

炎症标志物 C 反应蛋白、超敏 C-反应蛋白与糖尿病及其心血管并发症关系研究概述

聂绪强¹, 陈怀红², 卞卡^{1,3*} (1. 上海中医药大学穆拉德中药现代化研究中心, 上海 201203; 2. 浙江大学医学院附属二院, 杭州 310009; 3. 美国德克萨斯大学休斯敦医学院综合生物及药理学系, 德克萨斯大学分子医学研究所, 美国 休斯敦 TX77030)

摘要: C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP) 是体内最常见的急性时相反应蛋白, 作为一种炎症标志物已被确认是糖尿病心血管事件的独立预测因子, 其升高与糖尿病心血管事件密切相关。超敏 C-反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)较标准 CRP 对糖尿病及其心血管并发症的危险性分析更为敏感, hs-CRP 已经被多项前瞻性研究证实是未来发生心血管事件的强烈预测指标。笔者就 CRP, hs-CRP 与糖尿病及其心血管疾病的关系予以综述。

关键词: C-反应蛋白; 超敏 C-反应蛋白; 糖尿病; 心血管疾病

中图分类号: R962.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2011)01-0026-05

Role of Inflammatory Markers C-reactive Protein, High Sensitivity C-reactive Protein in Diabetes and Its Cardiovascular Complications

NIE Xuqiang¹, CHEN Huaihong², BIAN Ka^{1,3*} (1. Murad Research Center for Modernized Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. The 2nd Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China; 3. Department of Integrative Biology and Pharmacology, Institute of Molecular Medicine, University of Texas Medical School, Houston TX77030, USA)

ABSTRACT: C-reactive protein(CRP) is the most common acute phase response proteins in the body. As an inflammatory marker for diabetes has been identified as independent predictors of cardiovascular events, and which is closely related to cardiovascular events and diabetes. High sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) is more sensitive than the standard CRP for cardiovascular complications of diabetes and its risk analysis, hs-CRP have been proved to be a strong predictor of cardiovascular events by a number of prospective studies. This article will introduce recent studies on the relationship among CRP, hs-CRP, diabetes mellitus and cardiovascular diseases.

KEY WORDS: C-reactive protein; high sensitivity C-reactive protein; diabetes mellitus; cardiovascular disease

炎症反应的最重要的指标是 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP), 它是最早被认识的重要的急性相反应蛋白。Tillett 和 Francis^[1]于 1930 年首次在急性大叶性肺炎患者的血液中发现, 能与肺炎链球菌细胞壁中的 C-多糖发生特异性沉淀反应, 1941 年被测知是一种蛋白质, 故称为 C-反应蛋白。它是一种血浆蛋白, 主要由白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)诱导在肝实质细胞产生, 具有识别外来病原体 and 破坏宿主细胞, 通过经典的补体激活途径和噬菌作用来清除宿主细胞的功能, 是体内最常用的急性相反应蛋白。作为

一种炎症标志物已被确认是糖尿病心血管事件的独立预测因子, 其升高与糖尿病心血管事件密切相关^[2-3]。超敏 C-反应蛋白 (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)较标准 CRP 对糖尿病及其心血管并发症的危险性分析更为敏感, 可使低级别炎症或称为亚临床炎症状态的分析成为可能^[4-5]。hs-CRP 已经被多项前瞻性研究证实是未来发生心血管事件的强烈预测指标^[6-7]。笔者就 CRP, hs-CRP 与糖尿病(diabetes mellitus, DM)及其心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的关系综述如下。

基金项目: 国家科技部“十一五”支撑计划子课题(2006BA11B08-03); 上海市教委高校一氧化氮与炎症医学 E 研究院计划(E-04010); 国家中医药管理局重大专项(2009ZX09311-003); 上海市科委中药现代化项目(08DZ1972104); 浙江省中医药科技计划项目(2007CA052)

作者简介: 聂绪强, 男, 博士生 Tel: (021)51322531 E-mail: dc1055@126.com *通信作者: 卞卡, 男, 博士, 教授, 博导 Tel: (021)51322535 E-mail: kaban3@gmail.com

1 CRP, hs-CRP 简介

1.1 CRP, hs-CRP 生化特征及功能

CRP 是体内最常见的急性时相反应蛋白,它能激活补体导致细胞裂解,与淋巴细胞、单核细胞受体结合,使淋巴细胞活化,分泌淋巴因子,参与体内各种炎症反应。CRP 属于正五聚蛋白家族,是 5 个相同的单体由非共价键结合组成稳定的盘状结构,呈对称的五面体,其单体由 206 个氨基酸组成,单体的分子量为 23 017 Da($\approx 2.3 \times 10^4$ Da),总分子量大约为 118 000 Da($\approx 11.8 \times 10^4$ Da)^[8]。CRP, hs-CRP 主要功能如下:①通过经典途径激活补体,消耗补体,释放炎性介质,促进黏附和吞噬细胞反应,溶解靶细胞;②作用于淋巴细胞和单核细胞的受体,导致淋巴细胞坏死、增生,促进淋巴因子生成,促进抑制性 T 淋巴细胞增生,也增加了吞噬细胞的吞噬作用;③抑制血小板的聚集和释放反应,还能妨碍血小板引起血块收缩;④刺激单核细胞表面的组织因子表达及其他免疫调控功能。

1.2 影响 CRP, hs-CRP 的因素

CRP, hs-CRP 半衰期约为 19 h,血中浓度主要由其合成速度决定,而在肝功能正常时,其合成主要决定于细胞因子的水平,所以 CRP, hs-CRP 是一种敏感的炎性标志物。据文献报道^[9-10],对单一个人而言,CRP, hs-CRP 浓度稳定,不受进食和昼夜节律的影响,无年龄和性别差异,检测方便无特殊要求,故任何时间测定的 CRP, hs-CRP 均有较大的临床价值。但仍有许多因素会影响 CRP, hs-CRP 水平。既往研究显示,急慢性感染(如支气管炎等)、炎症(如风湿性关节炎等)、代谢综合征各组分(高血压、DM、BMI 升高、低高密度脂蛋白血症、高甘油三酯血症)、代谢综合征及雌激素、孕激素的使用等均可使血浆 CRP 水平升高;增加体育锻炼、减轻体重及服用某些药物(如他汀类降脂药物、阿司匹林、ACEI 类降压药等)则可使血浆 CRP 水平有所下降^[11-12]。

1.3 CRP, hs-CRP 的检测方法

CRP 的检测方法一般有定性和定量两类。正常人血清 CRP 定性实验为阴性,但定量标准不统一。正常人 CRP 的浓度很低,为 0.068~8.2 mg·L⁻¹,平均约为 3.5 mg·L⁻¹,hs-CRP 浓度分布的中值为 1~2 mg·L⁻¹,参考范围的上限(97.5 分位数)为 3.2~5.5 mg·L⁻¹。很难准确测定体内 CRP 的变化程

度。采用免疫增强透射比浊法后将 CRP 测定的范围降到了 0.125 mg·L⁻¹,称为 hs-CRP。hs-CRP 使得 CRP 的测量精度得到了提高,因此 hs-CRP 在临床应用更为广泛、深入。

2 CRP, hs-CRP 是预测 DM 的炎症标志物

Pradhan 等^[13]进行了一项前瞻性研究,即女性健康研究(Women's Health Study)。随访 4 年,入选了 188 例新发 DM 患者。Pradhan 第一次发现 CRP 水平可预测 DM 发病情况。美国国家胆固醇教育计划(NCEP)专家组为探讨 CRP 是否具有 CVD 和 DM 的预测作用,利用修订的 NCEP 标准(用体重指数代替腰围),对苏格兰西部地区心血管疾病预防的队列研究人群 4.9 年的资料进行分析。利用其中 6 447 人进行 CVD 研究,5 974 人的资料用作 DM 研究。结果 CRP 增强了这种预测结果,相对于非代谢综合征(MS)人群,MS 患者低密度脂蛋白胆固醇水平类似,而 CRP 水平明显偏高($P < 0.000 1$)。以 3.0 mg·L⁻¹为 CRP 的界值,将队列人群分为 4 组:低 CRP/非 MS 组(对照组)、高 CRP/非 MS 组、低 CRP/MS 组和高 CRP/MS 组,其 CVD 发病率的相对值分别为 1.0, 1.6, 1.6 和 2.75,而 DM 的发病率分别为 1.0, 1.8, 3.6 和 5.3。最后发现修订的 NCEP 标准能够较好的预测 CVD 和 DM 的发生,在该标准中加入 CRP 指标能够更好地预测这 2 种疾病的发生^[14]。

随着对 hs-CRP 研究的深入,发现正常范围内轻度但差异有显著性升高的 hs-CRP 水平,是机体存在亚临床炎症的血清学标志之一^[15]。2 型 DM(T2DM)患者血清 CRP 含量随病程的延长和尿蛋白排泄率的增加而显著增高($P < 0.05$),CRP 与尿蛋白排泄率(UAER)、胆固醇(TC)及糖化血红蛋白(HbA1C)呈显著正相关($P < 0.05$),DM 肾病血清 CRP 水平升高与 UAER 关系密切,CRP 可做为判断 T2DM 肾病肾损害程度的指标之一^[16]。因此,CRP, hs-CRP 可作为独立因子预测 DM。

3 CRP, hs-CRP 与 DM

3.1 CRP, hs-CRP 与妊娠期 DM

妊娠期 DM(gestational diabetes mellitus, GDM)的病因与发病机制尚未完全阐明。近年来炎症反应在 DM 发生、发展中的作用及与 DM 危险因素关系问题的研究受到广泛的关注。有研究表明一些炎症因子 CRP 等在多种组织中能影响血糖的浓度与 GDM 相关。GDM 妇女被认为是具有发展成

T2DM 的高风险的妇女,代表了疾病自然病程的早期阶段。其与 CRP 的相关性的研究也有报道,钱惠勤等^[17]研究发现孕妇妊娠中期 CRP 水平在 GDM 患者中高表达,提示 CRP 可以作为有效预测 GDM 的指标。余芳等^[18]研究发现 hs-CRP 等血清炎症因子在 GDM 患者中明显高表达,提示 hs-CRP 可以加重胰岛素抵抗。由于 CRP 与 T2DM 的显著相关性,同时 GDM 与 T2DM 又存在着相似的发病机制,因此 CRP 与 GDM 的相关性还有待于大量的临床实验进一步研究。

GDM 患者 CRP 水平增高的可能机制为:①胰岛素抵抗。胰岛素对于肝脏急性时相蛋白的合成具有不同的作用,可促进白蛋白的合成而抑制纤维蛋白原和 CRP 的合成,而胰岛素抵抗,胰岛素敏感性降低则会抑制胰岛素的生理作用,导致 CRP 的合成增加。胰岛素抵抗时 TNF- α 表达和循环中浓度是增高的,作用于肝脏导致 CRP 增加;②胰岛素分泌不足。高血糖可促进胰岛细胞分泌 IL-6,大量的 IL-6 可以引起胰岛 β 细胞死亡,同时 IL-6 可刺激血管内皮因子的释放,使平滑肌细胞增生和内皮细胞通透性增加—早期血管受损表现,大量的 IL-6 作用于肝脏使 CRP 生成增加。

3.2 CRP, hs-CRP 与 T2DM

CRP 是 T2DM 发病的最强预测因子。在意大利进行的一项研究中,对 3 249 名平均年龄 65 岁的老年人群进行了 5 年的随访,以了解炎症标志物 CRP 与 T2DM 患者 5 年死亡率的关系,结果显示 CRP 升高者 T2DM 心血管发病率及死亡率都明显增加^[19]。芬兰图尔库大学一项随访 7 年的研究也指出,hs-CRP 是独立于其他 DM 危险因子预测 T2DM 冠心病事件的重要指标^[20]。

CRP 可在 T2DM 动脉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分子。血浆 CRP 水平在 T2DM 中常升高,并与内皮依赖性血管舒张相关。hs-CRP 较标准 CRP 对冠心病和其他动脉性疾病的危险性分析更敏感^[21]。CRP 可能不但参与了 T2DM 及其大血管并发症的发生发展,且与胰岛素抵抗密切相关,是联系胰岛素抵抗、T2DM 及动脉粥样硬化的重要因素,提示 CRP 对 T2DM 及其大血管病变的发生发展和预后具有重要的预测价值,这为我们对 T2DM 及其大血管病变的早期诊断、预防、治疗及预后评价提供了新的思路。新

近大量研究表明,DM 患者 hs-CRP 水平明显升高,而在 DM 并发大血管病变组,hs-CRP 水平明显高于无大血管并发症组,表明 hs-CRP 与 DM 特别是 DM 大血管病变的发生有密切关系^[22]。

4 CRP, hs-CRP 与 DM 心血管疾病

目前,DM 的发病率比 20 年前上升了 5~8 倍,DM 已成为人类继心脑血管疾病、恶性肿瘤之后的第 3 大杀手。到 2030 年,世界范围内光是 T2DM 至少会达到 3.66 亿^[23-24]。临床观察表明 DM 的主要致死因素是心血管并发症,DM 患者因心肌梗死而死亡者,可占 DM 死亡人数的 75%~80%^[25]。OASIS 研究显示,无 CVD 的 DM 患者与无 DM 的 CVD 患者心血管死亡率相似,较无 DM 和 CVD 的对照人群高 1.71 倍,而伴 CVD 的 DM 患者则较之增高 2.85 倍。因此,在第 20 届长城国际心脏病学大会上,心脏病和 DM 专家一致提出:“DM 就是 CVD”。

CRP 是一种典型的急性时相蛋白,研究发现,hs-CRP 水平在 DM 组和 DN 组逐渐增高,表明其可能是 T2DM 和 DM 肾病发生的危险因素,终点发生 DM 肾病的 DM 患者有高水平的 hs-CRP 基线值,在一定程度上能够预测 T2DM 患者发生 DM 肾病的风险^[26-27]。

Wilson 等^[28]的一项研究显示血浆 hs-CRP 与斑块内 CRP 相关($r=0.57$, $P=0.009$),并且这种相关性独立于年龄、BMI、血脂、DM 及血压水平,按照研究的结果推断,在稳定斑块中,假如冠脉粥样硬化斑块越多、狭窄越严重(提示斑块体积越大),斑块中 hs-CRP 的含量也越多,血浆中 hs-CRP 的含量也相应增加。这一假设可作为以血浆 hs-CRP 推测冠脉粥样硬化严重程度的理论基础。

5 展望

DM 已经成为危害人类健康的常见病、多发病。近年来,越来越多的研究表明,DM 可能是一种由免疫功能紊乱参与的、细胞因子介导的炎症性疾病。炎症因子在 DM 的发病机制中可能起到了非常重要的作用。

CRP 是一种主要由肝脏合成的非糖基化的聚合蛋白,CRP 在 DM 中增高的可能的因素有:①炎症,长期慢性炎症刺激平滑肌细胞移动增生,形成损害,增加白细胞或血小板对内皮细胞的黏附性和通透性,促进血凝并诱导产生血管活性因子、细胞因子及生长因子,从而使肝脏合成 CRP

增加；②胰岛素抵抗时 IL-6, TNF- α 分泌增加, 作用于肝脏使 CRP 增加；③慢性高血糖导致内皮细胞功能障碍, 刺激中膜平滑肌细胞分泌 IL-6, TNF- α , 使 CRP 增加致血管内皮舒张因子、一氧化氮系统功能障碍, 从而使内皮细胞的功能受损。

CRP 是公认的 T2DM 大血管并发症炎症因子, 是血管炎性反应中的一个重要标记物, 国内外学者都给予极大的关注。根据近 10 年文献统计, 显示 CRP 是目前国内外研究的重点, 从 2002 年—2009 年有关 CRP 的文献量急剧增长, 远远高于其他因子^[29]。CRP 可引起血管内皮细胞胰岛素抵抗和功能紊乱, 其水平在 T2DM 中常升高, 并与内皮依赖性血管舒张相关。hs-CRP 较标准 CRP 对冠心病和其他动脉性疾病的危险性分析更敏感。目前 CRP, hs-CRP 与 DM, CVD 的关系还需作进一步研究, 如根据 CRP, hs-CRP 检测结果判断治疗结果减少了这类患者的风险; 由药物或药物干预导致的 CRP, hs-CRP 水平降低与 CVD 风险的相关性。对急慢性冠脉综合征患者持续升高的 CRP, hs-CRP 水平的意义需要阐明: 这类患者是否需要进一步的影像学检查或更积极的治疗, CRP, hs-CRP 与 DM 是因果关系还是伴随关系, 这些问题现代研究还没有答案, 要解决需要进一步研究设计及临床观察。

REFERENCES

- [1] TILLET W S, FRANCIS T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus [J]. *J Exp Med*, 1930, 52(4): 561-571.
- [2] MÄKINEN V P, FORSBLOM C, THORN L M, et al. Network of vascular diseases, death and biochemical characteristics in a set of 4,197 patients with type 1 diabetes (the FinnDiane Study) [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2009, 8: 54.
- [3] DEVARAJ S, VALLEGGI S, SIEGEL D, et al. Role of C-reactive protein in contributing to increased cardiovascular risk in metabolic syndrome [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2010, 12(2): 110-118.
- [4] LEEH J, HERS H, IMY S, et al. Significance of inflammatory markers in diabetic patients with stable coronary artery disease [J]. *Korean J Intern Med*, 2009, 24(3): 212-219.
- [5] DU J L, LIU J F, MEN L L, et al. Effects of five-year intensive multifactorial intervention on the serum amyloid A and macroangiopathy in patients with short-duration type 2 diabetes mellitus [J]. *Chin Med J*, 2009, 122(21): 2560-2566.
- [6] VERIT F F. High sensitive serum C-reactive protein and its relationship with other cardiovascular risk factors in normoinsulinemic polycystic ovary patients without metabolic syndrome [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2010, 281(6): 1009-1014.
- [7] POULSEN M K, HENRIKSEN J E, VACH W, et al. Identification of asymptomatic type 2 diabetes mellitus

patients with a low, intermediate and high risk of ischaemic heart disease: is there an algorithm? [J]. *Diabetologia*, 2010, 53(4): 659-667.

- [8] KILPATRICK J M, VOLANAKIS J E. Molecular genetics, structure, and function of C-reactive protein [J]. *Immunol Res*, 1991, 10(1): 43-53.
- [9] SHEN J, ORDOVAS J M. Impact of genetic and environmental factors on hsCRP concentrations and response to therapeutic agents [J]. *Clin Chem*, 2009, 55(2): 256-264.
- [10] HUFFMAN F G, WHISNER S, ZARINI G G, et al. Waist circumference and BMI in relation to serum high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in Cuban Americans with and without type 2 diabetes [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2010, 7(3): 842-852.
- [11] PEARSON T A, MENSAH G A, ALEXANDER R W, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for care healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2003, 107(3): 499-511.
- [12] RIDKER P M, DANIELSON E, FONSECA F A, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(21): 2195-2207.
- [13] PRADHAN A D, MANSON J E, RIFAI N, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus [J]. *JAMA*, 2001, 286(3): 327-334.
- [14] SATTAR N, GAW A, SCHERBAKOVA O, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the west of Scotland coronary prevention study [J]. *Circulation*, 2003, 108(4): 414-419.
- [15] HASHIMOTO H, KITAGAWA K, HOUGAKU H, et al. C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2007, 114(1): 63-67.
- [16] CHEN J, ZHAO J, CHEN Y Q. The relation study of C-reactive protein with the diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus [J]. *J Nanhua Univ: Med Ed (南华大学学报: 医学版)*, 2007, 35(3): 386-388.
- [17] QIAN H Q, REN M L. Study on the relationship between C-reactive protein and insulin resistance, blood lipid in pregnant women with varying glucose tolerances [J]. *J Southeast Univ: Med Sci Ed (东南大学学报: 医学版)*, 2009, 28(6): 516-519.
- [18] YU F, XUE Y M, LI C Z, et al. Association of serum interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein levels with insulin resistance in gestational diabetes mellitus [J]. *J First Mil Med Univ (南方医科大学学报)*, 2007, 27(6): 799-801.
- [19] BRUNO G, FORNENGO P, NOVELLI G, et al. C-reactive protein and 5-year survival in type 2 diabetes: the casale monferrato study [J]. *Diabetes*, 2009, 58(4): 926-933.
- [20] SOINIO M, MARNIEMI J, LAAKSO M, et al. High-sensitivity C-reactive protein and coronary heart disease mortality in patients with type 2 diabetes: a 7-year follow-up study [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(2): 329-333.
- [21] TONG P C, HO C S, YEUNG V T, et al. Association of testosterone, insulin-like growth factor-1 and C-reactive protein with metabolic syndrome in Chinese middle-aged men with a family history of type 2 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol*

- Metab, 2005, 90(12): 6418-6423.
- [22] BAI H, LIN Y, WU C F. Association of ultrasensitive C-reactive protein and adiponectin with macrovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Jilin Med J(吉林医学), 2010, 31(7): 875-876.
- [23] HIGHLANDER P, SHAW G P. Current pharmacotherapeutic concepts for the treatment of cardiovascular disease in diabetics [J]. Ther Adv Cardiovasc Dis, 2010, 4(1): 43-54.
- [24] WILD S, ROGLIC G, GREEN A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 [J]. Diabetes Care, 2004, 27(5): 1047-1053.
- [25] HU D Y, PAN C Y. Cross-sectional study on the prevalence of abnormal glucose metabolism in patients with coronary artery disease in China—China heart survey [J]. Chin J Endocrinol Metab(中华内分泌代谢杂志), 2006, 22(1): 7-10.
- [26] MA J B, HUA Y Y, LOU X Y, et al. The relationship between serum high-sensitivity C-reactive protein and diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients [J]. Prev Treat Cardio Cereb Vasc Dis(心脑血管病防治), 2009, 9(3): 168-169.
- [27] CHENG C, CUI M L, ZHAO Y J, et al. The study of the relationship between diabetic nephropathy and adiponectin, supersensitive C reaction protein [J]. Chin J Geriatric Care(中国老年保健医学), 2009, 7(2): 5-7.
- [28] WILSON A M, SWAN J D, DIN H, et al. Widespread vascular production of C-reactive protein (CRP) and a relationship between serum CRP, plaque CRP and intimal hypertrophy [J]. Atherosclerosis, 2007, 191(1): 175-181.
- [29] HUANG S P, HENG X P, QIU C X, et al. Investigation and thinking about traditional Chinese medicine interfering cardiovascular risk factors in obese T2DM [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志), 2009, 24(8): 1079-1084.

收稿日期: 2010-03-04