نقش التهابی آنزیم میلوپراکسیداز و افزایش میزان آن در بیماران شریان کرونری

خاطره پورنصرت[۱]، کوروش سلیمان نژاد[۲]، پریچهر یغمایی[۱*]

۱) گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، ایران

۲) گروه قلب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایران

تاریخ دریافت: ۹۳/۱/۱۶ تاریخ پذیرش: ۹۳/٤/۱٤

چکیده

مقدمه: آنزیم میلوپراکسیداز(MPO) در فرآیند آترواسکلروزیس و بیماری شریان کرونری(CAD) نقش اساسی دارد. بنا بر این، در این مطالعه مقادیر پلاسمائی این آنزیم در ارتباط با دیگر سازه های خطرساز متداول قلبی-عروقی در بیماران مبتلا به بیماری شریان کرونری پایدار و ناپایدار در مقایسه با افراد کنترل مورد مطالعه قرار گرفت.

مواد و روش ها: در این تحقیق ۳۰ بیمار شریان کرونری ناپایدار، ۳۰ بیمار شریان کرونری پایدار و ۳۰ فرد کنترل بر اساس آنژیوگرافی انتخاب گردیدند. مقادیر پلاسمائی میلوپراکسیداز به روش ایمونواسی سنجش گردید. میزان پروتئین واکنشگر C با حساسیت بالا(hsCRP) پلاسما با روش ایمونوتوربیدیمتری تقویت شده با لاتکس سنجش شد. وضعیت پروفایل لیپیدی و لیپوپروتئینی پلاسما(کلسترول-HDL، کلسترول-LDL، کلسترول تام و تری گلیسرید) نیز با روش های آنزیمی تعیین شدند. دیگر سازه های خطرساز قلبی-عروقی نیز بر اساس پرونده پزشکی افراد و پرسش نامه مشخص گردیدند.

یافته های پژوهش: مقادیر میلوپراکسیداز و hsCRP در بیماران شریان کرونری ناپایدار بیشتر از بیماران شریان کرونری پایدار بود. هم چنین مقادیر این دو بیومارکر در بیماران شریان کرونری پایدار بیشر از افراد کنترل بود.($P<0.01$) در گروه بیماران، میلوپراکسیداز رابطه معنی داری با hsCRP و نیز با بروز بیماری شریان کرونری نشان داد.($P<0.01$)

بحث و نتیجه گیری: افزایش مقدار پلاسمائی میلوپراکسیداز به عنوان یک پیش بینی کننده مثبت بیماری شریان کرونری عمل می کند و مقادیر پلاسمائی آن می تواند بین بیماران شریان کرونری ناپایدار، بیماران شریان کرونری پایدار و افراد کنترل افتراق قائل شده و ارزش تشخیصی داشته باشد.

واژه های کلیدی: میلوپراکسیداز، بیماری شریان کرونری، پایدار، ناپایدار

* **نویسنده مسئول:** گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، ایران

Email: p-yaghmaei@yahoo.com

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-07]

مقدمه

فرآیندهای التهابی و اکسیداتیو نقش اساسی در ایجاد و گسترش فرآیند آترواسکلروزیس و بیماری شریان کرونری(CAD) ایفا می کنند،(۱). بیماری شریان کرونری پایدار(Stable CAD) مانند برخی از بیماری های شریان کرونری خفیف و قابل پیش بینی هستند. در این بیماران به دنبال افزایش استرس یا افزایش فعالیت عادی مانند راه رفتن یا دویدن، درد قفسه سینه یا همان آنژین صدری عارض می گردد که به دنبال توقف فعالیت یا استرس معمولاً بعد از ۵ تا پانزده دقیقه درد برطرف می شود. این بیماران به داروهای گشادکننده عروق مانند بتابلوکرها(-βblockers) یا داروهای مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین(ACEi) به خوبی جواب می دهند. در این بیماران تنگ تر شدن تدریجی دیواره شریان های کرونری به وسیله پلاک های آترواسکلروزیس اتفاق می افتد که باعث کندی حرکت خون و اکسیژن رسانی به بافت عضله قلبی می شود. پلاک های آترواسکلروتیکی این بیماران دارای هسته لیپیدی کوچک و کلاهک فیبروزی ضخیم است، لذا خطر پارگی پلاک کمتری داشته و این بیماران در معرض سکته قلبی کمتری هستند. وضعیت بیماری در بیماران غیر قابل پیش بینی است. بیماری بدون هیچ گونه سابقه ناراحتی قلبی و به صورت ناگهانی بروز می کند. درد آنژین معمولاً به مدت ۳۰ دقیقه و یا بیشتر طول می کشد و با استراحت کردن برطرف نمی شود. درد آنژین این بیماران به داروهای متداول آنژین صدری جواب نمی دهد. این بیماری معمولاً بدخیم و حاد بوده و در اغلب موارد منجر به سکته قلبی می شود. پلاک های آترواسکلروتیکی این بیماران دارای هسته لیپیدی بزرگ و کلاهک فیبروزی نازک است، لذا خطر پارگی بیشتری داشته و این بیماران در معرض سکته قلبی بیشتری هستند.(۲)

آنزیم میلوپراکسیداز (MPO) یکی از اعضای ابر خانوده آنزیمی هم پراکسیداز است که نقش بسیار مهمی در فرآیندهای التهابی و استرس اکسیداتیو دارد. این آنزیم که یک گلیکوپروتئین همودیمر شدیداً کاتیونیک با وزن مولکولی ۱۴۴ کیلودالتون است در حالت فیزیولوژیک در سیستم ایمنی ذاتی و مقابله با پاتوژن های میکروبی نقش دارد. این آنزیم از طریق کاتالیز نمودن واکنش انفجار تنفسی با کمک هیدروژن پراکسید باعث تولید حد واسط های اکسیدکننده زیادی می شود که باعث آسیب های اکسیداتیو به سلول ها و بافت ها می شود،(۳). به تازگی این آنزیم به عنوان یک بیومارکر بالقوه بیماری های قلبی-عروقی و نیز یک هدف بالقوه برای درمان مورد توجه قرار گرفته است. منبع اصلی تولید MPO پلاسما، نوتروفیل ها و مونوسیت های فعال شده می باشد. این آنزیم در پلاک های شریانی شناسائی گردیده و اثرات پروآتروژنیک آن تایید شده است،(۴). آنزیم MPO باعث پراکسیداسیون لیپوپروتئین با دانسیته پائین(LDL)،(۵)، تغییرات اکسیداتیو در لیپوپروتئین با دانسیته بالا(HDL)، و کاهش قابلیت انتقال معکوس کلسترول توسط HDL می شود،(۶،۷). هم چنین آنزیم MPO باعث کاهش فراهم زیستی نیتریک اکساید(NO) و در نتیجه اختلال در عملکرد اندوتلیوم عروقی می گردد،(۸). مجموعه این اثرات آنزیم MPO را به عنوان واسطه فعال آتروژنز مطرح می سازند. MPO باعث آپوپتوز سلول های اندوتلیوم نیز می شود و به همین دلیل نیز باعث ناپایداری پلاک های آترواسکلروتیک می شود،(۹). در واقع مقادیر بالاتر MPO در بیماران قلبی می تواند وقایع قلبی-عروقی را حتی به دنبال تصحیح ریسک فاکتورهای متداول قلبی-عروقی در آینده پیش گوئی نماید،(۱۰). یک نکته مهم آن که میزان MPO سرم می تواند به عنوان یک ریسک فاکتور مستقل برای پیش بینی اختلال عملکرد اندوتلیوم عروقی عمل نماید. میزان MPO سرم با خطر بیماری عروق کرونری آتی در افراد به ظاهر سالم ارتباط دارد. این نتیجه که حاصل یک تحقیق پیگیری ۸ ساله بر روی افراد سالم بود، به خوبی نشان داد که میزان MPO سرم با خطر ابتلا به بیماری عروق کرونری در آینده ارتباط معنی دار نشان می دهد.(۱۱)

آنزیم میلو پراکسیداز یک پروتئین بسیار کاتیونی است که به سلول های اندوتلیال، لوکوسیت ها و LDL متصل می شود. همراهی MPO با LDL ممکن است اکسیداسیون این لیپوپروتئین را افزایش دهد،(۱۲). میلو پراکسیداز برخی گونه های واکنشگر اکسیدانت از جمله، اسید هیپوکلریک، کلرآمین، رادیکال تیروزیل، و دی اکسید نیتروژن، که اکسیدکننده پروتئین ها، لیپیدها، و HDL می باشد، را تولید می کند،(۱۳). گونه های واکنشگر اکسیدانت مذکور باعث فرآیندهای اکسیدانتی مختلف از جمله اکسیده کردن LDL و HDL می شوند. بسیاری از مواد اکسیدانت حاصل از MPO ناپایدار هستند و به عنوان حد واسط های واکنشگری عمل می کنند که تغییرات اکسیداتیو LDL و HDL را باعث می دهند. با این حال تعداد کمی از مواد اکسیدانت این آنزیم پایدار بوده و به عنوان بیومارکرهای اکسیداسیون MPO عمل می کنند،(۱۴). در مجموع، این

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-07]

یافته ها نشان می دهد که MPO در تغییرات اکسیداتیو گسترده در اینتیمای شریان های کرونری نقش دارد و باعث نقش قطعی آنزیم MPO در پاتوفیزیولوژی بیماری شریان کرونری در ارتباط با دیگر ریسک فاکتورهای قلبی–عروقی در تشخیص و نیز پیش آگهی CAD نیاز به بررسی بیشتر دارد. لذا هدف مطالعه حاضر بررسی مقادیر MPO در بیماران شریان کرونری پایدار و ناپایدار در مقایسه با افراد کنترل بود.

مواد و روش ها

جمعیت مورد مطالعه از میان افرادی که به علت دردهای قفسه سینه ای مشکوک به ناراحتی قلبی به بیمارستان شهید مصطفی خمینی ایلام مراجعه کردند، انتخاب شدند. بیماران بر اساس معیارهای بالینی توسط پزشک متخصص قلب و بر مبنای فراسنجه های الکتروکاردیوگرافی و سپس آنژیوگرافی انتخاب شدند. مبنای تشخیص همه بیماران شریان کرونری(stable and unstable CAD) میزان گرفتگی مساوی یا بیش از ۵۰ درصد(stenosis≥٪۵۰) در حداقل یکی از شریان های کرونری اصلی بود. برای تعیین میزان گرفتگی شریان های کرونری از دستگاه آنژیوگرافی توسط کاردیولوژیست استفاده شد. بیماران شریان کرونری پایدار(stable CAD) تنها در هنگام فعالیت دچار درد آنژین صدری می شدند و با استراحت درد آن ها برطرف می شد، طول زمان درد آن ها معمولاً از ۵ دقیقه فراتر نمی رفت و درد آن ها با درمان های معمول تسکین می یافت. برعکس، بیماران شریان کرونری ناپایدار(unstable CAD) کسانی بودند که به طور ناگهانی و بدون سابقه بیماری قلبی دچار درد قفسه سینه می شدند، درد آن ها بیش از ۲۰ دقیقه و یا بیشتر طول می کشید، به درمان های معمول نیز جواب نمی دادند، و بیماران به طور کامل وضعیت اورژانس داشتند. افراد کنترل نیز بر اساس فراسنجه های بالینی آنژیوگرافیک یعنی میزان انسداد شریان کرونری کمتر از ۵۰ درصد(stenosis<٪۵۰) توسط پزشک متخصص قلب انتخاب می شدند. میزان گرفتگی شریان کرونری در اکثر این افراد کمتر از ۲۰ درصد(stenosis<٪۲۰) بود و در اکثر موارد درد آن ها منشاء قلبی نداشته و موقتی و بی خطر بود. افراد کنترل از لحاظ سن و جنس با افراد بیمار مطابقت داشتند. بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد(در ۶ ماه اخیر) و یا حوادث قلبی عروقی، جراحی(طی ۳ ماه اخیر)، سرطان و عفونت و یا بیماری های التهابی حاد و مزمن در این مطالعه وارد نشدند. هم چنین، افرادی که CRP بالا داشتند و یا تعداد گلبول شروع، توسعه و وخیم تر شدن فرآیند آترواسکلروزیس و در نتیجه بیماری CAD می شود.

سفید خون آن ها بالا بود و نیز بیماران کلیوی و کبدی از مطالعه حذف شدند. بیمارانی که دچار حوادث قلبی بعد از آنژیوگرافی شدند، نیز در مطالعه حضور نیافتند. این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه مورد تایید قرار گرفت و همه افراد به طور آگاهانه و با رضایت کتبی در این مطالعه شرکت کردند. یک هفته بعد از آنژیوگرافی، بیماران در وضعیت ناشتائی برای خون گیری به آزمایشگاه بیمارستان مراجعه کردند. برای سنجش همه بیومارکرهای مورد بررسی از نمونه خون حاوی ضد انعقاد EDTA استفاده شد. بعد از تهیه، نمونه های پلاسما بلافاصله در قسمت های مجزا(aliquots) در دمای ۷۰- تا زمان سنجش فریز شدند.

غلظت MPO پلاسما با روش ایمونواسی و با استفاده از یک کیت تجارتی(Immunology Consultants Laboratory, Inc, Newberg, USA) تعیین گردید. میزان درون سنجی(intra-assay) و برون سنجی(inter-assay) این سنجش به ترتیب ۲/۸ درصد و ۶/۵ درصد بود. حد تفکیک و ریکاوری این سنجش نیز به ترتیب ۰/۱۳۰ نانوگرم بر میلی لیتر و ۸۶/۷ درصد بود. پروفایل لیپیدی پلاسما(کلسترول–HDL، کلسترول–LDL، کلسترول تام و تری گلیسرید) با روش های آنزیمی(شرکت پارس آزمون، کرج) توسط اتوآنالیزر مدل هیتاچی ۹۰۲ سنجش شد. میزان بیومارکر پروتئین واکنشگر C با حساسیت بالا(hsCRP) پلاسما نیز با روش ایمونوتوربیدیمتری تقویت شده با لاتکس توسط و کیت تجارتی Diagnostic DiaSys (Inc, Holzheim, Germany) سنجش شد. در این مطالعه هر نمونه به صورت دوتائی سنجش گردید و فاصله زمانی بین خون گیری، جداسازی پلاسما و قرار دادن آن در فریزر معمولاً کمتر از ۲۰ دقیقه بود. اطلاعات مربوط به ریسک فاکتورهای بالینی یعنی دیابت، فشارخون، سابقه بیماری قلبی–عروقی، سیگار و غیره و مصرف داروهای بیماران از روی پرونده پزشکی و مصاحبه با آن ها به دست آمد. فشارخون بالا بر اساس اندازه گیری فشارخون سیستولیک بیشتر از ۱۴۰ میلی متر جیوه و فشار دیاستولیک بالاتر از ۹۰ میلی متر جیوه در دو نوبت متوالی و یا مصرف داروهای کاهش فشار خون توسط بیمار در نظر گرفته شد. دیابت ملیتوس به صورت قندخون ناشتا ≤ ۱۲۶ میلی گرم بر دسی لیتر و ۵/۶ درصد < هموگلوبین گلیکوزیله($A1_c$) و یا استفاده از داروهای کاهنده قندخون توسط بیمار تعریف

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-07]

گردید.(اطلاعات بالینی از نتایج آزمایشات بیماران گرفته شد) سابقه خانوادگی CAD نیز با توجه به حوادث قلبی رخ داده در بستگان درجه اول(در مردان زیر ۵۵ سال و در زنان زیر ۶۵ سال) مشخص شد. استفاده از هر نوع توتون و تنباکو و سیگار در هر مقدار به عنوان سیگار کشیدن تعریف شد. بیمارانی هم که به طور منظم از داروهایی مانند داروهای کاهنده لیپید، آسپرین، مهارکننده های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین(ACEi)، و نیترات ها استفاده می کردند، شناسایی شدند. سایر اطلاعات مربوط به ریسک فاکتورهای قلبی-عروقی مانند شاخص توده بدن(BMI)، سبک زندگی، و هم چنین دیگر درمان های دارویی از طریق پرونده پزشکی افراد مشخص گردید.

همه داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS vol.16 آنالیز گردیدند. توزیع نرمال متغیرها با استفاده از آزمون کولموگراف-اسمیرنوف امتحان گردید. برای مقایسه متغیرهای کمی با توزیع نرمال در میان سه گروه تحت مطالعه از آنالیز یکطرفه آنالیز واریانس(ANOVA) و آزمون post hoc استفاده شد. برای مقایسه تفاوت متغیرهای غیر کمی از آزمون کای دو(χ^2) استفاده شد. رابطه همبستگی بین متغیرهای با توزیع نرمال با کمک ضریب همبستگی پیرسون مشخص گردید. برای تعیین متغیرهایی که ارتباط مستقل با بیماری قلبی نشان دادند(ریسک فاکتورهای مستقل) از آنالیز رگرسیون لجیستیک چندگانه استفاده شد. داده ها به صورت میانگین±انحراف معیار نشان داده شدند. مقدار $P<0.05$ از لحاظ آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته های پژوهش

ویژگی های بالینی بیماران تحت مطالعه در جدول شماره ۱ نشان داده شده اند.

جدول شماره ۱. مشخصات بالینی افراد تحت مطالعه

متغییر	افراد کنترل(۳۰ نفر)	بیماران شریان کرونری پایدار(۳۰ نفر)	بیماران شریان کرونری ناپایدار(۳۰ نفر)	P
سن(سال)	۵۷/۶۰±۹/۱	۶۰/۳±۸/۳	۵۸/۲±۶/۲	۰/۴۳
افراد مذکر	۲۰ (۶۶/۷)	۲۱ (۷۰)	۲۲ (۷۳/۳)	۰/۳۸
افراد دیابت قندی	۱ (۳/۳)	۶ (۲۰)	۸ (۲۶/۷)	۰/۰۱
افراد با سابقه فامیلی بیماری قلبی	۳(۱۰)	۷(۲۳/۳)	۹(۳۰)	۰/۰۰۱*
افراد سیگاری	۱ (۳/۳)	۸ (۲۶/۷)	۷ (۲۳/۳)	۰/۰۰۱*
افراد با فشارخون بالا	۲ (۶/۷)	۱۰ (۳۳/۳)	۹ (۳۰)	۰/۰۰۱**
مصرف داروی کاهنده چربی	۰(۰)	۱۸ (۶۰)	۲۰ (۶۶/۷)	۰/۰۱**
مصرف آسپیرین	۰(۰)	۲۸ (۹۳/۳)	۳۰ (۱۰۰)	۰/۰۰۰۱**
مصرف داروهای ضد پلاکتی	۰(۰)	۷ (۲۳/۳)	۸ (۲۶/۷)	۰/۰۰۰۱**
مصرف قرص نیتروگلیسرین	۰(۰)	۱۳ (۴۳/۳)	۱۰ (۳۳/۳)	۰/۰۰۰۱**
مهارکننده های ACE	۰(۰)	۱۸ (۶۰)	۱۷ (۵۶/۷)	۰/۰۰۰۰۱**

داده ها به صورت انحراف معیار±میانگین یا تعداد(درصد) نشان داده شده اند. ACE، آنزیم مبدل آنژیوتانسین.
*** افراد کنترل در مقابل بیماران شریان کرونری ناپایدار، ** افراد کنترل در مقابل بیماران شریان کرونری پایدار و ناپایدار**

افراد بیمار و کنترل از لحاظ سن و جنسیت با هم مطابقت داشتند. ریسک فاکتورهای قلبی-عروقی عمدتاً در بیماران مشاهده گردیدند. بیومارکر التهابی hsCRP در بیماران قلبی بیشتر از افراد کنترل بود. میزان پروفایل لیپیدی مانند کلسترول تام، تری گلیسرید، کلسترول-HDL، در بین همه گروه ها متفاوت بود، اگر چه این تفاوت معنی دار نبود.(جدول شماره ۲)

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-07]

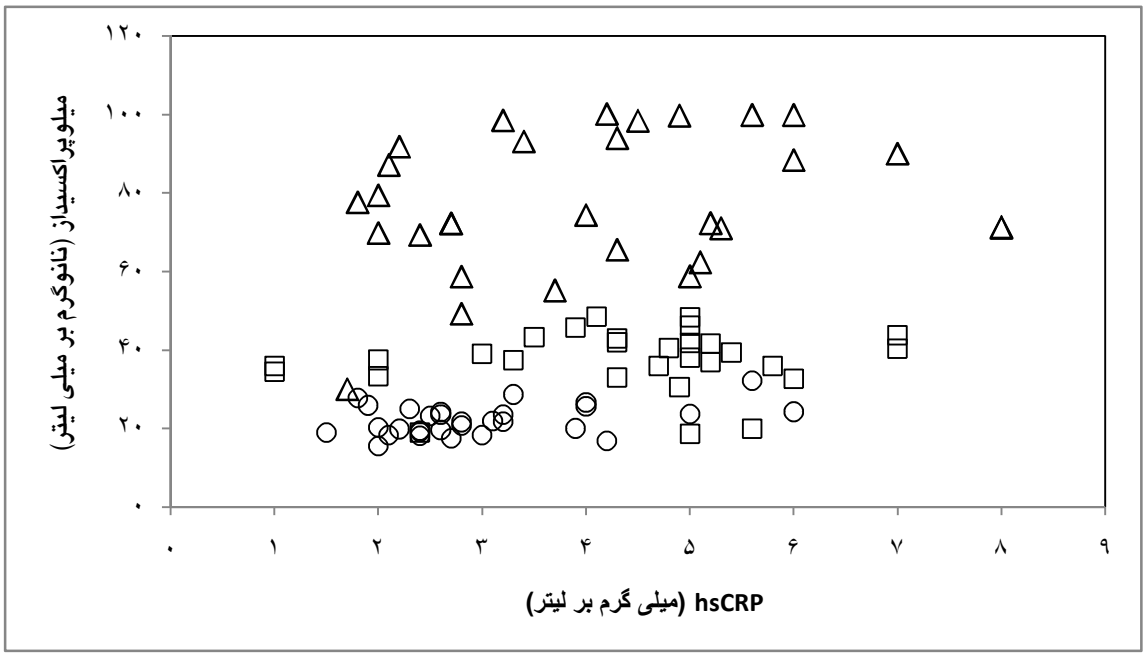
جدول شماره ۲. متغیرهای بیوشیمیائی افراد تحت مطالعه

متغییر	افراد کنترل(۳۰ نفر)	بیماران شریان کرونری پایدار(۳۰ نفر)	بیماران شریان کرونری ناپایدار(۳۰ نفر)	P
کلسترول توتال(میلی گرم بر دسی لیتر)	۱۷۸/۳±۴۷/۰	۱۹۲/۹±۳۶/۳	۱۹۹/۵±۵۵/۸	۰/۰۸
تری گلیسرید (میلی گرم بر دسی لیتر)	۱۴۷/۴±۳۶/۳	۱۵۹/۳±۸۰/۵	۱۶۱/۹±۹۵/۶	۰/۰۹
کلسترول-LDL(میلی گرم بر دسی لیتر)	۹۶/۸±۲۷/۵	۱۰۹/۴±۲۲/۸	۱۱۳/۵±۳۱/۵	۰/۰۰۸*
کلسترول- HDL(میلی گرم بر دسی لیتر)	۴۶/۱±۹/۵	۴۴/۷±۹/۶	۴۱/۸±۱۰/۱	۰/۰۸۴
hsCRP(میلی گرم بر لیتر)	۱/۹±۰/۹	۳/۲±۱/۴	۴/۰±۱/۷	۰/۰۰۱
MPO(نانوگرم بر میلی لیتر)	۲۳/۰±۳/۶	۳۴/۵±۶/۸	۷۱/۲±۱۹/۶	۰/۰۰۱

داده ها به صورت انحراف معیار±میانگین نشان داده شده اند. کلسترول-LDL، کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته پائین. کلسترول-HDL، کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته بالا. hsCRP، پروتئین فعال C با حساسیت بالا. MPO، میلوپراکسیداز.

*** افراد کنترل در مقابل بیماران شریان کرونری ناپایدار**

ارتباط بین مقادیر MPO و hsCRP در بین هر سه گروه افراد مورد مطالعه ارزیابی گردید. این ارتباط تنها در بیماران شریان کرونری ناپایدار معنی دار بود.(r=0.34, P=0.02)(شکل شماره ۱)



شکل شماره ۱. رابطه بین میزان MPO و hsCRP در افراد کنترل(○)، بیماران شریان کرونری پایدار(□) و بیماران شریان کرونری ناپایدار(Δ). این ارتباط در بیماران شریان کرونری ناپایدار معنی دار بود.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-07]

به منظور بررسی ارتباط مستقل مقادیر پلاسمایی MPO با CAD آنالیز رگرسیون لجیستیک چندگانه انجام گردید که در آن آنالیز برای متغیرهای سن، جنسیت، و دیگر ریسک فاکتورهای قلبی–عروقی تعدیل شده بود. همان طوری که در جدول شماره ۳ مشاهده می شود، MPO به عنوان یک پیش بینی کننده مثبت و مستقل قوی برای وجود CAD عمل می کند. هم چنین، افزایش میزان MPO در خون خطر ابتلاء به CAD را حدود ۲/۹۸ برابر افزایش می دهد. دیگر ریسک فاکتورهایی که به طور مستقل بر خطر ابتلاء به CAD موثر بودند، می توان سیگاری بودن، hsCRP، کلسترول–LDL و جنسیت مذکر را نام برد.(جدول شماره ۳)

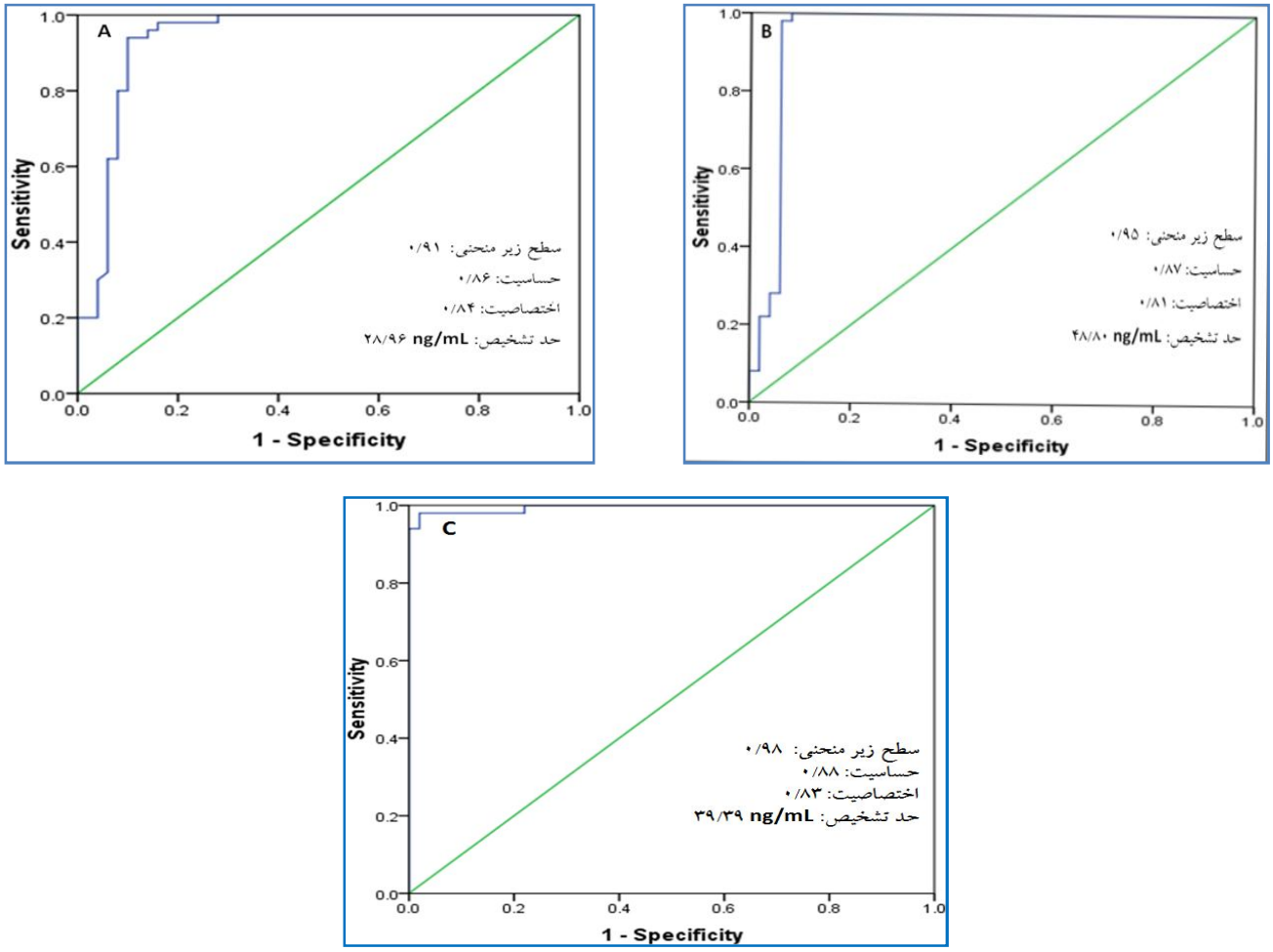
جدول شماره ۳. آنالیز رگرسیون لجیستیک چندگانه برای وجود بیماری شریان کرونری(CAD)

متغییر	نسبت شانس	فاصله اطمینان ۹۵ درصد	P
سن	۱/۲۰	۱/۰۵–۱/۲۴	۰/۰۲
جنسیت مذکر	۱/۸۱	۱/۰۹–۲/۹۴	۰/۰۴
کلسترول تام(میلی گرم بر دسی لیتر)	۱/۱۳	۱/۲۶–۳/۸۴	۰/۰۸
تری گلیسرید(میلی گرم بر دسی لیتر)	۱/۳۷	۱/۰۳ – ۲/۶۳	۰/۰۶
کلسترول–LDL(میلی گرم بر دسی لیتر)	۱/۹۴	۱/۲۱–۳/۴۱	۰/۰۶
کلسترول– HDL(میلی گرم بر دسی لیتر)	۰/۸۲	۰/۷۲–۰/۹۳	۰/۰۶
hsCRP(میلی گرم بر لیتر)	۱/۹۹	۱/۱۴–۳/۲۱	۰/۰۴
MPO(نانوگرم بر میلی لیتر)	۲/۹۸	۲/۴۲–۳/۸۷	۰/۰۰۲
دیابت قندی	۱/۳۸	۱/۰۲–۲/۵۱	۰/۰۹
سابقه فامیلی بیماری قلبی	۱/۵۴	۱/۰۲–۱/۸۵	۰/۰۷
سیگاری بودن	۲/۰۱	۱/۶۷–۳/۴۲	۰/۰۳
فشارخون بالا	۱/۱۷	۱/۰۴–۲/۴۳	۰/۴

hsCRP، پروتئین واکنشگر C با حساسیت بالا. MPO، آنزیم میلوپراکسیداز.

آنالیز منحنی ROC (receiver-operating characteristic) نشان داد که مقادیر پلاسمایی MPO بالاتر از ۲۸/۹۶ نانوگرم بر میلی لیتر و ۴۸/۸ نانوگرم بر میلی لیتر می توانند با اختصاصیت و حساسیت بالا به ترتیب افراد بیمار شریان کرونری پایدار، ناپایدار را از افراد سالم تشخیص دهند.($P<0.001$)(شکل شماره ۲) هم چنین، مقادیر پلاسمایی MPO بالاتر از ۳۹/۳۹ نانوگرم بر میلی لیتر می توانند با اختصاصیت و حساسیت بالا افراد بیمار شریان کرونری پایدار را از افراد ناپایدار تشخیص دهند.($P<0.01$)(شکل شماره ۲)

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-07]



شکل شماره ۲. آنالیز منحنی ROC برای تعیین مقادیر حد تشخیص(cut off) MPO برای افتراق دادن بیماران شریان کرونری پایدار(منحنی A) و ناپایدار(منحنی B) از افراد سالم و نیز افتراق دادن بیماران شریان کرونری پایدار از ناپایدار(منحنی C).

بحث و نتیجه گیری

مطالعه حاضر افزایش سطح پلاسمایی MPO، بیومارکرهای التهابی hsCRP همراه با ریسک فاکتورهای متداول را در میان بیماران مبتلا به بیماری شریان کرونری پایدار(stable CAD) و بیماری شریان کرونری ناپایدار(unstable CAD) در مقایسه با گروه شاهد نشان داد. سطح MPO پلاسما به طور قابل ملاحظه ای در بیماران شریان کرونری ناپایدار در مقایسه با بیماران مبتلا به بیماری شریان کرونری پایدار و گروه شاهد بالاتر بود. هم چنین، سطح MPO پلاسما در بیماران مبتلا به بیماری شریان کرونری پایدار بالاتر از گروه شاهد بود. علاوه بر این، ما متوجه شدیم که همبستگی معنی داری بین سطح MPO پلاسما و بیومارکر التهابی hsCRP در بیماران شریان کرونری ناپایدار وجود دارد. بر اساس منابع و مطالعات موجود، ارتباط بین میزان MPO پلاسما و وجود CAD در شرایط حاد مانند بیماری شریان کرونری ناپایدار بیشتر مشهود است،(۱۰،۱۵،۱۶)، اما اطلاعات زیادی در مورد این که آیا میزان MPO پلاسما نیز در بیماران شریان کرونری پایدار افزایش می یابد، وجود ندارد.(۱۷)

اگر چه نتایج تعدادی از مطالعات حاکی از آن است که میزان MPO در بیماران مبتلا به CAD(به ویژه در بیماری شریان کرونری پایدار) بالا نمی رود،(۱۸،۱۹)، در مطالعات دیگر اخیراً یافته های متفاوتی منتشر شده است،(۲۰،۲۱). در چند مطالعه، بالا رفتن سطح MPO در بیماران دیابتی مبتلا به آنژین صدری مزمن پایدار،(۲۲)، و بیماری شریان کرونری پایدار،(۲۳)، گزارش شده است. یافته های مطالعه ما نشان داد که MPO در بیماران CAD نسبت به گروه کنترل به میزان بیشتری بالا بود و نیز در بیماران شریان کرونری ناپایدار نسبت به بیماران شریان کرونری پایدار در حد قابل توجهی بالاتر بود. افزایش سطح MPO مشاهده شده در بیماران شریان کرونری پایدار در

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-07]

مطالعه حاضر با مطالعات اخیر مطابقت دارد. افزایش سطح MPO در بیماران شریان کرونری پایدار نسبت به گروه کنترل، به موازات افزایش مارکر التهابی hsCRP در همین بیماران شریان کرونری پایدار نسبت به گروه کنترل است. بنا بر این افزایش میزان MPO در بیماران شریان کرونری پایدار ممکن است تا حدی، ناشی از یک پاسخ التهابی مزمن در فرآیند آترواسکلروزیس باشد. با توجه به این یافته که MPO به عنوان یک مارکر التهابی دخیل در تمام مراحل روند آترواسکلروز از اختلال در سلول های اندوتلیال اولیه گرفته تا پارگی پلاک آترواسکلروزیس نقش دارد و هم چنین با توجه به یک مطالعه جدید که افزایش سطح MPO منعکس کننده افزایش یک وضعیت التهابی در بیماران stable CAD می باشد،(۱۸)، نتیجه مطالعه حاضر هم مرتبط به نظر می رسد.

مقادیر بالاتر MPO در بیماران شریان کرونری پایدار در مقایسه با گروه کنترل در مطالعه ما توانست افراد کنترل را از افراد بیمار افتراق دهد و این مورد اهمیت بالینی این بیومارکر را نشان می دهد. در تطابق با یافته ما یک مطالعه دیگری نیز نشان داد که غلظت MPO در پیش بینی خطر پلاک های آترواسکلروزیس مستعد پارگی در بیماران شریان کرونری پایدار که تحت آنژیوگرافی انتخابی عروق-کرونری به منظور یافتن نشانه ها و علائم مطرح کننده بیماری عروق کرونر قرار گرفته بودند، سودمند خواهد بود.(۲۰)

از سوی دیگر، مقادیر بالاتر MPO در بیماران شریان کرونری ناپایدار در مقایسه با بیماران شریان کرونری پایدار که ما در مطالعه کنونی به دست آوردیم، ممکن است به ناپایداری پلاک های آترواسکلروزیس و فعال شدن نوتروفیل ها ارتباط داشته باشد که توسط برخی از مطالعات نشان داده شده است.(۲۱،۲۲،۲۴)(اطلاعات مربوط به آزمایش بیماران در دسترس نمی باشد و در پرونده پزشکی افراد می باشد) افزایش زیادتر بیومارکر التهابی hsCRP در بیماران شریان کرونری ناپایدار و نیز ارتباط نسبتاً قوی آن با MPO در همین بیماران در مطالعه ما نیز دلیل دیگری بر وضعیت حاد التهابی در این گروه از بیماران بود. با توجه به این که hsCRP باعث تحریک ترشح MPO از نوتروفیل ها و مونوسیت ها می شود،(۲۵)، نقشhsCRP و MPO در فرآیند ناپایداری پلاک های آترواسکلروزیس بیشتر قابل درک خواهد بود. بنا بر این، با توجه به این که بیماری شریان کرونری ناپایدار یک حالت حاد التهابی است و با فعال شدن لکوسیت ها همراه است، افزایش زیاد MPO در بیماران شریان کرونری ناپایدار در مطالعه ما چندان دور از انتظار نیست.

در مطالعه ما بر اساس تجزیه و تحلیل رگرسیون لجستیک چندگانه، سطح MPO پلاسما به عنوان یک پیش بینی کننده مستقل و قوی برای وجود بیماری CAD مطرح گردید. در این راستا یافته های ما با نتایج مطالعات دیگر مطابقت دارد،(۲۶،۲۷). بر اساس مطالعات مذکور و هم چنین مطالعه ما، با پیشرفت شریان کرونری پایدار به حالت ناپایدار یعنی بیماری شریان کرونری ناپایدار، افزایش MPO مرتبط و قابل تصور است. میزان نسبت شانس(odds ratio) برابر با ۲/۹۸ مربوط به ارتباط بین MPO پلاسما و CAD نشان داد که MPO پیش بینی کننده قوی برای وجود بیماری CAD است. افزایش میزان MPO پلاسمای خون در بیماران CAD(به ویژه در بیماران شریان کرونری ناپایدار) در مطالعه ما نشان می دهد که MPO ممکن است در تغییر حالت پلاک آترواسکلروزیسی بالغ به یک حالت ناپایدار و آسیب پذیر نقش اساسی داشته باشد. یک مکانیسم برای این عمل، فعالسازی متالوپروتئیناز-۷ توسط MPO در پلاک آسیب پذیر یا مستعد پارگی می باشد که منجر به پارگی پلاک و تشکیل لخته خون می شود،(۲۸). همان طور که در بالا گفته شد، افزایش ناگهانی MPO در بیماران شریان کرونری ناپایدار ممکن است با پارگی و ناپایداری پلاک آترواسکلروزیسی ناشی از فعال شدن نوتروفیل ها همراه باشد که می تواند به وقایع بعدی مانند انفارکتوس میوکاردی منجر شود.

با آنالیز منحنی ROC توانستیم که مقادیر حد تشخیص پلاسمایی MPO برای افتراق دادن بیماران شریان کرونری از افراد کنترل نیز توسط خود بیماران از یکدیگر به دست بیاوریم. بدین ترتیب MPO توانست به عنوان یک بیومارکر تشخیصی برای افتراق دادن بیماران شریان کرونری از افراد کنترل و نیز افراد بیمار از یکدیگر عمل نماید. بنا بر این، مقادیر پلاسمایی MPO ممکن است یک ابزار تشخیص و نیز یک ابزار پیش آگهی مفید در ارزیابی CAD باشد. با این حال، نتیجه گیری قطعی نیاز به مطالعات بیشتری در این زمینه دارد.

در این مطالعه ما ارتباط آماری معنی داری بین میزان MPO پلاسما و پروفایل لیپیدی خون در این بیماران پیدا نکردیم. این ممکن است تا حدی قابل توجیه باشد، به این دلیل که مهم ترین اثرات آتروژنیک MPO به اثرات

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-07]

التهابی و اکسیداتیو آن مربوط می شود. علاوه بر این، نسبت بالایی از بیماران ما تحت درمان با داروهای کاهش دهنده چربی بودند و این ممکن بود، تا حدی، سطح لیپیدهای پلاسما را تحت تاثیر قرار دهد.

به طور کلی، نتایج این مطالعه نشان داد که میزان MPO پلاسما در بیماران شریان کرونری ناپایدار و شریان کرونری پایدار در مقایسه با افراد کنترل به طور چشم گیری افزایش می یابد. هم چنین میزان MPO در بیماران شریان کرونری ناپایدار نسبت به بیماران شریان کرونری پایدار بیشتر افزایش نشان داد. افزایش مقادیر MPO می تواند به عنوان پیش بینی کننده مثبت CAD عمل کند. مقادیر پلاسمایی MPO می تواند بیماران CAD را از افراد کنترل و نیز خود بیماران را از یکدیگر افتراق دهد.

References

1.Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature 2002; 420:868-74.

2.Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. J Am College Cardiol 1988;12:56-62

3.Nicholls SJ, Hazen SL. Myeloperoxidase and cardiovascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25:1102-11.

4.Daugherty A, Dunn JL, Rateri DL, Heinecke JW. Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions. J Clin Invest 1994; 94:437-44.

5.Podrez EA, Schmitt D, Hoff HF, Hazen SL. Myeloperoxidase-generated reactive nitrogen species convert LDL into an atherogenic form in vitro. J Clin Invest 1999; 103:1547-60.

6.Shao B, Oda MN, Bergt C, Fu X, Green PS, Brot N, et al. Myeloperoxidase impairs ABCA1-dependent cholesterol efflux through methionine oxidation and site-specific tyrosine chlorination of apoli-poprotein A-I. J Biol Chem 2006; 281:9001-4.

7.Zheng L, Nukuna B, Brennan ML, Sun M, Goormastic M, Settle M, et al. Apolipoprotein A-I is a selective target for myeloperoxidase-catalyzed oxidation and functional impairment in subjects with cardiovascular disease. J Clin Invest 2004; 114:529-41.

8.Vita JA, Brennan ML, Gokce N, Mann SA, Goormastic M, Shishehbor MH, et al. Serum myeloperoxidase levels indep-endently predict endothelial dysfunction in humans. Circulation 2004; 110:1134-9.

9.Sugiyama S, Kugiyama K, Aikawa M, Nakamura S, Ogawa H, Libby P. Hyp-ochlorous acid, a macrophage product, induces endothelial apoptosis and tissue factor expression: involvement of myel-oper-oxidase-mediatedoxidant in plaque erosion and thrombogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24:1309-14.

10.Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, Munzel T, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. Circulation 2003; 108:1440-5.

11.Zhang R, Brennan ML, Fu X, Aviles RJ, Pearce GL, Penn MS, et al. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. JAMA 2001; 286: 2136-42.

12.Tang WHW, Katz R, Brennan ML, Aviles RJ, Tracy RP, Psaty BM, et al. Usefulness of myeloperoxidase levels in healthy elderly subjects to predict risk of developing heart failure. Am J Cardiol 2009;103:1269-74.

13.Carr AC, Myzak MC, Stocker R, McCall MR, Frei B. Myeloperoxidase binds to low-density lipoprotein: potential implications for atherosclerosis. FEBS Lett 2000;487:176-80.

14. Carr AC, McCall MR, Frei B. Oxidation of LDL by myeloperoxidase and reactive nitrogen species: reaction pathways and antioxidant protection. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:1716-23.

15.Tardif JC, Heinonen T, Orloff D, Libby P. Vascular biomarkers and surrogates in cardiovascular disease. Circulation 2006; 113:2936-42.

16.Cavusoglu E, Ruwende C, Eng C, Chopra V, Yanamadala S, Clark LT, et al. Usefulness of baseline plasma mye-loperoxidase levels as an independent predictor of myocardial infarction at two years in patients presenting with acute coronary syndrome. Am J Cardiol 2007;99:1364-8.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-07]

17.Roman RM, Wendland AE, Polanczyk CA. Myeloperoxidase and coronary arterial disease: from research to clinical practice. Arquivos Brasileiros de Cardiologia 2008; 91:e11-9.
18.Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, Von Beckerath N, Schömig A, Kastrati A. Myeloperoxidase level in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes. Eur J Clin Invest 2008;38:90-6.
19.Kubala L, Lu G, Baldus S, Berglund L, Eiserich JP. Plasma levels of myelop-eroxidase are not elevated in patients with stable coronary artery disease. Clinica Chimica Acta 2008;394:59-62.
20.Tang W, Wu Y, Nicholls SJ, Hazen SL. Plasma myeloperoxidase predicts incident cardiovascular risks in stable patients undergoing medical management for coronary artery disease. Clin Chem 2011; 57:33-9.
21.Naruko T, Ueda M, Haze K, van der Wal AC, van der Loos CM, Itoh A, et al. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. Circulation 2002;106:2894-900.
22.Sugiyama S, Okada Y, Sukhova GK, Virmani R, Heinecke JW, Libby P. Macrophage myeloperoxidase regulation by granulocyte macrophage colony-stimulating factor in human atherosclerosis and implications in acute coronary syndromes. Am J Pathol 2001;158:879-91.
23.Düzgünçinar O, Yavuz B, Hazirolan T, Deniz A, Tokgözoğlu SL, Akata D, et al. Plasma myeloperoxidase is related to the severity of coronary artery disease. Acta Cardiologica 2008;63:147-52.
24.Rudolph V, Steven D, Gehling UM, Goldmann B, Rudolph TK, Friedrichs K, et al. Coronary plaque injury triggers neutrophil activation in patients with coronary artery disease. Free Rad Biol Med 2007; -42:460-5.
25.Singh U, Devaraj S, Jialal I. C-reactive protein stimulates myeloperoxidase release from polymorphonuclear cells and monocytes: implications for acute coronary syndromes. Clin Chem 2009; 55:361-4.
26.Brevetti G, Schiano V, Laurenzano E, Giugliano G, Petretta M, Scopacasa F, et al. Myeloperoxidase, but not C-reactive protein, predicts cardiovascular risk in peripheral arterial disease. Eur Heart J 2008; 29:224-30.
27.Meuwese MC, Stroes ESG, Hazen SL, van Miert JN, Kuivenhoven JA, Schaub RG, 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 Am Coll Cardiol 2007; 50:159-65.
28.Fu X, Kassim SY, Parks WC, Heinecke JW. Hypochlorous acid oxygenates the cysteine switch domain of pro-matrilysin (MMP-7). J Biol Chem 2001;276:41279-87

.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-07]

The Inflammatory Role of Myeloperoxidase and Its Increased Level in Patients with Coronary Artery Disease

*Pournosrat K[1], Soleimannejad K[2], Yaghmaei P[1]**

(Recived: 5 April, 2014 Accepted: 5 July, 2014)

Abstract

Introduction: Myeloperoxidase (MPO) has an essential role in the promotion of atherosclerosis andcoronary artery disease (CAD). Therefore, this study explored the plasma level of this enzyme in relation to other traditional cardiovascular risk factors in patients with stable and unstable CAD as compared to control subjects.

Materials & Methods: In this study, 30 patients with stable CAD, 30 patients with unstable CAD and 30 control subjects were selected based on angiography procedure. Plasma MPO was measured using an immunoassay method. High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) level was determined by a latex-enhanced immunot-urbid-imetric method. Plasma lipid and lip-oprotein profiles (LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, total cholesterol and triglycerides) were also determined by enzymatic methods. Other cardiovascular risk factors were also assigned through medical history and questionnaire.

*Findings:*MPO and hsCRP levels were significantly higher in unstable CAD patients than stable CAD patients. Also, the amounts of these two biomarkers were hig-her in stable CAD patients than control subjects ($P < 0.01$). In patients, MPO level had a significant relationship with hsCRP and the presence of CAD ($P < 0.01$).

Discussion & Conclusion: Elevated level of MPO was a positive independent predictor for the presence of CAD and its plasma levels can differentiate between unstable CAD patients, stable CAD patients and control subjects and may have a diagnostic value.

Keywords: Myeloperoxidaes, CAD, stable, unstable

1.Dept of Biology, Faculty of Basic Sciences, Research and Science Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
2.Dept of Cardiology, Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran
** Corresponding author*

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-07]