

## Predictive value of carotid artery plaque and myeloperoxidase for the severity of coronary stenosis

BI Cheng-long, ZHANG Mei\*, HU Xiao-bo, WANG Lin, ZHANG Wei, WU Lin-di,  
LI Ji-fu, CHEN Wen-qiang, ZHANG Yun

(Department of Cardiology, Qilu Hospital of Shandong University, Key Laboratory of  
Cardiovascular Remodeling and Function Research, Chinese Ministry of  
Education and Chinese Ministry of Health, Jinan 250012, China)

**[Abstract]** **Objective** To assess the predictive value of plasma myeloperoxidase (MPO) concentration combined with carotid intima-media thickness (IMT) and Crouse score for the severity of coronary artery stenosis in patients with coronary heart disease (CHD). **Methods** Totally 131 patients with suspected acute coronary syndrome were enrolled. The plasma MPO concentration was measured at the second day of hospitalization, and coronary artery angiography (CAG) and the carotid ultrasound examination was performed in the following week. Each participant was assigned to CHD group or the control group according to the results of CAG. The value of IMT, Crouse score, plasma MPO concentration and the combination of three parameters in predicting coronary heart disease was evaluated by ROC analysis. **Results** Compared with control group, plasma MPO concentration, carotid IMT and Crouse score significantly increased in CHD group (all  $P < 0.01$ ). IMT score, Crouse score and plasma MPO concentration were positively correlated with the severity of coronary stenosis. ROC analysis revealed that the area under the curves of IMT score, Crouse score, plasma MPO concentration and the combination of the three parameters in predicting the coronary stenosis severity was 0.657, 0.792, 0.785 and 0.814, respectively, indicating that the predictive value of the combination of the three parameters was markedly better than that of each single one. **Conclusion** The combination of carotid IMT score and Crouse score obtained by color Doppler ultrasound and plasma MPO concentration is a valuable assistant for predicting the severity of coronary stenosis in CHD patients.

**[Key words]** Coronary disease; Atherosclerosis; Myeloperoxidase

## 颈动脉粥样硬化斑块与血浆髓过氧化物酶 预测冠状动脉狭窄程度

毕成龙, 张梅\*, 胡晓波, 王琳, 张伟, 吴林娣, 李继福, 陈文强, 张运

(山东大学齐鲁医院心内科 教育部和卫生部心血管重构和功能研究重点实验室, 山东 济南 250012)

**[摘要]** **目的** 探讨以颈动脉内-中膜厚度(IMT)、粥样斑块 Crouse 积分联合血浆髓过氧化物酶(MPO)浓度预测冠状动脉粥样硬化性心脏病患者冠状动脉狭窄程度的价值。**方法** 收集 131 例疑似急性冠脉综合征患者, 均于入院第 2 天接受血浆 MPO 浓度检测, 入院 1 周内接受冠状动脉造影(CAG)及颈动脉超声检查。根据 CAG 结果将其分为冠心病组 and 对照组, 计算颈动脉斑块的 IMT 积分及粥样斑块 Crouse 积分, 应用 ROC 分析分别比较颈动脉 IMT 积分、粥样斑块 Crouse 积分、血浆 MPO 浓度及三者联合检测冠心病的价值。**结果** 冠心病组血浆 MPO 浓度、颈动脉 IMT 和粥样斑块 Crouse

**[基金项目]** 国家“十一五”科技支撑计划课题项目(2006BAI01A02)、国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目(2011CB503906)、国家自然科学基金(30970709)、国家高技术研究发展计划(863 计划)项目(2007AA02Z448)。

**[作者简介]** 毕成龙(1985—), 男, 山东淄博人, 在读硕士。研究方向: 动脉粥样硬化的临床研究。E-mail: long123kin@sina.com

**[通讯作者]** 张梅, 山东大学齐鲁医院心内科 教育部和卫生部心血管重构和功能研究重点实验室, 250012。E-mail: daixh@vip.sina.com

**[收稿日期]** 2012-06-12 **[修回日期]** 2012-10-07

积分均明显高于对照组 ( $P$  均  $< 0.01$ ), IMT 积分、Crouse 积分及血浆 MPO 浓度均与冠状动脉狭窄程度呈正相关。IMT 积分、Crouse 积分、MPO 及三者联合检测冠心病的 ROC 曲线下面积分别为 0.657、0.792、0.785 及 0.814, 提示三者联合预测冠状动脉狭窄程度明显优于单个指标。**结论** 联合应用彩色多普勒超声检测颈动脉 IMT 及粥样斑块 Crouse 积分与血浆 MPO 浓度检测可作为评估冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血管狭窄程度的有效辅助方法。

**[关键词]** 冠状动脉疾病; 动脉硬化; 髓过氧化物酶

**[中图分类号]** R445.1; R541.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2012)12-2145-04

冠状动脉粥样硬化性心脏病冠心病严重危害人类健康, 早期发现和诊治对于预防心血管事件具有重要意义。动脉粥样硬化早期形成的标志是血管内皮细胞功能受损和外周动脉内-中膜增厚<sup>[1]</sup>。冠状动脉受损严重程度与颈动脉内-中膜厚度(intima-medial thickness, IMT)存在相关关系<sup>[2]</sup>, 评估血管壁形态学变化及血管内皮功能可用以监测冠状动脉疾病严重程度。血浆髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)是一类高表达的糖基化四聚体血红蛋白, 具有促进炎症反应及致动脉粥样硬化的作用<sup>[3-4]</sup>。研究<sup>[5]</sup>表明 MPO 与冠心病存在相关性, 是心血管事件的危险因素之一; 但对于颈动脉 IMT、粥样斑块及血浆 MPO 浓度对冠心病的预测价值尚不明确。本研究通过观察颈动脉 IMT、颈动脉粥样斑块 Crouse 积分以及 MPO 浓度与冠状动脉狭窄程度的关系, 探讨颈动脉病理改变联合血浆 MPO 浓度预测冠心病的价值。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料** 收集 2008 年 4 月—2010 年 7 月因胸闷、胸痛疑似急性冠脉综合征的 131 例患者, 男 90 例, 女 41 例, 年龄 35~83 岁, 平均(56.4±10.3)岁; 其中原发性高血压 89 例, 2 型糖尿病 40 例, 高血压合并糖尿病 35 例, 高脂血症 94 例。所有患者均于入院 1 周内接受冠状动脉造影(coronary arteriography, CAG)及颈动脉彩色多普勒超声检查。依据 CAG 结果进行分组: 以 105 例冠状动脉狭窄程度  $\geq 50\%$  者作为冠心病组, 又分为单支病变亚组、2 支病变亚组、3 支病变亚组; 余 26 例为对照组。

**1.2 仪器与方法**

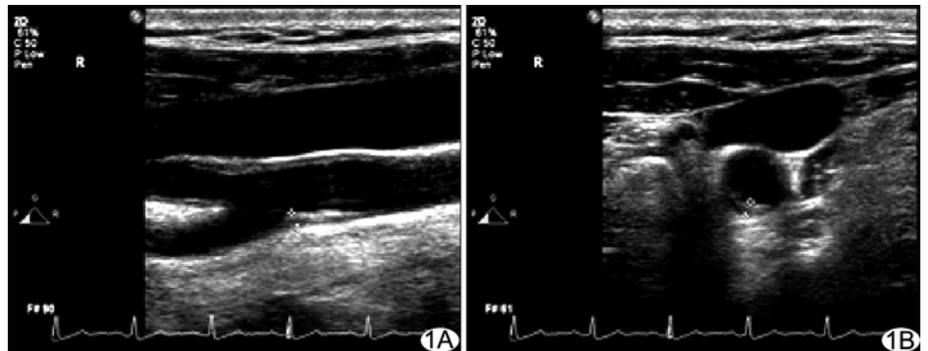
**1.2.1 颈动脉彩色多普勒超声检查(图 1)** 采用 GE Vivid 7 多功能彩色多普勒诊断仪, 探头频率 12~14 MHz。嘱患者仰卧, 双臂置于身体两侧。自胸锁乳突肌前缘或后缘开始行横切面或矢

状面扫查, 由颈总动脉起始处开始、探查至颈内动脉进入颅内不能清晰显示为止<sup>[6]</sup>, 重点观察颈总动脉远端、颈内动脉起始处和颈总动脉分叉处。

**1.2.2 IMT 积分与 Crouse 积分计算方法** IMT 积分: 正常: 内膜无增厚,  $IMT < 1.0$  mm, 0 分; I 型: 内膜局限增厚,  $IMT < 1.2$  mm, 1 分; II 型: 动脉硬化斑块形成, 但未造成明显狭窄, 2 分; III 型:  $20\% \leq$  管腔狭窄  $< 50\%$ , 3 分; IV 型:  $50\% \leq$  管腔狭窄  $< 99\%$ , 4 分; V 型: 血管完全闭塞, 5 分。颈动脉粥样斑块 Crouse 积分: 将  $IMT > 1.2$  mm 记为粥样硬化斑块形成, 暂不考虑斑块的长度, 累计相加孤立性斑块的厚度值, 所得数值即为双侧颈动脉粥样硬化斑块 Crouse 积分<sup>[7]</sup>。

**1.2.3 MPO 外周血血浆检测** 对所有患者均于入院后第 2 日清晨空腹采血, 应用 Bender MPO 试剂盒, 采用 ELISA 法测定外周血血浆 MPO 浓度。

**1.2.4 CAG 检查(图 2)** 应用 Judikin 导管行选择性 CAG。常规消毒、铺巾, 1% 利多卡因局麻下穿刺桡动脉或右股动脉, 放置导管, 推注对比剂 [碘帕醇 (370 mgI/ml)], 左冠状动脉总量 12 ml, 流率 3 ml/s, 右冠状动脉总量 16 ml, 流率 4 ml/s。所有造影采集 (标准采集和旋转采集) 均采用 30 帧/秒, FOV 17 cm, 多体位投照。根据病变对左前降支、左回旋支及右冠状动脉的累及程度 (左主干累计显著者可记为双支<sup>[8]</sup>), 将冠心病组患者分为单支病变亚组、双支病变



**图 1** 颈动脉粥样硬化声像图 颈动脉分叉前、颈总动脉后壁可见 2.0 mm×10.5 mm 不均匀斑块回声 A. 纵向探测; B. 横向探测

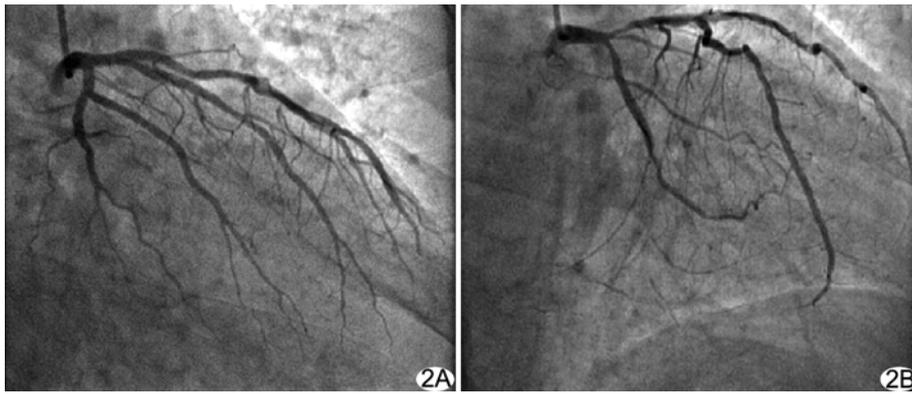


图 2 CAG 图像 A. 正常左冠状动脉; B. 左冠状动脉中度狭窄(50%~75%)

亚组、三支病变亚组。

1.2.5 统计学分析 应用 SPSS 19.0 统计软件进行统计学分析, 计量资料均以  $\bar{x} \pm s$  表示; 采用 *t* 检验对冠心病组和对照组进行比较, 分别对颈动脉斑块的 IMT 积分、粥样斑块 Crouse 积分及 MPO 与冠状动脉狭窄程度进行 Spearman 等级相关性分析。应用敏感度、特异度及阳性预测值等指标评价颈动脉斑块病变程度对冠心病的预测价值, 应用 ROC 曲线分析分别比较颈动脉 IMT 积分、粥样斑块 Crouse 积分、血浆 MPO 浓度及三者联合检测冠心病的价值。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

根据 CAG 检查结果, 冠心病组 105 例中, 单支病变亚组 35 例, 2 支病变亚组 39 例、3 支病变亚组 31 例。

2.1 各组患者在年龄、性别、身高、体质量等差异均无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )。冠心病组颈动脉 IMT 积分、粥样斑块 Crouse 积分及血浆 MPO 浓度均较对照组明显升高 ( $t = 2.646, 4.097, 2.485, P$  均  $< 0.05$ , 表 1), 颈动脉 IMT 积分、颈动脉粥样斑块 Crouse 积分及血浆 MPO 浓度与冠状动脉狭窄程度均呈正相关 ( $P < 0.01$ ), Spearman 等级相关系数分别为 0.36、0.35 及 0.21。

表 1 冠心病组与对照组颈动脉 IMT 积分、粥样斑块 Crouse 积分及血浆 MPO 浓度对照 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	IMT 积分	Crouse 积分	MPO 浓度 (ng/ml)
冠心病组 ( $n=105$ )	$1.37 \pm 1.15$	$4.80 \pm 2.69$	$237.03 \pm 103.09$
单支病变亚组 ( $n=35$ )	$0.94 \pm 0.97$	$4.55 \pm 2.34$	$237.42 \pm 110.66$
双支病变亚组 ( $n=39$ )	$1.38 \pm 1.23$	$4.49 \pm 2.70$	$228.28 \pm 118.34$
三支病变亚组 ( $n=31$ )	$1.84 \pm 1.07$	$5.48 \pm 3.01$	$247.60 \pm 70.80$
对照组 ( $n=26$ )	$0.73 \pm 0.92$	$2.57 \pm 1.26$	$182.89 \pm 82.69$

2.2 颈动脉 IMT 积分、粥样斑块 Crouse 积分、血浆 MPO 浓度及三者联合检测冠心病的 ROC 曲线下的面积分别为 0.657、0.792、0.785 及 0.814 (图 3), 表明联合应用 IMT 积分、Crouse 积分及血浆 MPO 浓度对冠心病的预测价值明显优于单项检测。

## 3 讨论

随着人们饮食结构及生活习惯的改变, 动脉粥样硬化已成为不可忽视的健康问题, 发病率呈

逐年上升趋势。动脉粥样硬化主要累及冠状动脉及颈动脉。颈动脉与冠状动脉解剖结构较为相似, 均为肌性动脉, 二者动脉粥样硬化发病机制一致。颈动脉病变与冠状动脉硬化间存在着密切关联, 随着对血管性病变的深入研究, 发现超声检测颈动脉病变可作为反映全身动脉粥样硬化的一个“窗口”, 可作为冠心病心血管事件的预测因子、间接反映冠状动脉粥样硬化程度<sup>[9]</sup>。本研究结果表明, 受累及的冠状动脉越多, 颈动脉 IMT 积分、粥样斑块 Crouse 积分也随之越高, 冠状动脉粥样硬化病变严重程度与颈动脉粥样硬化严重程度之间存在正相关关系。

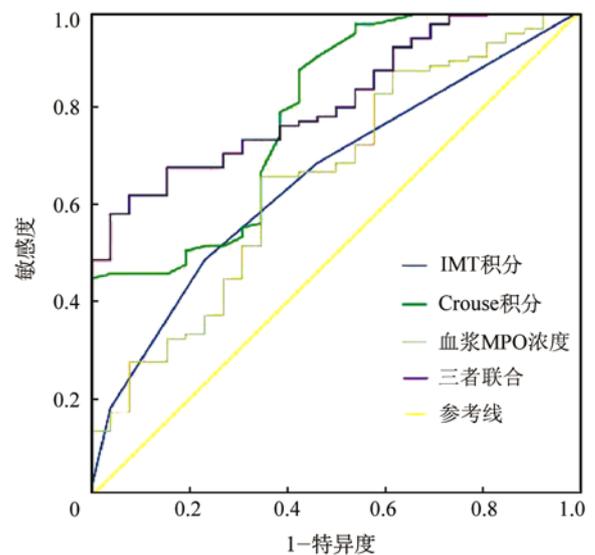


图 3 颈动脉 IMT 积分、粥样斑块 Crouse 积分、血浆 MPO 浓度及三者联合检测冠心病的 ROC 曲线分析

MPO 参与冠状动脉粥样斑块的形成, 可促使粥样斑块的易损性提高, 是动脉粥样硬化发生、演变和进展

过程中的重要炎症因子。MPO 通过抑制内皮细胞产生的呼出气一氧化氮(eNO)活性,致内皮细胞功能失调,使胆固醇在血管内积聚加速;还可激活金属蛋白酶而提高动脉粥样硬化斑块的不稳定性。MPO 参与粥样斑块形成的系统性炎症反应,同时作为炎症介质放入血,形成正反馈环路;炎症反应中的中性粒细胞活化将会产生大量 MPO<sup>[10]</sup>。MPO 通过以下机制参与冠状动脉粥样硬化的形成和发展:①通过对低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)和高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)的氧化修饰作用,产生一系列可扩散的强氧化剂;强氧化剂可以抑制基质金属蛋白酶 1(MMP1)活性,激活动脉壁基质裂解蛋白、致使机制蛋白聚糖降解,还可导致内皮细胞凋亡,基质溶解,血管内皮受损;②可间接氧化 HDL-C,影响其结构功能以及 HDL 相关酶活性。动脉粥样硬化是全身慢性炎症的局部表现,冠心病患者即使不伴急性炎症反应,其血浆 MPO 浓度也高于正常人群。本研究结果显示,血浆 MPO 浓度在冠心病单支、双支及三支病变亚组中均高于对照组( $P < 0.01$ ),提示冠心病患者的中性粒细胞活化程度较高。随着血浆 MPO 浓度的升高,斑块由稳定逐渐转化为不稳定<sup>[11]</sup>。

冠状动脉硬化斑块的形成及自身演变伴随全身动脉粥样斑块的形成,实质上就是冠心病的发病过程;通过检测炎症因子以及外周血管斑块,能够反映冠心病严重程度。检测血浆 MPO 能够大体预测是否发生冠状动脉粥样硬化,但无法判断冠脉狭窄程度。作为诊断冠状动脉狭窄的“金标准”,CAG 具有不可替代的作用,但为有创性检查。联合应用彩色多普勒超声测量颈动脉粥样硬化斑块与血浆 MPO 检测,可以相对更为准确地预测冠状动脉狭窄程度。本研究结果提示,联合应用彩色多普勒超声测算颈动脉 IMT 积分及粥样斑块 Crouse 积分与 MPO 血浆浓度检测对冠心病的预测价值明显优于单项检测,其测量指标反映动脉

粥样硬化发展过程中的斑块形成和炎症反应这两个过程,可作为评估冠心病患者冠状动脉狭窄程度的有效辅助方法。

### [参考文献]

- [1] 黄修献. 血管内皮细胞与动脉粥样硬化. 医学综述, 2010, 16(18): 2724-2726.
- [2] Matsushima Y, Takase B, Uehata A, et al. Comparative predictive and diagnostic value of flow-mediated vasodilation in the brachial artery and intima media thickness of the carotid artery for assessment of coronary artery disease severity. *Int J Cardiol*, 2007, 117(2):165-172.
- [3] Nicholls SJ, Hazen SL. Myeloperoxidase and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(6):1102-1111.
- [4] Samsamshariat SZ, Basati G, Movahedian A, et al. Elevated plasma myeloperoxidase levels in relation to circulating inflammatory markers in coronary artery disease. *Biomark Med*, 2011, 5(3):377-385.
- [5] Wainstein RV, Wainstein MV, Ribeiro JP, et al. Association between myeloperoxidase polymorphisms and its plasma levels with severity of coronary artery disease. *Clin Biochem*, 2010, 43(1-2): 57-62.
- [6] 孙艺红, 胡大一, 阎明珠. 非 ST 段抬高急性冠状动脉综合症的预后危险因素与危险评分. *中国循环杂志*, 2006, 21(1):8-11.
- [7] 由天辉, 陆亚琴, 田作军, 等. 高血压患者心肌缺血与颈动脉粥样硬化的相关性研究. *南方医科大学学报*, 2010, 30(2):311-314.
- [8] 李占全. 冠状动脉造影与临床. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2012: 46-59.
- [9] 卢娜, 纪莉, 刘炎, 等. 颈动脉与冠状动脉粥样硬化之间的相关性研究. *中国老年学杂志*, 2010, 30(21):3223-3226.
- [10] Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: Role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res*, 2000, 86(5):494-501.
- [11] Mulvihill NT, Foley JB. Inflammation in acute coronary syndromes. *Heart*, 2002, 87(3):201-204.