

안정성 관동맥 질환 환자에서 Tissue Plasminogen Activator와 Plasminogen Activator Inhibitor-1 측정의 의의*

서울대학교 의과대학 내과학교실

최영진 · 박선수 · 박승우 · 손대원 · 오병희 · 이명묵 ·
박영배 · 최윤식 · 서정돈 · 이영우

= Abstract =

Clinical Significance of Plasma Tissue Plasminogen Activator and Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Chronic Stable Angina

Young Jin Choi, M.D., Sun Soo Park, M.D., Seung Woo Park, M.D.,
Dae Won Sohn, M.D., Byung Hee Oh, M.D., Myung Mook Lee, M.D.,
Young Bae Park, M.D., Yun Shik Choi, M.D., Jung Don Seo, M.D., Young Woo Lee, M.D.
Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

Background : Impaired fibrinolytic system has been considered to play an important role in the pathogenesis of coronary artery disease, especially associated with thrombus formation. To evaluate the pathogenetic role of fibrinolytic system in coronary artery disease, major determinants of fibrinolytic system, tissue plasminogen activator(t-PA) and plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1) levels were measured in control(n=7) and chronic stable angina patients (n=7).

Methods : Blood samplings were done in resting state, venous occlusion, and peak exercise. Levels of plasma t-PA antigen and PAI-1 antigen were measured by ELISA method.

Results :

1) In resting state, there was no significant difference in plasma level of t-PA(control group ; $9.15 \pm 2.82\text{ng/ml}$ vs. study group ; $9.65 \pm 3.53\text{ng/ml}$) and PAI-1(control group ; $20.27 \pm 9.98\text{ng/ml}$ vs. study group ; $17.43 \pm 3.53\text{ng/ml}$) between each group.

2) With venous occlusion test, increment of plasma t-PA level was noted in both groups which was lower in patient group, however, this difference in increment was not statistically significant.

3) Increased plasma t-PA level was noted after exercise in both groups.

4) Plasma level of PAI-1 was not significantly changed after venous occlusion or exercise in both groups.

Conclusion : In patients with chronic stable angina, there was no definite evidence of impaired

*본 연구는 1991년 서울대학교병원 지정연구비의 일부보조로 이루어 졌음.

fibrinolytic system although plasma t-PA increased somewhat less after venous occlusion in patients with chronic stable angina than control.

KEY WORDS : Coronary artery disease · Tissue type plasminogen activator · Plasminogen activator inhibitor-1.

서 론

관동맥질환과 관련하여 섬유소용해계의 결함이 중요한 병태생리학적 기전의 하나로 작용하리라고 생각되고 있으며, 이로 인한 관동맥혈전형성은 불안정성협심증이나 급성심근경색 등 안정성협심증이 임상적으로 악화되는 급성 관동맥증후군(Acute coronary syndrome)의 발병기전과 죽상경화증의 진행에 중요한 역할을 한다고 생각하고 있다^{1,2)}.

Gotoh등³⁾은 불안정성협심증이 진행중인 발작시기에 관동맥내 혈전의 빈도가 높음을 보고한 바 있다. 또한 최근 급성 심근경색환자에서 조기 혈전용해제투여의 효용성이 입증됨에 따라 관동맥혈전의 중요성이 부각되고 있다. 그러나 이러한 혈전형성의 제반기전이 만성안정성 협심증에서 어떤 역할을 할 것인가에 대해서는 별다른 연구가 없는 실정이다. 관동맥내 혈전생성의 분명한 원인기전은 아직 불투명한 상태이며, 원칙적으로 혈전형성에 관여하는 혈소판, 혈액응고계, 섬유소용해계중에서 섬유소용해계의 결함이 중요한 기전의 하나로 작용하리라는 보고가 있어 왔다²⁾.

섬유소용해계의 활성도는 두가지 주요 조절인자인 혈중 tissue type Plasminogen activator(t-PA)와 Plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1)간의 균형에 의해 적절이 조절된다고 알려져 있고, 이들의 생산, 분비에 내피세포가 관계되어 있다⁴⁾. 특히 관동맥질환군에서 t-PA는 운동 및 정맥폐쇄(venous occlusion)등의 자극 후에 분비증가가 정상군에 비하여 저하되어 있음이 보고되고 있다^{5,6,7)}.

몇몇 연구자들은 섬유소용해계의 결함이 주로 PAI-1의 증가에 의한 것이라고 보고하였다^{8,9,10,11,12)}. 반면에 일부에서는 관동맥질환은 혈장 t-PA치나 PAI-1치 및 그 활성과 관련이 없다는 결과를 발표하기도 하였다¹³⁾.

따라서 관동맥질환에서의 섬유소용해계의 이상이 그 발병이나 악화에 어느 정도나 기여하는가에

대한 의문은 아직 확실한 답을 얻지 못한 상태이다. 특히, 안정성 협심증에서 내피세포장애 및 그로 인한 섬유소용해계의 결함이 있는가가 의문점으로 남아 있다. 저자들은 안정기에 정상군과 만성 안정성 관동맥질환환자군에서 혈장 t-PA치와 혈장 PAI-1치를 측정하여 섬유소용해계와 만성 안정성 관동맥질환과의 연관성을 규명하고자 하였다. 그리고 정맥폐쇄검사(venous occlusion test)후의 측정치와 비교하여 기본 병태생리중 하나로 생각되는 내피세포이상 여부를 알아보려고 하였고, 노작성 심근허혈과 섬유소용해계의 변화를 비교하였다. 따라서 혈장 t-PA 및 PAI-1치가 기본 병태생리인 내피세포이상 즉, 관동맥질환의 이환 유무와 정도를 가름하는 새로운 임상지표로서 가능한 지 알아보려고 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구대상

대상은 관동맥조영술상 50% 이상 내경의 협착을 보이거나 Thallium-201 운동부하 심근관류스캔(Thallium-201 exercise myocardial SPECT)상 의미 있는 허혈성변화를 보인 환자들과, 이들 검사소견이 정상인 대조군 각 7명으로 하였다.

혈장 t-PA치나 PAI-1치의 측정에 영향을 줄 수 있는 경우는 연구대상에서 제외하였다. 즉, 고지질혈증이나 당뇨가 있거나 치료받지 않은 고혈압, 검사전 24시간내에 흉통이 있었던 경우, 최근 6개월내에 혈전증이나 심근경색이 있었던 경우, 항응고제 치료중인 경우, 최근 10일 이내에 아스피린 제제를 투여한 경우, 24시간 이내에 dipyridamole의 투약, 간질환, 악성종양, 감염등이 있는 경우는 제외하였다^{14,15,16,17,18)}.

2. 방 법

검사를 시행하기 위한 전처치로써 환자는 12시간

전부터 모든 투약을 중지 및 금식하도록 하였으며, 측정치들의 주간변동(diurnal variation)¹⁹⁾을 고려하여 오전 6시에서 11시까지 검사가 완료되도록 하였다.

혈관내피세포의 t-PA 분비능을 추정하기 위해 정맥폐쇄검사를 시행하였다. 우선 안정상태에서 기저치 측정용 채혈을 시행한 후 환자의 상박에 혈압계의 커프(cuff)를 감은 후 100mmHg까지 팽창(inflation)시켜 10분간 유지한 뒤, 감압(deflation)하기 전에 커프 하단부위의 전주정맥(antecubital vein)에서 채혈을 시행하였다.

Thallium-201 운동부하 심근관류스캔은 Bruce protocol에 의한 최대부하 답차운동검사(Treadmill test)를 이용하여 실시하였다. 운동종료의 기준은 탈진, 호흡곤란, 중등도 이상의 흉통, 의미있는 ST 분절의 상승이나 하강, 심각한 부정맥, 또는 저혈압의 발생으로 하였다. 운동중단 1분전에 채혈을 실시하고 바로 ²⁰¹Tl 3mCi를 정맥주사한 후, 10분 이내에 누운자세에서 회전형 감마카메라(Rota ZLC 75, Siemens)로 스트레스영상(stress image)촬영을 실시하였다.

이후 4시간째에 안정시 영상(resting image)을 얻었고, 각각의 영상은 Cedars-Sinai Medical Center Program을 이용하여 스트레스 범위극성지도(stress extent polar map)를 구성하였으며, 정량적분석에 이용하였다.

t-PA 및 PAI-1 각각에 대해 ELISA method(Asserchrom^R t-PA & PAI-1 ELISA kit, Diagnostica Stago, France)를 이용하여 혈장치를 측정하였다. 채혈은 정맥폐쇄검사의 경우를 제외하고는 압박대(tourniquet)를 사용하지 않거나 압박시키는 시간을 최소화하여 채혈하였다.

혈액은 처음 2ml를 버리고 citrate tube(Vacutainer^R, 0.129 M buffered sodium citrate, silicone coated, Becton Dickinson VACUATOR System)에 9 : 1의 비율로 섞었다.

혈소판의 활성화를 적게하기 위해 분쇄된 얼음이 들어있는 용기(melting ice jar)에 넣어 가능한 빨리 운반하여 3000g, 4℃에서 15분간 원심분리하였다. 밑에 침전된 세포분획의 혈소판이 섞이지 않도록 조심스럽게 상층의 혈장을 얻어, 측정할 때까지 -70℃에 보관하였다.

total cholesterol치는 효소법²⁰⁾, HDL cholesterol치는 phosphodiesterase로 분리후 효소법²¹⁾으로, triglyceride는 효소법²²⁾으로 측정하였다. LDL cholesterol치는 이들의 값을 이용하여 계산하였다²³⁾.

3. 통 계

모든 자료는 평균과 표준편차로 표시하였으며 두 집단간의 비교에는 Mann-Whitney test를 이용하였고, 두가지 인자의 상관관계 분석에는 correlation test를 사용하였다. P-value는 0.05 미만시 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성(Table 1.)

정상대조군과 관동맥환자군은 각 7명씩으로 각 군에서의 평균나이는 56.9세와 63.1세로 유의한 차이는 없었다. 또한 체질량지수(body mass index)나 측정된 혈중지질치에 있어서도 두 군 사이에 차이가 없었다.

2. 운동부하 및 운동부하 심근관류스캔 소견(Table 2.)

각 군에서의 운동부하량에는 유의한 차이는 없었고, Thallium-201 운동부하 심근관류스캔상 관동맥질환군에서는 유의한 심근허혈이 관찰되었다.

3. 혈장 t-PA 및 PAI-1치(Table 3.)

측정된 혈장 t-PA 및 PAI-1치는 안정시에 혈장 t-PA치가 정상군은 9.15 ± 2.82 ng/ml, 환자군은 9.65 ± 3.53 ng/ml이었고, 혈장 PAI-1치는 정상군이 20.27 ± 9.98 ng/ml, 환자군에서 17.43 ± 3.53 ng/ml로 각각

Table 1. Patients characteristics in study groups

	Control(n=7)	CAD(n=7)
Age(yrs)	56.9±13.7	63.1±7.5
BMI(kg/m ²)	27.1±1.5	25.1±2.8
Cholesterol (md/dl)	186.6±52.4	187.1±28.3
Triglyceride (md/dl)	161.9±97.8	155.7±79.4
HDL(mg/dl)	41.4±11.3	46.6±10.5
LDL(mg/dl)	113.0±50.1	109.1±24.9
mean±SD		

두군 사이에 유의한 차이가 없었다.

정맥폐쇄검사나 운동부하검사로도 혈장 t-PA 및 PAI-1치는 두 군간에 차이가 없었다. 정맥폐쇄검사나 운동부하로 혈장 t-PA치의 증가가 양군에서 있었으며, 특히 정맥폐쇄검사시 증가정도는 관동맥질환군에서 정상에 비해 작은 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다.

Table 2. Exercise TI-201 myocardial SPECT

	Control(n=7)	CAD(n=7)
Maximum BP(mmHg)	168.6±27.9	176.4±19.7
Maximum HR(/min)	154±12.5	152.3±15.3
BP×HR	25807±3558	27000±4757*
Stress defect extent(%)		
Immediate	5.97±5.41*	20.2±14.6*
Delayed	3.86±3.06	10.8±13.3

* ; p-value <0.05, mean±SD

Table 3. Plasma level of t-PA & PAI-1 antigen concentration in study groups

		Control(n=7)	CAD(n=7)
T-PA (ng/ml)	Resting	9.15±2.82	9.65±3.53
	Venous occlusion	17.76±13.39*	15.07±7.35*
	Peak exercise	12.52±3.52	12.53±5.33*
PAI (ng/ml)	Resting	20.27±9.98	17.43±3.53
	Venous occlusion	19.2±8.57	15.07±7.35*
	Peak exercise	17.17±7.27	12.53±5.33*

* ; p-value <0.05 vs. resting

고 안

죽상동맥경화의 진행과 급성 관동맥증후군에서 혈전형성이 기여하는 바가 제안되면서 이에 대한 연구가 진행되고 있다. 플라크 파열(plaque disruption)과 협착의 정도, 용해되지 않고 잔류된 혈전에 관련된 혈소판의 국소적인 활성화와 thromboxane A₂, serotonin등의 분비는 혈소판응집의 정도와 혈관수축을 항진시키며 neointimal proliferative response도 조장하는 것으로 생각되고 있다¹⁾.

혈소판 활성화는 내피세포로부터 PAI-1의 합성을 촉진하여 국소적인 PAI-1치를 올린다는 보고도 있다²⁴⁾. 또한 흡연, 고지혈증 등이 응고항진(hypercoagulability)이나 섬유소용해능의 장애(defective fibrinolysis)에 기여하는 것으로 알려져 있다.

최근에는 plasminogen과 밀접한 구조적 상동성을

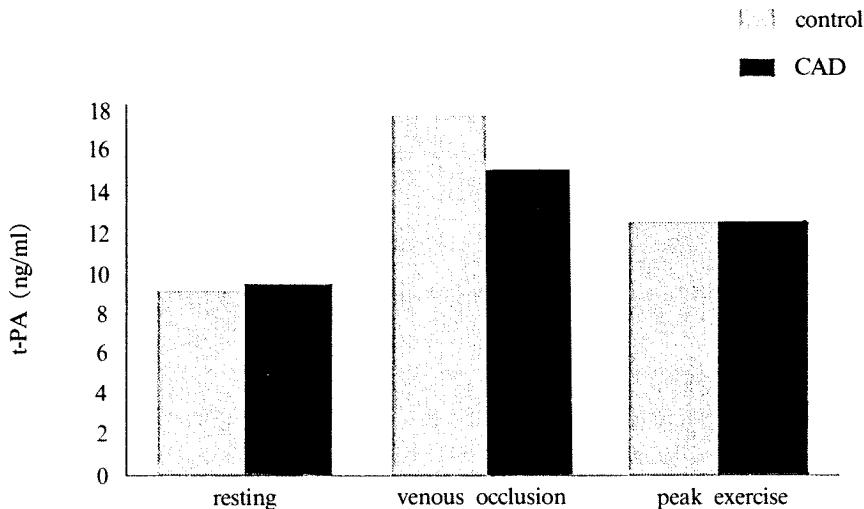


Fig. 1. Plasma level of t-PA.

CAD : Coronary artery disease.

갖는 lipoprotein(a)와 plasminogen activator의 활성화도 조절에 중요한 역할을 하는 plasminogen activator inhibitor가 연구되고 있다. 혈전증이 유발되는 병인기전으로서 섬유소용해능의 감소가 인식되면서 심부 정맥 혈전증에서의 연구 보고가 있었고, 섬유소용해능의 감소는 PA의 감소보다는 PAI의 증가가 더 중요한 것이라는 지적이 있었다^{25,26)}.

몇몇 연구자들은 관동맥질환에서도 혈중 t-PA 활성이나 농도의 감소와 PAI-1 활성의 증가를 보고하였다^{8,9,10,11,12)}. 그러나 Oseroff A.등¹³⁾은 관동맥질환은 혈장 t-PA나 PAI-1 활성과 관련이 없다는 결과를 발표하기도 하였다.

저자들은 만성 안정성 협심증환자군과 정상군에서 혈장 t-PA치와 PAI-1치를 측정비교하여 병인적인 이해를 돕고자 하였다. 연구대상 수가 적기는 하였으나 관동맥조영이나 Thallium-201 운동부하 심근관류스캔상 만성 안정성 협심증이 확인된 환자군 및 이들 소견이 정상인 대조군 사이에서 혈장 t-PA치와 PAI-1치에 있어 차이를 발견할 수는 없었다.

혈관 내피세포의 t-PA 분비능을 측정하는 비교적 인정된 방법인 정맥폐쇄검사를 통해서도 양군에서 공히 혈장 t-PA치의 증가가 관찰되었다. 특이할 것은 통계적으로 유의하지는 않았지만 관동맥 환자군에서 t-PA의 증가정도가 정상군에 비해 적었다는 것이다.

관동맥질환과 인과관계를 따지기는 힘들겠지만 본 질환에서 내피세포계의 장애가 동반되며, 이로 인한 이차적인 섬유소용해계의 장애가 초래될 수 있다고 가정할 수도 있을 것이다. 운동시의 혈장 t-PA치의 증가도 관찰되었으며 양군에서 증가정도는 차이가 없었다.

스트레스 범위극성지도상의 운동부하에 의한 심근허혈 정도와 혈장 t-PA치 및 PAI-1치 사이에는 유의한 상관관계가 없었다. Total cholesterol이나 TG, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol 등의 혈청 지질치들과 혈장 t-PA치 및 PAI-1치와 사이에 유의한 상관관계는 없었다.

혈장 PAI-1치는 정맥폐쇄나 운동등의 자극 후에 유의한 증가를 보이지 않았다. 이상에서 보듯이 적어도 만성안정성협심증에서는 안정시 및 자극 후에 혈장 PAI-1치의 증가나 t-PA의 감소는 뚜렷하지 않은 것으로 보인다.

실제적인 문제로, 적극적인 검사가 요구되지 않는 임상적으로 만성안정성협심증인 환자군과 비정형적인 증상으로, 혹은 어떠한 필요에 의해서든 검사를 시행하여 정상대조군으로 판명되는 양 군간의 비교연구를 위해서는 장기간에 걸친 보다 많은 연구대상의 설정과 분석이 요구된다. 또한 섬유소용해계에 영향을 줄 수 있는 성별이나 나이, 그 이외의 여러요인에 대한 세심한 고려가 필요할 것이다.

따라서 대상 수가 적은 본 연구 결과로 섬유소용해계의 결합여부를 쉽사리 단정짓기는 힘들 것이다. 다만 섬유소용해능이 활발히 가동되어야 할 자극에 있어서 반응의 둔화가 있을 가능성은 배제할 수 없을 것이며, 국소적인 관동맥계내에서의 이들 인자에 대한 직접적인 연구는 앞으로의 과제라 하겠다.

이는 근본적으로 지향해야 할 본 질환의 일차적 치료와도 밀접하게 관련될 수 있기 때문이다. 즉, 관동맥질환중 안정성협심증의 치료는 일시적인 심근허혈증상의 회복이 아닌 전체적인 심근의 허혈상태를 개선하는 데에 초점이 맞추어져야 하고²⁷⁾, 관동맥질환이 유발되는 기본병인기전에 관여하지 않는다 하더라도, 본 질환이 임상적으로 악화되는 급성관동맥증후군의 발현에 섬유소용해능의 이상이 직접적으로 관여한다면, 잠재적 위험인자로서의 섬유소용해계의 장애에 대하여 내인성 t-PA의 증가나 PAI-1의 감소를 목적으로 질환의 악화를 미연에 방지할 치료를 시행할 수도 있을 것이기 때문이다.

요 약

연구배경 :

저자들은 만성안정성 협심증에서의 혈장 t-PA치와 PAI-1치의 측정을 통하여 본 질환에서 섬유소용해계의 이상여부를 알아보고자 하였다.

방 법 :

관동맥조영술이나 Thallium-201 운동부하 심근관류스캔으로 증명된 만성안정성관동맥질환 환자군(n=7)에서 혈장 t-PA치와 PAI-1치를 측정하여 이들 환자군에서의 안정시에 혈중농도가 정상군(n=7)과 어떤 차이를 보이는지 알아보았고, 또한

내피세포이상을 추정하기 위해 정맥폐쇄검사를 실시하였으며, Thallium-201 운동부하 심근관류스캔을 통해 노작성 심근허혈과의 관계를 비교하였다.

결 과 :

1) 안정시의 혈장 t-PA치 및 PAI-1치에는 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다.

2) 정맥폐쇄검사결과 혈장 t-PA치의 증가가 양군에서 있었으며 증가정도는 관동맥질환군에서 낮았으나 통계적 유의성은 없었다.

3) 운동후 혈장 t-PA치의 증가정도는 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

결 론 :

이상의 결과로 볼 때 만성안정성 협심증환자에서의 섬유소용해계의 결합은 증명되지 않았다. 안정성 관동맥질환에 있어서 내피세포의 이상으로 인하여 정상에 비해 저하된 t-PA의 분비능때문에 혈중 섬유소용해계의 결합이 있는 것으로 추측할 수 있으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

References

- 1) Fuster V, Baldimon JJ & Chesebro J H New Engl J Med 326 : 310-318, 1992
- 2) Zalewski A, Shi Y, Nardone D, Bravette B, Weinstock P, Fischman D, Wilson P, Goldberg S, Levin DC, Bjornsson TD : Evidence of reduced fibrinolytic activity in unstable angina at rest : Clinical, biochemical, and angiographic correlates. Circulation 83 : 1685-1691, 1991
- 3) Gotoh K, Minamino T, Katoh O, Hamano Y, Fukui S, Hori M, Kusuoka H, Mishima M, Inoue M, Kamada T : The role of intracoronary thrombus in unstable angina : Angiographic assessment and thrombolytic therapy during ongoing anginal attacks. Circulation 77 : 526-534, 1988
- 4) Francis CW, Marder VJ : Mechanism of fibrinolysis, In Blood. Williams WJ, Bertler E, Ersler AJ, Lichtman MA 4th Ed., 1990
- 5) Francis RB, Kawanishi D, Baruch T, Mahrer P, Rahimtoola S, Feinstein DI : Impaired fibrinolysis in coronary artery disease. Am Heart J 115 : 776-780, 1988
- 6) Aznar J, Estelles A, Tormo G, Sapena P, Tormo V, Blanch S, Espana F : Plasminogen activator

inhibitor activity and other fibrinolytic variables in patients with coronary artery disease. Br Heart J 59 : 535-541, 1988

- 7) Estelles A, Tormo G, Aznar J, Espana F, Tormo V : Reduced fibrinolytic activity in coronary heart disease in basal conditions and, after exercise. Thromb Res 40 : 373-383, 1985
- 8) Hamsten A, Wiman B, De Faire U, Blomback M : increased levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. N Engl J Med 313 : 1557-1563, 1985
- 9) Hamsten A, Blomback M, Wiman B, Svensson J, Szamosi A, De Faire U, Mettinger L : Haemostatic function in myocardial infarction. Br Heart J 55 : 58-66, 1986
- 10) Hamsten A, De Faire U, Walldius G, Dahlen G, Szamosi A, Landou C, Blomback M, Wiman B : Plasminogen activator inhibitor in plasma : Risk factor for recurrent myocardial infarction. Lancet 2 : 3-8, 1987
- 11) Paramo JA, Colucci M, Collen D, van de Werf F : Plasminogen activator inhibitor in the blood of patients with coronary artery disease Br Med J 291 : 573-574, 1985
- 12) Huber K, Resch I, Stefenelli T, Lang I, Probst P, Kaendl F, Binder BR : Plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with or without angiographic evidence of coronary sclerosis. Thromb Haemostasis 63 : 336-339, 1990
- 13) Oseroff A, Krishnamurti C, Hassett A, Tang D, Alving B : Plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor in men with coronary disease. J Lab Clin Med 113 : 88-93, 1989
- 14) Juhan-Vague I, Vague P, Alessi MC, Badier C, Valadier J, Aillaud MF, Atlan C : Relationship between plasma insulin, triglyceride, body mass index, and plasminogen activator inhibitor 1. Diabete Metab 13 : 331-336, 1987
- 15) Nguyen G, Horellou MH, Kruithof EKO, Conard J, Samama MM : Residual plasminogen activator inhibitor activity after venous stasis as a criterion for hypofibrinolysis : A study in 83 patients with confirmed deep vein thrombosis. Blood 72 : 601-605, 1988
- 16) Kruithof EKO, Gudinchet A, Bachmann F : Plas-

- minogen activator inhibitor 1 and Plasminogen activator inhibitor 2 in various disease states. Thromb Haemostasis* 59 : 7-12, 1988
- 17) Tran-Thang C, Fasel-Felley J, Pralong G, Hofsteler JR, Bachmann F, Kruithof EKO : *Plasminogen activators and plasminogen activator inhibitors in liver deficiencies caused by chronic alcoholism or infectious hepatitis. Thromb Haemostasis* 62 : 651-653, 1989
 - 18) Pralong G, Calandra T, Glauser MP, Schellekens J, Verhoef J, Bachmann F, Kruithof EKO : *Plasminogen activator inhibitor 1 : A new prognostic marker in septic shock. Thromb Haemostasis* 61 : 459-462, 1989
 - 19) Huber K, Resch I, Rosc D, Schuster E, Glogar DH, Binder BR : *Circadian fluctuations of plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator in plasma of patients with unstable coronary artery disease and acute myocardial infarction. Thromb Haemostas* 60 : 372-376, 1988
 - 20) Allain CC, Poon LS, Chan CSG, Richmond W, Paul CFU : *Enzymatic determination of total serum cholesterol. Cli Chemi* 20 : 470-475, 1974
 - 21) Draeger B, Ziegenhord J, Wahlefeld AW : *Improved method for the precipitation of serum high density lipoprotein cholesterol. Clin Chem* 28 : 1574-1578, 1982
 - 22) Nagele U, Hagele EO, Sauer G, Weidemann E, Lehmann P, Wahlefeld AW, Gruber W : *Reagent for the enzymatic determination of serum total TG with improved lipolytic efficiency. J Cli Chem Cli Biochem* 22 : 165-174, 1984
 - 23) Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS : *Estimation of plasma low density lipoprotein cholesterol without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem* 18 : 499-504, 1972
 - 25) 박선양 · 계경채 · 김병국 · 김노경 · 이문호 : *Enzyme-linked immunosorbent assay를 이용한 plasminogen activator-1(PAI-1)의 측정법 개발과 심부정맥혈전증 환자에서의 변동에 관한 연구. 대한내과학회잡지* 36 : 158-167, 1989
 - 26) Nisson IM, Ljungner H, Tengborn L : *Two different mechanisms in patients with venous thrombosis and defective fibrinolysis : low concentration of plasminogen activator or increased concentration of plasminogen activator inhibitor. Br Med J* 290 : 1453, 1985
 - 27) Jonker JJC, Chesebro JH : *Chronic coronary disease, In Thrombosis in cardiovascular disorders. Fuster V, Verstraete M 1st Ed., Philadelphia, WB Saunders Co, 1992*