



心血管疾病的新指標—高敏感性C-反應蛋白(hs-CRP)

徐嘉吟¹ 方信智²

前言

過去有許多研究相關於心血管疾病(cardiovascular disease)之危險因子，包括年紀、男性、抽菸、家族史、肥胖、糖尿病、高血壓及高血脂等；其中膽固醇是最常做為心血管疾病風險之篩檢，特別是低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)的部分。但在美國一些臨床研究發現，超過三分之一甚至近半數的心血管疾病患者，其膽固醇值還在正常範圍內。因為在粥狀動脈硬化的形成過程中，發炎反應扮演著重要角色，顯然發炎指標是個評估心血管疾病風險的重要因子，而C-反應蛋白(C-reactive protein, CRP)是目前應用最普遍的。近年來臨床研究顯示：高敏感性C-反應蛋白(High-sensitivity CRP, hs-CRP)可以做為心血管疾病風險之預測指標，以<1, 1-3, >3 mg/L分三等份，分別代表低、中、高三個不同的危險族群，藉由這樣的篩檢，做更積極的預防及治療，或許可以更降低心血管疾病的發生。

何謂C-反應蛋白(CRP)

1. 國泰綜合醫院汐止分院家庭醫學科主治醫師

2. 國泰綜合醫院 家庭醫學科主治醫師

關鍵字：hs-CRP, Cardiovascular disease, Metabolic syndrome, Diabetes

C-反應蛋白(CRP)是由人體中的肝臟細胞所產生的特殊蛋白，為發炎反應的指標。最早是由Tillett及Francis等人於1930年時，在肺炎病人血清中所發現，由於在鈣離子的存在下，該蛋白對肺炎球菌的C多醣體會產生反應，故被稱為C-反應蛋白。在急性發炎的反應過程中(如外傷、燒傷、局部缺血、各種感染等)，CRP會經由肝臟大量分泌而迅速上升，它會藉由鈣離子的幫助和許多分子以及受傷組織、細胞核內的抗原與病原體結合，並與白血球吞噬作用、免疫系統的啟動有關。此外，CRP也能辨識出自身變化的因子或是外來的分子，提供了身體內防禦的早期作用，因此在發炎及癌症的研究上都有其價值。CRP並非具有特異性，在一些慢性發炎或是癌症狀況下亦可能上升；其臨床上的價值在於它可做為組織損傷的篩檢與監測，且有檢測反應迅速以及低價等優點。

CRP在健康的人體內只含有微量，在新的刺激出現前，它的濃度保持長期穩定，半衰期長(約18-20小時)，且不受性別及食物或晝夜的影響。而早期CRP的測定主要在鑑別高濃度者(將發炎患者與低濃度的“健康者”做區別)，因此為了檢



測到低層次的發炎反應，使用酵素連結免疫吸附法(ELISA)測定出來的高敏感性C-反應蛋白(High- sensitivity CRP,hs-CRP；即低濃度的CRP)提供最佳的偵測指標。

CRP在動脈粥狀硬化的形成過程中所扮演的角色

動脈粥狀硬化是最常見的心血管疾病之一。從動脈粥狀硬化最早期的病變脂肪紋(fatty streak)，後續進展的纖維脂肪斑(fibro-fatty plaque)及最終臨床上表現的心絞痛、不穩定心絞痛、心肌梗塞等，發炎反應(inflammation)皆扮演重要角色。究竟CRP只是單純的指標還是本身也參與了動脈粥狀硬化的形成呢？

在許多研究發現：首先是血管內皮細胞受到許多潛在的傷害(如氧化壓力、被修飾的脂蛋白及血流的壓迫等)，而激起各種反應，包括cytokine的釋出及CRP的產生。而在高濃度的CRP下會影響到血管內皮細胞的特性，並造成組織的損傷。CRP在過程中的影響，簡述如下：

- 活化補體系統
- 加強T細胞間接對內皮細胞的破壞
- 造成血管內皮細胞間黏連分子的表現，包括vascular cell adhesion molecule (VCAM-1), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), E-selectin 三種不同的蛋白質
- 刺激巨噬細胞產生組織因子
- 與低密度脂蛋白(LDL)上的oxidized phosphocholine結合，讓巨噬細胞

吞噬LDL的能力增加，轉變成泡沫細胞(foam cell)

- 降低一氧化氮的製造
- 增加人類內皮細胞中plasminogen activator inhibitor-1的表現及活力
- 抑制血管生成作用
- 促進血管內膜增厚

總而言之，從動脈粥狀硬化一開始的脂肪紋(fatty streak)到發炎細胞的浸潤及內皮細胞功能的破壞，甚至到最後硬化斑塊(plaque)的破裂等，CRP都參與其中。

hs-CRP在心血管疾病的風險評估

近年來有許多前瞻性的流行病學研究發現：hs-CRP在健康者未來發生心血管疾病風險的評估上，是個獨立且強而有力的預測指標。在1997年的Physician's Health Study(PHS)中，Ridker等人針對1,086名美國男醫師超過8年的前瞻式研究發現：血清中的hs-CRP愈高者，其將來發生心肌梗塞(MI)及中風(stroke)的可能性就愈大；另外，他在針對300多名健康的美國中年女性所做的研究也發現：hs-CRP愈高者，將來發生心血管疾病的風險愈高，且它是一個獨立因子(不受到高血壓、糖尿病、抽菸、血膽固醇及家族史的影響)。而Kuller的Multiple Risk Factor Intervention Trial(MRFIT)則提出hs-CRP與冠心病(CHD)死亡率在男性吸菸者有直接關係；在Tracy的CHS/RHPP(Cardiovascular Health Study, Rural



Health Promotion Project)研究也發現hs-CRP與未來的冠心病呈正向關係，其中亦包括大於65歲男女性併有潛在性的心血管疾病者。至今為止，已有約20篇的相關文獻指出：在罹患心血管疾病的風險方面(包括冠狀動脈疾病、心肌梗塞、腦中風、週邊血管疾病及突發性心猝死等)，hs-CRP值最高的族群相較於最低的族群，其相對危險性高出2至4倍。

此外，在Ridker的Women's Health Study中，針對超過2萬7千名的健康女性研究亦發現：當把所有的心血管疾病之危險因子加以調整後(包括高血壓、糖尿病、抽菸、年紀及荷爾蒙治療)，血中LDL-C值在預測心血管疾病風險的能力上就會降低，但相對的，hs-CRP卻還保有相當的鑑別率。

更進一步的分析發現：即使是相同的LDL-C，只要hs-CRP愈高，將來罹患心血管疾病的風險就愈高；甚至發現在低濃度LDL-C(<130mg/dL)而高hs-CRP(>3mg/L)的族群，其罹病風險仍高於高濃度LDL-C(>160mg/dL)而低hs-CRP(<1mg/L)的族群。並且依據Framingham Risk Score(包括輸入年紀、性別、總膽固醇、高密度脂蛋白、收縮壓、及抽菸與否)可計算出患者在未來十年內罹患心血管疾病的風險率，在相同的分數下，hs-CRP愈高者，心血管事件發生的機會還是相對較高。

另外，一些研究發現：若將hs-CRP與膽固醇和HDL-C的比例(TC: HDL-C

ratio)做聯合判斷，可明顯增加心血管疾病風險的評估力。

hs-CRP與糖尿病及代謝症候群的相關性

與低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)不同的是，CRP除了是心血管疾病的預測指標，亦可偵測發生第二型糖尿病(type 2 Diabetes)的風險。當hs-CRP大於3mg/L時，其得到糖尿病的機會是hs-CRP小於1mg/L族群的4至6倍。在心血管疾病與糖尿病之間部分相關為發炎反應，而此發炎反應在許多病人主要的原因為肥胖，特別是中心型肥胖或腹部肥胖。這是因為脂肪細胞(fat cell或adipocytes)產生先驅蛋白而啟動了CRP的產生。

除此之外，Women's Health Study(WHS)亦發現hs-CRP與代謝症候群(metabolic syndrome)的相關性。ATP-III(National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III)對代謝症候群定義為(1)高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)偏低；(2)中心型肥胖；(3)高三酸甘油酯；(4)血糖偏高；(5)血壓偏高，其中5項中有3項以上即是。另外，代謝症候群亦伴隨較不易測出的異常部分，如胰島素抗性及凝血的問題。當符合上述5個項目中越多的人，其hs-CRP亦升的愈高，兩者之間呈正相關。

hs-CRP的臨床判讀

hs-CRP的濃度在男女之間差異不大，在美國中年人的平均值約為1.5mg/L。



以10,25,50,75及90百分位來看的話，一般人的hs-CRP血清濃度大概區分為五等份(0.3, 0.6, 1.5, 3.5及6.6mg/L)；而在許多大型的研究中，多將之劃分為五等份(<0.5, 0.5-1.0, 1.0-2.0, 2.0-4.0及>4.0mg/L)。若依照發生心血管疾病的風險大致上分成<1, 1-3, >3mg/L三等份，分別代表低、中、高三個不同的危險族群。一般建議做2次的測定(分開2週以上)，取其平均值(也有研究以較低值)為風險評估的依據。

但是，有很多狀況會導致hs-CRP上升，當濃度超過10mg/L(有時甚至上升至一百倍以上)，要考慮到是否有明顯的感染。建議在2至3週後再重新檢驗hs-CRP的濃度(通常在病人感覺健康無病時)，此時並可考慮將膽固醇的濃度加入作為心血管疾病風險的評估。

此外，當使用口服荷爾蒙治療(HRT)時，hs-CRP亦會偏高；此時，若停止服用，則hs-CRP會下降。但局部使用的雌激素或是選擇性雌激素接受器調節劑(selective estrogen receptor modulators)則不會造成hs-CRP的上升。

誰需測定hs-CRP？

根據AHA/CDC(American Heart Association / Centers for Disease Control and Prevention)的建議：對於有心血管疾病“中度危險”(即Framingham Risk Score顯示未來十年內罹患心血管疾病的風險率為10-20%)的人，hs-CRP的測定提

供良好的參考依據。這些“中度危險”的人若是其hs-CRP又偏高時，表示需要開始加強心血管疾病的預防—改變生活形態(包括戒菸、加強運動及健康的飲食等)。此外，在有冠狀動脈疾病病史及急性心臟病發作的病人，hs-CRP則可以用來評估復發事件的預後。在急診室中，對於急性胸痛的病人，hs-CRP亦可提供急性冠狀動脈疾病的診斷參考。

高hs-CRP的相關治療

到目前為止，沒有一種藥是專門用來降低hs-CRP的，也沒有文獻指出“降低hs-CRP值可以直接降低心血管疾病的發生”。然而，降低心血管疾病的危險因子，可以降低hs-CRP，因而也降低了未來心血管事件的發生。

1. 運動：初步的研究顯示，規則的運動可降低hs-CRP的濃度，但何種的運動型態及強度仍未被建立。
2. 減重：若是在超重的患者，降低體重亦可降低hs-CRP的濃度。
3. Aspirin：Aspirin除了降低血小板的凝聚效應，亦可降低發炎反應。在Physician's Health Study(PHS)的研究中發現：使用Aspirin這一組(325mg兩日一次)相較於對照組(安慰劑)，未來心肌梗塞的危險率在hs-CRP高低四等份中均可下降。
4. Statin drugs：這類藥物除了降低LDL-C的濃度，亦可降低hs-CRP的濃度。有許多相關的研究(包



括pravastatin、lovastatin、cerivastatin、simvastatin及atorvastatin)，都發現在使用6週後平均hs-CRP的濃度可降低15-25%，且下降幅度與使用Statin的劑量有關。但hs-CRP值的下降，並未與LDL-C值的下降成正相關。甚至一些研究發現：在正常LDL-C濃度下但高hs-CRP值時，使用Statin在預防心血管疾病的發生仍有相當的幫助。

5. 其他藥物：如Niacin、fibrates、ACE inhibitors及thiazolidinediones等，亦有部分研究指出可降低hs-CRP的濃度。

結語

許多臨床文獻均證實在心血管疾病風險的評估上，hs-CRP是一個較新、獨立且強而有力的預測指標。應用hs-CRP的高敏感度，對高危險族群進行評估，可提供我們更多的資訊，進行及早或積極的預防及治療。但目前仍然缺乏“降低hs-CRP可以直接降低心血管疾病的發生”的相關試驗。然而，仍建議在初級預防中，將hs-CRP作為選擇性的應用；但並

非做為廣泛性的篩選。至於使用hs-CRP來做為所有人口心血管罹病風險的篩檢，或是用它來監測治療效果，以及利用hs-CRP做為心血管疾病的次級預防治療準則等方面，尚待更多的臨床研究以取得醫界的共識及臨床使用規範。

參考資料

1. Ridker PM: Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003; 107: 363-9.
2. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR: Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1557-65.
3. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N: C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000; 342: 836-43.
4. Tall AR: C-reactive protein reassessed. *N Engl J Med*. 2004; 350:1450-2.
5. Ridker PM : High-sensitivity C-reactive protein, inflammation, and cardiovascular risk: From concept to clinical practice to clinical benefit. *Am Heart J*.2004; 148: S19-26.