

C 反应蛋白与动脉粥样硬化

陈学军 综述, 李建军 审校

(武汉大学人民医院心内科, 湖北省武汉市 430060)

[主题词] C 反应蛋白; 动脉粥样硬化; 炎症

[摘要] 越来越多的证据支持炎症在动脉粥样硬化的发生和发展中起重要作用, C 反应蛋白作为炎症的一种敏感性指标, 与动脉粥样硬化的发生、发展、预后及危险因素密切相关, 实验和病理资料均提示 C 反应蛋白参与了动脉粥样硬化的发生。

[中图分类号] R543.5

[文献标识码] A

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的形成包括一系列病理过程: 内皮损伤及功能不良, 粘附分子表达, 化学增殖剂的释放, 单核细胞募集, 白细胞粘附及迁移, 氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)被巨噬细胞摄取、泡沫细胞形成, 活化的单核细胞释放细胞因子, 平滑肌细胞迁移和增殖, 最终形成粥样斑块。现有研究多支持动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病^[1]。C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是炎症的一种敏感性指标, 正常情况下以微量形式存在于血浆中, 当机体有发热性疾病、各种炎症及创伤时此蛋白会明显升高, 大量文献报道血浆 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。

1 C 反应蛋白与动脉粥样硬化发生重要环节相关

Fichtlscherer 等发现 C 反应蛋白水平的升高与血管内皮舒张功能的减退呈独立相关, 而且 C 反应蛋白水平的正常化与内皮介导的血管舒张功能恢复相关, 证实高水平的 C 反应蛋白与血管内皮反应性的损害及血管内皮扩张功能的削弱相关; 同时 Pasceri 等^[2]发现 C 反应蛋白对入血管内皮细胞有直接的致炎症效应。因此确认 C 反应蛋白水平升高作为血管内皮功能失调的短暂独立危险因素, 为把系统性炎症标志物和动脉粥样硬化病变的发生发展联系起来提供了重要线索。

Pasceri 将 C 反应蛋白与人脐静脉内皮细胞或人冠状动脉内皮细胞一起在人血浆中孵育, 发现细胞间粘附分子(intercellular adhesion molecular, ICAM-1)表达增加 10 倍, 血管细胞粘附分子(vascular cell adhesion molecular, VCAM-1)及 E 选择素(E-selection)表达也明显增加; 而其中细胞间粘附分子是内皮细胞上淋巴细胞功能相关抗原(LFA-1)的主要受体, 在白细胞与内皮粘附并向血管壁移动的过程中起关键作用;

血管细胞粘附分子 1 在粥样硬化病变形成早期主要是促单核细胞向内皮粘附和迁移, 在病变进展期则促进已迁入病灶的单核细胞滚动和 T 淋巴细胞的激活, 并增加其他细胞与细胞间的相互作用, 血管细胞粘附分子 1 在新生血管内皮上的表达与内膜白细胞聚集增加有很强关系, 且粘附分子参与了动脉粥样硬化形成过程中平滑肌细胞的迁移和增殖; 此外, 已证实 E 选择素在人动脉粥样硬化斑块中表达。这些都表明 C 反应蛋白诱导内皮细胞粘附分子表达, 从而启动或加速动脉粥样硬化的发展。

Pasceri 等^[3]最近用 100 mg/L 重组人 C 反应蛋白诱导培养的人脐静脉内皮细胞, 24 h 后发现其分泌的单核细胞趋化蛋白(monocyte chemoattractant protein, MCP-1)增加 7 倍, 首次证实 C 反应蛋白对内皮细胞分泌特殊化学增殖剂 MCP-1 有直接影响。而单核细胞趋化蛋白 1 是单核细胞的主要趋化因子, 但对淋巴细胞也有作用, 单核细胞趋化蛋白 1 在单核细胞和 T 淋巴细胞迁移到血管壁及动脉粥样硬化进展中起关键作用。此外单核细胞趋化蛋白 1 还可诱导单核细胞的呼吸爆发, 刺激单核细胞合成白细胞介素 1 和白细胞介素 6 等细胞因子, 上调 ICAM-1 等粘附分子的表达, 从而参与动脉粥样硬化的形成。

Torzewski 等通过对 C 反应蛋白、特异性 C 反应蛋白受体及单核/巨噬细胞标志物 CD68 的单克隆抗体进行免疫组织化学染色, 观察人动脉粥样硬化形成的最早阶段, 证实早期动脉粥样硬化损害中, C 反应蛋白沉积先于单核细胞的出现, 浓度为 40 mg/L 的 C 反应蛋白对单核细胞有最大的趋化效应, 并证实单核细胞上存在特异性 C 反应蛋白受体 CD64 及 CD32, 而且用抗 C 反应蛋白受体的单克隆抗体完全消除了 C 反应蛋白诱导的趋化作用。认为在动脉粥样硬化形成期间 C 反应蛋白对募集单核细胞起主要作用, 分散沉积的 C 反应蛋白可能在动脉壁产生一趋化梯度, 吸引已经穿越内皮的单核细胞。

1998 年 Torzewski 等用单克隆抗体连续选择染色发现泡沫细胞源于巨噬细胞, 后又发现泡沫细胞表面存在 C 反应蛋白受体(主要为 CD32)及泡沫细胞中存在 C 反应蛋白, 证明 C 反应蛋白通过调理动脉壁中脂质颗粒而参与泡沫细胞形成; 最近 Zwaka 等^[4]分离人血单核细胞并转变为巨噬细胞连

[收稿日期] 2002-01-14 [修回日期] 2002-06-16

[作者简介] 陈学军, 男, 1970 年出生, 湖北省天门市人, 从事心血管内科, 现在湖北省职工医学院(434000)工作。李建军, 男, 1957 年出生, 湖北省汉阳人, 主任医师, 教授, 留美博士后, 博士研究生导师。

同天然的低密度脂蛋白与C反应蛋白一起孵育,发现天然低密度脂蛋白被巨噬细胞通过吞饮作用摄取,摄取由人巨噬细胞上主要的C反应蛋白受体CD32介导,其报道提出了一个动脉粥样硬化形成中泡沫细胞形成的新机制,认为巨噬细胞摄取低密度脂蛋白无需经生物化学修饰,C反应蛋白介导了天然低密度脂蛋白的摄取。而已知泡沫细胞是形成动脉粥样硬化的关键,这一报道是C反应蛋白参与动脉粥样硬化形成的新证据。

C反应蛋白与动脉粥样硬化发生相关的可能机制除上述外,还有免疫调节活性:C反应蛋白的蛋白分解作用产生的多肽具有强的免疫调节活性,这些多肽可能促进局部免疫调节障碍,导致粥样进展及斑块破裂;④激活补体:Bhakdi等^[5]证实粘附在非氧化的酶化修饰的低密度脂蛋白(E-LDL)上的C反应蛋白明显增强补体活化;Griselli等^[6]通过直接注射人C反应蛋白到动物,发现可使心梗范围增加40%,除掉补体则完全消除了这一效应,证实人类C反应蛋白和补体激活是缺血性心肌损伤的主要介质。而C反应蛋白与补体终末反应蛋白C5b-9在冠状动脉粥样斑块中的沉积是C反应蛋白介导动脉壁中补体激活的证据,因为病变中C反应蛋白分布比C5b-9分布广泛,无C反应蛋白沉积处看不到C5b-9,没有发生粥样硬化的部位看不到C反应蛋白沉积。

2 C反应蛋白在人类动脉粥样硬化病变中沉积的病理证据

1985年Vlaicu等从人主动脉粥样硬化内膜中提取出C反应蛋白分子,首次证明C反应蛋白在动脉粥样硬化病变中存在;1987年Reynolds等对104例患者进行尸检,从低位胸主动脉到高位腹主动脉取材,发现75%脂纹、90.2%粥样斑块及64.6%纤维斑块中有C反应蛋白的沉积,并报道C反应蛋白沉积在泡沫细胞周围及纤维弹力层深部和临近中膜的内膜纤维肌层;1995年Hatanka也有类似发现;1998年Torzewski等发现人类早期冠状动脉粥样斑块中C反应蛋白广泛分布,内皮下大多数巨噬细胞源性泡沫细胞呈C反应蛋白染色阳性,并有C反应蛋白、C5b-9及平滑肌细胞沉积于内膜深层,1999年Bhakdi等^[5]用E-低密度脂蛋白粘附C反应蛋白,发现C反应蛋白与E-低密度脂蛋白一起沉积于人类早期动脉粥样硬化斑块中,并看到它们紧密混合、重叠沉积于新生内膜与中膜交界处;同年Zhang等^[7]的尸检资料显示C反应蛋白在人类正常冠状动脉中无沉积,在增厚的内膜及早期斑块中首先出现,随着斑块大小的增加,C反应蛋白沉积增多,C反应蛋白沉积的强度直接与脂质沉积数量相关,炎性细胞浸润的区域特别是坏死斑块的边缘,C反应蛋白免疫反应较强,而富含脂质的斑块核心C反应蛋白免疫反应最强(免疫荧光法)。

3 C反应蛋白与动脉粥样硬化的严重程度、进展、活动度及预后相关

Heinrich等^[8]发现C反应蛋白水平与冠状动脉、脑动脉

和周围动脉粥样硬化的存在和严重性有明显相关性;医师健康研究发现C反应蛋白浓度高者较浓度低者,将来卒中的发生率高2倍,心肌梗死发生率高3倍,周围血管病发生率高4倍,而且8~10年后其相关危险系数仍稳定并独立于其他心血管危险因素。最近Ridker等^[9]还发现C反应蛋白及总胆固醇与高密度脂蛋白胆固醇的比值(TC/HDL)是周围动脉病最强的独立预报因子。

Tataru等^[10]和Keshavamurthy等^[11]分别行冠状动脉造影检查显示血C反应蛋白浓度与冠状动脉粥样硬化程度明显相关,随冠状动脉病变程度增加C反应蛋白水平也明显增加;Zhang等发现,随粥样斑块大小增加,C反应蛋白沉积增多,C反应蛋白在冠状动脉免疫反应程度与相对内膜厚度呈正相关,与相对管腔大小呈负相关。也有发现C反应蛋白水平升高与颈动脉、股动脉粥样斑块发生及体积增大相关。Hashimoto等^[12]发现C反应蛋白与每年颈动脉斑块数目的增加及每年斑块总厚度的增长有关,即使C反应蛋白水平在正常范围,斑块发展速率也随其浓度增加而增加;故Erren指出C反应蛋白不仅是动脉粥样硬化存在标志,也是病变范围量化的指标。

另外,研究发现C反应蛋白水平升高与急性冠状动脉综合征有关,急性冠状动脉综合征斑块破裂常见部位发生于粥样斑块的肩部,此区炎性反应最多,C反应蛋白沉积亦较多,故C反应蛋白水平的升高可能反映粥样斑块的活动度。

研究证实高度敏感性C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-C反应蛋白)对急性冠状动脉综合征具有预测价值,独立用高度敏感性C反应蛋白或联用心肌钙蛋白对病人进行危险分层已有报道。Liuzzo等^[13]报道严重不稳定性心绞痛及无心肌梗死证据的病人,入院时肌钙蛋白升高且高度敏感性C反应蛋白>3 mg/L与心绞痛再发、心肌梗死及心血管死亡事件相关。Ferreiros等认为出院时高度敏感性C反应蛋白的预测价值较高。Morrow等发现不稳定性心绞痛及非Q波性心梗患者显著升高的C反应蛋白浓度是入院后14天死亡率的良好预测指标(即使肌钙蛋白T正常的患者)。Winter等发现,在150例非ST段抬高的急性冠状动脉综合征入院病人中,高度敏感性C反应蛋白>5 mg/L者6月内主要心脏事件增加,且与肌钙蛋白I水平无关。Haverkate等^[14]对2121例心绞痛患者研究证实,高度敏感性C反应蛋白每增高一个标准差,非致死性心梗及心源性猝死危险增加45%,当C反应蛋白>3.6 mg/L时冠状动脉事件危险增加两倍。多个前瞻性研究一致表明,C反应蛋白对表面健康者冠状动脉首发事件是一有力的预测因子,在多危险因素国际试验中(MRFFT),也观察到C反应蛋白水平与冠心病猝死有很强的相关性。Ridker等发现高度敏感性C反应蛋白水平是女性冠状动脉事件最强的预测因子,低密度脂蛋白<1.3 g/L者C反应蛋白水平具有显著的预测作用,在多因素分析中能独立预测冠状动脉危险的因子是血C反应蛋白水平及总胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇。

C反应蛋白与多支病变的致死事件强相关,还与心肌梗死范围相关,高C反应蛋白水平者心脏破裂的危险性高,持

续升高且 > 200 mg/L 者, 急性心肌梗死后心脏破裂的发生率非常高^[15]。

Zairis 等发现首次入院时 C 反应蛋白水平高的患者经皮腔内冠状动脉成形术后最有可能出现再狭窄, 最近 Angioi 等^[16]发现冠状动脉支架植入术后再狭窄与 C 反应蛋白水平升高有关, 而且随 C 反应蛋白水平的升高, 再狭窄发生率显著升高。

4 C 反应蛋白与动脉粥样硬化的危险因素相关

目前认为 C 反应蛋白与甘油三酯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 反应蛋白产生, 还可增加肝脏合成甘油三酯; C 反应蛋白浓度与身体质量指数 (BMI)、吸烟及其他炎症标志如肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 相关; Heilbronn 等^[17]报道体重下降 7.9 kg, C 反应蛋白水平可下降 26%, 而 Karason 等^[18]发现体重减轻后动脉粥样硬化进展减慢, 故可推测 C 反应蛋白水平下降后, 动脉粥样硬化进展可能延缓。Yudkin 等^[19]发现 C 反应蛋白水平升高不仅与高血压及血脂异常相关, 而且与胰岛素抵抗及内皮功能不良有关, 这些都有助于动脉粥样硬化的发生及发展。另外胰岛素敏感性下降将导致 C 反应蛋白合成增加^[20]。C 反应蛋白诱导单核细胞合成组织因子, 导致临床及亚临床血栓形成, C 反应蛋白也可能通过激活补体直接促进血栓形成。

综上所述, 大量证据表明 C 反应蛋白参与了动脉粥样硬化的发生发展及预后, C 反应蛋白可能会成为常规心血管危险性评估的有用指标而日益受到关注, C 反应蛋白与动脉粥样硬化的关系有待更深入的研究。

[参考文献]

- [1] Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999, **340**: 115-126
- [2] Pasceri V, Willerson JT, Yeh ETH. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*, 2000, **102**: 2 165-168
- [3] Pasceri V, Chang J, Willerson JT, et al. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein 1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation*, 2001, **103**: 2 531-534
- [4] Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation*, 2001, **103**: 1 194-197
- [5] Bhakdi S, Torzewski M, Klouche M, et al. Complement and atherogenesis: binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, **19**: 2 348-354
- [6] Griselli BM, Herbert J, Hutchinson WL, et al. C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *J Exp Med*, 1999, **190**: 1 733-739
- [7] Zhang YX, Cliff WJ, Schoeffl GI, et al. Coronary C-reactive protein distribution: its relation to development of atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 1999, **145**: 375-379
- [8] Heinrich J, Suchte H, Schonfeld R, et al. Association of variables of coagulation, fibrinolysis and acute-phase with atherosclerosis in coronary and peripheral arteries and those arteries supplying the brain. *Thromb Haemostas*, 1995, **73**: 374-378
- [9] Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial diseases. *JAMA*, 2001, **285**: 24 814-815
- [10] Tataru MC, Heinrich J, Junker R, et al. C-reactive protein and the severity of atherosclerosis in myocardial infarction patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J*, 2000, **21**: 1 000
- [11] Keshavamurthy CB, Kane GR, Magdum AP, et al. Serum fibrinogen and C-reactive protein levels predict major adverse cardiac events in unstable angina. *Indian Heart J*, 2000, **52**: 36-39
- [12] Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, et al. C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circulation*, 2001, **104**: 63-67
- [13] Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*, 1994, **331**: 417-424
- [14] Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet*, 1997, **349**: 462-466
- [15] Ueda S, Ikeda U, Yamamoto K, et al. C-reactive protein as a predictor of cardiac rupture after acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 1996, **131**: 857-860
- [16] Angiol M, Abdelmouttaleb I, Rodriguez RM, et al. Increased C-reactive protein levels in patients with in-stent restenosis and its implications. *Am J Cardiol*, 2001, **87**: 1 189-193
- [17] Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM. Energy restriction and weight loss on very low-fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese, healthy women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, **21**: 968-970
- [18] Karason K, Wikstrand J, Sjostrom L, et al. Weight loss and progression of early atherosclerosis in the carotid artery: a four-year controlled study of obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1999, **9**: 948-956
- [19] Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, et al. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, **19**: 972-978
- [20] Campos SP, Baumann H. Insulin is a prominent modulator of the cytokine-stimulated expression of acute-phase plasma protein genes. *Mol Cell Biol*, 1992, **12**: 1 789-797

(此文编辑 朱雯霞)