





\* NO ức chế sự kết dính của bạch cầu vào nội mạc.

\* NO ức chế sự tăng sinh và di chuyển của tế bào cơ trơn (TBCT).

\* NO ức chế sự hoạt hóa và biểu lộ của những phân tử kết dính.

\* NO ức chế sự ngưng tụ cục bộ của tiểu cầu.

\* NO là một chất chống oxy hóa.

Về mặt sinh lý, dòng chảy là một kích thích quan trọng đối với nội mạc qua trung gian áp lực cắt (shear stress) do tăng dòng máu. Khi nội mạc bị kích thích bởi áp lực cắt do tăng dòng chảy, NO synthase của nội mạc (endothelial NO synthase - eNOS) được hoạt hóa thông qua một con đường không phụ thuộc thông qua cách phosphoryl hoá NO synthase, và sản xuất NO từ tiền chất của nó là L- arginine. Những cái như, bradykinin hoặc serotonin có nguồn gốc từ tiểu cầu kích thích nội mạc qua những thụ thể đặc hiệu dẫn đến hoạt hóa NO synthase qua trung gian protein G. Sau khi được tổng hợp, NO khuếch tán qua màng của TBMV và đi vào TBCT mạch máu, ở đó, nó hoạt hóa guanylate cyclase dẫn đến tăng nồng độ nội bào của guanosine monophosphat vòng (cGMP). cGMP đóng vai trò trung gian cho nhiều tác động sinh học của NO, bao gồm sự kiểm soát trực tiếp của mạch máu và chức năng tiểu cầu. Nội mạc không chỉ có vai trò trong giãn mạch mà còn là nơi sản xuất các yếu tố co mạch, chủ yếu là endothelin-1.

Trước khi xuất hiện những vấn đề, chức năng giãn mạch của nội mạc đã sớm bị suy giảm.

## II.2. Rối loạn chức năng nội mạc trong xơ vữa động mạch và bệnh mạch vành

Rối loạn chức năng nội mạc (RLCNNM) là một thuật ngữ rộng bao hàm giảm sản xuất hoặc giảm hiệu quả sinh học của NO và / hoặc mất cân bằng giữa các yếu tố giãn mạch

và có mức độ nguy hiểm cao.

### II.2.1. Giảm hoạt động sinh học của NO

Sự giãn mạch phụ thuộc vào mức độ của ĐMV bị suy giảm trong bệnh lý XVDM do đó nên có mức độ nghiêm trọng, có thể dẫn đến giảm tưới máu tim và thiếu máu cục bộ (TMCB) cấp tính. Tuy nhiên, RLCNNM có thể xảy ra trước khi có những biểu hiện của XVDM, chứng minh, sự đáp ứng bất thường đối với acetylcholine được phát hiện ngay cả những ĐMV mà trên thực tế vẫn còn bình thường. Như vậy, RLCNNM có thể là một yếu tố dự đoán (YTDĐ) để lập những biểu hiện của mức độ nghiêm trọng.

Trong khi đáp ứng với những yếu tố nguy cơ (YTNC) tim mạch kinh điển như tăng cholesterol máu, hút thuốc lá, THA, đái tháo đường (ĐTĐ)... , khả năng bảo vệ nội sinh của nội mạch máu bị tổn thương. Trong những giai đoạn sớm của XVDM, tăng cholesterol máu kích thích bạch cầu kết dính vào nội mạch, LDL cholesterol (LDL-C) tập trung trong thành mạch và được oxy hóa. Sự oxy hóa là cần thiết cho cuộc sống, tuy nhiên, nếu quá trình này vượt ra khỏi tầm kiểm soát nó sẽ trở nên có hại cho hệ thống mạch. LDL đã oxy hóa (oxLDL) gây hoạt hóa và làm thay đổi những đặc điểm sinh học của nội mạch phần nào bằng cách làm giảm nồng độ NO nội bào. Những gốc tự do dẫn xuất từ oxy có khả năng bắt hoạt nhanh chóng NO thành peroxitrite ( $\text{ONOO}^-$ ) không còn những chức năng giãn mạch và bảo vệ mạch máu của NO nữa. Nguồn gốc của những anion superoxide là xanthine oxidase, và đặc biệt là NADH/NADPH oxidase sản xuất những anion superoxide trong nội thất bào (ĐTĐ) sau khi có sự kích thích của angiotensin II, đây là một chất trung gian chủ yếu của stress oxy hóa trong thành mạch. Trong những giai đoạn sớm của bệnh ĐMV, những gốc oxy phần lớn là do nội mạch phóng thích; tuy nhiên, trong quá trình XVDM sau này khi thành XVDM dày lên, ĐTĐ sẽ phóng thích những anion superoxide tích tụ trong lớp áo trong, và tiến trình tiến oxy hóa lan rộng đến thành mạch.

Ngoài sự bù huơ hoạt động do những gốc oxy phần lớn, hoạt động sinh học của NO có thể bị giảm thông qua những cơ chế khác nhau giảm sản xuất NO. Chứng minh, trong tăng cholesterol máu có một số tác động qua lại giữa oxLDL và vài quá trình dẫn truyền tín hiệu qua trung gian thụ thể dẫn đến giảm tưới máu hệ thống NO bởi eNOS. Thuyết nghiệm cho thấy trong XVDM hoạt động của eNOS bị giảm. Tuy nhiên, tưới sản xuất NO có thể tăng bởi vì NO không chỉ sản xuất bởi eNOS mà còn bởi NO synthase của tế bào thần kinh (neuronal NO synthase, nNOS), và quan trọng hơn là bởi iNOS (inducible NO synthase) của ĐTĐ và những loại tế bào khác trong mô xơ vữa.

## **II.2.2. Nhô ng c ch c b n c a s ho t hoá n i m c**

Sự biến đổi nội mô không chỉ gây nên rối loạn chức năng giãn mạch của mạch máu mà còn dẫn đến một số quá trình hoá sinh nội mô có nhô ng nhô hô ng quan trọng, đó là quá trình viêm, sự tăng sinh và hiện tượng chết theo chương trình của tế bào mạch máu.

\* *Quá trình viêm*: Giảm hoạt động sinh học của NO hoặc tăng stress oxy hoá dẫn đến sự nitro hoá tyrosine của nhô ng protein trong thành mạch và hoạt hoá yếu tố nhân B (Nuclear Factor-B, NF-B). NF-B là một protein sao chép làm gia tăng sự tăng sinh của TBCT và nhô ng tế bào khác. Hơn nữa, giảm hoạt động sinh học của NO cùng với tăng stress oxy hoá sẽ kích thích sự sản xuất nhô ng cytokine nhô là nhô ng interleukin (IL), yếu tố hoại tử u-a (tumor necrosis factor-a, TNF-a), protein hoá nhô ng đái bào đái nhân-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) hoặc interferon (IFN), do vậy hâ p đái bào đái nhân (TBĐN). Angiotensin II có thể kích thích sự sản xuất nhô ng gốc oxy phản ứng, gia tăng sự biểu lộ của nhô ng cytokin tiền viêm nhô IL-6, MCP-1, và đái u hoá lên phân tử kết dính tế bào mạch máu-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1,) và TBNM. Nhô ng YTNC mới hiện nhô tăng nhô ng đái hs-CRP cũng có thể thúc đẩy RLCNNM bằng cách kích thích sản xuất và làm giảm hoạt tính sinh học của NO. Nhô ng biến đổi này của nội mô thúc đẩy hiện tượng viêm trong thành mạch, khởi đầu và tiến triển của một tổn thương xơ vữa.

\* *Sự tăng sinh thành mạch*: Sự mất cân bằng oxy hoá - khử giữa NO và các gốc oxy phản ứng trực tiếp thúc đẩy sự biểu lộ của các gen có liên quan đến quá trình tăng sinh thành mạch. Trong khi NO làm giảm sự tăng sinh của TBCT thành mạch và sự di chuyển của TBĐN thì ET-1 và angiotensin II lại có nhô ng tác động tiến xa vữa trên thành mạch. Nghiên cứu thực nghiệm cho thấy nhô ng con chuôt thiếu eNOS biểu hiện sự giãn mạch phụ thuộc nội mô và tăng quá mức sự tăng sinh lớp áo trong sau một kích thích bên ngoài thành mạch.

Một quá trình quan trọng đáp ứng với sự xuất hiện mảng xơ vữa là quá trình tái cấu trúc mạch máu (vascular remodelling). Đây là sự gia tăng kích thước mạch máu trong giai đoạn sớm của XVDĐ để bù trừ cho sự xâm lấn lòng mạch của mảng xơ đang phát triển. Quá trình này là hậu quả của tăng dòng máu và trí mạng xơ đang phát triển. Dòng máu biểu hiện mối liên quan với giảm đường kính mạch máu; trong khi đó, một sự gia tăng dòng máu, và tất nhiên cũng tăng áp lực xé trên thành mạch sẽ dẫn đến sự gia tăng kích thước mạch máu. Gần đây, dựa vào nhô ng nghiên cứu chuôt, người ta cho rằng NO có ngu n gốc từ iNOS chịu trách nhiệm cho sự tăng trưởng thành mạch khởi đầu quá trình tái cấu trúc, trong khi đó, eNOS liên quan với sự ức chế hiện tượng dày lên của thành mạch. Tuy nhiên, các chuôt tái cấu trúc mạch máu thích nghi bù trừ ban đầu này có thể trở nên có hại trong nhô ng giai đoạn tiến triển của bệnh với sự gia tăng tính kém đàn hồi của mảng xơ.

\* *Hiến tượng chuyển tế bào theo chương trình* Sắt cần cho oxy hóa - khử của NO và các gốc oxy phản ứng cũng kiểm soát hiến tượng chuyển tế bào theo chương trình, có thể làm biến đổi những chức năng sinh lý khác nhau của tế bào TBM. Các YTN có thể ảnh hưởng đến cân bằng của các tế bào miễn dịch. Chuyển hóa, oxLDL hoặc angiotensin II thúc đẩy hiến tượng chuyển theo chương trình của TBM; ngược lại, áp lực máu, NO nội mô và các vitamin chuyển oxy hóa lại ức chế hiến tượng này.

### II.3. Vai trò của viêm trong xơ vữa động mạch và bệnh đái tháo đường mellitus

XVĐM là một bệnh viêm mãn tính. Trong quá trình này, các chất trung gian viêm đóng một vai trò chủ yếu trong sự khởi đầu, tiến triển, và cuối cùng là vỡ mạch xơ vữa.

Những bằng chứng hiện nay cho thấy hs-CRP - một chất dẫn viêm hệ thống - là một trong những yếu tố dự đoán (YTDĐ) đặc biệt, mạnh mẽ nhất của biến chứng tim mạch ở người khỏe mạnh cũng như bệnh nhân (BN) có cơn đau thắt ngực ổn định hoặc không ổn định, BN sau nhồi máu cơ tim. Sự gia tăng nồng độ của hs-CRP là một YTDĐ đặc biệt nguy cơ NMCT, đột quỵ, bệnh đái tháo đường ngoại biên, đột tử do tim, và sự tái nhập viện sau can thiệp mạch vành qua da (CTMVQD).

#### II.3.1. CRP- một protein chính để đánh giá quá trình viêm

\* **Nguyen Ngọc và cộng sự** Năm 1930, tại Viện Nghiên cứu Y học Rockefeller, Tillett và Francis đã phát hiện trong huyết thanh của BN bị viêm phổi do phổi có một loại protein có khả năng kết tủa với C-polysaccharide của vi khuẩn và đặt tên nó là protein phản ứng C (C-Reactive Protein, CRP). Có khoảng trên 70 bệnh lý bao gồm nhiễm trùng cấp, nhiễm trùng mạn, nhiễm virus, và các bệnh lý không nhiễm trùng như THA, béo phì, hút thuốc lá, ĐTĐ, hội chứng đề kháng insulin, bệnh ĐMV, bệnh tiểu đường, bệnh ác tính ...gây tăng nồng độ CRP.

CRP được tổng hợp chủ yếu từ gan dưới tác động kích thích của các cytokin viêm như IL-6, IL-1, và IFN- $\alpha$ ) khi cơ thể đang có hiến tượng viêm. Ngoài gan ra, mô mỡ cũng đóng một vai trò quan trọng trong sự xuất hiện của CRP. CRP cũng được sản xuất bởi TBCT trong ĐMV, nó hiện diện ở những người mắc bệnh xơ vữa. Renu Virmani và cs (2002) nghiên cứu giải phẫu bệnh ĐMV của 302 BN

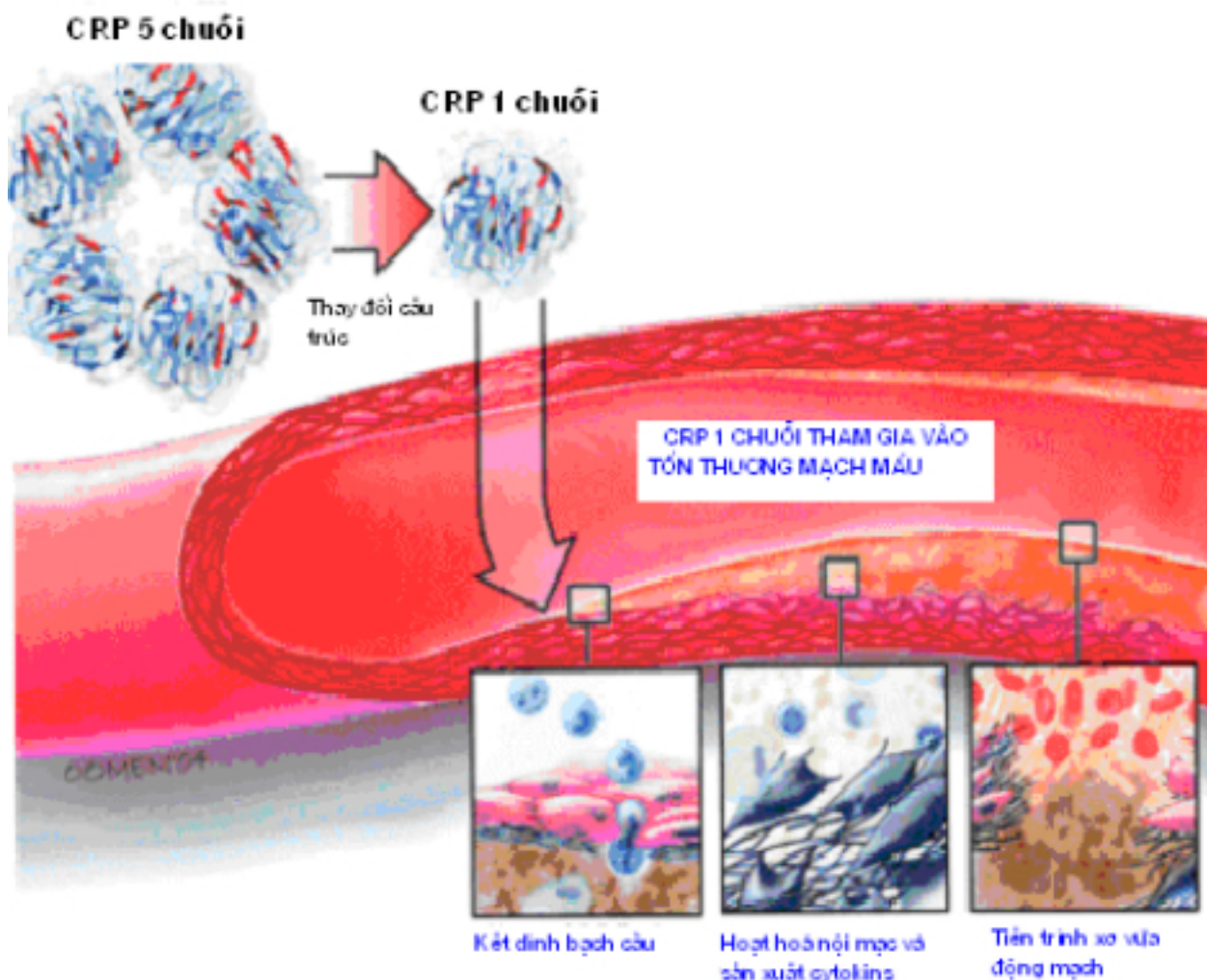
## Vai trò của protein phản ứng C dạng nhầy cao (hs-CRP) trong bệnh lý đường mạch vành

Vị trí bài Biên tập viên

Thứ bảy, 07 Tháng 7 2012 20:19 - Lần cập nhật cuối Thứ sáu, 17 Tháng 8 2012 17:50

bệnh chết, trong đó, 73 BN chết do vỡ hoặc xói lõm mảng xơ vữa, 73 BN có mảng xơ vữa ổn định, và nhóm chứng bao gồm 158 trường hợp khác không do nguyên nhân tim mạch. Kết quả cho thấy mức hs-CRP trung bình ở mảng xơ vữa ổn định là 3,2 mg/L, 2,9 mg/L ở mảng xơ vữa xói lõm, 2,5 mg/L ở mảng xơ vữa ổn định, và chỉ 1,4 mg/L ở nhóm chứng.

CRP có trọng lượng phân tử là 120.000 kDa, được cấu tạo bởi 5 chuỗi polypeptid kết hợp không chặt chẽ, sắp xếp đối xứng chung quanh lõi trung tâm. Theo Khreiss và cs (2004), CRP phải đi qua một số thay đổi cấu trúc và trí gắn vào màng TBNM, từ dạng 5 chuỗi polypeptid chuyển thành dạng 1 chuỗi. Dạng CRP 1 chuỗi có thể gây hoạt hóa nội mạc trong vòng 4 giờ, trong khi đó, để có được tác động tổng hợp từ dạng CRP 5 chuỗi phải cần đến 24 giờ, bởi vì sự hoạt động của CRP 1 chuỗi dựa vào môi trường mô hơn là môi trường huyết thanh (hình 1.1).



### Hình 1.1. Mô hình cấu trúc và hoạt động của CRP.

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

Gen điều hành sự tổng hợp CRP nằm trên nhánh gen của nhiễm sắc thể số 1. Tính di truyền của bệnh đái tháo đường hs-CRP có bản chất di truyền xấp xỉ 40% theo nghiên cứu gia đình. Hiện nay, người ta đã tìm thấy 3 dạng gen của CRP liên quan với những thay đổi của bệnh đái tháo đường hs-CRP. Có lẽ, những BN nguy cơ cao có một dạng gen gây giảm tính ổn định của cấu trúc CRP 5 chuỗi, do vậy thúc đẩy sự hình thành cấu trúc CRP 1 chuỗi, hay nói một cách khác, họ có một dạng gen làm gia tăng tính ổn định của cấu trúc 1 chuỗi gắn vào màng tế bào, từ đó dẫn đến tăng hoạt hóa TBNM.

Nồng độ hs-CRP không biến đổi hàng ngày, giảm dần, và thấp nhất vào ban đêm. Hơn nữa, CRP có tính ổn định cao cho phép đo lường nồng độ đáng, chính xác, và cho những kết quả giống nhau từ những mẫu huyết thanh khác nhau, lưu trữ, hoặc đông lạnh. Điều này phần nào do CRP có thành phần pentraxin ổn định, và có thời gian nửa đời dài 18-20 giờ. Những người bình thường, nồng độ của CRP hoàn toàn ổn định và thường < 1 mg/L.

**\* CRP và đáp ứng pha cấp:** Pha cấp liên quan đến những biến đổi sinh lý và chuyển hóa diễn ra ngay sau nhiễm trùng hay tổn thương mô, và có những hàng rào để toàn thân giữ là đáp ứng pha cấp. Khác với tính đặc hiệu của miễn dịch thích ứng và miễn dịch tế bào, các thay đổi của pha cấp không đặc hiệu và xảy ra trong nhiều loại bệnh lý. Đáp ứng này tạo ra sự thay đổi về nồng độ của các protein huyết thanh. Một protein đặc biệt gọi là protein pha cấp chỉ khi nồng độ của nó trong huyết thanh tăng hoặc giảm đi ít nhất là 25% trong vòng 7 ngày kể từ khi có tổn thương mô hay viêm nhiễm.

CRP được xem là một trong hơn 50 protein pha cấp chính vì đạt được tiêu chuẩn trên, đồng thời có tính nhạy cảm cao và nồng độ huyết thanh của nó thay đổi rất sát với quá trình viêm; vì vậy, nó phản ánh và đánh giá chính xác quá trình viêm. Sau khi khởi phát viêm hay tổn thương mô cấp, sự tổng hợp CRP tăng lên trong vòng 6 - 12 giờ và tăng gấp đôi mỗi 8 giờ, đạt đến đỉnh cao sau 36 - 50 giờ và trở về bình thường sau 5 - 7 ngày nếu không còn tác nhân kích thích.

Ở các nhiễm trùng do vi khuẩn, nồng độ CRP thường >100 mg/L. Với những trường hợp nhiễm

## Vai trò của protein phản ứng C để nhậy cao (hs-CRP) trong bệnh lý đái tháo đường mellitus

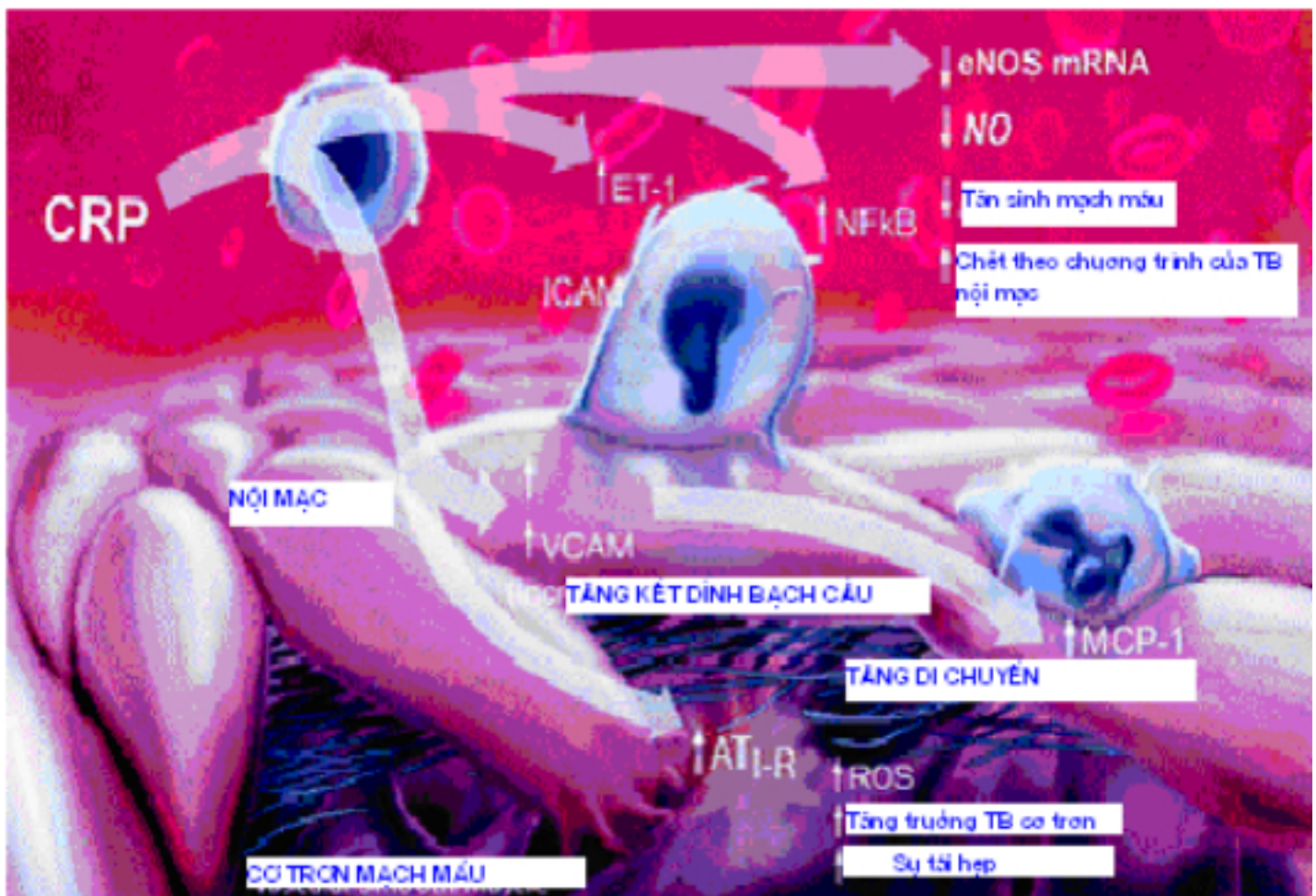
Viết bởi Biên tập viên

Thứ bảy, 07 Tháng 7 2012 20:19 - Lần cập nhật cuối Thứ sáu, 17 Tháng 8 2012 17:50

không rõ nguyên nhân, CRP tăng cao là một chỉ điểm tốt cho nhiễm khuẩn. Mức tăng CRP trong nhiễm virus thường không vượt quá 40 mg/L. Trong các bệnh lý viêm không do nhiễm trùng CRP thường <50 mg/L nếu không có tổn thương mô trầm trọng. CRP cũng tăng trong các bệnh lý khác như béo phì, THA, ĐTĐ, hội chứng đề kháng insulin, XVĐM, bệnh ĐMV... Nó phản ánh tình trạng viêm mạn tính trong các bệnh lý này.

### II.3.2. Cơ chế hoạt động của CRP

Viêm đái tháo đường là nguồn gốc của quá trình huyết khối xơ vữa. Kết quả của nhiều nghiên cứu cho thấy CRP có một vai trò bệnh sinh trực tiếp trong sự hoạt hóa nội mạc mạch máu, quá trình viêm và tổn thương XVĐM (hình 1.2).



### Hình 1.2. Vai trò của CRP trong rối loạn chức năng nội mô, viêm và xơ vữa động mạch.

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

\* CRP có thể điều hòa xuống sao chép của eNOS ở TBNM và làm giảm biểu hiện eNOS mRNA với hiệu quả là làm giảm mức NO cơ bản và kích thích. CRP liên quan với RLCNNM ở BN bệnh ĐMV là do làm tăng stress oxy hóa và làm giảm mức kháng dung sinh học của NO. CRP cũng làm giảm phóng thích prostacyclin từ TBNM, kích thích TBNM phóng thích ET-1.

Nghiên cứu cho thấy nồng độ hs-CRP tương quan nghịch với số tập hợp NO cơ bản của nội mô. Hơn nữa, ở BN bệnh ĐMV, nồng độ CRP tăng liên quan với suy giảm tính phản ứng của nội mô đường mạch ngoại vi, và số bình thường hóa nồng độ hs-CRP liên quan với mức độ cải thiện có ý nghĩa chức năng nội mô.

CRP không chỉ là một chất điều hòa hoạt động nội mô mà còn chỉ định đóng vai trò bệnh sinh của viêm ngay từ giai đoạn đầu:

\* CRP có thể hoạt động trực tiếp như một kích thích tố viêm đối với ĐTB bằng cách gắn vào thụ thể đặc hiệu FcγRII trên ĐTB dẫn đến hiện tượng hoạt hóa ĐTB, giúp ĐTB xâm nhập vào trong thành mạch.

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

\* CRP điều hòa lên nhiều phân tử kết dính (ICAM-1 và VCAM-1), MCP-1 và E-selectin trên TBNM mạch vành, và opsonin hóa LDL-C tạo thuận lợi cho sự thu nhận LDL-C của ĐTB

\* CRP có khả năng làm cho TBNM dễ bị huỷ hoại bởi tế bào T CD4<sup>+</sup> đặc biệt.

\* Nghiên cứu liên tục gần đây cho thấy mô đường mạch có thể sản xuất CRP và protein phản ứng. Nghiên cứu phân tử này và mRNA liên quan của chúng được điều hòa lên đáng kể trong mô xơ vữa. CRP hoạt hóa tế bào nội mô, kết hợp với phospholipid trong công màng trong nội mô của thành mạch xơ vữa làm gia tăng hơn nữa quá trình viêm trong thành mạch.

\* Gần đây hơn, S. Verma, R. P. Palusinski và cộng sự phát hiện CRP có thể thu hút tế bào cho TBNM chết theo chương trình, gia tăng sản xuất hoạt hóa TBNM gây nên bệnh CD14.

\* Nghiên cứu của nhóm nghiên cứu của Paul E. Szmitko và cộng sự cho thấy CRP cũng có tiềm năng điều hòa lên NF- $\kappa$ B, đây là yếu tố nhân chuyển hóa thu hút tế bào cho sản xuất sao chép của vài gen liên quan xơ vữa. Nghiên cứu tác động của CRP cũng thay đổi biểu hiện của YTNK khác và nghiên cứu liên quan điều hòa tăng cường CRP trên sản xuất hoạt hóa TBNM; trong khi đó, nghiên cứu can thiệp điều trị bằng statin, glitazone và bosentan (mức tác nhân điều trị kháng thụ thể endothelin) làm giảm mức độ của quá trình này.

\* CRP cũng kích thích sản xuất sản phẩm và biệt hóa của tế bào tiền sinh non mô có nguồn gốc từ tuỷ xương (bone marrow-derived Endothelial Progenitor Cell, EPC). Nghiên cứu cho rằng nội mô tế bào EPC đóng một vai trò quan trọng trong quá trình tân sinh mạch máu sau sinh, và khả năng kích thích tế bào EPC của CRP có thể là một cơ chế quan trọng cho việc hình thành và sinh mạch bù trừ trong TMCB mới tính.

Như vậy, CRP không chỉ là một chất điểu viêm của XVD / bệnh của mạch vành mà còn là một chất trung gian của bệnh vì nó tham gia vào các chất hình thành của nội mô, và mô xơ vữa, và thúc đẩy bệnh mạch vành thông qua sản xuất các tác nhân và làm biến đổi kiểu hình của TBNM.

\* Nghiên cứu tác động của sinh sản của CRP không chỉ đơn thuần là mô mà còn lan đến TBCT mạch máu. Bằng chứng gần đây gợi ý rằng CRP, nồng độ đo lường bệnh của tim mạch, thúc đẩy điều hòa lên thụ thể AT1 của angiotensin II TBCT mạch máu in vitro và in vivo, kích thích sản xuất yếu tố mô (Tissue Factor, TF), kích thích sự di chuyển và tăng sinh của TBCT mạch máu, kích thích sự hình thành lớp áo trong mô và sản xuất nội mô gốc oxy phản ứng.

Tuy nhiên, Subodh Verma và cộng sự (2004) nhận thấy CRP cũng điều hòa lên protein của chết tế bào và bệnh TBNM khi nội mô của thành mạch qua trung gian của thụ thể. Như vậy, mức độ cân

Bệnh gì tác động tới tình sinh xơ vữa và cholesterol sinh xơ vữa của CRP trên thành mạch có thể đóng một vai trò quan trọng trong sự phát triển của XVD.

Tóm lại, XVD không còn được xem là một rối loạn lipid đơn thuần nữa. Ngày càng có nhiều bằng chứng chứng minh viêm là nguồn gốc của XVD và ngược lại chứng minh nó. Một số cơ chế và chứng trung gian của viêm đã được xác định, trong số đó, CRP là một chỉ điểm quan trọng nhất. Rõ ràng, sự hiện diện của các cơ chế và chứng trung gian của RLCNM và viêm có thể cung cấp những cái nhìn mới để chẩn đoán, phòng ngừa và điều trị bệnh tim mạch.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

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*, 2<sup>nd</sup> 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. Topol (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*, 6<sup>th</sup> 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 usefulness 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. Samir R Kapadia, David J Moliterno (2000), "Chronic ischemic syndromes", *Manual of cardiovascular medicine*, Lippincott 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*, 109, 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.