

이형협심증 환자의 혈관내피세포 기능저하에 영향을 미치는 심혈관질환 위험인자

조속희¹ · 황선영² · 정명호³

전남대학교병원 심장센터 심초음파실 간호사¹, 조선대학교 의과대학 간호학과 조교수²

전남대학교병원 심장센터 의학박사³

Cardiovascular Risk Factors Predicting Endothelial Dysfunction in Patients with Variant Angina

Cho, Sook Hee¹ · Hwang, Seon Young² · Jeong, Myung Ho³

¹RN, MS, ³MD, PhD, The Heart Center of Chonnam National University Hospital, ²Assistant Professor, Department of Nursing, College of Medicine, Chosun University

Purpose: This study was conducted to identify the clinical characteristics and risk factors on the occurrence of variant angina, and to examine the predicting factors on the vascular endothelial dysfunction of the patients with variant angina. **Methods:** A total of 134 patients diagnosed with variant angina were recruited from 2006 to 2008. The degrees of endothelial dysfunction were measured and recorded by the researcher using the values of flow-mediated vasodilation of their brachial arteries and Nitroglycerine-mediated dilation. Subjects' demographic data and risk factors were gathered after obtaining informed consent, and their electronic medical records were reviewed to collect laboratory data. **Results:** The mean age was 54.2 ± 9.6 years and 52% was male patients. More than 50% of the male patients were cigarette smokers and had hypercholesterolemia. 84% of the male patients and 70% of the female patients had more than one risk factor of cardiovascular disease. A stepwise multiple regression analysis showed that smoking and hypercholesterolemia predicted the decrease of flow-mediated vasodilation (Adjusted R² = .204, p < .001). **Conclusion:** Tailored educational interventions for smoking cessation and cholesterol management are needed to prevent recurrence of angina attack for patients with variant angina and to prevent cardiovascular disease for middle-aged workers.

Key Words : Variant angina pectoris, Smoking, Hypercholesterolemia

I. 서 론

1. 연구의 필요성

이형협심증(variant angina pectoris)은 관상동맥의 경련성 수축으로 반복적이고 지속적인 허혈로 인한 흉통

이 발생하는 것이 특징으로, 혈관운동 긴장도가 떨어지는 낮에는 운동을 하여도 잘생기지 않으며 주로 혈관운동 긴장도가 증가되어 있는 새벽이나 아침의 안정시에 운동과 관련 없이 흉통이 발생한다(Braunwald, Zipes, & Libby, 2001; Han et al., 1991). 이형협심증은 서양보다 일본과 같은 동양권에서 발생빈도가 상대적으로

Corresponding address: Hwang, Seon Young, Department of Nursing, College of Medicine, Chosun University, 375 Seosuk-dong, Dong-gu, Gwangju 501-759, Korea. Tel: 82-62-230-7637, Fax: 82-62-230-6329, E-mail: seon9772@chosun.ac.kr

투고일 2009년 7월 7일 수정일 2009년 9월 24일 게재확정일 2009년 10월 8일

으로 높으며, 국내의 연구에서도 관상동맥질환으로 진단된 1,350명 중 약 13%가 이형협심증으로 진단되었다(Kang et al., 2002). 이형협심증은 만성 안정형 협심증보다 발생빈도가 낮고 환자들도 칼슘 길항제를 복용하는 경우에 증상이 없는 것이 보통이지만, 심전도상 ST 분절의 상승 등의 특징적인 증상을 보이고 심한 경우에는 급성 심근경색증, 심각한 심실 부작용, 방실전도 차단, 돌연사 등의 합병증을 가져올 수도 있다(Hung, Cheng, Yang, Hung, & Cherng, 2007; Wang, Kuo, Hung, & Cherng, 2002). 국내의 한 연구에 의하면 225명의 이형협심증 환자를 평균 59개월간 추적 관찰한 결과 10년 생존율이 97%로 높긴 하지만, 부정적 심장사건(major adverse cardiac event)이 없는 5년, 10년의 생존율은 78.1%와 62.0%로 낮아졌다(Yoo et al., 2008). 돌연 심장사나 심근경색증 등의 부정적 심장사건이 45명(20.3%)에서 나타났고, 흉통의 재발로 재입원을 한 경우가 48명(18.8%)이나 되었으며, 그중 7명(14.6%)에서는 기존 관상동맥 병변의 진행이나 새로운 협착 병변으로 경피적 관상동맥성형술을 시행 받은 것으로 보고되었다(Yoo et al., 2008).

이형협심증은 1959년에 Prinzmetal 등에 의하여 알려진 이후 죽상반에 의한 고정된 관상동맥 협착과는 다른 기전으로 심근허혈을 일으키는 중요한 질환으로 많은 연구의 대상이 되어왔다. 이형협심증의 병인에 대한 정확한 기전이 아직 확립되지는 않았으나 혈관내피세포 기능장애(vascular endothelial dysfunction)와 관련이 있는 것으로 보고되었다(Jeong et al., 2000). 혈관내피세포 기능장애는 심혈관계질환의 위험성을 반영하는 지표인 혈관의 경직도(arterial stiffness)가 증가하는 죽상동맥경화증의 가장 초기단계에서 나타나는 현상이다(Celermajer et al., 1994). 정상 혈관내피세포는 혈액과 혈관벽을 구분 짓는 일련의 벽을 형성하여 혈전형성에 대한 내성을 제공하며 또한 혈관활성물질을 분비하여 혈관의 긴장도, 성장, 지혈 및 염증작용들을 조절하는 능력이 있다. 그러나 혈관내피세포 기능에 장애가 발생하면 혈관손상에 의한 대상성 반응으로 인해 내피세포의 정상적 항상성이 변화하며, 염증반응과 함께 섬유화 증식을 초래하여 일련의 동맥경화증을 발생

또는 악화시킨다(Lavrencic, Salobir, & Kaber, 2000). 죽상동맥경화증은 특이적인 장애가반응인 일련의 염증반응이며, 혈관손상으로 인해 혈관 투과성이 증가할 뿐 아니라 백혈구, 혈소판의 내피세포로의 유착이 증가하여 관상동맥질환을 일으키는 주원인이 된다. 염증반응이 효과적으로 해결되지 못하면 혈관손상이 지속되게 되고 염증반응은 평활근장애의 이주와 증식을 자극하며, 염증반응이 더욱 더 지속되면 동맥벽이 두꺼워지게 된다(Libby, Ridker, & Maseri, 2002). Hung, Cherng, Cheng과 Li(2006)는 관상동맥에 유의한 협착이 없는 이형협심증 환자에서도 CRP(C-reactive protein)나 IL-6(Interleukin-6)과 같은 염증 인자가 증가되어 있음을 보고하여 이형협심증의 병인에도 염증반응이 동맥경화증을 촉발시키는 중요한 역할을 한다고 제시하였다.

혈관내피세포 기능에 장애를 초래하는 원인으로는 고혈압, 흡연, 고콜레스테롤혈증, 당뇨병, 호모시스틴혈증의 염증반응물질의 증가인 것으로 생각되고 있다(De Meyer & Herman, 1997). 이러한 위험인자를 가진 대상자에게 혈관내피세포의 기능과 동맥경화의 초기 진행 정도를 평가하기 위해 혈관초음파검사기기를 이용하여 상완동맥의 직경 변화를 측정하는 비침습적 방법이 현재 많이 사용되고 있다. 심혈관계질환 발생의 중요한 지표로서 상완동맥의 혈관이완반응에 의한 혈관내피세포 의존성 혈관확장반응(flow-mediated endothelium-dependent vasodilation, FMD)과 혈관 확장제인 nitroglycerin에 의한 내피세포 비의존성 혈관확장반응(nitroglycerin mediated vasodilation, NMD)을 평가하고 있다(Celermajer et al., 1992; Lavrencic et al., 2000). 따라서 처음 진단을 받은 이형협심증 환자에게 죽상동맥경화의 진행 정도를 평가하기 위해 FMD와 NMD의 정도와 이와 관련된 영향 변인을 파악할 필요가 있다. 대부분 FMD가 저하 되어 있으면 NMD도 함께 저하가 되어있으며, 선행연구의 결과 혈관기능장애의 주된 병태 생리적 기전이 평활근 세포의 반응성 감소와 관련된 NMD값의 변화보다는 내피세포의 기능장애를 설명하는 FMD가 더 강력한 예측인자로 밝혀져(Cho et al., 2007; Teragawa et al., 2001) 본 연구에서는 FMD와 관

련된 예측인자를 파악하고자 한다.

이형협심증은 노화와 관련되어 증가하는 전형적인 협심증보다 젊은 연령층에서 발생하는 것으로 보고되고 있다(Yoo et al., 2008). 이러한 생산연령층에서의 호발은 이형협심증 발생과 죽상동맥경화의 진행을 예방하기 위해 운동부족, 비만, 흡연 등의 생활습관 교정과 고혈압, 고콜레스테롤혈증, 스트레스 등의 관리에 대한 계몽과 교육이 중년층을 대상으로 필요하다는 것을 말해준다. 특히 흡연율이 높은 한국에서는 혈관 연축에 의해 발생하는 이형협심증이 많을 것으로 생각되며, 흡연은 남성과 더 밀접한 관련이 있으므로 적절한 중재와 관리 전략을 제공하기 위해서는 성별에 따른 위험요인 및 임상적 특성을 비교하고 파악할 필요가 있다. 국내 이형협심증 환자를 대상으로 장기 예후에 대한 의학적 관점의 선행연구는 있었으나(Yoo et al., 2008), 한국형 이형협심증 예방을 위해 혈관내피세포 기능저하의 영향 요인을 파악하고자 했던 연구는 아직 이루어지지 않았다. 따라서 본 연구는 한국인 이형협심증 환자를 대상으로 혈관내피세포 기능저하에 영향을 미치는 인구학적 및 임상적 특성을 파악하여 이형협심증의 예방과 흉통 재발에 의한 재입원을 방지하기 위한 간호중재의 방향을 모색하고자 시도하게 되었다.

2. 연구목적

본 연구는 한국인 이형협심증 환자에게 혈관내피세포 기능저하와 관련된 요인을 확인하고자 시도되었으며 구체적인 목적은 다음과 같다.

- 이형협심증 환자에서의 인구학적 및 임상적 특성을 파악한다.
- 이형협심증 환자에서 혈관내피세포 기능을 설명하는 FMD 저하의 예측 변인을 확인한다.

II. 연구방법

1. 연구설계

본 연구는 이형협심증 환자의 임상적 특성과 혈관내

피세포 기능저하와 관련된 예측 변인을 파악하기 위한 서술적 상관관계 조사연구(correlational survey research)이다.

2. 연구대상

2006년 3월부터 2008년 12월까지 G시 소재 C대학교병원 순환기내과에 흉통을 주소로 입원하여 병력 상 이형협심증이 의심된 환자 중에서 혈관내피세포 기능 측정과 관상동맥조영술 및 에르고노빈 투여검사 후 자발적으로 관상동맥의 일시적 연축이 유발되어 순환기내과 전문의가 이형성 협심증으로 진단을 내린 환자 134명을 최종 연구대상으로 선정하였다. 연구대상으로 일차 선정한 134명에게 본 연구의 목적을 설명하고 동의를 구하였으며, 134명 모두 연구참여의 동의 표시로 C대학교병원 임상연구 심의기구 승인을 거친 동의서에 서명하였다. 연구표본수의 크기 결정은 G*power 3.0 프로그램을 이용하였는데, 회귀분석에 필요한 중간 정도의 효과 크기인 .15, 유의수준 .05, 통계적 검정력 .80, 그리고 독립변수 5개를 투입하여 산출한 결과 최소 92명이 필요한 것으로 나타나 본 연구에서 표본의 수는 충분하였다. 대상자들은 진단을 위해 관상동맥조영술을 모두 받았으며, 관상동맥조영술에서 정상 혹은 50% 이하의 협착을 보인 환자를 대상으로 에르고노빈 유발 검사가 시행되었다. 에르고노빈 유발검사는 48시간 전에 지속성 질산제제 및 칼슘길항제의 투여를 중단한 상태에서 에르고노빈(ergonovine maleate) 0.05 mg, 0.1 mg, 및 0.2 mg을 3분 간격으로 증량하여 정주하였다. 에르고노빈 정맥투여 2분 후에 관상동맥촬영을 실시하여 75% 이상의 경련이 유발되고 흉통 혹은 심전도의 변화가 있으면 에르고노빈 유발 검사 양성으로 판단하여 에르고노빈 투여를 중단하고 니트로글리세린(nitroglycerine) 0.2 mg을 경련이 유발된 관상동맥 내로 투여하고 관상동맥촬영을 재시행하여 경련의 소실을 확인하였다. 에르고노빈 유발 관상동맥조영 소견 상 다 혈관에 연축이 유발된 경우는 18명(13.4%)이었으며, 연축을 일으킨 혈관은 우관상 동맥이 63예(47.0%)로 가장 많았고, 좌전하행지가 53예(39.5%), 좌회선동맥

이 19예(14.2%)이었다. 4예(3%)에서는 세 혈관 모두에서 연속이 증명되었다.

3. 자료수집

연구대상자의 자료수집은 다음의 순서로 진행되었다.

1) 혈관내피세포 기능 평가

혈관내피세포의 기능장애를 평가하기 위해서 C대학 병원 심장센터에서 심장초음파담당 간호사(sonographer)로서 일하고 있는 본 연구자가 상완동맥의 내피세포 의존성과 비의존성 혈관확장반응인 FMD와 NMD의 측정을 고해상도 초음파기계(Acuson C512, USA)를 이용하여 8 MHz 탐촉자로 관상동맥조영술을 시행하기 전 모든 대상자에게 시행하였다. 또한 혈압측정도 FMD를 시행하기 전 본 연구자가 직접 하였다. 선행연구에서 FMD가 더 강력한 혈관내피세포 기능평가의 독립인자로 밝혀졌으나(Cho et al., 2007; Teragawa et al., 2001) 본 연구에서는 혈관의 확장 정도를 평가하는 가이드라인에는 FMD와 NMD가 모두 포함되어 있어(Celermajer et al., 1994; Corretti et al., 2002) 대상자로부터 두 가지 모두를 측정하였다. 이형협심증의 통증이 혈관운동 긴장도가 증가되어 있는 새벽이나 아침의 안정 시에 운동과 관련 없이 발생하므로(Braunwal et al., 2001; Han et al., 1991) 본 연구에서 FMD의 측정은 오전 6시와 8시 사이에 상완동맥의 혈류매개성 이완 정도를 측정하여 이루어졌다. 대상자들은 8시간 이상 금식 후에 실내온도가 22~23℃가 유지되는 조용한 장소에서 양와위 자세로 침대에 누워 좌측 전완(forearm)의 하부에 혈압계 낭대(cuff)를 감은 상태로 안정을 취하였다. 내피세포 의존성 혈관확장반응을 시작하면서 전주와(antecubital fossa) 상방 2~5 cm 위치 부근에서 전 상완 동맥의 혈관 초음파 영상이 제일 선명하게 탐지되도록 초음파기계와 관련된 지표들을 조절한 후 좌측 전완 근위부에 감겨져 있는 혈압계의 압력을 250 mmHg까지 올려 상완동맥의 혈류를 차단하고, 5분 후 혈압계의 압력을 급속히 0 mmHg로 내려 상완동맥 내에 과혈류 상태를 유발하였다. 과혈류 발생 15초

전부터 발생 후 90초 동안 과혈류에 의한 상완동맥의 혈관 확장반응을 지속적으로 측정하였으며, 모든 측정 과정을 고해상도 비디오로 실시간 연속 녹화하였다. NMD 측정을 위해 피험자는 양와위 자세로 15분간 누워서 안정 후 니트로글리세린 0.6 mg을 설하로 투여 후 혈관확장반응을 확인하였다. 니트로글리세린 투여 10초 전부터 투여 후 5분 간 혈관내경의 변화를 연속 실시간 녹화하였다. 혈관 직경의 측정은 앞쪽 면의 내막(intima)과 중막(media)이 만나는 접촉면(interface)부터 반대쪽 면의 내막까지로 하였고, 직경측정시의 편차를 줄이기 위하여 가능하면 기준점을 동맥분지 등이 있는 곳에 설정하고, 측정 시기는 심장 이완기 끝부분, 즉 심전도에서 R파 기시부 직전의 직경 값을 측정하였다. 녹화된 고해상도 비디오테이프에서 직경의 변화를 분석한 후 최대로 확장된 직경을 확인하였다. FMD와 NMD 정도는 다음과 같이 구하였다.

$$\begin{aligned} & \text{내피세포의존성 혈관확장(FMD, \%)} \\ & = \frac{\text{반응성충혈 후의 내경} - \text{제1기저내경}}{\text{제1기저내경}} \times 100 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & \text{내피세포비의존성 혈관확장(NMD, \%)} \\ & = \frac{\text{NTG 투여 후 내경} - \text{제2기저내경}}{\text{제2기저내경}} \times 100 \end{aligned}$$

제1기저내경은 좌측전완근위부 혈압계의 압력을 올려 혈류 차단을 하기 전에 측정하는 상완동맥의 내경을 말하며, 제2기저내경은 nitroglycerin 설하 투여 이전에 측정하는 상완동맥의 내경을 말한다. 정확한 혈관 확장능 검사를 위해 혈류차단 전·후와 nitroglycerin 투여 전·후의 내경을 각각 따로 측정하였다. 혈관확장능 검사의 정상 범위는 다국적으로 여러 연구를 통한 표준화 작업과 질환별로 기준치(cut-off value)를 정하기 위한 노력들이 진행 중이며, 따라서 아직 정확한 값이 규정되어 있지 않다. FMD와 NMD는 값이 클수록 혈관의 유연성이 좋고 값이 작을수록 유연성이 저하되어 경직도가 높아 동맥경화증과 관련되어 관상동맥질환의 위험이 높은 것으로 보고되고 있다(Corretti et al., 2002; Wu et al., 2005).

2) 혈청진단검사 결과 확보 및 문진을 통한 생활습관양상 파악

모든 대상자들은 저녁 식사 후 8시간 이상의 공복을 취한 후, 백혈구, 단핵구(monocyte), 고감도 C반응단백(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP), 호모시스테인(homocystein), 혈당, 콜레스테롤 및 중성지방 등의 기본적인 검사를 위해 혈액이 채취되었으며, 그 결과를 확보하였다. 또한 대상자들은 문진을 통하여 인구학적 및 임상적 특성이 연구자에 의해 조사되었으며 전자의 무기록지의 검토가 이루어졌다. 인구학적 특성으로는 연령, 성별, 결혼유무, 직업유무, 교육수준 등을 조사하였고, 임상적 특성으로는 관상동맥질환의 개선 가능한 위험 요인으로써 미국심장학회에서 제시하고 있는 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 흡연, 가족력, 체질량 지수(body mass index, BMI)를 포함하였다(American Heart Association, 2008). 고혈압은 고혈압 진단 후 혈압 강하제를 복용하는 경우나 안정 시 측정된 혈압이 140/90 mmHg 이상인 경우, 당뇨는 당뇨병 진단을 받고 약물을 복용중이거나, 당뇨 진단을 받지 않은 대상자는 최소한 8시간 이상의 공복 시 혈당이 126 mg/dL 이상 또는 식후 2시간 후 혈당이 200 mg/dL 이상인 경우, 고지혈증은 총 콜레스테롤 값이 200 mg/dL 이상인 경우, 흡연자는 조사 당시를 기준으로 현재 흡연을 하고 있거나 최근 3개월 이내에 중단을 한 경우, 그리고 입원 시 측정된 대상자의 신장과 체중을 이용하여 BMI 25 kg/m² 이상을 경우를 비만으로 정의하였다.

4. 자료분석

수집된 자료는 SPSS/WIN 12.0 프로그램을 이용하여 분석되었으며, 구체적 내용은 다음과 같다.

- 대상자의 일반적 특성은 빈도, 백분율 및 평균과 표준편차를 사용하였다.
- 대상자의 성별 일반적 및 임상적 특성과 임상검사결과와의 차이, 내피세포 기능과 임상적 특성과의 차이는 χ^2 -test, t-test 및 Pearson's correlation coefficients로 분석하였다.
- 혈관내피세포 기능평가를 위해 측정된 FMD값을

종속변수로 하여 이에 대한 예측 인자를 확인하였다. 단변량 분석에서 지지된 요인들을 독립변수로 하여 단계적 다중선형회귀분석(stepwise multiple linear regression)을 하였으며, 통계적 유의수준은 .05를 기준으로 하였다.

III. 연구 결과

1. 대상자의 일반적 및 임상적 특성

연구대상자들의 일반적, 임상적 및 위험요인관련 특성의 분포를 보다 구체적으로 파악하고자 성별에 따라 구분하여 Table 1과 Table 2에 제시하였다. 본 연구대상자들의 평균 나이는 54세이었으며 (54.2±9.6), 50대가 42.5%로 가장 많았고, 40대(28.4%), 60대 이상(23.9%)의 순이었다. 대상자의 52%가 남성이었고, 93%가 기혼이었다. 관상동맥질환의 위험 인자를 남성과 여성으로 나누어 비교해보면, 고콜레스테롤혈증(total cholesterol ≥ 200 mg/dL)은 남성(51.4%)이 여성(32.8%)보다 유의하게 더 많았고 ($p = .056$), 과거 흡연을 했다가 중단한 경우($n = 10$)를 포함한 흡연군이 남성(57.1%)에서 여성(7.8%)보다 유의하게 더 많았다 ($p = .001$). 남성이 여성에 비해 염증성 인자인 단핵구, 호모시스테인, 피브리노겐 및 중성지방의 수치가 유의하게 높았으며, 고밀도 콜레스테롤 (HDL-cholesterol)은 유의하게 낮았다($p = .05$).

2. 대상자의 일반적 및 임상적 특성과 혈관내피세포 기능과의 관계

대상자의 일반적 및 임상적 특성과 FMD와의 관계는 Table 3, 4와 같다. 연속변수와의 상관관계 결과에서는 FMD는 총 콜레스테롤 및 백혈구와 유의한 상관관계를 보였다($p < .05$). 그러나 FMD는 연령의 증가 및 BMI와는 유의한 상관관계를 나타내지 않았다. FMD 값은 남성이 여성보다 통계적으로 유의하게 낮았으며 관상동맥질환 위험요인을 한 개 이상 가지고 있는 군에서 전혀 없는 군보다 유의하게 낮았다($p < .05$). 또한

Table 1. General characteristics of the subjects

(N = 134)

Characteristics	Categories	Men (n = 70)	Women (n = 64)	t or χ^2	p
		n (%) or M \pm SD	n (%) or M \pm SD		
Age (yr)		53.7 \pm 9.6	54.9 \pm 9.9	-0.752	.454
	31 ~ 40	3 (4.2)	4 (6.2)	9.695	.053
	41 ~ 50	19 (27.2)	19 (29.7)		
	51 ~ 60	34 (48.6)	27 (42.2)		
	61 ~ 77	14 (20.0)	14 (21.9)		
Marital state	Married	64 (91.4)	61 (95.3)	2.374*	.578
	Unmarried	6 (8.6)	3 (4.7)		
Education	None	4 (5.7)	5 (7.8)	9.115	.199
	Elementary school	8 (11.4)	16 (25.0)		
	Middle school	11 (15.7)	11 (17.2)		
	High school	24 (34.3)	22 (34.4)		
	\geq College	23 (32.9)	10 (15.6)		
Occupation	Farming	3 (4.3)	7 (10.9)	56.636	< .001
	Self-employed	41 (58.6)	3 (4.8)		
	Sales / service	9 (12.9)	13 (20.3)		
	Professional	5 (7.1)	2 (3.1)		
	Unemployed / housewife	12 (17.1)	39 (60.9)		

*Fisher's exact test.

Table 2. Clinical characteristics of the Subjects

(N = 134)

Characteristics	Categories	Men (n = 70)	Women (n = 64)	t or χ^2	p
		n (%) or M \pm SD	n (%) or M \pm SD		
Biochemical markers	WBC counts (/mm ³)	7,341.1 \pm 2,741.6	6,822.4 \pm 2,129.9	1.206	.230
	Monocyte counts (/mm ³)	686.3 \pm 878.2	433.6 \pm 195.2	2.180	.031
	hs-CRP (mg/dL)	0.3 \pm 0.4	0.4 \pm 1.0	-0.536	.593
	Homocystein (μ mol/L)	9.7 \pm 4.7	5.7 \pm 1.3	6.392	<.001
	Fibrinogen (mg/dL)	242.6 \pm 70.5	268.3 \pm 71.9	-2.012	.046
	DL-cholesterol (mg/dL)	49.0 \pm 11.5	55.6 \pm 12.0	-3.234	.002
	Triglyceride (mg/dL)	110.8 \pm 56.5	82.5 \pm 55.8	2.889	.005
Risk factors	Hypertension	20 (28.5)	21 (32.8)	0.305	.705
	Diabetes	6 (8.5)	8 (12.5)	0.567	.574
	Hypercholesterolemia (\geq 200 mg/dL)	36 (51.4)	27 (42.9)	6.101	.016
	Smoking*	40 (57.1)	5 (7.8)	43.445	.001
	Family history of CVD	13 (18.5)	8 (12.5)	0.930	.474
	BMI \geq 25 kg/m ²	35 (50.0) / 25.4 \pm 3.1	25 (39.0) / 24.3 \pm 2.9	1.233	.291
	Number of risk factor \geq 1	59 (84.3)	45 (70.3)	3.220	.093

WBC = white blood cell; hs-CRP = high sensitivity C-reactive protein; HDL = high density lipoprotein; CVD = cardiovascular disease; BMI = body mass index.

*Included current smoker and ex-smoker both.

Table 3. Correlations between flow-mediated dilation and continuous variables

	FMD	Age	TC	TG	BMI	HDL-C	LDL-C	WBC
FMD	1	-.094	-.186*	-.084	-.012	-.124	-.095	-.198*
Age		1	.084	-.012	-.133	-.032	.147	-.082
TC			1	.381**	.111	.123	.718**	.088
TG				1	.161	-.161	.167*	.033
BMI					1	-.122	.043	.063
HDL-C						1	.002	-.122
LDL-C							1	< .001
WBC								1

FMD = flow-mediated dilation; NMD = nitroglycerin-mediated dilation; TC = total cholesterol; TG = total glyceride; BMI = body mass index; HDL-C = high density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; WBC = white blood cell.

* $p < .05$; ** $p < .01$.

Table 4. Relationship between flow-mediated dilation and nominal variables

Variables		FMD (%), M ± SD	χ^2	p
Gender	Male	8.0 ± 3.2	4.187	.045
	Female	9.5 ± 4.7		
Number of risk factor	≥ 1	8.1 ± 3.8	6.238	.012
	None	10.0 ± 4.2		
Smoking	Yes	6.8 ± 3.1	13.833	< .001
	No	10.3 ± 4.1		

FMD = flow-mediated dilation.

과거에 흡연을 하였거나 현재 흡연 중인 군이 FMD값이 유의하게 낮았다($p < .05$).

3. 혈관내피세포 기능저하에 영향을 미치는 인자

혈관내피세포 기능, 즉 혈관확장 정도를 평가하는 FMD 값을 종속변수로 하여 이에 대한 예측 인자를 확인하기 위한 단계적 다중선형회귀분석(stepwise multiple regression)을 시행하였다. 대상자의 단변량 분석에서 통계적으로 지지된 심혈관질환 위험요인 및 염증 표지자 등을 독립변수로 하여 분석하였다. Chi-square test에서 유의하게 나타난 명목변수인 성별과 흡연 유무는 더미변수 처리하였다. 본 연구결과 이형협심증 환자의 FMD에 대한 예측 모형은 통계적으로 유의하

였으며($F = 18.766, p \leq .001$), 모형의 설명력을 나타내는 수정된 결정계수(Adjusted R^2)는 .204로 흡연 유무(18.1%)와 총콜레스테롤 수치의 증가(2.3%)가 모형을 20.4% 설명하는 것으로 나타났다(Table 5).

IV. 논 의

이형협심증은 발병의 주요 원인이 일반적인 관상동맥질환 위험요인과 마찬가지로 대상자의 생활습관과 많은 관련이 있어 발병 예방을 위한 생활습관 개선과 발병 후 재발 방지를 위한 자기관리가 필요한 질환이다. 그럼에도 불구하고 장기 생존율이 다른 관상동맥질환보다 높고, 칼슘 길항제 복용 등으로 발병 후 증상 관리가 잘되는 편이어서 상대적으로 예방을 위한 기초

Table 5. Predicting factors on flow-mediated dilation by multiple linear regression analysis

Variables	Unstandardized Coefficients		Standardized β	t	Adj R ²	p	F
	B	SE	β				
(Constant)	13.508	1.427		8.971	.204	< .001	18.766*
Smoking	-3.459	0.606	-.448	-5.688	.181	< .001	
Total cholesterol	-0.015	0.007	-.163	-2.150	.023	.033	

* $p < .001$.

연구가 거의 이루어지지 않았다. 그러나 국내의 이형협심증 환자 대상의 장기간의 추적 관찰 연구에서 주요 심장사건이 없는 5년, 10년의 생존율이 점차 낮아졌으며, 흡연과 진단 당시 심근경색증으로 내원한 경우 이러한 생존율에 영향을 주는 인자로 밝혀졌고 지속적인 약물 복용에도 불구하고 협심증통의 재발에 의한 재입원이 18.8%나 되는 것으로 보고되었다(Yoo et al., 2008). 따라서 이형협심증 환자를 대상으로 한 임상적 특성을 파악하고 병인관련 요인을 밝히는 연구가 필요한 시점이라고 본다.

본 연구대상자들의 관상동맥질환 위험요인을 살펴보면 고혈압은 대상자의 약 30%, 당뇨는 약 10% 정도에서 가지고 있었으며, 남성의 50%와 여성의 39%가 BMI 25 이상의 비만도를 나타냈다. 남성의 57%가 현재 흡연 중이거나 최근에 중단하였다고 답하였으며, 남성의 51%와 여성의 33%가 고콜레스테롤혈증을 가지고 있었다. 고혈압, 당뇨, 고콜레스테롤혈증, 흡연, 가족력 및 비만지수의 위험요인 중 하나 이상을 가지고 있는 경우가 남성의 84%, 여성의 70%를 차지하였다. 본 연구에서 대상자들의 평균 나이는 55세였으며 Kang 등(2002)의 연구에서의 59세와 마찬가지로 이형협심증의 발생 연령이 다른 국내 심근경색증 환자들의 평균 발생 연령인 63세(Jeong et al., 2007)보다 현저히 적은 생산 연령층이므로 더욱 생활습관개선과 위험요인관리에 대한 계몽과 교육이 필요하다고 사료된다. 특히 위험요인을 하나 이상 가지고 있는 군($n = 91$, 68%)에서 위험요인이 전혀 없는 군($n = 43$, 32%)보다 혈관내피세포 기능(FMD)이 통계적으로 유의하게 저하되어 있는 결과는 이러한 교육의 필요성을 뒷받침한다고 볼

수 있다. 그러나 본 연구에서 동맥경화증의 제 위험요인이 전혀 없었던 남성($n = 11$, 16%)과 여성($n = 19$, 30%)의 이형협심증 관련 요인을 찾기 위해서는 본 연구에서 조사하지 못한 식이습관, 운동 여부, 스트레스 정도나 직업 환경에 대한 포괄적 조사연구가 향후 추가로 필요하다고 하겠다.

본 연구에서는 이형협심증의 예측 변인을 밝히기 위해 이형협심증 발생의 강력한 기전으로 알려진 혈관내피세포 기능, 즉 혈관의 확장 정도를 결과 변수로 하여 독립적인 예측 인자를 찾고자 하였다. 본 연구자는 선행 연구에서 이미 에르고노빈 유발 관상동맥조영 소견상 양성군(이형협심증군)과 음성군(미세혈관협심증군)과의 FMD를 비교 분석한 결과 이형협심증군에서 FMD가 현저하게 저하되어 있음을 보고한 바 있다(Cho et al., 2007). 따라서 이형협심증의 진단에 있어 침습적 검사로 경제적 부담감과 불편감을 가져오는 관상동맥조영술의 실시 이전에 초음파실 간호사에 의해 시행되는 간편하고 비침습적 방법인 혈관내피세포 기능의 측정과 해석은 초기 진단과 동맥경화진행 정도를 평가할 수 있다는 점에서 그 유용성이 있다고 할 수 있다. 향후 심 초음파실 간호사들 간에 이러한 FMD의 평가 방법과 임상적 의의에 대한 공유와 연구가 계속되어야 하리라고 본다.

단계적 다중회귀분석결과 흡연이 이형협심증의 발생 기전인 혈관 내피세포의 기능저하를 예측하는 가장 강력한 인자로 밝혀졌다. 이는 만성 흡연자에서 혈관내피세포의 기능은 현저히 저하되어 있고 이는 흡연의 유리기(free radical)에 의한 혈관손상이 원인이며 동맥경화증 진행의 하나의 기전으로 작용한다는 선행연구

(McVeigh, Lemay, Morgan, & Cohn, 1996)와, 국내 이형협심증 환자에서 흡연이 이형협심증의 발생과 장기 생존율에 영향을 미친 중요한 인자(Kang et al., 2002; Yoo et al., 2008) 라고 밝힌 선행연구의 결과를 지지한다. 흡연은 혈관내피세포에 직접적으로 독성과 혈관확장인자의 분비 감소, 혈관수축인자의 분비를 통하여 관상동맥을 수축시키고, 혈소판 응집 증가와 혈전 형성 물질을 증가시켜 혈전의 형성을 촉진한다. 본 연구 전체 대상자의 약 34%가 현재 흡연 중이거나 최근 3개월 이내에 중단한 것으로 나타났는데, 이는 90년도 후반에 조사된 선행연구의 74.7%보다는 낮았으며(Kang et al., 2002), 이는 최근 들어 전 국민의 흡연을 감소와 관련이 있다고 본다. 하지만, 남성 대상자의 57%가 흡연자였고 남성 흡연자의 약 93%가 40대와 50대의 연령층이었던 것은 중년 남성에서 이형협심증을 포함한 관상동맥질환 예방을 위한 금연교육이 절실히 필요함을 증명한다. 또한 이형협심증 치료 후 재입원과 같은 주요 심장사건이 없는 생존율이 금연을 한 경우 흡연을 지속하는 경우보다 2.2배 더 높은 것으로 장기간 추적관찰에서 밝혀졌다(Yoo et al., 2008). 따라서 이형협심증 진단을 받은 흡연자를 대상으로 병원 내에서 퇴원 전 금연 교육이 절실히 필요하다고 본다. 선행연구에서 일반 성인이나 관상동맥질환으로 진단받은 흡연자들에게 금연의 성공률을 높이기 위해서는 금연의 유익성에 대한 지각을 높이는 것이 필요함이 밝혀졌다(Kim, 2005; Oh, 2001). 또한 금연변화단계에 따른 자기효능감의 증진은 성인과 산업장 남성근로자를 대상으로 한 연구에서 금연과정에 강력한 영향을 준다는 것이 보고되었다(Chang, Kim, Kil, Seomun, & Lee, 2005; Lee, Park, & Seo, 2002). 따라서 병원이나 지역사회에서 남성 흡연자들을 대상으로 이형협심증을 포함한 관상동맥질환 예방 및 재발 방지를 위한 금연 교육을 할 때 금연 변화단계를 고려하여 중재집단을 세분화한 포괄적인 금연중재전략의 수립이 필요하리라고 본다.

본 연구에서 총콜레스테롤의 증가가 혈관내피세포 기능저하의 두 번째 예측인자임이 밝혀졌다. 이러한 결과는 협심증과 이형협심증 환자를 대상으로 시행한

기존의 국내외 보고에서 FMD와 총콜레스테롤의 음의 상관관계가 있었다는 결과와 일치하였으며(Synn, Bae, & Kim, 2004), FMD 측정의 유용성과 재현성을 입증할 수 있었다. 심혈관질환으로 인한 사망자 중 30%는 콜레스테롤증가와 관련이 있다. 다중위험요인중재연구(multiple risk factor intervention trial)에 의하면 총콜레스테롤이 200 mg/dL 이상으로 증가하면 관상동맥질환이 증가하고, 240 mg/dL 이상이면 그 사망률이 2배가 된다고 한다(Neaton & Wentworth, 1992). 그러나 본 연구에서 대상자의 42%만이 고 콜레스테롤혈증을 가지고 있었으므로 정상 콜레스테롤혈증을 가진 나머지 대상자들에게서 다른 관여 인자의 중요성도 고려해야 할 것으로 본다.

죽상동맥경화증은 명백히 염증성질환이며 단순히 지질의 축적만으로는 초래되지 않는다. 본 연구의 단변량 분석결과 혈청 염증 인자 중에서 백혈구의 수가 혈관내피세포 기능저하와 통계적으로 유의한 음의 상관관계를 보였으나 다변량 분석에서는 백혈구의 수가 유의하게 지지되지 않았다. Elkind 등(2005)은 증가된 백혈구의 증가는 내피세포 기능저하와 음의 상관관계가 있으며, 심혈관 위험인자 중 염증성 인자인 백혈구의 증가는 건강한 성인에서 심혈관질환의 발생을 예견할 수 있으며 급성관상동맥증후군 환자의 예후 추정에 유용한 지표이고, 심근경색, 뇌졸중, 말초혈관질환 및 이로 인한 사망률의 증가와 관련된 중요한 독립적인 위험인자로 보고하였다. 따라서 혈관내피세포 기능저하와 염증성 인자와의 독립적인 관련성을 입증하기 위한 추후 연구와 표본의 수를 확대한 연구가 이루어진다면 이형협심증 환자에서 염증관련 병인을 규명할 수 있을 것으로 사료된다.

본 연구에서는 연령의 증가는 혈관내피세포 기능과 상관성이 없는 것으로 나타났으며, 이는 연령증가가 내피세포 기능저하의 독립적 인자였다는 Vita 등(1990)의 보고와 상반된다. 이러한 상반된 결과는 본 연구대상자의 수가 많지 않았고 대체로 젊은 연령층이 많았으며, 50% 이상의 남성 대상자에게서 나타난 고 콜레스테롤혈증과 흡연의 영향이 너무 강하여 연령이 미치는 영향을 관찰하기가 어려웠을 가능성이 있다. Celermajer 등

(1994)은 50세 초반까지는 혈관내피세포 기능이 대체로 잘 유지되다가 그 이후 급격히 감소된다고 하였는데, 본 연구에서 여성 대상자의 경우에는 평균 연령이 50대 중반(54.9±9.9) 밖에 되지 않았으므로 연령이 내피세포의 기능이 미치는 효과가 잘 반영되지 않았을 수 있다고 본다. 그러나 Woo 등(1997)은 16~70세의 성인을 대상으로 한 연구에서 호주출신의 성인과는 대조적으로 중국출신의 성인에게서는 연령의 증가가 내피세포의 기능 저하에 유의한 영향을 미치지 않음을 보고한 바 있으며 그 이유는 동서양의 인종적인 차이일 가능성을 제시한 바 있다. 따라서 다양한 연령층에서 표본의 수를 확대하여 정상 콜레스테롤치를 보이며 흡연을 하지 않는 이형협심증 환자를 포함한 연구를 통해 연령이 내피세포 기능에 미치는 영향을 재확인해야 할 필요가 있을 것으로 사료된다.

본 연구에서 나타난 이형협심증 대상자들에게서 파악된 위험요인들은 다른 관상동맥질환자들의 위험요인과 일치한다. 그러나 다른 관상동맥질환과는 달리 생산연령층에서의 호발은 중요한 시사점이라고 본다. 선행연구에서 금연, 고혈압 조절, 콜레스테롤 조절, 운동요법 등의 생활습관개선은 혈관내피세포 기능을 향상시키는 것으로 나타났으므로(Bonetti, Lerman, & Lerman, 2003; Lavrencic., 2000) 이형협심증을 진단받은 대상자들에게 적극적인 금연 교육과 총콜레스테롤의 조절 및 염증인자의 활성 억제를 위한 치료와 관리를 병행한다면 통증 재발에 의한 재입원의 예방과 좋은 예후를 기대할 수 있으리라 생각한다.

본 연구는 일 지역병원의 환자들을 대상으로 하였기 때문에 연구의 결과를 전체 이형협심증 환자의 경우로 일반화하는 데 제한점이 있다. 또한 본 연구대상자의 90%가 40, 50대인 중장년층임을 고려할 때 관상동맥질환의 위험인자로 제시된 식습관, 신체활동 및 스트레스 정도를 포함하지 않아서 영향 인자로서의 독립변수를 넓게 측정하지 못한 한계를 가진다.

V. 결론 및 제언

이형협심증의 강력한 발생 병인인 혈관내피세포 기

능 저하에 대한 독립적 예측변인을 밝히기 위해 총 134명의 이형협심증으로 진단받은 C대학병원 환자를 대상으로 연구를 수행하였다. 혈관초음파기기를 이용하여 상완동맥의 이완 정도인 혈관내피세포의존성 혈관확장반응(FMD)을 측정하고 그 값에 대한 단계적 다중선형회귀분석 결과 흡연과 혈청 내 총 콜레스테롤의 증가가 혈관내피세포 기능 저하를 20.4% 설명하는 독립적 예측인자임이 밝혀졌다. 본 연구에서 남성 환자의 57%가 현재 흡연 중이거나 최근에 중단하였으며, 고 콜레스테롤혈증은 남성 환자의 51%, 여성 환자의 33%에서 가지고 있는 것으로 나타났다. 대상자의 90%가 생산연령층인 40대와 50대임을 감안할 때 이형협심증의 예방과 흉통 재발에 의한 재입원 방지를 위해서 이러한 위험인자의 관리 및 생활습관개선을 위한 교육의 필요성을 확인하였다. 지역사회의 산업장과 보건소 간호사들은 심혈관 위험요인을 가진 생산 연령층의 남성과 여성을 대상으로 이형협심증의 발병뿐만이 아닌 관상동맥질환의 예방을 위해 건강생활습관의 체계적인 실천을 유도하는 적극적인 교육적 중재가 필요하다고 본다. 본 연구를 통해 이형협심증 조기진단을 위한 임상 초음파간호사에 의한 비침습적 FMD 측정의 유용성을 확인하였고, 간호교육현장에서 다른 관상동맥질환에 비해 상대적으로 알려지지 않은 이형협심증의 교육과 연구를 위한 기초자료의 제공에 연구의 의의가 있다. 향후 표본수의 확대와 다양한 관상동맥질환의 위험요인을 포함한 반복 연구가 필요하며, 이형협심증이 없는 정상인군을 포함한 비교 연구를 통해 이형협심증군과 정상인군 간의 FMD 정도의 차이와 정상인군의 FMD의 독립적 예측변인을 확인, 비교할 것을 제안한다.

References

American Heart Association (2008). Risk factors and coronary heart disease. Retrieved April 20, 2009, from <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4726>
Braunwald, E., Zipes, D. P., & Libby, P. (2001). *Heart disease* (6th ed.). Philadelphia; WB Saunders 1324-1328.
Bonetti, P. O., Lerman, L. O., & Lerman, A. (2003). Endothelial dysfunction: A marker of atherosclerotic risk. *Arteriosclerosis*,

- Thrombosis, and Vascular Biology*, 23(2), 168-175.
- Celermajer, D. S., Sorensen, K. E., Gooch, V. M., Spiegelhalter, D. J., Georgakopoulos, D., Robinson, J., & Deanfield, J. E. (1994). Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *Journal of American College Cardiology*, 24(2), 471-476.
- Chang, S. O., Kim, E. J., Kil, S. Y., Seomun, G. A. & Lee, S. J. (2005). Influential variables on intention and action to quit smoking between adolescent smokers and adult smokers-based on the transtheoretical model. *Journal of Korean Academy of Nursing*, 35(7), 1410-1419.
- Cho, S. H., Park, I. H., Jeong, M. H., Hwang, S. H., Yun, N. S., Hong, S. N., Lee, S. R., Kim, K. H., Moon, H. Y., Hong, Y. J., Park, H. W., Kim, J. H., Ahn, Y. K., Cho, J. G., Park, J. C., & Kang, J. C. (2007). Increased inflammatory markers and endothelial dysfunction are associated with variant angina. *Korean Circulation Journal*, 37(1), 27-32.
- Corretti, M. C., Anderson, T. J., Benjamin, E. J., Celermajer, D., Charbonneau, F., Creager, M. A., Deanfield, J., Drexler, H., Gerhard-Herman, M., Herrington, D., Vallance, P., Vita, J., & Vogel, R., International brachial artery reactivity task force (2002). Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: A report of the international brachial artery reactivity task force. *Journal of the American College of Cardiology*, 39(6), 257-265.
- De Meyer, G. R., & Herman, A. G. (1997). Vascular endothelial dysfunction. *Progress in Cardiovascular disease*, 39(4), 325-342.
- Elkind, M. S., Sciacca, R. R., Boden-Albala, B., Tondella, M. L., Feikin, D. R., Fields, B. S., Sacco, R. L., Di Tullio M. R., & Homma, S. (2005). Leukocyte count is associated with reduced endothelial reactivity. *Atherosclerosis*, 181(2), 329-338.
- Han, K. I., Han, K. H., Park, S. W., Kim, Y. K., Sohn, D. W., Lee, M. M., Park, Y. B., & Seo, J. D. (1991). The vasomotor tone in vasospastic angina. *Korean Circulation Journal*, 21(5), 889-896.
- Hung, M. J., Cherng, W. J., Cheng, C. W., & Li, L. F. (2006). Comparison of serum levels of inflammatory markers in patients with coronary vasospasm without significant fixed coronary artery disease versus patients with stable angina pectoris and acute coronary syndromes with significant fixed coronary artery disease. *American Journal of Cardiology*, 97(10), 1429-1434.
- Hung, M. J., Cheng, C. W., Yang, N. I., Hung, M. Y., & Cherng, W. J. (2007). Coronary vasospasm-induced acute coronary syndrome complicated by life-threatening cardiac arrhythmias in patients without hemodynamically significant coronary artery disease. *Internal Journal of Cardiology*, 117(1), 37-44.
- Jeong, M. H., Kim, Y. J., Kim, J. J., Jo, M. C., Ahn, Y. G., & KAMIR investigators (2007). Korean acute myocardial infarction registry. *Korean Circulation Journal Supplement*, 37(10), 3-18.
- Jeong, M. H., Park, J. C., Rhew, J. Y., Kang, K. T., Lee, S. H., Cho, J. H., Kim, N. H., Kim, K. H., Ahn, Y. K., Bae, Y., Cho, J. G., Park, J. C., Kim, S. H., & Kang, J. C. (2000). Successful management of intractable coronary spasm with a coronary stent. *Japanese Circulation Journal*, 64(11), 897-900.
- Kang, J. A., Lee, Y. S., Park, S. H., Lee, J. W., Kim, B. Y., Im, D. S., Lee, M. S., Kim, J. H., Jeong, J. Y., Choi, S. W., Jeong, J. O., & Seong, I. W. (2002). Clinical characteristics of patients with variant angina. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 63(2), 195-202.
- Kim, H. S. (2005). Features related to smoking and psychological characteristics of coronary artery patients associated with the stage of change in smoking cessation. *Journal of Korean Academy of Adult Nursing*, 17(4), 592-601.
- Lawrencic, A., Salobir, B. G., & Kaber, I. (2000). Physical training improves flow mediated in patients with the polymetabolic syndrome. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 20, 551-555.
- Lee, Y. M., Park, N. H., & Seo, J. M. (2002). Process of change, self-efficacy and decisional balance corresponding to stage of change in smoking cessation in industrial workers. *Journal of Korean Academy of Adult Nursing*, 15(3), 483-492.
- Libby, P., Ridker, P. M., & Maseri, A. (2002). Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 105(9), 1135-1143.
- McVeigh, G. E., Lemay, L., Morgan, D., & Cohn, J. N. (1996). Effect of long-term cigarettes smoking on endothelial-dependent responses in humans. *American Journal of Cardiology*, 78(6), 668-672.
- Neaton, J. D., & Wentworth, D. (1992). Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall finding and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Archives of Internal Medicine*, 152(1), 56-64.
- Oh, H. S. (2001). Analysis for influences of individual characteristics, experience, cognition, and affect relating to smoking quitting behavior on commitment to a plan of and practice for smoking quitting behavior. *Journal of Korean Academy of Adult Nursing*, 13(2), 277-290.
- Synn, Y. C., Bae, J. H., & Kim, K. Y. (2004). Correlation between endothelial function and the extent of coronary atherosclerosis. *Korean Circulation Journal*, 34(8), 752-760.
- Teragawa, H., Kato, M., Kurokawa, J., Yamagata, T., Matsuura, H., & Chayama, K. (2001). Endothelial dysfunction is an independent factor responsible for vasospastic angina. *Clinical Science*, 101(6), 707-713.
- Vita, J. A., Treasure, C. B., Nabel, E. G., McLenachan, J. M., Fish, R. D., Yeung, A. C., Vekshtein V. I., Selwyn, A. P., & Ganz, P. (1990). Coronary vasomotor response of acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation*, 81(2), 491-497.
- Wang, C. H., Kuo, L. T., Hung, M. J., & Cherng, W. J. (2002). Coronary vasospasm as a possible cause of elevated cardiac

- troponin I in patients with acute coronary syndrome and insignificant coronary artery disease. *American Heart Journal*, 144(2), 275-281.
- Woo, K. S., McCrohon, J. A., Chook, P., Adams, M. R., Robinson, J. T., McCredie, R., Lam, C. W., Feng, J. Z., & Celermajer, D. S. (1997). Chinese adults are less susceptible than whites to age-related endothelial dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*, 30(5), 113-118.
- Wu, W. C., Sharma, S. C., Choudhary, G., Coulter, L., Coccio, E., & Eaton, C. B. (2005). Flow-mediated vasodilation predicts the presence and extent of coronary artery disease assessed by stress thallium imaging. *Journal of nuclear cardiology*, 12, 538-544.
- Yoo, S. Y., Shin, D. H., Jeong, J. I., Yoon, J. Y., Ha, D. C., Cho, S. W., & Cheong, S. S. (2008). Long-term prognosis and clinical characteristics of patients with variant angina. *Korean Circulation Journal*, 38(12), 651-658.