

C-反應蛋白，代謝症候群及 心血管疾病的新進展

黃獻樑 姚建安 陳慶餘

發炎反應，代謝症候群，及心血管疾病之間的密切關係，隨著各項研究的發現越來越明顯，而血清中發炎反應的標記，尤其是C反應蛋白(C-reactive protein)，在大規模前瞻性研究，也被證實與代謝症候群及其各項指標有相當密切關係，而這關係在女性比男性更為顯著。而C反應蛋白，代謝症候群，這兩者皆是心血管疾病的獨立預測因子，分別約為兩倍的風險性，可預測C反應蛋白將是未來心血管疾病做風險評估時的重要因子，臨床應用將越來越重要。

(家醫研究 2005 ; 3 : 1-5)

關鍵詞：inflammation, C-reactive protein, metabolic syndrome, cardiovascular disease

前 言

床應用上受到更多的重視。

發炎反應，很早就被提出與膽固醇氧化，血管內皮受損，動脈斑塊形成及血管硬化有相當大的關係^[1]；而包括了腹部肥胖，高血脂，高血壓，胰島素阻抗性，易發炎狀態，易血栓狀態等指標組成的代謝症候群，其與心血管疾病具有高度相關也已廣為接受^[2]，而其與發炎反應的關係，Han等人的前瞻性研究指出其正相關性^[3]。而一些發炎反應的血清標記，尤其是C反應蛋白(C-reactive protein)，在往後的研究當中，陸續被證實是心血管疾病相當重要的預測因子^[4,5]，讓這些因素之間的關係及在臨

材料與方法

在過去的研究中，如Sattar 等人^[6]，Ridker 等人^[7]對發炎反應、代謝症候群和心血管疾病之間關聯性的研究，主要都是較小規模，特定族群的一些橫斷面的調查研究，顯示這三者有相關，而前二者可當作心血管疾病的預測因子或危險因子。最近有關前三者之間的關聯性，Rutter等人在Framingham Offspring Study (FOS) 大規模族群的前瞻性研究^[4]，及Pai等人進行大規模的病例對照研究^[5]，更提供其間

台大醫院家庭醫學部

受理日期：94年2月14日，刊載日期：94年5月13日

聯絡人地址：姚建安，台北市中山南路7號，台大醫院家庭醫學部

有密切相關的證據。

對於代謝症候群的定義多採用臨床較易實施，由美國國家膽固醇教育計畫成人治療第三版（NCEP ATPIII）所訂定的準則²¹，下列五項指標中有三項超過標準，即可診斷為代謝症候群：[A]腰圍男性大於102公分，女性大於88公分。[B]空腹血糖大於或等於110 mg/dL。[C]空腹血清三酸甘油酯（triglycerides）大於或等於150 mg/dL。[D]空腹血清高密度脂蛋白膽固醇（HDL-C）：男性小於40 mg/dL，女性小於50 mg/dL。[E]血壓值大於130/85 mmHg。

對於發炎反應的評估，多使用血清發炎標記的測量，以發炎標記的高低來衡量慢性發炎的程度，例如Rutter等人所使用的C反應蛋白¹⁴¹，或是如Pai等人所用的腫瘤壞死因子- α （tissue necrosis factor- α ）¹⁵¹，介白素-6（interleukin-6），及C反應蛋白等。

至於心血管疾病的認定，以Rutter等人的研究為例⁴¹，包括了新發生的缺血性胸痛、致命或非致命的心肌梗塞或中風、暫時性腦缺血（transient ischemic attack），心臟衰竭，或是間歇性跛行（intermittent claudication）。

結 果

Rutter等人在FOS大規模研究中¹⁴¹，共追蹤了3,037人，探討C反應蛋白，代謝症候群和心血管疾病事件的預測。在橫斷面的調查上，符合代謝症候群的約佔所有人的四分之一；男性的比例略高於女性（26% vs. 22%）。代謝症候群的各項指標包括血壓、三酸甘油酯、高密度脂蛋白、空腹血糖，異常的比例幾乎男性都比女性高（只有腰圍沒有統計學上顯著的差異）。基礎的血清C反應蛋白平均值，

則是女性大於男性（女：1.6 mg/L，男：1.3 mg/L），雖然單就女性來看，使用荷爾蒙療法的女性其平均C反應蛋白值較沒使用者為高，但即使沒使用荷爾蒙療法的女性，其平均血清C反應蛋白值還是較男性為高。若以C反應蛋白與代謝症候群的各項指標做分析，可發現符合代謝症候群定義者其C反應蛋白值較無代謝症候群者為高；而就代謝症候群的任一項指標來分析，亦可發現指標異常者其C反應蛋白值較指標正常者為高，而這關係在女性尤其明顯；舉例而言，若兩性皆患有高血壓時，女性的C反應蛋白值較男性高。隨著代謝症候群指標數目的增多，C反應蛋白值也會越高，而這關係也在女性更加明顯。追蹤約七年後，發現符合代謝症候群的人發生心血管疾病的風險約為沒有代謝症候群者的兩倍（hazard ration: 2.1, c-statistic: 0.74），C反應蛋白值較高，其發生心血管疾病的風險同樣約是C反應蛋白值較低者的兩倍（hazard ration: 2.2, c-statistic: 0.72）。同時將代謝症候群及C反應蛋白合在一起做分析時，其對心血管疾病的預測能力（predictive power），並沒有比兩者分開單獨預測時提升（c-statistic: 0.74），可見代謝症候群和C反應蛋白皆是心血管疾病的獨立的預測因子。

Pai等人也發表關於發炎反應標記與心血管疾病風險的研究⁵¹，發現了許多血清中的發炎標記，包括了C反應蛋白，介白素-6（interleukin-6），腫瘤壞死因子- α （tissue necrosis factor- α ）等，其基礎值有升高的人，都會比基礎值沒有提高的人，有較大的機率會在未來發生心血管疾病，而這關係在兩性皆是如此，其中尤其以C反應蛋白這個標記的關係更是明顯，在C反應蛋白值>3mg/L與<1 mg/L的兩族群做比較時，其相對風險性約為

1.79倍（95%信賴區間為1.27-2.51）。這研究也發現發生心血管疾病的人，其符合代謝症候群的比率明顯較沒發生心血管疾病的人為高。

討 論

從一開始Reaven 提到的X症候群(syndrome X)^[8]，後來稱作胰島素抗性症候群 (insulin resistance syndrome)，一直到現在的代謝症候群，由流行病學和病理生理學都顯示出其與心血管疾病具有密切相關性。發炎反應與心血管疾病的關聯早就有研究提出，尤其是C反應蛋白更是被證實了其對心血管疾病有相當大的預測性。Pradhan等人則提出血管硬化症和第2型糖尿病具有相同的發炎基礎^[9]。

Rutter等人的研究指出C反應蛋白與代謝症候群及其各項指標^[4]，甚至是胰島素抗性具有很高的相關性。代謝症候群的成因，包括基因或是環境因素，而在環境因素中，又以肥胖及缺乏運動最有相關。若從肥胖是代謝症候群及糖尿病的重要危險因子來解釋，很有可能是脂肪組織所釋放出的發炎前驅細胞激素 (proinflammatory cytokines) 扮演重要的角色，這些發炎前驅細胞激素會影響到胰島素的作用、糖類吸收、以及增加肝臟胺基酸和C反應蛋白的製造，例如腫瘤壞死因子- α (tissue necrosis factor- α)，就被研究過會抑制胰島素受體 (receptor) 的作用，進而減少細胞對糖類的運送。但若從另一個角度來探討其因果關係，也有可能是代謝症候群本身，例如高血壓或是高血脂，造成內皮細胞 (endothelial cell) 的受損及動脈硬化，進而產生發炎反應及C反應蛋白的升高；同樣地，因為胰島素會抑制發炎時期急性反應蛋白 (例如C反應蛋白) 基因的表現，故若出現了胰島素抗性，肝臟

製造的C反應蛋白也會因此增加。

性別的差異是另一項重點，Rutter等人的研究發現C反應蛋白與代謝症候群及其各項指標，以及胰島素阻抗性的相關性，尤其女性比男性更為顯著^[4]。雖然有使用荷爾蒙療法的女性其C反應蛋白較沒使用的女性為高，但若只以未使用荷爾蒙療法的女性來與男性比較，其相關性依然是女性較強，故荷爾蒙療法的使用並不能解釋性別差異的原因。另外可能的原因如下：首先，女性本有的雌激素 (estrogen) 仍有可能是主因，再者，既然肥胖及脂肪組織在代謝症候群及胰島素阻抗性扮演重要角色，所以女性本來就較男性有更多的全身脂肪組織，可以製造較多的發炎前驅細胞激素也許是另一成因。根據女性的C反應蛋白與代謝症候群及胰島素阻抗性有較高相關性的研究結果，支持了發炎反應對於女性代謝症候群及胰島素阻抗性的形成，扮演了比男性還更重要的角色這個假設。在Alpizar等人基礎實驗中也確實發現了發炎前驅細胞激素^[10]，例如介白素-6 (interleukin-6) 會影響雌激素的製造，進而影響了其對於胰島素阻抗性及身體脂肪分布的保護作用，提供了前述假設的支持。不過有一點要注意的是，雖然C反應蛋白平均值在女性較男性為高，但男性的胰島素阻抗性比例依然較女性為高，或許以C反應蛋白衡量的發炎反應，並不是造成胰島素阻抗性的主要病理原因。

C反應蛋白及代謝症候群已被證實皆是心血管疾病獨立的預測因子，其分別約為2倍的風險性，然而預測能力 (predictive power) 並沒有隨著將兩者合在一起而增加，或許發炎反應會造成心血管疾病，就是透過影響代謝症候群的某種作用機轉，故兩者可能都是經由同樣的作用機轉來造成心血管疾病，是故兩者合

併並不會增加額外的預測能力。另外可能的解釋，則是代謝症候群經由造成動脈硬化，最後導致心血管疾病，而C反應蛋白或許只是代謝症候群造成動脈硬化的一個指標。

發炎反應，代謝症候群，及心血管疾病之間的密切關係，隨著各項研究的發現越來越明顯，而C反應蛋白這發炎反應的血清標記，已被證實與代謝症候群有相當密切關係，也是心血管疾病相當重要的預測因子，可預測C反應蛋白將是未來心血管疾病做風險評估時的重要因子，其在臨床上的應用將會越來越重要。

參考文獻

1. Russell R: Atherosclerosis---an inflammatory disease. *NEJM* 1999; **340**: 115-26.
2. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; **285**: 2486-97.
3. Han TS, Sattar N, Williams K, et al: Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002; **25**: 2016-21.
4. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, et al: C-reactive protein, the Metabolic Syndrome, and prediction of cardiovascular events in Framingham Offspring Study. *Circulation* 2004; **110**: 380-5.
5. Pai JK, Pischon T, Ma J, et al: Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *NEJM* 2004; **351**: 2599-610.
6. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, et al: Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; **108**: 414-9.
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 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; **107**: 391-7.
8. Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; **37**: 1595-607.
9. Pradhan AD, Ridker PM: Do atherosclerosis and type 2 diabetes share a common inflammatory basis? *Eur Heart J* 2002; **23**: 831-4.
10. Alpizar E, Spicer LJ: Effects of interleukin-6 on proliferation and follicle-stimulating hormone-induced estradiol production by bovine granulosa cells in vitro: dependence on size of follicle. *Biol Reprod* 1994; **50**: 38-43.

New Development in C-reactive Protein, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease

Hsien-Liang Huang, Chien-An Yao, Ching-Yu Chen

The close relationship among inflammation, metabolic syndrome, and CVD(cardiovascular disease) are getting more evident after several studies. CRP(C-reactive protein), a serum inflammatory marker, has been proven to be closely related to metabolic syndrome and its components in a large prospective study. The association between them is more prominent in women than in men. Both CRP and metabolic syndrome are independent risk factors for CVD, and the odds ratios are about 2 folds. CRP may become important in clinical practice and application in risk assessment of CVD in the future.

(Tw Fam Med Res 2005; 3: 1-5)

Department of Family Medicine, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan.
Received: February 14, 2005; Accepted: May 13, 2005.