

## 토끼의 격리된 폐 모델에서 저산소성 폐혈관 수축시 비선택성 양이온 통로 차단제 Gadolinium의 역할

서울대학교 의과대학 마취과학교실, \*강원대학교 의과대학 마취과학교실

김성덕 · 김종성 · 김희수 · 안원식 · 오아영 · 정일영\*

= Abstract =

### The Effects of Nonspecific Cation Blocker Gadolinium on Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction in the Isolated Rabbit Lung

Seong Deok Kim, M.D., Chong Sung Kim, M.D., Hee Soo Kim, M.D., Won Sik Ahn, M.D.,  
Ah Young Oh, M.D., and Il Young Cheong, M.D.\*

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Seoul National University  
and \*Kangwon University, Korea

**Background:** Hypoxic pulmonary vasoconstriction (HPV) is unique to pulmonary circulation. Recent hypotheses have emerged indicating that O<sub>2</sub> levels per se can regulate ion channel activity. The modulation of both cation channels differs according to the conduit or resistance pulmonary vessel type. However, it is not yet studied that the cation channel blocker has the same effect in an animal experimental model, which can exclude several factors that may influence on HPV. The purpose of the present study was, therefore, to determine the effect of nonspecific cation blocker, Gadolinium, on HPV in a rabbit model of isolated lung perfusion.

**Methods:** In adult white rabbits (n = 6), lungs were isolated and perfused with the constant pulmonary perfusate flow. Acid-base status and electrolytes of perfusate also constantly maintained. Thirty minutes after, baseline hypoxic pulmonary vasoconstriction (HPV) was measured as the difference of pulmonary artery pressure between a period of 21% normoxic gas inhalation and that of 3% hypoxic gas inhalation. After another thirty minutes, Gadolinium 50 µg were mixed to the perfusate, and then HPV were measured three times. After then Gadolinium 100, 200, 400 µg were mixed to the perfusate and HPV were measured.

**Results:** Gadolinium decreased the HPV response according to the dose. The ED<sub>50</sub> of the response was 143 µg/100 ml.

**Conclusions:** The regulation of HPV is based on the cation channel in the isolated rabbit lung. (Korean J Anesthesiol 2001; 41: 222~228)

**Key Words:** Animals: rabbit. Antagonist, miscellaneous: cation channel bloker; gadolinium. Lung: hypoxic pulmonary vasoconstriction.

논문접수일 : 2001년 7월 27일

책임저자 : 김성덕, 서울시 종로구 연건동 28번지, 서울대학교병원 마취과, 우편번호: 110-744

Tel: 02-760-2460, Fax: 02-743-2831, E-mail: ksd46816@plaza.snu.ac.kr

이 논문은 1999년도 서울대학교병원 일반 연구비(과제번호: 04-1999-058-0) 지원에 의해 이루어진 것임.

서 론

폐혈관이 폐포내 산소농도가 감소되는 폐포 저산소증(alveolar hypoxia)에 반응하여 수축하는 현상은 von Euler와 Liljestrand에<sup>1)</sup> 의하여 처음으로 기술되었는데 이러한 폐혈관의 수축현상을 저산소성 폐혈관 수축(hypoxic pulmonary vasoconstriction, HPV)이라고 부른다.<sup>2)</sup> 이것은 폐혈관을 제외한 다른 전신 동맥 혈관에서는 유발되지 않는 독특한 반응으로써 이것을 유발하는 정확한 세포 단위의 기전은 아직까지 밝혀지지 않고 있다. 이 HPV는 다양한 종들과<sup>3)</sup> in vivo 동물모델,<sup>4)</sup> 그리고 격리폐 동물모델에서<sup>5)</sup> 명백하게 나타나는데, 저산소성 환경에서 동맥혈 산소 분압이 정상으로 유지되도록 환기가 잘 안 되는 폐부위에서 환기가 잘 이루어지는 폐부위로 폐혈류가 재분포되어 폐선트를 줄여주는 일종의 생리적인 방어기전이다.<sup>6,7)</sup> 광범위하고 다양한 연구에도 불구하고 HPV를 유발하는 생화학적 기전은 아직까지 확실히 규명되지 못하였으나,<sup>6,8)</sup> 여러 후보 물질과 기전들이 HPV를 조절하는 하나의 기전으로 연구되어지고 있다.<sup>9)</sup> HPV에 대한 임상연구 및 in vivo 실험에서는 HPV에 영향을 미친다고 알려진 pH, 혈액의 이산화탄소 분압, 폐혈류량 등을<sup>10,11)</sup> 조절하기가 어렵고, 폐혈관저항에 영향을 미친다고 알려진 심근수축력, 중추신경계 반응, 카테콜라민, 폐혈관 평활근의 반응 등 다양한 여러 가지 변수들이 동시에 변화하기에<sup>12-15)</sup> HPV에 미치는 직접적인 변화를 정량적으로 연구하기가 어렵다. 즉, HPV에 영향을 미치는 여러 요인들을 엄격히 배제한 상태에서 HPV에 미치는 직접적인 영향에 대한 비교연구가 많이 시행되지 못하였다. 그래서 동물의 격리폐모델(isolated lung model)을 이용하여 폐를 격리시켜 선택적으로 폐혈류만 관류시키는 상태에서 HPV를 연구하는 방법들이 정량적인 분석에 자주 사용되어왔다.<sup>10,11,15-18)</sup>

한편으로는 저산소에 대하여 평활근 세포가 반응한다는 사실이 밝혀지면서<sup>19)</sup> 평활근 자체에 산소 감지 기전이 있는 것이 아니냐는 의견이 제시되었고 산소분압의 변화를 감지하는 기전으로 K<sup>+</sup> current라는 연구 결과가<sup>20,21)</sup> 축적되었다. 이것은 많은 종류의 평활근 세포의 막전위(membrane potential)와 수축을 조절하는데 K<sup>+</sup> channel이 관여하기 때문에 가능성이

높은 가설이다. 이러한 연구들은 세포나 조직 단위에서의 연구이고 격리폐 모델에 대한 연구는 흔치 않다. 따라서 이번 연구에서는 저산소성 폐혈관 수축시 비선택성 양이온 통로의 역할을 규명하고자 기관(organ) 단위인 토끼의 격리폐 모델을 이용하여 폐동맥압의 변화로 측정된 HPV에서 비선택성 양이온 통로의 역할을 관찰하여 세포나 조직 단위에서 비선택성 양이온 통로의 역할과 비교, 검토하고자 한다.

대상 및 방법

연구는 체중 2.7-3.6 kg사이의 수컷 토끼(New Zealand White Rabbit) 6마리를 대상으로 하였다. 실험동물은 실험실 환경에서 적응시킨 후 수술 전 금식을 시키지 않은 상태에서 마취 전 투약 없이 ketamine 20 mg/kg과 xylazine 4 mg/kg을 근주하여 의식을 소실시킨 후 귀의 정맥에 22 G 캐놀라로 정맥로를 확보하고 생리식염수 용액을 정주하며, 국소마취하에 기관절개술을 시행하여 내경 3.0 mm의 기낭 있는 기관지튜브를 삽관하였다. Vecuronium 1 mg을 정주하여 근육이완을 시킨 후 동물용 인공호흡기(Harvard Apparatus 665<sup>®</sup>, Harvard Apparatus, USA)를 사용하여 일회호흡량은 10 ml/kg, 분당호흡수는 40 회로 21% 산소와 5% 이산화탄소 및 균형 질소(balance N<sub>2</sub>)가 혼합된 가스로 조절호흡을 시켰다.

토끼에게 300 IU/kg의 헤파린을 정주한 후 흉골절개술을 시행하고 12 F 정주용 카테테르(Wire-reinforced venous catheter<sup>®</sup>, Stöckert Instruments, Germany)를 우심실을 절개하여 폐동맥에 삽관하였다. 그 후 14 F 정주용 카테테르(Wire-reinforced venous catheter<sup>®</sup>, Stöckert Instruments, Germany)를 좌심실을 절개하여 좌심방에 삽관한 후 혈액 30 ml를 누출시킨 후 U-tape을 이용하여 폐동맥과 대동맥 기시부를 묶어 혈류를 차단하여 폐순환을 전신순환과 격리시켜 폐순환만을 유지하였다. 폐순환은 심실보조장치(Ventricular assist device)의 일종인 Roller pump(Cobe<sup>®</sup>, Stöckert Instruments, Germany)를 사용하여 유량은 분당 30 ml/kg의 속도로 일정하게 관류시켰다. 좌심방으로 돌아오는 관류액은 좌심방압이 0 mmHg가 되도록 여유용기(reservoir)를 위치시켰으며 중력에 의해 배액 되도록 하였다(Fig. 1).

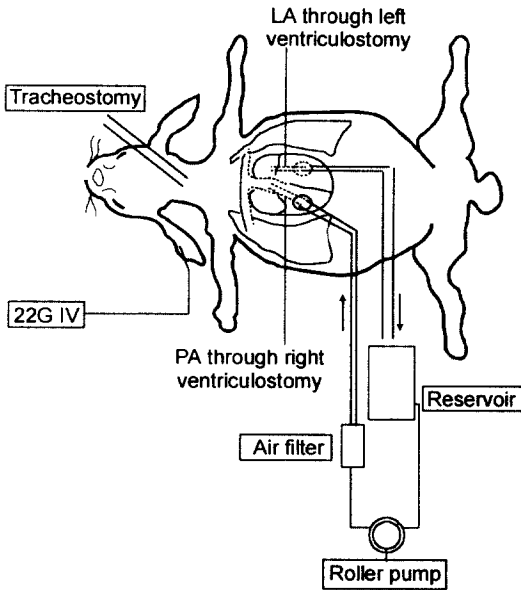
관류액은 NaCl (119 mM), KCl (4.7 mM), MgSO<sub>4</sub>

(1.17 mM), NaHCO<sub>3</sub> (22.61 mM), KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (1.18 mM), CaCl<sub>2</sub> (3.2 mM)를 포함하는 생리적염용액 100 ml에 insulin 20 IU, glucose 100 mg, bovine serum albumin

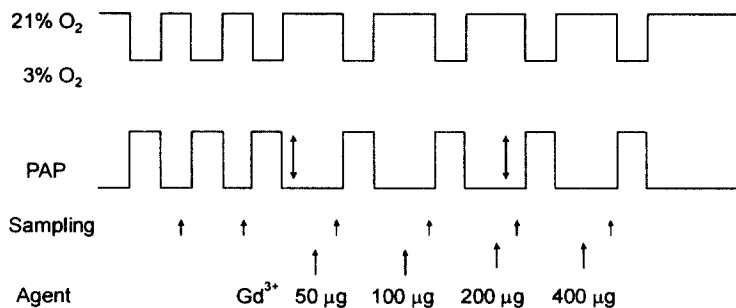
3 g을 혼합하였다. 재순환방식으로 순환시킬 최종 관류액은 이 용액 70 ml에 자가혈액 30 ml을 섞어서 헤마토크리트를 약 10%로 만들어 순환시켰다. 관류에 사용되는 회로내의 용적과 여유용기(reservoir)의 용적을 미리 측정하여 회로에 흐르고 있는 관류액의 양이 100 ml가 되면서 헤마토크리트를 10%를 유지하도록 하였으며, 약물의 투여량은 이 용적을 기준으로 계산하여 투여하였다.

토끼의 체온은, 항온대와 여유용기(reservoir)에 있는 관류액의 온도를 heated water bath로 37.5°C로 유지시킴으로써 정상범위를 유지토록 하였고, 토끼의 개방된 흉강은 생리식염수로 채운 후 투명한 비닐로 덮어 폐의 습도를 유지하고 적외선 등을 조사하여 흉강의 온도를 38.5°C로 유지시켰다. 폐동맥압과 기도압은 각 관의 side arm을 통하여 모니터(Datascope 2000®, Datascope, USA)로 측정하고 모든 압력 측정은 좌심방 높이에서 영점을 맞췄다.

모든 외과적인 수술조작이 끝나고 21% 산소, 5% 이산화탄소 및 균형질소가 포함된 정상산소가스(이하 '정상산소가스'라고 함)를 흡입시키면서 관류액의 가스분석, 전해질 농도, 관류액의 포도당 농도를 측정하여 대사성 산증은 중탄산소다를 관류액에 혼합해 pH가 정상범위를 유지토록 조절하고, 이산화탄소 분압은 환기량으로 조절하며 폐순환 시작 후 30분 정도가 경과해 안정상태가 이루어졌다고 인정될 때 관류액 가스, 전해질 농도를 측정하며, 이 때의 폐동맥압과 최대흡기압을 측정해 정상치로 하였다(Fig. 2). 그 후 Fig. 2에서 보는 바와 같이 3% 산소, 5% 이산



**Fig. 1.** Diagram of experimental design.<sup>30)</sup> Perfusate in reservoir was infused to pulmonary artery through air filter and right ventriculostomy by roller pump. Perfusate from pulmonary circulation was drained to Reservoir through left ventriculostomy by gravity (From "Comparison of the Effects of Nitroglycerin and Nitroprusside on Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction in the Isolated Rabbit Lung" by Choi, Ik-Hyun, M.D. et al: Korean Journal of Anesthesiology 1999; 37: 144-52. Reprinted with permission).



**Fig. 2.** Schematic experimental procedures. Normoxic (21% O<sub>2</sub>) gas and hypoxic (3% O<sub>2</sub>) gas were ventilated alternatively and each pulmonary artery pressure was measured. Sampling was done at ↑ for measuring perfusate gas, electrolyte and Hct. Gadolinium was mixed to reservoir at ↑. PAP: pulmonary artery pressure, ↓: ΔP, Hypoxic pulmonary vasoconstriction (HPV).

화탄소, 균형질소가 포함된 저산소성 혼합가스(이하 '저산소가스'라고 함)를 정상산소와 교대로 5분간씩 흡입시켜 약 3번째의 저산소성 자극시 얻어진 최대 폐동맥압을 저산소성 폐혈관 수축시의 폐동맥압으로 하여, 정상산소 흡입시와의 폐동맥압차( $\Delta P$ )를 HPV 반응치로 하였다.

상기 과정까지 진행된 실험 동물을 대상으로 정상 산소가스로 환기하고 있는 상태에서 관류액에  $Gd^{3+}$ 를 50  $\mu M$  추가하여 5분이 지난 후 폐동맥압과 폐동맥혈 가스 및 전해질 농도를 다시 측정하였다. 그후 3% 산소, 5% 이산화탄소와 균형질소가 혼합된 저산소가스를 5분간 환기시켜 이때의 최대 수축기 폐동맥압과 폐동맥혈 가스 및 전해질 농도를 측정하였다. 정상산소가스 환기시의 폐동맥압과 저산소가스 환기시의 폐동맥 압력 차이인 저산소성 압력 반응을

측정하였다. 같은 방법을 사용하여  $Gd^{3+}$ 를 100, 200, 400  $\mu M$ 의 농도시 저산소성 압력 반응을 측정하였다.

모든 측정 결과는 mean  $\pm$  SD로 표시하였으며, 실험성적의 통계적 검정은 PC-SAS version 6.12 (Cary, USA) 프로그램을 이용하였다. 폐동맥혈 가스 및 전해질 농도, 혈색소 농도는 repeated measured analysis of variance를 사용하였고 저산소성 압력 반응의 변화는 probit analysis를 이용하여 분석하였다.

### 결 과

Table 1에서 보는 바와 같이 전 실험과정을 통하여 관류액의 pH는 7.38-7.41,  $PCO_2$ 는 40-41 mmHg로 정상 산염기 상태를 유지하였다. 관류액의  $PO_2$ 는 정상산소 흡입시 115-122 mmHg, 저산소성 가스 흡

**Table 1.** Hemodynamic Profile during Control State and Gadolinium Induced Nonspecific Cation Channel Block State

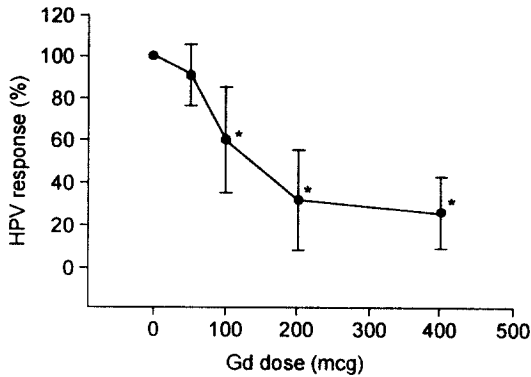
	Control	$Gd^{3+}$ ( $\mu g$ )			
		50	100	200	400
HPV (mmHg)	3.5 $\pm$ 1.0	3.2 $\pm$ 1.0	2.6 $\pm$ 0.6*	1.0 $\pm$ 0.6*	0.8 $\pm$ 0.4*
PIP (mmHg)	8 $\pm$ 0.3	8 $\pm$ 0.3	8 $\pm$ 0.3	8 $\pm$ 0.3	8 $\pm$ 0.3
pH	7.41 $\pm$ 0.03	7.39 $\pm$ 0.02	7.41 $\pm$ 0.02	7.38 $\pm$ 0.02	7.41 $\pm$ 0.02
$PCO_2$ (mmHg)	41 $\pm$ 3	41 $\pm$ 2	41 $\pm$ 2	40 $\pm$ 2	41 $\pm$ 2
$PO_2$ (mmHg)					
Normoxic	120 $\pm$ 13	118 $\pm$ 12	122 $\pm$ 14	118 $\pm$ 12	115 $\pm$ 15
Hypoxic	43 $\pm$ 3	43 $\pm$ 3	42 $\pm$ 4	42 $\pm$ 3	41 $\pm$ 3

N = 6. Values are mean  $\pm$  SD. HPV: hypoxic pulmonary vasoconstriction. PIP: peak inspiratory pressure. \*P < 0.05 vs Normal.

**Table 2.** Electrolytes and Hct Change during Control State and Gadolinium Induced Nonspecific Cation Channel Block State

	Control	$Gd^{3+}$ ( $\mu g$ )			
		50	100	200	400
Sodium (mmol/L)	142 $\pm$ 0.3	139 $\pm$ 0.7	141 $\pm$ 0.5	141 $\pm$ 0.6	140 $\pm$ 0.5
Potassium (mmol/L)	4.23 $\pm$ 0.5	4.20 $\pm$ 0.7	4.13 $\pm$ 0.5	4.13 $\pm$ 0.4	4.13 $\pm$ 0.5
Ionized calcium (mmol/L)	1.43 $\pm$ 0.4	1.43 $\pm$ 0.3	1.41 $\pm$ 0.3	1.40 $\pm$ 0.2	1.39 $\pm$ 0.3
Hct (%)	10.8 $\pm$ 0.6	10.8 $\pm$ 0.7	10.4 $\pm$ 0.8	10.8 $\pm$ 0.5	10.4 $\pm$ 0.7

N = 6. Values are mean  $\pm$  SD.



**Fig. 3.** Dose-response relationship for hypoxic pulmonary vasoconstriction (HPV) inhibited by  $Gd^{3+}$ . HPV response (%) of the maximum response is plotted  $Gd^{3+}$  concentration.  $ED_{50} = 143 \mu g$ . \* $P < 0.05$  compared with control.

입시 41-43 mmHg를 유지하였으며, 전 과정을 통하여 최대 흡기압이 8 mmHg로 일정하게 유지되었음은 격리 폐가 정상적인 조건이었음을 나타내 준다.

Table 2에서 보는 바와 같이 관류액의 전해질은 정상 범위를 유지하였으며 Hct는 10.4-10.8%을 유지하였다.

Gadolinium 50, 100, 200, 400  $\mu g$  투여에 의한 HPV의 반응은 점진적 감소추세를 보였다(Fig. 3). HPV를 50% 감소시키는  $Gd^{3+}$ 의 용량( $ED_{50}$ )은 143  $\mu g$ 이었다.  $Gd^{3+}$  투여 양 100  $\mu g$  이상에서는 HPV 반응이 대조치와 비교하여 유의한 감소를 보였다( $P < 0.05$ ).

### 고 찰

폐동맥 평활근에서 산소를 감지하고 이 신호를 변화시키는 기전에 대한 가설은 여러 가지가 제시되고 있으나 명확히 밝혀져 있지 않다. 우선 저산소가 폐동맥 평활근에 직접적으로 작용하느냐 또는 내피세포(endothelium)에 작용하여 매개물질을 분비시켜 혈관 수축을 유발하느냐도 밝혀지지 않고 있다.

지금까지의 연구결과를 종합해 보면 3가지 가설이 혼재되어 있는데 첫째, 저산소증시 어떤 액성 조절 인자가 분비되어 혈관수축이 일어난다는 가설과, 둘째, 내피세포 조절 기전에 의한다는 것과, 셋째, 평활근 세포의 직접적인 반응에 의한다는 가설을 들 수 있다. 이 중에서 첫째 가설은 여러 가지 후보물질

을 차단하는 조건에서 저산소증을 가했지만 여전히 HPV가 잘 일어났기 때문에 누락되고 두 번째의 경우도 각종 내피세포 유리 혈관 조절 물질들에 대해 시험결과 부분적으로는 참여하지만 전적인 HPV의 차단은 되지 않았다. 따라서, 현재는 적어도 부분적으로는 저산소증을 평활근 세포 수준에서 직접 감지해 수축이 일어날 것이라고 생각하고 있다.

저산소에 대하여 평활근 세포가 반응한다는 사실이 밝혀지면서<sup>19)</sup> 평활근 자체에 산소 감지 기전이 있는 것이 아니냐는 의견이 제시되었고 산소분압의 변화를 감지하는 기전으로  $K^+$  전류라는 연구 결과가<sup>20,21)</sup> 축적되었다. 특히 화학수용체(carotid body)의 1형 세포(type 1 cell)는 산소에 민감한  $K^+$  전류를 갖고 있으며 전기생리학적 실험으로 저산소에 의하여 폐동맥 평활근 세포의 탈분극이 증명되었고<sup>22)</sup>  $K^+$  통로 차단제는 HPV를 증가시키고  $K^+$  통로 개방제(활성제)는 HPV를 억제한다는 약리학적 증거가 있다.<sup>23,24)</sup>

이러한 연구에 힘입어 폐동맥 평활근 세포의 전기생리학적 특성이 관심의 초점이 되면서 폐동맥 평활근 세포에는 voltage-activated delayed rectifying  $K^+$  전류( $K_v$ ),  $Ca^{2+}$ -activated  $K^+$  전류( $K_{Ca}$ ), ATP-inhibited  $K^+$  전류( $K_{ATP}$ ) 등이 존재한다는 사실이 밝혀졌다.<sup>21)</sup> 그러나 폐동맥 평활근 세포에서 산소를 감지하는 곳이 정말로  $K^+$  통로인가는 확인되지 못하고 있고  $Ca^{2+}$ -activated 인지  $Ca^{2+}$ -inactivated 인지 혹은 둘 다 관여하는지는 논쟁이 되고 있지만 저산소가 이들 세포에서  $K^+$  전류의 역전 가능한 억제를 유발시킨다는 보고가 있다. 그러나 몇몇 연구에서<sup>25,26)</sup> 저산소의 효과는 -20-+60 mV에서 가장 확실하고 폐동맥 평활근 세포의 휴식기 전압(resting potential)인 -50- -40 mV에서는 확실한 억제가 없었다. 따라서 저산소에 대한 반응으로 상기 억제효과가 폐동맥 평활근 세포의 탈분극의 원인이 되는 것은 의문이 생기게 된다. 그러나 평활근 세포의 입력 저항(input resistance)이 대단히 높기 때문에 상기의 가능성을 무시할 수 없고 오히려 휴지기 막전위에서 열려 있는  $K_v$  혹은  $K_{Ca}$  통로 중에서 몇 개만 닫히게 되어 일어나는 전류의 조그만 변화로도 탈분극이 유도될 수 있을 것이다.

폐동맥 평활근 세포의  $K^+$  전류를 조절할 수 있는 것으로는 유전자 중간물(charged intermediate), 산화-

환원 상태(redox status), 세포막 조절(membrane-delimited regulation) 등이 대표적인 것이다.<sup>27)</sup> 칼슘 이온, 양성자(proton), ATP와 같은 세포내 유전하 중간물(intracellular charged intermediate)의 변동(fluctuation)이 K<sup>+</sup> 통로의 활동성에 영향을 미친다는 사실은 잘 알려져 있다. ATP에 의하여 조절되는 K<sup>+</sup> 통로는 ATP-inhibited K<sup>+</sup> 통로(K<sub>ATP</sub>)와 Mg-ATP로 활성화되는 K<sub>Ca-ATP</sub>가 있다. Mg-ATP에 의한 폐동맥 K<sub>Ca</sub> 통로의 인산화(phosphorylation)는 이 통로를 Ca<sup>2+</sup>에 대해 감작(sensitize)시키고 이것은 전압 민감도(voltage sensitivity)를 증가시킬 수 있으며 Mg-ATP의 양이 감소하는 저산소 시에는 Ca<sup>2+</sup>와 전압(voltage)에 대한 K<sub>Ca</sub> 통로의 민감도(sensitivity)가 감소될 수 있으나 폐동맥 혈관에서만 독특하게 발생하는 현상은 아닌 것 같다. K<sub>ATP</sub> 통로는 폐동맥 평활근 세포의 막전위를 조절하는 역할을 한다. 그러나 이것이 활성화가 되면 과분극이 일어나지만 이것은 평활근의 수축이 아니라 이완을 일으키기 때문에 HPV 시에는 이 통로는 비활성화 상태로 유지되어야 한다. ATP가 delayed rectifier K<sup>+</sup> 통로에서도 비슷한 역할을 하며 이 통로는 HPV와 일부 연관이 있는 세포내 Ca<sup>2+</sup> 농도의 증가에 의해 억제된다. 저산소의 반응에서 세포내 Ca<sup>2+</sup>와 ATP 농도의 변화에 추가하여 세포내 pH의 변화도 K<sup>+</sup> 통로 조절에 관여한다.<sup>28)</sup> 그러나 세포내 pH의 변화가 막전위압을 조절하는데 기여하는 방식으로 K<sub>Ca</sub> 통로의 활성화를 조절하는지는 잘 모른다.

K<sup>+</sup> 통로 억제제 세포막 통로(membrane-delimited pathway)를 통하여 산소에 의하여 중계될 가능성이 있으며<sup>27)</sup> 이는 1형 화학수용체 세포의 delayed rectifying K<sup>+</sup> 통로에서 발견된다.<sup>22)</sup> 그러나 1형 화학수용체 세포이나 폐의 신경상피 수용체(neuroepithelial bodies)가 산소 감지기(oxygen sensor)로 작용할 수 있는 b형 cytochrome을 함유하고 있는 세포막에 결합된(membrane-bound) NADPH oxidase를 갖고 있는 것처럼 보이지만<sup>29)</sup> 아직 연구 단계이고 무세포 세포막 첩포(cell-free membrane patches)를 이용한 단일 통로 자료는 없는 실정이다.

이러한 연구들은 아직 세포 단위에서 실험된 자료이고, 기관(organ) 단위나 in vivo 단위의 연구 결과는 아직 없어 이 연구를 하였다. 실험 결과 토끼의 격리 폐 모델에서 비선형성 양이온 통로 차단제인

Gadolinium은 세포 단위의 연구 결과와 마찬가지로 HPV를 차단하여 양이온 통로가 HPV 유발에 주 작용을 하는 것으로 나왔다. 이 때의 차단하는 용량은 ED<sub>50</sub>이 143 μg/100 ml로 나왔다. 그러나 이러한 HPV 차단이 K<sup>+</sup> 통로 차단과 Ca<sup>2+</sup> 통로 차단 중 어느 것이냐 또는 그 밖의 다른 통로를 차단함으로써 해서 일어나느냐는 후속 연구가 필요하겠다.

### 참 고 문 헌

1. von Euler US, Liljestrand G: Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. *Acta Physiol Scand* 1946; 12: 301-19.
2. Fowler KT, Read J: Effect of alveolar hypoxia on zonal distribution of pulmonary blood flow. *J Appl Physiol* 1963; 18: 244-50.
3. Marshall BE, Marshall C: Continuity of response to hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol* 1980; 49: 189-96.
4. Glasser SA, Domino KB, Lindgren L, Parcella P, Marshall C, Marshall BE: Pulmonary pressure and flow during atelectasis. *Anesthesiology* 1983; 58: 225-31.
5. Bjertnaes LJ: Hypoxia-induced vasoconstriction in isolated perfused lungs exposed to injectable or inhalation anesthetics. *Acta Anesthesiol Scand* 1977; 21: 133-47.
6. Benumof JL: *Anesthesia for thoracic surgery*. 2nd ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1995, pp 44-329.
7. Theissen IL, Meissner A: Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Anaesthetist* 1996; 45: 643-52.
8. Dumas M, Dumas JP, Rochette L, Advenier C, Giudicelli JF: Comparison of the effects of nicorandil, pinacidil and nitroglycerin on hypoxic and hypercapnic pulmonary vasoconstriction in the isolated perfused lung of rat. *Br J Pharmacol* 1996; 117: 633-38.
9. Liu SF, Crawley DE, Barnes PJ, Evans TW: Endothelium-derived relaxing factor inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction in rats. *Am Rev Res Dis* 1991; 143: 32-7.
10. Marshall C, Lindgren L, Marshall BE: Metabolic and respiratory hydrogen ion effects on hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol* 1984; 57: 545-50.
11. Loer SA, Scheeren TWL, Tarnow J: Desflurane inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction in isolated

- rabbit lungs. *Anesthesiology* 1995; 83: 552-6.
12. McGregor M, Sniderman A: On pulmonary vascular resistance: The need for more precise definition. *Am J Cardiol* 1984; 55: 217-21.
  13. Marshall BE, Marshall C: A model for hypoxic constriction of the pulmonary circulation. *J Appl Physiol* 1988; 64: 68-77.
  14. Hemelrijck JV, White PF: Nonopioid intravenous anesthetics. *Clinical Anesthesia*, 3rd ed. Edited by Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Philadelphia. Lippincott-Raven Publishers. 1997, pp 311-27.
  15. Ishibe Y, Gui X, Uno H, Shiokawa Y, Umeda T, Suekane K: Effect of sevoflurane on hypoxic pulmonary vasoconstriction in the perfused rabbit lung. *Anesthesiology* 1993; 79: 1348-53.
  16. 김성덕: 흰쥐에서 저산소성 폐혈관 수축을 억제시키는 verapamil의 ED<sub>50</sub>. *대한마취과학회지* 1985; 18: 204-9.
  17. Kjaeve J, Bjertnaes LJ: Interaction of verapamil and halogenated inhalation anesthetics on hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33: 193-8.
  18. Rich GF, Roos CM, Anderson SM, Daugherty MO, Uncles DR: Direct effects of intravenous anesthetics on pulmonary vascular resistance in the isolated rat lung. *Anesth Analg* 1994; 78: 961-6.
  19. Madden JA, Vadula MS, Kurup VP: Effects of hypoxia and other vasoactive agents on pulmonary and cerebral artery smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1992; 263: L384-93.
  20. Lee SH, Earm YE: Caffeine induces periodic oscillations of Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> current in pulmonary arterial smooth muscle cells. *Pflugers Arch* 1994; 426: 189-98.
  21. Evans AM, Osipenko ON, Gurney AM: Properties of a novel K<sup>+</sup> current that is active at resting potential in rabbit pulmonary artery smooth muscle cells. *J Physiol* 1996; 496: 407-20.
  22. Lopez-Barneo J: Oxygen-sensitive ion channels: how ubiquitous are they? *Trends Neurosci* 1994; 17: 133-5.
  23. Weir EK, Archer SL: The mechanism of acute hypoxic pulmonary vasoconstriction: the tale of two channels. *FASEB J* 1995; 9: 183-9.
  24. 노영진: 토끼의 격리폐 모델에서 pinacidil, tetraethylammonium과 glibenclamide가 저산소성 폐혈관 수축 반응에 미치는 효과. 서울대학교. 2001. 박사학위논문.
  25. Yuan XJ, Goldman WF, Tod ML, Rubin LJ, Blaustein MP: Hypoxia reduces potassium currents in cultured rat pulmonary but not mesenteric arterial myocytes. *Am J Physiol* 1993; 264: L116-23.
  26. Smirnov SV, Robertson TP, Ward JP, Aaronson PI: Chronic hypoxia is associated with reduced delayed rectifier K<sup>+</sup> current in rat pulmonary artery muscle cells. *Am J Physiol* 1994; 266: H365-70.
  27. Kozlowski RZ: Ion channels, oxygen sensation and signal transduction in pulmonary arterial smooth muscle. *Cardiovasc Res* 1995; 3: 25.
  28. Lee SH, Ho WK, Earm YE: Effect of pH on Calcium-activated potassium channels in pulmonary arterial smooth muscle cells of the rabbit. *Kor J Physiol* 1991; 25: 17-26.
  29. Youngston C, Nurse C, Yeger H, Cutz E: Oxygen sensing in airway chemoreceptors. *Nature* 1993; 365: 153-5.
  30. 최익현, 김종성: 토끼의 격리폐 모델에서 nitroglycerin 과 nitroprusside가 저산소성 폐혈관 수축에 미치는 영향의 비교. *대한마취과학회지* 1999; 37: 144-52.