

일회성 저항성 운동이 허혈 재관류 손상에 의한 대혈관 및 미세혈관 기능에 미치는 영향

서울시립대학교 스포츠과학과¹, 애리조나 주립대학교 운동과 웰니스과²

윤은선¹ · 박수현¹ · 이용희¹ · Chong Lee² · 제세영¹

The Effects of Acute Resistance Exercise on Ischemia-Reperfusion Injury-Induced Macro and Microvascular Dysfunction in Healthy Young Adults

Eun Sun Yoon¹, Soo Hyun Park¹, Yong Hee Lee¹, Chong Lee², Sae Young Jae¹

¹Department of Sport Science, University of Seoul, Seoul, Korea,

²Exercise and Wellness Program, Arizona State University, Phoenix, AZ, USA

Ischemia reperfusion injury (IRI) leads to a temporary decrease in macrovascular function, but whether IRI causes microvascular dysfunction is not known. Resistance exercise involves muscular contractions that can make downstream tissues ischemic and may ischemic preconditioning the vasculature against endothelial IRI. We tested the hypothesis that an acute resistance exercise prior to IRI would prevent or attenuate IRI induced macro- and microvascular dysfunction in healthy young adults. Nineteen healthy young subjects (age 22±2 years) were randomly assigned to either a resistance exercise group (n=10) as a model to produce ischemic preconditioning or a control group (n=9). The resistance exercise was performed eight types of systemic resistance exercise. Ischemia was induced by inflating a cuff placed around the upper arm to 200 mm Hg for 20 minutes. carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) as index of macrovascular function and reactive hyperemia index (RHI) using by fingertip arterial tonometry as index of microvascular function were measured at baselines and 15 and 30 minutes after ischemia reperfusion injury. cfPWV was increased in control group but decreased in resistance exercise group following IRI. There was a significant interaction effect between resistance exercise group and control group for cfPWV (p=0.022). The RHI was unaffected following IRI and also unchanged by a resistance exercise. These findings show that ischemia reperfusion caused macrovascular dysfunction but not microvascular dysfunction. However, this macrovascular dysfunction following IRI was not shown in the resistance exercise group. Thus, an acute bout of resistance exercise prior to ischemia may prevent against ischemia reperfusion injury induced macrovascular dysfunction.

Keywords: Ischemic preconditioning, Resistance training, Vascular stiffness, Microvascular

Received: October 24, 2013 Revised: November 25, 2013 Accepted: November 25, 2013

Correspondence: Sae Young Jae

Department of Sport Science, University of Seoul, 163 Sirip-daero, Dongdaemun-gu, Seoul 130-743, Korea

Tel: +82-2-6490-2953, Fax: +82-2-6490-5204, E-mail: syjae@uos.ac.kr

This work was supported by the National Research Foundation of Korea Grant funded by the Korean Government [NRF-2012-S1A5B5A-07037711].

Copyright ©2013 The Korean Society of Sports Medicine

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

혈관의 좁아짐이나 경색으로 인한 혈류 제한은 조직에 치명적인 손상을 발생시키므로 신속한 혈액의 재관류 치료(reperfusion therapy)가 매우 중요하다. 그러나, 재관류 시 추가적인 조직 손상 및 기능 저하가 불가피하게 발생하게 되는데 이를 허혈 재관류 손상(ischemia reperfusion injury)이라 한다¹⁾. 혈관 내피세포는 허혈 재관류 손상에 일차적으로 노출되는 조직으로, 허혈 재관류 손상에 민감한 것으로 알려져 있다²⁾. 재관류 시 생성되는 다량의 활성산소는 내피세포에서 분비되는 혈관 이완물질인 산화질소 활성도를 감소시키며, 혈관 내피세포 기능을 감소시킨다²⁾. 성인을 대상으로 한 선행연구에 따르면 허혈 후 재관류 시, 상완동맥 혈류 의존성 혈관이완능(flow mediated vasodilation, FMD)으로 측정된 혈관내피세포 기능이 유의하게 감소되는 것으로 보고되고 있다^{3,4)}. 그러나 FMD 평가는 고가의 초음파 장비 및 고도의 측정기술이 요구되며, 재현성이 떨어진다는 단점을 가지고 있다. 이에 반해 또 다른 대혈관 기능 지표로서 중심동맥경직도는 FMD 보다 측정이 간편하고, 심혈관질환에 대한 사건 및 사망률을 예측하는데 유용한 대리표시자로 여겨지고 있다⁵⁾. 비록 중심동맥경직도가 염증, 산화적 스트레스, 산화질소 활성도 감소 등 FMD와 유사한 기전으로 혈관의 기능적 변화를 초래한다고 제시되고 있으나, 아직 허혈 재관류에 의한 대혈관 기능의 지표로서 중심동맥경직도 변화를 살펴 본 연구는 보고된 바 없다.

상완동맥과 같은 도관 혈관(conduit artery)과 더불어 미세혈관 기능(microvascular function)은 생체 조절에 있어 중요한 역할을 담당한다. 미세혈관 기능저하는 동맥경화성 혈관 변화 초기에 나타나는 과정이다⁶⁾. 이는 고혈압을 비롯해 심근의 장기 손상과 밀접한 관련을 보이고 있으며, 심혈관계 질환 발생의 매개 기전으로 제시되고 있다. 흥미로운 것은 일부 선행연구에서 허혈 재관류 손상에 대한 대혈관 및 미세혈관에 대한 반응은 다르게 나타나는 것으로 제시되고 있다^{2,7)}. 그러나 이에 대한 연구는 현재 매우 미흡한 실정이다. 이에 따라 본 연구의 일차적 목적은 허혈 재관류 손상에 따른 대혈관 및 미세혈관 기능 변화를 살펴보고자 한다.

한편, 허혈 재관류 손상은 허혈성 전처리(ischemia preconditioning)에 의해 억제될 수 있다²⁾. 허혈성 전처리는 인위적으로 짧은 시간 동안 경도의 허혈과 재관류를 반복하는 방법이다. 이러한 허혈성 전처리의 혈관 보호적 효과는 1986년 Murry 등⁸⁾이 발표한 이후 다수의 연구를 통해 증명되어 왔다^{3,4,9)}.

운동은 허혈성 전처리와 매우 유사한 측면을 갖고 있다¹⁰⁾. 허혈 유발 전 실시한 운동은 허혈 재관류 시 항산화 효소의 활성도를 증가시켰으며, 산화질소 생성 및 분비율을 증가시키고, 염증물질 분비를 억제시켰다^{10,11)}. 특히, 저항성 운동은 근수축 이하 부위에 일시적으로 허혈 상태를 유발하며, 근이완 시 반응성 과혈류가 발생되어 조직으로 혈류가 재보충되는 특성을 갖고 있다¹²⁾. 이러한 저항성 운동 시 나타나는 반복적인 허혈과 재관류 발생은 허혈성 전처리와 유사한 형태이며, 허혈 재관류 손상 예방을 위한 허혈성 전처리의 한 형태로서 보다 적합한 운동모델이라 할 수 있다. 최근 한 연구에서 규칙적인 저항성 운동 참여자가 좌업생활자에 비해 허혈 재관류에 의한 혈관기능 저하가 유의하게 감소되었음을 제시하였지만¹²⁾, 아직 허혈성 전처리로서의 저항성 운동의 혈관 보호적 효과를 증명한 연구는 매우 부족하다. 특히 이에 관한 실험적 연구는 시도된 바 없다. 따라서 본 연구의 이차적 목적은 허혈성 전처리로서 일회성 저항성 운동의 효과성을 평가하는 것이다. 이에 본 연구에서는 성인을 대상으로 허혈 재관류에 의한 대혈관 및 미세혈관 기능 변화를 살펴보고, 허혈 재관류 손상에 대한 일회성 저항성 운동의 보호적 효과를 알아보고자 하였다.

연구 방법

1. 연구 대상

본 연구에서는 20대 건강한 성인 19명(남, 11명; 여, 8명)을 대상으로 하였으며, 기초의학설문지를 통해 심혈관계 질환, 대사성 질환 및 근골격계 질환을 포함하여 특별한 임상적 소견이 없는 자로 선발하였다. 실험 전 참여자들에게 연구의 목적과 내용을 충분히 설명하고, 자발적 참여에 의한 실험참가 동의서를 작성한 후 실험에 참여하도록 하였으며, 본 연구는 보건복지부 지정 공용기관생명윤리위원회의 심의를 받아 시행되었다.

2. 실험 설계

본 연구의 설계는 다음과 같다. 무작위 배치 방법에 의해 저항성 운동군(10명)과 통제군(9명)에 배정하였다. 본 연구 대상자의 신체적 특성은 Table 1에 제시하였다. 저항성 운동은 허혈 재관류 유발 30분 전에 약 40분간 실시하였다. 혈압과 혈관기능은 허혈 재관류 유발 전, 허혈 재관류 후 15분, 30분에 각각 측정하였다. 혼란변수의 영향을 최소화하기 위해 모든

피험자는 실험 참여 전 10시간 공복 상태를 유지하고, 24시간 동안 격렬한 신체활동 참여를 제한하였다. 또한 실험은 오전 9-11시 동일한 시간대에서 실시하였다. 본 연구의 실험설계는 Fig. 1에 제시하였다.

3. 저항성 운동 및 통제군

저항성 운동은 baseline 측정 후 실시하였다. 상체 5종목(chest press, lat pull down, arm curl, back extension, torso)과

Table 1. Physical characteristics of the subjects

Characteristic	RE (n=10)	CON (n=9)	p-values
Male/Female (n)	6/4	5/4	
Age (y)	23±2	22±2	0.095
Height (cm)	170.80±7.08	169.00±8.02	0.610
Weight (kg)	66.65±12.95	66.72±12.24	0.990
BMI (kg/m ²)	22.70±2.90	23.28±2.79	0.664
Muscle mass (kg)	50.62±11.17	49.81±11.93	0.880
Body fat (%)	18.71±4.90	20.83±6.17	0.416
Brachial SBP (mm Hg)	111.80±13.63	109.56±13.78	0.726
Brachial DBP (mm Hg)	64.90±7.08	66.11±10.35	0.767
Alx@75 bpm (%)	-8.45±12.62	-16.56±6.34	0.101
cfPWV (m/s)	6.61±0.96	6.25±0.93	0.418
RHI	2.41±0.93	2.12±0.65	0.446

Values are presented as mean±standard deviation. RE: resistance exercise group, CON: control group, BMI: body mass index, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, Alx@75 bpm: augmentation index corrected for heart rate of 75 bpm, cfPWV: carotid femoral pulse wave velocity, RHI: reactive hyperemia index.

하체 3종목(leg press, leg extension, leg curl) 등 총 8종목을 실시하였으며, 운동강도는 상체는 최대근력의 60%, 하체는 80%로 10-12회 반복, 2 sets 실시하였다. 최대근력은 National Strength & Conditioning Association에서 권장하는 Baechle 등¹³⁾의 방법을 수정하여 실시하였다. 통제군은 저항성 운동과 동일한 측정시간을 위해 70분 동안 앉은 자세로 휴식을 취하였다.

4. 허혈 재관류 처치

허혈 재관류 처치는 허혈 처치는 Kharbanda 등³⁾과 Loukogeorgakis 등⁴⁾의 연구에서 시행한 방법을 참고하였다. 9 cm wide blood pressure cuff를 우측 상완에 감고 200 mm Hg까지 압력을 증가시켜 20분간 혈류를 차단하여 허혈 상태를 유발하였다. 이후 커프의 압력을 0 mm Hg로 풀어 재관류시켰다. 허혈 재관류 처치는 일회성 저항성 운동이 혈관기능에 미치는 최대 효과 시간 고려하여 저항성 운동 후 30분에 실시하였으며¹⁴⁾, 통제군의 경우 baseline 측정 후 70분간 휴식을 취한 후에 시행하였다.

5. 측정항목 및 방법

혈압과 대혈관 그리고 미세혈관기능은 안정시(baseline), 재관류 15분, 30분에 측정하였다.

1) 신체 조성

가벼운 복장을 입은 상태에서 자동측정기(DS-102, Jenix, Korea)를 이용하여 신장(cm)과 체중(kg)을 측정하고 체질량지수를 구하였다(체질량지수=체중[kg]/신장[m]²). 체지방률과 체지방량은 생체전기저항법을 이용하여 측정하였다(Inbody

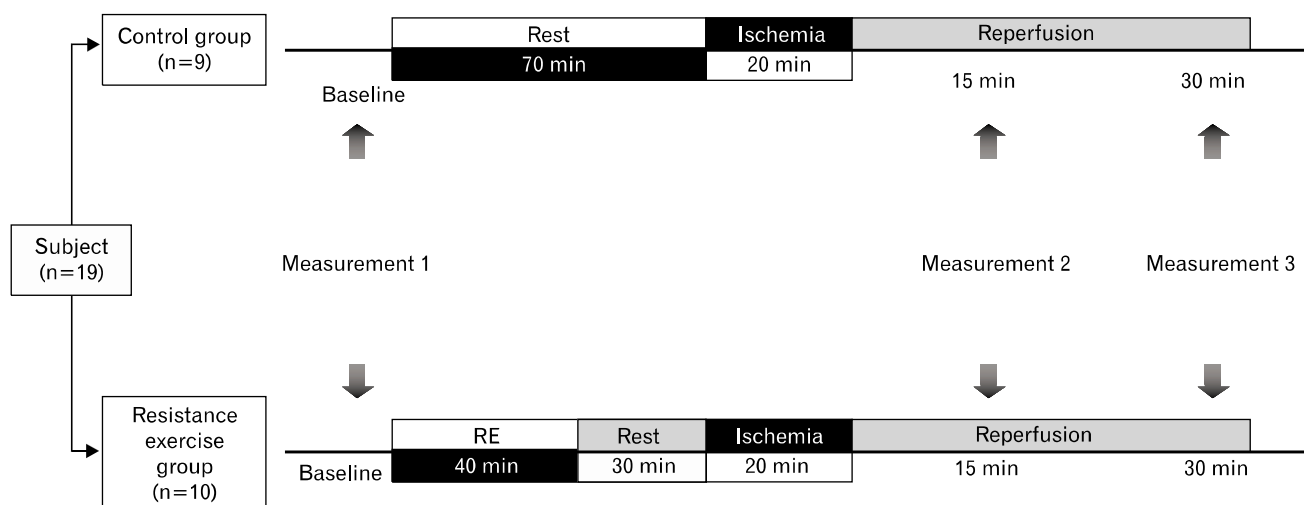


Fig. 1. Experimental design. RE: resistance exercise.

3.0, Biospace, Seoul, Korea).

2) 혈압 측정

혈압은 자동혈압계(WatchBP, Home 3MX1-1, Taipei, Taiwan)를 이용하였으며, 3분 간격으로 총 2회 측정하여 낮은 값을 이용하였다.

3) 대혈관 기능

본 연구에서의 대혈관 기능은 대동맥 파형증가지수(augmentation index, AIx)와 경동맥-대퇴동맥 맥파전파속도(carotid-femoral Pulse Wave Velocity, cfPWV)를 측정하였다¹⁵⁾. 대동맥 파형증가지수는 피험자가 누운 상태에서 10분 이상 안정을 취한 뒤 applanation tonometry (Millar instruments, Houston, TX, USA)를 이용하여 우측 요골동맥에서 10초 이상 일정한 연속파형을 측정하였다. 측정의 정확도를 위해 quality index가 80% 이상인 자료를 변환알고리즘(generalized transfer function)을 통해 중심대동맥의 파형을 계산하고, 파형증가지수는 측정 장비 내 자동 분석 소프트웨어(SphygmoCor system, AtCor Medical, Sydney, Australia)를 통해 분석되었다. 측정값 간 차이가 5% 미만인 2회 값의 평균치를 구하여 자료로 이용하였다. AIx는 대동맥 파형의 반사파에 의해 변화된 맥의 높이와 심장수축에 의한 맥의 높이의 차를 중심동맥압으로 나누어 백분율로 나타내었으며, AIx는 심박수에 영향을 받기 때문에 심박수 75 bpm에서 보정된 값을 산출하였다(AIx@75 bpm).

경동맥-대퇴동맥 맥파전파속도는 Clinical Application of Arterial Stiffness, Task Force III의 지침을 따라 측정하였다¹⁶⁾. 경동맥-대퇴동맥 맥파전파 속도는 두 동맥 사이의 맥파가 전파되는 속도를 측정하는 것으로 두 동맥 사이의 거리를 심장 수축 시 발생한 대동맥 압력파에서 말초동맥에 도달한 압력파까지 도달시간 차이로 나눈 값을 의미한다. 경동맥과 대퇴동맥간의 거리(D)는 줄자를 이용하여 측정하였으며, 우측 경동맥으로부터 우측 대퇴동맥까지의 거리에서 우측 경동맥으로부터 흉골상절흔(suprasternal notch)까지의 거리를 제외한 값을 계산하였다. 경동맥과 대퇴동맥의 맥파는 high fidelity applanation tonometry (Sphygmocor, AtCor Medical, Sydney, New South Wales, Australia)를 이용하여 측정하고, 맥파가 전이되는 시간차(Δt)는 측정장비 내 저장된 소프트웨어에 의해 "foot-to-foot" 방법에 따라 자동 분석하였다.

4) 미세혈관 기능

미세혈관 기능으로는 반응성 충혈(reactive hyperemia)반응

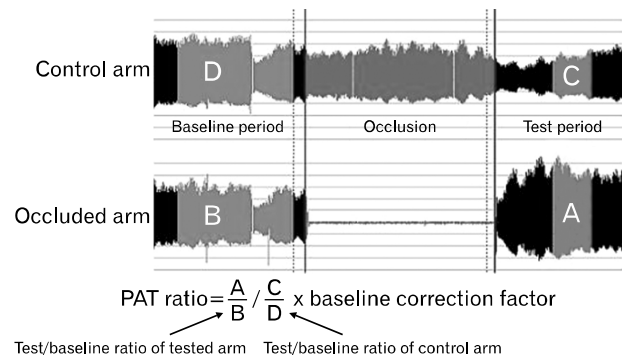


Fig. 2. Measurement of microvascular function. PAT: peripheral arterial tone.

을 이용한 맥파 증폭 변화(reactive hyperemia index, RHI)를 측정하였다(EndoPAT 2000, Itamar Medical, Caesarea, Israel)⁷⁾. 실내온도(21°C–24°C)와 빛 그리고 소음이 통제된 환경에서 다음과 같은 방법으로 검사를 시행하였다. 피험자는 누운 자세에서 우측 전완에 혈압 커프를 감싸고, 양손 검지 손가락에 probe를 착용하여 5분간 baseline pulse amplitude를 측정하였다. 이후 혈압 커프의 압력을 200 mm Hg까지 상승시켜 5분간 혈류를 차단하였다. 5분 후 즉시 혈압계의 압력을 0 mm Hg으로 풀은 후 5분간 과혈류 상태 동안 pulse amplitude를 측정하였다. RHI는 5분간의 baseline 측정 기간 중 210초 동안의 pulse amplitude 평균값과 혈류 차단 후 회복기 60초부터 120초 동안의 pulse amplitude 평균값을 이용하여 아래와 같은 공식으로 구하였으며, 측정 장비 내 저장된 알고리즘에 의해 자동 분석하였다(Fig. 2).

6. 자료처리

측정된 모든 자료는 평균과 표준편차를 산출하였다. 허혈 재관류 손상에 대한 일회성 저항성 운동군과 통제군의 집단 간 차이를 규명하기 위해 집단(저항운동, 통제군)과 측정시기(사전, 허혈 재관류 15분, 30분)를 독립변인으로 하는 2×3 repeated analysis of variance를 실시하였다. 두 집단 간 차이검정은 독립 t-test를 이용하였다. 모든 통계분석은 PASW ver. 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였으며, 유의수준은 ≤0.05로 설정하였다.

결 과

Table 1에는 두 집단 간의 신체적 특성을 비교하였으며, 모든 변인들은 집단 간 차이를 보이지 않았다. Table 2에는

Table 2. Augmentation index and blood pressure in response to a ischemia-reperfusion injury in a resistance exercise group and control group

Characteristic	Baseline	Reperfusion		p-values
		15 min	30 min	
Alx@75 bpm (%)				0.895*
RE	-8.45±12.62	-8.79±7.50	-10.20±8.48	0.104 [†]
CON	-16.56±6.34	-16.61±7.23	-13.61±11.56	0.338 [‡]
SBP (mm Hg)				0.992*
RE	111.80±13.63	109.30±11.16	111.20±15.29	0.962 [†]
CON	109.56±13.78	111.67±7.95	110.33±10.89	0.579 [‡]
DBP (mm Hg)				0.001*
RE	64.90±7.08	54.40±7.06	58.90±6.38	0.281 [†]
CON	66.11±10.35	59.89±9.20	62.67±6.44	0.387 [‡]

Values are presented as mean±standard deviation.

RE: resistance exercise group, CON: control group, Alx@75 bpm: augmentation index corrected for heart rate of 75 bpm, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure.

*Time effect; [†]Group effect; [‡]Time×group interaction effect.

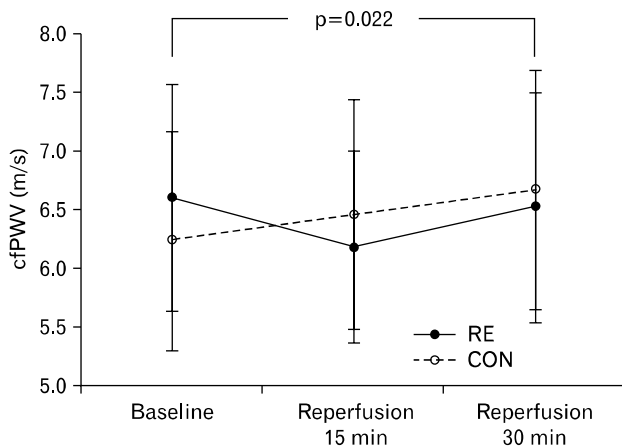


Fig. 3. Carotid femoral pulse wave velocity response to ischemia-reperfusion injury. Values are presented as mean±standard deviation. p-value for time and trial interaction effect. RE: resistance exercise group, CON: control group, cfPWV; carotid femoral pulse wave velocity.

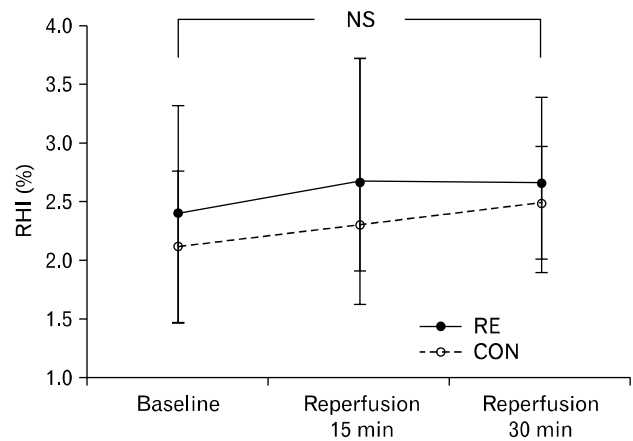


Fig. 4. RHI response to ischemia-reperfusion injury. Values are presented as mean±standard deviation. RE: resistance exercise group, CON: control group, RHI: reactive hyperemia index, NS: not significant, p-value for time and trial interaction effect.

혈압과 혈관기능의 실험결과를 제시하였다. 대동맥혈관기능 지표 중 Alx@75 bpm은 허혈 후 재관류 30분에 통제군에서는 증가한 반면, 저항성 운동 군에서는 감소하였으나, 통계적으로 유의한 상호작용 효과는 나타나지 않았다($p=0.338$) (Table 2). 그러나 cfPWV는 허혈 후 재관류 15분에 통제군에서는 유의하게 증가한 반면 저항성 운동군은 감소하였다. 또한 허혈 재관류 30분에서 저항운동군은 초기 수준으로 회복된 반면 통제군은 지속적으로 증가하여 통계적으로 유의한 집단과 측정시기의 상호작용 효과를 보였다($p=0.022$) (통제군: 안정시 6.3 ± 0.9 m/s, 허혈 재관류 후 15분: 6.5 ± 1.0 , 허혈 재관류 후 30분: 6.7 ± 1.1 ; 저항 운동군: 안정시 6.6 ± 1.0 m/s, 허혈 재관류

후 15분 6.2 ± 0.9 , 허혈 재관류 후 30분: 6.5 ± 1.0) (Fig. 3). 수축기 혈압은 두 집단 모두 허혈 후 재관류 동안 변화를 나타내지 않았으며, 이완기 혈압은 두 집단 모두 허혈 후 재관류 15분에 감소하고, 30분에는 증가되는 동일한 양상을 나타내어 통계적으로 유의한 측정 시기 효과를 보였다(time effect $p=0.001$) (Table 2). 미세혈관 기능을 측정한 RHI는 허혈 재관류에 의한 변화를 보이지 않았으며, 저항성 운동에 의한 차이도 나타내지 않았다(Fig. 4).

고 찰

본 연구는 첫째, 허혈 재관류에 의한 대혈관 기능과 미세혈관 기능의 변화를 보고자 하였고, 둘째, 허혈 재관류 손상에 대한 일회성 저항성 운동의 혈관 보호적 효과를 알아보고자 하였다. 연구 결과, 허혈 재관류는 대혈관 기능 지표인 cPWV를 유의하게 증가시켰다. 이러한 연구결과는 허혈 재관류에 의한 대혈관과 미세혈관 기능 변화는 다르게 나타날 수 있다는 것을 시사한다. 허혈 유발 전에 실시한 일회성 저항성 운동은 허혈 재관류에 의한 cPWV 증가를 억제시켰으며, 이는 허혈성 전처리로서 저항성 운동의 가능성을 제시하였다고 생각된다.

허혈에 의한 조직 손상은 시간경과에 따라 역동적으로 진행되기 때문에 이를 방지하기 위해서는 가능한 빠른 시간 내 혈류를 정상화 시켜야 한다. 그러나 역설적으로 허혈 부위에 혈액의 재관류 시 염증물질, 젖산 및 칼슘 이온의 축적으로 세포 내부 환경에 산성화가 초래되어 세포 손상을 일으키는 것으로 알려져 있다¹⁷⁾. 특히 혈관 내피세포의 경우 허혈 재관류에 의해 일차적으로 노출된 세포이며, 재관류 후 첫 5분 이내에 강력한 산소 유리기인 superoxide anion, hydroxyl radical, peroxynitrite과 같은 과량의 활성 산소가 생성되어 혈관이완물질인 산화질소 활성도를 감소시킴으로 혈관기능이 감소하게 된다. Kharbanda 등³⁾과 Loukogeorgakis 등⁴⁾의 연구에서는 성인을 대상으로 상완동맥에서 20분간 혈류를 차단하여 허혈을 유발한 후 재관류 동안 혈관내피세포 기능 변화를 살펴본 결과, 재관류 첫 각각 15분과 20분에 혈관이완능이 유의하게 감소되었음을 보고하였다. 또한 DeVan 등²⁰⁾의 연구에서도 젊은 성인과 중년 그리고 좌업생활자와 운동선수 모두 허혈 후 재관류 동안 혈관기능이 감소되었다. 본 연구에서는 대혈관 기능 지표로서 중심동맥경직도를 측정하였으며, 상완동맥 혈관이완능을 이용한 선행연구와 동일하게 허혈 후 재관류 동안 중심동맥경직도가 유의하게 증가되는 결과를 보였다. 이제까지 허혈 재관류 손상이 중심동맥경직도에 미치는 영향에 대해서는 거의 보고된 바 없었으나 최근 한 연구에서 허혈 후 동맥경직도가 증가되는 결과를 발표하였다. Onegbu 등¹⁸⁾은 허혈 유발 전후에 carotid-radial PWV 변화를 측정하였으며, 허혈 재관류 후에 유의하게 증가하는 결과를 보였다. 따라서 본 연구의 결과는 Onegbu의 선행연구와 일치하고 있으며, 허혈 재관류 손상은 중심동맥 경직도에도 영향을 미친다는 것을 확인하였다.

비록 허혈에 의한 중심동맥경직도 증가 기전에 대해 명확한

기전이 제시되지 않았지만, 중심동맥경직도는 염증 및 산화적 스트레스에 의해 증가되며, nitric oxide에 의해 일시적으로 영향을 받는다는 점을 토대로 할 때 혈관내피세포 기능 저하와 유사한 허혈 재관류 손상기전을 가질 것으로 생각된다¹⁹⁾. 또한 비록 국소부위에서 허혈 재관류가 발생하더라도 발생한 염증성 및 산화적 스트레스 물질은 전체 순환 속으로 유출되어 신체 전반적으로 영향을 미치기 때문에 중심동맥경직도 증가와 같은 대혈관 기능저하를 유발할 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서는 허혈 재관류에 의한 대혈관 기능과 미세혈관 기능 변화가 다르게 나타났다. 이러한 결과는 선행연구와 일치된 결과를 보이고 있는데, Gori 등²⁰⁾의 연구에서는 허혈 재관류에 대한 도관혈관과 미세혈관 기능을 비교한 결과, 도관혈관 기능은 유의하게 감소된 반면 미세혈관기능은 변화를 보이지 않았다. 또한 Alhejily 등⁷⁾의 연구에서도 동일한 결과를 제시하였다. 아직 허혈 재관류 손상이 미세혈관 기능에 미치는 영향은 연구가 미흡하며 관련 기전 또한 명확하지 않다. 전술한 바와 같이 대혈관 내피세포 기능은 주로 산화질소 활성도에 의해 영향을 받고 있다고 알려져 있다⁶⁾. 반면, 미세혈관 기능은 산화질소 뿐만 아니라 내피성 과다분극 인자(endothelium-derived hyperpolarizing factor, EDHF)와 같은 매개 요인에 의해 조절되며, 크기가 작은 혈관일수록 혈관기능은 산화질소 보다는 EDHF의 영향이 더 큰 것으로 제시되고 있다²¹⁾. EDHF는 혈관의 칼슘의존성 칼륨통로(K_{Ca})를 개방하여 평활근 세포 과분극과 이완을 촉진하는 기전을 갖고 있다. 그런데 흥미로운 점은 허혈로 증가되는 산화적 스트레스는 말초 혈관 내피세포에서 EDHF로서의 역할을 하며 평활근의 이완을 유도한다²²⁾. 실제 반응성 활성 산소종은 생성되고 방출되는 세포에 따라 기능이 다른 것으로 알려져 있다. 혈관 평활근 세포에서 NADPH 산화에 의해 생성되는 반응성 활성 산소종은 세포의 과분극을 일으키고 내피세포에서 생성되는 ROS는 혈관 재생을 자극하게 된다²³⁾. 따라서 본 연구 및 선행연구에서 나타난 허혈 재관류에 대한 미세혈관 반응은 허혈로 발생된 산화적 스트레스에 의한 혈관 이완 반응이 작용한 것으로 생각된다. 그러나 추후 이에 대한 분자 생물학적 기전에 대한 연구가 더욱 필요할 것으로 생각된다.

허혈 유발 전 짧은 시간 동안 허혈과 재관류를 반복하는 허혈성 전처리(ischemic conditioning)는 허혈 재관류에 의한 손상을 감소시키는 것으로 알려져 있다²⁾. 허혈성 전처리는 허혈 재관류 시 발생하는 염증물질 및 산화적 스트레스 감소 및 산화질소 활성 증가 그리고 염증물질 분비 억제 등의 기전을 통해 허혈 재관류 손상을 감소시키는 것으로 제시되고 있다²⁴⁾.

특히 허혈성 전처리는 antioxidant, anticomplement, antileukocyte therapy와 같은 인위적인 약물치료 없이 자기 보호기전에 의해 허혈 재관류 손상을 억제시킨다는 측면에서 그 중요성이 인정되고 있다. 한편 운동은 ischemic conditioning와 매우 유사한 측면을 갖고 있다¹⁰⁾. 허혈 재관류 유발 전에 실시한 운동은 대부분 짧은 운동 후에도 항산화물질인 망간 과산화 저해제 (manganese superoxide dismutase, MnSOD)가 upregulation 되었으며, 장시간의 운동 후에도 MnSOD의 활성도와 단백질 발현도가 유의하게 증가되었음을 보고하였다²⁵⁾. Devan 등²⁶⁾의 연구에서도 규칙적인 유산소 운동을 시행하고 있는 중년은 작업생활 양식의 중년에 비해 허혈 재관류 후 FMD 감소 정도가 적게 나타나 허혈성 전처리의 모델로서 운동의 가능성이 점차 제시되고 있는 추세이다. 특히 저항성운동은 최대근력 30% 이상의 강도로 운동할 경우 수축하는 이하 부위에 일시적으로 허혈이 유발되고 근이완시 재관류가 반복되는 특징을 갖고 있어 이는 허혈성 전처리와 유사한 형태라 할 수 있다¹²⁾. 아직 허혈 재관류 손상에 대한 저항성 운동의 보호적 효과에 관한 연구는 매우 부족하다. 이와 관련지어 두 편의 연구가 발표되었는데 DeVan 등¹²⁾은 규칙적인 저항성 운동 참여자가 작업생활자에 비해 허혈 재관류에 의한 FMD 저하가 유의하게 감소되었고 회복률 또한 빠르게 나타났다고 보고하였다. 쥐를 대상으로 12주간 저항성 트레이닝을 실시한 연구에서는 허혈 재관류 손상에 따른 심장 보호 효과가 보고하기도 하였다²⁷⁾. 본 연구에서도 선행 연구와 동일하게 허혈 유발 전 실시한 고강도의 저항성 운동은 허혈 재관류 동안 중심동맥경직도를 증가를 억제하였을 뿐 만 아니라, 재관류 첫 15분에는 유의한 동맥경직도 감소를 보였다. 일반적으로 고강도의 저항성 운동은 저강도 또는 중강도의 저항성 운동에 비해 동맥경직도를 증가시키는 것으로 알려져 있다^{14,28)}. 그러나 본 연구에서는 허혈 재관류에 대한 허혈성 전처리로서의 저항성 운동 효과를 알아보았으며, 이는 단독적인 저항운동 후 나타나는 결과와 다를 수 있을 것으로 생각된다. 저항성 운동의 허혈 재관류 손상 보호에 대한 명확한 기전을 제시된 바 없지만, 저항성 운동은 산화적 스트레스를 감소시키고, 항산화 수준을 증가시키는 것으로 제시되고 있다²⁹⁾. 따라서 허혈에 의해 발생된 산화적 스트레스 및 염증을 감소시키고, 이로 인해 감소된 산화질소 활성도 증가를 통해 허혈 재관류에 의한 중심동맥경직도 증가를 억제시킨 것으로 생각된다.

본 연구에서는 다음과 같은 몇 가지 제한점을 갖는다.

첫째, 본 연구는 건강한 성인을 대상으로 하였다. 따라서 심혈관계 질환 위험요인을 갖고 있는 대상자에게 나타나는

결과와 다를 수 있으며, 향후 허혈성 심질환의 위험성을 갖고 있는 피험자를 대상으로 한 추가적인 연구가 필요하다. 둘째, 본 연구는 허혈 유발 후 재관류 기간 중 30분 동안만 관찰하였으므로, 이후 나타나는 회복에 대한 차이를 규명할 수 없었다. 셋째, 본 연구는 일회성 저항성 운동에 대한 효과를 평가하였다. 향후 규칙적인 저항성 트레이닝의 효과에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 그러나, 본 연구는 허혈 재관류가 대혈관기능 지표로 중심동맥경직도에 미치는 영향을 알아본 첫 연구라는 점과 저항성 운동의 허혈 재관류 손상에 대한 보호적 효과를 알아본 첫 실험연구라는 점에서 그 연구적 가치가 있을 것으로 생각된다.

References

1. Bonventre JV. Mechanisms of ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 1993;43:1160-78.
2. Gori T, Lisi M, Forconi S. Ischemia and reperfusion: the endothelial perspective: a radical view. *Clin Hemorheol Microcirc* 2006;35:31-4.
3. Kharbanda RK, Peters M, Walton B, et al. Ischemic preconditioning prevents endothelial injury and systemic neutrophil activation during ischemia-reperfusion in humans in vivo. *Circulation* 2001;103:1624-30.
4. Loukogeorgakis SP, Panagiotidou AT, Broadhead MW, Donald A, Deanfield JE, MacAllister RJ. Remote ischemic preconditioning provides early and late protection against endothelial ischemia-reperfusion injury in humans: role of the autonomic nervous system. *J Am Coll Cardiol* 2005;46: 450-6.
5. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1318-27.
6. Cohn JN, Duprez DA, Grandits GA. Arterial elasticity as part of a comprehensive assessment of cardiovascular risk and drug treatment. *Hypertension* 2005;46:217-20.
7. Alhejily W, Aleksi A, Martin BJ, Anderson TJ. The effect of ischemia-reperfusion injury on measures of vascular function. *Clin Hemorheol Microcirc* 2013 May 29 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.3233/CH-131741>.
8. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124-36.
9. Romanque P, Diaz A, Tapia G, Uribe-Echevarria S, Videla LA, Fernandez V. Delayed ischemic preconditioning protects

- against liver ischemia-reperfusion injury in vivo. *Transplant Proc* 2010;42:1569-75.
10. Frasier CR, Moore RL, Brown DA. Exercise-induced cardiac preconditioning: how exercise protects your achy-breaky heart. *J Appl Physiol* (1985) 2011;111:905-15.
11. Lee Y, Min K, Talbert EE, et al. Exercise protects cardiac mitochondria against ischemia-reperfusion injury. *Med Sci Sports Exerc* 2012;44:397-405.
12. DeVan AE, Umpierre D, Lin HF, et al. Habitual resistance exercise and endothelial ischemia-reperfusion injury in young adults. *Atherosclerosis* 2011;219:191-3.
13. Baechle TR, Earle RW; National Strength & Conditioning Association (U.S.). *Essentials of strength training and conditioning*. 2nd ed. Champaign, IL: Human Kinetics; 2000.
14. DeVan AE, Anton MM, Cook JN, Neidre DB, Cortez-Cooper MY, Tanaka H. Acute effects of resistance exercise on arterial compliance. *J Appl Physiol* 2005;98:2287-91.
15. Shantsila E, Wrigley B, Shantsila A, et al. Ethnic differences in macrovascular and microvascular function in systolic heart failure. *Circ Heart Fail* 2011;4:754-62.
16. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, et al. Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens* 2002;15:445-52.
17. Chiariello M, Ambrosio G. Myocardial damage during ischaemia and reperfusion. *Rev Port Cardiol* 1994;13:655-9.
18. Onegbu N, Kamran H, Sharma B, et al. The effects of ischemia with and without remote conditioning on hyperemia induced decline in carotid-radial pulse wave velocity. *Atherosclerosis* 2012;220:151-4.
19. Vlachopoulos C, Dima I, Aznaouridis K, et al. Acute systemic inflammation increases arterial stiffness and decreases wave reflections in healthy individuals. *Circulation* 2005; 112:2193-200.
20. Gori T, Di Stolfo G, Sicuro S, Dragoni S, Parker JD, Forconi S. The effect of ischemia and reperfusion on microvascular function: a human in vivo comparative study with conduit arteries. *Clin Hemorheol Microcirc* 2006;35:169-73.
21. Luksha L, Agewall S, Kublickiene K. Endothelium-derived hyperpolarizing factor in vascular physiology and cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2009;202:330-44.
22. Miura H, Bosnjak JJ, Ning G, Saito T, Miura M, Gutterman DD. Role for hydrogen peroxide in flow-induced dilation of human coronary arterioles. *Circ Res* 2003;92:e31-40.
23. Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res* 2000;86:494-501.
24. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol* 2000;190:255-66.
25. Chaves EA, Pereira-Junior PP, Fortunato RS, et al. Nandrolone decanoate impairs exercise-induced cardioprotection: role of antioxidant enzymes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006;99:223-30.
26. Devan AE, Umpierre D, Harrison ML, et al. Endothelial ischemia-reperfusion injury in humans: association with age and habitual exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;300:H813-9.
27. Soufi FG, Saber MM, Ghiassie R, Alipour M. Role of 12-week resistance training in preserving the heart against ischemia-reperfusion-induced injury. *Cardiol J* 2011;18:140-5.
28. Miyachi M. Effects of resistance training on arterial stiffness: a meta-analysis. *Br J Sports Med* 2013;47:393-6.
29. McBride JM, Kraemer WJ, Triplett-McBride T, Sebastianelli W. Effect of resistance exercise on free radical production. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:67-72.