

# C 反应蛋白在动脉粥样硬化中的作用

庄少伟综述 李新明 胡大一审校

**【摘要】** C 反应蛋白作为传统的炎症指标在诊断和治疗冠心病的作用越来越受到重视,但其在动脉粥样硬化及心脑血管事件中究竟起什么作用尚有争议。该文简述 C 反应蛋白在动脉粥样硬化相关的基础、临床研究结果及实际应用价值。

**【关键词】** 高敏 C 反应蛋白;动脉粥样硬化;炎症标志物

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2010.02.007

## 1 C-反应蛋白的特性

1930 年,科学家发现,某些急性感染患者的血清能与肺炎链球菌荚膜 C 多糖发生沉淀反应,并证实造成沉淀反应的是一种蛋白质,且急、慢性炎症均存在此种反应。这种非特异性炎症蛋白被称为 C-反应蛋白(CRP)。

CRP 由 5 个含 206 个氨基酸的相同单体以非共价键构成,蛋白的排列类似淀粉样蛋白 P。CRP 结构中含结晶性的钙结合环,一个亚单位与另一个亚单位的钙部位相连成五聚体结构。CRP 由炎症淋巴因子刺激肝脏和上皮细胞合成,目前尚未发现 CRP 先天性缺乏。

临床实验室常规自动测量 CRP 的范围为 3~8 mg/L,敏感性较低。使用高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)测量方法可以检测到循环中 0.1~10 mg/L 的 CRP,适于诊断低活动度全身炎症性疾病。一些大规模前瞻性研究指出,检验 hs-CRP 在周围血管疾病、心肌梗死和卒中等有可重复性预测价值。

## 2 hs-CRP 与心血管病的相关性

### 2.1 hs-CRP 与动脉粥样硬化的基础研究

CRP 通过终末协调复合物(C5b-9)参与早期动脉粥样硬化形成。在斑块表面的脆弱部位,单核细胞(巨噬细胞)、T 淋巴细胞大量渗入,使斑块不稳定而破裂。在此过程白细胞介素(IL)-6 引起肝脏合成 CRP 增加。动脉粥样硬化斑块内 CRP mRNA 较正常动脉和肝脏中高 7~10 倍。动脉粥样硬化斑块内激活的补体和 CRP,使斑块不稳定和破裂,最

终导致血栓形成<sup>[1]</sup>。因此,升高的 CRP 有引起血栓形成的危险<sup>[2]</sup>。临床上 hs-CRP 在严重冠心病猝死患者中显著升高,hs-CRP 与免疫组化染色的动脉粥样硬化薄帽的强度和数量有关<sup>[3]</sup>。hs-CRP 与动脉粥样硬化的程度密切相关,成为反映动脉粥样硬化炎症性活动的指标<sup>[4-6]</sup>。

### 2.2 hs-CRP 与心血管病的临床研究

肥胖(尤其是腹型肥胖)是慢性轻度炎症的主要因素,部分解释了 CRP 与代谢综合征的联系<sup>[7]</sup>。一些前瞻性研究发现,hs-CRP 与体重指数(BMI)、腰臀比或胰岛素抵抗显著相关,在女性中尤为显著<sup>[8,9]</sup>。有研究对绝经期(年龄 50~79 岁)、无心血管病或糖尿病女性随访 5.9 年,发现升高的 IL-6 和 hs-CRP 与临床糖尿病风险增加密切相关<sup>[10]</sup>。代谢综合征、2 型糖尿病、内皮功能紊乱以及 hs-CRP 升高均增加心血管病风险,但噻唑烷二酮类药物可降低 CRP 水平和改善内皮功能<sup>[11]</sup>。

CRP 与高血压相关,提示炎症反应部分参与高血压病进展<sup>[12]</sup>。研究发现,在高 CRP 水平的患者,血压更高。推测高 CRP 可能通过减少内皮细胞 NO 产量、增加内皮素,导致血管收缩,血压升高<sup>[13,14]</sup>。CRP 也可通过上调血管紧张素受体 1 表达以及激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统等,促进动脉粥样硬化发展和内皮功能紊乱,导致高血压进展<sup>[15,16]</sup>。

hs-CRP 独立预测颈动脉粥样硬化进展优于脉压和收缩压<sup>[1,17]</sup>。在症状性颈动脉疾病患者中,hs-CRP 水平较无症状患者显著升高,且与颈动脉内膜厚度相关。这些提示,hs-CRP 在诊断脑血管病上有一定价值<sup>[18,19]</sup>。

前瞻性女性队列研究显示,在调整年龄、吸烟、

作者单位:200120 上海, 同济大学附属东方医院心内科(庄少伟、李新明);100044 北京大学人民医院心内科(胡大一)

通讯作者:李新明, E-mail: xinxingli6@yahoo.com.cn

肥胖、高血压、冠心病家族史和糖尿病后,仅 hs-CRP 和总胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇比值具有独立的血管事件预测价值。另外,在对 22 000 名健康中年男性的队列研究发现,最高基线 hs-CRP 四分位水平者卒中或外周血管病风险增加 2 倍,心肌梗死风险增加 3 倍,并独立于血脂和吸烟<sup>[20]</sup>。同样,欧洲的研究也提示,在表面健康的人群中,hs-CRP 可强烈预测未来心血管事件<sup>[21]</sup>。hs-CRP 可改善整体风险预测模型中女性心血管危险因素分层,特别是对 10 年风险为 5%~20% 的人群<sup>[22]</sup>。检测 hs-CRP 可以在传统方法漏检的情况下,发现更多的危险人群。

美国疾病控制中心和美国心脏病学会制定的指导原则,将 hs-CRP 用于冠心病一级预防和稳定型心绞痛、急性冠脉综合征,并确定临床应用的 hs-CRP 界限值:<1 mg/L 为减低;1~3 mg/L 为一般均值;>3 mg/L 为升高,具有相对危险性<sup>[23]</sup>。

即使对低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) <130 mg/dl 的女性人群,CRP 升高仍增加心血管事件风险<sup>[1]</sup>。JUPITER 研究包括 17 802 例 LDL-C<130 mg/L 和 hs-CRP>2.0 mg/L 的患者,每天给予瑞舒伐他汀 20 mg 或安慰剂,随访 1.9 年。结果发现瑞舒伐他汀显著减少主要心血管事件发生率,提示慢性轻度炎症是促发心血管事件的重要因素之一<sup>[24]</sup>。急性冠脉综合征患者 30 d 和 4 个月血清 hs-CRP 水平与长期生存独立相关,强化他汀药物治疗能更有效地降低 hs-CRP<sup>[25]</sup>。目前认为,他汀类药物降低 hs-CRP 水平和减少冠心病事件,可能是由于单核细胞表达 IL-6 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) 减少,且此种作用与 LDL-C 无关<sup>[26]</sup>。

2007 年欧洲协会联合指南 (JES) 指出<sup>[27]</sup>,将 hs-CRP 和其他正在出现的危险因素整合到日常实践中、用于心血管风险的预测尚未成熟,但已经提出了对这些因素进行严格评估的标准。hs-CRP 是较可信的炎症指标,但不推荐常规检测炎症标志物用于一级预防调整 LDL-C 目标<sup>[28]</sup>。

总之,hs-CRP 参与动脉粥样硬化的形成和不稳定斑块的破裂过程,深入研究 hs-CRP 对心血管病诊治及预后具有重要意义。

#### 参 考 文 献

- [1] Schwartz RS, Bayes-Genis A, Lesser JR, et al. Detecting vulnerable plaque using peripheral blood: inflammatory and cellular markers[J]. J Interv Cardiol, 2003, 16(3):231-242.
- [2] Burke AP, Tracy RP, Kolodgie F, et al. Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death: association with different pathologies[J]. Circulation, 2002, 105(17): 2019-2023.
- [3] van der Meer IM, de Maat MP, Bots ML, et al. Inflammatory mediators and cell adhesion molecules as indicators of severity of atherosclerosis: the Rotterdam Study[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002, 22(5):838-842.
- [4] Debing E, Peeters E, Demanet C, et al. Markers of inflammation in patients with symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis: a case-control study[J]. Vasc Endovascular Surg, 2008, 42(2):122-127.
- [5] Venugopal SK, Devaraj S, Jialal I. Effect of C-reactive protein on vascular cells: evidence for a proinflammatory, proatherogenic role [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2005, 14(1):33-37.
- [6] Lapice E, Maione S, Patti L, et al. Abdominal adiposity is associated with elevated C-reactive protein independent of BMI in healthy nonobese people[J]. Diabetes Care, 2009, 32(9):1734-1736.
- [7] Yuan G, Zhou L, Tang J, et al. Serum CRP levels are equally elevated in newly diagnosed type 2 diabetes and impaired glucose tolerance and related to adiponectin levels and insulin sensitivity[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2006, 72(3): 244-250.
- [8] Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study[J]. Circulation, 2004, 110(4):380-385.
- [9] Liu S, Tinker L, Song Y, et al. A prospective study of inflammatory cytokines and diabetes mellitus in a multiethnic cohort of postmenopausal women[J]. Arch Intern Med, 2007, 167(15):1676-1685.
- [10] Gonzalez MA, Selwyn AP. Endothelial function, inflammation, and prognosis in cardiovascular disease[J]. Am J Med, 2003, 115(Suppl 8A): 99S-106S.
- [11] Sesso HD, Buring JE, Rifai N, et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension [J]. JAMA, 2003, 290(22):2945-2951.
- [12] Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis [J]. Circulation, 2002, 106(8): 913-919.
- [13] Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis [J]. Circulation, 2003, 107(3):398-404.
- [14] Wang CH, Li SH, Weisel RD, et al. C-reactive protein up-regulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle[J]. Circulation, 2003, 107(13):1783-1790.

- [15] Verma S, Li SH, Badiwala MV, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein[J]. *Circulation*, 2002, 105(16): 1890-1896.
- [16] Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, et al. Relationship between C-reactive protein and progression of early carotid atherosclerosis in hypertensive subjects[J]. *Stroke*, 2004, 35(7): 1625-1630.
- [17] Alvarez Garcia B, Ruiz C, Chacon P, et al. High-sensitivity C-reactive protein in high-grade carotid stenosis: risk marker for unstable carotid plaque[J]. *J Vasc Surg*, 2003, 38(5): 1018-1024.
- [18] Ishikawa J, Tamura Y, Hoshida S, et al. Low-grade inflammation is a risk factor for clinical stroke events in addition to silent cerebral infarcts in Japanese older hypertensives: the Jichi Medical School ABPM Study, wave 1[J]. *Stroke*, 2007, 38(3): 911-917.
- [19] Alvarez Garcia B, Ruiz C, Chacon P, et al. High-sensitivity C-reactive protein in high-grade carotid stenosis: risk marker for unstable carotid plaque[J]. *J Vasc Surg*, 2003, 38(5): 1018-1024.
- [20] Mendall MA, Strachan DP, Butland BK, et al. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men[J]. *Eur Heart J*, 2000, 21(19): 1584-1590.
- [21] Cook NR, Buring JE, Ridker PM. The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women[J]. *Ann Intern Med*, 2006, 145(1): 21-29.
- [22] Ridker PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(21): 2129-2138.
- [23] Biasucci LM, CDC, AHA. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: clinical use of inflammatory markers in patients with cardiovascular diseases: a background paper [J]. *Circulation*, 2004, 110 (25): e560-e567.
- [24] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359 (21): 2195-2207.
- [25] Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. Clinical relevance of C-reactive protein during follow-up of patients with acute coronary syndromes in the Aggrastat-to-Zocor Trial [J]. *Circulation*, 2006, 114(4): 281-288.
- [26] Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(1): 29-38.
- [27] Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary[J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(19): 2375-2414.
- [28] Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines[J]. *Circulation*, 2004, 110(2): 227-239.

(收稿:2010-01-27 修回:2010-02-01)

(本文编辑:丁媛媛)

## • 敬告作者 •

应读者的要求,本刊将恢复刊登文摘,一旦采用,免收版面费,欢迎踊跃投稿。

投稿要求:(1)须摘自近半年内国外发表的论著,投稿时请附原文献,便于核查。(2)不能仅是原文文摘的简单翻译,而应在通读全文的基础上,不加个人的评论和补充,简明确切地反映原文献的主要内容。(3)800~1000字,在中文标题下列出文献来源,摘译、校对者单位、姓名置文末。