

흰쥐에서 carrageenan에 의한 足浮腫에 대한 nifedipine의 영향

신 동 호

전남대학교 수의과대학

(1990. 5. 13 접수)

Effect of nifedipine against carrageenan-induced paw oedema in rats

Dong-ho Shin

College of Veterinary Medicine, Chonnam National University

(Received May 13, 1990)

Abstract: The effects of nifedipine and verapamil were compared on carrageenan-induced paw edema in rats and the results are summarized as follows: Carrageenan induced severe acute paw edema within 30 minutes and the maximum effect was achieved around 4 hours after administration. The carrageenan-induced paw edema was prominently reduced by pretreatments of indomethacin (2mg/kg, p.o.) and nifedipine (10 and 20mg/kg, i.p.), whereas verapamil had no effect on the carrageenan-induced paw edema.

These results suggest that calcium antagonists, nifedipine and verapamil, have a different effect on the inflammatory response induced by carrageenan.

Key words: carrageenan, nifedipine, rat paw oedema, calcium antagonist.

서 론

세포질 내로의 Ca^{2+} 유입은 세포내 정보전달기구를 활성화시켜 골격근 및 평활근의 수축, chemotaxis, 내분비 및 외분비선의 분비, 신경전달물질의 유리 등을 일으킨다¹⁻³. 따라서 세포질 내로의 Ca^{2+} 유입을 조절하는 약물은 세포의 기능을 조절함으로써 평활근의 수축, 모세혈관 투과성 항진, 분비선의 분비 항진 등을 주증상으로 하는 질병의 치료에 효과가 있을 것으로 생각된다.⁴ 현재 calcium channel blocker에 속하는 약물로 verapamil, nifedipine, flunarizine, cinnarizine, nimodipine 및 nicardipine 등이 있으며 이들 중 nifedipine과 verapamil은 slow Ca^{2+} channel을 특이적으로 차단하여 extracellular Ca^{2+} 의 세포질 내로의 유입을 억제하는 것으로 알려져 있다⁵⁻⁷. 한편 염증반응시 chemical mediators의 유리와 유리된 mediators에 의한 조직반응 과정에 Ca^{2+} 이 중요한 역할을 담당할 것으로 생각되지만 아직 통일된 견해가 없다.

저자는 carrageenan에 의한 염증반응에 대한 nifedipine과 verapamil의 영향을 비교하였다.

재료 및 방법

200~250g의 흰쥐(Sprague Dawley계)를 암수 구별 없이 실험에 사용하였다. 足浮腫은 생리적 식염수에 희석한 1% carrageenan 0.1ml를 왼쪽 후지의 발바닥에 주사하여 일으켰으며⁸, 足容積의 측정에는 water displacement방법⁹에 의하여 carrageenan주사 30분 전, 주사후 0.5, 1, 2, 3, 4 및 5시간에 각각 측정하였다. 足浮腫의 정도는 Hussain et al.¹⁰의 방법에 의해 부종을 산출하였다. 사용한 약물은 carrageenan(Sigma), indomethacin(Sigma), nifedipine(Sigma), verapamil HCl(Sigma)로써, indomethacin은 carrageenan주사 30분 전에 경구 투여하였으며, nifedipine과 verapamil은 carrageenan주사 30분 전에 복강내 주사하였다(0.5ml/100g). 실험동물은 모두 47마리를 사용하였으며 6실험군으로 나누었다(Table 1). 각 실험군간의 유의성 검

Table 1. Experimental Groups of Rats

Groups	No of animals	Pretreatment	Treatment
1	13	—	Carrageenan
2	7	Indomethacin 2mg/kg	Carrageenan
3	8	Nifedipine 10mg/kg	Carrageenan
4	7	Nifedipine 20mg/kg	Carrageenan
5	6	Verapamil 10mg/kg	Carrageenan
6	6	Verapamil 20mg/kg	Carrageenan

경에는 Student's t-test를 사용하였다.

결 과

Carrageenan에 의한 足浮腫 Carrageenan을 주사한 왼쪽 발의 부종율은 주사 후 30분 이내에 급격히 상승하기 시작하였으며, 주사 후 4시간쯤에 $93.2 \pm 3.75\%$ 로 최대에 도달했다(Fig 1).

Carrageenan에 의한 足浮腫에 대한 indomethacin의 영향: 한 염증약인 indomethacin 2mg/kg을 1회 경구 투여한 후 carrageenan에 의한 足浮腫을 살펴보았던 바 최대 부종율은 $28.5 \pm 3.78\%$ 로 매우 유의하게 감소하였다(Fig 1).

Carrageenan에 의한 足浮腫에 대한 nifedipine의 영향: Calcium channel blocker에 속하는 nifedipine

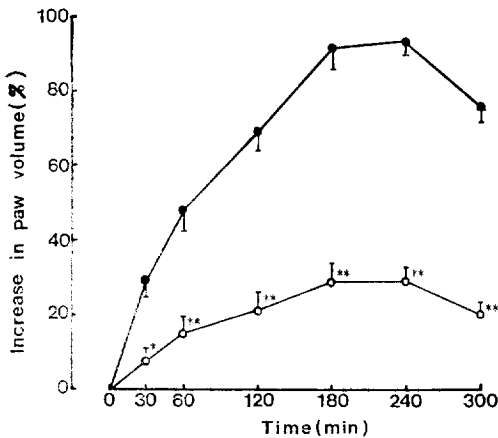


Fig 1. Time-course of increase in paw volume induced by plantar injection of carrageenan (●) and effect of indomethacin 2mg/kg(○) administered per orally 30 min before carrageenan injection. Each point represents the mean±SEM of 7~13 animals. Significant differences from the carrageenan-induced paw oedema are indicated by *p<0.01 and **p<0.001.

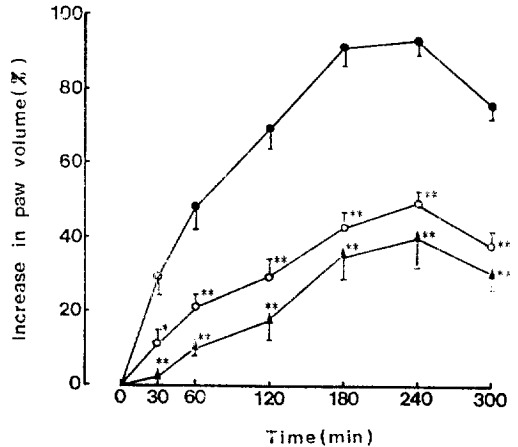


Fig 2. Effect of nifedipine 10mg/kg(○) and 20mg/kg (▲) on carrageenan-induced paw oedema. Each point represents the mean±SEM of 7~13 animals. The other legends are the same as in Fig 1.

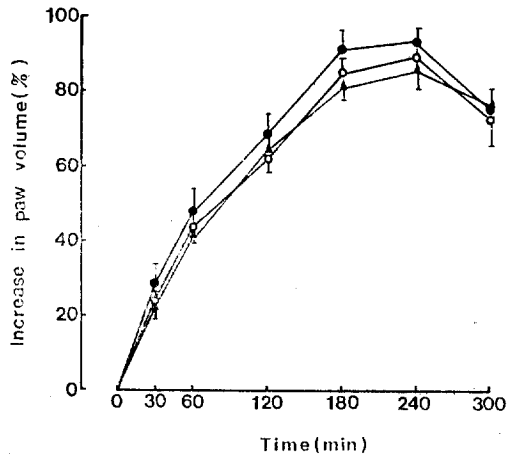


Fig 3. Effect of verapamil 10mg/kg(○) and 20mg/kg(▲) on carrageenan-induced paw oedema. Each point represents the mean±SEM of 6~13 animals.

10mg/kg 및 20mg/kg을 각각 복강내 투여하였을 때 carrageenan에 의한 최대 足浮腫은 각각 $48.8 \pm 3.34\%$, $40.0 \pm 7.97\%$ 로 매우 유의하게 감소하였으며, nifedipine의 투여량을 증가하였을 때 더 현저히 감소하였다(Fig 2).

Carrageenan에 의한 足浮腫에 대한 verapamil의 영향: Nifedipine과 마찬가지로 calcium channel blocker에 속하는 verapamil 10mg/kg 및 20mg/kg을 각각 복강내 투여한 후 carrageenan에 의한 足浮腫의 변화를 살펴보았으나, 각각 $88.9 \pm 2.33\%$, $85.7 \pm 4.95\%$ 로 대조군과 차이를 보이지 않았다(Fig 3).

고 찰

Carrageenan에 의한 염증시 histamine, kinins, serotonin, prostaglandin E 등이 유리되며^{11,12} carrageenan 주사시 초기에는 histamine 및 serotonin 등의 유리에 의한 hyperemia를 일으키며¹³, 이어 bradykinin의 유리에 의한 지속적인 부종^{8,14}을 수반하는 염증반응이 일어나는 것으로 생각된다. 본 실험에서도 carrageenan에 의한 足浮腫은 주사 후 30분 이내에 급격히 상승하기 시작하여 5시간 이후까지 지속되었다.

항염증약인 indomethacin은 prostaglandins의 합성을 억제하는 것으로 알려져 있으며¹⁵, 본 실험에서 carrageenan에 의한 足浮腫을 유의하게 감약시켰다. 염증반응시 염증반응에 관여하는 여러가지 세포들로부터 histamine, serotonin, prostaglandins, kinins, leukotrienes, lysosomal enzymes 등의 다양한 chemical mediators가 유리되며^{16,17} 이들의 유리와 유리된 mediators에 의한 조직반응에 Ca^{2+} 이 중요한 역할을 담당할 것으로 생각된다¹⁸. Slow Ca^{2+} channel을 특이적으로 차단하여 extracellular Ca^{2+} 의 세포질 내로의 유입을 억제하는 것으로 알려져 있는 nifedipine은 본 실험에서 carrageenan에 의한 足浮腫을 매우 유의하게 감약시켰으며 nifedipine의 투여량을 증가시킬 때 더 심한 감약을 보였다.

그런데 같은 Ca^{2+} channel blocker인 verapamil은 carrageenan에 의한 足浮腫을 감약시키지 못하였다. 이점에 대해서는 명확하게 해석을 하기가 어려우나, Middleton^{19,20}은 서로 비슷한 Ca^{2+} channel blocker일 지라도 비만세포로부터 histamine의 유리에 대한 효과가 각각 다르게 나타날 수 있는 점을 보고하였다. 또한 적출 가토 장편의 운동성을 억제하는데 nifedipine이 verapamil보다 1,000배 이상의 효력이 있다는 보고²¹가 있으며 calcium channel blockers는 상당히 고농도에서만 비만세포의 활성화를 억제할 수 있다는 보

고^{22,23}도 있다. 이러한 점으로 미루어 염증반응시 염증 세포들로부터 mediators의 유리에는 평활근에서와는 다른 형의 Ca^{2+} channel이 관여하는지, mediators의 유리와 이들 유리된 mediators에 의한 조직반응을 억제하기에 verapamil의 양이 너무 적었는 지 앞으로 더 많은 연구가 이루어져야 된다고 생각된다.

결론적으로 nifedipine은 세포질 내로의 Ca^{2+} 의 유입을 차단함으로써 carrageenan에 의한 여러가지 chemical mediators의 유리와 이들 유리된 mediators에 의한 조직반응을 억제해서 足浮腫을 감약시킨 것으로 추론된다.

결 론

Carrageenan에 의한 염증반응시 chemical mediators 유리와 이들 유리된 mediators에 의한 조직반응 과정에 대한 Ca^{2+} 의 역할을 알아보기 위해 carrageenan(0.1 ml, 1% W/V)을 흰쥐 발바닥에 주사하여 일으킨 염증반응에 대한 calcium channel blocker인 nifedipine의 영향을 검토한 결과는 다음과 같다.

1) Carrageenan은 주사 후 30분 이내에 급격한 부종을 일으키기 시작하였으며, 주사 후 4시간쯤에 최대에 도달했다.

2) Indomethacin 2mg/kg의 경구 투여는 carrageenan에 의한 足浮腫을 유의하게 감약시켰다.

3) Nifedipine 10mg/kg 및 20mg/kg의 복강내 투여는 carrageenan에 의한 足浮腫을 모두 유의하게 감약시켰다.

4) Verapamil 10mg/kg 및 20mg/kg의 복강내 투여는 carrageenan에 의한 足浮腫에 모두 영향을 미치지 못하였다.

이상의 결과로 nifedipine은 세포질 내로의 Ca^{2+} 의 유입을 차단함으로써 carrageenan에 의한 足浮腫을 감약시킨 것으로 추론하였다.

참 고 문 헌

1. Loutzenhiser R, van Breemen C. The influence of receptor occupation on Ca^{2+} influx-mediated vascular smooth muscle contraction. *Circ Res* 1983;52(Suppl I):97~103.
2. Bou J, Llenas J, Massingham R. Calcium entry blocking drugs, 'Calcium antagonists' and vascular smooth muscle function. *J Auton Pharmacol* 1983;3:219~232.
3. Bolton TB. Mechanisms of action of transmitters and other substances on smooth muscle. *Physiol*

- Rev 1979;59:606~718.
4. Fanta CH. Role of calcium in airway smooth muscle contraction and mast cell secretion. *J Asthma* 1984;21:387~405.
 5. Nayler WG, Poole-Wilson P. Calcium antagonists: Definition and mode of action. *Basic Res Cardiol* 1981;76:1~15.
 6. Bayer R, Kalasche D, Kaufmann R et al. Inotropic and electrophysiological actions of verapamil and D-600 in mammalian myocardium. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1975;290:81~97.
 7. Towart R, Wehinger E, Meyer H. Effects of unsymmetrical ester substituted 1,4-dihydropyridine derivatives and their optical isomers on contraction of smooth muscle. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1981;317:183~185.
 8. DiRosa M, Giround JP, Willoughby DA. Studies on the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine. *J Pathol* 1971;104:15~29.
 9. Ishizuki S, Kanda N, Kaneta S et al. Progressive foot swelling in BUF rats. A new animal model for screening of anti-inflammatory and anti-rheumatic drugs. *Arch Int Pharmacodyn* 1984;271:303~314.
 10. Hussain A, Al-Haboubi, Zeitlin IJ. Reappraisal of the role of histamine in carrageenan-induced paw edema. *Europ J Pharmacol* 1983;88:169~176.
 11. Capasso F, Dunn CJ, Yamamoto S et al. Further studies on carrageenan-induced pleurisy in rats. *J Pathol* 1975;116:117.
 12. Willis AL. Release of histamine, kinin and prostaglandins during carrageenan-induced inflammation in the rat. In: Monteggazza P and Horton EW, eds. *Prostaglandins, Peptides and Amines*. New York: Academic Press, 1969;p.31.
 13. Vinegar R, Schreiber W, Hugo R. Biphasic development of carrageenan oedema in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1969;166:95~103.
 14. Ferreira SH, Moncado S, Parsons M et al. The concomitant release of bradykinin and prostaglandin in the inflammatory response to carrageenan. *Brit J Pharmacol* 1974;52:108~109.
 15. Goodman LS, Gilman A. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 7th ed. New York: MacMillan, 1985;p.674.
 16. Higgins AJ. The biology, pathophysiology and control of eicosanoids in inflammation. *J Vet Pharmacol Therapy* 1985;8:1~18.
 17. Vane J, Botting R. Inflammation and the mechanism of action and anti-inflammatory drugs. *Federation Amer Soc Exper Biol J* 1987;1:89~96.
 18. Triggle DJ. *Smooth muscle physiology and pharmacology in allergy*. ed. by Middleton ETr, Reed CE, Ellics EF. st Louis: The C.V. Mosby Co, 1983;333-352.
 19. Middleton ETr. Airway smooth muscle, asthma and calcium ions. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:643~650.
 20. Middleton ETr. Antiasthmatic drug therapy and calcium ions. *J Pharm Sci* 1980;69:243~251.
 21. Beleslin DB, Ranka S, Branka T et al. The effect of nifedipine and verapamil on the pendular movements of the rabbit isolated ileum. *J Pharm Pharmacol* 1985;37:276~277.
 22. Ritchie DM, Sierchio JN, Bishop CM et al. Evaluation of calcium entry blockers in several models of immediate hypersensitivity. *J Pharmacol Exp Ther* 1984;229:690-695.
 23. Middleton ETr, Drzewiecki G, Triggle D. Effects of smooth muscle calcium antagonists on human basophil histamine release. *Biochem Pharmacol* 1981;30:2867~2869.