

CXC 趋化因子配体 16 及其受体与动脉粥样硬化的关系

杨树¹ 综述, 郭富强² 审核

(1. 泸州医学院临床医学院, 四川省泸州市 646000; 2. 四川省医学科学院

四川省人民医院神经内科, 四川省成都市 610072)

[关键词] CXC 趋化因子配体 16; 动脉粥样硬化; 血管狭窄; 急性冠状动脉综合征

[摘要] CXC 趋化因子配体 16 (CXCL16) 是一种具有黏附分子、趋化因子、清道夫受体功能的趋化因子家族中的一员, 可促进活化的 T 淋巴细胞与内皮细胞间的黏附, 平滑肌细胞的增殖及抗原递呈细胞在炎症部位的聚集, 增加巨噬细胞对氧化型低密度脂蛋白的摄取, 促进泡沫细胞形成, 并参与到动脉粥样硬化、血管狭窄、炎症反应的发生发展中。CXCL16 及其受体与动脉粥样硬化、冠心病、脑卒中等血液循环系统疾病的发生、严重程度及预后相关, 并在临床疾病发生预测中有一定作用。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

The Relationship Between CXCL16/CXCR6 and Atherosclerosis

YANG Shu¹, and GUO Fu-Qiang²

(1. Luzhou Medical College of Clinical Medicine, Luzhou, Sichuan 646000, China; 2. Department of Neurology, Sichuan Academy of Medical Sciences, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610072, China)

[KEY WORDS] CXCL16; Atherosclerosis; Angiostenosis; Inflammation; Acute Coronary Syndrome

[ABSTRACT] CXC ligand 16 (CXCL16) as a member of the chemokines family can act as the adhesion molecule, Chemokines and scavenger receptor. It promotes the adhesion of activated T lymphocytes to endothelial cell and the proliferation of smooth muscle cell. Besides, it facilitates the aggregation of antigen presenting cells (APC) to the inflammation location and increases uptake of ox-LDL by macrophage which then convert to foam cells. It also takes part in the occurrence and development of atherosclerosis, angiostenosis and inflammation. In conclusion, CXCL16 and its receptor are related to the occurrence, severity and prognosis of the circulation system disease, such as atherosclerosis, coronary disease, stroke. And it may act as a predictor of the occurrence of clinical diseases.

冠状动脉和颅内外动脉等血管病变所致冠心病、脑卒中等心脑血管疾病已成为人类死亡的首要原因。动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As)、血管狭窄及新生血管的形成是种复杂的病理生理机制, 与多种因素相关, 本文就 CXCL16 的基本特征、病理生理功能尤其与动脉粥样硬化性心脑血管疾病关系的现状和最新进展作一简要综述。

1 CXCL16 及其受体基因结构和相互转化

Matloubian 等^[1] 通过高通量比对蛋白相似性发现了一种由 T 细胞区树突细胞 (dendritic cells, DC) 和脾红髓细胞产生的趋化因子, 为非谷氨酸-亮氨

酸-精氨酸 (ELT) 基序跨膜 CXC 趋化因子, 该序列代表了第 16 识别 CXC 趋化因子并命名为 CXC 趋化因子配体 16 (CXC ligand 16, CXCL16), 人 CXCL16 定位于 17p13 号染色体。分析全长互补 DNA (complementary DNA, cDNA) 表明非 ELT 基序包含 4 个结构域: 趋化结构域、单螺旋跨膜结构域、糖基化黏蛋白样结构域和胞质结构域。分析人和鼠 CXCL16 发现其 cDNA 氨基酸同源性为 49%, 趋化结构域相似性达 70%。与此同时 Shimaoka 等^[2] 在人和鼠巨噬细胞中发现了一种属于清道夫受体家族由 254 个氨基酸组成, 分子量为 30 kDa 的 I 型跨膜蛋白, 功能为氧化型低密度脂蛋白 (oxidizing low density lipoprotein, ox-LDL) 的受体而取名为 SR-PSOX, 后

[收稿日期] 2011-07-25

[作者简介] 杨树, 硕士研究生, 医师, 研究方向为脑血管病介入及康复治疗, E-mail 为 grayghost1028@126.com。通讯作者郭富强, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为脑血管病介入及康复治疗, E-mail 为 guofuqiang2005@126.com。

改名为 CXCL16。

CXCL16 的受体定位于第 3 号染色体,为 7 次跨膜的 G 蛋白耦联受体,其为与 CXCL16 相互作用的唯一受体^[3]。实验确定 HIV 受体 Bonzo (也叫 STRL33, TYMSTR) 作为 CXCL16 受体,后为了和趋化因子命名一致改名为 CXCR6 趋化因子受体 6 (CXCR6 receptor 6, CXCR6)^[1]。CXCL16 包含膜结合型和可溶型两种形式^[1]。CXCL16 作为细胞内前体发挥综合作用,它生成后迅速转运到细胞表面并接受金属蛋白水解酶的分裂,这形成了细胞外主要的 CXCL16。通过采用新的逆转录酶系统发现减少解整合素-金属蛋白酶 10 (a disintegrin and metalloprotease 10, ADAM10) 可减少 CXCL16 的脱落,并且 ADAM10 的超表达能增加 CXCL16 脱落,这都说明 ADAM10 能裂解跨膜型 CXCL16 使其从细胞表面脱落形成可溶型 CXCL16^[4]。结合型 CXCL16 主要作为清道夫受体吞噬 ox-LDL,并具有调节细菌吞噬的功能^[5]。作为可溶型时, CXCL16 通过与其受体 CXCR6 结合对表达 CXCR6 的 CD4, CD8 阳性 T 细胞起趋化作用调控其分布^[6]。

2 CXCL16/CXCR6 的分布

CXCL16 能由 Th1 和 Tc1 细胞表达,并且 CXCR6⁺ T 细胞在炎症组织 T 细胞中明显增加^[7]。还能表达于抗原提呈细胞 (antigen presenting cells, APC) 表面,包括 CD19⁺ B 细胞, CD14⁺ 单核细胞^[8]。CXCL16 在感染性心内膜炎患者及风湿性和动脉粥样硬化性瓣膜病患者强烈表达于瓣膜和新生血管内皮细胞^[9]。CXCL16 mRNA 能表达于培养的动脉内皮细胞和脐静脉内皮细胞^[10]。干扰素 (interferon, IFN) 介导 CXCL16 在试管内和体内动脉粥样硬化损伤部位巨噬细胞中的表达, IFN 依赖的 CXCL16 上调还能导致巨噬细胞摄取 ox-LDL 增加^[11]。鼠 CXCL16 的 Northern 印迹分析表明其 RNA 主要表达于脾脏 CD11⁺ 细胞、淋巴结 DC、骨髓 T 细胞区域、淋巴结和派尔集合淋巴结^[1]。

3 CXCL16/CXCR6 的调控机制

3.1 干扰素

在以往研究中认识到二十二碳六烯酸 (DHA) 可以抑制炎症细胞中的 IFN, DHA 处理后明显减少了动脉平滑肌中 CXCL16 的表达, 早期 As 同样被抑

制^[12]。通过使用免疫组织化学双标记法,证实人平滑肌细胞 (smooth muscle cell, SMC) 表达 CXCL16, 分析 IFN- γ 、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 和脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS) 对培养的动脉平滑肌细胞 CXCL16 表达的影响后发现 IFN- γ 是 CXCL16 最强的诱导者,同时也与增强 ox-LDL 的摄取有关^[13]。

3.2 白细胞介素 18

通过使用相关激酶抑制剂发现白细胞介素 18 (interleukin18, IL18) 介导 CXCL16 表达是由 MyD88 \rightarrow IRAK1-IRAK4-TRAF6 \rightarrow c-Src \rightarrow PI3K \rightarrow Akt \rightarrow JNK \rightarrow AP-1 通路,通过 PI3K 表达减弱来调节 CXCL16 受体活性和表达。此外还发现了 CXCL16 的顺式调节区,并确定了一个绑定的功能激活蛋白 1 (AP-1), 这个区域的删除或变化使 IL 介导的 CXCL16 活性促进作用减弱^[14]。用 IL-18 刺激免疫缺陷小鼠加速了 As 形成,并认为 IL-18 独立于 T 细胞通过 IFN 和 CXCL16 促进 As^[15]。

3.3 核因子 κ B

通过使用 BLS4 细胞作为淋巴组织基质模型,证明细胞中 CXCL16 的诱导表达是通过炎症因子取道核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B), P-38MAPK, 蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 通路实现^[16]。CXCL16 刺激后激活了 NF- κ B, 通过异三聚体 G 蛋白/PI3K/PDK-1/Akt/IKK/I κ B 诱导 NF- κ B 依赖的 TNF- α 表达从而使 CXCL16 增加细胞间的黏附和 SMC 增殖^[17]。

3.4 全反式维甲酸

全反式维甲酸 (all-trans retinoic acid, ATRA) 在人单核细胞和内皮细胞增加 CXCL16 mRNA 的表达,其增加量相当于通过免疫吸附试验检测到的从细胞增加的 CXCL16 蛋白释放。这个效应在人单核细胞被维甲酸受体拮抗剂减弱,表明视黄酸信号在由 CXCL16 调节的炎症反应中是种调节路径^[18]。

3.5 同型半胱氨酸

用同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 刺激内皮细胞能明显增加 CXCL16 mRNA 和蛋白表达。Hcy 刺激能使内皮细胞增加 ox-LDL 的吸收。高同型半胱氨酸能上调 CXCL16,通过潜在的 PPAR- γ 依赖机制导致增加 CXCR6⁺ 淋巴细胞聚集和脂类清除,这样 CXCL16 可能在 Hcy 下促进 As 的形成和发展^[19]。

3.6 脂多糖、抗 CD40 抗体、双链 RNA 合成物 poly (I) \cdot poly (C)

LPS 是一种有效的 DC 活化剂,鼠腹腔注射 LPS 导致脾脏和淋巴结 DC 5 倍 CXCL16 表达,在注射

poly(I) · poly(C)一天后 CXCL16 在 T 区域表达增加,在脾红髓更显著。同样的是 DC 的 CXCL16 上调见于给予鼠有刺激性的抗体 CD40。因此 CXCL16 在 DC 的基本表达被炎症介质上调,使树突细胞成为了有效的 APC^[1]。

4 CXCL16 的病理生理功能与动脉粥样硬化

4.1 促进细胞间的黏附

CXCL16 对 CXCR6 表达阳性的细胞有趋化现象,膜结合型 CXCL16 调节革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌黏附和吞噬^[20]。和 CX3C 作为黏附分子吸引表达 CX3CR1 的细胞不需要 CX3CR1 调节信号转换或者整合素激活一样 CXCL16 对表达 CXCR6 的细胞有黏附分子的功能。因此 CXCL16 是一种不仅吸引 T 细胞和 NKT 细胞到 DC 同时还支持他们与 DC 的黏附的独特分子^[21]。通过抗 CXCL16 和抗 CXCR6 抗体可阻断单核细胞的黏附,显示 CXCL16 调节单核细胞和内皮细胞黏附的相互作用。从而认为在早期 As 中通过 CXCL16 表达的增加,促进单核细胞向内皮细胞的黏附而促进 As 的形成^[22]。

4.2 促进肌细胞增殖

SMC 的增殖与内膜增厚和 As 形成有关,并参与到支架术后狭窄中。通过对肌肉再生的研究发现再生肌纤维中 CXCL16 和 CXCR6 的表达增加。CXCL16 缺陷鼠和野生型鼠相比肌肉再生严重损害,其受伤肌肉中有更多的浸润性中性粒细胞和更少的巨噬细胞。进一步研究发现 CXCL16 的缺乏导致了损伤肌肉中不同的细胞因子和趋化因子的表达,这些因子控制激活正常 T 细胞表达和分泌。在 CXCL16 缺陷鼠受损肌细胞的再生同样导致纤维化,而 T 细胞活化因子 3(T-cell activation-3)和 MCP-1(monocyte chemoattractant protein-1) mRNA 低于野生型鼠,这和转化生长因子 B1(transforming growth factor-B1)表达有关。这些都说明 CXCL16 表达是肌细胞再生的决定性调节者并抑制纤维化的发生^[23]。

4.3 作为清道夫受体发挥作用

人重组 CXCL16 的超表达能促进泡沫细胞形成并上调 TNF-α 的表达^[24]。在巨噬细胞中 CXCL16 提升了 ox-LDL 和 HDL 的内在化和胆固醇的释放,这些脂质的上调减弱 ADAM10 的表达,导致作为膜结合型的 CXCL16 优先表达。巨噬细胞 CXCL16 缺陷阻碍了 ox-LDL 诱导的抗动脉粥样硬化基因的上调;三磷酸腺苷结合盒转运体 A1(ABCA1)、G1 和载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE),说明 CXCL16 作

为清道夫受体发挥调节 As 作用^[25]。

4.4 促进炎症反应

巨噬细胞、T 淋巴细胞等与 As 的发生、发展密切相关。CXCL16 和 CXCR6 的相互作用在增强淋巴组织成熟 DC 所致 Tcm 细胞反应中及外周炎症组织巨噬细胞增强 TEM 细胞反应中起重要作用^[26]。CXCL16/CXCR6 在自然杀伤 T(natural killer T, NKT)细胞活化和调控其体内平衡中起重要作用^[27]。Lehrke 通过抑制剂和相关药物发现导致 As 的炎症性信号在体内外巨噬细胞诱导 CXCL16 表达,并确定人可溶性 CXCL16 水平和脂质代谢及炎症性危险因子有一定关系。和前炎症因子一致的可溶性 CXCL16 水平与冠状动脉粥样硬化及急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)独立相关^[28]。通过使用相关受体阻滞剂等方法,发现 LPS-TLR-NOX4-AP-1 信号通路诱导 CXCR6 表达于动脉平滑肌细胞,这表明 CXCL16-CXCR6 轴可能在 As 发病机理中是种重要的促炎通路^[29]。

4.5 参与动脉粥样硬化形成的动物和临床实验

4.5.1 参与动脉粥样硬化的实验室证据 Yi 等^[30]通过对 ApoE 敲出小鼠颈动脉粥样硬化模型的研究发现 CXCL16 过度表达促进先前损害部位进展为易受损斑块。Galkina 等^[31]通过对 CXCR6GFP/GFP/ApoE^{-/-}小鼠研究发现在主动脉随着 CXCR6⁺细胞百分比的增加诱导 As 的形成。CXCR6 与 CXCR6⁺性淋巴细胞聚集到 As 动脉壁有关,从而认为 CXCR6 通过促进 T 细胞归巢和巨噬细胞聚集到动脉壁来促进 As。

4.5.2 基因多态性和基因突变与动脉粥样硬化和冠状动脉狭窄的关系 对 204 名体检者检测后发现 CXCL16 基因 A181V 位点基因多态性与血清 hs-CRP 水平相关,A 等位基因可能参与机体炎症反应的发生、发展。通过对 244 名动脉粥样硬化中风患者、153 名无中风的控制患者和 167 名健康对照者的 PCR-RFLP 检测发现 CXCL16 在动脉粥样硬化中风患者明显升高,但 CXCL16 A181V 的基因型分布和基因频率三者间无明显差异^[32,33]。A 等位基因可能是中国西安汉族人发生 ACS 的独立危险因素,并与冠状动脉病变程度相关^[34]。V 等位基因与冠状动脉狭窄和心肌梗死后第二次接受 PTCA 支架植入后部分血管直径减小有关,CXCL16 基因的错义突变与心肌梗死后病人增加冠状动脉狭窄有关。冠状动脉造影术显示个体携带的 V 等位基因与血管狭窄严重增加有关^[35]。CXCL16 趋化领域的非保守区域基本氨基酸残基对其功能起决定作用,突变

体 H80, H85, K105 负责增加 CXCL16 吸附吞噬 ox-LDL 和细菌,这一区域的所有的的基本氨基酸在细胞黏附中很重要,任意氨基酸突变的发生都强烈的减少 CXCL16 的黏附活性,说明 CXCL16 趋化域基本氨基酸残基突变对 As 有作用^[36]。

4.5.3 参与动脉粥样硬化的临床证据 Smith 等^[37]通过对 40 位稳定性心绞痛和 40 位不稳定性心绞痛患者与 20 位对照组分析比较得出心绞痛患者血浆 CXCL16 水平提高,并且低剂量辛伐他汀(20mg, Qd)和高剂量阿托伐他汀(80 mg, Qd)在 6 个月治疗中降低 CXCL16 水平,从而认为可溶性 CXCL16 不仅作为一个炎症标志物同时还是潜在的炎症调解者与 As 有关。孙颖等对 55 位诊断为 ACS 和稳定性心绞痛病人分析发现血清可溶性 CXCL16 水平在 ACS 病人显著增高,是独立于 C 反应蛋白及血脂水平的生物标志物,血清可溶性 CXCL16 与冠状动脉狭窄严重程度不相关^[38]。Huang 等^[39]在 1176 位冠心病患者和 850 位对照病例动脉造影对照的基础上行血浆 CXCL16 浓度和免疫酶联吸附试验检测。分析在 CXCL16 基因五个单核苷酸多态性和冠心病危险性的关系发现 rs3744700 基因频率在病例组和对照组有显著差异,和 T 突变体相比 GG 纯合子有更高的冠心病风险。Jansson 等^[40,41]对 1351 名诊断为 ACS 患者长达 81 周的调查后发现在 ACS 患者,24 小时内获得的 CXCL16 水平与调整了其他危险因素后的远期死亡率有关。在平均 49 个月的随访调查分析后发现 ACS 患者 CXCL16 可预测其未来是否再因心衰或心梗住院。Tan 等^[42]经过对 616 位冠心病人的 2 年随访调查发现增高的血浆 CXCL16 与病人高风险有关。

5 结 语

聚趋化因子、黏附因子、清道夫受体为一身的 CXCL16,其膜结合型和可溶型相互转化,通过早期研究证明能调节细胞黏附、促进细胞增殖、泡沫细胞形成及炎症反应等导致动脉粥样硬化病变的形成及心脑血管疾病的发生。近期的临床研究发现 CXCL16 参与到冠心病、脑卒中的发生中,并能作为急性冠状动脉综合征的独立预测因子,与其远期死亡率、再次发病住院有关,可能是导致支架植入术后再次狭窄发生的调节因素。但促进新生血管形成、血管狭窄与再狭窄的关系、与炎症因子间的调控等病理生理机制仍不完全清楚,尚没有 CXCL16 与支架术后血管再狭窄相关性的研究。因此需要更严

密的设计方案、更大量的实验来明确其病理生理机制,争取早日为疾病的诊断和治疗指明方向。

[参考文献]

- [1] Matloubian M, David A, Engel S, et al. A transmembrane CXC chemokine is a ligand for HIV-coreceptor Bonzo [J]. *Nat Immunol*, 2000, 1(4): 298-304.
- [2] Shimaoka T, Kume N, Minami M, et al. Molecular cloning of a novel scavenger receptor for oxidized low density lipoprotein, SR-PSOX, on macrophages [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(52): 40 663-666.
- [3] Willbanks A, Zondlo SC, Murphy K, et al. Expression cloning of the STRL33/BONZO/TYMSTR ligand reveals elements of CC, CXC, and CX3C chemokines [J]. *J Immunol*, 2001, 166(8): 5 145-154.
- [4] Gough PJ, Garton KJ, Wille PT, et al. A disintegrin and Metalloproteinase 10-Mediated cleavage and shedding regulates the cell surface expression of CXC chemokine ligand 16 [J]. *J Immunol*, 2004, 172(6): 3 678-685.
- [5] Shimaoka T, akayama T, Kume N, et al. Cutting edge: SR-PSOX/CXC chemokine ligand through its chemokine domain 16 mediates bacterial phagocytosis by APCs [J]. *J Immunol*, 2003, 171(4): 1 647-651.
- [6] Abel S, Hundhausen C, Mentlein R, et al. The transmembrane CXC-Chemokine ligand 16 Is induced by IFN- α and TNF- γ and shed by the activity of the disintegrin-like metalloproteinase ADAM10 [J]. *J Immunol*, 2004(10), 172: 6 362-372.
- [7] Kim CH, Kunkel EJ, Boisvert J, et al. Bonzo/CXCR6 expression defines type 1 - polarized T-cell subsets with extralymphoid tissue homing potential [J]. *J Clin Invest*, 2001, 107(5): 595-601.
- [8] Willbanks A, Zondlo SC, Murphy K, et al. Expression cloning of the STRL33/BONZO/TYMSTR ligand reveals elements of CC, CXC, and CX3C chemokines [J]. *J Immunol*, 2001, 166(8): 5 145-154.
- [9] Yamauchi Y, Tanaka M, Kume N, et al. Upregulation of SR-PSOX/CXCL16 and recruitment of CD8 + tCells in cardiac valves during inflammatory valvular heart disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(2): 282-287.
- [10] Hofnagel O, Luechtenborg B, Plenz G, et al. Expression of the novel scavenger receptor SR-PSOX in cultured aortic smooth muscle cells and umbilical endothelial cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(4): 710-711.
- [11] Wuttge DM, Zhou XH, Sheikine Y, et al. CXCL16/SR-PSOX Is an Interferon- γ -regulated chemokine and scavenger receptor expressed in atherosclerotic lesions [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(4): 750-755.
- [12] Altenburg JD, Siddiqui RA. Docosahexaenoic acid downregulates interferon gamma-induced expression of CXCL16 in human aortic smooth muscle cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 391(1): 609-714.
- [13] Wägsäter D, Olofsson PS, Norgren L, et al. The chemokine and scavenger receptor CXCL16/SR-PSOX is expressed in human vascular smooth muscle cells and is induced by interferon gamma [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 325(4): 1 187-193.
- [14] Chandrasekar B, Mummidi S, Valente AJ, et al. The Pro-atherogenic cytokine interleukin-18 Induces CXCL16 expression in rat aortic

- smooth muscle cells via MyD88, Interleukin-1 receptor-associated kinase, tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, c-Src, phosphatidylinositol 3-kinase, Akt, c-Jun N-terminal kinase, and activator protein-1 signaling [J]. *J Biological Chemistry*, 2005, 280(28): 26 263-277.
- [15] Tenger C, Sundborger A, Jawien J, et al. IL-18 accelerates atherosclerosis accompanied by elevation of IFN- γ and CXCL16 expression independently of T Cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005(4), 25: 791-796.
- [16] Hara T, Katakai T, Lee JW, et al. A transmembrane chemokine, CXC chemokine ligand 16, expressed by lymph node fibroblastic reticular cells has the potential to regulate T cell migration and adhesion [J]. *Int Immunol*, 2006, 18(2): 301-311.
- [17] Chandrasekar B, Bysani S, Mummidi S. CXCL16 signals via Gi, Phosphatidylinositol 3-Kinase, Akt, I κ B Kinase, and Nuclear Factor- κ B and Induces Cell-Cell Adhesion and Aortic Smooth Muscle Cell Proliferation [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(5): 3 188-196.
- [18] Wågsäter D, Sheikine Y, Sirsjö A. All-trans retinoic acid regulates CXCL16/SR-PSOX expression [J]. *Int J Mol Med*, 2005, 16(4): 661-665.
- [19] Postea O, Koenen RR, Hristov M, et al. Homocysteine up-regulates vascular transmembrane chemokine CXCL16 and induces CXCR6⁺ lymphocyte recruitment in vitro and in vivo [J]. *J Cell Mol Med*, 2008, 12(5A): 1 700-709.
- [20] Takeshi S, Shin Y. SR-PSOX/CXCL16 mediates both bacterial phagocytosis and T cell recruitment by professional antigen-presenting cells through its chemokine domain [J]. *Inflam Regen*, 2003, 23(2): 104-109.
- [21] Shimaoka T, Nakayama T, Fukumoto N, et al. Cell surface-anchored SR-PSOX/CXC chemokine ligand 16 mediates firm adhesion of CXC chemokine receptor 6-expressing cells [J]. *J Leukoc Biol*, 2004, 75(2): 267-274.
- [22] Hofnagel O, Engel T, Severs NJ, et al. SR-PSOX at sites predisposed to atherosclerotic lesion formation mediates monocyte-endothelial cell adhesion [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 217(2): 371-378.
- [23] Zhang L, Ran LM, Garcia GE, et al. Chemokine CXCL16 Regulates Neutrophil and Macrophage Infiltration into Injured Muscle, Promoting Muscle Regeneration [J]. *Am J Pathol*, 2009, 175(6): 2 518-527.
- [24] Quan ZH, Yang HL, Yang YZ, et al. Construction and Functional Analysis of a Lentiviral Expression Vector Containing a Scavenger Receptor (SR-PSOX) that Binds Uniquely Phosphatidylserine and Oxidized Lipoprotein [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2007, 39(3): 208-216.
- [25] Barlic J, Zhu WJ, Murphy PM. Atherogenic lipids induce high-density lipoprotein uptake and cholesterol efflux in human macrophages by up-regulating transmembrane chemokine CXCL16 without engaging CXCL16-dependent cell adhesion [J]. *J Immunol*, 2009, 182(12): 7 928-936.
- [26] Tabata S, Kadowaki N, Kitawaki T, et al. Distribution and kinetics of SR-PSOX/CXCL16 and CXCR6 expression on human dendritic cell subsets and CD4⁺ T cells [J]. *J Leukoc Biol*, 2005, 77(5): 777-786.
- [27] Germanov E, Veinotte L, Cullen R, et al. Critical role for the chemokine receptor CXCR6 in homeostasis and Activation of CD1d-Restricted NKT cells [J]. *J Immunol*, 2008, 181(1): 81-91.
- [28] Lehrke M, Millington SC, Lefterova M, et al. CXCL16 Is a marker of inflammation, atherosclerosis, and acute coronary syndromes in humans [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(4): 442-449.
- [29] Patel DN, Bailey SR, Gresham JK, et al. TLR4-NOX4-AP-1 signaling mediates lipopolysaccharide-induced CXCR6 expression in human aortic smooth muscle cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 347(4): 1 113-120.
- [30] Yi GW, Zeng QT, Mao XB, et al. Overexpression of CXCL16 promotes a vulnerable plaque phenotype in Apolipoprotein E-Knockout Mice [J]. *Cytokine*, 2011, 53(3): 320-326.
- [31] Galkina E, Harry BL, Ludwig A, et al. CXCR6 promotes atherosclerosis by supporting T-cell homing, interferon- γ production, and macrophage accumulation in the aortic wall [J]. *Circulation*, 2007, 116(16): 1 801-811.
- [32] 王克迪, 刘志忠, 王瑞珉, 等. CXCL16 基因多态性与 C 反应蛋白的相关性研究 [J]. *检验医学*, 2011, 26(1): 1-4.
- [33] Wang KD, Liu ZZ, Wang RM, et al. Chemokine CXC ligand 16 serum concentration but not A181V genotype is associated with atherosclerotic stroke [J]. *Clin Chim Acta*, 2010, 411(19-20): 1 447-451.
- [34] 罗永百, 王燕妮, 郑树慧, 等. CXCL16 基因 A181V 多态性与急性冠状动脉综合征的相关性 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17(12): 1 013-017.
- [35] Lundberg GA, Kellin A, Samnegård A, et al. Severity of coronary artery stenosis is associated with apolymorphism in the CXCL16/SR-PSOX gene [J]. *J Intern Med*, 2005, 257(5): 415-422.
- [36] Liu ww, Yin L, Chen CX, et al. Function modification of SR-PSOX by point mutations of basic amino acids [J]. *Lipids Health Dis*, 2011, 10: 59.
- [37] Smith C, Halvorsen B, Otterdal K, et al. High levels and inflammatory effects of soluble CXC ligand 16 (CXCL16) in coronary artery disease; down-regulatory effects of statins [J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 79(1): 195-203.
- [38] 孙颖, 李敏, 秦明照, 等. 血清 CXC 趋化因子配体 16 水平与冠心病的相关 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17(10): 847-850.
- [39] Huang M, Han Y, Zhang X, et al. An intron polymorphism in the CXCL16 gene is associated with increased risk of coronary artery disease in Chinese Han population; a large angiography-based study [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 210(1): 160-165.
- [40] Jansson MA, Aukrust P, Ueland T, et al. Soluble CXCL16 predicts long-term mortality in acute coronary syndromes [J]. *Circulation*, 2009, 119(25): 3 181-188.
- [41] Lieshout AWT, Franssen J, Flendrie M, et al. Circulating levels of the chemokine CCL18 but not CXCL16 are elevated and correlate with disease activity in rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(10): 1 334-338.
- [42] Tan K, Lu SZ, Chen Y, et al. CXC chemokine ligand 16 as a prognostic marker in patients with intermediate coronary artery lesions: A 2-year follow-up study [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2011, 223(4): 277-283.