

· 临床研究 ·

血浆髓过氧化物酶和对氧磷酶水平与冠心病及其严重程度的相关性

杨丽霞*, 陈文山, 齐峰, 郭瑞威

(成都军区昆明总医院心血管内科, 昆明 650032)

【摘要】目的 探讨髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)和对氧磷酶-1(paraoxonase, PON-1)在冠心病(CHD)患者中的临床意义。方法 根据选择性冠状动脉造影结果将300例入院患者分为冠心病组240例和对照组60例。冠心病组根据临床诊断分为稳定型心绞痛(SAP)组60例和急性冠脉综合征(ACS)组180例;根据冠脉病变类型分为A型病变、B型病变和C型病变组,并对冠脉病变进行Gensini评分。分别通过比色法、乙酸苯酯法测定血清MPO、PON-1水平。结果 冠心病组的MPO水平明显高于对照组[(52.23±13.92) vs (22.49±8.81) U/L, $P < 0.01$], PON-1水平明显低于对照组[(114.10±35.84) vs (139.40±39.42) $\mu\text{kat/L}$, $P < 0.05$]; ACS组MPO水平明显高于SAP组[(58.84±17.93) vs (36.52±8.21) U/L, $P < 0.01$], PON-1水平明显低于SAP组[(93.10±27.68) vs (111.97±33.42) $\mu\text{kat/L}$, $P < 0.05$]。随冠状动脉病变类型和冠状动脉病变程度的加重, MPO水平逐渐升高, 而PON-1水平逐渐下降。多重线性回归分析表明MPO、PON-1、HDL、LDL浓度水平与冠脉病变Gensini评分有显著相关性。结论 MPO和PON-1水平与冠心病及其严重程度密切相关, 参与了动脉粥样硬化的发生发展, 是反映冠状动脉粥样硬化斑块局部炎症的较好指标。

【关键词】髓过氧化物酶; 对氧磷酶-1; 冠心病

【中图分类号】 R541.4

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00174

Correlation of level of myeloperoxidase and paraoxonase-1 with severity of coronary lesions in coronary heart disease patients

YANG Lixia*, CHEN Wenshan, QI Feng, GUO Ruiwei

(Department of Cardiology, Kunming General Hospital, Chengdu Military Command, Kunming 650032, China)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical significance of myeloperoxidase (MPO) and paraoxonase (PON) in coronary heart disease (CHD) patients. **Methods** According to the results of selective coronary angiography, 300 hospitalized patients were divided into coronary heart disease group ($n=240$) and control group ($n=60$). Coronary heart disease patients were further divided into stable angina pectoris (SAP) group ($n=60$) and acute coronary syndrome (ACS) group ($n=180$) according to the clinical diagnosis; and were divided into group A, B and C according to the type of pathological changes. The lesions of coronary artery were graded by means of Gensini coronary score system. Meanwhile, the serum MPO were evaluated by colorimetry method and the PON-1 concentration level was determined by phenyl acetate method. **Results** The level of MPO in CHD group was significantly higher [(52.23±13.92) vs (22.49±8.81) U/L, $P < 0.01$], PON level was significantly lower [(114.10±35.84) vs (139.40±39.42) $\mu\text{kat/L}$, $P < 0.05$] than that in the control group. In ACS group, MPO level was also significantly higher [(58.84±17.93) vs (36.52±8.21) U/L, $P < 0.01$], and the PON-1 level was significantly lower than that in the SAP group [(93.10±27.68) vs (111.97±33.42) $\mu\text{kat/L}$, $P < 0.05$]. When the coronary artery disease type and the severity of coronary artery disease became aggravated, the MPO level was gradually increased and the level of PON-1 was gradually decreased. Multiple linear regression analysis showed that MPO, PON-1, high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) concentrations were significantly correlated with the Gensini score of coronary lesions. **Conclusion** MPO, PON-1, HDL-C, LDL-C concentrations are significantly related with the Gensini score of coronary lesions. It may be involved in the development of atherosclerosis. MPO and PON-1 concentrations could be appropriate indicators to reflect the local inflammation of atherosclerotic plaque.

【Key words】 myeloperoxidase; paraoxonase; coronary heart disease

冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary heart disease, CHD) 是一种慢性炎症性疾病。研究表明,

在易损斑块及斑块破裂处存在大量炎性细胞聚集与激活, 释放多种炎性细胞因子^[1], 其在很大程度上

决定患者的预后。随着对炎症因子参与急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)发病机制研究的不断深入,炎症反应及相关细胞因子的释放和调节在ACS中的作用已成为目前研究的热点,关于促炎性因子与抗炎因子在ACS发生、发展中的作用开始引起人们的重视。髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)是一种重要的白细胞酶,通过产生反应性物质等机制影响机体的免疫功能。有证据表明,在ACS患者的粥样斑块中存在大量活化的MPO及其氧化产物^[2]。对氧磷酶(paraoxonase, PON)属于水解酶类,主要参与高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)的抗氧化作用,抑制低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)的氧化修饰作用,从而抑制动脉粥样硬化的形成,对心血管具有保护作用。PON家族由PON-1、PON-2、PON-3三大成员组成,其中PON-1的抗动脉粥样硬化作用最强,其机制在于PON-1可降低血浆及组织中的氧化应激水平从而阻止心血管疾病的发生^[3]。本研究旨在通过测定经冠状动脉造影证实的不同类型冠心病患者血清促炎性因子MPO水平,同时检测抗炎因子PON-1,探讨它们与冠脉病变及其相互关系,为临床诊断冠心病和预测冠脉病变情况提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象

2008年9月至2009年8月在昆明总医院心内科住院并接受冠状动脉造影患者300例,分为冠心病组和对照组。对照组为选择性冠状动脉造影排除冠状动脉病变者,共60例,男39例,女21例,平均年龄(62.4±8.2)岁。冠心病组共240例,为选择性冠状动脉造影证实至少一支冠状动脉狭窄大于50%,男150例,女90例,平均年龄(61.9±7.8)岁;再根据临床诊断分为稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP)60例和ACS 180例。所有病例经询问病史及体检均排除恶性肿瘤、肝纤维化、近期手术、严重感染、急性脑血管病、周围血管病变等情况。

1.2 冠状动脉病变分类

患者住院期间常规性选择或急诊冠状动脉造影检查,根据美国心脏病协会的标准,冠状动脉狭窄程度的计算采用Gensini积分法对各支冠状动脉狭窄病变定量评定,狭窄程度25%计1分、26%~50%计2分、51%~75%计4分、76%~90%计8分、

91%~99%计16分、100%计32分;不同节段再乘以相应系数:左主干×5;左前降支近段×2.5;中段×1.5;远段×1;第一对角支×1;第二对角支×0.5;左回旋支×2.5,远段和后降支、钝缘支均×1,后侧支×0.5;右冠近、中、远段和后降支均×1;每个患者最终总积分为各节段积分之和。根据1988年ACC/AHA冠状动脉病变分类标准将冠状动脉病变分为A型病变组76例、B型病变组92例和C型病变组72例。

1.3 血清学测定

入院后次日空腹抽取肘静脉血6ml,在全自动生化检测仪上检测血浆总胆固醇(total cholesterol, TC),甘油三酯(triglyceride, TG),LDL-C, HDL-C。于患者行冠状动脉造影时经鞘管抽取动脉血,加入抗凝玻璃管中离心10min(3000r/min),分离出血浆,-80℃冰箱保存,统一检测MPO及PON-1。分别采用比色法、乙酸苯酯法测定血浆MPO及PON-1,具体步骤按照试剂盒(南京建成生物工程研究所)说明书进行。

1.4 统计学处理

采用SPSS13.0统计学软件分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间资料比较用单因素方差分析(ANOVA),计数资料的组间比较用卡方检验,两组之间的计量资料比较用 t 检验,用多重线性回归分析冠状动脉病变Gensini评分与各危险因素的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CHD组与对照组MOP、PON-1及其他生化指标检测

两组患者临床一般情况(包括年龄和性别构成)差异无统计学意义($P > 0.05$);但CHD组PON-1和HDL-C与对照组比较,显著降低,MPO,TC,TG和LDL-C与对照组比较,显著增加($P < 0.05$;表1)。

2.2 CHD组中MOP和PON-1水平检测

ACS组MPO水平比SAP组明显增加,PON-1水平较SAP组明显降低(表2)。

2.3 CHD组中不同病变类型MOP和PON-1水平检测

随冠状动脉病变类型的加重,MPO水平在A,B,C型病变组逐渐升高,PON-1水平则依次降低,差异

有统计学意义(表3)。

2.4 Gensini 评分与各危险因素的关系

以冠脉病变 Gensini 评分为应变量, 以各危险

因素为自变量进行多重线性回归分析, 结果示 HDL 与 PON-1 与冠脉病变 Gensini 评分呈负相关, MPO 与之呈正相关(表4)。

表1 CHD组与对照组基线资料比较
Table 1 Comparison of general data between CHD group and control group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MPO(U/L)	PON-1(μ kat/L)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
对照组	60	22.49 \pm 8.81	139.40 \pm 39.42	1.76 \pm 0.673	4.40 \pm 0.59	1.33 \pm 0.41	2.41 \pm 0.57
CHD组	240	52.23 \pm 13.92**	114.10 \pm 35.84*	2.49 \pm 1.13**	5.55 \pm 0.93**	1.06 \pm 0.22**	3.32 \pm 1.09**

注: MPO: 髓过氧化物酶; PON-1: 对氧磷酶-1; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇。与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表2 CHD各组MPO和PON-1水平比较
Table 2 Comparison of MPO and PON-1 in CHD patients ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MPO(U/L)	PON-1(μ kat/L)
SAP组	60	36.52 \pm 8.21	111.97 \pm 33.42
ACS组	180	58.84 \pm 17.93**	93.10 \pm 27.68*

注: SAP: 稳定型心绞痛; ACS: 急性冠脉综合征; MPO: 髓过氧化物酶; PON-1: 对氧磷酶。与 SAP 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表3 CHD组不同病变类型组MPO和PON-1水平的比较
Table 3 Comparison of MPO and PON-1 between 3 types of coronary lesions ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MPO(U/L)	PON-1(μ kat/L)
A型病变组	76	25.52 \pm 8.49	141.67 \pm 41.99
B型病变组	92	40.95 \pm 9.53**	119.60 \pm 38.17*
C型病变组	72	63.48 \pm 17.51***	100.27 \pm 33.51**

注: MPO: 髓过氧化物酶; PON-1: 对氧磷酶。与 A 型病变组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 B 型病变组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

表4 冠脉病变 Gensini 评分与各因素的多重线性回归分析
Table 4 Multiple linear regression analysis for the Gensini score of coronary lesions and risk factors

变量	回归系数	回归系数标准误	标准回归系数	t 值	P 值
PON-1	- 0.072	0.020	- 0.445	5.790	< 0.001
MPO	0.159	0.050	0.337	- 3.699	0.001
HDL-C	- 3.143	1.429	- 0.263	3.188	0.004
常数项	20.81	3.59	—	- 2.200	0.036

注: MPO: 髓过氧化物酶; PON-1: 对氧磷酶-1; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇

3 讨论

在 CHD 患者中, 中性粒细胞 (polymorphonuclear leukocyte, PMN) 存在于动脉粥样硬化斑块处, 并且具有特殊活性及脱颗粒作用, PMN 被激活后释放的主要酶是 MPO, 后者具有炎性因子和致动脉粥样硬化性质^[4,5]。研究表明, 急性冠脉综合征时不稳定性斑块中含有炎性成分, 如激活的金属蛋白酶能增加内皮细胞黏附因子及血小板激活信号的表达, 促进 PMN 的活化和补充的增加; 不稳定性动脉粥样硬化斑块诱导 PMN 在冠状动脉循环中大量脱颗粒并伴随一些酶的释放 (包括 MPO) 进入冠脉循环, 导致 ACS 患者的血浆 MPO 升高。而 SAP 与急性冠脉综合征比较, 前者的血管细胞黏附分子的表达、基质金属蛋白酶-9 的水平和巨噬细胞的数量并未升高, CD11b 的表达和 MPO 的含量也没有变化。当患者 ACS 得到纠正后, PMN 中的 MPO 含量可恢复到类似于 SAP 或健康人的水平。本研究结果显示, 对照组、SAP 组和 A 型病变组患者血清 MPO 处于低水平, 而随着 MPO 水平进一步升高, 冠脉病变程度和

危险度也随之增高, 即发生 CHD 和 ACS 的比率也明显升高, 这些结果均表明升高的 MPO 水平代表了冠心病发生、发展及对 ACS 不稳定斑块的形成有促进作用。根据以上结果我们还可以推测, 由于 ACS 患者的 PMN 的活性增加和脱颗粒, 导致全身和局部 MPO 的水平升高, 因而增加了斑块的不稳定性, 且伴有急性炎症存在, 导致心肌损伤, 这可以解释在 ACS 患者血中 MPO 水平快速增加。

血清 PON-1 酶蛋白是与 HDL-C 紧密相连的钙离子依赖型酶蛋白, 在 LDL-C 氧化修饰和 HDL-C 的抗氧化修饰中起重要作用^[6]。在脂质氧化代谢中, HDL-C 具有延缓动脉粥样硬化的作用已成为共识。以往认为 HDL-C 抗动脉粥样硬化的作用主要是由 HDL-C 的胆固醇逆向转运作用所介导的, 但目前越来越多的证据表明, HDL-C 阻止 LDL-C 的氧化修饰更为重要^[7], 而在这一过程中, 与 HDL-C 密切相关的 PON-1 起着关键的作用。Ayub 等^[8]直接检测冠心病患者血清 PON-1 的活性, 发现 PON-1 水平仅为对照组的一半, 而且发生心肌梗死的患者在心肌缺血胸痛发作前的数小时内 PON-1 活性就有明显降低。

本研究发现冠心病患者 PON-1 水平明显低于对照组, ACS 组 PON-1 水平又明显低于 SAP 组; C 型病变组 PON-1 水平比 B 型病变组明显降低, B 型病变组比 A 型病变组明显降低, PON-1 水平与冠脉病变的 Gensini 评分呈负相关关系, 证实了 PON-1 水平降低与冠状动脉粥样硬化形成有关。

血脂异常可导致动脉粥样硬化已是不争的事实, 而氧化型低密度脂蛋白 (oxidized LDL, ox-LDL) 一直被认为在动脉粥样硬化形成过程中起到了关键作用, LDL-C 通过受损的内皮层进入动脉内膜, 与糖蛋白结合后经氧化修饰成为 ox-LDL。大量的证据表明, 粥样斑块的不稳定性与病变区域内炎症反应的激活有密切关系, 而且 ox-LDL 是这一过程中的重要因子。Ueda 等^[9]采用免疫组织化学方法, 证实了 ox-LDL、巨噬细胞、中性粒细胞以及 MPO 存在于粥样斑块受损处的病变组织中, 在不稳定的粥样斑块中, 中性粒细胞的活化和 MPO 的分泌增加可能诱发局部组织中过氧化和抗氧化成分的失衡, 加速 LDL-C 氧化为 ox-LDL, 导致血浆 ox-LDL 水平的升高^[10], 而且证实血浆 ox-LDL 水平与 ACS 的严重程度呈正相关^[11]。而 PON 可抑制 LDL-C 氧化^[12], 结合在 HDL-C 上的 PON 酶蛋白能将脂质过氧化物水解成乙醇和羧酸, 通过与 HDL-C 上的另一种酶, 即血小板活化因子-乙酰水解酶协调作用, 可使 HDL-C 发挥抑制 LDL-C 的氧化修饰作用, 来减少 ox-LDL 水平和含量^[13-15]。本研究结果显示, CHD 组 PON-1 比对照组明显降低, MPO 比对照组明显增加, 提示 LDL-C 是通过 MPO、PON-1 途径影响到 ox-LDL 的转化, 可能是影响斑块稳定性的机制之一。

我们通过检测 CHD 患者血清中促炎性因子 (如 MPO) 及抗炎性因子 (如 PON-1) 水平, 并探讨它们与 CHD 及其与冠脉病变的关系, 进一步分析促炎性因子及抗炎性因子两者之间的失平衡可能在冠心病、尤其是急性冠脉综合征中具有重要的病理意义, 为临床诊断冠心病和预测冠脉发病情况提供了新的依据。

【参考文献】

- [1] Apple FS. Multiple biomarker use for detection of adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome[J]. *Am J Pathol*, 2007, 53(5): 874-881.
- [2] Sugiyama S, Okada Y, Sukhova GK, *et al*. Macrophage myeloperoxidase regulation by macrophage colony stimulating

- factor in human atherosclerosis and implications in acute coronary syndromes [J]. *Am J Pathol*, 2001, 158(3): 879-891.
- [3] Fain JN, Cheema PS, Bahouth SW, *et al*. Resistin release by human adipose tissue explants in primary culture[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 300(3): 674-678.
- [4] Nicholls SJ, Hazen SL. Myeloperoxidase and cardiovascular disease.Arterioscler[J]. *Thromb vasc Biol*, 2005, 25(6): 1102-1111.
- [5] Fichtlschere S, Heeschen C, Zeiher AM. Inflammatory markers and coronary artery disease[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2004, 4(2): 124-131.
- [6] Gensini GG. A more meaningful scoring system for detemining the severity of coronary heart disease[J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51(5): 606.
- [7] Aviram M, Rosenblat M, Bisgainer CL, *et al*. Paraonase inhibits high density lipoprotein oxidation and preserves its function.A possible peroxidative role for paraonase[J]. *J Clin Invest*, 1998, 101(8): 1581-1590.
- [8] Ayub A, Mackness MI, Arrol S, *et al*. Serum paraonase after myocardial infarction[J]. *Arterioscler Thromb vasc Biol*, 1999, 19(2): 330-335.
- [9] Ueda M, Ehara S, Kobayashi Y, *et al*. Plaque instability in human coronary atherosclerotic lesions: roles of oxidized LDL and neutrophils[J]. *Inernational Congress Series*, 2004, 1262(0): 75-78.
- [10] 韩莉莉, 沈晓丽. 髓过氧化物酶与动脉粥样硬化[J]. *国外医学老年医学分册*, 2006, 27(5): 207-210.
- [11] Ehara S, Ueda M, Naruko T, *et al*. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes[J]. *Circulation*, 2001, 103(15): 1955-1960.
- [12] Watson AD, Berliner JA, Hama SY, *et al*. Protective effect of HDL associated paraonase inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein[J]. *J Clin Invest*, 1995, 96(10): 2882-2891.
- [13] 徐海. 动脉粥样硬化的发生机制[M]. 吴立玲. 心血管病理生理学. 北京: 北京医科大学出版社, 2000: 1-12.
- [14] 王红漫, 邓华聪, 刘万里. 对氧磷脂酶-1 和氧化低密度脂蛋白在 2 型糖尿病肾病中的作用[J]. *中华内科杂志*, 2002, 41(3): 179-182.
- [15] 曾昭淳, 刘万里, 王红漫, 等. 对氧磷脂酶 1 与 2 型糖尿病肾病的关系 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2002, 18(2): 124-126.

(编辑: 王雪萍)