

인조 모세혈관을 이용한 적혈구의 변형성 측정

박준하*, 정석**, 조근창**, 정찬일**, 한동철*, 장준근**

1. 서론

혈액의 순환은 혈관의 물리적 특성뿐 아니라, 혈액의 점성에 의해서도 크게 영향을 받는다. 혈액의 점도는 혈구 응집도(cell aggregation), 혈장의 점도(plasma viscosity), 적혈구용적율(hematocrit) 및 적혈구의 변형도(cell deformability)의 영향을 받게된다. 특히, 모세혈관과 같이 적혈구보다 작은 크기를 갖는 혈관에서는 적혈구의 변형성이 혈액의 흐름에 중요한 영향을 끼친다.

적혈구의 변형성은 암, 당뇨 및 흡연 등 다양한 외부인자에 의하여 변화된다. 본 연구에서는 반도체 공정을 이용하여 인조 모세혈관을 구현하고, 이를 이용한 적혈구의 변형성을 정량적으로 측정 및 비교 분석하였다.

2. 본론

2.1 샘플 전처리

혈액 공여자로부터 채취된 혈액은 항응고제(EDTA, ethylenediaminetetraacetic acid), PBS(phosphate buffered saline) 및 FBS(Fetal bovine serum)을 각각 9 : 1 : 60 : 20 으로 혼합하여 적혈구 용적율을 4.5로 하였다.

2.2 소자 제작

인조 모세혈관은 Si 기반의 반도체 공정을 이용하여 제작되었다. Si 웨이퍼 표면을 포토레지스트를 이용하여 현상하고 Deep RIE(Deep Reactive Ion Etching) 공정기법을 이용하여 Si 웨이퍼 상의 패턴 식각을 수행하였다. 식각된 패턴의 폭은 4 μm 높이는 4 μm 이다. 혈액 샘플의 주입 및 외부와의 연결을 위하여 Si 웨이퍼의 패턴 양 끝단에 습식 식각 방식을 이용한 구멍 가공을 수행하였다.

제작된 소자는 유리 웨이퍼와 anodic bonding을 통하여 결합되었으며 플라스틱 케이스를 이용한 패키징을 통하여 외부와의 연결을 수행하였다.

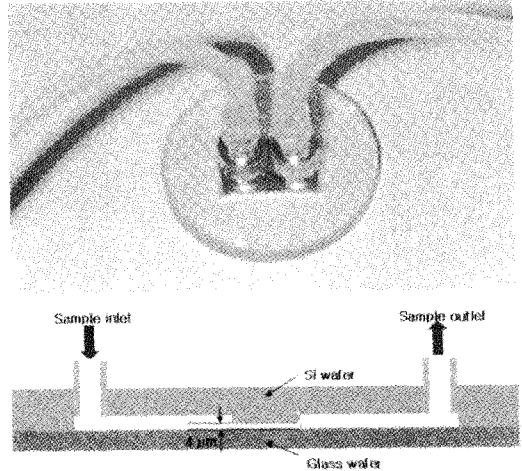


그림 1 반도체 공정으로 제작된 소자(상)와 소자의 개념도(하)

2.3 실험

형광 현미경을 기반으로 400 nm 파장의 광원을 확보하였다. 400 nm 파장의 빛은 적혈구 내에 있는 헤모글로빈에 흡수되어 적혈구가 검게 보이는 역할을 수행한다. 혈액 샘플은 현미경에 올려진 소자에 주입되어 11.5 mmHg의 압력 조건 하에서 유동이 유도된다.

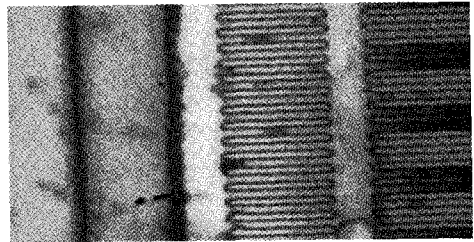


그림 2 인조 모세혈관을 통과하는 적혈구

2.4 결과 및 토의

인조 모세혈관을 변형하면서 통과하는 적혈구의 영상으로부터 적혈구 각각의 혈관 이동 속도를 측정하여 적혈구의 변형성을 알아보았다. 정상 및 비정상(다발성 골수종) 혈액을 이용하여 실험으로부터 얻은 30 개의 적혈구에 대한 속도 및 크기 정보를 측정하였다.

* 서울대학교 기계항공공학부
** (주)디지털바이오테크놀로지

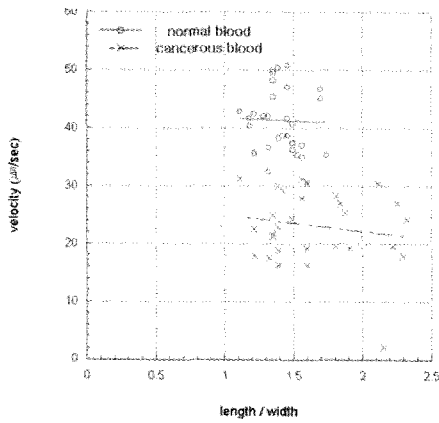


그림 3 인조 모세혈관을 통과하는 적혈구의 크기 및 속도 데이터 분포도

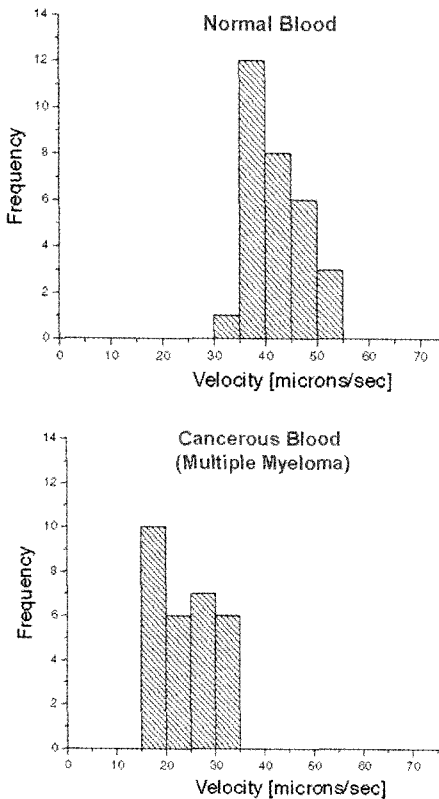


그림 4 채널을 지나는 적혈구의 속도 히스토그램 (상) 정상 혈액 및 (하) 다발성 골수종 질환 혈액

측정 결과 정상인의 혈액이 다발성 골수종 환자의 혈액보다 인조 모세혈관을 통과하는 속도가 2배 빠르게 나타났고, 표준 편차는 큰 차이가 나타나지 않았다($p < 0.01$). 속도 성분을 히스토그램으로 분석한 결과 정상인의 적혈구는 35 $\mu\text{m/s}$ 이상의 속도 분포를 갖는 반면, 다발성 골수종 환자의 혈액의 경우 35 $\mu\text{m/s}$ 이하의 속도 성분을 갖는 것으로 나타났다.

적혈구의 크기 정보에서, 정상인의 경우, 적혈구의 길이가 일정하게 나타난 반면 환자의 경우 적혈구의 길이가 채널의 폭에 비하여 길게 나타난다. 이는 정상인의 경우, 인조 모세혈관 내에서 채널 높이 방향으로 변형이 많이 일어나 적혈구의 길이가 전반적으로 짧게 나타난 반면, 환자의 경우 채널 높이 방향의 변형성이 감소하여 채널 길이 방향으로 변형됨으로써 나타나는 현상으로 해석된다.

3. 결론

본 연구에서는 모세 혈관에서의 혈액의 흐름에 영향을 주는 인자로 적혈구의 변형성을 정량적으로 측정하였다. 이를 위하여

- 1) 반도체 공정을 이용하여 인조 모세혈관을 제작하였고
- 2) 인조 모세혈관을 통과하는 적혈구의 속도 및 크기 정보를 정량적으로 측정하였으며
- 3) 이를 정상인과 다발성 골수종 환자의 혈액에 대하여 비교 분석하였다.

실험 결과 적혈구의 변형성이 저하되는 경우, 채널을 통과하는 속도가 느려지고 적혈구가 변화하는 양상도 정상의 적혈구와 다른 변화 양상을 보임을 확인하였다.

참고 문헌

- (1) F. Ch. Mokken, M. Kedaria, Ch. P. Henny, M. R. Hardemann, and A. W. Gelb, 1992, "The clinical importance of erythrocyte deformability, a hemorrheological parameter", *Ann hematol.*, pp. 113-122.
- (2) Braasch D, 1971, "Red cell deformability and capillary blood flow", *Physiol Rev.*, pp. 679-701.
- (3) K. Nasu, M. Nakamura, N. Aoki, Y. Itoi, I. Kondo, Y. Kikuchi, 2003, "Red blood cell deformability in relation to gender, age, blood pressure, obesity, serum lipids, alcohol consumption and smoking", *Nihon eiseigaku zasshi*, pp.287-298.
- (4) T. Lecklin, S. Egginton and G. B. Nash, 1996, "Effect of temperature on the resistance of individual red blood cells to flow through capillary-sized apertures", *Pflugers Arch-Eur J Physiol.*, pp. 753-759.