심폐우회로 및 재관류 후 Nitric Oxide에 대한 폐동맥의 반응

연세대학교 원주의과대학 마취통증의학교실

김순열 · 임현교 · 이영복 · 최재찬 · 박종택 · 유영수 · 김재명 · 이광호

The Pulmonary Arterial Reactivity to Nitric Oxide after Cardiopulmonary Bypass and Reperfusion in Pigs

Soon Yul Kim, M.D., Hyun Kyo Lim, M.D., Young Bok Lee, M.D., Jae Chan Choi, M.D., Jong Taek Park, M.D., Young Soo Yoo, M.D., Jae Myoung Kim, M.D., and Kwang Ho Lee, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Wonju College of Medicine, Yonsei University, Wonju, Korea

Background: We hypothesized that the decreased nitric oxide after cardiopulmonary bypass and reperfusion would play an important role in temporary pulmonary hypertension.

Methods: We used the pulmonary arteries of three pigs weighing 40-50 kg after cardiopulmonary bypass and reperfusion in experimental group. We also used the pulmonary arteries of five pigs before cardiopulmonary bypass under sham operation in control group. All cumulative concentration-effect curves were performed on vessel rings beginning at their optimum resting zone. EC₅₀ and maximal response (E_{max}) were calculated by using nonlinear logistic regression analysis with the software PRISM (Graphpad, Mountain View, CA).

Results: CPB inhibited endothelium-dependent relaxation to acetylcholine in pulmonary arterial rings, but did not affect SNP induced relaxation in ones.

Conclusions: The Ability of pulmonary arterial relaxation after CPB and reperfusion in pigs was decreased without attenuated pulmonary arterial sensitivity to NO. (Korean J Anesthesiol 2005; 49: 402~8)

Key Words: cardiopulmonary bypass, nitric oxide, pulmonary artery, reperfusion.

서 론

심장 수술 시에는 대동맥이나 폐동맥을 통한 정상적 혈액 관류가 이루어지지 않기 때문에 심장과 폐의 기능을 대신할 장치인 인공 심폐기가 필요하게 되므로 심폐우회로(cardiopulmonary bypass)는 심장수술에서 필수적인 요소이다. 그러나 인공 심폐기를 통한 혈류와 조직관류는 생리적으로 비정상적 작용을 함으로 술 후 폐혈관에 많은 합병증을 발생시킨다. 심폐우회로 후, 폐혈관은 환기/관류 불균형, 폐부종, 폐고혈압, 폐혈관 저항증가 등의 합병증이 발생할 수 있다.¹⁻³⁾ 심폐우회로 후 발생하는 합병증들은 폐혈관의 수축에 의한 순환장애가 가장 큰 원인으로 작용하며, 폐혈관 수

축의 원인으로는 폐혈관을 이완시키는 인자들이 감소하거나, 혹은 폐혈관이 이러한 이완제들에 대한 반응이 감소하는 것이다. Nyhan 등의⁴⁾ 연구에 따르면 혈관내피세포에서 분비되는 혈관이완인자들 중에서 심폐우회로 후에는 nitric oxide (NO)를 분비시키는 nitric oxide synthase (NOS) 기능이 주로 감소되고, 수용체의 자극이나 이온의 변화를 유도하여 혈관을 이완시키는 인자들은 보존된다고 한다. 따라서 심폐우회로 후의 혈관 수축과 순환장애에 영향을 미치는 인자는 NO가 가장 연관성이 있다고 할 수 있다. 혈관내피세포에서 분비된 NO는 혈소판의 활성화를 방지하여 혈관수축인자의 방출을 방해하며, 비정상적인 혈관 수축이 발생되면 혈관내피세포에서 NO 분비량을 증가시켜 혈관을 이완하여 원활한 혈액순환이 되도록 한다. 따라서 혈관내피세포에서 분비되는 NO는 혈관내압의 증감에 따라 적절하게 분비 조절되어 혈액순환에 중요한 인자로 작용한다. NO의 분비감소와 NO에 대한 혈관반응의 감소는 곧바로 순환장애로 나타날 수 있으며 심폐우회로 후에 폐혈관에서 발생하는 여러 합병증들의 원인으로 작용할 수 있다.

본 실험에서 “폐혈관은 심폐우회로 중에는 허혈상태로 존

논문접수일 : 2005년 4월 28일

책임저자 : 이광호, 강원도 원주시 일산동 162

연세대학교 원주의과대학 원주기독병원 마취통증의학과
우편번호: 220-701

Tel: 033-741-1536, Fax: 033-742-8198

E-mail: khlee@wonju.yonsei.ac.kr

제하다가 심폐우회로 후에는 재관류가 이루어짐으로, 폐혈관 내피세포는 허혈과 재관류로 인해 직접적인 손상을 받게 되어 혈관내피세포의 기능과 NO의 분비능력은 감소된다"라고 가정하였다. 만일 본 실험에서 심폐우회로 후 폐혈관에서 NO의 분비량 감소가 관찰되면 심폐우회로 후 폐혈관 합병증의 주요 발생 기전은 NO의 분비량 감소가 술 후 합병증의 중요한 인자로 작용한다. 본 실험에서는 심폐우회로 중 허혈 상태로 존재하다가 술 후에 재관류가 이루어진 돼지의 주 폐동맥 원위부에서 얻은 혈관을 분리하여 acetylcholine으로 혈관내피세포의 NO 분비 능력을 평가하고 SNP(sodium nitroprusside)로 NO에 대한 혈관의 반응을 관찰하여 심폐우회로 후 이 반응이 혈관내피세포에서의 NO 분비량 감소인지, 혹은 NO에 대한 혈관반응의 감소가 연관이 있는지를 밝히고자 하였다.

대상 및 방법

40-50 kg의 Hanford swine를 동물 서비스 센터로부터 당일 제공받아 실험을 실시하였다. 동물실험의 모든 과정은 동물실험실 윤리위원회의 심사를 거쳐 승인을 득하였다. 본 실험에 사용한 약물인 A₂₃₁₈₇, phenylephrine, acetylcholine, SNP와 크랩스 용액(Krebs-Ringer bicarbonate buffer solution)에 사용한 약물인 KCl, MgSO₄, KH₂PO₄, CaCl₂, NaHCO₃, Ca-EDTA, glucose 등은 시그마 알드리치(주)(St. Louis, MO, USA)로부터 구입하였고, bradykinin는 Calbiochem (San Diego, CA, USA)에서 구입하였다. 특히 acetylcholine은 -70°C의 냉동고에 보관하였고 SNP는 빛에 의한 약물의 변성을 방지하기 위하여 갈색병에 보관하였다. Phenylephrine, acetylcholine, SNP, bradykinin, A₂₃₁₈₇ 분자량에 0.17를 곱한 값에 mg을 붙여 10 ml의 증류수에 희석하게 되면 해당 약물들은 10⁻⁴ M의 원액(stock solution)이 된다. 원액을 10배씩 희석해 나가면 full log increments가 되고, 3×10⁻⁵ M의 원액을 만들어 10배씩 희석한 용액과 full log increments로 만들어진 용액을 합치게 되면 반 로그증가(half log increments)가 된다. 즉 실험약물의 농도는 10⁻⁹, 3×10⁻⁹, 10⁻⁸, 3×10⁻⁸, 10⁻⁷, 3×10⁻⁷, 10⁻⁶, 3×10⁻⁶, 10⁻⁵, 3×10⁻⁵, 10⁻⁴ (M)이 된다. 본 실험에서는 반 로그증가 공식에 따라 약물의 농도-반응 곡선을 구했다. 폐혈관 실험에서는 심폐우회로 시행 중 허혈상태를 유지한 뒤 재관류를 마친 돼지 3마리의 주 폐동맥의 원위부를 분리하여 결체조직(connective tissue)들을 제거하고 적절하게 혈관환들(vessel rings)로 만든 것을 실험군으로 정하고 단지 가장수술(sham operation)만 시행한 5마리의 돼지에서 실험군과 동일한 방법으로 처리한 것을 대조군으로 하였다. 40-50 kg 정도 되는 수돼지 8마리(대조군: 5, 실험군: 3)는 morphine과 atropine으로 전처치한 후,

fentanyl과 thiopental sodium으로 마취유도를 하였다. 기관지 삽관 후 인공호흡기로 기계적인 환기를 시켰으며, halothane (1-2% end tidal concentration)으로 지속적으로 마취유지를 하였다. 넓다리동맥(femoral a.), 넓다리정맥(femoral v.) 그리고 바깥목정맥(external jugular v.)에 삽입관(cannular)을 거치하였다. 흉곽을 연후 폐동맥압(pulmonary arterial pressure), 좌심방압(left atrial pressure), 혼합정맥혈 산소농도(mixed venous blood gases), 직장온도, 식도온도 등을 감시 하였다. 돼지는 heparin을 100 U/kg로 정주하여 활성화 응고시간(activated coagulation time, ACT)을 450초 이상 유지하였다. 대조군에서는 심폐우회로와 재관류를 시행하지 않고 1시간 후 심장과 양측 폐를 절단하여 비닐 봉지안의 2 L의 크랩스 용액(농도; mM: 118.3 NaCl, 4.7 KCl, 1.6 CaCl₂, 1.2 KH₂PO₄, 25 NaHCO₃, 1.2 MgSO₄, 11.1 dextrose)에 넣어 혈관 실험실로 이동하였다. 실험군에서는 기포형 산화기(Bentley Blot)가 있는 회전펌프(Sarnes 5000)를 사용하여 심폐우회로 동안에 관류(perfusion)를 하였으며 초기에 충진액으로 1,000 ml의 lactated Ringer solution과 mannitol (0.5 g/kg)를 사용했다. 심폐우회로가 시작되면서 비박동혈류비율(nonpulsatile flow rates)은 60-80 ml/kg/min으로 유지시키고 수축기 혈압은 60-80 mmHg로 유지하였다. 양 폐는 환기기와 분리하여 대기 중에 노출하였고 마취는 halothane을 주 마취제로, 필요하면 fentanyl을 정주하였다. 체온은 27°C까지 낮추었고 그리고 37°C까지 재가온을 실시하였다. Heparin의 항응고 효과는 protamine sulfate (1.3 mg/100 IU heparin IV)로 중화시켰다. 그리고 약 1시간 후에 재관류를 마친 뒤 안정적인 심혈관 반응이 나타나면 심장과 양측 폐를 절단하여 크랩스 용액에 넣어 혈관 실험실로 이동하였다. 심장과 양 폐에서 주 폐동맥 원위부에 있는 동맥을 분리한 뒤 주위의 결체조직을 깨끗이 제거하고 혈관환들(직경: 3.0-3.5 mm)을 만들어 4°C 크랩스용액이 들어있는 유리용기 안에 보관하였다. 산소와 37°C 크랩스용액으로 채워져 있는 8개의 25 ml 조직수조(95% O₂-5% CO₂)에서 아래쪽은 압력을 변화시키는 미세작동기(three-dimensional micromanipulator)(Grass FT03)가 연결된 핀과 위쪽은 힘을 전달하는 force transducer (Grass Polygraph model 7E)와 연결된 핀 사이에 준비된 혈관환들을 조심스럽게 장착시켰다. 약물에 대한 혈관의 최적 탄력성을 가지도록 하기 위해 조직 수조내의 혈관환들을 500 mg씩 미세작동기로 장력을 가하였으며, 기준선(baseline)의 변동이 없으면 다시 500 mg을 올려서 1시간 동안 3,000 mg의 총 장력이 되도록 한 뒤, 기준선을 다시 영(0) 선에 위치시켰다. 장착된 혈관환들의 조직수조에 KCl 60 mM를 투여하여 그 수축력을 기록하였다. Phenylephrine, acetylcholine, SNP, bradykinin, A₂₃₁₈₇ 등의 농도-반응 곡선(concentration-effect response curve)은 반로그증가 공식에 따라 투여되었다. 반로그

증가 공식에 의해 만들어진 농도별(10^{-10} - 10^{-4} M) 실험약물들에서 125 μ l 뽑아서 25 ml의 조직 수조에 투여하면 조직 수조의 최종 농도가 된다. 이때 반드시 최하위 농도부터 차례로 시작해야 한다. 약물의 농도에 따른 혈관들의 농도-반응곡선은 MAC-computer에 내장된 Mac-Lab System과 dose response curve software에 의해 자동적으로 기록되었다. Phenylephrine의 폐혈관과 대동맥 농도-반응곡선에서 최적수축력을 가지는 EC_{50} 농도를 정한 뒤 농도에 따른 acetylcholine, SNP, bradykinin 및 A_{23187} 의 이완 능력 검사에 사용하였다. 즉 폐동맥에 phenylephrine의 EC_{50} 농도를 투여하여 각 혈관의 최적 수축력을 유도한 뒤 혈관이완 유도제들을 반로그증가공식에 따라 조직수조에 투여하여 농도에 따른 이완 정도를 최대수축치에 대한 백분율로 계산하여 PRISM data analysis software (GraphPad)를 이용하여 평가하였다. 결과는 $mean \pm SEM$ 으로 표기하였으며 혈관의 이완능력은 혈관의 이완치를 phenylephrine (EC_{50})에 대한 혈관의 최대수축치로 나눈 뒤 백분율로 환산하여 기록하였다. 각 군 간에는 Student's unpaired T-test를 사용하였고 군내에서는 paired Student's T-test를 사용하였다. 각 통계치에서 $P < 0.05$ 이면 통계학적 유의성이 있는 것으로 간주하였다. 농도-반응 곡선은 PRISM data analysis software (GraphPad)내에 있는 nonlinear logistic regression을 이용하여 EC_{50} 과 E_{max} 를 구하였다.

결 과

각 혈관들의 이완 정도에 대한 평가는 먼저 혈관수축제인 phenylephrine에 대한 각 혈관들의 최적수축농도(EC_{50})에서

Fig. 1. Phenylephrine dose-response relations of isolated pulmonary arteries from control pigs (C, n = 5) and pigs after cardiopulmonary bypass and reperfusion (CPB, n = 3). Dose responses are performed by half log increments and Results are expressed as tension (mg). Values are presented as mean $\pm$ SEM.

혈관수축을 유도하였다. 그리고 혈관의 이완 정도를 평가하기 위해 반로그증가 공식에 따라 조직수조에 SNP, acetylcholine, bradykinin 및 A_{23187} 를 투여하여 각각의 약물에 대한 혈관의 이완 정도를 phenylephrine (EC_{50})에 의한 각 혈관의 최대수축치로 나눈 뒤 백분율로 평가하였다. 폐동맥의 phenylephrine (10^{-9} - 10^{-4} M)에 대한 농도-반응 곡선(Fig. 1)에서 대조군과 실험군의 phenylephrine에 대한 최대수축력(E_{max}) 및 $\log EC_{50}$ 은 각각 1711 ± 98.21 , -6.499 ± 0.135 vs. 1810 ± 32.30 , -6.124 ± 0.064 이었다. Acetylcholine에 대한 각 혈관들의 이완능력 평가는 acetylcholine (10^{-9} to 10^{-5} M)의 농도에 따른 이완 정도를 Phenylephrine (EC_{50})으로 유도된 최대수축력에 대한 백분율로 나타내는 농도-반응 곡선으로 표시하였다(Fig. 2). 폐동맥에서 대조군과 실험군의 acetylcholine에 대한 최대이완반응치와 $\log EC_{50}$ 은 각각 89.81 ± 3.238 , -6.876 ± 0.084 vs. 11.24 ± 1.145 , -6.432 ± 0.203 이었다(Fig. 2). Acetylcholine에 대한 이완능력 평가에서 $P < 0.01$ 을 나타내어 통계학적인 유의한 차이가 있었다(Fig. 2).

SNP에 대한 각 혈관들의 이완능력평가는 SNP (10^{-9} - 10^{-5} M)의 농도에 따른 이완 정도를 phenylephrine (EC_{50})으로 유도된 최대수축력에 대한 백분율로 나타내는 농도-반응 곡선으로 표시하였다(Fig. 3). 폐동맥에서 대조군과 실험군의 SNP에 대한 최대이완반응치와 $\log EC_{50}$ 은 각각 88.35 ± 3.832 , -6.354 ± 0.083 vs. 100.1 ± 4.666 , -6.316 ± 0.092

Fig. 2. Effect of cardiopulmonary bypass on endothelium dependent relaxations evoked by acetylcholine in isolated pulmonary arteries. Vasodilatation in response to acetylcholine in the pig's pulmonary artery was significantly impaired in the CPB group compared with control (C) group. Vessels were precontracted with phenylephrine, and dose responses were performed by half log increments. Results are expressed as percentage in the degree of vasodilatation to maximal vasoconstriction by phenylephrine (EC_{50}). Values are means $\pm$ SEM. *: $P < 0.01$ compared with C.

Fig. 3. Effect of cardiopulmonary bypass on SNP induced relaxations in the isolated pig's pulmonary arteries. Vasodilatation in response to SNP in the CPB group of the pig's pulmonary artery was very similar to that in control group. Vessels were precontracted with phenylephrine, and dose responses were performed by half log increments. Results are expressed as percentage in the degree of vasodilatation to maximal vasoconstriction by phenylephrine (EC_{50}). Values are means $\pm$ SEM.

Fig. 5. Effect of cardiopulmonary bypass on endothelium dependent relaxations evoked by A_{23187} in isolated pulmonary arteries. Endothelium-dependent relaxation to A_{23187} caused concentration-dependent relaxation of isolated control and post-CPB pulmonary arterial rings. Vessels were precontracted with phenylephrine, and dose responses were performed by half log increments. Results are expressed as percentage in the degree of vasodilatation to maximal vasoconstriction by phenylephrine (EC_{50}). Values are means $\pm$ SEM.

Fig. 4. Effect of cardiopulmonary bypass on endothelium dependent relaxations evoked by bradykinin in isolated pulmonary arteries. Endothelium-dependent relaxation to bradykinin caused concentration-dependent relaxation of isolated control and post-CPB pulmonary arterial rings. Vessels were precontracted with phenylephrine, and dose responses were performed by half log increments. Results are expressed as percentage in the degree of vasodilatation to maximal vasoconstriction by phenylephrine (EC_{50}). Values are means $\pm$ SEM.

었다(Fig. 3). SNP에 대한 혈관이완 평가에서 폐동맥에서는 $P > 0.05$ 로 두 군간에 유의한 차이가 없었다. Bradykinin의 폐혈관에 대한 이완능력 평가는 bradykinin(10^{-10} - 10^{-6} M)

의 농도에 따른 이완 정도를 phenylephrine으로 유도된 최대 수축력에 대한 백분율로 평가되었다. 대조군과 실험군의 최대이완반응치와 $\log EC_{50}$ 은 각각 105.3 ± 4.582 , -8.264 ± 0.082 vs. 102.1 ± 4.301 , -8.470 ± 0.093 이었다(Fig. 4). A_{23187} 의 폐혈관에 대한 이완능력 평가는 A_{23187} (10^{-9} - 10^{-5} M)의 농도에 따른 이완 정도를 phenylephrine으로 유도된 최대 수축력의 백분율로 평가되었다. 대조군과 실험군의 최대이완반응치와 $\log EC_{50}$ 은 각각 92.75 ± 3.227 , -6.473 ± 0.069 vs. 99.29 ± 3.934 , -6.530 ± 0.080 이었다(Fig. 5). 대조군과 실험군의 농도-반응 곡선은 두 약물 모두에서 유사한 모양을 나타내었다(Fig. 4, 5).

고 찰

심폐우회로는 1953년 John Gibbon Jr가 승모판 협착증으로 고통을 받고 있는 환자를 위하여 최초로 사용한 이후 지금까지 수많은 심장수술 환자에게 사용되는 방법이다.⁵⁾ 그러나 정상적인 심혈관 순환에서 벗어난 이러한 기술은 여러 가지 부작용을 동반하지 않을 수 없다. 특히, 심폐우회로 후에 발생하는 폐혈관과 기관지의 수축, 폐부종 등은 환자를 기계 환기로부터 이탈을 어렵게 하고,^{1,3)} 혈관의 수축으로 각 장기의 관류량이 감소하여 허혈과 경색을 유발시켜 술 후 이환율과 사망률을 증가시키는 원인으로 작용한다.⁶⁻¹⁴⁾ 이러한 혈관의 수축은 심혈관계에서 혈류의 순환

조절 및 혈관이완에 중추적인 역할을 하는 혈관내피세포의 기능감소 및 각 혈관들에 있어 이완인자들에 대한 이완능력의 감소에 그 원인이 있을 수 있다. 혈관내피세포에서 혈관을 이완시키는 기전은 대단히 복잡하지만,¹⁵⁾ 지금까지 알려진 가장 중요한 혈관이완인자들은 NO, prostacyclin 그리고 endothelium-dependent hyperpolarizing factor(s) (EDHF)이다. NO는 NOS에 의해 분비되고 prostacyclin은 cyclooxygenase에 의해 분비되며 EDHF는 NOS와 cyclooxygenase의 분비를 방지해도 혈관의 이완을 야기하는 인자이다.¹⁶⁾ NO는 최근까지 free radical gas로 대기오염물질로 알려져 왔지만 최근에는 체내에서 세포전달물질로서 대단히 중요한 작용을 하는 것으로 알려지고 있다.¹⁷⁾ 체내에서 NO는 NOS에 의해 아미노산인 L-arginine으로부터 생성된다. 혈관내에서 분비되는 NO는 주로 내피세포에서 혈관이완제, 혈관내압증가(shear stress) 등에 의해 자극을 받으면 생성되며 주 역할로써는 혈소판 응집과 부착을 방해하고 혈관확장을 유도한다. 만일 NO의 생성이 방해받으면 동맥경화, 고혈압, 혈관경련 등을 야기하며, 면역학적으로는 macrophage-induced cytotoxicity에 대한 중요한 효과기로서의 역할도 하며, 염증반응이 있을 때에는 과생산되기도 한다.¹⁷⁾ 혈관내피세포에서 NO를 분비시키기 위해 NOS를 자극하는 약제로는 주로 acetylcholine이 사용되고 있으며,¹⁸⁻²³⁾ 수용체를 자극하여 prostacyclin을 분비시키는 약제로는 bradykinin이 사용되고 수용체와 관계없이 혈관이완을 유도시키는 약제로는 A₂₃₁₈₇이 사용된다.⁴⁾ 본 실험에서 혈관들의 NO에 대한 민감도를 측정하기 위해 SNP를 사용하여 혈관들의 반응을 관찰하였다. Nyhan 등은⁴⁾ 심폐우회로 후에 폐혈관에서 혈관이완이 방해되는 주된 이유는 NOS의 자극으로 혈관내피세포에서 분비되는 NO의 분비감소에 의한 것이고, cyclooxygenase에 의한 prostacyclin 분비와 EDHF의 분비 기능은 정상적으로 존재한다고 하였다. 본 실험에서도 혈관내피세포에서 NO의 분비를 자극하는 acetylcholine에 의한 폐혈관 이완반응은 대조군과 실험군 사이에 통계학적 유의한 차이를 보이고 있으나(Fig. 2), 수용체를 자극하여 혈관을 이완하는 bradykinin과 이온의 변화를 유도하여 혈관을 이완하는 A₂₃₁₈₇에 대한 폐혈관의 이완반응은 대조군과 실험군의 사이에 유의한 차이가 없었다(Fig. 4, 5). 따라서 심폐우회로 후에 나타나는 폐합병증의 원인으로 작용하는 폐혈관 수축은 주로 NO를 자극하는 NOS의 장애가 연관되어 있는 것을 알 수 있다. Nyhan 등은⁴⁾ 심폐우회로 후 4일, 14일 이후에 혈관을 분리하여 acetylcholine에 대한 폐혈관 내피세포의 NO 분비기능을 관찰하였는데 4일 지난 폐혈관에서는 이완능력의 감소가 발생되었지만 14일 이후의 폐혈관에서는 정상적인 이완능력이 다시 복원되었다고 보고하였다. 본 실험은 심폐우회로와 재관류 직후에 폐동맥을 분리하여 실시한 실험이므로 NOS의

차단 정도는 훨씬 강할 것이고 실험군 폐혈관의 이완능력은 더욱 감소될 것으로 생각하였다. N^w-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME)은 혈관내피세포에서 선택적으로 NOS의 기능을 차단하여 NO 분비를 억제하기 때문에 조직수조에 적절한 양의 L-NAME (3×10^{-5} M)이 존재하게 되면 acetylcholine의 자극에도 혈관내피세포에서 NO의 분비를 억제하게 된다. 본 실험에서 나타난 실험군의 acetylcholine에 대한 농도-반응곡선(Fig. 2)은 마치 L-NAME으로 처리된 acetylcholine의 농도-반응곡선⁴⁾과 유사한 양상으로 나타났다. 이러한 현상은 심폐우회로 직후에는 폐혈관의 내피세포가 전혀 기능을 하지 못하기 때문에 나타난다고 볼 수 있다. Nyhan 등이⁴⁾ 지적하고 있듯이 심폐우회로 후의 NOS에 대한 선택적인 차단은 시간과 더불어 점차적으로 복원되어져 가는 것이므로 심폐우회로 후 폐혈관의 시간에 따른 NOS의 차단정도를 평가하는 것이 중요하다고 하겠다. 본 실험으로 심폐우회로 후 재관류된 폐혈관의 수축은 혈관내피세포의 손상에 의한 NO의 분비 감소로 심폐우회로 직후에 가장 강력하게 나타날 수 있음을 보여준다. 또한 초기에 나타나는 폐고혈압, 폐혈관 경련, 폐순환장애 등의 원인에 심폐우회로와 재관류로 인한 내피세포의 손상이 폐합병증 발현에 직접적인 영향이 있다고 할 수 있겠다. 물론 재관류 후에 발생하는 활성화 산소 등이 혈관내피세포의 손상과 혈관이완억제를 초래할 수도 있지만,²⁴⁻²⁷⁾ 본 실험에서는 활성화된 산소가 혈관내피세포에서 선택적으로 NOS의 기능을 억제하는지는 규명하지 못했다. 각 혈관내피세포에서 정상적으로 NO를 분비한다고 하여도 만약 NO에 대한 민감도가 감소하면 혈관이완은 감소하게 되므로 혈관들의 NO에 대한 민감도 검사는 필수적이다. 본 실험에서는 혈관에서 대사되면서 대사물질로서 NO를 만들어 혈관이완을 유도하는 약제인²⁷⁾ SNP를 사용하여 민감도를 측정하였는데 폐혈관의 SNP에 대한 농도-반응 곡선에서 실험군과 대조군은 통계학적 유의한 차이가 없으며, 두 곡선의 형태는 아주 유사하게 관찰되었다(Fig. 3). 따라서 NO에 대한 폐혈관의 민감도는 심폐우회로와 재관류에 영향을 받지 않는 것으로 생각된다. 심폐우회로와 재관류를 마친 폐혈관은 NO에 대한 민감도는 변하지 않았고 단지 혈관내피세포의 손상으로 인한 NO의 분비감소로 폐혈관이완 및 순환장애를 초래한다고 볼 수 있다. 최근에는 심폐우회로 후 폐합병증을 방지하기 위하여 NO, prostacyclin을 흡입시킴으로서 폐고혈압 및 폐순환을 향상시키기 위한 연구가 진행 중이다.²⁹⁻³¹⁾ 본 실험에서 알파수용체를 자극하여 혈관을 수축시키는 phenylephrine에 대한 혈관반응은 심폐우회로 전후에 특별한 차이점이 없었다(Fig. 1). 이것은 phenylephrine에 대한 수축력은 심폐우회로에 영향을 받지 않음을 의미한다. 그러나 acetylcholine에 대한 혈관이완반응은 통계학적 의미가 있는 유의한 차이를 나타냈

었고(Fig. 2), SNP에 대한 혈관이완반응은 폐혈관에 있어서 심폐우회로 전에 비해 재관류가 시행된 후에도 유의한 차이는 없었다(Fig. 3). 따라서 폐혈관은 심폐우회로와 재관류에 의해서 폐혈관의 내피세포에서 NO의 분비능력은 감소되었지만 NO에 대한 혈관의 민감도는 변하지 않았다고 할 수 있다. 사실상 혈관 내피세포의 NO 분비능력검사는 분자생물학적 방법으로 NO의 양을 정확하게 측정해야만 되겠지만 본 실험에서는 시도하지 못한 아쉬움이 있었다.

결론적으로 심폐우회로 및 재관류 후 폐혈관 이완의 감소는 내피세포에서의 NO 분비능력 감소에 의한 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- Braude S, Nolop K, Fleming J: Increased pulmonary transvascular protein flux after canine cardiopulmonary bypass: association with lung neutrophil sequestration and tissue peroxidation. *Am Rev Resp Dis* 1986; 134: 867-72.
- Cope DK, Allison RC, Dumond ME, Taylor AE: Changes in the pulmonary capillary pressure after cardiac surgery. *J Cardiothorac Anesth* 1988; 2: 182-7.
- Sladen R, Berkowitz D: Pulmonary effects of cardiopulmonary bypass: cardiopulmonary bypass principle and practice. Baltimore, Williams and Wilkins publishing Inc. 1993, pp 468-87.
- Nyhan D, Gaine S, Hales M, Zanaboni P, Simon PZ, Berkowitz D: Pulmonary vascular endothelial response are differentially modulated after cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 34: 518-25.
- Kaplan JA: Cardiac anesthesia. 4th ed. Philadelphia, W.B. Saunders company. 1999, pp 1061-2.
- Hill GE, Whitten CW, Landers DF: The influence of cardiopulmonary bypass on cytokines and cell-cell communication. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11: 367-75.
- Galea J, Rebuck N, Finn A, Manche A, Moat N. Expression of soluble endothelial adhesion molecules in clinical cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 1998; 13: 314-21.
- Verrier ED, Morgan EN: Endothelial response to cardiopulmonary bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: S17-9.
- Menasche P, Peynet J, Haeffner-Cavaillon N: Influence of temperature on neutrophil trafficking during clinical cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1995; 92(suppl 9): II334-40.
- Jansen NJ, Van Oeven W, Gu YJ, Van Vliet MH, Eijlsman L, Wildevuur CRH: Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 744-8.
- Cremer J, Martin M, Redl H: Systemic inflammatory response after cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1714-20.
- Ohri SK, Becket J, Brannan J, Keoho BE, Taylor KM: Effects of cardiopulmonary bypass on gut blood, oxygen utilization, and intramucosal pH. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 1193-9.
- Niederhauser U, Genoni M, Von Segesser LK, Gruhlmann W, Turina MI: Mesenteric ischemia after a cardiac operation: conservative treatment with local vasodilation. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1817-9.
- Ott MJ, Buchman TG, Baumgartner WA: Postoperative abdominal complications in cardiopulmonary bypass patients: a case controlled study. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1210-3.
- Boulanger CM, Vanhoutte PM: G-proteins and endothelium dependent relaxations. *J Vasc Res* 1997; 34: 175-85.
- Nagao T, Vanhoutte PM: Hyperpolarization as a mechanism for endothelium dependent relaxation in porcine coronary artery. *J Physiol* 1992; 445: 355-67.
- Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York, McGraw-Hill Companies. 2001, pp 394-5.
- Carville C, Raffestin B, Eddahibi S, Blouquett Y, Adnot S: Loss of endothelium-dependent relaxation in proximal pulmonary arteries from rats exposed to chronic hypoxia: effect of in vivo and in vitro supplementation with L-arginine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22: 889-96.
- Crawley DE, Zhao L, Giembycz MA, Liu S, Barnes PJ, Winter RJD, Evans TW: Chronic hypoxia impairs soluble guanyl cyclase-mediated pulmonary arterial relaxation in the rat. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1992; 263: L325-32.
- Karamsetty V, MacLean MR, McCulloch KM, Kane KA, Wadsworth RM: Hypoxic constrictor response in the isolated pulmonary artery from chronically hypoxic rats. *Respir Physiol* 1996; 105: 85-93.
- Maruyama J, Maruyama K: Impaired nitric oxide-dependent response and their recovery in hypertensive pulmonary arteries of rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1994; 266: H2476-88.
- Maruyama J, yokochi A, Maruyama K, Nosaka S: Acetylcholine-induced endothelium-derived contracting factor in hypoxic pulmonary hypertensive rats. *J Appl Physiol* 1999; 86: 1687-95.
- Rodman DM: Chronic hypoxic selectively augments rat pulmonary artery Ca^{2+} and K^{+} channel mediated relaxation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1992; 263: L88-94.
- Fridovich K: Hypoxia and oxygen toxicity. *Adv Neurol* 1979; 26: 255-67.
- Eckenhoff R, Dodia C, Tan ZI: Oxygen-dependent reperfusion injury in the isolated rat lung. *J Appl Physiol* 1992; 72: 1454-61.
- Ayene I, Dodia C, Fisher A: Role of oxygen in oxidation of lipid and protein during ischemia/reperfusion in isolated perfused rat lung. *Arch Biochem Biophys* 1992; 296: 183-90.
- Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th edition. New York, McGraw-Hill Companies. 2001, pp 889-91.
- Casey LC: Roles of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary-induced multisystem organ failure. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: S92-6.
- Solina AR, Ginsberg SH, Papp D, Pantin EJ, Denny J, Krause TJ: Response to nitric oxide during adult cardiac surgery. *J Invest Surg* 2002; 15: 5-14.

30. Honda K, Ooiwa H, Tonari K, Ishida R, Sudo K: An effective case of nitric oxide inhalation therapy in pulmonary hypertensive crisis in cardiopulmonary bypass following palliative operation for ventricular septal defect with pulmonary hypertension. Kyobu Geka 2003; 56: 407-10.
  31. Lowson SM, Doctor A, Walsh BK, Doorley PA: Inhaled prostacyclin for the treatment of pulmonary hypertension after cardiac surgery. Crit Care Med 2002; 30: 2762-4.
-