

(10): 1481-1483.
 [27] GEORGE D J, SHEPARD T F, MA J, et al. PTEN polymorphism (IVS4) is not associated with risk of prostate cancer [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2001, 10(4): 411-412.
 [28] CARROLL B T, COUCH F J, REBBECK T R, et al. Polymorphisms in PTEN in breast cancer families [J]. J Medical Genet-

ics, 1999, 36(2): 94-96.
 [29] GE H, CAO Y Y, CHEN L Q, et al. PTEN polymorphisms and the risk of esophageal carcinoma and gastric cardiac carcinoma in a high incidence region of China [J]. Dis Esophagus, 2008, 21(5): 409-415.

(收稿日期:2009-09-10 编辑:蔡欣)

C 反应蛋白和心血管疾病研究新进展

唐良秋, 万槐斌

广东省粤北人民医院心血管内科(广东韶关 512026)

超过半数的心血管事件发生在看似健康的个体,有些患者可能无传统意义上的各种危险因素,如脂质代谢异常等^[1]。动脉粥样硬化(AS)是冠心病(CHD)等心血管疾病常见血管病理表现,目前认为 AS 是对血管内皮功能失调的一种炎症反应性疾病^[2]。炎症反应的标志物中,C 反应蛋白(CRP)在心血管疾病的危险性评价中备受关注,目前多通过检查超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平来评价。本文就近年来 CRP 与心血管疾病的关系研究进展综述如下。

1 CRP 基因多态性和心血管疾病

综合近年来相关报道,CRP 基因多态性和 CRP 血浆水平相关或同时与心血管疾病危险性相关^[3]。我国台湾省的一项研究分析了 617 例患者 CRP 基因多态性,结果表明 CRP 基因多态性与 CRP 表达水平的升高和肥胖相关^[4],而肥胖为 AS 和 CHD 的常见危险因素。

在 CRP 基因中,在 GT 重复段的内含子变异与血浆 CRP 水平变化和血管事件的危险性相关,然而 +29A/T 单核苷酸序列与 CRP 水平相关但与血管狭窄无关^[5]。在外显子 II 中, +1059G/C 单核苷酸序列和血浆 CRP 水平具有良好的相关性^[6],且和脉搏波传播速度(pwv)相关,与动脉血栓形成、血压和血管狭窄情况无关^[3]。Rotterdam 研究入选 3 615 例患者,结果表明 CRP 水平升高和 pwv,也和 1 184 C/T (T 等位基因,高水平)、2 042 C/T (T 等位基因,低水平)和 2 911 C/G (G 等位基因,高水平)多态性相关,而这些基因和 pwv 并没有直接线性关系^[7]。在启动子区域, -390C/T/A 三等位基因的单核苷酸序列,是目前为止唯一有描述的功能性 CRP 多态序列,已经有报道和血浆 CRP 水平和心血管疾病危险性相关^[8]。在启动子区域的其他单核苷酸序列也与 CRP 水平变化以及心脏病、糖尿病和胰岛素抵抗相关^[9]。在 3' 端未翻译和 3' 端区域有其他单核苷酸序列也与 CRP 水平有关,但是均与心血管疾病无关^[3]。

尽管血浆 CRP 水平升高和较差的临床终点事件相关,但许多研究并不能将 CRP 基因多态性和心血管事件的发生关联起来。CRP 基因多态性大约影响血浆 CRP 浓度总变化的 10%,而 CRP 血浆水平大约 40% 与遗传有关^[3]。也就是说,血浆 CRP 水平变化只有部分可通过 CRP 基因多态性变异解释。对于特定的单核苷酸序列或 CRP 单体型和临床事件的发生之间的直接关系则需要更进一步的研究来明确。

万方数据

2 CRP、炎症和动脉粥样硬化

CRP 最初被认为是一个血管炎症标记物,它是肝脏在 IL-6、TNF- α 等细胞因子的刺激下合成的一种急性时相反应蛋白,而 IL-6 等也是促进 AS 发展的因素。从 AS 形成之初的白细胞向动脉壁趋化到最终粥样斑块破裂,整个进程都有 CRP 参与。KHREISS 等^[10]认为 CRP 五聚体对称性丧失可导致修饰或形成单体蛋白,这可能是冠状动脉炎症反应主要的蛋白启动因素。早在 1987 年,REYNOLDS 等^[11]就证明人类动脉粥样斑块灶中有 CRP 染色阳性细胞。后来 TORZEWSKI 等^[12]发现,早期冠状动脉粥样斑块中有大量 CRP 沉积,以新生内膜处显著,且泡沫细胞中也有大量 CRP 染色阳性物质和大量补体终末反应蛋白 C5b-9 的沉积。

AS 的形成与血管内皮细胞和平滑肌细胞功能失调有关。CRP 可诱导内皮细胞 LOX-1 刺激产生 ET-1 和 IL-6^[13],而 ET-1 和 IL-6 也是常见的致 AS 因子。血液循环内皮细胞数量特异而直接地反映血管损伤。谭先华等^[14]小样本研究发现 CHD 组患者外周血循环内皮细胞数量和 CRP 水平明显高于其他心脏病组,CHD 患者外周血循环内皮细胞数量和 CRP 水平呈正相关。

有研究表明 CRP 通过 Fc γ RIIIa、p44/42 MAPK、ROS 等途径介导血管平滑肌细胞组织因子(TF)表达增加和组织因子途径抑制物(TFPI)表达减少^[15],促进炎症反应的进展。且 CRP 还能诱导人类冠状动脉平滑肌细胞凋亡^[16]。

3 CRP 对心血管疾病的预测价值

3.1 CRP 是心血管疾病的独立危险因素 一些大型、前瞻性的流行病学研究表明,血清 hs-CRP 水平增高是未来心血管事件(包括心肌梗死、缺血性脑卒中、周围血管疾病、心脏性猝死等)的一个强有力的独立预测因子^[17]。健康人群中轻度升高的基线 hs-CRP 水平也和长期的心血管事件危险性相关^[18]。

在不同性别以及老年患者的研究中均提示 hs-CRP 可作为预测 CHD 发生的独立预测因子。檀香山心脏计划(HHP)^[19]对健康男性进行为期 20 年随访,评估 hs-CRP 和心肌梗死发生的关系,在调整其他危险因素,如总胆固醇、高血压和 2 型糖尿病后,hs-CRP 水平位于最高四分位患者出现心肌梗死的概率为最低四分位的 2.1 倍($P=0.016$)。在没有其他危险因素的患者,hs-CRP 与心肌梗死的发生风险

相关性最显著。2005年,女性健康研究^[20]报道15 632例妇女,在调整年龄、血压、吸烟、糖尿病和肥胖等危险因素后,hs-CRP对心血管疾病发生的预测价值显著超过单纯血脂水平的测量。CUSHMAN等^[21]研究了3 971例65岁以上老年人,提示升高的hs-CRP水平与10年CHD危险性增加相关,其意义超过传统的危险因素,尤其在中等危险的男性和高危的女性患者。

3.2 CRP和明确的CHD 在已经确诊CHD人群,不管以前是否有过心肌梗死,hs-CRP升高被认为是未来发生心血管事件的一个较强的预测因子。北欧辛伐他汀生存研究^[22]中,在稳定的缺血性心脏病患者,hs-CRP水平在最高四分位数位的患者比第3个四分位数患者具有更高的病死率($OR=2.51, 95\% CI: 1.3 \sim 4.8$)。

在临床实践中,hs-CRP几乎成为预测急性冠脉综合征(ACS)发生最有用的炎症标志物^[23]。hs-CRP水平可能间接反映斑块的性质和偏心程度,并被视为粥样斑块不稳定的标志之一^[24]。GOTTSÄUNER WOLF等^[25]报道冠状动脉C型病变者其CRP明显高于A型或B型者。国内学者也有研究发现ACS患者血浆hs-CRP等炎症因子水平显著升高,并和冠脉病变的严重程度(稳定性<不稳定性<心肌梗死)和范围(单支病变<多支病变)有关^[26-27]。

对于经皮冠脉介入(PCI)术患者,CRP水平同样具有预测价值。DIBRA等^[28]发现PCI术后CRP水平明显升高的患者有较高的致残率和再狭窄率。对药物支架和金属裸支架对照研究显示,使用裸支架者术后CRP水平增高和心血管事件发生显著高于使用西莫他司支架者^[29]。

炎症、冠脉钙化以及CHD发生有着清晰关系,且冠脉钙化程度和CHD严重程度有关,最近一项研究表明hs-CRP水平和冠脉钙化程度无关^[30]。

4 CRP、血脂和心血管疾病

4.1 CRP和心血管疾病危险分层 LDL-C已成为CHD一级预防中积极干预的传统靶点。但LDL-C和hs-CRP水平相关性较低($r=0.08$)^[31]。在一级预防中,对不能单一使用胆固醇水平清晰定义为高危的患者,hs-CRP应作为血脂检查的附加指标用于提高心血管疾病总体危险性预测。

早在2004年美国CDC/AHA指南建议在一级预防中运用hs-CRP协助心血管疾病危险分层,低危(>1.0 mg/L)、中危($1.0 \sim 3.0$ mg/L)、高危(>3.0 mg/L)。这些交界点的值近似成人hs-CRP的三分位点界值。CDC/AHA指南认为优化应用hs-CRP有助于指导中危人群(10年CHD危险性10%~20%)CHD的一级预防;在稳定型CHD或ACS患者,hs-CRP的检测作为再发心血管事件的一个可行的预测指标^[2]。

4.2 他汀可降低hs-CRP水平减少冠心病危险性 多项他汀类药物治疗CHD的随机对照研究均提示他汀类药物通过降低CRP水平获益。对于给予他汀类药物治疗的稳定型冠心病患者,基础hs-CRP ≥ 12 mg/L比hs-CRP < 12 mg/L的患者可较显著和较早期(2个月内)受益^[32]。对于ACS患者有必要尽早使用他汀类药物。患者在发病24 h内接受他汀类药物比24 h后给药有更低的死亡、脑卒中、再梗死和心力衰竭发生率^[33]。

ACS患者强化他汀治疗更容易达到较低水平的LDL-C和hs-CRP。在对PROVE IT-TIMI 22^[34]的回顾分析中,取

得LDL-C < 70 mg/dL和hs-CRP < 1 mg/L双重目标的患者,心血管事件的发生率最低。此外,LDL-C < 70 mg/dL,但hs-CRP > 2 mg/L的患者与LDL-C > 70 mg/dL,hs-CRP < 2 mg/L的患者,使用他汀也有类似的获益。

LDL-C正常而CRP增高的患者常被忽视,而这样的患者并不少见。2008年发表的Jupiter研究为这一人群的他汀类药物治疗提供了重要的循证依据^[35]。在17 802例hs-CRP ≥ 2 mg/L和LDL-C < 130 mg/dL的“健康”人群中观察瑞舒伐他汀20 mg/d是否改变心血管事件(联合终点:心血管死亡、脑卒中、心肌梗死、因不稳定型心绞痛住院或需要再血管化治疗)的发生率,平均随访1.9年,瑞舒伐他汀降低心血管事件终点的相对风险达44%,全因病死率降低20%。该研究再次验证了慢性炎症在AS性心血管疾病中的重要地位,他汀在降脂之外的抗炎作用使部分血脂正常的患者得到明显的益处。

近年来的部分研究也令人困惑,除了他汀类药物外,包括运动、减肥、服用多种维生素等许多方法已表明可以降低hs-CRP的水平^[1-2],然而,没有一种方式能和他汀类药物一样降低hs-CRP的同时减少心血管事件的发生。2008年发表的ENHANCE研究中^[36],依折麦布联合他汀虽可降低hs-CRP和LDL-C水平,但是未能显示降低AS的作用,进一步研究仍在进行中。

5 总结

无论对于健康人群还是已经确诊为CHD的患者,hs-CRP作为一个炎症标志物,是未来心血管事件的一个较强的预测因子。CRP的基因多态性,影响血清CRP水平,但是部分结果并没有提示基因多态性和心血管事件之间的必然联系。

hs-CRP水平可能有助于心血管疾病,特别是ACS患者的危险分层。当hs-CRP和血脂水平结果相结合时,可以提高总体危险的预测价值。他汀类药物的治疗不仅有益于LDL-C水平升高的患者,对于LDL-C水平不高但合并高水平hs-CRP的患者,也可以从积极的他汀类药物治疗中获益。降低hs-CRP水平可能成为一个独立的治疗目标。然而,降低hs-CRP水平至哪个特定的范围最合适?目前还没有获得一致观点,需要更多一些前瞻性随机试验证实。

参考文献

- [1] MICHAEL B. C-reactive protein: a new risk assessment tool for cardiovascular disease [J]. JAOA, 2005, 105(9): 409-416.
- [2] PEARSON T A, MENSARH G A, HONG Y, et al. For the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease. CDC/AHA workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: overview [J]. Circulation, 2004, 110(25): e543-544.
- [3] HAGE F G, SZALAI A J. C-reactive protein gene polymorphisms, c-reactive protein blood levels, and cardiovascular disease risk [J]. JACC, 2007, 50(12): 1115-1122.
- [4] TENG M S, HSU L A, WU S. Association between C-reactive protein gene haplotypes and C-reactive protein levels in Taiwan: Interaction with obesity [J]. Atherosclerosis, 2009, 204(2): e64-e69.
- [5] ZEE R Y, HEGENER H H, FERNANDEZ CRUZ A, et al. C-reactive

- tive protein gene polymorphisms and the incidence of postangioplasty restenosis[J]. *Atherosclerosis*, 2004, 176(2): 393-396.
- [6] LANGE L A, CARLSON C S, HINDORFF L A, et al. Association of polymorphisms in the CRP gene with circulating C-reactive protein levels and cardiovascular events [J]. *JAMA*, 2006, 296(22): 2703-2711.
- [7] SIE M P S, MATTACE RASO F U S, KARDYS I, et al. Genetic variation in the C-reactive protein gene and arterial stiffness: The Rotterdam Study[J]. *Artery Research*, 2008, 2(4): 148-155.
- [8] CRAWFORD D C, SANDERS C L, QIN X, et al. Genetic variation is associated with C-reactive protein levels in the third National Health and Nutrition Examination Survey [J]. *Circulation*, 2006, 114(23): 2458-2465.
- [9] SZALAI A J, WU J, LANGE E M, et al. Single-nucleotide polymorphisms in the C-reactive protein gene promoter that affect transcription factor binding, alter transcriptional activity, and associate with differences in baseline serum CRP level [J]. *J Mol Med*, 2005, 83(6): 440-447.
- [10] KHREISS T, JOZSEF L, POTEPA L A, et al. Conformational rearrangement in C-reactive protein is required for proinflammatory actions on human endothelial cells [J]. *Circulation*, 2004, 109(16): 2016-2022.
- [11] REYNOLDS G D, VANCE R P. C-reactive protein immunohistochemical localization in normal and atherosclerotic human aortas [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 1987, 111(3): 265-269.
- [12] TORZEWSKI J, TORZEWSKI M, BOWYER D E, et al. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18: 1386-1392.
- [13] LI L, ROUMELIOTIS N, SAWAMURA T, et al. C-reactive protein enhances LOX-1 expression in human aortic endothelial cells-relevance of LOX-1 to C-reactive protein-induced endothelial dysfunction [J]. *Circ Res*, 2004, 95(9): 877-883.
- [14] 谭先华, 邹军, 顾永伟. 冠心病患者血清 C 反应蛋白水平与血管内皮损伤的关系 [J]. *心血管康复医学杂志*, 2009, 18(1): 47-49.
- [15] WU J, STEVENSON M J, BROWN J M, et al. C-reactive protein enhances tissue factor expression by vascular smooth muscle cells-mechanisms and in vivo significance [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(4): 698-704.
- [16] BLASCHKE F, BRUEMMER D, YIN F, et al. C-reactive protein induces apoptosis in human coronary vascular smooth muscle cells [J]. *Circulation*, 2004, 110(5): 579-587.
- [17] RIDKER P M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention [J]. *Circulation*, 2003, 107(3): 363-369.
- [18] ZAKYNTHINOS E, PAPPA N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease [J]. *J Cardiol*, 2009, 53(3): 317-33.
- [19] SAKKINEN P, ABBOTT R D, CURB J D, et al. C-reactive protein and myocardial infarction [J]. *J Clin Epidemiol*, 2002, 55(5): 445-451.
- [20] RIDKER P M, RIFAI N, BRADWIN G, et al. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-1 and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women [J]. *JAMA*, 2005, 294(3): 326-333.
- [21] CUSHMAN M, ARNOLD A M, PSATY B M, et al. C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women [J]. *Circulation*, 2005, 112(1): 25-31.
- [22] CREA F, MONACO C, LANZA G A, et al. Inflammatory predictors of mortality in the Scandinavian Simvastatin Survival Study [J]. *Clin Cardiol*, 2002, 25(10): 461-466.
- [23] TOUSOULIS D, KAMPOLI A M, STEFANADI E, et al. New biochemical markers in acute coronary syndromes [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(5): 718-25.
- [24] 李卫华, 何德化, 郭拥军, 等. 冠状动脉粥样硬化斑块性质与分泌型磷脂酶 A2、高敏 C 反应蛋白的相关性 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17(1): 59-62.
- [25] GOTTSAUNER WOLF M, ZASMETA G, HORNYKEWYCZ S, et al. Plasma levels of C-reactive protein after coronary stent implantation [J]. *Eur Heart J*, 2000, 21(14): 1152-1158.
- [26] 温先勇, 郑燕, 李云辉, 等. CRP、IL-6 与急性冠脉综合征病变及预后相关性的研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2009, 19(7): 1101-1103.
- [27] 徐辉, 蔡凯, 李介华, 等. 超敏 C 反应蛋白与血脂联合分析在冠心病中的应用 [J]. *广东医学*, 2005, 26(12): 1692-1694.
- [28] DIBRA A, MEHILLI J, BRAUN S, et al. Inflammatory response after intervention assessed by serial C-reactive protein measurements correlates with restenosis in patients treated with coronary stenting [J]. *Am Heart J*, 2005, 150(2): 344-350.
- [29] DE LA TORRE-HERNANDEZ J M, SAINZ-LASO F, BURGOS V, et al. Comparison of C-reactive protein levels after coronary stenting with bare metal versus sirolimus-eluting stents [J]. *Am J Cardiol*, 2005, 95(6): 748-751.
- [30] HOSSEINSABET A, MOHEBBI A, ALMASI A. Association between C-reactive protein and coronary calcium score in coronary artery disease [J]. *Cardiovasc J Afr*, 2009, 20(2): 107-111.
- [31] RIDKER P M, RIFAI N, ROSE L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(20): 1557-1565.
- [32] MUHLESTEIN J B, ANDERSON J L, HORNE B D, et al, for the Intermountain Heart Collaborative Study Group. Early effects of statins in patients with coronary artery disease and high C-reactive protein [J]. *Am J Cardiol*, 2004, 94(9): 1107-1112.
- [33] SAAB F A, EAGLE K A, KLINE ROGERS E, et al, for the Michigan Cardiovascular Outcomes Research and Reporting Program of the University of Michigan Cardiovascular Center. Comparison of outcomes in acute coronary syndrome in patients receiving statins within 24 hours of onset versus at later times [J]. *Am J Cardiol*, 2004, 94(9): 1166-1168.
- [34] RIDKER P M, CANNON C P, MORROW D, et al, for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(1): 20-28.
- [35] RIDKER P M, DANIELSON E, Fonseca FAH, 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.
- [36] JOHN J P, KASTELEIN, FATIMA AKDIM, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(14): 1431-1443.