

교감신경계 약물의 허혈-재관류 후 심기능 회복에 미치는 영향

장 원 채* · 송 상 윤* · 오 상 기* · 안 병 희* · 김 상 형*

=Abstract=

The Effects of α -Adrenergic Drugs on the Myocardial Preconditioning in Rats.

Won Chae Jang, M.D.*, Sang Yun Song, M.D.*, Sang Gi Oh, M.D.*,
Byung Hee Ahn, M.D.*, Sang Hyung Kim, M.D.*

Background: Ischemic preconditioning(IP) is known to be effective in the protection of myocardial necrosis, arrhythmia, and the restoration of the myocardial function in the ischemia-reperfusion state of the heart. However the exact mechanism is not clearly understood. The purpose of this study was to elucidate the trigger mechanism of IP on the restoration of the myocardial function after ischemia-reperfusion. **Material and Method:** By connecting a Langendorff perfusion apparatus with an isolated heart of a rat, the normal temperature of the heart was maintained. The experiment was conducted in seven groups, which were divided according to the preconditioning stimuli and blockage methods : Group I(n=10) was a group without IP, Group II(n=10) a group of three-minute IP, Group III(n=10) a group of PEIP, Group IV(n=10) a group of clonidine IP, Group V(n=10) a group of IP after reserpine, Group VI(n=10) a group of PE & prazosin IP, and Group VII(n=10) a group of clonidine & yohimbine IP. Hemodynamic parameters of DP, LVEDP, \pm dP/dT and the changes of perfusion in the coronary artery were evaluated. **Result:** Developed pressure and +dP/dT changed per unit time. After 20 minutes of reperfusion, those of Group II and III were $63.1 \pm 3.7\%$, $64.8 \pm 4.6\%$ and $64.5 \pm 4.6\%$, $63.8 \pm 4.4\%$, which improved more significantly than those of Group I(P<0.05). However, there were no significant differences between the Groups V and VI, and Group I. **Conclusion:** The Brief ischemic preconditioning and pharmacological preconditioning using α -receptor sympathomimetics have protecting effects on the restoration of myocardial function after reperfusion. And the protecting effect of preconditioning seems to be related to sympathetic neurotransmitters and to the selective action of the α_1 -adrenergic receptor.

(Korean Thorac Cardiovasc Surg 2001;34:809-22)

Key word: 1. Sympathomimetics
2. Preconditioning
3. Myocardial Protection
4. Dreconditioning, myocoadial

*전남대학교 의과대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery Chonnam National University Medical School, Kwangju, Korea

논문접수일 : 2001년 9월 5일 심사통과일 : 2001년 10월 16일

책임저자 : 장원채(501-757) 광주광역시 동구 학1동 8, 전남대학교병원 흉부외과. (Tel) 062-220-6546, (Fax) 062-227-1636

E-mail: jangwonchae@hanmail.net

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

서 론

심근은 호기성 조직으로 동맥경화나 혈전 등으로 인하여 혈류가 차단되면 심근세포는 20분 이내에 괴사를 일으키기 시작하며 3시간 정도 허혈이 계속되면 심근의 대부분은 경색을 일으키게 된다¹⁾. 혈전 등에 의해 차단된 혈류는 혈전용해제의 투여나 중재술 등으로 재소통 될 수는 있으나, 심근경색증을 일으키기 전에 혈류 재소통을 시행한다는 것은 매우 어려운 일이다. 허혈로 야기된 심근세포의 기능적 또는 형태학적 변화는 때론 치명적일 수 있다. Murry 등²⁾은 허혈 발생 후 5분 이내에 혈류를 재소통시킨 실험에서 후속된 보다 긴 기간동안의 허혈에도 불구하고 심근세포는 역설적으로 허혈에 대하여 저항성이 있음을 관찰하고 짧은 기간동안 반복된 허혈로 나타나는 심근보호 효과를 허혈성 전처치 (ischemic preconditioning: IP)라고 하였다.

이와 같은 IP의 심근보호효과는 내재적으로 발생하는 자기방어기전으로 간헐적으로 일어나는 허혈상태로부터 시작하여 심근경색증으로 발전되기까지 세포생물학적인 전개과정이나 발생기전을 이해하고 심장기능 회복이나 그 후유증을 최소화하는 방법 등을 모색하는데 도움을 준다는 점에서 많은 심장연구자들에게 관심의 대상이 되고 있다.

특히, 최근에는 IP의 심근보호효과를 이용하여 관상동맥 중재술이나 자가 심박동하에서 관동맥우회로 조성술에서 시술전 단시간의 허혈을 유발함으로써 심근을 보호하는 방법이 이용되고 있기는 하나, 단시간의 허혈에 의해서도 비가역적인 손상을 초래할 수 있고 심한 허혈이 예후와 밀접한 관련이 있는 저심박출증 환자등에서는 IP를 유도한 후 시술을 고려해 보아야 할 것으로 사료된다.

저자는 비가역적인 심근손상을 유발하지 않고 허혈후 심근보호효과를 나타낼 수 있는 전처치법을 알아보고자, 관상동맥 혈류 조절에 중요한 역할을 하고 있는 α -아드레날린 수용체에 작용하는 약물을 이용한 약물학적 전처치법을 실험해보고 그 유발기전에 대해 연구하였다.

대상 및 방법

실험 동물로는 150~250 gm 정도의 수컷 흰쥐(Sprague-Dawley rats)를 이용하였으며, 복강내에 sodium pentobarbital (30 mg/kg)을 주입 마취하여 사지를 결박한 뒤, 대퇴정맥을 노출시켜 헤파린(300 IU/kg)을 정주하고 약 1분뒤에 정중흉골 절개를 하였다. 심낭을 절개하고 상행 대동맥을 주위 조직으로부터 박리한 후 봉합사를 위치시키고 봉합사를 당겨 출혈을 최소화하면서, 무명 동맥 직하방의 상행 대동맥을 절개하고 관류액에 연결된 15 gauze 금속관을 삽입하고 결찰하여

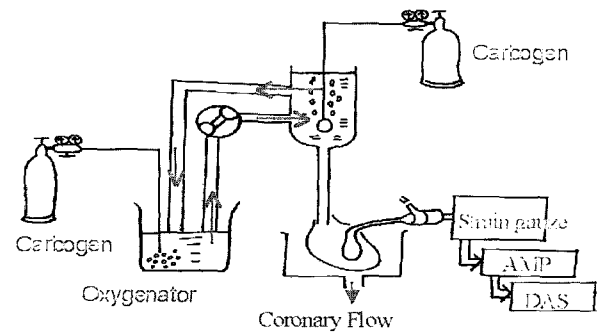


Fig. 1. Isolated Heart Perfusion Apparatus.

관류시키면서 심장을 적출하였다.

실험장치는 Tyers 등³⁾이 고안한 비작업성 심장순환 장치 (Langendorff perfusion system, non-working heart circulation system)를 변형하여 제작하였으며(Fig. 1), 관류액으로는 Krebs-Henseleit bicarbonate buffer용액을 이용하였고 관류압은 100 cmH₂O로 하였다. 관류액은 실험 30분전부터 산소와 탄산가스를 주입하여 pH가 7.4±0.1이 되도록 탄산가스의 양을 조절하였고 산소분압이 550 mmHg 이상이 되도록 하였으며, 관류액의 온도는 37.0±0.1 °C가 되도록 관류액내에 thermister를 넣어 교류전류의 위상을 자동 제어하였다.

적출에 의한 심근기능의 저하를 회복시키고 조건변화에 따른 심장기능의 안정화를 위해 실험 전 10분 동안 비작업성 관류를 시행하였는데, 이 동안에 양측 폐정맥 유입 사이의 좌심방 후벽을 절개하고 박막의 PVC로 제작한 풍선을 좌심실내에 삽입 거치하였는데 삽입전에 풍선 및 연결도관 내를 생리식염수로 충진하고 압력변환기(Viggo-Spectramed Model P32XL Transducers, A BOC Health Care, USA)에 연결한 후 우심방에 심박동 조절을 위한 전극도자를 위치시켰다.

혈역학 인자로는 심박동수, developed pressure, 좌심실 이완기말압(left ventricular end diastolic pressure), 단위시간당 좌심실 수축기 및 이완기압 변화속도(±dP/dt), 관동맥 관류량 등을 실험전, 그리고 재관류 후 매 10분마다 60분까지 측정하였는데, 압력증폭기로는 Grass Model 7 Polygraph(Grass Instrument Co., Quincy, MA, USA)를 사용하였고 증폭기의 출력을 BioPAC Systems, Model MP 100(BioPAC Inc, Goleta, CA, USA) 데이터 수집장치에 연결하여 관동맥 관류량 이외의 인자를 측정하였다. 데이터 수집도(sampling rate)는 1000Hz로 하였고 관동맥 관류량은 수작업으로 2분 동안 수집하여 측정하였다. 실험 전의 혈역학 인자를 대조치로 하였으며 실험치는 대조치의 백분율로 표시하였다. 대조치의 좌심실 이완

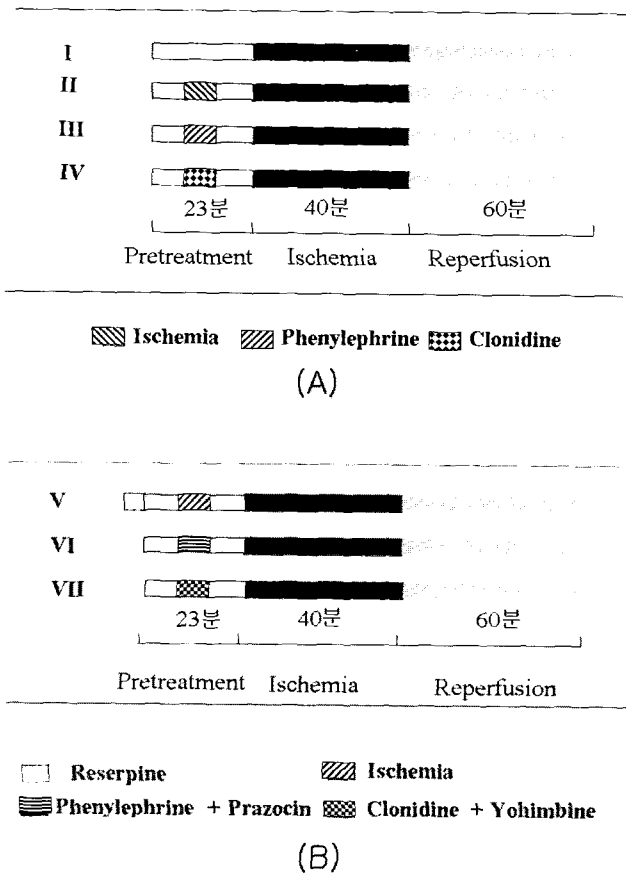


Fig. 2. Time course of ischemia-reperfusion, preconditioning, and blockage. (A) Alpha-adrenergic preconditioning groups. (B) Alpha-adrenergic preconditioning blockage groups.

기말 압력은 6 mmHg로 하였으며 자가 심박동수가 분당 240 회 이하인 경우에는 전기 자극기(Glass S8800 Stimulator, Glass Instrument Co., Quincy, MA, USA)를 이용하여 분당 300 회로 유지하였다.

실험에 사용된 약물은 Phenylephrine HCl(Sigma), Clonidine HCl(Sigma), Prazosin HCl(Sigma), Yohimbine HCl(Sigma), Reserpine(Sigma)이었으며, 약물의 투여는 infusion pump를 이용하여 분당 1ml의 속도로 전처리 기간동안 좌심방에 주입하였고 Reserpine 전처리에서의 실험은 0.15 mg/kg의 Reserpine을 복강내에 하루전에 주입하여 사용하였다. 실험은 전처리 조건 부여방법 및 전처리 조건 차단 방법에 따라 7개군으로 나누어 각 군마다 10마리씩 시행하였는데 I군은 전처리 조건 비부여군으로 23분간 관관류 후 40분간 허혈, 60분간 재관류하였으며 II, III, IV군은 전처리 조건 부여군으로 II군은 10분 관관류, 3분 허혈, 10분간 관관류, 40분간 허혈, 60분간 재관류 시켰던 허혈성전처리 조건 부여군, III군은 10분 관관류, 3분간 Phenylephrine(10-4mol/min)처치, 10분간 관관류, 40분간 허혈, 60분간 재관류 시켰던 Phenylephrine 전처리 조

건 부여군, IV군은 10분간 관관류, 3분간 clonidine(10-4 mol/min)처치, 10분간 관관류, 40분간 허혈, 60분간 재관류 시켰던 Clonidine 전처리 조건 부여군으로 하였다. V, VI, VII군은 전처리 차단 조건 부여군으로 V군은 실험 1일전 reserpine 투여 후 II군과 동일한 실험을 시행한 허혈성 전처리 차단 조건 부여군, VI군은 III군의 실험에서 Phenylephrine 및 Prazosin(1 μM) 전처리 조건 부여로 α₁-아드레날린 수용체 차단 조건 부여군 그리고 VII군은 IV군의 실험에서 Clonidine 및 Yohimbine(10-4 mol/min.) 전처리 조건 부여로 α₂-아드레날린 수용체 차단 조건 부여군으로 하였다(Fig. 2).

60분간의 재관류 동안에 혈액학 인자를 10분 간격으로 측정하였으며 심기능이 회복되는 양상을 대조치의 백분율로 표시하였다. 결과는 산술평균±표준오차로 표시하였고 통계 처리는 Window용 SPSS 10.0 프로그램을 사용하여 군간의 비교는 one-way ANOVA test를 사용하였다. one-way ANOVA test의 경우 Levene's test를 사용하여 비교군간 분산이 같은 경우 Tukey와 Bonferroni 방법을, 비교군간 분산이 다른 경우는 Games-Howell과 Dunnett C 방법으로 post hoc test를 실시하였으며, p<0.05 일 때 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1. 전처리 조건 부여군에서의 심기능 변화

1) 심박동수 변화

심박동수는 재관류 후 제I군(대조군)을 포함한 모든 군에서 실험전 기준치에 비해 약간씩 감소한 소견을 보였으나 유의성은 없었다(Table 1).

2) 좌심실 이완기말압 변화

좌심실 이완기말압은 I, II, III, IV군에서 재관류 시간이 경과함에 따라 떨어지는 양상을 보였으며 II, III군의 재관류 20분의 좌심실 이완기말압은 31.6±4.6 mmHg, 35.2±4.3 mmHg로서 I군에 비해 유의하게 개선된 소견을 보였으며 이와같은 유의성은 재관류 60분까지 계속되었다(Table 1).

3) developed pressure 회복율의 변화

재관류시 I, II, III, IV군 모두에서 시간이 경과함에 따라 developed pressure 회복율은 개선되는 양상을 보였는데 재관류 20분시 I, II, III, IV군의 developed pressure의 회복율은 49.5±4.3%, 63.1±3.7%, 64.8±4.6% 그리고 52.6±4.7%로서 II, III군에서 I군 및 IV군에 비하여 유의하게 개선된 소견을 보였고 이러한 유의성은 재관류 60분까지 계속되었다. 또한 IV군 역시 I군에 비해 재관류 시간 경과에 따라 개선된 developed pressure의 회복율을 보였으며, 재관류 50분 및 60분에서 유의한 차를 보였었다(Table 2).

Table 1. Changes of heart rate (HR) and left ventricular end diastolic pressure (LVEDP) of preconditioning groups.

	Groups			
	I	II	III	IV
HR(R/min)				
Before ischemia	309.4 ± 13.5	302.5 ± 19.1	308.2 ± 16.9	304.7 ± 10.7
Time after Reperfusion				
10min	298.1 ± 12.7	294.7 ± 8.7	298.4 ± 13.4	298.0 ± 16.7
20min	293.3 ± 11.1	294.5 ± 11.0	297.7 ± 11.7	290.3 ± 21.1
30min	299.5 ± 14.4	297.7 ± 12.2	294.8 ± 14.3	289.5 ± 14.3
40min	302.5 ± 14.2	299.9 ± 13.7	296.5 ± 12.1	287.9 ± 14.2
50min	296.9 ± 16.1	296.9 ± 17.5	300.7 ± 19.2	286.9 ± 14.6
60min	297.8 ± 16.3	294.2 ± 17.7	302.1 ± 8.6	2887.1 ± 16.3
LVEDP (mmHg)				
Before ischemia	5.6 ± 0.3	5.5 ± 0.3	5.4 ± 0.2	5.5 ± 0.3
Time after Reperfusion				
10 min	61.8 ± 5.4	47.4 ± 5.8*	43.6 ± 4.3*	55.0 ± 4.4
20 min	49.4 ± 3.0	31.6 ± 4.6*	35.2 ± 4.3*	40.7 ± 4.8
30 min	41.1 ± 4.5	27.3 ± 4.8*	30.6 ± 3.8*	37.7 ± 4.1
40 min	40.7 ± 3.3	23.9 ± 4.0*	28.2 ± 3.4*	32.5 ± 3.8
50 min	37.9 ± 4.8	20.8 ± 3.9*	24.5 ± 3.2*	30.7 ± 5.1
60 min	35.4 ± 4.1	17.0 ± 4.2*	20.6 ± 3.3*	27.4 ± 4.2

* P<0.05 versus Group I.

4) 단위시간당 좌심실압 회복율의 변화

단위시간당 좌심실압 회복율은 재관류시 I, II, III, IV군 모두에서 시간이 경과함에 따라 개선되는 소견을 보였는데 재관류 60분의 I, II, III, IV군의 단위시간당 최대 좌심실 수축 기압(+dP/dt)의 회복율은 56.8±4.7%, 84.7±4.5%, 82.5±4.3% 그리고 70.1±4.7%로 I군에 비해 II, III, IV군에서 유의하게 개선되었으며 특히 II, III군에서 IV군에 비해 유의한 개선율을 보였다(Table 2).

단위시간당 좌심실 이완기압(-dP/dt)의 회복율은 재관류 60분에서 I, II, III, IV군에서 61.3±4.7%, 79.2±3.9%, 76.3±4.6% 그리고 71.8±3.7%로서, I군에 비해 II, III, IV군에서 통계적으로 유의한 개선율을 보였으며, II군은 IV군에 비해서도 재관류 후기(재관류 40분, 50분, 60분)에 유의한 개선율을 보였다(Table 2).

5) 관동맥관류량 회복율의 변화

재관류시의 분당 관동맥관류량 회복율은 재관류 전 기준치에 비해 66.4±4.3%에서 79.4±3.6%사이로 모든 군에서 감소한 소견을 보였으며, 이러한 감소 소견은 재관류가 경과함에 따라 약간씩 증가하였으나 개선도는 미미하였고 각 군간의 통계적 유의성은 없었다(Table 2).

2. Reserpine 투여 후 허혈성 전처치군에서의 심기능의 변화

1) 심박동수의 변화

재관류후 실험전 기준치에 비해 약간씩 감소한 소견을 보였으나 통계적 유의성은 없었으며 II군과도 유의성은 없었다(Table 3).

2) 좌심실 이완기말압의 변화

재관류 후 V군의 좌심실이완기말압은 I군과 유사한 소견을 나타냈으며 재관류 10분에서 59.2±6.2 mmHg로 II군의 47.4±5.8 mmHg에 비해 통계적으로 유의하게 상승하였고 이러한 통계적 유의성은 재관류 전과정 동안 유지되었다(Table 3, Fig. 3).

3) developed pressure 회복율의 변화

II군에서 재관류 20분에서 63.1±3.7%였던 developed pressure 회복율은 V군에서 52.2±5.2%로 통계적으로 유의하게 감소하였고 재관류 전과정 동안 계속되었으며 V군의 developed pressure 회복율은 I군과 유사한 양상을 보였다(Table 4, Fig. 3).

4) 단위시간당 좌심실압의 회복율의 변화

재관류 60분에서 II군의 단위시간당 수축기 및 이완기 좌

Table 2. Changes of functional recovery rate in the preconditioning groups.

Group	Values	Reperfusion					
		10min	20min	30min	40min	50min	60min
Developed Pressure							
	mmHg	% of baseline					
I	107.2 ± 8.6	43.6 ± 5.9	49.5 ± 4.3	53.3 ± 4.2	56.2 ± 4.2	59.1 ± 4.7	62.8 ± 5.6
II	105.4 ± 5.6	49.4 ± 4.1	63.1 ± 3.7* †	73.8 ± 4.6* †	73.8 ± 4.6* †	79.4 ± 4.8* †	85.4 ± 4.1* †
III	102.3 ± 5.3	51.6 ± 3.2	64.8 ± 4.6* †	71.2 ± 4.9* †	71.2 ± 5.4* †	76.4 ± 5.4* †	81.9 ± 5.1* †
IV	110.4 ± 6.7	44.5 ± 4.2	52.6 ± 4.7	56.9 ± 5.7	62.4 ± 5.2	67.8 ± 4.8*	70.5* † 5.3*
+ dP/dt							
	mmHg/S	% of baseline					
I	5927.2 ± 467.6	45.6 ± 5.2	47.0 ± 5.7	49.7 ± 5.1	52.7 ± 4.7	54.9 ± 5.2	56.8 ± 4.7
II	5931.4 ± 637.5	57.2 ± 3.7*	64.5 ± 4.6* †	69.5 ± 4.1* †	74.8 ± 4.5* †	80.2 ± 4.3* †	84.7 ± 3.9* †
III	5437.5 ± 501.7	59.6 ± 4.3* †	63.8 ± 4.4*	66.2 ± 4.9*	72.2 ± 4.0* †	77.8 ± 4.9* †	76.3 ± 4.6*
IV	5386.4 ± 637.3	50.4 ± 3.7	55.4 ± 5.2	58.5 ± 4.7*	62.8 ± 4.7	65.7 ± 5.2*	71.8 ± 3.7*
- dP/dt							
	mmHg/S	% of baseline					
I	3080.4 ± 430.7	43.1 ± 4.2	47.2 ± 4.9	50.7 ± 3.7	54.7 ± 4.5	57.2 ± 5.2	61.3 ± 4.7
II	3665.7 ± 350.2	55.7 ± 4.9	60.9 ± 3.8*	65.9 ± 4.3*	72.5 ± 5.3*	76.8 ± 4.08* †	79.2 ± 3.9* †
III	3232.4 ± 419.1	54.8 ± 3.2*	57.6 ± 4.8*	61.9 ± 3.5*	69.4 ± 3.8*	72.4 ± 3.7*	76.3 ± 4.6*
IV	3069.5 ± 396.4	48.6 ± 5.1	52.7 ± 3.6	59.3 ± 4.1*	62.7 ± 4.2	65.8 ± 4.9*	71.8 ± 3.7*
Coronary flow							
	mL/sec	% of baseline					
I	13.6 ± 2.4	68.7 ± 3.5	69.2 ± 4.2	70.3 ± 5.1	73.1 ± 4.7	75.2 ± 4.3	77.4 ± 4.7
II	13.7 ± 2.5	69.6 ± 5.2	71.5 ± 4.6	72.5 ± 4.7	75.8 ± 5.3	77.5 ± 5.3	78.4 ± 4.8
III	13.9 ± 1.9	66.4 ± 4.3	68.1 ± 5.1	70.5 ± 3.9	72.3 ± 5.6	75.2 ± 4.2	76.8 ± 4.6
IV	13.2 ± 2.0	67.2 ± 5.0	69.4 ± 4.2	71.4 ± 5.6	72.1 ± 4.2	77.5 ± 4.2	79.4 ± 3.6

*, P<0.05 versus Group I

†, P<0.05 versus Group IV

Table 3. Effect of heart rate (HR) and left ventricular end diastolic pressure (LVEDP) of reserpine control hearts with ischemic preconditioning.

	Groups		
	I	II	V
HR (R/min)			
Before ischemia	309.4 ± 13.5	302.5 ± 19.1	306.3 ± 17.2
Time after Reperfusion			
10 min	298.1 ± 12.7	294.7 ± 8.7	296.7 ± 19.3
20 min	293.3 ± 11.1	294.5 ± 11.0	301.5 ± 16.7
30 min	299.5 ± 14.4	297.7 ± 12.2	298.4 ± 16.6
40 min	302.5 ± 14.2	299.9 ± 13.7	294.4 ± 14.5
50 min	296.9 ± 16.1	296.9 ± 17.5	301.2 ± 18.2
60 min	297.8 ± 16.3	294.2 ± 17.7	299.7 ± 12.9
LVEDP(mmHg)			
Before ischemia	5.6 ± 0.3	5.5 ± 0.3	5.4 ± 0.4
Time after Reperfusion			
10 min	61.8 ± 5.4	47.4 ± 5.8	59.2 ± 6.2*
20 min	49.4 ± 3.0	31.6 ± 4.6	47.4 ± 5.7*
30 min	41.1 ± 4.5	27.3 ± 4.8	40.8 ± 4.6*
40 min	40.7 ± 3.3	23.9 ± 4.0	36.7 ± 5.1*
50 min	37.9 ± 4.8	20.8 ± 3.9	32.8 ± 5.6*
60 min	35.4 ± 4.1	17.0 ± 4.2	27.5 ± 4.2*

*, P<0.05 versus Group II.

심실압($\pm dp/dt$)의 회복율은 $84.7 \pm 4.5\%$, $79.2 \pm 3.9\%$ 였으나 Reserpine 투여 후 허혈성전처치를 시행한 V군에서는 $66.9 \pm 5.6\%$, $60.7 \pm 3.4\%$ 로 유의하게 감소되었으며 이러한 V군의 단위시간당 수축기 및 이완기 좌심실압($\pm dp/dt$)의 회복율의 감소는 재관류 전과정에서 유사한 양상을 보였다(Table 4, Fig. 3).

5) 관동맥 관류량 회복율의 변화

실험전 평형상태에서 측정된 V군의 관동맥 관류량은 11.9 ± 3.7 mL/min로 II군의 13.7 ± 2.5 mL/min와 통계적으로 유의한 차는 없었으며 재관류 후 관동맥 관류량의 회복율은 $64.5 \pm 4.1\%$ 에서 $73.5 \pm 3.7\%$ 로 II군의 회복율과도 유의한 차를 보이지 않았다(Table 4, Fig. 3).

3. α -아드레날린 수용체 차단제 투여 후 약물학적 전처치 군에서의 심기능의 변화

1) 심박동수의 변화

재관류 후 실험전 기준치에 비해 VI, VII군 모두에서 약간씩 감소한 소견을 보였으나 통계적 유의성은 없었으며, 각각 III, IV군과도 유의성은 없었다(Table 5, 7).

2) 좌심실 이완기말압의 변화

재관류 후 VI군의 좌심실이완기말압은 III군에 비해 현저히 증가된 소견을 보였으며 재관류 40분에서 38.6 ± 4.9 mmHg로 III군의 28.2 ± 3.4 mmHg에 비해 유의하게 상승하였다(Table 5, Fig. 4). VII군의 좌심실이완기말압은 IV군에 비해 약간씩 증가하는 소견을 보였으나 통계적인 유의성은 없었다(Table 7).

3) developed pressure 회복율의 변화

III군의 재관류 20분에서 $64.8 \pm 4.6\%$ 였던 developed pressure 회복율은 VI군에서 $49.8 \pm 5.7\%$ 로 통계적으로 유의하게 감소하였고 이러한 통계적 유의성은 재관류 60분까지 계속되었다(Table 6, Fig. 4). IV군의 재관류시 developed pressure 회복율은 VII군에서 약간씩 감소하는 소견을 보였으나 통계적인 유의성은 없었다(Table 8).

4) 단위시간당 좌심실압의 회복율의 변화

III군의 단위시간당 수축기 좌심실압(dp/dt)의 회복율은 VI군에서 현저한 감소 소견을 보였으며 특히 재관류 40분 $72.2 \pm 4.0\%$ 에서 $60.3 \pm 4.3\%$ 로 감소하였고 재관류 60분까지 통계적 유의성이 유지되었다. 단위시간당 이완기 좌심실압(-dp/dt)의 회복율은 VI군에서 III군에 비해 감소된 소견을 보였으나 재관류 50분을 제외한 다른 측정값에서는 통계적 유의성은 없었다(Table 6, Fig. 4). IV군의 단위 시간당 수축기 및 이완기 좌심실압의 회복율은 VII군에서 약간씩 감소하는 소견을 보였으나 통계적 유의성은 없었다(Table 8).

5) 관동맥 관류량 회복율의 변화

재관류시의 관동맥관류량 회복율은 재관류 전 기준치에

비해 $63.8 \pm 3.7\%$ 에서 $79.4 \pm 3.6\%$ 사이로 모든 군에서 감소한 소견을 보였으며 이러한 감소 소견은 재관류가 경과 함에 따라 약간씩 증가하였으나 각 군간의 통계적 유의성은 없었다(Table 6, Table 8).

고 찰

심근보호법의 발전에도 불구하고 허혈후의 재관류시 정도의 차이는 있으나 심실기능 저하 소견을 보이는 경우가 많다. 개심술시 이와 같은 허혈-재관류 손상을 최소화하기 위한 보편적인 방법은 저체온에 의한 기초 산소 요구량을 최소화 시키는 방법과 심정지액을 이용하여 신속하게 심정지를 유발함으로써 심근내 에너지원의 소비를 억제하고 심정지 중에 간헐적 또는 지속적으로 주입하는 심정지액 내에 무산소성 심근대사에 필요한 아미노산을 첨가하여 에너지원의 고갈을 최소화하는 것을 근간으로 한 것들이다. 또한 근래들어 심근세포는 내, 외부 환경의 급격한 변화에 따른 스트레스 자극에 대하여 스스로 보호하는 자기방어능력을 갖고 있다는 것이 발견됨에 따라 이러한 현상이 허혈 및 재관류시 심근세포 손상과 심기능 부전에 미치는 영향을 규명하려는 연구가 활발하게 진행되고 있다^{2,4,5}.

이와 같은 연구는 반복적으로 심근에 허혈을 가했을 때 심근세포내에 ATP나 고에너지 인산기의 손실이 누적되지 않음으로써 장시간의 심근 허혈을 일으키기 이전에 짧은 시간의 심근 허혈을 가함으로써 심근 보호효과를 나타낼 수 있다는 가능성을 보고한 후^{6,7} Murry 등²이 개를 이용한 동물 실험에서 40분간의 심근허혈 이전에 4차례의 짧은 심근허혈을 가할 때 장시간의 심근허혈에 의한 심근경색의 정도를 감소시키는 것을 관찰하여 이같은 허혈조건부여(preconditioning)가 심근보호기능이 있음을 증명하였다. 그러나 이러한 전처치 허혈의 심근보호작용은 그 효과가 즉각적이고 현저하지는 않지만 지속시간이 약 1~2시간 정도로 짧기 때문에 실제적인 임상응용에 있어서는 그 유효성이 크지는 못할 것이라는 회의적인 견해가 있었으나 최근들어 이러한 심근보호작용이 허혈성 전처치후 24~48시간이 경과한 후에도 지연성으로 다시 나타난다고 알려져 관심을 끌고 있다⁸.

일반적으로 허혈성 전처치(IP)는 많은 동물 실험을 통해 입증되었으며 쥐에서는 장시간의 허혈후 발생하는 심근수축력저하, 부정맥발생, 비가역적 세포손상의 최소화를 가져오는 것으로 알려져 있다. 아직까지 그 기전에 대해서는 명확하지는 않으나 Liu⁴나 Thornton 등⁹에 의하면 허혈조건 부여시에 발생하는 adenosine에 의한 A1수용체 활성화를 매개로 adenosine triphosphate(ATP)에 의존하는 칼륨통로(KATP channel)를 활성화시키고 칼슘통로를 억제함으로써 칼륨의 세포

Table 4. Effect of functional recovery rate of reserpine control hearts with ischemic preconditioning

Group	Values	Reperfusion					
		10min	20min	30min	40min	50min	60min
Developed Pressure							
	mmHg	% of baseline					
I	107.2 ± 8.6	43.6 ± 5.9	49.5 ± 4.3	53.3 ± 4.6	56.2 ± 4.2	59.1 ± 4.7	62.8 ± 5.6
II	105.4 ± 5.6	49.4 ± 4.1	63.1 ± 3.7	69.8 ± 3.9	73.8 ± 4.6	79.4 ± 4.8	85.4 ± 4.1
IV	103.7 ± 6.4	46.5 ± 5.4	52.2 ± 5.2*	56.7 ± 4.8*	60.4 ± 4.9*	63.7 ± 5.1*	66.8 ± 5.3*
† dP/dt							
	mmHg/S	% of baseline					
I	5927.2 ± 467.6	45.6 ± 4.2	47.2 ± 4.9	50.7 ± 3.7	54.7 ± 4.5	57.2 ± 5.2	61.3 ± 4.7
II	5931.4 ± 637.5	55.7 ± 4.9	60.9 ± 3.8	65.9 ± 4.3	72.5 ± 5.3	76.8 ± 4.8	79.2 ± 3.9
IV	5847.5 ± 563.7	42.5 ± 4.2*	50.7 ± 3.6*	52.6 ± 3.7*	55.3 ± 2.3*	59.2 ± 2.3*	60.7 ± 3.4*
dP/dt							
	mmHg/S	% of baseline					
I	3080.4 ± 430.7	43.1 ± 4.2	47.2 ± 4.9	50.7 ± 3.7	54.7 ± 4.5	57.2 ± 5.2	61.3 ± 4.7
II	3565.7 ± 350.2	55.7 ± 4.9	60.9 ± 3.8	65.9 ± 4.3	72.5 ± 5.3	76.8 ± 4.8	79.2 ± 3.9
IV	3064.3 ± 563.7	42.5 ± 4.2*	50.7 ± 3.6*	52.6 ± 3.7*	55.3 ± 3.2*	59.2 ± 2.3*	60.7 ± 3.4*
Coronary flow							
	mL/sec	% of baseline					
I	13.6 ± 2.4	68.7 ± 3.5	69.2 ± 4.2	70.3 ± 5.1	73.1 ± 4.7	75.2 ± 4.3	77.4 ± 4.7
II	13.7 ± 2.5	69.6 ± 5.2	71.5 ± 4.6	72.5 ± 4.7	75.8 ± 5.3	77.5 ± 5.3	78.4 ± 4.8
IV	11.9 ± 3.7	64.5 ± 4.1	66.7 ± 3.6	68.4 ± 3.8	72.3 ± 4.2	74.5 ± 4.7	73.5 ± 3.7

* P<0.05 versus Group II.

Table 5. Effect of heart rate (HR) and left ventricular end diastolic pressure (LVEDP) of prazosin (α_1 adrenergic antagonist) blockage with phenylephrine induced preconditioning groups.

	Groups		
	I	III	VI
HR (R/min)			
Before ischemia	309.4 ± 13.5	308.2 ± 16.9	311.8 ± 12.0
Time after Reperfusion			
10 min.	298.1 ± 12.7	298.4 ± 13.4	314.2 ± 10.7
20 min.	293.3 ± 11.1	297.7 ± 11.7	309.4 ± 16.7
30 min.	299.5 ± 14.4	294.8 ± 14.3	3007.3 ± 12.3
40 min.	302.5 ± 14.2	296.5 ± 12.1	302.4 ± 13.7
50 min.	296.9 ± 16.1	300.7 ± 19.2	303.6 ± 18.2
60 min.	297.8 ± 16.3	302.1 ± 8.6	3007.5 ± 16.7
LVEDP (mmHg)			
Before ischemia	5.6 ± 0.3	5.4 ± 0.2	5.7 ± 0.9
Time after Reperfusion			
10 min.	61.8 ± 5.4	43.6 ± 4.3	54.7 ± 5.8*
20 min.	49.4 ± 3.0	35.2 ± 4.3	46.3 ± 6.1*
30 min.	41.1 ± 4.5	30.6 ± 3.8	42.7 ± 4.6*
40 min.	40.7 ± 3.3	28.2 ± 3.4	38.6 ± 4.9*
50 min.	37.9 ± 4.8	24.5 ± 3.2	34.6 ± 5.1*
60 min.	35.4 ± 4.1	20.6 ± 3.3	30.5 ± 4.7*

* P<0.05 versus Group III.

Table 6. Effect of functional recovery rate of prazosin (α_1 -adrenergic antagonist) blockage with phenylephrine induced preconditioning groups.

Group	Values	Reperfusion					
		10min.	20min.	30min.	40min.	50min.	60min.
Developed Pressure							
	mmHg	% of baseline					
I	107.2 ± 8.6	43.6 ± 5.9	49.5 ± 4.3	53.3 ± 4.6	56.2 ± 4.2	59.1 ± 4.7	62.8 ± 5.6
II	102.3 ± 5.3	51.6 ± 3.2	64.8 ± 4.6	67.2 ± 5.3	71.2 ± 4.9	76.5 ± 5.4	81.9 ± 5.1
IV	106.5 ± 7.1	44.7 ± 6.3	49.8 ± 5.7*	53.7 ± 4.9*	58.9 ± 5.9*	61.2 ± 4.7*	67.8 ± 4.3*
+dP/dt							
	mmHg/S	% of baseline					
I	5927.2 ± 467.6	45.6 ± 5.2	47.0 ± 5.7	49.7 ± 5.1	52.7 ± 4.7	54.9 ± 5.2	56.8 ± 4.7
II	5437.5 ± 501.7	59.6 ± 4.3	63.8 ± 4.4	66.2 ± 4.9	72.2 ± 4.0	77.8 ± 4.9	82.5 ± 4.3
IV	6034.3 ± 606.9	50.6 ± 5.3*	53.3 ± 3.6*	57.2 ± 4.2*	60.3 ± 4.3*	62.9 ± 3.7*	64.5 ± 3.7*
--dP/dt							
	mmHg/S	% of baseline					
I	3080.4 ± 430.7	43.1 ± 4.2	47.2 ± 4.9	50.7 ± 3.7	54.7 ± 5.2	57.2 ± 5.2	61.3 ± 4.7
II	3232.4 ± 419.1	54.8 ± 3.2	57.6 ± 3.2	61.9 ± 3.5	69.4 ± 3.8	74.4 ± 3.7	74.3 ± 4.6
IV	2897.7 ± 393.8	50.6 ± 4.2	56.1 ± 3.7	62.2 ± 3.8	62.2 ± 3.8	63.1 ± 2.9*	68.8 ± 4.3
Coronary flow							
	mL/sec	% of baseline					
I	13.6 ± 2.4	68.7 ± 3.5	69.2 ± 4.2	70.3 ± 5.1	73.1 ± 4.7	75.2 ± 4.3	77.4 ± 4.7
II	13.9 ± 1.9	66.4 ± 4.3	68.1 ± 5.1	70.5 ± 3.9	72.3 ± 5.6	75.2 ± 4.2	76.8 ± 4.5
IV	14.7 ± 2.0	63.8 ± 3.7	66.7 ± 4.7	67.9 ± 4.2	70.4 ± 4.3	72.7 ± 5.3	74.5 ± 3.7

* P<0.05 versus Group II.

Table 7. Effect of heart rate (HR) and left ventricular end diastolic pressure (LVEDP) of yohimbine (α_2 -adrenergic antagonist) blockage on clonidine induced preconditioning groups.

	Groups		
	I	III	VI
HR (R/min)			
Before ischemia	309.4 ± 13.5	304.7 ± 10.7	319.3 ± 11.7
Time after Reperfusion			
10 min.	298.1 ± 12.7	298.1 ± 16.7	320.5 ± 12.4
20 min.	293.3 ± 11.1	290.3 ± 21.1	318.4 ± 19.3
30 min.	299.5 ± 14.4	289.5 ± 14.3	317.5 ± 18.3
40 min.	302.5 ± 14.2	287.9 ± 14.2	318.4 ± 16.9
50 min.	296.9 ± 16.1	286.9 ± 14.6	315.4 ± 15.7
60 min.	297.8 ± 16.3	287.1 ± 16.3	326.4 ± 14.2
LVEDP (mmHg)			
Before ischemia	5.6 ± 0.3	5.5 ± 0.3	5.6 ± 0.2
Time after Reperfusion			
10 min.	61.8 ± 5.4	55.0 ± 4.4	53.4 ± 5.9
20 min.	49.4 ± 3.0	40.7 ± 4.8	46.9 ± 5.1
30 min.	41.1 ± 4.5	37.7 ± 4.1	40.6 ± 4.9
40 min.	40.7 ± 3.3	32.5 ± 3.8	37.5 ± 5.4
50 min.	37.9 ± 4.8	30.7 ± 5.1	35.6 ± 4.3
60 min.	35.4 ± 4.1	27.4 ± 4.2	28.6 ± 5.5

Table 8. Effect of functional recovery rate of yohimbine (α_1 -adrenergic antagonist) blockage on clonidine induced preconditioning groups.

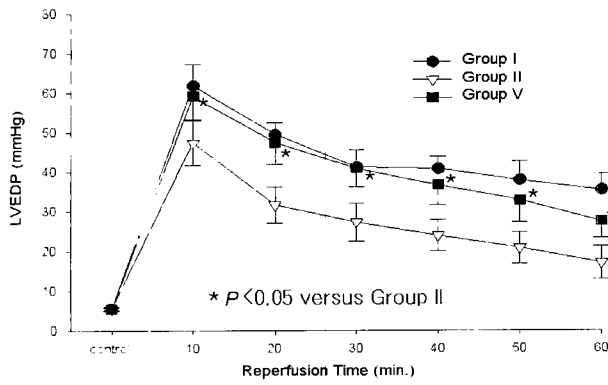
Group	Values	Reperfusion(%)					
		10min.	20min.	30min.	40min.	50min.	60min.
Developed Pressure							
	mmHg	% of baseline					
I	107.2 ± 8.6	43.6 ± 5.9	49.5 ± 4.3	53.3 ± 4.6	56.2 ± 4.2	59.1 ± 4.7	62.8 ± 5.6
II	110.4 ± 6.7	44.5 ± 4.2	52.6 ± 4.7	56.9 ± 5.7	62.4 ± 5.2	67.8 ± 4.8	70.1 ± 5.3
IV	104.6 ± 7.9	45.8 ± 5.7	45.8 ± 5.7	55.8 ± 4.3	59.3 ± 4.7	64.3 ± 5.2	68.7 ± 4.7
+dP/dt							
	mmHg/S	% of baseline					
I	5927.2 ± 467.6	45.6 ± 5.2	47.0 ± 5.7	49.7 ± 5.1	52.7 ± 4.7	54.9 ± 5.2	56.8 ± 4.7
II	5386.4 ± 637.3	50.4 ± 3.7	55.4 ± 5.2	58.5 ± 4.9	62.8 ± 4.7	65.7 ± 5.2	70.1 ± 4.7
IV	5931.4 ± 584.6	46.7 ± 4.2	48.4 ± 3.4	54.6 ± 3.7	58.5 ± 4.7	60.7 ± 4.2	62.9 ± 4.7
-dP/dt							
	mmHg/S	% of baseline					
I	3080.4 ± 430.7	43.1 ± 4.2	47.2 ± 4.9	50.7 ± 3.7	54.7 ± 4.5	57.2 ± 5.2	61.3 ± 4.7
II	3069.5 ± 396.4	48.6 ± 5.1	52.7 ± 3.6	59.3 ± 4.1	62.7 ± 4.2	65.8 ± 4.9	71.8 ± 3.7
IV	3431.3 ± 330.8	50.4 ± 5.4	53.5 ± 5.4	56.4 ± 3.5	60.3 ± 3.5	65.3 ± 4.9	72.9 ± 5.6
Coronary flow							
	mL/sec	% of baseline					
I	13.6 ± 2.4	68.7 ± 3.5	69.2 ± 4.2	70.3 ± 5.1	73.1 ± 4.7	75.2 ± 4.3	77.4 ± 4.7
II	13.2 ± 2.0	67.2 ± 5.0	69.4 ± 4.2	71.4 ± 5.6	72.1 ± 4.2	77.5 ± 4.2	79.4 ± 3.6
IV	13.5 ± 3.8	68.3 ± 4.7	67.5 ± 3.9	70.5 ± 3.7	72.7 ± 5.6	75.9 ± 6.7	78.6 ± 4.7

로부터의 유출을 증가시키고 칼슘의 세포내 유입을 억제하므로써 칼슘의 세포내로의 과다유입에 의한 동면심근(myocardial stunning)의 발생을 약화시키고 아드레날린 수용체에 의해 유도되는 심근의 수축기능을 약화시키며, 심박동수를 감소시키고, 허혈시의 심근의 과수축을 늦추고, 혐기성 당분해를 활성화함으로써 포도당의 이용을 증가시켜 결과적으로 심근의 산소소모량을 감소시킴으로 심근을 보호하는 효과를 나타낸다. 또한 KATP channel이 활성화되면 심근세포의 활동전위 지속시간이 짧아지는 것이 그 기전이라는 보고도 있다¹⁰⁾. 그외에도 허혈조건 부여 시 ATPase 억제 효과에 의한 허혈 중 ATP 보존이나 심근허혈에 의하여 생성되는 열 쇼크 단백질이 허혈조건 부여의 심근보호 기전이라는 보고도 있다¹¹⁾. 이처럼 기전에 대한 많은 연구가 있었으나 IP시의 시발 신호 및 그 전달경로가 어떠한지 최종적으로 세포손상을 보호하는 인자가 무엇인지는 정확하게 규명되어 있지는 않다. 그러나 그 정확한 기전이 어떠한지 간에 비치명적인 IP 또는 스트레스성 자극에 의하여 차후에 심각한 허혈성 병변의 발생이 감소한다는 사실은 허혈이라는 유해자극에 대한 적응 반응의 일종으로 모종의 내인성 보호인자들이 활성화되거나 그 생합성이 증가되기 때문일 것으로 여겨진다. 따라서 여러

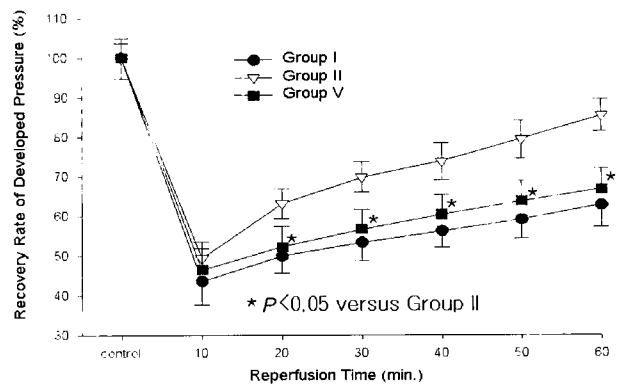
가지의 IP법을 대상으로 심근허혈에 의한 심근손상을 최소화할 수 있는 방법을 찾아 임상에 응용하는 것은 의의있는 일이라 하겠다.

아데노신은 대부분의 세포에 존재하며 분비되는 경우 세포막에 존재하는 아데노신 수용체와 결합하여 심박동수, 심근수축력, 평활근의 긴장도, 진정작용, 신경전달물질의 분비, 당 및 지방의 분해 등의 다양한 생체반응 및 세포기능을 조절하는 물질로 특히 최근에는 IP의 심근보호에 중요한 역할을 하는 것으로도 알려져 있다¹²⁾. 따라서 아데노신에 의한 약물학적 전처치법에 관한 연구는 비교적 최근까지 많이 시행되었으며 그 효과 또한 IP와 거의 유사한 것으로 알려져 있다. 그러나 이와같은 효과를 나타내는 아데노신 및 α_1 수용체 강화제의 정주시 치명적인 저혈압이 발생함으로써 임상적 사용에는 어려움을 가지고 있다⁹⁾.

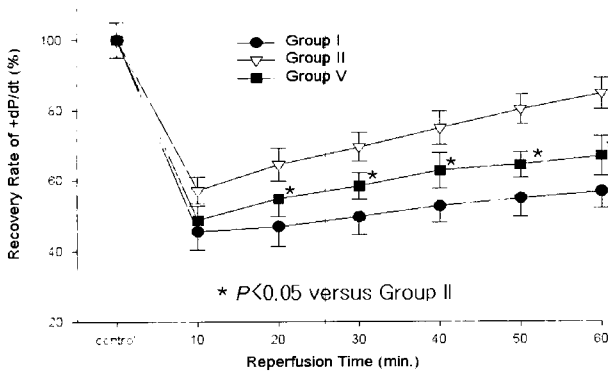
관상동맥 혈류량은 주로 심근의 대사성 요구에 따라 혈류량을 조절하는 국소적 기전에 의하여 유지되나 관상동맥에 분포하는 교감신경 및 부교감신경 역시 중요한 역할을 하는데 특히 교감신경계는 α -아드레날린 수용체를 통하여 관상동맥의 수축을 야기시키며 이 수축은 관상동맥의 대사성 확장에 길항하게 되어 산소공급을 방해하는 역할을 하는 것으



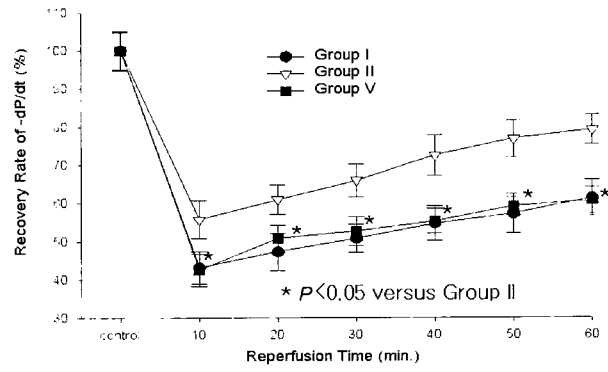
(A)



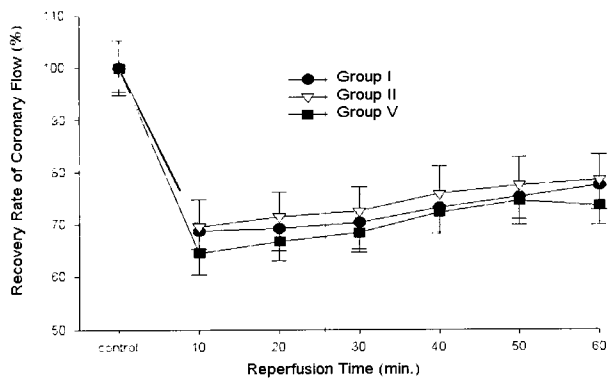
(B)



(C)



(D)



(E)

Fig. 3. Recovery effects of cardiodynamic parameters during reperfusion after 40 minutes of global 37°C ischemia in the ischemic preconditioning groups with or without reserpine control. (A) Graph showing change of left ventricular end diastolic pressure (LVEDP) during reperfusion. (B) Graph showing recovery of percent developed pressure (%DP) during reperfusion. (C) Graph showing recovery of percent +dP/dt during reperfusion. (D) Graph showing recovery of percent -dP/dt during reperfusion. (E) Graph showing recovery of percent coronary flow during reperfusion.

로 알려져 있다. 따라서 교감신경 항진제를 투여하는 경우 인위적인 허혈(chemical stunning)을 유발 함으로써 IP와 동일한 효과를 나타낼 수 있다는 가정(hypothesis)을 할 수 있으며 이러한 가정은 골격근 등에서 심한 스트레스시 교감신경의 혈관수축 작용에 의해 혈역학적 변화와 대사율(glucose or ketone supply/ demand)의 변화를 초래하여 비교적 다른 장기

에 비해 허혈이나 저관류에 잘 견디는 것으로 보아 어느 정도 심장에도 적용될 수 있으리라 생각된다¹³⁾. 따라서 저자는 단시간의 IP 및 교감신경계 특히 α -아드레날린 수용체에 작용하는 약물을 이용한 약물학적 전처치 후의 허혈-재관류 심장의 심기능 회복의 변화를 비교해 봄으로써 교감신경계 작용 약물에 의한 약물학적 전처치의 유용성에 대해 알아보고

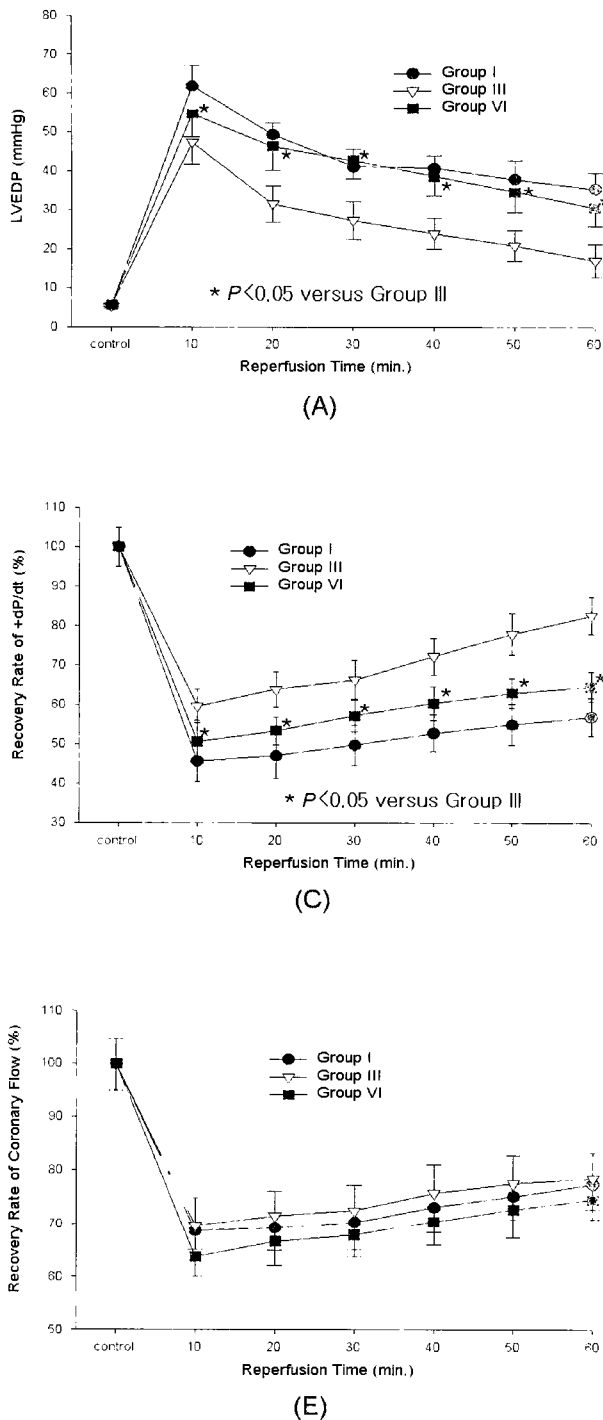


Fig. 4. Recovery effects of cardiodynamic parameters during reperfusion after 40 minutes of global 37°C ischemia in the phenylephrine induced preconditioning groups with or without prazosin blockage. (A) Graph showing change of left ventricular end diastolic pressure (LVEDP) during reperfusion. (B) Graph showing recovery of percent developed pressure (%DP) during reperfusion. (C) Graph showing recovery of percent +dP/dt during reperfusion. (D) Graph showing recovery of percent -dP/dt during reperfusion. (E) Graph showing recovery of percent coronary flow during reperfusion.

IP에 의한 심기능 보호시 교감신경계의 역할이 무엇인지에 대해 규명하고자 본 연구를 시행하였다.

실험에 사용된 Langendorff에 의해 고안된 비박출성 역관류 장치는 임상적으로 발생하는 심허혈과 유사한 심허혈을 유발할 수가 있으며 허혈-재관류에 의한 심근의 손상을 기능적으로 정량분석이 가능하며 적출된 심장이 체내에 존재하는 카테콜아민이나 동통 등의 외부환경에 의해 분비되는 물

질에 의한 영향을 배제할 수 있는 잇점으로 사용하였으며 전처치 후의 허혈시간은 예비실험에서 좌심실의 developed pressure가 실험전 기준치의 50% 정도되는 40분으로 정하였다.

실험 결과 IP 및 α_1 -아드레날린 수용체에 작용하는 Phenylephrine을 이용한 전처치 군에서 재관류 후 developed pressure, 좌심실 수축 및 이완력 등에서 통계적으로 유의한 개선의 결과를 보였으며 이러한 개선의 효과는 교감신경 중

말에서 Norepinephrine의 저장을 감소시키는 Reserpine이나 α_1 수용체 차단제인 Prazosin에 의해 차단되는 것을 관찰하였다. 이와같은 결과는 전처치에 의한 심기능 보호에 교감신경 말단부에서 유리되는 Norepinephrine(NE)과 α_1 -아드레날린 수용체가 모종의 관련이 있음을 시사하는 결과라 하겠다. 즉 허혈성전처치의 보호효과가 Reserpine 투여 후 나타나지 않는 것으로 보아 심허혈시 심근조직의 교감신경 말단부에서 허혈반응에 의해 Norepinephrine의 유리가 이루어지고 유리된 Norepinephrine에 의해 IP 후 심근보호의 시발신호를 유도하거나 허혈성 손상에 대한 심근의 화학적 기절(chemical stunning) 혹은 Norepinephrine의 고갈 등을 통해 Catecholamine에 의한 심근 손상을 억제하는데 기여하리라 사료된다.

허혈-재관류에 따르는 비가역적인 심근손상에 대한 기전은 명확하지는 않으나 Catecholamine이 일부 관여할 것으로 여겨지고 있으며 이러한 Catecholamine에 의한 심근손상은 β -아드레날린 수용체를 통한 cAMP 증가와 세포내 과다한 칼슘의 증가 그리고 이에 따른 심근운동의 증가 및 고에너지 phosphate 감소 등과 관련이 있는 것으로 알려져 있으며¹⁴⁾, Catecholamine 자체보다 그의 산화 산물 및 산화과정에서 발생하는 산소라디칼들이 심근손상에 더욱 중요한 역할을 할 것이라는 주장 또한 있다¹⁵⁾. 그러나 이와는 달리 Matsuki 등¹⁶⁾의 토끼를 대상으로 한 실험에서 교감신경절제후 내인성 Catecholamine을 고갈시킨 상태에서도 심근경색의 크기가 줄어들지 않고, IP후 Norepinephrine의 유리정도가 정상이며¹⁷⁾ 본 실험의 결과 Reserpine 투여 후 IP시행군(V군)과 대조군(I군) 사이의 재관류 후 심기능 평가에서 통계적인 유의성이 없는 것으로 보아 허혈-재관류에 따르는 비가역적 심근손상은 Catecholamine 뿐만아니라 여러 가지 다른 요인에 대해서도 고려해 보아야 할 것으로 사료된다. 따라서 허혈-재관류에 의한 심근손상에 관여하는 Catecholamine의 역할은 단시간의 허혈시 Ca 이온이나 ATP의 조절을 위해 세포외 과정(signaling mode)의 반응으로 유리되어 심근의 손상에는 영향이 없으나 10분이상의 장시간의 허혈이 발생하는 경우 과도한 Catecholamine의 유리로 Catecholamine 대사산물이 증가하여 이에 의한 심근손상이 증진되고 과도한 아드레날린 수용체 작용으로 심근산소소모 및 에너지 고갈, 세포내 과다한 칼슘의 증가 등으로 부정맥 발생 빈도를 증진시키는데 기여한다고 보는게 타당하다. 그러므로 단시간의 IP후 발생하는 Catecholamine에 의한 심근손상 효과는 미미하거나 IP후 관류 기간동안 유실(washout)된다고 생각된다.

본 연구를 통해 교감신경의 α_1 -아드레날린 수용체는 전처치에 의한 심근보호법의 유용한 전달경로 여겨진다. 비록 허혈이나 Norepinephrine이 심장에 다양한 영향을 미치는 요소들이나 α_1 -아드레날린 수용체와 관련된 Phenylephrine 이나

prazosin 등의 약물에 의해 전처치에 의한 심기능의 회복 정도가 증진되거나 차단되는 것으로 보아 α_1 -아드레날린 수용체는 허혈성전처치의 심근보호작용의 중요한 전달경로로 생각된다. α_1 -아드레날린 수용체 기전에 대한 학설은 크게 2가지로 구분되는데 먼저 α_1 -아드레날린 수용체 자극에 의한 혈관 수축으로 야기되는 일시적인 허혈 등으로 IP와 동일한 심근보호효과를 보인다는 설과 α_1 -아드레날린 수용체의 심근대사 조절 관여설이다. α_1 -아드레날린 수용체의 심근대사 조절 기능은 α_1 -아드레날린 수용체 자극에 의한 혈액학적 변화와 무관하게 허혈 후 심근의 이상발달(hypertrophy) 및 대사의 재편(remodeling)에 α_1 -아드레날린 수용체를 통한 신호전달 경로가 관여하며¹⁷⁾ 이러한 신호전달경로는 먼저 세포내의 Ca^{2+} 의 증가 및 protein kinase C(PKC)를 활성화시키며 세포내 증가된 Ca^{2+} 는 미토콘드리아내의 주요 가수분해효소들의 탈인산화를 조절함으로써 세포내 ATP 생산을 증진시키고 PKC의 활성화로 인해 ion channel, 미세관(microtubule), 대사조절효소 등 단백질 효과기(protein effector)들이 인산화로 활성화되어 허혈에 의한 심근손상을 억제하거나 재관류시 에너지의 재생에 영향을 미친다^{18,19)}.

결론

IP시의 시발신호 및 그 전달경로가 어떠하며 최종적으로 세포손상을 보호하는 인자가 무엇인지는 정확하게 규명되어 있지는 않으나 비치명적인 IP 또는 스트레스성 자극에 의하여 차후에 심각한 허혈성 병변의 발생이 감소한다는 사실은 허혈이라는 유해자극에 대한 적응반응의 일종으로 모종의 내인성 보호인자들이 활성화되거나 그 생합성이 증가되기 때문일 것으로 여겨진다. Langendorff 심장관류장치를 이용한 흰쥐의 적출 심장 모델에서 장시간의 심근 허혈전 시행하는 단시간의 IP 및 Phenylephrine에 의한 약물학적 전처치는 재관류 후 심근기능 회복에 유의한 효과를 나타냈으며 이러한 전처치 효과는 교감신경계 신경전달물질의 고갈이나 α_1 수용체 차단제에 의해 소멸되는 것으로 보아 전처치에 의한 심근보호효과는 교감신경계 전달물질 및 α_1 수용체를 통해 일부 유도됨을 알 수 있다.

참고 문헌

1. Downey JM. Ischemic preconditioning. Nature's own cardioprotective intervention. trends. Cardiovasc Med 1992;2:170-6.
2. Murry CE, Jennings RB, Kloner RA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation 1986;74:1124-36.

3. Tyers GFO, Williams EH, Hughes HC, Todd GJ. *Effects of perfusate temperature on myocardial protection from ischemia.* J Thorac Cardiovasc Surg 1977;73:766-71.
4. Liu GS, Thornton J, VanWinkle DM, Stanley AWH, Olsson RA, Downey JM. *Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A1 adenosine receptors in rabbit heart.* Circulation 1991;84:350-6.
5. Schott RJ, Rohmann S, Braun ER, Schaper W. *Ischemic preconditioning reduces infarct size in swine myocardium.* Cir Res 1990;66:1133-42.
6. Reimer KA, Murry CE, Yamasawa I, Hill ML, Jennings RB. *Four brief periods of myocardial ischemia cause no cumulative ATP loss or necrosis.* Am J Physiol 1986;251:H1306-15.
7. Swain JL, Sabina RL, Hines JJ, Greenfield JC, Holmes EW. *Repetitive episodes of brief ischemia(12mm)do not produce a cumulative depletion of high energy phosphate compounds.* Cardiovasc Res 1984;18:264-69.
8. Kaeffer N, Richard V, Thuillez C. *Delayed coronary endothelial protection 24hours after preconditioning: role of free radicals.* Circulation 1997;96:2311-16.
9. Thornton JD, Liu GS, Olsson RA, Downey JM. *Intravenous pretreatment with A1-selective adenosine analogues protects the heart against infarction.* Circulation 1992;85:659-65.
10. Mizumura T, Nithipatikom K, Gross GJ. *Bimakalim, and ATP-Sensitive potassium channel opener, mimics the effects of ischemic preconditioning to reduce infarct size, adenosine release, and neutrophil function in dogs.* Circulation 1995;92:1236-45.
11. Pasini E, Yellon DM, Cargnoni A, Marber M, Latchman DS, Ferrari R. *The protective role of heat stress in the ischemic and reperfused rabbit myocardium.* J Mol Cell Cardiol 1992;24:895-907.
12. Engler RL. *Harnessing nature's own cardiac defence mechanism with acadesine, an adenosine regulating agent.* J Card Surg 1994;9(suppl):482-92.
13. Poggetti RS, Moore EE, Moore FA, et al. *Gut and liver coordinated metabolic response following major torso injury.* J Surg Res 1992;52:27-33.
14. Bloom S, Davis D. *Isoproterenol myocytolysis and myocardial calcium.* Recent Adv Stud Card Struct Metab 1974;4:581-96.
15. Yates JC, Dhalla NS. *Induction of necrosis and failure in the isolated perfused rat heart with oxidized isoproterenol.* J Mol Cell Cardiol 1975;7:807-16.
16. Matsuki T, Cohen MV, Holt G, Ayling J, Hearse DJ, Downey JM. *Chronic whole body sympathectomy fails to protect ischemic rabbit hearts.* Am J Physiol 1989;256:H1322-7.
17. Banerjee A, Locke-winter C, Rogers KB, et al. *Preconditioning against myocardial dysfunction after ischemic and reperfusion by an $\alpha 1$ -adrenergic mechanism.* Circ Res 1993;73:656-70.
18. Clack MG, Patten GS. *Adrenergic control of phosphofructokinase and glycolysis in rat heart.* Curr Top Cell Regul 1990;23:127-76.
19. Endoh M, Hiramoto T, Ischihata A, Takanashi M, Inui J. *Myocardial $\alpha 1$ -adrenoreceptors mediate positive inotropic effect and changes in phosphatidylinositol metabolism : species differences in receptor distribution and the intracellular coupling process in mammalian ventricular myocardium.* Circ Res 1991;68:1322-39.

=국문초록=

배경: 허혈성 전처치는 허혈-재관류 심장의 심근괴사, 부정맥 발생 및 심근기능 회복에 효과가 있다. 이러한 허혈성 전처치의 심장보호효과에 대한 기전에 관하여 여러 가설이 제시되고 있기는 하지만, 아직 그 자세한 기전이 밝혀지지는 않았다. 따라서 단시간의 허혈성 전처치 및 교감신경 α -수용체와 관련된 약물학적 전처치 후 허혈-재관류 심장의 심기능 회복의 변화를 연구해 봄으로써, 허혈성 전처치에 의한 심근기능 회복의 유발 기전과 교감신경계 작용 약물에 의한 약물학적 전처치법의 유용성에 대해 규명하고자 본 연구를 시행하였다. **대상 및 방법:** 흰쥐의 적출 심장을 Langendorff에 의해 고안된 비박출성 역관류 장치에 연결하여 심장온을 정상으로 유지하면서 전처치 조건 부여방법 및 전처치 조건 차단 방법에 따라 6개군으로 나누어 실험을 실시하였다. 즉 전처치 조건 비부여군은 I군(n=10), 3분간 허혈성전처치 조건 부여군은 II군(n=10), phenylephrine 전처치 부여군은 III군(n=10), clonidine 전처치 부여군은 IV군으로 하였으며, phenylephrine+prazosin 전처치 조건 부여군은 V군 그리고 clonidine + yohimbine 전처치 조건 부여군은 VI군으로 하여, 재관류 후 혈액학적 인자 및 관상동맥 관류량의 변화를 측정하여 비교하였다. **결과:** 재관류 20분부터 developed pressure는 처치 조건 비부여군(I군)의 $49.5 \pm 4.3\%$ 에 비해 전처치 조건을 부여한 II, III, 군에서 $63.1 \pm 3.7\%$, $64.8 \pm 4.6\%$ 로 단위시간당 수축기 좌심실압의 회복율은 $47.0 \pm 5.7\%$ 에 비해 $64.5 \pm 4.6\%$, $63.8 \pm 4.4\%$ 로 유의하게 개선된 소견을 보였으나($P < 0.05$), II, III군에서 reserpine 및 prazosin으로 전처치 조건을 차단한 V, VI군은 동일한 재관류 시간이 경과한 후 developed pressure는 $52.2 \pm 5.2\%$, $49.8 \pm 5.7\%$ 로 단위시간당 수축기 좌심실압의 회복율은 $54.8 \pm 5.1\%$, $53.3 \pm 3.6\%$ 로 II, III군에 비해 유의한 회복율의 감소를 보였고 이러한 회복율은 I군에 비해 유의한 차가 없었다. **결론:** 교감신경 α -수용체 작용약물에 의한 약물학적 전처치는 재관류 후 심근기능 회복에 유의한 효과를 나타냈으며, 이러한 전처치 효과는 교감신경계 신경전달물질의 고갈이나 α 1-수용체 차단제에 의해 소멸되는 것으로 보아 전처치에 의한 심근보호효과는 교감신경계 전달물질 및 α 1-수용체를 통해 유도됨을 알 수 있다.

- 중심단어 : 1. 교감신경계 약물
2. 전처치
3. 심근기능