

扩张型心肌病患者超敏 C 反应蛋白水平与心功能的关系

周 恒 唐其柱 邓 伟

摘要 目的 探讨扩张型心肌病(DCM)患者超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平与心功能的关系以及临床意义。方法 比较 hs-CRP 正常组与 hs-CRP 升高组间 NYHA 心功能分级、左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末内径(LVEDD)的差异。分析不同 NYHA 分级患者的 hs-CRP 水平,并对 hs-CRP 与 LVEF、LVEDD 进行相关性分析。结果 hs-CRP 正常组 NYHA 分级为 2.06 ± 0.90 级, LVEF 为 $(38.58 \pm 5.98)\%$, LVEDD 为 58.94 ± 6.14 mm, hs-CRP 升高组 NYHA 分级为 2.89 ± 0.88 级, LVEF 为 $(33.46 \pm 6.55)\%$, LVEDD 为 66.87 ± 9.34 mm, 两组相比差异有显著性($P < 0.05$)。NYHA I 级组 hs-CRP 为 2.66 ± 1.80 mg/L, II 级组为 5.02 ± 3.27 mg/L, III 级组为 5.25 ± 3.18 mg/L, IV 级组为 8.84 ± 2.60 mg/L, II 级组、III 级组 hs-CRP 水平明显高于 I 级组($P < 0.05$), IV 级组明显高于前 3 组($P < 0.001$)。hs-CRP 水平与 LVEF 呈负相关($r = -0.438, P < 0.001$), 与 LVEDD 正相关($r = 0.346, P < 0.01$)。结论 hs-CRP 水平与 DCM 患者心功能改变相关, hs-CRP 可作为 DCM 患者心功能恶化的预测指标。

关键词 扩张型心肌病 C 反应蛋白 心功能 炎症

Correlation between High Sensitive C-reactive Protein and Cardiac Function in Patients with Dilated Cardiomyopathy. Zhou Heng, Tang Qizhu, Deng Wei. Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Cardiovascular Research Institute of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract Objective To investigate the relationship between high sensitive C-reactive protein(hs-CRP) and cardiac function in patients with dilated cardiomyopathy(DCM). **Methods** We compared the differences of NYHA classes, left ventricular ejection fraction(LVEF) and left ventricular end diastolic diameter(LVEDD) between normal hs-CRP group and elevated hs-CRP group, and analyzed hs-CRP levels of different NYHA classes, then investigated the correlation between hs-CRP and LVEF and between hs-CRP and LVEDD. **Results** The NYHA stage, LVEF, LVEDD were 2.06 ± 0.90 , $(38.58 \pm 5.98)\%$ and 58.94 ± 6.14 mm respectively in normal hs-CRP group, while those were 2.89 ± 0.88 , $(33.46 \pm 6.55)\%$ and 66.87 ± 9.34 mm in elevated hs-CRP group, and there were significant differences between the two groups. The hs-CRP was 2.66 ± 1.80 mg/L in NYHA I group, while that was 5.02 ± 3.27 mg/L in II group, 5.25 ± 3.18 mg/L in III group, and 8.84 ± 2.60 mg/L in IV group. Levels of hs-CRP in II group and III group were both significantly higher than those in I group($P < 0.05$), and the levels in IV group were strikingly higher than other three groups($P < 0.001$). Levels of hs-CRP had negative correlation to LVEF($r = -0.438, P < 0.001$), and positive correlation to LVEDD($r = 0.346, P < 0.01$). **Conclusion** It is reasonable to believe that hs-CRP is associated with cardiac function in patients with DCM, and hs-CRP may be an useful index to predict the prognosis.

Key words Dilated cardiomyopathy; C-reactive protein; Cardiac function; Inflammation

近年研究表明,扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)与心肌炎关系密切,炎症在 DCM 的发生发展过程中具有重要作用^[1]。C 反应蛋白(C-reactive

protein, CRP)作为一种非特异性的炎症反应标志物,用于反映机体的炎症状态,已受到广泛认可。在急性心肌梗死、慢性充血性心力衰竭等心血管疾病中,都可以检测到 CRP 水平的上调,并且与疾病预后相关^[2,3],在对 DCM 患者的研究中也类似发现^[4]。高敏 C 反应蛋白(high sensitive-CRP, hs-CRP)具有更好的敏感性,适用于临床检测。本研究通过分析 DCM 患者血浆 hs-CRP 水平与心功能的关系,以探讨 hs-CRP 在 DCM 病程中的作用与意义。

基金项目:国家博士学科点专项科研基金资助项目(20070486103)

作者单位:430060 湖北省武汉大学人民医院心内科/武汉大学心血管病研究所

通讯作者:唐其柱,电子邮箱:qizhut@yahoo.com.cn

资料与方法

1. 研究对象:对2007年1月~2009年10月在我院住院治疗的DCM患者资料进行回顾性分析,DCM诊断均符合1995年WHO/ISFC工作组对DCM的定义和分类标准。心功能分级根据1994年美国NYHA标准分为I~IV级。排除高血压病、动脉粥样硬化、糖尿病、肺源性心脏病、风湿性心脏病、甲状腺功能亢进症等内分泌疾病、血液系统疾病、结缔组织病、肿瘤、近期手术或创伤、肝功能异常以及感染患者,纳入病例94例,均行超声心动图检查与血浆hs-CRP水平检测。根据美国心脏协会(AHA)2003年关于CRP在心血管疾病中的应用指南^[5],将入选病例分为hs-CRP正常组(hs-CRP ≤ 3mg/L)与hs-CRP升高组(hs-CRP > 3mg/L)。

2. 方法:患者入院后次日清晨空腹采集静脉血3ml, -20℃保存送检,采用日本Olympus AU2700型全自动生化分析仪,超敏乳胶增强免疫比浊法行hs-CRP测定。超声心动图检查采用GE公司Vivid 7彩色多普勒超声显像仪,探头频率2.5MHz,测定左心室射血分数(LVEF)与左心室舒张末内径(LVEDD),测量3个心动周期,取其平均值。

3. 统计学分析:采用SPSS 16.0软件处理分析数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用两独立样本t检验,多组间比较采用单向方差分析。计数资料以率表示,两组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者临床资料比较:hs-CRP升高组与hs-CRP正常组比较,年龄、性别无明显差异($P > 0.05$);而心功能NYHA分级更高($P < 0.05$),LVEF值较低($P < 0.05$),LVEDD值较大($P < 0.05$)。

表1 两组患者临床资料

项目	hs-CRP正常组	hs-CRP升高组
n	33	61
年龄(岁)	65.30 ± 9.82	60.56 ± 14.65
性别(男性/女性)	19/14	34/27
NYHA分级(级)	2.06 ± 0.90	2.89 ± 0.88*
LVEF(%)	38.58 ± 5.98	33.46 ± 6.55*
LVEDD(mm)	58.94 ± 6.14	66.87 ± 9.34*

*与hs-CRP正常组相比, $P < 0.05$

2. 不同NYHA分级患者hs-CRP比较:NYHA II级组、III级组hs-CRP均明显高于I级组($P < 0.05$),III级组hs-CRP高于II级组,但未见统计学差异($P > 0.05$);NYHA IV级组与前3组比较,hs-CRP显著升高($P < 0.001$)(图1)。

3. hs-CRP与LVEF、LVEDD的相关性:对所有入选患者LVEF、LVEDD值分别与hs-CRP进行相关性分析,结果显示LVEF与hs-CRP呈负相关,相

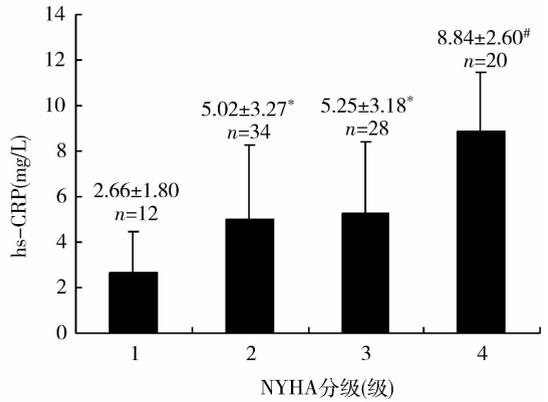


图1 不同NYHA分级患者hs-CRP比较

*与NYHA I级组比较, $P < 0.05$;#与NYHA III级组比较, $P < 0.001$

关系数 $r = -0.438$, $P < 0.001$;LVEDD与hs-CRP呈正相关,相关系数 $r = 0.346$, $P < 0.01$ (图2、图3)。

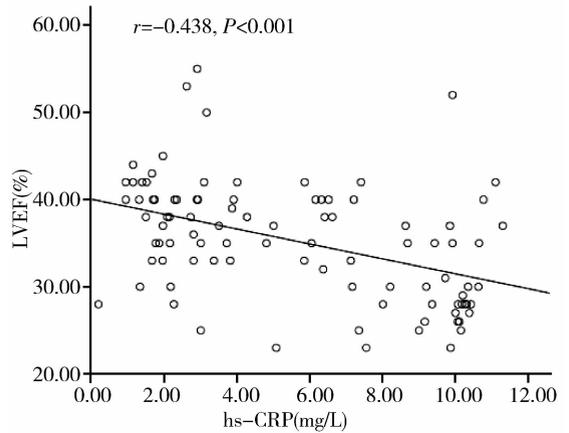


图2 hs-CRP与LVEF的相关性

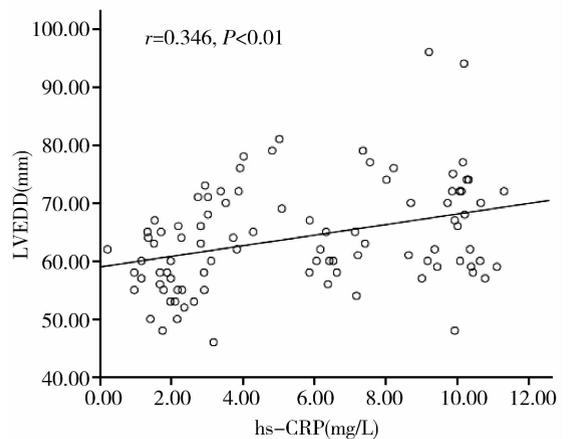


图3 hs-CRP与LVEDD的相关性

讨 论

本研究结果显示,在DCM患者中,hs-CRP >

3mg/L 组较 hs - CRP \leq 3mg/L 组心功能受损更为严重; NYHA 分级高的患者 hs - CRP 水平也较高; 另外, LVEF、LVEDD 与 hs - CRP 具有相关性, 提示炎症反应参与 DCM 的心肌损害过程, hs - CRP 是 DCM 患者心功能改变的重要监测指标。

DCM 以心脏扩大、心室收缩能力降低为临床特点, 伴或不伴充血性心力衰竭, 是心脏移植以及心源性猝死的重要病因。DCM 的发病机制尚未完全阐明, 目前认为主要与遗传、病毒感染、自身免疫反应等因素有关^[1,6], 在 DCM 患者体内可以检测到淋巴细胞激活、自身抗体释放以及多种促炎因子上调^[1]。持续的炎症反应是心肌受损、心肌间质纤维化以及心脏重塑、心功能降低的重要原因^[7]。

CRP 是一种急性时相反应蛋白, 由 TNF - α 、IL - 1 及 IL - 6 炎症因子等刺激肝细胞和上皮细胞合成和释放, 可有效反映机体炎症反应活动程度与组织损伤程度, 已作为重要的炎症标志物受到广泛认可。目前的研究表明, CRP 本身也是重要的促炎因子, 参与到炎症反应中: CRP 可以通过激活补体增强炎症反应, 并形成 CRP - 补体复合物在心脏沉积^[8], 从而促进心肌细胞凋亡, 在心肌损伤与心室重塑中发挥作用; CRP 还能够直接抑制 NO 的形成, 进而抑制血管发生^[9], 产生心血管损伤作用; 另外, CRP 可诱导单核细胞产生 TNF - α 、IL - 1 及 IL - 6 等炎症因子及组织因子^[10]; 还有证据显示 CRP 可作用于血管内皮细胞, 诱导其产生黏附分子^[11]。因此, CRP 不仅可以反映机体炎症程度, 高水平的 CRP 本身也可通过各种机制促进心肌组织炎症反应。

已有的研究证实, CRP 与动脉粥样硬化、慢性充血性心力衰竭等多种心血管疾病相关, 并参与心功能改变。Kavsak PA 等^[2]研究发现, 在急性冠脉综合征 (ACS) 的患者中, 高水平的 CRP 伴随更高的病死率与发生心力衰竭的风险。Anand IS 等^[3]发现心力衰竭病人的 CRP 水平上调, 并且 CRP 水平高于中位数的患者具有更严重的心功能受损以及更高的病死率与住院率。心力衰竭病人 CRP 水平升高还与 BNP 的升高、LVEF 的下降以及左心室舒张末压的升高相关, 而后 3 者均为左心室功能不全的重要参数^[12]。Kim BS 等在研究血液透析患者时也发现, hs - CRP > 3mg/L 组具有更低的 EF 值与左心室舒张末容积 (LVEDV), 并且 hs - CRP 与 EF 呈负相关, 而与 LVEDV 正相关。hs - CRP 同样也是判断 DCM 患者预后的重要指标, 并与炎症因子 IL - 6 呈正相关, 高水

平的 hs - CRP 预示更高的心血管事件发生率^[4]。本组资料也表明 DCM 患者 hs - CRP 水平升高提示更严重的心功能受损, 这可能由于心功能较差的患者体内神经体液机制激活, 炎症反应程度较重; 另外, 高水平的 hs - CRP 通过其促炎机制进一步损伤心肌组织, 使心功能恶化。因此, 对于 hs - CRP 水平较高的 DCM 患者, 应更为密切地监测其心功能变化, 并预防心血管事件的发生; 另外, 控制炎症反应、降低 hs - CRP 水平也可能成为改善 DCM 患者心功能的治疗靶点。

参考文献

- 1 Pankuweit S, Ruppert V, Maisch B. Inflammation in dilated cardiomyopathy. *Herz*, 2004, 29(8): 788 - 793
- 2 Kavsak PA, MacRae AR, Newman AM, *et al.* Elevated C - reactive protein in acute coronary syndrome presentation is an independent predictor of long - term mortality and heart failure. *Clin Biochem*, 2007, 40(5/6): 326 - 329
- 3 Anand IS, Latini R, Florea VG, *et al.* C - reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation*, 2005, 112(10): 1428 - 1434
- 4 Ishikawa C, Tsutamoto T, Fujii M, *et al.* Prediction of Mortality by High - Sensitivity C - Reactive Protein and Brain Natriuretic Peptide in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *Circ J*, 2006, 70(7): 857 - 863
- 5 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(3): 499 - 511
- 6 Yoshikawa T, Baba A, Nagatomo Y. Autoimmune mechanisms underlying dilated cardiomyopathy. *Circ J*, 2009, 73(4): 602 - 607
- 7 Mason JW. Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link. *Cardiovasc Res*, 2003, 60(1): 5 - 10
- 8 Nijmeijer R, Lagrand WK, Lubbers YT, *et al.* C - Reactive Protein Activates Complement in Infarcted Human Myocardium. *Am J Pathol*, 2003, 163(1): 269 - 275
- 9 Verma S, Wang CH, Li SH, *et al.* A self - fulfilling prophecy: C - reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*, 2002, 106(8): 913 - 919
- 10 Gabay C, Kushner I. Acute - phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*, 1999, 340(6): 448 - 454
- 11 Pasceri V, Willerson JT, Yeh ETH. Direct proinflammatory effect of C - reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*, 2000, 102(18): 2165 - 2168
- 12 Shah SJ, Marcus GM, Gerber IL, *et al.* High - sensitivity C - reactive protein and parameters of left ventricular dysfunction. *J Card Fail.*, 2006, 12(1): 61 - 65

(收稿: 2010 - 01 - 10)

(修回: 2010 - 03 - 12)