

血栓性疾患과 高 Cholesterol血症에 있어서의 血小板凝塊力 및 Aspirin과 Dipyridamole의 効果에 關한 研究

高麗大學校 醫科大學 內科學教室

金 俊 錫·徐 舜 圭

= ABSTRACT =

Studies on Platelet Aggregability in Thrombotic Disease and Hypercholesterolemia and Effects of Aspirin and Dipyridamole

Jun Suk Kim M.D. and Soon Kyu Suh M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

Although platelet have been implicated in the pathogenesis of the thrombotic disease, the platelet aggregability was not well studied in Korea. Author measured platelet aggregability in 103 clinical cases including 30 healthy volunteers to evaluate the platelet function and the effect of Aspirin and Dipyridamole on aggregability in Korean. 24 patients with cerebral thrombosis, 24 patients with ischemic heart disease and 25 patients with hypercholesterolemia were included for this study.

Aggregation tests were performed at three final concentrations of epinephrine(10 μ M/L) and ADP(4 μ M/L, 10 μ M/L) with platelet aggregometer which was made by Chrono-Log Corp. in all cases. Platelet aggregations were measured in patients who were treated with Aspirin, Dipyridamole and combined treatment of Aspirin and Dipyridamole respectively.

The following results were obtained.

1) The mean maximal platelet aggregability in the normal subjects induced by 10 μ M/L epinephrine was $59.3 \pm 24.26\%$, $66.6 \pm 14.00\%$ in Bm and $62.5 \pm 19.30\%$ in B_s in induction by 4 μ M/L ADP, and $77.2 \pm 8.99\%$ in Bm and $76.6 \pm 9.83\%$ in B_s in induction by 10 μ M/L ADP.

2) The mean maximal platelet aggregability in patients with cerebral thrombosis induced by 10 μ M/L epinephrine was $89.2 \pm 7.33\%$, $78.8 \pm 9.41\%$ in Bm and $78.5 \pm 9.93\%$ in B_s in induction by 4 μ M/L ADP, and $86.4 \pm 7.69\%$ in Bm and B_s in induction by 10 μ M/L ADP. The results showed significantly elevated platelet

aggregability than that of normal subjects($P < 0.01$).

3) The mean maximal platelet aggregability in patients with ischemic heart disease induced by $10 \mu\text{M/L}$ epinephrine was $88.1 \pm 11.99\%$, $78.2 \pm 12.50\%$ in Bm and B₅ in induction by $10 \mu\text{M/L}$ ADP. The results showed significantly elevated platelet aggregability than that of normal subjects($P < 0.01$).

4) The mean maximal platelet aggregability in patients with hypercholesterolemia induced by $10 \mu\text{M/L}$ epinephrine was $86.8 \pm 15.99\%$, $82.7 \pm 11.19\%$ in Bm and $82.0 \pm 12.87\%$ in B₅ in induction by $4 \mu\text{M/L}$ ADP, and $88.5 \pm 11.47\%$ in Bm and B₅ in induction by $10 \mu\text{M/L}$ ADP. The results showed significantly elevated platelet aggregability than that of normal subjects($P < 0.01$).

5) The mean maximal platelet aggregability in patients with thrombotic disease was studied by Dipyridamole administration. The platelet aggregability induced by epinephrine before administration was $90.9 \pm 8.52\%$ and after administration it was $78.9 \pm 15.68\%$, and the results showed that Dipyridamole lowered aggregability significantly. The platelet aggregability induced by $4 \mu\text{M/L}$ ADP before administration was $84.0 \pm 11.90\%$ in Bm and B₅ and after administration it was $78.0 \pm 11.44\%$ in Bm and B₅, and the results showed that Dipyridamole lowered aggregability but not significant. The platelet aggregability induced by $10 \mu\text{M/L}$ ADP before administration was $89.2 \pm 10.39\%$ in Bm and B₅ and after administration it was $80.5 \pm 8.44\%$ in Bm and B₅, and the results showed that Dipyridamole lowered aggregability significantly.

6) The mean maximal platelet aggregability in patients with thrombotic disease was studied by Aspirin administration. The platelet aggregability induced by epinephrine before administration was $91.0 \pm 4.79\%$ and after administration it was $47.6 \pm 17.72\%$. The platelet aggregability induced by $4 \mu\text{M/L}$ ADP before administration was $84.6 \pm 10.37\%$ in Bm and B₅ and after administration it was $72.6 \pm 11.85\%$ in Bm and $65.3 \pm 15.97\%$ in B₅. The platelet aggregability induced by $10 \mu\text{M/L}$ ADP before administration was $84.9 \pm 6.30\%$ in Bm and B₅ and after administration it was $77.7 \pm 8.60\%$ in Bm and $75.0 \pm 8.89\%$. The results showed that Aspirin lowered aggregability markedly.

7) The mean maximal platelet aggregability in patients with thrombotic disease was studied by combined administration of Aspirin and Dipyridamole. The platelet aggregability induced by epinephrine before administration was $86.7 \pm 13.77\%$ and after administration it was $36.7 \pm 14.01\%$. The platelet aggregability induced by $4 \mu\text{M/L}$ ADP before administration was $81.5 \pm 12.93\%$ in Bm and $80.6 \pm 14.15\%$ in B₅ and after administration it was $54.7 \pm 17.27\%$ in Bm and $44.6 \pm 21.17\%$ in B₅. The platelet aggregability induced by $10 \mu\text{M/L}$ ADP before administration was $87.3 \pm 10.11\%$ in Bm and B₅ and after administration it was $65.7 \pm 13.59\%$ in Bm and $62.0 \pm 16.42\%$ in B₅. The results showed that combined administration of Aspirin and Dipyridamole lowered aggregability significantly and the results were lower than that of normal subjects.

8) The effects of combined treatment of Aspirin and Dipyridamole showed marked reduction of platelet aggregability than that of single treatment of Aspirin or Dipyridamole in thrombotic disease.

結 論

歐美各國에서는 現在 血栓性疾患이 疾病 및 死亡의 가장 重要한 原因中의 하나로 꼽히고 있고, 韓國에서도 虛血性心臟疾患, 腦血栓症 등의 血栓性疾患이 점차 增加하고 있으며 粥狀動脈硬化症의 重要因子로 알려져 있는 高 cholesterol 血症의 患者가 늘어가고 있다.

虛血性心臟疾患 및 腦血栓症과 같은 疾患들은 粥狀動脈硬化症이 重要한 原因으로 作用하고 있고, 粥狀動脈硬化發生機轉으로서 血小板이 重要한 役割을 하고 있는 것으로 알려져 있다^{1)~3)20)}. 즉 여러 原因에 의해 動脈內皮細胞에 損傷을 일으키면, 內皮細胞 밑의 結締組織이 노출되고 血液中의 血小板이 結締組織 특히 collagen에 癒着되어 凝塊하고, granule을 喪失하게 된다. 이런 變化가 反復되며, 血小板과 연관된 여러 凝固因子 및 arachidonate pathway가 活性化되고, 血小板의 granule에서 多量 遊離된 platelet mitogenic factor가 血漿 lipoprotein 또는 hormone 등과 같은 血漿構成成分들과 함께 平滑筋의 增殖을 일으키고, 이들 細胞들에 의해 多量の 結締組織性 基質이 形成되며, 脂質이 細胞 및 주위의 結締組織에 沈着하게 되고, 이런 變化가 계속되며, 粥狀動脈硬化로 進行하게 된다²⁾²⁰⁾³⁰⁾. 또, 血栓性疾患患者의 血小板은 여러 凝塊刺戟에 매우 예민하게 反應하며¹⁰⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁶⁾, 이는 血小板이 심하게 粥狀硬化된 血管을 通過하며, 內皮內結締組織에 의해 活性化되고 血小板凝塊機能이 亢進되기 때문이며^{15)~19)} 血小板의 生存時間도 짧아지게 된다고 한다²⁰⁾³²⁾. 또 高 cholesterol 血症인 경우 cholesterol은 血小板膜을 變形시키고 機能을 促進시켜 凝塊刺戟에 예민하게 反應케 하며 血管內皮 損傷등을 유발한다고 한다^{25)~29)32)}. 이렇게 血栓性疾患 또는 高 cholesterol 血症이 있는 患者의 血小板은 活性化되어 있으며 過凝塊現象을 보이게 된다. Aspirin은 血小板의 cycloxygenase를 非活性化시켜 thromboxane A₂ 합성을 방해함으로써 血小板의 凝塊를 抑制하는 것으로 알려져 있고^{30)~43)}, Dipyridamole은 血小板의 adenylate cyclase를 活性化시키고 phosphodiesterase를 非活性化시킴으로 C-AMP를 增加시켜 血小板의 凝塊를 抑制하는 것으로 알려져 있어⁴⁹⁾⁵⁰⁾⁵⁷⁾, 이러한 藥劑들을 血栓性疾患의 豫防 및 治療에 利用하려는 研究가 계속되고 있다⁴⁷⁾⁵¹⁾⁵²⁾⁶⁴⁾.

이러한 血小板의 機能은 血小板生存時間, 血小板凝塊力測定, 血小板凝集率測定 또는 platelet factor 4 나 β -thromboglobulin과 같은 血小板 放出物質을 測定하는 方法으로 活性化도를 測定하여 왔고, 國內에서도 이

에 關한 研究가 多數있었다. 金⁴⁾⁵⁾ 등은 platelet factor 4 및 β -thromboglobulin을 測定하여 腦卒中 및 虛血性心臟疾患患者의 血小板活性化도를 檢査하였고, 高⁶⁾ 등은 心筋梗塞症과 腦血栓症患者에서 血小板凝集率을 測定 報告하였다. 윤⁷⁾ 등은 platelet factor 4 및 β -thromboglobulin을 測定하여 Aspirin이 血小板에 미치는 영향등을 報告하였다.

血小板凝塊測定器를 利用한 凝塊力에 대한 檢査는 O'Brein등⁸⁾이 1966년 急性心筋梗塞症患者에서 血小板凝塊率이 正常人의 그것보다 增強되었음을 報告하였고, Yamazaki¹⁰⁾ 등은 血栓性疾患患者에서 血小板의 過凝塊現象을 報告하였고, 그후로도 비슷한 報告가 계속되며 Aspirin 또는 Dipyridamole이 血小板에 미치는 영향들에 關한 報告가 있었다¹⁹⁾⁵⁷⁾. 國內에서는 金등⁴⁹⁾이 健康人에서 Aspirin의 效果를 檢査한 報告만 있을뿐 血小板凝塊測定器를 使用한 正常人 및 血栓性疾患患者에서 血小板凝塊率에 對한 研究 및 疾患群에서 Aspirin 및 Dipyridamole의 藥効에 關한 研究는 아직없다.

著者들은 韓國人에서 血小板機能을 觀察하기 위하여 腦血栓, 虛血性心臟疾患, 高 cholesterol 血症 患者를 對象으로 血小板凝塊率을 測定하여 健康人의 것과 비교하였고 患者에서 1日 Aspirin 500 mg 및 Dipyridamole 225 mg을 投與하여 各各이 血小板凝塊에 미치는 影響을 觀察하여 얻은 成績을 報告하는 바이다.

研究對象 및 方法

1) 研究對象

對象은 總 103名으로 男子 62名 女子 41名이었고 年齡은 25歲에서 85歲사이였으며 平均 51.5歲였다.

正常群은 最近 14日以內에 Aspirin, Dipyridamole과 같은 血小板機能에 影響을 미치는 藥物을 使用한 적이 없고, 全身疾患이 없으며 血中 cholesterol이 200 mg/dl 이하인 健康人 30名을 對象으로 하였고, 男子는 26名, 女子는 4名이다. 年齡은 25歲에서 70歲사이였고, 平均 35.7歲였다.

對照群은 血中 cholesterol 値가 240 mg/dl 以上으로 높은것 외에 다른 全身疾患이 없는 高 cholesterol 血症患者 25名(男子 10名, 女子 15名)으로, 年齡은 43歲에서 78歲사이였고, 平均 54.9歲였다. 또 腦血栓發作이 일어난지 1週日에서 2週日以內에 있는 腦血栓患者 24名(男子 12名, 女子 12名)으로, 年齡은 36歲에서 74歲사이였고 平均 60.2歲였다. 狹心症 또는 心筋梗塞症이 있는 虛血性心臟疾患患者는 24名(男子 14名, 女子 10名)으로 年齡은 44歲에서 85歲사이이고 平均 58.9

Table 1. Age and sex distribution of subjects

	Age (distribution)	M	F	Total
Normal control	35.7 (25 - 70 yrs)	26	4	30
Cerebral thrombosis	60.2 (36 - 79 yrs)	12	12	24
Ischemic heart dz	58.9 (44 - 85 yrs)	14	10	24
Hypercholesterolemia	54.9 (43 - 78 yrs)	10	15	25
Total	51.5 (25 - 85 yrs)	62	41	103

歲였다(表 1).

肝疾患, 腎疾患, 또는 造血管疾患이 있거나, 惡性腫瘍, 急性感染性疾患 또는 糖尿病같은 全身疾患이 있는 患者는 正常群 및 對照群에서 除外하였다.

2) 方法

(1) 採血方法: 肘關節靜脈에서 plastic 注射器로 9cc 를 採血하였으며, 1 cc 의 抗凝劑가 들어있는 silicon 被覆試驗管에 넣어 가볍게 흔들어 주어 凝固를 방지하였다. 採血時 可能하면 患者의 팔에 압박을 가하지 않아 血液이 停滯되는 것을 방지하였고, 陰壓을 가하지 않도록 하여 血小板에 損傷을 주지 않도록 하였다. 抗凝劑로는 Dextrose-citrate anticoagulant solution 을 사용하였다.

(2) 過 貧 血 小 板 血 漿 分 離 : 抗 凝 劑 와 혼 합 된 血 液 10 cc 를 1200 r.p.m. 에서 5 分 間 遠 心 分 離 하 여 上 層 液 을 얻었으며, 이것이 過 血 小 板 血 漿 (platelet rich plasma. PRP) 이고, 이때 血 小 板 數 는 每 當 35 萬 에서 45 萬 程 度 였 다. PRP 를 取 하 고 남 은 血 液 을 다시 3,000 r.p.m. 에서 10 分 間 遠 心 分 離 하 여 얻 은 上 層 液 이 貧 血 小 板 血 漿 (platelet poor plasma PPP) 이었다. PPP 에 는 血 小 板 이 거의 없었다.

(3) 凝塊促進劑: 凝塊促進劑로는 epinephrine (stock No. 885-5, Sigma chemical Co., St. Louis, MO, USA) 과 ADP (stock No. 885-3, Sigma chemical Co., St. Louis, MO, USA) 를 使用 하였다. epinephrine 溶液은 100 μ M/L 의 濃 度 로 稀釋 하여 PRP 內에서 最 終 濃 度 가 10 μ M/L 가 되게 하였고, ADP 溶液은 40 μ M/L, 및 100 μ M/L 濃 度 의 두 種 類 의 溶液 을 만들어 各 各 PRP 內에서 最 終 濃 度 4 μ M/L 가 되게 하였다.

(4) 血 小 板 凝塊反應 檢 查 法 : 血 小 板 凝塊反應은 chrono-log 會社製인 凝塊測定器 (Aggregometer) 를 使用 하였고, 採血後 30 分 이 經 過 된 뒤부터 檢 查 를 시작하여 2 時 間 以 內 에 凝塊反應檢 查 가 끝나도록 하였다.

PRP 및 PPP 450 μ L 를 各 各 다른 cuvette 에 담아 機 械 에 넣고, PRP 는 37 $^{\circ}$ C 에서 3 分 間 恒溫培養시킨 후, 凝塊促進劑가 PRP 와 均一하게 作用하게 磁氣攪亂器 (magnetic stirring bar) 를 함께 넣었다. PPP 의 光學的 密度 (optical density) 를 100 으로 잡고 PRP 의 光學的 密度를 原點으로 잡은 후, 磁氣攪亂器가 PRP 內에서 1 分 以 上 作 動 한 후 에, 계속 作 動 시키는 상태에서 PRP cuvette 에 epinephrine 및 ADP 溶液 을 各 各 50 μ L 點 滴 하여 凝塊反應을 유도하며 5 分 間 反應을 觀 察 하였다.

(5) Aspirin 및 Dipyridamole 의 投與方法

對照群에 해당되는 患者에서 採血하여 凝塊反應을 檢 查 한 後 Dipyridamole 을 225 mg/day 로 5 ~ 7 日 間 服 用 시킨 後 다시 採血하여 Dipyridamole 의 效 果 를 觀 察 하 고, Aspirin 500 mg/day 를 追 加 하여 5 ~ 7 日 間 Aspirin 과 Dipyridamole 을 併 用 시킨 後 3 번 째 採血을 하여 凝塊反應의 變 化 를 觀 察 하였다. 또 Aspirin 만 을 5 ~ 7 日 間 투여하여 Aspirin 單獨 투여 效 果 도 觀 察 하였다.

3) 血 小 板 凝塊曲線의 分析 基 準 尺 度

凝塊曲線에서 測定되는 尺 度 는 圖 1 에서와 같다. 凝塊反應速度와 關 係 되는 尺 度 는 傾斜度 (Slope, S), 反應時間 (Reaction time, RT) 등이다. 傾斜度 (S) 는 反應曲線中 가장 가파른 부분에 直線을 그어 30 秒 當 反應된 白分率로 表示하였다. 反應時間 (RT) 은 凝塊促進劑를 넣은 時間부터 一次凝塊가 最大로 일어난 때까지의 時間을 秒로 表示하였다. 凝塊反應의 強 度 와 關 係 되는 尺 度 로 는 Bp, Bm, B₅ 등이 있다. Bp 는 一次凝塊反應이 最大로 일어났을 때, Bm 은 二次凝塊反應이 最大로 일어났을 때, B₅ 는 試藥을 넣어 凝塊가 시작된 지 5 分 이 經 過 했을 때 血 小 板 이 凝塊된 程 度 를 百 分 率 로 各 各 表示한 것이다. 여기서 Bm 과 B₅ 는 같을 수도 있고 다를 수도 있으며, 다른 경우는 血 小 板 이 最大凝塊된 후 分 離 되는 데 基 因 한다.

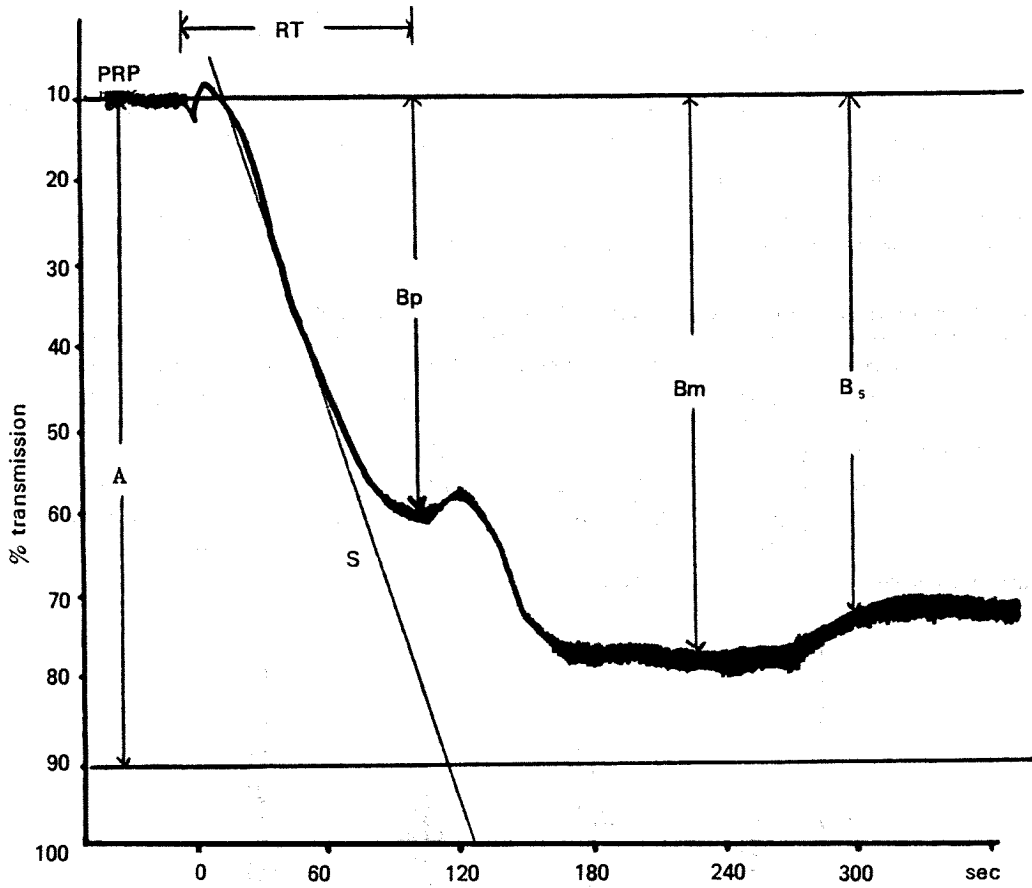


Fig. 1. Variable parameters used to measure platelet aggregation
 S (slope): measured in percent transmission/30 sec from line through steepest portion of curve
 RT (reaction time): interval from addition of the aggregating agent to the maximal change of primary wave
 Bp: maximal change in light transmission of primary wave
 Bm: maximal change in light transmission for the total curve
 B₅: change in light transmission after 5 minutes.

Table 2. Parameters of platelet aggregation induced by 10 μM/L epinephrine

	Normal control (M: 26, F: 4)	Cerebral thrombosis (M: 12, F: 12)	Ischemic heart disease (M: 14, F: 10)	Hypercholesterolemia (M: 10, F: 15)
Slope(%/30 sec)	8.3 ± 3.42	12.1 ± 3.82	10.0 ± 4.58	12.0 ± 3.87
R.T. (sec)	86.0 ± 19.38	79.9 ± 20.74	80.5 ± 24.66	91.5 ± 24.30
Bp (%)	24.4 ± 9.60	33.6 ± 9.38	26.7 ± 9.10	33.7 ± 7.83
Bm (%)	59.3 ± 24.26*	89.2 ± 7.33*	88.1 ± 11.99*	86.8 ± 15.99*

* : p < 0.01 M : male F : female

研究成績

1) 健康한 成人과 疾患群의 血小板凝塊力의 比較
 (1) 10 μ M/L epinephrine에 의한 血小板凝塊反應
 10 μ M/L epinephrine 溶液에 의한 健康人 및 各種疾
 患者 103 名에 對한 成績은 表 2, 圖 2 와 같다.
 健康人 30 名과 各種 疾患群 (腦血栓: 24 名, 虛血性

心疾患: 24 名, 高 cholesterol 血症: 25 名, 以下 같은 순
 서) 에서 血小板 凝塊速度를 表示하는 S (slope) 및
 RT (Reaction time) 의 平均値는 各各 S: 8.3%/30sec,
 12.1%/30 sec, 10%/30 sec, 그리고 12.0%/30 sec. RT:
 86 sec, 79.9 sec, 80.5 sec, 91.5 sec로 統計的으로 有意
 한 差異는 없었고, 凝塊強度를 表示하는 Bp 및 Bm의
 平均値는 Bp: 24.4%, 33.6%, 26.7%, 33.7%였고, Bm:
 59.3%, 89.2%, 88.1%, 86.8%였다. 이 중 Bp 는 서로 統

Table 3. Parameters of platelet aggregation induced by 4 μ M/L ADP

	Normal control (M: 26, F: 4)	Cerebral thrombosis (M: 10, F: 10)	Ischemic heart disease (M: 12, F: 8)	Hypercholesterolemia (M: 9, F: 12)
Slope (%/30 sec)	35.6 \pm 9.76	43.4 \pm 9.38	45.7 \pm 9.96	46.2 \pm 10.95
Bm (%)	66.6 \pm 14.00	78.8 \pm 9.41*	78.2 \pm 12.50*	82.7 \pm 11.19*
B ₅ (%)	62.5 \pm 19.30	78.5 \pm 9.93*	76.3 \pm 15.66**	82.0 \pm 12.87*

M: male F: female *: p < 0.01 **: p < 0.05.

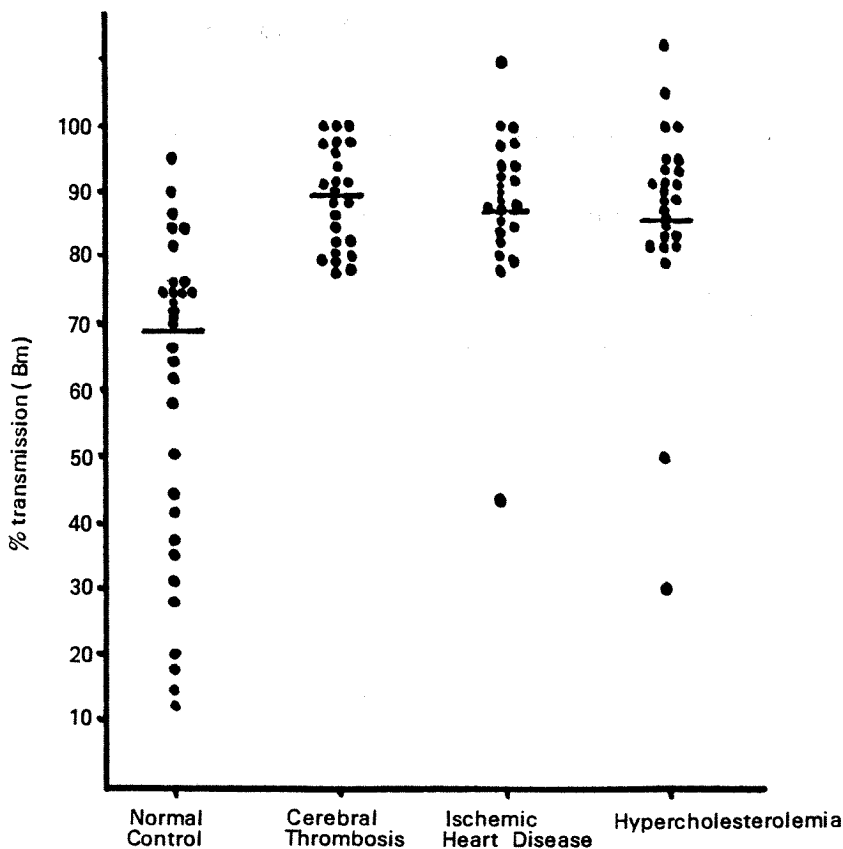


Fig. 2. Distribution of % transmission of platelet aggregation induced by 10 μ M/L epinephrine.

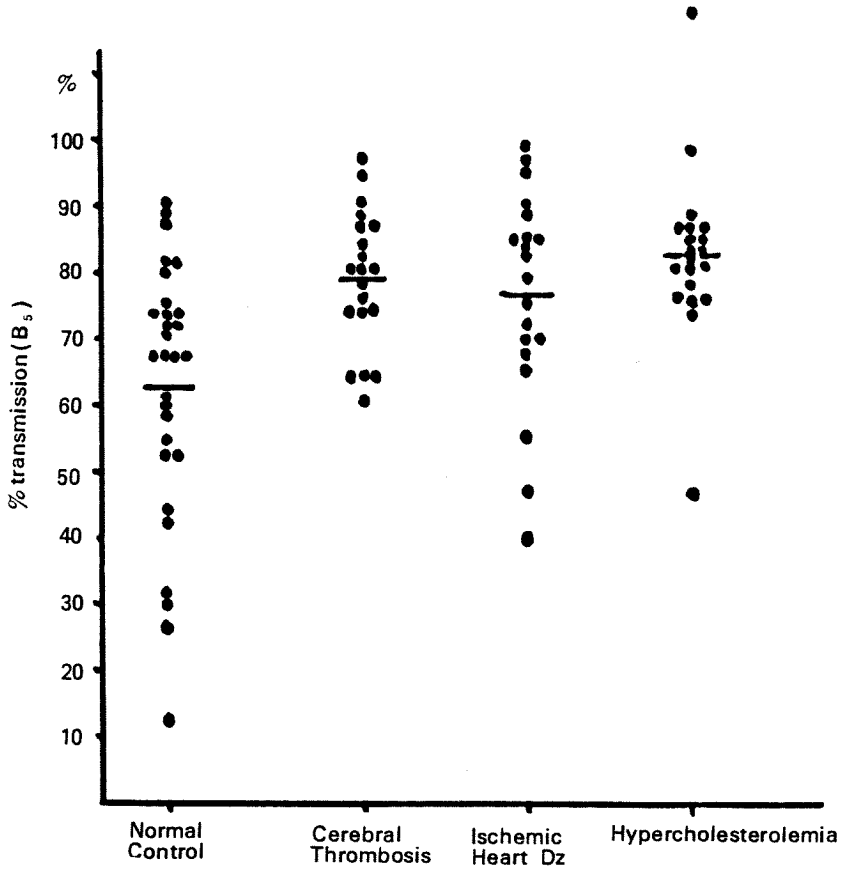


Fig. 3. Distribution of % transmission of platelet aggregation induced by 4 μ M/L ADP.

計的으로 有意한 差가 없었으나, Bm의 경우는 健康人과 各種疾患群에서 統計的으로 有意한 差異 ($P < 0.01$)가 나타나 健康人보다 疾患群에서 血小板의 最大凝塊力이 매우 강한 것으로 나타났다.

(2) 4 μ M/L ADP에 의한 血小板 凝塊反應

4 μ M/L ADP에 의한 健康人 및 各種疾患者 90名에 對한 成績은 表3, 圖3과 같다.

健康人 및 疾患群에서 S는 各各 平均 38.6%/30 sec, 43.4%/30 sec, 45.7%/30 sec, 46.2%/30 sec였고 Bm은 66.6%, 78.8%, 78.2%, 82.7%, B₅는 各各 62.5%, 78.5%, 76.3%, 82.0%였으며 Bm, B₅는 各各 健康人과 各種疾患群에서 統計的으로 有意한 差異 ($P < 0.01$)가 있었으나, S는 그렇지 못하였다.

(3) 10 μ M/L ADP에 의한 血小板 凝塊反應

10 μ M/L ADP에 의한 健康人 및 各種疾患者 103名에 對한 成績은 表4, 圖4와 같다. S의 平均値는 各各 41.3%/30 sec, 45.2%/30 sec, 52.6%/30sec, 45.7%/

30 sec 이었고, Bm은 各各 77.2%, 86.4%, 88.5%였으며, B₅는 各各 76.6%, 86.4%, 86.4%, 88.5%였으며, 역시 正常群에 比하여 疾患群에서 높은 最大凝塊力 ($P < 0.01$)을 보여주고 있었으나, 4 μ M ADP 때보다 正常群과 疾患群의 Bm, B₅의 差異는 적었다.

2) 血小板凝塊에 對한 Dipyridamole과 Aspirin의 效果

(1) 10 μ M/L epinephrine에 의한 투약 前後의 凝塊變化에 對한 成績은 表5, 6, 11 圖5, 8과 같다.

投藥前 S는 12.7%/30 sec, Dipyridamole 投藥後는 10.7%/30 sec, Aspirin과 Dipyridamole 投藥後는 9.8%/30 sec, Aspirin만 投藥後는 12.9%/30 sec였고, RT는 Dipyridamole 投與前後 各各 78.4 sec, 77.3 sec였다. Bp 역시 34.8%, 34.6%, 34.6%, 34.6%였으며, S, RT, Bp, 모두 投藥前後 統計的으로 有意한 差異는 없었다. Bm은 Dipyridamole 投與前 90.9%에서 後 78.9%로 減少하

여 統計的으로 有意($P < 0.01$) 하나 正常人의 Bm 59.3% 보다는 아직도 높다. Aspirin과 Dipyridamole 投藥前後의 Bm은 投藥前 86.7%에서 後에 36.7%로 統計的으로 有意한 減少를 보였고, 正常人 59.3% 보다는 오히려 낮게 나타났다. Aspirin 投與前後의 Bm은 前에 91.0%에서 後에 47.6%로 減少하였으나, 標本數가 적어 統計的意

味는 찾을 수 없었다.

(2) 4 μ M/L ADP에 의한 投藥前後의 凝塊變化에 對한 成績은 表 7, 8, 12 圖 6, 9 와 같다. 投藥前 S는 41.2%/30 sec, Dipyridamole 投與後는 44.4%/30 sec Aspirin과 Dipyridamole 投與後는 40.5%/30 sec, Aspirin 만 投與後는 43%/30 sec로 投藥前後 有意한 變化

Table 4. Parameters of platelet aggregating induced by 10 μ M/L ADP

	Normal control (M: 26, F: 4)	Cerebral thrombosis (M: 12, F: 12)	Ischemic heart disease (M: 14, F: 10)	Hypercholesterolemia (M: 10, F: 15)
Slope (%/30 sec)	41.3 \pm 11.00	45.2 \pm 10.97	52.6 \pm 9.90	45.7 \pm 16.89
Bm (%)	77.2 \pm 8.99	86.4 \pm 7.69*	86.4 \pm 8.63*	88.5 \pm 11.47*
B ₅ (%)	76.6 \pm 9.83	86.4 \pm 7.69*	86.4 \pm 8.63*	88.5 \pm 11.47*

M: male F: female *: $p < 0.01$.

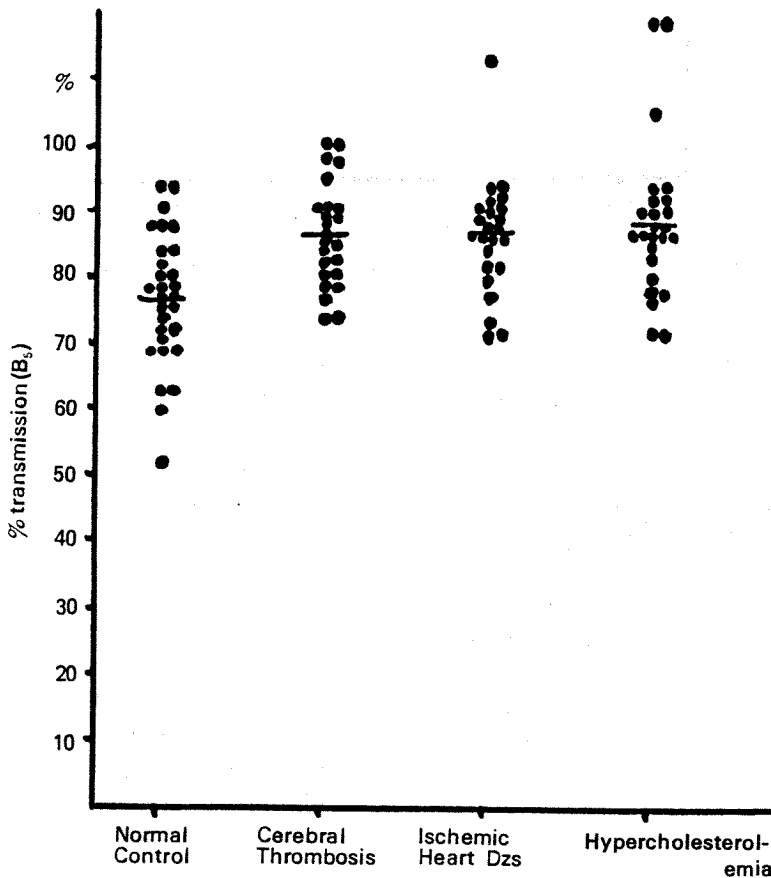


Fig. 4. Distribution of %transmission of platelet aggregation induced by 10 μ M/L ADP.

— 金俊錫 외 1 人 : 血栓性疾患과 高 Cholesterol 血症에 있어서의 血少版凝塊力 및 Aspirin 과 Dipyridamole 의 効果에 關한 研究 —

Table 5. Difference in maximal aggregation induced by 10 μ M/L epinephrine before and after dipyridamole medication (% aggregability)

Cases	Before medication	After medication	Difference
1	82.5	85	2.5
2	81.9	53.8	28.5
3	100	86.3	13.7
4	93.1	80	13.1
5	100	85.6	14.4
6	83.1	73.8	9.3
7	38.1	82.5	6.3
8	83.8	84.4	0.6
9	93.8	31.3	62.5
10	92.5	84.4	8.1
11	82.5	72.5	10
12	100	86.3	13.7
13	112.5	96.3	16.2
14	86.2	81.3	4.9
15	82.5	98.3	16.3
16	91.3	80	11.3
	90.9 \pm 8.52	78.9 \pm 15.68	p < 0.01

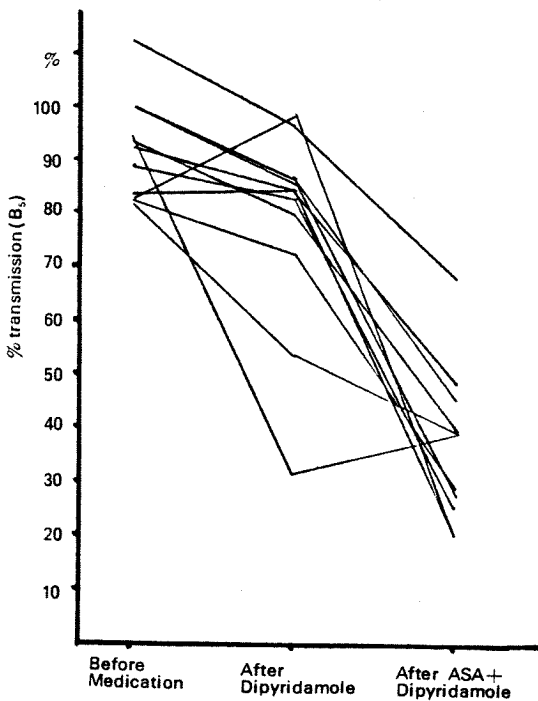


Fig. 5. Effects of drugs on platelet aggregation induced by 10 μ M/L epinephrine.

Table 6. Difference in maximal aggregation induced by 10 μ M/L epinephrine before and after aspirin + dipyridamole medication (% aggregability)

Cases	Before medication	After medication	Difference
1	79.4	46.3	33.1
2	97.5	48.8	48.7
3	81.9	39.4	42.5
4	100	45	55
5	93.1	40	53.1
6	100	27.5	72.4
7	78.8	58.8	20
8	91.0	36.3	54.7
9	88.8	25.6	63.2
10	83.8	48.1	35.7
11	78.8	21.3	57.5
12	93.8	38.8	55
13	92.5	20	72.5
14	82.5	28.8	53.7
15	43.8	32.5	11.3
16	112.5	68.8	43.7
17	82.5	20	62.5
18	80	15	65
	86.7 \pm 13.77	36.7 \pm 14.01	p < 0.01

는 없었다. Bm (B₅)는 Dipyridamole 投與前 84.0%에서 後에 78.0(77.8)%로 減少는 있었으나 統計的 意味는 없고 正常人 66.6(62.5)%보다 아직도 높다. Aspirin 과 Dipyridamole 投與前後의 Bm (B₅)는 投與前 81.5(80.6)%에서 後 54.7(44.6)%로 역시 統計的으로 有意하게 差異가 낮고, 正常人 66.6(62.5)%보다 낮은 平均値를 보여주고있고, Bm 때보다 B₅에서 그 差異가 더 顯著하였다. Aspirin 만 投與前後의 Bm (B₅) 역시 前에 84.6%에서 後에 72.6(65.3)%로 減少하였고, 아직 正常人의 平均値보다는 높았으며, Dipyridamole 보다는 낮은 成績을 보여주고 있다.

(3) 10 μ M/L ADP에 의한 投藥前後의 凝塊變化에 對한 成績은 表 9, 10, 13, 圖 7, 10 과 같다. 投藥前 S는 51.5%/30 sec, Dipyridamole 投與後는 48.6%/30sec, Aspirin 과 Dipyridamole 投與後는 44.9% / 30 sec, Aspirin 만 投與後는 50.6%/30 sec로 投藥前後 多少 差異는 있었으나 有意하지는 못하였다. Bm (B₅)는

Table 7. Difference in maximal aggregation induced by 4 μ M/L ADP before and after dipyridamole medication

Cases	Before medicine		After medicine		Difference	
	B _m	B _s	B _m	B _s	B _m	B _s
1	62.5	62.5	62.5	60.6	0	- 1.9
2	86.3	86.3	92.5	92.5	+ 6.2	+ 6.2
3	86	86	78.8	78.8	- 7.2	- 7.2
4	73.8	73.8	92.5	92.5	+18.7	+18.7
5	88	88	66.3	66.3	-21.7	- 21.7
6	88.8	88.8	60.6	60.6	-28.2	- 28.2
7	70	70	61.3	61.3	- 8.7	- 8.7
8	84.4	84.4	77.5	77.5	- 6.9	- 6.9
9	83.1	83.1	85	85	+ 1.9	+ 1.9
10	85.6	85.6	78	78	- 7.6	- 7.6
11	118.7	118.7	97	97	-21.7	-21.7
12	86.3	86.3	85	85	- 1.3	- 1.3
13	80.6	80.6	80	80	- 0.6	- 0.6
14	94.4	94.4	88.1	88.1	- 6.3	- 6.3
15	81.9	81.9	77.5	77.5	- 4.4	- 4.4
16	73.1	73.1	66.3	64.4	- 6.8	- 8.7
	84.0 \pm 11.90	84.0 \pm 11.90	78.0 \pm 11.44	78.0 \pm 11.73		

(% aggregability)

Table 8. Difference in maximal aggregation induced by 4 μ M/L ADP before and after dipyridamole + aspirin medication (% aggregability)

Cases	Before medication		After medication		Difference	
	B _m	B _s	B _m	B _s	B _m	B _s
1	62.5	62.5	32.5	32.5	30	30
2	86.3	86.3	63.8	56.3	22.5	30
3	86	86	70	68.3	16	17.7
4	73.8	73.8	59.4	37.5	14.4	36.3
5	75	75	75	75	0	0
6	88	88	48.1	41.3	39.9	46.7
7	88.8	88.8	60	46.3	28.8	42.5
8	70	70	16.3	16.3	53.7	53.7
9	68.8	55	68.8	60	0	5
10	80	80	67.5	62.5	12.5	17.5
11	67.5	67.5	53.1	36.3	14.4	31.2
12	85.6	85.6	48.8	26.3	36.8	59.3
13	118.7	118.7	78.1	73.8	40.6	44.9
14	80.6	80.6	65.6	59.4	15	21.2
15	94.4	94.4	29.4	0	65	94.4
16	77.5	77.5	38.1	21.9	39.4	55.6
	81.5 \pm 12.93	80.6 \pm 14.15	54.7 \pm 17.27	44.6 \pm 21.17	p < 0.01	

Table 9. Difference in maximal aggregation induced by 10 μ M/L ADP before and after dipyridamole medication

Cases	Before medicine		After medicine		Difference	
	B _m	B _s	B _m	B _s	B _m	B _s
1	80	80	73.8	73.8	- 6.2	
2	80	80	73.1	73.1	- 6.9	
3	97.5	97.5	90	90	- 7.5	- 7.5
4	85.6	85.6	81.9	81.9	- 3.7	- 3.7
5	90	90	83.1	83.1	- 6.9	- 6.9
6	90	90	60	60	-30	-30
7	85	85	76.9	76.9	- 8.1	- 8.1
8	81.3	81.3	82.5	82.5	+ 1.2	+ 1.2
9	93.1	93.1	90	90	- 3.1	- 3.1
10	118.7	118.7	97	97	-21.7	-21.7
11	105	105	81.8	81.8	-23.2	-23.2
12	90	90	80.6	80.6	- 9.4	- 9.4
13	90.6	90.6	85.6	85.6	- 5	- 5
14	83.1	83.1	76.3	76.3	- 6.8	- 6.8
15	89.4	89.4	83.8	83.8	- 5.6	- 5.6
16	86.3	86.3	71.3	71.3	-15	-15
17	71.3	71.3	81.3	81.3	+10	+10
	89.2 \pm 10.39		80.5 \pm 8.44		p < 0.01	

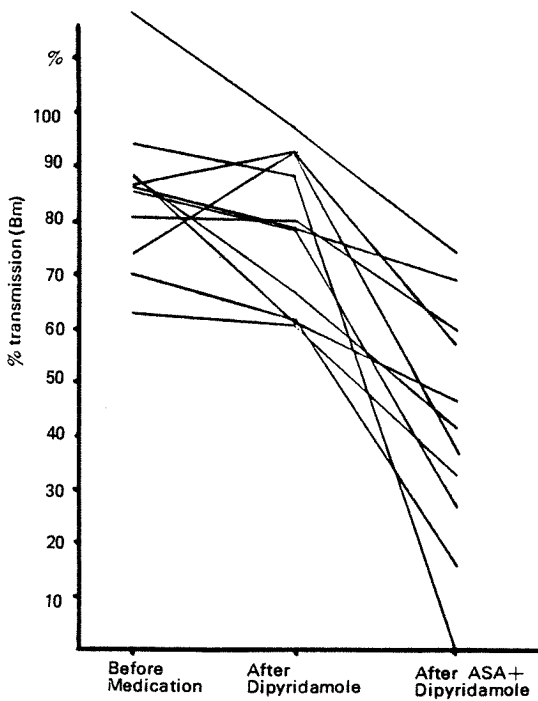


Fig. 6. Effect of drugs on platelet aggregation induced by 4 μ M/L ADP.

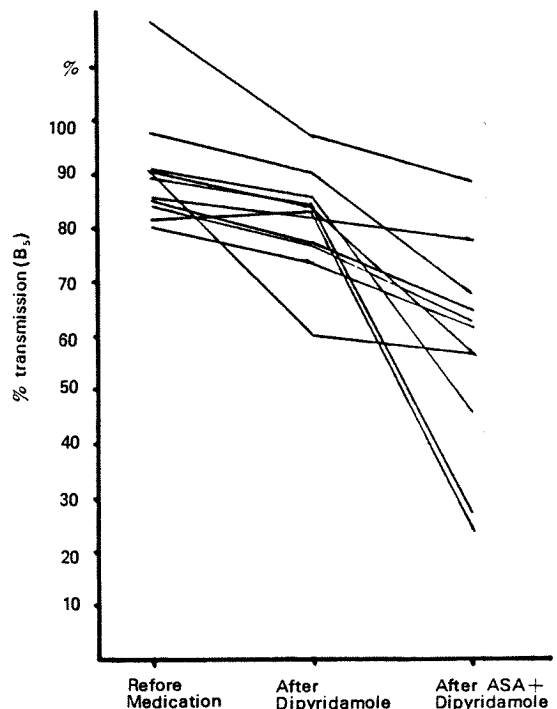


Fig. 7. Effects of drugs on platelet aggregation induced by 10 μ M/L ADP.

Table 10. Difference in maximal aggregation induced by 10 μ M/L ADP before and after dipyridamole + aspirin medication (% aggregability)

Cases	Before medicine	After medicine		Difference	
	B _m (B _s)	B _m	B _s	B _m	B _s
1	78.1	66.9	66.9	-11.2	- 11.2
2	100	69.4	69.4	-30.6	- 30.6
3	80	61.3	61.3	-18.7	- 18.7
4	97.5	67.5	67.5	-30	- 30
5	35.6	77.5	77.5	- 8.1	- 8.1
6	90	68.1	56.3	-21.9	- 33.7
7	76.9	76.9	76.9	0	0
8	90	58.3	56.3	- 31.7	- 33.7
9	85	66.9	64.4	- 18.1	- 20.6
10	81.	23.8	23.8	-57.5	- 57.5
11	86.3	80	80	- 6.3	- 6.3
12	84.4	67.5	67.5	- 16.9	- 16.9
13	118.7	88.8	88.8	- 29.9	- 29.9
14	72.5	60	55.6	- 12.5	- 16.9
15	90.6	58.8	45	- 31.8	- 45.6
16	83.1	68.1	62.5	- 15	- 20.6
17	89.4	48.6	26.3	- 40.8	- 63.1
18	82.5	75	70.6	- 7.5	- 11.9
	87.3 \pm 10.11	65.7 \pm 13.59	62.0 \pm 16.42	p < 0.01	

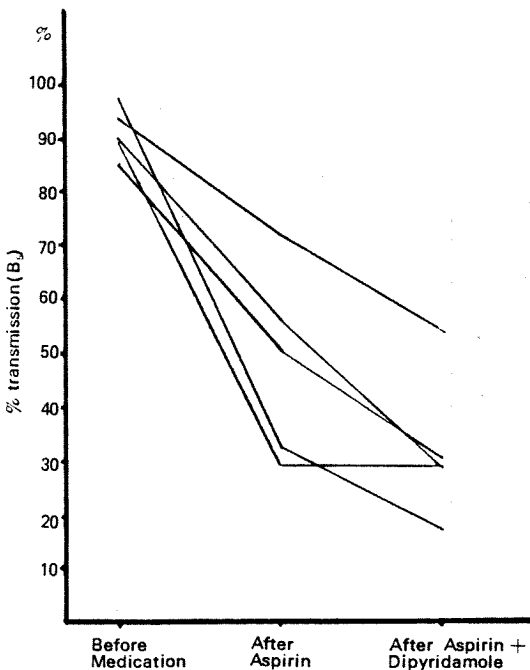


Fig. 8. Effects of drugs on platelet aggregation induced by 10 μ M/L epinephrine(5 cases).

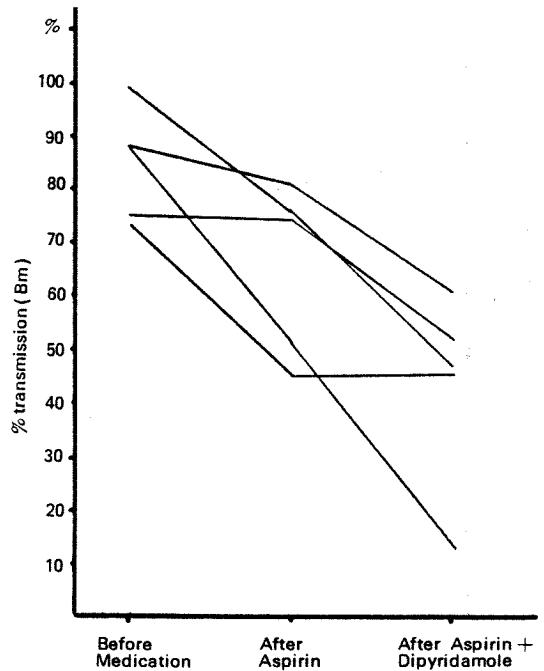


Fig. 9. Effects of drugs on platelet aggregation induced by 4 μ M/L ADP (5 cases).

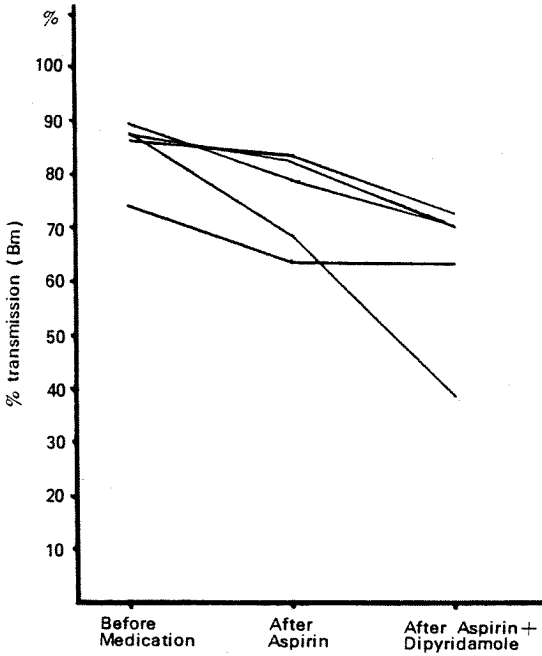


Fig. 10. Effect of drugs on platelet aggregation induced by 10 μ M/L ADP (5 cases).

Table 11. Change in maximal aggregation induced by 10 μ M/L epinephrine before and after medication

Cases	Before medication	After aspirin	After aspirin + Dipyridamole
1	90	55.6	28.8
2	85	50	30
3	93.8	71.8	53.8
4	97.5	32.5	16.3
5	88.8	28.3	28.3
	91.0 ± 4.79	47.6 ± 17.72	31.4 ± 13.68

(% aggregability)

Dipyridamole 投與前 89.2%에서 後에 80.5%로 減少되었고 그 差異는 統計적으로 有意 ($P < 0.01$) 하며, 正常人과 비슷한 수준을 보이고 있다. Aspirin 과 Dipyridamole 投與前後의 $B_m(B_5)$ 는 投藥前 87.3%에서 後에 65.7(62.0)%로 有意($P < 0.01$)한 差가 있었고 健康人 77.2(76.6)%보다 훨씬 낮은 成績이 나왔다.

Table 12. Change in maximal aggregation induced by 4 μ M/L ADP before and after medication (% aggregability)

Cases	Before medicine	After aspirin		After aspirin + Dipyridamole	
	$B_m(B_5)$	B_m	B_5	B_m	B_5
1	98.8	78.8	75.6	65	46.3
2	88	87.5	80.6	63.8	60.6
3	75	75.6	73.8	53.7	51.3
4	87.5	62.5	51.3	41.3	12.5
5	73.8	58.8	45	58.8	45
	84.6 ± 10.37	72.6 ± 11.85	65.3 ± 15.97	56.5 ± 9.61	43.1 ± 18.19

Table 13. Change in maximal aggregation induced by 10 μ M/L ADP before and after medication (% aggregability)

Cases	Before medicine	After aspirin		After aspirin + dipyridamole	
	$B_m(B_5)$	B_m	B_5	B_m	B_5
1	89.4	78.8	78.8	70	70
2	86.3	83.8	83.1	72.5	72.5
3	87.5	88	82	70	70
4	87.5	68.1	68.1	55	38.8
5	73.8	70	63.2	70	63.2
	84.9 ± 6.30	77.7 ± 8.60	75.0 ± 8.89	67.5 ± 7.07	62.9 ± 13.19

Table 14. Patterns of platelet aggregation curve induced by 10 μ M/L epinephrine

	Only primary wave	Secondary wave	Primary and secondary wave
Normal control	9/30 (30.0%)	3/30 (10.0%)	18/30 (60.0%)
Cerebral thrombosis	0/24 (0.0%)	1/24 (4.2%)	23/24 (95.8%)
Ischemic heart disease	1/24 (4.2%)	0/24 (0.0%)	23/24 (95.8%)
Hypercholesterolemia	0/25 (0.0%)	0/25 (0.0%)	25/25 (100.0%)
Before medication	0/24 (0.0%)	0/24 (0.0%)	24/24 (100.0%)
After dipyridamole	2/15 (13.3%)	1/15 (6.7%)	12/15 (80.0%)
After aspirin	4/5 (80.0%)	1/5 (20.0%)	0/5 (0.0%)
After aspirin + dipyridamole	18/19 (94.7%)	1/19 (5.3%)	0/19 (0.0%)

Table 15. Patterns of platelet aggregation curve induced by 4 μ M/L ADP (Reversibility)

	Irreversible change	Reversible change
Normal control	22/30 (73.3%)	8/30 (26.7%)
Cerebral thrombosis	18/20 (90.0%)	2/20 (10.0%)
Ischemic heart disease	17/20 (85.0%)	3/20 (15.0%)
Hypercholesterolemia	20/20 (100.0%)	0/20 (0.0%)
Before medication	21/22 (95.5%)	1/22 (4.5%)
After dipyridamole	15/16 (93.8%)	1/16 (6.2%)
After aspirin	0/5 (0.0%)	5/5 (100.0%)
After aspirin + dipyridamole	9/17 (53.0%)	8/17 (47.0%)

Table 16. Patterns of platelet aggregation curve induced by 10 μ M/L ADP (Reversibility)

	Irreversible change	Reversible change
Normal control	26/30 (86.7%)	4/30 (13.3%)
Cerebral thrombosis	24/24 (100.0%)	0/24 (0.0%)
Ischemic heart disease	24/24 (100.0%)	0/24 (0.0%)
Hypercholesterolemia	25/25 (100.0%)	0/25 (0.0%)
Before medication	25/25 (100.0%)	0/25 (0.0%)
After dipyridamole	17/17 (100.0%)	0/17 (0.0%)
After aspirin	2/5 (40.0%)	3/5 (60.0%)
After aspirin + dipyridamole	10/19 (52.6%)	9/19 (47.4%)

Aspirin 만 投與前後의 Bm (B₂) 역시 前에 84.9%에서 後에 77.7(75.0)%로 減少하였고, 正常人, 또는 Dipyridamole 과 비슷한 成績을 보여주고 있다.

3) 血小板凝塊曲線 模樣의 變化

(1) 10 μ M/L epinephrine에 의한 變化는 表 14. 에서 보는 바와 같다. 健康人에서 一次曲線만 나온 경우는 30% (9/30名) 이었고 疾患群에서는 1例만 있었다. 또 疾患群에서 Dipyridamole 投藥後 13.3% (2/15名), Aspirin + persantin 投與後 94.7% (18/19名), Aspirin 만 投與後 80% (4/5名)에서 一次曲線만 나왔

다.

(2) 4 μ M/L ADP에 의한 變化는 表 15에서 보는 바와 같다. 一次凝塊가 일어난 後 再分裂되어 原狀態로 돌아가는 可逆反應은 健康人에서 26.7% (8/20名), 疾患群에서 各各 10% (2/20名), 15% (3/20名), 0% (0/20名)으로 疾患群에서 發生率이 낮았다. 또 疾患群에서 投藥前 4.5% (1/22名)에서 ASA와 Dipyridamole 投與後 47% (8/17名)의 頻度로 나타나, 藥物에 의한 放出反應의 억제 效果를 볼 수 있었다.

(3) 10 μ M/L ADP에 의한 變化는 表 16에서 보는 바와 같다. 可逆反應의 發生頻度는 健康人에서 13.3% (4/

30名)였으나 疾患群에서는 전혀 나타나지 않았고, Aspirin 과 Dipyridamole 投與後에는 47% (9/19名)로 나타났다.

考 按

血栓性疾患에서 血小板의 凝塊力에 대한 研究는 많다. O'Brein⁹ 등이 1966년 急性心筋梗塞症患者에서 ADP로 血小板을 凝塊시킬때 傾斜度(slope) 및 最大一次凝塊率이 正常人의 그것보다 가파르고 增強되었음을 報告하였다. 1975년 Yamazaki¹⁰은 일정한 基準尺度를 정하여 血栓性疾患에서 血小板의 過凝塊現象을 報告하였다.

일정 농도의 ADP 또는 epinephrine을 過血小板血漿에 주입하면 凝塊가 일어나기 시작하는데 이를 一次凝塊라고 하며 이때 血小板은 원래의 圓板狀形態에 큰 변화없이 서로 느슨하게 연결되어 있다. 一次凝塊가 最大로 일어나면 放出反應이 일어나며 二次凝塊가 일어나고, 最大로 되었을때 血小板의 形態는 球狀體形으로 심한 변화를 가져오고 서로 단단히 연결되어 있고, 試藥을 넣은 지 5分후 (B_5)에도 凝塊된 血小板은 Bm 때와 아무런 차이가 없게 된다¹⁰⁻¹²). 이러한 二次凝塊는 非可逆의인 反應이다⁹). 이때 저농도의 ADP를 첨가하였을때 一次凝塊만 일어나고 再分裂되어 원래상태로 돌아가게 되는 경우가 있는데 이는 放出反應이 일어나지 않고 ADP가 AMP로 분해되고 AMP가 凝塊를 방해하여 再分裂되는 것이 아닌가 추측하고 있다⁶⁵). Hardisty³⁶은 二次凝塊를 일으킬 수 있는 ADP의 最低濃度를 0.2~1.4 $\mu\text{M/L}$ 라고 보고하였다. 著者들이 예비시험을 시행하였을 때의 최소농도인 3~4 $\mu\text{M/L}$ 와는 다소 差異가 있었다. 著者들이 4 $\mu\text{M/L}$ ADP로 凝塊를 시켰을때 健康人에서는 可逆反應이 8/29 (27%)의 비율로, 血栓性疾患에서는 각각 2/20 (10%), 3/20 (15%), 0/20 (0%)의 비율로 나타났다. Couch¹³등은 1.7 $\mu\text{M/L}$ 의 ADP로 凝塊檢査를 시행하여 凝塊가 再分裂되는 정도를 Bm 3分후에 보았는데 正常群에서 疾患群보다 統計的으로 的의있게 再分裂이 일어남을 報告하였다. Yamazaki¹⁰도 3 $\mu\text{M/L}$ ADP로 凝塊를 일으킬때 健康人에서는 61%에서, 急性腦血栓症은 44%에서 可逆反應을 나타냈다고 報告하였다. 이는 健康인과 比較할 때 疾患群에서 二次凝塊를 일으키는 最小濃度가 훨씬 낮을 수 있음을 간접적으로 시사하고 있고, 血栓性疾患患者의 血小板이 健康인의 것보다 活性度가 높다는 것을 意味하는 것이 아닌가 생각된다. Yamazaki¹⁰은 10 $\mu\text{M/L}$ ADP에 의한 凝塊實驗에서 急性腦血栓症 患者의 B_5 는

83.7%로서 正常人의 B_5 70.2%보다 통계학적으로 的의있게 증가하였고, 狹心症患者에서도 增加하였으나 유의한 차이는 없었다고 보고하였다. Couch¹³등은 腦血栓 또는 一過性虛血發作患者에서 ADP에 의한 凝塊力을 檢査하여 卒中症患者가 正常人보다 凝塊力이 증가되어 있으며, 中年期 患者群에서는 統計學的으로 的의가 있는 차이가 있다고 하였다. Dougherty¹⁴도 急性腦虛血患者에서 血小板이 ADP 및 epinephrine에 의한 凝塊에 感受성이 매우 증가하였다고 하였다. Kusunoki¹⁹도 虛血性腦血管 疾患患者의 頸靜脈血에서 凝塊檢査를 實施하여 ADP와 非可逆의 凝塊를 일으키기 위한 TAC(threshold aggregating concentration)가 낮아지는 것을 확인하였다. 著者들의 研究에서도 이와 비슷한 결과를 보여주고 있다. 즉 10 $\mu\text{M/L}$ ADP로 凝塊反應을 일으킬때 腦血栓 및 虛血性心疾患患者의 $B_m(B_5)$ 는 86.4%로 正常人의 成績 77.2 (76.6)%보다 훨씬 凝塊率이 높게 나왔다 ($P < 0.01$). 4 $\mu\text{M/L}$ ADP 및 epinephrine으로 실험한 成績도 같은 결과를 보여주었다. 傾斜度는 疾患群에서 正常人보다 높게 나왔으나 統計學的 意味는 크지 못하였다. 또한 正常人에서 4 $\mu\text{M/L}$ ADP 및 10 $\mu\text{M/L}$ ADP로 凝塊시킬때 B_m 의 차가 14%나 나는데 비해 疾患群에서는 6-8%밖에 나지않는 것을 疾患群에서 正常人보다 TAC가 낮아진 때문으로 추측된다. 이렇게 血栓性疾患에서 血小板이 過凝塊를 일으키는 機轉이 밝혀지지는 않았으나 다음과 같이 설명하고 있다.

Hamptom과 Gorlin¹⁵은 冠狀動脈疾患患者의 血小板이 ADP에 非正常的으로 敏感하고, 이런 患者의 心척들에서도 같은 異常所見을 보이는 것으로 보아 血小板에 異常이 먼저 생기고 血管疾患이 생기게 유도하는 것이 아닌가 가정하였다. Moore¹⁶은 循環血內에서는 自發적으로 血小板凝塊가 일어날수 있는데, 이러한 凝塊는 심하게 粥狀硬化된 血管의 基質에 의해 充進될 수 있다고 하였다. Mehta^{17, 18}은 冠狀動脈疾患患者에서 粥狀硬化되고, 內皮가 損傷된 血管을 血小板이 통과하며 過活動성이 생기고, 이 血小板이 血管에 沈着되고, 凝塊되어 冠狀靜脈血內의 血小板이 감소된 것을 볼 수 있다고 하였고, 다른 報告들은^{19, 21} 血小板의 감소는 없고 血小板의 過活動性만 생긴다고 異見을 내세우기도 하였다. 다른 著者들^{22, 23}은 狹心症患者의 血小板凝塊를 유도하는데 正常人보다 소량의 endogenous Thromboxane A_2 를 필요로 하고, 그 機轉은 모르나, 血小板의 thromboxane A_2 의 合成이 매우 증가되어 있는 것으로 보아, 血小板의 Thromboxane A_2 合成 增加 및 過敏性으로 因해 血小板의 過凝塊現象이 생기지 않는가 설명하였다.

Cortellaro 등²¹⁾도 狹心症患者에서 Thromboxane B₂가 증가한다고 하였다. Mehta²³⁾ 등은 虛血性心臟疾患에서 血小板凝塊를 prostacyclin으로 방해할때 正常人보다 많은 양이 必要한 것으로 보아 prostacyclin에 대한 感受성이 낮은 것 같고, 아마도 虛血로 인한 代謝產物이 血小板의 感受성을 減少시켰을 것으로 推測했다. Sinzinger 등²⁴⁾도 같은 報告를 하였고, 특히 急性期에 感受성이 더 減少하는 것을 觀察하였다.

本 研究中 高 cholesterol血症 患者의 凝塊成績 역시 健康人 보다 統計學的으로 有意 (P < 0.01) 하게 높은 Bm, B₅를 보였고, 4 μM/L ADP에 의한 凝塊경우는 血栓性疾患者들 보다 높은 凝塊率을 보이고 있다. 이러한 高 cholesterol血症이 血小板에 미치는 영향은 여러가지로 說明되고 있다. 報告^{25-27, 29)}들은 cholesterol이 血小板膜에 增強되어 板膜의 microviscosity가 增加되고, 血小板膜이 좀더 硬直되어 板膜과 관련된 酵素와 受容體를 變形시켜 血小板의 凝塊藥物에 대한 感受성을 높히는, 血小板이 藥物들에 의해 刺戟을 받으면 serotonin 등의 分泌가 增加한다고 하였다. 또 高 cholesterol血症 血小板內에는 正常보다 많은 양의 arachidonic acid가 있고, 凝塊反應後 보다 많은 thromboxane B₂를 生成한다 하고^{28-30, 33)}, 代償作用으로 抗凝塊活動 및 血管壁에서 prostacyclin 合成이 增加되고^{30, 31)} 있으나 血小板의 prostacyclin에 대한 感受성이 減少됐다고⁽²³⁾⁽²⁴⁾⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾ 하였다. 또 Barrett³²⁾ 등은 高 cholesterol血症에서 血液內의 環境變化로 血小板機能에變化가 와 血小板의 生存時間이 짧아지는 것이 아닌가 推測하였고, Ishii³³⁾ 등은 血漿內의 decosahexaenoic acid의 減少가 血液內 環境변화의 한 예라고 하였다. 어쨌건 高 cholesterol血症이 粥狀動脈硬化症 및 연관된 血栓性疾患이 가장 큰 危險因子 中の 하나로 血管內皮 損傷, 심한 動脈內 plaque 형성 또는 血小板機能의 항진을 시킨다는 것은 周知의 事實이다⁽²⁵⁾⁽³²⁾⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾.

血小板의 機能은 여러종류의 藥劑로 變形시킬수 있다. 血小板은 前述한 바와 같이 血栓症, 血管壁 損傷 및 平滑筋增殖를 촉진하는 因子의 분비등 여러 역할을 하기 때문에 血小板의 反應을 억제하려는 노력이 시도 되고 있다.

Aspirin이 血小板機能에 影響을 주어 腦卒中患者의 危險度를 減少시킨다는 報告³⁷⁾가 있었다. 血小板機能에 影響을 주는 여러 藥劑³⁸⁾ 중 Aspirin은 非可逆의인 損傷을 주는 유일한 藥劑³⁹⁾로서 血小板의 cyclooxygenase의 가장 活性化된 부위를 非可逆의으로 acetylation시켜 cyclooxygenase를 非活性化시켜 arachidonic acid로부터 thromboxane A₂를 合成못하게 한다⁴⁰⁻⁴²⁾.

結果로 凝塊 또는 放出을 시작하기 위해 필요한 限界刺戟을 변화시켜 血小板의 放出反應 및 凝塊를 심하게 억제하게 된다⁴³⁾. Aspirin은 血小板內의 thromboxane A₂의 合成을 抑制할 뿐 아니라 血管內皮內의 cyclooxygenase도 抑制하여 prostacyclin의 合成도 抑制한다. 다만, prostacyclin 合成抑制는 高濃度의 Aspirin에서 이루어지고 소량에서는 약하게 抑制될 뿐이다²⁾. Masotti⁴⁴⁾ 등은 thromboxane A₂의 合成은 最大한 抑制하며 prostacyclin 合成에는 別影響을 주지않는 Aspirin의 용량은 최소 3.5 mg/kg/day면 충분하다고 하였다. 多數의 논문³⁹⁾⁽⁴²⁾⁽⁴⁵⁾⁽⁴⁶⁾에서 20~200mg의 Aspirin으로 血小板의 凝塊를 억제하고 cyclooxygenase를 非活性化시킬수 있었으며, 100mg의 Aspirin으로 thromboxane B₂를 투여전보다 95%나 減少시킬수 있었다고 하였다. 著者들이 Aspirin 500 mg/day로 1주일간 投藥하고 投藥前後 血小板凝塊變化를 觀察한成績은 4 μM/L ADP에서 투약전 Bm(B₂)가 84.6% 이던 것이 투약후 72.6(65.3)%로 떨어졌고 10 μM/L ADP의 경우도 비슷한 결과를 가져왔다. 이들의 투약후 B₅는 正常人의 B₅와 비슷하게 나타났다. Epinephrine의 경우는 투약전 Bm 91%에서 투약후 47.6%로 심하게 감소하였는데 이는 Aspirin의 效果로 二次凝塊가 일어나지 않았기 때문인 것으로 추측된다. Kusunoki¹⁹⁾ 등도 500 mg/day로 Aspirin을 주어 ADP에 의한 二次凝塊를 완전히 차단하였다고 보고하였고 AMIS⁴⁷⁾에서도 1g의 Aspirin으로 心筋梗塞후 Aspirin을 안쓴 患者群보다 臨床結果가 좋았던 報告를 하였다. 金⁴⁸⁾ 등도 비슷한 結果를 報告하였다. 이러한 報告들은 모두 Aspirin이 血小板의 機能을 억제한다는 데는 일치하였으나 著者와 같이 투약후 凝塊率의 減少를 구체적으로 제시하지는 못하였다.

Dipyridamole이 冠狀動脈을 擴張시키고, 赤血球 및 血小板내로 adenosine이 吸收되고, 분해되는 것을 억제하고, 損傷된 血管에서 血栓形成을 강력하게 억제하고, 血小板의 凝塊를 억제하는 것으로 알려졌으나, Dipyridamole이 血小板의 機能을 變形시키는 機轉은 잘 알려져 있지않다⁴⁹⁾⁽⁵³⁻⁵⁵⁾. 試驗管內 실험에서 Dipyridamole이 血小板의 phosphodiesterase를 억제하여 C-AMP를 增加시키는 것이⁴⁹⁾ 알려져 血小板內의 phosphodiesterase의 억제가 主機轉으로 믿어져왔다. 過血小板血漿을 이용한 대부분의 研究들은 Dipyridamole의 凝塊억제에 대한 확실한 效果를 보지못했고, 高濃度에서만 效果를 觀察할 수 있었고⁵⁰⁾⁽⁵²⁾⁽⁵³⁾, Subbarao 등⁵⁵⁾도 in vivo의 效果만큼 in vitro에서 觀察할 수 없었다고 하였다. Metha 등⁵⁶⁾은 Dipyridamole이 血小板內에서 thromboxane A₂의 合成을 억제하고, prostacyclin의 効

果를 促進하여 血小板凝塊를 억제하는 것이 主機轉이라고 설명하였다. Gresle 등⁵⁷⁾은 Dipyridamole의 主作用機轉을 다르게 說明하였다. 즉 赤血球內에는 adenine nucleotide가 풍부하고, 血漿으로 分비되면 바로 adenosine으로 變化된다⁵⁸⁾. 또 赤血球는 血漿內의 adenosine을 바로 吸收하여 血漿內 濃度를 낮게 유지시킨다⁵⁹⁾. Dipyridamole은 adenosine의 吸收를 강력하게 抑制하는 作用이 있고^{53) 54) 60)} 分解도 억제한다. 吸收가 억제된 adenosine은 血小板膜에 있는 adenylylase를 活性化시켜⁴⁹⁾ C-AMP의 合成을 증가시켜 血小板凝塊를 억제하게 되는데 이러한 反應이 일어나려면 赤血球가 같이 있어야지 過血小板血漿만으로는 效果를 제대로 觀察할 수 없다고 주장하였다⁵⁷⁾. 著者들의 研究에서 epinephrine에 關한 凝塊檢査에서 투약전 BM 90.9%에서 투약후 78.9%로 감소하였으나 正常人의 BM 59.3%에 비하면 아직도 높은 凝塊를 보여주고 있다. 4 μM/L ADP에 의한 凝塊도 투약전 Bm (B₅) 84%에서 78%(77.8%)로 평균치는 감소하였으나 투약전후의 차이는 統計學的으로 的의가 없었고, 正常人의 BM(B₅) 66.6 (62.5)%보다 아직도 높게나오고 있었다. 10 μM/L ADP도 비슷한 性적을 보여주었다. 이러한 成績은 Aspirin의 效果에 비교하면 微微한 정도에 지나지 않고, 前述한 다른 研究成績과 비슷한 結果를 보여주고 있다.

Aspirin 또는 Dipyridamole을 單獨투여시 著者의 實驗成績에서 보듯이 血小板의 凝塊를 억제하기는 하나, 正常人의 Bm (B₅) 보다는 아직도 높아 非正常的인 過凝塊現象을 보여주고 있다. Harker 등⁶¹⁾이 Aspirin은 單獨으로 사용시 血小板生存에 矯正效果가 거의 없고 Dipyridamole과 같이 쓸때 Dipyridamole에 相乘作用이 있다고 하면서 Dipyridamole 100 mg/day + Aspirin 1 gm/day로 患者에 투여하였고, 그후 이에 關한 여러 報告^{51) 62) 64)}가 있었다. Moncada 등⁵¹⁾은 Dipyridamole과 같은 phosphodiesterase 억제제는 抗血栓效果를 血漿內의 prostacyclin에 依存하여 나타내기 때문에 prostacyclin 合成을 억제하지 않는 정도의 소량의 Aspirin을 Dipyridamole과 같이 쓰면 대량의 Aspirin을 쓰는 것보다 效果가 좋다고 하며, Aspirin을 10 mg/kg/day로 투여하였다. 이에 앞서 Honour⁶³⁾ 등은 dipyridamole(2 mg/kg) + aspirin (12 mg/kg)로 투여하니 相乘效果가 좋았다고 報告하였다. PARIS⁶⁴⁾에서도 persantin + aspirin (PR/A) 투여군과 Aspirin만 투여한 군을 비교하였을때 PR/A군에서 coronary mortality와 coronary incidence가 훨씬 낮음을 報告하였다. 著者들의 實驗成績에서도 10 μM/L ADP에 의한 Bm(B₅)가 투약전 89.2%에서 persantin만 투여시 80.5%, Aspirin만 투

여시 77.7%이던 것이 併用시 65.7(60.2)%로 統計學的으로 유의하게 (P<0.01) 감소하였고 건강인의 평균치 77.2%보다 훨씬 낮게 나왔다. 4 μM/L ADP나 epinephrine에 의한 凝塊反應檢査에서도 같은 結果를 나타내고 있었다. 이것은 Aspirin과 Dipyridamole이 血小板에 서로 다른 作用機轉을 갖고 있고, 서로 相乘作用을 일으키지 않은가 생각된다.

ADP로 凝塊實驗을 할때 可逆反應이 일어나는 수가 일 있는데 이 機轉은 前述한 바와 같다. 著者의 成績에서 보듯이 Aspirin과 dipyridamole을 투여시 47%에서 可逆反應이 일어나 正常人 27% 및 投藥前 疾患群 10%보다 훨씬 많이 나타났다. 그러므로 Bm때의 成績보다 B₅의 成績이 더 的의있는 차이를 보여주었다. 이는 藥물 투여로 C-AMP增加 및 thromboxane A₂ 合成 억제로 二次凝塊反應이 일어나지 못하고 可逆反應이 일어난 것으로 투약효과를 추측하는 다른 기준이 될 수 있을 것이다.

結 論

韓國人에서 血小板機能을 觀察하기 위하여 健康人 30名, 腦血栓患者 24名 虛血性心臟疾患患者 24名 高 cholesterol 血症患者 25名 등 總 103名을 對象으로 血小板凝塊反應을 測定하고 患者에게 Aspirin 및 Dipyridamole을 投與하여 藥物投與 前後의 血小板凝塊率을 比較觀察하여 다음의 結論을 얻었다.

1) 健康人에서 測定한 血小板最大凝塊率은 10 μM/L epinephrin으로 유도시 59.3 ± 24.26%, 4 μM/L ADP로 유도시 Bm : 66.6 ± 14.00%, B₅ : 62.5 ± 19.3%, 10 μM/L ADP로 유도시 Bm : 77.2 ± 8.99%, B₅ : 76.6 ± 9.83% 였다.

2) 腦血栓患者의 血小板最大凝塊率은 10 μM/L epinephrine으로 유도시 89.2 ± 7.33%, 4 μM/L ADP의 경우 Bm : 78.8 ± 9.41%, B₅ : 78.5 ± 9.93%, 10 μM/L ADP의 경우 Bm : 86.4 ± 7.69%, B₅ : 86.4 ± 7.69% 였으며 이 成績은 正常人에 比하여 統計學的으로 有意하게 增加하였다 (P<0.01).

3) 虛血性心疾患患者의 血小板最大凝塊率은 10 μM/L epinephrine으로 유도시 88.1 ± 11.99%, 4 μM/L ADP로 유도시 Bm : 78.2 ± 12.50%, B₅ : 76.3 ± 15.66% 10 μM/L ADP 유도시 Bm : 86.4 ± 8.63%, B₅ : 86.4 ± 8.63% 였으며 이 成績도 正常人에 比較하여 統計學的으로 有意하게 增加 (P<0.01) 하였다.

4) 高 cholesterol 血症患者의 血小板最大凝塊率은 10 μM/L epinephrine으로 유도시 86.8 ± 15.99%, 4 μM/L

ADP로 유도시 Bm : 82.7 ± 11.19%, B₅: 82.0 ± 12.87% 10 μM/L ADP로 유도시 Bm : 88.5 ± 11.47%, B₅: 88.5 ± 11.47%였으며 正常人보다 統計學的으로 有意하게 增加하였다 (P < 0.01).

5) 血栓性疾患자에게 Dipyridamole을 投與하고 前後의 血小板凝塊率을 比較한 成績은, epinephrine으로 유도한 경우 投藥後 Bm : 78.9 ± 15.68% 로 投藥前 Bm : 90.9 ± 8.52% 보다 統計學的으로 有意하게 감소하였다. 4 μM/L ADP로 유도시 投藥後 Bm(B₅): 78.0 ± 11.44 (77.8 ± 11.73)%로 投藥前 Bm : 84.0 ± 11.90% 보다 감소하였으나 統計學的 有意性은 없었다. 10 μM/L ADP로 유도시 投藥後 Bm 80.5 ± 8.44%로 投藥前 Bm : 89.2 ± 10.39%로 統計學的으로 有意한 減소를 보여 주었다.

6) 血栓性疾患자에게 Aspirin을 投與하여 前後의 血小板凝塊率을 比較한 成績은 epinephrine으로 유도시 投藥後 Bm : 47.6 ± 17.72% 로 前 Bm : 9.10 ± 4.79%보다 顯著히 감소하였고, 4 μM/L ADP로 유도시 投藥後 Bm(B₅): 72.6 ± 11.85 (65.3 ± 15.97)%로 前 Bm(B₅): 84.6 ± 10.37%보다 감소하였고, 10 μM/L ADP로 유도시 投藥後 Bm(B₅): 77.7 ± 8.60(75.04 ± 8.89)%로 投藥前 Bm : 84.9 ± 6.30%보다 감소하였다.

7) 血栓性疾患자에게 Aspirin과 Dipyridamole을 同時에 投與하여 前後의 血小板凝塊率을 比較한 成績은 epinephrine으로 유도시 投藥後 Bm : 36.7 ± 14.01%로 投藥前 Bm : 86.7 ± 13.77%보다 統計學的으로 有意義하게 減少하였고 4 μM/L ADP로 유도시 投藥後 Bm(B₅): 54.7 ± 17.27(44.6 ± 21.17)%로 投藥前 Bm(B₅): 81.5 ± 12.93 (80.6 ± 14.15)%로 有意義하게 減少되었다. 10 μM/L ADP로 유도시도 投藥後 Bm(B₅): 65.7 ± 13.59(62.0 ± 16.42)%로 投藥前 Bm(B₅): 87.3 ± 10.11%보다 有意義한 減少를 보여 주었다.

8) 疾患群에서 Aspirin과 Dipyridamole을 併用한 경우, Aspirin 또는 Dipyridamole을 단독 投與한 경우보다 血小板凝塊率이 顯著하게 減少하였다.

이상의 觀察成績을 綜合해 볼때 血栓性疾患者的 血小板凝塊率은 正常人에 비해 상당히 增加되어 있었으며 Aspirin과 Dipyridamole 併用은 單獨投與보다 더 큰 凝塊防止效果를 볼 수 있었고, 血小板凝塊率을 測定함으로써 血栓性疾患의 經過 및 治療效果를 判定하는데 有効한 指標가 된다고 生覺된다.

REFERENCES

1) Harvey JW: Platelet physiology and abnorm-

alities of platelet function. NEJM, 293-531, 1975
2) Lee GR, Boggs DR et al: Clinical Hematology 8th edition. 1247, 1981.
3) Wissler RW and Vesselinovitch D: Atherosclerosis - Relationship to coronary blood flow: symposium on the physiology and pathology of the coronary circulation and coronary heart disease. Am J cardiolo, 52: 2A, 1983
4) 김명환·권오선·김영설·김명식·송정상·최영길: 뇌졸중 환자의 혈장 platelet factor 4와 β-TG에 관한 연구. 대한내과학회잡지, 26: 958, 1983
5) 김명환·허선희·김권삼·김명식·송정상: 허혈성 심질환자에서 혈장 platelet factor 4와 β-TG에 관한 연구. 대한내과학회잡지, 27: 816, 1984
6) 고영박·이영우: 한국인의 심근경색증과 뇌혈전증에서 혈소판응집 및 혈장유리지방산의 동태에 관한 연구. 순환기, 12: 1, 1982.
7) 윤상룡·전병숙·문용성·김삼용·신영태·노홍규: ASA가 platelet factor 4와 β-TG의 혈장농도에 미치는 영향. 대한내과학회잡지, 27: 823, 1984
8) O'Brien JR, Heywood JB and Heady JA: The quantitation of platelet aggregation induced by four compounds: a study in relation to myocardial infarction. Thrombosis et Diathesis Hemorrhagica, 16: 725, 1966(sited from reference 10).
9) Macmillan DC: Secondary clumping effect in human citrated platelet-rich plasma produced by ADP and adrenaline. Nature, 211:140, 1966
10) Yamazaki H, Takahashi T and Sano T: Hyperaggregability of platelet in thromboembolic disorders. Thrombosis Diathesis Haemorrhagica, 34: 94, 1975
11) Charo IF, Feinman RD and Detwiler TC: Interrelations of platelet aggregation and secretion. J Clin Invest, 60: 866, 1977
12) Vargafing BB, Chignard M, Le Couedic JP and Benveniste J: One, two, three or more pathways for platelet aggregation. Acta Med Scand(suppl) 642: 23, 1980
13) Couch JR, Hassanein RS: Platelet aggregation stroke and transient ischemic attack in middle aged and elderly patients. Neurology, 26: 888, 1976
14) Dougherty JH, Levy DE: Platelet activation

- in acute cerebral ischemia. Lancet, 1* : 821, 1977
- 15) Hampton JR and Gorlin R : *Platelet studies in patients with coronary artery disease and in their relatives. Br Heart J, 34* : 465, 1972
 - 16) Moore S : *Platelet aggregation secondary to coronary obstruction. Circulation, 53* : 1-66, 1976
 - 17) Mehta J, Mehta P, Pepine CJ : *Platelet aggregation in aortic and coronary sinus blood in patients with and without coronary disease. Circulation, 58* : 881, 1978
 - 18) Mehta J, Mehta P, Burger C, Pepine CJ : *Platelet aggregation studies in coronary artery disease. Atherosclerosis, 31* : 169, 1978
 - 19) Kusunoki M, Kimura K, Nagatsukak et al : *Platelet hyperaggregability is ischemic cerebro-vascular disease and effect of aspirin. Thrombo Haemostas, 48 (2)* : 117, 1982
 - 20) Ross R and Glomset JA : *The pathogenesis of atherosclerosis. NEJM, 295* : 369, 1976
 - 21) Cortellaro M, Boschetti C, Antoniazzi V, et al : *Transcoronary platelet thromboxane A₂ formation without platelet trapping in patients with coronary stenosis— Effect of sulphinpyrazone treatment. Thrombo Haemostas, 50(4)* : 857, 1983
 - 22) Szczeklik A, Gryglewski RJ, Musial J et al : *Thromboxane generation and platelet aggregation in survivals of myocardial infarction. Thrombo. Haemostas, 40* : 66, 1978
 - 23) Mehta J, Mehta P and Conti CR : *Platelet function studies in coronary heart diseases. K Increased platelet prostaglandin generation and abnormal platelet sensitivity to prostacyclin and Endoperoxide Analog in Angina Pectoris. Am J Cardiol, 46* : 943, 1980
 - 24) Sinzinger H, Schernthaner G and Kaliman J : *Sensitivity of platelets to prostaglandins in coronary heart disease and Angina Pectoris. Prostaglandins, 22* : 773, 1981
 - 25) Shattil SJ, Anaya-Galindo R, Bennett J, Colman RW, Cooper RA : *Platelet hypersensitivity induced by cholesterol incorporation J Clin Invest 55* : 636, 1975
 - 26) Colman RW : *Platelet function in hyperbeta₂-lipoproteinemia. Thrombos Haemostas, 39* : 284, 1978
 - 27) Winocour PD, Cattaneo M, et al : *Platelet survival and thrombosis. Arteriosclerosis, 2* : 458, 1982
 - 28) Stuart MJ, Gerrand JM and White JG : *Effect of cholesterol on production of thromboxane B₂ by platelets in vitro. NEJM, 302* : 6, 1980
 - 29) Strano A, Davi G, Averna M et al : *Platelet sensitivity to prostacyclin and thromboxane production in hyperlipidemic patients. Thrombo. Haemostas, 48 (1)* : 18, 1982
 - 30) Tremoli E, Socini A, Petroni A, and Galli C : *Increased platelet aggregability is associated with increased prostacyclin production by vessel walls in hypercholesterolemic rabbits. Prostaglandins, 24* : 397, 1982
 - 31) FitzGerald GA, Smith B, Pedersen AK and Brash AR : *Increased prostacyclin biosynthesis in patients with severe atherosclerosis and platelet activation NEJM, 310* : 1065, 1984
 - 32) Barrett PA, Butler KD : *Shortening of platelet survival by induced hypercholesterolemia in rabbits and its prolongation by Anagrelide. Thrombo Haemostas, 50 (3)* : 656, 1983
 - 33) Ishii H, Hiraishi S, Kaboki M et al : *The effect of plasma on platelet function in hypercholesterolemic rabbits and the changes in fatty acid composition of the plasma. Thrombosis research, 34* : 447, 1984
 - 34) Small DM : *Cellular mechanism for lipid deposition in atherosclerosis. NEJM, 297* : 873, 1977
 - 35) Report of the Inter-Society Commission for Heart Disease Resources : *Primary prevention of the atherosclerotic disease, Circulation, 42* : A 55, 1970
 - 36) Hardisty RM, Hutton RA, Montgomery D, Rickard S and Trebilcock H : *Secondary platelet aggregation : A Quantitative study. British J of Haematology, 19* : 307, 1970
 - 37) The canadian cooperative study group : *A randomized trial of aspirin and sulfinpyrazone in threatened stroke. NEJM, 299* : 53, 1978
 - 38) Packham MA and Mustard JF : *Clinical pharmacology of platelets. Blood, 50* : 555, 1977
 - 39) O'Brien JR : *Effects of salicylates on human platelets. Lancet, 1* : 779, 1968
 - 40) Roth GJ, Majerus PW : *The mechanism of the*

- effect of aspirin on human platelets: I. acetylation of a particulate fraction protein *J Clin Invest* 56: 624, 1975
- 41) Roth GJ, Stanford N and Majerus PW: Acetylation of prostaglandin synthetase by aspirin. *Proc Natl Acad Sci. U.S.A.* 72: 3073, 1975
- 42) Burch JW, Stanford N, Marjerus PW: Inhibition of platelet prostaglandin synthetase by oral aspirin. *J Clin Invest*, 61: 314, 1978
- 43) Majerus PW: Why aspirin? *Circulation*, 54: 357, 1976
- 44) Masotti G et al: Differential inhibition of prostacyclin production and platelet aggregation by aspirin. *Lancet*, 2: 1213, 1979
- 45) Patrono C, Ciabattini G, Pinca E et al: Low dose aspirin and inhibition of thromboxane B_2 production in healthy subjects. *Thrombosis research*, 17: 317, 1980
- 46) Davi G, Custro N, Novo S, et al: The effect of two low doses of aspirin on whole blood thromboxane and prostacyclin generation in healthy subject. *Thrombo Haemost*, 50(3): 669, 1983
- 47) Aspirin Myocardial infarction study research group: A randomized, controlled trial of aspirin in persons recovered from myocardial infarction. *JAMA*, 2438: 661, 1980
- 48) 김동순 · 이중근 · 김병국 · 이정상 · 이문호: Aspirin 이 혈소판 기능에 미치는 영향. *대한내과학회잡지*, 19: 69, 1976
- 49) Mills DCB, Smith JB: The influence on platelet aggregation of drugs that affect the accumulation of adenosine 3':5'-cyclic monophosphate in platelets. *Biochem. J* 121: 185, 1971
- 50) Weiss HJ: Antiplatelet therapy. *NEJM*, 298: 1344, 1978
- 51) Mancada S, Korbut R: Dipyridamole and other phosphodiesterase inhibitors act as antithrombotic agents by potentiating endogenous prostacycline. *Lancet*, 1: 1286, 1978
- 52) Packham M AM, Mustard JE: Pharmacology of platelet affecting drugs. *Circulation*, 62(supp IV): V₂₆, 1980
- 53) Emmons PR et al: Effect of dipyridamole on human platelet behavior. *Lancet*, 2: 603, 1965
- 54) Philip RR, Lemieux JPV: Interaction of dipyridamole and adenosine on platelet aggregation. *Nature*, 221: 1162, 1969
- 55) Subbarao L, B Rucinski and S Niewiarowski: Effect of dipyridamole and its monoglucuronide derivative on adenosine uptake by human platelets and ADP induced platelet aggregation. *Biochem. Pharmacol.* 26: 906, 1977
- 56) Mehta J, Mehta P and Hay D: Effect of dipyridamole on prostaglandin generation by human platelets and vessel walls. *Prostaglandins*, 24, 751, 1982
- 57) Gesele P, Zoja C, Deckmyn H et al: Dipyridamole inhibits platelet aggregation in whole blood. *Thrombo Haemostas*, 50(4): 852, 1983
- 58) Mills DCB: The breakdown of ADP and of ATP in plasma. *Biochem. J* 98: 32p, 1966
- 59) Schrader J, Berne RM, Rubio R: Uptake and metabolism of adenosine by human erythrocyte ghosts. *Am J Physiol* 223: 159, 1972
- 60) Crutchley DJ, Ryan US, Ryan JW: Effects of aspirin and dipyridamole on the degradation of ADP by cultured cells derived from bovine pulmonary artery. *J Clin Invest*, 66: 29, 1980
- 61) Harker LA, Slichter SJ: Studies of platelets and fibrinogen kinetics in patients with prosthetic heart valves. *NEJM*, 283: 1302, 1970
- 62) Harker LA, Slichter SJ: Arterial and venous thromboembolism: Kinetic characterization and evaluation of therapy. *Thrombo Diath Haemorrh*, 31: 188, 1974
- 63) Honour AJ, Hockaday TD, Mann JI: *Br. J. exp. patho.* 58: 268, 1977(sited from Ref 28)
- 64) The persantine-aspirin reinfarction study research group: Persantine and aspirin in coronary heart disease. *Circulation*, 62: 449, 1980
- 65) Born GVR: Aggregation of blood platelets by ADP and its reversal. *Nature*, 194: 927, 1962