

髓过氧化物酶与急性冠状动脉综合征关系的研究进展

黄全跃, 赵水平

(中南大学湘雅二医院心内科, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 内科学; 髓过氧化物酶与急性冠状动脉综合征的关系; 综述; 髓过氧化物酶; 急性冠状动脉综合征; 中性粒细胞

[摘要] 目前认为血小板激活和聚集是急性冠状动脉综合征的主要特征。然而,越来越多的研究表明,中性粒细胞的激活和脱颗粒并释放髓过氧化物酶要早于血小板的改变。髓过氧化物酶不仅仅是传统的氧化酶类,在机体防御抵抗感染中发挥作用,同时具有氧化脂质及多种蛋白质和促炎作用,在动脉血栓栓塞性疾病中有一定作用。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)以冠状动脉循环中血小板激活和聚集为特征,粥样硬化斑块破裂或糜烂处的血栓形成和血小板聚集物对远端血管的栓塞,最终导致心肌细胞坏死^[1]。坏死心肌细胞释放的肌钙蛋白(cardiac troponin, cTn)已经成为对ACS患者进行危险分层、选择治疗方案的重要参考指标^[2]。但是,越来越多的证据表明,心肌细胞损伤不仅与血小板激活有关,而且多形核中性粒细胞的募集和激活更加先于血小板的变化^[3,4],多形核中性粒细胞在ACS患者的冠状动脉循环中存在着明显的脱颗粒现象,释放出大量的髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO),导致不稳定型心绞痛和急性心肌梗死患者的血浆MPO水平升高^[4]。

1 髓过氧化物酶的功能和测定方法

髓过氧化物酶(MPO)是一种血色素蛋白(分子量118 kDa),含一对重链和轻链,它存在于嗜中性多核细胞的嗜天青颗粒和巨嗜细胞中,其功能为将氯化物和过氧化氢转变为次氯酸盐。在炎症状态下,它被释放入细胞外液进入循环,因此传统认为是一种杀菌的酶,在人体的天然防御、免疫功能方面起重要作用。此酶参与含低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)的脂类氧化。以邻位二氨基苯胺盐酸盐为底物加过氧化氢可定量血中和组织中的酶活性。MPO能氧化低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C),从而有利于巨噬细胞摄取LDLC并转变为泡沫细胞^[5];氧化高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL),使其失去正常的功能^[6];另外,MPO激活金属蛋白酶、使粥样硬化斑块表面不稳定趋于破裂^[7];同时MPO还催化消耗内皮衍生的一氧化氮(nitric oxide, NO),从而减少NO的生物利用度,损害

NO的血管扩张和抗炎功能^[8]。关于MPO的测定方法有多种,紫外分光光度比色法、流式细胞仪和免疫组织化学染色法^[9]用来检测循环中和组织中多形核细胞的MPO活性,而近期出现的酶联免疫的定量法可测定血液中MPO的浓度。

2 髓过氧化物酶对急性心血管事件的预测作用

2001年,美国克利夫兰临床研究中心Zhang等^[10]最早报道了MPO与冠心病的关系,比较冠状动脉造影证实的冠心病患者和对照组的每毫升全血MPO水平和每毫克中性粒细胞蛋白的MPO水平,观察MPO与冠心病危险的关系。结果发现,冠心病患者组两种形式的MPO水平均明显高于对照组。在调整了经典的心血管疾病的危险因素、Framingham危险评分和白细胞计数以后,多因素模型分析显示,两种形式的MPO与冠状动脉疾病显著相关,MPO四分位法的最高四分之一组的比值比分别是最低四分之一组的11.9倍和20.4倍。认为该项研究结果支持MPO是冠状动脉疾病的炎症因子,可能在动脉粥样硬化的诊断和危险评估中起一定作用。

2003年,德国学者^[11]报道了来自CAPTURE研究资料的有关MPO与ACS关系的研究情况。该多中心研究检测了1090名ACS患者的血清MPO水平,并且追踪观察6月,记录死亡和心肌梗死的情况。结果发现,血清MPO水平增高(>350 μg/L, 31.3%)的患者经历了较高的心脏风险(校正后的危险比为2.25, 95%CI为1.32~3.82, P=0.003),特别值得一提的是,MPO血清水平对于那些cTn T水平低下(<0.01 μg/L)的患者更有鉴别价值(校正后的危险比为7.48, 95%CI为1.98~28.29, P=0.001)。结果还表明,MPO水平与cTn T、可溶性CD40L或C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平及心电图ST-T改变无关。多因素模型显示,危险比从小到大,cTn T、CRP水平、血管内皮生长因子、可溶性CD40L和MPO都是患者6个月预后的独立预测因子。指出对于ACS患者,MPO水平可强烈预测随后发生的心血管事件:其促炎性质这方面而言,MPO具有血管炎症标志物和炎症介导体的双重身份,进一步说明了多形核中性粒细胞激活在ACS病理生理中的作用。

[收稿日期] 2004-12-06

[修回日期] 2005-12-04

[作者简介] 黄全跃, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事动脉粥样硬化的临床研究, E-mail为HQY2248@medmail.com.cn。赵水平, 博士, 教授, 博士研究生导师, 主要从事临床血脂学与动脉粥样硬化的研究, E-mail: Zhaosp@medmail.com.cn。

与此同时, Brennan 等^[12]观察了 MPO 在急性胸痛患者中的预后价值。系列追踪观察了 604 名连续来急诊室就诊的胸痛患者,立即采血以便分别测定患者的血浆 MPO 水平、cTn T 和 CRP 水平。结果发现,症状出现 16 h 以内诊断为心肌梗死患者的 MPO 水平明显高于非心肌梗死者($P < 0.01$);基线时的 MPO 水平增高与下列预后有关:30 天或半年以内需要血管重建或出现主要不良心血管事件如心肌梗死、再梗死、需要血管重建或死亡,34 例死亡者的血浆 MPO 水平明显高于 570 例生存者($P = 0.05$)。对于那些在 16 h 的观察期内 cTnT 始终阴性的胸痛患者,基线时的血浆 MPO 水平增高与 30 天和半年内的心血管事件发生率呈正相关。进一步分析还发现,与 CRP 相比,MPO 对 cTn T 阴性的胸痛患者将来发生心血管事件的预测价值更大。

3 血清髓过氧化物酶水平与内皮功能的关系

体外和动物实验已经证实,MPO 能迅速被内皮细胞通过跨细胞过程摄取,聚集在内皮下间隙,干扰血管内 NO 的作用。MPO 以 NO 作为生理性作用底物,分解消耗 NO,限制 NO 的生物利用和功能^[13]。有人发现,MPO 损害 NO 依赖的动脉和气管环的扩张,降低培养细胞对 NO 的生物利用度^[8,14]。

目前普遍认为,内皮功能受损是各种致动脉粥样硬化因素发挥作用的共同通道。最近,Vita 等^[15]在人体身上寻找证据,观察 MPO 是否损伤内皮衍生的 NO 的生物活性。作者假设,血清 MPO 水平与 NO 依赖的血流介导的肱动脉舒张呈负相关。用酶联免疫法测定 298 名住院研究对象的血清 MPO 水平,用超声测量肱动脉血流介导的扩张和硝酸甘油介导的扩张。结果发现,将 MPO 水平四分法,血流介导的肱动脉扩张和血清 MPO 水平强烈负相关,动脉扩张的百分率从 MPO 水平最低四分之一组分到最高四分之一组分别为 11.0% $\pm$ 6.0%、9.4% $\pm$ 5.3%、8.6% $\pm$ 5.8% 和 6.4% $\pm$ 4.5%。如用中位数作为定义内皮功能异常的截点,经多种因素如经典的心血管疾病危险因素、CRP、已患的心血管疾病和正在使用的心血管药物调整以后,高分位的 MPO 水平预示着内皮功能损伤,最高分位对最低分位的比值比为 6.4(95% CI 为 2.6~16),即最高分位的 MPO 组内皮损伤的可能性是最低分位的 MPO 组的 6 倍以上,因此作者认为,血清 MPO 水平可作为人类强烈的、独立的内皮功能损伤的预测因子。MPO 介导的内皮功能损伤可能是联系氧化、炎症和心血管疾病的重要机制。

4 血清髓过氧化物酶水平与载脂蛋白 A iv 的关系

研究证实,MPO 利用过氧化氢和许多低分子有机和无机物质作为底物形成反应氧化簇(reactive oxidant species, ROS),后者能促进卤化、硝基化和氧化交联反应^[16]。如 MPO 在体外能直接利用 NO 和 NO 代谢产物亚硝基作为底物,参与体内脂质过氧化的蛋白质的硝基化和脱硝基化。

不少研究显示,人类动脉粥样硬化斑块中富含多种特异性的酶催化形成的氧化产物。近年文献报道,MPO 作为动

脉粥样硬化危险、负荷和将来心血管事件的独立预测因子^[10-12]。众所周知,HDL 是心血管疾病的保护因素,而载脂蛋白 A iv 是 HDL 的主要蛋白质成分。HDL 如被氧化将失去其正常的功能。最近,Zheng 等^[6]研究发现,载脂蛋白 A iv 是 MPO 催化氧化的选择性的靶标,并使载脂蛋白 A iv 功能失常。研究显示,心血管疾病患者的载脂蛋白 A iv 分子内部的亚硝基化酪氨酸含量增加。进一步研究还发现,MPO 与载脂蛋白 A iv 结合,可能作为体内载脂蛋白 A iv 主要的催化剂,在动脉粥样斑块内选择性地以 MPO 催化的硝基化和卤化脂蛋白为靶标。体外实验表明,MPO 催化的 HDL 或载脂蛋白 A iv 氧化修饰伴随着 ATP 结合子 A1(ABCA1)依赖的脂蛋白促胆固醇外流功能选择性的损伤。体内证据显示,MPO 和 NO 衍生的氧化剂均能抑制载脂蛋白 A iv 胆固醇流出活性,表现在分离的 HDL 颗粒中载脂蛋白 A iv 分子中的亚硝基化酪氨酸和氯化酪氨酸高含量与 ABCA1 依赖的载脂蛋白 A iv 胆固醇流出活性降低有显著关系。因此认为 MPO-载脂蛋白 A iv 的相互作用在形成“功能异常”或“促炎”性 HDL 和动脉粥样硬化性表型中起着十分重要的作用。

5 总结与展望

综上所述,MPO 是 ACS 患者和/或急性胸痛患者不良预后的一个强有力的预测因素,独立于 cTn 水平,与目前公认的炎症指标 CRP 无相关关系。MPO 水平的升高反映中性粒细胞的激活,提示冠状动脉炎症变化,比血小板的聚集、激活更提前。MPO 的作用机理可能与其氧化血脂、氧化多种蛋白质和分解 NO、损害血管内皮功能有关。

既然中性粒细胞激活是冠状动脉内炎症的“上游”或最早期的变化,激活后的中性粒细胞释放出大量的 MPO,从而产生氧化、促炎作用。因此,我们设想对心血管事件高危患者预防性使用或早期使用他汀类药物,应该会减轻中性粒细胞的募集和激活,当然这有待于进一步的临床研究证实。

[参考文献]

- [1] Davis MJ, Thomas AC, Knapman PA, Hangartner JR. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death[J]. *Circulation*, 1986, **73**: 418-427
- [2] Lenderink T, Boersma E, Heeschen C, Vahanian A, de Bore MJ, Umans V, et al. Elevation troponin T and C-reactive protein predict impaired outcome for 4 years in patients with refractory unstable angina, and troponin T predicts benefit of treatment with abciximab in combination with PTCA[J]. *Eur Heart J*, 2003, **24**: 77-85
- [3] Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina[J]. *N Engl J Med*, 2002, **347**: 5-12
- [4] Gabay C, Kushner I. Acute phase proteins and other systemic response to inflammation[J]. *N Engl J Med*, 1999, **340**: 448-454
- [5] Podrez EA, Febbraio M, Sheibani N, Schmitt D, Silverstein RL, Hajjar DP, 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**: 1095-108
- [6] Zheng L, Nukuna B, Brennan M-L, Sun M, Goomastic M, Settle M, et al. Apolipoprotein A iv is a selective target for myeloperoxidase-catalyzed oxidation and functional impairment in subjects with cardiovascular disease[J]. *J Clin Invest*, 2004, **114**: 529-541
- [7] Fu X, Kassim SY, Parks WC. 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*, 2000, **275**: 37 524-532
- [8] Eiserich JP, Baldus S, Brennan ML. Myeloperoxidase, a leukocyte derived vascular NO oxidase[J]. *Science*, 2002, **296**: 2391-394
- [9] 陈万新, 刘 军, 樊丽华, 刘国平, 封国光, 刘新月. 改良 Pereira 髓过氧化物酶快速染色法及应用[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2002, **2**: 56-57
- [10] Zhang R, Brennan ML, Fu X, Aviles RJ, Pearce GL, Penn MS, et al. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease[J]. *JAMA*, 2001, **286** (17): 2 136-142
- [11] Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, M•nzner T, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes[J]. *Circulation*, 2003, **108**: 1 440-445
- [12] Brennan ML, Penn MS, Lente FV, Nambi V, Shishehbor MH, Aviles RJ, et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain[J]. *N Engl J Med*, 2003, **349**: 1 595-604
- [13] Abusoud HM, Hazen SL. Nitric oxide is a physiological substrate for mammalian peroxidase[J]. *J Biol Chem*, 2000, **275**: 37 524-532
- [14] Zhang C, Patel R, Eiserich JP. Endothelial dysfunction is induced by proinflammatory oxidant hypochlorous acid[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, **281**: H1469-475
- [15] Vita JA, Brennan ML, Gokce N, Mann SA, Goormastic M, Shishehbor MH, et al. Serum myeloperoxidase levels independently predict endothelial dysfunction in humans[J]. *Circulation*, 2004, **110**: 1 134-139
- [16] Hazen SL, Hsu FF, Gaut JP, Crowley JR, Heinecke JW. Modification of proteins and lipids by myeloperoxidase[J]. *Methods Enzymol*, 1999, **300**: 88-105
- (此文编辑 文玉珊)

•会议征文•

全国心脑血管疾病诊断与治疗学术研讨会 征 文 通 知

为促进心脑血管工作者学术交流,推广心脑血管疾病诊疗经验,中国中西医结合学会拟定于 2006 年上半年召开“全国心脑血管疾病诊断与治疗学术研讨会”,会议将邀请中科院陈可冀院士等国内知名专家作大会报告并进行专题讨论,同时进行优秀论文评奖。现将会议征文有关事宜通知如下:

一、征文内容

1、心脑血管疾病的诊断(包括实验室检查、影像学检查等);

2、心脑血管疾病的临床治疗(包括中医、西医、中西医结合临床治疗经验、药效学研究等)、急症复苏与抢救、介入治疗、血运重建与治疗、康复与预防。

二、征文要求

1、来稿请寄全文(3 000 字以内)和摘要(200~ 300)各 1 份。摘要应包括“目的、方法、结果和结论”四部分,如系综述、总结报告、理论探讨等方面的文章,其摘要应将主要内容表达清楚。

2、来稿请打印,并附软盘。如手工抄写,须字迹工整。稿件须加盖单位公章,并请自留底稿,会议不负责退稿。

3、来稿请注明作者姓名、单位、邮编及本人电话,如是多位作者需注明第一作者本人电话,以便及时联系。如属国家或省部级课题请注明课题编号。

4、来稿请寄:太原市解放南路 85 号(邮编:030001)

山西医科大学第一医院《中西医结合心脑血管病杂志》编辑部

联系电话:0351-4044111 转 25124 传真:0351-4032852

联系人:阎晓红 E-mail: zxyjhxnxgbzz@vip.163.com

信封请注明“全国心脑血管疾病诊断与治疗学术研讨会”征文,也可发送电子邮件,主题征文。

三、截稿日期

2006 年 4 月 30 日(以邮戳为准)。

四、会议主办

会议由中国中西医结合学会与中西医结合心脑血管病杂志共同主办。

本次会议可授予国家级继续教育学分,所参会论文将在《中西医结合心脑血管病杂志》正刊上择期发表,会议具体时间及地点另行通知。