

高敏 CRP 与心血管事件的预测

孔丽君

(浙江省宁波市中医院 宁波 315010)

关键词:高敏 C- 反应蛋白;hs-CRP;心血管事件;预测;综述

中图分类号:R 365.54

文献标识码:A

文献编号: 1671-4040(2004)05- 0084-03

近年来,许多研究已证实系统性炎症标志物能够很好地预测健康人群、不稳定型心绞痛和心肌梗死后的患者未来发生心血管病的危险性。与其他炎症标志物相比,高敏 C- 反应蛋白(High-sensitivity C-reactive protein,hs-CRP)的测定受到了广泛的关注。本文就近年来 hs-CRP 在心血管事件的预测方面所进行的研究作一综述。

1 C- 反应蛋白的生物学特性

1930 年在美国洛克菲勒研究院的 AVERY 实验室 Tillett 和 Francis 发现急性感染病人的血清能和肺炎双球菌细胞壁上的 C- 多糖发生沉淀反应,后来经研究证实参与反应的是一种蛋白质,称之为 C- 反应蛋白(CRP)。1950 年 CRP 被纯化,用电子显微技术和 X 光射线衍射技术探索 CRP 蛋白的结构,发现 CRP 是由 5 个相同的亚单位以非共价键形式结合的对称的环状五球体。CRP 主要在 IL-6、IL-1 等细胞因子介导下由肝脏产生,外周血淋巴细胞亦能合成少量的 CRP。在正常人血清中含量约 0.07~5.0mg/L。在各种急性感染、组织损伤、肿瘤、心肌梗死及手术创伤时,CRP 浓度可迅速显著升高,甚至高达正常水平的 2000 倍^[1]。随着组织结构和功能的恢复,其在血清中的浓度也随之恢复正常。因此有学者将其称为急性时相蛋白。一般 CRP 在肝细胞受 IL-6 刺激后的 6h 后开始增高,在炎症开始 48h 可达峰值^[2]。且 CRP 的这种升高,除非控制原发病,否则不受化疗、放疗及皮质激素治疗的影响^[3]。CRP 可通过 Ca²⁺ 或其本身的阳离子结合部位与磷脂酰胆碱、脂蛋白、脂多糖、胆固醇等多种配体结合,经经典途径激活补体,清除外来致病因子及损伤细胞,为组织的修复创造条件。研究表明 CRP 不仅能增强机体对各种细菌的吞噬作用,还能减弱血小板激活因子(PAF)刺激血小板聚集和血小板膜释放花生四烯酸,抑制 PAF 诱导中性粒细胞脱离和产生过氧化物阴离子,阻碍 PAF 和中性粒细胞的结合,从而在控制炎症反应中起到调节作用。

2 hs—CRP 的测定

CRP 在血中浓度较低(0.07~5.0mg/L)且成偏态分布。传

统测定方法如免疫扩散、免疫比浊、乳胶凝集等的测定范围大致在 3~200mg/L。当需要对健康人心血管危险性进行评价时,这些方法的敏感性便显不足。Ridker 等人^[4]认为,只有高敏(high—sensitivity)或超敏(ultra—sensitivity)CRP 才能较好地预测心脏危险。近年来已有数种 hs—CRP 测定方法问世,大大提高了测定敏感性。DadeBehring BN 测定试剂将单克隆抗体覆盖到聚苯乙烯颗粒上并进行速率比色测定,将标本作 1:400 稀释可测定 3.5~200mg/L 范围的浓度,作 1:20 稀释可测定 < 3.5mg/L 的 CRP 浓度。Abbott Imx 法使用自动微粒捕获酶免法测定 CRP,其测定范围在 0.05~30mg/L。Immulate 系统为化学发光酶免测定法,测定范围为 0.1~500mg/L。Immage 法使用多克隆抗 CRP 抗体吸附于乳胶颗粒上作速率比浊测定,检测浓度为 0.01~80mg/L。上述 4 法中除 Imx 外,其他 3 种方法已经美国 FDA 认可用于临床。

3 hs—CRP 对心血管事件的预测作用

3.1 hs-CRP 预测健康人群的心血管事件 从 1996 年到目前为止,欧美共开展了 10 项前瞻性研究(6 项在美国,4 项在欧洲),均一致显示 hs—CRP 是健康人群首发冠脉事件的强力预测物^[5]。例如 PSH 研究^[6]显示,健康男性中血浆 hs-CRP 浓度评估的基线炎症水平预测了首发心肌梗死及中风的危险,表明 hs-CRP 位于最高四分位数的患者未来中风危险增加 2 倍,未来心肌梗死危险增加 3 倍,未来周围血管疾病的危险增加 4 倍。这种预测作用长期(≥ 6 年)稳定存在于吸烟及非吸烟者中,且独立于其他危险因子。WHS 研究^[7]则显示,hs-CRP 是经传统危险因素评价的高危或低危中年女性未来心血管事件的强预测物。hs-CRP 水平最高的健康女性与最低的健康女性相比,3 年后发生心血管事件危险增加 5 倍,心肌梗死危险增加 7 倍。Ridker 等^[8]对 27 939 例表现健康美国妇女平均 8 年心血管事件发生进行随访,评价 hs-CRP 和 LDL-C 预示心血管事件危险度的价值,结果表明,hs-CRP 和 LDL-C 各自基线水平与心血管事件发生高度线性相关,且 hs-CRP 水平比 LDL-C 具有更好的预示价值。

[9]杨爱国,阮诗玮,郑弘义,等. 系统性红斑狼疮活动期患者尿表皮生长因子与中医辨证分型的关系[J]. 中医药研究, 1999, 15(3): 17
[10]陈湘君. 系统性红斑狼疮的辨证施治[J]. 辽宁中医杂志, 1987, 9(4): 15
[11] 郑敏宇. 辨证治疗红蝴蝶疮中微量元素的探讨 [J]. 江苏中医, 1997, 18(1): 36~38
[12]邓迎苏,陈志伟,顾美华,等. 系统性红斑狼疮多系统损害与中医辨证关系[J]. 上海中医药大学学报, 2000, 14(4): 27~28
[13]陈志伟, 顾美华, 邓迎苏, 等. 系统性红斑狼疮 " 证 " 与磷脂抗体及微循环研究[J]. 上海中医药杂志, 2002, 36(10): 19~20
[14]Eyster KM, Boles AL, Brannian JD, et al. DNAmicroarray analysis of gene expression markers of endometriosis[J]. Fertil Steril, 2002, 77:

38~42
[15]Leena P et al. Dissecting human disease in the postgenomic era [J]. Science, 2001, 291(5507): 1 224
[16]杨军, 李卓荣. 芯片实验室(微流芯片)技术[J]. 生物化学和生物物理学报, 2002, 34(2): 117~123
[17]Hedenfalk. Gene-expression profiles in hereditary breast cancer [J]. New Eng J Medicine, 2001, 244: 539~548
[18]赵旭东. 蛋白质组学研究[J]. 国外医学·分子生物学分册, 2002, 24(2): 90~92
[19]纪建国, 茹炳根. 蛋白质组学研究相关技术及其在生物医学研究中的应用[J]. 药物生物技术, 2002, 9(1): 1~11
(收稿日期: 2004 - 03 - 01)

3.2 hs-CRP 预测急性冠脉综合征(ACS)的预后 一些研究报道无论在入院或出院时测定 hs-CRP, 对于 ACS 患者均有预测价值。另一些研究则通过 hs-CRP 或联合应用心肌钙蛋白 T 对 ACS 患者进行危险分层。早在 1994 年, Liuzzo 等人^[9]发现, 重度不稳定型心绞痛(UAP)患者入院时若 hs-CRP 浓度 >3mg/L, 则比 hs-CRP<3mg/L 的患者有较高的复发心绞痛、心肌梗死、冠脉血管重建术及心血管死亡的发生率。Ferreiros 等^[10]观察 194 例(UAP)患者入院及出院时的 hs-CRP 水平与 90d 内预后关系, 发现入院时 hs-CRP 水平升高者发生顽固性心绞痛、AMI、猝死的危险性增加 1.9 倍, 出院时 hs-CRP 水平升高者发生心脏事件的危险性增加 3.16 倍。Morrow 等^[11]研究发现 630 例 ACS 患者入院后 14d 死亡的不稳定型心绞痛或非 Q 波性心肌梗死患者血清 hs-CRP 为 7.2mg/L, 存活者为 1.29mg/L, 即使肌钙蛋白 T (TnT) 正常者。说明在预测 ACS 预后上, hs-CRP 比 TnT 更有价值, 据此他们提出应联合采用 hs-CRP 与 TnT 对 ACS 进行危险分层。

3.3 hs-CRP 预测急性心肌梗死后心脏破裂 心脏破裂几乎是致命的, 它的发生, 人们无法预测。Ueda 等^[12]研究发现血清 hs-CRP 水平在 AMI 发作后逐渐上升, 第 4 天达峰值, 此后逐渐下降。AMI 中心脏破裂病人在 AMI 发作后第 1 天 hs-CRP 水平迅速显著地上升且第 2 天达高峰, 并持续于高水平直至心脏破裂。因此, hs-CRP 可作为 AMI 后心脏破裂的一项预测因子。而且 hs-CRP 持续升高 >180mg/L, 可作为心肌梗死后室壁瘤形成的预报因子; hs-CRP>200mg/L 对预报心肌梗死后发生亚急性心脏破裂具有很高价值, 其敏感性是 89%, 特异性是 96%。

3.4 hs-CRP 预测冠状动脉支架术后心血管事件 冠状动脉内支架术后仍有较高的再狭窄率, 连续血管内超声研究发现新内膜增生主要是由于支架的支撑所引起, 而炎症反应在新内膜增生病理过程中起重要作用, 所以在支架术后 hs-CRP 浓度是新内膜增生及随后的再狭窄的强有力的指标。Gaspardone 等^[13]在稳定型心绞痛和一支血管病变患者支架术后 72dhs-CRP 正常, 在随后的 12 个月随访中大多不发生心血管事件。支架术后 hs-CRP 常显著增高, 故术后阳性意义较小; 而阴性则意义较大, 若正常则发生再狭窄的可能性非常小。

3.5 hs-CRP 预测冠心病患者的心血管事件 近年研究发现血清 hs-CRP 是已知冠心病患者未来心血管发病和死亡的预测物。ECTA 研究组^[14]的研究显示, 2 121 名稳定性心绞痛(SAP)和不稳定性心绞痛(UAP)患者中, hs-CRP 浓度每升高一个标准差, 非致命性心肌梗死或心性猝死的相对危险度增加 45%。CARE 试验^[15]则证实 hs-CRP 是心肌梗死患者复发冠脉事件的预测物, 在 5 年的研究期中, hs-CRP 浓度位于最高 5 分位数的患者发生冠脉事件的危险增加 80%。

4 hs-CRP 研究存在的问题及展望

综观欧美的一系列前瞻性研究均高度一致地显示慢性炎症标志物 hs-CRP 在心血管事件的风险预测方面的作用。hs-CRP 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。但是, 炎症标志是非特异性的, hs-CRP 也随急性感染或创伤而升高。因此, hs-CRP 用于预测心血管事件的危险及总死亡率时, 必须避免在感染、创伤及机体存在炎症的情况下测定, 这限制了它的临床应用, 从而有可能

低估了 hs-CRP 在流行病学研究中的真正预测价值。同时, 尚未正式评价过 hs-CRP 测定的花费/效益比。但 hs-CRP 测定方法简单, 同 MRI 等方法相比可能是一个省钱的指标。另外由于急性缺血发作后 hs-CRP 水平升高, 很难确定患者的基线水平。因此, 一级预防中有关 hs-CRP 的资料不能确保其应用于心肌梗死患者的可靠性, 从而有可能将患者错误的分类。所以, 有关 hs-CRP 在心血管疾病发生与发展中的作用是否具有特异性, 还需进一步研究。

参考文献

[1]付文全.CRP 在检测动脉硬化类疾病中的应用进展[J].中国医学文摘·内科学, 2002, 23(1): 105
[2]Mendall MA.CRP and its relation to cardiovascular risk factors:a population based cross sectional study [J].BMJ,1996,312:1 016~1 065
[3]Heibron LK.Energy restriction and weight loss on very-low-fat diets reduce CRP concentrations in obese, healthy women [J].Arteriosder Thromb Vasc Biol,2001,21:968~970
[4]Ridker PM.Blood levels of C-reactive protein may predict heart attack and stroke risk in women as well as men[J].Circulation,1998(on line)
[5]Rafan N,ridker PM.High-sensitivity C-reactive protein:a novel and promising marker of connary heart disease [J].Clin Chem,2001,47: 403-411
[6]Ridker PM,Cushman M,Stampfer MJ,et al.Inflammation aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men [J]. N Eng Med,1997,97:425~428
[7]Ridker PM,Buring JE,Shih J,et al.prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women[J].Circulation,1998,98:731~733
[8]Paul M,Ridker MD,Nader Rifai,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: 1 557~1 565
[9]Liuzzo G, Biomucci LM,Gallimore JR,et al.The prognostic value of C-reactive protein serum amyloid A protein in severe unstable angina[j]. N Engl J Med,1994,331:417~424
[10]Ferreiros Er,Boissonnet CP,Pizzorro R,et al.The prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina [j].Circulation,1999, 100:1 958~1 963
[11]Morrow DA,Rifai N,Antman EM,et al.Creative protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes:a TIMI11A substudy [J].J Am coll cardiol,1998,31:1 460~1 465
[12]Ueda S,Ikeda U,Yamamoto K,et al.C-reactive protein as a predictor of cardiac rupture after acute myocardial infarction [J].Am Heart J, 1996,131:857~860
[13]Gaspardone A, Gren F,et al.Predictive value of C-reactive protein after successful coronary-artery stenting in patients with stable angina[J].Am J Cardiol,1998,82:515~518.
[14]Haverkate F,Thompson SG,et al.Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group[J].Lancet,1997,349:462~466
[15]Ridker PM,Rifai N,Pfeffer MA,et al.Inflammation pravastatin and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels,cholesterol and recurrent Events (CARE)Investigations[J].Circulation,1998,98:839~844

(收稿日期: 2004 -05-18)