

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2010)18-09-0746-05

高敏 C 反应蛋白与动脉粥样硬化

童海^{1,2}综述, 涂玉林¹审校

(1 南华大学心血管病研究所; 2 南华大学附属第一医院功能科, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 动脉粥样硬化; 炎症; 高敏 C 反应蛋白

[摘要] 采用超敏感方法检测到的 C 反应蛋白被称为高敏 C 反应蛋白。高敏 C 反应蛋白在冠心病、中风、周围血管栓塞等疾病诊断和预测中发挥越来越重要的作用。越来越多的研究揭示了 C 反应蛋白直接参与了炎症与动脉粥样硬化等心血管疾病, 并且是心血管疾病最强有力的预示因子与危险因子之一。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增加, 其中 C 反应蛋白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。而炎症在动脉粥样硬化及心血管相关疾病的发生和发展过程中都起着重要的作用。本文将高敏 C 反应蛋白和动脉粥样硬化之间的关系及其机制进行综述。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

High-Sensitivity C-Reactive Protein and Atherosclerosis

TONG Hai and TU Yu-Lang

(1 Institute of Cardiovascular Disease, 2 The First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Atherosclerosis, Inflammation, High-sensitivity C-reactive Protein

[ABSTRACT] A measurable C-reactive protein using high sensitive method was so called high-sensitivity C-reactive protein. C-reactive protein plays an increasingly important role in the diagnosis and prediction of coronary heart disease and peripheral vascular disease according to a number of researches, more and more studies have revealed C-reactive protein directly involved in cardiovascular diseases such as inflammation and atherosclerosis. Furthermore, it is one of the most powerful predictors of cardiovascular disease risk factors. All kinds of inflammation, tissue infection and damage will increase the levels of several plasma proteins in circulation, including C-reactive protein as an acute phase reactive protein, and its increased level is a sensitive indicator of inflammation in vivo. As it's known, inflammation plays an important role in the development and progression of atherosclerosis and cardiovascular disease. The relationship and mechanism between hs-CRP and atherosclerosis will be described in this article.

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 是慢性炎症反应过程, 从脂质条纹到纤维斑块和粥样斑块, 始终都有各种炎症细胞和大量的炎症介质参与^[1], 炎症反应伴随着在 As 病发生发展过程。近年来, 在各种与 As 相关的急性期蛋白中, 研究最多的是 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)。CRP 是在炎症过程中, 继发于细胞因子增高而由肝细胞合成的一种急性期蛋白。致 As 因素如吸烟、高血压、高血糖等多可引起 CRP 增高, 而对 As 有保护作用的因素如运动、他汀和阿司匹林等可降低 CRP, 于是, CRP 在 As 中究竟扮演何种角色成为关注的焦点。2003 年初, 美国疾控与预防中心和心脏病学会建议将高敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 水平纳入临床 CVD 风险评估。最近, CRP 及炎症在 CVD 中的关键作用再次被大规模临床研究所证实^[2,3], 相关发现被美国《时代周刊》评选为 2008 年十大医学突破第二

位。

1 C 反应蛋白与高敏 C 反应蛋白

CRP 广泛存在于脊椎动物和无脊椎动物中, 其结构和序列在进化中高度保守, 暗示这种蛋白具有重要的生物学意义。CRP 与 SAP, PTX 同属五聚体蛋白家族, 由 5 个相同亚基以非共价方式组装而成。白细胞介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和 IL-1 对 CRP 的生成有调节作用。CRP 的生物特性主要表现为能结合细菌、真菌等体内的多糖物质, 在钙离子存在下, 形成的复合物, 激活补体系统, 释放炎症介质, 促进细胞间粘附和吞噬细胞反应, 溶解靶细胞。CRP 是非特异性免疫机制的一部分, 是一种急性反应蛋白, 机体急性损伤、炎症或感染时升高, 它以结合肺炎链球菌荚膜 C-多糖, 在钙离子存在下可结合膜上的磷酸胆碱, 可结合染色质, 具有刺激淋巴细胞或单核/巨噬细胞活化时起调素作用, 能激活补体、促进白细胞吞噬、刺激单核细胞表面的组织因子表达的生成。CRP 水平与炎症反应关系密切^[4,6]。

hs-CRP 和 CRP 是同一种蛋白质, 但由于普通 CRP 方法的检测下限 (敏感度) 有限, 不能测到较低的含量水平, 而健康个体的 CRP 含量又很低。hs-CRP 是临床实验室采用了超

[收稿日期] 2010-07-28 [修回日期] 2010-09-12

[基金项目] 国家自然科学基金 (81070221)

[作者简介] 童海, 硕士研究生, 主要研究方向为动脉粥样硬化发病机制与防治, Email 为 monegoemeng@sina.com。通讯作者涂玉林, 教授, 主要研究方向为动脉粥样硬化发病机制与防治, Email 为 nb12111@126.com。

敏感检测技术,能准确的检测低浓度 CRP,提高了试验的灵敏度和准确度,是区分低水平炎症状态的灵敏指标,血清 hs-CRP 水平与动脉粥样硬化及急性脑梗死 (ACI) 的发生、严重程度及预后密切相关^[7]。

2 高敏 C 反应蛋白与动脉粥样硬化的关系

Paul 等^[8]的研究证实,以敲除 apo E 为背景的 CRP 转基因大鼠,由于 CRP 过表达,主动脉粥样硬化病变加速。近年来研究表明,hs-CRP 位于动脉粥样硬化斑块内,具有调节单核细胞聚集作用,hs-CRP 是补体激活剂,与膜攻击复合物共同存在于早期动脉粥样硬化病变内,可刺激组织因子生成,并且聚集的 hs-CRP 可激活补体。组织因子主要启动血凝过程。由于慢性微量炎症因子激活补体而引发脂质沉积于血管壁,通过浸润、聚集,造成血管损伤而导致动脉粥样硬化^[9]。hs-CRP 可在血管硬化损伤处趋化单核细胞,诱导单核细胞产生组织因子,激活补体,诱导内皮细胞产生黏附因子,使内皮功能受损,加速动脉硬化进展。hs-CRP 也能与脂蛋白结合,由经典途径激活补体系统,继而产生大量终末复合物,造成血管内皮损伤^[10]。美国内科健康研究 (PHS) 显示:hs-CRP 在最高组别的患者将来疾病发作的危险性是正常人的 2 倍,将来发生心肌梗死 (MI) 的危险性是正常人的 3 倍,将来发生外周动脉疾病的危险性是正常人的 4 倍。欧洲 MONICA 的研究显示:最高组别的人群高的 hs-CRP 人群将来发生冠状动脉疾病的危险性是正常人的 2.6 倍。

奚耀等^[11]对 163 例经冠状动脉造影确诊为冠心病的患者 hs-CRP 水平研究显示:冠心病患者的血浆 hs-CRP 水平与冠状动脉病变有着密切的联系,反映了心肌受损的程度。因此,这项指标有助于对冠心病发生、发展和预后做出准确的判断,具有重要的临床意义。对冠心病患者的研究结果显示,冠心病患者血清 hs-CRP 水平显著高于正常对照组,且随着病情加重,血清 hs-CRP 水平呈上升趋势。因此,可以认为检测冠心病患者血清 hs-CRP 水平的变化对冠心病的早期诊断和预后判断均有重要临床价值。血清 hs-CRP 水平与冠状动脉狭窄积分无直接相关性。冠心病患者血清 hs-CRP 水平与动脉粥样斑块的稳定性有关,而与冠状动脉狭窄程度无关,这一结果证实,hs-CRP 虽然参与了冠心病的发生和发展过程,但尚不能作为判断冠状动脉狭窄程度的指标^[12]。最新报道亚临床 As 个体也有着轻度 CRP 的增加,并且这是不依赖于传统的心血管危险因素,CRP 可以作为对 As 和冠状动脉狭窄有一定预测作用的因子^[13]。

炎症反应促使 As 的发生和发展,血清 hs-CRP 是反映 As 患者临床病情的一个敏感指标。其作为反映血管炎症状况的非特异性指标在评估脑血管疾病患者危险性及其预后方面有一定价值^[14]。研究发现 CRP 具有明显更高效灵活地识别 LDL 变体、调控补体系统激活及 LDL 代谢的能力,而原先报道的 CRP 相关活性则很可能源于样品中的 CRP 掺杂。这些发现支持 CRP 可通过调控 LDL 代谢和补体活化而直接参与 As 炎症过程的推断^[15,16]。在心血管危险因素的评价体系中,hs-CRP 可进行标准化测定,其预测作用有前瞻

性的证据支持,并可增强血脂指标对 As 风险的预测价值,这是其他大部分炎症标志物所不具备的优势。华盛顿美国军事病理研究所对 144 例心性猝死和 158 例非心性死亡且无 CRP 水平升高的对照组研究发现,在心性猝死组中,73 例因冠状动脉粥样斑块破裂而引起冠状动脉闭塞。急性斑块破裂者 CRP 水平升高的对照组研究发现,在心性猝死组中,73 例因冠状动脉粥样斑块破裂而引起冠脉闭塞。急性斑块破裂者 CRP 水平中位数为 3.2 mg/L,斑块侵蚀者为 2.9 mg/L,斑块稳定者为 2.5 mg/L,而对照组为 1.4 mg/L。这说明 CRP 水平不仅能准确预测冠脉粥样硬化的危险,而且能帮助识别哪些病人有心性猝死的危险。无论是男性还是女性,心血管风险均与 hs-CRP 水平呈正相关;在女性人群中已证实,hs-CRP 比 LDL-C 具有更强的心血管风险预测作用,其预测价值独立于血脂指标而存在。对于继发于冠心病的多种风险,如 PCI 术后的心血管事件、不稳定型心绞痛患者的多发性斑块发生率等,hs-CRP 亦有显著的预测作用。但这种伴随关系并不能证明 CRP 有致 As 作用,亦不能证明其与心血管事件间存在因果关系。

3 高敏 C 反应蛋白引发动脉粥样硬化的可能机制

动脉粥样硬化斑块的炎症反应是斑块破裂和不稳定的重要原因,在动脉粥样硬化斑块的形成过程中,CRP、补体复合物和泡沫细胞等沉积在动脉壁内,CRP 可与脂蛋白结合,激活补体系统,产生大量炎症介质,释放氧自由基,造成血管内膜损伤、血管痉挛及不稳定斑块脱落,加重动脉粥样硬化所致的管腔狭窄以及 ACI 的发生。最新文献报道发现在高胆固醇血症患者,不仅仅是 LDL,hs-CRP 水平也是颈动脉早期动脉粥样硬化改变重要的因素^[17]。多种病理因素(包括机械的、化学的、免疫的等)的反复刺激下,内皮细胞遭受严重损伤,甚至出现内皮剥脱,破坏内膜的平滑性和完整性,出现通透性和分泌功能障碍,血管内皮表面黏附分子表达水平上调,促进单核细胞移行到血管壁内,吞噬大量的脂质即可形成泡沫细胞。有实验证明 hs-CRP 能增加人动脉内皮细胞中纤维蛋白溶解主要抑制物、纤维蛋白溶酶原活化剂抑制物 1 (PAI-1) 等的表达和活性度,而 PAI-1 能够促进 As 血栓形成以及 ACS 的进展。hs-CRP 还可以促进单核细胞聚集、浸润到血管壁内,并发展为泡沫细胞。在 As 部位可以发现有 hs-CRP 沉积在血管壁上^[18]。

粘附分子和趋化因子促进单核细胞粘附于血管内皮细胞,并浸入内皮细胞下是 As 早期独特的特征。其中 MCP-1 在这过程中起着至关重要的作用。它是强有力的单核细胞趋化因子,在多种细胞,尤其是与 As 关系密切的三种细胞:单核/巨噬细胞、血管内皮细胞和平滑肌细胞表达,主要作用是募集单核细胞/巨噬细胞到血管壁,迁入血管内皮下,并促进单核细胞清道夫受体的表达,进而摄取脂质,转变为泡沫细胞。hs-CRP 通过上调单核细胞中 CC 趋化因子受体 2 的表达来促进由 MCP-1 介导的对单核细胞的趋化作用。选择素是一种重要的粘附分子,主要介导炎症早期白细胞在血管内皮细胞表面的滚动。有研究证实 E 选择素与 P 选择素

优先表达于动脉粥样斑块处的内皮细胞,用抗 P 选择素的抗体或 P 选择素基因敲除的小鼠进行实验发现,白细胞的滚动、粘附显著减少。Pasceri 等^[19]报道 CRP 作用于人脐静脉内皮细胞 6 h 能显著诱导 E 选择素表达。细胞黏附分子是指介导细胞与细胞间或细胞与基质间相互接触和结合的一类分子,大都分布于细胞膜表面的糖蛋白。细胞黏附分子以配体-受体相对应的形式发挥作用,导致细胞与细胞间、细胞与基质间的黏附,并参与细胞的信号传导与活化、细胞的生长与分化等一系列重要生理和病理过程^[20]。近年研究发现,在人自体血清孵育下 CRP 作用于人脐静脉内皮细胞和冠状动脉内皮细胞,24 h 后能显著诱导 ICAM-1 与 VCAM-1 表达。Vema 等^[21]用人大隐静脉内皮细胞研究亦得到类似的结果,他们还发现此作用部分是由内皮素 1 与 IL-6 介导的。趋化因子是一类分子量在 8~12 kDa 对细胞迁移有趋化影响的细胞因子,尤其炎症或感染时对白细胞的归巢和激活起至关重要的作用。Pasceri 等^[22]报道 CRP 能够时间与剂量依赖地诱导人脐静脉内皮细胞分泌 MCP-1。100 mg/L CRP 可使 MCP-1 分泌量上升 7 倍。Hattori 等^[23]报道 100 mg/L CRP 能够诱导人主动脉平滑肌细胞 MCP-1、IL-6 与 NO 基因的表达,这种作用是通过激活 NF- κ B 实现的。有最新文献报道二甲双胍通过抑制 NF- κ B 的活化,降低 As 兔的血清 hs-CRP 水平。这也说明 hs-CRP 水平的调节受 NF- κ B 途径的调控^[24]。并且 MAPK-c-Fos/c-Jun-AP-1 通路亦参与了上述过程。有最近的工作表明,CRP 也能够时间与浓度依赖地诱导人外周血单核细胞分泌趋化因子 IL-8,同时初步证明此诱导作用由 PKC、氧自由基、NF- κ B 等参与。CRP 上调趋化因子受体 2 (CCR2) 的表达,促进 MCP-1 所介导的化学趋化现象,单核细胞进行跨膜转运。通过对 CCR2 基因表达障碍的小鼠观察,发现其 As 的发生呈下降趋势,进而证实 CRP 是 As 斑块形成很重要的因素。众所周知,前列环素 (PGI₂) 具有扩张血管,抑制血小板聚集,平滑肌细胞增殖的作用,是内皮源性血管扩张物质。近年研究表明 CRP 可抑制 PGI₂ 及其代谢物表达,提高趋氧化阴离子的释放和一氧化氮合酶的活性,而过氧化亚硝酸阴离子清道夫可抑制 CRP 作用。可见,CRP 负向调控 PGI₂ 介导内皮功能障碍。然其确切的作用机制尚待进一步研究。

CRP 激活的补体是 As 的始动因子之一^[25,26]。CRP 与内皮细胞、平滑肌细胞相互作用并与脂蛋白结合,激活补体系统而产生终末攻击复合物,造成血管内膜受损;CRP 可促进单核细胞释放组织因子,而造成机体凝血纤溶机制失衡,增加脑血管缺血事件的危险;CRP 大量产生并活化炎症细胞,经受体活化途径造成血管损伤,引起血管痉挛,脂代谢异常,导致动脉硬化;CRP 使动脉内皮细胞产生高水平的纤溶酶原抑制剂,引起动脉内膜损伤导致斑块和血栓形成;动脉内膜紊乱引发炎症反应使血管通透性增加,大量分泌黏附因子,血管平滑肌硬化增生,使白细胞释放蛋白酶,血栓纤维帽破裂,直接导致血栓形成。诱导内皮细胞产生 MCP-1,上调 ICAM-1、血管 VCAM-1 和 E 选择素;介导巨噬细胞吞噬修饰的 LDL,增加单核细胞组织因子的产生。CRP 可与脂蛋白结

合,由经典途径激活补体系统,后者可产生大量终末攻击复合物和终末蛋白 C5b-9,造成了血管内皮受损,从而引发血栓形成或脂质沉积的进一步加重。高胆固醇饲料所诱发的动物粥样病变在补体 C6 缺乏的动物明显减轻亦为其中证据之一,再则粒细胞、单核细胞均含有 CRP 受体,大量产生的 CRP,可经其受体活化诸多细胞,通过直接浸润、聚集或间接产生细胞因子作用,造成血管损伤。巨噬细胞和 T 淋巴细胞的聚集可能有关。有研究发现,在动脉粥样硬化斑块肩部炎症反应最为明显,此处 CRP 沉积较多,故 CRP 是粥样病灶不稳定的标志之一^[27]。组织学研究也发现人类冠状动脉粥样病灶中有 CRP 阳性细胞;进一步研究又发现人类早期冠状动脉粥样斑块中就有大量 CRP 沉积,并且在新生内膜近中膜处最为明显,且泡沫细胞中也有 CRP 存在,并且可见大量的 C5b-9 沉积。因此认为,CRP 介导的补体激活在人类早期 As 中具有重要作用。

还有其他实验证明 CRP 能与其他炎症介质如, IFN- γ 和 LPS 协同作用刺激单核细胞分泌组织因子来参与动脉粥样硬化;CRP 还能介导 CD32 促进天然 LDL 被巨噬细胞摄取,也参与巨噬细胞活性氧自由基产生,所以 CRP 能促进氧化 LDL 的产生,从而形成动脉粥样硬化。有人对 ACS 患者血浆 apoAIV 水平和与其相关的脂质及 hs-CRP 进行了研究,发现在 ACS 患者 apoAIV 与 hs-CRP 水平呈现正相关,而 apoAIV 对血浆胆固醇水平没有影响^[28]。

简言之,hs-CRP 引发 As 的机制主要包括: ①通过介导各种趋化因子和粘附分子参与 As 的发生发展;②通过激活补体系统参与动脉粥样硬化的形成;③通过协同其他因子(如炎症介质 IFN- γ 和 LPS)参与形成^[29]。

4 高敏 C 反应蛋白与其他疾病的关系

4.1 高敏 C 反应蛋白与颅脑损伤

hs-CRP 的检测对颅脑损伤患者的损伤程度和预后判断具有较高的灵敏度,CRP 可以作为早期呼吸机相关性肺炎脑损伤的一种预测因子,对其临床诊断及预后有着重要的意义^[30]。华金宝等^[31]对 329 例颅脑损伤患者不同时期 hs-CRP 变化的研究显示,颅脑损伤后血清 hs-CRP 均有不同程度升高,且伤情越重,升高越明显。这说明 hs-CRP 不仅是一种疾病标记物,同时也参与创伤性疾病的致病过程,且创伤越严重,肝细胞在 IL-6 等细胞因子诱导下合成 hs-CRP 的速度越快,并释放入血液中。伤情越重,hs-CRP 的下降速度越慢。这是因为决定循环中 hs-CRP 浓度的唯一因素是合成速率。当可刺激 hs-CRP 增加的因素没有得到完全控制,循环中 hs-CRP 也不会很快消失,会随病情的好转而逐渐下降。可见,颅脑损伤后 hs-CRP 升高幅度和持续时间是反映颅脑损伤严重程度和观察疗效的理想指标,对判断伤情轻重、预测预后具有重要意义。

4.2 高敏 C 反应蛋白与脑梗死

脑梗死患者 hs-CRP 浓度的高低与患者神经功能缺损程度评分呈正相关,提示 hs-CRP 可以作为判定患者病情轻重的指标之一^[32]。另外,研究显示 hs-CRP 与颈动脉内膜

中层厚度明显相关,早期监测 hs-CRP对颈动脉粥样硬化引起的缺血性脑卒中有警示意义^[33]。有研究通过对急性脑梗死患者早期 hs-CRP变化分析发现,急性脑梗死患者 hs-CRP明显高于对照组,说明 hs-CRP可以反映急性脑梗死病理方面的炎症反应,可能参与了局部炎症反应引起的血管损伤。急性脑梗死患者测定血清 hs-CRP浓度的临床意义,在于为临床评估脑血管疾病病情的变化及近期预后提供操作简便、迅速,结果准确的参考指标^[34]。CRP与脑梗死关系密切的原因可能有:炎症是脑血管病发生与发展的机制之一;④CRP参与脑梗死的损伤。CRP水平的高低可反映脑血管病患者动脉病变的严重程度^[35]。由此可见,血清CRP的检测在梗死病的诊断治疗中有重要的临床意义^[36]。

4.3 高敏 C 反应蛋白与糖尿病

心血管健康研究观察了 5 888 名 65 岁以上的非糖尿病个体,测定其 FG、CRP、白细胞计数、血小板、白蛋白、纤维蛋白原和因子Ⅱ基线水平^[37]。随访 3~4 年后,结果发生糖尿病的 45 例患者 CRP 水平基线较未发生糖尿病者明显增高,于是得出糖尿病患者 CRP 水平增高的结论。在调整了 BMI、糖尿病家族史、吸烟以及其他因素之后,hs-CRP 水平升高仍然是糖尿病进展的重要危险预测因素^[38]。血清 hs-CRP 水平在 HNF1A-MODY 类型比其他其他形式的糖尿病明显要低,hs-CRP 水平有潜力成为一个广泛使用,具有成本效益的筛选试验,以支持更精确的诊断 MODY^[39]。

4.4 高敏 C 反应蛋白与高血压

高血压患者存在着血管壁炎症反应,血浆 CRP 和高血压之间有一定的相关性。研究发现高血压患者的 hs-CRP 血浆水平明显高于对照组,提示 CRP 水平与高血压病密切相关,并首次明确 hs-CRP 是高血压的独立危险因素^[40]。最新的研究证明女性 hs-CRP 与收缩压水平的升高有关,再次证明 hs-CRP 与高血压有着密切的关系^[41]。CRP 和纤溶酶原激活抑制剂是发生高血压事件的标志,在非高血压的个体 CRP、纤溶酶原激活抑制剂和低水平蛋白尿同高血压事件的发生紧密相关,浓度的升高促进了高血压的发病^[42]。hs-CRP 浓度作为高血压病的一个独立预测因子,提示 hs-CRP 及炎症反应可能参与了高血压病的发生发展,观察 hs-CRP 和其他炎症标记物在高血压病的预测、诊断、治疗中的作用将有助于阐明高血压病的发病机制,并可能为高血压病人防治提供新的思路。

[参考文献]

- [1] 杨永宗,阮长耿,唐朝枢,等. 动脉粥样硬化性心血管病基础与临床[M]. 北京:科学出版社,2004:50-51.
- [2] Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, et al. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds risk score for men [J]. *Circulation*, 2008 **118** (22): 2 243-251.
- [3] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein [J]. *N Engl J Med*, 2008 **359** (21): 2 195-207.
- [4] Clapp BR, Hirschfield GM, Story C, et al. Inflammation and endothelial function: direct vascular effects of human C-reactive protein on nitric oxide bioavailability [J]. *Circulation*, 2005 **111** (12): 1 530-536.
- [5] Tennent GA, Hutchinson WL, Kahan MC, et al. Transgenic human CRP is not pro-atherogenic, pro-atherothrombotic or pro-inflammatory in apoE-/- mice [J]. *Atherosclerosis*, 2008 **196** (1): 248-255.
- [6] Khreiss T, Jozsef L, Potempa LA, et al. Conformational rearrangement in C-reactive protein is required for proinflammatory actions on human endothelial cells [J]. *Circulation*, 2004 **109** (16): 2 016-022.
- [7] Kaptoge S, DiAngelantonio E, Lowe G, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke and mortality: an individual participant meta-analysis [J]. *Lancet*, 2010 **375** (9709): 1 32-140.
- [8] Paul A, Kok W, Li L, et al. C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Circulation*, 2004 **109** (5): 647-655.
- [9] Han KH, Hong KH, Park H, et al. C-reactive protein promotes monocyte chemoattractant protein-1 mediated chemotaxis through upregulating CC chemokine receptor 2 expression in human monocytes [J]. *Circulation*, 2004 **109** (21): 2 566-571.
- [10] Devaraj S, Kumaresan PR, Jialal I. Effect of C-reactive protein on chemokine expression in human aortic endothelial cells [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2004 **36** (3): 405-410.
- [11] 奚耀,钱义明,顾晓刚,等. 冠状动脉病变程度和血浆脑钠肽超敏 C 反应蛋白水平相关性的研究 [J]. *中国急救医学*, 2007 **27** (6): 524-526.
- [12] McMurray JJ, Kjekshus J, Gullestad L, et al. Effects of statin therapy according to plasma high-sensitivity C-reactive protein concentration in the controlled rosuvastatin multinational trial in heart failure (CORONA): a retrospective analysis [J]. *Circulation*, 2009 **120** (22): 2 188-196.
- [13] Lin T, Liu JC, Chang LY, et al. Association of C-reactive protein and homocysteine with subclinical coronary plaque subtype and stenosis using low-dose MDCT coronary angiography [J]. *Atherosclerosis*, 2010 **16** [Epub ahead of print].
- [14] Person TA, Mensah GA, Alexander RW, 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.
- [15] Ji SR, Wu Y, Potempa LA, et al. Interactions of C-reactive protein with low density lipoproteins: implications for an active role of modified C-reactive protein in atherosclerosis [J]. *Int J Biochem & Cell Biol*, 2006 **38** (4): 648-661.
- [16] Ji SR, Wu Y, Potempa LA, et al. Effect of modified C-reactive protein on complement activation: A possible complement regulatory role of modified monomeric C-reactive protein in atherosclerotic lesions [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006 **26** (4): 935-941.
- [17] Espinoza M, Ruiz N, Leal U, et al. C-reactive protein is associated to carotid intima media thickness in patients with isolated hypercholesterolemia [J]. *Invest Clin*, 2010 **51** (1): 65-75.
- [18] Blann AD, Lip GY. Effects of C-reactive protein on the release of von Willebrand factor, E-selectin, thrombomodulin and intercellular adhesion molecule-1 from human umbilical vein endothelial cells [J]. *Blood Coagul Fibrinol*, 2003 **14** (4): 335-340.
- [19] Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET, et al. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells [J]. *Circulation*, 2000 **102** (18): 2 165-168.
- [20] 张新超,徐成斌. 细胞黏附分子在动脉粥样硬化发生发展中的作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 1999 **7** (2): 179-184.
- [21] Verma S, Li SH, Badier MV, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein [J]. *Circulation*, 2002 **105** (16): 1 890-896.
- [22] Pasceri V, Wu HD, Willerson JT, et al. Modulation of C-reactive protein mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs [J]. *Circulation*, 2001 **103** (21): 2 531-534.
- [23] Hattori Y, Matsumura M, Kasai KK, et al. Vascular smooth muscle cell activation by C-reactive protein [J]. *Cardiovas Res*, 2003 **58** (1): 186-195.
- [24] Li SN, Wang X, Zeng QT, et al. Metformin inhibits nuclear factor kappaB activation and decreases serum high-sensitivity C-reactive protein level in experimental atherogenesis of rabbits [J]. *Heart Vessels*, 2009 **24**

- (6): 446-453
- [25] Kuhlbaeck G, Hage A, Berger K, et al. Genetic variants in the C-reactive protein gene are associated with microangiopathic ischemic stroke [J]. *Cerebrovasc Dis* 2010; **30** (5): 476-482
- [26] Bisoendial RJ, Boekhoudt SM, Vergeer M, et al. C-reactive protein is a mediator of cardiovascular disease [J]. *Eur Heart J* 2010; **31** (17): 2087-091
- [27] Eisenhardt SU, Habersberger J, Murphy A, et al. Dissociation of pentameric to monomeric C-reactive protein on activated platelets localizes inflammation to atherosclerotic plaques [J]. *Circ Res* 2009; **105** (2): 128-137
- [28] Huang XS, Zhao SP, Zhang Q, et al. Association of plasma apolipoprotein AV with lipid profiles in patients with acute coronary syndrome [J]. *Atherosclerosis* 2009; **204** (2): e99-102
- [29] Eisenhardt SU, Thiele JR, Bannasch H, et al. C-reactive protein: how conformational changes influence inflammatory properties [J]. *Cell Cycle* 2009; **8** (23): 3885-892
- [30] Pelosi P, Barassi A, Severgnini P, et al. Prognostic role of clinical and laboratory criteria to identify early ventilator-associated pneumonia in brain injury [J]. *Chest* 2008; **134** (1): 101-108
- [31] 华金宝, 邱来春, 张志永. 超敏 C 反应蛋白与颅脑损伤的相关性研究 [J]. *浙江创伤外科*, 2008; **13** (1): 82-82
- [32] Berton G, Corliano R, Palmieri R, et al. Comparison of C-reactive protein and albumin excretion as prognostic markers for 10-year mortality after myocardial infarction [J]. *Clin Cardiol* 2010; **33** (8): 508-515
- [33] Pepys MB, Hirschfield GM, Tennent GA, et al. Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease [J]. *Nature* 2006; **440** (7088): 217-221
- [34] 翁保慧. 超敏 C 反应蛋白与急性脑梗死的相关性分析 [J]. *广西医科大学学报*, 2007; **24** (1): 93-94
- [35] 李婉红, 王乐见. 脑梗死患者急性时相反应蛋白检测及临床意义 [J]. *江西医学检验*, 2006; **24** (2): 138-139
- [36] Slevin M, Matou-Nasri S, Tun M, et al. Modified C-reactive protein is expressed by stroke neovessels and is a potent activator of angiogenesis in vitro [J]. *Brain Pathol* 2009; **20** (1): 151-165
- [37] Barzilay JI, Abraham L, Heckbert SR, et al. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study [J]. *Diabetes* 2001; **50** (10): 2384-389
- [38] Weng CM, Chou CH, Huang YY, et al. Increased C-reactive protein is associated with future development of diabetes mellitus in essential hypertensive patients [J]. *Heart Vessel* 2010; **25** (5): 386-391
- [39] Owen KR, Thanabalasingham G, James TJ, et al. Assessment of high-sensitivity C-reactive protein levels as diagnostic discriminator of maturity-onset diabetes of the young due to HNF1A mutations [J]. *Diabetes Care* 2010; **33** (9): 1919-24
- [40] Saurisari R, Sakano N, Wang DH, et al. C-reactive protein is associated with cigarette smoking-induced hyperfiltration and proteinuria in an apparently healthy population [J]. *Hypertens Res* 2010; **19** (5): 857-861
- [41] Chiba M, Saitoh S, Ohnishi H, et al. Associations of metabolic factors, especially serum retinol-binding protein 4 (RBP4), with blood pressure in Japanese—the Tanno and Sobetsu study [J]. *Endocr J* 2010; **57** (9): 811-817
- [42] Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al. Multiple biomarkers and the risk of incident hypertension [J]. *Hypertension* 2007; **49** (3): 432-438

(此文编辑 李小玲)