

- [11] Arroyo-Espiguero R, Avanzas P, Cosin-Sales J, et al. C-reactive protein elevation and disease activity in patients with coronary artery disease[J]. Eur Heart J, 2004, 25(5):401-408.
- [12] Sano T, Tanaka A, Namba M, et al. C-reactive protein and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction[J]. Circulation, 2003, 108(3):282-285.
- [13] Avanzas P, Arroyo-Espiguero R, Cosin-Sales J, et al. Multiple complex stenoses with neutrophil count and C-reactive protein levels in patients with chronic stable angina [J]. Atherosclerosis, 2004, 175(1):151-157.
- [14] Yamnguehi H, Homma Y, Hando S, et al. Biochemical marker of vasospastic coronary artery disease[J]. NutrMetab Cardiovasc Dis, 2003, 13(6):361-371.
- [15] Sabatine MS, Morrow DA, Jablonski KA, et al. Prognostic significance of the Centers for Disease Control/American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease[J]. Circulation, 2007, 115(12):1528-1536.
- [16] Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease[J]. N Engl Med, 2005, 352(4):1685-1695.
- [17] Kidker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of protein and cholesterol levels in the prediction of low-density lipoprotein prediction first cardiovascular events[J]. N Engl Med, 2002, 347(20):1557-1565.
- [18] 张新军, 章茂顺. C 反应蛋白作为急性冠脉综合征的危险预测因子[J]. 国外医学:临床生物化学与检验学分册, 2002, 23(3):173-175.

(收稿日期:2011-02-01)

全程 C 反应蛋白的检测与临床应用

宫春飞 综述, 许会彬 审校(解放军第八十八医院检验科, 山东泰安 271000)

【关键词】 C 反应蛋白; 超敏 C 反应蛋白; 心血管疾病; 感染

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.14.052 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)14-1763-02

1930 年 Tillett 和 Francis 首次在急性大叶性肺炎患者的血清中发现了一种能在 Ca^{2+} 存在时与肺炎球菌细胞壁中的荚膜多糖(C 多糖)形成复合物的物质,命名为 C 反应素。1941 年 Abernethy Avery 和 Macleod Avery 等测知它是一种蛋白质,故称为 C 反应蛋白(CRP)^[1]。CRP 主要是在白细胞介素-6(IL-6)的调节下由肝脏产生并分泌的一种蛋白质,脂肪组织中的一些细胞因子也可以诱导肝脏产生 CRP。CRP 由 5 个相同亚单位形成环状的五聚体,相对分子质量为 $(115 \sim 140) \times 10^3$ 。健康人体内 CRP 的含量非常低,90% 的正常人血清 CRP $< 1.0 \text{ mg/L}$ 。但在感染、创伤、手术、组织坏死、急性炎症等应激状态下,CRP 的浓度可急剧升高。在炎症或急性组织损伤后 4~6 h 内,CRP 的合成迅速增加,36~50 h 达高峰,峰值可为正常值的 100~1 000 倍,经积极合理治疗后,3~7 d 迅速降至正常水平。

1 C 反应蛋白的检测

以往 CRP 的检测基于免疫透射比浊和免疫散射比浊方法,检测能力在 3 mg/L 以上。近年来,随着分子生物学和免疫学的发展,免疫荧光法等技术的应用大大提高了分析的灵敏度(检测下限为 0.005 mg/L),应用这些高灵敏度的方法所测定的 CRP 称为超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)。

本文所提到的全程 CRP 的检测是指常规 CRP 加 hs-CRP。CRP 和 hs-CRP 在化学本质上没有区别,是同一种物质,只是检测方法不同。二者的不同点在于:CRP 主要用于儿童或成人的细菌或病毒感染、各种炎症过程、组织坏死与组织损伤(如外科手术术后)及其恢复期的筛查、监测、病情评估与药物疗效判断;hs-CRP 主要用于诊断和检测心血管事件的发生、发展;新生儿的细菌、病毒感染、各种炎症过程的筛查、监测、评估与药物疗效判断。

2 CRP 的临床应用

CRP 的主要生物学功能是通过与配体(凋亡与死亡的细

胞,或入侵的细菌、真菌、寄生虫等磷酰胆碱)结合,激活补体和单核吞噬细胞系统,将载有配体的病理物质或病原体清除。当发生各种感染性疾病时,其组织损伤物质及炎症物质大量进入血液循环产生免疫反应,刺激各种细胞因子,通过相应的细胞因子介导刺激肝脏合成 CRP,导致机体反应的 CRP 升高^[2]。C 反应蛋白通常在细菌感染后升高,细菌感染时炎性细胞浸润并释放内源性递质刺激肝细胞加速合成 CRP。CRP 含量与炎症呈同步变化,感染早期血清 CRP 水平即迅速升高,升高程度与感染严重程度呈正相关^[3],而病毒感染时其血清浓度变化不大或基本保持不变,所以 CRP 的检测可以作为细菌性感染与病毒性感染的鉴别诊断。新生儿期感染性疾病缺乏特异性表现,特别是新生儿败血症时,其培养阳性率低,病原菌在分离、培养时间长,从而使早期诊断受到限制。血清 CRP 的迅速增加与炎症发生和组织损伤、修复过程有关,CRP 可作为新生儿感染性疾病早期诊断的客观指标^[4]。

CRP 还可用于抗生素疗效的动态观察。由于 CRP 不受贫血、抗炎药物和激素因素的影响,具有细菌感染时迅速增高、治疗有效时迅速下降的特点,可指导细菌性感染患儿抗生素的使用,结合临床病史有助于随访病程^[5]。CRP 对于鉴别肺炎和支气管炎有很大意义:急性支气管炎多源于病毒感染,很少导致 CRP 浓度显著升高,可减少对非细菌性支气管炎作抗生素治疗。近年国内外诸多文献报道 CRP 可用于鉴别细菌/病毒感染并指导抗生素使用^[6]。

据报道,CRP 水平与代谢综合征有密切关系^[7]。代谢综合征中的代谢异常均以动脉粥样硬化为基础的心血管病的危险因素^[8]。许多研究表明,炎症在动脉粥样硬化发生、发展过程中起着重要的作用,并在一定程度上决定着粥样斑块的稳定性和自然进程^[9]。CRP 是一种急性反应时相蛋白,可在炎症反应时显著升高,是反映炎症反应存在及活动的重要指标,

已被视为动脉粥样硬化的发病因素之一^[10]。有许多临床及流行病学研究证实炎症反应参与动脉粥样硬化的病理过程,是动脉粥样硬化和冠心病的重要危险因素^[11-12]。美国心脏病协会(AHA)和疾病控制中心发布了一个关于使用 C 反应蛋白对心血管疾病的危险评估报告,在没有炎症的情况下,心血管疾病的 CRP 的风险指数报告推荐如下。低风险: $<1.0 \text{ mg/L}$;中度风险: $1.0 \sim 3.0 \text{ mg/L}$;高风险: $>3.0 \text{ mg/L}$ 。

总之,CRP 在临床上有很多重要意义,CRP 作为炎症因子,虽为非特异性的标志物,但它与某些疾病如感染性疾病、心血管疾病、恶性肿瘤、自身免疫病、抑郁病等疾病的发展存在很大的相关性,还可作为移植后确定排异反应的参考。

3 hs-CRP 的临床应用

hs-CRP 检测对健康人群首发心血管事件可作出预测,对于早期无症状患者,前瞻性的研究显示,灵敏度高的 hs-CRP 含量测定试验,才能对心血管患者危险作出可靠的预测^[7]。把 hs-CRP 联合常规的胆固醇筛查,可提高对心血管风险预测的水平,而不再单独依赖于低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的预测,联合 hs-CRP 和 LDL-C 可预测心血管事件的生存率^[13]。另 hs-CRP 浓度的升高可以筛选出胆固醇水平正常;但未来心血管事件高风险无症状者。鉴于 hs-CRP 对心血管疾病筛查的高度有效性,美国一些临床医师已将 hs-CRP 检测作为每年健康体检的内容之一。

hs-CRP 可用于冠心病患者再发心血管事件的预测,有研究指出,当冠心病患者血清中 hs-CRP 浓度每增加一个标准差时,发生非致病性心肌梗死的相对危险增加 45%,hs-CRP 还可作为冠心病患者病情恶化及发生心肌梗死危险的独立预报因子,因此可利用 hs-CRP 来区分高风险和低危险患者。

hs-CRP 检测可用于监测药物疗效,有研究示,hs-CRP 升高($>2.1 \text{ mg/L}$)的健康男子,服用阿司匹林可使未来心肌梗死危险降低 60%。有国外文献报道,血脂正常而 hs-CRP 升高人群早期使用他汀类药物治疗可使发生心血管事件的风险几乎减半,血脂正常而 hs-CRP 升高患者早期使用他汀类药物治疗可显著降低心血管事件的发生率^[14]。

hs-CRP 检测可预测所有因素的死亡率,有国外文献^[15]报道患者在入院时 hs-CRP 浓度大于 5 mg/L ,则任何原因导致的死亡率均升高 50%~330%,如入院时患者 hs-CRP 浓度大于 10 mg/L ,死亡危险性成倍增加,作为一项独一无二的死亡危险性分选标志物,hs-CRP 应在患者入院时进行常规检测,并根据检测结果来分选出需要特别监护的高危患者。

近几年来,也有关于 hs-CRP 在新生儿感染方面应用的报道,多数学者认为年龄、性别等生理差异对 CRP 的产生影响不大,因此,hs-CRP 被广泛应用于新生儿疾病的诊断及疗效判断。葛青玮等^[16]研究表明,诊断新生儿细菌感染性疾病 hs-CRP 标准的阳性检出率(96.2%)高于传统 CRP 标准(65.4%),两者差异有统计学意义。研究人员从不同的角度对 CRP 进行研究,虽然存在不少分歧,但大多数研究者肯定了 CRP 在新生儿感染治疗中的积极作用,部分学者推荐其作为新生儿感染的监测指标^[16]。

综上所述,全程 CRP 检测对许多疾病的诊断、辅助诊断、疗效观察及判断预后均有较好的临床意义,鉴于此,临床医学工作者应该重视全程 CRP 的定量检测,并将其作为临床实验室的常规检验项目,在各临床科室推广使用,使其更好地服务于广大患者。

参考文献

- [1] 叶应妩,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].南京:东南大学出版社,2006:590-591.
- [2] 黄小兵,兰庆平.散射比浊法与胶乳凝集法与速率散射比浊法检测 C-反应蛋白的比较[J].上海医学检验杂志,2002,24(2):271-272.
- [3] 何梅.晚期先兆流产孕妇血清 C 反应蛋白的相关分析[J].现代医药卫生,2004,20(18):1851.
- [4] 吴苔,陈莉亚.血清 C-反应蛋白在新生儿感染时的变化[J].浙江预防医学,2001,13(1):46.
- [5] 单丽沈,刘春峰,袁壮.血清 CRP 在小儿感染性休克中临床意义的探讨[J].儿童急救医学,2004,11(2):84-85.
- [6] 周必,潘柏申.C-反应蛋白在临床应用中的进展[J].国外医学:临床生物化学与检验学分册,2005,26(1):56-57.
- [7] Home BD, Muhlestein JB, Carlquist JF, et al. Stain therapy, lipid levels, C-reactive protein and the survival of patients with angiographically severe coronary artery disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 36(6):1774-1780.
- [8] Gorter PM, Lijhoek JK, Vander Graaf Y, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm[J]. Atherosclerosis, 2004, 173(3):363-369.
- [9] 李焱,程桦.2-型糖尿病、动脉粥样硬化与炎症[J].中华内分泌代谢杂志,2005,10(2):110-111.
- [10] Oltrona L, Ardissino D, Merlini PA, et al. C-reactive protein elevation and early outcome in patients with unstable angina pectoris [J]. Am J Cardiol, 1997, 80(8):1002-1006.
- [11] Jeffery L, Anderson MD, Facc JF, et al. Evaluation of C-reactive protein, an inflammatory marker and infection serology as risk factors for coronary artery disease and myocardial infarction [J]. J Am Coll Cardiol, 1998, 32(1):35-41.
- [12] Muellert T, Gegenhuber A, Poelz W, et al. Biochemical diagnosis of impaired left ventricular ejection fraction: comparison of the diagnostic accuracy of brain natriuretic peptide(BNP) and amino terminal proBNP (NTproBNP) [J]. Clin Chem Lab Med, 2004, 42(2):159-163.
- [13] Ridker PM, Rifai N, Rose L. 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.
- [14] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein[J]. N Engl J Med, 2008, 359(21):2195-2207.
- [15] Marsik C, Kazemi Shirazi L, Schickbaver T. C-reactive protein and all-cause mortality in a large hospital-based cohort[J]. Clin Chem, 2008, 54(2):343-349.
- [16] 葛青玮,高原,黄洁.高敏感 C 反应蛋白检测在新生儿感染性疾病中的应用[J].上海医学检验杂志,2002,17(4):211-212.