

血浆 suPAR 水平与冠心病患者冠状动脉斑块稳定性、病变程度及冠心病预测之间的关系

王彦军, 朱琳, 俞天虹, 刘洪尧, 罗光华, 贾方, 孙建辉

(苏州大学附属第三医院心内科, 江苏省常州市 213003)

[关键词] 可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体; 斑块稳定性; 冠状动脉病变

[摘要] **目的** 探讨血浆可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(suPAR)水平与冠心病患者冠状动脉斑块稳定性、病变程度及冠心病预测之间的关系。**方法** 149例入选患者,根据临床表现及冠状动脉造影结果分为急性冠状动脉综合征(ACS)组69例、稳定型心绞痛(SAP)组35例和对照组45例,ELISA检测血浆suPAR水平,比较各组血浆suPAR水平,分析血浆suPAR水平与冠心病的相关性,观察其与冠状动脉病变支数及Gensini积分的关系,并绘制suPAR预测冠心病发生的ROC曲线,确定最佳界值。**结果** ACS组、SAP组血浆suPAR水平高于对照组($P < 0.05$),ACS组血浆suPAR水平高于SAP组($P < 0.05$);随着冠状动脉病变支数增加,冠心病患者血浆suPAR水平相应增加($P < 0.05$),且与Gensini积分呈正相关($r = 0.202, P < 0.05$);简单及偏相关分析显示,血浆suPAR水平与冠心病呈正相关性;多因素Logistic回归分析显示,suPAR是冠心病发生的独立危险因素($OR = 3.405, P < 0.01$);根据ROC曲线获得suPAR预测冠心病发生的最佳界值为 $1.771 \mu\text{g/L}$,曲线下面积(AUC)为 $0.745 (95\% CI = 0.661 \sim 0.828, P < 0.001)$ 。**结论** suPAR作为冠心病发生的独立危险因素,不仅能对粥样斑块稳定性具有提示性,且与冠状动脉病变程度呈正相关,suPAR界值有可能成为预测冠心病发生的指标之一。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Correlation Between Plasma suPAR Level and Coronary Plaque Stability, Severity of Coronary Lesions in Patients with Coronary Heart Disease and Prediction of Coronary Heart Disease

WANG Yan-Jun, ZHU Lin, YU Tian-Hong, LIU Hong-Yao, LUO Guang-Hua, JIA Fang, and SUN Jian-Hui

(Department of Cardiology, The Third Affiliated Hospital of Soochow University, Changzhou, Jiangsu 213003, China)

[KEY WORDS] Soluble Urokinase-type Plasminogen Activator Receptor; Plaque Stability; Coronary Artery Disease

[ABSTRACT] **Aim** To explore the correlation between plasma soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) level and coronary atherosclerotic plaque stability, coronary lesions severity in patients with coronary heart disease (CHD) and prediction of CHD. **Methods** 149 enrolled patients were divided into acute coronary syndrome (ACS) group (69 cases), stable angina pectoris (SAP) group (35 cases) and control group (45 cases) according to the clinical manifestation and angiographic results. Plasma suPAR levels measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) were compared among the groups. The correlation between plasma suPAR level and CHD was analyzed. The relationships of plasma suPAR level with coronary lesions count and Gensini score were studied. ROC curve was performed to evaluate the predictive performance of suPAR for CHD and to identify the optimal cut-off value for predicting the presence of CHD. **Results** The plasma suPAR levels in ACS group and SAP group were higher than that in control group ($P < 0.05$), and plasma suPAR level was significantly higher in ACS group compared to the SAP group ($P < 0.05$). Statistically significant correlations were observed between plasma suPAR level and the number of diseased vessels ($P < 0.05$) and Gensini score ($P < 0.05$). Using simple and partial correlation analysis, plasma suPAR level was posi-

[收稿日期] 2015-04-23

[修回日期] 2015-08-05

[基金项目] 国家自然科学基金(81300220)

[作者简介] 王彦军, 硕士研究生, 主要从事冠心病临床研究及介入治疗, E-mail 为 wangyanjunxy@163.com。通讯作者孙建辉, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事冠心病临床研究及介入治疗, E-mail 为 sunjianh@sohu.com。通讯作者贾方, 博士, 主治医师, 主要从事动脉粥样硬化的基础和临床研究, E-mail 为 jiafangsjs@126.com。

tively correlated with CHD. In addition, multivariate Logistic regression analysis revealed that suPAR was an independent risk factor of CHD (OR=3.405, $P<0.01$). The ROC curve showed that the optimal cut-off point for suPAR to predict CHD was 1.771 $\mu\text{g/L}$. The area under the ROC curve was 0.745 (95% CI=0.661~0.828, $P<0.001$). **Conclusions** Plasma suPAR level was positively correlated with atherosclerotic plaque stability and coronary lesions severity in patients with CHD. suPAR may serve as an independent risk factor of CHD. The cut-off value of suPAR may be one of the indicators to predict CHD.

近年来,冠心病(coronary heart disease, CHD)已成为严重危害人类健康的重要疾病之一。因此,对于冠心病早期预测有着重要的临床意义。最近研究显示,可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, suPAR)作为一种新型的炎症标志物,在冠心病高危人群(吸烟、糖尿病、慢性肾脏疾病及颈动脉粥样斑块等)体内呈高表达,且能增加心脑血管疾病发生^[14]。此外,还有报道显示 suPAR 能预测普通人群心血管疾病发生^[5]。然而,目前关于 suPAR 与冠心病的相关性研究甚少,因此,本研究旨在探讨血浆 suPAR 水平与冠心病之间的关系,了解其在冠心病中的临床价值,为其临床应用提供理论依据。

1 对象和方法

1.1 研究对象及分组

选取本院 2014 年 2 月至 11 月因胸闷、胸痛住院行冠状动脉造影患者 149 例,根据临床表现和冠状动脉造影结果,将其分为急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)组 69 例,稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP)组 35 例和对照组(冠状动脉造影正常或冠状动脉狭窄 $<50\%$)45 例;另外,根据冠状动脉造影结果再将 104 例冠心病患者进一步分为一支病变组 33 例、两支病变组 30 例和三支病变组 41 例。入选标准:①冠心病:严格按照 2012 年美国心脏协会/美国心脏病学会(AHA/ACC)关于冠心病的诊断标准来筛选并且冠状动脉造影证实至少有一支冠状动脉狭窄 $\geq 50\%$;②SAP 和 ACS 诊断标准参照文献[6]。排除标准:感染性疾病、自身免疫性疾病、严重心力衰竭、肿瘤及肝肾疾病患者。

1.2 基本资料收集

记录性别、年龄、吸烟史、高血压病史、糖尿病病史,测量身高、体重,计算体质指数(body mass index, BMI)。

1.3 指标检测

禁食 8~10 h,次日清晨空腹抽取外周静脉血进

行甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、 γ -谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transferase, GGT)、总胆红素(total bilirubin, TB)、白细胞(white blood cell, WBC)、空腹血糖(fast blood glucose, FBG)、纤维蛋白原(fibrinogen, FG)、尿酸(uric acid, UA)及 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等指标检测;同时取 2 mL 外周静脉血 4000 r/min 离心 3 min,吸取上层血浆分装 EP 管中,通过 ELISA 测定血浆 suPAR 水平(试剂盒为 suPARnostic[®] AUTO Flex Kit,购于 Viro-Gates 公司)。

1.4 冠状动脉血管病变程度评定

根据美国心脏病协会规定的冠状动脉血管图像积分分段评价标准,采用 Gensini 积分系统^[7],对冠状动脉血管病变程度进行定量评定:狭窄 $\leq 25\%$ 为 1 分,26%~50%为 2 分,51%~75%为 4 分,76%~90%为 8 分,91%~99%为 16 分,100%为 32 分;将病变部位乘以相应系数:左主干病变 $\times 5$;左前降支近段 $\times 2.5$,中段 $\times 1.5$,远段 $\times 1$;第一对角支 $\times 1$;第二对角支 $\times 0.5$;左回旋支近段 $\times 2.5$,中段 $\times 1.5$,远段和后降支均 $\times 1$,后侧支 $\times 0.5$;右冠状动脉近、中、远段和后降支均 $\times 1$ 。将各分支积分相加得出每例患者冠状动脉病变程度的 Gensini 积分。

1.5 统计学方法

使用 SPSS 19.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的计量资料以中位数 M (Q1, Q3)表示,计数资料以百分比表示。计量资料采用单因素方差分析,三组之间两两比较采用 LSD-t 检验,方差不齐采用 Kruskal-Wallis H 检验,计数资料采用 χ^2 检验。两变量间关系采用 Spearman 相关分析。二分类因变量回归分析采用多因素 Logistic 回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者临床基本资料比较

对照组、SAP 组和 ACS 组的年龄、性别、BMI、吸

烟、高血压、糖尿病、TG、TC、HDL、TB、GGT、FBG、UA 和 FG 无显著差异 ($P > 0.05$), LDL、WBC、CRP 和 Gensini 积分有显著差异 ($P < 0.05$; 表 1)。

表 1. 三组患者临床基本资料比较

Table 1. Comparison of clinical baseline data of patients in the three groups

| 项 目 | 对照组 ($n = 45$) | SAP 组 ($n = 35$) | ACS 组 ($n = 69$) | P 值 |
|---------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|-------|
| 年龄(岁) | 60.9 ± 9.4 | 61.9 ± 7.2 | 63.9 ± 9.8 | >0.05 |
| 男性(例) | 26(57.8%) | 24(68.6%) | 50(72.5%) | >0.05 |
| 体质指数(kg/m^2) | 24.04 ± 2.58 | 23.40 ± 2.66 | 23.52 ± 1.32 | >0.05 |
| 吸烟(例) | 20(44.4%) | 17(48.6%) | 39(56.5%) | >0.05 |
| 高血压(例) | 25(55.6%) | 23(65.7%) | 47(68.1%) | >0.05 |
| 糖尿病(例) | 4(8.9%) | 7(20.0%) | 14(20.3%) | >0.05 |
| TG(mmol/L) | 2.20(1.70, 3.61) | 2.40(1.50, 3.93) | 1.83(1.48, 2.70) | >0.05 |
| TC(mmol/L) | 4.34 ± 1.02 | 3.97 ± 0.85 | 4.12 ± 1.11 | >0.05 |
| HDL(mmol/L) | 1.07 ± 0.24 | 1.07 ± 0.24 | 1.00 ± 0.21 | >0.05 |
| LDL(mmol/L) | 1.97 ± 0.60 | 1.70 ± 0.52 | 2.12 ± 0.69 | <0.05 |
| GGT(U/L) | 35.0(24.0, 55.5) | 44.0(18.0, 96.0) | 47.0(24.0, 76.0) | >0.05 |
| TB($\mu\text{mol}/\text{L}$) | 8.50(6.75, 10.35) | 8.00(5.70, 9.90) | 8.60(7.10, 14.70) | >0.05 |
| FBG(mmol/L) | 5.70 ± 1.63 | 5.93 ± 1.73 | 6.31 ± 1.68 | >0.05 |
| 尿酸($\mu\text{mmol}/\text{L}$) | 324.72 ± 82.15 | 327.37 ± 90.56 | 300.02 ± 75.68 | >0.05 |
| 白细胞($\times 10^9/\text{L}$) | 6.87 ± 1.74 | 7.17 ± 2.12 | 8.64 ± 2.78 | <0.05 |
| CRP(mg/L) | 4.19 ± 2.27 | 4.13 ± 1.40 | 10.53 ± 14.33 | <0.05 |
| FG(g/L) | 2.75 ± 0.70 | 2.99 ± 1.48 | 3.28 ± 1.35 | >0.05 |
| Gensini 积分 | 3.11 ± 1.77 | 20.01 ± 22.90 | 44.62 ± 23.77 | <0.05 |

2.2 三组患者血浆 suPAR 水平比较

与对照组比较, ACS 组、SAP 组血浆 suPAR 水平显著提高 ($P < 0.05$), 且 ACS 组血浆 suPAR 水平高于 SAP 组 ($P < 0.05$; 表 2)。

表 2. 三组患者血浆 suPAR 水平比较

Table 2. Comparison of plasma suPAR levels of patients in the three groups

| 分 组 | n | suPAR($\mu\text{g}/\text{L}$) |
|-------|-----|---------------------------------|
| 对照组 | 45 | 1.794 ± 0.711 |
| SAP 组 | 35 | 2.335 ± 0.994 ^a |
| ACS 组 | 69 | 2.817 ± 1.066 ^{bc} |

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.001$, 与对照组比较; c 为 $P < 0.05$, 与 SAP 组比较。

2.3 血浆 suPAR 水平与冠状动脉病变程度的关系

随着冠状动脉病变支数增加, 血浆 suPAR 水平逐渐增加 ($P < 0.05$), 且血浆 suPAR 水平与 Gensini 积分呈正相关 ($r = 0.202$, $P < 0.05$; 表 3)。

2.4 血浆 suPAR 水平与冠心病发生的简单及偏相关性分析

简单相关分析显示, 血浆 suPAR 水平与冠心病发生呈正相关 ($r = 0.389$, $P < 0.01$), 且在控制所有入选因素后, 两者之间仍具有正相关关系 (表 4)。

表 3. 不同冠状动脉病变支数患者血浆 suPAR 水平比较

Table 3. Comparison of plasma suPAR levels of patients with different coronary artery lesions

| 分 组 | n | suPAR($\mu\text{g}/\text{L}$) |
|-------|-----|---------------------------------|
| 一支病变组 | 33 | 1.984 ± 0.803 |
| 两支病变组 | 30 | 2.647 ± 0.949 ^a |
| 三支病变组 | 41 | 3.201 ± 1.031 ^{bc} |

a 为 $P < 0.01$, b 为 $P < 0.001$, 与一支病变组比较; c 为 $P < 0.05$, 与两支病变组比较。

表 4. 血浆 suPAR 水平与冠心病发生的偏相关性

Table 4. Partial correlation between plasma suPAR level and presence of CHD

| 控制因素 | r | P 值 |
|----------------|-------|-------|
| A ^a | 0.367 | 0.000 |
| A ^b | 0.300 | 0.000 |
| A ^c | 0.297 | 0.001 |

a 表示控制性别、年龄因素; b 表示控制性别、年龄、BMI、高血压、糖尿病、吸烟、TG、TC、HDL、LDL、GGT、TB、FBG 和 UA 因素; c 表示控制性别、年龄、BMI、高血压、糖尿病、吸烟、TG、TC、HDL、LDL、GGT、TB、FBG、UA、白细胞、FG 和 CRP 因素。

2.5 多因素 Logistic 回归分析

以冠心病是否发生 (1 = 是, 0 = 否) 为应变量,

以年龄、性别、BMI、吸烟、高血压、糖尿病、TG、TC、HDL、LDL、TB、GGT、FBG、UA、FG、白细胞、CRP 和 suPAR 为自变量,进行 Logistic 回归分析。分析显示,suPAR 是冠心病发生的独立危险因素(OR = 3.405, $P < 0.01$;表 5)。

表 5. 冠心病危险因素的 Logistic 回归分析

Table 5. Multivariate Logistic regression analyses of risk factors of CHD

| 因素 | β 值 | SE 值 | Wald 值 | P 值 | OR 值 | 95% CI |
|--------|-----------|-------|--------|-------|-------|---------------|
| suPAR | 1.225 | 0.295 | 17.298 | 0.000 | 3.405 | 1.911 ~ 6.066 |
| 年龄 | 0.060 | 0.026 | 5.380 | 0.020 | 1.062 | 1.009 ~ 1.118 |
| 谷氨酰转胺酶 | 0.012 | 0.006 | 4.313 | 0.038 | 1.013 | 1.001 ~ 1.024 |
| 白细胞 | 0.404 | 0.119 | 11.534 | 0.001 | 1.498 | 1.186 ~ 1.891 |

2.6 suPAR 预测冠心病发生的 ROC 曲线

根据 ROC 曲线获得 suPAR 预测冠心病发生的最佳“界值”为 1.771 $\mu\text{g/L}$,曲线下面积(AUC)为 0.745(95% CI = 0.661 ~ 0.828, $P < 0.001$),敏感度为 78.8%,特异度为 60%,阳性预测值为 82.0% (图 1)。

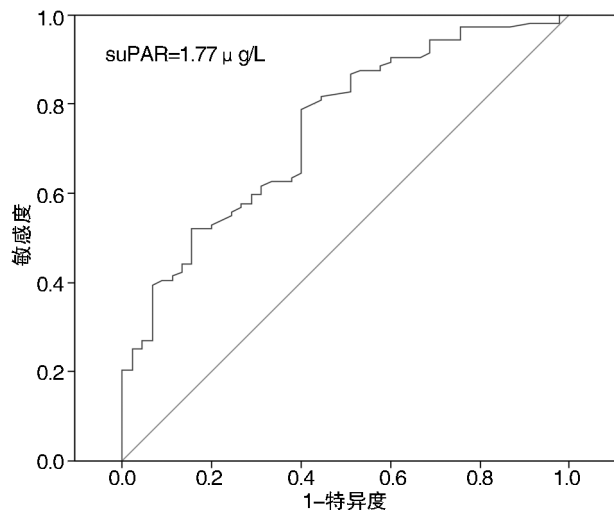


图 1. suPAR 预测冠心病发生的 ROC 曲线

Figure 1. ROC curve of predicting the presence of CHD

3 讨论

冠心病的主要病理基础—动脉粥样硬化作为一种长期处于慢性炎症的病理状态^[8],在其发生和发展过程中,从脂质条纹、纤维斑块和粥样斑块,乃至不稳定性斑块的破裂和血栓形成,均受到炎症和免疫机制的调控。最近有研究证实,suPAR 作为一种新型的炎症标志物,能够反映动脉粥样硬化发生

和演进过程中炎症水平和免疫激活程度^[9],并且还可以通过促进单核巨噬细胞和平滑肌细胞黏附、迁移和增殖来参与动脉粥样硬化的进展^[10]。此外,对 162 名有症状和无症状颈动脉粥样斑块患者血浆和斑块中的 suPAR 含量进行对比研究,发现在有症状患者斑块和血浆中 suPAR 明显高于无症状患者。结果表明高水平的 suPAR 对粥样斑块不稳定有一定的提示性^[11]。在本研究中,我们通过对比冠心病不同亚组(ACS 组和 SAP 组)和对照组血浆 suPAR 水平,结果发现 ACS 组高于 SAP 组和对照组,并进一步证实了高水平 suPAR 对粥样斑块不稳定性有着预示性。关于 suPAR 与粥样斑块稳定性之间的关系,最可能的解释是:在对粥样斑块病理研究分析发现不稳定性斑块较稳定性斑块有更多的炎症细胞参与,同时由于 suPAR 源于膜受体—尿激酶型纤溶酶原激活物受体(soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, uPAR),并且 uPAR 主要表达于炎性细胞表面,如单核细胞、中性粒细胞、活化的 T 淋巴细胞和巨噬细胞等,这些细胞在参与粥样斑块中炎症反应时分泌大量炎症因子和蛋白水解酶,不仅能上调 uPAR 表达,使 uPAR 从细胞表面脱落形成 suPAR,同时还可以减少平滑肌细胞数量、干扰其合成基质和降解纤维帽等,导致斑块不稳定^[12-17]。因此 suPAR 对斑块易损有一定提示性。Svensson 等^[18]研究发现在粥样斑块断裂部位或严重区域内存在高水平的 uPAR 或 suPAR。进一步证实 suPAR 在评定斑块稳定性方面有重要价值。

本研究中,我们还将冠心病患者按冠状动脉病变受累支数分组,发现随着病变支数增加,血浆 suPAR 水平也相应增加,并且 suPAR 与评价冠状动脉病变程度的指标 Gensini 积分呈正相关。在 Eapen 等^[19]大样本研究中也验证了 suPAR 与冠心病及其病变严重程度呈正相关。由此,我们可以认为 suPAR 不仅能对冠心病患者粥样斑块稳定性具有提示性,且与冠状动脉病变的严重程度具有正相关。

有研究报道显示,suPAR 可成为心血管事件发生的独立危险因素。Persson 等^[4]随访性研究发现 suPAR 可以独立于其他心血管疾病危险因素,增加老年患者冠心病和脑卒中的发生。一项关于因 ST 段抬高型心肌梗死、行早期经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)患者的研究发现,随着 suPAR 升高,其他原因的死亡率和再发心肌梗死风险也相应增加^[20]。Meijers 等^[3]对 476 名轻度和中度慢性肾病患者进行了 57 个月的随访,结果显示高水平的 suPAR 与高致死率和高风险的

心血管事件明显相关。在本次研究中,通过对 suPAR 与冠心病的简单和偏相关分析均观察到 suPAR 与冠心病发生密切相关。并且,以冠心病发生为因变量,年龄、性别、吸烟、高血压病、糖尿病、BMI、TG、TC、HDL、LDL、 γ -谷氨酰转肽酶、TB、WBC、FBG、FG、UA、CRP 和 suPAR 为自变量,行多因素 Logistic 回归分析,结果显示 suPAR 是冠心病发生的独立危险因素。此外,我们还通过 ROC 曲线确定了 suPAR 预测冠心病发生的最佳界值为 1.771 $\mu\text{g/L}$,为其可能应用临床奠定理论基础。而关于 suPAR 预测心血管事件能力,Lyngbaek 等^[21]研究表明,相比弗莱明汉危险记分,suPAR 对心血管事件风险有更好的预测性。Sehestedt 等^[22]发现 suPAR 可以独立于亚临床损伤、颈动脉粥样斑块和颈-股动脉脉搏波传导速度、传统心血管危险因素和 CRP,预测心血管事件的发生。

综上所述,suPAR 作为一种新型的炎症标志物,不仅能对粥样斑块稳定性具有提示性,且与冠状动脉病变程度呈正相关,同时还是心血管事件发生的独立危险因素。为临床冠心病患者的筛选、高危患者及时干涉及减少心血管事件的发生提供了新的思路和方法。

[参考文献]

[1] Botha S, Fourie CM, Schutte R, et al. Associations of suPAR with lifestyle and cardiometabolic risk factors[J]. *Eur J Clin Invest*, 2014, 44 (7): 619-626.

[2] Theilade S, Lyngbaek S, Hansen TW, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor levels are elevated and associated with complications in patients with type 1 diabetes[J]. *J Intern Med*, 2015, 277 (3): 362-371.

[3] Meijers B, Poesen R, Claes K, et al. Soluble urokinase receptor is a biomarker of cardiovascular disease in chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2015, 87 (1): 210-216.

[4] Persson M, Ostling G, Smith G, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor: a risk factor for carotid plaque, stroke, and coronary artery disease[J]. *Stroke*, 2014, 45 (1): 18-23.

[5] Eugen-Olsen J, Andersen O, Linneberg A, et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts cancer, cardiovascular disease, diabetes and mortality in the general population[J]. *J Intern Med*, 2010, 268 (3): 296-308.

[6] 杨曙光, 汤学超. 血清胱抑素 C 水平与冠心病严重程度的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22 (12): 1 247-250.

[7] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51 (3): 606.

[8] Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2002, 105 (9): 1 135-143.

[9] Pawlak K, Mysliwiec M, Pawlak D. The urokinase-type plasminogen activator/its soluble receptor system is independently related to carotid atherosclerosis and associated with CC-chemokines in uraemic patients[J]. *Thromb Res*, 2008, 122 (3): 328-335.

[10] Fuhrman B. The urokinase system in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 222 (1): 8-14.

[11] Edsfeldt A, Nitulescu M, Grufman H, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with inflammation in the vulnerable human atherosclerotic plaque[J]. *Stroke*, 2012, 43 (12): 3 305-312.

[12] 方芳, 张伟, 乔旭柏, 等. 急性冠状动脉综合征患者易损斑块的临床病理分析[J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39 (9): 802-806.

[13] Koch A, Voigt S, Kruschinski C, et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients[J]. *Crit Care*, 2011, 15 (1): R63.

[14] Chavakis T, Willuweit AK, Lupu F, et al. Release of soluble urokinase receptor from vascular cells[J]. *Thromb Haemost*, 2001, 86 (2): 686-693.

[15] Newby AC. Metalloproteinases and vulnerable atherosclerotic plaques[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2007, 17 (8): 253-258.

[16] 胡章乐, 王晓晨, 许邦龙, 等. 不稳定心绞痛患者血浆 IL-18、PTX3 水平与冠状动脉病变程度的关系[J]. *临床与病理杂志*, 2014, 34 (5): 560-564.

[17] Geng YJ, Wu Q, Muszynski M, et al. Apoptosis of vascular smooth muscle cells induced by in vitro stimulation with interferon-gamma, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-1 beta[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996, 16 (1): 19-27.

[18] Svensson PA, Olson FJ, Hagg DA, et al. Urokinase-type plasminogen activator receptor is associated with macrophages and plaque rupture in symptomatic carotid atherosclerosis[J]. *Int J Mol Med*, 2008, 22 (4): 459-464.

[19] Eapen DJ, Manocha P, Ghasemzedah N, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor level is an independent predictor of the presence and severity of coronary artery disease and of future adverse events[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3 (5): e001118.

[20] Lyngbaek S, Marott JL, Moller DV, et al. Usefulness of soluble urokinase plasminogen activator receptor to predict repeat myocardial infarction and mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous intervention[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110 (12): 1 756-763.

[21] Lyngbaek S, Marott JL, Sehestedt T, et al. Cardiovascular risk prediction in the general population with use of suPAR, CRP, and Framingham Risk Score[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167 (6): 2 904-911.

[22] Sehestedt T, Lyngbaek S, Eugen-Olsen J, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with subclinical organ damage and cardiovascular events[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 216 (1): 237-243.