

# 髓过氧化物酶与急性冠状动脉综合征的关系

王慧洁 综述, 丁世芳 审核

(广州军区武汉总医院心内科, 湖北省武汉市 430070)

[关键词] 髓过氧化物酶; 动脉粥样硬化; 急性冠状动脉综合征

[摘要] 炎症在动脉粥样硬化的发生、发展中占有重要的地位, 髓过氧化物酶是由活化的中性粒细胞、单核细胞和部分巨噬细胞分泌的, 是中性粒细胞活化的标志物。髓过氧化物酶及其氧化产物具有促进动脉粥样硬化的作用, 并参与斑块的不稳定, 与急性冠状动脉综合征的发生密切相关。髓过氧化物酶可作为急性冠状动脉综合征的早期预测因子, 并可预测其不良事件的发生情况。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

## Research Progress of Myeloperoxidase and Acute Coronary Syndrome

WANG Hui-Jie, and DING Shi-Fang

(Department of Cardiology, Wuhan General Hospital of Guangzhou Military Command, Wuhan, Hubei 430070, China)

[KEY WORDS] Myeloperoxidase; Atherosclerosis; Acute Coronary Syndrome

[ABSTRACT] Inflammation plays an important role in atherosclerosis. Myeloperoxidase, a biomarker of activation of neutrophils, is an enzyme that is released from activated neutrophils, monocytes and macrophages. Myeloperoxidase and its oxidase products promote the formation of atherosclerotic, and stimulus to thrombogenicity and unstable plaque. Therefore, myeloperoxidase is closely related with the incidence of acute coronary syndrome. Myeloperoxidase is an early biomarker of acute coronary syndrome, and that can predict the incidence of the major adverse cardiac events.

流行病学显示, 冠心病的发病率呈明显上升趋势, 已成为心脏病主要死亡原因。冠心病的主要病理基础是动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As), 研究发现 As 斑块不单是脂质沉积, 而是一种慢性炎症反应<sup>[1]</sup>, 局部或全身炎症在 As、心肌缺血乃至心肌梗死的发生、发展过程都起着十分重要的作用。急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 是冠心病的急危并发症, 是冠状动脉易损斑块破裂或血栓形成导致的严重心肌缺血事件。目前有研究结果表明, ACS 患者粥样斑块中有大量的髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 和其氧化产物, 因此 MPO 与 ACS 的关系受到越来越多的关注。本文就 MPO 与 ACS 的研究进展做一综述。

## 1 髓过氧化物酶的来源、结构及生物学作用

### 1.1 髓过氧化物酶的来源和结构

MPO 是由中性粒细胞、单核细胞和部分巨噬细

胞分泌的, 多形核白细胞 (polymorphonuclear cells, PMN) 是其主要来源<sup>[2]</sup>。其合成是由粒细胞进入循环之前在骨髓内进行的, 随后储存于嗜天青颗粒中。MPO 是由两条重链 (分子质量为  $5.5 \times 10^4 \sim 6.4 \times 10^4$  u) 和两条轻链 (分子质量为  $1.0 \times 10^4 \sim 1.5 \times 10^4$  u) 组成的四聚体亚铁血红素酶, 分子质量为 150000 u, 是血红素过氧化物酶家族的成员之一。

### 1.2 髓过氧化物酶的生物学作用

MPO 是中性粒细胞活化的标志物, 其水平及活性代表着 PMN 的功能和状态<sup>[3]</sup>。在生理情况下, MPO 是天然免疫系统的一部分, 可抗击细菌、真菌等病原菌的入侵。在特定条件下, MPO 可催化反应生成过量的氧化剂, 如次氯酸 (hypochlorous acid, HOCl)、3-氯化酪氨酸、酪氨酰基等, 当超过机体抗氧化剂的防御反应时, 就会导致氧化应激和氧化性的组织损伤, 参与多种疾病的发生, 如炎症、小血管炎、肿瘤、肾炎及 As<sup>[4]</sup>。

[收稿日期] 2012-12-03

[作者简介] 王慧洁, 硕士研究生, 医师, 研究方向为冠心病的防治, E-mail 为 whj0150@163.com。通讯作者丁世芳, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要从事电生理及冠心病的防治方面的研究, E-mail 为 DSFMD@yahoo.com.cn。

## 2 髓过氧化物酶的致动脉粥样硬化作用

对 ACS 患者进行尸检时发现,在破裂和血栓形成的斑块中存在广泛的单核细胞和中性粒细胞浸润,通过染色发现在破裂处存在 MPO<sup>[5]</sup>;大量研究用免疫组化的方法在 As 部位发现了 MPO 及其氧化产物<sup>[6]</sup>,在斑块损伤处分离到的低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)中也发现了多种 MPO 的氧化产物<sup>[7]</sup>。问题是 MPO 出现在病变部位就意味着 MPO 一定促进了 As 的发生发展吗?有动物实验<sup>[8]</sup>用 MPO 基因敲除大鼠作为研究对象,发现实验组大鼠在高脂饮食下仍然会发生 As。从而对 MPO 的致 As 作用提出了质疑。另一动物实验<sup>[9]</sup>发现,MPO 缺乏的小鼠动脉经高脂饮食喂养 14 周后 As 的面积比对照组多出 50%,并认为 MPO 在人类和鼠类中的致 As 作用不同。McMillen 等<sup>[10]</sup>发现鼠类 As 斑块处巨噬细胞中不含 MPO,故认为鼠不宜作为研究 MPO 致血管疾病作用的模型,故其使用 Viana 病毒启动子制作人 MPO 转基因小鼠模型,并选用缺少低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)受体的小鼠,重新注入 MPO 转基因小鼠或野生型小鼠的骨髓细胞。经高脂饮食喂养后,发现注入 MPO 转基因骨髓细胞的小鼠主动脉的粥样硬化面积是对照组的 2 倍,表明了高胆固醇血症的小鼠中 MPO 的致 As 作用。故此,在人体 MPO 具有致 As 作用。

其实,MPO 催化的某些氧化反应在 As 早期就已产生作用,氧化反应的产物可促使脂质过氧化及对靶蛋白产生翻译后修饰作用<sup>[11]</sup>。很多研究已经证实,MPO 在冠心病的发生发展中起着十分重要的作用,从内皮损伤、脂质沉积、内膜异常增生到斑块形成、破裂,均有 MPO 的参与。目前对其致 As 作用的研究主要集中在以下几个方面。

### 2.1 髓过氧化物酶对低密度脂蛋白的氧化作用

MPO 在体内可产生一系列的强氧化剂,如 HOCl,与 LDL 作用后,使 LDL 的主要载脂蛋白 B100 (apolipoprotein B100, ApoB100) 的氨基酸残基及 LDL 中的抗氧化剂和饱和脂肪酸被氧化修饰<sup>[12]</sup>,从而直接或间接的氧化 LDL。武军驻等<sup>[13]</sup>对体外培养的大鼠腹腔巨噬细胞模型进行研究,发现随着 MPO 活性的升高,LDL 的氧化增强。LDL 被氧化后成为容易被巨噬细胞摄取的形式——氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)。巨噬细胞通过清道夫受体 CD36 识别并摄取 ox-LDL,并将其转化为泡沫细胞,而泡沫细胞的形成是

As 发展过程中的关键环节。由于该途径缺乏负反馈调节,促使 ox-LDL 不断被摄入胞内,造成大量脂质沉积。国内一研究<sup>[14]</sup>发现加入了过氧化氢后 MPO 呈浓度依赖性的氧化 LDL,并诱导 THP-1 单核巨噬细胞泡沫化。当成熟的泡沫细胞过度积聚并激活,释放一系列的水解酶,进一步造成血管细胞损伤、泡沫细胞瓦解,细胞内的脂质便释放到血管内膜的细胞外间质,最终形成斑块中富含胆固醇酯的软质核。脂质核的不断扩大导致斑块易损性增加,从而易于发生破裂及血栓形成。同时 ox-LDL 与凋亡细胞竞争结合巨噬细胞的清道夫受体,导致巨噬细胞对凋亡细胞的清除能力下降,促使凋亡细胞在斑块局部聚集,加速了粥样斑块的形成。而且,ox-LDL 还促使单核细胞黏附于内皮细胞表面,促进血栓的形成,激活淋巴细胞及细胞毒性<sup>[15]</sup>。

### 2.2 髓过氧化物酶对高密度脂蛋白的氧化作用

高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)的主要作用是逆向转运胆固醇,即将肝外组织细胞内的胆固醇通过血循环转运到肝脏内进行代谢。此外,HDL 还有抗炎反应、保护血管壁不向 As 的方向发展的作用。而氧化修饰后的 HDL(oxidized high density lipoprotein, ox-HDL)可抑制细胞内胆固醇的外流,造成胆固醇细胞内沉积而形成泡沫细胞。载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, ApoA1) 是 HDL 最重要、最主要的蛋白,与 HDL 逆向转运胆固醇的功能密切相关,MPO 主要是通过氧化 ApoA1 使 HDL 丧失了逆向转运胆固醇的功能<sup>[16]</sup>。MPO 可修饰 ApoA1 的酪氨酸残基 162 和 192 位点,其中 192 位点是 MPO 氧化修饰 HDL 的主要位点。MPO 的硝化及氯化作用均可修饰酪氨酸残基 192,但氯化作用较硝化作用更能降低 ApoA1 使胆固醇的逆转运功能<sup>[17]</sup>。经氧化修饰后的 ApoA1 促进三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 依赖性胆固醇流出的活性降低,进一步造成胆固醇在细胞内的蓄积,促进动脉粥样斑块形成<sup>[18-20]</sup>。同时又抑制了 HDL 的抗炎反应作用,从而削弱了 HDL 的抗粥样硬化作用<sup>[16]</sup>。ox-HDL 与 ox-LDL 共同促进粥样斑块脂核的增大。

### 2.3 髓过氧化物酶对内皮细胞的损伤作用

内皮细胞产生的信号分子一氧化氮(nitric oxide, NO)具有舒张血管平滑肌和抗炎的作用。MPO 结合到内皮细胞,经跨膜转运到达内皮下基质,浸润血管组织,直接消耗 NO,从而降低和限制 NO 的生物利用度,造成血管内皮舒张功能障碍。经 MPO 氧化修饰后的 HDL 能抑制 NO 的合成<sup>[21]</sup>。此外 MPO 氧化产生的 HOCl 也可作用于 NO 合成酶

(NOS), 限制其催化合成 NO, 使 NO 的释放减少<sup>[11]</sup>。HOCl 还可诱导内皮细胞程序性凋亡或水肿变性, 造成基质溶解、损伤血管内膜, 使内皮功能受损, 也可抑制基质金属蛋白酶组织抑制因子 1 (TIMP-1) 的活性, 从而激活动脉壁基质裂解蛋白, 以降解释基质蛋白聚糖进而损伤内皮细胞。Stocker 等<sup>[22]</sup>的动物研究表明, MPO 的氧化产物 HOCl 可以诱导内膜异常增生, 导致血管损伤。

#### 2.4 髓过氧化物酶可引起血管痉挛

NO 具有舒张血管调节血管张力的作用, 而内皮源性的 NO 是内源性血管舒张最强大的因子。MPO 可通过上述机制损伤内皮细胞, 减少 NO 的合成, 这一系列的作用限制了 NO 的生物学作用, 导致血管舒张功能障碍, 引起血小板的黏附聚集形成血栓<sup>[23]</sup>, 最终导致血流减慢甚至阻断血流, 造成血管痉挛, 引起心肌缺血甚或心绞痛的发生。

#### 2.5 髓过氧化物酶可促使斑块糜烂、破裂

细胞外基质构成的斑块纤维帽是 As 病变稳定的关键, 而由 MPO 产生的 HOCl 可激活基质金属蛋白酶原, 引起基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMP) 的表达和活性增加, 降解细胞外基质, 导致纤维帽变薄, 引起粥样斑块不稳定甚至破裂<sup>[24]</sup>。另一方面, 经 MPO 氧化修饰后的产物 ox-LDL 可抑制平滑肌细胞的增殖, 诱发平滑肌细胞凋亡, 致使平滑肌细胞数目和合成分泌胶原减少, 导致纤维帽强度减弱, 易于破裂<sup>[25]</sup>。此外, 在 As 处, MPO 氧化修饰的 ox-LDL 可诱导巨噬细胞表达血管内皮生长因子, 刺激新生血管的形成, 由于新生血管发育不成熟, 通透性大且极易破裂致斑块内出血<sup>[26]</sup>, 且新生血管可促进脂蛋白和炎性细胞通过新生血管进入损伤处, 导致斑块不稳定。而 ACS 的发生正是由于斑块的破裂或/和血栓的形成。

### 3 髓过氧化物酶对急性冠状动脉综合症的预测作用

目前有大量研究表明, MPO 水平与 ACS 的发生独立相关。马庆华等<sup>[27]</sup>对确诊为 ACS (41 例)、稳定型心绞痛 (stable angina pectoris, SAP) (17 例) 和对照组 (20 例) 进行研究, 结果显示 ACS 组血浆 MPO 明显高于对照组和 SAP 组, 且 SAP 组明显高于对照组。MPO 诊断 ACS 的工作特征曲线下面积为 0.927, 诊断界值为 212.59  $\mu\text{g/L}$ , 诊断 ACS 的敏感性为 95.1%, 特异性为 86.5%, 总符合率为 91.0%, 并与临床诊断 ACS 方法 (临床表现加冠状

动脉造影) 进行 Kappa 一致性检验, Kappa 值为 0.819, 两种方法一致性较好。从而得出 MPO 可作为诊断 ACS 的炎症标志物之一, 对 ACS 的鉴别具有重要的意义。Ndrepepa 等<sup>[28]</sup>在一项对 874 例患者的病例对照研究中发现, 随着 SAP 发展至 ST 段抬高型心肌梗死的过程中, 血清 MPO 的水平也随之逐渐升高。欧阳茂等<sup>[29]</sup>对 80 例因胸痛住院并经冠状动脉造影证实为冠心病的患者进行研究, 根据病情分为 ACS 组、SAP 组和非冠心病组, 结果发现 ACS 组的血浆 MPO 浓度显著高于其余两组。Biasucci 等<sup>[30]</sup>利用流式细胞仪计算白细胞中的 MPO 含量, 首次发现急性心肌梗死和不稳定型心绞痛患者外周血中性粒细胞中的 MPO 含量显著低于 SAP 和变异性心绞痛患者, 这一现象表明活化的中性粒细胞释放了大量的 MPO。结合变异性心绞痛患者中缺乏这一现象, 表明这种现象与缺血事件独立相关。Sawicki 等<sup>[31]</sup>研究表明, 评估 ACS 时 MPO 联合肌钙蛋白 I 较单独使用肌钙蛋白 I 的灵敏度高 6 倍, MPO 更方便了 ACS 的早期诊断。以上研究显示 MPO 不仅仅是氧化应激和损伤的标志, 对 ACS 的诊断也具有临床意义。

研究显示, MPO 的血浆浓度升高较其它传统的生物标记物更早。Goldmann 等<sup>[32]</sup>研究了 ACS 患者早期 MPO 浓度的变化, 发现 MPO 在胸痛症状发作后的 2 h 内就明显升高, 且可被实验室检测到; 在 3 h 时浓度就达最高峰。而被广泛应用于临床判断心肌细胞损伤的肌钙蛋白 T (cTnT) 需在心肌梗死发生后 3 ~ 6 h 才升高; 公认的冠状动脉炎症标志物高敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 则在 6 ~ 8 h 后才升高。这为 MPO 用于 ACS 的早期诊断提供了可能。Liu 等<sup>[33]</sup>测定了经冠状动脉造影证实的 536 例冠心病患者 (363 例 ACS 和 173 例 SAP) 和 181 例非冠心病患者的血清 MPO、LDLC 水平, 观察 MPO 水平与 ACS 发病率和 LDLC 的关系, 结果表明 ACS 患者的 MPO 水平比 SAP 及非冠心病患者均显著升高 ( $P < 0.001$ ), ROC 曲线下面积为 0.84 (95% CI: 0.80 ~ 0.88,  $P < 0.001$ ), 以 MPO 水平为 164.77  $\text{mg/L}$  为切割点时诊断 ACS 的敏感性和特异性分别是 79.1%、82.1%。随着 MPO 水平由第一三分位数升高到第三三分位数, ACS 的发病率 (46.4% 升高到 88.8%) 和 LDLC 的浓度 (8.9% 升高到 59.8%) 均显著升高, 由此认为 MPO 可能是 ACS 的早期预警因子。



4 髓过氧化物酶在急性冠状动脉综合征不良事件中的预测作用

越来越多的研究表明,MPO对ACS患者近期及远期不良事件的发生有关。Baldus等<sup>[34]</sup>在EAP-TURE试验中选择了1090例ACS患者,检测其血浆基线MPO水平,并进行6个月的随访,记录非致命性心肌梗死与死亡事件的发生情况,结果显示随着基线MPO水平的升高(MPO>350 μmol/L),患者心血管意外事件的发生率明显升高(校正HR为2.25,95%CI:1.32~3.82)。这种效应在cTnT<0.01 μg/L的患者中尤为明显(HR为7.48,95%CI:1.98~28.29,P=0.001)。这些结果表明MPO的释放发生在心肌损伤之前,而不是心肌损伤的结果。结果还显示,MPO的预测价值独立于cTnT和hs-CRP等指标,且MPO对低hs-CRP的患者发生心血管事件的危险性仍有预测价值。Roman等<sup>[35]</sup>对SAP及ACS患者进行了对比研究,发现MPO与SAP患者临床事件发生的相关性不显著,而基线水平的MPO能独立预测ACS患者发生临床事件的风险,但对SAP患者意义不大。Chang等<sup>[36]</sup>对128名发病时间<12h的ST段抬高型心肌梗死患者和20例正常对照者进行研究,发现急性心肌梗死患者MPO水平明显高于正常对照组(P<0.0001),并且MPO水平升高(≥1150 μg/L)的患者其血浆白细胞数目、LDL、CK-MB水平亦升高,而射血分数降低,且30天内不良心血管事件发生率较高。多元回归分析显示高的血浆MPO水平是30天内不良心血管事件的独立预测因子。Tang等<sup>[37]</sup>的前瞻性研究表明,调整传统危险因素后,外周血中升高的MPO水平与3年内主要的不良心血管事件显著相关。Mocatta等<sup>[38]</sup>对512例急性心肌梗死的患者进行了前瞻性研究,并随访5年,结果表明MPO可以独立预测患者5年随访期间的死亡率(OR 1.8,95%CI:1.0~3.0,P=0.034)。

Chen等<sup>[39]</sup>进行了一项数据分析,在Pubmed等电子数据库中检索并分析了8项临床试验,以观察MPO对ACS的长期预测价值,共分析了3902例患者,发现高MPO水平组比低MPO水平组远期发生不良心血管事件的风险高(1.43%比10.4%,RR 1.84,95%CI:1.42~2.37,P<0.00001)。Nicholls等<sup>[40]</sup>对490例发病后4h内来院的急性胸痛患者进行了前瞻性研究,并排除发生ST段抬高型心肌梗死的患者,连续监测患者入院时及入院后4h、8h、16h的MPO水平,并随访6个月。结果表明,6个月内发生不良心血管事件者MPO水平更高(OR

2.4,95%CI:1.4~4.1,P=0.001),连续监测MPO比单一一次的MPO水平对不良事件的预测价值更大(0.813比0.602,P=0.002),对肌钙蛋白阴性的患者也有意义。Pawlus等<sup>[41]</sup>发现,MPO水平较高的心肌梗死患者其远期死亡率是MPO较低患者的2倍,且MPO联合hs-CRP能更好的预测远期不良心血管事件的发生。

以上结果均表明,MPO可独立地预测不良心血管事件的发生,为患者提供长期的预后信息,从而指导临床医师采取及时有效的治疗措施。

5 支架植入后髓过氧化物酶浓度的变化

随着冠心病介入治疗的飞速发展,经皮冠状动脉介入治疗已成为冠心病患者血运重建的主要方法之一,但介入手术本身亦可能会刺激炎症的发生,引起炎症因子的升高。MPO作为炎症标志物的一种,经皮冠状动脉介入治疗术(primary percutaneous coronary intervention, PCI)术后亦升高。Gach等<sup>[42]</sup>检测了15例不稳定型心绞痛和11例稳定型心绞痛患者冠状动脉支架植入术后的MPO浓度,发现术后两组患者MPO浓度较术前均增高,且不稳定型心绞痛组变化更明显,表明支架植入术能引起MPO的释放。张忠良等<sup>[43]</sup>观察了18例行冠状动脉植入术的不稳定型心绞痛患者,检测他们术前及术后30min、3h、6h、12h、24h的血MPO、IL-8、L选择素,发现术后各时段三者浓度较术前均升高(P<0.01),分别在支架植入术后30min、3h、12h达高峰,这一结果表明,支架术后触发多形核白细胞的聚集和局部的炎症反应。Stankovic等<sup>[44]</sup>研究了100例行PCI治疗的初发ST段抬高型心肌梗死患者,检测术前及术后4h、8h、12h、24h、48h、168h的MPO水平,并记录院内死亡率,结果表明MPO浓度随时间呈双向性改变:术后4h达到第一个高峰,术后12h降到最低,术后24h时达第二个高峰(但低于术后4h时的MPO水平),并发现术后24h的MPO浓度可独立预测院内死亡率(OR 3.34,95%CI:1.13~9.86,P=0.029)。以上结果表明,MPO浓度在支架植入术后升高与支架植入有关,且术后的炎症水平可能与支架术后不良事件的发生有关,有待进一步深入研究。

6 结 语

综上所述,MPO作为氧化应激和系统炎症标志

物,是预测 ACS 的新型标志物,对 ACS 患者的诊断及预后均有较高的价值,对于肌钙蛋白阴性的患者未来不良心血管事件亦有预测作用,支架植入术后 MPO 的浓度可能对术后不良心血管事件的发生更有预测价值。MPO 有望为 ACS 的防治及预防支架术后不良事件的发生提供新的思路,对于其确切价值和作用还需进一步的研究。

#### [参考文献]

- [1] Auer J, Berent R, Lassing E, et al. C-reactive protein and coronary artery disease[J]. *Jpn Heart J*, 2002, 43(6): 607-19.
- [2] Podrez EA, Podrez EA, Shen Z, et al. A novel family of atherogenic oxidized phospholipids promotes macrophage foam cell formation via the scavenger receptor CD36 and is enriched in atherosclerotic lesions [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(41): 38 517-523.
- [3] Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(2): 115-126.
- [4] 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): 1 309-314.
- [5] Naruko T, Ueda M, Haze K, et al. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes[J]. *Circulation*, 2002, 106(23): 2 894-900.
- [6] Thukkani AK, Mchowat J, Hsu FF, et al. Identification of alpha-chloro fatty aldehydes and unsaturated lysophosphatidylcholine molecular species in human atherosclerotic lesions[J]. *Circulation*, 2003, 108(25): 3 128-133.
- [7] Podrez EA, Abu-Soud HM, Hazen SL. Myeloperoxidase-generated oxidants and atherosclerosis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2000, 28(12): 1 717-725.
- [8] Noguchi N, Nakano K, Aratani Y, et al. Role of myeloperoxidase in the neutrophil-induced oxidation of low density lipoprotein as studied by myeloperoxidase-knockout mouse [J]. *J Biochem*, 2000, 127(6): 971-976.
- [9] Brennan ML, Anderson MM, Shih DM, et al. Increased atherosclerosis in myeloperoxidase-deficient mice [J]. *J Clin Invest*, 2001, 107(4): 419-430.
- [10] Mcmillen TS, Heinecke JW, Leboeuf RC. Expression of human myeloperoxidase by macrophages promotes atherosclerosis in mice [J]. *Circulation*, 2005, 111(21): 2 798-804.
- [11] Eiserich JP, Baldus S, Brennan ML, et al. Myeloperoxidase, a leukocyte-derived vascular NO oxidase[J]. *Science*, 2002, 296(5577): 2 391-394.
- [12] Hazell LJ, Stocker R. Oxidation of low-density lipoprotein with hypochlorite causes transformation of the lipoprotein into a high-uptake form for macrophages[J]. *Biochem J*, 1993, 290 (Pt1): 165-172.
- [13] 武军驻, 洪嘉玲. 巨噬细胞髓过氧化物酶与低密度脂蛋白氧化关系的研究[J]. *免疫学杂志*, 2001, 17(1): 37-39.
- [14] 孙定军. MPO 对 THP-1 细胞泡沫化的影响和相关机制的实验研究[D]. 中南大学, 2008.
- [15] Daugherty A, Dunn JL, Rateri DL, et al. Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions[J]. *J Clin Invest*, 1994, 94(1): 437-444.
- [16] Bergt C, Pennathur S, Fu X, et al. The myeloperoxidase product hypochlorous acid oxidizes HDL in the human artery wall and impairs ABCA1-dependent cholesterol transport[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(35): 13 032-037.
- [17] Shao B, Bergt C, Fu X, et al. Tyrosine 192 in apolipoprotein A-I is the major site of nitration and chlorination by myeloperoxidase, but only chlorination markedly impairs ABCA1-dependent cholesterol transport[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(7): 5 983-993.
- [18] Malle E, Marsche G, Panzenboeck U, et al. Myeloperoxidase-mediated oxidation of high-density lipoproteins: fingerprints of newly recognized potential proatherogenic lipoproteins[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2006, 445(2): 245-255.
- [19] Nicholls SJ, Zheng L, Hazen SL. Formation of dysfunctional high-density lipoprotein by myeloperoxidase [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2005, 15(6): 212-219.
- [20] Zheng L, Nukuna B, Brennan ML, et al. Apolipoprotein A-I is a selective target for myeloperoxidase-catalyzed oxidation and functional impairment in subjects with cardiovascular disease[J]. *J Clin Invest*, 2004, 114(4): 529-541.
- [21] Marsche G, Haller R, Fauler G, et al. 2-chlorohexadecanal derived from hypochlorite-modified high-density lipoprotein-associated plasmalogen is a natural inhibitor of endothelial nitric oxide biosynthesis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(12): 2 302-306.
- [22] Stocker R, Huang A, Jeranian E, et al. Hypochlorous acid impairs endothelium-derived nitric oxide bioactivity through a superoxide-dependent mechanism[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(11): 2 028-033.
- [23] Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2004, 109(21 Suppl 1): II27-33.

- [24] Sugiyama S, Okada Y, Sukhova GK, et al. Macrophage myeloperoxidase regulation by granulocyte macrophage colony-stimulating factor in human atherosclerosis and implications in acute coronary syndromes[J]. *Am J Pathol*, 2001, 158(3): 879-891.
- [25] Claridge MW, Hobbs SD, Quick CR, et al. ACE inhibitors increase type III collagen synthesis: a potential explanation for reduction in acute vascular events by ACE inhibitors[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2004, 28(1): 67-70.
- [26] 程蕴琳, 刘莉, 钱进. 动脉粥样硬化不稳定性斑块与新生血管的关系[J]. *中华老年医学杂志*, 2008, 27(6): 406-408.
- [27] 马庆华, 邓爱云, 张钺, 等. 髓过氧化物酶对胸痛患者的临床意义[J]. *检验医学*, 2013, 28(1): 25-29.
- [28] 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.
- [29] 欧阳茂, 杨侃, 蒋卫红, 等. 髓过氧化物酶在急性冠状动脉综合征患者近期预后判断中的作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, 14(8): 681-684.
- [30] Biasucci LM, Onofrio GD, Liuzzo G, et al. Intracellular neutrophil myeloperoxidase is reduced in unstable angina and acute myocardial infarction, but its reduction is not related to ischemia[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1996, 27(3): 611-616.
- [31] 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.
- [32] Goldmann BU, Rudolph V, Ruddolph TK, et al. Neutrophil activation precedes myocardial injury in patients with acute myocardial infarction[J]. *Free Radic Biol Med*, 2009, 47(1): 79-83.
- [33] 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.
- [34] Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes[J]. *Circulation*, 2003, 108(12): 1440-445.
- [35] Roman RM, Camargo PR, 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.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] Chen Y, Zhang F, Dong L, et al. Long-term prognostic value of myeloperoxidase on acute coronary syndrome: a meta-analysis[J]. *Arch Med Res*, 2011, 42(5): 368-374.
- [40] Nicholls SJ, Tang WHW, Brennan D, et al. Risk prediction with serial myeloperoxidase monitoring in patients with acute chest pain[J]. *Clin Chem*, 2011, 57(12): 1762-770.
- [41] Pawlus J, Rusak M, Chocieci-stypulkowska J, et al. Parameters of platelets activation and myeloperoxidase concentration as markers of coronary disease[J]. *Pol Merkuriusz Lekarski*, 2010, 29(172): 259-262.
- [42] Gach O, Nys M, Dehy-Dupont G, et al. Acute neutrophil activation in direct stenting: comparison of stable and unstable angina patients[J]. *Int J Cardiol*, 2006, 112(1): 59-65.
- [43] 张忠良. 冠状动脉支架植入术后外周血 IL-8、MPO、L-selectin 的水平变化[J]. *中国厂矿医学*, 2008, 21(6): 661-662.
- [44] 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.

(此文编辑 许雪梅)