Original Articles Korean Circulation J 2002;32(6):485-491

아드리아마이신으로 유발된 심근 손상된 쥐에서 혈청 Troponin T와 태아형 Troponin T Isoform의 변화

이화대학교 동대문병원 소아과학교실[1]
성균관대학교 의과대학 내과학교실, 삼성서울병원 심혈관센터[2]
홍영미[1] · 임병관[2] · 신재옥[2] · 전은석[2]

Change of Serum Cardiac Troponin T and Fetal Troponin T Isoform in Rats with Adriamycin-induced Cardiac Injury

Young Mi Hong, MD[1], Byung-Kwan Lim, MS[2], Jae-Ok Shin, BS[2] and Eun-Seok Jeon, MD[2]
[1]Department of Pediatrics, Ewha Womans University Hospital, Seoul, [2]Department of Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine, Cardiovascular Center, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Cardiac troponin T (cTnT) has been used as a very sensitive marker of cardiac injury caused by ischaemia, myocarditis, and cardiomyopathy. After cardiac injury, the fetal cTnT isoform expression in the heart and serum cTnT increases. To investigate the increased levels of serum cTnT, and the expression of fetal cTnT isoform in the heart, that can predict myocardial injury, we measured serum cTnT levels and the fetal cTnT isoform expression at various time points during the early phase of myocardial toxicity induced by adriamycin (ADR) in rat. **Materials and Methods** : Male Sprague-Dawley rats were injected, intraperitoneally, with ADR (5 mg/kg) twice a week for 2 weeks. Control rats were injected with saline. Serum cTnT levels were measured by ELISA. The ratio of fetal/adult (F/A) cTnT isoform expression (%) was semi-quantified by RT-PCR using total RNA from frozen hearts. **Results** : Serum cTnT levels did not increase by 1 week after ADR injection, but increased significantly after 2 weeks. The ratio of F/A cTnT in the heart significantly increased from day 1, peaked at 1 week and persisted until the end of 2 week. **Conclusion** : The expression of the fetal cTnT isoform occurred from 1 day after ADR injection when the serum cTnT levels were still normal. Although the serum cTnT level is a very sensitive, and an early marker, of cardiac damages, the fetal cTnT isoform expression in the endomyocardial biopsy specimen may be a more sensitive and an earlier marker in the ADR-induced myocardial damage. **(Korean Circulation J 2002;32(6):485-491)**

KEY WORDS : Troponin T ; Cardiomyopathy, congestive ; Fetal troponin T isoform ; Doxorubicin.

서 론

아드리아마이신(adriamycine, ADR)에 의한 심근 손상의 진단은 심내막 조직 검사상에서 심근 세포 융해와 임파구의 침윤을 확인하여야 한다. 흔히 사용되었던 creatine kinase(CK)와 creatine kinase MB isoform

논문접수일 : 2002년 1월 23일
수정논문접수일 : 2002년 4월 9일
심사완료일 : 2002년 5월 13일
교신저자 : 홍영미, 110 - 783 서울 종로구 종로6가 70 이화대학교 동대문병원 소아과학교실
전화 : (02) 760 - 5427 · 전송 : (02) 745 - 9545 · E - mail : hongym@chollian.net

(CK-MB) 등의 심근 손상 지표들은 심근 손상이 있는 불안전 협심증이나 심근염의 경우 정상 범위에 있는 경우가 많다.[1-3] Cardiac troponin T(cTnT)는 심근 세포의 구성 단백질 중 하나로 심근 세포에서 특이적으로 나타나며 심근 세포 손상을 반영하는 예민한 지표로 급성 심근 경색, 절박 경색, 심근염, 심장 이식 후 거부 반응 등의 진단과 예후 판정에 응용되고 있다.[4][5] 최근 cTnT isoform에 특이적으로 작용하는 단클론 항체를 이용한 가장 특이적인 단클론 sandwitch 법이 확립되었고,[6] 혈청 cTnT는 불안정한 협심증을 가진 환자에서 CK 보다 더 예민하게 심근 손상을 반영한다.[1] 또, 임상 또는 심근염 실험 동물에서 혈청 cTnT가 병리 소견 보다 먼저 증가된다.[2][3]

cTnT는 태생기로부터 성장함에 따라 isoform의 변화가 생기는데 심근 경색이나 심근증 환자의 심근에서 발현되는 비율이 다르다.[7-9] 소, 쥐, 토끼, 병아리을 비롯하여 사람에서 심장 cTnT 아형이 다름이 보고되었고 심부전증을 가진 심장에서 cTnT 아형의 양의 변화와[10] 경한 심비대증을 갖고 있는 토끼 모델에서 태아형으로의 변화가 보고되었다.[11] cTnT 아형 구성의 변화가 calcium에 대한 myofilament 민감도의 변이와 관련이 있다고 알려졌다. 그러나, 심근 손상에 따른 cTnT isoform의 변화가 심근 기능에 미치는 영향은 아직 규명되어 있지 않다. 임상적으로는 심근염 환자에서 발견되는 혈청 cTnT level은 심근 손상의 정도와 비례하고 예후와 관련이 있다는 보고는 있으나,[3][12] 실험 동물에서 혈청 cTnT과 심근 손상의 정도와 심근에서의 cTnT isoform의 변화에 대한 연구는 거의 없다. 본 연구는 ADR으로 쥐에서 심근 손상을 일으키고, ADR 투여 후 시간에 따른 혈청 cTnT 변화와 심장에서의 태아 cTnT 아형의 변화를 관찰하였다.

재료 및 방법

재 료

250 g 내외의 백서(Sprague Dawley, n=30)에 ADR 5 mg/kg을 1주일에 2번씩 2주간 복강 내 주사하였고, 대조군(n=20)은 같은 양의 식염수를 복강 내 주사하였다. 주사 1일, 1주 및 2주에 심장과 혈액을 채취하여, 심장은 total RNA 분리를 위해 -70℃에 냉동 보관하였고, 혈액은 혈청을 원심분리하여 cTnT를 측정할 때까지 -70℃에서 냉동 보관하였다.

방 법

혈청 Troponin T 측정

혈청 troponin T는 전기적 화학발광면역측정법(ECLIS, Elyecsys Troponin T sTAT Immunoassay, Boehringer Mannheim, Germany)을 이용하여 Elyecsys 2010 생화학 분석기로 Sandwich ELISA 법에 의해 분석하였다. 검체 15 μL와 biotinylated monoclonal troponin T 특이 항체, ruthenium complex로 표식된 monoclonal troponin T 특이 항체를 넣어 sandwitch 복합체를 형성시킨 후, streptavidin으로 coating된 microparticle을 첨가시켰다. 위 결합체는 biotin과 streptavidin의 반응을 통해 solid phase에 결합하고 microparticle은 전극 표면에서 정전기적으로 포합된 후 전극에 가해진 전압에 의해 화학 발광이 일어나 광증폭기에 의해 측정하였다.[13]

조직 단백 표본

쥐를 ether로 마취한 후, 심장을 적출하여 Krebs-Henseleit용액(pH 7.4, with protease inhibitors ; 0.05 μg/mL antipain, 0.5 μg/mL chemostatin, 0.5 μg/mL pepstatin, 0.5 mM PMSF, 2.0 μg/mL leupetin, Sigma, St Louis, MO, USA)에 세척하였다. 좌심자유벽(free wall)을 심장으로부터 절제한 후 찬 접시에 두었다가 얼음에 차게 한 skinning solution(40 mM $K_2C_2H_3O_2$, 15 mM KPO_4, 5 mM K_2EDTA, 15 mM MOPS, 1% Triton X-100, Sigma) 6 mL에 즉시 담구었다. 10분 후 표본을 2분 원심 분리한 후 상층액을 버리고, Krebs-Henseleit 완충액 10 mL를 부어 2분간 원심 분리한 뒤 상층액을 버렸다. Krebs-Henseleit 완층액으로 상기 과정을 1회 반복한 후 sample buffer(2% SDS, 5 mM Tris, 20% glycerol, 1% β-mercaptoethanol, 0.015% bromophenol blue) 800 μL 첨가하여 100℃에서 2분간 가열한 다음 상층액을 옮겨서 이를 -70℃에 보관하였다.

조직 total RNA의 추출

태생쥐의 심근, 정상 성체쥐 심근 표본을 추출하였다. 튜브에 넣은 후 14 M의 guanidine salt와 urea가 함유

된 Ultraspec solution(Biotecx, Houston, TS, USA) 용액을 1 mL 첨가하였다. 이를 homogenizer(他本理化工業株式會社, 日本)로 균질파쇄시킨 뒤에 homogenate 1에 0.2의 용적 비율로 chloroform을 넣고 얼음에 4분간 둔 후 12,000 g로 4분간 원심 분리하였다. 원심 분리 후의 상층액만 조심스럽게 새 튜브에 옮기고 동량의 isopropanol을 넣고 얼음에 10분간 둔 후 12,000 g로 30분간 원심 분리하였다. 상층액을 따라 버리고 RNA pellet을 75% ethanol로 2번 세척한 후 ethanol 용액을 피펫으로 제거하였다. 다음 DEPC로 처리한 증류수를 50 μL 붓고 약 1분간 흔든 후 일부는 spectrophotometry에 정량하고 나머지는 - 70℃에 보관하였다.

cTnT isoform 측정을 위한 RT - PCR

심장의 일부를 RNAzol B(Biotecx, USA)에 넣고, 분쇄하여 total RNA를 추출하고, RNA 1 μg을 주형으로 oligo - dT primer와 reverse transcriptase를 사용하여 42℃에서 1시간 반응시켜 첫번째 가닥 DNA를 얻었다. 각각의 첫가닥 DNA를 주형으로 fetal과 adult cTnT isoform(FTT, ATT form)을 PCR(denaturation 94℃, 30초 ; annealing 58℃, 1분 ; extension 72℃, 1분 ; 28 cycle)로 증폭하였다. 증폭된 DNA는 3% agarose gel에서 전기 영동하여 FTT 320 bp와 ATT 250 bp를 확인하였고 polaroid 필름으로 촬영하였다. Total RNA에 대한 internal standard는 GA - PDH를 사용하였다. PCR에 사용한 primer의 염기 서열은 아래와 같다.

Fetal cTnT isoform sense :
5 '- AGACTGGAGCGAAGAAGAAGAGGAAG - 3 '
Fetal cTnT isoform antisense :
5 '- TCTTCTCGAAGTGAGCCTCGATC - 3 '
Adult cTnT isoform sense :
5 '- CGAGAGAAGGAAAGGCAGAACC - 3 '
Adult cTnT isoform antisense :
5 '- GGTCTTCATTCAGGTGGATG - 3 '
GAPDH sense :
5 '- GCCAAGGATATCCATGACAACT - 3 '
GAPDH antisense :
5 '- CTGGGATGACCTTGCCCACAGCCTTG - 3 '

상기한 fetal primer는 4번 exon 부위에 결합하므로 태어난 후 adult cTnT isoform으로 4번 exon의 splicing이 일어나면 fetal primer가 결합하는 부위가 없어져 PCR 하면 320 bp band가 관찰되지 않는다. 그러나, fetal cTnT isoform expression이 증가하는 경우 fetal primer와 결합하는 splicing이 일어나지 않는 320 bp의 band가 관찰될 수 있다(Fig. 1). 촬영한 전기 영동 결과는 scan하여 imageQuant densitometry program(Molecular Dynamics version 3.3)으로 분석하였고, fetal

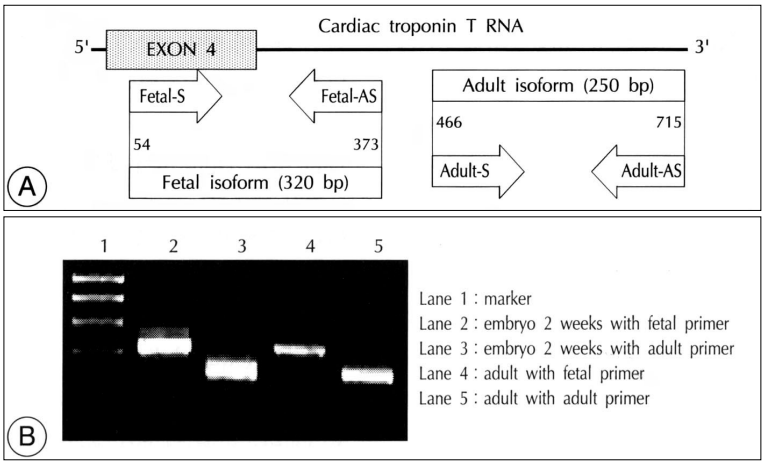

Fig. 1. Schematic diagram of reverse transcription of fetal and adult isoforms of cardiac troponin T (cTnT). Fetal primers amplified 320 bp of fetal cTnT isoform when exon 4 is not spliced. Adult primers can binds both RNA regardless exon 4 splicing happened (A). Result of control PCR using embryo and adult heart RNA with both primers. The fetal primers can bind to the area of exon 4, therefore PCR resulted in 320 bp band with embryo RNA (lane 2), and also result in weak band with adult RNA (lane 4). But, adult primers can't bind to the exon 4 area, PCR resulted in 250 bp band with both embryo (lane 3) and adult RNA (lane 5)(B). bp : base pair, RNA : ribonucleic acid.

Table 1. Changes of serum cardiac troponin T levels and ratio of fatal/adult cardiac troponin T expressions in the hearts

		1 day	1 week	2 weeks
Serum cTnT levels (ng/mL)	Control	<0.001	<0.001	<0.001
	Adriamycin	<0.001	<0.001	0.262±0.08*
Fetal/Adult cTnT isoform (%)	Control	0.0	2.5±2.5	2.2±2.2
	Adriamycin	18.9±0.01*	48.7±27.5*	20.0±23.2*

*: p<0.05 when compared with controls, TnT: troponin T

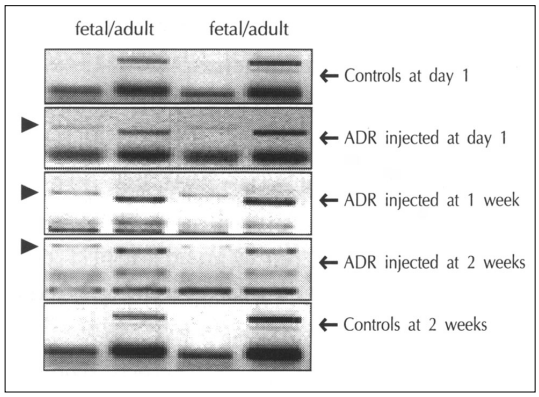

Fig. 2. Results of RT-PCR among groups. The ratio of fetal/adult cardiac troponin T (F/A cTnT) isoform expression in the hearts of ADR injected group, increased from one day after administration of adriamycin (panel 2) and persisted to 2 weeks (panel 3, 4), but the ratio didn't change in control group (panel 1 and 5) (arrow head : 320 bp of fetal isoform, arrow : 250 bp of adult isoform). ADR : adriamycin, arrow head : 320 bp of fetal isoform, arrow : 250 bp of adult isoform.

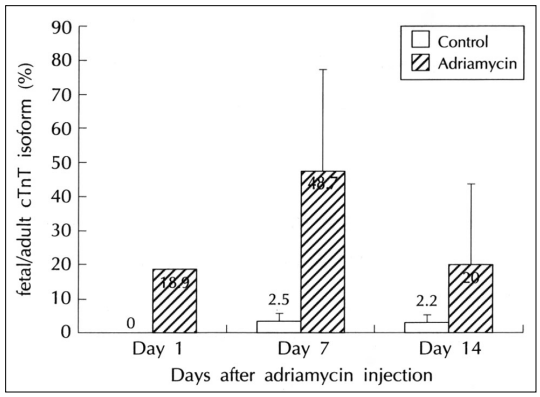

Fig. 3. Changes of fetal and adult cardiac troponin T (F/A cTnT) isoform expression in the hearts at various time points. The ratios of F/A cTnT in controls were less than 2.5%. From the day after adriamycin injection, fetal cTnT isoforms were started to express. F/A cTnT significantly increased from day 1, peaked at 1 week and persisted till the end of 2 weeks.

and adult cTnT band의 발현양은 GAPDH의 발현양으로 정량화하여 fetal cTnT/GAPDH, adult cTnT/GAPDH, fetal/adult cTnT(%)로 표시하였다.

통계 처리

결과는 mean±SEM으로 표시하였으며, 통계처리는 SPSS 10.0을 이용하여 처리하였으며, 각 군간의 수치 결과는 Wilcoxon signed - ranks test로서 비교하였다.

통계학적 유의수준은 p값 0.05이하로 정의하였다.

결 과

혈청 cTnT의 변화

정상 대조군의 1일, 1주, 2주에 측정한 혈청 cTnT는 0.001 ng/mL이하였다. ADR 투여군에서 투여 1일과 1주 후에는 0.001 ng/mL이하로 변화가 없었으나, ADR 투여 2주 후에는 0.262±0.08 ng/mL로 통계적으로 유의하게 증가하였다(Table 1). 따라서, ADR 투여 2주가 지나서야 혈청 cTNT의 변화가 있었고, 심근손상이 있음이 확인 가능하였다.

Fetal cTnT isoform의 발현

정상 대조군에서 fetal /adult cTnT isoform발현의 비는 1일째 0%, 1주일 째 2.5±2.5%, 2주일 째 2.2±2.2%이었다(Table 1).

ADR 투여군에서 fetal cTnT발현은 투여 1일 후부터 증가하여 fetal/adult cTnT의 비율(%)은 18.9±0.01%로 대조군에 비해 유의하게 증가하였고, 1주일 후에는 48.7±27.5%로 최대로 높았고, 2주일 후에도 20.0±20.2%로 의미있게 증가하였다. 따라서 fetal cTnT isoform의 발현은 ADR 투여 직후부터 증가하기 시작하여 누적 용량이 증가할수록 fetal cTnT의 발현이 증가함을 알 수 있었다(Table 1)(Fig. 2, 3).

고 찰

혈청 cTnT는 불안정 협심증, 심근 허혈, 급성 심근 경색, isoproterenol로 유발된 심근 괴사, 심장 타박상, 심근염, 심근증과 같은 원인으로 발생되는 심근 손상의 지표로 이용되어 왔고,[12)14-16)] 심근 손상의 정도와 비례하여 증가한다. 혈청 cTnT의 반감기는 약 4시간으로 ADR로 유도된 심근 손상이 시작된 후 cTnT는 혈액 순환에 검출되고, 며칠 동안 증가한 채로 머물러 있다.[15-17)] 혈청 cTnT 농도는 creatine kinase(CK)나 lactate dehydrogenase isoenzyme보다 더 심장에 특이적이며, anthracycline 항암제에 의한 심장 손상을 조기에 검출하는데 유용한 검사 방법이라고 알려져 있으나,[18)] ADR에 의한 심장 독성에서 cTnT의 측정에 대한 보고가 많지 않고 여러 저자들마다 다른 결과를 보고하고 있다.[12)17)18)] ADR은 흔히 쓰는 항암제이나 심장 독성으로 인해 약 사용이 많이 제한되어 왔다. ADR 사용시 추천되는 누적 용량은 450 550 mg/m^2으로 이 용량을 사용할 때 5%에서 심근증이 유발되고, 총 투여량이 500 mg 이상이면 30 40%에서 심근 독성이 초래된다.[19)] 저용량에서도 나중에 심근 손상이 발생한다는 보고도 있다.[16)17)] Caulfield 등[20)]은 쥐에서 ADR 한 번 주사가 심근의 간질(interstitium)의 영원한 변화를 초래함을 보고하였다. ADR에 대한 민감도는 연령에 따라 다르고 어린 소아에서 더 위험하다.[17)]

심근 독성의 정확한 기전은 분명히 알려지지 않았다. 세포 독성 자유 radical의 생성,[21)22)] 미토콘드리아의 기능 장애,[23)] 칼슘 과부하 및 기저막에 결합된 분자의 억제,[24)] 지질 과산화(peroxidation),[25)26)] DNA intercalation, topoisomerase II의 억제, DNA 중합효소의 억제, RNA 중합효소 및 DNA 복원 효소의 억제, 핵산이나 핵산의 복합체와 상호작용을 한다는 것이 알려져 있다.[27-30)] ADR은 ATP 결핍을 초래하는 미토콘드리아 전자 전달을 포함한 유전자 발현의 심장 특수 프로그램을 파괴시킨다.[23)] ADR은 심근 세포에서 L-carnitine과 경쟁적으로 작용함으로 carnitine palmitoyl transferase (CPT) I을 비활성화시키고 심근 세포로부터 L-carnitine의 누출(leak)을 증가시킨다고 알려져 있다.[31)32)] Long chain 지방산은 호기성인 심근에서의 에너지 생성에 가장 중요한 기질로 작용하는데 이것의 억제는 심장 조직에 독성 중간 대사물의 축척과 에너지 대사의 결핍으로 인한 심근증을 초래한다.[33)34)]

ADR로 유발된 심근증은 심근 세포의 확산된 변성을 일으킬 수 있고, 혈청 cTnT의 증가는 심근 조직의 현미경 검사에서 심근증과 양적 상관 관계를 보인다. 특히 cTnT의 유리는 괴사되지 않은 심장 손상을 평가하는데 사용될 수 있다.[3)] ADR 투여 후 혈중 cTnT 농도는 관찰자마다 달라,[12)17)18)] 항암제 치료를 3 5회 받은 소아에서 혈청 cTnT치는 증가되지 않는다는 보고[17)]와 ADR 7 mg/kg을 주사받은 후에 혈청 cTnT치의 증가가 관찰된다는 보고가 있다.[18)] 실험적으로는 ADR 12 mg/kg을 주사하면 혈청 cTnT 농도는 0.66 ng/mL로 높게 관찰된다.[12)]

임상적으로 ADR로 유발된 심근 독성이나 새로운 약물의 심장 독성을 평가하는데 혈청 cTnT는 유용하게 사용된다.[35)] 심장 초음파는 ADR로 인한 심근 손상을 조기에 알아내는데 제한되어 있어,[18)] 혈청 cTnT를 주기적으로 측정하는 것이 도움이 된다.

cTnT는 태내에서 발달 과정 동안에 산성 태생기(embryonic) 형태의 cTnT isoform 형태에서 보다 작고 염기성인 성인 형태로 바뀌고, cTnT의 이런 변화는 단백질을 합성하는 과정에서 exon 4를 포함하는 부위의 splicing이 일어나 생기는 현상으로 설명하고 있다.[36)] 정상 발달 과정에서 cTnT isoform발현 변화는 근세사(myofibril)와 칼슘의 결합도의 변화를 초래하고 이는 수축력 등 근육 기능의 변화를 유발한다고 설명하고 있다.[7-10)] 사람에서도 현재까지 4개의 cTnT isoform이 발견되는데, 이런 isoform의 변화는 정상 발달 과정이나 심부전 심장 또는 비대성 심근증의 비정상적인 심장에서 변화한다.[7-10)] 사람 심장에서 cTnT 발현 변화가 myofilament 기능에 미치는 영향은 아직 확실하지 않으나, 심부전 심실이나 심근 경색 부위에서 태아 isoform이 정상 대조군에 비해 증가되어 심근 세포 손상 후 증가하는 것으로 추측할 수 있다.

본 연구에서는 Sprague Dawley 백서를 사용하였으며, 백서(rat)에서의 cTnT isoform은 태아형 320 bp, 성인형 250 bp이고, 이를 PCR로 효과적으로 증폭할 수 있었다. 또 증폭한 fetal/adult cTnT isoform의 비는 total RNA에 대한 internal standard로 GAPDH를 사용하여 정량하여 표시하였다. 본 연구 결과 ADR 투여 후 태아 cTnT 발현이 증가됨이 관찰되었고, ADR 투여 누적 용량이 증가함으로 태아 cTnT isoform의 발

현이 증가하였다. 본 연구결과 cTnT isoform의 변화는 혈청 cardiac troponin T가 정상 범위에 있는 아드리아마이신 투여 1주 이내부터 관찰되는 것으로 미루어 보아 심근 괴사가 진행되기 전에 범위가 작은 심근 손상시 심근세포에서의 cTnT isoform의 변화는 이미 일어나는 것으로 생각된다.

연구의 제한점 및 임상적용

본 연구에서는 ADR 투여 후 심장의 태아 cTnT isoform의 변화가 혈청 cTnT 변화보다 일찍 나타나 cTnT isoform의 변화가 심근 손상의 초기 지표로 사용할 수 있는 가능성을 제시하였다. 그러나, 심근에서의 cTnT isoform 변화를 확인하기 위해서는 환자에서 심내막 조직 검사를 반복 시행하여야 한다. 또, 본 연구진이 관찰한 심근에서의 cTnT isoform의 변화와 ADR 투여에 따른 조직학적 변화와 비교하지 못해 ADR 투여량과 조직학적 심근 손상의 정도 및 혈청 TnT의 상관관계에 대하여는 추후 더 실험해 보아야 할 것으로 생각된다. 또, 본 연구에 사용한 ADR 용량은 치료 용량을 넘어서 과량이 투여되었지만, 앞으로 쥐에서 치료 용량으로 장기적으로 투여할 때 혈청 cTnT와 심장 조직에서 태아 cTnT 아형의 발현의 변화에 대해 추후에 관찰할 예정이다.

요 약

배경 및 목적 :

심근 세포 단백질의 일종인 cardiac troponin T(cTnT)의 혈중치는 아주 예민한 심근 손상의 지표로 사용되고 있다. 출생 후 fetal cTnT isoform은 감소하나 심근 손상이 있으면 심장에서 발현되는 태생기 cTnT isoform이 증가한다. 본 연구는 아드리아마이신으로 백서에서 심근 손상을 일으키고, 아드리아마이신 투여 후 시간에 따른 혈청 cTnT 변화와 심장에서의 태아 cTnT 아형의 변화를 관찰하여 아래의 결과를 얻었다.

방 법 :

백서(Sprague Dawley)에 아드리아마이신 5 mg/kg을 2주간, 주당 2회 투여하였고, 대조군은 같은 방법으로 생리적 식염수를 투여하였다. 아드리아마이신 투여 1일, 1주, 2주 후에 혈액을 채취하고, 심장을 분리하였다. 혈청 cTnT는 화학발광면역측정법(Elyecsys Troponin T sTAT Immunoassay)을 이용하여 sandwitch ELISA법에 의해 측정하였다. 냉동한 심장에서 total RNA를 분리하여 fetal/adult cTnT isoform primer를 이용하여 RT - PCR을 시행하였고 GAPDH를 기준으로 하여 fetal/adult cTnT isoform 발현을 정량화하여 % 단위로 표시하였다.

결 과 :

혈청 cTnT는 아드리아마이신 투여군에서 투여 1주까지 증가하지 않았고, 투여 2주 후 유의하게 증가하였다. Fetal cTnT isoform은 아드리아마이신 투여 1일 후부터 증가하여, 1주 후에는 최고에 도달하였고, 2주 후까지 증가하였다.

결 론 :

본 연구에서 아드리아마이신 투여 1일째 혈청 cTnT가 정상일 때 fetal cTnT isoform의 발현이 관찰되었다. 혈청 cTnT는 다양한 원인의 심근 손상지표로 사용되고 있지만, 본 연구에서는 아드리아마이신 투여 초기에 심장에서 이미 fetal cTnT isoform이 증가하여 심근에서의 fetal cTnT isoform 분석은 심근 손상에 더 민감하고 더 일찍 나타나는 지표로 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

중심 단어 : Cardiac troponin T ; 심근 손상 ; 태아형 ; 아드리아마이신.

본 연구는 보건복지부 보건의료기술연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임(HMP - 98 - E - 1 - 0004).

REFERENCES

1) Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, Goldmann B, Katus HA. *The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. N Engl J Med 1992;327:146-50.*
2) Lauer B, Niederau C, Kuhl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer BE, Schultheiss HP. *Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. J Am Coll Cardiol 1997;30:1354-9.*
3) Herman EH, Zhang J, Rifai N, Lipshultz SE, Hasinoff BB, Chadwick DP, Knapton A, Chai J, Ferrans VJ. *The use of serum levels of cardiac troponin T to compare the protective activity of dexrazoxane against doxorubicin-and nitoxantrone -induced cardiotoxicity. Cancer Chemother Pharmacol 2001;48:297-304.*
4) Pearlstone JR, Carpenter MR, Smilie LB. *Amino acid sequence of rabbit cardiac troponin T. J Biol Chem 1986; 261:16795-810.*
5) Bachmaier K, Mair J, Offner F, Pummerer C, Neu N. *Serum cardiac troponin T and creatine kinase-MB elevations in murine autoimmune myocarditis. Circulation 1995; 92:1927-32.*
6) Collinson PO, Gerhardt W, Katus HA, Muller-Bardorff

M, Braun S, Schricke U, Vogt W, Nagel D, Zander M, Leinberger R, Mangold D, Zerback R. *Multicentre evaluation of an immunological rapid test for the detection of troponin T in whole blood samples. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:591-8.*

7) Anderson PA, Malouf NN, Oakeley AE, Pegani ED, Allen PD. *Troponin T isoform expression in humans: a comparison among normal and failing adult heart, fetal heart, and adult and fetal skeletal muscle. Circ Res 1991; 69:1226-33.*

8) Kim YD, Kim IH, Kim JS, Kim HS, Kim SH, Sohn DW, Oh BH, Lee MM, Park YB, Choi YS, Seo JD, Lee YW. *The change of expression of troponin T and I isoforms in the failing myocardium of rat after myocardial infarction. Korean Circ J 1996;26:872-86.*

9) Kim YJ, Kim SH, Kim SY, Kim HS, Kim YD, Lee MM. *Troponin T and I expression in failing and hypertrophic heart, and during normal development in human. Korean Circ J 1998;28:1760-6.*

10) Anderson PA, Greig A, Mark TM, Malouf NN, Oakeley AE, Ungerleider RM, Allen PD, Kay BK. *Molecular basis of human cardiac troponin T isoforms expressed in the developing, adult, and failing heart. Circ Res 1995;76: 681-6.*

11) Chen Z, Higashiyama A, Yaku H, Bell S, Fabian J, Watkins MW, Schneider DJ, Maughan DW, LeWinter MM. *Altered expression of troponin T isoforms in a mild left ventricular hypertrophy in the rabbit. J Mol Cell Cardiol 1997;29:2345-54.*

12) Herman EH, Zhang J, Lipshultz SE, Rifai N, Chadwick D, Takeda K, Yu ZX, Ferrans VJ. *Correlation between serum levels of cardiac troponin T and the severity of the chronic cardiomyopathy induced by doxorubicin. J Clin Oncol 1999;17:2237-43.*

13) Katus HA, Looser S, Hallermayer K, Remppis A, Scheffold T, Borgya A, Essig U, Geuss U. *Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. Clin Chem 1992;38:386-93.*

14) Mair J. *Progress in myocardial damage detection: new biochemical markers for clinicians. Crit Rev Clin Lab Sci 1997;34:1-66.*

15) Katus HA, Remppis A, Scheffold T, Diederich KW, Kuebler W. *Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. Am J Cardiol 1991;67:1360-7.*

16) Lipshultz SE, Rifai N, Sallan SE, Lipsitz SR, Dalton V, Ottlinger ME. *Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. Circulation 1997;96:2641-8.*

17) Fink FM, Genser N, Fink C, Falk M, Mair J, Maurer-Dengg K, Hammerer I, Puschendorf B. *Cardiac troponin T and creatine kinase MB mass concentrations in children receiving anthracycline chemotheraphy. Med Pediatr Oncol 1995;25:185-9.*

18) Herman EH, Lipshultz SE, Rifai N, Zhang J, Papoian T, Yu ZX, Takeda K, Ferrans VJ. *Use of cardiac troponin T levels as an indicator of doxorubicin-induced cardiotoxicity. Cancer Res 1998;58:195-7.*

19) Buzdar AU, Marcus C, Smith TL, Blumenschein GR. *Early and delayed cardiotoxicity of doxorubicin. Cancer 1985;55:2761-5.*

20) Caulfield JB, Bittner V. *Cardiac matrix alternations induced by adriamycin. Am J Pathol 1988;133:298-305.*

21) Doroshow JH. *Effect of anthracycline antibiotics on oxygen radical formation in rat heart. Cancer Res 1983;43: 460-72.*

22) Rajagopalan S, Politi PM, Sinha BK, Myers CE. *Adriamycininduced free radical formation in the perfused rat heart: implications for cardiotoxicity. Cancer Res 1988; 48:4766-9.*

23) Papadopoulou LC, Theophilidis G, Thomopoulos GN, Tsiftsoglou AS. *Structural and functional impairment of mitochondria in adriamycin induced cardiomyopathy in mice: suppressin of cytochrome c oxidase II gene exprression. Biochem Pharmacol 1999;57:481-9.*

24) Mijares A, Lopez JR. *L-carnitine prevents increase in diastolic [Ca^{2+}] induced by doxorubicin in cardiac cells. Eur J Pharmacol 2001;425:117-20.*

25) Mimnaugh EG, Trush MA, Gram TE. *Enhancement of heart microsomal lipid peroxidation following doxorubicin treatment in vivo. Cancer Treat Rep 1983;67:731-3.*

26) Myers CE, McGuire WP, Liss RH, Ifrim I, Grotzinger K, Young RC. *Adriamycin: the role of lipid peroxidation in cardiac toxicity and tumor response. Science 1977;197: 165-7.*

27) Potmesil M, Israel M, Silber R. *Two mechanisms of adriamycin- DNA interaction in L1210 cells. Biochem Pharmacol 1984;33:3137-42.*

28) Tewey KM, Rowe TC, Yang L, Halligan BD, Liu LF. *Adriamycin-induced DNA damage mediated by mammalian DNA topoisomerase II. Science 1984;226:466-8.*

29) Lampidis TJ, Johnson LV, Israel M. *Effects of adriamycin on rat heart cells in culture: increased accumulation and nucleoli fragmentation in cardiac muscle vs non-muscle cells. J Mol Cell Cardiol 1981;13:913-24.*

30) Goldenberg GJ, Wang H, Blair GW. *Resistance to adriamycin: relationship of cytotoxicity to drug uptake and DNA single- and double- strand breakage in cloned cell lines of adriamycin -sensitive and -resistant P 388 leukemia. Cancer Res 1986;46:2978-83.*

31) Brady LJ, Brady PS. *Hepatic and cardiac carnitine palmitoyltransferase activity: effects of adriamycin and galactosamine. Biochem Pharmacol 1987;36:3419-23.*

32) Kashfi K, Israel M, Sweatman TW, Seshadri R, Cook GA. *Inhibition of mitochondrial carnitine palmitoyltransferase by adriamycin and adriamycin analogues. Biochem Pharmacol 1990;40:1441-8.*

33) Hong YM, Kim HS, Yoon HR. *Serum lipid and fatty acid profiles in adraimycin-treated rats after administration of L-carnitine. Pediatr Res 2002;51:249-55.*

34) Iliskovic N, Li T, Khaper N, Palace V, Singal PK. *Modulation of adriamycin-induced changes in serum free fatty acids, albumin and cardiac oxidative stress. Mol Cell Biochem 1998;188:161-6.*

35) Adamcova M, Gersl V, Hrdina R, Melka M, Mazrova Y, Vavrova J, Palicka V, Kokstin Z. *Cardiac troponin T as a marker of myocardial damage caused by antineoplastic drugs in rabbits. J Cancer Res Clin Oncol 1999;125:268-74.*

36) Jin JP, Lin JJ. *Rapid purification of mammalian cardiac troponin T and its isoform switching in rat hearts during 2development. J Biol Chem 1988;263:7309-15.*