

토끼의 격리폐 모델에서 디옥시글루코오스로 유발한 대사억제가 저산소성 폐혈관 수축에 미치는 효과

서울대학교 의과대학 마취과학교실, *신갈 강남병원

안 원 식 · 김 성 덕 · 허 진*

= Abstract =

Effects of Metabolism Inhibited by Deoxyglucose on Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction in the Isolated Rabbit Lung

Wonsik Ahn, M.D., Seong Deok Kim, M.D., and Jin Huh, M.D.*

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Seoul National University, Seoul
and *Singal Gangnam Hospital, YeongIn, Korea

Background: Hypoxic pulmonary vasoconstriction (HPV) is a defense mechanism to maintain adequate oxygenation. It has been reported that metabolism inhibition augments HPV. The purpose of the present study was, therefore, to determine the effect of metabolism inhibition on HPV in a rabbit model of isolated lung perfusion with exclusion of the influential factors on HPV.

Methods: In adult rabbits, lungs were isolated and perfused with a constant pulmonary perfusate flow. Acid-base status and temperature of perfusate was also constantly maintained. Thirty minutes after, the baseline hypoxic pressor response (HPR) was measured as the difference of pulmonary artery pressure (PAP) between a period of 21% normoxic gas inhalation and that of 3% hypoxic gas inhalation. After another thirty minutes, 2-deoxy-D-glucose 100 mg was mixed with the perfusate, and then HPR was measured three times. After checking metabolism inhibition effects, D-glucose 300 mg was mixed to the perfusate to reverse metabolism inhibition, and then HPR was measured three times again.

Results: Metabolism inhibition increased the basal PAP compared to the noninhibition state, but it didn't increase HPV response, so the peak PAP responding to hypoxic gas was the same as the non-inhibition state. The absolute HPV response was decreased. After reversal of the inhibition state with a large amount of glucose, the basal PAP decreased to the original value and the HPV response recovered to the previous value.

Conclusions: Deoxyglucose-induced metabolism inhibition increased the PAP ventilated with 21% O₂, but it didn't increase the PAP ventilated with 3% O₂. As a result, the absolute HPV response was decreased. (Korean J Anesthesiol 2001; 41: 748~757)

Key Words: Lung: hypoxic pulmonary vasoconstriction. Metabolism: inhibition; deoxyglucose.

논문접수일 : 2001년 10월 26일

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

Tel: 02-760-3087, Fax: 02-747-5639, E-mail: aws@plaza.snu.ac.kr

박사학위 논문임.

서 론

폐혈관이 폐포 내 산소농도가 감소되는 폐포 저산소증(alveolar hypoxia)에 반응하여 수축하는 현상은 von Euler와 Liljestrand에¹⁾ 의하여 처음으로 기술되었는데 이러한 폐혈관의 수축현상을 저산소성 폐혈관 수축(hypoxic pulmonary vasoconstriction, HPV)이라고 부른다.²⁻¹¹⁾ 이 HPV는 다양한 종들과¹²⁾ in vivo 동물 모델,¹³⁾ 그리고 격리폐 동물모델에서¹⁴⁾ 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.^{15,16)} 광범위하고 다양한 연구에도 불구하고 HPV를 유발하는 생화학적 기전은 아직까지 확실히 규명되지 못하였으나,^{15,17)} 여러 후보 물질과 기전들이 HPV를 조절하는 하나의 기전으로 연구되어지고 있다.¹⁸⁾ HPV에 대한 임상연구 및 in vivo 실험에서는 HPV에 영향을 미친다고 알려진 pH, 혈액의 이산화탄소 분압, 폐혈류량 등을 조절하기가 어렵고,^{19,20)} 폐혈관저항에 영향을 미친다고 알려진 심근수축력, 중추신경계반응, 카테콜라민, 폐혈관 평활근의 반응 등 다양한 여러 가지 변수들이 동시에 변화하기에 HPV에 미치는 직접적인 변화를 정량적으로 연구하기가 어렵다고 한다.²⁰⁻²³⁾ 즉, 저산소증 환경에서 발생하는 HPV에 미치는 직접적인 영향에 대한 비교연구가 HPV에 영향을 미치는 여러 요인들을 엄격히 배제한 상태에서는 많은 연구가 시행되지 못하였다. 그래서 동물의 격리폐모델(isolated lung model)을 이용하여 폐를 격리시켜 선택적으로 폐혈류만 관류시키는 상태에서 HPV를 연구하는 방법들이 정량적인 분석에 자주 사용되어왔다.^{19,20,23,24)}

한편, Stanbrook과 McMurtry²⁵⁾ 쥐의 격리폐에서 대사억제가 저산소성 폐혈관 수축을 증가시킨다고 보고하였는데, 이를 토끼에서 규명해 보고자 하였다. 본 연구에서는 토끼의 폐를 격리하여 선택적으로 폐혈류만 관류시키는 격리폐모델을 이용하여 HPV에 영향을 미칠 수 있는 폐혈류량, 관류액의 pH, 이산화탄소 분압, 체온을 일정하게 유지한 상태에서 대사억제제인 deoxyglucose가 HPV에 직접적으로 미치는 영향을 규명하고자 하였는바 Stanbrook과 McMu-

try의 연구와는 달리 angiotensin을 첨가하지 않고 순수한 대사억제의 반응을 살펴보고자 포도당의 대사를 경쟁적으로 억제하는 deoxyglucose를 첨가한 관류액으로 폐순환을 시행하였을 때 HPV 발생 과정에서 angiotensin의 효과가 배제된 대사 억제제의 역할을 알아보고자 이 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

연구대상으로는 체중 2.7-3.6 kg 사이의 수컷 토끼(New Zealand White Rabbit) 20마리를 사용하였다.

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, 국소 마취하에 기관절개술을 시행하여 내경 3.0 mm의 기낭있는 기관지튜브를 삽관하였다. Vecuronium 1mg을 정주하여 근육이완을 시킨 후 동물용 인공호흡기(Harvard Apparatus 665, Harvard Apparatus, USA)를 사용하여 일회 호흡량은 10 ml/kg, 분당호흡수는 40회로 21% 산소와 5% 이산화탄소 및 균형 질소(balance N₂)가 혼합된 가스로 조절호흡을 시켰다.

토끼에게 300 IU/kg의 헤파린을 정주한 후 흉골절개술을 시행하고 12 F 정주용 카테테르(Wire-reinforced venous catheter, Stöckert Instrumente, Germany)를 우심실을 절개하여 폐동맥에 삽관하였다. 그 후 14 F 정주용 카테테르(Wire-reinforced venous catheter, Stöckert Instruments, Germany)를 좌심실을 절개하여 좌심방에 삽관한 후 혈액 30 ml를 누출시킨 후 U-tape를 이용하여 폐동맥과 대동맥 기시부를 묶어 혈류를 차단하여 폐순환을 전신순환과 격리시켜 폐순환만을 유지하였다. 폐순환은 심실보조장치(Ventricular Assist Device)의 일종인 Roller pump (Cobe, 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 배액되도록 하였다(Fig. 1).

관류액은 NaCl (119 mM), KCl (4.7 mM), MgSO₄ (1.17 mM), NaHCO₃ (22.61 mM), KH₂PO₄ (1.18 mM), CaCl₂ (3.2 mM)를 포함하는 생리적 염용액 100 ml에

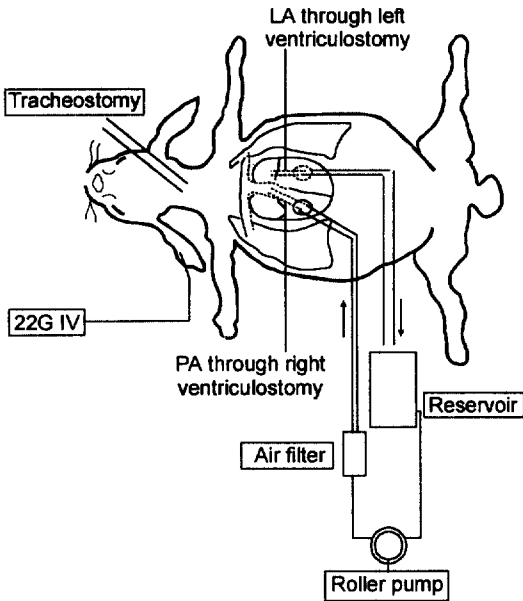


Fig. 1. Diagram of experiment (From "Comparison of the Effects of Nitroglycerin and Nitroprusside on Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction in the Isolated Rabbit Lung" by Choi, Ik-Hyun, M.D. et al, Korean Journal of Anesthesiology 1999; 37: 144-152. Reprinted with permission). The perfusate in the reservoir is circulated by roller pump through the air filter to the pulmonary artery. After pulmonary circulation, the perfusate in left atrium is drained to the reservoir by gravity.

insulin 20 IU, glucose 40 mg, bovine serum albumin 3 g을 혼합하였다. 재순환방식으로 순환시킬 최종 관류액은 이 용액 70 ml에 자가혈액을 30 ml을 섞어서 헤마토크리트를 약 10%로 만들어 순환시켰다. 관류에 사용되는 회로의 용적과 여유용기(reservoir)의 용적을 미리 측정하여 회로에 흐르고 있는 관류액의 양이 100 ml가 되면서 헤마토크리트로 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 정상산소가스를 흡입시키면서 관류액의 가스분석, 전해질 농도, 관류액의 포도당 농도를 측정하여 대사성 산증은 중탄산소다를 관류액에 혼합해 pH가 정상범위를 유지토록 조절하고, 이산화탄소분압은 환기량 조절로, 포도당 부족분은 포도당 투여로 100 mg%가 되도록 유지하며 폐순환 시작 후 30분 정도가 경과해 안정상태가 이루어졌다고 인정될 때 관류액 가스, 전해질 농도, 관류액 중 포도당 농도를 측정하며, 이 때의 폐동맥압과 최대흡기압을 측정해 정상치로 하였다(Fig. 2의 sampling 1). 그 후 Fig. 2에서 보는 바와 같이 3% 산소, 5% 이산화탄소, 균형질소가 포함된 저산소성 혼합가스를 정상산소와 교대로 5분간씩 흡입시켜 약 3번째의 저산소성 자극시 얻어진 최대 폐동맥압을 저산소성 폐혈관 수축시의 폐동맥압으로 하여, 정상 산소 흡입시와의 폐동맥압차(ΔP)를 HPV 반응치로 하였다(Fig. 2의 sampling 2). 매 HPV 반응시 마다 관류액 내 포도당량을 측정해 포도당량 변화속도에 따른 ΔP 의 변화를 비교 관찰토록 하였다.

그 후 Fig. 2에서 보는 바와 같이 21% 정상 산소 혼합 가스(5% 이산화탄소, 균형질소 포함)로 격리 폐를 환기시키면서 관류액에 2-deoxy-D-glucose (Sigma-Aldrich, USA)(Fig. 3) 100 mg을 혼합하여 관류시키며 안정을 도모한 후 대사억제된 상태에서의 저산소성 폐혈관 수축 유발 실험을 하였다. HPV 유발은 전술한 3% 산소와 21% 산소 혼합가스를 5분간씩 교대로 흡입시키며 최대 HPV가 나타난 3번째 HPV 반응시 전해질 등의 검사를 다시 시행하였다(Fig. 2의 sampline 3).

상기 검사 후 21% 정상 산소 혼합가스를 흡입시키며 관류액에 D-glucose 300 mg을 첨가하여 대사억제를 길항시킨 후 폐동맥압이 안정될 때까지 기다린 후 대사억제 유도 후와 같은 방법으로 HPV 유발 실험을 한 후 검사치를 측정하였다(Fig. 2의 sampling 4).

모든 측정 결과는 mean \pm SD으로 표시하였으며, 실험성적의 통계적 검정은 PC-SAS version 6.12 (Cary, USA) 프로그램을 이용하여 폐동맥혈 가스 및 전해질 농도, 관류액중 포도당 농도, 혈색소 농도와 저산소성 압력 반응의 변화를 repeated measures of ANOVA를 이용하여 비교하였고, 차이가 있는가의

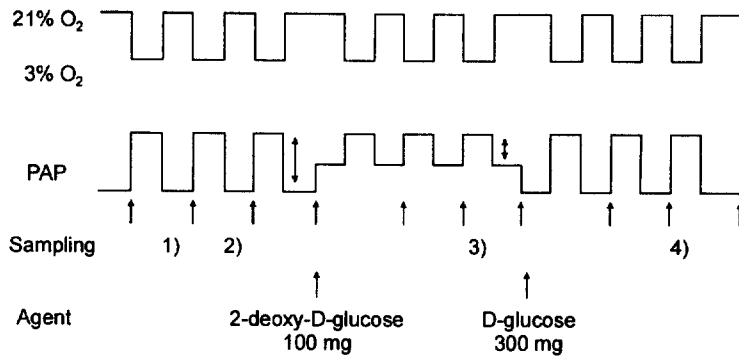


Fig. 2. Schematic Experimental Procedures. The baseline hypoxic pressor response (HPR) was measured as the difference of pulmonary artery pressure (PAP) between a period of 21% normoxic gas inhalation and that of 3% hypoxic gas inhalation. After thirty minutes, 2-deoxy-D-glucose 100 mg was mixed with the perfusate, and then HPR was measured three times. After checking metabolism inhibition effects, D-glucose 300 mg was mixed to the perfusate to reverse metabolism inhibition, and then HPR was measured three times again. During HPR measurements, perfusate sampling was done to check electrolyte, glucose, hematocrit and gas tension. PAP: pulmonary artery pressure, \downarrow : ΔP , hypoxic pressor response (HPR), \uparrow : measuring sugar level, 1) - 4): measuring perfusate gas, electrolyte, glucose and Hct.

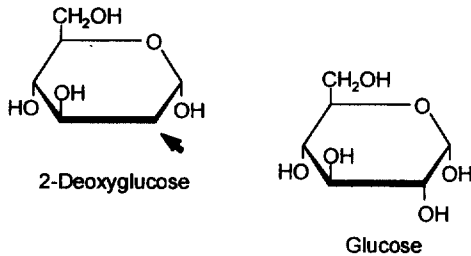


Fig. 3. Chemical structure of 2-deoxyglucose and glucose. 2-DG has no hydroxyl group on the second carbon (arrow). This change in chemical structure prevents isomerization of 2-DG-6-phosphate to fructose-6-phosphate, thereby inhibiting glycolysis.

여부는 새로운 통계 기술방법인 effect size 기술법으로 small effect 이상인 것을 차이가 있다고 하였으며, trivial effect인 것은 차이가 없다고 판정하였다.²⁶⁾ 검정력은 80%를 채택하였다.

결 과

Table 1에서 보는 바와 같이 전 실험과정을 통하여 관류액의 pH는 7.38-7.41, PCO₂는 40-41 mmHg로 정상 산염기 상태를 유지하였다. 관류액의 PO₂는 정

Table 1. Hemodynamic Profile during Normal, Inhibited and Resuming Metabolic State

	Metabolism		
	Normal	Inhibited	Resuming
PAP (mmHg)			
Normoxic	11 ± 0.5	13 ± 0.5*	11 ± 0.5*
Hypoxic	15 ± 0.5	15 ± 0.5	15 ± 0.5
PIP (mmHg)			
	8 ± 0.3	8 ± 0.3	8 ± 0.3
Glucose (mg/dl)			
	100 ± 10	178 ± 25*	350 ± 35* [†]
pH			
	7.41 ± 0.03	7.41 ± 0.02	7.38 ± 0.02
PCO₂ (mmHg)			
	41 ± 3	41 ± 2	40 ± 2
PO₂ (mmHg)			
Normoxic	120 ± 13	122 ± 14	118 ± 12
Hypoxic	43 ± 3	42 ± 4	42 ± 3

N = 20. Values are mean ± SD. PAP: pulmonary arterial pressure, PIP: peak inspiratory pressure. *P < 0.05 vs Normal, [†]P < 0.05 vs Inhibited.

상 산소 흡입시 118-120 mmHg, 저산소성 가스 흡입시 42-43 mmHg를 유지하였으며, 전 과정을 통하여 최대 흡기압이 8 mmHg로 일정하게 유지되었음은 격리 폐가 정상적인 조건이었음을 나타내 준다.

관류액의 포도당 농도는 정상 대사 상태에서는

Table 2. Electrolytes and Hct Change during Normal, Inhibited and Resuming Metabolic State

	Metabolism		
	Normal	Inhibited	Resuming
Sodium (mmol/L)	140 ± 0.5	141 ± 0.5	140 ± 0.5
Potassium (mmol/L)	4.23 ± 0.5	4.13 ± 0.5	4.13 ± 0.5
Calcium (mmol/L)	1.43 ± 0.3	1.41 ± 0.3	1.39 ± 0.3
Hct (%)	10.8 ± 0.7	10.4 ± 0.7	10.4 ± 0.7

N = 20. Values are mean ± SD.

100 ± 10 mg%이었고, 대사가 억제된 상태에서는 178 ± 25 mg%, 대사가 다시 회복된 상태에서는 350 ± 35 mg%를 나타내었다(P < 0.05). 2-deoxy-D-glucose 100 mg 투여에 의한 포도당 대사 억제는 정상 PAP를 대조치 11 ± 0.5 mmHg에서 13 ± 0.5 mmHg로 약 평균 2 mmHg 증가시켰으나 저산소성 폐 가스 흡입시 폐동맥압이 정상 대사 상태와 마찬가지로 15 mmHg를 나타내었기 때문에 HPV 반응은 상대적으로 감소하였다(P < 0.05). 그 후 D-glucose 300 mg 투여로 대사 억제를 회복시킨 경우 정상 대사 상태의 폐동맥압 수준으로 회복되었으며(P < 0.05), HPV 반응도 정상 대사 상태와 같은 수준이었다.

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

Fig. 4는 정상, 대사 억제, 대사 회복 상태에서의 관류액의 포도당 감소율(perfusate sugar decreasing rate, PSDR)과 저산소성 폐혈관 수축의 정도와의 관계를 나타내 주고 있다. 정상 대사 상태에서 관류액의 포도당 감소 속도는 한 개의 저산소성 반응당 3 mg%이었고, 이 때의 저산소성 폐혈관 수축 정도(ΔP)는 4 mmHg이었다. 그 후 2-deoxy-D-glucose 투여에 의한 대사억제 상태에서는 HPV 반응 시 관류액의 포도당 감소율은 한 개의 저산소성 반응당 2 mg%로 감소하였으며(P < 0.05), 이 때의 HPV 반응 정도(ΔP) 역시 2 mmHg로 감소하였다(P < 0.05). 그러나 D-glucose 투여에 의해 대사 억제가 회복된 경우 관류액의 포도당 감소 속도는 정상으로 회복되었으며(P < 0.05), 동시에 HPV 반응도 정상화하였다(P < 0.05).

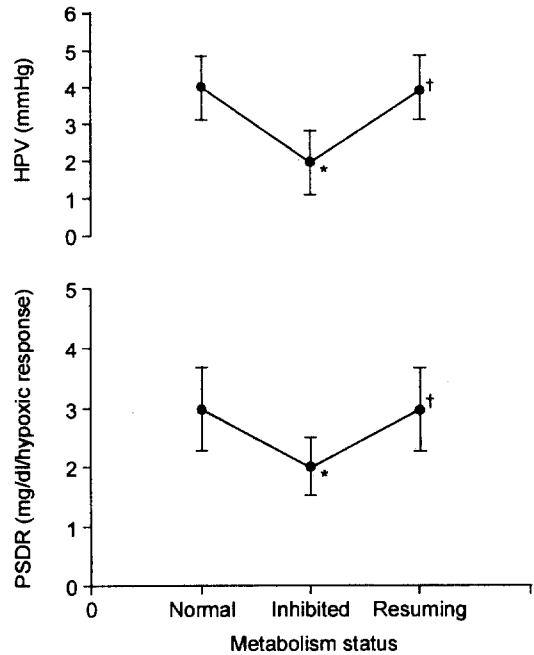


Fig. 4. Relationship between hypoxic pulmonary vasoconstriction (HPV, ΔP) and perfusate sugar decreasing rate (PSDR). Metabolism inhibition increased the basal PAP compared to the noninhibition state, but it didn't increase HPV response, so the peak PAP responding to hypoxic gas was the same as the noninhibition state. The absolute HPV response was decreased. After reversal of the inhibition state with a large amount of glucose, the basal PAP decreased to the original value and the HPV response recovered to the previous value. *P < 0.05 vs normal metabolism, †P < 0.05 vs inhibited metabolism.

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. 내피세포에서 분비되는 매개물질로 가능성이 있는 것으로는 leukotrienes,²⁷⁾ endothelin-1,²⁸⁾ prostanoid,²⁹⁾ NO 등이³⁰⁾ 제시되고 있지만 이들은 HPV 기전의 일부에만 관여하거나 관여하지 않는다는 상반된 연구결과

가 있다. 또한 분자량 3000의 heat-insensitive substance가 존재한다는 연구 결과도 있고,³¹⁾ 내피세포의 제거로 저산소에 대한 반응이 증가되기도 하고,³²⁾ 약화되기도 하는 연구결과가 있어³³⁾ HPV를 유발하기 위해서는 내피세포의 역할이 중요하다는 점은 일치하고 있다. 그러나 분리된 폐동맥은 저산소에 대해 이상성 수축(biphasic constriction)을 나타내며¹⁰⁾ 이때 내피세포의 역할이 확실치 않으며 HPV가 1st phase (rapid onset, transient)이나 2nd phase (slow sustained)이나 혹은 복합된 것이나도 불확실할 뿐더러 HPV는 단순한 과정이 아니고 폐동맥 평활근과 내피세포 사이의 복잡한 상호 작용에 달려 있어 내피세포에 의해서만 유발되는 것은 아니며 내피세포의 산소 감지 기전에 대한 연구나 저산소에 대한 폐동맥 내피세포의 전기생리학적 연구도 없어 밝혀진 것은 거의 없는 상태이다.

지금까지의 연구결과를 종합해 보면 3가지 가설이 혼재되어 있는데 첫째, 저산소증 시 어떤 액성 조절 인자가 분비되어 혈관수축이 일어난다는 가설과, 둘째, 내피세포 조절 기전에 의한다는 것과, 셋째, 평

활근 세포의 직접적인 반응에 의한다는 가설을 들 수 있다. 이 중에서 첫째 가설은 여러 가지 후보물질을 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.

또한 토끼의 격리폐 모델에서는 상기의 3가지 가설이 동시에 일어날 수 있는 환경이므로, 폐순환계 내에 있는 모든 세포에 영향을 미치는 어떤 약물을 투여하거나 단일 세포에서의 이온 통로를 조절하는 물질투여보다는 저산소성 수축이 산소분압의 감소만으로 일어날 수 있는 것인지, 아니면 다른 변화를 경유(예를 들면, 대사억제)해서 일어나는지 등을 검사하는 것이 해석도 용이하고 결과에 대한 의미 부여도 있을 것이다. 따라서 대사억제에 대한 효과를 동물모델에서 검정해 본 것이 이 연구이다.

이 연구에서는 격리폐모델을 이용하여 HPV에 영

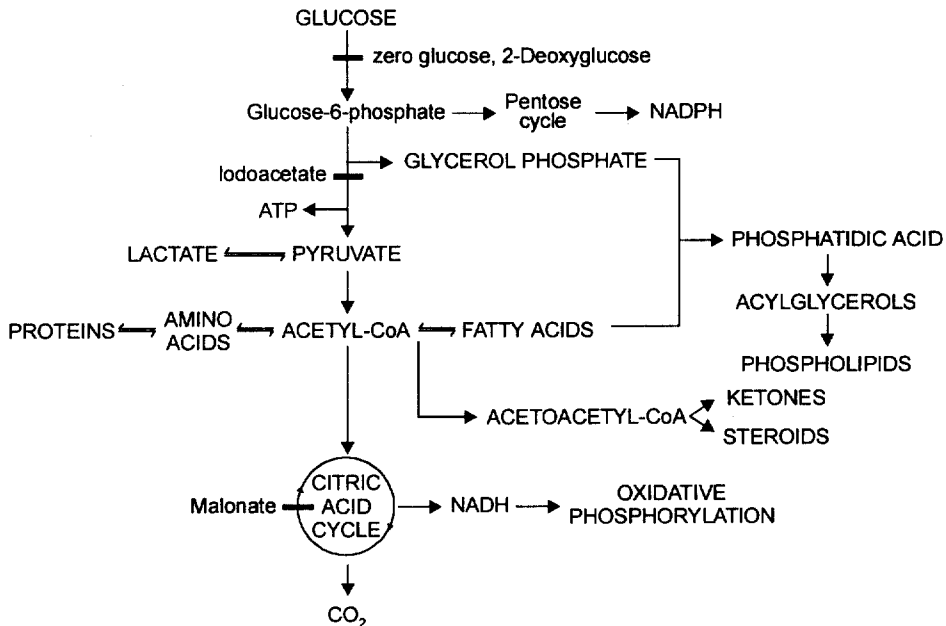


Fig. 5. Diagram of major pathways of glucose metabolism and primary site of inhibition by no glucose, iodoacetate, 2-deoxyglucose and malonate. The agent, 2-deoxyglucose, inhibits the transformation from glucose to glucose-6-phosphate, therefore metabolism inhibitions is induced.

향을 미칠 수 있는 폐혈류량, 관류액의 pH, 이산화탄소 분압, 체온을 일정하게 유지한 상태에서 대사억제제인 2-deoxy-D-glucose (Fig. 3, 5)가 폐혈관에 직접적으로 어떤 효과를 일으키며 HPV 반응에는 어떤 영향을 미치는지 알아보았다.

Chandramouli와 Carter는³⁴⁾ 2-deoxy-D-glucose의 세포 내 대사의 작용에 대해 연구하여 보고하였다. 이들에 의하면, 2-deoxy-D-glucose를 투여하면 세포내에 2-deoxyglucose-6-phosphate가 축적됨에 따라 ATP 생산이 급격하게 감소하여 대조치의 25% 정도의 수준을 유지하게 된다. 2-Deoxy-D-glucose의 포도당 대사억제의 기전은 4가지로 생각되어진다. 첫째, 포도당의 세포내로의 이동을 직접 억제하고, 둘째, hexokinase에 의한 포도당 인산화의 경쟁적 억제(Fig. 5), 셋째, phosphohexose isomerase의 억제, 마지막으로 세포 내 2-DG-6-phosphate가 포도당의 세포내로의 이동을 억제하는 작용이 있는 것으로 알려져 있다.

폐혈류량과 여유용기(reservoir)의 높이는 폐동맥압에 영향을 미치므로 잘 조절되어야만 한다. 폐혈류량이 증가하면 폐동맥압이 급격하게 증가하고 어느 수준이 넘어가면 HPV 반응이 안 일어나기도 한다.³⁵⁾ 또한 여유용기(reservoir)의 높이가 너무 낮으면 폐정맥에 음압이 걸려서 폐동맥압이 떨어지고, HPV 반응도 아주 작게 나타나거나 거의 나타나지 않는 결과를 보이므로 좌심방을 기준으로 같은 높이에 위치시켜 양압이나 음압이 안 되도록 위치를 조절하여야 한다.³⁵⁾

이번 연구에서 2-deoxy-D-glucose로 유발한 대사억제 시 정상 폐동맥압의 증가와 HPV 반응정도의 감소는(Table 1, Fig. 4), 대사억제 시 HPV 반응이 증가된다는 Stanbrook의 결과와는²⁵⁾ 상반되는 결과를 보였는데, 차이가 나타나는 이유 중에 하나는 혈관 억제제인 angiotensin의 사용 유무일 것으로 생각된다. Stanbrook는 HPV의 반응을 증가시키기 위해 angiotensin을 사용하였으나 이로 인해 저농도 산소 흡입에 대한 대사 억제 상태에서의 반응보다는 angiotensin이 첨가되어 있는 상태에서의 대사억제 반응으로 바뀐 것으로 생각된다.

한편 저산소에 대하여 평활근 세포가 반응한다는 사실이 밝혀지면서³⁶⁾ 평활근 자체에 산소 감지 기전이 있는 것이 아니냐는 의견이 제시되었고 산소분압의 변화를 감지하는 기전으로 K⁺ 전류라는 연구 결

과가 축적되었다.^{37,38)} 이것은 많은 종류의 평활근 세포의 막전위(membrane potential)와 수축을 조절하는데 K⁺ 통로가 관여하기 때문에 가능성이 높은 가설이다. 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,³⁹⁾ K⁺ 통로 차단제는 HPV를 증가시키고 K⁺ 통로 개방제(활성제)는 HPV를 억제한다는 약리학적 증거가 있다.⁴⁰⁾

이러한 연구에 힘입어 폐동맥 평활근 세포의 전기생리학적 특성이 관심의 초점이 되면서 폐동맥 평활근 세포에는 voltage-activated delayed rectifying K⁺ 전류(K_v), Ca²⁺-activated K⁺ 전류(K_{Ca}), ATP-inhibited K⁺ 전류(K_{ATP}) 등이 존재한다는 사실이 밝혀졌다.³⁸⁾ 그러나 폐동맥 평활근 세포에서 산소를 감지하는 곳이 정말로 K⁺ 통로인가는 확인되지 못하고 있고 Ca²⁺-activated 인지 Ca²⁺-inactivated 인지 혹은 둘 다 관여하는지는 논쟁이 되고 있지만 저산소가 이들 세포에서 K⁺ 전류의 역전 가능한 억제를 유발시킨다는 보고가 있다. 그러나 몇몇 연구에서 저산소의 효과는 -20~+60 mV에서 가장 확실하고 폐동맥 평활근 세포의 휴식기 전압(resting potential)인 -50~-40 mV에서는 확실한 억제가 없었다.^{41,42)} 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 유전하 중간물(charged intermediate), 산화환원 상태(redox status), 세포막 조절(membrane-delimited regulation) 등이 대표적인 것이다.⁴³⁾ 칼슘 이온, 양성자(proton), ATP와 같은 세포 내 유전하 중간물(intracellular charged intermediate)의 변동(fluctuation)이 K⁺ 통로의 활동성에 영향을 미친다는 사실은 잘 알려져 있다. ATP에 의하여 조절되는 K⁺ 통로는 ATP-inhibited K⁺ 통로(K_{ATP})와 Mg-ATP로 활성화되는 K_{Ca-ATP}가 있다. Mg-ATP에 의한 폐동맥 K_{Ca} 통로의 인산화(phosphorylation)는 이 통로를 Ca²⁺에 대해

감작(sensitize)시키고 이것은 전압 민감도(voltage sensitivity)를 증가시킬 수 있으며 Mg-ATP의 양이 감소하는 저산소 시에는 Ca^{2+} 와 전압(voltage)에 대한 K_{Ca} 통로의 민감도(sensitivity)가 감소될 수 있으나 폐동맥 혈관에서만 독특하게 발생하는 현상은 아닌 것 같다. K_{ATP} 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^+ 통로에서도 비슷한 역할을 하며 이 통로는 HPV와 일부 연관이 있는 세포내 Ca^{2+} 농도의 증가에 의해 억제된다. 저산소의 반응에서 세포내 Ca^{2+} 와 ATP 농도의 변화에 추가하여 세포내 pH의 변화도 K^+ 통로 조절에 관여한다.³⁷⁾ 그러나 세포 내 pH의 변화가 막전위압을 조절하는데 기여하는 방식으로 K_{Ca} 통로의 활성화를 조절하는지는 잘 모른다.

저산소에 대한 반응으로 인한 폐동맥 평활근 세포 내의 산화-환원 상태(redox status)의 변화가 K^+ 통로를 조절하는데 관여할 수 있다.^{44,45)} 산화제(oxidizing agent)는 K^+ 통로 활성도를 증가시키고 환원제는 K^+ 통로 활성도를 억제시키는 증거가 있으며 전자 전달체 억제제(electron transport chain inhibitor, rotenone and antimycin A)가 폐동맥압을 증가시키고 voltage-activated, ATP-independent K^+ 전류를 억제하는 것으로 보아 산화-환원 상태가 HPV 동안 K^+ 항상성 조절에 관여하는 것 같다.⁴⁶⁾ 즉 저산소가 되면 K^+ 통로 억제를 일으키는 GSH/GSSG 비의 증가를 유발시킬 수도 있는 산소유리기(oxygen free radical)가 존재한다. 그러나 저산소에 대한 반응에서 이러한 변화는 아직 밝혀지지 못하고 있다.

K^+ 통로 억제가 세포막 통로(membrane-delimited pathway)를 통하여 산소에 의하여 중계될 가능성이 있으며⁴³⁾ 이는 1형 화학수용체 세포의 delayed rectifying K^+ 통로에서 발견된다.³⁹⁾ 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 보이지만⁴⁷⁾ 아직 연구 단계이고 무세포 세포막 첩포(cell-free membrane patches)를 이용한 단일

통로 자료는 없는 실정이다.

이러한 배경 하에서 최근 Bae 등은 토끼의 폐동맥 평활근 세포의 막전위에 Ca^{2+} -activated K^+ 통로와 비선택적 양이온 통로가 관여하는 비율을 측정하였다.⁴⁸⁾ 즉, 안으로 향하는 전류(background inward current)의 구성은 K^+ , Ca^{2+} , Na^+ , Li^+ 이었으며 이들의 투과계수(permeability ratio)는 각기 1.7 : 1.3 : 1.0 : 0.9로서 비선택적 양이온 전류(I_{NSC})이었으며 탈분극 전류는 K_{NSC} 를 통한다는 것이 밝혀졌다.⁴⁸⁾ 또한 토끼를 사용하여 폐순환만을 격리시켜 관류액의 상태, 관류량 및 환기량을 일정하게 유지시키고 저산소 환기 시 HPV를 유발시키는 격리폐 모델은 생체 내 일어날 수 있는 여러 가지 상호 작용을 최대한 배제하여 원하는 효과만을 기관 단위에서 측정할 수 있는 실험 모델로써 이미 이것을 이용하여 흡입마취제⁴⁹⁾ 및 혈관확장제에 따른 HPV의 변화를⁵⁰⁾ 약역학적으로 규명한 바 있다.

이 연구에서 대사억제의 유발에 의한 ATP 생산 감소로 세포막 전압을 변환 시킬만한 것으로, ATP-inhibited K^+ 통로(K_{ATP}), Mg-ATP로 활성화되는 K_{Ca-ATP} , delayed rectifier K^+ 통로 등이 있는데 이들 중에서 어느 것과 연관이 있어 이번 연구와 같은 결과가 나왔는가는 좀 더 연구가 필요하겠다.

이 연구에서 2-deoxy-D-glucose에 의한 대사 억제는 정상 폐동맥압을 증가시키고, 저산소성 폐혈관 반응을 억제하는 것으로 나타났으며 이는 저산소성 폐혈관 수축에 포도당 대사과정이나 ATP를 포함한 포도당 대사물이 일부 간여하고 있음을 나타내고 있다. 이는 ATP 생산 감소로 인한 K^+ 통로의 전류 변화가 HPV에 영향을 줄 수 있음을 암시하며 향후 이에 대한 연구가 수반되어야 할 것이다.

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. Lloyd TC Jr: Pulmonary vasoconstriction during histotoxic hypoxia. *J Appl Physiol* 1965; 20: 488-90.
4. Fishman AP: Hypoxia on the pulmonary circulation;

- How and where it acts. *Circ Res* 1976; 38: 221-31.
5. Sylvester JT, Mitzner W, Ngeow Y, et al: Hypoxic constriction of alveolar and extra-alveolar vessels in isolated pig lungs. *J Appl Physiol* 1983; 54: 1660-6.
 6. 김성덕, 김광우: 저산소성 폐혈관수축의 기전에 관한 연구. *인간과학* 1986; 10: 676-92.
 7. Voelkel NF: Mechanisms of hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 1186-95.
 8. 김성덕, 임승운: 저산소성 개에서 급성 동량성 혈액회색시의 순환계의 반응. *대한마취과학회지* 1988; 21: 331-9.
 9. 임승운, 김성덕: 일측 폐허탈 시 반대 측 폐의 호기말 양압호흡음이 폐혈류의 재분포에 미치는 영향. *대한 마취과학회지* 1994; 27: 1139-54.
 10. Leach RM, Treacher DF: Clinical aspects of hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Exp Physiol* 1995; 80: 865-75.
 11. 박재현, 김성덕: 저산소혈증 유발 시 산화질소의 흡입에 의한 심폐혈역학 및 산소화에 관한 효과. *대한마취과학회지* 1998; 35: 423-37.
 12. Marshall BE, Marshall C: Continuity of response to hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol* 1980; 49: 189-96.
 13. Glasser SA, Domino KB, Lindgren L, et al: Pulmonary pressure and flow during atelectasis. *Anesthesiology* 1983; 58: 225-31.
 14. Bjertnaes LJ: Hypoxia-induced vasoconstriction in isolated perfused lungs exposed to injectable or inhalation anesthetics. *Acta Anaesthesiol Scand* 1977; 21: 133-47.
 15. Benumof JL: *Anesthesia for thoracic surgery*. 2nd ed. W.B. Philadelphia, Saunders Company, 1995: pp 44-329.
 16. Theissen IL, Meissner A: Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Anaesthetist* 1996; 45: 643-52.
 17. Dumas M, Dumas JP, Rochette L, et al: 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: 633-8.
 18. Liu S, Crawley DE, Barnes PJ, et al: Endothelium-derived relaxing factor inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction in rats. *Am Rev Res Dis* 1991; 143: 32-7.
 19. Marshall C, Lindgren L, Marshall BE: Metabolic and respiratory hydrogen ion effects on hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol* 1984; 57: 545-50.
 20. Loer SA, Scheeren TWL, Tarnow J: Desflurane inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction in isolated rabbit lungs. *Anesthesiology* 1995; 83: 552-6.
 21. McGregor M, Sniderman A: On pulmonary vascular resistance: The need for more precise definition. *Am J Cardiol* 1984; 55: 217-21.
 22. Marshall BE, Marshall C: A model for hypoxic constriction of the pulmonary circulation. *J Appl Physiol* 1988; 64: 68-77.
 23. Fragen RJ, Avran MJ: Nonopioid intravenous anesthetics. In: Barash P, Cullen B, Stoelting R. *Clinical anesthesia*. JB Lippincott, Philadelphia, 1992, pp 385-412.
 24. Ishibe Y, Gui X, Uno H, et al: Effect of sevoflurane on hypoxic pulmonary vasoconstriction in the perfused rabbit lung. *Anesthesiology* 1993; 79: 1348-53.
 25. 김성덕: 흰쥐에서 저산소성 폐혈관 수축을 억제시키는 verapamil의 ED₅₀. *대한마취과학회지* 1985; 18: 204-9.
 26. Stanbrook HS, McMurtry IF: Inhibition of glycolysis potentiates hypoxic vasoconstriction in rat lungs. *J Appl Physiol* 1983; 55: 1467-73.
 27. Murphy KR, Myers B: *Statistical Power Analysis*. Mahwah, Lawrence Erlbaum Associates. 1998, pp 20-34.
 28. Morganroth ML, Reeves JT, Murphy RC, Voelkel NF: Leukotriene synthesis and receptor blockers block hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol* 1984; 56: 1340-6.
 29. Allen SW, Chatfield BA, Koppenhafer SA, Schaffer MS, Wolfe RR, Abman SH: Circulating immunoreactive endothelin-1 in children with pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 519-22.
 30. Raj JU, Chen P: Role of eicosanoids in hypoxic vasoconstriction in isolated lamb lungs. *Am J Physiol* 1987; 253: H626-33.
 31. Grimminger F, Spriestersbach R, Weissmann N, Walmrath D, Seeger W: Nitric oxide generation and hypoxic vasoconstriction in buffer-perfused rabbit lungs. *J Appl Physiol* 1995; 78: 1509-15.
 32. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D: Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 1991; 114: 464-9.
 33. Yuan XJ, Tod ML, Rubin LJ, Blaustein MP: Contrasting effects of hypoxia on tension in rat pulmonary and mesenteric arteries. *Am J Physiol* 1990; 259: H281-9.
 34. Rodman DM, Yamaguchi T, Hasunuma K, O'Brien RF, McMurtry IF: Effects of hypoxia on endothelium-dependent relaxation of rat pulmonary artery. *Am J Physiol* 1990; 258: L207-14.
 35. Chandramouli V, Carter JR: Metabolic effects of 2-deoxy-D-glucose in isolated fat cells. *Biochim Biophys*

- Acta 1977; 496: 278-91.
35. Marshall C, Kim SD, Marshall BE: The influence of vascular pressure on hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Anesthesiology* 1990; 73: A1139.
 36. 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.
 37. 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.
 38. Evans AM, Osipenko ON, Gurney AM: Properties of a novel K^+ current that is active at resting potential in rabbit pulmonary artery smooth muscle cells. *J Physiol* 1996; 496: 407-20.
 39. Lopez-Barneo J: Oxygen-sensitive ion channels: how ubiquitous are they? *TINS* 1994; 17: 133-5.
 40. Weir EK, Archer SL: The mechanism of acute hypoxic pulmonary vasoconstriction: the tale of two channels. *FASEB J* 1995; 9: 183-9.
 41. 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.
 42. Smirnov SV, Robertson TP, Ward JP, Aaronson PI: Chronic hypoxia is associated with reduced delayed rectifier K^+ current in rat pulmonary artery muscle cells. *Am J Physiol* 1994; 266: H365-70.
 43. Kozlowski RZ: Ion channels, oxygen sensation and signal transduction in pulmonary arterial smooth muscle. *Cardiovasc Res* 1995; 3: 25.
 44. Park MK, Lee SH, Ho WK, Earm YE: Redox agents as a link between hypoxia and the responses of ionic channels in rabbit pulmonary vascular smooth muscle. *Exp Physiol* 1995; 80: 835-42.
 45. Park MK, Lee SH, Lee SJ, Ho WK, Earm YE: Different modulation of Ca-activated K channels by the intracellular redox potential in pulmonary and ear arterial smooth muscle cells of the rabbit. *Pflugers Arch* 1995; 430: 308-14.
 46. Lee SH, Earm YE: Caffeine induces periodic oscillations of Ca^{2+} -activated K^+ current in pulmonary arterial smooth muscle cells. *Pflugers Arch* 1994; 426: 189-98.
 47. Youngston C, Nurse C, Yeger H, Cutz E: Oxygen sensing in airway chemoreceptors. *Nature* 1993; 365: 153-5.
 48. Bae YM, Park MK, Lee SH, Ho WK, Earm YE: Contribution of Ca^{2+} -activated K^+ channels and non-selective cation channels to membrane potential of pulmonary arterial smooth muscle cells of the rabbit. *J Physiol* 1999; 514: 747-58.
 49. 김종성, 김성덕: 토끼의 격리된 폐모델에서 Sevoflurane 과 Isoflurane의 저산소성 폐혈관수축에 미치는 효과. *대한마취과학회지* 1998; 35: 229-35.
 50. 최익현, 김종성: 토끼의 격리폐 모델에서 nitroglycerin 과 nitroprusside가 저산소성 폐혈관 수축에 미치는 영향의 비교. *대한마취과학회지* 1999; 37: 144-52.
-