

St. Thomas' Hospital 심정지액에 Creatine Phosphate를 첨가한 후 심근 보호 효과

최 순 호* · 윤 재 도* · 송 인 기* · 양 태 봉* · 최 종 범*

— Abstract —

Enhanced Myocardial Protection by Addition of Creatine Phosphate to the St. Thomas' Hospital Cardioplegic Solution

— Studies in the rat —

Soon Ho Choi, M.D.* , Jae Do, Yoon, M.D.* , In Ki Song, M.D.* ,
Tae Bong Yang, M.D.* , Jong Bum Choi, M.D.*

The potential for enhancing myocardial protection by adding high-energy phosphate to cardioplegic solutions(St. thomas' Hospital solution) was investigated in a rat heart model of cardiopulmonary bypass and ischemic arrest. Creatine phosphate was evaluated as an additive to the St. thomas Hospital cardioplegic solution. Creatine phosphate 10.0 mmol/L as the optimal concentration which improved recovery of aortic flow and cardiac output after a 30 minute period of normothermic(37 °C) ischemic arrest.

In comparing mechanical function in both groups the mean postischemic recoveries of aortic flow, cardiac output, stroke volume and stroke work (expressed as a percentage of its preischemic control) were significantly greater in STH-CP group than in CP-free control group.

In addition to improving function and decreasing CK release, CP reduced reperfusion arrhythmias significantly decreasing the time between cross-clamp removal and return to regular rhythm from 81.8+13.9(sec) in CP-free group to 35.9+6.8(sec) in CP group (P<0.05).

so, exogenous CP exerts potent protective and antiarrhythmic effects when added to the St. Thomas'Hospital cardioplegic solution. However, the mechanism of action remains to be elucidated.

서 론

최근에 다양한 심정지액이 여러시간 동안의 허혈성 심근 빈혈에 심근조직이 더 잘 보존되도록 하고, 심장 수술후 더 좋게 빨리 기능 회복을 유도하는 목적으로

심장 수술에 이용되고 있다¹⁻⁴⁾.

생화학적 심정지액의 도입은 심근 보호를 증가 시켰고 심장 수술에 따른 생존율을 향상 시켰다. 여러 연구에서 허혈성 심장 정지후의 심근질의 회복과 ATP나 CP와 같은 고에너지 인산염의 세로내 농도 사이에는 양성의 상관 관계가 있다는 것이 증명되었다⁵⁻⁷⁾. 이것은 허혈성 심정지 동안에 ATP와 CP를 유지함으로써 적당한 심근 보호를 제공하는데 도움이 될수 있다는 것이다. Hearse등³⁾은 심장의 효과적인 보호는 심정지액의 세가지 구성요소 즉 심정지의 급속적인 유

* 원광대학교 의과대학 흉부외과학교실
* Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery,
School of Medicine, Wonkwang University
1989년 7월 28일 접수

Table 1. Compositions of solution

	Krebs-Henseleit bicarbonate buffer (mM/L)	St. Thomas' hospital cardioplegic solution (mM/L)
NaCl	118.0	110.0
KCl	4.7	16.0
CaCl ₂ ·2H ₂ O	2.5	1.2
MgSO ₄ ·7H ₂ O	1.2	-
MgCl ₂ ·6H ₂ O	-	16.0
KH ₂ PO ₄	1.2	-
Na-EDTA	0.5	-
NaHCO ₃	25.0	10.0
Glucose	11.0	-
Phosphocreatine	-	(10.0)

도를 시키는 화학물질, 저체온에 의한 변성과정의 지연, 심정지액안의 특별한 보호효소의 결합에 의해서 이루어질 수 있다고 하였다. Hearse⁸⁾나 Robinson⁹⁾ 등에서는 허혈성 심근 손상에 대한 실험으로 관류 백서 심장의 보호에 있어서 외부에서 투여한 크레아틴 인산염의 높은 효과를 보고하였다¹⁰⁻¹⁴⁾. 고에너지 인산염에 대한 혈장막의 임의로 주장하고 있는 불투과성에도 불구하고 CP나 ATP의 외부 투여는 여러 모델이나 종(種)에서 허혈성 심근 빈혈 동안에 심근 방어를 향상시킨다고 보고했다. 또한 최근 연구에서 세포외의 CP는 허혈성 심근 빈혈과 재관류에 동반되어 나오는 부정맥에 대해 항부정맥 효과를 갖고 있다고 암시하였는데 이것은 부분적으로 심근 방에 있어서 양성적인 효과와 관계된다고 할 수 있다¹⁵⁻¹⁶⁾.

이 실험은 크레아틴 인산염이 St. Thomas' Hospital Solution(Ⅱ)의 심근 보호 특성을 향상시키는가와 항부정맥의 효과를 평가하기 위해서 시행하였다.

실험대상 및 방법

실험대상으로 250-300 mg 정도의 수컷 흰쥐를 이용하였다(Table 2).

먼저 diethyl ether로 가볍게 마취하여 사지를 결찰한 뒤 대퇴정맥을 통해 헤파린 400 IU를 주사하고 약 1분 후에 흉골 정중 절개한 다음 심장을 적출하여 4℃ 생리 식염수에 담겼다. 적출 박리된 심장을 Tyero¹⁷⁾, 이¹⁸⁾ 등에 의해 변형된 적출 심장순환기(Isolated Heart perfusion System)에 매달고 Rangendorff 방법으로 80 cmH₂O 높이압에서 관류를 시행했다(Fig. 1).

Table 2. Body weight of rats and dry weight of hearts

Group	Body weight (gm)	Dry weight (gm)
I (STH)	260.6 ± 9.0	0.180 ± 0.008
II (STH+PC)	249.4 ± 5.5	0.172 ± 0.006

Values are mean ± standard error of the mean.
STH, St. Thomas' hospital cardioplegic solution
PC, Phosphocreatine

관류액으로는 Krebs-Henseleit bicarbonate buffer액(Table 1)이 이용되었으며 이 용액이 실험장치내에서 순환되면서 37.5℃로 가온되고 95% 산소와 5% 이산화탄소의 혼합 가스로 이 용액을 기포화하여 산소분압이 약 500 mmHg 이산화탄소분압이 약 31-35 mmHg로 유지되게 하였다. 또 이 관류액을 30 μm의 동맥혈류필터(Harvey* arterial blood filter)에 통과시켜 관류액에 함유된 변형단백이나 침전물을 제거하였다.

Rangendorff 관류(nonworking heart circulation) 동안에 양측 폐정맥이 도달하는 부위 사이의 좌심방 후벽을 절개하고 이 부위에 16 gauge 캐놀라를 고정시켰다. 작업성 심장순환을 위해서는 15 cmH₂O 높이압에서 좌심실로부터 80 cmH₂O 높이압이 걸리는 재순환장치의 대동맥관으로 박출하게 하였다. 작업성 심장순환 상태에서 대동맥박출량은 80 cmH₂O 높이압을 이겨내어 흘러 내리는 양을 측정하였으며 작업성 심장의 관상혈관관류량을 재기 위해 우심(Right atrium)으로 부터의 유출량을 측정하였다. 동시에 최대 대동맥 수축기압(Peak aortic Pressure) 및 심박동수(heart ra-

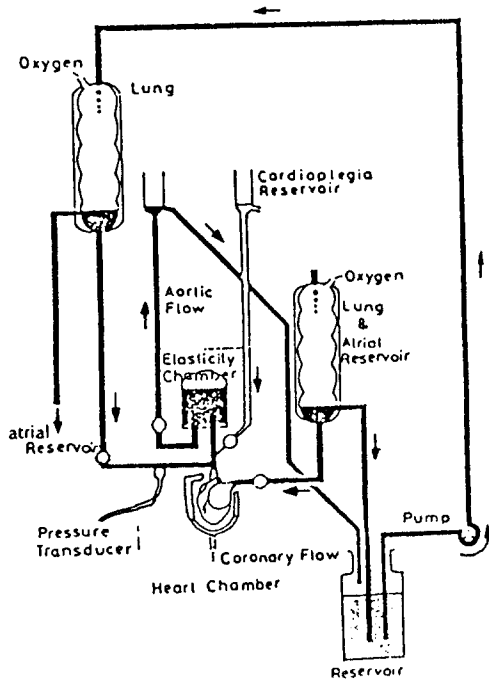


Fig. 1. Working heart perfusion apparatus. A glass lung is used as an atrial reservoir to attain full oxygenation of the perfusate.

te)를 Dynograph(Sensor Medico)상에서 측정했다. 이러한 혈력학적 심기능의 기준치를 정하기 위해서 처음 Rangendorff 순환(nonworking heart circulation)을 5분동안 시행하여 좌심방에 카테타를 삽입함과 동시에 관상혈관내의 혈액을 제거한 다음 20분동안 작업성 순환을 시행하고 작업성 심장순환 15분과 20분 사이에 대동맥박출량(aortic flow), 관상혈관관류량(coronary flow), 최대 대동맥수축기압(Peak aortic pressure) 및 심박동수(heart rate)를 측정하여 이들을 심장의 혈력

학적 기능의 기준치(control value)로 삼았다(Fig. 2). 또 이미 측정된 대동맥박출량과 관상혈관 관류량에서 심박출량(Cardiac output = aortic flow + coronary flow)을 구하고 심박출량과 심방동수로부터 일회박출량(stroke volume)을 그리고 일회박출량과 최대 대동맥 수축기압으로부터 박출일(Stroke Work)을 계산했다.

허혈성 심정지는 좌심방내로 관류되는 통로 및 대동맥관을 차단하고 약 37.5°C의 심정지액을 대동맥관막 근위부에 위치한 대동맥관에 65 cmH₂O의 높이압으로 주입 함으로써 이루어 졌다. 심정지액의 투여방법에 있어서는 I 군(STH)과 II 군(STH+CP 10 mEq/L)을 3분간에 걸쳐 투여함으로써 실험군간에 비교하였다.

약 30분간의 상온의 허혈성 심근 빈혈후에 10분동안 Rangendorff 비작업성 순환을 하였으며 이때 정상 리듬으로 회복되는 시간을 측정함과 동시에 10분동안 관상혈관의 관류액을 모아 CK(creatine kinase) 유출량을 측정하는데 사용하였다. 다음 30분동안 작업성 순환을 시행하여 그 초기에 대동맥박출량의 회복시간을 측정하고 작업성 심장순환 10분, 20분, 30분에 각군에서의 심장의 혈역학적 기능의 회복정도를 측정하여 대조군과 실험군을 비교하였다.

실험에 이용된 심장은 실험후 105°C의 건조기대에서 24시간 건조시켜 건조심장 무게당 심근효소(Creatine Kinase)의 유출정도(IU/gm dry weight)를 비교하는데 이용하였다. 심정지후 10분간 비작업 심장순환동안 관상혈관으로부터 우심방으로 유출되는 관류액을 모아 즉시 4°C의 냉장상태에 보관하여 약 24시간 내에 CK의 활성도를 측정하는데 이용했다. 본 실험의 결과에 대한 통계학적인 분석은 Unpaired Student test를 이용했으며 probability Value < 0.05일때 의의를 인정했다.

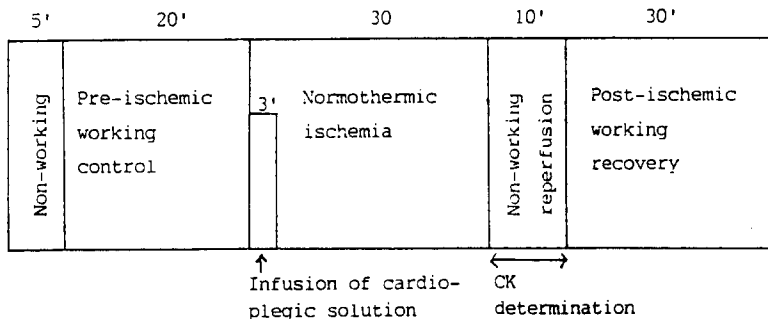


Fig. 2. Experimental time course

Table 3. Hemodynamic variables before arrest and as percentage recovery during reperfusion after 30 minutes of normothermic arrest(37°C)

Variables	Group	n	Prearrest control	Recovery(%) of prearrest value		
				10min	20min	30min
Aortic flow (ml/min/gmDW)	I	8	158. ± 9.0	38.9±10.5	45.0±11.0	43.8±10.9
	II	8	149.0±11.6	71.9± 5.4 *	73.6± 9.0 *	71.9± 6.8 *
Coronary flow (ml/min/gmDW)	I	8	83.1± 5.4	75.4± 3.6	75.3± 2.9	75.1± 2.6
	II	8	76.9± 5.1	81.7±10.6	83.3±10.0	84.5±10.9
Cardiac output (ml/min/gmDW)	I	8	241.8±13.1	51.1± 7.9	55.0± 7.9	54.4± 7.7
	II	8	225.9±13.8	74.5± 4.1 *	76.1± 4.2 *	75.3± 5.6 *
Heart rate (/min)	I	8	273±11	92.4± 3.9	99.0± 4.6	100.1± 4.5
	II	8	264±10	93.8± 3.5	94.9± 3.2	95.1. ± 2.8

All values are means±standard error of the mean
*P>0.05

Variables	Group	n	Prearrest control	Recovery(%) of prearrest value		
				10min	20min	30min
Stroke volume: (ml/beat /gmDW)	I	8		56.1± 9.1	55.8± 7.2	54.6± 7.2
	II	8	0.87±0.08	80.1± 4.4 *	80.5± 4.8 *	79.1± 5.7 *
Stroke work (SV×PAP)	I	8	77.8± 6.9	52.6±10.3	50.3± 7.5	48.5±7.3
	II	8	74.5± 9.7	76.3± 5.3	76.8± 5.7 *	74.3± 6.2 *
Peak aortic pressure(mmHg)	I	8	86.1± 2.1	88.0± 3.7	88.0± 2.8	87.0± 2.6
	II	8	84.0± 2.6	95.1± 2.2	95.0± 2.1	93.5± 1.9
Creatine Kinase leakage (IU/10min/gmDW)	I	8		51.7±9.3		
	II	8		28.3±3.9 *		

SV, Stroke volume
PAP, Peak aortic pressure

*P>0.05

결 과

작업성심장순환으로 전환한후 각군에서 10분, 20분, 30분에 혈역학적인 기능을 측정하여 심정지 이전의 기준치에 대한 퍼센트로 표시하고 이로부터 두군의 각각 평균 회복치(mean recovery percentage)를 계산하였다.

대동맥박출량과 심박출량의 경우 크레아틴 인산염을 추가한 STH Solution군(II군)의 회복치인 대동맥박출량은 10분, 20분, 30분에서 각각 71.9 ± 5.4 %, 73.6 ± 9.0 %, 71.9 ± 6.8 %로 심박출량은 10분, 20분 30분에 각각 74.5 ± 4.1 %, 76.1 ± 4.2 %, 75.3 ± 5.3 %으로 STH Solution만을 투여한 I군의 회복

치에 비해서 통계학적으로 유의있는 회복을 보여주고 있으나 관상혈관 혈류량과 심박동수의 회복치는 각군 사이에서 통계학적인 의미는 찾을 수 없었다. 또 일회박출량의 회복은 재작업성심장순환 10분, 20분, 30분에서 각각 80.1 ± 4.4 %, 80.5 ± 4.8 %, 79.1 ± 5.7 %로 II군이 I군보다 유의있는 회복을 보였으며 박출일 또한 20분, 30분에서 II군에서 각각 76.8 ± 5.7 %, 74.3 ± 6.2 %로 STH군보다 유의있는 회복을 보였으나 대동맥 최대수축기압의 회복정도는 I군과 II군 사이에는 통계학적인 차이를 발견할 수 없었다 (Table 3).

이와같은 결과로 STH Solution에 CP를 첨가함으로써 허혈성 심정지후 심기능의 회복정도가 우수함을 알 수 있었다 (Fig. 3, 4).

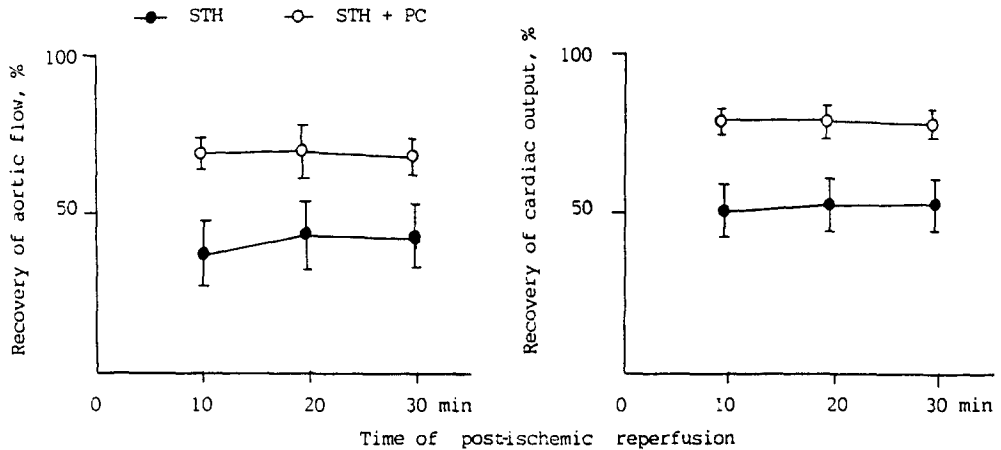


Fig. 3. Effect of phosphocreatine on recovery of aortic flow and cardiac output of rat heart after 30 minutes of total ischemia

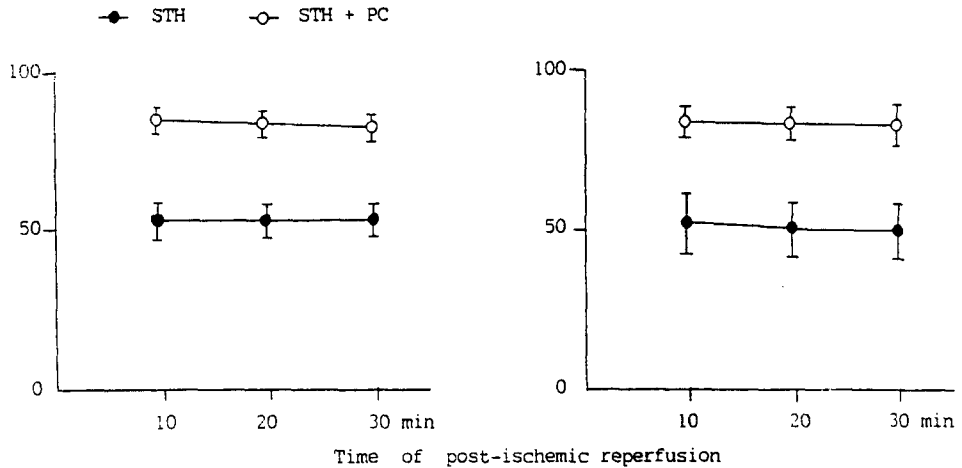


Fig. 4. Effect of Phosphocreatine on recovery of stroke volume and stroke work of rat heart after 30 minutes of total ischemia

심근효소의 활성도를 비교하기 위해서 각 실험심장에서 심정지후 10분간의 비작업성 순환중 우심방으로 유출되는 관상혈관의 관류액만을 모아 Creatine Kinase의 활성도를 측정 하였으며 이를 건조된 실험심장의 무게당 활성도(IU/10 min/gm DW)로 환산하여 비교하였다. II군에서 28.3 ± 3.9 (IU/10 min/gm DW)로 I군의 51.7 ± 9.3 보다 낮았으며($P < 0.05$) 심정지액에 CP를 추가함으로써 심근 보호에 더 우수함을 입증할 수 있었다.

실험군간 심정지액의 투여시간이 동일하여 심정지액에 추가한 CP가 심정지액의 관상혈관 관류량에 미치는 영향을 관찰하였으나 의의성을 찾을 수 없었다.

재관류후 규칙적인 리듬으로 복귀하는데 걸리는 시간을 비교했을 때 II군은 35.9 ± 6.8 sec에 반해 I군은 81.8 ± 13.9 ($P < 0.05$)이었으며 대동맥박출량이 회복할 때 까지의 시간은 I군이 357.5 ± 121.0 sec이었으나 II군은 30.0 ± 20.0 sec이었다($P < 0.05$).

이런 결과로 볼 때 II군에서 정상 리듬으로 복귀하는 정도가 의의있게 짧았다(Table 4).

고 안

허혈성 심근손상의 발생에 있어서 주요한 요소는 산화대사 정지의 결과로 일어나는 불충분한 세포내 에너지이다. ATP나 크레아틴 인산염은 지속적으로 일

Table 4. Effect phosphocreatine added to cardioplegic solution on electrical stability and postischemic recovery of cardiac function after 30 minutes of normothermic arrest(37°C)

	Group I (STH)	Group II (STH+PC)
Return to regular rhythm(sec)	81.8± 13.9	35.9± 6.8*
Time to recover aortic flow(sec)	357.5±121.0	30.0±20.0*
Amount of infused cardioplegic solution(ml/3min)	249.9± 18.8	208.8± 9.0

Values are means±standard error of the mean
STH, St. Thomas' hospital cardioplegic solution
PC, Phosphocreatine

어나는 대사과정 때문에 수축의 정지임에도 불구하고 급속도로 소진된다.^{5, 19, 20).}

Adenine nucleotide 농도가 세포 생존의 유지에 있어서 중요한 역할을 하고 허혈성 심근빈혈 동안에 고에너지 인산염의 세포내 농도와 심근빈혈후 수축기능의 회복 사이에는 밀접한 관계가 존재한다.^{5, 15, 21~23).}

고에너지 인산염의 보존은 결과적으로 허혈성 심근손상을 감소시키기 위해 계획된 어떤 과정에서도 주요한 목적이다. 이것은 심정지액 영역에서 칼륨과 저체온법의 사용으로 이루어진다. 전자는 즉시 심정지를 유발하고 잔류의 수축력을 심근빈혈 동안에 예방해 주고 후자는 산소의 결핍에도 불구하고 지속되는 에너지를 요하는 대사율을 떨어뜨려 준다.^{24).}

저체온법에 의해서 허혈성 심근빈혈 동안에 에너지 이용율을 감소하고 전기 기체의 비활성 유지에 부가해서 adenine nucleotide 합성로의 자극에 의해서 에너지 이용을 증가시키는 여러 방법이 제안되었다. 또한 주요한 세포내 고에너지원인 ATP나 CP의 외부투여가 세포막을 통과하지 못할 것이라는 통설에도 불구하고 허혈성 심근 빈혈에 이로울 것이라는 것이 암시되고 있다.^{9, 10~16, 25, 26).}

본 실험은 STH Solution에 CP를 첨가한 심정지액으로 preischemic 주입을 했던 심장에서 상온의 허혈성 심근빈혈에 이어 심근빈혈후 Creatine Kinase의 유리 감소와 기능 회복의 향상을 증명하기 위해서 시도했다.

심근빈혈 또는 무산소성심근에 대해 크레아틴 인산염의 방어효과는 여러 연구진들의 실험적 연구에 의해서 기술되었다. Rosenshtraukh³⁰⁾ 등은 개구리 심장편을 관류액에 CP 10-20 mmol/L를 첨가한 용액에 담구었을 때 수축력이 급속도로 증가하는 것을 보고 했고 Parratt and Marshall¹⁴⁾은 CP가 적출된 guinea

pig 심방의 무산소성 심정지에서 방어적인 것을 발견했으며 Hearse⁶⁾ 등은 10 mEq/L 농도의 CP를 심정지액에 첨가했을 때 허혈성 심근빈혈의 쥐 심장에서 방어적인 것을 발견하였다. 1976년 Hearse⁸⁾ and Stewart 등도 심정지액에 첨가된 외부투여 고에너지 인산염 효과를 보고 했고 Robinson⁹⁾ 등은 적출관류된 쥐 심장에서 그 효과를 설명하였다. 그리고 Bessman³¹⁾ 등은 적출된 토끼 심장에서 또한 그 효과를 관찰했다. 크레아틴 인산염이 무산소성심근에서 고에너지 인산염의 소진을 예방하는 것을 보여 주었고 크레아틴 인산염 대사물질인 크레아틴과 무기인산염은 방어효과가 없다고 했다. 유리크레아틴과 무기인산염은 방어효과로 작용하지 않는다는 것은 Parratt¹⁴⁾ 등에 의해 재천명 되었으며 실질적으로 무기인산염은 비산소의 음성적 수축 촉진효과를 촉진시킨다는 것을 기술하였다.

VG Sharov³²⁾는 ³¹P-NMR 실험에서 허혈성 심근빈혈에 대한 크레아틴 인산염의 방어효과는 심근손상에 대한 근섬유초구조(Sarcolemmal Structure)의 방어에 관계된다고 했으며 이것은 심근세포 안에 고에너지 인산염 농도의 보존과 일치하거나 연관된다고 주장했다. 조직안의 전체 ATP용량과 허혈성 심근빈혈후 심장기능과 대사의 회복 사이의 원인과 효과 사이 관계는 불명확하다. 그렇지만 심근 빈혈시기 동안에 Sarcolemma(근섬유초)의 파손이 비가역성 허혈성 심근손상의 주요한 요소로 간주되고 있다.

허혈성 심근빈혈에서 크레아틴 인산염의 작용기전은 일반적으로 아직은 불명확하다. 그것의 인지는 허혈성 심근 빈혈에 대한 손상의 초기에 심장세포의 근섬유초를 통해서 통과하는 크레아틴 인산염의 능력의 증명에 의존해야 하는데 그러한 증명은 안된 상태이다. 외부에서 투여한 CP가 세포외 또는 세포내 좌위를 경유해 작용할 수도 있다. Rosenshtraukh³⁰⁾ 등은

적출된 개구리 심장편의 심근세포는 CP에 대해서 투과성이어서 세포내 CP가 관류농도를 10 mmol/L에서 70 mmol/L로 증가함에 따라서 대체로 증가하는 것을 증명하였다. 동시에 수축력도 증가했는데 CP농도가 상승하는 한 지속적으로 증가했는데 이런 현상은 CP나 다른 고에너지 인산염은 세포막을 투과할 수 없다는 이미 고정화된 생화학적 관점에 대한 도전이라 할 수 있다. 만약 세포외에서 세포내로 이동이 가능하다면(특히 막투과성의 변화가 일어나는 심근 빈혈의 요건에서) 크레아틴 인산염은 점차 감소된 세포질 농도를 재충전하는 것으로 작용해서 심근보전을 위한 더 많은 에너지를 제공해줄 수도 있다. 만약 크레아틴 인산염이 허혈성 심근세포를 통과한다면 그것의 작용은 주로 Sarcolemmal creatine kinase(부분적으로 energy channeling의 phosphocreatine shuttle의 일부)의 활성 때문에 섬유근초안에서 ATP의 고농도 농축의 유지에 의해 설명되어 질 수 있다. 하지만 외부투여된 CP의 세포의 작용 또한 가능성이 있다. 심정지액이 심장안에 정체되는 동안에 CP의 결합과 감성(減性) 또는 소비의 크기를 평가하기 위해서 세포의 space marker인 ⁵¹Chromium-ethylenediamine tetraacetic acid(EDTA)로 실험을 했는데 허혈성 심장에 잔류동안 명백한 파괴가 일어나고 있고 이 파괴가 CP의 방어작용에 기여하는 것인가는 규명해야 할 일로 남아 있다.

심근세포의 허혈성 심근빈혈에 의한 손상의 기전은 산소와 에너지 결핍의 결과뿐 아니라 대사상과 이화작용의 부산물의 축적에 의한 음성적 효과이기도 하다³³⁾. 특히 세포막에 대한 부정맥적인 그리고 파괴적인 효과(arrhythmogenic destructive effect)는 허혈성 심근빈혈의 심근세포안에서 축적되는 lysophospholipid로 설명하고 있다³⁴⁾. 그래서 크레아틴 인산염은 허혈성 심근의 심근섬유초에서 lysophosphatidyl choline과 lysophosphatidyl ethanolamine용량의 상승을 방해하고³⁵⁾ 산성 PH에서 Sarcolemmal 5-nucleotidase(adenine nucleotide 분해의 주요한 효소)와 phosphatase를 방해하는 것을 발견했는데³⁶⁾ 이들 효과가 허혈성 심근빈혈 손상으로부터 근섬유초를 방어해서 CP의 항부정맥 작용에 기여함으로 인해서 허혈성 심근빈혈의 심근에서 전기 전도를 좋게 한다고 Rosenstraukh³⁶⁾가 기술했다. 그러나 CP의 작용기전 설명은 더욱 많은 실험적인 뒷받침이 필요하다.

Semenovsky³⁷⁾ 등은 임상적 실험으로 냉혈심정지

액에 CP를 첨가한 결과 심장수술 동안에 허혈성 심근 빈혈에 있어서 명백하게 방어작용으로 작용하는 것을 관찰했으며 심근보호 효과는 표준냉혈심정지액보다 동맥차단을 문 후에 심장의 정상적 전기 활성화와 순환의 신속한 회복을 보고했다. 또한 latham tracer 방법으로 허혈성 심근세포의 미세구조에 있어서 CP의 이로운 효과를 발견할 수 있었다. 이 효과는 대부분이 허혈성 심근손상에 대해서 근섬유초의 방어에 관계되는 것으로 기술했다. 이들의 결과로서 CP는 심정지액에 유용하고 효과적인 첨가물로서 심장수술시 추천되고 있다.

결 론

1. St. Thomas' Hospital Solution에 크레아틴 인산염(10 mEq/L)을 첨가 함으로써 대동맥박출량, 심박출량, 일회박출량, 일회박출일의 유의있는 증가를 보였다.

2. 심근효소의 활성도상 STH군보다 STH+CP군에서 Creatine Kinase의 활성도가 낮았으며 심근이 더 잘 보존되는 것을 확인할 수 있었다.

3. 재관류후 규칙적인 리듬으로 복귀하는데 걸리는 시간이 STH를 81.8 ± 13.9 sec인 반면에 STH+CP군에서는 35.9 ± 6.8 sec로, 그리고 대동맥박출량이 회복될 때까지의 시간이 STH+CP군에서 유의있는 감소를 보였다.

이와같은 실험으로 인해서 STH에 CP를 첨가함으로써 인해서 심근보호에 더 우수함을 입증할 수 있었으며 또한 CP의 항부정맥성향을 확인할 수 있었다.

REFERENCES

- Melrose DG, Dryer B, Bentall HH, Baker JB-E: Elective cardiac arrest. *Lancet* 2:21-4, 1955
- Kirsh U, Rodewald G, Kalmar P: Induced ischemic arrest: Clinical experience with cardioplegia in open heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 70:995-1004, 1975
- Hearse DJ, Braimbridge MV, Jynge P: Protection of ischemic myocardium: cardioplegia. New York: Raven Press, 1981
- Marrin CAS, Spotnitz HM, Bregman D: Myocardial preservation. In: Ravitch HH, ed. *Current problems in surgery*. Vol 18. Chicago: Year Book Medical

Publishers, 478-578, 1981

5. Jennings RB, Hawkins HK, Lowe JE, Hill ML, Klotman S, Reimer KA: *Relation between high energy phosphate and lethal injury in myocardial ischemia in the dog. Am J Pathol* 92:187-207, 1978
6. Hearse DJ, Stewart DA, Chain EB: *Recovery from cardiac bypass and elective cardiac arrest. Circ Res* 35:448-457, 1974
7. Vary TC, Angelakos ET, Schaffer SW: *Relationship between adenine nucleotide metabolism and irreversible ischemic tissue damage in isolated perfused rat heart. Circ Res* 45:218-225, 1979
8. Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV: *Cellular protection during myocardial ischemia. Circulation* 54:193-202, 1976
9. Robinson LA, Braimbridge MV, Hearse DJ: *Creatine phosphate: an addictive myocardial protective agent in cardioplegia. J Thorac Cardiovasc Surg* 87:190-200, 1984
10. Potrusil B, Uhlir J, Hanzl J: *Potassium cardiac arrest and the effect of ATP on the course of restored rhythm. Rozhl chir* 41:12-18, 1962(Czech)
11. Fedelesova M, Ziegelhoffer A, Krause EG, Wollenberger A: *Effect of exogenous adenosine triphosphate on the metabolic state of the excised hypothermic dog hearts. Circ Res* 24:617-627, 1969
12. Siska K, Fedelsova M, Stadelmann G, Ziegelhoffer A, Holec V: *Protection of the myocardium during ischaemic asystole with intracoronary administration of ATP. J Cardiovasc Surg(Torino)*10:274-281, 1969
13. Ziegelhoffer A, Fedelosova M, Siska K: *The influence of exogenous ATP on cardiac metabolism in acute hypoxia. Cardiology* 56:136-142, 1971/1972
14. Parratt JR, Marshall RJ: *The response of isolated cardiac muscle to acute anoxia. Protective effect of adenosine triphosphate and creatine phosphate. J Pharm Pharmacol* 26:427-433, 1973
15. Marshall RJ, Parratt JR: *Reduction in ventricular arrhythmias following acute coronary artery ligation in the dog after the administration of creatine phosphate. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 281:437-441, 1974
16. Fagbemi O, Kane KA, Parratt JR: *Creatine phosphate suppresses ventricular arrhythmias resulting from coronary artery ligation. J Cardiovasc Pharmacol* 4:53-58, 1982
17. Tyers GFO, Morgan HE: *Isolated heart perfusion techniques for rapid screening of myocardial preservation method. Ann Thorac Surg* 20:56, 1975
18. 이종국: Cardioplegic solution의 심근보호 효과에 관한 실험적 연구, 대한흉부외과 학회지 13 : 321, 1980
19. Reibel DK, Rovetto MJ: *Myocardial ATP synthesis and mechanical function following oxygen deficiency. Am J Physiol* 234:H620-H634, 1978
20. Braasch W, Gudbjarnason S, Puri PS, Ravens KG, Bing RJ: *Early changes in energy metabolism in the myocardium following acute coronary artery occlusion in anesthetized dogs. Circ Res* 23:429-438, 1968
21. Merchant FJ, Feinberg H, Levisky S: *Sequential analysis of altered myocardial metabolism and contractility induced by normothermic arrest and reperfusion. J Surg Res* 16:153-161, 1974
22. Reimer KA, Hill ML, Jennings RB: *Prolonged depletion of ATP and of the adenine nucleotide pool due to delayed resynthesis of adenine nucleotides following reversible myocardial ischemic injury in dogs. J Mol Cell Cardiol* 13:229-239, 1981
23. Grinwald PM, Hearse DJ, Segal MB: *A possible mechanism of glycolytic impairment after adenosine triphosphate depletion in the perfused rat heart. J Physiol* 301:337-347, 1980
24. Hearse DJ, Braimbridge MV, Jynge P: *Protection of the ischemic myocardium: Cardioplegia, ed. 1, New York, 1981, Raven Press, pp95-147*
25. Marshall JM, Andrus EC: *Comparison of effects of various phosphate compounds and aluminum silicate on isolated frog heart. Proc Soc Exp Biol Med* 82:228-231, 1953
26. Flitney FW, Singh J: *Inotropic responses of the frog ventricle to adenosine triphosphate and related changes in endogenous cyclic nucleotides. J Physiol(London)*304:21-42, 1980
27. Parratt JR, Marshall RJ: *The response of isolated cardiac muscle to acute anoxia: protective effect of adenosine triphosphate and creatine phosphate. J Pharm Pharmacol* 26:427-433, 1974
28. Marshall RJ, Parratt JR: *Reduction of ventricular arrhythmias following acute coronary artery ligation on the dog after administration of creatine phos-*

- phate. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 281:437-41, 1974
29. Fagbemi O, Kane KA, Parratt JR: *Creatine phosphate suppress ventricular arrhythmias resulting from coronary artery ligation. J Cardiovasc Pharmacol* 4:53-8, 1982
 30. Rosenshtraukh LV, Saks VA, Undrovinas AI, Chazov EI, Smirnov VN, Sharov VG: *Studies of energy transport in heart cells. The effect of creatine phosphate on the frog ventricular contractile force and action potential duration. Biochem Med* 19:148-164, 1978
 31. Bessman SP, Geiger PJ: *Transport of energy in muscle. The phosphocreatine shuttle. Science* 211:448-452, 1981
 32. Sahrov VG, Saks VA, Kupriyanov VV, Lakomkin VL, Kapelko VI: *Protection of ischemic myocardium by exogenous phosphocreatine. J Thorac Cardiovasc Surg* 94:749-61, 1987
 33. Neely JR, Grotyohann LW: *Role of glycolytic products in damage to ischemic myocardium. Circ Res* 55:816-24, 1984
 34. Anyukhovskiy EP, Javadov SA, Preobrazhenskiy AN, Beloshapko GG, Rosenshtraukh LV, Saks VA: *Effect of phosphocreatine and related compounds on the phospholipid metabolism of ischemic heart. Biochem Med Metab Biol* 35:327-34, 1986
 35. Corr PB, Geiger RM, Sobel BE: *Amphipathic metabolism and membrane dysjunction in ischemic myocardium. Circ Res* 55:135-54, 1984
 36. Rosenstraukh LV, Saks VA, Anyukhovskiy EP, Bloshapko GG, Yushmanova AV: *The antiarrhythmic action of phosphocreatine in acute myocardial ischemia. Biochem Med* 34:120-8, 1985
 37. Semenovskiy ML, Schumakov VI, Sharov VG, Mogilevskiy GM: *Protection of ischemic myocardium by exogenous phosphocreatine. II Clinical, ultrastructural, and biochemical evaluation. J Thorac Cardiovasc Surg* 94:762-9, 1987