

## ارزیابی ارتباط بین گلبول‌های سفید خون و HS-Crp با هیپرتانسیون شریان ریوی ثانویه به بیماری انسدادی مزمن ریه

خلیل انصارین<sup>1</sup>؛ فرید رشیدی<sup>2\*</sup>؛ محمد رضا غفاری<sup>1</sup>؛ حسین نامدار<sup>3</sup>؛ اکبر شریفی<sup>1</sup>

### چکیده

زمینه: عوامل التهابی نقش مهمی در پاتوژن برخی انواع هیپرتانسیون شریان ریوی از قبیل هیپرتانسیون ایدیوپاتیک ریه (IPAH) بازی می‌کند. گرچه عوامل التهابی از قبیل WBC، IL6، TNF $\alpha$  نقش مهمی در IPAH دارند ولی اطلاعات محدودی درباره ارتباط راکتان‌های فاز حاد در ایجاد هیپرتانسیون ریوی ثانویه ناشی از COPD (Chronic obstructive pulmonary disease) وجود دارد.

روش‌ها: این مطالعه به صورت مقطعی (Cross-Sectional) روی 94 بیمار مبتلا به COPD انجام شده است. بیماران با سابقه مصرف استروئید، عفونت، تروما و خونریزی گوارشی در یک هفته گذشته از مطالعه خارج شدند. تست تنفسی پلاتیسموگرافی و اکوکاردیوگرافی برای کلیه بیماران انجام شد. جهت انجام آزمایشات گلبول‌های سفید خون (WBC) و HS-CRP (High sensitive C-reactive protein) از تمام بیماران خونگیری به عمل آمد.

یافته‌ها: 20 نفر (28/6%) از بیماران مبتلا به COPD دچار هیپرتانسیون شریان ریوی شده بودند. میانگین گلبول‌های سفید در گروه مبتلا به هیپرتانسیون شریان ریوی به طور معنادار بیشتر از گروه غیرمبتلا بود (P=4%) (8504mic/lit $\pm$ 2205) در مقابل (7044mic/lit $\pm$ 1731). میانگین HS-CRP نیز در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون شریان ریوی به طور معنادار بیشتر از گروه غیرمبتلا بود (8/8pg/ml $\pm$ 13/2) در مقابل (4/07pg/ml $\pm$ 5/1) (P=0/032). بعد از تعدیل از نظر سن، جنس، هموگلوبین و هماتوکریت، O<sub>2</sub>sat، FVC و FEV<sub>1</sub> ارتباط HS-CRP و WBC با هیپرتانسیون شریان ریوی کماکان معنادار باقی ماند (P=0/022) و (P=0/018).

نتیجه‌گیری: عوامل التهابی از قبیل HS-CRP و گلبول‌های سفید، یک عامل فاکتور مستقل برای ابتلا به هیپرتانسیون ریوی در بیماران COPD می‌باشد.

کلیدواژه‌ها: COPD، هیپرتانسیون ریوی، HS-CRP، WBC

«دریافت: 1392/3/20 پذیرش: 1392/8/7»

1. گروه داخلی، دانشکده پزشکی و عضو مرکز تحقیقات سل و بیماری‌های ریوی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

2. گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

3. گروه قلب، دانشکده پزشکی و عضو مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

\*عهده‌دار مکاتبات: کرمانشاه، بیمارستان امام رضا، گروه داخلی، تلفن: 0831-4276325

Email: fr2652@yahoo.com

### مقدمه

هیپرتانسیون شریان ریوی (PAH) با افزایش فشار میانگین شریان پولمونر بیشتر از 25mmHg در حال استراحت و 30mmHg در هنگام فعالیت همراه با فشار و ج نرمال تعریف می‌شود (1).

هیپرتانسیون ریه یکی از عوارض بیماری‌های مختلف درگیرکننده سیستم تنفسی است که به خودی‌خود به افزایش مرگ و عوارض همراه بیمار منجر می‌شود.

(2) ولی اطلاعات محدودی درباره ارتباط راکتانهای فاز حاد در ایجاد هیپرتانسیون ریوی ثانویه ناشی از COPD وجود دارد.

### مواد و روش‌ها

این مطالعه پس از تأیید کمیته اخلاق به صورت مقطعی (Cross-Sectional) انجام شد. جمعیت مورد مطالعه، کلیه بیماران مبتلا به COPD بودند که به درمانگاه فوق تخصصی ریه بیمارستان امام رضا مراجعه می‌کردند. معیارهای ورود به مطالعه شامل موارد زیر بود:

- 1- سابقه مصرف سیگار یا پخت نان
- 2- بیمارانی که FEV1/FVC کم‌تر از 70 درصد داشتند که با توجه به معیار اولیه، 94 بیمار اعم از زن و یا مرد وارد مطالعه شدند. معیارهای خروج از مطالعه را نیز کلیه عواملی تشکیل می‌دادند که به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم در میزان فاکتورهای التهابی تأثیرگذار بودند. این معیارها شامل سابقه مصرف استروئید سیستمیک، سابقه ابتلا به بدخیمی در طی 3 سال گذشته، سابقه خونریزی گوارشی و ترومای مازور در طی یک هفته گذشته، سابقه هرگونه عمل جراحی در طی 8 هفته گذشته، سابقه هرگونه بیماری التهابی از قبیل آرتریت روماتوئید و بیماری التهابی روده، سابقه مصرف ASA، سابقه هرگونه عفونت و مصرف آنتی‌بیوتیک در 3 هفته قبل بود.

اطلاعات به 4 طریق مصاحبه رودررو و تکمیل پرسشنامه، انجام تست تنفسی، نمونه‌گیری برای انجام آزمایش خون و انجام اکوکاردیوگرافی جمع‌آوری می‌شد. اطلاعات جمع‌آوری‌شده از طریق مصاحبه در پرسشنامه مخصوص که به‌همین منظور طراحی شده بود ثبت می‌گردید. این پرسشنامه شامل اطلاعاتی در مورد سن، جنس، قد، وزن، سابقه مصرف سیگار، سابقه مصرف استروئید سیستمیک، سابقه پخت نان، زمان مراجعه، آدرس و تلفن تماس و کلیه معیارهای خروج بود.

پس از انجام مصاحبه از بیماران و عدم وجود معیارهای خروج، بیماران برای انجام مراحل بعدی معرفی می‌شدند.

به‌نظر می‌آید عوامل التهابی، نقش مهمی در پاتوژن برخی از هیپرتانسیون‌های شریان ریوی از قبیل هیپرتانسیون ایدیوپاتیک اولیه ریه (IPAH)، هیپرتانسیون ریوی همراه با بیماری‌های بافت همبند و هیپرتانسیون ریوی اولیه بازی می‌کند (2).

نفس لکوسیت، ماکروفاژ و همچنین لنفوسیت در درگیری عروق در IPAH در چندین مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفته است (3 و 4).

شناسایی انفیلتراسیون سلول‌های التهابی پری و اسکولر شامل لنفوسیت B و T و ماکروفاژ از این فرضیه حمایت می‌کنند که سلول‌های التهابی ممکن است نقشی در PAH ایفا کنند و شرکت داشتن لکوسیت‌ها از قبیل ماکروفاژ و لنفوسیت در آسیب عروقی iPAH نیز توسط برخی پژوهشگران توضیح داده شده است (4). اغلب مطالعات صورت‌گرفته در مورد نقش عوامل التهابی در هیپرتانسیون ریوی مربوط به IPAH و یا هیپرتانسیون ریوی مربوط به بیماری بافت همبند می‌باشد و در مورد نقش این عوامل در ایجاد هیپرتانسیون ریوی ثانویه، مطالعات اندک است.

طبق اطلاعات گذشته، هیپوکسمی تنها عامل اصلی ایجادکننده هیپرتانسیون شریان ریوی در مبتلایان با COPD است اما نشان داده شد که در مبتلایان به COPD خفیف که هیپوکسمی ندارند نیز درجاتی از هیپرتانسیون شریان ریوی مشاهده می‌گردد (5).

لذا این فرضیه که ممکن است عامل دیگری غیر از هیپوکسمی در ایجاد هیپرتانسیون شریان ریوی ثانویه به COPD نقش داشته باشد مطرح می‌گردد. از میان این عوامل، CRP (C-reactive protein) می‌تواند باعث کاهش NOS و بیواکتیویته در سلول اندوتلیال آئورت گردد و باعث هیپرتانسیون سیستمیک شود. این که آیا CRP می‌تواند همین نقش در شریان ریوی را بازی کند نامشخص است (6).

به‌طور کلی گرچه می‌دانیم که عوامل التهابی نقش مهمی در هیپرتانسیون شریان ریوی اولیه بازی می‌کنند

و در گروه مبتلا بیشتر بود ( $8504 \text{ mic/lit} \pm 2205$ ) در مقابل  $7044 \text{ mic/lit} \pm 1731$  ( $P=0/04$ ). این تفاوت میانگین‌ها در مورد سایر فاکتورهای التهابی نیز اندازه‌گیری شد (جدول 2).

تفاوت میانگین HS-CRP نیز در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون شریان ریوی و غیرمبتلا اندازه‌گیری شد که در گروه مبتلا بیشتر بوده و این تفاوت از نظر آماری معنادار بود ( $8/8 \text{ pg/ml} \pm 13/2$  در مقابل  $4/07 \text{ pg/ml} \pm 5/1$ ) ( $P=0/032$ ).

دو گروه مبتلا و غیرمبتلا به هیپرتانسیون شریان ریوی از نظر میانگین هماتوکیت نیز با همدیگر اختلاف معناداری داشتند و در گروه مبتلا هماتوکیت بیشتر بود ( $49/6 \pm 8/7\%$  در مقابل  $44/1 \pm 5/4\%$ ) ( $P=0/002$ ). با توجه به اینکه ممکن است غیر از عوامل التهابی، عوامل دیگری نیز در ایجاد هیپرتانسیون شریان ریوی در بیماران COPD دخیل باشند جهت بررسی اثر عوامل مخدوش‌کننده از قبیل سن، جنس،  $FEV_1$ ، FVC، HG، Htc و  $O_2\text{sat}$  از مدل آماری چندمتغیره استفاده شد. پس از وارد کردن این عوامل در مدل آماری چندمتغیره ارتباط WBC و HS-CRP کماکان معنادار باقی ماند ( $P=0/022$ ) و ( $P=0/018$ ) که نشان‌دهنده نقش مستقل این عوامل می‌باشد (جدول 3).

جدول 1- میانگین متغیرهای کمی در بیماران مورد بررسی

متغیر	میانگین $\pm$ انحراف معیار
فشار شریان ریوی $\leq 25 \text{ mmHg}$	$26/8 \pm 9/5$
%FVC	$77/21 \pm 17/7$
%FEVI	$56/8 \pm 18/8$
HsCR mg/ dl	$5/4 \pm 8/4$
BMI kg/m <sup>2</sup>	$26/6 \pm 6/2$
%FEVI/FVC	$56/9 \pm 11/8$
RV%	$144/9 \pm 58/5$
RV/TLC%	$134/4 \pm 32/38$
Hg g/dl	$14/5 \pm 1/97$
%HTC	$45/7 \pm 6/9$

در ادامه به کلیه بیماران توصیه می‌گردید که به‌منظور به‌دست آوردن نتایج بهتر و عدم تداخل داروهای مصرفی با تست تنفسی، داروهای بتاآگونیست کوتاه‌اثر را 8 ساعت قبل و بتاآگونیست‌های طولانی‌اثر را 12 ساعت قبل از مراجعه قطع نمایند. جهت ثبت پارامترهای لازم از کلیه بیماران، تست پلاتیسموگرافی همراه با ثبت منحنی‌های فلو - حجم و حجم - زمان گرفته می‌شد. از کلیه بیماران پس از 12 ساعت ناشتایی 10cc خون جهت انجام آزمایشات HS-CRP و Cell Count اخذ شد. پس از انتقال به آزمایشگاه نمونه سرم با سانتریفوژ با دور 3000 دور در دقیقه و پس از 15 دقیقه نمونه سرم در 4 تیوب مجزا جمع‌آوری و در دمای  $-70^\circ\text{C}$  فریز گردیده و نگهداری می‌شد. جهت به حداقل رساندن خطای فردی، کلیه آزمایشات توسط یک تکنسین و در یک روز مشخص و به روش ELISA انجام شد. کیت مربوط به HS-CRP محصول شرکت Biovondor بوده و انجام آزمایش به روش ELISA انجام گرفت.

## یافته‌ها

مطالعه صورت‌گرفته از نوع مقطعی بود و روی 94 نفر از مبتلایان به COPD صورت گرفت که مجموعاً 24 بیمار به‌دلیل دارا بودن معیارهای خروج، از مطالعه خارج شدند و مطالعه نهایی بر روی 70 نفر انجام شد. از بین نمونه‌ها 46 بیمار ( $65/7\%$ ) مرد و 34 بیمار ( $34/3\%$ ) زن بودند. میانگین سنی بیماران، انحراف معیار  $\pm 65$  سال بود (حداکثر 87 سال و حداقل 40 سال) (جدول 1).

20 نفر ( $28/6\%$ ) از بیماران مبتلا به COPD دچار هیپرتانسیون شریان ریوی شده بودند و 50 نفر ( $71/4\%$ ) نیز فشار شریان ریوی نرمال داشتند.

از بین بیماران مبتلا به هیپرتانسیون ریوی 17 نفر ( $85\%$ ) را مردان و 3 نفر ( $15\%$ ) را زنان تشکیل می‌دادند. میانگین فشارخون شریان ریوی  $26/6 \text{ mmHg}$  بود.

تفاوت میانگین گلبول‌های سفید در دو گروه مبتلا و غیرمبتلا به هیپرتانسیون شریان ریوی از نظر آماری معنادار

جدول 2- آنالیز تک متغیره بر حسب 2 گروه فشارخون شریان وریدی بالاتر و پایین تر از 25 mmHg

P value	OR (CI %95)	میانگین فشار شریان وریدی	میانگین فشار شریان وریدی	متغیرها
		25mmHg≥	25mmHg≤	
0/032	0/24 (0/6-0/9)	29(%58)	17(%85)	مرد
0/37	1/68(0/52-5/4)	32(%75)	15(64%)	سیگاری
0/025	-	63/8±10	69/7±9/1	سن
0/84	-	26/6±5/2	26/4±7/2	BMI K/m2
0/47	-	161±8/6	163/6±9/7	قد
0/84	-	69/7±14/8	70/5±18/7	وزن
0/032	-	4/07±5/1	8/8±13	Hs CRP mg/dl
0/064	-	59/48±18/3	50/27±18/7	FEV1%
0/004	-	81/04±17/1	67/62±15/8	FVC%
0/56	-	102/38±19/5	101/25±33	TLC%
0/34	-	136/1±31/1	144/3±35/4	RV/TLC %
0/48	-	141/8±49/4	152/7±77/8	RV%
0/105	-	14/12±1/6	15/12±2/5	هموگلوبین g/dl
0/002	-	44/1±5/4	49/6±8/7	همانوکریت%
0/004	-	7044±1731	8504±2205	تعداد گلبوهای سفید
000	--	%94 ± %2/5	%89 ± %5/5	%O2 Sat

## بحث

این مطالعه به خوبی نشان می دهد که سطح WBC و HS-CRP در دو گروه مبتلا و غیرمبتلا به هیپرتانسیون شریان ریوی در بیماران COPD با هم تفاوت دارد و با توجه به این که این تفاوت در آنالیز چندمتغیره نیز معنادار باقی مانده نشان دهنده نقش مستقل این عوامل در همراهی با هیپرتانسیون شریان ریوی می باشد. هر چند با توجه به مقطعی بودن این مطالعه، دقیقاً نمی توان رابطه علیتی در مورد این عوامل التهابی را اثبات کرد.

مطالعات هیستوپاتولوژیک در بیماران با COPD خفیف و متوسط، انفیلتراسیون التهابی در دیواره شریان پولمرنر را توضیح داده اند (7). به علاوه مطالعات تجربی نشان داده اند که چندین پروتئین التهابی یک نقش مهم در

جدول 3- آنالیز چند متغیره و تعدیل عوامل مخدوش کننده

متغیرها	قبل از تعدیل	بعد از تعدیل
	P value	P value
سن	0/025	0/19
جنس	0/032	0/97
هموگلوبین	0/105	0/013
هماتوکریت	0/002	0/013
HS-CRP mg/dl	0/032	0/018
White blood cell mic/lit	0/004	0/022
FEV1%	0/064	0/013
FVC%	0/004	0/008
%O2 Sat	000	0/013

ریوی مرتبط با COPD حفظ شده است و ارتباط خطی نیز بین CRP و فشار سیستولیک شریان ریوی نشان داده شده است. نتایج مشابهی در مطالعه ژونگ و همکارانش نیز مشاهده گردید (20). در مطالعه حاضر نیز میانگین سطح CRP در دو گروه مبتلا و غیرمبتلا به شریان ریوی، تفاوت معناداری نشان داد که پس از آنالیز چندمتغیره نیز این تفاوت معنادار باقی ماند. در مطالعه حاضر با توجه به این که تعدادی از بیماران سیگاری نبوده و سابقه پخت نان داشتند امکان بررسی ارتباط سیگار و میزان آن با سطح خونی عوامل التهابی وجود نداشت.

در این مطالعه بین تعداد گلبول‌های سفید هم در دو گروه مبتلا و غیرمبتلا به هیپرتانسیون شریان ریوی تفاوت معناداری وجود داشت که این ارتباط پس از دخالت عوامل مخدوش‌کننده کماکان به صورت یک عامل مستقل باقی ماند. قبلاً در مورد نقش گلبول‌های سفید در بیماری‌های کاردیوواسکولار، مطالعات متعددی صورت گرفته است ولی به نظر می‌آید هنوز نقش این عامل در هیپرتانسیون شریان ریوی، چه اولیه و یا ثانویه مورد بررسی قرار نگرفته است.

با توجه به این که ممکن است نمره‌دهی BODE یکی از عوامل دخیل در ایجاد هیپرتانسیون شریان ریوی باشد، لذا چون تست پیاده‌روی 6 دقیقه‌ای ثبت نشده بود این نمره‌دهی صورت نگرفت. با توجه به محدودیت اکوکاردیوگرافی ترانس نوراسیک در تشخیص هیپرتانسیون شریان ریوی در افراد مبتلا به بیماری پیشرفته ریوی بهتر است از روش‌های دقیق‌تر مانند کاتریزاسیون بطن راست استفاده گردد.

### نتیجه‌گیری

سینوکینارهای پیش‌التهابی در ایجاد هیپرتانسیون شریان ریوی ناشی از COPD نقش دارند و در مورد برخی از این عوامل، این نقش مستقل است. هرچند با توجه به نتایج متناقض، نیاز به بررسی بیشتر در مطالعات با حجم نمونه بزرگ‌تر است.

فیزیولوژی شریان پولمونر و تنظیم فشار شریان ریوی بازی می‌کنند (8 و 9).

در مورد سایر عوامل التهابی مثل  $TNF\alpha$  نیز مطالعات حیوانی نشان داده که باعث افزایش واکنش‌پذیری عروق ریوی به دلیل کاهش تولید پروتاسیکلین در عضله صاف شریان پولمونر می‌گردد (10).

همچنین در مورد نقش IL6 در هیپرتانسیون شریان ریوی اولیه و ثانویه به بیماری بافت همبند، مطالعاتی صورت گرفته است (11). در دهه‌های گذشته این دید قدیمی که فقط هیپوکس و آمفیزم، بروز هیپرتانسیون شریان ریوی در COPD را توضیح می‌دهد به چالش کشیده شده (12) و به جای آن تغییرات عملکردی و ساختمانی در شریان ریوی در افراد نرموکسیک در طی مراحل اولیه بیماری توضیح داده شده است (13).

نقش CRP در جریان خونی به‌عنوان یک ریسک‌فاکتور مستقل در بیماری‌های کارایدواسکولار (14) و هیپرتانسیون سیستمیک مشخص شده است (15). برخی مطالعات نشان‌دهنده این است که CRP ممکن است یک نقش تعدیل‌کننده مستقیم روی سلول‌های اندوتلیال داشته باشد (16 و 17). در سلول‌های اندوتلیال آئورت، CRP باعث کاهش بیان گاز نیتریک اکسید می‌گردد. همچنین در اندوتلیال ورید صافنوس، CRP باعث آزاد شدن اندوتلین-1 می‌گردد (17). مجموعه این مطالعات نشان‌دهنده این است که CRP به اختلال عملکرد اندوتلیال کمک می‌کند و ممکن است به‌طور بالقوه باعث تغییر و افزایش مقاومت عروق سیستمیک گردد. برخی مطالعات نیز به بررسی نقش CRP در ایجاد هیپرتانسیون شریان ریوی در بیماران COPD پرداخته‌اند (18) که نشان‌دهنده نقش مستقل CRP در ایجاد فشار

شریان ریوی بوده است. این نتایج در مطالعه‌ای که بعدها توسط یانگ و همکارانش صورت گرفت نیز مورد تأیید قرار گرفت (19). در این مطالعه همچنین نشان داده شد که سطح CRP با میزان سیگار مصرفی مرتبط است ولی در عین حال نقش مستقل CRP در هیپرتانسیون شریان

## References

1. Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;21(5):892-905.
2. Joppa P, Petrasova D, Stancak B, Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest*. 2006;130(2):326-33.
3. Dorfmueller P, Humbert M, Perros F, Sanchez O, Simonneau G, Müller KM, et al. Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Hum Pathol*. 2007;38(6):893-902.
4. Tuder RM, Groves B, Badesch DB, Voelkel NF. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am J Pathol*. 1994;144(2):275-85.
5. Barberà JA, Riverola A, Roca J, Ramirez J, Wagner PD, Ros D, et al. Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(2 Pt 1):423-9.
6. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation*. 2002;106(12):1439-41.
7. Peinado VI, Barberà JA, Abate P, Ramirez J, Roca J, Santos S, et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(5 Pt 1):1605-11.
8. Stevens T, Janssen PL, Tucker A. Acute and long-term TNF-administration increases pulmonary vascular reactivity in isolated rat lungs. *J Appl Physiol*. 1992(2);73:708-12.
9. Miyata M, Sakuma F, Yoshimura A, Ishikawa H, Nishimaki T, Kasukawa R. Pulmonary hypertension in rats. 2. Role of interleukin-6. *Int Arch Allergy Immunol*. 1995;108(3):287-91.
10. Itoh A, Nishihira J, Makita H, Miyamoto K, Yamaguchi E, Nishimura M. Effects of IL-1beta, TNF-alpha, and macrophage migration inhibitory factor on prostacyclin synthesis in rat pulmonary artery smooth muscle cells. *Respirology*. 2003;8(4):467-72.
11. Humbert M, Monti G, Brenot F, Sitbon O, Portier A, Grangeot-Keros L, et al. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(5):1628-31.
12. Barberà JA, Riverola A, Roca J, Ramirez J, Wagner PD, Ros D, et al. Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(2 Pt 1):423-9.
13. De Clerck F, Somers Y, Van Gorp L. Platelet-vessel wall interactions in hemostasis: implication of 5-hydroxytryptamine. *Agents Actions*. 1984; 15(1):627-35.
14. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HW, Verheugt FW, Wolbink GJ, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation*. 1999;100(1):96-102.
15. Lakoski SG, Cushman M, Palmas W, Blumenthal R, D'Agostino RB Jr, Herrington DM. The relationship between blood pressure and C-reactive protein in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(10):1869-74.
16. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation*. 2002;106(12):1439-41.
17. Verma S, Li SH, Badiwala MV, Weisel RD, Fedak PW, Li RK, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation*. 2002;105(16):1890-6.
18. Joppa P, Petrasova D, Stancak B, Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest*. 2006;130(2):326-33.
19. Kwon YS, Chi SY, Shin HJ, Kim EY, Yoon BK, Ban HJ, et al. Plasma C-reactive protein and endothelin-1 level in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *J Korean Med Sci*. 2010;25(10):1487-91.
20. Jiang YW, Pang L, Fang QH, Ma YM. [The relationship between inflammatory mediators and pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease (Chinese)]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2011;34(12):904-8.
- 21.
- 22.