

髓过氧化物酶与冠状动脉慢血流的相关性

陈柏荣, 危小良, 彭 湖, 罗礼云, 林岫芳

(中山大学附属第五医院心内科, 广东省珠海市 519000)

[关键词] 髓过氧化物酶; 冠状动脉慢血流; 冠状动脉造影; 校正的 TIMI 血流帧数

[摘要] **目的** 探讨髓过氧化物酶(MPO)与冠状动脉慢血流(CSF)之间的相关性。**方法** 采用校正的 TIMI 血流帧数(CTFC)将随机入选 600 例经冠状动脉造影(CAG)确诊无冠状动脉狭窄病变并筛查出冠状动脉慢血流的 52 例患者作为研究对象,随机选择另外无冠状动脉慢血流的 52 例患者作为对照组。收集两组患者临床指标并测定血浆髓过氧化物酶及血液生化指标,分析两组之间差异,采用 Logistic 回归法筛选冠状动脉慢血流的危险因素。**结果** 两组基线值相似;冠状动脉慢血流组血浆髓过氧化物酶浓度明显高于对照组($93.70 \pm 37.75 \mu\text{g/L}$ 比 $26.76 \pm 6.20 \mu\text{g/L}$, $P < 0.001$),差异有统计学意义;Logistic 回归分析表明血浆髓过氧化物酶水平升高与冠状动脉慢血流有独立相关性($OR = 1.23$, $P = 0.001$)。**结论** 血浆髓过氧化物酶水平与冠状动脉慢血流发生密切相关,可以作为影响冠状动脉慢血流的重要血液生物化学指标。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Correlation Between Myeloperoxidase and Coronary Slow Flow

CHEN Bai-Rong, WEI Xiao-Liang, PENG Hu, LUO Li-Yun, and LIN Xiu-Fang

(Department of Cardiology, the Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Zhuhai, Guangdong 51900, China)

[KEY WORDS] Myeloperoxidase; Coronary Slow Flow; Coronary Angiography; Corrected TIMI Frame Count

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the correlation between myeloperoxidase(MPO) and coronary slow flow(CSF).

Methods Through corrected TIMI frame count(CTFC), the randomly selected 600 patients without coronary artery stenosis by coronary angiography (CAG) were screened out of 52 patients of CSF as the study group, the other randomly selected 52 patients without CSF as the control group. Plasma levels of MPO and other blood biochemical index were obtained in all participants, and analysis of the difference between the two groups, logistic regression analysis was used to screen the risk factors of CSF.

Results Baseline values were similar in two groups; MPO levels of the CSF group were significantly higher than control group($93.70 \pm 37.75 \mu\text{g/L}$ vs $26.76 \pm 6.20 \mu\text{g/L}$, $P < 0.001$), the difference was statistically significant; Logistic regression analysis showed that high plasma MPO level was related to CSF ($OR = 1.23$, $P = 0.001$).

Conclusion The plasma MPO level is closely related to CSF, which can be used as an important blood biochemical index to influence CSF.

冠状动脉慢血流(coronary slow flow,CSF)是指在冠状动脉造影(coronary angiography,CAG)时心外膜血管没有发现明显狭窄病变,但却存在造影剂滞留、血管远端灌注延迟的现象,但必须排除溶栓治疗后、冠状动脉成形术后、冠状动脉痉挛、冠状动脉扩张、心肌病、瓣膜病等因素^[1]。有人将这种现象称之为 Y 综合征^[2]。Mangieri 等^[3]报道对怀疑有冠心病的患者行冠状动脉造影,其慢血流发生率为 7%。同样有研究表明 CSF 是静息或劳力型心绞痛

的一个重要病因,甚至可以引起急性心肌梗死等严重心血管事件发生^[4]。Erdogan 等^[5]认为 CSF 现象是冠状动脉硬化的早期阶段,而髓过氧化物酶(myeloperoxidase,MPO)是由活化中性粒细胞产生的一种过氧化物酶类,与动脉硬化发生发展、冠心病的发生、冠状动脉病变严重程度及急性冠状动脉综合征等密切相关^[6-8],但其与 CSF 的关系国内外文献鲜有报道。本研究尝试通过检测 CSF 患者血浆 MPO 水平,并与冠状动脉血流正常组比较分析,从

[收稿日期] 2014-05-27

[修回日期] 2014-09-27

[作者简介] 陈柏荣,博士研究生,主治医师,研究方向为心血管病介入治疗,E-mail 为 chenbairong@163.com。危小良,硕士,医师,研究方向为冠心病防治。彭湖,硕士,医师,研究方向为电生理与冠心病防治。

而揭示其与 CSF 的关系并初步探讨其临床意义。

1 对象和方法

1.1 病例资料

计算机随机数法选择 600 例 2011 年 1 月至 2013 年 12 月中山大学附属第五医院内科住院的均为疑似心绞痛症状行冠状动脉造影确诊无冠状动脉狭窄病变的患者。经校正的 TIMI 血流帧数 (corrected TIMI frame count, CTFC) 筛查出 52 例 CSF 患者作为研究组,另外随机入选 52 例无 CSF 患者作为对照组。其中 CSF 组男性 29 例,女性 23 例,年龄 43 ~ 68 岁 (56.67 ± 6.64 岁);对照组男性 27 例,女性 25 例,年龄 42 ~ 69 岁 (55.48 ± 7.74 岁)。排除标准:①既往冠心病;②冠状动脉异常扩张和痉挛;③急性冠状动脉综合征已行经皮冠状动脉介入术 (PCI) 或溶栓治疗的患者;④慢性心力功能不全者;⑤先天性心脏病;⑥心脏瓣膜病;⑦各种心脏病;⑧炎症或感染性疾病;⑨结缔组织病。

1.2 冠状动脉慢血流的诊断

所有患者均经桡动脉或股动脉采用 Judkins 法进行冠状动脉造影检查,冠状动脉造影影像采用校正的 TIMI 血流帧数法^[9]评价冠状动脉血流速度,大于已公布冠状动脉正常血流速度的 2 个标准差即可诊断 CSF,在正常血流速度的 2 个标准差之内则认为冠状动脉血流速度正常,因此 CTFC 帧数大于 27 帧定义为 CSF。

1.3 标本采集及测定

所有患者入院后在行冠状动脉造影前 1 天禁用高脂肪饮食、保持空腹 12 h 后抽取静脉血 5 mL,肝素抗凝,30 min 内以 3000 r/min 离心 15 min,取血浆 -80℃ 低温保存待用。采用同相夹心法酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血浆 MPO。所需试剂盒均由美国 ADL 公司提供,严格按照说明书操作。

1.4 统计学方法

所有计量资料均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料组间比较采用成组 t 检验,频数间比较采用 χ^2 检验,采用 Logistic 回归法筛选引起 CSF 的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。全部数据采用 SPSS13.0 统计学软件进行处理。

2 结果

2.1 一般资料

两组患者在年龄、性别、血压、吸烟、糖尿病、肥胖、

血脂水平等方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$; 表 1)。

2.2 血浆髓过氧化物酶水平

CSF 组血浆 MPO 水平明显高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$; 表 1)。

表 1. 一般临床资料、生物化学指标及 TIMI 血流帧数比较
Table 1. Clinical features, laboratory characteristics and TIMI frame counts of the study population

项 目	对照组 ($n = 52$)	CSF 组 ($n = 52$)	P 值
年龄 (岁)	55.48 ± 7.74	56.67 ± 6.64	0.401
男/女 (例)	27/25	29/23	0.694
收缩压 (mmHg)	130.75 ± 14.20	124.77 ± 17.84	0.061
舒张压 (mmHg)	77.67 ± 6.40	75.15 ± 8.25	0.085
吸烟 (例)	13 (25.0%)	12 (23.1%)	0.819
糖尿病 (例)	7 (13.5%)	8 (15.4%)	0.78
体质指数 (kg/m^2)	24.93 ± 3.74	24.12 ± 3.11	0.232
TG (mmol/L)	1.52 ± 0.48	1.64 ± 0.75	0.349
TC (mmol/L)	4.95 ± 0.88	4.64 ± 0.95	0.093
HDL (mmol/L)	1.08 ± 0.14	1.13 ± 0.17	0.163
LDL (mmol/L)	2.95 ± 0.51	2.85 ± 0.60	0.373
空腹血糖 (mmol/L)	5.50 ± 0.31	5.61 ± 0.36	0.074
MPO ($\mu\text{g}/\text{L}$)	26.76 ± 6.20	93.70 ± 37.75	<0.001
校正 TIMI 血流帧数	21.67 ± 2.63	55.10 ± 11.86	<0.001

2.3 冠状动脉慢血流危险因素分析

以冠状动脉血流平均帧数为应变量 (帧数 < 27 为 0, 帧数 > 27 为 1), 以所有病例性别 (男为 0, 女为 1)、吸烟 (有为 0, 无为 1)、糖尿病 (有为 0, 无为 1)、年龄、收缩压、舒张压、体质指数、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、空腹血糖及 MPO 水平为自变量, 用 Forward Conditional 法作 Logistic 回归分析筛选 CSF 的危险因素, 并计算 OR 值, 结果表明 MPO 水平是影响 CSF 的危险因素 (表 2)。

表 2. 影响冠状动脉慢血流 Logistic 回归分析结果
Table 2. Binary logistic regression analysis of the study population characteristics influencing coronary slow flow results

因素	B	S. E.	Wald	OR	95% CI	P
MPO	0.21	0.06	10.91	1.23	1.09 ~ 1.39	0.001
收缩压	-0.08	0.04	4.21	0.92	0.86 ~ 0.99	0.040

3 讨论

CSF 现象随着目前冠状动脉造影检查的广泛普及, 其检出率已经明显升高。CSF 不仅引起心肌缺血的症状, 还可以导致急性冠状动脉综合征、致命性心律失常甚至猝死^[4], 应引起临床的足够重视, 探讨其病因及病理机制是近年来的研究热点。目

前研究已发现 CSF 与血管内皮功能障碍、微血管病变、炎症反应、动脉粥样硬化、血小板活性与功能异常、胰岛素抵抗等因素相关^[10],其可能是多种机制联动发挥作用所致。

MPO 是由活化中性粒细胞脱颗粒所形成的一种重要的过氧化酶类,是新的炎症标志物,在心血管疾病的发生发展中,从早期内皮功能障碍到形成粥样硬化斑块炎症反应贯穿了整个过程,与心血管事件的风险关系密切。MPO 能在体内产生一系列可扩散的强氧化剂,如次氯酸、超氧亚硝酸阴离子、活性醛等氧化修饰低密度脂蛋白和高密度脂蛋白,促进动脉粥样硬化形成^[6,11]。而产生的次氯酸也可以导致内皮细胞凋亡和形成氧化型高密度脂蛋白从而抑制一氧化氮(NO)的生物合成引起内皮功能障碍。此外 Eiserich 等^[12]研究发现 MPO 还能够消耗内皮分泌的一氧化氮合酶减少 NO 的生物利用度,损失其扩血管和抗炎的作用,引起冠状动脉痉挛导致血流减慢甚至阻断血流^[6]。Olza 等^[13]发现在胰岛素抵抗患者中存在较高水平的 MPO 表达。本研究结果显示 CSF 患者的血浆 MPO 水平高于冠状动脉血流正常者,这与 Yurtdas 等^[14]研究结果相一致。而两组在年龄、性别、血压、吸烟、糖尿病、肥胖、血脂水平等方面差异无统计学意义,国内外研究发现它们是 CSF 的可能危险因素,但研究结果却都不尽相同^[15],而本研究则未发现它们是 CSF 的可能危险因素,这可能与研究样本量较少而导致一定的误差有关;此外 Logistic 回归分析显示收缩压是 CSF 的可能保护性因素,而 Kaya 等^[16]研究中有同样的发现,今后需要加大样本量来进一步验证。而在本研究中 Logistic 回归分析显示 MPO 为 CSF 的危险因素,MPO 与 CSF 之间具有独立相关性。这可能是 MPO 直接或间接引起血管内皮功能障碍,促进炎症反应、动脉粥样硬化、胰岛素抵抗等病理过程而参与了 CSF 的形成和发展,从而发生心肌缺血临床症状,甚至增加急性冠状动脉综合征等严重心血管事件的机率。

综上所述,本研究中发现 MPO 与 CSF 具有相关性,血浆 MPO 升高可能导致 CSF 现象,这为临床治疗 CSF 提供新的切入点及理论依据,还有望成为治疗的新靶点。故检测血浆 MPO 水平有助于 CSF 的判断和评估,同时拓宽 CSF 防治的思路和措施;但本研究样本量较少,且没有纳入更多炎症标志物如:黏附分子、外周血其他多形核细胞等,今后需更大样本量研究进一步证实,并应用 MPO 抑制剂和他汀类药物等选择性药物干预降低 MPO 在体内的含量和活性,有望防

治 CSF 的发生,以期改善患者预后。

[参考文献]

- [1] Fineschi M, Coil T. Coronary slow-flow phenomenon or syndrome Y: a microvascular angina awaiting recognition [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(3): 239-240.
- [2] Fineschi M, Gori T. Slow coronary flow: description of a new "cardiac Y" syndrome [J]. Int J Cardiol, 2009, 137: 308-310.
- [3] Mangieri E, Macchiarelli, Ciavolella M, et al. Slow coronary flow: clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries [J]. Cathet Cardiovasc Diang, 1996, 37(4): 375-381.
- [4] Wang X, Nie SP. The coronary slow flow phenomenon: characteristics, mechanisms and implications [J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2011, 1(1): 37-43.
- [5] Erdogan D, Caliskan M, Gullu H, et al. Coronary flow reserve is impaired in patients with slow coronary flow [J]. Atherosclerosis, 2007, 191(1): 168-174.
- [6] 王慧洁, 丁世芳. 髓过氧化物酶与急性冠状动脉综合征的关系 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(10): 955-960.
- [7] Liu C, Xie G, Huang W, et al. Elevated serum myeloperoxidase activities are significantly associated with the prevalence of ACS and high LDL-C levels in CHD patients [J]. J Atheroscler Thromb, 2012, 19(5): 435-443.
- [8] Graner M, Tikkanen E, Rimpila O, et al. Diagnostic efficacy of myeloperoxidase to identify acute coronary syndrome in subjects with chest pain [J]. Ann Med, 2013, 45(4): 322-327.
- [9] Jespersen L, Abildstrom SZ, Pena A, et al. Predictive value of the corrected TIMI frame count in patients with suspected angina pectoris but no obstructive coronary artery disease at angiography [J]. Clin Res Cardiol, 2014, 103(5): 381-387.
- [10] 上官文锋, 李广平. 冠状动脉慢血流现象研究进展 [J]. 中国心血管杂志, 2013, 18(1): 66-68.
- [11] 孙海阁, 田迪, 谭迎, 等. 皮下免疫热休克蛋白 65 对高密度脂蛋白抗炎抗氧化功能的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(11): 977-981.
- [12] Eiserich JP, Baldus S, Brennan ML, et al. Myeloperoxidase, a leukocyte-derived vascular NO oxidase [J]. Science, 2002, 296(5577): 2391-394.
- [13] Olza J, Aguilera CM, Gil-Campos M, et al. Myeloperoxidase is an early biomarker of inflammation and cardiovascular risk in prepubertal obese children [J]. Diabetes Care, 2012, 35(11): 2373-376.
- [14] Yurtdas M, Yaylali YT, Kaya Y, et al. Increased plasma high-sensitivity C-reactive protein and myeloperoxidase levels may predict ischemia during myocardial perfusion imaging in slow coronary flow [J]. Arch Med Res, 2014, 45(1): 63-69.
- [15] Xia S, Deng S, Wang Y, et al. Clinical analysis of the risk factors of slow coronary flow [J]. Heart and Vessels, 2011, 26(5): 480-486.
- [16] Kaya Z, Günebakmaz O, Yildiz A, et al. Mean platelet volume is not associated with coronary slow flow: a retrospective cohort study [J]. Anadolu Kardiyol Derg, 2014, 5142.

(此文编辑 许雪梅)