

개심수술후 발생한 관동맥 내막의 기능장애와 재관류 손상 : 활성산소(Oxygen Free Radical)와 세포막지질 과산화반응(Lipid Peroxidation)의 역할

한림대학교 의과대학 내과학교실, 흉부외과학교실*

두영철 · 김응중* · 유규형 · 임종윤 · 고영박 · 이 영

울산대학교 의과대학 내과학교실,** 약리학교실,*** 임상병리학교실****

박승정** · 김혜원*** · 박찬정****

= Abstract =

Endothelial Dysfunction after Open Heart Surgery : Role of Oxygen Free Radical and Lipid Peroxidation in Reperfusion Injury

Young-Cheoul Doo, M.D., Eung-Jung Kim, M.D.* Kyu-Hyung Ryu, M.D.,
Chong-Yun Rim, M.D., Young-Bahk Koh, M.D., Young Lee, M.D.

Department of Internal Medicine and Thoracic Surgery, College of Medicine,
University of Hallym, Seoul, Korea*

Seung-Jung Park, M.D.,** Hae-Won Kim, M.D.,*** Chan-Jeoung Park, M.D.****

*Department of Internal Medicine,** Pharmacology,*** and Clinical Pathology,****
College of Medicine, University of Ulsan, Asan Medical Center, Seoul, Korea*

Background : Reperfusion of ischemic myocardium is clinically encountered during thrombolytic therapy of acute myocardial infarction, percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), and coronary artery bypass graft(CABG). Reperfusion results in endothelial dysfunction characterized by a reduced release of endothelium-derived relaxing factor(EDRF) in animal studies. Studies with experimental animals have emphasized the role of oxygen free radicals and lipid peroxidation in pathophysiology of reperfusion injury and myocardial stunning. The object of this study is to determine whether endothelial dysfunction was developed after open heart surgery and to evaluate the role of oxygen free radical and lipid peroxidation in reperfusion injury.

Methods : The study group was comprised 13 patients who underwent open heart surgery (male/female : 2/11, mean age : 43+/-4 year, Atrial septal defect in 4, Ventricular septal defect in 1, Mitral regurgitation in 2, Tetralogy of Fallot in 1, and Aortic stenosis and Regurgitation with Mitral stenosis in 5 patients). The endothelial function was evaluated with the vasomotor response to acetylcholine and nitroglycerin by change of arterial diameter during the continous infusion of acetylcholine, from 10^{-9} to 10^{-6} molar concentration to the coronary artery and intracoronary injection of 200ug nitroglycerin after acetylcholine infusion. The infusion study was performed

before and 10 days after surgery. For analysis of the role of oxygen free radical and lipid peroxidation in reperfusion injury, blood samples for malondialdehyde and neutrophil respiratory burst test(hydrogen peroxide amount of neutrophils) were obtained in pre-declamping of aorta and 5 min, 10 min, and 20 min after declamping of aorta from coronary sinus.

Results :

1) The vasoconstrictor response to acetylcholine, 10^{-9} to 10^{-6} M concentration, at proximal and distal left anterior descending coronary artery, were increased significantly in post-operation infusion study but there was no significant difference in vasodilator response to nitroglycerin.

2) The mean absorbance value of malondialdehyde(MDA) in pre-declamping and 5min, 10min, and 20min after reperfusion were 96 ± 12 , 73 ± 12 , 89 ± 11 and 77 ± 12 , respectively. There was no significant difference in plasma MDA level and hydrogen peroxide amount of neutrophils after reperfusion(aortic declamping).

Conclusions : These data suggest that endothelium dependent vascular relaxation is impaired in patients with open heart surgery and post-ischemic reperfusion injury may be responsible for the abnormal response. But we did not determine the role of lipid peroxidation and oxygen free radical in reperfusion injury.

KEY WORDS : Open heart surgery · Reperfusion injury · Endothelial dysfunction · Lipid peroxidation · Oxygen free radical.

서 론

허혈상태에 있는 심근을 조기에 재관류를 시키면 심근의 괴사를 줄이고 심근수축기능을 향상시키는 것으로 알려져 있다¹⁻⁶⁾. 그러나 허혈상태에 있는 심근에 재관류시 생화학적, 구조적인 변화가 발생하여 부정맥이 발생하거나 심실의 기능부전(myocardial stunning) 초래하기도 한다. 또한 심근손상정도를 비가역적으로 만들어 심근구제정도를 제한 하기도 한다⁸⁻⁹⁾. 이러한 재관류와 관련하여 생기는 심근세포의 손상을 재관류 손상(Reperfusion injury) 이라고 한다^{7,8,10)}.

혈관내막에도 재관류손상으로 기능장애가 발생하며 그중 혈관이완인자의 형성에 장애를 일으켜 혈관의 긴장도가 증가하는 것으로 보고되고 있다¹¹⁻¹⁶⁾. 이러한 내막기능장애의 기전으로 세포내 활성산소의 생성 및 세포막지질의 과산화반응이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다¹⁷⁻²⁷⁾. 그러나 임상연구결과에서는 재관류시 심근세포에 손상이 발생하는 기전으로서 활성산소의 기원 및 역할에 대해서는 아직 확실하게 밝혀지지 않은 상태이다. 이에 저자들은 판막질환, 선천적 심질환으로 개심술을 받은 13명의 환자를 대상으로 수술전후로 관동맥내로 Acetylcholine을 점적주사하여 혈관내막기능을 조사하여 수술후 재관류 손상이 발생하는지 그리고 재관류손

상의 기전으로 활성산소 및 세포막지질 과산화반응의 역할을 규명하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상환자

개심술을 시행한 13명(남자 2명, 평균나이 43세)을 대상으로 하였다. 수술당시의 진단은 심방중격결손증 2명, 심실중격결손증 1명, 승모판막 폐쇄부전증 2명, 활루트 4중후군 1명 그리고 대동맥판막협착증과 폐쇄부전증이 동반된 5명이 있었다. 그러나 의미있는 혈관협착이 있는 경우 또는 관동맥 우회로 수술을 시행하는 환자는 대상에서 제외하였다. 대상환자중 고혈압과 당뇨의 위험인자가 있는 환자는 없었으나 3명의 환자에서 입원전 흡연을 한 경력이 있었다.

2. 연구 방법

1) 혈관 내막기능의 검사

수술전후로 관동맥으로 acetylcholine을 10^{-9} M 농도에서 10^{-6} M 농도로 점차로 농도를 증가시키면서 연속적으로 5분간 점적주사한후 혈관이 가장 잘 보이는 view에서 관동맥조영검사를 반복하였다. Acetylcholine 점적주사가 끝난후 nitroglycerin 200ug을 관동맥으로 주사한후 2분후에 다시 관동맥조영검사를 한다. 수술전후

로 view 및 image intensifier의 거리를 일정하게 유지하여 검사상 오차를 줄이도록 하였다. 각농도에 따른 혈관의 내경을 좌하전동맥의 근위부와 원위부에서 electron caliper로 측정하여 혈관크기의 변화로 혈관 내막기능을 간접적으로 평가하였다. 수술후 혈관내막 기능검사는 평균 10.7일(7~30)에 시행하였다(Table 1).

2) 혈관조영검사의 분석

Acetylcholine(Ach) 또는 Nitroglycerin(NTG)에 대한 수축반응 정도(%)

$$= \frac{\text{기저동맥직경} - \text{Ach 또는 NTG 투여후의 동맥직경}}{\text{기저동맥직경}} \times 100$$

3) 활성산소에 의한 지질 과산화반응의 측정 및 호중구 산화물 형성능 검사

판막대치술이나 선천성심질환의 교정수술이 끝난후 상행대동맥차단을 풀기전 그리고 풀은후 5분, 10분, 20분에 관상정동맥혈(coronary sinus)로 부터 혈액을 채취하여 활성산소에 의한 지질과산화반응물을 측정하는데 사용하였다. 활성산소로 인한 산화성 손상의 지표로 지질 과산화물인 Malondialdehyde를 측정하기 위하여 전혈 10cc를 3000rpm으로 원심분리후 혈청을 측정때까지 -70도에서 보관하였고 thiobarbituric acid (TBA) 반응으로 측정하였다.

호중구 산화물 형성능 검사(Neutrophil respiratory

burst test, Neutrophil H_2O_2 test)는 개심술 환자에서 상행대동맥 차단을 풀기전 그리고 풀은후 5분, 10분, 20분에 관상정동맥혈로부터 채취한 EDTA 전혈 70uL에 여러과정의 세척, 고정과정을 거친후에 유세포 분석기를 통해 호중구 개개의 평균 녹색형광량(2,7-dichlorofluorescein, DCF)을 구하였다. 호중구 자극제로는 PMA(dimethyl sulfoxide로 용해, 최종농도가 300ng/ml가 되도록 phosphate buffered saline로 희석)를 사용하였다.

모든결과는 평균치 + / - 표준오차로 표시하였고 수술전후의 관동맥 내막기능의 비교는 paired t-test를 상행대동맥 차단전후로 MDA 및 호중구의 H_2O_2 생성정도의 비교는 Friedman Two ANOVA test를 이용하였다. 재관류후 5분, 10분 그리고 20분간의 값과 재관류전 기저치와 차이가 있는지의 비교는 Wilcoxon sign rank sum test를 이용하여 검정하였다. P값이 0.05미만인 경우에 통계적 유의성을 두었다.

결 과

1) 수술전 acetylcholine에 대한 관동맥의 반응정도가 10^{-9} M농도에서 10^{-6} M농도로 증가할수록 혈관이 수축하는 경향을 보여주었고 좌하전동맥의 근위부나 원위부에서 반응정도에 차이는 없었다(Fig. 1, 2).

2) Acetylcholine에 대한 관동맥의 수축반응이 좌하전동맥 근위부에서 수술전보다 수술후에 10^{-9} , 10^{-8} ,

Table 1. Clinical Characteristics of subjects (n = 13)

Sex (M/F)	2 / 11
Age (year)	43 +/- 4 (20 - 69)
Clinical Diagnosis	
ASR + MS	5
MR	2
ASD	4
VSD	1
TOF	1
Duration of post-op study(day)	10.7 +/- 1.7 (7 - 30)
Total bypass time(min)	134 +/- 20 (40 - 275)
Aortic clamp time(min)	78 +/- 14 (20 - 149)

ASR : Aortic stenosis and regurgitation

MS : Mitral stenosis

MR : Mitral regurgitation

ASD : Atrial septal defect

VSD : Ventricular septal defect

TOF : Tetralogy of Fallot

Post-op : Post-operation

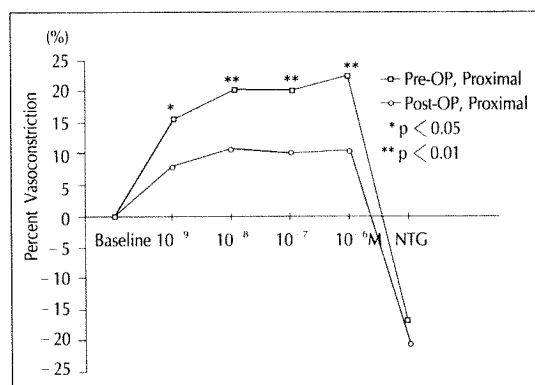


Fig. 1. Dose-response relation of vasoconstrictor response to acetylcholine and nitroglycerin before and after operation in patients with open heart surgery at proximal left anterior descending coronary artery. Pre-op : Pre-operation, Post-op : Post-operation
*p < 0.05 **p < 0.01

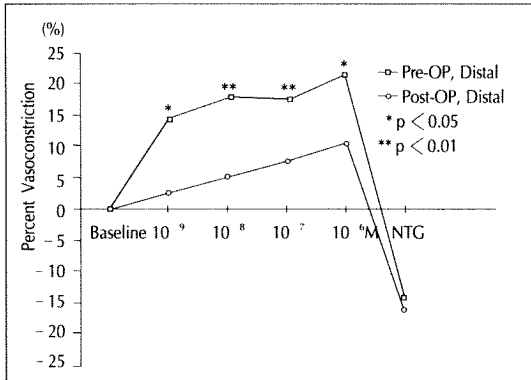


Fig. 2. Dose-response relation of vasoconstrictor response to acetylcholine and nitroglycerin before and after operation in patients with open heart surgery at distal left anterior descending coronary artery. Pre-op : Pre-operation, Post-op : Post-operation * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

10^{-7} , 10^{-6} M 농도에서 유의있게($p < 0.01$) 증가하였다 (Fig. 1). 또한 좌하전동맥의 원위부에서도 acetylcholine 10^{-6} M 농도에서 10^{-6} M 농도까지 유의있게 수축반응 정도가 수술 후에 증가되었다 (Fig. 2). 그러나 좌하전동맥의 근위부와 원위부 모두에서 nitroglycerin에 대한 혈관확장반응 정도에서는 수술 전후로 유의있는 차이를 관찰할 수 없었다 (Fig. 1, 2).

3) MDA의 측정치는 흡광계수로 표현할 때 재관류 전 그리고 재관류 후 5분, 10분 20분에 각각 평균 96 ± 12 , 73 ± 12 , 89 ± 11 , 77 ± 12 로 재관류 후 유의있는 증가는 없었다. 그리고 호중구 산화물 형성능 검사상 (Neutrophil respiratory burst test, neutrophil H_2O_2 test) 자극을 하지 않은 기저치 그리고 비생리적 자극 후의 H_2O_2 에 대한 흡광계수가 각각 평균 78 ± 16 , 490 ± 94 로 재관류 후 5분 78 ± 17 , 496 ± 90 , 10분 70 ± 14 , 455 ± 76 과 비교시 유의있는 증가는 없었다. 그러나 재관류 후 20분 기저치가 재관류 전과 비교시 증가하지 않고 오히려 59 ± 11 로 유의있게($p < 0.01$) 감소되어 있었고 비생리적 자극시의 수치는 변화가 없었다 (Table 2).

고 안

허혈상태에 있는 심근을 조기에 재관류를 시행하는 것이 심근괴사를 줄이고 심근의 수축기능을 향상시키는데 가장 효과적인 방법이라는 것은 여러 연구를 통해 잘 알

Table 2. Absorbance value of malondialdehyde and mean channel of fluorescence for H_2O_2 in Neutrophil H_2O_2 test during cardiopulmonary bypass

	MDA	Neutrophil H_2O_2 test	
		Rest	PMA
Pre-declamping	96 ± 12	78 ± 16	490 ± 94
Post-declamping			
5 min	73 ± 12	78 ± 17	496 ± 90
10 min	89 ± 11	70 ± 14	455 ± 76
20 min	77 ± 12	$59 \pm 11^{**}$	468 ± 86

MDA : Malondialdehyde

PMA(300ng/ml) : Phorbol myristate acetate(non-physiologic stimulant)

Data expressed with mean \pm SE

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs pre-declamping

려져 있는 사실이다¹⁻⁶⁾. 그러나 1970년말 Hearse 등에⁷⁾ 의해 초기 재관류가 허혈상태에 있는 심근에 좋지 못한 효과를 가져올수 있다는 의견이 제시되었고 Bernier⁸⁾, Bolli⁹⁾, Braunwald¹⁰⁾ 등에 의해 재관류에 의한 허혈심근의 생화학적, 구조적 변화에 의하여 부정맥이 유발될 수 있으며 좌심실기능부전 즉 동면심근(myocardial stunning)을 일으킬 수 있는 것으로 또한 가역적인 심근세포손상을 불가역적인 심근세포손상으로 전환시켜 심근구제에 제한을 가지게 하는 등의 좋지 않은 면을 가지고 있는 것으로 알려지고 있다. 이러한 허혈상태에 있는 심근에 재관류시 발생하는 일련의 부작용을 재관류손상(Reperfusion injury)이라고 하였다⁷⁻¹⁰⁾. 이러한 재관류손상이 발생하는 기전에 대하여 정확히 알려져 있지 않으나 최근의 여러 연구를 통해 혈관내막과 관련되어 있는 것으로 생각되고 있다.

혈관내막은 selective barrier로서 심근세포에 영양분의 공급과 혈관의 smooth muscle과 vasoactive substance와의 상호작용을 조절하고 백혈구의 유착을 방지하며 혈전형성을 방지하는 다양한 기능을 가지고 있다^{27, 29)}. 혈관내막에는 acetylcholine, histamine, serotonin, catecholamine, bradykinin, adenine nucleotide 같은 많은 vasoactive compound에 대한 수용체를 가지고 있다²⁷⁾. 따라서 혈관의 smooth muscle tone을 조절하는데 중요한 역할을 하게 된다. 그러므로 재관류시 혈관내막에 손상이 발생하면 기능장애를 초래해 abnormal augmented vascular activity를 보이게 된다. 특징적으로 Endothelium dependent relaxation factors(EDRF)

의 분비감소에 의한 혈관확장에 장애를 보이는 것으로 알려져 있다¹¹⁻¹⁶⁾. 본 연구에서도 EDRF를 통해 혈관확장을 유발하는 acetylcholine을 점적주사하여 혈관의 내막기능을 조사한 결과 개심술을 받은후 혈관확장정도가 수술전과 비교할 때 관동맥의 근위부, 원위부 모두에서 의의 있게 감소되어 있었으나 Endothelium independent vasodilator인 nitroglycerin에 대한 반응은 수술전후로 차이가 없어 재관류후 Endothelium dependent vascular relaxation에 장애가 발생하였음을 확인할 수 있었다. 그러나 본 연구대상 환자의 수술전 acetylcholine에 대한 관동맥혈관의 혈관확장 반응정도가 일반적인 정상 혈관의 반응정도와 다르게 감소되어 있었다. 이러한 이유로 초기 동맥경화증이 동반되어 있을 가능성을 생각할 수 있으며 동맥경화의 위험인자중 흡연이 2명의 환자에서만 있고 대상환자의 평균나이가 43세인점 등으로 이러한 요인외에 원인질환으로(특히 대동맥 폐쇄부전증) 관동맥 혈류가 증가하여 관동맥 긴장도에 변화가 발생한 것도 그 이유로 생각할 수 있겠다. 이러한 수술전 관동맥혈관의 내막기능에 장애가 있었지만 수술후에 수술전과 비교하여 내막기능장애가 의미있게 심해지는 것으로 보아 허혈 후 재관류에 의한 손상을 확인할 수는 있었다.

이러한 혈관내막의 기능장애에 관련된 기전에 대하여 확실하게 알려져 있지 않으나 가능한 기전으로 제시되는 것으로 혈소판 또는 백혈구와 혈관내막과의 상호작용²⁹⁻³¹⁾, 허혈성 손상을 받은 내피에 부과된 shear stress의 증가, 백혈구 또는 허혈성 조직의 reoxygenation동안 발생하는 활성산소(oxygen free radical)^{11-13,32-34)} 그리고 세포질내 칼슘의 축적³⁵⁾등이 제시되고 있다. 그중 활성산소는 cytotoxic하여 세포막지질의 과산화반응을 일으키고 단백질과 핵산의 변성을 초래하는 것으로 알려지고 있다³⁶⁻³⁷⁾. 활성산소의 근원으로서 xanthine oxidase pathway³⁸⁾와 백혈구나 reoxygenation된 허혈성조직에서 작용하는 reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase pathway가³⁶⁻³⁷⁾ 알려져 있다. xanthine oxidase pathway는 allopurinol³⁹⁻⁴¹⁾, oxypurinol⁴²⁾을 이용한 재관류손상의 실험모델에서 재관류손상을 감소시키는데 효과가 없었고 일부보고에서는 인간심장에서 xanthine oxidoreductase activity를 발견할 수 없었다고 하였으나⁴³⁾ 일부연구에서는 xanthine oxidoreductase가 관동맥 우회로수술중에 활성산소의 생성 및 지질과산화반응에 관여하는 것으로 알려지고

있다. 그러나 백혈구의 NADPH oxidase pathway가 대부분의 superoxide를 생산하여 재관류 손상의 발생에 주된역할을 할것으로 생각되며 이에 대해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

PTCA를 시행한 급성 심근경색증환자에서 electron paramagnetic resonance spectroscopy로 직접 spin trapped free radical를 측정한 Grech등의²⁶⁾ 연구결과를 통해 인간에서 관동맥의 재관류시 활성산소의 생성을 증명하였고 superoxide dismutase(SOD), catalase 등의 free radical scavenging enzyme에 의해 잔존생존심근이 구제되고 혈관내막기능장애가 감소되는 연구결과를 고려할 때 재관류손상에 있어 활성산소의 역할을 생각할 수 있으나¹⁷⁻²⁶⁾ 실제 임상실험연구에서는 활성산소의 근원 및 역할에 대하여 확실하게 밝혀지지 않은 상태이다. 이러한 연구결과는 연구대상 및 방법에 있어 동일하지 않은 점이 있으나 가장 큰이유로 활성산소나 지질과산화반응을 측정하는 방법에 있어 차이가 있는 것으로⁴⁴⁻⁴⁹⁾ 즉 활성산소에 의한 지질과산화반응의 측정에 가장많이 사용되는 malondialdehyde(MDA)의 assay는 최근까지 사용되어 왔던 colorimetric thiobarbituric acid reaction⁵⁰⁾과 일반적인 HPLC방법이⁵¹⁻⁵³⁾ reliability 및 reproducibility가 좋지 않으며 conjugated dienes study도 sample의 추가적인 조작이 필요하여 민감도가 낮은점을 들 수 있겠다⁵⁴⁾. 최근에 이러한 점을 보완하기 위하여 modified HPLC assay를⁵⁵⁾ 이용하여 MDA를 측정하는데 sensitivity 와 reproducibility를 증가시켰다는 연구보고가 있었다. 본 연구에서는 재관류후 MDA 값에 있어 의의있는 차이를 확인할 수 없어 재관류손상에서 있어 활성산소의 역할을 확인할 수 없었다. 그리고 본 연구에서 사용한 호중구 respiratory burst 활성도 측정법은 EDTA 전혈에 비형광성 DCF-DA를 가하여 혈구내로 흡수시킨 후 호중구의 비생리적 자극제인 PMA로 자극하면 호중구내에서 respiratory burst가 발생하여 산화물이 형성되고 이중 H₂O₂가 DCF-DA를 DCF로 환원시켜 녹색형광을 내게되고 이를 유세포분석기가 호중구 개개의 녹색형광 즉 respiratory burst 활성도(H₂O₂ 생성정도)를 측정하는 것으로 MDA와 같이 재관류전후로 의의있는 변화를 관찰할 수 없어 역시 활성산소의 역할을 확인할 수 없었다. 그러나 MDA를 측정하는데 있어 조직이 아닌 혈청을 사용하였고 HPLC방법이 아닌 colorimetric thiobarbituric acid reaction을 사용한 점을

고려할 때 이 연구결과만으로 재관류손상과 활성산소에 의한 지질과산화반응과의 관련성을 단정하기는 어려울 것으로 생각된다.

결론적으로 본 연구를 통하여 개심술을 받은 환자에서 재관류손상에 의해 관동맥의 혈관 내막기능에 특히 내막 의존성 혈관 확장기능에 장애가 발생함을 확인할 수 있었으나 재관류 손상의 기전으로 활성산소에 의한 지질 과산화반응의 역할에 대해서는 확인할 수 없었다. 앞으로 재관류손상 정도를 평가하는 방법, 재관류손상에 관련된 요인 그리고 이러한 손상을 치료하고 예방하는 것에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 고찰의 문제점

본 고찰의 대상환자수가 13명으로 적은점, 수술전 진단명이 동일하지 않고 다양한점 그리고 수술시간 즉 대동맥의 차단시간이 다양하여 대동맥차단 시간정도에 따른 관동맥 내막기능 장애정도를 확인하지 못한 제한점이 있다. 본 연구에서는 대동맥차단시간을 1시간이상과 미만으로 분류하여 내막기능이상을 비교할 때 의의있는 차이를 확인할 수 없었다. 또한 활성산소에 의한 지질과산화반응의 측정으로 조직이 아닌 혈청을 사용하였고 MDA만을 측정하였고 Diens등의 다른 대사물을 측정하지 않은점 그리고 MDA측정시 좀더 정확한 방법인 HPLC가 아닌 thiobarbituric acid reaction을 사용한 점 등도 문제점으로 지적할 수 있겠다. 또한 혈관 내막기능을 평가하는 방법으로 acetylcholine을 점적주사하여 혈관의 내경변화로 간접적으로 평가하였으나 혈관내경의 측정시 오차가 날 수 있으며 혈관의 변화를 좌하전동맥의 근위부와 원위부 두부분에서만 측정하여 혈관내막기능이상이 혈관에 전반적으로 발생하였는지를 확인할 수 없었던 제한점이 있었다. 앞으로 이러한 제한점을 고려한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경:

허혈상태에 있는 심근을 조기에 재관류시키면 심근의 괴사를 줄이고 심근수축기능을 향상시키는 것으로 알려져 있다. 그러나 재관류시 심근에 구조적, 생화학적 변화가 발생하여 부정맥이 발생하거나 심실기능의 저하를 초래하기도 하며 심근손상정도를 비가역적으로 만들어

심근구제 정도를 제한 하기도 한다. 이러한 재관류와 관련하여 생기는 심근세포의 손상을 재관류 손상이라고 한다. 혈관내막도 재관류 손상과 관련하여 내막기능장애가 발생하며 그기전의 하나로 활성산소에 의한 지질 과산화반응이 제시되고 있으나 임상연구에서는 그 역할에 대하여 일관된 결과를 제시하지 못하고 있다. 이에 저자들은 판막질환, 선천성 심질환으로 개심술을 받는 환자를 대상으로 재관류후 혈관내막기능에 장애가 발생하는지 그리고 재관류 손상의 기전으로 활성산소에 의한 지질 과산화반응의 역할을 규명하고자 하였다.

대상 및 방법:

개심술을 시행한 13명의 환자(남자 2명, 평균나이 43세)를 대상으로 하였다. 수술당시의 진단은 심방중격결손증 2명, 심실중격결손증 1명, 승모판막 폐쇄부전증 2명, 활루트 4징후군 1명, 대동맥폐쇄부전증과 협착증이 동반된 경우가 5명 있었다.

혈관내막기능은 좌하전동맥으로 혈관내막 의존성 확장제인 acetylcholine을 10 $^{\circ}$ M 에서 10 $^{\circ}$ M 농도까지 점적주사하여 혈관크기의 변화로 평가하였다. 수술후 혈관내막 기능검사는 평균 10.7일(7~30)에 시행하였다. 상행대동맥 차단시간은 평균 78분(20~149)이었다(Table 1). 재관류손상에 대한 활성산소의 역할을 평가하기 위해 수술이 끝난후 상행대동맥을 풀기전, 풀은후 5분, 10분, 그리고 20분에 관상정동맥혈로 부터 혈액을 채취하여 MDA 및 호중구 산화물 형성능에 대한 검사를 시행하였다.

결 과:

1) 수술전 acetylcholine에 대한 관동맥 반응정도가 10 $^{\circ}$ M에서 10 $^{\circ}$ M 농도로 증가할수록 혈관이 수축하는 경향을 보여 주었고 좌하전동맥의 근위부나 원위부에서 차이는 없었다(Fig. 1, 2).

2) 수술후에 수술전보다 좌하전동맥의 근위부, 원위부 모두에서 acetylcholine에 대한 혈관수축반응이 의의있게 증가하였다. 그러나 nitroglycerin에 대한 혈관의 확장정도에서는 의의있는 차이는 없었다(Fig. 1, 2).

3) 재관류전의 MDA의 흡광계수와 호중구 산화물 형성능 검사상 H_2O_2 에 대한 흡광계수가 재관류후의 수치와 비교시 의의있게 증가하지 않았다(Table 2).

결 론:

이상의 결과로 개심술을 받은 환자에서 관동맥의 혈관 내막기능에 특히 내막의존성 혈관확장기능에 장애가 발

생합을 확인할 수 있었다. 그러나 재관류손상의 기전으로서 활성산소에 의한 지질 과산화반응의 역할에 대해서는 확인할 수 없었다. 앞으로 재관류 손상정도를 평가하는 방법, 재관류 손상에 관련된 요인에 대한 연구 그리고 이러한 손상을 치료하고 예방하는 것에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

References

- 1) Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB : *The wave front phenomenon of ischemic cell death. I. Myocardial infarct size vs. duration of coronary occlusion in dogs.* *Circulation* 56 : 786-794, 1977
- 2) Kloner RA, Ellis SG, Labge R, Braunwald E : *Studies of experimental coronary artery reperfusion : effects on infarct size, myocardial function, biochemistry, ultrastructure, and microvascular damage.* *Circulation* 58(suppl 1) : I-1-8, 1985
- 3) The ISAM Study Group : *A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (ISAM) : mortality, morbidity, and infarct size at 21 days.* *N Engl J Med* 314 : 1465-1471, 1986
- 4) Koren G, Weiss AT, Hasin Y, Appelbaum D, Welber S, Rozenman Y, Lotan C, Mosseri H, Sapoznikov D, Luria MH : *Prevention of myocardial damage in acute myocardial ischemia by early treatment with intravenous streptokinase.* *N Engl J Med* 313 : 1384-1389, 1985
- 5) Sheehan FH, Braunwald E, Canner P, Dodge HT, Gore J, Van Natta P, Passamani ER, Williams DO, Zaret B : *The effect of intravenous thrombolytic therapy on left ventricular function : a report on r-PA and streptokinase from the TIMI Phase I trial.* *Circulation* 75 : 817-829, 1987
- 6) Serruys PW, Simoon ML, Suryapranata H, Vermeer F, Wijns W, van den Brand M, Bar F, Zwaan C, Krauss XH, Remme WJ : *Prevention of global and regional left ventricular function after early thrombolysis in acute myocardial infarction.* *J Am Coll Cardiol* 7 : 729-742, 1986
- 7) Hearse DJ : *Reperfusion on the ischemic myocardium.* *J Mol Cell Cardiol* 9 : 605-616, 1977
- 8) Bernier M, Hearse DJ, Manning AS : *Reperfusion induced arrhythmias and oxygen-derived free radicals : studies with 'anti-free radical' interventions and a free radical-generating system in the isolated perfused rat heart.* *Cir Res* 58 : 331-310, 1986
- 9) Bolli R : *Oxygen-derived free radicals and postischemic myocardial dysfunction(stunned myocardium).* *J Am Coll Cardiol* 12 : 239-249, 1988
- 10) Braunwald E, Kloner RA : *Myocardial perfusion : a double edged sword.* *J Clin Invest* 76 : 1713-1719, 1985
- 11) Summers ST, Zinner MJ, Freischlag JA : *Production of endothelium-derived relaxing factor(EDRF) is compromised after ischemia and reperfusion.* *Am J Surg* 166(2) : 216-220, 1993
- 12) Lefer AM, Lefer DJ : *Endothelial dysfunction in myocardial ischemia and reperfusion : role of oxygen-derived free radicals.* *Basic Res Cardiol* 86(suppl 2) : 109-116, 1991
- 13) Lefer AM, Aoki N : *Leukocyte-dependent and leukocyte-independent mechanism of impairment of endothelium-mediated vasodilation.* *Blood Vessels* 27 : 162-168, 1990
- 14) Shimokawa H, Aarhus LL, Vanhoutte PM : *Porcine coronary arteries with regenerated endothelium have a reduced endothelium-dependent responsiveness to aggregating platelets and serotonin.* *Cir Res* 61 : 256-270, 1987
- 15) Ku DD : *Coronary vascular reactivity after acute myocardial ischemia.* *Science* 218 : 576-578, 1982
- 16) VanBenthuyssen KM, McMurtry IF, Horwitz LD : *Reperfusion after acute coronary occlusion in dogs impairs endothelium-dependent relaxation to acetylcholine and aguments contractile reactivity in vitro.* *J Clin Invest* 79 : 265-274, 1987
- 17) Opie LH : *Reperfusion injury and its pharmacologic modification.* *Circulation* 80 : 1049-1062, 1989
- 18) Simpson PJ, Lucchesi BR : *Free radicals and myocardial ischemia and reperfusion injury.* *J Lab Clin Med* 110 : 13-30, 1987
- 19) Bolli R : *Myocardial 'stunning' in man.* *Circulation* 86 : 1671-91
- 20) Ferrari R, Ceconi C, Curello S, Cargnoni A, Alfieri O, Pardini A, Marzollo P, Visioli O : *Oxygen free radicals and myocardial damage : protective role of thiol-containing agents.* *Am J Med* 91(suppl 3C) : 955-1045, 1991
- 21) Davies SW, Underwood SM, Wickens DG, Feneck

- RO, Dormandy TL, Walesby RK : *Systemic pattern of free radical generation during coronary bypass surgery*. *Br Heart J* 64 : 236-240, 1990
- 22) Kloner RA : *Does reperfusion injury exist in humans?* *J Am Coll Cardiol* 21 : 537-545, 1993
 - 23) Bell D, Nicoll JJ, Millar A, Dawes J, Muir AL : *Inflammatory response, neutrophil activation, free radical production after acute myocardial infarction : effect of thrombolytic treatment*. *Br Heart J* 63 : 82-92, 1990
 - 24) Oldroyd KG, Paterson JR, Rumley AG, Eteiba H, Rae AP, Shepherd J, Cobbe SM, Hutton I : *Coronary venous lipid peroxide concentration after coronary angioplasty : correlation with biochemical and electrocardiographic evidence of ischemia*. *Br Heart J* 68 : 43-48, 1992
 - 25) McMurray J, Chopra M, Abdullah I, Smith WE, Dargie HJ : *Evidence of oxidative stress in unstable angina*. *Br Heart J* 68 : 454-456, 1992
 - 26) Grech ED, Dodd NJF, Bellamy CM, Perry RA, Morrison WL, Ramsdale DL : *Free radical generation during angioplasty reperfusion for acute myocardial infarction*. *Lancet* 341 : 990-991, 1993
 - 27) Gerlach E, Nees S, Becker BF : *The vascular endothelium : a survey of some newly evolving biochemical and physiological feature*. *Basic Res Cardiol* 80 : 459-474, 1985
 - 28) Kaiser L, Sparks HV Jr : *Endothelial cells : Not just a cellophane wrapper*. *Arch Intern Med* 147 : 569-573, 1987
 - 29) Harlan JM : *Leukocyte-endothelial interactions*. *Blood* 65 : 513-25, 1985
 - 30) Engler RL, Dahlgren MD, Morris D, Peterson MA, Schmid-Schoenbein G : *Role of leukocytes in the response to acute myocardial ischemia and reflow in dogs*. *Am J Physiol* 251 : H314-323, 1986
 - 31) Engler RL, Dahlgren MD, Peterson MA, Dobbs A, Schmid-Schoenbein G : *Accumulation of polymorphonuclear leukocytes during 3 hour experimental myocardial ischemia*. *Am J Physiol* 251 : H93-100, 1986
 - 32) Mitsos SE, Fantone JC, Gallagher KP, Walden KM, Abrams GD, Schork MA, Lucchesi BR : *Canine myocardial reperfusion injury : protection by a free radical scavenger. N-2-mercaptopyrionyl glycine*. *J Cardiovasc Pharmacol* 8 : 978-988, 1986
 - 33) Mitsos SE, Askew TE, Fantone JC, Kunkel SL, Abrams GD, Schork A, Lucchesi BR : *Protective effects of N-2-mercaptopyrionyl glycine against myocardial reperfusion injury after neutrophil depletion in the dog : evidence for the role of intracellular-derived free radicals*. *Circulation* 73 : 1077-1086, 1986
 - 34) Jolly SR, Kane WJ, Bailie MB, Abrams GD, Lucchesi BR : *Canine myocardial reperfusion injury : its reduction by the combined administration of superoxide dismutase and catalase*. *Cir Res* 56 : 895-898, 1985
 - 35) Shen AC, Jennings RB : *Myocardial calcium and magnesium in acute ischemic myocardial injury*. *Am J Pathol* 67 : 417-440, 1972
 - 36) Del Maestro RF : *An approach to free radicals in medicine and biology*. *Acta Physiol Scand(Suppl)* 492 : 153-68, 1980
 - 37) McCord JM, Fridovich I : *The biology and pathology of oxygen radicals*. *Ann Intern Med* 89 : 122-127, 1978
 - 38) McCord JM : *Oxygen-derived free radicals in post-ischemic injury*. *N Engl J Med* 312 : 159-163, 1985
 - 39) Chambers DE, Parks DA, Patterson G, Roy R, McCord JM, Yoshida S, Parmley LF, Downey JM : *Xanthine oxidase as a source of free radical damage in myocardial ischemia*. *J Mol Cell Cardiol* 17 : 145-152, 1985
 - 40) Werns SW, Shea MJ, Mitsos SE, Dysko RC, Fantone JC, Schork MA, Abrams GD, Pitt B, Lucchesi BR : *Reduction of the size of infarction by allopurinol in the ischemic-reperfused canine heart*. *Circulation* 73 : 518-524, 1986
 - 41) Reimer KA, Jennings RB : *Failure of the xanthine oxidase inhibitor allopurinol to limit infarct size after ischemia and reperfusion in dogs*. *Circulation* 71 : 1069-1075, 1985
 - 42) Puett DW, Forman MB, Cates CU, Wilson BH, Hande KR, Friesinger GC, Virmani R : *Oxypurinol limits myocardial stunning but does not reduce infarct size after reperfusion*. *Circulation* 76 : 678-686, 1987
 - 43) Eddy LJ, Stewart JR, Jones HP, Engerson TD, McCord JM, Downey JM : *Free radical-producing enzyme, xanthine oxidase, is undetectable in human hearts*. *Am J Physiol* 253 : H709-711, 1987
 - 44) Tavazzi B, Cerroni L, Di Pierro D, Lazzarino G, Nutinen EM, Starnes JW, Giardina B : *Oxygen radical injury and loss of high-energy compounds in*

- anoxic and reperfused rat heart : prevention by exogenous fructose-1,6-biphosphate. Free Rad Res Comm* 10 : 167-176, 1990
- 45) Rao PS, Cohen MV, Mueller HS : *Production of free radicals and lipid peroxides in early experimental myocardial ischemia. J Mol Cell Cardiol* 15 : 713-716, 1983
 - 46) Roth E, Torok B, Zsoldos T, Matkovics B : *Lipid peroxidation and scavenger mechanism in experimentally induced heart infarcts. Basic Res Cardiol* 80 : 530-536, 1985
 - 47) Romaschin AD, Rebeyka I, Wilson GJ, Mickle DAG : *Conjugated diens in ischemic and reperfused myocardium : an in vivo chemical signature of oxygen free radical mediated injury. J Mol Cell Cardiol* 19 : 289-302, 1987
 - 48) Brasch H, Schoenberg MH, Younes M : *No evidence for an increased lipid peroxidation during reoxygenation in Langendorff hearts and isolated atria of rats. J Mol Cell Cardiol* 21 : 697-707, 1989
 - 49) Maupoil V, Rochette L : *Evaluation of free radical and peroxide formation during global ischemia and reperfusion in isolated perfused rat heart. Cardiovasc Drugs Ther* 2 : 615-621, 1988
 - 50) Uchiyama M, Mihara M : *Determination of malondialdehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. Anal Biochem* 86 : 271-278, 1978
 - 51) Esterbauer H, Lang J, Zadavec S, Slater TF : *Detection of malondialdehyde by high-performance liquid chromatography. In : L Packer(ed) Methods in enzymology. Academic Press, New York, 1984, Vol 105, pp319-331*
 - 52) Casallany SA, Der guan M, Manwaring JD, Addis PB : *Free malondialdehyde detection in tissues by high-performance liquid chromatography. Anal Biochem* 142 : 277-283, 1984
 - 53) Bull AW, Marnett LJ : *Determination of malondialdehyde by ion-pairing high-performance liquid chromatography. Anal Biochem* 149 : 284-290, 1985
 - 54) Recknagel RO, Glende EA Jr : *Spectrophotometric detection of lipid conjugated diens. In : L Packer(ed) Methods in Enzymology. Academic Press, New York, 1984, Vol 105, pp331-337*
 - 55) Di Pierro D, Tavazzi B, Lazzarino G, Giardina B : *Malondialdehyde is a biochemical marker of peroxidative damage in the isolated reperfused rat heart. Mol Cell Biochem* 116 : 193-196, 1992