

흰쥐의 적출심장에서 HTK 용액의 심근보호 효과

송 원 영* · 장 봉 현** · 김 규 태**

The Effect of the Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate (HTK) Solution on Myocardial Protection in Isolated Rat Heart

Won Young Song, M.D.*, Bong Hyun Chang, M.D.**, Kyu Tae Kim, M.D.**

Background: The Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate (HTK) solution has been shown to provide the excellent myocardial protection as a cardioplegia. The HTK solution has relatively low potassium as an arresting agent of myocardium, and low sodium content, and high concentration of histidine biological buffer which confer a buffering capacity superior to that of blood. Since HTK solution has an excellent myocardial protective ability, it is reported to protect myocardium from ischemia for a considerable time (120 minutes) with the single infusion of HTK solution as a cardioplegia. The purpose of this study is to evaluate the cardioprotective effect of HTK solution on myocardium when the ischemia is exceeding 120 minutes at two different temperature (10 to 12°C, 22 to 24°C) using the Langendorff apparatus. **Material and Method:** Hearts from Sprague-Dawley rat, weighing 300 to 340 g, were perfused with Krebs-Henseleit solution at a perfusion pressure of 100 cm H₂O. After the stabilization, the heart rate, left ventricular developed pressure (LVDP), and coronary flow were measured. Single dose of HTK solution was infused into the ascending aorta of isolated rat heart and hearts were preserved at four different conditions. In group 1 (n=10), hearts were preserved at deep hypothermia (10~12°C) for 2 hours, in group 2 (n=10), hearts were preserved at moderate hypothermia (22~24°C) for 2 hours, in group 3 (n=10), hearts were preserved at deep hypothermia for 3 hours, and in group 4 (n=10), hearts were preserved at moderate hypothermia for 3 hours. After the completion of the preservation, the heart rate, left ventricular developed pressure, and coronary flow were measured at 15 minutes, 30 minutes, and 45 minutes after the initiation of reperfusion to assess the cardiac function. Biopsies were also done and mitochondrial scores were counted in two cases of each group for ultrastructural assessment. **Result:** The present study showed that the change of heart rate was not different between group 1 and group 2, and group 1 and group 3. The heart rate was significantly decreased at 15 minutes in group 4 compared to that of group 1 (p<0.05 by ANCOVA). The heart rate was recovered at 30 minutes and 45 minutes in group 4 with no significant difference compared to that of group 1. The decrease of LVDP was significant at 15 minutes, 30 minutes and 45 minutes in group 4 compared to that of group 1 (p<0.001 by ANCOVA). Coronary flow was significantly decreased at 15 minutes, 30 minutes, and 45 minutes in group 4 compared to that of group 1 (p<0.001 by ANCOVA). In ultrastructural assessment, the mean myocardial mitochondrial scores in group 1, group 2, group 3, and group 4 were 1.02±0.29, 1.52±0.26, 1.56±0.45, 2.22±0.44 respectively. **Conclusion:** The HTK solution provided excellent myocardial protection regardless of myocardial temperature for 2 hours. But, when ischemic time exceeded 2 hours, the myocardial hemodynamic

*굿모닝 의원

Good Morning Clinic

**경북대학교병원, 경북대학교 의과대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Kyungpook National University Hospital, Kyungpook National University College of Medicine

논문접수일 : 2004년 5월 1일, 심사통과일 : 2004년 7월 2일

책임저자 : 김규태 (700-721) 대구광역시 중구 삼덕동 2가 50, 경북대학교병원, 경북대학교 의과대학 흉부외과학교실
(Tel) 053-420-5665, (Fax) 053-426-4765, E-mail: ktkim@knu.ac.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

function and ultrastructural changes were significantly deteriorated at moderate hypothermia (22~24°C). This indicates that it is recommended to decrease myocardial temperature when myocardial ischemic time exceeds 2 hours with single infusion of HTK solution as a cardioplegia.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2004;37:632-643)

Key words: 1. Cardioplegic solutions
2. Myocardial protection
3. Cardioplegia
4. Organ preservation

서 론

1953년 Lewis와 Taufic[1]이 저체온법에 의한 개심수술에 성공한 이후, 현재까지의 심장 수술의 비약적인 발전은 심근보호법의 발달에 기인한다고 하여도 과언이 아닐 것이다. 개심수술 시 필연적인 심근허혈 상태에서 심근을 보호하는 방법이 많이 개발되어 왔지만, 저온과 완전한 심정지로 심근의 산소요구량을 감소시키는 것이 가장 기본적이고 중요한 요소이며, 이 두 요소를 충족시키고자 냉각 심정지액을 사용하고 있다.

1955년 Melrose 등[2]이 potassium citrate를 관상동맥 내로 주입함으로써 이완상태의 심정지를 유도할 수 있다고 보고한 이래, 이상적인 심정지액을 개발하기 위하여 그 구성성분과 농도, 투여방법 등에 관한 연구가 계속되어 왔다. 현재 임상에서 사용하고 있는 대부분의 심정지액은 심정지를 유도하기 위하여 고농도의 칼륨(potassium)을 주성분으로 하고, 호기성 및 혐기성 에너지 생산을 위한 기질(substrate)과 적절한 pH 유지를 위한 완충제(buffer) 등을 포함하며, 심근의 온도를 낮추기 위하여 냉각하여 주입한다. 많은 심정지액이 개발되어 임상에서 사용되고 있지만, 복잡 심장 기형의 수술에 따른 허혈시간의 증가, 술 전 현저한 심기능 저하를 동반한 심장질환에 대한 수술의 증가, 허혈성 심근 손상을 동반한 응급 관상 동맥 수술의 필요성 증가 등에 따라 보다 더 이상적인 심근 보호 효과를 갖는 심정지액의 개발이 절실히 요구되는 상황이다.

1964년 Bretschneider[3]에 의해 개발되었던 Bretschneider 심정지액은 임상에서 우수한 심근보호 효과를 입증하였지만, 지속적인 보안을 거듭하여 현재의 HTK (Histidine-tryptophan-ketoglutarate) 용액으로 발전하였는데, 이 용액은 심장수술 시의 심정지액으로서뿐만 아니라 심장, 신장,

간, 췌장 등의 장기 이식수술에서 이식장기의 보존액으로서의 효과도 우수하여 최근 주목을 받고 있다. HTK 용액의 특징은 다른 심정지액에 비하여 비교적 낮은 농도인 10 mEq/L의 칼륨을 함유하며, 생물학적 완충제인 histidine과 histidine hydrochloride를 사용하여 혈액보다 우수한 완충능을 제공한다는 점이다. Bretschneider[4]는 HTK 용액의 심근 보호 효과가 뛰어나기 때문에 추가 주입 없이 1회 주입만으로도 120분간의 심근 허혈을 견딜 수 있다고 하였다.

저자들의 연구에서는 흰쥐의 적출심장에서 HTK 용액 1회 투여에 따른 혈류역학적 심기능과 심근 미세구조의 변화를 보존온도와 보존시간을 달리하여 관찰함으로써 HTK 용액 1회 투여 후 온도에 따라 허용 가능한 허혈시간을 알고자 하였다.

대상 및 방법

1) 실험 재료

실험은 체중 300~340 g 정도의 Sprague-Dawley계 흰쥐를 사용하였다. 4개 군으로 나누어 각 군 10마리의 흰쥐를 사용하였다. 본 실험에 사용한 적출 심장의 관류장치는 Langendorff에 의해 고안된 비작업성 체외관류 모형을 경북의대 흉부외과학교실에서 개량한 것을 사용하였다(Fig. 1). 적출 심장의 관류액은 Krebs-Henseleit완충액(Table 1)을 사용하였고, HTK 용액은 Dr. F. Kohler Chemie GmbH사의 Custodiol® 용액(Table 2)을 사용하였다.

2) 실험 모형

Langendorff의 비작업성 관류장치의 전 회로를 Krebs-Henseleit완충액으로 충진하였다. 산소와 이산화탄소를 95%

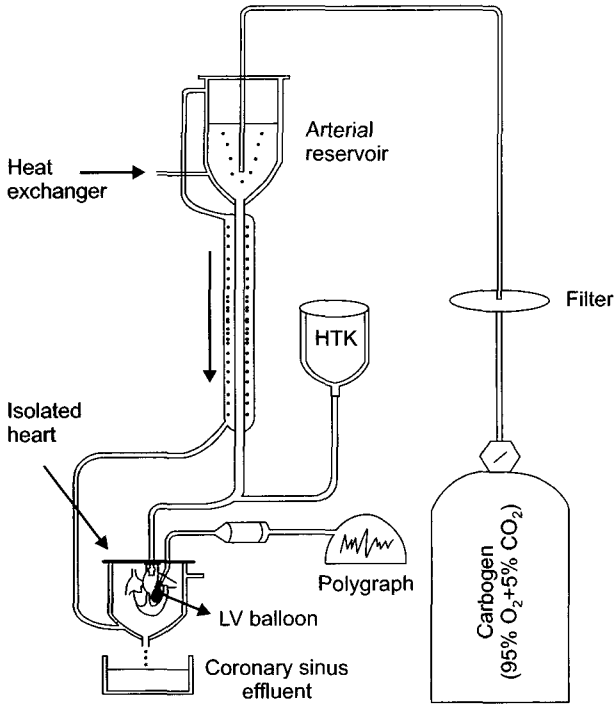


Fig. 1. Diagram of the isolated heart perfusion circuit. The heart is perfused at a constant perfusion pressure of 100 cm H₂O with oxygenated Krebs-Henseleit buffer solution. LV=Left ventricle.

와 5%의 비율로 섞은 혼합기체(Carbogen)를 가스필터를 거쳐 관류액 동맥저장실(arterial reservoir)로 유도하여 관류액을 산화시켰다. 산화된 관류액은, 산소분압이 500 mmHg 이상, 이산화탄소분압은 35~42 mmHg, 관류액의 pH는 7.38~7.42의 범위가 되도록 조절하였다. 동맥저장실, 관류회로 및 심장보온실의 외벽에 물이 순환할 수 있는 공간을 만들어 열교환기와 연결하고, 여기에 Fisher Scientific사의 항온순환기(Isotemp constant temperature circulation Model 8000)를 이용하여 37°C 물을 순환시켜 항온상태를 유지하였다.

3) 실험 방법

실험용 흰쥐는 sodium pentobarbital (30 mg/kg)을 복강내 주입하여 전신마취시킨 후 수술대에 고정시키고, heparin 1,000단위를 대퇴정맥으로 주사하였다. 개흉하여 심장을 적출하고, 빙설위에서 적출심장을 다듬어 상행대동맥에 삽관하여 Langendorff 관류장치에 연결한 후, 미리 충전해 둔 37°C의 Krebs-Henseleit 완충액으로 100 cmH₂O의 압력으로 관류시켰다. Krebs-Henseleit 완충액으로 관류

Table 1. Composition of Krebs-Henseleit buffer solution

Component	mM/L
NaCl	118.0
KCl	4.70
CaCl ₂	2.52
KH ₂ PO ₄	1.18
MgSO ₄	1.66
NaHCO ₃	24.88
Glucose	5.55
pH (5 vol % CO ₂)	7.4
Na-pyruvate	2.0

Table 2. Composition of HTK solution

Component	mM/L
NaCl	15
KCl	9
MgCl ₂	4
α -Ketoglutarate	1
Tryptophan	2
L-Histidine	180
L-Histidine-HCl	18
Mannitol	30

를 시작하여 20분 정도의 안정기간을 거친 후, 18 G 캐놀라에 연결된 Latex balloon (No 5, 0.2 mL)을 관류 중인 적출심장의 좌심방을 통해 좌심실에 거치시키고, 캐놀라를 압력변환기를 통하여 polygraph (Model 7 series, GRASS Instruments, Quincy, Mass., USA)에 연결하여 허혈 전 혈류역학적 심기능을 측정하였다. 적출심장의 좌심실 이완기압력이 10 mmHg가 되도록 Latex balloon을 팽창시킨 뒤, 약 5분간의 안정화 후, 심박동수, 좌심실내압(left ventricular developed pressure)을 측정하였고, 관 관류량을 측정하기 위해서는 좌심실 이완기압력이 0 mmHg가 되도록 balloon의 팽창을 해제하고, 적출심장에서 심장 보온실로 유출되는 관류액을 3분간 모아 단위 시간당 관류량을 측정하였다. 이 측정치들을 각 군의 대조치로 하였다. 대조치 측정을 다 끝낸 후, Krebs-Henseleit 완충액에 의한 적출심장의 관류를 중지하고, 상행대동맥을 통하여 HTK 용액을 주입하여 심정지를 유도하였다. 약 5~9°C로 냉각시킨 HTK 용액을 1 mL/min/g (심장무게추정치)의 용량으로, 처

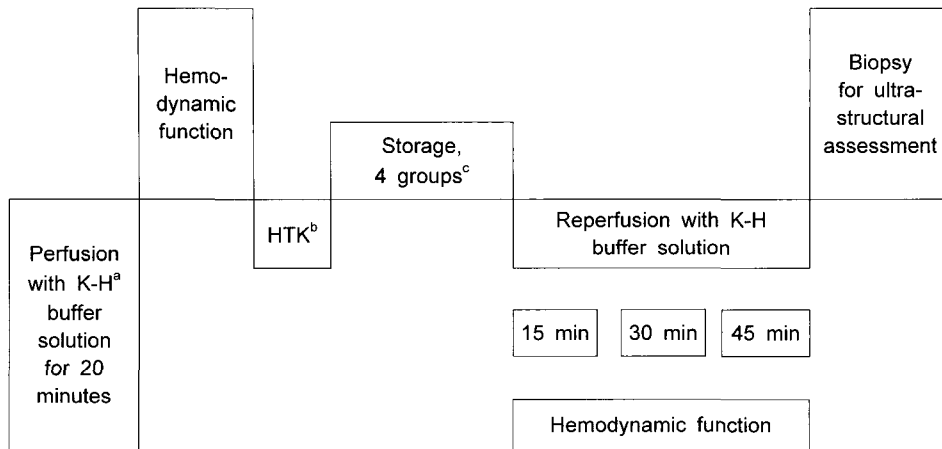


Fig. 2. Experimental design. a=Krebs-Henseleit solution; b=Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate solution; c=Group 1, stored for 2 hours at 10~12°C, Group 2, stored for 2 hours at 22~24°C, Group 3, stored for 3 hours at 10~12°C, Group 4, stored for 3 hours at 22~24°C.

음에는 약 100 mmHg의 압력으로 주입하여 심정지를 유발시킨 다음, 다시 압력을 40~50 mmHg로 낮추어 나머지 양을 약 6분에 걸쳐 주입하였다. HTK 용액은 1회만 투여하였다. HTK 용액 주입을 끝낸 후, 적출심장을 제1군은 10~12°C의 얼음상자(ice box)에서 2시간 동안 보존, 제2군은 실온(22~24°C)에서 2시간 보존, 제3군은 10~12°C의 얼음상자(ice box)에서 3시간 보존, 제4군은 실온(22~24°C)에서 3시간 보존하였다. 보존을 끝낸 적출심장은 다시 Langendorff 관류장치에 연결시켜 Krebs-Henseleit 완충액으로 재관류를 시작하여, 각각 15분 후, 30분 후, 45분 후에 상기한 대조치를 구할 때와 같은 방법으로 좌심실내압, 심박동수, 관 관류량 등을 측정하였다. 실험을 끝낸 심장은 체외관류장치에서 분리한 다음, 심첨부의 좌심실 일부를 생검하여 전자현미경으로 심근의 미세구조 변화를 관찰하였다(Fig. 2).

4) 실험 관찰 및 분석

심장의 혈류역학적 심기능을 평가하기 위하여 허혈 전, 후의 심박동수, 관 관류량, 좌심실내압 등을 측정하였는데, 관 관류량은 분(minute)당, 심장의 단위 무게(gram)당 값으로 표시하였고, 좌심실내압은 polygraph(Model 7 series, GRASS Instruments, Quincy, Mass., USA)를 통해 기록된 수축기압과 이완기압의 차이로 표시하였다.

심근의 전자현미경적 미세구조 관찰은 각 군에서 혈류역학적 심기능검사상 비교적 중간값을 보인 2예에서 생검 채취한 심첨부 주위의 좌심실 심근을 이용하였다. 생검한

심근은 즉시 2.5% glutaraldehyde용액(0.1 M phosphate buffer, pH 7.4, 4°C)에 2시간 동안 전고정하고, 1% O₄용액(0.1M phosphate buffer, pH 7.4, 실온)에 2시간 동안 후고정하였다. 이후 계열 ethanol에 탈수, propylene oxide로 치환한 후, Luft 방법에 의해 epon-혼합물로 포매하였다. 포매된 조직은 1μm 두께로 박절하고, alkaline toluidine blue로 염색하여 우선 광학현미경으로 검경하여 관찰 부위를 결정한 후, MT-2B Porter Blum ultramicrotome으로 diatome knife를 사용하여 두께 40~60 nm로 초박절하여, 초박절편을 uranyl acetate와 lead citrate로 이중 전자염색한 후, Hitachi H-7000 전자현미경으로 가속전압 75 KV에서 관찰하였다. 심근손상 정도는 Flameng 등[5]에 의한 기준을 사용하였고, 한 사람의 병리조직학자에 의하여 판정되었다. 관찰 부위는 10,000배 시야에서 사립체(mitochondria)수가 20개 혹은 그 이상이 되는 부위를 임의로 5 부위 이상 선택하여 촬영하였다. 사립체의 미세구조변화를 반정량적 방법으로 계산하기 위해서 변화정도에 따라 5등급으로 나누었는데, 정상구조는 0점, 비교적 구조물이 잘 보존되어 있으나 과립(granule)이 소실된 경우는 1점, 과립상이 없으면서 기질이 청정화(clarification)되었으나 부종 정도는 심하지 않은 경우는 2점, 기질의 청정화와 cristae의 파괴가 있으면서 부종의 정도가 심한 경우에는 3점, cristae와 사립체막의 파괴가 있는 경우에는 4점의 점수를 부여하였다. 각 심근당 100개의 사립체 점수를 판정한 후, 평균치를 구하여 이것을 각 심근의 사립체 점수(mitochondrial score)로 하였다.

Table 3. Changes of heart rate

Group	Pre-ischemia	Reperfusion		
		15 min	30 min	45 min
1 (n=10)	251.50 ± 13.25	244.50 ± 13.83	236.00 ± 13.33	235.50 ± 13.93
2 (n=10)*	309.00 ± 3.79	291.00 ± 5.67	286.00 ± 6.00	284.00 ± 9.57
3 (n=10)*	310.00 ± 9.89	274.00 ± 14.08	271.00 ± 9.00	275.00 ± 8.33
4 (n=10)	309.00 ± 11.00	242.00 ± 10.31 [†]	261.00 ± 12.24	262.00 ± 10.52

*=p-value < 0.05 by repeated measures ANOVA; [†]=p-value < 0.001 by ANCOVA.

5) 통계 분석

자료의 통계학적 분석은 SAS (Statistical Analysis System, Version 6.12) 통계프로그램을 이용하여 실시하였다. 양적 자료는 평균±표준오차로 표시하였고 심근미세구조 변화의 비교는 각 군당 2예에서 실험하였으므로 평균±표준편차만 표시하였다. 대조군과 비교군 간의 혈류역학적 심기능검사치의 시간적 경과에 따른 변화양상 비교는 반복측정 분산분석법(repeated measures analysis of variance; ANOVA)을 사용하였고, 사후검정은 Scheffe법을 이용하여 각 군 간의 차이를 비교하였다. 그리고 군 간의 시간적 경과별 변화 정도의 차이에 대한 비교는 최초 값을 공변량으로 처리한 공분산분석(analysis of covariance; ANCOVA)을 시행하였다. 유의수준은 0.05로 하였다.

결 과

HTK 용액의 심근보호 효과와 심근온도가 심근보호에 미치는 영향을 알아보기 위하여 Langendorff 관류장치를 이용하여 쥐의 적출심장에 HTK 용액을 1회 투여하여 심정지를 일으킨 후 보존온도와 보존시간을 달리하여 혈류역학적 심기능의 변화와 심근 미세구조의 변화를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 혈류역학적 심기능의 변화

(1) **심박동수:** 허혈 전과 재관류 후 15분, 30분, 45분에서의 각 군의 심박동수(회/분)를 측정하여 제1군과 제2군, 제1군과 제3군, 제1군과 제4군을 비교하였다(Table 3, Fig. 3). 제1군과 제2군, 제1군과 제3군의 비교에서 시간에 따른 심박동수의 변화 양상은 동일하며, 허혈 전 상태에서 측정된 심박동수를 공변량으로 공분산분석을 시행하여

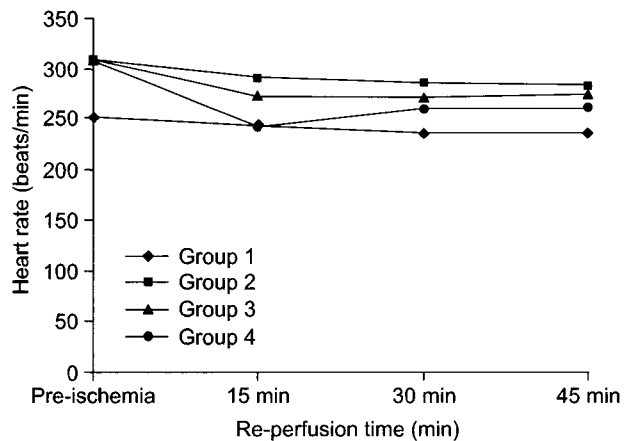


Fig. 3. Changes of heart rate.

심박동수를 보정하고 재관류 후 15분, 30분, 45분에서 측정된 심박동수를 비교하였을 때, 모두에서 유의한 차이가 없었다. 그러나 제1군과 제4군의 비교에서는 시간에 따른 심박동수의 변화 양상이 달랐고, 공분산분석 보정방법을 이용한 심박동수의 비교에서도 재관류 후 15분에서의 심박동수 감소량이 1군에 비해 4군에서 유의하게 컸으나 30분, 45분에서는 유의한 차이가 없었다.

(2) **좌심실 내압:** 허혈 전과 재관류 후 15분, 30분, 45분에서 각 군의 좌심실내압을 측정하여 제1군과 제2군, 제1군과 제3군, 제1군과 제4군을 비교하였다(Table 4, Fig. 4). 제1군과 제2군의 비교에서 시간에 따른 좌심실내압의 변화 양상은 동일하며, 허혈 전 상태에서 측정된 좌심실내압을 공변량으로 공분산분석을 시행하여 좌심실내압을 보정하고 재관류 후 15분, 30분, 45분에서 측정된 좌심실내압을 비교했을 때도 모두에서 유의한 차이가 없었다. 제1군과 제3군의 비교에서는 시간에 따른 좌심실내압의 변화 양상은 달랐지만 공분산분석 보정방법을 이용하여

Table 4. Changes of left ventricular developed pressure

Group	Pre-ischemia	Reperfusion		
		15 min	30 min	45 min
1 (n=10)	146.00±3.56	132.00±2.81	125.00±2.98	117.50±3.27
2 (n=10)	162.00±6.38	134.00±5.31	131.00±4.88	124.50±4.86
3 (n=10)*	169.00±4.64	144.50±4.80	130.00±5.77	122.50±6.47
4 (n=10)*	141.00±6.70	68.00±4.23 [†]	71.00±3.48 [†]	62.00±3.89 [†]

*=p-value<0.05 by repeated measures ANOVA; [†]=p-value <0.001 by ANCOVA.

Table 5. Changes of coronary flow

Group	Pre-ischemia	Reperfusion		
		15 min	30 min	45 min
1 (n=10)	20.60±1.13	17.50±0.78	15.90±0.84	14.60±0.90
2 (n=10)	24.00±1.13	18.10±0.57	16.60±0.76	15.30±0.86
3 (n=10)	24.40±1.09	17.90±1.31	15.70±1.20	14.30±1.02
4 (n=10)*	22.90±1.23	11.80±0.55 [†]	11.30±0.79 [†]	9.60±0.62 [†]

*=p-value<0.01 by repeated measures ANOVA; [†]=p-value <0.001 by ANCOVA.

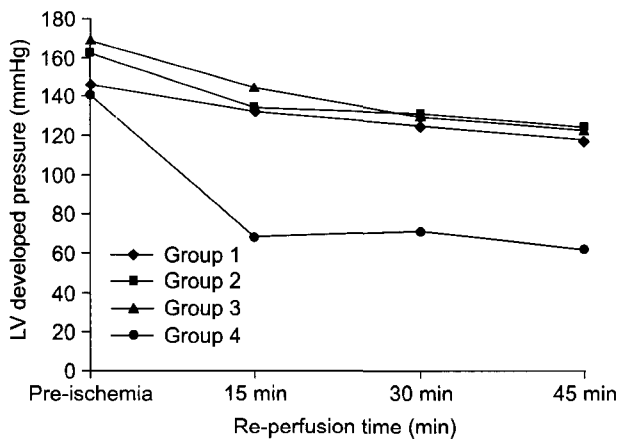


Fig. 4. Changes of left ventricular developed pressure.

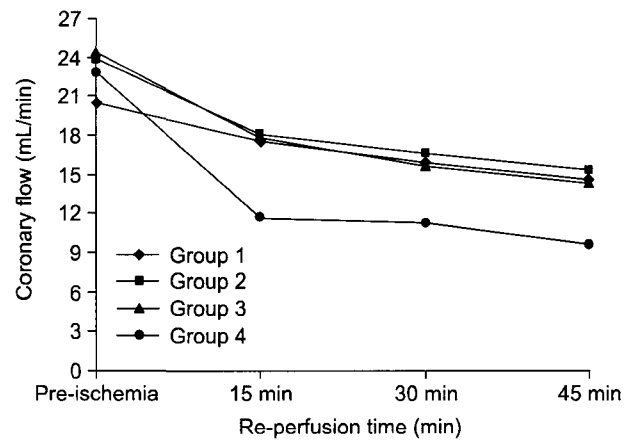


Fig. 5. Changes of coronary flow.

좌심실내압을 비교했을 때에는 허혈 전, 재관류 후 15분, 30분, 45분에서 유의한 차이가 없었다. 제1군과 제4군의 비교에서는 시간에 따른 좌심실내압의 변화 양상도 달랐고, 공분산분석 보정방법을 이용한 좌심실내압의 비교에서도 허혈 전, 재관류 후 15분, 30분, 45분에서 모두에서 유의하게 4군이 1군에 비해 낮았다.

(3) 관 관류량: 허혈 전과 재관류 후 15분, 30분, 45분에서 각 군의 관 관류량(mL/min)을 측정하여 제1군과 제2군, 제1군과 제3군, 제1군과 제4군을 비교하였다(Table 5, Fig. 5). 제1군과 제2군, 제1군과 제3군의 비교에서 시간에 따른 관 관류량의 변화 양상은 달랐으나, 허혈 전 상태에서 측정한 관 관류량 값을 공변량으로 공분산분석을 시행하여 관 관류량을 보정하고 재관류 후 15분, 30분, 45분에서

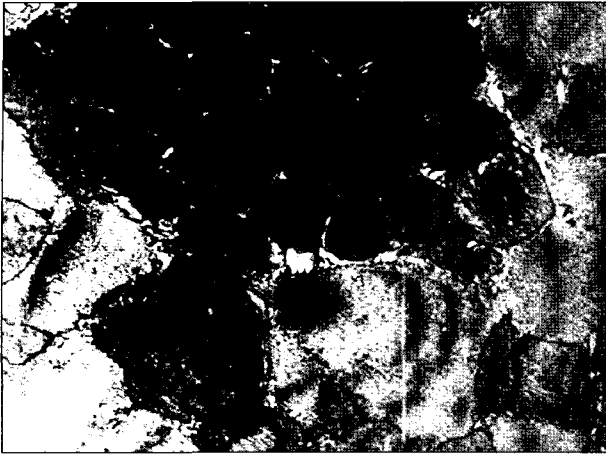


Fig. 6. Electron micrograph of rat myocardium, preserved at 10~12°C for 2 hours (group 1). Most of mitochondria reveals well preserved architecture and scored 0 to 1.

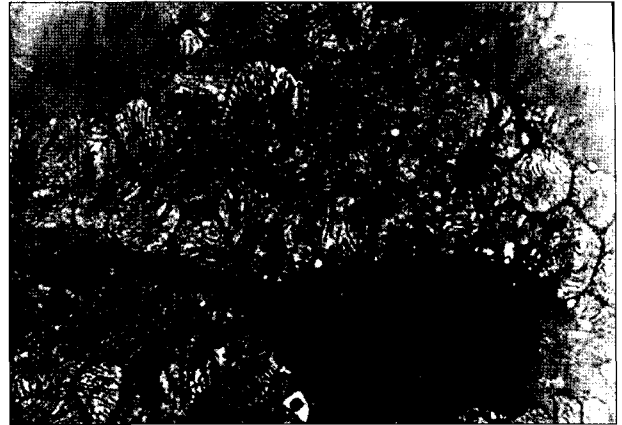


Fig. 8. Electron micrograph of rat myocardium, preserved at 10~12°C for 3 hours (group 3). Low amplitude swelling, clearing of matrix and loss of granules are noted and most of them are scored 2.

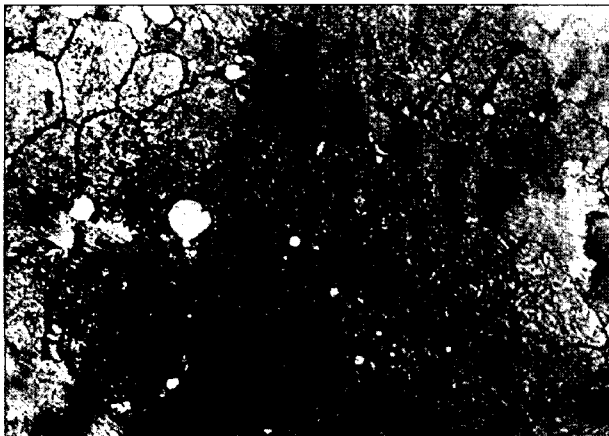


Fig. 7. Electron micrograph of rat myocardium, preserved at 22~24°C for 2 hours (group 2). Most of mitochondria reveals well preserved architecture and scored 0 to 1.



Fig. 9. Electron micrograph of rat myocardium, preserved at 22~24°C for 3 hours (group 4). High amplitude swelling, clearing of matrix, destruction of cristae are noted. A few reveals destruction of mitochondrial membrane and scored 3 to 4.

측정한 관 관류량을 비교하였을 때, 모두에서 유의한 차이가 없었다. 그러나 제1군과 제4군의 비교에서는 시간에 따른 관 관류량의 변화 양상이 달랐고, 공분산분석 보정 방법을 이용한 관 관류량의 비교에서도 허혈 전, 재관류 후 15분, 30분, 45분에서 모두 유의하게 4군에서 낮았다.

2) 심근 미세구조의 변화

각 실험군의 사립체 점수는 제1군이 1.02 ± 0.29 , 제2군은 1.52 ± 0.26 , 제3군은 1.56 ± 0.45 , 제4군은 2.22 ± 0.44 이었다. 사립체 미세구조 소견으로 제1군은 대부분의 사립체는 기질과 과립 및 cristae가 잘 보존되어 있었고 부종은

거의 관찰되지 않는 정상구조를 나타내었고 사립체 점수 0점에서 1점에 해당되는 소견을 보였다(Fig. 6). 제2군 역시 제1군과 유사한 양상을 나타내었으며 사립체 점수 0점과 1점에 해당되었다(Fig. 7). 제3군의 소견으로 대부분의 사립체에서 정도의 부종과 과립의 소실 및 기질의 청정화가 있는 사립체 점수 2점에 해당되는 소견을 보였다(Fig. 8). 제4군은 사립체의 파괴가 현저하였는데 일부는 정도의 부종과 과립의 소실은 있으나 cristae는 비교적 잘 보존된 것으로 사립체 점수 2점에 해당되는 소견을 보였으나 일부는 고도의 부종과 cristae의 파괴가 있는 사립체 점수 3

점에 해당되었다. 또한 사립체 막이 파괴된 4점에 해당되는 것도 소수 관찰되었다(Fig. 9).

고 찰

개심술의 발전과정에 있어서 1953년 Lewis와 Taufic[1]이 저체온법을, 1955년 Melrose 등[2]이 potassium citrate에 의한 이완상태의 심정지 유도를 보고한 이래, 술 중 심근 보호에 대한 본격적인 연구가 진행되었다. 개심술 시 필연적인 심근허혈 상태에서 심근을 보호하기 위한 방법들이 많이 개발되어 왔지만, 저온과 완전한 심정지로 심근의 산소 요구량을 감소시키는 것이 가장 기본적이고도 중요한 요소이며, 이 두 가지를 동시에 만족시켜주는 것이 바로 냉심정지액 주입법이다.

Melrose[2] 이후 이상적인 심정지액을 개발하기 위하여 그 구성 성분과 농도, 투여 방법 등에 관한 많은 연구가 이루어졌고, 그 결과로 우수한 심정지액들이 임상에 소개되어 널리 사용되고 있으나, 복잡 심장기형의 수술에 따른 허혈시간의 증가, 술 전 현저한 심기능 저하를 동반한 심장질환에 대한 수술의 증가, 허혈성 심근손상을 동반한 응급 관상동맥수술의 증가 등에 따라 이상적인 심정지액의 개발이 더욱 요구되고 있다.

심근보호에 있어서 저온법은 가장 기본적이고 오래된 개념이지만 아직까지도 최적의 심근 온도와 심근냉각 방법에 대하여 논란이 있다. Rosenfeldt[6]가 심근세포가 동결(凍結)되지 않는 한 심근온도가 낮을수록 심근보호 효과가 클 것이므로 4~6°C의 심근온도가 술 중 심근보호에 가장 적절한 온도일 것이라고 하였던 반면에, Buckberg[7]는 심근온도를 22°C로 낮출 때, 산소요구량이 97%까지 감소하며, 심근온도를 더 떨어뜨리면 산소요구량이 더 감소하기는 하지만 그 하락 폭은 미미하기 때문에 심근온도를 15°C 이하로 떨어뜨리는 것은 큰 의미가 없다고 하였다. 실제 임상에서는 심근온도를 15°C 이하로 떨어뜨려 지속적으로 유지하기 위해서 다음의 두 가지 심장냉각 방법을 흔히 병용하고 있는데, 첫째는 심근표면냉각법으로서 냉각 생리식염수 및 냉각 재킷(cooling jacket) 등을 사용하여 심장표면을 냉각시키는 것이고, 둘째는 관상동맥을 통하여 냉각 용액을 주입함으로써 심장 전체를 냉각시키는 것인데, 대동맥근부나 관상동맥을 통해서 냉각 정질성 심정지액(cold crystalloid cardioplegia) 및 냉각 혈액성 심정지액(cold blood cardioplegia) 등을 주입하는 것이다. 그리고 심장냉각을 위해서 이처럼 두 가지 방법을 병용하는 것은

관상동맥질환이 동반된 경우에는 특히 바람직하다. 그래서 Landymore 등[8]은 관상동맥수술에서 냉각 심정지액만 투여한 경우에는 관상동맥 협착에 따른 구역간 심근온도 차이가 현저하였으나 심근표면냉각법을 병용하였을 때는 균일한 심근온도를 유지할 수 있었다고 보고하였다. 그러나 심근표면냉각법은 이용이 간편한 반면에 동상으로 인한 심근손상과 횡격막 신경마비를 일으킬 위험을 가지고 있다.

상기한 두 가지의 심근 냉각법을 병용하여 심근온도를 떨어뜨리더라도 수술 진행에 따라 시간이 경과하면 심근온도는 상승하게 된다. Rosenfeldt와 Watson[9]은 심근온도 상승의 원인으로 폐 및 체정맥혈의 환류, 심낭을 통한 주위 장기들로부터의 열전도, 수술방 공기의 대류, 수술 조명등에 의한 복사열 등을 언급하였다. 이러한 술 중 심근온도의 재가온(rewarming)을 해결하기 위한 방법은 여러 가지가 있지만 냉각 심정지액을 적절한 시간 간격으로 반복 투여하는 것이 흔히 사용되는 방법이다. 그리고 술 중에 우심실은 좌심실에 비해 처음의 심근냉각 후에 저온으로 유지하기가 상대적으로 힘든데, 이런 문제점을 해결하기 위해서 Daily 등[10]은 좌, 우 심실을 둘러쌀 수 있는 냉각 재킷을 사용하여 우심실의 저온 유지에 우수한 효과를 보았다면, 이를 사용하여 심근온도를 6~10°C로 유지한다면 심정지액을 1회만 투여하여도 심각한 심근손상 없이 적어도 2시간의 심근허혈을 견딜 수 있을 것이라고 주장하였다.

허혈에 의한 심근손상에 있어서 심근손상의 정도는 단위시간당 심근에 대한 에너지 공급량과 에너지 요구량에 의해 결정되는데, 에너지 요구량의 결정인자로는 전기기계적 작업(electromechanical work)이 가장 중요하며, 그 다음이 온도이다. 심장의 에너지 요구량, 즉 산소요구량은 심장의 전기기계적 작업이 완전히 정지되고, 감압(decompression)된 상태로 있을 때 가장 낮다. 상기한 Buckberg는 정상 체온하에서 단지 심장 정지만으로도 산소요구량이 90%나 감소함을 입증하여 심정지의 중요성을 강조하였다. 그러므로 개심술 시에는 완전히 감압된 이완상태의 심정지를 빠르게 유도하려고 심정지액 주입법을 사용하고 있는데, 현재 임상에서 사용하고 있는 심정지액은 크게 혈성 심정지액과 정질성 심정지액으로 구분되며, 최대의 심근보호 효과를 얻기 위하여 이들 심정지액의 구성 성분과 그 성분의 적절한 농도에 대해 많은 연구를 하고 있다.

대부분의 심정지액에서 빠른 심정지를 유도하기 위해서 칼륨을 사용하고 있는데, 그 작용기전은 세포외액에

주입된 심정지액의 고농도 칼륨에 의해 세포막 내외간의 칼륨농도 차이가 적어짐으로 해서 세포가 탈분극되고, 그 결과 세포막의 이온펌프를 이용하는 데 필요한 에너지 소모가 감소되는 것이다. 그러나 고농도의 칼륨은 심근수축에 따른 손상을 줄 수 있으며, 반대로 저농도의 칼륨은 즉각적인 심정지를 일으키는 데 지장을 초래한다. Mankad 등[11]은 15~30 mEq/L의 칼륨 농도가 적당하다고 하였으며, 그 이상의 농도에서는 내피세포가 손상될 수 있다고 하였다.

칼슘에 대하여는 성숙 심근에서는 칼슘이 재관류 손상, 즉 stone heart와 관련이 있는데 비하여, 미숙 신생아 심근에서는 세포 내 칼슘량이 적어 심근수축을 위해서 세포외 칼슘에 의존해야 한다고 한다. 그러나 Robinson과 Harwood[12]는 기존의 St. Thomas' Hospital 용액의 칼슘 농도는 1.2 mmol/L인데, 최근 creatine phosphate가 St. Thomas' Hospital 용액에서 추가적인 심근보호 효과를 제공하는 이유는 그것의 칼슘저하 효과에 의한다면, St. Thomas' Hospital 용액의 칼슘농도는 0.6 mmol/L가 가장 적당하다고 하였다. Chen[13]은 재관류하기 직전과 재관류 초기에 calcium chloride 사용은 권장되지 않으며, 저칼슘 용액을 사용하는 것이 심근 보호에 효과적이라고 하였다.

심정지액 구성성분 중의 하나로 흔히 사용되고 있는 마그네슘은 주로 세포의 사립체나 근육원섬유(myofibril) 내에 존재하는 양이온이며, 세포막의 칼슘 수용체에 경쟁적으로 작용하여 칼슘의 세포 내 유입을 지연시킨다. 또한 마그네슘은 고에너지 인산염의 중요한 구성 성분이며, 세포 효소계 내의 보인자(cofactor)이기도 하다. 허혈성 심정지기간이나 재관류 시에 마그네슘이 부족하면 ATP (adenosine triphosphate) 합성 장애가 초래될 수 있기 때문에 심정지액에는 대개 마그네슘이 포함되어 있으며, 그 농도는 15~20 mM/L가 적당한 것으로 알려져 있다. 그래서 Wakabayashi 등[14]은 심정지액에 마그네슘 160 mEq/L를 첨가하여 아주 빠른 심정지 유도과 술 후 심근수축력 회복에 상당히 유익했다고 하였고, Geffin 등[15]도 심정지액에 마그네슘을 5.0 mM 이상 첨가할 경우, 고칼륨에 의한 세포내 칼슘 과부하를 방지하고, 미세 관상동맥의 수축력을 보존한다고 하였다. 또 Kronon 등[16]은 마그네슘이 저칼슘 심정지액에서는 별다른 영향력을 발휘하지 않으나, 정상 농도의 칼슘 심정지액에서는 칼슘에 의한 악영향을 방지한다고 하였다.

개심술에 있어서 심근손상은 허혈에 의한 손상과 허혈

후 혈액재관류에 의한 재관류손상에 의한다. 재관류손상은 심근허혈 후 관상동맥순환이 재개되면서 나타나는 구조적, 기능적 손상 및 대사장애를 말하는데, 재관류 전의 허혈에 의해 젖산과 adenine nucleotide 대사산물이 세포내에 축적되고, 대동맥차단을 풀고 심근의 재관류가 시작되면 호중구와 보체의 활성화, 단백질분해효소와 phospholipase의 활성화, 세포막 기능의 장애 등이 일어나고, 이런 상황에서 산소가 공급되면 산소유리기의 생성과 세포내 칼슘과부하가 일어나 세포손상이 초래된다. 더구나 고에너지 인산염이나 글리코젠이 고갈된 상태에서 허혈이 일어나면 재관류 후에 재관류손상을 받기가 더 쉽다고 하였다[17].

보다 향상된 성능의 심정지액을 개발하기 위해서 심정지액에 첨삭되고 있는 각종 약제들의 효능에 대해서 알아보면, Rao 등[18]은 인슐린이 pyruvate dehydrogenase의 작용을 증가시키고, 세포 외 젖산 생성을 줄여 세포 내 ATP 합성능을 개선시킴으로써 허혈과 재관류에 의한 손상으로 부터 심장을 보호할 것이라고 하였다. 그리고 Gurevitch 등[19]은 protease 억제제인 aprotinin을 허혈 이전에 고용량으로 사용하면 허혈 심장에 상당한 보호효과를 나타낸다고 하였다. 또 Huddleston 등[20]은 칼슘채널차단제인 verapamil이 좌심실비대가 있는 심장에서 허혈 후에 심근의 수축-이완기능의 회복을 개선시켰다고 하였고, Takeuchi 등[21]은 histidine이 혐기성 해당작용을 증진하여 세포내 ATP 합성능과 심근의 수축력을 향상시켰다고 하였다. Buckberg[7]는 glutamate와 aspartate를 첨가하고, 칼슘농도를 낮추고, 허혈 후 산증의 교정을 위한 완충제를 첨가한 온혈 고칼륨 재관류액을 사용함으로써 재관류 동안 관상혈관저항을 낮추고, 에너지 비축과 기질의 보충을 촉진하고, 칼슘의 세포 내 이동을 감소시켜 재관류 손상을 줄였다고 하였다.

현재 임상에서 주로 사용되는 심정지액은 고칼륨액을 저온으로 투여하는 냉각 고칼륨 심정지액이며, 이는 크게 혈성 심정지액과 정질성 심정지액으로 구분되는데 혈성 심정지액은 Buckberg[22]가 처음 소개하였다. 그는 산소화된 혈성 심정지액이 산소 운반 능력이 우수하여 손상된 심근을 능동적으로 회복시키고, 과도한 혈액 희석을 피할 수 있고, 완충작용이 있으며, 혈액에 포함된 단백질은 교질삼투압을 발휘할 수 있고, 내재성 산소유리기 청소부(endogenous oxygen free radical scavenger)로 작용하여 재관류 손상을 최소화할 수 있다는 장점을 갖는다고 주장하였다. 혈성 심정지액은 현재 가장 많이 사용되는 심정지액

이지만 아직도 이상적인 온도와 적혈구용적률에 대하여 논란이 있다. Ascione 등[23]은 대동맥관협착으로 판막치환술을 시행한 환자에 있어서 냉혈 심정지액이 온혈 심정지액에 비하여 심근보호 효과가 좋았다고 하였고, Baretta 등[24]은 낮은 적혈구용적률(20~25%)에서 심근보호 효과가 좋고, 높은 적혈구용적률(40~45%)은 오히려 해롭기 때문에 피해야 한다고 하였다.

1964년 Bretschneider[3]는 용액 내 Na⁺ 농도를 심근의 세포간질 내의 Na⁺ 농도와 같게 하면 근 수축에 필요한 흥분전위(excitation potential)를 억제한다는 이론에 근거하여 Na⁺과 K⁺의 농도가 낮고, 칼슘이 없으며, procain을 함유하는 새로운 심정지액을 개발하였고, 1965년부터 이 Bretschneider 심정지액은 임상에서 성공적으로 널리 사용되었다. Bretschneider는 계속적인 연구와 보완을 통하여 현재의 HTK 용액을 개발하였다. 이 HTK 용액은 세포내액 타입인데, 구성성분의 특징은 세포내 농도보다 낮은 나트륨, 칼륨, 칼슘 등의 전해질을 함유하여 세포의 활성화 과정을 억제하고, histidine과 histidine hydrochloride 및 tryptophan을 첨가하여 혈액보다 우수한 완충능을 제공하며, ketoglutarate는 허혈 및 재관류 시에 호기성 대사의 기질로 작용하여 ATP 공급을 늘리고, 세포 내 산성화를 지연시키며, 또한 세포 부종을 억제하기 위하여 mannitol을 함유하고 있다. 기존의 심정지액과 HTK 용액의 근본적인 차이점은 심정지를 위해 고농도 칼륨을 사용하지 않는다는 것이다.

Von Oppell 등[25]은 심정지액인 HTK 용액과 St. Thomas' Hospital No. 2 용액, 신장과 간의 저장용액인 modified Collins 용액과 UW (University of Wisconsin) 용액의 내피세포 손상 정도를 비교, 평가하였는데, 내피세포에 가장 해롭지 않은 것은 HTK 용액이었고, HTK 용액의 탁월한 내피보호 효과는 histidine, tryptophan 등의 첨가물과 낮은 염소함량에 기인한다고 하였다. 그리고 HTK 용액은 심근보호 효과가 뛰어나 1회 주입으로도 장시간의 심근보호 효과가 지속되므로 용액의 추가주입 간격이 길어져 갖은 심정지액 주입에 따른 번거로움을 피할 수 있고, 따라서 대동맥차단시간을 줄일 수 있다고 하였다. Hachida 등[26]은 심하게 확장된 심장에서 200분 이상의 허혈에서도 HTK 용액의 심근보호 효과가 우수했다고 하였고, Sakata 등[27]은 HTK 용액을 사용하였을 때, 혈성 고칼륨 심정지액을 사용하였을 때보다 재관류 후 자발적 심박동회복의 빈도가 현저히 높았다고 하였다. 그러나 HTK 용액의 단점은 심정지 유도 시에 비교적 고용량을 관류시켜야 한다

는 것이며, 이로 인해 경도의 대동맥관폐쇄부전 시에도 좌심실 확장을 초래할 수 있고, 혈액 희석과 혈 중 전해질 변화가 초래될 수 있다고 하였다.

저자들은 심근 보존시간과 보존온도에 따른 HTK 용액의 심근보호 효과를 평가하기 위하여 이 실험을 시행하였다. 저자의 실험에서 심박동수는 심근온도에 상관없이 3시간의 허혈 후에도 통계적으로 유의한 변화를 보이지 않았다. 다만 허혈상태로 3시간의 실온 보존을 한 제4군에서 재관류 후 15분에 측정된 심박동수가 제1군에 비하여 유의하게 낮았다가 30분 및 45분 후에는 회복되어 유의한 변화를 보이지 않았는데, 이에 대한 기전은 밝히지 못하였지만, Sakata 등[27]의 보고에서 보듯이 재관류 후 자발적 심박동회복의 우수성과 관련이 있는 것으로 생각된다. 심근보호에 있어서 가장 호조건을 갖추었던 제1군(10~12°C, 2시간 보존)에서는 심박동수가 251.50±13.25에서 235.50±13.93으로 허혈 전 값의 약 93.6%로 유지되었고, 가장 악조건이었던 제4군(22~24°C 실온, 3시간 보존)에서는 309.00±11.00에서 262.00±10.52로 허혈 전 값의 84.8%로 다소 감소되었으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 좌심실내압은 제1군에서 재관류 후 15분에 146.00±3.56에서 117.50±3.27로 허혈 전 측정치의 80.5%를 유지하여 통계적으로 유의한 감소를 보이지 않은 반면에, 제4군에서는 141.00±6.70에서 62.00±3.89로 허혈 전 측정치의 44%로 감소하여 통계적으로 유의하게 감소하였다(p<0.001). 관류량은 제1군에서는 재관류 후 15분에 20.60±1.13에서 14.60±0.90으로 허혈 전 측정치의 70.9%를 유지하여 유의한 감소를 보이지 않았으나 제4군에서는 22.90±1.23에서 9.60±0.62로 허혈 전 측정치의 41.9%로 감소하여 통계적으로 유의하게 감소하였다(p<0.01).

저자들의 연구에서 심근 미세구조의 변화는 Flameng 등[5]의 반경량적 방법으로 사립체의 변화에 따라 0점에서 4점까지 점수를 매겨 평가하였는데, 각 실험군의 사립체 점수는 제1군이 1.02±0.29, 제2군은 1.52±0.26, 제3군은 1.56±0.45로 비교적 양호한 소견을 보였으나, 제4군은 2.22±0.44로 제4군에서는 비가역적 변화인 고도의 부종과 cristae의 파괴가 있는 사립체 점수 3점과 사립체 막이 파괴된 4점에 해당되는 현저한 심근 미세구조 손상소견을 보였다.

결 론

이와 같은 결과로 볼 때, HTK 용액의 1회 투여에 의한

심근 보호효과가 심근 보존온도에 상관없이 2시간까지의 허혈에는 우수하다고 할 수 있으나 그 이상의 허혈에 있어서는 심근 보존온도를 낮추어 주어야 안전할 것으로 판단된다.

참 고 문 헌

1. Lewis FJ, Taufic M. Closure of atrial septal defects with the aid of hypothermia: experimental accomplishments and the report of one successful case. *Surgery* 1953;33:52-9.
2. Melrose DG, Dreyer B, Bentall HH, Baker JB. Elective cardiac arrest: preliminary communication. *Lancet* 1955;21 (Suppl 1):21.
3. Bretschneider HJ. Überlebenszeit und Weiderbelebungszeit des Herzens bei Normo- und Hypothermie. *Verh Dtsch Ges Kreislaufforschung* 1964;30:11-34.
4. Bretschneider HJ. Myocardial protection. *Thorac Cardiovasc Surg* 1980;28:295-302.
5. Flameng W, Borgers M, Daenen W, Stalpaert G. Ultrastructural and cytochemical correlates of myocardial protection by cardiac hypothermia in man. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;79:413-24.
6. Rosenfeldt FL. The relationship between myocardial temperature and recovery after experimental cardioplegic arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;84:656-66.
7. Buckberg GD. Myocardial temperature management during aortic clamping for cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:895-903.
8. Landymore RW, Tice D, Trehan N, Spencer F. Importance of topical hypothermia to ensure uniform myocardial cooling during coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;82:832-6.
9. Rosenfeldt FL, Watson DA. II. Interference with local myocardial cooling by heat gain during aortic cross-clamping. *Ann Thorac Surg* 1979;27:13-6.
10. Daily PO, Pfeiffer TA, Wisniewski JB, et al. Clinical comparisons of methods of myocardial protection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;93:324-36.
11. Mankad PS, Chester AH, Yacoub MH. Role of potassium concentration in cardioplegic solutions mediating endothelial damage. *Ann Thorac Surg* 1991;51:89-93.
12. Robinson LA, Harwood DL. Lowering the calcium concentration in St. Thomas' Hospital cardioplegic solution improves protection during hypothermic ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:314-25.
13. Chen RH. The Scientific Basis for Hypocalcemic Cardioplegia and Reperfusion in Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 1996;62:910-4.
14. Wakabayashi A, Nishi T, Guilmette JE. Experimental evaluation of magnesium cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;84:685-8.
15. Geffin GA, Love TR, Hendren WG, et al. The effects of calcium and magnesium in hyperkalemic cardioplegic solutions on myocardial preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:239-50.
16. Kronon M, Bolling KS, Allen BS, et al. THE relationship between calcium and magnesium in pediatric myocardial protection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:1010-9.
17. Wittnich C, Maitland A, Vincente W, Salemo T. Not all neonatal hearts are equally protected from ischemic damage during hypothermia. *Ann Thorac Surg* 1991;52:1000-4.
18. Rao V, Merante F, Weisel RD, et al. Insulin stimulates pyruvate dehydrogenase and protects human ventricular cardiomyocytes from simulated ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:485-9.
19. Gurevitch J, Barak J, Hochhauser E, Paz Y, Yakirevich V. Aprotinin improves myocardial recovery after ischemia and reperfusion: Effects of the drug on isolated rat hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:109-18.
20. Huddleston CB, Wareing TH, Boucek RJ, Hammon JW Jr. Response of the hypertrophied left ventricle to global ischemia. Comparison of hyperkalemic cardioplegic solution with and without verapamil. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103:919-26.
21. Takeuchi K, Buenaventura P, Cao-Danh H, et al. Improved Protection of the Hypertrophied Left Ventricle by Histidine-Containing Cardioplegia. *Circulation* 1995;92:395-9.
22. Buckberg GD. A proposed "solution" to the cardioplegic controversy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;77:803-15.
23. Ascione R, Caputo M, Gomes WJ, et al. Myocardial injury in hypertrophic hearts of patients undergoing aortic valve surgery using cold or warm blood cardioplegia. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:440-6.
24. Baretta R, Mizuno A, Buckberg GD, Young HH, Hetzer R. Cold continuous antegrade blood cardioplegia: high versus low hematocrit. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:640-6.
25. Von Oppell UO, Pfeiffer S, Preiss P, Dunne T, Zilla P, Reichart B. Endothelial cell toxicity of solid-organ preservation solutions. *Ann Thorac Surg* 1990;50:902-10.
26. Hachida M, Nonoyama M, Bonkohara Y, et al. Clinical assessment of prolonged myocardial preservation for patients with a severely dilated heart. *Ann Thorac Surg* 1997;64: 59-63.
27. Sakata JI, Morishita K, Ito T, Koshino T, Kazui T, Abe T. Comparison of clinical outcome between Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate solution and cold blood cardioplegic solution in mitral valve replacement. *J Card Surg* 1998;13: 43-7.

=국문 초록=

배경: HTK 용액은 우수한 심근보호 효과를 나타내는 것으로 알려져 왔다. HTK 용액은 비교적 낮은 농도의 칼륨으로 심정지를 유도하고, 저농도의 나트륨을 함유하며, 혈액보다 우수한 완충능을 제공하는 생물학적 완충제인 histidine을 다량 포함하는 것이 특징이다. HTK 용액의 심근보호 효과는 우수하여 1회 주입으로 상당한 시간(120분) 허혈로부터 심근을 보호한다고 보고되었다. 이 연구는 두 가지 다른 심근온도(10~12°C, 22~24°C)하에서 심근 허혈이 120분을 초과할 때 HTK 용액의 심근보호 효과를 평가하고자 하였다. 대상 및 방법: 체중 300~340 g의 Sprague-Dawley계 흰쥐의 심장을 적출하여 Krebs-Henseleit용액으로 100 cm H₂O의 압력으로 관류시켰다. 안정화 후에 심박동수, 좌심실내압, 관류량을 측정하였다. 상행대동맥을 통하여 HTK 용액을 1회 주입 후 적출 심장을 각기 다른 4가지 방법으로 보존하였다. 제1군(n=10)은 10~12°C의 저온에서 2시간, 제2군(n=10)은 22~24°C의 저온에서 2시간, 제3군(n=10)은 10~12°C의 저온에서 3시간, 제4군(n=10)은 22~24°C의 저온에서 3시간 보존하였다. 보존을 끝낸 후 적출 심장을 다시 관류 장치에 연결하여 재관류 후 15분, 30분, 45분에 각각 심박동수, 좌심실내압, 관류량을 측정하였다. 미세구조 변화를 평가하기 위하여 심근을 생검하여 사립체 점수를 측정하였다. 결과: 심박동수는 제1군과 2군, 제1군과 3군의 비교에서 차이가 없었다. 제4군에서 재관류 후 15분에서 심박동수가 제1군에 비하여 유의하게 감소하였으나(p<0.05 by ANCOVA), 30분, 45분에서 심박동수는 회복되었고 제1군과 유의한 차이가 없었다. 좌심실내압은 제4군에서 재관류 후 15분, 30분, 45분에서 제1군에 비해 유의하게 감소하였다(p<0.001 by ANCOVA). 관류량은 제4군에서 재관류 후 15분, 30분, 45분에서 제1군에 비해 유의하게 감소하였다(p<0.001 by ANCOVA). 미세구조 변화의 평가에서 심근의 평균 사립체 점수는 제1군 1.02±0.29, 제2군 1.52±0.26, 제3군 1.56±0.45, 제4군 2.22±0.44였다. 결론: HTK 용액은 2시간의 심근 허혈에 대하여 심근 온도에 관계없이 우수한 심근보호 효과를 나타내나, 허혈시간이 2시간을 초과하면 심근의 혈액학적 기능과 미세구조의 변화는 중등도의 저온(22~24°C)에서 유의하게 악화되었다. 이 같은 결과로 볼 때 심근 허혈시간이 2시간을 초과한다면 심근 온도를 낮추어야 할 것으로 판단된다.

- 중심 단어 : 1. 심정지역
2. 심근보호
3. 심정지
4. 장기보존