

## 뇌경색 환자의 안지오텐신 전환효소 유전자 다형성과 사상체질

주종천\* · 배영춘\* · 권덕윤\* · 김경요\* · 김일환\*\*

### Abstract

## Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Gene Polymorphism and Sasang Constitution in Patients with Cerebral Infarction

Ju Jong-chun · Bae Young-choon · Kweon Deog-yun · Kim Kyung-yo

Dept. of Sasang Constitutional Medicine, College of Oriental Medicine, Wonkwang Univ.

The correlation between angiotensin converting enzyme (ACE) polymorphisms and cerebral infarction (CI) has been controversial. Such controversy may be due to different classifications of cerebrovascular diseases and ethnic differences.

I studied the correlation between ACE genotypes and CI patients by case-control study in the Korean population. I also classified CI patients and control group into four types according to Sasang constitutional medicine.

Furthermore I investigated the correlation among ACE genotypes, CI and Sasang constitutions. The frequencies of D allele were 0.32 in subjects with CI and 0.40 in the control group without CI ( $\chi^2=0.128$ ,  $p=0.720$ ). In patients with CI, the frequency of Taeumins, one of four Sasang constitutional types, was significantly higher than that in controls ( $\chi^2=15.425$ ,  $p<0.001$ ).

I did not find any correlation between ACE polymorphism and CI in Koreans. However, there were significant differences in allele frequencies between Koreans and Europeans, while similarities were shown to those of Japanese and Chinese populations.

**KEY WORDS:** Koreans, Cerebral infarction, Angiotensin converting enzyme gene, Sasang constitutional medicine

### I. 緒論

뇌경색은 여러 가지의 유전 인자와 환경적

인 인자의 상호작용에 의해서 유발되는 다인성 질환이다. 최근의 유전자 역학의 발전은 몇 가지의 유전자 변형이 뇌혈관 질환에 대한

\* 원광대학교 한의과대학 사상체질의학교실

\*\* 동신대학교 한의과대학 사상체질의학교실

교신저자: 주종천 (주소) 광주광역시 남구 주월동 543-8 원광대 한방병원 사상체질의학과 전화)062-670-6528

E-mail) aromaman@orgio.net

위험성을 증가시킨다는 것을 밝혀낸 바 있다. 특히 그 중에서도 안지오텐신 전환 효소(ACE, Angiotensin Converting Enzyme) 유전자에 관해서는 많은 연구가 이루어져 왔다<sup>4)</sup>.

ACE는 Dipeptidyl Carboxypeptidase Ectoenzyme으로 둘러싸여져 있으며 Renin Angiotensin System에서 중요한 역할을 수행하는데, 이는 Angiotensin I을 강한 혈관 수축물질인 Angiotensin II로 전환시키고 혈관 확장 물질인 Bradykinin을 불활성화시키는 기전에 의해 발현된다<sup>2, 3)</sup>. 혈장과 조직의 ACE 농도는 부분적으로 유전자에 의해 조절된다고 알려져 있다. 16번 Intron의 287개의 염기쌍에 이중 결손(유전자형 DD)이 있는 환자들은 유전자형 ID 또는 II를 가진 환자들에 비해 혈장 또는 조직의 ACE 농도가 더 높다<sup>4, 5)</sup>. ACE 유전자형은 고혈압, 관상동맥질환, 좌심실비대, 심근경색, 당뇨병성 신증, 뇌경색, 무발현 뇌졸중 등과 관련이 있다고 생각되어지고 있다<sup>6-12)</sup>. 이러한 결과에 대해서는 아직도 논란의 여지가 있으며 위의 질환과의 관련성은 완전하게 확립되지는 않았으며, 뇌혈관질환에서 특히 그러하다<sup>13-15)</sup>. 사상체질과 유전자는 부모로부터 물려 받아 태어날 때부터 결정되며, 평생변하지 않는다는 공통점을 가지고 있다<sup>1)</sup>. ACE 유전자의 사상체질의학적 특성이나 뇌경색과의 연관성을 밝히기 위해 저자는 국내의 뇌경색 환자를 대상으로 이들에 대해 연구하였다<sup>16, 17)</sup>.

## II. 연구방법

### 1. 대상 환자와 사상체질 진단

CT, MRI로 확인된 급성기의 뇌경색 환자 61명을 대상으로 하였다. 대조군은 뇌혈관 질환의 과거력이 없는 520명의 정기 건강 검진

자를 대상으로 하였다. 사상체질 분포 분석을 위한 대조군은 박 등의 보고에서 인용하였다<sup>2, 3)</sup>. 환자 및 대조군의 사상체질은 QSCC II 프로그램과 임상적인 특징에 따라 판단하였다.

### 2. 유전자형 결정

ACE 유전자형의 결정은 PCR (Polymerase Chain Reaction) 증폭을 이용하였다. PCR 반응에 필요한 primer는 sense primer인 ACE1: 5'-CATCCTTCTCCCATTCTC-3', antisense primer인 ACE3: 5'-TGGGATTACAGGCGTGATACAG-3' 그리고 287개의 염기쌍으로 구성된 삽입 지역에 대한 primer인 ACE2: 5'-ATTTTCAGAGCTGGAATAAAAATT-3'를 사용하였다<sup>19)</sup>. 100ng의 지놈 DNA에는 각각의 primer를 담고 있는 25 $\mu$ L의 반응 첨가물이 첨가되었다(Bioneer, Korea); 1 $\mu$ M of ACE1 and ACE3, 0.3 $\mu$ M of ACE2, 40 $\mu$ M dNTP, 2.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM Tris-HCl (pH 8.3), and 1.5 U of Taq DNA polymerase(Takara). 증폭 조건은 1분 동안 94도에서 35 주기의 변성을 시키고, 55도에서 1분, 72도에서 1분간 냉각시켰다. 마지막으로 72도에서 MJ Research의 10분간의 고정을 거쳤다(MJ Research). 증폭된 대립유전자들은 7.5% polyacrylamide 겔에서 분석하였으며 대립유전자들은 Etdium Bromide 염색후에 관찰하였다(Fig. 1).

### 3. 통계분석

본 연구의 통계분석은 Two-Tailed Chi-square Test (SPSS 9.0)를 이용하였다. p-value는 0.05보다 작을 때를 유의한 것으로 간주하였다.

Fig. 1. Genotyping of ACE gene by PCR



Agarose gel electrophoresis with ethidium bromide staining showing the three genotypes of the ACE polymorphism in DNA obtained from whole blood samples, using primers ACE1(forward), ACE3(reverse), and ACE2(insert). M=50-1,000bp molecular size marker.

### III. 결과

#### 1. 환자의 특징

환자들의 평균 나이는 64.7±12.7세였다. 지질성분의 평균 농도는 다음과 같았다; 총콜레스테롤 195.1±48.6 mg/dl; 중성지방 175.5±149.4 mg/dl. 환자들의 56.5%가 고혈압을 가지고 있었으며, 16.3%는 당뇨병을 가지고 있었다. 37.3%는 흡연자였다. ACE 유전자형에 따른 유의한 차이는 없었다(Table 1).

Table 1. Characteristics of CI patients (n=61) according to the ACE genotypes

Variables	Mean	ACE genotype		
		II	ID	DD
Age, y	64.7±12.7	63.6±12.7	65.6±9.12	64.6±11.4
Total Cholesterol	195.1±48.6	206.3±43.4	184.5±53.8	207.4±32.0
Triglyceride	175.5±149.4	193.2±208.7	164.6±110.9	174.0±115.2
Hypertension, %	56.5	30.8	57.7	11.5
Diabetes Mellitus, %	16.3	20.0	73.3	6.7
Smoker, %	37.3	41.9	45.2	12.9

Lipid values are mean±SD (mg/dl).

#### 2. 유전자형 분포와 대립 유전자 빈도

61명의 환자의 ACE 유전자형의 분포는 다음과 같았다; II, 28 (45.9%); ID, 27 (44.3%); D, 6 (9.8%). 이들은 520명의 대조군과 비교할 때 유의한 차이는 없었다; II, 190 (36.5%); ID, 249 (47.9%); DD, 81 (15.6%) ( $\chi^2=2.628$ ,  $p=0.269$ ).

뇌경색을 가진 환자의 대립 유전자 빈도는 다음과 같았다; I, 83 (0.68); and D, 39 (0.32), 이들 또한 대조군과 비교할 때 유의한 차이는 없었다; I, 629 (0.60); D, 411 (0.40) ( $\chi^2=0.128$ ,  $p=0.720$ ). 전체 이형접합자자의 비율은 뇌경색 환자에서 0.44, 대조군에서 0.48이었다. ACE 다형성에 대한 유전자 빈도는 환자군과 대조군 모두 Hardy-Weinberg 평형을 따랐다(Table 2).

한국인을 대상으로 한 본 연구에서의 대립 유전자 빈도는 프랑스인 (I=0.41, D=0.59,  $\chi^2=22.63$ )<sup>4)</sup>, 호주인 (I=0.48, D=0.52,  $\chi^2=15.64$ )<sup>20)</sup>, 독일인 (I=0.37, D=0.63,  $\chi^2=54.56$ )<sup>21)</sup>을 대상으로 한 연구 결과와는 유의한 차이가 있었으며, 일본인 (I=0.63, D=0.37)<sup>22)</sup>과 중국인 (I=0.7, D=0.3)<sup>17)</sup>을 대상으로 한 연구 결과와 유사하였다(Table 3, Fig. 2).

Table 2. Association between ACE genotypes and CI

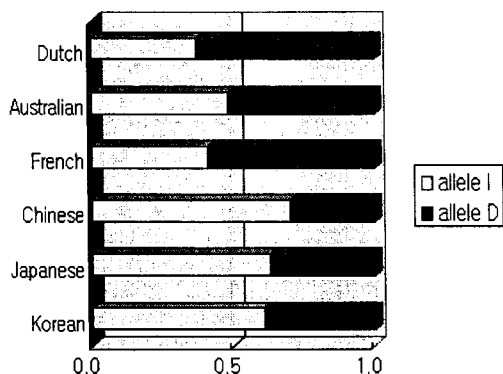
ACE genotype	No.(%) of men with CI n=61	No.(%) of men without CI n=520	p-value
II	28(45.9)	190(36.5)	0.269
ID	27(44.3)	249(47.9)	
DD	6(9.8)	81(15.6)	

A total of 61 men with CI and 520 without CI were studied.  $\chi^2$  test was used to test the hypothesis by Mantel-Haenszel linear-by-linear test, genotype versus groups. Numbers in parentheses are percentage of study population.

Table 3. Allele frequency in other population

Population	I	D	p-value
Korean	0.60	0.40	
Japanese	0.63	0.37	
Chinese	0.7	0.3	
French	0.41	0.59	
Australian	0.48	0.52	p<0.05
Dutch	0.37	0.63	

Fig. 2. Allele frequency in other population



### 3. 사상체질 분포

61명중 사상체질이 불확실한 1인을 제외한 60명 환자 각각의 사상체질 분포는 다음과 같았다:태양인 0 (0%); 태음인 32 (53.3%); 소양인 24 (40.0%); 소음인 4 (6.7%). 이들은 887명의 대조군의 결과와는 유의한 차이가 있었다; 태양인 0(0%); 태음인 327(36.9%); 소양인 314 (35.4%); 소음인 246(27.7%) ( $\chi^2=15.425$ ,  $P<0.001$ )<sup>23)</sup>(Table 4). 이 중에서 뇌경색을 가진 태음인 또는 소양인(각각 53.3%, 40.0%)의 빈도는 뇌경색이 없는 태음인 또는 소양인(각각 36.9%, 35.4%)의 빈도보다 높았다. 또한 뇌경색을 가진 소음인(6.7%)은 뇌경색이 없는 소음인(2.7%)보다 유의하게 더 낮았다.

뇌경색을 가진 태음인의 ACE 유전자형의 분포는 II, ID, DD가 각각 14 (43.8%), 16 (50.0%), 2 (6.3%)로 다른 체질과 비교할 때 차이가 없었다. 소양인 또한 ACE 유전자형의 분포

의 특이성은 보이지 않았다(Table 5).

Table 4. Distribution of Sasang constitutions in CI patients and controls

Sasang constitution	No.(%) of men with CI n=60	No.(%) of men without CI n=887 <sup>a</sup>	p-value
Taeumin	32(53.3)	327(36.9)	
Soyangin	24(40.0)	314(35.4)	p<0.001
Soeumin	4(6.7)	246(27.7)	
Taeyangin	0(0)	0(0)	

A total of 61 men with CI and 887 without CI were studied.  $\chi^2$  test was used to test the hypothesis by Mantel-Haenszel linear-by-linear test. The <sup>a</sup> was quoted from Park et al.<sup>23)</sup>. In CI patients, 60 of 61 cases were valid, while the data of one case was missing.

Table 5. Association between ACE genotypes and Sasang constitution in CI patients (n=61)

ACE genotype		Constitution			Total
		Taeumin	Soyangin	Soeumin	
II	Count	14	10	3	27
	% within ACE	51.9	37.0	11.1	100.0
	% within Constitution	43.8	41.7	75.0	45.0
ID	Count	16	10	1	27
	% within ACE	59.3	37.0	3.7	100.0
	% within Constitution	50.0	41.7	25.0	45.0
DD	Count	2	4	0	6
	% within ACE	33.3	66.7	0	100.0
	% within Constitution	6.3	16.7	0	10.0
Total	Count	32	24	4	60
	% within ACE	53.3	40.0	6.7	100.0
	% within Constitution	100.0	100.0	100.0	100.0

A total of 61 men with CI were studied. In CI patients, 60 of 61 cases were valid, while the data from one case was missing.

### IV. 고찰

16번 Intron 내에 위치한 ACE 유전자의 다형성이 혈장 ACE 활성과 관련이 있다는 결과

는 여러 곳에서 찾아볼 수 있으나 그 관련 기전은 알려져 있지 않다<sup>4, 7, 15)</sup>. 단지 동맥벽의 보전을 저해하는 병리적인 과정과 관련이 있는 것으로 추정하고 있다<sup>24)</sup>. 뇌경색이 가족력이 있다는 것은 유전인자가 혈전성 뇌경색의 발생에 영향을 미치는 것으로 생각할 수 있다<sup>25-27)</sup>. ACE 유전자 다형성과 뇌경색의 연관성에 대해서는 몇 가지의 유의한 연구<sup>6, 8, 11)</sup>가 있기는 하지만 현재까지도 많은 논란이 있다고 할 수 있다. 심장질환이나 뇌혈관질환을 일으킨다고 추정한 ACE 다형성의 연관성에 관련된 연구들은 서로 상반된 결과가 있는데, 하나는 ACE 유전자 다형성의 이중 결핍형이 이러한 질병의 발생과 관련이 있다는 것이고 다른 하나는 그렇지 않다는 것이다. 이러한 상반된 결과는 다른 집단간의 민족적 배경이나 특징의 차이와 뇌혈관 질환에 대한 분류의 다른 기준 때문으로 생각된다.

본 연구에서는 뇌경색 환자와 대조군 사이에서 DD 유전자형이 한국인 집단에서 뇌경색의 위험인자임을 나타내는 증거는 발견할 수 없었다. 이 결과는 대만인을 대상으로 한 연구와 유사하며<sup>28)</sup>, 스웨덴인<sup>29)</sup>이나 영국인<sup>30)</sup>을 대상으로 한 연구와는 상반되는 것이다. 본 연구 대상의 뇌경색 환자들의 총콜레스테롤과 지질의 수치는 II, ID, DD 유전자형 그룹간에는 유의한 차이는 없었으나, II와 DD 유전자형이 ID에 비해 약간 높았다. 나이, 고혈압, 당뇨병, 흡연에 있어서 유의한 차이는 발견할 수 없었다.

대립 유전자의 빈도를 살펴본 결과 한국인은 프랑스인<sup>4)</sup>, 호주인<sup>20)</sup>, 독일인<sup>21)</sup> 집단을 대상으로 보고된 것과는 유의하게 다르며, 일본인<sup>2)</sup>, 중국인<sup>17)</sup> 집단의 것과는 유사하다는 것을 알 수 있었다. 이 결과로부터 특정한 인구집단이나 종족은 고유한 대립유전자 빈도를 가지고 있다는 것을 추정해볼 수 있으며, 한국인이 유럽인보다는 일본인이나 중국인과 유사

한 특징을 가지고 있다고 생각해 볼 수 있다. 사상체질 분포에 있어서 뇌경색 환자군은 다음과 같았다; 태음인(53.3%), 소양인(40.0%), 소음인(6.7%), 태양인(0.0%). 대조군의 사상체질 분포의 순서는 다음과 같았다; 태음인(36.9%), 소양인(35.4%), 소음인(27.7%), 태양인(0.0%). 두 집단을 비교하면 뇌경색을 가진 태음인과 소양인은 뇌경색을 가지지 않은 각각의 체질보다 더 큰 비율을 가지고 있었으며 반면에 뇌경색을 가진 소음인의 비율은 뇌경색을 가지지 않은 체질의 것보다 더 작았다. 이러한 결과는 태음인과 소양인은 다른 체질에 비해 뇌경색에 대해 취약성을 가지고 있으며, 소음인은 뇌경색에 대해 방어적인 특성을 가지고 있다고 생각해 볼 수 있다. 태음인은 뇌경색 환자에서 뿐만 아니라 정상적인 젊은 남자에서도 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 지질, 중성지방의 수치가 높게 나오는 것과는 관련이 있을 것으로 생각된다<sup>31)</sup>. 이에 관해서는 더 많은 연구가 필요하리라 생각된다.

사상체질의학의 근간은 체질은 선천적으로 결정되며 후천적인 경험이나 노력에 의해서는 바뀌지 않는다는 것이다. 유전자 또한 그러하다. 이러한 이유로 유전자를 이용하여 사상체질을 객관화하고 임상에 응용하려는 많은 연구가 진행되어져 왔으며 체질간의 유전적인 유사성에 대해서도 언급되어진 바도 있다<sup>32)</sup>. 앞으로 유전자와 사상체질의 관련성에 대한 많은 연구가 필요하리라 생각된다.

## V. 결론

1. 뇌경색 환자에서의 ACE 유전자형의 분포는 대조군의 것과 비교할 때 유의한 차이는 없었다. 뇌경색 환자의 대립 유전자 분포에 있어서도 유의한 차이를 발견할 수 없었다.

2. 사상체질 분포에 따라 살펴본 뇌경색 환자군과 대조군의 ACE 유전자형은 유의한 차

이를 보이지 않았다.

3. 한국인을 대상으로 한 본 연구 결과의 대립 유전자 빈도는 프랑스인, 호주인, 독일인을 대상으로 한 연구 결과와 비교할 때 유의한 차이가 있었으며, 일본인이나 중국인을 대상으로 한 연구 결과와 유사한 결과를 나타내었다.

## 참 고 문 헌

1. Lee JM, Choi SH(Eds). Longevity & Life Preservation In Oriental Medicine. Seoul, Korea:Kyung Hee University Press. 1996.
2. Wiemer G, Scholkens BA, Becker RH, Busse R. Ramiprilat enhances endothelial autacoid formation by inhibiting breakdown of endothelium-derived bradykinin. Hypertension. 1991;18:558-563.
3. Ueda S, Weir CJ, Inglis GC, Murray GD, Mui KW, Lees KR. Lack of association between angiotensin converting enzyme and gene insertion/deletion polymorphism and stroke. J. Hypertens. 1995;13:1597-1601.
4. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. J. Clin. Invest. 1990;86:1343-1346.
5. Tiret L, Rigat B, Visvikis S, Breda C, Corvol P, Cambien F, Soubrier F. Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme(ACE) gene controls plasma ACE levels. Am. J. Hum. Genet. 1992;51:197-205.
6. Sharma P, Carter ND, Barley J, Brown MM. Molecular approach to assessing the genetic risk of cerebral infarction: deletion polymorphism in the gene encoding angiotensin I-converting enzyme. J. Hum. Hypertens. 1994;8:645-648.
7. Markus HS, Barley J, Lunt R, Bland JM, Jeffery S, Carter ND, Brown MM. Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism-A new risk factor for lacunar stroke but not carotid atheroma. Stroke. 1995;26:1329-1333.
8. Kario K, Kanai N, Saito K, Nago N, Matsuo T, Shimada K. Ischemic stroke and the gene for angiotensin-converting enzyme in Japanese hypertensives. Circulation. 1996;93:1630-1633.
9. Abbud ZA, Wilson AC, Cosgrove NM, Kostis JB. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in systemic hypertension. Am. J. Cardiol. 1998;81:244-246.
10. Ledru F, Blanchard D, Battaglia S, Jeunemaitre X, Courbon D, Guize L, Guernonprez JL, Ducimetiere P, Diebold B. Relation between severity of coronary artery disease, left ventricular function and myocardial infarction, and influence of the ACE I/D gene polymorphism. Am. J. Cardiol. 1998;82:160-165.
11. Seino Y, Ikeda U, Maeda Y, Haga Y, Yashima H, Shimada K. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and plasminogen activator inhibitor 1 levels in subjects with cerebral infarction. J. Thromb. and Thrombolysis. 1998;5:263-267.
12. Vleming LJ, van der Pijl JW, Lemkes HH, Westendorp RG, Maassen JA, Daha MR, van Es LA, van Kooten C. The DD genotype of the ACE gene polymorphism is associated with progression of diabetic nephropathy to end stage renal failure I IDDM. Clin. Nephrol. 1999;51:133-140.
13. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, Lifton RP, Williams CS, Charru A, Hunt SC, Hopkins PN, Williams RR, Lalouel JM. Mole-

- cular basis of human hypertension: role of an  
giotensinogen. *Cell*. 1992;71:169-180.
14. Lindpaintner K, Pfeffer MA, Kreutz R, Stampfer MJ, Grodstein F, LaMotte F, Buring J, Hennekens CH. A prospective evaluation of an angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and the risk of ischemic heart disease. *N. Engl. J. Med.* 1995;332:706-711.
  15. Catto A, Carter AM, Barrett JH, Stickland M, Bamford J, Davies JA, Grant PJ. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and Cerebro-vascular disease. *Stroke*. 1996;27:435-440.
  16. Bloem LJ, Manatunga AK, Boatright E, Pratt JH. Relation of race and a polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene to enzyme levels. *Hypertension*. 1993;22:407.
  17. Lee EJ. Population genetics of the angiotensin-converting enzyme in Chinese. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1994;37:212-214.
  18. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 1998;16:1215.
  19. Evans AE, Poirier O, Kee F, Lecerf L, McCormick E, Falconer T, Crane J, O'Rourke DF, Cambien F. Polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme gene in subjects who die from coronary heart disease. *Q. J. Med.* 1994;87:211-214.
  20. Zee RY, Lou YK, Griffiths LR, Morris BJ. Association of a polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene with essential hypertension. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1992;184:9-15.
  21. Schmidt S, van Hooft IM, Grobbee DE, Ganten D, Ritz E. Polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene is apparently not related to high blood pressure: Dutch Hypertension and Offspring Study. *J. Hypertens.* 1993;11:345-348.
  22. Ishigami T, Iwamoto T, Tamura K, Yamaguchi S, Iwasawa K, Uchino K, Umemura S, Ishii M. Angiotensin I converting enzyme (ACE) gene polymorphism and essential hypertension in Japan. Ethnic difference of ACE genotype. *Am. J. Hypertens.* 1995;8:95-97.
  23. Park SS, Park EK, Choi JY. Analysis of Inter-Questionnaire Agreement in determining Sasang constitution. *J. Sasang Constit. Med.* 1999;11:103-117.
  24. Chrysant SG. Vascular remodeling: the role of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am. Heart J.* 1998;135:S21-S30.
  25. Diaz JF, Hachinski VC, Pederson LL, Donald A. Aggregation of multiple risk factors for stroke in siblings of patients with brain infarction and transient ischemic attacks. *Stroke*. 1986;25:74-78.
  26. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Myers RH. Familial aggregation of stroke-The Framingham Study. *Stroke*. 1993;24:1366-1371.
  27. Graffagnino C, Gasecki AP, Doig GS, Hachinski VC. The importance of family history in cerebrovascular disease. *Stroke*. 1994;25:1599-1604.
  28. Lin JJ, Yueh KC, Lin GY, Chang DC, Chang CY, Shieh HL, Harn HJ. Lack of association between angiotensin I-converting enzyme gene deletion polymorphism and cerebrovascular disease in Taiwanese. *J. Formos. Med. Assoc.* 2000;99:895-901.
  29. Kostulas K, Huang WX, Crisby M, Jin YP, He B, Lannfelt L, Eggertsen G, Kostulas V, Hillert J. An angiotensin-converting enzyme g

- ene polymorphism suggests a genetic distinction between ischaemic stroke and carotid stenosis. *Eur. J. Clin. Invest.* 1999;51:478-483.
30. Amar K, MacGowan S, Wilcock G, Lewis T, Scott M. Are genetic factors important in the aetiology of leukoaraiosis? Results from a memory clinic population. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 1998;13:585-590.
31. Kim KY, Han JH, Hong SY. A study on the change of blood constituent in male student of TAE-UM-IN. *J. Sasang Constit. Med.* 1991;3:151-172.
32. Kim MH, Kim KS, Jee SE, Choi SM, Jo DW. Study on Sasang constitution by genetic analysis using four short tandem repeat loci. *J. Sasang Constit. Med.* 1999;11:169-183.
33. Koh BH, Kim SH, Park BG, Jonathan DL, Marianne T, Anthony RJ, Ron H, Frank Z, Chin KH. A study on the Sasang constitutional distribution among the people in the United States of America. *J. Sasang Constit. Med.* 1999;11(2):119-150.
34. Montgomery HE, Marshall R, Hemingway H, Myerson S, Clarkson P, Dollery C, Hayward M, Holliman DE, Jubbs M, World M, Thomas EL, Brynes E, Saeed N, Barnard M, Bell JD, Prasad K, Rayson M, Talmud PJ, Humphries SE. Human gene for physical performance. *Nature.* 1998;393:221-222.