

血浆髓过氧化物酶在急性冠脉综合征中的临床意义

欧阳茂¹, 杨侃^{1,*}, 张梦玺¹, 蒋卫红¹, 曹宇¹, 王建刚¹, 高应冬²

(1. 中南大学湘雅三医院心内科, 长沙 410013; 2. 南京医科大学附属南京第一医院检验科, 南京 210006)

[摘要] 目的:探讨血浆髓过氧化物酶(MPO)在急性冠脉综合征(ACS)中的临床意义。方法:分别测定ACS(54例)、稳定型心绞痛(SAP, 54例)和对照组(54例)3组患者的血浆MPO、血清高敏C反应蛋白(hsCRP)、肌钙蛋白I(cTnI)浓度,比较各组的差异;所有患者常规治疗,随访半年,记录心脏事件。结果:ACS组血浆MPO浓度明显高于SAP组和对照组患者($P < 0.01$),SAP组与对照组之间差异无统计学意义($P = 0.74$);ACS组患者血浆MPO与hsCRP, cTnI及心血管传统危险因素无相关性,多元logistic回归分析发现血浆MPO、空腹血糖和性别是ACS诊断的影响因素;高浓度血浆MPO患者心脏事件发生率较高。结论:血浆MPO可能是ACS的生化标志物之一,可预报心脏事件的发生。

[关键词] 髓过氧化物酶; 急性冠脉综合征; 冠状动脉造影

[中图分类号] R541.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-7347(2006)06-0901-05

Myeloperoxidase in the plasma of patients with acute coronary syndrome

OUYANG Mao¹, YANG Kan^{1,*}, ZHANG Meng-xi¹, JIANG Wei-hong¹,
CAO Yu¹, WANG Jian-gang¹, GAO Ying-dong²

(1. Department of Cardiology, Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013;

2. Department of Laboratory, First Affiliated Hospital to Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China)

Abstract: **Objective** To determine the diagnostic value and efficacy for risk stratification of myeloperoxidase (MPO) levels in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods** One hundred and sixty-two patients were enrolled in this study. All patients underwent coronary angiography. They were divided into 3 groups: ACS group ($n = 54$), SAP group ($n = 54$) and control group ($n = 54$). Blood samples were taken from the artery before angiography in all patients and the concentrations of MPO, hsCRP and cTnI were measured. Each subject was asked details of history of hypertension, hyperlipidemia, diabetes and smoking habits. The efficacy of therapy, the cardiovascular events (myocardial infarction, the need for revascularization, or death) were recorded after 6 months of follow-up. **Results** The plasma MPO level in ACS group (30.98 ng/mL) was significantly higher than those in the SAP group (14.67 ng/mL) and the control group (14.23 ng/mL) ($P < 0.01$), and the plasma MPO levels in patients of the SAP group and the control group were not significantly different ($P = 0.74$). There was no obvious correlation between the levels of plasma MPO and the serum levels of cTnI, hsCRP, the prevalence of the 4 major risk factors for CHD. Multivariate logistic regression analysis showed that plasma MPO level, free plasma glucose and sex were the significant variables. The risk for subsequent cardiovascular events was higher in the patients with elevated level of MPO. **Conclusion** Plasma MPO may be a new risk biomarker for ACS and may

predict the incidence of subsequent cardiovascular events.

Key words: myeloperoxidase; acute coronary syndrome; coronary angiography

[*J Cent South Univ (Med Sci)*, 2006, 31(6):0901-05]

急性冠脉综合征(ACS)是冠状动脉易损斑块破裂血栓形成导致的严重心肌缺血事件,占冠心病患者总数的30%~40%,是近年心血管病研究的热点。髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)是活化的中性粒细胞分泌的过氧化物酶类, Sugiyama等^[1]通过对心脏性猝死患者研究首先阐述MPO在易损斑块发展中的作用机制,随后国外学者陆续进行了有关MPO与ACS的诊断与危险分层的研究^[2-4]。笔者通过比较临床确诊的ACS、稳定型心绞痛(SAP)和非冠心病患者的血浆MPO水平的差异,并随访半年,记录死亡、非致死性心肌梗死、再次血运重建等心脏事件,研究血浆MPO与ACS的相关性,初步探讨MPO在ACS患者中可能的临床应用前景。

1 对象与方法

1.1 对象 选择2004年3月至2005年10月因胸痛、胸闷在湘雅三医院心内科住院,并行选择性冠状动脉造影(CAG)检查的患者162例,其中ACS组(54例)、SAP组(54例)和非冠心病对照组(54例)。排除标准:(1)近期罹患感染性疾病或慢性炎症性疾病,如严重的上呼吸道感染、肺炎、肝胆道感染等;(2)活动性结核;(3)近期外科手术或组织创伤;(4)结缔组织病和风湿病;(5)恶性肿瘤;(6)应用炎症抑制药物如非固醇类消炎镇痛药、类固醇类药物等;(7)严重肝肾功能不全。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准 ACS的临床诊断标准^[5]:(1)急性心肌梗死(AMI)的诊断标准:持续典型的胸痛30 min以上;典型心电图动态变化;肌酸激酶同工酶MB(CK-MB)或心肌肌钙蛋白I(cTnI)的动态变化,具有以上任何2项确诊;(2)不稳定型心绞痛(UA)的诊断标准:近48 h内有静息或自发性心绞痛发作至少1次,但无心肌坏死的心肌酶谱改变(cTnI等),同时伴有心电图ST段压低或T波的改变。SAP诊断标准^[6]:劳累型心绞痛发作性质和程度在1~3个月内无改变。陈旧性心肌梗死病情稳定者也归入SAP组。对照组为临床症状不典型,心电图大致正常,并且冠状动脉造影排除冠心病者。

1.2.2 冠状动脉造影 冠状动脉造影(CAG)术式采用经桡动脉入路进行,多体位投照^[7];由2名有经验的医师分别采用目测直径法判定冠状动脉狭窄程度,冠心病诊断以CAG显示左冠状动脉主干(LM)、左前降支(LAD)、回旋支(LCX)或右冠状动脉(RCA)中至少一支冠状动脉血管直径狭窄程度 $\geq 50\%$ ^[8]。

1.2.3 标本收集和指标测定 患者均于CAG术前(空腹)取动脉血10 mL,分为2份:抗凝(肝素)和非抗凝标本,静置30 min后以3 000 r/min离心15 min,分离血浆或血清,分别编号置于-80℃冰箱保存待测。血浆MPO测定采用双抗体夹心酶联免疫吸附测定法(ELISA),试剂盒购自美国 Assay Designs Inc,灵敏度0.13 ng/mL,批内CV 3%,批间CV 8.8%。严格按照试剂盒说明书进行操作。血清hsCRP测定采用乳胶增强免疫比浊法。血清总胆固醇(TC)测定采用酶法,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)测定采用Friedewald公式计算法。cTnI测定采用双抗体夹心法。空腹血浆血糖(GLU)采用葡萄糖氧化酶法。

1.2.4 治疗 所有患者取血后临床治疗均按常规进行:冠心病患者均给予血管紧张素转换酶抑制剂、他汀类药物、阿司匹林等药物治疗,根据病情住院期间行冠脉介入治疗;有高血压、糖尿病患者控制血压、血糖;出院后医嘱坚持用药,所有患者均在出院后电话随访(每30 d 1次),记录心脏事件:死亡、非致死性心肌梗死、30 d后再次血运重建。随访中督导用药。

1.3 统计学处理 应用SPSS11.0软件包进行统计学分析。计量资料符合正态分布以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不符合正态分布以中位数和百分位数区间(25%~75%)表示。多组样本间均数比较采用方差分析,两两比较采用SNK-*q*法检验;计数资料的分析采用 χ^2 检验。各定量指标的相关性分析采用Spearman等级相关分析法。多元logistic回归分析各变量对ACS的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组一般情况比较 ACS组、SAP组和对照组的年龄、性别、吸烟史、高血压病史、糖尿病病

史、TC 和 LDL-C 等心血管传统危险因素比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 1)。

表 1 ACS 组、SAP 组和非冠心病组的一般情况比较 ($\bar{x} \pm s, n = 54$)

指标	ACS 组	SAP 组	对照组
男/女(例)	44/10	42/12	44/10
年龄(岁)	65.21 ± 10.32	64.98 ± 10.70	65.73 ± 9.81
吸烟史(例)	21	20	22
高血压病史(例)	42	41	41
糖尿病病史(例)	15	15	14
TC(mmol/L)	4.67 ± 1.68	4.58 ± 1.51	4.54 ± 1.21
LDL-C(mmol/L)	2.79 ± 1.31	2.81 ± 1.13	2.67 ± 1.04
GLU(mmol/L)	6.67 ± 2.79	6.42 ± 1.58	6.32 ± 2.64

2.2 血浆 MPO、血清 hsCRP 和 cTnI 浓度比较

经正态性检验血浆 MPO 浓度呈右偏态分布 ($P < 0.05$)。患者血浆 MPO 浓度区间为 6.27 ~ 151.37 ng/mL, 中位数 18.37 ng/mL, 90 百分位数为 50.38 ng/mL, 25% ~ 75% 的区间为 11.75 ~ 27.55 ng/mL, 共有 15 名患者血浆 MPO 浓度大于 50.38 ng/mL。血浆 MPO 浓度数值经自然对数转换后, 经正态性检验呈正态分布 ($P = 0.20$)。以下统计学分析血浆 MPO 取值为自然对数值。

ACS 组血浆 MPO 浓度显著高于 SAP 组和对照组 ($P < 0.01$), SAP 组与对照组血浆 MPO 浓度差异无统计学意义 ($P = 0.74$) (表 2)。按照性别、有无吸烟史、高血压病病史和糖尿病病史分组, 血浆 MPO 浓度差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

ACS 组和 SAP 组血清 hsCRP 浓度差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 2 组血清 hsCRP 浓度均显著高于对照组 ($P < 0.05$)。ACS 组血清 cTnI 浓度显著高于 SAP 组和对照组 ($P < 0.05$), SAP 组和对照组血清 cTnI 浓度差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 2)。

表 2 血浆 MPO、血清 cTnI 和血清 hsCRP 浓度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MPO	cTnI (ng/mL)	HsCRP (mg/L)
ACS 组	54	3.56 ± 0.52	12.37 ± 9.35	3.07 ± 1.89
SAP 组	54	2.70 ± 0.68 **	1.13 ± 0.76 **	2.40 ± 1.71
对照组	54	2.67 ± 0.70 **	0.94 ± 0.86 **	1.30 ± 1.04 * [△]

与 ACS 组比较, ** $P < 0.01$; 与 SAP 组比较, $\Delta P < 0.05$

2.3 相关性分析 患者血浆 MPO 浓度与心血管传统危险因素(年龄、吸烟史、高血压病史、糖尿病病史、TC、LDL-C)不相关 ($P > 0.05$)。血浆 MPO 与血清 cTnI、血清 hsCRP 不相关(分别 $r = 0.27, r = 0.09, P > 0.05$), 血清 cTnI 与 hsCRP 不相关 ($r = 0.07, P > 0.05$)。

2.4 多元 logistic 回归分析 以性别、年龄、吸烟史、高血压病史、糖尿病病史、TC、LDL-C、GLU、血浆 MPO、血清 cTnI、血清 hsCRP 为自变量, 以是否诊断 ACS 为应变量, 引入 logistic 回归方程, 采用逐步后退法 ($\alpha_{入} = 0.05, \alpha_{出} = 0.10$), 最后筛选出的变量有: 血浆 MPO 浓度、性别和 GLU。logistic 回归方程为: $\text{logit } P = -9.23 + 3.04 \times \text{血浆 MPO} - 2.71 \times \text{性别} (\text{男} = 1, \text{女} = 2) + 0.71 \times \text{GLU}$, $R^2 = 0.52$ (表 3)。在 54 例 ACS 患者中, 用 logistic 回归方程预测有 43 例是 ACS, 正确率为 79.63% (43/54); 在 108 例非 ACS 患者中, 用 logistic 回归方程预测有 98 例不是 ACS (98/108), 正确率为 90.74%; 总正确率为 87.04% (141/162)。

表 3 进入方程的自变量与相关参数的估计值

变量名	S_b	wald χ^2	OR	P
性别	-2.71	7.54	10.07	0.004
GLU(mmol/L)	0.71	6.24	42.01	0.01
血浆 MPO	3.04	13.32	20.45	<0.001

2.5 随访结果 本组患者随访时间为 26 ~ 394 (190 ± 69.73) d, 共 7 名患者发生心脏事件: 5 名患者死亡(心脏性猝死 4 名, 心肌梗死 1 名); 2 名患者因症状再发加重, 需再次血运重建(1 名在第 31 天行 PCI 治疗, 1 名在第 37 天行 CABG 术)。此 7 名患者的血浆 MPO 浓度均大于 90 百分位数 (50.38 ng/mL)。

3 讨论

MPO 作为一种炎症介质释放入血, 参与 ACS 的炎症反应, 同时形成正反馈回路, 进一步促进中性粒细胞活化, 导致 MPO 释放增多, 从而不断加强炎症反应^[9]。中性粒细胞活化是 ACS 的早期原发事件, MPO 在斑块失稳态阶段发挥作用, 随后才是急性期蛋白 CRP 的释放; MPO 释放先于心肌损伤, 而不是心肌损伤的结果, 因此在病理生理过程中循环血 MPO 出现在 hsCRP 和 cTnI 之前, 血浆 MPO 对 ACS 的早期诊断价值优于后者^[3,10-12]。

本实验发现: ACS 组患者血浆 MPO 水平显著高于 SAP 组或非冠心病组患者, 而 SAP 组与对照组患者动脉血浆 MPO 水平差异无统计学意义。提示 ACS 患者的中性粒细胞活化程度高, 血浆 MPO 水平的显著升高意味着斑块由稳定向不稳定转化, 炎症在 ACS 的病理生理机制中起更重要的作用^[13]。

近年的研究认为 MPO 通过如下机制促进易损斑块形成,导致 ACS:(1)催化过氧化氢和氯离子生成次氯酸,次氯酸作用于 LDL 酪氨酸残基产生酪酰基自由基进而诱发 LDL 氧化的链反应,随着 MPO 活性的升高,LDL 的氧化也随之增强,从而增加巨噬细胞的吸收和泡沫细胞形成,促进包括动脉粥样硬化斑块在内的炎症部位的损害^[10,14-15];(2)直接降解粥样斑块纤维帽的胶原层,使其变薄,同时激活金属蛋白酶,增加动脉粥样硬化斑块表面不稳定,使斑块易于破裂^[1,16];(3)降解内皮源性舒张因子 NO,使 NO 扩张血管和抗炎的作用受损^[17-18]。

本实验还发现:血浆 MPO 浓度是 ACS 诊断最重要的影响因素,血清 hsCRP 和 cTnI 排除在回归方程之外。结合 Buffon 等^[2]的发现:UA 患者中性粒细胞内 MPO 含量降低,而 SAP 和对照组患者没有变化。可以初步认为:血浆 MPO 升高只会在 ACS 患者中出现,在 SAP 和对照组患者中不会出现。此外,本组患者按性别、有无吸烟、高血压病、糖尿病分组,分别比较血浆 MPO 浓度后发现它们之间的差异无统计学意义;同时血浆 MPO 与传统的心血管危险因素不相关。Zhang 等^[10]在校正常见心血管危险因素、Framingham 危险评分及白细胞计数后,MPO 水平仍与冠心病显著相关,提示 MPO 可能是 ACS 独立的血液标志物。

本实验中共有 15 名患者血浆 MPO 浓度大于 50.38 ng/mL(血浆 MPO 的第 90 百分位数),随访半年中有 7 名患者发生心脏事件,而血浆 MPO 低浓度的患者无心脏事件发生,提示高浓度血浆 MPO 患者发生心脏事件的可能性较其他患者大;高浓度血清 hsCRP 和 cTnI 患者却没有出现这种情况。国外研究^[3,4]也证实随着 MPO 升高,患者的心血管发病风险显著增加,MPO 在预报心脏事件的危险方面,较 cTnI 和 hsCRP 更具独立的警示作用。

本实验也发现作为炎症血清标志物的 hsCRP 在 ACS 组同样高于对照组,提示炎症在 ACS 的病理生理机制中起重要作用,但是 hsCRP 在 ACS 组和 SAP 组差异无统计学意义。国外学者^[19-20]认为心肌坏死可能影响 hsCRP 的水平,建议应在症状发作后尽早(至少在 12 h 以内)或病情稳定后 1 月测定 hsCRP,否则 hsCRP 将失去价值。Vander-Meer 等^[21]将 hsCRP 与其他心血管病的危险因素进行比较,在校正了年龄和性别因素的影响后,发生心肌梗死的危险性 hsCRP 高值人群是低值人群的

2 倍,但在校正了传统的心血管危险因素后,hsCRP 的预测价值增加不明显。他们认为这是因为 hsCRP 的敏感性较高,但特异性不尽如人意,因此在临床运用时,还要与其他危险因子综合考虑,才能获得更准确的结论。

相对于国外的研究,本实验受试患者特别是非冠心病患者都是经过冠脉造影等检查确诊的患者,并且同时比较血浆 MPO 水平在 ACS,SAP 和对照组之间的差异,本实验结果可以更有力地说明 MPO 在稳定型心绞痛向 ACS 转变中的重要作用。但是由于时间的限制,观察的样本量有限,有待加大样本量进一步深入研究。

致谢 衷心感谢湘雅医学院公共卫生学院任国峰老师在统计学方面的指导。

参考文献:

- [1] Sugiyama S, Okada Y, Sukhova G K, et al. Macrophage myeloperoxidase regulation by granulocyte macrophage colony-stimulating factor in human atherosclerosis and implications in acute coronary syndromes [J]. *Am J Pathol*, 2001, 158(3): 879-891.
- [2] Buffon A, Biasucci L M, Liuzzo G, et al. Widespread coronary inflammation in unstable angina [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(1): 5-12.
- [3] Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes [J]. *Circulation*, 2003, 108(12): 1440-1445.
- [4] Brennan M L, Penn M S, Van Lente F, et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(17): 1595-1604.
- [5] Braunwald E, Antman E M, Beasley J W, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patient with unstable angina and non ST segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patient with Unstable Angina) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36(3): 970-1062.
- [6] Gibbons R J, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina) [J]. *Circulation*, 2003, 107(1): 149-158.
- [7] 欧阳茂,杨侃,张梦玺,等.经桡动脉入路冠状动脉造影 226 例分析 [J]. *医学临床研究*, 2005, 22(2): 158-160.
- [8] 李占全.冠状动脉造影与临床 [M]. 沈阳:辽宁科技出版社,2001:82-102.
- [9] Griendling K K, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H ox-

- idase: role in cardiovascular biology and disease [J]. *Circ Res*, 2000, 86(5):494-501.
- [10] Zhang R, Brennan M L, Fu X, et al. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease [J]. *JAMA*, 2001, 286(17):2136-2142.
- [11] Biasucci L M, D'Onofrio G, Liuzzo G, et al. Intracellular neutrophil myeloperoxidase is reduced in unstable angina and acute myocardial infarction, but its reduction is not related to ischemia [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1996, 27(3):611-616.
- [12] Apple F S, Wu A H B, Mair J, et al. Future markers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome [J]. *Clin Chem*, 2005, 51(5):810-824.
- [13] Maseri A, Cionflone D. Inflammation in acute coronary syndromes [J]. *Eur Heart J*, 2002, 4(suppl B):B8-B13.
- [14] Podrez E A, Febbraio M, Sheibani N, et al. Macrophage scavenger receptor CD36 is the major receptor for LDL modified by monocyte-generated reactive nitrogen species [J]. *J Clin Invest*, 2000, 105(8):1095-1108.
- [15] Heinecke J W. Pathways for oxidation of low density lipoprotein by myeloperoxidase: tyrosyl radical, reactive aldehydes, hypochlorous acid and molecular chlorine [J]. *Biol factor*, 1997, 6(2):145-155.
- [16] Fu X, Kassim S Y, Parks W C, et al. Hypochlorous acid oxygenates the cysteine switch domain of pro-matrilysin (MMP-7). A mechanism for matrix metalloproteinase activation and atherosclerotic plaque rupture by myeloperoxidase [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(44):41279-41287.
- [17] Abu-Soud H M, Hazen S L. Nitric oxide is a physiological substrate for mammalian peroxidases [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(48):37524-37532.
- [18] Eiserich J P, Baldus S, Brennan M L, et al. Myeloperoxidase, a leukocyte-derived vascular NO oxidase [J]. *Science*, 2002, 296(5577):2391-2394.
- [19] De Winter R J, Fischer J, Bholasingh R, et al. C-reactive protein and cardiac troponin T in risk stratification: differences in optimal timing of tests early after the onset of chest pain [J]. *Clin Chem*, 2000, 46(10):1597-1603.
- [20] Zabrack J S, Anderson J L, Maycock A, et al. Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein in predicting long-term risk of death or acute myocardial infarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction [J]. *Am J Cardio*, 2002, 89(2):145-149.
- [21] vander-Meer I M, de-Maat M P, Kiliaan A J, et al. The value of C-reactive protein in cardiovascular risk prediction: the Rotterdam Study [J]. *Arch Intern Med*, 2003, 163(11):1323-1328.

(本文编辑 彭敏宁)

(上接第 896 页)

- [5] Susan A, Galel D, Gary E. Comparative yield of HCV RNA testing in blood donors screened by 2.0 versus 3.0 antibody assays [J]. *Transfusion*, 2002, 42(11):1507-1511.
- [6] Hitzler W E, Runkel S. Routine HCV PCR screening of blood donations to identify early HCV infection in blood donors lacking antibodies to HCV [J]. *Transfusion*, 2001, 41(3):333-337.
- [7] 杨东亮. 丙型肝炎病毒学检测指标及其意义 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2004, 12(2):104.
- [8] 洪俊, 饶永彩. HCV 核心抗原测定用于丙型肝炎早期诊断临床价值的评估 [J]. *临床检验杂志*, 2005, 23(2):133.
- [9] 孙永年, 黄长行. HCV 核心抗原定量的临床应用 [J]. *国外医学. 流行病学传染病学分册*, 2003, 30(2):119.
- [10] 易冬英, 周福民, 余叔侃. 151 例血清抗 HCV 阳性患者的 HCV RNA 检测分析 [J]. *江西医学院学报*, 2001, 41(5):59-60.
- [11] 魏来. 丙型肝炎病毒学研究进展与临床意义 [J]. *中国实用内科杂志*, 2005, 25(9):776-777.
- [12] Nubling C M, Unger G, Chudy M, et al. Sensitivity of HCV core antigen and HCV RNA detection in the early infection phase [J]. *Transfusion*, 2002, 42(8):1037-1045.

(本文编辑 傅希文)