerosis; Gensini's score

Chinese Library Classification(CLC): R392.12; R543.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)09-1758-05

前言

冠状动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)的发生、发展与血

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81100135; 81500282)

作者简介:高乃婧(1985-),女,硕士研究生,主要研究方向:冠状动脉粥样硬化, E-mail: jinggaonai@163.com

Δ 通讯作者:张效林(1975-),女,副主任医师,主要研究方向:冠心病防治研究, E-mail: xiaolindianyu75@163.com

(收稿日期:2016-06-08 接受日期:2016-06-30)

管壁局部炎症及全身炎症反应密切相关^[1]。趋化因子是一类具有趋化作用的细胞因子家族,参与了动脉粥样硬化及心血管疾病的发生发展。CC类趋化因子配体5(CCL5)主要由T淋巴细胞、血小板等炎症细胞产生,并能激活T细胞,单核细胞,粒细胞及肥大细胞从而促进炎症反应。研究报道CCL5参与冠状动脉疾病的发生发展^[2,3]。然而,目前暂无关于冠状动脉疾病(CAD)患者血浆CCL5水平与AS程度相关性的报道。因此,本研究拟通过检测颈动脉粥样硬化斑块及CAD患者血浆中CCL5的表达,探讨CAD患者血浆CCL5水平与AS严重程度的相关性。

1 资料和方法

1.1 标本来源

收集2014年3月至2014年12月在沈阳军区总医院血管外科由于颈动脉粥样硬化狭窄程度>70%并接受颈动脉内膜切除术患者的颈动脉粥样硬化斑块标本,分离一部分保存与液氮,剩余部分用4%多聚甲醛溶液固定12~24h,然后进行组织的石蜡包埋。共收集5例标本,年龄48~76岁,平均为(61.46±7.84)岁,其中2例女性,3例男性。同期尸检收集正常颈动脉标本3例作为对照组,年龄、性别均相匹配。各组间年龄、性别、危险因素的差异无统计学意义。

1.2 研究对象

连续入选2014年3月至2014年9月在沈阳军区总医院心导管室因确诊或疑诊为CAD而接受冠状动脉造影术的110例病例,年龄介于20-75岁之间。排除标准:心力衰竭(急性心肌梗死后Killip分级Ⅱ级以上)、恶性肿瘤、风湿免疫性疾病、各种急性或慢性感染以及肝肾功能异常者。冠状动脉造影结果由2位副主任以上医师独立诊断,若诊断结果不一致再由第3名医师诊断。本研究得到沈阳军区伦理委员会的同意,所有入选患者均签署知情同意书。

1.3 方法

1.3.1 免疫组织化学检测颈动脉中CCL5表达 用4%多聚甲醛固定颈动脉标本,石蜡包埋固定好的组织标本,用自动切片机进行切片,切片厚度为4μm,然后把石蜡切片放入65℃的温箱中进行烤片4h,切片脱蜡完全后流水冲洗,用EDTA进行热修复20min,放置室温至自然冷却,PBS浸洗3min×3次,用5%山羊血清孵育10min后去除,不浸洗;滴加1:100稀释的一抗至于4℃过夜,第二天把切片至于从4℃环境移至室温,用PBS液浸洗3min×3次。滴加二抗常温孵育60min,再用PBS液浸洗3min×3次,DAB显色,苏木素复染,脱水,透明,封片。计数方法:每张切片均在高倍光镜视野下随机选取5个视野,计算每个视野中免疫染色阳性细胞数及细胞总数。阳性率=阳性细胞数/细胞总数×100%。染色强度评分如下:染色强记为3;中等染色强度记为2;染色弱记为1;无染色记为0。阳性细胞率:≥75%记为4;<75%记为3;<50%记为2;<25%记为1;<5%记为0。以阳性细胞率与染色强度之和计算评分,67代表为强阳性(++),45代表为阳性(+),23代表为弱阳性(±),01代表为阴性(-)。由两名副主任医生进行双盲读片。图像分析和采集选用CMIAS图象分析系统。

1.3.2 Western blot 检测颈动脉中CCL5蛋白表达 两组颈动

脉标本碾磨碎后加入RIPA裂解液,置于4℃离心机12000×g离心5min,提取上清液,BCA法测定蛋白浓度。调整两组颈动脉组织样本的蛋白浓度一致后,每组样本取25L进行SDS-PAGE电泳,继而转膜、封闭后,加1:1000稀释的CCL5多克隆抗体置于4℃冰箱孵育过夜,1:1000稀释二抗置于室温孵育2h,ECL法显影。Bio-Rad Geldoc 2000图像分析仪扫描分析。

1.3.3 临床资料 记录入选患者的性别、年龄、吸烟史。入院后休息10min测量血压,空腹血糖(FPG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)在沈阳军区总医院临床检验室检测,所有检测均符合实验室的质控标准。采用修正的Gensini评分系统评价冠脉粥样硬化的严重程度。狭窄0%~25%定义为1分;26%~50%为2分;51%~75%为4分;76%~90%为8分;91%~99%为16分;100%为32分。将冠状动脉分为15段:左主干系数为5;左前降支(近段系数为2.5,中段系数为1.5);左回旋支(近段系数为2.5,中段系数为1.5);左前降支远端、左回旋支远端及右冠状动脉系数为1;第一对角支系数及第一钝缘支系数为1;其他分支系数为0.5。每位患者冠状动脉狭窄程度的积分与相应系数的乘积之和为该患者的Gensini积分。依据Gensini评分结果将入选患者分为对照组(Gensini评分=0分),轻微病变组(0<Gensini评分≤20),严重病变组(Gensini评分>20)。

1.3.4 ELISA方法检测血浆中CCL5表达 患者入院后在未行冠状动脉造影术之前抽取静脉血,离心分离血浆置-80℃储存待测。采用酶联免疫吸附方法(ELISA)测定血浆CCL5水平(R & D systems,美国)。

1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0统计学软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用t检验;计数资料以例数(百分率)表示,采用 χ^2 检验。采用Pearson相关性分析二数值变量的相关性,采用Spearman相关性分析数值变量与分类变量的相关性。应用多元直线回归分析Gensini评分与各危险因素之间的相关性,并选用逐步回归法。所有P值均为双侧检验,P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人颈AS斑块中CCL5的表达高于正常颈动脉

采用免疫组化法检测5例人颈AS斑块及3例正常颈动脉CCL5的表达差异,结果显示正常颈动脉管壁CCL5表达为阴性(-),而颈AS斑块中CCL5的表达显示为强阳性(++);颈AS斑块中CCL5的免疫组化染色阳性表达率明显高于正常颈动脉组织,提示CCL5在颈AS斑块中的表达量显著高于正常颈动脉组织(图1)。

采用Western blot方法检测CCL5在5例人颈AS斑块及3例正常颈动脉组织中的表达量,结果显示对照组颈动脉管壁基本没有CCL5蛋白的表达,而颈AS斑块组中CCL5表达量明显高于对照组,差异有统计学意义(P<0.01,见图2)。

2.2 CAD患者血浆CCL5水平显著高于正常对照组

ELISA方法检测冠心病患者及健康人血浆CCL5浓度,结果显示冠心病组血浆CCL5水平明显高于对照组,差异有统计学意义(P<0.01,见图3)。

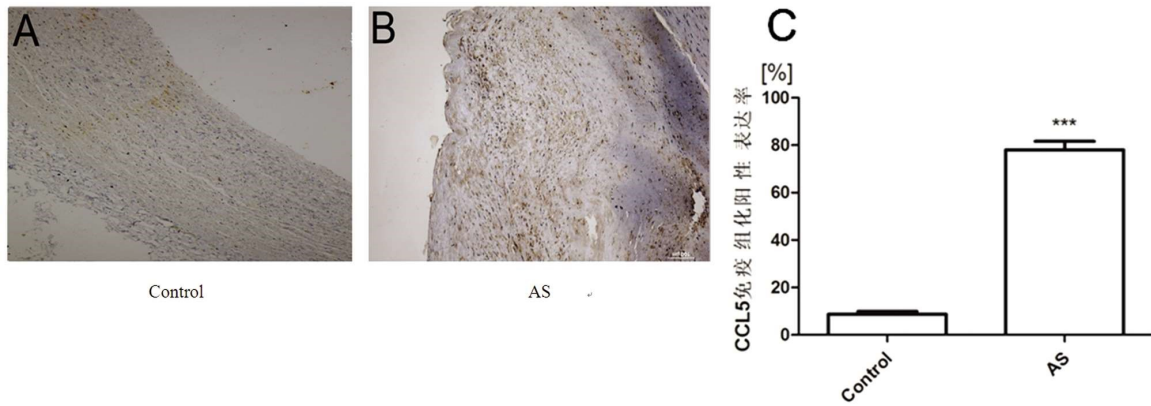


图1 免疫组织化学染色检测颈 AS 斑块组织及正常颈动脉中 CCL5 蛋白的表达结果($\times 40$)

Fig.1 Immunohistochemistry analysis CCL5 protein expression between AS group and control group

*** $P<0.001$ vs control group

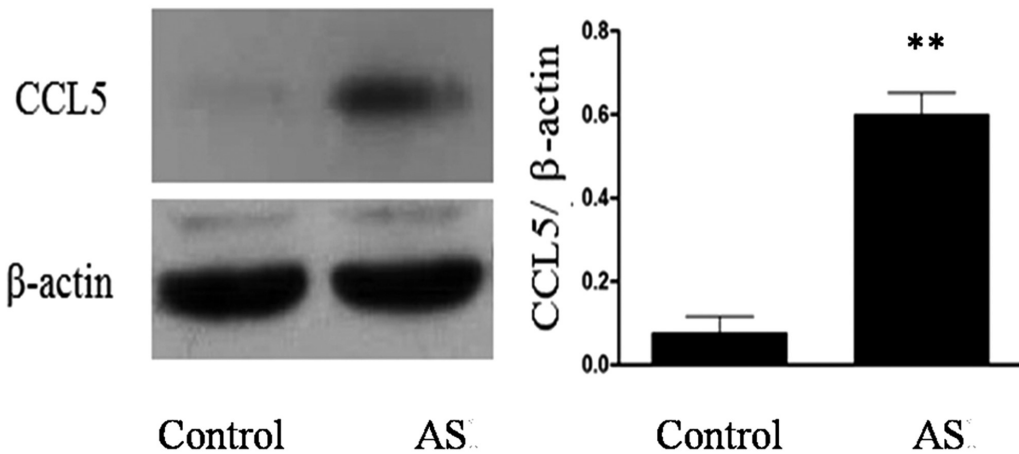


图2 Western blot 检测颈 AS 斑块组织及正常颈动脉中 CCL5 蛋白表达

Fig.2 Western blot analysis CCL5 protein expression between AS group and control group

** $P<0.01$ vs control group

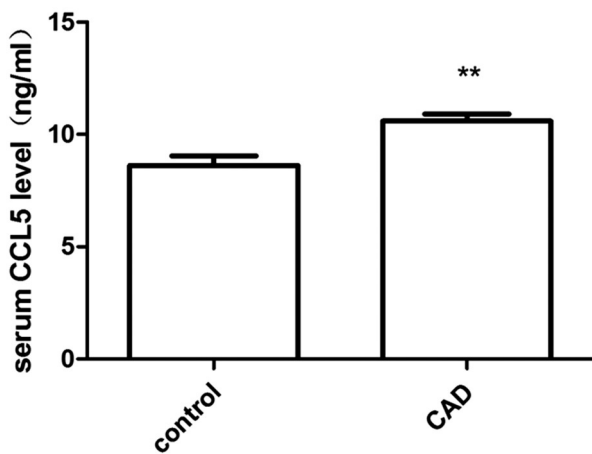


图3 对照组与冠心病组血浆 CCL5 水平的比较

Fig.3 Comparison of the serum CCL5 level between control group and CAD group

** $P<0.01$ VS control group

2.3 各组患者的基本临床特征比较

研究共入选对照组 27 人、轻微病变组 32 人、严重病变组 51 人。严重病变组及轻微病变组中男性患者和有吸烟史者比例明显高于对照组,严重病变组及轻微病变组的血糖水平及血浆 CCL5 浓度也显著高于健康正常人,差异有统计学意义($P<0.05$)。严重病变组患者的收缩压、舒张压及 CCL5 血浆浓度明显高于对照组($P<0.05$)。严重病变组与轻微病变组相比,男性患者比例、血糖水平及血浆 CCL5 浓度显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$)(见表 1)。

2.4 各危险因素与 Gensini 评分的相关性分析

2.4 各危险因素与 Gensini 评分的相关性分析

将危险因素(性别、年龄、吸烟史、收缩压、舒张压、LDL-C、HDL-C、血糖)及血浆 CCL5 水平与 Gensini 评分之间进行相关性分析。结果显示患者血浆 CCL5 水平、血糖及舒张压与 Gensini 评分呈显著性正相关($r=0.276, 0.418, 0.519, p=0.008, 0.000, 0.000$)。但是性别、年龄、吸烟史、收缩压、LDL-C 及 HDL-C 与 Gensini 评分无相关性(见表 2)。

2.5 Gensini 评分与血浆 CCL5 及各危险因素的多元回归分析

性别、年龄、吸烟史、收缩压、舒张压、LDL-C、HDL-C、CCL5 及血糖作为自变量,Gensini 评分作为因变量,进行逐步回归分析。按 P 值 <0.05 进入, >0.1 剔除的设置模型,发现在最后的模型中,进入的自变量血浆 CCL5 表达水平是 Gensini 评分的独立影响因子($B=8.775, P=0.000$)。

3 讨论

冠心病是世界范围内导致死亡的重要原因之一,冠状动脉粥样硬化是引起冠心病的病理基础,是全身动脉粥样硬化改变

的表现之一,其狭窄程度反映了冠状动脉病变的严重程度。冠状动脉粥样硬化是动脉血管壁炎性反应性疾病,病理机制复杂

杂,其中包括内皮细胞的损伤、炎症细胞的浸润、补体的激活及各种趋化因子的释放^[4]。

表 1 对照组、轻微病变组与严重病变组患者的基本临床特征比较

Table 1 Comparison of the clinical characteristic between control group, mild lesions group and severe lesions group

Items	Group		
	Control group	Mild lesions group	Severe lesions group
Sex (male/female n)	9/18	29/3 ^a	33/18 ^{ac}
Age (year)	56.2± 12.7	53.7± 10.5	57.6± 10.5
Smoking history [n(%)]	4(14.8%)	25(78%) ^b	29(56.9%) ^b
Systolic pressure (mmhg)	131± 18	142± 20	146± 17 ^b
Diastolic pressure (mmhg)	76± 9	82± 11	87± 13 ^b
LDL-c (mmol/l)	2.0± 0.7	2.0± 0.8	2.2± 1.0
HDL-c (mmol/l)	1.2± 0.2	1.1± 0.4	1.1± 0.3
Blood glucose (mmol/l)	5.1± 2.2	6.9± 2.1 ^a	8.6± 3.5 ^{bc}
CCL5 ng/ml	8.9± 1.9	10.0± 1.4 ^a	11.2± 1.7 ^{bd}

Note: ^aP<0.05, ^bP<0.01 VS control; ^cP<0.05, ^dP<0.01 VS control.

表 2 各危险因素与 Gensini 评分的相关性分析

Table 2 Correlative analysis between Gensini score and risk factors

Items	Gensini's score	
	r value	P value
Sex(male/female n)	-0.057	0.592
Age (year)	0.171	0.106
Smoking history [n(%)]	0.186	0.079
Systolic pressure mmHg	0.160	0.131
Diastolic pressure mmHg	0.276	0.008*
LDL-C (mmol/L)	0.062	0.563
HDL-C (mmol/L)	-0.097	0.364
Blood glucose (mmol/L)	0.418	0.000*
CCL5 (ng/mL)	0.519	0.000*

Note: *P<0.05.

目前研究表明趋化因子在动脉粥样硬化血管壁炎症反应过程中发挥重要的作用。趋化因子 CC 亚家族成员主要成员 CCL5 由活化的 T 细胞、血小板、单核巨噬细胞等炎症细胞及平滑肌细胞、脂肪细胞、内皮细胞、纤维母细胞等组织细胞分泌与表达^[5,6], 与其受体 CCL5 受体 1 (CCL5 receptor 1, CCR1)、CCL5 受体 3 (CCL5 receptor 3, CCR3)、CCL5 受体 5 (CCL5 receptor 5, CCR5) 结合从而介导 T 细胞、单核细胞、中性粒细胞、自然杀伤细胞(NK)及树突状细胞向血管壁的炎症反应部位迁移^[7], 加重动脉粥样硬化血管壁炎症反应的发生^[8]。研究显示健康人群中血浆 CCL5 升高是形成动脉粥样硬化的先兆^[9]并且不稳定心绞痛 (UAP) 患者发病时血浆 CCL5 浓度出现短暂的升高, 其血浆 CCL5 峰值对难治性症状的出现有预测价值^[7]。这些研究结果表明 CCL5 可能在动脉粥样硬化血管壁炎症反应过程中发挥重要的作用。在 APOE^{-/-} 和 CCL5^{-/-} 基因双敲除的小鼠模型的动脉粥样硬化的血管壁可以看到动脉粥样硬化病变都进展缓慢, 给予动脉粥样硬化小鼠尾静脉注射重组的 CCL5 重组蛋白后, 动脉粥样硬化血管壁炎症反应加重, 动脉粥样硬化的程度加强, 说明 CCL5 可以加重动脉粥样硬化血管损伤的

程度^[10]。因此, CCL5 的表达水平变化可能参与了冠状动脉病变的发生发展, 与冠状动脉血管壁的动脉粥样硬化的严重程度存在相关关系^[11]。

本研究首先用免疫组织化学和 Western blot 的方法检测颈动脉粥样硬化斑块和正常颈动脉内 CCL5 的表达量。结果显示 CCL5 在颈动脉粥样硬化斑块中的表达量明显高于正常颈动脉管壁的表达。接下来, 收集临床样本, 检测也发现 CCL5 在 CAD 患者血浆中的表达显著高于对照组, 均提示 CCL5 与 AS 关系密切, 并且参与动脉粥样硬化发生发展的各种细胞都已证实有 CCL5 的表达^[12]。国外也有一系列的研究显示 CCL5 在动脉粥样硬化病理过程的发生发展中起着重要作用。在人及小鼠的主动脉粥样硬化斑块中发现有 CCL5 的表达^[13], 并且无论 CCL5 阻滞剂或者敲除编码 CCL5 受体基因均能延缓动脉粥样硬化的进展, 并在一定程度上减少缺血再灌注损伤^[10,12]。编码 CCL5 基因及其受体 CCR5 的基因多态性与 CAD 的相关性实验也支持 CCL5 参与了冠心病发生发展这一观点^[14]。血浆 CCL5 还是中年冠心病患者及 2 型糖尿病患者发生 CAD 的独立危险因素^[15,16]。因此, CCL5 与动脉粥样硬化存在相关关系, 有可能参与了冠状动脉疾病发生发展。

本研究结果显示对照组、轻微病变组及严重病变组血浆 CCL5 浓度、血糖水平及男性患者比例均依次增高, 说明血浆 CCL5 浓度、血糖水平及男性患者比例均有可能与冠状动脉粥样硬化程度相关。进一步相关性分析显示 CAD 患者 Gensini 评分与舒张压、血糖及 CCL5 呈正相关($r=0.276, 0.418, 0.519, p=0.008, 0.000, 0.000$)。为进一步排除混杂因素的影响, 多元逐步回归分析显示 CCL5 ($B=8.775, P=0.000$) 与 Gensini 评分独立相关。本研究提示血浆 CCL5 水平与冠状动脉粥样硬化程度之间存在正相关关系, 即随着血浆 CCL5 水平高, 对应的 Gensini 评分也会高, Gensini 分数越高就说明冠状动脉粥样硬化程度越重。因此, 血浆 CCL5 水平对于判断 CAD 患者冠状动脉粥样硬化严重程度有独立的预测价值。研究发现冠脉血管完全闭塞者或者冠脉狭窄进行性加重的 CAD 患者血浆 CCL5 显著高于冠脉轻

度狭窄者和稳定型斑块的 CAD 患者^[2]。血浆 CCL5 与颈动脉粥样硬化程度相关, 研究发现血浆 CCL5 与颈动脉管腔内径、脂核的大小呈正相关, 与颈动脉粥样硬化斑块的纤维帽厚度成负相关, 说明 CCL5 可以提示颈动脉斑块大小, 管腔闭塞程度及斑块的不稳定性^[17,18]。CCL5 与血小板计数、hCRP 相关, 可以激活血小板, 促进血小板的释放和粘附, 从而进一步诱导炎症因子的表达和炎症细胞的聚集。CCL5 可增加冠状动脉斑块的发展和局部血栓的形成, 与动脉粥样硬化程度关系密切^[19,20], 抑制 CCL5 可能阻止冠状动脉血管闭塞。

综上所述, CCL5 蛋白不仅在斑块内高表达而且在 CAD 患者外周血中也显著增高, 并且血浆 CCL5 浓度是 Gensini 评分的独立危险因素, 提示 CCL5 不仅参与了动脉粥样硬化的发生发展并且可以预测 CAD 患者冠状动脉粥样硬化的严重程度。因此, CCL5 有望成为冠心病的新型生物标记物及潜在的干预靶点。但本实验样本量偏小, 仍需要更大规模的研究来进一步验证这一结论。

参考文献(References)

- [1] Montecucco F, Di Marzo V, da Silva RF, et al. The activation of the cannabinoid receptor type 2 reduces neutrophilic protease-mediated vulnerability in atherosclerotic plaques [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(7): 846-856
- [2] Blanchet X, Cesarek K, Brandt J, et al. Inflammatory role and prognostic value of platelet chemokines in acute coronary syndrome [J]. *Thrombosis and haemostasis*, 2014, 112(6): 1277-1287
- [3] Herder C, Peeters W, Illig T, et al. RANTES/CCL5 and risk for coronary events: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort, Athero-Express and CARDIoGRAM studies [J]. *PloS one*, 2011, 6(12): e25734
- [4] Yuksel M, Yildiz A, Oylumlu M, et al. The association between platelet/lymphocyte ratio and coronary artery disease severity[J]. *Anatolian journal of cardiology*, 2015, 15(8): 640-647
- [5] Von Hundelshausen P, Schmitt MM. Platelets and their chemokines in atherosclerosis-clinical applications[J]. *Frontiers in physiology*, 2014, 5: 294
- [6] Li J, Ley K. Lymphocyte migration into atherosclerotic plaque [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(1): 40-49
- [7] Kraaijeveld AO, de Jager SC, de Jager WJ, et al. CC chemokine ligand-5 (CCL5/RANTES) and CC chemokine ligand-18 (CCL18/PARC) are specific markers of refractory unstable angina pectoris and are transiently raised during severe ischemic symptoms [J]. *Circulation*, 2007, 116(17): 1931-1941
- [8] Poupel L, Combadiere C. Atherosclerosis: on the trail of chemokines [J]. *Biologie aujourd'hui*, 2010, 204(4): 285-293
- [9] Ueba T, Nomura S, Inami N, et al. Elevated RANTES level is associated with metabolic syndrome and correlated with activated platelets associated markers in healthy younger men. Clinical and applied thrombosis/hemostasis: official journal of the International Academy of Clinical and Applied[J]. *Thrombosis/Hemostasis*, 2014, 20(8): 813-818
- [10] Braunersreuther V, Pellicieux C, Pelli G, et al. Chemokine CCL5/RANTES inhibition reduces myocardial reperfusion injury in atherosclerotic mice[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 48(4): 789-798
- [11] Lv YB, Jing J, Li JM, et al. Assessment of RANTES levels as the indicators of plaque vulnerability in rabbit models of atherosclerosis[J]. *Pathology research and practice*, 2014, 210(12): 1031-1037
- [12] Jones KL, Maguire JJ, Davenport AP. Chemokine receptor CCR5: from AIDS to atherosclerosis [J]. *British journal of pharmacology*, 2011, 162(7): 1453-1469
- [13] Zhang Z, Dong J, Lobe CG, et al. CCR5 facilitates endothelial progenitor cell recruitment and promotes the stabilization of atherosclerotic plaques in ApoE^{-/-} mice[J]. *Stem cell research & therapy*, 2015, 6: 36
- [14] Chung CP, Solus JF, Oeser A, et al. Genetic variation and coronary atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2014, 23(9): 876-880
- [15] Skurk T, Mack I, Kempf K, et al. Expression and secretion of RANTES (CCL5) in human adipocytes in response to immunological stimuli and hypoxia [J]. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolism*, 2009, 41(3): 183-189
- [16] Christian Herder, Burkhard Haastert, Sylvia M ller-Scholze, et al. Association of Systemic Chemokine Concentrations With Impaired Glucose Tolerance and Type 2 Diabetes [J]. *Diabetes*, 2005, 54(2): S11-17
- [17] Li J, Guo Y, Luan X, et al. Independent roles of monocyte chemoattractant protein-1, regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted and fractalkine in the vulnerability of coronary atherosclerotic plaques [J]. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*, 2012, 76(9): 2167-2173
- [18] Cheng JM, Oemrawsingh RM, Akkerhuis KM, et al. Circulating chemokines in relation to coronary plaque characteristics on radiofrequency intravascular ultrasound and cardiovascular outcome [J]. *Biomarkers: biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*, 2014, 19(7): 611-619
- [19] Yla-Herttuala S, Bentzon JF, Daemen M, et al. Stabilization of atherosclerotic plaques: an update [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(42): 3251-3258
- [20] Nagy B Jr, Miszt-Biasius K, Kerenyi A, et al. Potential therapeutic targeting of platelet-mediated cellular interactions in atherosclerosis and inflammation [J]. *Current medicinal chemistry*, 2012, 19(4): 518-531