

산소결핍을 동반한 급성 호흡성 산증

Acid-Base Changes of Acute Hypoxic Respiratory Acidosis in Rabbits

서울대학교 의과대학 생리학교실

金 祐 謙 · 金 典 · 黃 尙 賢

머 리 말

인체를 비롯하여 각종 실험동물에서 급성 혹은 만성으로 동맥혈 P_{CO_2} 를 증가시켰을 때의 세포외액의 산-염기 반응에 대하여 많은 실험 보고가 있었다(Cohen, 1964; Giebisch, 1955; Nichols, 1958; Polak, 1961; Schwartz, 1965).

그리고 급성 호흡성 산증에서, 시험관내에서 혹은 생체내에서의 세포 내외의 산-염기 관계도 상당히 규명되어 있다(Adler, 1965 a,b; Schloerb, 1967; Waddell, 1959). 또 신장 외적 산-염기 반응과(Giebisch, 1955) 호흡성 산증에 대한 신성 보상 반응도 대략 밝혀져 있다(Carter, 1959).

그러나 실제로 폐기능의 장애로 호흡성 산증이 유발될 때에는 호흡성 산증 단독으로서가 아니라 동맥혈 P_{CO_2} 의 증가와 함께 반드시 동맥혈 P_{O_2} 의 감소가 수반된다.

급성으로 동맥혈 P_{CO_2} 가 높아지면 혈액의 pH는 떨어지며, 혈장 HCO_3^- 농도는 급히 상승한다. 후자는 주로 혈액 내에서의 완충작용에 의해 일어난다.

만약 호흡성 산증이 충분히 오랜 시간 동안 지속되면 이차적 신성 반응으로 혈장 HCO_3^- 농도는 더욱 더 높아진다. 더우기 생체 내에서 급성 호흡성 산증에서 일어나는 시초의 혈장 HCO_3^- 농도 증가는 같은 혈액이 시험관 내에서 일어나는 증가보다 적다(Shaw, 1932).

위에서 지적한 바와 같이 실제로 생체에서 호흡성 산증이 발생될 때에는 언제나 산소결핍을 동반한다. 그런데 혈색소가 산소화되면 혈색소는 더욱 강한 산이 되며 환원되면 더욱 약한 산이 된다(Davenport, 1969). 그러므로 시험적으로 동맥혈 P_{CO_2} 만을 높인 경우와 산소결핍과 호흡성 산증이 같이 유발되는 경우는 혈액

의 산-염기 상태에 대해 혈색소의 환원 효과와 P_{CO_2} 증가 효과의 상반되는 이중 효과를 가져올 것이다. 저자는 이 이중 효과가 단순 호흡성 산증과 어떻게 다른가를 보려고 하였다.

실 험 방 법

체중 2.1~2.5kg의 토끼를 30 mg/kg의 Seconal로 마취하여 고정대에 고정하였다. 경동맥을 노출하여 우측 경동맥에 동맥 카테터를 삽입하였다. 이를 통해 대조 혈액을 채취한 후 용적 50,000 cm^3 의 기밀 나무상자에 넣고 동맥카테터 스톱콕크 끝을 상자 밖으로 나오게 한 다음 헤파린으로 카테터 뿐만 아니라 토끼전신을 항응고 처리하였다. 상자 윗면은 비닐막으로 덮어 토끼의 모습이 보이게 하였고, 상자 위 비닐막을 완전히 밀봉하였다.

혈액의 pH와 P_{CO_2} 는 동맥혈을 채취한 직후 37°C로 유지한 pH-전극, P_{CO_2} -전극으로 측정하였다(Corning Model, 161). 나머지 혈액은 원심분리하여 화염 광도기(Corning Model, 430)로 Na^+ 과 K^+ 농도를 측정하였다.

HCO_3^- 농도는 H_2CO_3 - HCO_3^- 계의 pK값을 6.10, CO_2 의 혈장 용해도 계수(α)를 0.0301로 하여 Henderson-Hasselbalch식에 의하여 계산하였다.

토끼를 밀폐된 상자 속에 넣기 전에 채혈한 혈액을 대조 혈액으로 하고 토끼가 기밀 상자 속 공기를 호흡함에 따라 방 속 P_{O_2} 는 떨어지며 P_{CO_2} 는 증가한다. 이리하여 30분~21시간에 이르는 동안 밖에 유도한 동맥 카테터로부터 동맥혈을 채취하여 토끼의 산-염기 상태를 측정하였고 방 속 공기의 산소 및 탄산가스 분압도 측정하였다.

실 험 성 적 및 고 찰

본 연구는 1977년도 문교부 정책과제 연구비와 CMB 연구비(74-332-6)로 수행되었음.

실험동물이 밀폐된 일정한 양의 공기로 호흡하므로

시간이 경과함에 따라 방 속 공기 산소분압은 떨어지며 탄산가스 분압은 높아진다. 산소결핍을 동반하는 토끼의 급성 호흡성 산증의 성적을 표시한 것이 그림 1이다. 토끼 4~7의 성적에서 보듯이 방 속 공기 P_{O_2} 는 포물선 상으로 감소하며, P_{CO_2} 는 포물선상으로 증가하였다. 따라서 방 속에 머무는 시간이 경과함에 따라 토끼의 동맥혈 P_{CO_2} 가 증가하였다.

그러나 방 속에 머무는 시간이 오래 경과된다고 하여 동맥혈 P_{O_2} 는 쉽게 감소하지 않았다.

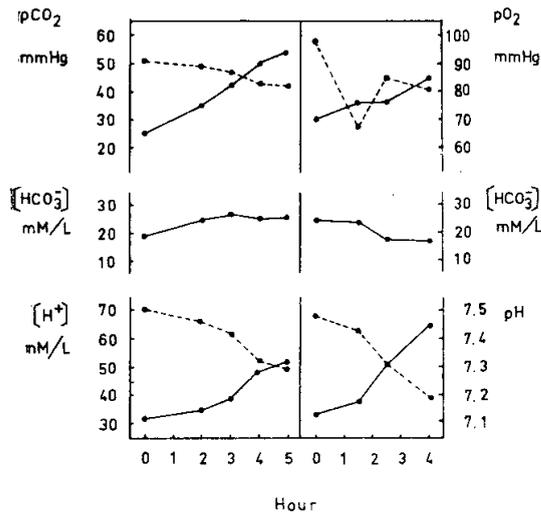


Fig. 1. Sequential changes of P_{CO_2} , $[HCO_3^-]$ and pH during the development of hypoxic hypercapnia in rabbits.

토끼 1은 체중이 2.2 kg이며 2시간 30분 동안 상자 속에 머물렀던 토끼이다. 이 토끼는 동맥혈 P_{CO_2} 가 과히 높아지지 않은 대신 동맥혈 P_{O_2} 가 다른 토끼보다 더 감소되었다. 대조 혈액의 산-염기 성적과 30~50분의 산-염기 성적에 큰 차이가 있지만 이것은 이 토끼만의 변화로서 30~50분 사이의 성적들은 큰 변화가 없다. 그러면서 대조 혈액에 비하여 대사성 산증의 경향을 보이는 것은 산소결핍 때문이 아닌가 생각된다.

토끼 2는 몸무게가 2.1 kg로서 4시간동안 밀폐되었던 토끼의 산-염기 성적이다. 동맥혈 P_{CO_2} 는 27 mmHg에서 50 mmHg로 증가하였으나 동맥혈 P_{O_2} 는 호흡수의 증가로 말미암아 오히려 증가되기도 하였다. 그러나 마침내 중등도의 산소결핍 상태를 보이며 82 mmHg로 떨어졌었다. 혈액의 pH는 7.52에서 점차 감소하여 7.40으로 떨어졌고 H^+ 농도는 점차 증가하였다. 이때 HCO_3^- 농도는 점차 감소의 경향을 나타내는 것으로

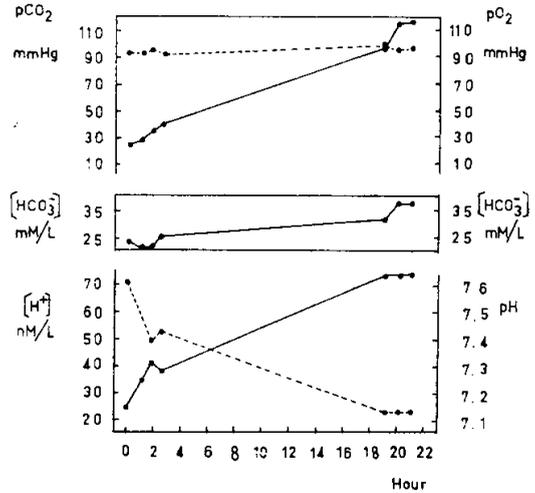


Fig. 2. Sequential changes of P_{CO_2} , $[HCO_3^-]$ and pH during the development of hypoxic hypercapnia in rabbit.

보아 이 토끼는 분명히 P_{CO_2} 의 증가에도 불구하고 HCO_3^- 은 오히려 소실됨으로써 대사성 산증의 경향을 밟았다. 이것은 산소결핍에 의하여 비탄산계 고정산의 축적에 기인한 것이리라 믿어진다.

토끼 3은 폐쇄된지 1시간 후의 성적으로서 동맥혈 P_{CO_2} 의 증가, pH의 하강, 혈장 HCO_3^- 농도의 증가등 급성 호흡성 산증의 모든 조건을 갖추고 있다.

토끼 4는 21시간 동안 폐쇄되었던 토끼의 성적으로서 상자 속 공기의 P_{CO_2} 는 2 mmHg에서 68 mmHg로 증가되었고, P_{O_2} 는 147 mmHg에서 96 mmHg로 감소하였었다. 동맥혈 P_{CO_2} 는 24 mmHg에서 116 mmHg로 크게 증가하였고, pH는 7.61에서 7.13으로 떨어지며 H^+ 농도는 25 nM/L에서 74 nM/L로 무려 3 배가 증가하였다. 이 토끼의 혈장 HCO_3^- 농도는 23.3 mEq/L에서 37.3 mEq/L로 증가되었었다. 그런데 이 토끼의 동맥혈 P_{O_2} 는 94에서 92, 98, 96 등 거의 변동이 없으며 산소결핍의 증후가 보이지 않았다. 그리하여 그림 3의 pH- HCO_3^- 그림에서 보는바 같이 급성 호흡성 산증 증후만을 나타내었다.

토끼 1, 토끼 2에서 볼 수 있는 바 호흡성 산증과 대사성 산증이 합병되어 있는 반면 이 토끼에서는 오히려 호흡성 산증 증후만 나타남은 아마 토끼 1과 2에서는 중등도의 산소결핍증이 있는데 대해 이 토끼에서는 산소결핍이 없으므로 락트산 등 고정산의 축적이 거의 없기 때문인 것으로 믿어진다.

Table 1. Changes in acid-base balances and electrolytes concentration during acute hypoxic respiratory acidosis in rabbits.

Rabbit	Time	Na ⁺ (mM/L)	K ⁺ (mM/L)	HCO ₃ ⁻ (mM/L)	H ⁺ (nM/L)	pH	P _{O₂} (mmHg)	P _{CO₂} (mmHg)	chamber		R.R (/min)
									P _{O₂} (mmHg)	P _{CO₂} (mmHg)	
2.2 kg	0:00	144	2.6	27.7	27.5	7.56	95	32			35
	0:30	138	2.5	15.4	41.7	7.38	95	27			37
	1:30	137	3.2	13.6	49.0	7.31	97	28			47
	2:00	141	3.7	18.4	47.9	7.32	84	37			39
	2:30	145	3.6	16.7	51.3	7.29	82	36			43
2.1 kg	0:00	140	2.8	21.4	30.2	7.52	87	27			36
	1:00	146	2.9	17.7	32.4	7.49	104	24			42
	2:00	137	3.6	18.7	33.1	7.48	92	26			52
	2:30	138	3.4	11.0	38.9	7.41	109	18			55
	3:00	142	3.9	8.3	37.2	7.43	145	13			58
	4:00	140	4.4	29.9	39.8	7.40	82	50			67
2.6 kg	0:00	146	5.4	13.6	45.7	7.34	100	26	147	2	41
	1:00	147	4.9	18.3	46.8	7.33	103	36	132	19	57
2.5 kg	0:00	138	3.8	23.3	24.5	7.61	94	24	147	2	45
	1:00	138	3.4	20.2	33.1	7.48	93	28	130	18	69
	1:45	136	3.6	20.5	40.7	7.39	95	35	123	23	84
	2:30	140	4.3	25.1	38.0	7.42	92	40	114	30	77
	19:00	138	9.3	31.2	74.1	7.13	98	97	97	49	58
	20:00	136	8.6	37.0	74.1	7.13	95	115	95	63	59
	21:00			37.3	74.1	7.13	96	116	96	68	34
2.5 kg	0:00	143	2.9	18.8	31.6	7.50	91	25	148	0	36
	2:00	140	3.1	24.1	34.7	7.46	89	35	126	19	60
	3:00	144	3.7	26.3	38.0	7.42	87	42	116	29	71
	4:00	148	3.7	24.9	47.9	7.32	83	50	106	38	72
	5:00	154	4.9	25.1	51.3	7.29	82	54	100	43	77
2.2 kg	0:00	147	3.0	24.0	33.1	7.48	98	30	148	1	35
	1:30	149	3.1	23.2	37.2	7.43	67	36	129	16	75
	2:30	159	3.4	17.2	50.1	7.30	85	36	121	22	75
	4:00	134	3.2	16.7	64.6	7.19	81	45	118	29	90
2.1 kg	0:00	144	3.2	26.6	26.9	7.57	91	30	145	1	38
	1:30	140	3.8	22.1	38.9	7.41	75	36	116	25	52

토끼 5는 체중이 2.5 kg으로 5시간 동안 폐쇄된 토끼의 산-염기 성적이다. 방 속 공기의 P_{CO₂}는 0 mmHg에서 43mmHg로 증가되었고 P_{O₂}는 148 mmHg에서 100 mmHg로 떨어졌었다. 동맥혈 P_{CO₂}는 25 mmHg에서 54 mmHg로 증가되었으며 pH는 7.50~7.29로 감소되었다. 그리하여 H⁺ 농도는 32 nM에서 51 nM로 증가되었고 혈장 HCO₃⁻ 농도는 18.8 mEq/L에서 25.1 mEq/L로

증가하였다. 이 토끼에서는 동맥혈 P_{O₂}는 91에서 82로 떨어졌으나 토끼 1, 2에서 보듯이 두드러진 대사성 산증의 경향은 볼 수가 없었다.

토끼 6은 2.2 kg로서 4시간 동안 폐쇄된 상태에서의 산-염기 성적이다. 방 속 P_{CO₂}는 1 mmHg에서 29 mmHg로 증가하였고 P_{O₂}는 148 mmHg에서 118 mmHg로 감소하였다. 그사이 동맥혈 P_{CO₂}는 30 mmHg에서 45 mm

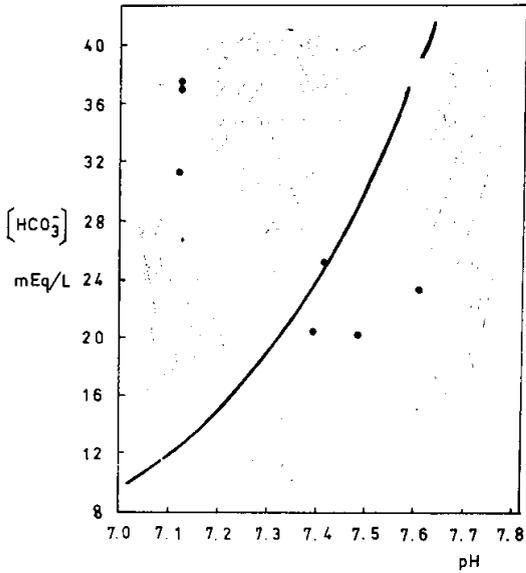


Fig. 3. Sequential changes of acid-base data illustrated in pH-bicarbonate diagram during acute hypoxic hypercapnia in rabbit.

Hg로 증가되며 pH는 7.48에서 7.19로 감소되고 H^+ 농도는 33 nM/L에서 65 nM/L로 증가하였다. 이때 혈장 HCO_3^- 농도는 24.0 mEq/L에서 16.7 mEq/L로 감소하였다. 이 성적을 pH- HCO_3^- 그림에 점 찍어보면 대사성 산증과 호흡성 산증이 합병된 모습이 완전히 드러난다. 이것은 동맥혈 P_{O_2} 가 98 mmHg에서 67~85 mmHg로의 감소에 의한 산소결핍증에 기인되는 고정산의 축적이 그 원인일 것이다.

토끼 7은 2.1 kg로서 1시간 30분 동안 밀폐되었었다. 방속 공기의 P_{CO_2} 는 1 mmHg에서 25 mmHg로 증가하였고 P_{O_2} 는 145 mmHg에서 116 mmHg로 감소하였다. 이때 동맥혈 P_{CO_2} 는 30에서 36 mmHg로 증가하였고 pH는 7.57에서 7.41로 감소되면서 H^+ 농도는 27 nM/L에서 39 nM/L로 증가하였다. 그런데 이 토끼의 HCO_3^- 농도는 26.6 mEq/L에서 22.1 mEq/L로 감소됨은 동맥혈 P_{CO_2} 의 증가에 대하여 호흡성 산증의 변화와 같이 대사성 산증의 변화 추세를 보인 것이다. 이것은 아마 동맥혈 P_{O_2} 가 91 mmHg에서 75 mmHg로 감소함으로써 고정산이 증가된데 기인할 것이다. 이상과 같이 토끼 1, 2, 6, 7에서는 대사성 산증과 호흡성 산증이 합병된데 대하여 토끼 4, 5에서는 대사성 산증이 합병되지 않았다. 더욱이 토끼 5에서는 동맥혈 P_{O_2} 이 상당히 감소하여 있었으므로 산소결핍만이 대사성 산증의 원인

으로 규명짓기는 어렵다. 다만 토끼 4와 5는 체중이 2.5 kg으로서 다른 토끼와 비교하여 무거우며 스트래스에 대하여 비교적 내력이 강한 이미 잘 성장한 토끼이기 때문이 아닌가 믿어지기도 한다.

이렇듯 중등도 내지 심한 급성 호흡성 산증은 발생 후에 생체기능에 의해 탁월하게 산-염기 조절이 이루어지며, 산소결핍에 대하여는 제한된 방속 공기가운데 산소 소비량이 탄산가스 생산량보다 더욱 큰데도 불구하고 과도환기에 의하여 이를 극복하는 것이 두드러지게 나타나 있다.

방속에 밀폐된 후 2~3 시간 후에 급성 호흡성 산증이 유발되면 호흡이 촉진됨으로써 동맥혈 P_{CO_2} 가 증가되는 반면 P_{O_2} 는 오히려 증가되어 가는 것으로 이를 알 수 있다.

결국 동맥혈 P_{O_2} 80 mmHg 수준 정도까지는 호흡성 산증이 정상 P_{O_2} 에서의 호흡성 산증과 차이를 볼 수 없으며 오히려 산소부족으로 인한 무기적 대사에 의해 비탄산계 고정산 생산이 더욱 큰 문제가 되는 듯하다.

그림 4는 산소결핍을 동반한 급성 대사성 산증 토끼의 동맥혈 P_{CO_2} 와 혈장 HCO_3^- 농도 사이의 관계를 그린 그림이다. 그림 5는 이들의 동맥혈 P_{CO_2} 와 혈장 H^+ 농도 사이의 관계를 그린 그림이다.

산-염기 장애에서 혈장 Na^+ 과 K^+ 의 변화를 보면

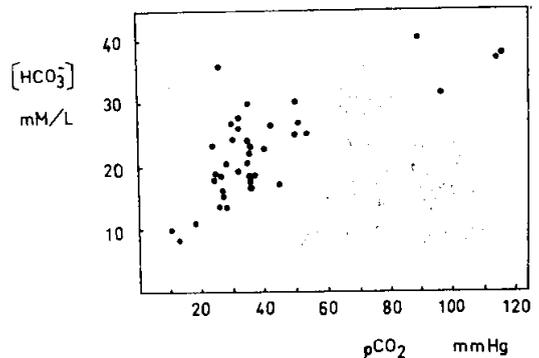


Fig. 4. Steady state relationship between P_{CO_2} and plasma bicarbonate concentration during acute hypoxic hypercapnia in rabbits.

혈장 Na^+ 은 전혀 변화를 보이지 않으며 혈장 K^+ 농도는 호흡성 산증이 유발되면 대사성 산증이 합병되거나 혹은 산소결핍이 있거나에 관계없이 언제나 농도가 증가되었다. 그리고 산증이 심할수록 산증 경과 시간이 오래 경과할수록 혈장 K^+ 농도는 높게 유지되었다.

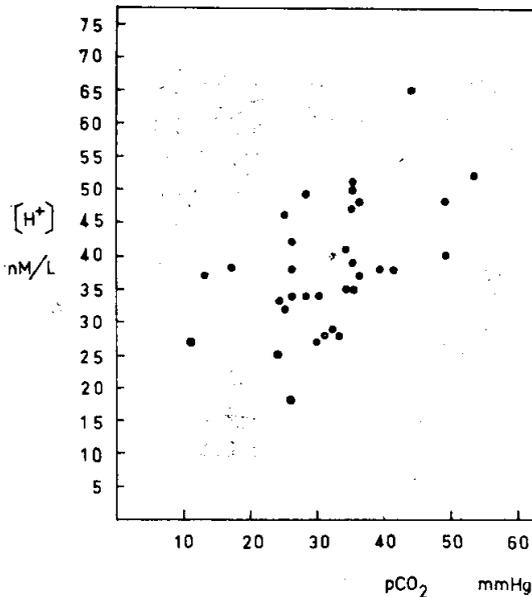


Fig. 5. Steady state relationship between Pco₂ and hydrogen ion concentration during acute hypoxic hypercapnia in rabbits.

완충제로서의 혈색소는 주로 글로빈의 히스티딘 이 미다줄기로서 혈색소가 산소화되면 이미다줄기가 가졌던 H⁺을 유리하여 더욱 강산이 되고 혈색소가 환원되면 이번에는 H⁺을 결합하여 더욱 약산이 된다. 그리하여 pH-HCO₃ 그림에서 산소화혈색소의 탄산에 의한 적정곡선은 환원혈색소의 적정곡선의 좌하방에 위치한다. 물론 혈색소가 산소화 내지는 환원됨으로써 유리 혹은 제거되는 H⁺의 양은 혈색소의 농도 해리도 및 포화도에 의하여 결정될 것이지만 약 0.3 mM/mEq 혈색소이라고 알려져 있다.

산소결핍 토끼의 동맥혈이 나타내는 Po₂의 감소가 적어도 상자 속 Po₂ 80 mmHg 수준까지는 토끼에 있어서 서서히 과도 환기를 함으로써 Po₂ 감소에 대하여 교묘하게 산소결핍에 대체하는 능력을 가짐으로 위에서 말한 산소결핍으로 혈색소가 환원됨으로써 일어나는 알칼리성화 효과는 보잘것 없으리라 믿어진다. 산소결핍에 의한 혈색소의 알칼리성화 효과보다 오히려 산소부족으로 비탄산계 고정산의 생산이 촉진되어 급성 호흡성 산증에 대사성 산증을 동반하게 하는 요인이 더욱 큰듯이 보인다.

비록 이와같이 중등도의 Po₂ 감소에 대하여 과도 환기로 대처할 능력이 있다고는 하나 이 수준보다 더욱 심한 호흡공기 Po₂의 감소에 대하여는 이제는 동맥혈

Po₂가 크게 감소하여 산소결핍 효과가 두드러지게 나타나리라 믿어진다. 그러나 실험동물이 이 이상 그 환경에 지탱할 수 없어 희생됨으로써 더 상세히 관찰하기가 어려웠다.

결 론

폐기능 장애는 언제나 동맥혈 Po₂의 감소와 더불어 동맥혈 Pco₂의 증가가 동반된다. 동맥혈 Pco₂의 증가와 동맥혈 Po₂의 감소는 제가끔 고유의 산-염기 균형에 대한 작용을 가진다. 이들의 복합적인 요소를 밝히기 위하여 토끼를 폐쇄된 방에 가두고 방속 공기의 Po₂가 감소하며, Pco₂가 증가할 때의 산-염기 균형의 변화와 혈장 전해질의 변화를 관찰하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

1. 폐쇄된 방 속 공기의 Po₂는 포물선상으로 감소하며 Pco₂는 포물선 상으로 증가하였다.

동맥혈 Pco₂는 방 속 공기의 Pco₂와 거의 평행하게 변화하여 증가하지만 동맥혈 Po₂는 방 속 공기의 Po₂의 감소와 반드시 평행하게 변화하지 않았다. 그것은 방 속 공기가 중등도의 Po₂의 감소에 이르기까지는 실험동물이 폐포환기량을 증가시킴으로써 동맥혈 Po₂의 감소를 막아 산소결핍 상태를 모면하려고 노력하기 때문이다.

2. 방 속 Pco₂가 증가함에 따라 동맥혈 Pco₂가 증가하여 pH값이 떨어지고 호흡성 산증이 유발되지만 이때 대사성 산증을 동반하는 예도 있었고 동반하지 않는 예도 있었다. 대사성 산증을 동반하는 경우는 동맥혈 Po₂의 감소가 심한 동물일수록 심하였다.

이 실험에서 본 동맥혈 Po₂ 80mmHg 수준의 감소에 의해 일어나는 호흡성 산증은 순수 호흡성 산증과 차이를 볼 수 없었다.

3. 호흡성 산증에서는 대사성 산증을 동반하거나 혹은 산소결핍을 동반하거나에 관계없이 언제나 혈장 K⁺ 농도의 증가를 보였고, 산증이 심할수록 산증기간이 오래 지속될수록 농도가 높게 유지되었다.

—ABSTRACTS—

Acid-Base Changes of Acute Hypoxic Respiratory acidosis in Rabbits

Woo Gyeum Kim, M.D., Jun Kim, M.D. and Sang Ik Hwang, M.D.

Department of Physiology, College of Medicine
Seoul National University

Experimental acute respiratory acidosis is mostly induced by raising simply arterial carbon dioxide tension, clinical respiratory acidosis, however, is usually complicated with hypoxia. To induce hypoxic respiratory acidosis, rabbits were introduced to air tight chamber for few hours to 21 hours. Acid-Base data analyzed were as follows:

1. Breathing in the small chamber, environmental air P_{O_2} decreased and P_{CO_2} increased steadily. Arterial blood P_{CO_2} increased along with the environmental air P_{CO_2} , although arterial blood P_{O_2} did not always decrease with the environmental P_{O_2} . Defense against to the hypoxia in the moderate degree of air P_{O_2} depression was achieved by the hyperventilation.

2. Up to the moderate degree of P_{O_2} depression, hypoxic hypercapnia were not different from hypercapnia without hypoxia, however, the lower the P_{O_2} , the more to be combined with metabolic acidosis, two out of seven respiratory acidosis were not combined with metabolic acidosis at all.

3. Plasma potassium concentration were always elevated whether it is hypoxic, or combined with metabolic acidosis. The increment was more when acidosis is severe and elapsed longer with acidosis.

REFERENCES

- Adler, S., A. Roy and A.S. Relman: *Intracellular acid-base regulation. I. The response of muscle cells to changes in CO_2 tension or extracellular bicarbonate concentration.* *J. Clin. Invest.* 44, 8-20, 1965a.
- Adler, S., A. Roy and A.S. Relman: *Intracellular acid-base regulation. II. The response of muscle cells to changes in CO_2 tension or extracellular bicarbonate concentration.* *J. Clin. Invest.* 44, 21-30, 1965b.
- Carter, N.W., D.W. Seldin and H.C. Teng: *Tissue and renal response to chronic respiratory acidosis.* *J. Clin. Invest.* 38, 949-960, 1959.
- Cohen, J.J., N.C. Brackett and W.B. Schwartz: *The nature of the carbon dioxide curve in the normal dog.* *J. Clin. Invest.* 43, 777-784, 1964.
- Davenport, H.W.: *The ABC of Acid-Base Chemistry.* 5th eds. Univ. Chicago Press. 1969.
- Giebisch, G., L. Berger and R.F. Pitts: *The extrarenal response to acute acid-base disturbances of respiratory origin.* *J. Clin. Invest.* 34, 231, 1955.
- Nichols, G. Jr.: *Serial changes in tissue carbon dioxide content during acute respiratory acidosis.* *J. Clin. Invest.* 37, 1111-1122, 1958.
- Polak, A.G., D. Haynie, R.M. Hays and W.B. Schwartz: *Effects of chronic hypercapnia on electrolyte and acid-base equilibrium. I. Adaptation.* *J. Clin. Invest.* 40, 1223-1237, 1961.
- Schloerb, P.R., G.L. Blackburn and J.J. Grantham: *Carbon dioxide disassociation in potassium depletion.* *Am. J. Physiol.* 212, 953-956, 1967.
- Schwartz, W.B., N.C. Brackett and J.J. Cohen: *The response of extracellular hydrogen ion concentration to graded degrees of chronic hypercapnia. The physiologic limits of the defense of pH.* *J. Clin. Invest.* 44, 291-301, 1965.
- Shaw, L.A. and A.C. Messer: *The transfer of bicarbonate between the blood and tissues caused by alterations of the carbon dioxide concentration in the lungs.* *Am. J. Physiol.* 100, 122-136, 1932.
- Waddell, W.J. and T.C. Butler: *Calculation of intracellular pH from the distribution of 5, 5-dimethyl-2, 4-oxazolinedione(DMO). Application to skeletal muscle of the dog.* *J. Clin. Invest.* 38, 720-729, 1959.