

Elevation Factors of Fibrinogen in the Elderly Koreans

Mi-Hwa Lee[†]

Department of Clinical Pathology, Jinju Health College, Jinju 660-757, Korea

Plasma fibrinogen is risk factor of vascular disease including stroke, ischemic heart disease, atherosclerosis and thrombosis. Many studies have confirmed that high plasma fibrinogen levels are related with age, obesity, cholesterol, alcohol consumption, and genotype. This study was carried out to investigate the effect of fibrinogen genotype and other characteristics on the plasma fibrinogen levels in the elderly Koreans. For this study the blood samples were collected from 178 healthy elderly Koreans (102 males and 76 females, 55~80 year olds). The blood samples were analyzed by smoking status, cholesterol levels, genotype, age, exercise, drinking, and gender. The plasma fibrinogen was assayed by clotting method, cholesterol being assayed by cholesterol oxidase method. The β -fibrinogen genotype was detected by PCR of relevant region and digestion with *Alu* I. The alleres with the restriction site and the non cleavable alleres were designated A₁ and A₂. In conclusion, genotype A₁A₂ and exercise are increased and associated with plasma fibrinogen levels. But, there were no significant differences by smoking, gender, age, drinking and cholesterol.

Key Words: Fibrinogen, Cholesterol, Drinking, Smoking, Exercise, Gender, Age, Polymorphism

서 론

허혈성 심질환, 관상동맥성 질환, 뇌졸중, 동맥경화증 등의 심혈관계 질환은 혈중 콜레스테롤, 비만, 음주, 연령, 흡연, 성별, 운동, 유전적 소인, 혈장섬유소원 등이 주 위험요인으로 작용하는 것으로 알려져 있다 (Wilhelmsen et al., 1984; Di mino et al., 1990; Qizilbash et al., 1991; Ernst, 1988; Shah et al., 1995). 위험요인 중의 하나인 지질과 관련한 연구는 많이 보고되어 있으며 현대화로 인한 식생활의 변화와 생활 습관에 따라 심질환 발생률은 증가 추세를 나타내고 있다 (Lee et al., 2007). 심혈관계 질환은 인구의 노령화가 급속히 진행되고 있는 상황에서 심각한 성인병의 하나로 대두되고 있으며 (Kim et al., 2006; Folsom et al., 1993) 이 중 혈장섬유소원은 지질과 함께 질환 발생의 주요 위험인자로 알려져 있다. 여러 보고에서 저비중 지단백, 흡연, 혈압, 혈당, Body Mass Index, 비만 등의 관련 변수 중에 혈장섬유소원이 가장 높은 관련성이 있다고 하였다 (Yarnell et al., 1991; Wilhelmsen et

al., 1995; Montgomery et al., 1996). 혈장섬유소원은 염증이 나 흡연 등의 환경요인이 작용할 때 급속히 상승하는 급성반응 단백질이며 (Fey et al., 1993) 운동, 소량의 음주, 지질강하제 복용 시에는 농도가 낮아진다고 한다 (Folsom, 1992; Krobot et al., 1992; Humphries et al., 1983). 혈장섬유소원은 간에서 합성되며 461개의 아미노산과 A α (분자량 6,8000), B β (분자량 54,000), γ (분자량 48,000)로 분류되는 polypeptide 사슬이 S-S 결합을 하고 있는데 이들은 다시 결합하여 (A α -B β - γ)₂의 형을 이루고 있다 (Blomback et al., 1976; Hawiger et al., 1982). 혈장섬유소원의 응고기능은 A α chain amino기에 배치된 fibrinopeptide A와 B β chain amino기 fibrinopeptide B를 방출하여 fibrin monomer가 되고, fibrin monomer는 다시 중합하여 fibrin을 형성하며 손상부위에 fibrin matrix를 이룬다 (Furlan et al., 1993; Broadhurst et al., 1990).

혈장섬유소원 유전자형에 따른 연구에서 유전자형의 차이가 섬유소원 농도를 결정한다고 하였는데 β 섬유소원 유전자가 가장 관련이 높으며 α 섬유소원 유전자도 관련이 있다고 한다 (Humphries et al., 1987; 1995; Green et al., 1993). 혈장섬유소원 유전에 관한 연구는 β 섬유소원에 대한 연구가 주를 이루고 있으나 지역, 종족, 환경적 요인, 혈액성분, 연령과의 상관성 등이 각기 다른 결과를 나타내어 명확하게 결론을 얻지 못하고 있는 실정이다 (Banerjee et al., 1992; Berg et al., 1989; Connor et al., 1992;

*논문 접수: 2008년 12월 1일
수정제접수: 2008년 12월 15일
[†]교신저자: 이미화, (우) 660-757 경상남도 진주시 상봉서동 1142, 진주보건대학 임상병리과
Tel: 055-740-1846, Fax: 055-743-3010
e-mail: mhleejh@hanmail.net

Dalmon et al., 1995; Ernst, 1994; Folsom et al., 1993). 국내의 연구에서는 심혈관 질환과 관련하여 건강인과 심질환자들의 혈 중 지질의 종류 및 생활 습관, 비만, 당뇨와 관련된 연구는 활발하나 혈장섬유소원과 유전적 소인에 대한 연구는 미미한 실정이다. 본 연구에서는 심혈관 질환 유병율의 가능성이 높은 노년층 중 질병 발생이 없고 혈압 강하제 등 별도의 치료제를 복용하지 않는 상태의 건강군을 추출하여 혈장섬유소원 농도를 측정하고 음주, 운동, 연령, 성별, 콜레스테롤, 유전자 다형성 등의 영향 변수와의 관련성을 조사하였다.

재료 및 연구

1. 연구 대상

2007년 9월부터 2008년 8월 까지 경남지역 건강검진센터에 내원하여 검진을 받은 55세부터 80세까지의 질병이 없고 별도의 치료제 및 조절제를 복용하지 않는 사람들 중 정상으로 판명된 사람 178명을 대상으로 하였다. 연구 대상으로부터 공복 채혈하여 혈청 콜레스테롤과 혈장섬유소원을 측정하고 전혈로부터 DNA를 추출하였다. 문진표를 이용하여 운동, 흡연, 연령, 성별, 음주여부를 조사하였다.

2. 방법

1) 혈장섬유소원 농도 측정

혈장섬유소원 농도 측정은 Diagnostica Stago사 (France)의 STA를 사용하여 측정하였다. 측정시약은 Fibrinogen Kit (Stago, France)를 사용하였다.

2) 콜레스테롤 농도 측정

Acro (Italy) 자동화학 분석기를 이용하여 cholesterol oxidase (stanbio)법으로 분석하였다.

3) DNA 추출

6 ml의 혈액에 23 ml의 *solution I을 넣어 혼합한 후 3,000 rpm에서 10분간 원침하여 상층액을 제거하였다. 시험관 바닥에 있는 leucocytic nuclear pellet에 1.13 ml의 **solution II를 첨가하고 pellet을 용해시켰다. 0.25 ml의 ***solution III를 첨가하고 혼합한 후 37°C에서 12시간 정도 반응시켰다. 반응 후 25 ml의 phenol을 넣고 5분간 혼합한 후 3,000 rpm에서 15분간 원심 분리한 다음 상층액을 새로운 시험관에 옮겨 넣었다. Phenol과 chloroform 1:1 혼합액 2.5 ml를 넣고 5분간 혼합한 후, 다시 3,000 rpm에서 15분간 원침한 다음 새 시험관으로 옮겼다. 옮

겨진 상층액을 3 M의 NaAc 0.25 ml와 5.5 ml의 ethanol을 넣어 전도혼화한 뒤 실온에 방치하였다. DNA pellet이 떠오르면 1.5 ml tube로 옮기고 70% ethanol 0.5 ml를 넣어 3,000 rpm에서 10분간 원침하였다. 상층액을 제거한 후 진공 건조기로 건조시켰다. TE buffer 0.5 ml를 넣어 DNA pellet을 용해시켰다. 이를 4°C에서 보관하여 사용하였다.

4) 중합효소 연쇄반응 (polymerase chain reaction: PCR)

PCR을 위해 추출한 genomic DNA를 합성한 oligonucleotide primer를 이용하여 증폭하였다. DNA 증폭은 PCR 용 Kit (Bioneer)를 사용하여 증폭하였다. Premix Kit에 genomic DNA 5 µl (400 ng), sense primer 1 µl (20 pmol/µl), antisense primer 1 µl (20 pmol/µl) 등을 섞은 후 증류수로 총량이 50 µl가 되도록 하였다. Premix Kit의 bromphenol blue가 완전히 혼합될 때까지 vortex로 잘 녹여준 후 microcentrifuge를 사용하여 침전시켰다. Mineral oil 30 µl를 덮어서 반응액이 증발되지 않도록 하였다. PCR 반응은 thermal cycler (Perkin-Elmer, USA)를 사용하여 94°C에서 3분간 pre-denaturation시킨 후, 94°C에서 1분간 denaturation, 60°C에서 1분간 annealing, 72°C에서 2분간 extension시키는 과정을 35 cycle 시행한 후, 72°C에서 10분간 post-denaturation시켰다. 이 과정에서 얻은 PCR 반응액 10 µl를 1.5% agarose gel에 주입시켜 0.5 × TAE 완충액 (0.04% Tris-acetate, 0.001 M EDTA, pH 8.0)에서 50 volt의 전압으로 1시간 전기영동한 후, gel을 EtBr (ethidium bromide) 용액에 담가 염색한 다음, UV transilluminator에서 PCR 반응 산물의 크기를 확인하였다. Molecular weight marker로는 1 Kb ladder marker (BMX marker; Boehringer Mannheim, Germany)를 사용하였다. PCR은 94°C에서 5분간 pre-denaturation시킨 후, 94°C에서 1분간 denaturation, 60°C에서 1분간 annealing, 72°C에서 1분 30초 동안 extension시키는 과정을 35 cycle 시행한 후, 72°C에서 10 post extension시켰다. PCR 반응물의 확인은 전술한 조건과 동일하였고, molecular weight marker로는 1 Kb ladder marker를 사용하였다.

5) 중합효소 연쇄반응 산물의 정제

PCR 반응액을 제한효소로 절단하기 전에 정제하였다. 상층부의 oil을 제거하고 동량의 chloroform을 넣어 잘 혼합한 후 15,000 rpm에서 5분간 원심 분리하였다. 상층액을 새 시험관에 옮기고, 0.1배의 3M NaAc (pH 5.2)와 2.5배의 95% ethanol을 넣어 혼합한 후, 15분간 -70°C에서 냉각시킨 다음 15,000 rpm (4°C)에서 15분간 원심 분리하였다. 침전물을 70% ethanol을 넣어 5분간 원심 분리하여

Table 1. Study group characteristics

Characteristics	N (%)
Gender	
male	102 (57.3%)
female	76 (42.7%)
Age (yrs)	
55~59	73 (41.0%)
60~69	57 (32.0%)
70≤	48 (27.0%)
Drinking	
yes	18 (13.5%)
no	160 (89.9%)
Smoking	
yes	43 (24.2%)
no	135 (75.8%)
Exercise	
yes	154 (86.5%)
no	24 (13.5%)

세척하고 진공 건조기로 건조시킨 후, 20 µl의 TE buffer (pH 8.0)에 녹였다. 이 중 4 µl를 0.8% Agarose gel로 전기영동하여 PCR 증폭 산물을 확인하였다.

6) 제한효소 처리

증폭된 DNA 10 µl에 10배 희석 buffer 2 µl, 제한효소 0.2 µl (2 unit/µl) 등을 넣은 후 증류수 7.8 ml를 넣어 총량 20 ml가 되게 한 후, 37°C에서 overnight시켰다. 제한효소로는 *Alu* I을 사용하였다. 제한효소 처리 후 2% agarose gel도 전기영동 후 EtBr로 염색하여 UV transilluminator에서 band를 확인하였다.

7) 유전자형의 분류

각 유전자 다형성에서 유전자형의 구분은 179 bp와 161 bp band를 A₁A₁ 유전자형으로 하고, 340 bp, 179 bp, 161 bp band를 A₁A₂ 유전자형으로 하였다.

* solution I; 0.32 M sucrose, 10 mM Tris-Cl (pH 7.5), 5 mM MgCl₂, 1% Triton ×100,

** solution II; 0.075 M NaCl, 0.024 M EDTA (pH 8.0),

*** solution III; 5% SDS.

결 과

연구 대상자는 178명으로 남자가 102명 (57.3%) 여자가 76명 (42.7%)이었다. 연령은 55세부터 59세 (73명, 41.0%), 60세부터 69세 (57명, 32.0%), 70세 이상 (48명, 27.0%)로

Table 2. Mean fibrinogen level by gender, age, drinking, exercise

	N. of person	Mean ± SD (mg/dl)	t (p)
Gender			
male	102	301.4±54.4	730 (.466)
female	76	295.0±60.5	
Age (yrs)			
55~59	73	305.3±60.3	2.480 (.870)
60~69	57	284.9±44.9	
70≤	48	304.7±62.4	
Drinking			
yes	18	277.8±53.4	1.638 (.103)
no	160	300.9±57.0	
Exercise			
yes	154	244.1±42.3	5.431 (.000)
no	24	307.1±54.3	

분류하였다. 음주여부는 주당 1~2회 마실 경우 Yes (18명, 13.5%), 마시지 않을 경우 No (160명, 89.9%)로 분류하였으며 운동여부는 주 2~3회 이상 규칙적인 운동을 할 경우 Yes (154명, 86.5%), 운동을 하지 않는 경우 No (24명, 13.5%)로 분류하였다. 흡연여부는 현재 흡연하는 경우 Yes (43명, 24.2%), 흡연하지 않는 경우 No (135명, 75.8%)로 분류하였다 (Table 1).

혈장섬유소원 농도를 성별, 연령, 음주, 운동여부에 따라 분류하였을 때 남자의 경우 섬유소원 평균농도는 301.4±54.4 mg/dl이고, 여자의 경우 295.0±60.5 mg/dl로 남자의 혈장섬유소원 농도가 높게 나타났으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 연령에 따른 비교에서는 55~59세는 305.3±60.3 mg/dl, 60~69세는 284.9±44.9 mg/dl, 70세 이상은 304.7±62.4 mg/dl이었으며 연령에 따른 혈장섬유소원 농도에는 유의한 차이가 없었다. 음주에 따른 비교에서는 음주를 하지 않는 경우 300.9±57.0 mg/dl, 음주하는 경우 277.8±53.4 mg/dl로 음주자가 낮은 것으로 나타났으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 운동여부에 따라서는 규칙적 운동을 하는 경우 244.1±42.3 mg/dl, 운동을 하지 않는 경우는 307.1±54.3 mg/dl로 운동을 하는 군이 운동을 하지 않는 군보다 유의하게 낮은 결과를 나타냈다 (Table 2).

혈장섬유소원 농도를 흡연, 콜레스테롤 농도, 섬유소원 유전자 다형성에 따라 비교한 결과 흡연을 하는 경우 311.9±57.2 mg/dl, 하지 않는 경우 294.1±56.4 mg/dl로 흡연을 하는 군이 높게 나타났으나 유의한 차이는 없었다. 콜레스테롤과 혈장섬유소원 농도와의 비교에서는 콜레스테롤이 200 mg/dl 미만인 경우 섬유소원 농도가 196.8±

56.9 mg/dl, 200 mg/dl 이상인 경우 섬유소원 농도가 300.6 ±57.2 mg/dl로 콜레스테롤에 비례하여 혈장섬유소원 농도가 높게 나타났으나 유의한 차이는 없었다. 섬유소원 유전자 다형성에 따라 분류하였을 때 A₁A₁ 유전자형의

Table 3. Mean fibrinogen levels by smoking, cholesterol, polymorphism

	N. of person	Mean ± SD (mg/dl)	t (p)
Smoking			
yes	43	311.9±57.2	-1.771 (0.78)
no	135	294.1±56.4	
Cholesterol (mg/dl)			
200 ≥	95	196.8±56.9	-440 (.661)
200 ≤	83	300.6±57.2	
Polymorphism			
A ₁ A ₁	110	289.0±58.2	-2.620 (.010)
A ₁ A ₂	68	312.6±51.8	

Table 4. Comparison of fibrinogen levels and genotype by related factors

Polymorphism	Fibrinogen (mg/dl)		F (P)
	A ₁ A ₁	A ₁ A ₂	
Gender			
male	293.87±56.7	313.4±48.5	.171 (.680)
female	284.8±60.9	311.6±56.7	
Age (yrs)			
55~59	295.9±61.9	320.5±55.3	1.727 (.181)
60~69	282.7±45.7	287.8±44.5	
70 ≤	289.0±65.6	335.9±41.8	
Drinking			
yes	269.8±51.3	298.9±58.6	.068 (.794)
no	292.7±59.1	313.7±51.6	
Exercise			
yes	242.4±41.6	262.5±63.6	.038 (.846)
no	301.8±56.1	314.1±51.2	
Smoking			
yes	302.4±66.6	321.0±46.2	.022 (.883)
no	287.0±56.4	308.6±54.3	
Cholesterol			
≤200	287.4±58.2	311.7±52.2	.040 (.842)
≥200	292.2±59.2	313.7±52.1	

Table 5. Correlation of fibrinogen and related factors

Fibrinogen	Gender	Age	Drinking	Exercise	Cholesterol	A ₁ A ₂
<i>r</i>	.045 ¹⁾	-.045	-.108 ¹⁾	-.368 ^{1)***}	-.007	.184 ^{1)*}
<i>P</i>	.548	.552	.178	.000	.921	.014

¹⁾spearman's rho coefficient **P*<0.5, ****P*<.001

섬유소원 농도는 289.0±58.2 mg/dl 이었고 A₁A₂ 유전자형의 섬유소원 농도는 312.6±51.8 mg/dl로 A₁A₂ 유전자형의 섬유소원 농도가 유의하게 높은 것으로 나타났다 (Table 3).

유의한 차이를 보인 유전자 다형성과 관련하여 다른 변수들의 혈장섬유소원 농도를 비교한 결과 A₁A₁ 유전자형과 A₁A₂ 유전자형 모두에서 운동을 하지 않는 군의 혈장섬유소원 농도가 유의하게 높은 것으로 나타났다 (Table 4).

혈장섬유소원 농도와 각 변수간의 상관관계를 비교하였을 때 성별, 연령, 음주, 흡연, 콜레스테롤 농도는 유의한 상관성이 없었으나 유전자형이 A₁A₂인 군과 운동을 하지 않는 군에서 혈장섬유소원 농도가 유의하게 높은 것으로 나타났다 (Table 5).

다중회귀분석을 통해 혈장섬유소원 농도에 영향을 주는 변수를 살펴보았을 때 운동여부가 혈장섬유소원 농도에 가장 영향을 주는 것으로 나타났다 (Table 6).

고 찰

경제수준의 향상과 의료의 발달로 평균수명이 연장되고 노인 인구가 증가하고 있으나 만성 질환의 증가 또한 심각한 현실문제로 대두되고 있다. 성인병 중의 하나인 심혈관 질환은 다각적인 연구가 계속되고 있으며 위험요인을 찾고자 하는 노력이 이어지고 있다. 심질환 발생은

Table 6. Multiple regression analysis of related factors

	b	S.E	β	t	<i>P</i>
Constant	349.729	35.523	-	9.845***	.000
Gender	3.632	8.336	.032	436	.664
Age	-.370	.454	-.059	-.818	.415
Drinking	-15.256	13.402	-.081	-1.138	.257
Exercise	-61.460	12.390	-.369	-4.960	.000
Smoking	11.108	p.517	.084	1.167	.245
Cholesterol	-.144	.110	-.096	-1.3709	.192
A ₁ A ₂	10.100	8.453	.086	1.195	.234

R=.428, R²=.183, Adj. R²=.149, F=5.431, *P*=.000
****P*<.001

혈압, 비만, 흡연, 당뇨병과 관련하여서는 그 영향력이 큰 것으로 나타났으며 이외에 콜레스테롤, 연령 증가, 폐경 및 Body Mass Index 등과 사회적 지위, 정신적 불안과도 관련이 있다고 한다 (Thomas et al., 1995; Cremer et al., 1992). 이 중 혈장섬유소원은 심혈관질환의 주요 위험요인이며 섬유소원 농도 상승과 관련하여 근본 원인을 규명하려는 연구가 활발하다. 그러나 혈장섬유소원 상승요인은 연구마다 상이한 차이가 나서 명확한 결론을 내리지 못하고 있는 실정이다. Wilhemsen 등 (1984)은 동일 연령의 남자를 무작위 추출하여 콜레스테롤, 흡연 습관, 혈압, 혈장섬유소원 농도를 측정하고 다음 13년간 추적 관찰하였는데 20%의 남자들에게서 심혈관 질환이 발생하였으며 흡연, 콜레스테롤, 혈장섬유소원이 주 발병 원인이라고 하였다. Cremer 등 (1992)은 심근경색 환자 중에서 관련 요인을 분석한 결과 저비중 지단백, 흡연, 혈압, 혈당 등의 변수보다 혈장섬유소원이 가장 높은 관련성이 있는 것으로 보고하였으며 Yarnell 등 (1991)도 관상동맥 질환자 251명을 추적 관찰하여 허혈성 심장질환 환자들에게서 섬유소원이 주요 위험요인이라고 하였다. 유전자형과 관련한 연구에서는 가계나 종족간에 따라 유전자 다형성이 다르게 나타나며 (Humphries et al., 1992; Fowkes et al., 1992; Iso et al., 1995; Maat et al., 1995) 섬유소원 농도를 결정한다고 하였으나 Conner 등 (1992)은 스코틀랜드인의 α , β , γ 유전자형을 혈장섬유소원 농도와 연관시킨 결과 조사된 유전자 다형성 모두에서 유의한 관련성이 없다고 하였다. Berg 등 (1989)도 노르웨이인을 대상으로 한 연구에서 α 와 β 유전자 모두 섬유소원 농도와 유의한 관련성을 보이지 않았다고 한다.

이러한 결과들을 토대로 한국인의 섬유소원 농도와 관련 변수들이 어떤 양상을 나타내는지 보고자 하여 심혈관 질환 위험도가 높은 연령이나 현재 질환이 없는 노년층을 대상으로 혈장섬유소원 농도를 분석하였던 바, 성별에 따른 비교에서는 남녀 사이에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 연령과 흡연에 따라서는 측정값이 상승하는 결과를 나타내었으나 통계학적으로 유의한 차이가 나타나지 않았는데 Lee (2002)의 연령과 흡연여부에 따라 혈장섬유소원이 상승한다는 결과와 다르게 나타났다. 이는 이들 노년층이 평소 건강에 관심이 많아 건강검진센터에서 자발적인 검진을 하는 사람들로 흡연을 하더라도 하루 3개 이상 피우는 경우가 거의 없었기 때문에 섬유소원 상승에 영향을 주지 않은 것으로 생각된다. 그러나 흡연기간과 흡연량에 대한 기준이 연구마다 차이

가 있으므로 이에 대한 명확한 분류가 필요하다고 사료된다. 음주를 하는 경우 섬유소원 농도가 낮아진다고 하는데 (Folsom et al., 1992) 본 연구에서는 음주를 하는 경우가 음주를 하지 않는 경우보다 혈장섬유소원이 낮게 나타났으나 유의한 차이는 없었다. 이는 음주를 한다는 연구 대상이 13.5% (18명) 밖에 되지 않았으며 음주를 한다고 해도 주당 1~2회 정도 이상 마시는 사람이 없었기 때문에 유의한 차이가 나타나지 않은 것으로 사료된다. 콜레스테롤과 섬유소원은 정상 시에는 각기 다른 생리적 역할을 하며 별개의 성분으로 존재하다 심혈관 발생 위험 요소로서 작용 시 서로 상승작용을 하여 질병을 심화시킨다고 하였다. 본 연구에서는 콜레스테롤 농도와 관련하여 유의한 차이를 나타내지 않았는데 모두 심혈관 질환이 없는 정상군이므로 유의한 관련성이 없는 것으로 보인다. 운동을 하는 경우는 혈장섬유소원 농도가 낮아진다고 하였는데 (Folsom, 1992) 본 연구에서도 규칙적인 운동을 주당 3회 이상 하는 군의 경우 운동을 하지 않는 군보다 유의하게 낮은 값을 나타냈고 혈장 섬유소원 농도에 영향력이 큰 것으로 나타났다. 노인층이라 하더라도 건강에 유의하며 꾸준히 관리하였기 때문으로 생각된다. 생활 습관에 따른 비교에서는 운동을 제외한 다른 변수들 간에 유의한 차이가 나타나지 않았으므로 혈장 섬유소원 농도와 유전자 다형성과의 관련성을 보기 위해 섬유소원 농도와 가장 관련성이 높다고 하는 β 섬유소원을 선택하여 중합효소 연쇄반응을 실시하였다 (Baumann et al., 1993, 1994; Thomas et al., 1991). 그 결과 1,300 bp의 PCR 산물을 얻었는데 이를 제한효소 *Alu* I을 사용하여 절단하였다. 179 bp와 161 bp로 절단된 경우 A_1A_1 유전자형으로 정하였고 340 bp, 179 bp, 161 bp로 절단된 경우 A_1A_2 유전자형으로 정하였다. 외국 연구의 경우 A_2A_2 유전자형도 나타난다고 하였으나 (Humphries et al., 1995) 본 연구에서는 두 종류의 유전자형만 나타났다. 이들 유전자형을 혈장섬유소원 농도와 비교한 결과 A_1A_1 유전자형은 혈장섬유소원 농도와 유의한 관련성이 없었으나 A_1A_2 유전자형은 혈장섬유소원 농도를 상승시키는 것으로 나타나 Lee (2002)의 결과와 일치하였다.

이와 같이 유전자형에 따라 혈장섬유소원 농도 상승에 유의한 차이를 나타내고 있으나 심혈관 발생률이 높은 노인층이라 하더라도 건강관리와 생활 습관에 따라 위험도를 낮출 수 있으며 혈장섬유소원을 상승시킬 수 있는 유전자형을 알고 있다면 더욱 주의할 수 있으리라 생각된다. 그러나 연구 보고마다 상이한 결과를 나타내고 연

구 대상에 따라서도 큰 차이가 있으므로 우리나라 사람을 대상으로 영향 변수를 더욱 많이 포함하여 심도 있는 연구가 이루어져야 할 것이며, 관련 연구가 계속되어 심혈관계 질환 발생을 예방할 수 있는 방안이 더욱 구체적으로 모색되어야 하겠다.

REFERENCES

- Banerjee AK, Pearson J, Gilliland EL, Goss D, Lewis JD, Stirling Y. A six year prospective study of fibrinogen and other risk factors associated with mortality in stable claudicants. *Thromb Haemostas*. 1992. 68: 261-263.
- Baumann RE, 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: 2117-2124.
- Baumann RE, Henschen AH. Linkage disequilibrium relationships among four polymorphisms within the human fibrinogen gene cluster. *Hum Genet*. 1994. 94: 165-170.
- Berg K, Kierulf P. DNA polymorphisms at fibrinogen loci and plasma fibrinogen concentrations. *Clin Genet*. 1989. 36: 229-235.
- Blomback B, Hessel B, Hogg D. Disulfide bridges in the NH₂-terminal part of human fibrinogen. *Thromb Res*. 1976. 8: 639-647.
- Broadhurst P, Kelleher C, Huhes L, Imeson JD, Raftery EB. Fibrinogen, factor VII clotting activity and coronary artery disease severity. *Atherosclerosis* 1990. 85: 169-173.
- Connor JM, Fowkes FGR, Wood J, Smith FB, Donna PT, Lowe GDO. Genetic variation at fibrinogen loci and plasma fibrinogen levels. *J Med genet*. 1992. 29: 480-482.
- Dalmon JP, Bara L, Wihelmsen L, Tiret L. European Atherosclerosis Research study; Genotype at the fibrinogen locus (G455-A beta-gene) is associated with differences in plasma fibrinogen levels in young men and women from different regions in Europe: evidence for gender-genotype-environment interaction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995. 15: 96-104.
- Di Minno G, Mancini M. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction. *Arteriosclerosis* 1990. 10: 1-7.
- Emst E. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: interrelationship with infections and inflammation. *Eur Heart J*. 1993. 14: 82-87.
- Emst E. Fibrinogen: its emerging role as a cardiovascular risk factor. *Angiology* 1994. 2: 87-93.
- Fey GH, Fuller GM. Regulation of acute phase gene expression by inflammatory mediators. *Mol Biol Med*. 1987. 4: 323-338.
- Folsom A. Fibrinogen and cardiovascular risk in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. In fibrinogen, a "new" cardiovascular risk factor, ed. London: Blackwell. 1992.
- Folsom AR, Qamhi HT, Flack JM, Hilner JE, Howard BV. Plasma fibrinogen: levels and correlates in young adults. *Am J Epidemiol*. 1993. 138: 1023-1036.
- Fowkes FGR, Connor JM, Smith FB, Wood J, Donnan TP, Lowe GDO. Fibrinogen genotype and risk of peripheral atherosclerosis. *Lancet* 1992. 339: 693-696.
- Furlan M, Steinmann C, Jungo M, Bogli C, Baudo F, Redaelli R. A α and B β chains of fibrinogen stimulate proliferation of human fibroblast. *J Cell Sci*. 1993. 104: 409-413.
- Green F, Hamsten A, Blomback, Humphries S. The role of β -fibrinogen genotype in determining plasma fibrinogen levels in young survivors of myocardial infarction and healthy controls from Sweden. *Homeostasis* 1993. 70: 915-920.
- Hawiger J, Timmons S, Kloczewiak M, Strong DD, Doolittle RF. γ and α chains of human fibrinogen possess sites reactive with human platelet receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1982. 79: 2068-2071.
- Humphries SE, Cook M, Dubowitz M, Stirling Y, Meade TW. Role of genetic variation. *Lancet* 1987. 1: 1452-1455.
- Humphries SE, Green FR, Henney AM, Talmud PJ. DNA polymorphisms: The variability gene concept and the risk of coronary heart disease. In: Bearn AG, ed. *Genetics of Coronary Heart disease*. Oslo, Norway; Institute of Medical Genetics, of coronary Heart Disease. Oslo, Norway: Institute of Medical Genetics, University of Oslo. 1992. 123-142.
- Humphries SE, Ye S, Talmud P, Bara L. European Atherosclerosis Research study: Genotype at the fibrinogen levels in young men and women from different regions in Europe. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995. 15: 96-104.
- Iso H, Folsom A, Winkelmann JC, Koike K, Harada S, Greenberg B. Polymorphisms of the beta fibrinogen gene and plasma fibrinogen concentration in caucasian and Japanese populations samples. *Thromb Haemost*. 1997. 3: 106-111.
- Kim HJ, Lee SM, Choi NK. Smoking and Colorectal Cancer Risk in the Korean Elderly: *J Prev Med Public Health* 2006. 39: 123-129.
- Krobot K, Hense HW, Cremer P, Eberle E, Keil U. Determinants

- of plasma fibrinogen relation to body weight, waist-to-hip ratio, smoking, alcohol, age, and sex: results from the second MONICA Augsburg Survey, 1989-1999. *Arterioscler Thromb*. 1992. 12: 780-788.
- Lee MH. Effect of Fibrinogen Genotype and Other Characteristics on Plasma Fibrinogen Levels: *J Biomed Lab*. 2002. 8: 215-222.
- Lee AJ, Lee TE. Increased DNA Damage of Lymphocytes in Korean Male Smokers: *J Prev Med Public Health* 2007. 40: 16-22.
- Maat M, Knijff P, Green FR, Thomas AE. Gender related association between β -fibrinogen genotype and plasma fibrinogen levels and linkage disequilibrium at the fibrinogen locus in Greenland Inuit. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995. 15: 856-860.
- Montgomery HE, Clarkson P, Nwose OM, Mikailidis IA, Jagroop IA. The acute rise in plasma fibrinogen concentration with exercise is influenced by the G-453-A polymorphism of the β -fibrinogen gene. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996. 16: 386-391.
- Qizilbash N, Jones L, Warlow C, Mann J. Fibrinogen and lipid concentrations as risk factors for transient ischemic attacks and minor ischemic strokes. *BNJ*. 1991. 303: 605-609.
- Shah P, Chander R, Daly K. Plasma fibrinogen level and other risk factors profile: association with coronary artery disease. *Br Heart J*. 1995. 71: 25-30.
- Thomas AE, Green F, Cruickshank K, Humphries S. The Hae II and Hind III polymorphisms of the β -fibrinogen gene: racial difference in frequency and association. *Thromb Haemost*. 1991. 65: 890-893.
- Thomas AE, Green FR, Lamlum H, Humphries SE. The association of combined α and β fibrinogen genotype on plasma fibrinogen levels in smokers and non-smokes. *J Med Genet*. 1995. 32: 585-589.
- Wihelmsen L, Svärdsudd K, Larsson B, Welin L. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1984. 311: 501-505.
- Yarnell JWG, Fehily AM, Milbank J. Determinants of plasma lipoprotein and coagulation factors in men from Caerphilly, Southern Wales. *J Epidemiol Community Health* 1983. 37: 137-140.