

# 심근경색 환자에서 혈중 신경성장인자 농도

가톨릭대학교 의과대학 순환기내과학교실

이동현 · 오용석 · 신우승 · 김지훈 · 최윤석 · 박철수 · 진승원  
윤호중 · 정옥성 · 이만영 · 승기배 · 노태호 · 김재형 · 최규보

## Effect of Cardiac Nerve Growth Factor in Acute Myocardial Infarction in Human

Dong-Hyeon Lee, MD, Yong-Seog Oh, MD, Woo-Seung Shin, MD, Ji-Hoon Kim, MD, Yoon-Seok Choi, MD, Chul-Soo Park, MD, Seung-Won Jin, MD, Ho-Joong Youn, MD, Wook-Sung Chung, MD, Man-Young Lee, MD, Ki-Bae Seung, MD, Tae-Ho Rho, MD, Jae-Hyung Kim, MD and Kyu-Bo Choi, MD

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

### ABSTRACT

**Background and Objectives:** It has been demonstrated that the concentration of plasma nerve growth factor (NGF) effects nerve sprouting. In addition, the relationship between plasma NGF concentration and the occurrence of ventricular tachyarrhythmia (VT) has been reported in animal models of myocardial infarction (MI). However, the causal relationship between NGF and VT remains unclear in humans. The aim of the current study was to determine whether NGF is increased in patients with MI. In addition, the relationship between the concentration of plasma NGF and the inducibility of VT was evaluated. **Subjects and Methods:** We studied 15 patients with stable angina pectoris (SA) and 30 patients with an acute MI (AMI). The patients in the AMI group were divided into VT occurrence (n=14) and non-VT occurrence groups (n=16). Thirty-four patients suspected to have VT underwent programmed electrical stimulation (PES) and were divided into an idiopathic VT group (n=24) and an induced VT with PES {healthy control (C) group; n=10}. Plasma NGF concentrations were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results:** The plasma concentrations of the AMI group were significantly increased compared to the C group {median (interquartile range), 18.9 (8.7) vs. 10.3 (12.5) pg/mL,  $p<0.05$ } and the patients with SA {18.9 (8.7) vs. 15.1 (6.7) pg/mL,  $p<0.05$ }, but not significantly different from those in the idiopathic VT group {median (interquartile range), 18.9 (8.7) vs. 18.7 (8.5) pg/mL,  $p=0.89$ }. There was no significant difference in the plasma NGF concentrations between the C and SA groups {10.3 (12.5) vs. 15.1 (6.7) pg/mL,  $p=0.18$ }. In the AMI patients, there was no significant difference in the plasma NGF concentrations between patients with VT and those without VT {18.5 (6.7) vs. 21.2 (10.2) pg/mL,  $p=0.25$ }. **Conclusion:** The plasma NGF concentrations were increased in patients with an AMI compared to patients with SA and Cs. (**Korean Circ J 2009;39:16-20**)

**KEY WORDS:** Myocardial infarction; Nerve growth factor.

## 서 론

신경발아 (nerve sprouting)란 신경세포가 손상, 재생되는

과정에서 원상태보다 더 많은 신경분포를 보이는 상태를 말하는 것으로, 초기에는 뇌신경세포의 손상 후 신경발아가 간질을 일으키는 것에서 비롯되어 같은 기전으로 심근경색 이후의 신경발아는 심실부정맥 (ventricular tachyarrhythmia, VT)을 일으킬 것이라는 가설에서 시작되었다. 급성 심근경색 (acute myocardial infarction, AMI)과 연관된 심실부정맥은 심장돌연사 (sudden cardiac death, SCD)의 가장 큰 사망원인 중 하나이며, 교감신경계 활성화 및 이온채널 변화등의 여러 인자들이 관련되어 부정맥의 발생원인의 연관관계를 밝

Received: May 14, 2008

Revision Received: September 18, 2008

Accepted: October 17, 2008

**Correspondence:** Yong-Seog Oh, MD, Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 62 Yeouido-dong, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-713, Korea  
Tel: 82-2-3779-1325, Fax: 82-2-3778-1374  
E-mail: oys@catholic.ac.kr

히려는 많은 시도들이 있었다.

신경발아와 부정맥과의 관계는 Cao 등<sup>1)</sup>이 심장이식 수여자의 사망 후 적출된 심장에서 심실부정맥의 과거력과 심장돌연사의 가족력이 있던 환자의 심장에서 현저히 증가된 신경발아를 보고하면서 시작되었다. 이 후 여러 동물실험에서 심근경색 후 신경발아의 증가와 심실부정맥 및 심장돌연사의 연관관계에 관하여 보고하였다.<sup>2-7)</sup> 하지만 급성 심근경색 이후에 어떤 기전에 의해서 신경발아가 증가되는지는 아직 확실히 밝혀져 있지 않다.

신경발아에 관계되는 인자로 신경성장인자 (nerve growth factor, NGF)를 비롯하여, insulin-like growth factor (IGF), leukemia inhibitory factor (LIF), transforming growth factor-3 (TGF-3), interleukin-1 (IL-1) 등의 다양한 인자들이 관련되어 있으며 이 중 NGF는 교감신경세포의 목적장기에 분포하여 말초신경 손상시 혈중 NGF를 증가시키며 이것이 신경발아 증가와 관계가 있는 것으로 알려져 있다.<sup>8-10)</sup>

본 연구저자들은 급성 심근경색 환자에서 혈중 NGF의 증가 되는지와 증가된 NGF가 심실빈맥 (ventricular tachycardia), 심실세동 (ventricular fibrillation) 등의 심실부정맥의 발생과 연관되어 있는지를 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 대 상

2006년 3월부터 2007년 2월까지 가톨릭대학교 성모병원 에 협심증으로 내원하여 관상동맥조영술을 시행했던 환자 중에서 안정형 협심증 15명 (stable angina pectoris, SA group) 과 급성 심근경색 환자 30명 (AMI group)을 포함하였으며, 이 중 AMI group에서 입원기간 동안 심실부정맥이 발생했던 14명 (AMI with VT group)과 발생하지 않은 16명 (AMI without VT group)의 두 group으로 나누었다. 또한 심실부정맥을 의심하여 관상동맥조영술 실시하여 정상 소견을 확인한 후 programmed electrical stimulation (DTU-215, Bloom Associates Ltd, paclitaxel eluting stent, PES)을 시행한 34명의 환자 중에서 심실부정맥이 발생했던 24명 (idiopathic VT group)과 발생하지 않은 10명 (normal control group, NC group)을 포함하여 총 79명의 환자를 포함시켰다. 급성심근경색의 진단은 30분 이상의 전형적인 흉통, 심전도에서 2개 이상의 유도에서 1 mm 이상의 ST분절 상승, 그리고 troponin I 또는 creatinine kinase MB (CK-MB)의 심근효소치의 증가 중 2가지 이상의 항목을 만족할 경우로 정의하였다. 심실부정맥은 심전도와 감시장치로 진단하였고 일부 의심 환자는 PES를 통해 확진하였다.

### 임상적·생화학적 자료

역학적 측면으로 각 환자군 간의 나이, 성별을 측정하였으며, 관상동맥 위험인자인 당뇨병, 고혈압 고지질혈증 등의 임

상적 자료는 의무기록을 기초로 하여 후향적으로 이루어졌다. 혈중 전해질 농도, 심장 효소치, NGF 농도 등의 생화학적 자료는 PES과 관상동맥조영술 및 관상동맥 중재시술시 채취한 혈액으로 하였다.

2003년 미국 당뇨병 학회 (ADA)의 진단기준에 의거하여, 서로 다른 날 측정하여 1) 당뇨병의 고전적 증상 (다뇨, 다음, 설명 안 되는 체중감소)가 있으면서 평상시 혈장 글루코스 농도가 200 mg/dL 이상이거나, 2) 공복시 혈장 글루코스 농도가 126 mg/dL 이상이거나 3) 식후 2시간 혈장 글루코스 농도가 200 mg/dL 이상일 때를 당뇨병으로 정의하였다.<sup>11)</sup> 고혈압은 2003년 제7차 국제협력모임 (Joint National Committee, JNC VII) 보고서에 따라 수축기혈압 및 이완기혈압이 각각 140 mmHg과 90 mmHg을 초과하거나 고혈압의 치료력이 있는 경우로 정의하였다.<sup>12)</sup> 고지질혈증은 2001년 국제 콜레스테롤 교육 프로그램 (national cholesterol education proram, NCEP)의 성인 치료 지침 3판 (adult treatment panel III, ATP III)<sup>13)</sup>에 따라 취침 전 8시간 이상 공복 후 혈장 총콜레스테롤, 중성지방, 그리고 고농도 지단백 농도를 효소검사로 측정하였으며 저농도 지단백은 Friedewald 공식<sup>14)</sup>에 의해 구하였다.

NC 및 SA group과 AMI without VT group의 혈액 채취는 관상동맥조영술 및 관상동맥 중재시술시 채취한 혈액으로, AMI with VT group은 심실부정맥의 발생 후 가능한 빠른 시기에 채취한 혈액으로, 혈중 NGF의 농도를 측정하여 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)를 통해 각 환자군을 비교분석하였다.

### 통계학적 분석

통계학적 검증을 위해 SPSS 13.0 (Statistical package for the social sciences, SPSS Inc, Chicago, IL, USA)을 이용하여 평균±표준편차 (범위)로 표시하였다. 각 환자군의 혈중 심장 효소치와 혈중 NGF 농도를 analysis of variance (ANOVA) test를 이용하여 비교하였으며, 각 환자군의 혈중 NGF 농도와 의 관계를 단일변량분석 (univariate ananlysis)을 이용하여 분석하였다. 통계적 유의성은 p값이 0.05 미만인 경우로 하였다.

## 결 과

### 임상적 특성

총 79명의 대상 환자 중 관상동맥조영술에서 정상 소견을 보인 환자군 (NC group), 안정형 협심증 환자군 (SA group), 급성 심근경색 환자군 (AMI group), PES을 통한 특발성 심실부정맥 환자군 (idiopathic VT group)은 각각 10명, 15명, 30명, 24명이었으며, 평균 연령은 각각 53세, 66세, 62세, 62세, 성별에서 남자가 차지하는 비율은 각각 90%, 60%, 62%, 60%였다. 네 군에서 당뇨병은 각각 2명 (20%), 2명 (13%), 6명

(20%), 5명 (21%)이었으며, 고혈압은 각각 4명 (40%), 9명 (60%), 12명 (40%), 10명 (42%)이었다. 특히 24명의 특발성 심실 부정맥 환자군 (idiopathic VT group) 중 심전도에서 우각차단 양상과 동시에 전 흉부유도 ( $V_{1-3}$ )에서 특징적인 ST 분절의 상승을 보이는 Brugada증후군은 5명의 환자에서 나타났다. 또한 혈액채취 시기와 심실부정맥 발생 시기 사이의 시간차는 AMI with VT group ( $28 \pm 62$ 시간)과 AMI without VT group ( $378 \pm 649$ 시간)으로 두 군 간 유의한 차이를 보였다 ( $p=0.04$ ) (Table 1).

### 생화학적 지표

NC group, SA group, AMI group, idiopathic VT group에서 각 환자군의 취침 전 8시간 이상 공복 후 지질분석에서 혈장 총콜레스테롤, 중성지방, 고농도 지단백, 그리고 저농도 지단백 농도 ( $p=0.42$ ,  $p=0.39$ ,  $p=0.60$ , and  $p=0.85$ , respectively)와 전해질검사에서 각 환자군의 혈중 소듐, 칼륨, 염소, 칼슘, 인 농도 ( $p=0.51$ ,  $p=0.26$ ,  $p=0.67$ ,  $p=0.36$ , and  $p=0.99$ , respectively)에서 통계적 유의성은 보이지 않았다.

심장 효소치에서 혈중 lactic dehydrogenase (LDH), highly sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), 그리고 pro-brain natriuretic peptide (pro-BNP) 농도는 각 환자군 사이에서 차이가 나지 않았지만 ( $p=0.36$ ,  $p=0.75$ , and  $p=0.53$ , respectively), 혈중 creatine phosphorus kinase (CPK), CK-MB, 그리고 Troponin I 농도는 통계적으로 유의하게 AMI group에서 증가하였다 ( $p<0.001$ ,  $p=0.04$ , and  $p<0.001$ , respectively) (Table 2).

### 혈중 nerve growth factor

각 환자군의 혈중 NGF 농도 간의 비교는 단일변량분석 (univariate analysis)에 의해 심실부정맥의 발생과 상관없이 AMI group은 NC group ( $18.9$  pg/mL vs  $10.3$  pg/mL,  $p<0.05$ ), 및 SA group ( $18.9$  pg/mL vs  $15.1$  pg/mL,  $p<0.05$ , respectively)에 비해서 각각 유의한 증가를 보였다. 하지만 SA group과 NC group 사이의 혈중 NGF 농도 차이는 보이지 않았다 ( $15.1$  pg/mL vs  $10.3$  pg/mL,  $p=0.18$ ).

AMI 환자에서 심실 부정맥 유무에 따른 혈중 NGF의 농도 비교에서는 AMI with VT group이 AMI without VT group

**Table 1.** Clinical characteristics

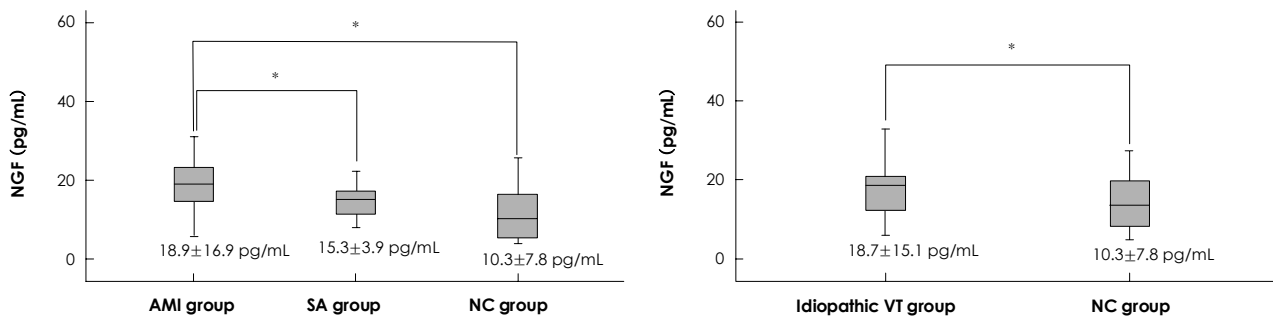
	C group	SA group	AMI group	Idiopathic VT group	p
N (total 79)	10	15	30	24	
Age (years)	$53 \pm 8$	$66 \pm 10$	$62 \pm 12$	$62 \pm 12$	0.02
Gender (male, %)	9 (90%)	9 (60%)	23 (77%)	17 (71%)	0.22
DM (%)	2 (20%)	2 (13%)	6 (20%)	6 (21%)	0.29
Hypertension (%)	4 (40%)	9 (60%)	12 (40%)	10 (42%)	0.42

C: healthy control, SA: stable angina pectoris, AMI: acute myocardial infarction, VT: ventricular tachyarrhythmia, DM: diabetes mellitus

**Table 2.** Laboratory findings

	C group	SA group	AMI group	Idiopathic VT group	p
Lipid profiles (mg/dL)					
TC	$174 \pm 38$	$172 \pm 45$	$156 \pm 51$	$167 \pm 41$	0.42
Triglycerides	$152 \pm 85$	$126 \pm 73$	$115 \pm 68$	$131 \pm 95$	0.39
HDL	$39 \pm 17$	$44 \pm 14$	$41 \pm 13$	$44 \pm 12$	0.60
LDL	$105 \pm 29$	$103 \pm 46$	$92 \pm 49$	$103 \pm 46$	0.85
Electrolytes (mEq/dL)					
Na	$142 \pm 2$	$141 \pm 2$	$140 \pm 4$	$141 \pm 3$	0.51
K	$4.1 \pm 0.2$	$4.4 \pm 1.0$	$4.0 \pm 0.7$	$4.0 \pm 1.2$	0.26
Cl	$94 \pm 41$	$98 \pm 27$	$104 \pm 4$	$91 \pm 54$	0.67
Ca	$8.6 \pm 0.5$	$9.0 \pm 0.6$	$8.1 \pm 0.8$	$8.5 \pm 0.6$	0.36
P	$3.4 \pm 0.5$	$3.4 \pm 0.5$	$3.4 \pm 1.5$	$3.4 \pm 0.8$	0.99
Cardiac enzymes					
LDH (IU/L)	$542 \pm 592$	$371 \pm 108$	$1016 \pm 1978$	$776 \pm 235$	0.36
CPK (IU/L)	$160 \pm 188$	$130 \pm 63$	$990 \pm 1174$	$190 \pm 288$	0.00
CK-MB (ng/mL)	$14 \pm 35$	$3 \pm 2$	$50 \pm 80$	$15 \pm 26$	0.04
hs-CRP (mg/L)	$16.6 \pm 33.6$	$2.7 \pm 3.3$	$30.4 \pm 47.0$	$10.5 \pm 25.6$	0.75
pro-BNP (pg/mL)	$523 \pm 934$	$263 \pm 348$	$3579 \pm 5916$	$374 \pm 454$	0.53
Troponin I (ng/mL)	$0.6 \pm 9.9$	$0.1 \pm 0.1$	$16.2 \pm 12.6$	$0.7 \pm 9.3$	0.00

C: control, SA: stable angina pectoris, AMI: acute myocardial infarction, VT: ventricular tachyarrhythmia, TC: total cholesterol, HDL: high density lipoprotein-cholesterol, LDL: low density lipoprotein-cholesterol, LDH: lactic dehydrogenase, CPK: creatine phosphorus kinase, hs-CRP: highly sensitivity C-reactive protein, pro-BNP: pro-brain natriuretic peptide



**Fig. 1.** Univariate analysis among the study groups. \* $p < 0.05$ . NGF: nerve growth factor, AMI: acute myocardial infarction, SA: stable angina pectoris, C: control, VT: ventricular tachyarrhythmia.

보다 혈중 NGF의 농도증가 경향을 보이지만 유의성은 없었다 (21.2 pg/mL vs. 18.5 pg/mL,  $p = 0.25$ ).

PES을 시행하여 심실부정맥이 확인된 24명의 idiopathic VT group이 NC group보다 혈중 NGF의 농도가 유의하게 증가함을 보여 주었다 (18.7 pg/mL vs. 10.3 pg/mL,  $p < 0.05$ ) (Fig. 1), 하지만 AMI group과 idiopathic VT group과의 혈중 NGF 농도에서는 유의한 차이를 보이지 않았다 [median (interquartile range), 18.9 (8.7) pg/mL vs. 18.7 (8.5) pg/mL,  $p = 0.89$ ].

또한 5명의 Brugada증후군 환자에서 혈중 NGF 농도가 다른 19명의 특발성 심실부정맥 환자군보다 유의하게 증가된 소견을 보였다 (24.7 pg/mL vs. 16.3 pg/mL,  $p = 0.04$ ).

## 고찰

급성심근경색 연관된 심실부정맥은 심장돌연사의 가장 큰 사망원인 중 하나이며, 이런 부정맥의 발생에는 심근경색 후 신경발아의 변화 및 심근경색 후 1) 신경발아 촉진인자 (neurotrophic factors), 2) 신경발아 인자 (nerve sprouting genes), 3) 이온통로 유전자 (ion channel gene), 4) 교감신경계 수용체 (adrenergic receptor) 등의 유전자의 변화가 관련되어 있는 것으로 알려져 있다.<sup>1-7)</sup>

본 연구의 결과 단일변량분석에서 SA group과 NC group에서 혈중 NGF 농도의 유의한 차이를 보이지 않은 반면에, AMI group에서 유의한 증가를 보였다. 이는 혈중 NGF 농도가 교감신경세포의 생존과 목적장기에 분포하여 급성심근경색 후 말초신경 손상으로 신경발아를 유발하여 혈중 NGF 농도를 증가시키는 것으로 여겨진다.<sup>8-10)</sup>

본 연구에서 AMI with VT group과 AMI without VT group 사이의 혈중 NGF 농도가 차이를 보이지 않는 이유는 NGF 이외에 IGF,<sup>15)16)</sup> LIF,<sup>17-19)</sup> IL-1,<sup>17-19)</sup> TGF- $\beta$ <sup>20)</sup> 등의 여러 다른 신경 인자들이 관여했으리라 여겨짐과 동시에 Oh 등<sup>21)</sup>의 mice 동물실험의 문헌에서 신경발아 촉진인자 뿐만 아니라 신경발아의 억제인자가 있을 것으로 추정함으로써 신경발아의 활성도는 심근경색 후 다양한 시점에서 증가와 감소됨을 보여주어 본 연구결과의 일부와 관련되어

보인다. 하지만 Manni 등<sup>22)</sup>은 허혈성 심근손상에 대한 보호 (protection) 및 항상성 (homeostasis)의 기전으로 급성 관상동맥증후군 (acute coronary syndrome) 후에 혈중 NGF 농도가 감소함을 보고하여 본 연구와는 반대의 결과를 보여주고 있어 이에 대한 향후 연구가 필요하다.

또한 심장의 정상적인 수축기능과 활동전압을 위해서는 포타슘, 칼슘 그리고 나트륨 이온 등의 변화가 필수적이며 심근경색 후에는 이 과정에 중요한 변화가 생겨 심장조직의 자극감수성의 증가와 부정맥의 증가로 이어진다. 이온 관련되는 인자로는 Kcne1, Kcne5, Ryanodine receptor 2 (Ryr2), cardiac sarcolemmal Na-Ca exchanger (NCX), SCN5A 등의 많은 인자들이 보고되고 있으며 본 연구에서는 이를 증명하지 못했지만 5명의 Brugada증후군 환자에서 혈중 NGF 농도가 다른 특발성 심실부정맥 환자군보다 유의하게 증가된 소견을 보여 이를 어느 정도 뒷받침하고 있어 좀 더 체계적인 연구가 필요하다.<sup>23)</sup>

마지막으로 본 연구는 ELISA를 이용하여 혈중 NGF 농도를 측정한 반면 신경발아 인자에 대한 면역조직화학염색 (immunohistochemical staining)의 정량분석과 transcritasepolymer chain reaction (RT-PCR)을 이용하여 부정맥의 발생과 관련된 인자를 정량분석과 비교하여 이를 완전히 반영하지는 못하여 제한점으로 여겨진다.

급성 심근경색 환자는 정상 대조군과 안정형 협심증 환자에 비해 높은 혈중 NGF 농도의 증가를 보여줌으로써 심근경색 후 발생하는 심근손상에 신경발아와 연관성이 있음을 보여주었다. 심근경색 후 발생하는 심실빈맥, 심실세동 등의 심실부정맥과 심장돌연사의 관계에 대해서는 좀 더 많은 연구가 필요하겠다.

## 요약

### 배경 및 목적

신경발아는 심실부정맥과 심장돌연사의 발생과 밀접한 관계가 있으며 혈중 NGF 농도는 이를 잘 반영하는 것으로 알려져 있다. 또한 심근경색과 연관된 심실부정맥은 심장돌연사의 가장 큰 사망원인 중 하나이며, 이미 많은 동물 연구에

서 심근경색 후 NGF와 심실부정맥의 관계를 보고하였으나 인간 대상의 연구는 드문 실정이다. 본 연구는 급성 심근경색 환자에서 혈중 NGF 농도가 증가하는지와 심근경색 후 심실 부정맥 발생과 연관되어 있는지를 알아보려고 하였다.

## 방 법

2006년 3월부터 2007년 2월까지 가톨릭 대학교 성모병원 에 협심증으로 내원하여 관상동맥조영술에서 정상 소견을 보인 10명 (NC group)과 안정형 협심증 15명 (SA group), 급성심근경색 환자 30명 (AMI group)과 programmed electrical stimulatoin을 시행하여 심실부정맥이 발생했던 24명 (idiopathic VT group), 총 79명을 대상으로 하였으며, AMI group은 입원 중 VT나 VF 등의 심실부정맥이 발생했던 14명 (AMI with VT)과 발생하지 않은 16명 (AMI without VT)으로 나누어 관상동맥조영술 및 관상동맥 중재시술시 채취한 혈액으로, 혈중 NGF의 농도를 측정하여 비교분석 하였다.

## 결 과

SA group은 NC group에 비해 혈중 NGF 농도의 유의한 증가를 보이지 않은 반면에 ( $p=0.18$ ), AMI group는 VT의 발생과 상관 없이 NC group ( $18.9 \text{ pg/mL}$  vs.  $10.3 \text{ pg/mL}$ ,  $p<0.05$ ), 및 SA group ( $18.9 \text{ pg/mL}$  vs.  $15.1 \text{ pg/mL}$ ,  $p<0.05$ , respectively)에 비해서 유의한 증가를 보였다. 하지만 VT가 발생한 급성 심근경색 환자군 ( $21.2 \text{ pg/mL}$ , AMI with VT/VF group)이 VT/VF의 발생이 없었던 환자군 ( $18.5 \text{ pg/mL}$ , AMI without VT/VF group)에 비해서 혈중 NGF의 농도의 차이는 없었다 ( $p=0.25$ ). 또한 idiopathic VT group이 NC group보다 혈중 NGF의 농도가 유의하게 증가함 ( $18.7 \text{ pg/mL}$  vs.  $10.3 \text{ pg/mL}$ ,  $p<0.05$ )을 보여주었으나 AMI group은 차이를 보이지 않았다 {median (interquartile range),  $18.9 (8.7) \text{ pg/mL}$  vs  $18.7 (8.5) \text{ pg/mL}$ ,  $p=0.89$ }.

## 결 론

급성 심근경색 환자는 정상, 그리고 안정형 협심증 환자에 비해서 혈중 NGF 농도가 증가함을 보였다.

**중심 단어:** 심근경색; 신경발아촉진인자.

## REFERENCES

- 1) Cao JM, Fishbein MC, Han JB, et al. Relationship between regional cardiac hyperinnervation and ventricular arrhythmia. *Circulation* 2000;101:1960-9.
- 2) Miyauchi Y, Zhou S, Okuyama Y, et al. Altered atrial electrical restitution and heterogeneous sympathetic hyperinnervation in hearts with chronic left ventricular myocardial infarction: implications for atrial fibrillation. *Circulation* 2003;108:360-6.
- 3) Zhou S, Cao JM, Tebb ZD, et al. Modulation of QT interval by cardiac sympathetic nerve sprouting and the mechanisms of ventricular arrhythmia in a canine model of sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:1068-73.
- 4) Chang CM, Wu TJ, Zhou S, et al. Nerve sprouting and sympathetic hyperinnervation in a canine model of atrial fibrillation produced by prolonged right atrial pacing. *Circulation* 2001;103:22-5.
- 5) Cao JM, Chen LS, KenKnight BH, et al. Nerve sprouting and sudden cardiac death. *Circ Res* 2000;86:816-21.
- 6) Oh YS, Kim JH, Choi YS, et al. Arrhythmogenic gene change and nerve sprouting after acute myocardial infarction in mice. *Korean Circ J* 2007;37:399-407.
- 7) Kim DH, Shin DG, Jo IH, et al. The significance of cardiac sympathetic nerve imaging with  $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine for predicting the occurrence of ventricular tachycardia in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Korean Circ J* 2007;37:510-6.
- 8) Derby A, Engleman VW, Friedrich GE, Neises G, Rapp SR, Roufa DG. Nerve growth factor facilitates regeneration across nerve gaps: morphological and behavioral studies in rat sciatic nerve. *Exp Neurol* 1993;119:176-91.
- 9) Edwards RH, Rutter WJ, Hanahan D. Directed expression of NGF to pancreatic beta cells in transgenic mice leads to selective hyperinnervation of the islets. *Cell* 1989;58:161-70.
- 10) Levi-Montalcini R. The nerve growth factor: its role in growth, differentiation and function of the sympathetic adrenergic neuron. *Prog Brain Res* 1976;45:235-58.
- 11) Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26 (Suppl 1):S5-20.
- 12) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
- 13) Expert Panel on Detection Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- 14) Warnick GR, Knopp RH, Fitzpatrick V, Branson L. Estimating low-density lipoprotein cholesterol by the Friedewald equation is adequate for classifying patients on the basis of nationally recommended cutpoints. *Clin Chem* 1990;36:15-9.
- 15) Buerke M, Murohara T, Skurk C, Nuss C, Tomaselli K, Lefer AM. Cardioprotective effect of insulin-like growth factor I in myocardial ischemia followed by reperfusion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:8031-5.
- 16) Kotlyar AA, Vered Z, Goldberg I, et al. Insulin-like growth factor I and II preserve myocardial structure in postinfarct swine. *Heart* 2001;86:693-700.
- 17) Fuchs M, Hilfiker A, Kaminski K, et al. Role of interleukin-6 for LV remodeling and survival after experimental myocardial infarction. *FASEB J* 2003;17:2118-20.
- 18) Nian M, Lee P, Khaper N, Liu P. Inflammatory cytokines and post-myocardial infarction remodeling. *Circ Res* 2004;94:1543-53.
- 19) Gwechenberger M, Mendoza LH, Youker KA, et al. Cardiac myocytes produce interleukin-6 in culture and in viable border zone of reperfused infarctions. *Circulation* 1999;99:546-51.
- 20) Lijnen PJ, Petrov VV, Fagard RH. Induction of cardiac fibrosis by transforming growth factor-beta (1). *Mol Genet Metab* 2000;71:418-35.
- 21) Oh YS, Jong AY, Kim DT, et al. Spatial distribution of nerve sprouting after myocardial infarction in mice. *Heart Rhythm* 2006;3:728-36.
- 22) Manni L, Nikolova V, Vyagova D, Chaldakov GN, Aloe L. Reduced plasma levels of NGF and BDNF in patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2005;102:169-71.
- 23) Lee MY. Brugada syndrome. *Korean Circ J* 2002;32:461-6.