

• 短篇论著 •

超敏C反应蛋白与高血压患者合并颈动脉斑块的关系及其性别差异

沈国英 赵晓薇 金智敏

超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hsCRP)是重要的炎症反应标记物,近年来逐渐认识到炎症反应在动脉粥样硬化,尤其是在不稳定斑块发生、演变、破裂过程中起着重要的作用。但国外最近的研究对hsCRP是否为预测心血管疾病的独立危险因素认识并不一致^[1,2];而且认为可能存在性别差异,hsCRP只在女性患者中对心血管病有预测意义^[3-6]。本研究旨在探讨hsCRP与高血压患者颈动脉内膜中层增厚及斑块的相关性,以及是否有性别差异。

1 对象与方法

1.1 对象 本院2006年9月至2007年6月在心内科住院的高血压患者,共99例。男51例、女48例,平均年龄(65.7±8.4)岁。均符合WHO/ISH高血压诊断标准。剔除合并感染者、血清肌酐(Cr) >150 μmol/L者、肝硬化、自身免疫性疾病、恶性肿瘤、女性服用避孕药或激素替代治疗者及其他可能影响hsCRP测定结果者。

1.2 方法 入选患者住院次日晨取血进行血清hsCRP定量检测,使用美国德灵公司生产的BNPROSPEC全自动特定蛋白生化仪,采用散射比浊法测定。同时测定血脂、血清肌酐、尿酸。入院3d内行颈动脉超声检查,应用菲力普En-Visor超声诊断仪进行,探头频率为7.5 MHz。自颈动脉起始处纵向扫查,依次探测双侧颈总动脉、颈总动脉分叉和颈内动脉,二维图像观察血管壁、血管管径、内中膜厚度(intima-media thickness, IMT)、有无斑块形成。测量部位包括颈总动脉及其分叉前、后壁。颈总动脉IMT:于颈总动脉远端,分叉前2 cm处、1.0~1.5 cm长度内测量,取IMT最厚点;于舒张末期测定,取3个心动周期的均值。IMT>0.9 mm且<1.3 mm为颈动脉内中膜增厚,如IMT>1.3 mm定义为斑块;检查中发现内中膜增厚和(或)斑块形成则判定为颈动脉粥样硬化。

1.3 统计学分析 数据处理采用SPSS10.0统计学软件包进行,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。计量资料的分析采用成组资料 t 检验。

2 结果

2.1 颈动脉粥样硬化与hsCRP的关系 颈动脉粥样硬化组($n=52$)血清hsCRP显著高于颈动脉内膜中层正常组($n=47$),分别为(3.83±3.78)和(1.87±1.91) mg/L; $P=$

0.002。两组的年龄[分别为(67.2±8.8)和(64.0±9.6)岁; $P=0.084$]、血清总胆固醇[分别为(4.65±1.20)和(4.54±0.97) mmol/L; $P=0.606$]、低密度脂蛋白胆固醇[分别为(3.08±1.06)和(2.87±0.83) mmol/L; $P=0.292$]、血清肌酐[分别为(78±28)和(75±18) μmol/L; $P=0.514$]、血清尿酸[分别为(348±143)和(329±100) mmol/L; $P=0.467$]均无明显差异。

2.2 两组血清hsCRP水平的比较 其中女性颈动脉内膜中层增厚或斑块组($n=24$)血清hsCRP显著高于颈动脉内膜中层正常组($n=27$),分别为(3.78±3.96) mg/L和(1.61±1.83) mg/L ($P=0.014$);而两组男性患者($n=26$ 和 $n=22$)的血清hsCRP水平则无显著差异,分别为(3.86±3.69) mg/L和(2.27±2.03) mg/L ($P=0.101$)。

3 讨论

高血压患者颈动脉IMT及斑块形成的发生率明显高于健康人,且颈动脉IMT与缺血性卒中等多种疾病的发生相关^[7,8],因此对高血压患者颈动脉粥样硬化应予高度关注。hsCRP是目前发现的最重要的炎症反应标记物,近年来逐渐认识到炎症反应在动脉粥样硬化,尤其是在不稳定斑块发生、演变、破裂过程中起着重要的作用。目前研究提示,CRP引起动脉粥样硬化的可能机制为:活化单核细胞、粒细胞的CRP受体,发挥调理素作用造成血管损伤;CRP介导了巨噬细胞对低密度脂蛋白的吞噬,促进巨噬细胞进入血管内膜形成泡沫细胞;通过与脂蛋白结合,对血管内膜造成损伤;CRP能增强其他炎性物质的表达。hsCRP比常规CRP的检测范围更加灵敏,对心脑血管病具有独立的预测能力,已代替其他炎症因子如白细胞介素-6和肿瘤坏死因子- α 来反映动脉硬化的易损性和斑块破裂的可能性。笔者的分析结果与一些研究结论^[9]相似,颈动脉内膜中层增厚及斑块形成的高血压患者血清hsCRP显著高于无颈动脉病变者;但这种相关性仅在女性中出现。

国内外最近的研究认为,hsCRP在预测心血管疾病方面可能存在性别差异,hsCRP只在女性患者中对心血管病有预测意义^[3-6]。血清hsCRP水平与高血压患者颈动脉内膜中层增厚及斑块的相关性是否有性别差异,尚未见报告。本

(下转第555页)

收稿日期:2008-10-15

作者单位:201600 上海市,上海市松江区中心医院 上海市第一人民医院松江分院心内科

通讯作者:金智敏,E-mail:jinzmm55@yahoo.com.cn

发现,冠心病患者血管内皮受到各种理化刺激,内皮细胞应激后产生大量 HSP60。作为一种信使,HSP60 能激活入血管内皮细胞等各种细胞,表达各种细胞因子,如 TNF- α 、IL-6 等而促炎症反应。促进炎症反应致动脉粥样硬化作用,HSP60 大量沉积加速了粥样斑块形成。

在本研究中,冠心病患者较正常对照组具有更高的血清 HSP60 水平,随着冠状动脉粥样硬化病变程度的加重,血清 HSP60 水平升高越明显。可见血清 HSP60 水平越高,发生急性冠脉事件的可能性就越大,急性冠脉事件发生后,局部血流动力学紊乱,血栓形成,各细胞因子,凝血因子大量释放,促进血管内皮细胞释放 HSP60。同时本研究还显示,不同冠脉病变组行 PCI 术后血清 HSP60 水平明显升高。考虑可能与下列因素有关:(1)PCI 治疗可造成冠脉斑块破裂、出血、动脉内膜损伤,引起炎症细胞聚集,促进内皮细胞释放 HSP60。(2)缺血再灌注损伤,使外周血单核细胞、T 淋巴细胞活化,向内皮细胞浸润并伴大量炎症介质释放,加剧局部炎症反应。(3)支架作为一种异物可引起炎症细胞局部浸润。炎症参与再狭窄发病的机制至今尚不清楚,现有资料表明,炎症可通过多种途径和一系列病理生理变化促进内膜增生、血栓形成和血管重构而发生再狭窄。

综上所述,血清 HSP60 水平可能是冠心病的一个新危险因素,监测血清 HSP60 水平,对预测冠状动脉粥样硬化病

变的严重程度有一定意义;PCI 治疗前后对免疫炎症反应的干预将可能成为预防再狭窄的一个重要手段。

参考文献

- [1] Qinbo XU, Schett G, Persehinka H, et al. Serum soluble heat shock protein 60 is elevated in subjects with atherosclerosis in a general population. *Circulation*, 2000,102:14-20.
- [2] Mandal K, Jahangiri M, Xu Q. Autoimmunity to heat shock protein in atherosclerosis. *Autoimmun Rev*, 2004,3:31-37.
- [3] Hauet-Broere F, Wieten L, Guichelaar T. Heat shock proteins induce T cell regulation of chronic inflammation. *Ann Rheum Dis*, 2006,65(Suppl 3):65-68.
- [4] 周吴刚,吴士尧.血清 HSP60 对冠心病的诊断价值探讨. *实用心脑血管病杂志*,2006,14:360-361.
- [5] Julian PJ, Deanfield HJ. Circulating human heat shock protein 60 in the blood of healthy teenagers: a novel determinant of endothelial dysfunction and early vascular injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25: 141-142.

(上接第 553 页)

研究的结果显示这种相关性可能存在性别差异,女性高血压颈动脉内膜中层增厚或斑块组血清 hsCRP 显著高于颈动脉内膜中层正常组,在男性高血压的两组间则无明显差异。

至于为什么颈动脉内膜中层增厚及斑块和血清 hsCRP 之间的关系存在性别差异仍有待阐明。一些研究提示,正在服用避孕药或激素替代治疗的女性血清 hsCRP 可升高^[10,11],但本研究中女性无避孕药或激素替代治疗的病史,是否内源性女性激素水平与血清 hsCRP 和颈动脉内膜中层增厚及斑块形成有关,仍需进一步研究。笔者的假设为慢性炎症因子可作为女性动脉粥样硬化和内皮功能异常的危险因素,从而导致颈动脉内膜中层增厚及斑块形成。本研究为横断面研究,且样本量不够大,尚待进一步大样本前瞻性研究以证实这一结论。

参考文献

- [1] Wilson PW, Nam BH, Pencina M, et al. C-reactive protein and risk of cardiovascular disease in men and women from the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med*, 2005,165:2473-2478.
- [2] Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*, 2000, 342:836-843.
- [3] Li X, Zhang H, Huang J, et al. Gender-specific association between pulse pressure and C-reactive protein in a Chinese population. *J Hum Hypertens*, 2005,19: 293-299.
- [4] Sander K, Horn CS, Briesenick C, et al. High-sensi-

tivity C-reactive protein is independently associated with early carotid artery progression in women but not in men. The INVADE study. *Stroke*, 2007, 38:2881-2886.

- [5] Oda E, Abe M, Kato K, et al. Gender differences in correlations among cardiovascular risk factors. *Gend Med*, 2006, 3:196-205.
- [6] Nasermoaddeli A, Sekine M, Kagamimori S. Gender differences in associations of C-reactive protein with atherosclerotic risk factors and psychosocial characteristics in Japanese civil servants. *Psychosom Med*, 2006, 68:58-63.
- [7] Sasaki R, Yamano S, Yamamoto Y, et al. Vascular remodeling of the carotid artery in patients with untreated essential hypertension increases with age. *Hypertens Res*, 2002, 25:373-379.
- [8] 邓爱玲,陈琦玲,马济顺.高血压患者颈动脉粥样硬化病变与脑梗死关系的初步探讨. *中华老年医学杂志*, 2001,2:96-98.
- [9] 王鲁雁,孙宁玲.超敏 C 反应蛋白与老年高血压患者合并颈动脉粥样硬化的关系. *中华老年医学杂志*, 2005,24:499-501.
- [10] Dreon DM, Slavin JL, Phinney SD. Oral contraceptive use and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Life Sci*,2003,73:1245-1252.
- [11] Klufft C, Leuven JA, Helmerhorst FM, et al. Pro-inflammatory effects of oestrogens during use of oral contraceptives and hormone replacement treatment. *Vasc Pharmacol*,2002,39:149-154.