협심증 환자에서 관동맥중재술에 따른 C-reactive Protein의 변화 및 임상경과

영남대학교 의과대학 내과학교실, 임상병리학교실*
박종선 · 홍그루 · 이채훈* · 신동구 · 김영조 · 심봉섭

Change of Serum Levels of C-Reactive Protein After Coronary Angioplasty and Its Effects on Clinical Restenosis

Jong Seon Park, Gu Ru Hong, Chae Hoon Lee*
Dong Gu Shin, Young Jo Kim, Bong Sup Shim

Departments of Internal Medicine, and Clinical Pathology
College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea*

- Abstract -

Background: There are many evidences that inflammation is an important determinant of the development of atherosclerosis and one of the systemic markers of inflammation, C-reactive protein(CRP), is associated with extent of coronary artery disease and risk of coronary events. We assessed the time response of CRP response after coronary angioplasty and it's influence on the clinical restenosis in angina patients.

Materials and Methods: Patients included 36 angina patients undergoing single vessel angioplasty. Levels of CRP were measured before and 12, 24, 48, and 72 hours after angioplasty. Clinical restenosis was assessed at 6 months after procedure.

Results: Baseline CRP level was 0.30 ± 0.01 mg/dL in stable and 0.46 ± 0.28 mg/dL in unstable angina patients($p < 0.05$). After angioplasty, CRP level was increased with peak at 24 hour and persisted to 72 hours after angioplasty. At 24 hour after

angioplasty, the magnitude of CRP change was 0.32 ± 0.31 mg/dL in stable and 0.79 ± 0.73 mg/dL in unstable angina patient ($p < 0.05$). The change of CRP level was not associated with troponin-T after angioplasty. In unstable angina patients, clinical restenosis was developed in 8% of patients with low baseline CRP levels and in 50% of those with high baseline CRP levels more than 0.6 mg/dL ($p < 0.05$).

Conclusion: In unstable angina patients, inflammatory response is more increased than stable angina patients, and increased inflammatory response effects on the restenosis after coronary angioplasty.

Key Words: Angina, Angioplasty, C-reactive protein

서 론

동맥경화증의 생성 및 진행과정의 병태생리에 있어서 염증이 중요한 기전으로 여겨지고 있으며, 혈중에 이러한 염증반응을 나타내는 표식자들 중의 하나인 혈중 C-reactive protein(CRP) 농도가 관상동맥, 대뇌 및 말초혈관의 동맥경화증의 중등도와 관계 있으며 심혈관사고와도 밀접한 연관이 있는 것으로 알려지고 있다(Futtermann과 Lemberg, 1998; Abdelmouttaleb 등, 1999; Tataru 등, 2000).

C-reactive protein(CRP)는 interleukin-6(IL-6)에 의해서 간에서 생성되는 염증인자로써, IL-6보다는 긴 반감기를 가지고 쉽게 측정할 수 있어서 임상에서 염증의 표식자로 유용하게 이용된다(Morrone 등, 1988; Ganter 등, 1989). 불안정형 협심증은 안정형 협심증과는 달리 플라그의 파열과 더불어 급성기 반응기에 있어서 염증반응이 증가되어 있으며, 이러한 염증반응의 증가는 관동맥중재술로 인한 관상동맥 손상 후 염증반응을 증폭시켜 단기 합병증을 증가시킬 뿐만 아니라 일부에서는 재협착을 증가시키는 것으로 보고되고 있다(Liuzzo 등, 1994;

Liuzzo 등, 1998^b; Buffon 등, 1999). 그러나 이러한 염증반응의 증가가 미세혈전으로 인한 세포괴사에 의한 것인지 또는 혈관외상에 의한 염증반응의 조장에 의한 것인지는 알 수 없다.

본 연구는 협심증 환자에서 관동맥중재술에 의한 혈중 CRP의 변화와 단기간 임상경과에 미치는 영향을 알아보기 위해 시행하였다.

대상 및 방법

대 상

1999년 12월부터 2000년 1월까지 협심증으로 영남대학교 의과대학 부속병원 순환기내과에 입원하여 관상동맥확장술을 시행받은 안정형 협심증 19명 및 불안정형 협심증 17명을 대상으로 하였다(표 1). 과거 심근경색증이나 뇌혈관질환, 악성종양, 외상, 그리고 혈중 CRP를 증가시킬 수 있는 염증성 질환이 있는 경우는 대상에서 제외 하였다. 안정형 협심증은 노작성 운동시 전형적인 흉통이 1개월이상 존재하고 안정 및 나이트로글리세린 설하정으로 흉통이 소실되는 것으로 정의 하였다. 불안정형 협심증은 최근 1개월내에 발생한 협심증으로 하루에 3회이

Table 1. Baseline clinical characteristics and angiographic findings

	Patients (n=36)
Age, years	61±9
Male(%)	25(69)
Hypertension(%)	12(33)
Diabetes mellitus(%)	10(28)
Current smoking(%)	11(31)
Multivessel disease(%)	13(36)
Site of coronary angioplasty	
LAD/LCX/RCA	19(53)/7(19)/10(28)
Target lesion before angioplasty	
Reference diameter, mm	3.1±0.5
Minimal luminal diameter, mm	0.7±0.4
Diameter stenosis, %	77±13
Lesion length, mm	15±6.4
Target lesion after angioplasty	
Balloon PTCA/Stent(%)	19(53)/17(47)
Minimal luminal diameter, mm	2.8±0.5
Diameter stenosis, %	6±8

LAD: left anterior descending coronary artery, LCX: left circumflex artery,

RCA: right coronary artery, PTCA: percutaneous transluminal coronary angioplasty

상 흉통이 발생하거나, 경미한 신체활동이나 휴식시 흉통이 발생하는 경우로 정의 하였다.

방 법

환자는 내원직후 임상적 병력을 청취하였고 혈중 troponin-T, CRP를 측정하였다. 안정형 협심증인 경우는 매일 aspirin 250 mg, ticlopidine 500 mg을 경구투여 하였으며, 불안정 협심증인 경우에는 이와 함께 enoxaparin을 체중 kg당 1 mg을 피하주사 하고 3일째 관동맥조영술 및 관동맥확장술을 시행하였다. 관동맥확장술은 대퇴동맥을 통하여 시행하였고 단일혈관, 단일병소에 한 확장술을 시행하였다. 풍선확장술 후 잔여협착

이 정상혈관직경의 30%이상이거나 혈관박리가 있어 재협착이 우려되는 경우는 스텐트 삽입술을 시행 하였다. 관동맥확장술 12시간, 24시간, 48시간 그리고 72시간 후에 혈중 CRP를 측정하였으며, 24시간 후에 혈중 troponin-T를 측정하였다. CRP는 BN™ system(DADE BEHRING)을 이용한 immunonephelometry로 측정 하였다. 퇴원 6개월 후에 외래에서 환자의 임상증상 유무를 측정하였다.

통계분석

통계처리는 연속변수를 평균표준편차로 표시하였고, 결과간의 비교는 Chi-square test와

Student's unpaired t-test를 사용하였다. 두변수간의 상관관계는 logistic regression analysis를 시행하였다. p값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 의미있는 것으로 하였다.

결 과

1. 관동맥질환의 정도에 따른 CRP

관동맥 직경 50%이상의 협착을 보인 혈관수에 따른 CRP의 차이를 조사한 결과, 단일혈관질환이 0.33 ± 0.20 mg/dL, 2혈관질환이 0.36 ± 0.14 mg/dL, 그리고 3혈관질환이 0.56 ± 0.38 mg/dL로 병변혈관수가 증가할수록 CRP가 유의하게 증가하였다($p < 0.05$, 그림 1).

Fig. 1. CRP levels in patients with different number of stenosed coronary vessels. * $p < 0.05$ compared to the 1 vessel disease.

2. 안정형 협심증과 불안정형 협심증의 CRP

내원시 안정형 협심증 환자의 CRP가 0.30 ± 0.01 mg/dL, 불안정형 협심증 환자가 0.46 ± 0.28 mg/dL로 불안정형 협심증 환자에서 유의하게 높았다($p < 0.05$, 그림 2).

Fig. 2. CRP levels in patients with different disease groups. * $p < 0.05$ compared to stable angina.

Fig. 3. CRP levels after coronary intervention. * $p < 0.05$, † $p < 0.01$ compared to basal CRP level.

3. 관동맥중재술에 따른 CRP의 변화

시술전 CRP는 0.38 ± 0.20 mg/dL 였으며 시술 후 12시간 0.56 ± 0.36 mg/dL ($p < 0.05$), 24시간 0.91 ± 0.66 mg/dL ($p < 0.01$), 48시간 0.87 ± 0.62 mg/dL ($p < 0.01$), 72시간 0.63 ± 0.41 mg/dL ($p < 0.01$)로 시술전에 비해 시술후 증가하는 양상을 보였으며, 특히 시술 24시간 후에 가장 많이 증가 하였다(그림 3). 이러한 변화의 양상은 안정형 협심증 보다 불안정형 협심증

Fig. 4. Sequential change of CRP levels(A) and amount of change of CRP(B) after coronary intervention. CRP change=CRP_{24hr}-CRP_{basal}.

*p<0.05, †p<0.01 compared to stable angina.

Fig. 5. Sequential change of troponin-T levels(A) and correlation of troponin-T change and CRP change 24 hour after coronary intervention(B). change=CRP_{24hr}-CRP_{basal} Troponin-T change=Troponin-T_{24hr}-Troponin-T_{basal}.

에서 증가량이 많고 상승기간이 오래 유지되었으며(그림 4A), 시술 후 24시간에 절대적인 증가량은 안정형 협심증이 0.32 ± 0.31 mg/dL, 불안정형 협심증이 0.79 ± 0.73 mg/dL 으로 불안정형 협심증에서 유의하게 높았다($p < 0.05$, 그림 4B).

4. Troponin-T의 변화 및 CRP와 troponin-T의 관계

Troponin T는 시술 후 24시간에 가장 많이 증가하였으며 절대적인 증가량은 불안정형 협심증이 안정형 협심증보다 높았으나 유의한 차이는 아니었다(그림 5A). 이러한 troponin-T의

변화량과 CRP의 변화량에는 상관관계가 없었다($r = 0.135$, $p = 0.04$, 그림 5B).

5. CRP에 따른 임상적 재협착

초기 CRP가 0.6미만인 군 32명 중 4명(13%)에서 재협착을 보였으며, 0.06이상인 군 4명 중 2명에서 재협착을 보였다(50%, $p = 0.058$). 시술후 24시간 CRP가 1.0미만인 군 25명 중 3명(12%)에서 재협착을 보였으며, 1.0이상인 군 11명 중 3명(27%)에서 재협착을 보였다($p = 0.257$, 그림 6). 안정형 협심증 환자에서는 초기 CRP가 0.6이상인 환자가 없어 통계적인 분

석을 하지 못하였고, 불안정형 협심증 환자에서 초기 CRP가 0.6미만인 군 13예 중 1예(8%)에서 재협착을 보였고 0.6이상인 환자 4명 중 2명(50%)에서 재협착을 보였다($p<0.05$, 그림 7).

고 찰

여러가지 병리학적 및 임상적 자료들은 동맥경화증이 단순히 지질의 침착으로 발생하는 퇴행성 질환이 아니며, 전신성 염증이 동맥경화의 유발 및 진행에 있어서 중요한 역할을 하는 것을 보여준다(Navab 등, 1994; Libby와 Ridker, 1999; Ross, 1999). 이러한 염증성 반응에는

단핵세포, 대식세포, T-림프구의 침윤과 여러가지 cytokine이 작용을 하며 이중 IL-6는 간에서 급성기 반응인자인 CRP의 생성을 증가시킨다(Pepys와 Baltz, 1983; Cybulsky와 Gimbrone, 1991). 그러므로 CRP는 IL-6, TNF(tumor necrosis factor)-와 함께 동맥경화증의 염증을 나타내는 인자로 알려졌다. 그러므로 동맥경화증으로 인한 관동맥협착의 중등도에 따라 혈중 CRP의 농도차이가 있을 것으로 생각되며 본 연구에서는 단일혈관질환자에 비해 3혈관질환자에서 유의하게 높은 혈중 CRP를 보였다. Tataru등(2000)도 정상인에 비해 관상동맥질환자에서 높은 혈중 CRP를 보였을 뿐

Fig. 6. Clinical restenosis at 6 months after coronary intervention according to the basal and post procedure 24 hour CRP level.

Fig. 7. Clinical restenosis at 6 months after coronary intervention according to the basal CRP level in stable and unstable angina patients.

만 아니라 병변 관상동맥질환이 심할수록 CRP가 증가함을 보여준 바 있다.

불안정형 협심증은 안정형 협심증과는 달리 플라그내에 물리적 손상이나 염증성 손상이 증가하는 급성 진행기로 알려져 있다. 또한 염증이 플라그의 파열을 유발하여 급성기로의 진행을 유발하기도 한다. 본 연구에서도 안정형 협심증에 비해 불안정형 협심증에서 CRP가 유의하게 증가되어 있었다. 이러한 CRP의 증가는 동맥경화성 병변의 불안정성이나 파열을 반영하기도 하며, 향후 불안정형 협심증 환자에서 심혈관 사고의 예측인자로 알려지고 있다(Liuzzo 등, 1994; Haverkate 등, 1997; Biasucci 등, 1999; Ferreiros 등, 1999).

초기에 증가된 CRP를 보이는 불안정형 협심증 환자에서는 병변내에 림파구, 단핵세포, 거핵세포와 같은 염증성 세포들이 증가되어 있을 것으로 추측되며 이러한 병변에 관동맥중재술을 시행할 경우 염증세포들의 활성도를 증가시킬 것으로 예상된다. 실험실 연구에서도 불안정형 협심증 환자의 단핵세포는 lipopolysaccharide에 과민반응을 보인다(Liuzzo 등, 1998^a). 본 연구에서는 안정형 협심증에 비해 불안정형 협심증에서 시술후 더 많은 CRP의 증가를 보였으며 상승된 CRP가 더 오래 지속되었다. Liuzzo 등(1998^b)은 불안정형 협심증환자에서 초기 CRP가 증가된 환자에서 특히 관동맥중재술 후 CRP가 많이 증가하는 것으로 보고하였다. 이러한 CRP의 증가는 동맥경화성 병변의 자연 염증성 변화나 외상에 의한 염증성 변화 뿐만 아니라 중재술에 따른 작은 심근손상에 의해서도 증가할 수 있다. 실제로 심근경색증 환자에서는 심근경색의 크기와 혈중 CRP는 서로 상관성이 있을 뿐만 아니라 환자의 예후를 예측하는데도 도움이 된다

(Beer 등, 1982; Pietil 등, 1987; Pietil 등, 1993) 본 연구에서는 안정형 협심증과 불안정형 협심증 환자에서 시술후 troponin-T의 증가량에는 차이가 없었을 뿐만 아니라 CRP의 증가량에 따른 troponin-T 증가량의 상관관계도 없었다. 그러므로 본 연구에서 CRP의 증가는 심근 손상 보다는 시술에 따른 병변의 염증반응의 증가에 의한 것으로 생각된다.

CRP로 측정된 염증반응의 증가는 정상인, 안정형 협심증환자(Mendell 등, 1996; Ridker 등, 1997), 심근경색증(Pietila 등, 1987; Pietil 등, 1991; Pietil 등, 1993) 그리고 불안정형 협심증(Liuzzo 등, 1994; Biasucci 등, 1999; Ferreiros 등, 1999). 환자에서 향후 심혈관사고나 예후인자로 여겨지고 있다. 최근에는 혈중 CRP가 상승된 관동맥질환자에서 statin제제를 투여함으로써 관동맥사고를 예방할 수 있는 것으로 알려지고 있다(Ridker 등, 2001). Buffon 등(1999)은 협심증 환자에서 관동맥중재술전 높은 CRP가 시술로 인한 조기 합병증이나 후기 재협착과 관계가 있다고 하였다. 본 연구에서도 불안정형 협심증 환자에서 초기 CRP가 높은 환자에서 재협착이 높은 경향을 나타내었다. 그러나 대상환자수가 너무 적어 좀 더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 사료된다. 그러나 시술후 혈중 CRP 수치와 재협착과는 관계가 없었다. 왜 시술후 CRP 보다는 시술전 CRP가 좀 더 재협착에 영향을 미치는지에 대해서는 알 수 없었으며 이에 대한 연구가 필요하다 하겠다.

본 연구를 통하여 관동맥질환자에서 증가된 염증반응을 보이며 특히 불안정형 협심증 환자에서 관동맥중재술로 인해 염증성반응이 증가됨을 알 수 있었다. 그러나 CRP의 증가와 중재술 후 재협착에 관해서는 더 많은 연구가 필요하다

하겠다.

또한 염증성 반응을 좀더 정확히 측정하기 위해서는 CRP 이외에 interleukin, TNF, fibrinogen 등과 같은 여러가지를 동시에 측정하는 것이 도움이 되겠다. 또한 대상환자의 수가 너무 적어 향후 많은 환자를 대상으로한 연구가 필요하며 임상적 증상뿐만 아니라 추적 관상동맥조영술, 혈관내 초음파 등의 추적검사가 필요할 것으로 보인다.

요 약

동맥경화증의 생성 및 진행과정의 병태생리에 있어서 염증이 중요한 기전으로 여겨지고 있으며, 혈중에 이러한 염증반응을 나타내는 표식자들 중의 하나인 혈중 C-reactive protein (CRP) 농도가 동맥경화증의 중등도와 관계 있으며 심혈관사고와도 밀접한 연관이 있는 것으로 알려지고 있다

본 연구는 협심증 환자에서 관동맥중재술에 의한 혈중 CRP의 변화가 단기간 임상경과에 미치는 영향을 알아보기 위해 시행하였다.

1999년 12월부터 2000년 1월까지 협심증으로 영남대학교 의과대학 부속병원 순환기내과에 입원하여 관상동맥확장술을 시행받은 36명의 환자를 대상으로 하였다. 환자는 내원직후 임상적 병력을 청취하였고 혈중 troponin-T, CRP를 측정하였다. 관동맥확장술 12시간, 24시간, 48시간 그리고 72시간 후에 혈중 CRP를 측정하였으며, 24시간 후에 혈중 troponin-T를 측정하였다. 퇴원 6개월 후에 외래에서 환자의 임상증상유무를 측정하였다.

1) 단일혈관질환이 0.33 ± 0.20 mg/dL, 2혈관질환이 0.36 ± 0.14 mg/dL, 그리고 3혈관질환이 0.56 ± 0.38 mg/dL로 병변 혈관수가 증가할수록 CRP가 유의하게 증가하였다($p < 0.05$).

2) 내원시 안정형 협심증 환자의 CRP가 0.30 ± 0.01 mg/dL, 불안정형 협심증 환자가 0.46 ± 0.28 mg/dL로 불안정형 협심증 환자에서 유의하게 높았다($p < 0.05$).

3) 시술전 CRP는 0.38 ± 0.20 mg/dL 였으며 시술 후 12시간 0.56 ± 0.36 mg/dL($p < 0.05$), 24시간 0.91 ± 0.66 mg/dL($p < 0.01$), 48시간 0.87 ± 0.62 mg/dL($p < 0.01$), 72시간 0.63 ± 0.41 mg/dL($p < 0.01$)로 시술전에 비해 시술후 증가하는 양상을 보였으며, 특히 시술 24시간 후에 가장 많이 증가 하였다. 이러한 변환의 양상은 안정형 협심증 보다 불안정형 협심증에서 증가량이 많고 상승기간이 오래 유지되었으며, 시술 후 24시간에 절대적인 증가량은 안정형 협심증이 0.32 ± 0.31 mg/dL, 불안정형 협심증이 0.79 ± 0.73 mg/dL로 불안정형 협심증에서 유의하게 높았다($p < 0.05$).

4) 시술 후 troponin-T의 변화량과 CRP의 변화량에는 상관관계가 없었다($r = 0.135$, $p = 0.04$).

5) 초기 CRP가 0.6미만인 군 32명 중 4명(13%)에서 재협착을 보였으며, 0.6이상인 군 4명 중 2명에서 재협착을 보였다(50%, $p < 0.05$).

시술후 24시간 CRP가 1.0미만인 군 25명 중 3명(12%)에서 재협착을 보였으며, 1.0이상인 군 11명 중 3명(27%)에서 재협착을 보였다($p = 0.257$). 안정형 협심증 환자에서는 초기 CRP가 0.6이상인 환자가 없어 통계적인 분석을 하지 못하였고, 불안정형 협심증 환자에서 초기 CRP가 0.6미만인 군 13예 중 1예(8%)에서 재협착을 보였고 0.6이상인 환자 4명 중 2명(50%)에서 재협착을 보였다($p < 0.05$).

이상의 결과로 불안정형 협심증 환자에서 안

정형 협심증보다 증가된 염증반응을 보이며, 초기에 증가된 염증반응은 관동맥확장술 후 재협착에 영향을 미치는 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- Abdelmouttaleb I, Danchin N, Ilardo C, Gastin IA, Angioi M, Lozniewski A: C-reactive protein and coronary artery disease: Additional evidence of the implication of an inflammatory process in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 137: 346-351, 1999.
- Beer FC, Hind CRK, Fox KM, Allan RM, Maseri A, Pepys MB: Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischemia and infarction. *Br Heart J* 47: 239-243, 1982.
- Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Buffon A, Summaria F, et al.: Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 99: 855-860, 1999.
- Buffon A, Liuzzo G, Biasucci LM, Pasqualetti P, Ramazzotti V, Rebuzzi AG, Crea F, et al.: Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 34: 1512-1521, 1999.
- Cybulsky MI, Gimbrone MA: Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science* 251: 788-791, 1991.
- Ferreiros ER, Boissonnet CP, Pizarro R, Merietti PF, Corrado G, Cagide A, Bazzino OO: Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation* 100: 1958-1963, 1999.
- Futerman LG, Lemberg L: Inflammation in plaque rupture: an active participant or an invited guest? *Am J Crit Care* 7: 153-161, 1998.
- Ganter U, Arcone R, Toniatti C, Morrone G, Ciliberto G: Dual control of C-reactive protein gene expression by interleukin-1 and interleukin-6. *EMBO J* 8: 3773-3779, 1989.
- Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB: Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 349: 462-466, 1997.
- Libby P, Ridker PM: Novel inflammatory markers of coronary risk: theory versus practice. *Circulation* 100: 1148-1150, 1999.
- Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, Maseri A: Prognostic value of C-reactive protein and plasma amyloid A protein in severe unstable angina.

- N Engl J Med 331: 417-424, 1994.
- Liuzzo G, Angiolillo DJ, Ginnetti F, Caligiuri G, Rizzello V, Petrone E: Monocytes of patients with recurrent unstable angina are hyper-responsive to LPS-challenge. J Am Coll Cardiol 272A, Abstract, 1998*.
- Liuzzo G, Buffon A, Biasucci LM, Gallimore JR, Caligiuri G, Vitelli A, Altamura S, et al.: Enhanced inflammatory response to coronary angioplasty in patients with severe unstable angina. Circulation 98: 2370-2376, 1998*.
- Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC: C-reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. Brit Med J 312: 1061-1065, 1996.
- Morrone G, Chiliberto G, Oliviero S, Arcore R, Dente L, Content J, Cortese R: Recombinant interleukin 6 regulates the transcriptional activation of a set of human acute phase genes. J Biol Chem 263: 12554-12558, 1988.
- Navab M, Hama SY, Nguyen TB, Fogelman AM: Monocyte adhesion and transmigration in atherosclerosis. Coron Artery Dis 5: 198-204, 1994.
- Pepys MB, Baltz ML: Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. Adv Immunol 34: 141-212, 1983.
- Pietil K, Harmoinen A, Pyhnen L, Koskinen M, Heikkila J, Ruosteenoja R: Intravenous streptokinase treatment and serum C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction. Br Heart J 58: 225-229, 1987.
- Pietil K, Harmoinen A, Teppo A-M: Acute phase reaction, infarct size and in-hospital morbidity in myocardial infarction patients treated with streptokinase or recombinant tissue type plasminogen activator. Ann Med 23: 529-535, 1991.
- Pietil KO, Harmoinen AP, Hermens WT, Simoons ML, van de Werf F, Verstraete M: Serum C-reactive protein and infarct size in myocardial infarct patients with a closed versus an open infarct-related coronary artery after thrombolytic therapy. Eur Heart J 14: 915-919, 1993.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH: Inflammation, aspirin, and risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med 336: 973-979, 1997.
- Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM Jr: Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. N Engl J Med 344: 1959-1965, 2001.

Ross R: Atherosclerosis-an inflammatory disease. N Engl J Med 340: 115-126, 1999.

Tataru MC, Heinrich J, Junker R, Schulte H, von Eckardstein A, Assmann G,

Koehler E: C-reactive protein and the severity of atherosclerosis in myocardial infarction patients with stable angina pectoris. Eur Heart J 21: 1000-1008, 2000.