

基线高敏 C 反应蛋白水平对臂踝脉搏波传导速度的影响

高明¹, 李伟哲², 李冬青¹, 王艳秀¹, 孙玉艳¹, 刘英¹, 赵剑秋³, 陈朔华², 韩红锋², 赵性泉⁴, 吴寿岭¹

(河北联合大学 1. 附属开滦总医院心内科, 2. 研究生院, 3. 附属开滦总医院麻醉科, 河北省唐山市 063000;

4. 首都医科大学附属天坛医院神经内科, 北京市 100020)

[关键词] 高敏 C 反应蛋白; 臂踝脉搏波传导速度; 动脉粥样硬化

[摘要] **目的** 探讨不同基线高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平对臂踝脉搏波传导速度 (baPWV) 的影响。**方法** 采用前瞻性队列研究, 在 2006~2007 年参加健康体检的 101 510 例开滦集团职工中随机分层抽取 5 852 例作为研究对象, 进行统一问卷调查及血液生物化学检查, 符合入选标准的为 5 440 例。于 2010~2011 年度进行第 3 次健康体检并测量 baPWV, 最终纳入统计分析的有效数据为 4 651 例。依据 2006~2007 年健康体检时 hs-CRP 浓度将研究人群分为 3 组, 对影响 baPWV 的相关危险因素进行多因素线性回归分析及多因素 Logistic 回归分析。**结果** (1) hs-CRP < 1 mg/L ($n=2\ 682$)、1 mg/L ≤ hs-CRP ≤ 3 mg/L ($n=1\ 307$)、hs-CRP > 3 mg/L ($n=662$) 各组平均 baPWV 分别为 1 505.82 cm/s、1 612.48 cm/s、1 671.04 cm/s ($P<0.001$); baPWV ≥ 1 400 cm/s 各组检出率分别为 55.1%、64.8%、72.1% ($P<0.001$); (2) 在校正其他危险因素后的多元线性回归分析中, 基线 lg₁₀CRP 每增加一个单位, baPWV 增加 6.448 cm/s ($P=0.034$); (3) 影响 baPWV 的多因素 Logistic 回归分析显示: 与 hs-CRP < 1 mg/L 组相比, hs-CRP > 3 mg/L 组为 baPWV 增加的危险因素, 其 RR 值为 1.34 (95% CI 1.04~1.72)。**结论** 随着基线 hs-CRP 浓度的升高, baPWV 逐渐增加; 血清 hs-CRP > 3 mg/L 是总人群 baPWV 增加的独立危险因素, 在男性人群中更加显著。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Impact of the Different Baseline Level of High-sensitivity C-reactive Protein on the Brachial-ankle Pulse Wave Velocity

GAO Ming¹, LI Wei-Zhe², LI Dong-Qing¹, WANG Yan-Xiu¹, SUN Yu-Yan¹, LIU Ying¹, ZHAO Jian-Qiu³, CHEN Shuo-Hua², HAN Hong-Feng², ZHAO Xing-Quan⁴, and WU Shou-Ling¹

(1. Department of Cardiology, Affiliated Kailuan Hospital, 2. Graduate College, 3. Department of Anesthesiology, Affiliated Kailuan Hospital, Hebei United University, Tangshan, Hebei 063000, China; 4. Department of Neurology, Affiliated Tian-tan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China)

[KEY WORDS] High-sensitivity C-reactive Protein; Brachial-ankle Pulse Wave Velocity; Atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To explore the impact of the different baseline level of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) on the brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV). **Methods** Prospective cohort study method was used in our study. 101 510 workers who had participated in the 2006-2007 Kailuan health examination were stratified randomly, and 5 440 participants with sufficient information for questionnaires and blood biochemical tests were recruited. In the 2010-2011 Kailuan health examination the baPWV was tested, and 4 651 were included for the final analysis. According to the concentration of hs-CRP in 2006-2007 Kailuan health examination, the participants were divided into three groups, and multivariate linear regression analysis and multivariate Logistic regression analysis were used to calculate the rate ratios for baPWV. **Results** (1) The average baPWV in hs-CRP < 1 mg/L group ($n=2\ 682$), 1 mg/L ≤ hs-CRP ≤ 3 mg/L group ($n=1\ 307$) and hs-CRP > 3 mg/L group ($n=662$) were respectively 1 505.82 cm/s, 1 612.48 cm/s, 1 671.04

[收稿日期] 2013-04-23

[基金项目] 国家科技支撑计划项目(2008BAI52B03)

[作者简介] 高明, 副主任医师, 研究方向为心血管内科, E-mail 为 gaoming6807@yahoo.com.cn。李伟哲, 硕士研究生, 研究方向为高血压及动脉硬化, E-mail 为 hblwz@163.com。通讯作者吴寿岭, 博士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为心脑血管疾病防治, E-mail 为 drwusl@163.com。

cm/s ($P < 0.001$); (2) After adjustment for other risk factors, with the every one unit increasing of baseline lg_hs-CRP, baPWV increased 6.448 cm/s in the multiple linear regression analysis ($P = 0.034$); (3) Compared with participants whose hs-CRP < 1 mg/L, the RR for those with hs-CRP > 3 mg/L was 1.34 (95% CI 1.04-1.72) in multivariate Logistic regression analysis. **Conclusions** The baPWV gradually increased with the increasing of baseline hs-CRP concentration. Serum hs-CRP > 3 mg/L was an independent risk factor for increased baPWV in the general population, especially in men.

动脉粥样硬化是心脑血管疾病的早期表现,而炎症在动脉粥样硬化的发生发展过程中扮演了重要角色。C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是一种非特异性的、由肝脏产生受血浆白细胞介素6水平调控的炎症相关蛋白,是炎症反应的可靠指标^[1]。动脉粥样硬化可导致动脉弹性下降,僵硬增加,临床上表现为脉搏波传导速度(pulse wave velocity, PWV)增加。Yasmin等^[2]研究证实血清CRP水平与健康人群的PWV呈正相关。Oh等^[3]研究表明,在患有代谢综合征的妇女中,血清高敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)是影响臂踝脉搏波传导速度(brachial-ankle pulse wave velocity, baPWV)的独立危险因素,且baPWV随着hs-CRP浓度的升高而加快。但目前关于CRP与PWV的研究多为横断面研究,国内鲜有关于基线CRP水平对远期PWV影响的研究。为此我们依据开滦研究^[4](注册号:ChiCTR-TNC-11001489)、国家科技专项课题(2008ZX09312-008-004)资料,分析了不同基线hs-CRP水平对远期baPWV的影响。

1 资料与方法

1.1 资料来源

2006年6月~2007年10月和2008年6月~2009年10月由开滦总医院、开滦林西医院、开滦赵各庄医院、开滦唐家庄医院、开滦范各庄医院、开滦吕家坨医院、开滦荆各庄医院、开滦林南仓医院、开滦钱家营医院、开滦马家沟医院、开滦建设医院等11家医院参加,对开滦在职及离退休职工分别进行了2次健康体检。由首都医科大学附属天坛医院卒中临床实验和研究中心的人员,于2009年12月在参加开滦集团2006~2007年度健康体检的职工中,按照2005年全国1%人口抽样调查所得的40岁以上全国人口性别和年龄的比例^[5],根据每2岁一个年龄段按比例分层随机抽取开滦集团职工作为观察人群,并于2010年6月~2011年6月对观察人群进行第3次体检。

1.2 入选标准及排除标准

入选标准:(1)性别不限;(2)种族不限;(3)年

龄 ≥ 40 岁;(4)认知能力无缺陷,可以完成问卷者;(5)同意参加本研究者。排除标准:(1)身体严重残疾不能接受检查者;(2)既往有缺血性脑卒中、短暂性脑缺血发作(不包括腔隙性梗死)、心肌梗死的患者;(3)不同意参加本研究者;(4)2006年6月~2007年10月健康体检hs-CRP数据缺失者,及hs-CRP > 10 mg/L被认为存在潜在急性炎症、感染或急性创伤者^[6];(5)2010年6月~2011年6月健康体检baPWV数据缺失者。

1.3 检查内容

1.3.1 资料收集 本研究的调查员及体检医生均为固定人员且经过统一培训,严格按照本次研究制定的统一标准进行问卷及各项检查。问卷调查由经过专门培训的调查人员面对面逐一询问调查表内容并认真填写,内容包括人口学资料、职业状况、行为习惯(睡眠、吸烟、饮酒、体育锻炼及膳食)、疾病史与家族史。体格检查获取血压、身高、体重、腰围等资料。体质指数(body mass index, BMI) = 体重/身高²(kg/m²)。吸烟定义为近1年平均每天至少吸1支烟,持续至少1年以上;饮酒定义为近1年平均每日至少饮白酒(酒精含量50%以上)100 mL,持续至少1年以上;体育锻炼定义为步行、慢跑、球类运动等有氧运动每周 ≥ 90 min。

1.3.2 人体测量 受试者脱鞋、脱帽,穿轻便单衣,采用经校正的RGZ-120型体重计测量身高(精确到1 mm)和体重(精确到0.1 kg)。血压测量:受试对象测量血压前30 min内禁止吸烟、饮茶、喝咖啡,背靠静坐15 min。采用经校正的汞柱式血压计测量右侧肱动脉血压。收缩压(systolic blood pressure, SBP)读数取柯氏音第1时相,舒张压读数取柯氏音第5时相。连续测量3次,每次测量间隔1~2 min,取均值。

1.3.3 baPWV测定 采用欧姆龙健康医疗(中国)有限公司生产的BP-203RPE III网络化动脉硬化检测装置采集baPWV数值,通过网络连接,直接读取数据。检查室室温保持在22~25℃之间,测量前嘱受试者不吸烟,休息5 min以上,检查前记录患者的年龄、性别、身高、体重。检测开始时受试者保持安静,去枕平卧,双手手心向上置于身体两侧,将四

肢血压袖带缚于上臂及下肢踝部,上臂袖带气囊标志处对准肱动脉,袖带下缘距肘窝横纹 2~3 cm,下肢袖带气囊标志位于下肢内侧,袖带下缘距内踝 1~2 cm,连接好肢导联心电图 (electrocardiogram, ECG) 电极,并将 1 个心音图 (phonocardiogram, PCG) 传感器放置在心电图胸导联 V4 的位置上,4 个袖带同时充放气,并监测 ECG 和 PCG。对每位受试者重复测量 2 次,取第 2 次数据为最后结果。参考美国心脏病学会医学科学报告(1993 年)的判断标准,baPWV < 1 400 cm/s 为周围动脉硬化正常;baPWV \geq 1 400 cm/s 为周围动脉硬化。本研究取左、右两侧 baPWV 中的较大值进行分析。

1.3.4 实验室相关检查 研究对象均空腹 8 h 以上,上午 7:00 到 9:00 采集肘静脉血 5 mL 于乙二胺四乙酸 (ethylenediamine tetraacetic acid, EDTA) 真空管内,在室温下经 3 000 g 离心力离心 10 min,取上层血清在 4 h 内检测总胆固醇 (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)、空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG) 及 hs-CRP。采用免疫比浊法测定血清 hs-CRP 水平,所用试剂由日本关东化学株式会社生产。2006~2009 年卫生部评价本实验室检测 CRP 的 PT (Laboratory Proficiency Testing) 值均为 100%;另外我们对每个实验标本每天各测定 2 次,2 次测定间隔至少 2 h,共测 20 天,分析其测量精密性,结果为批内变异系数 (coefficient of variation, CV) 为 6.53%,批间 CV 为 4.78%,日间 CV 为 6.61%,总 CV 为 9.37%。总胆固醇采用氧化酶法测量,试剂由上海名典生物工程公司提供, CV < 10%。血糖测量采用己糖激酶法,试剂由中生北控生物科技股份有限公司提供, CV < 2%。以上分析都在日立 7600 型全自动生物化学仪上进行。操作按试剂说明书严格进行,随批质控,由专业检验师进行操作。

1.3.5 随访 2010 年 6 月~2011 年 6 月由上述医院参加上次体检的医护人员,在相同的体检地点,按上次体检的时间顺序对同一人群进行第 3 次健康体检,调查内容、人体测量、生物化学指标检测均同 2006~2007 年度健康体检。随访时测量 baPWV。

1.4 统计学方法

2006~2007 年和 2008~2009 年体检数据均由各医院终端录入,通过网络上传至开滦总医院计算机室服务器,形成 Oracle 10.0 数据库。2010~2011

年数据资料由首都医科大学附属天坛医院卒中临床实验和研究中心的人员双录入,并由开滦总医院心血管实验室人员核实,建立 Epidata 数据库,应用 SPSS 13.0 进行统计学分析。正态性计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。hs-CRP、TG 成偏态分布,将 hs-CRP、TG 进行对数转换,因部分 hs-CRP 检验结果为 0,不能进行对数转换,因此将其按 0.01 mg/L 计算,经对数转换后成正态分布。组间比较用 *t* 检验或方差分析 (LSD)。计数资料用百分数 (%) 表示,率的比较采用 χ^2 检验。用多因素 Logistic 回归分析不同基线 hs-CRP 水平对 baPWV 的影响,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

根据抽样标准在参加 2006~2007 年度健康体检的 101 510 例职工中抽取 5 852 例,其中完成第 3 次健康体检的有 5 816 例,应答率为 99%。有 376 例因不符合入选标准被删除,纳入研究队列的有 5 440 例。在纳入研究的 5 440 例观察对象中,基线 hs-CRP 数据缺失者 452 例,基线 hs-CRP > 10 mg/L 者 167 例,2010~2011 年度体检时 baPWV 数据缺失者 218 例。最终纳入统计分析的有效数据为 4 651 例。

2.1 研究对象的一般情况

在 4 651 例纳入统计分析的研究对象中,男性为 2 705 例,平均年龄为 52.67 ± 11.57 岁。女性为 1 946 例,平均年龄为 50.09 ± 9.76 岁。根据基线 hs-CRP 浓度分为 3 组:hs-CRP < 1 mg/L 组、1 mg/L \leq hs-CRP \leq 3 mg/L 组、hs-CRP > 3 mg/L 组^[6]。随着基线 hs-CRP 浓度的升高,SBP、腰围、BMI 逐渐升高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$; 表 1)。

2.2 研究人群 baPWV 检测情况

在纳入统计分析的 4 651 例观察对象中,hs-CRP < 1 mg/L 组、1 mg/L \leq hs-CRP \leq 3 mg/L 组、hs-CRP > 3 mg/L 组的平均 baPWV 分别为 1 505.82、1 612.48、1 671.04 cm/s,各组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。baPWV \geq 1 400 cm/s 检出率分别为 55.1%、64.8%、72.1%,各组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。按照性别分层后,不同 hs-CRP 分组男性人群平均 baPWV 分别为 1 547.48、1 676.98、1 725.68 cm/s,各组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$);不同 hs-CRP 分组女性人群平均 baPWV 分别为 1 444.49、1 524.81、1 607.86 cm/s,各组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。不同 hs-CRP 分组男性人群 baPWV \geq 1 400 cm/s 检出率分别为 61.3%、

72.8%、80.0%，各组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)；不同 hs-CRP 分组女性人群 baPWV ≥ 1400

cm/s 检出率分别为 46.0%、54.0%、62.9%，各组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$ ；表 2)。

表 1. 不同 hs-CRP 分组人群基线资料比较

Table 1. Baseline characters of study sample in different hs-CRP groups

指 标	hs-CRP < 1 mg/L 组 (n = 2 682)	1 mg/L \leq hs-CRP \leq 3 mg/L 组 (n = 1 307)	hs-CRP > 3 mg/L 组 (n = 662)	F/ χ^2	P
年龄(岁)	49.90 \pm 9.98	53.31 \pm 11.79	55.07 \pm 11.43 ^a	84.731	<0.05
男性(例)	1 597(59.5%)	753(57.6%)	355(53.6%)	7.869	<0.05
SBP(mmHg)	124.87 \pm 18.77	128.83 \pm 19.78 ^a	131.21 \pm 20.02 ^{ab}	37.935	<0.05
HR(次/分)	73.00 \pm 9.86	72.91 \pm 9.74	73.63 \pm 9.86	1.119	0.327
腰围(cm)	83.81 \pm 9.58	86.93 \pm 9.21 ^a	88.59 \pm 10.05 ^{ab}	90.013	<0.05
BMI(kg/m ²)	24.30 \pm 3.08	25.44 \pm 3.44 ^a	26.01 \pm 3.57 ^{ab}	101.273	<0.05
FBG(mmol/L)	5.32 \pm 1.29	5.48 \pm 1.59 ^a	5.61 \pm 1.93 ^a	11.582	<0.05
TC(mmol/L)	4.93 \pm 1.12	5.02 \pm 1.13 ^a	5.10 \pm 1.13 ^a	7.628	<0.05
lg_TG	0.22 \pm 0.59	0.38 \pm 0.59 ^a	0.39 \pm 0.60 ^a	44.454	<0.05
吸烟(例)	787(29.5%)	376(28.9%)	154(24.0%) ^{ab}	7.913	<0.05
饮酒(例)	975(36.6%)	471(36.2%)	185(28.8%) ^{ab}	14.264	<0.05

HR:心率(heart rate);lg_TG:甘油三酯对数转换值。a 为 $P < 0.05$,与 hs-CRP < 1 mg/L 组比较;b 为 $P < 0.05$,与 1 mg/L \leq hs-CRP \leq 3 mg/L 组比较。

表 2. 不同 hs-CRP 分组人群 baPWV 的比较

Table 2. Comparison of the baPWV in different hs-CRP groups among men and women

项 目	hs-CRP < 1 mg/L 组	1 mg/L \leq hs-CRP \leq 3 mg/L 组	hs-CRP > 3 mg/L 组	F/ χ^2	P
男性					
baPWV(cm/s)	1 547.48 \pm 326.65	1 676.98 \pm 447.93 ^a	1 725.68 \pm 416.55 ^{ab}	50.652	<0.05
baPWV \geq 1400 cm/s(例)	979(61.3%)	548(72.8%) ^a	284(80.0%) ^{ab}	61.892	<0.05
女性					
baPWV(cm/s)	1 444.49 \pm 321.03	1 524.81 \pm 379.29 ^a	1 607.86 \pm 393.52 ^{ab}	29.163	<0.05
baPWV \geq 1400 cm/s(例)	499(46.0%)	299(54.0%) ^a	193(62.9%) ^{ab}	30.144	<0.05
合计					
baPWV(cm/s)	1 505.82 \pm 328.25	1 612.48 \pm 426.73 ^a	1 671.04 \pm 409.96 ^{ab}	71.542	<0.05
baPWV \geq 1400 cm/s(例)	1 478(55.1%)	857(64.8%) ^a	477(72.1%) ^{ab}	79.444	<0.05

a 为 $P < 0.05$,与 hs-CRP < 1 mg/L 组比较;b 为 $P < 0.05$,与 1 mg/L \leq hs-CRP \leq 3 mg/L 组比较。

2.3 影响 baPWV 的多元线性回归分析

以 baPWV 为因变量,以基线 lg_hs-CRP(高敏 C 反应蛋白对数转换值)、年龄、SBP、FBG、HR、lg_TG、腰围、BMI 为自变量,用多元线性回归分析基线 lg_hs-CRP 对 baPWV 的影响。结果显示基线 lg_hs-CRP 每增加 1 个单位,baPWV 增加 6.448 cm/s($P = 0.034$),年龄、SBP、FBG、HR、lg_TG、腰围、BMI 对 baPWV 的影响均有统计学意义($P \leq 0.001$;表 3)。

2.4 影响 baPWV 的 Logistic 回归分析

以 baPWV 作为因变量(baPWV < 1 400 cm/s 赋值为 0,baPWV \geq 1 400 cm/s 赋值为 1),以基线 hs-CRP 分组作为自变量,以 hs-CRP < 1 mg/L 组为对照组,采用多因素 Logistic 回归分析不同基线 hs-CRP 浓度对 baPWV 的影响。校正年龄、性别、基线 SBP、HR、腰围、BMI、FBG、TC、TG、吸烟等因素后,在总人群中 hs-CRP > 3 mg/L 组是 baPWV \geq 1 400 cm/s 的危险因素,其 RR 值为 1.34(95% CI 1.04 ~

1.72);进一步按照性别分层后,在男性人群中 hs-CRP > 3 mg/L 组是 baPWV \geq 1 400 cm/s 的危险因素,其 RR 值为 1.83(95% CI 1.30 ~ 2.59),而在女性人群中的危险性消失(表 4)。

表 3. 影响 baPWV 的多元线性回归分析

Table 3. Multivariate linear regression analysis for baPWV related risk factors

项 目	B	Beta	t	P
lg_hs-CRP	6.448	0.026	2.116	0.034
年龄(岁)	16.657	0.460	35.300	<0.001
SBP(mmHg)	5.969	0.316	24.174	<0.001
FBG(mmol/L)	19.437	0.077	6.461	<0.001
HR(次/分)	4.419	0.120	10.066	<0.001
lg_TG	40.400	0.068	5.391	<0.001
腰围(cm)	2.033	0.055	3.450	0.001
BMI(kg/m ²)	-10.001	-0.092	-5.770	<0.001

R² = 0.475。

表 4. 影响 baPWV 的多因素 Logistic 回归分析

Table 4. Multivariate Logistic regression analysis for baPWV related risk factors

相关因素	总人群($n=4\ 651$)		男性($n=2\ 705$)		女性($n=1\ 946$)	
	RR 值	95% CI	RR 值	95% CI	RR 值	95% CI
hs-CRP(1)	1.06	0.88 ~ 1.27	1.25	0.99 ~ 1.59	0.79	0.58 ~ 1.08
hs-CRP(2)	1.34	1.04 ~ 1.72	1.83	1.30 ~ 2.59	0.84	0.57 ~ 1.24
年龄	2.75	2.48 ~ 3.05	2.32	2.05 ~ 2.63	3.74	3.07 ~ 4.54
性别	0.79	0.65 ~ 0.96				
SBP	1.05	1.04 ~ 1.05	1.04	1.04 ~ 1.05	1.05	1.04 ~ 1.06
HR	1.02	1.02 ~ 1.03	1.03	1.02 ~ 1.04	1.02	1.01 ~ 1.04
腰围	1.02	1.01 ~ 1.03	1.00	0.99 ~ 1.02	1.04	1.02 ~ 1.05
BMI	0.96	0.93 ~ 0.99	0.96	0.92 ~ 1.00	0.97	0.93 ~ 1.02
FBG	1.14	1.06 ~ 1.22	1.12	1.03 ~ 1.22	1.18	1.05 ~ 1.33
TC	1.09	1.01 ~ 1.17	1.08	0.99 ~ 1.18	1.08	0.95 ~ 1.23
TG	1.18	1.10 ~ 1.27	1.14	1.05 ~ 1.24	1.25	1.09 ~ 1.43
吸烟	1.25	1.02 ~ 1.52	1.22	1.00 ~ 1.49	0.81	0.32 ~ 2.01

hs-CRP(1)为 $1\text{ mg/L} \leq \text{hs-CRP} \leq 3\text{ mg/L}$ 组,hs-CRP(2)为 $\text{hs-CRP} > 3\text{ mg/L}$ 组。年龄 ≤ 40 岁、 $40\text{岁} < \text{年龄} \leq 50$ 岁、 $50\text{岁} < \text{年龄} \leq 60$ 岁、 $60\text{岁} < \text{年龄} \leq 70$ 岁、 $\text{年龄} > 70$ 岁,分别赋值为 1、2、3、4、5。男性赋值为 1,女性赋值为 2。从不吸烟和已戒烟的赋值为 1,偶尔吸烟和经常吸烟的赋值为 2。

3 讨论

动脉粥样硬化是多种因素共同作用的结果,目前认为炎症反应贯穿动脉粥样硬化的始终^[7]。作为炎症标志物的 hs-CRP 能反应机体的炎症水平,并能预测动脉粥样硬化的程度。PWV 可较好地反映大动脉的僵硬度,速度越快,僵硬度越高。McEniery 等^[8]研究证实基线 CRP 浓度与远期主动脉搏波传导速度(aortic pulse wave velocity, aPWV)呈正相关。但目前关于不同基线 hs-CRP 浓度对 baPWV 影响的研究国内少有报道。

本研究显示在 $\text{hs-CRP} < 1\text{ mg/L}$ 、 $1\text{ mg/L} \leq \text{hs-CRP} \leq 3\text{ mg/L}$ 、 $\text{hs-CRP} > 3\text{ mg/L}$ 3 组中平均 baPWV 依次递增,分别为 $1\ 505.82$ 、 $1\ 612.48$ 、 $1\ 671.04\text{ cm/s}$ ($P < 0.001$),baPWV $\geq 1\ 400\text{ cm/s}$ 检出率也依次增加,分别为 55.1% 、 64.8% 、 72.1% ($P < 0.001$)。按照性别分层后,这种趋势在男性人群和女性人群也同样存在。Saijo 等^[9]研究发现在日本中老年人中,随着血清 hs-CRP 浓度升高,baPWV 也逐渐增快,按照 hs-CRP 四分位数分组,男性人群平均 baPWV 分别为 $1\ 358$ 、 $1\ 362$ 、 $1\ 374$ 、 $1\ 381\text{ cm/s}$ ($P < 0.01$),女性人群平均 baPWV 分别为 $1\ 241$ 、 $1\ 248$ 、 $1\ 247$ 、 $1\ 266\text{ cm/s}$ ($P = 0.12$)。因此我们认为

不同基线 hs-CRP 浓度对 baPWV 有影响,hs-CRP 浓度越高 baPWV 越快。

本研究发现在校正基线年龄、SBP、FBG、HR、lg_TG、腰围、BMI 以后的多元线性回归分析中,基线 lg_hs-CRP 每增加 1 个单位,baPWV 增加 6.448 cm/s ($P = 0.034$)。Johansen 等^[10]的研究对 3 769 例欧洲人群进行了观测,随访 16 年后发现基线 CRP 浓度每增加一倍,男性 aPWV 增加 0.13 m/s ,女性 aPWV 增加 0.14 m/s 。McEniery 等^[8]研究也发现,在对 825 例平均年龄为 58 岁的男性人群随访 20 年后,基线 CRP 浓度每增加 1 mg/L ,aPWV 增加 0.35 m/s ($P = 0.002$)。说明基线 hs-CRP 对 baPWV 的影响呈剂量-反应关系。

我们研究还发现在总人群的多因素 Logistic 回归分析中,校正基线年龄、性别、SBP、HR、腰围、BMI、FBG、TC、TG、吸烟后,仅 $\text{hs-CRP} > 3\text{ mg/L}$ 为 baPWV 增加的危险因素,其 RR 为 1.34 (95% CI $1.04 \sim 1.72$);这与美国心脏协会(American Heart Association, AHA)提出血清 $\text{hs-CRP} > 3\text{ mg/L}$ 是预测未来 10 年发生动脉粥样硬化和心血管事件的可靠指标的建议是相符的。Saijo 等^[11]研究显示,在影响 baPWV 的多因素 Logistic 回归分析中,男性人群 $\text{hs-CRP} > 0.45\text{ mg/L}$ 组的 RR 值为 1.18 (95% CI

0.97 ~ 1.44), 女性人群 hs-CRP > 0.25 mg/L 组的 RR 值为 1.46 (95% CI 0.97 ~ 2.21)。这些结果也支持基线 hs-CRP 浓度升高是导致 baPWV 增加的独立危险因素。

进一步的研究发现,按照性别分层后,不同人群中基线 hs-CRP 对 baPWV 的影响并不相同。多因素 Logistic 回归分析校正基线年龄、SBP、HR、腰围、BMI、FBG、TC、TG、吸烟后,结果显示:在男性人群中,hs-CRP > 3 mg/L 是 baPWV \geq 1400 cm/s 的危险因素,其 RR 值为 1.83 (95% CI 1.30 ~ 2.59);在女性人群中的危险性消失,而年龄和腰围对 baPWV \geq 1400 cm/s 的危险性更加明显,其 RR 值分别为 3.74 (95% CI 3.07 ~ 4.54)、1.04 (95% CI 1.02 ~ 1.05)。Tomiyama 等^[12] 研究显示,hs-CRP 对 baPWV 的影响,在 60 岁以前女性与相同年龄段男性相比,baPWV 更慢,而 60 岁以后两性间 baPWV 则无明显差别。本研究人群男性平均年龄为 52.67 岁,女性平均年龄为 50.09 岁,研究结果与 Tomiyama 等^[12] 的报道相符。提示基线 hs-CRP 对 baPWV 的影响存在性别差异。

我们研究结果还显示:基线 BMI 是影响 baPWV 的保护因素,多元线性回归分析中基线 BMI 每增加 1 个单位,baPWV 增加 -10.001 cm/s ($P < 0.001$)。在总人群多因素 Logistic 回归分析中其 RR 值为 0.96 (95% CI 0.93 ~ 0.99)。Nagano 等^[13] 研究显示在 40 ~ 79 岁的人群中,用多元线性回归分析各危险因素与 PWV 的关系时其 BMI 的标准化 $\beta = -0.105$, $P < 0.001$, 与本研究的结果一致。Rodrigues 等^[14] 研究也显示,在校正其他危险因素后, BMI 为 PWV 的保护因素。BMI 影响 PWV 的机制目前尚无定论,有待进一步研究。

随着基线 hs-CRP 浓度的升高,年龄、SBP、FBG、TG 等危险因素也呈逐渐增高的趋势,在多元线性回归分析及多因素 Logistic 回归分析中也都进入了方程。这与以往的研究结果相同^[15,16]。可能是多种因素的共同作用促进了 baPWV 的增快。2009 年 Cecelja 等^[17] 的荟萃分析也表明,影响 PWV 增加的主要危险因素是年龄、SBP。因而我们认为动脉僵硬度增加、PWV 加快是多种危险因素共同作用的结果。

目前认为 CRP 导致动脉硬化的机制可能为:(1) CRP 能够抑制一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的生成,并诱导内皮素 1 和血管紧张素的产生从而导致内皮功能失调,使内皮对脂蛋白的通透性增加,从

而导致动脉粥样硬化, PWV 加快^[18,19]; (2) 血管内皮功能失调后,单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、内皮细胞黏附分子和致炎细胞因子表达增加可导致血管炎症、平滑肌细胞增生,从而导致动脉僵硬度增加^[20,21]; (3) CRP 可能与血管中层钙化有关,而血管中层钙化导致动脉僵硬度增加, PWV 加快^[22-25]。所以我们建议用 hs-CRP 作为临床评估未来动脉粥样硬化进展速度的观测指标。

虽然我们的研究证实了基线 hs-CRP 浓度增高是 baPWV 增加的独立危险因素,但研究也存在一定的局限性。(1) 该队列研究中 hs-CRP 测量的只是一次体检的数值,未考虑到两次体检之间各种因素引起的 hs-CRP 浓度升高对 baPWV 的影响。(2) 我们的研究人群是北方中老年职业人群,结果不能外延到普通人群。(3) 未考虑研究人群基线时的 baPWV 情况,可能对结果有偏差;另外部分研究对象服用了降压、降糖和调脂药物,这些药物可能对结果产生一些影响。但是,本研究样本量大,队列相对固定,仍具有重要的参考价值。

[参考文献]

- [1] Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, et al. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice [J]. *Circulation*, 2010, 74(2): 213-220.
- [2] Yasmin, McEniery CM, Wallace S, et al. C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(5): 969-974.
- [3] Oh EG, Kim SH, Bang SY, et al. High-sensitivity c-reactive protein is independently associated with arterial stiffness in women with metabolic syndrome [J]. *Cardiovascular Nursing*, 2012, 27(1): 61-67.
- [4] 中国临床试验注册中心. 心脑血管疾病和相关疾病危险因素及干预研究 (开滦研究) [OL]. ChiCTR-TNRC-11001489. ChiCTR 网站. <http://www.chictr.org/cn/proj/show.aspx?proj=1441>.
- [5] 国家统计局人口和就业统计司. 中国人口统计年鉴 (2006) [M]. 北京: 中国统计出版社, 2006; 74-76.
- [6] Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease--application to clinical and public health practice: a statement for health-care professionals from the centers for disease control and prevention and the american heart association [J]. *Circulation*, 2003, 107(3): 499-511.
- [7] Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2002, 105(9): 1135-1143.

- [8] McEnery CM, Spratt M, Munnery M, et al. An analysis of prospective risk factors for aortic stiffness in men; 20-year follow-up from the caerphilly prospective study[J]. Hypertension, 2010, 56(1): 36-43.
- [9] Saijo Y, Utsugi M, Yoshioka E, et al. Inflammation as a cardiovascular risk factor and pulse wave velocity as a marker of early-stage atherosclerosis in the Japanese population[J]. Environ Health Prev Med, 2009, 14(3): 159-164.
- [10] Johansen NB, Vistisen D, Brunner EJ, et al. Determinants of aortic stiffness; 16-year follow-up of the whitehall II study[J]. PLoS One, 2012, 7(5): 1-8.
- [11] Saijo Y, Utsugi M, Yoshioka E, et al. Relationship of helicobacter pylori infection to arterial stiffness in Japanese subjects[J]. Hypertens Res, 2005, 28(4): 283-292.
- [12] Tomiyama H, Yamashina A, Arai T, et al. Influences of age and gender on results of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement; a survey of 12 517 subjects[J]. Atherosclerosis, 2003, 166(2): 303-309.
- [13] Nagano M, Nakamura M, Sato K, et al. Association between serum C-reactive protein levels and pulse wave velocity; a population-based cross-sectional study in a general population[J]. Atherosclerosis, 2005, 180(1): 189-195.
- [14] Rodrigues SL, Baldo MP, Lani L, et al. Body mass index is not independently associated with increased aortic stiffness in a Brazilian population[J]. Hypertension, 2012, 25(10): 1 064-069.
- [15] Schillaci G, Pucci G, Pirro M, et al. Combined effects of office and 24-h blood pressure on aortic stiffness in human hypertension[J]. Hypertension, 2011, 29(5): 869-875.
- [16] Lukich E, Matas Z, Boaz M, et al. Increasing derangement of glucose homeostasis is associated with increased arterial stiffness in patients with diabetes, impaired fasting glucose and normal controls[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2010, 26(5): 365-370.
- [17] Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension; a systematic review[J]. Hypertension, 2009, 54(6): 1 328-336.
- [18] Li SH, Szmítko PE, Weisel RD, et al. C-reactive protein upregulates complement-inhibitory factors in endothelial cells[J]. Circulation, 2004, 109(7): 833-836.
- [19] 万招飞, 张 娇, 薛嘉虹, 等. 冠心病患者动脉弹性与血清高敏 C 反应蛋白和基质金属蛋白酶 9 的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(11): 1 003-006.
- [20] Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells[J]. Circulation, 2000, 102(18): 2 165-168.
- [21] 赵 薇, 杨向红. C 反应蛋白对大鼠骨髓内皮祖细胞参与血管形成的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19(2): 105-109.
- [22] Bucova M, Bernadic M, Buckingham T. C-reactive protein, cytokines and inflammation in cardiovascular diseases[J]. Bratisl Lek Listy, 2008, 109(8): 333-340.
- [23] Libby P. Inflammation in atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(9): 2 045-051.
- [24] Abe N, Osanai T, Fujiwara T, et al. C-reactive protein-induced upregulation of extracellular matrix metalloproteinase inducer in macrophages; inhibitory effect of fluvastatin[J]. Life Sci, 2006, 78(9): 1 021-028.
- [25] Cecelja M, Chowienczyk P. Arterial stiffening; cause and prevention[J]. Hypertension, 2010, 56(1): 29-30.

(此文编辑 曾学清)