

非药物冠状动脉支架置入后延长氯吡格雷疗程：能降低血管的炎症反应吗？

唐爱明

Prolonged course of clopidogrel treatment following non-drug coronary artery stent implantation: Can it decrease the inflammatory reaction?

Tang Ai-ming

Abstract

BACKGROUND: Pretreatment of adenosine diphosphate receptor antagonists (clopidogrel) can reduce case fatality and incidence of myocardial infarction for patients receiving percutaneous coronary intervention (PCI). However, the course of clopidogrel needs to be discussed.

OBJECTIVE: To observe the changes of C-reactive protein (CRP) in atherosclerotic heart disease patients after percutaneous transluminal coronary angioplasty followed by clopidogrel intervention.

METHODS: Totally 48 atherosclerotic heart disease patients received antiplatelet therapy, including aspirin (300 mg) and clopidogrel (300 mg) at 1 day before PCI, followed by a daily dose of clopidogrel (75 mg/day) combined with aspirin (100 mg/d). The patients were followed up at 24 hours, 1 month and 6 months after operation. They were divided into 2 groups. Patients in the first group were received clopidogrel combined with aspirin for 12 months, and those in the second group received clopidogrel combined with aspirin for 3 months after PCI, and then aspirin alone. Blood was taken from all patients before intervention, immediately after intervention and in the follow-up. Serum CRP was measured by enzyme-linked immunosorbent assay.

RESULTS AND CONCLUSION: Serum CRP level was increased after operation, reached a peak at 24 hours, and then gradually decreased. CRP level still increased in the patients receiving clopidogrel pretreatment, it showed the anti-inflammatory therapy is necessary after operation. Prolonged course of clopidogrel treatment could obviously decrease CRP levels, which may have roles on lower the risk of cardiovascular accident after operation.

Department of Health, Shandong Gaomi People's Hospital, Weifang 261500, Shandong Province, China

Tang Ai-ming, Associate chief physician, Department of Health, Shandong Gaomi People's Hospital, Weifang 261500, Shandong Province, China
wgd@medmail.com.cn

Received: 2009-11-09
Accepted: 2010-01-18

Tang AM. Prolonged course of clopidogrel treatment following non-drug coronary artery stent implantation: Can it decrease the inflammatory reaction?. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(13): 2407-2410.
[http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景：使用二磷酸腺苷受体阻断剂(氯吡格雷)对接受经皮冠状动脉介入患者术前进行预处理，可以减少术后患者的病死率和心肌梗死发生率。但冠状动脉介入后氯吡格雷疗程究竟需要持续多久仍是一个值得讨论的问题。

目的：观察不同疗程氯吡格雷干预经皮穿刺冠状动脉成形治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血浆C-反应蛋白水平的变化。

方法：选择48例冠状动脉粥样硬化性心脏病患者，在接受经皮冠状动脉介入治疗前1 d使用阿司匹林300 mg和氯吡格雷300 mg，之后联合使用阿司匹林100 mg/d和氯吡格雷75 mg/d治疗。术后24 h、1个月及6个月进行随访。其中经皮穿刺冠状动脉成形后6个月复查患者被随机分为两组，一组接受12个月的氯吡格雷和阿司匹林联合治疗，另一组先接受3个月的联合治疗，后3个月仅接受阿司匹林治疗。所有患者在术前、术后即时以及随访时抽取血样，用酶联免疫吸附法检测血清C-反应蛋白质量浓度。

结果与结论：术后血浆C-反应蛋白水平比术前升高，于术后24 h达高峰，之后又呈逐渐降低趋势。尽管接受了氯吡格雷预处理，经皮冠状动脉介入治疗后患者C-反应蛋白水平仍有所增高，说明无论术前预处理与否，术后都需要行抗炎治疗。延长氯吡格雷疗程能显著降低患者血浆C-反应蛋白水平，提示延长氯吡格雷疗程可以起到确切的抗炎作用，这可能对减低术后的心血管意外的风险性有一定作用。

关键词：氯吡格雷；C-反应蛋白；经皮冠状动脉介入治疗；医学植入物；支架

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.13.032

唐爱明. 非药物冠状动脉支架置入后延长氯吡格雷疗程：能降低血管的炎症反应吗？[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(13):2407-2410. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

山东省高密市人民医院保健科，山东省潍坊市261500

唐爱明，男，1964年生，山东省高密市人，汉族，1985年滨州医学院毕业，副主任医师，保健科主任，主要从事老年医学研究。
wgd@medmail.com.cn

中图分类号:R654.2
文献标识码:B
文章编号:1673-8225 (2010)13-02407-04

收稿日期: 2009-11-09
修回日期: 2010-01-18
(20091109006/GW-Z)

0 引言

冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)经皮冠状动脉血管重建从开展到现在已经有二十余年的时间，血小板激活是导致经皮冠状动脉血管围术期血栓形成的重要机制之一，经皮冠状动脉血管重建损伤处胶原暴露，血管内皮释放von Willebrand因子等黏连蛋白，与血小板

结合后使之活化、变形、聚集，启动白血栓形成过程^[1]。因此，血小板激活是经皮冠状动脉血管重建围术期血栓形成过程中最关键的成分之一，采用有效的抗血小板药物治疗有助于降低其血栓发病率。

氯吡格雷选择性地抑制二磷酸腺苷与它的小血小板受体结合及继发的二磷酸腺苷介导的糖蛋白GPIIb/IIIa复合物的活化，因此可抑制血小板聚集^[2]。其抑制血小板聚集的另一个机制是还

能通过阻断由释放的二磷酸腺苷引起的血小板活化的扩增, 抑制其他激动剂诱导的血小板聚集, 活化的血小板释放二磷酸腺苷是血小板聚集效应增强的重要因素^[3]。

使用氯吡格雷对接受经皮冠状动脉介入的患者进行术前预处理, 可以减少术后患者的病死率和心肌梗死发生率。这不仅与其能降低血小板的反应性有关, 而且与其减轻炎症反应的能力有关^[4]。该类药物可通过阻断二磷酸腺苷受体, 减少血小板脱颗粒和血小板表面黏附分子的表达, 从而减少血小板与炎症细胞如粒细胞之间的交互作用^[5], 显著降低术后局部缺血事件的发生率。

Mehta等^[6]PCI-CURE试验主要研究CURE中进行经皮冠状动脉介入治疗患者的转归。将2 658例无ST段抬高的患者随机分为两组, 所有患者均口服阿司匹林, 主要终点事件包括经皮冠状动脉介入手术后30 d内心血管病死亡、心肌梗死或紧急靶血管重建。结果显示氯吡格雷组患者中有59例出现主要终点事件, 而安慰剂组出现主要终点事件的人数是86例, 相对危险系数为0.70。并且在经皮冠状动脉介入后, 长期给予氯吡格雷, 心血管死亡、心肌梗死、任何原因的血运重建率减少。包括经皮冠状动脉介入前和手术后氯吡格雷组减少总心血管死亡或心肌梗死达到31%。Steinhilber等^[7]进行的CREDO研究是第一项证实在择期经皮冠状动脉介入治疗中联合使用双重抗血小板药物阿司匹林和氯吡格雷有益的临床研究。入选北美99个中心的患者2116例, 随机分为氯吡格雷组和安慰剂组, 观察1年。所有患者在手术时和手术后28 d接受75 mg氯吡格雷加325 mg阿司匹林治疗。结果显示氯吡格雷长期(1年)治疗减少包括死亡、心肌梗死和脑卒中的危险为26.9%, 而且在经皮冠状动脉介入手术6 h以前给予氯吡格雷负荷剂量获益更大。CREDO试验还显示在经皮冠状动脉介入患者中, 氯吡格雷长期(1年)使用以及经皮冠状动脉介入术前应用(300 mg)的良好安全性是一致的。

本实验观察经皮穿刺冠状动脉成形后患者给予不同疗程氯吡格雷, 观察血浆C-反应蛋白的浓度变化, 探讨冠状动脉介入后氯吡格雷疗程长短对机体炎症反应的影响。

1 对象和方法

设计: 随机同期对照观察。

时间及地点: 选择2005-02/2007-01山东省高密市人民医院心内科收治的患者。

对象: 选择48例冠心病患者, 介入治疗的前1 d给予300 mg阿司匹林和300mg氯吡格雷进行术前预处理, 采用Judink's法穿刺右侧股动脉, 先进行选择性冠状动脉造影术, 对适合行介入性治疗的病例即刻进行经皮冠状动脉腔内成形加支架置入治疗, 术前经股动脉鞘注入

肝素10 000 U, 以后手术时间每延长1 h, 追加1 000 U。置入支架为非药物支架。

入选条件: ①第一次新入院冠心病患者。②临床病史为患者本人提供并且资料完整。③未进行过冠心病一、二级预防干预。④无慢性感染、慢性肝肾功能损害和结缔组织疾病。所有患者均签署冠状动脉介入知情同意书。

支架: 采用美敦力公司的Micro-Driver冠状动脉裸金属支架, 该支架基于美敦力公司Driver支架平台, 采用圆形单元设计, 具有较好的输送性。该支架使用钴合金来代替S660不锈钢^[8]。

实验方法: 术后每例患者用药剂量为阿司匹林100 mg/d和氯吡格雷75 mg/d。按照随诊时间分为3组: 术后24 h组($n=12$)、术后1个月组($n=12$)以及术后6个月组($n=24$)。术后6个月患者组又被随机分为两组: 氯吡格雷长疗程组($n=12$)在术后的6个月内每天接受氯吡格雷和阿司匹林联合治疗; 氯吡格雷短疗程组($n=12$)在术后仅接受3个月的联合治疗后, 停止给予氯吡格雷, 而阿司匹林持续使用满6个月为止。

ELISA测定C-反应蛋白质量浓度: 每例患者在介入术前、术后即时及随诊时均抽取等量血样, 枸橼酸钠抗凝后用ELISA检测血浆C-反应蛋白水平。所用仪器为Biocell 2010酶标仪, 试剂购自美国Market公司, 检测灵敏度为1 $\mu\text{g/L}$ 。严格按照产品说明书进行检测并记录结果。

主要观察指标: 患者血浆C-反应蛋白水平。

设计、实施、评估者: 均由作者完成。

统计学分析: 使用SPSS 11.0进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示。ANOVA方法分析各组差异。以 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。统计学处理由作者本人完成。

2 结果

2.1 参与者数量分析 按意向性处理分析, 48例患者均进入结果分析, 无失访发生。

2.2 基线资料比较 各组的基本特征得到比较好的平衡, 见表1。

2.3 手术前后C-反应蛋白水平比较 所有患者术前抽取的血样C-反应蛋白质量浓度为 (50.4 ± 4.8) mg/L, 术后即时抽取血样的C-反应蛋白质量浓度为 (60.4 ± 6.2) mg/L, 后者高于前者, 但差异无显著性意义($P=0.06$)。术后24 h组血浆C-反应蛋白质量浓度为 (169.7 ± 5.3) mg/L与其术前血C-反应蛋白质量浓度 (52.2 ± 4.5) mg/L比较, 差异有显著性意义($P<0.05$)。术后1个月组C-反应蛋白浓度为 (74.2 ± 10.2) mg/L与术后24 h组比较差异有显著性意义($P<0.05$), 术后6个月患者组血样C-反应蛋白质量浓度 (42.3 ± 6.6) mg/L与其术前水平 (53.0 ± 5.2) mg/L比较差异无显著性意义($P=0.138$)。

表1 各组患者的基本特征
Table 1 Basic characteristics of patients

Variable	Group I	Group II	Group III	Group IV	P
Mean age (yr)	56.2	57.5	54.7	56.4	0.45
Female (n)	3	2	2	2	0.82
Hypertension (n)	5	6	5	4	0.52
Lipid metabolism disorder (n)	4	3	5	3	0.67
Diabetes mellitus (n)	3	3	4	2	0.78
Blood pressure (mm Hg)					
Mean systolic pressure	142.1±10.5	145.3±9.5	142.8±10.7	144.5±9.7	0.67
Mean diastolic pressure	84.2±9.2	83.5±9.1	82.5±8.6	84.8±8.0	0.85
ST segment elevation					
Anterior wall (n)	7	6	7	5	0.16
Inferior wall (n)	4	4	3	4	0.20

1 mm Hg=0.133 kPa; Group I, II, III, IV: 24 hour group, 1 month group, 6-month long course treatment group, and 6-month short course treatment group

2.4 随访6个月内分组比较 以C-反应蛋白质量浓度为评估延长氯吡格雷疗程是否能减轻术后炎症反应的指标,发现组氯吡格雷长疗程组C-反应蛋白质量浓度为(27.9±3.9) mg/L,与氯吡格雷短疗程组(56.6±6.3) mg/L比较差异有显著性意义($P=0.019$),与术后1个月患者组比较差异亦有显著性意义($P<0.05$)。

2.5 不良事件 手术前后无不良事件发生。

3 讨论

C-反应蛋白是一种Y球蛋白,相对分子质量为105 000,主要的生物学特性有:通过经典途径激活补体,消耗补体,释放炎症递质,促进黏附和吞噬细胞反应,使细胞溶解;作用于淋巴细胞和单核细胞的受体,导致淋巴细胞活化、增生,促进淋巴因子生长,并促进抑制性T淋巴细胞增生,也增强了吞噬细胞的吞噬作用;抑制血小板的聚集和释放反应,还能妨碍血小板引起血块收缩^[9]。在炎症、感染、组织损伤时,由于细胞因子(如白细胞介素6、肿瘤坏死因子)等的刺激,C-反应蛋白主要由肝脏生成,其血中半衰期稳定在19 h,其浓度依赖于肝脏的生成量。C-反应蛋白水平是判断组织损伤的敏感指标,在损伤的6~8 h内,血清C-反应蛋白量迅速升高,并在48~72 h达高峰^[10-12]。

最近研究显示,在动脉硬化病变进展过程中,C-反应蛋白可能是反映疾病演进的一个标志^[13]。动脉粥样硬化的发病和进展中有许多炎症细胞的参与。炎症反应标志物C-反应蛋白能激活补体,引发脂质沉积,此为动脉粥样硬化的始动因素之一。C-反应蛋白可与脂蛋白结合,由经典途径激活补体系统,造成血管内膜受损。内

皮损伤导致的炎症物质释放促进了内皮细胞与循环白血细胞的相互作用,而与动脉粥样硬化的发生发展有关^[14-15]。国外学者在对先天性心脏病患者尸检发现,动脉粥样斑块组织中有大量的炎症细胞如单核细胞、巨噬细胞和T淋巴细胞聚集,急性冠状动脉综合征斑块破裂的部位炎症反应最为明显,C-反应蛋白沉积较多^[16]。这说明动脉粥样硬化不仅仅是脂质沉积病,炎症反应在其发展和粥样斑块的不稳定化过程中起了主要作用,C-反应蛋白被视为粥样病灶不稳定的标志之一。活动性炎症可通过硬化灶纤维性被膜组织的不稳定化,引起斑块破裂,而发生冠状动脉闭塞,C-反应蛋白浓度升高与心血管事件发生率增加相关^[17]。研究人员在检测了C-反应蛋白在冠状动脉内皮细胞黏附分子表达方面的作用后提出,C-反应蛋白可能在动脉粥样硬化的炎症反应过程中起了促进作用,其浓度与冠状动脉粥样硬化的严重程度呈正相关。更有相关报告指出,因各种原因增高的C-反应蛋白可直接促进粥样血栓的形成^[18-20]。

C-反应蛋白与冠心病的发生及预后判断研究发现,血清C-反应蛋白发生、发展及预后有直接联系。高水平的C-反应蛋白使心肌梗死的危险性增加3倍;C-反应蛋白水平最高的妇女与C-反应蛋白水平最低的相比,发生心血管疾病的危险性增加5倍,发生心肌梗死的危险性增加7倍^[21]。C-反应蛋白水平的上升与血肌、肌钙蛋白I的浓度升高同样可使急性心肌梗死后患者或不稳定性心绞痛患者发生心血管意外的短期危险性增加^[22]。上述较易测定之指标可成为冠状动脉疾病患者长期的心血管意外危险性预测因子,特别是血C-反应蛋白水平可成为制定心血管疾病长期预后的指标。已知发生心肌梗死时血中C-反应蛋白升高,这一现象提示对已有冠状动脉疾病的患者,其发生心血管意外的危险性,在分析C-反应蛋白水平Cutoff值的基础上,已成为判断有无心肌梗死的非常重要的因素^[23]。但C-反应蛋白增高是心血管疾病危险性增强的强有力的决定因素,将其作为判断预后乃至治疗效果的指标是十分有用的。C-反应蛋白是急性冠脉综合征的重要危险因子,其水平对急性冠脉综合征患者的生存有独立预测价值^[24]。C-反应蛋白水平上升与不稳定性心绞痛患者住院期内及一两年后新的急性冠脉事件发生的危险性增加有关。炎症反应可能引起局部血管内皮的激活,粥样斑块产生裂隙,而导致不稳定性心绞痛和心肌梗死的发生。研究人员在对不稳定性心绞痛患者C-反应蛋白水平入院时、48 h和出院时测定后认为,在不稳定性心绞痛患者中,C-反应蛋白是判断90 d危险增加的独立的强预报因子,尤其是出院时较高的C-反应蛋白水平($\geq 8.7\text{mg/L}$),可能预示着病变的不稳定性和复发性。C-反应蛋白可能成为心血管疾病危险性评价中极有价值的因素^[25-26]。

本实验发现,经皮冠脉介入患者术后血浆C-反应

蛋白水平比术前升高, 于术后24 h达高峰, 之后又呈逐渐降低趋势。既往研究发现在经皮冠状动脉介入前后C-反应蛋白和炎症细胞因子水平都高于正常值, 提示患者可能出现预后不良^[27]。如果C-反应蛋白持续升高, 可看做局部缺血事件比如心绞痛复发、心肌梗死甚至死亡的预警, 因此, 冠状动脉介入后炎症因子增加是患者术后接受抗炎治疗的指征。da Luz等^[28]发现, 介入前12 h使用氯吡格雷预处理的患者与未行预处理的患者比较, 术后C-反应蛋白明显降低, 尤其是对于那些C-反应蛋白基线值较高的患者。本实验结果显示, 尽管接受了氯吡格雷预处理, 经皮冠状动脉介入后患者的C-反应蛋白水平仍有所增高, 说明无论术前预处理与否, 术后都需要行抗炎治疗。但术后氯吡格雷疗程长短对于术后C-反应蛋白水平的影响目前尚不明确。本实验发现, 延长氯吡格雷疗程可以起到确切的抗炎作用, 但降低C-反应蛋白水平是否确实降低术后心血管意外的风险目前仍不清楚, 有学者对患者进行临床随访发现延长氯吡格雷疗程能减轻经皮冠状动脉介入后的不良反应。

目前, 冠状动脉介入后氯吡格雷疗程究竟需要持续多久仍是一个值得讨论的问题。学者们对经皮冠状动脉介入后迟发性血栓形成进行了分析, 术后使用氯吡格雷和阿司匹林联合治疗12个月以上的患者迟发性血栓形成发生率明显降低, 究其原因, 氯吡格雷的抗血小板聚集和抗炎能力可能都起到了重要作用。简而言之, 经皮冠状动脉介入后延长氯吡格雷疗程能够降低血浆C-反应蛋白水平, 这可能对减低术后的心血管意外的风险性有一定作用, 而术后氯吡格雷最佳疗程究竟需要多久仍需进一步探索。

4 参考文献

- [1] Berglund U, Richter A. Clopidogrel treatment before percutaneous coronary intervention reduces adverse cardiac events. *J Invasive Cardiol.* 2002;14(5):243-246.
- [2] Morgan Hughes GJ, Marshall AJ, Roobottom CA, et al. Multislice CT angiographic coronary angiography: experience in a UK centre. *Clin Radiol.* 2006;58:378.
- [3] Yaron G, Brill A, Dashevsky O, et al. C-reactive protein promotes platelet adhesion to endothelial cells: a potential pathway in atherothrombosis. *Br J Haematol.* 2006;134(4):426-431.
- [4] Gottsauner-Wolf M, Zasmata G, Hornykewycz S, et al. Plasma levels of C-reactive protein after coronary stent implantation. *Eur Heart J.* 2000;21(14):1152-1158.
- [5] Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin before percutaneous coronary intervention on the risk associated with C-reactive protein. *Am J Cardiol.* 2001;88(6):672-674.
- [6] Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet.* 2001;358(9281):527-533.
- [7] Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288(19):2411-2420.
- [8] Savcic M, Hauert J, Bachmann F, et al. Clopidogrel loading dose regimens: kinetic profile of pharmacodynamic response in healthy subject. *Semin Thromb Hemost.* 1999;25(suppl 2):15-19.
- [9] Gawaz M, Neumann FJ, Ott I, et al. Platelet activation and stent implantation. Effect of antithrombotic therapy. *Circulation.* 1996;94(3):279-285.

- [10] Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001;345(7):494-502.
- [11] Ahmed JM, Mintz GS, Waksman R, et al. Serial intravascular ultrasound analysis of edge recurrence after intracoronary gamma radiation treatment of native artery in-stent restenosis lesions. *Am J Cardiol.* 2001;87(10):1145-1149.
- [12] Ahmed JM, Mintz GS, Waksman R, et al. Serial intravascular ultrasound assessment of the efficacy of intracoronary gamma-radiation therapy for preventing recurrence in very long, diffuse, in-stent restenosis lesions. *Circulation.* 2001;104(8):856-859.
- [13] Waksman R, Ajani AE, Pinnow E, et al. Twelve versus six months of clopidogrel to reduce major cardiac events in patients undergoing gamma-radiation therapy for in-stent restenosis: Washington Radiation for In-Stent restenosis Trial (WRIST) 12 versus WRIST PLUS. *Circulation.* 2002;106(7):776-778.
- [14] Schwartz RS, Edelman ER, Carter A, et al. Drug-eluting stents in preclinical studies: recommended evaluation from a consensus group. *Circulation.* 2002;106(14):1867-1873.
- [15] Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation.* 2001;104(17):2007-2011.
- [16] Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2002;346(23):1773-1780.
- [17] Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, et al. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation.* 2000;102(6):624-629.
- [18] Steinhubl SR, Darrah S, Brennan D, et al. Optimal duration of pretreatment with clopidogrel prior to PCI: data from the CREDO trial. *Circulation.* 2003;108(suppl IV):372-374.
- [19] Lepantalo A, Virtanen KS, Heikkilä J, et al. Limited early antiplatelet effect of 300 mg clopidogrel in patients with aspirin therapy undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J.* 2004;25(6):476-483.
- [20] Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. High clopidogrel loading dose during coronary stenting: effects on drug response and interindividual variability. *Eur Heart J.* 2004;25(21):1903-1910.
- [21] Denke MA. Weighing before the fight: Low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol versus apolipoprotein B as the best predictor for coronary heart disease and the best measure of therapy. *Circulation.* 2005;112:3368-3370.
- [22] Kulbertus H, Scheen AJ. Clinical study of the month. The MRC/BHF Heart Protection Study. *Rev Med Liege.* 2002;57:613-616.
- [23] Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation.* 1989;79(1):8-15.
- [24] National Heart Lung and Blood Institute. International activities report. Fiscal year, 2001.
- [25] Guthikonda S, Sinkey C, Barenz T, et al. Xanthine oxidase inhibition reverses endothelial dysfunction in heavy smokers. *Circulation.* 2003;107(3):416-421.
- [26] Heitzer T, Meinertz T. Primary and secondary prevention of coronary heart disease: smoking. *Z Kardiol.* 2005;94(Supplement 3):iii30-iii42.
- [27] Zieske AW, McMahan CA, McGill HC Jr, et al. Smoking is associated with advanced coronary atherosclerosis in youth. *Atherosclerosis.* 2005;180(1):87-92.
- [28] da Luz PL, Coimbra SR. Wine, alcohol and atherosclerosis: clinical evidences and mechanisms. *Braz J Med Biol Res.* 2004;37(9):1275-1295.

来自本文课题的更多信息--

利益冲突: 无利益冲突。

文章的偏倚或不足: 经皮冠脉介入治疗后延长氯吡格雷疗程能够降低血浆 C-反应蛋白水平, 这可能会对减低术后的心血管意外的风险性有一定作用, 而术后氯吡格雷最佳疗程究竟需要多久仍需进一步探索。

提供临床借鉴的意义: 延长氯吡格雷疗程能显著降低患者血浆 C-反应蛋白水平, 提示延长氯吡格雷疗程可以起到确切的抗炎作用。