

[J]. PloS One, 2021, 16(11): e0260298.

362.

[27] 何媛, 周小娟, 何巍巍, 等. 手足口病患儿 Th17/Treg 及其相关细胞因子的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(15): 84-86.

[30] CZAJA A J, MONTANO-LOZA A J. Evolving Role of Vitamin D in Immune-Mediated Disease and Its Implications in Autoimmune Hepatitis[J]. Dig Dis Sci, 2019, 64(2): 324-344.

[28] ZHANG X, SHI J, YE X, et al. Coxsackievirus A16 utilizes cell surface heparan sulfate glycosaminoglycans as its attachment receptor[J]. Emerg Microbes Infect, 2017, 6(7): e65.

[31] BOOTH D R, DING N, PARNELL G P, et al. Cistromic and genetic evidence that the vitamin D receptor mediates susceptibility to latitude-dependent autoimmune diseases [J]. Genes Immun, 2016, 17(4): 213-219.

[29] BATTISTINI C, BALLAN R, HERKENHOFF M E, et al. Vitamin D modulates intestinal microbiota in inflammatory bowel diseases[J]. Int J Mol Sci, 2020, 22(1):

(收稿日期: 2022-09-23 修回日期: 2022-12-31)

• 综述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.08.027

C 反应蛋白检测与应用的研究进展*

陈曦¹, 崔丽丽¹, 张然², 何太平¹, 顾大勇³综述, 李华文^{1△}审校

1. 广东医科大学公共卫生学院, 广东东莞 523808; 2. 深圳国际旅行保健中心深圳海关口岸门诊部, 广东深圳 518033; 3. 深圳市第二人民医院/深圳大学第一附属医院检验科, 广东深圳 518035

摘要: C 反应蛋白(CRP)作为一种炎症反应的标志物, 自发现以来受到了广泛关注, 其在炎症反应中的生理功能逐渐被研究证实, 其水平变化与人体健康状况密切相关, 已在临床广泛应用。临床需要多种检测 CRP 水平的方法。随着检测技术的发展, 更具灵敏度的检测方法被应用于检验工作, 使 CRP 检测在临床应用中发挥更加充分的作用。该文就 CRP 的生理功能、检测方法及临床应用等方面的最新研究进展综述如下。

关键词: C 反应蛋白; 超敏 C 反应蛋白; 心血管疾病

中图分类号: R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)08-1139-04

Research progress in detection and application of C reactive protein*

CHEN Xi¹, CUI Lili¹, ZHANG Ran², HE Taiping¹, GU Dayong³, LI Huawen^{1△}

1. School of Public Health, Guangdong Medical University, Dongguan, Guangdong 523808, China;

2. Department of Outpatient, Shenzhen International Travel Health Center of Shenzhen Customs Port,

Shenzhen, Guangdong 518033, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Shenzhen Second

People's Hospital/First Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen, Guangdong 518035, China

Abstract: C reactive protein (CRP), as a marker of inflammation, has been widely studied since its discovery. Its physiological function in inflammation has been gradually confirmed by studies. The change of CRP level is closely related to the health status of human body, and it has been widely used in clinic. A variety of CRP level detection methods have been developed for clinical needs. With the development of detection technology, more sensitive detection methods have been applied to test work, making CRP detection play a more full role in clinical application. This article reviews the latest research progress in the physiological function, detection methods and clinical application of CRP.

Key words: C reactive protein; hypersensitivity C reactive protein; cardiovascular disease

C 反应蛋白(CRP)是一种人类典型的急性时相反应蛋白, 最初在肺炎链球菌感染患者血液中被发现, 因其在钙离子(Ca²⁺)存在的情况下可以与肺炎链球菌荚膜 C-多糖的磷酸胆碱残基(Pch)发生反应而得名。健康人血液 CRP 水平通常极低, 一般低于 5 μg/

mL, 在受到急性炎症反应刺激后 CRP 的血浆水平可明显升高至正常水平的 100~1 000 倍。随着检测技术的发展与临床检验的需要, CRP 检测的灵敏度逐渐提升, 目前检验工作中常用的胶乳增强透射免疫比浊法、速率散射免疫比浊法等均可以快速检测低水平超

* 基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金项目(2021A1515220084); 深圳市科技计划项目(ZDSYS20210623092001003、GJHZ20200731095604013)。

△ 通信作者, E-mail: chineseli@163.com。

敏 C 反应蛋白(hs-CRP),有利于心血管疾病等的预防与诊断。基于光化学传感器的 CRP 检测方法扩大了 CRP 检测的范围,实现了高灵敏度和高效率的即时诊断。作为一种非特异性的炎症反应标志物,CRP 检测在临床中的应用相当广泛,CRP 水平与疾病的发生和发展,以及人体的健康状况均相关。本文就 CRP 的生理功能、检测方法及临床应用等方面进行论述,重点介绍了 CRP 检测应用于疾病诊断的研究进展。

1 CRP 的生理功能

在 Ca^{2+} 存在的条件下 CRP 不仅可以结合病原体、凋亡坏死细胞膜的 Pch,还可以结合组蛋白、染色质和小核核糖核蛋白等细胞核成分。CRP 主要在肝脏产生,神经元、动脉粥样硬化斑块、淋巴细胞和脂肪细胞中也有 CRP 生成,但对血清水平的影响很小。在肝脏中受细胞因子白细胞介素(IL)-6 转录水平的调节,IL-1 β 可协同 IL-6 增强 CRP 的生成,产生的 CRP 可以与补体 C1q 结合,激活补体经典途径调控对病原体的吞噬作用,也可以与人免疫球蛋白 G Fc 段受体(Fc γ R) I 和 Fc γ R II 相互作用,引起吞噬细胞反应,导致细菌或细胞溶解^[1]。CRP 与炎症反应密切相关,通过其结构的转化,既可以促炎,又可以作为抗炎分子调节机体的炎症反应。五聚体 CRP 具有促炎功能的同时还具有微弱的抗炎生物活性,单体 CRP 则具有很强的促炎生物活性^[2]。在机体受到炎症反应刺激后 4~6 h 开始产生 CRP,每 8 小时增加一倍,刺激后 48 h 达到高峰。

2 CRP 的检测方法

CRP 的检测方法包括单向免疫扩增法、透射免疫比浊法、免疫荧光干式定量法、胶乳凝集法、免疫标记法、速率散射免疫比浊法和胶乳增强透射免疫比浊法等。随着临床需求的变化,对检测方法的要求也不断提高,hs-CRP 因其高灵敏度的检测方法和更低的检测限而得名,本质上与 CRP 一样。普通方法的检测限通常为 5~10 mg/L,hs-CRP 可检测出更低水平(0.1~10.0 mg/L)的 CRP。胶乳增强透射免疫比浊法和速率散射免疫比浊法是目前检测 hs-CRP 最常用的两种方法,不仅检测灵敏度高而且检测线性范围宽,可以准确实现 hs-CRP 与 CRP 的检测。

胶乳增强透射免疫比浊法是在反应液中将 CRP 抗体包被于胶乳颗粒表面,样本中 CRP 与其抗体在适宜液相中结合成抗原抗体复合物,胶乳颗粒迅速聚集改变反应液的吸光度,在一定范围内吸光度改变的大小与样本 CRP 水平呈正相关。速率散射免疫比浊法测量入射光遇到 CRP 与抗体形成的复合物后呈一定角度散射的光量,在达到速率峰时抗原抗体结合的反应速率最快,散射光的增加最快,此峰值与抗原水平呈正相关,由速率高值可以算出抗原水平。基于两种检测方法制备的分析仪均能满足检测工作的需求,速率散射免疫比浊法在低值和高值 hs-CRP 的检

测中均表现较突出,而胶乳增强免疫透射比浊法检测 CRP 所需血液量较少,更适合婴幼儿等大量采血困难患者的 CRP 检测,两种方法搭配使用有利于 CRP 的检测工作。

胶乳增强透射免疫比浊法的最低检测限为 0.005~0.100 mg/L,适合 hs-CRP 的检测,基于其原理研制的血液分析仪的 CRP 检测线性范围为 0.01~320.00 mg/L^[3]。速率散射免疫比浊法的最低检测限为 0.1 mg/L,线性范围为 0.1~720.0 mg/L。相比之下,胶乳增强透射免疫比浊法在 CRP 低水平(0~10 mg/L)的检测能力更佳,在其他水平范围内二者的相关性较好^[4]。两种检测方法对于 hs-CRP 检测均具有用时短、准确度高、重复性好、抗干扰能力较强等优点,符合检验工作的需求,相对于传统方法更适合于大批量样本的 CRP 水平检测。

目前,CRP 检测方法的研发重点集中于 CRP 的即时检测,基于光化学传感器的 CRP 检测方法与 ELISA 试剂盒、荧光免疫法和电化学免疫法比较,在检测灵敏度、操作简便性、检测时间和制备成本等方面均具有优势。YIN 等^[5]研发的波形微流控芯片辅助的 CRP 检测平台,以化学发光强度作为输出信号,通过引入链霉亲和素-生物素反应放大体系,降低检测限至 0.54 pg/mL,进一步提升了 CRP 检测的灵敏度,反应时间为 22 min,作为即时检测手段,具有良好的应用前景。出于提高即时检测效率的目的,一种基于智能手机的便携式拉曼光谱仪,对表面增强拉曼散射纳米标记的侧向流动分析试纸进行 CRP 定量分析的方法被提出,该方法检测限为 0.05 ng/mL,灵敏度与 ELISA 试剂盒相当,但检测时间仅需 20 min,有效提高了 CRP 的检测效率^[6]。

3 CRP 的临床应用

在组织受到损伤或感染时 CRP 水平可迅速升高,是炎症反应的重要生物标志物,CRP 的半衰期为 19 h,CRP 的血液水平在 6~48 h 内上升到与组织损伤程度相关的水平,人体血液中 CRP 的合成率是其血浆水平的唯一决定因素,CRP 的血浆水平直接反映了刺激 CRP 产生的疾病活动发展过程。

3.1 CRP 在感染性疾病中的应用 感染性疾病是指病原体感染所致的疾病,主要包括细菌性感染和病毒性感染两大类。CRP 水平高于 100 mg/L 被认为是感染的指征,并且可以用于感染性疾病的鉴别诊断,在出现与细菌感染相关的炎症反应时 CRP 水平会明显快速上升,而在病毒感染时仅轻微升高^[7]。革兰阴性菌感染患者 CRP 水平明显高于革兰阳性菌感染和真菌感染患者,真菌感染患者 CRP 水平在三者中最低。大多数新型冠状病毒感染患者血清 CRP 水平会升高^[8],入院时 CRP 水平与疾病严重程度相关,并且往往是不良结果的良好预测指标^[9]。CRP>40 mg/L 的患者病死率会明显增加,提示需要加强对患者的治

疗与护理^[10]。

3.2 CRP 在自身免疫性疾病中的应用 大多数自身免疫性疾病活动期 CRP 水平都会升高,CRP 在自身免疫性疾病中的应用突出体现在类风湿关节炎(RA)和系统性红斑狼疮(SLE)中。RA 是一种导致关节破坏的全身性慢性炎症性疾病,CRP 作为 RA 的标志物,可通过诱导破骨细胞分化因子表达和破骨细胞前体直接分化为成熟破骨细胞,在 RA 的骨破坏过程中发挥重要作用,持续升高的 CRP 水平意味着关节持续恶化的高风险性,说明患者需要更积极的治疗和护理;在 RA 的治疗中降低 CRP 水平非常重要,对于改善疾病活动和防止骨破坏具有重要意义^[11-12]。

与 RA 患者比较,单纯 SLE 活动期患者血清 CRP 水平变化不明显^[13],但 CRP 可以作为 SLE 活动及感染的鉴别指标之一,在非感染患者中 CRP > 10 mg/L 预示着病情可能会出现恶化;但合并感染时患者可出现 CRP 水平明显升高,排除浆膜炎或关节炎存在的情况下 CRP 高于 50~60 mg/L 通常提示感染的存在^[14]。CRP 与红细胞沉降率(ESR)比值(CRP/ESR)可以作为 SLE 合并严重感染的影响因素,CRP/ESR > 0.12 提示 SLE 患者合并严重感染的风险高^[15]。

3.3 CRP 在肿瘤中的应用 炎症反应促进了癌症的发生、发展和转移,慢性炎症反应在恶性肿瘤的发病机制中起关键作用。癌症患者血浆 CRP 水平高于普通人群,肿瘤坏死因子可诱导肝细胞合成 CRP,升高的血浆 CRP 水平是健康个体癌症风险的标志且被认为与癌症的发病风险有关,与头颈癌、食道癌、胃癌、结肠癌、肝癌、肺癌、乳腺癌、肾癌和非霍奇金淋巴瘤等的发病风险均呈正相关^[16]。CRP 还可以作为生存预测因子,用于判断肿瘤患者的预后,由于参与了肌肉细胞增殖和代谢活动的调节,CRP 被认为可以作为癌症恶病质的预测标志物^[17]。

3.4 CRP 在手术周期中的应用 术后感染是手术的常见并发症,术前预防与术后监测对于手术的成功及患者情况改善具有重要意义,围术期控制术前 CRP 水平可以减少术后并发症的发生,术后 CRP 水平反映了手术损伤的大小和手术过程的侵袭性,腹腔镜手术患者术后 CRP 水平明显低于开腹手术患者^[18]。术后 CRP 水平会持续升高,术后第 2~3 天达到峰值,但感染患者升高的程度比未感染患者更大,大手术后未感染患者术后第 4 天 CRP 水平开始下降,对于术后第 5 天 CRP > 100 mg/L 的患者应怀疑术后感染^[19-20]。

3.5 CRP 在心血管疾病中的应用 hs-CRP 可以作为一种可靠和独立的心血管疾病风险标记物,其水平升高被认为是心血管疾病的危险因素,心血管病变风险按照 hs-CRP 水平(<1 mg/L、1~3 mg/L 和 >3 mg/L)被分为低、中、高风险组。近年来的研究证

实,hs-CRP 参与了动脉粥样硬化的发病机制,hs-CRP 水平升高可以预测动脉粥样硬化血栓的形成^[21]。hs-CRP 作为急性心肌梗死后心力衰竭的独立预测因子,在急性心肌梗死发生后其水平急剧升高,将 hs-CRP 纳入全球急性冠脉事件登记(Grace)风险评分可以提高单独使用 Grace 风险评分预测急性心肌梗死不良后果的能力^[22-23]。对于 hs-CRP 水平升高的心血管疾病患者,阿司匹林和他汀类药物可以调节 hs-CRP 水平并有效降低未来发生心血管疾病的风险^[24]。

4 小 结

CRP 水平与人体的健康状况关系密切,作为一种非特异性的炎症反应标志物,CRP 在感染、自身免疫性疾病、手术、癌症及心血管等疾病发生时水平都会发生变化,CRP 水平变化有助于医生对病情的判断。在日常检验工作中多种方法学被应用于 CRP 的检测,随着检测方法的升级及 hs-CRP 检测在临床检测中的应用,灵敏度好、线性范围广的胶乳增强透射免疫比浊法和速率散射免疫比浊法是目前检验工作中应用最广泛的检测方法。基于光化学传感器的 CRP 即时检测方法,较传统方法提高了灵敏度、方便性,减少了检测时间和制备成本,完善了 CRP 检测在床旁定点护理、野外医疗营救等场景的应用。

近年来,CRP 检测在疾病防控中的应用越来越广泛。有研究表明,hs-CRP 水平反映了中老年人 2 型糖尿病的患病风险,hs-CRP 水平越高 2 型糖尿病发病风险就越高,hs-CRP ≥ 3 mg/L 的男性和女性患糖尿病的可能性分别是 hs-CRP < 1 mg/L 人群的 3.30 倍和 2.58 倍,hs-CRP 水平降低有利于糖尿病患者肾脏功能的预后^[25-26]。除疾病外,CRP 还能反映人群的健康状况,超重、肥胖人群、吸烟者 CRP 水平较普通人群高。最近有研究发现,大约 1/3 的抑郁症患者处于低度炎症反应状态,CRP 水平或许可以反映抑郁症患者的状况,较高的血液 CRP 水平与较严重的症状、特定模式的抑郁症状与较差的治疗反应表现出一定的相关性^[27]。由于 CRP 水平在临床中不能作为单一诊断标准,近年来,CRP 与降钙素原、血清淀粉样蛋白 A、中性粒细胞 CD64、乳酸脱氢酶、IL-6 等生物标志物的联合检测在各类疾病检测中的应用越来越广泛,CRP 与其他生物标志物在血液中不同升高的倍数或比率反映了不同的病理状况。随着检测技术及设备的研发,将 CRP 与其他生物标志物联合检测对于提升检测效率、缩短诊断时间、保障疾病的预防及诊治均具有重要意义。

参考文献

- [1] LU J, MOLD C, DU CLOS T W, et al. Pentraxins and fc receptor-mediated immune responses[J]. Front Immunol, 2018, 9: 2607.
- [2] RAJAB I M, HART P C, POTEPA L A. How c-reactive protein (CRP) levels predict cardiovascular risk: a meta-analysis[J]. J Clin Lab Invest, 2019, 99(10): 1905-1912.

- tive protein structural isoforms with distinctive bioactivities affect disease progression[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:2126.
- [3] 周爱国, 苏勇, 陆奎英. 迈瑞 BC-5390 全自动血液分析仪检测 C 反应蛋白的性能研究[J]. *医疗卫生装备*, 2016, 37(12):104-107.
- [4] 郭菊馨. 两种 C 反应蛋白检测方法在早期炎症诊断中的应用比较[J]. *生物化工*, 2019, 5(5):98-100.
- [5] YIN B F, WAN X H, YANG M Z, et al. Wave-shaped microfluidic chip assisted point-of-care testing for accurate and rapid diagnosis of infections[J]. *Mil Med Res*, 2022, 9(1):8.
- [6] LI Y, LIU X, GUO J, et al. Simultaneous detection of inflammatory biomarkers by SERS nanotag-based lateral flow assay with portable cloud raman spectrometer[J]. *Nanomaterials(Basel)*, 2021, 11(6):1496.
- [7] LEVINSON T, WASSERMAN A. C-reactive protein velocity (crpv) as a new biomarker for the early detection of acute infection/inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15):8100.
- [8] TANG J H, GAO D P, ZOU P F. Comparison of serum PCT and CRP levels in patients infected by different pathogenic microorganisms: a systematic review and meta-analysis[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2018, 51(7):e6783.
- [9] LUO X M, ZHOU W, YAN X J, et al. Prognostic value of C-reactive protein in patients with coronavirus 2019[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(16):2174-2179.
- [10] STRINGER D, BRAUDE P, MYINT P K, et al. The role of C-reactive protein as a prognostic marker in COVID-19[J]. *Int J Epidemiol*, 2021, 50(2):420-429.
- [11] KIM K W, KIM B M, MOON H W, et al. Role of C-reactive protein in osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17(1):41.
- [12] POPE J E, CHOY E H. C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2021, 51(1):219-229.
- [13] SON C N, LEE T H, BANG J H, et al. The relationship between anti-C-reactive protein and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Korean J Intern Med*, 2018, 33(4):823-828.
- [14] DIMA A, OPRIS D, JURCUT C, et al. Is there still a place for erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in systemic lupus erythematosus? [J]. *Lupus*, 2016, 25(11):1173-1179.
- [15] 王玉娇, 左晓霞, 谢晓韵, 等. 系统性红斑狼疮住院患者合并严重感染的危险因素[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2021, 46(7):704-710.
- [16] ZHU M, MA Z, ZHANG X, et al. C-reactive protein and cancer risk: a pan-cancer study of prospective cohort and Mendelian randomization analysis[J]. *BMC Med*, 2022, 20(1):301.
- [17] TAVARES P, GONÇALVES D M, SANTOS L L, et al. Revisiting the clinical usefulness of C-reactive protein in the set of cancer cachexia[J]. *Porto Biomed J*, 2021, 6(1):e123.
- [18] WU X, WANG X, WANG Y, et al. Comparison of clinical efficacy between laparotomy and laparoscopic radical surgery for gastric cancer and their effects on CRP, CEA and insulin resistance[J]. *J BUON*, 2020, 25(1):255-261.
- [19] MANTZIARI S, HübNER M, COTI-BERTRAND P, et al. A novel approach to major surgery: tracking its pathophysiologic footprints[J]. *World J Surg*, 2015, 39(11):2641-2651.
- [20] SANTONOCITO C, DE LOECKER I, DONADELLO K, et al. C-reactive protein kinetics after major surgery[J]. *Anesth Analg*, 2014, 119(3):624-629.
- [21] CASTRO A R, SILVA S O, SOARES S C. The Use of high sensitivity c-reactive protein in cardiovascular disease detection[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2018, 21(1):496-503.
- [22] LIN X L, SUN H X, LI F Q, et al. Admission high-sensitivity C-reactive protein levels improve the Grace risk score prediction on in-hospital outcomes in acute myocardial infarction patients[J]. *Clin Cardiol*, 2022, 45(3):282-290.
- [23] WANG Q, AN Y, WANG H, et al. The clinical significance of changes in cTnT, CRP and NT-proBNP levels in patients with heart failure[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(4):2947-2954.
- [24] PROUTE M C, KOTHUR N, GEORGIU P, et al. The effect of statin therapy on inflammatory biomarkers: a systematic review[J]. *Cureus*, 2021, 13(9):e18273.
- [25] YANG X, TAO S, PENG J, et al. High-sensitivity C-reactive protein and risk of type 2 diabetes: A nationwide cohort study and updated meta-analysis[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2021, 37(8):e3446.
- [26] LIU L, GAO B, WANG J, et al. Reduction in serum high-sensitivity c-reactive protein favors kidney outcomes in patients with impaired fasting glucose or diabetes[J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020:2720905.
- [27] ORSOLINI L, POMPILI S, TEMPIA VALENTA S, et al. C-reactive protein as a biomarker for major depressive disorder? [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3):1616.

(收稿日期:2022-10-16 修回日期:2023-01-08)