

고칼륨과 저온이 흰쥐 대동맥의 내피세포의존성 이완능에 미치는 영향

이 응 배* · 전 상 훈* · 장 봉 현* · 이 종 태* · 김 규 태*

=Abstract=

Effect of Hyperkalemia and Hypothermia on Endothelium-dependent Relaxation of the Rat Aorta

Eung Bae Lee, M.D.* · Sang Hoon Jheon, M.D.* · Bong Hyun Chang, M.D.*
Jong Tae Lee, M.D.* · Kyu Tae Kim, M.D.*

The rat thoracic aorta was harvested to determine whether either hyperkalemia or hypothermia impairs the endothelium-dependent relaxation of the vascular smooth muscle. Isolated thoracic aorta segments were studied in five groups (n=10 in each group). In group I (control), the isolated aortic segments were suspended in organ bath without any intervention. In group II (endothelium removal), the endothelium of the aortic segment was removed by gentle rubbing of the intimal surface with a pair of forceps. In group III (4ST), IV (4mST), and V (37ST), the aortic segments were exposed for 45 minutes to 4°C St. Thomas' hospital cardioplegic solution (ST: NaCl, 144.3; KCl, 19.6; MgCl₂, 15.7; CaCl₂, 2.2 mmol/L), 4°C modified St. Thomas' hospital cardioplegic solution (NaCl, 144.3; KCl, 140.0; MgCl₂, 15.7; CaCl₂, 2.2 mmol/L), and 37°C ST, before suspending in the organ bath, respectively. Then, aorta segments were suspended in organ baths (physiologic salt solution, 37°C, 95% oxygen and 5% carbon dioxide) for isometric tension recording.

The vasodilatation to acetylcholine (10^{-9} to 10^{-5} mol/L) was not impaired in control, 4ST, 4mST, and 37ST groups. The vasodilatation to acetylcholine was impaired in endothelium removal group. The vasodilatation to sodium nitroprusside (10^{-9} to 10^{-6} mol/L) was not impaired in all groups.

In conclusion, both hyperkalemia and hypothermia do not alter irreversibly the function of the endothelium of the thoracic aorta of the rat.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 29: 1299-1305)

Key words: 1. Cardioplegic solutions
2. Endothelium, vascular

* 경북대학교 의과대학 흉부외과학교실

* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, School of Medicine, Kyungpook National University

† 본 논문은 제26차 대한흉부외과 추계 학술대회에서 구연되었음

논문접수일: 96년 2월 12일 심사통과일: 96년 7월 18일

책임저자: 이응배, (700-412) 대구광역시 중구 삼덕동 2가 50 Tel. (053) 420-5661, Fax. (053) 426-4765

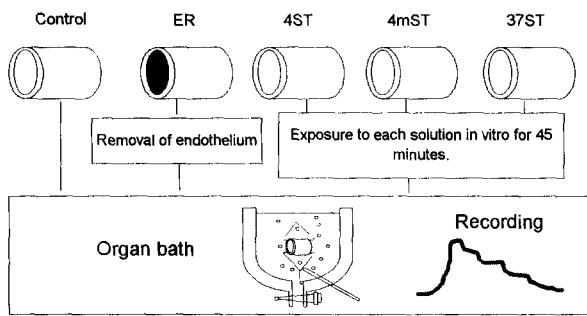


Fig. 1. Experimental design used to test the effect of hypothermic hyperkalemic cardioplegia on vascular reactivity in vitro (control=control group; ER=endothelium removal group; 4ST=exposed to 4°C St. Thomas' hospital cardioplegic solution for 45 min.; 4mST=4°C modified St. Thomas' hospital cardioplegic solution for 45 min.; 37ST=37°C St. Thomas' hospital cardioplegic solution for 45 min.)

서 론

아세틸콜린(acetylcholine chloride: ACh)에 의해 혈관내피세포에서는 혈관이완과 관련된 두가지 인자를 유리시킨다는 사실이 발표되었다. 그 하나는 내피세포 의존성 이완인자(endothelium-derived relaxing factor: EDRF)¹⁾로서 이는 평활근 세포의 guanylate cyclase를 활성화시켜 cyclic GMP(c-GMP)를 통한 경로로²⁾, 또 하나는 내피세포 의존성 과분극인자(endothelium-derived hyperpolarizing factor: EDHF)로서 평활근 세포의 막전위를 과분극시켜 혈관 평활근을 이완시킨다³⁾고 알려져 있고, 흰쥐 대동맥에서 내피세포의존성 이완능은 EDHF가 약 20~40%를 담당하고 나머지는 EDRF에 의해 이루어지며 이들 두 인자의 생성과 작용은 구별될 수 있다고 한다⁴⁾. 혈관내피세포가 온전할 때 ACh은 norepinephrine으로 수축된 조직을 일시적으로 과분극시키고 이완을 지속시키며, 내피세포가 없는 경우에는 과분극이나 이완은 없다.

저온 고칼륨 심정지액이 장시간의 허혈로부터 심근을 보호하는 효과는 정립되어 있으나, 어떤 보고에 의하면 심정지액이 혈관 내피세포에 손상을 가져올 수 있다고 하였으며^{4, 5)}, 특히 이러한 손상이 심정지액의 성분중 칼륨때문이라고 하였다⁵⁾. 또한 관상동맥이 심한 저온(2°C)에 노출되면 내피의존성 이완물질의 분비가 영향을 받는다는 보고가 있다⁶⁾.

이에 저자들은 저온과 고칼륨의 심정지액이 내피세포 의존성 이완에 미치는 영향을 알기 위해 기초실험으로 흰

쥐의 흉부 대동맥 절편을 이용하여 ACh으로 내피세포 의존성 혈관 이완을 조사하였고, sodium nitroprusside(SNP)로 혈관 이완반응을 조사하여 평활근에 이상이 없다는 것을 평가하였다.

대상 및 방법

1. 실험재료

실험동물로는 생후 8~10주의 체중 240~300g 되는 Sprague-Dawley계 흰쥐를 사용하였다. 실험에는 indomethacin(10^{-6} mol/L), norepinephrine(10^{-5} , 10^{-6} mol/L; NE), ACh(10^{-9} ~ 10^{-5} mol/L), SNP(10^{-9} ~ 10^{-6} mol/L), papaverine(10^{-5} mol/L)을 사용하였다. 이 약제들의 농도는 organ bath에서 최종 몰농도(mol/L)로 표시하였고, Sigma Chemical Company의 제품을 사용하였다. Krebs-Henseleit 완충용액(NaCl, 118.0; KCl, 4.7; CaCl₂, 1.2; KH₂PO₄, 1.2; MgSO₄, 1.2; NaHCO₃, 25.0; Glucose, 11.0 mmol/L), St. Thomas' hospital 심정지액(NaCl, 144.3; KCl, 19.6; MgCl₂, 15.7; CaCl₂, 2.2 mmol/L; ST), 그리고 St. Thomas' hospital 심정지액에서 칼륨의 농도만 140 mmol/L로 한 용액(NaCl, 144.3; KCl, 140.0; MgCl₂, 15.7; CaCl₂, 2.2 mmol/L; mST)은 저자들이 직접 제조하여 사용하였다.

2. 실험설계

실험을 모두 다섯 군으로 나누어서 실시하였고 각 군을 10례로 하였다. 제1군은 대조군(control)으로 특별한 처리 없이 고리절편을 바로 organ bath에 장치하였고, 제2군은 내피세포 제거군(ER)으로 겹자로 고리절편의 내측을 가볍게 문질러서 혈관 평활근에는 영향을 주지 않고 내피세포만 제거후 대조군과 같이 하였다. 제3군(4ST)은 고리절편을 4°C의 ST(칼륨의 농도 19.6 mmol/L)에 45분간, 제4군(4mST)은 4°C의 mST(칼륨의 농도 140 mmol/L)에 45분간, 그리고 제5군(37ST)은 37°C의 ST에 45분간 처리한 후 organ bath에서 이완능 검사를 하였다(Fig. 1).

3. 실험방법

Sodium pentobarbital 30mg/kg을 흰쥐의 복강내로 주사하여 마취시킨 다음 흉복부 절개를 실시하여 흉부대동맥을 적출하였다. 적출한 흉부대동맥을 4°C Krebs-Henseleit 완충 용액이 담긴 실험접시에 놓고 혈관주위에 붙어있는 조직을 제거하였다. 이때 혈관내피세포가 물리적인 요인으로 손상되지 않도록 혈관을 신장시키거나 혈관벽에 기구가 닿지 않도록 조심하였다.

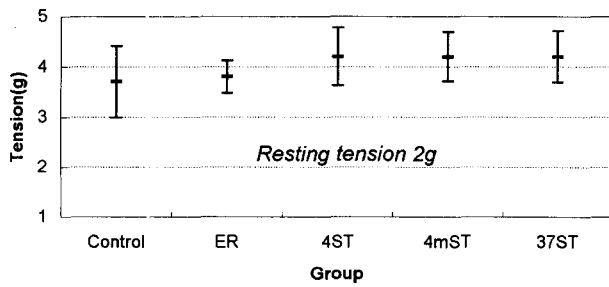


Fig. 2. The submaximal contraction to 10⁻⁶mol/L of norepinephrine in aortic segments(control=control group; ER=endothelium removal group; 4ST=exposed to 4°C St. Thomas' hospital cardioplegic solution for 45 min.; 4mST=4°C modified St. Thomas' hospital cardioplegic solution for 45 min.; 37ST=37°C St. Thomas' hospital cardioplegic solution for 45 min.)

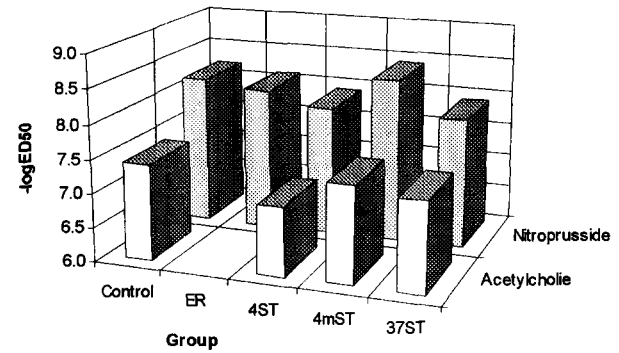


Fig. 3. The median effective dose(ED50) of acetylcholine and sodium nitroprusside in aortic segments (control =control group; ER=endothelium removal group; 4ST =exposed to 4°C St. Thomas' hospital cardioplegic solution for 45 min.; 4mST=4°C modified St. Thomas' hospital cardioplegic solution for 45 min.; 37ST =37°C St. Thomas' hospital cardioplegic solution for 45min)

흉부대동맥의 길이를 4~5mm 되게 절단하여 고리절편을 만들었다. 고리절편을 각 군에 따라 처리한 다음 20mL 용량의 organ bath에 장치하였다. Bath 내에는 항온수조에 의해 37°C로 유지되는 Krebs-Henseleit 완충 용액을 충전시켰으며, 또한 95% 산소와 5% 이산화탄소의 혼합가스를 통과 포화시켜 pH 7.4를 유지하였다. 내인성 프로스타노이드(endogenous prostanoids)의 생성을 방지하기 위하여 10⁻⁶ mol/L의 indomethacin을 투여하였다. 고리절편의 한쪽은 tissue holder고리에 반대쪽은 force displacement transducer(GRASS FT03 E)에 장치하고, 혈관운동성의 변화는 polygraph 기록계(GRASS model 7 polygraph)에 연결하여 등장성 긴장도(isometric tension)를 기록하였다.

먼저 고리절편을 2g의 안정긴장도(resting tension)에서 90분간 평형상태를 유지시킨 다음 10⁻⁵ mol/L의 NE으로 고리절편을 수축시키고 수 차례 완충 용액으로 씻어내어 원래의 안정긴장도로 돌려 재차 평형상태를 이룬 후 10⁻⁶mol/L의 NE으로 최대하 수축(submaximal contraction)시켰다. ACh을 10⁻⁹mol/L에서 10⁻⁵mol/L까지 10배씩의 농도를 차례로 누적적으로 투여하여 고리절편의 이완반응을 기록하였다. 그리고 혈관 평활근의 손상없이 실험이 되었다는 것을 확인하기 위하여 모든군에서 다시 수 차례 완충 용액으로 씻어내어 재차 평형상태를 이룬 후 10⁻⁶mol/L의 NE으로 최대하 수축시킨 상태에서 SNP를 10⁻⁹mol/L에서 10⁻⁶mol/L까지 같은 방법으로 누적적으로 투여하여 이완반응을 기록하고 마지막으로 papaverine 10⁻⁵ mol/L로 최대 이완시켰다.

4. 통계분석

ACh과 SNP의 누적농도에 따른 혈관의 반응 정도를 최대하 수축시 100% 수축으로 하고 papaverin으로 최대 이완했을 때를 0% 수축으로 하여 각각의 누적농도 투여시 이완후 수축되어 있는 정도를 백분율로 나타내었다. 그리고 최대하 수축의 50%를 이완시키는 누적농도(median effective dose: ED50)를 산출 후 음의 상용대수(-logED50)로 나타내었다

모든 결과는 평균, 평균표준오차로 나타냈으며 통계적 처리는 컴퓨터 프로그램 SAS를 이용하였으며, 유의성 검증은 반복측정치에 대한 분산분석법(ANOVA)을 이용하여 판별하였다. p값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 하였다.

결 과

다섯군의 NE에 의한 최대하 수축은 각 군간에 유의한 차이없었으나 대조군과 내피세포 제거군에서 조금 낮았다(Fig. 2). ACh과 SNP의 각각의 누적농도 투여시 혈관 이완의 정도를 백분율로 표시하였고, 최대하 수축의 50%를 이완시키는 누적농도를 구하였으나(Fig. 3), 내피세포 제거군의 ACh에 대한 이완은 현저하게 적어서 ED50을 구할 수 없었다. ER군을 제외한 나머지 네군에서 혈관평활근의 손상 없이 실험이 되었다는 것을 SNP로 이완시켜서

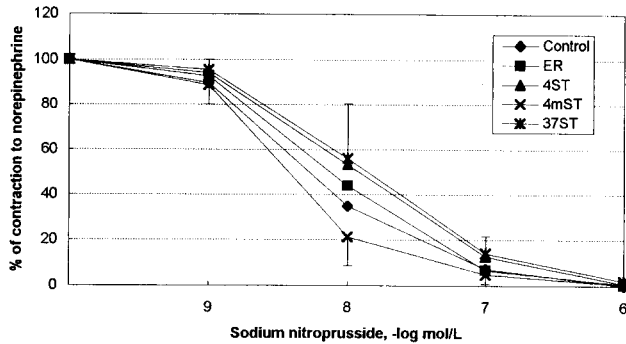


Fig. 4. Cumulative concentration response to sodium nitroprusside(control=control group; ER =endothelium removal group; 4ST =exposed to 4°C St. Thomas' hospital cardioplegic solution for 45 min.; 4mST =4°C modified St. Thomas' hospital cardioplegic solution for 45 min. ; 37ST =37°C St. Thomas' hospital cardioplegic solution for 45 min.)

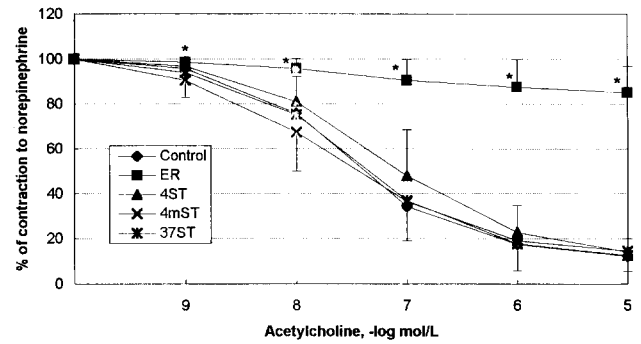


Fig. 5. Cumulative concentration response to acetylcholine (control=control group; ER =endothelium removal group; 4ST=exposed to 4°C St. Thomas' hospital cardioplegic solution for 45 min.; 4mST=4°C modified St. Thomas' hospital cardioplegic solution for 45 min. ; 37ST=37°C St. Thomas' hospital cardioplegic solution for 45 min.)

* p<0.05 vs control

알 수 있었다(Fig. 4).

칼륨의 농도 차이에 따른 Ach에 대한 혈관의 이완 반응

칼륨의 농도가 각각 19.6 mmol/L, 140 mmol/L인 제3군(4ST)과 제4군(4mST)간의 ACh의 누적농도에 대한 혈관 이완능의 차이는 없었으며 대조군간의 차이도 없어서 고농도의 칼륨(140 mmol/L)이 ACh에 대한 혈관의 이완능을 저하시키지는 않았다(Fig. 5). 약제에 대한 민감도(sensitivity)를 나타내는 ED50간에도 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Fig. 3).

제3군(4ST)과 제4군(4mST)간의 SNP의 누적농도에 대한 혈관 이완능의 차이는 없었으며 대조군과의 차이도 없어서 3군과 4군에서 혈관 평활근에 이상이 없이 실험되었다는 것을 알 수 있다(Fig. 4).

온도 차이에 따른 Ach에 대한 혈관의 이완 반응

온도를 달리한 두 군 제3군(4ST)과 제5군(37ST)간의 ACh의 누적농도에 대한 혈관 이완능의 차이는 없었으며 대조군간의 차이도 없어서 저온(4°C)이 ACh에 대한 이완능을 저하시키지는 않았다(Fig. 5). ED50의 차이도 없었다(Fig. 3).

제3군(4ST)군과 제5군(37ST)군간의 SNP의 누적농도에 대한 혈관 이완능의 차이는 없었으며 대조군과의 차이도 없어서 3군과 5군에서 혈관 평활근에 이상이 없이 실험되었다는 것을 알 수 있다(Fig. 4).

고찰

혈관내피세포가 혈관의 개통성을 조절하는 중요한 역할을 하는 것은 잘 알려져있으며⁷⁾, 혈관의 개통성은 대부분 혈전형성을 방지하는 인자와 혈관의 긴장성을 조절하는 인자를 생성함으로써 유지된다. 혈전형성의 방지는 혈소판의 유착을 저해하는 인자와 응집을 저해하는 인자가 유리되어 이루어진다. 내피세포는 인접해있는 혈관 평활근층에 작용하는 혈관작용성 인자를 유리하여 혈관의 긴장성을 조절하게 되며, 여기에는 내피세포 의존성 이완인자(endothelium-derived relaxing factor: EDRF)¹⁾, 내피세포 의존성 과분극인자(endothelium-derived hyperpolarizing factor: EDHF)¹⁾ 및 내피세포 의존성 수축인자(endothelium-derived contracting factor: EDCF)⁸⁾가 있다. EDRF은 강력한 평활근이완 작용이 있으며 또한 혈소판의 흡착과 응집의 저해제로 작용한다.

혈관 내피세포에는 ACh의 수용체가 존재하여 ACh과 작용하여 무스카린 효과(muscarinic effect)를 나타내어 혈관 이완작용을 나타내며, ACh에 대한 이완작용은 atropine에 의해 길항되고 혈색소(hemoglobin)에 의해 완전히 소실된다⁹⁾. EDRF는 acetylcholine(Ach)에 의한 이완반응을 매개하는 것으로, 그 본체는 일산화 질소(nitric oxide: NO)¹⁰⁾와 이와 비슷한 화학적 성질을 가진 물질이다¹¹⁾ NO의 전구체는 L-arginine이며, ACh에 의한 이완은 L-arginine으로

부터 NO의 생합성을 저해하는 NG-monomethyl-L-arginine에 의해서 방해된다. EDRF는 화학적으로 매우 불안정한 물질로 혈관평활근에서 guanylate cyclase를 자극하여 cyclic GMP(cGMP)를 증가시켜서 혈관이완 작용을 나타내고¹²⁾. 부분적으로는 Na^+ , K^+ -pump를 활성화 시켜서 이완작용을 나타낸다¹³⁾. 증가된 cGMP는 다시 EDRF의 유리를 억제시키는 negative feedback 기전이 있다¹⁴⁾.

현재 EDCF는 endothelin으로 알려져 있으며 EDRF와는 달리 작용시간이 길고⁹⁾, 세포외액의 칼슘을 유입시킴으로서 수축작용을 나타낸다. EDCF는 관상동맥 재관류후에 많이 유리되어 혈관경련을 일으키며, 이는 L-arginine 대사에 의한 NO가 superoxide anion과 결합하여 peroxynitric anion(ONOO-)를 형성하고 이것이 EDCF로 대사되거나 EDCF의 합성을 유도하기 때문이다¹⁵⁾.

내피세포의 부전에 따른 이차적인 혈관경련은 허혈후 심기능 회복에 영향을 주는 주된 인자이고 nitroglycerin으로 경련을 완화시킬 수 있으며¹⁶⁾, sodium nitroprusside (SNP)는 혈관평활근에 직접작용하여 이완작용을 나타내고 EDRF와 마찬가지로 guanylate cyclase를 활성화시켜 cGMP가 축적되어 평활근을 이완한다는 점에서 EDRF와 생화학적 및 생리적인 공통의 효과를 가진다¹⁷⁾.

본 연구에서 혈관내피층이 있는 표본과 혈관내피층을 제거한 표본에서 Ach에 대한 이완 작용을 볼 때, 내피층을 제거한 표본에서는 Ach에 대한 혈관의 이완반응이 소실 또는 감약되는 것으로 보아 Ach은 역시 혈관내피세포에 의존해서 이완작용을 나타낸다는 것을 알 수 있다. 그러나 본 연구에서는 이러한 이완반응의 매개체는 알 수 없었다. 반면에 두 표본의 SNP에 대한 이완반응을 보면 내피세포가 없어도 SNP는 혈관을 이완 시킴을 볼 수 있다. 내피세포를 제거하고 나면 SNP에 대한 이완작용이 더욱 잘 나타난다는 보고¹⁸⁾가 있으나 본 연구에서는 대조군과 비교해서 유의한 차이가 없었다.

심정지액의 사용은 1955년 Melose 등에 의해 처음 사용되었고 Bretschneider 등에 의하여 더욱 발전되어 현재는 여러가지 심정지액이 사용되고 있다. 심정지액을 구성하는 요소와 그 요소의 적절한 농도는 표준화되어 있지 않다. 이들 심정지액의 대부분은 즉각적인 심정지를 유도하기 위하여 칼륨을 가장 많이 이용하고 있다. 세포외액에 주입된 고농도의 칼륨은 세포내외막간의 칼륨 농도차를 감소시켜 세포를 탈분극 시키고 그 결과 세포막의 이온펌프를 이용하는데 필요한 에너지의 소모를 없게 한다. 그러나 관류되는 고칼륨 심정지액에 의한 관상동맥 내피세포의 손상에 대한 보고는 논란의 여지가 많다. 몇몇 보고에

의하면 고칼륨의 심정지액이 내피세포에 손상을 줄 수 있는데^{4, 5)} 이는 심정지액의 성분중 칼륨 때문이라고 하였다⁵⁾. 본 연구에서의 심정지액내의 칼륨의 농도는 19.6 mmol/L와 이 보다 훨씬 높은 140 mmol/L로하여 실험을 하였다. 이는 현재 심장이식시 사용되고 있는 우수한 심장 보존액인 University of Wisconsin solution내의 칼륨의 농도가 140 mmol/L로 되어있어 이 보존액내의 칼륨의 농도가 내피세포에 어떠한 영향을 미치는가에 착안하였다. 본 연구에서 칼륨의 농도를 19.6 mmol/L와 140 mmol/L를 비교해 보았을 때 Ach에 대한 혈관의 이완정도가 대조군과 차이가 없는 결과를 보여서 고농도의 칼륨이 혈관 내피세포에 손상을 가하지 않는다고 예상이 된다.

저온의 심근 보호기전은 심근세포의 기초 대사를 줄여서 산소의 소모량을 줄이며 심실세동으로의 전환을 줄이고¹⁹⁾, 이산화 탄소나 수소같은 독성 대사산물의 생성을 억제하고 또한 ATP의 소모를 억제하여 고에너지 인산염의 농도를 유지시켜 심장기능의 회복을 돕는다. 그러나 Aoki 등⁶⁾은 관상동맥이 저온(2°C)에 노출되면 내피의존성 이완 물질의 분비가 감소한다고 하였다. 본 연구에서 4°C와 37°C의 심정지액에 45분 동안 노출 후 ACh의 누적농도에 따른 이완능을 비교해 보았을 때, 4°C의 심정지액은 내피세포의 ACh에 대한 이완능에 손상을 가하지 않았다.

Saldanha 와 Hearse⁴⁾는 심정지액이 내피세포의 부전을 일으킨다고 보고하였는데, 그들은 심정지액의 관류시 관류압을 100 mmHg로 시행하여서, 전단력(shear stress)과 관류압(pressure)이 내피세포에 미치는 영향, 즉 최초 재관류시 관류압이 60 mmHg 이상이면 내피세포에 손상을 주게 되는²⁰⁾ 인자를 배제하지 못한 것으로 생각된다²¹⁾. 본 연구에서는 전단력과 관류압의 영향을 제거시키기 위해 고리절편을 만들 때 혈관내피세포가 물리적인 요인으로 손상되지 않도록 혈관을 신장시키거나 혈관벽에 기구가 닿지 않도록 하였다. 풍선을 이용한 혈관 성형술, 혈관 조영술, 수술중의 조작 및 허혈에 의하여 내피세포가 중증도의 손상을 받으면 손상후 2주가 되면 조직학적으로 내피세포의 재생이 시작되고, 4주가 되면 EDRF의 기능이 정상화된다²²⁾고 한다.

결 론

저온 고칼륨 심정지액이 ACh에 대한 혈관이완 반응에 미치는 영향을 평가하기 위하여 흰쥐의 흉부 대동맥을 이용하여 이완능을 비교하였다. 내피세포를 제거한 군에서는 ACh에 대한 이완이 대조군에 비하여 현저히 감소되었고

4°C, 37°C ST 및 4°C mST에 45분간 처리한 군에서의 이완은 대조군과 통계학적으로 유의성있는 차이를 보이지 않았다. 대조군, 내피세포제거군, 4°C, 37°C ST 및 4°C mST에 45분간 처리한 군간의 SNP에 대한 이완은 통계학적으로 유의성있는 차이가 없었고, Ach 과 SNP의 ED50은 각 군간에 통계학적 유의성이 없는 결과를 보인 바 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

고칼륨이 내피세포의 ACh에 대한 이완능을 저하시키지 않으며, 약제에 대한 민감도에 변화를 주지 않는다. 그리고 저온도 내피세포의 내피의존성 이완능과 약제에 대한 민감도를 저하시키지 않는다.

참 고 문 헌

1. Furchgott RF. Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. *Circ Res* 1983; 53: 557-573.
2. Chen G, Hashitani H, Suzuki F. Endothelium-dependent relaxation and hyperpolarization of canine coronary artery smooth muscles in relation to the electrogenic Na-K pump. *Br J Pharmacol* 1989; 98: 950-6.
3. Chen G, Suzuki H, Weston AH. Acetylcholine releases endothelium-derived hyperpolarizing factor and EDRF from rat blood vessels. *Br J Pharmacol* 1988; 95: 1165-74.
4. Saldanha C, Hearse DJ. Coronary vascular responsiveness to 5-hydroxytryptamine before and after infusion of hyperkalemic crystalloid cardioplegic solution in the rat heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 783-7.
5. Mankad PS, Chester AH, Yacoub MH. Role of potassium concentration in cardioplegic solutions in mediating endothelial damage. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 89-93.
6. Aoki M, Kawata H, Mayer JE Jr. Coronary endothelial injury by cold cardioplegic solution in neonatal lambs. *Circulation* 1992; 86(5 Suppl): II346-51.
7. Vanhoutte PM, Shimokawa H. Endothelium-derived relaxing factor and coronary vasospasm. *Circulation* 1989; 80: 1-9.
8. Dhein S, Salameh A, Esser F, Klaus W. Vasoconstrictions mediated by an endothelium-derived vasoconstricting factor (EDCF). *Basic Res Cardiol*. 1989; 84(5): 479-88.
9. Dainty IA, McGrath JC, Spedding M, Templeton AG. The influence of the initial stretch and the agonist-induced tone on the effect of basal and stimulated release of EDRF. *Br J Pharmacol* 1990; 100(4): 767-73.
10. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-6.
11. Miller VM, Vanhoutte PM. Is nitric oxide the only endothelium-derived relaxing factor in canine femoral veins?. *Am J Physiol* 1989; 257(6 Pt 2): H1910-6.
12. Rapoport RM, Murad F. Agonist-induced endothelium-dependent relaxation in rat thoracic aorta may be mediated through cGMP. *Circ Res* 1983; 52(3): 352-7.
13. Rapoport RM, Schwartz K, Murad F. Effect of Na⁺, K⁺-pump inhibitors and membrane depolarizing agents on acetylcholine-induced endothelium-dependent relaxation and cyclic GMP accumulation in rat aorta. *Eur J Pharmacol*. 1985; 110(2): 203-9.
14. Evans HG, Smith JA, Lewis MJ. Release of endothelium-derived relaxing factor inhibited by 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12(6): 672-7.
15. Pearson PJ, Lin PJ, Schaff HV. Production of endothelium-derived contracting factor is enhanced after coronary reperfusion. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 788-93.
16. Kawata H, Aoki M, Mayer JE Jr. Nitroglycerin improves functional recovery of neonatal lamb hearts after 2 hours of cold ischemia. *Circulation* 1993; 88(5 Pt 2): II336-71
17. Murad F, Rapoport RM, Fiscus R. Role of cyclic-GMP in relaxations of vascular smooth muscle. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7 Suppl 3: S111-8.
18. Shirasaki Y, Su C. Endothelium removal augments vasodilation by sodium nitroprusside and sodium nitrate. *Eur J Pharmacol* 1985; 114(1): 93-6.
19. Buckberg GD, Brazler JR, Goldstein SM, McConnell DH, Copper N. Studies of the effect of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. The adequately perfused beating, fibrillating and arrested heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 73: 87-91.
20. Sawatari K, Kadoba K, Bergner KA, Daitch JA, Mayer JE Jr. Influence of initial reperfusion pressure after hypothermic cardioplegic ischemia on endothelial modulation of coronary tone in neonatal lambs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101(5): 777-82.
21. Evora PRB, Pearson PJ, Schaff HV. Crystalloid cardioplegia and hypothermia do not impair endothelium-dependent relaxation or damage vascular smooth muscle of epicardial coronary arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 1365-74.
22. Weidinger FF, McLenachan JM, Cybulsky MI, et al. Persistent dysfunction of regenerated endothelium after balloon angioplasty of rabbit iliac artery. *Circulation* 1990; 81(5): 1667-79.

=국문초록=

고칼륨과 저온이 혈관내피세포의 acetylcholine(Ach)에 의한 혈관이완에 미치는 영향을 알아보기 위하여 흰쥐의 흉부 대동맥을 이용하여 Ach과 sodium nitroprusside(SNP)에 대한 이완 반응을 측정하였다. 실험은 다섯군으로 나누어서 실시하였으며 각 군을 10례로 하였다. 1군은 대조군으로 어떤 조작도 가하지 않고 organ bath에서 등장성 긴장도를 측정하였고, 2군(내피세포 제거군)은 내피세포를 물리적으로 제거후 1군과 같은 방법으로 긴장도를 측정하였고, 3군(4ST), 4군(4mST) 및 5군(27ST)은 각각 4℃ St. Thomas' hospital cardioplegic solution(ST: NaCl, 144.3; KCl, 19.6; MgCl₂, 15.7; CaCl₂, 2.2 mmol/L), 4℃ modified St. Thomas' hospital cardioplegic solution(NaCl, 144.3; KCl, 140.0; MgCl₂, 15.7; CaCl₂, 2.2 mmol/L)과 37℃ ST에 45분간 처리후 혈관의 등장성 긴장도를 측정하였다.

대조군, 4ST, 4mST 및 37ST 군에서의 Ach에 대한 혈관의 이완은 유의한 차이가 없었으며, 내피세포 제거군에서는 Ach에 대한 혈관의 이완이 대조군에 비해 현저하게 감소되었으며, SNP에 대한 혈관의 이완은 모든 군에서 유의한 차이가 없었다.

이에 저자들은 다음과 같은 결론을 내릴 수 있었다. 고농도의 칼륨과 저온 자체는 흰쥐의 흉부대동맥 내피세포의 Ach에 대한 이완능을 저해하지 않는다.

- 중심단어:** 1. Cardioplegic solutions
2. Endothelium, vascular