

# 血清 CD147 对颈动脉斑块内出血的相关性分析

郭文城 崔梅 王寻 陶虹月 余波

**【摘要】** 目的 颈动脉斑块内出血 (IPH) 是导致缺血性卒中的重要病因之一。本研究旨在尝试探索血清 CD147 水平对于颈动脉 IPH 诊断价值, 寻求 IPH 的血清学标志物。方法 纳入自 2014 年 4 至 9 月复旦大学附属华山医院血管外科收治的共 68 例颈动脉硬化狭窄患者的血清样本。使用 3.0T MRI 结合 8 通道颈动脉体表线圈扫描颈动脉, 通过斑块成分分析系统进行图像后处理, 定性定量斑块内的脂质、IPH、钙化成分以及纤维帽的完整性, 结合血清 CD147 的检测结果, 进行相关性及差异性分析。结果 血清 CD147 在存在 IPH 组 (5 510.1 ng/L) 较不存在 IPH 组 (4 648.0 ng/L) 更高 ( $P = 0.04$ )。血清 CD147 与颈动脉斑块内脂质、IPH、钙化的定量参数及纤维帽破裂均无显著相关性。使用他汀类药物较不使用时, 血清 CD147 更低 (4 914.0 与 5 926.7,  $P < 0.01$ )。血清总胆固醇与低密度脂蛋白与血清 CD147 呈正相关。在男性未使用他汀类药物干预下, 血清 CD147 对颈动脉 IPH 有较好的诊断价值 ( $AUC = 0.81$ ,  $P = 0.04$ , 95%  $CI$  0.62 ~ 0.99)。结论 血清 CD147 可能成为 IPH 的血清学标志物, 对特定人群的颈动脉 IPH 存在诊断价值。

**【关键词】** 缺血性脑卒中; 颈动脉硬化狭窄; 斑块内出血; CD147; 血清学标志物

**基金项目:** 上海市医学重点专科项目 (ZK2015A16)

**Correlation between serum CD147 and carotid intraplaque hemorrhage** Guo Wencheng, Cui Mei, Wang Xun, Tao Hongyue, Yu Bo. Department of Vascular Surgery, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

Corresponding author: Yu Bo, Department of Vascular Surgery, Pudong Hospital, Fudan University, Shanghai 200120, China, Email: huashanvascular@foxmail.com

**【Abstract】** **Objective** Intraplaque hemorrhage (IPH) is one of the most important causes of ischemic stroke. The purpose of this study was to explore the association between carotid IPH and CD147, which may be the serum marker related to IPH. **Methods** Serum samples were collected from 68 patients with carotid artery stenosis from April to September 2004. 3.0T MRI with the 8 channel surface coil was used to scan carotid artery. Images was processed by MRI-PlaqueView. The integrity of lipid, IPH, calcified components and fibrous cap in the plaque was analysed qualitatively and quantitatively. The correlation and difference analysis among serum CD147 and plaque components were carried out. **Results** Serum CD147 level in IPH positive was higher than that in IPH negative, 5 510.1 vs 4 648.0 ( $P = 0.04$ ). There was no significant correlation among serum CD147 and the quantitative parameters of lipid, IPH and calcification in carotid plaque and fibrous cap rupture. Serum CD147 in patients using statins was lower than that in patients not using statins, 4 914.0 vs 5 926.7 ( $P < 0.01$ ). Serum total cholesterol and LDL were positively correlated with serum CD147. In patients without statin, serum CD147 had a better diagnostic value for carotid IPH ( $AUC = 0.81$ ,  $P = 0.04$ , 95%  $CI$  0.62 - 0.99). **Conclusion** Serum CD147 would probably be one biomarker of IPH and shows good diagnostic value of carotid IPH in the specific population.

**【Key words】** Stroke; Carotid atherosclerosis; Plaque; Basigin; Biomarker

**Fund program:** Program for Medical Key Department of Shanghai (ZK2015A16)

脑卒中是全球第二位致死性及第一位致残性疾病, 以大动脉硬化狭窄为发病原因的缺血性脑卒中在我国占 11.9% ~ 53.9%<sup>[1]</sup>, 颅外段颈动脉为最常见的病变部位。在已知研究下, 颈动脉斑块内出血 (IPH) 是颈动脉斑块致病的重要病变特征<sup>[2-3]</sup>。目前颈动脉高分辨 MRI 是颈动脉斑块无创诊断的最

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.42.012

作者单位: 200040 上海, 复旦大学附属华山医院血管外科 (郭文城、余波), 神经内科 (崔梅、王寻), 放射科 (陶虹月); 复旦大学附属浦东医院血管外科 (余波)

通信作者: 余波, Email: huashanvascular@foxmail.com

佳方法,对 IPH 诊断准确性优于如超声造影等其他新型动脉管壁检测手段。但目前尚无 IPH 相关的血清学标志物的报道。斑块内血管新生是 IPH 的基本条件,有证据表明,CD147 与血管新生密切相关<sup>[4-5]</sup>。由于 CD147 又称为细胞外基质金属蛋白酶诱导因子(EMMPRIN),即基质金属蛋白酶(MMP)家族的诱导因子,最早在实体肿瘤细胞表面发现其具有诱使周围的成纤维细胞表达各类 MMP 的作用<sup>[6-8]</sup>。理论上 CD147 可以直接通过诱使 MMP 生成,使新生血管周围组织降解,导致斑块内新生血管破裂,MMP 亦可反向刺激 CD147 的生成。而在人冠状动脉中发现,过氧化低密度脂蛋白(oxLDL)会通过 MMP 来刺激血管平滑肌细胞(VSMC)产生并释放可溶性 CD147。而可溶性的 CD147 又导致 VSMC 不断生成 MMP,加快斑块内部基质成分的降解<sup>[9]</sup>。本研究旨在探索可能同时参与了斑块内血管新生及新生血管破裂的 CD147,其血清水平对颈动脉 IPH 的诊断价值。

### 对象与方法

1. 入选与排除标准:入选标准:自 2014 年 4 至 9 月复旦大学附属华山医院血管外科收治的存在颈动脉硬化狭窄患者;排除标准:(1)合并肿瘤;(2)合并自身免疫性疾病;(3)实验室检查提示血沉及白细胞计数异常;(4)颈动脉 MRI 未完成者;(5)未签署知情同意书者。

2. 主要仪器和试剂:全功能微孔板检测仪 Synergy H1 Hybrid Reader (Biotek, 美国), Human EMMPRIN Quantikine ELISA 检测试剂盒 (R&D Systems, 美国)。MRI MAGNETO Verio 3.0 (西门子, 德国), 8 通道相控阵颈动脉射频体表线圈 CG-CTC18-H300-AS(辰光, 上海)。

3. 血清样本的获取:于外科干预前,自入选患者外周静脉抽取静脉血共 7 ml 置入血清管中,60 min 内置入离心机内,常温,3 000 r/min,离心 10 min,抽取的血清置入 -80 °C 冰箱保存。

4. 血清 CD147 水平的检测:将置于 -80 °C 的血清置入冰浴中解冻。抽提步骤依据 Human EMMPRIN Quantikine ELISA 检测试剂盒说明书进行。待加入终止液后,液体颜色由蓝转黄。30 min 内放入全功能微孔板检测仪中检测,分别使用 450、540、570 nm 波长读数。使用 450 nm 波长读数,450 nm 减去 540 nm 波长读数,以及 450 nm 减去 570 nm

波长读数,分别进行标准曲线描画,计算 R 值,选取 R 最接近 1 的标准曲线进行浓度换算。

5. 临床数据的收集:通过病史,记录研究对象性别、年龄、是否合并高血压病、糖尿病、冠心病、外周动脉疾病(PAD)、吸烟史、是否使用他汀类药物;以及血清糖化血红蛋白(%)、三酰甘油(mmol/L)、总胆固醇(mmol/L)及低密度胆固醇(mmol/L)水平。

6. MRI 图像采集:使用 MRI MAGNETO Verio 3.0 配合 8 通道相控阵颈动脉射频体表线圈 CG-CTC18-H300-AS 对颈动脉进行扫描。取平卧位,头位向前、后仰,将颈动脉体表线圈的 2 个接触面分别置于两侧颈部,前后予以绑带固定紧贴皮肤。中心点定位于甲状软骨水平处(基本平齐颈动脉分叉)。首先进行定位,2D-TOF 序列扫描,以初步显示颈动脉及分叉部位。然后以病变侧颈动脉分叉处为中心,扫描范围需覆盖病变全程及远心端、近心端正常的管壁,进行 3D-TOF 扫描,扫描层数为 32 层,层厚 1 mm。以 3D-TOF 图像进行再定位,以病变侧颈动脉分叉处为中心,扫描范围需覆盖病变全程及远心端、近心端至少两个层面的正常管壁,常规扫描层数设为 14 层,具体层数根据病变情况决定,层厚 2 mm,进行轴位 T1WI、T2WI、PDWI。所有序列均为脂肪抑制序列。具体参数见(表 1)。

7. MRI 图像后处理方法:由 2 名研究员分别使用磁共振动脉硬化斑块分析系统(MRI-PlaqueView 2.0)系统进行测量,对照同侧胸锁乳突肌信号,图像放大至 400% 下,分别勾画颈动脉斑块内的脂质成分、IPH 及钙化,同时判断纤维帽是否破裂。斑块不同成分的信号表现根据表 2 中进行判定。2 名研究员测得数值取平均值。由此获得以下斑块内各成分参数:脂质成分面积最大值( $\text{mm}^2$ ),脂质成分体积( $\text{mm}^3$ ),脂质成分体积占有率(%);IPH 成分面积最大值( $\text{mm}^2$ ),IPH 成分体积( $\text{mm}^3$ ),IPH 成分体积占有率(%);钙化成分面积最大值( $\text{mm}^2$ ),钙化成分体积( $\text{mm}^3$ ),钙化成分体积占有率(%)。

8. 统计学处理:使用软件为 SPSS 20.0 版本(SPSS Inc, Chicago, IL, USA)。分类变量通过 Pearson  $\chi^2$  进行差异性分析;连续变量使用 Mann-Whitney *U* 检验及 one-way ANOVA 进行差异性分析。连续变量相关性分析使用 Spearman 法相关性分析和偏相关性分析。检验水准  $\alpha$  设为 0.05,当  $P < 0.05$  时,认为相关变量间存在统计学差异。所有数据保留小数点后 2 位。

表 1 颈动脉 MRI 扫查序列及相关参数

参数	2D-TOF	3D-TOF	T1-FS-AX	T2-FS-AX	PD-FS-AX
重复时间 (ms)	19	20	1 060	2 300	2 400
回波时间 (ms)	3.81	3.27	26	76	16
视野范围 (mm)	200 × 200	200 × 150	150 × 150	150 × 150	150 × 150
矩阵	256 × 192	384 × 288	256 × 256	256 × 256	384 × 384
像素尺寸 (mm)	1.0 × 0.8 × 4.0	0.7 × 0.5 × 1.0	0.6 × 0.6 × 2.0	0.6 × 0.6 × 2.0	0.4 × 0.4 × 2.0
层厚 (mm)	4.0	1.0	2.0	2.0	2.0
激发次数	1	1	2	5	2
翻转角 (°)	90	25	180	120	120
扫描时间 (min)	2;30	2;59	2;41	3;36	4;19

注:FS: fat saturation,脂肪抑制;AX: axial,轴位

表 2 斑块内各类成分在不同序列下信号表现

序列	脂质	IPH	钙化	纤维帽
TOF	低/等	低/等/高	低	等
T1 WI	低/等	高/等	低	等
T2 WI	低/等	高	低	等
PDWI	等/稍高	高/等	低	等

表 4 入组病例的颈动脉 MRI 斑块特征 (n = 68)

斑块特征	n/ $\bar{x}$
纤维帽破裂[例(%)]	15(22.1)
IPH[例(%)]	48(70.6)
斑块内钙化[例(%)]	53(77.9)
脂质成分面积最大值(mm <sup>2</sup> )	22.34(3.32~71.48)
脂质成分体积(mm <sup>3</sup> )	187.58(7.31~410.04)
脂质成分体积占有率(%)	12.30(0.80~37.50)
IPH成分面积最大值(mm <sup>2</sup> )	9.27(0~47.92)
IPH成分体积(mm <sup>3</sup> )	63.12(0~629.41)
IPH成分体积占有率(%)	3.90(0~32.10)
钙化成分面积最大值(mm <sup>2</sup> )	3.69(0~17.71)
钙化成分体积(mm <sup>3</sup> )	28.76(0~385.26)
钙化成分体积占有率(%)	1.76(0~20.90)

注:IPH:颈动脉斑块内出血

## 结 果

本研究共纳入了自 2014 年 4 至 9 月符合入选与排除标准的血清样本共 68 例。样本收集通过本院伦理委员会批准。入组病例的基本情况详见表 3。对应的颈动脉 MRI 下斑块特征信息,详见表 4。

表 3 入组病例的基本情况(68 例)

基本情况	n/ $\bar{x}$	比例(%)
性别(男)	59	86.8
年龄(岁)	66.12(43~84)	
高血压病	56	82.4
糖尿病	26	38.2
吸烟史	35	51.5
冠心病	11	16.2
PAD	19	27.9
使用他汀类药物	45	66.2
血清糖化血红蛋白%	6.20(4.90~11.60)	
血清三酰甘油(mmol/L)	1.36(0.40~6.49)	
血清总胆固醇(mmol/L)	3.76(2.12~7.04)	
血清低密度脂蛋白(mmol/L)	2.09(0.93~5.08)	
血清 CD147(ng/L)	5 256.52(2 863.95~12 083.62)	

注:PAD:外周动脉疾病

1. 背景因素与血清 CD147 的关系:通过对性别、高血压病、糖尿病、冠心病、PAD、吸烟史背景因素分组,分别进行方差分析血清 CD147 水平 ( $P > 0.05$ ), 差异无统计学意义;而血清 CD147 水平在使用他汀类药物(4 914.0 ng/L)与不使用他汀类药物(5 926.7ng/L)比较 ( $P < 0.01$ ), 差异有显著统计

学意义。通过对年龄、血清糖化血红蛋白、血清三酰甘油与血清 CD147 水平分别进行相关性分析 ( $P > 0.05$ ), 差异无统计学意义;而血清 CD147 水平分别与血清总胆固醇 ( $r = 0.28, P = 0.02$ ) 以及血清低密度脂蛋白 ( $r = 0.25, P = 0.04$ ) 存在正相关性。控制影响因素他汀类药物使用后, 偏相关分析提示血清 CD147 水平分别与血清总胆固醇 ( $r = 0.31, P = 0.01$ ) 以及血清低密度脂蛋白 ( $r = 0.33, P < 0.01$ ) 存在正相关性, 且相关性有所增强。

2. 颈动脉斑块特征与血清 CD147 的关系:方差分析血清 CD147 水平与纤维帽破裂、斑块内是否存在钙化分组 ( $P > 0.05$ ), 差异无统计学意义;相关性分析发现斑块成分(脂质、IPH、钙化)的面积最大值、体积、体积占有率均与血清 CD147 水平均无相关性。偏相关分析控制他汀类药物因素后提示以上参数与血清 CD147 水平仍无相关性。

3. 背景因素与颈动脉 IPH 的关系:  $\chi^2$  检验提示男性发生颈动脉 IPH 的发生远高于女性, 46:2 ( $P < 0.01$ ) 差异有统计学意义。通过对高血压病、糖尿病、冠心病、PAD、吸烟史背景因素以及年龄、血

清糖化血红蛋白、血清三酰甘油分组与颈动脉 IPH 分别差异性分析,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

4. 颈动脉 IPH 与他汀类用药的关系:  $\chi^2$  检验颈动脉存在 IPH 与使用他汀类药物,未提示存在相关性( $P = 0.24$ )。进一步分析 48 例颈动脉 IPH,使用他汀类药物较不使用他汀类药物的血清 CD147 水平更低(5 098.8 ng/L 与 6 195.6 ng/L)( $P = 0.02$ ) 差异有统计学意义。而在 20 例无 IPH 中,使用他汀类药物与不使用他汀类药物的血清 CD147 水平差异无统计学意义(4 544.5 ng/L 与 4 958.6 ng/L)( $P = 0.31$ )。

5. 颈动脉 IPH 与血清 CD147 的关系: 存在 IPH 的血清 CD147 水平高于无 IPH 组(方差不齐,使用 Mann-Whitney 秩和检验),5 510.1 与 4 648.0 ( $P = 0.04$ ),且差异有统计学意义。将他汀类药物的使用进行亚组分析,血清 CD147 水平在颈动脉 IPH 组时均较无 IPH 组高 5 098.8 ng/L 与 4 544.5 ng/L,但差异无统计学意义( $P = 0.15$ )。进一步分析男性病例( $n = 59$ ),男性中存在颈动脉 IPH 较无颈动脉 IPH 的血清 CD147 高,5 550.0 与 4 623.0,但差异无统计学意义( $P = 0.06$ )。通过 ROC 曲线分析,在所有入组人群( $n = 68$ )中,血清 CD147 对颈动脉 IPH 发生的诊断有一定的准确性,  $AUC = 0.66$  ( $P = 0.04$ , 95%  $CI$  0.53 ~ 0.79), cutoff 值为 5 872.18。在未使用他汀类药物的男性( $n = 23$ )中,血清 CD147 对颈动脉 IPH 发生有较好的诊断准确性,  $AUC = 0.81$  ( $P = 0.04$ , 95%  $CI$  0.62 ~ 0.99), cutoff 值为 5 134.05。

## 讨 论

CD147 分为两大类,在细胞膜上表达的为膜型 CD147,而可溶于血清内的为可溶型 CD147。可溶型 CD147 一部分源于细胞生成,以囊泡形式分泌到细胞外;一部分源于细胞膜上的膜型 CD147 脱落。本次研究中所使用的 CD147 试剂盒可以检测所有可溶型 CD147。

由于可溶型 CD147 也可由实体肿瘤细胞、VSMC、造血组织内、表皮细胞、上皮细胞、白细胞<sup>[8]</sup>生成,故当体内存在自身免疫性疾病<sup>[9]</sup>、动脉粥样硬化<sup>[10]</sup>、肿瘤<sup>[11]</sup>、感染、全身炎症反应<sup>[12]</sup>等时,均会使可溶型 CD147 基线上升。由于本研究已排除明确患有肿瘤及自身免疫性疾病及提示白细胞超过正常范围的患者。本研究中纳入的合并冠心病的患者

仅 16.20%,合并 PAD 27.9%,而外周动脉粥样硬化狭窄的 IPH 发生率显著低于冠状动脉及颈动脉<sup>[13-14]</sup>,故当颈动脉的 IPH 发生时,斑块内的膜型 CD147 也可以从新生血管及破裂斑块内释放入血,从而更容易引起全身血清水平的差异。本次研究表明,人体外周静脉血清中 CD147 水平,在颈动脉 MRI 检查下提示存在 IPH 者较无 IPH 者,存在显著性升高。因此,通过检测血清中的可溶型 CD147,可以间接了解膜型 CD147 的在细胞内的表达水平,从而为颈动脉及其他部位斑块 IPH 的发生提供判断依据。

本研究还发现,人体外周静脉血清中 CD147 水平与局部颈动脉斑块内各成分定量无显著相关性,提示目前检测外周静脉血清中 CD147 水平可能无法提供局部动脉粥样硬化病变的严重程度。

在本研究中,他汀类药物的使用对人体血清 CD147 存在影响。已知他汀类药物是羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂,通过阻断甲戊酸的合成,抑制所有依赖甲戊酸的途径,包括异戊二烯化、N-糖基化和胆固醇的合成。通过对人单核细胞体外干预的观察<sup>[15]</sup>发现:他汀类药物通过抑制异戊二烯化和 N-糖基化来改变 CD147 的表达、结构和功能;并且诱导 CD147 从其高度糖基化形式转移到其低级糖基化形式,从而抑制 MMP 的激活。通过动物实验也发现,通过对动脉粥样硬化的兔模型喂食阿托伐他汀后,他汀通过抑制 CYP5A (CD147 的配体)和 CD147 在颈动脉斑块的表达而起到了稳定斑块<sup>[16]</sup>。可见他汀类药物通过多条途径均可影响 CD147 的表达。

本文中血清 CD147 与血清总胆固醇和血清低密度脂蛋白均相关。以往研究提示可以通过 oxLDL 刺激人 VSMC、血小板从而增强 CD147 的释放及表达<sup>[17-18]</sup>。而对大鼠脑的研究中表明,水溶性胆固醇可呈剂量依赖性地刺激 CD147 表达<sup>[19]</sup>。是否在人体自然环境下同时存在以上调节机制尚无明确报道。

本文入组的所有病例中,当血清 CD147  $\geq 5 872.2$  ng/L 时发生颈动脉 IPH 灵敏性及特异性较高;在不使用他汀类药物的男性人群中,当血清 CD147  $\geq 5 134.0$  ng/L 时发生颈动脉 IPH 的灵敏性及特异性更高。考虑本研究样本量小,且性别及他汀类药物均对研究目标有影响作用,故需进一步扩大样本量,以减少抽样误差,增加统计结果的效力。

本文结合了目前对颈动脉 IPH 最为敏感的无

创性检查颈动脉高分辨 MRI, 完成了小样本在体颈动脉 IPH 与血清 CD147 水平相关性的横断面观察研究, 虽然未得出较多具有统计学差异的结果, 但外周静脉血 CD147 水平为 IPH 的筛查提供了一个新的方向。

综上所述, 本研究提示血清 CD147 水平在颈动脉发生 IPH 上显著上升。使用他汀类药物对血清 CD147 水平存在下降。在男性未使用他汀类药物群体中, 血清 CD147 对颈动脉 IPH 存在诊断价值显著。通过对血清 CD147 水平检测, 对 IPH 的发生、发展及药物干预的判断, 需要扩大样本, 前瞻性研究进行进一步探索验证。

### 参 考 文 献

- [1] Tsai CF, Thomas B, Sudlow CL. Epidemiology of stroke and its subtypes in Chinese vs white populations: a systematic review[J]. *Neurology*, 2013, 81 (3): 264-272. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829bfe3.
- [2] Lee J, Kil J, Kim DW. Usefulness of plaque magnetic resonance imaging in identifying High-Risk carotid plaques irrespective of the degree of stenosis[J]. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*, 2017, 19(4):291-300. DOI: 10.7461/jcen.2017.19.4.291.
- [3] Cui Y, Qiao H, Ma L, et al. Association of age and size of carotid artery intraplaque hemorrhage and minor fibrous cap disruption: A high resolution magnetic resonance imaging study [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018 (in publish). DOI: 10.5551/jat.43679.
- [4] Chen Y, Zhang H, Gou X, et al. Upregulation of HAb18G/CD147 in activated human umbilical vein endothelial cells enhances the angiogenesis[J]. *Cancer Lett*, 2009, 278(1):113-121. DOI: 10.1016/j.canlet.2009.01.004.
- [5] Voigt H, Vetter-Kauczok CS, Schrama D, et al. CD147 impacts angiogenesis and metastasis formation[J]. *Cancer Invest*, 2009, 27(3):329-333. DOI: 10.1080/07357900802392675.
- [6] Haug C, Lenz C, Díaz F, 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. DOI: 10.1161/01.ATV.0000142806.59283.11.
- [7] Fossum S, Mallett S, Barclay AN. The MRC OX-47 antigen is a member of the immunoglobulin superfamily with an unusual transmembrane sequence [J]. *Eur J Immunol*, 1991, 21(3): 671-971. DOI: 10.1002/eji.1830210320.
- [8] Sluijter JP, Pulskens WP, Schoneveld AH, et al. Matrix metalloproteinase 2 is associated with stable and matrix metalloproteinases 8 and 9 with vulnerable carotid atherosclerotic lesions: a study in human endarterectomy specimen pointing to a role for different extracellular matrix metalloproteinase inducer glycosylation forms[J]. *Stroke*, 2006, 37(1):235-239. DOI: 10.1161/01.STR.0000196986.50059.e0.
- [9] Sun S, Zhao A, Li R, et al. CD147 renal expression as a biomarker for progressive IgAN [J]. *J Nephrol*, 2015, 28(3): 307-314. DOI:10.1007/s40620-014-0161-1.
- [10] 陈文博, 魏晓娟, 陈书影, 等. 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[J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(18). DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.18.025.
- [11] 熊枝繁, 李杰, 曹仕琼, 等. CD147 和 MMP-2 在大肠癌组织中的表达及血清水平变化的意义[J]. *中国肿瘤临床*, 2008, 35(18). DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2008.18.014.
- [12] Romao M, Weel IC, Lifshitz SJ, et al. Elevated hyaluronan and extracellular matrix metalloproteinase inducer levels in women with preeclampsia[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 289(3):575-579. DOI: 10.1007/s00404-013-3021-7.
- [13] Helck A, Bianda N, Canton G, et al. Intra-individual comparison of carotid and femoral atherosclerotic plaque features with in vivo MR plaque imaging[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2015, 31(8): 1611-8. DOI: 10.1007/s10554-015-0737-4.
- [14] Herisson F, Heymann MF, Chétiveaux M, et al. Carotid and femoral atherosclerotic plaques show different morphology [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 216(2): 348-354. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.02.004.
- [15] Sasidhar MV, Chevooru SK, Eickelberg, et al. Downregulation of monocytic differentiation via modulation of CD147 by 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors [J]. *PLoS One*, 2017, 12(12): e0189701. DOI: 10.1371/journal.pone.0189701.
- [16] 高菊华, 高小平, 赵志鸿, 等. 颈动脉粥样硬化斑块中亲环素 A/CD147 表达及阿托伐他汀干预的影响 [J]. *中南大学学报 (医学版)*, 2016, (5):482-488. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2016.05.006.
- [17] Haug C, Lenz C, Díaz F, 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. DOI: 10.1161/01.ATV.0000142806.59283.11.
- [18] Yang SH, Li YT, Du DY. Oxidized low-density lipoprotein-induced CD147 expression and its inhibition by high-density lipoprotein on platelets in vitro [J]. *Thromb Res*, 2013, 132(6): 702-711. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.10.003.
- [19] Kanyenda LJ, Verdile G, Martins R, et al. Is cholesterol and amyloid- $\beta$  stress induced CD147 expression a protective response? Evidence that extracellular cyclophilin A mediated neuroprotection is reliant on CD147 [J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 39(3):545-556. DOI: 10.3233/JAD-131442.

(收稿日期:2018-05-18)

(本文编辑:陈新石)