

관상동맥질환의 위험인자로서 혈장 섬유소원의 의의

김현경 · 송경순 · 박규은 · 박현영* · 윤영섭* · 심원흠* · 고은나** · 지선하**

연세대학교 의과대학 임상병리과학교실, 내과학교실*, 보건대학원**

Plasma Levels of Fibrinogen as a Risk Factor for Coronary Artery Disease

Hyun Kyung Kim, M.D., Kyung Soon Song, M.D., Quehn Park, M.D., Hyun-Young Park, M.D.*,
Young-Sup Yun, M.D.*, Won Heum Shim, M.D.*, Eunna Go, MPH.**, and Sun Ha Jee, Ph.D., MHS**

Departments of Clinical Pathology and Internal Medicine*, College of Medicine,
Graduate School of Health Science and Management**, Yonsei University, Seoul, Korea

Background : Fibrinogen is an essential cofactor for blood coagulation. The fibrinogen level has been identified as a risk factor for coronary artery disease (CAD) and stroke, but the relationship between plasma fibrinogen levels and number of atherosclerotic vessels has been less investigated. The aim of this study is assess the possible association between plasma fibrinogen levels and the number of coronary stenosis in patients with CAD undergoing coronary catheterization. We also investigated the usefulness of plasma fibrinogen to predict CAD in a case-control study of the middle-aged men and women.

Methods : We measured plasma fibrinogen, total cholesterol, HDL-cholesterol and triglyceride in 121 patients with CAD and in 109 healthy controls. Multivariate logistic regression models were performed to assess risk factors for CAD.

Results : Plasma fibrinogen levels were significantly elevated in CAD group vs control group, 413.9 ± 119.4 vs 296.3 ± 74.1 mg/dL ($P < 0.001$), respectively. The levels of plasma fibrinogen were not different according to the number of coronary stenosis. Multivariate logistic regression analysis of fibrinogen level and risk factors revealed 3 independent predictors of CAD: fibrinogen, body mass index and diabetes mellitus. Those with fibrinogen levels of 331-420 mg/dL had a 6.36-fold increased risk than fibrinogen levels of less than 270 mg/dL, while fibrinogen levels higher than 420 mg/dL had 3.53-fold increased risk.

Conclusions : These results provide the evidence that plasma fibrinogen is associated with an increased risk of CAD. However, the plasma fibrinogen was not correlated with the severity of coronary stenosis. (*Korean J Clin Pathol 1999; 19: 375-80*)

Key words : Fibrinogen, coronary artery disease, Risk factor

서 론

관상동맥질환은 관상동맥의 죽상경화로 인해 심근의 혈액공급

이 결핍되어 발생한다[1]. 죽상경화의 병변은 피사 조직과 섬유질로 둘러싸인 죽종(atheroma)이 기본을 이루며 이러한 죽종의 파열은 이차적으로 혈전을 야기하여 심근경색증을 일으키는 것으로 알려져 있다[2]. 이러한 심근 경색의 발생에 중요한 역할을 하는 혈전은 여러 위험인자들이 복합적으로 작용하여 발생하는 것으로 알려져 있다[3].

혈전형성의 위험인자로서 섬유소원(fibrinogen), 제 VII 혈액 응고인자, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), tissue type plasminogen activator (t-PA), angiotensin converting enzyme (ACE), apo E 등이 보고되어 있다[4]. 이 중 섬유소원

접 수 : 1999년 3월 16일

접수번호 : KJCP1272

수정본접수 : 1999년 7월 14일

교신저자 : 송 경 순

우 120-752 서울시 서대문구 신촌동 134

신촌세브란스병원 임상병리과

전화 : 02-361-6470, Fax : 02-313-0956

*이 연구는 '98 보건의료기술연구개발사업의 연구비(HMP-98-M-1-0004)로 이루어졌음.

은 제 I 혈액응고인자로서 혈전형성에 중요한 역할을 담당하는 혈장 단백질로서 혈장내 섬유소원의 농도 상승은 허혈성 심질환, 뇌졸중, 말초혈관질환, 동맥경화증, 혈전증 등을 유발하는 위험요인으로 보고되고 있다[5, 6]. 섬유소원이 관상동맥질환의 혈전 형성을 유발하는 인자로 널리 관찰되었으나, 관상동맥 협착의 병변 정도에 따른 섬유소원의 농도에 대해서는 연구가 미진한 실정이다.

이에 본 연구에서는 관상동맥 협착의 정도가 확인된 관상동맥 질환자와 정상인에서 혈장 섬유소원을 측정하여, 관상동맥협착 정도에 따른 변화를 분석하고 아울러 관상동맥질환의 위험인자로서 중요성을 검토하여 보았다.

대상 및 방법

1. 대상

연세의료원 심장혈관센터에 내원하여 관상동맥조영술을 시행 받은 환자 중 관상동맥협착의 병변이 있는 환자 121명(남자 83명, 여자 38명; 평균 연령 59.5 ± 9.2 세; 연령범위 36-84세)을 대상으로 하였다. 이 중 안정형협심증은 61명, 불안정형협심증 41명, 급성심근경색증 19명이었다. 불안정형협심증은 안정시에도 흉통이 발생하거나, 최근 1개월내 흉통이 발생한 경우, 또는 기존의 흉통이 3주전부터 악화된 경우로 정의하였으며 그외의 전형적인 흉통증상이 있는 경우는 안정형협심증으로 정의하였다[7]. 급성심근경색증의 진단은 30분 이상 지속되는 허혈성 흉통의 병력, 심전도상 2개 이상의 유도에서 관찰된 비정상 Q파, 혈청 CK-MB의 2배 이상 상승 중 2가지 이상의 기준에 해당하는 경우로 정의하였다[8]. 관상동맥조영술 소견상 50% 이상의 협착을 의미있는 협착으로 정의하였으며, 의미있는 협착의 관상동맥 수에 따라 단일혈관, 두 혈관, 세 혈관 질환으로 나누었다. 환자군에서 경구용항응고제나 heparin 치료 중인 사람은 없었다.

정상대조군은 과거력상 심장질환이 없으며, 최근 5년동안 병원에 입원한 병력이 없는 사람으로 건강강좌를 청취하기 위해 병원에 내원한 109명(남자 70명, 여자 39명; 평균연령 59.3 ± 10.1 세; 연령범위 26-79세)을 대상으로 하였다. 환자군과 정상대조군간에 연령 및 남녀비의 통계적 차이는 없었다.

2. 방법

1) 섬유소원, 지질 및 기타 지표의 측정

환자군과 대조군 모두에서 혈장 섬유소원 및 혈청 지질을 측정하였다. 섬유소원은 Fibrinogen (Fibri-prest (Diagnostica Stago, France) 시약으로 자동응고기기인 STA (Diagnostica Stago, France)를 이용하여 측정하였다. 총콜레스테롤과 중성지방은 Hitachi 747 (Hitachi, Nakashi, Japan) 자동생화학 분석기를 이용하여 효소법으로 측정하였다. 고밀도지단백 콜레스테롤(HDL-cholesterol)는 직

접법으로 Hitachi 747 자동생화학 분석기를 이용하여 측정하였다. 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-cholesterol)은 Friedewald 공식을 이용하여 계산하였다[9].

환자군 중 32명에서만 C-반응성 단백(CRP) 및 적혈구 침강 속도 검사(ESR)를 시행할 수 있었다. CRP는 면역비탁법으로 IMMAGE (Beckmann Instruments, USA)를 이용하여 측정하였고 ESR은 Westergren 시험관(Espette, Korea)을 이용하여 수기법으로 측정하였다.

2) 분석 방법

환자군과 대조군간의 연령, 체질량지수(body mass index, BMI), 여러혈청지질농도의 비교는 t 검정으로 시행하였고, 두 군간의 흡연, 고혈압, 당뇨병의 차이를 알기 위하여 카이제곱 검정을 하였다. 섬유소원이 관상동맥질환의 위험인자로서 중요함을 알기 위해 다변량 로지스틱 회귀분석을 실시하여 odds ratio (OR)를 산정하였다. 섬유소원은 농도의 분포에 따라 4개 군으로 나누어 분석하였는데 섬유소원의 농도가 270 mg/dL 미만인 1군, 270-330 mg/dL인 2군, 331-420 mg/dL인 3군, 420 mg/dL을 초과한 4군으로 분류하였다.

로지스틱 회귀분석시 섬유소원에 영향을 미칠수 있는 여러 인자들 즉, 연령, 성별, BMI, 흡연, 당뇨, 고혈압, 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 및 저밀도 지단백 콜레스테롤, 심근경색증 등을 혼란변수로 채택하여 시행하였다. 모든 통계분석은 Window SAS version 6.12를 이용하였으며, P 값이 0.05 미만인 경우 통계학적 의미가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 환자군과 대조군에서 혈장 섬유소원 농도 및 기타 지표 비교

혈장 섬유소원의 농도는 관상동맥질환자군이 정상대조군보다 매우 높았다($P < 0.001$, Table 1). 연령, 흡연, 고혈압은 환자군과 대조군 간에 차이가 없었으나 BMI와 당뇨는 환자군에서 의미있게 높았다($P = 0.015$, $P < 0.001$). 총콜레스테롤, 중성지방, 저밀도지단백 콜레스테롤은 환자군과 대조군간의 통계학적으로 의미있는 차이가 없었고, 고밀도지단백 콜레스테롤만이 환자군에서 의미있게 낮았다($P < 0.001$). 또한 총콜레스테롤/고밀도지단백콜레스테롤(TC/HDL)의 비는 환자군에서 의미있게 높았다($P = 0.001$).

2. 임상적 진단 및 관상동맥 협착 정도에 따른 혈장 섬유소원의 농도

혈장 섬유소원의 농도는 안정형, 불안정형 협심증 및 급성심근경색증 세 군간의 통계학적으로 의미있는 차이가 관찰되었으며

Table 1. Characteristics of the 121 patients with coronary artery disease and 109 healthy controls

Parameters	Patients (n=121)	Controls (n=109)	P-value
Age (years)	59.5±9.2	59.3±10.1	0.868
Male : Female	83 : 38	70 : 39	0.483
BMI, kg/m ²	25.3±2.6	24.4±2.8	0.015*
Smokers	70	61	1.000
Hypertension	56	44	0.424
Diabetes mellitus	36	9	<0.001*
Triglycerides (mg/dL)	156.5±81.1	150.9±77.8	0.597
Total cholesterol (mg/dL)	197.0±36.7	201.4±36.8	0.372
HDL-cholesterol (mg/dL)	41.6±11.5	53.6±11.4	<0.001*
LDL-cholesterol (mg/dL)	122.4±36.6	117.6±34.0	0.305
Total cholesterol/ HDL-cholesterol	4.2±2.8	3.1±2.1	0.001*
Fibrinogen (mg/dL)	413.9±119.4	296.3±74.1	<0.001*

Values are given as mean±SD or number of subjects.

* P<0.05.

(P=0.001), 급성심근경색증에서 혈장 섬유소원이 가장 높았다 (Table 2). 그러나 관상동맥 협착의 정도에 따른 혈장 섬유소원의 농도에서 통계적으로 의미있는 차이는 없었다(P=0.941).

3. 관상동맥질환의 위험인자 분석

관상동맥질환의 위험인자를 분석하기 위해 다중 로지스틱 회귀 분석을 시행한 결과, 혈장 섬유소원, 당뇨, BMI가 의미있는 위험인자로 나타났다(Table 3). 섬유소원의 농도가 270 mg/dL 미만인 1군에 비해서 섬유소원의 농도가 331-420 mg/dL인 3군은 관상동맥질환의 위험이 6.36배 높고, 1군에 비해서 420 mg/dL을 초과하는 4군은 3.53배 더 위험한 것으로 분석되었다. 당뇨가 있는 경우 관상동맥질환의 위험도가 4.38배 증가하였다.

4. 섬유소원, ESR 및 CRP의 상관성

ESR과 CRP를 검사할 수 있었던 32명의 관상동맥환자에서 혈

Table 2. The plasma concentrations (mean±SD) of fibrinogen in patients with coronary artery disease according to the extent of coronary stenosis and the clinical diagnosis

	Number of patients	Fibrinogen (mg/dL)
Clinical diagnosis*		
Stable angina	61	394.4±109.4
Unstable angina	41	399.1±106.2
Acute myocardial infarction	19	503.0±140.6
Coronary stenosis [†]		
1-vessel disease	56	416.6±128.5
2-vessel diseases	41	412.0±109.5
3-vessel diseases	24	406.6±117.5

* P=0.001; [†]P=0.941.

장 섬유소원과 CRP와의 상관성은 통계학적으로 의미있는 양의 상관성이 관찰되었다(r=0.643, P<0.001). 혈장 섬유소원과 ESR 간에도 통계학적으로 의미있는 양의 상관성이 있었다(r=0.647, P<0.001).

고 찰

혈전은 관상동맥질환의 죽상경화 병변에서 일어나는 중요한 변화로서 급성심근경색이나 심장마비, 불안정형 협심증을 초래하는 주요 원인으로 밝혀져 있다[10]. 혈전은 죽상경화관의 손상으로 발생되지만 혈중 혈전 형성 물질의 증가에 의해서도 혈전이 발생되어 진행할 수 있다[11].

섬유소원은 혈액응고의 마지막 단계에 작용하는 당단백으로 트롬빈에 의해 섬유소가 되며 활성화 응고인자 XIII의 작용으로 안정된 섬유소를 형성하여 지혈하는 작용을 한다. 따라서 섬유소원이 증가하면 혈액의 점도를 높여서 혈전이 발생할 위험이 높아지는 것으로 알려져 있다[4-6, 12].

본 연구에서는 관상동맥협착의 병변이 확인된 121명의 환자에서 혈장 섬유소원의 농도가 대조군에 비해 유의하게 높았으며, 관상동맥질환군 중에서는 급성심근경색증에서 가장 높았다. 섬유소

Table 3. Multivariate logistic analysis in coronary artery disease

Risk Factors	Logistic function coefficient	Standard error of coefficient	Odds Ratio	95% confidence interval	P-value
2nd quartile of fibrinogen levels*	0.798	0.568	2.22	0.73-6.76	0.160
3rd quartile of fibrinogen levels [†]	1.850	0.602	6.36	1.96-20.68	0.002 [§]
4th quartile of fibrinogen levels [‡]	1.260	0.276	3.53	2.05-6.06	<0.001 [§]
Diabetes mellitus (yes vs no)	1.477	0.674	4.38	1.17-16.41	0.028 [§]
Hypertension (yes vs no)	0.357	0.461	1.43	0.58-3.53	0.439
Body mass index (kg/m ²)	0.173	0.080	1.19	1.02-1.39	0.030 [§]
Smoking (yes vs no)	-0.130	0.502	0.88	0.33-2.35	0.796
Age (years)	-0.012	0.023	0.99	0.94-1.03	0.604
Sex (male vs female)	0.015	0.562	1.02	0.34-3.05	0.979

* 2nd quartile of fibrinogen levels indicates 270 to 330 mg/dL (compared with the reference category); [†] 3rd quartile of fibrinogen, 331 to 420 mg/dL; [‡] 4th quartile of fibrinogen, >420 mg/dL; [§] P<0.05.

원은 심근 손상 후에 증가하여 5일 후 최대 농도를 나타내는 것으로 알려져 있는 바 본 연구에서도 급성심근경색후 섬유소원의 농도가 증가하는 일치된 소견을 보였다[13]. 관상동맥질환에서 증가된 섬유소원은 관상동맥질환의 지표로 사용될 수 있으며 죽상동맥경화의 형성과 진행에 관여할 것으로 추정하고 있다[14]. 본 연구에서는 관상동맥의 협착에 따른 혈장 섬유소의 농도는 차이가 없었다. ECAT (European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities) 연구팀에서 보고한 바에 의하면 여러개의 관상동맥에 완전 폐쇄(total occlusion)가 있는 환자를 제외하고는 관상동맥조영술로 측정된 관상동맥의 협착 병변의 수와 혈장 섬유소원간에 연관성이 없었다고 하였다[15]. 반면 초고속 컴퓨터 단층촬영(ultrafast computed tomography)을 이용하여 측정된 관상동맥의 죽상경화증 정도와 혈장 섬유소원간에는 연관이 있다는 보고도 있다[16]. 이러한 상반된 결과는 관상동맥내 죽상경화증의 정도를 측정하는 방법이 서로 다르기 때문으로 생각된다.

본 연구에서는 섬유소의 농도가 270 mg/dL 미만인 1군에 비해서 섬유소원의 농도가 331-420 mg/dL인 3군은 관상동맥질환의 위험이 6.36배 높고, 420 mg/dL을 초과하는 4군은 3.53배 더 위험한 것으로 분석되었다. 이는 섬유소원의 농도가 280 mg/dL 이하인 경우에 비해서 360 mg/dL 이상인 경우 관상동맥질환의 위험이 6배 증가한다는 Eriksson 등[17]의 보고와 유사하였다. 혈장 섬유소원은 급성 염증성 반응양 물질로서 관상동맥질환 자체로 인해 증가할 수 있다. Kamphuisen 등[18]은 정맥 혈전증 환자에서 증가된 혈장 섬유소원의 농도는 다중 로지스틱 회귀분석에서 CRP의 농도를 통제한 경우에도 여전히 의미있는 혈전증의 위험인자로 분석됨을 보여, 혈장 섬유소원의 증가가 급성 염증성 반응으로 인하여 증가한 것이 아니라고 주장한 바 있다. 본 연구에서 다중 로지스틱 회귀분석시 혈장 섬유소원을 상승시킬 수 있는 심근경색증을 혼란변수로 통제하여 분석하였으므로 심근경색증으로 인한 혈장 섬유소원의 상승을 배제할 수 있을 것으로 생각된다.

관상동맥질환의 고전적인 위험인자로 고혈압, 당뇨, 흡연, 고지혈증, 비만 등이 널리 알려져 있다[19]. 본 연구에서는 당뇨와 비만의 척도인 BMI 만이 위험인자로서 의미있게 나타났다. 또 총콜레스테롤은 관상동맥질환과 대조군간에 의미있는 차이가 없었으나 TC/HDL의 비는 환자군에서 의미있게 높았다. 총콜레스테롤은 급성심근경색 후 7-10일 후에 가장 낮아지고 2개월이 지나야 정상 수준으로 회복되는 것으로 알려져 있다[20]. 따라서 급성 관동맥 심질환을 가진 환자에서는 TC/HDL의 비가 총콜레스테롤 보다 더 의미있는 지표로 사용될 수 있다[21]. 본 연구에서 관상동맥질환자 중 치료약제에 대한 조사가 가능했던 사람 80명 중 12명(15%)에서 고지혈증 치료약제를 사용하고 있어, 고지혈증 약제도 환자군의 총콜레스테롤의 농도에 영향을 미쳤을 것으로 사료된다.

최근 관상동맥질환의 위험인자로서 만성염증의 지표인 CRP, interleukin-6, 백혈구수, ESR 등이 등장하고 있다[22]. Toss 등

[14]은 CRP가 불안정형 협심증의 예후인자로 유용함을 강조하였고 Gillum 등[23]은 ESR이 관상동맥질환의 위험인자임을 보고한 바 있다. 본 연구에서는 여러 염증성 지표들을 환자군과 정상대조군에서 측정하지 못하였지만 32명의 관상동맥질환자에서 ESR과 CRP를 측정하여 혈장 섬유소원과의 상관성을 본 결과, 모두 통계학적으로 의미있는 양의 상관성이 관찰되었다. 관상동맥질환의 위험인자로서 이들 염증성 지표의 유용성에 대해서는 앞으로 더 연구가 필요할 것이다.

최근에는 유전자 수준의 연구가 발전함에 따라 섬유소원의 DNA를 추출하여 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)을 시행한 후 제한효소로 처리하여 유전자 다형성을 검사할 수 있게 되었고, 섬유소원의 유전자형과 혈전증간의 연관성이 연구되고 있다[24-26]. 섬유소원 유전자에는 11개의 유전자 다형성이 존재하는 것으로 알려져 있는데, 이중 *HaeIII* 다형성과 *BclI* 다형성이 혈장 섬유소원 농도와 관련있는 것으로 알려져 있다[27-29]. Heinrich 등[30]은 *HaeIII* 다형성의 H2H2 유전자형이 섬유소원 농도의 상승과 관련성이 높다고 하였고, Humphries 등[31]은 *BclI* 다형성의 B2B2 유전자형이 섬유소원 농도를 상승시킨다고 보고하였다. 한편 섬유소원 농도가 혈전증과는 상관성이 없다는 보고도 있다[32]. 앞으로 관상동맥질환에서 이러한 섬유소원 유전자 다형성의 빈도와 섬유소원의 농도를 조사하여 한국인에서 관상동맥질환의 유발인자로서 섬유소원 유전자 다형성을 밝히는 것이 필요하리라 사료된다.

요 약

연구배경 : 혈장 섬유소원은 혈액응고에 중요한 인자이다. 관상동맥질환이나 뇌졸중에서 섬유소원은 위험인자로서 알려져 있지만 아직 섬유소원과 죽상동맥경화의 정도간의 상관성에 대해서는 연구가 미진하다. 본 연구에서는 관상동맥조영술로 확인된 협착 혈관의 수에 따른 섬유소원의 농도를 살펴보고, 아울러 중년 남자와 여자를 대상으로 환자-대조군 연구를 통해 관상동맥질환의 위험인자로서 혈장 섬유소원의 농도에 대해 분석하고자 한다.

방법 : 121명의 관상동맥질환자와 109명의 정상대조군에서 혈장 섬유소원, 중성지방, 총콜레스테롤, 고밀도지단백 콜레스테롤을 측정하였고, 관상동맥질환의 위험인자를 분석하기 위해 다중 로지스틱 회귀분석을 시행하였다.

결과 : 혈장 섬유소원의 평균농도는 환자군이 413.9 ± 119.4 mg/dL로 정상 대조군 296.3 ± 74.1 mg/dL보다 의미있게 높았다 ($P < 0.001$). 관상동맥협착의 정도에 따른 혈장 섬유소원의 농도 변화는 관찰되지 않았다. 다중 로지스틱 회귀분석으로 관상동맥질환의 위험인자를 분석한 결과, 섬유소원, body mass index, 당뇨가 의미있는 위험인자로 분석되었다. 혈장 섬유소원의 농도가 331-420 mg/dL인 경우 섬유소원의 농도가 < 270 mg/dL인 군에 비해 관상동맥질환 위험이 6.36배 증가하였고, 섬유소원의

농도가 >420 mg/dL인 경우 위험이 3.53배 증가하였다.

결론 : 혈장 섬유소원은 관상동맥질환자의 위험인자로서 그 비중이 높았다. 그러나 관상동맥의 협착 혈관의 정도에 따른 혈장 섬유소원의 농도는 변화는 없었다.

참고문헌

- Buja LM and Willerson JT. *The role of coronary artery lesions in ischaemic heart disease: insights from recent clinicopathological, coronary arteriographic and experimental studies. Hum Pathol* 1987; 18: 451-61.
- Davies MJ and Thomas AC. *Plaque fissuring: the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death and crescendo angina. Br Heart J* 1985; 53: 363-73.
- Gensini GF, Comeglio M, Colella A. *Classical risk factors and emerging elements in the risk profile for coronary artery disease. Eur Heart J* 1998; 19: A53-61.
- Minno GD, Grandone E, Margaglione M. *Clinical relevance of polymorphic markers of arterial thrombosis. Thromb Haemost* 1997; 78: 462-6.
- Ernst E and Resch KL. *Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. Ann Intern Med* 1993; 118: 956-63.
- Tracy RP. *Atherosclerosis, thrombosis and inflammation: a problem of linkage. Fibrinol Proteol* 1997; 11: 137-41.
- Braunwald E. *Unstable angina: a classification. Circulation* 1989; 80: 410-4.
- Kohler HP, Carter AM, Stickland MH, Grant PJ. *Levels of activated FXII in survivors of myocardial infarction-association with circulating risk factors and extent of coronary artery disease. Thromb Haemost* 1998; 79: 14-8.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. *Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
- Davies M. *The contribution of thrombosis to the clinical expression of coronary atherosclerosis. Thromb Res* 1996; 82: 1-32.
- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. *The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. N Engl J Med* 1992; 326: 242-50.
- Eichner JE, Moore WE, McKee PA, Schechter E, Reynold DW, Qi H, et al. *Fibrinogen levels in women having coronary angiography. Am J Cardiol* 1996; 78: 15-8.
- Eastham R and Morgan E. *Plasma-fibrinogen levels in coronary-artery disease. Lancet* 1963; 2: 1196-7.
- Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. *Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. Circulation* 1997; 96: 4204-10.
- ECAT Angina Pectoris Study Group. *ECAT angina pectoris study: baseline associations of haemostatic factors with extent of coronary atherosclerosis and other coronary risk factors in 3000 patients with angina pectoris undergoing coronary angiography. Eur Heart J* 1993; 14: 8-17.
- Levenson J, Giral P, Megnier JL, Garipey J, Plaingosse MC, Simon A. *Fibrinogen and its relations to subclinical extracoronary and coronary atherosclerosis in hypercholesterolemic men. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 45-50.
- Eriksson M, Egberg N, Wamala S, Gomer KO, Mittleman MA, Gustafsson KS. *Relationship between plasma fibrinogen and coronary heart disease in women. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 67-72.
- Kamphuisen PW, Eikenboom JC, Vos HL, Pablo R, Sturk A, Bertina RM, et al. *Increased levels of factor VIII and fibrinogen in patients with venous thrombosis are not caused by acute phase reactions. Thromb Haemost* 1999; 81: 680-3.
- Ross R. *The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature* 1993; 362: 801-9.
- Gore JM, Goldberg RJ, Matsumoto AS, Castelli WP, McNamara PM, Dalen JE. *Validity of serum total cholesterol level obtained within 24 hours of acute myocardial infarction. Am J Cardiol* 1984; 54: 722-5.
- Kinosian B, Glick H, Garland G. *Cholesterol and coronary heart disease: predicting risks by levels and ratios. Ann Intern Med* 1994; 121: 641-7.
- De Maat MPM, Verheggen P, Cats VM, Haverkate F, Kluft C. *Inflammatory markers as predictors in unstable angina. Fibrinol Proteol* 1997; 11: 135-6.
- Gillum RF, Mussolino ME, Makuc DM. *Erythrocyte sedimentation rate and coronary heart disease: the NHANES I epidemiologic follow-up study. J Clin Epidemiol* 1995; 48: 353-61.
- Zito F, Castelnovo AD, Amore C, D'Orazio A, Donati MB, Iacoviello L. *BclI polymorphism in the fibrinogen β -chain gene is associated with the risk of familial myocardial infarction by increasing plasma fibrinogen levels. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3489-94.
- Carter AM, Catto AJ, Bamford JM, Grant PJ. *Gender-specific associations of the fibrinogen B β 448 polymorphism, fibrinogen levels and acute cerebrovascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 589-94.
- Bom JG, De Maat MPM, Bots ML, Haverkate F, De Jong PTVM, Hofman A, et al. *Elevated plasma fibrinogen. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 621-5.
- Murray JC, Buetow K, Chung D, Aschbacher A. *Linkage disequilibrium of RFLP's at the β -fibrinogen and γ -fibrinogen loci on chromosome 4. Cytogenet Cell Genet* 1985; 40: 707-8.
- Thomas AE, Green F, Cruickshank K, Humphries S. *The HaeIII and HindIII polymorphisms of the beta fibrinogen gene: racial differences in frequency and association. Thromb Haemost* 1991; 65: 487-90.
- Baumann RE and Henschen AH. *Human fibrinogen polymorphic site*

- analysis by restriction endonuclease digestion and allele-specific polymerase chain reaction amplification; identification of polymorphisms at position A α 312 and B β 448. Blood 1993; 82: 2117-24.*
30. Heinrich J, Funke H, Rust S, Schulte H, Schonfed R, Kohler E, *et al.* *Impact of polymorphisms in the alpha and beta fibrinogen gene on plasma fibrinogen concentrations of coronary heart disease patients. Thromb Res 1995; 7713: 209-15.*
31. Humphries SE, Cook M, Dubowitz M, Stirling Y, Meade TW. *Role of genetic variation. Lancet 1987; 1: 1452-5.*
32. Connor JM, Fowkes FGR, Wood J, Smith FB, Donnan PT, Lowe GDO. *Genetic variation at fibrinogen loci and plasma fibrinogen levels. J Med Genet 1992; 29: 480-2.*