

관상동맥질환에서 응고인자 VII의 활성도와 R353Q 유전자 다형성

김현경 · 송경순 · 박규은 · 성주연 · 박영숙 · 심원흠* · 지선하**

연세대학교 의과대학 임상병리과학교실, 내과학교실*, 보건대학원**

Coagulation Factor VII Activity and R353Q Polymorphism in Coronary Artery Disease

Hyun Kyung Kim, M.D., Kyung Soon Song, M.D., Quehn Park, M.D., Ju Yon Sung, MPH., Young Sook Park, Ph.D., Wonhm Shim, M.D.*, 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 : High plasma levels of coagulation factor VII (FVII) are associated with a risk of coronary artery disease (CAD). Plasma FVII levels are influenced by environmental and genetic factors. We investigated whether the risk of CAD is associated with R353Q polymorphism and whether this polymorphism is associated with factor VII activity.

Methods : We analysed plasma levels of FVII:C and FVII genotype for R353Q polymorphism in 85 CAD patients, 63 healthy controls, and 27 patient controls. Total cholesterol, HDL-cholesterol and triglyceride were also measured in the same study population.

Results : There were no differences among CAD patients, healthy, and patient controls in plasma levels of FVII:C. Allele Q of the R353Q polymorphism was less frequent in CAD patients (11.8%) than healthy controls (17.5%), although the difference was not statistically significant. Patients with the RQ genotype had a decreased risk of CAD (odds ratio, 0.29). There was no association between R353Q polymorphism and plasma levels of FVII:C. Plasma levels of FVII:C were positively correlated with total cholesterol and triglyceride.

Conclusions : Our findings suggest that R353Q polymorphism may confer significant protection from CAD and that plasma levels of FVII:C may be influenced by total cholesterol and triglyceride. (*Korean J Clin Pathol 1999; 19: 486-90*)

Key words : Factor VII, R353Q polymorphism, Coronary artery disease

서 론

혈액응고인자 VII(FVII)은 혈액응고 과정에서 외인성 경로의 첫 단계에 작용하는 중요한 당단백으로 죽상경화증의 이차적인 혈전 형성에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다[1, 2]. 혈장 FVII의 농도는 사람마다 다양한데[3], FVII의 혈장 농도는 중성지

방, 나이, 비만도, 피임약, 폐경기 등의 환경적 요인과 유전자의 다형성에 의한 유전적인 요인에 영향을 받는 것으로 보고되어 있다 [4, 5].

FVII 혈장 농도에 영향을 미치는 유전자 다형성으로는 exon 8 번에 위치한 353번 codon 중 중간에 10개의 염기(10976번 염기)가 G에서 A로 치환되어 arginine이 glutamine으로 치환되어 나타나는 MspI의 다형성(R353Q), 5' promoter 위치(-323)에 10 염기가 삽입(10 base pair promoter insertion)되는 다형성 및 intron 7 번에 37개 염기의 variable number of tandem repeat (VNTR) 다형성 등이 알려져 있다[6, 7]. Green 등[8]은 R353Q 다형성이 있을 경우 혈중 FVII 농도가 평균에서 22% 낮아 혈전증의 예방 효과가 있는 것으로 보고하였다. 그러나 Koster 등[9]은 R353Q

접 수 : 1999년 5월 26일 접수번호 : KJCP1298
수정본접수 : 1999년 8월 27일
교 신 저 자 : 송 경 순
우 120-752 서울시 서대문구 신촌동 134
신촌 세브란스병원 임상병리과
전화 : 02-361-6470, Fax : 02-364-1583

*이 연구는 1998년도 연세대학교 의과대학 강사연구비(1998-82)로 이루어졌음.

다형성과 혈전증간에 상관성이 없는 것으로 보고한 바 있어, R353Q 다형성의 혈전증 예방효과에 대해서는 아직 논란의 여지가 있다.

FVII 유전자는 인종별, 개인별, 질환별로 다형성의 빈도가 다양한데, 우리나라에서는 아직 FVII 유전자 다형성에 대한 보고가 없고 특히 관상동맥질환의 유발인자로서 FVII에 대한 연구가 미진한 실정이다. 이에 본 연구에서는 정상인과 관상동맥질환자들을 대상으로 FVII 혈장농도와 유전자 R353Q 다형성을 검사함으로써, 한국인에서 R353Q 다형성의 빈도를 조사하고, 아울러 관상동맥질환의 예방적인 유전인자로서 R353Q 다형성의 의의를 알아보고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상

관상동맥질환자군은 연세의료원 심장혈관센터에서 관상동맥조영술을 시행받은 환자 중 관상동맥 협착의 병변이 있는 환자 85명(평균 연령 59.6세)으로 하였다(Table 1). 아울러 흉통은 있으나 관상동맥조영술에서 관상동맥 협착의 병변이 없었던 27명을 환자대조군(평균 연령 59.4세)으로 사용하였다. 정상 대조군은 과거력상 심질환의 병력이 없으며 최근 3년간 병원에 입원한 적이 없는 건강한 63명(평균 연령 59.9세)을 대상으로 하였다.

이들에서 혈장 FVII의 활성도, 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백 콜레스테롤(HDLc)을 측정하고 R353Q에 대한 유전자 다형성 분석을 시행하였다. 아울러 FVII 활성도에 영향을 미치는 요인으로 나이, 성별, 흡연력, 비만도, 고혈압 및 당뇨 병력 등을 조사하였다.

2. 방법

1) 혈장 FVII 활성도 및 혈청 지질 검사

혈장 FVII의 활성도는 FVII 결핍 혈장(Diagnostica Stago, France)을 이용하여 STA (Diagnostica Stago, France) 자동응고기로 측정하였다. 총콜레스테롤과 중성지방은 Hitachi 747 (Hitachi, Nakashi, Japan) 자동생화학 분석기를 이용하여 효소법으로 측정하였다. HDLc는 Hitachi 747 자동생화학 분석기를 이용하여 직접법으로 측정하였다. 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-cholesterol)은 Friedewald 공식을 이용하여 계산하였다[10].

2) FVII R353Q 유전자 다형성 분석

Genomic DNA는 말초혈액내 백혈구로부터 Easy-DNA kit (Invitrogen, USA)를 이용하여 추출하였다. 중합효소연쇄반응(PCR)을 시행하기 위하여 Kario 등[11]의 방법에 따라 제 8 exon 부위의 primer를 합성 주문(바이오니아, 청원군, 충북)하여

사용하였다. 사용한 primer의 염기서열(5'-3')은 sense primer가 GGGAGACTCC CCAAATATCAC이고 anti-sense primer가 ACGCAGCCTTGGCTTTCTCTC이었다. DNA 증폭은 각 primer 4 μ L (10 pmol/ μ L), 200 μ M dNTP, 10 \times 완충용액 (10 mM tris-HCl, 50 mM KCl, 15 mM MgCl₂) 5 μ L, 4 μ L의 genomic DNA, 2.5 unit의 Taq DNA polymerase (Takara, Japan)가 포함된 50 μ L의 반응 혼합물로 실시하였다. 이 혼합액을 thermocycler (GeneAmp PCR 9600, Perkin Elmer, USA)에서 94°C에서 5분간 denaturation시킨 후, 다시 94°C에서 1분간 denaturation, 59°C에서 1분간 annealing, 72°C에서 1분간 extension시켰으며 이 과정을 35회 반복하였다. 최종적으로 72 °C에서 7분간 extension시켰다. 증폭된 DNA 10 μ L를 10 U *Msp*I으로 37°C에서 16시간 둔 후 ethidium bromide가 포함된 3% agarose gel로 전기영동하여 UV transilluminator에서 관찰하였다.

R353Q 유전자 다형성의 분류는, 코돈 353번에 arginine (R형)이 위치하여 205 bp와 67 bp band로 절단되거나 반대로 절단되지 않는 272 bp band가 보이면 코돈 353번에 glutamine이 위치한 Q형 유전자형으로 판단하였다.

3) 통계 분석 방법

관상동맥질환군, 정상대조군 및 환자대조군 간의 성별, 흡연력, 고혈압 및 당뇨 병력, FVII 유전자형의 차이는 카이제곱 검정으로 관찰하였으며, 나이, body mass index (BMI), 혈장 FVII 농도 및 총콜레스테롤, 중성지방, HDLc 등의 수준을 비교하기 위해 ANOVA 분석을 하였다. R353Q 유전자 다형성 분석시 유전자형의 분포는 Hardy-Weinberg 공식에 준하는지 유무는 카이제곱 검정으로 확인하였으며[12], 각 군에서 유전자형의 빈도 차이는 카이제곱 검정으로 분석하였다. R353Q 유전자 다형성이 관상동맥질환의 위험인자로서 의의를 알기 위해 관상동맥질환자군과 정상대조군을 대상으로 로지스틱 회귀분석을 실시하여 R353Q의 odds ratio (OR)를 산정하였다. 다변량 로지스틱 회귀분석시 연령, 성별, BMI, 흡연력, 당뇨, 고혈압 등을 혼란변수로 채택하였다. 모든 통계분석은 Windows SAS version 6.12를 이용하였으며, P 값이 0.05 미만인 경우 통계학적 의미가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 연구 대상군의 혈청 지질 및 혈장 FVII의 활성도

관상동맥질환군, 정상대조군 및 환자대조군 사이에 총콜레스테롤, 중성지방, 저밀도지단백 콜레스테롤 및 FVII 활성도는 통계적으로 차이가 없었다(Table 1). HDLc의 경우 정상대조군에서 의미있게 높았다.

2. FVII 유전자 다형성(R353Q)의 빈도

R353Q 유전자형의 빈도는 Hardy-Weinberg 공식에 의거하여 기대되는 유전자형의 빈도와 차이가 없었다. 85명의 관상동맥질환자 중 RR 유전자형 75명(88.2%), RQ 유전자형이 10명(11.8%) 이었고 QQ 유전자형은 관찰되지 않았다(Table 2). 63명의 정상 대조군 중 RR 유전자형이 52명(82.5%), RQ 유전자형 11명(17.5%)이고, 27명의 환자대조군 중에서는 RR형 25명(92.6%), RQ형 2명(7.4%)이었다. R353Q 유전자형의 빈도가 세 군간에 의미있는 차이가 없었으며($P=0.378$), RQ형의 빈도는 관상동맥 질환군이 11.8%로 정상대조군 17.5%보다 낮았으나 통계적으로 의미있는 차이는 관찰되지 않았다($P=0.157$).

3. 관상동맥질환에 대한 R353Q의 odds ratio

다변량 로지스틱 회귀분석을 이용하여 관상동맥질환에 대한

Table 1. Characteristics of the study populations

Parameters	Patients (n=85)	Healthy controls (n=63)	Patient controls* (n=27)	P value
Age (years)	59.6±10.1 [†]	59.9±10.0	59.4±10.1	0.789
Male : Female	62 : 23	41 : 22	12 : 15	0.025
BMI, kg/m ²	24.1±2.5	24.3±3.0	24.0±3.2	0.061
Smoking status [‡]				
Current smoker	26	25	16	
Former smoker	45	20	9	0.036
Never smoked	12	12	2	
History of hypertension	47	32	10	0.207
History of diabetes mellitus	27	7	2	0.001
Triglyceride (mg/dL)	137.2±79.0	161.3±80.8	128.8±59.1	0.217
Total cholesterol (mg/dL)	193.8±35.6	199.0±35.4	198.4±32.9	0.845
HDL-cholesterol (mg/dL)	42.4±11.3	52.0±12.3	45.3±10.3	<0.001
LDL-cholesterol (mg/dL)	123.6±32.0	114.6±33.7	128.4±31.9	0.233
Factor VII (%)	118.1±26.9	122.1±24.5	119.7±31.9	0.858

*Patient controls are the persons who had chest pain but normal coronary artery defined with coronary angiography; [†] Values are given as mean±SD or number of subjects; [‡] Data on smoking status were missing for 2 patients and 6 healthy controls.

Table 2. Genotypes and allele frequencies for R353Q of factor VII gene in the study populations

Variables	Patients (n=85)	Healthy controls (n=63)	Patient controls (n=27)	P value*	Total (n=175)
Alleles - number of alleles/total number (%)					
R	160/170 (94.1)	115/126 (91.3)	52/54 (96.3)	0.404	327/350 (93.4)
Q	10/170 (5.9)	11/126 (8.7)	2/54 (3.6)		23/350 (6.6)
Genotype - number of subjects/total number (%)					
RR	75/85 (88.2)	52/63 (82.5)	25/27 (92.6)		152/175 (86.9)
RQ	10/85 (11.8)	11/63 (17.5)	2/27 (7.4)	0.378	23/175 (13.1)
QQ	0/85 (0.0)	0/63 (0.0)	0/27 (0.0)		0/175 (0.0)

* P value is for the overall difference among patients, healthy controls and patient controls.

Table 3. Risk of coronary artery disease for R353Q genotype

Genotype	Odds ratio (95% confidence interval)	
	Univariate analysis	Multivariate analysis*
RR	1.0	1.0
RQ	0.63 (0.25-1.59)	0.29 (0.08-1.05)

* The multivariate logistic regression analysis was adjusted for age, sex, smoking status, body mass index and history of hypertension and diabetes.

Table 4. Factor VII activity according to the genotype for R353Q

Group	Genotype		P value
	RR	RQ	
Patients	117.7±27.9 (75)*	121.2±19.1 (10)	0.701
Healthy controls	122.9±25.2 (52)	118.1±21.4 (11)	0.554
Patient controls	125.5±29.3 (25)	89.5±7.8 (2)	0.102

*Parentheses indicate the number of subjects.

Table 5. Correlation coefficients of factor VII activity with total cholesterol and triglyceride in the study population (n=175)

	Factor VII	P value
Total cholesterol	0.351	<0.001
Triglyceride	0.300	<0.001

R353Q의 odds ratio를 구한 결과, RR 유전자형에 비해 RQ 유전자형을 가진 사람에서 관상동맥질환의 위험이 71% 감소하였다(Table 3).

4. FVII R353Q 유전자 다형성에 따른 혈장 FVII 활성도

관상동맥질환군, 정상대조군 및 환자대조군에서 FVII R353Q 유전자 다형성에 따른 혈장 FVII 활성도의 의미있는 차이가 없었다(Table 4).

5. 혈장 FVII 활성도와 총콜레스테롤 및 중성지방간의 상관성

혈장 FVII 활성도는 총콜레스테롤 및 중성지방의 농도와 의미 있는 양의 상관성이 관찰되었다(Table 5).

고 찰

관상동맥질환은 죽상경화증으로 인해 관상동맥이 좁아지고 이차적으로 혈전이 형성되어 협심증이나 심근경색증을 야기하는 심장질환이다. 최근 우리 나라에서는 식생활의 서구화, 스트레스 등으로 인하여 관상동맥질환이 증가추세에 있어 관상동맥질환을 일

으키는 여러 요인에 대한 연구의 필요성이 높아지고 있다[13].

혈장 FVII 활성도는 관상동맥질환의 독립적인 위험인자로 보고되어져 왔다[1, 2, 4, 7-9]. Meade 등[1]은 5년간의 전향적인 연구를 통해 혈장 FVII의 활성도 상승이 급성심근경색의 위험을 높이는 것으로 보고하였으며, Heinrich 등[2]도 혈장 FVII 활성도의 증가가 심장질환으로 인한 사망률을 증가시킨다고 하였다.

현재까지 혈장 FVII의 활성도를 결정하는 환경적 요인들로는 중성지방, 비만도, 폐경기, 피임약 등이 있다[4, 5]. 이 중 중성지방은 FVII의 혈장 농도 결정 요인으로 가장 널리 알려져 있는데, 중성지방은 지단백인 VLDL과 chylomicron의 주요 구성 성분으로서 내인성 응고계를 접촉을 통해 활성화시킨 후 FVII의 활성을 촉진하여 FVII의 농도를 증가시키는 것으로 알려져 있다[14, 15]. Larsen 등[16]은 고지방 음식 섭취가 저지방 음식에 비해 혈장 FVII의 농도를 7-60%까지 증가시키는 것으로 보고하였고 Sanders 등[17]도 olate가 많은 음식을 복용한 후 혈장 FVII이 9-55% 증가한다고 하였다. 본 연구에서 혈장 FVII 활성도는 총콜레스테롤 및 중성지방의 농도와 의미있는 양의 상관성이 관찰되었다.

FVII R353Q 다형성이 FVII의 낮은 혈장 농도와 연관이 있다는 사실은 Green 등[6]에 의해 처음으로 관찰되었다. 그 후 여러 연구자들에 의해 RQ 유전자형을 가진 경우 RR형에 비해 FVII 활성도가 15-34% 정도 낮아지는 것으로 보고되었다[18, 19]. FVII 단백질의 353번째 아미노산이 arginine에서 glutamine으로 치환되면 단백질의 3차 구조의 변화를 야기하여 간세포내에서 분비과정의 장애를 초래하여 혈장 농도를 감소시키는 것으로 추정되고 있다[20].

본 연구에서는 정상인과 관상동맥질환자들을 대상으로 혈장 FVII 농도와 유전자 R353Q 다형성과의 연관성을 보고자 하였으나 FVII R353Q 다형성에 따른 혈장 FVII의 활성도의 차이가 없었다. 이는 FVII의 농도가 R353Q 이외의 다른 유전적 요인이나 환경적 요인에 의해서 더 많은 영향을 받기 때문으로 추정된다[11]. 본 연구에서 정상대조군의 혈중 중성지방의 평균 농도가 높은 데 이는 정상대조군 체질적 공복상태를 확인하지 못하여 중성지방 측정시 검사전 오차가 발생한 것으로 생각된다. 따라서 정상 대조군에서 중성지방의 증가로 인해 혈장 FVII 활성도가 이차적으로 증가함으로써 유전자형에 따른 혈장 FVII 활성도 변화 정도를 약화시킨 것으로 생각된다.

본 연구자들이 관상동맥질환에 대한 R353Q의 위험인자를 분석한 결과, RQ 유전자형을 가진 사람이 RR 유전자형에 비해 관상동맥질환의 위험이 71% 감소하는 것으로 나타났다. 이는 FVII 유전자의 Q 대립인자가 관상동맥질환의 예방 효과가 있음을 시사한다. Iacoviello 등[21]은 이탈리아인에서 QQ 유전자형을 가진 경우 RR 유전자형에 비해 심근경색이 98%로 감소한다고 보고한 바 있다.

FVII 유전자의 Q 대립인자의 빈도는 인종에 따라 다양한데 Afro-Caribbean인에서 0.08, Gujarati 인디언이 0.25[18], 유럽인 0.10[22], 일본인 0.035[11], 미국인 0.09-0.13[23]의 빈도로

보고되어 있다. 본 연구의 경우 정상 대조군(63명)에서 Q 대립인자의 빈도는 0.087, 전체 연구대상군(175명) 중에서는 0.066으로 조사되었는데 이 빈도는 일본인에 비해 높으나 유럽인 및 미국인보다 낮다. 관상동맥질환의 예방인자로 작용하는 Q 대립인자 빈도가 관상동맥질환의 유병률이 높은 서구에 비해 한국과 일본에서 낮은 것은 R353Q 유전자 다형성 이외의 다른 요인들이 관상동맥질환의 발생에 더 많은 영향을 주는 것으로 생각된다[11].

결론적으로 본 연구를 통해 관상동맥질환군과 정상대조군에서 혈장 FVII의 농도 차는 없었으나, FVII 유전자 중 RQ 유전자형을 가진 경우 관상동맥질환이 예방되는 효과가 있음을 관찰하였다. 혈장 FVII의 농도에 영향을 주는 유전자 다형성으로 FVII R353Q 다형성 이외의 promoter에 10 염기의 삽입되는 다형성과 intron 7번에 37개의 염기의 VNTR 다형성도 보고된 바 있어 [24], 앞으로 이들 부위에 대한 연구 분석과 아울러 환경적 요인에 의한 FVII 농도 변화에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 : 혈장 응고인자 VII(FVII)의 농도 증가는 관상동맥질환의 위험인자로 알려져 왔다. 혈장 FVII의 농도는 환경적 요인 및 유전적 요인들에 의해 영향을 받고 있다. 본 연구는 관상동맥질환의 위험인자로서 R353Q 유전자 다형성의 의의를 살펴보고, 아울러 R353Q 다형성과 혈장 FVII의 활성도와 관련성에 대해 조사하고자 하였다.

방법 : 85명의 관상동맥질환군, 63명의 정상 대조군 및 27명의 환자 대조군에서 혈장 FVII의 활성도, 중성지방, 콜레스테롤, 고밀도지단백 콜레스테롤 및 FVII 유전자의 R353Q 다형성을 분석하였다.

결과 : 관상동맥질환군, 정상대조군 및 환자대조군에서 혈장 FVII 활성도의 차이는 없었다. R353Q 유전자 다형성에서 Q 대립인자의 빈도가 정상 대조군(17.5%)보다 관상동맥질환군(11.8%)에서 낮았으나 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. RQ 유전자형을 가진 경우 관상동맥의 위험이 감소(odds ratio, 0.29)하는 것으로 분석되었다. 혈장 FVII의 활성도와 R353Q 다형성간에 연관성은 없었다. 혈장 FVII의 활성도와 총콜레스테롤 및 중성지방간에 의미있는 양의 상관성이 관찰되었다.

결론 : 본 연구 결과는 FVII 유전자의 R353Q 다형성이 관상동맥질환을 예방하는 역할이 있음을 시사하고, 아울러 혈장 FVII의 활성도는 총콜레스테롤과 중성지방에 영향을 받는 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR,

- North WRS, et al. *Haemostatic function and ischemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. Lancet* 1986; 2: 533-7.
2. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assman G, van de Loo J. *Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk: results from the PROCAM study in healthy men. Arterioscler Thromb* 1994; 14: 54-9.
 3. Howard PR, Bovill EF, Pike J, Church WR, Tracy RP. *Factor VII antigen levels in a healthy blood donor population. Thromb Haemost* 1994; 72: 21-7.
 4. Balleisen L, Bailey J, Epping PH, Schulte H, van de Loo J. *Epidemiological study on factor VII, factor VIII and fibrinogen in an industrial population. Baseline data on the relation to age, gender, body-weight, smoking, alcohol, pill-using, and menopause. Thromb Haemost* 1985; 54: 475-9.
 5. Scarabin PY, Vissac AM, Kirzin JM, Bourgeat P, Amiral J, Agher R, et al. *Population correlates of coagulation factor VII. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 1170-6.
 6. Green F, Kelleher C, Wilkes H, Temple A, Meade T, Humphries S. *A common genetic polymorphism associated with lower coagulation factor VII levels in healthy individuals. Arterioscler Thromb* 1991; 11: 540-6.
 7. Bernardi F, Marchetti G, Pinotti M, Arcieri P, Baroncini C, Papacchini M, et al. *Factor VII gene polymorphism contribute about one third of the factor VII level variation in plasma. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 72-6.
 8. Green F and Humphries S. *Genetic determinants of arterial thrombosis. Baillieres Clin Haematol* 1994; 7: 675-92.
 9. Koster T, Rosendaal FR, Reitsma PH, van der Velden PA, Briet E, Vandenbroucke JP. *Factor VII and fibrinogen levels as risk factors for venous thrombosis. Thromb Haemost* 1994; 71: 719-22.
 10. 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.
 11. Kario K, Narita N, Matsuo T, Kayaba K, Tsutsumi A, Matsuo M, et al. *Genetic determinants of plasma factor VII activity in the Japanese. Thromb Haemost* 1995; 73: 617-22.
 12. Emery AEH. *Hardy-Weinberg equilibrium the estimation of gene frequencies. In: Emery AEH, ed. Methodology in medical genetics: An introduction to statistical methods. Scotland: Churchill Livingstone, 1976: 1976-9.*
 13. 서 일, 지선하, 김일순. 한국에서의 심혈관계질환의 변천 양상. 한국역학회지 1993; 15: 40-6.
 14. Silveira A, Karpe F, Johnsson H, Bauer KA, Hamsten A. *In vivo demonstration in humans that larger postprandial triglyceride-rich lipoproteins activate coagulation factor VII through the intrinsic coagulation pathway. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 1333-9.
 15. 김현경, 송경순, 이안나, 박규은. 관상동맥질환에서 제 VII 응고인자 및 섬유소원과 지질과의 상관성. 한국지혈혈전학회지 1998; 5: 37-41.
 16. Larsen LF, Bladbjerg EM, Jespersen J, Marckmann P. *Effects of dietary fat quality and quantity on postprandial activation of blood coagulation factor VII. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2904-9.
 17. Sanders TA, Grassi T, Miller GJ, Humphries SE. *Dietary oleic and palmitic acids and postprandial factor VII in middle-aged men heterozygous and homozygous for factor VII R353Q polymorphism. Am J Clin Nutr* 1999; 69: 220-5.
 18. Humphries SE, Lane A, Green FR, Cooper J, Miller GJ. *Factor VII coagulant activity and antigen levels in healthy men are determined by interaction between factor VII genotype and plasma triglyceride concentration. Arterioscler Thromb* 1994; 14: 193-8.
 19. Lane A, Gruickshank JK, Mitchell J, Henderson A, Humphries S, Green F. *Genetic and environmental determinants of factor VII coagulant activity in different ethnic groups at differing risk of coronary heart disease. Atherosclerosis* 1992; 94: 43-50.
 20. Hunault M, Arbini AA, Lopaciuk S, Carew JA, Bauer KA. *The Arg/353Gln polymorphism reduces the level of coagulation factor VII-in vivo and in vitro studies. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2825-9.
 21. Iacoviello L, Castelnuovo AD, Knijff P, D'Orazio A, Amore C, Arboretti R, et al. *Polymorphisms in the coagulation factor VII gene and the risk of myocardial infarction. N Engl J Med* 1998; 338: 79-85.
 22. Lane A, Green F, Scarabin PY, Nicaud V, Bara L, Humphries S, et al. *Factor VII Arg/Gln353 polymorphism determines factor VII coagulant activity in patients with myocardial infarction (MI) and control subjects in Belfast and in France but is not a strong indicator of MI risk in the ECTIM study. Atherosclerosis* 1996; 119: 119-27.
 23. Pankow JS, Folsom AR, Shahar E, Tsai MY, Jeffery RW, Wing RR. *Weight-loss induced changes in plasma factor VII coagulant activity and relation to the factor VII Arg/Gln353 polymorphism in moderately obese adults. Thromb Haemost* 1998; 79: 784-9.
 24. Bernardi F, Arcieri P, Bertina RM, Chiarotti F, Corral J, Pinotti M, et al. *Contribution of factor VII genotype to activated FVII levels - difference in genotype frequencies between Northern and Southern European populations. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2548-53.