DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0835

文章编号 1671-8852(2025)10-1370-04

C反应蛋白结构活性与应答特征研究现状与展望

李正钧[1] 段文杰[2] 张 迪[2] 张培蕾[2] 潘兹书[3]

[1]郑州方欣生物科技有限责任公司 河南 郑州 451100；

[2]河南杰瑞生物科技研究院有限公司 河南 郑州 451163；

[3]武汉大学生命科学学院 湖北 武汉 430072

摘要 C反应蛋白(CRP)是一种主要由肝脏合成的多功能蛋白质，与炎症反应相关的组织损伤事件会引起CRP血液浓度迅速变化。作为机体病理生理反应的重要生物标志物，CRP水平变化与人体健康状况密切相关。血液CRP浓度测定已在疾病临床诊断中广泛应用。本文综述了CRP结构、活性及应答动力学特征，并讨论了高敏C反应蛋白及其在预测心血管疾病等发病风险及预后评估中的意义。

关键词 C反应蛋白；高敏C反应蛋白；结构与活性；生物标志物

中图分类号 R446.1

文献标识码 A

开放科学(资源服务)标识码(OSID)：

State of the art and prospects in the structure, activity, and response characteristics of C-reaction protein

LI Zhengjun[1], DUAN Wenjie[2], ZHANG Di[2], ZHANG Peilei[2], PAN Zishu[3]

[1]Zhengzhou Fangxin Biotechnology Co., Ltd, Zhengzhou 451100, Henan, China;

[2]Henan Jierui Biotechnology Institute Co., Ltd, Zhengzhou 451163, Henan, China;

[3]College of Life Science, Wuhan University, Wuhan 430072, Hubei, China

Abstract

C-reactive protein (CRP) is a multifunctional protein primarily synthesized by the liver, blood CRP levels change rapidly and significantly in response to tissue-damaging events associated with inflammation. As a biomarker of pathophysiological response, the CRP levels are closely related to human health status and have been widely utilized in clinical diagnosis of diseases. This review will primarily focus on our current understanding of the structure, activity of CRP, as well as the kinetics of its response. In addition, the characterization of high-sensitivity CRP (hs-CRP) and its clinical significance in predicting the risk of cardiovascular diseases and in prognostic assessment are discussed.

Key Words C Reaction Protein; High-Sensitive (hs) C-Reaction Protein; Structure and Activity; Biomarker

C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)于上世纪30年代在感染肺炎球菌患者血清中首次发现[1]。

课题来源：国家自然科学基金资助项目(编号：92374108)

作者简介：李正钧，男，1973—，主要从事体外诊断产品研发和质量管理等工作，E-mail: 1018681184@qq.com

通信作者：潘兹书，男，1961—，理学博士，教授，博士生导师，主要从事感染与免疫和生物技术开发等研究，E-mail: zspan@whu.edu.cn

CRP具有多种生物学活性，主要在肝脏中合成，在巨噬细胞、血管细胞、内皮细胞、脂肪细胞、外周血单核细胞和肾脏也能产生[2-4]。临床上，CRP作为重要的生物标志物，被广泛用于感染、炎症、自身免疫性疾病、肿瘤以及心血管疾病等多种疾病的实验室诊断中[5-7]。本文综述了CRP结构活性与应答特征的研究现状与相关进展，旨在帮助理解CRP在疾病发生和预后评估中的作用，为开发CRP分子诊断技术提供参考。

1　C反应蛋白的结构

CRP主要有两种结构形式，即单体或修饰CRP（monomeric or modified CRP，mCRP）和天然五聚体CRP（pentameric CRP，pCRP）。CRP也能以二聚体、三聚体、四聚体或由于微环境改变形成的非天然五聚体结构形式存在[8]。mCRP是由206个氨基酸残基组成的非糖基化亚单位，折叠成两个反平行的β-片层，呈扁平卷状结构，该结构也存在于豆类凝集素中[9]。作为天然五聚体CRP的亚单位，mCRP在识别面上有磷酰胆碱结合位点，该位点由两个钙离子（Ca^{2+}）配位磷酸基团及一个容纳磷酰胆碱甲基组的疏水口袋组成。mCRP与自身和外源大分子上暴露的磷酰胆碱残基高亲和力结合[10]，随后聚集颗粒配体、沉淀可溶性配体，激活经典补体途径，进而促进炎症反应和病原体的清除。Ca^{2+}被一侧片层凹面的长环区域侧链固定，该区域是配体结合区域；另一侧面有单一α-螺旋结构[11]。因此，五聚体形式pCRP一侧有10个Ca^{2+}，另一侧有5个α-螺旋[12]。Ca^{2+}对于CRP与配体结合以及维持蛋白质的完整性至关重要。与Ca^{2+}结合使CRP能够抵抗由物理和化学因素（如热、尿素和还原剂）引起的变性[13]，保护其免受降解[14-15]。CRP在血液中以pCRP形式存在，当pCRP与激活的质膜结合时，会促使五聚体解离，转变为mCRP[16]。

2　C反应蛋白异构体及其生物活性

CRP作为模式识别分子和宿主防御反应调节因子，在先天免疫应答调节中发挥重要作用[17]，CRP几乎对所有疾病病因产生正向或负向免疫效应[18]。血液中能被识别和检出的CRP以可溶性pCRP异构体形式存在，健康人体血液浓度通常为1～3 μg•mL^{-1}[19]，具有弱抗炎活性。局部组织损伤时，pCRP在损伤部位与膜脂质结合，然后向膜非极性区域移动，获得生化能量，促使五聚体解离，被诱导转化为mCRP[16, 20]。mCRP在膜中发生变构，暴露出胆固醇结合位点结合胆固醇，激活促炎反应细胞信号通路[21]，发挥强促炎作用[22-23]，引起组织病理损伤早期的保护性炎症反应[19]。血液CRP水平在组织损伤后6～48 h内显著升高。

pCRP向mCRP转化是一个动态过程，血液中pCRP相对水平一定程度上取决于pCRP转化为mCRP的速率[21]。在组织损伤的最初几分钟内，pCRP快速向mCRP转化，生成具有强促炎活性的mCRP，上调并放大急性期炎症反应。mCRP在炎症初期起到促进炎症反应的作用，有助于机体应对早期损伤或感染[23]。mCRP形成后被迅速包埋在参与炎症反应的细胞膜和炎症组织中，水溶性降低，抗原位点被掩盖，难以在血液中检出。随后，pCRP转化为mCRP速度减慢，血液pCRP浓度升高，能够被测定，可作为诊断生物标志物。血液中pCRP浓度持续升高通常能反映急性炎症严重程度。pCRP水平升高与其转化mCRP效率低下或受到抑制有关。如果没有mCRP形成，炎症无法放大至急性期[21, 24]，导致持续的慢性炎症和病理性并发症。

3　C反应蛋白应答动力学

肝细胞在响应IL-6、IL1β、IL-17等细胞因子和组织损伤相关的血管刺激应激信号时合成和释放CRP[25-26]。无应激信号时，肝细胞合成基础水平的CRP并储存在细胞内囊泡中。在响应应激信号时，CRP分泌速率增加约6倍，同时启动新的蛋白质合成[27]。健康人体CRP合成速率为1.5 μg•kg^{-1}•h^{-1}，在疾病状态下，其合成速率范围为43.3～103.4 μg•kg^{-1}•h^{-1}（增加30～70倍）。据此推算，健康人体每天能合成约2.4 mg总量的CRP，在出现病理应激时，CRP合成量将增加至174 mg•d^{-1}[28]。一般认为，CRP的血浆浓度与其消耗率无关，急性炎症反应期血液CRP浓度升高反映的是其合成速率的增加。

应激信号出现初期，脏合成和释放加快，CRP分泌速率瞬时增加。由于CRP倾向于解离成在结构、溶解性和抗原性上显著不同的mCRP[23, 29]，血液CRP水平升高通常存在6～12 h滞后[30-32]。随着肝细胞蛋白质的合成和释放，血液CRP水平存在6～72 h持续上升。急性炎症反应被激活时，组织损伤

部位pCRP解离为构象独特的mCRP,对组织损伤因子做出响应,形成促炎放大信号。pCRP定位并持续转化为mCRP,以维持和增强炎症急性相反应。随着急性炎症减退,pCRP转化为mCRP速率减慢,导致在血液水平增加(即6～12 h滞后)。由此可见,CRP是一种通过构象变化触发和控制宿主防御的生物活性蛋白[33-34]。在感染或组织损伤时,发挥促炎作用的是转化生成的mCRP,而不是血液中检测的天然五聚体C反应蛋白。

4 高敏C反应蛋白

高敏C反应蛋白(hs-CRP)指采用高灵敏技术检测出血浆中的低浓度C反应蛋白,是判断低水平炎症状态的灵敏指标。炎症是机体清除引起组织损伤初始因子、受损组织细胞和启动组织修复的保护性反应,涉及免疫细胞、血管和分子介质的协同作用[35]。IL-6刺激使肝脏快速合成和释放hs-CRP,引起血液中水平迅速升高[36]。在临床实践中,定量准确分析血液中极低水平hs-CRP被用作预测心血管疾病和中风风险的生物标志物[37-38]。临床研究[39]显示,就心血管疾病而言,hs-CRP水平低于1 mg•L^{-1}风险较低,1～3 mg•L^{-1}表明中等风险,超过3 mg•L^{-1}水平则表明未来患病的相对风险较高。然而,根据hs-CRP浓度水平评估患病风险有明显局限性,在不同人群中观察到的hs-CRP浓度存在显著差异性,包括受年龄、性别、种族、生活方式和潜在健康状况等方面影响。随着年龄增长,hs-CRP水平呈上升趋势[40];男性和女性之间、不同种族群体中hs-CRP水平也存在显著差异,这些差异为临床上制定hs-CRP的统一临界点带来挑战。因此,临床上解读hs-CRP血液水平的诊断价值时需要考虑个体因素[41],以及结合相关临床指标和生活方式等参数综合评估,科学使用hs-CRP作为评估心血管疾病风险的生物标志物。已有研究[42]表明,与正常或较低hs-CRP浓度水平人相比,高水平hs-CRP患者预后不良和早期死亡风险更高。hs-CRP血液浓度水平升高人群患癌症的风险增加。因此,抗炎治疗被认为是降低癌症发病风险的新疗法[43]。

5 总结与展望

CRP作为宿主抵抗细菌感染免疫的模式识别分子被发现,但其生物学作用复杂。在人体中兼具促炎和抗炎活性,主要取决于CRP的结构形式和作用环境。血液中可检测的可溶性pCRP具有弱抗炎活性,而解离形成的mCRP具有强促炎活性。宿主对组织损伤防御反应的早期阶段pCRP能快速转化为mCRP。mCRP形成速率减慢或被蛋白酶降解,是炎症由急性转变为慢性的重要原因。作为生物标志物,血液CRP浓度水平在包括感染、组织损伤和神经退行性变等炎症或免疫相关疾病临床诊断中有重要价值。此外,CRP也在动脉粥样硬化等疾病发病过程中发挥作用[44]。血液CRP浓度升高与心血管疾病、糖尿病、帕金森病、类风湿性关节炎和癌症等风险增加存在很强的关联[42,45-47]。准确理解CRP体内合成、激活和解离的动态变化过程与疾病发生发展的关系和作用机制是未来的重要研究领域。发展精准、快速定量测定血液hs-CRP的技术方法也是CRP研究的重点方向之一。

参考文献

[1] TILLETT W S, FRANCIS T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus [J]. J Exp Med, 1930, 52(4): 561-571.

[2] SUCAJTYS-SZULC E, DEBSKA-SLIZIEN A, RUTKOWSKI B, et al. Hepatocyte nuclear factors as possible C-reactive protein transcriptional inducer in the liver and white adipose tissue of rats with experimental chronic renal failure [J]. Mol Cell Biochem, 2018, 446(1/2): 11-23.

[3] DONG Q, WRIGHT J R. Expression of C-reactive protein by alveolar macrophages [J]. J Immunol, 1996, 156(12): 4815-4820.

[4] JABS W J, LÖGERING B A, GERKE P, et al. The kidney as a second site of human C-reactive protein formation *in vivo* [J]. Eur J Immunol, 2003, 33(1): 152-161.

[5] ZHANG K, XIE K, ZHANG C, et al. C-reactive protein testing to reduce antibiotic prescribing for acute respiratory infections in adults: A systematic review and meta-analysis [J]. J Thorac Dis, 2022, 14(1): 123-134.

[6] KHAREL S, OJHA R, PREETHIS-KUMAR V, et al. C-reactive protein levels in patients with amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review [J]. Brain Behav, 2022, 12(3): e2532.

[7] JIANG Y, NI K, FANG M, et al. The effects of serum hs-CRP on the incidence of lung cancer in male patients with pulmonary tuberculosis[J]. Iran J Public Health, 2019, 48(7): 1265-1269.

[8] PATHAK A, AGRAWAL A. Evolution of C-ceactive protein [J]. Front Immunol, 2019, 10: 943.

[9] EMSLEY J, WHITE H E, O'HARA B P, et al.

Structure of pentameric human serum amyloid P component [J]. Nature, 1994, 367(6461): 338-345.
[10] VOLANAKIS J E, KAPLAN M H. Specificity of C-reactive protein for choline phosphate residues of pneumococcal C-polysaccharide [J]. Proc Soc Exp Biol Med, 1971, 136(2): 612-614.
[11] PEPYS M B. The Pentraxins 1975-2018: Serendipity, diagnostics and drugs [J]. Front Immunol, 2018, 9: 2382.
[12] MOULIOU D S. C-reactive protein: Pathophysiology, diagnosis, false test results and a novel diagnostic algorithm for clinicians [J]. Diseases, 2023, 11(4): 132.
[13] POTEMPA L A, MALDONADO B A, LAURENT P, et al. Antigenic, electrophoretic and binding alterations of human C-reactive protein modified selectively in the absence of calcium [J]. Mol Immunol, 1983, 20 (11): 1165-1175.
[14] GODA T, MIYAHARA Y. Specific binding of human C-reactive protein towards supported monolayers of binary and engineered phospholipids [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2018, 161: 662-669.
[15] GODA T, MIYAHAR Y. Engineered zwitterionic phosphorylcholine monolayers for elucidating multivalent binding kinetics of C-reactive protein [J]. Acta Biomater, 2016, 40: 46-53.
[16] WILLIAMS R D, MORAN J A, FRYER A A, et al. Monomeric C-reactive protein in serum with markedly elevated CRP levels shares common calcium-dependent ligand binding properties with an in vitro dissociated form of C-reactive protein [J]. Front Immunol, 2020, 11: 115.
[17] TRIAL J, POTEMPA L A, ENTMAN M L. The role of C-reactive protein in innate and acquired inflammation: New perspectives [J]. Inflamm Cell Signal, 2016, 3(2): e1409
[18] DU CLOS T W, Mold C. C-reactive protein: An activator of innate immunity and a modulator of adaptive immunity [J]. Immunol Res, 2004, 30(3): 261-277.
[19] ANTONELLI M, KUSHNER I. It's time to redefine inflammation [J]. FASEB J, 2017, 31(5): 1787-1791.
[20] ALNAAS A A, MOON C L, ALTON M, et al. Conformational changes in C-reactive protein affect binding to curved membranes in a lipid bilayer model of the apoptotic cell surface [J]. J Phys Chem B, 2017, 121 (12): 2631-2639.
[21] RAJAB I M, HART P C, POTEMPA L A. How C-reactive protein structural isoforms with distinctive bioactivities affect disease progression [J]. Front Immunol, 2020, 11: 2126.
[22] JI S R, WU Y, ZHU L I, et al. Cell membranes and liposomes dissociate C-reactive protein (CRP) to form a new, biologically active structural intermediate: mCRP (m) [J]. FASEB J, 2007, 21(1): 284-294.
[23] WU Y, POTEMPA L A, EI KEBIR D, et al. C-reactive protein and inflammation: Conformational changes affect function [J]. Biol Chem, 2015, 396(11): 1181-1197.
[24] OLSON M E, HORNICK M G, STEFANSKI A, et al. A biofunctional review of C-reactive protein (CRP) as a mediator of inflammatory and immune responses: Differentiating pentameric and modified CRP isoform effects [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1264383.
[25] EKLUND C M. Proinflammatory cytokines in CRP baseline regulation [J]. Adv Clin Chem, 2009, 48: 111-136.
[26] WANG M Y, ZHANG C M, ZHOU H H, et al. Identification of a distal enhancer that determines the expression pattern of acute phase marker C-reactive protein [J]. J Biol Chem, 2022, 298(8): 102160.
[27] MACINTYRE S S, KUSHNER I, SAMOLS D. Secretion of C-reactive protein becomes more efficient during the course of the acute phase response [J]. J Biol Chem, 1985, 260(7): 4169-4173.
[28] VIGUSHIN D M, PEPYS M B, HAWKINS P N. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease [J]. J Clin Invest, 1993, 91(4): 1351-1357.
[29] BRAIG D, NERO T L, KOCH H G, et al. Transitional changes in the CRP structure lead to the exposure of proinflammatory binding sites [J]. Nat Commun, 2017, 8: 14188.
[30] MACINTYRE S S. Regulated export of a secretory protein from the ER of the hepatocyte: A specific binding site retaining C-reactive protein within the ER is downregulated during the acute phase response [J]. J Cell Biol, 1992, 118(2): 253-265.
[31] MACINTYRE S S, SCHULTZ D, KUSHNER I. Biosynthesis of C-reactive protein [J]. Ann N Y Acad Sci, 1982, 389: 76-87.
[32] COLLEY C M, FLECK A, GOODE A W, et al. Early time course of the acute phase protein response in man [J]. J Clin Pathol, 1983, 36(2): 203-207.
[33] BURGER V M, NOLASCO D O, STULTZ C M. Expanding the range of protein function at the far end of the order-structure continuum [J]. J Biol Chem, 2016, 291(13): 6706-6713.
[34] LV J M, CHEN J Y, LIU Z P, et al. Celluar folding determinants and conformational plasticity of native C-reactive protein [J]. Front Immunol, 2020, 11: 583.
[35] CHEN L, DENG H, CUI H, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs [J]. Oncotarget, 2018, 9(6): 7204-7218.

(下转第 1380 页)