DOI:10.16016/j.2097-0927.202110043

CD248 蛋白在肺动脉高压中的表达及其临床意义

董永洁,黄 玮 400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院心血管内科

[摘要] **目的** 研究肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)患者的血浆 CD248 水平及其临床意义。**方法** 共纳入本科于 2016 年 3 月至 2019 年 6 月经右心导管检查明确诊断的 PAH 患者 30 例和健康对照者 12 例,其中 PAH 患者包括 14 例特发性肺动脉高压(idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH)患者和 16 例慢性肺栓塞型肺动脉高压(chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH)患者。使用 ELISA 检测健康对照者和 PAH 患者血浆中 CD248 蛋白水平。使用野百合碱(monocrotaline, MCT)诱导 Sprague Dawley 大鼠 PAH,通过 ELISA 检测大鼠血浆中 CD248 蛋白表达。进一步通过体外实验予以肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)或血小板源生长因子 BB(platelet-derived growth factor-BB, PDGF-BB)干预大鼠肺动脉平滑肌细胞(pulmonary artery smooth muscle cells, PASMCs),检测 CD248 mRNA 的表达。**结果** PAH 患者血浆中的 CD248 水平明显低于健康对照者($P<0.01$)。受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve,ROC)下面积(area under the curve, AUC)为 0.79(95%*CI*: 0.64~0.94, $P<0.01$)。同样地,野百合碱处理组大鼠血浆中 CD248 蛋白水平均较对照组降低。血小板源生长因子 BB 干预后,PASMCs 中 CD248 mRNA 的表达先上调后下调。**结论** CD248 在 PAH 患者血浆中表达降低,其具有作为生物标记物用于辅助诊断 PAH 的潜力。

[关键词] 肺动脉高压;CD248;生物标记物
[中图法分类号] R341; R446.112; R543.2 [文献标志码] A

Expression of CD248 in pulmonary arterial hypertension and its clinical significance

DONG Yongjie, HUANG Wei Department of Cardiovascular Diseases, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China

[**Abstract**] **Objective** Too investigate the plasma level of CD248 in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) and its clinical significance. **Methods** A total of 30 PAH patients, including 14 with idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) and 16 with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) who were diagnosed by right heart catheterization in the our department from March 2016 to June 2019 were recruited, and 12 healthy individuals who taking physical examination during same period served as control group in this study. Plasma levels of CD248 protein in healthy controls and PAH patients were detected using ELISA. After monocrotaline (MCT) was used to induce PAH in SD rats, and the level of CD248 in rat plasma was also detected by ELISA. Then *in vitro*, after rat pulmonary artery smooth muscle cells (PASMCs) were isolated and identified and then cultured to passages 5~7, they were treated with TNF-α or platelet-derived growth factor-BB (PDGF-BB), and the mRNA expression of CD248 in the cells was measured with qPCR. **Results** The plasma level of CD248 was significantly lower in the PAH patients than the healthy controls ($P<0.01$). Its area under the curve (AUC) of the receiver operating characteristic (ROC) curve for PAH was 0.79 (95%*CI*: 0.64~0.94, $P<0.01$). Similarly, the level of

[基金项目] 重庆市卫生计生委医学科研项目(2016HBRC001)
[通信作者] 黄 玮, E-mail: weihuangcq@gmail.com

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

CD248 in the plasma of rats was lower in the MCT treatment group than the control group. After the intervention of PDGF-BB, the mRNA level of CD248 in PASMCs was first up-regulated and then down-regulated. **Conclusion** CD248 is lowly expressed in the plasma of PAH patients, and it has the potential to be used as a biomarker to assist in the diagnosis of PAH.

[**Key words**] pulmonary arterial hypertension; CD248; biomarker

Supported by the Project of Medical Scientific Research of Chongqing Municipal Health and Family Planning Commission (2016HBRC001). Corresponding author: HUANG Wei, E-mail: weihuangcq@gmail.com

肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是一种罕见的恶性肺血管疾病,以肺动脉血管收缩和阻塞,肺血管阻力增高,最终导致右心衰竭为显著特征[1]。作为一种罕见病,尽管目前对PAH的认识已经有了显著提高,但通常由于患者临床症状不典型、诊断复杂,导致诊断延迟,临床上对PAH的诊断通常延迟2年[2]。在没有特殊治疗的情况下,平均生存时间仅为2.8年,5年生存率仅为34%[3]。右心导管术检测是确诊PAH的金标准,但该项检查具有侵入性。通过超声心动图测量肺动脉收缩压可以监测病程,但价格昂贵。因此,寻找简单、方便、成本低廉的血液测试生物标记物对于PAH的诊断和监测具有非常重要的意义。

CD248又被称为内皮唾液酸蛋白(endosialin)或肿瘤内皮标志蛋白1(tumor endothelial marker protein 1,TEM1),是一种包含C型凝集素样结构域的Ⅰ型跨膜蛋白,与CD93和血栓调节蛋白同属于血栓调节素家族[4]。CD248最初被认为是肿瘤内皮细胞的标志,但后来研究发现CD248在内皮细胞中并不表达,而是在周细胞、基质成纤维细胞及血管平滑肌细胞等间充质谱系细胞中表达[5-6]。CD248在特发性肺纤维化、大肠癌等疾病中差异表达,可作为生物标记物[7-8]。

PAH病理特征包括肺血管内皮功能障碍、肺动脉平滑肌细胞(pulmonary artery smooth muscle cells, PASMCs)增殖和迁移、炎症和原位血栓形成所致的丛状病变等[9]。最近,BAROZZI等[10]研究表明CD248可能是参与肺血管重塑的新的候选基因。最新研究表明:CD248参与调节肺动脉平滑肌细胞的增殖和迁移,并在疾病进程中调节PASMCs向合成表型转换,被认为是PAH肺血管重塑中的新分子[11]。但目前尚少有CD248作为PAH疾病生物标记物的研究。因此,本研究拟在PAH患者中检测分析CD248蛋白水平,评估CD248在PAH中有无差异表达。并检测PAH动物血浆中CD248蛋白水平,探索CD248表达与PAH的关联以及CD248是否可以成为PAH的新的生物标记物。

1 资料与方法

1.1 研究对象

特发性肺动脉高压(idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH)和慢性肺栓塞型肺动脉高压(chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH)是PAH重要的分类亚组,具有相似的血流动力学和病理特征[12],因此,本研究将IPAH和CTEPH患者纳为PAH组。共纳入本科2016年3月至2019年6月经右心导管检查明确诊断的PAH患者30例(IPAH 14例,CTEPH 16例)和健康对照者(2016年3月至2019年6月于我院体检排除重要脏器疾病)12例,IPAH和CTEPH诊断基于2018年中国肺高血压诊断和治疗指南[13]。PAH的血流动力学诊断标准为右心导管测量平均肺动脉压(mean pulmonary artery pressure, mPAP)≥25 mmHg,同时肺小动脉楔压(pulmonary artery wedge pressure, PAWP)≤15 mmHg及肺血管阻力(pulmonary vascular resistance, PVR)>3 Wood。IPAH定义为无明确病因的PAH,CTEPH诊断需满足经充分抗凝治疗至少3个月、CT肺动脉造影/肺通气灌注显像/直接肺动脉造影提示存在肺栓塞征象且右心导管测定肺循环血流动力学参数符合PAH诊断标准。已获得所有患者知情同意并签署知情同意书,本研究获本院伦理委员会批准(2020-404)。

1.2 ELISA分析

用含有EDTA的抗凝管在患者和健康对照者空腹时,于静息状态下采取静脉血样5 mL,3 000 r/min离心10 min后,分离出血浆,冻存于-80 ℃。采用ELISA试剂盒(上海酶联生物科技有限公司)检测所有样本血浆中CD248表达水平,检验步骤按说明要求进行。

使用野百合碱(monocrotaline, MCT)诱导大鼠建立动物PAH模型,MCT是一种吡咯里西啶生物碱,可以在动物体内与肺组织相互作用,并导致肺血管内皮细胞损伤,在数周内进展为PAH[14-15]。将20只体质量为180~200 g的Spregue-Dawley雄性大鼠(重庆医

科大学实验动物中心)随机分为4组:正常对照组,MCT处理7、14、21 d组。实验组各组单次腹腔注射50 mg/kg MCT(蒙博生物有限公司),对照组以相同方法注射等量生理盐水。用含有EDTA的抗凝管从大鼠颈外静脉采集静脉血3 mL,3 000 r/min离心10 min后,分离血浆及血细胞,冻存于-80 ℃。采用ELISA试剂盒(江苏酶标生物有限公司)检测大鼠血浆中CD248蛋白表达水平,检验步骤按说明书要求进行。

1.3 细胞培养及qPCR检测

按照文献[16-17]的方法提取大鼠PASMCs细胞并进行鉴定,5~7代的大鼠PASMCs使用含有10%胎牛血清(PAN,德国)的DMEM/F-12培养基(Hyclone,美国)在37 ℃、5% CO_2 培养箱中进行培养,至细胞密度达80%左右时,加入10 ng/mL肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)(R&D system,美国)或20 ng/mL血小板源生长因子BB(platelet-derived growth factor-BB, PDGF-BB)(R&D system,美国)干预24 h。另1组细胞加入20 ng/mL的PDGF-BB分别干预4、8、12、24 h。TRIzol法提取细胞总RNA,逆转录为cDNA后进行qPCR扩增,操作步骤按说明书要求进行。引物序列为CD248:上游5′-TCCCATACGCCCAACAAGC-3′,下游5′-GGTATCTGCACTCCATCACAC-3′,147 bp;GAPDH:上游5′-TGTGACTTCAACAGCAACTCCC-3′,下游5′-CTCTCTTGCTCTCAGTATCCTTG-3′,206 bp。

1.4 统计学分析

使用SPSS 20.0进行统计学分析,GraphPad Prism 8.0进行作图。采用Kolmogorov-Smirnov进行正态性检验,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,不符合正态分布的连续型变量采用中位数及四分位间距表示 $M(Q_1,Q_3)$,计数资料用频数表示。连续型变量采用独立样本 t 检验,计数资料采用卡方检验。受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)用于评估CD248在检查PAH中的特异度及敏感度。检验水准:$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 PAH患者血浆CD248表达水平较低

PAH组患者年龄较对照组高,两组间性别差异无统计学意义。IPAH组患者中女性比例更高($P<0.05$),CTEPH组患者年龄更大($P<0.01$),但IPAH组和CTEPH组患者的血流动力学指标差异无统计学意义,见表1。

PAH组、IPAH组和CTEPH组患者血浆CD248蛋白表达均显著低于健康对照组($P<0.01$),而IPAH组与CTEPH组之间无明显差异(图1A)。

ROC曲线分析结果显示:PAH组ROC曲线下面积为0.79(95%*CI*: 0.64~0.94, $P<0.01$,图1B),CD248的最佳界值为6.604 ng/mL,约登指数为0.617,灵敏度为0.7,特异度为0.917。IPAH组曲线下面积为0.81(95%*CI*: 0.64~0.98, $P<0.01$,图1C),CTEPH组曲线下面积为0.77(95%*CI*: 0.59~0.96, $P<0.05$,图1D)。

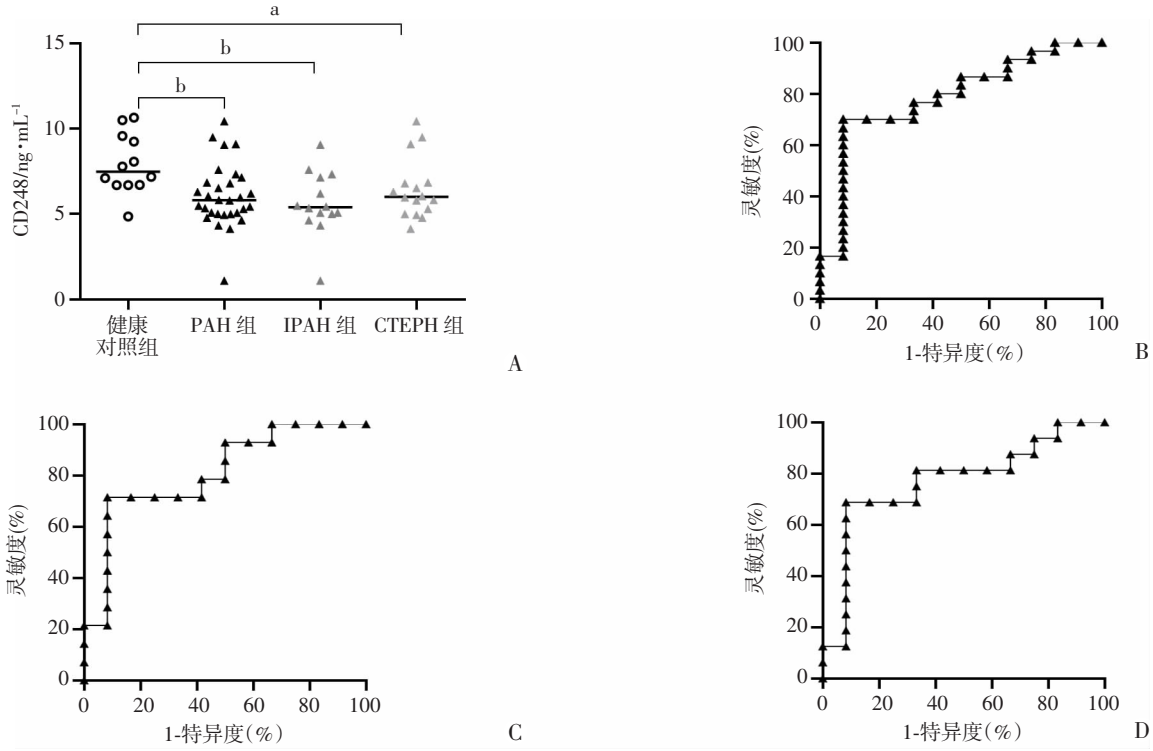
2.2 野百合碱处理组大鼠血浆中CD248表达水平降低

右心导管测量大鼠肺动脉压力结果显示:注射野百合碱的大鼠平均肺动脉压随时间而升高,21 d组大鼠平均肺动脉压超过25 mmHg($P<0.01$,图2A)。大鼠血浆ELISA检测结果显示:野百合碱处理7、14、21 d组CD248蛋白表达均显著低于正常对照组($P<0.05$, 图2B),而注射野百合碱的各组大鼠间的CD248水平并无明显差异。

表1 健康对照组与PAH组基线特征及CD248水平 [$\bar{x}\pm s$, 例(%)]

组别	n	女性	年龄/岁	肺动脉收缩压/mmHg	平均肺动脉压/mmHg	肺小动脉楔压/mmHg	心输出量/L·min^{-1}	肺血管阻力(Wood)	CD248/ng·mL^{-1}
健康对照组	12	7(58.3)	27.83±7.78						7.92±1.75
PAH组	30	19(63.3)	44.67±16.93	66.17±18.42	48.57±13.19	10.86±7.90	4.43±1.96	10.20±7.36	6.07±1.84
IPAH组	14	12(85.7)	31.50±8.79	69.71±17.37	52.50±13.14	8.39±6.59	4.28±1.74	11.94±7.42	5.63±1.87
CTEPH组	16	7(43.8)	56.19±13.56	63.06±19.30	45.13±12.63	13.00±8.51	4.56±2.18	8.70±7.22	6.45±1.78
P值[1]		0.763	0.002						0.005
P值[2]		0.017	<0.001	0.332	0.129	0.125	0.701	0.253	
P值[3]									0.004
P值[4]									0.040

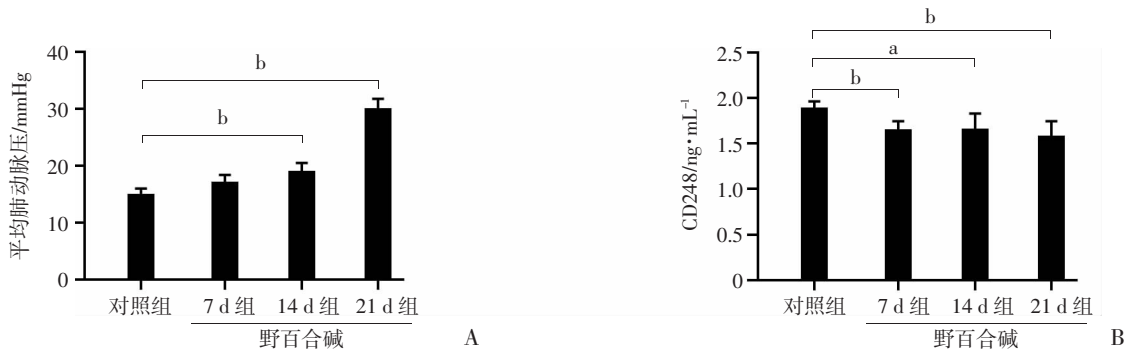
P值[1]:健康对照组与PAH组比较;P值[2]:IPAH组与CTEPH组比较; P值[3]:健康对照组与IPAH组比较;P值[4]:健康对照组与CTEPH组比较



a:$P<0.05$,b:$P<0.01$

A:ELISA 检测 CD248 在各组患者血浆中的表达; B:PAH 组 ROC 曲线分析;C:IPAH 组 ROC 曲线分析;D:CTEPH 组 ROC 曲线分析

图 1 健康对照组、PAH 组、IPAH 组和 CTEPH 组患者血浆 CD248 表达水平检测与分析



a:$P<0.05$;b:$P<0.01$

A:各组大鼠平均肺动脉压比较;B:ELISA 检测各组大鼠血浆中 CD248 表达

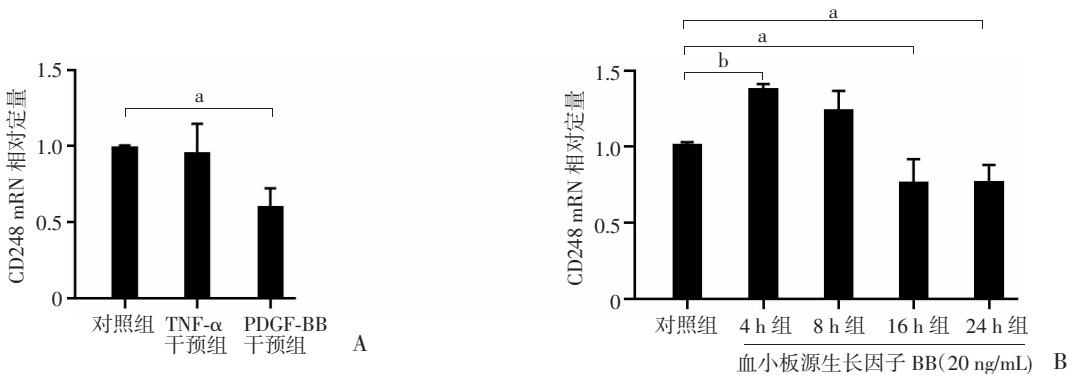
图 2 对照组和野百合碱处理 7、14、21 d 组大鼠平均肺动脉压和血浆中 CD248 表达水平

2.3 PDGF-BB 影响大鼠 PASMCs 中 CD248 mRNA 表达

PDGF-BB 干预 24 h 可以显著降低大鼠 PASMCs 中 CD248 的 mRNA 表达($P<0.05$),而 TNF-α 干预 24 h 则对 CD248 表达无明显影响(图 3A)。进一步研究表明:PDGF-BB 干预对大鼠 PASMCs 中 CD248 表达的影响呈时间依赖性,即在干预早期 CD248 表达升高,在晚期表达降低,且差异具有统计学意义($P<0.01$,图 3B)。

3 讨论

此前,一些循环标记物已被证明与 PAH 有关,包括神经激素激活、炎症、氧化应激、血管损伤和重塑的生物标记物。然而它们都没有显示出理想生物标记物的所有特征,如非侵入性、易于测量、低成本以及高灵敏度及特异性等[18]。因此,有必要采用多参数的方法,而不仅仅依赖于单一参数。本研究结果提示,CD248 或可作为 PAH 的潜在生物标记物。



a:$P<0.05$;b:$P<0.01$

A:各组大鼠 PASMCs 中 CD248 mRNA 表达;B:PDGF-BB 干预 4、8、16、24 h 时各组大鼠 PASMCs 中 CD248 mRNA 表达

图 3 qPCR 检测 TNF-α、PDGF-BB 干预对大鼠 PASMCs 中 CD248 mRNA 表达的影响

本研究结果显示:PAH 患者血浆中 CD248 蛋白表达显著低于健康对照者,ROC 曲线分析表明 CD248 的最佳界值为 6.604 ng/mL,约登指数为 0.617,灵敏度为 0.7,特异度为 0.917,具有较高的特异性和一定的灵敏性。动物实验结果也与患者测试结果有一致的趋势。PDGF-BB 被认为是 PAH 的关键介质,研究表明 PAH 患者血液中 PDGF-BB 水平显著升高,且在从 PAH 患者中分离的肺组织和 PASMCs 中发现:PDGF 及 PDGF 受体(PDGF receptors,PDGFR),尤其是 PDGF-BB 和 PDGFR-β 表达上调,PDGF-BB 可以诱导 PASMCs 增殖和迁移[19-21]。XU 等[11]的研究显示 PDGF-BB 干预可以上调人 PASMCs 中 CD248 蛋白的表达。本研究发现 PDGF-BB 干预的大鼠 PASMCs 中 CD248 mRNA 表达先上调后下调。这似乎与我们在 PAH 患者血浆中发现 CD248 表达降低结果不同,然而机体是复杂的系统,单一分子的表达在疾病进展中往往受多种因子及因素的调控,且可能在随着疾病的进展而出现或升高或降低的动态变化。另外,同一分子在不同组织中的表达也可以呈现不同的趋势。因此,虽然本研究在细胞实验中发现了不同的趋势,但这些结果也证实了与 PAH 疾病进展相关的某些分子参与调控机体中 CD248 的表达。这也从侧面印证 CD248 有作为 PAH 生物标记物的潜力。

PAH 作为一种罕见病,由于目前人们对该疾病的认识相对较少,因此本研究样本量有限。对于血浆 CD248 是否可用作 PAH 疾病的生物标记物,仍需在更大的样本中进一步验证,以及在其他疾病相关的 PAH 中进行验证,如先天性心脏病相关的 PAH、结缔组织病相关的 PAH、呼吸系统疾病相关的 PAH 以及左心疾病相关的 PAH 等。此外,由于临床上超过 75% 的 PAH 患者确诊时心功能已达Ⅲ或Ⅳ级,因此 CD248 在 PAH 更早期或其动态变化趋势,以及与预后之间的关系也需要进一步探究。

综上所述,本研究结果表明 CD248 在 PAH 的患者血浆中表达降低,其作为 PAH 的生物标记物具有一定的潜在价值。

参考文献:

[1] MCLAUGHLIN V V. Looking to the future: a new decade of pulmonary arterial hypertension therapy[J]. Eur Respir Rev, 2011, 20(122): 262-269. DOI: 10.1183/09059180.00006411.

[2] PEACOCK A J. National Pulmonary Hypertension Services of UK and Ireland. Treatment of pulmonary hypertension[J]. BMJ, 2003, 326(7394): 835-836. DOI: 10.1136/bmj.326.7394.835.

[3] D'ALONZO G E, BARST R J, AYRES S M, *et al*. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry[J]. Ann Intern Med, 1991, 115(5): 343-349. DOI: 10.7326/0003-4819-115-5-343.

[4] KHAN K A, MCMURRAY J L, MOHAMMED F, *et al*. C-type lectin domain group 14 proteins in vascular biology, cancer and inflammation[J]. FEBS J, 2019, 286(17): 3299-3332. DOI: 10.1111/febs.14985.

[5] HASANOV Z, RUCKDESCHEL T, KÖNIG C, *et al*. Endosialin promotes atherosclerosis through phenotypic remodeling of vascular smooth muscle cells[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, 37(3): 495-505. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.308455.

[6] SURESH BABU S, VALDEZ Y, XU A, *et al*. TGFβ-mediated suppression of CD248 in non-cancer cells *via* canonical Smad-dependent signaling pathways is uncoupled in cancer cells[J]. BMC Cancer, 2014, 14: 113. DOI: 10.1186/1471-2407-14-113.

[7] BARTIS D, CROWLEY L E, D'SOUZA V K, *et al*. Role of CD248 as a potential severity marker in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. BMC Pulm Med, 2016, 16(1): 51. DOI: 10.1186/s12890-016-0211-7.

[8] PIETRZYKŁ, WDOWIAK P. Endosialin (TEM1) as a diagnostic, progression, and prognostic serum marker for patients with colorectal cancer—A preliminary study[J]. Cancer Control, 2020, 27(1): 1073274820903351. DOI: 10.1177/1073274820903351.

[9] GUIGNABERT C, DORFMULLER P. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2013, 34(5): 551-559. DOI: 10.1055/s-0033-1356496.

[10] BAROZZI C, GALLETTI M, TOMASI L, *et al*. A combined targeted and whole exome sequencing approach identified novel candidate genes involved in heritable pulmonary arterial hypertension[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 753. DOI: 10.1038/s41598-018-37277-0.

[11] XU T, SHAO L, WANG A M, *et al*. CD248 as a novel therapeutic target in pulmonary arterial hypertension[J]. Clin Transl Med, 2020, 10(5): e175. DOI: 10.1002/ctm2.175.

[12] TSAI C H, MA H P, LIN Y T, *et al*. Heart rhythm complexity impairment in patients with pulmonary hypertension[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 10710. DOI: 10.1038/s41598-019-47144-1.

[13] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国肺高血压诊断和治疗指南2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(12): 933-964. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.12.006.
Working Group on Pulmonary Vascular Diseases of Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension 2018[J]. Chin J Cardiol, 2018, 46(12): 933-964. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.12.006.

[14] NOGUEIRA-FERREIRA R, VITORINO R, FERREIRA R, *et al*. Exploring the monocrotaline animal model for the study of pulmonary arterial hypertension: a network approach[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2015, 35: 8-16. DOI: 10.1016/j.pupt.2015.09.007.

[15] DUMITRASCU R, KOEBRICH S, DONY E, *et al*. Characterization of a murine model of monocrotaline pyrrole-induced acute lung injury[J]. BMC Pulm Med, 2008, 8: 25. DOI: 10.1186/1471-2466-8-25.

[16] 柯蕊, 肖雪, 和平, 等. apelin抑制肺动脉平滑肌细胞增殖的分子机制研究[J]. 中国医学创新, 2021, 18(16): 25-29. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2021.16.006.
KE R, XIAO X, HE P, *et al*. Molecular mechanism of apelin inhibiting proliferation of pulmonary arterial smooth muscle cells[J]. Med Innov China, 2021, 18(16): 25-29. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2021.16.006.

[17] CHEN M, CAI H, YU C, *et al*. Salidroside exerts protective effects against chronic hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension via AMPKα1-dependent pathways[J]. Am J Transl Res, 2016, 8(1): 12-27.

[18] PEZZUTO B, BADAGLIACCA R, POSCIA R, *et al*. Circulating biomarkers in pulmonary arterial hypertension: update and future direction[J]. J Heart Lung Transplant, 2015, 34(3): 282-305. DOI: 10.1016/j.healun.2014.12.005.

[19] SELIMOVIC N, BERGH C H, ANDERSSON B, *et al*. Growth factors and interleukin-6 across the lung circulation in pulmonary hypertension[J]. Eur Respir J, 2009, 34(3): 662-668. DOI: 10.1183/09031936.00174908.

[20] ZHAO Y, LV W T, PIAO H Y, *et al*. Role of platelet-derived growth factor-BB (PDGF-BB) in human pulmonary artery smooth muscle cell proliferation[J]. J Recept Signal Transduct Res, 2014, 34(4): 254-260. DOI: 10.3109/10799893.2014.908915.

[21] PERROS F, MONTANI D, DORFMÜLLER P, *et al*. Platelet-derived growth factor expression and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 178(1): 81-88. DOI: 10.1164/rccm.200707-1037OC.

(收稿:2021-10-11;修回:2022-01-18)
(编辑 张艺霖)