

高敏 C 反应蛋白与原发性高血压合并 无症状性心肌缺血的关系

张莉¹, 刘丰², 邹蓉¹, 魏伟民¹

(1. 中山大学附属博济医院心内科, 广东省增城市 511300; 2. 广州市第一人民医院老年科, 广东省广州市 510180)

[关键词] 高敏 C 反应蛋白; 原发性高血压; 无症状性心肌缺血

[摘要] 目的 探讨血清高敏 C 反应蛋白水平与原发性高血压合并无症状性心肌缺血的关系。方法 横断面研究 157 例轻-中度原发性高血压患者, 入选时心电图正常, 无已知的冠心病。所有患者行运动试验, 异常者行冠状动脉造影, 依结果分为无症状性心肌缺血组 ($n=69$) 和对照组 ($n=88$)。所有患者记录一般临床指标并免疫比浊法测定血清高敏 C 反应蛋白水平。结果 69 例 (43.9%) 原发性高血压患者确诊为无症状性心肌缺血; 与对照组相比, 无症状性心肌缺血组血清高敏 C 反应蛋白水平升高 [(3.13 ± 1.55) mg/L 比 (1.33 ± 0.91) mg/L, $P < 0.001$], Logistic 回归分析显示性别 ($OR=9.56$, 95% $CI=2.57 \sim 35.60$, $P=0.001$)、高敏 C 反应蛋白 ($OR=4.54$, 95% $CI=2.47 \sim 8.35$, $P < 0.001$) 和冠心病家族史 ($OR=0.11$, 95% $CI=0.03 \sim 0.34$, $P < 0.001$) 是发生无症状性心肌缺血的独立危险因素; 随血清高敏 C 反应蛋白水平升高, 无症状性心肌缺血患病率增加 ($P < 0.01$)。结论 血清高敏 C 反应蛋白水平与无症状性心肌缺血相关。原发性高血压合并无症状性心肌缺血处于高危状态, 需积极治疗, 而高敏 C 反应蛋白可能成为检测原发性高血压合并无症状性心肌缺血的有效手段之一。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

High-Sensitivity C-Reactive Protein and Silent Myocardial Ischemia in Essential Hypertension

ZHANG Li¹, LIU Feng², ZOU Rong¹, and WEI Weimin¹

(1. Department of Cardiology, Boji Hospital, Sun Yat-sen University, Zengcheng, Guangdong 511300, China; 2. Department of Geriatric, The First Municipal People's Hospital of Guangzhou, Guangdong 510180, China)

[KEY WORDS] High-Sensitivity C-Reactive Protein; Essential Hypertension; Silent Myocardial Ischemia

[ABSTRACT] **Aim** To assess the relationship between serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and silent myocardial ischemia (SMI) in essential hypertension. **Methods** We designed a cross-sectional study with 157 mild or moderate essential hypertension patients having no known coronary heart disease (CHD). Ischemia was assessed by exercise treadmill testing and coronary arteriography. 157 patients were separated into SMI group ($n=69$) and control group ($n=88$). Blood was collected for measurement of hs-CRP concentrations in all enrolled patients. **Results** A total of 69 patients (43.9%) was found to have SMI. Compared with control group, higher hs-CRP levels were observed in SMI group [(3.13 ± 1.55) mg/L vs (1.33 ± 0.91) mg/L, $P < 0.001$]. Logistic regression analysis revealed gender ($OR=9.56$, 95% $CI=2.57 \sim 35.60$, $P=0.001$), hs-CRP ($OR=4.54$, 95% $CI=2.47 \sim 8.35$, $P < 0.001$) and family history of CHD ($OR=0.11$, 95% $CI=0.03 \sim 0.34$, $P < 0.001$) to be associated with greater risk of SMI. A significantly increasing trend of SMI was observed with increasing serum levels of hs-CRP ($P < 0.01$). **Conclusion** Hs-CRP was associated with SMI. Essential hypertension with SMI are at high risk and need aggressive treatment. Hs-CRP might help to detect SMI in patients with essential hypertension.

无症状性心肌缺血 (silent myocardial ischemia, SMI) 临床上并不少见, 与症状性心肌缺血发作相比超过 20:1^[1], 其与将来的严重心血管事件紧密相关, 是冠心病 (coronary heart disease, CHD) 预后不良

的高危因素^[2]。高血压病是心血管事件的重要危险因素, 高血压病患者是一特殊和易损的高危人群, 更趋向于发生 SMI, 其无症状性心肌缺血的患病率是 15% ~ 57%^[3]。高敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 是一个敏感的系统性炎症因子, 已证实 hs-CRP 可预测首次心血管事件 (心肌梗死、心脏性猝死) 和中风发生的危险因素^[4,5]。2003 年疾病控制和预防中心及美国心脏病协会 (CDC/AHA) 首次将 hs-CRP 写入指南用于全球心血管事件预测的附加条件, 并推荐标准化测定的 hs-

[收稿日期] 2010-05-26 [修回日期] 2010-07-29

[基金项目] 广州市医药卫生科技项目 (2009-YB-198)

[作者简介] 张莉, 博士研究生, 主治医师, 研究方向为抗衰老、冠心病发病机制研究, Email 为 zhangli4029@yahoo.com.cn; 刘丰, 硕士, 硕士研究生导师, 研究方向为老年心血管病。邹蓉, 副院长, 心内科主任。

CRP水平与其它传统危险因素合用可用于相对危险分层: 低危 $\text{hs-CRP} < 1 \text{ mg/L}$; 中危 $1 \text{ mg/L} \leq \text{hs-CRP} < 3 \text{ mg/L}$; 高危 $\text{hs-CRP} \geq 3 \text{ mg/L}$ (证据: $\oplus \text{ aB}$)^[6]。2009年国立临床生物化学学会制定实验室医学实践指南, hs-CRP 被认定为首发心血管事件预防评价的生物标志物^[7]。迄今为止, 鲜有文献报道 hs-CRP 与 SM I 的相关性。本研究主要研究 hs-CRP 与原发性高血压合并 SM I 的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

入选 2009年 7月至 2010年 2月门诊及住院的轻-中度原发性高血压患者 157例, 入选时心电图正常。排除标准: (1)有心绞痛或胸痛症状; (2)既往有心肌梗死、心功能不全或冠状动脉血管重建术史; (3)心电图提示有 Q 波形成或缺血性 ST 段及 T 波改变; (4)外周动脉疾病; (5)近期明确急性感染史; (6)慢性感染性疾病; (7)既往中风史; (8)血清 $\text{hs-CRP} \geq 10 \text{ mg/L}$ 。

1.2 一般临床指标观察

所有患者入选时做常规体格检查, 记录性别、年龄、吸烟史、CHD 家族史、体质指数 (body mass index, BMI), 动态监测血压, 并测定血糖、血总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、甘油三酯 (TG) 水平, 免疫比浊法测定血清 hs-CRP 水平。

1.3 无症状性心肌缺血的确诊

所有患者入选后行运动试验 (活动平板), 对运动试验阳性者 (运动中典型心绞痛; ④运动中或运动后心电图出现 ST 段水平或下斜型下降 $\geq 0.1 \text{ mV}$; ④运动中血压下降 $\geq 10 \text{ mmHg}$) 行冠状动脉造影 (coronary angiography, CAG), 确诊阳性标准为管腔狭窄 $\geq 50\%$ 。根据运动试验及 CAG 结果将入选患者分为 SM I 组 (CAG 结果阳性) 和对照组 (运动试验阴性或运动试验阳性但 CAG 未达确诊标准)。

1.4 10年心血管事件危险评价

依美国胆固醇教育计划成人治疗组第三次指南 (NCEP-ATP Ⅲ)^[8] 标准评价入选患者 10 年心血管事件危险程度, 分为低危 (具有 0~1 个主要危险因素)、中危 (具有 2 个或 2 个以上危险因素) 及高危 (明确的 CHD 或 CHD 等危症, 此研究中主要指后者)。主要危险因素包括: 吸烟; ④高血压 (血压

$\geq 140/90 \text{ mmHg}$ 或正在接受降压药物治疗); ④TC $> 240 \text{ mg/dL}$ (6.1 mmol/L) 或 LDLC $> 160 \text{ mg/dL}$ (4.0 mmol/L) 或 HDLC $< 40 \text{ mg/dL}$ (1.0 mmol/L);

早发 CHD 家族史 (在男性一级家属中 < 55 岁发生 CHD, 女性一级家属中 < 65 岁发生 CHD); 年龄 (男性 ≥ 45 岁, 女性 ≥ 55 岁)。冠心病等危症指:

有其他临床表现的动脉粥样硬化, 包括周围动脉疾病、腹主动脉瘤和症状性颈动脉病等; ④糖尿病; ④存在多项危险因素预计 10 年 CHD 危险性 $> 20\%$ 。本研究不包括第一项。

1.5 统计学处理方法

采用 SPSS16.0 统计软件包进行数据分析, 统计检验水平为双侧 0.05 。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组间比较用独立样本 t 检验; 两组间率的比较用 χ^2 检验; Logistic 回归分析各检测指标与 SM I 患病的相关性; 协方差分析吸烟及 BMI 与血清 hs-CRP 水平的相关性; 双变量相关分析不同危险分层的相关关系 (Spearman 相关系数)。

2 结果

2.1 临床特征

入选 157 例无临床 CHD 症状的原发性高血压患者, 经运动试验及 CAG 检查 43.9% 的患者确诊为 SM I 。女性 SM I 患病率较男性显著升高 (51.9% 比 36.3%, $P = 0.048$); 原发性高血压合并 SM I 患者年龄及血清 hs-CRP 水平均较单纯高血压患者升高 (表 1)。

表 1. 157 例高血压病患者临床特征

临床特征	SM I 组 (n = 69)	对照组 (n = 88)	P
男/女 (例)	29/40	51/37	0.048
年龄 (岁)	58.72 \pm 5.15	53.59 \pm 7.56	0.000
hs-CRP (mg/L)	3.13 \pm 1.55	1.33 \pm 0.91	0.000
血糖 (mmol/L)	7.10 \pm 1.58	6.83 \pm 1.56	0.285
收缩压 (mmHg)	137.01 \pm 14.77	134.76 \pm 14.37	0.337
舒张压 (mmHg)	79.70 \pm 9.35	77.89 \pm 8.35	0.203
TC (mmol/L)	5.47 \pm 0.78	5.28 \pm 0.60	0.083
TG (mmol/L)	2.50 \pm 0.68	2.30 \pm 0.82	0.098
LDLC (mmol/L)	3.40 \pm 0.60	3.23 \pm 0.53	0.056
HDLC (mmol/L)	1.19 \pm 0.26	1.26 \pm 0.23	0.072
BMI (kg/m^2)	25.11 \pm 1.94	24.69 \pm 1.51	0.143
尿酸 (mmol/L)	490.32 \pm 103.44	495.05 \pm 91.77	0.762
吸烟史	29.0%	27.3%	0.813
CHD 家族史	30.4%	26.1%	0.552

2.2 Logistic回归分析各检测指标与无症状性心肌缺血的相关性

将上述变量进行二分类 Logistic回归分析,性别、年龄、hs-CRP、TG、BMI及 CHD 家族史进入回归方程 (Cox and snell及 Nagelkerke决定系数 R^2 分别为 0.543和 0.727),结果显示性别、hs-CRP和 CHD 家族史是原发性高血压患者发生 SM I的独立危险因素 (表 2)。吸烟、BMI等许多因素也会影响血清 hs-CRP水平,用协方差分析观察这些因素与血清 hs-CRP水平的相关性,结果未发现血清 hs-CRP水平与吸烟 ($P=0.605$)及 BMI ($P=0.234$)相关。

表 2 影响无症状性心肌缺血患病的因素分析

危险因素	OR	95% CI	P
年龄	1.08	0.99~1.17	0.085
性别	9.56	2.57~35.60	0.001
hs-CRP	4.54	2.47~8.35	0.000
TG	2.07	0.99~4.30	0.052
BMI	1.46	1.00~2.12	0.053
CHD 家族史	0.11	0.03~0.34	0.000

2.3 不同血清高敏 C 反应蛋白水平患者无症状性心肌缺血患病率比较

根据 CDC/AHA 指南血清 hs-CRP水平可预测心血管疾病的相对危险分层,将 157例无临床 CHD 症状的原发性高血压患者按血清 hs-CRP分为 hs-CRP<1 mg/L、1 mg/L≤hs-CRP<3 mg/L和 hs-CRP≥3 mg/L三组,发现随血清 hs-CRP水平升高,原发性高血压患者 SM I患病率显著增加 (依次为 22.7%、43.6%和 71.4%, $P<0.01$)。

2.4 依据不同血清高敏 C 反应蛋白水平与美国胆固醇教育计划成人治疗组第三次指南标准进行的心血管事件危险分层的相关关系

如前所述根据 CDC/AHA 指南血清 hs-CRP水平可预测心血管疾病的相对危险分层,依 NCEP-ATP II标准可评价 10年心血管事件危险程度。依上述两种标准对入选 157例患者进行危险分层,结果发现两者呈显著的正相关关系 ($r=0.524$, $P<0.001$)。

3 讨论

无症状性心肌缺血与将来的严重心血管死亡事件紧密相关,早期检测 SM I可减少心血管事件的住

院率和死亡率。CDC/AHA 专家组建议标准化测定的 hs-CRP水平可作为心血管主要危险因素的附加因素^[6]。然而,目前国内 hs-CRP与冠心病的相关研究还少有报道。Wang等^[9]报道了 hs-CRP可预测中国人冠心病的发生。另一研究发现 hs-CRP水平上调与中国人增加的冠心病发生危险相关^[10]。最近, Hsieh等^[11]发现 hs-CRP与 SM I相关,hs-CRP可用于检测台湾地区中国人 SM I的发生。我们的研究发现,原发性高血压合并 SM I较不合并 SM I者血清 hs-CRP水平显著增高;根据 CDC/AHA 指南,高血压病患者随血清 hs-CRP水平增高,SM I的患病率显著增加;同时发现性别、早发冠心病家族史和血清 hs-CRP水平是 SM I的独立预测因素。因此,hs-CRP对原发性高血压合并 SM I患者起重要作用,可能成为监测 SM I的有用指标。

高血压病患者是发生症状性或无症状性心肌缺血的高危人群。无冠状动脉疾病的高血压病患者是一特殊和易损的高危人群,更趋向于发生 SM I。先前研究报道其无症状性心肌缺血的患病率是 15%~57%。虽然我们的研究没有对国人原发性高血压合并 SM I实际患病率做调查,但的确发现这一疾病的高患病率 (43.9%),与先前的研究结果一致。我们没有发现传统危险因素与 SM I发生有关,可能与有效地控制血压、血糖及与他汀类药物、血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 血管紧张素受体阻滞剂 (ARB) 的应用有关。

运动试验是目前最常用的对可疑冠心病患者诊断和危险分层的检测手段,由于其有效性和相对低廉的价格被广泛用作临床非侵入性诊断试验。我们入选的患者年龄相对较轻,无运动试验受限,均进行了运动试验。对于运动试验阳性证实存在高危冠心病的患者行冠状动脉造影。诊断符合 2002年 ACC/AHA 慢性稳定型心绞痛诊疗指南修订纲要中所涉及到的 SM I患者^[12]。

高敏 C 反应蛋白直接影响心血管疾病的进展,可预测 Framingham 危险评分各水平的心肌梗死、中风及心血管死亡的发生^[4]。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,形成不稳定性斑块,感染因子又进一步促进不稳定性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,从而引起动脉粥样硬化。基于大量的前瞻队列研究,2003年 CDC/AHA 首次将 hs-CRP写入临床指南用于全球心血管危险预测因素,

推荐不同 hs-CRP水平预示不同危险分层, 本研究发现血清 hs-CRP与 SM I相关, 提示 hs-CRP可作为原发性高血压合并 SM I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重要作用, 这与国外大多数研究的结果是一致的。NCEP-ATP ④中采用 Framingham 方案评价具体患者心血管事件 10年内绝对危险, 低危为 10年危险性 < 5%, 中危为 10年危险性 5% ~ 10%, 高危为 10年危险性 10% ~ 20%。在最近公布的 Reynolds 危险评分中显示, 两个重要生物标志物即 hs-CRP(反应炎症)和家族史(反应遗传倾向)不仅能将大约 50% NCEP-ATP ④中评价的 10年心血管事件危险在 5% ~ 10%和 10% ~ 20%的所有妇女重新分类到高危或低危; 而且能显著地提高精确度^[13]。我们的研究发现性别、早发冠心病家族史和血清 hs-CRP水平是 SM I的独立预测因素; 同时发现基于 hs-CRP水平与 NCEP-ATP ④进行的心血管事件危险分层, 两者具有正相关性, 提示标准化测定的 hs-CRP对心血管疾病的预测价值可能与传统危险因素相似, 与 Cook等^[14]研究结果一致。

当然, 我们的研究还是存在着一定的局限性。首先, 不是所有的患者均进行了冠状动脉造影检查来确诊和排除 SM I。其次, 我们入选的患者例数较少, 限于广州市增城地区, 由于患者社会经济地位、文化和健康保健重视程度等不同, 代表性不强。最后, 由于我们的研究是横断面研究, 不能明确 SM I是高血压患者高血清 hs-CRP水平的原因还是结果。进一步需要进行大样本前瞻性研究明确中国人口高血压病合并 SM I与血清 hs-CRP水平的关系。

总之, 我们的研究发现 hs-CRP水平与高血压病合并 SM I存在相关性。高血压病合并 SM I处于高危状态, 需进一步积极治疗, 而 hs-CRP可能成为检测高血压病合并 SM I的有效手段之一。

[参考文献]

- [1] Stone PH. Asymptomatic myocardial ischemia in stable angina, unstable angina, and myocardial infarction: current status and future directions [J]. *Cardiol Rounds*, 1998, 2: 1-8.
- [2] 张东旭, 张 骞, 吕凌燕, 等. 琥珀酸美托洛尔缓释片对冠心病无症状性肌缺血心率震荡和心率变异性的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17 (11): 941-943.
- [3] Amar R, Benetos A, Pannier B, et al. Prevalence and circadian variations of ST-segment depression and its concomitant blood pressure changes in asymptomatic systemic hypertension [J]. *Am J Cardiol*, 1996, 77 (5): 384-390.
- [4] Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention [J]. *Circulation*, 2003, 107 (3): 363-369.
- [5] 邵玉凤, 韩漫夫, 陈 婷, 等. 高敏 C反应蛋白与颈动脉粥样硬化的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17 (12): 1 021-023.
- [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 healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2003, 107 (3): 499-511.
- [7] Myers GL, Christenson RH, Cushman M, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: emerging biomarkers for primary prevention of cardiovascular disease [J]. *Clin Chem*, 2009, 55 (2): 378-384.
- [8] Grundy SM, Cleeman J J, Stone NJ, et al. The Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel ④Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44 (3): 720-732.
- [9] Wang HY, Gao PJ, Ji KD, et al. Circulating endothelial progenitor cells, C-reactive protein and severity of coronary stenosis in Chinese patients with coronary artery disease [J]. *Hypertens Res*, 2007, 30 (2): 133-141.
- [10] Yen ML, Yang CY, Yen BL, et al. Increased high sensitivity C-reactive protein and neutrophil count are related to increased standard cardiovascular risk factors in healthy Chinese men [J]. *Int J Cardiol*, 2006, 110 (2): 191-198.
- [11] Hsieh MC, Tien KJ, Chang SJ, et al. High-sensitivity C-reactive protein and silent myocardial ischemia in Chinese with type 2 diabetes mellitus [J]. *Metabolism*, 2008, 57 (11): 1 533-538.
- [12] 卜 军. 2002年 ACC/AHA 慢性稳定型心绞痛诊疗指南修订纲要 [J]. *临床心血管病杂志*, 2003, 19 (5): 713-715.
- [13] Ridker PM, Buring JE, Rifkin N, et al. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: The Reynolds Risk Score [J]. *JAMA*, 2007, 297 (6): 611-619.
- [14] Cook NR, Buring JE, Ridker PM. The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women [J]. *Ann Intern Med*, 2006, 145 (1): 21-29.

(此文编辑 许雪梅)