체외순환을 동반한 심장판막 수술 시 혈청 사이토카인 농도와 수술 후 결과와의 상관관계 분석

문성민 · 김정락 · 김윤태¹ · 최석철^{2*}

인제대학교 식의학생명공학대학 임상병리학과, ¹서울의과학 연구소, ²부산가톨릭대학교 보건과학대학 임상병리학과

Received September 2, 2008 / Accepted November 18, 2008

Analysis of the Correlations between the Serum Levels of Cytokines and Postoperative Outcomes in Valvular Heart Surgery with Cardiopulmonary Bypass. Seong-Min Moon, Chong-Rak Kim, Yun-Tae Kim¹ and Seok-Cheol Choi^{2*}. *Department of Biomedical Laboratory of Science, College of Smart Foods and Drugs, Inje University, Gimhae 621-749, Korea, ¹Seoul Medical Science Institute (SMSI), Seoul 140-809, Korea, ²Department of Clinical Laboratory Science, College of Health Sciences, Catholic University of Pusan, Busan 609-757, Korea.* - Cytokines play a pivotal role in systemic inflammatory response following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB). The purpose of this study was to investigate the perioperative changes in proinflammatory [tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6)] and antiinflammatory cytokines [interleukin-10 (IL-10)], and each correlation between the cytokines and other variables in valvular heart surgery with CPB. Serum IL-6 and IL-10 levels and leukocyte counts significantly increased following CPB. CPB caused hepatic, renal and myocardial dysfunctions. IL-6 levels had positive correlations with IL-10 levels at postoperative periods. TNF- α levels had correlations with leukocyte counts and myocardial marker levels at postoperative 24 hr (PO-24 h). Furthermore, IL-6 or IL-10 levels had positive correlations with other variable such as hepatic, renal or myocardial marker at postoperative periods. These results showed that balance between proinflammatory and antiinflammatory cytokines is maintained during cardiac surgery with CPB, and that these cytokines exert postoperatively inflammatory and antiinflammatory reactions.

Key words : Cardiac surgery, cardiopulmonary bypass, cytokine, inflammatory response

서 론

심장 수술 후 발생하는 일련의 염증 반응은 체액성 면역계와 응고계, 보체계, 사이토카인(cytokine), 호중구, 혈관 내피 부착물질, 비만 세포, 자유 산소기, 염증 반응 매개체 등의 세포성 면역계의 상호 작용으로 발생된다[15]. 이러한 염증 반응은 수술 후 대부분 큰 문제를 발생시키지는 않으나, 백혈구 증가, 모세혈관 투과성 증가, 간질액 축적 증가, 발열, 뇌 부종 등의 관류 후 증후군의 원인이 되며 때론 신장, 폐, 심장 등에 심각한 장기 기능부전(multiorgan dysfunctions)을 초래하기도 한다.

사이토카인은 면역응답, 염증반응 및 조혈반응 등의 생체 방어에 중요한 역할을 담당하고 있을 뿐만 아니라 내분비계나 신경계 등에도 작용할 수 있는 생리 활성인자이며, 생체의 고차원적 기능을 유지하기 위한 중요한 인자이다.

체외순환 기법을 이용하는 심장 수술 시 전신적인 염증 반응을 일으키는 중요한 원인 중의 하나인 사이토카인은 기능적으로 염증촉진성 사이토카인(proinflammatory cytokines)과 항염증성 사이토카인(antiinflammatory cytokines)

으로 나눌 수 있다. 이 중 tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) 등의 염증촉진성 사이토카인들은 심장 수술 시 인체의 다양한 근원지로부터 유리되어 전신성 염증반응 및 허혈-재관류 손상에 의한 심근장애의 병인에 직접적인 중요한 역할을 한다[3]. TNF- α 는 이러한 염증반응의 초기 매개체로서, IL-1 β 의 생성을 자극하고, IL-1 β 는 IL-6의 합성을 촉진시키고, IL-6와 interleukin-8 (IL-8)은 호중구 및 nitric oxide 의존성 조직 손상을 일으켜 심근수축 저하의 직접적 원인이 된다고 보고되었다[5,31,33].

반면 항염증성 사이토카인인 interleukin-10 (IL-10)은 염증촉진성 사이토카인들에 직접 작용하여 이들의 체내 생성을 하향조절(downregulation)하고 간접적으로 가용성 TNF 수용체(soluble TNF receptor)의 분비를 촉진하여 염증유도성 사이토카인들과의 혈중 균형을 유지함으로써 전신 염증 반응을 억제하고 장기를 보호하는 기능을 가진다고 보고된 바 있다[29].

본 연구자들은 심장수술 후에 전신적인 염증반응에 주도적인 역할을 하는 염증촉진성 사이토카인(TNF- α 와 IL-6)과 항염증성 사이토카인(IL-10)의 수술 전후의 농도 변화와 이들 각각의 변화가 수술 후 여러 변수들에 미치는 영향 또는 상관관계를 조사하고 심근이나 기타 장기의 기능에 미치는 영향을 함께 규명하고자 전향적 연구를 실시하였다.

*Corresponding author

Tel : +82-51-510-0564, 0569, Fax : +82-51-510-0568

E-mail : scchoi@cup.ac.kr

재료 및 방법

대상

2004년 12월부터 2005년 6월까지 심장 수술을 시행할 성인 환자 중 면역계 질환자, 심각한 간 기능 혹은 신 기능 저하 환자, 심내막염 환자, 수술 전 경흉부 초음파 검사 상 좌심실 박출 계수가 30% 이하인 환자를 제외한 35명을 연구대상으로 하였다(Table 1, Table 2).

Table 1. Demographic characteristics of patients

Characteristics	Values
Total case number	n=35
Gender ratio (male : female)	20 : 15
Age (yr)	53.20±14.66
Height (cm)	164.18±8.64
Weight (kg)	62.80±13.19
Body surface area (m ²)	1.67±0.20
LVEF (%)	56.17±10.70
ACC time (min)	66.88±33.63
CPB time (min)	114.68±72.64
Operation time (min)	240.85±103.23
POMV time (hr)	21.73±11.91
ICU stay time (hr)	84.05±62.04
Total hospitalization (day)	18.28±6.72

Data were expressed as mean±standard deviation (SD). Abbreviation: LVEF, left ventricular ejection fraction; ACC, aortic cross-clamping; CPB, cardiopulmonary bypass; POMV, post-operative mechanical ventilation; ICU, intensive care unit.

Table 2. Operative procedures of patients

Procedure of operation	Number
Mitral valve plasty	7
Mitral valve replacement	1
Redo mitral valve replacement	3
Mitral valve replacement+Maze's operation	3
Mitral valve replacement+Tricuspid annuloplasty + Maze's operation	1
Aortic valve replacement	9
Aortic valve replacement+Coronary artery bypass Grafting	1
Double valve replacement	2
Double valve replacement+Tricuspid annuloplasty	1
Double valve replacement+Maze's operation	2
Graft replacement of ascending aorta	2
Graft replacement of ascending aorta+Aortic valve replacement	1
Graft replacement of total aortic arch	2
Total	35

체외 순환 및 심정지 유도

체외순환 시 인공 심폐기는 비박동성 Sarns 9000 roller pump (3M Healthcare Co., USA), 열교환기는 Sarns TCM II Heat exchanger (3M Healthcare Co., USA), 막형산화기는 Affinity Trillium (Medtronic Inc., USA), 동맥혈 필터는 Affinity (Medtronic Inc., USA), 냉각 혈액 심정지액 주입세트는 Terumo Sarns conductor cardioplegia set with MP-4 (Terumo Co., Japan), 그리고 메드트로닉사 체외순환 회로 (Medtronic Inc., USA)를 모든 환자에게 동일하게 사용하였다. 체외순환 회로를 환자에게 연결하기 전 heparin (3 mg/kg)을 투여하여 체외순환 시기 동안 혈액응고 활성화 시간이 450초 이상 되도록 유지 하였다.

인공 심폐기 충전액으로 Hartmann 용액, 15% mannitol (6 ml/kg), sodium bicarbonate (40 mEq), ascorbic acid (1 g), sodium cefpiramide (50 mg/kg) 등을 모든 환자에게 동일하게 사용하여 적혈구 용적률이 약 20-25% 정도 유지되게 하였다. 체외순환 중 적혈구 용적률이 20% 이하로 떨어질 경우 신선 농축 적혈구를 첨가하였다. 수술 시 심정지 유도 및 심근보호를 위해 냉각 혈액 심정지액(혈액과 냉각정질 심정지용액비=4:1)을 최초 심정지 시 상행 대동맥의 기시부 혹은 관상 정맥동을 통해 주입하고(20 ml/kg) 그 후 대동맥 교차 시간 매 20 분마다 동일 심정지액을 추가 주입하였으며(10 ml/kg), 냉각수를 이용한 심근의 국소 냉각법을 병용하였다.

모든 환자에 대해 체외순환 시 혈류는 2.2-2.5 l/min/m²로 관류하여 평균 동맥혈압이 60-80 mmHg 범위로 유지되게 하였고, 체외순환 시 동맥혈액의 산 염기 평형 및 가스는 온도 비보정의 α -stat 방식으로 하되 pH는 7.4±0.05, PCO₂는 40 mmHg, PO₂는 150-200 mmHg 범위로 각각 유지하였다. 체외순환 종료 후 체내 잔여 heparin 중화를 위해 protamine을 수술 전 투여한 heparin 양의 1.2배 용량으로 투여하였다.

혈액검체 채취 및 사이토카인 농도 측정

모든 환자들에 대해 마취 유도 직후(Pre-OP), 체외순환 시작 10분 후(CPB-10 m), 체외순환 종료 직후(CPB-off), 수술 후 24시간(PO-24 h)의 네 시기에 요골 동맥으로부터 채취한 혈액을 즉각 원심하여 혈청 분리 후 -70°C에 보관하였다. 분석은 동일한 시기에 해동하여 Beckman Coulter ELISA kit (Beckman Coulter Co., TM Immunotech. France)를 이용하여 Biotrak II microplate reader (Amersham Bioscience, Biochrom Ltd. England) 장비로 TNF- α , IL-6, IL-10 농도를 각각 측정하였다.

TNF- α

상품화된 Beckman Coulter ELISA TNF- α kit (Beckman Coulter Co. TM Immunotech. France)를 이용하여 tumor necrosis factor (TNF- α) 농도를 측정하였다. Microplate 96 well에 standard 용액과 혈청을 각각 100 μ l씩 분주하고 con-

jugate (alkaline phosphatase)도 100 μ l 분주하여 실온에서 2 시간 동안 반응시킨 후(100-120 rpm rotation) washing solution으로 3회 세척 하고 substrate 200 μ l를 분주하고 실온 암소에서 다시 30분 동안 반응시키고(100-120 rpm rotation) 반응 정지액(1N NaOH) 50 μ l를 분주한 후 405 nm 파장에서 흡광도를 측정하여 각 검체의 TNF- α 농도를 계산하였다.

IL-6

상품화된 Beckman Coulter ELISA IL-6 kit (Beckman Coulter CO. TM Immunotech. France)를 이용하여 interleukin-6 (IL-6) 농도를 측정하였다. Microplate 96 well에 standard 용액과 혈청을 각각 100 μ l씩 분주하고 conjugate (alkaline phosphatase)도 100 μ l 분주하여 실온에서 2시간 동안 반응시킨 후(100-120 rpm rotation) washing solution으로 3회 세척 하고 substrate 200 μ l를 분주하고 실온 암소에서 다시 30분 동안 반응시키고(100-120 rpm rotation) 반응 정지액(1N NaOH) 50 μ l를 분주한 후 405 nm 파장에서 흡광도를 측정하여 각 검체의 IL-6 농도를 계산하였다.

IL-10

상품화된 Beckman Coulter ELISA IL-10 kit (Beckman Coulter CO. TM Immunotech. France)를 이용하여 Microplate 96 well에 standard 용액과 혈청을 각각 50 μ l씩 분주하고 실온에서 2시간 동안 반응 후(100-120 rpm rotation) washing solution으로 3회 세척 후 biotinylated antibody 50 μ l와 conjugate (streptavidin-HRP) 100 μ l를 분주하고 실온에서 30분 동안 반응시켰다(100-120 rpm rotation). 다음 washing solution으로 다시 3회 세척 후 substrate 100 μ l를 분주하고 실온 암소에서 15분 동안 반응시키고(100-120 rpm rotation) 반응 정지액(2N 황산)을 50 μ l 분주 후 450 nm 파장에서 흡광도를 측정하였다.

혈액학적 분석

모든 환자들에 대해 Pre-OP, 수술 후 중환자실 도착 직후 (ICU), PO-24 h, 수술 후 48 시간(PO-48 h)의 네 시기에 요골 동맥으로부터 채취한 혈액 2 ml를 EDTA 튜브에 넣어 잘 혼합한 후 자동분석기(Coulter LH750, Beckman Coulter, USA)로 총 백혈구 수와 혈소판 수를 측정하였다.

장기 기능 표지자 분석

모든 환자들에 대해 Pre-OP, ICU, PO-24 h, PO-48 h의 네 시기에 요골 동맥으로부터 채취한 혈액을 이용하여 간기능 표지자인 aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT)와 total bilirubin 농도(T-bilirubin)를 측정하였다. 동일한 시기에 신장기능 표지자인 blood urea nitrogen (BUN)과 creatinine 농도를 측정하였다. 역시 동일한 시기에 심장표지자인 creatine kinase-MB 분획(CK-MB)과 tro-

ponin-I (TNI)를 측정하였다.

각 사이토카인 농도의 변화와 각 측정변수 간의 상관성 분석 시간대 별로 측정한 각 사이토카인 간의 상관성 규명을 위해 상관관계를 조사하였고, CPB-off 시기와 PO-24 h시기의 TNF- α , IL-6, IL-10 각각의 농도와 환자연령, 수술 전 좌심실 박출계수, 대동맥 교차 차단 시간, 체외순환 소요 시간, 수술 시간, 수술 후 인공호흡기 의존 시간, 중환자실 재원 시간, 총 재원 시간과의 상관관계를 조사하였다. 또한 CPB-off 시기와 PO-24h 시기의 TNF- α , IL-6, IL-10의 각 농도와 나머지 측정변수들의 수술 후 기간 동안 측정 농도사이의 상관관계를 함께 조사하였다.

자료의 분석 및 통계 처리

측정 변수들의 시간대별 연속 변화는 Pre-OP 시기의 측정치를 기준으로 하여 ANOVA법으로 통계적 유의성을 검증하였다. 상관성 규명에는 Pearson's correlation analysis를 사용하였다. 모든 통계 분석은 SPSS (version 11.0 for Windows, SPSS Inc.)를 이용하였고, $p \leq 0.05$ 이하일 때 통계적 유의성이 있다고 판단하였으며 가능한 모든 자료들의 값은 평균 $\pm$ 표준 편차로 나타내었다.

결과 및 고찰

사이토카인 농도

TNF- α

TNF- α 는 전체 측정시기 동안(80.78 ± 11.50 pg/ml, 92.56 ± 23.17 pg/ml, 94.97 ± 30.82 pg/ml) 기준치(73.70 ± 14.83 pg/ml)에 비해 통계적 유의성은 없었으나 점진적으로 증가하는 양상을 보였다(Fig. 1).

TNF- α 는 염증 반응의 초기 매개체로서 염증 반응 및 세균, 기생충, 종양의 침범에 대한 숙주의 반응에 있어 중요한 매개 역할을 하며 임상적으로 발열 및 뇌하수체 호르몬 분비의 조절, 속(shock)과 패혈증, 성인 호흡 곤란 증후군 발생, 신장염과 급성 세뇨관 괴사, 장염, 간 괴사, 지방과 당대사의 조절에 중요한 매개체로 작용 한다고 보고되었다[28]. TNF- α 는 주로 대식세포와 단구에서 생성되며 이외에도 성상세포, 소교세포, 호염기구, 비만세포, B-림프구, natural killer (NK) 세포, T-림프구, Kuffer 세포 등에서도 생성된다. TNF- α 는 IL-1 β 의 생성을 자극하며 IL-1 β 는 IL-6의 합성을 촉진한다. TNF- α 의 생성에 강력한 자극 인자로는 그람 음성 세균이 분비하는 lipopolysaccharide나 심장수술 시 적용하는 체외순환 기법이 있다. 본 연구의 결과에서는 체외순환 실시 시기 동안(CPB-10 m에서 CPB-off까지) TNF- α 의 농도가 비록 기준치보다 통계적 유의성 없이 증가하는 양상을 보임으로써 체외순환이 TNF- α 의 생성에 큰 역할을 하지 않은 것으로 보

Fig. 1. Changes of levels in serum cytokines during perioperative period. IL-6 levels at CPB-off and PO-24 h and IL-10 level at CPB-off were elevated compared with each pre-OP level (*, $p < 0.001$; **, $p < 0.01$), whereas TNF- α levels tended to increase but not significant at any sampling times ($p > 0.05$). Pre-OP=before operation, CPB-10 m=10 minutes after the beginning of cardiopulmonary bypass, CPB-off=immediately after the termination of cardiopulmonary bypass, PO-24 h=post-operative 24 hr.

이지만 이는 TNF- α 의 사이토카인적 특성 때문인 것으로 생각된다. 이 사이토카인은 모든 염증의 초기 급성기 때 일시적으로 분비되었다가 사라지는 짧은 반감기로 인해 그 다음 단계에서 출현하는 IL-6보다 변화되는 폭이 그리 크지 않을 수도 있으며 환자를 마취 유도한 직후(기준치)부터 체외순환 시작 때 까지 환자에 대한 여러 시술조작 과정 사이에 이미 TNF- α 는 일정한 농도로 분비 상승되었다가 다시 좀 낮아졌을 가능성도 배제할 수 없다. 또 다른 가능성으로 염증매개 효과와 항염증효과를 동시에 가진 IL-6에 의한 TNF- α 분비의 억제 효과를 생각할 수 있다.

혈청 TNF- α 의 농도가 비록 통계학적 유의성은 없었으나 수술 전 기준치에 비해 체외순환 초기 시기부터 증가하기 시작하여 수술 후 24시간 때 최고치를 보였다는 점은 임상적으로 매우 중요한 의미를 가진다. TNF- α 의 강력한 염증매개 효과는 수술 후 환자의 회복에 중요한 영향을 미친다. 심장수술 시 적절한 심근보호에도 불구하고 수술 후 심근은 허혈-재관류 손상(ischemia-reperfusion injury)을 피할 수 없다. 허혈-재관류 손상은 심근세포 내 젖산(lactate)의 축적을 야기시키고 축적된 젖산은 TNF- α 대사에 직접적 영향을 미치고, TNF는 심근세포의 pyruvate 가수 분해 효소작용의 억제를 중개하여 심근에 유해한 효과를 준다고 보고되었다[30]. 체외순환 후 심근 내에서 TNF의 방출은 심근 억압(stunning myocardium)의 원인이 되며, 심근 세포가 TNF- α 에 노출되면 스팅고신이 분비되어 근형질세망(sarcoplasmic reticulum)으로부터 calcium 분비를 방해하여 심근에 negative inotropic 효과(심근수축력 저하 효과)를 나타낸다. 이러한 다양한 역할을 하는 TNF- α 가 비록 통계적 유의성은 없으나

나 심장수술 후 초기 치료 기간에도 혈청 내 농도가 실질적으로 증가된다는 것은 술 후에 환자의 회복 시기 동안 염증 반응뿐만 아니라 심장 및 기타 여러 장기에도 유해한 영향을 미칠 수 있다고 판단되므로 수술 전 적절한 항염증제를 투여할 필요가 있다.

IL-6

혈청 IL-6의 농도는 체외순환 실시 10분 때(CPB-10 m, 282.37 ± 72.38 pg/ml) 기준치(142.59 ± 23.80 pg/ml)에 비해 빠른 증가를 보여 CPB-off 시 최고치에 도달하였고(406.19 ± 85.67 pg/ml, $p < 0.001$) 수술 후 24시간 때까지 기준치보다 유의하게 높은 상태로(349.28 ± 59.02 pg/ml, $p < 0.05$) 유지되었다(Fig. 1). 이러한 결과는 기존의 연구 보고와 상당히 유사함을 알 수 있었다. Steinberg 등[25]의 보고에 의하면 IL-6는 체외순환 중에 의미 있게 증가하여 체외순환 종료 3시간 후 최고치에 도달한다고 하였고, Park 등[22] 역시 IL-6 농도가 체외순환 직후부터 증가하기 시작하여 유의한 상승을 보였고 대동맥 교차차단 제거 직후부터 체외순환 종료 시까지 매우 높은 농도로 증가한다고 보고한 바 있다. IL-6는 단핵구 및 림프구, 혈관 내피 세포 등에서 분비되며 급성기 반응성 단백질의 분비를 유도하고[2] 호중구 및 nitric oxide 의존성 조직 손상을 일으켜 직접 심근 수축을 저하시킨다고 보고된 바 있다[5].

그러나 IL-6는 단순히 염증성 사이토카인으로만 작용하는 것이 아니라 항염증성 효과도 함께 가지고 있는 다면적 특성(pleiotropy)을 가진 사이토카인으로 작용하기도 한다. IL-6은 IL-1Ra (IL-1 β 에 대해), sTNFRs (TNF- α 에 대해), IL-10과 같은 항염증 사이토카인의 방출을 유도하여 세포로부터의 염증성 사이토카인의 방출을 억제한다[19-21]. Fig. 1에서 나타난 바와 같이 비록 상관적 관계로 설명할 수는 없으나 수술 동안 및 수술 후 24시간 사이의 TNF- α 의 분비 양상과 IL-6의 분비 양상은 매우 유사하면서도 IL-6의 농도가 지속적으로 우위에 있음으로서 이 사이토카인의 항염증성 작용과 같은 긍정적 역할에 대해 시사하는 바가 있다. 그러나 대다수의 선행연구들은 주로 IL-6의 부정적 역할에 대해 보고하였으므로 향후 이 부분에 대한 지속적 연구의 필요성이 있다.

IL-10

수술 동안 및 수술 후 24시간 사이의 혈청 IL-10 농도의 변화는 체외순환 시작에서 CPB-10 m 때 까지 기준치(82.55 ± 11.81 pg/ml)에 비해 점진적으로 증가하여(106.57 ± 73.40 pg/ml) CPB-off 때 최고치(855.52 ± 572.48 pg/ml, $p < 0.001$)에 도달하였다가 PO-24 h 시기에 감소하였으나(154.39 ± 83.48 pg/ml) 기준치보다 여전히 높은 경향을 보였다(Fig. 1).

IL-10은 항염증성 사이토카인으로서 35 kD의 다당류로 T 및 B 림프구, 단핵구, 호중구, 비만 세포, 홍선 세포 등의 다양한 세포에서 생성된다. IL-10은 혈중 염증성 사이토카인이

증가될 경우 분비가 촉진되어 염증성 사이토카인의 유해한 효과를 희석시키고 방어하는 기능을 한다[1]. 본 연구에서 나타난 체외순환 종료 후 급격한 혈청 IL-10 농도의 상승은 Hövels-Gürich 등[11]의 선행연구와 일치된 양상을 보였는데, 이들 연구그룹은 혈중 IL-10 농도는 체외순환이 종료되고 protamine 투여 후에 최고치에 도달하였음을 확인하였다. Hong 등[10] 역시 심장수술 시 대동맥 교차 차단 제거 직후와 체외순환 종료 직후 혈중 IL-10의 농도가 가장 높았다고 보고함으로써 본 연구의 결과와 일치되는 소견을 보였다. 이와 같이 선행연구들과 본 연구의 일치된 소견들은 심장수술 시 발생하는 염증반응이 가장 극대화되는 시점이 체외순환 종료 시라는 것을 시사하는 결과이고 이 시기에 항염증 사이토카인인 IL-10의 분비가 상승됨으로써 수술 후 환자의 회복에 도움이 되는 생리학적인 보상기전에 근거한다고 해석할 수 있다. 또한 본 실험에 있어 IL-10의 농도가 최고점에 달한 시기에 IL-6의 농도 역시 정점에 달했다는 사실은 이 두 가지 사이토카인 간의 밀접한 면역학적 연결고리나 인과관계가 형성되어 있음을 시사하는 중요한 증거가 될 것이다.

혈액학적 변수

총 백혈구 수는 심장수술 종료 후 환자가 중환자실에 도착했을 때 기준치($8.44 \pm 3.95 \times 10^3/\mu\text{L}$)에 비해 통계적 유의성 없이 증가된 경향을 보였고($10.18 \pm 4.01 \times 10^3/\mu\text{L}$) PO-24 h 때($14.75 \pm 4.92 \times 10^3/\mu\text{L}$) 최고치에 도달하여($p < 0.001$) PO-48 h 때까지($13.62 \pm 4.91 \times 10^3/\mu\text{L}$, $p < 0.001$) 기준치 보다 높은 상태로 유지되었다(Fig. 2). 본 연구에 있어 심장수술 후 48시간 경과시점까지 지속된 총 백혈구 수의 증가현상은 환자의 회복 시기 동안 필연적으로 발생할 수 있는 크고 작은 염증반응에 대한 백혈구의 적극적 개입과 역할을 시사하는 것이다.

혈소판 수의 경우 체외순환 시작과 함께 기준치($224.77 \pm 78.13 \times 10^6/\mu\text{L}$)에 비해 급격한 저하를 보였고 이러한

저하는 수술 후 48 시간(PO-48 h, $139. \pm 68.86 \times 10^6/\mu\text{L}$)까지 지속되었다($p < 0.001$, Fig. 3). 체외순환을 동반한 심장수술은 혈소판 수의 감소를 가져오는데, 체외순환 동안 사용하는 인공 심폐기 시스템의 내벽에 혈소판의 부착이 일어나고 혈소판 활성화에 따른 응집반응 역시 발생하므로 심장수술 후 혈소판 수의 감소는 필연적 현상일수 밖에 없다. 주지의 사실과 같이 혈소판 수의 지나친 감소는 결국 수술 후 비정상 출혈의 원인이 되어 환자의 회복에 방해요인이 된다. 따라서 체외순환을 적용한 심장수술 시 반드시 혈소판의 활성화 예방 대책과 수술 종료 후 혈소판 제제의 추가적 보충을 반드시 고려해야 한다.

장기 기능 표지자

심장수술에 따른 간 기능 표지자들의 변화는 AST ($p=0.012$), ALT ($p=0.038$), 총빌리루빈 농도($p=0.035$)의 경우 수술 후 시기에 기준치보다 유의한 증가를 보였고, 신장기능 표지자인 BUN 역시 PO-24 h 때 기준치보다 유의한 증가를 보였고 심장손상의 표지자인 CK-MB ($p=0.000$, $p=0.001$) 및 TNI 농도($p=0.000$, $p=0.000$) 역시 수술 종료 후 여러 시기에 기준치보다 유의한 증가를 보임으로써 심장관막수술 시 반드시 적용해야 하는 체외순환이 여러 장기에 미치는 유해한 효과가 입증되었다(Table 3). 심장수술 후 다장기 기능장애는 환자의 회복을 어렵게 하고 사망률의 직간접적 위험인자가 될 수 있다. 따라서 심장관막 수술 후 다장기 기능장애를 최소화시키기 위해서 수술 중 일어날 수 있는 불필요한 과정의 단축을 통해 체외순환 실시 시간을 줄일 필요가 있다.

상관관계 분석

각 Cytokine 간의 상관관계

시간대 별로 측정된 각 cytokine 간의 상관관계 분석에서 TNF- α 와 IL-6의 경우 각각의 기준치(수술 시작 전의 수치)는

Fig. 2. Changes of total white blood cell (T-WBC) counts in peripheral blood during perioperative period. T-WBC counts at Post-24 h and Post-48 h were higher compared with that of Pre-OP (**, $p=0.000$).

Fig. 3. Changes of platelet counts in peripheral blood during perioperative period. Platelet counts were lower at ICU, PO-24 h and PO-48 h period compared with Pre-OP (**, $p=0.000$).

Table 3. Peri-operative changes in levels of hepatic, renal and myocardial function markers

Variable	Sampling period			
	Pre-OP	ICU	PO-24 h	PO-48 h
AST (U/l)	29.22±9.99	68.57±21.64	81.80±36.70*	57.34±22.68
ALT (U/l)	30.40±13.23	28.85±9.59	37.97±21.46	56.71±25.99*
Total-bilirubin (mg/dl)	0.75±0.34	1.26±0.79*	1.20±0.92	1.00±0.64
BUN (mg/dl)	18.25±6.23	16.91±5.99	25.37±8.90**	22.51±10.13
Creatinine (mg/dl)	1.06±0.36	0.99±0.84	1.04±0.40	0.92±0.28
CK-MB (U/l)	10.85±5.96	78.23±30.98**	60.82±23.31*	31.00±15.08
TNI (pg/ml)	0.65±2.24	14.93±8.77**	21.86±11.37**	8.70±4.65

Data were expressed as mean±SD.

*, $p<0.05$ (compared with Pre-OP); **, $p<0.01$ (compared with Pre-OP); +, $p<0.001$ (compared with Pre-OP); ++, $p<0.0001$ (compared with Pre-OP); Abbreviation: AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; BUN, blood urea nitrogen; CK-MB, creatine kinase MB; TNI, cardiac troponin-I; ICU, arrival in intensive care unit (ICU); PO-24 h, postoperative 24 hr; PO-48 h, postoperative 48 hr.

그 다음 측정시기(CPB-10 m, CPB-off, PO-24 h)의 각 농도와 유의한 양의 상관관계를 보였고 CPB-10 m의 두 사이토카인의 농도 역시 그 다음 측정 농도와도 역시 유의한 양의 상관관계를 보임으로써 이 두 가지 사이토카인은 일단 분비되기 시작하면 일정 기간 동안 체내의 다양한 세포들로부터 지속적으로 방출됨이 시사 되었다(Table 4). 한편 CPB-off 및 시기의 IL-6 농도와 동일한 시기의 IL-10 농도 간에 유의한 양의 상관관계($p=0.001$)를, PO-24 h 시기의 IL-6 농도와 CPB-off 시기의 IL-10 농도 간에 유의한 양의 상관관계($p=0.020$)를 나타냄으로써 전술한 바와 같이 이 두 가지 사이토카인 사이의 밀접한 상호 관련성이 시사 되었다(Table 4).

TNF- α 와 측정 변수 간의 상관관계

PO-24 h 시기의 TNF- α 농도와 동일 시기의 총 백혈구 수

사이에 양의 상관관계($p=0.05$)를 보임으로써 이 사이토카인의 염증촉진성 기능이 수술 후 24시간까지 지속됨을 확인할 수 있었다. TNF- α 는 골수 등에 작용하여 말초혈액 내 백혈구 수의 증가를 야기시키고 간세포에 작용하여 염증의 지표가 될 수 있는 여러 급성기 단백질의 생산을 유도한다[12,16]. 심장 수술 후 환자의 회복에 악영향을 미치는 염증촉진성 사이토카인의 농도 증가 및 활성을 억제시키기 위한 방법들은 혈액 초여과 기법(ultrafiltration)의 사용, 내면에 heparin이 코팅된 체외순환 회로의 사용, aprotinin 사용, 수술 전 steroid 계열 약물의 투여 등이 있다. 이러한 다양한 방법들은 체외순환 실시 동안 염증촉진성 사이토카인들의 방출을 억제 시켜주고 항염증 사토카인인 IL-10 방출을 촉진시켜 주는 효과가 있다고 선행연구들은 보고한 바 있다[6,7,9,23,26]. 그

Table 4. Each correlation between TNF- α , IL-6 and IL-10 concentration during peri-operative period

		TNF- α				IL-6				IL-10			
		①	②	③	④	①	②	③	④	①	②	③	④
TNF- α	①	1	0.832**	0.838**	0.652**	0.193	0.032	0.024	-0.060	-0.019	-0.251	-0.149	-0.123
	②		1	0.874**	0.740**	0.253	0.145	0.181	-0.015	0.058	-0.299	-0.066	-0.139
	③			1	0.823**	0.286	0.131	0.280	-0.021	0.048	-0.281	-0.195	-0.135
	④				1	0.113	0.124	0.184	-0.200	0.113	-0.183	-0.244	-0.080
IL-6	①					1	0.684**	0.684**	0.408*	0.043	-0.015	0.279	-0.043
	②						1	0.402*	0.377*	0.200	0.085	0.274	-0.040
	③							1	0.244	0.101	-0.143	0.548**	-0.072
	④								1	-0.043	0.033	0.442*	-0.104
IL-10	①									1	0.259	0.070	-0.253
	②										1	-0.013	0.009
	③											1	0.192
	④												1

Data were expressed as coefficient rate (r).

*, significant positive correlation ($p<0.05$); **, significant positive correlation ($p<0.01$).

Abbreviation: TNF- α , tumor necrosis factor- α ; IL-6, interleukin-6; IL-10, interleukin-10; ①, pre-operation; ②, 10 min after the beginning of cardiopulmonary bypass; ③, immediately after the termination of cardiopulmonary bypass; ④, 24 hr after ICU arrival.

Table 5. Each correlation of patient parameters with cytokine levels at postoperative periods

Variable	Cytokine	TNF- α		IL-6		IL-10	
	Period	CPB-off	PO-24 h	CPB-off	PO-24 h	CPB-off	PO-24 h
Age (year)		0.039	0.206	0.127	-0.051	0.110	-0.224
LVEF (%)		-0.153	-0.223	-0.081	0.007	0.036	-0.232
ACC time (min)		-0.057	-0.062	0.118	0.240	0.167	-0.230
CPB time (min)		-0.137	-0.088	-0.082	0.394*	0.430**	0.177
Operation time (min)		-0.046	-0.018	-0.143	0.506**	0.345*	0.142
POMV time (hr)		0.027	-0.040	0.240	0.259	0.409*	-0.158
ICU stay time (hr)		-0.021	-0.097	-0.081	0.652*	0.353*	-0.106
Hospitalization (day)		0.076	0.014	-0.113	0.141	-0.091	-0.122

Data were expressed as coefficient rate (r).

*, significant positive correlation ($p < 0.05$); **, significant positive correlation ($p = 0.010$); +, significant positive correlation ($p = 0.000$).

러나 이러한 방법들 중 일부는 의료비 상승의 문제가 있고 환자에 따라 적용의 범위가 다를 수 있으므로 환자의 상황에 맞는 적절한 방법의 선택이 중요하다.

CPB-off 시기의 TNF- α 농도는 PO-48 h 시기의 혈소판 수와 양의 상관관계($p = 0.023$)(Table 6), ICU 시기의 creatinine 농도와 양의 상관관계($p = 0.033$)를 나타내었고, PO-24 h 시기의 TNF- α 농도 역시 동일한 시기의 creatinine 농도와 양의 상관관계($p = 0.000$)를 나타내었다(Table 7). 이러한 결과들은 결국 TNF- α 가 염증촉진성 사이토카인으로서 수술 후 환자의 여러 장기기능의 장애에 관여함을 시사하는 중요한 증거이다.

따라서 체외순환을 동반한 심장수술 시 염증성 사이토카인의 활성화 및 분비를 최소화시키기 위한 방법을 강구할 필요가 있다.

IL-6와 측정 변수 간의 상관관계

PO-24 h 시기의 IL-6 농도는 체외순환 실시시간($p = 0.019$), 총 수술시간($p = 0.002$), 중환자실 재원기간($p = 0.002$) 등과 각각 유의한 양의 상관관계를 보였다. 또한 ICU, PO-24 h, PO-48 h 시기의 총빌리루빈 농도와 각각 유의한 양의 상관관계($p = 0.000$, $p = 0.001$, $p = 0.000$), ICU 시기의 CK-MB 농도

($p = 0.030$) 및 TNI 농도($p = 0.014$)와도 양의 상관관계를 나타내었다(Table 5, 7).

다면적 특성을 가진 IL-6는 조직 손상의 정도와 매우 관련이 깊고, 환자의 예후 판정에 중요한 역할을 하는 것으로 보고되었다. 이는 수술 시 체외순환 시간 또는 대동맥 차단 시간과 많은 연관이 있다[8]. 분자 생물학적 관점에서 허혈과 재관류 후의 IL-6 농도 상승의 기전을 관찰한 연구에 따르면 허혈 상태는 심근에서 IL-6의 mRNA를 상향 조정시키고 재관류 시에는 심근의 IL-6 mRNA의 세포발현이 증가하여 IL-6의 생성 및 분비의 원인이 된다[14]. Cremer 등[4]은 수술 후 30일 내 사망한 환자들 중 75%의 경우 IL-6 농도가 500 pg/mL 이상 이었고, IL-6 발현 증가는 수술 후 혈액학의 불안정성과 깊은 관계가 있어 수술 후 IL-6 농도가 임상 경과를 판정하는 좋은 지표가 될 수 있다고 보고 하였다. IL-6 사이토카인이 심장수술 동안의 여러 변수들과 뿐만 아니라 수술 후 여러 변수들에도 광범위한 영향을 미치는 중요한 표지자이며 향후 이 부분에 대한 더 많은 연구를 통해 IL-6의 다면적 특성을 지속적으로 규명할 필요가 있으나 IL-6의 염증촉진성 특성 역시 고려하여 심장수술 시 이 사이토카인의 혈중 내 과도한 방출을 억제하기 위해 체외순환 실시 시간 및 총 수술시간의 단축 방안 역시 반드시 고려해야 한다.

Table 6. Each correlation of total WBC or platelet counts with cytokine levels at postoperative periods

Variable	Cytokine	TNF- α		IL-6		IL-10	
	Period	CPB-off	PO-24 h	CPB-off	PO-24 h	CPB-off	PO-24 h
T-WBC	ICU	0.298	0.248	0.044	0.185	0.042	0.071
	PO-24 h	0.255	0.329*	0.084	-0.232	0.027	0.069
	PO-48 h	0.058	0.207	0.279	-0.212	0.027	-0.068
Platelet	ICU	0.041	0.088	0.099	0.161	-0.106	0.032
	PO-24 h	0.205	0.171	0.067	0.004	-0.094	0.057
	PO-48 h	0.383*	0.285	0.070	0.002	-0.216	-0.054

Data were expressed as coefficient rate (r).

*, significant positive correlation ($p < 0.05$).

Abbreviation: T-WBC, total white blood cell.

Table 7. Each correlation of liver, kidney and myocardial function markers with cytokine levels at postoperative periods

Variable	Cytokine Period	TNF- α		IL-6		IL-10	
		CPB-off	PO-24 h	CPB-off	PO-24 h	CPB-off	PO-24 h
AST(U/l)	CU	-0.195	-0.177	0.140	0.064	0.437**	0.734*
	PO-24 h	-0.143	-0.103	0.129	-0.007	0.423*	0.772*
	PO-48 h	-0.143	-0.105	0.059	-0.022	0.370*	0.872*
ALT(U/l)	ICU	-0.135	-0.137	0.136	0.152	0.459**	0.354*
	PO-24 h	-0.184	-0.125	0.084	0.155	0.483**	0.729*
	PO-48 h	-0.189	-0.109	0.067	-0.015	0.346*	0.841*
T-bilirubin (mg/dl)	ICU	0.031	-0.011	0.053	0.560*	0.404*	-0.119
	PO-24 h	0.000	-0.060	0.030	0.557**	0.433**	-0.007
	PO-48 h	-0.044	-0.050	-0.065	0.628*	0.383*	-0.140
BUN (mg/dl)	ICU	0.098	0.237	-0.039	0.117	0.146	-0.247
	PO-24 h	0.033	0.084	0.024	0.040	0.138	-0.090
	PO-48 h	0.035	0.170	-0.096	-0.115	0.109	0.021
Creatinine (mg/dl)	ICU	0.362*	0.621*	0.007	-0.129	0.059	0.043
	PO-24 h	0.033	0.081	0.107	0.046	0.332	0.124
	PO-48 h	0.132	0.208	-0.032	-0.032	0.148	0.103
CK-MB (U/l)	ICU	-0.144	-0.191	0.131	0.367*	0.379*	0.360*
	PO-24 h	-0.406	-0.392	-0.088	-0.077	0.030	0.230
	PO-48 h	-0.384	0.107	-0.394	-0.077	0.030	0.810*
TNI (ng/ml)	ICU	-0.221	-0.250	-0.134	0.411*	0.441**	0.287
	PO-24 h	-0.436	-0.450	-0.134	-0.171	0.217	0.383
	PO-48 h	-0.394	-0.114	-0.401	-0.276	0.375	0.925**

Data were expressed as coefficient rate (*r*).

*, significant positive correlation ($p < 0.05$); **, significant positive correlation ($p < 0.01$); +, significant positive correlation ($p < 0.001$).

IL-10과 측정 변수 간의 상관관계

CPB-off 시기의 IL-10 농도는 체외순환 소요시간($p=0.010$), 총 수술시간($p=0.043$), 수술 후 인공호흡기 의존시간과 양의 상관관계($p=0.015$), 중환자실 재원 기간($p=0.037$)과 각각 양의 상관관계를 보였다. 또한 ICU, PO-24 h, PO-48 h 시기의 AST 농도($p=0.09$, $p=0.011$, $p=0.029$), 동일한 시기의 ALT 농도와 유의한 양의 상관관계($p=0.006$, $p=0.003$, $p=0.042$), 동일한 시기의 총 혈청농도와 역시 통계적으로 유의한 양의 상관관계($p=0.016$, $p=0.008$, $p=0.023$)를 보였다(Table 7). ICU 시기의 CK-MB 농도($p=0.025$) 및 와 TNI 농도와 양의 상관관계($p=0.008$)를 나타내었다(Table 7). 또한 PO-24 h 시기의 IL-10 농도 역시 ICU, PO-24 h, PO-48 h 시기의 AST 농도($p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$) 및 ALT 농도($p=0.037$, $p=0.000$, $p=0.000$)와 양의 상관관계가 있었고, ICU, PO-48 h 시기의 CK-MB 농도($p=0.034$, $p=0.027$) 및 PO-48h 시기의 TNI 농도($p=0.008$)와 각각 양의 상관관계가 있었다(Table 5, 7).

이러한 결과들은 이 시기 동안 TNF- α 및 IL-6와 같은 사이토카인 외에 본 연구에서 측정하지 않은 기타 다른 염증성 사이토카인의 지속적 방출로 인한 다장기 기능장애를 줄이기 위해 항염증성 사이토카인인 IL-10이 비록 낮은 농도라도 지속적으로 분비되어 염증성 사이토카인과 방어적 균형을

맞춤에 따른 양상으로 이해된다.

IL-10은 단핵구에서 분비되어 IL-1, TNF- α , IL-6등의 염증 촉진성 사이토카인 분비를 직접적으로 억제 할뿐만 아니라 IL-1 receptor antagonist (IL-1ra)와 가용성 TNF- α 수용체 (sTNFR)의 분비를 상향 조절시킴으로써 항염증 작용을 하는 것으로 보고되었다[17]. IL-10은 대식세포에 작용하여 Th1세포에 대한 항원 전달을 방해하며 그람 음성 세균의 lipopolysaccharide에 반응하여 생성되는 cytokine들의 합성을 억제하고 nitric oxide의 생성을 억제한다고 한다[1]. 게다가 IL-10은 monocyte class II major histocompatibility complex의 발현도 억제하는 것으로 보고되었다[18,27]. Shottelius 등 [24]에 의한 IL-10의 항염증 작용의 분자 생물학적 연구에 따르면, 염증촉진성 사이토카인의 유전자의 전사에 관여하는 전사인자인 nuclear factor kappa B (NF-kB)가 정상적으로 내피세포와 백혈구 등 여러 세포의 세포질에 있는 inhibitory I κ B protein과 결합되어 있고, NF-kB가 자극 받았을 때 NF-kB-I κ B 복합체는 인산화 되고 I κ B 단백질은 해리되어 비활성화 되며, NF-kB는 핵 내로 전위되어 DNA와 결합한 후 여러 염증매개체의 발현을 유도하게 된다. IL-10은 I κ B의 인산화와 NF-kB-DNA 결합을 억제함으로써 항염증 작용을 나타낸다[24]. 이러한 IL-10의 항염증 작용은 활성화된 혈관 내

피 세포에 호중구의 부착을 억제하고[13], 이차적으로 심장의 허혈-재관류 손상에 상당한 방어 작용을 하는 것으로 보고되어 있다[32].

본 연구 결과에서 수술 후 초기 기간의 IL-6, IL-10 농도와 심장 표지자간에 유의한 상관관계를 나타냈는데, 이는 사이토카인 간의 농도 균형이 수술 후 초기 기간 동안 심근 회복에 상당한 영향을 미침을 알 수 있는 간접적인 근거라 할 수 있겠다. 뿐만 아니라 체외순환 종료 후 시기와 수술 후 초기 기간의 사이토카인 농도와 수술 후 각 장기들의 표지자 간 상관관계 분석에서 다양한 양의 상관관계를 보였는데 체외순환으로 야기된 전신적인 염증 반응으로 인해 증가된 사이토카인이 심장 수술 후 치료기간 동안 심장 손상뿐만 아니라 타 장기에도 악영향을 미칠 수 있다고 판단된다.

요 약

본 연구자들은 체외순환을 적용한 심장판막 수술 시 혈청 사이토카인들의 변화와 여러 장기 표지자들과의 상관관계 규명을 위해 전향적 연구를 실시하였다. 체외순환은 수술 동안 또는 수술 후 시기에 걸쳐 염증성 사이토카인(TNF- α 및 IL-6) 및 항염증성 사이토카인(IL-10)의 혈청 농도의 증가를 가져왔고 염증성 사이토카인의 증가에 따라 항염증성 사이토카인의 길항적 상승이 뒤 따랐다. 또한 심장수술 후 간, 신장, 심장 등 장기의 기능표지자들 역시 기준치보다 증가되었고 사이토카인들은 이러한 장기기능 표지자와 다양한 시기에 걸쳐 유의한 상관성을 보였다. 본 연구의 결과들은 심장판막수술 시 필연적으로 적용하는 체외순환이 염증성 사이토카인을 활성화시키기도 하지만 이의 상쇄를 위한 항염증성 사이토카인의 방출 역시 자극하며 이러한 사이토카인들은 수술 후 여러 장기의 기능에 직간접적으로 관여하여 장기 손상 혹은 장기보호의 역할을 함이 시사되었다.

References

- Bogdan, C., Y. Vodovotz and C. Nathan 1991. Macrophage deactivation by IL-10. *J. Exp. Med.* **174**, 1549-1555.
- Buttler, J., G. M. Rocker and S. Westaby. 1993. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* **55**, 553-559.
- Cain, B. S., D. R. Meldrum, and C. A. Dinarello. 1999. Tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β synergistically depress human myocardial function. *Crit. Care. Med.* **27**, 1309-1318.
- Cremer, J., A. Haverich and H. G. 1996. Borst HG. Systemic inflammatory response after cardiac operations. *Ann. Thorac. Surg.* **61**, 1714-1720.
- Finkel, M. S., C. V. Oddis, T. D. Jacob, S. C. Watkins, B. G. Hattler and R. L. 1992. Simmons. Negative inotropic effects cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* **257**, 387-389.
- Grünenfelder, J., G. Zünd and A. Schoeberlein. 2000. Modified ultrafiltration lowers adhesion molecule and cytokine levels after cardiopulmonary bypass without clinical relevance in adults. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **17**, 77-83.
- Gu, Y. J., W. Van Oeveren, C. Akkerman, P. W. Boonstra, R. J. Huyzen and C. R. H. Wildevuur. 1993. Heparin-coated circuits reduce the inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* **55**, 917-922.
- Hauser, G. J., J. Ben-Ari and M. P. Colvin. 1998. Interleukin-6 levels in serum and lung lavage fluid of children undergoing open heart surgery correlated with post-operative morbidity. *Intensive Care Med.* **24**, 481-486.
- Hill, G. E., A. Alonso, J. R. Spurzem, A. H. Stammers and R. A. Robbins. 1995. Aprotinin and methylprednisolone equally blunt cardiopulmonary bypass-induced inflammation in humans. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **110**, 1658-1662.
- Hong, N. K., D. H. Lee, T. C. Jung, J. C., Lee and S. S. Han. 2000. Changes of IL-10 level in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Korean Thorac. Cardiovasc. Surg.* **33**, 648-654.
- Hövels-Gürich, H., K. Schumacher, J. F. Vazquez-Jimenez, M. Qing, U. Hüffneier, B. Buding, B. J. Messmer, G. V. Bernuth and M. C. Seghaye. 2002. Cytokine balance infants undergoing cardiac operation. *Ann. Thorac. Surg.* **73**, 601-609.
- Jeong, H. Y. Molecular biology of cytokine. 2002. pp. 73-85, *World Science Press*. Seoul, Korea.
- Krakauer, T. 1995. IL-10 inhibits the adhesion of leukocyte cells to IL-1-activated human endothelial cells. *Immuno. Lett.* **45**, 61-65.
- Kukiella, G. L., C. W. Smith and A. M. Manning. 1995. Induction of interleukin-6 synthesis in myocardium: potential role in postperfusion inflammatory injury. *Circulation* **92**, 1866-1875.
- Levy, J. H. and K. A. Tanaka. 2003. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* **75**, S715-S720.
- Luster, A. D. 1998. Chemokines-chemotactic cytokines that mediate inflammation. *New Eng. J. Med.* **338**, 457-470.
- Moore, K. W., A. Gorra, R. Waal Malefyt, P. Viera and T. R. Mosmann. 1993. Interleukin-10. *Annu. Rev. Immunol.* **11**, 168-190.
- Opal, S. M. and V. A. De Palo. 2000. Anti-inflammatory cytokines. *Chest* **117**, 1162-1172.
- Ostrowski, K., C. Hermann, A. Bangash., P. Schjerling, J. N. Nielsen, and B. K. Pedersen. 1998. A trauma-like elevation of plasma cytokines in humans in response to treadmill running. *J. Physiol.* **513**, 889-894.
- Ostrowski, K., T. Rohde, S. Asp, P. Schjerling and B. K. Pedersen. 1999. Pro-and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J. Physiol.* **515**, 287-291.
- Ostrowski, K., Y. Rohde, M. Zacho, S. Asp and B. K. Pedersen. 1998. Evidence that interleukin-6 is produced in human skeletal muscle during prolonged running. *J. Physiol.* **508**, 949-953.

22. Park, K. H., S. C. Choi, I. Y. Han, K. L. Choi, K. J. Choi and K. H. Cho. 2000. Relationship between interleukin-6 production and inflammatory response during cardiopulmonary bypass. *Korean Thorac. Cardiovasc. Surg.* **33**, 407-418.
23. Schurr, U. P., G. Zünd, S. P. Hoerstrup, J. Grünenfelder, F. E. Maly, P. R. Vogt and M. I. Turina. 2001. Preoperative administration of steroids: Influence on adhesion molecules and cytokine after cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* **72**, 1316-1320.
24. Shottelius, A., M. W. Mayo, R. B. Sartor and A. S. Baldwin. 1999. Interleukin-10 signaling blocks inhibitor of κ B kinase activity and nuclear factor κ B DNA binding. *J. Biol. Chem.* **274**, 31868-31874.
25. Steinberg, J. B., D. P. Kapelanski, J. D. Olson and J. M. Weiler. 1993. Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **106**, 1008-1016.
26. Steinberg, B. M., E. A. Grossi and D. S. Schwarz. 1995. Heparin bonding of bypass circuits reduces cytokine release during cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* **60**, 525-529.
27. Stordeur, P. and M. Goldman. 1998. Interleukin-10 as a regulatory cytokine induced by cellular stress: molecular aspects. *Int. Rev. Immunol.* **16**, 501-522.
28. Strieter, R. M., S. L. Kunkel and R. C. Bone. 1993. Role of tumor necrosis factor- α in disease states and inflammation. *Crit. Care. Med.* **21(Suppl)**, S447-463.
29. Van der Poll, T., J. Jansen, M. Levi and S. J. H. Van Deventer. 1994. Regulation of interleukin 10 release by tumor necrosis factor in humans and chimpanzees. *J. Exp. Med.* **180**, 1985-1988.
30. Vary, T., S. Hazens, G. Maish and R. Cooney. 1998. TNF binding protein prevents hyperlactaemia and inactivation of PDH complex in skeletal muscle during sepsis. *J. Surg. Res.* **80**, 44-51.
31. Vassalli, P. 1992. The pathophysiology of tumor necrosis factors. *Annu. Rev. Immunol.* **10**, 411-452.
32. Yang, Z., B. Zingarelli and C. Szabo. 2000. Crucial role of endogenous interleukin-10 production in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circulation* **101**, 1019-1026.
33. Zhang, Y., J. X. Lin, Y. K. Yip and J. Vilcek. 1989. Stimulation of interleukin-6 mRNA levels by tumor necrosis factor and interleukin-1. *Ann. NY. Acad. Sci.* **557**, 548-549.