

高敏 C 反应蛋白与急性冠状动脉综合征相关的临床证据

郑刚¹, 张承宗²

(1.天津市老年病研究所, 2.天津市心脏病研究所; 天津市 300250)

[关键词] 内科学; 高敏 C 反应蛋白与急性冠状动脉综合征的关系; 综述; 高敏 C 反应蛋白; 急性冠状动脉综合征

[摘要] 通过对近年有关高敏 C 反应蛋白与急性冠状动脉综合征关系临床证据的回顾, 讨论测定高敏 C 反应蛋白对急性冠状动脉综合征患者进行心血管危险分层的重要性, 探讨采用降低高敏 C 反应蛋白水平的方法来降低急性冠状动脉综合征患者总病死率的可行性。临床证据显示急性冠状动脉综合征患者中的高危人群, 其血浆高敏 C 反应蛋白水平升高。血浆高敏 C 反应蛋白水平检测的临床应用有助于识别高危急性冠状动脉综合征患者, 提高对血管和血管外活动性炎症反应的认识。炎症干预的临床证据同样也说明, 早期使用他汀类药物, 可能对高血浆高敏 C 反应蛋白水平的患者有效, 即使低密度脂蛋白胆固醇在理想或接近理想水平。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是指由于冠状动脉内血栓形成导致的严重心脏缺血事件, 包括不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)、非 ST 段抬高心肌梗死及 ST 段抬高心肌梗死^[1]。近年有人提出局部和全身炎症可能在 ACS 发生、发展及并发症中起作用, 而反映局部和全身炎症的是血清炎症标志物水平。其中包括高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、血清肺炎衣原体、巨细胞病毒、幽门螺旋杆菌和单纯疱疹病毒等。

与上述几种炎症标志物相比, hs-CRP 测定是标准的、可重复的, 是可靠的炎症标志物, hs-CRP 对 ACS 高危患者的识别, 监控疾病活动情况以及作为潜在的治疗目标反映疾病过程中炎症成分的改变。因此, hs-CRP 测定的临床应用是目前研究的热点之一^[2]。本文通过对近年有关 hs-CRP 与 ACS 关系的临床证据回顾, 讨论测定 hs-CRP 对 ACS 患者进行心血管危险分层的重要性, 探讨采用降低 hs-CRP 水平的方法来降低 ACS 患者总病死率的可行性。

1 C 反应蛋白对急性冠状动脉综合征发生及发展影响的可能机制^[3]

细胞因子, 如白细胞介素 6 诱导肝脏产生大量的急性反应物质——C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)。CRP 出现在血管壁, 引起内皮细胞粘分子 E-选择素、血管细胞粘附分子 1 和细胞内粘附分子 1 的表达, 通过单核细胞趋化蛋白 1, 从而作为单核细胞的趋化因子。粒细胞、单核细胞均有 CRP 受体, CRP 大量产生, 可经其受体激活, 诸如细胞通过直接或间接作用, 造成冠状动脉损害。CRP 调节低密

度脂蛋白, 并主要通过低亲和力免疫球蛋白受体 CD₃₂ 协助原始的低密度脂蛋白进入巨噬细胞。补体激活引发的脂质沉淀被认为是动脉粥样硬化的始动因素之一。CPR 可与脂蛋白结合, 经过经典途径激活补体系统, 后者产生大量终末攻击复合物及终末 C_{5b-9}, 造成冠状动脉内膜的损害。CRP 连接受损细胞的胞浆膜, 同样经过经典途径激活补体系统, 造成冠状动脉内膜损害。CRP 通过刺激巨噬细胞合成组织因子, 从而促进血栓形成。

2 高敏 C 反应蛋白与急性冠状动脉综合征关系的临床证据

传统理论上, 冠状动脉的粥样硬化所促发的 ACS 是脂质沉积造成冠状动脉阻塞而引起。但有 1/2 以上心肌梗死患者源于冠状动脉管腔狭窄 < 50% 的血管, 1/3 以上冠心病患者的血浆胆固醇水平在正常范围内^[4], 这促使人们研究其他的致病因素。

2.1 冠状动脉粥样硬化

佛来明格心脏研究对象共 321 例(平均年龄 60 岁), 测定其血浆 CRP 水平并用电子束计算机断层扫描检测冠状动脉的粥样硬化情况。根据参试者的血浆 CRP 水平分成五组: ①血浆 CRP 水平为 0~0.04 mg/dL 组; ②血浆 CRP 水平为 0.1~0.8 mg/dL 组; ③血浆 CRP 水平为 0.9~2.3 mg/dL 组; ④血浆 CRP 水平为 2.4~6.5 mg/dL 组; ⑤血浆 CRP 水平为 6.7~48.2 mg/dL 组。结果发现, 所有受试者的平均冠状动脉的硬化积分随血浆 CRP 水平的增加而增加, 即使在校正年龄、传统的心血管病危险因素及 Framingham 危险积分后, 仍发现血浆 CRP 水平高的患者冠状动脉粥样硬化程度高^[5]。

刘海波等^[6]对 112 例接受冠状动脉造影的冠心病患者进行斑块形态分型。根据斑块形态将患者分成 I 型病变组及 II 型病变组。入选患者于冠状动脉造影前测定血 CRP 水

[收稿日期] 2003-06-03 [修回日期] 2003-11-24

[作者简介] 郑刚, 男, 1958 年出生, 天津市人, 主任医师, 目前科研主攻方向为心血管疾病的病因研究。联系电话: 022-24590722。张承宗, 教授, 硕士研究生导师, 《中华心血管病杂志》编委。

平。结果发现, II型病变组血 CRP 水平显著高于 I 型病变组。杨俊娟等^[7]对 50 例行冠状动脉造影的冠心病患者进行血 CRP 水平测定,发现高血压患者血 CRP 水平显著高于非高血压患者;冠心病患者血 CRP 水平显著高于非冠心病患者;冠状动脉三支病变患者血 CRP 水平显著高于单支病变患者。结论是血 CRP 水平可以反映冠状动脉病变程度。

2.2 稳定型心绞痛

欧洲血栓和伤残协会实际行动试验中,测定了 2 021 例经冠状动脉造影证实的冠心病患者 hs-CRP 水平。根据 hs-CRP 水平的高低将患者分为 4 等份组,结果发现,与血浆 hs-CRP 水平最低的 1/4 (<0.71 mg/L)组相比,最高的 1/4 (<3.6 mg/L)组冠心病事件 2 年的危险性增加 2 倍^[8]。

Albert 等^[9]报告一项前瞻性对照研究,比较血浆 hs-CRP、同型半胱氨酸和血脂水平预测心脏性猝死的重要性。该试验纳入 14 916 例男性医师,在 17 年随访期间总共发生了 97 例心脏性猝死(研究组),对照组为 192 例相匹配的医师。结果发现,在所测定的血浆标志物中,只有基线血浆 hs-CRP 水平与心脏性猝死发病危险显著相关。心脏性猝死增加主要见于血浆 hs-CRP 水平在最高 1/4 组的医师,并且是最低 1/4 组医师发生心脏性猝死的 2.78 倍(95%可信限为 1.35 ~ 5.76)。除年龄和吸烟情况相匹配外,在校正血脂、同型半胱氨酸和多个心脏危险因素后,上述结果没有改变。除了血浆 hs-CRP 外,同型半胱氨酸和血脂水平与心脏性猝死发病危险无显著相关。

2.3 不稳定型心绞痛

2.3.1 血浆高敏 C 反应蛋白水平对预后预测价值的证据

低分子肝素钠在冠状动脉疾病不稳定期作用研究试验中,对 965 例不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死患者进行血浆 hs-CRP 水平测定,根据基线状态血浆 hs-CRP 水平的高低将患者分为 3 等份组。在 5 个月的随访中,3 个组死亡的发生率分别是 2.2%、3.6% 和 7.5%。对其中 917 例患者进行平均 37 个月的延长随访中(范围 1.6 ~ 50.6 个月),发现 314 例血浆 hs-CRP 水平小于 2 mg/L 的患者冠心病死亡率为 5.7%,294 例血浆 hs-CRP 水平在 2 ~ 10 mg/L 的患者冠心病死亡率为 7.8%,309 例血浆 hs-CRP 水平大于 10 mg/L 的患者冠心病死亡率为 16.5%。在校正了年龄、性别、体重指数和吸烟状况后,血浆 hs-CRP 水平在 2 ~ 10 mg/L 患者的心脏性死亡相对危险性下降为 1.4(0.8 ~ 2.6, $P = 0.29$);在超过 10 mg/L 的患者中,心脏性死亡相对危险性下降为 2.6(1.5 ~ 4.5, $P = 0.001$)^[10]。

一项纳入 211 例连续入院的不稳定型心绞痛患者中,这些患者血浆纤维蛋白原浓度、hs-CRP 水平和其他血浆炎症标志物与该患者住院期间的转归相当。在多元分析中,入院时增高的血浆 hs-CRP 水平与难治性不稳定型心绞痛的发生明显相关,与血浆 hs-CRP 水平最低(<2 mg/L)的 1/4 组的患者相比,心脏性死亡相对危险性增加高达 2 倍以上,为 2.14 (95%可信区间为 0.92 ~ 5.00)^[11]。

Hoffmeister 等^[12]进行了用血浆 CRP 水平测定预测预后的研究。66 例不稳定型心绞痛患者均在入院前 12 h 有静息

心绞痛发作,选择与不稳定型心绞痛组基本情况相似的稳定型心绞痛患者 42 例及健康者 42 例作为对照组,于入院时取静脉血测定 CRP、其他炎症急性反应物质和血浆肌钙蛋白 T 水平。结果发现,不稳定型心绞痛患者中有 47 例血浆 CRP 水平升高(>3 mg/L),稳定型心绞痛患者血浆 CRP 水平仅轻度升高($P < 0.01$)。在不稳定型心绞痛患者中,血浆 CRP 水平升高者其他炎症急性反应物水平显著高于血浆 CRP 水平未升高者($P < 0.02$)。不稳定型心绞痛患者出院时升高的血浆 hs-CRP 水平(<3 mg/L)可预测 1 年内的复发或心肌梗死发生的可能性,并可预测患者接受经皮冠状动脉介入治疗的可能。

2.3.2 血浆高敏 C 反应蛋白与肌钙蛋白 T 预测价值不同的证据 一项纳入 102 例不稳定型心绞痛患者的试验中,血浆 hs-CRP 与肌钙蛋白 T 都可预测心肌梗死的发生。但血浆肌钙蛋白 T 的特异性更高,而血浆 hs-CRP 的敏感性更强。这些标志物对预后预测的准确性比临床症状要高,并且优于入院时的心电图和 24 h 心电图监护^[13]。

Chimeric c7E 抗血小板疗法与标准疗法对比治疗难治性不稳定型心绞痛的临床试验,虽然入院时血浆 hs-CRP 水平增高与随访 6 个月期间心脏高发生率相关(18.9%比 9.5%, $P = 0.003$),但血浆 hs-CRP 水平增高并没有短期预后价值。尽管血浆肌钙蛋白 T 的基础水平阴性,血浆 hs-CRP 水平增高组患者 30 天和 6 个月仍有较高的病死率(5.4%比 1.1%, $P = 0.002$)^[14]。

2.4 急性心肌梗死

心肌梗死溶栓治疗 11A 研究试验是研究依若肝素在不稳定型心绞痛和非 Q 波心肌梗死患者中剂量范围的试验。结果发现,在症状发生 6 h 后,增高的血浆 hs-CRP 平均值(≥ 15.5 mg/L)预测 12 天的病死率增加。早期血浆 hs-CRP 水平与肌钙蛋白 T 水平同时增高的患者病死率最高(9.10%),其次是血浆 hs-CRP 升高或者肌钙蛋白 T 水平升高者(4.65%),而血浆肌钙蛋白 T 阴性或低血浆 hs-CRP 水平患者病死率最低(0.36%, $P = 0.0003$)。在高水平血浆 hs-CRP 和早期血浆肌钙蛋白 T 阳性组,其病死率的比数为 6.1^[15]。

有 2 项血浆 hs-CRP 水平与急性心肌梗死相关的研究,其中一项是对 188 例急性心肌梗死患者,在前 6 h 所测定的血浆 hs-CRP 水平有力地预测发病后 6 个月内心力衰竭死亡或猝死的危险^[16]。另一项是 220 例首次发生 Q 波心肌梗死患者的研究显示,血浆 hs-CRP 水平(≥ 200 mg/L)与心脏破裂(相对危险性为 4.72, $P = 0.004$)、左心室室壁瘤形成(相对危险性为 2.11, $P = 0.03$)及 1 年内心脏性死亡(相对危险性为 3.44, $P = 0.0001$)的危险性相关。血浆 hs-CRP 水平和低射血分数显著相关($P = 0.001$)^[17]。

2.5 冠状动脉血管重建

国外有 2 项血浆 hs-CRP 水平与冠状动脉血管重建相关的研究。Chew 等^[18]报道 727 例接受择期经皮冠状动脉介入治疗的患者,行冠状动脉旁路移植手术之前,血浆 hs-CRP 水平(≥ 3 mg/L)能够预测在 6 年的随访期间缺血事件的复发和 30 天内死亡或心肌梗死危险性的增加。另一项血浆 hs-CRP

水平与冠状动脉介入治疗有关的研究显示,在冠状动脉介入治疗的患者中,具有最高血浆 hs-CRP 水平(≥ 10.1 mg/L)的 1/4 组患者 30 天内死亡或心肌梗死的相对危险性为 3.68 (95% 可信限 1.51~8.9, $P=0.004$)^[19]。

国内蒋利等^[20]对 113 例行冠状动脉支架术的患者进行了血浆 hs-CRP 水平与冠状动脉支架术远期疗效关系的研究。随访 6~12 个月(8.2 ± 2.2 个月)后发现,术前血浆 hs-CRP 水平升高对冠状动脉支架术远期心脏事件发生率无显著影响(5.9% 比 13.5%, $P>0.05$)。但术后血浆 hs-CRP 水平升高者,远期心脏事件发生率显著增加(21.7% 比 6.0%, $P<0.05$)。提示血浆 hs-CRP 水平对择期经皮冠状动脉支架术患者远期预后具有预测价值。

3 炎症干预的临床证据

3.1 阿司匹林和其他抗血小板治疗

在医师健康研究中,服阿司匹林(325 mg, 隔天 1 次)的益处是减少了发生首次急性心肌梗死的危险性。阿司匹林最大受益者是在血浆 hs-CRP 基线水平最高 1/4 部分(>2.0 mg/L)的患者,危险几乎降低了 60%,而对于血浆 hs-CRP 水平在最低 1/4 部分(<0.55 mg/L)的患者,阿司匹林治疗没有显著的效果^[21]。在对 40 个服用阿司匹林(300 mg/d)或安慰剂的稳定型心绞痛患者的随机双盲交叉研究中发现,在服用阿司匹林 6 周后,血浆 hs-CRP 水平、白细胞介素 6 和巨噬细胞集落刺激因子分别减少了 71%、83% 和 85% ($P<0.05$)。

另一项研究显示,每天服用 325 mg 阿司匹林的稳定型心绞痛患者血浆 hs-CRP 和白细胞介素 6 水平明显减少^[22]。Chew 等^[23]对 885 例行择期冠状动脉介入治疗的注册资料进行研究,在术前具有最高血浆 hs-CRP 水平(>1.1 mg/L)的 1/4 部分患者,预先给予氯吡格雷治疗使术后 30 天急性心肌梗死或死亡的相对危险性减少 58%。在接受阿昔单抗治疗的临床试验中,血浆 hs-CRP 水平 >10 mg/L(比数比为 0.72, 95% 可信限 0.34~1.32, $P=0.21$)和血浆 hs-CRP 水平正常的患者(比数比为 0.6, 95% 可信限 0.46~1.06, $P=0.13$)并没有明显统计学差异。

3.2 脂质调节治疗

体内胆固醇水平与冠状动脉事件复发相关的研究试验是一个病例对照设计的试验,对患者冠心病事件复发的危险进行研究,并根据有炎症存在(血浆 hs-CRP 水平 >6.6 mg/L 最高的 1/5 组)或无炎症存在(血浆 hs-CRP 水平 <1.2 mg/L 最低的 1/5 组)将患者分组,接受普伐他汀或安慰剂治疗。对血浆 hs-CRP 基线水平最高的 1/4 组来说,冠状动脉事件复发的相对危险性是 1.77 ($P=0.02$)。危险性最高的治疗组(相对危险性是 2.81, $P=0.007$)包括接受安慰剂治疗并存在持续炎症反应的患者,危险性最低的治疗组包括接受普伐他汀治疗并没有存在炎症反应的患者。接受普伐他汀治疗并存在全身炎症反应的患者,其冠心病危险性被降低到与服用安慰剂没有存在炎症反应者相同的水平。因而,无炎症反应和冠心病危险性的关联在随机接受普伐他汀药物的患者中被削弱^[24]。

评价普伐他汀对 CRP 影响试验中,对 1 702 例没有临床心血管疾病的男性和女性的随机对照试验中,普伐他汀(40 mg/d)在 12 个星期中使血浆 hs-CRP 水平下降 14.7% ($P<0.001$),24 个星期降低 16.9% ($P<0.001$),这一作用与血脂水平变化没有相关性^[25]。Ridker 等^[26]对 785 例原发性高胆固醇血症患者进行随机对照研究,评价了西立伐他汀(0.4 mg/d 和 0.8 mg/d)对血浆 hs-CRP 水平的剂量反应关系。结果发现,与安慰剂相比,低剂量西立伐他汀对血浆 hs-CRP 水平降低幅度(-11.1%, $P=0.001$)与高剂量的降低幅度(-13.1%, $P=0.01$)相似。血浆 hs-CRP 水平的变化和低密度脂蛋白胆固醇的变化没有相关性。表明了不依赖脂质作用的药物作用机理。

德克萨斯空军冠状动脉粥样硬化预防研究中,对 6 605 例研究对象中的 5 742 例进行了基线水平和 1 年后血浆 hs-CRP 水平的测定。结果发现,洛伐他汀(40 mg/d)治疗使血浆 hs-CRP 水平降低 14.8%^[27]。对不同的他汀类药物在降低 hs-CRP 水平方面的比较, Jialal 等^[28]进行了随机双盲交叉研究,22 例混合性高脂血症(低密度脂蛋白胆固醇 <130 mg/dL 和甘油三酯在 200 mg/dL~600 mg/dL)患者,采用普伐他汀(40 mg/d)、辛伐他汀(20 mg/d)和阿托伐他汀(10 mg/d)治疗。结果发现,不同的他汀类药物使 hs-CRP 水平降低幅度相似。

最近国内蒋利等^[29]采用随机对照方法将 125 例 ACS 患者(在常规治疗下)分成他汀治疗组($n=63$ 例,舒降之 10 mg/d)和非他汀治疗组($n=62$ 例)。另选择健康对照者 60 例作为对照组。测定治疗前、治疗后 8 周血浆 hs-CRP 水平。结果发现,ACS 患者血浆 hs-CRP 水平明显增高;他汀治疗组在治疗 8 周后,其血浆 hs-CRP 水平明显下降,非他汀治疗组血浆 hs-CRP 水平无明显变化。

4 测定和分析高敏 C 反应蛋白时应注意的事项

血浆 hs-CRP 水平在体内长期保持相对稳定,每日不同时间段也保持相对稳定。以往使用 2 次连续血浆 CRP 水平测定,大约 90% 的人以精确四分位数分类。有学者建议,2 次 CRP 测定时间应间隔 1 个月,并最低值判断其危险性。若测定值大于 5 mg/L,应当重新检测以免出现假阳性。测定值大于 10 mg/L 预示发生了亚临床感染或者炎症,应当 3~4 周复查^[30]。

早期在临床实验室进行的血浆 CRP 水平测定用来判断炎症和感染的存在,其测定值一般介于 3~200 mg/L 之间。近来开发高灵敏度的血浆 hs-CRP 水平测定方法,能检测 CRP 在健康人体中的浓度,最小测定值可达 0.2 mg/L^[31]。但标准的血浆 hs-CRP 水平测定值仍有待于最终由美国疾病控制与预防中心正在牵头进行中的标准化方案来确定。

5 小结

综上所述,临床证据显示 ACS 患者中的高危人群血浆 hs-CRP 水平升高。血浆 hs-CRP 水平检测的临床应用有助于识别高危 ACS 患者,提高对血管和血管外活动性炎症反应

的认识。这种炎症反应可以促使易损的动脉粥样硬化斑块不稳定性及 ACS 发生。炎症干预的临床证据同样也说明, 早期使用他汀类药物, 可能对高血浆 hs-CRP 水平的患者有效, 即使低密度脂蛋白胆固醇在理想或接近理想水平。

[参考文献]

- [1] Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patient with unstable angina and non ST segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patient with Unstable Angina). *Circulation*, 2000, 102 (10): 1 193-209
- [2] Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem*, 2001, 47 (3): 403-411
- [3] Pasceri V, Chang J, Willerson JT, Yeh ET, Chang J. Modulation of C-reactive protein mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by antiatherosclerosis drugs. *Circulation*, 2001, 103 (21): 2 531-534
- [4] Wolfgang K. Inflammation and Coronary heart disease: an overview. *Cardiology in Review*, 2001, 9 (1): 31-35
- [5] Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Kupka MJ, Manning WJ, et al. C-reactive protein is associated with subclinical epicardial coronary calcification in men and women: The Framingham Heart Study. *Circulation*, 2002, 106 (10): 1 189-191
- [6] 刘海波, 高润霖, 陈纪林, 杨跃进, 乔树宾, 秦学文, 等. 血浆 C 反应蛋白与冠心病患者冠状动脉斑块形态的关系. *中国循环杂志*, 2002, 17 (2): 130-132
- [7] 杨俊娟, 祖凌云, 孟磊, 高炜, 等. 血浆 C 反应蛋白与冠心病危险因素及冠状动脉病变的相关分析. *中国介入心脏病学杂志*, 2002, 10 (1): 25-27
- [8] Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. for the European concerted action on thrombosis and disabilities angina pectoris study group. production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina pectoris. *Lancet*, 1997, 349: 462-466
- [9] Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death (clinical investigation and reports). *Circulation*, 2002, 105 (22): 2 595-599
- [10] Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. Low-molecular-weight heparins during instability in coronary artery disease. *Lancet*, 1996, 347: 561-568
- [11] Verheggen PW, de Maat MP, Cats VM, Haverkate F, Zwinderman AH, Kluit C, et al. Inflammatory status as a main determinant of outcome in patients with unstable angina pectoris, independent of coagulation activation and endothelial cell function. *Eur Heart J*, 1999, 20 (8): 567-574
- [12] Hoffmeister HM, Ehlers R, Butcher E, Kazmaier S, Szabo S, Beyer ME, et al. Comparison of C-reactive protein and terminal complement complex in patients with unstable angina pectoris versus stable angina pectoris. *Am J Cardiol*, 2003, 89 (8): 909-912
- [13] Rebuffi AG, Quaranta G, Liuzzo G, Caligiuri G, Lanza GA, Gallimore JR, et al. Incremental prognostic value of serum levels troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*, 1998, 82 (6): 715-719
- [14] Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigation. Chimeric c7E antiplatelet therapy in unstable angina refractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35 (6): 1 535-542
- [15] Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 31 (7): 1 460-465
- [16] Pietila KO, Harmoinen AP, Jokiniitty J, Pasternack AI. Serum C-reactive protein concentration in acute myocardial infarction and its relation to mortality during 4 month of follow up in patients under thrombolytic treatment. *Eur Heart J*, 1996, 17 (9): 1 345-349
- [17] Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, Asakura Y, Akaishi M, Mitamura H. C-reactive protein as a predictor of infarction expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation*, 1997, 96 (3): 778-784
- [18] Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, Perrin MS, Schneider JP, Lauer MS, et al. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2001, 104 (9): 992-997
- [19] Rosenson RS, Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular. *Curr Opin in Cardiol*, 2002, 17 (4): 325-331
- [20] 吕以杰, 袁欣, 路向阳, 孙德成, 朱世明. 调脂对急性冠状动脉综合征患者高敏 C 反应蛋白及 P-选择素的影响. *临床心血管病杂志*, 2003, 19 (2): 90-91
- [21] Ikononidis I, Andreotti F, Economou E. Incremental pro inflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation*, 1999, 100 (4): 793-798
- [22] Feldmann M, Jialal I, Devaraj S. Effect of low dose aspirin in serum C-reactive protein and thromboxane B2 concentration: a placebo-controlled study using a high-sensitivity C-reactive protein assay. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37 (12): 2 036-041
- [23] Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, Perrin MS, Schneider JP, Lauer MS, et al. Effect of low clopidogrel added to aspirin before percutaneous coronary intervention on the risk associated with C-reactive protein. *Circulation*, 2001, 104 (9): 992-997
- [24] Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*, 1998, 98 (4): 839-844
- [25] Albert MA, Danielson E, Rifai N, et al. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): randomized trial and cohort study. *JAMA*, 2001, 286 (1): 64-70
- [26] Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP. Rapid reduction C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation*, 2001, 103 (9): 1 191-193
- [27] Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. For the AFCAPS/TexCAPS Research Group: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/Tex CAPS. *JAMA*, 1998, 279 (20): 1 615-622
- [28] Jialal I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high-sensitivity C-reactive protein levels. *Circulation*, 2001, 103 (15): 1 933-935
- [29] 蒋利, 沈卫峰, 张建盛, 张瑞岩, 吕安康, 胡健. C 反应蛋白对冠状动脉支架术预后的预测价值. *中华心血管病杂志*, 2003, 31 (1): 45-47
- [30] Ockene IS, Matthews CE, Rifai N, Ridker PM, Reed G, Stanek E. Variability and classification accuracy of high-sensitivity C-reactive protein measurements in healthy adult. *Clin Chem*, 2001, 47 (3): 444-450
- [31] Rifai N, Ridker PM. Inflammation marker and coronary heart disease. *Curr Opin in Lipidol*, 2002, 13 (3): 383-389

(此文编辑 文玉珊)