

## 허혈 전처치가 심근보호에 미치는 영향

— 적출 쥐 심장에서 상온에서의 심근허혈과 중등도 저체온하에서  
심근정지액 사용 시의 비교 연구 —

조 성 준\* · 황 재 준\*\* · 김 학 제\*\*\*

## Effect of Ischemic Preconditioning on Myocardial Protection

— A Comparative Study between Normothermic and Moderate Hypothermic Ischemic  
Hearts Induced by Cardioplegia in Rats —

Seong Joon Cho, M.D.\*, Jae Joon Hwang, M.D.\*\*\*, Hark Jei Kim, M.D.\*\*\*

**Background:** Most of the studies conducted have investigated the beneficial effects of ischemic preconditioning on normothermic myocardial ischemia. However, the effect of preconditioning could be attenuated through the use of multidose cold cardioplegia as practiced in contemporary clinical heart surgical procedures. The purpose of this study was to investigate whether preconditioning improves postischemic cardiac function in a model of 25°C moderate hypothermic ischemic heart induced by cold cardioplegia in isolated rat hearts. **Material and Method:** The isolated Sprague-Dawley rat hearts were randomly assigned to four groups. All hearts were perfused at 37°C for 20 minutes with Krebs-Henseleit solution before the baseline hemodynamic data were obtained. Group 1 consisted of preconditioned hearts that received 3 minutes of global ischemic preconditioning at 37°C, followed by 5 minutes of reperfusion before 120 minutes of cardioplegic arrest (n=6). Cold (4°C) St. Thomas Hospital cardioplegia solution was infused to induce cardioplegic arrest. Maintaining the heart at 25°C, infusion of the cardioplegia solution was repeated every 20 minutes throughout the 120 minutes of ischemic period. Group 2 consisted of control hearts that underwent no manipulations between the periods of equilibrium and 120 minutes of cardioplegic arrest (n=6). After 2 hours of cardioplegic arrest, Krebs solution was infused and hemodynamic data were obtained for 30 minutes (group 1, 2: cold cardioplegia group). Group 3 received two episodes of ischemic preconditioning before 30 min of 37°C normothermic ischemia and 30 minutes of reperfusion (n=6). Group 4 served as ischemic controls for group 3 (group 3, 4: warm ischemia group). **Result:** Preconditioning did not influence parameters such as left ventricular systolic pressure (LVSP), left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP), rate-pressure product (RPP) and left ventricular dp/dt (LV dp/dt) in the cold cardioplegia group. (p=NS) However, preconditioning before warm ischemia attenuated the ischemia induced cardiac dysfunction, improving the LVSP, LVEDP, RPP, and LVdp/dt. Less leakage of CPK and LDH were observed in the ischemic preconditioning group compared to the control group (p<0.05).

\*강원대학교 부속병원 흉부외과

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Kangwon National University Hospital

\*\*건국대학교의료원 민중병원 흉부외과

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Konkuk University Hospital

\*\*\*고려대학교 구로병원 흉부외과

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Korea University Guro Hospital

논문접수일 : 2002년 12월 18일, 심사통과일 : 2003년 1월 27일

책임저자 조성준 (200-947) 강원도 춘천시 효자 3동 17-1, 강원대학교병원 흉부외과

(Tel) 033-258-2294, (Fax) 033-257-4636, E-mail: Joon@kangwon.ac.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

**Conclusion:** Ischemic preconditioning improved postischemic cardiac function after warm ischemia, but did not protect cold cardioplegic hearts.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2003;36:242-254)

**Key words:** 1. Ischemic preconditioning  
2. Myocardial protection  
3. Cold cardioplegia

## 서 론

심장수술에 있어서 심정지에 의한 심장근육의 허혈은 거의 필연적인 과정이며, 이로 인한 심근의 손상은 수술 후의 이환 및 사망의 주요 원인으로 심장수술의 성패를 결정하는 가장 중요한 요소 중의 하나이다. 심장 정지 후 심근으로의 관류가 재개될 때 심근의 비가역성 괴사를 초래함으로써, 심장에 형태나 기능 및 대사장애를 일으키게 되는데 이를 재관류 손상(reperfusion injury)이라 한다. 이러한 심장근육의 손상을 막기 위해 많은 연구가 진행되어 왔고 온도를 달리하는 저체온법, 첨가물의 종류나 양을 달리하는 여러 종류의 심근 보호액 등이 실제 임상에서 사용되고 있다. 하지만 이처럼 심장수술에 따르는 심근 허혈 시 심근을 보호하는 여러 가지 방법들이 연구, 개발되어 왔음에도 불구하고 심근의 허혈 손상(myocardial ischemic injury)은 여전히 어려운 문제로 남아 있다.

이와 같은 심근보호에 대한 보조 수단으로 허혈 전처치(ischemic preconditioning)의 개념이 1986년 Murry 등이 주장하기 시작하면서 현재까지 계속해서 연구가 이루어지고 있다<sup>1)</sup>. 즉, 심근에 손상을 주지 않는 정도의 단기간의 심근 허혈 상태가 반복되는 경우, 허혈 상태에 의한 심근의 손상이 축적되어 그 손상 정도가 더 커지는 것이 아니라 오히려 먼저 온 허혈 상태에 의하여 심근세포가 적응하게 되어 허혈에 대한 내성이 증가함으로써 이후에 장시간의 허혈이 발생하는 경우 허혈에 의한 심근의 손상을 줄일 수 있다는 개념이다. 허혈 전처치의 의미는 허혈 상태에서 심근기능이 저하됨에도 불구하고 미세구조의 변화, 즉 심근 손상이 지연된다는 사실에 있다. 그러므로 이의 발생기전을 규명하려는 노력은 허혈에 대한 심근자체의 자연적 방어기전을 증가시켜 심근손상을 방지할 수 있는 가능성을 제시하고, 이에 대한 기초 자료를 제공할 수 있다는 점에 그 중요성이 있다.

그러나 허혈 전처치에 대한 많은 연구가 진행됐음에도 불구하고 기존에 사용되어 왔던 심근보호 방법의 보조 혹은 대체 수단으로 허혈 전처치가 인정받기 위해서는 해결되어야 할 문제점이 있다. 그중 한 가지는 허혈 전처치가 효과를 발휘하는 조건 중 심장의 온도와 심근 보호액과의 상호 작용이다. 상온에서 단기간의 전반적 심근 허혈이 가해질 때 허혈 전처치가 심근의 경색범위를 줄일 수 있다는 사실이 어느 정도 증명되었다. 하지만 저온의 심근 보호액을 이용하여 심장을 정지시킨 후 저체온 상태에서 간헐적으로 심근 보호액을 주입하여 장시간의 전반적 허혈 상태에 노출시키는 일반적인 심장술식을 시행하는 경우에도 허혈 전처치가 효과가 있는 지에 대해서는 연구가 부족한 상태이며, 또한 연구결과에 따라 많은 이견이 있다.

본 연구에서는 심장근육에 허혈 전처치를 시행한 후 상온에서 단기간의 허혈을 받은 군과 허혈 전처치를 시행치 않은 대조군과 비교하여 상온에서 발생한 단기간의 허혈에 대한 효과를 관찰하였다. 저온의 전반적 허혈에 대한 허혈 전처치의 효과를 관찰하기 위하여 심근 보호액을 이용하여 저온에서 장시간의 전반적 허혈을 가하기 전에 전처치를 시행한 군과 허혈 전처치 없이 저온의 전반적 허혈을 받은 대조군과 비교하였다. 이러한 결과를 통하여 상온에서의 허혈 전처치의 영향과 저온 및 심근 보호액 사용 시의 허혈 전처치의 영향을 비교하여 서로 다른 조건에서 심근에 대한 허혈 전처치의 보호효과의 차이를 증명하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1) 실험동물

일정한 환경에서 사육한 Sprague-Dawley계 흰쥐로 생후 2~3개월 되는 몸무게 250 g에서 300 g 사이의 쥐를 압수

**Table 1.** Modified Krebs-Henseleit buffer solution formulation

Additive	Amount per liter of water
Nacl	6.90 gm/L
Dextrose	1.82 gm/L
NaHCO3	2.1 gm/L
Kcl	0.35 gm/L
CaCl2	0.28 gm/L
MgSo4	0.296 gm/L
KH2PO4	0.164 gm/L
CaEDTA	0.00375 gm/L

구별 없이 사용하였으며 실험동물 관리는 고려대학교 대학원 의과대학에서 발행한 실험동물 관리지침서에 따라 시행하였다.

## 2) 마취

Sodium pentobarbital을 5 mg/100 g의 용량으로 복강 내 주사하여 마취를 한 후 기관 절개술을 시행하여 18G Jelco로 기관 내 삽관을 한 뒤, 인공호흡기를 연결하였다. 인공호흡기를 사용하여 분당 호흡수 60~80회, 일회 호흡량 3~4 cc로 호흡시키며 개흉하여 심장 적출을 시도하였다. 심장 적출 시 혈전생성을 방지하기 위해 심장 적출 15분 전에 heparin을 무게 100 g당 250 unit를 하대정맥 내로 정주하였다.

## 3) 실험방법

심장의 적출은 흉골 좌우연을 따라 개흉하여 흉골을 거상한 후 심장을 노출시켜 시행하였다. 대동맥궁, 상하대정맥 및 양측 폐동정맥을 분리 후 적출된 심장을 반 냉동된 관류액(iced perfusate)에 넣어 심근보호를 유지하였다. 적출된 심장의 상행대동맥에 modified Krebs- Henseleit buffer 용액(이하 Krebs 용액)(Table 1)으로 채워진 동맥관을 삽입하여 역관류(retrograde perfusion)를 시작하였다.

관류는 비작업성 순환(non-working circulation)을 유지하고, 관류압은 75 cm H<sub>2</sub>O, 온도는 37°C를 유지하였다(Langendorff isolated heart under constant pressure). 좌심방과 승모판을 통하여 압력 sensor에 연결된 latex balloon을 좌심실에 삽입하고 이완기말의 압력이 10 mm Hg가 되도록 조정하여 좌심실압을 측정하였다. 관류액은 94%산소와 6%이산화탄소의 혼합가스를 3 L/min로 포화시켜 산소분압을 250 mm Hg 이상으로 유지하였다. 관동맥 관류량

은 우심방 및 폐동맥으로 배출되는 관류액을 1분간 받아서 측정한다. 심장적출 작업 시 일시적 허혈 상태가 유발되어 실험 결과에 영향을 미칠 수 있기 때문에 관류장치에 연결한 후 20분간의 안정기간(stabilization period)을 갖는다. 안정기가 끝나면, 실험 군은 모두 4개 군으로 나누어 실험을 실시하였다.

모든 군의 심장을 20분간 37°C의 Krebs 용액으로 관류시키고, 1, 2군은 저온 심근 보호액 군으로 제1군은(n=6)은 허혈 전처치로 37°C에서 3분간 허혈(ischemia) 및 5분간 재관류(reperfusion)를 두 차례 받은 후, 4°C의 St. Thomas Hospital 심근 보호액(이하 심근 보호액)을 이용하여 심정지 후 2시간 동안 25°C의 저온상태를 유지하며, 20분마다 심근 보호액을 반복해 주었다. 제2군(n=6)은 제1군에 대한 대조군으로 허혈 전처치를 하지 않은 상태에서 4°C의 심근 보호액을 이용하여 심정지 후 2시간 동안 25°C 상태를 유지하며, 20분마다 심근 보호액을 반복해 주었다. 허혈기가 끝난 후 37°C의 Krebs 용액으로 30분간 관류하며 결과를 측정하였다(저온 심근 보호액 군).

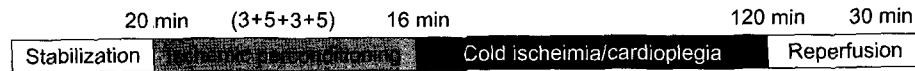
다음은 상온 심정지 군으로 상온에서 심근 보호액 없이 가해진 허혈 군으로 심근 보호액을 주입하지 않은 상태에서 37°C를 유지하며 전반적 허혈을 받은 두 군을 설정하였다. 제3군(n=6)은 3분간 허혈, 5분간 관류를 두 차례 받은 후 37°C에서 30분간 허혈 상태를 유지 후 30분간 재관류한 군이고, 제4군(n=6)은 제3군에 대한 대조군으로 허혈 전처치 없이 30분간 허혈 후 30분간 재관류하였다(상온 심정지 군)(Fig. 1).

## 4) 측정 방법

실험은 총 53 마리의 쥐에서 적출한 심장을 이용하였고, 20분간의 안정기간을 유지 후 좌심실 수축기 혈압 60~160 mm Hg, 관상동맥 혈류량 8~15 ml/min, 심박동수 250~400 beat/min 범위 이외의 심장을 배제하여 각 군당 6 마리의 심장을 대상으로 결과를 측정하였다. 실험 시 측정할 인자는 관상동맥 관류량(coronary flow, CF), 심박동수(heart rate, HR), 좌심실 수축기 압력(left ventricular systolic pressure, LVSP), 좌심실압과 맥박수를 곱한 값(rate-pressure product=LVSP×HR, RPP), 좌심실 이완기말 압력(left ventricular end-diastolic pressure, LVEDP), 좌심실압의 순간변화율(pressure difference per time, LVdp/dt) 등이며 안정기, 허혈 전처치기, 허혈기, 재관류기로 나누어 측정하였고, Langendorff perfusion system에 연결된 Acknowledge program 3.0<sup>®</sup>을 개인용 컴퓨터에 연결하여

**Cold cardioplegia group**

Group 1 Ischemic preconditioning+Cold cardioplegic ischemia



Group 2 Cold cardioplegic ischemia



**Warm ischemia group**

Group 3 Ischemic preconditioning+Warm ischemia



Group 4 Warm ischemia



**Fig. 1.** Experimental protocol. Rat heart were infused in a retrograde manner for a 20-min stabilization period (all group), and then preconditioned with two episodes of 3-minute global ischemia and 5-minute reperfusion (group 1, 3) before 30-minutes of warm ischemia (group 3, 4) or 120-minutes of intermittent cardioplegia (group 1, 2).

지속적으로 기록하였다. 관상동맥 혈류량은 각 구간마다 1분간 측정하여 기록하였다.

Lactate dehydrogenase (LDH)과 creatine phosphokinase (CPK)의 측정을 위하여 평형기 말, 재관류 후에 관상동맥를 통하여 관류된 액을 4 mL 채취하여 시행하였다. 채취 후 Hermle z501 centrifugal analyzer를 이용하여 2000 rpm으로 처리 후 LDH (P)-S 및 CK-JS 시약을 이용하여 Hitach 747 자동분석기를 이용하여 측정하였다.

**5) 통계처리**

측정값은 평균±표준편차를 표시하였으며 개인용 computer의 Statistica 5.1 program을 이용하여 Mann-Whitney test를 시행하여 p값이 0.05 이하인 경우에 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

**결 과**

**1) 저온 심근 보호액 군(제 1, 2군)**

허혈 전처치 후 심근 보호액을 이용하여 심 정지 후 25°C에서 120분간 허혈을 유지한 군(제 1군)과 그 대조군(제 2군)과의 비교결과는 Table 2와 같다.

(1) 관상동맥 관류량(coronary flow, CF): 관상동맥 관

류량은 양 군에서 모두 재관류 초기부터 감소하는 소견을 보였고 10, 20, 30분 관류량 모두 두 군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=NS, 10분: p=0.5196, 20분: p=0.4811, 30분: p=0.4184).

(2) 심박동수(heart rate, HR): 양 군 모두에서 재관류 초기 70회 이하의 극심한 서맥 소견을 보이다가 시간이 흐르면서 점차 증가하는 소견을 보였으나 두 군 간에 유의한 차이는 없었다(p=NS, 10분: p=0.8859, 20분: p=0.6675, 30분: p=0.9125).

(3) 좌심실 수축기압(left ventricular systolic pressure, LVSP): 좌심실 수축기압을 비교 분석한 결과 재관류 20분과 30분 모두 두 군 간에 차이가 없었다. 허혈 전처치를 시행하지 않은 2군에서는 평형기에 88.61±9.35 mm Hg에서 20분과 30분 각각 97.39±19.36과 88.99±16.26 mm Hg로 변하였고 허혈 전처치를 시행한 1군에서는 허혈 전 89.57±22.25 mm Hg에서 재관류 20분, 30분에 87.62±25.20, 84.34±28.13 mm Hg로 감소하였으나 이는 통계적 유의성이 없었다(p=NS, 10분: p=0.8868, 20분: p=0.4858, 30분: p=0.7480).

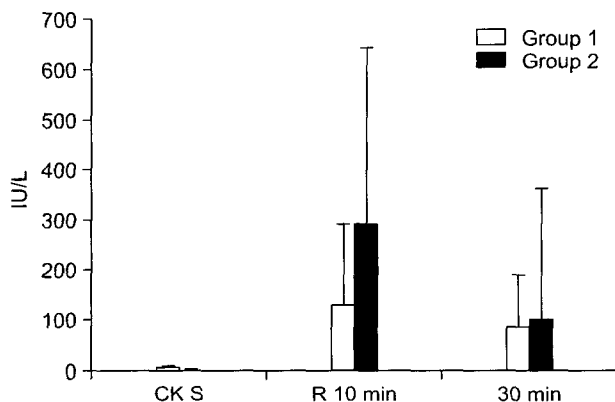
(4) 좌심실압과 맥박수를 곱한 값(rate pressure product, RPP): 먼저 2군에서 평형기말 27472±4195 mmHg/min에서 20, 30분 20835±9610, 21685±7386 mmHg/min로

**Table 2.** Coronary flow, heart rate, left ventricular systolic and end-diastolic pressures, rate-pressure product and dp/dt in cold cardioplegia group (group 1, 2)

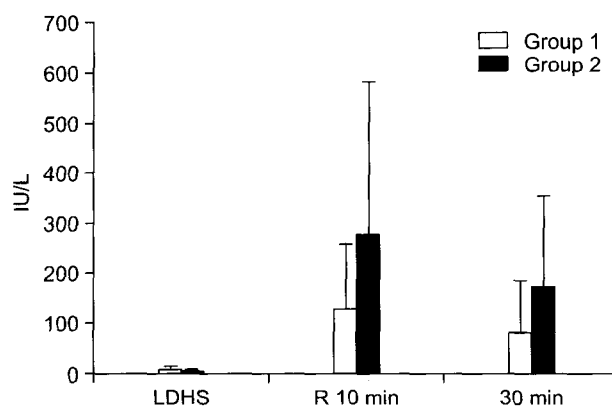
Measurements	Before ischemia	Reperfusion		
		10 min (%)	20 min (%)	30 min (%)
<b>Preconditioned (group 1, n=6)</b>				
CF (ml/min)	11.14 ± 3.29	7.79 ± 2.32	7.14 ± 2.04	6.29 ± 2.06
HR (beats/min)	324.20 ± 32.45	187.72 ± 91.87 (56.6)	230.00 ± 59.63 (70.4)	235.61 ± 58.50 (72.0)
LVSP (mmHg)	89.57 ± 22.25	109.49 ± 34.24 (131.1)	87.62 ± 25.20 (101.7)	84.34 ± 28.13 (99.2)
RPP (LVSP × HR)	29402 ± 9255	19871 ± 14347 (66.6)	19751 ± 6691 (69.3)	18949 ± 6025 (68.1)
LVEDP (mmHg)	17.43 ± 6.22	23.83 ± 18.32 (136.7)	26.69 ± 22.00 (153.4)	24.38 ± 20.30 (140.2)
dp/dt	2035.9 ± 613.23	2286.8 ± 922.47 (120.87)	1790.5 ± 626.49 (91.4)	1757.6 ± 483.44 (92.5)
<b>Controls (group 2, n=6)</b>				
CF (ml/min)	10.20 ± 1.48	7.00 ± 1.41	6.40 ± 1.14	5.40 ± 1.29
HR (beats/min)	310.76 ± 43.72	195.17 ± 77.46 (64.1)	212.92 ± 74.45 (70.1)	239.01 ± 38.86 (78.4)
LVSP (mmHg)	88.61 ± 9.35	112.15 ± 25.74 (128.19)	97.39 ± 19.36 (110.57)	88.99 ± 16.26 (100.74)
RPP (LVSP × HR)	27472 ± 4195	22263 ± 11879 (82.4)	20835 ± 9610 (76.9)	21685 ± 7386 (80.3)
LVEDP (mmHg)	16.81 ± 3.46	42.87 ± 29.25 (255.6)	38.44 ± 27.35 (230.4)	36.93 ± 24.88 (222.7)
dp/dt	2087.2 ± 278.57	1538.5 ± 1196.27 (74.6)	1453.4 ± 947.89 (70.2)	1398.4 ± 845.03 (67.6)

Values are mean ± standard error of the mean. There were no differences between groups.

CF, Coronary Flow; HR, Heart Rate; LVSP, Left Ventricular Systolic Pressure; LVEDP, Left Ventricular End-Diastolic Pressures, RPP, Rate-Pressure Product; dp/dt, Left ventricular pressure difference per time.



**Fig. 2.** Creatine phosphokinase in cold cardioplegia group (CPK, mean ± standard error of the mean) (S, after stabilization; R, reperfusion) \*p=NS vs control.



**Fig. 3.** Lactate dehydrogenase in cold cardioplegia group (LDH, mean ± standard error of the mean) (S, after stabilization; R, reperfusion) \*p=NS vs control.

감소하였고 허혈 전처치한 1군에서는 29402 ± 9354 mmHg/min에서 19751 ± 6691, 18949 ± 6025 mmHg/min로 감소하였으나 통계적 유의성은 없었다(p=NS, 10분: p=0.7213, 20분: p=0.8214, 30분: p=0.4954).

(5) 좌심실 이완기말 압력(left ventricular end-diastoli-

pressure, LVEDP): 좌심실 이완기말 압력은 1군에서 재관류 20분에 26.69 ± 22.00로 최고치에 이르고, 2군에서는 재관류 10분에 42.87 ± 29.25로 최고치에 이르렀다가 이후 점차 감소하는 소견을 보였다. 이는 두 군 모두에서 평형기말 기준치(1군 17.43 ± 6.22, 2군 16.81 ± 3.46)에 비하여 크

**Table 3.** Creatine phosphokinase in cold cardioplegia group

	CPK (IU/L)		
	Baseline	Reperfusion	
		10 min	30 min
Preconditioned (group 1)	5.29 ± 5.47	129.00 ± 162.34	86.14 ± 106.20
Controls (group 2)	1.80 ± 2.68	292.60 ± 351.79	165.60 ± 195.58

Values are mean ± standard error of the mean. There were no differences between groups. CPK, Creatine phosphokinase.

**Table 4.** Lactate dehydrogenase in cold cardioplegia group

	LDH (IU/L)		
	Baseline	Reperfusion	
		10 min	30 min
Preconditioned (group 1)	8.86 ± 6.07	128.86 ± 131.31	82.57 ± 97.78
Controls (group 2)	6.00 ± 4.95	279.80 ± 301.47	174.00 ± 179.41

Values are mean ± standard error of the mean. There were no differences between groups. LDH, Lactate dehydrogenase.

에 상승한 수치이나 20, 30분에 측정된 LVEDP를 비교 시 두 군 간에 유의한 차이는 없었다(p=NS, 10분: p=0.1932, 20분: p=0.4278, 30분: p=0.3582).

(6) **좌심실압 순간 변화율(LVdp/dt):** 2군에서는 기준치 2087.2 ± 278.57 mmHg/sec보다 모두 감소하여 20, 30분 각각 1453.4 ± 947.89, 1398.4 ± 845.03 mmHg/sec로 감소하였고 1군에서는 평형기말 기준치 2035.9 ± 613.23 mmHg/sec보다 재관류 초기 증가된 소견을 보였으나 이후 감소하여 20, 30분 각각 1790.5 ± 626.49, 1757.6 ± 483.44 mmHg/sec로 두 군 간 유의한 차이는 없었다(p=NS, 10분: p=0.2476, 20분: p=0.4725, 30분: p=0.3693).

(7) **CPK 및 LDH의 변화:** CPK, LDH 모두 양 군에서 재관류 이후 대폭 상승하였지만 두 군 간의 차이는 없었다(CPKp=NS, 10분: p=0.2999, 30분: p=0.3824, Fig. 2, Table 3), (LDHp=NS, 10분: p=0.2604, 30분: p=0.2790, Fig. 3, Table 4).

## 2) 상온 심정지군(제 3, 4군)

심근 보호액의 주입 없이 허혈 전처치와 37°C에서 30분 간의 허혈 상태를 유지한 군(제 3군)과 그 대조군(제 4군)

과의 비교 결과는 Table 5와 같다.

(1) **관상동맥 관류량(coronary flow, CF):** 관상동맥 관류량은 양 군에서 모두 재관류 10분경 이후 점차 감소하는 소견을 보였으나 10, 20, 30분 관류량이 모두 양 군 간 유의한 차이를 나타내지는 않았다(p=NS, 10분: p=0.1650, 20분: p=0.0560, 30분: p=0.1283).

(2) **심박동수(heart rate, HR):** 심박동수는 재관류 초기에 감소하였다가 이후 점차 회복하는 양상을 보였다. 4군의 경우는 평형기말 278.06 ± 19.97 beats/min에서 재관류 20, 30분 258.07 ± 14.69, 274.91 ± 19.51 beats/min로 변화하였고, 3군의 경우는 평형기말 273.29 ± 19.78 beats/min에서 270.90 ± 21.49 및 260.07 ± 30.65 beats/min로 변화하였으며 두 군 간에 차이는 없었다(p=NS, 10분: p=0.4889, 20분: p=0.2552, 30분: p=0.3407).

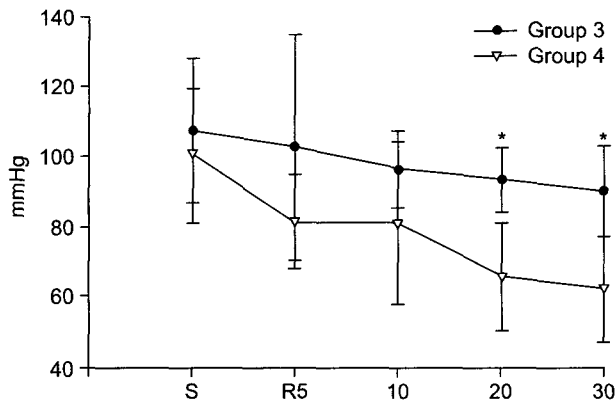
(3) **좌심실 수축기압(left ventricular systolic pressure, LVSP):** 좌심실 수축기압을 비교 분석한 결과 재관류 20분과 30분에서 양 군 간에 유의한 차이를 보였다. 허혈 전처치를 시행하지 않은 4군에서는 평형기에 100.40 ± 19.25 mmHg에서 20분과 30분 각각 65.83 ± 15.40과 62.38 ± 15.13 mmHg로 감소한 반면 허혈 전처치를 시행한 3군에서는

**Table 5.** Coronary flow, heart rate, left ventricular systolic and end-diastolic pressures, rate-pressure product and dp/dt in warm ischemia group (group 3, 4)

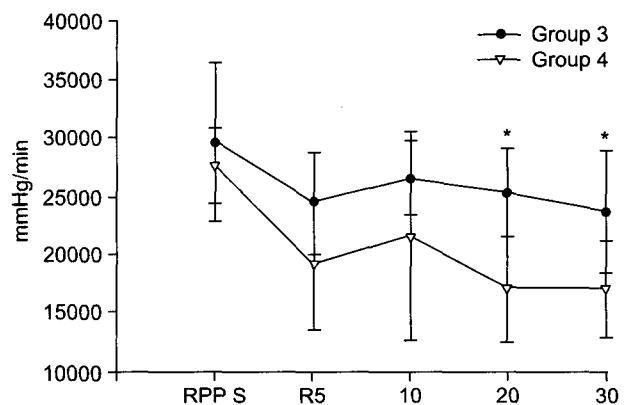
Measurements	Before ischemia	Reperfusion		
		10 min (%)	20 min (%)	30 min (%)
Preconditioned (group 3, n=6)				
CF (ml/min)	12.00±2.191	9.17±2.64	8.83±2.32	7.83±2.48
HR (beats/min)	273.29±19.78	276.09±13.08 (101.5)	270.90±21.49 (99.58)	260.07±30.65 (95.8)
LVSP (mmHg)	107.55±20.56	96.54±10.83 (93.6)	93.43±9.30 (90.08)*	90.12±12.74 (86.1)*
RPP (LVSP×HR)	29584±6759	26648±3155 (96.1)	25370±3737 (90.8)*	23687±5233 (84.9)*
VEDP (mmHg)	7.49±2.36	19.60±8.09 (310.7)	17.79±6.51 (276.7)	17.71±7.93 (274.1)
dp/dt	2984.9±248.11	2237.9±245.75 (75.7)*	2214.8±156.78 (91.4)*	2198.9±259.61 (73.7)*
Controls (group 4, n=6)				
CF (ml/min)	11.00±2.53	7.08±2.15	6.33±1.63	5.83±1.60
HR (beats/min)	278.06±19.97	261.19±49.12 (94.5)	258.07±14.69 (93.3)	274.91±19.52 (99.4)
LVSP (mmHg)	100.40±19.25	81.11±23.31 (85.6)	65.83±15.40 (68.7)	62.38±15.13 (65.1)
RPP (LVSP×HR)	27622±3261	21686±8958 (81.8)	17073±4465 (63.6)	17153±4120 (63.8)
LVEDP (mmHg)	11.97±2.58	31.94±6.49 (276.6)	29.70±6.64 (256.2)	28.40±6.21 (248.5)
dp/dt	2418.1±342.48	1379.2±174.14 (57.6)	1351.8±290.42 (56.4)	1297.5±313.72 (54.0)

Values are mean±standard error of the mean. \*p<0.05 vs control

CF, Coronary Flow; HR, Heart Rate; LVSP, Left Ventricular Systolic Pressure; LVEDP, Left Ventricular End-Diastolic Pressures; RPP, Rate-Pressure Product; LV dp/dt, Left ventricular pressure difference per time.



**Fig. 4.** Left ventricular systolic pressure in warm ischemia group (LVSP, mean±standard error of the mean) (S, after stabilization; R, reperfusion) \*p<0.05 vs control.



**Fig. 5.** Rate-Pressure Product in warm ischemia group (RPP, mean±standard error of the mean) (S, after stabilization; R, reperfusion) \*p<0.05 vs control.

허혈 전 107.55±20.56 mmHg에서 재관류 20분, 30분에 93.43±9.30, 90.12±12.74 mmHg로 감소폭이 줄어들었고 이는 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p<0.05, 20분: p=0.0037, 30분: p=0.0063, Fig. 4).

(4) 좌심실압과 맥박수를 곱한 값(rate-pressure pro-

duct, RPP): 먼저 4군에서 평형기말 27622±3261 mmHg/min에서 20, 30분 17073±4465, 17153±4120 mmHg/min로 감소한 반면 허혈 전처치한 3군에서는 29584±6759 mmHg/min에서 25370±3737, 23687±5233 mmHg/min로 4군과 비교해서 감소폭이 현저히 줄었으며 통계적 유의성을 보였

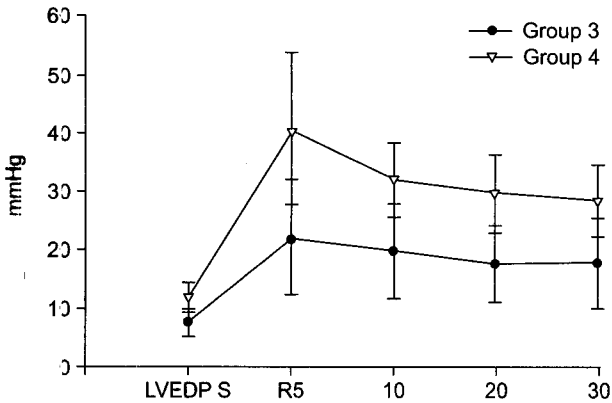


Fig. 6. Left ventricular end-diastolic pressure in warm ischemia group (LVEDP, mean  $\pm$  standard error of the mean) (S, after stabilization; R, reperfusion) p=NS vs control.

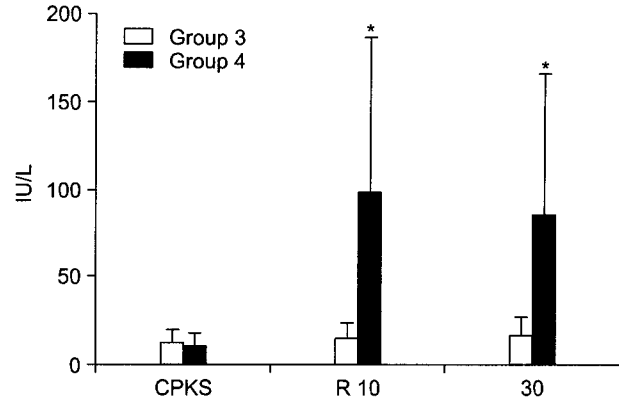


Fig. 8. Creatine kinase in warm ischemia group (CK, mean  $\pm$  standard error of the mean) (S, after stabilization; R, reperfusion) \*p < 0.05 vs control

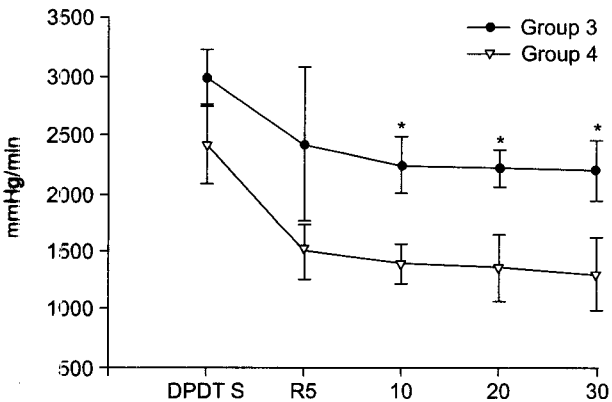


Fig. 7. Pressure difference per time in warm ischemia group (dp/dtmax, mean  $\pm$  standard error of the mean) (S, after stabilization; R, reperfusion) \*p < 0.05 vs control.

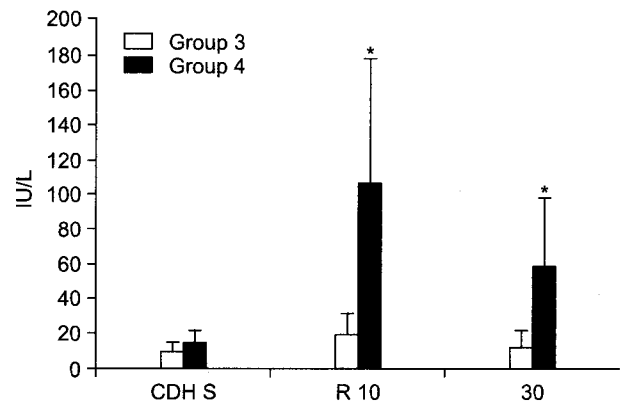


Fig. 9. Lactate dehydrogenase in warm ischemia group (LDH, mean  $\pm$  standard error of the mean) (S, after stabilization; R, reperfusion) \*p < 0.05 vs control

다(p < 0.05, 20분: p=0.0058, 30분: p=0.0371, Fig. 5).

(5) 좌심실 이완기말 압력(left ventricular end-diastolic pressure, LVEDP): 좌심실 이완기말 압력을 평형기 상태와 허혈 후 재관류 상태에서 측정하여 비교하였다. 4군의 경우는 평형기에 비하여 재관류 20, 30분에 측정된 LVEDP가 각각 256.1%, 248.5%가 증가하였고 3군에서는 276.6%, 274.1% 증가를 보였으나 두 군 간에 차이는 없었다(p=NS, 10분: p=0.7121, 20분: p=0.7856, 30분: p=0.7466, Fig. 6).

(6) 좌심실압 순간 변화율(LVdp/dt): 좌심실압 순간 변화율은 양 군 모두 시간이 흐를수록 점차 감소하는 양상을 보였다. 4군에서는 기준치 2418.1  $\pm$  342.48 mmHg/sec에서 20, 30분 각각 1351.8  $\pm$  290.42, 1297.5  $\pm$  313.72 mmHg/

sec로 감소하였고 3군에서는 평형기말 기준치 2984.9  $\pm$  248.11 mmHg/sec에서 2214.8  $\pm$  156.78, 2198.9  $\pm$  259.61 mmHg/sec으로 감소하여 두 군 간에 차이를 보였다(p < 0.01, 10분: p=0.0001, 20분: p=0.0001, 30분: p=0.0002, Fig. 7).

(7) CPK 및 LDH의 변화: CPK는 4군에서 기준치 9.17  $\pm$  7.11 IU/L에서 10분, 30분 98.67  $\pm$  87.88, 85.00  $\pm$  81.10 IU/L로 증가하였고 3군에서 11.33  $\pm$  8.06 IU/L에서 14.50  $\pm$  7.79, 15.50  $\pm$  11.32 IU/L로 변화하였다(p < 0.05, 10분: p=0.0416, 30분: p=0.0443, Fig. 8, Table 6).

LDH는 4군에서 평형기말 기준치 14.83  $\pm$  7.27 IU/L에서 10분, 30분 각각 106.67  $\pm$  71.41, 59.17  $\pm$  39.59 IU/L로 증가하였고 3군에서 기준치 8.67  $\pm$  5.50 IU/L에서 10분, 30분 각



**Table 6.** Creatine phosphokinase in warm ischemia group

	CPK (IU/L)		
	Baseline	Reperfusion	
		10 min	30 min
Preconditioned (group 3)	11.33 ± 8.06	14.50 ± 7.79*	15.50 ± 11.32*
Controls (group 4)	9.17 ± 7.11	98.67 ± 87.88*	85.00 ± 81.10*

Values are mean ± standard error of the mean. \*p < 0.05 vs control. CPK, Creatine phosphokinase.

**Table 7.** Lactate dehydrogenase in warm ischemia group

	LDH (IU/L)		
	Baseline	Reperfusion	
		10 min	30 min
Preconditioned (group 3)	8.67 ± 5.50	19.50 ± 12.19*	12.00 ± 8.64*
Controls (group 4)	14.83 ± 7.27	106.67 ± 71.41*	59.17 ± 39.59*

Values are mean ± standard error of the mean. \*p < 0.05 vs control LDH, Lactate dehydrogenase.

각 19.50 ± 12.19, 12.00 ± 8.64 IU/L로 소폭 상승하여 양 군의 비교에서 허혈 전처치를 시행한 군에서 LDH의 증가폭이 작아짐을 보였다(p < 0.05, 10분: p = 0.0146, 30분: p = 0.0172, Fig. 9, Table 7).

## 고 찰

심장근육에 혈류가 중단되는 상황은 거의 모든 심장질환의 발생과 치료 과정에서 발생하며, 심장질환의 진행과정 중 가장 중요한 중간고리 역할을 한다. 심근의 허혈이 발생할 때 심근의 괴사가 일어나기 전 일정 시간까지는 심근기질(myocardial stunning)이라 하는 가역적인 변화가 일어난다. 이 상태가 비록 가역적이기는 하지만 심근의 괴사가 일어나기 전 재관류가 일어나더라도 결과적으로 재관류 시 심근의 손상이 발생하고 이로 인해 심근기능이 저하되며, 일단 저하된 심근기능이 회복하려면 심근으로의 혈류 공급이 원활 하더라도 일정시간이 필요하다. 즉, 재관류가 이루어질 때 심근의 부종, 심근 세포 내 칼슘의 축적, 고에너지 인산(ATP) 및 당원(glycogen)의 고갈, 그리고 심근의 산소 및 기질의 이용능력 저하 등의 현상이 나

타고 결국 혈액학상 수행능력이 감소하게 되는 것이다. 심근 허혈에 따른 이러한 일련의 과정이 모든 심장질환에 수반되며 또한 심 질환의 내·외과적 치료 결과를 향상시키는 데 가장 큰 걸림돌 중 하나이다<sup>2)</sup>.

심근의 허혈이 응급상황에서 발생할 경우 대처 방법이 없지만 필연적으로 심근의 허혈이 예상되는 외과 수술인 경우에는 심근손상을 줄이고 심근기능의 저하를 막으려는 여러 가지 방법이 개발되어 일부 실행되고 있는데, 이를 심근 보호 방법이라 한다. 저체온법, 심근 보호액의 사용 등이 현재 사용중인 심근보호법의 핵심이지만 관상동맥의 상태가 극히 나쁘거나 장시간의 수술을 요하는 경우 그 효과가 완전하지 않으며 따라서 다른 보완책을 필요로 한다.

본 실험의 주제인 허혈 전처치(ischemic preconditioning)가 최근 보완책의 하나로 제시되었는데, 허혈 전처치의 개념은 앞서 언급한 바와 같이 짧은 기간의 심근 허혈 상태가 반복이 되는 경우에 허혈로 인한 심근의 손상이 축적되는 것이 아니라 선행된 심근 허혈에 대하여 심근세포가 적응하여 뒤따라오는 장시간의 심근 허혈에 견디는 능력이 증대되어 심근보호 효과를 발휘한다는 것이다.

Murry 등이 처음으로 잡종견을 이용하여 관상동맥의 일부를 차단하여 국소적 허혈을 반복한 다음 이후에 생기는 심근보호 효과를 Ischemic preconditioning (IP)라 명명한 이후 이의 작용기전에 관한 많은 연구 결과가 지속적으로 보고되고 있다<sup>3-8)</sup>. 허혈 전처치에 대한 초기 실험은 국소 허혈(regional ischemia)에 대하여 허혈전에 허혈 전처치를 시행할 경우 심근의 경색부위가 작아지고 부정맥도 줄어드는 현상을 증명하였고, 심근의 전반적 허혈(global ischemia)에 대해서도 허혈 전처치가 심근기능을 개선시킬 수 있다는 증거로 제시되었다. 하지만 작용기전은 아직 불확실하며 여러 가설이 제시되어 이를 규명하려는 노력이 계속되고 있다<sup>9)</sup>.

가설 중 첫째는 고에너지 인산기(high energy phosphate)가 반복된 허혈에도 보존된다는 것이다<sup>5)</sup>. 둘째, adenosine 및 bradykinin 등의 심근보호물질이 허혈 전처치에 의해 유리되어 심근보호 효과에 중요한 역할을 한다는 가설이 제시되었다. 그중 adenosine의 역할에 관해서는 가장 논란거리가 많아 adenosine의 투여 시 허혈 전처치와 같은 심근 보호효과를 나타낸다는 주장이 있는 반면, Li와 Kloner는 아데노신 억제제를 사용하였음에도 불구하고 허혈 전처치 효과의 소실을 관찰할 수 없었다<sup>10-12)</sup>. 셋째, protein kinase C와 ATP sensitive K<sup>+</sup> channel이 허혈 전처치에 의해 활성화된다는 것이다. 특히 이 중에서 특정 효소의 선택적인 활성화 등이 거론되고 있으나 논란이 많다<sup>13-15)</sup>. 넷째, 심근 보호 단백질인 heat shock protein의 발현이 허혈 전처치에 의해 유도된다는 것이다<sup>16,17)</sup>. 그 외 혈관 확장인자에 의한 nitric oxide (NO)발생과의 연관성도 제시되고 있다. 즉 NO를 생성하는  $\beta$ -adrenergic blocker의 투여로 허혈 전처치의 효과를 유발할 수 있다고 알려져 있다<sup>18,19)</sup>.

이처럼 adenosine, K<sup>+</sup> channel blocker (nicorandil, cromakalim),  $\beta$ -adrenergic blocker 등 앞서 언급된 기전을 촉진시키는 물질이나 중간 매개물질을 투여함으로써 허혈 전처치의 효과를 발생시킨다는 투약 전처치(pharmacologically induced preconditioning)의 개념이 시도되고 있다. 이처럼 허혈 전처치의 정확한 기전과 그 매개물질에 관해서는 여전히 논란이 많지만 현재까지 받아들여지는 통념은 그 작용기전에 관계없이 허혈 전처치 및 이와 유사한 투약 전처치가 심근보호에 가장 중요한 보완책이라는 것이다<sup>20)</sup>.

그러면 허혈 전처치를 임상에 정확히 응용하기까지는 몇 가지 의문점이 해결되어야 한다. 가장 중요한 부분이 허혈 전처치가 가해지는 심장의 조건에 관계없이 허혈 전

처치가 효과를 나타내는가 라는 점이다. 먼저 대부분의 실험이 동물에서 행하여졌는데 사람에게도 허혈 전처치의 효과가 있는지를 증명하여야 한다. Walker 등은 사람의 우심방 일부를 도려내어 이를 전기적으로 울동(pacing)시키며 Tyrode 용액으로 3분 관류 12분 허혈의 허혈 전처치를 가하여 연구한 결과 사람의 심근에서 허혈 전처치가 효과 있다는 것을 증명하였다<sup>21)</sup>. 하지만 더 많은 연구 결과가 요구되고 있다. 두 번째 허혈 전처치의 효과가 어느 정도 지속되는가이다. 그동안의 실험결과에 의하면 허혈 전처치의 심근보호 효과는 60분이 초과되면 없어지기 시작하여 90분 정도에 보호 효과를 상실하는 것으로 알려져 왔으며 이는 심근 보호액을 사용하는 경우나 심근의 온도에 따라 차이가 나는 것으로 알려져 있다. 실제로 초기에 행해진 거의 모든 동물 실험의 경우 다른 저체온법이나 심근 보호액 등의 다른 심근보호책을 사용하지 않았기 때문에 온도나 심근 보호액의 사용유무에 따라 허혈 전처치의 효과는 달라질 수 있다. Cleveland 등은 상온과 4°C 저체온하에서 가해진 심근 허혈에 대해 허혈 전처치의 효과를 비교 실험한 결과 4°C 저체온 후 일어난 재관류 손상에 대해서 허혈 전처치는 심근 보호효과가 없다고 보고하였다<sup>22)</sup>. 하지만 Cave 등은 37°C의 상온에서 25분간 허혈을 가한 군과 20°C의 저체온하에서 허혈을 가한 군과의 비교 실험에서 20°C 저체온 이후의 재관류 손상에 대해서도 허혈 전처치는 심근 보호효과가 있으므로 저체온법과 허혈 전처치를 병합 사용하는 것이 심근 보호에 도움이 된다고 발표하였다<sup>23)</sup>. Di salvo 등은 허혈 전처치가 정상체온에서 발생한 심실 세동의 발생은 감소시킬 수 있지만 저온에서의 심실세동의 발생빈도는 줄일 수 없다는 보고를 하였으며 이는 허혈 전처치의 고에너지 인산기의 보존과 관련된 것이다<sup>24)</sup>. 이렇듯 온도에 따른 허혈 전처치의 효과는 논란이 있으며, 더 세부적인 온도수준에서의 심근보호 효과에 대해 연구가 필요하다.

심근 보호액의 사용 시에 허혈 전처치의 효과 역시 실험에 따라 의견을 달리 하는데 Cleveland 등은 4°C 저체온하에서 심근 보호액으로 보호한 경우 허혈 전처치는 부가적인 효과를 발휘하지 못한다고 보고한 반면<sup>22)</sup>, 쏘 등은 4°C 저체온하에서 심근 보호액을 사용한 경우도 허혈 전처치는 효과를 나타낸다고 보고하였다<sup>25)</sup>. 하지만 위의 경우는 저체온의 효과와 심근 보호액의 효과가 혼합되어 있어 온도와 심근 보호액을 분리해서 하는 실험이 요구된다. Kolocassides 등은 쥐의 심장을 이용 상온에서 St. Thomas 심근 보호액을 사용한 실험에서 허혈 전처치는

부가적인 심근 보호효과가 없다고 보고하였다<sup>26)</sup>.

이처럼 저체온법이나 심근 보호액과 허혈 전처치를 병행하여 사용할 경우 허혈 전처치의 효과가 소실된다는 사실은 여러 실험에서 보고되었으나 그 정확한 기전은 불확실하다. 한 가지 기전으로 제시되는 것은 허혈 전처치의 효과가 장시간의 심근 허혈을 받을 경우 초기 고에너지 인산기의 소실을 감소시키는데 이 효과는 심근 보호액에 의한 고에너지 인산기의 보존 효과에 의해 가려진다는 것이다<sup>27)</sup>. 이와 유사한 기전으로 허혈 전처치의 완충작용(buffering action)의 소실을 제시하기도 한다. 이는 허혈 전처치가 세포 내 당(glycogen)을 유리시켜 젖산(lactic acid)의 축적을 막아 세포의 산성화를 방지하여 심근 보호효과를 발휘하는데 이 효과는 심근 보호액에 포함된 완충제의 효과에 가려지므로 부가적인 심근 보호효과는 기대하기 어렵다는 것이다<sup>26)</sup>.

이렇듯 저체온과 심근 보호액 사용 시 허혈 전처치의 효과를 증명하기 위해서는 여러 온도수준에서의 실험을 요하게 된다. 본 실험에서는 상온에서의 심근 허혈인 경우에 허혈 전처치를 시행한 군과 시행하지 않은 군을 설정하여 관상동맥 관류량, 혈액학적 지표, 심근 효소의 양을 비교하였다. 관상동맥 관류량과 심박동수를 제외한 혈액학적 지표상 허혈 전처치를 시행한 군이 허혈 전처치 없이 상온에서 허혈을 가한 군보다 재관류시 심 기능의 회복이 통계적으로 유의하게 호전되었고 심근 손상의 지표로 측정된 LDH, CPK에서도 허혈 전처치를 시행한 군이 심근 손상을 덜 받는 것으로 나타났다.

심근 보호액을 사용한 기존의 실험에서는 심근 보호액 주입 후 저온하에서 장시간 동안 심근 보호액에 심장을 저장하는 방법을 사용하였으나 본 실험에서는 임상에서 심장 수술 시 가장 많이 사용되는 심근 보호의 술식인 중등도 저체온하에서 20분마다 심근 보호액을 간헐적으로 주입하는 실험 모델을 설정하였다. 심근 보호액을 사용 시 허혈 전처치의 효과를 보기 위해 허혈 전처치 후 25°C에서 심근 보호액을 20분 간격으로 주입하며 120분간 유지한 군과 허혈 전처치 없이 심근 보호액의 간헐적 주입만으로 유지한 군의 비교 시에는 관상동맥 관류량, 혈액학적 지표, 심근 효소 모두에서 유의한 차이를 볼 수 없었다.

결론적으로 상온에서의 심근 허혈 시 허혈 전처치가 심근기능의 회복에 도움이 되지만, 중등도 저체온하에서 심근 보호액을 이용한 심근의 보호 시 허혈 전처치는 효과가 없음을 보았다.

허혈 전처치와 온도 및 심근 보호액 간의 상관 관계를 정확히 규명하기 위해서는 다음과 같은 실험이 보강 되어야 할 것이다. 첫째, 저체온하의 허혈 시간을 지금 보다 더 짧거나 길게하여 여러 시간대별로 허혈 전처치의 효과를 비교하는 것이 필요할 것이고 저체온의 종류도 다양하게 하여 허혈 전처치의 효과가 사라지는 온도를 산출하여야 할 것이다. 둘째, 심근 보호액의 투여를 상온에서와 저온에서 시행하여 온도와 분리하여 심근 보호액의 효과를 보아야 하며, 더 나아가서는 심근 보호액의 여러 성분 중 각각의 성분을 제거한 단계에서의 실험을 진행하여 어떤 성분이 허혈 전처치의 효과를 소실시키는가를 증명해야 할 것이다.

## 결 론

허혈 전처치의 효과는 심근의 온도와 심근 보호액 사용 유무에 따라 차이가 있다. 본 연구에서는 상온에서의 허혈(상온 심정지 군)과 중등도 저체온법과 심근 보호액의 간헐적 주입을 병행하는 경우(저온 심근 보호액 군)에서 허혈 전처치의 심근 보호효과를 비교하기 위해 실험을 진행하였다.

저온 심근 보호액 군에서는 허혈 전처치를 시행 후 심근 보호액을 주입한 군(제1군)과 허혈 전처치 없이 심근 보호액을 주입한 대조군(제2군)의 비교에서 관상동맥 관류량, 심박동수, 좌심실내압, 좌심실압과 맥박수를 곱한 값, 좌심실 순간 변화율 및 CPK, LDH의 비교 모두에서 통계적으로 유의한 차이를 볼 수 없었다(p=NS).

상온 심정지군에서는 허혈 전처치 후 37°C에서 허혈을 유지한 군(제3군)과 허혈 전처치 없이 허혈을 유지한 대조군(제4군)의 비교에서 허혈 전처치를 시행한 군이 좌심실수축기압, 좌심실압과 맥박수를 곱한 값, 좌심실 이완기압, 좌심실압 순간 변화율(LV dp/dt) 등이 허혈 전처치를 시행치 않은 군보다 유의하게 호전되었고, CPK, LDH의 변화에서도 유의한 차이를 보여(p<0.05) 허혈 전처치가 심근의 기능적 회복 및 심근 보호에 효과가 있음을 보았다.

이상의 결과에서 쥐의 심장을 이용한 실험 시 허혈 전처치가 상온에서의 심근 허혈과 재관류 시에는 심근기능 회복에 효과가 있으나 중등도 저체온법과 간헐적 심근 보호액의 주입하에서 시행한 심장의 재관류에는 심근보호 효과가 없음을 보았다.

참 고 문 헌

1. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. *Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium.* Circulation 1986;74:1124-36.
2. Roberto Bolli R. *Mechanism of myocardial stunning.* Circulation 1990;82:723-38.
3. Murry CE, Richard VJ, Weischedel GR, Jennings RB, Reimer KA. *Myocardial neutrophil accumulation during reperfusion after reversible or irreversible ischemic injury.* Am J Physiol 1988;255:1188-98.
4. Reimer KA, Murry CE, Richard VJ. *The role of neutrophils and free radicals in the ischemic-reperfused heart: why the confusion and controversy?* J Mol Cell Cardiol 1989;21:1225-39.
5. 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;251:1306-15.
6. Jennings RB, Murry CE, Reimer KA. *Preconditioning myocardium with ischemia.* Cardiovasc Drugs Ther 1991;5:933-8.
7. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. *New insights into potential mechanisms of ischemic preconditioning.* Circulation 1991;84:442-5.
8. Reimer KA, Murry CE, Jennings RB. *Cardiac adaptation to ischemia. Ischemic preconditioning increases myocardial tolerance to subsequent ischemic episodes.* Circulation 1990;82:2266-8.
9. Walker DM, Yellon DM. *Ischemic preconditioning: From mechanism to exploitation.* Cardiovasc Res 1992;26:734-9.
10. Thornton JD, Van Winkle DM, Downey JM. *Preconditioning protection is mediated through adenosine receptors.* Circulation 1990;82:424-8.
11. Downey JM. *The role of adenosine in preconditioning.* J Mol Cell Cardiol 1991;23:(Supple III)28.
12. Li, Kloner RA. *the cardioprotective effects of ischemic preconditioning are not mediated by adenosine receptors in rat hearts.* Circulation 1993;87:1642-8.
13. Kim H, Kim DJ, Kim SS, Rah BJ, Kim HD. *The cardioprotective effect of ischemic preconditioning; role of adenosine and protein kinase C.* Korean Circ J 1997;27:1004-16.
14. Ping P, Zhang J, Qui Y, et al. *Ischemic preconditioning induces selective translocation of protein kinase C isoforms epsilon and eta in the heart of conscious rabbits without subcellular redistribution of total protein kinase C activity.* Circ Res 1997;81:404-14.
15. Liu Y., Ytrehus K., Downey J. *Evidence that translocation of protein kinase C is a key event during ischemic preconditioning of rabbit hearts.* J Mol Cell Cardiol 1994;26:661-8.
16. Thornton JD, Striplin S, Liu GS, et al. *Inhibition of protein synthesis does not block protection afforded by preconditioning.* Am J Physiol 1990;259:1822-25.
17. Downey JM, Thornton JD, Liu GS, Stanley AWH. *Preconditioning does not involve synthesis of a protective protein.* Circulation 1990;82(suppl III):III-271.
18. Horimoto H, Gaudette GR, Krukenkamp IB. *The nitric oxide is a requisite cofactor to generate ATP-sensitive potassium channel-mediated preconditioning.* Surg Forum 1998;48:202-3.
19. Horimoto H, Saltman AE, Gaudette GR, Krukenkamp IB. *Nitric Oxide-generating  $\beta$ -adrenergic blocker Nipradilol preserves postischemic cardiac function.* Ann Thorac Surg 1999;68:844-9.
20. Perrault LP, Menasche P. *Preconditioning: Can nature's shield be raised against surgical ischemic-reperfusion injury?* Ann Thorac Surg 1999;68:1988-94.
21. Walker DM, Walker JM, Pugsley WB, Pattison CW, Yellon DM. *Preconditioning in isolated superfused human muscle.* J Mol Cell Cardiol 1995;27(6):1349-57.
22. Cleveland JC, Jr, Meldrum DR, Rowland RT, Banerjee A, Harken AH. *Preconditioning and hypothermic cardioplegia protect human heart equally against ischemia.* Ann Thorac Surg 1997;63:147-52.
23. Cave AC, Hearse DJ. *Ischaemic preconditioning and contractile function: studies with normothermic and hypothermic global ischaemia.* J Mol Cell Cardiol 1992;24(10):1113-23.
24. Di Salvo C, Hemming A, Jenkins D, et al. *Can the human myocardium be preconditioned with ischaemia under hypothermic conditions?* Proceedings of the Ninth Annual Meeting of the European Association for Cardiothoracic Surgery. 1995:324.
25. 전영진, 이인성, 김형묵, 김학재 등. *단기간의 심근허혈이 심근보호에 미치는 영향.* 대흉외지 1998;31:95-101.
26. Kolocassides KG, Galinanes M, Hearse DJ. *Ischemic preconditioning, cardioplegia or both? Differing approaches to myocardial and vascular protection.* J Mol Cell Cardiol 1996;28:623-34.
27. Kida M, Fujiwara H, Ishida M, et al. *Ischemic preconditioning preserves creatine phosphate and intracellular pH.* Circulation 1991;84:2495-503.

=국문 초록=

배경: 상온에서 단기간의 심근 허혈이 가해질 때 허혈 전처치가 심근기능의 보호에 효과가 있다는 사실은 어느 정도 증명되었지만 저온의 심근 보호액을 이용하여 심장을 정지시킨 후 25°C의 중등도 저체온 상태에서 간헐적으로 심근 보호액을 주입하며 장시간 허혈 상태에 노출시키는 일반적인 심장수술을 시행하는 경우에 허혈 전처치가 효과가 있는지에 대해서는 연구가 부족한 상태이며 또한 연구 결과에 따라 많은 이견이 있다. 본 실험에서는 상온에서의 허혈과 중등도 저체온법을 사용하며 심근 보호액의 간헐적 주입을 병행하는 일반 심장 수술에서 허혈 전처치가 심근 보호에 미치는 효과를 비교하기 위해 실험을 진행하였다. 대상 및 방법: 25°C에서 St. Thomas hospital 심근 보호액을 사용한 경우와 상온에서 심근 보호액 없이 허혈을 받은 경우 각각에서 허혈 전처치의 효과를 비교하였다. 모든 군의 심장을 20분간 37°C의 Krebs 용액으로 관류시키고, 제1군은(n=6)은 허혈 전처치로 37°C에서 3분간의 허혈 및 5분간 재관류를 두 차례 받은 후, 4°C의 심근 보호액을 20분마다 반복해 주입하며 120분간 25°C의 중등도 저체온 상태를 유지하였다. 제2군(n=6)은 제1군에 대한 대조군으로 허혈 전처치를 하지 않은 상태에서 역시 120분간 25°C상태를 유지하며 20분마다 심근 보호액을 반복해 주었다. 제1, 2군 모두 허혈기가 끝난 후 37°C의 Krebs 용액으로 30분간 재관류하며 결과를 측정하였다(제1, 2군: 저온 심근 보호액군). 상온에서의 허혈군으로 37°C를 유지하며 전반적 허혈을 받은 두 군을 설정하였다. 제3군(n=6)은 3분 허혈, 5분 재관류로 허혈 전처치 후 37°C에서 30분간 허혈 상태를 유지 후 30분간 재관류하였고, 제4군(n=6)은 제3군에 대한 대조군으로 허혈 전처치 없이 30분간 허혈 후 30분간 재관류하며 결과를 측정하였다(제3, 4군: 상온 심정지군). 결과: 저온 심근 보호액 군에서는 허혈 전처치를 시행 후 심근 보호액을 주입한 군(제1군)과 허혈 전처치 없이 심근 보호액을 주입한 대조군(제2군)의 비교에서 관상동맥 관류량, 심박동수, 좌심실내압, 좌심실압과 맥박수를 곱한 값, 좌심실압 순간 변화율 및 CPK, LDH의 비교 모두에서 통계적으로 유의한 차이를 볼 수 없었다(p=NS). 상온 심정지 군에서는 허혈 전처치 후 37°C에서 허혈을 유지한 군(제3군)과 허혈 전처치 없이 허혈을 유지한 대조군(제4군)의 비교에서 허혈 전처치를 시행한 군이 좌심실 수축기압, 좌심실압과 맥박수를 곱한 값, 좌심실 이완기압, 좌심실압 순간 변화율 등이 허혈 전처치를 시행치 않은 군보다 유의하게 호전되었고 CPK, LDH의 변화에서도 유의한 차이를 보여 허혈 전처치가 심근의 기능적 회복 및 심근 보호에 효과가 있음을 보았다(p<0.05). 결론: 이상의 결과에서 쥐의 심장을 이용한 실험 시 허혈 전처치가 상온에서의 심근 허혈과 재관류 시에는 심근기능 회복에 효과가 있으나 중등도 저체온법과 간헐적 심근 보호액의 주입 하에서 시행한 심장의 재관류에는 심근보호 효과가 없음을 보았다.

- 중심 단어 : 1. 허혈 전처치  
2. 심근 보호  
3. 심근 보호액