

Langendorff 분리 쥐 심모형에서 L-Garnitine 이 허혈성 심근에 미치는 효과

정 언 섭* · 김 송 명*

- Abstract -

Effect of L-carnitine on Ischemic Myocardium of Langendorff's Isolated Rat Heart

Eon Sup Jeong, M.D.*, Song Myung Kim, M.D.*

Beta hydroxytrimethylammonium butylate(L-carnitine) is highly concentrated in myocardium and it is essential substance for transfer of fatty acids into the mitochondria. We respect that L-carnitine has protective action to myocardium during ischemia.

I studied coronary flow and CK-MB isoenzyme of coronary effluent of Langendorff's isolated rat heart model. As a control group 5 Spraque-Dowley species rat hearts were connected to Langendorff's isolated rat heart model and perfused for 30 minutes with Krebs-Henseleit buffer solution. After cessation of perfusion for 30 minutes they were reperfused for 30 minutes. In experimental group 10 Spraque-Dowley species rat hearts were perfused with 10mmole /L of L-carnitine contained in krebs-Henseleit buffer solution.

In equilibrium state, coronary flow was 1.7 times greater in experimental group. During reperfusion, both group showed equally decreased flow amount of about 60% of that of equilibrium state.

CK-MB isoenzyme level of perfused coronary fluid showed no significant difference in equilibrium state. In reperfusion, CK-MB isoenzyme levels of control group were 17.61 ± 8.68 U/L at 25 minutes, 23.32 ± 4.15 U/L at 30 minutes ; and in experimental group, 13.63 ± 6.08 U/L at 15 minutes and 13.6 ± 8.41 U/L at 30 minutes respectively. Those values in both states showed significantly lower CK-MB level in experimental group.

In conclusion, L-carnitine prevent ischemic myocardial damage during ischemic and reperfusion state of Langendorff's isolated rat hearts and also I suggest the L-carnitine act potent coronary vasodilator during preischemic and postischemic states of rat hearts.

*고신대학의학부 흉부외과학교실

*Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Kosin Medical College
1991년 5월 3일 접수

심근 허혈에 대해서는 현대 심장학 분야에서 많은 관심과 함께 논란의 대상이 되고 있으며, 심근허혈로 발생하는 심장수축기능의 장애는^{1,2)} 심근 재관류로 인하여 점차 회복되나³⁾ 이 같은 회복의 정도는 여러가지 조건에 의하여 차이가 있는 바, 심근허혈전의 상태^{2,4)}, 심근허혈의 정도⁵⁾, 재관류상태⁶⁾ 및 재관류에 의한 손상이³⁾ 있으며 이 외에도 약제들에 의해서도 영향을 받는다. 이상과 같이 심근허혈에 대한 연구는 계속하여 연구되어야 할 중요한 과제이며 이의 궁극적인 목표는 심근기능의 회복 및 정상화이고 허혈적 침습후에 생존율을 향상시키는데 있다.

Beta-Hydroxy-trimethylammonium butylate(L-Garnitine)의 주된 작용은 지방산(fatty acyl radical) 대사에 관여하여 지방산이 mitochondria의 막을 쉽게 통과하도록 역할한다^{7,8,9)}라고 하며, 따라서 심근세포 내에서 지방연소를 향진시키고 심부전의 호전을 일으킨다고 보고되어 있다^{2,7,9,10,11)}.

심근에서는 다른 골격근에 비해 100배의 농도를 가진 L-Garnitine이 무관류후 재관류 심근에 보호적으로 작용할 것이라는 가설아래 저자들은 적출 흰쥐의 심장에 무관류후 재관류시에 L-Garnitine의 투여 효과를 조사하였다.

재료 및 방법

1. 실험재료

본 실험에 사용된 동물은 생물학적 실험에 대비하여 영양이 조절된 배합사료로서 전문인에 의해 사육된 sprague-Dowley (학명 : Rattus norvegicus)계 수컷 흰쥐를 사용하였다.

본 실험에 앞서 체중이 비슷한 250~280gm 범위의 10마리의 흰쥐 심장을 적출하여 정압형(Constant pressure method)의 Langendorff 장치에¹²⁾ 연결하여 실험의 protocol이 만족한 가를 확인하였다.

본 실험에서는 정상대조군으로 5마리를, 실험군으로는 10마리의 흰쥐를 사용하였다.

1) 관류액

실험에 사용할 관류액으로 Krebs-Henseleit 완충액을 만들기 위해 Deionized redistilled water에 표1과 같이 각 조성의 시료를 달아 혼합 진탕 가온한후, 2점의 여과지에 여과를 하여 관동맥 전색 소인을 충분히 제거하였다(표 1 참조).

Table 1. Krebs-Henseleit Buffer Solution

	gm/L	m Mol
NaCl	6.90	118.0
KCl	0.35	4.7
MgSO ₄ ·7H ₂ O	0.296	1.2
KH ₂ PO ₄	0.16	1.2
Glucose	1.982	11.0
NaHCO ₃	1.99	23.7
CaCl ₂ ·H ₂ O	0.184	1.25

2) 실험모형

실험에 장치한 정압형 Langendorff의 구조는 Krebs-Henseleit 완충액을 담은 저수조를 상부에 두어 그 높이는 100cm H₂O 이상의 압력을 유지하도록하고 저수조 옆에 기포관을 장치하고 Carboxan(95% Oxygen과 5% CO₂의 혼합기체)으로 완충액을 기포화하여 대동맥관에서 검사한 가스분석 결과는 산소분압이 약 500mmHg 이상, 이산화탄소분압은 35~45mmHg로 유지되게하고 PH는 7.35~7.40 범위내로 유지시켰다. 기포관과 대동맥관 사이에 열교환기(Heat exchanger)와 욕조에는 VWM사의 정온순환기(constant temperature circulating pump)를 사용하여 실험 전 과정에서 37℃의 온도를 유지시켰다. 또한 대동맥관에 부착된 실험용 심장을 보온하기 위하여 심장용 정온조를 제일 하단에 설치하여 허혈기간 동안에 심근의 온도가 37℃가 되도록 열교환기와 함께 병렬연결하여 연구에 착수하였다(그림 1 참조).

3) 심장 적출 방법

실험용 흰쥐를 Pentobarbital 1.0mg/kg을 복강내 주입하여 전신마취를 시켰으며 실험쥐의 운동과 각종 반사운동이 소실된 것을 확인한후 수술대에 고정하여

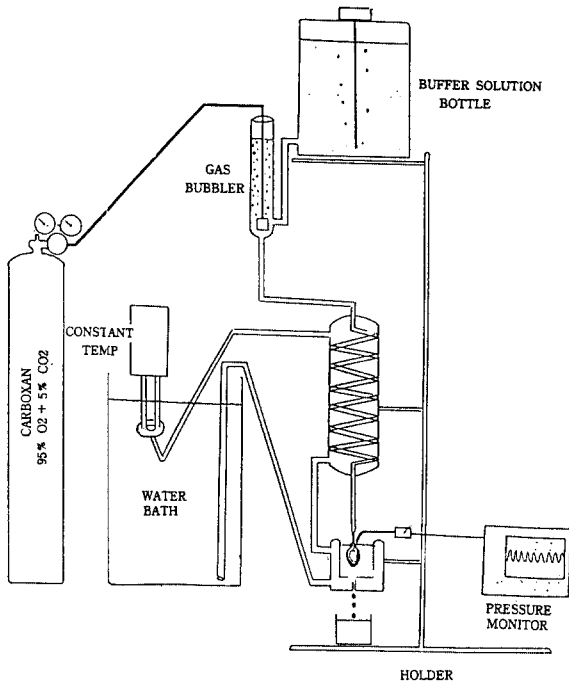


Fig. 1. Experimental Model

Table 2. Comparison of Rat Heart Weight between Control and Experimental Groups

Group	Number of Cases	Weight of Heart (gm)
Control	5	1.1 ±0.12
Experimental	10	1.0 ±0.16

사지를 결박하고 즉시 개흉하여 박동중의 심장을 적출하여 4℃의 Krebs-Henseleit 완충액에 넣어 심박동이 소실되면 심장의 무게(Wet Weight)를 측정하였다. 심장의 무게는 미국제의 Ohaus사의 E-300J 형으로서 정밀하게 측정하였다(표 2 참조).

무게를 측정한 직후 재빨리 대동맥관에 흰쥐 심장의 대동맥을 부착하고 Krebs-Henseleit 완충액을 주입하였다. 심장은 잠시후 박동이 회복된후 심장에 부착된 지방조직이나 불필요한 조직을 제거하였다. 다음 단계로 흰쥐 심장의 좌심방을 통하여 latex balloon을 좌심실에 삽입하여 이완기 압력이 10mmHg 되게 팽창시킨뒤 심박동의 압력(Left ventricular developing pressure)을 압력 monitor에 연결하여 심박동을 관찰하였다.

4) 실험 Protocol

본 실험의 순서는 흰쥐 심장을 Langendorff장치에 연결시킨후 30분간 평형상태(Equilibrium state)를 유지 하였다. 이어서 30분간의 무관류 후 30분간의 재관류를 시켰다. 심근의 상태와 손상의 지침으로서 관류량과 creatine Kinase MB isoenzyme치를 정량 분석하였다.

관류량은 평형상태에서는 10분, 20분, 30분에 관류액의 분당 유출액을 측정하였고, 무관류중에는 관류량이 없으므로 방치하였고 재관류 1분, 10분, 20분, 30분에 각각 측정하였다. Creatine Kinase MB isoenzyme을 측정하기위한 관류액의 채취는 평형상태에서는 15분과 30분에 그리고 재관류중에는 1분, 15분, 30분에 각각 채취하여 검사하였다(그림 2 참조).

5) CK-MB isoenzyme 측정방법

실험과정을 통해 수집한 관류액에서 creatine phosphokinase isoenzyme의 정량분석은 Abbott Laboratories 사의 A-gent CK-MB isoenzyme diagnostic Kit를 사용하여 측정 하였다.

정량분석에 이용한 분석과정은 2단계로 되어 있으며 처음 단계로는 CK-sample과 CK-M 항체 reagent를 반응시켜 CK-M 활성도를 억제하는 과정이며 다음 단계로는 phosphocreatinine과 ADK를 담은 CK-MB를 촉매로하여 반응시켜 creatine과 ATP를 만들고, 만들어진 ATP는 Hexokinase에 의해 glucose와 반응하여 Glucose-6 phosphate와 ADP를 생성하게 된다. Glucose-6-phosphate는 G-6-P dehydrogenase촉매하에 NADP를 6-Phosphogluconolactone 과 NADPH를 생성시킨다. 이단계에서 생성된 NADPH를 340nm의 파장에서 spectrophotometry 방법으로 측정하였다(그림 3 참조).

실험결과

1) 심박동 및 좌심실압 관찰 소견

대조군 및 실험군에서 양군 공히 심박동은 잘 유지되었다. 양군 모두에서 무관류후 재관류시 즉시 심박동이 회복되었으며 양군 사이에 유의한 심박수의 차이나 좌심실 압력의 유의한 차이는 발견할 수 없었다.

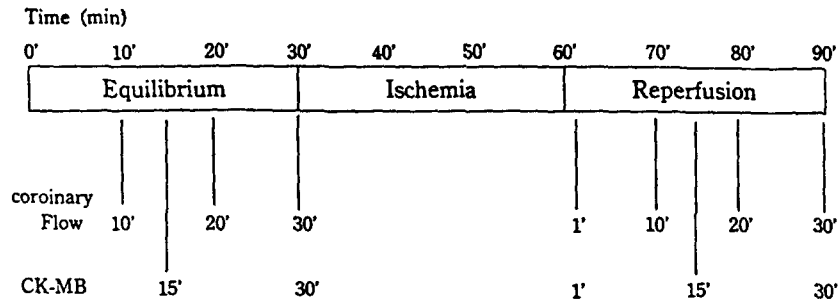


Fig. 2. Experimental Protocol

Stage A :

CK sample + Antibody Reagent → inhibition of CK-M activity

Stage B :

Phosphocreatine + ADK \xrightarrow{CK} Creatine + ATP

ATP + Glucose $\xrightarrow{Hexokinase}$ Glucose 6-phosphate + ADP

Glucose 6-phosphate + NADP $\xrightarrow{G-6-PDH}$ 6-Phosphogluconolactone + NADPH

Measure NADPH amount spectrophotometrically at 340 nm.

Fig. 3. The Assay Procedures

2) 관관류량의 변화

평형 상태에서 대조군에서 10분에 6.3 ± 1.30ml /min, 20분에 7.1 ± 1.85ml /min, 30분에 7.1 ± 2.08ml /min 이나 실험군에서는 10분에 12.6 ± 2.87ml /min, 20분에 11.8 ± 2.54ml /min, 30분에 9.6 ± 3.23ml /min 으로 대조군과 비교하여 계속 높게 유지되었다.

재관류시 대조군에서는 평형 상태의 관관류량의 약 60% 정도로 관관류량이 유지되었으며 실험군에서도 평형 상태의 약 60% 정도로 감소되어 있었으나 대조군보다 높게 유지 되었다.

양군 모두 무관류후 재관류시 관관류량이 감소하였

으나 실험군에서 관관류량이 계속 높게 유지된것은 아마도 L-carnitine의 관혈관 확장에 의한 결과일 것으로 추정된다(표 3, 그림 4,6,7 참조).

3) 관관류액의 CK-MB 값의 변화

평형 상태에서 대조군의 관관류액의 CK-MB 치가 15분에서 3.32 ± 1.63U /L, 30분에 3.08 ± 0.83U /L로 서 실험군에서는 각각 4.45 ± 1.30U /L, 4.45 ± 1.43 U /L로 양군사이에 유의한 차이는 없었다. 재관류시 대조군에서 15분에서 17.8 ± 1.14U /L, 실험군에서 13.63 ± 6.08U /L, 30분에서 대조군에서 23.32 ± 4.15 U /L, 실험군에서 13.6 ± 8.41U /L로 양군 공히 평형

Table 3. Comparison of Coronary Elow Amount(ml /min) bewtween Experimental and Control Group

Group	Number of Cases	Time(minute)						
		Equilibrium			Reperfusion			
		10	20	30	1	10	20	30
Control	5	6.3 ±1.30	7.1 ±2.08	7.1 ±2.08	6.4 ±2.14	5.9 ±2.14	3.9 ±1.36	3.9 ±1.36
Experimental	10	12.6* ±2.87	11.8* ±2.54	9.6 ±3.23	7.8 ±1.86	7.4 ±1.85	7.2* ±1.83	6.4* ±2.07

* : P<0.001 versus control # : P<0.05 versus control

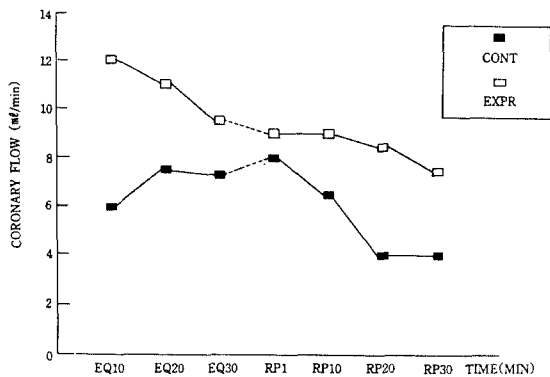


Fig. 4. Comparison of Coronary Flow

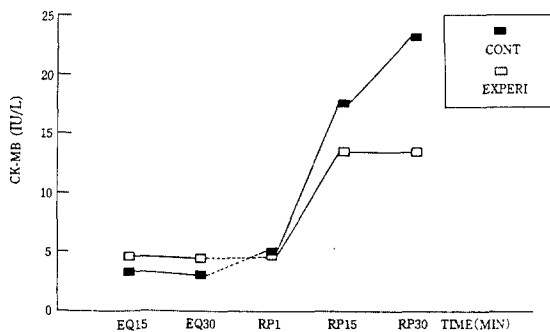


Fig. 5. Comparison of CK-MB Isoenzyme

상태와 비교하여 효소치가 상승하였으나 L-carnitine 이 투여된 실험군에서 유의하게 상승치가 낮았다(표 4, 그림 5, 6, 7 참조).

고찰

심근허혈에 대한 내과적 치료목적은 심근의 산소소모량을 감소시키는데 중점을 두는 반면 외과적 목적으로는 심근의 혈류량을 증가시키는데 있다고 할수 있다^{5,13}.

최근 심근허혈에 대한 심근보호의 목적으로 여러가지 물질을 이용한 연구가^{4,14,15,16} 활발히 진행되고 있으며 저자들은 이중에서 L-carnitine을 본 연구에서 투여할 약제로 선정하였다.

1905년 Russia의 Gulewitch와 Krimberg^{7,11}는 여러가지 동물의 근육추출물에서 어떤 물질을 발견하고 fresh 또는 meat 의 뜻으로 Latin어의 carnis에서 인용하여 carnitine으로 명명하였다. 이후 40여년간 중

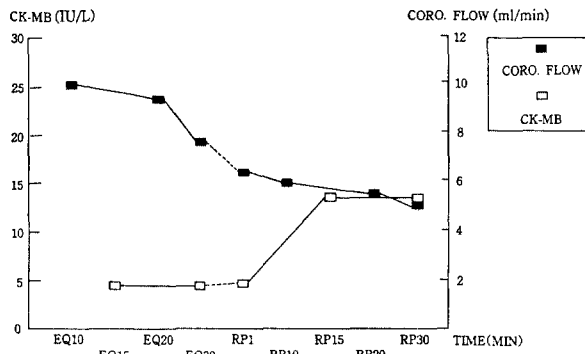


Fig. 6. Comparison of Coronary Flow and CK-MB in Experimental Group

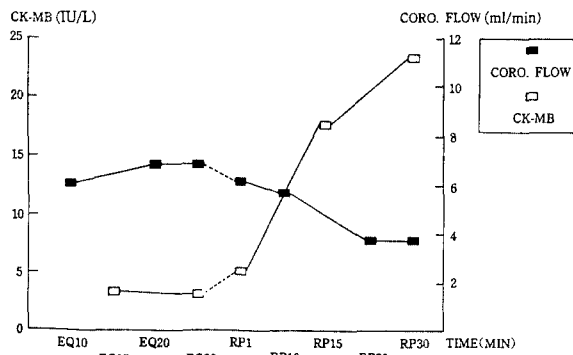


Fig. 7. Comparison of Coronary Flow and CK-MB in Control Group

Table 4. Comparison of CK-MB Isoenzyme in Coronary Flow(IU /L)

Group	Number of Cases	Time(minute)				
		Equilibrium		Reperfusion		
		15	30	1	15	30
Control	5	3.32 ±1.63	3.08 ±0.83	5.07 ±2.19	17.61 ±1.14	23.32 ±4.15
Experimental	10	4.55 ±1.30	4.55 ±1.43	4.71 ±2.17	13.63* ±6.08	13.6# ±8.41

* : P<0.01 versus control # : P<0.05 versus control

요성을 모르고 지나다가 대량의 Vitamin군이 발견되면서 Fraenkel⁷⁾이 Vitamin BT라고 재명명을 하였으나, 1963년 Frity가 간장내에서 지방연소에 작용하는 mitochondrial membrane bound enzyme에 의해 carnitine이 fatty acyl기를 이동시킨다는 사실을 발견하고 carnitine acyl transferase라고 명명하게 되었다⁷⁾. 1980년대에 이르러 Rebouche와 Engel이 인체에서 carnitine의 생합성을 보고한 이래 최근에는 심근에도 작용할 것이라는 가능성을 제시함으로써 활발한 연구가 진행되고 있다.

Carnitine은 생물학적으로 활성형인 L-carnitine과 완전히 불활성형인 D-carnitine의 두가지 형태가 자연계에 존재하고 있으며⁸⁾, L-carnitine은 외부의 음식물로 취하는 방법과 간이나 콩팥에서 필수아미노산(lysine, methionine)에서 합성하는 과정이^{7,9)} 있는 것으로 밝혀져 있고 합성된 것은 혈장내로 분비되고 말초조직에서 근육에 흡수되어 주된 역할을 수행한다⁹⁾.

L-carnitine은 amino 산에서 유도된 저분자량의 물질로 단백질 결핍시 부족할 가능성은 많으나¹⁷⁾ 인체에서 거의 부작용이 없는 물질로 안정한 약제이다. L-carnitine은 지방연소를 향진시키고, Branched-chain amino acid(BACC'S)라 불리는 amino acid의 연소에도 역할을 한다^{7,18)}.

또한 신체내 L-carnitine의 분포를 관찰해 보면 혈장보다는 골격근이나 평활근에서 약 40배 정도 농도가 높으며 골격근이나 평활근에 비해 심근에는 100배정도 높게 함유되어 있다. 1일 통상 사용량은 500mg이며 1일 1-15g이상의 과량 복용시 설사의 증상이 있을 수 있다⁷⁾.

심장에 대한 작용으로는 첫째 강력한 관상동맥 확장제⁷⁾이며 호기상태에서는 항부정맥 효과가 있고^{19,20)} 혈중의 triglycerides농도를 저하시키는 기능도 있다. 폐장에서는 lung capacity의 증가와 호흡수를 증가시키는 역할을 하며 1990년 Krepetko등²¹⁾은 canine lung 이식예에서 L-carnitine 투여군에서 pulmonary surfactant 가 증가하여 oxygenation 능력이 향상 된다는 사실을 증명하였다.

혐기성 해당과정에서 결과로 lactate와 H⁺이 축적되면 glycolytic pathway에 inhibition을 일으키는데 그 작용기전은 glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase에 의한 NADH의 생성을 감소시킨다²²⁾. Lactate 농도가 15-20mM 이상의 세포내 농도일 경우

우는 glycolytic inhibition이 무산소나 허혈의 어느 상태에서도 공히 일어날수 있는 변화이다.

무허혈 심장은 허혈후 재관류와 유사한 상황이라고 할 수 있으며 이때의 substrate 로서는 지방산이 담당하는 것이다^{16,23,24)}. 이는 glycolytic inhibition에서 오는 energy의 부족현상을 채우기 위해 지방산에서 얻게 된다. 저자들이 선택한 L-carnitine은 필요한 ATP를 공급하기 위해서 지방산을 mitochondria 내로 이동시키는 작용을 갖고 있으므로 허혈심근에서의 회복을 기대할 수 있게 되는 것이다^{7,8,9,10,11)}.

L-Carnitine은 호기상태에서 지방산을 주로 이용하는 대사에서 관여함으로^{16,23)} 본 실험에서 보면 허혈직후에 보다는 좀더 장시간 재관류를 한다면 더욱 좋은 심근기능 회복을 기대할수 있을 것으로 생각된다. 이때는 심장세포내의 지방산이 preischemic equilibrium 시 상당량 소모될 것이기 때문에 생체에서의 재공급시는 더욱 용이하게 ATP 생산이 될것이다¹¹⁾.

저자들이 본실험에서 이용한 Langendorff장치는 정압형(constant pressure model)으로 일정한 hydrostatic pressure를 이용한 것으로, 다른 형으로는 constant volume model 이 있다^{12,25)}. 어느 형을 사용하는 것은 연구자가 원하는 바에 따라 달라질수 있으며 경우에 따라 2가지를 혼합한 형태도 있을 수 있다. Langendorff 순환회로는 비작업성 심장 순환계(non-working Langendorff system)와 작업성 순환계(working heart perfusion system)로 나눌수 있으며 비작업성 역류성 langendorff system은 심장기능의 회복에 더욱 효율적이다. 작업성 순환계를 이용할 때도 처음은 비작업성으로 한후 작업성으로 전환한다든가 작업성 순환도중 심기능이 저하될때 비작업성으로 전환하여 심기능을 회복시킨 후 실험을 진행시킨다는 등의 예에서도 엿볼수 있다. 비작업성 순환계로 시작한 저자들의 시도가 적절하였고 또한 저자의 실험회로가 경제적이며 설치가 간단하고, 동일성이 뛰어나다는 것을 말할수 있다. 비작업성의 단점을 보완키 위해 Latex balloon을 좌심실에 삽입하여 10mmHg의 좌심실 말기압을 유지한것은 적절한 조치였다. 비작업성이라 하더라도 좌심방내에서도 Thebessian vein이나 대동맥판막의 유출을 통해 관류액이 1분에 약 1-6ml 정도 박출 가능하다고 한다²⁶⁾. 그러나 본 실험중 좌심방과 좌심실로의 Thebessian 혈류량은 결국 coronary effluent 와 함께 배출되기 때문에 관관류량에 오차를

주는것 같지는 않다.

Isolated rat heart에 사용되는 perfusion 액은 Neely액, Tyrode액, Locke액, Tyer액 등이 있으며^{27, 28, 29, 30)} Krebs-Henseleit액이 가장 보편적인 것이다. 이 유로는 pH를 조절하기가 용이하고 여러가지 실험에서 평범하게 사용되고 있는 증명된 용액이라고 할 수 있으며, 저자도 표준화된 실험을 하기 위해 Krebs-Henseleit액을 선택하여 실험을 수행하였다.

심기능의 평가 방법중에서 첫째 기능적인 면으로는 심박동수, 심박출량 및 관상동맥 관류량을 천거할수 있으며 둘째 효소 측정방법으로 심근에서 유출된 관류액의 creatine enzyme 농도를 측정하고³¹⁾ 셋째 생화학적 방법으로 심근 세포속의 대사물질을 측정하는 것으로 예를 들면 adenosine^{2,4,15)}, pyruvate¹⁶⁾ 나 Ca^{++} 등을 열거할수 있다. 넷째 세포막에 작용하는 각종 calcim channel 차단제가 있으며 마지막으로 병리학 적 검사로 심근의 미세구조의 변화를 관찰할 수 있다. CK-MB는 더욱 예민하고 심근손상의 specific marker이다³²⁾. 검사방법으로는 colorimetric, fluorimetric과 coupled enzyme 방법이 있으며 forward 법과 reverse 법이 있으며 reverse reaction이 좀더 나은 방법으로 알려져 있다.

저자들이 검사한 CK-MB 정량법은 colorimetric reverse법을 이용하였다.

저자는 본 실험에서 관찰대상으로 가장 중요한 coronary effluent와 심근손상의 지표로 가장 예민한 creatine phosphokinase MB isoenzyme을 분석하였다³⁾. 또한 저자의 정압형이 보다 우수한 성적을 얻을 수 있다는 것을 함께 부언해 두는 바이다. 관류량은 Langendorff 순환압을 40mmHg에서 120mmHg로 3배 올리면 관류량은 4배이상 증가하여 심박수도 증가된다고 지적되고 있다²⁵⁾. 또한 심근산소 소비량도 3배정도 증가된다고 한다²⁵⁾. 이와같은 현상을 Gregg phenomencn이라고 하며 1963년 Gregg가 잘 설명한 것이다. 그러므로 저자는 대동맥 총진압을 일정하게 하여 실험의 안정을 도모하였다. 허혈심근에 대한 연구과정에서 저자가 발견한 사실로서는 L-Carnitine이 허혈이전에도 물론이고 허혈후에도 관상동맥 확장의 작용이 있다는 사실이다. 다른 한편으로는 1986년 Paulson 등이⁸⁾ 연구한 바에 의하면 L-Carnitine은 심근보호 효과가 없는 대신 L-propionylcarnitine이 보다 나은 심근보호 작용이 있다고 보고하고 있다.

칼슘길항제에 의한 심근보호 방법^{32, 35, 36, 37)}으로는 Diltiazem, Nifedifine, Verapamil 등이 실제 임상에 사용되고 있으나 세포막의 calcium channel blocking 만으로는 완벽한 심근보호에 한계가 있으며 저자가 시도한 바와 같은 연구가 계속되어야 할 것으로 생각된다.

Calcium channel blocking agents, adenosine과 L-carnitine을¹⁵⁾ 함께 투여하여 ischemic heart에 효과를 기대해 볼직 한 소지를 볼수 있다. 손상된 심근을 회복시킬 수 있는 조치에는 Superoxide dismutase (SOD)의 투여로 유리기(superoxide radical) 형성을 억제하거나 생성된 산소 유리기를 처리하는 방법이^{29, 38, 39)} 최근 각광을 받고 있으며, 다른 것으로는 High energy phosphates 생산을 증가시키기 위한 조치와 APT 분해효소를 억제하는 방법이 있겠으나 저자가 의도하는 바는 L-carnitine이 mitochondrial action을 직접 도움으로 ATP 생성을 직접 자극하는 것으로 바람직한 것으로 생각되는 것이다.

결 론

1. Langendorff 분리 쥐 심모형에서 L-carnitine을 포함한 심관류액으로 관류시 평형상태와 무관류후 재관류시 공히 대조군과 비교하여 증가된 관류량을 나타내었다. 이는 L-carnitine의 관류확장 작용에 의한 것으로 사료된다.
2. 평형상태에서 관류액의 CK-MB치는 대조군과 L-carnitine을 포함한 실험군에서 큰 차이는 없었다.
3. 무관류후 재관류시 관류액의 CK-MB치의 변화는 대조군에서 더 급격한 CK-MB 상승을 나타내었으며 이는 무관류시와 재관류시의 심근의 손상이 L-carnitine 군에서 적었다는 것을 나타낸다고 할수 있다.
4. 이상과 같은 결과를 두고 볼때 L-carnitine은 인체에 무해한 물질이며 심근보호의 효과가 인정되므로 심근 보호 및 심부전의 치료에 임상적 응용이 가능할 것으로 전망되는 바이다.

REFERENCES

1. Reimer KA, Jennings RB. *Energy metabolism in the reversible and irreversible phases of severe myo-*

- cardial ischemia. *Acta. Med. Scand(suppl)* 651 : 19-27, 1981
2. Ward HB, St. Cyr JA, Cogordan JA, Alyono D, Bianco RW, Kriett JM, Forker JE. *Recovery of adenine nucleotide levels aftei global myocardial ischemia in dogs. Surgery* 96 : 248-255, 1984
 3. Engelman RM, Chandra R, Baumann FG, Goldman RA. Myocardial reperfusion : A cause of ischemic injury during cardiopulmonary bypass, *Surgery.* 80 : 266, 1976
 4. Benson ES, Evans GT, Hallaway BE, Pibbs C, Freier EF. *Myocardial creatine phosphate and nucleotides in anoxic cardiac arrest and recovery, Amer, J. Physiol.* 201(4) : 687-693, 1961
 5. 정연섭, 허강배, 김창수, 정종화, 이재성, 조성래, 김송명, 관상동맥 우회술을 병행한 대동맥판막 치환술 치험 1례. *대한흉부외과학회지* 23 : 514-521, 1990
 6. Sobel BE, Roberts R, Larson KB. *Estimation of infarct size from serum MB creatine phosphokinase activity: Applications and Limitations, Am, J. Cardiol,* 37 : 474-484, 1976
 7. Leibovitz B. *Carnitine : The vitamin BT phenomenon. Dell Publishing Co.* 1984
 8. Paulson DJ, Traxler J, Schmidt M, Noonan J, Shug AL. Protection of the ischemic myocardium by L-propionyl carnitine : effects on the recovery of cardiac output after ischemia and reperfusion, carnitine transport, and fatty acid oxidation. *Cardiovascular research,* 20 : 536-541, 1986
 9. Waber LJ, Valle D, Neill C, Dimauro S, Shug A. Carnitine deficiency presenting as familial cardiomyopathy. : A treatable defect in carnitine transport. *J. Pediatrics* 101(5) : 700-795, 1982
 10. Pierpont MEM, Judd D, Goldenberg IF, Ring WS, Olivari MT, Pierpont GL. *Myocardial carnitine in end-stage congestive heart failure. Am. J. Cardiol.* 56-60, 1989
 11. Tripp ME, Katcher ML, Peters HA, Gilbert EF, Arya S, Hodach RJ, Shug AL. *Systemic carnitine deficiency presenting as familial endocardial fibroelastosis. A Treatable Cardiomyopathy. The New Engl. J. med.* 305(7) : 385, 1390, 1981
 12. Doring HJ, Dehnert H. *The isolated perfused heart 1987. Biomesstechnik-Verlag, Germany.*
 13. Frenkl WS, Roberts J, Lathers CM. *Cardiovascular therapeutics in clinical practice John. Wiley and Sons Co. NY.* 1984. PPL.
 14. 박성달, 김송명, 정황규. Doxorubiun에 의한 급성 심근독성과 L-Glutamate의 효과에 관한 실험적 연구. *대한흉부외과학회지* 22(3) : 436-447, 1989.
 15. Heller LJ, Mohrman DE. *Estimates of Interstitial adenosine from surface exudates of isolated rat heart. J. Mol. Cell. Cardiol.* 20 : 509-523, 1988
 16. Sako EY, Kingsley-Hickman PB, From AHL, Ugurgil k, Foker JE. *Substrate effects in the post-ischemic myocardium. J. Surg. Research* 44 : 430-435, 1988
 17. McGarry JD, Foster DW. *Systemic carnitine deficiency. N. Engl, J. Med.* 303 : 1413, 1980
 18. Mitchell ME. *Carnitine metabolism in human subjects. Normal metabolism. Am, J. Clin, Nutr.* 31 : 293, 1978
 19. Kotaka J, Miyazai Y, Ogawa K, Satake T, Sugiyama S, Ozawa T. *Protection by carnitine against free fatty acid-induced arrhythmia in canine heart. J. Appl, Biocham.* 3 : 292-300, 1981
 20. Suzuki Y, Kamikawa T, Yamazaki N. *Effects of L-Carnitine on ventricular arrhythmias in dogs with acute myocardial ischemia and a supplement of excess free fatty acids. Jap. Circ. j.* 45 : 552-559, 1981
 21. Klepetko W, Lohninger A, Wissner W, Mueller MR, Khunbrady G, Windisch A, Eckersberger F, Wolner E. *pulmonary surfactant in broncholarveolar lavege after canine lung transplantation : Effect for L-Carnitine application. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 99 : 1048-58, 1990
 22. Rovetto MJ, Lamberton WF, Neely JR. *Mechanisms of glycolytic inhibition in ischemic rat hearts. Circ, Res.* 37 : 742-751, 1975
 23. Morgan HE, Neely JR, Kira, Y. *Factors determining the utilization of glucose in isolated rat hearts. Basic Res. Cardiol.* 79 : 292, 1984
 24. Regitz V, Shug AL, Fleck E. *Defective myocardial carnitien metabolism in congestive heart failure secondary to dilated cardiomyopathy and to coron ary, hypertensive and valvular heart diseases. Am, J. Cardiol.* 65 : 755-760, 1990
 25. 이종국, 최순호, 흰취의 심장을 이용한 Modified Isolated Working Heart Perfusion Tehnique. *대한흉부외과학회지* 13 : 338-345, 1980

26. Masaaki Toyama. *Effects of myocardial ischemia on ventricular compliance. J. Thorec, Cardiorarc, Surg. 70: 458-465, 1975*
27. Neely JR, Liebermeister H, Battersby EJ, Morgen HE. *Effects of pressure development on oxygen consumption by isolated rat beait Am, J. physiol. 212: 804-814, 1967*
28. Neely JR, Robetto MJ, Whitmer JT, Morgan HE. *Effect of the isolated working rat heart. Am, J. Physiol 225: 651-658, 1973*
29. Tyers GFO, Morgan HE. *Isolated heait perfusion technique of rapid screening of myocardial preservation method. Ann. Thorac. Surg. 20: 56-65, 1975*
30. Tyers GFO, Williams EH, Hughes HC, Todd GJ. *Effect of perfusate tempeature on myocardial protection from ischemia. J. Thorac. Cardiovasc, Surg. 73: 771, 1977*
31. Robert R et al. *Specificity of elevated serum diagnosis of acute myocardial infarction. Amer, J. Cardiol, 36: 433, 1975*
32. Iseri LT, French HJ. *Magnesium : Nature's physiologic calcium blocker. Am. Heart, J. 108: 188-193, 1984*
33. Sobel BE et al. *Estimation of infarctsize from serum MB creatine Kinase activity Applications and limitations. Amer, J. Cardiol, 37: 474, 1975*
34. Vary TC, Meely JR. *Characterization of carnitine transport in isolated perfused adult rat hearts. The American Physiologic Society. 585-592, 1982*
35. 박표원, 정상현, 조재일, 안재호, 이중기. Verapamil 심정지액의 심근 보호 효과에 관한 실험적 연구. 대한흉부외과학회지 19: 217-224, 1986
36. 성시찬. 흰쥐 심장의 허혈손상에 대한 Calcium 통로 봉쇄제와 Calmodulin 억제제의 예방효과에 대한 연구. 대한흉부외과학회지 22: 901-913, 1989
37. 최종, 송인기, 최순호, 최봉규, 문영희. 적출된 작업성 쥐심장에서 Diltiazem 심정지액이 심근보호 및 심근기능 회복에 미치는 영향. 대한흉부외과학회지 21: 970-978, 1988
38. 박창권, 이 영, 박종완, 김명석. 허혈심근 Xanthine Oxidase의 전환에 관한 연구. 대한흉부외과학회지 21: 803-815, 1988
39. Menasche P, Piwnica A. *Free radicals and myocardial protection: A surgical view point. Ann. Thorac. Surg. 47: 939-945, 1989*