

CD147 基因型及血浆水平与 ST 段抬高型心肌梗死的相关性

毛郁, 严金川, 王翠平, 王中群, 刘培晶, 袁伟

(江苏大学附属医院心内科, 江苏省镇江市 212001)

[关键词] ST 段抬高型心肌梗死; CD147; 基因多态性

[摘要] **目的** 探讨 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者 CD147 基因 3'非翻译区(UTR)rs8259 位点多态性,并观察 CD147 的基因型及其血浆水平与 STEMI 的相关性。**方法** 以 162 例 STEMI 患者和 328 例正常对照者作为研究对象,应用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)技术和 DNA 测序法检测 CD147 基因 rs8259 位点的基因型,酶联免疫吸附实验(ELISA)检测血浆 CD147 水平。**结果** STEMI 组血浆 CD147 水平(4.18 ± 0.95 pg/L)显著高于对照组(2.55 ± 0.29 pg/L)($P < 0.01$)。CD147 基因 rs8259 位点存在 3 种基因型(AA、AT、TT),基因型和等位基因频率在 STEMI 组和对照组分布差异有显著性($P < 0.05$)。对多个危险因素行 Logistic 回归分析显示 AT 基因型(OR = 0.346, 95% CI: 0.210 ~ 0.569, $P < 0.05$)和 TT 基因型(OR = 0.107, 95% CI: 0.046 ~ 0.251, $P < 0.05$)能降低 STEMI 发病易感性的风险。T 等位基因携带者患 STEMI 的相对风险度明显降低(OR = 0.543, 95% CI: 0.404 ~ 0.730, $P < 0.05$)。A 等位基因携带者患 STEMI 的相对风险度升高(OR = 1.841, 95% CI: 1.370 ~ 2.464, $P < 0.05$)。携带 T 等位基因的 STEMI 患者血浆 CD147 水平相比于不携带者明显降低($P < 0.05$)。**结论** CD147 基因 3'UTR rs8259 A 等位基因可能是 STEMI 发病的易感基因;AA 基因型促进 CD147 高表达进而增加 STEMI 发病风险,携带 T 等位基因通过降低 CD147 表达而降低 STEMI 的发病风险。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Plasma CD147 Level and Genotypes in Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction

MAO Yu, YAN Jin-Chuan, WANG Cui-Ping, WANG Zhong-Qun, LIU Pei-Jing, and YUAN Wei

(Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212001, China)

[KEY WORDS] ST-segment Elevation Myocardial Infarction; CD147; Gene Polymorphism

[ABSTRACT] **Aim** To analyze the polymorphism of the CD147 gene 3'UTR rs8259 in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), and to study the relation between plasma levels, genotype of CD147 and STEMI.

Methods The polymorphism of CD147 was detected by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) and DNA sequencing method in 162 STEMI patients and 328 healthy persons. The plasma level of CD147 was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** STEMI group (4.18 ± 0.95 pg/L) showed significantly higher plasma level of CD147 than control group (2.55 ± 0.29 pg/L) ($P < 0.01$). There was a significant difference in frequencies of alleles and genotypes in 3'UTR rs8259 of CD147 with three genotypes AA, AT and TT existed ($P < 0.05$). Logistic regression analysis for adjusting other risk factors displayed that AT genotypes (OR = 0.346, 95% CI: 0.210 ~ 0.569, $P < 0.05$) and TT genotypes (OR = 0.107, 95% CI: 0.046 ~ 0.251, $P < 0.05$) can decrease the relative risk of STEMI. Allele T carriers had low onset risk for STEMI (OR = 0.543, 95% CI: 0.404 ~ 0.730, $P < 0.05$), and allele A carriers had high risk for STEMI (OR = 1.841, 95% CI: 1.370 ~ 2.464, $P < 0.05$).

The plasma level of CD147 was the highest in AA genotype ($P < 0.05$). **Conclusions** CD147 gene 3'UTR rs8259 al-

[收稿日期] 2013-12-26

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81170279,81370409);江苏省科教兴卫工程项目(LJ201116);镇江市心血管病重点实验室项目(SS2012002)

[作者简介] 毛郁,硕士研究生,主要从事急性冠状动脉综合征基础与临床研究,E-mail 为 maoyusofia@163.com。通讯作者严金川,博士,教授,博士研究生导师,主要从事急性冠状动脉综合征基础与临床研究,E-mail 为 yanjinchuan@hotmail.com。王翠平,博士研究生,主要从事急性冠状动脉综合征基础与临床研究。王中群,博士,讲师,硕士研究生导师,主要从事动脉粥样硬化研究。

lele A is probably the susceptible gene of STEMI. AA genotype can be at increased risk of STEMI due to enhancing the CD147 expression and allele T may be protective for STEMI.

ST段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)是由于冠状动脉斑块破裂继发血栓形成,引起血流的突然中断,导致心肌缺血、坏死所致^[1,2]。研究表明,炎症反应的激活可能是导致斑块不稳定的主要因素^[3],其具体发病机制尚未完全阐明,多数学者认为与不同的遗传因素密切相关。CD147是属于免疫球蛋白超家族的成员,广泛表达于循环免疫细胞表面,近年来研究显示CD147作为炎症反应的激活因素,参与了动脉粥样硬化的发生、发展,并引起斑块破裂和急性血栓形成的复杂病理过程^[4,7]。但CD147在STEMI中异常表达的分子遗传学机制尚不清楚。本文采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)方法,观察STEMI患者CD147 3'UTR rs8259位点多态性及其血浆表达水平与STEMI的关系,试从分子遗传学角度探讨CD147基因多态性与STEMI的相关性以及对其血浆水平的影响,为揭示STEMI的发病机制提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

所有受试者均为江苏大学附属医院2012年2月至2013年10月住院患者。根据2006年WHO对急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)的定义标准:检测到心肌坏死的生物化学标志物(最好是cTn)升高超过正常值的99%百分位,有心肌缺血的证据并有以下情况之一:缺血性症状;新发生心肌缺血的心电图改变(新发生的ST段改变或新的左束支传导阻滞);心电图上病理性Q波形成;新发生的存活心肌的丢失或节段性室壁运动异常的影像学证据;心脏性猝死,有心肌缺血的症状和新出现的ST段抬高或新的左束支传导阻滞;经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)有关的冠状动脉缺血事件伴有心肌生物化学标志物超过正常值3倍;冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)有关的冠状动脉缺血事件伴有心肌生物化学标志物超过正常值5倍;无心肌生物化学标志物结果情况下,新发生的存活心肌的丢失的影像学证据伴心肌缺血症状;尸解病理发现AMI。根据以上标准确诊为AMI并伴有心电图示ST段抬高的患者入选为STEMI组。临床确诊的STEMI患者共162例,男121例,女41例,

年龄35~88(66.62±11.05)岁。对照组328例,其中男163例,女165例,年龄32~93(58.1±10.8)岁,经冠状动脉造影排除冠心病,所有患者排除炎症性疾病、癌症和传染病等。

1.2 标本留取

所有参与者均在冠状动脉造影时抽取桡动脉血液10 mL,乙二胺四乙酸抗凝。提取白细胞基因组DNA,置于-70℃冻存,用于检测CD147多态性;另取动脉血2 mL,分离血浆,置-70℃冻存,用于检测血浆CD147水平。

1.3 PCR扩增条件

CD147的PCR扩增反应体系均为15 μL,其中含10×PCR缓冲液1.6 μL, dNTP混合液2 μL,引物P1、P2各1 μL,模板DNA<250 ng, TaqDNA聚合酶(5×10⁶ U/L)(日本Takara公司)0.1 μL,不足体积用灭菌双蒸水补足至15 μL。PCR条件:94℃预变性5 min;按以下程序循环35次,即94℃变性30 s, 57℃退火45 s, 72℃延伸45 s;末次循环后, 72℃延伸10 min。

1.4 扩增产物的限制性酶切

PCR扩增产物10 μL,限制性内切酶MboI(Fermentas,美国Thermo scientific公司)1 μL, 10×Buffer 2 μL,加无核酸酶处理水至30 μL;37℃孵育5 min,反应终止后,消化片段在3%琼脂糖凝胶上电泳,溴乙锭(EB)染色,染色后通过凝胶成像系统判断结果。

1.5 血浆CD147水平的检测

采用ELISA法测定血浆CD147水平(试剂盒由美国RnD Systems公司提供)。按照说明书要求准备好所有实验所需试剂、工作液和血浆样本;在微孔板的每个小孔内加入50 μL的稀释液;各自在微孔内加入标准品、对照组和实验组样本50 μL,用粘性封板膜完整封住微孔板,以500±50 r/min在水平微板振荡器上室温孵育2 h;用配好的洗液(400 μL)冲洗微孔板,重复3次,每次冲洗后在清洁的吸水纸上翻拍3次,确保完全移除孔内液体;每个孔中加入200 μL的CD147分子结合液,用粘性膜再次封板,在水平振荡器上室温下温和孵育2 h后重复上述清洗微孔板步骤,确保去除非结合分子;加入200 μL显色剂,室温下避光孵育30 min;加入50 μL终止液后,30 min内在酶标仪上检测吸光度(主波长450 nm,副波长540 nm),记录吸光度值,分析数据。

1.6 统计学分析

资料采用 SPSS 16.0 软件进行分析。测得的等位基因频率是否符合 Hardy-Weinberg 平衡采用 χ^2 检验,两组计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,作均数的 t 检验,计数资料作两组频数的 χ^2 检验,应用多元 Logistic 回归校正其它危险因素计算基因型与 STEMI 的相关性,应用多元线性回归做 CD147 基因型及其他因素对 CD147 血浆水平影响的分析。结果以比值比 (OR) 和 95% 可信区间 (95% CI) 来表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CD147 基因型分析

CD147 基因 rs8259 位点多态性分析,PCR 扩增产物片段大小为 162 bp,根据限制性内切酶 Mbo I 酶切片段的情况,基因型有 3 种,TT 型(162 bp 一条带)、AT 型(162、137、25 bp 三条带)和 AA 型(137、25 bp 两条带)(图 1),因 25 bp 的条带分子量小在电泳时不能显示。PCR 产物测序结果证实 PCR-RFLP 基因分型真实可靠(图 2)。

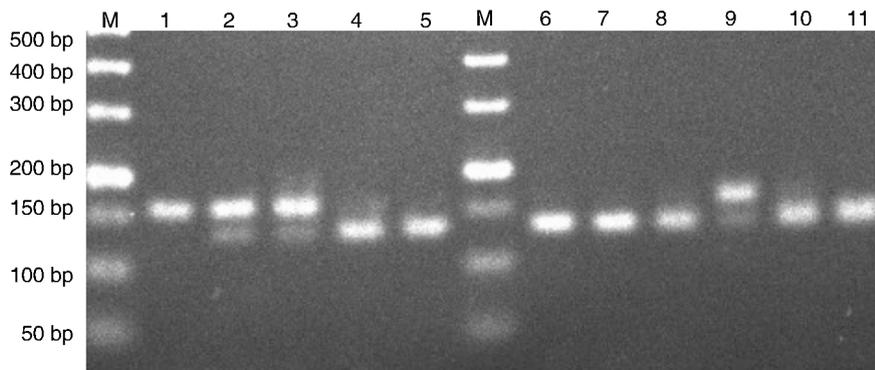


图 1. CD147 rs8259 T/A 基因多态性 3% 琼脂糖凝胶电泳结果 1 为 TT 型,2,3,9 为 AT 型,4,5,6,7,8,10,11 为 AA 型。

Figure 1. 3% agarose gel electrophoretically results of CD147 gene rs8259 polymorphism

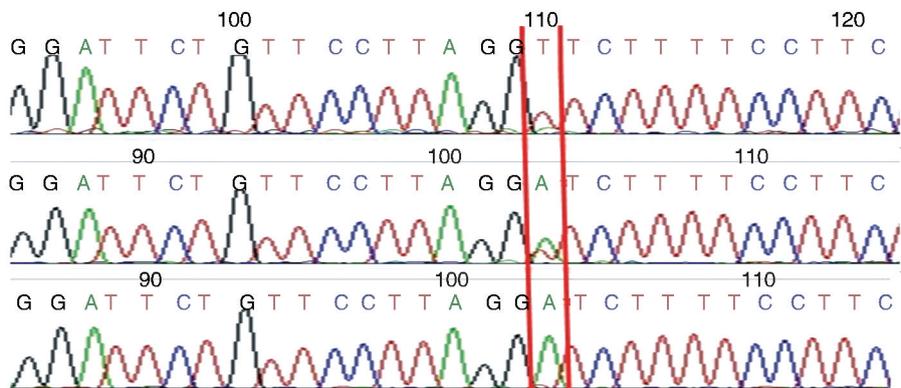


图 2. PCR 产物不同基因型测序图谱 图中竖线所标示,由上至下分别为 TT 型(红色单峰)、AT 型(红色和绿色双峰)和 AA 型(绿色单峰)。

Figure 2. Sequencing results of different genotypes of PCR products

2.2 一般临床资料

两组受试者体质指数 (body mass index, BMI)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 和高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 水平未见明显差异 ($P > 0.05$), 对照组受试者在入院时未有人使用抗栓药。STEMI 组年龄、性别构成、高血压与糖尿病患病率和吸烟比例明显高于对照组,且与对照组

在入院时降压药、降糖和降脂药物使用比例上有明显差异 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$; 表 1)。

2.3 STEMI 组与对照组 CD147 基因多态性

CD147 rs8259 位点基因型 ($\chi^2 = 18.161, P < 0.01$) 和等位基因频率 ($\chi^2 = 16.582, P < 0.01$) 在 STEMI 组与对照组人群中的分布差异有显著性。等位基因频率的相对风险分析发现, A 等位基因携带者患冠心病的风险是 T 等位基因的 1.841 倍 (OR = 1.841, 95% CI: 1.370 ~ 2.464, $P < 0.05$); 而 T 等位

基因的相对风险度明显降低 (OR = 0.543, 95% CI: 0.404 ~ 0.730, $P < 0.05$)。两组 CD147 基因型及等位基因的分布经 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检验, 达到遗传平衡 ($P > 0.05$; 表 2)。多元 Logistic 回归对冠心病的传统危险因素年龄、性别、吸烟、BMI、高血压、糖尿病、高脂血症进行校正分析, 得出携带 rs8259T 等位基因 (AT 基因型 + TT 基因型) 能降低 STEMI 易感性的风险 (AT: OR = 0.346, 95% CI: 0.210 ~ 0.569, $P < 0.05$; TT: OR = 0.107, 95% CI: 0.046 ~ 0.251, $P < 0.05$), 并独立于其他危险因素。性别、年龄、吸烟、糖尿病均可使 STEMI 发病的危险性显著增加 ($P < 0.05$; 表 3)。

2.4 STEMI 组与对照组血浆 CD147 水平

STEMI 组血浆 CD147 水平 (4.18 ± 0.95 pg/L) 明显高于对照组 (2.55 ± 0.29 pg/L), 差异具有显著性 ($P < 0.01$)。STEMI 组 AA 基因型患者血浆 CD147 水平 (5.37 ± 0.73 pg/L) 显著高于 AT 型 (3.99 ± 0.37 pg/L) 和 TT 型 (3.25 ± 0.17 pg/L) ($P < 0.05$)。AT 和 TT 基因型患者之间血浆 CD147 水平差异无显著性 (图 3)。

表 2. STEMI 组与对照组 CD147 基因 rs8259 多态性的分布

Table 2. The distribution of CD147 gene rs8259 polymorphism between ST-segment elevation myocardial infarction group and control group

分 组	n	基因型 (例)			等位基因 (例)	
		AA	AT	TT	A	T
对照组	328	118 (35.98%)	168 (51.22%)	42 (12.80%)	404 (61.58%)	252 (38.42%)
STEMI 组	162	90 (55.56%)	62 (38.27%)	10 (6.17%)	242 (74.69%)	82 (25.31%)

表 3. CD147 基因型和等位基因以及一些传统危险因素对 STEMI 发病风险的影响

Table 3. The influence of CD147 genotype and allele and several traditional risk factor on risk of ST-segment elevation myocardial infarction

项 目	STEMI 组 (n = 162)	对照组 (n = 328)	OR (95% CI)	P 值
AA (例)	90 (55.56%)	118 (35.98%)	1 (参照组)	
AT (例)	62 (38.27%)	168 (51.22%)	0.346 (0.210 ~ 0.569)	0.05
TT (例)	10 (6.17%)	42 (12.80%)	0.107 (0.046 ~ 0.251)	0.05
A (例)	242 (74.69%)	404 (61.58%)	1 (参照组)	
T (例)	82 (25.31%)	252 (38.42%)	0.543 (0.404 ~ 0.730)	0.05
男/女 (例)	141 (87.04%)	163 (49.70%)	2.257 (1.318 ~ 3.866)	0.05
年龄 (岁)	66.60 ± 11.06	58.12 ± 10.84	3.541 (2.615 ~ 4.795)	0.05
吸烟 (例)	66 (41.98%)	259 (21.04%)	2.345 (1.352 ~ 4.070)	0.01
糖尿病 (例)	37 (22.84%)	33 (10.06%)	2.639 (1.427 ~ 4.879)	0.01

表 1. STEMI 组和对照组基线资料

Table 1. Comparison of general characteristics between ST-segment elevation myocardial infarction group and control group

项 目	对照组 (n = 328)	STEMI 组 (n = 162)
年龄 (岁)	58.12 ± 10.84	66.60 ± 11.06^b
男 (例)	163 (49.70%)	141 (87.04%) ^b
BMI (kg/m ²)	24.61 ± 3.68	24.88 ± 3.04
吸烟 (例)	259 (21.04%)	66 (41.98%) ^b
高血压 (例)	165 (50.30%)	110 (67.90%) ^b
糖尿病 (例)	33 (10.06%)	37 (22.84%) ^b
TC (mmol/L)	4.45 ± 0.86	4.31 ± 0.89
TG (mmol/L)	1.70 ± 1.19	1.69 ± 1.34
LDLC (mmol/L)	2.84 ± 0.78	2.79 ± 0.75
HDLC (mmol/L)	1.27 ± 0.43	1.17 ± 0.50
入院时服药情况		
降压药 (例)	148 (45.12%)	91 (56.17%) ^a
降糖药 (例)	20 (6.10%)	31 (19.14%) ^b
降脂药 (例)	8 (2.44%)	10 (6.17%) ^a
抗栓药 (例)	0	41 (25.31%)

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与对照组比较。

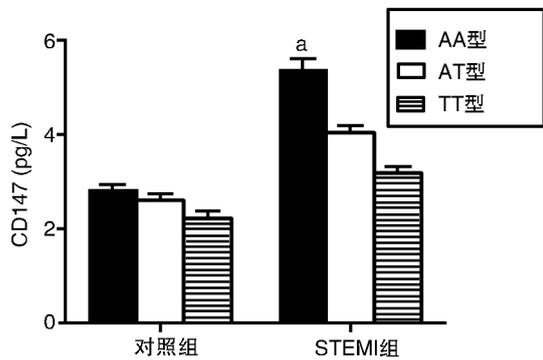


图 3. 不同基因型者血浆 CD147 水平比较 a 为 $P < 0.05$, 与 STEMI 组的 AT 和 TT 型相比。

Figure 3. Comparison of plasma CD147 levels in the patients with different genotypes

2.5 CD147 基因多态性对 CD147 血浆水平的影响

以 CD147 血浆水平为应变量,受试者的的基因型、性别、吸烟、年龄、BMI、血压、血脂、心肌梗死与否和糖尿病情况为相关因素,运用多元线性回归多因素分析法,分析 CD147 基因多态性对 CD147 血浆水平的影响,结果显示回归方程有统计学意义 ($F = 29.841, P < 0.01$),基因型和疾病分类 (STEMI 和对照组) 与 CD147 血浆水平呈线性相关 ($P < 0.01$),是影响 CD147 血浆水平的独立因素;但调整后确定系数 R^2 值为 0.490,说明 CD147 血浆水平的变化有 49% 的可能由基因型 (AA、AT 和 TT) 和疾病类型 (STEMI, 对照组) 的变化来决定 (表 4)。

表 4. CD147 基因型和 STEMI 对 CD147 血浆水平影响的多元线性回归系数估计及检验结果

Table 4. The multiple linear regression coefficient estimation and test result to the influence of CD147 genotype and ST-segment elevation myocardial infarction on risk of plasma CD147 levels

项目	偏回归系数	标准误	标准偏回归系数	t 值
常数项	4.696	0.297		15.824 ^a
基因型	0.738	0.131	0.530	5.615 ^a
疾病类型	-0.856	0.216	-0.374	-3.964 ^a

a 为 $P < 0.01$ 。

3 讨论

目前认为 AMI 风险度的增高来自遗传和环境因素的联合效应。因此,根据不同的基因类型早期识别 AMI 患者,从分子遗传学角度进行早期干预具

有重要的临床意义。AMI 是冠心病最严重的类型,尤以 STEMI 类型最为多见。单核细胞激活及基质金属蛋白酶 (MMP) 参与细胞外基质重塑促进了冠状动脉粥样斑块的形成,并促使稳定性斑块转变成易损性斑块^[8-10],易损斑块破裂继发血栓形成是 STEMI 发生的主要原因。MMP 目前被认为是预防冠状动脉血栓形成和缺血事件的潜在治疗靶点之一^[11]。已有研究证实 CypA 通过 ERK1/2-NF- κ B 信号通路来增强 MMP-9 活性^[12]。CD147 作为 CypA 的受体共同调节信号通路和分子活性^[13]。Major 等^[4]通过免疫组织化学方法首次发现 CD147 在人冠状动脉粥样硬化斑块中高表达。有研究报道 CD147 参与泡沫细胞的形成并与炎症因子和 MMP 的诱导有关^[5,6]。同时 CD147 还介导了血小板和单核细胞的交互作用,促进单核细胞向血管壁的聚集,并激发了单核细胞内 NF- κ B 驱动的炎症反应过程^[7]。上述证据表明 CD147 可能在冠心病的发病过程中起重要作用。CD147 基因位于第 9 号染色体,在基因 3'UTR 区域存在的多态性可能通过与小 RNA (miRNA) 的选择性结合影响蛋白的表达,从而影响多个生理病理过程。

CD147 基因多态性与 STEMI 的关系目前尚不十分清楚,其基因多态性是否影响 CD147 的表达进而影响 STEMI 的病程也不明确。为进一步探讨 CD147 基因多态性与 AMI 的相关性,本研究通过病例-对照的方法对 CD147 rs8259 T/A 多态性进行基因型分析,发现该位点多态性与 STEMI 的发病风险密切相关,且根据冠心病传统危险因素校正后仍与 STEMI 相关,携带 A 等位基因 (AT + AA) 的个体患 STEMI 的相对风险度与不携带者 (TT) 相比明显增高,提示 A 等位基因可能是 STEMI 的遗传易感基因,而携带 T 等位基因的个体相比 A 等位基因携带者表现更为明显的保护作用 (AT 的 OR 值为 0.346, 95% CI: 0.210 ~ 0.569, $P < 0.05$),提示 rs8259 多态位点的 T 等位基因可降低 STEMI 的发病危险。为了进一步探讨 CD147 基因多态性与其表达量的关系,检测血浆 CD147 水平发现 STEMI 患者血浆 CD147 水平显著高于健康对照者;同时发现携带 T 等位基因 (TT + AT) 的 STEMI 患者血浆 CD147 水平显著低于 AA 型 ($P < 0.05$),故认为在病理条件下,AA 基因型的个体可促进 CD147 的高表达而增加 STEMI 的发病风险,而携带 T 等位基因可降低 STEMI 的发病风险。

综上所述,CD147 基因 rs8259 多态性与 STEMI 之间存在密切相关性,并受年龄、男性、吸烟和糖尿

病的影响。携带 A 等位基因在 STEMI 的发生、发展过程中可能具有促进作用,其机制可能是 AA 基因型的个体在病理条件下促进了 CD147 的高度表达,但携带 T 等位基因(AT 和 TT 基因型)的个体更大程度地体现了病理条件下的保护性作用。因此 T 等位基因可能是 STEMI 发生的保护性因素。但由于本研究样本含量偏小,这可能会造成统计学偏差。因此,其具体机制有待多种族、大样本量的研究来验证。

[参考文献]

- [1] The Task Force on the Management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33 (20): 2 569-619.
- [2] Deckers JW. Classification of myocardial infarction and unstable angina: a reassessment [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(6): 2 387-390.
- [3] Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2002, 105 (9): 1 135-143.
- [4] Major TC, 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): 1 200-207.
- [5] Schmidt R, Bültmann A, Ungerer M, et al. Extracellular matrix metalloproteinase inducer regulates matrix metallo-

proteinase activity in cardiovascular cells: implications in acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2006, 113 (6): 834-841.

- [6] Seizer P, Schonberger T, Schott M, et al. EMMPRIN and its ligand cyclophilin A regulate MT1-MMP, MMP-9 and M-CSF during foam cell formation [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 209(1): 51-57.
 - [7] Schulz C, von Bruhl ML, Barocke V, et al. EMMPRIN (CD147/Basigin) mediates platelet-monocyte interactions in vivo and augments monocyte recruitment to the vascular wall [J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(5): 1 007-019.
 - [8] Libby P. Inflammation in atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(9): 2 045-051.
 - [9] Dutta P, Courties G, Wei Y, et al. Myocardial infarction accelerates atherosclerosis [J]. *Nature*, 2012, 487 (7407): 325-329.
 - [10] Kampoli AM, Toulos D, Papageorgiou N, et al. Matrix metalloproteinases in acute coronary syndromes: current perspectives [J]. *Curr Top Med Chem*, 2012, 12(10): 1 192-205.
 - [11] Newby AC. Metalloproteinases and vulnerable atherosclerotic plaques [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2007, 17 (8): 253-258.
 - [12] 袁伟, 严金川, 梁仪, 等. 亲环素 A 启动单核细胞炎症性募集的机制 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21 (9): 791-796.
 - [13] 李吉, 谢红付, 易梅, 等. 亲环素 A 和 CD147 在皮肤衰老过程中表达的研究 [J]. *中南大学学报(医学版)*, 2011, 36(3): 203-211.
- (此文编辑 许雪梅)