

속크에 빠진 세포의 세포내 pH

Intracellular pH During Acute Hemorrhagic Shock

서울대학교 의과대학 생리학교실

金祐謙·李在星

머릿말

중조 (NaHCO₃) 용액을 정맥주사하여 혈액의 pH가 상승하더라도 세포내 pH는 실제로는 거의 변동이 없거나 다소 하강하며^{1,2)} 반대로 염산(HCl)을 정맥주사하여 혈액의 pH가 하강할 때에는 세포내 pH는 상승되는 경향을 보이는데³⁾ 이 사실은 H⁺과 HCO₃⁻은 세포막을 쉽게 투과되지 않는 반면 CO₂ 개스는 쉽게 투과하여 세포내외에서 곧 평형상태를 이루는 사실로부터 이해가 된다.

이와같이 염산주입 혹은 중조용액의 주입과 같은 외원성(exogenic) 원인에 의한 세포외액의 H⁺ 농도의 변화에 대하여는 세포내액의 H⁺ 농도는 쉽게 변화하지 않으므로 세포내외의 H⁺ 농도비 (H_i/H_e, 100/40)는 세포외액의 H⁺ 농도의 변화에 대하여 예민하게 변동한다.⁴⁾

이에 대하여 출혈성 속크에서 유기적(aerobic) 대사 장애에 기인된 젖산(lactic acid) 혹은 피루빈산(pyruvic acid) 등의 세포내 축적에 의한 내원성 원인에 의한 경우에는 세포내 pH가 크게 하강하리라 믿어지며 이때 세포외액의 pH 변화는 어떠한 것인지? 또 세포내외의 H⁺ 농도비는 전자의 외원성 산-염기 변화와 비교하여 어떻게 다른가를 보는 것이 이 실험의 목적이었다.

실험 방법

조 작

몸 무게 14~21 kg의 개를 sodium pentobarbital (30 mg/kg)로 마취하고 양측 콩팥을 절제하였다. 몸 무게 1 kg 마다 1 gm sucrose와 100 mg의 5,5-dimethyl-2,4-oxazolidinedione (DMO)을 정맥주사하여 이들 지시물질이 고루 퍼지고 동맥혈, 정맥혈 pH가 안정된 값을 보일때까지 1~2시간 기다린 후 경동맥에서 동맥혈을

채취하여 pH, P_{CO₂} 값을 얻고 대퇴정맥에서 정맥혈을 채취하여 pH, P_{CO₂}를 측정후 DMO, sucrose 농도를 정량하고 동축하지의 막근(M. Gracilis) 혹은 봉공근(M. Sartorius)을 일부 절제하여 근육의 DMO, sucrose 농도를 정량하여 이들로 부터 근육의 정상세포내 pH 값을 얻어 제 1표에 표시하였다.

대조실험이 끝나면 곧 경정맥으로 부터 출혈시켜 속크에 빠지게 한다. 동맥혈압을 physiograph에 연결된 pressure transducer에 의하여 관찰하면서 혈압을 낮추고 평균혈압이 40~50 mmHg에서 적어도 한시간 동안 안정상태에 유지되게 노력하였다. 실험의 정도는 총 혈액량의 약 1/3~1/4에 합당하는 양을 시초에는 대량 그리고 시간경과에 따라 점차 감소시키고 되도록 전체적으로 서서히 실험시킴으로써 쉽게 안정된 저혈압을 유지할 수 있었다. 저혈압 상태에서 한시간 경과 후 대조 실험 때와 같은 방법으로 두번째 혈액과 근육을 얻어 pH, P_{CO₂}를 측정하고 DMO 및 sucrose를 정량하여 속크때의 세포내 pH를 계산하였다.

방 법

혈액의 pH, P_{CO₂}는 123 pH/P_{CO₂} Micro Sample System (Instrumentation Laboratory)으로 37°C에서 측정하여 pH 값은 동물의 직장온도로 Rosenthal 계수 (0.0146 pH/°C)에 의하여 교정하였고 CO₂ 분압은 CO₂ 전극으로 측정하여 Severinghaus nomogram⁵⁾으로 교정하였다.

DMO의 농도는 Hitachi Perkin-Elmer Model 139 spectrophotometer로 Waddell 및 Butler의 방법으로 파장 215, 220 mμ에서 정량 분석하였다. sucrose는 Seliwanoff 반응에 의하여 조직과 혈장에서 spectronic 20으로 파장 530 mμ에서 분석하였다.

조직 총수분량, 혈장 수분량들은 95~105°C에서 24시간 탈수하여 무게의 차이로 얻었고, 세포외액의 부피는 sucrose 회석법에 의하여 얻었다.⁶⁾

* 본 연구의 경비의 일부는 70년도 문교부 학술연구 조성비로 충당하였다.

계산 : 세포내의 pH : 계산은 다음 Waddell Butler²⁾의 식에 의하여 계산하였다.

$$pH_i = pK + \log \left\{ \left(\frac{C_i}{C_e} \left(1 + \frac{V_e}{V_i} \right) - \frac{V_e}{V_i} \right) \times (10^{pH_e - pK'} + 1) - 1 \right\}$$

pH_i = 세포내 pH

pH_e = 세포외 pH

C_i = 조직 수분속의 DMO 농도

C_e = 세포외액 수분속의 DMO 농도

V_i = 세포내 수분농도 분율

V_e = 세포외 수분농도 분율

DMO의 pK 값은 6.13으로, 해리되지 않은 DMO는 세포내외에서 같은 농도로 존재하는 것으로 계산하였다. 세포외의 HCO₃⁻ 농도는 CO₂의 용해도 계수를 0.0301로, 세포내 HCO₃⁻ 농도는 CO₂의 용해도 계수를 0.035 mM/L, mmHg로 하여 Henderson-Hasselbalch 식에 의하여 계산하였다.

실험 성적

여덟마리의 개에서 300~520 ml (2.38% 몸무게)의 피를 뽑았을때의 평균 혈압은 제 1표에서 보는 바와 같이 110~150 mmHg에서 21~40 mmHg로 감소하였다(8번 개 제외). 혈압하강에 따르는 동맥혈의 pH는 3번 개를 제외하고 모두 pH 값이 떨어지는 것을 보았고 (7.38에서 7.29로) 혈압이 낮아질수록 또한 저혈압 상태에서 시간이 오래 경과될수록 동맥혈의 pH는 더욱 낮아졌다(7번, 8번개에서 둘째 속크 성적은 첫째 속크 성적을 얻고 한시간 후의 성적이다.)

동맥혈 P_{CO2} 값은 대조실험처 34(24~38) mmHg에서 속크에 빠진 후에는 과도환기(Hyperventilation)에 의하여 15(10~21) mmHg로 떨어졌으므로 동맥혈은 저탄산증(Hypocapnia) 상태이지마는 대사성 산혈증(acidemia)을 병발하여 산증(acidosis) 증세가 우세하여 pH 값이 낮아졌다. 이것은 젖산과잉에 의한 것이라 믿어진다.

한편 혈압이 하강함에 따라 정맥혈의 pH는 동맥혈에 비하여 변화가 훨씬 컸으며 대조실험 정맥혈 pH 7.32(7.26~7.40)에서 속크에 빠진후 7.04(6.76~7.09)로 떨어졌다. 이리하여 속크때는 동맥혈-정맥혈의 pH 차이가 더욱 확대되는 것을 보았다. 즉 동맥혈-정맥혈의 pH 차이는 대조실험에서 0.06(0.01~0.09)이었으나 속크에 빠졌을때는 그 차이가 0.25(0.16~0.28)로 증가되었다. 정맥혈 pH 감소는 제 1표에서 볼 수 있는 바와 같이 정맥혈의 P_{CO2} 증가와 세포외액 HCO₃⁻ 농도의 감소에 기인 된 것으로 정상대조실험에서의 정맥혈 P_{CO2}

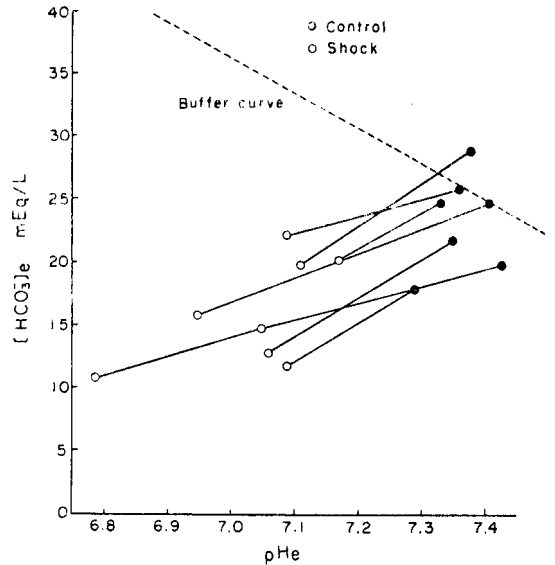


Fig. 1. The whole blood response in vivo to acute hemorrhagic shock. The solid lines connect points obtained at the beginning and after each acute hemorrhagic shock. Dashed line represent the behavior of normal blood buffer curve in vivo to changes of P_{CO2}.

45(31~57)mmHg에서 속크에 빠진후 59(40~76) mmHg로 증가하였고 세포외액 HCO₃⁻ 농도는 23.9(18~29) mEq/L에서 16.5(11~20) mEq/L로 감소되었다. 실험으로 인한 혈액량 감소는 순환혈액의 재분배를 유발하여 근육을 통한 혈액유통량이 감소됨에 따라 산소 결핍에 의하여 무기적 산화가 진행됨으로써 젖산생성이 증가되어 HCO₃⁻ 농도를 감소시키고 CO₂의 정체에 의하여 조직의 P_{CO2}가 증가하여 정맥혈은 대사성 산혈증과 호흡성 산혈증을 병발하게 되는 것이라 믿어진다. 실험량이 많을수록 그리고 혈압하강이 클수록 근육의 CO₂ 정체와 젖산생성은 클 것이며 따라서 pH 하강도 심하게 나타나는 것이 제 1표의 7번개와 8번개에서 볼 수 있다. 그림 1은 세포외액의 산-염기 상태의 추세를 pH-HCO₃⁻ 그림에 도시한 것이다.

정상 근육세포의 세포내 pH는 6.91(6.85~6.93)이었으나 속크 후에는 6.75(6.55~6.86)로 떨어졌다. 세포내 HCO₃⁻ 농도를 보면 정상세포와 속크에 빠진후에 변화가 거의 없었다. 속크 상태에서 CO₂의 정체가 있으므로 세포내액이 H₂CO₃으로 적정(titration)되어 H⁺ 농도의 증가와 같은 양의 HCO₃⁻ 농도의 증가가 있을 것이 기대되는데 HCO₃⁻ 농도의 증가가 없다는 것은 세포

Table 1. Changes of Extracellular and Intracellular Acid-Base Parameters Before and After Acute Hemorrhagic Shock.

	Body wt kg	Hemo- rrhage ml	Arterial B. P. mmHg	pH _e	pH _i	pH _i	(H ⁺) _i nM/L	pH _i	(H ⁺) _i nM/L	P _{aCO₂} mmHg	P _{aCO₂} mmHg	(HCO ₃ ⁻) _i mEq/L	(HCO ₃ ⁻) _i mEq/L	(H ⁺) _i (H ⁺) _e
1	Control	25.5	150	7.39	7.33	7.35	45	6.93	117	37	57	29	15	2.60
	Shock	520	21	7.30	7.06	7.08	84	6.74	182	21	71	20	13	2.27
2	Control	17.2	135	7.40	7.38	7.40	40	6.87	135	36	41	25	7	3.40
	Shock	420	35	7.23	6.92	6.94	115	6.61	245	14	76	16	7	2.13
3	Control	16.7	115	7.36	7.30	7.32	48	6.91	124	34	48	25	9	2.58
	Shock	500	40	7.36	7.09	7.11	78	6.79	163	16	60	19	9	2.09
4	Control	15.5	140	7.42	7.35	7.37	43	6.92	121	35	51	29	10	2.81
	Shock	450	40	7.34	7.08	7.10	79	6.77	169	14	65	20	9	2.14
5	Control	14	110	7.35	7.32	7.34	46	6.89	130	38	43	22	9	2.83
	Shock	300	40	7.26	7.03	7.05	89	6.78	164	15	51	13	9	1.84
6	Control	18	125	7.35	7.25	7.28	52	6.92	120	24	39	18	8	2.31
	Shock	300	35	7.28	7.06	7.08	83	6.86	137	10	40	12	7	1.65
7	Control	19	125	7.41	7.40	7.42	38	6.93	117	28	31	20	7	2.08
	Shock	435	40	7.26	7.02	7.04	91	6.75	178	11	55	15	7	1.96
	Shock	485	25	7.04	6.76	6.78	168	6.55	279	10	75	11	7	1.66
8	Control	17.8	70	7.32	7.26	7.28	52	6.85	142	37	49	23	8	2.73
	Shock	40	40	7.28	7.08	1.10	80	6.75	177	18	56	17	8	2.21
	Shock	30	30	7.11	6.95	6.97	107	6.71	197	15	66	15	8	1.84
	Mean													
	Control			7.38	7.32	7.34	46	6.91	126	34	45	23.9	9.9	2.79
	S. E.			.01			1.8		3.2	1.8	2.9	1.4	1.0	.12
	Shock			7.29*	7.04*	7.06*	87*	6.75*	177*	15*	59*	16.5*	9.3	2.03*
	S. E.			.02			4.3		11	1.3	4.1	1.1	.9	.07

* Value Significantly different (p < .05) from the control value.

P values were determined by the t test using paired samples. Interstitial fluid pH_i (pH_i), was obtained by adding .02 to venous plasma pH.

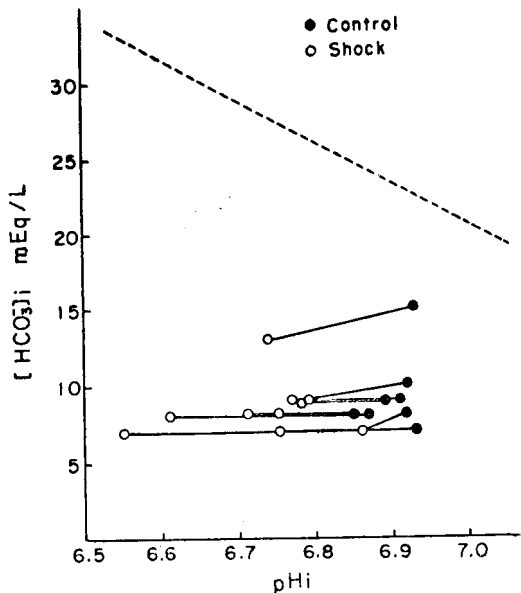


Fig. 2. The acid-base response of skeletal muscle to acute hemorrhagic shock. The Henderson-Hasselbalch equation is plotted with the dissociation constant ($pK' = 6.1$) and solubility coefficient ($\alpha = 0.035$) appropriate to the intracellular phase of muscle. Solid lines connect points determined by the calculated intracellular pH and measured bicarbonate content of the tissue before and after the acute hemorrhagic shock. The dashed line represents the slope of the response of blood in vivo to changes of P_{CO_2} the level of dashed line relative to the ordinates has no significance. Failure of bicarbonate to accumulate at increased P_{CO_2} suggests development of an intracellular "metabolic acidosis." The P_{CO_2} values are those of venous blood draining the tissue.

내에서 생성된 산에 의하여 HCO_3^- 이 소비되었기 때문이다.

따라서 세포내 pH 감소는 CO_2 분압의 증가에 의한 호흡성 산증과 산의 첨가에 따르는 HCO_3^- 농도 감소에 의한 대사성 산증이 병합된 결과라 믿어진다. 그림 2는 속크 전후의 세포내액의 산-염기 상태의 추세를 pH- HCO_3^- 그림에 도시한 것이다.

CO_2 의 확산 이동율은 매우 큰 것이므로 조직세포와 정맥혈의 P_{CO_2} 가 평형상태에 있다고 하면 속크때 조직액

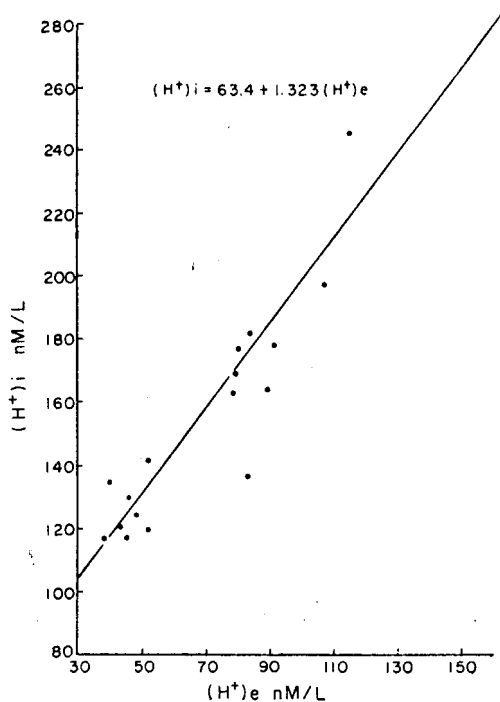


Fig. 3. Regression curve and equation of $(H^+)_i$ against $(H^+)_e$ for shock experiments.

과 세포내액의 CO_2 분압이 증가됨으로써 H_2CO_3 으로 적정되고 또 속크때의 세포내 강산생성에 의하여 H^+ 이 첨가될때 세포내외의 H^+ 농도의 상관관계를 도시한 것이 그림 3이다.

속크때의 H^+ 의 생성이 내원성이기 때문에 단순한 과탄산증(Hypercapnia)으로 오는 호흡성 산증 혹은 열산 주입에 의하여 대사성 산증을 유발시킨 실험에 비하여 경사도(slope, H_i/H_e)가 높았다.

고찰

속크 특히 출혈성 속크의 시기를 초기(early stage), 중기(middle stage) 및 말기(late stage)로 나눈다면 초기는 실험의 양이 크지 못하여 경동맥동 반사(carotid sinus reflex)를 위시한 보상반응으로 심장 박출량 감소의 회복과 말초혈류저항의 증가 및 신경액체성(neurohumoral) 기전으로 동맥혈압이 거의 정상치로 되돌아가는 시기이며, 중기는 출혈량이 너무 많아서 순환혈액량이 줄어들고 심장박출량이 감소하여 혈압을 회복시킬 수는 없으나 근육 피부 내장등의 불요 불급한 장기를 희생시키면서 대뇌 심장등 주요장기에 필요한 양의 혈액을 중

점적으로 유통하게 하여 우선 생명을 유지하며 낮은 혈압상태에서 하나의 소강상태를 유지하는 시기가 하겠다. 이 실험에서는 혈압이 40 mmHg 내외에서 한시간 이상 머물렀으므로 속크로 부터의 회복의 여부는 불문하고 분명히 속크의 중기에 해당하는 시기에 있으리라 믿어진다. 이들 실험동물에서도 이 상태에서 시간이 경과되면 심장기능의 파탄을 비롯한 속크의 말기 현상이 나타날 것이나 비교적 일정한 혈압과 pH, P_{CO_2} 값을 나타내는 것으로 보아 심·폐기능 및 근육등에 있어서의 혈류역학(hemodynamics)이 어느 항정상태에 있는 것을 볼 수 있었다.

이 실험에서 볼수 있는 산-염기 균형 상태의 특징은 동맥혈과 정맥혈의 pH 차이라 하겠다. 이 차이는 주로 이들 사이의 CO_2 분압의 차이에 기인된 것이라 생각된다. 실험로 순환 혈액량이 줄고 심장박출량이 감소됨에 따라 전신적인 혈류속도가 감소된다. 이 현상은 심장 대뇌등 주요 장기는 정도가 심하지 않겠으나 전 장기를 통털어서 볼때 정맥혈의 CO_2 의 축적과 pH 값이 떨어지는 것으로 짐작할 수 있다. 정맥혈의 CO_2 분압의 증가는 당연히 O_2 분압의 감소를 동반할 것이므로²⁾ 조직의 산소 결핍을 예측할 수 있다. 조직에 대한 O_2 공급과 CO_2 의 축적을 교정하기 위하여 마땅히 과도환기(hyperventilation)가 뒤따라야 하겠는데 과도환기는 pH의 하강으로 더욱 촉진되었다. 이리하여 동맥혈의 CO_2 분압은 낮으며 O_2 분압은 높을 것이다. 근육조직의 CO_2 분압은 과도환기에도 불구하고 계속하여 높은 것은 근육을 통한 혈액유통량이 적기 때문이며 근육의 산소 결핍은 교정되지 않을 것이며, 운동시와 같이 단위혈액의 O_2 , CO_2 운반량이 매우 커질 것이 예상된다. 폐포환기량을 결정하는데 가장 중요한 화학적 요소인 동맥혈 CO_2 분압이 낮으며 동맥혈 O_2 분압이 높은데 과도환기가 계속되는 것은 경동맥 소체, 대동맥소체 및 연수의 중추 화학 수용기에의 혈류의 정체로 국소 CO_2 분압이 높거나 O_2 분압이 낮거나 pH가 낮아졌기 때문인 것이다.²⁾

운동을 할 때에는 조직의 신진대사가 촉진되어 O_2 소모와 CO_2 생성이 증가하는데 대하여 과도환기로 동맥혈의 O_2 , CO_2 분압을 일정하게 유지하며 심장박출량을 증가하고 근육의 혈류량을 증가하며 동맥혈 정맥혈의 O_2 , CO_2 함유량의 차이를 늘려 보상하는데 반하여, 속크 때에는 조직의 대사과정이 증가되지는 않으나 근육을 통한 혈액 유통량이 감소하여 상대적으로 근육의 O_2 결핍과 CO_2 정체가 일어나므로 이에 대처하기 위하여 과도환기에 의하여 동맥혈 CO_2 분압을 낮추고 O_2 분압을 높임으로써 순환 혈액량의 감소를 보상하려는 노력이 보인다.

근육을 관류한 정맥혈은 근육세포를 둘러싸는 세포외액의 산-염기 상태를 대변하는 것으로 정맥혈의 pH는 그림 1에서 보는 바와 같이 신한 산혈중 증후를 보인다. 정상 혈액의 완충곡선(buffer curve)과 비교하여 보면 단순히 CO_2 분압 증가에 의한 H_2CO_3 으로의 적정과는 달리 HCO_3^- 농도의 감소를 보인다. 이것은 근 세포로부터의 젖산계 강산 혹은 H^+ 의 누출이 아니면 HCO_3^- 의 세포내로의 이동으로 보아야 할 것이다. 즉 근육세포 주변의 세포외액은 호흡성 산증과 대사성 산증이 합병되어 심한 산증이 유발되었다. CO_2 축적도 그러하거나 세포내 강산은 O_2 결핍에 의한 무기적 대사에 기인된 것으로 세포외액과 비교하여 세포내액의 산도는 더욱 증가될 것으로 예측된다. 속크 전후의 pH를 비교할때 세포외액에서는 pH 7.34에서 7.06으로 떨어졌고 세포내액은 6.91에서 6.75로 떨어졌다. H^+ 농도로 볼때 세포내액은 46 nM/L에서 87 nM/L로 증가되며 세포내액은 126 nM/L에서 177 nM/L로 증가되었다. 세포내외의 H^+ 농도경사를 보면 80 nM/L에서 90 nM/L로 변화하였으나 통계적으로 유의한 변화는 아니었다. 다만 속크에 빠진후 세포내의 산-염기 상태가 세포외에도 쉽게 반영이 되는 것은 염산 주입에 의한 대사성 산증을 유발한 실험과 큰 차이가 없다.^{2, 3, 4)}

총괄 및 결론

5,5 dimethyl-2,4-oxazolidinedione (DMO)법에 의하여 속크에 빠진 개 근육세포의 세포내 pH를 측정하였다.

1. 피를 많이 잃을수록, 속크 상태에서 오래 머물러 있을수록 세포내 pH와 세포의 pH는 더욱 낮아졌다.
2. 속크에 빠진 후 정맥혈의 pH는 7.32에서 7.04로 크게 감소되는데 반면 동맥혈의 pH는 정맥혈의 pH와 비교하여 변동이 적으며 동맥혈-정맥혈의 pH 차이는 확대되었다. 과도환기에 의하여 동맥혈의 CO_2 분압은 34에서 15 mmHg로 감소되었으나 정맥혈의 그것은 45에서 59 mmHg로 높아졌다. 정맥혈과 평형상태를 이루는 세포외액의 pH 값이 낮아지는 것은 CO_2 분압이 높아진 이 유만이 아니며, 세포의 HCO_3^- 농도가 23.9에서 16.5 mmHg로 감소하는 사실로부터 이 실험기간 동안에 세포내에서 젖산계 강산 혹은 H^+ 이 누출되었거나 세포외 HCO_3^- 이 세포내로 누입된 것을 시사하였다.
3. 속크때의 말초 순환장애에 의한 조직의 O_2 결핍과 CO_2 축적에 대응하는 보상반응으로 심한 과도환기에 의하여 동맥혈 CO_2 분압을 되도록 낮추고 O_2 분압을 크게 높임으로써 보상하려는 노력이 보였다.

4. 세포내 pH의 하강, CO₂ 분압 증가, 변화 없는 HCO₃⁻ 농도는 세포내에서의 산의 과잉생성을 의미하며 세포외액과 비교하여 HCO₃⁻ 농도 감소가 적은 것은 세포내에 HCO₃⁻ 이외의 완충제가 많기 때문이다.

5. 속크에 빠진 개 근육의 세포내 pH는 6.91에서 6.75로 세포외의 pH는 7.34에서 7.06으로 떨어졌으며 세포내 H⁺ 농도는 126 nM/L에서 177 nM/L로, 세포외의 그것은 46 nM/L에서 87 nM/L로 증가되었으므로 세포내외의 H⁺의 농도경사는 변화가 없었다. 이것은 산소 결핍에 의하여 생성된 젖산이 세포막을 쉽게 투과되어 세포외의 산-염기 상태에 영향을 줄 수 있기 때문이다.

AUTHORS' ABSTRACT

Intracellular pH During acute Hemorrhagic Shock

Woo Gyeum Kim, Jai Sung Lee

Department of Physiology, College of Medicine
Seoul National University

Intracellular pH was determined by distribution of 5,5-dimethyl-2,4-oxazolinedione (DMO) in skeletal muscle of dogs maintained in hemorrhagic shock.

1. The more the blood has been bled, and the longer the animals were maintained in hemorrhagic shock, the lower the pH of extracellular and intracellular fluid.
2. Venous blood pH decreased drastically from 7.32 to 7.04, however, arterial blood pH changed less than those of venous blood from 7.38 to 7.28, consequently, A-V differences on pH were enlarged. By the effect of hyperventilation, arterial P_{CO2} decreased from 34 mmHg to 15 mmHg, on the contrary, venous blood P_{CO2} increased from 45 mmHg to 59 mmHg. by the decreased blood flow through skeletal muscles.

Decrement of pH in venous blood which is equilibrated with extracellular fluid was not consistent with the increment in P_{CO2}, this has been verified by the decrement of venous bicarbonate ion concentration. These effects were in the direction that would be expected from the distribution of lactic acid, H⁺ and/or HCO₃⁻ across cell membrane inward or outward.

3. In order to compensate for high tissue P_{CO2} and low tissue P_{O2} in hemorrhagic shock, animals raised arterial P_{O2} and lowered arterial P_{CO2} by hyperventilation. This might be the only way to compensate peripheral circulatory insufficiency.
4. Decreased intracellular pH, and negligible changes on intracellular bicarbonate ion concentration in spite of increased P_{CO2} represent increased production of strong acid intracellularly, and higher buffer contents in intracellular space than those of extracellular space.

REFERENCES

1. Brown, E. B., Jr., and Goott, B.: *Intracellular hydrogen ion changes and potassium movement. Am. J. Physiol.* 204: 765, 1963.
2. Waddell, W. D., and Butler, T. C.: *Calculation of intracellular pH from distribution of 5,5-dimethyl-2,4-oxazolinedione (DMO): Application to skeletal muscle of the dog. J. Clin. Invest.* 38: 720, 1959.
3. E. B. Brown, Jr., Woo Gyeum Kim, and F. A. Moorhead, Jr.: *Intracellular pH during metabolic acidosis of intracellular and extracellular origin. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 126: 595 1967.
4. Woo Gyeum Kim and E. B. Brown, Jr.: *Potassium transfer with constant extracellular pH. J. Lab. and Clin. Med.* 71: 678-685, 1968.
5. Bradley, A. F., Stupfel, M., and Severinghaus, J. W.: *Effect of temperature on P_{CO2} and P_{O2} of blood in vitro. J. Appl. Physiol.* 9:201, 1956.
6. Clausen, D. F.: *Studies on the determination of inulin and Evan's Blue in blood and tissues, Ph. D. Thesis, Minneapolis, 1955, University of Minnesota.*
7. Jacobson, E. D.: *A Physiological Approach to Shock. New Eng. J. Med.* 278: 834-838, 1968.
8. Forster, R. E.: *Exchange of Gases between alveolar and pulmonary capillary blood. Pulmonary diffusion capacity. Physiol. Rev.* 37: 391 1957.
9. Comroe, J. H., Jr.: *The peripheral chemoreceptor. Handbook of Physiology Sec. 3. Respiration Vol. I. (Washington D. C. Am. Physiol. Soc. 1964) pp 557-584.*