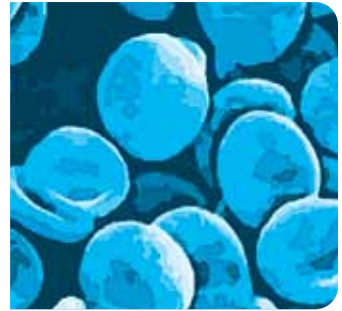




血清高敏感C反應蛋白於心血管疾病風險評估之臨床運用

何芝儀¹ 陳昭源² 林忠順³



前言

心血管疾病名列全球第一大死因，世界衛生組織統計，每年約有1,700多萬人死於心血管疾病。根據衛生署發布之國人十大死因，心血管疾病為僅次於癌症的健康殺手，所以預測心血管疾病的危險性是預防醫學中的重要工作。臨床上使用佛萊明罕分數表(Framingham score)作為評估十年內患心血管疾病的工具已行之有年，近年來發現心血管疾病的成因其實也屬於一種發炎反應，而臨床上可以偵測發炎反應的工具包括 Interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha 與c-reactive protein，都可以作為心血管疾病風險的預測指標。

臨床上常利用C反應蛋白作為評估病人發炎或感染時的指標，傳統C反應蛋白只能偵測血清中3-5mg/L以上的病患，而目前對於C反應蛋白有敏感度較高的測量方式，只要C反應蛋白的血清濃度大於0.3mg/L即可，稱之血清高敏感C反應蛋白 (high sensitivity CRP)。

高敏感C反應蛋白用於心血管疾病的風險評估

目前已經有足夠證據顯示高敏感性C反應蛋白是產生心血管疾病的獨立危險因子(independent risk factor)。根據David等人於2009年10月發表從1966年至2007年期間共22個cohorts study的Meta-analysis統計指出，比較高敏感C反應蛋白 >3mg/L 以及高敏感C反應蛋白 <1mg/L 的兩個族群，最後產生冠狀動脈心血管疾病的勝算比 (Odds ratio) 為1.60(95%信賴區間 1.43-1.78)。

近來也有許多研究將高敏感性C反應蛋白列入佛萊明罕分數表，分析加入高敏感性C反應蛋白和傳統使用佛萊明罕分數評估風險的差異性。其中Wolfgang Koenig於2002年使用Cox regression統計方法發現，高敏感性C反應蛋白能增進佛萊明罕分數對於心血管疾病的預測，且促進預測的結果具有統計學上的意義。尤其是在佛萊明罕分類為中危險群的族群 (intermediate risk, 10-20% risk per 10 years)，血清中高敏感C反應蛋白的升高更能明顯表示未來心血管疾病發生率的風險。

1 林口長庚家庭醫學科 住院醫師

2 林口長庚家庭醫學科 主治醫師

3 林口長庚家庭醫學科 主治醫師

關鍵詞：HS-CRP, Framingham score, statin treatment



然而將高敏感C反應蛋白與膽固醇同樣視為臨床上評估心血管危險因素加以篩檢，目前仍有許多爭議，包括C反應蛋白為發炎反應的急性反應分子(acute phase reactant)，這也代表除了心血管疾病外，如感染、外傷或一般發炎反應也會造成C反應蛋白升高之情形，尤其在數值超過10mg/L時，較像是系統性的發炎狀態，因此C反應蛋白的特異性(specificity)有待商榷。

使用藥物降低高敏感性C反應蛋白的效用

臨床上發現有些藥物能降低血清中C反應蛋白，包括Aspirin, GPIIb/IIIa inhibitors, Thiazolidinediones以及降血脂statin類的藥物，目前研究報告最多的便是statin類藥物降低高敏感C反應蛋白和減少心血管疾病的風險觀察。

研究使用降血脂藥物降低高敏感C反應蛋白，觀察心血管疾病發生的風險與死亡率。其中JUPITER study group在2008年11月由Ridker PM等人蒐集17,802位高敏感C反應蛋白數值超過2mg/L的健康成人(包含沒有心血管疾病病史，低密度膽固醇蛋白低於130mg/dL，沒有肝腎功能異常，沒有糖尿病及明顯難以控制的高血壓)，隨機分成兩組，分別是每天使用Rosuvastatin 20mg以及placebo藥物來做比較。在二年追蹤結果顯示，使用Rosuvastatin的族群中平均低密度膽固

醇由108mg/dL降至54mg/dL，而高敏感C反應蛋白的數值也由4.2mg/L降為3.5mg/L。最後結果發現，不論是心肌梗塞、腦血管中風、心血管疾病導致之死亡率、所有死亡率，均是有使用Rosuvastatin的族群發生率來的低(Rosuvastatin:0.77/100人年，Placebo:1.36/100人年)，hazard ratio為0.56 (95%信賴區間 0.46-0.69)。JUPITER隨機研究的結果顯示，在對於沒有高血脂但高敏感C反應蛋白上升的族群而言，使用Rosuvastatin能降低心血管疾病的發生率。

然而也有人指出，使用Rosuvastatin降低高敏感C反應蛋白的同時也降低了低密度膽固醇脂蛋白，因此降低心血管疾病及死亡率的結果，似乎不能被證實單獨為高敏感C反應蛋白被降低的結果。同樣的Paul M Ridker等人在2005年1月分析了3,745位曾患有acute coronary syndrome的病人，分別使用80mg atorvastatin及40mg pravastatin，觀察最後心肌梗塞的復發率或死亡率。結果發現，不管最後低密度膽固醇是否有達到治療目標(低於70mg/dL)，最後高敏感性C反應蛋白高於2mg/L的族群比起低於2mg/L的族群，其發生心血管疾病的機率都來的高，作者最後使用統計方法顯示，使用statin類藥物降低C反應蛋白和低密度膽固醇來降低心血管疾病的發生是獨立的兩個因子。

另外在REVERSAL trial中利用血管內超音波(intravascular ultrasonography)將動脈硬化的比例數據化，也觀察到在低密



度膽固醇脂蛋白的因素調整後，使用statin類藥物降低高敏感性C反應蛋白的程度仍和血管內動脈硬化的比例相關。

疾病控制預防中心與美國心臟協會建議

根據2003 疾病控制預防中心與美國心臟協會(Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association (CDC/AHA))指出，臨床上使用高敏感C反應蛋白有下列幾項建議：

1. 對於心血管疾病風險為中度風險之病人(10-20% risk of CHD per 10 years)，建議測量高敏感C反應蛋白作為獨立風險因子的評估，也有助於心血管疾病初級預防治療的參考(證據等級B)。
2. 對於已患有冠狀動脈疾病之病人，高敏感C反應蛋白可以作為疾病復發率、死亡、急性心肌梗塞的獨立風險因子評估(證據等級B)。
3. 若病患高敏感C反應蛋白持續超過10mg/L，應考慮其他非心血管疾病的原因(證據等級B)。
4. 使用高敏感C反應蛋白測量可用來增進病患改變生活型態的動機(證據等級C)。
5. 不建議使用高敏感C反應蛋白作為所有成人心血管風險頻估的篩檢(證據等級C)。
6. 所測得之高敏感C反應蛋白主要可分為三等級：

- 甲、低風險：高敏感C反應蛋白 < 1mg/L
- 乙、中風險：高敏感C反應蛋白 1.0-3.0mg/L
- 丙、高風險：高敏感C反應蛋白 >3mg/L

結論

依據目前實證醫學的證據顯示，高敏感C反應蛋白已經證實為預估心血管疾病的獨立危險因子，雖然不建議使用作為所有成年人的初級預防風險評估篩檢，但對於心血管疾病風險屬中度風險的族群而言，建議測量高敏感C反應蛋白作為臨床上照護病患的參考，一方面能增進病患改變生活型態的動機，另一方面也作為藥物使用的參考。目前台灣健保給付statin類藥物主要根據ATP-III對於高血脂病人的血脂肪目標為原則，而在JUPITER研究顯示，即使在低密度膽固醇脂蛋白正常的族群，使用statin降低高敏感性C反應蛋白的數值能夠減少心血管疾病的發生率及降低死亡率，也代表著使用藥物降低高敏感性C反應作為初級預防的可行性增加。

參考資料

1. Mauriello A, Sangiorgi G, Fratoni S, et al: Diffuse and active inflammation occurs in both vulnerable and stable plaques of the entire coronary tree: a histopathologic study of patients dying of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1585.
2. Buckley DI, Fu R, Freeman M, et al: C-Reactive Protein as a Risk Factor for Coronary Heart



- Disease: A Systematic Review and Meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009;151:483-495.
3. Koenig W, Lowel H, Baumert J, Meisinger C: C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation.* 2004;109:1349-53.
 4. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al: Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008; 359:2195-207.
 5. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al: C-Reactive Protein Levels and Outcomes after Statin Therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20-8.
 6. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al: Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352:29.
 7. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al: Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107:499.

更正啟事：

第25卷第11期第5篇(第434-438頁)「鏈球菌咽喉炎的診斷與治療」因pharyngx是咽部，pharyngitis是咽炎，故Streptococcal pharyngitis應翻譯成鏈球菌咽炎較為正確。特此更正。