Vi□t b□i Biên t□p viên
Th□ b□y, 07 Tháng 7 2012 20:19 - L□n c□p nh□t cu□i Th□ sáu, 17 Tháng 8 2012 17:50

Bs Tr□n Lâm - Khoa N□i tim m□ch

I. PROTEIN PH□N □NG C Đ□ NH□Y CAO (hs-CRP) LÀ GÌ?

Bên c□nh các y□u t□ nguy c□ kinh đi□n, vai trò c□a các ch□ đi□m viêm trong b□nh lý đ□ng m□ch vành ngày càng đ□□c quan tâm. Trong s□ đó, protein ph□n □ng C đã đ□□c nhi□u nghiên c□u trên th□ gi□i đánh giá là m□t "ch□ đi□m vàng" c□a quá trình viêm trong các giai đo□n khác nhau c□a b□nh. Hi□n nay, b□ng nh□ng ph□□ng pháp có đ□ nh□y cao, ng□□i ta có th□ đo đ□□c n□ng đ□ protein ph□n □ng C □ nh□ng m□c r□t th□p (< 0,2 mg/L), t□m d□ch là protein ph□n □ng C đ□ nh□y cao (high sensitivity C-Reactive Protein, hs -CRP). Năm 2000, m□t kh□o sát ti□n hành □ Hoa k□ đã phát hi□n 12 tri□u ng□□i l□n có n□ng đ□ lipid máu không tăng nh□ng n□ng đ□ hs-CRP cao > 3 mg/L. Nhi□u nghiên c□u cho th□y g□n m□t n□a bi□n c□ m□ch vành x□y ra □ nh□ng ng□□i không tăng lipid máu, và tăng hs-CRP m□n tính làm tăng nguy c□ t□ vong ho□c nh□i máu c□ tim t□i 40%.

B□ng ch□ng v□ kh□ năng d□ đoán m□t s□ k□t c□c tim m□ch và v□ nh□ng liên quan b□nh lý tr□c ti□p g□i ý r□ng vi□c h□ th□p hs-CRP có th□ có nh□ng □nh h□□ng quan tr□ng trong vi□c đ□o ng□□c ti□n trình viêm và phòng ng□a nh□ng bi□n c□ tim m□ch t□□ng lai [43], [47], [55], [61], [93], [100], [120].

II. C□ CH□ B□NH SINH C□A X□ V□A Đ□NG M□CH VÀ B□NH Đ□NG M□CH VÀNH

Nguyên nhân ch□ y□u c□a b□nh đ□ng m□ch vành (ĐMV) là do x□ v□a đ□ng m□ch (XVĐM). XVĐM là hi□n t□□ng x□ hoá thành đ□ng m□ch bao g□m các đ□ng m□ch trung bình và đ□ng m□ch l□n. Bi□u hi□n ch□ y□u là s□ l□ng đ□ng m□ và các m□ng t□ bào □ l□p áo trong c□a thành đ□ng m□ch g□i là m□ng v□a.

Quan đi□m hi□n nay cho r□ng XVĐM là m□t b□nh viêm. Đây là b□nh lý đ□ng h□c và ti□n tri□n, xu□t phát t□ s□ k□t h□p c□a r□i lo□n ch□c năng n□i m□c (RLCNNM) và quá trình viêm, hay nói m□t cách khác, XVĐM là m□t b□nh viêm m□n tính mà trong đó nh□ng c□ ch□ mi□n d□ch t□□ng tác v□i nh□ng y□u t□ nguy c□ đ□ ho□t hoá nh□ng t□n th□□ng trong cây đ□ng m□ch.

II.1. Ch□c năng n□i m□c bình th□□ng

N□i m□c m□ch máu không ch□ là m□t hàng rào c□ h□c đ□□c lát b□i m□t l□p đ□n bào ngăn cách dòng máu và thành m□ch mà còn đi□u hoà nh□ng ch□c năng quan tr□ng khác c□a gi□□ng m□ch. Ch□c năng n□i m□c bình th□□ng quan tr□ng không ch□ trong vi□c đi□u hoà tr□□ng l□c m□ch máu mà còn trong vi□c t□o nên m□t b□ m□t n□i m□c không sinh huy□t kh□i, d□ phòng ph□n □ng viêm và hi□n t□□ng tăng sinh thành m□ch. N□i m□c bình th□□ng đ□□c cung c□p m□t s□ c□ ch□ ch□ng huy□t kh□i, bao g□m ho□t đ□ng ch□ng ti□u c□u c□a nitric oxide (NO), prostacyclin, ADPase/CD39, ho□t đ□ng ch□ng đông c□a heparin, protein C, protein S, và ho□t đ□ng tiêu s□i huy□t c□a y□u t□ ho□t hoá plasminogen mô (tissue Plasminogen Activator, tPA).

N□i m□c m□ch máu có th□ nh□y c□m v□i nh□ng thay đ□i huy□t đ□ng và nh□ng tín hi□u phát sinh t□ dòng máu. Đ□ ki□m soát tr□□ng l□c v□n m□ch, n□i m□c t□ng h□p và phóng thích nh□ng ch□t ho□t m□ch nh□ prostacyclin, y□u t□ tăng phân c□c (hypepolarizing factor), endothelin..., và quan tr□ng nh□t là NO. S□ h□ng đ□nh n□i mô c□a m□ch máu đ□□c duy trì b□i m□t s□ cân b□ng gi□a các y□u t□ co m□ch và giãn m□ch có ngu□n g□c n□i m□c này. Khi s□ cân b□ng này b□ v□ qua trung gian c□a nh□ng y□u t□ viêm và nh□ng y□u t□ nguy c□ kinh đi□n, gi□□ng m□ch tr□ nên nh□y c□m v□i s□ hình thành m□ng v□a.

Các y□u t□ giãn m□ch đ□□c phân thành 2 nhóm:

* Các ch□t giãn m□ch đ□c l□p v□i n□i m□c tác đ□ng tr□c ti□p lên c□ tr□n thành m□ch b□t k□ tình tr□ng c□a n□i m□c nh□ th□ nào, và

* Các ch□t giãn m□ch ph□ thu□c n□i m□c b□t bu□c c□n có s□ hi□n di□n c□a m□t n□i m□c còn ho□t đ□ng bình th□□ng.

**** Nitric oxide (NO):*** Năm 1980, Furchgott và Zawadzki nh□n th□y s□ hi□n di□n c□a t□ bào n□i m□c (TBNM) m□ch máu là c□n thi□t đ□ acetylcholine có tác d□ng giãn m□ch. N□u n□i m□c b□ lo□i b□, m□ch máu s□ không giãn v□i acetylcholine, nh□ng v□n đáp □ng v□i glyceryl trinitrate. S□ giãn m□ch ph□ thu□c n□i m□c này c□a c□ tr□n m□ch máu v□i acetylcholine thông qua vai trò c□a m□t y□u t□ trung gian n□i sinh. Lúc đ□u, y□u t□ này đ□□c đ□t tên là y□u t□ giãn m□ch có ngu□n g□c n□i m□c (Endothelium Derived Relaxing Factor, EDRF), v□ sau, nó đ□□c xác đ□nh là NO. NO là y□u t□ giãn m□ch ch□ y□u, đóng m□t vai trò quan tr□ng trong s□ đi□u hoà tr□□ng l□c m□ch máu và ch□c năng v□n m□ch. Ngoài hi□u qu□ giãn m□ch, NO còn có tác d□ng ch□ng viêm, ch□ng sinh x□ v□a, đó là:

* NO □c ch□ s□ k□t dính c□a b□ch c□u vào n□i m□c.

* NO □c ch□ s□ tăng sinh và di chuy□n c□a t□ bào c□ tr□n (TBCT).

* NO □c ch□ s□ ho□t hoá và b□c l□ c□a nh□ng phân t□ k□t dính.

* NO □c ch□ s□ ng□ng t□p c□a ti□u c□u.

* NO là m□t ch□t ch□ng oxy hoá .

V□ m□t sinh lý, g□ng s□c là m□t kích thích c□ h□c quan tr□ng đ□i v□i n□i m□c qua trung gian áp l□c xé (shear stress) do tăng dòng máu. Khi n□i m□c b□ kích thích b□i áp l□c xé do tăng dòng ch□y, NO synthase c□a n□i m□c (endothelial NO synthase - eNOS) đ□□c ho□t hoá thông qua m□t con đ□□ng không ph□ thu□c th□ th□ b□ng cách phosphoryl hoá NO synthase, và s□n xu□t NO t□ ti□n ch□t c□a nó là L- arginine. Ng□□c l□i, bradykinin ho□c serotonin có ngu□n g□c t□ ti□u c□u kích thích n□i m□c qua nh□ng th□ th□ đ□c hi□u d□n đ□n ho□t hoá NO synthase qua trung gian protein G. Sau khi đ□□c t□ng h□p, NO khuy□ch tán qua màng c□a TBNM và đi vào TBCT m□ch máu, □ đó, nó ho□t hoá guanylate cyclase d□n đ□n tăng n□ng đ□ n□i bào c□a guanosine monophosphat vòng (cGMP). cGMP đóng vai trò trung gian cho nhi□u tác d□ng sinh h□c c□a NO, bao g□m s□ ki□m soát tr□□ng l□c m□ch máu và ch□c năng ti□u c□u. N□i m□c không ch□ có vai trò trong giãn m□ch mà còn là n□i s□n xu□t các y□u t□ co m□ch, ch□ y□u là endothelin-1.

Tr□□c khi xu□t hi□n m□ng x□ v□a, ch□c năng giãn m□ch c□a n□i m□c đã s□m b□ suy gi□m.

II.2. R□i lo□n ch□c năng n□i m□c trong x□ v□a đ□ng m□ch và b□nh m□ch vành

R□i lo□n ch□c năng n□i m□c(RLCNNM) là m□t thu□t ng□ r□ng bao hàm gi□m s□n xu□t ho□c gi□m đ□ kh□ d□ng sinh h□c c□a NO và / ho□c m□t s□ m□t cân b□ng gi□a các y□u t□ giãn m□ch

và co m□ch có ngu□n g□c n□i m□c.

II.2.1. Gi□m ho□t đ□ng sinh h□c c□a NO

S□ giãn m□ch ph□ thu□c n□i m□c c□a ĐMV b□ suy gi□m trong b□nh lý XVĐM d□n đ□n s□ co m□ch ngh□ch th□□ng, có th□ d□n đ□n gi□m t□□i máu c□ tim và thi□u máu c□c b□ (TMCB) c□ tim. Tuy nhiên, RLCNNM có th□ x□y ra tr□□c khi có nh□ng bi□u hi□n c□u trúc c□a XVĐM, ch□ng h□n, s□ đáp □ng b□t th□□ng đ□i v□i acetylcholine đ□□c phát hi□n ngay c□ □ nh□ng ĐMV mà trên ch□p m□ch còn bình th□□ng. Nh□ v□y, RLCNNM có th□ là m□t y□u t□ d□ đoán (YTDĐ) đ□c l□p nh□ng bi□n c□ tim m□ch t□□ng lai.

Trong khi đáp □ng v□i nh□ng y□u t□ nguy c□ (YTNC) tim m□ch kinh đi□n nh□ tăng cholesterol máu, hút thu□c lá, THA, đái tháo đ□□ng (ĐTĐ)..., kh□ năng b□o v□ n□i sinh c□a n□i m□c m□ch máu b□t đ□u b□ suy gi□m. Trong nh□ng giai đo□n s□m c□a XVĐM, tăng cholesterol máu kích thích b□ch c□u k□t dính vào n□i m□c, LDL cholesterol (LDL-C) t□p trung trong thành m□ch và đ□□c oxy hoá. S□ oxy hoá là c□n thi□t cho cu□c s□ng, tuy nhiên, n□u quá trình này v□□t ra kh□i t□m ki□m soát nó s□ tr□ nên có h□i cho gi□□ng m□ch. LDL đã oxy hoá (oxLDL) gây ho□t hoá và làm thay đ□i nh□ng đ□c đi□m sinh h□c c□a n□i m□c ph□n nào b□ng cách làm gi□m n□ng đ□ NO n□i bào. Nh□ng g□c t□ do d□n xu□t t□ oxy có kh□ năng b□t ho□t nhanh chóng NO thành peroxitrite ($ONOO^-$) không còn nh□ng ch□c năng giãn m□ch và b□o v□ m□ch máu c□a NO n□a. Ngu□n g□c c□a nh□ng anion superoxide là xanthine oxidase, và đ□c bi□t là NADH/NADPH oxidase s□n xu□t nh□ng anion superoxide trong đ□i th□c bào (ĐTB) sau khi có s□ kích thích c□a angiotensin II, đây là m□t ch□t trung gian ch□ y□u c□a stress oxy hoá trong thành m□ch. Trong nh□ng giai đo□n s□m c□a b□nh ĐMV, nh□ng g□c oxy ph□n □ng là do n□i m□c phóng thích; tuy nhiên, trong quá trình XVĐM sau này khi thành XVĐM dày lên, ĐTB s□ phóng thích nh□ng anion superoxide tích lu□ trong l□p áo trong, và ti□n trình ti□n oxy hoá lan r□ng đ□n thành m□ch.

Ngoài s□ b□ hu□ ho□i do nh□ng g□c oxy ph□n □ng, ho□t đ□ng sinh h□c c□a NO có th□ b□ gi□m thông qua nh□ng c□ ch□ khác nh□ gi□m s□n xu□t NO. Ch□ng h□n, trong tăng cholesterol máu có m□t s□ tác đ□ng qua l□i gi□a oxLDL và vài quá trình d□n truy□n tín hi□u qua trung gian th□ th□ d□n đ□n gi□m t□ng h□p NO b□i eNOS. Th□c nghi□m cho th□y trong XVĐM ho□t đ□ng c□a eNOS b□ gi□m. Tuy nhiên, t□ng s□n xu□t NO có th□ tăng b□i vì NO không ch□ s□n xu□t b□i eNOS mà còn b□i NO synthase c□a t□ bào th□n kinh (neuronal NO synthase, nNOS), và quan tr□ng h□n là b□i iNOS (inducible NO synthase) c□a ĐTB và nh□ng lo□i t□ bào khác trong m□ng x□ v□a.

II.2.2. Nh□ng c□ ch□ c□ b□n c□a s□ ho□t hoá n□i m□c

S□ bi□n đ□i n□i m□c không ch□ gây nên r□i lo□n ch□c năng giãn m□ch c□a m□ch máu mà còn d□n đ□n m□t s□ quá trình ho□t hoá n□i m□c có nh□ng □nh h□□ng quan tr□ng, đó là quá trình viêm, s□ tăng sinh và hi□n t□□ng ch□t theo ch□□ng trình c□a t□ bào m□ch máu.

** Quá trình viêm*: Gi□m ho□t đ□ng sinh h□c c□a NO ho□c tăng stress oxy hoá d□n đ□n s□ nitrô hoá tyrosine c□a nh□ng protein trong thành m□ch và ho□t hoá y□u t□ nhân B (Nuclear Factor-B, NF-B). NF-B là m□t protein sao chép làm gia tăng s□ tăng sinh c□a TBCT và nh□ng t□ bào khác. H□n n□a, gi□m ho□t đ□ng sinh h□c c□a NO cùng v□i tăng stress oxy hoá s□ kích thích s□ s□n xu□t nh□ng cytokine nh□ là nh□ng interleukin (IL), y□u t□ ho□i t□ u-a (tumor necrosis factor-a, TNF-a), protein hoá h□□ng đ□ng t□ bào đ□n nhân-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) ho□c interferon (IFN), do v□y h□p d□n t□ bào đ□n nhân (TBĐN). Angiotensin II có th□ kích thích s□n xu□t nh□ng g□c oxy ph□n □ng, gia tăng s□ b□c l□ c□a nh□ng cytokin ti□n viêm nh□ IL-6, MCP-1, và đi□u hoà lên phân t□ k□t dính t□ bào m□ch máu-1 (vascular cell adhesion molecule-1,VCAM-1,) □ TBNM. Nh□ng YTNC m□i h□n nh□ tăng n□ng đ□ hs-CRP cũng có th□ thúc đ□y RLCNNM b□ng cách ki□m hãm s□ s□n xu□t và làm gi□m ho□t tính sinh h□c c□a NO. Nh□ng bi□n đ□i này c□a n□i m□c thúc đ□y hi□n t□□ng viêm trong thành m□ch, kh□i đ□u và ti□n tri□n c□a m□t t□n th□□ng x□ v□a.

** S□ tăng sinh thành m□ch*: S□ m□t cân b□ng oxy hoá - kh□ gi□a NO và các g□c oxy ph□n □ng tr□c ti□p t□□ng tác v□i s□ b□c l□ c□a các gen có liên quan đ□n quá trình tăng sinh thành m□ch. Trong khi NO làm gi□m s□ tăng sinh c□a TBCT thành m□ch và s□ di chuy□n c□a TBĐN thì ET-1 và angiotensin II l□i có nh□ng tác d□ng ti□n x□ v□a tr□c ti□p trên thành m□ch. Nghiên c□u th□c nghi□m cho th□y nh□ng con chu□t thi□u eNOS b□ gi□m s□ giãn m□ch ph□ thu□c n□i m□c và tăng quá m□c s□ tăng sinh l□p áo trong sau m□t kích thích bên ngoài thành m□ch .

M□t quá trình quan tr□ng đáp □ng đ□i v□i s□ xu□t hi□n m□ng x□ v□a là quá trình tái c□u trúc m□ch máu (vascular remodelling). Đây là s□ gia tăng kích th□□c m□ch máu trong giai đo□n s□m c□a XVĐM đ□ bù tr□ cho s□ xâm l□n lòng m□ch c□a m□ng x□ đang phát tri□n. Quá trình này là h□u qu□ c□a tăng dòng máu □ v□ trí m□ng x□ đang phát tri□n. Dòng máu b□ gi□m m□n tính liên quan v□i gi□m đ□□ng kính m□ch máu; trong khi đó, m□t s□ gia tăng dòng máu, và t□t nhiên c□ tăng áp l□c xé trên thành m□ch s□ d□n đ□n s□ gia tăng kích th□□c m□ch máu. G□n đây, d□a vào nh□ng nghiên c□u □ chu□t, ng□□i ta cho r□ng NO có ngu□n g□c t□ iNOS ch□u trách nhi□m cho s□ tăng tr□□ng thành m□ch kh□i đ□u quá trình tái c□u trúc, trong khi đó, eNOS liên quan v□i s□ □c ch□ hi□n t□□ng dày lên c□a thành m□ch. Tuy nhiên, c□ ch□ tái c□u trúc m□ch máu thích nghi bù tr□ ban đ□u này có th□ tr□ nên có h□i trong nh□ng giai đo□n ti□n tri□n c□a b□nh v□i s□ gia tăng tính kém □n đ□nh c□a m□ng x□.

** Hi□n t□□ng ch□t t□ bào theo ch□□ng trình* S□ m□t cân b□ng oxy hoá - kh□ gi□a NO và các g□c oxy ph□n □ng cũng ki□m soát hi□n t□□ng ch□t t□ bào theo ch□□ng trình, có th□ làm bi□n đ□i nh□ng ch□c năng sinh lý khác nhau c□a l□p TBNM. Các YTNC tim m□ch □nh h□□ng đ□n s□ cân b□ng c□a các t□ bào m□ch máu. Ch□ng h□n, oxLDL ho□c angiotensin II thúc đ□y hi□n t□□ng ch□t theo ch□□ng trình c□a TBNM; ng□□c l□i, áp l□c xé, NO n□i m□c và các vitamin ch□ng oxy hoá l□i □c ch□ hi□n t□□ng này.

II.3. Vai trò c□a viêm trong x□ v□a đ□ng m□ch và b□nh đ□ng m□ch vành

XVĐM là m□t b□nh viêm m□n tính. Trong quá trình này, các ch□t trung gian viêm đóng m□t vai trò ch□ y□u trong s□ kh□i đ□u, ti□n tri□n, và cu□i cùng là v□ m□ng x□ v□a.

Nh□ng b□ng ch□ng hi□n nay cho th□y hs-CRP - m□t ch□ đi□m viêm h□ th□ng - là m□t trong nh□ng y□u t□ d□ đoán (YTDĐ) đ□c l□p, m□nh nh□t c□a bi□n c□ tim m□ch □ ng□□i kho□ m□nh cũng nh□ □ b□nh nhân (BN) có c□n đau th□t ng□c □n đ□nh ho□c không □n đ□nh, BN sau nh□i máu c□ tim. S□ gia tăng n□ng đ□ c□a hs-CRP là m□t YTDĐ đ□c l□p nguy c□ NMCT, đ□t qu□, b□nh đ□ng m□ch ngo□i biên, đ□t t□ do tim, và s□ tái h□p sau can thi□p m□ch vành qua da (CTMVQD).

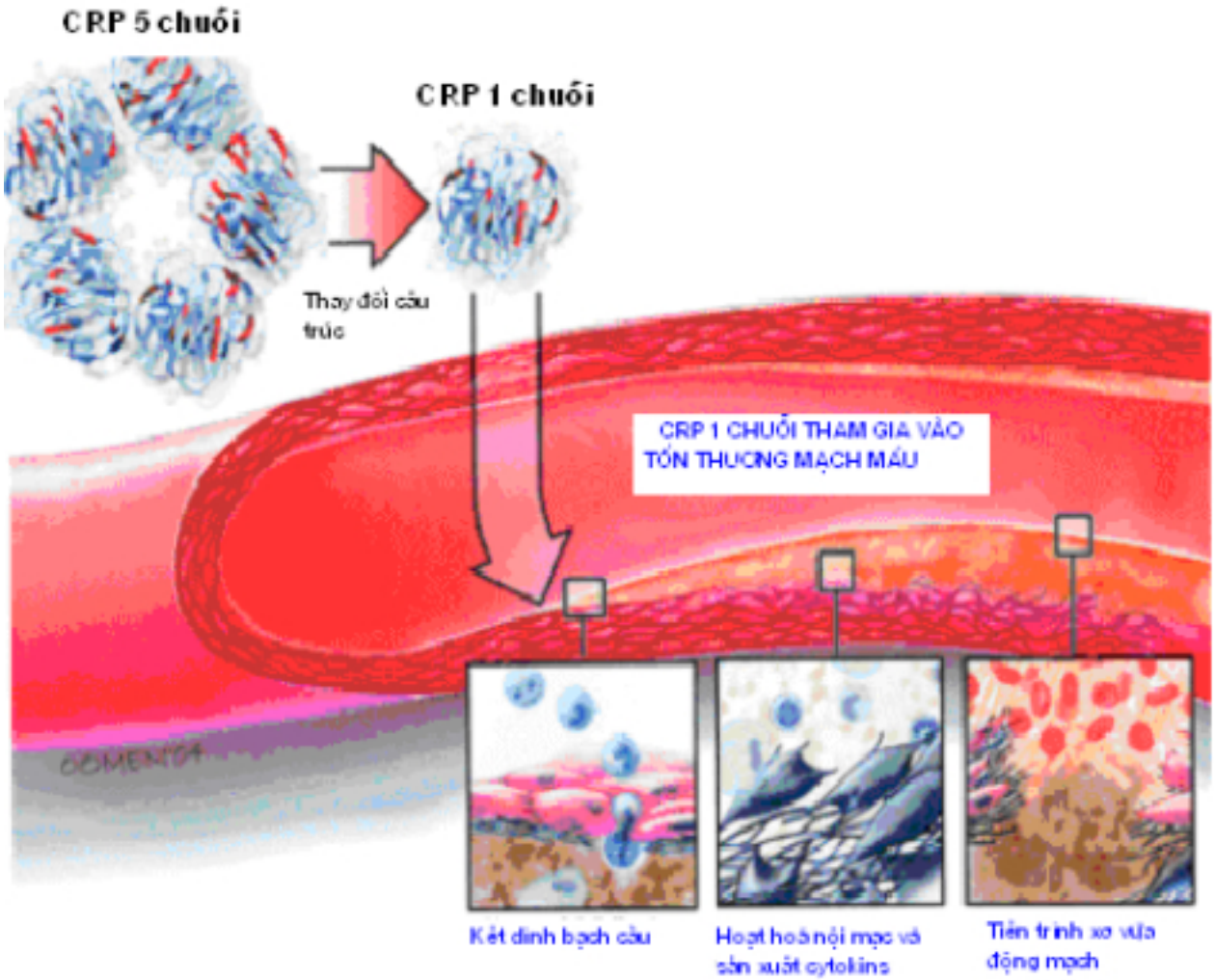
II*.3.1. CRP- m□t protein chính đ□ đánh giá quá trnh viêm*

**** Ngu□n g□c và c□u t□o:*** Năm 1930, t□i Vi□n Nghiên c□u Y h□c Rockefeller, Tillett và Francis đã phát hi□n trong huy□t thanh c□a BN b□ viêm ph□i do ph□ c□u có m□t lo□i protein có kh□ năng k□t t□a v□i C-polysaccharide c□a v□ ph□ c□u khu□n và đ□t tên nó là protein ph□n □ng C (C-Reactive Protein, CRP). Có kho□ng trên 70 b□nh lý bao g□m nhi□m trùng c□p, nhi□m trùng m□n, nhi□m vius, và các b□nh lý không nhi□m trùng nh□ THA, béo phì, hút thu□c lá, ĐTĐ, h□i ch□ng đ□ kháng insulin, b□nh ĐMV, b□nh t□ mi□n, b□nh ác tính ...gây tăng n□ng đ□ CRP.

CRP đ□□c t□ng h□p ch□ y□u t□i gan d□□i tác d□ng kích thích c□a các cytokin viêm nh□ IL-6, IL-1, và IFN-a) khi c□ th□ đang có hi□n t□□ng viêm. Ngoài gan ra, mô m□ cũng đóng m□t vai trò quan tr□ng trong s□n xu□t CRP. CRP cũng đ□□c s□n xu□t b□i TBCT trong ĐMV, nó hi□n di□n □ nh□ng m□ng x□ v□a. Renu Virmani và cs (2002) nghiên c□u gi□i ph□u b□nh ĐMV c□a 302 BN

b□ ch□t, trong đó, 73 BN ch□t do v□ ho□c xói l□ m□ng x□ v□a, 73 BN có m□ng x□ v□a □n đ□nh, và nhóm ch□ng bao g□m 158 tr□□ng h□p đ□t t□ không do nguyên nhân tim m□ch. K□t qu□ cho th□y m□c hs-CRP trung bình □ m□ng x□ v□a b□ v□ là 3,2 mg/L, 2,9 mg/L □ m□ng x□ v□a b□ xói l□, 2,5 mg/L □ m□ng x□ v□a □n đ□nh, và ch□ 1,4 mg/L □ nhóm ch□ng.

CRP có tr□ng l□□ng phân t□ là 120.000 kDA, đ□□c c□u t□o b□i 5 chu□i polypeptid k□t h□p không ch□t ch□, s□p x□p đ□i x□ng chung quanh l□ trung tâm. Theo Khreiss và cs (2004), CRP ph□i tr□i qua m□t s□ thay đ□i c□u trúc □ v□ trí g□n vào màng TBNM, t□ d□ng 5 chu□i polypeptid chuy□n thành d□ng 1 chu□i. D□ng CRP 1 chu□i có th□ gây ho□t hoá n□i m□c trong vòng 4 gi□, trong khi đó, đ□ có đ□□c tác d□ng t□□ng t□ d□ng CRP 5 chu□i ph□i c□n đ□n 24 gi□, b□i vì s□ ho□t đ□ng c□a CRP 1 chu□i d□a vào môi tr□□ng mô h□n là môi tr□□ng huy□t thanh (hình 1.1).



Hình 1.1. Mô hình c□u t□o và ho□t đ□ng c□a CRP.

(Ngu□n: Subodh Verma et al (2004), "CRP: Structure affects function", Circulation, 109, pp. 1914-17).

Gen đi□u hành s□ t□ng h□p CRP n□m trên nhánh ng□n c□a nhi□m s□c th□ s□ 1. Tính di truy□n c□a n□ng đ□ hs-CRP c□ b□n th□ hi□n □ x□p x□ 40% nh□ng nghiên c□u gia đình. Hi□n nay, ng□□i ta đã tìm th□y 3 d□ng gen c□a CRP liên quan v□i nh□ng thay đ□i c□a n□ng đ□ hs-CRP. Có l□, nh□ng BN nguy c□ cao có m□t d□ng gen gây gi□m tính □n đ□nh c□a c□u trúc CRP 5 chu□i, do v□y thúc đ□y s□ hình thành c□u trúc CRP 1 chu□i, hay nói m□t cách khác, h□ có m□t d□ng gen làm gia tăng tính □n đ□nh c□a c□u trúc 1 chu□i g□n vào màng t□ bào, t□ đó d□n đ□n tăng ho□t hoá TBNM.

N□ng đ□ hs-CRP không b□ □nh h□□ng b□i tu□i, gi□i, và nh□p ngày đêm. H□n n□a, CRP có tính □n đ□nh cao cho phép đo l□□ng d□ dàng, chính xác, và cho nh□ng k□t qu□ gi□ng nhau t□ nh□ng m□u huy□t t□□ng t□□i, l□u tr□, ho□c đông l□nh. Đi□u này ph□n nào do CRP có thành ph□n pentraxin □n đ□nh, và có th□i gian n□a đ□i dài 18-20 gi□. □ng□□i bình th□□ng, n□ng đ□ c□a CRP hoàn toàn □n đ□nh và th□□ng < 1 mg/L.

**** CRP và đáp □ng pha c□p***: Pha c□p liên quan đ□n nh□ng bi□n đ□i sinh lý và chuy□n hoá di□n ra ngay sau nhi□m trùng hay t□n th□□ng mô, và có □nh h□□ng đ□n toàn thân g□i là đáp □ng pha c□p. Khác v□i tính đ□c hi□u c□a mi□n d□ch th□ d□ch và mi□n d□ch t□ bào, các thay đ□i c□a pha c□p không đ□c hi□u và x□y ra trong nhi□u lo□i b□nh lý. Đáp □ng này t□o ra s□ thay đ□i v□ n□ng đ□ c□a các protein huy□t t□□ng. M□t protein đ□□c g□i là protein pha c□p ch□ khi n□ng đ□ c□a nó trong huy□t t□□ng tăng ho□c gi□m đi ít nh□t là 25% trong vòng 7 ngày k□ t□ khi có t□n th□□ng mô hay viêm nhi□m.

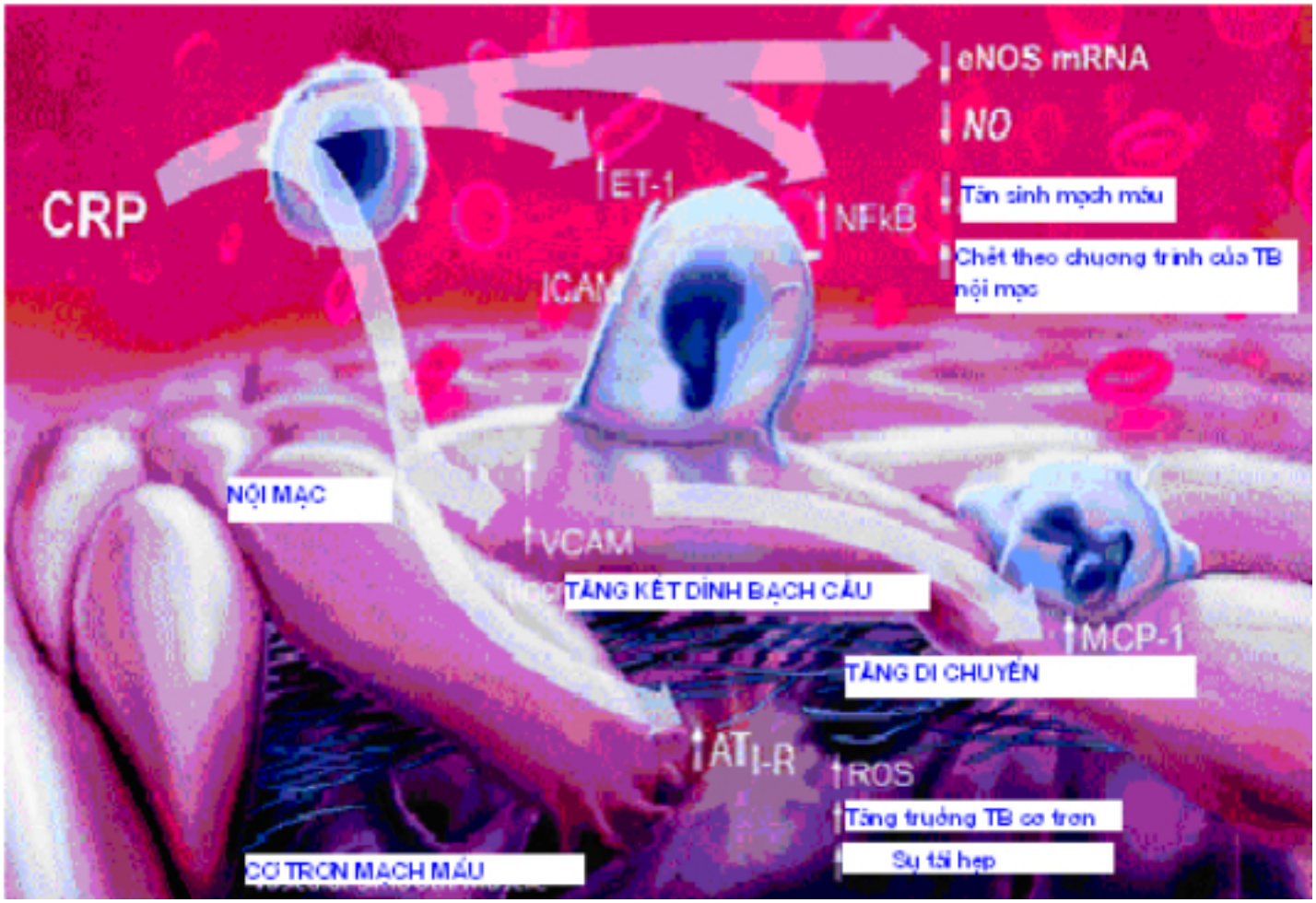
CRP đ□□c xem là m□t trong h□n 50 protein pha c□p chính vì đ□t đ□□c tiêu chu□n trên, đ□ng th□i có tính nh□y c□m cao và n□ng đ□ huy□t t□□ng c□a nó thay đ□i r□t sát v□i quá trình viêm; vì v□y, nó ph□n ánh và đánh giá chinh xác quá trình viêm. Sau khi kh□i phát viêm hay t□n th□□ng mô c□p, s□ t□ng h□p CRP tăng lên trong vòng 6 - 12 gi□ và tăng g□p đôi m□i 8 gi□, đ□t đ□n đ□nh cao sau 36 - 50 gi□ và tr□ v□ bình th□□ng sau 5 - 7 ngày n□u không còn tác nhân kích thích.

□ các nhi□m trùng do vi khu□n, n□ng đ□ CRP th□□ng >100 mg/L. V□i nh□ng tr□□ng h□p s□t

không rõ nguyên nhân, CRP tăng cao là m□t ch□ đi□m t□t cho nhi□m vi khu□n. M□c tăng CRP trong nhi□m virus th□□ng không v□□t quá 40 mg/L. Trong các b□nh lý viêm không do nhi□m trùng CRP th□□ng <50 mg/L n□u không có t□n th□□ng mô tr□m tr□ng. CRP cũng tăng trong các b□nh lý khác nh□ béo phì, THA, ĐTĐ, h□i ch□ng đ□ kháng insulin, XVĐM, b□nh ĐMV...Nó ph□n ánh tình tr□ng viêm m□n tính trong các b□nh lý này.

II.3.2. C□ ch□ ho□t đ□ng c□a CRP

Viêm đ□ng m□ch là ngu□n g□c d□n đ□n quá trình huy□t kh□i x□ v□a. K□t qu□ c□a nhi□u nghiên c□u cho th□y CRP có m□t vai trò b□nh sinh tr□c ti□p trong s□ ho□t hoá n□i m□c m□ch máu, qúa trình viêm và t□n th□□ng XVĐM (hình 1.2).



Hình 1.2. Vai trò c□a CRP trong r□i lo□n ch□c năng n□i m□c, viêm và x□ v□a đ□ng m□ch.

(*Ngu□n: Paul E. Szmitko et al (2003), "New markers of inflammation and endothelial cell activation", Circulation,108, pp.1917-27)* .

* CRP có th□ đi□u hoà xu□ng s□ sao chép c□a eNOS □ TBNM và làm r□i lo□n eNOSmRNA v□i h□u qu□ là làm gi□m c□ NO c□ b□n và kích thích. CRP liên quan v□i RLCNNM □ BN b□ b□nh ĐMV là do làm tăng stress oxy hoá và làm gi□m đ□ kh□ dung sinh h□c c□a NO. CRP cũng làm gi□m phóng thích prostacyclin t□ TBNM, kích thích TBĐN phóng thích ET-1.

Nghiên c□u cho th□y n□ng đ□ hs-CRP t□□ng quan ngh□ch v□i s□ t□ng h□p NO c□ b□n c□a n□i m□c. H□n n□a, □ BN b□ b□nh ĐMV, n□ng đ□ CRP tăng liên quan v□i s□ suy gi□m tính ph□n □ng c□a n□i m□c đ□ng m□ch c□ng tay, và s□ bình th□□ng hoá n□ng đ□ hs-CRP liên quan v□i m□t s□ c□i thi□n có ý nghĩa ch□c năng n□i m□c.

CRP không ch□ là m□t ch□ đi□m c□a s□ ho□t hoá n□i m□c mà còn ch□ đ□ng đóng vai trò b□nh sinh c□a viêm ngay t□i gi□□ng m□ch:

* CRP có th□ ho□t đ□ng tr□c ti□p nh□ m□t kích thích ti□n viêm đ□i v□i ĐTB b□ng cách g□n vào nh□ng th□ th□ đ□c hi□u FcgRII trên ĐTB d□n đ□n hi□n t□□ng hoá □ng đ□ng c□a TBĐN, giúp TBĐN xâm nh□p vào trong thành m□ch.

* CRP kích thích TBĐN phóng thích IL-1b, IL-6 và TNF-a.

* CRP đi□u hoà lên nh□ng phân t□ k□t dính (ICAM-1 và VCAM-1), MCP-1 và E-selectin trên TBNM m□ch vành, và opsonin hoá LDL-C t□o thu□n l□i cho s□ thu nh□n LDL-C c□a ĐTB

* CRP có kh□ năng làm cho TBNM d□ b□ hu□ ho□i b□i t□ bào T $CD4^+$ đ□c t□ bà.

* Nh□ng d□ li□u g□n đây cho th□y mô đ□ng m□ch có th□ s□n xu□t CRP và nh□ng protein b□ th□. Nh□ng s□n ph□m này và mRNA liên quan c□a chúng đ□□c đi□u hoà lên đáng k□ trong m□ng x□ v□a. CRP ho□t hoá h□ th□ng b□ th□, k□t h□p v□i ph□c h□p t□n công màng trong nh□ng t□n th□□ng x□ v□a s□m làm gia tăng h□n n□a quá trình viêm trong thành m□ch.

* G□n đây h□n, S. Verma, R. P. Palusinski và cs phát hi□n CRP có th□ t□o thu□n l□i cho TBNM ch□t theo ch□□ng trình, gia tăng s□ ho□t hoá TBNM gây nên b□i CD14.

* Nh□ng k□t qu□ s□ b□ t□ nghiên c□u c□a Paul E. Szmitko và cs cho th□y CRP cũng có ti□m năng đi□u hoà lên NF-B, đây là y□u t□ nhân ch□ y□u t□o thu□n l□i cho s□ sao chép c□a vài gen ti□n x□ v□a. Nh□ng tác d□ng ti□n x□ v□a c□a CRP d□□ng nh□ cũng b□ thay đ□i b□i nh□ng YTNC khác và nh□ng chi□n l□□c đi□u tr□. Ví d□, tăng đ□□ng máu làm gia tăng nh□ng tác đ□ng c□a CRP trên s□ ho□t hoá c□a TBNM; trong khi đó, nh□ng can thi□p d□□c lý b□ng statin, glitazone và bosentan (m□t tác nhân đ□i kháng th□ th□ endothelin) làm gi□m nh□ng quá trình này.

* CRP d□□ng nh□ cũng □c ch□ s□ s□ng sót và bi□t hoá c□a t□ bào ti□n sinh n□i m□c có ngu□n g□c t□ tu□ x□□ng (bone marrow-derived Endothelial Progenitor Cell, EPC). Ng□□i ta cho r□ng nh□ng t□ bào EPC đóng m□t vai trò quan tr□ng trong quá trình tân sinh m□ch máu sau sinh, và kh□ năng □c ch□ t□ bào EPC c□a CRP có th□ là m□t c□ ch□ quan tr□ng nh□m □c ch□ hi□n t□□ng sinh m□ch bù tr□ trong TMCB m□n tính.

Nh□ v□y, CRP không ch□ là m□t ch□ đi□m viêm c□a XVĐM / bi□n c□ m□ch vành mà còn là m□t ch□t trung gian c□a b□nh b□i vì nó tham gia vào c□ ch□t hình thành t□n th□□ng c□ b□n, v□ m□ng x□ v□a, và t□c ngh□n m□ch vành thông qua s□ t□□ng tác và làm bi□n đ□i ki□u hình c□a TBNM.

* Nh□ng tác d□ng ti□n sinh x□ v□a c□a CRP không nh□ng □nh h□□ng đ□n n□i m□c mà còn lan đ□n TBCT m□ch máu. B□ng ch□ng g□n đây g□i ý r□ng CRP, □ n□ng đ□ d□ đoán bi□n c□ tim m□ch, tr□c ti□p đi□u hoà lên th□ th□ AT1 c□a angiotensin □ TBCT m□ch máu in vitro và in vivo, kích thích s□n xu□t y□u t□ mô (Tissue Factor, TF), kích thích s□ di chuy□n và tăng sinh c□a TBCT m□ch máu, kích thích s□ hình thành l□p áo trong m□i và s□ s□n xu□t nh□ng g□c oxy ph□n □ng.

Tuy nhiên, Subodh Verma và cs (2004) nh□n th□y CRP cũng đi□u hoà lên nh□ng protein □c ch□ b□ th□ và b□o v□ TBNM kh□i nh□ng t□n th□□ng qua trung gian b□ th□. Nh□ v□y, m□t s□ cân

b□ng gi□a tác d□ng ti□n sinh x□ v□a và ch□ng sinh x□ v□a c□a CRP trên thành m□ch có th□ đóng m□t vai trò quan tr□ng trong s□ phát tri□n c□a XVĐM.

Tóm l□i, XVĐM không còn đ□□c xem là m□t r□i lo□n lipid đ□n thu□n n□a. Càng ngày càng có nhi□u b□ng ch□ng ch□ng minh viêm là ngu□n g□c c□a XVĐM và nh□ng bi□n ch□ng c□a nó. M□t s□ c□ ch□ và ch□t trung gian c□a viêm đã đ□□c xác đ□nh, trong s□ đó, CRP là m□t ch□ đi□m quan tr□ng nh□t. Rõ ràng, s□ hi□u bi□t nh□ng c□ ch□ và nh□ng ch□t trung gian c□a RLCNNM và viêm có th□ cung c□p nh□ng cái đích m□i đ□ d□ đoán, d□ phòng và đi□u tr□ b□nh tim m□ch.

TÀI LI□U THAM KH□O

1. ACC/AHA (2000), “Inflammation, heart disease and stroke: The role of CRP”, *Circulation*, pp. 1-3.

2. Allan R. Brasier et al (2002), “Vascular inflammation and the renin-angiotensin system”, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 22(8), pp. 1257-70.

3. Antonio MG et al (2000), “Blood lipids and coronary heart disease”, *The ILIB lipid handbook for clinical practice*, 2nd edition, pp. 7-18.

4. Baohua JI (2004), “CRP and cardiovascular disease”, *Journal of Geriatric Cardiology,* 1(1), pp. 17-20.

5. Barclay L (2003), “CRP testing and CVD risk”, *Circulation,* 107, pp. 499-511.

6. Blake GJ, Ridker PM (2001), “Novel clinical markers of vascular wall inflammation”, *Circulation*, 89, pp. 763-80.

7. Deepak L. Bhatt, Eric J. Tipol (2002), “Need to test the arterial inflammation hypothesis”, Circulation, 106, pp. 136.

8. Derek P.Chew, Deepak L. Bhatt et al (2001), “Incremental prognostic value of elevated baseline CRP among established markers of risk in percutaneous coronary intervention”, *Circulation*

, 104, pp. 992-98.

9. Emmanouil Zouridakis et al (2004), “Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris”, *Circulation*, 110, pp.1757-53.

10. Frits Haverkate et al (1997), “Production of CRP and risk of coronary events in stable and unstable angina”, *The Lancet*, pp. 462-466.
11. Garcia X. Moll et al (2000), “CRP in patients with chronic stable angina: differences in baseline serum concentration between women and men”, *Circulation*, 90, pp. 742-47.
12. Gavin J. Blake, Paul M. Sidker (2001), “Novel clinical markers of vascular wall inflammation”, *Circulation*, 89, pp. 763-74.
13. Gersh BJ, Brauwald E (2001), “Chronic coronary artery disease”, *Heart disease*, 6th ed, CD-ROM.

14. Goran K. Hansson (2005), “Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease”, *NEJM*, 352, pp. 1685-95.
15. Haidari M et al (2001), “Evaluation of CRP, a sensitive marker of inflammation, as a risk factor for stable coronary artery disease”, *Clinical Biochemistry*, 34(4), pp. 309-15.
16. Jeffrey L. Anderson (2005), “Infection, antibiotics, and atherothrombosis - End of the road or new beginning?”, *NEJM*, 352 (16), pp. 1706-08.
17. John Danesh et al (2000), “Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses”, *BMJ*, 321, pp. 199-204.
18. Judith Mackay, George A. Mensah (2004), “Risk factors”, “Deaths from coronary heart disease”, *The atlas of heart disease and stroke*, WHO, pp. 22-42, 48-49.
19. Matthew J. Sorrentino et al (2004), “Inflammation and vascular disease: the role of CRP”, *Journal of Geriatric Cardiology,* 1(1), pp. 11-13.
20. Mike Mitka (2004), “Biomarkers for coronary heart disease: Predictive value or background noise”, *JAMA*, 292 (23), pp. 2824-26.
21. Patrick Vallance, Norman Chan (2001), “Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance”, *Heart*, 85, pp. 342-350.
22. Paul E. Szmitko, Chao-Hung Wang et al (2003), “New markers of inflammation and endothelial cell activation”, “Biomarkers of vascular disease linking inflammation to endothelial activation”, *Circulation*,108, pp. 1917-27, 2041-51.
23. Peter Libby et al (2002), “Inflammation and atherosclerosis”, *Circulation*, 105, pp. 1135-45.
24. Renu Virmani et al (2002), “Elevated CRP values and atherosclerosis in sudden coronary death”, *Circulation*, 105, pp. 2019-29.
25. Ridker PM, Charles H. Hennekens et al (2000), “CRP and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women”, *NEJM,* 342 (12), pp. 836-843.
26. Ridker PM. (2003), “Clinical application of CRP for cardiovascular disease detection and prevention”, *Circulation*, 107, pp. 363-70.
27. Ridker PM. et al (2004), “Clinical usefullness of very high and very low levels of CRP across the full range of framingham risk scores”, *Circulation*, 109, pp.1955-59.
28. Russel Ross (1999), “Atherosclerosis - An inflammation disease”, *NEJM,* 340 (2), pp. 115-126.

29. 29. Samir R Kapadia, David J Moliterno (2000), “Chronic ischemic syndromes”, *Manual of cardiovascular medicine,*
Loppincott William & Wilkins, pp. 71-95.

30. Sidney C. Smith, Richard V. Milani et al (2004), “Atherosclerotic vascular disease conference”, *Circulation*, 109, pp. 2613-16.
31. Sidney C. Smith et al (2004), “CDC/AHA workshop on markers in inflammation and cardiovascular disease”, *Circulation*, 110, pp. e550-e553.
32. Subodh Verma et al (2004), “CRP: Structure affects function”, *Circulation*, 109, pp. 1914-17
33. Tomai F (2004), “CRP and microvascular function”, *Heart*, 90, pp. 727-728.
34. Umed A. Ajani et al (2004), “Prevalence of high CRP in persons with serum lipid concentrations within recommended values”, *Clinical Chemistry*, 50, pp.1618-22.
35. Volker Schachinger et al (2002), “Atherogenesis - recent insight into basic mechanisms and their clinical impact”, *Nephrol Dial Transplant*, 17, pp. 2055-64.
36. Wim K. Lagrand et al (1999), “CRP as a cardiovascular risk factor more than an epiphenomenon”, *Circulation*, 100, pp. 96-102.
37. Winter RJ et al (2004), “The prognostic value of pre-procedural plasma CRP in patients undergoing elective coronary angioplasty”, *Circulation*, 102, pp. 126-132.
38. Zebrack JS et al (2002), “CRP and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina”, *JACC*, 39 (4), pp. 632-37.