

超敏 C 反应蛋白与血脂联合检测对心血管疾病影响的研究

蔡焕荣, 李 兵, 方永辉 综述, 潘秀贤 审校(广西壮族自治区骨伤医院检验科, 南宁 530012)

【关键词】 超敏 C 反应蛋白; 血脂; 心血管疾病

DIO:10.3969/j.issn.1672-9455.2010.16.063

中图分类号:R446.113;R543

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2010)16-1765-02

心血管疾病是目前世界范围内危害最大的疾病之一,也是我国成年人住院和死亡的主要原因之一,其发病率和死亡率依然呈上升趋势。新近的临床与实验室研究证明,低度组织性炎症在心脑血管疾病的发生、发展中起重要的角色^[1-2]。能反映这种炎症的敏感性标志物——超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)已被作为心血管疾病的独立危险因素展开大量的研究,使 hs-CRP 在心血管疾病的预防、诊断及治疗中得到广泛、深入的应用。研究表明高血脂也是一种动脉粥样硬化的危险因素,它对心血管疾病未来风险的预测有一定的可信度^[3]。本文就 hs-CRP 与血脂联合检测对心血管疾病的影响展开阐述。

1 CRP 生物学特性

CRP 是一种炎症急性时相反应物,相对分子质量为 $(115 \sim 140) \times 10^3$ 的血清 β 球蛋白,因其能和肺炎双球菌的细胞壁的 C 多糖起沉淀反应而得名,hs-CRP 是因采用超敏感方法检测 CRP 而得名。健康人血清 CRP 含量极微,在人体内长期保持恒定,当有急性炎症、创伤和心血管疾病时 CRP 会升高^[4]。CRP 主要由肝脏合成,人类冠状动脉尤其是粥样硬化血管内膜亦可产生。CRP 能激活补体,释放炎症介质,促进细胞间黏附和吞噬细胞反应,溶解靶细胞。2000 年, Fichtlscherer 等^[5]就提出 CRP 水平与内皮功能缺陷有关。它不仅与低密度脂蛋白选择性相结合,而且与粥样斑块内氧化修饰后的低密度脂蛋白特异性结合,进而在斑块内沉积下来发挥相应的生物学效应。

2 hs-CRP、血脂与心血管疾病的相关性

在有关的研究中, Ferreiros 和 Ridker^[6]认为在评价 90 d 的不良事件时,出院时 hs-CRP 值比入院时更有价值。来自心肌梗死溶栓治疗临床试验(TIMI)11A 的数据显示,对不稳定型心绞痛、非 Q 波性心肌梗死患者,如果入院时 hs-CRP > 15.5 mg/L 时,其 14 d 死亡率显著增高。hs-CRP > 10 mg/L 时,表示急性时相反应可能存在潜在的感染,应在两三周后复查,若持续升高,则属极高危人群^[7]。我国周熙琳等^[8]、潘永瑜等^[9]的研究也表明,急性冠状动脉粥样硬化患者 hs-CRP 明显高于健康对照组。国外的一系列前瞻性研究证实,hs-CRP 不仅可用来评估未来 6~10 年出现心血管疾病发作的危险性,而且还是首次发生心血管疾病危险性的非常有效的预测指标。Van der Meer 等^[10]对临床 hs-CRP 常规检测在预测冠心病发病的危险性作用进行研究,将 hs-CRP 与其他心血管疾病的危险因素进行比较,结果表明,在校正了年龄和性别因素的影响后,发生心肌梗死的危险性 hs-CRP 高值人群是低值人群的 2 倍,在校正了传统的心血管危险因素后,hs-CRP 的预测价值增加不明显。这是因为 hs-CRP 的敏感性较高,但特异性不尽如

人意,因此在临床上用于疾病预测时,还要与其他危险因素综合考虑才能获得更准确的结论。在众多变量分析中,如肥胖、高血压、糖尿病、冠心病家族史及各种生化指标中,hs-CRP 和总胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇(TC/HDL-C)有单独的预测价值,而且 hs-CRP 对冠心病的预测价值明显高于传统的冠心病危险因素,如血脂、脂蛋白、载脂蛋白和同型半胱氨酸等。姜朝新等^[11]对 240 例冠心病患者联合应用 hs-CRP 浓度和 TC/HDL-C 2 种指标判别,对冠心病患者的诊断阳性率(95.0%)高于分别应用 hs-CRP(85.0%)和 TC/HDL-C(76.7%)单一指标。虽然 hs-CRP 与血脂均为冠心病的独立危险因素,但研究表明二者联合预测模式是目前冠心病危险评估的最佳模式^[12]。

3 hs-CRP 在临床上的应用

CRP 的检测从未作为一种单独的诊断手段应用于临床,但它对疾病的诊断却很有帮助。对感染性疾病的诊断,无论是成年人还是儿童,诊断效果已是毫无疑问。随着 hs-CRP 的出现,其应用范围显著扩大,尤其是在心血管疾病特别是冠状动脉疾病的应用价值日益增加。张莹^[13]对 129 例颅脑损伤患者不同时期 hs-CRP 的变化研究显示,颅脑损伤后血清 hs-CRP 均有不同程度升高,且伤情越重,升高越明显,说明 hs-CRP 不仅是一种疾病标记物,同时也参与创伤性疾病的致病过程。近年来研究表明,hs-CRP 位于动脉粥样硬化斑块内,具有调节单核细胞聚集作用,是补体激活剂,与膜攻击复合物共同存在于早期动脉粥样硬化病变内,可刺激组织因子生成和激活补体,组织因子主要启动凝血过程,由于慢性微量炎症因子激活补体而引发脂质沉积于血管壁,通过浸润、聚集,造成血管损伤而导致动脉粥样硬化^[14];美国内科健康研究(PHS)显示:hs-CRP 在最高组别的患者将来疾病发作的危险性是健康人的 2 倍,其将来发生心肌梗死的危险性是健康人的 3 倍,将来发生外周动脉疾病的危险性是健康人的 4 倍;欧洲监测冠心病发展趋势及确诊该疾病(MONICA)的 Augsburg 研究显示,最高组别的高 hs-CRP 人群将来发生冠状动脉疾病的危险性是健康人的 2.6 倍^[15];奚耀等^[16]对 163 例经冠状动脉造影确诊为冠心病者 hs-CRP 水平的研究显示,冠心病患者的血清 hs-CRP 水平与冠状动脉病变有着密切的联系,反映了心肌受损的程度。因此,hs-CRP 有助于对心脑血管疾病发生、发展和预后做出准确的判断,具有重要的临床意义。

4 hs-CRP 与心血管疾病防治

目前,尽管没有成熟的降低 hs-CRP 的治疗方案,也没有直接证据表明降低 hs-CRP 可以减少未来发生心血管事件的风险。但是研究已经显示阿司匹林、他汀类药物可以通过降低

hs-CRP 浓度来抑制炎症反应,达到阻碍动脉粥样硬化进展、改善心功能的目的,有效降低心血管事件的发生。

4.1 阿司匹林与 hs-CRP 在 PHS 的研究中,表面健康且 hs-CRP > 2.1 mg/L 的受试男性,在应用阿司匹林后,心肌梗死的风险降低了 60%,而 hs-CRP < 0.55 mg/L 时应用阿司匹林只能使风险降低 14%,作者认为阿司匹林降低冠脉事件的程度与 hs-CRP 的水平有一定的相关性,受试者从阿司匹林应用中受了益,提示阿司匹林不只是单纯抗血小板药物,也可能是一种与 hs-CRP 的水平有关的抗炎药物^[17]。低剂量阿司匹林预防心肌梗死的最大效益见于 hs-CRP 的水平增高者,随着 hs-CRP 水平的降低,预防心脑血管疾病事件的效能亦呈比例地下降^[18]。就目前来讲,已有多数学者主张 hs-CRP 升高者应接受低剂量的阿司匹林预防性治疗,该药长期使用获益最大,可能与其兼有抗炎作用有关。

4.2 他汀类药物与 hs-CRP 他汀类药物在这方面也有类似报道。2005 年有报道称:一项二级预防研究中,3 745 例心血管疾病患者被给予阿托伐他汀 80 mg/d 或普伐他汀 40 mg/d 治疗后,hs-CRP 下降(< 2 mg/L)的受试者不论其低密度脂蛋白水平是否降到一定值,他们的预后均比 hs-CRP 水平较高者要好^[19]。可见他汀类药物对心血管的益处与 hs-CRP 水平有一定关系。但看似健康,血脂也正常,只是 CRP 水平增高的人群是否会从他汀类药物中获益目前正在研究中^[20]。

综上所述,hs-CRP 作为急性时相反应的一个灵敏指标,其应用已从最初的感染性疾病诊断拓展到了心血管疾病的预测和监测等多方面,再结合血脂检测,对于心血管疾病的初发和复发的预测是一个非常具有前途的新的生化指标。而阿司匹林、他汀类药物可以抑制炎症反应,降低心血管疾病危险性。随着 hs-CRP 检测技术的发展,其临床应用前景将更加广阔。

参考文献

[1] 金亚平,秦光明,张松照.血清高敏 C-反应蛋白在心血管病变中的表达特性[J].中华检验医学杂志,2002,25(6):357.

[2] 尹志农,李瑞杰,赵元华.冠心病患者 APOE 基因与超敏 CRP 相关性探讨[J].国外医学:临床生物化学与检验学分册,2006,24(7):24-26.

[3] Ridker PM, Cushman M, Stampfer MI, et al. Inflammation and risk of heart failure[J]. N Engl J Med, 2002, 347(3):161-167.

[4] 邱清芳,丁兆明,王波涛.冠心病患者 C-反应蛋白检测的意义[J].河北医药,2003,25(3):193.

[5] Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, et al. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease[J]. Circulation, 2000, 102:1000-1006.

[6] Ferreiros ER, Ridker PM. Proposed cardiovascular risk assessment algorithm using high sensitivity C-reactive pro-

tein and lipid screening[J]. Clin Chem, 2001, 47(1):28-30.

[7] Newby LK, Boissonnet CP, Pizarro R, et al. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina[J]. Circulation, 2007, 116(4):1958-1963.

[8] 周熙琳,陈德生,周柱玉,等.老年高血压患者动脉粥样硬化与血清超敏 C 反应蛋白水平相关性分析[J].临床医学,2009,29(8):89-90.

[9] 潘永瑜,刘芳,刘蓓菁,等.老年冠心病患者超敏 CRP 水平与冠状动脉粥样硬化易损斑块检出情况分析[J].中国全科医学,2009,12(7A):1209-1210.

[10] Van der Meer IM, De Maat MP, Kiliaan AJ, et al. The value of C-reactive protein in cardiovascular risk prediction: the Rotterdam study[J]. Ann Intern Med, 2003, 139(11):1323-1331.

[11] 姜朝新,李志,严全能. hs-CRP 与 TC/HDL-C 联合检测在冠心病诊断中的应用[J].第一军医大学学报,2004,24(5):576-578.

[12] 王兰兰. 心肌标志物的分类和临床应用[J]. 国外医学:临床生物化学与检验学分册,2004,25(5):385-389.

[13] 张莹. 超敏 C 反应蛋白的临床应用价值[J]. 中国实用医药,2008,3(31):182-183.

[14] 刘刚. 冠状动脉硬化患者血清超敏 C 反应蛋白及胆红素检测的临床意义[J]. 蚌埠医学院学报,2007,32(5):614-615.

[15] Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: a statement for health-care professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association[J]. Circulation, 2003, 107(3):499-511.

[16] 奚耀,钱义明,顾晓刚,等. 冠状动脉病变程度和血浆脑钠肽超敏 C 反应蛋白水平相关性的研究[J]. 中国急救医学,2007,27(6):524-526.

[17] Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, et al. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial[J]. Am J Epidemiol, 1996, 144:537-547.

[18] Shah SH, Newby LK. C-reactive protein: a novel marker of cardiovascular risk[J]. Cardiol Rev, 2003, 11(4):169-179.

[19] Paul MR, Christopher PC, David M, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy[J]. N Engl J Med, 2005, 352:20-28.

[20] 董秀云,赵平. 超敏 C-反应蛋白与冠心病相关性的研究进展[J]. 心血管病学进展,2007,28(2):253-256.