

• 临床研究 •

急性冠脉综合征患者髓过氧化物酶变化特征的研究

邢雁伟 王阶 马长生 李十红 李志忠 高永红 农一兵 张维民

【摘要】 目的 研究髓过氧化物酶(MPO)对急性冠脉综合征的预测和临床预后。方法 618例经冠脉造影术后患者分为冠状动脉造影正常组、稳定性心绞痛组和急性冠脉综合征组,于入院当天抽血测MPO含量。随访6个月,分别在第1、3、6个月记录终点事件的发生率。结果 (1)急性冠脉综合征血清中MPO含量显著高于正常组和稳定性心绞痛组。(2)在急性冠脉综合征的预测中,当肌钙蛋白I $< 0.05 \mu\text{g/L}$, MPO对急性冠脉综合征的预测显著高于肌钙蛋白I和C反应蛋白。(3)卡卜兰-迈尔图显示, MPO水平 $\geq 62.9 \text{ AUU/L}$ 组的6个月随访终点事件的累计发生率显著高于MPO水平 $< 62.9 \text{ AUU/L}$ 。结论 MPO对急性冠脉综合征的预测及危险分层是一个新颖的指标,在临床上有一定的意义,尤其是在没有急性心肌梗死和坏死的情况下。

【关键词】 过氧化物酶;肌钙蛋白I;C反应蛋白;冠状动脉疾病

Changes of myeloperoxidase in patients
with acute coronary syndrome

XING Yanwei*, WANG Jie, MA Changsheng, et al

*Guanganmen Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100053, China

【Abstract】 Objective To study the significance of myeloperoxidase(MPO) for prediction and prognosis of acute coronary syndrome(ACS). Methods The study subjects consisted of 618 consecutive patients. They were divided into normal, stable angina pectoris (SAP), unstable angina pectoris(UAP)/non-ST elevation myocardial infarct(NSTEMI) and ST elevation myocardial infarct (STEMI) groups. The blood serum of every patient was collected in 24h after admission. MPO, C reactive protein (CRP) and troponin I (TNI) of blood serum were measured and compared among the 4 groups. Through receiver operating characteristic (ROC) curve analysis, ACS was predicted by MPO, TNI and CRP. The patients were followed up for 6 months, and follow-up examinations were performed at 1, 3, and 6 months respectively. The end points included death, MI, revascularization and coronary artery bypass. Results (1)MPO levels in ACS group were significantly higher than that in normal and SAP groups. (2)ROC curve for the prediction of ACS were plotted for the entire cohort and for the cohort of patients who were consistently negative for TNI. In the cohort consistently negative for TNI ($\text{TNI} \leq 0.05 \mu\text{g/L}$, $n=446$), the area under the curve for MPO (area=0.680, $P=0.02$) was significantly larger than that for TNI (area=0.629, $P=0.09$) and CRP (area=0.489, $P=0.31$), which showed that MPO level was higher than TNI and CRP levels and thus higher value for predicting ACS. (3)Kaplan-meier estimator curves showed that according to serum MPO (median 62.9 AUU/L; $n=618$), the cumulative incidence of end point events during 6-month follow-up in MPO $> 62.9 \text{ AUU/L}$ group was significantly higher than that in MPO $\leq 62.9 \text{ AUU/L}$ group. Conclusion MPO may be a new predictor for adverse outcome in patients with ACS, particularly in individuals with low TNI levels.

【Key words】 myeloperoxidase; troponin I; C reactive protein; coronary disease

收稿日期:2006-11-02

基金项目:国家重点基础研究项目(973项目, No. 2003CB517103)

作者单位:100053 北京市,中国中医科学院广安门医院心血管科(邢雁伟、王阶);100029 北京市,首都医科大学安贞医院(马长生、李十红、李志忠);100700 北京市,北京中医药大学东直门医院(高永红);东方医院(农一兵);250013 济南市,济南中心医院(张维民)

作者简介:邢雁伟,男,1976年6月生,山西大同市人,医学博士,主治医师。E-mail, xingyanwei12345@163.com

通讯作者:王阶, E-mail, wangjie0103@yahoo.com.cn

肌钙蛋白,作为心肌坏死的标志物,通常用于诊断急性心肌梗死。但是有许多患者目前肌钙蛋白的水平正常,却最终心肌梗死,需要血管重建^[1,2]。需要有新的检测指标,能反应斑块的不稳定性。心肌细胞的损坏不仅仅和血小板的活化有关系,而且之前就有嗜中性多形核白细胞(polymorphonuclear neutrophilic leukocytes, PMNs)的活化和募集^[3,4], PMNs 分泌的髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)是主要的参与者。血红素蛋白传统上被认为是杀微生物的酶^[5]。然而,越来越多的证据认为 MPO 有促动脉粥样硬化的性质,用冠状动脉造影的方法证明 MPO 的增高和易于破裂的斑块有关^[6,7], MPO 储藏于 PMNs 的嗜天青颗粒中。在许多炎症反应中, MPO 被释放到细胞外,作为反映 PMNs 活性的一个指标。激活的白细胞分泌 MPO, 其产生的过氧化物在宿主防御中起重要作用^[8]。MPO 与动脉粥样硬化等心血管疾病密切相关^[9,10], 影响粥样斑块稳定性及血栓形成^[11,12], 促进氧化脂类(具细胞毒及促凝血作用)产生^[10,13], 同时耗竭

NO,引起血管收缩^[14,15]。因此,研究 MPO 对急性冠脉综合征的预测意义以及其临床预后,可能对临床的诊疗有一定意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2005 年 6~12 月在安贞医院抢救中心心血管病房经冠状动脉造影手术的患者 618 例,其中冠状动脉造影正常 182 例,其中男 118 例,女 64 例,平均年龄(55.4±10.9)岁;稳定性心绞痛的患者 162 例,其中男 112 例,女 50 例,平均年龄(56.8±7.9)岁;不稳定性心绞痛/非 ST 段抬高心肌梗死的患者 172 人,其中男 120 例,女 52 例,平均年龄(58.9±11.0)岁;ST 段抬高急性心肌梗死的患者 102 人,其中男 71 例,女 31 例,平均年龄(61.4±10.8)岁。均经冠状动脉造影证实。在入院当天抽血测 MPO 含量。随访 6 个月,分别在第 1、3、6 个月记录终点事件的发生率。终点事件包括死亡、非致死急性心肌梗死、再次血管重建和冠脉搭桥(表 1)。

表 1 各组临床资料的比较

组别	年龄 (岁)	性别(男/女)	危险因素			
			糖尿病(例)	高血压(例)	吸烟(例)	心梗病史(例)
冠脉造影正常 (n=182)	55.4±10.9	118/64	6(3%)	36(20%)	4(5%)	0(0%)
稳定性心绞痛 (n=162)	56.8±7.9	112/50	17(10%)	37(23%)	24(15%)	2(2%)
不稳定性心绞痛/非 ST 段抬高心梗 (n=172)	58.9±11.0	120/52	42(24%)	45(26%)	55(32%)	50(29%)
ST 段抬高心梗 (n=102)	61.4±10.8	71/31	26(25%)	29(28%)	35(34%)	15(15%)
P 值		0.563	0.000	0.397	0.003	0.000
组别	甘油三酯 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)	高密度脂蛋白 (mmol/L)	低密度脂蛋白 (mmol/L)	空腹血糖 (mmol/L)	肌钙蛋白 I (μg/L)
冠脉造影正常 (n=182)	1.96±0.48	4.02±0.96	0.93±0.20	2.64±0.68	3.79±0.58	0.1±0.0
稳定性心绞痛 (n=162)	2.03±0.45	4.53±0.94	0.86±0.20	3.07±0.75	3.90±0.69	0.7±3.2
不稳定性心绞痛/非 ST 段抬高心梗 (n=172)	2.03±0.36	4.68±0.11	0.87±0.25	3.34±0.90*	5.00±0.75	7.7±29.8
ST 段抬高心梗 (n=102)	1.98±0.034	4.44±0.98	0.84±0.16	3.35±0.80	5.44±1.24	11.8±32.1
P 值	0.751	0.071	0.452	0.033	0.003	0.012

续表1

组别	MPO (AUU/L)	C反应蛋白 (mg/L)	冠状动脉造影 (%)	经皮冠状动脉 介入治疗(%)	Gensini score	白细胞 (G/L)
冠脉造影正常 (n=182)	42.1±10.1	2.1±0.7	100	0	0	6.6±1.8
稳定性心绞痛 (n=162)	56.2±8.2*	2.0±1.6	100	25	18.8±6.4	7.04±2.1
不稳定性心绞痛/非 ST段抬高心梗 (n=172)	69.7±9.6*	5.8±1.8*	100	95	42.5±18.9*	7.2±1.9*
ST段抬高心梗 (n=102)	86.5±9.9*	9.7±2.4*	100	100	65.6±30.3*	8.7±1.6*
P值	0.000	0.001		0.000	0.000	0.013
组别	阿司匹林 (%)	β受体阻滞剂 (%)	钙拮抗剂 (%)	ACEI (%)	左室射血分数 (%)	室壁运动异常 (例)
冠脉造影正常 (n=182)	10	3	8	10	57.5±9.8	3(5%)
稳定性心绞痛 (n=162)	100	15	15	18	57.6±6.7	21(32%)
不稳定性心绞痛/非 ST段抬高心梗 (n=172)	100	33	30	38	58.5±8.1	19(29%)
ST段抬高心梗 (n=102)	100	20	25	27	54.4±12.5	23(35%)
P值	0.002	0.000	0.045	0.032	0.875	0.001

注:与冠脉造影正常组相比,* $P<0.05$,* $P<0.001$

1.2 入选标准和排除标准 入选参考 ACC/AHA 指南:(1)不稳定性心绞痛/非 ST 段抬高心肌梗死的诊断标准:初发心绞痛,恶化心绞痛,静息心绞痛,ST 段下移,T 波倒置。(2)ST 段抬高心肌梗死的诊断标准:肌钙蛋白 T(TnT) $>0.1 \mu\text{g/L}$,ST 段抬高。(3)稳定性心绞痛的诊断标准:劳力性心绞痛反复发作持续 2 个月以上,发作性质基本稳定或运动平板试验阳性。对照组为冠状动脉造影正常者。排除标准:周围血管疾病或周围血管血栓性疾病,脑卒中,肝,肾功能不全,发热,感染性疾病,自身免疫性疾病,肿瘤,近期手术,外伤。

1.3 MPO 和 C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)的测定 患者于入院当天,急性心肌梗死在入院 3h 内,余入院 8h 内,未用抗凝药、用 EDTA 抗凝管收集新鲜静脉血 5ml,室温下静置 1h,离心(1500r/min,15min),取血清于 -70°C 低温冻存待同批检测分析。MPO 的测定:试剂盒购于荷兰 Zeus Scientific 公司,Myeloperoxidase IgG Elisa Kit,生产国:荷兰。批号:05030123。CRP 试剂盒采用美国 DSL 公司生产,批号:03095。全自动酶标仪,型

号:Wellscan MK3,芬兰 Labsystems Dragon 公司生产。

1.4 前瞻性方法的设计 根据 MPO 水平四分位中位数 62.9AUU/L 为界限($n=618$),MPO 水平 $\geq 62.9\text{AUU/L}$ 和 MPO 水平 $<62.9\text{AUU/L}$ 两组数据中,比较 6 个月随访终点事件的累计发生率,包括死亡、非致死急性心肌梗死、再次血管重建和冠脉搭桥。

1.5 冠状动脉造影和 Gensini score 的计算方法 Gensini score 是计算冠脉病变严重程度的一种计量方法;冠脉狭窄率分别为 25%,50%,75%,90%,99%,100%赋予 Gensini score 积分 1,2,4,8,16,32;根据心肌的缺血范围,及左主干 $\times 5$,前降支近端 $\times 2.5$,前降支中段 $\times 1.5$,前降支远端 $\times 1$,回旋支近端 $\times 2.5$,回旋支远端 $\times 1$,右冠近端 $\times 1$,右冠中段 $\times 1$,右冠远端 $\times 1$,第 1 对角支 $\times 1$,第 2 对角支 $\times 1$,左室后支 $\times 1$,其余的 $\times 0.5$ 。Gensini score 积分=冠脉病变狭窄程度的积分 $\times$ 病变的位置之和^[16]。

1.6 统计学分析 采用 SPSS12.5 统计学软件分析,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,具有方差齐性多组间资

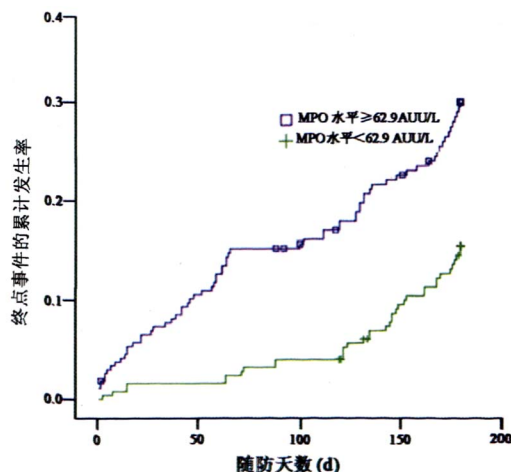
料比较用单因素方差分析(ANOVA)、不具有方差齐性多组间的资料比较采用非参数检验(Kruskal Wallis Test);计数资料的组间比较用卡方检验;两组之间的计量资料比较用 t 检验方法;对急性冠脉综合征的预测用受试工作曲线(ROC)分析;用生存分析卡卜兰-迈尔图方法显示,根据 MPO 水平四分位中位数 62.9 AUU/L 为界限,比较两组在 6 个月随访中终点事件累计发生率的差异。

2 结果

2.1 各组临床资料的比较根据 MPO 水平的四分位数 冠脉正常组、稳定性心绞痛组、不稳定性心绞痛/非 ST 段抬高心肌梗死组、ST 段抬高心肌梗死各组患者在年龄、性别、高血压、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白、左室射血分数无显著性差异。各组中危险因素(糖尿病史、吸烟史和心肌梗死病史)、低密度脂蛋白胆固醇、空腹血糖、TNI、MPO、CRP、经皮冠状动脉造影介入治疗例数、Gensini score、白细胞有显著性差异(表 1)。

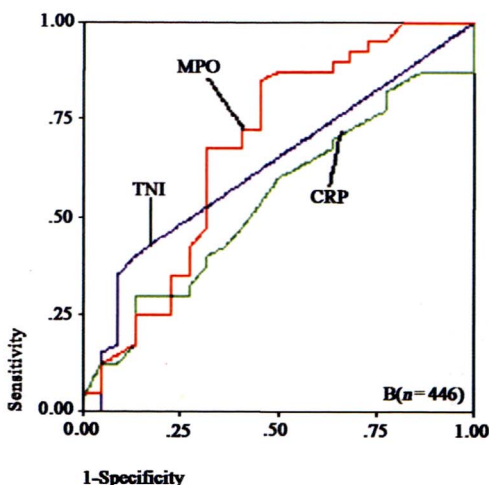
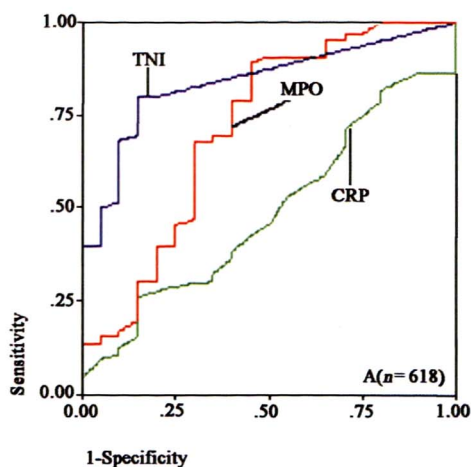
2.2 ROC 曲线对急性冠脉综合征的预测 根据 ROC 曲线分析的结果,在全体的研究结果中($n=618$),TNI 的曲线下面积最大,明显高于 MPO 和 CRP。TNI $<0.05 \mu\text{g/L}$, $n=446$ 时, MPO 的曲线下面积明显高于 TNI 和 CRP(图 1)。

2.3 卡卜兰-迈尔图 显示 MPO 水平 ≥ 62.9 AUU/L 组的 6 个月随访终点事件的累计发生率显著高于 MPO 水平 <62.9 AUU/L 组(图 2)。



根据 MPO 水平不同,两组数据在 6 个月的随访中终点事件发生率的比较

图 2 卡卜兰-迈尔图



分析的结果: A 图代表在全体的研究结果中($n=618$), MPO、CRP 和 TNI 的水平对急性冠脉综合征的预测。B 图代表当 TNI $<0.05 \mu\text{g/L}$ ($n=446$), MPO、CRP 和 TNI 的水平对急性冠脉综合征的预测

图 1 受试工作曲线(ROC)图

3 讨论

本研究发现在血清 MPO 低水平时,主要为冠脉造影正常和稳定性心绞痛的患者,随着 MPO 水平的升高,ACS 患者比率明显升高。MPO 活性水平高的组伴有的危险因素也明显增高,如伴糖尿病、吸烟、心肌梗死病史和室壁运动异常等。MPO 活性水平高的组, Gensini score、白细胞数、TNI 和 CRP 明显增高。在 1~6 个月随访中, MPO 水平高的组终点事件发生率远远大于 MPO 水平低的组。因此在冠心病的诊断及其危险分层上, MPO 是一个很好的无创检查指标,为疾病的治疗提供帮助。

根据 ROC 分析的结果,在全体研究人群中,TNI 的曲线下面积最大,明显高于 MPO 和 CRP。当 $\text{TNI} < 0.05 \mu\text{g/L}$ 时,MPO 的曲线下面积明显高于 TNI 和 CRP,这个结果说明当没有明显的心肌受损时,MPO 是一个很好的预测冠状动脉综合征的指标。

综上所述,本研究认为血浆 MPO 水平可以在不考虑 CRP 及其他炎症标志物的情况下早期预测心血管疾病的危险性,血浆 MPO 水平可以预测急性局部胸痛患者 6 个月内患心肌梗死及其他严重心血管疾病的危险性。更重要的是,对于 TNI 等经典检测排除心梗的患者,检测 MPO 水平可以预测这些患者发生心肌梗死等严重心血管疾病的危险性。单一的血浆 MPO 检测能预测早期心肌梗死的危险性,及在随后的 1~6 个月内发生严重心血管疾病的危险性。

参考文献

- [1] Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 1996,335:1342-1349.
- [2] Sabatine MS, Morrow DA, De Lemos JA, et al. Multimer approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes; simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation*, 2002,105:1760-1763.
- [3] Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*, 1999,340:448-454.
- [4] Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, et al. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med*, 2002,347:5-12.
- [5] Klebanoff SJ. Myeloperoxidase. *Proc Assoc Am Physicians*. 1999,111: 383-389.
- [6] Zhang R, Brennan ML, Fu X, et al. Association between MPO levels and risk of coronary artery disease. *JAMA*, 2001,286:2136-2142.
- [7] Sugiyama S, Okada Y, Sukhova GK, et al. Macrophage MPO regulation by macrophage colony-stimulating factor in human atherosclerosis and implications in acute coronary syndromes. *Am J Pathol*, 2001, 158:879-891.
- [8] Klebanoff SJ, Waltersdorph AM, Rosen H. Antimicrobial activity of MPO. *Methods Enzymol*, 1984, 105:399-403.
- [9] Podrez EA, Schmidt D, Hoff HF, et al. MPO-generated reactive nitrogen species convert LDL into an atherogenic form *in vitro*. *J Clin Invest*, 1999,103: 1547-1560.
- [10] Podrez EA, Poliakov E, Shen Z, et al. A novel family of atherogenic oxidized phospholipids promotes macrophage foam cell formation via the scavenger receptor CD36 and is enriched in atherosclerotic lesions. *J Biol Chem*, 2002, 277:38517-38523.
- [11] Shabani F, McNeil J, Tippet L. The oxidative inactivation of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) by hypochlorous acid (HOCl) is suppressed by anti-rheumatic drugs. *Free Radic Res*, 1998, 28:115-123.
- [12] Fu X, Kassim SY, Parks WC, 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 Biol Chem*, 2001, 276:41279-41287.
- [13] Schmitt D, Shen Z, Zhang R, et al. Leukocytes utilize MPO-generated nitrating intermediates as physiological catalysts for the generation of biologically active oxidized lipids and sterols in serum. *Biochemistry*, 1999, 38:16904-16915.
- [14] Abu-Soud HM, Hazen SL. Nitric oxide is a physiological substrate for mammalian peroxidases. *J Biol Chem*, 2000, 275:37524-37532.
- [15] Eiserich JP, Baldus S, Brennan ML, et al. MPO, a leukocyte-derived vascular NO oxidase. *Science*, 2002, 296:2391-2394.
- [16] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease (letter). *Am J Cardiol*, 1983, 51:606.