

一个日益重要的冠心病标志物——新蝶呤*

张秩源 唐惠芳[△]

(南华大学附属第一医院 湖南 衡阳 421001)

摘要 动脉粥样硬化是一种慢性炎症过程,炎症反应在动脉粥样斑块的形成、发展、稳定性丧失和斑块破裂过程中都起着非常重要的作用,贯穿于动脉粥样硬化的各个环节。从早期的脂质条纹到进一步的动脉粥样病变及血栓性并发症都能见到炎症细胞的浸润,其中又以激活的巨噬细胞尤为重要。新蝶呤是巨噬细胞激活后的代谢产物,它不仅是巨噬细胞激活的炎症标志物,还参与多种调节氧化平衡的生化途径,增加氧化应激水平,促进动脉粥样硬化的进展,是斑块不稳定性及不良性心血管事件的独立预测因子。在临床上,降低血清新蝶呤水平可以降低冠心病患者发生危险事件的风险。因此,新蝶呤对冠心病的诊断和治疗都有重要意义。本文将对新蝶呤在冠心病中的角色做一综述。

关键词 新蝶呤;炎症;巨噬细胞;动脉粥样硬化;冠心病

中图分类号 R541.4 **文献标识码** A **文章编号** :1673-6273(2012)22-4396-05

An Increasingly Important Marker of Coronary Heart Disease-Neopterin*

ZHANG Zhi-yuan, TANG Hui-fang[△]

(The First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan, 421001, China)

ABSTRACT : Atherosclerosis is a chronic inflammatory process. Inflammatory reaction plays a very important role in every step of atherosclerosis process in atheromatous plaque's formation, development, stability loss and plaque rupture. From the early fatty streak to further artery atherosclerosis lesions and thrombotic complications, inflammatory cell infiltration can be found in every step of atherosclerosis. Furthermore, macrophages activation is particularly important. Neopterin is a metabolite produced by activated macrophages. It is not only an inflammatory marker of activated macrophages, but participates in many biochemical pathways, adjusts the balance of oxidation, increases oxidative stress and promotes the progression of atherosclerosis. Neopterin is an independent predictor of instability of atheromatous plaque and adverse cardiovascular events. Reducing serum neopterin levels in patients with coronary heart disease can reduce the risk of adverse cardiovascular events. Therefore, neopterin is important to the diagnosis and treatment of coronary heart disease. In this review, we described neopterin's potential role in cardiovascular disease.

Key words: Neopterin; Inflammation; Macrophage; Atherosclerosis; Coronary disease

Chinese Library Classification(CLC): R541.4 **Document code**: A

Article ID:1673-6273(2012)22-4396-05

前言

冠状动脉粥样硬化性心脏病是危害人类生命健康的严重疾病,其防治是目前研究的热点。冠状动脉粥样硬化是多种因素长期反复作用下形成的疾病,发病机制非常复杂,包括脂质浸润学说、血栓形成和血小板聚集学说、平滑肌细胞克隆学说、内皮损伤反应学说等。近20余年来,随着研究的深入,人们对冠状动脉粥样硬化的病理生理学知识和理解有了巨大的提升,普遍认为血管内皮损伤所致慢性炎症反应在动脉粥样斑块的形成、发展、稳定性丧失和斑块破裂过程中都起着非常重要的作用,贯穿于动脉粥样硬化的各个环节。从早期的脂质条纹到进一步的动脉粥样病变及血栓性并发症都能见到炎症细胞的浸润,在这些炎症细胞中以激活的巨噬细胞尤为重要。激活的巨噬细胞不但促进动脉粥样斑块的进展,还可以合成金属蛋白

酶从而降解斑块中的胶原蛋白、削弱纤维帽,引起斑块破裂,这是导致急性冠脉综合征(acute coronary syndromes, ASC)即急性心肌梗死、不稳定性心绞痛和心源性猝死的最常见机制。新蝶呤是巨噬细胞激活后的代谢产物,其化学性质稳定、分子量小,易渗透进入血液循环。在血液、尿液、脑脊液及胸腹水等体液中能较稳定地存在,持续时间长,不易被灭活或降解,可以通过检测外周血新蝶呤水平来反映冠状动脉血新蝶呤浓度。新蝶呤是反映巨噬细胞激活的一个可靠指标,也是冠心病和急性冠脉综合征的一个新兴的标志物^[1-4]。本文将对新蝶呤在冠心病中的角色做一综述。

1 新蝶呤的生成

新蝶呤是一种蝶啶类化合物,是鸟嘌呤核苷三磷酸-生物蝶呤途径的副产物。在炎症反应过程中,活化的T淋巴细胞

* 基金项目 国家自然科学基金(30900625)

作者简介 张秩源(1982-)男,硕士研究生,主要研究方向 冠心病危险分层及早期诊断

电话:15886447794, Email: zha6270@163.com

[△]通讯作者 唐惠芳 E-mail: 421001, Email: tanghuifang999@163.com

(收稿日期 2011-12-08 接受日期 2011-12-31)

(Th1 亚型)产生 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)。IFN- γ 可降低胶原蛋白合成并激活巨噬细胞,活化的巨噬细胞通过三磷酸鸟嘌呤核苷(guanosine triphosphate, GTP)途径产生新蝶呤^[5]。在巨噬细胞内,三磷酸鸟苷环化水解酶在 IFN- γ 的催化下表达升高,分解 GTP 形成 7,8-三磷酸二氢新蝶呤(7,8-dihydroneopterin trisphosphate, DHNTP)。由于人类及灵长类动物组织和细胞中 6-丙酮酰四氢蝶呤合酶(6-pyruvoyl-tetrahydrobiopterin synthase, PTPS)水平较低, DHNTP 无法大量地在 PTPS 的催化下转化为四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin, BH4),从而引起 DHNTP 的积聚。在细胞内非特异性磷酸酶的作用下,大部分积聚的 DHNTP 脱磷酸形成 7,8-二氢新蝶呤,继而从活化的巨噬细胞里扩散到血浆中,被嗜中性粒细胞产生的次氯酸(hypochlorous acid, HOCl)氧化生成新蝶呤^[6]。少部分 DHNTP 则在 PTPS、墨蝶呤还原酶(sepiapterin reductase, SR)、镁离子(magnesianion, Mg^{2+})、还原型辅酶 II (reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)等参与下形成 BH4。

人体内生成的新蝶呤主要由肾脏排泄,其半衰期约为 90 分钟,当肾功能正常时,新蝶呤的血清浓度和尿浓度具有相等的诊断价值。还有观察发现,在尿液、脑脊液及血清中,新蝶呤与 7,8-二氢新蝶呤的浓度的比值几乎等于常数 1/2,这个现象提示,新蝶呤产生后可能不再进行进一步转化,其化学性质较稳定。

由于新蝶呤生物学和化学性质均较稳定,可进入血液循环,易于测量,可使用高效液相色谱法、放射免疫法、酶联免疫法、胶体金法等进行检测^[7],目前已作为一种免疫激活的炎症标志物被广泛应用,如感染性疾病、自身免疫性疾病、肿瘤、移植排异等^[8]。新近研究还表明新蝶呤在冠状动脉粥样硬化性心脏病中也扮演着非常重要的角色。

2 新蝶呤与动脉硬化

动脉粥样硬化是一个慢性炎症过程,以单核-巨噬细胞、T 淋巴细胞为主的炎症细胞的激活、浸润以及各种细胞因子的释放构成了炎症反应的主要表现。在炎症反应过程中,巨噬细胞的激活使炎症标志物-新蝶呤的生成增加。Ueland T 等人对 207 名家族性高胆固醇血症儿童与其 84 名健康兄弟姐妹的血清炎症标志物浓度对照观察发现,患儿血清新蝶呤和超敏 C 反应蛋白均明显高于正常儿童,提示巨噬细胞在动脉硬化早期已经非常活跃^[9]。Adachi T 等人的研究进一步证实了新蝶呤与动脉粥样硬化斑块的关系。该研究对 25 名不稳定型心绞痛和 25 名稳定型心绞痛患者进行了冠脉粥样斑块切除术,并对冰冻斑块标本的平滑肌细胞、巨噬细胞、T 细胞、中性粒细胞及新蝶呤进行了免疫组化分析,结果发现 25 名不稳定型心绞痛患者中 22 名患者的冠脉斑块中有大量新蝶呤阳性的巨噬细胞,而另外 25 名稳定型心绞痛患者中仅 11 名患者的粥样斑块中显示新蝶呤阳性^[10]。不稳定型心绞痛患者斑块的新蝶呤阳性巨噬细胞分数明显比稳定型心绞痛患者高($P<0.001$),并且新蝶呤阳性巨噬细胞分数分别独立地与斑块中的中性粒细胞及 T 细胞数明显正相关($r=0.55$, $P<0.001$; $r=0.70$, $P<0.001$)。因此认为,新蝶呤是动脉粥样硬化斑块炎症反应及斑块不稳定的重要标志物。

动脉粥样硬化除导致阻塞性冠心病,其在冠脉扩张的发病机制中也扮演了重要角色^[11]。冠脉扩张同样可使患者出现心绞痛、心悸等症状,严重者可出现心肌梗死,因而在临床上越来越受到重视。Sahin M 等人的研究发现,无狭窄病变的冠脉扩张患者及阻塞性冠心病患者血清新蝶呤水平均比正常对照组高(18.5 ± 8.8 vs. 8.7 ± 2.6 nmol/L, $P=0.006$; 16.8 ± 8.2 vs. 8.7 ± 2.6 nmol/L, $P=0.03$),而冠脉扩张患者和阻塞性冠心病患者血清新蝶呤浓度的差异则没有统计学意义(18.5 ± 8.8 vs. 16.8 ± 8.2 nmol/L, $P=0.77$),提示冠脉扩张可能有炎症过程的参与。新蝶呤作为巨噬细胞激活的炎症标志物,对冠脉扩张有一定的预测作用^[12]。

新蝶呤不仅是动脉粥样硬化的一个免疫激活的炎症标志物,同时还能通过多种途径促进动脉粥样硬化的发展。氧化应激在动脉粥样硬化的发病机制中起了非常重要的作用,氧化活性物质的增加或其氧化作用的增强均可导致血管内皮细胞损伤及内皮功能障碍从而促进动脉粥样硬化的发生、发展。有实验表明,在 IFN- γ 的刺激下,新蝶呤水平和巨噬细胞释放活性氧(reactive oxygen species, ROS, 主要是 H_2O_2)明显呈正相关^[13]。同时,新蝶呤可以增加 ROS、氯、氮类物质的氧化活性,可以增强过氧亚硝酸盐(peroxynitrite, ONOO-)在酪氨酸硝化和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)氧化过程中的氧化作用^[14]。新蝶呤还可以激活诱导型一氧化氮合酶(induced nitric oxide synthase, iNOS)基因的表达^[15],从而催化一氧化氮(nitric oxide, NO)或 ONOO- 的生成增加,而过量的 NO 及 ONOO- 不仅可以使氧化应激水平升高,且同时对血管内皮还有细胞毒作用和促进炎症反应的作用,进一步加剧粥样硬化血管的损害。动物实验进一步证明了新蝶呤在氧化应激中的作用:在离体灌注的小鼠心脏缓冲液中加入新蝶呤后,小鼠心脏的冠脉血流和心脏收缩力明显降低,加入新蝶呤和乙酰半胱氨酸(自由基清除剂)灌注后,小鼠心脏冠脉血流和心脏收缩力与正常组无明显差异,提示冠脉血流及心脏收缩力的下降可能为新蝶呤促进自由基的生成而加重氧化应激所致^[16]。另外,新蝶呤还可以诱导核因子 κB 亚单位(nuclear factor- κB , NF- κB)激活^[17]并向核内易位,使白细胞介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子- α 和细胞粘附因子-1 等炎症相关因子的基因的表达增多从而促进斑块内的炎症反应及氧化应激水平,推动动脉粥样硬化的发展。因此,新蝶呤是活化的巨噬细胞产生的内源性细胞毒性效应调节因子,参与多个调控氧化还原平衡的分子生物学途径,升高氧化应激水平及炎症反应水平,促进动脉粥样硬化的发展。

3 新蝶呤与冠心病

流行病学研究已经证明,血清新蝶呤水平与冠心病的关联十分密切。

3.1 新蝶呤与稳定型心绞痛

新蝶呤作为巨噬细胞激活的炎症因子,随着冠状动脉粥样硬化的加重而升高。Alber 等人^[18]对 30 名稳定型心绞痛患者的冠脉造影结果、Gensini 积分及新蝶呤水平研究发现,新蝶呤与稳定性心绞痛患者的病变范围、狭窄严重程度呈正相关,对判断患者是否可行血运重建可能有用。同时,临床研究认为稳定

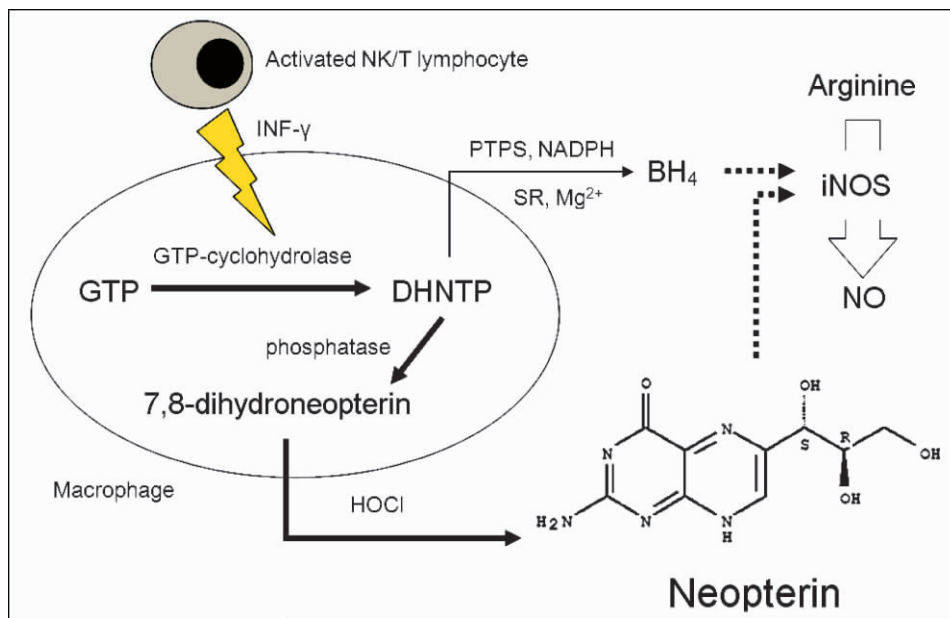


图1 新蝶呤的合成 新蝶呤由活化的巨噬细胞产生,是巨噬细胞激活的炎症标志物。新蝶呤可激活诱导型一氧化氮合酶(induced nitric oxide synthase, iNOS)基因的表达,促进一氧化氮(nitric oxide, NO)或过氧亚硝酸盐(peroxynitrite, ONOO-)的生成增加。四氢生物蝶呤则是 iNOS 催化精氨酸生成 NO 的重要辅酶

Fig. 1 Biosynthesis of neopterin. Neopterin is produced by activated macrophages. It is an inflammatory marker of activated macrophages. Neopterin can activate the expression of iNOS gene, and promote the formation of NO or ONOO-. BH₄ is an important coenzyme of iNOS which catalyze biosynthesis of NO to form arginine

注: NK= 自然杀伤细胞, INF-γ=γ-干扰素, GTP= 三磷酸鸟嘌呤核苷, DHNTP=7,8-三磷酸二氢新蝶呤, HOCl= 次氯酸, PTPS=6-丙酮酰四氢生物蝶呤合酶, NADPH= 还原型辅酶 II, SR= 蝶呤还原酶, Mg²⁺= 镁离子, BH₄= 四氢生物蝶呤, iNOS= 诱导型一氧化氮合酶, NO= 一氧化氮。

Note: NK= Natural killer cell; INF-γ= interferon-γ; GTP= guanosine triphosphate; DHNTP=7,8-dihydroneopterin triphosphate; HOCl= hypochlorous acid; PTPS=6-pyruvyl-tetrahydrobiopterin synthase; NADPH= reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; SR= sepiapterin reductase; Mg²⁺= magnesium ion; BH₄= tetrahydrobiopterin; iNOS= induced nitric oxide synthase; NO= nitric oxide.

型心绞痛并不代表粥样斑块总是处于稳定状态,部分稳定型心绞痛患者的冠脉病变有快速进展和加重的风险。Zouridakis E 等人观察了 124 名慢性稳定性心绞痛患者,研究中定义冠心病的快速进展为:在原有冠脉狭窄≥50%的基础上再狭窄≥10%,或在原有冠脉狭窄<50%的基础上再狭窄≥30%,或在无病变血管新出现狭窄≥30%,或任意段狭窄进展为完全闭塞^[4]。研究结果显示,新蝶呤是稳定性心绞痛快速进展的独立预测因子,对于判断冠心病患者的心血管事件风险有一定的预测价值。左室射血分数是慢性稳定性心绞痛患者生存率的强烈预测因子,Estévez-Loureiro R 等人观察了 181 名经冠脉造影证实的稳定型心绞痛患者血清新蝶呤及超敏 C 反应蛋白浓度,结果发现,新蝶呤与左室射血分数负相关($r=-0.222$, $P=0.003$),是慢性稳定性心绞痛患者左室功能障碍的预测因子(左室射血分数<45%, OR 8.52, 95% CI 1.10-65.64, $P=0.040$),对患者的危险分层可能有用,而超敏 C 反应蛋白则没有该作用($r=-0.097$, $P=0.194$)^[19]。Avanzas P 等人对 297 名慢性稳定性心绞痛患者进行了 1 年的随访,经多元变量分析显示,血清新蝶呤>7 nmol/L 的患者比血清新蝶呤<4.5 nmol/L 的患者发生不良心血管事件的风险高 3 倍以上;同时,作者未发现 C 反应蛋白与心血管联合终点事件的发生有明显关联^[20]。该结果提示,对于稳定型心绞痛患者心血管事件的风险,新蝶呤不仅是独立的预测因子,并且比 C 反应蛋白可能有更好的预测作用。新蝶呤对冠心病患

者全因死亡和心血管事件死亡率也有很好的预测价值。最近 LURIC 研究对 1801 名有冠脉造影结果及 511 名未造影冠心病患者进行了平均长达 8 年的随访,结果显示,协同年龄、性别、体重指数、2 型糖尿病等多因素分析后,新蝶呤浓度第三四分位数及第四四分位数(6.45-7.89 nmol/L, ≥7.99 nmol/L)的患者与第一四分位数患者(<5.28 nmol/L)相比,新蝶呤的升高对死亡率有重要预测作用(HR 1.24, 95% CI 0.83-1.84; HR 1.61, 95% CI 1.07-2.41),因此,新蝶呤是冠心病患者全因死亡和心血管事件死亡率的独立预测因子,其浓度的增加更有力地标志着动脉粥样斑块的活动而不仅仅是简单的病理解剖程度的估计^[21]。

3.2 新蝶呤与不稳定型心绞痛

炎症反应是导致斑块稳定性丧失的重要因素,新蝶呤不仅是巨噬细胞激活的炎症标志物,同时还通过参与多种分子生物学途径加重斑块内炎症反应,推动病情恶化。在早期的研究和报道中便已发现,不稳定型心绞痛患者血清新蝶呤水平比稳定型心绞痛患者血清新蝶呤水平高,这提示新蝶呤在斑块稳定性丧失中有一定的作用^[1]。后续的研究也得出了相似的结果。Garcia-Moll X 等人的研究表明,血清新蝶呤浓度与不稳定型心绞痛患者冠脉造影证实的复杂病变数量独立正相关($r=0.35$, $P=0.015$),是冠心病活动进展的标志物^[22]。在临床事件的预测价值上,Djordjevic VB 等人的研究发现,不稳定型心绞痛患者血清新蝶呤明显比健康的人(对照组)高($P<0.01$),随访期间发生

心源性死亡的患者新蝶呤水平及 NO^2/NO^3 的值升高,提示新蝶呤或 NO^2/NO^3 的水平能反映斑块稳定性的丧失,对急性冠脉综合症的远期风险及死亡率都有预测作用^[23]。另有研究发现,不稳定性心绞痛女性患者新蝶呤水平比稳定性心绞痛女性患者明显升高(7.6(5.1-11.5) vs. 5.9(4.4-7.5) nmol/L, $P=0.003$),随访期间发生心血管事件的女性患者血清新蝶呤水平比未发生者高(7.1(5.9-9.1) vs. 5.7(3.9-7.3) nmol/L, $P=0.010$),提示新蝶呤是女性不稳定性心绞痛患者心血管事件风险的强烈预测因子^[24]。因此,对于不稳定型心绞痛,不论男性或是女性患者,新蝶呤均可能是其冠心病病情进展及预后的标志物及独立预测因子。

3.3 新蝶呤与急性心肌梗死

冠心病患者发生急性心梗最主要的机制是炎症细胞介导不稳定动脉粥样硬化斑块破裂,继而斑块内或斑块下出血导致血栓形成而使管腔闭塞。作为巨噬细胞免疫激活的炎症标志物,新蝶呤水平可以反映斑块稳定性的改变,对冠心病患者心梗的发生及预后都有较好的预测作用。

很多研究都已证明急性心肌梗塞患者的血清新蝶呤水平是升高的。Gupta S 等人的研究表明,不稳定型心绞痛和急性心肌梗塞患者血清新蝶呤浓度明显比控制组或病情无活动仅既往有心梗史的患者高,提示新蝶呤对 ACS 的发生有预测作用,是粥样斑块稳定性丧失的标志物^[25]。Avanzas P 等人对 55 名非 ST 段抬高型心梗并行冠脉造影确诊的患者观察发现,中性粒细胞数、CRP、新蝶呤($r=0.45$, $P<0.001$)与复杂狭窄(边界不规则、溃疡或充盈缺损)的数量呈正相关,并且新蝶呤比其他两者有更强的预测作用^[26]。类似的结果来自于 HUNT 1^[27]研究,通过对比观察 205 名伴有 2 型糖尿病的患者及 205 名控制组患者,发现新蝶呤和 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)均是致命的冠脉事件的独立预测因子(HR 2.59, 95% CI 1.11-6.01; HR 2.45, 95% CI 1.05-5.69)。

在预后的预测方面,当患者发生 ACS 后, Auer 等人测量了 25 名患者第 72 小时的血清新蝶呤水平,通过 22 ± 3 个月的随访观察到,发生不良心血管事件(包括心脏泵衰竭、心衰再入院、左心室室壁瘤、心梗复发、心源性死亡及休克)的患者新蝶呤浓度为 10.6 ± 2.56 nmol/L,而未发生不良心血管事件的患者新蝶呤浓度为 7.13 ± 2.34 nmol/L($P<0.01$),说明新蝶呤反应了 ACS 后炎症反应和免疫激活的程度,对主要的心血管事件有较强的预测作用^[2]。最近,在大型 PROVE IT-TIMI 22 实验中, Ray KK 等人就新蝶呤水平对 ACS 患者的重要性进行了评估^[3]。作者报告:ACS 时升高的新蝶呤水平(≥ 12.11 nmol/L)是 ACS 后的远期死亡率及急性冠脉事件复发的独立预测因子(HR 1.86, 95% CI 1.24-2.77, $P=0.003$),新蝶呤每升高 1 nmol/L,临床风险增加 2%~3%,对 ACS 患者的危险分层可能有用。同时,急性事件后第 4 个月时的新蝶呤水平的升高仍然是患者死亡的预测因子(HR 2.39, 95% CI 1.43-3.99, $P=0.001$)。不仅如此,很多研究还证明新蝶呤在各类型心梗患者的预测上均有一定作用。Dominguez-Rodriguez A 等人对 82 名发生 ST 段抬高型急性心梗患者的研究证实,新蝶呤水平与急性心梗幸存患者左室功能(Killip 分级和射血分数)呈负相关,对发生急性心肌梗塞的患者 6 个月内的源性死亡率有预测作用^[28]。对于非

ST 段抬高型心梗患者, SIESTA 研究也有相似的结论。在这个研究中共有 397 名患者参与,不稳定性心绞痛患者和非 ST 段抬高型心梗患者有相近的新蝶呤水平(8.3 (6.6-10.7) vs. 7.9 (6.2-10.9) nmol/L, $P=0.4$),新蝶呤是非 ST 段抬高型心梗患者半年内不良心血管事件的独立预测因子^[29]。同时作者还报告,新蝶呤的加入使 Timi 风险分数的预测能力提高了。类似的, Nazer B 等人对大型实验 PROVE IT-TIMI 22 的患者数据的分析发现,新蝶呤不仅是心衰再入院等不良心血管事件的独立预测因子,还能增加 CRP(似然比分析 0.743 vs. 0.773, $P=0.027$)、脑利钠肽等常规风险预测因子对心血管事件的预测能力^[30]。而对于无 Q 波心梗患者, van Haelst PL 等人的研究同样表明,新蝶呤水平升高对冠心病患者心梗后的不良心血管事件有预测作用^[31]。

4 新蝶呤与治疗

新蝶呤不仅是巨噬细胞激活的炎症标志物,同时还参与多个调控氧化还原平衡的分子生物学途径,增强氧化应激水平,促进动脉粥样硬化的进展及斑块稳定性的丧失,所以降低血清新蝶呤水平可能可以使冠心病患者获益。免疫抑制剂(如环孢素 A, 可通过抑制 T 淋巴细胞释放 IL-4、IL-10 等细胞因子以减少新蝶呤的产生)、抗炎化合物(如他汀^[32]、阿司匹林^[33]、水杨酸等)等药物可以降低血清新蝶呤水平。在冠心病的治疗中,他汀作为有效调脂药物外的作用尤为引人关注。Walter RB 等人的研究发现使用他汀治疗的患者血清新蝶呤水平比使用安慰剂患者的血清新蝶呤水平低(6.65 (4.1-18.3) vs. 7.70(3.6-29.1) nmol/L, $P<0.0001$)^[32]。最近的大型实验 PROVE IT-TIMI 22^[3]中更进一步观察到,虽然使用强化他汀治疗(阿托伐他汀 80 mg/day)的患者和常规他汀治疗(普伐他汀 40 mg)的患者在第 4 个月时新蝶呤水平下降值没有统计学差异(8.76 vs. 8.80 nmol/L, $P=0.83$),但与常规他汀治疗相比,强化他汀治疗可以更明显地降低高新蝶呤水平患者发生心血管危险事件的风险(HR 0.57, 95% CI 0.42-0.78, interaction $P=0.022$)。同时,众多研究结果还表明,他汀可以降低血脂、多种炎症介质、细胞因子水平,有较强的抗炎作用,能抑制 T 淋巴细胞的活化、增殖,改善血管内皮功能(不依赖于胆固醇、低密度脂蛋白水平的下降),抑制血管平滑肌细胞增殖,抑制血小板聚集、抑制凝血系统及促进纤溶,抑制斑块内巨噬细胞摄取氧化型 LDL, 稳定斑块等作用,通过这些临床作用可以降低新蝶呤水平或抑制其相关的有害反应而使患者受益,为冠心病的治疗提供了一个有希望的干预策略。

5 新蝶呤作为冠心病标志物的缺点

冠状动脉粥样硬化斑块中的炎症细胞产生的新蝶呤可增加循环中新蝶呤的水平,但是血清新蝶呤升高还见于很多其他疾病,如感染、自身免疫疾病、肿瘤、器官移植、肾功能障碍等疾病也都可以观察到患者血清新蝶呤水平的升高^[8],说明循环中的新蝶呤浓度易受多种其他疾病或因素的干扰。同时,动脉粥样硬化是全身性疾病,任何部位血管的粥样病变都可能导致血清新蝶呤的增高。因此,患者血清新蝶呤的升高究竟反映的是冠脉粥样病变还是受颈动脉等其他部位粥样斑块影响,或者是

受上述其他疾病的影响,在临床上无法单凭新蝶呤水平对冠心病做出判断,必须联合其他检查以协助诊断。

6 结语

综上所述,越来越多的证据表明,新蝶呤作为巨噬细胞免疫激活的炎症标志物,在动脉粥样硬化的进展、粥样斑块的不稳定性中扮演了非常重要的角色,对冠心病病变严重程度、斑块的活动、病情进展及预后等都有较好的预测作用,对冠心病患者的危险分层可能有用。但目前的结果多来自国外的研究,国内流行病学研究和大型多中心随机临床实验等循证医学证据较少,新蝶呤在国内冠心病患者危险分层中及早期诊断中的价值尚无定论,故仍需要进一步研究以明确新蝶呤在临床实践中的作用和地位。

参考文献(References)

- [1] Schumacher M, Halwachs G, Tatzber F, et al. Increased neopterin in patients with chronic and acute coronary syndromes [J]. J Am Coll Cardiol, 1997, 30(3):703-707
- [2] Auer J, Berent R, Lassnig E, et al. Prognostic significance of immune activation after acute coronary syndromes[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 39(11):1878
- [3] Ray KK, Morrow DA, Sabatine MS, et al. Long-term prognostic value of neopterin: a novel marker of monocyte activation in patients with acute coronary syndrome[J]. Circulation, 2007, 115(24):3071-3078
- [4] Zouridakis E, Avanzas P, Arroyo ER, et al. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris[J]. Circulation, 2004, 110(13):1747-1753
- [5] Fuchs D, Weiss G, Wachter H. Neopterin, biochemistry and clinical use as a marker for cellular immune reactions[J]. Int Arch Allergy Immunol, 1993, 101(1):1-6
- [6] Widner B, Mayr C, Wirlleitner B, et al. Oxidation of 7, 8-dihydroneopterin by hypochlorous acid yields neopterin [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 275(2):307-311
- [7] 邱晓辉,贾志凌,刘畅,等. 国内外检测新蝶呤试剂盒的等效性研究[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(15): 1688-1689
Di Xiao-hui, Jia Zhi-ling, Liu Chang, et al. Equivalence study about domestic and foreign Neopterin Assay kits[J]. Acta Academiae Medicinae Militaris Tertiae, 2010, 32(15):1688-1689(In Chinese)
- [8] Sucher R, Schroecksnadel K, Weiss G, et al. Neopterin, a prognostic marker in human malignancies[J]. Cancer Lett, 2010, 287(1):13-22
- [9] Ueland T, Vissers MN, Wiegman A, et al. Increased inflammatory markers in children with familial hypercholesterolaemia [J]. Eur J Clin Invest, 2006, 36(3):147-152
- [10] Adachi T, Naruko T, Itoh A, et al. Neopterin is associated with plaque inflammation and destabilisation in human coronary atherosclerotic lesions[J]. Heart, 2007, 93(12):1537-1541
- [11] Pagel A, Horovitz M, Michovich Y, et al. Coronary artery ectasia: a therapeutic dilemma[J]. Harefuah, 2002, 141(12):1055-1058,1089-1090
- [12] Sahin M, Varol E, Ozaydin M, et al. Comparison of neopterin levels in patients with coronary artery ectasia versus patients with obstructive coronary artery disease[J]. South Med J, 2008, 101(5):476-479
- [13] Nathan CF. Peroxide and pteridine: a hypothesis on the regulation of macrophage antimicrobial activity by interferon gamma [J]. Interferon, 1986, 7:125-143
- [14] Herpfer I, Greilberger J, Ledinski G, et al. Neopterin and 7,8-dihydroneopterin interfere with low density lipoprotein oxidation mediated by peroxynitrite and/or copper[J]. Free Radic Res, 2002, 36(5):509-520
- [15] Schobersberger W, Hoffmann G, Grote J, et al. Induction of inducible nitric oxide synthase expression by neopterin in vascular smooth muscle cells[J]. FEBS Lett, 1995, 377(3):461-464
- [16] Balogh A, Mittermayr M, Schlager A, et al. Mechanism of neopterin-induced myocardial dysfunction in the isolated perfused rat heart[J]. Biochim Biophys Acta, 2005, 1724(1-2):17-22
- [17] Cirillo P, Pacileo M, DE Rosa S, et al. Neopterin induces pro-atherothrombotic phenotype in human coronary endothelial cells[J]. J Thromb Haemost, 2006, 4(10):2248-2255
- [18] Alber HF, Duftner C, Wanitschek M, et al. Neopterin, CD4+CD28- lymphocytes and the extent and severity of coronary artery disease[J]. Int J Cardiol, 2009, 135(1):27-35
- [19] Estévez LR, Recio MA, Sieira RMJA, et al. Neopterin levels and left ventricular dysfunction in patients with chronic stable angina pectoris[J]. Atherosclerosis, 2009, 207(2):514-518
- [20] Avanzas P, Arroyo ER, Quiles J, et al. Elevated serum neopterin predicts future adverse cardiac events in patients with chronic stable angina pectoris[J]. Eur Heart J, 2005, 26:457-463
- [21] Grammer TB, Fuchs D, Boehm BO, et al. Neopterin as a predictor of total and cardiovascular mortality in individuals undergoing angiography in the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study[J]. Clin Chem, 2009, 55(6):1135-1146
- [22] Garcia MX, Coccolo F, Cole D, et al. Serum neopterin and complex stenosis morphology in patients with unstable angina [J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 35(4):956-962
- [23] Djordjevic VB, Stojanovic I, Cosic V, et al. Serum neopterin, nitric oxide, inducible nitric oxide synthase and tumor necrosis factor-alpha levels in patients with ischemic heart disease [J]. Clin Chem Lab Med, 2008, 46(8):1149-1155
- [24] Garcia MX, Cole D, Zouridakis E, et al. Increased serum neopterin: a marker of coronary artery disease activity in women [J]. Heart, 2000, 83(3):346-350
- [25] Gupta S, Fredericks S, Schwartzman RA, et al. Serum neopterin in acute coronary syndromes[J]. Lancet, 1997, 349(9060):1252-1253
- [26] Avanzas P, Arroyo ER, Cosin SJ, et al. Markers of inflammation and multiple complex stenoses (pancoronary plaque vulnerability) in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes [J]. Heart, 2004, 90(8):847-852
- [27] Vengen IT, Dale AC, Wiseth R, et al. Neopterin predicts the risk for fatal ischemic heart disease in type 2 diabetes mellitus: long-term follow-up of the HUNT 1 study[J]. Atherosclerosis, 2009, 207(1):239-244
- [28] Dominguez RA, Abreu GP, Garcia GM. Usefulness of neopterin levels and left ventricular function for risk assessment in survivors of acute myocardial infarction[J]. Int J Cardiol, 2006, 111(2):318-320
- [29] Kaski JC, Consuegra SL, Fernandez B DJ, et al. Elevated serum neopterin levels and adverse cardiac events at 6 months follow-up in Mediterranean patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome[J]. Atherosclerosis, 2008, 201(1):176-183
- [30] Nazer B, Ray KK, Sloan S, et al. Prognostic utility of neopterin and risk of heart failure hospitalization after an acute coronary syndrome [J]. Eur Heart J, 2011, 2(11):1390-1397

(下转第 4389 页)

- [9] Duong TT, Witting PK, Antao ST, et al. Multiple protective activities of neuroglobin in cultured neuronal cells exposed to hypoxia reoxygenation injury [J]. J Neurochem, 2009, 108(5):1143-1154
- [10] Yu Z, Liu J, Guo S, et al. Neuroglobin-overexpression alters hypoxic response gene expression in primary neuron culture following oxygen glucose deprivation [J]. Neuroscience, 2009, 162(2):396-403
- [11] Brunori M, Giuffrè A, Nienhaus K, et al. Neuroglobin, nitric oxide and oxygen: functional pathways and conformational changes [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(24):8483-8488
- [12] Herold S, Fago A, Weber RE, et al. Reactivity studies of the Fe(III) and Fe(II)NO forms of human neuroglobin reveal a potential role against oxidative stress [J]. J Biol Chem, 2004, 279(22):841-847
- [13] Masters SC, Fu H. 14-3-3 proteins mediate an essential anti-apoptotic signal [J]. J Biol Chem, 2001, 276(48):45193-45200
- [14] Pirim I. Ischemic rat brains contain immunoreactivity of 14-3-3 proteins [J]. Int J Neurosci, 1998, 95(1-2):101-106
- [15] Jang SW, Liu X, Fu H, et al. Interaction of Akt-phosphorylated SRPK2 with 14-3-3 mediates cell cycle and cell death in neurons [J]. J Biol Chem, 2009, 284(36):24512-24525
- [16] Ye SQ, Zhou XY, Lai XJ, et al. Silencing neuroglobin enhances neuronal vulnerability to oxidative injury by down-regulating 14-3-3gamma [J]. Acta Pharmacol Sin, 2009, 30(7):913-918
- [17] Sharp FR, Ran R, Lu A, et al. Hypoxic preconditioning protects against ischemic brain injury [J]. NeuroRx, 2004, 1(01):26-35
- [18] Liu R, Suzuki A, Guo Z, et al. Intrinsic and extrinsic erythropoietin enhances neuroprotection against ischemia and reperfusion injury in vitro [J]. J Neurochem, 2006, 96(4):1101-1110
- [19] Grimm C, Wenzel A, Stanescu D, et al. Hypoxic preconditioning and erythropoietin protect retinal neurons from degeneration [J]. Adv Exp Med Biol, 2006, 588(4):119-131
- [20] Sun Y, Jin K, Peel A, et al. Neuroglobin protects the brain from experimental stroke in vivo [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(6):3497-3500
- [21] Sun Y, Jin K, Nao XO, et al. Neuroglobin is up-regulated by and protects neurons from hypoxic-ischemic injury [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(26):15306-15311
- [22] Greenberg DA, Jin K, Khan AA. Neuroglobin: an endogenous neuroprotectant [J]. Curr Opin Pharmacol, 2008, 8(1):20-24
- [23] Khan AA, Mao XO, Banwait S, et al. Regulation of hypoxic neuronal death signaling by neuroglobin [J]. FASEB J, 2008, 22(6):1737-1747
- [24] Bønding SH, Henty K, Dingley AJ, et al. The binding of cytochrome c to neuroglobin: a docking and surface Plasmon resonance study [J]. Int J Biol Macromol, 2008, 43(3):295-299
- [25] Fago A, Mathews AJ, Brittain T. A role for neuroglobin: resetting the trigger level for apoptosis in neuronal and retinal cells [J]. IUBMB Life, 2008, 60(6):398-401
- [26] Duong TT, Witting PK, Antao ST, et al. Multiple protective activities of neuroglobin in cultured neuronal cells exposed to hypoxia reoxygenation injury [J]. J Neurochem, 2009, 108(5):1143-1154
- [27] Liu J, Yu Z, Guo S, et al. Effects of neuroglobin overexpression on mitochondrial function and oxidative stress following hypoxia/reoxygenation in cultured neurons [J]. J Neurosci Res, 2009, 87(1):164-170
- [28] Hajra KM, Liu JR. Apoptosome dysfunction in human cancer [J]. Apoptosis, 2004, 9(06):691-704
- [29] Kriegl J.M., Bhattacharyya A.J., Nienhaus K., et al. Ligand binding and protein dynamics in neuroglobin [J]. PNAS, 2002, 99(12):7992-7997

(上接第 4400 页)

- [31] Van Haelst PL, Liem A, van Boven AJ, et al. Usefulness of elevated neopterin and C-reactive protein levels in predicting cardiovascular events in patients with non-Q-wave myocardial infarction [J]. Am J Cardiol, 2003, 92(10):1201-1203
- [32] Walter RB, Fuchs D, Weiss G, et al. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with decreased serum neopterin levels in stable coronary artery disease [J]. Clin Chem Lab Med, 2003, 41(10):1314-1319
- [33] Schroecksnadel K, Frick B, Winkler C, et al. Aspirin downregulates homocysteine formation in stimulated human peripheral blood mononuclear cells [J]. Scand J Immunol, 2005, 62(2):155-160