

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.09.022

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200115.1119.002.html\(2020-01-15\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200115.1119.002.html(2020-01-15))

CD147 在不同类型冠心病患者中的表达

李巍, 杜大勇[△], 李运田

(中国人民解放军第三〇五医院心脏中心, 北京 100017)

[摘要] **目的** 探讨 CD147 在不同类型冠心病患者中的表达。**方法** 选择该院 2018 年 1—12 月就诊的新发冠心病患者 142 例, 根据病情程度不同将冠心病患者分为急性心肌梗死(AMI)组($n=48$)、不稳定型心绞痛(UAP)组($n=40$)、稳定型心绞痛(SAP)组($n=54$); 同时选择健康体检者 30 例作为对照组。采用 ELISA 检测各组对象血清 CD147 的表达水平, 并对各危险因素和 CD147 与冠心病的关系进行回归分析。**结果** AMI、UAP、SAP 组患者 CD147 的表达水平分别为(4.03 ± 0.51)、(3.06 ± 0.42)、(2.73 ± 0.46)pg/L, 对照组 CD147 的表达水平为(1.74 ± 0.27)pg/L, 冠心病各组患者 CD147 的表达水平明显高于对照组($P < 0.05$); AMI 组患者 CD147 的表达水平明显高于 UAP、SAP 组患者($P < 0.05$), 且 UAP 组患者 CD147 的表达水平明显高于 SAP 组患者($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, CD147 为冠心病的独立危险因素($OR = 1.151, 95\% CI: 1.120 \sim 1.321, P = 0.043$)。**结论** 冠心病患者 CD147 的表达水平明显升高, 且 CD147 的表达水平与冠心病的发病风险呈明显正相关。

[关键词] CD147; 冠心病; 基质金属蛋白酶类**[中图法分类号]** R541.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)09-1468-04

Expressions of CD147 in different types of coronary disease

LI Wei, DU Dayong[△], LI Yuntian

(Heart Center, 305 Hospital of PLA, Beijing 100017, China)

[Abstract] **Objective** To explore the expressions of CD147 in different types of coronary disease. **Methods** A total of 142 patients with newly diagnosed coronary disease in the hospital from January to December 2018 were selected and divided into the acute myocardial infarction (AMI) group ($n=48$) and unstable angina pectoris (UAP) group ($n=40$) and stable angina pectoris (SAP) group ($n=54$) according to the degree of disease. At the same time 30 subjects undergoing the healthy physical examination were selected as the control group. ELISA was used to detect the expression level of serum CD147 in each group, and regression analysis was performed for each risk factor and the relationship between CD147 and coronary heart disease. **Results** The expression levels of CD147 in the AMI group, UAP group and SAP group were (4.03 ± 0.51), (3.06 ± 0.42), (2.73 ± 0.46)pg/L respectively. The expression level of CD147 in the control group was (1.74 ± 0.27)pg/L, and the expression level of CD147 in the coronary heart disease groups was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The expression level of CD147 in the AMI group was significantly higher than that in the UAP and SAP group ($P < 0.05$), moreover the expression level of CD147 in the UAP group was significantly higher than that in the SAP group ($P < 0.05$). The multivariate Logistic regression analysis showed that CD147 was an independent risk factor of coronary disease ($OR = 1.151, 95\% CI: 1.120 - 1.321, P = 0.043$). **Conclusion** The expression level of CD147 in the patients with coronary disease is significantly increased, moreover the CD147 level has a significantly positive correlation with the onset risk of coronary disease.

[Key words] CD147; coronary disease; matrix metalloproteinases

冠心病是冠状动脉血管发生粥样硬化, 引起血管腔狭窄或闭塞性病变, 造成心肌缺血缺氧而导致的心脏病。根据斑块稳定与否可将冠心病分为急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)和稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP)。ACS 又

包括急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)及不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)。CD147 又称为基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)诱导因子(EMMPRIN), 是一种广泛表达的跨膜糖蛋白, 在动脉粥样硬化斑块中,

巨噬细胞、泡沫细胞、内皮细胞等过度表达的 CD147 可通过细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2) 和 IκB/NF-κB 途径表达 MMPs^[1], 刺激 MMPs 过量产生, 细胞外基质 (ECM) 合成和降解失衡, 削弱了斑块纤维帽强度, 使斑块不稳定^[2]。ACS 的典型病理特征就是斑块的不稳定, 作者的早期动物实验通过构建兔不稳定斑块模型, 证实了在不稳定斑块中, CD147 的表达较稳定斑块中的表达明显升高^[3], 而通过基因沉默技术沉默 CD147 mRNA, 斑块变得稳定^[4]。但 CD147 在临床 ACS 与 SAP 的患者表达是否有差异少有报道。本研究入组了 142 例在该院诊治的冠心病 (包括 AMI、UAP、SAP) 患者及该院的健康体检者 30 例, 采用 ELISA 检测不同类型冠心病患者及健康对照组中 CD147 的表达水平, 并探究 CD147 表达与冠心病的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2018 年 1—12 月在本医院就诊的新发冠心病患者 142 例 (入院后均经冠状动脉造影证明, 前降、回旋或右冠状动脉至少 1 支血管直径狭窄大于或等于 50%), 其中男 97 例, 女 45 例; AMI 患者 48 例 (AMI 组), UAP 患者 40 例 (UAP 组), SAP 患者 54 例 (SAP 组)。选择同期在该院进行健康体检, 且体检结果均正常的健康成年人 30 例作为对照组。本研究经本院伦理道德委员会批准, 研究方案遵循人体临床试验研究规范, 所有患者在对本研究知情前提下, 均自愿参与并签署知情同意书。其中 AMI 诊断标准: 发作典型胸痛, 持续 30 min 以上不缓解, 伴有标准 12 导联心电图 ST 段抬高异常, 且符合 AMI 心电图动态演变过程或肌酸磷酸激酶 (CK) 及其同工酶 (CK-MB) 和肌钙蛋白 I (TNI) 明显增高。UAP 诊断标准: 近 1 个月绞痛发作的频率增加, 程度加重, 时限延长, 硝酸酯类药物作用减弱; 或者 24 h 内休息时发生的心绞痛, 伴有典型 ST 段 T 波改变。SAP 诊断标准: 近 3 个月患者心绞痛症状、频率、诱发因素、持续时间、缓解因素及疼痛程度相同, 未有变化。排除标准: (1) 已服用降脂、抗氧化作用的药物者; (2) 有瓣膜性心肌病, 严重肝、肾功能不全及心肌病、甲状腺疾病者; (3) 合并感染、肿瘤或免疫系统疾病者; (4) 新近手术、外伤或输血者。

1.2 方法

所有研究对象均于晨起空腹条件下抽取静脉血 2 份, 各 5 mL。1 份用于常规生化检测: 采用 DXC800 全自动生化仪测定包括总胆固醇 (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) 等生化指标; 1 份用于测定 CD147 表达水平: 4 ℃ 静置 1 h, 取上清液 500 μL, 3 000 r/min 离心 5 min, 取上清液于 -80 ℃ 保存, 采用 ELISA 检测各组对象中 CD147 的表达水平, 将离心好的上清液装于 Eppendorf 管中, 根据试剂盒说明书测定 CD147 表达水平。

1.3 统计学处理

应用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析。所有资料均进行正态性检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验; 计数资料以率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。多因素非条件 Logistic 回归分析各危险因素及血清 CD147 水平与冠心病发病风险之间的关联, 关联强度用 OR 表示。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 各组对象基线资料比较

各组对象年龄、性别比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 各组冠心病患者中 TG 和 LDL-C 明显高于对照组 ($P<0.05$)。而各组对象 HDL-C 及 TC 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。

2.2 各组对象血清 CD147、C 反应蛋白 (CRP) 等水平比较

各组冠心病患者 CD147、CRP、MMP-9 水平均明显高于对照组 ($P<0.05$)。其中 AMI 组患者 CD147、CRP、MMP-9 水平明显高于 UAP、SAP 组 ($P<0.05$); UAP 组患者 CD147、CRP、MMP-9 水平明显高于 SAP 组 ($P<0.05$)。各组数据间的相关性采用 Pearson 相关分析显示, AMI 组患者 CD147 水平与 CRP、MMP-9 呈明显正相关 ($r=0.862, 0.857, P=0.027, 0.034$); UAP 组 CD147 与 CRP、MMP-9 呈明显正相关 ($r=0.825, 0.864, P=0.046, 0.029$); 而 SAP 组和对照组 CD147 跟 CRP、MMP-9 未见明显相关性 ($r=0.198$ 和 $0.226, 0.239$ 和 $0.177, P=0.261$ 和 $0.217, 0.248$ 和 0.395), 各组对象 CD147 与 MMP-2 未见明显相关性。各组对象血清 CD147、CRP、MMP-9、MMP-2 水平比较, 见表 2。

表 1 各组对象基线资料比较

项目	AMI 组 (n=48)	UAP 组 (n=40)	SAP 组 (n=54)	对照组 (n=30)
性别 (男/女, n)	18/7	47/24	109/68	34/16
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	58.90 ± 6.80	53.60 ± 7.90	51.80 ± 9.40	57.40 ± 6.20
TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.52 ± 0.73 ^{ab}	2.08 ± 0.42 ^{ab}	1.79 ± 0.35 ^a	1.49 ± 0.17

续表 1 各组对象基线资料比较

项目	AMI 组(<i>n</i> =48)	UAP 组(<i>n</i> =40)	SAP 组(<i>n</i> =54)	对照组(<i>n</i> =30)
TC($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	4.78±0.62	4.65±0.51	4.22±0.44	4.31±0.61
HDL-C($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	1.01±0.41	1.22±0.22	1.29±0.36	1.31±0.23
LDL-C($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	3.84±0.43 ^{ab}	3.58±0.53 ^{ab}	3.49±0.56 ^a	2.87±0.30

^a: $P<0.05$, 与对照组比较; ^b: $P<0.05$, 与 SAP 组比较。

表 2 各组对象血清 CD147、CRP、MMP-9、MMP-2 水平比较($\bar{x}\pm s$, pg/L)

项目	AMI 组(<i>n</i> =48)	UAP 组(<i>n</i> =40)	SAP 组(<i>n</i> =54)	对照组(<i>n</i> =30)
CD147	4.03±0.51 ^{abc}	3.06±0.42 ^{ab}	2.73±0.46 ^a	1.74±0.27
CRP	14.56±3.95 ^{abc}	10.10±0.94 ^{ab}	4.77±1.56 ^c	2.30±1.26
MMP-9	199.80±28.10 ^{abc}	83.00±23.67 ^{ab}	39.33±15.2 ^c	42.83±17.7
MMP-2	108.57±17.84 ^a	77.6±19.81	73.69±14.52	66.90±12.31

^a: $P<0.05$, 与对照组比较; ^b: $P<0.05$, 与 SAP 组比较; ^c: $P<0.05$, 与 UAP 组比较。

2.3 CD147 水平对冠状动脉病变严重性预测价值

多因素 Logistic 分析结果表明, CD147、年龄、CRP、MMP-9、糖尿病史、心肌梗死(MI)病史均与冠状动脉病变严重程度相关。CD147 水平对冠心病患者冠状动脉病变严重程度有明显的预测价值($OR=1.151, 95\%CI: 1.120\sim 1.321, P=0.043$), 见表 3。

表 3 预测冠状动脉病变程度的多因素 Logistic 分析

相关因素	OR	95%CI	B	Beta	P
CD147	1.151	1.120~1.321	0.036	0.165	0.043
年龄	1.012	1.009~1.213	0.011	0.141	0.000
CRP	1.051	1.025~1.379	0.015	0.097	0.026
MMP-9	1.102	1.061~1.423	0.016	0.105	0.023
糖尿病	1.073	1.042~1.359	0.020	0.097	0.013
MI 病史	1.071	1.018~1.444	0.026	0.104	0.008

3 讨论

冠心病及其并发的心脑血管疾病已成为当今严重危害全民健康的疾病, 病死率及致残率逐年升高。有研究表明^[5], 大部分急性心血管事件多发生于冠状动脉狭窄不严重的患者(狭窄小于 70%), 而许多血管狭窄严重的患者却并未发生急性心血管事件。随着对疾病认识的深入, 发现急性心血管事件的发生多与动脉粥样硬化斑块不稳定, 破裂引发急性血栓形成相关^[6-7]。典型的粥样硬化斑块主要由脂核和纤维帽组成, 而稳定斑块和不稳定斑块的区别是在不稳定斑块中脂核大、纤维帽薄, 尤其在偏心性纤维帽的边缘有大量炎性细胞浸润, 这种斑块容易破裂^[8-9]。

CD147 分子是一种免疫球蛋白超家族成员, 在肿瘤细胞、血管内皮细胞、外周血管细胞中均可见其广泛表达, 近年来又成为冠心病机制研究的一个新热点^[10-13]。CD147 作为 MMPs 的上游调控因子, 能通过旁分泌及自分泌的方式在多种细胞质中诱导产生 MMPs 的形成, 降解 ECM, 从而影响动脉粥样硬化斑

块的稳定性^[11]。MMPs 是一组含有钙和锌离子的水解蛋白酶, 在 ECM 代谢的调节中起着重要的作用。ECM 的合成主要来源于平滑肌细胞, 而降解主要由六大酶系所调节, 最主要的一种酶就是 MMPs。正常情况下, ECM 处于一种合成与降解的动态平衡状态, 当 MMPs 被过度分泌, 降解增多, 导致纤维帽变薄, 平衡破坏, 而使斑块变得不稳定^[14-16]。有学者通过对 ACS 及 SAP 的标本进行免疫组化研究, 发现 MMPs 的表达与斑块破裂呈正相关, 即 MMPs 的表达越高, 斑块越容易破裂^[17]。

本研究入选 AMI、UAP、SAP 及健康成年人, 通过 ELISA 检测血清中 CD147 水平, 并使用生化分析仪测定 TG、LDL-C 等水平。结果发现冠心病患者 CD147 水平明显高于对照组, ACS 患者血清中 CD147 水平明显高于 SAP 组及对照组, 尤其以 AMI 组最为明显。提示 CD147 可能参与了冠心病的发病过程, 同时, 在斑块不稳定所引发的 ACS 患者中, CD147 的表达明显升高。AMI、UAP 组中的 LDL-C、TG 也明显高于 SAP 组及对照组, 提示血脂异常也参与了冠心病的发病过程。Logistic 回归分析各危险因素及血清 CD147 水平与冠心病发病风险之间的关联, 发现 CD147 为冠心病发病的独立危险因素, 且与冠心病病变程度呈正相关($OR=1.151, P=0.043$)。这与文献^[18]的研究结果相符, 表明 CD147 在 ACS 患者中的表达明显高于 SAP 患者。

目前关于冠心病的研究更多关注其血管管腔病变的进展, 以扩张血管、解除梗阻和开通血管腔为治疗目的, 对于冠心病, 尤其是 ACS 患者的早期发现与预测缺乏有效的检测手段, 使这种致残和致死性极高的疾病屡屡发生, 其关键在于无法检测血管内斑块稳定性。本研究通过检测 CD147 的表达, 可为临床冠心病患者的研究、诊治提供新的靶点, 但仍需大样本、大规模的临床试验进一步验证。

参考文献

- [1] PAHK K, NOH H, JOUNG C, et al. A novel CD147 inhibitor, SP-8356, reduces neointimal hyperplasia and arterial stiffness in a rat model of partial carotid artery ligation[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1):274.
- [2] XU B, WU C, WU W, et al. Study of serum CD147 level in patients with transient ischemic attack and CD147 expression in atherosclerotic plaque[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2018, 11(4):285-291.
- [3] 薛峰, 杜大勇, 李运田, 等. 瑞舒伐他汀对兔动脉粥样硬化斑块内 CD147 的表达及斑块稳定性的影响[J]. *山西医科大学学报*, 2013, 44(4):258-262.
- [4] 李雪杰, 杜大勇, 李运田. CD147 慢病毒载体对兔外周血单核巨噬细胞的沉默作用[J]. *军医进修学院学报*, 2012, 33(7):751-753.
- [5] CILIBERTI G, COIRO S, TRITTO I, et al. Predictors of poor clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction and non-obstructed coronary arteries (MINOCA) [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 267(1):41-45.
- [6] NAKAGAWA M, NARUKO T, SUGIOKA K, et al. Enhanced expression of natriuretic peptide receptor A and B in neutrophils of culprit lesions in patients with acute myocardial infarction[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(3):3324-3330.
- [7] SASAI M, ISO Y, MIZUKAMI T, et al. Potential contribution of the hepcidin-macrophage axis to plaque vulnerability in acute myocardial infarction in human[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 227(1):114-121.
- [8] ZHOU J, CHEN H, YANG T, et al. Comparison of predictive ability of computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with carotid atherosclerosis complicated with stroke[J]. *Iran J Public Health*, 2019, 48(6):1052-1058.
- [9] KONISHI T, KASHIWAGI Y, FUNAYAMA N, et al. Obstructive sleep apnea is associated with increased coronary plaque instability: an optical frequency domain imaging study [J]. *Heart Vessels*, 2019, 34(8):1266-1279.
- [10] WANG L, LI S, YU X, et al. alpha2,6-Sialylation promotes immune escape in hepatocarcinoma cells by regulating T cell functions and CD147/MMP signaling[J]. *J Physiol Biochem*, 2019, 75(2):199-207.
- [11] SATO R, HIRAISHI C, YOSHIDA H. Effect of angiotensin II on matrix metalloproteinase-2 secretion in human umbilical vein endothelial cells[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2018, 71(4):233-239.
- [12] LI F, ZHANG J, GUO J, et al. RNA interference targeting CD147 inhibits metastasis and invasion of human breast cancer MCF-7 cells by downregulating MMP-9/VEGF expression [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2018, 50(7):676-684.
- [13] WANG J, LI F, TAN J, et al. Melittin inhibits the invasion of MCF-7 cells by downregulating CD147 and MMP-9 expression[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(2):599-604.
- [14] SEIFERT R, KUHLMANN M T, ELIGEHAUSEN S, et al. Molecular imaging of MMP activity discriminates unstable from stable plaque phenotypes in shear-stress induced murine atherosclerosis[J]. *PLoS One*, 2018, 13(10):e0204305.
- [15] CAO J, YE B, LIN L, et al. Curcumin alleviates oxLDL induced MMP-9 and EMMPRIN expression through the inhibition of NF-kappaB and MAPK pathways in macrophages[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8:62.
- [16] DONG M, ZHOU C, JI L, et al. AG1296 enhances plaque stability via inhibiting inflammatory responses and decreasing MMP-2 and MMP-9 expression in ApoE^{-/-} mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 489(4):426-431.
- [17] GUO Z Y, ZHANG B, YAN Y H, et al. Specific matrix metalloproteinases and calcification factors are associated with the vulnerability of human carotid plaque[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(3):2071-2079.
- [18] YAN J, MAO Y, WANG C, et al. Association study between an SNP in CD147 and its expression with acute coronary syndrome in a Jiangsu Chinese population[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(42):e1537.