□ 종　　설 □

혈관 내피세포 기능 평가

계명대학교 의과대학 내과학교실

이　　인　　규

Evaluation of Vascular Endothelial Function

In Kyu Lee

Department of Internal Medicine, Keimyung University, College of Medicine

서　론

혈관내피세포는 혈관이완 물질(Endothelial dependent relaxing factor: EDRF)인 산화질소(nitric oxide: NO)를 지속적으로 소량씩 분비하여 혈관 이완 조절에 중요한 역할을 한다[1,2]. 많은 연구에 의하면 혈관 내피세포로부터 기저반응 또는 자극에 의해 분비된 산화질소는 혈관의 긴장도를 적절히 유지하며[3~5], 이외에도 백혈구 부착 방지[6] 및 혈소판의 응집과 부착 방지[7], 동맥혈관 평활근 증식억제[8] 등과 같은 기전을 통하여 혈관 항상성 유지에 중요한 역할을 한다.

내피세포의존성 혈관 확장반응의 장애는 죽상 경화증의 초기 과정인 혈관 내피세포 기능장애를 나타내는 중요한 지표로 이용되고 있다. 당뇨병[9~11], 고혈압[12], 심부전증[13], 고지혈증[14] 등과 같은 죽상경화증의 위험인자를 동반하는 환자는 비교적 초기부터 내피세포의존성 혈관 확장반응의 장애가 동반된다. 이는 이러한 위험인자가 있는 환자에서 일찍부터 혈관 내피세포 기능 장애로 인하여 내피세포 의존성 혈관이완 물질인 산화질소 생산의 저하 또는 불활성화의 증가로 인한 산화질소의 생물학적 활성의 감소로 내피세포의존성 혈관 확장반응의 장애가 발생한다고 알려져 있다[15,16]. 그리고 이런 내피세포의존성 혈관 확장반응의 장애는 향후 이들 환자군에서 관상동맥질환의 발생위험이 증가되는 현상과 밀접한 관련이 있다[17,18].

이러한 내피세포의 기능 평가에 도자를 이용한 침습적 방법들은[19] 동맥 경화 진행을 변화시키려는 여러 시도들의 효과 판정을 위한 반복적인 일련의 연구에는 부적합하다. 따라서 임상적으로 여러 번 반복적으로 쉽게 검사할 수 있으면서도 비침습적인 방법이 필요하게 되었다. 비침습적 방법인 초음파를 이용한 상완동맥의 혈관 내피세포 의존성 혈관이완능(flow-mediated vasodilatation, endothelial dependent vasodilation: FMD) 측정이 유용하게 이용되는데, 고해상도 초음파를 이용한 측정의 기본적인 방법은 이미 여러 연구자들에 의해 발표되었다[17,20,21]. 하지만 혈관 내피세포 의존성 혈관이완능 측정에 있어 혈관 활성도의 정확한 평가에는 초음파 탐촉자의 위치 및 고정, 혈관 활성도의 측정시간 등의 문제로 기존의 측정방법으로는 정확한 활성도 평가에 한계가 있다고 여겨진다[22]. 저자등은 혈관 내피세포 의존성 혈관 이완능(Endothelial dependent vasodilation, Flow-mediated vasodilation: FMD) 및 혈관 내피세포 비의존성 혈관이완능(Endothelial independent vasodilation: EID) 측정법의 재현성을 높이고 측정오차를 줄이기 위하여 초음파 탐촉자를 측정 위치에 지속적으로 고정할 수 있는 장치를 개발하였고 지속적으로 변화를 비디오기록장치에 기록하여 이를 분석하였다[23]. 이 논문에서는 현재 여러 논

Fig. 1. Special device, which was designed for holding transducer and arm in the same position without movement.

문에서 보편적으로 사용되는, 혈관 내피세포 의존성 혈관이완능(Endothelial dependent vasodilation, Flow-mediated vasodilation: FMD) 및 혈관 내피세포 비의존성 혈관이완(Endothelial independent vasodilation: EID)을 측정하는, 방법과 저자 등이 고안하여 내피세포 기능을 측정하는 방법으로 측정된 연구 보고들에 대한 고찰 및 정리를 하고자 한다.

혈관 내피세포 기능평가 방법

1. 초기 준비와 기저치 상완 동맥 혈관 직경 측정

혈관 내피세포 기능 측정 방법은 기본적으로 Celermajer 등이 시행한 고해상도 초음파를 이용한 비침습적 방법에 기초하였다[17]. 기존의 방법은 상완 동맥 혈관확장성을 이용한 혈관내피세포 기능 평가로 이 방법은 완전히 비침습적이며 실험자에 의해 유발되는 변수를 최소화하기 위해 세심하게 초음파 영상을 다룰 수 있는 사람이 필요하다. 7.0~11.3 Mhz 광역대의 선형 탐촉자와 8~9배 영상 확대 및 디지털 영상 분석기를 사용하여 자료를 얻는다. 실험은 최소 12시간동안 카페인이 함유된 음료를 포함한 공복상태와 비운동 상태에서 22℃ 정도의 실온에서 영상을 얻는다. 상완동맥 검사시 주의할 사항은 검사결과에 영향을 줄 수 있는 비타민 제제, 여성 호르몬 제제 등을 적어도 2개월 동안 복용하지 않은 상태이어야 하며, 아스피린, 소염 진통제 등은 검사 10일 전부터는 복용하지 않도록 주의하여야 한다. 검사 전날 자정 이후부터는 커피와 같은 카페인이 들어 있는 음료의 섭취도 삼가해야 하며 12시간 금연해야 하며 질산염이나 베타 길항제, 칼슘 길항제, 안지오텐신 전환효소 억제제 같은 혈관확장제는 적당 기간 금해야 한다. 피험자가 횡와위로 누운 상태에서 혈압기 낭대(cuff)를 왼쪽 팔의 상박이나 하박 팔꿈치 아랫 부위에 안정되게 감고 팔을 약간 과신전 및 외회전(hyperextended and externally rotated) 시킨다. 내피세포 의존성 혈관확장 반응은 약 10분간 안정한 후 왼쪽 팔에서 측정한다. 혈압과 심박수는 오른 팔에 위치한 자동화된 측정 기기를 사용하여 5분 간격으로 측정한다. 팔꿈치에서 4~8 cm 위의 상완동맥 1.5~2.0 cm 분절이 가장 해상도가 좋고 일정하게 최대 혈관 직경을 얻을 수 있다. 탐촉자의 위치는 팔에 표시하여 재 측정시에도 동일한 부위가 측정되도록 한다. 영상 변수(image parameters)는 측정하는 동안 일정하게 유지해야 하며 평균 동맥 혈류 속도는 약 60도 각도로 동맥의 중앙에 초점을 두고 측정한다. 혈관의 직경을 측정하여 추정되는 횡단면을 기준으로 3회 심장 수축 이완기 동안의 평균 속도를 계산한다. 초기 표준화후 기저치 영상과 도플러 자료를 얻는다. 측정 방법은 고해상도 심초음파를 B-mode로 하여 상완동맥의 기저치 직경을 측정하였다. 탐촉자는 전주와(antecubital fossa)에서 상부로 2 cm되는 곳에 위치하여 상완동맥의 중앙부를 기준점으로 설정하였다. 직경은 B-mode하에서 혈관 한쪽 면의 내막-중막층과 외막층이 만나는 접촉면(m-line)부터 상대편 면의 동일 부위까지로 하였고 측정시기는 심이완기 끝부분인 심전도상 R 기시부 직전에 측정하였으며 반복 측정시를 위해 탐촉자 위치를 환자의 상완에 본 교실에서 특별히 제작한 고정 장치로 고정하였다(Fig. 1, 2). 모든 혈관 내피세포 의존성 혈관이완능검사와 내피세포 비의존성 혈관이완능 검사의 측정과정은 고해상도 비디오 테이프로 녹화하여 3초 간격으로 반복해서 측정하였다.

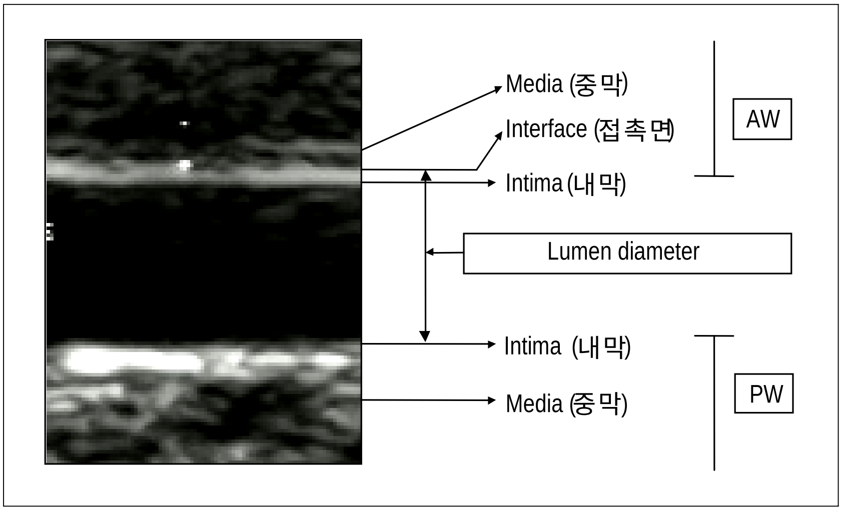

Fig. 2. Measurement of lumen diameter were taken from the anterior interface between intima and media to the posterior intima line (AW: anterior wall of brachial artery, PW: posterior wall brachial artery).

2. 혈관 내피세포 의존성 혈관 이완능 측정

왼쪽 팔의 혈압기 낭대를 5분 동안 180 mmHg 정도로 압력을 가한 다음 갑자기 압력을 제거함으로써 과혈류 상태를 유발한다. 최대 혈관 확장을 위해서는 최소 5분 이상의 180 mmHg 정도로 압력이 필요하며 압력을 제거후 1분 동안 (45 ~ 75초 사이) 과혈류에 의해 자극된 혈관의 초음파 영상을 얻는다. 기준 영상과 비교하여 동맥의 위치와 모양을 재생하기 위해 위치를 고정시키는 각별한 주의가 필요하다. 혈관내피의존성 혈관확장 반응을 보기 위해 두 번의 실험 후 영상을 기저치 영상과 비교하여 결정한다. 기저치 측정이 끝난 후 전완 중앙부에 혈압기 낭대를 감고 혈압계의 압력을 300 mmHg로 올려 지속시키고 5분 뒤 혈압계 압력을 0 mmHg로 내리고 과혈류에 의해 늘어나는 상완 동맥의 직경을 연속적으로 재관류 12초 전부터 재관류 60초 동안 측정하였다. 혈관 내피세포 의존성 혈관이 완능을 기저치 직경에 대한 과혈류 상태에 늘어난 직경을 백분율로 계산하여 평가하였다. 이러한 모든 과정은 탐촉자를 고정한 상태에서 이루어지며 대상군의 움직임에 의해 측정 위치가 바뀌지 않도록 유의하였다.

3. 혈관 내피세포 비의존성 혈관 이완능 측정

혈관 내피세포 비의존성 혈관 이완능 검사를 위해 측정 전 앙와위 상태에서 15분간 안정을 취하고 기저치 상완 동맥 직경을 재측정하고 니트로글리세린 0.6 mg을 설하로 투여한 후 투여 12초전부터 투여 후 4분까지 연속적으로 측정하여 이를 기저치 직경에 백분율로 계산하여 평가하였다. 검사가 끝난 후 니트로글리세린의 약효로 인하여 머리가 아프거나 어지러울 수 있으나, 약효는 약 20분이며 저절로 없어지며, 계속적으로 두통이 있을 경우 진통제를 투여할 수 있다.

4. 측정 결과와 측정 오차

상완 동맥 혈관 초음파 검사의 재현성을 보면 상완 동맥 혈관 초음파 검사의 변이도 (variability)는 2% 내외로 알려져 있다. 고해상도 초음파를 이용한 혈관내피세포 기능 검사의 신뢰도 평가로 Celemajor 등[17]은 검사자간과 검사자내 오차를 계산하였는데 내피세포 의존성 혈관확장반응 평균치의 검사자간 오차는 1.7%, 검사자내 오차는 2.3% 로 보고하였다. 또한 이들은 정상 대조군과 비정상군 사이의 내피세포 의존성 혈관확장반응의 차이는 7 ~ 10% 정도이고 측정치 오차가

Table 1. Endothelium-dependent (FMD) and Independent (EID) Vasodilation in Diabetic Patients and Normal Controls

		Control (n=12)	DM (n=12)
FMD	L. d (cm)	0.376±0.068	0.366±0.057
	VA (%)	8.9±2.7	6.3±2.1*
	IRT (sec)	20.4±2.8	29.5±5.4**
EID	VA (%)	19.7±3.8	18.5±5.5
	IRT (sec)	83.4±12.9	86.7±15.7

FMD: flow-mediated, endothelium-dependent vasodilation, EID: endothelium-independent vasodilation, L.d: lumen diameter, VA: vasoactivity, IRT (initial reaction time): lag time to initiation of flow-mediated, endothelium dependent vasodilation).
** : $p<0.0001$ vs control * : $p<0.05$ vs control

1~3%로 통계적으로 의미 있게 낮으므로 신뢰성이 높다고 했다. Sorensen 등은 40명의 건강인을 대상으로 네 번의 상완동맥 직경 측정결과를 보고하였는데[24] 네 번의 측정 결과상 0.1 mm 이상의 오차는 보이지 않았고, 평균 오차는 0.04 mm 정도이었으며, 상완동맥 혈관 측정 시 총 변이계수는 1.8%, 각각의 관찰 시 변이계수는 2.5% 이내였다고 보고하였다. 4~8% 이상의 혈관 매개 확장 반응은 자연적인 변이 정도보다 통계적으로 의미 있게 크며, 실제 임상 연구에서 치료 효과를 검정하기 위해서는 적어도 2% 이상의 혈류매개 확장 반응이 보여야 함을 제시하였다. 가천의대에서 보고한 실험에서는 시험자내 또는 시험자간의 최대직경에 대한 변이도는 0.004±0.038 mm와 0.005±0.091 mm이었다. 또한 혈류매개 확장반응에 대한 시험자내 또는 시험자간의 변이도는 0.07±1.29%와 0.17±1.26% 이었다[25]. 그리고 본 저자의 실험에서 관찰자간, 관찰자내 혈관 최대 직경에 대한 변이는 각각 0.05±0.03 mm, 0.10±0.02 mm 였다[27].

5. 초음파 탐촉자 고정 장치

본 연구를 위하여 저자는 초음파 탐촉자와 대상자들의 팔을 고정할 수 있는 특수 장치를 개발하여 검사가 진행하는 동안에 탐촉자와 팔을 지속적으로 움직임이 없이 같은 자리에 고정시켰다. 본 고정 장치는 고정수단을 갖는 지지판 상부에 부착된 팔 고정장치와 측면에 연결된 탐촉자의 고정과 이동이 용이한 도자재치대를 기본 구성으로 하면서 동일 위치의 혈관변화를 연속 촬영하였다.

혈관 내피세포 기능평가시 Initial Reaction Time과 peak time의 의의

이상준 등[27]은 혈관 내피세포 기능 평가에서 내피세포 의존성 혈관 확장 반응의 초기 반응이 일어나기까지의 시간(initial reaction time of FMD: IRT of FMD)과 내피세포 의존성 혈관확장 반응을 비교하였다. 내피세포 기능장애 평가의 새로운 지표로 내피세포 의존성 혈관확장반응의 시작시간과 최고치에 도달하는 데 걸리는 시간을 제시하였다. 젊은 당뇨병 환자 12명(평균연령 25.6±1.8세)과 건강대조군 12명(평균연령 26.3±3.5세)을 대상으로 비침습적인 방법을 이용하여 내피세포 의존성 혈관확장반응, 내피세포 비의존성 혈관 확장 반응 및 내피세포 의존성 혈관 확장반응의 초기반응 시간을 측정하였고 결과는 상완동맥 내경 직경은 두 군에서 유의한 차이가 없었다($p>0.05$). 내피세포의존성 혈관 확장반응은 건강대조군이 8.9±2.7%, 당뇨병 환자군이 6.3±2.1%로 유의한 차이를 보였다($p<0.05$). 내피세포비의존성 혈관확장반응은 건

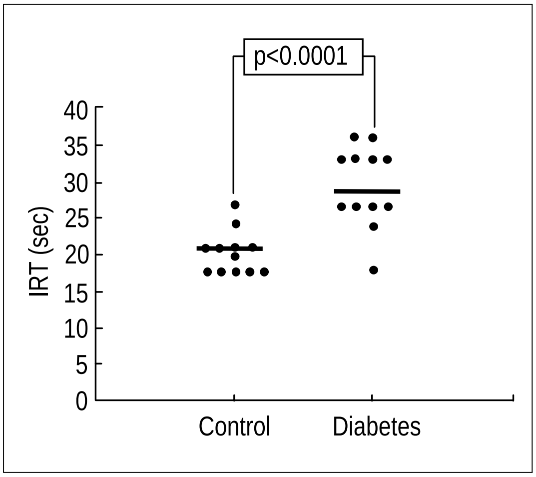

Fig. 3. Comparison of IRT(initial reaction time: lag time to initial reaction of flow-mediated, endothelium-dependent vasodilation) between control and diabetes.

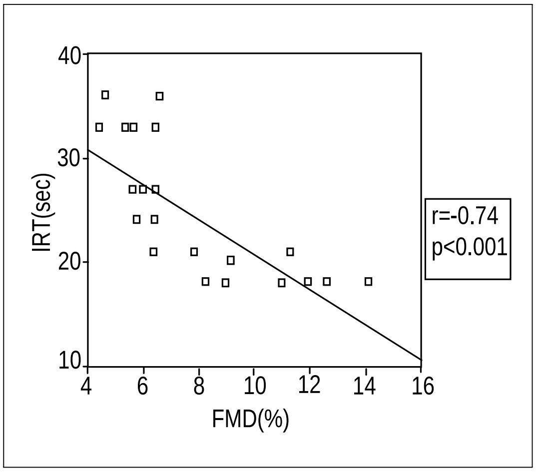

Fig. 4. The correlation between IRT (initial reaction time: lag time to initial reaction of flow-mediated, endothelium-dependent vasodilation) and FMD (flow-mediated vasodilation).

강대조군이 19.7±3.8%, 당뇨병 환자군이 18.5±5.5%로 유의한 차이가 없었다($p>0.05$). 내피세포 의존성 혈관 확장 반응의 초기반응 시간은 건강대조군이 20.4±2.8 sec, 당뇨병 환자군이 29.5±5.4 sec로 유의한 차이를 보였다($p<0.0001$). 내피세포 의존성 혈관 확장 반응이 최대로 일어나는 시간은 건강대조군에서 32.5±5.2 sec 이고, 당뇨 환자군에서는 31.5±3.7 sec로 양군에서 유의한 차이가 없었다($p>0.05$) (Table 1). 초기반응시간과 내피세포 의존성 혈관확장 반응의 상관관계는 강한 음의 상관관계를 나타내었다($r=-0.74$, $p<0.001$) (Fig. 3, 4). 이상의 결과들을 볼 때 내피세포 의존성 혈관 확장 반응의 초기 반응이 일어나기까지의 시간 측정은 죽상경화증의 초기 병변인 내피세포 기능 장애 평가의 새로운 지표로 이용할 수 있다고 사료된다.

혈관 내피세포 기능에 영향을 주는 인자들

1. 연령에 따른 혈관 내피세포 기능의 변화

남창욱 등[23]이 보고한 가령에 따른 혈관 내피세포 기능 평가를 보면 건강한 성인 22명을 대상으로 연령별로 두 군으로 나누었고 혈관 내피세포 의존성 혈관 이완능 검사에서 과혈류 유발에 의한 초기반응은 청년군에서 24.3±2.8초에 발생하고 노년군에서는 28.8±3.6초로 늦게 나타났다. 최고 혈관확장 정도는 청년군에서 35.5±4.7초에 8.4±1.7%로 나타났고, 노년군에서는 34.5±2.6초에 6.9±1.5%로 청년군에서 혈관의 확장이 높은 경향이었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 혈관 내피세포 비의존성 혈관 이완능 검사에서 초기반응과 최고 혈관확장이 나타나는 시기는 유의한 차이가 없었으나 최고 활성도는 청년군에서 19.1±3.1%로 노년군 15.9±2.5%에 비해 유의하게 크게 나타났다(Table 2, 3). 결론적으로 노령에 의한 내피세포의 기능장애는 혈관활성의 반응 시간 뿐만 아니라 확장의 정도에도 나타난다. 또한 앞으로 진행될 연구에서 혈관 내피세포 의존성 혈관 이완능은 재관류 50초 전후에, 혈관 내피세포 비의존성 혈관 이완능은 3분 후에 측정하는 것이 최고 혈관 확장을 잘 표현한다 하겠으며 혈관의 이완이 30초 이내에 발생하는 것이 정상적인 내피세포의 기능을 가졌다고 평가하였다[23].

2. 에스트로겐 투여가 혈관 내피세포 기능에 미치

Table 2. Results of Continuous Monitoring of Flow Mediated Vasodilation between Two Groups

	Young group	Old group	P
Baseline lumen (mm)	4.14±0.33	4.64±0.42	NS
Maximal vasoactivity (%)	8.4±1.7	6.9±1.5	NS
Time of initial response (sec)	24.3±2.8	28.8±3.6	0.017
Time of peak vasoactivity (sec)	35.5±4.7	34.5±2.1	NS

NS : nonspecific, p>0.05

Table 3. Results of Continuous Monitoring of Endothelial Independent Vasodilation between Two Groups

	Young group	Old group	P
Baseline lumen (mm)	4.13±0.38	4.43±0.41	NS
Maximal vasoactivity (%)	19.1±3.1	15.9±2.5	0.033
Time of initial response (sec)	80.7±13.3	80.0±19.0	NS
Time of peak vasoactivity (sec)	177.5±10.4	171.3±13.8	NS

NS : nonspecific, p>0.05

는 효과

여준기 등[26]이 보고한 당뇨병을 가진 폐경후 여성에게 경구 에스트로겐 투여가 내피세포의존성 혈관 확장능에 미치는 효과를 보면 혈관 이완능검사는 정상인과 제2형 당뇨병을 가진 폐경후 여성에서 에스트로겐 투여전과 후의 내피세포 의존성 혈관 확장능 변화를 관찰하였다. 환자의 임상적 자료를 비교하여 정상군과 당뇨환자 군으로 구분하였으며 고혈압, 동맥경화증 및 미세혈관 합병증이 동반되지않은 당뇨병 환자군(n=18)과 정상군(n=16)에서 상기 검사법을 이용하여 에스트로겐 사용전과 후의 혈관 직경변화율을 측정하였고 설하 nitroglycerin (NTG)사용후에 다시 같은 방법으로 혈관직경을 측정하여 비교하였는 데 결과는 두 군간에 나이, 체질량 지수, 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜테스테롤, 중성지방의 유의한 차이는 없었다. 에스트로겐 사용 전 정상군과 당뇨병군의 혈관 확장능은(13.7±6.2% vs. 8.0±3.9%. p<0.05)이었으며 에스트로겐 사용후 정상군(13.7±6.2%에서 20.1±4.7%. p<0.05), 당뇨병군(8.0±3.9%에서 15.1±4.0%. p<0.05)으로 각각 유의한 증가를 보였으나 NTG 설하 투여후 혈관 확장능의 변화는 에스트로겐 사용 여부에 관계없이 양군 모두에서 유의한 차이가 없었다고 한다(Fig. 5, 6). 결론적으로 에스트로겐 치료는 폐경후 정상여성 뿐만 아니라 당뇨병을 가진 환자군에서도 내피세포의 기능 회복에 관련이 있을 것으로 생각된다.

3. 급성 고혈당이 혈관 내피세포 기능에 미치는 효과

이상준 등[28]이 보고한 제2형 당뇨병 환자에서 급성 고혈당이 혈관내피세포 기능에 미치는 효과를 보면 당뇨병성 만성합병증이 없는 제2형 당뇨병 환자 11명(평균연령: 59.0±5.5세)을 대상으로 연구를 실시하였으며 대상군은 야간 8시간 동안 금식 후 내피세포의존성 혈관 확장반응 검사(Endothelial dependent vasodil-ation, flow-mediated vasodilation : FMD)와 내피세포 비의존성 혈관 확장반응 검사(Endothelial independent vasodilation: EID)를 시행하였다. 이후 포도당 75 gm을 복용시켜 고혈당증을 유발시켰다. 75 gm 포도당 복

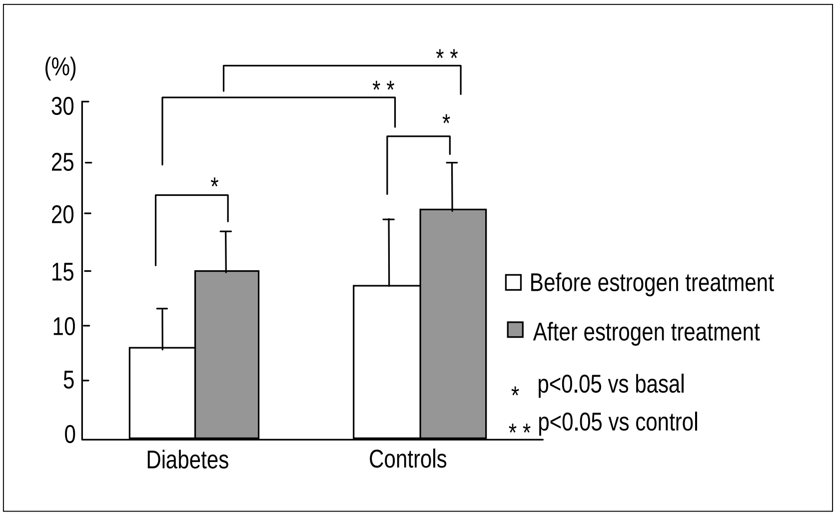

Fig. 5. The percent increase in arterial diameter during reactive hyperemia in postmenopausal controls and diabetes

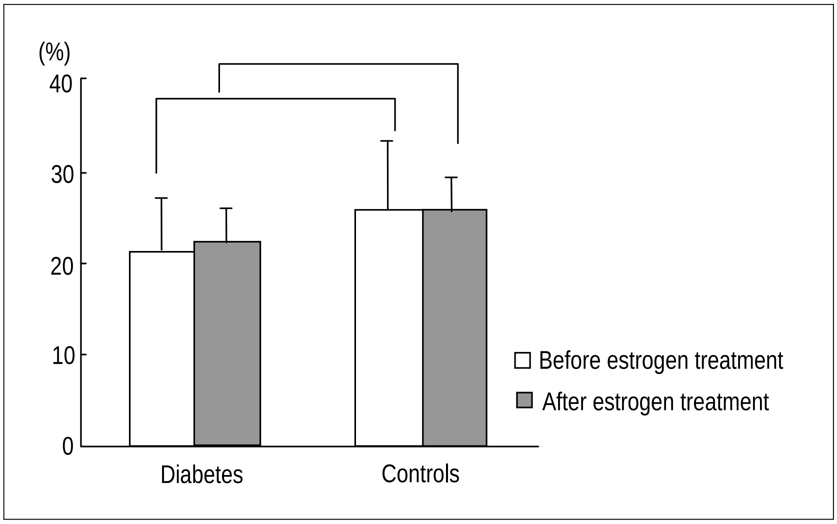

Fig. 6. The percent increase in arterial diameter in response to nitroglycerin

용 후 1시간 및 2시간에 내피세포의존성 혈관 확장반응 및 내피세포 비의존성 혈관 확장반응을 반복 시행한 결과 공복시와 고혈당 발생 후 혈장내 총콜레스테롤, 중성지방 수치에는 차이가 없었다. 75 gm 경구 당부하 후 혈당변화는 1시간 후 294.8±52.3 mg/dL (vs basal, $p<0.05$), 2시간 후 129.1±39.8 mg/dL ($p>0.05$ vs basal)이었고, 기저치 혈관 확장능은 13.2±6.4%, 경구 당부하 1시간 후 혈관 확장능은 7.3±3.3% ($p<0.001$ vs basal), 경구 당부하 2시간 후 혈관 확장능은 12.8±5.6% ($p>0.05$ vs basal)이었다. 경구 당부하 전후 말초 혈액 백혈구에서 superoxide anion 발생량은 공복혈당 상태에서는 4.65±2.8 (10^{-7}nmol/10^6cells/30 min)이었고, 경구 당부하 1시간 후 superoxide anion 발생량은 6.17±2.2 (10^{-7}nmol/10^6cells/30 min)이었다

Table 4. The Results of Endothelial Function According to Serum Glucose Concentration and Superoxide Anion Production (n=11)

		Basal	1 hour	2 hour
FMD	GC (mmol/L)	7.4±1.2	16.4±2.9*	7.2±2.2
	S-BP (mmHg)	121.8±9.8	124.5±9.1	116.3±9.2
	L. d (cm)	0.455±0.16		
	VA (%)	13.2±6.4	7.3±3.3**	12.8±5.6
EID	L. d (cm)	0.463±0.17		
	VA (%)	20.4±2.5	19.6±3.4	20.9±2.8
O2-		4.65±2.8	6.17±2.2*	

FMD: endothelial dependent vasodilation, EID: endothelial independent vasodilation, O2-: superoxide anion formation from isolated neutrophils ($\times 10^{-7}$ nmol/10^6 cells/30min), GC: glucose concentration, S-BP: systolic BP (mmHg), L. d: lumen diameter, VA: vasoactivity, Mean±SD, *: p<0.05. **: p<0.001

Table 5. Output of FMD and EID After Alpha-lipoic Acid Treatment (n=11)

		Baseline	1 wk	2 wk	3 wk
FMD	To	38.7±11.0	30.2±3.1*	37.6±14.5	25.4±2.8**
	Tp	38.7±11.0	30.3±3.1*	37.9±14.6	25.9±3.6**
	L. d (mm)	0.425±0.069			
	VA (%)	4.2±2.1	5.8±2.2*	3.6±2.3	5.5±1.9*
EID	To	101.4±21.2	91.0±14.0	92.4±7.2	103.0±25.5
	Tp	151.8±32.0	156.9±37.1	174.3±36.5	159.6±31.3
	L. d (mm)	0.446±0.059			
	VA (%)	8.6±2.6	10.0±3.9	9.0±4.0	9.3±5.6

To: lag time to initial response, Tp: lag time to peak VA, L. d: lumen diameter, VA: vasoactivity *: p<0.05 vs baseline, **: p<0.005 vs baseline

(p<0.05) (Table 4). 결론적으로 제2형 당뇨병 환자에서 발생한 고혈당은 그 자체가 내피세포 의존성 혈관확장반응의 억제를 유발하며 나아가서는 죽상경화증 발생에 기여한다고 사료된다. 또한 고혈당으로 인하여 발생되는 과산소음이온의 증가 및 이로 인한 산화질소의 불활성화가 혈관내피세포 기능억제를 유발하는 중요한 기전으로 사료된다.

4. Thioctic acid**가 혈관 내피세포 기능에 미치는 효과**

본 저자의 실험에서 당뇨병성 합병증이 없는 제2형 당뇨병인 폐경여성 11명 (평균연령: 56.5±5.1세)을 대상으로 ALA (1200 mg/day) 경구 투여 전후 혈관내피 의존성 혈관확장능력과 말초혈액 백혈구의 과산소 음이온 (superoxide anion) 생산 정도를 측정 (NBT 환원법)하였는데 결과는 1200 mg ALA 복용 1주일 후 말초 백혈구에서 과산소 음이온 (superoxide anion) 생산은 8.6±1.6에서 6.1±1.2 nmol/10^7 cell/min (p<0.005)

Table 6. Effect of α-lipoic Acid on Superoxide Anion Formation in Neutrophil and Fasting Blood Glucose (n=11)

α-lipoic acid	Superoxide (nmol/10^7cell/min	Fasting blood sugar (mg/dL)
Baseline	8.6±1.6	159.1±53.8
1 wk	6.1±1.2†	123.2±47.1*
2 wk	6.2±1.5	134.0±39.2
3 wk	4.2±1.8††	122.0±40.5**

*: p<0.005 vs baseline, **: p<0.05 vs baselin
†: p<0.005 vs baseline ††: p<0.003 vs baseline

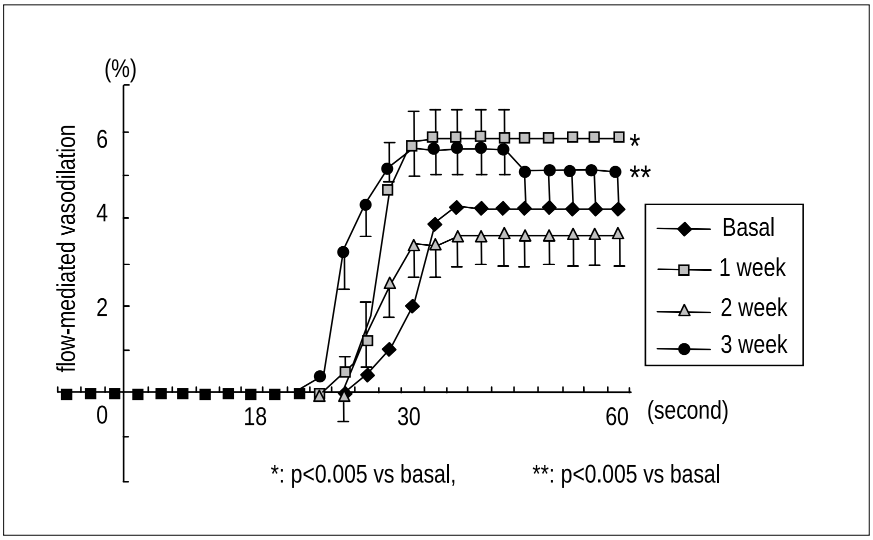

Fig. 7. Effect of α-lipoic acid on Continuous monitoring of flow-mediated vasodilation (n=11)

로 의미 있는 감소를 보였으며, 계속적으로 다음 1주간 위약을 투약하였을 경우는 6.1±1.2에서 6.2±1.5 nmol/10^7 cell/min로 변화가 없으며, 다시 1주간 ALA 1200 mg 사용 후는 6.2±1.5에서 4.2±1.8 nmol/10^7 cell/min (p<0.003)로 더욱 감소했다. 혈관내피세포의 존성 혈관 확장능은 ALA 복용 1주일 후 4.2±2.1%에서 5.8±2.2%로 증가했으며 (p<0.005), 1주간 위약 투여시에는 5.8±2.2에서 3.6±2.3%로 감소하였고 (p<0.005 vs 1주), 그후 다시 1주간 ALA 투여시에는 3.6±2.3에서 5.5±1.9%로 다시 증가하는 소견을 보였다 (p<0.005) (Table 5, 6, Fig. 7). 결론적으로 당뇨병 환자에서 과산소 음이온 (superoxide anion) 생성이 증가되어 있으며 이는 이들 환자의 혈관 내피세포 기능장애를 유발하는 중요한 원인 중의 한가지 인자로 사료된다. 이들 환자에서 강력한 항산화제인 ALA 투여시 증가되어 있는 과산소 음이온 생성을 효과적으로 감소시킬 수 있었으며 혈관내피세포 기능장애의 호전도 확인할 수 있다. 이상의 결과로 볼 때 당뇨병 환자에서 ALA 치료는 당뇨병 환자의 산화스트레스 상태를 호전시키며 혈관 내피세포 기능 장애를 호전시키는 효과

Table 7. Brachial Artery Diameter, Baseline and Hyperemic Blood Flow, and % Diameter Change Before and After High- and Low-Fat Meals and a High-Fat Meal With Vitamin E

	Preprandial	At 2 hours	At 4 hours	At 6 hours
High-fat meal				
Baseline arterial diameter,mm	3.58±0.27	3.72±0.23	3.78±0.24	3.68±0.23
Baseline blood flow, mL/min	255±69	552±294	301±81	455±239
Hyperemic blood flow, mL/min	335±66	711±346	303±57	545±282
% diameter change	13±4	7±4†‡	7±2†‡	13±3
Low-fat meal				
Baseline arterial diameter,mm	3.36±0.24	3.66±0.25	3.68±0.22	3.65±0.25
Baseline blood flow, mL/min	264±64	432±276	282±69	381±300
Hyperemic blood flow, mL/min	323±80	505±289	321±55	443±295
% diameter change	15±2	14±3	14±3	13±3
High-fat meal with vitamin E				
Baseline arterial diameter,mm	3.59±0.24	3.66±0.26	3.66±0.30	3.68±0.27
Baseline blood flow, mL/min	234±39	429±347	292±73	270±67
Hyperemic blood flow, mL/min	307±75	553±364	360±70	348±73
% diameter change	15±2	15±2	13±2	15±3

All values are mean±SD. † $p<0.001$ compared with each of the other meals.
‡ $p<0.01$ compared with baseline.

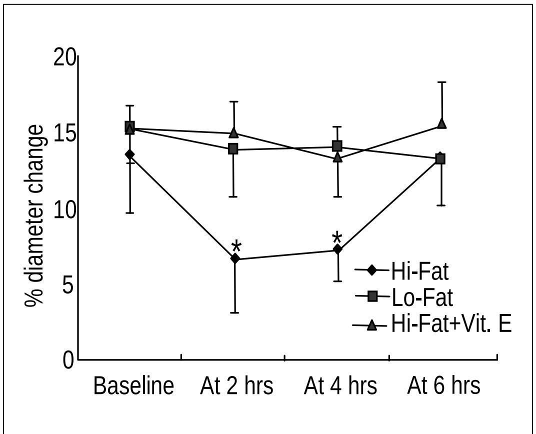

Fig. 8. Flow-mediated endothelium-dependent vasodilation expressed as percent change in diameter for 6 hours following each of 778 calorie meals. Asterisks indicate $p<0.01$ compared with baseline and with each of the other meals. The error bars represent 1 SD from the mean

적인 약제로 사료된다.

5. Hyperlipidemia와 Vitamin E가 혈관 내피세포 기능에 미치는 효과

비타민 E가 일시적인 고중성 지방 혈증에 의한 혈관 내피 기능 이상을 예방하는 효과가 있는지를 알아보기 위해 배장호 등[29]이 연구한 결과를 보면 연구의 대상이 되는 건강 성인으로는 자원자 남자 10명 (평균 연령: 26세)을 대상으로 이들에게 최소한 3일 간격으로 고지방 식이, 저 지방 식이, 비타민 E와 함께 고 지방 식이를 섭취하게 한 뒤 각 식이 섭취 때마다 식전, 식후 2시간, 4시간과 6시간째 혈류 의존성 혈관 확장능을 측정하였다. 또, 각 시간대마다 혈압, 맥박, 혈청 지질 검사, 혈당 및 혈청 비타민 E 농도를 측정하였다. 환자군은 관동맥 조영술로 동맥 경화가 확진된 협심증 남자 환자 10명 (평균 연령: 50세)과 당뇨병 남자 환자 10명 (평균 연령: 48세)으로 하였다. 환자군에서는 검

Table 8. Comparison of Brachial Artery Diameter, Baseline and Hyperemic Blood Flow, and % Diameter Change Between Patients and Normal Subjects Before and After a High-Fat Meal With Vitamin E

	Preprandial	At 2 hours	At 4 hours	At 6 hours
Control				
Baseline arterial diameter, mm	3.59±0.24	3.66±0.26	3.66±0.30	3.68±0.27
Baseline blood flow, mL/min	234±39	429±347	292±73	270±67
Hyperemic blood flow, mL/min	307±75	553±364	360±70	348±73
% diameter change	15±2	15±2	13±2	15±3
Coronary Artery Disease				
Baseline arterial diameter,mm	3.86±0.63	3.89±0.56	3.89±0.55	3.91±0.54
Baseline blood flow, mL/min	230±98	267±103	276±101	255±80
Hyperemic blood flow, mL/min	284±100	352±118	336±89	314±86
% diameter change	9±4†	13±4‡	13±4‡	11±6‡
Diabetes				
Baseline arterial diameter,mm	4.07±0.39	4.15±0.43	4.19±0.45	4.32±0.45†
Baseline blood flow, mL/min	245±68	322±92	323±91	327±88
Hyperemic blood flow, mL/min	303±99	387±114	398±148	402±176
% diameter change	10±5†	11±3†	13±4	10±3

All values are mean±SD. †p<0.05 compared with control.
‡p<0.05 compared with baseline.

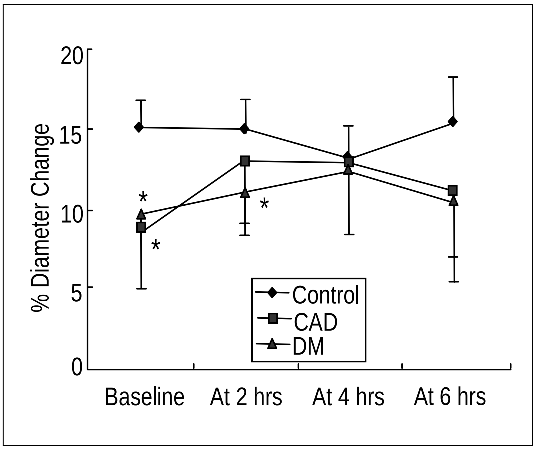

Fig. 9. Flow-mediated endothelium-dependent vasodilation expressed as percent change in diameter for 6 hours following 778 calorie high-fat meals with Vitamin E. *: p<0.05 compared with control group. The error bars represent 1 SD from the mean.

사 식이로 비타민 E와 고 지방 식이를 함께 하는 것으로 하였으며, 검사 방법은 동일하나 혈액 검사는 공복시에만 측정하였다. 결과로는 건강 성인을 대상으로 한 연구에서 혈액 검사상 변화는 비타민 E 섭취에 상관없이 고지방 식이를 섭취한 경우 중성 지방은 유의한 증가를 보였다. 고지방 식이만을 섭취한 경우 혈류 의존성 혈관 확장능은 식후 2시간과 4시간째 7±4%와 7±2%로 공복시의 13±4%에 비해 유의하게 감소됨을 보이고 식후 6시간째는 13±3%로 공복시와 비슷한 정도로 회복되었다. 저지방 식이나 비타민 E와 함께 고 지방 식이를 섭취한 경우에는 식후 2시간과 4시간째 혈류 의존성 혈관 확장능의 감소는 나타나지 않았다. 고지방 식이후 중성 지방이 증가 할 수록 혈관 확장능이 감소되었으나(r=-0.52, p<0.05) 비타민 E를 동시 투여함으로 인해 이런 혈관 확장능의 감소를 예방할 수 있었다(Table 7, Fig. 8). 협심증과 당뇨병 환자군 모두에서는 공복시 혈관 확장능이 9±4%와 10

Table 9. FMD of CAD Patients before, after 2 Hour and 1 Month Taking GBE

	Before		After 2 hours		After 1 month
	CAD n=33	Control n=20	CAD n=33	Control n=20	CAD n=32
Baseline					
Diameter (mm)	4.42±0.67	4.46±0.59	4.45±0.66	4.52±0.54	4.64±0.60†
Flow (ml/min)	225±98	203±98	225±102	190±98	235±90
Hyperemic					
Diameter (mm)	4.80±0.68	5.06±0.61	5.01±0.68	5.15±0.57	5.26±0.64
Flow (ml/min)	266±123§	254±121‖	283±132§	211±122	280±137§
% diameter changes	8.9±3.9*	13.7±3.2	13.4±4.5✝	14.1±3.8	13.7±4.0✝

CAD: coronary artery disease, Before: baseline study before taking GBE, After 2 Hours: study performed 2 hours after taking GBE, After 1 Month: study performed 1 month after regularly taking GBE
*: p<0.001 compared with controls, †: p=0.001 compared with data performed at before or 2 hours after taking GBE in patients with CAD, ✝: p<0.001 compared with data performed at before taking GBE, §: p<0.005 compared with baseline flow, ‖: p<0.01 compared with baseline flow.

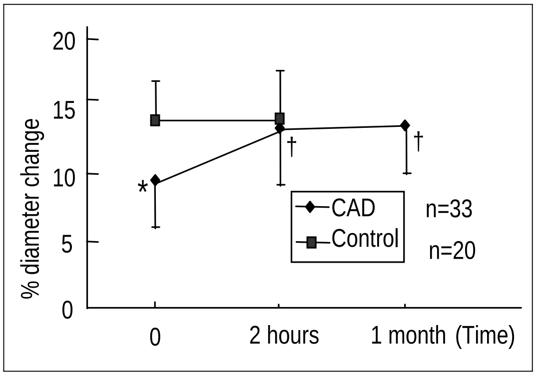

Fig. 10. Serial changes of the endothelial function, expressed as percent diameter changes, after taking GBE in normal subjects(control) and patients with coronary artery disease(CAD). *: p<0.001 compared with control, †: p<0.001 compared with data performed at before taking GBE.

±5%로 대조군의 15±2%에 비해 유의하게 감소되어 있었다. 협심증 환자군에서의 식후 2시간, 4시간과 6시간째 혈관 확장능이 공복시보다 오히려 증가되는 양상이었고, 당뇨병 환자인 경우에는 대조군과 같은 양상으로 혈관 확장능의 감소가 없었다(Table 8, Fig. 9). 결론적으로 죽상 동맥 경화증의 초기에 나타나는 혈관 내피 세포의 기능 이상여부는 비관혈적인 고해상도 초음파 검사로 감별이 가능하고, 고지방 식이시 비타민 E의 투여로 식후 증가된 중성 지방과 관련이 있는 내피 세포 기능 이상을 예방할 수 있다. 고지방 식이 투여시 볼 수 있는 혈관 내피 세포 기능 이상과 당뇨병 및 관동맥 질환 환자의 혈관내피 세포 기능 이상은 비타민 E 투여로 호전시킬 수 있다는 것도 알 수 있었다.

6. Gingko biloba가 혈관 내피세포 기능에 미치는 효과

은행잎 추출물(Ginkgo Biloba Extract, GBE)은 NO나 PGI2를 유리시켜 혈관 확장을 일으키는 것으로 알려져 있다. 배장호 등[30]이 보고한 실험 결과를 보면 관동맥 조영술상 협심증이 진단되고 1개월 이상 규칙적으로 협심증에 대한 약을 복용하고 있는 33명의 환자(평균 연령: 60세, 남자: 26명)를 대상으로 혈관 내피세포 기능 검사를 하였는 데 10시간 이상의 공복 상태에서 지질과 혈당 검사를 한 후 혈류 의존성 내피 세포 기능 검사를 고해상 초음파를 사용해 하였고 120 mg의 GBE를 복용 후 2시간째 내피 세포 기능 검사를 반복하였다. 이후 외래 추적중 협심증 약과 함께 GBE 160 mg을 매일 분복시켜 1개월 후 내피 세포 기능 검

Table 10. FMD and EID of Healthy Control, DM and CAD Patients

		DM	CAD	CAD Mini	Normal
FMD	L. d (cm)	0.434±0.053	0.470±0.064	0.462±0.067	0.449±0.073
	VA (%)	5.3±1.8	2.4±2.1	5.5±2.1	6.4±2.0
	P-time (sec)	39.9±4.4	39.5±5.1	39.0±5.6	33.6±5.4
	Initial-rx (sec)	35.4±6.1	37.0±5.0	33.7±7.3	25.9±6.9
EID	L. d (cm)	0.427±0.052	0.462±0.065	0.467±0.056	0.436±0.060
	VA (%)	11.8±3.7	8.5±3.5	9.7±4.7	15.9±3.1
	P-time (sec)	168.5±16.9	161.7±27.8	170.7±37.8	171.3±16.5
	Initial-rx (sec)	106.1±28.2	103.9±50.5	107.1±35.1	71.4±27.6

L. d: lumen diameter, VA: vasoactivity, P-time: lag time to peak, Initial-rx: lag time to initial reaction

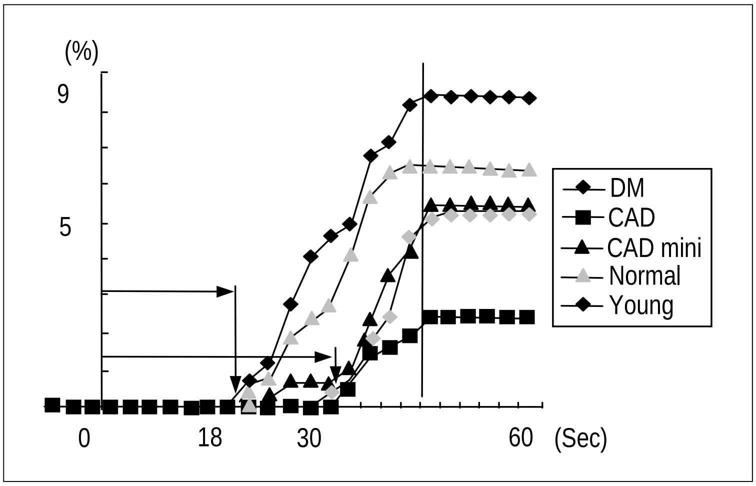

Fig. 11. Flow mediated vasodilation of healthy control, DM and CAD patients.

사를 반복하였고 임상 증상의 변화도 관찰하였다. 결과는 대상 환자중 1명에서만 심한 구역질로 약을 복용할 수 없었고 다른 부작용은 없었다. 약을 규칙적으로 복용한 32명의 환자중 31명에서 추적 기간중 흉통이 없었거나 정도가 감소하였다. 과혈류 상태에서 혈관 확장의 비로 표시된 내피 세포 기능 이상은 GBE 복용 전, 복용 후 2시간, 1개월 째 각각 8.9±3.9%, 13.4±4.5%, 13.7±4.0%로 GBE 복용 2시간 후부터 유의한 ($p<0.001$) 증가를 보였고, 상완 동맥의 내경은 각각 4.42±0.67 mm, 4.45±0.66 mm, 4.64±0.60 mm로 GBE 복용 1개월째 혈관 확장이 유의하게 ($p=0.001$) 관찰되었다. 당뇨병을 가진 협심증 환자의 내피 세포 기능은 GBE 복용 2시간 째는 관찰되지 않았으나 (7.3±2.8% vs 7.5±4.3%) 1개월 때는 유의하게 개선되었고 (7.3±2.8% vs 11.3±1.5%, $p=0.018$), 고중성 지방혈증, 고콜레스테롤혈증과 고혈압이 있는 군에서는 없는 군보다 내피 세포 기능 호전 정도가 적었다 (Table 9, Fig. 10). 결론적으로 은행잎 추출물은 협심증 환자의 증상을 호전시킬 뿐만 아니라 혈관 내피 세포 기능에 대해 장단기 효과가 우수하며 이런 효과는 동맥 경화 위험인자의 유무에 따라 차이가 있다고 보고하였다.

7. 동맥경화증, 당뇨병, 건강인에서 혈관 내피세포

기능의 차이

저자는 정상인과 당뇨병 환자 및 관동맥 질환이 있는 환자들을 대상으로 혈관 내피세포 의존성 혈관 확장 반응을 관찰하였는데 대상은 29명(평균 연령은 55.5세)의 건강한 사람을 정상대조군으로 하였다. 당뇨병 환자군은 당뇨병성 합병증이 없고 혈당조절이 비교적 잘되는 39명(평균 연령은 56.1세)의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 하였으며 관동맥 질환군은 협심증의 증상으로 본원 내과에 입원하여 관동맥 조영술을 시행 받은 환자를 대상으로 하였으며 관동맥 조영술상 혈관의 협착 정도에 따라 50% 이상의 협착이 있었던 24명의 관동맥질환군(CAD)과 14명의 관동맥 협착이 30% 미만 있었던 군(CADmin)으로 양분하여 연구를 진행하였다. 이들의 평균 연령은 각각 60.5세, 57.7세였으며 결과는 FMD는 대조군에서 6.4±2.0%, DM 군은 5.3±1.8%, CADmin 군은 5.5±2.1%, CAD군은 2.4±2.1%로 CAD군에서 대조군, DM 군 및 CADmin 군에 비해 현저히 감소 소견을 보였다. 초기혈관확장 반응시간(Initial response time:Initial-RX)은 대조군에서 25.9±6.9초, DM 군은 35.4±6.1초, CADmin 군에서 33.3±7.3초, CAD군은 37.0±5.0초로 DM, CAD 및 CADmin 군에서 대조군에 비해 현저히 늦어지는 반응을 보였다(Table 10, Fig. 11). 이상의 결과로 보아 혈관 내피세포 의존성 혈관 확장 반응은 정상인에서보다 당뇨병이나 관동맥 질환 같은 동맥경화 평가에 새로운 지표로 사용이 가능할 것으로 보인다.

8. 아스피린이 혈관 내피세포 기능에 미치는 효과

아스피린은 동맥경화증이 있는 경우 cyclooxygenase 의존성 혈관수축 작용을 억제함으로써 혈관내피세포 장애를 개선시키는 것으로 알려져 있으며 혈관 확장과 혈전증을 감소시킴으로써 동맥경화증에서 유익한 효과를 보여준다[31].

9. Testosterone이 혈관 내피세포 기능에 미치는 효과

13명의 관상동맥질환자를 대상으로 한 실험에서 생리적인 농도에서는 관상동맥확장과 관상동맥 혈류를 증가시키는 것으로 보아 Testosterone은 혈관내피세포 기능 장애를 개선할 수 있는 것으로 보이며 이는 혈관내피세포 의존성이 아닌 다른 기전에 의해서 일어난다[32].

10. L-arginine이 혈관 내피세포 기능에 미치는 효과

L-arginine은 Nitric oxide의 전구체이며 동맥경화증이나 고콜레스테롤혈증, 심부전이 있는 환자에서 혈관내피세포 비의존성이 아닌 의존성 혈관확장 반응을 증가시킴으로써 혈관내피기능 장애를 개선시키는 것으로 알려져 있다[33]. 장기간 L-arginine 치료를 하는 경우 혈장내 endothelin 농도를 감소시키며 고콜레스테롤혈증이 있는 동물 모델에서 혈관 세포의 apoptosis를 증가시켜 동맥경화증을 억제시킨다. 고콜레스트롤을 먹인 동물에서 L-arginine을 같이 준 경우 nitric oxide synthetase 활성화 회복을 통해 동맥경화반 형성을 억제하는 것으로 알려져 있다[34]. 그러나 동물 모델과는 달리 사람에서는 관상동맥질환이 있는 환자에게 경구로 L-arginine을 주는 경우 별 효과가 없는 것으로 알려져 있다[35]. 경구로 매일 9 g의 L-arginine을 1개월 동안 주는 경우 nitric oxide 생체 활성도를 증가시키지 않으며 cell adhesion molecules에도 영향을 미치지 않음으로써 결국 상완동맥에서 혈류 매개성 혈관 이완 반응에 영향을 미치지 않는다. 그리고 관상동맥질환을 동반하지 않는 제 1형 당뇨병에서는 효과가 없다[36].

11. 유산소 운동이 혈관 내피세포 기능에 미치는 효과

정기적인 유산소운동이 중년이나 노년의 성인에서 심혈관계통의 질환을 줄인다고 알려져 있다. 유산소 운동은 혈관내피세포 장애 같은 관상동맥질환의 위험 인자를 줄여준다. 총 68명의 건강한 남자를 22~35세와 50~76세로 구분하여 유산소 운동을 하는 경우 나이에 따른 혈관내피세포 의존성 혈관 확장 반응의 감소를 줄일 수 있었으며 정기적인 유산소 운동은 과거 정적인 운동을 한 중년이상의 성인에서 혈관내피세포 의존성 혈관확장 반응의 소실을 회복시켰다[37].

12. 고지혈증 치료제가 혈관 내피세포 기능에 미치

는 효과

혈관내피세포 기능 장애는 산화 LDL 콜레스테롤에 의해서 일어나므로 HMG-CoA 전환 억제제 같은 고지혈증 치료제를 사용하게 되면 고지혈증이 교정되므로 혈관내피세포 기능 장애가 회복될 수 있다. 그러나 모든 statin 제제가 혈관내피세포 기능 장애를 회복시키지는 못하는 것으로 알려져 있다[38]. Atorvastatin은 관상동맥질환이 없는 제1형 당뇨병 환자에서 혈관내피세포 기능 장애를 개선시킨다[36]. Statin 제제에 의한 혈관내피세포 의존성 혈관확장 반응은 내피세포의 NO 활성화에 의해 일어난다. 산화 LDL 콜레스테롤은 내피세포에서 NOS (nitric oxide synthase) 활성을 저해함으로써 혈관내피세포 기능 장애를 유발하게 되며 statin 제제는 지질 강하와는 독립적으로 이러한 NOS 효소의 활성화를 통해 혈관 확장을 유도하게 된다[39]. 또한 혈관수축 작용이 있는 enodthelin의 활성을 억제함으로써 혈관 확장을 유발하는 효과도 있다[40]. Fibrate 제제는 산화 스트레스와 연관 있는 식후 지질 농도를 낮추고 HDL 콜레스테롤을 증가시킴으로써 제 2형 당뇨병 환자에서 공복 및 식후 혈관내피세포 기능을 개선시킨다[41].

13. 기타

최근의 연구 결과는 Koh 등[42]은 관동맥질환이 있는 남자 환자들을 대상으로 quinapril을 이용한 연구에서 quinapril의 사용으로 혈류매개 혈관 확장반응의 증가를 보였으며, 그에 따라 안지오텐신 전환 효소 억제제가 안지오텐신 II 유도 산화 스트레스를 감소시키고 산화 질소의 산화성 비활성화(oxidative inactivation)를 억제함을 보고하였다. 고지혈증 폐경기 여성에서 에스트로겐 제제와 항고지혈증 약물인 simvastatin을 사용하여 시행한 또 다른 연구에서 두 약제가 비록 그 기전은 다르다 할지라도 상완동맥의 혈류 매개 혈관 확장 반응을 개선시킴을 증명하였다[43].

결 론

혈관 내피세포의 기능평가를 위한 기존의 검사법들은 침습적이며 증상이 없는 초기병변 확인에 적합하지가 않고 또한 치료 효과를 평가하거나 추적검사를 하기에 어려운 점이 많았다. 1992년에 Celermajer 등[17]이 고안한 고해상도 초음파를 이용한 혈관 내피세포 기능 측정법은 비침습적인 방법으로 비교적 간편하면서도 정확성과 재현성이 높아 현재 혈관 내피세포 기능 평가에 널리 이용되고 있다. 이는 초음파기계를 이용하여 혈류 증가에 의한 혈관 확장능을 평가함으로써 동맥경화증의 초기변화로 알려진 혈관 내피세포의 기능 장애를 확인하는 방법으로서 탐촉자의 지속적인 위치 고정 및 혈관의 동일한 측정 부위의 유지가 측정 오차를 줄이는 데에 매우 중요하다. 본 저자는 혈관 직경 측정의 오차를 줄이기 위해 혈관의 동일한 측정부위를 지속적으로 유지할 수 있는 장치를 고안하여 사용하고 있으며 검사 시 충분한 주의와 어느 정도의 경험 축적이 된다면 상완 동맥 혈관 초음파를 이용한 내피세포 기능 측정 방법이 충분한 재현성과 정확성을 가지면서 혈관 손상의 초기 변화인 내피세포 기능 장애의 조기 발견이 가능하다고 사료된다.

참 고 문 헌

1. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S: *Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature 327: 524-526, 1987*
2. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G: *Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. Proc Natl Acad Sci USA 84:9265-9269, 1987*
3. Vallanec P, Collier J, Moncada S: *Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. Lancet 2:997-1000, 1989*
4. Stamler JS, Loh E, Roddy MA, Currie KE, Creager MA: *Nitric oxide regulates basal systemic and pulmonary vascular resistance in healthy*

humans. Circulation 89:2035-2040, 1994

5. Vanhoutte PM, Rubanyi GM, Miller VM, Houston DS: *Modulation of vascular smooth muscle contraction by the endothelium. Ann Rev Physiol 48:307-320, 1986*
6. Kubes P, Suzuki M, Granger N: *Nitric oxide: An endogenous modulator of leukocyte adhesion. Proc Natl Acad Sci USA 88:4651-4655, 1991*
7. Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S: *An L-arginine/nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation. Proc Natl Acad Sci USA 87:5193-5197, 1990*
8. Grag UC, Hassid A: *Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultures rat vascular smooth muscle cells. J Clin Invest 83:1774-1777, 1989*
9. McVeigh GE, Brennan GM, Johnston GD, McDermott BJ, McGrath LT, Henty WR, Andrews JW, Hayes JR: *Impaired endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 35:771-776, 1992*
10. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, Johnstone MT, Creager MA: *Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol 27:567-574, 1996*
11. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager MA: *Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin dependent diabetes mellitus. Ciculation 88:2510-2516, 1993*
12. Laurent S, Lacolley P, Brunel P, Laloux B, Pannier B, Safar M: *Flow-dependent vasodilation of brachial artery in essential hypertension. Am J Physiol 258:1004-1011, 1990*
13. Katz, Biasucci L, Sabba c, Strom JA, Jondeau G, Galvao M, Solomon S, Nikolic SD, Forman R, LeJemtel TH: *Impaired endothelium-mediated vasodilatation in the peripheral vasculature of patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 19:918-925, 1992*
14. Sorensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos D, Hatcher G: *Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein(a) level. J Clin Invest 93: 50-55, 1994*
15. Tesfamariam B: *Free radicals in diabetic endothelial cell dysfunction. Free Radic Biol Med 16:383-391, 1994*
16. Gryglewski RJ, Palmer RM, Moncada S: *Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. Nature 320:454-456, 1986*
17. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE: *Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 340:1111-1115, 1992*
18. Fish RD, Nabel EG, Selwyn AP, Ludmer PL, Mudge GH, Kirshenbaum JM, Scheon FJ, Alexander RW, Ganz P: *Responses of coronary arteries of cardiac transplant patients to acetylcholine. J Clin Invest 81:21-31, 1988*
19. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P: *Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med 315:1046-1051, 1986*
20. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R: *Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. Circulation 74:1399-1406, 1986*
21. Farrar DJ, Bond MG, Riley WA, Sawyer JK: *Anatomic correlates of aortic pulse wave*

velocity and carotid artery elasticity during atherosclerosis progression and regression in monkeys. Circulation 83:1754-1763, 1991

22. Nabel EL, Selwyn AP, Ganz P: *Large coronary arteries in humans are responsive to changing blood flow: an endothelium dependent mechanism that fails in patients with atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 16:349-356, 1990*
23. 남창욱, 김기식, 이상준, 이인규: 정상성인에서 고주파 초음파도를 이용한 혈관내피세포의 기능 평가 : 가령에 따른 기능 평가. 한국심초음파학회지 *8:71-77, 2000*
24. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Thomas O, Deanfield JE: *Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. Br Heart J 74:247-253, 1995*
25. Koh KK, Kang MH, Jin DK, Lee SK, Ahn JY, Hwang HY, Yang SH, Kim DS, Ahn TH, Shin EK: *Vascular effects of estrogen in type II diabetic postmenopausal women. J Am Coll Cardiol 38:1409-1415, 2001*
26. 여준기, 이상준, 이인규: 당뇨병을 가진 폐경후 여성에게 경구 에스트로겐 투여가 내피세포의존성 혈관 확장능에 미치는 효과. 당뇨병 *24:37-45, 2000*
27. 이상준, 이동욱, 김기식, 이인규: 혈관내피세포 기능 평가에서 내피 세포의존성 혈관확장 반응의 초기 반응이 일어나기까지의 시간과 내피 세포의존성 혈관확장 반응의 비교. 대한순환기학회지 *31:867-876, 2001*
28. 이상준, 이동욱, 이인규: 제2형 당뇨병 환자에서 급성 고혈당이 혈관내피세포 기능에 미치는 효과. 당뇨병 *24:574-586, 2000*
29. 배장호, 김권배, 김기식, 한성욱, 김윤년, 박소영, 이인규, 김기영, 남창욱, 허인수, 이희자, 이상민: 정상 성인, 협심증 및 당뇨병 환자에서 고지방 섭취와 비타민 *E* 복용이 혈관내피 기능에 미치는 효과. 대한순환기학회지 *28:1538-1551, 1999*
30. 배장호, 김기식, 이인규, 김여희, 김민수, 김기영, 남창욱, 김윤년, 김권배, 정시전: 은행잎 추출물이 협심증 환자의 내피 세포 기능에 미치는 장단기 효과. 대한순환기학회지 *29:919-927, 1999*
31. Husain S, Andrews NP, Mulcahy D: *Aspirin improves endothelial dysfunction in atherosclerosis. Circulation 97:716-720, 1998*
32. Webb CM, McNeill JG, Hayward CS: *Effects of testosterone on coronary vasomotor regulation in men with coronary heart disease. Circulation 100:1690-1696, 1999*
33. Rector TS, Bank AJ, Mullen KA: *Randomized, double-blind, placebo-controlled study of supplemental oral L-arginine in patients with heart failure. Circulation 93:2135-2141, 1996*
34. Boger RH, Bode-Boger SM, Brandes RP: *Dietary L-arginine reduces the progression of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits: comparison with lovastatin. Circulation 96:1282-1290, 1997*
35. Blum A, Hathaway L, Mincemoyer R: *Oral L-arginine in patients with coronary artery disease on medical management. Circulation 101:2160-2164, 2000*
36. Mullen MJ, Wright D, Donald AE: *Atorvastatin but not L-arginine improves endothelial function in type I diabetes mellitus: a double-blind study. J Am Coll Cardiol 36:410-416, 2000*
37. DeSouza CA, Shapiro LF, Clevenger CM: *Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. Circulation 102:1351-1357, 2000*
38. Vita JA, Yeung AC, Winniford M: *Effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelial vasomotor function in patients with coronary artery disease. Circulation 102:846-851, 2000*
39. John, S, Schlaich, M, Langenfeld, M: *Increased bioavailability of nitric oxide after lipid-lowering*

therapy in hypercholesterolemic patients. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. Circulation 98:211-216, 1998

40. Hernandez-Perera O, Perez-Sala D, Navarro-Antolin J: *Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. J Clin Invest 101:2711-2719, 1998*
41. Evans M, Anderson RA, Graham J: *Ciprofibrate therapy improves endothelial function and reduces postprandial lipemia and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. Circulation 101: 1773-1779, 2000*
42. Koh KK, Bui MN, Hathaway L, Csako G, Waclawiw MA, Panza JA, Cannon RO 3rd: *Mechanism by which quinapril improves vascular function in coronary artery disease. Am J Cardiol 83:327-31, 1999*
43. Koh KK, Cardillo C, Bui MN, Hathaway L, Csako G, Waclawiw MA, Panza JA, Cannon RO 3rd: *Vascular effects of estrogen and cholesterol-lowering therapies in hypercholesterolemic post-menopausal women. Circulation 99:354-360, 1999*