

C 反应蛋白与高血压的关联性研究进展

何平 综述 任洁 审校

(山西医科大学附属山西大医院心内科, 山西 太原 030000)

Research Progress of C-Reactive Protein and Hypertension

HE Ping, REN Jie

(Department of Cardiology, The Affiliated Big Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, Shanxi, China)

文章编号:1004-3934(2015)05-0596-04

中图分类号:R544.1

文献标志码:A

DOI:10.3969/j.issn.1004-3934.2015.05.018

摘要: 大量研究表明高血压是一种炎症性疾病。C 反应蛋白作为与炎症有关的急性期蛋白,在炎症与高血压的关联中是被研究最多的。研究表明,C 反应蛋白不仅独立相关于高血压,而且与高血压靶器官损害密切相关,支持 C 反应蛋白是高血压的独立预测因子。也有研究显示,尽管 C 反应蛋白与高血压相关,但并不能判断其因果关系。现将 C 反应蛋白与高血压的研究现况进行综述。

关键词: C 反应蛋白;高血压;研究进展。

Abstract: There is a growing body of evidence that hypertension is an inflammatory disease. As an acute phase protein which is associated with inflammation, C-reactive protein is one of the most studied in the relationship of inflammation and hypertension. It has been shown that C-reactive protein is not only related to hypertension but also to end-organ damage in hypertension, which supports the view that C-reactive protein is a predictor for hypertension. But other evidence suggests that this viewpoint required further research although C-reactive protein is related to hypertension. So in this review the research progress is summarized.

Key words: C-reactive protein;hypertension;research progress

原发性高血压的病因为多因素,包括遗传、饮食、肥胖和应激等,其发病机制尚未阐明,目前公认的主要有肾素-血管紧张素系统学说、交感神经活性亢进学说、肾脏滞留过多钠盐学说以及遗传学说等。近年研究发现炎症因素在高血压的发生、发展及转归中也扮演着极其重要的角色。C 反应蛋白(CRP)作为与炎症有关的急性期蛋白,由于其在血浆中半衰期相对较长,因此在所有血浆炎症标志物中,对 CRP 的研究是最深入的。已有不少研究发现 CRP 与高血压存在正相关性^[1-6],也有研究显示 CRP 与高血压无相关性^[7-8]或仅在男性当中存在正相关性^[9]。

1 CRP 的概述

CRP 为一种系统性炎症标志物,因其和肺炎链球菌荚膜 C 多糖起沉淀而得名。它是一种非糖基化蛋白,由五个相同的单体以非共价键结合,由炎症淋巴因子白介素(IL)-6、IL-1、肿瘤坏死因子刺激肝脏上皮

细胞合成,也可在粥样病变组织、肾脏、肺组织中合成,外周血淋巴细胞亦能少量合成。正常人血清中含量极微,在炎症反应的急性期、急性心肌梗死、风湿热、恶性肿瘤血清中,CRP 含量可急剧升高,可作为炎症损伤的一种重要标志物。近年来,CRP 与心血管疾病、高血压的关系越来越受到人们的重视。

2 CRP 与高血压的相关性

2001 年 Bautista 等^[1]随机抽查 300 例年龄 > 30 岁的哥伦比亚石油公司的工人,测定人群血清 CRP 的水平、血压、心血管风险因子等,应用回归分析评估 CRP 与高血压发生的效应,结果表明 CRP 升高与高血压的发生相关,首次明确提出 CRP 浓度是原发性高血压的独立危险因素,但是由于他们的研究人群样本量相对较少、平均年龄偏大且高血压发病率 46%,严重高于当时高血压患病率,因此该结论受到众多质疑。随后,学者们对 CRP 与高血压的关联性进行了大量横

断面及前瞻性研究,均证实 CRP 独立相关于高血压,CRP 是高血压的预测因子之一。Schillaci 等^[2]对门诊高血压患者行横断面观察研究,发现高血压患者的 CRP 水平明显高于正常对照组,多重回归分析亦显示 CRP 与收缩压及脉压有显著统计学意义的相关性。但是受限于横断面研究性质,无法判断其因果关系。

Sesso 等^[3]在女性健康研究项目中对 20 525 例正常血压的女性进行跟踪随访平均 7~8 年后,观察到共有 5 365 例发生高血压,且其基线 CRP 水平明显高于非高血压者,即使调整多个危险因素后,基线 CRP 浓度仍与高血压事件独立相关,因此提出 CRP 是高血压的预测因子。同样,在弗雷明汉研究中,平均随访 3 年后,升高的 CRP 浓度与高血压事件独立相关^[4]。上述研究人群均来自欧美国家。在亚洲,类似研究也取得颇为显著的成果。李艳秀等^[5]对 424 例受试者进行研究发现,血清 CRP 与高血压独立相关,且在高血压众多危险因素中 CRP 敏感性和特异性最高。最近,中国台湾学者在 CVDFACTS 研究^[6]时发现,在调整年龄、性别、高血压家族史等传统危险因素后,CRP 仍独立相关于高血压,提示 CRP 是高血压独立的危险因素。上述研究均支持 CRP 是高血压的病因之一,但最近的一些研究,通过孟德尔遗传随机的方法,否定了 CRP 与高血压的因果关系^[7-8]。例如,Davey 等^[7]研究发现,虽然收缩压(SBP)与脉压(PP)随 CRP 浓度的增高而增高,但影响 CRP 浓度的 CRP 基因多态性 1059G/C 对血压并没有影响;类似的,Kong 等^[8]在 2 000 例汉族人群中发现虽然 SBP、舒张压(DBP)、高血压发病率随 CRP 浓度的增高而增高,但是影响 CRP 浓度的 8 个 CRP 单核多态性(SNPs)基因对血压、高血压发病率并没有影响。因此,对于 CRP 与血压之间的因果关系仍有待进一步研究。

尽管这些研究成果较为显著,但是也有学者提出不同的观点。Sung 等^[9]在 2 045 例年龄 >40 岁的中国台湾人群中发现,虽然 CRP、脂联素、瘦素与收缩压显著相关(脂联素与收缩压呈负相关,CRP、瘦素与收缩压呈正相关),但是经调整年龄、性别、身体质量指数等协变量后,瘦素、CRP 不再独立相关于血压。同样,Eswar^[10]在研究无代谢综合征人群中炎症因子、高尿酸血症及高血压患病率三者之间的关联性时发现,高血压患病率与高尿酸血症密切相关,而与 CRP 水平无关,但他并不能完全排除潜在的混杂因素,如服用降压降脂药物;且其研究对象只有 38% 完全符合非代谢综合征。Sorensen 等^[11]对 265 例健康的西伯利亚 Yakut 人进行横断面调查发现,男性 CRP 与收缩压独立相关,而女性 CRP 与收缩压无关。但是男性高血压发病率为 50%,明显高于女性(36%)。

3 CRP 与血压升高的机制

CRP 参与高血压的患病可能有以下几种机制:(1)血清高浓度的 CRP 参与局部和全身炎症反应损伤血管内皮细胞,使血管对内皮依赖性舒血管物质的反应性减弱而引起血管阻力增加^[12];(2)CRP 损伤血管内皮细胞,使内皮细胞释放一氧化氮(NO)及前列腺素减少,舒张血管、抗血栓、抗动脉粥样硬化的特性丧失,这些改变在高血压的病理过程中起重要作用;(3)低水平的 NO 可诱导炎症细胞大量分泌 CRP,进一步抑制内皮细胞产生 NO,上调血管紧张素 I 型受体的表达,影响肾素、血管紧张素水平,进一步促进高血压病的发展;(4)促进血管内皮细胞增生、迁移和动脉内膜增厚,促进动脉粥样硬化的形成发展,导致血管重构阻力增加^[13],使血压增高;激活内皮细胞、巨噬细胞和多形核白细胞释放内皮素 1 及内皮素 1 样免疫激活物,使血管收缩^[14];(6)促进巨噬细胞表达细胞因子和组织因子对低密度脂蛋白胆固醇的摄取^[15],损害血管壁,使血管弹性降低;(7)在炎症存在时,白细胞的氧化应激增强,超氧阴离子释放增多,超氧阴离子可以消耗 NO,钝化其血管舒张功能^[16]。近年来,瑞典学者^[17]在小鼠 CRP 转基因模型上的研究证明,CRP 通过血管紧张素 II 2 型受体(AT₂R)引起 NO 敏感性下降,使血压上升,引发高血压。

4 CRP 与高血压靶器官损害

4.1 血管重构

长期的血流动力学、血液流变学及血管内皮功能失调导致高血压患者小动脉发生功能和结构的变化(血管重构)。血管重构的机制包括生长、凋亡、炎症和纤维化。炎症在血管重构中的重要作用已逐渐被认识^[18]。大量研究表明 CRP 参与高血压血管疾病的发生及发展。Hashimoto 等^[19]对 124 例门诊高血压患者使用颈动脉超声图评价动脉粥样硬化的发展情况时发现,平均随访(35±10)个月后,基线 CRP 独立相关于颈动脉粥样硬化进展,即使在调整年龄、性别、脉压、总胆固醇和药物使用等混杂因素后。更重要的是,CRP 与粥样硬化进展的关联等价于甚至强于脉压或收缩压对粥样硬化进展的影响。Amer 等^[20]最近的一项研究证实了老年高血压人群 CRP 水平与颈动脉粥样硬化程度的关联。此外,CRP 与高血压患者动脉硬化也明显相关。Gomez-Marcos 等^[21]对 258 例无高血压家族史、糖尿病史的高血压患者进行研究发现,无论男女,其 CRP 水平与脉搏波传导速度均独立相关,且在男性患者中 CRP 浓度与颈动脉内-中膜厚度正相关,提示 CRP 与动脉硬化正相关。

4.2 左室重构

左室肥厚和心肌纤维化是高血压左室重构的两

种主要表现。高血压病所致的左室肥厚分向心型和离心型两种。前者即室壁增厚,心室腔不扩大;后者即心室腔扩大,室壁与室腔比例不增加。一般认为外周阻力明显增高,而心排血量相对低且心功能代偿时,易呈向心型肥厚;而心排血量相对高的患者,易呈离心型肥厚。纤维化主要表现为心肌间质中胶原沉积增多、各型比例失调(I/Ⅲ型比例增加)和排列紊乱,心肌间质胶原合成和降解比例失调等多个方面的改变。Conen 等^[22]在高血压人群中研究发现,CRP、脑钠肽(BNP)与左室肥厚密切相关,甚至可取代超声心动图对左室肥厚的诊断作用。在这项研究中,总共入选了 320 例高血压患者,对每一名研究对象均行超声心动图检查判断其是否存在左室肥厚,同时测量其 CRP、BNP 水平,比较左室肥厚者与非左室肥厚者的 CRP、BNP。结果显示,左室肥厚者 CRP、BNP 水平显著高于非左室肥厚者。Iwashima 等^[23]在日本大阪高血压人群中研究发现,无论男女,左心室质量指数随着 CRP 水平的升高而逐渐增加,提示 CRP 与左室肥厚独立相关,这也得到其他研究的证实^[24-26]。Zhang 等^[27]通过动物实验研究表明,CRP 通过使 I 型 Ang II 受体上调、转化生长因子- β /Smad 和核因子- κ B 信号途径的激活来促使心肌纤维化,直接诱导心肌纤维化和炎症反应而促使心室重构。

在心肌纤维化的调节机制中,肾素-血管紧张素-醛固酮系统中的 Ang II 对于心肌纤维化起到了核心作用。Ang II 通过结合 AT₁受体,以酪氨酸激酶途径激活细胞外信号调节激酶(ERK),使成纤维细胞增殖,上调胶原蛋白基因、纤维蛋白基因和整合素基因的表达式,进而引起心肌纤维化。

4.3 肾脏损害

大量研究显示 CRP 与高血压性肾损害相关。Tsoufis 等^[28]通过对 110 例新发高血压人群研究发现,CRP 与尿微量白蛋白呈正相关,提示 CRP 与高血压性肾脏疾病相关。Perticone 等^[29]研究表明高血压人群 CRP 水平与肾小球滤过率、乙酰胆碱(Ach)血管舒张反应反向相关,提示 CRP 可能通过损伤血管内皮功能导致肾功能不全,Zoccali 等^[30]研究进一步指出,炎症不仅对高血压患者肾功能造成损伤,而且能增加高血压的心血管疾病风险。最近,Xu 等^[31]为了探索中国高血压患者中不同炎症标志物与慢性肾脏病的相关性,按照特定条件从瑞金医院选取 387 例高血压患者,检测其肾小球滤过率、CRP、基质金属蛋白酶-2/9(MMP-2/9)和组织金属蛋白酶抑制剂(TIMP-1),结果显示 MMP-9/TIMP-1、CRP 不仅与肾小球滤过率呈反向相关,而且与尿微量白蛋白呈明显正相关,提示炎症因子促进高血压性肾脏损害。其机制可能是炎症

因子通过相互促进,产生大量炎症因子,例如细胞间黏附分子、P-选择素、E-选择素等炎症介质,引起单核细胞滚动、黏附、渗出血管壁,集聚在炎症病灶,炎症介质单核巨噬细胞集落刺激因子促进其增生活化,吞噬脂质变成泡沫细胞,形成脂质条纹,进而形成粥样斑块,引起肾脏血管狭窄,使肾小球、肾小管缺血,导致肾脏功能损害。

5 临床干预

既然 CRP 与高血压密切相关,那么抑制炎症是否能用于治疗高血压、干预高血压的进展及减少高血压靶器官损害等是临床医师更为关注的焦点。传统药物如阿司匹林,除了抗血小板活性外还具有抗炎的作用。目前研究显示羟甲基-戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂(他汀类)除了降低胆固醇作用外,尚具有抗炎、改善内皮功能和抑制平滑肌细胞增生的作用。实际上,使用他汀药物降低 CRP 是治疗成功的重要指标,有着预后效应,类似于降低密度脂蛋白胆固醇浓度的效果^[32]。同样,降压药物也能影响 CRP 水平。血管紧张素 II 具有促炎属性,在随机对照试验中,高血压人群中其受体阻滞剂能够独立于对血压的影响,降低 CRP 浓度。MESA、GENOA^[33-34]显示,在接受单一药物治疗的高血压人群中,肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂使用与低 CRP 有关(较使用利尿剂)。MESA^[33]研究显示,在所有患者和使用单一药物治疗的人群中,使用 β 受体阻滞剂同样与低 CRP 有关。这也有助于解释最近完成的 HOPE 和 LTFE 等临床试验的阳性结果。上述试验拓展了高血压的治疗及降低高血压患者的心血管事件危险的思路,展现了干预炎症过程对高血压带来更好的益处。

6 小结

尽管目前关于 CRP 与高血压的研究较多,但由于入选人群与研究方案的差异,难于直接比较研究结果,结果尚未完全统一,关于 CRP 与高血压患病是否相关及其因果关系仍存在争议,仍需进一步深入研究。总之,更好地理解高血压的炎症机理有助于减少高血压的发病率和心血管疾病病死率,延缓高血压患者的靶器官损害。

[参考文献]

- [1] Bautista LE, Lopez-Jaramillo P, Vera LM, et al. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? [J]. *J Hypertens*, 2001, 19:857-861.
- [2] Schillaci G, Pirro M, Gemelli F, et al. Increased C-reactive protein concentrations in never-treated hypertension: the role of systolic and pulse pressures [J]. *J Hypertens*, 2003, 21(10):1841-1846.
- [3] Sesso HD, Buring JE, Rifai N, et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension [J]. *JAMA*, 2003, 290(22):2945-2951.
- [4] Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al. Multiple biomarkers and the risk of inci-

- dent hypertension[J]. *Hypertension*,2007,49(3):432-438.
- [5] 李艳秀,张怡,高平进. 高敏 C 反应蛋白在高血压多种危险因素中敏感性与特异性最高[J]. *中华高血压杂志*,2009,17:507-510.
- [6] Chuang SY, Hsu PF, Chang HY, et al. C-reactive protein predicts systolic blood pressure and pulse pressure but not diastolic blood pressure: the Cardiovascular Disease Risk Factors Two-Township Study[J]. *Am J Hypertens*,2013,26(5):657-664.
- [7] Davey Smith G, Lawlor DA, Harbord R, et al. Association of C-reactive protein with blood pressure and hypertension: life course confounding and mendelian randomization tests of causality[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,2005,25:1051-1056.
- [8] Kong H, Qian YS, Zhu DL, et al. C-reactive protein (CRP) gene polymorphisms, CRP levels and risk of incident essential hypertension: findings from an observational cohort of Han Chinese[J]. *Hypertens Res*,2012,35:1019-1023.
- [9] Sung SH, Chuang SY, Chen H, et al. Adiponectin, but not leptin or high-sensitivity C-reactive protein, is associated with blood pressure independently of general and abdominal adiposity[J]. *Hypertens Res*,2008,31:633-640.
- [10] Eswar K. Interaction of inflammation, hyperuricemia, and the prevalence of hypertension among adults free of metabolic syndrome: NHANES 2009-2010[J]. *J Am Heart Assoc*,2014,3:e000157.
- [11] Sorensen MV, Leonard WR, Tarskaya LA, et al. High-sensitivity C-reactive protein, adiposity, and blood pressure in the Yakut of Siberia[J]. *Am J Hum Biol*,2006,18:766-775.
- [12] Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, et al. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease[J]. *Circulation*,2000,102(9):1000-1006.
- [13] Hayaishi Okano R, Yamasaki Y, Katakami N, et al. Elevated C-reactive protein associates with early-stage carotid atherosclerosis in young subjects with type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*,2002,25(8):1432-1438.
- [14] Maeso R, Rodrigo E, Munoz-Garcia R, et al. Factors involved in the effects of losartan on endothelial dysfunction induced by aging in SHR[J]. *Kidney Int*,1998,68(2):230-235.
- [15] Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein mediated low density lipoprotein uptake by macrophages implications for atherosclerosis [J]. *Circulation*,2001,103(9):1194-1197.
- [16] Yasun K, Maeda K, Nakamura M, et al. Oxidative stress in leukocytes is a possible link between blood pressure, blood glucose, and C-reactive protein [J]. *Hypertension*,2002,39(3):777-780.
- [17] Vongpatanasin W, Thomas GD, Shaul PW, et al. C-reactive protein causes down-regulation of vascular angiotensin subtype 2 receptors and systolic hypertension in mice[J]. *Circulation*,2007,115(8):1020-1028.
- [18] Virdis A, Schiffrin EL. Vascular inflammation: a role in vascular disease in hypertension[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*,2003,12:181-187.
- [19] Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, et al. Relationship between C-reactive protein and progression of early carotid atherosclerosis in hypertensive subjects [J]. *Stroke*,2004,35(7):1625-1630.
- [20] Amer MS, Elawam AE, Khater MS, et al. Association of high-sensitivity C-reactive protein with carotid artery intima-media thickness in hypertensive older adults[J]. *J Am Soc Hypertens*,2011,5(5):395-400.
- [21] Gomez-Marcos MA, Recio-Rodriguez JJ, Patino-Alonso MC, et al. Relationships between high-sensitive C-reactive protein and markers of arterial stiffness in hypertensive patients. Differences by sex[J]. *BMC Cardiovasc Disord*,2012,12:37.
- [22] Conen D, Zeller A, Pfisterer M, et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide and C-reactive protein in predicting the presence or absence of left ventricular hypertrophy in patients with systemic hypertension[J]. *Am J Cardiol*,2006,97(2):249-252.
- [23] Iwashima Y, Horio T, Kamide K, et al. C-reactive protein, left ventricular mass index, and risk of cardiovascular disease in essential hypertension[J]. *Hypertens Res*,2007,30(12):1177-1185.
- [24] Ratto E, Leoncini G, Pontremoli R, et al. C-reactive protein and target organ damage in untreated patients with primary hypertension[J]. *J Am Soc Hypertens*,2007,1(6):407-413.
- [25] Assadi F. C-reactive protein and incident left ventricular hypertrophy in essential hypertension[J]. *Pediatr Cardiol*,2007,28(4):280-285.
- [26] Tsioufis C, Stogiannos P, Kakkavas A, et al. Relation of left ventricular concentric remodeling to levels of C-reactive protein and serum amyloid A in patients with essential hypertension[J]. *Am J Cardiol*,2005,96(2):252-256.
- [27] Zhang R, Zhang YY, Huang XR, et al. C-reactive protein promotes cardiac fibrosis and inflammation in angiotensin II-induced hypertensive cardiac disease[J]. *Hypertension*,2010,55:953-960.
- [28] Tsioufis C, Dimitriadis K, Chatzis D, et al. Relation of microalbuminuria to adiponectin and augmented C-reactive protein levels in men with essential hypertension[J]. *Am J Cardiol*,2005,96:946-951.
- [29] Perticone F, Maio R, Tripepi G, et al. Endothelial dysfunction and mild renal insufficiency in essential hypertension[J]. *Circulation*,2004,110:821-825.
- [30] Zoccali C, Maio R, Tripepi G, et al. Inflammation as a mediator of the link between mild to moderate renal insufficiency and endothelial dysfunction in essential hypertension[J]. *J Am Soc Nephrol*,2006,17: S64-S68.
- [31] Xu TY, Zhang Y, Li Y, et al. The association of serum inflammatory biomarkers with chronic kidney disease in hypertensive patients[J]. *Ren Fail*,2014,36(5):666-672.
- [32] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial [J]. *Lancet*,2009,373(9670):1175-1182.
- [33] Palmas W, Ma S, Psaty B, et al. Antihypertensive medications and C-reactive protein in the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. *Am J Hypertens*,2007,20(3):233-241.
- [34] Fulop T, Rule AD, Schmidt DW, et al. C-reactive protein among community-dwelling hypertensive on single-agent antihypertensive treatment[J]. *J Am Soc Hypertens*,2009,3(4):260-266.

收稿日期:2015-03-05