

家兎 및 Rat에서 Norepinephrine, Phenylephrine 및 Clonidine의 昇壓反應에 대한 Verapamil의 影響

申東虎·崔洙亨*

전남대학교 수의과대학

전남대학교 약학대학*

(1988. 1. 20 접수)

Effects of Verapamil on Norepinephrine-, Phenylephrine- and Clonidine-induced Pressor Response in Rabbits and Rats

Dong-ho Shin and Soo-hyung Choi*

College of Veterinary Medicine, Chonnam National University

*College of Pharmacy, Chonnam National University**

(Received Jan. 20, 1988)

Abstract: To examine the selectivity of verapamil, used in the cardiovascular diseases, on alpha-1 and alpha-2 adrenoceptor-induced pressor responses, effects of verapamil on alpha-adrenoceptor agonist-induced pressor responses were investigated in urethane-anesthetized rabbits, spinal rabbits, rats and pithed rats. To evaluate the effects of verapamil on each pressor response induced by norepinephrine, phenylephrine and clonidine, these agonists were previously injected into a ear vein, and then same procedures were performed 1~2 min after treatment with intravenous verapamil.

The results are summarized as follows:

1. Intravenous verapamil produced dose-dependent depressor response in rabbits and rats.
2. Pressor responses to intravenous norepinephrine(10 μ g/kg) and phenylphrine(30 μ g/kg) were inhibited by pretreatment with intravenous verapamil in rabbits and no difference was noted between the degree of both inhibitions of the pressor response by verapamil.
3. Pressor responses to intravenous norepinephrine(3 μ g/kg), phenylephrine(20 μ g/kg) and clonidine(300 μ g/kg) were inhibited by pretreatment with intravenous verapamil in spinal rabbits. No difference was noted between the inhibition of norepinephrine-induced pressor response and that of phenylephrine-induced pressor response by verapamil. The inhibition of clonidine-induced pressor response by verapamil was more prominent than that of norepinephrine- or phenylephrine-induced pressor response.
4. Pressor responses to intravenous norepinephrine(3 μ g/kg) and phenylephrine(10 μ g/kg) were inhibited by pretreatment with intravenous verapamil in rats and no difference was noted between the degree of both inhibitions of the pressor response by verapamil.
5. Pressor responses to intravenous norepinephrine(3 μ g/kg), phenylephrine(30 μ g/kg) and clonidine(100 μ g/kg) were inhibited by pretreatment with intravenous verapamil in pithed rats. No

difference was noted between the inhibition of norepinephrine-induced pressor response and that of phenylephrine-induced pressor response by verapamil. The inhibition of clonidine-induced pressor response by verapamil was more prominent than that of norepinephrine- or phenylephrine-induced pressor response.

These results suggest that verapamil significantly inhibits both pressor responses mediated by alpha-1 and alpha-2 adrenoceptors and the inhibition is greater in alpha-2 adrenoceptor-induced response than in alpha-1 adrenoceptor-induced one, and calcium channel takes part in the process of the pressor response mediated by alpha-1 adrenoceptors as well as alpha-2 adrenoceptors.

緒 論

신경조직의 정보전달은 화학적 전달물질(neurotransmitter, hormone 등)에 의하여 수행되며 그 정보를 수용해야 될 조직이 가지고 있는 receptor가 화학적 전달물질을 認知함으로써 이루어진다. Alquist(1948)는 adrenergic receptor를 alpha와 beta로 나누었으며, Langer(1977, 1974)는 alpha receptor가 synapse의 前에 있는가 後에 있는가에 따라 agonist 및 antagonist에 대한 감수성이 다르다는 것을 발견하여 presynaptic alpha-receptor와 postsynaptic alpha-receptor로 구분하였고, 前者는 교감신경말단에 존재하며 자극에 의한 norepinephrine 유리에 negative feedback으로 작용하고 後者は 효과세포에 존재하며 약물반응을 직접 증대한다고 하였다. 그러나 그 후 약리학적인 연구가 계속되어 postsynaptic receptor 중에도 presynaptic alpha-receptor와 성질이 같은 receptor의 존재가 알려짐으로써 그 선택적인 agonist와 antagonist에 따라 alpha-1과 alpha-2 adrenoceptor로 분류하게 되었으며(Starke, 1981; Timmermans and van Zwieten, 1981), postsynaptic으로 존재하는 alpha-1 및 alpha-2 adrenoceptor의 흥분은 모두 승압반응에 관여한다고 알려졌다(van Zwieten *et al.*, 1983).

세포질 내로의 Ca⁺⁺流入은 여러가지 세포의 기능을 활성화시켜 골격근 및 평활근의 수축, chemotaxis, 내분비 및 외분비선의 분비, 신경전달물질의 유리 등을 일으킨다(Loutzenhiser and van Breemen, 1983). 골격근의 수축은 troponin complex와 Ca⁺⁺과의 결합과 관계가 있으나 평활근 섬유는 골격근과는 달리 troponin complex를 가지고 있지 않은 대신에 Ca⁺⁺이 myosin head의 ATPase를 활성화시킴으로써 수축을 일으키며, Ca⁺⁺에 의한 평활근의 수축은 action potential이나 세포질 내로의 Ca⁺⁺流入을 일으키게 하는 다른 어떠한 자극에 의해 세포질내 Ca⁺⁺농도가 증가하게 될 때 Ca⁺⁺이 골격근 섬유에서의 troponin C와 유사한 calmodulin이란 일종의 단백질과 결합하며, 이 Ca⁺⁺과

결합한 calmodulin이 활성화되어 myosin head의 ATPase, myosinkinase 등을 활성화시켜서 일어난다고 하였다(Guyton, 1986). 또한 혈관평활근 수축에도 Ca⁺⁺이 관여하며(Bou *et al.*, 1983; Bohr, 1973; Somlyo and Somlyo, 1968), alpha-1과 alpha-2 adrenoceptor 흥분으로 일어나는 승압반응은 receptor-operated calcium channel 및 potential-dependent calcium channel을 통하여 일어나는 extracellular Ca⁺⁺ influx와 세포내 저장 Ca⁺⁺ 및 surface bound Ca⁺⁺의 유리에 의한 두 機轉을 통한 cytoplasmic Ca⁺⁺의 증가와 有關하다고 하였다(Eikenburg and Lokhandwala, 1986; Rimele *et al.*, 1983).

現在 calcium channel blocker에 속하는 약물로 verapamil, nifedipine, diltiazem, prenylamine, cinnarizine, flunarizine, nimodipine 및 nicardipine 등이 있으며 이 중 verapamil은 slow Ca⁺⁺ channel을 특이적으로 차단하여 extracellular calcium influx를 억제한다고 알려져 있다(Naylor and Poole-Wilson, 1981; Bayer *et al.*, 1975). 그러나 많은 calcium channel blocker들의 화학적 구조가 서로 다르기 때문에 potential dependent Ca⁺⁺ channel을 차단하는 작용 이외의 다른 작용기전과 작용부위가 있을 수 있다는 보고(Millard *et al.*, 1983; Triggle and Swamy, 1983)도 있다.

最近 alpha-1과 alpha-2 adrenoceptor 증개 반응에 대한 calcium channel blocker의 효과가 연구되고 있으나 이들 대부분이 脊髓破壞白鼠나 剔出血管組織에서만 실험을 실시하였고, 脊髓破壞白鼠에서 calcium channel blocker가 alpha adrenoceptor 증개 승압반응 중 주로 alpha-2 adrenoceptor 증개 승압반응만을 선택적으로 억제한다는 보고(Gerold and Haeusler, 1983; van Zwieten *et al.*, 1983)와 alpha-2 adrenoceptor 증개 승압반응의 억제와 마찬가지로 alpha-1 adrenoceptor 증개 승압반응도 억제한다는 보고(Ruffolo *et al.*, 1984)가 서로 다르며, 剔出血管組織에서도 calcium channel blocker가 주로 alpha-2 adrenoceptor 증개 반응

을 선택적으로 억제한다는 보고(Cavero *et al.*, 1983)와 alpha-1 adrenoceptor 중개 반응도 억제한다는 보고(Stevens and Moulds, 1986; Cooke *et al.*, 1985; Rutledge *et al.*, 1984; Rimele *et al.*, 1983) 등으로 서로 일치하지 않고 있다.

著者は 임상적으로 많이 사용되고 있는 전형적 calcium channel blocker인 verapamil(Hamann *et al.*, 1985; Livesley *et al.*, 1973)을 사용하여, 주로 alpha-1 adrenoceptor를 선택적으로 흥분시키는 phenylephrine(Rutledge *et al.*, 1984; van Zwieten *et al.*, 1983), alpha-2 adrenoceptor를 선택적으로 흥분시키는 clonidine(de Mey and Vanhoutte, 1981) 그리고 alpha-1과 alpha-2 adrenoceptor를 비슷하게 흥분시키는 norepinephrine(Kobinger, 1986)에 의한 家兎 및 rat에서의 승압반응에 대한 영향을 검토하여 verapamil이 alpha-1과 alpha-2 adrenoceptor 중개 승압반응 중 어느쪽에 더 선택적으로 작용하는가를 調査하였다.

材料 및 方法

家兎에서의 실험: 家兎(1.8~2.2kg) 24마리를 암수 구별없이 사용하였고, 이들 중 12마리는 urethane(1g/kg, 皮下) 마취하에 호흡을 용이하게 하기 위하여 氣管 cannula를 삽입하고 실험에 사용하였으며 이를 본 실험에서는 全身家兎라 칭하였다. 家兎 12마리는 脊髓를 第 1, 2 頸椎의 높이에서 離斷하고 인공호흡하에서 실험하였으며 이를 본 실험에서는 脊髓離斷家兎라 칭하였다.

혈압은 일측 後肢의 股動脈에 heparin(400 IU)이 들어있는 생리적 식염수액으로 채워진 polyethylene tube(內徑 1mm)를 삽입하고, 이를 pressure transducer(P 1000 B, Narco)에 연결하여 physiograph(MK-III, Narco)에 기록하였다.

약물의 투여는 일측 耳靜脈을 통하여 주사하였고 1회 주사량은 0.5~1ml/kg 以內로 하였다.

Rat에서의 실험: 200~250g의 rat(Sprague Dawley系) 25마리를 암수 구별없이 사용하였고 이들 중 9마리는 urethane(1.2g/kg, 腹腔) 마취하에서 호흡을 용이하게 하기 위하여 氣管 cannula를 삽입하고 실험에 사용하였으며, 이를 본 실험에서는 whole rat라 칭하였다. Rat 16마리는 인공호흡하에서 일측 眼窩로부터 消息子(直徑 1.8mm)를 大後頭孔을 통해 spinal canal內에 삽입하여 第 8~10 胸髓까지를 破壞한 後 혈압이 일정하게 유지될 때 실험하였으며(Gillespie *et al.*, 1970), 이를 본 실험에서는 pithed rat라 칭하였다.

혈압은 일측 頸動脈에 heparin(400 IU)이 들어있는

생리적 식염수액으로 채워진 polyethylene tube(內徑 0.5mm)를 삽입하고 이를 pressure transducer(P 1000 B, Narco)에 연결하여 physiograph(MK-III, Narco)에 기록하였다.

약물의 투여는 일측 頸靜脈에 삽입하여 놓은 polyethylene tube(內徑 0.5mm)를 통하여 주사하였으며 1회 주사량이 0.05ml/100g을 초과하지 않게 하였다.

혈압은 평균혈압(擴張期血壓+1/3 脈壓)으로 표기하였고, 약물에 의해서 변동된 최대 또는 최소 혈압치를 원혈압에 대한 百分率로 환산하여 평균±S.E.로 나타냈다.

Norepinephrine(NE), phenylephrine(PE) 및 clonidine의 승압효과에 대한 verapamil의 영향을 보는 실험에서는 3 약물에 의한 원래의 승압효과를 100으로 잡고, 원래의 승압효과에 대한 verapamil後의 3 약물에 의한 승압효과를 %로 나타냈으며 먼저 norepinephrine, phenylephrine 및 clonidine을 투여하여 승압반응을 관찰하였고 이어 verapamil 투여 약 1~2분 후에 norepinephrine, phenylephrine 및 clonidine을 투여하여 승압반응을 서로 비교하였다.

사용한 약물은 verapamil HCl(Sigma), clonidine HCl(Sigma), phenylephrine HCl(Sigma), norepinephrine bitartrate(Sigma)였으며, norepinephrine과 phenylephrine은 pH 4.0의 0.9% 식염수에 용해하여 사용하였고 나머지 약물은 모두 0.9% 식염수에 용해하여 사용하였다. 각 실험군 간의 有意性 檢정에는 Student's t-test를 사용하였다.

結 果

정맥내 verapamil의 효과

全身家兎: 정맥내 verapamil은 10μg/kg 투여로 혈압하강(4.5±1.12%)을 일으키기 시작하였으며 1mg/kg(41.6±1.84%)까지 그 하강 정도는 용량의존적이었다(Fig. 1). 혈압하강은 투여 약 1분후 최대하강을 보인 후 회복되기 시작하였으며 비교적 大量(300μg, 1mg/kg)에서는 원혈압수준으로 회복하는데 약 60분이 걸렸다(Fig. 1).

Whole rat: 정맥내 verapamil 3μg/kg 투여로 혈압하강(1.3±0.88%)을 일으키기 시작하였으며 1mg/kg(49.8±2.06%)까지 그 하강 정도는 용량의존적이었다(Fig. 1). 혈압하강은 투여 약 1분후 최대하강을 보인 후 회복되기 시작하였으며, 全身家兎에서 보다 빨리 회복되는 경향을 보였다(Fig. 1).

全身家兎에서 norepinephrine과 phenylephrine의 승압반응에 대한 정맥내 verapamil의 영향: 정맥내 NE

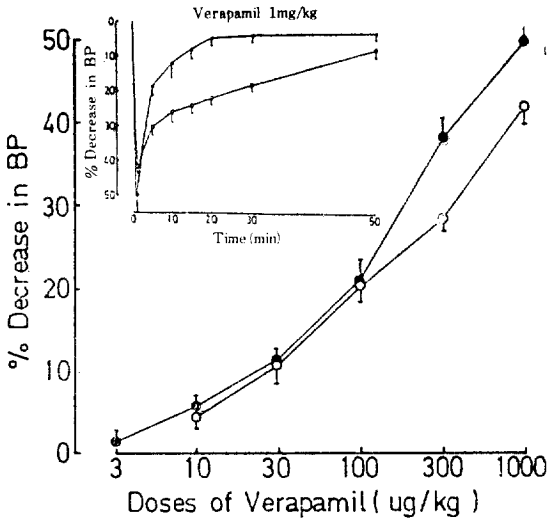


Fig. 1. Dose-hypotensive response curves to intravenous verapamil in rabbits (open circle) and rats (closed circle). Each point represents the mean \pm SEM of 5~6 animals. Insert: Time-course of the hypotensive effect induced by intravenous verapamil in rabbits and rats.

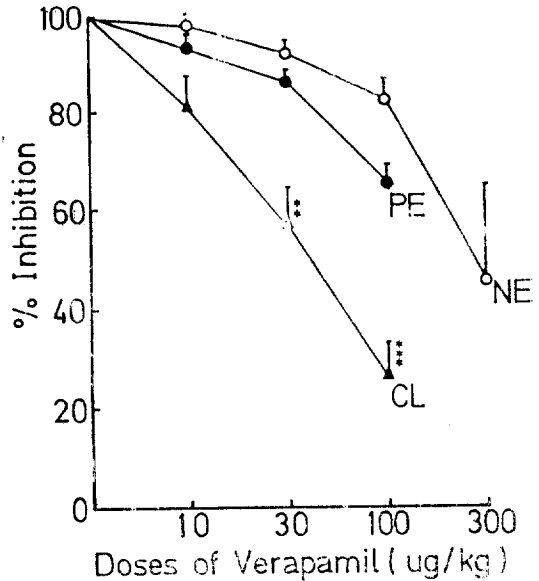


Fig. 3. The effect of verapamil on intravenous PE (20 μ g/kg)-, NE(3 μ g/kg)- and clonidine(300 μ g/kg)-induced pressor responses in spinal rabbits. Each point represents the mean \pm SEM of 4~7 animals. Significant differences from the PE-induced pressor response curve are indicated by** (p<0.01) and*** (p<0.001).

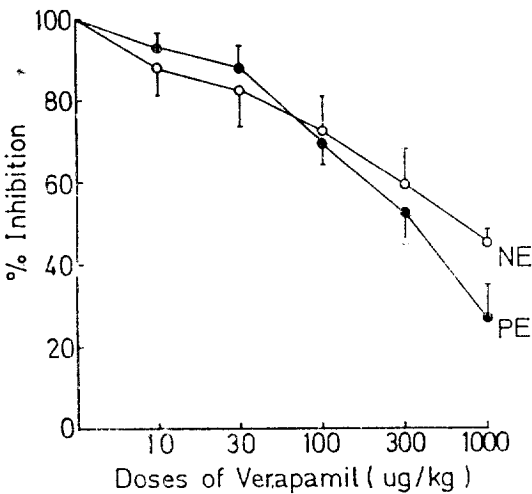


Fig. 2. The effect of verapamil on intravenous PE (30 μ g/kg)- and NE(10 μ g/kg)-induced pressor responses in rabbits. Each point represents the mean \pm SEM of 4~6 animals. Original pressor response to drugs was taken as 100 and "% Inhibition" was obtained by following equation. % Inhibition=(the pressor response after verapamil \div the original response) \times 100.

10 μ g/kg의 투여는 47.5 \pm 6.25mmHg의 혈압상승을 나타냈으며, 이 승압반응은 정맥내 verapamil 10 μ g/kg 투여 후 88 \pm 6.36%로 억제되기 시작해서 100 μ g/kg의 증가에 따라 억제 정도가 점차 커졌으며 1mg/kg 투여 후에는 45.5 \pm 2.40%까지 억제되었다(Fig. 2).

정맥내 PE 30 μ g/kg의 투여는 39.5 \pm 3.66mmHg의 혈압상승을 보였으며 이 승압반응은 정맥내 verapamil 10 μ g/kg 투여 후 93.2 \pm 3.12%로 억제되기 시작해서 1mg/kg 투여 후에는 27.5 \pm 7.23%까지 억제되었다(Fig. 2). 그러나 verapamil 투여 후 NE 승압반응의 억제와 PE 승압반응의 억제 간에는 有意한 차이가 없었다.

脊髓離斷家兔에서 norepinephrine, phenylephrine 및 clonidine의 승압반응에 대한 정맥내 verapamil의 영향: 정맥내 NE 3 μ g/kg 투여로 64.4 \pm 4.31mmHg의 혈압상승을 나타냈으며 이 승압반응은 정맥내 verapamil 10 μ g/kg 투여 후 98 \pm 0.84%로 억제되기 시작해서 100 μ g/kg의 증가에 따라 억제정도가 점차 커졌고, 300 μ g/kg 투여 후에는 45.3 \pm 19.5%까지 억제되었다(Fig. 3).

정맥내 PE 20 μ g/kg 투여는 54.8 \pm 1.38mmHg의 혈압상승을 보였으며 이 승압반응은 정맥내 verapamil 10 μ g/kg 투여 후 93.3 \pm 2.14%로 억제되기 시작해 30

$\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여 후 $86 \pm 1.68\%$ 로 억제되었으며, $100\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여 후의 최대억제는 $65.3 \pm 3.45\%$ 였다(Fig. 3).

정맥내 clonidine $300\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 투여 후 $43.6 \pm 6.02\text{mmHg}$ 의 혈압상승을 나타냈으며, 이 승압반응은 정맥내 verapamil $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여 후 $81.1 \pm 6.04\%$ 로 억제되기 시작해서 $30\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여 후 $57.3 \pm 7.19\%$ 로 억제되었고, $100\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여 후의 최대억제는 $26.6 \pm 6.34\%$ 였다.

Clonidine 승압반응의 억제와 NE 승압반응의 억제 간에는 verapamil $10, 30, 100\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여 후 모두 有意한 차이가 있었으며 ($p < 0.05$, $p < 0.001$, $p < 0.001$), clonidine 승압반응의 억제와 PE 승압반응의 억제 간에도 verapamil $30, 100\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여 후 각각 有意한 차이가 있었다(Fig. 3). 그러나 NE 승압반응의 억제와 PE 승압반응의 억제 간에는 verapamil $100\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여 후에만 차이가 있었다($p < 0.05$).

Whole rat에서 norepinephrine과 phenylephrine의 승압반응에 대한 정맥내 verapamil의 영향: 정맥내 NE $3\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여로 $49.8 \pm 6.36\text{mmHg}$ 의 혈압상승을 나타냈으며, 이 승압반응은 정맥내 verapamil $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여 후 $94.3 \pm 4.52\%$ 로 억제되기 시작해서 $1\text{mg}/\text{kg}$ 투여 후에는 $34.0 \pm 5.12\%$ 까지 억제되었다(Fig. 4).

정맥내 PE $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여는 $36.5 \pm 1.85\text{mmHg}$ 의 혈압상승을 보였으며, 이 승압반응은 정맥내 verapamil $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여 후 $90.0 \pm 2.52\%$ 로 억제되기 시작해서 $1\text{mg}/\text{kg}$ 투여 후에는 $30.0 \pm 0.91\%$ 까지 억제되었다(Fig. 4). Verapamil 투여 후 NE 승압반응의 억제와 PE 승압반응의 억제 간에는 有意한 차이가 없었다.

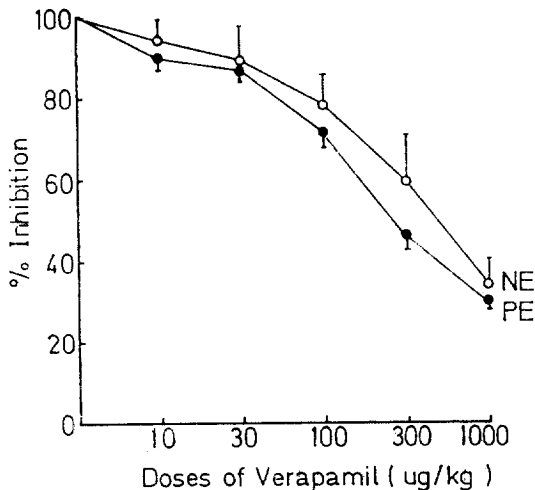


Fig. 4. The effect of verapamil on intravenous PE ($10\mu\text{g}/\text{kg}$)- and NE ($3\mu\text{g}/\text{kg}$)-induced pressor responses in rats. Each point represents the mean \pm SEM of 4 animals.

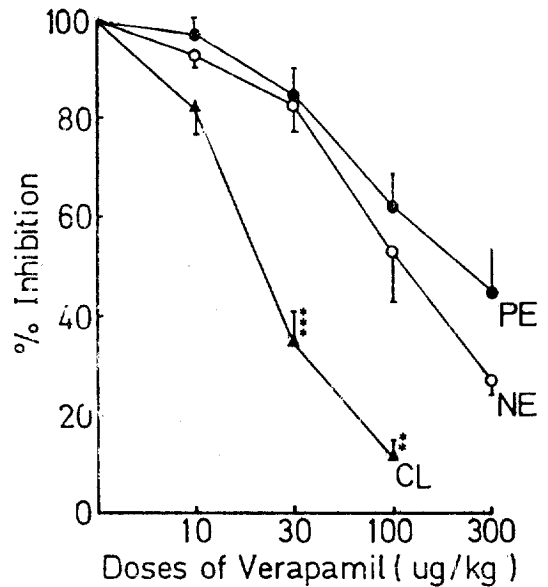


Fig. 5. The effect of verapamil on intravenous PE ($30\mu\text{g}/\text{kg}$)-, NE ($3\mu\text{g}/\text{kg}$)- and clonidine ($100\mu\text{g}/\text{kg}$)-induced pressor response, in pithed rats. Each point represents the mean \pm SEM of 4~5 animals. Significant differences from the NE-induced pressor response curve are indicated by** ($p < 0.01$) and*** ($p < 0.001$).

Pithed rat에서 norepinephrine, phenylephrine 및 clonidine의 승압반응에 대한 정맥내 verapamil의 영향: 정맥내 NE $3\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여로 $75.0 \pm 7.01\text{mmHg}$ 의 혈압상승을 나타냈으며, 이 승압반응은 정맥내 verapamil $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여 후 $92.8 \pm 1.93\%$ 로 억제되기 시작해서 용량의 증가에 따라 억제정도가 점차 커졌으며, $300\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여 후에는 $27 \pm 2.65\%$ 까지 억제되었다(Fig. 5).

정맥내 PE $30\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여는 $82.0 \pm 8.34\text{mmHg}$ 의 혈압상승을 보였으며, 이 승압반응은 정맥내 verapamil $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여 후 $97.3 \pm 2.14\%$ 로 억제되기 시작해서 $300\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여 후에는 $45.3 \pm 8.29\%$ 까지 억제되었다(Fig. 5).

정맥내 clonidine $100\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여는 $64.2 \pm 6.37\text{mmHg}$ 의 혈압상승을 나타냈으며, 이 승압반응은 정맥내 verapamil $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여 후 $81.6 \pm 5.87\%$ 로 억제되기 시작해서 $100\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여 후에는 $12.3 \pm 2.66\%$ 까지 억제되었다(Fig. 5).

Verapamil 투여 후 NE 승압반응의 억제와 PE 승압반응의 억제 간에는 有意한 차이가 없었으나 clonidine 승압반응의 억제와 PE 승압반응의 억제 간에는 verapamil $10, 30, 100\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여 후 모두 有意한 차이가 있

었으며 ($p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$), clonidine 승압 반응의 억제와 NE 승압반응의 억제 간에도 verapamil 30, 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여후 각각 有意한 차이가 있었다(Fig. 5).

考 察

본 실험에서 정맥내 verapamil은 全身 및 脊髓動物에서 모두 용량의존적인 혈압하강을 일으켰다. Verapamil은 전형적인 calcium channel blocker에 속하는 약물로 slow Ca^{++} channel을 특이적으로 차단하며(Naylor and Poole-Wilson, 1981; Bayer *et al.*, 1975), 심장과 혈관평활근 內로의 Ca^{++} 流入을 차단함으로써 혈압하강을 일으키는 것으로 알려져 있다(McMurtry *et al.*, 1976). 따라서 본 실험에서 관찰된 정맥내 verapamil의 혈압 하강작용은 심장 및 혈관평활근 內로의 extracellular Ca^{++} influx의 억제 때문인 것으로 생각된다.

본 실험에서 정맥내 norepinephrine과 phenylephrine은 全身家兔, 脊髓離斷家兔, whole rat, pithed rat에서 모두 혈압상승을 일으켰으며, clonidine은 全身家兔 및 whole rat에서는 혈압하강을 일으켰으나 脊髓離斷家兔와 pithed rat에서는 뚜렷한 혈압상승을 일으켰다. Phenylephrine은 주로 alpha-1 adrenoceptor를 선택적으로(Rutledge *et al.*, 1984; van Zwieten *et al.*, 1983), clonidine은 alpha-2 adrenoceptor를 선택적으로(de Mey and Vanhoutte, 1981) 그리고 norepinephrine은 alpha-1과 alpha-2 adrenoceptor를 비슷하게(Kobinger, 1986) 흥분시키는 것으로 알려져 있다. 이러한 점으로 미루어 본 실험에서 관찰된 phenylephrine에 의한 혈압상승은 postsynaptic alpha-1 adrenoceptor를 통한 말초혈관의 수축에 의한 저항 증대에 기인하며, norepinephrine은 postsynaptic alpha-1 및 alpha-2 adrenoceptor를 통하여 혈압상승을 일으키며 presynaptic alpha-2 adrenoceptor를 통해서도 혈압하강을 일으키지만 혈압상승 쪽이 우세하기 때문에 혈압상승을 일으킨 것으로 생각된다. 脊髓動物에서의 clonidine의 뚜렷한 혈압상승 효과는 postsynaptic alpha-2 adrenoceptor를 통한 것이며 全身動物에서 혈압하강 효과는 주로 중추의 alpha-2 adrenoceptor와 말초 교감신경말단에 있는 presynaptic alpha-2 adrenoceptor에 작용하여 norepinephrine의 유리를 감소시킨 결과로 생각된다.

본 실험에서 verapamil은 全身家兔, 脊髓離斷家兔, whole rat 및 pithed rat에서 NE 승압반응과 PE 승압반응간에 有意한 차이가 없이 그 승압반응을 비슷하게 억제하였다. 現在 alpha-1과 alpha-2 adrenoceptor 중개 승압반응에 대한 calcium channel blocker의 효과에 대

해서는 異論이 많으나 Ruffolo 등(1984)은 pithed rat에서 cirazoline의 alpha-1 adrenoceptor 중개 승압반응이 calcium channel blocker인 diltiazem에 의하여 억제되지 않았으나 irreversible alpha adrenoceptor blocker인 phenoxybenzamine 前處置下에서는 억제되었고 보고하여 calcium channel blocker에 의한 alpha-1 adrenoceptor agonist 중개 승압반응의 억제가 alpha-1 adrenoceptor 중개 승압반응 억제의 buffer로 작용하는 alpha-1 receptor reserve의 제거와 관계가 있다고 하였고, Woodman 등(1986)은 無麻醉 犬에서 receptor reserve를 제거하지 않은 채로 실험하여서도 nifedipine이 alpha-1과 alpha-2 adrenoceptor agonist 중개 반응을 비슷하게 억제한다고 보고하였다. 또한 剔出血管組織에서 calcium channel blocker가 alpha-1 adrenoceptor 중개 반응도 억제한다는 보고(Stevens and Moulds, 1986; Cooke *et al.*, 1985; Rutledge *et al.*, 1984; Rimele *et al.*, 1983)가 있다. 위 연구의 결과와 본 실험에 사용한 verapamil이 전형적인 extracellular Ca^{++} influx 차단제임을 감안할 때 alpha-1 adrenoceptor를 통한 승압반응에도 extracellular Ca^{++} influx가 관여하고 있을 것으로 추측된다.

본 실험성적에서 脊髓離斷家兔와 pithed rat에서의 NE 및 PE에 의한 승압반응의 억제와 clonidine에 의한 승압반응의 억제 간의 비교에서 verapamil은 NE나 PE에 의한 승압반응보다 clonidine에 의한 승압반응을 더 심하게 억제하였다. Pithed rat에서 calcium channel blocker가 alpha adrenoceptor 중개 승압반응 중 주로 alpha-2 adrenoceptor 중개 승압반응만을 선택적으로 억제한다는 보고(Gerold and Haeusler, 1983)와 剔出血管組織에서 주로 alpha-2 adrenoceptor 중개 반응만을 선택적으로 억제한다는 보고(Cavero *et al.*, 1983)가 있으며, van Zwieten 등(1982, 1983)은 alpha-2 adrenoceptor 중개 혈관평활근 수축은 extracellular Ca^{++} influx와 관계가 있으므로 extracellular Ca^{++} influx를 억제하는 calcium channel blocker에 의하여 선택적으로 억제되는 반면에 alpha-1 adrenoceptor의 흥분은 세포내 저장 Ca^{++} (sarcolemma, sarcoplasmic reticulum, mitochondria, plasma membrane 등)을 유리시켜 일어나므로 calcium channel blocker에 의하여 억제가 되지 않는 것이라 하였다. 본 실험의 결과 PE나 NE의 승압반응보다 clonidine의 승압반응이 더 심하게 억제된 것은 위와같은 연구의 결과를 뒷받침하는 것이라 하겠다.

결론적으로 verapamil이 NE나 PE에 의한 승압반응보다 clonidine에 의한 승압반응을 더 선택적으로 억제

하였지만 NE와 PE에 의한 승압반응을 차이없이 모두 有意하게 억제하였고, specific alpha-1 adrenoceptor agonist로 알려진 PE에 의한 승압반응도 有意하게 억제한 것은 alpha-1 adrenoceptor 중개 승압반응에도 calcium channel이 관여하고 있음을 示唆하고 있다.

結 論

전형적 calcium channel blocker인 verapamil이 alpha-1과 alpha-2 adrenoceptor 중개 승압반응 중 어느 쪽에 더 선택적으로 작용하는가를 알아보고자 全身家兔, 脊髓離斷家兔, whole rat 및 pithed rat에서 norepinephrine, phenylephrine 및 clonidine의 승압반응에 대한 verapamil의 영향을 검토한 결과는 다음과 같다.

1. 全身家兔와 whole rat에서 정맥내 verapamil은 용량의존적인 혈압하강을 일으켰으며 全身家兔에 비해 whole rat에서 더 빨리 회복되는 경향을 보였다.

2. 全身家兔에서 정맥내 norepinephrine(10 μ g/kg) 및 phenylephrine(30 μ g/kg)에 의한 승압반응은 정맥내 verapamil 투여후 억제되었으며 verapamil 투여후 norepinephrine 승압반응의 억제와 phenylephrine 승압반응의 억제 간에 有意한 차이가 없었다.

3. 脊髓離斷家兔에서 정맥내 norepinephrine(3 μ g/kg), phenylephrine(20 μ g/kg) 및 clonidine(300 μ g/kg)에 의한 승압반응은 정맥내 verapamil 투여후 억제되었다. Verapamil 투여후 norepinephrine 승압반응의 억제와 phenylephrine 승압반응의 억제 간에는 有意한 차이가 없었으며, norepinephrine 및 phenylephrine 승압반응 보다 clonidine 승압반응을 더 심하게 억제하였다.

4. Whole rat에서 정맥내 norepinephrine(3 μ g/kg) 및 phenylephrine(10 μ g/kg)에 의한 승압반응은 정맥내 verapamil 투여후 억제되었으며 verapamil 투여후 norepinephrine 승압반응의 억제와 phenylephrine 승압반응의 억제 간에 有意한 차이가 없었다.

5. Pithed rat에서 정맥내 norepinephrine(3 μ g/kg), phenylephrine(30 μ g/kg) 및 clonidine(100 μ g/kg)에 의한 승압반응은 정맥내 verapamil 투여후 억제되었으며 verapamil 투여후 norepinephrine 승압반응의 억제와 phenylephrine 승압반응의 억제 간에는 有意한 차이가 없었으나 norepinephrine 및 phenylephrine의 승압반응 보다 clonidine의 승압반응이 더 심하게 억제되었다.

以上の 結果로 verapamil이 alpha-1 및 alpha-2 adrenoceptor를 통한 승압반응을 모두 有意하게 억제하나 alpha-2 adrenoceptor에 더 선택적인 반응을 보였고, alpha-2 adrenoceptor뿐 아니라 alpha-1 adrenoceptor

중개 승압반응에도 calcium channel이 관여하고 있다고 推論하였다.

참 고 문 헌

- Ahlquist, R.P. (1948) A study of the adrenotropic receptors. *Am. J. Physiol.*, 153:586~600.
- Bayer, R., Kalasche, D., Kaufmann, R. and Mannhold, R. (1975) Inotropic and electrophysiological actions of verapamil and D-600 in mammalian myocardium. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 209:81~97.
- Bohr, D.F. (1973) Vascular smooth muscle updated. *Circ. Res.*, 32:665~672.
- Bou, J., Llenas, J. and Massingham, R. (1983) Calcium entry blocking drugs, 'Calcium antagonists' and vascular smooth muscle function. *J. Auton. Pharmac.*, 3:219~232.
- Cavero, I., Shepperson, N., Lefevre-Borg, F. and Langer, S.Z. (1983) Differential inhibition of vascular smooth muscle responses to alpha-1 and alpha-2 adrenoceptor agonists by diltiazem and verapamil. *Circ. Res.*, 52(Suppl. 1):69~76.
- Cooke, J.P., Rimele, T.J., Flavahan, N.A. and Vanhoutte, P.M. (1985) Nimodipine and inhibition of alpha adrenergic activation of the isolated canine saphenous vein. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 234:598~602.
- de Mey, J. and Vanhoutte, P.M. (1981) Uneven distribution of postjunctional alpha-1 and alpha-2-like adrenoceptors in canine arterial and venous smooth muscle. *Circ. Res.*, 48:875~884.
- Eikenburg, D.C. and Lokhandwala, M.F. (1986) Calcium antagonists and sympathetic neuroeffector function. *J. Auton. Pharmac.*, 6:237~255.
- Gerold, M. and Haeusler, G. (1983) Alpha-2 adrenoceptors in rat resistance vessels. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 322:29~33.
- Gillespie, J.S., Maclaren, A. and Pollock, D. (1970) A method of stimulating different segments of the autonomic outflow from the spinal column to various organs in the pithed cat and rat. *Brit. J. Pharmacol.*, 40:257~267.
- Guyton, A.C. (1986) *Textbook of Medical Physiology*,

- 7th ed. Saunders, Philadelphia., pp.120~145.
- Hamann, S.R., Kaltenborn, K.E., Vore, M., Tan, T.G. and McAllister, R.G. (1985) Cardiovascular and pharmacokinetic consequences of combined administration of verapamil and propranolol in dogs. *Am. J. Cardiol.*, 56:147~156.
- Kobinger, W. (1986) Drugs as tools in research on adrenoceptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 332:113~123.
- Langer, S.Z. (1974) Presynaptic regulation of catecholamine release. *Biochem. Pharmacol.*, 23:1773~1800.
- Langer, S.Z. (1977) Presynaptic receptors and their role in the regulation of transmitter release. *Brit. J. Pharmacol.*, 60:481~497.
- Livesley, B., Catley, P.F., Cambell, R.C. and Oram, S. (1973) Double blind evaluation of verapamil, propranolol and isosorbide dinitrate against placebo in the treatment of angina pectoris. *Br. Med. J.*, 1:375~378.
- Loutzenhiser, R. and van Breemen, C. (1983) The influence of receptor occupation of Ca⁺⁺ influx-mediated vascular smooth muscle contraction. *Circ. Res.*, 52(Suppl.1): 97~103.
- McMurtry, I.F., Davidson, A.B., Reeves, J.T. and Grover, R.F. (1976) Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by calcium antagonists in isolated rat lungs. *Circ. Res.*, 38: 99~104.
- Millard, R.W., Grupp, G., Group, I.L., DiSalvo, J., De Pover, A. and Schwartz, A. (1983) Chronotropic, inotropic, and vasodilator actions of diltiazem, nifedipine, and verapamil. *Circ. Res.*, 52(Suppl. 1): 29~39.
- Nayler, W.G. and Poole-Wilson, P. (1981) Calcium antagonists: Definition and mode of action. *Basic Res. Cardiol.*, 76: 1~15.
- Rimele, T.J., Rooke, T.W., Aarhus, L.L. and Vanhoutte, P.M. (1983) Alpha-1 adrenoceptors and calcium in isolated canine coronary arteries. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 226:668~672.
- Ruffolo, R.R., Morgan, E.L. and Messick, K. (1984) Possible relationship between receptor reserve and the differential antagonism of alpha-1 and alpha-2 adrenoceptor-mediated pressor responses by calcium channel antagonists in the pithed rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 230:587~594.
- Rutledge, A., Swamy, V.C. and Triggle, D.J. (1984) Calcium-dependence and antagonism of responses to alpha-1 and alpha-2 adrenoceptor agonists in vascular tissues from hypertensive and normotensive rats. *Brit. J. Pharmacol.*, 83:103~111.
- Somlyo, A.V. and Somlyo, A.P. (1968) Electromechanical and pharmacomechanical coupling in vascular smooth muscle. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 169:129~145.
- Starke, K. (1981) Alpha-adrenoceptor sub-classification. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, 88: 199~236.
- Stevens, M.J. and Moulds, R.F.W. (1986) Antagonism by nifedipine of alpha-1 and alpha-2 adrenoceptor-mediated responses of human digital arteries. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 236: 764~769.
- Timmermans, P.B.M.W.M. and van Zwieten, P.A. (1981) The postsynaptic alpha-2 adrenoceptor. *J. Auton. Pharmacol.*, 1:171~183.
- Triggle, D.J. and Swamy, V.C. (1983) Calcium antagonists: Some chemical-pharmacologic aspects. *Circ. Res.*, 52(Suppl. 1): 17~28.
- van Zwieten, P.A., van Meel, J.C.A. and Timmermans, P.B.M.W.M. (1982) Calcium antagonists and alpha-2 adrenoceptors: Possible role of extracellular calcium ions in alpha-2 adrenoceptor-mediated vasoconstriction. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 4(Suppl. 3): 273~279.
- van Zwieten, P.A., van Meel, J.C.A. and Timmermans, P.B.M.W.M. (1983) Functional interaction between calcium antagonists and the vasoconstriction induced by the stimulation of postsynaptic alpha-2 adrenoceptors. *Circ. Res.*, 52(Suppl. 1):77~80.
- Woodman, O.L., Constantine, J.W. and Vatner, S.F. (1986) Nifedipine attenuates both alpha-1 and alpha-2 adrenoceptor-mediated pressor and vasoconstrictor responses in conscious dogs and primates. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 239:648~653.