Original Articles Korean Circulation J 1998;28(7):1112-1121

폐경후 여성에서 내피세포 의존성 혈관이완 반응에 에스트로겐의 급성효과 및 엔도쎌린(Endothelin)-1과의 연관성

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 순환기내과,[1] 진단방사선과,[2] 임상병리과,[3] 심장센타[4]

강진호[1] · 김범수[1] · 이영욱[2] · 금동극[3] · 정현욱[4] · 이혜숙[4] · 이만호[1] · 박정로[1]

The Acute Effect of Estrogen on Vascular Responses and Plasma Endothelin-1 Level in Postmenopausal Women

Jin-Ho Kang, MD[1], Bum-Soo Kim, MD[1], Young-Wook Lee, MD[2], Dong-Geuk Keum, MD[3], Hyun-Wook Jung, RN,[4] Hea-Sook Lee, RN,[4] Man-Ho Lee, MD[1] and Jung-Ro Park, MD[1]

[1]Department of Cardiology, [2]Radiology, [3]Clinical Pathology, [4]Cardiac Center, Kangbuk Samsung Hospital, College of Medicine, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Although estrogen replacement therapy has been associated with reduction of cardiovascular events in postmeno-pausal women (PMW), the underlying mechanisms are pooly understood. Because the beneficial effect of estrogen on vasomotor function and production of vasoconstrictive endothelin-1 may be a mechanism by which cardiovascular disease events are reduced, we accessed the acute effect of estrogen on endothelial dependent, independent vasodilaton and plasma endothelin-1 level and investigated whether the acute effect of estrogen on vascular response is related to reduced circulating plasma endothelin-1 level. **Materials and Method** : The diameter of the brachial artery at rest, during reactive hyperemia (FMV) and to response to nitroglycerine (NMV) were measured using high resolution ultrasound. Twenty-one PMW, 523 years old, 8 of whom had hypercholesterolemia were included and randomized to receive placebo, conjugated estrogen 2.5 mg and 5.0 mg with one week between each investigation. FMV and plasma endothelin-1 were assessed before and 30 minutes after iv administration of each substance. Sublingual nitroglycerine (NG) was given at the end of each investigation and NMV was measured. **Results** : FMV and plasma endothelin-1 were not changed after placebo administration. FMV increased sinigicantly only after administration of CE 5.0 mg in healhy PMW and both after administration of CE 2.5 and 5.0 mg in PMW with hypercholesterolemia. NG induced more significant vasodilation after administration of estrogen than placebo in only PMW with hypercholesterolemia. Plasma endothelin-1 level decreased significantly after administration of CE 5.0 mg in PMW with hypercholesterolemia. We could not find direct correlation between increase of FMV and decrease of plasma endothelin-1 level. **Conclusion** : IV administration of conjugated estrogen improves endothelium-dependent vasodilation in PMW and may improve endothelium-independent vasodilation in PMW with hypercholesterolemia. These finding may be partly originated by reduced plasma endothelin-1 level after estrogen administration. **(Korean Circulation J 1998;28(7):1112-1121)**

KEY WORDS Estrogen · Vasodilation · Endothelium · Menopause · Endothelin-1.

논문접수일 : 1998년 6월 17일
심사완료일 : 1998년 7월 21일
교신저자 : 강진호, 100 - 634 서울 종로구 평동 108
전화 : (02)739 - 3211. 전송 : (02)734 - 7472
E - mail : kjho512@samsung.co.kr

서 론

폐경후 여성은 폐경전 여성에 비해 심혈관 질환의 빈도가 현저히 증가되며 폐경후 여성에서 에스트로겐 보충요법이 관동맥 질환의 위험도 및 사망률을 감소시키고 생존율을 증가시키는 것으로 보고 되고 있다.[1)2)] 이러한 현상의 일부분은 에스트로겐이 지질 대사를 호전시키며 데 기인하는 것으로 생각되었고 [3)4)] 그후 많은 연구에서 에스트로겐은 혈관에 직접적으로 작용해서 내피의존성 혈관이완반응을 개선시키고 이는 내피유도성 이완인자(EDRF)로 알려진 Nitric oxide(NO) 및 Prostacyclin의 분비를 촉진시킴으로서,[5-7)] 또한 혈관 평활근에 직접적으로 작용해서 이완 효과를 나타낸다고 보고되었다.[8)] 그 외에도 항경화성 기능,[9)] 항산화 작용,[10)] 항혈전효과[11)]가 보고되어 에스트로겐의 심혈관 보호 기전이 다양하고 복합적임이 알려졌다. 한편 엔도쎌린(Endothelin)-1은 혈관 내피세포에서 분비되는 강력한 혈관 수축물질로서 내피 세포와 평활근 세포에서 생성되며 NO와 상호 작용이 있다. 또한 혈관 평활근 비후를 유발하는 분열 촉진제 역할을 하며 혈중 혹은 조직의 엔도쎌린은 내피세포 기능 부전, 죽상경화증 및 관동맥 연축 환자에서 증가됨이 보고되고 있고[12)] 엔도쎌린-1 의 혈중 농도는 여성보다 남성에서 높게 나타나며 임신 중인 여성에서 가장 낮다. 이러한 차이가 엔도쎌린-1이 죽상경화증의 국소인자를 조절하는데 중요한 역할을 할수 있으리라 생각되며 폐경 후 정상 여성 및 심혈관 위험인자를 가진 여성에서 에스트로겐이 엔도쎌린-1의 분비를 감소시킴으로서 심혈관 보호기전을 나타낼 수 있음을 시사한다.[13-15)]

혈관내피세포는 혈관 이완인자(EDRF, Prostacyclin) 및 수축인자(Endothelin-1)를 분비하여 혈관의 긴장성 및 혈류를 조절하고 혈관과 혈액과의 상호작용을 유지하는데 큰 역할을 하는 하나의 장기로서 내피세포의 기능 부전은 흡연 및 고지혈증과 같은 위험 인자를 가진 사람에서 혈관 반점죽상반(plaque)이 증명되기 전에 나타나는 것으로 동맥 경화증의 초기 소견으로 간주 되어 내피의존성 혈관이완반응을 측정하거나 혈장 표식자인 엔도쎌린-1을 측정하므로서 내피세포 기능 부전의 평가가 가능하다. 따라서 위에서 언급한 에스트로겐의 다양한 심혈관 보호 작용을 한마디로 요약하면 혈관 내피세포의 기능 부전을 호전시키는 즉 정상적인 혈관내피세포의 기능을 유지하게 하는 것으로 말할 수 있다.

이에 저자들은 정상 폐경후 여성에서 Conjugated estrogen(CE)의 정맥내 직접 주사로 내피의존성 혈관이완반응, 내피 비의존성 혈관이완반응 및 엔도쎄린-1에 대한 에스트로겐의 급성 효과를 평가하여 혈관이완반응이 엔도쎌린-1과 연관성이 있는 지를 알아보고 에스트로겐이 내피세포 기능부전을 호전시키는 지를 조사하고자 하였다.

대상 및 방법

대 상

연구에 대한 자세한 설명을 듣고 동의한 폐경후 여성 21명을 대상으로 하였다. 13명이 정상 대조군으로 정상 콜레스테롤혈증을 가졌고 8명이 고콜레스테롤군으로 혈중 콜레스테롤이 230 mg/dl 이상인 여성을 대상으로 하였다. 대상군 전체 평균 연령은 52±2.7세 이었고 평균 폐경 기간은 3.7(1 11)년 이었다. 이들은 병력 청취, 이학적검사, 혈액검사, 심전도, 운동부하 심전도, 및 심초음파검사를 통해 심혈관질환, 당뇨병, 흡연, 유방암 및 자궁암, 혈전색전증, 간 및 신장질환의 증거가 없음을 확인하였고 난포자극호르몬(FSH)을 측정하여 폐경을 확인하였으며 어떤 대상자도 6개월 내에는 에스트로겐 보충요법을 받지 않았고 달리 복용 약물은 없었다.

방 법

21명을 대상으로 혈관 이완반응 측정자는 환자의 상태 및 어떤 약물이 투여 되었는지 모르게 하였고(cross-over double-blind protocol) Conjugated estrogen (CE) 주사후 혈중 에스트로겐의 농도는 에스트론(Estrone)을 측정하여 분석하였다. 각각의 대상자에 Placebo를 정맥 주사전에 엔도쎌린-1, 에스트론, 내피의존성 혈관이완반응을 측정하였고 주사후 30분에 엔도쎌린-1, 에스트론, 내피의존성 혈관이완반응을 다시 측정하여 전후를 비교하였고 1주후에 같은 대상자에서

CE 2.5 mg을 정맥 주사하고 전후로 같은 방법으로 측정하였고 다시 1주후 CE 5.0 mg을 주사하고 전후로 같은 방법으로 재 측정하였다. 각 약물의 주사후에는 혈관이 기저 상태로 회복된 상태에서 내피 비의존성 혈관이완반응을 측정하여 각 약물에 대한 내피 비의존성 혈관이완반응을 비교 분석하였다.

내피 의존성 및 비의존성 혈관 이완반응 측정

내피 의존성 혈관이완반응은 혈류 중재성 이완반응(flow-mediated vasodilation, FMV)으로 내피 비의존성 혈관이완반응은 설하 니트로글리세린(NG) 중재성 이완반응(Nitroglycerine-mediated vasodilation, NMV)을 이용하였다. 모든 혈관 내경의 측정은 환자를 조용한 방에 눕혀 10분간 안정시키고 반대편 상완에서 엔도쎌린-1 및 에스트론 측정을 위한 혈액 채취후 7.0 MHz lineararry tranducer(high resolution ultrasound machine)를 사용하여 상완동맥을 종축으로 잡고 그 내경(전벽은 media-advantitia interface, 후벽은 intima-lumen interface)을 전주와(antecubial fossa) 상방 약 4 cm 부위에서 시행하였으며 상완동맥 주위의 해부학적 구조를 기준으로 잡아 항상 같은 부위를 측정하려 노력하였고 기저 상완동맥의 내경은 같은 부위를 5회 이상 측정하여 평균값으로 정하였다. 혈류 중개성 내피의존성 이완반응을 측정하기 위해 반응성 충혈(reactive hyperemia) 동안은 상완에 혈압 측정용 커프를 환자의 혈압보다 높은 압력으로 5분 동안 유지하고 갑자기 커프를 풀면서 즉시 그리고 1분 간격으로 5분간 같은 부위에서, 매 측정시 마다 5회이상 상완동맥의 내경을 계속 측정하였으며 1분에서 5분사이의 혈관 내경 값 중 최상값을 이완반응의 측정값으로 택하였고 이완반응의 정도(FMV(%))는 이완 전 및 후의 혈관 내경의 퍼센테지로서 구하였다. 그 후 약물을 정맥 주사하고 30분에 엔도쎌린-1 및 에스트론 측정을 위한 혈액을 채취하고 같은 방법으로 혈류 중재성 이완반응을 측정하였다. 5분후 상완동맥이 기저 상태(basal condition)로 돌아 오면 내피 비의존성 혈관이완반응을 측정하기 위해 설하 니트로글리세린(NG)을 투여하고 즉시 그리고 1분 간격으로 5분간 같은 부위에서 같은 방법으로 상완동맥의 내경을 측정하여 니트로글리세린 중재성 혈관이완반응(NMV(%))을 구하였다.

엔도쎌린-1 측정

엔도쎌린-1의 측정은 Human Endothelin-1 immunoassay Kit(R&D System's ET-1, sandwich immunoassay)를 이용한 효소 면역방법으로 측정하였고 에스트론은 DSL-8700 Estrone RIA Kit를 이용하였다.

통계방법

모든 측정치는 평균±표준편차로 표시했고 약제 투여 전후의 FMV(%)의 차이는 Paired student T test 검정을 하였고 각 약제 투여에 대한 차이와 NMV(%)의 차이는 ANOVA 사용하였으며 에스트론의 혈중농도에 의한 FMV(%) 및 엔도쎌린-1의 변화는 단순선형회귀분석으로 검정하였다. 통계학적 의의는 $P<0.05$를 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

폐경후 여성에서 혈관이완반응(Table 1)

21명의 대상군에서 기저 상완동맥의 평균 직경은 3.7±0.5 mm이었고 반응성 충혈(reactive hypere-

Table 1. Characteristics of 21 postmenopausal women including 8 hypercholesterolemic women and 13 heathy women

	Healthy subjects	Hypercholesterolemic subjects	All
Age	52± 5	51± 3	52± 3
Body mass index	138± 23	127± 12	134± 25
FSH	34± 20	34± 23	34± 20
Systolic BP	119± 9	111± 12	116± 11
Diastolic BP	78± 8	72± 7	76± 7
Total Cholesterol	194± 13	246± 10	214± 28
LDL Cholesterol	109± 16	155± 21	127± 29
HDL Cholesterol	59± 10	61± 12	60± 10
Triglyceride	127± 72	149± 106	135± 83
Baseline vessel size	3.7± 0.4	3.7± 0.5	3.7± 0.5
FMV(%)	15.6± 4.3	12.4± 4.3	14.7± 3.9
NMV(%)	17.1± 7.6	17.6± 6.3	17.4± 7.0

FSH : follicular stimulating hormone, FMV : flow-mediated vasodilation, NMV : nitroglycerine mediated vasodilation

Table 2. Analysis of variables before and after placebo, CE 2.5mg, CE 5.0 mg administration in 21 postmenopausal women

	Placebo		CE 2.5		CE 5.0	
	Before	After	Before	After	Before	After
FMV(%)	14.5± 5	14.1± 5	15.1± 4	17.7± 4*	14.8± 4	20.2± 5*
NMV(%)		17.4± 7		19.7± 5		21.8± 6
ED-1(pg/dl)	0.87±0.2	0.77±0.2	0.87±0.2	0.84±0.2	0.96±1.0	0.60±0.3
ES(pg/dl)	28.7± 27	26.5± 23	40.5± 71	534.3±254	51.9±89	1094.5±375

FMV : flow-mediated vasodilation, NMV : nitroglycerine-mediated vasodilation, ED-1 : endothelin-1, ES : Estrone, CE : conjugated estrogen *P<0.05

mia)시 평균 1.3분에, NG 투여시는 평균 3분에 혈관 내경의 가장 큰 변화(peak diameter change)를 보였고 혈류 중재성 혈관이완반응의 평균 퍼센테지(FMV(%))는 14.7±3.9%, NG 투여시 니트로글리세린(NG) 중재성 혈관이완반응(NMV(%))의 평균 퍼센테지는 17.4±7%의 소견을 보였고 고콜레스테롤군과 정상대상군의 약물 투여전 FMV(%)는 12.4±4.3%와 15.6±4.3%로 고콜레스테롤군에서 감소된 소견을 보였으나 통계학적 의미는 없었다(Table 1).

Conjugated estrogen 주입에 따른 혈관이완반응

Placebo 주입 전의 FMV(%)는 14.5±5%이고 주입 후는 14.1±1%로 차이가 없었고 Conjugated estrogen(CE) 2.5 mg 주입 전후는 15.1±4%와 17.7±4% 로, CE 5.0 mg 주입 전후는 14.8±4%와 20.2±5%로 주입후가 주입전에 비해 통계학적 유의한 차이를 보였고(p<0.001) 각각의 약제 투여 전후의 FMV(%)의 차이는 Placebo 주입에서 보다 CE 주입이 통계학적으로 유의한 차이를 보였으나(p<0.001) CE 용량(2.5 mg, 5.0 mg)에 따른 통계학적 유의성은 없었다(p=0.34). 반면에 NG 투여는 NMV(%)를 Placebo 17.4±7%, CE 2.5 mg 19.7±5%, CE 5.0 mg 21.8±8%로 전반적으로 증가시켰으나 세 약제군 모두에서 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 못했다(Fig. 1). 고콜레스테롤군과 정상대조군으로 나누어서 볼 때 정상대조군에서는 CE 5.0 mg 주사시만 FMV(%)의 증가가 통계학적으로 의미있게 나왔고(p<0.05) 고콜레스테롤군에서는 CE 2.5 mg, CE 5.0 mg 양쪽 모두에서 FMV(%)의 증가가 통계학적 의미는 있었다(p<0.05)(Figs. 2 and 3). 설하 NG 투여시는 고콜레스테롤군에서 NMV(%)의 증가율이 정상대조군보다 높은 경향을 보였고 CE 2.5 mg 주입시만 통계학적으로 의미있게 증가하

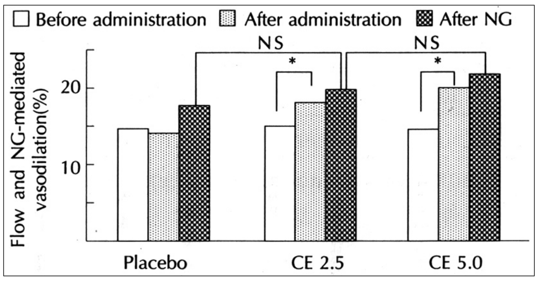

Fig. 1. Bar graph showing flow-mediated vasodilation before and 30 min after administration of Placebo, CE 2.5 mg and CE 5.0 mg and NG-induced vasodilation after sublingual nitroglycerin (NG)in 21 postmenopausal women.
CE : conjugated estrogen *p<0.05, NS=non-significant

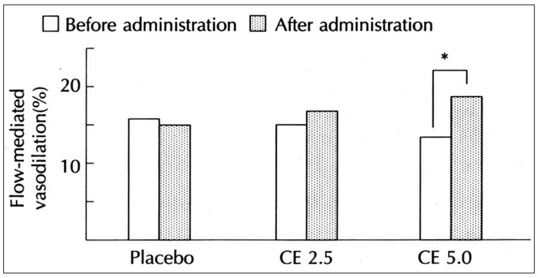

Fig. 2. Bar graph showing flow-mediated vasodilation before and 30 minutes after administration of Placebo, CE 2.5 mg and CE 5.0 mg in healthy postmenopausal women.* p<0.05, CE : conjugated estrogen

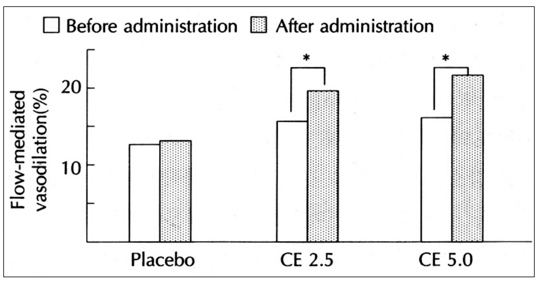

Fig. 3. Bar graph showing flow-mediated vasodilation before and 30 minutes after Placebo, CE 2.5 mg and CE 5.0 mg postmenopausal women with hypercholesterolemia. CE : conjugated estrogen. * p<0.05

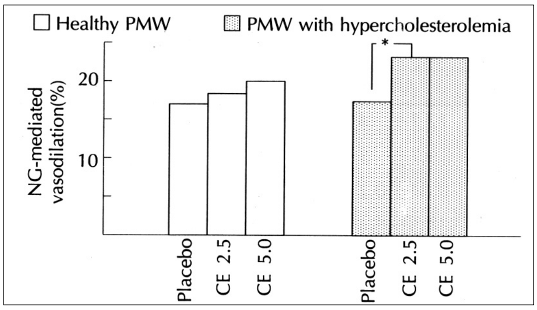

Fig. 4. Bar graph showing NG-mediated vasodilation in healthy postmenopausal women (PMW) and postmenopausal women (PMW) with hypercholesterolemia before and 30 minite after administration. *P<0.05

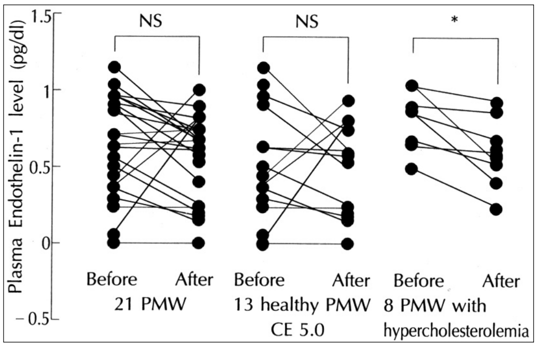

Fig. 5. Endothelin-1 change before and 30 minutes after administration of CE 5.0 mg in 21 PMW, 13 healthy PMW and 8 PMW with hypercholesterolemia. PMW : postmeno-pausal women, CE : conjugated estrogen. *P<0.05, NS : non-significant

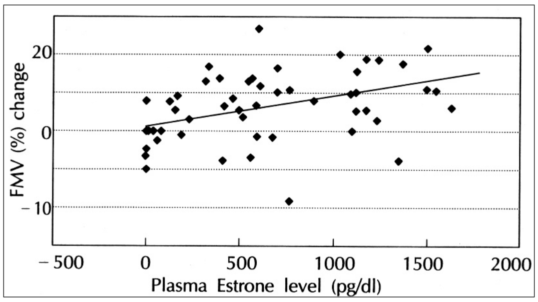

Fig. 6. Linear regression analysis of FMV (%) change before and after administration and plasma estrone level after administration of Placebo, CE 2.5 mg, and 5.0 mg in 21 postmenopausal women with coefficient of 0.494 : P<0.001.

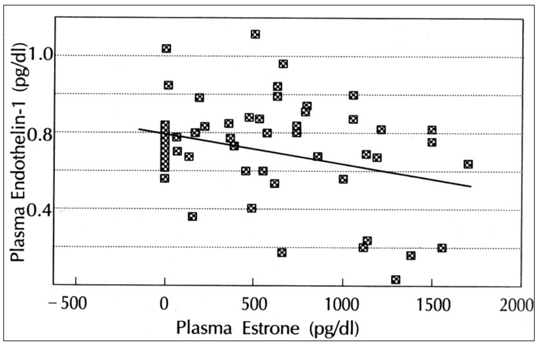

Fig. 7. Linear regression analysis of plasma endothelin-1 level (pg/dl) and plasma estrone level (pg/dl) before and 30 minites after administrationof Placebo, CE 2.5 mg, CE 5.0 mg. Correlation coefficient : - 0.28, P<0.05.

였고(P<0.01) CE 5.0 mg 주입시는 증가 경향을 보였으나 통계학적으로는 p값이 0.07로 유의하지 않았다(Fig. 4).

에스트로겐 주입에 따른 엔도쎌린-1 혈중 농도의 변화

Placebo 전후의 엔도쎌린-1의 혈중 농도의 변화는 0.87±0.2 pg/dl에서 0.77±0.2 pg/dl, CE 2.5 mg 전후의 농도 변화는 0.87±0.2 pg/dl 에서 0.84±0.2 pg/dl 로 양군에서 모두 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 반면에 CE 5.0 mg 주입 전후의 엔도쎌린-1의 혈중농도의 변화는 0.96±1.0 pg/dl에서 0.60±0.3 pg/dl로 감소하는 경향을 보였으나 통계학적으로 유의하지 않았다(p=0.2). 반면에 고콜레스테롤군과 정상대조군으로 나누어서 볼 때 고콜레스테롤군에서는 CE 5.0 mg 주입후 혈중 엔도쎌린-1의 농도가 통계학적으로 유의있게 감소하였다(p<0.01)(Fig. 5).

에스트론의 혈중 농도에 따른 FMV(%) 및 엔도쎌린-1의 변화

CE 주사후 혈중 에스트론의 농도에 따른 내피 의존성 이완반응(FMN(%))의 변화는 의미있는 양의 관계를 보였다(Correlation coefficient 0.494, P value<0.001)(Fig. 6). 또한 엔도쎌린-1의 혈중 농도도 에스트론의 혈중 농도가 높을수록 감소된 경향을 보였으나 상관 관계는 작았다(Correlation coefficient - 0.28, P value<0.05)(Fig. 7).

엔도쎌린-1의 혈중농도의 변화에 따른 FMV(%)의 변화

CE 주사 전후로 혈중 엔도쎌린-1의 감소율과 FMV(%)의 증가율은 통계학적으로 유의한 연관성을 나타내지 못했다(P value=0.75) 반면에 에스트로겐의 주사후 엔도쎌린-1의 혈중 농도에 따른 FMV(%)는 음의 연관성을 가지는 경향을 보였고 통계학적 유의성이 있

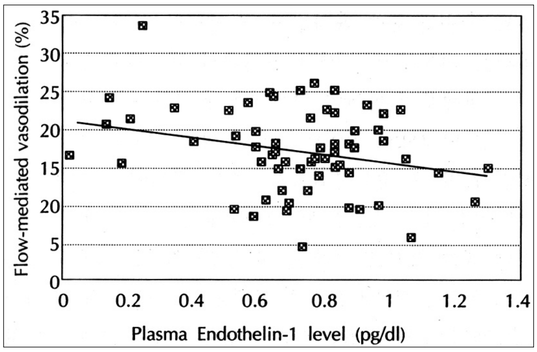

Fig. 8. Linear regression analysis of flow-mediated vasodilation and plasma endothelin-1 level in 21 postmenopausal women with 0.272 coefficient. P < 0.05.

었다(Correlation coefficient -0.272, P value<0.05) (Fig. 8).

고 찰

본 연구에서 Conjugated estrogen(CE)의 정맥 주입이 건강한 폐경여성에서 내피의존성 혈관이완반응을 증가시키고 위험인자, 즉 고콜레스테롤 혈증을 가진 폐경 여성에서 그 반응을 더 증폭시켰으며 CE 2.5 mg 주입시보다 5.0 mg 주입시가 더 증가된 반응을 보였다. 또한 설하 니트로글리세린에 대한 내피비의존성 혈관이완반응에는 그 효과가 없었으나 고콜레스테롤군에서만 CE 2.5 mg을 주입시 그 이완반응을 증가시켰고 CE 5.0 mg에서도 증가 경향을 보였다. 폐경여성에서 CE의 정맥 주사가 기저 상완동맥의 혈관이완을 증가시키지는 못했지만 혈류중재성 이완반응을 증가시킨 것은 에스트로겐의 심혈관 보호기전 중 일부는 에스트로겐의 내피 의존성 혈관이완반응과 관련이 있음을 시사하고 이는 에스트론의 혈중 농도의 증가에 따른 FMV(%)의 증가가 양의 연관성을 가지는 저자들의 결과로 확인 가능하며 Canwen 등[14]과 Koudy 등의[16] 동물실험 결과와 일치된다. 위험인자를 가진 다시말해서 내피 기능부전을 가진 여성에서는 에스트로겐의 효과가 내피의존성 혈관이완반응을 더 증폭시키며 대상군의 예수가 적어 정확히 판단할 수는 없지만 고콜레스테롤군에서 에스트로겐 주사에 의해 내피 비의존성 혈관이완반응이 증가된 소견으로 미루어 볼 때 에스트로겐 의 급성 효과는 내피 기능부전을 가지는 여성에서는 내피 비의존성 혈관이완반응에도 작용할 가능성이 있음을 추측해 볼 수 있고 이러한 결과는 David 등이[17] 폐경여성에서 17 beta-estradiol이 건강 여성에서는 내피의존성 혈관이완반응에 작용하며 관동맥 질환의 위험인자를 가진 폐경여성에서는 내피 의존성 및 내피 비의존성 혈관이완반응에 모두 작용한다고 보고한 내용과 일치한다. 따라서 에스트로겐의 혈관 이완에 대한 작용 효과는 위험인자를 가진 여성에서 더 크게 나타나며 에스트로겐의 정맥 주사의 급성 효과가 장기간의 경구 투여에도 위험인자가 없는 여성보다 더 효과적일 수 있는지를 연구해야 함을 시사한다. 에스트로겐의 혈관이완반응에 대한 정확한 기전은 알수 없지만 본 논문에서 30분에 혈관이완반응을 보인 것은 에스트로겐의 작용기전이 receptor-mediated transport to nucleus, regulation of gene transcription, protein expression의 결과가 아닌 다른 기전으로 보이며 이러한 기전은 이전의 연구에서 다양하게 보고되고 있는데 NO synthase inhibitor를 사용한 연구에서 에스트로겐이 기저 NO의 분비를 증가시킴을 관찰하여 NO 분비능의 증가가 에스트로겐의 내피세포 이완반응의 기전에 가장 중요한 요소임을 보고하였고[6)18)19)] 또한 관상동맥을 이용한 동물실험에 ATP-sensitive potassium channels 및 calcium channel을 경유하여 에스트로겐의 효과가 나타남도 보고되었다.[20)] 에스트로겐 보충요법을 받은 폐경여성에서 심혈관 질환의 빈도가 감소하는 것은 지질대사에 대한 에스트로겐의 효과외에도 내피세포에 대한 에스트로겐의 작용 기전 또한 큰 역할을 하리라 여겨지며 대상군의 예수는 적지만 혈관질환의 위험인자를 가진 여성에서 에스트로겐의 내피 비의존성 이완반응을 증가시킨 소견은 Krishnankutty 등이[20)] 돼지의 관동맥에서 혈관내피를 풍선으로 박리한 후에도 에스트로겐이 혈관이완효과를 보여 에스트로겐이 단지 내피의존성 혈관이완반응외에도 비의존성 혈관이완반응을 보일 수 있음을 보고한 결과와 에스트로겐이 기저 혈관 내경을 증가시키고 기저 혈관 저항을 감소시키며 위험인자를 가진 여성에서는 내피 비의존성 혈관이완인자인 Nitroprusside에 대한 혈관이완반응을 증가시킨다고 보고한 결과와 일치된다.[17)19)] 따라서 에스트로겐이 내피 비의존성 혈관이완반응을 보이는 것은 임상적으로 중요한 역할 즉 스트레스 동안의 혈관 수축을 예방하거나 basal flow reserve를 증가 시키는 역할을 할수 있음을 시사하며 더 많은 연구가 필요하리라 생각

된다. AngiotensinII 보다 무려 10배의 강력한 혈관 수축 인자인 엔도쎌린-1은 짧은 반감기를 가지며 endothelin type B receptor를 통해 NO의 분비를 촉진시키며 혈관의 국소조절인자로 간주된다.[21] 뿐만아니라 혈관 평활근의 증식을 촉진시키며 죽상경화증의 병인에 중요한 역할을 한다.[22] 본 논문에서 단지 CE 5.0 mg 의 주사가 혈중 엔도쎌린-1의 농도를 감소시키는 경향을 보였고 고콜레스테롤 혈증을 가진 대상자에서는 통계학적으로 유의한 감소를 보인 것과 혈중 에스트론의 농도에 대한 엔도쎌린-1의 혈중 농도가 통계학적으로 유의한 음의 연관성을 보인 것은 John 등이[13] 보고한 고혈압의 위험인자를 가진 여성에서 에스트로겐의 장기 투여가 혈중 엔도쎌린-1의 농도를 가장 낮춘 결과와 함께 에스트로겐의 엔도쎌린-1에 대한 급성 효과도 있음을 알 수있다. 이들은 혈중 엔도쎌린-1의 농도는 폐경전 여성보다 폐경후 여성에서 높으며 폐경후 여성에서 위험인자를 가졌을 때 가장 높게 나타남을 보고하였고 에스트로겐의 경구 투여의 효과를 엔도쎌린-1의 혈중 농도의 감소로 비교할 때 위험인자를 가진 폐경후 여성에서 가장 효과적임을 관찰하였다.[13] 이러한 결과는 엔도쎌린-1이 에스트로겐의 내피의존성 이완반응의 결과와 관련성이 있음을 알수 있으나 저자들의 결과에서 처럼 FMV(%)의 변화와 엔도쎌린-1의 변화가 상호 직접적인 연관성을 보이지는 못했지만 에스트로겐의 심혈관 보호 기전 및 혈관 이완반응에대한 효과는 혈관이완인자 특히 NO의 증가에 의해서 뿐만이 아니라 혈관 수축인자의 감소에 의해 나타남을 시사한다. 이러한 결과는 Amir 등이[12] 관동맥 내피 기능부전을 가진 환자에서 내피의존성 수축인자인 아세틸콜린이 관동맥 엔도쎌린의 농도를 증가시키며 관동맥 연축과 관계있고 NO의 second messenger인 cGMP가 감소된 소견을보여 관동맥 내피 기능부전을 가진 환자는 NO와 엔도쎌린과의 상호 불균형이 이러한 결과를 초래함을 보고한 결과와 유사하다. 혈관내피세포는 단순한 해부학적인 경계막으로서 인식되어 오다가 1980년에 Furchgott와 Zawadzki가 EDRF를 발견하면서 혈관의 향상성을 유지하는 데 큰 역할을 하는 복합적인 하나의 장기로 인식되었고 NO(nitric oxide)의 분비가 이완반응에 가장 큰역할을 하며 외에도 Prostacyclin, Hyperpolarizing factor등이 작용하고 수축인자로서 엔도쎌린-1, Thromboxan, Prostaglandin H2 등이 상호 작용을 통해 유지된다. 저자들의 결과는 특히 내피세포 기능부전을 가진 환자에서 에스트로겐의 효과가 내피세포의 혈관의 향상성을 유지하는 역할을 회복시키는 방향으로 일어남을 알수 있다. 다시 말하면 위험인자 또는 죽상경화증을 가진 환자에서 이완인자(NO)의 감소 및 수축인자(Endothelin-1)의 증가의 병태 생리 기전을 이완인자는 증가 쪽으로 수축인자는 감소 쪽으로 에스트로겐의 효과는 나타난다. 또한 에스트로겐의 혈관 평활근세포의 항증식 효과는 에스트로겐 자체의 효과일 수 있으며 분열 증식 작용(mitogenic effect)이 있는 엔도쎌린-1의 감소 효과에 의해 증가될 수 있음을 알 수 있다. 이외에도 에스트로겐은 혈소판 응집(platelet aggregation), 단핵세포유착(monocyte adhesion), 혈전(vascular thrombosis)를 억제하므로서 항경화성, 항혈전효과를 가진다.

내피세포의 기능부전은 죽상경화증이 생성되는 초기 생리적과정으로 죽종 형성 전에 다시 말해 관상동맥 조영술 혹은 혈관내 초음파 조차에서 죽종이 발견되기 전에 위험인자를 가진 젊은 사람들에서 나타난다.[23] 흥미있는 것은 위험인자중 단지 하나만 존재해도 관상동맥 및 상완동맥의 혈관이완반응이 감소함이 보고되므로 향후 내피의존성 혈관이완반응이 모든 관상동맥질환의 위험인자를 대표할 수 있는지를 알아보는 것이다. 이러한 기능부전의 평가는 약물 혹은 기계적 자극에 대한 전도 혈관 기능(conductnace vessel function)의 지표로서 혈관 직경의 변화를 측정하는데, 비관혈적이고 재현 가능한 방법으로 저자들이 사용한 blood cuff-induced hyperemia(reactive hyperemia)를 야기 후 high frequency ultrasound를 사용하여 상완동맥의 직경의 변화를 정량적으로 측정하여(flow-mediated vasodilation) 혈관 변화의 퍼센테지로서 내피세포의존성 혈관이완반응을 평가한다. 1992년 Davis 등이[24] 이러한 방법으로 내피세포의 기능부전을 평가하였는 데 정상인에서 FMV(%)를 약 11%(7 18%)로 보고하였고 이는 반응성 충혈(reactive hyperemia) 후 60초에서 90초까지 상완동맥의 내경을 측정하여 그 평균값으로 FMV(%)를 측정하였고 Lerberman 등은[25] 정상 폐경여성에서 반응성충혈(reactive hyperemia)를 야기후 증가된 혈관의 내경을 최소값으로 잡아 약 7%를 보고하였다. 저자들은 약 14%로 크게 나타났는데 이는 반응성 충혈(reactive hyperemia) 후 약 3분 동안

을 측정하여 그 값 중 최대값을 택하여 FMV(%)를 구하였기 때문으로 생각되지만 이 측정 방법 자체가 혈관 측정 부위와 측정 기술에 의해 크게 변할수 있는 단점이 있어 이에 영향을 받을 수 있다. 혈관 내경의 증가를 어떤 값을 잡느냐에 따라 FMV(%)는 차이가 있지만 약물 투여 전후를 같은 값으로 비교하므로 FMV(%) 변화를 보는데는 문제가 없으리라 생각된다. 이외에도 저항 혈관 기능(resistance vessel function)의 지표로서 아세틸콜린을 상완 혹은 전완혈관에 주입하고 혈류량 및 혈관저항의 변화를 측정하여 혈관이완반응을 평가한다. 김 등이[26] 이 방법으로 고혈압 환자에서 내피 의존성 혈관이완반응의 기전을 보고하였다. 또 하나의 방법으로 관동맥 조영술로서 아세틸콜린에 반응한 관상동맥의 직경의 변화를 정량적으로 평가하는데 Tood 등은[27] 아세틸콜린에 의해 야기된 관상동맥 이완반응의 정도는 상완동맥의 혈류중재성 이완반응의 정도와 정량적 관계가 있다고 보고하였다. Lieberman 등은[25] 폐경 여성에서 1 mg과 2 mg의 경구 Estradiol을 9주 동안 복용 후 placebo 군에 비해 약 5 8%의 FMV(%)의 증가를 보고하였고 Jane 등은[28] 5내지 10년 투여 후 2%의 증가를 보고하여 경구 estrogen의 장기간 혹은 단기간의 투여가 내피의존성 혈관이완반응을 향상시킨다고 하였고 저자들은 급성 효과로 약 3%의 증가를 보였다. 대상군의 예수가 적고 혈류중개성 이완반응의 측정방법 자체가 오차가 날 수 있어 향후 측정 방법이 정확하게 정립되면 위험인자를 가진 환자에서 내피세포 기능부전의 정도와 관상동맥 질환의 발병률 및 중증도의 연관성에 관한 연구가 필요하리라 생각된다.

이상의 결과를 종합하면 폐경 여성에서 에스트로겐의 정맥 주사에 의한 급성 효과는 내피의존성 혈관 이완반응을 향상시키고 내피 비의존성 혈관이완반응에도 관여할 가능성을 시사하며 엔도셀린-1의 혈중 농도를 감소시키고 이러한 효과는 위험인자(고콜레스테롤혈증)를 가진 여성에서 더 뚜렷하게 나타난다. 따라서 에스트로겐은 내피세포 기능부전의 병태생리적 역할인 혈관이완작용의 감소와 혈관 수축인자의 증가를 혈관의 항상성을 유지하는 쪽, 즉 혈관이완작용의 증가와 혈관 수축인자의 감소로 작용해 심혈관 질환의 보호 효과를 나타내는 것으로 생각되며 특히 위험인자를 가진 폐경 여성에서는 에스트로겐의 보충 요법이 심혈관 질환의 예방에 도움이 되리라 사료된다. 향후 에스트로겐의 장기 투여 기간 및 적절한 용량에 관한 연구가 필요하리라 생각되며 또한 내피 기능 부전의 유무와 정도가 심혈관 질환의 발병과 중증도에 어떠한 영향을 미치는지에 관한 연구가 진행되어야 하리라 생각된다.

요 약

연구배경 :

에스트로겐의 심혈관 보호 기전중 일부는 혈관이완반응에 기인함이 보고되고 있고 그 기전은 아직 정확히 정립되지 못하고 있어 저자들은 Conjugated estrogen을 정맥 주사후 내피의존성 혈관이완반응, 내피비의존성 혈관이완반응을 평가하고 혈관 수축인자인 엔도셀린-1을 측정하여 에스트로겐의 혈관이완의 기전을 살펴보고 엔도셀린-1과의 연관성에 관해 조사하고자 하였다.

방법 및 대상 :

총 21명의 건강한 폐경여성(정상 폐경여성 13명, 고콜레스테롤혈증을 가진 폐경여성 8명)을 대상으로 Placebo, Conjugated estrogen 2.5 mg, Conjugated estrogen 5.0 mg을 각각 1주 간격으로 정맥 주사하고 주사전과 주사후 30분에 내피의존성 혈관이완반응, 내피 비의존성 혈관이완반응, 혈중 엔도셀린-1을 측정하여 비교 분석하였다.

결 과 :

1) 폐경 여성에서 Conjugated estrogen의 정맥 주사는 내피 의존성 혈관이완반응을 증가시키고($p<0.001$) 그 증가는 정상 여성에서는 CE 5.0 gm 주입시만 고콜레스테롤 혈증을 가진 여성에서는 CE 2.5 mg, CE 5.0 mg 주입시 모두에서 높게 나타났다.

2) 내피 비의존성 혈관이완반응은 에스트로겐의 정맥 주사시 증가하는 경향을 보였고 고콜레스테롤 혈증을 가진 여성에서 Conjugated estrogen 주사시 통계학적으로 의의 있게 증가 되었다($p<0.05$).

3) Conjugated estrogen 5.0 mg의 정맥주사가 혈중 엔도셀린-1을 감소시키는 경향을 보였고 고콜레스테롤 혈증을 가진 여성에서 통계학적으로 유의하게 감소되었다($p<0.01$).

4) 혈중 에스트로겐의 농도가 증가될수록 내피의존성 혈관이완반응은 증가되었고(Correlation coefficient 0.494, P value<0.001) 혈중 엔도셀린-1의 농도

는 감소되었다(Correlation coefficient -0.28, p value <0.05).

5) 혈중 엔도쎌린-1의 농도와 내피의존성 혈관이완반응의 직접적인 상관관계는 없었다.

결 론 :

폐경 여성에서 에스트로겐의 정맥 주사에 의한 급성 효과는 내피의존성 혈관 이완반응을 향상시키고 내피비의존성 혈관이완반응에도 관여할 가능성을 시사하며 엔도쎌린-1의 혈중 농도를 감소시킨다. 엔도쎌린-1의 혈중 농도의 변화에 대한 내피의존성 혈관이완반응은 직접적인 상관관계는 없었으나 혈중 에스트로겐의 농도가 증가되면 내피의존성 혈관이완반응은 증가되고 엔도쎌린-1의 농도는 감소된다. 이러한 혈관이완반응의 급성 효과는 위험인자(고콜레스테롤혈증)를 가진 여성에서 더 뚜렷하게 나타났다. 따라서 에스트로겐은 내피세포 기능부전을 향상시키며 이 작용이 심혈관질환의 보호 기전에 중요한 역할을 하리라 생각된다.

중심 단어 : 에스트로겐 · 엔도쎌린 · 혈관이완반응 · 혈관 내피세포 · 폐경여성.

■ 감사문

본 연구는 보스톤 사이언티픽 코리아의 임상연구비의 일부 보조로 이루어졌음.

REFERENCES

1) Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, Criqui MH, Wallace RB, Suchindram CM, *et al. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women. Circulation 1987;75:1102-9.*
2) Stampfer MJ, Golditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, *et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: Ten-year follow-up from the Nurses' Health Study. N Engl J Med 1991;325:756-62.*
3) Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnikar V, Sacks FM. *Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. N Engl J Med 1991;325:1196-204.*
4) Robert HK, Xiaodong Z, Bartolome B. *Effects of estrogens on lipoprotein metabolism and cardiovascular disease in women. Atherosclerosis 1994;110(suppl):S83-91.*
5) Hirofumi T, Hiroake S, Tatsuya T, Mari KM, Yoshitaka H, Akira T. *Short-term estrogen augments both nitric oxide-mediated and non-nitric oxide-mediated endothelium-dependent forearm vasodilation in postmenopausal women. J Cardiovasc pharmacol 1997;30:481-8.*
6) Krishnankutty S, Garry LJ, John WF, Paul AK. *Estrogen enhances basal nitric oxide release in the forearm vascularture in perimenopausal women. Hypertension 1996;28:330-4.*
7) Tomi M, Lasse V, Varpu R, Olavi Y, Arto O. *Hormnome replacement therapy modifies the capacity of plasma and serum to regulate prostacyclin and endothelin-1 production in human vascular endothelial cells. Fertil Steril 1996;66:389-93.*
8) Lianmin M, Casey PR, Udho T, Eugene P. *Effect of 17-beta Estradiol in the Rabbit: Endothelium-dependent and independent mechanism of vascular relaxation. J Cardiovasc Pharmacol 1997;30:130-5.*
9) Hartmut H, Sybille H, Birgit B, Ute B, Natalia G, Gerald F, *et al. Inhibition of the protective effect of estrogen by progesterone in experimental atherosclerosis. Atherosclerosis 1996;121:129-38.*
10) John FK, Glenn TS, Aimintg X, Robert JN, Joseph L, Thomas L, *et al. 17 beta-Estriol preserves endothelial vasodilator function and limits low-density lipoprotein oxidation in hypercholesterolemic swine. Circulation 1994;89:2251-9.*
11) Cangegyu P, Dongjoo O, Hongseog S, Woohheuk S, Dosun L, Eunmi L, *et al. The difference of thrombogenic and fibrinolytic factors in premenopausal and menopausal women. Korean Circulation Journal 1997;27:1074-81.*
12) Amir L, David RH, Malcolm RB, Kirk NG, Rick AN, John CB. *Endothelin in coronary endothelial dysfunction and early atherosclerosis in humans. Circulation 1995;92:2426-31.*
13) John GW, Frank ZS, Ilene EH, Rogerio AL, Elisabet G. *Endothelin levels decrease after oral and nonoral estrogen in postmenopausal women with increased cardiovascular risk factors. Fertil Steril 1997;67:273-7.*
14) Canwen J, Philip MS, Philip AP, Peter C. *Acute effect of 17 beta-estradiol on rabbit coronary artery contractile resposes to endothelin-1. Am J Phsiol 1992;263:H271-5.*
15) Olavi Y, Arto O, Jukka P, Tapani P, Lasse V. *Postmenopausal hormone replacement decreases plasma levels of endothelin-1. J Clin Endocrinol Matab 1995;80:3384-7.*
16) J Koudy W, Michael RA, David MH, Thomas BC. *Shortterm administration of estrogen and vascular responses of atherosclerotic coronary arteries. J Am Coll Cardiol 1992;20:452-7.*
17) David MG, Diane MB, Julio AP, Arshed AQ, Richard OC. *Acute vascular effects of estrogen in postmenopausal women. Circulation 1994;90:186-91.*
18) David JD, Luo L, Richard EW. *Estrogen relaxation of coronary artery smooth muscle is mediated by nitric oxide and cGMP. Am J Physiol 1997;272:H2765-73.*
19) Robinson J, Walter EH, Lilly L, Vincent R, El HB, Christian T, *et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. Circulation 1995;91:1314-19.*
20) Krishnankutty S, Tony MC, William LM, Dirk H, Peter C, Paul GY, *et al. Mechanisms of estrogen-induced vasodilation: In vivo studies in canine coronary conductance and resistance arteries. J Am Coll Cardiol 1995;26:807-14.*
21) Tsukahara H, Ende H, Magazine HI, Bahou WF, Goligorsky MS. *Molecular and functional characterization of the non-isopeptide-selective ET B receptor in endothelial cells. J Biol Chem 1994;269:21778-85.*
22) Masahiro A, Yasuyoshi O, Jideyuki M, Akira O, Koichi K, Masato E, *et al. Estrogen inhibits endothelin-1 production and c-myc gene expression in rat aorta. Athero-*

sclerosis 1996;125:27-38.
23) Vogel RA. *Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: A review. Clin Cardiol 1997;20:426-32.*
24) Davis SC, Keld ES, Vanda MG, David JS, Owen IM, Ian DS, *et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992;340:1111-5.*
25) Lieberman EH, Gerhard M, Uehata A, Walsh B, Selwyn AP, Ganz P, *et al. Estrogen improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation in postmenopausal women. Ann Intern Med 1994;121:936-41.*
26) Cheolho K, Joohee z, Hyosoo K, Daewon S, Byunghee O, Myoungmook L, *et al. Endothelium-dependent vasodilation reponses in the patient with essential hypertension. Korean Circulation Journal 1997;27:958-64.*
27) Tood JA, Akimi U, Marie DG, Ian TM, Sarah K, Danielle D, *et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulation. J Am Coll Cardiol 1995;26:1235-4*1.
28) Jane AM, Mark RA, Robyn JM, Jacqui R, Anne P, Mavis A, *et al. Hormone replacement therapy is associated with improved arterial physiology in healthy postmenopausal women. Clin Endocrinol 1996;45:435-41.*