

# 허혈성 전조건화 유발이 심근보호에 미치는 영향에 관한 실험적 연구

이 종 국\* · 박 일 환\* · 이 상 현\*

## The Experimental Study for Myocardial Preservation Effect of Ischemic Preconditioning

Chong Kook Lee, M.D.\*, Il Hwan Park, M.D.\*, Sang Hun Lee, B.S(c)\*

**Background:** Decrease in cardiac function after open heart surgery is due to an ischemia induced myocardial damage during surgery, and ischemic preconditioning, a condition in which the myocardial damage does not accumulate after repeated episodes of ischemia but protects itself from damage after prolonged ischemia due to myocytes tolerating the ischemia, is known to diminish myocardial damage, which also helps the recovery of myocardium after reperfusion, and decreases incidences of arrhythmia. Our study is performed to display the ischemic preconditioning and show the myocardial protective effect by applying cardioplegic solution to the heart removed from rat. **Material and Method:** Sprague-Dawley male rats were used, They were fixed on a modified isolated working heart model after cannulation. The reperfusion process was according to non-working and working heart methods and the working method was executed for 20 minutes in which the heart rate, aortic pressure, aortic flow and coronary flow were measured and recorded. The control group is the group which the extracted heart was fixed on the isolated working heart model, recovered by reperfusion 60 minutes after infusion and preserved in the cardioplegic solution 20 minutes after the working heart perfusion and aortic cross clamp, The thesis groups were divided into group I, which ischemic hearts that were hypoxia induced were perfused by cardioplegic solution and preserved for 60 minutes; group II, the cardioplegic solution was infused 45 seconds (II-1), 1 minutes (II-2), 3 minutes (II-3), after the ischemia induction, 20 minutes after working heart perfusion and aortic cross clamp; and group III, hearts were executed on working heart perfusion for 20 minutes and aortic cross clamp was performed for 45 seconds (III-1), 1minute (III-2), 3 minutes (III-3), reperfusion for 2 minutes to recover the heart, and then aortic cross clamping was repeated for reperfusion, all the groups were compared based on hemodynamic performance after reperfusion of the heart after preservation for 60 minutes. **Result:** The recovery time until spontaneous heart beat was longer in groups I, II-3, III-2 and III-3 to control group ( $p < 0.01$ ). Group III-1 ( $p < 0.05$ ) had better results in terms of recovery in number of heart rates compared to control group, and recovered better compared to II-1 ( $p < 0.05$ ). The recovery of aortic blood pressure favored group III-1 ( $p < 0.05$ ) and had better outcomes compared with II-1 ( $p < 0.01$ ). Group III-1 also showed best results in terms of cardiac output ( $p < 0.05$ ) and group III-2 was better compared to II-2 ( $p < 0.05$ ). Group I ( $p < 0.01$ ) and II-3 ( $p < 0.05$ ) showed more cardiac edema than control group. **Conclusion:** When the effects of other organs are dismissed, protecting the heart by infusion of cardioplegic solution after enforcing ischemia for a short period of time before the onset of abnormal heart beats for preconditioning has a better recovery effect in the cardioplegic group with preconditioning compared to the cardioplegic solution itself. we believe that further study is needed to

연세대학교 원주의과대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

\*본 연구는 1999년도 연세대학교 원주의과대학 교수연구비의 지원에 의해 이루어졌음.

수문접수일 : 2003년 9월 16일, 심사통과일 : 2003년 11월 1일

책임저자 : 이종국, (220-701) 강원도 원주시 일산동 162, 연세대학교 원주의과대학 흉부외과학교실

(Tel) 033-741-1321, (Fax) 033-742-0666, E-mail: chklec@wonju.yonsei.ac.kr

! 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

find a more effective method of preconditioning.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2004;37:119-130)

**Key words:** 1. Ischemic preconditioning  
2. Ischemia/Reperfusion  
3. Organ preservation  
4. Experimental surgery

## 서 론

심장수술은 진단방법과 수술수기 발전 및 의료장비의 발달로 매우 괄목할 만큼 좋은 성적을 얻고 있으나 아직도 심장수술 후 수시간 내지 수일간 dopamine 등의 강심제 보조로 정상적인 심기능 회복을 도모하고 있는 실정이다. 이러한 개심술 후 나타나는 심기능 저하는 수술 중 허혈로 인하여 생긴 심근손상에 의한 것으로 생각되며, 이러한 심기능 저하를 예방할 목적으로 저온법과 심정지액(cardioplegic solution)을 이용한 심근보호법을 사용하고 있으나 아직도 완전한 방법이 개발되어 있지 않은 상태이다. 심근의 허혈성 손상은 관동맥 질환에 의하여 올 수 있을 뿐 아니라 개심술 과정에서도 올 수 있기 때문에 수술시간의 단축이 예후를 가름하는 중요한 요소가 되기도 한다. 허혈 기간이 길어 어느 정도 심근 손상이 진행된 경우에는 심근의 재관류로서 심기능을 정상적으로 회복시킬 수 없는 경우도 생기며, 경우에 따라서는 재관류 손상으로 오히려 세포 손상이 가속화될 수도 있어 심근 혼절(myocardial stunning)을 일으킨다[1-4]. 허혈 상태가 반복되는 경우에 그 효과가 축적된다고 생각되었으나 심근의 허혈 시에 세포 내의 고에너지 인산기의 손실이 누적되지 않는다는 것이 발표된 후[5,6], 이러한 재관류 시에 오는 심근기능의 손상인 심근 혼절은 심근의 관류량이 회복된 후에도 기능부전은 일정한 시간 동안 지속되며 허혈 시간이 길어져서 일정한 시간이 지나면 심근세포의 비가역적인 변화가 와서 심근의 괴사가 올 수 있다고 하였다. 1986년 Murry 등[7]은 5분 정도 짧은 기간의 심근 허혈 상태가 반복되는 경우에 허혈 상태에 의한 심근기능의 손상이 축적되지 않고 오히려 먼저 온 허혈상태에 의하여 심근세포가 일종의 조건화 상태가 되어 허혈에 견디는 힘이 증가하여 장시간의 허혈이 오는 경우에 허혈에 의한 심근의 손상을 줄일 수 있다고 하여 이를 허혈성 전조건화(ische-

mic preconditioning)라고 하였다. 허혈성 전조건화의 효과는 심근손상을 감소시키고, 재관류 시 심근회복에 좋은 영향을 미치며, 부정맥의 빈도를 감소시킨다고 한다[8,9]. Illes 등[10]은 심근의 허혈 전조건화를 저온 심근 보호액을 이용한 심정지의 경우에 이용하여 재관류 시 심근 기능 회복에 효과가 있다고 하였으며, 본 연구는 이러한 허혈성 전조건화를 본원에서 사용하는 심정지액(중외1호 심정지액)을 흰쥐의 적출 심장을 이용한 심정지시의 허혈에도 심근보호 효과 유무를 알아보고자 본 연구를 실시하였다.

## 대상 및 방법

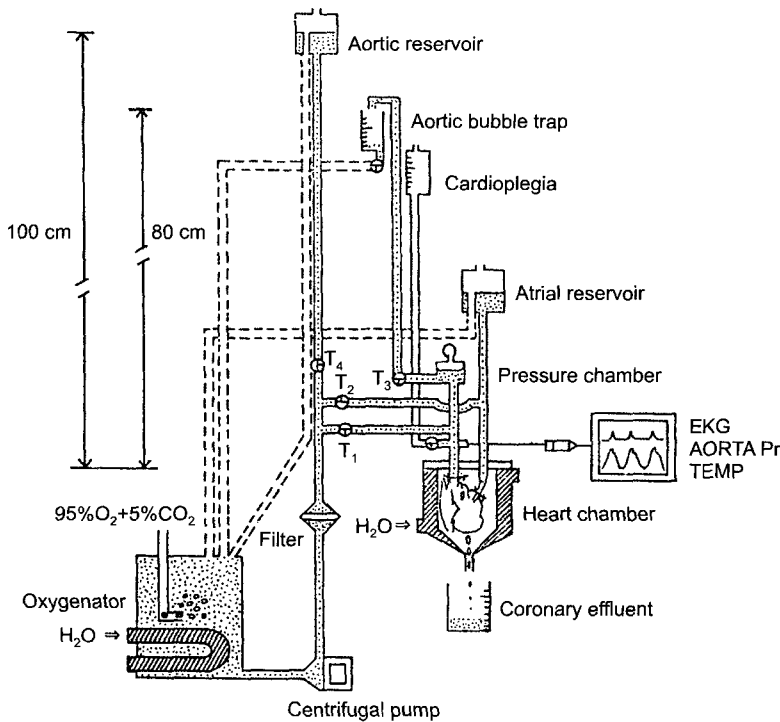
적출 흰쥐 심장을 심장 순환 관류장치인 Langendorff 순환장치로 관류시켜 심장 이외의 외부적 요인을 배제시킨 상태에서 허혈성 조건화가 심장 보호에 효과가 있는지에 대하여 연구하고, 허혈성 전조건화는 Langendorff 장치의 관류액 자체를 저산소증으로 만들어 관류시킨 후 심근보호액을 주입하는 방법과 일정하게 관류시킨 후 대동맥을 차단하여 허혈성 조건화를 인위적으로 부여한 다음 재관류시 심장기능회복 대하여 비교 연구하고자 하였다.

### 1) 실험동물 및 마취

실험동물은 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐를 실험 2시간 전 절식시킨 후 사용하였으며, 체중은 300~400 gm (mean  $342.4 \pm 56$  gm)이었다. 마취는 pentobarbital sodium (25 mg/kg)을 복강 내에 주사하여 마취시킨 뒤 사지를 고정된 후 실험을 실시하였다. 한편 본 실험에 이용한 동물은 실험동물 사용지침서 규약 내용을 준수하였다(NIH publication No. 85~23, 1985).

### 2) 심장적출

모든 실험군에서 혈전에 의한 결과의 부정확성을 배제



**Fig. 1.** Modified isolated working heart model. The rat heart was cannulated via aorta and left atrium and maintained in a thermostatically controlled chamber (Heart Chamber). In Langendorff perfusion,  $T_1$ ,  $T_4$  was opened  $T_2$ ,  $T_3$  closed, perfusion fluid entered the heart via the aorta from the aortic reservoir located 100cm above the heart. In the working model, taps  $T_2$  and  $T_3$  were open ( $T_1$ ,  $T_4$  closed) and perfusion fluid entered the heart via the left atrium from an atrial reservoir 20 cm the left ventricle ejected perfusion via the aorta and an elasticity chamber (pressure chamber) against 80 cmH<sub>2</sub>O hydrostatic pressure to the aortic bubble trap. The overflow of the aortic bubble trap is aortic flow rate. The coronary perfusion exited into the heart chamber and was collected for measurement of coronary flow rate. The entire perfusate was thermostatically maintained by coil heat system of oxygenator at the temperature required for the studies. Simulated bypass with ischemic arrest would be achieved by closing taps  $T_1$ ,  $T_2$  and  $T_3$ . Infusion of cardioplegic solution would be achieved by opened tap above aortic cannula.

하기 위하여 heparin sulfate (500 unit/kg)를 대퇴정맥을 통하여 주사한 후 바로 흉곽 정중 절개에 의하여 폐와 심장을 한 덩어리로 재빨리 적출하여 4°C로 냉각된 modified Krebs-Henseleit 용액 내에 완전히 잠기게 하여 심근을 냉각시켜 심박동을 소실시켰다. 냉각된 심장을 반쯤 녹은 얼음 수조 내에서 상행대동맥을 노출한 후 대동맥 기시부로부터 5 mm 원위부 상방에 14게이지 대동맥 캐놀라를 삽입 절찰하고, 관류액이 우심실 내에 충전하는 것을 방지하기 위하여 주폐동맥을 절개한 후 주위의 불필요한 조직인 심낭, 흉선, 식도, 기관지 등을 조심스럽게 분리하여 제거하고 양측 폐문부를 절찰한 후 심장에서부터 양측 폐문 제거한 다음 좌심방 이를 절개하여 16게이지 캐놀라를 삽입 고정하였다.

### 3) 관류장치

관류장치는 Langendorff가 고안한 retrograde perfusion 및 Kelly 등의 working heart perfusion model을 변형 제작하여 용하였으며[11], 구조는 Fig. 1과 같다. 관류장치는 인공화기(oxygenator)에서 펌프를 거쳐 aortic reservoir와 aortic cannula에 이르는 회로와 arterial reservoir와 arterial cannula에 이르는 회로로 구성되고 또한 관류액과 heart chamber 가온시키는 열 교환 순환 장치로 나누어 구성되며, 심

박동수 및 대동맥압의 결과는 hemodynamic monitor (Honeywall, CM120, U.S.A.)를 이용하여 측정 기록하였고, 관 관류량과 대동맥 박출량은 메스 실린더에 모이는 양을 분당 측정 기록하였다.

### 4) 관류액 및 심정지액의 조성

실험에 사용한 기본관류액은 95%O<sub>2</sub>+5%CO<sub>2</sub>로 포화시킨 modified Krebs-Henseleit 용액으로 조성은 NaCl (118 mM/L), KCl (4.7 mM/L), MgSO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (1.2 mM/L), KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (1.18 mM/L), CaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (2.5 mM/L), NaHCO<sub>3</sub> (25 mM/L), Glucose (11.1 mM/L), Na-EDTA (0.19 gm/L)으로 하였으며, pH 7.4, pO<sub>2</sub> 500±50 mmHg, 온도는 37±0.5°C를 유지시켰다. 심정지액은 본원에서 심장수술 시 사용하는 제품화된 St. Thomas Hospital 심정지액(2호액, 중외1호 심정지액, 중외제약)을 사용하였으며, 조성은 NaCl (110 mM/L), KCl (16 mM/L), MgCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (16 mM/L), CaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (1.2 mM/L), NaHCO<sub>3</sub> (10 mM/L)으로 pH 7.4, osmolarity 385 mOsm/L이다.

### 5) 실험군

대조군과 비교군으로 나누어 실시하였으며, 대조군(Control 군)은 적출 심장을 modified isolated working heart

model에 부착 고정시킨 후 작업성 순환 20분 후 대동맥 차단과 동시에 심정지액을 주입하여 60분간 보존 후 재관류를 실시하여 회복시킨 군이며, 비교군은 전조건화로 관류액(modified Krebs-Henseleit 용액)자체를 95%N<sub>2</sub>+5%CO<sub>2</sub>로 bubbling하여 pO<sub>2</sub> 50 mmHg 이하로 만든 후 관류시켜 저산소증으로 허혈을 유발시킨 후 심정지액을 주입하여 60분간 보존시킨 후 재관류를 실시하여 회복정도를 측정 한 군을 제 I 군, 작업성 관류 20분 후 대동맥 차단을 실시하여 허혈을 유발시킨 후 심근 보호액을 45초 후 주입한 군(제II-1군), 1분 후 주입한 군(제II-2군), 3분 후 주입한 군(제II-3군), 작업성 관류 20분 후 45초간 대동맥 차단을 실시한 후 2분간 재관류를 실시하여 심장을 회복시키고 다시 45초간 대동맥 차단을 실시한 후 2분간 재관류시켜 심장을 회복시킨 후 심근 보호액을 1분간 주입한 군(제III-1군), 1분 대동맥 차단 후 2분간 재관류 다시 1분 대동맥 차단 후 2분간 재관류를 실시한 후 심근보호액을 주입한 군(제III-2군)과 3분간 대동맥 차단 후 2분간 재관류 다시 3분간 대동맥 차단 후 2분간 재관류를 실시한 후 심근보호액을 주입한 군(제III-3군)으로 나누었으며, 여기서 45초군은 대동맥 차단 시 심박동에 이상 징후가 나타나기 직전의 시간으로 본 실험에서 이용하였고, 모든 군에서 심근 보호액을 주입하고 60분간 보존시킨 후 재관류를 실시하여 회복 정도를 측정하였다.

#### 6) 적출심장의 혈액학적 평가

적출 심장의 관류 작업이 모두 끝나면 modified isolated working heart model에 부착 고정시킨다. 관류과정은 비작업성 순환과 작업성 순환으로 나누어 관류시키며, 먼저 비작업성 순환은 heart chamber 내에 고정시킨 심장을 산소화시킨 37°C 관류액을 100 cmH<sub>2</sub>O 높이압으로 역관류를 실시하여 심정지 상태에서부터 심박동을 회복시킨다. 10분간 비작업성 순환을 시켜 심박동이 회복하면 20 cmH<sub>2</sub>O 관류압으로 관류액을 좌심방 내로 공급하는 작업성 순환을 20분간 실시한다. 이 때 심박동수, 대동맥압, 대동맥 관류량, 관동맥 관류량을 측정 기록하여 허혈성 심정지전 심기능 측정치로 하였다. 그 후에 4°C로 냉각된 심근보호액을 70 cmH<sub>2</sub>O 높이압으로 2분간 주입하며, 이 때 심장이 장치된 heart chamber 내의 온도를 10°C 이하로 유지시켰다. 심근 보호액은 매 30분 간격으로 2분간 추가 주입하였다. 심정지 60분 후에 37°C 관류액으로 비작업성 역관류를 재개하고, 이때 온수를 재순환하여 chamber 내의 심근을 재가온 시킨 후 자연 심박동이 출현하는 시간(초)을 측

정 기록하고, 비작업성 순환 20분 후에 작업성 순환으로 전환하였으며, 이 때까지 심박동이 스스로 회복하지 못하는 경우에는 실험에서 제외시켰다. 작업성 순환개시 5, 10, 20, 30분에 심박동수 대동맥압, 대동맥 관류량, 관류량을 측정하여 심기능의 회복을 관찰하였으며, 심박동수와 대동맥압은 체외식 혈압감지기를, 대동맥 관류량은 80 cmH<sub>2</sub>O 높이압을 over flow한 관류량을, 관류량은 적출 심장에서 유출되는 관류량을 분당 측정하여 이용하였다. 한편 심박출량은 대동맥 관류량과 관류량을 합산하여 이용하였다.

#### 7) 수분함량 평가

작업성 순환 30분 후에 관류를 정지시킨 상태에서 심장의 캐놀라를 제거하고 심장의 무게를 측정 후 80°C dry oven 내에서 48시간 동안 건조시킨 다음 다시 무게를 측정하여 심장의 수분함량을 비교하였다.

#### 8) 통계처리

통계처리는 혈액학적 평가치 즉, 심박동 출현 시간(초), 심박동수, 대동맥압, 대동맥 관류량, 관류량 및 심박출량과 심장의 수분 함량을 각 군별로 비교 검토하였으며, 각 군간의 결과의 유의성은 SPSS의 paired t-검증과 ANOVA 검증을 이용하였고, 유의한 수준의 결정은 p값이 0.05 이하일 때 의의가 있는 것으로 평가, 판정하였다.

### 결 과

본 실험에 이용한 흰쥐의 체중은 300~400 gm (평균 342.4±56 gm)으로 모든 군과 유의한 차이는 없었으며, 60분간 보존 후 재관류 시 자연심박동이 없었던 실험군에서 제외시켰다.

#### 1) 자연 심박동 출현시간

적출된 심장을 이용하여 허혈 전 혈액학적 성적을 얻은 후 심정지액을 주입하고 60분 보존 후 non-working heart model로 재관류를 실시하였을 때 자연 심박동이 출현하는 시간을 기록하였다. 자연 심박동 출현 시간은 대조군이 9.8±1.6초로 비교군인 제I군은 25.0±2.5초(p<0.01), 제II-3군은 20.5±2.3초(p<0.01), 제II-2군 19.8±2.5초(p<0.01), 제III-3군 19.7±2.2초(p<0.01)로 자연 심박 재개율이 늦은 것을 알 수 있었으며, 제II-1군 10.0±2.3초, II-2군 11.2±1.5초 및 제III-1군은 12.8±3.1초로 늦은 심박동

**Table 1.** Recovery of heart rate after reperfusion

Group	Baseline (beat/min)	Recovery heart rate (beat/min)				n
		5 min	10 min	20 min	30 min	
Control	320.0±5.7	278.5±5.2	278.5±5.2	278.0±4.4	276.8±4.6	7
I	321.8±5.0	225.5±10.9	225.5±10.9	223.7±11.2	221.5±10.6	6
II-1	323.8±6.9	275.8±10.8	275.8±11.2	274.2±13.6	273.7±13.8	6
II-2	322.5±4.6	263.8±6.4	263.7±6.3	263.0±6.9	262.3±7.4	6
II-3	320.2±5.8	243.8±7.3	243.8±7.3	242.0±7.6	241.3±7.9	6
III-1	310.2±7.6	290.2±9.7* <sup>†</sup>	290.0±9.1* <sup>†</sup>	294.7±9.2* <sup>†</sup>	299.0±9.8* <sup>†</sup>	6
III-2	314.0±8.9	272.5±7.2	272.3±8.6	271.7±9.2	271.5±8.7	6
III-3	318.0±4.7	248.8±14.2	248.3±14.1	243.2±14.2	242.1±14.3	6

All data are shown as the mean±the standard error of the mean. Control values measured were preoperative hemodynamic data. I=Preconditioning of perfusate 95% N<sub>2</sub>+5% CO<sub>2</sub> bubbling after pO<sub>2</sub> below 50 mmHg; II-1=Preconditioning of aortic cross clamp after 45 sec; II-2=Preconditioning of aortic cross clamp after 1 minute; II-3=Preconditioning of aortic cross clamp after 3 minute; III-1=Preconditioning of aortic cross clamp after 45 sec on the 2 rate; III-2=Preconditioning of aortic cross clamp after 1 minute on the 2 rate; III-3=Preconditioning of aortic cross clamp after 3 minute on the 2 rate. \*p<0.05 Control vs comparative group; <sup>†</sup>p<0.05 Group II vs Group III.

출현은 보였으나 통계적 의의는 없었다(p=NS). 각 비교군 간의 비교에서는 저산소증으로 허혈을 유발시킨 제I군이 다른 비교군에 비해 늦게 심박동이 출현하는 것을 알 수 있었다.

## 2) 심박동수의 회복

심박동수의 회복에 대한 비교에서 대조군과 각 비교군에서 허혈성 심정지전의 심박동수는 각 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나, 허혈성 전조건화를 실시한 후 일정시간 보존 후 재관류 시의 대조군에 비해 비교군인 제I군의 모든 시간대에서 통계적으로 매우 낮은 회복을 나타내었으며(p<0.01), 제II-3군도 낮은 회복률을 보였고(p<0.05), 제II-1군과 제III-2군 및 제III-3군에서도 낮은 회복을 보였으나 통계적 의의는 없었다(p=NS). 그러자 대동맥 차단을 45초간 2회 실시하여 전조건화를 부여한 제III-1군에서는 대조군에 비해 좋은 회복률을 나타내었다(p<0.05), 한편 비교군 간의 비교에서는 저산소증으로 허혈을 유발시킨 제I군이 제II군 및 제III군에 비해 매우 낮은 회복을 보였으며, 대동맥 차단군인 제II군과 제III군의 비교에서는 제II-2군과 제III-2군(1분간 대동맥 차단)과 제II-3군과 제III-3군(3분간 대동맥 차단)에서는 제III군에서 좋은 회복을 보였으나 통계적 의의는 없었다(p=NS). 제II-1군과 제III-1군 비교에서도 제III-1군에서 좋은 회복을 나타내었다(p<0.05)(Table 1).

## 3) 대동맥 수축기압의 회복

최고 대동맥 수축기압은 대조군과 각 비교군에서 허혈성 심정지전에 측정치에서는 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 허혈성 전조건화를 실시하여 일정시간 보존 후 재관류 시의 비교에서는 대조군에 비해 저산소증으로 전조건화를 부여한 제I군에서 낮은 회복을 보였고, 제II-1군에서는 좋은 회복을 보였으나 통계적 의의는 없었지만(p=NS), 제III-1군에서는 좋은 회복을 나타내었다(p<0.05). 한편 비교군 간의 회복률 비교에서도 제I군이 모든 군에서 낮은 회복을 보였으며, 제III-1군이 제II-1군에 비해 매우 좋은 회복을 보였으며(p<0.01), 제III-3군에서는 재관류 30분치에서 좋은 회복을 보였으며(p<0.05), 제III-2군과 제III-3군이 제II-2군과 제II-3군에 비해 좋은 회복을 보였지만 통계적 유의성은 없었다(p=NS)(Table 2).

## 4) 대동맥 박출량의 변화

대동맥 박출량의 비교에서 허혈 심정지전의 측정치에서는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나, 허혈 심정지 후 재관류 시의 회복률에서는 대조군에 비해 제III-1군에서 좋은 회복을 보였고(p<0.05), 나머지 비교군에서는 낮은 회복을 나타내었다. 실험군인 비교군 간의 비교에서는 제I군이 모든 비교군에서 낮은 회복을 나타내었고(p<0.01), 제III-2군이 제II-2군보다 재관류 5분, 10분, 20

**Table 2.** Recovery of peak aortic pressure after reperfusion

Group	Baseline (mmHg)	Recovery aortic pressure (mmHg)				n
		5 min	10 min	20 min	30 min	
Control	110.8±5.9	103.7±5.8	103.3±6.2	102.5±6.1	101.0±5.7	7
I	108.5±5.3	86.0±2.4	85.5±5.7	84.2±5.6	82.5±6.1	6
II-1	113.5±5.7	108.0±3.6	107.7±3.5	107.0±3.3	105.8±3.0	6
II-2	112.5±6.0	98.5±3.4	98.0±3.6	97.2±3.0	96.3±3.3	6
II-3	115.2±8.1	92.0±5.2	91.0±4.3	90.0±4.4	89.2±3.5	6
III-1	124.0±8.5	120.5±7.6* <sup>†</sup>	121.2±7.8* <sup>†</sup>	121.5±7.1* <sup>†</sup>	120.8±7.9* <sup>†</sup>	6
III-2	115.2±9.0	101.6±4.5	101.2±3.9	101.6±4.1	100.3±5.1	6
III-3	114.7±7.2	96.2±5.4	96.1±5.4	95.2±5.6	94.2±5.6 <sup>†</sup>	6

All data are shown as the mean±the standard error of the mean. Control values measured were preoperative hemodynamic data. I=Preconditioning of perfusate 95% N<sub>2</sub>+5% CO<sub>2</sub> bubbling after pO<sub>2</sub> below 50 mmHg; II-1=Preconditioning of aortic cross clamp after 45 sec; II-2=Preconditioning of aortic cross clamp after 1 minute; II-3=Preconditioning of aortic cross clamp after 3 minute; III-1=Preconditioning of aortic cross clamp after 45 sec on the 2 rate; III-2=Preconditioning of aortic cross clamp after 1 minute on the 2 rate; III-3=Preconditioning of aortic cross clamp after 3 minute on the 2 rate. \*p<0.05 Control vs comparative group; <sup>†</sup>p<0.05, <sup>†</sup>p<0.05 Group II vs Group III.

**Table 3.** Recovery of aortic flow after reperfusion

Group	Baseline (ml/min)	Recovery aortic flow(ml/min)				n
		5 min	10 min	20 min	30 min	
Control	36.0±4.8	28.2±6.3	28.2±6.3	27.2±5.9	26.2±5.3	7
I	33.0±3.2	13.0±2.6	12.5±2.3	11.5±2.8	11.3±3.2	6
II-1	34.0±4.0	27.5±2.1	27.3±2.4	26.8±2.1	26.5±2.3	6
II-2	36.7±3.7	17.8±2.9	18.3±1.9	19.3±3.3	19.3±3.3	6
II-3	37.0±3.8	18.0±4.6	17.2±3.9	16.2±4.8	15.2±4.0	6
III-1	36.0±3.1	33.0±5.5*	32.0±5.1*	31.5±6.1*	30.8±6.4	6
III-2	36.8±3.7	26.3±4.5 <sup>†</sup>	26.0±4.4 <sup>†</sup>	24.8±4.2 <sup>†</sup>	23.5±4.2	6
III-3	35.8±3.5	17.3±2.5	17.5±2.3	17.0±2.3	15.0±5.0	6

All data are shown as the mean±the standard error of the mean. Control values measured were preoperative hemodynamic data. I=Preconditioning of perfusate 95% N<sub>2</sub>+5% CO<sub>2</sub> bubbling after pO<sub>2</sub> below 50 mmHg; II-1=Preconditioning of aortic cross clamp after 45 sec; II-2=Preconditioning of aortic cross clamp after 1 minute; II-3=Preconditioning of aortic cross clamp after 3 minute; III-1=Preconditioning of aortic cross clamp after 45 sec on the 2 rate; III-2=Preconditioning of aortic cross clamp after 1 minute on the 2 rate; III-3=Preconditioning of aortic cross clamp after 3 minute on the 2 rate. \*p<0.05 Control vs comparative group; <sup>†</sup>p<0.05 Group II vs Group III.

분에서 좋은 회복을 보였다(p<0.05). 한편 나머지 비교군 간의 비교에서도 제III-1군이 제II-1군에 비해 좋은 회복을 보였지만 통계적 의의는 없었다(p=NS)(Table 3).

### 5) 관 관류량의 변화

관 관류량의 비교에서 허혈 심정지전의 측정치에서는

통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며, 허혈 심정지 후 재관류 시의 회복률에서는 대조군에 비해 제I군에 낮은 회복을 보였으나, 제II-1군, 제III-1군 및 제III-2군에서 좋은 회복을 보였지만 통계적 유의성은 없었다(p=NS). 한편 비교군 간에서는 제III군이 좋은 회복을 보였으나 통계적으로는 모든 군 간의 비교에서 유의한 차이를 보

**Table 4.** Recovery of coronary flow after reperfusion

Group	Baseline (ml/min)	Recovery coronary flow (ml/min)				n
		5 min	10 min	20 min	30 min	
Control	15.3±2.9	14.2±3.9	14.2±3.9	13.7±3.9	13.8±4.0	7
I	15.3±3.3	11.8±2.0	11.5±2.3	11.3±1.8	11.0±1.9	6
II-1	15.7±2.3	15.5±2.0	15.3±2.1	15.0±1.8	14.7±2.2	6
II-2	16.2±3.9	14.5±3.1	14.2±2.4	13.7±2.5	13.2±2.6	6
II-3	15.8±3.1	14.3±2.2	13.7±3.9	14.2±2.6	14.5±2.3	6
III-1	17.0±2.3	16.7±2.3	16.5±2.6	17.2±4.0	17.6±4.3	6
III-2	16.5±2.6	16.2±2.8	15.0±2.9	15.0±2.8	14.8±2.7	6
III-3	16.2±3.1	14.3±2.8	14.0±2.2	13.8±2.3	13.5±2.2	6

All data are shown as the mean±the standard error of the mean. Control values measured were preoperative hemodynamic data. I=Preconditioning of perfusate 95% N<sub>2</sub>+5% CO<sub>2</sub> bubbling after pO<sub>2</sub> below 50 mmHg; II-1=Preconditioning of aortic cross clamp after 45 sec; II-2=Preconditioning of aortic cross clamp after 1 minute; II-3=Preconditioning of aortic cross clamp after 3 minute; III-1=Preconditioning of aortic cross clamp after 45 sec on the 2 rate; III-2=Preconditioning of aortic cross clamp after 1 minute on the 2 rate; III-3=Preconditioning of aortic cross clamp after 3 minute on the 2 rate.

**Table 5.** Recovery of cardiac output after reperfusion

Group	Baseline (ml/min)	Recovery cardiac output (ml/min)				n
		5 min	10 min	20 min	30 min	
Control	51.3±6.0	42.3±8.3	42.3±8.3	40.8±8.1	40.0±7.6	7
I	48.3±5.5	24.8±4.2	23.8±4.1	23.0±4.0	22.3±4.5	6
II-1	49.7±4.9	43.0±3.4	42.8±3.5	42.0±3.6	41.1±3.9	6
II-2	52.8±6.7	34.0±4.6	33.3±3.7	34.3±5.3	34.2±5.2	6
II-3	52.8±4.4	32.3±4.2	31.3±4.2	30.3±5.3	29.7±4.6	6
III-1	53.0±2.8	49.6±6.0*	48.3±6.1*	48.7±9.2*	48.5±9.1*	6
III-2	53.3±5.4	40.8±6.5 <sup>†</sup>	40.5±6.6 <sup>†</sup>	38.5±6.3 <sup>†</sup>	36.8±6.4	6
III-3	52.0±3.0	31.7±2.5	31.5±2.1	30.8±2.1	30.1±1.9	6

All data are shown as the mean±the standard error of the mean. Control values measured were preoperative hemodynamic data. I=Preconditioning of perfusate 95% N<sub>2</sub>+5% CO<sub>2</sub> bubbling after pO<sub>2</sub> below 50 mmHg; II-1=Preconditioning of aortic cross clamp after 45 sec; II-2=Preconditioning of aortic cross clamp after 1 minute; II-3=Preconditioning of aortic cross clamp after 3 minute; III-1=Preconditioning of aortic cross clamp after 45 sec on the 2 rate; III-2=Preconditioning of aortic cross clamp after 1 minute on the 2 rate; III-3=Preconditioning of aortic cross clamp after 3 minute on the 2 rate. \*p<0.05 Control vs comparative group; <sup>†</sup>p<0.05 Group II vs Group III.

지 않았다(Table 4).

#### 6) 심박출량의 변화

심박출량의 비교에서는 허혈 심정지전의 측정치에서는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 허혈 심정지 후 재관류 시의 비교에서는 대조군에 비해 제III-1군에서 간 좋은 회복을 보였으며(p<0.05), 나머지 모든 군에서는

낮은 회복률을 보였으나 통계적 의의는 없었다(p=NS). 한편 비교군 간에서는 제1군이 낮은 회복을 보였지만, 제III-2군이 제II-2군에 비해 좋은 회복을 보였다(p<0.05). 나머지 군 간의 비교에서는 제III군 모두에서 좋은 회복을 보였으나 통계적 유의성은 없었다(p=NS)(Table 5).

**Table 6.** Water content of the heart after reperfusion

Group	Wet weight (gm)	Dry weight (gm)	Water content (%)	n
Control	1.41±0.15	0.20±0.15	85.9±1.2	7
I	1.37±0.19	0.27±0.14	80.3±1.9 <sup>†</sup>	6
II-1	1.35±0.05	0.17±0.02	87.8±1.3	6
II-2	1.38±0.16	0.18±0.11	87.5±1.7	6
II-3	1.35±0.18	0.24±0.13	82.1±1.8*	6
III-1	1.37±0.17	0.18±0.14	87.0±2.5	6
III-2	1.36±0.16	0.22±0.14	83.8±2.2	6
III-3	1.37±0.04	0.22±0.02	84.4±1.2	6

Water content=[(wet weight-dry weight)/wet weight]×100. I=Preconditioning of perfusate 95% N<sub>2</sub>+5% CO<sub>2</sub> bubbling after pO<sub>2</sub> below 50 mmHg; II-1=Preconditioning of aortic cross clamp after 45 sec; II-2=Preconditioning of aortic cross clamp after 1 minute; II-3=Preconditioning of aortic cross clamp after 3 minute; III-1=Preconditioning of aortic cross clamp after 45 sec on the 2 rate; III-2=Preconditioning of aortic cross clamp after 1 minute on the 2 rate; III-3=Preconditioning of aortic cross clamp after 3 minute on the 2 rate. \*p<0.05; <sup>†</sup>p<0.01 Control vs comparative group.

### 7) 심근 수분함량 비교

적출 심장을 일정시간 동안 심정지 후 재관류를 실시하여 모든 혈액학적 측정치를 얻은 후 바로 떼어 80°C Dry oven에서 48시간 건조시킨 후 무게를 달아 심장의 수분함량을 측정하였다. 수분 함량의 비교에서는 대조군에 비해 비교군인 제I군이 매우 심한 심 부종이 있었으며(p<0.01), 제II-3군에서도 심한 심 부종이 있었다(p<0.05). 한편 비교군인 제II군과 제III군에서는 통계적 유의성이 없었다(p=NS)(Table 6).

## 고 찰

심장수술은 진단방법과 수술수기 발전 및 의료장비의 발달로 매우 괄목할 만큼 좋은 성적을 얻고 있으나 아직도 수술 후 수시간 내지 수일간 dopamine 등의 강심제 보조로 정상적인 심기능 회복을 도모하고 있다. 개심술 후 나타나는 심기능 저하는 수술 중 허혈로 인하여 생긴 심근손상에 의한 것으로 생각되어 이를 예방키 위해 저온법과 심정지액을 이용한 심근보호법을 사용하고 있으나 완전한 방법이 개발되어 있지 않은 상태이다. 심근의 허혈성 손상은 관동맥 질환에 의해 오기도 하나 개심술 과정에서도 올 수 있다. 심근의 허혈 상태가 일정한 시간이상 지속되면 재관류 시에 허혈에 의한 심근기능의 저하가 오게 되는데 이를 심근기절이라고 하며 많은 연구에서 이 상태가 15분 이상 지속되면 비가역적인 변화가 진행되어

심근세포의 괴사 및 심근 경색이 오게된다고 한다[3,4]. 이러한 허혈 상태의 반복은 그 효과를 누적시킨다고 생각되었지만 일단의 연구결과에서 반복적인 심근의 허혈 시에 세포 내의 고에너지 인산기의 손실이 누적되지 않는다는 것이 발표된 후[5,6], Murry 등[7]은 짧은 기간의 심근 허혈과 재관류가 반복되는 경우에 심근의 허혈에 의한 효과가 축적되지 않고 처음의 허혈에 의하여 일종의 조건화 상태가 되어 그 후 심근의 허혈 상태에서 견디는 힘이 증가한다는 실험결과를 발표하고 이를 허혈성 전조건화라고 하였다. 여러 동물실험의 결과가 허혈 조건부여가 경색을 줄이는 데 효과가 있음을 보여주었고 15분 이내 허혈은 조직의 괴사가 보이지 않으나 그 이상 시간이 경과하면 비가역적인 괴사를 나타내는 증거가 보인다고 하였다[12]. 허혈성 전조건화 시간에 관하여 Murry 등[7]은 개 실험에서 4차례의 5분간 관상동맥 차단과 5분간 재관류를 시행하는 것을 실험하였고, Li 등[13]은 단 한 번 5분간 관상동맥을 차단해도 심장 보호 효과를 갖는다고 하였으며, Van Winkle 등[14]은 5분간 관상동맥 차단을 한번만 해도 두번 시행한 것만큼 효과가 있다고 하였다. 2분간의 관상동맥 차단은 두 번 시행해도 심장 보호 효과가 없어 허혈성 전조건화의 심근 보호 시간의 범위는 2분에서 5분까지를 가장 적절한 것으로 보고 있다. 흰쥐를 이용한 실험에서 심근이 보호되는 효과적 기간은 2분에서 5분 사이이며 재관류 시 부정맥과 전기기계 커플링 장애는 2분에서 3분까지 관상동맥을 차단했을 때 가장 적게 생기는 것으로 보고하고 있다. Takeshima 등[15]은 허혈성 전조건화를 2,



3, 4 및 5분씩 시행하고 25분간 허혈 유도 후 60분간 재판류를 실시한 연구에서 2분간의 허혈성 전조건화를 시행하였을 때 재판류 시 부정맥과 이완기 심기능 부전이 가장 적게 생긴다고 하였으며, 1분에서 5분간의 허혈성 전조건화를 시행한 연구에서 2분에서 3분까지 허혈성 전조건화를 시켰을 때 심부정맥과 전기기계 커플링 장애가 가장 적게 발생하였다고 보고하였다[13]. 본 연구에서는 대동맥 차단 후 45초, 1분, 3분, 5분 및 10분 후 심정지액 주입 후 보존과 재판류를 실시하여 5분 및 10분 보존한 군은 회복되지 못하였으며, 대동맥 차단을 45초, 1분 및 3분간씩 2회 실시하여 전조건화를 부여한 실험에서는 45초를 시행한 군에서 가장 좋은 회복률을 보였다. 허혈성 전조건화 시간이 45초 군은 심박동에 이상 징후가 나타나기 전까지의 시간이 45초 정도로 측정되어 본 실험에서 나누어 실험하였다. 허혈성 전조건화를 하면 심근 및 관동맥 내피세포에서 여러 분비 물질들의 분비가 변화하여 허혈 상태에서 심근 세포의 괴사를 방지한다는 것이 최근에 인정되고 있는 가설이다. 허혈성 전조건화에 의한 심근 보호 효과는 장시간의 허혈 시 발생하는 유산축적의 감소 및 세포내산증의 감소[7], 허혈성 전조건화 때 분비되는 아데노신 등에 의한 membrane-bound receptors의 자극과 ATP 소비의 감소에 의한 세포구조[16], ATP-sensitive, 포타슘 channels의 opening[17], 그리고 장시간 허혈에 의한 세포 내  $Ca^{++}$ 의 증가억제[18] 등의 기전에 의하여 일어난다고 알려져 있다. 허혈성 전조건화를 하면 심근의 대사율의 변화로 ATP양이 일시적으로 증가하거나 ATP의 소모율이 감소하여 심근을 보호시킨다는 것이 알려진 다른 기전이다. Jennings 등[19]은 허혈성 전조건화는 심근 세포에서 ATP 등의 고에너지 인산염의 소모를 줄여 고에너지 인산염의 잔류량을 높이나 심근세포에서의 요구량이 감소한다는 것과는 별다른 관계가 없다고 발표하였다. 혈관의 내피세포가 분비하는 혈관 확장 인자인 일산화 질소도 허혈성 전조건화와 연관성이 있다. 허혈 후 재판류 시 일시적으로 혈류가 증가하는 현상인 반발성 과혈류(reactive hyperemia)에서 일산화 질소가 직접적 역할을 한다고 하였으나[20], 심근보호에서의 역할은 이산화질소 합성 차단제를 사용한 연구를 통해 부정되었다. 관동맥 내피세포의 일산화질소 분비기능이 고칼륨액 및 허혈 상태에 의하여 저하되지만 허혈성 전조건화는 내피세포의 확장인자의 분비 기능 회복에 도움을 주는 것으로 알려져 있다[21]. 994년 Cho[22]는 허혈성 전조건화를 행한 경우 심정지 후 좌심실 기능이 약간의 양호한 회복을 보였지만 허혈성

전조건화를 행하지 않은 경우보다 차이를 밝혀내지 못하였다. 심근 보호에 대한 연구 중 유전자 발현의 변화나 재판류 손상 방지에 대한 연구도 진행되고 있다. 재판류 손상은 심근 조직의 허혈 발생 후 불가역성 변화가 60분을 전후로 생길 수 있다고 알려져 있으나, 실제로는 60분 이내의 허혈, 재판류에도 충분한 심기능 회복이 어렵다. 이는 재판류 시 발생하는 free radical의 의한 것으로 생각되며, 이식 심장에서 허혈이 오래 진행되면 세포 내의 ATP는 감소하고 세포 내  $Ca^{++}$  농도가 상승하여 세포 내의 불활성 산소가 활성화되어 자기용해 쪽으로 유도된다고 하였다[23]. 1994년 Illes 등[10]은 심근 보호액을 이용한 심정지 허혈성 전조건화를 하게 되면 2시간 30분의 심정지 후 재판류를 해도 심근 보호 효과를 얻었다고 하였다. Saitoh에 의하면[24] 허혈성 전조건화에 의한 심근 보호 효과는 60분이 지나면 없어지기 시작하고 90분 정도 지나면 보호 효과가 사라지나 심근 보호액으로 심정지를 한 경우 2시간 30분 후에도 효과가 있었고 이식 심장 보존액에 심장을 보존한 경우 8시간 후에도 보호 효과가 있었으나 그 기전은 정확하게 알려지지 않았다고 하였다. 1998년 심근 보호액을 이용하여 심정지를 유도하고 동일 용액을 이용하여 2시간 동안 보존한 후 재판류 시의 회복에 있어 허혈 조건부여의 심근 보호효과에 있어서는 좋은 효과를 보였으나, 관동맥 관류량에서 별다른 차이를 발견하지 못하였다고 하였다[25]. 허혈성 전조건화에 대한 임상보고는 Deutsch 등[26]이 보고한 것으로 12명의 좌우관상동맥 혈관 성형술 환자에서 90초간 관상동맥을 폐쇄한 후 5분간 재판류를 실시하고, 다시 90초간 관상동맥을 폐쇄하였을 때, 2번째의 관상동맥 폐쇄 시 환자들이 흉통을 더 적게 호소하고, ST부의 상승도 더 적게 나타나며, 유산도 더 적게 생성되었다고 하였다. 사람에서 허혈성 전조건화는 관상동맥수술에서 효과가 있다고 알려져 있으나, 공여 심장 보존 시는 동물실험과 임상적용의 차이, 심근 보존액의 차이, 공여심장의 적출 시 여러 문제로 한계가 있다. 이를 극복하기 위해 약물적 전조건화 연구가 진행되고 있다[27]. 약물적 전조건화가 허혈성 전조건화와 같은 효과를 만들 수 있다면, 간편히 임상 적용이 가능하여 허혈성 전조건화의 대용방법으로 사용될 수 있을 것이다. 본 연구에서는 허혈성 전조건화가 재판류 시 심장 기능 회복의 혈액학적 변화와 자연 심박 재개율 및 심 부중에 미치는 영향을 보기 위해 전조건화를 부여한 후 임상에서 사용되고 있는 심정지액을 70 cm 높이압에서 2분간 주입한 후 30분 후에 다시 2분간 주입하여 60분간 심장을 10°C에서

보존 후 재관류를 실시하여 1, 3분에서는 심장기능이 회복되었으나, 5, 10분에서는 기능이 회복되지 않았다. 한편 심장기절이란 심근세포가 수축능력을 완전히 복구될 수 있는 범위에서 손상한 것을 말하며, 원인은 심근세포의 칼슘이용 능력이 결손되어 나타나는 것으로 생각된다. 허혈성 전조건화에 의한 보호효과가 칼슘을 이용한 수축 능력이 감소되어 조직의 대사 요구량이 줄어들어 나타나는 것이 아닌가 하는 생각이 들 수 있지만 허혈성 전조건화는 단지 1시간 정도만 가능해 이도 적절한 설명이 되지 않는다. Kirsch 등[28]은 쥐의 심근에서 ATP에 민감한 칼슘 통로는 A<sub>1</sub> adenosine 수용체에 의해 열리고 백일해 독소에 감수성이 있는 G 단백과 결합한다고 하였다. Gross 및 Auchampach[29]는 이 통로를 막는 glibenclamide로 전처리하면 개에서 허혈성 전조건화의 효과를 억제할 수 있다고 하였으나 Liu 및 Downey[30]의 쥐 실험에서는 glibenclamide로 허혈성 전조건화의 보호효과를 억제할 수 없었다. 현재로서는 이런 차이의 이유를 알 수 없으나, 허혈성 전조건화의 심근 보호기전으로 여러 가지가 작용하고 있는 것으로 생각된다. 본 연구는 혈액학적 수치만 관찰한 것이며 미세구조나 경색의 크기 같은 구조적 관찰을 한 연구와 CK-MB, Tn-I 같은 심근 효소의 변화와 세포 내 생화학적 변화의 관찰도 필요할 것으로 보인다. 현재까지 허혈성 전조건화의 정확한 작용기전을 잘 모르고 있다. 여러 동물실험을 통해 허혈성 전조건화의 효과를 확인할 수 있었으며 임상에서 허혈성 전조건화를 시행한다면 그 효과를 얻을 수 있을 것으로 생각한다. 앞으로 개심술 시 허혈성 전조건화를 시행할 수 있는 방법에 대하여 많은 연구가 필요할 것이다.

## 결 론

흰쥐의 적출 심장을 이용하여 허혈성 전조건화 유발이 심근보호에 미치는 영향에 대한 연구를 통하여 다음과 같은 결론을 얻었다. 자연 심박 재개울에서는 대동맥을 차단하여 전조건화를 부여한 군에서 좋은 회복을 보였고, 전조건화로 허혈을 유발하여 재관류 실시 후 혈액학적 변화에서는 대조군에 비해 관류액 자체를 이용한 군과 대동맥 차단 후 재관류로 심기능을 회복시키지 않고 일정 시간 후 심정지액을 투여한 군에서는 낮은 회복률을 보였으나, 대동맥 차단 후 심장박동 이상 징후가 나타나기 바로 전까지 짧은 시간 동안 허혈 전조건화를 부여한 후 재관류로 심기능 회복을 2회 시켜 전조건화를 부여한 군

(GIII-1, 45초씩, 2회)에서는 좋은 회복을 보였다. 적출 심장만으로는 다른 장기의 영향을 배제한 경우에 심근보호액 자체보다 허혈 전조건화를 부여한 심근보호액 군에서 허혈 전조건화 시 심박동의 이상 징후가 출현하기 직전까지 짧은 시간 동안 허혈을 실시하는 것이 대조군보다 심박동 회복, 수축기 대동맥압, 심박출량의 회복에서 좋은 결과를 얻을 수 있었으나 허혈 전조건화 부여로 심박동이 소실된 후 심정지액을 투여한 군에서는 별 다른 효과를 얻을 수 없었다. 이상의 결과로 대동맥을 차단하여 2회 재관류를 실시하여 전조건화를 유발한 후 심박동 이상 출현 이전에 심정지액을 주입하여 심장을 보호하는 것이 심기능 회복에 효과가 있었으며, 앞으로 전조건화를 유발하는 효과적인 방법에 대해서는 계속적인 연구가 필요하리리 생각된다.

## 참 고 문 헌

1. Ganote CE, Armstrong S, Downey JM. Adenosine and A selective agonists offer minimal protection against ischemic injury to isolated rat cardiomyocytes. Cardiovasc Res 1993;27:1670-6.
2. Hearse DJ. Reperfusion of ischemic myocardium. J Mol Cell Cardiol 1977;9:605-16.
3. Bolli R. Mechanism of myocardial "stunning". Circulation 1990;82:723-38.
4. Heyndrickx GR, Millard RW, McRithie RJ, Maroko PR, Vatner SF. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. J Clin Invest 1975;56:978-85.
5. Swain JL, Sabina RL, Hines JJ, Greenfield JC, Holmes EW. Repetitive episodes of brief ischemia do not produce cumulative depletion of high energy phosphate compound. Cardiovasc Res 1984;18:264-9.
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;25:H1306-9.
7. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation 1986;74:1124-36.
8. Schott RJ, Rohmann S, Braun ER, Schaper W. Ischemic preconditioning reduces infarct size in swine myocardium. Ci Res 1990;6:1133-42.
9. Cave AC, Collis CS, Downey JM, Hearse DJ. Improved functional recovery by ischaemic preconditioning is mediated by adenosine in the globally ischaemic isolated rat heart. Cardiovasc Res 1993;27:663-8.
10. Illes RW, Wright JK, Inners-Mcbride K, Yang CJ, Tristan

- Ischrmic preconditioning improves preservation with crystalloid cardioplegia.* Ann Thorac Surg 1994;58:1481-5.
11. Lee CK, Choi HH. *Perfusion techniques using the modified isolated working rat heart model.* Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1980;13:338-45.
  12. Jennings RB, Ganote CE. *Mitochondrial structure and function in acute myocardial ischemic injury.* Circ Res 1976;38:180-91.
  13. Li GC, Vasquez JA, Gallagher KP, Lucchesi BR. *Myocardial protection with preconditioning.* Circulation 1990;82:609-19.
  14. Van Winkle DM, Thornton J, Downey DM, Downey JM. *The natural history of preconditioning: cardioprotection depends on duration of transient ischemia and time to subsequent ischemia.* Coron Artery Dis 1991;2:613-21.
  15. Takeshima S, Vaage J, Valen G. *Preconditioning the globally ischemic isolated rat heart: the impact of the preconditioning mode on post-ischemic systolic and diastolic function.* Scand J Clin Lab Invest 1997;57:637-46.
  16. Bugge E, Ytrehus K. *Ischaemic preconditioning is protein kinase C dependent but not through stimulation of alpha adrenergic or adenosine receptors in the isolated rat heart.* Cardiovasc Res 1995;29:401-6.
  17. Grover GJ, Dzwonczyk S, Parham CS, Sleph PG. *The protective effects of cromakalim and pinacidil on reperfusion function and infarct size in isolated perfused rat hearts and anesthetized dogs.* Cardiovasc Drugs Ther 1990;4:465-74.
  18. Tani M, Neely JR. *Intermittent perfusion of ischemic myocardium. Possible mechanisms of protective effects on mechanical function in isolated rat heart.* Circulation 1990;82:536-48.
  19. Jennings RB, Murry CE, Reimer KA. *Energy metabolism in preconditioned and controled myocardium: Effect of total ischemia.* J Mol Cardiol 1991;23:1449.
  20. Yamabe H, Okumura K, Ishizaka H, Tsuchiya T, Yasue H. *Role of endothelium derived nitric oxide in myocardial reactive hyperemia.* Am J Physiol 1992;32:H8-14.
  21. Lin PJ, Chang CH, Yao PC, Liu HP, Hsieh HC. *Endothelium dependent contraction of canine coronary artery is enhanced by crystalloid cardioplegic solution.* J Thorac Cardiovasc Surg 1995;109:99-105.
  22. Cho DY. *Ischemic preconditioning on left ventricular function after cardiac arrest in isoated rat heart.* Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1994;27:563-70.
  23. Trump BF, Berezesky IK, Osornio-Vargas AR. *Cell death and disease process. The roll if calcium. Cell Death in Biology and Pathology.* In: Bowen ID, Lockshin RA. New York: Chapman and Hall. 1981; p209.
  24. Saitoh Y, Gu K, Kin S, et al. *Ischemic preconditioning improves cardiac functional recovery following preservation with University of Wisconsin solution.* Transplantation 1995; 60:1079-83.
  25. Cheon YJ, Lee IS, Kim YS, et al. *Effect of global ischemic preconditioning after cardioplegic arrest -Langendorff isolated heart study-.* Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 31:95-101.
  26. Deutsch E, Berger M, Kussmaul WG, Hirshfeld JW, Herrmann HC, Laskey WK. *Adaptation to ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty. clinical, hemodynamic, and metabolic features.* Circulation 1990;82:2044-51.
  27. Joyeux M, Godin Ribuot D, Ribuot C. *Resistance to myocardial infarction induced by heat stress and the effect of ATP-sensitive potassium channel blockade in the rat isolated heart.* Br J Pharmacol 1998;123:1085-8.
  28. Kirsch GE, Codina J, Birnbaumer L, Brown AM. *Coupling of ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels to AI receptors by G proteins in rat ventricular myocytes.* Am J Physiol 1990;259:820-6.
  29. Gross GJ, Auchampach JA. *Blockade of ATP-sensitive potassium channels prevents myocardial preconditioning in dogs.* Circ Res 1992;70:223-33.
  30. Liu-Y, Downey JM. *Ischemic preconditioning protects against infarction in rat heart.* Am J Physiol 1992;263:H1107-12.

=국문 초록=

배경: 개심술 후 나타나는 심기능 저하는 수술 중 허혈로 인하여 생긴 심근손상에 의한 것으로 심근 허혈 상태가 반복되는 경우에 허혈 상태에 의한 심근기능의 손상이 축적되지 않고 오히려 먼저 온 허혈 상태에 의하여 심근세포가 일종의 조건화 상태가 되어 허혈에 견디는 힘이 증가하여 장시간의 허혈이 오는 경우에 허혈에 의한 심근손상을 줄일 수 있다고 하여 이를 허혈성 전조건화라고 하는데, 허혈성 전조건화의 효과는 심근손상을 감소시키고, 재관류 시 심근회복에 좋은 영향을 미치며, 부정맥의 빈도를 감소시킨다고 하였다. 이러한 허혈성 전조건화를 본원에서 사용하는 중외1호 심정지액을 흰쥐의 적출 심장에 이용하여 심근보호 효과를 알아보코자 본 연구를 실시하였다. 대상 및 방법: 실험동물은 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐를 사용하였으며, 케놀라를 삽관한 후 modified isolated working heart model에 부착 고정하였다. 관류과정은 비작업성 순환과 작업성 관류로 나누어 실시하였으며, 작업성 관류를 20분간 실시하고 이 때 심박동수, 대동맥압, 대동맥관류량, 관관류량을 측정기록 하였다. 대조군은 적출심장을 작업성 순환 20분 후 대동맥 차단과 동시에 심정지액을 주입하여 60분간 보존 후 재관류를 실시하여 회복시킨 군이며, 비교군은 허혈성 전조건화로 관류액 자체를 저산소 증으로 만들어 허혈을 유발시킨 후 심정지액을 주입하여 60분간 보존시킨 군(제I군), 작업성 관류 20분 후 대동맥 차단을 실시하여 허혈을 유발시킨 후 재관류 없이 심근보호액을 45초(제II-1), 1분(제II-2군), 3분(제II-3군) 주입한 군과, 작업성 관류 20분 후 45초(제III-1군), 1분(제III-2군) 및 3분(제III-3군)간 대동맥 차단을 실시한 후 2분간 재관류를 실시하여 심장을 회복시킨 후 다시 동일 방법으로 2회 실시 후 심근보호액을 주입한 군으로 나누었으며, 모든 군에서 60분간 보존시킨 후 재관류를 실시하여 회복정도를 혈액학적 성적만을 측정 비교하였다. 결과: 자연 심박동 출현시간은 대조군에 비해 제I군, 제II-3군, 제III-2군 및 제III-3군에서 매우 늦은 출현시간을 보였고( $p < 0.01$ ), 제II-1군과 제III-1군에서도 늦은 출현은 보였지만 통계적 유의성은 없었다( $p = NS$ ). 심박동수의 비교에서는 대조군에 비해 제III-1군이 가장 좋은 회복을 보였고( $p < 0.05$ ), 비교군 간의 비교에서도 제III-1군이 제II-1군보다 좋은 회복을 보였고( $p < 0.05$ ). 대동맥 수축기압에서도 제III-1군( $p < 0.05$ )에서 좋은 회복을 보였고, 대동맥 차단 구간에서도 제III-1군이 제II-1군에 비해 가장 좋은 회복을 보였고( $p < 0.01$ ). 심박출량에서는 대조군에 비해 제III-1군이 좋은 회복률을 보였고( $p < 0.05$ ), 비교군 간에서는 제III-1군이 제II-1군보다 좋은 회복을 보였으나 통계적 유의성은 없었지만( $p = NS$ ), 제III-2군이 제II-2군에 비해 좋은 회복을 보였고( $p < 0.05$ ). 심부종의 평가에서는 대조군에 비해 제I군( $p < 0.01$ )과 제II-3군( $p < 0.05$ )에서 심부종이 심한 것을 알 수 있었다. 결론: 적출 심장만으로는 다른 장기의 영향을 배제한 경우에 심근보호액 자체보다 허혈 전조건화를 부여한 심근보호액 군에서 허혈 전조건화 시 심박동의 이상 징후가 출현하기 직전까지 짧은 시간 동안 허혈을 실시한 후 재관류시킨 뒤 심정지액을 주입하여 심장을 보호하는 것이 심기능 회복에 효과가 있는 것으로 생각되며, 앞으로도 계속적인 연구가 필요할 것이다.

- 중심 단어 : 1. 허혈성 전조건화  
2. 허혈/재관류  
3. 장기 보존  
4. 실험 모델