

膳食纤维降低血中 C 反应蛋白水平 从而降低心血管疾病发作风险

王亚杰 综述, 曹 伟 审校

(中国医科大学基础医学院病理生理学教研室, 辽宁省沈阳市 110001)

[关键词] 病理学与病理生理学; 心血管疾病; 动脉粥样硬化; C 反应蛋白; 膳食纤维炎症标志物; 饮食因素

[摘要] C 反应蛋白含量升高可诱导血管内皮细胞的炎症反应, 预示着心血管疾病发生的危险。食物中的膳食纤维通过提高机体对氧化应激的防御能力及改变肠道细菌生存环境, 从而降低血清中 C 反应蛋白浓度, 减轻血管内皮细胞的炎症反应, 在心血管疾病的预防和治疗中起重要作用。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

膳食纤维(diet fiber, DF)是指食物中不能被人体生物酶类所消化的部分。以往人们称之为粗纤维, 并认为它没有营养价值。随着人们对其在人体内功能的逐渐开发和认识, 七十年代始, 营养学界将其命名为膳食纤维。目前, DF 的营养功效正越来越受到营养学界及疾病预防专家的重视, 对其的研究也越来越深入。其中 DF 在心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)防治中的作用正在被揭示中。资料显示, DF 可以通过许多机制, 如降血压、降低血清低密度脂蛋白胆固醇水平、改善胰岛素的敏感性、改善纤溶活性等因素降低 CVD 发生的风险, 其中 DF 降低炎症反应标志物 C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)^[1-4], 抑制血管壁炎症反应, 改善动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)状态, 从而发挥其在 CVD 的防治中的作用正逐渐被认识和重视。

1 炎症在心血管疾病发生中的作用

动脉粥样硬化(As)是绝大部分 CVD 发生的基础, 是引起冠心病的主要原因。近几年的研究结果认为, 慢性炎症反应在 As 的进程中起着重要的作用。动物实验中, 载脂蛋白 E 缺失的小鼠模型的损伤位置发现 As 的自发现象, 同时发现细胞间粘附分子增加; 另一近期实验也显示在载脂蛋白 E 缺失的小鼠, 肝脏的肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)和急性期反应的纤维蛋白水平增高。应用白细胞介素 10 缺乏小鼠动物模型进行的实验显示, 给予白细胞介素 10 后 As 的发生会减少。关于人体炎症与 As 间的关系, 数据也在增多。观察发现, 在导致动脉粥样硬化的过程中有炎症细胞产生以及炎症蛋白出现, 包括可溶性白细胞黏附分子, 单核细胞趋化因子蛋白升高, 氧化产物增加, 以及血浆纤溶酶原活化因子抑制物 1(plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1)

增加等, 证明血管内皮细胞损伤是一基本炎症过程。Dev-
eraj^[5]检查了人大动脉内皮细胞, 发现 CRP 诱导血管细胞动脉血栓标志物 PAI-1 表达, 其效应呈时间和剂量依赖性, 更进一步的证明了 CRP 在血管炎症过程中的作用。综合各家观点, 目前认为, As 与血管壁的氧化应激、炎症、脂类及蛋白的活化状态相关, 炎症与低密度脂蛋白(lower density lipoprotein, LDL)氧化、慢性感染等因素有关。测定炎症标志物 CRP 情况将有助于预测 CVD 发生风险^[6,7]。

2 炎症标志物 C 反应蛋白与心血管疾病

在 As 过程中产生的几种炎症产物可以表达炎症的发生和强度, 包括白细胞计数、淋巴细胞计数、纤维蛋白原、白细胞介素以及 CRP 水平, 其中大部分与心血管病危险性升高有关。Abdelmoutaleb 等^[8]发现不稳定型心绞痛患者较正常健康人的 CRP 水平高; 流行病学数据显示, 无论有无心脏病史, CRP 升高均与 CVD 风险增加相关^[9]。白细胞计数与纤维蛋白原水平升高是缺血性心脏病(ischemic heart disease, IHD)的独立危险因子; 白细胞介素 6 是独立于年龄、性别、BMI、吸烟、糖尿病等因素的另一个老年 CVD 死亡率升高的危险因素; 如果 CRP 与白细胞介素 6 同时升高, 患者 4 年内的死亡率是 CRP 及白细胞介素 6 不高者的两倍。在没有充血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)及心肌梗死(myocardial infarction, MI)病史患者中, 白细胞介素 6 及 CRP 的升高还与 CHF 风险有关^[10]。

许多炎症细胞和炎症蛋白同时参与血管动脉粥样硬化形成以及机体的其它炎症反应, 因而其测量在临床心血管危险评价中并无特异性^[8-11]。如 ICAM-1, 白细胞介素 6 等许多因子不稳定, 其分析还受技术限制; 白细胞计数、补体水平及纤维蛋白原等在临床上广泛应用, 然而对血管内皮细胞炎症没有特异性, 从冠状动脉到关节炎、感染等炎症过程均升高。在许多研究中证实, 最可用、特异、且与 As 过程及 CVD 密切相关的、临床应用的测量因子是高敏感的 C 反应蛋白(high

[收稿日期] 2007-01-19

[修回日期] 2007-07-06

[作者简介] 王亚杰, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为饮食因素与疾病病因学, 联系电话为 013940253122, E-mail 为 yjwang@mail.cmu.edu.cn。曹 伟, 硕士, 研究方向为饮食因素与疾病病因学, 联系电话为 13478894124, E-mail 为 caowei760077@sohu.com。

sensitivity C-reactive protein, hsCRP)^[6,11]。

人体内 CRP 含量在非急性炎症或感染期相对恒定, 半衰期长, 其 24 h 生理含量变化可以忽略。而且其测量技术的改进也使其可应用于 CVD 的预测研究。CRP 由肝细胞产生, 对白细胞介素 6 等细胞因子发生反应。CRP 作为炎症标志物的同时, 它能更进一步引起炎症过程, 包括引起单核细胞向内皮下趋化, 细胞间黏附分子升高, 诱导低密度胆固醇被内皮下巨噬细胞吞噬。CRP 的临床检测的可操作性及诱导心血管炎症反应的特性, 使它不止成为炎症反应的标志物, 也是一个潜在的引起炎症反应并导致 CVD 发生的关键点。美国心脏病协会(American heart association, AHA) 和美国疾病预防控制中心发布了与 CVD 预测有关的炎症标志物 CRP 标准^[11], 确认 CRP < 1.0 mg/L 为低风险, CRP 在 1.0~3.0 mg/L 之间为中风险, CRP > 3.0 mg/L 为高风险。

不管是否有 CVD 病史, CRP 升高均有 CVD 危险。一项最近的关于女性的研究^[12], 28 000 名女性, 进行长达 8 年的跟踪, 发现 CRP 与 LDL 相比, 是更好的晚期 CVD 的预报因子。另有两个 meta 分析结果表明 CRP 升高与冠状动脉病变有关^[13]。另一德国群体调查数据表明 CRP 与冠状动脉病呈正相关^[14]。调整年龄、性别、吸烟、肥胖、糖尿病、家族史等因素, CRP 仍然是 CVD 的独立危险因子^[9,12]。研究者还用 CRP 来预测冠心病, 如心绞痛。高水平的 CRP 其心肌缺血发生率高, 心肌梗死的发生率明显高于 CRP 低的患者。

然而来源于 1999~2000 年美国国家健康和营养调查(NHANES 99-00) 数据提出, 单独的 CRP 增高不能完全反应 CVD 发生情况, CRP 与同型半胱氨酸组合, 与 CVD 发生关联性更高, 同时出现的血中 CRP 和半胱氨酸升高, 表明患者有 CVD 病史, 且 CVD 的危险性更高^[15]。

3 饮食因素、膳食纤维与心血管疾病

大量研究表明饮食因素与 CVD 发生密切相关。流行病学资料显示高饱和脂肪酸饮食 CVD 发生率高。相关研究报道了一种被称为地中海饮食的饮食结构可以降低冠心病发生, 降低胆固醇。该饮食的特点是高纤维及高橄榄油, 脂肪含量 < 30%^[16,17]。另有一种北美饮食, 饮食中多红肉、高脂奶产品、精细谷物并且低纤维, 这种饮食者血中 CRP 高^[17]。

临床调查数据证实, 各种食物来源的膳食纤维均明显降低 CVD 的发病风险; 女性每日 > 20 g DF 可降低冠心病的危险, 高纤维膳食(日均 22.9 g 纤维)比低纤维膳食的冠状动脉疾病危险性降低 47%^[18]。另一项资料, 一项涉及到 39 000 名女性, 随访 7 年的调查报告显示膳食中高纤维可降低 CVD 的风险^[19]。Rimm 及其合作者^[19]的研究还显示, 每增加 10 g DF 则 CVD 发作的风险降低 19%。对 DF 作用更细致的分析发现, 谷物纤维在降低心肌梗死风险中效果最明显, 水果、蔬菜一类纤维的增加与降低心因性猝死风险关系密切。Knooks^[16] 10 年随访结果显示, 地中海饮食富含高纤维, 可降低 29% CVD 的死亡率。

膳食纤维(DF)降低 CVD 的风险与其降低血中总胆固醇以及 LDL 水平、改善胰岛素敏感性降低血糖等有关^[21,22], 然

而近期的研究注意到 DF 可以通过对抗炎症反应, 降低血中 CRP 水平来发挥其降低 CVD 的效应。

4 膳食纤维与 C 反应蛋白

高纤维的地中海饮食与炎症标志物及内皮损伤有密切关系^[2], 研究中随机抽取 180 例病人, 自愿原则分为“地中海饮食组”和“谨慎膳食组”, 持续随访两年。结果发现, 地中海饮食组 CRP 水平从 2.8 mg/L 降低到 1.7 mg/L, 而另一组没有变化。来自于 1999~2000 年美国国家健康和营养调查(NHANES 99-00) 数据直接展示了 DF 摄入与 CRP 的特异性关系^[3]: 对年龄在 40~65 岁之间的 4 900 名参与调查者分析, 结果显示 DF 为唯一与 CRP 相关的营养成分, 采用高纤维膳食的受试者 CRP 水平明显低, 而低 DF 组 CRP 水平明显高^[3]。

糖尿病、高血压和肥胖等因素是 CVD 的危险因子。一组来自于 NHANES 1999~2002 年的数据显示, 高 DF 饮食者的血清 CRP 水平低, CVD 发生风险低; 单纯低 DF 组以及单纯有两个危险因子存在者 CRP 水平升高; 与无危险因子相比, 低 DF 同时有两个危险因子者 CRP 水平增加 2 倍。数据统计中剔除了总脂脂肪酸、多不饱和脂肪酸、饱和脂肪酸、蛋白质、碳水化合物或胆固醇对 CRP 的影响, 显示的结果表明, 不管在普通人群, 还是在高危人群, 低 DF 因素均与 CRP 相关^[4]。

关于摄入的 DF 增加可以降低 CRP 的机制目前尚不清楚。有人认为可能与酶类介导的血管上皮细胞的氧化及炎症反应有关, DF 可以提高机体对氧化应激的防御能力, 从而起到抗炎作用。也有人认为, DF 可以改变肠道细菌生存环境, 影响肠道菌群, 减少肠道炎症介质的产生, 小肠内产生相关的炎症介质少, 则白细胞介素 6 等释放入血少, 肝脏内产生的 CRP 就少, 血清中 CRP 就降低^[23]。

5 结语

目前, 心脑血管疾病的发病率和死亡率占疾病中的第一位, 慢性炎症过程在其发病机制中起重要作用。CRP 作为炎症标志物, 是最可靠、最特异的血管疾病危险评价因子, CRP 浓度升高预示着高的血管疾病危险。膳食纤维作为一种正在被认识的营养素, 有降低血压、降低血中胆固醇含量、改善胰岛素敏感性等作用, 起到降低心血管疾病发生的作用。最近的研究表明膳食纤维还可以降低血液中 CRP 浓度, 从而降低血管疾病发病的危险, 在血管性疾病的防治中起重要作用。高纤维膳食来源于植物性食品。采取高纤维膳食结构有利于提高全民健康素质, 也有利于节约地球资源, 爱护环境。美国心脏协会^[24] 以及美国饮食协会^[25] 提倡增加食物中膳食纤维的摄入。然而改变饮食习惯是一个慢性、挑战性的过程, 除饮食营养防病知识的普及, 还涉及到食品政策导向、社会经济、饮食习惯、个人喜好、烹调制作等诸多方面。希望全社会都能关注饮食因素与健康, 防病治病, 提高全民族的综合素质。

[参考文献]

- [1] Ma Y, Griffith JA, ChasarrTaber L, Olendzki BC, Jackson E, Stanek EJ 3rd, et al. Association between dietary fiber and serum C-reactive protein [J]. *Am J Clin Nutr*, 2006, **83** (4): 760-766.
- [2] Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a mediterranean style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial [J]. *JAMA*, 2004, **292** (12): 1 440-446.
- [3] King DE, Egan BM, Geesey ME. Relation of dietary fat, fiber to elevation of C-reactive protein [J]. *Am J Cardiol*, 2003, **92** (11): 1 335-339.
- [4] King DE, Mainous AG, Egan BM, Woolson RF, Geesey ME, Willett WC, et al. Fiber and C-Reactive protein in diabetes, hypertension, and obesity [J]. *Diabetes Care*, 2005, **28** (6): 1 487-489.
- [5] Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis [J]. *Circulation*, 2003, **107** (3): 398-404.
- [6] Paoletti R, Gotto AM Jr, Hajjar DP. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy [J]. *Circulation*, 2004, **109** (23 Suppl 1): III20-26.
- [7] 薛邦录, 刘彤, 刘毅, 徐维家, 冷福娟. 超敏C反应蛋白在冠心病中的表达特性 [J]. 国际检验医学杂志, 2006, **27** (2): 125-127.
- [8] Abdelmoutaleb I, Danchin N, Ilardo C, Aimone-Gastin I, Angioi M, Lozniewski A, et al. C-reactive protein and coronary artery disease: additional evidence of the implication of an inflammatory process in acute coronary syndromes [J]. *Am Heart J*, 1999, **137** (2): 346-351.
- [9] Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease [J]. *Circulation*, 2001, **103** (13): 1 813-818.
- [10] Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, Dinarello CA, Harris T, Benjamin EJ, et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study [J]. *Circulation*, 2003, **107** (11): 1 486-491.
- [11] Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2003, **107** (3): 499-511.
- [12] Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. 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): 1 557-565.
- [13] Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses [J]. *BMJ*, 2000, **321** (7 255): 199-204.
- [14] Folsom AR, Aleksic N, Catellier D, Juneja HS, Wu KK. C-reactive protein and incident coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study [J]. *Am Heart J*, 2002, **144**: 233-238.
- [15] Cummings DM, King DE, Mainous AG, Geesey ME. Combining serum biomarkers: the association of C-reactive protein, insulin sensitivity, and homocysteine with cardiovascular disease history in the general US population [J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2006, **13** (2): 180-185.
- [16] Kroops KTB, de Groot L, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras varela O, Menotti A, et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women [J]. *AMA*, 2004, **292** (12): 1 433-439.
- [17] Fung TT, Rimm EB, Spiegelman D, Rifai N, Tofler GH, Willett WC, et al. Association between dietary patterns and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular disease risk [J]. *Am Clin Nutr*, 2001, **73** (11): 61-67.
- [18] Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle [J]. *N Engl J Med*, 2000, **343** (1): 16-22.
- [19] Liu S, Buring JE, Sesso HD, Rimm EB, Willett WC, Manson JE. A prospective study of dietary fiber intake and risk of cardiovascular disease among women [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, **39** (1): 49-56.
- [20] Rimm EB, Ascherio A, Giovannucci E, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willett WC. Vegetable, fruit, and cereal fiber intake and risk of coronary heart disease among men [J]. *JAMA*, 1996, **275** (6): 447-451.
- [21] 马正伟, 张喜忠. 复合膳食纤维对高胆固醇血症大鼠胆固醇代谢的长期作用 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2002, **10** (5): 400-404.
- [22] 肖红波, 卢向阳, 孙志良, 张恒波, 刘进辉, 易金娥, 等. 可溶性裙带菜膳食纤维对小鼠糖代谢的影响 [J]. 中国临床营养杂志, 2006, **14** (3): 179-182.
- [23] Rosamond WD. Dietary fiber and prevention of cardiovascular disease [J]. *J Am Coll Card*, 2002, **39** (1): 57-59.
- [24] Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, et al. AHA dietary guidelines: revision 2000: a statement for healthcare professionals from the nutrition committee of the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2001, **102** (18): 2 284-299.
- [25] Marlett JA, McBurney MI, Slavin JL. Position of the American Dietetic Association: health implications of dietary fiber [J]. *J Am Diet Assoc*, 2002, **102** (7): 993-1 000.

(此文编辑 李小玲)