

• 临床研究 •

[文章编号] 1007-3949(2010)18-07-0556-03

C反应蛋白与脑梗死患者颈动脉粥样硬化病变的关系

肖伟忠, 储新娟, 韩东华

(复旦大学附属华山医院南汇分院神经内科, 上海市 201300)

[关键词] C反应蛋白; 颈动脉粥样硬化; 脑梗死; 预后

[摘要] 目的 探讨C反应蛋白与脑梗死患者颈动脉粥样硬化和预后的关系。方法 筛选94例首次发病的急性脑梗死患者,应用免疫比浊法测定血清C反应蛋白水平,应用颈动脉超声评价颈动脉粥样硬化的特征,并对患者神经功能缺损评分、残疾率和死亡率进行评价。结果 与低C反应蛋白组脑梗死患者相比,高C反应蛋白组脑梗死患者颈动脉内膜中膜厚度和不稳定性斑块的发生率显著增高($P < 0.05$);高C反应蛋白组脑梗死死亡率、残疾率和神经功能缺损评分均显著高于低C反应蛋白组($P < 0.01$)。结论 C反应蛋白可以反映颈动脉粥样硬化的特征和斑块的稳定性,是了解脑梗死预后的重要指标。

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

The Relationship Between C-Reactive Protein and Carotid Atherosclerosis in Cerebral Infarction

XIAO WeiZhong, CHU XinJuan, and HAN DongHua

(Department of Neurology, the Nanhui Branch of Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 201300, China)

[KEY WORDS] C-Reactive Protein, Carotid Atherosclerosis, Cerebral Infarction, Prognosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationships between C-reactive protein and carotid atherosclerosis and prognosis in patients with cerebral infarction. **Methods** 94 patients with first cerebral infarction were selected. The serum level of C-reactive protein was determined by immunonephelometric assay. The features of carotid atherosclerosis was assessed by carotid ultrasonography. The neurological deficit scores, mortality and disability rate were evaluated in patients with cerebral infarction. **Results** The carotid intima-media thickness and the incidence of carotid unstable plaque in high C-reactive protein group were significantly higher than those of low C-reactive protein group in patients with cerebral infarction ($P < 0.05$); The neurological deficit scores, mortality and disability rate in high C-reactive protein group were significantly higher than those of low C-reactive protein group in patients with cerebral infarction ($P < 0.01$).

Conclusion The serum level of C-reactive protein may reflect the character and plaque stability of carotid atherosclerosis in patients with cerebral infarction, which may be a prognostic marker in patients with cerebral infarction.

临床研究提示颈动脉粥样硬化对脑梗死的“贡献率”日益突出,颈动脉粥样硬化被誉为各种危险因素所致脑梗死发生发展的最后“公共通路”,颈动脉粥样硬化特别是不稳定性斑块的形成和内膜中膜厚度(intima-media thickness, MT)增加是脑梗死重要的病因和危险因素。近年来许多学者认为炎症反应在颈动脉粥样硬化的形成和发展过程中起关键作用,C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)作为一种非特异性炎症标志物在脑梗死疾病诊治中的应用价值日益受到重视^[1];同时颈动脉超声检查作为检测脑梗死颈动脉粥样硬化程度的可视“窗口”在临床中

的应用倍受关注。本研究旨在探讨血中CRP的水平对颈动脉粥样硬化严重程度和脑梗死患者预后的影响。

1 对象和方法

1.1 研究对象

94例脑梗死患者,男性59例,女性35例,平均年龄 58 ± 11 岁,均为首次发病,脑梗死诊断依据均符合1995年10月中华医学会第四届全国脑血管病学术研讨会通过的“各类脑血管病诊断要点”,并经CT或MRI扫描后存在大脑半球的责任病灶,并排除感染、肝肾疾病、近期手术、创伤史和服用抗炎药物等影响检测指标的因素。

1.2 观察指标和分组方法

所有患者均在脑梗死发病第3天采肘静脉血,采用免疫比浊法测定空腹状态的CRP水平,试剂盒

[收稿日期] 2010-02-05 [修回日期] 2010-06-08

[作者简介] 肖伟忠,博士研究生,副主任医师,研究方向为脑血管病。Email为 zhongweixiao@sina.com。储新娟,副主任医师,研究方向为脑血管病。韩东华,博士研究生,主任医师,研究方向为脑血管病的外科治疗。

由福建太阳生物技术公司提供, CRP 正常值范围为 0~5.2 mg/L; 参考国外相关文献并结合国内资料我们将脑梗死患者血清 CRP 值 ≥ 12 mg/L 定为高 CRP 组, CRP < 12 mg/L 为低 CRP 组。入院后分别由 3 位神经内科主治医师按 1996 年全国脑血管病会议制定的神经功能缺损程度及生活状态对患者进行神经功能缺损评分, 取 3 位医生评分的均值作为入院初神经功能缺损评分。发病 3 个月后随访按格拉斯哥预后评分判定脑梗死患者有无残疾, 统计脑梗死患者发病 3 个月后的死亡率、残疾率。所有脑梗死患者都采用常规统一的脑梗死治疗方案。

1.3 超声检查的方法和指标定义

颈动脉彩色超声检查采用美国 GE 公司的 VM-ID-7 型彩色多普勒仪, 探头频率 7.5~12 MHz。病人去枕半卧, 自颈动脉起始处纵向扫查, 依次探测双侧颈总动脉和颈内动脉, 应用二维图像观察内膜中膜厚度、有无斑块形成, 明确斑块性质。内膜中膜厚度为管腔内膜交界面到中膜与外膜交界面之间的垂直距离, 颈总动脉 MT 测量为在颈总动脉远端距分叉前 1.0~1.5 cm 长度内测量; 颈内动脉 MT 测量为在颈内动脉距分叉处 10 mm 长度内测量, 二者均取 MT 最厚点, MT 于舒张期末测定, 取 3 个心动周期的均值。根据粥样硬化斑块的形态、大小和回声特点等将斑块分为: ①较均匀的低回声脂质型软斑块; ②强回声的纤维型斑块; ③强回声或伴声影的钙化型硬斑块; ④回声强弱不均的溃疡型混合斑块(强回声斑块即回声强度高于血管壁, 等回声斑块即回声强度等于血管壁, 低回声斑块即回声强度低于血管壁, 甚至与血液回声一致)。一些回声不均、内含 2 种回声强度以上的斑块称之为混合斑块。纤维型斑块和钙化型硬斑块属于稳定性斑块, 软斑块和混合斑块属于不稳定性斑块。

1.4 统计学方法

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验进行数据统计; 计数资料按 χ^2 检验进行数据处理, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 C 反应蛋白水平与脑梗死患者病情轻重及预后的关系

根据 CRP 水平, 将 94 例脑梗死患者分为高 CRP 组和低 CRP 组, 发现高 CRP 组脑梗死患者神经功能缺损评分、残疾率、死亡率均显著高于低 CRP 组脑梗死患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$;

表 1)。

表 1 不同 C 反应蛋白水平的脑梗死患者病情轻重和预后对比分析

分 组	<i>n</i>	神经功能 缺损评分	残疾率 (例)	死亡率 (例)
低 CRP 组	40	10.52 ± 4.42	15 (37.5%)	3 (7.5%)
高 CRP 组	54	18.12 ± 8.96 ^a	40 (74.1%) ^a	10 (18.5%) ^a

a 为 $P < 0.01$ 与低 CRP 组比较。

2.2 C 反应蛋白与脑梗死患者颈动脉粥样硬化各项指标的相关分析

高 CRP 组脑梗死患者颈总动脉和颈内动脉 MT、动脉斑块的发生率和不稳定性斑块的比例均显著高于低 CRP 组脑梗死患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 2)。

表 2 不同 C 反应蛋白水平的脑梗死患者颈动脉粥样硬化指标的比较分析

指 标	低 CRP 组 (<i>n</i> = 40)	高 CRP 组 (<i>n</i> = 54)
颈总动脉 MT (mm)	1.18 ± 0.12	1.31 ± 0.11 ^a
颈内动脉 MT (mm)	1.08 ± 0.09	1.19 ± 0.13 ^a
颈动脉斑块 (例)	22 (55.0%)	46 (85.2%) ^b
稳定性斑块	48 (57.14%)	72 (38.92%) ^a
不稳定性斑块	36 (42.86%)	113 (61.08%) ^b

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$ 与低 CRP 组比较。

3 讨论

颈动脉粥样硬化特别是不稳定性斑块的形成和颈动脉 MT 增厚是脑梗死重要的病因和危险因素, 国外脑梗死中约 2/3 的患者与颈部动脉粥样硬化有密切关系, 颈动脉粥样硬化所致的内膜增厚和不稳定性斑块的形成是脑梗死的重要机制, 而作为炎症标志物的 CRP 对颈动脉内膜增厚、斑块形成和破裂起关键作用^[2]。

颈动脉粥样硬化是一种低水平的慢性炎症过程, CRP 是公认的炎症反应标志物, 被认为是动脉硬化演变中极具敏感性的指标, 有研究显示 CRP 对颈动脉管壁具有直接的作用, CRP 升高是颈动脉粥样硬化性疾病的危险因素^[3]。本研究结果显示, 高 CRP 组脑梗死患者脑梗死神经功能缺损评分、3 个月后残疾率和死亡率明显高于低 CRP 组, 这一结果与 Pence 等^[4]的研究结论一致, 即 CRP 水平的升高不仅反映体内炎症反应的程度, 也能反映脑梗死病情程度和预后。CRP 主要通过凝血纤溶、炎症和补

体系统等发挥作用,降低 CRP 水平可减少缺血性卒中的复发,改善其预后。国外许多学者认为 CRP 可作为缺血性脑血管病预后的独立判定指标^[5]。Idicula 等^[6]对缺血性卒中后 72 h 的 CRP 浓度进行测定,CRP> 10.1 mg/L 的患者存活率显著低于 CRP< 10.1 mg/L 的患者,提示高水平的 CRP 是缺血性卒中死亡的独立预测因素。Shantikumar 等^[7]研究也得出类似的结论,并认为 CRP 是致死性卒中重要但非特异性的危险因素。有学者^[5]根据脑梗死患者血清 CRP 水平(以 15 mg/L 为界)将脑梗死的预后分为两种类型:CRP< 15 mg/L 是良性型,预后较好,死亡率、残疾率低,再次发生心脑血管病的可能性也较低;CRP> 15 mg/L 是恶性型,卒中后预后差,死亡率、致残率高,1 年内脑梗死复发可能性大,脑梗死发病后 CRP 水平持续升高,可能表示炎症反应的进展或脑缺血范围的扩大,提示 CRP 水平升高不仅与卒中时应激反应相关,而且可能还与卒中后的慢性炎症反应有关。

许多研究发现 CRP 参与颈动脉粥样硬化形成的病理生理全过程,包括颈动脉粥样斑块的形成和颈动脉 MT 增加等血管疾病的发生和发展^[8]。我们采用彩色 B 超对脑梗死患者颈动脉进行检测,发现高 CRP 组脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块的发生率,尤其是不稳定性斑块发生率显著高于低 CRP 组脑梗死患者;颈动脉 MT 在高 CRP 组脑梗死患者也显著高于低 CRP 组,表明血清 CRP 浓度变化不仅能反映颈动脉粥样硬化斑块的稳定性,而且与颈动脉 MT 增加也存在密切联系,国外学者的研究也得出类似的结论^[9]。血清 CRP 水平可作为反映颈

动脉粥样硬化斑块稳定性和硬化程度的指标,为临床治疗提供了新的干预靶点。

我们认为 CRP 可能成为不稳定性颈动脉粥样硬化斑块的标志物,它是目前了解脑梗死颈动脉粥样硬化严重程度和病情预后的一个重要指标。临床上对于 CRP 水平较高的患者应加强临床监测及必要的干预治疗,阻止脑梗死复发和恶化。

[参考文献]

- [1] Hashimoto H, Tagaya M, Niki H, et al. Computer-assisted analysis of heterogeneity on B-mode imaging predicts instability of asymptomatic carotid plaque [J]. *Cerebrovasc Dis* 2009; **28** (4): 357-364
- [2] Rizzo M, Corrado E, Coppola G, et al. Prediction of cerebrovascular and cardiovascular events in patients with subclinical carotid atherosclerosis: the role of C-reactive protein [J]. *J Invest Med* 2008; **56** (1): 32-40
- [3] DiNapoli M, Papa F, Bocola V. C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor [J]. *Stroke* 2001; **32** (4): 917-924
- [4] Pence S, Yilmaz G, Yilmaz N, et al. Determination of plasma fibronectin and serum C-reactive protein in patient with cerebrovascular events [J]. *Int J Clin Pract* 2003; **57** (1): 91-95
- [5] Ryu SR, Choi IS, Bian RX, et al. The effect of C-reactive protein on functional outcome in ischemic stroke patients [J]. *Int J Neurosci* 2009; **119** (3): 336-344
- [6] Idicula TT, Brøgger J, Naess H, et al. Admission C-reactive protein after acute ischemic stroke is associated with stroke severity and mortality: the Bergen stroke study [J]. *BMC Neurol* 2009; **28** (9): 18-22
- [7] Shantikumar S, Grant PJ, Catto AJ, et al. Elevated C-reactive protein and long-term mortality after ischaemic stroke: relationship with markers of endothelial cell and platelet activation [J]. *Stroke* 2009; **40** (3): 977-979
- [8] Rosenkranz M, Witkugel O, Wablinger C, et al. Cerebral embolism during carotid artery stenting: role of carotid plaque echogenicity [J]. *Cerebrovasc Dis* 2009; **27** (5): 443-449
- [9] Papas TT, Malezos CK, Papanas N, et al. High-sensitivity CRP is correlated with neurologic symptoms and plaque instability in patients with severe stenosis of the carotid bifurcation [J]. *Vasc Endovascular Surg* 2008; **42** (3): 249-255

(此文编辑 许雪梅)