

從JUPITER研究談當前hsCRP在 心血管疾病初級預防的應用

陳朝欽 雷孟桓

羅東博愛醫院 心臟內科

摘 要

動脈硬化是心血管疾病的主要原因，同時已被認定為發炎性疾病。此顯示一些發炎標記(如C-反應蛋白)可作為疾病進展與臨床事件的預估因子。許多前瞻性研究認為高敏感度C-反應蛋白(hs-CRP)是健康人未來心血管疾病風險的獨立預測因子，雖然其因果關係尚未確立。此外在無冠心病的人hs-CRP也可增加佛萊明罕風險計分的預估能力，所以hs-CRP有助於心血管疾病初級預防的總體風險評估。同時一些statin研究發現hs-CRP和冠心病風險間的關連，產生以statin治療hs-CRP升高病人可改善預後的假說，即使LDL-C正常。在此推論架構下的JUPITER研究提供部分的答案，LDL正常而hsCRP升高的人，給予高效能statin確實能夠改善其預後。此具指標性的研究可能改變目前一般民眾初級預防的策略，然而statin所能及的治療範疇必須取決於其絕對治療效益與長期安全性的評估，並與成本效益分析取得平衡點。

關鍵詞：動脈硬化(Atherosclerosis)
心血管疾病(Cardiovascular disease)
高敏感度C-反應蛋白(High-sensitivity C-reactive protein)
JUPITER研究(JUPITER study)
低密度脂蛋白膽固醇(Low density lipoprotein- cholesterol)
史塔丁(Statin)

前言

低密度脂蛋白膽固醇(low density lipoprotein- cholesterol ; LDL-C)與心血管疾病(cardiovascular disease; CVD)的因果關係，以及降低LDL-C能有效減少CVD風險的防治架構早已確立。然而約有一半的心肌梗塞患者無明顯血脂異常，一個前瞻性研究分析美國健康女性，77%未來心血管事件見於LDL-C小於160 mg/dL的族群，46%發生在LDL-C小於130 mg/dL，目前準則沒有建議statin治療¹。動脈硬化被認定是一種

膽固醇堆積在血管壁的慢性發炎疾病，C-反應蛋白(C-reactive protein ; CRP)雖是急性時期反應(acute phase response)的生化發炎指標，由IL-6(interleukin-6 ; 白介素)刺激肝臟分泌²，但也存在動脈硬化斑塊內，在動脈硬化形成中扮演關鍵的角色。近年來已有很多流行病學臨床試驗證實CRP是診斷或預測動脈硬化和CVD的獨立因子，其預估能力甚至比包括LDL-C在內的傳統危險因子還強。2003年美國疾病管制及預防中心(Center for Disease Control and Prevention;

CDC)公佈hsCRP檢測建議後，有人認為CRP與CVD的關係僅是觀察性研究，統計學上只是中等效力，而且CRP是否為病因仍有待證實，美國心臟學院暨美國心臟協會(American College of Cardiology/American Heart Association; ACC/AHA)僅列為class II等級，醫界認為還需要更多證據才能取得共識，因此臨床仍未廣泛應用。此後幾年陸續有新的研究顯示即便在傳統危險因子、代謝症候群和佛萊明罕風險計分表(Framingham Risk Score; FRS)的基礎上，hsCRP仍具有獨立預估風險的功能，所以有學者加入hsCRP擬訂新的風險計分法，只是尚未被廣為認同。另一研究方向顯示statin降低CRP是獨立於其降低LDL-C的作用，即使在LDL-C正常但CRP偏高的「健康人」，同樣有心血管疾病風險，statin治療也有助益。哈佛醫學院教授及布萊根婦女保健醫院的Ridker醫師致力於「發炎假說」"inflammation hypothesis"多年，在hsCRP的研究成就無人能出其右，其概念簡而言之就是CRP升高表示CVD風險增加，如把CRP降低可望減少此風險，但尚無前瞻性大型試驗佐證。JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin)研究就是在此背景下應蘊而生，其結果雖讓人振奮，但也留下不少讓人討論的議題，這些議題牽涉到一般民眾心血管疾病初級預防的重要策略，值得深入探討。

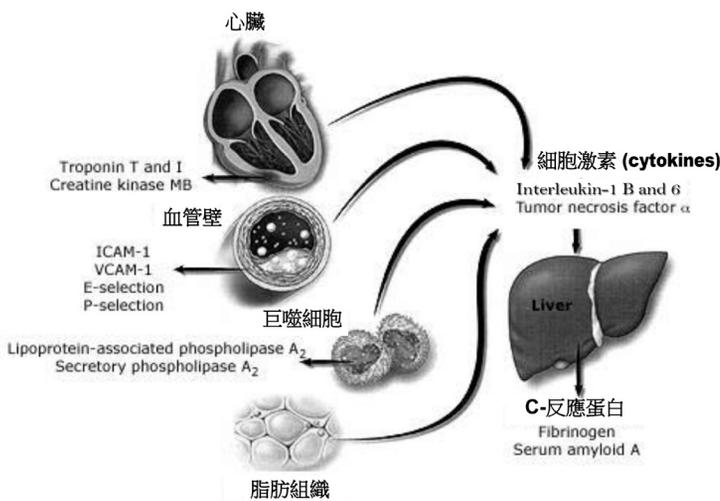
CRP(C-反應蛋白)－動脈硬化的生化指標

動脈硬化斑塊都存有膽固醇聚積，但從佛萊明罕心臟研究(Framingham Heart Study)發現有27%的心血管疾病患者，其總膽固醇仍在正常範圍內(小於200mg/dL)³。如果「動脈硬化的血脂假說」是不爭的事實，何以經常發現膽固醇不高或經statins治療仍舊發生心血管事件的案例。

動脈硬化已被認定是一種慢性發炎疾病，在其形成初始、從早期到後期病灶的發展，以致於最後斑塊崩解而形成血栓的過程，發炎都扮演一定的角色^{4,5}。在每一發展階段都可以找出許多和發炎相關的生化指標(biomarkers)，其中

最便宜、方便、可供臨床應用，而且被研究最透徹的發炎指標就是CRP，同時有最多的證據支持CRP是預估與動脈硬化相關疾病風險的有力工具，也發展出測量微量CRP的方法(高敏感度C-反應蛋白high sensitivity CRP; hsCRP)。當人體組織損傷後數小時，CRP濃度升高代表的是正在發炎的狀態，雖然它不具專一性，也不代表過程中的原因，然而hsCRP也能夠反映低度慢性的發炎狀態，並可能直接參與促發動脈硬化(atherogenesis)。根據許多動物和人體細胞研究，CRP存在動脈硬化斑塊內，與氧化LDL結合，促動補體增加及單核細胞進入，使病灶進展。CRP同時可以加強粘附因子的功能，減少一氧化氮合成，使內皮素和內皮細胞、平滑肌細胞之細胞激素(cytokines)分泌增加，並活化凝血系統(如血漿蛋白原活化抑制劑(plasminogen activator inhibitor-1)^{6,7})，所以它不只是一種標記(marker)而已，雖然這仍然有「雞生蛋或蛋生雞」的爭論(chicken-or-egg dilemma)。以往認為CRP是經由發炎性細胞激素(如IL-6)刺激在肝臟製造出來的，但近年來研究顯示其他組織，包括血管動脈硬化病灶內、平滑肌細胞、內皮細胞及脂肪細胞都會產生^{8,9}。(圖一¹)所以CRP不僅會從急性損傷的心肌分泌，上述組織也可在慢性低度發炎狀態時持續局部製造，而使CRP長期輕微增加(1.0至3.0 mg/L)。

CRP本身也受先天基因的協調，研究發現存有數種同質異型(polymorphisms)，但可能只決定少部分CRP值的個別差異，環境因子的影響比較大，例如會因為抽煙、年老、肥胖、高血壓、糖尿病，甚至缺乏運動、低社經地位等危險因子而增加濃度^{10,11}(表一)。這些造成動脈硬化的混淆因素容易讓人倒果為因(Reverse causation)，因為動脈硬化也可能誘發hsCRP升高。CRP基因研究有助於釐清此因果關係，理論上CRP基因的遺傳差異(即polymorphisms)與循環中CRP值高低有關，進而決定心血管疾病風險¹²，但此關聯只限於少數觀察並未得到證實¹³，因此仍難以確定CRP就是病因的角色，但是CRP是心血管疾病和動脈硬化的理想標記則無庸置疑。



圖一：除心臟、血管壁外，巨噬細胞和脂肪組織均能刺激細胞激素分泌發炎指標，包括C-反應蛋白、fibrinogen(纖維蛋白原)及serum amyloid A(血漿類澱粉-A)。

表一：臨床上可能造成C-reactive protein 濃度升高的疾患

癌症或發炎性疾病	個人特質與習性
1. 癌症	1. 年齡老化
2. 病毒性或細菌性感染	2. 肥胖(代謝症候群)
3. 結核性感染	3. 抽煙
4. 關節炎(如風濕性關節炎)	4. 停經後補充雌激素
5. 結締組織疾病(如紅斑性狼瘡)	
6. 手術或創傷	
7. 牙周病	
	心血管疾病或危險因子
	1. 冠心病與動脈硬化
	2. 中風
	3. 糖尿病

CRP是發展中的心血管疾病獨立危險因子

生化指標的臨床用途在改善醫師對疾病風險的評估能力，進而有助於決定治療方針。PHS (Physician's Health Study; 醫師健康研究)是第一個顯示男性首次心肌梗塞或中風的風險，直接與hsCRP相關的大型前瞻性研究，最高與最低的四分位數(quate)族群比較，未來有二倍發生中

風，三倍發生心肌梗塞，四倍發生周邊動脈疾病的危險¹⁴。承續這個發現在WHS(Women's Health Study; 女性健康研究)，調整年齡及抽煙因子，健康女性(停經後婦女)如果hsCRP值升高，3年內心血管疾病發生率較正常者增加5倍，心肌梗塞和中風增加7倍¹⁵。進一步分析WHS的數據，即使LDL-C < 130mg/dL，如hsCRP升高將來的冠心病事件仍有4倍，結合兩者顯示低LDL-C和低hsCRP無事件存活率最高¹⁶。同樣來自PHS的研究資料顯示，與總膽固醇(total cholesterol; TC)和hsCRP在正常值75%以下的人相比，單獨TC增高的人危險性增加2.3倍，單獨hsCRP增高的人危險性增加1.5倍；如兩者都增加，發生冠心病的危險性增加5倍¹⁷。有學者認為結合hsCRP與TC/HDL(high density lipoprotein)的預測模式是目前進行心血管疾病危險評估的最佳模式¹⁸。集合PHS和WHS(男性和女性)的追蹤結果認為hs-CRP獨立於其他危險因子，是未來發生心血管事件的一個強有力的預測指標¹⁹。過去10年間有超過三十個類似的前瞻性流行病學研究，多數肯定hsCRP對健康人及曾有心血管疾病的人都是預測將來發生心血管事件(包括心肌梗塞、中風、死亡及周邊動脈疾病)非常有效而且獨立的指標。其危險度一般依照hs-CRP濃度 < 1mg/L，1-3mg/L及 > 3mg/L分成三級，hsCRP值最高族群相較於最低的族群，相對危險性高出二到四倍。雖然支持此立論者遠比反對的多，Danesh將其中22個研究作總分析發現，三級中最高的比最低的勝算比為1.58，似乎hsCRP只有中等度的預測價值²⁰，但因22個研究存在有意義的異質性heterogeneity (chia quare 46, 自由度, degrees of freedom : 21, p ≤ 0.001)，所以在解讀此數據時要小心。美國疾病管制及預防中心與美國心臟協會早在2003年建議:對於有心血管疾病中度風險的人(美國國家膽固醇教育計畫第三版成人治療流程; NCEP ATP III定義十年風險10-20%)，應檢測hsCRP，但仍不建議所有的人都作篩檢。若hsCRP增加表示需要開始加強心血管疾病的初級預防，即生活型態調適(包括戒煙、加強運動及健康飲食)，如LDL-C未超過130 mg/dL尚未建議服用statin²¹。

hsCRP能否被利用為健康人預測心血管事件的工具？

心血管疾病來自多種病因，在總體風險評估(global risk assessment)的年代，目前在歐美建議利用佛萊明罕風險計分法輸入年齡、性別、高血壓、總膽固醇、高密度脂蛋白和抽煙，計算未來10年冠心病事件發生率²²或歐洲心臟學會的系統性冠心病風險評估法(Systematic Coronary Risk Evaluation; SCORE)以顏色區塊將10年心血管事件發生率從<1%到>15%作更細的分類，作為預測心血管事件的工具²³。但從初級預防的觀點，約有二成心血管病人沒有任何傳統危險因子，因此僅以危險因子，在許多人便無法評估風險。另一方面在FRS認定為高風險(10年冠心病事件 $\geq 20\%$)或低風險族群(<10%)，應予積極防治或三到五年觀察期的策略已經確立。剩下的25-40%的中度風險族群(10年冠心病事件10-20%)則無確定的建議，但是70%的冠心病事件卻發生在此族群²⁴。根據美國國家健康及營養檢驗普查(National Health and Nutrition Examination Survey; NHANES)，女性只有1%屬高風險族群，4%屬中度風險族群；相較於男性的5%和29%²⁵，由此觀之以FRS評估風險導引治療的策略並非完備，尤其在女性。MONICA研究(Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease: 心血管疾病的監視傾向與決定因素)的數據顯示hsCRP可加強以FRS為基礎的總體冠心病風險評估，尤其在中度風險族群²⁶。在各個FRS十年冠心病風險等級加入hsCRP有助於其預估價值，即hsCRP愈高預後愈差，所以hsCRP可被利用為健康人預測冠心病事件的工具。根據Cook等人在WHS的後續研究，認為在大於45歲非糖尿病，尤其FRS風險 $\geq 5\%$ 的婦女，預測心血管疾病風險hsCRP是比膽固醇更強有力的個別因子。如果參考hsCRP值，能把原來中等風險族群(10年冠心病事件風險在5-20%)重新歸類到低風險(<5%)或高風險族群(>20%)²⁷。因為hsCRP在預估婦女心血管事件風險的明顯效益，雷諾氏風險計分法(Reynolds Risk Score; RRS)就是在FRS的基礎上加上hsCRP和父母親在

60歲前心肌梗塞病史，原本以FRS為基礎的心血管疾病風險，約有40-50%(原為5-20%十年風險)被重分到低風險或高風險²⁸。RRS也適用於男性，在中度風險族群(原為5-20%十年風險)約有20%被重分到低風險或高風險²⁹。但到目前為止RRS仍未受普遍認同，批判者認為幫助不大，而且實際預後數據不足，例如一位沒抽煙的69歲女性(相當於美國大於45歲女性)的10年風險為3.3%，如加上hsCRP檢測值1.5mg/L，她的RRS風險是4.0%，如hsCRP超過13 mg/L(占18%美國婦女)，風險變為6%，好像不需因此而改變治療計劃。但是在近期佛萊明罕心臟研究本身12年的追蹤報告，經調整多項傳統危險因子後(包括年齡、性別、收縮壓 高血壓治療、糖尿病、LDL-C、HDL-C、抽煙)，確認hsCRP能預測初次心血管事件的風險(即獨立的危險因子)，且有助於中等度風險族群的重新分類³⁰。

Statin治療與hsCRP及冠心病風險間的關係

目前無法肯定降低CRP是否就能減少心血管疾病風險，許多介入措施如飲食、減重、戒煙運動、藥物(fibrates、niacin 和thiazolidinediones等)雖能有效降低hsCRP，但缺乏hsCRP降低與減少CVD相關的證據。目前仍認為statin治療減少CVD的好處主要來自LDL-C降低，然而statin還具有其他作用如抗發炎和抗氧化作用，可能提供部分角色³¹。Ridker醫師最先在CARE研究(Cholesterol and Recurrent Events trial; 膽固醇與復發事件試驗)發現statin可明顯降低hsCRP³²。自此認為這是statin的同類作用(class effect)，約可降低CRP 20-30%，然而此作用有無獨立於LDL降低的好處未知。隨後在冠心病初級預防的AFCAPS/TexCAPS研究(Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; 空軍/德州冠狀動脈硬化預防研究)，給予lovastatin不只能改善高LDL-C(平均159 mg/dL)族群的預後，在低LDL-C加上高hsCRP(平均1.69 mg/L)的族群也有好處。給予statin 只有在CRP升高的族群才能得到好處；換句話說LDL-C和CRP都正常才沒有必要給予statin³³。此研究提供JUPITER研究的策劃

動機。亦即在LDL-C正常($<130\text{ mg/dL}$)而hsCRP($>2\text{ mg/L}$)的健康人,目前認為不需防治的族群,給予statin作為心血管疾病的初級預防會有好處嗎? JUPITER研究可以提供hsCRP是否能作為初級預防中statin治療的標的,有助於釐清發炎—statin治療—心血管疾病預防的三邊關係,同時也是影響公共衛生政策的重要課題。如果研究立意良好,設計完善,這個由個別廠商贊助的試驗應該無損於其學術上的價值與貢獻。

JUPITER研究成果對心血管疾病初級預防的重要性及影響

JUPITER研究是由26個國家合作,具前瞻性、隨機、雙盲、安慰控制組的大型試驗。目的在分析無CVD病史,LDL-C $<130\text{ mg/dL}$ (平均108),hsCRP偏高($\geq 2\text{ mg/L}$,平均4.2)的人,長期服用rosuvastatin(每日20mg),能否減少心血管事件(包括首次發生心肌梗塞、中風、心血管死亡、不穩定心絞痛與血管重建術)。男性必須大於50歲(佔62%);女性大於60歲(佔38%),整體平均年齡為66歲。從90000人篩選出符合此條件者共有17802人,原來計劃在4年完成,進行到12個月時LDL-C降低50%(從108至55 mg/dL),hs-CRP值降了37%(從4.2至2.2 mg/L)。但在2008年3月進行到1.9年時因為研究結果及安全性良好而中止,首要試驗終點即所有心血管事件減少44%,死亡率降低20%,各單項心血管事件都有顯著減少(非致命性心肌梗塞55%,中風47%,心血管死亡47%)。分析個別族群如年齡、性別、種族(含23%少數族群)、有無家族史、代謝症候群、FRS是否超過10%,均呈現相同結果。在安全性方面,除了糖尿病發生率增加外,與statin相關的副作用如肝毒性、肌肉毒性以及癌症風險均沒有增加³⁴。JUPITER研究顯示無心血管疾病且LDL正常,但CRP偏高的人,給予statin作為初級預防的好處。在安慰組每年的事件發生率為1.36%,再次顯示LDL正常的人仍會發病,可能因心臟病或中風死亡,而以往認為這樣的病人不需給予statin及aspirin預防。JUPITER研究也是至今唯一證實statin治療低於ATP III準則所建議

治療的LDL-C值($<130\text{ mg/dL}$),仍可減少心血管事件的初級預防試驗。

分析JUPITER研究的「絕對效益」,所有心血管事件(包括心肌梗塞、中風、心血管死亡、血管重建治療和因不穩定心絞痛住院)比安慰組減少了1.2%,約治療95人能減少一個事件(numbers need to treat; NNT=95,但避免一個死亡之NNT為180),兩年間需花費73000美元,還不包涵hsCRP的檢查費用。另一方面估算額外有多少人需要服藥?從NHANES 1999-2004的數據顯示大於50歲男性和大於60歲女性有57.9%正在吃statin (24.4%)或依照NCEP/ATPIII準則需要服用statin而未服用(33.5%)。如加入「JUPITER適應症」,另外還有13.9%建議服用statin,再加上hs-CRP超過2 mg/L而LDL在130到160 mg/dL之間,還有5.3%需要服用,總計多了19.2%,約一千一百萬美國人是「JUPITER適應症」,大於50歲男性和大於60歲女性居然總計有77%需要服用statin,將是衛生當局很大的負擔³⁵。這個具有指標性的研究可能改變現今初級預防策略,但牽涉到成本效益分析,茲事體大,所以必須接受嚴謹的審議,同時毫無疑問地hsCRP篩檢與Reynolds Risk Score的角色都將是NCEP ATP IV準則修正的討論重點。

從JUPITER研究所衍生的重要課題

一、分析JUPITER criteria 族群的特徵

我們檢視JUPITER研究族群:平均66歲,BMI平均 28.3 kg/m^2 ,收縮壓134mmHg,41%為代謝症候群,15.7%抽煙。對這些人而言(年齡大、微胖、血壓高一點)LDL-C 100mg/dL仍舊太高,有人認為以statin治療這樣的人本來就會有好處。然而JUPITER研究樣本仍是所有初級預防試驗中傳統危險因子最少者(LDL-C最低,HDL-C最高,無糖尿病,高血壓、抽煙、冠心病家族史比例低),效益卻是最高者。即使研究族群中41%是代謝症候群,目前準則仍沒有建議LDL-C需控制在70mg/dL以下。另一方面目前普遍缺乏女性數據的初級預防試驗,在本研究中有38%是女性,女性所有心血管事件減少46%,是所有初級預防試驗最佳的數據。

二、是否JUPITER研究的效益應歸因於CRP的降低？

JUPITER研究再度證實LDL要低才好(lower is better)的觀念，而且直接顯現在預後的改善，但仍不足以證明此效益是來自hsCRP降低，所以Hlatky醫師在評論中指出JUPITER研究基本上是一個statin試驗，而不是針對hsCRP。另外追蹤期間過短，缺乏低hsCRP(<2mg/L)的比較數據是此研究的主要限制，同時沒有把未作hsCRP檢測的人一起比較，也是臨床建議是否作hsCRP普檢的爭議所在³⁶。然而不同於以往的statin研究，JUPITER研究是以hsCRP作為選樣基準，也再度證實hsCRP應結合傳統危險因子作為評估及治療心血管風險的參考。克里夫蘭醫學院的Nissen教授指出LDL降50%，CRP降37%，雖然效益主要來自LDL降低，但也有來自抗發炎的好處³⁷。根據膽固醇試驗共同研究(Cholesterol Trialists Collaboration)的數據：LDL減少39mg/dL可以減少20%心血管疾病風險³⁸，JUPITER研究將LDL從108mg/dL降至55mg/dL，依比例換算此研究族群的心血管疾病風險應降低25%，卻呈現2倍效益，連Ridker醫師都覺得不可思議，而且是在1.9年就達成。然而Pearson(2003年AHA/CDC準則主筆與制定NCEP, ATP III指引的副主席)指出JUPITER研究只是比較statin治療兩組低風險族群而已，並非檢視降低CRP效果。JUPITER研究的數據尚未呈現出整個升高的hs-CRP分佈樣本中，較高hs-CRP值是否事件降低率更好；或者把hs-CRP降得更低會有更好的預後，即存在劑量－反應間的關係³⁷。目前合理的解讀是hs-CRP的測試確實增大了statin能夠改善心血管疾病預後的範疇。

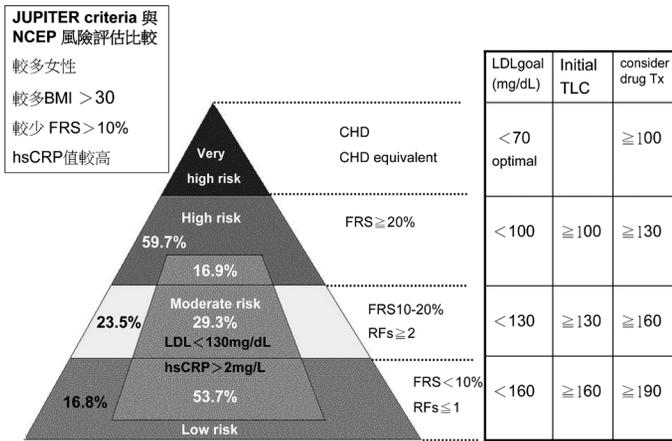
三、長期服用statin並使LDL維持很低的安全性

從本研究的安全性數據顯示即使將LDL-C降低至55mg/dL(比過去所有statin試驗都低)，肝毒性、肌肉毒性、癌症發生率並沒增加，可惜在1.9年就停止研究，未能觀察到更長期使用的安全性，這點須特別重視，因為病人長期服用statin可能要超過20年。唯一呈現的不良反應是新生糖尿病有意義增加(3.0% vs 2.4%)，然而不是最後裁定的研究目標(僅是醫師回報的結果)

，且未明定怎麼診斷的？是否有作口服血糖耐受試驗(因41%為代謝症候群)？且此不良反應已見於多數statins，其所代表的意義雖未明，仍是值得關注的問題。在JUPITER研究中幾乎所有新生糖尿病都發生在原本空腹血糖偏高(impaired fasting glucose；IFG)的人，然而在這些族群心肌梗塞、中風、心血管死亡減少近50%，衡量利弊仍值得鼓勵給予statin(在IFG及代謝症候群的病人)。

四、是否每個人都需要作hsCRP篩檢？

如果病人LDL-C升高(>160 mg/dL)就需要statin治療，沒有必要檢測hsCRP。LDL-C正常的人可否作全面篩檢的條件，除了安全性與降低風險的絕對效益外，費用(cost)也是重要考量。由於hsCRP的檢測費用遠小於其他心血管疾病檢查項目的費用(美國檢測一次hsCRP約50-80美元，在台灣約二、三百元台幣)，因此最大問題是在藥物成本效益的考量。Pearson指出美國有740萬人符合JUPITER研究的收錄標準(占所有人口4.3%)，給予rosuvastatin (20mg一顆3.65美元)可以防止43526個心血管事件，29509個心肌梗塞、中風、死亡，以及18443個死亡。精算後每年要花費8.9億元去防止20.3萬個心血管事件，要用48萬去拯救一條生命；如用非原廠statin只需2.4萬(差距20倍)³⁷。未註冊(generic)的statins有價格上的優勢，有利於成本效益的評估，但是否可視為class effect未知。有人批評JUPITER研究雖是針對健康人，其實一半的人有傳統危險因子。此外並沒有同時和未作CRP篩檢的族群比較。但是JUPITER研究分析中無論病人FRS風險大於或小於10%；或者有無代謝症候群，只要hsCRP大於2mg/L，給予 statin都有益，所以hsCRP篩檢應該不需侷限在中等風險族群的風險評估。上述NHANES 1999-2004的數據³⁵ (圖二) JUPITER族群比較同年齡的NCEP族群，有較多女性(52.3 vs 37.9%)，較多肥胖(BMI≥30, 47.5% vs 31.5%)，雖有較高hsCRP(3.47 vs 2.48mg/L)，半數以上屬低風險，此可作為hsCRP篩檢必要性的佐證，尤其是高齡、女性、肥胖被視為健康的人。從另一角度分析，有人建議把它當成"tie-breaker"的角色，用來決定有點胖，血壓不很高的中老年人是否給予statin的依據。意即在



圖二：比較JUPITER族群分配在同年齡的NCEP族群的比率與statin治療標的。JUPITER族群(中間梯形區域)有較多女性(52.3 vs 37.9%)，較多肥胖(body mass index, BMI ≥ 30, 47.5% vs 31.5%)，雖有較高hsCRP (3.47 vs 2.48mg/L)，半數以上屬低風險³⁵。FRS: Framingham Risk Score, RFs: risk factors, TLC: therapeutic lifestyle control.

未形成共識前可鼓勵醫師更頻繁地利用hsCRP篩檢，作為與病人溝通的方法，告訴他CRP升高代表血管發炎已經受損，畢竟這類「健康人」很難被說服去吃藥。

五、如果只是單獨hsCRP升高需要治療嗎？

CRP值本身變異性高(如受受傷、感染、貧血、球蛋白增減影響)，不一定反應心血管疾病風險。因此首先應找出CRP升高的好理由，最好能在二週左右再檢測一次²²，如CRP依然升高且無心因性以外的理由，就要搜尋可能造成動脈硬化的危險因子並作心臟病風險評估，來衡量是否給予statin。例如一位冠心病患者其CRP為1.84.0mg/L，而LDL是92mg/dL，此時需要給予statin嗎？見仁見智，針對高風險病人LDL仍是考量風險的主體，只要病人還能耐受，LDL仍有下降的空間，hsCRP也能隨之降低。另一種意義是應該把CRP當成治療的標的嗎？如已把病人的LDL降至62mg/dL，但CRP仍是2.54mg/L，是否需要加強或持續statin治療？高劑量statin能把原本的CRP降30-50%，所以如有空間可續予加強。如原先是4.0mg/L現為2.54mg/L而LDL已60mg/dL，且已使用statin，應針對其他可矯正的

危險因子或嘗試其他藥物(如niacin)。目前直接抑制CRP接受體或細胞內CRP訊號的抗發炎藥物仍在開發中。

六、臨床上要把hsCRP值降到多低？

根據美國20歲以上成年人普查(NHANES 1999-2000)，美國人平均CRP值為1.6mg/L。Hisayama研究日本人平均只有0.43mg/L，所以CRP值存在種族差異³⁹。依據目前準則建議，對於一般人的初級預防CRP大於3mg/L才是高危險群；已經有冠心病者作為次級預防，CRP最好在2mg/L以下(急性冠心症次級預防研究結果)。而JUPITER研究也只是降到2.2mg/L。總之無論初級或次級預防，LDL和CRP值都在正常值以下才是最安全的。

七、是否單獨降低「發炎」可以減少心血管風險？

「發炎」在動脈硬化以及hsCRP評估臨床風險的角色已無庸置疑，而且從流行病學角度看，心血管疾病歸因於高血脂或「發炎」應可等量齊觀，所以Ridker醫師認為以隨機試驗來檢視「發炎假說」的時代已經來臨，可以嘗試開發中的抗發炎藥物來測試療效⁴⁰。要證實CRP與CVD的因果關係需要降低CRP的大型隨機控制組研究，而且必須是單獨針對CRP，如用其他會降低CRP的藥物(如statin)，就和降膽固醇的作用難以區別。如果最後證據顯示CRP並非是CVD的病因，也不能否決它在動脈硬化的角色，因為還有很多發炎的生化指標在臨床上、遺傳學上和流行病學上有待進一步探索。

八、鈣化指數與hsCRP診斷角色的比較

冠狀動脈鈣化指數(coronary artery calcium score; CAC)篩檢可作為積極初級預防的工具，South Bay Heart Watch Study(南濱心臟監視研究)顯示CAC和hsCRP兩者都增加的情況，發生非致命性心肌梗塞及死亡的機會高出6倍。在MESA(Multiethnic Study of Atherosclerosis)研究，根據FRS判定為中等風險族群中有30% hsCRP大於3mg/L，另外33% CAC超過100；然而兩者都增加的僅9%⁴¹。因為hsCRP反映動脈硬化斑塊發炎及不穩定性，而不是斑塊的總體負荷，這表示hsCRP升高者CAC不一定增加，兩者應相互配

合來作風險評估。這證實statin的治療目標，不只是降低LDL，也要看CRP(dual goals 雙重目標)；亦即降低LDL可抑止動脈硬化斑塊進展，降低CRP則可穩定斑塊。

九、hsCRP作為冠心病次級預防指標亦值得期待

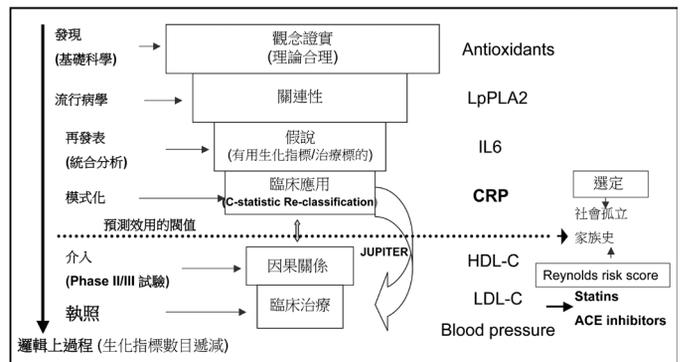
最初從CARE研究中觀察到statin 能夠降低hsCRP，而且在治療組可以有效減少心肌梗塞後hsCRP升高病人的心血管事件³²。Horne等人隨後發現在嚴重冠心病病人，利用傳統的LDL、HDL或TC/DDL等指標無法預測其存活率；反之hsCRP升高卻能預測，並可因為statin治療而改善死亡率⁴²。近年來著名的急性冠心症次級預防研究PROVE IT-TIMI 22及A to Z 試驗都發現CRP ≥ 2 mg/L和LDL ≥ 70 mg/dL的危險性是相同的，只有LDL cholesterol < 70 mg/dL與CRP < 2 mg/L才有最佳預後^{43,44}，此結果也印證statin的治療目標，不只是降低LDL，也要看CRP。在PROVE IT-TIMI 22相關的血管內超音波研究-REVERSAL，Nissen醫師指出積極降低LDL可以阻止動脈硬化斑塊進展，如果hsCRP也降低還可進一步減少動脈硬化斑塊量⁴⁵。由於上述研究皆屬研究後分析，我們期待有大型前瞻性試驗來證實hsCRP還可以作為冠心病次級預防與治療的標的。

十、目前各種心血管疾病的生化指標，如何檢視其研究方法、進展和目標

一個有價值的生化指標從基礎科學被發現後，可利用流行病學分析其與動脈硬化的關連性，最好再有統合分析為依據作成「假說」，並構築出臨床應用模式。CRP已經進展到此階段，使用C-statistic(算曲線下面積)或加入其他危險因子重新分類(reclassification)是否優於傳統的風險分級方法，是目前的熱門課題(圖三)⁴⁶。如果CRP可視為動脈硬化的原因，而值得去介入治療，無疑地JUPITER研究正朝著此一方向邁了一大步。以後是否能像LDL，高血壓等作為獨立危險因子與治療標的，有賴進一步證實。

結論

雖然存在很多疑問和爭論，hsCRP是否以後被證明與心血管疾病有直接因果關係，都無損



C-statistic: area under the receiver operator curve (AUC) · HDL-C : high density lipoprotein cholesterol · IL6: interleukin-6 LpPLA2 : lipoprotein associated phospholipase A₂ · LDL-C : low density lipoprotein cholesterol

圖三：生化指標確認和評估的理想科學過程，以及在此過程中特殊案例的不同階段。

於其在目前臨床應用的角色。hsCRP已被多數研究認定為心血管疾病的獨立危險因子，同時可以加強以FRS為基礎的總體冠心病風險評估。從初級預防的角度看，初步檢測血脂和FRS評估，如十年風險落在5%到20%間(中度風險)，且尚未使用aspirin 及statin者，進一步檢測hsCRP是合理的。其花費比再找一位醫師或以後再重測血脂來得經濟。正如其他高劑量statin的試驗，JUPITER研究提出同樣疑問：目前的高血脂治療準則是否仍適合在總體風險偏高而LDL-C正常的人？參考當前的statin治療綱領，有心血管疾病的人，要給statin；有糖尿病的，要給；病人只是LDL-C > 160 mg/dL，要給；如無上述情況hsCRP > 2 mg/L，也要給予statin(見圖二)。JUPITER研究證實hsCRP可以作為是否需要給予statin的參考，讓吾人無法忽視它與心血管疾病風險的密切關係，進一步需要去探討直接治療「發炎」或降低hsCRP的其他方法，因此JUPITER的故事仍將持續進行。

參考文獻

1. 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; 347: 1557.
2. Rader DJ. Inflammatory markers of coronary risk. N Engl J Med 2000; 343: 1179.
3. Castelli WP. Lipids, risk factors and ischemic heart disease.

- Atherosclerosis 1996; 124: S1-9.
4. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-43.
 5. Ridker PM, Bassuk SS, Toth PP. C-reactive protein and risk of cardiovascular disease: Evidence and clinical application. *Curr Atheroscler Rep* 2003; 5: 341-9.
 6. Bisioendial RJ, Kastelein JJ, Levels JH, et al. Activation of inflammation and coagulation after infusion of C-reactive protein in humans. *Circ Res* 2005; 96: 714-6.
 7. Schwedler SB, Amann K, Wernicke K, et al. Native C-reactive protein increases whereas modified C-reactive protein reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation* 2005; 112: 1016-23.
 8. Calabró P, Willerson JT, Yeh ETH. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* 2003; 108: 1930-2.
 9. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001; 158: 1039-51.
 10. Everett BM, Kurth T, Buring JE, Ridker PM. The relative strength of C-reactive protein and lipid levels as determinants of ischemic stroke compared with coronary heart disease in women. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2235-42.
 11. Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99: 237-42.
 12. Hage FG, Szalai AJ. C-reactive protein gene polymorphisms, C-reactive protein blood levels, and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 115-22.
 13. Zacho J, Tybjaerg HA, Jensen JS, Grande P, Sillesen H, Nordestgaard BG. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1897-908.
 14. 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.
 15. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98: 731-3.
 16. 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.
 17. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive values of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 2007-11.
 18. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001; 47: 403-11.
 19. Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med* 2004; 351: 2599-610.
 20. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1387-97.
 21. 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.
 22. 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.
 23. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European Society of Cardiology. American Heart Association. American College of Cardiology. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Atherosclerosis* 2004; 173: 381-91.
 24. Greenland P, Smith SC JR, Grundy SM. Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. *Circulation* 2001; 104: 1863-7.
 25. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. The distribution of 10-year risk for coronary heart disease among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1791-6.
 26. Koenig W, Lowel H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham score. Implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation* 2004; 109: 1349-53.
 27. Cook NR, Buring JE, Ridker PM. The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women. *Ann Intern Med* 2006; 145: 21-9.
 28. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, et al. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds risk score. *JAMA* 2007; 297: 611-9.
 29. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JMR, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation* 2008; 118: 2243-51.
 30. Peter WFW, Michael P, Paul J, Jacob S, Ralph D, Christopher JO. C-Reactive Protein and Reclassification of Cardiovascular Risk in the Framingham Heart Study *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008; 1: 92-7.
 31. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic

- effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1855-62.
32. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999; 100: 230-5.
33. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
34. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. JUPITER group. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.
35. Erica SS, Maureen EC, Mayur MD. From Here to JUPITER: Identifying new patients for statin therapy using data from the 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Survey. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2: 41-8.
36. Hlatky MA. Expanding the orbit of primary prevention - moving beyond JUPITER. *N Engl J Med* 2008; 359: 2280-2.
37. O'Riordan M, Barclay L. AHA 2008: JUPITER Hits New Orleans: Landmark study shows statins benefit healthy individuals with high CRP levels. www.medscape.com/cardiology.
38. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78.
39. Arima H, Kubo M, Yonemoto K, et al. High-sensitivity C-reactive protein and coronary heart disease in a general population of Japanese: The Hisayama Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1385-91.
40. Ridker PM. The time for cardiovascular inflammation reduction trials has arrived: how low to go for hsCRP? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1222-4.
41. Lakoski SG, Cushman M, Criqui M, et al. Gender and C-reactive protein: data from the Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA) cohort. *Am Heart J* 2006; 152: 593-8.
42. Horne BD, Muhlestein JB, Carlquist JF, et al. Statin therapy, lipid levels, C-reactive protein and the survival of patients with angiographically severe coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1774-80.
43. Ridker PM, Morrow DA, Rose LM, Rifai N, Cannon CP, Braunwald E. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dl and C-reactive protein <2 mg/l: an analysis of the PROVE-IT TIMI-22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1644-8.
44. Morrow DA, DeLemos JA, Sabatine MS, et al. Clinical relevance of C-reactive protein during follow-up of patients with acute coronary syndromes in the Aggrastat-to-Zocor Trial. *Circulation* 2006; 114: 281-8.
45. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 29-38.
46. Welsh P, Packard CJ, Sattar N. Novel antecedent plasma biomarkers of cardiovascular disease: improved evaluation methods and comparator benchmarks raise the bar. *Curr Opin Lipid* 2008; 19: 563-71.

Update on C-reactive Protein for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease — the Impact of JUPITER Study

Chao-Chin Chen, and Meng-Huan Lei

*Division of Cardiology, Department of Medicine,
Poh-Ai Hospital, Lo-Tung, I-Lan, Taiwan*

Atherosclerosis, the principal cause of cardiovascular disease, has been identified as an inflammatory disease. This suggests that some markers of inflammation (e.g., C-reactive protein) may serve as predictors of disease progression or clinical events. Several prospective studies have demonstrated that high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) is an independent predictor of future risk for cardiovascular events among healthy individuals, although a causal relation has not yet been established. In addition, hs-CRP also adds prognostic information to the calculated Framingham Risk Score in individuals without overt coronary disease. Thus, hs-CRP is a potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. Furthermore, a number of statin trials have linked CRP levels with coronary risk, leading to the hypothesis that treatment initiated on the basis of CRP elevations can improve patient outcomes, even when hypercholesterolemia is not present. The JUPITER trial provided partial answers for these questions by finding that a highly potent statin lowered the risk of cardiovascular events in patients with "normal" LDL-C but elevated levels of hs-CRP. This land-mark study could potentially alter our current primary prevention in the general population, but requires critical analysis. The orbit of statin therapy depends on the balance between the benefits of treatment (absolute risk reductions) as well as its long-term safety and cost. (J Intern Med Taiwan 2009; 20: 385-395)