

토끼의 격리폐 모델에서 안지오텐신이 저산소성 폐혈관 수축에 미치는 영향

서울대학교 의과대학 마취과학교실

박 금 속 · 안 원 식 · 함 병 문

The Effect of Angiotensin II on Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction in Isolated Rabbit Lung

Kum Suk Park, M.D., Won Sik Ahn, M.D., and Byung Moon Ham, M.D.

Department of Anesthesiology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: The isolated lung model is a very useful model in investigation of hypoxic pulmonary vasoconstriction (HPV), and angiotensin II is extensively used in this model. But the exact role of angiotensin II in HPV is not clear in the isolated rabbit lung. Thus we were concerned about the role of angiotensin II in the blood-perfused rabbit lung.

Methods: New Zealand white rabbits (n = 28) lungs were isolated and perfused with a constant pulmonary perfusate flow; acid-base status and temperature were maintained at constant levels. Deoxyglucose (DOG group, n = 7), angiotensin II and deoxyglucose (AG-DOG group, n = 7), calcium (CA group, n = 7), angiotensin II and calcium (AG-CA group, n = 7) were administered, and then hypoxic responses were measured. Three ratios were calculated and compared (P_a : ratio of hypoxic response to pulmonary arterial pressure at normoxia, P_b : ratio of hypoxic response to baseline hypoxic response, P_v : ratio of pulmonary arterial pressure at hypoxia to pulmonary arterial pressure at baseline).

Results: Angiotensin II increased the pulmonary arterial pressure by 14%, and increased HPV. Baseline pulmonary pressure was increased in the AG-DOG group and in the AG-CA group ($P < 0.05$). P_v significantly increased in the AG-DOG and AG-CA groups ($P < 0.05$). The first HPV increased but the second HPV decreased in the AG-DOG group (P_a : $P < 0.05$) and in the AG-CA group. P_b showed no difference between groups.

Conclusions: Angiotensin II resulted in an increase of pulmonary arterial pressure in the isolated rabbit lung. One may misinterpret this as an potentiation of HPV, but HPV was not changed by angiotensin II. Therefore we deny the necessity for angiotensin II in the isolated rabbit lung model. (Korean J Anesthesiol 2003; 45: 498~509)

Key Words: angiotensin II, calcium, deoxyglucose, hypoxic pulmonary vasoconstriction, isolated rabbit lung.

서 론

폐혈관은 저산소시 체순환과는 반대로 혈관 수축을 일으키는데 이와 같이 폐포 내 산소 농도의 감소에 의한 폐혈관 수축 현상을 저산소성 폐혈관 수축(hypoxic pulmonary vasoconstriction, HPV)이라고 한다. 이 반응은 저산소 환경에서 폐환기가 잘 되는 부위로 폐혈류를 유지하여 V/Q 비를

유지함으로써 저산소혈증을 방지하려는 일종의 생체 내 방어기전으로 여겨지고 있다. 과산소, 내독소(endotoxin), bleomycin과 같은 약물로 인한 폐손상이 있거나 간경화와 같은 질환 시에는 HPV기전이 감소되어 저산소혈증이 유발되기도 한다. 이 현상은 von Euler와 Liljestrand가¹⁾ 1946년 고양이에서 처음 기술하였으며, 이들은 직경 수백 μm 의 작은 폐동맥에서의 수축이 원인일 것이라고 추측하였다. 이후 HPV의 기전을 밝히기 위한 많은 연구가 이루어졌으나 정확한 기전은 아직 확실하지 않다.

HPV의 기전에 대한 연구는 주로 격리폐 모델(isolated lung model)과 세포 단위에서의 이온 통로의 연구를 통해 이루어지고 있다. 이중 격리폐 모델은 1950년대에 처음 고안되어 폐의 생리적 기전 뿐 아니라 약물의 흡수 및 지질 대사의 호르몬 조절 등 여러 분야의 연구에 많이 이용되고

논문접수일 : 2003년 6월 23일

책임저자 : 안원식, 서울특별시 종로구 연건동 28

서울대병원 마취통증의학과, 우편번호: 110-744

Tel: 02-760-3087, Fax: 02-747-5639

E-mail: aws@snu.ac.kr

본 연구는 서울대병원 신임연구비(09-2002-005-0)의 지원으로 이루어짐. 박사학위 논문임.

있다. 1960년대에 들어 처음 격리폐 모델에서 HPV 현상이 관찰되었으며, 많은 연구자들이 격리폐 모델을 이용하여 HPV 기전을 연구하였다. 이는 *in vivo* 연구가 폐저항에 영향을 미치는 산염기 평형, 폐혈류량, 심근 수축력, 중추신경계 반응, 카테콜라민 등의 변수를 배제하기 어려워 현실적으로 시행하기 어려운 반면 격리폐 모델은 폐혈류만을 선택적으로 관류시킴으로써 관류액에 약물의 정량 투여가 가능하고 이에 대한 반응을 객관적으로 측정할 수 있으며, 저산소시와 정상 가스 흡입시의 차이 등을 손쉽게 관찰할 수 있는 등의 장점을 지니기 때문이다. 또한 격리폐 모델은 신경학적으로나 혈액학적으로 체순환과 독립적인 상태에서 폐 생리를 연구하는 것이므로, 격리폐에서 HPV 반응이 일어나는 것은 HPV 반응이 신경 체계의 직접적인 역할이 없는 상태에서도 일어나며, 또한 HPV 기전이 폐 내에서 이루어짐을 시사하는 것이라 하겠다.

그러나 격리폐 모델은 폐순환에 영향을 미치는 인자들을 연구자의 임의대로 설정하여 이들의 역할을 연구할 수 있다는 것이 가장 큰 장점이지만 이 점은 동시에 격리폐 모델이 지니는 단점이기도 하다. 즉, 격리폐 연구는 연구 방법상의 통일된 기준이 없기 때문에 연구마다 조건이 서로 다른 상태에서 연구가 이루어지게 되므로 격리폐를 통한 연구 결과들은 각각의 연구 조건을 고려하여 상호 비교가 이루어져야 한다.

격리폐 연구에서 연구 결과에 영향을 미칠 수 있는 대표적인 인자들로 동물의 종류, 관류액의 조성, angiotensin II의 사용 여부 등 세 가지를 들 수 있다. 격리폐 연구는 여러 동물에서 시행되었는데, 그 중 쥐를 이용한 격리폐 연구가 대다수를 차지한다. 그 이유는 쥐가 크기가 작아 취급하기 쉽고 수술조작이 용이하여 다수의 실험이 가능하므로 비교 분석이 용이하기 때문이다. 그러나 각 동물의 폐혈관의 해부학적 구조를 비교해 볼 때 토끼는 외경 70 μ m 이하의 동맥까지 광범위하고 세밀하게 교감신경섬유가 분포되어 있으며, cholinesterase 염색으로 100 μ m 미만의 혈관 뿐 아니라 세동맥까지 부교감 신경이 광범위하게 분포하고 있음을 알 수 있다.²⁾ 이러한 구조는 교감 신경과 부교감 신경이 모두 폐혈관에 광범위하게 분포되어 이들의 영향을 받는 사람과 비슷한 구조이다. 반면 쥐에서는 폐혈관에서 신경 섬유가 없어 사람이나 토끼와는 달리 신경 지배를 받지 않는 차이를 보인다.³⁾ 격리폐에서는 앞서 기술한 대로 신경 지배가 차단되어 이의 영향이 배제되므로 이러한 신경 분포의 차이가 연구 결과에 영향을 미치지 않는 것이다. 그러나 동물마다 서로 다른 해부생리학적 차이가 존재하므로 어떤 실험 동물을 선택하느냐에 따라 그 연구 결과도 영향을 받으리라 생각된다. 또한 개, 돼지, 고양이, 토끼, 다람쥐 등 다섯 종류의 동물 중에서 다람쥐와 돼지는 가장 큰 반응을

보이고, 토끼는 중간 반응을 보이며 개체별 차이가 심하게 나타나는 등 실험 동물의 종류에 따라 HPV 반응이 차이를 보이기도 한다.^{4,5)} 따라서 격리폐 연구 시에는 대상 연구 동물의 해부생리학적 특성을 고려하여 연구 동물을 선택하는 것이 바람직하리라 생각된다.

두 번째 인자로는 관류액의 물리 화학적 조성의 차이를 들 수 있다. 격리폐 순환에 사용되는 관류액은 여러 전해질과 알부민, 인슐린 등을 혼합하여 만든 완충 용액을 사용하고 있다. 또한 관류액은 가스분석을 통하여 탄산수소나트륨을 첨가하여 pH를 일정하게 유지하도록 하며, 가온기로 관류액의 온도를 37°C 이상으로 유지하도록 하는데 그 이유는 관류액의 온도가 27.5°C에서 38°C로 증가 시 HPV 반응이 약 1.5-2.5배 증가하며, 반대로 관류액의 온도를 38°C에서 27.5°C로 낮추면 HPV 반응이 거의 일어나지 않는 등 관류액의 pH나 온도가 폐혈관의 수축에 영향을 미치기 때문이다.^{6,7)} 또한 관류액 내 혈액의 포함 여부에 따라 HPV 반응에 영향을 미치기도 한다. 즉 혈액 관류액을 사용 시에는 생리염 관류액에서보다 저산소 반응이 더 크게 나타나는데,^{5,8)} 이러한 혈액 관류액의 HPV 증폭 효과는 혈액 내 다른 성분보다는 적혈구 성분이 주요한 역할을 할 것으로 생각된다.^{5,8,9)} 이렇듯 관류액의 물리 화학적 조성의 차이로 인해서도 HPV 반응이 다르게 나타날 수 있으므로, 격리폐 연구 시에는 관류액의 성상을 일정하게 유지하여야 하며, 또한 격리폐 연구의 상호 비교 시 이들의 차이를 고려해야 할 것이다.

세 번째 인자로는 HPV를 증폭시키기 위해 사용하는 angiotensin II에 의해 연구 결과의 차이가 나타날 수 있으리라 생각된다. Angiotensin II가 격리폐 모델에 사용되기 시작한 것은 Berkov의¹⁰⁾ 연구가 중요한 역할을 하였다. 이전까지 생리염 관류액을 사용 시에는 HPV 반응이 미미하거나 전혀 없는 경우가 많아 격리폐 연구에 어려움이 있었으나, 이후의 많은 연구에서 angiotensin II를 사용한 격리폐 연구가 본격적으로 시작되었다. 이 연구에서 Berkov는¹⁰⁾ 생리염 관류액을 사용한 쥐의 격리폐에서 12 nM (1 μ g)의 angiotensin II를 투여시 약 5.2 mmHg 정도의 HPV 반응의 증가를 보이며 이 효과는 약 30-60분 정도 지속되었으며 angiotensin II를 120 nM까지 증가시킬 때 HPV 반응도 이에 비례하여 증가함을 보였다. Angiotensin II는 저산소시 레닌-안지오텐신 체계의 활성화로 인해 알도스테론과 함께 혈중 농도가 증가되며, 알도스테론은 수분 축적으로 인해 부종을 일으키고, angiotensin II는 체순환뿐 아니라 폐순환의 저항을 증가시켜 폐성심을 일으킨다. 장시간동안 저산소증에 노출되는 고산병이나 폐부전과 같은 질환에서 혈 중 angiotensin II 치가 정상인에 비해 높으며, angiotensin II는 체순환보다 폐순환에 더 민감하게 작용하는 것으로 나타났다.¹¹⁾ 이로 인해

angiotensin II가 HPV의 기전과 관련이 있을 것으로 생각하기도 하였으나, McMurtry는¹²⁾ 혈액 관류 모델에서 angiotensin II 길항제를 사용하거나 angiotensin II의 생성을 억제할 경우에 HPV가 억제되지 않았다는 연구 결과를 보여 angiotensin II가 HPV의 기전과는 무관하다고 하였다. 또한 개의 in vivo 실험에서도 angiotensin II의 억제제인 사랄라진(saralasin acetate)를 투여 시 HPV가 감소되지 않는 것으로 보아 angiotensin II가 HPV와 연관성이 없음을 제기되기도 했다.¹³⁾ 또한 장기간 저산소에 노출된 쥐에 angiotensin II를 지속 정주 시 오히려 폐동맥압이 감소하였으며 인도메타신(indomethacin)을 동반 투여 시 폐동맥압이 감소하지 않는 것으로 보아 angiotensin II가 프로스타글란딘을 유리시켜 오히려 폐동맥의 이완을 일으킨다고 주장하였다.¹⁴⁾ 이와 같은 angiotensin II에 대한 논란성에 대해 angiotensin II가 생리염관류 모델에서 HPV를 증폭시키는 것은 HPV의 기전에 작용하는 것이 아니라 혈관의 반응성을 증가시키는데 기인하는 것이며 angiotensin II에 의한 폐혈관 수축이 저산소 기전에 국한된 것이 아니기 때문에 angiotensin II에 의한 폐혈관 수축이 HPV를 해석하는데 혼돈을 줄 수 있으므로 사용에 주의가 필요하다는 의견도 있다.¹²⁾ 또한 기존의 격리폐 연구가 쥐에서 angiotensin II를 전처치한 후 HPV 반응을 관찰한 경우가 대부분이며 그 외 토끼나 다른 동물에서는 angiotensin II를 투여한 경우가 드물어서 이들 동물에서의 angiotensin II의 역할은 불분명하다.

이와 같은 점들을 고려할 때 격리폐 연구 방법에서 HPV 반응에 영향을 미칠 수 있는 요소들에 대한 재고가 필요하다 하겠다. 이를 위해 본 연구자들은 인간의 폐혈관 구조와 유사한 해부학적 구조를 가지는 토끼를 실험 동물로 선택하여 혈액 관류액을 사용 시 angiotensin II가 HPV에 어떤 영향을 미치는지를 연구하고자 하였다.

대상 및 방법

연구 대상

체중 2.7-3.6 kg 사이의 토끼(New Zealand white) 28마리를 각기 deoxyglucose 투여군(n = 14), calcium 투여군(n = 14)으로 나누고 각 군을 다시 안지오텐신 투여군(n = 7)과 비투여군(n = 7)으로 나누었다. 표본수 산출근거는 다음과 같다.¹⁶⁾ α (α) = 0.05, β (β) = 0.20, 폐동맥압의 차이 (ΔP) (δ) = 2 mmHg, pooled SD of ΔP = 1.3 mmHg¹⁵⁾; 표본수(n) = $(2[Z_{\alpha/(k-1)} + Z_{\beta}]^2 \sigma^2) / \delta^2 = 6.65$.

연구 방법

격리폐 순환: 실험실 환경에서 적응시킨 후 실험동물에게 마취 전 투약 없이 ketamine 40 mg/kg과 xylazine 8 mg/kg을

근주한 후 귀의 정맥에 24 G 캐놀라로 정맥로를 확보하고 lidocaine을 이용한 국소마취하에 기관절개술을 시행하여 내경 3.0 mm의 기관지튜브를 삽관하였다. Vecuronium 1 mg을 정주하여 근육이완을 시킨 후 동물용 인공호흡기(Harvard Apparatus Respirator[®], Harvard Apparatus, USA)를 사용하여 일회호흡량은 10 ml/kg, 분당호흡수는 40회로 21% 산소와 5% 이산화탄소, 균형질소가 혼합된 가스로 조절호흡을 시행하였다.

헤파린 300 IU/kg을 정주한 후 흉골절개술을 시행하고 12 Fr wire-reinforced venous catheter (Stöckert Instrumente, Germany)를 우심실을 절개하여 폐동맥에 삽관하였다. 14 Fr wire-reinforced venous catheter (Stöckert Instrumente, Germany)를 좌심실을 절개하여 좌심방에 삽관한 후 U-tape을 이용하여 폐동맥과 대동맥 기시부를 묶어 혈류를 차단하여 전신순환을 격리시켜 폐순환을 시켰다(Fig. 1).¹⁷⁾ 폐순환은 roller pump (Cobe, Stöckert Instrumente, Germany)를 이용하여 유량을 30 ml/kg/min의 속도로 일정하게 관류시켰다. 좌심방으로 돌아오는 혈액은 좌심방압이 0 mmHg가 되도록 여유용기(reservoir)를 위치시켜 중력에 의하여 수동적으로 배액시켰다. 관류액은 NaCl (119 mM), KCl (4.7 mM), MgSO₄ (1.17 mM), NaHCO₃ (22.61 mM), KH₂PO₄ (1.18 mM), CaCl₂ (3.2 mM)을 포함하는 생리적염용액 100 ml에 insulin 20 IU, dextrose 100 mg, bovine serum albumin 3 g을 혼합하였다. 관류에 사용되는 회로 내의 용적과 폐순환의 용적, 여유용기의 용적을 미리 측정하여 100 ml가 순환하도록 하고, 약물의 농도는 이 용적을 기준으로 계산하였다. 토끼를 올려 놓을 침대에 향온대를 깔고 여유용기에 있는 관류액의 온도는 heated water bath로 38°C로 유지시키며, 토끼의 개방된 흉강은 투명한 비닐로 덮어 폐의 습도를 유지하고 적외선 등(lamp)을 조사하여 흉강의 온도를 38°C로 유지하도록 하였다. 폐동맥압, 좌심방압과 기도압은 각 관의 side arm을 통하여 모니터(Datascope2000, Datex, USA)로 측정하고 모든 압력 측정은 좌심방 높이에서 제로점을 맞추었다.

저산소성 폐동맥 수축 유발: 모든 수술 조작이 끝나고 정상산소가스를 흡입시키면서 15분이 지난 후에 동맥혈가스 분석을 시행하여 산염기상태를 교정하고 이산화탄소분압이 약 40 mmHg가 되도록 환기량을 조절한 후 15분을 더 기다려 폐순환을 안정되도록 하였다. 이때 육안으로 보아 양쪽 폐 모두 무기폐나 폐울혈, 폐부종 등이 없이 균일하게 백색을 띠고, 폐동맥압(P_{PA})이 25 mmHg 이하이며, 30분 동안 P_{PA}와 기도내압이 큰 변화없이 일정하게 유지되며, 여유용기의 혈액량이 줄어들지 않고 일정하게 유지되어 격리폐가 적절히 유지되는 경우만을 연구에 포함하였다. 이때의 폐동맥압(P₀), 기도내압을 기록하고 폐동맥혈 가스 분석을 시행하였다.

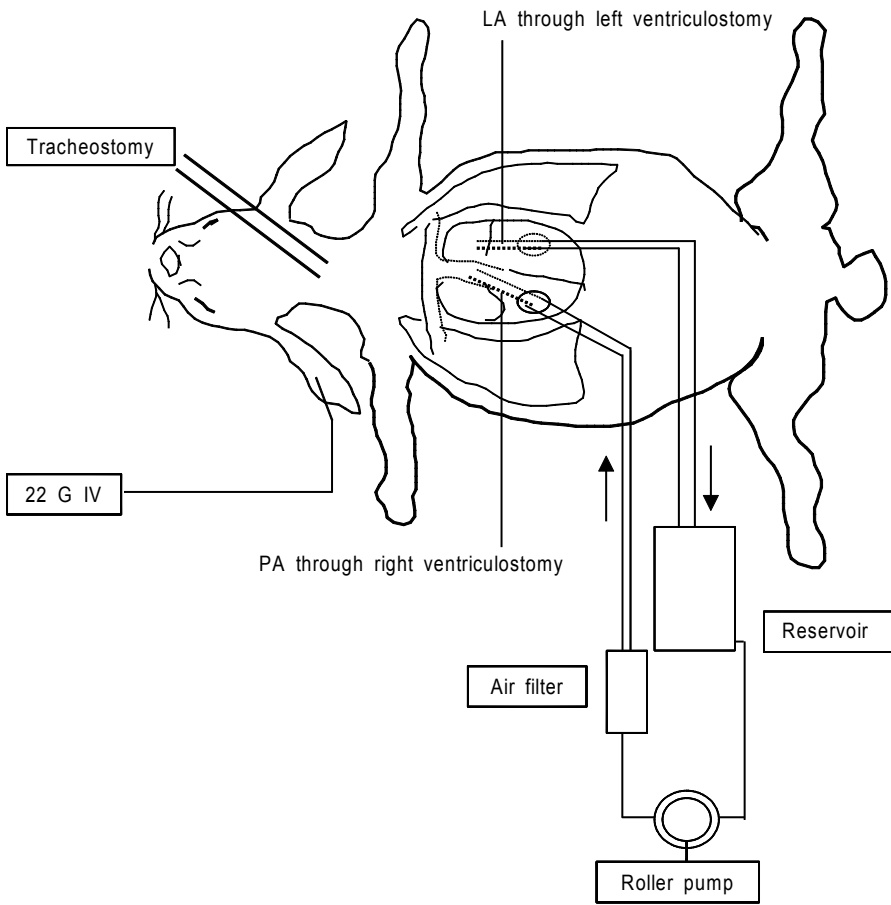


Fig. 1. Diagram of the perfusion apparatus in isolated rabbit lung (From “Comparison of the effects of nitroglycerin and nitroprusside on hypoxic pulmonary vasoconstriction in the Isolated rabbit lung” by Choi IH et al. Korean Journal of Anesthesiology 1999; 37: 144-52. Reprinted with permission). The perfusate in the reservoir is re-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.

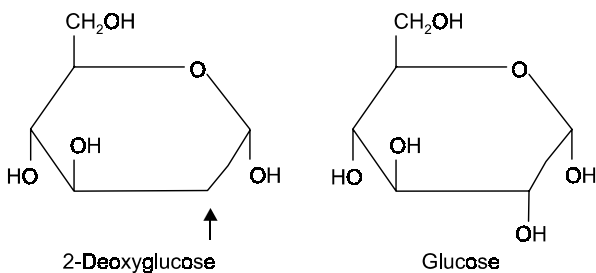


Fig. 2. Chemical structures of 2-deoxyglucose and glucose. 2-Deoxyglucose has no hydroxyl group on the second carbon (arrow). This change in chemical structure prevents isomerization of 2-deoxyglucose-6-phosphate to fructose-6-phosphate, thereby inhibiting glycolysis.

그 후 저산소가스를 투여하여 이때의 P_{PA} 의 최대치를 관찰하고 다시 정상산소와 저산소가스를 교대로 투여하고 각각의 P_{PA} 의 최대 반응치를 기록하였다. 2회에 걸친 저산소 반응에서의 P_{PA} 의 변화치(저산소시의 P_{PA} - 정상산소시의 P_{PA} , ΔP_{base})를 구하였다.

연구에 사용된 정상 산소 가스는 21% 산소, 5% 이산화탄소와 균형질소를 혼합한 가스를 사용하였으며, 저산소 가스는 3% 산소, 5% 이산화탄소와 균형질소를 혼합한 가스를 사용하였다. 또한 정상 산소 가스와 저산소 가스의 투여는 5분씩 교대로 시행하였다.

Angiotensin II의 용량 결정: 기본 저산소 반응 측정 후 angiotensin II의 용량을 4, 8, 16 μ g으로 증량하여 저산소 반응의 변화를 관찰한 후 최적 용량을 정한다.

약물 투여: 실험 동물을 약물 투여에 따라 다음과 같이 4개의 군으로 나누어 연구를 진행하였다. 모든 약물은 정상 산소 상태에서 투여하였으며, 약물 투여 후 5분 후에 저산소를 투여하였다. 실험에 사용된 모든 약물은 Sigma사(USA)의 제품을 사용하였다.

제1군(DOG 군): 2-deoxyglucose (Fig. 2, 3)

제2군(AG-DOG 군): 2-deoxyglucose with angiotensin II

제3군(CA 군): calcium

제4군(AG-CA 군): calcium with angiotensin II

(제1군) DOG 군(n = 7): ΔP_{base} 를 구한 후, 시간에 의한

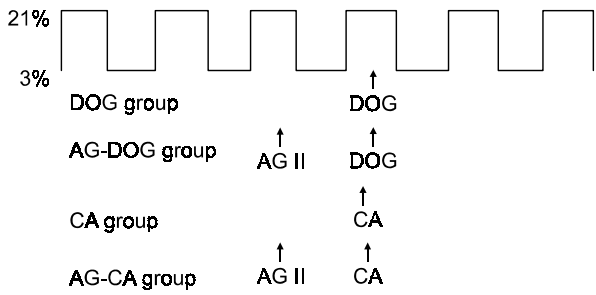


Fig. 3. Schematic diagram of the experimental process. In the AG-DOG group deoxyglucose was added to reservoir after angiotensin II injected through the afferent cannula, and in the DOG group only deoxyglucose was mixed into reservoir. In the AG-CA group calcium was injected through afferent cannula after angiotensin II injection, and in the CA group only calcium was administered. DOG: deoxyglucose, CA: calcium, AG II: angiotensin II.

영향을 배제하기 위하여 기본 저산소 반응을 추가로 1회 더 시행하였다. 이후 정상산소 상태에서 2-deoxyglucose 100 mg을 관류액에 투여한 후 저산소가스를 투여하여 P_{PA}의 최대 증가치를 관찰하였다. 다시 정상산소와 저산소를 교대로 공급하며 P_{PA}의 변화를 관찰하였다.

(제2군) AG-DOG 군(n = 7): ΔP_{base}를 구한 후, angiotensin II를 폐동맥에 연결된 캐놀라를 통해 주사 후 P_{PA}의 증가를 기록하고, 저산소가스를 투여하며 P_{PA}의 최대 증가치를 구하여 angiotensin II의 HPV에 대한 영향을 관찰하였다. 그 후 정상산소 상태에서 2-deoxyglucose 100 mg를 투여한 후 저산소가스를 투여하여 P_{PA}의 변화를 관찰하고 정상산소와 저산소시의 P_{PA}의 차이를 구하였다. 다시 정상산소와 저산소를 교대로 공급하며 P_{PA}의 변화를 관찰하였다.

(제3군) CA 군(n = 7): ΔP_{base}를 구한 후, 시간에 의한 영향을 배제하기 위하여 기본 저산소 반응을 추가로 1회 더 시행하여 AG-CA 군과의 시간적 변이를 배제하였다. 이후 정상 산소 상태에서 calcium 0.1 mM을 투여한 후 저산소가스를 투여하여 P_{PA}의 변화를 관찰하고 정상산소와 저산소시의 P_{PA}의 차이를 구하였다. 다시 정상산소와 저산소를 교대로 공급하며 P_{PA}의 변화를 관찰하였다.

(제4군) AG-CA 군(n = 7): ΔP_{base}를 구한 후, angiotensin II를 투여한 후 저산소 가스를 투여하여 P_{PA}의 최대 증가치를 기록하고, calcium 0.1 mM을 투여한 후 저산소 가스를 공급하며 P_{PA}의 변화를 관찰하고 정상산소와 저산소 시의 P_{PA}의 차이를 구하였다. 다시 정상산소와 저산소를 교대로 공급하며 P_{PA}의 변화를 관찰하였다.

AG-DOG 군에서 angiotensin II의 용량에 따른 HPV의 변화: Angiotensin II의 용량을 4, 8, 16μg으로 증량하여 위의 AG-DOG 군에서의 과정을 반복하여 상호 비교하였다.

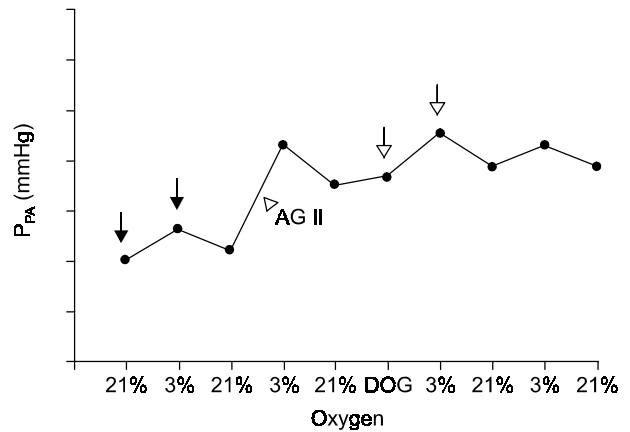


Fig. 4. Calculation of ratios from measured pulmonary arterial pressure. ΔP_{base} calculated from the difference between black arrows. ΔP of hypoxic response calculated from the difference between white arrows. The lower black arrow means P₀. P_c = ΔP × 100/P_{PA} at normoxia, P_β = ΔP×100/ΔP_{base}, P_v = P_{PA} at hypoxia/P₀. P_{PA}: pulmonary arterial pressure, AG II: angiotensin II, DOG: deoxyglucose.

격리폐의 생리적 생존(viability) 여부의 평가: DOG군과 AG-DOG군에서 위의 모든 과정이 끝난 후 저산소 상태에서 glucose 300 mg을 여유용기에 첨가한 후 P_{PA}의 변화를 관찰한 후 정상 산소로 바꾼 후 P_{PA}의 변화를 기록하였다.

결과 분석

PPA 변화 절대치의 비교: 모든 군에서 처음 측정된 P_{PA}를 제로점으로 하여 이후의 P_{PA}와의 차를 구한 다음 DOG 군과 AG-DOG 군을 상호 비교하고, CA 군과 AG-CA 군을 상호 비교하였다.

모든 군에서 각각의 저산소 자극 시의 P_{PA}를 측정하여 이를 토대로 다음과 같이 세 가지의 비율을 구하였다(Fig. 4).

- ① 저산소 자극 직전의 P_{PA}에 대한 ΔP의 비율

$$P_0 (\%) = \frac{\Delta P}{\text{pressure at normoxia}} \times 100$$

- ② ΔP_{base}에 대한 ΔP의 비율

$$P_\beta (\%) = \frac{\Delta P}{\Delta P_{\text{base}}} \times 100$$

- ③ P₀와 저산소 시의 P_{PA}와의 차이에 대한 비율

$$P_v = \frac{[P_{PA} - P_0]}{P_0}$$

- ΔP (mmHg) = P_{PA} at hypoxia - P_{PA} at normoxia
- ΔP_{base} (mmHg) = ΔP measured as baseline
- P₀ (mmHg) = P_{PA} measured at first time

위의 세 가지 비율(P₀, P_β, P_v)을 angiotensin II를 투여한 군과 투여하지 않은 군 간에 상호 비교하였다.

통계: 모든 자료는 repeated measures ANOVA (SPSS 10.07)

를 이용하여 통계 처리하였으며, $P < 0.05$ 일 때 유의한 것으로 보고 검정력은 80%로 하였다.

결 과

모든 연구 개체에서 관류액의 pH는 7.32-7.41, PCO_2 는 40-43 mmHg로 정상 산염기 상태를 유지하였으며, 관류액 및 흉강 내 온도는 37.5-38°C로 일정하게 유지되었다. 관류액의 PO_2 는 정상 산소 흡입시 146-170 mmHg, 저산소성 가스 흡입 시 35-53 mmHg를 유지하였으며, 전 과정을 통하여 최대 흡기압이 5-7 mmHg로 일정하게 유지되었음을 보여 격리 폐가 정상적인 조건이었음을 나타내었다.

수술 조작이 끝나고 측정된 P_{PA} 는 12-22 mmHg 범위 (16.3 ± 3.4 mmHg)였으며, 기준치로 측정된 저산소성 폐동맥 수축(ΔP_{base})은 1.3 ± 0.5 mmHg로 각 군 간의 차이가 없었다.

Angiotensin II의 용량 결정

4, 8, 16 μ g 모두에서 P_{PA} 가 증가하였고, P_a 의 비교 시 4 μ g과 8 μ g에서는 첫 번째 HPV는 기준치보다 증가하였으나 ($P < 0.05$) 두 번째 HPV부터는 감소하였으며, 16 μ g에서는 HPV가 변화가 없었다. 4 μ g과 8 μ g 간에는 차이가 없었다 (Fig. 5, 6). 따라서 본 연구에서는 angiotensin II의 투여 용량을 4 μ g으로 정하였다.

DOG군과 AG-DOG군의 비교

P_{PA} 변화 절대값 비교: AG-DOG 군에서는 angiotensin II의 투여 이후 정상 산소로 환원 시에도 기존 수준으로 감소하

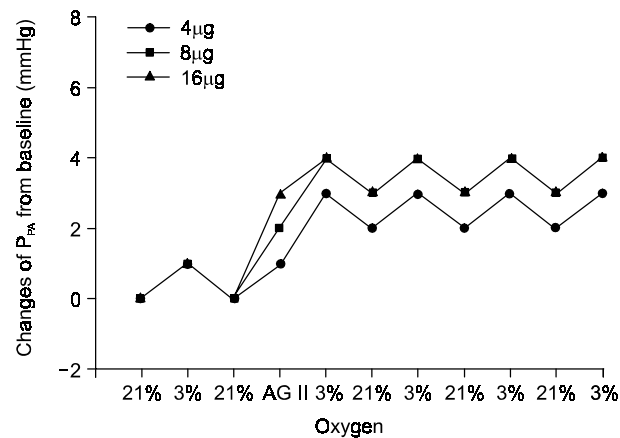


Fig. 5. Changes of P_{PA} from baseline according to dose of angiotensin II. Pulmonary arterial pressure elevated after angiotensin II administration. There was no statistical difference between groups. P_{PA} : pulmonary arterial pressure, AG II: angiotensin II.

지 않음을 보여 DOG 군에서보다 P_{PA} 가 높은 것으로 나타났다($P < 0.05$, Fig. 7).

P_a (저산소 투여 직전의 P_{PA} 에 대한 ΔP 의 비율): 약물 투여 전의 ΔP_{base} 의 P_a 는 DOG 군에서는 $8.3 \pm 0.9\%$, AG-DOG 군에서는 $7.5 \pm 0.6\%$ 였으며, deoxyglucose 투여 후 첫 번째 HPV에서의 P_a 는 DOG 군에서는 $10.9 \pm 0.7\%$ 로 유의한 증가를 보였으나($P < 0.05$), AG-DOG 군에서는 $8.9 \pm 1.2\%$ 로 deoxyglucose 투여 전과 큰 차이를 보이지 않았

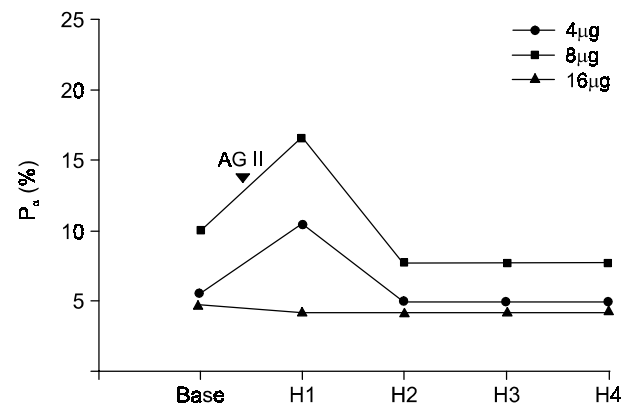


Fig. 6. Comparison of P_a according to dose of angiotensin II. 4 and 8 μ g of angiotensin II augmented only the first HPV ($P < 0.05$). But 16 μ g of angiotensin II didn't make any change. The arrow means angiotensin II administration. P_a : ratio of hypoxic response to pulmonary arterial pressure at normoxia, H1: the first hypoxic challenge after addition of angiotensin II, H2: the second hypoxic challenge after addition of angiotensin II, H3: the third hypoxic challenge after addition of angiotensin II, H4: the fourth hypoxic challenge after addition of angiotensin II.

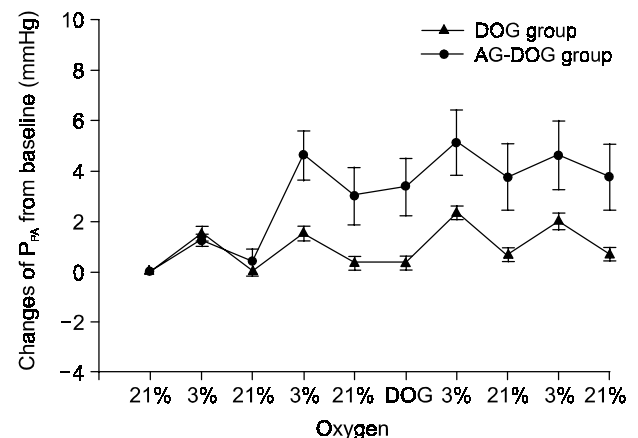


Fig. 7. Changes of pulmonary arterial pressure from baseline in the DOG and the AG-DOG group. After angiotensin II administration (arrow), pulmonary arterial pressure increased ($P < 0.05$). P_{PA} : pulmonary arterial pressure, DOG: deoxyglucose, AG: angiotensin II.

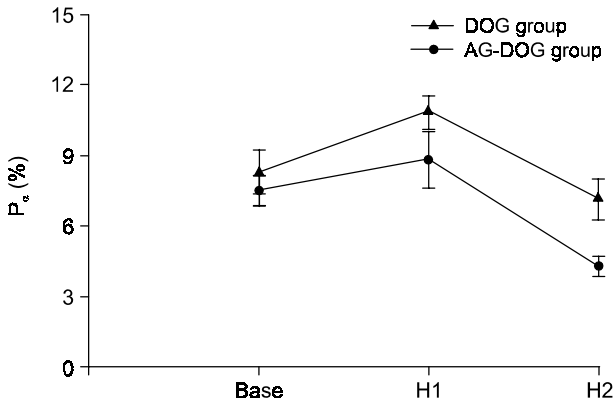


Fig. 8. Comparison of P_z between the DOG and the AG-DOG group. P_z increased at H1 and decreased at H2 in both group. P_z in the DOG group was higher than in the AG-DOG group, but didn't show significant difference. P_z : ratio of hypoxic response to pulmonary arterial pressure at normoxia, H1: the first hypoxic challenge after addition of deoxyglucose, H2: the second hypoxic challenge after addition of deoxyglucose, DOG: deoxyglucose, AG: angiotensin II.

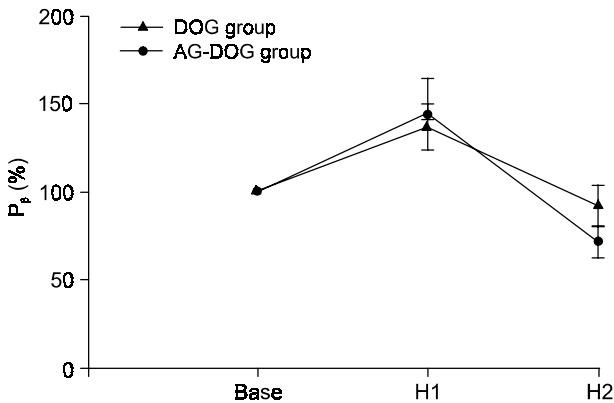


Fig. 9. Comparison of P_p between the DOG and the AG-DOG group. P_p increased at H1 and decreased at H2 in both group. But there was no difference between groups. P_p : ratio of hypoxic response to baseline hypoxic response, H1: the first hypoxic challenge after addition of deoxyglucose, H2: the second hypoxic challenge after addition of deoxyglucose, DOG: deoxyglucose, AG: angiotensin II.

다. Deoxyglucose 투여 후 두 번째 HPV에서의 P_o 는 DOG 군에서는 $7.1 \pm 0.9\%$, AG-DOG 군에서는 $4.3 \pm 0.4\%$ 로 첫 번째 HPV에서의 P_o 에 비해 감소하였으며, AG-DOG 군에서 감소 정도가 더 크게 나타났다($P < 0.05$, Fig. 8).

P_p (ΔP_{base} 에 대한 ΔP 의 비율): 첫 번째 HPV에서의 P_p 는 DOG 군에서는 $137.1 \pm 12.5\%$, AG-DOG 군에서는 $144.4 \pm 20.1\%$ 로 ΔP_{base} 에 비해 증가하였으며, 두 번째 HPV에서의 P_p 는 DOG 군에서는 $91.4 \pm 12.3\%$, AG-DOG 군에서는 $71.4 \pm 8.8\%$ 로 DOG 군에서 더 높았으며, AG-

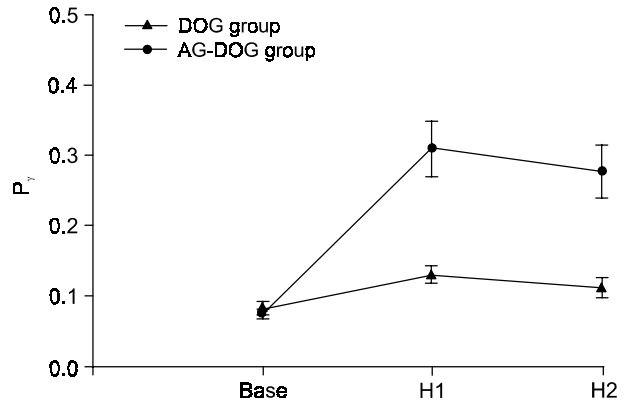


Fig. 10. Comparison of P_v between the DOG and the AG-DOG group. P_v increased at H1 in the AG-DOG group ($P < 0.05$). P_v : ratio of pulmonary arterial pressure at hypoxia to baseline pulmonary arterial pressure, H1: the first hypoxic challenge after addition of deoxyglucose, H2: the second hypoxic challenge after addition of deoxyglucose, DOG: deoxyglucose, AG: angiotensin II.

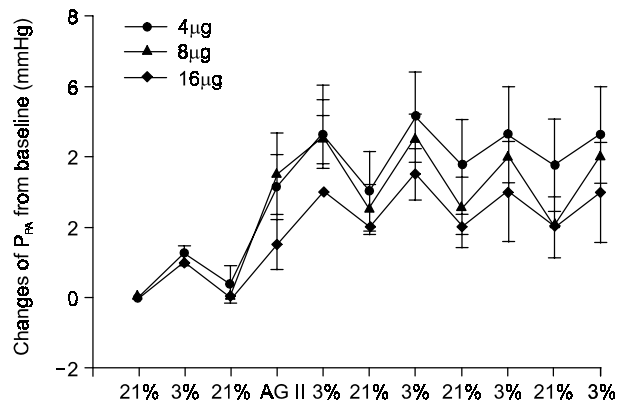


Fig. 11. Changes of P_{PA} from baseline according at different dose of angiotensin II in the AG-DOG group. It shows that increase of angiotensin II from $4\mu g$ to $16\mu g$ results in decrease of the changes of P_{PA} . But there was no significant difference between groups. P_{PA} : pulmonary arterial pressure, AG II: angiotensin II, DOG: deoxyglucose.

DOG 군에서는 첫 번째 HPV에서의 P_p 에 비해 유의한 감소를 보였으나($P < 0.05$), 양 군간의 차이는 보이지 않았다 (Fig. 9).

P_v (처음 측정된 P_{PA} 에 대한 ΔP 의 비율): ΔP_{base} 의 P_v 는 DOG 군에서는 0.08 ± 0.01 , AG-DOG 군에서는 0.08 ± 0.01 로 양 군간에 차이가 없었다. Deoxyglucose 투여 후 첫 번째 HPV에서의 P_v 는 DOG 군에서는 0.13 ± 0.01 , AG-DOG 군에서는 0.31 ± 0.04 , 두 번째 HPV에서의 P_v 는 DOG 군에서는 0.11 ± 0.01 , AG-DOG 군에서는 0.28 ± 0.04 로 AG-DOG 군에서 더 높게 나타났다($P < 0.05$, Fig. 10).

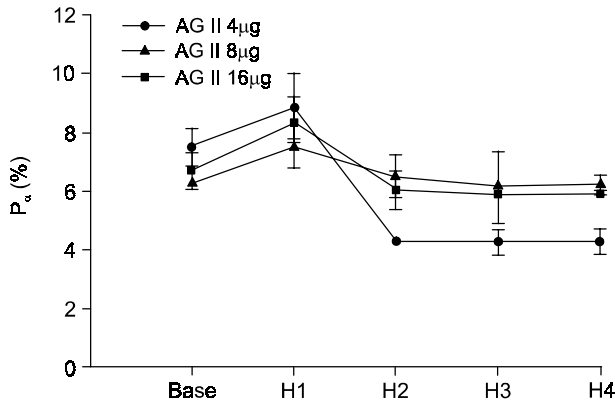


Fig. 12. Comparison of P_a at different dose of angiotensin in the AG-DOG group. Angiotensin II augmented the first hypoxic response in 4µg and 16µg groups, but attenuated hypoxic response after then in all groups. However there was no significant difference between groups. The arrow indicates the administration of angiotensin II and deoxyglucose. P_a : ratio of hypoxic response to pulmonary arterial pressure at normoxia, H1: the first hypoxic challenge after addition of deoxyglucose, H2: the second hypoxic challenge after addition of deoxyglucose, H3: the third hypoxic challenge after addition of deoxyglucose, H4: the fourth hypoxic challenge after addition of deoxyglucose.

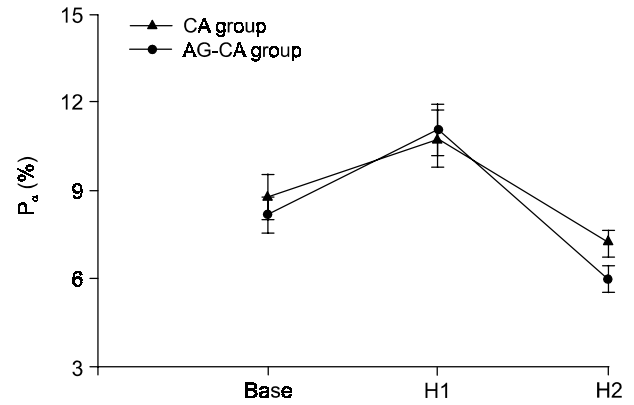


Fig. 14. Comparison of P_a between the CA and the AG-CA group. P_a increased at H1 and decreased at H2 in the AG-CA group. There was no difference between groups. P_a : ratio of hypoxic response to pulmonary arterial pressure at normoxia, H1: the first hypoxic challenge after addition of calcium, H2: the second hypoxic challenge after addition of calcium, CA: calcium, AG: angiotensin II.

후의 HPV에서 angiotensin II의 용량에 따른 변화는 보이지 않았다(Fig. 11, 12).

CA 군과 AG-CA 군의 비교

P_{PA} 변화 절대값 비교: AG-CA 군에서는 angiotensin II의 투여 후 P_{PA} 가 증가하여 이후 정상 산소로 환원 시에도 기존 수준으로 감소하지 않음을 보여 CA 군에서보다 P_{PA} 가 높은 것으로 나타났다($P < 0.05$, Fig. 13).

P_a (저산소 투여 전의 P_{PA} 에 대한 ΔP 의 비율): 약물 투여 전의 ΔP_{base} 의 P_a 는 CA 군에서는 $9.1 \pm 0.8\%$, AG-CA 군에서는 $8.2 \pm 0.6\%$ 였으며, calcium 투여 후 첫 번째 HPV에서의 P_a 는 CA 군에서는 $10.8 \pm 1.0\%$, AG-CA 군에서는 $11.1 \pm 0.9\%$ 였고, 두 번째 HPV에서의 P_a 는 CA 군에서는 $7.2 \pm 0.4\%$, AG-CA 군에서는 $6.0 \pm 0.5\%$ 로 첫 번째 HPV에서의 P_a 에 비해 감소하였으며, 두 군 간의 유의한 차이가 없었다(Fig. 14).

P_β (ΔP_{base} 에 대한 ΔP 의 비율): 첫 번째 HPV에서의 P_β 는 CA 군에서는 $180.7 \pm 15.2\%$, AG-CA 군에서는 $160.7 \pm 9.9\%$ 로 ΔP_{base} 에 비해 증가하였으며($P = 0.02$), 두 번째 HPV에서의 P_β 는 CA 군에서는 $65.9 \pm 5.8\%$, AG-CA 군에서는 $91.0 \pm 5.2\%$ 로 첫 번째 HPV에서보다 감소하였다($P < 0.05$). 그러나 두 군 간에 통계적 유의성은 보이지 않았다(Fig. 15).

P_v (처음 측정된 P_{PA} 에 대한 ΔP 의 비율): ΔP_{base} 의 P_v 는 CA 군에서는 0.10 ± 0.01 , AG-CA 군에서는 0.09 ± 0.01 로 양 군 간에 차이가 없었다. Calcium 투여 후 첫 번째 HPV에서의 P_v 는 CA 군에서는 0.21 ± 0.01 , AG-CA 군에서는

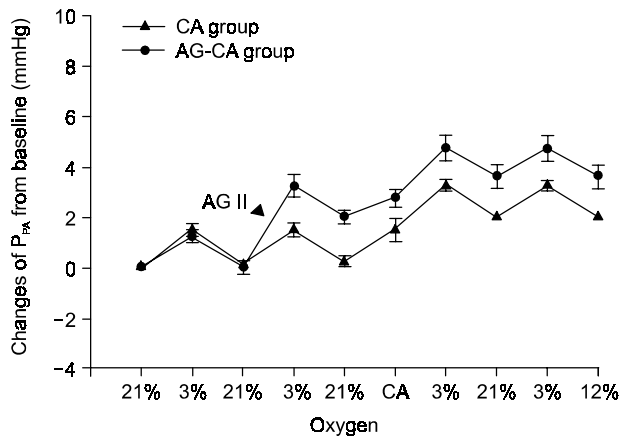


Fig. 13. Changes of pulmonary arterial pressure from baseline in the CA and the AG-CA group. Pulmonary arterial pressure increased after administration of calcium. In the AG-CA group, the increase of pulmonary arterial pressure was greater than the CA group ($P < 0.05$). The arrow means administration of angiotensin II. P_{PA} : pulmonary arterial pressure, CA: calcium, AG: angiotensin II.

AG-DOG 군에서 angiotensin II의 용량에 의한 HPV의 변화

Angiotensin II의 용량을 16µg으로 증량 투여 시 4, 8µg에서보다 폐동맥압의 증가폭이 둔화되나 Deoxyglucose 투여

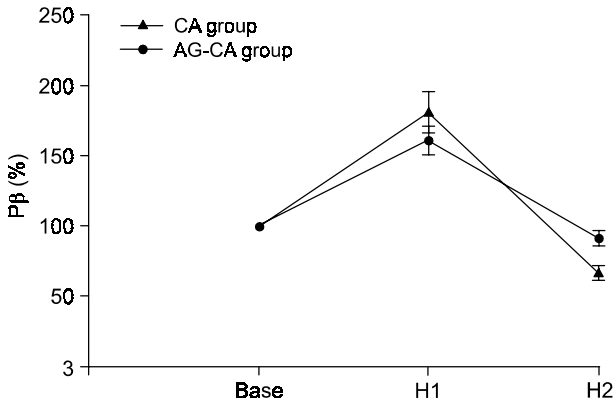


Fig. 15. Comparison of P_{β} between the CA and the AG-CA groups. P_{β} increased at H1 and decreased at H2 in both group. But there was no difference between groups. P_{β} : ratio of hypoxic response to baseline hypoxic response, H1: the first hypoxic challenge after addition of calcium, H2: the second hypoxic challenge after addition of calcium, CA: calcium, AG: angiotensin II.

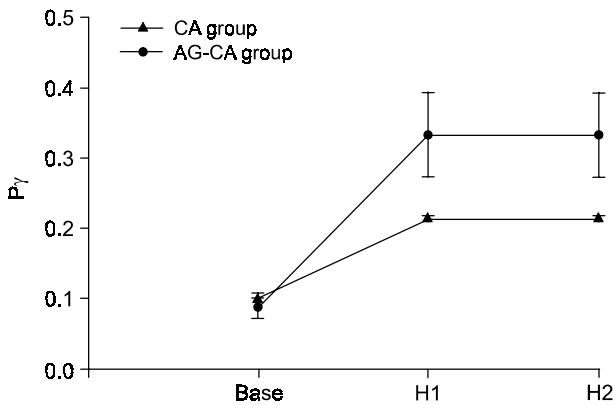


Fig. 16. Comparison of P_{γ} between the CA and the AG-CA groups. P_{γ} increased at H1 in both group, and was greater in the AG-CA group ($P < 0.05$). P_{γ} : ratio of pulmonary arterial pressure at hypoxia to baseline pulmonary arterial pressure, H1: the first hypoxic challenge after addition of calcium, H2: the second hypoxic challenge after addition of calcium, CA: calcium, AG: angiotensin II.

0.33 ± 0.06 으로 ΔP_{base} 의 P_{γ} 에 비해 증가하였으며, CA 군에 비해 AG-CA 군에서 유의하게 높았다($P < 0.05$). 두 번째 HPV에서의 P_{γ} 는 CA 군에서는 0.21 ± 0.01 , AG-CA 군에서는 0.33 ± 0.06 으로 첫 번째 HPV에서와 변화가 없었다(Fig. 16).

격리폐의 생리적 생존 여부 평가

DOG 군에서 모든 연구 절차가 끝난 후 저산소 상태에서 glucose 300 mg 투여 시 약 6.5%의 P_{PA} 의 감소를 보였으며, 이후 정상 산소로 환원 시 5%의 P_{PA} 의 감소를 보여, deoxy-

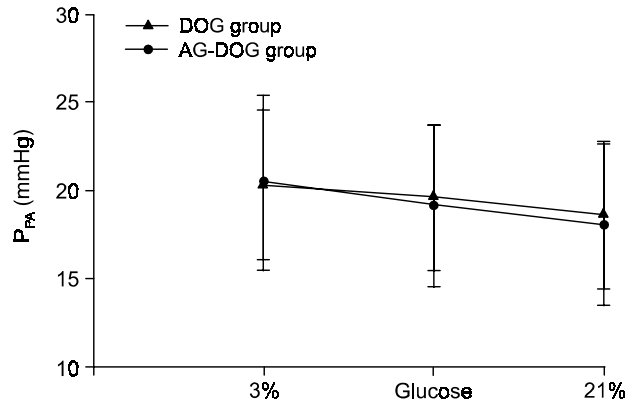


Fig. 17. Changes of pulmonary arterial pressure after glucose addition in the DOG and the AG-DOG group. Pulmonary arterial pressure decreased after glucose addition during hypoxic challenge ($P < 0.05$). It demonstrates that hypoxic response is inhibited by glucose, and isolated lung model is viable. There was no difference between groups. P_{PA} : pulmonary arterial pressure, DOG: deoxyglucose, AG: angiotensin II.

glucose의 HPV 증폭 효과가 억제됨을 보였으며 격리폐가 연구 시간 동안 생리적인 활성 상태였음을 나타냈다(Fig. 17).

고찰

폐는 전신 순환과는 달리 저산소에서 혈관이 수축되는 저산소성 폐혈관 수축(hypoxic pulmonary vasoconstriction, HPV)이라는 독특한 반응을 보인다. 이것은 폐환기가 잘 되는 부위로 폐혈류를 재분포시킴으로서 저산소증을 예방하려는 중요한 생리적 방어기전이다.¹⁸⁾ HPV는 성인에서만 아니라 폐환기가 되지 않는 태아에서도 폐혈류를 감소시켜 환기/관류의 조화를 유지하는데 중요한 역할을 한다.¹⁹⁾ 또한 간경화나 중증 폐렴과 같이 HPV 반응이 결여된 병적 상태에서는 폐 내 셉트를 증가시켜 저산소증을 초래하며, 이와는 반대로 고산병이나 폐성심과 같이 폐 저항이 오랜 기간 증가되어 있는 경우에는 폐고혈압증을 일으키는 원인이 되기도 한다.

HPV의 기전을 밝히기 위한 많은 연구가 이루어져 왔으나 정확한 기전은 아직도 불분명한 상태이다. 특히 저산소를 감지하는 기전조차도 아직 불분명하며 저산소 시 폐혈관이 어떤 과정을 통해 수축을 일으키는 지도 아직은 확실하지 않다. 현재까지는 신체 내에서 산소를 감지하고 산소의 많고 적음에 대한 신호를 보내는 세 가지 세포가 있는 것으로 알려져 있다. 그 첫째는 경동맥체의 glomus cell (type I cell)로서 이는 낮은 동맥혈 산소분압을 인지하고 뇌간을 자극, 호흡을 촉진하는 역할을 한다.²⁰⁾ 둘째는 폐점막에 있는 신경외피체(neuroepithelial body, NEB)로서, 이들은

주산기에 두드러지게 나타나 태아에서 신생아로의 전환기에 중요한 역할을 하며, 미숙아의 무호흡증이나 영아 돌연사망 증후군 등에 관련이 있을 것으로 생각된다.²¹⁾ 셋째는 폐동맥 평활근 세포로서 K^+ 통로 억제제는 HPV를 증강시키고 반대로 K^+ 통로 활성화 시에는 HPV가 억제되는 것으로 보아¹⁸⁾ 평활근 세포의 산소 감지에 K^+ 통로가 관여할 것으로 생각된다.^{22,23)}

폐동맥 평활근 세포의 K^+ 통로는 voltage-activated delayed rectifying K^+ channel, Ca^{2+} -activated K^+ channel, ATP-inhibited K^+ channel 등이 알려져 있으며,^{22,23)} 이중 Ca^{2+} -activated K^+ channel 이 HPV에 중요한 역할을 할 것으로 여겨지고 있다.²⁴⁾ 또한 저산소 시 폐동맥 평활근 세포막의 K^+ channel의 개폐에 세포 내의 redox status가 영향을 미친다는 의견도 있는데, 이는 정상적인 산화 대사동안에 만들어진 oxygen radical 이 세포 내의 환원/산화 비를 조절하며 이것이 세포 내 redox status를 결정하는 데 중요한 역할을 한다는 것이다.²⁵⁾ 이러한 세포 내의 redox status가 결국 K^+ channel에 영향을 미쳐 HPV를 일으킨다는 주장들도 있다. 즉, GSSG나 NAD와 같은 산화제는 K^+ channel을 활성화하여 K^+ channel이 열려 K^+ 의 유출이 증가하여 폐혈관 이완이 일어나며, 반대로 GSH나 NADH와 같은 환원제들은 K^+ channel을 억제하여 K^+ 의 유출을 억제하여 폐혈관의 수축을 일으킨다는 것이다.²⁶⁾ 이외에도 electron transport chain inhibitor(rotenone, antimycin A) 등이 폐동맥압을 증가시키는 것으로 보아^{24,27)} 세포의 redox status가 HPV의 기전과 관련이 있는 것으로 생각된다.

한편 대사 경로가 HPV의 기전에 관련이 있다는 의견도 있는데, 이는 쥐 격리폐 모델에서 glucose를 투여 시에는 HPV가 억제되며, deoxyglucose를 투여 시에는 HPV가 증강되고,²⁸⁾ iodoacetate나 deoxyglucose에 의해 HPV가 증폭되며,²⁹⁾ 폐동맥 평활근 세포에서도 deoxyglucose가 세포내의 Ca^{2+} 의 농도를 증가시켜 HPV를 증폭시키며,³⁰⁾ 저산소나 deoxyglucose 그리고 GSH 모두 K^+ current를 25-35% 정도 감소시킨다는 연구 결과에 힘입은 것이다.²⁶⁾ 그러나 최근 한 연구에서는 토끼의 격리폐 모델에서 deoxyglucose를 투여 시 오히려 HPV가 감소한다는 결과를 보였는데, 이들은 디옥시글루코오스의 투여 시 폐동맥압의 기저치는 상승하였으나 저산소에서 최대 폐동맥압은 정상 산소시와 같아 오히려 HPV는 감소하였음을 보여 위의 연구들과는 대조적인 결과를 보였다.³¹⁾ 그러나 이 결과만으로 deoxyglucose가 HPV에 영향을 미치지 않는다고 단정하기는 어려운데, 이는 격리폐 모델을 이용한 연구는 그 방법상의 통일된 기준이 없기 때문에 연구 결과들의 단순 비교가 쉽지 않기 때문이다. 실제로 후자의 연구는 전자들의 연구에서와는 달리 토끼의 격리폐를 사용하고, 관류액은 혈액 관류액을 사용하였

고, angiotensin II는 사용하지 않는 등 다른 연구들과는 몇 가지 방법의 차이를 보였다. 따라서 이러한 연구 방법의 차이점들이 위의 연구 결과에 어떠한 영향을 미치는 지를 알아낼 필요가 있으며, 기존의 통상적인 격리폐 연구 방법이 적절한 것인지를 검증할 필요가 있다. 이를 위해 본 연구에서는 격리폐 모델에서 실험 방법 중 연구 결과에 영향을 미칠 수 있는 요소로 앞서 말한 바와 같이 실험 동물의 종류, 관류액의 조성, 그리고 angiotensin II의 사용여부 등 세 가지를 가정하고 이들이 HPV에 어떤 영향을 미치는지를 알아보려고 하였다.

본 연구에 사용된 수술적 조작이나 관류액의 조성 등은 안원식 등의³¹⁾ 연구에서와 동일한 것이었다. 즉 동일한 마취 방법이나 수술 과정을 택하였고, 수술 조작이 끝나고 21% 산소, 5% 이산화탄소 및 균형 질소가 포함된 혼합 가스를 흡입시키며 관류액의 가스 분석을 시행하여 pH가 7.40이 되도록 중탄산나트륨을 첨가하여 관류액을 일정한 상태를 유지토록 하였고, 관류액의 온도를 38°C를 유지하도록 하였으며, 관류액은 혈액을 함유한 생리염 용액을 사용하였다. 따라서 격리폐 모델에서 연구 결과에 영향을 미칠 수 있는 것으로 생각되는 세 가지 인자 중 관류액의 종류는 본 연구에서는 배제할 수 있을 것으로 사료된다.

본 연구에서는 저산소와 정상 산소를 5분씩 교대로 흡입시켜 HPV 반응을 관찰하였는데, 이는 쥐의 격리폐 모델에서 정상 산소에서 저산소로 가스를 바꾸면 기도 내 산소 농도가 감소 후 약 7초 후에 폐동맥압이 상승하며 이후 200초 후면 최대치에 이르고 300초 정도면 plateau에 이르는 연구 결과에 근거한 것이다.³²⁾ 이들에 의하면 저산소에서 다시 정상 산소로 바꿀 때도 역시 수 초 내에 폐동맥압이 감소하는 등 기도 내 산소 농도의 변화에 폐동맥압이 민감하게 반응한다고 한다. 토끼의 격리폐 모델에서도 이는 마찬가지이며 저산소 투여 후 10-15초 후부터 폐동맥압이 상승하기 시작하며, 다시 산소 농도를 높인 경우에도 10-15초 정도면 폐동맥압이 감소하는 등 폐동맥압이 산소 농도에 민감하게 반응한다고 한다. 본 연구에서는 폐동맥압의 변화가 위의 연구들에서보다는 조금 늦게 나타난 편이었으나, 대체로 산소 농도를 바꾼 후 약 30초에서 1분 이내에 폐동맥압의 변동이 시작되었다.

본 연구에서는 약제를 투여하는 방법에 있어 angiotensin II와 calcium 등은 폐동맥 카테터를 통해 직접 1회 주사하였고 deoxyglucose는 여유용기에 섞는 방법을 택하였다. 이는 문헌상에서 격리폐 모델에서의 약제의 투여에 대한 지침을 찾을 수가 없었고, 대부분의 연구에서 angiotensin II이나 calcium과 같이 agonist로 작용하는 약제들은 폐동맥에 직접 주입하고 기타 대사 억제 약물이나 이온 통로 억제제와 같이 억제 기능을 갖는 약제들은 여유용기에 섞는 방법을 택

하고 있기 때문이었다.⁸⁾ 이처럼 약제에 따라 투여 방법이 다른 이유는 문헌상에 거론된 이유는 없으나 아마도 혈관 수축제와 같은 agonist들은 직접 동맥을 통해 주사함으로써 빠른 작용을 나타내도록 하고, 대사 억제제나 이온 통로 억제제 등은 여유용기에 투여함으로써 관류액 내에 빠르고 균일하게 섞여서 관류액 내 농도를 일정하게 유지하려는 의도가 아닐까 추측하였다.

본 연구의 예비 실험에서는 1-3 μ g의 angiotensin II의 투여는 폐동맥압의 변화를 일으키지 않았다. 따라서 angiotensin II의 용량을 4 μ g, 8 μ g, 16 μ g으로 증량 시 폐동맥압의 증가 정도는 세 용량 모두에서 차이가 없었으나 16 μ g에서 HPV 반응이 감소하였다. 이러한 결과에 근거하여 본 연구에서는 angiotensin II의 투여량을 4 μ g으로 결정하였다. 또한 4 μ g과 8 μ g에서는 angiotensin II의 투여 후 첫 번째 HPV는 증가하였으나 이후의 HPV는 감소하였다. 본 연구에서는 AG-DOG 군에서 angiotensin II의 용량을 변화시킴으로써 deoxyglucose와 angiotensin II의 용량 간의 유의성을 알아보고자 하였는데, 세 가지 용량 모두에서 폐동맥압의 기저치가 증가하였으며, 4, 8 μ g에서는 첫 번째 HPV가 증가하고 두 번째 HPV부터는 감소하는 결과를 보였다. 그러나 16 μ g에서는 폐동맥압의 기저치가 오히려 더 감소하였으며 HPV도 증폭되지 않았다. 이것은 전술한 angiotensin II만을 투여한 후의 HPV와 같은 맥락을 보이는 것으로써, 쥐의 격리폐에서 angiotensin II의 용량에 따라 HPV가 비례하여 증가한다는 기존의 연구와는 반대의 결과를 보인 것이다.¹⁰⁾ 이같은 결과는 토끼의 격리폐에서 angiotensin II의 용량이 16 μ g 이상으로 증가 시에는 혈관의 반응성이 떨어짐을 나타내는 것이다.

또한 본 연구에서는 deoxyglucose를 투여한 군에서 모든 연구 과정이 끝난 후 저산소 상태에서 glucose를 투여하여 deoxyglucose의 작용을 역전시킨 결과 glucose 투여 후 폐동맥압이 감소하여 glucose에 의해 HPV가 억제되는 현상을 볼 수 있었다. 이로써 전체 연구 과정이 진행되는 동안에 격리폐가 생리적으로 활성 상태였음을 알 수 있었다. 또한 deoxyglucose 투여 후의 폐동맥압의 상승이 포도당 대사 과정의 억제에 의한 것임을 알 수 있었으며, 이 또한 쥐나 토끼의 격리폐에서 deoxyglucose에 의한 저산소 반응의 증폭 효과가 glucose에 의해 억제되었다는 연구들과 같은 결과를 보인 것이다.^{29,31)}

본 연구에서는 약제의 투여 후 두 번째 HPV 반응이 감소하는 반응을 보였는데, 이에 대한 원인으로 본 저자는 실험 동물의 종류를 생각하였다. 위와 같이 폐동맥압의 기저치가 상승하고 기존 수준으로 회복되지 않는 것은 폐동맥압의 이완이 제대로 되지 않음을 뜻하는 것으로써, 폐동맥압의 기저치가 약제나 저산소 자극에 의해 상승하는 것은 토

끼 뿐 아니라 쥐의 격리폐 연구에서도 보고된 바가 있으나, HPV가 감소하는 것은 안원식 등이³¹⁾ 토끼의 격리폐에서 보고한 것이 처음이다. 또한 앞서 언급한 바와 같이 angiotensin II의 용량이 증가함에 따라 오히려 폐혈관의 반응성이 떨어지는 것도 쥐의 격리폐에서와는 차이를 보인 것이다. 따라서 본 연구에서의 HPV 감소 현상에는 토끼의 폐혈관의 특성의 차이가 많은 기여를 했을 것으로 보여진다. 그러나 토끼를 이용한 격리폐 연구나 동물 종 간의 차이에 대한 연구가 미흡한 현 시점에서 이를 단정짓기는 어려우며, 추후 이에 대한 연구가 더 이루어져야 할 것이다.

폐동맥압의 절대치의 비교에서, deoxyglucose를 투여 시에는 기저 폐동맥압의 상승 현상을 볼 수 없었으나, calcium이나 angiotensin II와 같이 혈관 수축 기능을 갖는 약제의 투여 시에는 기저 폐동맥압이 상승하는 공통점을 보였다. 이러한 결과는 혈관 수축제의 투여로 폐동맥압이 상승한 후 다시 기존 수준까지 이완되지 않음으로 인한 것으로 보인다. 또한 이것은 다른 연구에서와 비슷한 결과를 보인 것이다.^{28,29,31)} 저산소시의 폐동맥압을 초기의 폐동맥압에 대한 비율로 계산하여 비교한 결과 angiotensin II를 투여한 군에서 유의하게 증가하였으므로, angiotensin II가 HPV를 증폭시킨다고 생각할 수 있을 것이다. 그러나 angiotensin II의 투여로 이미 상승한 폐동맥압은 HPV를 반영한다고 볼 수 없으므로, angiotensin II에 의한 직접적인 혈관 수축 효과는 배제한 상태에서의 HPV를 비교하는 것이 바람직 할 것이다. 이를 위해 본 연구에서는 angiotensin II에 의한 폐동맥압의 상승 효과를 배제하기 위하여 각각의 HPV를 정상 산소시의 폐동맥압 및 기본 HPV에 대한 비율 등으로 계산하여 비교하였다.

기본 HPV에 대한 각 HPV의 비율(P_b)은 deoxyglucose 군과 calcium 군 모두 첫 번째 HPV는 증가하였으나 두 번째 HPV는 감소하였고, angiotensin II의 투여는 유의한 차이를 나타내지 않았다. 정상 산소시의 폐동맥압에 대한 각 HPV의 비율(P_0)은 calcium 군에서는 P_b 와 마찬가지로 첫 번째 HPV는 증가하였으나 두 번째 HPV는 감소하였고, angiotensin II의 투여는 유의한 차이를 나타내지 않았다. 그러나 deoxyglucose 군에서는 오히려 angiotensin II의 투여로 첫 번째 HPV의 증가 정도가 둔화되었으며, 두 군 간의 유의한 차이를 보였다. 그러나 이 두 군 간의 차이는 기본 HPV에서의 P_0 가 deoxyglucose를 투여한 군에서 높기 때문에 발생하는 것으로 보이며, 이를 보정하면 군 간의 차이는 유의성이 떨어질 것으로 보인다. 따라서 angiotensin II의 투여는 deoxyglucose나 calcium의 HPV 증강 효과에 영향을 미치지 않음을 알 수 있었다.

본 연구의 결과는 토끼의 격리폐에서 HPV의 증폭을 위해 angiotensin II의 투여가 무의미함을 보이는 것이다. 그

이유는 토끼의 격리폐에서 angiotensin II의 투여는 다른 약제들의 HPV에 대한 효과에 영향을 미치지 않으며, 오히려 deoxyglucose 투여군에서는 HPV의 증가폭을 둔화시키는 등의 기대와는 다른 효과를 보이기 때문이다. 또한 angiotensin II의 투여로 인해 기저 폐동맥압이 상승함으로써 HPV의 평가에 혼란을 일으켜 연구 결과의 판단에 오류를 범할 가능성마저 지닌다. 따라서 향후 토끼의 격리폐를 통한 HPV 연구에서는 angiotensin II를 투여하지 않는 것이 바람직하리라 생각한다.

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: 301-9.
2. Cech S, Colezel S: Monoaminergic innervation of the pulmonary vessels in various laboratory animals (rat, rabbit, cat). *Experientia* 1967; 23: 114-5.
3. Bradley DE, McNary WF, Bermanni AW: The distribution of acetylcholinesterase and catecholamine containing nerves in the rat lung. *Anat Rec* 1970; 167: 205-7.
4. Peake MD, Harabin AL, Brennan NJ, Sylvester JT: Steady-state vascular responses to graded hypoxia in isolated lungs of five species. *J Appl Physiol* 1981; 51: 1214-9.
5. Hakim TS, Malik AB: Hypoxic vasoconstriction in blood and plasma perfused lungs. *Resp Physiol* 1988; 72: 109-22.
6. Nilsen KH, Hauge A: Effects of temperature changes on the pressor response to acute alveolar hypoxia in isolated rat lungs. *Acta Physiol Scand* 1968; 73: 111-20.
7. Weissmann N, Grimminger F, Walmrath D, Seeger W: Hypoxic vasoconstriction in buffer-perfused rabbit lungs. *Respir Physiol* 1995; 100: 159-69.
8. Hauge A: Conditions governing the pressor response to ventilation hypoxia in isolated perfused rat lungs. *Acta Physiol Scand* 1968; 72: 33-44.
9. McMurtry IF, Hookway BW, Roos SD: Red blood cells but not platelets prolong vascular reactivity of isolated rat lungs. *Am J Physiol* 1978; 234: H186-91.
10. Berkov S: Hypoxic pulmonary vasoconstriction in the rat. The necessary role of angiotensin II. *Circ Res* 1974; 35: 256-61.
11. Lipworth BJ, Dagg KD: Vasoconstrictor effects of angiotensin II on the pulmonary vascular bed. *Chest* 1994; 105: 1360-4.
12. McMurtry IF: Angiotensin is not required for hypoxic constriction in salt solution-perfused rat lungs. *J Appl Physiol* 1984; 56: 375-80.
13. Hales CA, Rouse ET, Kazemi H: Failure of saralasin acetate, a competitive inhibitor of angiotensin II, to diminish alveolar hypoxic vasoconstriction in the dog. *Cardiovasc Res* 1977; 11: 541-6.
14. Ravinovich M, Mullen M, Rosenberg HC, Maruyama K, O'Brodovich H, Olley PM: Angiotensin II prevents hypoxic pulmonary hypertension and vascular changes in rat. *Am J Physiol* 1988; 254: H500-8.
15. 오아영, 김성덕: 흰쥐에서 glibenclamide와 L-LAME이 저산소성 폐혈관 수축에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 2001; 41: 741-7.
16. Cohen J: *Statistical power analysis for the behavioral science*. 2nd ed. Hillsdale, Lawrence Erlbaum Associates, Inc. 1988, pp145-78.
17. 최익현, 김종성: 토끼의 격리폐 모델에서 nitroglycerin과 nitroprusside가 저산소성 폐혈관 수축에 미치는 영향의 비교. *대한마취과학회지* 1999; 37: 144-52.
18. Voelkel NF: Mechanism of hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 1186-95.
19. Weir EK, Archer SL: The mechanism of acute hypoxic pulmonary vasoconstriction: the tale of two channels. *FASEB J* 1995; 9: 183-9.
20. Lopez-Barneo J: Oxygen-sensitive ion channels: how ubiquitous are they? *Trends Neurosci* 1994; 17: 133-5.
21. Youngson C, Nurse C, Yeger H, Cutz E: Oxygen sensing in airway chemoreceptors. *Nature* 1993; 356: L153-5.
22. Lee SH, Park M, So I, Earm YE: NADH and NAD modulated Ca^{2+} -activated K^{+} channels in small pulmonary arterial smooth muscle cells of the rabbit. *Pfugers Arch* 1994; 427: 378-80.
23. Evans AM, Osipenko ON, Gurney AM: Properties of a noble K^{+} current that is active at resting potential in rabbit pulmonary artery smooth muscle cells. *J Physiol* 1996; 496: 407-20.
24. Kozłowski RZ: Ion channels, oxygen sensation and signal transduction in pulmonary arterial smooth muscle. *Cardiovasc Res* 1995; 30: 318-25.
25. Post JM, Hume JR, Archer SL, Weir EK: Direct role for potassium channel inhibition in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Am J Physiol* 1992; 262: C882-90.
26. Yuan XJ, Tod ML, Rubin LJ, Blaustein MP: Deoxyglucose and reduced glutathione mimic effects of hypoxia on K^{+} and Ca^{2+} conductances in pulmonary artery cells. *Am J Physiol* 1994; 267: L52-63.
27. Leach RM, Robertson TP, Twort CH, Ward JP: Hypoxic vasoconstriction in rat pulmonary and mesenteric arteries. *Am J Physiol* 1994; 266: L223-31.
28. Rounds S, McMurtry IF, Reeves JT: Glucose metabolism accelerates the decline of hypoxic vasoconstriction in rat lungs. *Resp Physiol* 1981; 44: 239-49.
29. Stanbrook HS, McMurtry IF: Inhibition of glycolysis potentiates hypoxic vasoconstriction in rat lungs. *J Appl Physiol* 1983; 55: 1467-73.
30. Bright RT, Salvaterra CG, Rubin LJ, Yuan XJ: Inhibition of glycolysis by 2-DG increased $[Ca^{2+}]_i$ in pulmonary arterial smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1995; 269: L203-8.
31. 안원식, 김성덕, 허 진: 토끼의 격리폐 모델에서 디옥시글루코오스로 유발한 대사억제가 저산소성 폐혈관 수축에 미치는 효과. *대한마취과학회지* 2001; 41: 748-57.
32. Jensen KS, Micco AJ, Czartolomni J, Latham L, Voelkel NF: Rapid onset of hypoxic vasoconstriction in isolated lungs. *J Appl Physiol* 1992; 72: 2018-23.