

高敏 C 反应蛋白与颈动脉粥样硬化的关系

邵玉凤, 韩漫夫, 陈婷, 任力杰

(深圳市第二人民医院神经内科, 广东省深圳市 518035)

[关键词] 高敏 C 反应蛋白; 动脉粥样硬化; 彩超; 斑块

[摘要] 目的 探讨高敏 C 反应蛋白和颈动脉粥样硬化的关系。方法 选取在神经内科住院的患者 225 例(其中脑梗塞患者 133 例), 排除了应激、炎症、自身免疫性疾病等影响高敏 C 反应蛋白水平的疾病, 全部患者行颈部血管彩超检测, 观察颈动脉内膜-中膜厚度、斑块的检出情况及斑块评分、管腔的狭窄率, 作为评价颈动脉粥样硬化的指标。根据血管彩超的检查结果分为颈动脉粥样硬化组和对照组。用微粒子透射增强免疫法(超敏)检测血浆高敏 C 反应蛋白的水平。分别比较颈动脉粥样硬化组与对照组高敏 C 反应蛋白水平的差别, 分析高敏 C 反应蛋白和颈动脉内膜-中膜厚度、斑块评分之间的关系。结果 颈动脉粥样硬化组(130 例)与对照组(95 例)比较, 二者之间的高敏 C 反应蛋白存在明显差异($P < 0.05$); 偏相关分析显示, 高敏 C 反应蛋白与颈动脉内膜-中膜厚度及斑块评分成正相关, 相关系数分别为 0.4807 和 0.3024。结论 颈动脉粥样硬化组较对照组高敏 C 反应蛋白水平高, 高敏 C 反应蛋白与颈动脉粥样硬化的严重程度成正相关。

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

Relationship between Serum High-sensitive C-reactive Protein and Carotid Atherosclerosis

SHAO Yu-Feng HAN Man-Fu CHEN Ting and REN Li-Jie

(Department of Neurology, Shenzhen Second Hospital, Shenzhen 518035, China)

[KEY WORDS] High-sensitive C-reactive Protein Atherosclerosis Ultrasonography Plaque

[ABSTRACT] **Aim** To observe high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) expression in carotid atherosclerosis

Methods All enrolled patients were evaluated for carotid atherosclerosis by ultrasonography and detected for the level of hs-CRP in blood plasma. The hs-CRP content in carotid atherosclerosis group was compared with control group. The relationship between hs-CRP and carotid intima-media thickness (IMT) / carotid plaque scores was analysed. **Results**

The level of hs-CRP (4.40 mg/L, 0.20~16.91 mg/L) in carotid atherosclerosis group was higher than that in control group (1.07 mg/L, 0.20~13.00 mg/L) ($P < 0.05$). Partial correlation analysis of hs-CRP and carotid intima-media thickness/plaque scores showed positive correlation, and the partial coefficients were 0.4807 and 0.3024 separately ($P < 0.05$). **Conclusion** The hs-CRP level is higher in carotid atherosclerosis group compared with that in control patients. The level of hs-CRP is positively correlated with the severity of carotid atherosclerosis.

研究发现慢性炎症在动脉粥样硬化的发生发展中起着重要的作用^[1], 动脉粥样硬化及其血栓性病变更不仅仅是脂肪聚集, 也是一种轻度的血管炎症反应^[2]。C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 是由活化巨噬细胞产生的细胞因子刺激并诱导肝细胞产生的急性反应蛋白。最近通过转基因鼠表达人类 CRP 的研究显示, 其可增加血栓形成的风险和可能增加动脉粥样硬化的产生^[3]。本文通过对近一年来在我院神经内科住院的 225 例患者行颈动脉血管彩超检查和血浆高敏 C 反应蛋白 (high-sensitive C-reactive protein, hs-CRP) 水平的检测, 旨在探讨 hs-

CRP 与颈动脉粥样硬化的关系。

1 对象和方法

1.1 临床资料

选取在我院神经内科住院的患者 225 例 (男 130 例, 女 95 例), 包括脑梗死患者 133 例, 其余 92 例为脑供血不足患者症状恢复期及变性病患者。脑梗死患者在起病第 7~10 天晨起空腹 8 h 抽新鲜静脉血 2 mL, 用微粒子透射增强免疫法(超敏)检测 hs-CRP 的水平, 以排除应激因素的影响, 并排除了可能影响 hs-CRP 水平的其它疾病, 如炎症、自身免疫性疾病等。每位患者均记录高血压、糖尿病、冠心病病史及血压控制情况。所有患者均由我院超声科同一专业人员行颈部血管彩超检查, 入院后第 2 天晨起抽血, 用全自动生化检测仪检测血脂水平, 如总

[收稿日期] 2009-10-28

[修回日期] 2009-12-12

[作者简介] 邵玉凤, 硕士, 主治医师, 研究方向为脑血管病和中枢神经系统代谢性疾病, Email 为 skyshao1980@126.com。韩漫夫, 博士, 主任医师, 研究方向为脑血管病和神经变性疾病。陈婷, 副主任医师, 研究方向为脑血管病和神经系统脱髓鞘疾病。

胆固醇 (total cholesterol TC)、甘油三酯 (triglyceride TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol LDLC)。

1.2 超声检查

患者取卧位,检查一侧颈动脉时,头转向对侧,以便充分暴露。首先对颈总动脉 (common carotid artery CCA) 进行二维检查,自 CCA 起始部依次向上观察 CCA、颈总动脉分叉部 (bifurcation of carotid artery BF)、颈内动脉 (internal carotid artery ICA)。在颈总动脉分叉前 2 cm 处测量双侧 CCA 的内径,在颈总动脉分叉处、分叉前 1.5 cm 处、颈内动脉 (ICA) 起始 1.5 cm 处后壁测量双侧颈动脉的内膜-中膜厚度 (intima-media thickness MT),以上测量结果均取 3 个心动周期的平均值^[4]。测量颈动脉的 MT 以血管长轴图像为准,并观察管腔的光滑度,有无斑块、狭窄,并测量斑块的厚度和管腔的狭窄度。

动脉粥样硬化的定义根据以下两种超声标准:

管壁表面有无向管腔内突出,管壁是否粗糙;④管壁质地如何,有无异常回声。以颈动脉平均 MT > 1.1 mm 定义为 MT 增厚^[5,6],局部 MT > 1.3 mm 定义为斑块形成。单个斑块的分值为该斑块最大中轴直径,按照 Crouse 积分计算法,总斑块评分 (plaque score PS) 为两侧 CCA 和 ICA 各斑块评分的综合^[7]。管腔狭窄率的计算方法:用刻度最小值为 1 mm 的两角规测,管腔狭窄率 = (正常血管的管径 - 狭窄处血管的管径) / 正常血管的管径 × 100%;狭窄程度分级按以下标准:0% ~ 49% 为轻度狭窄,50% ~ 69% 为中度狭窄,70% ~ 99% 为重度狭窄,100% 为完全闭塞。

1.3 实验室检查

用乳胶凝集比浊法检测高敏 C 反应蛋白,采用日立 7060 全自动生化分析仪,日本第一化学株式会社的 hs-CRP 试剂及配套校准品,参数严格按照试剂说明书设置,hs-CRP 正常参考范围 < 3 mg/L。起病后第 7~10 天晨起取空腹 8 h 新鲜静脉血 2 mL,离心后取血清置于 -20℃ 待测,严格按试剂盒说明书操作。血浆总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇在入院后第 2 天晨起抽血用 Beckman CX4CE 全自动生化检测仪检测。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 11.5 for Windows 统计分析软件进行所有数据的统计分析。正态分布资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较用 *t* 检验,多组间比较用单因素方差分析;两个独立样本率的比较用 χ^2 检验,用相关和回

归进行相关性分析,双侧 $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

2 结果

2.1 脑梗死组与对照组基本资料比较

入组患者中脑梗死组与对照组性别构成、年龄、血压情况及高血压病、糖尿病、冠心病病史差异无显著性,说明二者之间有可比性 (表 1)。

表 1 脑梗死组与对照组基本临床资料比较 (例)

| 项目 | 脑梗死组 (n=133) | 对照组 (n=92) | P 值 |
|--------|-----------------|---------------|-------|
| 男女 (例) | 74/59 | 56/36 | 0.536 |
| 年龄 (岁) | 69.22 ± 8.79 | 68.00 ± 8.28 | 0.303 |
| 血压控制情况 | | | |
| 好 | 49 (36.7%) | 28 (30.3%) | 0.406 |
| 一般 | 16 (11.9%) | 7 (7.9%) | 0.406 |
| 差 | 18 (13.8%) | 12 (13.2%) | 0.406 |
| 高血压病病史 | 83 (62.4%) | 47 (51.3%) | 0.134 |
| 糖尿病病史 | 24 (18.3%) | 18 (19.7%) | 0.813 |
| 冠心病病史 | 21 (15.6%) | 12 (13.2%) | 0.644 |

2.2 颈动脉粥样硬化危险因素分析

225 例患者颈动脉彩超发现颈动脉粥样硬化者 130 例,无颈动脉粥样硬化者 95 例;对有无颈动脉粥样硬化患者的临床资料及各生化指标进行比较发现,两组间的年龄、高血压病病史、冠心病病史、血压控制情况、LDLC、hs-CRP 的差异有统计学意义 ($P < 0.05$),将上述各变量行有序分类 Logistic 回归,hs-CRP、血压控制情况、年龄进入回归方程,说明颈动脉粥样硬化的危险因素主要是 hs-CRP、血压情况及年龄 (表 2)。

表 2 颈动脉粥样硬化组与对照组基本临床资料及各生化指标比较

| 项目 | 颈动脉粥样硬化组 (n=130) | 对照组 (n=95) | P 值 |
|---------------|---------------------|-------------------|-------|
| 男女 (例) | 87/43 | 58/37 | 0.442 |
| 年龄 (岁) | 71.13 ± 7.90 | 65.73 ± 8.51 | 0.000 |
| 高血压病病史 (例) | 91 | 39 | 0.000 |
| 糖尿病病史 (例) | 29 | 13 | 0.142 |
| 冠心病病史 (例) | 26 | 7 | 0.009 |
| 吸烟史 (例) | 39 | 26 | 0.317 |
| 血压控制情况 | | | |
| 好 (例) | 54/91 | 23/39 | 0.032 |
| 一般 (例) | 19/91 | 4/39 | 0.032 |
| 差 (例) | 18/91 | 12/39 | 0.032 |
| 总胆固醇 (mmol/L) | 5.21 ± 1.23 | 5.01 ± 0.91 | 0.192 |
| 甘油三酯 (mmol/L) | 1.57 ± 0.90 | 1.71 ± 1.11 | 0.313 |
| HDLC (mmol/L) | 1.08 ± 0.23 | 1.14 ± 0.23 | 0.116 |
| LDLC (mmol/L) | 3.67 ± 0.98 | 3.08 ± 0.87 | 0.000 |
| hs-CRP (mg/L) | 4.4 (0.20~16.91) | 1.07 (0.20~13.00) | 0.000 |

2.3 高敏 C 反应蛋白与颈动脉内膜-中膜厚度和斑块评分的相关分析

偏相关分析显示, hs-CRP 与颈动脉 MT 和斑块评分之间成正相关, 相关系数分别为 0.4807 和 0.3024 ($P < 0.05$)。

2.4 颈动脉粥样硬化组高血压、糖尿病与血脂代谢紊乱的分布情况

在动脉粥样硬化组患者中, 单纯高血压患者 65 例 (50.00%), 单纯糖尿病患者 4 例 (3.08%), 同时存在高血压和糖尿病的患者 26 例 (20.00%), 无高血压和糖尿病的患者有 35 例 (26.92%)。

在 35 例无高血压和糖尿病的颈动脉粥样硬化患者中, 存在血脂代谢紊乱的患者有 26 例 (74.29%), 无血脂异常的患者 9 例 (25.71%), 血脂异常以 LDLC 升高为主, 其次是 TG 升高和 HDLC 降低。

3 讨论

颈动脉粥样硬化是缺血性中风发生的重要原因之一。在 Framingham 等^[8]研究中发现, 在美国 60 岁以上的脑卒中患者中, 颈动脉粥样硬化的发病率为 70%。近年来, 在对动脉粥样硬化的认识进展中, 炎症由于其在人群中的高发病率和对其实施预防干预措施的可行性, 成为最引人注目的假说之一^[9]。其实, “炎症假说”提出已久, 其最早起源于 19 世纪^[10]。最近的研究发现: 系统性的炎症反应可以阐述感染和动脉粥样硬化相关的发病机制, 其可能是依赖于细菌性内毒素的内皮毒性作用和致炎细胞因子的活动。CRP 不仅仅是一种临床炎症血清标志物, 其本身还具有炎症因子的作用, 直接参与到动脉粥样硬化形成的各个阶段。CRP 通过与脂蛋白结合, 由经典途径激活补体系统产生大量终末反应蛋白沉积, 从而导致血管内膜损伤。炎症反应引起血管壁损伤, 进而激活血小板, 引起血小板黏附、聚集, 形成不稳定斑块, 感染因子又进一步促进不稳定斑块部位的局部免疫, 同时加剧血管细胞凋亡、斑块溃疡、血栓形成, 从而引起缺血性脑卒中。

本研究明确了 hs-CRP 与颈动脉粥样硬化的关系, 表明 hs-CRP 可作为颈动脉粥样硬化病变程度的参考指标之一, 证实慢性炎症反应在动脉粥样硬化的形成中起着重要的作用, 这与国外大多数研究的结果是一致的。我们发现虽然这两组 hs-CRP 水平的差别是明显的, 却是在低水平上的一种差别, 说明颈动脉粥样硬化的这种炎症反应是相对缓慢且程度

较轻的, 不同于我们通常所说的炎症。

本研究结果表明, 在无高血压和糖尿病病史的颈动脉粥样硬化患者中 (35 例), 74.29% 患者存在脂质代谢紊乱, 而后者占总颈动脉粥样硬化人数的 20%, 表明血脂异常在动脉粥样硬化中的作用很重要, 无高血压和糖尿病也会患动脉粥样硬化或缺血性心脑血管疾病。受传统观念的影响, 人们认为中国人颈动脉粥样硬化的原因主要是高血压和糖尿病, 但是随着人们生活水平的提高, 饮食结构的改变, 高脂高蛋白饮食的增加, 工作压力的增大, 国人动脉粥样硬化的危险因素也在发生变化。由于高脂饮食和肥胖的影响, 人群中脂质代谢紊乱的患病率逐渐增加, 而动脉粥样硬化形成的重要一步是脂质核心的形成, 因此我们应该重视血脂异常在动脉粥样硬化中的作用, 在对动脉粥样硬化的干预和治疗中, 对血脂代谢紊乱患者应该采取积极的降脂治疗。

总之, 本研究结果表明 hs-CRP 是颈动脉粥样硬化的独立危险因素和预示指标, hs-CRP 的水平与颈动脉粥样硬化的严重程度成正相关, 说明慢性炎症在动脉粥样硬化的形成中起着重要的作用。

[参考文献]

- [1] Gacho O, Legrand V, Biessaux Y, et al. Long-term prognostic significance of high-sensitivity C-reactive protein before and after coronary angioplasty in patients with stable angina pectoris [J]. *Am J Cardiol* 2007; **99**: 31-35.
- [2] Jean-Charles F, Melchior C, Erik SC, et al. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment [J]. *Circulation* 2004; **109** (Suppl 4): 64-15.
- [3] Danenberg HD, Szalai AJ. Increased thrombosis after arterial injury in human C-reactive protein-transgenic mice [J]. *Circulation* 2003; **108**: 512.
- [4] Nilsson I, Shibuya M, Wennström D. Differential activation of vascular genes by hypoxia in primary endothelial cells [J]. *Exp Cell Res* 2004; **299** (2): 476-485.
- [5] Mannan iT, Konishi M, Babas S, et al. Prevalence of asymptomatic carotid atherosclerotic lesions detected by high resolution ultrasonography and its relation to cardiovascular risk factors in the general population of a Japanese city: the suita study [J]. *Stroke* 1997; **28**: 518-525.
- [6] Yamasaki Y, Kawamori K. Asymptomatic hyperglycemia is associated with increased intimal plus medial thickness of the carotid artery [J]. *Diabetologia* 1995; **38**: 585-591.
- [7] Willett J, Kiechl S. Prevalence and risk factors of asymptomatic extracranial carotid artery atherosclerosis: a population-based study [J]. *Arterioscler Thromb* 1993; **13**: 661-668.
- [8] Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'Leary DH, et al. Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham study [J]. *Neurology* 1994; **44**: 1046-050.
- [9] Blackburn R, Giral P, Bruckert E, et al. Elevated C-reactive protein constitutes an independent predictor of advanced carotid plaques in dyslipidemic subjects [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; **21**: 1962-968.
- [10] Nieto FJ. Infections and atherosclerosis: new clues from an old hypothesis [J]. *Am J Epidemiol* 1998; **148**: 937-948.

(此文编辑 曾学清)