

적출 쥐 심장에서 허혈성 전조건화가 심정지후 좌심실 기능에 미치는 영향

조대윤*

=Abstract=

Effect of Ischemic Preconditioning on Left Ventricular Function After Cardiac Arrest in Isolated Rat Heart

Dai Yun Cho, M.D.*

Ischemic preconditioning reduces infarct size caused by sustained ischemia. However, the effects of preconditioning on postischemic cardiac function are not well-known. The objective of the present study was to determine whether preconditioning would improve the recovery of left ventricular functions after cardiac arrest in isolated rat heart model.

Isolated rat hearts were allowed to equilibrate for 20 minutes and were then subjected to either 5 minutes of global, normothermic transient ischemia (Group 2 and 4) or not (Group 3). A stabilization period of perfusion lasting 5 minutes after the termination of transient ischemia was followed by a standard global, normothermic 20 minute-ischemia and 35-minute reperfusion challenge (Group 3 and 4). These following results were obtained.

1. The recovery of left ventricular developed pressures showed no significant differences between Group 3 and Group 4 at 50 ($P>0.3$) and 85 minute ($P>0.2$).
2. Heart rates showed no significant differences throughout all the course of experiment and between groups ($P>0.5$).
3. The recovery of left ventricular maximum dP/dt showed no significant differences between Group 3 and Group 4 at 50 ($P>0.1$) and 85 minute ($P>0.2$).
4. The recovery of pressure-rate products showed no significant differences between Group 3 and Group 4 at 50 ($P>0.5$) and 85 minute ($P>0.1$).

These results suggest that ischemic preconditioning does not provide significant benefit for the postischemic left ventricular functions in isolated rat hearts.

(Korean J Thoracic Cardiovas Surg 1994; 27: 563-70)

Key words : 1. Myocardial protection
2. Myocardial reperfusion injury
3. Model, experimental

* 중앙대학교 의과대학 흉부외과학교실

* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery College of Medicine, Chung-Ang University

통신저자: 조대윤, (140-757) 서울특별시 용산구 한강로 3가 65-207, Tel. (02) 799-2166, Fax. (02) 794-4319

서 론

개심술 후 나타나는 심기능저하는 수술중 사용하는 심정지로 인한 허혈로 생긴 심근손상에 기인한다. 이러한 심기능저하를 막기 위하여 저온법과 심정지액과 같은 심근보호법들을 사용하고 있으며, 현재도 많은 연구들이 진행되고 있으나, 아직도 완전한 방법이 개발되지는 않고 있다. Murry 등은¹⁾ 그들의 개실험에서 일정한 기간의 허혈 전에 짧은 기간의 허혈이 있는 경우, 그 짧은 허혈로 인하여 심근이 "전조건화" 상태로 되어 그후 일정 기간의 허혈로 인하여 나타나는 심근경색의 크기가 줄어들게 되는 것을 알아내고, 이런 현상을 ischemic preconditioning(허혈성 전조건화)이라고 하였다. 허혈성 전조건화의 주된 심장보호작용은 심근경색을 줄이는 것이지만 몇몇 보고에^{2, 3)} 의하면, stunning(실색)에 대하여도 보호작용이 있어 심정지후 나타나는 심기능저하가 허혈성 전조건화를 행한 경우 크게 줄어 드는 것으로 나타나고 있다.

이 실험에서는 쥐의 적출된 심장을 이용하여 허혈성 전조건화가 심정지후 좌심실기능에 미치는 영향을 관찰하였고, 문헌고찰과 함께 임상적용 가능성을 알아 보고자 하였다.

대상 및 방법

실험재료로는 몸무게가 300 gm에서 500 gm 사이의 Sprague-Dawley 계 흰쥐를 암수 구별없이 사용하였다. 헤파린을 체중 100 gm 당 500 unit를 복강내 주사하고 30분 후 경부 탈골시켜 실신시킨 후 고정판에 쥐를 고정하고 정중개흉술을 시행하여 37 °C의 산소로 포화된 Tyrode 용액(containing in mM: NaCl 140.0, KCl 4.4, CaCl₂ 1.0, MgCl₂ 1.0, HEPES 3.0, and glucose 10.0; pH 7.4)으로 채워진 외경 2.6 mm 동맥관(Hugo Sachs Elektronik, March-Hugstten, Germany)을 공기를 제거하고 상행대동맥에 삽관한 뒤 심장을 적출하였다. 심장을 Langendorff 관류장치(Hugo Sachs Elektronik, Germany)에 매달고 비작업성 심장순환을 시작하였다. 관류압 70 mmHg, 관류량은 분당 25 ml, 관류액과 heart chamber는 37 °C를 유지하면서 관류하였다.

처음 20분간 관류하여 심장의 기능이 일정하게 유지되도록 하여 이때의 수치를 기준치로 하였으며, 각군당 5마리씩 다음과 같은 방법으로 실험하였다. 실험중 대동맥을 통해 유입되는 관류액을 차단하여 허혈을 유도하였고 허혈 후에는 다시 관류액을 유입시켜 재관류 되도록 하였다.

1. 1군은 처음 20분간 관류 후 아무런 조작 없이 계속 65분을 더 관류하였다.

2. 2군은 처음 20분간 관류 후 5분간 허혈을 유도하였고, 그후 60분 더 관류하였다.

3. 3군은 처음 20분간 관류 후 다시 10분간 더 관류한 후 20분간 허혈을 유도하였고, 그후 35분 더 관류하였다.

4. 4군은 처음 20분간 관류 후 5분간 허혈을 유도한 후 다시 5분간 관류하였고, 그후 다시 20분간 허혈을 유도하였으며, 그 후 35분간 더 관류하였다.

좌심실기능의 측정은 Tyrode 용액으로 20분간 관류하여 심장의 기능이 일정하게 유지되도록한 후 만곡형 카놀라(Hugo Sachs Elektronik, Germany)에 연결된 4번 latex balloon(Hugo Sachs Elektronik, Germany)을 좌심방을 통하여 좌심실내로 삽입하고 압력전달장치(Harvard Apparatus, Edenbridge, U.K.)에 연결하여 좌심실압력을 측정하였다. latex balloon에는 screw-driven syringe를 이용하여 생리식염수로 채워 좌심실 이완말기압력이 8~10 mmHg 정도가 되도록 조절한후 기록하였다. 수축기, 이완기 및 평균 좌심실압, 좌심실압의 미분값(dp/dt) 및 suction electrode를 이용한 심전도(surface electrocardiogram)를 동시에 4-channel curvilinear polygraph(Harvard Apparatus, U.K.)로 기록하였다. 좌심실내압은 좌심실의 수축기압에서 이완기압을 뺀 수치를 사용하였다. 실험시작 20분 후에 측정된 수치를 기준치로 하였으며 30분과 50분 그리고 85분에 측정된 수치로 심기능의 변화를 알아보았다.

통계처리

모든 측정값은 평균 ± 표준오차로 표기하였다. 같은 군내의 비교에서는 차이를 알아보기 위하여 paired t-test를 이용하였고, 각 군간의 비교에서는 차이를 알아보기 위하여 분산분석 및 Tukey's multiple comparison을 이용하였으며, 특히 3군과 4군사이의 유의성을 알아보기 위하여는 unpaired t-test를 이용하였다. 그 결과 p 값이 0.05이하인 경우를 통계학적으로 유의하다고 하였다.

결 과

좌심실 내압(Table 1)

동일 군내의 비교에서, 1군은 기준치 91.20 ± 3.76 mmHg와 비교하여 30분에 89.00 ± 2.81 mmHg(P>0.1), 50분에 87.80 ± 4.71 mmHg(P>0.1) 그리고 85분에 88.20 ± 2.99 mmHg(P>0.1)로 모두 유의한 차이가 없었으며, 2군은 기준치 93.60 ± 4.80 mmHg와 비교하여 30분에 70.40 ± 3.23 mmHg(P<0.01)로 감소하였으나, 50분에 79.80 ±

Table 1. Changes of Left Ventricular Developed Pressures

Group	20 minute	30 minute	50 minute	85 minute
1	91.20 ± 3.76	89.00 ± 2.81	87.80 ± 4.71	88.20 ± 2.99
2	93.60 ± 4.80	70.40 ± 3.23 ^{ab}	79.80 ± 8.13	76.20 ± 10.20
3	92.60 ± 4.57	85.20 ± 4.79	58.00 ± 2.70 ^{ab}	70.20 ± 4.96 ^a
4	98.40 ± 4.59	75.20 ± 3.88 ^a	63.80 ± 4.65 ^{ab}	80.00 ± 5.84 ^a

수치 = 평균 ± 표준편차 (단위 : mmHg)

^a p<0.05: 각 군내에서 20분의 수치와 비교.

^b p<0.05: 동일 시간의 1군과 비교

8.13 mmHg (P>0.05)과 85분에는 76.20 ± 10.20 mmHg (P>0.05)로 회복하였다. 3군은 기준치 92.60 ± 4.57 mmHg와 비교하여 30분에는 85.20 ± 4.79 mmHg (P>0.05)로 유의한 차이가 없었으나, 50분에 58.00 ± 2.70 mmHg (P<0.001) 그리고 85분에 70.20 ± 4.96 mmHg (P<0.001)로 감소하였다. 4군은 기준치 98.40 ± 4.59 mmHg와 비교하여 30분에 75.20 ± 3.88 mmHg (P<0.01), 50분에 63.80 ± 4.65 mmHg (P<0.01) 그리고 85분에 80.00 ± 5.84 mmHg (P<0.05)로 모두 감소하였다.

각 군간의 비교에서는, 기준치인 20분에는 4개의 군 모두 유의한 차이가 없었으며 (P>0.5), 30분에는 1군의 89.00 ± 2.81 mmHg와 비교하여 2군이 70.40 ± 3.23 mmHg로 감소하였다 (P<0.05). 50분에는 1군의 87.80 ± 4.71 mmHg와 비교하여 3군이 58.00 ± 2.70 mmHg이고 4군이 63.80 ± 4.65 mmHg로 감소하였으나 (P<0.005), 3군과 4군 사이에는 차이가 없었다 (P>0.3). 85분에는 4개의 군 모두 유의한 차이가 없이 비교적 균일하였고 (P>0.1), 3군과 4군 사이에도 유의한 차이가 없었다 (P>0.2).

맥박수 (Table 2)

동일 군내의 비교에서, 1군은 기준치 342 ± 21.8/min와 비교하여 30분에 350 ± 22.1/min (P>0.1), 50분에 326 ± 16.0/min (P>0.1) 그리고 85분에 348 ± 23.5/min (P>0.5)로 모두 유의한 차이가 없었으며, 2군은 기준치 346 ± 26.4/min와 비교하여 30분에 340 ± 25.5/min (P>0.5), 50분에 332 ± 22.7/min (P>0.1) 그리고 85분에는 328 ± 27.1/min (P>0.1)로 모두 유의한 차이가 없었다. 3군은 기준치 342 ± 21.8/min와 비교하여 30분에는 360 ± 17.6/min (P>0.1), 50분에 356 ± 15.0/min (P>0.1) 그리고 85분에 324 ± 14.4/min (P>0.5)로 모두 유의한 차이가 없었으며, 4군은 기준치 354 ± 16.8/min와 비교하여 30분에 356 ± 22.9/min (P>0.5), 그리고 50분에 346 ± 26.4/min (P>0.5) 그리고 85분에는 352 ± 22.2/min (P>0.5)로 모두 유의한 차이가

Table 2. Changes of Heart Rates

Group	20 minute	30 minute	50 minute	85 minute
1	342 ± 21.8	350 ± 22.1	326 ± 16.0	348 ± 23.5
2	346 ± 26.4	340 ± 25.5	332 ± 22.7	328 ± 27.1
3	342 ± 21.8	360 ± 17.6	356 ± 15.0	324 ± 14.4
4	354 ± 16.8	356 ± 22.9	346 ± 26.4	352 ± 22.2

수치 = 평균 ± 표준편차 (단위 : beats/min).

^a p<0.05: 각 군내에서 20분의 수치와 비교.

^b p<0.05: 동일 시간의 1군의 수치와 비교

Table 3. Changes of Left Ventricular Maximum dP/dt

Group	20 minute	30 minute	50 minute	85 minute
1	1890.0 ± 40.00	1888.0 ± 49.74	1816.0 ± 62.82	1766.0 ± 78.08
2	1870.0 ± 76.81	1426.0 ± 73.80 ^{ab}	1696.0 ± 81.52 ^a	1830.0 ± 145.53
3	1870.0 ± 37.42	1830.0 ± 113.67	1114.0 ± 62.66 ^{ab}	1392.0 ± 87.83 ^a
4	1970.0 ± 64.42	1480.0 ± 60.00 ^{ab}	1232.0 ± 44.88 ^{ab}	1524.0 ± 50.46 ^a

수치 = 평균 ± 표준편차 (단위 : mmHg/sec).

^a p<0.05: 각 군내에서 20분의 수치와 비교.

^b p<0.05: 동일 시간의 1군의 수치와 비교

없었다.

각 군간의 비교에서는, 20분, 30분, 50분 그리고 85분에서 4개의 군 사이가 모두 P<0.5 수준으로 유의한 차이가 없었다.

좌심실안의 최대미분값 (Table 3)

동일 군내의 비교에서, 1군은 기준치 1890.0 ± 40.00 mmHg/sec와 비교하여 30분에 1888.0 ± 49.74 mmHg/sec, 50분에 1816.0 ± 62.82 mmHg/sec 그리고 85분에 1766.0 ± 78.08 mmHg/sec로 모두 유의한 차이가 없었으며 (P>0.1), 2군은 기준치 1870.0 ± 76.81 mmHg/sec와 비교하여 30분에 1426.0 ± 73.80 mmHg/sec (P<0.005)과 50분에 1696.0 ± 81.52 mmHg/sec (P<0.01)로 감소하였으나, 85분에는 1830.0 ± 145.53 mmHg/sec (P>0.5)로 회복하였다. 3군은 기준치 1870.0 ± 37.42 mmHg/sec와 비교하여 30분에는 1830.0 ± 113.67 mmHg/sec (P>0.5)로 유의한 차이가 없었으나, 50분에 1114.0 ± 62.66 mmHg/sec (P<0.001) 그리고 85분에 1392.0 ± 87.83 mmHg/sec (P<0.01)로 감소하였다. 4군은 기준치 1970.0 ± 64.42 mmHg/sec와 비교하여 30분에 1480.0 ± 60.00 mmHg/sec (P<0.01), 50분에 1232.0 ± 44.88 mmHg/sec (P<0.001) 그리고 85분에 1524.0 ± 50.46 mmHg/sec (P<0.01)로 모두 감소하였다.

각 군간의 비교에서는, 기준치인 20분에는 4개의 군 모두

Table 4. Changes of Pressure-Rate Products

Group	20minute	30minute	50minute	85minute
1	31.42 ± 3.00	31.29 ± 2.62	28.51 ± 1.55	30.84 ± 2.78
2	32.74 ± 3.78	24.21 ± 2.90 ^a	26.41 ± 2.93 ^a	24.74 ± 3.21 ^a
3	31.93 ± 3.34	30.47 ± 1.49	20.75 ± 1.68 ^a	22.59 ± 1.34 ^a
4	34.93 ± 2.52	26.74 ± 2.22 ^a	22.27 ± 2.85 ^a	28.63 ± 3.53

수치 = 평균 ± 표준편차 (단위: 10³mmHg/min).

^a p<0.05: 각 군내에서 20분의 수치와 비교.

^b p<0.05: 동일 시간의 1군의 수치와 비교.

두 유의한 차이가 없었으며 (P>0.5), 30 분에는 1군의 1888.0 ± 49.74 mmHg/sec에 비교하여 2군이 1426.0 ± 73.80 mmHg/sec 그리고 4군이 1480.0 ± 60.00 mmHg/sec로 감소하였고 (P<0.001). 3군의 1830.0 ± 113.67 mmHg/sec에 비교하여도 2군과 4군이 감소하였다 (P<0.001). 50 분에는 1군의 1816.0 ± 62.82 mmHg/sec에 비교하여 3군이 1114.0 ± 62.66 mmHg/sec 그리고 4군이 1232.0 ± 44.88 mmHg/sec로 감소하였으며 (P<0.001), 2군의 1696.0 ± 81.52 mmHg/sec에 비교하여도 3군과 4군이 감소하였으나 (P<0.001), 3군과 4군 사이에는 유의한 차이가 없었다 (P>0.1). 85 분에는 2군의 1830.0 ± 145.53 mmHg/sec에 비교하여 3군이 1392.0 ± 87.83 mmHg/sec로 감소하였으나 (P<0.05), 3군과 4군 사이에는 유의한 차이가 없었다 (P>0.2).

좌심실압과 맥박수를 곱한 값 (Table 4)

동일 군내의 비교에서, 1군은 기준치 31.42 ± 3.00 × 10³ mmHg/min와 비교하여 30분에 31.29 ± 2.62 × 10³ mmHg/min, 50분에 28.51 ± 1.55 × 10³ mmHg/min 그리고 85분에 30.84 ± 2.78 × 10³ mmHg/min로 모두 유의한 차이가 없었으며 (P>0.1), 2군은 기준치 32.74 ± 3.78 × 10³ mmHg/min와 비교하여 30분에 24.21 ± 2.90 × 10³ mmHg/min (P<0.001), 50분에 26.41 ± 2.93 × 10³ mmHg/min (P<0.05) 그리고 85분에는 24.74 ± 3.21 × 10³ mmHg/min (P<0.05)로 감소하였다. 3군은 기준치 31.93 ± 3.34 × 10³ mmHg/min와 비교하여 30분에는 30.47 ± 1.49 × 10³ mmHg/min (P>0.5)로 유의한 차이가 없었으나, 50분에 20.75 ± 1.68 × 10³ mmHg/min (P<0.005) 그리고 85분에 22.59 ± 1.34 × 10³ mmHg/min (P<0.05)로 감소하였다. 4군은 기준치 34.93 ± 2.52 × 10³ mmHg/min와 비교하여 30분에 26.74 ± 2.22 × 10³ mmHg/min (P<0.05), 그리고 50분에 22.27 ± 2.85 × 10³ mmHg/min (P<0.05)로 감소하였으나, 85분에 28.63 ± 3.53 × 10³ mmHg/min (P>0.1)로 회복하였다.

각 군간의 비교에서는, 20분, 30분, 50분 그리고 85분

에 4개의 군 사이에 각각 P>0.5, P>0.1, P>0.05 그리고 P>0.1 수준으로 유의한 차이가 없었으며, 특히 3군과 4군 사이에는 P>0.2, P>0.2, P>0.5 그리고 P>0.1 수준으로 차이가 없었다.

고 찰

심근으로 가는 혈류가 차단되면 수분내 미세구조의 변화가 나타나기 시작하며, 시간이 지나면서 변화가 진행되어 점차 비가역성 변화로 진행된다. Jennings와 Ganote의 실험에⁴⁾ 의하면, 15분 이내의 허혈에서는 조직 괴사가 나타나지 않으며, 허혈시간이 길어지면서 Z-band와 근세포가 상실되었고, mitochondria내에 비가역변화를 의미하는 구조가 뚜렷하지 못한 전자고밀도성 기질농도들이 나타났다. 허혈 후 20분 이내에 심근손상이 가역변화에서 비가역 변화로 되기 시작하였으며, 심내막하층에서 시작하여 심외막하층으로 파급되었다. 허혈 시간이 3시간 정도되면 거의 모든 심근은 경색이 일어난다. 그러나 약 5분간의 허혈 후 혈류가 회복된 경우 심근세포는 죽지 않고 완전 회복될 뿐만 아니라 그후에 받는 허혈로 인한 경색의 발생을 줄이는 보호효과를 나타낸다. 이때 5분간의 허혈 같이 경색을 초래하는 장기간의 허혈 전에 있는 단기간의 허혈을 시행하는 것을 허혈성 전조건화라고 한다.

Murry 등이¹⁾ 허혈성 전조건화를 처음 기술하였다. 개의 관상동맥혈류를 5분간 차단한 후 다시 5분간 재관류시키는 것을 4차례 반복 시행하는 실험으로 심근이 보호되는 것을 알게 되었다. 5분이란 시간은 개에서 경색을 야기하는데 필요한 시간으로는 부족하지만 허혈성 전조건화 현상을 나타내었다. 허혈성 전조건화후 개에게 40분간 혈류를 차단시켜 경색을 발생시키고, 96시간 재관류후 심장에서 경색부위를 조사한 결과 대조군에 비해 허혈성 전조건화군에서는 경색부위가 훨씬 적게 나타났다. microsphere를 이용하여 관찰한 결과 보호효과는 측부혈류가 증가되어 나타난 것이 아니고 심장의 허혈에 견디는 능력이 증가되어 나타났다. Murry 등의 실험 이후 개⁵⁾, 돼지⁶⁾, 토끼⁷⁾ 및 쥐를⁸⁾ 이용한 여러 보고에서 허혈성 전조건화가 경색을 줄이는 효과가 있다고 발표하였다.

허혈성 전조건화의 중요 작용은 심근경색을 줄이는 것이지만 몇몇 보고에^{2, 3)} 의하면, 실색에 대하여도 보호효과가 있어서 심정지후 나타나는 심기능저하가 허혈성 전조건화를 행한 경우 크게 줄어 드는 것으로 보고하고 있으나, 허혈성 전조건화의 실색에 대한 보호효과는 그리 명확하지 못하다. 허혈성 전조건화 자체가 어느 정도의 실색을

조래하기에 실색에 대한 허혈성 전조건화의 효과를 조사하기 힘들다. Cohen과 Downey는²⁾ 개의 심장에서 5분간 관상동맥 혈류차단 후 10분간 재관류 시키는 것을 12번 반복한 결과, 처음 10분 재관류시에는 심기능이 저하되었으나 그후에는 심기능이 크게 저하되지 않았다. 이것은 개의 심근이 처음 혈류차단에 의해 전조건화가 되어 나타난 것으로 보인다. Matsuki 등은³⁾ 토끼의 심장을 이용한 실험에서 비슷한 결과를 보고하였다. Cohen 등의⁹⁾ 실험에서는, 토끼의 심장에 5분간의 허혈성 전조건화를 행하면 경한 기능저하만 나타난다. 이 경우 허혈성 전조건화를 행하지 않은 대조군은 20분의 허혈후 심한 기능저하를 나타내는 반면, 허혈성 전조건화군은 계속되는 20분의 허혈후에도 수축능력의 저하가 별로 없었다. 그러나 나타난 심근경색의 정도가 대조군에서 훨씬 심했기에 실색에 대한 보호효과보다는 경색이 적게 나타나서 심기능이 보존된 것으로 생각할 수 있다. 한편, Bunch 등은¹⁰⁾ 토끼심장으로 4차례의 5분 허혈과 10분 재관류를 시행하면서, 한 군은 adenosine 수용체를 차단하였고, 다른 군은 대조군으로 하였다. adenosine 수용체를 차단하지 않고 허혈성 전조건화만 시행한 대조군은 첫 허혈 후 실색이 심해지지 않았으나, adenosine 수용체를 차단한 군은 계속되는 허혈로 인하여 심기능이 더욱 저하되었다. 이 경우 거의 모든 심장에서 심근경색이 경미한 점으로 보아 허혈성 전조건화가 실색에 대하여 보호효과가 있는 것을 알 수 있다. 그리고 adenosine 수용체가 허혈성 전조건화의 기전에 관여하고, adenosine 수용체를 차단함으로써 허혈성 전조건화의 실색보호효과를 막을 수 있을 것으로 보인다.

만약 adenosine이 허혈성 전조건화의 작용기전에 관여하는 매개물질이라면, adenosine 수용체를 차단하면 허혈성 전조건화의 보호효과를 억제할 수 있으며, adenosine을 관상동맥내 주입함으로써 허혈성 전조건화에 의한 보호효과를 얻을 수도 있겠다. adenosine 수용체는 A₁과 A₂ 두 종류가 밝혀졌다. A₂형의 작용은 관상동맥 확장을 나타내고 중성구 기능을 억제하며, A₁형의 작용은 심박수를 줄이고, 혈관을 수축시킨다. Schwarz 등은¹¹⁾ 돼지에서 adenosine 수용체의 길항제를 사용하여 허혈성 전조건화의 효과를 억제할 수 있었고, Kitakaze 등은¹²⁾ 개에서, Tsuchida 등은¹³⁾ 토끼에서 억제할 수 있었다. 그러나 Schwarz 등은¹¹⁾ A₁ 수용체에 선택적으로 작용하는 adenosine과 같은 작용을 하는 약물인 cyclopentyl adenosine으로 돼지에서 보호효과를 얻을 수 없었으나, Tsuchida 등은¹³⁾ A₁에 선택적인 adenosine과 같은 작용의 약물인 R-phenylisopropyl adenosine으로 심근경색의 크기를 줄일 수 있었다. 또한 Miura

등은¹⁴⁾ adenosine promoter인 dipyridamole이 토끼 실험에서 허혈성 전조건화의 역치를 2분으로 낮추는 것을 보여서 adenosine에 대한 가설에 신빙성을 더해 주었다.

본 실험에서 1군은 아무조건을 가하지 않은 대조군이며, 2군은 허혈성 전조건화만 가한 대조군이고, 3군은 허혈성 전조건화를 시행하지 않고 그냥 심정지만 행한 군이며 4군은 허혈성 전조건화를 가한 후 심정지를 행한 군이다. 따라서 주된 결과는 3군과 4군사이의 비교에 있다고 할 수 있다.

좌심실 수축기압에서 이완기압을 뺀 좌심실내압은 50분에는 3군에서 58.00 ± 2.70 mmHg이고 4군에서 63.80 ± 4.65 mmHg로 나타났고, 85분에는 3군에서 70.20 ± 4.96 mmHg이고 4군에서 80.00 ± 5.84 mmHg로 50분과 85분 모두 4군에서 3군보다 높은 수치를 나타냈으나, 통계적인 유의성은 없었다.

맥박수는 전체 실험과정을 통하여 4개의 군에서 유의한 차이를 볼 수 없었다.

좌심실압의 최대 미분값에서는, 50분에 3군에서 1114.0 ± 62.66 mmHg/sec이고 4군에서 1232.0 ± 44.88 mmHg/sec로 나타났고, 85분에는 3군에서 1392.0 ± 87.83 mmHg/sec이고 4군에서 1524.0 ± 50.46 mmHg/sec로 50분과 85분 모두 4군에서 높은 수치를 보이나 통계적인 유의성은 없었다.

심근 산소요구량의 간접적인 지표인 좌심실압과 맥박수를 곱한 값은, 50분에 3군에서 $20.75 \pm 1.68 \times 10^3$ mmHg/min이고 4군에서 $22.27 \pm 2.85 \times 10^3$ mmHg/min로 나타났고, 85분에는 3군에서 $22.59 \pm 1.34 \times 10^3$ mmHg/min이고 4군에서 $28.63 \pm 3.53 \times 10^3$ mmHg/min로 50분과 85분 모두 4군에서 높은 수치를 보이나 통계적인 유의성은 없었다.

전체적으로 4군이 3군에 비해 좋은 회복을 보이고 있으나 유의한 차이를 볼 수는 없었다.

Ovize 등도¹⁵⁾ 개를 이용한 실험에서 허혈성 전조건화를 행한 군과 행하지 않은 대조군 사이에서 유의한 차이가 없는 것으로 나타나서 허혈성 전조건화로 심장의 수축능력의 회복에 도움이 안되고 실색에 대한 보호효과가 없다고 하였으며, 그이유로는 실험 모델의 차이를 들었다.

허혈성 전조건화에 대한 실험모델중 전조건화의 시간에 대하여 알아보면, Murry 등은¹⁾ 개실험에서 4차례의 5분간 관상동맥차단과 5분간 재관류를 행하는 것으로 허혈성 전조건화를 실험하였으나, Li 등은¹⁶⁾ 한번의 5분간 관상동맥차단도 심장에 대한 보호효과를 갖는다고 하였으며, Van Winkl 등은¹⁷⁾ 한번의 5분간 관상동맥차단이 두번의 5분간 차단만큼 효과가 있다고 하였다. 그러나 두번의 2분간 관

상동맥차단은 심장에 대한 보호효과가 없는 것으로 나타나 허혈성 전조건화의 심근보호에 대한 시간의 범위가 2분과 5분 사이로 되어있는 것으로 보인다. Miura 등도¹⁸⁾ 토끼의 허혈성 전조건화에 대한 실험에서 비슷한 시간의 범위를 나타내었다.

허혈성 전조건화에 의한 보호효과는 시간이 지남에 따라 급격히 소실된다. Murry 등은¹⁹⁾ 개실험에서 허혈성 전조건화후 2시간이 지나서 허혈을 시행한 결과 보호효과가 없다고 하였다. 더욱 허혈성 전조건화 5분 후 3시간 동안 혈류를 차단한 결과 보호효과를 볼 수 없었다. 이것은 심장에 대한 보호효과의 지속시간이 한계가 있어 허혈시간이 장시간 지속하게 되면 그사이에 허혈성 전조건화에 의한 보호효과는 없어지는 것으로 보인다. Van Winkle 등은¹⁷⁾ 토끼를 이용한 실험에서 허혈 사이의 시간이 30분 정도 되면 보호효과가 계속되나, 1시간이 되면 보호효과는 크게 줄고, 2시간이 되면 보호효과는 완전히 없어진다고 발표하였다. Miura 등도¹⁸⁾ 토끼실험에서 보호효과가 1시간 이내에 서만 존재한다고 발표하였다.

허혈로 인해 심근이 괴사되기 전에 심장이 실색하게 된다. 심장의 실색이란 심근세포가 수축능력을 온전히 복구될 수 있는 범위 안에서 손상당한 것을 말하며, 원인은 심근세포의 칼슘이용 능력이 결손되어 나타나는 것으로 보인다. 허혈성 전조건화 실험에서는 어느 정도 심근을 실색시키기에 허혈성 전조건화에 의한 보호효과가 수축능력이 감소되어 조직의 대사요구량이 줄어들어 나타나는 것이 아닌가 하는 의혹을 가질 수 있지만, 실색은 수시간 혹은 수일도 지속할 수 있으나, 허혈성 전조건화는 단지 1시간 이내만 지속한다는 점이 차이가 난다. 또한 허혈성 전조건화에 의한 보호효과의 상실은 허혈성 전조건화에 의한 세포내 화학물의 소실을 나타낸다.

허혈성 전조건화는 심장에서 경색에 대하여만 보호효과가 있는 것이 아니다. Shiki와 Hears는²⁰⁾ 허혈성 전조건화를 이용한 쥐실험에서 재관류시 부정맥의 빈도가 훨씬 낮았다고 발표하였다. Vegh 등의²¹⁾ 개를 이용한 실험에서도 비슷한 결과를 발표하였다. 그들은 부정맥에 대한 허혈성 전조건화의 보호효과가 cyclooxygenase blocker, meclufenamate로 인하여 감소되는 것을 보고 허혈성 전조건화에는 prostaglandin이 관여하리라는 가정을 제시하였으나 Liu 등의²²⁾ 토끼 실험에 의하면 meclufenamate나 aspirin이 허혈성 전조건화의 심근경색에 대한 보호효과를 변화시키지 못하였다. 따라서 허혈성 전조건화시 심근경색 보호효과를 나타내는 기전과 부정맥 보호효과를 나타내는 기전이 다를 가능성이 있다.

Murry 등은²³⁾ 허혈성 전조건화된 개심장에서 지속적인 허혈을 가하는 중에 고에너지 인산염을 조사하여 다음의 2가지 결론을 얻었다. 첫째, ATP는 허혈성 전조건화가 된 심장에서는 20% 낮은 농도에서 시작한다. 왜냐하면 어느 정도의 ATP가 허혈성 전조건화중에 소실되기 때문이다. 둘째, ATP의 소실이 전조건화된 심장에서는 서서히 진행되어 실제로 허혈 20분 후에 전조건화군에서 ATP가 더 많이 나타난다. 따라서 허혈성 전조건화가 안된 경우와 차이가 없어지게 된다. 따라서 그들은 허혈성 전조건화의 보호효과를 고에너지 인산염의 감소비율이 줄어들어 나타난 것으로 보았다. 그 감소비율은 ATP 합성의 증가 혹은 소비의 감소에 기인할 수 있다. Wyatt 등은²⁴⁾ adenosine은 인슐린과 비슷한 효과로 허혈화된 심근에서 당분해율을 증가시킨다고 하였으나, Murry 등은²³⁾ 허혈성 전조건화된 심장에서는 유산 축적이 감소와 glycogen turnover이 감소하여 당분해가 감소된 것을 나타냈다. 그들은 ATP의 가수분해 정도가 감소함으로 허혈성 전조건화의 효과가 나타났고, 이 경우 mitochondria내 ATPase가 감소된다고 하였다.

개, 돼지, 토끼 같은 심박수가 적은 동물에서는 허혈과 산중(acidosis)이 억제 단백질로 하여금 가역적으로 mitochondria내 ATPase에 결합하여 조직내 있는 ATP의 가수분해를 줄인다. 따라서 허혈성 전조건화는 억제단백이 mitochondria내 ATPase에 더욱 많이 결합하도록 도와주는 것으로 생각하였다. 그러나 쥐에서는 mitochondria내 ATPase가 매우 다르게 활동하고 또한 억제단백도 없는 것같이 보인다. 그리고 허혈된 쥐에서는 개보다 mitochondria 외의 ATPase가 3배나 많이 존재하며, 이것은 아마도 심박수가 많은 것과 관련이 있는 것으로 생각된다. 이런 이유들로 mitochondria내 ATPase를 변화시키는 것은 쥐 심장에서는 큰 보호효과가 기대되지 않는다²⁵⁾.

허혈성 전조건화의 작용기전으로 제시되는 다른 하나는 ATP에 민감한 칼륨 통로이다. Kirsch 등에²⁶⁾ 의하면 이 통로는 쥐의 심근에서 A₁ adenosine 수용체에 의하여 열리고 백일해 독소에 감수성이 있는 G 단백질과 결합한다고 하였다. Gross와 Auchampach에²⁷⁾ 의하면 이 통로를 막는 glibenclamide로 전처치하면 개에서 허혈성 전조건화의 효과를 억제할 수 있다고 하였다. 그러나 Thornton과 Downey는(1991) 토끼실험에서, Liu와 Downey는²⁵⁾ 쥐 실험에서 glibenclamide로 허혈성 전조건화의 보호효과를 억제할 수 없었다. 현재로서는 이런 차이의 이유를 알 수 없으나, 허혈성 전조건화의 기전으로 여러가지가 작용하고 있는 것으로 보여진다.

본 실험은 혈역학적 수치만 관찰하였기에, 미세구조나 경색의 크기 같은 구조적인 관찰이 동시에 시행되어 보장될 필요성이 있으며, CK 같은 효소의 변화와 세포내 생화학적 변화 및 전기 생리학적 관찰도 필요할 것으로 보인다.

현재까지는 허혈성 전조건화의 정확한 작용기전을 잘 모르고 있으며, 또한 사람의 심장에서도 허혈성 전조건화의 보호효과가 있는 것인지 알 수 없으나 여러 종류의 동물에서 허혈성 전조건화의 효과가 나타나는 것을 보아 인체에서도 허혈성 전조건화의 효과는 있으리라 여겨진다. Deutsch 등에²⁶⁾ 의하면 여러번 풍선을 부풀리는 관상동맥 성형술중에서 허혈에 의한 심전도와 대사의 변화가 처음 부풀릴 때에 가장 심한 것으로 보아 처음에 심장이 전조건화가 되는 것으로 보여진다. 따라서 개심술시 허혈성 전조건화를 행할 수 있는 방법에 대한 연구가 필요하다. 허혈성 전조건화의 매개물질로 생각되는 adenosine을 사용할 수 있으며 현재에도 심정지액의 첨가제로 사용하고 있다. 그리고 A₁ 선택적인 adenosine과 같은 작용을 하는 약제를 개발하면 관상동맥 환자들을 계속적으로 전조건화된 상태로 유지할 수도 있다.

결 론

적출 쥐심장을 이용하여 허혈성 전조건화가 심정지후 좌심실 기능에 미치는 영향을 조사하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 좌심실내압이 3군과 4군에서 기준치에 비해 50분과 85분에 감소하였으나, 3군과 4군 사이에 유의한 차이가 없었다.
2. 맥박수는 전 실험기간중 각 군간에 유의한 차이를 나타내지 않았다.
3. 좌심실압의 최대 미분값은 3군과 4군에서 기준치에 비해 50분과 85분에 감소하였으나, 3군과 4군 사이에 유의한 차이가 없었다.
4. 좌심실압과 맥박수를 곱한 값도 3군과 4군사이에 50분과 85분에 유의한 차이가 없었다.

이상의 결론으로, 자료가 더욱 보강되어야 하겠으나, 허혈성 전조건화를 행한 경우 심정지후 좌심실기능이 약간의 양호한 회복을 나타냈으나 허혈성 전조건화를 행하지 않은 경우보다 유의한 차이를 나타내지 못하였다.

References

1. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with is-

chemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation 1986;74:1124-36

2. Cohen MV, Downey JM. Myocardial stunning in dogs: preconditioning effect and influence of coronary collateral flow. Am Heart J 1990;120:282-91
3. Matsuki T, Cohen MV, Downey JM. Free-radical scavengers preserve wall motion in the xanthine oxidase-deficient rabbit heart. Coron Artery Dis 1990;1 383-9
4. Jennings RB, Ganote CE. Mitochondrial structure and function in acute myocardial ischemic injury. Circ Res 1976;38:180-91
5. Li G, Vasquez J, Gallagher K, Lucchesi B. Myocardial protection with preconditioning. Circulation 1990;82:609-19
6. Schott RJ, Rohmann S, Braun ER, Schaper W. Ischemic preconditioning reduces infarct size in swine myocardium. Circ Res 1990;66:1133-42
7. Thornton J, Stirplin S, Liu GS, et al. Inhibition of protein synthesis does not block myocardial protection afforded by preconditioning. Am J Physiol 1990;259:H1822-5
8. Cave AC, Hearse DJ. Ischemic preconditioning and contractile function: studies with normothermic and hypothermic global ischemia. J Mol Cell Cardiol 1992;24:1113-23
9. Cohen MV, Liu GS, Downey JM. Preconditioning causes improved wall motion as well as smaller infarcts after transient coronary occlusion in rabbits. Circulation 1991;84:341-9
10. Bunch FT, Thornton J, Downey JM. Adenosine: an endogenous protectant against staccato ischemia [abst]. Circulation 1991;84(suppl 2):II-306
11. Schwarz ER, Mohri M, Sack S, Arras M. The role of adenosine and its A₁-receptor in ischemic preconditioning [abst]. Circulation 1991;84(suppl 2):II-191
12. Kitakaze M, Hori M, Takashima S, Sato H, Kamada T. Augmentation of adenosine production during ischemia as a possible mechanism of myocardial protection in ischemic preconditioning [abst]. Circulation 1991;84(suppl 2):II-306
13. Tsuchida A, Miura T, Iimura O. Role of adenosine receptor activation in infarct size limitation by preconditioning in the heart [abst]. Circulation 1991;84(suppl 2):II-191
14. Miura T, Ogawa T, Iwamoto T, Iimura O. Dipyridamole potentiates the myocardial infarct size-limiting effect of preconditioning [abst]. Circulation 1991;84(suppl 2):II-191
15. Ovize M, Przyklenk K, Hale SL, Kloner RA. Preconditioning does not attenuate myocardial stunning. Circulation 1992;85:2247-54
16. Li G, Vasquez J, Gallagher K, Lucchesi B. Myocardial protection with preconditioning. Circulation 1990;82:609-19
17. Van Winkle DM, Thornton J, Downey DM, Downey JM. The natural history of preconditioning: cardioprotection depends on duration of transient ischemia and time to subsequent ischemia. Coron Artery Dis 1991;2:613-9
18. Miura T, Ogawa T, Iwamoto T, Tsuchida A, Iimura O. Infarction size limiting effect of preconditioning: its duration and "dose-response" relationship [abst]. Circulation 1990;82(Suppl 3):III-271
19. Murry CE, Richard VJ, Jennings RB, Reimer KA. Myocar-

- dial protection is lost before contractile function recovers from ischemic preconditioning. Am J Physiol* 1991;260:H796-H804
20. Shiki K, Hearse DJ. *Preconditioning of ischemic myocardium: reperfusion-induced arrhythmias. Am J Physiol* 1987;253:H1470-6
21. Vegh A, Sekeres L, Parratt JR. *Protective effects of preconditioning of the ischemic myocardium involve cyclo-oxygenase products. Cardiovasc Res* 1990;24:1020-3
22. Liu GS, Stanley AWH, Downey JM. *Cyclooxygenase products are not involved in the protection against myocardial infarction afforded by preconditioning in rabbit. Am J Cardiovasc Pathol* 1992;4:56-63
23. Murry C, Richard V, Reimer K, Jennings R. *Ischemic preconditioning slows energy metabolism and delays ultrastructural damage during a sustained ischemic episode. Circ Res* 1990;66:913-31
24. Wyatt DA, Edmunds MC, Rubio R, Berne RM, Lasley RD, Mentzer RM Jr. *Adenosine stimulates glycolytic flux in isolated perfused rat hearts by A1-adenosine receptors. Am J Physiol* 1989;257:H1952-7
25. Liu Y, Downey JM. *Ischemic preconditioning protects against infarction in the rat heart. Am J Physiol* 1992;263:H1107-12
26. Kirsch GE, Codina J, Birnbaumer L, Brown AM. *Coupling of ATP-sensitive K⁺ channels to A1 receptors by G proteins in rat ventricular myocytes. Am J Physiol* 1990;259:H820-6
27. Gross GJ, Auchampach JA. *Blockade of ATP-sensitive potassium channels prevents myocardial preconditioning in dog [abst]. Circ Res* 1992;70:223-33
28. Deutsch E, Berger M, Kussmaul WG, Hirshfeld JW Jr, Herrmann HC, Laskey WK. *Adaptation to ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty: clinical, hemodynamic, and metabolic features. Circulation* 1990;82:2044-51