

심근의 허혈시 아데노신을 함유한 심정지액의 심근보호 효과

유경종*·강면식*·이교준*·임상현*·김종훈*·조범구*

=Abstract=

The Protective Effect of Adenosine Included Cardioplegia in Myocardial Ischemia

Kyung Jong Yoo, M.D. *, Meyun Shick Kang, M.D. *, Kyo Jun Lee, M.D. *,
Sang Hyeun Lim, M.D. *, Jong Hoon Kim, B.S. *, Bum Koo Cho, M.D. *

Although the effects of adenosine on the heart, including the clinical suppression of cardiac arrhythmias, have been recognized for more than half a century, it is only in the last decade that the therapeutic potential of adenosine has been recognized. The objective of this study was to determine if augmentation of myocardial adenosine levels during global ischemia improves functional recovery after reperfusion.

We used to modified Langendorff system to evaluate myocardial protective effect. Isolated rat hearts were subjected to 90 minutes of deep hypothermic arrest(15°C) with modified St. Thomas' Hospital cardioplegic solution used to provide myocardial protection. Myocardial adenosine levels were augmented during ischemia by providing exogenous adenosine in the cardioplegic solution. Two groups of hearts were studied: (1) control group(n=10) - cardioplegia alone; (2) adenosine group(n=10) - adenosine(0.75mg/Kg/min) added to the cardioplegic solution.

Significantly better percent recovery(p<0.01) in hemodynamics(except heart rate) at 60 minutes after reperfusion was evident compared to baseline values in the adenosine group. (systolic aortic pressure : $78.5 \pm 3.6\%$ vs $66.6 \pm 5.9\%$, aortic overflow volume : $61.7 \pm 11.6\%$ vs $37.2 \pm 15.4\%$, coronary flow volume : $77.1 \pm 7.5\%$ vs $57.2 \pm 11.1\%$, and cardiac output : $65.6 \pm 11.5\%$ vs $44.2 \pm 12.4\%$). Heart rate was similar in two groups($94.4 \pm 4.8\%$ vs $95.3 \pm 6.8\%$). Adenosine groups resulted in significantly rapid recovery time of heart beat after reperfusion(p<0.01) (24.5 ± 7.6 sec. vs 179.0 ± 131.1 sec.). In biochemical study, CPK levels(0.1 ± 0.3 U/L vs 1.4 ± 0.8 U/L) and lactic acid levels(0.08 ± 0.1 mmol/L vs 0.34 ± 0.2 mmol/L) were significantly low in adenosine groups(p<0.01).

We concluded that adenosine included cardioplegia have better recovery effects after reperfusion in myocardial ischemia compared to adenosine free cardioplegia.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1997;30-847-53)

Key words: 1. Adenosine
2. Myocardial Protection
3. Myocardial reperfusion

* 연세대학교 심장혈관센터, 심장혈관 연구소, 심장혈관외과

* Division of Cardiovascular Surgery, Cardiovascular Research Center, Cardiovascular Center Yonsei University College of Medicine

† 본 논문은 1996년도 연세대학교 의과대학 학술연구비로 이루어진 것임

‡ 본 논문은 제 28차 대한흉부외과학회 추계학술 대회에서 구연되었음

논문접수일 : 97년 3월 10일 심사통과일 : 97년 6월 7일

책임저자 : 유경종, (120-752) 서울시 서대문구 신촌동 134번지, 연세대학교, 심장혈관센터 심장혈관외과 Tel. (02)361-7285, Fax. (02)393-2041

서 론

최근에 들어 심장병은 과거에 비해 더욱 복잡한 심기형을 가지거나, 수술시 심장의 기능상태가 악화되어 있는 경우가 많으며, 과거에는 수술 불가능한 병으로 간주되던 질환들도 수술이 가능하게 되었으나 아직까지도 이러한 수술에 대한 수술위험도는 높다. 그 이유는 장시간의 수술에 따른 심장허혈 상태의 오랜 지속 및 이에 따른 재관류 손상의 위험도가 증가하는 것에 있다. 따라서 많은 연구자들이 장시간의 허혈 상태 및 재관류 손상을 줄일 수 있는 연구를 활발히 진행하고 있으나 아직까지 완벽한 방법은 없으며, 가능한 손상을 줄일 수 있는 방향으로 연구가 진행되고 있다¹⁻¹⁵⁾.

Adenosine(ADO)은 심근보호 효과가 우수한 것으로 보고 되고 있으나 부정맥의 치료외에는 아직까지 임상적으로 거의 이용되지 않고 있다¹⁻¹⁵⁾. 따라서 본 연구자는 동물실험을 통하여 ADO를 투여시 재관류 손상을 줄이고 심근을 보호하는 효과에 대해 여러가지 혈액학적 검사 및 화학적 검사를 통하여 알아보하고자 한다.

연구내용 및 방법

1) 연구재료 및 실험동물

기본적인 실험장치는 본 연구자가 자체 제작한 변형된 Langendorff 심폐체외순환 모델을 이용하고, 관류액은 Sigma사에서 구입한 용질로 제조한 Krebs-Henseleit(K-H) 용액을 이용하였으며, 심정지액은 St. Thomas 심정지액(중외제약)을 사용하였다. Adenosine은 Adenocor(Sanofi Winthrop) 정주액을 사용하였으며, 실험동물은 300-400gram 사이의 Sprague-Dawley strain의 흰쥐를 이용하였다.

2) 실험방법

연구방법은 심정지시 심정지액만을 투여한 군(대조군:10마리) 과 심정지액에 아데노신(0.75 mg/Kg/min)을 첨가하여 투여된 군(실험군:10마리)으로 구분하여 비교하였다.

실험은 변형된 Langendorff 순환모형에 K-H 용액을 주입하여 37℃로 가온하여 관류시키면서 95% 산소와 5% 이산화탄소를 주입하여 관류액의 산소농도가 400 mmHg 이상, 이산화탄소 농도가 35~40mmHg를 유지할 수 있도록 하였다. Sprague-Dawley 흰쥐에 Entobar를 1mg/100gm으로 복강내 주입하여 마취한 후에 Heparin 1mg을 대퇴정맥을 통하여 주입하였다. 5분후에 정중개흉술을 시행하여 심장과 폐를 동시에 적출한 후에 4℃의 K-H 용액에 담근 상태에서 대동맥과 좌심방에 도관을 삽관하고 폐동맥을 절개한 후에 양쪽 폐정맥을 결찰하고 폐를 분리해 제거하였다. 준비된 심장을 즉시

순환모형에 연결하여 비작업성 순환을 15분 시행한 후에 작업성 순환으로 바꿔 15분간 순환시킨 후에 대조값(control data)을 측정하고 즉시 4℃의 심정지액을 80 cmH₂O 압력으로 3분간 주입하여 심정지를 시키면서 심장주위 온도를 낮춰 15℃로 유지하였다. 90분간 심허혈 후에 37℃ 관류액으로 비작업성 순환을 20분간 시행한 후에 작업성 순환으로 바꿔 10분마다 수치를 측정하여 60분간 심장의 기능을 평가하였다. 심장의 기능을 평가하기 위해 측정된 수치는 재관류후 심박동이 돌아온 시간, 10분간격으로 측정된 혈액학적 수치(수축기 대동맥압 및 1분동안 측정된 심박동수, 관동맥관류량, 대동맥박출량, 심박출량) 및 관동맥관류량을 모아서 생화학적 검사(CPK, lactic acid)를 시행하였다. 측정된 수치는 심정지전 작업성 순환 15분에 측정된 기준값에 대한 백분율로 환산하여 비교하였다. 심장의 기능을 평가한 후에 실험에 사용한 심장은 도관을 제거한 후에 습량(wet weight)은 실험이 끝난직후 측정하고, 건량(dry weight)은 100℃ 오븐에서 24시간 건조시킨후에 측정하여 심장의 수분함유비를 측정하였다 ((1-건량/습량) × 100 = % H₂O). 심장의 기능을 평가하기 위해 측정된 수치는 재관류후 심박동이 돌아온 시간, 10분간격으로 측정된 혈액학적 수치(수축기 대동맥압 및 1분동안 측정된 심박동수, 관동맥관류량, 대동맥박출량, 심박출량) 및 관동맥관류량을 모아서 생화학적 검사(CPK, lactic acid)를 시행하였다. 측정된 수치는 심정지전 작업성 순환 15분에 측정된 기준값에 대한 백분율로 환산하여 비교하였다.

통계는 paired 및 unpaired Student's t-test를 시행하여, p값이 0.05 이하인 경우에만 통계학적인 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 혈액학적 성적

1) 심박동수

두 군간의 심정지직전 측정된 대조값은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(p>0.05). 90분간 심정지후 비작업성 순환을 거쳐 작업성 순환으로 바꾸어 10분, 30분 그리고 60분에 측정된 실험값을 대조값에 대한 백분율로 환산하여 본 결과 대조군(Group I)은 95.4%, 95.9% 및 95.3%였으며, 실험군(Group II)은 95.8%, 93.8% 및 94.4%로서 두 군간의 통계학적인 유의성은 없었다(p>0.05)(Table 1).

2) 수축기 대동맥압

두 군간의 심정지직전 측정된 대조값은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(p>0.05). 90분간 심정지후 비작업성 순환을 거쳐 작업성 순환으로 바꾸어 10분, 30분 그리고 60분에 측정된 실험값을 대조값에 대한 백분율로 환산하여 본

Table 1. Percent recovery rate of heart rate after 90 minutes of ischemia

Group	Control ¹	Percent recovery rate ²			
	(beats/min)	10 min	30 min	60 min	
I	281.8 ± 28.8	95.4 ± 6.9	95.9 ± 5.8	95.3 ± 6.8	
II	287.4 ± 14.2	95.8 ± 5.2	93.8 ± 5.2	94.4 ± 4.8	

1 : control value just before ischemic arrest
2 : percent recovery rate compared to control value

Table 2. Percent recovery rate of systolic aortic pressure after 90 minutes of ischemia

Group	Control ¹	Percent recovery rate ²			
	(beats/min)	10 min	30 min	60 min	
I	121.7 ± 5.5	73.9 ± 5.7	70.0 ± 4.8	66.6 ± 5.9	
II	118.0 ± 4.9	84.9 ± 4.7	80.8 ± 4.2*	78.5 ± 3.6*	

1 : control value just before ischemic arrest
2 : percent recovery rate compared to control value
* : p < 0.01 between group

Table 3. Percent recovery rate of aortic overflow volume after 90 minutes of ischemia

Group	Control ¹	Percent recovery rate ²			
	(beats/min)	10 min	30 min	60 min	
I	44.2 ± 6.3	42.0 ± 11.9	41.3 ± 14.5	37.2 ± 15.4	
II	49.1 ± 5.2	70.6 ± 15.8*	66.0 ± 12.7*	61.7 ± 11.6*	

1 : control value just before ischemic arrest
2 : percent recovery rate compared to control value
* : p < 0.01 between group

결과 대조군은 73.9%, 70.0% 및 66.6%였으며, 실험군은 84.9%, 80.8% 및 78.5%로서 각각의 회복률은 두 군간의 통계학적인 유의성이 있었다(p<0.01)(Table 2).

3) 대동맥박출량

두 군간의 심정지직전 측정된 대조값은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(p>0.05). 90분간 심정지후 비작업성 순환을 거쳐 작업성 순환으로 바꾸어 10분, 30분 그리고 60분에 측정된 실험값을 대조값에 대한 백분율로 환산하여 본 결과 대조군은 42.0%, 41.3% 및 37.2%였으며, 실험군은 70.6%, 66.0% 및 61.7%로서 각각의 회복률은 두 군간의 통계학적인 유의성이 있었다(p<0.01)(Table 3).

4) 관동맥관류량

두 군간의 심정지직전 측정된 대조값은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(p>0.05). 90분간 심정지후 비작업성 순환을 거쳐 작업성 순환으로 바꾸어 10분, 30분 그리고 60분에 측정된 실험값을 대조값에 대한 백분율로 환산하여 본

Table 4. Percent recovery rate of coronary flow volume after 90 minutes of ischemia

Group	Control ¹	Percent recovery rate ²			
	(beats/min)	10 min	30 min	60 min	
I	22.8 ± 4.2	62.0 ± 11.9	58.4 ± 12.1	57.2 ± 11.1	
II	21.4 ± 4.9	82.9 ± 4.7*	78.4 ± 5.8*	77.1 ± 7.5*	

1 : control value just before ischemic arrest
2 : percent recovery rate compared to control value
* : p < 0.01 between group

Table 5. Percent recovery rate of cardiac output after 90 minutes of ischemia

Group	Control ¹	Percent recovery rate ²			
	(beats/min)	10 min	30 min	60 min	
I	66.4 ± 9.9	48.7 ± 10.0	47.1 ± 12.1	44.2 ± 12.4	
II	70.6 ± 8.5	72.5 ± 10.2*	69.7 ± 10.0*	65.6 ± 11.5*	

1 : control value just before ischemic arrest
2 : percent recovery rate compared to control value
* : p < 0.01 between group

Table 6. Comparison of percentage of water content, recovery time of heart beat, amount of CPK and lactic acid

	Group I	Group II
Water content(%)	82.0 ± 2.1	82.6 ± 1.0
Recovery time of heart beat(sec)	179.0 ± 131.1*	24.5 ± 7.6
CPK(U/L)	1.4 ± 0.8	0.1 ± 0.3
Lactic acid (mmol/L)	0.34 ± 0.20	0.08 ± 0.10

* : p < 0.01 between group

결과 대조군은 62.0%, 58.4% 및 57.2%였으며, 실험군은 82.9%, 78.4% 및 77.1%로서 각각의 회복률은 두 군간의 통계학적인 유의성이 있었다(p<0.01)(Table 4).

5) 심박출량

두 군간의 심정지직전 측정된 대조값은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(p>0.05). 90분간 심정지후 비작업성 순환을 거쳐 작업성 순환으로 바꾸어 10분, 30분 그리고 60분에 측정된 실험값을 대조값에 대한 백분율로 환산하여 본 결과 대조군은 48.7%, 47.1% 및 44.2%였으며, 실험군은 72.5%, 69.7% 및 65.6%로서 각각의 회복률은 두 군간의 통계학적인 유의성이 있었다(p<0.01)(Table 5).

6) 재판류후 정상적인 심박동수의 재개시간

90분간 심정지후 비작업성 순환으로 재판류시 심박동이 돌아온 시간은 대조군과 실험군이 각각 179.0 ± 131.1초와 24.5 ± 7.6초로 실험군에서 통계학적으로 유의하게 심박동이 빨리 돌아왔다(p<0.01)(Table 6).

2. 심근의 수분함유량 및 생화학적 검사

심근의 수분함유량은 대조군과 실험군이 각각 $82.0 \pm 2.1\%$ 및 $82.6 \pm 1.0\%$ 로 통계적인 유의성이 없었다($p > 0.05$) (Table VI). 생화학적 검사결과 CPK는 대조군과 실험군이 각각 1.4 ± 0.8 U/L 및 0.1 ± 0.3 U/L로 실험군이 통계적으로 유의하게 낮았고($p < 0.01$), lactic acid도 0.34 ± 0.2 mmol/L 및 0.08 ± 0.1 mmol/L로 실험군이 통계학적으로 유의하게 낮았다 ($p < 0.01$) (Table 6).

고 찰

Adenosine은 endogenous nucleoside로 심근의 저산소증이나 허혈상태를 유발시키는 심근의 산소공급과 요구량 사이의 불균형으로 인하여 adenosine triphosphate(ATP)가 대사되면서 발생하는 산물이다¹⁾. ADO은 3가지 경로에 의해 생성되는 것으로 알려져 있다. 첫째는 adenosine monophosphate(AMP)가 adenosine과 phosphate로 dephosphorylation 되면서 생성되고, 둘째는 S-adenosylhomocysteine이 adenosine과 homocysteine으로 분해되면서 생성된다. 셋째는 세포외로 분비된 AMP가 adenosine으로 분해되면서 생성된다²⁾. 이에 비해 심근의 에너지원인 ATP는 심근의 허혈후나 재관류시에 4가지 경로에 의하여 생성된다. ADO, adenine, adenylosuccinate 및 5-amino-4-imidazole riboside(AICAR)에 의해 AMP를 거쳐 ATP로 생성된다. 이때 우선적으로 ADO에 의해 생성되는 것으로 알려져 있다³⁾. 심장혈관계에서 ADO의 역할은 부정맥 특히 상실성 빈맥을 억제할 뿐만 아니라 심근의 산소 요구량과 공급의 불균형시에 심근세포에서 분비되어 심근허혈 및 수술후 재관류 손상시 심근을 보호하는 호르몬으로 생각하고 있다^{5,14)}.

ADO의 작용은 A1, A2, A3의 3가지 수용체에 결합하므로써 나타나며, 최근에 알려진 A3 수용체를 제외하고는 그 작용기전이 잘 알려져 있으며, ADO이 각각의 수용체에 결합하여 나타나는 효과는 ADO의 양에 의하여 결정되는 것으로 알려져 있다. A1 수용체에 ADO이 결합되면 ATP에 의존하는 칼슘통로를 활성화 시키고 칼슘통로를 억제하여 칼슘의 세포로부터의 유출을 증가시키고, 칼슘의 세포내 유입을 억제한다. 이와같은 작용을 통하여 동방결절(sinoatrial node)과 방실결절(atrioventricular node)을 억제하여 심박동수를 감소시키며, 허혈상태의 수축시간을 늦추고, 혐기성 당분해시에 포도당의 이용을 증가시켜 결과적으로 심근의 산소 소모량을 감소시켜 심근을 보호하는 효과를 나타내게 된다. 이에 비해 A2 수용체에 ADO이 결합되면 adenylyate cyclase 활동을 자극하고, phospholipase C의 활성을 통하여 칼슘에 의존하는 염화물(chloride ion) 전도를 증가시키며 ATP에 의존하는 칼

슘통로를 열어주는 역할을 하게 된다. 이와 같은 작용을 통하여 혈관을 이완시키고, 백혈구가 내피세포에 부착하는 것을 억제시키며, 백혈구나 허혈세포에서 생성되는 toxic oxygen free radical의 생성을 감소시키며, 혈소판의 응집과 전색을 억제하므로써 심근에 산소공급을 증가시키고 심근의 손상을 감소시키는 것으로 알려져 있다^{3,4,6)}. A3 수용체의 역할은 adenylyate cyclase의 활동을 억제하는 것으로 알려져 있을 뿐 정확한 역할은 알려져 있지 않다. 이러한 ADO의 역할 중에서 특히 A2 수용체에 작용하여 나타내는 심근보호 효과는 수술후 허혈된 심근에 혈류를 재관류 시킬때 나타나는 재관류 손상을 줄이는 것이다. 재관류 손상의 정확한 기전은 알려지지 않았으나 재관류 손상을 일으키는 것으로 몇가지 가설이 제시되고 있다. 첫째는 장시간의 대동맥 차단에 의한 심근의 허혈상태의 지속이고, 둘째는 재관류시 ATP나 ATP의 전구물질이 재관류에 의해 소실되는 것이며, 셋째는 활성화된 백혈구에 의해 생성되는 toxic oxygen free radical에 의한 것이다. 넷째는 세포내 칼슘이나 ATP의 재합성의 증가에 의한 심근세포의 과수축에 의하며, 다섯째는 활성화된 백혈구나 혈소판의 응집에 의해 내피세포의 손상과 혈관수축에 의해 혈류가 감소되므로써 재관류 손상이 일어나는 것으로 알려지고 있다¹⁶⁻²⁰⁾. 따라서 이러한 재관류 손상을 방지하기 위해서는 재관류 손상의 원인이 되는 요소를 제거하는 것이 필요하며, 이를 위해 ATP나 ADO을 증가시켜 주기 위해 ATP의 대사를 억제시키거나 합성을 증가시켜주는 방법과 ADO을 투여하는 것이 효과적일 것으로 생각된다.

ADO의 심근보호 효과는 반세기가 넘게 알려져 왔으나, 최근에 와서야 활발한 연구가 진행되고 있다. Bolling 등 및 Vinten-Johansen 등은 심정지맥 속에 ADO을 첨가하여 수술후 심근의 기능적 회복을 동물실험에서 관찰하였으며¹¹⁻¹⁴⁾, Leung 등은 AICAR의 투여가 수술후 심근경색의 빈도를 줄여주는 것으로 보고하고 있다¹⁵⁾. 이와같이 ADO의 우수한 심근보호 효과는 동물실험 및 부분적인 임상적용에서 보고되고 있으나, 임상적으로는 부정맥의 치료제 외에는 거의 사용되지 않고 있으며, 아직까지 실험중에 있는 약물이다¹¹⁻¹⁵⁾.

저자들의 실험결과 90분간 심정지후에 심박동수는 두 군간의 회복률에 차이가 없었다. 그러나 대동맥 수축기압, 대동맥박출량, 관동맥관류량 및 심박출량은 ADO이 포함된 심정지맥을 사용한 군에서 현저하게 좋은 회복률을 보여주었으며, 90분간 심정지후에 정상적인 심박동이 재개되는 시간도 ADO이 포함된 심정지맥을 사용한 군에서 현저하게 빨랐다. 또한 CPK나 lactic acid도 ADO이 포함된 심정지맥을 사용한 군에서 현저하게 적었다. 이와같은 사실은 ADO이 포함된 심정지맥을 사용한 군에서 심근보호 효과가 우수하였다는 것을 보여주는 것이며, 단지 ADO의 어떤 기능에 의하여

이와같은 심근보호 효과가 유발되었는지는 더 많은 연구가 있어야 할 것으로 생각된다. 즉 저자들이 심정지맥 속에 포함시킨 ADO의 용량으로 어느 수용체에 작용하였는지 알 수 없으며, 또한 ADO이 ATP 생성에 얼마나 관여하였는지에 대해서도 측정하지 않았다. 그러나 실험결과에서 보듯이 두군 간에 심박동수에는 변화가 없었으나 대동맥 수축기압, 대동맥박출량, 관동맥관류량 및 심박출량, 특히 관동맥관류량이 ADO이 포함된 심정지맥을 사용한 군에서 현저히 회복이 좋았던 것을 보면 A1 수용체 보다는 A2 수용체에 작용하여 재관류 손상을 줄인 것으로 생각된다. 더구나 저자들의 실험이 백혈구나 혈소판이 없는 심폐체외순환 모형에서 시행하였던 점을 감안하면 임상적으로 이용시 백혈구나 혈소판에 의한 재관류손상을 억제하여 더 큰 심근보호 효과를 기대할 수 있을 것으로 생각된다. 또한 ADO이 포함된 심정지맥을 사용한 군에서 CPK나 lactic acid의 발생이 적었던 사실이나, 심허혈 후 재관류시에 ADO이 포함된 심정지맥을 사용한 군에서 심박동이 현저히 빨리 돌아 왔다는 사실은 심허혈시 ADO에 의해 ATP의 변성이 억제되었거나 재관류 후 ADO에 의해 ATP가 빨리 생성되어 좀 더 나은 심근의 보호가 이루어졌을 것으로 생각된다. 그러나 Bolling 등¹²⁾에 의하면 심허혈시에 ADO이 ATP의 감소를 줄이는 효과는 없었으며, 단지 재관류시에 빠른 ATP 회복에 관여하였다고 보고하고 있기 때문에 이와같은 사실을 확인하기 위해서는 심정지맥 속에 포함시키는 ADO의 용량을 변화시켜 심근보호 효과를 관찰할 필요가 있으며, 또한 ATP 측정을 통해서 ADO이 ATP 생성에 어느정도 관여하는지를 알아보아야 할 것으로 생각된다. ADO이 포함된 심정지맥을 사용한 군에서 우수한 심근보호 효과를 나타냈음에도 불구하고 심근의 수분함유량은 두군 사이에 차이가 없었던 점은 심정지맥의 삼투압이 두 군 사이에 비슷하였기 때문일 것으로 생각되지만 실험 후에 심장이 박동하는 상태에서 심폐체외순환 모델에서 제거하여 실온에서 심근을 제외한 혈관 및 기도등을 제거하기 때문에 이 과정에서 이 시기동안 발생한 심허혈에 의하여 수분함유량이 비슷하여 졌을 가능성도 있다. 그러나 강면식 등²¹⁾에 의하면 심정지맥내의 삼투압이 심근보호에는 영향을 주지만 광학현미경 소견으로 확인할 수 있는 심근의 부종에는 영향을 주지 않는다고 보고하고 있기 때문에 좀 더 연구가 있어야 할 것으로 생각한다.

결 론

연세대학교 심장혈관센터, 심혈관연구소에서는 자체 제작한 심폐체외순환 모델을 이용하여 아데노신의 심근보호 효과를 연구하였다.

1. 기본적인 실험장치는 본 연구자가 자체 제작한 변형된 Langendorff 심폐체외순환 모델을 이용하고, 관류액은 Sigma사에서 구입한 용질로 제조한 Krebs-Henseleit(K-H) 용액을 이용하였으며, 심정지맥은 St. Thomas 심정지맥(중의계약)을 사용하였다. Adenosine은 Adenocor(Sanofi Winthrop) 정주액을 사용하였으며, 실험동물은 300-400 gram 사이의 Sprague-Dawley strain의 흰쥐를 이용하였다.
2. 연구방법은 심정지시 심정지맥만을 투여한 군(대조군:10마리)과 심정지맥에 아데노신(0.75mg/Kg/min)을 첨가하여 투여된 군(실험군:10마리)으로 구분하여 비교하였다.
3. 실험결과 심박동수, 수축기 대동맥압, 대동맥박출량, 관동맥관류량 및 심박출량의 심정지 직전 측정된 대조값은 두군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(p>0.05). 그러나 90분간 심정지후 재관류 10분, 30분 및 60분에 측정된 실험값은 수축기 대동맥압, 대동맥 과도일출량, 관상동맥 관류량 및 심박출량은 실험군에서 통계적으로 유의하게 회복률이 좋았다(p<0.01).
4. 재관류후 정상적인 심박동수의 재개시간은 대조군과 실험군이 각각 179.0±131.1초와 24.5±7.6 초로 실험군에서 통계학적으로 유의하게 심박동이 빨리 돌아 왔다(p<0.01).
5. 심근의 수분함유량은 대조군과 실험군이 각각 82.0±2.1% 및 82.6±1.0%로 통계적인 유의성이 없었다(p>0.05).
6. 생화학적 검사결과 CPK는 대조군과 실험군이 각각 1.4±0.8U/L 및 0.1±0.3U/L로 실험군이 통계적으로 유의하게 낮았고(p<0.01), Lactic Acid도 0.34±0.2 mmol/L 및 0.08±0.1 mmol/L로 실험군이 통계학적으로 유의하게 낮았다(p<0.01).
7. 이와같은 실험결과는 아데노신이 포함된 심정지맥을 사용한 실험군에서 심근보호 효과가 우수하였다는 것을 보여주는 것이며, 단지 아데노신의 어떤 기능에 의하여 이와같은 심근보호 효과가 유발되었는지는 더 많은 연구가 있어야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Berne RM. *The role of adenosine in the regulation of coronary blood flow.* Circ Res 1980;47:807-13
2. Engler RL. *Harnessing nature's own cardiac defense mechanism with Adenosine, an Adenosine regulating agent.* J Card Surg 9[Suppl]1994;482-92
3. Passek MK, Wechler AS. *Metabolic intervention to affect myocardial recovery following ischemia.* Ann Surg 1984; 200:1-11
4. Freilich A, Tepper D. *Adenosine and its cardiovascular effect.* Am Heart J 1992;123:1324-8

5. Ely SW, Berne RM. *Protective effects of adenosine in myocardial ischemia.* Circulation 1992;85:893-904
6. Gatell JA, Barner HB, Shevde K. *Adenosine and Myocardial protection.* Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 1993;7:466-80
7. Hernandez J, Ribeiro J. *Adenosine and ventricular automaticity.* Life sciences 1995;57:1393-9
8. Shen WK, Kurachi Y. *Mechanisms of Adenosine mediated actions on cellular and clinical cardiac physiology.* Mayo Clin Proc 1995;70:274-91
9. Belle HV. *Nucleoside transport inhibition: a therapeutic approach to cardioprotection via adenosine?* Cardiovascular Research 1993;27:68-76
10. Mullane K. *Acadesine: the prototype adenosine regulating agent for reducing myocardial ischemic injury.* Cardiovascular Research 1993;27:43-7
11. Bolling SF, Bies LE, Gallagher KP, Bove EL. *Enhanced myocardial protection with adenosine.* Ann Thorac Surg 1989;47:809-15
12. Bolling SF, Bies LE, Bove EL, Gallagher KP. *Augmenting intracellular adenosine improves myocardial recovery.* J Thorac Cardiovasc Surg 1990;99:469-74
13. Bolling SF, Groh MA, Mattson AM. et al: *Acadesine (AICA riboside) improves postischemic cardiac recovery.* Ann Thorac Surg 1992;54:93-8
14. Vinten-Johansen J, Nakanishi K, Zhao ZQ, et al. *Acadesine improves surgical myocardial protection with blood cardioplegia in ischemically injured canine hearts.* Circulation 1993;88:350-8
15. Leung J, Stanley T, Mathew J, et al. *Effects of acadesine on perioperative cardiac morbidity in a placebo-controlled, double blind study.* J Am Coll Cardiol 1992; 19:112a
16. Weisel RD, Mickle DAG, Finkle CD, et al. *Delayed myocardial metabolic recovery after blood cardioplegia.* Ann Thorac Surg 1989;48:503-7
17. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. *The wavefront phenomenon of ischemic cell death: Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs.* Circulation 1977;56:786-94
18. Hearse DJ, Garlick PB, Humphrey WH. *Ischemic contracture of the myocardium mechanism and prevention.* Am J Cardiol 1971;39:986-93
19. Quaifi RA, Kohmoto O, Barry WH. *Mechanisms of reoxygenation injury in cultured ventricular myocytes.* Circulation 1991;83:566-77
20. Dreyer WJ, Michael LH, West S, et al. *Neutrophil accumulation in ischemic canine myocardium: Insights into time course distribution and mechanism of localization during early reperfusion.* Circulation 1991;84:400-11
21. 강면식, 유경중, 조범구. 심마비용액의 삼투압이 심근보호에 미치는 영향 -연세의대 심마비용액과 성토마스병원 심마비용액의 비교연구-. 대흉외지 1989;22:927-35,

=국문초록=

아데노신은 endogenous nucleoside로 심근의 허혈상태에서 아데노신 triphosphate가 대사되면서 발생하는 산물이다. 심혈관계에서 아데노신의 역할은 심근의 허혈상태에서 심근세포로부터 분비되어 부정맥이나 심근허혈 및 수술후 재관류손상시 심근을 보호하는 호르몬으로 알려져 있다. 그러나 이러한 아데노신의 심근보호효과는 반세기가 넘게 알려져 왔으나, 최근에 와서야 활발한 연구가 진행되고 있다.

연세대학교 심장혈관센터에서는 자체제작한 변형된 Langendorff 심폐체외순환 모델로 300g에서 400g 사이의 Sprague-Dawley strain 흰쥐를 이용하여 90분간 심정지후 아데노신의 심근보호 효과를 연구하였다. 연구방법은 심정지시 심정지액(St. Thomas 심정지액) 만을 투여한 대조군과 심정지액에 아데노신(0.75mg/Kg/min)을 첨가하여 투여한 실험군을 각각 10마리씩 실험하여 비교하였다. 실험시 심장의 기능을 평가하기 위해 측정된 수치는 심박동이 돌아온 시간, 10분 간격으로 측정된 혈역학적 수치(심박동수, 수축기 대동맥압, 1분 동안의 대동맥 박출량 및 관동맥관류량), 생화학적 검사(CPK, Lactic Acid) 및 심장의 수분함유량을 측정하였다.

실험결과를 통계처리하여 심정지전 측정된 대조군과 실험군의 대조값 간의 차이점을 알아본 결과 두 군의 대조값에는 통계적인 유의성이 없었다($p>0.05$). 심정지후 재관류시 심박동이 돌아온 시간은 대조군과 실험군이 각각 179.0 ± 131.1 초와 24.5 ± 7.6 초로 실험군에서 통계학적으로 유의하게 심박동이 빨리 돌아왔다($p<0.01$). 심장의 재관류후 60분에 측정된 수축기 대동맥압의 회복률은 $66.6 \pm 5.9\%$ 및 $78.5 \pm 3.6\%$ 로 실험군에서 유의하게 높았으며($p<0.01$), 1분 동안의 대동맥 박출량은 $37.2 \pm 15.4\%$ 및 $61.7 \pm 11.6\%$ 로 실험군에서 유의하게 높았고($p<0.01$), 관동맥관류량도 $57.2 \pm 11.1\%$ 및 $77.1 \pm 7.5\%$ 로 실험군에서 유의하게 높았다($p<0.01$). 심박출량은 1분 동안의 대동맥박출량과 관동맥관류량을 합산한 값으로 하였으며, 심박출량도 $44.2 \pm 12.4\%$ 및 $65.6 \pm 11.5\%$ 로 실험군에서 유의하게 높았다($p<0.01$). 그러나 심박동수는 $95.3 \pm 6.8\%$ 및 $94.4 \pm 4.8\%$ 로 유의성이 없었으며($p>0.05$), 심근의 수분함유량도 $82.0 \pm 2.1\%$ 및 $82.6 \pm 1.0\%$ 로 유의성이 없었다($p>0.05$). 생화학적 검사결과 CPK는 1.4 ± 0.8 U/L 및 0.1 ± 0.3 U/L로 실험군이 유의하게 낮았고($p<0.01$), Lactic Acid도 0.34 ± 0.2 mmol/L 및 0.08 ± 0.1 mmol/L로 실험군이 유의하게 낮았다($p<0.01$).

이상의 결과로 아데노신을 심정지용액에 첨가시 심정지후 심장기능의 회복에 우수한 효과가 있는 것으로 생각된다.

- 중심단어 :**
1. 아데노신
 2. 심근보호
 3. 재관류 손상