

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.18.025

血清可溶性 CD147 的含量与冠状动脉粥样硬化性心脏病发病风险的关联分析 *

陈文博¹ 魏晓娟² 陈书影³ 汪鑫³ 王玉静³ 郭文怡^{3△}

(1 陕西省扶风县人民医院心血管内科 陕西 宝鸡 722200; 2 陕西省扶风县人民医院妇产科 陕西 宝鸡 722200;

3 第四军医大学西京医院心血管内科 陕西 西安 710032)

摘要 目的:探讨血清可溶性 CD147(sCD147)的含量与冠状动脉粥样硬化性心脏病(CAHD)发病风险的关系并初步探讨其临床应用价值。**方法:**收集 130 例 CAHD(包括 50 例稳定性心绞痛(SAP)、46 例不稳定性心绞痛(UAP)、34 例急性心肌梗死(AMI))和 130 例年龄、性别与冠心病患者相匹配的健康志愿者的外周血样本,应用双抗体夹心 ELISA 检测各组血清 sCD147 的表达水平,比较分析血清 sCD147 水平与 CAHD 的临床相关性,并绘制研究对象工作特征(ROC)曲线。**结果:**CAHD 患者血清 sCD147 含量(AMI、UAP 及 SAP 组中位数分别为 $3.35 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 、 $2.72 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $2.66 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)显著高于对照组(中位数为 $1.64 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, $P < 0.001$),其中 AMI 组明显高于 UAP 及 SAP 组(P 值分别为 0.008、0.006)。血清 sCD147 含量与 CAHD 患者 TG、LDL-C 及 AIP 显著正相关(P 值分别为 0.021、0.035 及 0.039)。以健康对照为参照,与 sCD147 含量低的个体相比,sCD147 含量高的个体 CAHD 发病风险显著上升(校正比值比为 2.18;95%可信区间为 1.49-2.96),且高的 sCD147 含量与 CAHD 发病风险之间存在显著的剂量依赖关系($P < 0.001$)。用血清 sCD147 含量绘制 ROC 曲线,曲线下面积为 0.761(95%可信区间为 0.702-0.82)。以血清 sCD147 含量 $\geq 2.71 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 为临界值,用血清 sCD147 含量诊断 CAHD 的敏感度为 73.1%,特异度为 76.9%。**结论:**血清 sCD147 含量与 CAHD 发病风险显著正相关,可作为 CAHD 发病监测及 CAHD 早期诊断的检测指标。

关键词:可溶性 CD147;冠心病;发病风险;酶联免疫吸附法

中图分类号:R-541;R541.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)18-3497-05

Association between Soluble CD147 Content in Serum and Coronary Atherosclerosis Heart Disease Risk: a Case-control Study *

CHEN Wen-bo¹, WEI Xiao-juan², CHEN Shu-ying³, WANG Xin³, WANG Yu-jing³, GUO Wen-yi^{3△}

(1 Dept. of Cardiology, Fufeng County People's Hospital, Baoji, Shaanxi, 722200, China; 2 Dept. of Obstetrics, Fufeng County People's Hospital, Baoji, Shaanxi, 722200, China; 3 Dept. of Cardiology, Xijun Hospital of Forth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To quantitatively examine soluble CD147 content in serum of patients with coronary atherosclerosis heart disease (CAHD) and to evaluate its utility as a risk predictor for CAHD. **Methods:** Blood samples from 130 CAHD (including 50 patients with stable angina pectoris (SAP), 46 with unstable angina pectoris (UAP), 34 with acute myocardial infarction (AMI)) and 130 healthy controls were collected. Serum sCD147 content in each group was detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The clinical association of serum sCD147 expression with CAHD was analyzed and receiver operating characteristic (ROC) curve was performed to predict the risk of CAHD by sCD147 content in serum. **Results:** The authors found that CAHD patients exhibited statistically significantly higher sCD147 content (median: AMI, $3.35 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$; UAP, $2.72 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$; SAP, $2.66 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) than matched controls (median: $1.64 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$; $P < 0.001$). Serum sCD147 content was found to be positively associated with TG ($P = 0.021$), LDL-C ($P = 0.035$) and AIP ($P = 0.039$). Compared with individuals who had lower sCD147 content, individuals who had higher sCD147 content had a significantly increased risk of CAHD (adjusted OR, 2.18; 95% CI, 1.49-2.96) when healthy controls were used as the reference group. A significant dose-response relation was observed between CAHD risk and higher sCD147 content (P for trend < 0.001). In addition, the area under the ROC curve performed by the serum sCD147 from all participants was 0.761 (95% CI: 0.702-0.82). With a cutoff value of $2.71 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, the overall sensitivity was 73.1% and specificity was 76.9%. **Conclusion:** Serum sCD147 content is positively related with the risk of CAHD. It could be used in monitoring the occurrence of CAHD and may be a potential marker for early diagnosis of CAHD.

Key words: Soluble CD147; Coronary atherosclerosis heart disease; Risk; Enzyme-linked immunosorbent assay

Chinese Library Classification(CLC): R-541; R541.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)18-3497-05

* 基金项目:国家自然科学基金项目(30972930)

作者简介:陈文博(1977-),男,主治医师, E-mail: 397442089@qq.com, Tel: 09175236306

△ 通讯作者:郭文怡,女,硕士生导师,教授,主要研究方向:冠心病基础研究

(收稿日期:2013-07-02 接受日期:2013-07-30)

前言

冠心病(coronary atherosclerosis heart disease, CAHD)是以动脉粥样硬化斑块形成特征的疾病,传统危险因素不能解释所有的冠状动脉事件,促使人们进一步研究 CAHD 发病机制。CD147/EMMPRIN 分子是一种广泛分布于体内的高度糖基化的单链跨膜糖蛋白,具有很多不同的功能,它在体内可参与多种生理病理过程,如肿瘤的侵袭转移、新生血管的形成等^[1]。近年来研究发现 CD147 还参与了冠状动脉粥样硬化斑块的形成并与其稳定性相关^[2]。现已知,作为跨膜蛋白的 CD147 不但分布于细胞表面,同时还可从细胞表面脱落或被直接分泌进入外周血中,成为可溶性 CD147(soluble CD147, sCD147)分子,并继续发挥其致病作用^[3]。然而,迄今为止,关于血清 sCD147 与 CAHD 发病风险的关系鲜有报道。本研究在已证实 CD147 在单核细胞来源的泡沫细胞中高表达^[4]和低密度脂蛋白(LDL-C)促进 CD147 表达的体外研究^[5]基础上,拟通过检测血清 sCD147 含量,分析血清 sCD147 含量与 CAHD 发病风险之间的关系,并探讨 sCD147 与动脉粥样硬化危险因素之一——血脂的相关性,从而进一步认识 sCD147 在冠心病动脉粥样硬化发生中的作用,初步揭示血清 sCD147 在冠状动脉粥样硬化心脏病发生中的作用机理,以便在 CAHD 发病初期进行治疗性干预,从而预防 CAHD 事件的发生。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选择 2013 年 1 月至 2013 年 4 月,在第四军医大学西京医院心血管内科和陕西省宝鸡市扶风县人民医院心血管内科的住院病例,且经过冠状动脉造影(CAG)确诊的 CAHD 患者为病例组。CAHD 诊断金标准:冠状动脉造影显示主要冠状动脉(左主干、左前降支、左旋支、右冠状动脉)中任何一支内径狭窄 $\geq 50\%$ 者诊断为 CHAD。根据该标准,第四军医大学西京医院纳入 96 例、宝鸡市扶风县人民医院纳入 34 例,共计 130 例。其中稳定性心绞痛(SAP)50 例、不稳定性心绞痛(UAP)46 例、急性心梗(AMI)34 例。根据年龄 ± 12 个月、性别相同,按 1:1 比例选择来自同一时期在上述两家医院经心脏彩超筛查确定为非 CAHD 的健康体检者作为对照组,共 130 例。所有纳入研究的对象均为汉族,均排除瓣膜性心脏病、心肌病、恶性肿瘤、严重创伤烧伤、血液病、严重肝肾功能不全、急性脑血管意外等,在 1 个月内均未接受输血、未进行过放化疗。并收集纳入对象的年龄、性别、吸烟史、疾病史等一般流行病学资料。

1.2 实验方法

1.2.1 样本采集及处理 所有研究对象均知情同意并签署知情同意后,均于晨起空腹无菌条件下抽取静脉血 2 份各 3 ml。1 份用于常规生化检测,1 份 4℃ 静置 1 小时,取上清 500 μ l, 5000 转/分钟离心 5 分钟,取上清于 -70℃ 保存用于测定 sCD147。

1.2.2 生化指标测定 以日立 HITACHI76-020 自动生化分析仪统一测定血脂、血糖,包括总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、空腹血糖(FPG)水平。TG、TC 采用酶法测定,HDL-C、LDL-C

采用直接匀相测定法。血浆致动脉硬化指数(atherogenic index of plasma, AIP)采用 Milada 等^[6]的研究方法计算, $AIP = \log(TG/HDL-C)$ 。

1.2.3 双抗夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 sCD147 CAHD 及健康对照血清中 sCD147 含量采用 ELISA 法测定,具体操作参照 Tang 等^[7]报道的方法。纯化 CD147(标准品)由第四军医大学细胞工程中心提供,鼠抗人 CD147 包被单抗、生物素标记的鼠抗人 CD147 单抗均购自美国 R&D 公司,辣根过氧化物酶(HRP)标记的链亲霉素购自武汉博士德生物工程有限公司,自动酶标仪和自动洗板机购自芬兰 Labsystems Dragon 公司。

1.3 统计学分析

应用 SPSS16.0 统计软件进行统计分析。所有资料均进行正态性检验。计量数据采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间均数比较采用 Student-t 检验,计数资料采用 Pearson 卡方检验。多因素非条件 logistic 回归分析各危险因素及血清 sCD147 含量与 CAHD 发病风险之间的关联,关联强度用比值比(odds ratio, OR)及 95%可信区间(confidence interval, CI)表示。所有统计检验均为双侧检验,检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CAHD 患者及健康对照相关参数比较

本研究所纳入各组研究对象的相关参数资料比较见表 1。各组间年龄、性别无显著性差异,CAHD 组吸烟比例显著高于健康对照组(65.4% vs. 36.9%, $P = 0.003$)。血脂检测结果显示,CAHD 组中甘油三酯(TG)和极低密度脂蛋白(LDL-C)显著高于健康对照组(P 值分别为 0.004 和 0.008),而高密度脂蛋白(HDL-C)则明显低于健康对照组($P = 0.009$)。通过公式 $\log(TG/HDL-C)$ 计算发现,CAHD 组中血浆致动脉硬化指数(AIP)显著高于健康对照组($P < 0.001$)。

2.2 CAHD 患者及健康对照血清中 sCD147 检测结果比较

各组血清 sCD147 含量检测结果如图 1。AMI 组、UAP 组、SAP 组和健康对照组血清 sCD147 含量的中位数分别为 3.35、2.72、2.66 和 1.64 μ g $\cdot$ L⁻¹。CAHD 患者(包括 SAP 组、UAP 组和 AMI 组)血清 sCD147 含量明显高于对照组($P = 0.002$),AMI 组明显高于 UAP 组、SAP 组和对照组(P 值分别为 0.008、0.006 和 0.000),而 UAP 组和 SAP 组间没有显著差异($P = 0.622$)。进一步分析发现不同性别和年龄组间血清 sCD147 含量无显著性差异。

2.3 血清 sCD147 含量与血脂、AIP 的相关性分析

Spearman 相关性分析发现,伴 TG、LDL-C 升高 CAHD 患者的 TG、LDL-C 值与其血清中 sCD147 含量呈显著正相关($r = 0.87, P = 0.021; r = 0.81, P = 0.035$);而 TC、TG、LDL-C、HDL-C 正常者的 TC、TG、LDL-C、HDL-C 则与其 sCD147 含量无相关性。而且,CAHD 患者的 HDL-C 升高与其血清 sCD147 含量亦无明显相关性(表 2)。进一步分析发现,CAHD 患者血清 sCD147 含量与血浆致动脉硬化指数(AIP)显著正相关($r = 0.443, P = 0.039$),随着 sCD147 含量的增加,AIP 的值亦随之升高(图 2)。

2.4 血清 sCD147 含量与 CAHD 发病风险的多因素回归分析

在本研究中,运用多因素非条件 logistic 回归分析血清 sCD147 含量与 CAHD 发病风险之间的关系(表 3)。我们以健康对照组的中位数为参照将 CAHD 组分高 sCD147 含量组和低 sCD147 含量组,在校正了年龄、性别、吸烟、AIP、LDL-C 及 FPG 后,我们发现与 sCD147 含量低的个体相比,sCD147 含量高的个体 CAHD 发病风险显著上升(校正比值比为 2.18; 95%可信区间为 1.49-2.96)。我们进一步以健康对照的三分位数为对照将 CAHD 组分为三组,我们发现 sCD147 含量与 CAHD 发病风险之间存在显著的剂量依赖关系($P < 0.001$)。与前三分之一相比,中后三分之一的校正比值比分别为 1.83

(95%可信区间,1.01-2.48)和 3.17(95%可信区间,1.69-4.89)。

2.5 血清 sCD147 作为 CAHD 诊断性试验指标的敏感性与特异度

根据本研究中 CAHD 患者和健康对照的血清 sCD147 数据,取不同临界值计算其相应的灵敏度和特异度,结果显示以血清 sCD147 含量 $\geq 2.71 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 作为诊断 CAHD 的临界值,其检测敏感度为 73.1%,特异度为 76.9%,诊断效果最好。本研究的 ROC 曲线见图 3, $\text{AUC} = 0.761$, 95%可信区间为 0.702 - 0.82 ($P < 0.001$),表明血清 sCD147 定量分析对 CAHD 具有潜在的临床诊断价值。

表 1 各组研究对象的相关参数资料比较

Table 1 Distribution of selected characteristics in CAHD patients and healthy controls

Variables	Control group (n = 130)	CAHD group			P value [▲]
		SAP (n = 50)	UAP (n = 46)	AMI (n = 34)	
Age (y)	54.6± 7.9	55.2± 8.5	56.3± 7.8	55.8± 9.6	0.218
Sex, No.(male/famle)	81/49	34/16	32/18	19/15	0.46
Smoking, No. (Ever/Never)	48/92	23/27	24/22	21/13	0.003
TC (mmol·L ⁻¹)	4.62± 0.53	4.42± 0.15	4.75± 0.32	4.91± 0.25	0.109
TG (mmol·L ⁻¹)	1.46± 0.51	2.12± 0.83	2.27± 0.49	2.48± 0.75	0.004
LDL-C (mmol·L ⁻¹)	2.32± 0.67	3.49± 0.86	3.36± 0.63	4.04± 0.71	0.008
HDL-C (mmol·L ⁻¹)	1.69± 0.14	1.15± 0.17	1.06± 0.12	1.01± 0.18	0.009
FPG (mmol·L ⁻¹)	4.3 (3.1-5.6)	4.2(2.8-6.3)	4.5(2.6-6.1)	4.4(2.7-7.1)	0.233
AIP	-0.07± 0.12	0.26± 0.23	0.33± 0.28	0.39± 0.25	<0.001

Note : ▲ Compared with control group.

表 2 CAHD 血脂水平与其血清中可溶性 CD147 含量的相关性分析($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Correlation analysis of serum sCD147 expression with the blood-lipid profiles in CAHD patients

Variables	Cases (No.)	Lipid content (mmol·L ⁻¹)	sCD147 ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	r	P value
TC					
Normal	93	4.71± 0.52	5.27± 0.28	0.41	0.21
Increase	37	5.91± 0.25	6.29± 0.21	0.18	0.472
TG					
Normal	44	1.53± 0.17	5.60± 0.51	0.49	0.236
Increase	86	2.67± 0.68	6.29± 0.18	0.87	0.021
LDL-C					
Normal	42	2.30± 0.81	5.22± 0.42	0.78	0.220
Increase	88	4.63± 0.74	6.29± 0.17	0.81	0.035
HDL-C					
Normal	63	1.23± 0.18	5.82± 0.46	0.13	0.866
Decrease	67	0.89± 0.07	6.12± 0.29	0.04	0.96

Note : TC normal value $< 5.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; TG normal value $< 1.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; LDL-C normal value $< 3.12 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; HDL-C normal value $> 1.04 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$. Spearman correlation analysis was conducted to explore the relationship between serum sCD147 and blood-lipid profiles in CAHD patients.

表 3 血清可溶性 CD147 含量与 CAHD 发病风险的多因素 logistic 回归分析
Table 3 Risk of coronary atherosclerosis heart disease as estimated by serum sCD147 content

sCD147 ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	Control n = 130, No. (%)	CAHD n = 130, No. (%)	Adjusted OR (95%CI)
By median			
≤ 1.64	45 (34.62%)	65 (50.00%)	1.00 (reference)
> 1.64	85 (65.38%)	65 (50.00%)	2.18 (1.49 - 2.96)
By tertile			
≤ 0.86	43 (33.08%)	26 (20.00%)	1.00 (reference)
0.86 - 2.51	44 (33.84%)	35 (26.92%)	1.83 (1.01 - 2.48)
≥ 2.51	43 (33.08%)	69 (53.08%)	3.17 (1.69 - 4.89)
P for trend			< 0.001

Note: sCD147 indicates soluble CD147; CHD, coronary atherosclerosis heart disease; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

Odds ratios were adjusted by age, sex, smoking, AIP, LDL-C and FPG where appropriate.

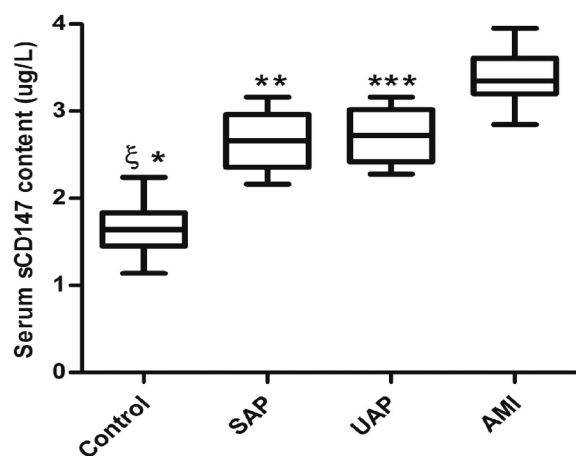


图 1 各组研究对象血清中可溶性 CD147 含量的比较

Fig. 1 Comparison of serum sCD147 content between healthy controls and CAHD groups

Note: § P = 0.002, Comparison of serum sCD147 between control and CAHD groups (Including SAP, UAP and AMI groups);

* P<0.001, Comparison of serum sCD147 between control and AMI groups;

**P=0.006, Comparison of serum sCD147 between SAP and AMI groups;

***P=0.008, Comparison of serum sCD147 between UAP and AMI groups.

3 讨论

冠状动脉粥样硬化性心脏病(CAHD)已成为当今严重危害人类健康的心血管疾病之一。近年来,虽然医疗技术水平取得了飞速发展,但由于人们生活方式的改变以及老龄化社会的到来,我国 CAHD 的发病率仍呈逐年升高的趋势,预计从 2010 年至 2030 年,我国 CAHD 患病人数将达到 38,600,000^[8]。

CD147 分子属免疫球蛋白超家族(IgSF)成员,是一种新近确认的细胞表面黏附分子,相对分子质量约为 58000,为一种跨膜糖蛋白^[9]。CD147 在人肿瘤细胞、血管内皮细胞、外周血细

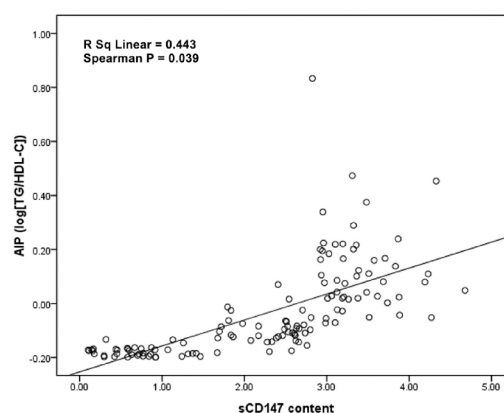


图 2 血清 sCD147 含量与血浆致动脉硬化指数(AIP)的相关性分析
Fig. 2 The correlation of sCD147 content in serum and atherogenic index of plasma (AIP) is shown

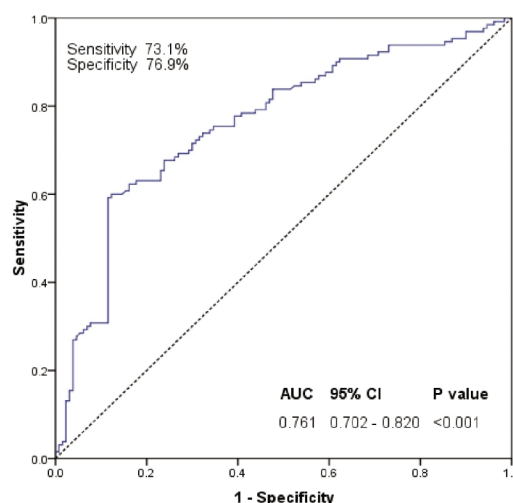


图 3 血清可溶性 CD147 诊断冠心病的受试者工作特征曲线
Fig. 3 Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of serum sCD147 content for diagnosing CAHD

Note: At each serum sCD147 content point, the sensitivity and specificity for the outcome being studied were plotted, thus generating an ROC curve. Serum sCD147 content cutoff point was 2.71 ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$). At this cutoff point, the area under ROC curve was 0.761 (95% CI, 0.702 - 0.82, P < 0.001). The sensitivity and specificity were 73.1% and 76.9%, respectively.

胞表面均有广泛表达,近年来它又成为动脉粥样硬化发生机制研究中的一个新热点^[10]。动脉粥样硬化是 CAHD 的基础病理改变,而粥样硬化病变的形成是由多种危险因素作用并最终损伤动脉内膜引起,在此过程中的每个关键环节都与细胞外基质被 MMP 降解有关^[11]。因此,MMP 的激活以及特异性结合并降解细胞外基质在动脉粥样硬化的发生、发展和斑块破裂等心血管并发症的发生中起重要作用^[12]。研究发现,CD147 分子可以通过旁分泌或自分泌的方式刺激临近细胞如基质细胞、成纤维细胞等分泌细胞外基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMP),从而影响动脉粥样硬化的发生及进展^[13]。Young 等^[14]通过免疫组化在人动脉内膜粥样硬化斑块中检测到 CD147 的表达上调,而 Schmidt R 等^[15]进一步发现在 MMP 活性增强的区域 CD147 表达上调的尤为明显,这些研究结果直接证实了 CD147 在动脉硬化发生过程中发挥重要作用。此外,CD147 分子还可以从外周血单核细胞表面脱落或直接由细胞分泌成为可溶性分子—sCD147,后者在 CAHD 发病中亦具有其生物学活性作用^[16]。Cornelia Haug 等^[17]通过不同浓度氧化修饰的低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL) 与人冠状动脉平滑肌细胞 (HCA-SMCs) 共孵育后发现,ox-LDL 能够促进 sCD147 的释放,而 sCD147 又可以促进 HCA-SMCs 分泌 MMP-1,9,进一步降解粥样斑块中的基质,促进粥样硬化的形成以及斑块的降解。然而,sCD147 分子如何参与动脉粥样硬化的发生进展尚未完全明了。

本研究采用双抗体夹心 ELISA 方法检测了 CAHD 患者及健康对照血清中 sCD147 含量,同时用全自动生化分析仪测定其血脂水平。实验结果显示:CAHD 患者血清中 sCD147 含量较健康对照明显升高 ($P = 0.002$),且病情严重组 (AMI) 患者该分子的含量显著高于病情较轻组 (UAP、SAP) 患者 ($P = 0.008, P = 0.006$),提示血清中 sCD147 分子可能参与了 CAHD 的发病,并且其表达水平与病情严重程度有关。AMI 组患者 TG、LDL-C 水平高于 UAP 组及 SAP 组,其 HDL-C 水平、AIP 指数则低于 UAP 及 SAP 组。此结果提示,CAHD 患者体内血脂水平异常是其发病的重要因素之一。对 CAHD 患者血清中 sCD147 与其血脂水平进一步的相关性分析结果显示,TG、LDL-C 水平与其血清中 sCD147 含量呈显著正相关 ($r = 0.87, P = 0.021; r = 0.81, P = 0.035$),血浆致动脉硬化指数 (AIP) 与血清 sCD147 含量亦呈正相关 ($r = 0.443, P = 0.039$)。而此类患者的 HDL-C 降低与否和其血清中 sCD147 含量无相关性 ($r = 0.04, P = 0.96$)。上述结果提示,CAHD 患者血清中 sCD147 含量升高可能与其血脂异常有关。我们进一步运用多因素非条件 logistic 回归分析血清 sCD147 含量与 CAHD 发病风险之间的关系,发现血清 sCD147 是 CAHD 发病的独立危险因素。

近年来,在对 CAHD 的防控中预防意识被提升到了一个新的高度。因此,早期判定病变严重程度是改善 CAHD 转归的关键,还可降低 CAHD 患者死亡率、减少 CAHD 患者治疗成本。本研究结果亦显示,血清 sCD147 含量用于判断 CAHD 的 AUC 为 0.761,95% 可信区间为 0.702 - 0.82 ($P < 0.001$),具有较高的敏感度 (73.1%) 和特异度 (76.9%)。该结果提示,血清 sCD147 定量分析对 CAHD 具有潜在的早期诊断价值。

综上所述,本文实验结果提示:① 血清 sCD147 分子可能参与了 CAHD 发病,并且其表达水平与 CAHD 病情进展相关;② CAHD 患者体内血清 sCD147 含量升高可能与其血脂异常有关;③ 一旦在其他多中心、大规模样本中得到验证,血清 sCD147 含量可用于 CAHD 早期诊断、病情监测。因此,进一步深入研究 sCD147 在动脉粥样硬化发生发展过程中的作用机制,对于 CAHD 的早期诊断、改善 CAHD 患者的治疗及长期预后具有重要意义。

参考文献 (References)

- [1] Kathryn T. Iacono, Amy L. Brown, Mark I. Greene, et al. CD147 immunoglobulin superfamily receptor function and role in pathology [J]. *Exp Mol Pathol*, 2007, 83(3): 283-295
- [2] Major T C, Liang L, Lu X, et al. Extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) is induced upon monocyte differentiation and is expressed in human atheroma [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(7): 1200-1207
- [3] Koichi Yanaba, Yoshihide Asano, Yayoi Tada, et al. Increased serum soluble CD147 levels in patients with systemic sclerosis: association with scleroderma renal crisis [J]. *Clinical Rheumatology*, 2012, 31(5): 835-839
- [4] 岳红红, 朱平, 吴振彪, 等. VEGF 及 CD147 在单核细胞来源的泡沫细胞中表达动力学研究 [J]. *第四军医大学学报*, 2008, 29(18): 1680-1684
Yue Hong-hong, Zhu Ping, Wu Zhen-biao, et al. Expression kinetics of CD147 and vascular endothelial growth factor in macrophage-derived foam cells [J]. *J Fourth Mil Med Univ*, 2008, 29(18): 1680-1684
- [5] Cornelia Haug, Christina Lenz, Fredy Diaz, et al. Oxidized low-density lipoproteins stimulate extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) release by coronary smooth muscle cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(10): 1823-1829
- [6] Milada Dobiasova, Jiri Frohlich. The plasma parameter log (TG/HDL-c) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FERHDL) [J]. *Clinical Biochemistry*, 2001, 34(7): 583-588
- [7] Yi Tang, Prabakaran Kesavan, Marian T. Nakada, et al. Tumor-stroma interaction: positive feedback regulation of extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) expression and matrix metalloproteinase-dependent generation of soluble EMMPRIN [J]. *Mol Cancer Res*, 2004, 2(2): 73-80
- [8] Andrew Moran, Dongfeng Gu, Dong Zhao, et al. Future cardiovascular disease in China: Markov model and risk factor Scenario projections from the coronary heart disease policy model-China [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2010, 3(3): 243-252
- [9] Jiang Jianli, Tang Juan. CD147 and its interacting proteins in cellular functions [J]. *Acta Physiologica Sinica*, 2007, 59(4): 517-552
- [10] Roland Schmidt, Andreas Bultmann, Martin Ungerer, et al. Extracellular matrix metalloproteinase inducer regulates matrix metalloproteinase activity in cardiovascular cells: implications in acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2006, 113(6): 834-841
- [11] Tayebiee Muzahir H., H. Lip Gregory Y., MacFadyen Robert J. Matrix metalloproteinases in coronary artery disease: clinical and therapeutic implications and pathological significance [J]. *Current medicinal chemistry*, 2005, 12(8): 917-925

(下转第 3508 页)

- Dent, 2011,13(5):455-465
- [7] Lohbauer U, Pelka M, Belli R, et al. Degree of conversion of luting resins around ceramic inlays in natural deep cavities: a micro-Raman spectroscopy analysis[J]. Oper Dent, 2010,35(5):579-586
- [8] 洪廷青,王以玲.聚合瓷嵌体在后牙牙体缺损修复中的临床应用[J]. 口腔医学,2012,32(10):584-585,600
- Hong Yan-qing, Wang Yi-ling. Clinical application of polymeric ceramic inlay in restoration of posterior tooth defect[J]. Stomatology, 2012,32 (10):584-585,600
- [9] Santos MJ, Mondelli RF, Navarro MF, et al. Clinical evaluation of ceramic inlays and onlays fabricated with two systems: five-year follow-up[J]. Oper Dent, 2013,38(1):3-11
- [10] Desai PD, Das UK. Comparison of fracture resistance of teeth restored with ceramic inlay and resin composite: an in vitro study[J]. Indian J Dent Res, 2011,22(6):877
- [11] Alghazzawi TF, Liu PR, Essig ME, et al. The effect of different fabrication steps on the marginal adaptation of two types of glass-infiltrated ceramic crown copings fabricated by CAD/CAM technology[J]. J Prosthodont, 2012,21(3):167-172
- [12] Lohbauer U, Pelka M, Breschi L, et al. Leucite-reinforced glass ceramic inlays luted with self-adhesive resin cement: a 2-year in vivo study[J]. Dent Mater, 2012,28(5):535-540
- [13] Rathke A, Hokenmaier G, Muche R, et al. Effectiveness of the bond established between ceramic inlays and dentin using different luting protocols[J]. J Adhes Dent, 2012,14(2):147-154
- [14] Manso AG, González-López S, Bolaños-Carmona V. Regional bond strength to lateral walls in class I and II ceramic inlays luted with four resin cements and glass-ionomer luting agent [J]. J Adhes Dent, 2011,13(5):455-465
- [15] van Dijken JW, Hasselrot L. A prospective 15-year evaluation of extensive dentin-enamel-bonded pressed ceramic coverages [J]. Dent Mater, 2010,26(9):929-939
- [16] Abou Tara M, Eschbach S, Wolfart S, et al. Zirconia ceramic inlay-retained fixed dental prostheses - first clinical results with a new design[J]. J Dent, 2011,39(3):208-211
- [17] Lohbauer U, Pelka M, Belli R, et al. Degree of conversion of luting resins around ceramic inlays in natural deep cavities: a micro-Raman spectroscopy analysis[J]. Oper Dent, 2010,35(5):579-586
- [18] Harder S, Wolfart S, Eschbach S, et al. Eight-year outcome of posterior inlay-retained all-ceramic fixed dental prostheses[J]. J Dent, 2010,38(11):875-881
- [19] Kitayama S, Nasser NA, Pilecki P, et al. Effect of resin coating and occlusal loading on microleakage of Class II computer-aided design/computer-aided manufacturing fabricated ceramic restorations: a confocal microscopic study [J]. Acta Odontol Scand, 2011,69(3): 182-192
- [20] Berland L, Kong SK. Same-day indirect ceramic polymer inlays/onlays[J]. Dent Today,2010,29(6):86,88-89

(上接第 3501 页)

- [12] Shah PK, Falk E, Badimon JJ, et al. Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques. Potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture [J]. Circulation, 1995, 92(6):1565-1569
- [13] Bryan P Toole. Emmpirin (CD147), a cell surface regulator of matrix metalloproteinase production and function [J]. Current Topics in Development Biology, 2003, 54: 371-389
- [14] Young YW, Kuon HM, Hwang KC, et al. Upstream regulation of matrix metalloproteinase by EMMPRIN; extracellular matrix metalloproteinase inducer in advanced atherosclerotic plaque [J]. Atherosclerosis, 2005, 180(11): 37-44
- [15] Schmidt R, Bultmann A, Ungerer M, et al. Extracellular matrix metalloproteinase inducer regulates matrix metalloproteinase activity in cardiovascular cells: implications in acute myocardial infarction [J]. Circulation, 2006, 113(6):834-641
- [16] Nader Joghetaei, Andreas Stein, Robert A Byrne, et al. The extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN, CD147) - a potential novel target in atherothrombosis prevention?[J]. Thrombosis Research, 2013, 131(6): 474-480
- [17] Cornelia Haug, Christina Lenz, Fredy diaz, et al. Oxidized low-density lipoproteins stimulate extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) release by coronary smooth muscle cells [J]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2004, 24(10): 1823-1829