

혈관 내피세포 기능장애

Endothelium and Endothelial Dysfunction

고려의대 · 박창규

1980년에 Furchgott과 Zawadzki는 “The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine”라는 다소 모호한 제목의 논문을 발표했다. 그 초록의 첫번째 문장을 보면 “in vivo에서 매우 강력한 혈관 확장 효과를 보임에도 불구하고, acetylcholine은 in vitro에서 혈관을 분리했을 때는 항상 혈관 확장을 보이지 않는다. 또한 평활근만을 실험했을 때는 혈관 수축을 나타낸다.”라고 쓰여있다. 따라서 그들은 혈관 내피세포가 smooth muscle relaxation에 중요한 역할을 한다고 가정했다. 즉 in vitro 실험에서 혈관 내피세포의 부재에서 혈관 확장은 일어나지 않고 혈관 수축이 일어난다고 주장했으며 원인물질을 endothelial-derived relaxing factor (EDRF)라 명명했다. 이 발견은 그 후 상당기간이 지난 뒤에 nitric oxide (NO)로 판명되었고 1998년에 노벨상을 안겨주었다.

혈관 내피세포는 혈관 확장과 수축, 혈관 평활근의 증식과 이동, 혈전생성과 용해 등 혈관 항상성을 유지하는 주요한 조절역할을 한다. 혈관 내피 세포의 기능장애는 이러한 균형을 깨뜨려 동맥벽의 손상을 초래하며 동맥경화증의 초기 표식자로 사용할 수 있다. 내피세포의 기능장애는 고혈압, 고지혈증, 당뇨병, 심부전증, 흡연자 및 자연적인 노화 과정 중에 발생한다. 정상 내피세포는 혈액과 혈관벽을 구분짓는 일련의 벽을 형성하여 혈전 형성에 대한 내성을 제공한다. 또한 혈관 활성 물질을 분비하여 혈관의 긴장도, 성장, 지혈 및 염증 작용들을 조절하는 능력이 있으며, 특히 내피세포의 손상은 염증 반응과 함께 섬유화 증식을 초래하여 일련의 동맥경화증을 발생 또는 악화시킨다고 알려져 있다. 또한 최근 여러 연구들은 심혈관 질환 위험 인자들이 endothelial progenitor cell (EPCs)의 기능을 손상시키며, 노화 작용이 내피세포의 기능장애와 EPCs 기능을 악화시키는 것으로 나타났다.

1.1. 병태생리

내피세포의 가장 중요한 기능은 NO를 분비하는 것이다. 그 밖에 혈관 확장제로는 prostacyclin과 bradykinin를 분비한다. Prostacyclin은 NO와 상승적으로 작용하여 혈소판 응집을 억제한다. Bradykinin도 NO와 prostacyclin,

endothelium-derived hyperpolarizing factor 등의 분비를 자극하여 혈소판 응집을 억제한다. 또한 bradykinin은 t-PA 생성을 자극하여 혈전용해 작용을 돕는다. 반면 내피세포는 강력한 혈관 수축물질인 endothelin과 angiotensin II를 생성한다. 내피세포가 손상되면 혈관 수축과 혈관 확장의 균형이 깨져 내피세포 투과율이 증가하고 혈소판 응집, 백혈구 부착, cytokine 생성이 증가하여 동맥경화가 시작되고 악화된다. NO 생성이나 활성도의 감소는 혈관 확장의 장애로 나타나며 동맥경화의 초기 사인 중 하나이다.

1.1.1. Nitric oxide의 생성

Nitric oxide는 전구물질인 L-arginine으로부터 내피세포에서 caveolae (cell membrane이 함몰된 곳)에 위치한 NO synthase (eNOS)에 의해 생성된

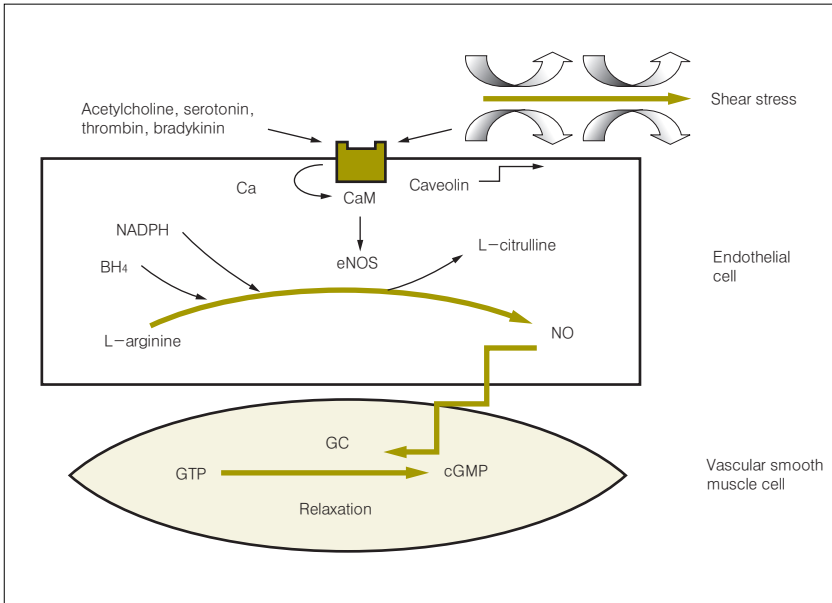


그림 1. 혈관 내피세포에 의한 NO의 생성.

NO는 L-arginine에 혈관 내피 세포 NO 합성효소(eNOS)가 작용하여 생성된다. 이 과정에는 tetrahydrobiopterin (BH4)와 nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH)의 조효소가 작용한다. 혈관 확장물질이나 shear stress가 작용하면 세포내 Ca이 증가하여 calmodulin (CaM)로부터 eNOS 억제제인 caveolin을 떨어뜨리고 eNOS가 활성화되어 NO를 형성한다. 생성된 NO는 혈관평활근으로 확산되어 guanylate cyclase (GC)를 활성화하여 cGMP를 증가시켜서 혈관 확장을 일으킨다. Behrendt D, Ganz P. Am J Cardiol. 2002;90(suppl):40L-8L.

다. The protein caveolin-1 단백질은 calmodulin과 결합해 eNOS 활성을 억제한다. Calmodulin에 calcium이 결합하면 caveolin-1을 밀어내고 eNOS를 활성화하여 NO 생성을 유도한다. Tetrahydrobiopterin과 nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) 같은 보조인자들도 NO 생성에 관여한다(그림 1). Shear stress도 eNOS를 증가시킨다.

반면 Asymmetric dimethylarginine (ADMA)는 NO를 억제한다. 증가된 ADMA 수치는 내피세포장애 및 동맥경화와 관련이 있다. 그 외 eNOS의 약물길항제로는 L-NG-monomethyl arginine (L-NMMA)과 L-nitroarginine methylester (L-NAME) 같은 L-arginine analogues가 있다.

1.1.2. Functions of nitric oxide

1998년 노벨상 수상자인 Furchgott 과 Ignarro는 acetylcholine이 내피세포 표면에 있는 muscarine receptor에 작용하여 NO Synthetase가 전구물질인 L-arginin을 NO로 변환시키는 것을 관찰했다. 생성된 가스 형태의 NO는 내피

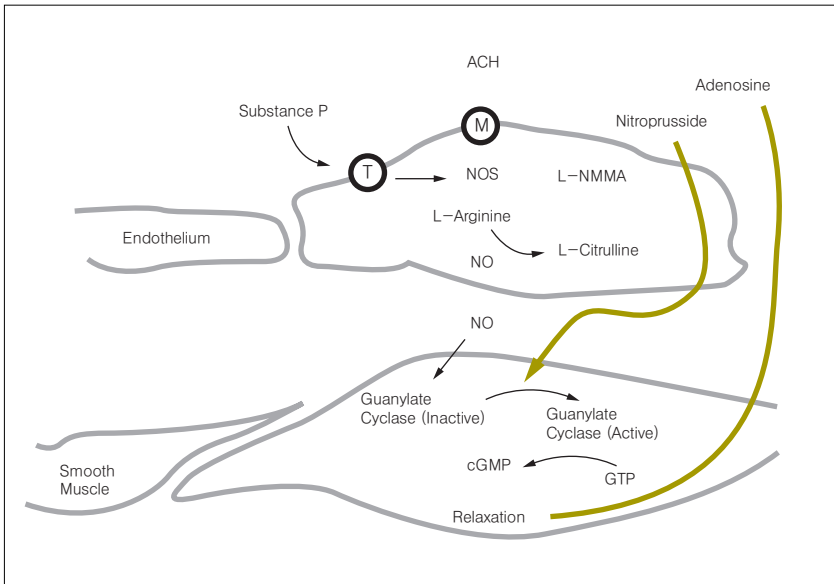


그림 2. 인체 관동맥과 말초혈관에서 Nitric oxide (NO)의 생리 작용.

세포 하층의 평활근으로 guanylate cyclase를 자극하여 혈관 확장을 일으킨다 (그림 2).

NO는 angiotensin II나 endothelin 같은 내피세포 혈관 수축물질의 효과를 차단함으로써 작용한다. NO는 혈소판 유착과 응집, 백혈구 유착/침투 및 혈관 평활근 증식도 억제하는 효과가 있다. NO는 LDL cholesterol이 산성화되는 것을 막아준다. 반면 oxidized LDL은 caveolin-1의 합성을 증가시켜 eNOS의 불활성화 및 NO 생성저하를 일으킨다. Oxidative stress도 LDL과 독립적으로 NO 생성저하와 작용약화를 가져온다.

1.1.3. 내피세포 기능장애와 동맥경화

내피세포 기능장애는 산화적 스트레스(oxidative stress)와 oxidized-LDL에 의하여 발생한다. 다양한 기전에 의한 NO 생성 및 활성장애가 가장 큰 이유이다. 혈관벽의 oxidized-LDL은 단핵구세포를 끌어들이고, 단핵구세포는 대식세포로 변하며 이는 다시 oxidized-LDL을 탐식하여 foam cell을 형성한다. 이 과정에서 adhesion 분자의 혈중농도와 내피 세포 기능장애는 상관 관계를 보인다고 한다.

내피세포 기능장애는 여러 측면에서 증명될 수 있다.

- 1) Acetylcholine test: 관동맥에 acetylcholine을 주입하면 paradoxical constriction이 발생하는 것으로 이는 진행된 관동맥 질환뿐 아니라 경도의 관동맥 질환에서도 나타난다.
- 2) 내피세포 의존성의 혈관 확장(flow mediated dilatation: FMD(10%) 장애.
- 3) 혈중 NO 농도의 감소: 심부전 등에서 L-Arginine 대사 이상으로 NO 합성의 감소.
- 4) 혈중 Endothelin치 상승으로 인한 혈관 수축 증가.
- 5) 내인성 ADMA의 증가: 고지혈증 환자에서 oxidized-LDL이 ADMA 합성을 증가시키고 파괴를 저해시킴.
- 6) 고지혈증시 활성 산소의 증가로 인한 NO 활성화의 억제. 활성 산소의 증가는 oxidized-LDL에 의한 L-Arginine의 감소, 이로 인하여 NO 합성장애가 있으며, 또한 관동맥 질환의 경우 SOD 활성도 감소로 인하여 활성 산소의 증가를 초래한다.

1.2. 내피세포 기능장애의 치료

내피 세포 기능장애는 oxidized-LDL에 의하여 유발되며 또한 흡연에 의하여 악화될 수 있다. 생활습관 개선과 약물요법에 의해 개선될 수 있다.

1.2.1. 생활습관 개선

최근 INTERHEART study는 심혈관 위험도 개선에 life style의 중요성이 경시되고 있는 것을 보고했다.

1) 운동요법

규칙적인 유산소운동은 중년 및 노년기 성인의 심혈관 사고를 예방할 수 있는데 이는 내피 세포기능 회복에 의한 것으로 사료된다. 운동요법은 vascular oxidant stress와 NADPH oxidase를 감소시켜 내피세포 기능을 향상시켜 내피세포의 존성 혈관 확장을 회복시킨다.

2) 체중 조절

비만이 있으면 비만세포 조직에서 TNF- α 및 IL-6 등의 cytokine의 유리를 증가시켜 내피세포 기능장애를 초래한다. 따라서 체중 조절은 이러한 cytokines 등의 유리를 차단함으로써 내피세포 기능 회복에 도움될 것으로 여겨진다. 과체중자나 청소년 비만에서 체중감소는 내피세포 기능을 향상시킨다. 이때 운동요법을 식이요법과 병행하면 더 효과적이다.

1.2.2. 약물요법

L-Arginine의 투여, 고지혈증에 대한 Statin 치료, 에스트로젠 요법, 비타민 등의 항산화제 투여 및 ACE inhibitor 와 angiotensin receptor blocker 등의 연구 등은 내피세포 기능장애를 개선할 수 있다는 가능성을 시사하고 있다(표1).

1) Statin

Statin의 사용은 인체에서 내피세포 기능의 호전을 기대할 수 있으며 치료 후

표 1. 혈관내피세포 기능장애의 원인과 개선방법

Factors that cause endothelial dysfunction	Interventions that improve endothelial dysfunction
Increased age & Male sex	Life style modification
Family history of CHD	: diet, exercise, smoking cessation
Smoking	
Increased LDL & Low HDL	Statin
Hypertension	ACE inhibitors
Diabetes mellitus	Estrogen
Obesity	L-arginine
Increased homocysteine	N-acetylcysteine
High fat meal	Antioxidants
	Endothelin receptor blocker Thermal therapy (sauna)
	HDL
	Acyl-CoA:cholesterol acyltransferase

혈관확장과 심근혈류예비의 증가를 관찰할 수 있으며 이로 인하여 허혈성 심사 고를 줄일 수 있다. 최근 연구는 심부전 환자에서 simvastatin 사용시 내피 세포 기능과 EPCs가 증가되었으나 ezetimibe는 그러한 효과가 없는 것으로 나타났다. 이 결과는 장기간 statin 치료가 지질저하에 독립적으로 내피세포 기능을 향상시킬 수 있는 것을 의미한다. Statin은 고지혈증과 관계없이 제 1,2형 당뇨병에서도 내피세포의 기능을 호전시킨다. 이는 혈중 지질치와 상관없이 관찰되었다. 기전은 NO 활성화와 statin에 의한 oxidized-LDL의 감소 또한 endothelin의 감소에 의한 혈관 확장이 호전에 관련이 있다.

Fibrate 치료 역시 당뇨병에서 내피세포 기능 호전을 보이는데, 이는 HDL의 증가와 고지혈증의 감소 및 동반된 산화적 스트레스의 감소로 여겨진다. 고지혈증 치료의 식이요법 역시 내피세포의 기능호전을 초래한다.

2) Renin-angiotensin계 차단제

ACE inhibitor는 내피세포 기능을 호전시킬수 있다고 알려져 있지만 약제의 종류에 따른, 조직에서의 tissue specificity가 달라서 그 효과 또한 다르다. 즉, TREND 임상시험에 이용된 quiupril은 6개월내 내피 세포의 기능을 호전시켰

지만, enalapril은 서로 모순된 결과를 가져왔다. ARB 제제는 동맥경화증이나 당뇨병에서 내피세포 기능의 호전을 보여주었다.

3) L-arginine

L-Arginine은 NO의 생리적인 전구체로 내피세포 의존성 혈관 확장을 시킨다. 장기간에 걸친 L-Arginine의 투여가 심부전증 환자에서 내피세포 기능장애의 호전과 아울러 증상의 개선을 가져온 보고가 있다. 안정형 협심증 환자에서도 내피세포 기능을 호전시킨다고 알려진 영양소들과 같이 투여했을 때 FMD, 운동부하 시간, 삶의 질 등에서 효과적이었고 심전도상 심근 허혈소견이 경감됨을 보였다. 그러나 다른 연구에서 관상동맥 질환자나 제1형 당뇨병에서 L-Arginine의 경구 투여시 내피세포 기능장애의 회복을 관찰할 수 없었다. L-Arginine의 효과는 NO 활성의 증가에 의한 것으로 여겨지며, 내피세포 기능장애의 호전과 더불어 혈중 endothelin치의 감소, 내막에서의 세포괴사 증가 등으로 동맥경화의 퇴축과 증상의 호전 및 죽상반의 진행을 예방할 수 있다.

4) N-acetylcysteine

L-cysteine의 전구체로서 NO의 활성도를 증가시키며 활성산소 제거를 촉진시킨다. 동맥경화 환자에서 효과가 증명된 바 있다.

5) 항산화제

Vitamin C, 엽산은 혈중지질의 변화없이도 내피세포 기능의 호전을 가져올 수 있다. 이는 산화적 스트레스를 감소시켜서 NO의 파괴를 지연시키는 작용에 의한 것으로 생각된다. Vitamin C는 흡연가에서 관상동맥계의 혈관 반응성을 호전시키고 혈류 예비능의 증가를 초래한다. 엽산은 혈중 homocysteine치를 감소시킴으로써 항산화 작용을 한다. Vitamin E는 일부 연구에서 혈관의 내피세포 기능의 호전을 보고하였으나 임상 연구에서는 그 유의성을 관찰하지 못하였다.

적포도주나 포도주스, 차 등에 함유되어 있는 flavonoid는 항산화 효과를 가지고 있으며 이는 LDL의 산화를 예방하여 내피세포 기능을 호전시킨다고 사료

된다. 특히 tea flavonoid는 관상동맥 질환자의 내피세포 기능 호전을 통해서 심혈관 사고를 예방할 수 있는 것으로 알려졌다.

6) Endothelin receptor blocker

심부전증이나 고혈압 환자의 내피세포 기능장애는 혈중 endothelin치의 증가가 있으며, endothelin receptor blocker 를 이용하면 내피 세포 기능의 호전을 가져왔다.

7) 호르몬 치료

여성에서 estrogen은 내피세포에 직접 영향을 줄 수 있으며 폐경기여성에서 estrogen 투여는 고지혈증 및 관동맥 질환에서의 내피세포 의존성 혈관 확장을 도와준다. 이는 NO의 합성과 유리를 증가시키며 또한 혈중 endothelin-1치를 감소시키는 작용 때문이라 여겨진다. 또한 tamoxifen과 raloxifen 등의 선택적인 selective estrogen receptor modulator로써 LDL과 fibrinogen의 감소를 가져올 수 있으며 이로 인하여 내피세포 의존성 혈관 확장으로 혈류의 증가를 가져온다. 콩단백에 들어있는 phytoestrogens 역시 일종의 estrogen 효과를 가지고 있으며 cholesterol과 LDL의 저하를 가져올 수 있다. 남성에서의 testosterone의 투여는 관상동맥 혈류의 호전을 가져온다고 보고된 바 있다.

8) Sauna (열치료)

매일 15~30분간 sauna는 내피 세포 기능의 호전을 가져올 수 있다고 보고된 바 있다.

9) HDL

HDL은 scavenger receptor class B type I에 부분적으로 작용하여 eNOS를 자극시키는 것으로 나타났다. HDL을 바로 투여하면 고콜레스테롤증 남자에서 내피세포 기능이 호전되었다. 생쥐에게 사람의 HDL을 주사하면 심근관류가 증가한다. 즉, 여러 방법을 통해 HDL을 증가시키면 내피 세포 기능과 심근관류가 호전될 가능성이 높다.

10) Acyl-CoA: cholesterol acyltransferase

Acyl-CoA: cholesterol acyltransferase (ACAT) 효소는 7년 전에 발견됐는데 세포내에서 콜레스테롤을 에스테르화시킨다. 임상에서 ACAT 차단제는 고콜레스테롤 혈증 환자에서 내피세포 기능을 호전시킨 것으로 나타났다.

1.3. 결론

내피세포 기능장애와 이로 인한 혈관의 반응성 저하는 심혈관 질환의 초기 반응이라 여겨지며 이로부터 동맥경화증이 시작되고 혈관 질환 및 합병증이 발생한다. 따라서 체중감소와 운동같은 생활습관개선을 통해 동맥경화증의 위험인자를 줄이고 statins, ACE inhibitors, angiotensin-1 receptor antagonists 등 약물요법을 통해 내피세포 기능장애를 호전시킴으로써 심혈관 사고를 줄이는 것이 혈관 질환에서 예후를 호전시키는 매우 중요한 전략이라 하겠다.