

•临床研究•

[文章编号] 1007-3949(2001)-02-0146-03

C-反应蛋白与动脉粥样硬化形成有关

叶平, 王节, 尚延忠, 李云莲

(中国人民解放军总医院老年心内科, 北京 100853)

[主题词] C-反应蛋白; 颈动脉; 动脉粥样硬化; 危险因素

[摘要] 为探讨 C-反应蛋白与动脉粥样硬化及其它心血管病危险因素的关系, 以高分辨率 B 型超声法测定 91 例受检者的颈动脉内膜-中膜厚度, 作为动脉粥样硬化的指标; 以生物化学方法测定血清 C-反应蛋白、血脂水平和血浆凝血纤溶活性。结果发现, 颈动脉内膜-中膜厚度 ≥ 0.8 mm 组的血清 C-反应蛋白水平高于内膜-中膜厚度 < 0.8 mm 组 (4.4 ± 4.3 mg/L 比 2.7 ± 1.3 mg/L), 但差异的显著性无统计学意义 ($P = 0.071$)。6 例血清 C-反应蛋白水平 ≥ 8.0 mg/L 者颈动脉内膜-中膜厚度明显高于其余 85 例血清 C-反应蛋白 < 8.0 mg/L 者 (1.033 ± 0.294 mm 比 0.812 ± 0.222 mm, $P < 0.05$)。多因素逐步回归分析显示血清 C-反应蛋白水平与血清甘油三酯水平 ($\beta = 0.533$, $P = 0.002$), 及血浆凝血因子 VII ($\beta = 0.406$, $P = 0.017$) 和纤溶酶原激活物抑制剂-1 ($\beta = 0.312$, $P = 0.05$) 活性呈显著正相关。因此, C-反应蛋白作为某些炎症的反应蛋白, 与颈动脉内膜-中膜厚度及其某些心血管病危险因素有关, 提示炎症因素可能在动脉粥样硬化发病中起作用。

[中图分类号] R363.1

[文献标识码] A

Association of C-Reactive Protein with the Pathogenesis of Atherosclerosis

YE Ping, WANG Jie, SHANG Yan-Zhong, and LI Yun-Lian

(Department of Geriatric Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

MeSH C-Reactive Protein; Carotid Artery; Atherosclerosis; Risk Factors

ABSTRACT **Aim** To investigate the association of C-reactive protein (CRP) with carotid intima-media thickness and some risk factors of cardiovascular disease. **Methods** Carotid IMT was measured by high resolution B-mode ultrasound, and blood levels of CRP, lipids, clotting factors and fibrinolytic parameters were determined by relevant biochemical assay in 91 subjects.

Results The difference in level of CRP between subjects with carotid IMT ≥ 0.8 mm and those with IMT < 0.8 mm was not significant (4.4 ± 4.3 mg/L vs 2.7 ± 1.3 mg/L, $P = 0.07$), while the IMT was significantly higher in 6 subjects with CRP ≥ 8.0 mg/L than those with CRP < 8.0 mg/L (1.033 ± 0.294 mm vs 0.812 ± 0.222 mm, $P < 0.05$). The level of CRP was positively correlated with triglyceride level, activities of coagulating factor VII and plasminogen activator inhibitor type 1 on multiple stepwise regression analysis. **Conclusion** Higher level of CRP, the reactant of inflammation, may account for the role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis.

现今, 动脉粥样硬化性疾病是危害人们健康以致生命的重要疾病。众多的研究显示炎症是动脉粥样硬化斑块的重要特征。各种炎症、组织感染损伤均会引起循环中多种血浆蛋白水平的增加, 其中 C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 作为一种急性期反应蛋白, 其水平增高是体内炎症的敏感指标。文献[1, 2]报道, 血浆 CRP 水平与动脉粥样硬化的发生、发展及预后有直接的联系, 并且与动脉粥样硬化

的危险因素也有一定的相关性。然而国内鲜有此方面的研究报道。本文测定了 91 例中老年人血清 CRP 水平, 并以 B 型二维超声观察颈动脉内膜-中膜厚度 (intima-media thickness, IMT) 作为动脉粥样硬化的指标^[3], 探讨 CRP 与颈动脉粥样硬化及其多种心血管病危险因素的关系。

1 对象及方法

1.1 对象

受检者 91 例, 均为参加健康体检者, 年龄 45~77 岁, 平均 58.7 岁, 其中女性 26 例, 男性 65 例。每例受检者均记录有无高血压、吸烟及糖尿病史。

1.2 超声检查

[作者简介] 叶平, 女, 1953 年 12 月出生, 博士, 现为解放军总医院老年心内科主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要从事老年心血管病的科研和临床工作。王节, 男, 硕士, 解放军总医院超声科副主任医师, 从事超声诊断工作。尚延忠, 男, 1963 年 4 月 25 日出生, 硕士, 解放军总医院老年心内科主治医师, 从事老年心血管病的临床工作。

超声检查采用 Sequois 521 型二维超声仪, 探头频率 13 MHz。受检者取仰卧位, 超声探头置于颈部下颌角后方, 声束垂直, 前后向投射, 观察两侧颈总动脉分叉部和颈内动脉颅外段的纵轴和横轴实时二维图象。辨认颈总动脉和颈内动脉后壁的第一声波界面(血液→内膜)和第二界面(中膜→外膜), 测量第一界面与第二界面之间的距离即为 IMT。检查时, 在纵轴和横轴图象的同一部位均可见到的有突向管腔的局灶性动脉壁增厚可判定为粥样硬化斑块。整个研究过程的超声检查由一位不了解临床情况的医师负责进行。

1.3 各项指标的测定

C- 反应蛋白(CRP)采用 Backman360 检测系统及相应试剂, 以比浊散射法测定, 正常值 < 8.0 mg/L。血清脂质的有关指标, 包括总胆固醇(total cholesterol, TC)和甘油三酯(triglyceride, TG)以酶法测定, 低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)和高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)以遮蔽法测定。测定有关血浆凝血纤溶的指标, 首先以 1:9 的比例加入 3.84% 枸橼酸钠抗凝, 测定组织型纤溶酶原激活剂(tissue type plasminogen activator, tPA)的血浆在冻存前须先以 0.45 mol/L 醋酸(pH 4.3)酸化。纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)采用比浊法测定。纤溶酶原激活剂抑制物-1(plasminogen activator inhibitor, PAI-1)采用加拿大 Biopool 公司的 Chromolize TMPAI-1 试剂盒, tPA 使用 ChromolizeTM 试剂盒, 以底物显色法测定。凝血因子 VII 和凝血因子 X 活性使用美国 Pacific Haemostasis 公司凝血因子缺乏血浆试剂盒, 采用凝固点法定量测定。全部血清和血浆标本分离后均于 -20℃ 冰箱冻存, 由临检科专一技术员成批测定。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 统计分析软件进行数据的统计学处理。组间均数差异的显著性用 *t* 检验; 血浆凝血纤溶活性指标、血清脂质指标、血压、年龄及身体质量指数等多因素与 CRP 的相关性用多因素逐步回归分析。

2 结果

2.1 血清 C- 反应蛋白水平与颈动脉内膜-中膜厚度的关系

全组 91 例受检者的颈动脉 IMT 为 0.953 ± 0.338 mm, 血清 CRP 水平为 3.95 ± 3.82 mg/L。以颈动脉 IMT ≥ 0.8 mm 为判断 IMT 增厚的标准^[4], IMT

≥ 0.8 mm 组($n=66$)的血清 CRP 水平高于 IMT < 0.8 mm 组($n=25$) (4.4 ± 4.3 mg/L 比 2.7 ± 1.3 mg/L), 但差异的显著性无统计学意义($P=0.071$)。如以血清 CRP < 8.0 mg/L 正常值为界, 91 例受检者中 6 例血清 CRP 水平 ≥ 8.0 mg/L (9.7 ± 0.9 mg/L), 此 6 例的年龄为 59.5 ± 8.4 岁, 其颈动脉 IMT 均 ≥ 0.8 mm, 其中 1 例 IMT 高达 1.6 mm, 明显高于血清 CRP < 8.0 mg/L 的 85 例受检者 (1.033 ± 0.294 mm 比 0.812 ± 0.222 mm, $P < 0.05$)。

2.2 血清 C- 反应蛋白水平与心血管病危险因素的关系

以血清 CRP 为因变量, 多种心血管病危险因素定量指标为自变量, 多因素逐步回归分析判别血清 CRP 水平与多种心血管病危险因素的关系, 结果发现血清 CRP 水平与血清 TG 水平, 与凝血因子、PAI-1 活性呈显著的正相关性(表 1, Table 1)。在有无吸烟、糖尿病或高血压病者之间血清 CRP 水平无显著性差异。

表 1. 血清 C- 反应蛋白与心血管病危险因素的关系

Table 1. The association of serum CRP with cardiovascular risk factors ($n=91$)

Parameters	$\bar{x} \pm s$	coefficiency	<i>t</i> value	<i>P</i> value
BMI (kg/m ²)	25.5 ± 3.02	0.140	0.902	0.373
SBP (mmHg)	127.2 ± 16.3	0.202	1.269	0.213
DBP (mmHg)	80.4 ± 8.5	0.201	1.245	0.221
TC (mmol/L)	5.79 ± 0.99	0.102	0.631	0.532
TG (mmol/L)	2.38 ± 1.47	0.533	3.280	0.002
HDLC (mmol/L)	1.26 ± 0.27	0.144	0.840	0.407
LDLC (mmol/L)	3.53 ± 0.93	0.073	0.467	0.643
FIB (mg/L)	2459 ± 625	0.026	0.165	0.870
Factor VII (%)	87.92 ± 16.9	0.406	2.498	0.017
Factor X (%)	90.44 ± 14.53	0.140	0.885	0.382
PAI-1 (kU/L)	18.83 ± 8.28	0.312	2.032	0.05
tPA (kU/L)	1.40 ± 0.25	-0.059	0.364	0.718
Age (years)	58.7 ± 9.6	0.170	1.109	0.275

SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure.

3 讨论

近年的研究资料显示, 炎症在动脉粥样硬化的发生和发展过程中具有重要作用。C-反应蛋白作为某些炎症的反应蛋白, 可直接影响动脉粥样硬化的发生及其严重程度, 并预测心血管疾病患者发生心脏事件的危险性。本文以颈动脉内膜-中膜厚度 \geq

0.8 mm 作为判断颈动脉内-中膜增厚、反映动脉粥样硬化的指标,未发现血清 C-反应蛋白水平在有或无颈动脉内-中膜增厚者间有显著性差异。然而,本文 6 例血清 C-反应蛋白水平异常增高者颈动脉内-中膜厚度显著大于血清 C-反应蛋白水平正常者,此 6 例的年龄与其他 85 例基本一致,且均为健康体检者,无临床急性感染征象。说明血清 C-反应蛋白水平的异常升高可能与颈动脉粥样硬化有一定的关系,可能反映体内存在慢性炎症,如某些病毒感染等在一定程度上直接参与动脉粥样硬化的形成。文献有关 C-反应蛋白与颈动脉内-中膜厚度关系的研究报道并不多,Tracy 等^[5] 在一项对老年人的研究中未发现 C-反应蛋白与颈动脉壁厚度有关,而 Hak 等^[2] 在一组中年健康女性中观察到血清 C-反应蛋白水平与颈总动脉内-中膜厚度有显著的相关性。这些差异可能与受检者年龄、性别的不同,以及并存的心脑血管疾病危险因素等有关。此外本文仅局限于测量颈动脉的内-中膜厚度,难以反映全身其他血管动脉粥样硬化的情况,可能也是影响 C-反应蛋白与动脉粥样硬化关系的因素。最近的研究结果发现,血清 C-反应蛋白水平与心血管病危险因素有一定的相关性。Haverkatet 等^[6] 报道,血清 C-反应蛋白水平与 TG 水平呈显著的正相关性,但与 TC 水平无关。而 Mendall 等^[7] 观察到 C-反应蛋白与 HDLC 水平呈负相关性,与 TC、TG 和载脂蛋白 B 水平有较强的正相关性。本文所有的定量指标中血清 C-反应蛋白水平与 TG 的相关性最强,而与其他血脂指标则无相关性,与 Haverkatet 等的结果一致。有关 C-反应蛋白与血脂种类及其相关性结果不尽相同的原因可能与观察对象的选择,以及伴随疾病的严重程度不同有关。目前认为 C-反应蛋白与 TG 水平的内在联系与细胞因子的作用有关,特别是白细胞介素-6 不仅调节 C-反应蛋白的产生,还可增加肝脏合成 TG。凝血活性增高及纤溶活性降低是血栓形成的病理基础。本文结果中血清 C-反应蛋白水平与凝血纤溶指标 PAI-1 和因子 呈显著的正相关性,与大规模的 ECAT^[8] 研究结果相符。PAI-1 也是一种急性期蛋白 (acute phase protein),大规模的前瞻性流行病学调查确认血浆 PAI-1 和因子 水平是发生缺血性心脏病的独立危险因

素,C-反应蛋白与凝血纤溶系统活性异常的相关性提示两者对动脉粥样硬化均有不良影响。迄今的许多研究表明,心绞痛患者从稳定型发展到不稳定型,最后发生急性心肌梗死,血清 C-反应蛋白水平逐渐增高,认为可能是动脉本身广泛的粥样斑块内的炎症组织损伤所致^[9]。然而伴随动脉壁炎症改变所出现的凝血纤溶活性异常对急性血栓形成的影响也是发生急性冠状动脉事件的不可忽略的因素。

参考文献

- [1] Heinrich J, Schulte H, Schonfeld R, et al. Association of variables of coagulation, fibrinolysis and acute phase protein with atherosclerosis in coronary and peripheral arteries and those arteries supplying the brain [J]. *Thromb Haemostas*, 1995, **73**: 374- 378
- [2] Hak AE, Stehouwer DA, Bots ML, et al. Association of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, **19**: 1 986- 991
- [3] Bots ML, de Jong PT, Hofman A, et al. Left, right, near or far wall common carotid intima-media thickness measurements: associations with cardiovascular disease and lower extremity arterial atherosclerosis [J]. *J Clin Epidemiol*, 1997, **50**: 801- 807
- [4] 叶平,王节,尚延忠,等. 颈动脉内-中膜厚度与心血管疾病危险因素的关系[J]. *中国应用生理学杂志*, 1999, **15**: 22- 25
- [5] Tracy PP, Psaty BM, Macy E, et al. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17**: 2 167- 176
- [6] Haverkatet F, Thompson SG, Pyke SD, et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina [J]. *Lancet*, 1997, **349**: 462- 466
- [7] Mendall MA, Patel P, Ballam L, et al. C-reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study [J]. *BMJ*, 1996, **312**: 1 061
- [8] Haverkete F, Thompson SG, Duckert F. Haemostasis factors in angina pectoris: relation to gender, age and acute-phase reaction. Results of the ECAT Angina Pectoris Study Group [J]. *Thromb Haemost*, 1995, **74**: 561- 567
- [9] Berk B, Weintraub WS, Alexander RW, et al. Evaluation of C-reactive protein in "acute" coronary artery disease [J]. *Am J Cardiol*, 1990, **65**: 168- 172

(此文 2000- 10- 08 收到, 2001- 04- 22 修回)

(此文编辑 胡必利)