

^{99m}Tc-LDL (Low Density Lipoprotein)신티그라피를 이용한 동맥경화병소 진단

경희대학교 의과대학 내과학교실

김덕윤 · 고은미 · 우정택 · 김성운 · 양인명
김진우 · 김영설 · 김광원 · 최영길

= Abstract =

Detection of Atherosclerotic Lesion with ^{99m}Tc-LDL Scintigraphy

Deog Yoon Kim, M.D., Eun Mi Koh, M.D., Jeong Taek Woo, M.D., Sung Woon Kim, M.D.

In Myung Yang, M.D., Jin Woo Kim, M.D., Young Seol Kim, M.D.

Kwang-Won Kim, M.D. and Young Kil Choi, M.D.

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

Diagnostic approaches such as angiography, ultrasound, computed tomography and nuclear magnetic resonance have limitation for contributing to the early clinical diagnosis of atherosclerosis.

Recently, ^{99m}Tc-labelled low density lipoprotein was developed to detect early atherosclerotic lesion by external imaging with gamma camera.

To determine whether ^{99m}Tc-LDL scintigraphy can visualize the active atherosclerotic lesion, rabbits were injected with ^{99m}Tc-LDL, 3 months after feeding dietary fat (lanolin) and we obtained following results.

- 1) Labelling efficiency of ^{99m}Tc-LDL was 79~88%.
- 2) Biodistribution study of normal rabbits with ^{99m}Tc-LDL revealed the high activities in spleen, adrenal gland, liver, kidney which are major organs of high metabolic rate of LDL.
- 3) Three months after feeding lanolin, serum cholesterol was markedly increased from 74 ± 17 mg/dl to 979 ± 153 mg/dl and histologic study of aorta after sacrificing the rabbit demonstrated marked atherosclerotic changes.
- 4) Atherosclerotic lesion of abdominal aorta which was confirmed with histologic study could be demonstrated in ^{99m}Tc-LDL scintigraphy after feeding lanolin for 3 months.

In conclusion, the results of this preliminary investigation suggest that it may be possible to image active atheromatous lesion with ^{99m}Tc-LDL. It is anticipated that this promising agent may allow the in vivo monitoring of preclinical atherosclerotic lesions and may be useful to evaluate the metabolic pathway of LDL in humans.

서 론

동맥경화는 현재 우리나라의 주요 사망원인으로 잘 알

본 논문은 방사성동위원소 응용물질연구센터의 연구비 보조로 이루어 졌음.

려져 있는 뇌졸중과 산업화 및 선진국화되면서 급증하고 있는 허혈성 심질환의 기본 병변으로 이에 대해 많은 의학적 연구가 진행중이며 사회적으로도 많은 관심이 집중되어 있는 분야이다. 또한 당뇨병, 고혈압등의 성인병이 증가하고 의학의 발달로 말기신부전증 환자의 생존율이 증가하면서 이들 질환에서 동맥경화와 연관된 합병증의

빈도가 증가하고 있는 추세로 동맥경화의 조기진단과 치료 및 예방이 중요한 의학의 과제가 되고 있다. 이런 동맥경화병소는 만성적으로 서서히 진행되고 혈관의 내경이 심하게 좁아져 임상적인 소견을 나타내는 말기병변이 되어서야 임상적으로 진단이 가능한 경우가 많아 초기병변이거나 동맥경화가 진행중인 병변에 대한 정확한 평가가 쉽지 않다.

현재 동맥경화병소를 검사하는 방법으로는 혈관촬영술이 주로 이용되는데 침습적인 검사방법으로 환자에게 많은 불편함을 주고 병변의 진행여부나 활성도를 알기 어렵고 동시에 여러 혈관에 대한 평가가 불가능하므로 조기병변에 대한 검색검사(screening test)의 목적으로는 적합하지 않다. 또한 초음파검사를 통하여 동맥의 혈류량과 속도를 평가함으로써 동맥의 폐쇄정도를 평가할 수 있고 비침습적인 검사라는 점에서 쉽게 반복시행할 수 있는 장점이 있으나 전신의 혈관을 동시에 평가할 수 없고 병변의 활성도에 대한 평가가 불가능하며 probe의 위치에 따라 많은 오차가 발생할 수 있는 것이 단점으로 지적되고 있다.

1983년 Lees등¹⁾이 LDL (Low Density Lipoprotein) 이 동맥경화가 진행되는 병변에 지속적으로 침착한다는 사실에 기초하여 I-125에 low density lipoprotein을 표지화하여 동맥경화병변이 있는 혈관을 신티그라피로 영상화가 가능함을 보고하였다. 여러 연구 결과에 의하면 방사성 동위원소로 표지된 LDL이 손상된 동맥벽에 비교적 빠른 속도로 침착하고 technetium이나 indium을 사용하여 더 좋은 결과를 얻었음을 보고하고 있다²⁻⁵⁾. LDL을 이용한 신티그라피가 동맥경화병소를 진단하는데 유용하게 사용될 수 있다면 비침습적인 검사이면서 전신을 동시에 평가할 수 있으며 활성도가 있는 병변에만 침착하므로 진행중인 병변에 대한 활성도를 알 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 이에 대한 국내연구는 아직 보고된 바 없었다. 따라서 저자들은 LDL 신티그라피의 임상적 적용에 있어 기초연구의 목적으로 technetium에 low density lipoprotein의 표지화반응에 적절한 조건과 체내분포에 관하여 알아보고 식이성 지방으로 동맥경화병소를 유발시킨 토끼에서 LDL 신티그라피가 병변을 반영할 수 있는지 여부를 관찰하여 LDL 신티그라피의 동맥경화병소진단 가능성을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

실험동물은 체중 1.5~2.5 kg의 male Newzealand white rabbit을 사용하였고 정상 대조군 4마리와 콜레스테롤 식이성 지방인 lanolin (Sigma)을 각각 1개월과 3개월간 사료에 섞어 매일 1회씩 체중 kg당 3.5g씩 경구투여하여 동맥경화를 유발시킨 토끼 3마리를 동맥경화의 실험모델로 하였다.

Lanolin 투여전과 투여후 1개월, 3개월에 혈청 콜레스테롤치등을 측정하였고 토끼를 희생한 후 복부대동맥 및 경부동맥조직을 얻어 동맥경화병소의 형성유무를 관찰하였다. LDL은 human low density lipoprotein (1.050 g/ml, Sigma)을 구입하여 사용하였다.

2. ^{99m}Tc을 이용한 LDL표지 및 표지효율

LDL 2.5 mg과 30~40 mCi의 ^{99m}TcO₄⁻를 falcon tube에 넣고 10 mg의 sodium dithionite와 0.1 ml의 0.5 M glycine buffer (pH 9.8)를 첨가한 후 실온에 30분간 방치한다. 0.15 M sodium chloride(pH 8.0)로 전처리한 sephadex G-50 column (2.5×10 cm)에서 sodium bicarbonate buffer로 column을 elution시킨 후 LDL이 포함된 용액을 통과시킨다. 표지효율의 측정에는 sephadex G-50 column을 통과시킨 용액을 2 ml간격으로 모아 전기영동을 시행하고 oil red로 염색하여 LDL band를 확인한 후 band와 나머지 부분의 방사능을 감마카운터(Peckard)로 측정하여 전체 방사능에 대한 LDL band 부위의 방사능을 백분율로 계산하였다.

3. ^{99m}Tc-LDL신티그라피

^{99m}Tc-LDL 5~10 mCi를 0.22 μ 필터에 통과시킨 후 토끼에게 정맥주사하고 16시간후에 스캔을 시행하였다. 스캔은 Toshiba 감마카메라(GCA 901-A)로 저에너지 다목적 조준기(low energy all purpose collimator)를 이용하여 각 영상당 600,000계수를 하였으며 전, 후전면상을 얻었다.

4. ^{99m}Tc-LDL의 토끼체내 분포

신티그라피 영상을 얻은 후 토끼를 희생하여 각 장기를 적출하여 무게를 재고 감마카운터로 방사능을 측정한다.

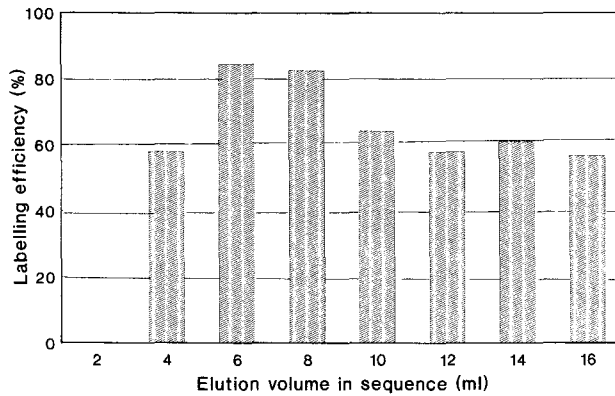


Fig. 1. Labelling efficiencies of radioisotope according to elution volume.

후 조직그램당 방사능을 구하여 생체내 분포를 알아보았다.

결 과

1. ^{99m}Tc-LDL의 표지효율

Sephadex G-50 column을 통과한 용액을 2분간격으로 모아 표지효율을 측정한 결과 처음 4 ml 이후의 4 ml 용액에서 표지효율이 79~88%로 가장 높았으며 (Fig. 1), 전기영동상에서 LDL band와 감마카운터로 측정된 방사능의 최고치는 일치하였다 (Fig. 2).

2. Lanolin을 이용한 동맥경화병소의 유발

혈청 콜레스테롤치는 lanolin 투여 1개월후 기저치 74 ± 17 mg/dl에서 657 ± 153 mg/dl로, 3개월에 979 ± 153 mg/dl로 증가하였고 lipid profile에 대한 전기영동 검사상에서 lanolin 투여전에 비하여 투여후의 cholesterol/HDL비가 2.81에서 12.86으로 증가하였고 LDL/HDL비도 1.61에서 8.93으로 현저하게 증가하여 동맥경화의 위험도가 높아졌음을 관찰할 수 있었다 (Table 1). 1개월과 3개월에 각각 조직검사상에서 복부대동맥의 동맥경화병소가 확인되었다 (Fig. 3).

3. ^{99m}Tc-LDL 신티그라피

^{99m}Tc-LDL 투여후 16시간 영상에서 간, 비장, 신장, 부신의 방사능의 관찰되었고 정상 대조군과 1개월간

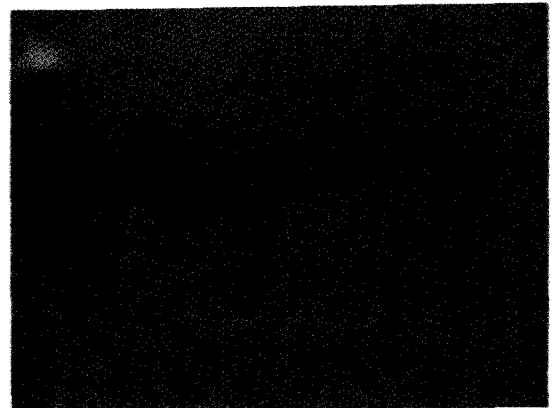


Fig. 2. Electrophoresis of LDL and ^{99m}Tc-LDL
1: LDL without labelling
2-8: Labelled LDL according to elution volume in sequence
3-4: collected fraction for injection to rabbits (Labelling efficiency; 79~88%)

lanolin을 투여하여 동맥경화를 유발시킨 토끼에서는 특이한 소견이 보이지 않았으나 lanolin을 3개월간 투여하였던 토끼에서는 복부대동맥 부위에 동위원소의 국소적 침착을 관찰할 수 있었으며, 이 부위의 조직표본 검사상 동맥경화병소가 확인되었다 (Fig. 4~7).

4. ^{99m}Tc-LDL의 토끼 체내 분포

^{99m}Tc-LDL의 그램조직당 방사능은 비장, 부신, 간, 신장등과 같이 LDL의 대사와 밀접한 연관이 있는 장기



Fig. 3. Atherosclerotic lesion induced by lanolin in abdominal aorta of rabbits. A; administration of lanolin for 1 month. B; administration of lanolin for 3 months (Foam cells and fibrin deposition are demonstrated at intima and blood clots and fibrin in the lumen suggest formation of thrombus, HE stain, $\times 100$)

Table 1. Changes of Lipid Profile After 3 Months Lanolin Feeding

	Basal	After 3 months lanoline feeding
Cholesterol (mg/dl)	74 \pm 17	979 \pm 153
Cholesterol/HDL	2.82	12.88
LDL/HDL	1.61	8.93

에서 주로 증가되어 있었다(Table 2).

고 찰

1913년 Anitshkow는 콜레스테롤이 풍부한 사료를 먹인 토끼의 혈청 콜레스테롤이 증가하고 대동맥과 관상동맥에서 동맥경화병변이 진행되고 있음을 확인하고 콜레

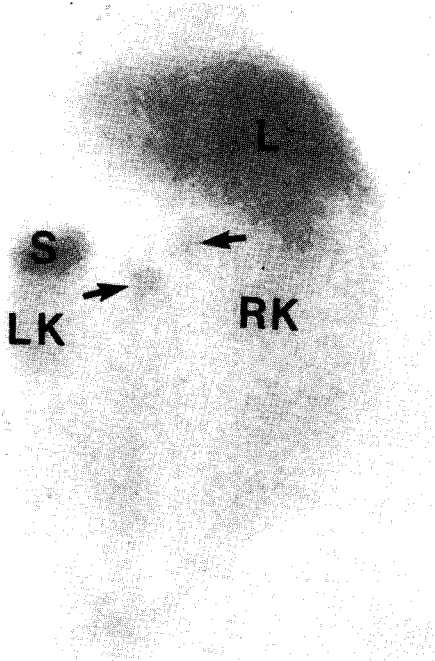


Fig. 4. ^{99m}Tc -LDL scintigraphy in normal rabbit (arrows indicate adrenal gland).
L; liver, S; spleen, RK; Rt. Kidney, LK; Lt. Kidney

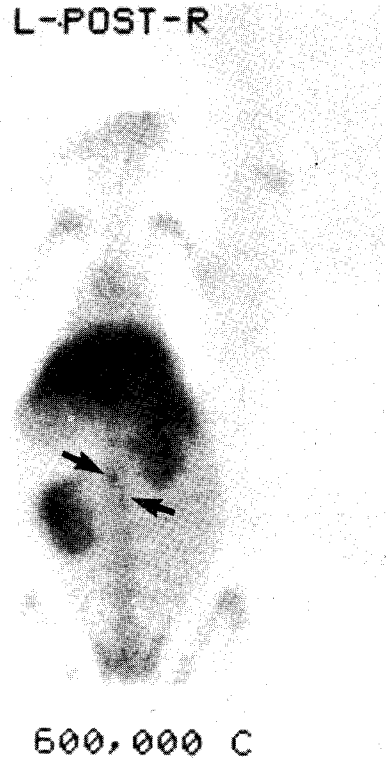


Fig. 6. ^{99m}Tc -LDL scintigraphy in a rabbit after feeding of lanolin for 3 months; Focal concentration of radioactivity in abdominal aorta (arrow) is demonstrated.

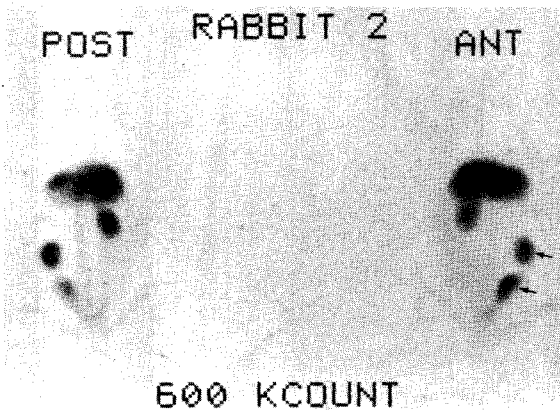


Fig. 5. ^{99m}Tc -LDL scintigraphy in a rabbit after feeding of lanolin for 1 month; No specific activity is noted. Arrows are radioactivity by contamination.

증명되었다⁶⁻⁸⁾. 1960년대 중반에 와서 혈중 콜레스테롤이 지단백에 의해 운반되며 동맥경화와 연관성이 있는 지단백이 LDL (low density lipoprotein)임을 알게 되었다. 1970년대에는 LDL 수용체 (LDL receptor)의 존재가 확인되었고, LDL 수용체의 감소와 혈청 콜레스테롤의 상승 및 동맥경화의 발생과 연관이 있음이 알려졌다. 이러한 동맥 경화는 젊은 연령에서부터 서서히 진행되어 동맥벽이 어느정도 이상 좁아지게 되면 고혈압, 협심증⁹⁾, 뇌졸중과 같이 치사율이 높은 질환으로 발전하게 된다. 이와 같은 성인병에 대해 사회적인 관심이 증가하고 있으며 의학적인 연구가 활발하게 진행되고 있으나 아직도 인체내에서 진행되는 동맥경화에 대한 정확한 병리생태는 확실하게 알려져 있지 않고 조기진단과 동맥경화의 진행속도 및 대사적측면에서의 활성도에 대한 평가도 현재 사용되는 혈관촬영술, 초음파검사, 전산화단층촬영등의 검사만으로는 충분하지 못한 실정이다.

스테롤이 동맥경화의 발생과 밀접한 관계가 있는 것으로 가정하였다. 이후 여러 연구결과에 의해서 혈중 콜레스테롤 수치와 동맥경화의 발생과 밀접한 관계가 있음이

1983년 Lees등¹¹⁾은 풍선도자(balloon-catheter)에 의



Fig. 7. Atherosclerotic lesion in abdominal aorta of 3 months-lanolin feeding rabbit, which was demonstrated as a lesion of focal accumulation of radioactivity in ^{99m}Tc -LDL scintigraphy (Fig 7); Massive infiltration of foam cells and deposition of fibrins are well demonstrated in intimal layer of aorta.

Table 2. Biodistribution of Radioactivity in Normal Rabbits

Organ	% of injected activity
Spleen	16.60 ± 6.40
Adrenal	13.62 ± 0.23
Liver	6.36 ± 2.13
Kidney	4.82 ± 1.20
Gall bladder	1.71 ± 0.82
Lung	0.64 ± 0.22
Intestine	0.46 ± 0.26
Pancreas	0.42 ± 0.16
Heart	0.36 ± 0.13
Aorta	0.36 ± 0.17
Gonads	0.31 ± 0.21
Bladder	0.29 ± 0.15
Stomach	0.14 ± 0.12
Muscle	0.07 ± 0.06

Mean ± S.E.

해 동맥경화를 유발시킨 토끼의 복부대동맥에 ^{125}I 표지 LDL이 침착되고 혈관내벽의 재생이 활발하게 일어나는 부위에 더 많이 침착하는 사실을 증명하여 방사성 동위원소로 표지한 LDL을 이용하여 동맥경화 병소를 영상

화시킬 수 있음을 보고하였다¹⁰⁾. 이후 이들은 혈관촬영술에 의해 경동맥의 동맥경화병소가 확인된 3명의 환자에서 ^{125}I 표지 LDL 신티그라피를 시행하여 경동맥 부위의 병소를 영상화할 수 있었음을 보고하였다. 이런 방사성 동위원소를 이용한 검사의 장점으로는 비침습적으로 전신의 혈관을 관찰할 수 있고 병변의 활성도를 반영하므로 병소의 진단뿐만 아니라 치료의 효과에 대한 평가도 가능할 것이라는 점을 들 수 있다.

본 연구에서는 iodine보다 영상에 있어 우수하고 경제적이면서 쉽게 이용할 수 있는 장점을 지닌 technetium에 LDL을 표지하여 동맥경화병소의 신티그라피 영상화가 가능한가를 알아보려고 Lees등¹¹⁾의 방법에 의해 technetium에 LDL을 표지하였다. 표지효율이 79~88%로 영상에 적합한 범위내에 있었고 신티그라피영상에서도 유리형태(free form)의 technetium에 의한 장(intestine)의 방사능등은 관찰되지 않아 technetium으로 표지된 LDL이 생체내에서 안정된 상태로 분포하는 것으로 추정되었다. 가토를 희생한 후 조직에서 측정된 방사능도 생체내의 LDL 대사가 일어나는 장기에 주로 분포되는 양상을 보였다. 특히 부신에 높은 농도로 존재하여 신티그라피 영상에서도 부신을 확인할 수 있으므로 동위원소로 표지된 LDL이 생체내의 LDL 대사를 관찰하는

목적으로 이용될 수 있을 것으로 생각되었다.

Pittman¹²⁾은 방사성동위원소로 표지된 LDL이 혈중내의 표지화되지 않은 정상적인 LDL과 같은 대사경로를 밟고 LDL의 성질을 잃지 않으며 LDL 수용체와의 결합능도 정상 LDL과 차이가 없음을 보고하였다. Vallabhajosula 등¹³⁾은 골수 증식성 질환(myeloproliferative disease)에서 ^{99m}Tc-LDL 신티그라피로 LDL의 생체내 분포를 관찰하여 이 질환에서 저콜레스테롤혈증의 원인이 비장과 골수에서 LDL의 이화작용이 증가하기 때문임을 보고하였다. Hay 등¹⁴⁾은 Watanabe hereditary hyperlipemic rabbit와 같이 LDL 수용체에 유전적인 결함이 있는 실험동물에서 ^{99m}Tc-LDL 신티그라피를 시행하여 정상 토끼에 비하여 LDL이 대사가 활발하게 일어나는 간의 방사능이 현저하게 감소함을 관찰하여 ^{99m}Tc-LDL을 이용하여 LDL의 대사이상을 신티그라피상에서 직접 확인할 수 있었음을 보고하였다. 본 연구에서 정상 대조군과 동맥경화가 유발된 토끼의 신티그라피 영상에서 이런 차이점은 관찰되지 않았는데, 그 이유는 LDL 대사이상의 정도가 LDL 수용체에 유전적인 결함이 있는 경우에 비하여 약하므로 두 군간의 차이가 확실하게 구분되기 어려웠던 것으로 생각되었다.

또한 본 연구에서는 고콜레스테롤 식이성 지방인 lanolin으로 동맥경화병변을 유도하였는데 이는 이제까지 주로 풍선도자등으로 동맥벽에 손상을 준 후 동맥벽의 재생이 일어나는 병변부위를 관찰했던 것에 비하여 생체내에서 일어나는 생리적인 현상에 더욱 근접한 실험 모델이 될 것으로 생각되었다. Lanolin을 사료에 섞어 투여하고 2주후에 측정된 혈청 콜레스테롤 수치가 기저치의 500%이상 증가하였고 3개월에는 1,000%정도 증가되는 소견을 보였으며 cholesterol/HDL의 비가 상승하여 동맥경화의 위험도가 증가하였다. 또한 lanolin 투여후 1개월째에 이미 복부대동맥의 조직표본에서 동맥경화병변을 관찰할 수 있으므로 식이성 지방에 의하여 동맥경화병변의 유도는 적절하게 이루어진 것으로 볼 수 있었다. 이등¹⁵⁾도 본 연구에서와 같은 용량의 lanolin 투여후 2주후에 토끼의 대동맥조직표본에서 동맥경화병변을 확인할 수 있었다고 보고하였다. 그러나 lanolin 투여후 1개월이 지나 신티그라피를 시행한 경우에 특이한 소견을 관찰할 수 없었고 3개월이 경과한 후의 신티그라피에서 복부대동맥부위의 방사능측적이 관찰되었으므로 동맥경화병변의 활성도에 따라 신티그라피상에서의 관

찰여부가 결정되는 것으로 추정되었다. 1개월군과 3개월군이 서로 다른 개체에서 관찰할 결과이고 관찰에 수가 적으므로 실제로 동맥경화병소의 활성도에 따라 결정되는지 여부와 다른 요인이 관여하는지에 대해서는 추후 연구가 필요할 것으로 생각되었다.

최근 연구에 의하면 혈중 LDL의 대부분은 LDL 수용체를 통해 대사되고 간과 같이 LDL 수용체가 많은 장기에서 대부분 처리되며 LDL이 혈관벽에 침착하여 foam cell과 fatty streak와 같은 특징적인 동맥경화병변을 나타내는 것은 일반적인 LDL 수용체를 통해 일어나는 반응이 아닌 것으로 보고되고 있다¹⁶⁾. 대식세포에는 acetyl LDL receptor가 존재하고 이 수용체는 acetylation 반응을 거쳐 산화된 형태의 LDL (oxidized LDL)만이 결합할 수 있으며 이런 과정을 거친 대식세포가 foam cell로 변하여 동맥벽에 침착하여 동맥경화병변이 되는 것으로 알려졌다. 또한 산화된 LDL 자체가 동맥벽에 손상을 주어 동맥경화를 촉진시키며 산화된 LDL이 많을수록 이런 반응이 촉진되며 산화된 LDL의 형성은 혈관벽주위에서 이루어지는 국소적인 반응임이 알려졌다^{7,17)}. Fischman 등²⁾은 토끼의 동맥벽에 손상을 준 후 methylation 과정을 통해 LDL 수용체에 대한 결합능을 잃어버린 LDL과 정상 LDL에 방사성 동위원소를 각각 표지하여 동맥벽에 붙는 LDL의 양을 측정한 결과 두 군간에 차이가 없음을 발견하고 LDL이 동맥경화병소에 침착하는 것은 LDL 수용체를 통하는 과정이 아닌 것으로 보고하였다. 현재까지의 연구결과로는 ^{99m}Tc-LDL이 동맥경화병소에서 산화된 형태의 LDL (oxidized LDL)로 변하는지 여부에 대해서는 알 수 없으며 이에 대한 추후의 연구가 필요할 것으로 생각되었다. 최근에는 technetium대신 indium-111을 이용한 LDL 신티그라피가 시도되고 있고¹⁸⁾ ¹²⁵I-tyramine cellobiose로 표지된 LDL과 ¹³¹I-fibronectin등이 동맥경화병소 진단에 도움이 된다는 보고와^{19,20)} ⁶⁸Ga-LDL을 이용한 PET 연구 등^{21,22)}도 보고되고 있어 앞으로 많은 발전이 있을 것으로 기대된다.

이상의 결과로 ^{99m}Tc로 표지된 LDL은 LDL의 생체내 분포를 잘 반영하는 것으로 생각되어 LDL의 대사연구에 유용할 것으로 생각되었고, 식이성 지방에 의해 유도된 동맥경화병소를 신티그라피상에서 관찰할 수 있었다. 향후 많은 예를 대상으로 동맥경화병변의 활성도에 따른 신티그라피상에서의 진단유무 및 활성도평가에 관

한 연구가 요망되고 인체를 대상으로 그 임상적인 유용성여부가 평가되어야 할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Lees AM, Lees RS: *Low density lipoprotein degradation by mononuclear cells from normal and dyslipoproteinemic subjects. Proc Natl Acad Sci USA* 80: 5098-5102, 1983
- 2) Fischman AJ, Lees AM, Lees RS, Barlai-Kovach M, Strauss HW: *Accumulation of native and methylated low density lipoproteins by healing rabbit arterial wall. Arteriosclerosis* 7:361-366, 1987
- 3) Roberts AB, Lees AM, Lees RS, Strauss HW, Fallon JT, Taveras J, Kapiwoda S: *Selective accumulation of low density lipoproteins in damaged arterial wall. J Lipid Res* 24:1160-1167, 1983
- 4) Ginsberg HN, Goldsmith SJ, Vallabhajosula S: *Noninvasive imaging of ^{99m}Tc-labeled low density lipoprotein uptake by tendon xanthomas in hypercholesterolemic patients. Arteriosclerosis* 10:256-262, 1990
- 5) Vallabhajosula S, Paidi M, Badimon JJ, Le NA, Goldsmith SJ, Fuster V, Ginsberg HN: *Radiotracers for low density lipoprotein biodistribution studies in vivo; technetium-99m low density lipoprotein versus radioiodinated low density lipoprotein preparations. J Nucl Med* 29:1237-1245, 1988
- 6) Goldstein JL, Brown MS: *Regulation of low-density lipoprotein receptors: implications for pathogenesis and therapy of hypercholesterolemia and atherosclerosis. Circulation* 76 (3), 504-507, 1987
- 7) Ross R: *The pathogenesis of atherosclerosis-an update. N Engl J Med* 314:488-500, 1986
- 8) Steinberg D: *Lipoproteins and pathogenesis of atherosclerosis. Circulation* 76:508-514, 1987
- 9) Davis MJ, Thomas AC: *Plaque fissuring-the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. Br Heart J* 53:363-73, 1985
- 10) Lees RS, Lees AM, Strauss WH: *External imaging of human atherosclerosis. J Nucl Med* 24:154-156, 1983
- 11) Lees RS, Garabedian HD, Lees AM, Schumacher DJ, Miller A, Isaacsohn JL, kerkson A, Strauss HW: *Technetium-99m Low Density Lipoproteins: Preparation and Biodistribution. J Nucl Med* 26:1056-1062, 1985
- 12) Pittman RC, Carew TE, Attie AD, Witztum JL, Watanabe Y, Steinberg D: *Receptor-dependent and receptor-independent degradation of low density lipoprotein in normal rabbits and in receptor-deficient mutant rabbits. J Bio Chem* 257, 14:7994-8000, 1982
- 13) Vallabhajosula S, Gilberts HS, Goldsmith SJ, Paidi M, Hanna MM, Ginsberg HN: *Low-density LDL imaging in patients with myeloproliferative diseases. Ann Intern Med* 110:208-213, 1989
- 14) Hay RV, Fleming RM, Ryan JW, William KA, Stark VJ, Lathrop KA, Harper PV: *Nuclear imaging analysis of human low-density lipoprotein biodistribution in rabbits and monkeys. J Nucl Med* 32: 1239-1245, 1991
- 15) 이홍식, 한갑수, 정지창: 상지 에탄올 추출액이 Lanolin 식이성 토끼 동맥경화증에 미치는 영향에 관한 조직화학적 연구. 경희대학교 논문집 9:795-807, 1979
- 16) Lyons TJ: *Oxidized low density lipoproteins: a role in the pathogenesis of atherosclerosis in diabetes? Diabetic Medicine* 8:411-419, 1991
- 17) Sternberg D, Parthasarathy s, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL: *Beyond cholesterol; Modification of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. NEJM* 320(14):915-924, 1989
- 18) Rosen JM, Butler SP, Meinken GE: *Indium-111-labeled LDL: A potential agent for imaging atherosclerotic disease and lipoprotein biodistribution. J Nucl Med* 31:343-350, 1990
- 19) Portman OW, Alexander M: *Metabolism of [¹²⁵I] Tyramine cellobiose-labeled low density lipoproteins in squirrel monkeys. Atherosclerosis* 56:283-299, 1985
- 20) Uehara A, Isaka Y, Hashikawa K, Kimura K, Kozuka T, Kamada T, Etani H, Yoneda S, Imaizumi M: *Iodine-131-labeled fibronectin: Potential agent for imaging atherosclerotic lesion and thrombus. J Nucl Med* 29:1264-1267, 1988
- 21) Moerlein SM, Daugherty A, Welch MJ: *Assessment of in-vivo lipoprotein metabolism with Ga-68 and In-111-labeled low-density lipoprotein [Abstract]. J Nucl Med* 29:848-849, 1988