



## 论文

# 中国人群瘦体重与初潮年龄双变量全基因组关联研究

海荣<sup>①②</sup>, 张垒<sup>①③</sup>, 裴育芳<sup>①③</sup>, 赵兰娟<sup>③</sup>, 冉姝<sup>①</sup>, 韩颖颖<sup>①</sup>, 朱学珍<sup>①</sup>, 沈汇<sup>③</sup>, 田青<sup>③</sup>, 邓红文<sup>①③\*</sup>

① 上海理工大学系统生物医学中心, 上海 200093;

② 内蒙古医科大学附属医院, 呼和浩特 010050;

③ Department of Biostatistics, Tulane University, New Orleans, LA 70112, USA

\* 联系人, E-mail: hdeng2@tulane.edu

收稿日期: 2012-02-03; 接受日期: 2012-03-20

上海市重点学科建设项目(批准号: S30501)、美国国立卫生院项目(批准号: P50AR055081, R01AG026564, R01AR050496, RC2DE020756, R01AR057049, R03TW00822)和国家自然科学基金(批准号: 31100902)资助项目

**摘要** 瘦体重和初潮年龄是与人类健康密切相关的两个复杂性状. 本文采用高功效的双变量全基因组关联方法对以上 2 个性状的多效基因进行了研究. 采用 Genome-Wide Human SNP Array 6.0 芯片, 对研究样本(801 名中国女性)和验证样本(1692 名白人女性)的 909622 SNP 进行基因分型, 然后对四肢瘦体重和初潮年龄进行全基因组关联分析. 研究发现, 一个 SNP *rs3027009* 在研究样本中  $P=7.26 \times 10^{-6}$ , 在验证样本也达到了  $P < 0.01$  的显著水平. 此 SNP 的上游存在对瘦体重和初潮年龄具有重要影响的 Duffy 抗原趋化因子受体基因. 研究结果提示, *DARC* 基因可能是以上 2 个性状的多效基因.

**关键词**

双变量全基因组关联研究  
初潮年龄  
瘦体重  
*DARC* 基因

骨骼肌组织是人体的重要组成部分, 骨骼肌功能障碍或损伤会引起一系列健康问题, 如少肌症、骨质疏松性骨折、肥胖、蛋白质营养不良、血脂异常和胰岛素抵抗<sup>[1,2]</sup>. 瘦组织量主要由骨骼肌构成<sup>[3]</sup>, 是目前诊断少肌症的最主要指标. 人体瘦体重具有很高的遗传度. 据报道, 瘦体重的遗传度在 52%~80% 之间<sup>[4-6]</sup>. 最近, 研究发现与瘦体重相关的候选区域或基因, Wang 等人<sup>[7]</sup>采用双变量全基因组连锁扫描 (B-WGLS) 分析发现 *GREMLIN1* 基因位于 15q13.3 区域, 此区域与瘦体重关联, Liu 等人<sup>[8]</sup>采用全基因组关联

分析发现位于 8q23.1 区域的 *TRHR* 基因与瘦体重密切相关.

初潮年龄 (age at menarche, AAM) 是指女性的初次月经年龄, 它是女性性成熟的重要标志, 是女性具有生殖能力重要的生物学信号, 它也是一个非常重要的与女性健康密切相关的复杂性状. 初潮年龄与许多复杂疾病相关, 如乳腺癌和子宫内膜癌<sup>[9]</sup>、老年性痴呆症<sup>[10]</sup>和骨质疏松症<sup>[11,12]</sup>及心脏病<sup>[13]</sup>等. 有研究表明, 遗传因素对初潮年龄有重要决定作用. 对母女组的研究发现, 母亲和女儿的初潮年龄有非

常显著的相关性<sup>[14]</sup>。而且, 家族史也是影响初潮年龄发生早晚的因素之一。研究表明, 初潮年龄的遗传度在 50%~70%之间<sup>[15-18]</sup>。目前, 采用候选基因关联分析已鉴定出的初潮年龄候选基因有雄激素受体 (androgen receptor, *AR*) 基因、雌激素受体  $\alpha$  基因 (estrogen receptor  $\alpha$ , *ER- $\alpha$* ) 和雌激素受体  $\beta$  基因 (estrogen receptor  $\beta$ , *ER- $\beta$* )<sup>[19-21]</sup>、维生素 D 受体基因 (*VDR*)、性激素结合球蛋白基因 (sex hormone binding globulin, *SHBG*)<sup>[22]</sup>、胰岛素样生长激素-1 基因 (insulin-like growth factor 1, *IGF-1*)<sup>[23]</sup>、趋化因子受体 3 基因 (chemokine C-C-motif receptor 3, *CCR3*)<sup>[24]</sup> 及细胞色素基因家族<sup>[25-27]</sup>。

目前, 对瘦体重 (lean body mass, *LBM*) 和 *AAM* 有较为深入的研究, 但主要的潜在遗传机制还不是很清楚。这可能是由于过去的研究存在样本过小或者方法不足等原因。已有研究发现, *LBM* 和 *AAM* 受性激素、体液因子以及细胞因子的调节。因此推测, 这两个性状可能具有一部分共同的遗传背景, 相比单变量全基因组关联分析法, 双变量全基因组关联分析更能发现这些性状潜在的多效基因<sup>[28]</sup>。对于复杂性状, 双变量分析在理论上具有更高的有效性<sup>[29]</sup>。因此, 采用双变量分析方法研究 *LBM* 和 *AAM*, 更容易鉴定出以上两个性状的潜在的多效基因。

简而言之, 采用双变量全基因组关联分析研究中国人群瘦体重与初潮年龄。使用 Affymetrix human 单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, *SNP*)6.0 芯片技术对 801 名中国女性样本进行分析, 对 ~900000 *SNP* 进行基因分型, 然后对四肢瘦体重和初潮年龄进行全基因组关联分析, 对实验得到的结果在 1692 名白人女性样本中进行验证分析。通过双变量关联分析发现, *Duffy* 抗原趋化因子受体基因 (*duffy antigen receptor for chemokines, DARC*) 是 *LBM* 和 *AAM* 潜在的多效基因。

## 1 材料与方法

### 1.1 样本

(1) 全基因组研究样本。本研究得到西安交通大学与湖南师范大学审查委员会 (institutional review board, *IRB*) 批准。所有研究样本均来自西安与长沙及其周边地区的无关汉族女性, 共 801 名。所有研究对

象均签署了知情同意书, 并完成包括各项生理指标、生活习性、疾病史、家族史、运动史等相关内容的调查问卷。对初潮年龄详细询问月经史, 初潮年龄的计算是根据提供的初潮年龄减去出生日期, 最后保留一位小数点, 采用 Minitab (Minitab, Inc., State College, PA, USA) 中 Kolmogorov-Smirnov 检验对初潮年龄正态分布进行检测。完成问卷调查和表型测量后, 每个个体的调查资料和身份信息分离保管。

采用 Hologic 公司的 DXA4500 (Hologic Inc., Bedford, MA, USA) 扫描仪对研究对象进行表型测量。让受测者卧位于测量床上, 从头到脚进行扫描。DXA 能够精确测量四肢、全身瘦组织量、骨密度以及全身脂肪量。

(2) 白种人验证样本。为了验证在中国人群相关分析中达到显著水平 ( $P < 0.05$ ) 的 *SNP*, 使用另一个独立无关的, 共 1728 名白种人女性作为验证人群。该白种人群来自美国堪萨斯城、奥马哈市及其周边地区。同中国人群一样, 将有生命器官紊乱、严重代谢病或营养失调病症的个体排除。其中, 剔除了有关资料 (如初潮年龄等) 无详细记录的样本, 最终进入研究的样本数为 1692。本研究得到了克瑞顿大学和密苏里大学堪萨斯分校伦理委员会 (institutional review board, *IRB*) 的批准。初潮年龄和瘦体重测量标准与研究样本相同。

### 1.2 全基因组基因分型与质量控制

(1) 全基因组研究样本。采用试剂盒提取基因组 DNA。全基因组 *SNP* 分型采用了 Genome-Wide Human *SNP* Array 6.0 (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA) 芯片套装。它的特点是: 除包括 906600 *SNP* 探针外, 还有 940000 的拷贝数探针, 此套装包含 2 个芯片, 分别使用 *Nsp* 和 *Sty* 作为内切酶。分型过程如下: 首先, 使用 *Sty* 或 *Nsp* 酶消化 250 ng DNA 样本, 然后对消化后的小片段 DNA 进行连接反应, 再使用通用引物对连接产物进行 PCR 扩增; 接下来, 对扩增产物进行断裂, 并用生物素对 PCR 产物片段进行标记, 再与芯片杂交、滤洗和染色; 最后, 采用 Affymetrix 芯片检测仪 30007G 检测荧光强度, 读取数据。数据分析中, 801 个样本检出率达到了 98.93%。

(2) 白种人验证样本。无关白人样本 DNA 提取采用商业试剂盒 (Gentra systems Minneapolis, MN, USA), 按产品说明书步骤进行, 从人类外周静脉血

液中提取. 采用 Affymetrix 人类基因组 SNP6.0 分型芯片对所有 DNA 样本进行分型. 最终, 1692 个样本检出率达到了 98.22%.

### 1.3 统计学分析

采用逐步回归法(stepwise regression)检验年龄、年龄的平方、身高、体重是否对 LBM 和 AAM 具有显著影响, 然后采用 Minitab(Minitab Inc., State College, PA, USA)来校正身高、体重等因素对瘦体重和初潮年龄的影响.

全基因组关联分析中, 人群分层现象是导致假阳性或假阴性结果的重要原因, 为此采用 EIGENSTRAT 软件分析样本是否存在人群分层<sup>[30]</sup>. 首先, 选用前 5 个主成分, 然后利用这 5 个主成分值对表型进行校正, 再利用校正后的表型进行关联分析.

研究样本采用 R 软件(<http://www.r-project.org>)进行双变量关联分析, 采用双变量回归的方法计算每个 SNP 同时与两个表型的关联  $P$  值, 该分析方法基于线性回归方程模型  $y_i = \mu + \beta x_i + \varepsilon_i$ , 其中  $y_i$  表示第  $i$  个个体的两个性状组成的向量、 $\mu$  表示均值向量、 $\beta$  表示回归系数向量、 $\varepsilon_i$  表示残差向量.

为比较双变量与单变量的分析结果, 将双变量研究所得到的  $P$  值从小到大进行排列, 位于前列的 SNP, 进一步计算它们与每个表型的单变量值. 单变量的计算采用 R 软件.

在验证样本中进一步重复研究发现, 初潮年龄与瘦体重达到了显著性水平 ( $P < 1 \times 10^{-5}$ ), 并采用 Fisher's 方法对所得到的  $P$  值进行合并.

## 2 结果

全基因组研究样本和验证样本的基本信息列于表 1. SNPs *rs3027009*, 在中国人研究样本中达到了全基因组显著性水平 ( $P < 5 \times 10^{-5}$ ), 在白种人验证样本中也达到了显著水平 ( $P < 0.01$ ) 见表 2.

表 2 SNP *rs3027009* 基本信息<sup>a)</sup>

样本	SNP	染色体	位置	等位基因	MAF	单变量 $P$ 值		双变量 $P$ 值	
						左臂 LBM	初潮年龄	左臂 LBM	初潮年龄
研究样本	<i>rs3027009</i>	1	159173887	A/G	0.01	$2.51 \times 10^{-3}$	$6.16 \times 10^{-4}$	$7.26 \times 10^{-6}$	
验证样本					0.08	0.64	$1.45 \times 10^{-3}$	$5.45 \times 10^{-3}$	
合并						0.01	$1.33 \times 10^{-5}$	$7.14 \times 10^{-7}$	

a) 数据显示单变量与双变量分析结果, 合并的  $P$  值采用 Fisher's 检验方法计算得到, MAF 是次等位基因频率

表 1 研究样本与验证样本基本信息<sup>a)</sup>

性状	研究样本( $n=801$ )	验证样本( $n=1692$ )
年龄(年)	37.68±13.83	51.59±12.92
身高(cm)	158.34±5.21	163.28±6.27
体重(kg)	54.68±8.17	71.45±16.04
左臂瘦体重(kg)	1.74±0.32	2.34±0.52
右臂瘦体重(kg)	1.91±0.37	2.47±0.53
左腿瘦体重(kg)	6.01±0.79	7.64±1.37
右腿瘦体重(kg)	6.09±0.82	7.76±1.39
初潮年龄(年)	13.91±1.61	12.92±1.58

a) 数据以  $\bar{x} \pm SD$  表示

在 SNP *rs3027009* 的 1.2 kb 距离的上游区域发现 1 个与 LBM, AAM 显著关联基因——Duffy 抗原趋化因子受体基因(*DARC*). 双变量 GWAS 与单变量 GWAS 分析结果比较发现, 双变量 GWA 分析的  $P$  值比后者更具显著性(表 2). 在最终的计算中只有 SNP *rs3027009* 在双变量 GWA 分析中经过验证 ( $P < 0.05$ ), 合并后的  $P = 7.14 \times 10^{-7}$ , 达到了全基因组显著水平(表 2).

## 3 讨论

本研究采用双变量全基因组关联分析方法对中国女性人群进行 LBM 与 AAM 双变量全基因组关联分析, 鉴定出 LBM 与 AAM 显著相关的多效基因 *DARC*. 然后将得到的结果在白人女性中进行验证. 与连锁分析相比, 全基因组关联分析因为其能够精细定位与复杂性状/疾病关联的位点, 已受到越来越多遗传学研究者的欢迎. 多变量分析是一种能同时考虑所有表型的好方法, 目前认为在增加统计效力和参数估计的精确性上比单变量分析更有优势, 并被广泛地应用于疾病基因定位研究中. 对于疾病基因定位的研究, 过去的多变量分析主要采用双变量连锁分析, 双变量关联分析最近几年才引起研究人员的注意. 目前为止, 运用基于 GEE 的理论进行多变量的关联分析方法只有 Lange 等人<sup>[31]</sup>发展的基于

家系资料的多变量关联分析方法, 和最近 Liu 等人<sup>[32]</sup>发展的基于群体的关于 2 个混杂性状(一个质量性状、一个数量性状)的关联分析方法, Pei 等人<sup>[33]</sup>发展的基于群体的 2 个数量性状的单体型关联分析方法, Zhang 等人<sup>[29]</sup>发展的基于 GEE 理论的无关样本的研究. 然而, 对这 4 种方法的应用还很少, 没有重复研究的结果, 说明双变量关联研究还没有引起足够的重视. Liu 等人<sup>[34]</sup>采用双变量全基因组关联分析方法对肥胖与骨质疏松进行了研究, 并鉴定出 *SOX6* 基因与肥胖和骨质疏松密切相关.

本研究发现, SNPs, *rs3027009* 上游有一个与初潮年龄和瘦体重密切相关的 *DARC* 基因. *DARC* 作为一种趋化因子受体, 最早是 Cutbush 等<sup>[35]</sup>检测并报道的一种糖蛋白. *DARC* 是 336 个氨基酸组成的分子量约 35 kD 的跨膜糖蛋白. 众多研究证明, *DARC* 与一系列人类疾病密切相关, 如疟疾<sup>[36]</sup>、肿瘤<sup>[37]</sup>、艾滋病<sup>[38]</sup>等. 最近的研究证实, *DARC* 基因通过调节肿瘤相关血管生成而影响肿瘤的生长和转移<sup>[37]</sup>. Edderkaoui 等人<sup>[39]</sup>报道, *DARC* 基因多态性可引起骨矿密度变化, 并影响个体骨质疏松症发病风险. 通过敲除小鼠实验证实, *DARC* 蛋白确实与骨矿密度变化相关. 进一步研究发现, 这种蛋白通过增加破骨细胞生成而降低骨矿密度. 本研究发现了 *DARC* 基因与肌肉减少症的重要表型 LBM 关联. 但是, 还不清楚 *DARC* 基因影响 LBM 的具体通路. 推测 *DARC* 基因对于瘦体重的影响可能是通过以下途径来完成: *DARC*(Duffy 抗原, CD234)是一种位于红

细胞膜上的趋化因子杂合性受体, 作为典型的趋化因子诱骗受体, 它只与具有促进血管生成作用的趋化因子结合而不与抑制血管生成性趋化因子结合, *DARC* 与骨骼肌内促进血管生成作用的趋化因子结合时很可能发挥了一种“诱骗”作用. 与它结合的血管性趋化因子, 失去自身原有的功能性受体被空置, 而促血管生成趋化因子失去原有的功能, 从而影响了肌肉内微小血管的形成及灌注, 进一步导致合成肌肉的蛋白质等营养物质的减少, 从而影响了 LBM<sup>[40]</sup>.

月经初潮受下丘脑-垂体-卵巢轴的控制, 与促性腺激素和雌激素的释放有关. 先前研究发现, 雌激素受体(estrogen receptor, *ER*)和维生素 D 受体基因(vitamin D receptor, *VDR*)共同影响初潮年龄<sup>[19,21]</sup>. Wang 等人<sup>[41]</sup>研究发现, 乳腺癌组织中 *DARC* 基因表达与 *ER* 表达呈正相关. 目前还未见有关正常人群中雌激素受体表达与 *DARC* 基因表达之间相关性研究. 本研究推测, *DARC* 基因可能通过影响雌激素及雌激素受体通路产生趋化作用, 进一步作用于下丘脑-垂体-卵巢轴, 从而影响初潮年龄.

简言之, 本研究采用一种新的双变量 GWAS 方法, 在中国女性人群中发现了与瘦体重和初潮年龄密切相关的 *DARC* 基因, 此研究结果在白种人中也得到了验证. 本研究提示, *DARC* 基因可能是 AAM 与 LBM 的潜在的多效基因, 进一步深化了对 LBM 与 AAM 关联性的认识, 并为将来 *DARC* 基因生物学功能的进一步研究提供了线索.

## 参考文献

- 1 Sipila S, Heikkinen E, Cheng S, et al. Endogenous hormones, muscle strength, and risk of fall-related fractures in older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2006, 61: 92-96
- 2 Karakelides H, Nair K S. Sarcopenia of aging and its metabolic impact. *Curr Top Dev Biol*, 2005, 68: 123-148
- 3 Hansen R D, Raja C, Aslani A, et al. Determination of skeletal muscle and fat-free mass by nuclear and dual-energy x-ray absorptiometry methods in men and women aged 51-84 y (1-3). *Am J Clin Nutr*, 1999, 70: 228-233
- 4 Hsu F C, Lenchik L, Nicklas B J, et al. Heritability of body composition measured by DXA in the diabetes heart study. *Obes Res*, 2005, 13: 312-319
- 5 Keen-Kim D, Mathews C A, Reus V I, et al. Overrepresentation of rare variants in a specific ethnic group may confuse interpretation of association analyses. *Hum Mol Genet*, 2006, 15: 3324-3328
- 6 Nguyen T V, Howard G M, Kelly P J, et al. Bone mass, lean mass, and fat mass: same genes or same environments? *Am J Epidemiol*, 1998, 147: 3-16
- 7 Wang X L, Deng F Y, Tan L J, et al. Bivariate whole genome linkage analyses for total body lean mass and BMD. *J Bone Miner Res*, 2008, 23: 447-452
- 8 Liu X G, Tan L J, Lei S F, et al. Genome-wide association and replication studies identified TRHR as an important gene for lean body mass. *Am J Hum Genet*, 2009, 84: 418-423

- 9 Kaaks R, Lukanova A, Kurzer M S. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002, 11: 1531–1543
- 10 Paganini-Hill A, Henderson V W. Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's disease in women. *Am J Epidemiol*, 1994, 140: 256–261
- 11 Silman A J. Risk factors for Colles' fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study. *Osteoporos Int*, 2003, 14: 213–218
- 12 Roy D K, O'Neill T W, Finn J D, et al. Determinants of incident vertebral fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int*, 2003, 14: 19–26
- 13 Yang T L, Chen X D, Guo Y, et al. Genome-wide copy-number- variation study identified a susceptibility gene, UGT2B17, for osteoporosis. *Am J Hum Genet*, 2008, 83: 663–674
- 14 Treloar S A, Martin N G. Age at menarche as a fitness trait: nonadditive genetic variance detected in a large twin sample. *Am J Hum Genet*, 1990, 47: 137–148
- 15 van den Berg S M, Boomsma D I. The familial clustering of age at menarche in extended twin families. *Behav Genet*, 2007, 37: 661–667
- 16 Anderson C A, Duffy D L, Martin N G, et al. Estimation of variance components for age at menarche in twin families. *Behav Genet*, 2007, 37: 668–677
- 17 Anderson C A, Zhu G, Falchi M, et al. A genome-wide linkage scan for age at menarche in three populations of European descent. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93: 3965–3970
- 18 Kaprio J, Rimpela A, Winter T, et al. Common genetic influences on BMI and age at menarche. *Hum Biol*, 1995, 67: 739–753
- 19 Long J R, Xu H, Zhao L J, et al. The oestrogen receptor alpha gene is linked and/or associated with age of menarche in different ethnic groups. *J Med Genet*, 2005, 42: 796–800
- 20 Stavrou I, Zois C, Chatzikyriakidou A, et al. Combined estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta genotypes influence the age of menarche. *Hum Reprod*, 2006, 21: 554–557
- 21 Stavrou I, Zois C, Ioannidis J P, et al. Association of polymorphisms of the oestrogen receptor alpha gene with the age of menarche. *Hum Reprod*, 2002, 17: 1101–1105
- 22 Xita N, Tsatsoulis A, Stavrou I, et al. Association of SHBG gene polymorphism with menarche. *Mol Hum Reprod*, 2005, 11: 459–462
- 23 Zhao J, Xiong D H, Guo Y, et al. Polymorphism in the insulin-like growth factor 1 gene is associated with age at menarche in caucasian females. *Hum Reprod*, 2007, 22: 1789–1794
- 24 Yang F, Xiong D H, Guo Y, et al. The chemokine (C-C-motif) receptor 3 (CCR3) gene is linked and associated with age at menarche in Caucasian females. *Hum Genet*, 2007, 121: 35–42
- 25 Gorai I, Tanaka K, Inada M, et al. Estrogen-metabolizing gene polymorphisms, but not estrogen receptor-alpha gene polymorphisms, are associated with the onset of menarche in healthy postmenopausal Japanese women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88: 799–803
- 26 Guo Y, Xiong D H, Yang T L, et al. Polymorphisms of estrogen- biosynthesis genes CYP17 and CYP19 may influence age at menarche: a genetic association study in Caucasian females. *Hum Mol Genet*, 2006, 15: 2401–2408
- 27 Lai J, Vesprini D, Chu W, et al. CYP gene polymorphisms and early menarche. *Mol Genet Metab*, 2001, 74: 449–457
- 28 Zhang L, Bonham A J, Li J, et al. Family-based bivariate association tests for quantitative traits. *PLoS ONE*, 2009, 4: e8133
- 29 Zhang L, Pei Y F, Li J, et al. Univariate/multivariate genome-wide association scans using data from families and unrelated samples. *PLoS ONE*, 2009, 4: e6502
- 30 Price A L, Patterson N J, Plenge R M, et al. Principal components analysis corrects for stratification in genome-wide association studies. *Nat Genet*, 2006, 38: 904–909
- 31 Lange C, Silverman E K, Xu X, et al. A multivariate family-based association test using generalized estimating equations: FBAT-GEE. *Biostatistics*, 2003, 4: 195–206
- 32 Liu J, Pei Y, Papanian C J, et al. Bivariate association analyses for the mixture of continuous and binary traits with the use of extended generalized estimating equations. *Genet Epidemiol*, 2009, 33: 217–227
- 33 Pei Y F, Zhang L, Liu J, et al. Multivariate association test using haplotype trend regression. *Ann Hum Genet*, 2009, 73: 456–464
- 34 Liu Y Z, Pei Y F, Liu J F, et al. Powerful bivariate genome-wide association analyses suggest the *SOX6* gene influencing both obesity and osteoporosis phenotypes in males. *PLoS ONE*, 2009, 4: e6827
- 35 Cutbush M, Mollison P L, Parkin D M. A new human blood group. *Nature*, 1950, 165: 188–189
- 36 Miller L H, Mason S J, Dvorak J A, et al. Erythrocyte receptors for (*Plasmodium knowlesi*) malaria: Duffy blood Group determinants. *Science*, 1975, 189: 561–563
- 37 Shen H, Schuster R, Stringer K F, et al., The Duffy antigen/receptor for chemokines (DARC) regulates prostate tumor growth. *FASEB J*,

2006, 20: 59–64

- 38 He W, Neil S, Kulkarni H, et al. Duffy antigen receptor for chemokines mediates trans-infection of HIV-1 from red blood cells to target cells and affects HIV-AIDS susceptibility. *Cell Host Microbe*, 2008, 4: 52–62
- 39 Edderkaoui B, Baylink D J, Beamer W G, et al. Identification of mouse Duffy antigen receptor for chemokines (Darc) as a BMD QTL gene. *Genome Res*, 2007, 17: 577–585
- 40 Durpes M C, Hardy-Dessources M D, El Nemer W, et al. Activation state of alpha4beta1 integrin on sickle red blood cells is linked to the duffy antigen receptor for chemokines (DARC) expression. *J Biol Chem*, 2011, 286: 3057–3064
- 41 Wang J, He Q, Shao Y G, et al. Duffy antigen receptor for chemokines expression is related with ER expression in primary lesion of breast cancer. *Chin J Clinic Med*, 2009, 16: 631–633