

## 혈구의 역학(Mechanics of Blood Cells)

이 글에서는 혈액을 구성하고 있는 혈구(blood cell)의 역학적 특성과 임상적 중요성에 대해서 소개하고자 한다.

신 세 현 / 경북대학교 기계공학부, 교수

e-mail : shins@knu.ac.kr

혈액은 생명체에 영양을 공급하며 효소와 호르몬 등을 함유하고 폐와 조직세포 사이에서 산소와 이산화탄소를 전달하는 경이로운 유체이다. 이러한 혈액에 대한 연구를 이제까지는 hematologists(혈액학연구자), 생화학자 등이 주도해왔으며 혈액의 기능에 대한 그들의 연구를 일방적으로 사용하여 왔다. 그러나 역학을 토대로 한 혈액의 물리적 정보들이 진단 및 임상의학 분야에서 그 중요성이 제기되면서 역학적 해석과 실험에 대한 전문 지식이 있는 기계공학 관련 연구자들의 연구는 혈액 관련 연구의 흐름을 바꾸어 놓았으며 생체 역학 분야의 하나인 혈액유변학의 새로운 연구의 장을 열게 되었다. 그 중에서도 혈구에 대한 역학적 정보는 혈액순환에 있어 매우 중요한 결정인자이다. 최근에 와서는, 역학적 관점에서 혈구의 물리적 특성을 이해하고 연구하는 것은 그 자체로서의 학문적 의의도 크지만 살아있는 생명체인 혈구가 역학적 자극에 의한 생화학적 또는 생물리학적 기전과 반응을 이해함으로써 질병의 조기진단과 치료방법의 개발에 이르기까지 서로 연결된다. 이러한 최근 연구동향과 때를 같이하여 혈구의 역학적 특성에 대해 간략하지만 고찰해보는 것은 뜻 깊은 일이다.

### 혈구 일반

혈구는 혈액 내의 구성 세포로서, 이 중에는 적혈구(erythrocytes or red blood cells)와 백혈구(leucocyte 또는 white blood cells), 혈소판

(platelets) 등이 있다. 혈구의 대부분은 적혈구가 차지하고 있으며, 백혈구나 혈소판은 각각 적혈구의 1/600 및 1/800 체적 비율로 존재하며, 수적인 측면에서 보면, 백혈구는 1,000개의 적혈구가 있을 경우 1개의 비율로 존재한다. 적혈구의 주 기능은 산소를 생체의 조직(tissue)으로 공급하고 이산화탄소를 교환받아 폐로 다시 돌아와 이산화탄소를 배출하고 산소를 다시 교환받는다. 이것이 바로 '혈액 순환'에 관한 모든 것이라고도 할 수 있다. 이러한 혈액순환에 있어 혈구의 역학적 특성은 매우 중요하며, 특히 혈액의 점도, 혈구의 변형성과 응집성 등에 직접적인 영향을 주는 것으로 알려져 있다. 최근에는 고혈압, 심근경색 등과 같은 순환기질환 및 당뇨병 신증(nephropathy), 당뇨병 망막증(retinopathy) 등과 같은 당뇨병 혈관질환과도 매우 밀접한 상관성이 있는 것으로 최근 보고되었다.

적혈구는 혈액 속에 포함되어 있는 유형성분(formed element)의 하나이다. 일반적으로 포유류의 적혈구는 중앙이 오목한 원판모양이고 핵이 없다. 사람의 적혈구는 지름 약  $8\mu\text{m}$ , 두께는 중앙이  $1\mu\text{m}$ , 주변이  $2\mu\text{m}$  가량이다. 동물의 종류에 따라 모양이 조금씩 다르며 조류·파충류·양서류·어류 등의 적혈구에는 핵이 있다. 사람의 적혈구는 될수록 많은 헤모글로빈 속에 있는 산소가 쉽게 혈구막을 넘나들며 물질교환을 하도록 매우 정교하게 설계되어 있다. 또한, 사람의 적혈구 수는 혈액  $1\text{mm}^3$  속에 성인남자의 경우 약 500만 개이며 몸 전체에는 대략 25조 개의 적혈구가 존재한다. 또 적혈구 하나의

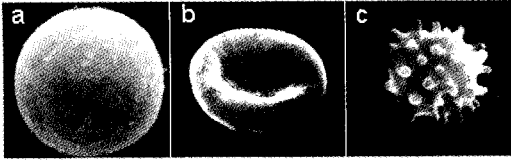


그림 1 삼투압 농도에 따른 혈구의 형상 (a) 저장액 (153 mOsm) (b) 등장액 (303mOsm) (c) 고장액 (466 mOsm)

표면적은 약  $100\mu\text{m}^2$ 인데, 우리 몸속 적혈구 전체의 표면적은 대략  $3,000\text{m}^2$ 나 되며 이들 적혈구는 끊임없이 산소와 이산화탄소를 교환하여 체 내로 운반하고 있다. 사람의 적혈구는 골수(bone marrow)에서 만들어진 후 대략 120일 정도의 수명을 갖는다. 노화된 적혈구는 특유의 오목한 원판모양의 형태를 잃어버리고 구형으로 부풀어 오르며 구상적혈구가 되어 주로 비장(spleen) 속에 있는 매크로파지(대식세포)에게 먹혀 파괴된다. 사람의 적혈구 속에는 약 35%의 고농도 헤모글로빈이 함유되어 있으며 헤모글로빈은 구성성분이 복잡한 네 개의 입체구조를 이루고 산소와 이산화탄소의 출입과 운반에 편리하도록 만들어져 있다. 1ℓ의 혈액과 결합하는 산소의 양은 약 200mℓ이다. 한편, 혈구막 내부와 외부에 삼투압(Osmotic pressure)이 서로 다르면 삼투압에 의하여 혈구막이 부풀어 오르거나 반대로 쪼글쪼글 해진다. 즉, 혈구는 저장액(hypotonic solution)에서는 팽창하고, 고장액(hypertonic solution)에서는 위축되어 혈구막이 파괴되므로

용혈을 일으킨다. 적혈구의 등장액 삼투압은 약 300mOsm 정도이다.

백혈구는 면역시스템의 핵심 기능을 담당하는데, 예를 들면 질병에 대한 생체의 자기보호 메커니즘이라든지 또는 조직의 염증 발생, 상처 부위의 치료 등의 생리학 및 병리학적 과정의 중심 기능이 백혈구와 관련되어 있다. 백혈구는 혈구의 개수 측면에서 매우 소수이기 때문에 혈액의 점도에는 별다른 영향을 끼치지 못하지만, 미세순환의 경우 백혈구가 혈관 벽에 부착되면 혈액 유동에 큰 장애를 유발하게 됨에 따라 그 백혈구의 역학적 특성 또한 무시할 수 없다. 백혈구는 헤모글로빈을 갖고 있지 않으며 핵을 가지고 있는 혈구들을 총칭한다. 즉, 백혈구는 세포 내 과립의 유무와 염색성에 따라 과립백혈구(granulocyte)와 무과립백혈구(림프구, 단핵백혈구)로 대별된다. 백혈구는 지름이 9~15 $\mu\text{m}$ 의 구형이며 적혈구와 마찬가지로 골수에서 생성되어 체 내에 침입한 병원 미생물이나 이물을 세포 내 소화하는 기능을 한다.

최근에 혈관질환의 메커니즘을 설득력있게 설명할 수 있는 염증이론(inflammation theory)의 핵심에 백혈구의 역학적 특성이 관여되기 때문에 백혈구에 대한 최근의 연구는 매우 활발히 진행 중에 있다. 특히, 백혈구가 피동적인 상태 및 활성화된 상태에서 각각의 역학적 특성 등이 연구되고 있다. 혈관 내부에서 백혈구는 적혈구와 함께 순환되다가 혈관 계로부터 일종의 시그널을 받으면 혈관벽 쪽으로 이동하게 되며(margination), 그 후 혈관 벽에 구

표 1 혈구의 종류와 제원

	형상	직경( $\mu\text{m}$ )	두께( $\mu\text{m}$ )	표면적( $\mu\text{m}^2$ )	체적( $\mu\text{m}^3$ )	평균갯수/ $\mu\text{L}$	밀도( $\text{g}/\text{cm}^3$ )
적혈구 RBC (Erythrocyte)		8	2	135	94	5,000,000	1,092
백혈구 WBC (Leukocyte)		7 ~ 20			210 ~ 450	7,000	1,069 ~ 1,089
혈소판 Platelet (Thrombocyte)		3			6	250,000	1,030
혈장 Plasma							1,027

## 테마기획 ■ 세포의 역학과 조작 및 응용

름(rolling)운동을 하다가 점착(adhesion)된다. 이후, 혈관내피 세포 사이를 통과(transmigration)하면서 본격적인 염증 반응이 진행된다.

이 번 고찰에서는 지면 관계로 적혈구에 대해서만 우선 살펴보기로 한다. 그러나 일부 시험 방법이나 해석 모델은 백혈구에도 적용이 가능하여서 부분적으로 언급을 하게 될 것이다.

### 적혈구 형상과 변형성

적혈구의 기하형상 및 변형성에 대한 연구는 세포 및 세포막의 역학적 특성에 대한 고찰이 따라야 한다. 이러한 연구는 세포 생물학이나 생체유변학에서도 매우 중요하게 다루고 있을 뿐 아니라 임상의학적으로도 매우 중요하게 여겨지는데, 이는 적혈구의 크기, 모양, 강성 등이 질환의 표시인자(index)로 나타낼 수 있다.

표 1에서 제시된 바와 같은 적혈구의 기하학적 제원을 측정하기란 그리 쉽지는 않은데, 이는 두께를 지닌 혈구의 경계면이 광학 현미경에서는 두꺼운 선으로 보이기 때문이다. 이는 광학적 초점 문제 때문이 아니라 광학적 간섭문제로 인한 것이기 때문이다. 즉, 혈구의 두께가 가시광선 대역의 파장에 준하는 크기를 지녀 빛의 간섭현상이 발생하는 것이다. 이를 보정하는 식과 영상을 동시에 분석-비교하면서 오차를 최소화한 형상제원을 그림 2와 같이 찾아낼 수 있다. 때로는 적혈구의 구형성 지표(sphericity index)가 종종 사용되는데, 이는  $4.84 \times V^{2/3}/S$ 로 정의되고  $V$ ,  $S$ 는 혈구체적 및 표면적이다.

혈구의 모양에 대해서 수십 년 동안 많은 논의가 진행되어 왔지만 아직 만족스러운 답을 얻지 못하고 있는 실정이다. 중앙부가 움푹 패인 원형판 형상이 산소 전달에 있어 최적의 기하학적 형상이라고 수학적으로 설명되었지만 이러한 형상은 정지 유동장에서만 볼 수 있고 실제 산소가 전달되는 미세순환 유동장에서는 그림 3에 나타난 바와 같이 낙하산(또는 탄환)모양을 하고 있기 때문에 그다지 설득력이 없다. 또한, 적혈구막이 유한한 굽힘강성을 지니며 인장 강성은 매우 낮은 값을 지닌 평판으로 가정하면

이러한 평판으로 구성된 주머니가 액체로 채워질 때에 포텐셜 에너지를 최소화하는 형상이 바로 biconcave 원형판이라는 설명도 제시되었으나 여전히 만족스럽지 못하다. 이러한 설명보다는 차라리 적혈구의 무부하시 형상적 특성(biconcavity)이 어떠한 특별한 기능을 수행하는지에 대해서 조사해 보는 것이 좋을 수도 있다. 이러한 접근 방식은 세포막에 대한 응력분포, 세포 내부의 압력, 세포의 변형성과 강성 등의 정보를 알아낼 수 있게 된다.

먼저, Lapalce 법칙을 토대로 적혈구막을 역학적으로 해석해보자. 그림 2에서 점선 영역의 중앙부가 움푹 패인 부분의 적혈구 세포막에 대한 자유물체(free body diagram)을 도시하면, 그림 4와 같다. 여기서 우리는 흥미로운 사실을 접하게 되는데, 즉, 혈구 내부 압력( $P_i$ )의 수직성분에 대한 대응하는 힘이 없다는 점이다. 따라서,  $P_i = 0$ 이며 또한  $T_c = 0$ 이다. 즉, 정지 상태에서 혈구는 무응력 상태를 유지한다는 점을 알게 된다.

적혈구에 대한 공학적 모델로서, 비압축성 유체로 가득 채워진 변형성이 좋은 셸(shell)로 가정해보

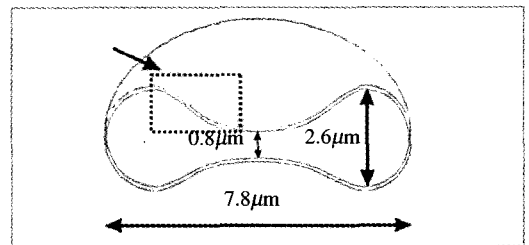


그림 2 적혈구의 형상 제원

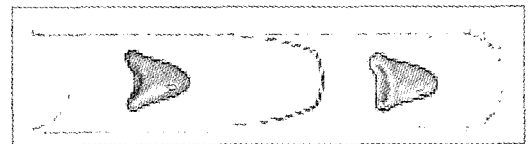


그림 3 미세순환에서의 적혈구 유동 형상

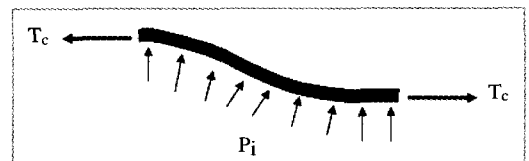


그림 4 적혈구막의 free body diagram

자. 물론, 셀은 유체가 투과되지 않는 것이며 셀의 어떠한 변형에도 내부에 채워진 비압축성 유체의 체적은 항상 일정하다. 이러한 변형을 ‘등적(isochoric) 변형’이라 하며 실제로 적혈구가 막을 통한 물질전달만 없으면 적혈구의 변형은 완벽한 등적성이다. 또한, 연속적인 굽힘(bending)작용에 의해 셀의 찢어짐이나 늘어남 없이 내부의 체적을 일정하게 유지시키면서 셀의 변형이 일어나는 것을 ‘가용(applicable) 등적 변형’이라고 하며, 이 때 셀의 응력 분포에는 어떠한 변화도 일어나지 않는다. 적혈구 형상처럼 가운데가 움푹 들어간(biconcave) 셀의 경우, 가용한 등적 변형의 경우의 수가 무한대이다. 즉, 적혈구 변형에 있어 혈구막의 팽창은 없으며 약 4%의 과도한 혈구막이 팽창되면 세포막 파괴가 일어난다. 그럼에도 불구하고, 혈구막은 면적 증가 없이 상당히 큰 정도의 굽힘성 변형을 견딜 수 있을 뿐 아니라 가운데가 움푹 들어간 적혈구의 형상이 무한경우의 수로 등적변형이 가능하다는 점이 바로 적혈구 형상과 제원의 비밀이 아닐까 짐작해본다.

### 적혈구막의 구성

적혈구의 막은 어떤 물질로 구성되어 있기에 탄성, 점탄성, 점소성 등을 모두 다 지니고 있는 것일까 하는 의문이 든다. 사실, 적혈구의 막에 대한 상세한 구조는 아직 잘 알려져 있지 않다. 다만, 그림 5와 같은 개념적 구성도만이 제시된 상태이다. 적혈구의 막은 형질막(plasma membrane, 지질 이중층 및 이와 연결된 단백질을 포함)과 밑에 깔린 세포골격(cytoskeleton)으로 이루어져 있다. 주요 세포골격 성분으로는 스펙트린(spectrin), 액틴

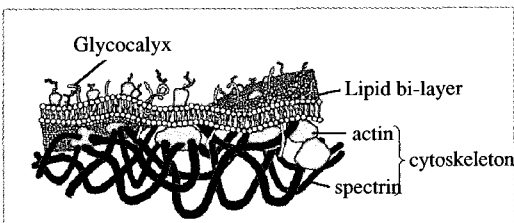


그림 5 적혈구막의 구성 개념도

(actin) 및 단백질 4.1 등이다. 이러한 단백질 들은 점탄성 조직을 형성하여 세포가 외부로부터 힘에 의하여 변형을 받았더라도 힘이 제거되면 원래의 형상을 회복하는 구조형상적 보존성을 유지하는 데 중요한 역할을 한다. 지질 이중층(lipid bilayer)은 내부의 스펙트린 필라멘트의 망구조물인 세포골격근과 외부의 당질층(glycocalyx) 사이에 위치하며, 막 표면적의 보존을 담당하며 혈구막의 탄성에 주요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 막의 물리적 물성은 연속체 관점을 도입하여 관계식이 제시되었는데, 이는 막 점도(membrane viscosity,  $\eta$ )가 막의 전단탄성강도(shear elastic modulus,  $\mu$ )와 복원시간상수(relaxation time constant,  $t_0$ )와의 곱으로 표현된다. 이 때, 막점도가 병리적 혹은 인위적으로 증가하면 적혈구의 특이한 현상인 tank-treading 현상이 소멸된다. 이 tank-treading 현상은 적혈구가 전단 유동에 놓일 때 막이 탱크의 궤도처럼 움직이는 현상이다. 이런 현상을 제거시키면 혈액의 점도는 급격히 증가하는 것으로 나타난다.

### 세포막의 역학 실험방법

적혈구의 세포막에 대한 stress-strain에 대한 관계식을 얻기 위하여 자연스러운 혈구 변형(applicable isochoric deformation)이 아닌 변형을 유발시켜야 한다. 그러한 혈구막의 역학 실험에는 아래와 같은 종류가 있다.

#### 삼투압 팽창(Osmotic swelling)

적혈구를 저장액(hypotonic solution)에 넣으면 그 부피가 증가되는데, 이 때 삼투압(osmotic pressure)에 의해 혈구막이 팽창하면서 발생한 탄성 응력과 표면장력과 평형을 이룰 때까지 팽창이 계속된다. 만일, 적혈구막의 표면적 팽창 허용범위를 넘게 되면 물론, 혈구막은 파열되고 혈구는 용혈(hemolysis)된다. 삼투압 농도가 217mOsm의 저장액에 혈구를 넣으면, 적혈구의 체적은 23% 증가하며 구형으로 바뀌지만, 표면적은 거의 변하지 않

## 테마기획 □ 세포의 역학과 조작 및 응용

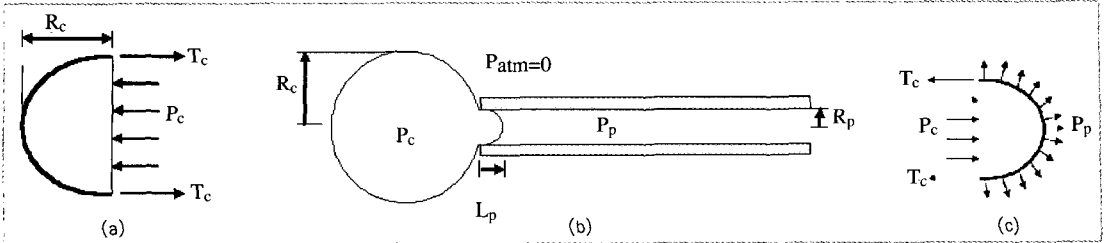


그림 6 적혈구막의 free body diagram

는다. 삼투압 농도가 130mOsm의 저장액에 적혈구를 넣을 경우, 체적은 74% 증가하며 완전 구형을 나타내지만, 표면적은 겨우 7% 증가한다. 여기서 좀더 낮은 삼투압의 저장액에 적혈구를 넣으면 혈구는 용혈된다. 이렇게 팽창된 혈구를 다시 등장액(isotonic solution)에 넣으면 적혈구의 모양은 다시 원래의 모양으로 회복되며 이러한 과정은 가역적이라 할 수 있다. 용혈(hemolysis)이 발생하기 전까지의 혈구막의 면적변화를 초래하는 이러한 실험을 통해, 적혈구막의 면적변화 탄성강도를 측정할 수 있는데, 이는 전단탄성 강성(shear modulus)의 크기 정도보다 상당히 큰 값인 450dyne/cm(@ 25°C)로 알려져 있다. 이에 비해 전단 강성은  $6.6 \times 10^{-3}$ dyne/cm로 보고되었다.

마이크로피펫 흡입(micropipette aspiration)

이 실험 기법은 적혈구뿐 아니라 백혈구나 내피혈관세포(endothelial cell) 등에도 쉽게 적용되며 광범위하게 사용되는 실험 방법이다. 먼저, 적혈구를 적당한 액체에 넣은 후, 마이크로피펫의 입구 직경(약  $2\mu\text{m}$ )이 적당한 것을 사용하여 세포막을 흡인하면 된다. 이 때, 흡인 압력은 마이크로피펫 내부의 압력을 저하시키면 되는데 대략 0.1Pa 정도로 하면 된다. 이 정도면 흡입력이 0.3pN이 되며 마이크로피펫 외부의 세포 형상과 피펫 내부로 흡인된 세포 길이를 사진 촬영을 통해 측정하고 흡인압력의 함수로 이를 도시하면 된다. 이 실험은 Laplace 법칙을 이용하여 몇 가지 중요한 세포의 역학적 성질을 측정할 수 있다.

즉, 막을 갖고 있고 막표면에 표면장력이 작용하는 액적(droplet)의 경우(그림 6a), 내부 압력과

표면장력 사이의 관계식이 다음과 같이 성립된다.  $\Sigma F_x = 0 = P_c(\pi R_c^2) - T_c(2\pi R_c)$ . 이를 정리하면  $P_c = 2T_c/R_c$ 이 되며 이것이 Laplace 법칙이다. 이를 마이크로피펫 셀 흡인 실험에 적용하면 그림 6b에 나타난 바와 같이 흡인된 셀의 길이( $L_p$ )가 피펫의 반경( $R_p$ )과 동일한 경우, 이 경우에 세포의 뒤쪽 절반에 대해 free body diagram을 그리면 앞서 살펴본 바와 같이 그림 6a와 같으며 결과식도  $P_c = 2T_c/R_c$ 와 같이 동일하다.

그러나 세포 내 압력( $P_c$ )이 미지수이기 때문에, 또 하나의 식이 필요하다. 이 경우에는,  $L_p = R_p$ 이기 때문에, 피펫 내부로 흡인된 부분의 반구형 세포에 대해 자유물체도를 도시하면 그림 6c와 같으며 식은 다음과 같다.  $\Sigma F_x = 0 = P_c(\pi R_p^2) + P_p(\pi R_p^2) - T_c(2\pi R_p)$ . 앞서 얻은 식을 이용하여 이를 정리하면,  $P_p = 2T_c(1/R_p - 1/R_c)$ 이 된다. 즉, 실험을 통한 측정값인  $P_p, R_p, R_c$  등에 의하여 세포막 장력인  $T_c$ 를 결정할 수 있다. 만일, 그림 6과 같은 평형 상태에서 흡인압( $P_p$ )을 증가시키면, 최종식에서 좌변은 증가하지만, 우변은 감소하게 되어 더 이상 평형 관계식이 성립되지 않으며 세포는 피펫 안으로 빨려 들어가게 된다. 백혈구의 경우에는 완전히 피펫 안으로 빨려 들어가기 때문에 액적 모델로 잘 묘사되기도 한다. 그러나 적혈구의 경우에는 세포막의 전단탄성 강도로 인하여 피펫 안으로 흡인될 때 저항하게 되어 완전히 피펫 안으로 빨려 들어가지 않는다. 그래서 적혈구는 다른 생체물질과 같이 고체와 유체 물질의 특성을 동시에 지니고 있다. 이런 경우에, 막의 면적이 일정하다는 가정 하에 이와 같은 적혈구 변형의 해석이 다음과 같이 제시되었다.  $P_p R_p / \mu = 2.45 L_p / R_p$  일 때,  $\mu$ 는 혈구막의 전단 탄성 강도이다.

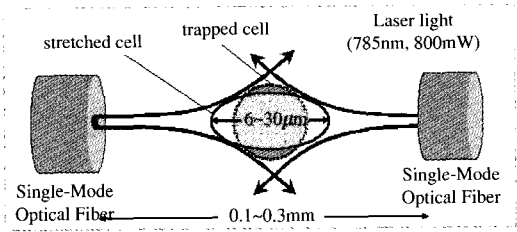


그림 7 광 인장기에 의하여 포획된 혈구가 인장되는 개략도

### Stretching by optical tweezers

최근 30년 동안 Laser trap 기법은 원자에서부터 세포에 이르는 크기의 입자를 다루는 기법으로 연구현장에서 중요한 실험기법으로 발달되어 왔다. 기본 원리는 빛에서 발생한 복사압(radiation pressure)이 물체에 운동량으로 전달되는 것으로서 결과적으로 물체에 힘을 가하게 되며 이는 물체를 포획(trap)하게 된다. 광학적 트랩에 의하여 가해지는 힘의 범위는 일반적으로 수십 피코 뉴턴( $pN = 10^{-12}N$ ) 정도이다. 가장 일반적인 레이저 트랩은 단일 빔 구배이용 트랩(single beam gradient trap)으로서 흔히 ‘광트위저’라고 불리는 기법인데, 이는 생물학 연구에 매우 소중한 기구를 제공한 것으로 알려져 있다. 즉, myosin이나 kinesin 과 같은 분자 모터(molecular motor)의 발생력을 측정한다든지, 정자(sperm)의 추진력 또는 DNA의 유변특성 및 역학적 특성을 연구하는 데 결정적인 기구로서 사용되었다.

반면에 광 인장기(optical stretcher)는 그림 7에 나타난 것처럼, 두 개의 빔 트랩을 이용한 것으로, Gaussian강도분포를 지닌 두 개의 동일한 빔이 서로를 향하여 조사될 경우, 그 중간을 지나는 물체가 포획된다. 이 때, 물체에 가해진 총 합력이 영이 되면, 이러한 광트랩의 안정성은 향상되는데, 특히, 물체의 굴절률이 주변에 비하여 높으면 높을수록, 빔의 크기가 포획대상 물체보다 크면 클수록 포획력은 커지며 안정화된다.

혈구의 경우, 광학적 운동량 전달이 세포 표면에서 주로 발생하는데 두 개의 빔이 대칭으로 조사되기 때문에 세포 표면에 가해지는 외력은 상쇄된다. 그러

나 물체가 탄성을 가지고 있으면, 표면에 전달된 힘들은 빔 축을 따라서 물체를 인장시키게 된다. 적혈구가 가장 이상적인 광인장기(optical stretcher) 대상 물체로서 연구의 각광을 받고 있는데, 이는 적혈구의 구조적인 특징 때문이다. 즉, 내부에 아무런 세포기관(organelles)이 없고 헤모글로빈으로 채워져 있으며 삼투압에 의하여 쉽게 구형으로 만들 수 있고, 표면에 작용되는 응력의 분포를 계산하는데 있어서 등방성(isotropic) 구형 모델로서 적합하기 때문이다. 적혈구가 광 인장 모델로서의 또 하나의 장점은, 적혈구의 탄성 기능부분을 주로 구성하고 있는 지질 이중층(lipid bilayer)이 적혈구의 곡률반경 대 막의 두께 비율이 100 정도이어서, 굽힘 에너지는 인장 에너지에 비하여 무시할 정도로 작아서 선형 박판 이론(linear thin shell theory)을 그대로 적용할 수 있기 때문이다.

최근에 와서는 광트위저에 작용되는 힘이 충분히 크지 못한 단점을 극복하기 위해 굴절률이 상당히 큰 마이크로 구슬(실리카 bead)을 세포의 양쪽에 부착시킨 후, 한 쪽 구슬은 바닥면에 고정시키고 다른 한 쪽 구슬은 광트위저를 이용하여 광학적으로 포획한 후, 바닥면과 구조물이 포함된 챔버를 이동시키면 적혈구는 인장되게 된다. 이 방법은 세포에 가해지는 힘을 기존 방법에 비하여 10배 정도의 힘(약 400pN)을 가할 수 있게 되어 적혈구의 대변형을 볼 수 있을 뿐 아니라, 광트랩으로 포획된 부분을 해제하면 대변형된 적혈구가 원형으로 회복되는 현상을 고속카메라로 촬영 분석하여 Relaxation 특성을 얻을 수 있는 장점을 갖고 있다.

### 적혈구의 변형성 측정

적혈구는 외력에 의하여 매우 쉽게 변형됨을 앞서 고찰하였다. 이러한 적혈구의 변형성은 혈액 속에서 체내를 순환하는 데 있어 없어서는 안 될 중요한 역학적 특성임을 최근에 와서 부각되고 있다. 즉, 적혈구는 체 내 순환 과정에서 자신의 크기보다 작은 혈관들을 수없이 관통하여야 하는데, 만일 적혈구의 변형성이 없다면 미세순환은 정지되거나 감소될 것이

## 테마기획 ▣ 세포의 역학과 조작 및 응용

며 조직(tissue)으로의 산소공급은 급감하여 생명을 위협하는 수준에 이르게 될 것이다. 실제로 혈구의 변형성은 임상적 질환들과 연관되어 최근 매우 활발하게 연구되고 있는데, 주요 순환기 질환, 즉 뇌경색, 심근경색, 고혈압, 당뇨병 혈관 합병증 등에서 적혈구의 변형성 감퇴가 주로 발견된다. 또한, 혈구의 변형성은 혈액의 점도에 직접적인 영향을 주는데, 혈구의 변형성이 감퇴되면 주로 고전단율(high shear rate)에서의 혈액점도가 크게 증가한다.

이러한 적혈구의 변형성 측정에는 여러가지 방법이 존재한다. 먼저 기존 연구자들에 의하여 가장 널리 사용된 방법으로는 적혈구 여과법(RBC filtration)으로서 실제 미세순환과의 상사성과 실험방법의 간단한 특성 때문에 최근까지 사용되어 왔다. 이는 적혈구가 통과할 다공성 막(porous membrane) 또는 필터 양쪽에 차압을 가하여 통과하는 혈구의 수와 관련하여 통과시간(transit time) 등의 함수로 변형성을 지수(index)로 나타낸다. 최근 들어 초소형구조물 제작기술을 이용해 다수의 마이크로 채널 형태로 필터를 대신하는 방법도 제시되고 있다. 그러나 이 방법의 결정적 단점은 측정의 표준화 방법이 없다는 점이다. 다른 측정 방법으로는 현미경과 CCD 카메라를 이용한 직접 관찰법이 있는데 이러한 기기를

Rheoscope라고 한다. 이는 측정시간과 영상분석시간이 오래 걸리는 단점이 있는 반면, 혈구 개체집단에 대한 변형성 분포 곡선을 얻을 수 있는 장점이 있다. 또한, 앞서 기술한 마이크로피펫을 이용한 혈구 변형성 실험기법도 있는데, 이는 단일 혈구에 대해서 여러가지 중요한 역학적 정보와 함께 변형성 실험을 할 수 있는 장점이 있지만, 혈구의 생명주기가 120일이고 혈액 1mm<sup>3</sup>의 체적에 500만 개의 적혈구가 있음을 감안하면 하나의 혈구가 전체를 대표할

수 없는 단점이 있을 뿐 아니라 실험실에서조차 다루기 힘든 기법에 속한다. 마지막으로, Ektacytometry가 있는데, 이는 회전형 쿠프렛(rotational Couette) 유동에서 전단력을 변화시키면서 혈구의 변형된 형상을 레이저 회절 원리를 이용하여 회절 영상을 CCD 카메라로 획득한 후 이를 영상분석하여 변형성을 측정하는 방법이다. 이 방법의 장점은 극소량의 혈액(5~10 $\mu$ l)이 소요되며 반복 및 재현성이 뛰어나다. 반면에, 기존의 Ektacytometry의 단점으로는 다른 기기들과 마찬가지로 사용 후 세척이 필요한 점 때문에 진료현장에서는 사용되지 못하고 연구실 수준에서는 최근 들어 가장 널리 사용되고 있다. 이러한 단점을 보완한 것이 최근에 개발된 슬릿 유동형 Ektacytometry로서, 이는 일회용 마이크로 채널에 희석한 적혈구 현탁액을 흐르게 하면서 변형되는 형상을 레이저 회절로 측정하는 방법으로서, 그림 8에 나타난 바와 같이 원리와 방법은 기존의 것과 동일하나 사용 후 폐기할 수 있는 일회용 마이크로 채널 킷을 사용함으로써 진료현장에서의 적용성이 매우 향상되었다. 이를 이용하여 혈구의 변형성을 측정한 것이 그림 9에 나타나 있다. 정지유동장(0Pa)에서는 혈구의 회절 영상이 원형이지만, 유동에 의한 전단력이 증가할수록 타원형으로 변화된다. 이러한

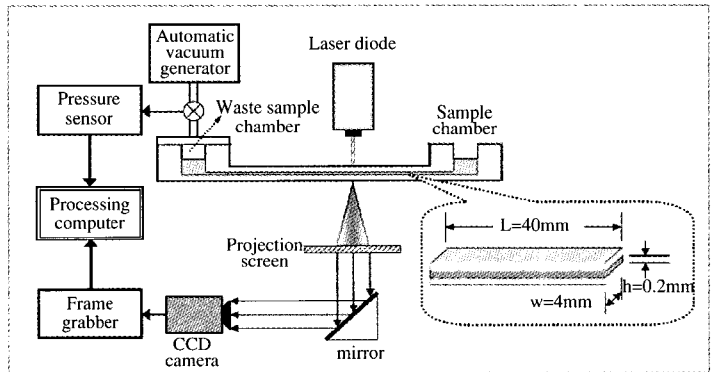


그림 8 일회용 마이크로 채널을 이용한 Ektacytometry

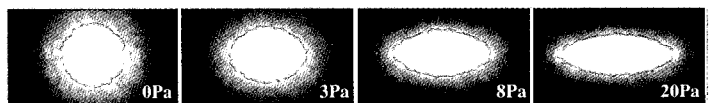


그림 9 마이크로 채널을 흐르는 혈구들의 레이저 회절영상

혈구의 회절 영상을 영상 분석하여 장축과 단축의 비를 계산하여 적혈구의 인장 인덱스(elongation index)로 변형성을 대신한다. 어느 정도 전단력 이상에서는 더 이상의 변형이 일어나지 않으며 보다 큰 전단력이 작용되면 혈구는 역학적 용혈(mechanical hemolysis)이 발생하여 혈구막이 손상된다.

### 적혈구의 변형성의 임상적 응용

상기와 같은 적혈구 변형성 측정 방법에 의하여 측정된 바에 의하면, 적혈구의 변형성은 순환기 질환과

직접적으로 관련되며 그 상관성은 몇 개의 질환에서는 매우 높게 나타난다. 그림 10에서는 건강인 대비 협심증(angina), 심근경색증(MI), 뇌경색(stroke), 고혈압(hypertension) 등의 환자들에 대한 혈구 변형성을 나타내었다. 그림에 나타난 질환들이 적혈구의 변형성 감퇴와 매우 높은 상관성( $p < 0.01$ )을 갖고 있다는 점이 유의할 점이다. 또한, 일반적으로 협심증이 발생한 후 심근경색으로 넘어가는데, 적혈구 변형성 또한 점진적 감퇴를 보이고 있는 점이 유의할 점이다. 또한, 그림 11에서는 당뇨병성 혈관합병증으로 알려진 당뇨병 신증(diabetic nephropathy) 환자의 경우에 대해 연구한 결과이다. 이 결과에 의하면, 신장 질환이 있는 환자는 당뇨병에 상관없이 혈구의 변형성이 크게 저하되며 말기신부전증(end stage renal disease)으로 악화될수록 혈구변형성은 더욱 감퇴됨을 보이고 있다. 여기에서 당뇨병 환자의 경우 적혈구의 변형성이 더 감퇴된 것으로 나타났다. 더 중요한 것은 이와 같은 질환이 요검사를 하여 미세단백뇨가 검출되면 이미 신장기능이 상당히 저하된 상태이기 때문에 조기 진단과 이에 대한 치료가 어려운 실정이다. 그러나 혈구 변형성의 경우에는 당뇨병 환자의 경우, 정상적인 신장 기능을 갖고 있더라도 혈구의 변형성은 이미 감퇴되고 있다는 점이다. 즉, 혈구 변형성이 신부전증의 조기 진단인덱스로 사용될 수 있는 가능성이 있다는 점이다. 그러나 이에 대해서는 아직 병리학적인 연구 검증이 남아 있다.

### [참고문헌]

Chu, S. 1991. Laser manipulation of atoms and particles. Science, 253:861-866.  
 Fung, Y.C., Biomechanics, 2nd Ed., Springer, 1993.

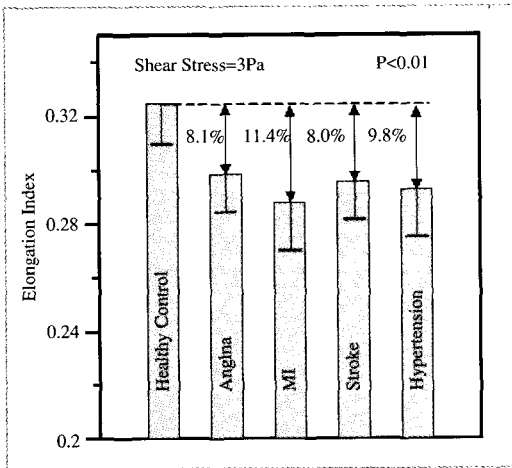


그림 10 심혈관질환자에 대한 적혈구 변형성 비교

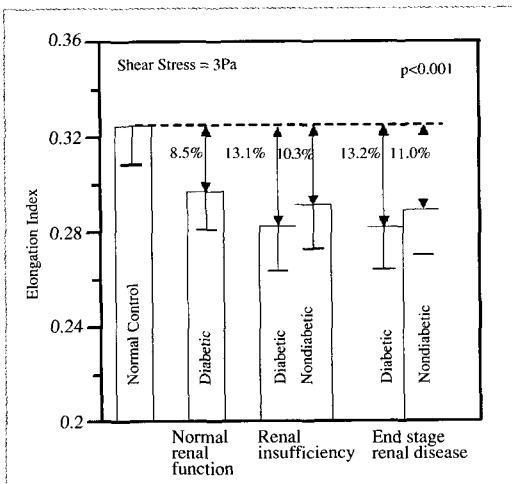


그림 11 당뇨병성 및 비당뇨성 신장질환의 적혈구 변형성 비교