

[12] Zhu Y, Fournier PE, Ogata H, et al. Multispacer typing of *Rickettsia prowazekii* enabling epidemiological studies of epidemic typhus[J]. *J Clin Microbiol*, 2005, 43(9): 4708-4712.

[13] Ge H, Tong M, Jiang J, et al. Genotypic comparison of five isolates of *Rickettsia prowazekii* by multilocus sequence typing[J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2007, 271(1): 112-117.

[14] Zhu Y, Medina-Sanchez A, Bouyer D, et al. Genotyping *Rickettsia prowazekii* isolates[J]. *Emerg Infect Dis*, 2008, 14(8): 1300-1302.

[15] Azad AF, Beard CB. Rickettsial pathogens and their arthropod vectors[J]. *Emerg Infect Dis*, 1998, 4(2): 179-186.

[16] Fakhr MK, Nolan LK, Logue CM. Multilocus sequence typing lacks the discriminatory ability of pulsed-field gel electrophoresis

for typing *Salmonella enterica* serovar Typhimurium[J]. *J Clin Microbiol*, 2005, 43(5): 2215-2219.

[17] Kotetishvili M, Stine OC, Chen Y, et al. Multilocus sequence typing has better discriminatory ability for typing *Vibrio cholerae* than does pulsed-field gel electrophoresis and provides a measure of phylogenetic relatedness[J]. *J Clin Microbiol*, 2003, 41(5): 2191-2196.

[18] Drancourt M, Roux V, Dang LV, et al. Genotyping, *Orientalis*-like *Yersinia pestis*, and plague pandemics[J]. *Emerg Infect Dis*, 2004, 10(9): 1585-1592.

(收稿日期: 2010-05-10)

• 综 述 •

髓过氧化物酶与冠心病

韩海荣¹综述, 沈 茜^{1△}, 赵伟国²审校

(1. 第二军医大学附属长海医院实验诊断科, 上海 200400; 2. 上海市博阳生物科技有限公司, 上海 200433)

关键词: 过氧化物酶; 动脉粥样硬化; 冠心病

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2011.04.021

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2011)04-0476-02

炎症在冠心病的发生、发展过程中起到了十分重要的作用。髓过氧化物酶既是氧化应激的介质, 又是系统性炎症的标志物, 能通过氧化修饰作用促进动脉粥样硬化的形成, 并参与了动脉粥样斑块的发展演变过程, 甚至引起动脉粥样斑块的不稳定或破溃^[1]。目前越来越多的证据表明髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)作为冠心病一个新的预测因子对于冠心病的诊断和危险分层具有十分重要的价值^[2], 并有望成为治疗靶点。本文结合最近国内外关于 MPO 与冠心病的研究作一综述。

1 MPO 的来源和生物学特性

MPO 是粒细胞进入循环之前在骨髓内合成并贮存于嗜天青颗粒中的一种血红素蛋白酶, 主要存在于中性粒细胞、单核细胞和某些巨噬细胞中^[3]。中性粒细胞被激活后 MPO 被释放到吞噬泡和血浆中。多形核白细胞是血管内 MPO 的主要来源, 分泌的 MPO 占全部循环 MPO 含量的 95%。健康人 MPO 相对分子质量为 75×2 kDa, MPO 基因位于人类的第 17 号染色体(17p13), 含有 12 个外显子 11 个内含子, 大小为 10 kb, 调控其表达的因子是生长因子。在生理情况下, MPO 是天然免疫系统的一部分, 可抗击细菌、真菌等病原菌入侵机体, 是中性粒细胞活化的标志。然而, 在特定条件下, 它能诱导氧化应激和组织损伤, 通过多种机制参与冠心病的发生、发展。大量流行病学及临床研究显示 MPO 浓度的增高与冠心病密切相关^[4]。

2 MPO 与冠心病的发病机制

动脉粥样硬化是冠心病的病理基础, 粥样斑块是一种脂代谢紊乱所致的炎症性疾病。研究表明, MPO 在急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者中明显升高^[5-8]。在确诊急性冠脉综合征患者中, 有大量具有 MPO 活性的中性粒细胞、巨噬细胞等在粥样斑块中浸润, 提示 MPO 对于粥样斑块的形成及演变具有重要的作用^[9]。MPO 通过多种机制参与粥样斑块的形成: (1) 氧化修饰低密度脂蛋白(LDL)。该过程出现在动脉粥样硬化的早期, MPO 作用于氯化物形成次氯酸(HCLO), 作用于酪氨酸, 产生酪氨酸基。HCLO 和酪氨酸

基都能改变 LDL 的结构, 氧化修饰后的 LDL 即氧化修饰低密度脂蛋白(ox-LDL), 它是一种能被巨噬细胞的 CD36 受体识别的脂蛋白颗粒。LDL 的氧化修饰使其能够更加有效的被巨噬细胞所摄取, 从而导致了胆固醇沉积和泡沫细胞的形成。(2) 促进泡沫细胞的形成 MPO 氧化修饰 HDL 或载脂蛋白 A-I 使得胆固醇外流功能受到选择性损伤, 抑制了 HDL 的抗粥样硬化作用, 进而促进了胆固醇的沉积、泡沫细胞的形成^[10]。把动脉壁中的巨噬细胞转变成为泡沫细胞是动脉粥样硬化发展过程中的关键环节。(3) 削弱一氧化氮(NO)的生物活性。来源于内皮细胞的 NO 是具有舒张血管, 抗炎等功能。MPO 能直接催化消耗 NO, 削弱其正常功能, 进而引起血管内皮功能障碍导致冠状动脉痉挛。(4) 降解粥样斑块纤维帽, 促使斑块破裂。MPO 通过其产生的 HCLO 活化金属蛋白酶降解粥样斑块的纤维帽, 进而导致斑块的不稳定甚至破裂或糜烂^[11]。

3 MPO 与冠心病的相关性研究

目前大量研究显示 MPO 对于冠心病的诊断及危险分层具有十分重要的作用。Ndrepepa 及其同事选取 680 例诊断为冠脉疾病的患者(382 例稳定型冠脉疾病、107 例非 ST 段抬高型急性冠脉综合征、191 例 ST 段抬高型急性冠脉综合征)并与 194 例冠状动脉造影正常者作对照研究, 结果显示冠脉疾病患者的 MPO 水平明显高于对照组, ROC 曲线下面积为 0.731 (95% 可信区间 0.692~0.770; P<0.001); 在冠脉疾病从稳定型心绞痛发展为非 ST 段抬高型急性冠脉综合征、急性心梗的过程中检测到的 MPO 水平也逐步提高, MPO 水平与冠脉疾病的严重程度相关; MPO 与冠脉疾病具有独立的相关性, 且相关程度较超敏 C 反应蛋白(hsCRP)高^[12]。

Morrow 等通过对 1 524 例急性冠脉综合征患者随访研究发现, 基线 MPO 水平大于 884 pM 的患者近期(30 d)发生急性心血管事件(非致命性心肌梗死和死亡事件)的风险更高(93% 和 46%, P<0.001), 说明 MPO 对于急性冠脉综合征患者近期内出现临床事件危险性的评估具有举足轻重的价值, 与肌钙蛋白(Tn)、脑钠肽(BNP)、血清可溶性 CD40 配体

△ 通讯作者, E-mail: msmnli@hotmail.com.

(SCD40L)、hsCRP 进行比较, MPO 的参考价值更具有独立性^[13]。MPO 水平与急性冠脉综合征患者远期出现临床事件的风险也有明显相关性, Cavusoglu 等^[14]选取具有代表性的 193 例急性冠脉综合征患者作为研究对象, 随访时间长达 24 个月, 通过多元统计分析显示, MPO 的升高(大于 20.34 ng/mL)与临床事件发生具有相关性, 证明 MPO 可以作为急性冠脉综合征患者远期出现临床事件的风险评估指标。同样, Moccatta 等^[15]通过对 512 例急性心肌梗死患者和 156 例健康者作对照研究, 并随访 5 年, 经统计分析发现急性心梗后患者体内 MPO 水平比对照组明显升高, 升高的 MPO 能够独立预测患者 5 年随访期内发生死亡的风险(OR=1.8, 95% 可信区间 1.0~3.0, P=0.034), 当 MPO 与左心射血分数(LVEF)或者 B 型氨基钠尿肽原(NT-proBNP)联合应用时, 预测价值更高。

对于 MPO 与稳定型冠脉疾病的研究中, Kubala 等^[16]研究发现, 血浆 MPO 浓度在稳定型冠脉疾病的患者中并没有显著升高(421 pM vs. 412 pM, P>0.05)。Roman 等^[17]通过对稳定性心绞痛以及急性冠脉综合征患者进行的对比研究, 发现 MPO 与稳定型心绞痛患者发生临床事件的相关性不显著, 基线 MPO 水平能够独立预测急性冠脉综合征患者发生临床事件的风险, 但对于稳定型心绞痛患者价值不高。MPO 参与了斑块的脆化及不稳定过程, 能够引发冠脉循环的急性炎症, 参与了冠脉疾病发生、发展的病理过程, 其表达水平和活性升高是急性冠脉综合征发生的原因, 更能反映粥样斑块的不稳定性^[18]。心肌肌钙蛋白 T(cTnT)、心型肌酸激酶同工酶(CK-MB)等指标则与其不同, 它们是在心肌发生实质性损伤以后才会升高, 是急性冠脉综合征发生的结果。MPO 参与了急性冠脉综合征发病的潜在病理生理机制, 检测患者体内 MPO 的水平及活性程度对于冠心病的危险分层具有十分重要的参考价值^[19]。

4 MPO 的临床应用前景

心脏生物标记物对诊断和治疗冠心病患者具有重要作用, MPO 也不例外, 对于冠心病的诊断及疗效观察等具有很高的潜在利用价值, 甚至有可能成为以后治疗心血管疾病的一个新靶点。MPO 作为一种新的心脏标记物有其自身的优点。首先, 在心梗的早期诊断方面, MPO 的血浆浓度升高出现比传统的生物标记早, 在临床症状出现 2 h 以后, MPO 血浆浓度已经升高, 并能被实验室检测到, 而被临床广泛应用于判断心肌细胞受损的 cTnT 需要在心梗发生后 3~6 h 才升高。超敏 C 反应蛋白被认为冠脉炎症的生物指标, 其血浆浓度的升高时间也迟于 MPO^[20]。其次, MPO 的检测价值与传统生物标记(Tn、BNP、SCD40L、hsCRP 等)相比较具有独立性, 尤其对于 Tn 阴性的患者, MPO 的参考价值更高。MPO 与 CRP 联合应用同样能提高对心血管患者预后评估的价值^[21-22]。由于动脉粥样硬化分布于全身的大中型血管, MPO 的检查主要通过血液分析, 这种检测方法没有组织、器官特异性, 白细胞和巨噬细胞的聚集与活化同样出现在其他感染性炎症, 所以 MPO 对于心血管系统的特异性还有待斟酌。

MPO 具有致动脉粥样硬化作用, 在冠心病发生、发展的各个阶段都有其参与。这引起了人们对于抗 MPO 治疗的兴趣, 已有研究者设想通过抑制 MPO 活性来抑制粥样硬化的进展。他汀类药物能抑制 MPO 基因的表达, 进而减少了基于 MPO 来源的氧化物, 一定程度上抑制粥样硬化的进展。Zhou 等^[23]评估了阿托伐他汀对于 MPO 及 CRP 的影响, 他们选取了 78 例具有代表性的急性冠脉综合征患者, 随机给予阿托伐他汀 10 mg/d, 并与未服用降胆固醇类药物的患者进行对比分析, 1 周后化验显示, 阿托伐他汀组 MPO 下降幅度大于对照组(P=

0.01)。Baldus 等^[24]研究发现, MPO 粘附于血管壁是氧化 NO 损坏内皮功能的必要条件, 肝素能够减少粘附于血管壁的 MPO 水平, 从而增加了 NO 的生物利用度。另外良好的生活习惯, 饮食结构, 适当的运动锻炼也能降低 MPO 水平, 起到预防心血管疾病的目^[25]。

5 总 结

MPO 是系统炎症和氧化应激的标志物, 它参与了冠心病发病的潜在病理生理机制, 对于冠心病的诊断与预后评估方面具有很好的利用价值。有望为冠心病的诊断和治疗提供新思路、新方法。但现在对 MPO 的研究还相当有限, 未来能否将 MPO 应用于临床, 目前还不能确定, 对于其确切的作用与价值还需要进一步的研究。

参考文献

- [1] Pawlus J, Rusak M, Chociej-Stypułkowska J, et al. Parameters of platelets activation and myeloperoxidase concentration as markers of coronary disease[J]. Pol Merkur Lekarski, 2010, 29(172): 259-62.
- [2] 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): 159-65.
- [3] Arnhold J. Properties, functions, and secretion of human myeloperoxidase[J]. Biochemistry, 2004, 69(3): 429.
- [4] Hochholzer W, Morrow DA, Giugliano RP. Novel biomarkers in cardiovascular disease: update 2010[J]. Am Heart J, 2010, 160(4): 583-594.
- [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(12): 1365-2362
- [6] Loria V, Dato I, Graziani F, et al. Myeloperoxidase: a new biomarker of inflammation in ischemic heart disease and acute coronary syndromes[J]. Mediators Inflamm, 2008, 2008: 135625.
- [7] Pawlus J, Hołub M, Kozuch M, et al. Serum myeloperoxidase levels and platelet activation parameters as diagnostic and prognostic markers in the course of coronary disease[J]. Int J Lab Hematol, 2010, 32(3): 320-328.
- [8] Rudolph V, Goldmann BU. Diagnostic value of MPO plasma levels in patients admitted for suspected myocardial infarction[J]. Int J Cardiol, 2010, 120(3): 145-149.
- [9] Ferrante G, Nakano M, Prati F, et al. High levels of systemic myeloperoxidase are associated with coronary plaque erosion in patients with acute coronary syndromes: a clinicopathological study[J]. Circulation, 2010, 122(24): 2505-2513.
- [10] Shao B, Oda MN, Oram JF, et al. Myeloperoxidase: an oxidative pathway for generating dysfunctional high-density lipoprotein. [J]. Chem Res Toxicol, 2010, 23(3): 447-454.
- [11] Schindhelm RK, van der Zwan LP, Teerlink T, et al. Myeloperoxidase: A Useful Biomarker for Cardiovascular Disease Risk Stratification? [J]. Clin Chem, 2009, 55(8): 1462-1470.
- [12] 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
- [13] Morrow DA, Sabatine MS, Brennan ML, et al. Concurrent evaluation of novel cardiac biomarker in acute coronary syndrome: myeloperoxidase and soluble cd40 ligand and the risk of recurrent ischaemic events in TACTICS-TIMI 18[J]. Eur Heart J, 2008, 29(9): 1096-1102.

续表 2 贫血程度与全血细胞减少常见疾病

Hb(g/L)	常见疾病	n	比例(%)
>60~90	MA	6	3.8
	急性白血病	15	9.6
	骨髓增殖异常综合征	12	7.7
	AA	7	4.5
	MA	6	3.8
	淋巴瘤	5	3.2
>90	非血液系统疾病	10	6.4
	急性白血病	17	10.9
	淋巴瘤	9	5.8
	非血液系统疾病	14	9.0

3 讨 论

全血细胞减少的病因多种多样,其中以血液系统疾病最为多见,占 77.9%,非血液系统疾病占 22.1%^[4]。最常见病因的排序文献报道各有不同,成人以再生障碍性贫血和巨幼细胞性贫血多见,患儿则以急性白血病(急性淋巴细胞白血病)多见^[5-6]。本组患者中,血液系统疾病 122 例,占 83.6%,其中以急性白血病最多见,其次为骨髓增殖异常综合征、淋巴瘤、再生障碍性贫血等,其原因可能与患者来源区域、人群饮食习惯、年龄构成等有关。患儿相对较少,急性白血病稍占优势,与文献报道^[7]相似。

成人全血细胞减少的病因比较复杂^[8],除常见的血液系统疾病,如急性白血病、骨髓增殖异常综合征、淋巴瘤、再生障碍性贫血、巨幼细胞性贫血、多发性骨髓瘤等^[9],还可见于多种非血液系统疾病。本文以结缔组织性疾病和脾功能亢进为代表,另外,也继发于一些慢性疾病,如慢性肝病和肾病;而患儿发生全血细胞减少时,病因相对比较单纯,以急性白血病和再生障碍性贫血为主。成人急性白血病患者中只有 8 例为急性淋巴细胞白血病,其余 38 例为急性非淋巴细胞白血病,骨髓增生呈现明显活跃级以上,白血病细胞比例均超过 30%,患儿均为急性淋巴细胞白血病。

贫血的严重程度分析可见,发生淋巴瘤时,贫血程度一般

较轻;骨髓增殖异常综合征时血红蛋白浓度主要集中在 30~90 g/L,大部分的再生障碍性贫血患者血红蛋白浓度 30~60 g/L^[10],而急性白血病时可出现各种程度的贫血。非血液系统疾病时,贫血程度较轻,都超过 60 g/L。总之,急性白血病可以发生在贫血的任何范围内,因此在检验外周血尤其是对血涂片进行细胞形态学观察时,一定要认真仔细,对急性白血病做到早发现是非常重要的。

参考文献

[1] 余润泉. 全血细胞减少的鉴别诊断[J]. 中华内科杂志, 2004, 43(10):790-792.
 [2] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 2 版. 北京: 科学出版社, 1998:1-9.
 [3] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京: 东南大学出版社, 2006:154-162
 [4] 张新友, 张大龙, 吴铭, 等. 全血细胞减少症的鉴别诊断(附 230 例病因分析)[J]. 中国医师杂志, 2002, 9(4):977-980.
 [5] Khunger JM, Arulselvi S, Sharma U, et al. Pancytopenia——a clinico haematological study of 200 cases [J]. India J Pathol Microbiol, 2002, 45(3):375-379.
 [6] 李伶俐, 林慧君. 全血细胞减少 718 例骨髓象及病因分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(12):2281-2282.
 [7] 张红星, 范怡. 全血细胞减少症 300 例病因分析[J]. 临床误诊学杂志, 2007, 20(9):10-11.
 [8] 王小钦, 林果为. 369 例全血细胞减少症的病因分析及体会[J]. 临床血液学杂志, 2003, 16(Suppl):73-74.
 [9] 唐笑迪, 干慧珠, 唐笑言. 130 例骨髓增生异常综合征的骨髓穿刺涂片和骨髓活检涂片结果分析[J]. 临床血液学杂志, 2004, 17(3):149-150.
 [10] 林果为, 余润泉. 造血系统疾病的诊断与鉴别诊断[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2004:30.

(收稿日期:2010-05-04)

(上接第 477 页)

[14] Cavusoglu E, Ruwende C, Eng C, et al. Usefulness of baseline plasma myeloperoxidase levels as an independent predictor of myocardial infarction at two years in patients presenting with acute coronary syndrome[J]. Am J Cardiol, 2007, 99(10):1364-1368.
 [15] 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.
 [16] Kubala L, Lu G, Baldus S, et al. Plasma levels of myeloperoxidase are not elevated in patients with stable coronary artery disease [J]. Clin Chim Acta, 2008, 394(1-2):59-62.
 [17] 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.
 [18] 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.
 [19] Chan D, Ng LL. Biomarkers in acute myocardial infarction [J/OL]. BMC Med, 2010, http://www.biomedcentral.com/1741-7015/8134.
 [20] Roman RM, Wendland AE, Polanczyk CA, et al. Myeloperoxidase and Coronary Arterial Disease, From Research to Clinical Practice

[J]. Arq Bras Cardiol, 2008, 91(1):11-19.
 [21] Lobbes MB, Kooi ME, Lutgens E, et al. Leukocyte counts, myeloperoxidase, and pregnancy-associated plasma protein a as biomarkers for cardiovascular disease: towards a multi-biomarker approach [J/OL]. Int J Vasc Med, 2010, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3003971/? tool=pubmed.
 [22] Heslop CL, Frohlich JJ, Hill JS, et al. Myeloperoxidase and C-Reactive Protein have combined utility for long-term prediction of cardiovascular mortality after coronary angiography[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(6):1102-1109.
 [23] Zhou T, Zhou S, Qi S, et al. The effect of atorvastatin on serum myeloperoxidase and CRP levels in patients with acute coronary syndrome[J]. Clin Chim Acta, 2006, 368(10):168-172.
 [24] Baldus S, Rudolph V, Roiss M, et al. Heparins increase endothelial nitric oxide bioavailability by liberating vessel-immobilized myeloperoxidase[J]. Circulation, 2006, 113(15):1871-1878.
 [25] Roberts CK, Won D, Pruthi S, et al. Effect of a short-term diet and exercise intervention on oxidative stress, inflammation, MMP-9, and monocyte chemotactic activity in men with metabolic syndrome factors[J]. J Appl Physiol, 2006, 100(8):1657-1665.

(收稿日期:2010-05-10)