

글루타티온 S-전환효소 다형성과 腦血管疾患 및 사상체질 사이의 聯關性에 관한 연구

옥윤영* · 김종관* · 한병삼* · 김경요* · 고기덕*

Abstract

Interrelationships among Glutathione S-Transferase Polymorphisms, Cerebrovascular Disease and Sasang Constitution

Ok Yoon-young · Kim Jong-kwan · Han Byung-sam · Kim Kyung-yo

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

Glutathione S-transferase polymorphisms (GST) were examined in 98 cases with cerebrovascular disease (CVD) to test the hypothesis that GST polymorphisms confer a risk to an individual to develop CVD. Tobacco smoke is a major cause of both cancer and vascular disease. We therefore were stratified the subjects with CVD for smoking status, and then examined whether polymorphisms in this detoxification enzyme gene, GST, influence risk of CVD.

Neither GSTM1 nor GSTT1 genotypes in the CVD group was significantly different from the control group (n=230), even in smokers. We attempted the combined analyses for GSTM1 and GSTT1 genotypes in CVD for smoking status. No significant association observed between the combined genotypes and CVD.

We also classified the subjects and control group into four types according to Sasang Constitutional Medicine, Korean Traditional Oriental Medicine, and investigated the association among GST genotypes, CVD, and Sasang constitutional classification. Our observations do not confirm the effect of the GSTM1 and GSTT1 genotypes as a risk factor for CVD, even in smokers. Furthermore, we first attempted to evaluate the efficacy of Sasang Constitutional Medicine, and to find an association with CVD.

Key words: cerebrovascular disease; glutathione S-transferase; polymorphism; Sasang constitution.

I. 緒 論

뇌혈관질환(CVD)는 몇몇 유전적 인자와 환

경적 인자의 상호작용에 의해 야기되는 질환이다. 쌍둥이와 가족 연구를 통해 고혈압, 흡연, 당뇨, 비만, 노령 뿐만 아니라 가족력이

* 원광대학교 한의과대학 사상체질의학교실

교신저자:옥윤영 (주소) 광주광역시 광산구 운남동 783-3 하정빌딩 3층 옥윤영 한의원 전화 062)959-7575

E-mail) mansu2@channeli.net

CVD를 비롯한 뇌졸중의 병리에 상당히 큰 영향을 끼친다는 많은 증거들이 제시되고 있다.¹⁸⁾

특히 흡연은 혈관질환 및 호흡기 질환에서 원인병리학적으로 중요한 역할을 하고 있다. 담배연기에서는 3800종 이상의 화학물질이 동정되었는데, 이 중에는 최소한 40가지 이상의 발암인자 -예를 들어 담배의 특정 니트로아민, 방향성 아민 및 타르-가 포함되어 있다.⁹⁾ 비록 흡연과 연관된 암의 발생 위험이 이러한 유해한 물질들에 의한 것으로 알려져 있지만, 흡연과 CVD 사이의 기전은 아직 불분명하다.

한 가지 가능성은 암발생 기전과 마찬가지로 흡연으로 인한 DNA의 손상이 동맥의 내막에 세포증식을 초래하여 죽상경화판이 형성된다는 것이다.³⁾ DNA에 직접 결합된 화학물질 또는 화학물질에 따르는 염증반응과 response-to-injury 모델에서 볼 수 있는 것처럼 산화반응이 손상을 초래할 수 있다.¹⁷⁾ DNA 손상이 혈관질환에서 중요한 역할을 한다는 가설은 동물 및 인간 모델을 관찰한 결과 지지를 얻을 수 있었다.^{3,5)} 동물 실험에서 담배연기의 화학물질(예. 벤조피린, 1,3-뷰타디엔)과 공기중 담배연기는 죽상경화판의 형성을 유도 자극하였음이 보고되었다.^{15,16)}

담배연기에 있는 유전독성이 있는 화학물질의 대부분은 세포의 거대분자와 결합하기 위해 대사과정을 필요로 한다. 글루타티온 S-전환효소(GST)의 각종 유전자형들을 비롯한 효소들은 이러한 반응성 대사산물을 좀 더 수용성이면서 쉽게 배출될 수 있는 형태로 탈독소화한다. 많은 수의 일반적인 다형성이 생겨날 수 있고 이는 효소활성에 영향을 준다; 이들에는 GSTM1과 GSTT1 유전자의 유전자 결손을 포함하는데 이러한 결손은 개체가 효소활성에 반응하는데 결함을 초래한다. 그러므로 이들의 표현형에 따라 DNA에 결합하는 화학물질의 양이 달라지고, 이러한 유전자들의 다

형성은 흡연자에서 심근경색 및 다른 흡연으로 인한 폐암등의 질환과 관련이 있게 되는 것이다.^{21,22)}

허혈성 심질환과 뇌혈관질환에는 고혈압, 고지혈증, 흡연과 같은 위험인자가 있으며, 이들 질환은 모두 병리학적으로 죽상경화증과 관련이 깊다. 그러나 CVD에서 유전학적인 위험인자에 대한 연구는 허혈성 심질환에서 연구된 바에 비하면 적은 편이었다. 우리는 GST 결합 유전형의 효소활성 감소로 인해 흡연에 의한 DNA 손상이 동맥내막 평활근의 세포증식을 초래하고, 이로 인해 죽종성 혈전이 생성되어 CVD가 발생할 수 있다는 가설을 세우게 되었다. 따라서 GST 유전자의 다형성이 흡연자에서 CVD의 발생에 영향을 끼치는지 조사해 보았다.

우리는 또한 CVD, GST 유전자 다형성과 사상체질분류의 관련성도 조사하였다. 사상체질의학은 한국의 전통의학의 주요분야로 사람들을 내부 장부의 대소에 따라 4가지로 분류하였다. 사상체질이론은 각각의 체질에 따른 특성에 의해 야기된 내부장기의 불균형을 교정하여 치료한다는 것을 기본으로 한다. 따라서 체질에 따라 다른 치료방법이 나오게 된다.¹⁰⁾ 같은 질환에 대해서도 체질이 다르면 다른 반응이 나올 수도 있다.

우리는 앞선 연구에서 사상체질이론에 따라 태음인 뇌경색환자에게 투약된 열다한소탕이 사이토카인 생성에 조절작용이 있음을 보고하였다.¹⁹⁾ 사상체질분류에서 보여진 질환 정도차이는 유전적 소인때문일 가능성이 있는데, 이에 따라 우리는 CVD, GST 유전자 다형성 및 사상체질분류의 상관성을 조사하기에 이르렀다.

II. 실험방법

1. Subjects

급성기의 CVD 환자(n=98)는 ○○ 한방병원에서 컴퓨터 단층촬영(CT), 자기공명영상(MRI) 및 임상증상(편측 부전마비, 편마비, 언어장애, 안면마비 등)에 따라 분류되었다. 230명의 대조군은 일반적인 건강검진을 시행하였다. 대조군에는 CVD의 과거력은 없었다. 모든 실험군과 대조군(모두 한국인)은 각 병원의 윤리위원회에 의해 승인된 실험에 들기 전 동의를 구했다. 흡연 정도는 체혈중 환자와 대조군들과 시행한 면담을 통해 체크하였다. 환자들은 모집 당시 흡연자인지 아니면 한 번도 흡연한 적이 없는지 질문하였다.

2. Discrimination of Sasang constitution of individuals

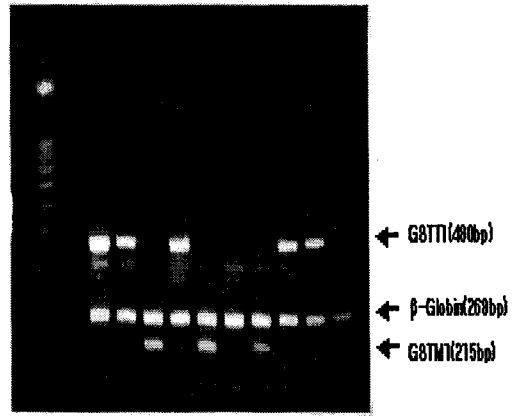
각 개인별로 사상체질분류검사(QSCC II) 및 임상적인 자료(체중, 신장, 혈압 등)에 근거하여 체질을 결정하였다. 태음인, 태양인, 소양인, 소음인. QSCC II 는 PC에서 구동되는 객관적인 체질진단프로그램으로서 한국 서울 소재 경희대학교 한방병원 사상체질의학과에서 개발된 것이다. 이 프로그램은 임상진단자료에 의해 표준화된 공식에 따라 그 정확성과 보편적 논리적 배경이 입증되었다.

3. Genotyping

혈액 샘플은 추출되기 전까지 -20C에서 보관되었다. genomic DNA는 무기조작에 의해 추출되었다.¹¹⁾ DNA의 농도는 260nm 의 흡광도에 의해 계산되었다. GSTT1 과 GSTM1 유전자의 분석은 변형된 복합 PCR 반응을 이용했는데, 이 때 보편적인 β-글로빈 유전자를 대조군으로 사용하였다.¹⁾

<PCR 방법에 대한 간단한 설명>

M 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



GSTT1 + + - + - - - + + -
GSTM1 - - + - + - + - - -

Fig 1. Multiplex PCR for GSTM1 and GSTT1 genes. β-globin gene was used as an internal positive control.

4. Statistical analysis

모든 수치들에 대한 평균은 Student t test 에 의해 테스트하였다. GSTM1 과 GSTT1 유전형의 대립형질발현빈도의 비교는 Pearson 카이제곱 검사를 사용하여 수행되었다. 복합된 GSTM1 과 GSTT1 유전형 분포는 Fishers two-tailed exact test 또는 Pearson 카이제곱 검사를 사용하여 시험하였다. 또한 GSTM1 과 GSTT1 유전형에 대한 결과는 현재 흡연상태에 따라 Fishers two-tailed exact test 또는 Pearson 카이제곱 검사를 사용하여 분석하였다.

CVD 환자 및 대조군에서 사상체질의 분포¹⁴⁾는 Pearson 카이제곱 검사를 이용하여 검사하였다. 모든 통계적인 분석은 SPSS

v9.00 통계분석 소프트웨어를 이용하여 수행하였다. P-값은 0.05 이하일 경우 통계적으로 유의성을 띄는 것으로 간주하였다.

Ⅲ. 결 과

1. Clinical characteristics of patients according to GSTs genotypes

GSTs 유전형에 따른 CVD 환자들의 특징을 표-1에 요약하였다. 98명의 환자에 대한 내용이 분석에 포함되었다. 총콜레스테롤 수치와 트리글리세라이드 수치는 GSTM1 음성 유전형이 GSTM1 양성 유전형보다 낮았다. 대조적으로 GSTT1 음성 유전형에서 나타나는 수치는 GSTT1 양성 유전형에서 나타나는 수치보다 높았는데, 그 차이는 통계적으로 유의성이 없었다. 고혈압의 발현빈도는 GSTT1 양성 유전형에서 음성 유전형보다 높게 나타났다(71.4 vs 48.1%, $\chi^2=5.219$, $P<0.025$) [표 1].

Table 1. Clinical characteristics of patients (n=98)

Characteristics	Mean	GSTM1		GSTT1	
		Null	Positive	Null	Positive
Age(year)	46.9±21.1	46.4±21.4	47.6±20.9	49.7±21.4	44.2±20.6
Sex(m:f,%)	49.5:50.5	52.9:47.1	45.2:54.8	47.1:52.9	52.4:47.6
Cholesterol(mmol/l)	198.1±51.0	195.4±50.3	204.7±52.1	204.8±51.3	189.8±50.2
Triglyceride(mmol/l)	174.3±144.6	159.5±101.9	195.4±189.5	190.2±118.8	154.9±170.8
Hypertension,%	58.5	55.8	61.9	48.1	71.4*
Diabetes Mellitus,%	17	15.4	19.0	13.5	21.4
Smoker,%	36	41.7	28.9	38.3	33.3
Alcohol,%	43.5	47.9	37.8	48.9	36.8

Statistical tests by Student t test (2-sided) or x-square test, *p=<0.05

2. Frequencies of GST genotypes

GSTM1 과 GSTT1 음성 유전형의 발현빈도는 CVD 환자군과 대조군 사이에 차이가 없었다. 실험군에서 흡연상태에 따라 추출해

왔을 때 GSTs 음성 유전형과 CVD사이에는 연관성이 있었다. 현재 흡연자로 체크된 환자군에서 GSTM1 과 GSTT1 음성 유전형의 발현빈도는 대조군의 현재 흡연자들에서의 발현빈도보다 높았다(GSTM1: 56.5 vs 64.5%, GSTT1: 52.2 vs 58.1%). 그러나 이러한 차이들은 통계적으로 유의성을 띄지는 않았다[표 2].

우리는 또한 GSTM1 과 GSTT1 을 조합하였을 때 이러한 조합이 CVD와 연관성을 띄는지 분석하였다. CVD 환자 중 GSTM1 과 GSTT1 모두 음성 유전형으로 발현되는 빈도는 현재 흡연자들에서도 유의성 있게 대조군의 빈도와 차이를 보이지 않았다 (38.7 vs 30.4%)[표 3].

Table 2. Frequencies of GSTM1 and GSTT1 Null genotypes

	Controls, n(%) (n=230)	CVD, n(%) (n=98)	P
GSTM1 null genotype	134(58.3)	54(55.1)	0.597
GSTT1 null genotype	121(52.8)	54(55.1)	0.707
<i>Never smokers</i>			
GSTM1 null genotype	36(62.1)	28(50.9)	0.232
GSTT1 null genotype	26(45.6)	29(52.7)	0.452
<i>Current smokers</i>			
GSTM1 null genotype	13(56.5)	20(64.5)	0.551
GSTT1 null genotype	12(52.2)	18(58.1)	0.667

Statistical tests by x-square test (2-sided)

Table 3. Combined analysis of GSTM1 and GSTT1 genotypes by smoking

GSTM1	GSTT1	Total		P	<i>Never smokers</i>		P	<i>Current smokers</i>		P
		Control, n(%) (n=229)	CVD, n(%) (n=98)		Control, n(%) (n=57)	CVD, n(%) (n=55)		Control, n(%) (n=29)	CVD, n(%) (n=31)	
Null	Null	62(27.1)	25(25.5)	0.769	14(24.6)	9(16.4)	0.283	7(30.4)	12(38.7)	0.577
Null	Present	71(31.0)	29(29.6)	0.800	21(36.8)	19(34.5)	0.800	6(26.1)	8(25.8)	1.0
Present	Null	59(25.8)	29(29.6)	0.475	12(21.1)	20(36.4)	0.073	5(21.7)	8(19.4)	1.0
Present	Present	37(16.1)	15(15.3)	0.847	10(17.5)	7(12.7)	0.478	5(21.7)	5(16.1)	0.728

Statistical tests by x-square test or Fisher's exact test (2-sided)

3. Distribution of four types of Sasang constitution

사상체질분류는 QSCC II 프로그램에 의해 시행되었으며 각각 태양인, 태음인, 소양인, 소음인으로 분류되었다. 98명의 환자에서 각 체질별 분포는 다음과 같았다 : 태양인 0 (0%); 태음인, 56 (57.1%); 소양인, 31 (31.6%); 소음인, 11 (11.2%). 이러한 분포는 대조군의 분포상황과 유의성 있게 차이를 보였다 : 태양인, 0 (0%); 태음인, 553 (34.8%); 소양인, 485 (30.5%); 소음인, 551 (34.7%)¹⁴⁾

CVD에 이환된 태음인의 빈도(n=56, 57.1%)는 CVD에 이환되지 않은 태음인의 빈도(n=553, 34.8%)보다 높았다. 또한 CVD에 이환된 소음인의 빈도(n=11, 11.2%)는 CVD에 이환되지 않은 소음인의 빈도(n=551, 34.7%)보다 유의성있게 낮았다($\chi^2=15.425$, $P<0.001$) (표 4). 이러한 결과는 태음인이 CVD에 이환될 수 있는 감수성이 다른 체질보다 높다는 것을 의미하며, 다른 한 편으로는 소음인의 경우 CVD에 반하는 보호특성을 가진 것으로 보여진다.

Table 4. Distribution of Sasang Constitutions in CVD patients and controls

Sasang Constitution	Control, n(%) (n=1589) ^a	CVD, n(%) (n=98)	P
Taumin	553(34.8)	56(57.1)	0.000
Soyangin	485(30.5)	31(31.6)	0.817
Soeumin	551(34.7)	11(11.2)	0.000
Taeyangin	0(0)	0(0)	-

Statistical tests by x-square test (2-sided)

The ^a was quoted from Park et al., 1999.(24)

한 편 사상체질에 따른 GSTM1 과 GSTT1 음성 유전형은 유의성이 없었다. 비록 태음

인에서 GSTM1 과 GSTT1 음성 유전형의 발현빈도가 (표 5) 에서 보듯 다른 체질에 비해 높게 나왔지만, 실험군의 수가 너무 적은 관계로 통계적 신뢰도가 낮으므로 후속 연구가 필요할 것으로 생각된다.

Table 5. Association between GSTs genotypes and Sasang Constitution in patients with CVD

GSTM1	GSTT1	Sasang Constitution		
		Taumin, n(%) (n=66)	Soyangin, n(%) (n=39)	Soeumin, n(%) (n=14)
Null		40(60.6)	19(48.7)	6(42.9)
	Null	37(56.1)	22(56.4)	9(64.3)
Null	Null	20(30.3)	10(25.6)	2(14.3)
	Present	20(30.3)	9(23.1)	4(28.6)
Present	Null	17(25.8)	12(30.8)	7(50)
	Present	9(13.6)	8(20.5)	1(7.1)

VI. 고찰

CVD는 몇가지 유전적인 인자와 고혈압, 흡연, 당뇨, 비만 및 노령 등 알려진 위험인자를 포함하는 환경적인자에 의한 다인성 질환이다. 우리는 GST가 담배연기중의 발암인자를 탈독소화하는데 관련이 있으므로, DNA 손상이 질병의 진행에 중요하다면, 이들 유전자의 다형성은 CVD에 대한 감수성에 영향을 줄 것으로 생각하였다. 그러므로 우리는 흡연, GST의 유전자 다형성 및 CVD 사이에 연관성을 조사하였다.

그러나 복합적인 분석 또는 GSTM1 및 GSTT1 유전형의 개별분석에서도 GST 유전형, 흡연, CVD 사이에는 유의성있는 연관성은 관찰할 수 없었다. 대조적으로 윌슨²²⁾ 등은 GST의 형질이 DNA에 결합되는 화학물질의 양을 조절하며, 따라서 GSTM1 음성 유전형은 심근경색과 관련이 있다고 하였다. 비록 CVD와 심근경색이 병리학적으로는 모

두 죽상경화증이라는 공통점을 가지고 있지만, GST 유전형과 CVD에 관한 자료는 거의 없었다. CVD와 심근경색 간의 GSTM1과 GSTT1에 따른 위험도 변화가 GST의 기능에 있어서 기관 특성에 의해 설명되는 것임을 명백히 할 심화된 연구가 필요하다.

이러한 모순된 결과가 인종적인 차이에 의한 것으로 해석될 수도 있다. 실제로 이번 대조군에서 GSTT1 음성 유전형의 비율은 백인(20.4%)¹³⁾, 아프리카계 미국인(21.8%)²⁾, 멕시코계 미국인(9.7%)¹³⁾에 비해 높았다(52.8%). 대조적으로, 일본인(52.0%)¹²⁾이나 중국인(64.6%)¹³⁾의 경우와 유사하였다. GSTM1 음성 유전형인 경우 우리가 실험한 그룹(58.3%)은 일본인(42.5%)¹²⁾이나 백인(48%)²⁾보다 약간 높았다. 우리가 설정한 대조군에서 GSTM1과 GSTT1 음성형의 비율은 임 등에 의해 보고된 비율(M1 음성형: 65%, T1 음성형: 62%)²³⁾보다는 낮았다. 그러나 이러한 인종 내에서의 차이는 이미 아프리카계 미국인(T1 음성형: 20-24%)^{4,8,13)}이나 백인(M1 음성형: 40-58%)²⁰⁾에서도 보고되고 있다.

우리가 이번 실험에서 채택한 사상체질의학은 1894년 한국의 이제마에 의해 시작되었다. 그 이후로 한국 전통 동양의학의 주요한 분야로 발전되어 현재는 한국에서 서양의학과 더불어 중요한 위치를 차지하고 있다. 사상의학에서는 내부 장기의 기능, 행동 특성, 질병의 징후 및 체형의 특질에 따라 사람들의 체질을 태양인, 태음인, 소양인, 소음인의 네가지로 나누었다. 이 분류는 QSCC II 프로그램 뿐만 아니라 임상적인 진단을 참고로 하였다.

많은 독립 멘델인자들에 의해 결정되는 연속적인 특징들(다유전성 특징)이 정확한 양적인 변이와 생물측정학에 의한가죽간 연계성을 보여주고 있다는 보고들은 사상체질의학의 타

당성을 보여줄 수 있다고 본다.⁷⁾ 또한 Falconer는 잠재하는 연속적인 다양한 감수성들을 가정함으로써 다유전성 이론을 연속적이지 않은 비멘델성 특징들에까지 연장시켰다.⁶⁾ 우리는 사상체질의학이 Fisher와 Falconer에 의해 제시된 다유전형인자와 비멘델식 특징에 따라 복잡한 질환에 접근하는 방법과 유사하다고 생각한다. 따라서 사상체질의학은 한국인과 아시아인 뿐만 아니라 모든 사람들에게 적용될 수 있을 것이다.

또한 태음인은 다른 체질보다도 뇌졸중이나 고혈압, 그리고 고지혈증에 이환될 가능성이 높다고 생각되는데, 사상체질의학에서는 태음인의 肝大肺小한 특징 때문이라고 설명한다. 지금까지 사상체질과 CVD 사이의 연관성에 대한 연구에서도 이러한 점은 지적된 바 있는데⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾, 우리가 제시하는 자료는 이러한 관점과 일치한다. 우리는 또한 사상체질과 GST 유전형 사이의 연관성에 대해 조사하였다. 그러나 우리는 실험군의 수가 너무 적고 또한 낮은 통계실적으로 인해 유의성을 발견하지 못했다. 따라서 앞으로 진행될 연구에서는 유전형인자와의 연관성을 규명해야 할 것이다.

결론적으로 현재의 결과는 GST 다형성은 한국인에 있어 CVD의 발생에 관련있는 다른 유전자나 환경적 요인에 비해 적게 작용하는 것으로 나타났다. 그러나 CVD와 사상체질의학사이에 다른 가능성이 있을 수 있다.

VII. 결론

1. 흡연유무에 관련없이 뇌혈관질환군의 GSTM1 및 GSTT1 유전형은 환자군과 대조군 사이에 유의한 차이는 없었다.
2. 복합적인 유전형과 뇌혈관질환 사이에서도 유의한 연관성을 관찰할 수 없었다.
3. CVD에 이환된 태음인의 빈도는 CVD에 이환되지 않은 태음인의 빈도보다 높았다.
4. CVD에 이환된 소음인의 빈도는 CVD

에 이환되지 않은 소음인의 빈도보다 유의성 있게 낮았다.

5. 사상체질에 따른 GSTM1 과 GSTT1 유전형의 발현빈도의 분포는 유의성이 없었다.

태음인에서 GSTM1 과 GSTT1 음성 유전형의 발현빈도는 다른 체질에 비해 높게 나왔지만, 실험군의 수가 너무 적은 관계로 통계적 신뢰도가 낮으므로 후속 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Abdel-Rahman, S. Z., R. A. el-zein, W. A. Anwar, and W. W. Au. 1996. A multiplex PCR procedure for polymorphic analysis of GSTM1 and GSTT1 genes in population studies. *Cancer Lett.* **107**: 229-233.
2. Bell, D. A., J. A. Taylor, D. F. Paulson, C. N. Robertson, J. L. Mohler, and G. W. Lucier. 1993. Genetic risk and carcinogen exposure: a common inherited defect of the carcinogen-metabolism gene glutathione S-transferase M1 (GSTM1) that increases susceptibility to bladder cancer. *J. Nat.l Cancer Inst.* **85**: 1159-1164.
3. Bridges, B. A., D. E. Bowyer, E. S. Hansen, A. Penn, and K. Wakabaya shi. 1990. The possible involvement of somatic mutations in the development of atherosclerotic plaques. Report of ICPEMC Subcommittee 7/1 Conclusions and recommendations. *Mutat. Res.* **239**: 143-148.
4. Chen C. L., Q. Liu, and M. V. Relling. 1996. Simultaneous characterization of glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms by polymerase chain reaction in American whites and blacks. *Pharmacogenetics* **6**: 187-191.
5. De Flora, S., A. Izzotti, D. Walsh, P. Degan, G. L. Petrilli, and J. Lewtas. 1997. Molecular epidemiology of atherosclerosis. *FASEB. J.* **11**: 1021-1031.
6. Falconer, D.S. 1981. *Introduction to Quantitative Genetics*, 2nd Eds. Longman, London.
7. Fisher, R.A. 1918. The correlation between relatives under the supposition of mendelian inheritance. *Trans. Roy. Soc.* **52**: 399-433.
8. Hallier, E., T. Langhof, M. Dannappel, M. Leutbecher, K. Schroder, H. W. Goergens, A. Muller, and H. M. Bolt. 1993. Polymorphism of glutathione conjugation of methyl bromide, ethylene oxide and dichloromethane in human blood: influence on the induction of sister chromatid exchange (SCE) in lymphocytes. *Arch. Toxicol.* **67**: 173-178.
9. Hoffmann, D., and S. S. Hecht. 1990. Advances in tobacco carcinogenesis. In *Chemical Carcinogenesis and Mutagenesis* (C. S. Cooper, and P. L. Grover, Eds.), pp. 63-102. Raven Press, New York.
10. Lee, J. M. 1996. Longevity & Life Preservation In Oriental Medicine (S. H. Choi, Eds.), Kyung Hee University Press, Korea.
11. Miller, S. A., D. D. Dykes, and H. F. Polesky. 1988. A simple salting

- out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* **16**: 1215.
12. Murata, M., M. Watanabe, M. Yamana, Y. Kubota, H. Ito, M. Nagao, T. Katoh, T. Kamataki, J. Kawamura, R. Yatani, and T. Shirahishi. 2001. Genetic polymorphisms in cytochrome P450 (CYP) 1A1, CYP1A2, CYP2E1, glutathione S-transferase (GST) M1 and GSTT1 and susceptibility to prostate cancer in the Japanese population. *Cancer Lett.* **165**(2): 171-177.
13. Nelson, H. H., J. K. Wiencke, D. C. Christiani, T. J. Cheng, Z. F. Zuo, B. S. Schwartz, B. K. Lee, M. R. Spitz, M. Wang, X. Wu, and K. T. Kelsey. 1995. Ethnic differences in the prevalence of the homozygous deleted genotype of glutathione S-transferase theta. *Carcinogenesis* **16**: 1243-1245.
14. Park, S.S., E. K. Park, and J.Y. Choi. 1999. Analysis of Inter-Questionnaire Agreement in determining Sasang Constitution. *J. Constit. Med.* **11**: 103-117.
15. Penn, A., and C. A. Snyder. 1988. Arteriosclerotic plaque development is promoted by polynuclear aromatic hydrocarbons. *Carcinogenesis* **9**: 2185-2189.
16. Penn, A., and C. A. Snyder. 1996. 1,3 Butadiene, a vapor phase component of environmental tobacco smoke, accelerates arteriosclerotic plaque. *Circulation* **93**: 552-557.
17. Ross, R. 1993. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature (London)* **362**: 801-809.
18. Sharma, P. 1996. Genes for ischemic stroke: strategies for their detection. *J. Hypertens.* **14**: 277-285.
19. Shin, H.Y., H. J. Jeong, J. H. Lee, J. C. Joo, K. Y. Kim, H. J. Song, S. G. Lee, H. J. Chae, H. R. Kim, J. J. Kim, and H. M. Kim. 2000. Regulatory effect of cytokine production in patients with cerebral infarction by Yulda-Hanso-Tang. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* **22**: 183-193.
20. Strange, R. C., P. W. Jones, and A. A. Fryer. 2000. Glutathione S-transferase: genetics and role in toxicology. *Toxicol. Lett.* **112-113**: 357-363.
21. Taningher, M., D. Malacarne, A. Izzotti, D. Ugolini, and S. Parodi. 1999. Drug metabolism polymorphisms as modulators of cancer susceptibility. *Mutat. Res.* **436**: 227-261.
22. Wilson, M. H., P. J. Grant, L. J. Hardie, and C. P. Wild. 2000. Glutathione S-transferase M1 null genotype is associated with a decreased risk of myocardial infarction. *FASEB J.* **14**(5): 791-796.
23. Yim, J. J., G. Y. Park, C. T. Lee, Y. W. Kim, S. K. Han, Y. S. Shim, and C. G. Yoo. 2000. Genetic susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in Koreans: combined analysis of polymorphic genot

- types for microsomal epoxide hydro
lase and glutathione S-transferase
M1 and T1. Thorax 55(2): 121-1
25.
24. Park SS, Park EK, Choi JY : Anal
ysis of Inter-Questionnaire Agree
ment in Determining Sasang Constit
ution. J. Constit. Med. 11(1) : 10
3-117, 1999.
25. Song IB : Clinical Study on the Tr
eatment of Cerebrovascular disease
in Sasang Constitutional Medicine.
J. Constit. Med. 8(2) : 117-130, 1
996.
26. Choi JY, Park SS : Clinical Study
for 157 Cases of CVA by Sasang C
onstitutional Medicine. J. Constit.
Med. 10(2) : 431-453, 1998.