



DOI:10.11714/j.issn.2095-6959.2014.03.003

http://www.lcblzz.com/articles/347

血浆髓过氧化物酶水平与冠状动脉病变严重程度及侧支循环的关系

凌娟^{1,2}, 向羿¹, 易军¹, 李振宇¹, 杨猛², 李传昶¹

(1. 中南大学湘雅医院心内科, 长沙 410008; 2. 株洲市人民医院心血管内科, 湖南 株洲 412000)

[摘要] 目的: 观察髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)在稳定性心绞痛(stable angina pectoris, SAP)患者血浆中的表达, 分析其与冠状动脉病变严重程度及侧支循环形成的关系。方法: 收集160例中南大学湘雅医院心内科行选择性冠状动脉造影术的SAP患者, 以Gensini评分为标准对冠状动脉病变严重程度分级, 其中评分 ≥ 50 分为重症组($n=72$), < 50 分为轻症组($n=88$); 其中至少一支主要冠状动脉狭窄 $\geq 90\%$ 患者62例, 按照Rentrop法对其冠状动脉侧支循环评分, 将0级、1级设为侧支循环不良组($n=27$), 2级、3级设为侧支循环良好组($n=35$)。在冠状动脉造影前取血, 酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)测定上述病人MPO水平。结果: Gensini评分重症组血浆MPO水平 $[(7.76 \pm 1.08) \text{ ng/mL}]$ 显著高于评分轻症组 $[(4.39 \pm 0.99) \text{ ng/mL}]$ ($P < 0.05$)。相关性分析发现MPO水平与冠心病Gensini积分呈正相关($R^2=0.582$, $P < 0.01$)。侧支循环形成不良组MPO浓度 $[(6.19 \pm 0.92) \text{ ng/mL}]$ 高于侧支循环良好组 $[(4.32 \pm 0.80) \text{ ng/mL}]$ ($P < 0.05$), 相关性分析发现血浆MPO水平与冠脉侧支循环Rentrop分级呈负相关($R^2=0.427$, $P < 0.01$)。结论: 稳定性心绞痛患者血浆MPO水平与冠状动脉Gensini积分呈正相关, 与Rentrop分级呈负相关, 其水平升高反映冠状动脉侧支循环的形成不良。

[关键词] 稳定性心绞痛; 髓过氧化物酶; 冠脉病变程度; 侧支循环

Relationship between myeloperoxidase levels and coronary lesion severity or coronary collateral circulation formation in patients with stable angina pectoris

LING Juan^{1,2}, XIANG Yi¹, YI Jun¹, LI Zhenyu¹, YANG Meng², LI Chuanchang¹

(1. Department of Cardiology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008;

2. Department of Cardiology, People's Hospital of Zhuzhou, Zhuzhou Hunan 412000, China)

Abstract **Objective:** To examine the plasma levels of myeloperoxidase (MPO) in patients with stable angina pectoris (SAP), and to analyze the relationship between MPO levels and severity of SAP or coronary collateral circulation (CCC) formation. **Methods:** A total of 160 SAP patients, who were performed coronary angiography from Department of

收稿日期 (Date of reception): 2014-04-08

通信作者 (Corresponding author): 李传昶, Email: lichuanchang@sina.com

Cardiology, Xiangya Hospital, Central South University, were enrolled in this study. According to Gensini scoring system, the patients were divided into a severe group (coronary stenosis ≥ 50 , $n=72$) and a mild group (coronary stenosis <50 , $n=88$). Among them, 62 patients showed the degree of coronary stenosis were $\geq 90\%$. According to Rentrop classification method, the patients with CCC level 0 or 1 were assigned to a poor CCC group ($n=27$), while the patients with CCC level 2 or 3 were assigned to a good CCC group ($n=35$). Blood samples were drawn from all patients before coronary angiography, and the plasma MPO levels were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Results:** The plasma MPO levels were significant increased in the severe group compared to that in the mild group [(7.76 \pm 1.08) vs (4.39 \pm 0.99) ng/mL, $P<0.05$]. The plasma MPO levels might be positively correlated with Gensini scoring system ($R^2=0.582$, $P<0.01$). The plasma MPO levels in the poor CCC group were significantly elevated compared to that in the good CCC group [(6.19 \pm 0.92) vs (4.32 \pm 0.80) ng/mL, $P<0.05$]. The plasma MPO levels were negatively correlated to Rentrop classification ($R^2=0.427$, $P<0.01$). **Conclusion:** The plasma MPO levels might be positively correlated to the Gensini scoring system, while it might be negatively correlated to the Rentrop classification in SAP patients. The elevated plasma MPO levels might indicate the poor CCC formation.

Key words stable angina pectoris; myeloperoxidase; degree of coronary lesion; collateral circulation

冠状动脉心脏病(冠心病)成为现代社会病死率最高的疾病之一, 心肌梗死又是冠心病病人猝死率最高的病因^[1]。已经证实在冠状动脉侧支循环(coronary collateral circulation, CCC)充分的病人发生心肌梗死的概率小, 即使发生心肌梗死, 梗死面积也要比侧支循环少的病人小得多^[2]。稳定性心绞痛病人冠状动脉造影时发现: 冠状动脉同样病变程度的病人其侧支的发展程度有很大的差异, 因此研究影响其形成和发展的因素有重要的意义。髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)是过氧化物酶家族中重要的成员, 研究^[3-4]表明MPO通过促进脂质等蛋白质过氧化, 促进炎症反应, 诱导血管内皮功能不全, 参与动脉粥样硬化的发生、发展。而MPO是否与稳定性心绞痛患者冠状动脉病变的严重程度及侧支血管的形成有关, 目前尚无报道。

1 对象与方法

1.1 病例选择

1.1.1 研究对象

病例选自2012年10月至2013年8月间在中南大学湘雅医院心内科行冠状动脉造影术的稳定性心绞痛病人160例, 年龄45~87(平均65)岁。签署知情同意书, 在冠状动脉造影前采取动脉血标本。稳定性心绞痛患者临床入选标准参照2007年中国慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南^[18], 根据年龄、性别、心血管危险因素、疼痛的特点来估计冠心病的可能性, 并依据病史、体格检查、

相关的无创检查及有创检查结果进行诊断及分层危险的评价。

1.1.2 实验分组

患者按冠状动脉造影Gensini评分结果分为两组: 评分 ≥ 50 分为重症组, <50 分为轻症组, 重症组72例, 轻症组88例。轻症组与重症组年龄、性别、吸烟、高血压、高血脂、糖尿病以及用药比较差异均无统计学意义($P>0.05$, 表1)。按照Rentrop分级方法观察侧支形成情况, 160例患者中主要四支冠状动脉左主干、左前降支、左回旋支、右冠至少一支狭窄 $\geq 90\%$ 共62例, 分析比较两组病例血浆MPO水平, 其中形成不良组(0级、1级)患者共35例, 形成良好组(2级、3级)共27例。结果显示侧支循环形成不良组与形成良好组相比较, 两组在年龄、性别、吸烟、高血脂、高血压、糖尿病及用药等方面差异无统计学意义($P>0.05$, 表2)。

1.1.3 高血压标准

两周内服用过降压药或收缩压 ≥ 140 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)或舒张压 ≥ 90 mmHg的病人。

1.1.4 糖尿病标准

根据美国糖尿病协会定义为正在服用降糖药的病人, 或两次空腹血糖 >7.0 mmol/L, 随机血糖 >11.1 mmol/L的病人。

1.1.5 其他观察指标标准

三酰甘油正常范围为0.30~1.92 mmol/L, 总胆固醇正常范围为2.32~5.62 mmol/L。平均每天吸烟 >1 支, 连续5年以上定义为有吸烟史。

表 1 Gensini 评分轻症组与重症组基本资料比较

Table 1 Comparison of general information between the severe group and the mild group

组别	n	年龄 / 岁	男:女	吸烟 / [例 (%)]	高血压 / [例 (%)]	HDL-C / (mmol/L)	LDL-C / (g/L)	糖尿病 / [例 (%)]	阿司匹林 / [例 (%)]	他汀类 / [例 (%)]	硝酸酯类 / [例 (%)]	ACEI/ARB / [例 (%)]
轻症组	88	65 ± 16	3.00	61(69.3)	72(81.8)	1.36 ± 0.39	2.88 ± 0.38	51(57.9)	15(17.0)	20(22.7)	18(20.4)	12(13.6)
重症组	72	64 ± 20	2.27	49(68.1)	56(77.8)	1.37 ± 0.42	3.10 ± 0.35	40(55.6)	16(22.2)	19(26.4)	6(22.2)	6(22.2)

ACEI/ARB: 血管紧张素转换酶 I 抑制剂 / 血管紧张素 II 受体拮抗剂

表 2 Rentrop 分级侧支循环形成患者基本资料比较

Table 2 Comparison of general information between the CCC good group and the CCC bad group

组别	n	年龄 / 岁	男:女	吸烟 / [例 (%)]	高血压 / [例 (%)]	HDL-C / (mmol/L)	LDL-C / (g/L)	糖尿病 / [例 (%)]	阿司匹林 / [例 (%)]	他汀类 / [例 (%)]	硝酸酯类 / [例 (%)]	ACEI/ARB / [例 (%)]
不良组	35	63 ± 17	2.50	27(77.1)	23(65.7)	1.39 ± 0.42	2.98 ± 0.33	20(66.7)	7(20.0)	9(25.7)	8(22.9)	7(20.0)
良好组	27	61 ± 15	2.86	21(77.8)	17(63.0)	1.38 ± 0.39	3.07 ± 0.35	17(63.0)	4(14.8)	7(25.9)	6(22.2)	6(22.2)

ACEI/ARB: 血管紧张素转换酶 I 抑制剂 / 血管紧张素 II 受体拮抗剂

1.1.6 排除标准

有急、慢性炎症疾病的临床或实验室表现者; 近一个月内发生急性冠状动脉事件, 一个月内接受过冠状动脉造影术, 有冠状动脉旁路移植病史, 有支架置入病史, 合并急慢性机体其他炎症和传染病, 有肿瘤病史, 合并除冠心病以外的其他心脏疾病, 一个月内或药物代谢期内有类固醇类、免疫抑制剂或非类固醇类抗炎药(低剂量阿司匹林除外)服用病史。

1.2 方法

1.2.1 冠状动脉造影及严重程度评估

按Judkins法行选择性冠状动脉造影。根据Gensini评分标准对冠状动脉狭窄程度进行评分: 将病变血管分为左主干、左前降支、回旋支和右冠状动脉; 对每支血管病变程度进行定量评定: 狭窄 ≤ 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; 不同节段冠状动脉乘以相应系数: 左主干病变得分×5; 左前降支近段×2.5, 中段得分×1.5, 远段得分×1; 第一对角支×1; 第二对角支×0.5; 左回旋支近段×2.5, 远段和后降支均×1, 后侧支×0.5; 右冠近、中、远段和后降支均×1。最终积分为各分支积分之和。

1.2.2 侧支血管评判

使用Rentrop分级系统。0级: 造影过程中不

能观察到任何侧支循环通道的充盈; 1级: 造影过程中可见侧支循环充盈病变血管的分支, 但不能充盈心外膜下血管段; 2级: 造影过程中可见侧支循环充盈部分心外膜下血管段; 3级: 造影过程中可见侧支循环充盈整个心外膜下血管段。

1.2.3 MPO浓度的测定

应用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)测定MPO, MPO试剂盒购自美国RD公司(敏感度为0.062 ng/mL; 检测范围为0.156~10.000 ng/mL)。

1.3 统计学处理

采用SPSS 11.5软件包, 计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。性别、高血压病史、吸烟史、家族史及他汀服用史等计数资料用卡方检验。 t 检验用来检验年龄、血糖、MPO、三酰甘油、胆固醇的变量。多变量逻辑回归分析用来分析独立变量对侧支循环的影响。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同冠状动脉病变严重程度患者MPO浓度比较

冠状动脉病变轻症组血浆MPO水平和Gensini评分显著低于冠状动脉病变重症组($P < 0.05$, 表3)。

表 3 Gensini 评分轻症组与重症组 MPO 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of the MPO levels between the severe group and the mild group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Gensini 积分	MPO 浓度 / (ng/mL)
轻症组	88	39.96 ± 5.60*	4.39 ± 0.99*
重症组	72	102.04 ± 32.07	7.76 ± 1.08

与重症组比较, *P<0.05

2.2 与冠状动脉病变严重程度相关性分析

对两组患者血浆MPO浓度与Gensini积分进行相关性分析, 发现血浆MPO浓度与冠心病Gensini积分呈正相关($R^2=0.582$, $P<0.01$), 提示MPO与冠状动脉病变程度有一定关系, 血浆MPO浓度越高可能导致动脉粥样硬化病变越严重(图1)。

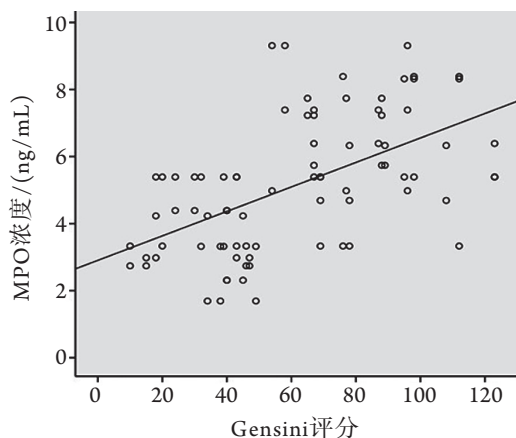


图1 血浆MPO浓度与Gensini评分的相关性分析

Figure 1 Correlation analysis between the plasma MPO levels and Gensini score

2.3 侧支循环良好组及不良组MPO浓度比较

侧支循环形成不良组血浆MPO水平高于形成良好组[分别为(6.19±0.92)和(4.32±0.80) ng/mL; $P<0.05$]。

2.4 不同级别冠状动脉侧支循环与血浆MPO浓度相关性分析

血浆MPO浓度与冠脉侧支循环Rentrop分级呈负相关($R^2=0.42$, $P<0.01$), 提示血浆MPO水平升高反映冠状动脉侧支循环形成不良(图2)。

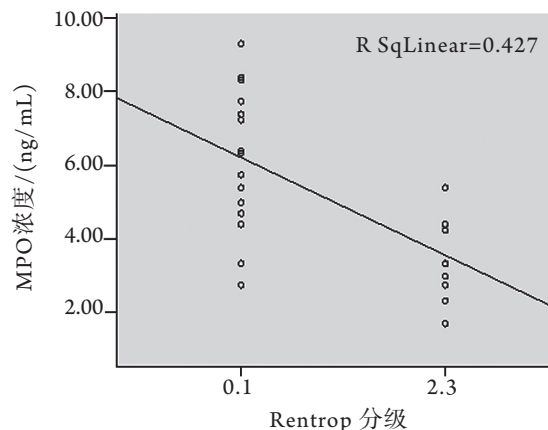


图2 血浆MPO浓度与冠心病侧支循环Rentrop分级的相关性分析

Figure 2 Correlation analysis between the plasma MPO levels and Rentrop classification

3 讨论

过氧化物酶是一类含有血红素的酶, 它可催化 H_2O_2 而氧化体内多种化学物质^[4]。MPO是过氧化物酶家族重要的成员之一, 它由中性粒细胞和单核巨噬细胞分泌, 其主要的功能之一是催化 H_2O_2 (弱氧化剂)成为次氯酸(hypochlorous, HOCl)(强氧化剂), 从而诱导氧化应激^[4]。目前大量研究^[5]显示: MPO参与了动脉粥样硬化的发生、发展, 且与冠心病密切相关。在人类动脉粥样硬化的斑块组织中, MPO表达上调, MPO源性的氧化产物(如HOCl等)均增高^[6-7]; 冠心病组病人的血液及白细胞MPO水平均显著高于对照组($P<0.001$)^[8]; MPO水平增高的患者1~6个月发生急性心肌梗死或其它一些严重心脏病的危险明显增加, MPO被认为是急性冠状动脉综合征患者发生心血管事件的独立预测指标^[9]。另有研究^[10]证明: 在MPO基因启动子区域有功能性多态突变的冠心病患者发生非致命性心梗及心脏死亡事件的概率显著降低。而本研究首次发现在稳定性心绞痛患者人群中, 冠状动脉Gensini评分 ≥ 50 的患者血浆中MPO水平显著高于评分 <50 的患者。且MPO水平与Gensini评分呈明显正相关。提示血浆MPO可能是反应稳定性心绞痛患者冠状动脉病变程度的重要标志。

冠状动脉侧支循环的建立与内皮细胞功能密切相关。在侧支循环形成的过程中, 血管内皮细胞发挥重要作用。内皮细胞功能失调将严重影响侧支血管的形成。内皮源性舒张因子一氧化氮

(nitrate oxide, NO)是目前最具特征性和研究最清晰的促进新生血管生成的物质之一。NO是一种细胞间和细胞内气体信使分子,是内皮细胞分泌的主要舒张因子之一,在体内由L-精氨酸在一氧化氮合酶的作用下产生^[11]。它可以舒张血管平滑肌,抑制黏附分子对炎性细胞黏附的作用,调节内皮细胞的迁移和增殖,是血管生成必须的调节因子^[11]。目前绝大多数实验证明NO可以通过促进内皮细胞的增殖和迁移来促进血管管腔形成,且研究证实NO的生成减少及活性异常与侧支循环的形成减少密切相关^[2,12]。

MPO是机体内重要的调节NO的生成及活性的酶。MPO来源的HOCl可快速氯化L-Arg的 α -氨基酸生成含氯化合物(Cl-L-Arg),这种效应直接减少了NO生成的底物浓度。且研究^[13-14]发现Cl-L-Arg可通过直接抑制一氧化氮合酶活性,减低NO生成从而明显抑制乙酰胆碱诱导的离体主动脉血环的内皮依赖性舒张。急性炎症状态导致外周血多形核中性粒细胞活化释放大量MPO,而MPO可通过生成HOCl氧化修饰二甲基精氨酸水解酶而导致其活性下降,导致非对称二甲基精氨酸蓄积,从而抑制一氧化氮合酶的活性,最终导致NO的生成减少。因此,MPO可能是急性炎症状态下NO生物活性的一个新的调节靶点^[15]。生理情况下,NO是哺乳动物过氧化物酶超家族多个成员的底物。MPO、嗜酸性粒细胞过氧化物酶、乳过氧化物酶在协同底物H₂O₂存在的条件下,都能催化而消耗NO,调节其生物活性平衡^[16]。在病理状态下,过多生成的过氧化物能直接与NO反应形成过氧亚硝酸盐,或者在氧化酶的催化下,NO被氧化形成亚硝酸盐,从而导致NO的生物活性降低^[17]。而本研究首次发现MPO在侧支循环较差的分组中水平明显升高,提示MPO与冠状动脉侧支循环的建立呈明显负相关。MPO可能通过上述途径减少NO生成及减少其活性,从而影响冠状动脉侧支循环的生成。

本研究证实了稳定性心绞痛病人MPO水平与侧支循环程度呈负相关,而MPO是炎症反应中的代表性细胞因子,因此提示通过抑制炎症反应可促进侧支循环的建立和发展。MPO除了通过抑制NO的产生之外,还可能通过其他途径来抑制血管生成和发展,同时各种细胞之间存在复杂的交互作用,对其作用机制的进一步研究将对改善心肌缺血产生重大影响。本研究提示MPO有可能是通过影响NO的生成及活性而诱导动脉粥样硬化的发

生、发展及影响侧支循环形成的,这为MPO在冠心病中的作用提供了一种思路,但由于样本量较小,仍需行样本量较大的试验来加以证明。

参考文献

1. Khand A, Fisher M, Jones J, et al. The collateral circulation of the heart in coronary total arterial occlusions in man: systematic review of assessment and pathophysiology[J]. *Am Heart J*, 2013, 166(6): 941-952.
2. Kocaman SA1, Sahinarslan A, Biberoglu G, et al. Asymmetric dimethylarginine and coronary collateral vessel development[J]. *Coron Artery Dis*, 2008, 19(7): 469-474.
3. Bonomini F, Tengattini S, Fabiano A, et al. Atherosclerosis and oxidative stress[J]. *Histol Histopathol*, 2008, 23(3): 381-390.
4. Malle E, Furtmüller PG, Sattler W, et al. Myeloperoxidase: a target for new drug development?[J]. *Br J Pharmacol*, 2007, 152(6): 838-854.
5. Malle E, Waeg G, Schreiber R, et al. Immunohistochemical evidence for the myeloperoxidase/H₂O₂/halide system in human atherosclerotic lesions[J]. *Eur J Biochem*, 2000, 267(14): 4495-4503.
6. Brennan ML, Anderson MM, Shih DM, et al. Increased atherosclerosis in myeloperoxidase deficient mice[J]. *J Clin Invest*, 2001, 21(107): 419-430.
7. Stefanescu A, Braun S, Ndrepepa G, et al. Prognostic value of plasma myeloperoxidase concentration in patients with stable coronary artery disease[J]. *Am Heart J*, 2008, 155(2): 356-360.
8. Cavusoglu E, Ruwende C, Eng C, et al. Usefulness of baseline plasma myeloperoxidase levels as an independent predictor of myocardial infarction at two years in patients presenting with acute coronary syndrome[J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(10): 1364-1368.
9. Zhang R, Brennan ML, Fu X, et al. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease[J]. *JAMA*, 2001, 286(17): 2136-2142.
10. Pattison DI, Davies MJ. Reactions of myeloperoxidase-derived oxidants with biological substrates: gaining chemical insight into human inflammatory diseases[J]. *Curr Med Chem*, 2006, 13(27): 3271-3290.
11. Kampoli AM1, Tousoulis D, Tentolouris C, et al. Novel agents targeting nitric oxide[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2012, 10(1): 61-76.
12. Seiler CI, Stoller M, Pitt B, et al. The human coronary collateral circulation: development and clinical importance[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(34): 2674-2682.
13. Zhang C, Reiter C, Eiserich JP, et al. L-arginine chlorination products inhibit endothelial nitric oxide production[J]. *J Biol Chem*, 2001,

- 276(29): 27159-27165.
14. Yang J, Ji R, Cheng Y, et al. L-arginine chlorination results in the formation of a nonselective nitric-oxide synthase inhibitor[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 318(3): 1044-1049.
 15. Abu-Soud HM, Hazen SL. Nitric oxide is a physiological substrate for mammalian peroxidases[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(48): 37524-37532.
 16. von Leitner EC, Klinke A, Atzler D, et al. Pathogenic cycle between the endogenous nitric oxide synthase inhibitor asymmetrical dimethylarginine and the leukocyte-derived hemoprotein myeloperoxidase[J]. *Circulation*, 2011, 124(24): 2735-2745.
 17. Anotoliotakis N, Deftereos S, Bouras G, et al. Myeloperoxidase: expressing inflammation and oxidative stress in cardiovascular disease[J]. *Curr Top Med Chem*, 2013, 13(2): 115-138.

(本文编辑 傅希文)

本文引用: 凌娟, 向羿, 易军, 李振宇, 杨猛, 李传昶. 血浆髓过氧化物酶水平与冠状动脉病变严重程度及侧支循环的关系 [J]. *临床与病理杂志*, 2014, 34(3): 238-243. DOI:10.11714/j.issn.2095-6959.2014.03.003

Cite this article as: LING Juan, XIANG Yi, YI Jun, LI Zhenyu, YANG Meng, LI Chuanchang. Relationship between myeloperoxidase levels and coronary lesion severity or coronary collateral circulation formation in patients with stable angina pectoris[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2014, 34(3): 238-243. DOI:10.11714/j.issn.2095-6959.2014.03.003