가토에서 출혈성 속시 동맥혈 케톤체비와 혈액의 Osmolal Gap의 변화

인제대학교 의과대학 마취과학교실

김일환 · 이경우 · 최영균 · 김영재
박진우 · 신치만 · 박주열

= Abstracts =

The Changes of Arterial Ketone Body Ratio and Osmolal Gap during Hemorrhagic Shock in Rabbit

Ill Hwan Kim, M.D., Keung Woo Lee, M.D., Yeung Kyun Choe, M.D., Yeung Jae Kim, M.D.
Jin Woo Park, M.D., Chee Mahn Shin, M.D., Joo Yeul Park, M.D.

Department of Anesthesiology, Inje University Collage of Medicine, Pusan, Korea

The ratio of acetoacetate to β -hydroxybutyrate (ketone body ratio) in the blood may reflect the mitochondrial free NAD^+/NADH ratio in the liver.

Also arterial ketone body ratio will reflect the energy status of the hepatocytes, because mitochondrial free NAD^+/NADH ratio is closely related to oxidative phosphorylation.

Arterial ketone body ratio and osmolal gap, the difference between measured osmolality and calculated osmolality, were measured 30 min after the induction of hemorrhagic shock with mean arterial blood pressure at 40 mmHg in ten rabbits.

Arterial ketone body ratios decreased significantly ($p < 0.05$) from 0.74 ± 0.17 to 0.38 ± 0.09 and osmolal gap increased significantly ($p < 0.05$) from 17.7 ± 5.9 mOsm/Kg to 32.8 ± 12.3 mOsm/Kg at 30 min after the induction of hemorrhagic shock.

These results suggest that in hemorrhagic shock, decreased arterial ketone body ratio which reflects the inhibition of the TCA cycle is associated with increase of osmolal gap.

Key Words : Hemorrhagic shock, Ketone body ratio, Osmolal gap

서 론

속, 간절제술 그리고 간이식술 후 간기능의 악화
와 회복은 간의 미토콘드리아의 산화적 인산화반응
(oxidative phosphorylation) 즉 에너지 대사의 정도에

따라 영향을 받는다. 이러한 간의 energy charge 즉
($\text{ATP} + 1/2\text{ADP})/(\text{ATP} + \text{ADP} + \text{AMP})$ 의 변화는 간의
 NAD^+/NADH 의 변화와 일치하는데 미토콘드리아의
기능을 평가하기 위해 수시로 간조직을 얻기가 용
이치 않다.

β -hydroxybutyrate dehydrogenase는 간의 미토콘
드리아에만 있고 acetoacetate와 β -hydroxybutyrate는
간의 미토콘드리아에서 생성되지만 세포막을 자유
롭게 통과 하므로 동맥혈 케톤체비(acetoacetate/ β -

*본 논문은 1992년도 재단법인 인제연구 장학재단 연
구비 보조에 의한 것임.

hydroxybutyrate)가 간조직의 케톤체비와 밀접한 관계가 있으므로 결국 간의 energy charge를 대변할 수 있다.

따라서 간기능의 평가시에 여러가지 방법이 있으나 간의 미토콘드리아의 산화적 인산화반응, 에너지 대사를 종합한 energy charge를 평가하는 데는 동맥혈 케톤체비가 신속하고 정확한 지표로 인정받고 있다.

한편 출혈성 속시 간 미토콘드리아의 citric acid cycle의 기능과 에너지대사가 약화되어 아미노산의 단백질 합성과 당합성이 어려워져 혈중 아미노산의 증가로 인해 osmolality가 증가되며 특히 측정한 osmolality와 Na^+ , glucose 그리고 BUN으로 계산한 osmolality의 차이 즉 osmolal gap이 증가된다.

본 연구는 출혈성 속시 간의 energy charge를 대변하는 동맥혈 케톤체비의 변화와 동시에 osmolal gap의 변화를 관찰하고 동맥혈 케톤체비와 osmolal gap에 상호관계를 연구하고자 한다.

대상 및 방법

체중이 2-2.5 kg 집토끼 10마리를 실험전 1주일간 동물 사육실에서 사육하고 금식시키지 않고 실험전까지 먹이와 물을 공급하였다.

마취는 ketamine을 체중당 10 mg을 정주한 후 수술대위에 토끼를 양와위로 고정하고 기관절개를 한 후 내경 3.0 mm의 기관내튜브를 삽관하고 0.5% halothane으로 마취를 유지하였으며 mioblock 1 mg을 정주하여, 근육이완을 유지하였으며 인공호흡기(Dameca Copenhagen, Denmark)에 연결하여 동맥혈 이산화탄소분압이 30-35 mmHg 정도 되도록 조절호흡을 시행했다. 마취유도 후 심전도와 직장온도를 계속 감시하였으며 체온유지를 위해 수술대위에 warm mattress를 깔고 백열등의 side lamp를 이용하였다. 마취와 감시장치를 완료한 후 서정부에 피부절개를 하여 대퇴동맥을 노출시킨 후 22 G angiocath를 삽관한 후 동맥압을 감시하였으며 수액과 수혈이 필요한 경우를 위해 대퇴정맥에 22 G angiocath를 삽관하였다.

위에서 시행한 시술 중 출혈량은 10 cc 이하였으

며 시술이 완료된 후 혈압, 맥박수 그리고 동맥혈가스분석으로 심폐기능이 안정된 것을 확인한 후 동맥압을 감시하면서 대퇴동맥에서 출혈을 유도하였으며 평균동맥압이 40 mmHg 정도가 될 때까지 출혈을 시켜 속을 유지시켰고 피는 CPDA(citrate phosphate dextrose with adenine) 보존액에 보관하여 평균동맥압의 유지를 위해 필요한 경우 대퇴정맥을 통해 수혈하도록 하였다.

출혈성 속전과 속 중 30분에 동맥혈 3 ml를 채혈하여 채혈 즉시 3 ml의 10% perchloric acid로 반응시켜 제단백한 후 -4°C 에서 3000 RPM으로 15분간 원심분리한 후 상층액 1.5 ml을 취하여 60% K_2CO_3 를 첨가하여 pH 6.0으로 조절한 후 다시 -4°C 에서 3000 RPM으로 15분간 원심분리한 후 상층액 1 ml을 취하여 enzymatic method를 이용하여 acetoacetate와 β -hydroxybutyrate를 측정하고 케톤체비(ketone body ratio)를 계산하여 속전과 속중의 각각의치를 비교하였다.

또한 속전과 속 중 30분에 동맥혈을 채취하여 Na^+ , BUN, glucose를 측정한 후 osmolality를 계산하고($2 \times \text{Na}(\text{mEq}) + \text{glucose}(\text{mg/dl})/18 + \text{BUN}(\text{mg/dl})/2.8$), 한편 2 ml 동맥혈을 채취하여 3000 RPM에서 15분간 원심분리한 후 상층액 혈장을 1 ml 취하여 osmolality를 측정한 후 계산한 osmolality와의 차이 즉 osmolal gap을 계산하여 속전과 속중의 변화를 관찰하였다. 위의 결과는 평균±표준편차로 표시 하였으며 속전과 속중의 값의 비교는 paired t-test를 이용하여 P 값이 0.05 이하인 경우를 유의함으로 하였다.

결 과

출혈성속시 체온은 39.2°C 로 잘 유지되었으며, 혈색소치는 11.6 gm%로 대조치 13.5 gm%에 비해 유의한 감소가 있었다(Table 1).

1) 동맥혈가스 분석

동맥혈 이산화탄소분압, 염기과잉과 pH가 각각 27.1 mmHg, -12.3 mEq/L 와 7.32로, 대조치 32.9 mmHg, -2.8 mEq/L 와 7.40에 비해 유의한 감소가 있었으며 출혈성 속으로 인한 산혈증을 보였다(Table

2).

2) 동맥혈 케톤체와 케톤체비

acetoacetate는 52.7 μ M로 대조치 69.9 μ M에 비해 유의하게 감소했으며, β -hydroxybutyrate는 139.6 μ M로 대조치 97.0 μ M에 비해 유의하게 증가한 결과 동맥혈 케톤체비가 0.38로 대조치 0.74에 비해 현저

Table 1. Changes of Blood Pressure, Temperature and Hemoglobin during Hemorrhagic Shock (Mean $\pm$ SD)

	Control	Hemorrhagic Shock
MAP(mmHg)	87.7 $\pm$ 0.5	40.2 $\pm$ 5.1*
Temp (°C)	39.3 $\pm$ 0.3	39.2 $\pm$ 0.4
Hb(gm%)	13.5 $\pm$ 0.6	11.6 $\pm$ 0.8*

MAP: Mean Arterial Pressure

Temp: Temperature

Hb: Hemoglobin

*: P<0.05 compared to control

Table 2. Change of Arterial Blood Gas Analysis during Hemorrhagic Shock

	Control	Hemorrhagic Shock
P _a O ₂ (mmHg)	476 $\pm$ 67	492 $\pm$ 55
P _a CO ₂ (mmHg)	32.9 $\pm$ 3.7	27.1 $\pm$ 5.3*
BE(mEq/L)	-2.8 $\pm$ 3.7	-12.3 $\pm$ 3.5*
PH	7.40 $\pm$ 0.06	7.32 $\pm$ 0.07*

P_aO₂: arterial O₂ tension

P_aCO₂: arterial CO₂ tension

BE: base excess

*: P<0.005 compared to control

하게 감소하였다(Table 3).

3) Osmolal gap

계산한 osmolality는 292.5 mOsm/KgH₂O로 대조치와 유의한 차이가 없었으나, 측정된 osmolality는 325.1 mOsm/KgH₂O로 대조치 318.6 mOsm/KgH₂O에 비해 유의하게 증가했으며 osmolal gap도 32.8 mOsm/KgH₂O로써 대조치 17.7 mOsm/KgH₂O에 비교하여 현저히 증가했다(Table 4).

Table 3. Changes of Ketone Bodies and Ketone Body Ratio during Hemorrhagic Shock

	Control	Hemorrhagic Shock
Acetoacetate(μ mol/L)	69.9 $\pm$ 12.3	52.7 $\pm$ 16.7*
β -Hydroxybutyrate(μ mol/L)	97.0 $\pm$ 24.1	139.6 $\pm$ 25.5*
Acetoacetate + β -Hydroxybutyrate(μ mol/L)	166.9 $\pm$ 30.3	192.3 $\pm$ 39.1*
Acetoacetate/ β -Hydroxybutyrate	0.74 $\pm$ 0.17	0.38 $\pm$ 0.09*

*: P<0.05 compared to control

고 안

출혈성 속의 정도는 혈중 젖산 농도로 가늠되는 데, 이것은 혈액순환장애와 산소 공급의 부족으로 인해 젖산의 생성이 증가되기 때문¹²⁾이라고 한다.

속시 대사변화는 포도당의 이용을 증가시키고 지방산의 이동을 증가시키며 말초조직에서 중심조직

Table 4. Changes of Osmolality and Osmolal Gap during Hemorrhagic Shock

	Control	Hemorrhagic Shock
Na(mEq/L)	143.6 $\pm$ 5.8	140.9 $\pm$ 12.2
Glucose(mg/dl)	177.1 $\pm$ 5.8	260.3 $\pm$ 74.4*
BUN(mg/dl)	29.6 $\pm$ 6.0	29.5 $\pm$ 6.7
Calculated Osmolality(mOsm/KgH ₂ O)	300.8 $\pm$ 7.5	292.5 $\pm$ 17.3
Measured Osmolality(mOsm/KgH ₂ O)	318.6 $\pm$ 9.2	325.1 $\pm$ 11.9*
Osmolal Gap(mOsm/KgH ₂ O)	17.7 $\pm$ 5.9	32.8 $\pm$ 12.3*

*: P<0.05 compared to control

으로 아미노산을 이동시킨다³⁴⁾고 한다.

속시 초기에는 혈당이 증가되나 말기에는 저혈당이 초래되고 속의 초기에는 말초조직에서 아미노산의 배출이 증가되는데 간에서 아미노산의 섭취가 증가되어 균형을 유지한다⁵⁶⁾고 한다.

간에너지 대사의 평가는 간 미토콘드리아의 산화적 인산화능력을 평가하는 것으로 간에너지 부하 (energy charge), 즉 $ATP + \frac{1}{2} ADP/ATP + ADP + AMP$ 로써 알 수 있고 이것은 간의 $NAD^+/NADH$ 와 같이 일정하게 변화하는데 간 미토콘드리아의 능력을 평가하기 위해 수시로 간 조직을 얻기가 용이치 않다. 한편,

$$\beta\text{-hydroxybutyrate} + NAD^+ \xrightleftharpoons[\beta\text{-hydroxybutyrate dehydrogenase}]{K} \text{acetoacetate} + NADH$$

(K=equilibrium constant)

따라서,

$NAD^+/NADH = \text{acetoacetate}/\beta\text{-hydroxybutyrate} \times 1/k$ 로써 표시하는데 $\beta\text{-hydroxybutyrate dehydrogenase}$ 는 간에만 존재하고 acetoacetate 와 $\beta\text{-hydroxybutyrate}$ 는 간에서 생성되어 세포막을 자유롭게 통과하기 때문에 동맥혈의 케톤체비(ketone body ratio) 즉, $\text{acetoacetate}/\beta\text{-hydroxybutyrate}$ 의 비는 간의 케톤체비와 같고 결국 간 미토콘드리아의 $NAD^+/NADH$ 를 반영하여 간 미토콘드리아의 산화적 인산화능력과 간에너지 부하를 대변할 수 있다⁷⁻⁹⁾고 한다.

동맥혈 케톤체비를 감소시키는 경우는 속, 저산소증, 감염, 패혈증, 그리고 대량수혈등이 있다.

속시 세포에 산소와 영양물질의 공급이 제한되고 세포내 에너지 대사가 억제되어 미토콘드리아의 산화적 인산화반응과 전자전달계를 통한 $NADH$ 의 NAD^+ 로의 산화가 억제되어 미토콘드리아의 redox potential이 감소되고 $NADH$ 가 증가되어 citrate synthase를 억제하여 TCA회로의 가동을 억제한다¹⁰⁾고 하며, pyruvate dehydrogenase도 억제한다¹¹⁾고 한다.

결국 해당작용에 의한 ATP 생산이 제한되어 에너지 부족과 산중으로 세포의 손상, 때로는 불가역적 변화가 올 수 있는데 손상이 가역적인가 불가역적인가를 예측 할 수 있는 지표로 간의 에너지부하, 미토콘드리아의 redox potential 결국 동맥혈 케톤체

비를 들 수 있다. 다시 말하면 출혈성 속시 에너지 부하와 동맥혈 케톤체비가 감소되고 속의 회복시에는 그것들이 회복되나, 장기간 속으로 인해 간 미토콘드리아의 손상이 불가역적인 경우, 에너지부하와 동맥혈 케톤체비가 낮은 상태에서 회복이 되지 않는다^{8,12)}고 한다.

황달등과 같이 간기능이 약화되어 동맥혈 케톤체비가 감소된 경우 보존혈의 대량수혈은 동맥혈 케톤체비를 현저하게 감소시켰는데, 정상적인 간기능을 가진 환자에서는 보존혈의 대량수혈 후 동맥혈 케톤체비의 감소가 없고 정상적인 구연산 대사로 대사성 알칼리증을 보였다¹³⁻¹⁵⁾고 하였다.

위에서 언급한 바와 같이 간기능이 약화된 환자에서 대량수혈 후 대사 부하로 인해 젖산이나 구연산같은 물질이 증가되어 대사성산증을 보이고 이것이 미토콘드리아의 기능을 약화시켜 악순환의 연속이 될 수 있다.

간엽절제술 후 동맥혈 케톤체비가 감소하면 나머지 간은 미토콘드리아의 산화적 인산화반응이 강화되고 지방산의 산화반응이 강화된다^{16,17)}고 하지만, 동맥혈 케톤체비가 감소한 상태에서 대사부하를 증가시키면 지방산 산화의 증가로 $NADH$ 의 발생이 증가하여 동맥혈 케톤체비의 심각한 감소, 미토콘드리아 기능의 약화가 되어 동맥혈 케톤체비가 0.4 이하로 감소되는 경우에는 미토콘드리아의 기능이 회복 불가능하게 될 수도 있다¹⁸⁾고 한다.

동맥혈 케톤체비가 감소된 환자에게 포도당의 투여시 포도당의 이용이 원활치 못할 뿐 아니라 이때 에너지 생산에 주 역할을 하는 지방산의 이동과 또한 지방산의 산화를 억제하여 더욱더 동맥혈 케톤체비와 간 에너지부하를 감소시킬 수 있고 한편 포도당 투여를 억제하면 신당합성이 잘 안되는 상태로써 저혈당이 발생할 수 있으므로 이러한 경우 포도당의 투여는 뇨당, 혈당 그리고 동맥혈 케톤체비를 감시하면서 투여하는 것이 바람직하다¹⁹⁾고 한다.

혈중 아미노산의 농도는 근육조직의 이화작용으로 인한 아미노산의 공급과 간에서의 대사로 인한 섭취의 균형에 의해 결정되는데 간손상의 정도와 혈중 아미노산의 변화에 대한 많은 연구가 있다.

간 미토콘드리아의 redox potential의 감소 즉 에

너지부하의 감소는 TCA 회로의 citrate synthase와 pyruvate dehydrogenase를 억제하여 아미노산 대사의 중요한 경로를 차단시킨다^{10,11)}고 한다. 결국 TCA 회로와 신당합성의 억제는 혈중 proline phenylalanine 그리고 tyrosine등의 TCA 회로의 진입을 억제하고 alanine의 신당합성 기여를 억제하여 아미노산의 혈중농도를 증가시킴으로써 간 에너지 부하는 혈중 아미노산 농도를 조절하는 중요한 요소가 된다²⁰⁻²⁴⁾고 한다.

동맥혈 케톤체비의 감소는 혈중 아미노산의 변화를 일으키고 간성혼수, 심한 경우 다장기 기능장애를 초래한다^{22,23)}고 하는데, 폐혈증이나 외상환자에서 근육손상으로 혈중 아미노산이 증가하면서 동맥혈 케톤체비가 낮은 경우, 간에너지 부하의 감소로 신당합성과 TCA회로의 억제로 혈중 아미노산은 점점 증가되고 혈당은 감소된다^{19,20)}고 한다.

Proline, phenylalanine 그리고 tyrosine의 혈중농도는 동맥혈 케톤체비와 역비례하는데 이러한 아미노산은 근육에서 분해할 수 없고 간에서만 분해하는 것으로 간에너지 부하가 감소된 경우 이러한 아미노산의 TCA회로 진입이 억제되어 혈중농도가 증가된다.

간경화증 환자에서 아미노산의 혈중농도 증가와 함께 간성 혼수가 발생하면 사망율이 높다²⁵⁾고 하는데, 이 정도의 간기능 부전증은 간성혼수뿐 아니라 에너지 생성과 아미노산 이용의 장애와 같은 주요 대사장애가 문제가 된다²⁶⁾고 한다. 즉 사망원인의 대부분은 혈액응고장애, 출혈, 감염 그리고 다장기 기능장애등으로 간성 혼수 자체보다 이러한 대사장애의 중요성을 이해해야 한다. 한편 간성 혼수를 일으키는 ammonia, octopamine 그리고 mercaptan등은 아미노산이 신당합성, TCA 회로에 의한 산화 그리고 단백질합성등이 원활치 않은 경우, 아미노산의 대사물질로써 간성혼수 환자에서 혈중농도와 뇌척수액에서 이러한 물질들의 농도가 높음을 알수 있다^{26,27)}고 한다.

Ozawa등²²⁾은 간경화증 환자에서 혈중 고농도의 아미노산은 에너지 생성장애의 결과이며 아미노산의 혈중농도와 동맥혈 케톤체비가 역비례함을 보고했는데, 간에서 아미노산의 제거와 섭취는 간에너지

부하와 직접 관계되며 혈중 아미노산 농도로서 간 에너지 대사를 평가하여 적절한 아미노산을 투여함으로써 단백질 합성을 촉진시켜 혈액응고 장애, 면역반응 약화, 폐혈증 그리고 다장기 기능장애등을 예방, 치료함으로써 중요장기의 기능을 보존할 수 있다²⁸⁾고 한다.

간이식 후 간기능이 잘 유지되었가는 산소 소모량과 이산화탄소 생성량의 증가 그리고 젖산과 아미노산의 제거가 신속히 이루어지는가의 여부에 따라 이식한 간의 기능과 예측이 달라진다²⁹⁾고 한다.

Osmolality란 용매 1 Kg에 용질의 물수를 의미하며 osmolality는 용액 1 L에 용질의 물수를 의미하는데 osmometer는 주로 빙점(freezing point)의 변화로써 osmolality를 측정하며 계산한 osmolality는 혈청 수분함량을 감안하여 $mOsm/KgH_2O = 2 \times Na^+ + glucose(mg/dl)/18 + BUN(mg/dl)/2.8$ 의 식을 이용하는데 K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} 등의 양이온은 농도가 적고 농도변화가 적기 때문에 큰 문제가 되지 않음으로써 Na^+ 과 그에 해당하는 음이온, 포도당, Urea가 혈청에 존재하는 입자의 물수의 거의 100%를 차지하며 280-300 mOsm/KgH₂O의 정상치를 가진다. 측정한 osmolality와 계산한 osmolality의 차이 즉 osmolal gap은 10 mOsm/KgH₂O 이상인 경우는 고지혈증, 고단백혈증과 같이 혈청의 수분이 감소한 경우와 ethanol, methanol, ethylene glycol, mannitol, acetone 그리고 아미노산등과 같이 분자량이 작은 입자가 의미있는 농도로 존재하는 경우³⁰⁾라고 한다.

Osmolal gap은 중요장기의 기능장애가 있는 환자에서 의의있게 증가하며 특히 간기능 저하와 osmolal gap은 상호 역비례 관계가 있으며 증가된 osmolal gap의 75% 정도가 혈중 아미노산 농도의 증가로써 osmolal gap은 대사장애 특히 간기능장애의 좋은 정보가 되는데, 외상환자에서 출혈성 속이 있는 경우 수술 후 사망환자의 osmolal gap은 생존자의 그것보다 의의있게 높았다^{31,32)}고 한다. 그런데 osmolal gap의 증가는 주로 간기능장애에서 보이나, 신부전증 환자에서 알 수 없는 용질의 배설이 감소되어 osmolal gap의 증가를 볼 수 있다³³⁾고 하며, 또한 세포막의 투과성이 저산소증, 호르몬 분비 그리고 내독소등에 의해 증가되어 세포내 용질이 밖으로 배출되어

osmolal gap을 증가시킬 수 있다³⁴⁾고 한다.

이와 같은 osmolal gap은 간과 더불어 중요장기의 기능장애와 밀접한 관계가 있으므로 특히 중환자에서 환자 상태의 악화와 회복을 예측할 수 있는 중요한 지표중의 하나가 될 수 있다.

결 론

10마리의 집토끼에서 전신마취중 출혈성 속을 30분 유도한 바,

1) 속중 동맥혈 케톤체비는 속전 동맥혈 케톤체비와 비교하여 유의하게 감소하였다.

2) 속중 osmolal gap은 속전 osmolal gap과 비교하여 유의하게 증가하였다.

따라서 속, 폐혈중, 그리고 간기능 부전중 환자등과 같은 중환자에서 동맥혈 케톤체비와 osmolal gap을 동시에 측정함으로써 환자의 간 에너지 대사의 악화정도를 초기에 진단하고 적절한 치료를 시행할 수 있으며 또한 예후를 판정할 수 있는 좋은 지표가 될 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Peretz DI, Scott HM, Duff J, Dossetor JB, MacLean LD, McGregor M. *The significance of lactic acidemia in the shock syndrome.* Ann NY Acad Sci 1965; 119: 113-41.
- 2) Broder G, Weil MH. *An index of reversibility of shock in human patients.* Science 1964; 143: 1457-9.
- 3) Spetzer JJ, Spitzer JA. *Alterations in carbohydrate and lipid metabolism following administration of endotoxin.* Klin Wochenschrift 1982; 60: 717-9.
- 4) Siegel JH, Cerra FB, Coleman B, Giovanninni I, Shetye M, Border JR, et al. *Physiological and metabolic correlations in human sepsis.* Surgery 1979; 86: 163-93.
- 5) Romanosky AJ, Bagby GJ, Bockman EL, Spitzer JJ. *Increased muscle glucose uptake and lactate release after endotoxin administration.* Am J Physiol 1980; 239: E311-6.
- 6) Rosenblatt S, Clowes GHA, George BC, Hirsch E, Lindberg B. *Exchange of amino acids by muscle and liver in sepsis.* Arch Surg 1983; 118: 167-75.
- 7) Ozawa K, Nitta N, Yamamoto S, Yamaoka Y. *Arterial blood Ketone body ratio as an indicator of the No-return point in hepatic inflow occlusion without venous shunt in dogs.* Life Sci 1988; 42: 1973-9.
- 8) Shimahara Y, Ozawa K, Ida T, Ukikusa M, Tobe T. *Four stages of mitochondrial deterioration in hemorrhagic shock.* Res Exp Med 1981; 179: 23-33.
- 9) Yamamoto M, Tanaka J, Ozawa K, Tobe T. *Significance of acetoacetate/ β -hydroxybutyrate ratio in arterial blood as an indicator of severity of hemorrhagic shock.* J Surg Res 1980; 28: 124-31.
- 10) LaNoue KF, Bryla J, Williamson JR. *Feedback interactions in the control of citric acid cycle activity in rat heart mitochondria.* J Biol Chem 1972; 247: 667-79.
- 11) Perrit FH, Pelley JW, Reek LJ. *Regulation of pyruvate dehydrogenase kinase and phosphatase by acetyl CoA/CoA and NADH/NAD ratio.* Biochem Biophys Res Comm 1975; 65: 572-82.
- 12) Ikai I, Ozaki N, Shimahara Y, Wakashiro S. *Significance of hepatic mitochondrial redox potential on the concentrations of plasma amino acids following hemorrhagic shock in rats.* Circ shock 1989; 27: 63-72.
- 13) Bunker JP. *Metabolic effects of blood transfusion.* Anesthesiology 1966; 27: 446-55.
- 14) Miller RD, Tong MJ, Robbins To. *Effects of massive transfusion of blood on acid-base balance.* JAMA 1971; 16: 1762-5.
- 15) Collins JA. *Problems associated with the massive transfusion of stored blood.* Surgery 1974; 75: 274-95.

- 16) Kamiyama Y, Ozawa K, Honjo I. *Change in mitochondrial phosphorylative activity and adenylate energy charge of regenerating rabbits liver.* *J Biochem* 1976; 80: 875-81.
- 17) Nakatani T, Ozawa K, Asano M, Ukikusa M, Kamiyama M, Tobe T. *Changes on predominant energy substrate after hepatectomy.* *Life Sci* 1981; 28: 257-64.
- 18) Ozawa K, Aoyama H, Yasuda K, Shimahara Y, Nakatani T, Tanaka J, et al. *Metabolic abnormalities associated with postoperative organ failure.* *Arch Surg* 1983; 118: 1245-51.
- 19) Yasuda K, Nakatani T, Ozawa K. *Glucose intolerance and amino acid imbalance in relation to changes in blood ketone body ratio in hepatectomized rabbits.* *Eur Surg Res* 1986; 18: 19-27.
- 20) DeRosa G, Swick RW. *Metabolic implications of the distribution of the alanine aminotransferase isoenzymes.* *J Bio Chem* 1975; 250: 7961-7.
- 21) Golden S, Dunn A, Katz J. *Metabolism of tritium and ¹⁴C-labeled alanine in rats.* *Am J Physiol* 1981; 241: E121-8.
- 22) Ozawa K, Kimura K, Yasuda K, Kamiyama Y, Yamamoto M, Aoyama H, et al. *Contribution of the arterial ketone body ratio to elevate plasma amino acids in hepatic encephalopathy of surgical patients.* *Am J Surg* 1983; 146: 299-305.
- 23) Tanaka J, Ozawa K, Tobe T. *Significance of blood ketone body ratio as an indicator of hepatic cellular energy status in jaundice rabbits.* *Gastroenterology* 1979; 76: 691-6.
- 24) Cerra FB, Caprioli J, Siegel JH, McMenamy RR, Border JR. *Proline metabolism in sepsis, cirrhosis and general surgery.* *Ann Surg* 1979; 190: 577-86.
- 25) Cerra FB, Siegel JH, Border JR, Wiles J, Rapier R, McMenamy RH, et al. *The hepatic failure of sepsis.* *Surgery* 1979; 86: 409-15.
- 26) Fischer JE, Baldessarini RJ. *False neurotransmitters and hepatic failure.* *Lancet* 1971; 2: 75-79.
- 27) Zieve L. *The mechanism of hepatic coma.* *Hepatology* 1981; 1: 360-5.
- 28) Massimo L, George HA, Angelo N, Luca B, Desmond HB, James OM. *Encephalopathy, oxygen consumption, visceral amino acid clearance, and mortality in cirrhotic surgical patients.* *Am J Surg* 1984; 147: 542-9.
- 29) Persson H, Karlberg I, Svensson K. *Rapid indication of allograft function in liver transplantation.* *Transplant Proc* 1986; 18: 3545-8.
- 30) Gennari FJ. *Serum osmolality: Uses and limitations.* *N Engl J Med* 1984; 310: 102-5.
- 31) Boyd DR, Folk RA, Condon RE, Neyhus LM, Baker RJ. *Predicted value of serum osmolality in shock following major trauma.* *Surg Forum* 1970; 21: 32-3.
- 32) Boyd DR, Mansberger AR. *Serum water and osmolal changes in hemorrhagic shock: an experimental and clinical study.* *Am Surg* 1968; 34: 744-9.
- 33) Sklar A, Linars SL. *The osmolal gap in renal failure.* *Am Intern Med* 1983; 98: 481-2.
- 34) Sirgh CM, Flear CTG. *Experimental hemorrhagic and endotoxic shock in dogs: Evidence for imbalance in exchanges of water and solutes across cell membranes.* *Br J Surg* 1969; 56: 703.