

髓过氧化物酶——急性冠状动脉综合征的新型标志物

王萌萌 李香

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82060052)

作者单位:133000 吉林省延吉市,延边大学附属医院心血管内科

通信作者:李香,E-mail:15526770377@163.com

【摘要】 髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)是一种氧化应激与机体炎症反应中出现的一种酶,作为血管炎症反应特异性标志物,是被公认的心血管疾病早期诊断的独立风险预测因子。急性冠脉综合征主要由不稳定的动脉粥样硬化斑块破裂导致。研究表明 MPO 可预测 ACS 早期风险及远期预后,也可联合其他生物标志物共同预测 ACS 的发生、发展,以及为治疗方案提供新思路。

【关键词】 髓过氧化物酶; 急性冠状动脉综合征; 动脉粥样硬化

doi:10.3969/j.issn.1672-5301.2022.08.012

中图分类号 R543.3 文献标识码 A 文章编号 1672-5301(2022)08-0732-06

Myeloperoxidase: A novel markers for acute coronary syndromes

WANG Meng-meng, LI Xiang. Department of Cardiology, Yanbian University Hospital, Yanji 133000, China

Corresponding author: LI Xiang, E-mail: 15526770377@163.com

【Fund program】 National Natural Science Foundation of China(82060052)

【Abstract】 Myeloperoxidase is an enzyme that occurs in response to oxidative stress and inflammation in the body and is recognized as an independent risk predictor for the early diagnosis of cardiovascular disease as a specific marker of the vascular inflammatory response. Acute coronary syndromes are mainly caused by the rupture of the unstable atherosclerotic plaques. Studies have shown that MPO can predict the early risk and long-term prognosis of ACS, and can also be used in combination with the other biomarkers to predict the onset and progression of ACS, as well as to provide new ideas for the treatment options.

【Keywords】 Myeloperoxidase; Acute coronary syndrome; Atherosclerosis

流行病学调查显示,冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease, CAD)以其居高不下的发病率,已成为心脏疾病的主要死亡原因。动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的主要发病机制是氧化应激与炎症的参与,其对冠心病的发生、发展过程均起着不可忽视的作用。急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是一组由急性心肌缺血引起的临床综合征,是冠脉斑块破裂、急性血栓形成或血管痉挛所导致的严重心肌缺血事件。现有大量研究表明,髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)在急性冠状动脉综合征的发生发展过程中发挥着重要作用。本文就 MPO 与 ACS 的研究进展做一综述。

1 MPO 的生物学来源、结构及功能

1.1 髓过氧化物酶的生物学来源与结构 髓过氧化物酶是由两条重链和两条轻链组成的高表达性糖基化四聚体血红蛋白。其相对分子质量 1460 kDa,平时储存于中性粒细胞、单核细胞或巨噬细胞中,在促进炎症反应和导致动脉粥样硬化中起到重要作用^[1]。MPO 是多种蛋白质家族的成员,该家族由髓过氧化物酶、嗜酸性粒细胞过氧化物酶、甲状腺过氧化物酶、唾液过氧化物酶、乳过氧化物酶、卵过氧化物酶等组成。

1.2 髓过氧化物酶的生物学功能 MPO 是中性粒细胞活化后形成的标志物,其承担了机体天然免疫系统的一部分,生物学功能主要是杀死入侵的微生物。MPO 与 H₂O₂ 一同形成强大的抗菌系统,当其

释放到吞噬体中时,通过产生次氯酸和其他反应性氧化自由基来消灭入侵的细菌^[2]。在特定情况下,MPO催化反应产生的过量氧化剂,超过局部抗氧化剂的防御反应时,会导致氧化应激和氧化型组织损伤,这其中包括动脉血管壁的氧化损伤^[3]。

2 髓过氧化物酶与动脉粥样硬化的关系

大量证据支持MPO在动脉粥样硬化发病机制中的作用。MPO影响**早期的动脉粥样病变,早期富含脂质区域的动脉粥样斑块中含大量的MPO聚集**^[4]。人类动脉粥样硬化病变包含两种巨噬细胞表型,一种是MPO阳性,另一种是MPO阴性。在侵蚀或破裂的斑块部位MPO阳性表型的巨噬细胞数量明显增加,而**人类脂质条纹中的巨噬细胞中只含有少量的MPO**。尸检研究表明,在因心脏猝死患者的冠状动脉中,**MPO在纤维帽内的斑块破裂部位和表层侵蚀部位中均有大量表达**^[5]。多项流行病学和临床研究中,动脉粥样斑块中存在MPO活性的中性粒细胞及巨噬细胞的浸润,这提示了**MPO参与着动脉粥样斑块的形成、发展和破裂,尤其与斑块易损有着密切的关系**。MPO已在人类动脉斑块中被发现,具有致动脉粥样硬化的作用。动脉粥样硬化是全身慢性炎症的局部表现,近年研究发现,冠心病患者即使不伴有急性的炎症反应,其**血浆内MPO水平也高于正常人群**。MPO的致病机制包括氧化修饰低密度脂蛋白,使其形成富含脂质的泡沫细胞,增强低密度脂蛋白的致斑块作用,促进动脉粥样硬化斑块的形成^[6];损伤高密度脂蛋白,使其逆向转运胆固醇的功能减退,导致细胞内胆固醇聚集,促进了斑块的不稳定^[7];限制了内皮来源的一氧化氮的生物利用度,损害冠状动脉内皮和加重心肌缺血^[8];产生的自由基及多种炎症反应,激活金属蛋白酶,增加了斑块的易损性,加速粥样斑块的不稳定,进而引发覆盖于斑块上的内膜细胞受损,原纤维组织变薄,促使斑块破裂,从而导致急性血栓的形成,形成ACS^[9]。目前髓过氧化物酶致动脉粥样硬化作用的研究主要集中在以下几方面。

2.1 MPO氧化修饰低密度脂蛋白 髓过氧化物酶可产生次氯酸/次氯酸盐,这是一种参与先天免疫反应的有效抗菌分子。现已知在慢性炎症条件下,低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)是血液中致动脉粥样硬化脂质的主要载体,MPO衍生的次氯酸会与其反应,产生对机体有害的强氧化剂。氧化LDL后,形成富含脂质的泡沫细胞,沉积在血

管内膜上形成易损斑块,斑块逐步扩大,导致血管内皮破损或急性血栓形成。潜在次氯酸的目标之一是载脂蛋白B-100(apolipoprotein B-100, apoB-100),它是LDL的载脂蛋白部分^[9]。LDL与自由基反应并转化成为氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL),高水平的循环LDL和小密度LDL颗粒与CAD相关,因此氧化型低密度脂蛋白被认为是预测不良心血管事件的敏感标志物^[10]。心肌细胞不但产生LDL样颗粒的apoB-100^[11],同时表达清道夫受体(scavenger receptor, SR)^[12]。由这些受体引发的信号传导事件会对机体产生不良影响。综上所述,MPO氧化修饰低密度脂蛋白,对心肌细胞功能产生不利影响是确定的。

2.2 MPO对高密度脂蛋白功能的作用 高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)是一种功能性蛋白,它的主要功能是将肝外组织细胞内的胆固醇,通过血液循环,逆向运输至肝脏内进行代谢^[13]。据资料记载,HDL同时具备抗动脉粥样硬化的作用。HDL通常清除泡沫细胞中多余的胆固醇来保护动脉壁免受动脉粥样硬化的影响,上述过程被称为反向胆固醇转运^[14]。载脂蛋白A-I可通过结合盒转运体A1(ABCA1)介导的主动过程促进胆固醇从巨噬细胞流出。apoA-I中的位点特异性酪氨酸氯化损害了胆固醇外流和卵磷脂胆固醇酰基转移酶(lecithin-cholesterolacyltransferase, LCAT)活性,上述两个步骤是反向胆固醇转运和高密度脂蛋白成熟的关键步骤^[15]。体外研究显示,MPO氯化载脂蛋白AI的特定酪氨酸残基,如Tyr192、Tyr235、Tyr72和Tyr166等^[16]。酪氨酸残基192(Tyr192)与胆固醇外流活性的丧失显著相关,表明MPO介导的酪氨酸氯化是体内产生功能障碍的高密度脂蛋白的潜在途径。MPO介导的apoA-I氧化削弱了其通过ABCA1途径促进胆固醇外流的能力,而损伤脂类相关apoA-I则抑制了LCAT的激活^[15]。MPO通过氯化apoA-I,抑制了HDL的抗动脉粥样硬化作用,加速细胞内胆固醇沉积,促进动脉粥样斑块的形成。

2.3 MPO对内皮细胞的作用 髓过氧化物酶具有血管舒缩特性,通过直接或间接的作用使一氧化氮(NO)生物利用度降低。全身炎症反应影响内皮一氧化氮(NO)稳态,损害cGMP和PKG分子途径^[17]。除此之外,内皮NO参与调节多形核中性粒细胞(PMN)、血管内细胞的聚集、血小板功能和微血管张力。直接活性氧(ROS)失活和内源性NO合成酶

(NOS)抑制剂同时受损,导致机体内皮功能障碍和活性降低。内皮层中聚集着PMN,待机体发生局部或全身的炎症反应时,PMN被激活,与此同时释放出MPO。MPO是催化ROS和氮衍生活性物质(RNS)产生的酶,具有氧化损伤内皮细胞功能。不对称二甲基精氨酸(ADMA)是一种内皮一氧化氮合酶抑制剂,已被证明是远期预后不良心血管事件的独立危险因素之一^[18,19]。ADMA由二甲基精氨酸二甲基氨基水解酶(DDAH)代谢,其活性受细胞氧化状态的调节。DDAH失活,在内皮细胞中ROS和RNS产生增加的情况下,导致ADMA浓度增加,进而使白细胞和PMN活化增加,随后发生脱粒和MPO释放。MPO诱导的氧化应激降低DDAH活性,导致ADMA进一步积累和NO产生减少,形成恶性循环,促进内皮功能障碍^[20]。

2.4 MPO促使斑块不稳定 动脉粥样硬化的病变特征为血管壁的增厚,动脉内膜内聚集脂类物质等病理现象。纤维斑块的破裂多是由于细胞外基质被破坏所引起。斑块纤维帽由细胞外基质组成,可调节动脉粥样硬化病变。MPO释放次氯酸可激活基质金属蛋白酶原,诸如基质金属蛋白酶-7等酶来参与急性炎症部位的蛋白分解事件^[8]。基质金属蛋白酶对细胞外基质的降解会触发促炎细胞因子的释放,致纤维帽变薄,引起斑块的不稳定甚至破裂^[21]。除了内皮功能受损和脂蛋白氧化以外,动脉粥样硬化中MPO的存在还可以通过细胞外基质降解和血小板激活来破坏斑块的稳定性。斑块处于不稳定状态易引起ACS的发生,因此,MPO缺乏或抑制其酶活性可能有利于降低心血管疾病的发病率。

3 MPO对ACS的早期预测

大量的研究数据表明MPO与ACS发生独立相关,并参与了动脉硬化的发生、发展的全过程。较其他传统生物标记物(cTnI、CK-MB、hs-CRP等),MPO的血浆浓度升高得更早。一般在急性胸痛出现后的2 h内就会显著高于正常值,并在3 h达到高峰值。然而在临床中被广泛应用判断心肌损伤的标志物肌钙蛋白T(troponin T, cTnT)需要在心肌梗死发生后的3-6 h才会升高;高敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)则需要6-8 h后升高。一项研究表明,不同程度CAD患者血清中hs-CRP的表达存在差异,CAD的严重程度与hs-CRP的表达直接相关。MPO为血管内皮破损的早期事件,首先是嗜中性粒细胞的募集和脱粒,之

后才进行其他炎性因子,例如hs-CRP在血液中的释放^[22]。研究表明,表现为心肌缺血的心电图与血清MPO水平之间没有关联^[23]。这进一步证实了MPO是心肌损伤前被组织释放而不是心肌损伤后的结果。因此,MPO为早期诊断ACS提供了可能性。Meuwese等^[24]研究首次表明了MPO在很大程度上独立于传统风险因素,如高血压、糖尿病、吸烟、血脂异常等,其血清浓度升高与明显健康个体未来CAD风险增加相关。MPO可独立预测胸痛或疑似急性冠状动脉综合征患者的不良结局。岳茂兴等^[25]发现将MPO、H-FABP、联合cTnI检测用于ACS,可用作急性心肌梗死(AMI)的早期诊断和危险分层,并可预测35岁以上人群未来发生ACS的风险。因此,MPO的测定可以使ACS患者得到更早的诊断和治疗,预防ACS引起的并发症和心血管不良事件的发生。

4 MPO对ACS预后判断

近期越来越多的研究显示,MPO对ACS患者远期预后相关。Brennan等^[26]检测604例急诊胸痛患者的MPO血浆浓度,发现在胸痛症状出现的16h内被诊断为心肌梗死(MI)者的MPO水平明显高于非心肌梗死者($P<0.001$),MI发生的相对危险度也随着MPO水平的升高而增加($P<0.001$)。随访这些患者,发现MPO基线水平能独立预测就诊后30天和6个月内发生MACE(心肌梗死、再梗死、需要血管重建或死亡)危险性。Baldus等^[23]开展了CAPTURE试验,对1090例ACS患者外周循环血的MPO水平进行了检测,并记录了6个月随访期间的死亡和心肌梗死情况。研究表明,外周循环血MPO水平是ACS患者临床结局的独立预测因素,且于cTnT结合后,更能帮助患者早期诊断及评估预后。Kolodziej等^[27]综合分析了13项临床研究,共计9090例受试者,平均随访时间为11.4个月。分析MPO对ACS的风险评估作用,发现高MPO水平与死亡风险相关,MPO可被纳入指导高危ACS患者治疗的风险分层模型。以上结果表明,将MPO的测定添加到急性胸痛患者的初始风险分层筛查中,可以准确识别出风险增加的患者,使患者受益更多。

5 MPO在支架置入术后的变化

如今,经皮冠状动脉支架置入术已经成为冠心病患者血运重建的主要方法之一。介入手术可能会刺激血管壁,造成炎性因子的升高。MPO作为炎症标志物,在支架术后也会升高。陈雪斌^[28]评估

了MPO在急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术后的研究价值,检测108例AMI受试者的血清MPO水平,研究显示MPO>419.42 μg/L和MPO≤419.42 μg/L的患者,MACE发生率分别为35.00%和8.33%,差异有统计学意义。该结果表明高水平的血清MPO与AMI患者PCI术后2年内出现MACE发生率密切相关。在ACS患者支架置入术后的预后判断上,MPO标志物可以很好地预估患者的远期预后及风险。

6 MPO与其他标记物的联合检测

肌酸激酶同工酶(CK-MB)和心肌肌钙蛋白(cTnI)的水平是心肌坏死的诊断性生物标志物,可单独使用或与hs-CRP的水平一起作为心肌梗死的预后指标。Nicholls等^[29]对490例急性胸痛患者进行了前瞻性研究,连续检测入院时及入院后的16小时内的MPO和cTnI(4 h、8 h、16 h),并随访6个月。结果显示,在cTnI正常的参考范围内(<0.0280 μg/L),44.4%的患者在未来6个月发生心血管不良事件会被漏诊。与此同时,在MPO的正常参考值(<640 pmol/L),发生严重心血管不良时间的漏诊率为9.3%。MPO与cTnI联合检测,其诊断的确诊率提高了90%以上。通过血清MPO水平可预测未来30天到6个月内发生心血管不良事件(MACE)的风险。检测MPO为阴性的患者与检测cTnI阴性的患者相比,MPO有更低的漏诊率。以上研究证明,早期胸痛患者检测cTnI值可能为阴性,但监测MPO值升高,可预测其心血管疾病风险显著增加。**hs-CRP是一种急性期炎症标志物,是原发性和继发性心血管事件的独立预测因子,高水平的hs-CRP代表较差的预后^[30]。**近年来,随着研究的进一步深入,发现hs-CRP水平升高与急性冠状动脉事件发生、心脏原因导致的猝死及中风相关^[22]。在健康个体第一次心血管事件发生之前,其体内存在的hsCRP水平明显升高^[30]。且在疑似ACS的患者中,除了肌钙蛋白之外,轻度升高的hsCRP与死亡风险相关。Kaura等^[31]人的研究发现,hsCRP处于低水平时,疑似ACS患者的短期和长期死亡风险显著增加。与短期风险相比,长期风险具有临床意义。该实验用于诊断ACS人群时,与hsCRP和病死率的关系仍然存在。在多变量分析中,较高的基线hsCRP水平也被证明与MACE和病死率独立相关。**MPO与hs-CRP相比较,其不受cTnI影响,可以作为ACS风险指标的独立预测因子。**

7 MPO抑制剂的应用前景

最近的研究结果表明,AZM198可能是预防和治疗动脉粥样硬化性心血管疾病中较有前途的MPO抑制剂^[1]。Rashid等^[32]的实验使用了载脂蛋白E基因敲除小鼠模型,MPO基因缺失显著增加了小鼠不稳定表型斑块的纤维帽厚度,使用MPO抑制剂AZM198后,不稳定斑块纤维帽的厚度也明显增加。实验结果表明,AZM198促进了斑块的稳定性。AZM198被证明可以促进粥样斑块稳定、改善内皮功能,从而降低ACS的风险^[32]。但其阻止的是不稳定斑块的发展,不是已经处于稳定状态的晚期动脉粥样硬化病变。**易损斑块与稳定斑块相比,存在更高水平的活性MPO。抑制MPO能促进动脉粥样斑块的稳定和改善实验性心肌梗死后的心肌重构和功能已被证实^[33]。**以上结论表明,MPO抑制或缺乏其酶活性有利于心血管疾病的控制和预防,现已经提出了多种MPO抑制策略。然而,它们的对位点的特异性和选择性,以及临床应用的潜力仍有待商讨。未来研究方向可能会向着不稳定斑块形成的早期使用MPO抑制剂,从而预防ACS的发生发展这一方面进行着重研究。

8 结论

MPO作为一种新型标志物,对ACS患者的诊断和预后均有显著价值。然而,目前可用的数据相对较少,需要更多的研究来准确定义MPO的作用。特别是所有涉及MPO评估的研究都使用了不同的方法,因此需要进行标准化工作。此外,增加的MPO不太可能是心血管事件所特有的,因为在感染、炎症或其他浸润过程中,中性粒细胞及巨噬细胞的激活都会诱发MPO的升高,因此我们更多的研究应该解决和鉴别这些问题。以及评估髓过氧化物酶水平作为心血管事件短期及长期的预测因子,以及抑制MPO在ACS患者中的潜在益处。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

9 参考文献

- [1] Chaikijurajai T, Tang WHW. Myeloperoxidase: a potential therapeutic target for coronary artery disease [J]. *Expert Opin Ther Tar*, 2020,24(7):695-705.DOI:10.1080/14728222.2020.1762177.
- [2] Rehring J F, Bui T M, Galan-Enriquez C S, et al. Released myeloperoxidase attenuates neutrophil migration and accumulation in inflamed tissue [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:654259.DOI:10.3389/fimmu.2021.654259.
- [3] Li J, Cao T, Wei Y, et al. A review of novel cardiac biomarkers in acute or chronic cardiovascular diseases: the role of soluble ST2

- (sST2), lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2), myeloperoxidase (MPO), and procalcitonin (PCT) [J]. *Dis Markers*, 2021,2021:6258865.DOI:10.1155/2021/6258865.
- [4] 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.DOI:10.1016/S0002-9440(10)64036-9.
- [5] Tong W, Hui H, Shang W, et al. Highly sensitive magnetic particle imaging of vulnerable atherosclerotic plaque with active myeloperoxidase-targeted nanoparticles [J]. *Theranostics*, 2021, 11(2): 506-521.DOI:10.7150/thno.49812.
- [6] Lu Y, Cui X, Zhang L, et al. The functional role of lipoproteins in atherosclerosis: novel directions for diagnosis and targeting therapy [J]. *Aging Dis*, 2022, 13(2): 491-520. DOI: 10.14336 / AD. 2021.0929.
- [7] Rohatgi A, Westertep M, von Eckardstein A, et al. HDL in the 21st century: A multifunctional roadmap for future HDL research [J]. *Circulation*, 2021,143(23):2293-2309.DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.044221.
- [8] Libby P. Inflammation during the life cycle of the atherosclerotic plaque [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(13): 2525-2536. DOI: 10.1093/cvr/cvab303.
- [9] Davies M J, Hawkins C L. The role of myeloperoxidase in biomolecule modification, chronic inflammation, and disease [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2020, 32(13): 957-981. DOI: 10.1089 / ars. 2020.8030.
- [10] Li W, Wang C, Zhang D, et al. Azilsartan ameliorates ox-LDL-induced endothelial dysfunction via promoting the expression of KLF2 [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(9): 12996-13005. DOI: 10.18632/aging.202973.
- [11] Egusa G. Autoantibodies against apoB-100 as a new marker of coronary vulnerable plaque [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2021,28 (10):1020-1022.DOI:10.5551/jat.ED156.
- [12] Sahebi R, Hassanian SM, Ghayour-Mobarhan M, et al. Scavenger receptor Class B type I as a potential risk stratification biomarker and therapeutic target in cardiovascular disease [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 16925-16932. DOI: 10.1002 / jcp.28393.
- [13] Kosmas CE, Sourlas A, Guzman E, et al. Environmental Factors Modifying HDL Functionality [J]. *Curr Med Chem*, 2022,29(10): 1687-1701.DOI:10.2174/0929867328666210714155422.
- [14] Ouimet M, Barrett TJ, Fisher EA. HDL and reverse cholesterol transport [J]. *Circ Res*, 2019, 124(10): 1505-1518. DOI: 10.1161/ CIRCRESAHA.119.312617.
- [15] Jin Z, Zhou L, Tian R, et al. Myeloperoxidase targets apolipoprotein a-i for site-specific tyrosine chlorination in atherosclerotic lesions and generates dysfunctional high-density lipoprotein [J]. *Chem Res Toxicol*, 2021,34(6):1672-1680.DOI: 10.1021/acs.chemrestox.1c00086.
- [16] Zamanian-Daryoush M, Gogonea V, DiDonato AJ, et al. Site-specific 5-hydroxytryptophan incorporation into apolipoprotein A-I impairs cholesterol efflux activity and high-density lipoprotein biogenesis [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(15): 4836-4848.DOI:10.1074/jbc.RA119.012092.
- [17] D'Amario D, Migliaro S, Borovac J A, et al. Microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Front Physiol*, 2019,10:1347.DOI:10.3389/fphys.2019.01347.
- [18] Vilcea A, Darabantiu D, Puschita M. The importance of a new cardiovascular risk factor - asymmetric dimethylarginine [J]. *Maedica (Bucur)*, 2020, 15(3): 373-375. DOI: 10.26574/maedica. 2020.15.3.373.
- [19] Pan W, Lian B, Lu H, et al. Prognostic value of asymmetric dimethylarginine in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 6960107.DOI:10.1155/2020/6960107.
- [20] Hage C, Michaelsson E, Kull B, et al. Myeloperoxidase and related biomarkers are suggestive footprints of endothelial microvascular inflammation in HFpEF patients [J]. *ESC Heart Fail*, 2020,7(4):1534-1546.DOI:10.1002/ehf2.12700.
- [21] Owolabi U S, Amraotkar A R, Coulter A R, et al. Change in matrix metalloproteinase 2, 3, and 9 levels at the time of and after acute atherothrombotic myocardial infarction [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2020, 49(2): 235-244. DOI: 10.1007 / s11239-019- 02004-7.
- [22] Cheng M, Cheng M, Wei Q. Association of myeloperoxidase, homocysteine and high-sensitivity C-reactive protein with the severity of coronary artery disease and their diagnostic and prognostic value [J]. *Exp Ther Med*, 2020,20(2):1532-1540.DOI: 10.3892/etm.2020.8817.
- [23] 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. DOI: 10.1161 / 01. CIR. 0000090690.67322.51.
- [24] Meuwese MC, Stoes 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.DOI:10.1016/j.jacc.2007.03.033.
- [25] 岳茂兴, 童明庆, 李殿富, 等. 髓过氧化物酶、心脏脂肪酸结合蛋白和心肌钙蛋白I联合检测在急性冠脉综合症中应用专家共识(2018)[J]. 中华卫生应急电子杂志, 2018,4(05):257-263.
- [26] Brennan M L, Penn M S, Van Lente F, et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain[J]. *N Engl J Med*, 2003,349(17):1595-1604.DOI:10.1056/NEJMoa035003.
- [27] Kolodziej A R, Abo-Aly M, Elsalwalhy E, et al. Prognostic role of elevated myeloperoxidase in patients with acute coronary syndrome: A Systemic review and meta-analysis [J]. *Mediators Inflamm*, 2019,2019:2872607.DOI:10.1155/2019/2872607.
- [28] 陈雪斌. 急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术后血清成纤维细胞生长因子21和髓过氧化物酶水平与预后的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020,28(06):513-517.
- [29] Nicholls S J, Tang W H, Brennan D, et al. Risk prediction with serial myeloperoxidase monitoring in patients with acute chest pain [J]. *Clin Chem*, 2011, 57(12): 1762-1770. DOI: 10.1373 / clinchem.2011.166827.
- [30] Tajfard M, Tavakoly S S, Avan A, et al. Relationship between serum high sensitivity C-reactive protein with angiographic severity of coronary artery disease and traditional cardiovascular risk factors [J]. *J Cell Physiol*, 2019,234(7):10289-10299.DOI: 10.1002/jcp.27945.
- [31] Kaura A, Hartley A, Panoulas V, et al. Mortality risk prediction of high-sensitivity C-reactive protein in suspected acute coronary syndrome: A cohort study [J]. *PLoS Med*, 2022,19(2):e1003911. DOI:10.1371/journal.pmed.1003911.
- [32] Rashid I, Maghzal GJ, Chen YC, et al. Myeloperoxidase is a potential molecular imaging and therapeutic target for the identification and stabilization of high-risk atherosclerotic plaque [J]. *Eur Heart J*, 2018,39(35):3301-3310.DOI:10.1093/eurheartj/ehy419.
- [33] Ali M, Pulli B, Courties G, et al. Myeloperoxidase inhibition improves ventricular function and remodeling after experimental myocardial infarction [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2016,1(7):633-643.DOI:10.1016/j.jacbts.2016.09.004.

(收稿日期:2022-05-12)