

急性心肌梗死患者介入治疗术后髓过氧化物酶的早期变化及意义

王慧洁¹, 丁世芳¹, 侯云¹, 蒋桔泉², 付文波², 王华², 陈志楠²

(1. 南方医科大学研究生学院, 广东省广州市 510515; 2. 广州军区武汉总医院心血管内科, 湖北省武汉市 430070)

[关键词] 髓过氧化物酶; 急性心肌梗死; 经皮冠状动脉介入治疗

[摘要] **目的** 观察急性心肌梗死患者介入治疗术后早期髓过氧化物酶(MPO)的动态变化,初步探讨术后MPO水平对经皮冠状动脉介入(PCI)治疗患者住院期间主要不良心血管事件(MACE)发生情况的预测价值。**方法** 选取发病在12 h内、初次因胸痛就诊的急性心肌梗死患者68例,根据是否行PCI治疗分为支架组(46例)和保守组(22例)。并选取冠状动脉血管正常的15例患者作为正常对照组。分别于术前(T0)及术后30 min、4 h、12 h、24 h(T1~T4)抽取外周肘静脉血,用酶联免疫吸附法检测MPO和高敏C反应蛋白(hs-CRP)的水平,记录支架组住院期间MACE的发生情况。**结果** 支架组和保守组术前的MPO和hs-CRP水平无差异($P>0.05$),但均高于正常对照组($P<0.01$)。术后支架组与保守组MPO和hs-CRP的表达均有所增加。支架组MPO、hs-CRP水平分别在T2、T4时达高峰,均高于术前($P<0.01$)。保守组MPO和hs-CRP水平呈缓慢上升趋势,均于T4时升至最高。支架组MPO、hs-CRP峰值均显著高于保守组($P<0.01$)。正常对照组MPO和hs-CRP水平均无动态变化($P>0.05$)。住院期间支架组有9例发生MACE,经受试者工作特征曲线分析,T2时的MPO水平可预测院内MACE的发生情况(曲线下面积为0.823,界值为792.850 $\mu\text{g/L}$,灵敏度88.9%,特异度70.3%, $P=0.003$)。**结论** MPO是急性心肌梗死患者PCI术后早期炎症反应的敏感指标,在PCI术后早期就已明显升高并达高峰;PCI术后4 h的MPO水平对院内MACE的发生具有一定的预测价值,且优于术前。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Early Dynamic Changes and Clinical Significance of Myeloperoxidase after Intervention Treatment in Patients with Acute Myocardial Infarction

WANG Hui-Jie¹, DING Shi-Fang¹, HOU Yun¹, JIANG Ju-Quan², FU Wen-Bo², WANG Hua², and CHEN Zhi-Nan²

(1. Graduate School, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China; 2. Department of Cardiology, Wuhan General Hospital of Guangzhou Military Command, Wuhan, Hubei 430070, China)

[KEY WORDS] Myeloperoxidase; Acute Myocardial Infarction; Percutaneous Coronary Intervention

[ABSTRACT] **Aim** To observe the early dynamic changes of the serum level of myeloperoxidase (MPO) after percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with acute myocardial infarction (AMI), and investigate the prognostic value of MPO for in-hospital major adverse cardiovascular events (MACE) in AMI patients treated by PCI. **Methods** A total of 68 consecutive patients hospitalized with chest pain for the first time who had the onset of symptoms within 12 h were selected and arteriography was performed. They were divided into 44 patients treated by PCI (stent group) and 22 patients assessed by coronary angiography only (angiography group). And 15 patients with normal coronary arteries were selected as normal control group. Blood samples were collected at baseline (T0) and 30 min, 4 h, 12 h and 24 h (T1, T2, T3, T4) after surgery, MPO and high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Patient in-hospital MACE of stent group was recorded. **Results** (1) Both MPO and hs-CRP levels were significantly higher in stent or angiography group than in normal control group, but there were no significant difference between the stent and angiography group. (2) The MPO and hs-CRP levels of stent group reached to the

[收稿日期] 2013-10-15

[作者简介] 王慧洁, 硕士, 住院医师, 主要研究方向为冠心病的防治, E-mail 为 whj0150@163.com。通讯作者丁世芳, 硕士, 主任医师, 教授, 主要从事心血管内科临床与研究工作, E-mail 为 DSWFH@163.com。侯云, 硕士, 住院医师, 主要研究方向为冠心病的防治。

peak at T2, T4, respectively, and were significantly higher than T0 ($P < 0.01$). Both MPO and hs-CRP of the two groups all showed a trend of gradually increasing, and reached to their highest value. The peak value of the two factors in stent group were higher than that in angiograph group significantly ($P < 0.01$). No dynamic changes in levels of MPO and hs-CRP were found in normal control group before and after arteriography at the different time points. (3) There was a total of 9 patients with MACE during the hospitalization in stent group. The receiver operating characteristic curve (ROC curve) analysis revealed the level of MPO at T2 had the highest predictive value for MACE [area under curve (AUC) = 0.823, cut-off point = 792.850 $\mu\text{g/L}$, sensitivity = 88.9%, specificity = 70.3%, $P = 0.003$]. **Conclusions** MPO is a sensitive resemble of the early inflammatory response in patients with AMI after PCI. It significantly elevated and rapidly reached to the peak in the early stage after PCI. And the predictive value of MPO after PCI was superior at preoperative for in-hospital MACE due to the patients with AMI treated by PCI.

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是一种临床常见的心血管疾病, 主要由动脉粥样硬化斑块的破裂、血栓形成和冠状动脉血管痉挛引起, 起病急骤, 病情变化迅速, 致死率较高。而炎症贯穿于动脉粥样硬化斑块的形成、发展、破裂和血栓形成的全过程, 在 AMI 的发病过程中起重要作用。髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 作为一种新的炎症指标越来越受到关注。MPO 在动脉粥样硬化的发生和发展的各个阶段均发挥了重要作用, 从内皮细胞的损伤、脂质沉积, 到内膜基质异常增生和斑块的形成, 再到纤维斑块的破溃, 均有 MPO 的参与^[1,2]。经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 能够开通血管, 已成为治疗冠心病的重要手段和冠状动脉血运重建的主要措施。研究表明 PCI 术后炎症水平较术前明显升高, 而高敏 C 反应蛋白 (high-sensitive C-reactive protein, hs-CRP) 是一种由肝脏产生的急性时相反应蛋白, 是近年来研究炎症与冠心病的关系累积数据最多的评价指标。本研究主要观察 AMI 患者介入治疗术后早期 MPO 的动态变化, 对比 hs-CRP, 分析 PCI 术对 MPO 水平的影响, 并比较不同时间点的 MPO 水平对院内主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 的预测价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2012 年 12 月至 2013 年 3 月广州军区武汉总医院心血管内科收治的初次因胸痛就诊、发病在 12 h 内的 AMI 患者 68 例, 均行冠状动脉造影检查, 根据是否行 PCI 治疗分为支架组 (46 例) 和保守组 (22 例), 其中支架组均成功再灌注, 保守组为因病变血管严重不宜行 PCI 治疗或因经济原因拒绝 PCI 治疗的患者。另选同期因胸痛行冠状动脉造影

检查证实冠状动脉正常的 15 例患者作为正常对照组。AMI 患者入选标准: 根据美国心脏病学会制定的冠心病指南诊断为非 ST 段抬高型急性心肌梗死 (non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI) 和 ST 段抬高型急性心肌梗死 (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) 的患者。排除标准: 既往有冠心病病史者, 合并发热、肿瘤、结缔组织病、风湿病、严重血液疾病及重度感染性疾病者, 严重肝肾功能不全者。成功再灌注标准: 梗死相关动脉达心肌梗死溶栓试验 (thrombolysis in myocardial infarction, TIMI) 血流分级 3 级。

1.2 PCI 治疗

以 Judkins 法行左右冠状动脉造影以确定“罪犯”血管, 以标准方法行 PCI 治疗。所用支架为国产雷帕霉素药物涂层支架 (Excel)。鞘管插入后常规使用肝素抗凝。术前均服用氯吡格雷 600 mg, 拜阿司匹灵 300 mg 嚼服; 支架组均行球囊扩张 + 支架植入术, 保守组及正常对照组仅行冠状动脉造影检查。术中、术后酌情使用替罗非班。常规使用他汀类药物、血管紧张素转换酶抑制剂、 β 受体阻滞剂及硝酸酯类药物。

1.3 血清标本采集和检测

所有患者均于术前及术后 30 min、4 h、12 h、24 h 抽取肘静脉血, 时间点分别记为 T0、T1、T2、T3、T4。采血后, 留取全血标本于干燥管中, 常温下静置 2 h, 之后常温下以 3000 r/min 的速度离心 20 min, 分离上清液置于 -80°C 低温冰箱冻存待测。待标本收齐后检测 MPO 和 hs-CRP, 检测方法为酶联免疫吸附法。

1.4 临床事件观察

记录住院期间支架组 MACE 的发生情况, 包括梗死后心绞痛、再发心肌梗死、心功能 Killip \geq III 级、恶性心律失常、低血压、心源性死亡等。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件包进行统计分析, 计

数资料用率(%)表示,组间比较用 χ^2 检验。计量资料先进行正态性检验,服从正态分布的用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多重比较用单因素方差分析。不同时间点MPO、hs-CRP的比较采用重复测量设计的方差分析,分别比较组内及组间各个时间点的差异性。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析MPO对院内发生MACE事件的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3组基础临床资料比较

3组被观察者在年龄、性别、体质指数、吸烟史、糖尿病史、高血压病史、肌酐、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)方面比较无显著性差异($P > 0.05$;表1)。

表 1. 支架组、保守组和正常对照组患者基线情况
Table 1. Baseline of stent group, angiography group and normal control group

项 目	支架组 (n = 46)	保守组 (n = 22)	正常对照组 (n = 15)
男(例)	33	16	8
年龄(岁)	60.65 ± 9.98	64.64 ± 10.59	59.93 ± 7.94
体质指数(kg/m ²)	22.55 ± 3.13	23.31 ± 2.91	24.09 ± 2.72
吸烟(例)	16	7	3
糖尿病(例)	10	5	4
高血压病(例)	32	14	8
肌酐(μmol/L)	85.78 ± 16.53	88.05 ± 19.87	86.40 ± 15.30
总胆固醇(mmol/L)	5.17 ± 1.04	5.14 ± 0.89	5.06 ± 0.75
甘油三酯(mmol/L)	1.78 ± 0.76	1.77 ± 0.62	1.41 ± 0.75
HDLC(mmol/L)	1.12 ± 0.29	1.05 ± 0.13	1.16 ± 0.21
LDLC(mmol/L)	2.60 ± 0.67	2.74 ± 0.60	2.44 ± 0.60

2.2 3组髓过氧化物酶和高敏C反应蛋白手术前后的变化

支架组MPO水平于T2达高峰,至T3时降至正常水平,T4时又有轻度升高。T1、T2的MPO水平均高于T0、T3、T4($P < 0.01$),T2高于T1($P < 0.01$),T0、T3、T4之间无统计学差异($P > 0.05$)。保守组MPO水平逐渐升高,T0低于其余各时间点($P < 0.01$),T2、T3、T4均高于T1($P < 0.05$),但三者之间无差异($P > 0.05$)。两组间比较,支架组MPO水平于T1、T2时高于保守组($P < 0.01$),而在T3、T4时低于

保守组($P < 0.05$);支架组MPO最高值高于保守组最高值($P < 0.01$)。支架组和保守组hs-CRP水平均呈逐渐升高的趋势,每组中各个时间点的hs-CRP水平均有显著性差异($P < 0.01$),支架组T3、T4时的hs-CRP水平显著高于保守组($P < 0.01$)。正常对照组MPO和hs-CRP水平术前术后无明显变化($P > 0.05$),各时间点的MPO和hs-CRP均显著低于支架组和保守组($P < 0.01$;图1和图2)。

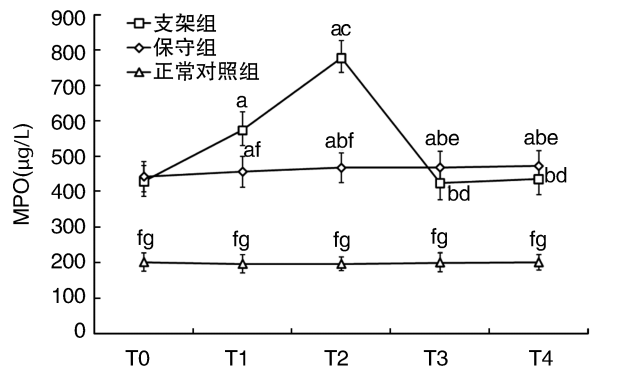


图 1. 3组患者不同时间点髓过氧化物酶的水平 a为 $P < 0.01$,与T0比较;b为 $P < 0.05$,c为 $P < 0.01$,与T1比较;d为 $P < 0.01$,与T2比较;e为 $P < 0.05$,f为 $P < 0.01$,与支架组同一时间点比较;g为 $P < 0.01$,与保守组同一时间点比较。

Figure 1. Myeloperoxidase at different time points in the there groups

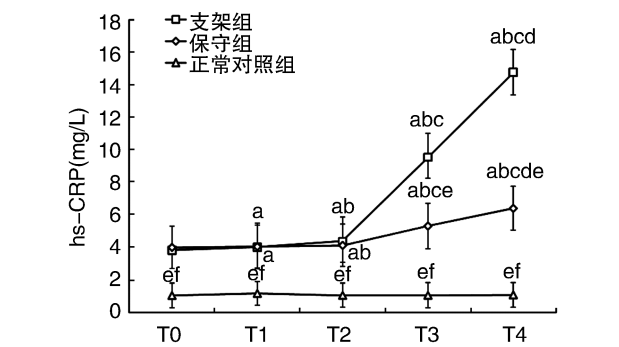


图 2. 3组患者不同时间点高敏C反应蛋白水平的比较 a为 $P < 0.01$,与T0比较;b为 $P < 0.01$,与T1比较;c为 $P < 0.01$,与T2比较;d为 $P < 0.01$,与T3比较;e为 $P < 0.01$,与支架组同一时间点比较;f为 $P < 0.01$,与保守组同一时间点比较。

Figure 2. High-sensitivity C-reactive protein at different time points in the there groups

2.3 髓过氧化物酶对支架组住院期间MACE发生的预测价值

住院期间支架组共有9例患者发生MACE,包括低血压5例,恶性心律失常2例,心功能Killip \geq Ⅲ级6例,心源性死亡2例;无再发心肌梗死。经

ROC 曲线分析,T1、T2、T4 时的 MPO 水平可预测住院期间 MACE 的发生($P < 0.05$),曲线下面积分别为 0.733、0.823、0.760(表 2)。

表 2. 髓过氧化物酶对支架组主要不良心血管事件的预测价值

Table 2. Results of MPO for prognosing major adverse cardiovascular events

时间点	曲线下面积	95% 可信区间	<i>P</i>	Cut-off 值(μg/L)	灵敏度	特异度
T0	0.583	0.372 ~ 0.793	0.446	441.695	66.7%	62.2%
T1	0.733	0.562 ~ 0.904	0.032	578.615	77.8%	73.3%
T2	0.823	0.704 ~ 0.941	0.003	792.850	88.9%	70.3%
T3	0.637	0.423 ~ 0.850	0.208	422.210	77.8%	48.6%
T4	0.760	0.574 ~ 0.945	0.017	457.000	77.8%	83.8%

3 讨 论

本研究观察到 AMI 患者的 MPO 和 hs-CRP 水平平均高于正常对照组,说明二者均参与了 AMI 的炎症反应。支架组 MPO 水平在 PCI 术后 30 min 就已明显升高,4 h 达高峰,随后下降至正常水平;保守组 MPO 则呈逐渐升高趋势,但其高峰显著低于支架组。hs-CRP 水平在支架组和保守组中均逐渐升高,T3、T4 时支架组明显高于保守组。而正常对照组术前、术后的 MPO 和 hs-CRP 水平均无动态变化。

MPO 是一种含铁血红素蛋白酶,主要由多形核中性粒细胞分泌,是中性粒细胞活化的标志物,并参与系统氧化应激反应。已有研究表明^[3],MPO 及其氧化产物参与并促进动脉粥样硬化的形成、斑块的失稳定性和破裂,在粥样硬化斑块特别是不稳定斑块处有大量 MPO 的存在。近来研究表明 MPO 的水平在稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛、NSTEMI、STEMI 患者中逐渐升高,是斑块不稳定性的预测指标^[4],能够独立诊断 AMI,尤其是对于肌钙蛋白阴性的胸痛患者^[5,6]。

已有研究证实 PCI 术后炎症水平较术前明显升高。Stankovic 等^[7]观察了 100 例发病 6 h 内的急性 STEMI 患者,发现术后 MPO 的水平呈双向性改变,即在术后 4 h 达第 1 个高峰后迅速下降至正常水平,在术后 24 h 时达第 2 个高峰,但峰值低于 4 h。这与先前 Goldmann 等^[6]的研究结果一致。本研究观察到 T1 时的 MPO 水平就已明显升高,虽观察到 T4 时 MPO 较 T3 有所升高,但差异无统计学意义,其原因可能是样本量较小,且研究对象包括 STEMI 患者和 NSTEMI 患者,有待大样本试验进一步证实。

PCI 术后 MPO 水平显著升高,而正常对照组造影前后 MPO 无明显变化,提示 PCI 术可能是 MPO

升高的重要刺激因素。PCI 术后早期 MPO 短暂升高后即迅速下降,表明刺激 MPO 升高的因素并非持续存在,致使其反馈机制的启动/关闭缺乏持续的激动源,因此推测 PCI 术后早期 MPO 的升高可能与支架本身无关,应考虑 PCI 术中人为的机械性操作导致血管内皮损伤、内膜撕裂、斑块破裂,致使局部炎症反应增强,激活中性粒细胞;或与心肌再灌注损伤有关。也有作者^[6]认为这是因为血管开通后血管壁内堆积的 MPO 的大量释放。hs-CRP 在 T3 时才开始明显升高,这与其生理特性有关;更进一步说明 MPO 升高是心肌损伤的早期事件。本研究亦观察到保守组 MPO 和 hs-CRP 较术前升高,而正常对照组无明显变化。这可能与 AMI 患者处于心肌梗死的急性期,炎症指标尚未达到高峰有关;而冠状动脉造影术本身对炎症因子水平的影响并不大。

MPO 水平在 AMI 胸痛症状发生的 2 h 内心肌坏死信号[心肌肌钙蛋白 T(cardiac troponin T, cTnT)]发出前就已明显升高^[6],并在外周血检测到。Sawicki 等^[5]的研究也表明急性冠状动脉综合征患者入院时 cTnT 尚阴性时,MPO 浓度就已明显升高。MPO 水平较高的健康人群未来发生冠心病的风险也高于低 MPO 水平者^[8]。因此我们认为,MPO 对冠心病的危险分层及 AMI 的早期诊断有重大意义。入院时的 MPO 水平可预测 AMI 患者近期及远期 MACE 的发生率^[9,10],高水平的 MPO 是 AMI 患者远期死亡率的一个重要危险因素^[11]。我们观察了不同时间点 MPO 水平对支架组院内 MACE 发生情况的预测作用,发现 T1、T2 和 T4 时的 MPO 水平可预测住院期间 MACE 的发生,且 T2 时的预测价值更好。可能是术后 MPO 水平的影响因素除包含有 AMI 所致的炎症反应外,还含有 PCI 术对炎症反应

的再次刺激这一因素,有待进一步研究证实。

综上所述,MPO 在 PCI 术后早期就已明显升高,且迅速达高峰,这为临床评估 PCI 术后早期的炎症反应提供了一个新的指标。目前研究大多采用术前炎症水平预测冠心病患者近远期心血管事件的发生情况,而本研究显示 PCI 术后 4 h 的 MPO 水平对院内 MACE 的预测价值优于术前,可能为临床上预测经 PCI 治疗的 AMI 患者的近期预后提供了一个新的研究方向。本研究为小样本试验,未将急性 STEMI 和 NSTEMI 分开观察,可能对结果有一定的影响,且未观察术后 MPO 水平与球囊扩张的次数及时间的相关性。上述结论有待于大规模的临床试验进一步论证。

[参考文献]

- [1] Wang J, Wang S, Lu Y, et al. GM-CSF and M-CSF expression is associated with macrophage proliferation in progressing and regressing rabbit atherosclerotic lesions[J]. *Exp Mol Pathol*, 1994, 61(2): 109-118.
- [2] Sugiyama S, Kugiyama K, Aikawa M, et al. Hypochlorous acid, a macrophage product, induces endothelial apoptosis and tissue factor expression: involvement of myeloperoxidase-mediated oxidant in plaque erosion and thrombogenesis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(7): 1309-1314.
- [3] Roman RM, Camargo PV, Borges FK, et al. Prognostic value of myeloperoxidase in coronary artery disease: comparison of unstable and stable angina patients[J]. *Coron Artery Dis*, 2010, 21(3): 129-136.
- [4] Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, et al. Myeloperoxidase level in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes[J]. *Eur J Clin Invest*, 2008, 38

(2): 90-96.

- [5] Sawicki M, Sypniewska G, Kozinski M, et al. Diagnostic efficacy of myeloperoxidase for the detection of acute coronary syndromes[J]. *Eur J Clin Invest*, 2011, 41(6): 667-671.
- [6] Goldmann BU, Rudolph V, Rudolph TK, et al. Neutrophil activation precedes myocardial injury in patients with acute myocardial infarction[J]. *Free Radic Biol Med*, 2009, 47(1): 79-83.
- [7] Stankovic S, Asanin M, Trifunovic D, et al. Time-dependent changes of myeloperoxidase in relation to in-hospital mortality in patients with the first anterior ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention[J]. *Clin Biochem*, 2012, 45(7-8): 547-551.
- [8] Meuwese MC, Stroes ES, Hazen SL, et al. Serum myeloperoxidase levels are associated with the future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(2): 159-165.
- [9] Kaya MG, Yalcin R, Okyay K, et al. Potential role of plasma myeloperoxidase level in predicting long-term outcome of acute myocardial infarction[J]. *Tex Heart Inst J*, 2012, 39(4): 500-506.
- [10] Chang LT, Chua S, Sheu JJ, et al. Level and prognostic value of serum myeloperoxidase in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. *Circ J*, 2009, 73(4): 726-731.
- [11] Mocatta TJ, Pilbrow AP, Cameron VA, et al. Plasma concentrations of myeloperoxidase predict mortality after myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(20): 1993-2000.

(此文编辑 曾学清)