

• 临床研究 •

超敏 C 反应蛋白与老年高血压患者合并颈动脉斑块稳定性的关系及其性别差异

金智敏, 赵晓薇, 沈国英, 钟 晔, 费萍燕, 李 燕, 王继光

【摘要】 目的 观察血清超敏 C 反应蛋白(hsCRP)水平与老年高血压患者颈动脉斑块及其稳定性的相关性, 以及是否有性别差异。方法 “老年高血压降压治疗长期随访研究”的研究对象中, 172 例 70 岁以上的高血压患者行颈动脉超声检查, 以内膜中层厚度(IMT) >1.3 mm 诊断动脉粥样斑块形成; 根据有无斑块及斑块回声的特点分为无斑块组、稳定斑块组(扁平斑块和硬斑块)和易损斑块组(软斑块和溃疡型斑块)。同时测定 hsCRP、血脂、血清肌酐、尿酸。结果 颈动脉斑块组($n=131$)血清 hsCRP 为(3.2 ± 2.5) mg/L, 显著高于无斑块组[(2.0 ± 1.8) mg/L, $n=41$, $P=0.005$]。对危险因素进行 logistic 回归分析显示, 只有血清 hsCRP 水平是发生颈动脉斑块的危险因素($RR=1.299$, $95\%CI=1.052 \sim 1.604$, $P=0.015$)。进一步分析显示易损斑块组血清 hsCRP 为(4.2 ± 2.5) mg/L, 显著高于稳定斑块组[(2.5 ± 2.2) mg/L]和无斑块组($P<0.001$)。后两组之间血清 hsCRP 则无显著差异($P=0.278$)。分别分析男性和女性血清 hsCRP 与颈动脉斑块的关系, 易损斑块组的血清 hsCRP 均显著高于稳定斑块组和无斑块组($P<0.05$)。结论 血清 hsCRP 水平与老年高血压患者颈动脉斑块的发生及其稳定性相关。易损斑块者的血清 hsCRP 显著高于无斑块者和稳定斑块者; 并且这种相关性在 70 岁以上的男性和女性老年高血压患者中均存在, 未观察到性别差异。

【关键词】 高血压; 老年人; 颈动脉疾病; 超敏 C 反应蛋白; 性别差异

【中图分类号】 R544.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-5403(2010)04-04

Relationship between high-sensitivity C-reactive protein and the stability of carotid atherosclerotic plaques and the gender differences in elderly hypertensive patients

JIN Zhimin, ZHAO Xiaowei, SHEN Guoying, et al

Department of Cardiology, Shanghai Songjiang Central Hospital, Shanghai 201600, China

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between the levels of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and the stability of carotid atherosclerotic plaques and the gender-associated differences in elderly hypertensive patients. Methods A total of 172 hypertensive patients aged over 70 years underwent ultrasound examination to measure intima media thickness (IMT). Carotid atherosclerotic plaques were identified with $IMT > 1.3$ mm. Serum hsCRP and serum lipids, creatinine and uric acid were tested. Then the patients were divided into three groups according to result of B-mode ultrasound examination: non-plaque group, stable plaque group and unstable plaque group. Results Serum hsCRP was significantly higher in plaque group($n=131$) than in non-plaque group ($n=41$, (3.2 ± 2.5) vs (2.0 ± 1.8) mg/L, $P=0.005$). Logistic regression analysis showed that the serum hsCRP was the only risk factor of carotid atherosclerosis plaque ($RR=1.299$, $95\%CI=1.052-1.604$, $P=0.015$). Further analysis showed that the serum hsCRP was significantly higher in unstable plaque group [(4.2 ± 2.5) mg/L] than in stable plaque group [(2.5 ± 2.2) mg/L, $P<0.001$] or non-plaque group ($P<0.001$), but there was no difference between the latter two groups ($P=0.278$). Serum hsCRP was higher in both female and male elderly patients with unstable carotid atherosclerosis plaques than in patients with stable plaques or without plaques. Conclusion Serum hsCRP is associated with the stability of carotid atherosclerotic plaques in elderly hypertensive patients. Serum hsCRP is higher in patients with unstable carotid atherosclerosis plaques than in patients with stable plaques or without plaques. This correlation exists in both female and male elderly hypertensive patients, with no gender-associated difference.

作者单位: 201600 上海市, 上海市松江区中心医院 南京医科大学附属上海松江中心医院心内科(金智敏, 赵晓薇, 沈国英, 钟 晔, 费萍燕); 上海交通大学附属瑞金医院临床流行病学研究中心 上海市高血压研究所(李 燕, 王继光)。Tel: 18918288034, E-mail: jinzm55@yahoo.com.cn

【Key words】 hypertension; elderly; carotid artery diseases; high-sensitivity C-reactive protein; gender differences

超敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hsCRP) 是重要的炎症反应标志物, 近年来逐渐认识到炎症反应在动脉粥样硬化, 尤其是在斑块发生、演变、破裂过程中起着重要的作用。但新近一些研究发现, 在缺血性脑血管病中颈动脉粥样硬化斑块不稳定性是较斑块导致的狭窄更危险的因素。而且, 对 hsCRP 是否为预测心血管疾病的独立的危险因素结论并不一致^[1,2]。亦有研究认为 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 70 岁以上老年高血压患者颈动脉粥样斑块及其稳定性的相关性, 以及是否有性别差异。

1 对象与方法

1.1 研究对象 均来自“老年高血压降压治疗长期随访研究”, 该研究共入选了 713 例 70 岁以上 (70~93 岁) 的老年高血压患者, 其中 172 例行颈动脉超声检查。研究对象均符合 WHO/ISH 高血压诊断标准, 剔除合并感染者、血清肌酐 $>150 \mu\text{mol/L}$ 者、肝硬化、自身免疫性疾病、恶性肿瘤及其他可能影响 hsCRP 测定结果者。男性 84 例、女性 88 例, 平均年龄 (76.3 ± 4.8) 岁。

1.2 方法 入选患者清晨取静脉血, 散射比浊法定量检测 hsCRP, 使用美国德灵公司生产的 BN-PROSPEC 全自动特定蛋白生化仪。同时测定血脂、血清肌酐、尿酸。以及应用菲力普 EnVisor 超声诊断仪行颈动脉超声检查, 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、有无斑块形成。以内中膜厚度 $>1.3 \text{ mm}$ 诊断为动脉粥样斑块形成, 比较斑块组与无斑块组的 hsCRP 水平; 进一步根据斑块回声的特点将斑块分为扁平斑块、硬斑块、软斑块及溃疡型斑块, 以扁平斑块和硬斑块为稳定斑块组, 以软斑块和溃疡型斑块为易损斑块组 (不稳定斑块)。

1.3 统计学处理 数据处理采用 SPSS10.0 统计学软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 统计分析用 t 检验; 对 3 组间计量资料作单因素方差分析, 再行两两比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。对发生颈动脉斑块的一些危险因素行多因素 logistic 回归分析。

2 结果

2.1 颈动脉斑块的危险因素分析 行颈动脉超声检查 172 例中, 有颈动脉斑块患者 131 例, 无斑块者 41 例。斑块组血清 hsCRP 为 $(3.2 \pm 2.5) \text{ mg/L}$, 显著高于无斑块组 $(2.0 \pm 1.8) \text{ mg/L}$, $t = 3.608$, $P = 0.005$; 斑块组血清低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 亦高于无斑块组 $(3.1 \pm 1.0) \text{ mmol/L}$ vs $(2.6 \pm 0.9) \text{ mmol/L}$, $t = 2.407$, $P = 0.017$; 表 1)。对所有研究对象的年龄、血清总胆固醇、甘油三酯、LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、肌酐、尿酸、hsCRP 等参数进行 logistic 回归分析, 结果只有血清 hsCRP 水平是发生颈动脉斑块的危险因素 ($RR = 1.299$, $95\% \text{ CI} = 1.052 \sim 1.604$, $P = 0.015$), 其余指标均无统计学意义。

2.2 颈动脉斑块形态与 hsCRP 及血脂、肌酐、尿酸之间的关系 根据斑块回声的特点将颈动脉斑块组进一步分为易损斑块组和稳定斑块组进行单因素方差分析, 3 组间 hsCRP 水平有显著差异 ($F = 14.217$, $P < 0.001$); 再行两两比较, 易损斑块组血清 hsCRP 显著高于稳定斑块组 ($P < 0.001$)。而后两组之间血清 hsCRP 则无显著差异 ($P = 0.278$; 表 2)。

2.3 性别的影响 其中, 男性易损斑块组 ($n = 32$) 血清 hsCRP 为 $(4.1 \pm 2.6) \text{ mg/L}$, 显著高于稳定斑块组 $(2.3 \pm 2.3) \text{ mg/L}$, $t = 2.969$, $P = 0.04$, $n = 31$ 和无斑块组 $(1.9 \pm 1.6) \text{ mg/L}$, $t = 3.608$, $P = 0.01$, $n = 21$; 女性易损斑块组 ($n = 25$) 血清 hsCRP 为 $(4.3 \pm 2.5) \text{ mg/L}$, 也显著高于稳定斑块组 $(2.6 \pm$

表 1 颈动脉斑块与 hsCRP 及血脂、肌酐、尿酸之间的关系 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄 (岁)	hsCRP (mg/L)	血清总胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	血清肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	血清尿酸 (mmol/L)
无斑块组	41	76 $\pm$ 5	2.0 $\pm$ 1.8	4.3 $\pm$ 0.9	1.6 $\pm$ 0.9	2.6 $\pm$ 0.9	1.4 $\pm$ 0.4	82 $\pm$ 20	359 $\pm$ 114
有斑块组	131	76 $\pm$ 5	3.2 $\pm$ 2.5*	4.6 $\pm$ 1.3	1.6 $\pm$ 1.1	3.1 $\pm$ 1.0**	1.4 $\pm$ 0.5	87 $\pm$ 31	367 $\pm$ 109

注: hsCRP: 超敏 C 反应蛋白; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; 与无斑块组相比, * $t = 3.608$, $P = 0.005$; ** $t = 2.407$, $P = 0.017$

表 2 颈动脉斑块形态与 hsCRP、血脂、肌酐及尿酸之间的关系($\bar{x}\pm s$)

组别	n	年龄(岁)	hsCRP (mg/L)	血清总胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	血清肌酐 (μ mol/L)	血清尿酸 (mmol/L)
无斑块组	41	76 $\pm$ 5	2.0 $\pm$ 1.8	4.3 $\pm$ 0.9	1.6 $\pm$ 0.9	2.7 $\pm$ 0.9*	1.4 $\pm$ 0.4	82 $\pm$ 21	359 $\pm$ 114
稳定斑块组	74	77 $\pm$ 5	2.5 $\pm$ 2.2	4.8 $\pm$ 1.4	1.6 $\pm$ 1.2	3.1 $\pm$ 1.0	1.6 $\pm$ 0.6	82 $\pm$ 26	353 $\pm$ 109
易损斑块组	57	76 $\pm$ 5	4.2 $\pm$ 2.5*	4.5 $\pm$ 1.2	1.6 $\pm$ 0.9	3.1 $\pm$ 1.1	1.4 $\pm$ 0.7	95 $\pm$ 35**	385 $\pm$ 107
F 值		0.143	14.217	2.793	0.090	2.880	3.196	3.878	1.454
P		0.867	<0.001	0.064	0.914	0.059	0.043	0.023	0.287

注:与无斑块组、稳定斑块组相比,* $P<0.001$,** $P<0.05$;与稳定斑块组、易损斑块组相比,# $P<0.05$

2.2) mg/L, $t=2.965$, $P=0.04$, $n=43$]和无斑块组[(2.2 $\pm$ 2.0) mg/L, $t=3.012$, $P=0.04$, $n=20$].男性易损斑块组与女性易损斑块组之间($t=0.242$, $P=0.810$)、男性稳定斑块组与女性稳定斑块组之间($t=0.531$, $P=0.597$)、男性无斑块组与女性无斑块组之间($t=0.607$, $P=0.548$)差异均无显著性($P>0.05$).

2.4 颈动脉斑块与基线血压水平和高血压病程之间的关系 3组之间基线血压水平和高血压病程均无明显差异($P>0.05$;表3)。

表 3 颈动脉斑块形态与基线血压水平和高血压病程之间的关系($\bar{x}\pm s$)

组别	n	基线收缩压 (mmHg)	基线舒张压 (mmHg)	高血压病程 (年)
无斑块组	41	159 $\pm$ 19	83 $\pm$ 9	12 $\pm$ 9
稳定斑块组	74	160 $\pm$ 16	83 $\pm$ 10	11 $\pm$ 9
易损斑块组	57	160 $\pm$ 17	84 $\pm$ 10	11 $\pm$ 8
F 值	0.415	0.447		0.003
P	0.638	0.640		0.997

3 讨 论

高血压患者颈动脉内中膜厚度及斑块形成的发生率明显高于健康人,且颈动脉内中膜增厚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以高度关注。CRP可能通过以下机制直接影响动脉粥样斑块的稳定性:(1)对斑块脂核的影响。CRP 沉积的强度与脂质沉积直接相关,在富含脂质的斑块中 CRP 免疫反应最强。(2)对动脉粥样硬化斑块中纤维帽厚度的影响。CRP 能导致平滑肌细胞凋亡,从而减少纤维帽的基质合成,使纤维帽变薄。(3)对炎症的影响。CRP 可促进巨噬细胞分泌基质金属蛋白酶,从而降解纤维帽的基质成分,削弱纤维帽厚度,使斑块脆

性增加。因此,hsCRP 有可能作为斑块不稳定性的指标。

本研究发现血清 hsCRP 水平与老年高血压患者颈动脉斑块的形成有一定相关性,合并颈动脉斑块者血清 hsCRP 显著高于无颈动脉斑块者。对所有研究对象的年龄、血清总胆固醇、甘油三酯、LDL-C、HDL-C、肌酐、尿酸、hsCRP 等参数进行 logistic 回归分析,结果表明血清 hsCRP 水平是发生颈动脉粥样硬化病变发展过程中起着重要的作用。这与既往研究结论一致^[9]。然而,进一步分析表明,在合并颈动脉斑块的患者中,血清 hsCRP 升高者主要是软斑块和溃疡型斑块(可能属不稳定斑块)者,而扁平斑块和硬斑块(可能属稳定斑块)者血清 hsCRP 水平升高并不明显。现有研究证明不稳定斑块含有较多脂质、出血等,属于易损斑块,容易破裂而引起临床事件发生^[11,12];而扁平斑块和硬斑块富含纤维组织或钙化,不易破裂和脱落,属稳定斑块。本研究结果提示炎症可能在易损斑块(软斑块和溃疡型斑块)的发生发展中起着重要作用,血清 hsCRP 升高可作为颈动脉斑块不稳定的标志物。

一般认为,颈动脉病变导致缺血性脑血管病的机制包括:管腔狭窄致脑血流量减少;斑块成分脱落致脑栓塞。有证据显示,在缺血性脑血管病中,真正因为颈动脉狭窄缺血低灌注导致脑卒中的只占其中一少部分,颈动脉粥样硬化斑块不稳定性是较颈动脉狭窄更危险的因素^[13,14]。在目前对不稳定性颈动脉粥样硬化斑块的检测手段尚不足条件下,血清 hsCRP 和颈动脉超声是很简便、实用的检查方法。我们还观察到易损斑块组血清肌酐亦高于其他两组,提示该组患者的肾血管损伤也较明显。因此,对血清 hsCRP 升高、颈动脉超声提示不稳定斑块者进行干预,可能降低缺血性脑卒中的发病率。

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]。我们也曾观察到血清 hsCRP 水平与中老年高血压患者颈动脉内膜中层增厚及斑块的相关性在女性中更明显^[15], 其机制尚未阐明。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^[16,17]。但国内的一些研究中女性无服避孕药或激素替代治疗的病史, 故推测是否内源性女性激素水平与血清 hsCRP 升高有关^[3,15]。而本研究的对象全部为 70 岁以上的老人, 内源性女性激素水平应该不会升高, 且均无激素替代治疗者, 故结果显示血清 hsCRP 在有不稳定颈动脉斑块的男性和女性老年高血压患者中均升高, 未观察到性别差异。这一结果尚需进一步研究加以证实。

【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[J]. Arch Intern Med, 2005, 165(21):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[J]. N Engl J Med, 2000, 342(12):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]. J Hum Hypertens, 2005, 19(4):293-299.
- [4] Sander K, Horn CS, Briesenick C, *et al.* High-sensitivity C-reactive protein is independently associated with early carotid artery progression in women but not in men. The INVADE Study[J]. Stroke, 2007, 38(11):2881-2886.
- [5] Oda E, Abe M, Kato K, *et al.* Gender differences in correlations among cardiovascular risk factors [J]. Gend Med, 2006, 3(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[J]. Psychosom Med, 2006, 68(1):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[J]. Hypertens Res, 2002, 25(3):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[J]. 中华老年医学杂志, 2001, 2(1):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[J]. 中华老年医学杂志, 2005, 24(7):499-501.
- [10] Naghavi M, Libby P, Falk E, *et al.* From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies; Part I [J]. Circulation, 2003, 108(14):1664-1672.
- [11] Mathiesen EB, Bonna KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis[J]. Circulation, 2001, 103(17):2171-2175.
- [12] Tegos TJ, Sohail M, Sabetai MM, *et al.* Echomorphologic and histopathologic characteristics of unstable carotid plaques[J]. Am J Neuroradiol, 2000, 21(10): 1937-1944.
- [13] European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST) [J]. Lancet, 1998, 351(9113):1379-1387.
- [14] 郭毅, 周志斌, 李富康, 等. 脑梗死患者颈动脉斑块及其稳定性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2004, 12(2): 186-88.
- [15] 沈国英, 赵晓薇, 金智敏. 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[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2009, 8(6):553-555.
- [16] Dreon DM, Slavin JL, Phinney SD. Oral contraceptive use and increased plasma concentration of C-reactive protein[J]. Life Sci, 2003, 73(10):1245-1252.
- [17] Kluft C, Leuven JA, Helmerhorst FM, *et al.* Pro-inflammatory effects of oestrogens during use of oral contraceptives and hormone replacement treatment [J]. Vasc Pharmacol, 2002, 39(3):149-154.

(收稿日期:2009-02-23;修回日期:2010-04-26)