

혈액유동이 혈관내피세포의 형태변화에 미치는 영향

서상호* · 유상신** · 민병구*** · 장준근***
(1997년 10월 21일 접수)

Effects of Hemodynamics on Morphological Changes of Human Endothelial Cells

Sang-Ho Suh, Sang-Sin Yoo, Byung-Gu Min, and Jun-Keun Chang

Key Words: Hemodynamics (혈류역학), Endothelial Cells (혈관내피세포), Morphological Changes (형태변화), Steady Flow (정상유동)

Abstract

The objective of this study is to investigate the effects of the hemodynamics on the morphological changes of the human endothelial cells due to the blood flow by in vitro experiment and computer simulation. The morphological changes of the endothelial cells due to the flow shear stress were observed in the laminar flow chamber as a function of the exposure time. The observed shapes of the endothelial cells are used to the model shapes of the endothelial cells for numerical study and the pressure and the wall shear stress variations around the endothelial cells are calculated from the numerical results. The endothelial cells elongate along the flow direction and lessen their heights in the flow field to reduce the pressure and the wall shear stress on the surface.

기호설명

- h : 유동통로의 높이 [m]
- p : 정압 [Pa]
- Q : 유량 [m³]
- u_i : 속도벡터
- w : 유동통로의 폭 [m]
- x : 유동방향
- $\dot{\gamma}$: 전단율 (s⁻¹)
- η : 점성계수 [kg/m·s]
- η_0 : 영전단율 걸보기점성계수
- η_∞ : 무한전단율 걸보기점성계수
- λ : 특성시간(s)
- ρ : 밀도 [kg/m³]
- τ_{ij} : 전단응력텐서

τ_w : 벽면전단응력 [Pa]

1. 서론

혈관내 혈액유동과 관련하여 혈관질환의 병리학적 원인을 이해하는데 가장 중요시되는 부분은 혈관내피세포 주위의 미소유동특성이다. 혈관내피세포는 모든 혈관계(vascular system)에서 단일층(mono-layer)의 혈액 접촉면을 형성한다. 인체의 크고 작은 동맥에서 이들 혈관내피세포는 아세틸콜린(acetylcholine)이나 다른 혈액내의 신경호르몬(neurohormone)들에 의한 반응으로 평활근세포(smooth muscle cell)를 이완(relaxing)시키는 기능을 수행하고, 혈액유동에 의한 기계적인 자극에 능동적으로 반응을 하는 것으로 일부 밝혀지고 있으며 최근 들어 그 기전(mechanism)에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.^(1~3)

혈관내피세포가 혈류역학적인 힘의 매개체(transducer)라는 생각은 이들 혈관내피세포가 혈

* 회원, 숭실대학교 기계공학과
** 회원, 한국항공대학교 기계설계학과
*** 서울대학교 의공학과

관계의 긴장력을 조절하는데 중요한 역할을 하는 것과 밀접한 관계가 있을 것으로 생각된다. 혈관 내피세포층은 유동장을 형성하는 혈액과 혈관계 사이에서 이들을 연결시켜 주는 역할을 하고 있으므로, 유동장 속에 노출된 혈관내피세포는 혈류역학적인 힘에 의해 구조적 혹은 동적인 특성이 변화되기 쉽다. 혈관내피세포의 하부세포막(abluminal plasma membrane)은 세포외기질(extra-cellular matrix)에 접착이 잘 되도록 특화되어 있으며, 수직부분의 세포막은 주위의 혈관내피세포들과 교감할 수 있는 gap junction들을 많이 분포하고 있어 혈관내피세포들 사이에서 일어나는 신호의 전달이 원활해지도록 한다. 세포외기질상에 도포된 혈관내피세포가 혈액의 흐름에 의해 받는 영향에 대한 분석은 생체내에 이식된 혈관내피세포의 생리적 반응을 이해하고 동맥경화 등 혈관계 질환의 기전을 밝히는 데에도 매우 중요한 역할을 한다. 특히, 혈액유동의 압력과 전단응력 변화에 따라 반응하는 혈관내피세포의 생리적 반응은 신체에 이식된 인조혈관 등의 혈액적 합성과 생체적 합성을 파악하는데 가장 기본이 된다고 할 수 있다^(4,5).

생체내에서 혈관내피세포는 유동방향으로 길이가 길어지면서 정렬하지만 유동장의 교란으로 인해 혈관내피세포는 형태학적 변화를 일으킨다. 이러한 형태학적인 변화가 혈관질환과 관련되어 있다는 사실이 증명된 바 있다^(2,6). 인체의 혈관 내벽에는 혈류학적 및 생화학적 원인으로 인하여 협착(stenosis)현상이 발생하는데 이 현상은 특히 동맥 혈관의 분지부와 만곡부 주위에 많이 발생된다. Fox와 Hugh⁽⁷⁾는 in vitro 실험장치에서 유동가시화 실험을 통해 동맥경화성 죽종(atheroma)의 형성은 국소 유동박리에 기인하는 것으로 추론하였고, Keller⁽⁸⁾는 물질전달 및 화학 반응에 초점을 두어 유동박리에 의한 동맥경화성 죽종의 발생을 설명하고 있다. 유동박리를 근거로 한 이론과 함께 많은 학자들은 혈관내 특정부위에서 동맥경화증이 유발되는 주된 원인으로 벽면전단응력을 고려하고 있다. Caro 등⁽⁹⁾은 저전단응력(low shear stress)이론을 제시한 바 있고, 이와는 대조적으로 Fry⁽¹⁰⁾는 죽종형성이 흔히 발견되는 곳은 내피세포가 손상을 입는 부위임을 고려하여 고전단응력(high shear stress)가설을 발표하였다. 그러나, 현재까지는 어느 혈류역학적

가설도 협착발생의 기전을 완전하게 설명하지 못하고 있다. 따라서 혈관내피세포의 거동에 관한 연구는 혈관질환의 궁극적인 원인분석에 크게 기여할 것으로 기대된다.

본 연구에서는 혈관내피세포가 유동장에서 형태를 변화해가는 과정을 통하여 혈류역학과 혈관내피세포의 형태변화에 대한 상관관계를 고찰하고자 한다. 배양된 혈관내피세포를 층류발생장치 내의 슬라이드글라스 위에 도포시킨 뒤 전단응력을 부과한 상태에서 시간경과에 따른 혈관내피세포의 형태변화를 영상처리기법으로 구하고, 관찰된 세포형상을 이상화하여 수치해석모델을 정하고, 주어진 모델 주위의 유동을 수치해석하여 형태변화에 따른 압력분포와 전단응력분포를 구하고자 한다.

2. 혈관내피세포의 배양

본 연구에서는 생체유체역학적으로 실용성이 있는 실험을 수행하기 위하여 인체에서 얻은 내피세포를 이용하고 인체조건과 유사한 환경에서 유동실험을 수행하였다. 세포의 점착(adhesion)은 재료 표면에 세포의 확산, 세포의 부착, 세포의 확장(spreading), 세포의 분화(differentiation) 및 성장(proliferation) 등 일련의 연속된 단계를 거쳐 진행된다. 세포의 확장은 성장 및 분화 과정에서 가장 중요한 부분 중의 하나이며, fibronectin과 vitronectin 등과 같은 단백질이 재료 표면에 흡착된 뒤, 세포막에 존재하는 수용기(receptor)가 수용체 단백질(ligand protein)과 결합함으로써 세포의 점착이 이루어진다.

생체내에서는 혈액 성분을 제외한 모든 세포들이 세포외기질 위에 유지되어 있고 이 세포외기질은 세포들이 이동(migration), 성장, 분화를 할 수 있게 해주는 자연적인 기질이다. 이 세포외기질은 여러가지 형태의 collagen과 glycosaminoglycans, proteoglycans, glycoprotein 등으로 구성되어 있다. 각 세포들은 자신이 부착되어 있는 표면(abluminal surface)쪽으로 세포외기질을 합성 및 분비하고, 또 이 기질들은 각 세포의 형태와 기능을 유지해 주고 성장을 촉진시킨다. 세포외기질의 주된 성분중 특히 collagen과 fibronectin은 세포의 부착, 이동, 성장, 분화를 직접 관리하는 것으로 알려져 있으며, 생체내에서

세포에 결합할 수 있는 수용체를 갖고 있는 아주 중요한 결합분자이고 세포와 세포, 세포와 기질들의 결합을 도와주는 작용을 한다. 큰 접착성 당단백질인 von Willebrand factor는 내피세포내의 특별한 소립자인 Weibel-Palade소체에 있으며 혈관이 손상을 받으면 혈소판이 혈관의 내피세포 아래의 조직과 결합하는 것을 도와준다. 여러 다른 형태의 collagen의 정확한 기능은 아직 잘 알려져 있지 않지만 생체내에서는 대부분의 세포들이 collagen을 포함하는 기저막에 위치하고 있으며 collagen은 세포의 유착뿐 아니라 세포의 성장과 분화 및 이동에도 영향을 미친다.

세포의 이와 같은 성질을 이용하여 혈관내피세포는 Jaffe의 방법으로 태아의 제대정맥(umbilical cord vein)에서 얻었다⁽¹¹⁾. 분리된 태아의 제대정맥 내면을 칼슘, 마그네슘이온이 제거된 돌베코스 생리식염수(Dulbecco's Phosphate Buffered Saline, DPBS)로 세척하였다. 제대정맥내면을 0.05 % 콜라젠 분해효소로 채운 후 15~20분간 37 °C에서 반응(incubation)시켰다. 반응이 끝난 후 제대를 부드럽게 누르면서 제대정맥을 기울여 15 ml 시험관에 콜라젠 분해효소로 반응된 용액을 취출하였다. 그런 다음에 시험관내의 세포혼합용액 약 300 μ l을 5분간 원심분리하면 혈관내피세포가 포함된 세포덩어리를 얻을 수 있다. 분리된 세포덩어리를 10% FBS(fetal bovine serum), 100 μ g/ml penicillin streptomycin, 2 mM/l L-glutamine이 함유된 Iscove's Medium (IMDM)속에 넣어 배양하였다. 혈관내피세포는 5 % 이산화탄소 분압으로 유지된 37°C의 세포혼합용액에서 배양시키면서 이틀에 한번씩 배양액의 50%를 갈아 주었다. 이와 같이 배양된 혈관내피세포를 면역형광법을 사용하여 확인한 후 0.5 μ g/cm²의 fibronectin 단백질이 코팅된 슬라이드 글라스 위에 접종하여 배양하였다. 이때 도포된 혈관내피세포의 밀도는 3~4 \times 10⁴ cell/cm²이 되도록 하였다.

3. 유동실험

3.1 실험장치

유동으로 인한 혈관내피세포의 형태변화를 실험하는데 사용된 층류발생장치는 Fig. 1과 같다. 유동통로의 높이는 200 μ m이며 실리콘 고무로 되어 있는 개스킷에 의해 밀폐되어 있고 실험용 층

류발생기와 혈관내피세포가 도포된 슬라이드 글라스는 2개의 실리콘 링 사이에 진공을 가하여 기밀이 유지되도록 하였다. 실험장치는 스테인리스강으로 만들었으며, 혈관내피세포층의 아래와 윗쪽에 세포관찰용 창을 설치하여 현미경으로 관찰이 용이하도록 하였다. 또한 전체 층류발생장치의 크기를 제한하여 현미경 위에 직접 설치할 수 있도록 하여 혈관내피세포의 거동을 시간에 따라 연속적으로 관찰 할 수 있도록 하였다. 층류발생기는 실험을 수행하기 전에 E.O. 가스(ethylene oxide gas)로 소독하여 세포의 오염이 발생하지 않도록 하였다.

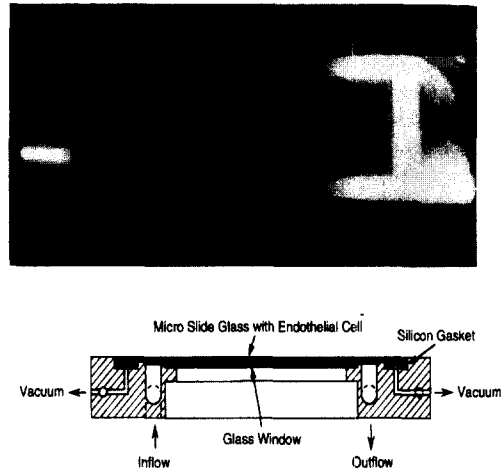
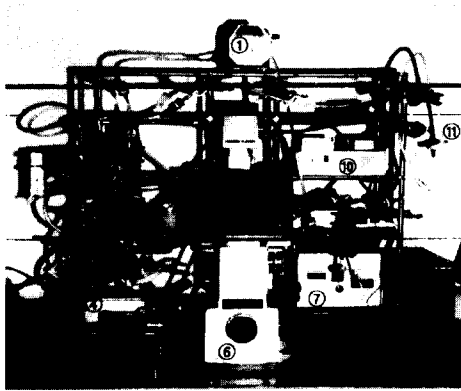


Fig. 1 Laminar flow chamber apparatus for flexible substrate.

류발생기는 내경 4 mm의 실리콘 관으로 두개의 저장조 사이에 연결하여 현미경의 stage 상에 설치되도록 하였다. 점성계수가 0.7 cP이고, 밀도는 1 g/cm³인 뉴턴유체를 시험유체로 사용하였다. 또한, 상부 저장조에는 시험유체를 37°C로 유지 할 수 있는 온도조절기를 병렬로 설치하였고, 내장된 CO₂ 발생기로 시험유체의 산도를 생리적 조건으로 만들어 주었다. 온도조절기는 순환유체의 온도를 직접적으로 monitoring하여 가열기(heating mentle)로 가열량을 조절하면서 물을 가열하였다. 가열된 물로 순환 배양용액을 중탕(condensing)하였다. 하부 저장조의 유체는 롤러펌프를 통해서 다시 상부 저장조로 공급된 뒤 저장조사이의 높이차로 유동이 형성되



- ① Roller pump ⑦ Temperature controller
 ② Upper reservoir ⑧ Lower reservoir
 ③ Heat exchanger ⑨ Flow chamber
 ④ CCD camera ⑩ Step motor controller
 ⑤ Step motor ⑪ CO₂ supply
 ⑥ Microscope

Fig. 2 Experimental setup with laminar flow chamber apparatus.

도록 하였다. 두개의 저장조는 모두 밀봉하여 실험중에 세균의 감염이 억제되도록 설계하였다.

Fig. 2는 본 연구에서 이용한 실험장치의 사진이다. 유동장치는 중력식으로 순환되도록 설계되어 있으므로 입구에서의 유속은 유동장치에 배양액을 공급하도록 연결된 파이프의 입구높이를 조절하여 변화시켰다. 시험부에서 완전히 발달된 층류유동이 이루어지도록 하기 위하여 유동장치의 입구로부터 혈관내피세포층까지 충분한 거리가 되도록 하였다^(12,13).

혈관내피세포에 부과하는 전단응력은 유량과 유동통로의 크기를 알면 식 (1)을 이용하여 구할 수 있다⁽¹⁴⁾.

$$\tau_w = \eta \frac{6Q}{wh^2} \quad (1)$$

여기서, τ_w 는 벽면에서의 전단응력, η 는 점성계수, Q 는 유량, w 는 유동통로의 폭, 그리고 h 는 유동통로의 높이이다.

3.2 실험결과

실험장치에서 배양액을 흘려가면서 혈관내피세포의 변화를 관찰한 사진은 Fig. 3과 같다. 그림에서 (a)는 유동에 노출되기 전 혈관내피세포의 형태이다. 유동실험을 시작하기 전 실험장치의 표면에 처음 놓여진 상태는 알돌(cobble-stone) 형태를 나타낸다. Fig. 3의 (b)는 전단응력이 1.5 Pa인 유동에 5분간 노출된 후의 혈관내피세포 형태이며, (c)는 60분간 노출된 후의 형태이다. (a)와 (b)를 비교하여 보면 유동이 시작된 이후에는 혈관내피세포의 바닥에 붙어 있는 부분이 넓어져 있는 것을 볼 수 있다. (c)의 혈관내피세포는 (b)에서보다 유동방향으로 더 길게 늘어나 있음



(a) Initial shapes(0 min)



(b) Shapes (after 5 min)



(c) Shapes (after 60 min)

Fig. 3 Micrograph of endothelial cells.

을 알 수 있다. 따라서, 혈관내피세포는 유동을 인지하여 전단응력과 압력에 의한 항력을 줄이는 방향으로 자신의 형상을 변형시킴을 알 수 있다.

유동이 없는 상태에서 혈관내피세포의 형상을 나타낸 Fig. 3 (a)에서 내피세포의 높이는 8 μm , 바닥면의 길이는 25 μm 이며, 유동에 노출되어 5분 경과된 후의 혈관내피세포 형상을 나타낸 (b)에서 높이는 6.6 μm , 유동방향으로의 길이는 35 μm 이고, 유동에 노출되어 60분이 지난 후 혈관내피세포의 형상을 나타낸 (c)에서 혈관내피세포의 최대높이는 3.8 μm , 길이 70 μm , 폭 10 μm 이다.

4. 수치해석

4.1 수치해석 방법

층류발생장치로부터 Fig. 3과 같이 획득한 사진을 이용하여 혈관내피세포주위의 유동장을 수치해석하는데 필요한 세포형태를 구성하였다. 혈관내피세포를 이상화하여 나타낸 형상은 Fig. 4와 같다.

혈관내피세포주위의 미소유동을 수치적인 방법으로 해석하기 위한 연속방정식과 운동량방정식은 다음과 같다.

$$\frac{\partial u_j}{\partial x_j} = 0 \quad (2)$$

$$\rho u_j \frac{\partial u_i}{\partial x_j} = -\frac{\partial p}{\partial x_i} + \frac{\partial \tau_{ij}}{\partial x_j} \quad (3)$$

식 (2)와 (3)에서 ρ , u_i , p , τ_{ij} 는 각각 밀도, 속도벡터, 압력 그리고 전단응력텐서이다. 식 (3)의 전단응력텐서는 유변학적 성질(rheological properties)을 이용하여 전단율의 함수로 나타낼 수 있다.

$$\tau_{ij} = \eta \left(\frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right) \quad (4)$$

식 (4)의 η 는 혈액의 겔보기점성계수(apparent viscosity)이다.

혈액의 비뉴턴유체특성을 고려하기 위하여 혈액의 겔보기점성계수를 전단율의 함수로 나타내는 구성방정식(constitutive equation)이 필요하다.

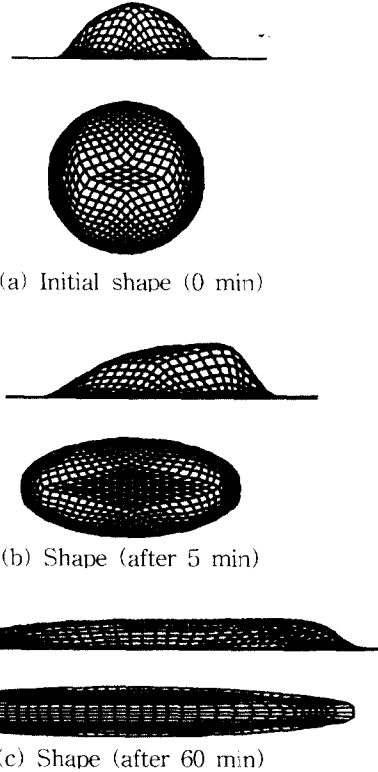


Fig. 4 Idealized geometric shapes for endothelial cells.

여러 구성방정식 중에서 본 연구에서는 Carreau 모델을 이용하여 겔보기점성계수를 전단율의 함수로 나타내었다.

$$\eta = \eta_{\infty} + (\eta_0 - \eta_{\infty}) [1 + (\lambda \dot{\gamma})^2]^{\frac{q-1}{2}} \quad (5)$$

식 (5)의 η_{∞} , η_0 , λ , q 는 각각 무한전단을 겔보기점성계수, 영전단을 겔보기점성계수, 특성시간 그리고 상수이다.

비압축성, 정상상태의 유동문제를 풀기 위해 식 (3)의 Navier-Stokes 방정식을 Galerkin 방법에 의한 유한요소법을 이용하여 이산화하였다. 운동량방정식의 압력항처리를 위해 Penalty function 방법을 이용하였다. 뉴턴유체와 비뉴턴유체의 수치해석에서 입구의 경계조건은 속도가 0.05 m/s인 균일유동으로 하였고, 혈관내피세포의 위치에 유동이 도달하기 전에 완전히 발달된

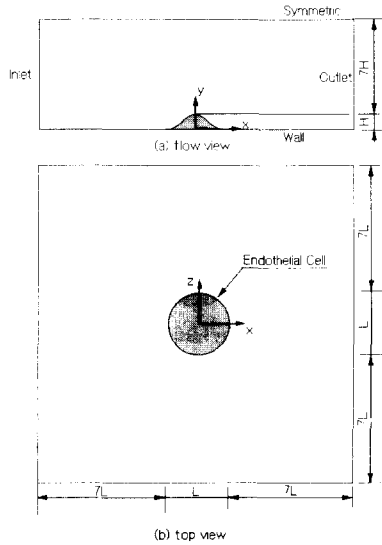


Fig. 5 Computational domain for the endothelial cell.

유동이 될 수 있도록 Fig. 5와 같이 혈관내피세포의 바닥면 최대길이의 7배 만큼의 입구길이를 설정하였다. 출구에서는 식 (6)과 같은 압력경계 조건을 적용하였다.

$$p = const, \frac{\partial u}{\partial y} = \frac{\partial v}{\partial y} = \frac{\partial w}{\partial y} = 0 \quad (6)$$

본 연구에서 구한 수치적 해의 신뢰성을 확인하기 위하여 Table 1과 같이 유동장내의 격자수를 변화시켜 결과를 비교하였다. Table 1과 같이 서로 다른 격자수를 이용하여 구한 뉴턴유체에 대한 전단응력과 압력분포의 결과를 Fig. 6과 Fig. 7에 나타내었다. 격자를 아주 조밀하게 할수록 결과값의 신뢰성을 확보할 수 있었다. 본 연구에서는 계산시간과 수치적 해의 신뢰성 모두를 만족하는 중간격자수를 적용하여 혈액유동과 혈관내피세포의 상관관계를 수치해석하였다.

Table 1 Different elements and nodal points for the calculation.

	Coarse mesh	Intermediate mesh	Fine mesh
Elements	1050	5944	17736
Nodal points	6459	40427	127545

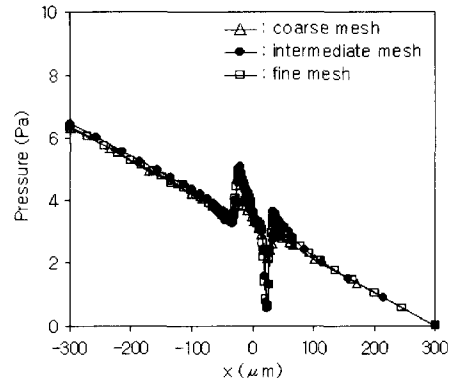


Fig. 6 Comparison of the pressure variations after 60 min exposure($\eta = 0.7$ cP).

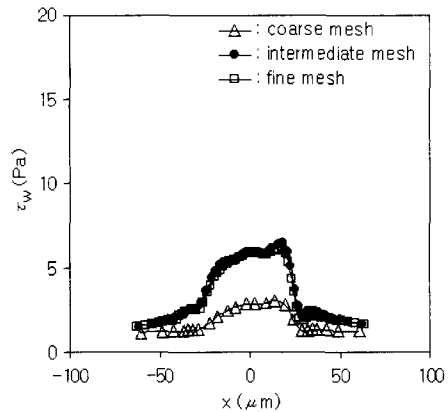


Fig. 7 Comparison of the wall shear stress variations after 60 min exposure ($\eta = 0.7$ cP).

4.2 수치해석 결과

뉴턴유체유동과 비뉴턴유체인 혈액 유동에서 유동통로의 바닥면과 혈관내피세포 표면의 중심선을 따르는 압력분포를 수치계산하여 구한 결과는 Figs. 8~10과 같다. 뉴턴유체의 점성계수는 0.7 cP이다. 혈관내피세포 주위의 압력변화를 고찰해 보면 상류쪽에 가까운 혈관내피세포 표면의 압력은 급격하게 증가한 뒤 유동이 혈관내피세포 주위를 지나가면서 하류쪽 혈관내피세포 표면의 압력은 높은 압력항력으로 인하여 급격하게 감소한다. 유동에 5분동안 노출된 혈관내피세포 주위의 최대 및 최소압력의 크기는 유동에 노출되기

전보다 작아진다. 이러한 현상은 유동에 60분동안 노출된 경우에도 동일한 경향을 나타낸다. 유동에 60분동안 노출된 경우에는 유동에 5분동안 노출된 경우보다 최대 및 최소 압력의 크기는 더욱 크게 감소된다. 시간 경과에 따른 이러한 압력의 변화는 혈관내피세포 주위의 압력항력이 감소함을 나타낸다. 이러한 압력 변화는 유체의 점성이 클수록 혈관내피세포의 상류면과 하류면 사이의 압력차가 크다는 것을 의미한다.

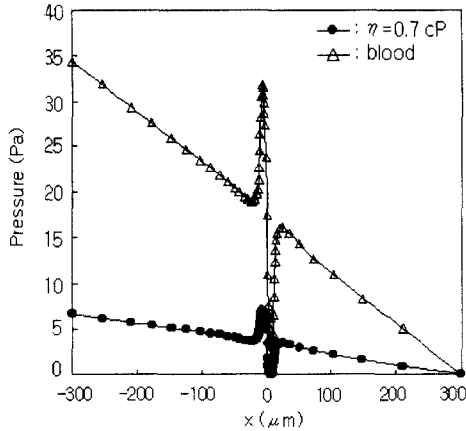


Fig. 8 Pressure variations along the central axis of the chamber bottom surface and the cell surface of the initial shape.

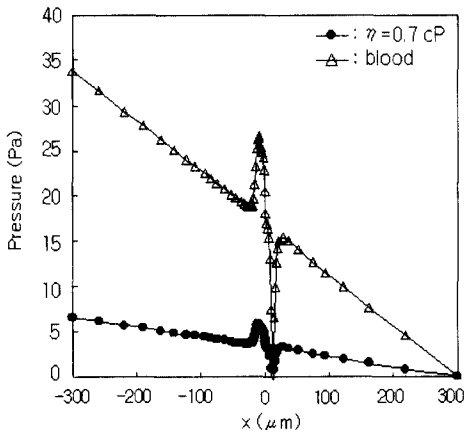


Fig. 9 Pressure variations along the central axis of the chamber bottom surface and the cell surface of the shape exposed 5min.

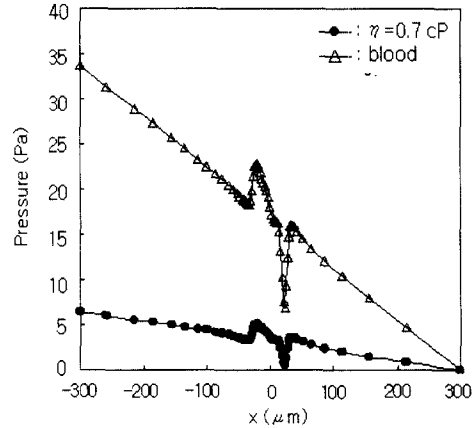


Fig. 10 Pressure variations along the central axis of the chamber bottom surface and the cell surface of the shape exposed 60min.

유동에 노출된 시간이 다른 세가지 세포형상에 대한 바닥면과 세포의 중심선면의 뉴턴유체와 혈액의 전단응력을 수치계산하여 나타낸 그림은 Figs. 11~13과 같다. 그림에서 보면 입구와 출구에서의 전단응력은 모든 경우에 모두 1.5 Pa이다. 유동에 노출되기 전 형상에서 혈관내피세포의 중심선 표면의 전단응력은 혈관내피세포 상류쪽에서 약간 증가하였다가 급속히 감소한 후 급격하게 상승하고 있다. 하류쪽에서는 혈관내피세포 상류쪽의 전단응력과 거의 대칭형으로 나타난다. 따라서 혈관내피세포는 상류쪽에서 0.52 Pa부터 하류쪽에서 7.1 Pa까지의 급격한 전단응력의 변화를 경험함을 알 수 있다.

유동에 5분동안 노출된 혈관내피세포는 유동에 노출되기전의 혈관내피세포에 비하여 세포의 길이가 길고, 혈관내피세포의 형태는 상류쪽에서 경사가 완만하지만 하류쪽에서는 경사가 급한 모양이다. 따라서 상류쪽의 전단응력의 변화는 비교적 완만하지만 하류쪽에서는 변형되기 전보다 전단응력이 급격하게 변함을 알 수 있다. 전단응력이 가장 크게 작용하는 정점에서의 전단응력값은 변형되기 전보다 감소한다. 혈관내피세포의 상류쪽에서는 변형되기 전보다 전단응력값이 감소하지만, 하류쪽에서는 거의 같은 값을 갖는다. 전단응력은 0.57 Pa부터 6.05 Pa까지로 변하여 변형되기 전보다 변화폭이 감소하고 있음을 알 수 있다. 또한, 전체의 길이가 증가하였으므로 혈

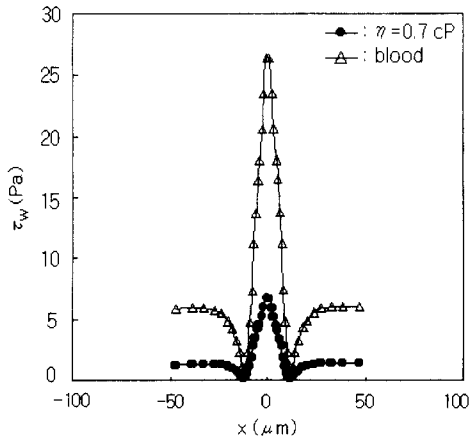


Fig. 11 Wall shear stress variations along the central axis of the chamber bottom surface and the cell surface of the initial shape.

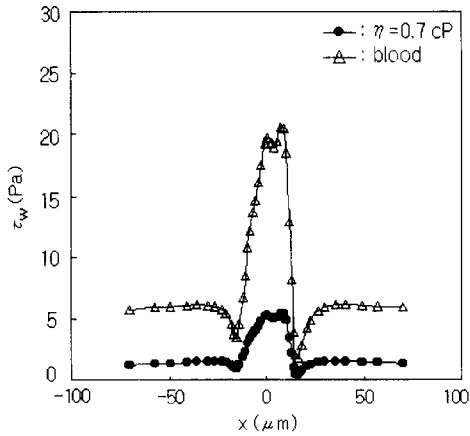


Fig. 12 Wall shear stress variations along the central axis of the chamber bottom surface and the cell surface of the shape exposed 5 min.

관내피세포가 느끼는 전단응력의 변화는 오히려 감소하는 것으로 판단된다.

유동에 60분 동안 노출된 혈관내피세포의 경우에는 입구에서 1.5 Pa인 전단응력이 혈관내피세포에 가까워짐에 따라 비교적 완만하게 증가하다가 혈관내피세포 표면에서는 급격하게 증가한다. 혈관내피 세포의 하류쪽에서는 전단응력의 최저치가 나타나고, 전단응력의 최대값은 5분동안 유동에 노출되었던 혈관내피세포와 거의 같게 나타

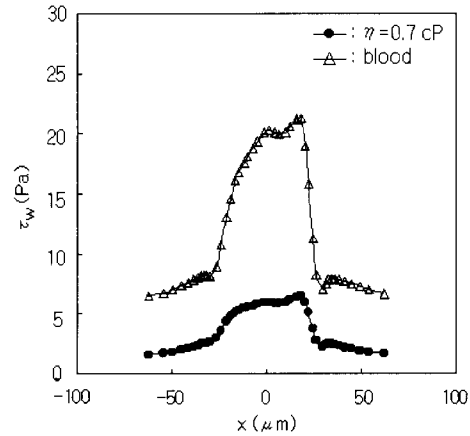


Fig. 13 Wall shear stress variations along the central axis of the chamber bottom surface and the cell surface of the shape exposed 60min.

난다. 이러한 현상은 혈관내피세포의 형태가 좁고 높은 모양에서 점점 넓고 낮은 형태로 변형되면서 나타나는 현상으로 생각된다. 유동에 60분 동안 노출된 혈관내피세포의 경우에는 전단응력이 1.78 Pa에서부터 6.04 Pa까지 변화한다. 혈관내피세포의 중앙부분에서 전단응력이 조금 감소하였다가 다시 증가하는 것은 수치해석에 적용된 모델의 형상이 상류쪽에서는 곡선을 그리며 증가하다가 이 부근에서 직선적으로 바뀌기 때문에 나타나는 현상으로 사료된다.

혈액의 점성계수는 점성계수가 0.7 cP인 뉴턴 유체보다 훨씬 크기 때문에 혈관내피세포 표면에 작용하는 전단응력도 크게 나타난다.

5. 결론

혈관내피세포가 유동장에 노출될 때 세포형태가 변화해 가는 과정을 실험과 수치해석적인 방법으로 연구하였다. 혈관내피세포는 유동장에 놓여지면 유동으로 인한 압력과 전단응력을 인지하여 형태를 자율적으로 변형한다. 정상유동상태에서 혈관내피세포는 유동방향으로 길이가 늘어나고 폭이 좁아지며 높이가 낮아진다. 실험으로부터 구한 혈관내피세포의 변형된 형태를 이용한 세포모형의 유동해석으로부터 노출시간이 증가할수록 세포에 작용하는 전단응력의 최대치와 최소

치의 차는 감소되며, 압력의 최대치와 최소치의 차이도 감소된다. 혈관내피세포는 전단응력과 압력을 인지하여 유동저항이 최소화되는 형태로 변형을 시도한다. 충류시험장치에서 뉴턴유체의 점성계수는 0.7 cP이지만 혈액의 겔보기점성계수는 이보다 훨씬 크기 때문에 혈액의 축방향 압력변화와 전단응력변화는 뉴턴유체보다 훨씬 크게 나타난다. 혈관내피세포배양의 어려움과 혈액의 체외 실험시 발생하는 혈액응고현상을 고려할 때 실험으로부터 구한 세포형태와 비뉴턴유체특성을 이용한 수치해석은 생체내 실험이 불가능한 미소 유동현상의 예측에 유용할 것으로 판단된다.

후 기

이 논문은 1995년도 한국학술진흥재단의 공모 과제 연구비에 의하여 연구되었음.

참고문헌

- (1) McIntire, L. V., 1994, "1992 ALZA Distinguished Lecture: Bioengineering and Vascular Biology", *Annals of Biomedical Engineering*, Vol. 22, pp. 2~13.
- (2) Malek, A. M. and Izumo, S., 1996, "Mechanism of Endothelial Cell Shape Change and Cytoskeletal Remodeling in Response to Fluid Shear Stress", *J. Cell Science*, Vol. 109, pp. 713~726.
- (3) Anderson, J. M., 1993, "Mechanisms of Inflammation and Infection with Implanted Devices", *Cardiovasc Pathol*, Vol. 2, No. 3, pp. 33~41.
- (4) Bienvenu, K., Russell, J., and Granger, D. N., 1992, "Leukotriene B4 Mediates Shear Rate-Dependent Leukocyte Adhesion in Mesenteric Venules", *Circulation Research*, Vol. 71, No. 4, pp. 906~911.
- (5) Olivier, L. A. and Truskey, G. A., 1993, "A Numerical Analysis of Forces Exerted by Laminar Flow on Spreading Cells in a Parallel Plate Flow Chamber Assay", *Biotechnology and Bioengineering*, Vol. 42, pp. 963~973.
- (6) Barbee, K. A., Davis, P. F., and Lal, R., 1994, "Shear Stress-Induced Reorganization of the Surface Topography of Living Endothelial Cells Imaged by Atomic Force Microscopy", *Circulation Research*, Vol. 74, No. 1, pp.163~171.
- (7) Fox, J. A. and Hugh, A. E., 1966, "Localization of Atheroma : Theory Based on Boundary Layer Separation", *British Heart J.*, Vol. 28, pp. 388~399.
- (8) Keller, K. H., 1969, *Mass Transfer Phenomena in Biological Systems in Biomaterials*, Stark, L.; Agarwal, G. Ed., Plenum Press, New York, pp. 103~118.
- (9) Caro, C. G., Fitz-Gerald, J. M., and Schroter, R. C., 1971, "Atheroma and Arterial Wall Shear: Observation, Correlation and Proposal of a Shear Dependent Mass Transfer Mechanism for Atherogenesis," *Proc. R. Soc. B* 177, pp. 109~159.
- (10) Fry, D. L., 1972, "Response of the Arterial Wall to Certain Physical Factors. Atherogenesis: Initiating Factors.", *A Ciba Foundation Symp.*, ASP, Amsterdam, The Netherlands., pp. 40~83.
- (11) Jaffe, E. A., Nachman, R. L., Becker, C. G., and Nimick, C. R., 1973, "Culture of Human Endothelial Cells Derived from Umbilical Veins : Identification by Morphologic and Immunologic Criteria", *J. of Clinical Investigation*, Vol. 52, pp. 2745~2756.
- (12) Truskey, G. A. and Pirons, J. S., 1990, "The Effect of Fluid Shear Stress upon Cell Adhesion to Fibronectin-treated Surfaces", *J. Biomedical Materials Research*, Vol. 24, pp. 1333~1353.
- (13) Van Kooten, T. G., Schakenraad, J. M., Van der Mei, H. C., and Busscher, H. J., 1992, "Development and Use of a Parallel-plate Flow Chamber for Studying Cellular Adhesion to Solid Surfaces", *J. Biomedical Materials Research*, Vol. 26, pp. 725~738.
- (14) Chang, J. K., 1995, *Mechanotransduction in Endothelial Cells Adhered on the Extracellular Matrix*, Ph. D. Thesis, Seoul National Univ..