

[12] ALEXANDER C M, REICHSMAN F, HINKES M T, et al. Syndecan-1 is required for Wnt-1-induced mammary tumorigenesis in mice[J]. Nat Genet, 2000, 25(3): 329-332.

[13] ISHIKAWA T, KRAMER R H. Sdc1 negatively modulates carcinoma cell motility and invasion[J]. Exp Cell Res, 2010, 316(6): 951-965.

[14] FRANCESCONE R A, SCULLY S, FAIBISH M, et al. Role of YKL-40 in the angiogenesis, radioresistance, and progression of glioblastoma[J]. J Biol Chem, 2011, 286(17): 15332-15343.

[15] ASUTHKAR S, VELPULA K K, NALLA A K, et al. Irradiation-induced angiogenesis is associated with an MMP-9-miR-494-syndecan-1 regulatory loop in medulloblastoma cells [J]. Oncogene, 2014, 33(15): 1922-1933.

[16] KAUSHAL G P, XIONG X, ATHOTA A B, et al. Syndecan-1 expression suppresses the level of myeloma matrix metalloproteinase-9 [J]. Br J Haematol, 1999, 104(2): 365-373.

[17] O-CHAROENRAT P, RHYS-EVANS P H, ECCLES S A. Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors correlates with invasion and metastasis in squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2001, 127(7): 813-820.

[18] BADIOLA I, OLASO E, CRENDE O, et al. Discoidin domain receptor 2 deficiency predisposes hepatic tissue to colon carcinoma metastasis[J]. Gut, 2012, 61(10): 1465-1472.

[19] YOSHIDA Y, KUROKAWA T, NISHIKAWA Y, et al. Laminin-1-derived scrambled peptide AG73T disaggregates laminin-1-induced ovarian cancer cell spheroids and improves the efficacy of cisplatin[J]. Int J Oncol, 2008, 32(3): 673-681.

[20] VUORILUOTO K, HÖGNÄS G, MELLER P, et al. Syndecan-1 and -4 differentially regulate oncogenic K-ras dependent cell invasion into collagen through $\alpha 2 \beta 1$ integrin and MT1-MMP[J]. Matrix Biology, 2011, 30(3): 207-217.

[21] YANG Y, MACLEOD V, MIAO H Q, et al. Heparanase enhances syndecan-1 shedding: a novel mechanism for stimulation of tumor growth and metastasis[J]. J Biol Chem, 2007, 282(18): 13326-13333.

[22] PURUSHOTHAMAN A, CHEN L, YANG Y, et al. Heparanase stimulation of protease expression implicates it as a master regulator of the aggressive tumor phenotype in myeloma[J]. J Biol Chem, 2008, 283(47): 32628-32636.

[23] LAMORTE S, FERRERO S, ASCHERO S, et al. Syndecan-1 promotes the angiogenic phenotype of multiple myeloma endothelial cells[J]. Leukemia, 2012, 26(5): 1081-1090.

[24] SCHNEIDER C, KASSENS N, GREVE B, et al. Targeting of syndecan-1 by micro-ribonucleic acid miR-10b modulates invasiveness of endometriotic cells via dysregulation of the proteolytic milieu and interleukin-6 secretion[J]. Fertil Steril, 2013, 99(3): 871-881.

[25] DEDES P G, CH G, TSONIS A I, et al. Expression of matrix macromolecules and functional properties of breast cancer cells are modulated by the bisphosphonate zoledronic acid [J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1820(12): 1926-1939.

[26] SIQUEIRA A S, GAMA-DE-SOUZA L N, ARNAUD M V, et al. Laminin-derived peptide AG73 regulates migration, invasion, and protease activity of human oral squamous cell carcinoma cells through syndecan-1 and betal integrin[J]. Tumour Biol, 2010, 31(1): 46-58.

(收稿日期: 2019-04-09 修回日期: 2019-08-11)

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.01.043

C 反应蛋白作为术后恢复炎症标志物的价值分析

舒 彩 综述, 杜 权[△] 审校

重庆医科大学附属第二医院麻醉科, 重庆 400010

关键词: C 反应蛋白; 术后; 快速康复; 炎症标志物

中图分类号: R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)01-0136-04

手术会引起局部炎症反应, 严重者甚至发生全身炎症反应综合征(SIRS)。在 2016 年以前, 学者们大多认为炎症风暴之后, 是成比例的代偿性抗炎反应(CARS), 发生 CARS 后, 机体表现为免疫抑制, 且免疫抑制的程度与初始炎症因子峰值有关, 因为免疫抑制可保护机体免受过度炎症反应的影响, 直到 OSU-CHOWSKI 等^[1]第一次提出 CARS 与 SIRS 几乎同

时发生, 术后呈现的是两者的“净效应”, 从而揭示了术后恢复是一个双向的、相互的、持续的炎症反应过程。严重炎症反应可引起发热、血象变化, 甚至多器官功能障碍, 代偿性抗炎反应带来的免疫抑制又会使机体发生感染、脓毒症, 并可能致使肿瘤细胞的增殖和转移, 影响术后恢复及远期预后。可见, 炎症反应程度在术后恢复中具有关键作用。有研究总结了常

[△] 通信作者, E-mail: duquan100@sina.com。

见的 4 种临床标志物与术后炎症反应程度之间的关系,发现只有白细胞介素-6 (IL-6) 和 C 反应蛋白 (CRP) 能确切反映术后炎症的程度^[2]。本研究将结合术后炎症反应机制及 CRP 检测方法,从 CRP 的特点、术后变化规律及其与术后并发症、康复情况、预后的关系等方面对 CRP 在炎症反应中的价值进行综述。

1 CRP 及其他炎症标志物

1.1 炎症标志物 CRP CRP 主要由肝细胞分泌,极少部分由肾脏、内皮细胞、单核细胞、血管平滑肌细胞产生,是机体对组织损伤、感染、肿瘤的一种非特异性生理生化反应指标。无论是急性反应阶段,还是慢性疾病患者,CRP 水平都比健康人高。系统性炎症反应涉及多个器官,但一般常用白细胞及急性蛋白反映炎症反应程度,CRP 是第一个被描述的急性反应蛋白。人类 CRP 在肝脏中代谢,因此,血浆 CRP 水平取决于肝脏合成速率而不是外周代谢^[3]。CRP 具有高度的磷酸亲和力,在正常细胞中不能接触到磷酸胆碱,仅在受损细胞或病原体中结合这些分子,因此,CRP 水平可反映术后组织炎症程度和性质。CRP 主要受 IL-6 的调节,此外也受白细胞介素-1 (IL-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的调节,通过激活经典补体途径,形成膜攻击复合物或补体,介导的功能造成损伤部位 DNA 的破坏,被视为天然免疫细胞的调理素及激活剂,同时也招募 C4b 结合蛋白,抑制经典补体途径^[4],并干扰血小板的激活与聚集,因此,它具有抗炎和促炎双重作用。CRP 在术后 4~12 h 开始升高,24~72 h 达高峰,能维持两周的升高状态,半衰期为 19 h。术后患者呈现的是长期不同程度的炎症反应,CRP 半衰期长,检测方便,而且费用低廉,因此,可作为术后持续性炎症反应的标志物。

1.2 其他炎症标志物 皮质醇在术后 0~4 h 就达高峰,不受手术方式的影响,有类似于“全或无”的现象。白细胞也与手术种类和方式无关。IL-6 由多种细胞和组织分泌,术后 1~3 h 开始升高,12~24 h 达到高峰,48~72 h 逐渐下降,半衰期为 1 h 左右。大量研究表明 IL-6 相较于 CRP 有较高的灵敏度及相对较低的特异度,但因其半衰期短,不能作为反映术后持续性炎症动态变化的标志物。随着检测技术的提高,用超敏感的方法测定的 CRP,称为高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)。一项关于是否使用能量的胆囊切除手术研究发现,手术开始后 4 h,使用能量组与未使用能量组 IL-6、hs-CRP 都升高^[5],手术 4~24 h,使用能量组上述两项指标再次升高,而未使用能量组 IL-6 下降,hs-CRP 再次升高,可见 hs-CRP 的灵敏度高于 IL-6,也更能反映轻度炎症反应变化情况。但大部分手术创伤所致炎症反应程度都是中到重度,且由于检测方法

的不同,使 hs-CRP 至今还没统一的标准,所以 hs-CRP 不适用于指导患者术后恢复。降钙素原 (PCT) 虽然对感染性并发症极其敏感,特别是细菌感染,但它不受炎症状态和抗炎药物的影响,不能很好地反映术后非感染性炎症变化。淀粉样蛋白 A 是一种趋化因子,也能反映术后炎症反应,但其灵敏度和特异度并不优于 CRP^[6]。其他的炎症因子如 TNF- α ,由于检测手段及费用等问题在临床中应用较少。

2 术后 CRP 变化及其临床应用

2.1 术后 CRP 的变化 有学者研究了大手术患者术后 1 周 CRP 的变化趋势,在非感染患者中,术后 CRP 立即升高,直到第 3 天后逐渐下降,但术后第 7 天仍高于基础值,而术后发生感染的患者中,CRP 持续升高,且升高幅度大于非感染患者,直至感染得到控制后开始下降^[7]。该研究很好地描述了不同手术术后患者的炎症变化,但由于样本量太少,使结果的推广性受到限制。CRP 峰值与手术种类有关,小手术患者一般在 40~52 mg/L,中等手术中,如神经外科手术患者约为 74 mg/L,结直肠癌切除手术患者约为 123 mg/L,人工髋关节置换术患者约为 145 mg/L,大手术中,如腹主动脉瘤修复术患者波动在 163~186 mg/L。有研究指出急诊小手术患者术后发生 SIRS 的概率更高,而择期小手术术后炎症更倾向于局部反应^[8]。另有研究表明较大的腹部手术,术后 1 周中若有一个较大的幅度增加,特别是在术后第 4 天,预示着可能发生了术后感染,例如 CRP 可有效地预测结直肠癌患者术后吻合口瘘的发生^[9],但究竟术后哪一天的 CRP 有更好的预测价值尚存争议^[10-11]。由于腔镜手术患者术后 CRP 远低于开腹手术患者,有人认为前者术后 CRP 预测感染发生的阈值比后者低,但 FACY 等^[12]认为发生术后感染与手术方式无关,所以两种手术方式都可以采用 CRP 来预测感染的发生,并且他们提出若 CRP 大于 100 mg/L,建议进一步行 CT 检查,特别是腹腔镜手术患者。而在神经外科手术中,术后第 1 天 CRP 超过 104 mg/L 则能较好地预测术后感染。当术后患者 CRP 长时间大于 1.5 mg/L,未发生脓毒症或死亡,却表现为持续炎症状态,同时合并免疫抑制、分解代谢增强,可导致 ICU 住院时间延长,有人将其称作持续炎症/免疫抑制分解代谢综合征 (PICS),成为多器官功能障碍的新表型^[13]。可见术后 CRP 的变化趋势可反映不同手术的炎症反应程度及相关术后恢复情况。

2.2 CRP 与术后快速康复 (ERAS) 及肿瘤手术预后 ERAS 这一概念早在 20 多年前就已被提出,但目前仍存在一定的争议^[14],仍处于“国外”阶段;很多建议都有争议或相关证据不足;有些推荐只适合特定领域而非所有手术;判定结局的指标有限,仅住院时

间及再住院率,而最终结局应该是器官功能障碍最小化,加强康复等。然而,CRP 正好可以作为炎症指标反映患者术后创伤程度及炎症状态,从而评价 ERAS 的效果。有研究将结直肠手术患者分为 ERAS 组和非 ERAS 组,单因素分析发现前者术后 3 d 的 CRP 均低于后者,且两组的术后并发症的发生都与 CRP 水平增加有关,可见 CRP 可用于评价 ERAS 的临床效果^[15]。该研究也提出,与 CRP 的绝对值相比,更应关注 CRP 的术后变化趋势对不良事件的预测。ERAS 可通过降低胰岛素抵抗来减轻术后应激,减少术后并发症,缩短住院时间,促进术后康复,但并非所有的 ERAS 措施都会降低炎症反应。

术后高的 CRP 水平意味着肿瘤患者高的病死率,特别是胃肠道及肾脏恶性肿瘤患者,而最近日本的一项关于术后非小细胞肺癌预后的研究发现术后第 3 天患者 CRP 水平越高,生存率越高,复发率越低^[16],并将其解释为 CRP 通过抑制黏附因子表达,促进血管内皮生长因子产生、细胞因子的分泌及中性粒细胞的活动来实现抗炎,抑制肿瘤远处转移等。该研究第一次提出了术后较高 CRP 与较好的远期生存率有关,这值得进一步深入研究。

3 术后恢复中的炎症反应机制

手术过程中,体温过低、缺血缺氧、神经内分泌紊乱等都会导致应激和细胞损伤,使细胞释放化学物质,如透明质酸、活性氧、腺苷、非组蛋白高迁移率蛋白 1(HMGB-1)、组蛋白、线粒体和 DNA 等,这些物质能被一些蛋白受体感知,即模式识别受体(PRRs),其中研究得最多的是膜结合型 Toll 样受体(TLR),相应的配体被称为病原相关分子模式(PAMPs)或损伤相关分子模式(DAMPs),后者来源于机体本身,又被称为“警报素”。手术创伤时,受体和相应配体结合,又造成机体产生和释放大量炎症因子,当然这些炎症因子不仅在血液中升高,在术后脑脊液中同样升高,提示术后认知功能障碍可能与炎症反应有关^[8]。

抗炎反应所带来的免疫抑制的关键是吞噬细胞功能失调、T 淋巴细胞凋亡及 Th2 极化。炎症反应同时也引起骨髓造血干细胞上调和分化,大量不成熟骨髓细胞及骨髓驱动抑制细胞(MDSCs)产生,MDSCs 扩增,进一步降低 T 细胞反应性,并直接通过 CD40 受体导致调节 T 细胞(Treg)产生,上调程序性死亡配体-1(PD-L1),促使 T 细胞凋亡。迄今为止发现 4 种炎症小体的受体,包括 NLRP1、NLRP3、NLRP4、AIM2,它不同于跨膜蛋白 TLR,而是作为胞质内感受器,不仅识别特异性配体,还感受细胞内环境的变化,通过 caspase-1 依赖型途径使 IL-1 β 和 IL-18 前体分裂为成熟形式,caspase-1 也能介导保持细胞核完整的细胞程序性死亡^[17],同时 caspase-1 的激活,也与淋巴

细胞凋亡及生物能量障碍有关。代偿性抗炎反应的结局为轻者炎症消退,患者恢复健康;重者发生持续低度炎症反应,呈“疾病”迁延状态,甚至发生 PICS,使患者易发生术后感染及菌群失调^[18],有人认为这种炎症状态类似于老年人的持续低级别炎症反应,即与年龄相关的免疫功能障碍^[19],这有助于进一步了解术后炎症反应的机制。CRP 作为最常见的炎症因子可以反映机体术后复杂的炎症综合状态。

4 CRP 的检测

目前 CRP 的检测方法有非标记免疫及标记免疫两种。前者包括单向免疫扩散、乳胶凝集法、免疫比浊法(免疫透射比浊法和速率散射比浊法),后者包括免疫层析法、酶联免疫法、电化学发光法、放射免疫法等。其原理都是利用特异性 CRP 抗体与待测标本中 CRP 反应,根据沉淀环直径、沉淀峰高度、凝集程度、呈色程度等检测 CRP 的水平或性质。放射免疫法因稳定性差已被淘汰,乳胶凝集法、单向免疫扩散因准确度较差现临床上已少用。免疫透射比浊法和速率散射比浊法因检测速度快、灵敏度高,价格便宜,在临床中常用。另外,乳胶增强免疫比浊法能检测更低水平的 CRP,且在高值段较速率散射比浊法线性更好^[20],临床中更为常用,但仍存在操作复杂,易受外界干扰等缺点。酶联免疫法同样能检测 hs-CRP,检测所需血液标本量少,临床运用也较为广泛。由于磁性纳米粒子粒径均一、蛋白吸附高、不需要离心就能分离杂质,也是 CRP 检测材料中的一个研究热点。纳米材料与 CRP 抗体形成复合物后,去感应待检测标本,最后通过化学发光磁酶联免疫体系检测光信号,从而测得 CRP 水平^[21-22],这不仅减少了外界干扰,还提高了 CRP 检测的灵敏度,降低了检测成本。但免疫磁珠表面的非特异性吸附常常是研究者需克服的难题,尽管可以通过颗粒空白位点封闭、复合两性离子等途径降低非特异性吸附,但该问题仍未彻底解决。

5 小 结

随着检测技术的提高,CRP 被应用于感染性疾病、心血管疾病、代谢综合征、妊娠性高血压等疾病的诊断及研究中。CRP 是术后并发症,特别是感染性并发症的一个独立预测因子,将其与其他指标如清蛋白、淀粉样蛋白 A、乳酸等结合,可以明显提高预测率,但其预测阈值及检测最佳时间尚未统一,需要更多的临床实验加以证明^[23-24]。同时 CRP 与肿瘤手术远期预后又有极其紧密的联系。尽管医疗技术不断提高,仍有部分患者出现 PICS,长期的 PICS 又会导致慢性疾病的发生或患者死亡。因此,监测术后 CRP 的变化情况以反映机体的炎症状态,可以帮助临床医生判断患者的恢复情况,有助于临床决策、术后管理

及远期预后评估。

参考文献

- [1] OSUCHOWSKI M F, WELCH K, SIDDIQUI J, et al. Circulating cytokine/inhibitor profiles reshape the understanding of the SIRS/CARS continuum in sepsis and predict mortality[J]. *J Immunol*, 2006, 177(3):1967-1974.
- [2] WATT D G, HORGAN P G, MCMILLAN D C. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review[J]. *Surgery*, 2015, 157(2):362-380.
- [3] VIGUSHIN D M, PEPYS M B, HAWKINS P N. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease[J]. *J Clin Invest*, 1993, 91(4):1351-1357.
- [4] WU Y, POTEPA L A, EL KEBIR D, et al. C-reactive protein and inflammation: conformational changes affect function[J]. *Biolog Chem*, 2015, 396(11):1181-1197.
- [5] AGARWAL B B, NANAVATI J D, AGARWAL N, et al. Biomolecular inflammatory response to surgical energy usage in laparoscopic surgery: results of a randomized study[J]. *Surg Endos*, 2016, 30(5):1733-1741.
- [6] WIERDAK M, PISARSKA M, KUSNIERZ-CABALA B, et al. Serum amyloid a as an early marker of infectious complications after laparoscopic surgery for colorectal cancer[J]. *Surg Infect*, 2018, 19(6):622-628.
- [7] SANTONOCITO C, DE LOECKER I, DONADELLO K, et al. C-reactive protein kinetics after major surgery[J]. *Anesth Analg*, 2014, 119(3):624-629.
- [8] SMAJIC J, TUPKOVIC L R, HUSIC S, et al. Systemic inflammatory response syndrome in surgical patients[J]. *Medical Archives*, 2018, 72(2):116-119.
- [9] SMITH S R, POCKNEY P, HOLMES R, et al. Biomarkers and anastomotic leakage in colorectal surgery: C-reactive protein trajectory is the gold standard[J]. *ANZ J Surg*, 2018, 88(5):440-444.
- [10] 吴国刚, 刘兆润, 冷梅, 等. 降钙素原与 C 反应蛋白在预测结直肠癌手术后吻合口瘘的临床价值[J/CD]. *中华普通外科学文献(电子版)*, 2018, 12(4):228-232.
- [11] 陈力, 王达. C 反应蛋白早期预测直肠术后吻合口瘘的临床价值分析[J]. *中国实用医药*, 2019, 14(4):13-17.
- [12] FACY O, PAQUETTE B, ORRY D, et al. Inflammatory markers as early predictors of infection after colorectal surgery: the same cut-off values in laparoscopy and laparotomy? [J]. *Intern J Color Dis*, 2017, 32(6):857-863.
- [13] GENTILE L F, CUENCA A G, EFRON P A, et al. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 72(6):1491.
- [14] KEHLET H, JOSHI G P. Enhanced recovery after surgery: current controversies and concerns[J]. *Anesth Analg*, 2017, 125(6):2154-2155.
- [15] CABELLOS O M, LABALDE M M, TORRALBA M, et al. C-reactive protein as a marker of the surgical stress reduction within an ERAS protocol (Enhanced Recovery After Surgery) in colorectal surgery: a prospective cohort study[J]. *J Surg Oncol*, 2018, 117(4):717-724.
- [16] SHINOHARA S, SUGAYA M, ONITSUKA T, et al. Prognostic impact of postoperative c-reactive protein for non-small cell lung cancer following lobectomy[J]. *Anti-cancer Res*, 2018, 38(5):3193-3198.
- [17] WATT D G, HORGAN P G, MCMILLAN D C. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review[J]. *Surgery*, 2015, 157(2):362-380.
- [18] PHILIP A, EFRON, ALICIA M, et al. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism and the development of chronic critical illness after surgery[J]. *Surgery*, 2018, 164(2):178-184.
- [19] NACIONALES D C, SZPILA B, UNGARO R, et al. A detailed characterization of the dysfunctional immunity and abnormal myelopoiesis induced by severe shock and trauma in the aged[J]. *J Immunol*, 2015, 195(5):2396-2407.
- [20] 李真, 吕海光, 王环宇, 等. 两种 C 反应蛋白检测方法在早期炎症诊断中的应用比较[J]. *泰山医学院学报*, 2019, 40(5):388-389.
- [21] 张茜. 基于多孔骨架材料构建电化学及光电化学传感器用于 C 反应蛋白及重金属离子的检测[D]. 昆明: 云南师范大学, 2018.
- [22] FOCK J, PARMVI M, STRÖMBERG M, et al. Comparison of optomagnetic and AC susceptibility readouts in a magnetic nanoparticle agglutination assay for detection of C-reactive protein[J]. *Biosen Bioelect*, 2017, 88(15):94-100.
- [23] 张盟, 金洪永, 樊奇浩, 等. 腹腔镜结直肠癌患者术后血液中 C 反应蛋白、血清降钙素原结合血清白蛋白预测早期吻合口瘘的临床价值[J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(2):211-215.
- [24] JUVANY M, GUIRAO X, OLIVA J C, et al. Role of combined post-operative venous lactate and 48 hours C-reactive protein values on the etiology and predictive capacity of organ-space surgical site infection after elective colorectal operation[J]. *Surg Infect*, 2017, 18(3):311-318.

(收稿日期:2019-05-05 修回日期:2019-09-13)