

超敏C反应蛋白与高血压关系的研究进展

郭子墨¹ 吴瑾卉¹ 张琦²

(1.华北理工大学研究生院; 2.唐山市工人医院心内科)

摘要: CRP是典型的炎症急性期标志物,是被人们广泛关注的心血管疾病领域的标志物之一。体内循环CRP水平的轻度升高对心血管疾病和全因死亡的预测有一定的参考价值。在高血压患者中,CRP水平与血管僵硬、动脉粥样硬化、内脏器官损伤和心血管事件的发展有关。然而,根据目前的研究结果CRP与发生高血压的关系存在争议,造成这种争议的原因可能是年龄、肥胖等因素导致的。许多动物试验也证明了CRP与发生高血压的关系。本文就CRP在高血压发生发展中的作用作一综述。

关键词: 超敏C反应蛋白; 高血压

【Abstract】 C-reactive protein is a classic marker of acute inflammation, and it is one of the biomarkers of cardiovascular disease that has been widely concerned. The slight increase of circulating C-reactive protein level may be useful for predicting cardiovascular disease and all-cause mortality. In hypertensive patients, C-reactive protein levels have been associated with the development of vascular stiffness, atherosclerosis, visceral organ damage, and cardiovascular events. However, according to current research results, the relationship between C-reactive protein and the occurrence of hypertension is controversial, which may be caused by age, obesity and other factors. A number of animal studies have also demonstrated a relationship between C-reactive protein and the development of hypertension. This article reviews the role of C-reactive protein in the development of hypertension.

【Key words】 high sensitivity c-reactive protein; hypertension

正文

高血压是全球公共卫生领域的一大负担,因为高血压的高患病率以及由此可以导致心血管疾病和慢性肾脏疾病^[1]。另外,高血压也是导致心血管疾病(CVD)和全因死亡的主要可预防的危险因素之一^[2]。中国人群中越年轻人群对高血压的意识率和控制率越低^[3]。然而,高血压作为由炎症反应参与的心血管疾病,炎症可能直接参与心血管疾病的发生和进展,包括内皮功能障碍,动脉粥样硬化,血管重塑和高血压。这一血管炎症过程涉及炎症细胞、细胞因子、趋化因子、粘附分子、活性氧、肾素-血管紧张素-醛固酮系统和神经系统之间复杂的相互作用。CRP是一种由肝脏在炎症反应急性期产生的标记物,长期以来一直被用作全身炎症的标志,因为循环中CRP水平在炎症损伤后数小时内会增加数百倍^[4]。随着高敏C反应蛋白(hs-CRP)测定的引入,可以测量低CRP血清水平(以前认为是在正常范围内)用以相关疾病的预防及提示疾病的进展。近年来,心血管医学领域对CRP产生了浓厚的兴趣,先前一些流行病学研究表明,在各种临床环境中,血清循环CRP水平的轻微升高可以有力地预测心血管疾病和全因死亡^[5-6]。因此,本文拟通过回顾以往研究成果做一些综述。

1. CRP作为高血压发病的预测因素

CRP水平已被证明可以预测新发高血压的发展。在女性健康研究中,20525名血压正常的女性,在经过中位随访时间为7.8年的随访后发现,CRP水平与未来的高血压发病风险相关^[7]。Ahmad Jayedi等的一项荟萃分析显示,循环CRP,hsCRP与IL-6升高,与高血压的风险相关,其中hsCRP第三分位组与第一分位组的RR为1.20(1.02,1.37)^[8]。同样,在弗雷明汉后代的平均随访时间为3年研究中,CRP水平每增加一个标准差发生高血压事件的相关风险增加26%(1.05,1.51)^[9]。此外,Bautista LE等的一项病例对照研究中也发现,在健康中年人群中经多变量调整后血清CRP水平最高五分位数组的观察对象患高血压的可能性是CRP最低五分位数观察对象的2.35倍(P=0.03)^[10]。

在香港心血管危险因素患病率研究中,基线血压正常的观察对象通过中位随访时间为5年的随访后发现,CRP与高血压患病率独立相关,每四分位的OR为1.26(P=0.010)^[11]。在3543名基线无高血压的MESA研究参与者中也显示了这种关系,在这些参与者中,CRP水平与未来高血压风险显著增加相关^[12]。有趣的是,通过调整高血压发病率的传统危险因素,两者之间的相关性有所减弱,但仍具有统计学意义。因此,多个独立队列的强有力的流行病学数据表明CRP水平与高血压发病率有关。然而,这种关联可能是由于CRP或血管炎症导致了高血压的发生和发展,亦或是由于长期血压升高(在正常的高血压前范围内)对血管造成损伤导致了血管炎症的发生,二者的因果问题尚存在争议。

2. CRP与高血压发病的争议

在先前的研究中,对CRP与高血压发病之间的关联仍然存在争议,在不同的人群得到了不同的结果。任浩等的研究表明,分别在男性和女性人群中,CRP均与血压、高血压发病独立相关^[13]。Hong Kong等的一项基于汉族人群的研究发现,血浆CRP水平与CRP基因的常见遗传变异密切相关,并可预测高血压的发展^[14]。在日本的

一项队列研究中发现,较高的血清hsCRP水平,而不是白细胞计数,与日本中年男性未来的高血压发病率有关,与最低分位数组相比,最高分位数组的HR为1.57(1.17,2.11)^[15]。吴寿岭等的研究表明,血清hsCRP浓度与高血压病相关,炎症反应可能参与了高血压病的发生^[16]。

然而,这些结论在一些研究中又呈现出相反的结果。在青年冠心病风险发展(CARDIA)研究中,Lakoski SG等人研究显示,CRP是一个显著的未经调整的高血压发病率预测因子,在粗模型中其OR为1.79(1.40,2.28),但在调整体质量指数(BMI)后OR为1.14(0.86,1.53)。多变量调整后OR为1.13(0.83,1.52)^[17]。George Davey Smith等的研究结果表明,CRP水平与血压、脉搏压和患高血压有关,粗模型中OR为1.88(1.50,2.35),但调整生命过程混淆和采用孟德尔随机化法后,与最低分位组相比,最高分位组患高血压的OR为1.06(0.82,1.38)^[18]。总的来说,CRP升高是否是发生高血压的独立预测因素,可能因年龄和身体状态不同而导致存在争议。年轻个体由于身体各方面机能较为健康,相关危险因素较少,可观察的暴露因素较为单一,去除混杂因素后更容易观察到炎症对高血压的影响。相反,老年个体由于各方面机能减退,相关危险因素增多,其叠加可能会掩盖单一炎症对高血压发生发展的影响,这或许可以部分解释出现争议结果的原因。

3. CRP在高血压患者血管中的作用

除了作为血管健康的生物标志物,CRP还可能在血管疾病过程中发挥直接作用。关于机制的一些研究表明,CRP可减少内皮细胞产生一氧化氮^[19],因此可能间接促进血管收缩、白细胞粘附、血小板活化、氧化和血栓形成^[20],并激活血管平滑肌细胞,加速其增殖^[4]。CRP通过上调血管紧张素-1型受体的表达^[21],影响肾素-血管紧张素-醛固酮系统,并参与高血压的发病机制,具有促进动脉粥样硬化的特性。这些变化都表明动脉粥样硬化和内皮功能障碍的进展、内皮结构和功能的改变最终导致高血压的发展。重要的是,CRP已被证明存在于疾病活动部位的血管中^[22]。虽然体外研究引人注目,但不能回答CRP是否与血管疾病有因果关系的问题。这在很大程度上可以在动物模型中得到解决。Vongpatanasinet等在转基因小鼠中检测了CRP对血压的影响,通过无线电遥测测量,过表达CRP的小鼠血压显著升高(122±4 vs 110±1 mmHg, P<0.05)^[23]。CRP转基因表达的操作导致了CRP升高或降低的几天内血压的显著变化,这与CRP的变化相一致。此外,CRP转基因小鼠在血管紧张素II反应中经历了血压的过度升高,这可能是由于CRP诱导的一氧化氮减少,导致血管紧张素II型受体在脉管系统中表达的下调。早先的报告表明,CRP还可以增加血管紧张素-1型受体在血管平滑肌细胞中的表达。这提供另一种机制,通过这种机制CRP可以增加血管紧张素II的敏感性^[21]。另一项研究发现,CRP可以通过增加内皮的硬度和降低其通透性来增强醛固酮对内皮力学特性的影响,最终导致血管阻力的增加。这些实验为CRP在高血压发生发展中的作用提供了直接证据^[24]。

4. 总结

大量证据表明,CRP是一种强有力的、精确的、独立的心血管疾病风险标志物。CRP还与人群普遍的高血压、高血压患者动脉僵

硬和终末器官损伤的标志物有关, 并且是预测这些患者整体血管健康的有效的生物标志物。多个队列研究现已发现 CRP 是基线无高血压患者发生高血压的预测因子。CRP 基因变异是否会增加高血压的风险仍然存在争议, 而且由于高血压的疾病发展过程不是简单的血压数字可以描述的, 目前可获得的研究数据受到样本量小的限制。动物试验研究也发现了 CRP 在啮齿类动物中会导致高血压的发生。目前研究的关键问题在于进一步剖析年龄和肥胖等混杂因素在炎症与高血压关系中发挥的作用以及是否能够将动物试验的研究结果在人类个体上复现。如若复现成功, 将会是炎症和高血压相关领域的一大进步。

参考文献

- [1]Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005 Jan 15–21; 365 (9455): 217–23. doi: 10.1016/S0140–6736 (05) 17741–1. PMID: 15652604.
- [2]GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10; 392(10159):1923–1994. doi: 10.1016/S0140–6736 (18) 32225–6. Epub 2018 Nov 8. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jan 12; 393 (10167): 132. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jun 22; 393 (10190): e44. PMID: 30496105; PMID: PMC6227755.
- [3]Wang Z, Chen Z, Zhang L, Wang X, Hao G, Zhang Z, Shao L, Tian Y, Dong Y, Zheng C, Wang J, Zhu M, Weintraub WS, Gao R; China Hypertension Survey Investigators. Status of Hypertension in China: Results From the China Hypertension Survey, 2012–2015. *Circulation*. 2018 May 29; 137 (22): 2344–2356. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032380. Epub 2018 Feb 15. PMID: 29449338
- [4]Hage FG, McCrory MA, Szalai AJ. C-reactive protein and cardiovascular disease: Lessons learned from studying genetically engineered mice. In: Nagasawa S (ed) .C-Reactive Protein N Res. Nova Publishers: Hauppauge NY, 2008, ISBN: 978–1–60692–237–8.)
- [5]Yousuf O, Mohanty BD, Martin SS, Joshi PH, Blaha MJ, Nasir K, Blumenthal RS, Budoff MJ. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jul 30; 62 (5): 397–408. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.016. Epub 2013 May 30. PMID: 23727085.
- [6]宁春红, 田俊, 贾岛, 张芮英, 赵权辉, 于俊杏, 李蔚, 吴寿岭, 孙丽霞. 累积高敏 C 反应蛋白暴露与全因死亡的关系[J]. *中华高血压杂志*, 2016, 24 (10): 967–973.
- [7]Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA*. 2003 Dec 10; 290(22):2945–51. doi:10.1001/jama.290.22.2945. PMID: 14665655.
- [8]Jayedi A, Rahimi K, Bautista LE, Nazarzadeh M, Zargar MS, Shab-Bidar S. Inflammation markers and risk of developing hypertension: a meta-analysis of cohort studies. *Heart*. 2019 May; 105 (9): 686–692. doi: 10.1136/heartjnl-2018–314216. Epub 2019 Jan 30. PMID: 30700522; PMID: PMC6588169.
- [9]Wang TJ, Gona P, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Toffler GH, Jacques PF, Meigs JB, Rifai N, Selhub J, Robins SJ, Newton-Cheh C, Vasan RS. Multiple biomarkers and the risk of incident hypertension. *Hypertension*. 2007 Mar; 49 (3): 432–8. doi: 10.1161/01.HYP.0000256956.61872.aa. Epub 2007 Jan 22. PMID: 17242302.
- [10]Bautista LE, Atwood JE, O'Malley PG, Taylor AJ. Association between C-reactive protein and hypertension in healthy middle-aged men and women. *Coron Artery Dis*. 2004 Sep; 15 (6): 331–6. doi: 10.1097/00019501-200409000-00006. PMID: 15346091.
- [11]Cheung BM, Ong KL, Tso AW, Leung RY, Xu A, Cherny SS, Sham PC, Lam TH, Lam KS. C-reactive protein as a predictor of hypertension in the Hong Kong Cardiovascular Risk Factor Prevalence Study (CRISPS) cohort. *J Hum Hypertens*. 2012 Feb; 26 (2): 108–16. doi: 10.1038/jhh.2010.125. Epub 2011 Jan 27. PMID: 21270838.
- [12]Lakoski SG, Cushman M, Siscovick DS, Blumenthal RS, Palmas W, Burke G, Herrington DM. The relationship between inflammation, obesity and risk for hypertension in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Hum Hypertens*. 2011 Feb; 25 (2): 73–9. doi: 10.1038/jhh.2010.91. Epub 2010 Oct 14. PMID: 20944659; PMID: PMC4066617.
- [13]任洁, 何平, 王杨, 彭亚光, 唐欣然, 李卫. 男性和女性人群 C 反应蛋白与血压的相关性[J]. *中华高血压杂志*, 2015, 23 (08): 765–768.
- [14]Kong H, Qian YS, Tang XF, Zhang J, Gao PJ, Zhang Y, Zhu DL. C-reactive protein (CRP) gene polymorphisms, CRP levels and risk of incident essential hypertension: findings from an observational cohort of Han Chinese. *Hypertens Res*. 2012 Oct; 35 (10): 1019–23. doi: 10.1038/hr.2012.89. Epub 2012 Jul 5. PMID: 22763479.
- [15]Kansui Y, Matsumura K, Morinaga Y, Inoue M, Kiyohara K, Ohta Y, Goto K, Ohtsubo T, Ooboshi H, Kitazono T. C-reactive protein and incident hypertension in a worksite population of Japanese men. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019 Apr; 21 (4): 524–532. doi: 10.1111/jch.13510. Epub 2019 Mar 4. PMID: 30834690.
- [16]吴寿岭, 高竞生, 郝冰, 程爱斌, 洪江, 袁保军, 张小军, 张琦. 血清高敏 C 反应蛋白浓度与高血压病的相关性研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2003 (12): 40–43.
- [17]Lakoski SG, Herrington DM, Siscovick DM, Hulley SB. C-reactive protein concentration and incident hypertension in young adults: the CARDIA study. *Arch Intern Med*. 2006 Feb 13; 166 (3): 345–9. doi: 10.1001/archinte.166.3.345. PMID: 16476876.
- [18]Davey Smith G, Lawlor DA, Harbord R, Timpson N, Rumley A, Lowe GD, Day IN, Ebrahim S. Association of C-reactive protein with blood pressure and hypertension: life course confounding and mendelian randomization tests of causality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 May; 25(5): 1051–6. doi: 10.1161/01.ATV.0000160351.95181.d0. Epub 2005 Feb 24. Erratum in: *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 Aug; 25 (8): e129. PMID: 15731495.
- [19]Verma Subodh, Wang Chao-Hung, Li Shu-Hong et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis.[J]. *Circulation*, 2002, 106: 913–9.
- [20]Verma S, Li SH, Badiwala MV, Weisel RD, Fedak PW, Li RK, Dhillon B, Mickle DA. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation*. 2002 Apr 23; 105 (16): 1890–6. doi: 10.1161/01.cir.0000015126.83143.b4. PMID: 11997273.
- [21]Wang CH, Li SH, Weisel RD, Fedak PW, Dumont AS, Szmítko P, Li RK, Mickle DA, Verma S. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation*. 2003 Apr 8; 107 (13): 1783–90. doi: 10.1161/01.CIR.00000061916.95736.E5. Epub 2003 Mar 17. PMID: 12665485.
- [22]Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, Fröhlich M, Koenig W, Waltenberger J, Fitzsimmons C, Hombach V. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998 Sep; 18 (9): 1386–92. doi: 10.1161/01.atv.18.9.1386. PMID: 9743226.
- [23]Vongpatanasin W, Thomas GD, Schwartz R, Cassis LA, Osborne-Lawrence S, Hahner L, Gibson LL, Black S, Samols D, Shaul PW. C-reactive protein causes downregulation of vascular angiotensin subtype 2 receptors and systolic hypertension in mice. *Circulation*. 2007 Feb 27; 115(8): 1020–8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.664854. Epub 2007 Feb 5. PMID: 17283257.
- [24]Kusche-Vihrog K, Urbanova K, Blanqu é A, Wilhelm M, Schillers H, Kliche K, Pavenstädt H, Brand E, Oberleithner H. C-reactive protein makes human endothelium stiff and tight. *Hypertension*. 2011 Feb; 57 (2): 231–7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163444. Epub 2010 Dec 13. PMID: 21149827.

作者简介: 郭子墨, 男, 汉族, 1996 年 10 月, 北京房山, 硕士研究生, 研究方向: 高血压。