

· 临床研究 ·

髓过氧化物酶指数在 57 例急性冠状动脉综合征患者的临床应用

邹国英, 汤旭东, 任碧琼

(湖南省脑科医院检验科/湖南省中医药大学临床学院, 长沙 410007)

摘要:目的 研究急性冠状动脉综合征(ACS)患者血液中性粒细胞髓过氧化物酶活性指数(MPXI)的变化及临床应用。方法 选择 2011 年 5~8 月该院收治的 ACS 患者 57 例。其中,不稳定型心绞痛(UAP)20 例为 UAP 组。非 ST 段抬高心肌梗死(NSTEMI)20 例为 NSTEMI 组。ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)17 例为 STEMI 组。选取同期该院体检中心健康体检者 20 例为对照组。比较 4 组 MPXI、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)等指标的结果。结果 对照组、UAP 组、NSTEMI 组血液 MPXI、白细胞(WBC)、中性粒细胞(NEUT)、中性粒细胞比值(NEUT%)低于 STEMI 组($P < 0.05$)。结论 常规血细胞分析能快捷方便检测出血液 MPXI 结果,可作为 ACS 疾病粥样斑块不稳定性标志物之一,有利于 ACS 疾病的早期诊断与监测。

关键词:急性冠状动脉综合征;髓过氧化物酶指数;中性粒细胞;肌钙蛋白

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.07.017

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)07-0761-02

Clinical application of myeloperoxidase index in 57 cases of acute coronary syndrome

Zou Guoying, Tang Xudong, Ren Biqiong

(Department of Clinical Laboratory, Hunan Provincial Brain Hospital/Clinical Medical College, Hunan University, Changsha, Hunan 410007, China)

Abstract: Objective To study the change of neutrophil myeloperoxidase index(MPXI) in acute coronary syndrome(ACS) and its clinical application. **Methods** 57 cases of MPXI from May to August 2011 were selected and divided into the unstable angina pectoris(UAP) group(20 cases), non-ST-elevation myocardial infarction(NSTEMI) group(20 cases) and the ST-elevation myocardial infarction(STEMI) group(17 cases). Contemporaneous 20 individuals with healthy physical examination were selected as controls. The indexes such as MPXI and cardiac troponin I(cTnI) were determined and analyzed among 4 groups. **Results** MPXI, WBC, NEUT and NEUT% in the control, UAP and NSTEMI groups were significantly lower than those in the STEMI group($P < 0.05$). **Conclusion** Routine blood cells analysis may detect MPXI rapidly and conveniently, MPXI may be used as one of markers for the plaque instability in ACS and is conducive to its early diagnosis and monitoring.

Key words: acute coronary syndrome; myeloperoxidase index; neutrophil; troponin

尽早明确急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的诊断、危险分层及正确地评估个体近期发生 ACS 的危险性,对尽早干预治疗 ACS 至关重要。有研究表明,血浆髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)是早期诊断 ACS 的重要指标,与心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)联合应用更能增加 ACS 诊断的灵敏度^[1]。尤其是当 cTnI 正常时,血浆 MPO 升高可预测心脏事件的发生^[2]。但血浆 MPO 检测方法繁琐,目前无法自动化,临床应用受到限制。西门子 Bayer ADVIA120/2120 全自动血细胞分析仪是一种基于流式细胞分析原理的仪器,现在广泛应用于大中型医院实验室,在计数全血细胞的同时可根据细胞内 MPO 染色的情况得出中性粒细胞过氧化物酶活性指数(myeloperoxidase index, MPXI),用于评价炎症状况和白血病^[3-4]。现将本院分析 MPXI 在 57 例 ACS 患者的临床应用报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 5~8 月本院收治的 ACS 患者 57 例。其中,不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)20 例为 UAP 组,其中,男 12 例,女 8 例,年龄(70.00±10.10)岁。非 ST 段抬高心肌梗死(non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)20 例为 NSTEMI 组,其中,男 12 例,女 8 例,年龄(67.00±18.10)岁。ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)17 例为

STEMI 组,其中,男 8 例,女 9 例,年龄(69.90±15.20)岁。选取同期本院体检中心健康体检者 20 例为对照组,其中,男 10 例,女 10 例,年龄(63.3±3.0)岁。根据病史和辅助检查,ACS 的临床诊断标准参照美国心脏病学会(美国心脏病协会)制订的标准^[5]。排除标准:(1)近期罹患感染性疾病或慢性炎症疾病;(2)严重血液性疾疾病;(3)骨髓移植术;(4)结缔组织病和风湿病;(5)应用炎症抑制药物如非固醇类消炎镇痛药、类固醇类药物等;(6)创伤、肿瘤;(7)严重肝肾功能不全。4 组年龄、性别等方面比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 入院后立即采集肘静脉血 2 管,一管为 EDTA-K₂ 抗凝标本查血常规,一管为不抗凝标本查 cTnI、肌红蛋白(myoglobin, MYO)、肌酸激酶(creatin kinase, CK),对照组的生化指标检测采用空腹抽静脉血不抗凝标本。

1.2.2 血常规检查 使用德国西门子拜耳 ADVIA2120 全自动血细胞分析仪及其配套试剂,检测白细胞(white blood cell, WBC)、中性粒细胞计数(the amount of neutrophil, NEUT)、中性粒细胞百分率(the ratio of neutrophil, NEUT%)、MPXI。

1.2.3 cTnI、MYO 测定 使用德国西门子拜耳 Centaur 化学发光分析仪及其配套试剂。

1.2.4 血糖、糖化血红蛋白、血脂、肌酸激酶检查 血清葡萄糖、血液糖化血红蛋白、血清高密度脂蛋白胆固醇(high densi-

ty lipoprotein cholesterol, HDL-C)、CK 检测使用宁波美康生物科技公司试剂盒,总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)使用上海科华试剂盒,用德国西门子拜耳 ADVIA1650 全自动生化分析仪检测。

1.3 统计学处理 应用 SPSS16.0 统计软件进行数据分析,组间比较采用 LSD 检验和 Games-Howell 检验,采用 Spearman 进行相关分析。检测参数阳性率比较用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

ACS 患者血液 MPXI 和 WBC 的变化、MPXI 与 CK、cT-

表 2 MPXI 与 CK、cTnI、MYO 及血脂的相关性(r)

变量	cTnI	MYO	CK	TC	TG	HDL-C	WBC	NEUT	NEUT%
MPXI	-0.137	0.008	0.018	-0.118	-0.174	-0.140	-0.423	-0.457	-0.323
P	0.411	0.974	0.901	0.415	0.227	0.331	0.001	0.000	0.014

表 3 MPXI 与心肌标志物阳性率比较 [n (%)]

组别	n	MPXI	cTnI	MYO
UAP 组	20	13(65.00)	3(15.00)*	4(20.00)*
NSTEMI 组	20	16(80.00)	9(45.00)*	10(50.00)*
STEMI 组	17	15(88.20)	13(76.50)	14(82.40)

*: $P < 0.05$, 与 MPXI 比较。

3 讨论

MPO 是中性粒细胞活化的标志物。有研究发现, MPO 能氧化修饰人动脉壁内的 LDL, 从而促进动脉粥样硬化的形成, 参与了粥样斑块的破裂^[6]。虽然 MPO 对 ACS 并不特异, 但现在仍被用来作为粥样斑块不稳定性标志物之一。血浆 MPO 目前多采用 ELISA 法及比色法检测, 检测时间长, 比色法也因需高温温浴而无法自动化, 临床应用受到限制。Bayer ADVIA120/2120 型全自动血细胞分析仪采用 MPO 活性和光散射原理分类计数白细胞并同时检测 MPXI, 能更直接地反映中性粒细胞内 MPO 的含量, 健康人 MPXI 为 0。

在研究 ACS 患者 MPXI 与其他参数的相关性结果中显示: 患者 MPXI 与 CK、cTnI、MYO 无相关性, Alyasin 等^[7]也表示 ACS 患者 CK 的升高与 MPXI 无关, 表明 ACS 患者 MPXI 的变化与心肌损伤无直接关系, 而与患者外周血 WBC、NEUT、NEUT% 呈负相关, 说明 MPXI 反映的是中性粒细胞内 MPO 的含量。

本研究显示, ACS 患者外周血 WBC、NEUT、NEUT% 增高, 活化的中性粒细胞增加, 释放大量的 MPO 至循环血中而导致血浆 MPO 活性增高, 这与相关的研究结果一致^[8], 故而外周血中性粒细胞内剩余的 MPO 含量降低, 检测结果显示 MPXI 减低。UAP 患者 MPXI 无明显改变, 而 STEMI 患者下降最为显著, 说明其减低程度与 ACS 病情有关。这与 MPO 水平在冠状动脉疾病中增加的程度研究相一致, 在心肌梗死(MI)患者增加最高, UAP 患者次之, 稳定的冠状动脉疾病中增加最少^[9]。以上说明 MPXI 也可与 MPO 一样作为 ACS 疾病粥样斑块不稳定性标志物之一。

虽然 MPO 诊断 MI 不及肌钙蛋白, 敏感性 86.00%, 而特异性只有 32.00%^[10], 但其能用于冠状动脉疾病的危险分层, 在 MPO 为 350 $\mu\text{g/L}$ 临界值时, 发生 MI 和 6 个月死亡调整危险比为 2.25, 未检测到肌钙蛋白的患者调整危险比为 7.48^[11]。本研究发现, 入院 2 h 以内, UAP 及 NSTEMI 患者血液 MPXI 阳性率高于目前作为心肌标志物的 cTnI 和 MYO 阳性率, 尤

nI、MYO 及血脂的相关性(r)以及 ACS 患者早期血液 MPXI 与心肌蛋白阳性率见表 1~3。

表 1 ACS 患者血液 MPXI 和白细胞的变化

组别	n	MPXI	WBC ($\times 10^9/L$)	NEUT ($\times 10^9/L$)	NEUT%
对照组	20	0.01 \pm 2.10	5.38 \pm 1.09	3.07 \pm 1.06	55.90 \pm 11.30
UAP 组	20	1.06 \pm 2.82	6.29 \pm 1.63	3.97 \pm 1.57	61.70 \pm 10.20
NSTEMI 组	20	2.11 \pm 1.55*	6.91 \pm 1.59*	4.46 \pm 1.27*	64.30 \pm 7.70*
STEMI 组	17	5.25 \pm 3.90*	7.51 \pm 2.45*	5.50 \pm 2.35*	71.10 \pm 10.40*

*: $P < 0.05$, 与对照组和 UAP 组比较。

其是在早期, 患者 cTnI 和 MYO 水平正常时, 心绞痛不发作或不明显, 但其 MPXI 水平已下降, 能更好地起预防漏诊及危险预示作用。对于 STEMI 患者, 虽然血液 MPXI 阳性率与 cTnI 和 MYO 阳性率无差别, 但其敏感性仍达 88.20%, 而在临床检测中 MPXI 与心肌蛋白相比能更快速、更简单得到结果, 所以 MPXI 在 ACS 患者早期的应用有更高的临床价值。Fred 等^[12]研究表明, 对 ACS 的诊断 MPO 与 cTnI 联用, 敏感性可提高到 83.00%, 特异性达到 62.00%。本研究中发现二者联合检测灵敏度达 85.90%, 对 NSTEMI 患者二者联合检测灵敏度可提高到 94.10%, 及早预测心脏事件的发生。

用简单的常规血细胞分析技术就能真正做到几分钟以内得到 MPXI 结果, 这是 cTnI 和 MYO 的任何检测方法无法比拟的, 尤其是对于心肌蛋白及心电图无改变的早期 ACS 患者, 有利于及时采取有效措施, 随时监测, 了解病情, 评价预后。另外, MPO 水平升高能独立地预测表面看来健康者将来患冠状动脉疾病的风险($OR = 1.36, 95\% CI: 1.07 \sim 1.73$)^[13], 故可能检测 MPXI 将来还能作为以上人群 ACS 患病风险评估。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] Apple FS, Smith SW, Pearce LA, et al. Myeloperoxidase improves risk stratification in patients with ischemia and normal cardiac troponin I concentrations[J]. Clin Chem, 2011, 57(4): 603-608.
- [3] Yonezawa K, Horie O, Yoshioka A, et al. Association between the neutrophil myeloperoxidase index and subsets of bacterial infections[J]. Int J Lab Hematol, 2010, 32(6Pt 2): 598-605.
- [4] Eivazi-Ziaei J. Myeloperoxidase index and subtypes of acute myeloid leukemia[J]. J Pak Med Assoc, 2009, 59(6): 406-407.
- [5] Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines(Committee on the Management of Patients with Chronic(下转第 770 页))

抑制后, NF- κ B 处于失活状态, 无法从胞质自由进入细胞核, 与细胞核内的靶序列结合, 就不能调控相关基因的转录、控制细胞增殖、死亡、迁移。并且 NF- κ B 抑制剂 PDTC 还能抑制 MG-MT 蛋白的表达, 降低细胞株对化疗药物的耐药性。

因此, NF- κ B 抑制剂 PDTC 联合卡铂可以抑制 U251 神经胶质瘤细胞的增殖并诱导其凋亡。联合 NF- κ B 抑制剂 PDTC 可以提高卡铂对神经胶质瘤细胞的化疗效果, 抑制 NF- κ B 活化为神经胶质瘤化疗提供靶向, 以期延长患者生命。

参考文献:

- [1] 唐万忠, 夏玉军, 孟庆海, 等. NF- κ B 与脑胶质瘤的研究进展[J]. 中国临床神经外科杂志, 2004, 9(1): 79-81.
- [2] Xie TX, Aldape KD, Gong W, et al. Aberrant NF- κ B activity is critical in focal necrosis formation of human glioblastoma by regulation of the expression of tissue factor[J]. Int J Oncol, 2008, 33(1): 5-15.
- [3] Atkinson GP, Nozell SE, Benveniste ET. NF- κ B and STAT 3 signaling in glioma: targets for future therapies[J]. Expert Rev Neurother, 2010, 10(4): 575-586.
- [4] Wang H, Zhang W. Analysis of the activation status of Akt, NF- κ B and Stat3 in human diffuse gliomas[J]. Lab Invest, 2004, 84(8): 941-951.
- [5] 刘玲. 核转录因子的活化在脑缺氧缺血神经细胞凋亡中的调控作用及研究进展[J]. 实用儿科临床杂志, 2003, 18(6): 474-476.
- [6] Li Y, Ahmed F, Ali S, et al. Inactivation of nuclear factor kappa B by soy isoflavone genistein contributes to increased apoptosis induced by chemotherapeutic agents in human cancer cells[J]. Cancer Res, 2005, 65(15): 6934-6942.
- [7] Karin M, Cao Y, Greten FR, et al. NF- κ B in cancer from innocent bystander to major culprit[J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(4): 301-310.
- [8] Braunstein S, Formenti SC, Schneider RJ. Acquisition of

stable inducible up-regulation of nuclear factor-kappaB by tumor necrosis factor exposure confers increased radiation resistance without increased transformation in breast cancer cells[J]. Mol Cancer Res, 2008, 6(1): 78-88.

- [9] Freudspurger C, Greten J, Schumacher U. Curcumin induces apoptosis in human neuroblastoma cells via inhibition of NF-kappaB[J]. Anticancer Res, 2008, 28(1A): 209-214.
- [10] Xiong HQ, Abbruzzese JL, Lin E. NF- κ B activity blockade impairs the angiogenic potential of human pancreatic cancer cells[J]. Int J Cancer, 2004, 108(2): 181-188.
- [11] Lavon I, Fuchs D, Zrihan D, et al. Novel mechanism whereby nuclear factor kappaB mediates DNA damage repair through regulation of O(6)-methylguanine-DNA-methyltransferase[J]. Cancer Res, 2007, 67(18): 8952-8959.
- [12] Hanefner B. NF- κ B: arresting a major culprit in cancer[J]. Drug Discov Today, 2002, 7(12): 653-663.
- [13] Duan L, Aoyagi M, Tamaki M, et al. Impairment of both apoptotic and cytoprotective signalings glioma cells resistant to the combine use of cisplatin and tumor necrosis factor alpha[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(1 Pt 1): 234-243.
- [14] Chang JK, Li CJ, Liao HJ, et al. Anti inflammatory drugs suppress proliferation and induce apoptosis through altering expressions of cell cycle regulators and pro-apoptotic factors in cultured human osteoblasts[J]. Toxicology, 2009, 25(8): 148-156.
- [15] Carter DL, Asmar L, Barreca D, et al. Favorable survival observed after carboplatin, paclitaxel, and concurrent accelerated hyperfractionated radiotherapy for treatment of locally advanced head and neck carcinoma[J]. Invest New drugs, 2008, 26(5): 473-481.

(收稿日期: 2012-08-12 修回日期: 2012-10-18)

(上接第 762 页)

- Stable Angina)[J]. Circulation, 2003, 107(1): 149-158.
- [6] Rudolph V, Steven D, Gehling UM, et al. Coronary plaque injury triggers neutrophil activation in patients with coronary artery disease[J]. Free Radic Biol Med, 2007, 42(4): 460-465.
 - [7] Alyasin S, Amin R. Intracellular neutrophil myeloperoxidase in myocardial infarction[J]. Iran Med J, 2005, 6(3-4): 611-666.
 - [8] Tang WH, Wu Y, Nicholls SJ, et al. Plasma myeloperoxidase predicts incident cardiovascular risks in stable patients undergoing medical management for coronary artery disease[J]. Clin Chem, 2011, 57(1): 33-39.
 - [9] Eggers KM, Dellborg M, Johnston N, et al. Myeloperoxidase is not useful for the early assessment of patients with chest pain[J]. Clin Biochem, 2010, 43(3): 240-245.
 - [10] McCann CJ, Glover BM, Menown IB, et al. Investigation of a multimarker approach to the initial assessment of pa-

tients with acute chest pain[J]. Adv Ther, 2009, 26(5): 531-534.

- [11] Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes[J]. Circulation, 2003, 108(12): 1440-1445.
- [12] Fred SA, Stephen WS, Lesly AP, et al. Assessment of the multiple-biomarker approach for diagnosis of myocardial infarction in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome[J]. Clin Chem, 2009, 55(1): 93-100.
- [13] Meuwese MC, Stroes ES, Hazen SL, et al. Serum myeloperoxidase levels are associated with the future risk of coronary artery disease in apparently health individuals: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 5(2): 159-165.

(收稿日期: 2012-08-22 修回日期: 2012-10-18)