

超敏 C 反应蛋白在心血管疾病中作用的研究及新进展

戴宇翔 张抒扬

大约有一半患有心血管疾病的患者并没有传统意义上的危险因素——包括脂质代谢异常,因而现在人们越来越多地关注其他因素在导致动脉粥样硬化以及其他心血管疾病中的作用,比如炎症。有众多研究致力于寻找合适的炎症标记物以利于在那些没有传统危险因素的患者中提高对冠状动脉(冠脉)疾病以及其他心血管疾病危险性的检出率,而通过超敏分析测量出来的 C 反应蛋白(CRP)正是符合上述要求的生物标记物,并且通过众多的研究已经证实无论是在健康个体或是在急性冠脉综合征的患者中,超敏(hs)-CRP 都可以作为一项独立危险因素来预测疾病的发生、发展及预后。在过去的 10 年中,通过各种研究,我们形成了这样一个共识:动脉粥样硬化是一种与内皮功能失调相关的炎症性疾病。动脉粥样硬化发生的过程中涉及到内皮功能、炎症因子以及多种血液因素之间复杂的相互作用。

一、hs-CRP 在动脉粥样硬化疾病中的作用机制

CRP 是一种在肝脏合成的急性期蛋白,尽管最初认为 hs-CRP 仅仅作为血管炎症的一个标记物在动脉粥样硬化斑块的形成中发挥作用,但最近的研究已经证明除此之外,它可以起更为主动的作用,它可以直接参与到病变的形成、斑块的破裂以及血栓的生成中。

1. 导致内皮功能失调:内皮功能失调在动脉粥样硬化疾病早期即可出现,主要表现为血管内皮表面黏附分子表达水平上调,随后有单核细胞移行到血管壁内。hs-CRP 可以导致人内皮细胞中这些黏附分子进行表达,包括细胞间黏附分子(ICAM-1),血管黏附分子(VCAM)以及 E 选择素。Devaraj 等^[1]证实 hs-CRP 能促使单核细胞趋化因子-1(MCP-1)的产生。hs-CRP 能够降低动脉内皮细胞中一氧化氮合酶(eNOS)的表达和生物活动度,并可以降低前列环素活性酶的活性,从而减少前列环素的释放。eNOS 活性的降低引起 NO 的生物利用度降低,从而抑制血管舒张功能,并刺激低密度脂蛋白(LDL)的氧化作用,促进平滑肌细胞的增殖以及单核细胞的黏附。另外,hs-CRP 可以通过上调血管紧张素 I 型受体(AT1-R)作用于血管平滑肌细胞,而血管紧张素 II 的促炎症作用是由 AT1-R 介导的^[2]。hs-CRP 还可以促进血管平滑肌细胞的增殖和移行。

2. 促进单核细胞聚集:hs-CRP 可以促进单核细胞聚集、浸润到血管壁内,并发展为泡沫细胞。在动脉粥样硬化部位

可以发现 hs-CRP 沉积在血管壁上。Han 等^[3]证实,hs-CRP 通过上调单核细胞中 CC 趋化因子受体 2 的表达,来促进由 MCP-1 介导的对单核细胞的趋化作用。

3. 激活补体:hs-CRP 能通过传统途径激活补体,在动脉粥样硬化病变早期血管内皮即可发现有 CRP-补体复合物。心血管疾病患者体内的 CRP-补体复合物水平升高,提示 hs-CRP 在体内能促进补体的激活。

4. 脂质相关的作用:组织中沉积的 hs-CRP 与 LDL 结合后可以促进补体的激活,这个机制可以解释在动脉粥样硬化早期 LDL 水平维持较低水平时,疾病仍有进展。Zwaka 等^[4]证实,hs-CRP 介导了 LDL 通过胞饮作用被巨噬细胞摄入的过程,因而可以认为动脉粥样硬化疾病中泡沫细胞的形成在一定程度上是通过摄取 CRP 调理化的 LDL 实现的。

5. 血栓形成:近来认为 hs-CRP 能通过产生一种促血栓形成状态从而直接对心血管疾病起作用。Danenberg 等^[5]在 CRP 转基因小鼠中,使用腔内导丝损伤模型来研究 hs-CRP 的促血栓形成作用,结果 28 d 后,在人 CRP 转基因小鼠中,有 75% 在股动脉损伤处发生血管闭塞,而野生型中只有 17%。Blann 等^[6]证实,hs-CRP 能增加人主动脉内皮细胞中,纤维蛋白溶解主要抑制物、纤维蛋白溶酶原活化剂抑制物 1(PAI-1)等的表达和活性度,而 PAI-1 能够促进动脉粥样硬化血栓形成以及急性冠脉综合征的进展。

6. 抑制血管形成,促进内皮细胞凋亡:在心肌缺血发生后,hs-CRP 可能通过抑制新生血管的形成来影响心血管疾病的进展。在血管形成过程中,内皮祖细胞的移行和分化起了很重要的作用,而 hs-CRP 能直接抑制内皮祖细胞的分化,存活及功能或部分通过降低这些细胞中 eNOS 的表达来实现。通过抑制 NO 的产生,hs-CRP 促进内皮细胞的凋亡并阻断新生血管的形成^[7]。

二、hs-CRP 在心血管疾病中的应用价值

1. hs-CRP 是健康人群中心血管疾病的独立危险因素:众多大型的预测性流行病学研究表明 hs-CRP 是一项重要的独立因素用来预测心血管事件的发生,包括心肌梗死(MI)、缺血性脑卒中、周围血管疾病以及心源性猝死。Honolulu 心脏研究通过长达 20 年的随访对临床健康男性的 hs-CRP 与 MI 进展之间的联系进行了评估,结果表明,hs-CRP 水平可能与 15 年之后发生的冠脉事件有关^[8]。2004 年 Reykjavik 的队列研究表明,hs-CRP 能增加心血管事件传统危险因素的预测意义。2005 年的心血管健康研究在无心血管病史的老年人中评估了 hs-CRP 的水平,结果也表明,在除外传统危险因素之后,hs-CRP 水平的升高会增加 10 年后发生冠心

作者单位:100730 中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院心内科

通信作者:张抒扬,Email:shuyangzhang103@yahoo.com.cn

病的危险性^[9]。

2. hs-CRP 与已确定的冠心病:对于已经明确患有冠心病,既往有或无 MI 病史的患者,hs-CRP 水平升高能够很好地预测将来发生心血管事件的危险性。斯堪的纳维亚人辛伐他汀生存研究表明,hs-CRP 水平的升高能预测稳定性缺血性心脏病患者的病死率。另外,Blake 和 Ridker^[10]证实,对于那些患有急性冠脉综合征的患者,hs-CRP 水平升高能预测心血管事件的危险性[包括死亡、急性心肌梗死(AMI)以及需要血管重建等]。

3. hs-CRP 与血栓栓塞性卒中:hs-CRP 除了可以预测冠脉事件的发生之外,同样能对中年健康男性发生血栓栓塞性卒中提供预测价值。Honolulu 心脏研究的结果显示,hs-CRP 水平与 20 年随访期间发生卒中的危险性呈正相关^[11]。

4. hs-CRP 与糖尿病及代谢综合征:最近的证据表明 hs-CRP 对代谢综合征的进程起着重要的作用,hs-CRP 可以用于预测 2 型糖尿病的进展。在调整了体重指数、糖尿病家族史、吸烟以及其他因素之后,hs-CRP 水平的升高仍然是糖尿病进展的重要危险预测因素^[12]。苏格兰西部冠脉预防研究和墨西哥城女性糖尿病患者的研究都证实,升高的 hs-CRP 水平是健康人群中发生糖尿病以及代谢综合征的独立预测因素^[13,14]。

5. hs-CRP 与经皮冠脉疾病介入治疗及冠脉旁路移植术后的转归:Hong 等^[15]证实,支架植入前血浆 hs-CRP 水平与操作前斑块的生长以及支架植入后内膜增生情况密切相关。他汀类治疗可以降低高 hs-CRP 患者中支架植入后再狭窄的发生率。治疗前测量 hs-CRP 水平可以为冠心病患者支架植入前提供危险分层,并可以作为术后再狭窄高危患者靶向抗炎治疗的依据。Yip 等^[16]证实,在不稳定性心绞痛患者中,介入治疗前以及治疗后 180 d 时升高的 hs-CRP 水平能作为非罪犯血管(狭窄率为 50%~69%)进展性阻塞是否需要进行的第二次介入治疗的独立预测依据。这个结果表明使用 hs-CRP 可以对冠脉疾病介入治疗后将来再发动脉粥样硬化事件提供更好的危险分层。

Milazzo 等^[17]证实,在进行冠脉旁路移植手术(CABG)的患者中,术前 hs-CRP 增高(≥ 3 mg/L)能显著增加术后 1~6 年缺血的复发率。Biancari 等^[18]也证实,CABG 术前患者的血浆 hs-CRP 水平是术后患者转归(包括术后死亡、心源性死亡、低心排出量综合征以及脑血管并发症等)的重要决定因素。

6. hs-CRP 可以增加脂质测量的价值:将 hs-CRP 水平添加到标准胆固醇(TC)评价中能提高临床医师预测心血管疾病危险性的能力。有研究表明,hs-CRP 能增加脂质参数预测未来发生 MI 危险性的价值,hs-CRP 水平与 TC 水平皆高的男性患者将来发生 MI 的相对危险度为单纯高 TC 或高 hs-CRP 男性患者的 5.3 倍($P < 0.001$)^[19]。

三、他汀类药物对 hs-CRP 水平的影响

已有临床研究证实,在开始他汀类药物治疗后 6 周,CRP 水平即可降低 15%~28%,这是独立于 LDL-C 胆固醇万方数据

(LDL-C)降低程度之外的。在得克萨斯空军动脉粥样硬化预防研究(AFCAPS/TexCAPS)中,通过多重比较分析,我们可以看到在那些 hs-CRP 高于平均水平并且 TC/高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)比值低于平均水平的患者中,洛伐他汀可以预防首次主要急性冠脉事件的发生($P = 0.02$)。并且,在那些低 LDL-C 且高 hs-CRP 的患者中,将来发生心血管事件的危险性 with 高水平 LDL-C 患者发生的危险性一样高^[20]。

近来的研究证实,他汀类药物在急性冠脉综合征患者中可以降低 hs-CRP 的水平,从而降低冠脉事件的危险性。最近的一项试验纳入了 2924 例患有稳定性心绞痛或不稳定性心绞痛或 AMI 且需要住院及冠脉介入治疗的患者,将有显著冠脉疾病(一支或多支冠脉狭窄程度 $\geq 70\%$)的患者根据基线 hs-CRP 水平进行分层,并平均观察 2.4 年以考察他汀类治疗对 hs-CRP 起作用的时限和程度。结果表明,基线 hs-CRP 水平 ≥ 12 mg/L 的患者在住院期间即开始他汀类治疗对生存情况的受益要大于并且早于 hs-CRP 水平 < 12 mg/L 的患者。对于 hs-CRP 水平尤其高(≥ 17 mg/L)的患者,在开始他汀类治疗后 1 周即可获益,而 hs-CRP 水平低(< 12 mg/L)的患者,大约要在 2 年之后才能获益。另外也有研究者提出,同时降低 hs-CRP 以及 LDL-C 水平能更大程度地降低心血管事件的危险度,并能显著延缓动脉粥样硬化的进展^[21]。

最近的两项研究普伐他汀或阿托伐他汀评估及抗感染治疗(PROVE IT-TIMI22)结果表明,强化降脂治疗组(阿托伐他汀 80 mg)降低 hs-CRP 以及 LDL-C 的作用比标准降脂治疗组(普伐他汀 40 mg)分别高 38% 和 35%,并且强化降脂治疗组总病死率和主要心血管事件较标准降脂治疗组减少 16%^[22]。强化降脂逆转动脉粥样硬化(REVERSAL)研究表明^[23],阿托伐他汀 80 mg 对 LDL-C 的降低作用显著优于普伐他汀 40 mg(46%比 25%),hs-CRP 的降低作用也优于普伐他汀(36%比 5%)。

四、一些悬而未决的问题

许多治疗以及生活方式的改变可以降低 hs-CRP 的水平,包括运动,减轻体重,多种维生素治疗,膳食纤维饮食,烟酸以及他汀类治疗。但是,没有一项能将 hs-CRP 水平的改变与冠心病事件的降低直接联系起来。如上所述,hs-CRP 是冠心病的独立危险因素,但是,降低 hs-CRP 的水平是否能降低心血管事件的发生率?将来是否应该制定指南确定 hs-CRP 的靶目标用于冠心病一级预防和二级预防?对于那些 LDL-C 已经达到目标值而 hs-CRP 仍高的患者是否需要进一步的治疗?这些问题在目前的研究中还不能找出答案。

2003 年开始仍在进行中的评估罗伐他汀(rosuvastatin)作用干预研究(JUPITER)是第一个大型、预期性、随机、双盲、安慰剂对照试验,旨在解决上面尚不能回答的问题。另外,JUPITER 的结果还可以回答我们这样一个问题:使用他汀类药物强化治疗是否能够降低低 LDL-C 而高 hs-CRP 个体中首次冠心病事件发生的危险性。因为,众所周知,有相当一部分患有冠心病的患者没有传统意义上的高危因素

(比如高 LDL-C),所以该项研究的结果可能对我们将来预防心血管疾病的新思路具有非常重要的意义。

参 考 文 献

- 1 Devaraj S, Kumaresan PR, Jialal I. Effect of C-reactive protein on chemokine expression in human aortic endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol*,2004,36:405-410.
- 2 Wang CH, Li SH, Weisel RD, et al. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation*, 2003,107:1783-1790.
- 3 Han KH, Hong KH, Park JH, et al. C-reactive protein promotes monocyte chemoattractant protein-1—mediated chemotaxis through upregulating CC chemokine receptor 2 expression in human monocytes. *Circulation*,2004,109:2566-2571.
- 4 Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages; implications for atherosclerosis. *Circulation*,2001,103:1194-1197.
- 5 Danenberg HD, Szalai AJ, Swaminathan RV, et al. Increased thrombosis after arterial injury in human C-reactive protein-transgenic mice. *Circulation*,2003,108:512-515.
- 6 Blann AD, Lip GY. Effects of C-reactive protein on the release of von Willebrand factor, E-selectin, thrombomodulin and intercellular adhesion molecule-1 from human umbilical vein endothelial cells. *Blood Coagul Fibrinolysis*,2003,14:335-340.
- 7 Verma S, Kuliszewski MA, Li SH, et al. C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function: further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease. *Circulation*, 2004, 109: 2058-2067.
- 8 Sakkinen P, Abbott RD, Curb JD, et al. C-reactive protein and myocardial infarction. *J Clin Epidemiol*,2002,55:445-451.
- 9 Danesh J, Wheeler JG, Hirschfeld GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*,2004,350:1387-1397.
- 10 Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*,2003,41(4 Suppl S):37S-42S.
- 11 Curb JD, Abbott RD, Rodriguez BL, et al. C-reactive protein and the future risk of thromboembolic stroke in healthy men. *Circulation*, 2003,107:2016-2020.
- 12 Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*,2001,286:327-334.

- 13 Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, et al. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes*,2002,51:1596-1600.
- 14 Han TS, Sattar N, Williams K, et al. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care*,2002,25:2016-2021.
- 15 Hong YJ, Jeong MH, Lim SY, et al. Elevated preprocedural high-sensitivity C-reactive protein levels are associated with neointimal hyperplasia and restenosis development after successful coronary artery stenting. *Circ J*, 2005,69:1477-1483.
- 16 Yip HK, Hung WC, Yang CH, et al. Serum concentrations of high-sensitivity C-reactive protein predict progressively obstructive lesions rather than late restenosis in patients with unstable angina undergoing coronary artery stenting. *Circ J*,2005,69:1202-1207.
- 17 Milazzo D, Biasucci LM, Luciani N, et al. Elevated levels of C-reactive protein before coronary artery bypass grafting predict recurrence of ischemic events. *Am J Cardiol*,1999,84:459-461.
- 18 Biancari F, Lahtinen J, Lepojarvi S, et al. Preoperative C-reactive protein and outcome after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*,2003,76:2007-2012.
- 19 Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation*,1998,97:2007-2011.
- 20 Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*,2001,344:1959-1965.
- 21 Muhlestein JB, Anderson JL, Horne BD, et al. Early effects of statins in patients with coronary artery disease and high C-reactive protein. *Am J Cardiol*,2004,94:1107-1112.
- 22 Rouleau J. Improved outcome after acute coronary syndromes with an intensive versus standard lipid-lowering regimen: results from the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) trial. *Am J Med*,2005,118 Suppl 12A:28-35.
- 23 Nicholls SJ, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of atorvastatin (80 mg/day) versus pravastatin (40 mg/day) on arterial remodeling at coronary branch points (from the REVERSAL study). *Am J Cardiol*,2005,96:1636-1639.

(收稿日期:2006-01-04)
(本 文 编 辑 : 丁 云 秋)

第二届全国深部真菌感染学术会议征文通知

由中国菌物学会医学真菌专业委员会主办,第二军医大学上海长征医院皮肤科中国医学真菌保藏管理中心隐球菌专业实验室承办的第二届全国深部真菌感染学术会议,将于 2007 年 3 月 15 - 18 日在杭州市召开。会议主题:深部真菌感染的现代诊断与治疗。会议内容:真菌感染的基础和临床研究、AIDS 与真菌感染、SARS 与真菌感染、器官移植、危重监护病人的真菌感染、实验诊断及药敏试验的意义、医院真菌感染的控制及抗真菌感染治疗的新进展等。届时有国内外著名专家做特别讲演。欢迎感染、血液、呼吸、ICU、器官移植、皮肤病科、实验科、内科、外科、妇科、儿科、药物研究、微生物研究等学科及有关人员踊跃投稿并参加学术交流。征文内容:有关真菌感染的临床研究、实验研究、典型病例展示等。投稿方式:中文全文和 400 字以内的中文摘要,并附软盘或将内容通过电子邮件发送。截稿日期:2006 年 10 月 30 日。会议交流形式:特别讲演、大会发言、小会发言、书面交流。参会者授予国家一类继续教育学分 10 分。注册费:650 元/人。即日起在网上或通过信件或传真报名。联系人:朱元杰,李秀丽。地址:200003 上海凤阳路 415 号上海长征医院皮肤科。Email:sbjzhy2@126.com。电话/传真:(021)63610109 转 73409。