

만성폐쇄성폐질환에서 우심실 기능 부전에 따른 혈액응고 및 섬유소용해계 변화

연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 예수병원 내과²

김 영^{1,2}, 장윤수¹, 김형중¹, 김세규¹, 장준¹, 안철민¹, 김성규¹, 박진영², 최진화²

Alteration of Coagulation and Fibrinolysis System According to Right Ventricular Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Young Kim, M.D.^{1,2}, Yoon Soo Chang, M.D.¹, Hyung Jung Kim, M.D.¹, Se Kyu Kim, M.D.¹, Joon Chang, M.D.¹, Chul Min Ahn, M.D.¹, Sung Kyu Kim, M.D.¹, Jin Young Kwak, M.D.², Jin Hwa Choi, M.D.²

¹Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea,

²Department of Internal Medicine, Presbyterian Medical Center, Jeonju, Korea

Background: Pulmonary hypertension in COPD patients is the result of a direct effect of tobacco smoke on the intrapulmonary vessels with the abnormal production of the mediators that control vasoconstriction, vasodilatation, and vascular cell proliferation, which ultimately lead to aberrant vascular remodeling and physiology. COPD patients are prone to the development of an acute and chronic thromboembolism with an elevation of the plasma procoagulant and fibrinolytic markers. However, the roles of the coagulation and fibrinolysis system on the right ventricular dysfunction in COPD patients are not well defined. We examined the alteration of the coagulation and fibrinolysis system in COPD patients according to the right ventricular function measured using cardiac multidetector computed tomography (MDCT).

Methods: The right ventricular ejection fraction (RVEF) was measured using cardiac MDCT in 26 patients who were diagnosed with COPD according to the definition of the GOLD guideline. The plasma level of thrombin antithrombin (TAT) and plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 were measured using an enzyme linked immunoassay.

Results: The plasma TAT was markedly elevated in COPD patients ($10.5 \pm 19.8 \mu\text{g/L}$) compared with those of the control ($3.4 \pm 2.5 \mu\text{g/L}$) ($p < 0.01$). However, the plasma PAI-1 in COPD patients ($29.6 \pm 20.7 \text{ ng/mL}$) was similar to that in the controls. The plasma TAT showed a significant inverse relationship with the RVEF measured by the cardiac MDCT in COPD patients ($r = -0.645$, $p < 0.01$). However, the plasma PAI-1 did not show a relationship with the RVEF ($r = 0.022$, $p = 0.92$).

Conclusion: These results suggest that the coagulation system in COPD patients is markedly activated, and that the plasma level of TAT might be a marker of a right ventricular dysfunction in COPD patients.

(*Tuberc Respir Dis* 2006; 60: 625-630)

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease, Pulmonary hypertension, Right ventricular failure, Thrombin antithrombin, Plasminogen activator inhibitor-1.

서 론

만성폐쇄성폐질환 (chronic obstructive pulmonary disease, 이하 COPD)은 다양한 발병 요인 및 진단 기준에 따라 국가와 보고자 마다 유병률에 차이가 있지만 세계적으로 흡연율의 증가로 꾸준히 증가하고 있으며¹ 국내에서는 2001년 10월부터 2002년 1월까지

시행한 제 1차 COPD 전국실태조사에서 COPD를 GOLD 지침에 의거하여 $FEV_1/FVC < 0.7$ 으로 정의하였을 때 45세 이상의 성인에서 17.2%의 유병률을 보였다². Global Burden of Disease study에서 1990년에 COPD에 의한 생활 년 손실 (disability-adjusted life years loss)이 12대 질환이었으나 2020년에는 5대 질환으로 상승할 것으로 예측하였으며 사망률은 6대 질환에서 3대 질환으로 상승할 것으로 예측하였다^{3,4}.

COPD는 진행하여 심혈관계 합병증으로 폐성고혈압 (pulmonary hypertension)이 나타나며 궁극적으로 우심실 기능부전이 나타나게 된다. 폐성고혈압의 발생기전으로 저산소혈증에 의한 폐혈관 수축 및 진행하여 혈관 개형 (vascular remodeling), 폐기종에

Address for correspondence: **Hyung Jung Kim, M.D.**

Address: 146-92, Dogok-dong, Kangnam-gu, Seoul 135-720, Korea

Tel: 82-2-2019-3316 Fax: 82-2-3463-3882

E-mail: khj@yumc.yonsei.ac.kr

Received : May. 11. 2006

Accepted : Jun. 12. 2006

의한 폐모세혈관의 파괴 및 적혈구증가증 (polycythemia) 등에 의한다는 기존의 가설이 잘 알려져 있으나⁵ 최근에는 흡연이 직접 폐혈관에 작용하여 폐혈관 확장, 수축 및 폐혈관 세포 증식을 조절하는 매개 물질을 분비하여 부적절한 혈관 개형 및 생리 현상을 초래하여 발생하는 것으로 알려져 있다⁶. 폐성고혈압에서는 원인에 관계없이 내피세포 기능장애와 함께 응고 및 섬유소용해 작용의 장애 현상을 보이며^{7,8} 저산소혈증이 IL-6와 같은 사이토카인을 활성화하여 간에서 혈액응고 인자의 생성을 촉진하는 것으로 알려져 있다⁹.

COPD 환자에서 FEV₁의 감소와 혈장 TAT 및 PAI-1의 농도는 밀접한 상관 관계를 보여 기도폐쇄에 따른 저산소혈증과 과탄산혈증이 혈액응고인자의 활성화와 폐혈관의 국소적 혈전 형성을 초래하는 것으로 여겨진다¹⁰. 그러나 현재까지 COPD 환자에서 우심실 기능부전과 혈장 TAT 및 PAI-1 농도와의 연관성에 대한 연구는 드문 실정이다. 본 연구에서는 COPD 환자에서 multidetector CT scan (MDCT)를 이용하여 우심실 기능을 측정하고 측정된 우심실 기능과 혈액응고 인자인 혈장 TAT 및 PAI-1 농도와의 상관관계를 알아보려고 한다.

대상 및 방법

1. 대상

대상 환자는 본원에서 2003년 3월부터 2005년 3월까지 2005년 GOLD 지침에 근거할 때 COPD 진단에 합당한 26명의 환자를 대상으로 하였다. 환자는 기관지확장증, 폐결핵, 혹은 천식과 연관된 경우나 혈전증, 심혈관계 질환, 임신, 간질환, 패혈증과 heparin 및 coumadin 등 혈장 TAT 및 PAI-1 농도에 영향을 미치는 상태나 약제를 사용한 경우는 대상에서 제외하였다. 정상대조군은 건강검진센터에 내원한 사람을 대상으로 하였다.

2. 방법

폐기능 검사는 Vmax229, V622 Autobox (Sensor Medics Corporation California, USA)를 이용하여 FVC, FEV₁ 및 FEV₁/FVC를 구하였다. 우심실 기능 측정은 multidetector CT scan (SOMATOM Sensation 16, Siemens, Germany)을 이용하여 심전도 동조하에 심장 영상을 얻었다. 얻어진 영상은 1 mm의 두께로 축상 영상을 재구성한 후 우심실의 이완기말 부피와 수축기말 부피를 측정하기 위하여 우심실의 크기가 가장 큰 시기 및 가장 작은 시기에 맞추어서 우심실의 단축 영상을 재구성하였다. 재구성된 영상은 각각의 부피 분석 프로그램(Argus, Leonardo, Siemens, Germany)에 옮겨서 우심실의 이완기말 부피와 수축기말 부피를 얻었으며, 우심실의 이완기말 부피와 우심실의 수축기말 부피의 차와 우심실의 이완기말 부피의 비로 우심실 박출계수 (right ventricular ejection fraction, RVEF)을 구하였다¹¹. 혈장 TAT 및 PAI-1의 측정은 아침 일정한 시간에 정맥혈 4.5 mL를 citrate tube에 넣어 1,500 G로 10분간 원심분리 후 상층액을 취하여 1 ml microtube에 넣어 영하 70°C에서 보관하였다. TAT는 Enzygnost[®] TAT micro (Dade Behring Marburg GmbH, Marburg, Germany)를 이용하여 효소면역측정을 시행하였다. 방법을 간략히 소개하면 준비된 50 μ l의 검체를 50 μ l의 완충액과 human thrombin에 대한 rabbit antibodies가 표면에 처리된 well plate에 넣고 15분간 반응시켜 부착시킨 뒤 Tween-18이 함유된 인산완충 식염수로 3회 세척하였다.

여기에 peroxidase conjugated rabbit anti-human antithrombin III 100 μ l를 넣어 5분간 반응시켜 부착시킨 뒤 o-phenylenediamine dihydrochloride 100 μ l를 처리하여 차광하고 30분간 발색시켰다. 발색이 끝난 후 0.5 N 황산용액 100 μ l을 넣고 효소반응을 정지시킨 뒤 spectrophotometer로 492 nm에서 흡광도를 측정하였다. PAI-1은 ASSERACHROM[®] PAI-1 (Diagnostica Stago, Asnieres, France)을 이용하여 enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)를 시행하였다. Mouse monoclonal antihuman PAI-1으로 표면 처리된 well plate에 200 μ l의 검체를 넣고 실온 (18-25°C) 에서 1시간 동안 반응시킨 뒤 washing

solution으로 5회 세척 후 anti-PAI-1-peroxidase 200 μ l를 넣고 실온에서 1시간 동안 반응시켰다. 그 후 다시 washing solution으로 5회 세척하였고 o-phenylenediamine과 urea peroxide 200 μ l를 처리하여 3분간 발색시켰다. 검체에 3 M의 황산용액 50 μ l를 넣고 30분 후 spectrophotometer로 492 nm에서 흡광도를 2시간 동안 측정하였다¹².

통계 처리는 SPSS Win 11.0 (Statistical Package for the Social Science, SPSS Inc. Chicago, IL, U.S.A.)을 이용하였다. 통계 수치는 평균±표준편차로 표시하였고 COPD 환자들의 임상적 특성과 우심실 기능부전 및 혈장 TAT와 PAI-1농도와의 상관성은 피어슨 상관분석(Pearson's correlation)과 다중회귀 분석(multiple linear regression analysis)을 이용하여 통계적인 의의를 평가하였다. COPD의 병기에 따른 우심실 기능부전의 정도와 혈장 TAT 및 PAI-1농도

와의 차이는 Kruskal-Wallis test를 이용하였으며, p 값이 0.05 미만인 경우에 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 대상 환자들의 특성

대상 환자들의 임상적 특성으로 성별은 남자 20명, 여자 6명이었고 연령은 51세에서 85세까지로 평균 67.3±9.2세 이었다. COPD의 유병 기간은 평균 14.8±11.0년 이었으며 흡연 평균-갑년 28.0±26.8 이었다. 평균 FEV₁은 0.96±0.4 L이었으며 평균 FVC는 2.3±0.9 L, 평균 FEV₁/FVC는 42.4±13.0%이었다. 평균 PaO₂는 79.2±28.2 mmHg, PaCO₂는 43.2±9.22 mmHg으로 대상 환자들에게서 동맥혈 가스는 대부분 검사시 비강 흡입산소치료를 하였던 결과로 통계 분석에서는 제외하였다(Table 1). 한편 GOLD 지침에 따라 환자를 분류하였을 때 I 병기 0 명, II 병기 5명, III 병기 16명과 IV 병기 5명이었다.

2. COPD 환자의 임상적 특성 및 병기에 따른 우심실 기능부전과의 상관관계

대상 환자들의 임상적 특성 중 연령, 유병 기간, 흡연량, FEV₁ 및 FVC는 RVEF와 통계적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다(Table 2). 병기에 따른 RVEF의 평균은 통계학적인 의미는 없지만 II 병기에서 47.2% III 병기에서 42.6% 및 IV 병기에서 41.4%으로 병기가 진행할수록 우심실 기능이 저하되는 경

Table 1. Clinical characteristics of subjects

Characteristics	Values
Number (male: female)	26 (20:6)
Age (years)	67.3±9.2
Duration of COPD (years)	14.8±11.0
Pack-years of smoking	28.0±26.8
FEV ₁ (L)	0.96±0.4
FVC(L)	2.3±0.9
FEV ₁ /FVC(%)	42.4±13.0
*PaO ₂ (mmHg)	79.2±28.2
*PaCO ₂ (mmHg)	43.2±9.2

Values are mean±SD except for frequency data.

* PaO₂ and PaCO₂ values after nasal oxygen supply.

Table 2. Correlations between RVEF measured by MDCT and clinical characteristics of 26 COPD patients

Characteristics	Mean±SD	r	p
Age (years)	67.3±9.2	0.1	0.635
Duration of COPD (years)	14.8±11.0	0.12	0.572
Pack-years of smoking	28.0±26.8	0.25	0.216
FEV ₁ (L)	0.96±0.4	0.1	0.641
FVC(L)	2.3±0.9	0.17	0.421

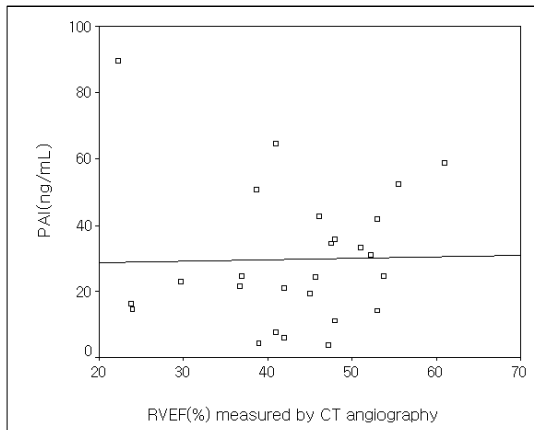


Figure 1. Correlation between RVEF measured by MDCT and plasma TAT in 26 COPD patients.

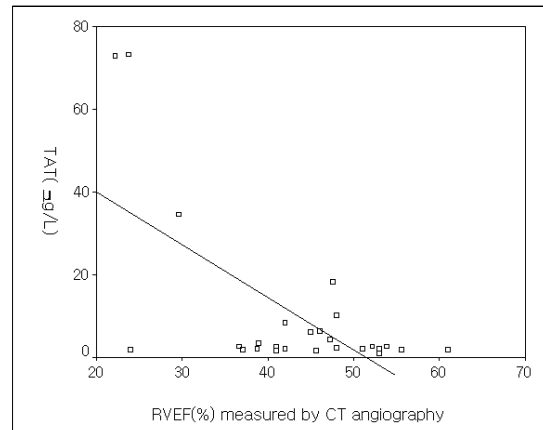


Figure 2. Correlation between RVEF measured by MDCT and plasma PAI-1 in 26 COPD patients.

향을 보였다.

3. COPD 환자에서 혈청TAT 및 PAI-1과 RVEF간의 상관관계

혈청 TAT는 정상인의 $3.4 \pm 2.5 \mu\text{g/L}$ 에 비해 COPD 환자에서 $10.5 \pm 19.8 \mu\text{g/L}$ 로 의미 있게 높았으나 ($p < 0.01$) 혈장 PAI-1은 정상인의 $25.9 \pm 17.9 \text{ ng/mL}$ 와 비교하여 COPD 환자에서 $29.6 \pm 20.7 \text{ ng/mL}$ 로 차이가 없었다. COPD 환자에서 혈장 TAT 농도는 RVEF와 통계적으로 유의한 역상관 관계를 보였으나 ($r = -0.645, p < 0.01$). 혈장 PAI-1 농도는 RVEF와 통계적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다 ($r = 0.022, p = 0.92$) (Figure 1, Figure 2).

고 찰

진행된 COPD 환자에서는 안정 시 평균 폐동맥압이 30-40 mmHg 이상으로 증가하며 운동시에는 50-60 mmHg 이상으로 증가한다. 이와 같은 폐동맥 고혈압이 심장병에 기인하지 않고 폐의 구조와 기능의 변화에 의해 발생하여 우심실 비대를 초래한 경우를 폐성심 (cor pulmonale)으로 정의하고 있다. 임상적으로 폐동맥고혈압은 COPD 환자의 예후를 예측할 수 있는 유용한 생리학적 지표이고 장시간 산소 치료 요법 등을 결정하는데 중요하다. COPD 환자의

5-10%에서 폐동맥고혈압을 동반하게 되고 진행하면 우심실 기능장애를 초래하게 되며 임상적으로 의미 있는 중증의 폐동맥고혈압의 유병률은 1-2/1,000명으로 알려져 있다^{13,14}.

폐성고혈압의 발생기전은 다양하며 COPD에 의한 폐성고혈압은 병태생리학적으로 일차성 폐성고혈압과 유사하나 고혈압의 정도는 경한 편이다¹⁵. 일차성 폐성고혈압 (primary pulmonary hypertension)에서 폐동맥 고혈압과 폐동맥 혈전의 예측인자로 혈액 응고인자의 유용성이 보고되었으며 혈액 응고인자의 한 종류인 TAT 및 PAI-1의 활성도가 높을수록 폐동맥압이 증가하는 것으로 보고되었다^{16,17}. COPD 환자에서도 질환의 경과 중에 급성 및 만성 폐혈전증이 흔히 동반되며 부검 레에서 조직학적으로 폐혈전을 흔히 보고하고 있다¹⁴. COPD 환자에서 만성적인 저산소혈증과 과탄산혈증은 폐혈관의 혈전형성을 유발하는 것으로 보고된 바 있으며¹⁸ 이런 폐혈전 현상이 폐동맥 고혈압을 악화시킨다. 또한, 일차성 폐성고혈압에서 TAT나 PAI-1과 같은 혈액응고 인자가 우심실 박출량의 감소와 상관 관계가 있음이 보고된 바 있다¹⁹. 본 연구에서 환자의 폐기능, MDCT 및 혈중 TAT 및 PAI-1의 검사는 급성 악화를 피하고 안정된 상태에서 시행하였다.

본 연구에서 COPD의 중증도를 평가할 수 있는 FEV₁, FVC 및 FEV₁/FVC와 혈중 TAT 및 PAI-1과의 상관 관계를 평가한 결과 FVC와 혈장 TAT만이

의미있는 역 상관 관계를 보였으나 COPD에서 기류 제한을 반영하는 지표는 오히려 FEV₁이나 FEV₁/FVC로 이 결과에 의미를 부여하기는 어려울 것으로 판단된다. 본 연구에서 우심실 기능과 혈장 TAT는 의미있는 역 상관 관계를 보여 우심실 기능 저하를 동반한 COPD 환자에서 혈액 응고계가 활성화되어 있음을 알 수 있었다. 그러나 일차성 폐동맥고혈압 환자에서 섬유소 용해계가 활성화되어 있는 것으로 알려져 있는데¹⁹ 본 연구에서는 우심실 기능과 혈장 PAI-1과는 상관 관계가 없어 일치되지 않은 결과를 보였다. 이는 우선 고려할 것으로 PAI-1 측정의 문제점을 들 수 있다.

PAI-1은 분자량 42,771 dalton의 glycoprotein으로²⁰ 매우 불안정하여 생체 외에서 정확한 값을 얻기 위해서는 검체의 신속한 처리가 요구되고 일중 변화 및 산-염기 상태에 따라 측정치의 변이가 많고²¹ PAI-1의 측정이 검체내의 t-PA와 반응에 의한 오차를 고려할 때 활성도 보다는 항원농도 측정이 결과에 정확도를 기할 수 있는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서도 이런 점을 고려하고 PAI-1의 농도를 측정하였으나 유의한 상관관계를 얻지는 못하였다. 결론적으로 진행된 COPD 환자에서 혈액 응고계는 의미 있게 활성화되어 있으며 우심실 기능과 혈중 TAT는 의미 있는 역 상관 관계를 보여 COPD 환자에서 혈중 TAT를 우심실 기능 장애의 조기 표지자로 이용할 수 있을 것으로 사료된다.

요 약

배 경: COPD 환자에서 흡연은 폐혈관에 직접 작용하여 혈관 수축, 확장 및 혈관세포 증식을 조절하는 매개물질을 분비하여 혈관의 부적절한 개형 및 생리 현상을 초래하여 폐성고혈압을 유발한다. COPD 환자에서는 종종 급성 및 만성 폐혈전증이 일어나고 혈장내 응고전구물질 및 섬유소용해계의 표지자들이 증가되어 있다. 그러나 COPD 환자에서 혈액 응고계 및 섬유소용해계가 우심실 기능 장애에 어떤 기여를 하는지는 잘 알려져 있지 않다. 본 연구에서는 진행된 COPD 환자에서 multidetector CT scan (MDCT)을

이용하여 측정된 우심실 기능에 따른 혈액내 응고계 및 섬유소용해 계의 변화를 알아보고자 하였다.

방 법: GOLD 지침에 따라 COPD로 진단한 26명에서 심장 MDCT scan을 이용하여 우심실 박출계수를 구하였다. 혈액내 thrombin antithrombin (TAT) 및 plasminogen activator inhibitor (PAI)-1은 enzyme linked immunoassay 방법으로 측정하였다.

결 과: COPD 환자의 혈중 TAT는 10.5±19.8 µg/L으로 정상인의 혈중 TAT 3.4±2.5 µg/L보다 의미 있게 증가되었으나 (p<0.01) COPD 환자의 혈중 PAI-1은 29.6±20.7 ng/mL으로 정상인의 혈중 PAI-1 25.9±17.9 ng/mL와 비교하여 의미 있는 변화가 없었다. COPD 환자에서 혈중 TAT는 MDCT scan으로 측정된 우심실 박출계수와 의미 있는 역 상관관계를 보였으나 (r=-0.645, p<0.01) 혈중 PAI-1은 우심실 박출계수와 상관관계를 보이지 않았다 (r=0.022, p=0.92).

결 론: COPD 환자에서 혈중내 응고계는 활성화되어 있으며 혈중 TAT는 우심실 기능 장애의 의미 있는 표지자로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임
(0412-CR03-0704-0001).

참 고 문 헌

1. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977;1:1645-8.
2. Kim DS, Kim YS, Jung KS, Chang JH, Lim CM, Lew WJ, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: a population-based spirometry survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:842-7.
3. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden Study. *Lancet* 1997;349:1269-76.
4. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-504.

5. Hansel TT, Barnes PJ. An atlas of chronic obstructive pulmonary disease COPD. 1st ed. New York: Parthenon Publishing; 2004. p. 56-7.
6. Wright JL, Levy RD, Churg A. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: current theories of pathogenesis and their implication for treatment. *Thorax* 2005;60:605-9.
7. Lopes AA, Caramuru LH, Maeda NY. Endothelial dysfunction associated with chronic intravascular coagulation in secondary pulmonary hypertension. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002;8:353-8.
8. Hoepfer MM, Sosada M, Fabel H. Plasma coagulation profiles in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1998;12:1446-9.
9. Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, Paul EA, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and IL-6 levels. *Thromb Haemost* 2000;84:210-5.
10. Ashitani J, Mukae H, Arimura Y, Matsukura S. Elevated plasma procoagulant and fibrinolytic markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med* 2002;41:181-5.
11. Kim TH, Ryu YH, Hur J, Kim SJ, Kim HS, Choi BW, et al. Evaluation of right ventricular volume and mass using retrospective cardiac multidetector computer tomography: comparison with first-pass radionuclide angiography. *Eur Radiol* 2005;15:1987-93.
12. Park KJ, Kim HJ, Hwang SC, Lee SM, Lee YH, Hahn MH, et al. The imbalance between coagulation and fibrinolysis is related to the severity of the illness and the prognosis in sepsis. *Korean J Intern Med* 1999;14:72-7.
13. Naeije R. Pulmonary hypertension and right heart failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:20-2.
14. Naeije R, Barbera JA. Pulmonary hypertension associated with COPD. *Crit Care* 2001;5:286-9.
15. Presberg KW, Dincer HE. Pathophysiology of pulmonary hypertension due to lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:131-8.
16. Eisenberg PR, Lucore C, Kaufman L, Sobel BE, Jaffe AS, Rich S. Fibrinopeptide A level indicate of pulmonary vascular thrombosis with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1990;82:841-7.
17. Christ G, Graf S, Huber-Beckmann R, Zorn G, Lang I, Kneussi M, et al. Impairment of the plasmin activation system in primary pulmonary hypertension: evidence for gender differences *Thromb Haemost* 2001;86:557-62.
18. Alessandri C, Basili S, Violi F, Ferroni P, Gazzaniga PP, Cordova C. Hypercoagulability state in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thromb Haemost* 1994;72:343-6.
19. Altman R, Scazzioia A, Rouvier J, Gurfinkel E, Favalaro R, Perrone S, et al. Coagulation and fibrinolytic parameters in patients with pulmonary hypertension. *Clin Cardiol* 1996;19:549-54.
20. Kruithof EK, Baker MS, Bunn CL. Biological and clinical aspects of plasminogen activator inhibitor type 2. *Blood* 1995;86:4007-24.
21. Huber K, Rosc D, Resch I, Schuster E, Glogar DH, Kaindl F, et al. Circadian fluctuations of plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma of patients with unstable coronary artery disease and acute myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1988;60:372-6.