

# 성공적인 일차 관동맥 중재술을 시행 받은 급성 심근경색 환자에서 혈중 Thioredoxin과 심근 손상의 관계

충북대학교 의과대학 순환기내과학교실,<sup>1</sup> 제주대학교 의과대학 순환기내과학교실<sup>2</sup>

김기석<sup>2</sup> · 한혜숙<sup>1</sup> · 이영신<sup>1</sup> · 배장환<sup>1</sup> · 황경국<sup>1</sup> · 김동운<sup>1</sup> · 주승재<sup>2</sup> · 조명찬<sup>1</sup>

Plasma Thioredoxin Level and Its Correlation to Myocardial Damage in Patients with Acute Myocardial Infarction who Underwent Successful Primary Angioplasty

Ki-Seok Kim, MD<sup>2</sup>, Hyeo-Sook Han, MD<sup>1</sup>, Yeong-Shin Lee, MS<sup>1</sup>, Jang-Whan Bae, MD<sup>1</sup>, Kyeong-Kuk Hwang, MD<sup>1</sup>, Dong-Woon Kim, MD<sup>1</sup>, Seung-Jae Joo, MD<sup>2</sup> and Myeong-Chan Cho, MD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Chungbuk National University, Cheongju, <sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Cheju National University, Jeju, Korea

## ABSTRACT

**Background and Objectives :** Oxidative stress is thought to play important role in cardiovascular disease. Thioredoxin is an important biomarker for determining the degree of oxidative stress. However, the relationship between the plasma thioredoxin levels and myocardial damage has not been investigated. **Subjects and Methods :** We measured the plasma thioredoxin levels in the patients suffering with acute myocardial infarction and who also underwent successful primary angioplasty. We then compared the plasma thioredoxin levels and the clinical parameters in acute myocardial infarction patients (n=37) in order to examine the relationship between oxidative stress and myocardial damage. **Results :** The plasma thioredoxin level was significantly related with the initial WBC count ( $r=0.349$ ,  $p<0.05$ ) and the myocardial damage, the peak CK level ( $r=0.489$ ,  $p<0.01$ ), the CK increment ( $r=0.452$ ,  $p<0.05$ ), the peak MB level ( $r=0.417$ ,  $p<0.05$ ), and the MB increment ( $r=0.364$ ,  $p<0.05$ ). We divided the patients into two groups according to the plasma thioredoxin levels. There was a significant difference in myocardial damage between the low and high plasma thioredoxin levels at the initial WBC count ( $10174.2 \pm 3380.4/\text{uL}$  vs  $13500 \pm 3740.7/\text{uL}$ , respectively;  $p<0.01$ ) and the cardiac enzyme, the peak CK level ( $2565.2 \pm 1389.9 \text{ IU/L}$  vs  $4045.9 \pm 1978.9 \text{ IU/L}$ , respectively;  $p=0.02$ ), the CK increment ( $2309.6 \pm 1351.8 \text{ IU/L}$  vs  $3762.8 \pm 2079.7 \text{ IU/L}$ , respectively;  $p=0.03$ ), the peak MB level ( $208.7 \pm 127.5 \text{ IU/L}$  vs  $322.7 \pm 146.3 \text{ IU/L}$ , respectively;  $p=0.02$ ), and the MB increment ( $173.8 \pm 128.4 \text{ IU/L}$  vs  $277.7 \pm 158.9 \text{ IU/L}$ , respectively;  $p=0.05$ ). **Conclusion :** High thioredoxin levels were associated with the degree of oxidative stress and the extent of myocardial damage. Thioredoxin levels may be used as a new surrogate biomarker for the severity of oxidative stress and the extent of myocardial damage in the patients suffering with acute myocardial infarction. (Korean Circulation J 2006;36:39-45)

**KEY WORDS :** Thioredoxin ; Oxidative stress ; Myocardial infarction ; Angioplasty.

## 서 론

활성 산소종(Reactive Oxygen Species; ROS)의 과잉생

산과 이로 인한 산화스트레스의 발생은 여러 가지 심장질환의 발생과 진행에 있어 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.<sup>1)</sup> 지금까지 다양한 방면의 연구에서 활성산소종

논문접수일 : 2005년 7월 21일

수정논문접수일 : 2005년 11월 1일

심사완료일 : 2005년 11월 15일

교신저자 : 조명찬, 361-711 충북 청주시 개신동 62 충북대학교 의과대학 순환기내과학교실

전화 : (043) 269-6356 · 전송 : (043) 273-3252 · E-mail : mccho@cbnu.ac.kr

의 과잉생산으로 인한 세포 손상에 관한 연구가 진행되고 있으며, 특히 이에 따른 산화스트레스의 증가는 생체내의 산화 환원계의 불균형을 초래하여 세포기능의 소실과 세포고사 및 괴사를 일으키는 것으로 알려져 있다.<sup>2)</sup> 또한 동맥경화의 발생과 진행, 허혈재관류 손상, 심비후 등의 심혈관 질환과 관련됨이 알려져 있으며,<sup>3)</sup> 특히 허혈 후 재관류 손상의 과정에서 산화스트레스가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.<sup>4)</sup> 이러한 산화 스트레스에 대한 세포방어 기전으로는 세포내 완충계의 작용과 여러 가지 효소들이 관련되어 있으며, 카탈라아제, 과산화 디스무타제, 과산화 산화환원효소, 글루타티온/글루타티온 과산화효소가 알려져 있고, 최근에 알려진 thioredoxin/thioredoxin 산화환원효소가 있다. Thioredoxin은 1974년 adult T cell leukemia에서 처음으로 존재가 알려진 12 kDa의 단백질로 여러 가지 스트레스 상황에 대한 세포수준의 반응을 도모하며, 세포외 작용으로는 산화스트레스에 대한 세포 보호 작용을 하고 세포성장 및 분열을 촉진하는 것으로 알려져 있고, 세포내 작용으로는 단백질들과의 상호작용 및 단백질과 핵산간의 작용에 관여하는 것으로 알려져 있다.<sup>3)</sup> 지금까지 thioredoxin에 관한 연구는 산화스트레스에 의하여 세포에서 분비가 증가하며,<sup>5)</sup> 심부전환자에서 혈중 농도가 증가함이 보고 되어 있고,<sup>6,7)</sup> 바이러스성 심근염 환자에서 thioredoxin의 혈중 농도가 증가하고 치료 후 감소함이 보고 되어 있으며,<sup>8)</sup> 급성 관동맥 증후군에서의 연구로는 불안정성 협심증 환자와 급성심근경색환자에서 혈중 thioredoxin의 농도가 증가한다는 연구결과는 있다.<sup>9,10)</sup> 산화스트레스와 심혈관질환에 관한 국내 일부 연구가 있으나<sup>11,12)</sup> 매우 미비한 상태이며 특히 thioredoxin과 급성심근경색환자에서 심근손상 정도와의 연관성에 관한 연구는 전무한 상태이다. 따라서 본 연구에서는 급성 심근경색증으로 응급실을 내원하여 성공적인 일차적 관동맥 중재술을 시행 받은 환자에서 혈중 thioredoxin의 발현양상과 이에 관련된 산화스트레스를 반영하는 임상적인 인자와의 관계를 알아보고, thioredoxin의 발현정도가 심근 손상의 정도와 연관이 있는지를 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 대 상

2003년 4월에서 2004년 3월까지 충북대학교 병원 응급실을 방문하여 ST 분절 상승 급성 심근경색증으로 진단받고 성공적인 일차적 관동맥 중재술을 시행 받은 37명의 환자를 대상으로 하였다. 급성 심근경색증의 진단은 ST 분절 상승 심근경색은 심전도에서 2개 이상 사지 유도에서 1 mV 이상의 ST 분절의 상승이 있거나, 2개 이상의 연속되는 흉부 유도에서 2 mV 이상의 ST 분절 상승이 있고, 30분 이상의 전형적인 흉통이 있는 경우로 하였다. 성공적인 중재술을 시행하지 못한 환자, 입원 기간 중 24시간 내에 사망

한 환자, 간경화, 만성신부전, 악성종양 있었거나 새로이 진단된 환자, 그리고 감염 등의 교란요인(confounding factor)이 있는 환자는 본 연구에서 제외하였다. 성공적인 중재술은 스텐트 삽입 후 급성 혈전증이나 처치되지 않은 동맥박리 등의 급성합병증이 없으며 잔존 협착이 20% 이하이며 TIMI 3 관류를 유지한 환자로 정의하였다.

### 실험실검사

응급실 내원 당시의 백혈구 수치는 Coulter Gen S automated hematology analyzer(Beckman Coulter, Miami, USA)를 이용하여 측정하였다. 그 외 임상적인 인자로 응급실 내원 시 WBC, glucose, uric acid, total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceride를 측정하였다.

### 심근손상의 평가

CK 및 CK-MB는 내원 당시와 재관류 치료 후 4시간 간격으로 automatic analyzer(Model 7180, Hitachi, Tokyo, Japan)로 측정하여 CK와 CK-MB의 최고치를 구하였고, CK와 CK-MB의 상승치는 최고치에서 내원시 수치를 뺀 값으로 하였다. 경색 관련 혈관 및 혈관 내 병변의 위치는 심전도와 관동맥 조영술의 결과로 판정하였다. 심근 손상의 정도는 기존의 연구들에서 사용되어진 바와 같은 방법으로 추정하였다. 재관류 치료 전의 '초기 심근 손상'의 정도는 응급실 도착시의 CK 및 CK-MB 수치로 추정하였고, '치료 후의 심근 손상'의 정도는 CK 및 CK-MB의 최고치 및 상승치로 추정하였다.

### 혈중 Thioredoxin의 측정

혈중 Thioredoxin 농도의 측정을 위하여 혈액은 Heparin을 첨가한 주사기를 이용하여 관동맥 조영술 직전에 혈액 채혈한 후 즉시 원심분리(1,500 rpm, 15분)를 실시하여 혈장을 분리하고 영하 72℃에서 냉동 보관하였다. Sandwich ELISA kit (Redox Bioscience Inc, Kyoto, Japan,)를 이용하여 ELISA reader로 450/600 nm에서 흡광도를 3회 측정 후 평균하여 혈중 농도를 구하였다.

### 심혈관 조영술

모든 환자는 응급실 내원 후 일차적 관동맥 중재술을 시행하였다. 관동맥 조영술에서 혈관협착의 정도는 Philips Omtimus 2000 system에 내장된 Quantitative Coronary Arteriography(QCA) 프로그램을 이용하여 측정하였다. 급성 심근경색에 연관된 혈관은 풍선확장술과 스텐트 삽입술로 치료하였다.

### 분석 방법

ST 분절상승 급성심근경색 환자 37명을 대상으로 산화스

트레스의 발현 정도와 심근 손상의 정도의 연관성을 알아보기 위하여 thioredoxin의 혈중농도와 CK 및 CK-MB의 최고치 및 상승치를 비교하였다. 또한 혈중 thioredoxin 결과의 70 percentile인 250 ng/mL을 기준으로 2군으로 나누어 양군간의 임상적 인자와 심근손상의 차이를 알아보았다.

### 통계 분석

통계적인 분석은 SPSS 10.0 프로그램을 이용하여 분석하였고, 모든 수치는 평균±표준편차로 표시하였다. 연속 변수들 간의 상관관계 분석은 Pearson 상관관계수로 검증하였고, 비교 가능한 변수는 연속변수인 경우 모수 검증법인 Student T test를 시행하여 분석하였다. 비연속변수일 경우에는  $\chi^2$  test로 결과를 분석하였다. 모든 결과는  $p < 0.05$ 인 경우를 통계적으로 유의한 결과로 해석하였다.

## 결 과

### 임상적 특징

대상 환자의 평균연령은  $61.1 \pm 14.1$ 세였고 남자 27명, 여자 10명 있었다. 관동맥 질환의 위험인자로 고혈압( $n=16$ ), 당뇨( $n=9$ ), 흡연력( $n=22$ )이 있었다. 흉통 발생 후 평균 281

**Table 1.** Clinical characteristics in patients with acute myocardial infarction

Characteristics	Acute myocardial infarction (n=37)
Age (years)	$61.1 \pm 14.1$
Sex (Men/Women)	27/10
Smoking	22(59.5%)
Hypertension	16(43.2%)
Diabetes	9(24.3%)
Total cholesterol (mg/dL)	$196.1 \pm 51.2$
HDL cholesterol (mg/dL)	$43.1 \pm 10.9$
LDL cholesterol (mg/dL)	$128.4 \pm 42.9$
Triglyceride (mg/dL)	$144.6 \pm 85.3$
Uric acid (mg/dL)	$4.7 \pm 1.8$
Glucose (mg/dL)	$190.8 \pm 104.2$
Initial WBC (/uL)	$11342.7 \pm 3815.2$
Thioredoxin (ng/mL)	$232.2 \pm 211.1$
Pain to admission time (min)	$281.0 \pm 228.6$
Door to balloon time (min)	$132.4 \pm 64.0$
Initial CK (IU/L)	$327.6 \pm 338.4$
Peak CK (IU/L)	$3093.8 \pm 1747.5$
Increment of CK (IU/L)	$2860.8 \pm 1780.2$
Balloon to CK peak time (min)	$527.1 \pm 443.8$
Initial CK-MB (IU/L)	$36.33 \pm 29.5$
Peak CK-MB (IU/L)	$248.94 \pm 143.3$
Increment of CK-MB (IU/L)	$208.5 \pm 145.6$
Balloon to CK-MB peak time (min)	$416.8 \pm 234.6$

WBC: white blood cell, CK: creatin kinase, CK-MB: creatine kinase-MB, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein

$\pm 228.6$ 분에 응급실을 내원하였고, 응급실 도착 후 성공적인 관동맥 재개통을 마칠 때 까지 걸린 시간은  $132.4 \pm 64.0$ 분 이었다. 내원 당시 백혈구 수치는  $11342.2 \pm 3815.2/\mu\text{L}$ 로 증가되어 있었고, 혈중 thioredoxin 수치는  $232.2 \pm 211.1$  ng/mL로 정상치( $20 \sim 30$  ng/mL)에<sup>13)14)</sup> 비하여 현저히 증가된 결과를 보였다(Table 1). 37명의 환자에서 성공적으로 관상동맥 재개통술이 시행되었으며, 시술 및 입원 기간 중 합병증과 사망한 환자는 없었다.

### 혈중 Thioredoxin과 임상적 인자의 비교

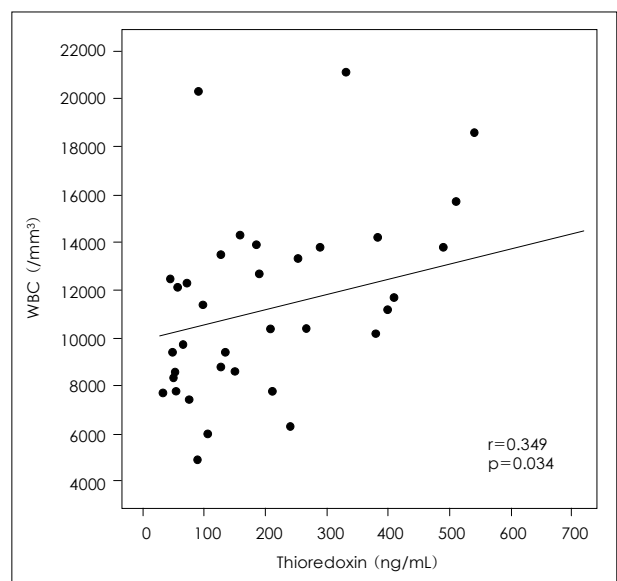
혈중 thioredoxin 농도와 pain to door time, pain to balloon time과는 통계적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다. 내원 당시의 백혈구 수치와 혈중 thioredoxin 농도는 통계적으로 유의한 상관관계를( $r=0.349$ ,  $p=0.034$ ) 보였다(Fig. 1). 혈중 요산 농도와 혈중 glucose농도는 thioredoxin 농도와 상관관계를 보이지 않았다.

### 혈중 Thioredoxin과 심근손상과의 관계

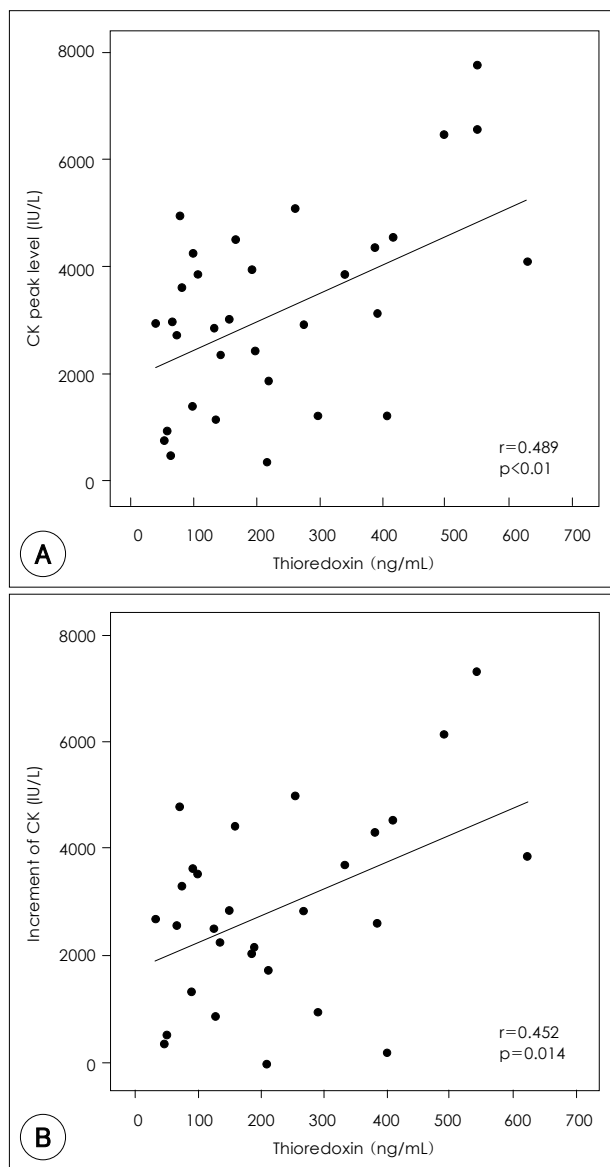
Thioredoxin 수치와 심근 경색 후 심근손상의 정도를 비교하기 위하여 CK와 CK-MB의 최고치와 CK, CK-MB의 변화량과의 상관관계를 분석하였다. 혈중 thioredoxin 농도와 CK의 최고치( $r=0.489$ ,  $p < 0.01$ ), CK의 변화량( $r=0.452$ ,  $p=0.014$ )은 유의한 상관관계(Fig. 2)를 보였으며, CK-MB의 최고치( $r=0.417$ ,  $p=0.014$ ), CK-MB의 변화량( $r=0.364$ ,  $p=0.037$ )과도 유의한 상관관계(Fig. 3)를 보였다.

### Thioredoxin 혈중 농도에 따른 비교

대상 환자를 혈중 thioredoxin 농도가 250 ng/mL 이상인 군과 미만인 2군으로 나누어 임상적 인자와 심근 손상

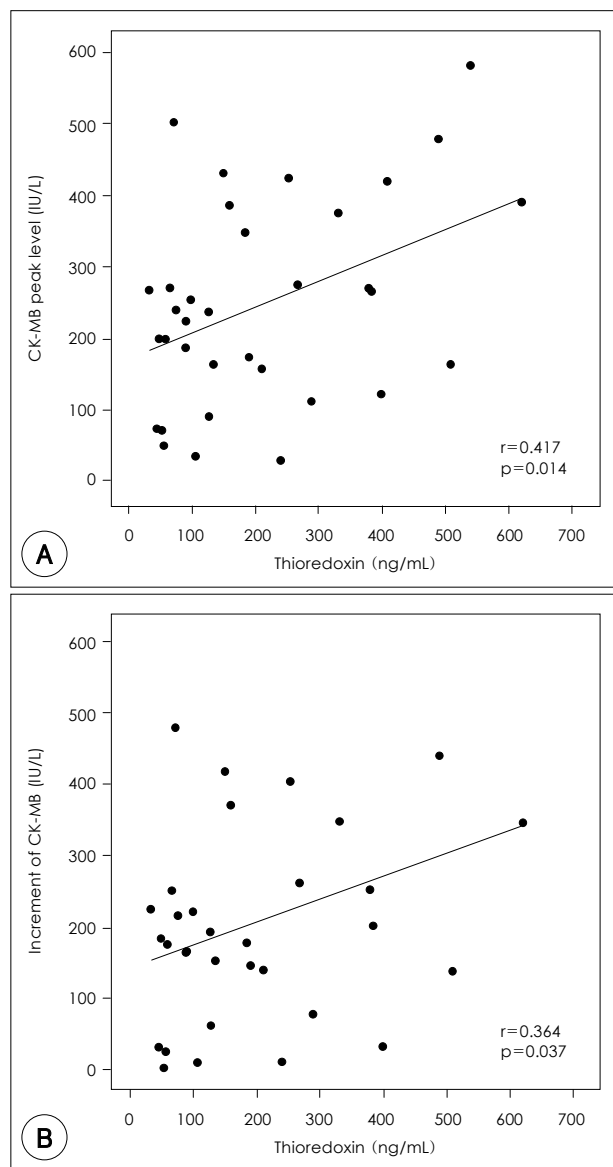


**Fig. 1.** Correlation between initial WBC count and plasma thioredoxin levels. WBC: white blood cell.



**Fig. 2.** Correlation between plasma thioredoxin levels and peak CK and increment of CK levels. A: correlation between plasma thioredoxin levels and peak CK levels. B: correlation between plasma thioredoxin levels and increment of CK levels. CK: creatine kinase.

의 정도를 비교하였다. 양군에서 혈중 지질농도 및 요산 농도, glucose 농도의 차이는 없었다. 혈중 농도가 250 ng/mL 이상인 군에서 내원 당시 백혈구 수치가 유의하게 높았다 ( $10174.2 \pm 3380.4/\mu\text{L}$  vs  $13500 \pm 3740.7/\mu\text{L}$ ;  $p<0.01$ ). 심근손상 정도를 반영하는 심근효소의 최고치 역시(CK:  $2565.2 \pm 1389.9$  IU/L vs  $4045.9 \pm 1978.9$  IU/L;  $p=0.02$ , CK-MB:  $208.7 \pm 127.5$  IU/L vs  $322.7 \pm 146.3$  IU/L;  $p=0.02$ ) 높은 결과를 보였고, 심근 효소의 변화량(CK:  $2309.6 \pm 1351.8$  IU/L vs  $3762.8 \pm 2079.7$  IU/L;  $p=0.03$ , CK-MB:  $173.8 \pm 128.4$  IU/L vs  $277.7 \pm 158.9$  IU/L;  $p=0.05$ ) 또한 높았다(Table 2). 경색관련 혈관을 재개통한 후 심근효소의 최고치에 이르는 시간은 양군간의 차이가 없었다.



**Fig. 3.** Correlation between plasma thioredoxin levels and peak CK-MB and increment of CK-MB levels. A: correlation between plasma thioredoxin levels and peak CK-MB levels. B: correlation between plasma thioredoxin levels and increment of CK-MB levels. CK-MB: creatine kinase-MB.

## 고 찰

산화 스트레스의 유발은 동맥경화의 발생과 진행, 고혈압, 관동맥 재협착, 관동맥 증후군 등 다양한 심혈관 질환의 발생과 밀접한 관계가 있는 것으로 알려지고 있다.<sup>3)15)</sup> Thioredoxin은 Cys-Gly-Pro-Cys의 생물학적 활성부위를 가지며 disulfid bond를 형성하여 산화환원 반응에 관여하는 물질로 최근 그 생물학적 역할에 관한 다양한 연구가 진행되고 있다. Thioredoxin은 심근세포는 물론 혈관 내피세포, 혈관 평활근 세포의 증식, 비후, 세포자멸사(apoptosis)등에 관여하며,<sup>3)</sup> nuclear factor-kappa B(NF-kB), activating protein-1(AP-1), serine-threonine kinase(AKT), extracel-

**Table 2.** Comparison of the high thioredoxin group and the low thioredoxin group in patients with acute myocardial infarction

Characteristics	Low thioredoxin (Trx<250 ng/mL) (n=24)	High thioredoxin (Trx≥ 250 ng/mL) (n=13)	p
Age (years)	63.3±14.8	57.2±12.4	NS
Sex (Men/Women)	19/5	8/4	NS
Hypertension	11 (46%)	5 (38%)	NS
Diabetes	3 (13%)	6 (46%)	0.04
Smoking	16 (67%)	6 (46%)	NS
Total cholesterol (mg/dL)	195.7±59.5	196.9±31.6	NS
HDL cholesterol (mg/dL)	43.9±11.2	41.2±10.5	NS
LDL cholesterol (mg/dL)	128.4±50.9	128.6±21.1	NS
Triglyceride (mg/dL)	127.7±61.3	178.4±115.7	NS
Uric acid (mg/dL)	4.2±1.0	5.6±2.6	NS
Glucose (mg/dL)	178.4±75.1	223.0±141.6	NS
Initial WBC (/mm <sup>3</sup> )	10174.2±3380.4	13500±3740.7	0.009
<b>Extent of myocardial injury</b>			
Pain to admission time (min)	310.9±262.6	230.4±151.6	NS
Door to balloon time (min)	83.9±49.8	91.1±79.1	NS
Initial CK (IU/L)	321.9±365.2	338.9±292.2	NS
Peak CK (IU/L)	2565.2±1389.9	4045.9±1978.9	0.02
Increment of CK (IU/L)	2309.6±1351.8	3762.8±2079.7	0.03
Balloon to CK peak time (min)	533.7±493.7	515.0±357.3	NS
Initial CK-MB (IU/L)	36.6±33.1	35.8±21.7	NS
Peak CK-MB (IU/L)	208.7±127.5	322.7±146.3	0.02
Increment of CK-MB (IU/L)	173.8±128.4	277.7±158.9	0.05
Balloon to CK-MB peak time (min)	400.1±182.8	448.8±91.9	NS

Trx: thioredoxin, WBC: white blood cell, CK: creatin kinase, CK-MB: creatine kinase-MB, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein, NS: not significant

lular signal-regulated protein kinase(ERK), apoptosis signal-regulated kinase 1(ASK1)등의 다양한 신호전달체계의 발현에 관여하는 것으로 알려지고 있다.<sup>16)</sup> Thioredoxin과 심부전과의 연관성에 관한 연구로는, Kishimoto 등<sup>7)</sup>과 Jekell 등<sup>17)</sup>의 연구에서 심부전 환자에서 혈중 농도가 증가되어 있으며 이는 심부전의 정도와 연관이 있다는 결과와 Miyamoto 등<sup>6)</sup>의 심부전 환자에서 혈관에서 발현이 증가한다는 보고가 있다. Shioji 등<sup>8)</sup>은 심근염 환자에서 혈중 thioredoxin의 발현이 증가하며 치료 후 혈중 농도가 감소함을 보고하였고, 심근염 마우스모델에서 심근손상의 정도와 thioredoxin의 발현이 비례함을 보고하여,<sup>5)</sup> thioredoxin이 심근 질환에서 심근손상과 연관이 있음을 시사하는 결과들이 있다. 심혈관 질환과 산화스트레스의 과잉의 연관성에 관한 연구로는, Guan 등<sup>18)</sup>의 연구에서 급성 심근경색 환자에서 산화스트레스의 발현을 대변하는 8-epi prostaglandin F2가 정상인에 비하여 발현이 증가함을 보고하여 심근경색 발생시에 과도한 산화스트레스가 발생됨을 보고하였고, Ide 등<sup>19)</sup>은 심부전 동물모델에서 활성산소종의 일환인 superoxide anion(O<sub>2</sub><sup>-</sup>)의 발생이 증가함을 보고하였으며, Tsutsui 등<sup>20)</sup>의 연구에서 생쥐 심근경색 모델에서 활성산소종의 급격한 발생이 일어남을 보고하였다. 급성 관동맥 증후군에서 thioredoxin의 발현에 관한 연구로는 불안정성 협심증 환자에

서 혈중 thioredoxin이 안정성 협심증 환자에 비하여 현저히 증가하며 이는 질환의 중증도와 비례한다는 보고가 있고,<sup>9)</sup> Seojima 등<sup>10)</sup>은 급성심근경색 환자에서 혈중 thioredoxin 농도가 증가되며, 재관류 실패군에서 혈중농도가 높았다는 결과가 있다. 이들의 연구결과를 종합하면 관동맥의 폐쇄에 의한 심근경색의 발생시 심근손상으로 인한 과다한 산화스트레스의 발생이 일어남을 알 수 있으며, 이에 따라 thioredoxin과 같은 항산화계의 발현이 증가하여 심근 보호 작용에 관여하고, 그 발현 정도는 산화스트레스의 발생 정도와 연관이 있음을 알 수 있다. 하지만 아직까지 심근경색환자에서 심근손상의 정도와 혈중 thioredoxin 농도의 연관성에 관한 연구 결과는 없었다. 본 연구에서도 혈중 thioredoxin의 발현이 심근경색 환자에서 정상치(20~30 ng/mL)에<sup>13)14)</sup> 비하여 현저히 증가(232.2±211.1 ng/mL)되어 있는 결과를 보여 심근경색 환자에서 과다한 산화스트레스의 발생이 일어나며, 이에 따른 항산화 기전의 발현의 증가로 혈중 thioredoxin의 농도가 증가하는 결과를 보였다. 또한 일차적 관동맥 중재술 후 심근 손상의 정도와 thioredoxin의 발현을 비교한 결과에서 혈중 thioredoxin 농도와 CK의 최고치(r=0.489, p<0.01), CK의 변화량(r=0.452, p=0.014)은 유의한 상관관계(Fig. 2)를 보였으며, CK-MB의 최고치(r=0.417, p=0.014), CK-MB의 변화량(r=0.364, p=

0.037)과도 유의한 상관관계(Fig. 3)를 보였다. 이는 산화스트레스의 발생 정도와 이를 대변하는 혈중 thioredoxin 농도가 심근 경색 후 심근 손상의 정도를 대변하는 지표의 가능성을 시사하는 결과이며, 또한 산화스트레스와 심근 손상 간의 연관성이 있음을 시사한다.

급성 심근경색 및 불안정성 협심증 환자에서 혈중 백혈구 수치는 관동맥질환의 중증도와 사망률, 심부전 및 재경색 등 환자의 예후와 연관이 있음이 여러 임상연구에서 보고되고 있으며,<sup>21)</sup> 국내 연구에서 한 등<sup>22)</sup>의 보고에서 혈중 백혈구 수치가 심근손상의 정도와 비례한다는 보고가 있다. 또한 백혈구 수치의 상승으로 인하여 혈관벽에 염증세포의 부착이 증가하고 염증매개 물질의 분비 증가 및 활성산소종의 증가가 일어나고 결과적으로 경색부위의 확장에 관여하고 성공적인 재관류의 실패와 No reflow 현상의 발생과 연관이 있다는 보고가 있다.<sup>23)</sup> 따라서 재관류 과정에서 막혔던 혈관이 재개통되면서 재관류가 일어날 때 급격한 활성산소종의 증가가 발생하며 이로 인한 재관류 손상에서 산화스트레스의 과발현이 관련이 있음을 알 수 있다. 이를 시사하는 연구결과로는 항산화제를 투여한 심근경색 동물모델에서 경색부위가 감소하였고,<sup>24)</sup> Turoczi 등<sup>25)</sup>의 연구에서는 thioredoxin 과발현 마우스 모델에서 대조군에 비하여 심근경색부위가 감소함을 보고하였다. 또한 ischemic preconditioning으로 전 처치 한 동물심근경색 모델에서 대조군에 비하여 항산화 물질의 분비가 증가하며 경색 부위의 감소가 관찰되고, 산화환원반응에 민감한 신호전달체계인 NF- $\kappa$ B가 관련되어 있음이 보고한 연구가 있다.<sup>26)27)</sup>

따라서 심근경색의 발생시 백혈구 수치의 증가는 그 기전이 명확히 밝혀지지는 않았지만 산화스트레스의 과발현에 의하여 발생하게 되고, thioredoxin 혈중농도가 산화스트레스의 과잉생산과 연관이 있으며 심근 손상 및 심근경색의 크기와 연관이 있을 뿐 아니라 재관류 과정에서 재관류 손상과도 연관이 있음을 알 수 있다.

본 연구에서도 혈중 백혈구 수치와 thioredoxin 수치는 통계적으로 유의한 상관관계( $r=0.349$ ,  $p=0.034$ ) 보였으며(Fig. 1) 혈중 thioredoxin 농도가 높은 환자군( $>250$  ng/mL)에서 내원 당시 백혈구 수치가 유의하게 높았고( $10174.2 \pm 3380.4$  IU/L vs  $13500 \pm 3740.7$  IU/L;  $p<0.01$ ), 심근손상 정도를 반영하는 심근효소의 최고치가(CK:  $2565.2 \pm 1389.9$  IU/L vs  $4045.9 \pm 1978.9$  IU/L;  $p=0.02$ , CK-MB:  $208.7 \pm 127.5$  IU/L vs  $322.7 \pm 146.3$  IU/L;  $p=0.02$ ) 높은 결과를 보였으며, 심근 효소의 변화량( $2309.6 \pm 1351.8$  IU/L vs  $3762.8 \pm 2079.7$  IU/L;  $p=0.03$ , CK-MB:  $173.8 \pm 128.4$  IU/L vs  $277.7 \pm 158.9$  IU/L;  $p=0.05$ ) 또한 높았다(Table 2). 따라서 본 연구에서 혈중 thioredoxin 농도가 백혈구 수치와 심근경색에 따른 심근 손상의 정도와 연관이 있었으며, 이는 산화스트레스의 과발현과 관련이 있음을 시사하는 결과이다.

본 연구의 제한점으로는 이미 알려진 산화스트레스의 생화학적 인자와 thioredoxin의 발현을 비교하지 못하였고, 관동맥 재개통술 후 모든 환자에서 TIMI 3 혈류는 얻었지만, Blush score의 분석을 통한 조직순환의 정도를 평가하지 못한 점, 염증 반응의 정도를 평가하기 위하여 hs-CRP등을 측정하지 못한 점과 재관류 후 혈중 thioredoxin의 농도변화를 측정하지 못한 점을 들 수 있다. 앞으로 이에 관한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 결과를 요약하면 급성심근경색 환자에서 심근경색의 발생에 의하여 급격한 산화스트레스의 증가가 발생하게 되고, 혈중 백혈구 수치 및 thioredoxin 농도가 산화스트레스의 발현 정도와 연관이 있으며, 혈중 thioredoxin 농도는 심근경색의 정도와 연관이 있는 새로운 산화스트레스를 반영하는 지표로서의 가능성을 확인하였다. 앞으로 많은 환자를 대상으로 한 전향적 연구와 thioredoxin 발현이 심근손상에 미치는 기전에 관한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

### 배경 및 목적 :

산화스트레스는 심혈관 질환의 발생과 진행에 있어 중요한 역할을 하는 인자로 알려지고 있으며, thioredoxin은 산화스트레스를 반영하는 생화학적 인자이다. 하지만 급성 심근경색 환자에서 thioredoxin의 발현양상과 심근손상의 연관성에 관한 국내외 연구는 매우 미비한 상태이다. 본 연구에서는 급성 심근경색증으로 응급실을 내원하여 성공적인 일차적 관동맥 중재술을 시행 받은 환자에서 혈중 thioredoxin의 발현양상과 이에 관련된 산화스트레스를 반영하는 임상적인 인자와의 관계를 알아보고, thioredoxin의 발현정도가 심근 손상의 정도와 연관이 있는지를 알아보고자 한다.

### 방 법 :

ST 분절 상승 급성심근경색증으로 진단받고 성공적인 일차적 관동맥 중재술을 시행 받은 37명의 환자를 대상으로 혈중 thioredoxin의 발현양상과 이에 연관된 임상적인 인자를 비교하였다. 심근 손상 정도와의 연관성을 알아보기 위하여 심근효소의 최고치 및 상승치의 변화와 thioredoxin 혈중 농도와의 연관성을 비교하였다.

### 결 과 :

혈중 thioredoxin의 발현이 심근경색 환자에서 정상치( $20 \sim 30$  ng/mL)에 비하여 현저히 증가( $232.2 \pm 211.1$  ng/mL)되었다. 내원 당시의 백혈구 수치와 혈중 thioredoxin 수치는 통계적으로 유의한 상관관계( $r=0.349$ ,  $p=0.034$ ) 보였으며, 혈중 thioredoxin 농도와 CK의 최고치( $r=0.489$ ,  $p<0.01$ ), CK의 변화량( $r=0.452$ ,  $p=0.014$ )은 유의한 상관관계를 보였으며, CK-MB의 최고치( $r=0.417$ ,  $p=0.014$ ), CK-MB의 변화량( $r=0.364$ ,  $p=0.037$ )과도 유의한 상관관

계를 보였다. 혈중 thioredoxin 농도가 높은 환자군( $>250$  ng/mL)에서 내원 당시 백혈구 수치가 유의하게 높았고 ( $10174.2 \pm 3380.4/\mu\text{L}$  vs  $13500 \pm 3740.7/\mu\text{L}$ ;  $p < 0.01$ ), 심근손상 정도를 반영하는 심근효소의 최고치가(CK:  $2565.2 \pm 1389.9$  IU/L vs  $4045.9 \pm 1978.9$  IU/L;  $p = 0.02$ , CK-MB:  $208.7 \pm 127.5$  IU/L vs  $322.7 \pm 146.3$  IU/L;  $p = 0.02$ ) 높은 결과를 보였으며, 심근 효소의 변화량( $2309.6 \pm 1351.8$  IU/L vs  $3762.8 \pm 2079.7$  IU/L;  $p = 0.03$ , CK-MB:  $173.8 \pm 128.4$  IU/L vs  $277.7 \pm 158.9$  IU/L;  $p = 0.05$ ) 또한 높았다.

#### 결론:

급성심근경색 환자에서 혈중 thioredoxin은 산화스트레스와 심근 손상의 정도를 반영하는 새로운 생화학적 인자의 가능성이 있을 것으로 생각된다.

**중심 단어 :** Thioredoxin ; 산화 스트레스 ; 심근경색 ; 혈관성형술.

이 논문은 2004년도 충북대학교 학술연구지원사업의 연구비 지원에 의하여 연구되었음.

#### REFERENCES

- Nordberg J, Arner ES. *Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. Free Radic Biol Med* 2001; 31:1287-312.
- Ueda S, Masutani H, Nakamura H, Tanaka T, Ueno M, Yodoi J. *Redox control of cell death. Antioxid Redox Signal* 2002; 4:405-14.
- Nakamura H, Nakamura K, Yodoi J. *Redox regulation of cellular activation. Annu Rev Immunol* 1997; 15:351-69.
- Kaminski KA, Bonda TA, Korecki J, Musial WJ. *Oxidative stress and neutrophil activation: the two keystones of ischemia/reperfusion injury. Int J Cardiol* 2002; 86:41-59.
- Miyamoto M, Kishimoto C, Shioji K, et al. *Difference in thioredoxin expression in viral myocarditis in inbred strains of mice. Jpn Circ J* 2001; 65:561-4.
- Miyamoto M, Kishimoto C, Shioji K, et al. *Cutaneous arteriolar thioredoxin expression in patients with heart failure. Circ J* 2003; 67:116-8.
- Kishimoto C, Shioji K, Nakamura H, Nakayama Y, Yodoi J, Sasayama S. *Serum thioredoxin (TRX) levels in patients with heart failure. Jpn Circ J* 2001; 65:491-4.
- Shioji K, Matsuura Y, Iwase T, et al. *Successful immunoglobulin treatment for fulminant myocarditis and serial analysis of serum thioredoxin: a case report. Circ J* 2002; 66:977-80.
- Hokamaki J, Kawano H, Soejima H, et al. *Plasma thioredoxin levels in patients with unstable angina. Int J Cardiol* 2005; 99: 225-31.
- Soejima H, Suefuji H, Miyamoto S, et al. *Increased plasma thioredoxin in patients with acute myocardial infarction. Clin Cardiol* 2003; 26:583-7.
- Jun JE, Chun BY, Choi YS, et al. *Effects of antioxidant supplementation on the lipid peroxidation and antioxidative enzyme activities in patients with coronary heart disease. Korean Circ J* 2001; 31:1215-24.
- Cho YS, Choi JH, Zhang SY, et al. *Relationship of polymorphisms in the oxidative stress related genes: paraoxonase and p22phox- to variant angina and coronary artery stenosis in Korean. Korean Circ J* 2003; 33:104-12.
- Kakisaka Y, Nakashima T, Sumida Y, et al. *Elevation of serum thioredoxin levels in patients with type 2 diabetes. Horm Metab Res* 2002; 34:160-4.
- Miwa K, Kishimoto C, Nakamura H, et al. *Serum thioredoxin and alpha-tocopherol concentrations in patients with major risk factors. Circ J* 2005; 69:291-4.
- Yamawaki H, Haendeler J, Berk BC. *Thioredoxin: a key regulator of cardiovascular homeostasis. Circ Res* 2003; 93:1029-33.
- Martindale JL, Holbrook NJ. *Cellular response to oxidative stress: signaling for suicide and survival. J Cell Physiol* 2002; 192:1-15.
- Jekell A, Hossain A, Alehagen U, Dahlstrom U, Rosen A. *Elevated circulating levels of thioredoxin and stress in chronic heart failure. Eur J Heart Fail* 2004; 6:883-90.
- Guan W, Osanai T, Kamada T, Ishizaka H, Hanada H, Okumura K. *Time course of free radical production after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction and the effect of vitamin C. Jpn Circ J* 1999; 63:924-8.
- Ide T, Tsutsui H, Kinugawa S, et al. *Direct evidence for increased hydroxyl radicals originating from superoxide in the failing myocardium. Circ Res* 2000; 86:152-7.
- Tsutsui H, Ide T, Hayashidani S, et al. *Enhanced generation of reactive oxygen species in the limb skeletal muscles from a murine infarct model of heart failure. Circulation* 2001; 104:134-6.
- Madjid M, Awan I, Willerson JT, Casscells SW. *Leukocyte count and coronary heart disease: implications for risk assessment. J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1945-56.
- Han J, Hong ES, Yoon SI, et al. *The relationship between initial leukocyte count and the extent of myocardial injury in patients with acute myocardial infarction who received reperfusion therapy. Korean Circ J* 2004; 34:735-42.
- Barron HV, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E, Gibson CM. *Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion, and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction: a thrombolysis in myocardial infarction 10 substudy. Circulation* 2000; 102:2329-34.
- Becker LB. *New concepts in reactive oxygen species and cardiovascular reperfusion physiology. Cardiovasc Res* 2004; 61:461-70.
- Turoczy T, Chang VW, Engelman RM, Maulik N, Ho YS, Das DK. *Thioredoxin redox signaling in the ischemic heart: an insight with transgenic mice overexpressing Trx1. J Mol Cell Cardiol* 2003; 35:695-704.
- Das DK, Maulik N. *Preconditioning potentiates redox signaling and converts death signal into survival signal. Arch Biochem Biophys* 2003; 420:305-11.
- Marczin N, el-Habashi N, Hoare GS, Bundy RE, Yacoub M. *Antioxidants in myocardial ischemia-reperfusion injury: therapeutic potential and basic mechanisms. Arch Biochem Biophys* 2003; 420:222-36.