

高敏感度 C-反應蛋白 (hsCRP) 在偵測及預防心血管疾病方面的臨床應用

林世鐸 杜思德 謝芳傑 許上人 林國川 許惠恆\*

財團法人彰化基督教醫院 內分泌新陳代謝科

\*台中榮民總醫院 內分泌新陳代謝科

## 摘要

雖然血脂異常和心血管疾病的發生有很明確的關聯性，但從佛明罕心臟試驗 (Framingham Heart Study) 卻發現，超過三分之一的心血管疾病患者，其總膽固醇濃度還在正常範圍內。因為發炎在動脈粥狀硬化的形成過程中都扮演著重要角色，發炎指標顯然是個評估心血管疾病風險之重要因子。在所有的發炎指標中，C-反應蛋白 (C-reactive protein, CRP) 是目前臨床上應用的最普遍的。從臨床證據顯示：用高敏感度分析法所測得的血清 CRP 值 (high sensitivity CRP, hsCRP)，和新陳代謝症候群組成成分的多寡有正相關性，而且它也可以用來預估未來糖尿病的發生。它是一個比低密度脂蛋白膽固醇 (low dense lipoprotein-cholesterol, LDL-C) 更好的心血管疾病風險之預測指標，把它加諸在 Framingham 風險計分表

(Framingham risk score) 時，還可以告訴我們在同樣的十年心血管疾病風險下，較高的 hsCRP 值會有較差的預後。hsCRP 也比其他的風險評估指數來得準確。從動物及人體外的細胞實驗都發現，CRP 不但是個相當好的發炎指標，也直接參與了動脈粥狀硬化的形成。雖然如此，並沒有足夠的證據顯示，下降 CRP 值與心血管疾病的風險改變有直接相關。所以仍需要更多的臨床證據來決定，是否能用 hsCRP 作為降低心血管疾病風險的治療準則。在此建議把 hsCRP 用在特定的危險族群，當患者的 CRP 值在小於 1mg/L, 1mg/L 到 3mg/L 之間及大於 3mg/L 時，分別代表心血管疾病發生的低，中及高危險群。藉由這樣的篩檢，做更積極的治療，或許可以更降低心血管疾病之發生。

關鍵詞：高敏感度 C-反應蛋白 (High sensitivity C-reactive protein, hsCRP)

心血管疾病 (Cardiovascular disease)

新陳代謝症候群 (Metabolic syndrome)

糖尿病 (Diabetes mellitus)

## 前言

雖然傳統的心血管危險因子如高血脂，和心血管疾病的發生有很明確的關聯性，但從 Framingham Heart Study 卻發現，超過三分之一的心血管疾病患者，其總膽固醇濃度還在正常範圍內 (total cholesterol < 200 mg/dL) <sup>1</sup>。這表示除了血脂肪之外，應還有其他指標可用來作心血管疾病之危險評估。目前研究顯示發炎在動脈粥狀硬化的形成過程中都扮演著重要角色 <sup>2</sup>，發炎指標當然就是最佳的選擇。早在西元 1930 年，因為對鏈球菌 C-抗原的研究，開啓了人類對於 CRP 的認識 <sup>3</sup>。近代，因為對於動脈粥狀硬化形成的了解，知道心血管疾病本身就是個發炎反應

4，更讓 CRP 的研究歷久彌新。雖然它的專一性較差，但卻有高敏感度的優點。到目前為止，已經有相當多的文獻證實，在評估健康者罹患心血管疾病的風險方面，hsCRP 比過去所有的指標（如 LDL-C）更加準確 5-6。以下，我們將針對 hsCRP 在預估心血管疾病發生這方面，進行文獻回顧。

hsCRP 與新陳代謝症候群 (Metabolic syndrome) 及糖尿病的關係

不論是新陳代謝症候群或是糖尿病的患者，都是心血管疾病的高危險群，hsCRP 與他們之間，會有什麼關係呢？根據美國國家膽固醇教育計畫成人治療顧問群第三次會議報告 (NCEP ATP-III) 對代謝症候群的定義，只要符合 (1) 腹部肥胖，男性腰圍大於 120 公分，女性腰圍大於 88 公分（在亞洲，男女的腰圍各自訂為大於 90 及 80 公分）(2) 三酸甘油酯大於 150 mg/dL (3) 血壓大於或等於 130/85 毫米汞柱 (4) 空腹血糖高於或等於 110 mg/dL (5) 高密度膽固醇，在男性低於 40 mg/dL 而女性低於 50 mg/dL 等五項裡面的三項或以上，就屬於新陳代謝症候群。當用 hsCRP 與這些項目做比較時可以發現，符合上述五個項目中越多的人，其 hsCRP 也愈高 7。換句話說，符合代謝症候群內各項因子愈多者，其 hsCRP 就愈高，兩者成正相關。當把這些罹患代謝症候群的患者，用 hsCRP 值高低加以分析時可發現：hsCRP 值大於 3 mg/L 的屬於罹患心血管疾病的高危險群，小於 1 mg/L 的屬於低危險群，介於 1 到 3 mg/L 之間的屬於中度危險群 7。hsCRP 也可以用來預測第二型糖尿病的罹病風險。從 Women's health study 追蹤四年的結果發現，當把所有會影響糖尿病發生的因素都加入並加以調整後，hsCRP 最高的族群 (hsCRP > 6.1 mg/L) 罹患糖尿病的相對風險，是 hsCRP 最低的族群 (hsCRP < 1 mg/L) 的 4.2 倍 8；從 the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) 的五年追蹤結果我們得知，血中 hsCRP 值是預估將來會不會發生糖尿病的一個獨立危險因子，即使追蹤了五年，仍可發現：hsCRP 值較高的族群發生糖尿病的風險高於 hsCRP 值較低的族群 9。

hsCRP 應用在健康者發生心血管疾病的風險評估

Ridker 等人針對一千多名美國健康的男醫師所做的研究發現：血清 hsCRP 愈高者，將來發生心肌梗塞及中風的可能性就愈大 10；另外，他在針對三百多名健康的美國中年婦女所做的研究也發現，hsCRP 愈高者，將來發生心血管疾病的風險也愈高，而且它是一個獨立因子，不會受到高血壓、糖尿病、抽煙，血清膽固醇濃度及家族史的影響 11。到目前為止，已有近二十篇的文獻指出 5：在心血管疾病（包括冠狀動脈疾病、心肌梗塞、腦中風、週邊血管疾病、突發性心猝死等）的罹病風險方面，血清 hsCRP 值最高的族群要比最低的族群多出兩倍至四倍。根據台中榮總游慧宜、許惠恆醫師等所作之糖尿病週邊血管疾病的研究也證實 12，糖尿病發生週邊血管疾病的族群，其 hsCRP 值要比沒有發生週邊血管疾病的族群高。這代表著 hsCRP 或許可以反映糖尿病病人動脈粥狀硬化的嚴重度與程度。

血中的 LDL-C 值也有類似的預測能力，那兩者有何不同呢？當把所有的心血管疾病之危險因子都加入並加以調整後，血中 LDL-C 值在預測心血管疾病罹病風

險的能力就會降低，然而 hsCRP 卻還可保有相當的鑑別度<sup>6</sup>。進一步的次族群分析也發現，即使是相同的 LDL-C，只要 hsCRP 愈高，心血管疾病的罹病風險仍然較高<sup>6</sup>。在血中 LDL-C 濃度小於 130 mg/dL 而 hsCRP 大於 3 mg/L 的這族群，其心血管疾病的風險，甚至高於 LDL-C 大於 160 mg/dL 而 hsCRP 小於 1mg/L 的族群<sup>6</sup>。因此，用單一的心血管事件危險因子作風險評估時，hsCRP 可能是比 LDL-C 更準確的。而且，即使血中 LDL-C 濃度已經小於 130 mg/dL 者，最好能再用 hsCRP 確認其罹病風險。值得注意的是，hsCRP 與血中總膽固醇及高、低密度脂蛋白膽固醇濃度等並無顯著的線性相關<sup>13</sup>，所以在臨床上，並不能用 hsCRP 取代膽固醇的測量。

依據 Framingham Risk Prediction Score，可以判定患者在未來十年內罹患心血管疾病的絕對風險，在同樣的分數下，hsCRP 愈高者，心血管事件發生的機會還是會較高<sup>5</sup>。至於其它的危險因子，不論是發炎指標如介白素-6 ( interleukin-6, IL-6 ) 或內皮細胞的附著因子 ( adhesion molecule )、與血液凝固相關的因子如纖維蛋白原 ( fibrinogen )、酯蛋白(a) ( apoprotein(a) ) 及同胱胺酸 ( homocystein )，hsCRP 也都比這些因子在預測心血管事件之發生方面來得準確<sup>14</sup>。綜合以上的證據顯示：到目前為止，在預測心血管疾病罹病風險方面，hsCRP 是最好的一個單一危險評估因子。

用 hsCRP 來評估或決定心血管疾病之治療

心血管疾病的發生，和很多危險因子相關，因此很多的治療方針，就是在降低這些危險因子，其中如 statin 類藥物，就是針對血中膽固醇濃度過高這個心血管疾病之危險因子加以治療，而且在降低 hsCRP 方面，已經有多篇的文獻證實：在使用 statin 後兩星期左右，hsCRP 值便開始下降<sup>15</sup>，而在使用六週時，hsCRP 值更是已經下降至百分之十五至二十五<sup>16</sup>，且下降的幅度與使用的 statin 劑量有關<sup>17</sup>。有趣的是，hsCRP 值的下降，和 LDL-C 值的下降卻沒有成正相關<sup>8,16</sup>；但是，用藥前的 LDL-C 值愈高者，hsCRP 值下降的幅度也愈大，心血管疾病的風險也下降最多<sup>18</sup>。而根據 Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/ TexCAPS )，如果病人的 LDL-C 是正常的 ( 甚至低於 ATP-III 所訂的標準 )，但卻有高的 hsCRP 數值，這時使用 statin 在預防心血管疾病的發生方面，仍有相當大的好處<sup>6</sup>。所以使用 statin 在降低心血管疾病發生的治療方面，hsCRP 可能比 LDL-C 提供了更多額外的資訊<sup>19</sup>。至於，hsCRP 對於已經發生心血管疾病的患者，有無利用價值呢？有些文獻顯示<sup>20-23</sup>，血中 hsCRP 值可以預測罹患急性冠心症的病患，其早期及晚期的死亡率，並且可以增加 cardiac troponin 對於預後的評估價值。但是，對於在何時測 hsCRP 及其絕對值多少才算高危險群，目前並無共識<sup>5</sup>。不過有一研究指出<sup>24</sup>，針對以急性胸痛為初始表現，而最後被診斷為急性冠心症的病人，測量患者入院十分鐘內血中的 hsCRP 及 troponin 值，若 troponin 值為陰性，而且 hsCRP 值 ( hsCRP < 150mg/L ) 也不高時，患者十四天內的死亡率是很低的 ( mortality rate = 0.36% )；反之，若 hsCRP 值是上升的 ( hsCRP ≥ 150mg/L )，即使 troponin 值為陰性，其死亡率仍是明

顯的增加 ( 5.8%)。

目前所有關於 hsCRP 與心血管疾病發生的研究，都是針對已知的危險因子，給予不同的治療方法，來觀察是否達到降低心血管疾病的發生；在這些研究中，同時發現了心血管疾病發生率愈低者，其最初的 hsCRP 也較低。到目前為止，並沒有一個已發表的文獻，直接針對“下降 CRP 值可以降低心血管疾病的發生”這個議題作研究。換句話說，我們尚不能用 hsCRP 是否下降，來預估某種的治療方式是否能夠或已經達到下降心血管事件發生的目的。所以目前依據美國心臟醫學會及疾病管制局 (AHA/CDC) 的建議 25：對於在心血管疾病屬於中度危險群的人 (如 Framingham 心血管事件十年風險百分之十至二十者)，可以用 hsCRP 作為輔助評定心血管疾病風險的工具，對於罹患穩定型冠狀動脈疾病及急性冠心症的患者，hsCRP 則可以用來評定復發事件的預後；至於使用 hsCRP 來作所有人口的心血管罹病風險評估，或者用它來監測治療效果，以及利用 hsCRP 作心血管疾病的次級預防及治療急性冠心症的治療準則等方面，尚待更多的臨床研究以取得醫界共識及臨床使用規範。

hsCRP 在動脈粥狀硬化形成過程中所扮演的角色

從以上的討論中，我們知道 hsCRP 在心血管疾病的發生方面，有相當不錯的預估價值。它到底只是一個指標還是本身也參與了動脈粥狀硬化的形成呢？從許多的動物實驗及人體外細胞試驗都可發現，血管內皮細胞在高濃度的 hsCRP 環境下，會製造出大量的巨噬細胞趨化蛋白-1 (macrophage chemoattractant protein-1, MCP-1)、介白素-6 (IL-6) 及內皮素-1 (endothelin-1)，細胞表面的細胞附著因子 (如 intracellular adhesion molecules [ICAM]) 會增加 26，而一氧化氮的製造能力則會下降 27，這些都是血管內皮細胞功能受損的證據。另外，CRP 還可以讓血管平滑肌細胞的血管收縮素接受體的表現增加，促進血管平滑肌的增生及移形；讓巨噬細胞吞噬 LDL-C 的能力增強 28，更容易演變成泡沫細胞 (Foam cell)，使動脈粥狀硬化形成的腳步加速。總之，從動脈粥狀硬化一開始的脂肪條紋 (fatty streak) 到發炎細胞的浸潤及血管內皮細胞功能的破壞，甚至血管平滑肌細胞的增生，及最後硬化癥塊 (plaque) 的破裂等，CRP 都參與其中 19。將來，若能再把血管內皮細胞下的 CRP 濃度與血中 CRP 濃度作相關性的研究，hsCRP 在所有心血管疾病中所扮演的角色將會更明確，而其臨床應用也會更廣泛。

hsCRP 的臨床判讀

要作為一個理想的指標，當然必須有穩定的血中濃度及標準的測量方法。由於 CRP 是五個分子組成的蛋白質，加上半衰期接近 20 小時，故在體外時仍然相當穩定 29；它在血中的濃度不會受飲食影響，也沒有晝夜的差別 29，所以在臨床上，hsCRP 是一個相當有用且方便的指標。既然 hsCRP 的高低，可以預測未來發生心血管疾病的風險高低，那到底有沒有一個絕對值，告訴我們大於多少是屬於高危險群呢？從多個大型的研究歸納，一般人的血清濃度大概區分成五等份 7：亦即 <0.5, 0.5-1.0, 1.0-2.0, 2.0-4.0, >4.0 mg/L；若依照發生心血管疾病的風險，可以大致分成 <1, 1-3, >3 mg/L，分別代表低、中、高三個不同的危險族群 7,30。

但是，因為 hsCRP 的敏感度相當高，有很多的狀況都會讓它的血清濃度升高；所幸一般而言，在身體受到壓力或感染時，hsCRP 的上升幅度都在一百倍至一千倍<sup>5</sup>。所以當 hsCRP 值大於 10 mg/L 時，就不應當用來評估心血管疾病的風險，而應該去找其它會導致 hsCRP 上升的相關因素。

#### 總結

心血管疾病多年以來一直是國人十大死因的前五名，而且在今日糖尿病人年輕化，以及多吃少動的生活型態所造成新陳代謝症候群人口不斷增加的情況下，心血管疾病勢必造成龐大的醫療負擔。應用 hsCRP 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，來及早或更積極的做預防及治療。依文獻上記載，臨床上測量 hsCRP 的適應症如下：（1）心血管疾病之罹病風險屬於中度危險群者，應再用 hsCRP 作進一步的風險評估（2）對於罹患穩定型冠狀動脈疾病及急性冠心症的患者，可以用來評定復發的風險及預後（3）對罹患糖尿病的高危險族群，作罹患糖尿病的風險評估。希望藉由 hsCRP 這個檢查，可以提供臨床醫師更多的資訊以期早日介入，達到減少罹患心血管疾病的最終目的。

#### 參考文獻

- 1.Castelli WP. Lipids, risk factors and ischaemic heart disease. *Atherosclerosis*. 1996; 124: S1-9.
- 2.Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-43.
- 3.Tillett WS, Francis T Jr. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930; 52: 561-71.
- 4.Ross R. Mechanisms of disease: atherosclerosis and inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
- 5.Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003; 107: 363-9.
- 6.Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 47: 1557-65.
- 7.Ridker PM, Buring JE, Cook NR, et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391-7.
- 8.Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286: 327-34.
- 9.Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, et al. West of Scotland coronary prevention Study. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes* 2002; 51: 1596-600.
- 10.Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of

- cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-9.
11. Ridker PM, Buring JE, Shih J, et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98: 731-3.
  12. Yu HI, Sheu WHH, Song YM, et al. C-reactive protein and risk factors for peripheral vascular disease in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Diab Med* ( in press ).
  13. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Air Force/Texas coronary atherosclerosis prevention study investigators. measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001; 4: 1959-65.
  14. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-43.
  15. Plenge JK, Hernandez TL, Weil KM, et al. Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Circulation* 2002; 106: 1447-52.
  16. Jialal I, Stein D, Balis D, et al. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001; 103: 1933-5.
  17. Huisman MV, Princen HM, Meinders AE, et al. DALI-Study Group. Strong decrease of high sensitivity C-reactive protein with high-dose atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2003; 166: 129-35.
  18. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The cholesterol and recurrent events (CARE) investigators. *Circulation* 1999; 100: 230-5.
  19. Shah SH, Newby LK. C-reactive protein: a novel marker of cardiovascular risk. *Cardiol Rev* 2003; 11: 169-79.
  20. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-24.
  21. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997; 349: 462-6.
  22. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1139-47.

23. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, et al. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation* 2002; 105: 1412-5.
24. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1460-5.
25. 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: 499-511.
26. Verma S, Li SH, Badiwala MV, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002; 105: 1890-6.
27. Verma S, Wang CH, Li SH, et al. C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002; 106: 913-9.
28. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103: 1194-7.
29. Ockene IS, Matthews CD, Rifai N, et al. Variability and classification accuracy of serial high-sensitivity C-reactive protein measurements in healthy adults. *Clin Chem* 2001; 47: 444-50.
30. Yeh ET, Willerson JT. Coming of age of C-reactive protein: using inflammation markers in cardiology. *Circulation* 2003; 107: 370-1.

#### Clinical Application of hsCRP for Cardiovascular Disease Detection and Prevention

Shi-Dou Lin, Shih-Te Tu, Hon-Ke Sai, Shang-Ren Hsu,  
Kwo-Chuan Lin, and Wayne Huey-Herng Sheu\*

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine  
Chang-hua Christian Hospital

\*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine  
Taichung Veterans General Hospital

Despite the well-established association between dyslipidemia and cardiovascular disease, the Framingham heart study showed that more than one third of people with cardiovascular events had below "normal" total cholesterol levels. Inflammatory biomarkers have surfaced as prime candidates, given the integral role of inflammation

in atherosclerosis. Among all the inflammatory makers, C-reactive protein (CRP) is the most common one in clinical practice. The serum level of high sensitivity CRP (hsCRP), measured by high sensitivity CRP assay, is positively correlated to the number of the components of the metabolic syndrome that are present, and it also predict incident type 2 diabetes. It is a stronger predictor of cardiovascular events than LDL-cholesterol (LDL-C) level and it adds prognostic information to that conveyed by the same Framingham risk score (the higher the level of hsCRP, the poorer the prognosis). In addition, hsCRP is better than other cardiovascular risk predictors. From animal and in vitro studies, CRP is not only an excellent biomarkers of inflammation but it is also a direct participant in atherosclerosis. Nevertheless, there is not enough evidence showing that lowering CRP levels is directly correlated with a change in cardiovascular risk. More clinical trials are needed to determine if hsCRP may be used to guide interventions for lowering cardiovascular risk. So, we suggest that hsCRP is used in particular risk group. Patients with hsCRP levels below 1mg/L, between 1 and 3 mg/L and above 3 mg/L are low, intermediate and high risk group respectively. Cardiovascular events may be decreased more with more intensive management by this screening method. (J Intern Med Taiwan 2004; 15: 43-48 )