정맥혈전증의 발생과 섬유소 용해능과의 관계*

순천향대학 의학부 내과학교실

송경일 · 박준구 · 이광희 · 조성우
정연태 · 김용훈 · 홍세용 · 박춘식

= Abstract =

Fibrinolytic Activity in Patients with Deep Vein Thrombosis

Kyoung Il Song, M.D., Jun Goo Gwak, M.D., Kwang Hee Lee, M.D.
Sung Woo Cho, M.D., Yeon Tae Jung, M.D., Young Hun Kim, M.D.
Se Yong Hong, M.D. and Choon Sik Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Soon Chun Hyang University, Seoul, Korea

In order to evaluate the role of fibrinolytic activity in the generation of deep vein thrombosis, we measured platelet count, bleeding time, coagulation time, prothrombin time, activated partial thromboplastin time and fibrinogen concentration as coagulation profiles in 2 patients with deep vein thrombosis and 10 patients with combined pulmonary embolism and euglobulin lysis activity as fibrinolytic profile using fibrin plate methods in 6 patients with angiographically proven deep vein thrombosis before and after stimulation with venous occlusion by application with 60 mmHg for 5 minutes

The results are as follows

1. Coagulation profiles were in normal ranges except one case in platelet number, one case in prothrombin time and three cases in fibrinogen concentration.
2. Euglobulin lysis time activity were lower in upper and lower extremities of the patient group compared to that of normal control group.
3. Accentuation of euglobulin lysis activity after stimulation was still lower in both extremities of the patients group compared to normal control.
4. Degree of accentuation of euglobulin lysis activity by stimulation was smaller in lower extremities compared to upper extremities in patients with deep vein thrombosis

We conclude that the disturbance of fibrinolytic activity, especially in injured vessels, might be a factor to generate deep vein thrombosis with resulting pulmonary embolism.

서 론

폐동맥 색전증(pulmonary embolism)은 정맥계에서 유출된 혈전이나 미립자물이 폐동맥의 일부분을 폐쇄시킴으로서 생기는 질환으로 혈류공급은 완전차단하여 폐

실질의 괴사를 동반하는 폐경색이 생길 수 있고^{1,2,8)} 그 원발부위로는 하지정맥의 혈전증이 가장 흔한 것으로 알려져 있으며, 임상적 인지를 받거나 환자를 죽음에까지 이르게 하는 색전자는 주로 하지정맥 혈전에서 유래한다고 한다^{1,7,8)}. 또 정맥혈전증의 형성에는 혈액의 저류, 혈관 내피세포의 손상 및 혈액응고계의 활성화에 따른 혈액응고 과정의 항진상태가 중요하고^{1,4,8)} 또는 섬유소 용해과정에 의한 혈전형성의 억제기능의 감소도 한 요인으

본 연구는 현암신장연구소의 일부 보조로 이루어짐.

로 작용한다고 알려져 있으며^{5,8)} 이중 임상적으로 가장 흔한 원인이 혈류지연¹⁾이다.

이에 저자들은 혈액응고 과정의 변화 또는 국소혈관의 섬유소 용해과정의 장애가 하지 정맥혈전증의 발생에 미치는 영향을 알아보기 위하여 혈액응고 과정을 반영하는 혈소판수, 출혈시간(Bleeding Time, BT로 약함), Prothrombin Time (PT로 약함), Activated Partial Thromboplastin Time (APTT로 약함) 및 혈중의 fibrinogen의 농도와 섬유소 용해능을 반영하는 euglobulin 용해활성도를 측정하여 관찰하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1987년부터 1988년까지 순천향 대학병원에서 폐환기 관류주사 및 폐동맥 혈관촬영술로 확진된 폐동맥 색전증 환자 10명과 하지정맥 혈관촬영술로 확진된 하지정맥 혈전증환자 2명을 대상으로 하였으며 연령 및 성별분포는 남자 6명 여자 6명으로 남녀비는 동일했고, 20대가 1명, 40대가 1명, 50대가 3명, 60대 이상이 5명으로 60대 이상이 가장 많은 수를 차지하였고 평균연령은 50세였다 (Table 1).

혈액응고 과정을 반영하는 지수로는 혈소판수, BT, CT, PT, APTT 및 fibrinogen 농도를 측정하였고 섬유소 용해능을 반영하는 지수로는 euglobulin 용해활성도를 이용했으며, 방법은 남자 55명과 여자 63명을 정상 대조군으로, 밤사이 금식시킨후에 기저상태와 혈압계로 상완과 하지를 60 mmHg로 5분동안 일정한 압력을 가해 자극시킨 상태에서 각각 채혈한 후 fibrin plate method^{27,32)}를 이용하여 측정하였고 fibrin plate를 만드는 약품은 SIGMA사의 plasminogen rich bovine fibrinogen과 Bovine thrombin, flufenamate를 이용하였으며 동일방법으로 측정된 폐동맥 색전증 및 하지정맥 혈전증 환자의 euglobulin 용해활성도와 비교하였다.

모든 측정치는 평균±표준오차로 표시 하였으며 검사 결과의 통계처리는 t-test를 이용하였다.

성 적

1. Coagulation Profiles

혈액응고 과정을 반영하는 혈소판수, BT, CT, PT,

APTT 및 fibrinogen 농도는 혈소판수가 $25\text{만} \pm 1.5\text{만/mm}^3$, BT는 1분 45초±36초, CT는 6분 23초±2분 30초, PT는 control의 $95.6 \pm 9.8\%$, APTT는 $31.3 \pm 5.4\text{초}$, fibrinogen 농도는 $389 \pm 87.5\text{mg\%}$ 로 모두 정상 범위였다 (Table 2). 그러나 대상환자의 1명에선 혈소판수가 $635.000/\text{mm}^3$ 로 정상보다 증가되어 있었고, PT도 대상 환자의 1명에서 78%로 정상보다 감소되어 있었으며 fibrinogen 농도도 대상환자의 3명에서 $455\text{mg\%}$, $473\text{mg\%}$ 그리고 $455\text{mg\%}$ 로 정상보다 약간 증가되어 있었다 (Table 2).

2. Fibrindysis Profiles

섬유소 용해능을 반영하는 euglobulin 용해활성도²⁸⁻³⁰⁾는 하지정맥혈전증이 있는 6명에서 측정되었으며, 기저상태에서 대상환자의 병변이 있거나 병변이 있다고 생각되는 하지에서 $73.2 \pm 10.96\%$ 이었고 병변이 없다고 생각되는 상지에서도 114명의 정상대조군에서 측정한 $104 \pm 12\%$ 와 비교하여 모두 유의하게 감소되어 있었다 ($p < 0.05$ Fig. 1).

혈압계를 이용 일정한 자극을 가한 후에 측정한 euglobulin 용해용해도도 병변이 있거나 병변이 있다고 생각되는 하지에서 $83 \pm 6\%$ 로 감소되어 있었을 뿐만 아니라 병변이 없다고 생각되는 상지에서도 $95 \pm 25\%$ 로 모두 정상 대조군의 $122 \pm 14\%$ 에 비하여 유의하게 감소되어 있었다 ($p < 0.05$ Fig. 2).

자극에 의하여 항진된 euglobulin 용해 활성도의 정도는 병변이 있거나, 병변이 있다고 생각되는 하지에서 $13 \pm 7.65\%$ 상승하였고 병변이 없다고 생각되는 상지에

Table 1. Age and Sex Distribution of Subjects

Age	M	F	Total
60 - 60	3	2	5
50 - 59	0	3	3
40 - 49	1	0	1
30 - 39	0	1	1
20 - 29	2	0	2
Total	6	6	12

Pulmonary embolism (10 cases) : confirmed by lung perfusion scan and pulmonary angiography

Lower leg thrombosis (1 cases) : confirmed by deep vein venography

Table 2. Bleeding Profile in Patients with Pulmonary Embolism

No	Age	Sex	Platelet (10^3)	BT	CT	PT (%)	APTT (sec)	Fibrinogen (mg%)
1	47	M	200			100	22.2	276
2	65	F	635	1'00"	2'20"	100	24.2	355
3	64	M	170	1'30"	9'00"		29.5	385
4	67	M	267	2'30"	8'80"		93.1	455
5	55	F	306	1'30"	9'30"	100	30.0	473
6	64	M		2'30"	7'30"		30.9	270
7	67	M			4'30"	90.8	31.4	
8	28	F	142	1'30"	4'00"		30.2	
9	55	F	339	2'00"	8'00"	100	38.6	275
10	55	F	339				38.6	
11	25	M	136			78	27.8	
12	52	F	248	1'30"	5'00"	100	30.7	290
			254 ± 15.6	$1'45 \pm 36'$	$6'23'' \pm 2'30''$	95.6 ± 9.8	31.8 ± 6.7	389 ± 87

No 1,2 : Only deep vein thrombosis and varicose vein

Fig. 1. Basal euglobulin lysis time measured in forearm of normal control and forearm & foot in patient with deep vein thrombosis.

* $p < 0.05$ vs normal control

Fig. 2. Stimulated euglobulin lysis time measured in forearm of normal control and forearm & foot in patient with deep vein thrombosis.

* $p < 0.05$ vs normal control

서 $28.3 \pm 19.2\%$ 상승하여 병변이 있다고 생각되는 하지가 병변이 없다고 생각되는 상지에 비해 증가의 폭이 유의하게 작았다($p < 0.05$ Fig. 3).

그러나 기저상태시 대상환자의 1명에선 상지에서 88%, 하지에서 81%로 정상범위였으며, 자각상태에서도 대상환자의 1명에선 상지에서 130%로 증가되어 있었고 하지에서도 다른 1명에선 96%로 정상범위에 있었다. 자각에 의하여 항진된 euglobulin 용해활성도도 상지에선 모두 정상범위였고 대상환자의 1명에선 하지에서 23%로 정상범위였다.

고 안

폐동맥 색전증은 정맥계에서 유출된 혈전이나 미립자물이 폐동맥의 일부분을 폐쇄시킴으로서 생기는 질환으로 혈류공급을 완전히 차단하여 실질적으로 폐실질의 괴사를 동반하는 폐경색이 생길 수 있고^{1,2,8)} 그 원발부위로

Fig. 3. Difference between basal and stimulated euglobulin lysis time

*p < 0.05 vs normal control

는 하지정맥의 혈전증이 가장 흔한 것으로 알려져 있으며, 정맥혈전증의 형성에는 혈액의 저류, 혈관 내피세포의 손상, 혈액응고 과정의 항진상태가 매우 중요하게 작용한다^{1,4)}. 한편 형성된 혈전은 정상적으로 체내에 존재하는 섬유소 용해과정에 의해 체내에서 용해되며 정상상태에서는 혈전증 형성과정과 용해과정이 끊임없이 항상성(Homeostasis)을 유지하고 있다^{4~5,8)}.

혈전증 용해과정은 정상적으로 비활성 혈장 단백질인 plasminogen을 활성화시켜 plasmin으로 전환시키는 과정으로부터 시작되며^{9~10,21)} plasmin은 trypsin like proteolytic enzyme으로 불용성인 fibrin뿐만 아니라 가용성인 fibrinogen, fibrin monomer, 혈액응고 인자 V 및 VIII과 보체(C₁)도 분해할 수 있다^{5,7,10)}. Plasmin은 single chain의 혈장폴리펩타이드로 두가지 형태로 혈장에 존재한다. 하나는 NH₃-terminal에 glutamic acid가 붙은 glu-plasminogen과 NH₃-terminal에 lysine이 붙은 lys-plasminogen으로 존재한다. Plasmin은 아직 확실히 알려지지 않았으나, 골수내의 호산구, 내피세포, 간장, 신장과 혈소판이 plasminogen대사에 관여한다고 알려져 있다¹⁰⁾. Plasminogen activator는 생리적인 Plasminogen activator와 섬유소를 용해시키는 물질(Fibrinolytic Agent)로 Streptokinase, Urokinase, Recombinant DNA로 합성된 t-PA (tissue plasminogen activator)가 있고 생리적인 plas-

minogen activator는 다시 인자 XII_a에 의해 활성화되는 plasma plasminogen activator와 vascular (tissue) plasminogen activator로 나눌 수 있는데 vascular (tissue) plasminogen activator는 정맥과 모세혈관의 내피세포에 고농도로 존재하고 그 외 lysosomal granule, 타액, 정액등에 있다가 운동, 저혈압성 쇼크, protein C등에 대한 자극에 의하여 분비된다^{7,10,11)}.

Plasmin은 fibrin과 fibrinogen을 잘라서 작은 단편으로 분리하는데, 첫번째 단편은 plasmin이 fibrinogen을 분리하여 fragment X(분자량: 238,000)와 작은 peptide로 분리되고 fragment X는 다시 fragment Y(분자량: 155,000)와 fragment D(분자량: 83,000)로 다시 fragment D와 fragment E(분자량: 60,000)로 분리되어^{9,10)} Fibrin Degradation Product (FDP)를 형성한다. FDP는 항응고작용이 있고, fragment X, Y가 fragment D, E보다 항응고작용이 강하다.

혈장에는 원래부터 응고과정을 저해하고 섬유소 용해과정을 저해하는 물질이 존재하는데¹⁹⁾ antithrombin III, C₁ inhibitor^{12,13,15)}, α₂-macroglobulin inhibitor^{16,18)} 등이 알려져 있다. Antithrombin III는 α₂-macroglobulin으로 간에서 생성되며 점차적으로, 비가역적으로 그러나 서서히 thrombin과 1:1로 안정된 복합체를 형성하여 thrombin 형성을 방해함으로써 응고과정을 저해하며 heparin의 cofactor와 동일한 것으로 생각된다¹⁰⁾. C₁-inactivator는 보체의 성분인 C₁의 효소작용을 억제할 뿐만 아니라^{10,13)}, plasmin의 섬유소 용해과정도 억제하며 인자 XII_a, 인자 XI_a, Kallikrein도 억제하는 것으로 알려져 있고 혈청의 euglobulin 분획에 침전된다^{10,18)}. α₂-macroglobulin은 고분자의 당단백질로 간에서 생성되며 Kallikrein, thrombin, plasmin과 복합체를 형성하여 섬유소 용해과정을 억제한다. α₁-antitrypsin은 혈장 당단백질로 trypsin, plasmin, 인자 XI_a와 같은 protease에 대해 antiprotease로 작용한다. Protein C는 Vitamin K 의존 단백질로서 내피세포에서 분비되는 thrombomodulin이라는 보조인자의 존재하에 인자 V_a와 인자 VIII_a를 비활성화 시키고 혈관에서 plasminogen activator를 분비시켜 섬유소 용해를 촉진시킨다^{5,8,10)}. 선천적으로 Protein C, protein S 결핍증에서는 정맥혈전증의 발생이나 폐동맥 색전증의 발생빈도가 높다고 알려져 있다^{5,16~20)}.

섬유소 용해능을 알아보는 방법은²⁸⁾ 크게 4가지로 분

류할 수 있는데, 첫째: 전신적 섬유소용해능의 측정 둘째: 혈중 FDP의 측정 셋째: 혈중 fibrin monomer의 측정 넷째: 섬유소용해계의 억제 인자의 측정으로, 전신적 섬유소용해능의 측정을 보는 검사는 다시 전혈 또는 혈장응고용해시간, 혈중 fibrinogen의 측정, euglobulin 용해시간 또는 활성도, 혈중 plasminogen 측정으로 나눌 수 있다¹⁰⁾. 이중 euglobulin 용해활성도는 전신적 섬유소용해능을 평가하는 방법으로 plasma plasminogen activator에 대하여 간단하고 빠르며 민감한 검사법으로 알려져 있다^{11,23)}. 혈장의 euglobulin 분획은 혈장을 회석하고 산성처리²⁴⁾ 함으로서 얻을 수 있고 plasminogen activator로 구성되며¹⁰⁾, 혈장에 존재하는 fibrinolytic inhibitor는 상기처리에 의해 pseudo-globulin³¹⁾으로 모이게 되어 제거된다. 그러나 C₁ inhibitor는 euglobulin분획에 남아서 euglobulin 용해활성도에 변수로 작용할 수 있다^{10,15)}. 정맥을 폐쇄시키는 조작으로²⁵⁾ 혈관을 자극하면 euglobulin 용해활성도는 증가할 수 있는데 본 연구에서는 기저상태와 혈압계로 일정한 압력을 상지와 하지를 가압한 후에 활성화된 euglobulin 용해활성도를 정상 대조군 118명을 대상으로 측정한 값과 비교 관찰하였던 바, 정상대조군에서는 기저상태에서 $104 \pm 12\%$ 였으나 대상환자의 병변이 있거나 병변이 있다고 생각되는 하지에서 $73.2 \pm 10.9\%$ 로 유의하게 감소되어 있었을 뿐 아니라, 병변이 없다고 생각되는 상지에서도 $68.5 \pm 13.6\%$ 로 유의하게 감소되어 있는 것으로 보아 정맥혈전증 환자와 폐동맥 색전증 환자에서는 원래 섬유소 용해능의 활성이 감소되어 있음을 알 수 있고, 일정한 자극을 가한 후에 측정한 euglobulin 용해활성도도 병변이 있거나 병변이 있다고 생각되는 하지에서 $83 \pm 6\%$ 로 감소되어 있었을 뿐만 아니라 병변이 없다고 생각되는 상지에서도 $97 \pm 25\%$ 로 모두 정상 대조군의 $122 \pm 14\%$ 에 비하여 유의하게 감소되어 있는 것으로 보아 정맥혈전증과 폐동맥 색전증이 있는 대상군에서는 혈관 자극에 의하여 정상적으로 분비되는 plasminogen activator의 분비에 장애가 있음을 간접적으로 시사해준다. 기저상태와 자극상태의 euglobulin 용해활성도의 차이를 보면 병변이 있거나 병변이 있다고 생각되는 하지에서는 $13 \pm 7.6\%$ 상승하였고 병변이 없다고 생각되는 상지에서는 $28.3 \pm 19\%$ 상승하여 하지가 상지에 비하여 증가의 폭이 유의하게 작은 것은, 국소혈관의 장애가 또한 정맥혈전증과 폐동맥 색전

증 발생에 한 요인으로 작용하고 있음을 뒷받침 해주고 있다. 그러나 기저상태시 대상환자의 1명에선 euglobulin 용해활성도가 상지에서 88%, 하지에서 81%로 정상범위였고, 자극상태에서도 대상환자의 1명에선 상지에서 130%로 증가되어 있었고 하지에서도 다른 1명에선 96%로 정상 범위였고, 자극에 의하여 항진된 euglobulin 용해활성도도 대상환자의 1명에선 하지에서 23%로 정상이었던 것으로 보아 응고과정의 항진상태도 또한 정맥혈전증과 폐동맥 색전증 발생에 또한 요인으로 작용함을 알 수 있다고 사료된다.

대상군의 혈소판수, BT, CT, PT, APTT의 값도 평균적으로 모두 정상범위였으나 대상환자의 1명에선 혈소판수가 $635,000/\text{mm}^3$ 로 증가되어 있었고, PT도 1명에선 78%로 정상보다 감소되어 있었으며 fibrinogen 농도도 3명에선 정상보다 약간 증가되어 있는 것으로 보아 정맥혈전증이나 폐동맥 색전증의 발생에는 혈액응고 과정에 의한 혈전증의 형성추진도 중요하다고 사료된다.

Euglobulin 용해활성도는 섬유소 용해능에 민감한하나 특이하지는 않고^{23,31)}, Plasminogen activator의 활성을 주로 반영하는 것으로 알려져 있고^{10,18)}, 특히 fibrinogen 농도가 정상보다 낮으면 작은 혈전은 신속히 용해가 되므로 해석에 오류를 범할 수 있다^{10,23)}. Heparin은 혈액을 분리하는 과정에서 inhibitor와 같이 상층액에서 제거되므로 englobulin 용해활성도에는 영향을 미치지 않는 것으로 알려져 있으며^{10,16)} 또한 euglobulin 용해활성도는 urokinase나 streptokinase로 치료시 지침으로 사용될 수²³⁾ 있다고 한다.

본 연구는 대상환자수가 12명으로 제한되어 있고 이중 euglobulin 용해활성도를 6명에서 측정하여 표본이 크지 못하였으며 혈장에 자연적으로 존재하는 inhibitor와 activator의 영향을 완전한 배제하지 못한 한계가 있으며, 앞으로 폐혈관 색전증 형성에 섬유소 용해기전에 대한 정확한 연구가 더욱 기대된다.

결 론

1) 대상군의 혈소판수는 $25\text{만} \pm 1.5\text{만}/\text{mm}^3$ BT는 1분 45초 $\pm$ 36초 CT는 6분 23초 $\pm$ 2분 30초, PT는 $96.5 \pm 9.8\%$, APTT는 31.3 ± 5.4 초, fibrinogen농도는 $389 \pm 87.5 \text{ mg\%}$ 로 모두 정상 범위였다.

2) 기저상태의 englobulin 용해활성도는 정상 대조군

118명을 대상으로 측정한 값인 $104 \pm 12\%$ 와 비교하여 상지에서 $68.5 \pm 13.6\%$, 하지에서 $73.2 \pm 10.96\%$ 로 유의하게 감소되어 있었다($p < 0.05$).

3) 혈압계를 이용 일정한 자극을 가한 후에 측정한 euglobulin 용해활성도는 병변이 있거나, 있다고 생각되는 하지에서 $83 \pm 6\%$ 로 감소되어 있었을 뿐 아니라 병변이 없다고 생각되는 상지에서도 $97 \pm 25\%$ 로 모두 정상 대조군의 $122 \pm 14\%$ 에 비하여 유의하게 감소되어 있었다($p < 0.05$).

4) 자극에 따른 euglobulin 용해활성도의 변화는 자극 전에 비하여 상지에서 $28.3 \pm 19.2\%$, 하지에서 $13 \pm 7.6\%$ 상승하였고 하지에서 상지보다 증가의 폭이 유의하게 작았다($p < 0.05$).

이상의 결과로 폐동맥 색전증이나 정맥혈전증의 원인으로 섬유소 용해과정의 장애도 중요한 원인이 되며 특히 손상부위의 혈관에서의 섬유소 용해과정의 장애는 더욱 심하였다.

REFERENCES

- 윤준현, 허성호 : 폐동맥 색전증 2예, 한국외과학 18: 261, 1986
- 김우성, 심영수, 함용철 : 폐동맥 색전증의 임상상을 나타난 예의 고찰, 결핵 및 호흡기질환 31:48, 1984
- 정현철, 김진주, 송경순, 고윤용, 이삼열, 강득용 : ACD 용액과 CPB 용액에서의 혈액응고 인자와 섬유소용해 정도의 변동에 관한 연구, 대한혈액학회잡지 12:17, 1985
- Schafer AI: Hypercoagulable states, Annals of internal medicine 102:814, 1985
- Penner JA: Hypercoagulation and thrombosis. Med Clin North Am 64:743, 1980
- Hedner U, Nilsson IM: The role of fibrinolysis. Clin Hematology 10:327, 1981
- Jandle HJ: BLOOD, Textbook of hematology, 1st edition p998-1008, Little Brown, 1987
- Goldhaber: Pulmonary embolism and deep venous thrombosis, 1st edition, p27-40, WB Saunders, 1987
- Rabiner SF, Goldfine ID, Hart A, Summaria L, Robbins KC: Radioimmunoassay of human plasminogen and plasmin. J Lab Clin Med 74:265, 1969
- Bauer JD: Clinical laboratory method, 9th edition, p283-286, 310-311, Mosby, 1982
- Bloodm AL, Thomas DP: Hemostasis and thrombosis, 1st edition, p163-191, Churchill Livingstone, 1978
- Highsmith RF, Burnett CJ, and Weirich CJ: The interaction of Cl esterase inhibitor and plasmin in human euglobulin. J Lab Clin Med 93:459, 1979
- Harpel PC and Cooper NR: Studies on human plasma Cl inactivator enzyme interaction, Mechanism of interaction with Cl plasmin and trypsin. J Clin Invest 55:593, 1975
- Moroi M and Aoki N: Isolation and characterization of α_2 -plasmin inhibitor from human plasma. J Biol Chem 251:5956, 1976
- Mullertz S and Clermmensen I: The primary inhibitor of plasmin in human plasma. Biochem J 159: 545, 1976
- Comp PC, Esman CT: Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. J Clin Invest 74:2082, 1984
- Broekmans AW, Veltkamp JJ, Bertina RM: Congenital protein deficiency and venous thromboembolism: A study of three Deutch families. N Engl J Med 309:340, 1983
- Comp PC, Esman CT: Recurrent venous thromboembolism in patient with a partial deficiency of protein S. N Engl J Med 311:1525, 1984
- Griffin JH, Evartt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Winderman C: Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. J Clin Invest 68:1370, 1981
- Griffin JH: Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. Blood 64:1297, 1984
- Rosenberg RD, Rosenberg JS: Natural anticoagulant mechanism. J Clin Invest 74:1297, 1984
- Davison, Sanford HT: Clinical diagnosis by laboratory methods, 2nd edition, p418, Saunders, 1969
- William WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA: Hematology, 3rd edition, p1670. McGraw Hill, 1983
- Buckell M: The effect of citrate on euglobulin methods of estimating fibrinolytic activity. J Clin Path 11:403, 1958
- Clarke RL, Orandi A, Clifftan EE: Induction of fibrinolysis by venous obstruction, Angiology 11: 367, 1960
- Blix S: Studies on the fibrinolytic system in the euglobulin fraction of human plasma. p1-19, OSLO University press, 1961
- Astrup T, Mullertz S: The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity. Arch Biochem 40: 346, 1952

- 28) Kaulla KN, Schultz RL: Methods for the evaluation of human fibrinolysis. *Amer J Clin Path* 29:104, 1958
- 29) Kowalski E, Kopec M, Niewiarowski S: An evaluation of euglobulin methods for determination of fibrinolysis. *J Clin Path* 12:215, 1959
- 30) Blix S: The euglobulin methods for estimation of fibrinolytic activity in streptokinase-activated plasma. *Scandinav, J Clin & Labor investigation* 14: 528, 1962
- 31) Wintrobe MM, Lee GR, Boggs DR, Bithell TC: *Clinical hematology*, 8th edition, p1509, Lea & Febiger, 1981
- 32) Hong Sae Yong, Pyo Suk Joo, Kim Myoung Hwan, Kim Soon Kil, Park In Suk, Oh Do Yeun, Kim Sun Joo: Fibrinolytic response to standardized venous occlusion in different age groups. *The Korean Journal of Internal Medicine* 4:48, 1982
-