

## 血清 CD147 水平对经皮冠状动脉介入术干预 非梗死相关动脉预后评估的价值

彭怀玉<sup>1</sup>, 钟勇进<sup>1</sup>, 高雨蕉<sup>1</sup>, 孙继虎<sup>2</sup>

(1. 西安市第九医院血管介入科, 陕西省西安市 710054; 2. 西安市中医医院肿瘤科, 陕西省西安市 710021)

[关键词] CD147; ST 段抬高型心肌梗死; 非梗死相关动脉; 经皮冠状动脉介入术

[摘要] 目的 探讨血清 CD147 水平对经皮冠状动脉介入术(PCI)干预非梗死相关动脉(non-IRA)预后评估的价值。方法 选取本院 2017 年 3 月—2019 年 3 月收治的 103 例合并多支血管病变的 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者 103 例,患者均在 PCI 成功开通 IRA 后的 3~7 天行 non-IRA PCI 治疗。根据术后 6 个月患者是否发生主要不良心血管事件(MACE)分为两组:非 MACE 组 75 例, MACE 组 28 例。依据 Killip 心功能分级标准进行分级;检查超声心动图并记录左室射血分数(LVEF);采用 Judkins 法行冠状动脉造影检查,并记录血管狭窄情况。比较两组一般资料、血清生物化学指标差异;绘制 ROC 曲线,评估血清 CD147 水平对 STEMI 患者行多支血管 PCI 后发生 MACE 的诊断价值;采用 COX 回归模型分析 STEMI 患者行多支血管 PCI 后发生 MACE 的危险因素。结果 与非 MACE 组相比, MACE 组血脂异常比例、Killip II~III 级比例、低密度脂蛋白胆固醇和 CD147 水平均较高( $P<0.05$ ), LVEF 较低( $P<0.05$ )。ROC 结果显示,血清 CD147 诊断 STEMI 患者行多支血管 PCI 后发生 MACE 的曲线下面积为 0.834, 截断值为 625.58 ng/L, 对应的灵敏度、特异度分别为 78.60%、81.30%, 约登指数为 0.599。COX 回归模型结果显示, Killip II~III 级、LVEF<45%、高水平 CD147 均是 STEMI 患者行多支血管 PCI 后发生 MACE 的独立危险因素( $P<0.05$ )。结论 CD147 与 STEMI 患者行多支血管 PCI 预后密切相关,对 STEMI 患者 PCI 后发生 MACE 有一定诊断价值,可为行多支血管 PCI 的 STEMI 患者的预后评估提供参考依据。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

### The value of serum CD147 level in evaluating the prognosis of non-infarction related artery after percutaneous coronary intervention

PENG Huaiyu<sup>1</sup>, ZHONG Yongjin<sup>1</sup>, GAO Yujiao<sup>1</sup>, SUN Jihu<sup>2</sup>

(1. Department of Vascular Intervention, Xi'an Ninth Hospital, Xi'an, Shaanxi 710054, China; 2. Department of Oncology, Xi'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an, Shaanxi 710021, China)

[KEY WORDS] CD147; ST-segment elevation myocardial infarction; non-infarction related artery; percutaneous coronary intervention

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the value of serum CD147 level in evaluating the prognosis of non-infarction related artery (non-IRA) after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** 103 patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) complicated with multi-vessel disease admitted to our hospital from March 2017 to March 2019 were selected. All patients were treated with non-IRA PCI 3~7 days after PCI successfully opened IRA. According to whether major adverse cardiovascular event (MACE) occurred 6 months after operation, the patients were divided into two groups: non-MACE group ( $n=75$ ) and MACE group ( $n=28$ ). According to Killip cardiac function classification standard, the patients were graded. Echocardiography and left ventricular ejection fraction (LVEF) were recorded. Coronary angiography was performed by Judkins method and the stenosis was recorded. The differences of general information and serum biochemical indexes were compared between the two groups. ROC curve was drawn to evaluate the diagnostic value of serum CD147 level for MACE after multi-vessel PCI in STEMI patients. COX regression model was

[收稿日期] 2020-06-17

[修回日期] 2020-08-05

[基金项目] 陕西省自然科学基金研究计划项目(2019JM-571)

[作者简介] 彭怀玉, 主治医师, 研究方向为微创介入、血管腔内介入, E-mail 为 p2h02o8@163.com。通信作者孙继虎, 主治医师, 研究方向为微创血管介入, E-mail 为 jduhz33@163.com。

used to analyze the risk factors of MACE after multi-vessel PCI in STEMI patients. **Results** Compared with non-MACE group, the proportion of hyperlipidemia, Killip II ~ III ratio, low density lipoprotein cholesterol and CD147 levels were higher in MACE group ( $P < 0.05$ ), and LVEF was lower ( $P < 0.05$ ). ROC results showed that the area under curve of serum CD147 in diagnosing MACE after multi-vessel PCI in STEMI patients was 0.834, the cut-off value was 625.58 ng/L, the corresponding sensitivity and specificity were 78.60% and 81.30% respectively, and the Youden index was 0.599. COX regression model showed that Killip II ~ III, LVEF < 45% and high level CD147 were independent risk factors for MACE after multi-vessel PCI in STEMI patients ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** CD147 is closely related to the prognosis of STEMI patients undergoing multi-vessel PCI. It has a certain diagnostic value for MACE after PCI in STEMI patients, and can provide a reference for the prognosis evaluation of STEMI patients undergoing multi-vessel PCI.

冠心病是动脉粥样硬化造成器官病变最为常见的类型,近年来随着人口老龄化的发展及生活方式改变,中国冠心病发病率呈不断增长趋势,ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)是死亡率较高的冠心病类型<sup>[1]</sup>。经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)在 STEMI 的临床治疗中应用广泛,是 STEMI 首选治疗方案。新近研究显示,多支血管 PCI 方案与仅梗死相关动脉(infarction related artery, IRA)行 PCI 方案相比,STEMI 多支血管病变患者预后主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular event, MACE)发生率较低,具更优治疗效果<sup>[2-3]</sup>。细胞外基质金属蛋白酶诱导因子(extracellular matrix metalloproteinase inducer, EMMPRIN/CD147)属免疫球蛋白超家族,是 MMP 诱导因子,可介导机体发生炎症反应及免疫应答,与心血管疾病密切相关,可能用于靶向治疗<sup>[4-5]</sup>。血清 CD147 水平对行多支血管 PCI 方案 STEMI 患者的预后评估价值尚未见到报道,本研究就此予以探讨。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

选取 2017 年 3 月—2019 年 3 月本院收治的 103 例合并多支血管病变的 STEMI 患者为研究对象,其中男性 65 例,女性 38 例,年龄 47 ~ 73 岁。Killip 心功能分级, I 级患者 61 例, II 级、III 级患者 42 例;左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) < 45% 者 38 例, LVEF  $\geq$  45% 者 65 例。患者均在 PCI 成功开通 IRA 后, 3 ~ 7 天内行非梗死相关动脉(non-IRA) PCI 治疗。根据术后 6 个月是否发生 MACE 将研究对象分为两组:非 MACE 组(75 例)、MACE 组(28 例);MACE 组包括:心源性死亡 5 例,非致命性再次心肌梗死 7 例,靶血管再次血运重建 16 例。另外,记录患者糖尿病、高血压、高

脂血症、支架置入数量等资料。

纳入标准:(1)符合《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》诊断标准<sup>[6]</sup>;(2)经冠状动脉造影确诊为合并多支血管病变,即有两支及以上直径  $\geq 2.5$  mm 的主要冠状动脉分支(包括前降支、回旋支、右冠状动脉等)血管狭窄  $\geq 70\%$ ;(3)行 PCI 并同期干预 non-IRA。排除标准:(1)发病时间 > 12 h;(2) Killip IV 级;(3)有心脏外科手术史;(4)合并感染、免疫性疾病;(5)合并恶性肿瘤;(6)合并肝、肾等器官功能不全。本研究经医院伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。

### 1.2 血清生物化学指标检测

受试者均于入院 24 h 内采集 5 mL 空腹静脉血,抗凝,静置 1 h 后离心 10 min, 3 000 r/min, 上层血清于 -80 °C 冰箱中保存待测。采用日立 7600 全自动生物化学仪测定血清甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)水平。采用酶联免疫吸附法检测血清 CD147 水平,试剂盒购自武汉博士德生物工程公司,所有操作均严格遵循试剂盒说明书,仪器为 Multiskan MK3 型酶标仪(芬兰雷勃公司)。依据 LDLC、CD147 平均数 2.83 mmol/L、575.44 ng/L 分为高水平患者、低水平患者,LDLC 低水平 47 例,LDLC 高水平 56 例;CD147 低水平 50 例,CD147 高水平 53 例。

### 1.3 Killip 心功能分级

Killip I 级:未出现肺部啰音及第三心音;Killip II 级:存在肺部啰音,且范围小于 1/2 两肺野,出现第三心音;Killip III 级:肺部啰音范围大于 1/2 两肺野;Killip IV 级:心源性休克。

### 1.4 LVEF 检查

采用 Philips iEElite 型心脏彩色多普勒超声仪进行超声心动图检查,探头频率设置为 2.5 ~ 3.5

MHz,研究对象取左侧卧位,检查并记录 LVEF。

### 1.5 冠状动脉造影检查

采用 Judkins 法行冠状动脉造影检查,仪器为 Philips H 5000F 型心血管造影仪,记录患者血管狭窄情况。

### 1.6 随访

术后通过电话、门诊方式进行为期 6 个月的随访,每个月随访 1 次,记录患者是否出现 MACE,MACE 包括心源性死亡、再次心肌梗死、再次血运重建。

### 1.7 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件处理数据。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[例(%)]表示,采用卡方检验进行比较;绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC),探讨血清 CD147 水平对 STEMI 患者行多支

血管 PCI 后发生 MACE 的诊断价值。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料比较

两组性别、年龄、糖尿病、高血压、病变血管数量、血管狭窄程度、支架置入数量、术后用药相比,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );与非 MACE 组相比,MACE 组高脂血症比例、Killip II ~ III 级比例均较高( $P < 0.05$ ),LVEF 较低( $P < 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 两组血清生物化学指标比较

两组 TG、TC、HDL-C 相比,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),与非 MACE 组相比,MACE 组 LDL-C、CD147 水平均较高( $P < 0.05$ ;表 2)。

表 1. 两组一般资料比较

Table 1. Comparison of general data between the two groups

项目	非 MACE 组( $n=75$ )	MACE 组( $n=28$ )	$t/\chi^2$	$P$
男性/[例(%)]	46(61.33)	19(67.86)	0.373	0.542
年龄/岁	63.15 $\pm$ 8.78	64.86 $\pm$ 8.16	0.896	0.372
糖尿病/[例(%)]	22(29.33)	8(28.57)	0.006	0.940
高血压/[例(%)]	31(41.33)	13(46.43)	0.216	0.642
高脂血症/[例(%)]	13(17.33)	11(39.29)	5.498	0.019
Killip 心功能分级/[例(%)]				
I 级	50(66.67)	11(39.29)	6.330	0.012
II ~ III 级	25(33.33)	17(60.71)	6.330	0.012
LVEF/%	53.69 $\pm$ 6.96	48.71 $\pm$ 6.85	3.244	0.002
病变血管数量/支	2.45 $\pm$ 0.61	2.57 $\pm$ 0.57	0.904	0.368
血管狭窄程度/%	81.68 $\pm$ 9.23	83.51 $\pm$ 9.31	0.893	0.374
支架置入数量/枚	2.93 $\pm$ 0.86	3.00 $\pm$ 0.87	0.366	0.715
术后用药/[例(%)]				
阿司匹林	73(97.33)	27(96.43)	0.173	0.678
氯吡格雷	71(94.67)	26(92.86)	0.015	0.901
替格瑞洛	6(8.00)	3(10.71)	0.002	0.967
他汀类药物	70(93.33)	25(89.29)	0.072	0.788
$\beta$ 受体阻滞剂	43(57.33)	15(53.57)	0.117	0.732
血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体抑制剂	36(48.00)	13(46.43)	0.020	0.887

表 2. 两组血清生物化学指标比较

Table 2. Comparison of serum biochemical indexes between the two groups

分组	TG/(mmol/L)	TC/(mmol/L)	HDL-C/(mmol/L)	LDL-C/(mmol/L)	CD147/(ng/L)
非 MACE 组( $n=75$ )	1.53 $\pm$ 0.37	4.63 $\pm$ 0.79	1.38 $\pm$ 0.31	2.67 $\pm$ 0.64	522.37 $\pm$ 116.33
MACE 组( $n=28$ )	1.57 $\pm$ 0.32	4.58 $\pm$ 0.61	1.35 $\pm$ 0.28	3.26 $\pm$ 0.62	717.58 $\pm$ 171.84
$t$	0.505	0.303	0.448	4.197	6.605
$P$	0.614	0.763	0.655	0.000	0.000

### 2.3 血清 CD147 水平对 STEMI 患者行多支血管 PCI 后发生 MACE 的诊断价值

ROC 结果显示,血清 CD147 诊断 STEMI 患者行多支血管 PCI 后发生 MACE 的曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.834 (95% CI 0.739 ~ 0.928),截断值为 625.58 ng/L,此时对应的灵敏度为 78.60%,特异度为 81.30%,约登指数为 0.599,见图 1。

### 2.4 STEMI 患者行多支血管 PCI 后发生 MACE 的危险因素分析

以 STEMI 患者行多支血管 PCI 后是否发生 MACE 作为因变量,以年龄、糖尿病、高脂血症、Killip 心功能分级、LVEF、LDLC、CD147 为自变量,进行 COX 回归分析,将年龄<60 岁、未合并糖尿病、未合并高脂血症、Killip I 级、LVEF $\geq$ 45%、低水平 LDLC、低水平 CD147 均赋值为 0,相应的将年龄 $\geq$ 60 岁、合并糖尿病、合并高脂血症、Killip II ~ III 级、LVEF<45%、高水平 LDLC、高水平 CD147 均赋值为 1。COX 单因素分析结果显示,年龄、高脂血症、Killip 心功能分级、LVEF、LDLC、CD147 差异均有统

计学意义( $P<0.05$ ;表 3);COX 多因素分析结果显示,Killip II ~ III 级、LVEF<45%、高水平 CD147 均是 STEMI 患者行多支血管 PCI 后发生 MACE 的独立危险因素( $P<0.05$ ;表 4)。

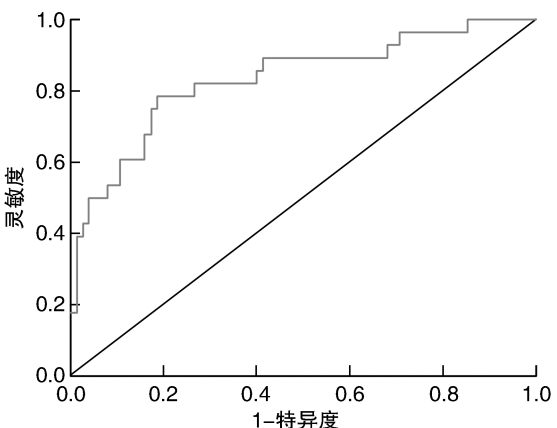


图 1. 血清 CD147 诊断 STEMI 患者行多支血管 PCI 后发生 MACE 的 ROC 曲线

Figure 1. ROC curve of MACE diagnosed by serum CD147 after multi-vessel PCI in STEMI patients

表 3. STEMI 患者行多支血管 PCI 后发生 MACE 的单因素分析  
Table 3. Univariate analysis of MACE after multi-vessel PCI in STEMI patients

变量	B	S. E.	Wald	HR	95% CI	P
年龄	0.487	0.229	4.518	1.627	1.039 ~ 2.549	0.034
糖尿病	0.539	0.308	3.061	1.714	0.937 ~ 3.135	0.080
高脂血症	0.827	0.242	11.685	2.287	1.423 ~ 3.675	0.001
Killip 心功能分级	1.196	0.276	18.779	3.307	1.925 ~ 5.680	0.000
LVEF	0.943	0.263	12.860	2.568	1.534 ~ 4.300	0.000
LDLC	0.990	0.239	17.155	2.691	1.685 ~ 4.299	0.000
CD147	1.060	0.231	21.065	2.887	1.836 ~ 4.540	0.000

表 4. STEMI 患者行多支血管 PCI 后发生 MACE 的多因素分析  
Table 4. Multivariate analysis of MACE after multi-vessel PCI in STEMI patients

变量	B	S. E.	Wald	HR	95% CI	P
年龄	0.379	0.253	2.246	1.461	0.890 ~ 2.399	0.134
糖尿病	0.309	0.303	1.040	1.362	0.752 ~ 2.467	0.308
高脂血症	0.514	0.358	2.062	1.672	0.829 ~ 3.373	0.151
Killip 心功能分级	0.933	0.340	7.523	2.541	1.305 ~ 4.948	0.006
LVEF	0.729	0.260	7.851	2.072	1.245 ~ 3.449	0.005
LDLC	0.551	0.337	2.673	1.735	0.896 ~ 3.359	0.102
CD147	0.892	0.298	8.968	2.441	1.361 ~ 4.378	0.003

## 3 讨论

PCI 可及时、有效开通狭窄严重的 IRA,大大降

低 STEMI 死亡率,是 STEMI 患者临床首选再灌注治疗方案,但 PCI 同时也会损伤血管内皮,引起血管炎症及修复反应,致使血栓形成风险增加,影响治疗



效果<sup>[3]</sup>。约 50% 的 STEMI 患者在发生 IRA 病变的同时,至少合并一处严重的 non-IRA 病变,合并多支血管病变会增加血运重建治疗难度,患者发生预后不良的风险增加,既往治疗指南推荐采用直接 PCI 仅干预 IRA 方案来治疗血流动力学稳定的 STEMI 患者,并建议根据随访时患者缺血状况决定是否对 non-IRA 病变使用 PCI。研究显示,行多支血管 PCI 的 STEMI 患者较仅 IRA 行 PCI 者预后发生心绞痛、再次住院治疗风险低<sup>[7]</sup>。多支血管 PCI 方案根据 non-IRA 干预时间可分为多支血管一次 PCI 治疗、多支血管分次 PCI 治疗两种,3~7 天内行 non-IRA PCI 治疗可减少不稳定性斑块形成,降低心肌梗死再发风险,多支血管分次 PCI 治疗更具安全性<sup>[8]</sup>。

CD147 的相对分子质量为 50~60 kDa,是一种跨膜糖蛋白,广泛分布于细胞膜表面,在单核细胞分化为巨噬细胞过程中,CD147 表达增加,可诱导 MMP 分泌,从而对单核细胞的分化、迁移发挥促进作用,在动脉粥样硬化的斑块不稳定性、血小板活化、血管新生等病理过程中发挥重要作用<sup>[9-11]</sup>。研究发现,合并颈动脉斑块内出血的颈动脉粥样硬化狭窄患者较未合并颈动脉斑块内出血患者血清 CD147 高,且其水平与血清 TC、LDLC 均呈正相关,对颈动脉斑块内出血有一定诊断价值<sup>[12]</sup>。另有研究发现,CD147 与老年动脉粥样硬化性脑梗死的斑块稳定性关系密切,是斑块不稳定的独立危险因素,可用于早期诊断、干预及预后评估<sup>[9]</sup>。CD147 对短暂性脑缺血发作继发脑卒中有一定评估、诊断价值,有可能成为临床新指标<sup>[13]</sup>。

本研究发现,与非 MACE 组相比,MACE 组高脂血症比例、Killip II~III 级比例、LDLC、CD147 水平均较高,LVEF 较低,提示高血脂、Killip 心功能分级、LDLC、CD147、LVEF 均与预后密切相关,分析原因是 CD147 可通过促进 MMP 分泌,增加粥样斑块基质降解,使斑块纤维帽变薄,降低其抗张强度,增加斑块破裂风险,进而影响预后状况<sup>[10,13]</sup>。进一步研究显示,血清 CD147 诊断 STEMI 患者行多支血管 PCI 后发生 MACE 的 AUC 为 0.834,截断值为 625.58 ng/L,对应的灵敏度、特异度分别为 78.60%、81.30%,约登指数为 0.599,对 STEMI 患者行多支血管 PCI 后发生 MACE 有较好诊断价值,可用于预后监测病情发展及早期诊断。COX 回归模型结果显示,Killip II~III 级、LVEF<45%、高水平 CD147 均是 STEMI 患者行多支血管 PCI 后发生 MACE 的独立危险因素;对合并预后危险因素的患

者应重点监护,以降低 MACE 发生率。

综上所述,CD147 对 STEMI 患者行多支血管 PCI 后发生 MACE 有一定诊断价值,是预后发生 MACE 的独立危险因素,临床或可通过监测 CD147 水平并给予干预措施,以降低 MACE 发生风险。本研究也存在一定不足之处,样本量有限,且具区域性,可能存在结果偏差,另外,具体作用机制尚不明确,需进一步研究。

#### [参考文献]

- [1] 苏红燕,马衣热·耐比,曹晓青,等. 亲环素 A/CD147 信号通路在心血管疾病中作用的研究进展[J]. 山东医药, 2019, 59(7): 90-94.
- [2] 林苗,赵文涛,张敏霞,等. 直接经皮冠状动脉介入治疗同期干预非梗死相关动脉对 ST 段抬高型心肌梗死多支血管病变患者预后的影响[J]. 中国心血管杂志, 2017, 22(6): 423-427.
- [3] LEE J M, RHEE T M, HAHN J Y, et al. Multivessel percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction with cardiogenic shock[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(8): 844-856.
- [4] 宗泉,范骏,陶蓉. CD147 与心血管疾病相关研究进展[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志, 2019, 3(2): 118-121.
- [5] 郭均涛,梅正福,周红梅. CD147 在脑血管病患者中的表达及与颈动脉硬化斑块性质的关系[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(8): 826-829.
- [6] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(5): 380-393.
- [7] TONG J T, YU Q, LI C G, et al. Successful revascularization of noninfarct related artery with chronic total occlusion among acute myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine, 2018, 97(3): e9655.
- [8] 黄莉,吴晓鹏,王选琦. 早期分次经皮冠状动脉介入干预非梗死相关动脉对 STEMI 患者预后的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(12): 1478-1481.
- [9] 郑海建,刘广岚,秦华,等. CD147 与老年动脉粥样硬化性脑梗死的关系[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(16): 3888-3890.
- [10] CHEN Y, YANG L X, GUO R W, et al. The role of FAK in the secretion of MMP9 after CD147 stimulation in macrophages[J]. Int Heart J, 2018, 59(2): 394-398.
- [11] VANARS DALL A L, PRITCHARD S R, WISNER T W, et al. CD147 promotes entry of pentamer-expressing human cytomegalovirus into epithelial and endothelial cells[J]. mBio, 2018, 9(3): e00781.
- [12] 郭文城,崔梅,王寻,等. 血清 CD147 对颈动脉斑块内出血的相关性分析[J]. 中华高血压杂志, 2019, 27(42): 3437-3441.
- [13] 石玉英,段训新,胡志坚,等. 血清可溶性 CD40L 和 CD147 表达水平评估 TIA 后早期脑卒中风险的效能研究[J]. 实验与检验医学, 2019, 37(5): 892-894.

(此文编辑 曾学清)