

만성폐쇄성폐질환에서 혈소판 활성도가 폐동맥 고혈압에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 내과학교실, 임상병리학교실*

김형중 · 남문석 · 권혁문 · 안철민
김성규 · 이원영 · 송경순*

— Abstract —

Effect of Platelet Activation on Pulmonary Hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Diseases

Hyung Jung Kim, M.D., Moon Suk Nam, M.D., Hyuck Moon Kwon, M.D.
Chul Min Ahn, M.D., Sung Kyu Kim, M.D. and Won Young Lee, M.D.

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

Kyung Soon Song, M.D.

Department of Clinical Pathology

Background: There is evidence that platelet is activated in chronic obstructive pulmonary disease and activated platelet with injured endothelium contribute to the pathogenesis of pulmonary hypertension, prognostic factor of chronic obstructive pulmonary disease. So, we have investigated platelet function further in chronic obstructive pulmonary disease and effect of platelet activation on pulmonary hypertension.

Method: We studied platelet aggregation ratio and alpha-granule products such as platelet factor 4 (PF4) and beta-thromboglobulin (β -TG) in control subjects and COPD without and with pulmonary hypertension subjects.

Result:

1) The platelet aggregation ratio (PAR) was 0.99 ± 0.04 in control subjects, 0.98 ± 0.05 in COPD without pulmonary hypertension subjects and 0.89 ± 0.08 in COPD with pulmonary hypertension subjects. The platelet aggregation ratio of COPD subjects was tend to decrease than that of control subjects and the ratio of COPD with pulmonary hypertension subjects was significantly lower than that of control subjects.

2) The platelet factor 4 (PF4, IU/ml) was 4.7 ± 1.2 in control subjects, 18.6 ± 4.9 in COPD without pulmonary hypertension subjects and 57.2 ± 12.7 in COPD with pulmonary hypertension subjects. The level of COPD subjects was significantly higher than that of control subjects and the level of COPD with pulmonary hypertension subjects was significantly higher than that of COPD without pulmonary hypertension subjects.

3) The beta-thromboglobulin (β -TG, IU/ml) was 34.4 ± 5.8 in control subjects, 80.4 ± 18.1 in COPD

*본 논문의 요지는 1992년도 제44차 대한내과학회 추계학술대회에서 발표 하였음.

*본 논문은 1992년도 연세대학교 의과대학 교수연구비의 지원으로 이루어 졌음.

without pulmonary hypertension subjects and 93.0 ± 14.0 in COPD with pulmonary hypertension subjects. The level of COPD subjects was significantly higher than that of control subjects and the level of COPD with pulmonary hypertension subjects was tend to increase than that of COPD without pulmonary hypertension subjects.

4) There was no correlation between the clinical parameters and PAR, PF4 and β -TG but there was significant correlation among PAR, PF4 and β -TG.

Conclusion: The platelet is activated in chronic obstructive pulmonary disease and the platelet of COPD with pulmonary hypertension is tend to be activated more than that of COPD without pulmonary hypertension. So, activated platelet may involve in the pathogenesis and maintenance of pulmonary hypertension in COPD subjects and modulation of platelet activity that might reduce pulmonary hypertension needs to be determined.

Key Words: Platelet activation, Pulmonary hypertension, Chronic obstructive pulmonary disease

서 론

최근 인구의 노령화와 흡연 및 대기오염 등 다양한 원인으로 만성폐쇄성 폐질환이 증가하는 추세에 있고, 의료 여건의 호전으로 이질환의 급성 악화시 적절한 치료로 사망율이 감소하고 있다. 따라서 만성폐쇄성폐질환에서 장기적인 예후에 영향을 미치는 요인인 폐동맥 고혈압에 대한 관심이 고조되고 있다^{1,2)}.

만성폐쇄성폐질환에서 폐동맥 고혈압의 유발요인으로 폐포 산소압 저하 및 탄산 과잉에 의한 폐혈관 수축, 폐용적 증가가 폐혈관에 미치는 물리적 영향, 폐기종 부위의 폐소혈관 상실 및 혈액 점도의 증가 등이 알려져 있으며, 특히 폐혈관의 기능 및 형태학적 변화를 초래하게 하는 기전에 내피세포 및 혈소판이 중요하게 작용하는 것으로 알려져 있다³⁾. 한편 만성폐쇄성폐질환에서 폐혈관 내 혈전의 빈도가 높고, 혈소판의 생존 기간이 감소되어 있으며⁴⁻⁷⁾ 이런 소견은 산소 흡입으로 부분적인 호전을 보인다는 보고가 있으며⁸⁾ 이렇게 활성화된 혈소판은 thromboxanes, endoperoxides, slow releasing substance, 5-hydroxytryptamine 및 histamine과 같은 강력한 혈관 및 기관지 수축제를 분비하는 것으로 알려져 있다⁹⁾. 따라서 만성폐쇄성폐질환에서 폐동맥 고혈압의 유발 및 유지에 혈소판이 작용하며¹⁰⁻¹²⁾ 보고자에 따라서는 국소적인 폐혈관내 혈소판 활성화에 의미를 강조하였다¹³⁾.

이에 만성폐쇄성폐질환에서 혈소판 활성화를 알아보고 혈소판 활성화가 폐동맥 고혈압에 미치는 영향 알아보고자 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

연세대학교 의과대학 영동세브란스 병원 내과에 만성 기도폐쇄의 증상이 있어 통원 치료중이던 환자들중 급성 악화로 1991년 9월부터 1992년 6월 사이에 입원하였던 환자들로 흉부 방사선 소견상 특이 소견이 없으며 임상적으로 안정시 시행한 폐기능 소견상 FEV₁이 70%이하이며 FEV₁/FVC가 70%이하인 경우를 만성폐쇄성폐질환으로 정의하였고 이학적 소견, 흉부 방사선소견 및 심전도 소견등 임상적인 소견이 우심 부전증을 의심하게 하며 심초음파 검사상 좌심실 용적 및 벽의 두께보다 우심실 용적 및 벽의 두께가 클때 혹은 폐동맥판에서 Doppler flow studies를 시행하여 pre-ejection/ejection time이 0.35 이상인 경우 우심 부전증으로 간주하여¹⁴⁾ 폐동맥 고혈압군으로 분류하였다.

상기 정의에 의거하여 만성폐쇄성폐질환의 폐동맥 정상혈압군 13례와 폐동맥 고혈압군 17례 및 영동세브란스 병원 종합건강진단센터에 내원한 39례의 대조군을 대상으로 하였다.

2. 방 법

a) 혈소판 응집비(Platelet aggregation ratio: PAR)의 측정은 Wu and Hoak¹⁵⁾ 방법을 이용하여 buffered EDTA/formalin 용액 혹은 buffered EDTA 용액을 각각 포함한 Vacuum tube에 antecubital vein으로 부터 1.5 ml의 혈액을 채취하여 180g으로 8분간 원심 분리하여 상층액 혈장(platelet-rich plasma:

PRP)에 있는 혈소판을 Coulter counter로 즉시 측정하여 다음과 같이 측정하였다.

Platelet aggregation ratio

$$= \frac{\text{Platelet count in EDTA/formalin PRP}}{\text{Platelet count in EDTA PRP}}$$

b) Platelet factor 4 (PF4)와 beta-thromboglobulin (β -TG)의 측정은 고무줄로 혈관을 잠시 묶은후 풀고 처음 나오는 혈액 2ml는 버리고 나중 4~5ml의 혈액을 3.2% sodium citrate 외에 혈소판 억제제인 theophyllin, adenosine 및 dipyridamol 이 첨가된 냉동 Diatube-H™ (Diagnostica, Stago)에 채취하여 부드럽게 혼합한후 얼음에 넣어 운반하여 냉장 온도에서 2500 g으로 30분간 원심 분리하여 혈장을 분리하여 -2°C에 보관하였다가 1개월이내 검사하였다.

PF4와 β -TG의 측정은 효소 면역법으로 상품화된 kit (Asserachrom, Diagnostic Stago, France)을 이용하여 측정하였다.

결 과

1) 만성폐쇄성폐질환에서 폐동맥 고혈압군이 폐동맥 정상혈압군보다 P_aCO_2 가 통계학적으로 의미 있게 증가하였고, FEV₁ 및 FVC는 통계학적으로 의미있게 감소하였으나 그의 P_aO_2 , FEV₁/FVC, RVEF 및 LVEF은 의미 있는 차이를 보이지 않았다(Table 1).

2) 혈소판 응집비는 대조군 0.99±0.04, 폐동맥 정상혈압군 0.98±0.05, 폐동맥 고혈압군 0.89±0.08으로

감소하는 추세를 보였으며, 폐동맥 고혈압군에서 대조군보다 통계학적으로 의미 있게 감소 하였다(p<0.05) (Table 2, Fig. 1).

3) Platelet factor 4 (IU/ml)는 대조군 4.7±1.2, 폐동맥 정상혈압군 18.6±4.9, 폐동맥 고혈압군 57.2±12.7으로 만성폐쇄성폐질환에서 대조군보다 통계학적으로 의미 있게 증가 하였으며(p<0.01), 폐동맥 고혈압군에서 폐동맥 정상혈압군보다 통계학적으로 의미있게 증가 하였다(p<0.01) (Table 2, Fig. 2).

4) Beta-thromboglobulin (IU/ml)은 대조군 34.4±5.8, 폐동맥 정상혈압군 80.4±18.1, 폐동맥 고혈압군 93.0±14.0으로 만성폐쇄성폐질환에서 대조군보다 통계학적으로 의미 있게 증가 하였으며(p<0.01) 폐동맥 고혈압군에서 폐동맥 정상혈압군보다 통계학적으로 의

Table 2. Platelet Aggregation Ratio (PAR), Platelet Factor 4 (PF4) and Beta-Thromboglobulin (β -TG) in Control, COPD Without and with Pulmonary Hypertension (PH)

	Control (n=39)	COPD without PH (n=13)	COPD with PH (n=17)
PAR	0.99±0.04	0.98±0.05	0.89±0.08
PF4 (IU/ml)	4.7±1.2	18.6±4.9	57.2±12.7
β -TG (IU/ml)	34.4±5.8	80.4±18.1	93.0±14.0

PF4 : 0 ~ 5 IU/ml (normal range).
 β -TG : 10 ~ 40 IU/ml (normal range).

Table 1. Clinical Characteristics of COPD without and with Pulmonary Hypertension (PH)

	COPD without PH	COPD with PH	P value
PaO ₂ (mmHg)	75.1±5.0	72.7±4.0	0.71
PaCO ₂ (mmHg)	39.7±1.8	49.8±2.8	0.001
FEV ₁ (Predicted %)	48.7±6.0	25.4±2.3	0.001
FVC (Predicted %)	58.9±5.6	35.2±2.7	0.001
FEV ₁ /FVC (%)	78.9±4.7	69.7±4.2	0.16
FVEF (%)	52.3±3.8	46.7±2.2	0.19
LVEF (%)	61.4±2.9	68.7±3.0	0.09

RVEF : Right Ventricular Ejection Fraction.
 LVEF : Left Ventricular Ejection Fraction.

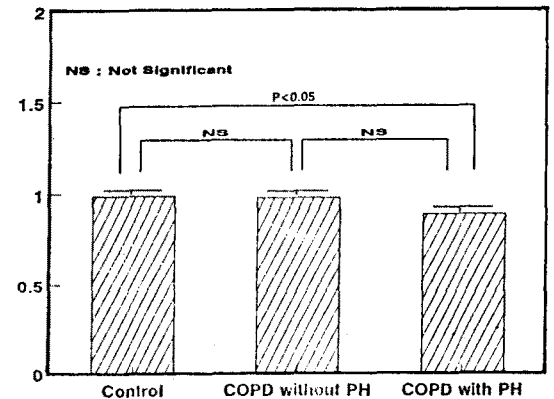


Fig. 1. Platelet aggregation ratio in control, COPD without and with Pulmonary Hypertension (PH).

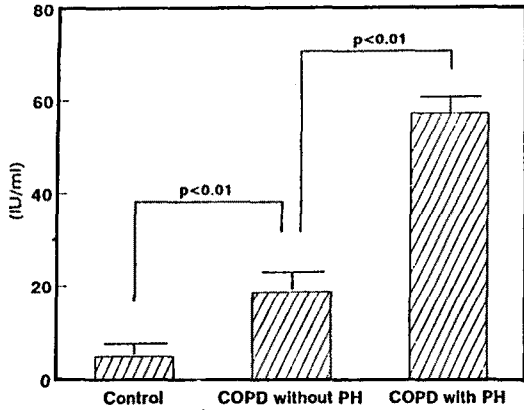


Fig. 2. Platelet factor 4 in control, COPD without and with Pulmonary Hypertension (PH).

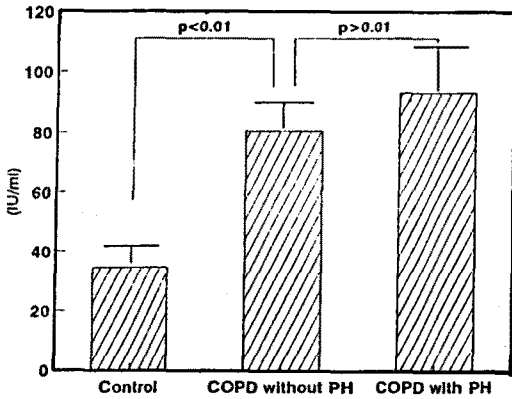


Fig. 3. Beta-thromboglobulin in control, COPD without and with Pulmonary Hypertension (PH).

미는 없지만 증가하는 경향을 보였다(Table 2, Fig. 3).

5) 임상 소견과 PAR, PF4 및 β -TG 사이에는 상관관계가 없었으나 PAR, PF4 및 β -TG 사이에는 통계학적으로 의미 있는 상관관계를 보였다(Table 3).

고 찰

만성폐쇄성폐질환의 예후 인자로는 폐기능 검사 소견, 휴식 및 운동시 동맥혈 검사 소견과 폐동맥 고혈압 등이 잘 알려져 있으며^{1,2)} 폐동맥 고혈압의 유발요인으로는 폐포 산소압 저하 및 탄산 과잉에 의한 폐혈관 수축, 폐용적 증가가 폐혈관에 미치는 물리적 영향, 폐기종 부위의 폐소혈관 상실 및 혈액 점도의 증가등이 알려

Table 3. Correlation of Clinical Characteristics with Platelet Aggregation Ratio, Platelet Factor 4 and Beta-Thromboglobulin in COPD

	PAR	PF4	β -TG
PaO ₂	0.14(0.23)	-0.10(0.30)	-0.01(0.49)
PaCO ₂	-0.13(0.25)	0.41(0.01)	0.18(0.17)
FEV ₁	0.33(0.04)	-0.19(0.16)	-0.07(0.35)
FVC	0.26(0.09)	-0.29(0.06)	-0.13(0.24)
FEV ₁ /FVC	0.29(0.06)	0.26(0.08)	0.24(0.11)
RVEF	0.05(0.39)	-0.28(0.07)	-0.23(0.11)
LVEF	-0.15(0.21)	0.35(0.03)	0.21(0.13)
PAR	-	0.38(0.01)	0.42(0.01)
PF4	0.38(0.01)	-	0.63(0.01)
β -TG	0.42(0.01)	0.63(0.01)	-

* Correlation Coefficient value (P value).

져 있으며, 특히 폐혈관의 기능 및 형태학적 변화를 초래하게하는 기전에 내피세포 및 혈소판이 중요하게 작용하는 것으로 알려져 있다³⁾.

만성폐쇄성폐질환에서 혈소판은 용적 및 응집 형성이 증가하고 생존 기간은 감소되어 있으며⁵⁻⁷⁾ 저산소혈증에 의한 내피세포 손상은 혈소판의 상기현상을 촉진하는 것으로 알려져 있다⁹⁾. 이렇게 활성화된 혈소판 응집이 폐혈관의 덮에 걸려 혈전의 빈도가 증가하는 것으로 알려져 있으며⁴⁾ 이와같은 소견은 산소흡입치료⁸⁾ 혹은 Dipyridamole과 같은 혈소판 억제제의 투여로 부분적인 호전을 보인다²⁰⁾.

혈소판의 활성화의 평가는 여러 방법으로 시행해볼수 있겠으나 본 연구에서는 혈소판 응집비¹⁵⁾와 혈소판의 alpha-granule에 함유되어 있으며 분비작용이 일어날때 혈중으로 유리되는 platelet factor 4와 beta-thromboglobulin을 측정하여 평가하였다¹⁶⁻¹⁸⁾.

혈소판 응집비는 buffered formalin/EDTA tube의 혈소판은 활성화가 진행되어 응집을 형성하며 buffered EDTA tube의 혈소판은 활성화가 억제되어 응집 형성이 되지 않게 된다. 이들 tube에 있는 혈소판의 비로 혈소판 응집비를 구하며 활성화 정도에 따라 응집이 증가하여 혈소판 응집비가 감소하게 된다¹⁵⁾. 한편 혈중 platelet factor 4와 beta-thromboglobulin의 측정에 있어서 채혈과정, 검체의 처리 및 보관에 따르는 변화가 심하여 혈소판 응집 억제제가 혼합된 특수 채혈법이 적용되고 있으며 특히 1981년 Kaplan 및 Owen 등¹⁹⁾이 체

의 활성화 현상과 체내 활성화 현상을 구별하는 방법으로 β -TG/PF4 비율을 적용하는 방법을 제시하였으며 저자들은 본 연구 이전에 대조군 및 범발성 혈관내 응고증 환자를 대상으로 β -TG/PF4를 측정하여 측정 자체의 체외 활성화를 배제하였다.

만성폐쇄성폐질환에서 혈소판의 활성화 요인으로는 저산소혈증 및 산혈증을 들수 있고, 흡연이 혈소판 활성화에 작용한다는 보고도 있다¹⁰⁻¹³⁾. Rostagno 등¹³⁾은 만성폐쇄성폐질환에서 말초혈액내 혈소판이 활성화되는 소견을 확인하였으며 Wedzicha 등^{11,12)}은 저산소혈증을 동반한 만성폐쇄성폐질환에서 말초 혈액내 혈소판 응집이 증가하며 Platelet factor 4가 증가하는 경향을 관찰하였고 Rostagno 등¹³⁾은 폐동맥 고혈압을 동반한 경우 말초 혈액내에서 혈소판 활성화를 더욱 뚜렷이 관찰하였다.

만성폐쇄성폐질환에서 혈소판의 폐혈관내 국소적 활성화 요인으로는 shear stress force 혹은 내피세포 손상이 알려져 있다^{6,12)}. 특히 Rostagno 등¹³⁾의 보고에 의하면 정상혈압군보다 폐동맥 고혈압군에서 말초혈액 및 폐혈관내 혈소판이 활성화되어 있고 폐동맥 고혈압군에서 말초혈액, 우심실 및 폐동맥 보다 폐소동맥-모세혈관내의 혈소판이 뚜렷이 활성화되어 있었으며 폐소동맥-모세혈관내 혈소판 응집비와 폐혈관저항과는 역 상관관계가 있었으나 폐동맥 혈압과는 상관관계가 없었다. 폐소동맥-모세혈관내 β -TG와 폐혈관 저항 및 폐동맥 혈압과 상관관계가 있었다. 결론적으로 폐동맥 고혈압을 동반한 만성폐쇄성폐질환에서 혈소판이 뚜렷이 활성화되어 있다고 보고하였다.

이상과 같이 활성화된 혈소판은 폐혈관의 저산소혈증에 의한 혈관수축을 촉진하는 한편 활성화된 혈소판에서 thromboxanes, endoperoxides, slow relasing substance (SRS), 5-hydroxytryptamine 및 histamine 과 같은 강력한 혈관 수축제가 분비되어 폐동맥 고혈압을 유발하여 폐성심을 초래하게 되는 것으로 알려져 있다^{9,13)}.

본 연구에서도 만성폐쇄성폐질환에서 혈소판이 뚜렷이 활성화되어 있었으며 비관혈적인 검사에 의한 폐동맥 고혈압의 진단에 한계가 있겠으나 폐동맥 고혈압 환자에서 혈소판이 활성화되는 경향을 보여 만성폐쇄성폐질환에서 혈소판의 활성화가 폐동맥 고혈압의 유발 및 유지에 관여하리라 사료된다.

연구배경 : 만성폐쇄성폐질환에서 혈소판이 활성화되어 있는 근거가 있으며 이 질환의 예후 인자로 잘 알려진 폐동맥 고혈압이 활성화된 혈소판 및 손상된 내피세포가 관여하리라는 보고가 있다. 이에 만성폐쇄성폐질환에서 혈소판 활성화를 알아보고 혈소판 활성화가 폐동맥 고혈압에 미치는 영향을 알아보고자 연구를 시행하였다.

방법 : 대조군 및 만성폐쇄성폐질환의 폐동맥 정상혈압군과 고혈압군을 대상으로 혈소판 응집비 및 혈소판의 alpha-granule에 함유되어 있는 Platelet factor 4와 β -thromboglobulin을 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

결과 :

1) Platelet aggregation ratio (PAR)는 대조군 0.99 ± 0.04 , 폐동맥 정상혈압군 0.98 ± 0.05 , 폐동맥 고혈압군 0.89 ± 0.08 으로 감소하는 추세를 보였으며, 폐동맥 고혈압군에서 대조군보다 통계학적으로 의미 있게 감소하였다 ($p < 0.05$) (Table 2, Fig. 1).

2) Platelet factor 4 (PF4, IU/ml)는 대조군 4.7 ± 1.2 , 폐동맥 정상혈압군 18.6 ± 4.9 , 폐동맥 고혈압군 57.2 ± 12.7 으로 만성폐쇄성폐질환에서 대조군보다 통계학적으로 의미 있게 증가 하였으며 ($p < 0.01$), 폐동맥 고혈압군에서 폐동맥 정상혈압군보다 통계학적으로 의미 있게 증가 하였다 ($p < 0.01$) (Table 2, Fig. 2).

3) Beta-thromboglobulin (β -TG, IU/ml)은 대조군 34.4 ± 5.8 , 폐동맥 정상혈압군 80.4 ± 18.1 , 폐동맥 고혈압군 93.0 ± 14.0 으로 만성폐쇄성폐질환에서 대조군보다 통계학적으로 의미 있게 증가 하였으며 ($p < 0.01$) 폐동맥 고혈압군에서 폐동맥 정상혈압군보다 통계학적인 의미는 없지만 증가하는 경향을 보였다 (Table 2, Fig. 3).

4) 임상 소견과 PAR, PF4 및 β -TG 사이에는 상관관계가 없었으나 PAR, PF4 및 β -TG 사이에는 통계학적으로 의미 있는 상관관계를 보였다 (Table 3).

결론 : 만성폐쇄성폐질환에서 혈소판이 뚜렷이 활성화되어 있었으며 폐동맥 고혈압군에서 좀더 활성화되는 경향을 보였다. 따라서 만성폐쇄성폐질환에서 혈소판 활성화가 폐동맥 고혈압의 유발 및 유지에 관여할 것으로 사료되며 치료에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Boushy SF, Thompson HK, North LB, Beale AR, Snow TR: Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 108:1373, 1973
- 2) Traver GA, Cline MG, Burrows B: Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. A 15-year follow-up study. *Am Rev Respir Dis* 119: 895, 1979
- 3) Mitchell RS, Silvers GV, Dart GA, Petty TL, Vincent TM, Ryan SF, Filley GF: Clinical and morphological correlations in chronic airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 87:54, 1968
- 4) Mlczoch J, Tucker A, Weir EK, Reeves, JT, Grover RF: Platelet mediated pulmonary microembolism. Reduction by platelet inhibition. *Chest* 74: 648, 1978
- 5) Wedzicha JA, Cotter FE, Empey DW: Platelet size in patients with chronic airflow obstruction with and without hypoxemia. *Thorax* 43:61, 1988
- 6) Nenci GG, Berettini M, Todisco T, Costantini V, Grasselli S: Exhausted platelets in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 44:71, 1983
- 7) Cordova C, Musca A, Violi F, Alessandri C, Perrone A, Balsano F: Platelet hyperfunction in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 43:61, 1988
- 8) Johnson TS, Ellis JH, Steele P: Improvement of platelet survival time with oxygen in patients with chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 117:255, 1978
- 9) Heffner JE, Sahn SA, Repine JE: The role of platelets in the adult respiratory distress syndrome: Culprits or bystander? *Am Rev Respir Dis* 135:482, 1987
- 10) Traietti S, Marmaggi S, Dardes N, Moscatelli B, Vulterini S: Circulating platelet aggregates in respiratory diseases: Difference between arterial and venous blood in COLD and asthmatic patients. *Respiration* 46:62, 1984
- 11) Wedzicha JA, Syndercombe-Court D, Tan KC: Effect of hypoxia and exercise on platelet aggregate formation and platelet release products in patients with chronic airflow obstruction. *Thorax* 44:837, 1989
- 12) Wedzicha JA, Syndercombe-Court D, Tan KC: Increased platelet aggregation formation in patients with chronic airflow obstruction and hypoxaemia. *Thorax* 46:504, 1991
- 13) Rostagno C, Prisco D, Boddi M, Poggesi L: Evidence for local platelet activation in pulmonary vessels in patients with pulmonary hypertension secondary to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 4:147, 1991
- 14) Yock PG, Popp RL: Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 70:657, 1984
- 15) Wu KK, Hoak JC: A new method for the quantitative detection of platelet aggregates in patients with arterial insufficiency. *Lancet* 19:924, 1974
- 16) Kaplan KL, Broekman MJ, Leszink GR, Dirillings M: Platelet alpha-granules proteins: Studies on release and subcellular location. *Blood* 53:604, 1979
- 17) Files JC, Malpaso TW, Yee KE, Ritchie JL, Karker LA: Studies of human platelet alpha-granule release in vivo. *Blood* 57:199, 1981
- 18) Dawes J, Smith RC, Pepper DS: The release, distribution and clearance of human β -thromboglobulin and platelet factor 4. *Thromb Res* 12:851, 1978
- 19) Kaplan KL, Owen J: Plasma levels of β -thromboglobulin and platelet factor 4 as indices of platelet activation in vivo. *Blood* 57:199, 1981
- 20) Nenci GG, Berrettini M, Todisco T, Parise P: Enhanced plasma beta-thromboglobulin in hypoxemia: Effects of dipyridamole. *N Engl J Med* 304:1044, 1981