

흰쥐에서 심혈관 조절기전에 대한 척수의 Adenosine A₂ 수용체의 역할

문심영¹ · 신현진^{1,2} · 신인철¹ · 고현철¹ · 엄애선² · 박정로³ · 김범수³ · 강주섭^{1*}

¹한양대학교 의과대학 약리학교실 및 의과학 연구소, ²생활과학대학 식품영양학과,

³성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 내과학교실

Role of Spinal Adenosine A₂ Receptor in the Cardiovascular Regulation in Rats

Sam-Young MOON¹, Hyun-Jin SHIN^{1,2}, In-Chul SHIN¹, Hyun-Chul KOH¹, Ae-Son OM²,
Jung-Ro PARK³, Bum-Soo KIM³ and Ju-Seop KANG^{1,*}

¹Dept. of Pharmacology & Institute of Biomedical Sciences, College of Medicine and

²Dept. of Food and Nutrition, College of Human Ecology Hanyang University, Seoul 133-791, Korea

³Dept of Cardiology, School of Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University, Seoul 100-634, Korea

(Received September 29, 2000; accepted November 13, 2000)

Abstract – The present study was designed to assess the role of spinal adenosine A₂ receptor in the regulation of cardiovascular functions such as mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) in male *Sprague-Dawley* rats. Rats (250–300 g) were anesthetized with urethane and paralyzed with d-tubocurarine and artificially ventilated. blood pressure and HR were continuously monitored via a femoral catheter connected to a pressure transducer and a polygraph. Drugs were administered intrathecally using injection cannula through guide cannula which was inserted intrathecally at lower thoracic level through a puncture of an atlantooccipital membrane. Intrathecal injection of an adenosine A₂ receptor agonist, 5'-(*N*-cyclopropyl)-carboxamidoadenosine (CPCA; 1, 2 and 3 nmol, respectively), produced a dose-dependent decrease in MAP and HR. Pretreatment with *N*^G-nitro-L-arginine methyl ester (*L*-NAME), a nitric oxide synthase inhibitor or 10 nmol of MDL-12,330, an adenylylase inhibitor blocked significantly the depressor and bradycardic effect of 2 nmol of CPCA. But, Pretreatment with 3 nmol of bicuculline, gamma-aminobutyric acid A (GABA_A) receptor antagonist, or 50 nmol of 5-aminovaleric acid, GABA_B receptor antagonist did not inhibit the depressor and bradycardic effect of 2 nmol of CPCA. These results indicate that adenosine A₂ receptor in the spinal cord plays an inhibitory role in the regulation of cardiovascular function and that the depressor and bradycardic action of adenosine A₂ receptor are mediated via the synthesis of nitric oxide and the activation of adenylylase in the spinal cord of rats.

Key words □ Adenosine Receptor Agonist, Spinal Cord, Blood Pressure, Heart Rate, Nitric Oxide Synthase Inhibitor, Adenylylase Inhibitor, GABA Receptor

Adenosine 수용체는 A₁과 A₂ 및 A₃-아형으로 분류된다. 일반적으로 A₁ 수용체는 cAMP 의 감소와 K⁺의 증가 및 Ca²⁺의 감소를 매개로 작용을 나타내며, A₂ 수용체는 cAMP 증가를 매개로 하고 A₃ 수용체는 Ca²⁺ 증가를 매개로 하여 작용을 나타낸다. Adenosine은 심장에서 서맥과 방실결절 차단을 유발시키고 허혈이나 경색동인에는 심장에 대한 보호작용을 나타낸다. 특히 뇌허혈시에는 adenosine 치가 증가되어 뇌신경 보호작용을 나타낸다(Olah와 Stiles, 1995). 또한 A₂ 수용체는 대부분의 혈관을 이완시켜 혈압을

감소시키는 작용과 관련있다고 알려져 있다(Saito와 Sakai, 1998; Nekoeian과 Tabrizichi, 1996). 중추신경계에서도 adenosine은 신경말단에서 억제성으로 작용하고 A₁-아형이 관여함이 보고되었다(Corradetti 등, 1984; Fredholm 등, 1986). Corradetti 등(1984)과 Fredholm 등(1986)은 해마(hippocampus), 시상하부(hypothalamus) 및 대뇌피질(cerebral cortex) 등에서 glutamate, γ -amino-butyric acid(GABA), acetylcholine(Ach) 및 norepinephrine(NE) 등의 신경전달물질 분비는 adenosine에 의해 억제되고 A₁-아형이 관여된다고 주장하였다. GABA 수용체는 주로 신경의 접합부전에 위치하여 Cl⁻ 유입 증가를 매개로 작용하는 GABA_A 수용

*To whom correspondence should be addressed.

체(McCormick, 1989; Sivilotti와 Nistri, 1991)와 신경의 접합부전과 접합부후에도 존재하며 cAMP 농도를 감소시키고 K^+ 농도 증가 및 Ca^{+2} 감소를 매개로 하여 작용하는 $GABA_B$ 수용체가 존재한다(Kerr 등, 1987). 접합부전에 존재하는 $GABA_B$ 수용체는 칼슘 통로를 억제하는 작용을 나타내고(Tsien 등, 1988), 접합부후의 수용체는 K^+ 통로를 활성화시킨다고 알려짐으로서(Thompson과 Gahwiler, 1992) $GABA_B$ 수용체는 동일한 Gi-단백질과 연결되어 adenylylase에 영향을 미침으로써 공동의 신호전달체로 작용한다고 보고하였고 Koh 등(1998)은 흰쥐의 척수에서 A_1 수용체의 심혈관 반응은 $GABA_B$ 수용체를 통하여 매개된다고 하였다. 신경세포에서 $GABA_B$ 수용체의 활성화로 adenylylase를 억제하여 cAMP 농도를 감소시키는 작용으로 이 수용체의 작용을 매개한다고 보고하였다(Kamatichi와 Ticku, 1990; Gerber와 Gahwiler, 1994). Malcangio와 Bowery(1993)는 척수에서도 $GABA_B$ 수용체의 작용은 세포 내 cAMP 농도 감소로 유발됨을 관찰하였다.

최근에 adenosine은 중추에 의한 혈압조절 작용에서 신경전달물질 혹은 신경조절물질로서 작용할 가능성이 높은 것으로 제시되고 있다. 제4뇌실(Barraco 등, 1987)과 중추에서 혈압 조절 부위인 nucleus tractus solitarius(NTS, 고속핵)(Barraco 등, 1988; Mosqueda 등, 1991)에 adenosine이나 adenosine 수용체 효능약을 투여하여 혈압이 떨어지고 심박수가 감소하는 것이 관찰되었고, Barraco 등(1991)은 고속핵의 내측에서 A_1 수용체 효능약은 혈압을 떨어뜨리고 A_2 수용체 효능약은 혈압을 상승시킨다고 보고하였다. 한편 Stella 등(1995)은 A_1 수용체 효능약인 N^6 -cyclohexyl-adenosine과 A_2 수용체 효능약인 5'-(N-cyclopropyl)-carbox-amidoadenosine(CPCA)을 각각 제3 뇌실로 투여하여 혈압 하강을 관찰하였고, 특히 nitric oxide(NO) 합성효소 억제제인 N^G -nitro-L-arginine methyl ester(L-NAME)를 전처치하여 CPCA의 혈압 하강 효과를 억제할 수 있었다고 보고하였다. 그러나 중추 심혈관 기능 조절에 있어서 척수의 A_2 수용체의 역할과 그 조절기전에 대해서는 아직 명확하게 규명되어 있지 않다. 그러므로 본 실험은 하부 흉수 부위의 A_2 수용체에 의한 심혈관계 기능의 변화를 관찰하고, 그 조절 기전으로 $GABA$ 수용체, NO 및 adenylylase가 관여되는지를 알아보고자 시도하였다.

실험방법

실험동물로서 250~300 g의 Sprague-Dawley계 웅성 흰쥐를 사용하였다. CPCA와 L-NAME와 5-aminovaleic acid (5-AV) 및 MDL-12,330 등은 RBI 사(미국)에서 구입하였고, CPCA, L-NAME, 5-AV 및 MDL-12,330 등은 0.9%의 NaCl 용액에 용해시켜 사용하였고, (+)bicuculline은

2.0%의 dimethylsulfoxide(DMSO)용액에 용해시켜 사용하였다. 실험군은 다음과 같이 5군으로 하였으며, 각각의 약물들은 척수강 내로 투여하였다. CPCA(1, 2 및 3 nmol)의 용량 투여군(n=7)과 L-NAME(20 nmol) 투여하고 10분 후 CPCA(2 nmol) 투여군(n=7) 및 bicuculline(3 nmol) 투여하고 10분 후 CPCA(2 nmol) 투여군(n=7) 및 5-AV(50 nmol) 투여하고 10분 후 CPCA(2 nmol) 투여군(n=7) 및 MDL-12,330(10 nmol) 투여하고 10분 후 CPCA(2 nmol) 투여군(n=7)으로 구분하여 비교하였다. 흰쥐는 urthane(1.15 g/kg)을 복강내 주사하고 1시간 후 다시 urethane(0.23 g/kg)을 피하주사하여 마취를 유지하였으며, 기관을 절개하여 관을 삽입하여 호흡을 유지하였다. 0.5 mg/kg의 d-tubocurarine을 근육주사하여 호흡근육을 마비시킨 후 호흡기(Ugobasili, Model 7025, 미국)로 호흡을 유지시키고, 자동체온조절기(Carnegie Medicine, CMA 150, 스웨덴)를 이용하여 36.5~37.0°C 사이의 체온을 유지하였다. 혈압측정은 흰쥐의 대퇴동맥에 헤파린(200 U/ml)을 채운 polyethylene tube(PE-50, Clay Adams, 미국)를 삽입하고, 이를 압력 변환기(Spectramed, Model P23XL, 미국)와 생리기록계(Grass, 미국)에 연결하여 기록하였다. 흰쥐를 좌정위 고정장치(Stoelting Instrument, 미국)에 복외위 자세에서 목의 근육들과 근막을 박리하여 환추후두골막(atlantooccipital membrane)을 노출시켜 약 1.5 mm를 절개한 후 polyethylene tube (PE-10)로 하부 흉추부위에 집어넣었다. 척수강내로의 약물 투여는 33 G의 stainless steel cannula에 약물을 채운 후 guide cannula 속으로 밀어 넣고 한쪽 끝은 polyethylene tube (PE-20)을 10 μ l Hamilton 주사기에 부착하여 5 μ l의 부피를 1분 동안에 주사하였다. 실험성적은 평균 \pm 표준오차(n=7)로 표시하였고 Student의 t-검정으로 통계학적 유의성을 검정하였다.

실험결과

CPCA의 용량에 따른 혈압 및 심박수 변동

흰쥐의 평균 동맥혈압은 87.8 ± 8.1 mmHg이었고, 1 nmol의 CPCA 투여에 의한 평균 혈압 감소량은 2.6 ± 2.4 mmHg이었고 2 nmol과 3 nmol의 CPCA 투여에 의한 평균 혈압감소량은 각각 26.3 ± 2.7 mmHg와 34.6 ± 4.3 mmHg 이었고 평균 기저혈압에 비해 유의하게($p < 0.01$) 감소되었다. 1 nmol의 CPCA 투여에 의한 평균 심박수의 변화는 14 ± 5.5 bpm이었으며 2 nmol과 3 nmol에서는 각각 58 ± 8.4 bpm과 70 ± 15.8 bpm 만큼 기저 심박수에 비해 유의있게($P < 0.01$) 감소하였다(Fig. 1).

L-NAME 전처치 후 CPCA에 의한 혈압 및 심박수 변동

20 nmol의 L-NAME를 척수강내로 전처치한 후 같은 부

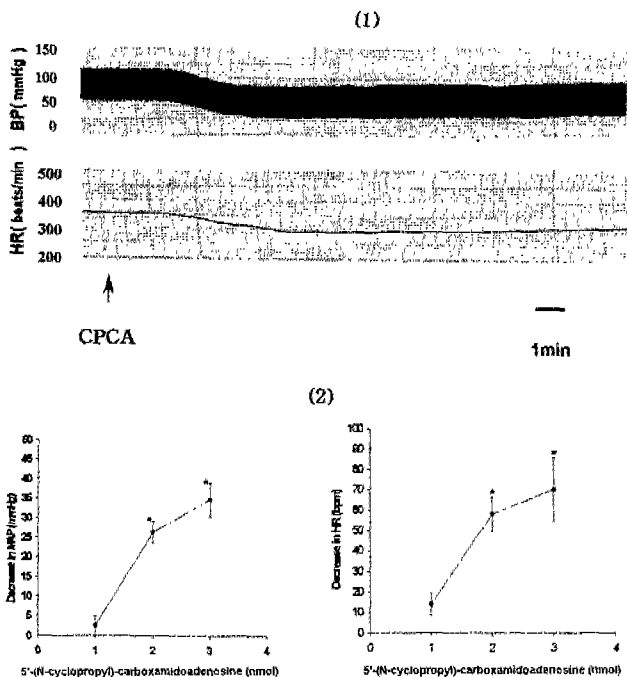


Fig. 1. Changes in mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) induced by intrathecal injection of 5'-(N-cyclopropyl)-carboxamidoadenosine (CPCA) in rats. (1) Representative tracings depicting the changes in MAP and HR following intrathecal microinjection of 2 nmol of CPCA. (2) Dose-dependent response of intrathecal injection of CPCA to the MAP and HR. Results represents the mean \pm SEM (n=7). *p<0.01 compared to baseline MAP and HR.

위에 2 nmol의 CPCA를 투여하여 유발된 혈압 및 심박수의 변화는 기저혈압 및 심박수에 비해 각각 7.0 ± 4.02 mmHg, 18.7 ± 7.7 bpm 만큼 감소되었고, CPCA 투여에 의한 혈압과 심박수의 감소에 대하여 각각 73%와 68%로 해당하는 유의한(p<0.01) 억제효과가 있었다(Fig. 2). 20 nmol의 L-NAME 단독투여에 의한 혈압 및 심박수의 변화는 없었다.

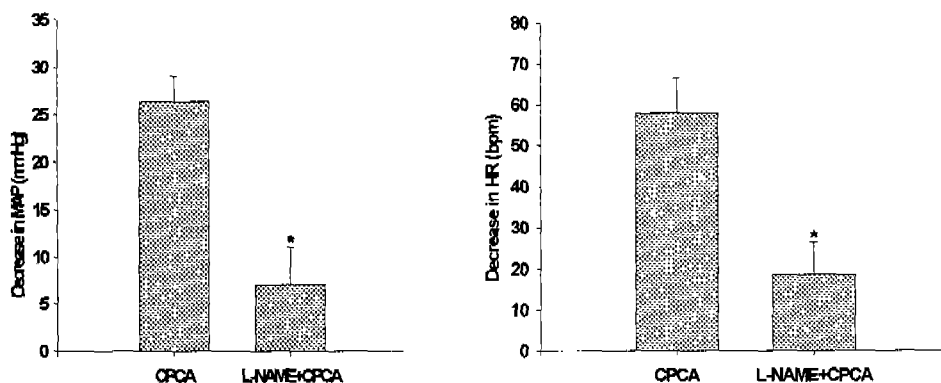


Fig. 2. Changes in mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) induced by intrathecal injection of 2 nmol of 5'-(N-cyclopropyl)-carboxamidoadenosine (CPCA) only and 2 nmol of CPCA 10 minutes after intrathecal pretreatment with 20 nmol of N^G-nitro-L-arginine methylester (L-NAME) in rats. Results represents the mean \pm SEM (n=7). * p<0.01 compared to CPCA only group.

Bicuculline 전처치 후 CPCA에 의한 혈압 및 심박수 변동

3 nmol의 bicuculline를 척수강내로 전처치한 후 같은 부위에 2 nmol의 CPCA를 투여하여 나타나는 평균 혈압 및 심박수는 평균 기저혈압 및 심박수에 각각 24.7 ± 4.1 mmHg, 65 ± 9.7 bpm 만큼 감소하였지만 CPCA 단독 투여군에 비해 유의성은 없었다(Fig. 3). 3 nmol의 bicuculline 단독투여에 의한 혈압 및 심박수의 변화는 없었다.

5-AV 전처치 후 CPCA에 의한 혈압 및 심박수 변동

50 nmol의 5-AV를 척수강내로 전처치한 후 같은 부위에 2 nmol의 CPCA를 투여하여 나타나는 평균 혈압 및 심박수의 변화는 평균 기저혈압 및 심박수에 각각 27.7 ± 3.6 mmHg와 62 ± 7.7 bpm 만큼 감소하였지만 CPCA 단독 투여군에 비해 유의성이 없었다(Fig. 4). 50 nmol의 5-AV 단독투여에 의한 혈압 및 심박수의 변화는 없었다.

MDL-12,330 전처치 후 CPCA에 의한 혈압 및 심박수 변동

10 nmol의 MDL-12,330를 척수강내로 전처치 후 같은 부위에 2 nmol의 CPCA를 투여하여 나타나는 평균 혈압 및 심박수의 변화는 평균 기저혈압 및 심박수에 각각 8.3 ± 3.1 mmHg, 22 ± 6.0 bpm 만큼 감소되었고, CPCA 단독 투여군에 비해 68% 및 62%의 유의한(p<0.01) 감소 억제 효과가 있었다(Fig. 5). 10 nmol의 MDL-12,330 단독투여에 의한 혈압 및 심박수의 변화는 없었다.

고 찰

Adenosine 수용체는 A₁-과 A₂- 및 A₃-아형으로 분류된다(Ongini와 Fredholm, 1996). A₁-아형은 adenylate cyclase를 억제하여 세포내 cyclic AMP(cAMP) 농도를 감소시키고, A₂-아형은 adenylate cyclase를 활성화시켜 cAMP 농

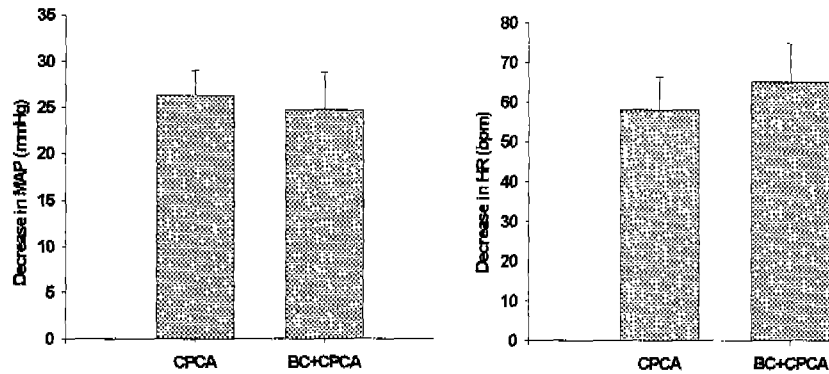


Fig. 3. Changes in mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) induced by intrathecal injection of 2 nmol of 5'-(N-cyclopropyl)-carboxamidoadenosine (CPCA) only and 2 nmol of CPCA 10 minutes after intrathecal pretreatment with 3 nmol of bicuculine (BC) in rats. Results represents the mean \pm SEM (n=7).

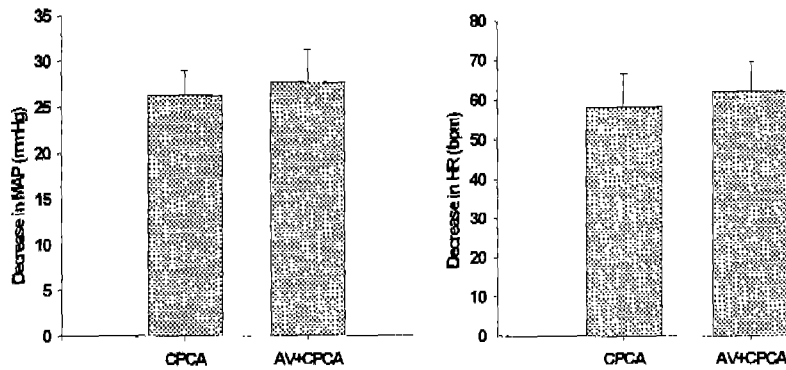


Fig. 4. Changes in mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) induced by intrathecal injection of 2 nmol of 5'-(N-cyclopropyl)-carboxamidoadenosine (CPCA) only and 2 nmol of CPCA 10 minutes after intrathecal pretreatment with 50 nmol of 5-aminovaleic acid (5-AV) in rats. Results represents the mean \pm SEM (n=7).

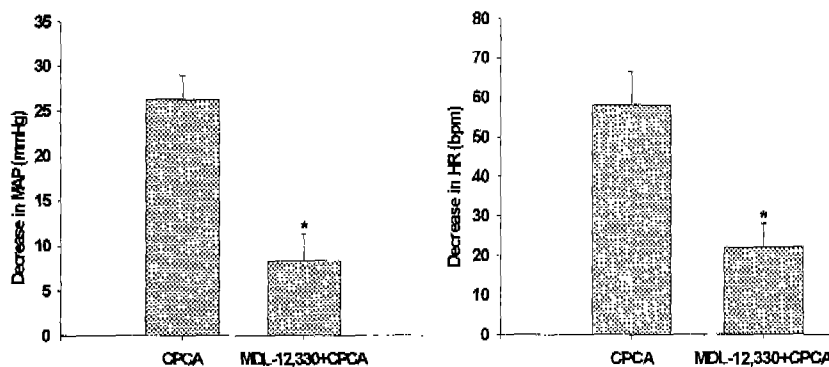


Fig. 5. Changes in mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) induced by intrathecal injection of 2 nmol of 5'-(N-cyclopropyl)-carboxamidoadenosine (CPCA) only and 2 nmol of CPCA 10 minutes after intrathecal pretreatment with 10 nmol of MDL-12,330 in rats. Results represents the mean \pm SEM (n=7). * $p < 0.01$ compared to CPCA only group.

도를 증가시키며(Daly 등, 1983; Hamprecht와 Vancalker, 1985), A_3 -아형은 phosphokinase C를 활성화시켜 Ca^{+2} 농도를 증가시킨다(Jacobson, 1998). 중추신경계에서 말초조직처럼 A_1 과 A_2 - 및 A_3 -아형이 모두 존재한다고 보고된 바

있고(Bruns 등, 1987; Stone 등, 1988; Jacobson, 1998), 척수에서도 세포막에 A_2 - 및 A_3 -아형이 존재하는 것으로 알려져 있다(Choca 등, 1987; Jacobson, 1998). A_2 수용체는 백혈구, 혈소판, 혈관 및 중추신경계 등에서 발견되었다

(Ongini와 Fredholm, 1996). Nekooeian과 Tabrizchi(1996)는 A₂ 수용체 효능약이 말초저항을 감소시킴으로써 혈압을 하강시키고 반사에 의한 심박수 증가를 통하여 심계수를 증가시킨다고 하였다. 한편 중추신경계에 존재하는 A₁ 수용체는 심혈관계 조절에 중요한 역할을 한다고 많은 연구자들은 주장하였고(Barraco 등, 1991; Mosqueda 등 1991; Tao와 Abdelrahman, 1993; Koh 등, 1996), A₃ 수용체 효능약은 소량에서는 세포사멸로부터 세포를 보호해주지만 대량에서는 세포를 살상시킨다고 하였다(Jacobson, 1998). 그러나 중추적으로 투여된 A₂ 수용체 효능약의 심혈관계 조절에 대한 보고는 A₂ 수용체 효능약을 제3 뇌실로 투여한 Stella 등(1995)의 보고외에는 거의 없는 실정이다. 따라서 본 연구에서는 A₂ 수용체의 효능약인 CPCA를 척수에 주사하여 혈압과 심박수의 변화를 관찰하고 그 조절기전에 대하여 조사하였다. 본 실험에서 척수의 허부 흡수 부위에 A₂ 수용체 효능약인 CPCA를 1 nmol 투여하였을 때 유의한 혈압 및 심박수의 변동은 없었고, 2 nmol과 3 nmol 투여시는 혈압과 심박수가 감소되었다. 이 결과는 A₂ 수용체 효능약을 제3 뇌실로 투여하여 혈압하강을 관찰한 Stella 등(1995)의 보고와 유사하였다. 한편 NO는 EDRF(endothelium-derived relaxing factor)로서 혈관 내피세포에서 생성되고 중추신경계에도 NO 합성효소가 존재하므로 여기서 생성되는 NO가 독작용을 나타낼 수 있다고 하였다(Furchgott와 Vanhoutte, 1989).

본 실험에서 척수강 내로 CPCA를 투여하여 나타나는 혈압 하강 및 심박수 감소 현상은 NO 합성효소 억제제인 L-NAME에 의해 유의하게 억제되었다. 이 결과는 L-NAME 전처리 후 CPCA를 제3 뇌실로 투여하여 CPCA의 혈압하강 효과가 억제되어 CPCA는 NO를 유리시켜 혈압하강효과를 나타낸다는 Stella 등(1995)의 보고와 유사하였다. 이처럼 중추신경계에서 유리된 NO가 혈압을 하강시키기도 하나 일부(Shapoval, 1991)에서는 혈압 상승을 유발시킨다고 보고하였다. 따라서 유리된 NO의 혈압조절 작용에 대해서는 아직도 논란이 많은 것 같다. 본 실험에서는 NO 합성효소 억제제를 투여하였을 때 CPCA의 혈압 하강효과가 차단되었으므로 CPCA는 NO를 생성하여 혈압 하강 효과를 나타내는 것으로 생각된다. 그리고 말초혈관에서 NO에 의한 혈압 하강 작용은 guanylate cyclase의 활성화로 인한 cyclic GMP(cGMP)의 생성과 연관되어 있으며(Palmer 등, 1988), Li 등 (1994)도 척수에 NO를 투여하여 생긴 혈압 하강 작용은 cGMP 증가 때문이며 guanylate cyclase 억제제인 methylene blue에 의해 억제된다고 보고하였다. 이처럼 NO의 혈압에 대한 작용은 cGMP와 연관이 있는 것으로 알려져 있다. 본 실험에서 척수강내에 투여한 CPCA에 의한 혈압 하강 및 심박수 감소는 GABA_A 수용체 길항제인 bicuculline 및 GABA_B 수용체 길항제인 5-AV에 의해 억제되지 않았다. 이 결과는 Gerber와 Gahwiler(1994)가 adenosine A₁ 수용

체와 GABA_B 수용체는 같은 Gi-단백질과 연결되어 있고 이 Gi-단백질에 의해 같은 adenylylase에 영향을 주어 공동의 신호전달체로 작용한다는 보고와 Koh 등 (1998)이 흰쥐 척수에서 A₁ 수용체의 심혈관 반응은 GABA_B 수용체에 의하여 매개된다는 보고와 일치하는 것으로 A₂ 수용체는 GABA_A 수용체와 GABA_B 수용체에 의하여 매개되지 않는다는 것이다. 한편 본 실험에서 척수강내에 투여한 CPCA에 의한 혈압 하강 및 심박수 감소는 adenylylase 억제제인 MDL-12,330 전처리에 의해 억제됨이 관찰되었는데 이는 척수에서 A₂ 수용체가 adenylylase를 활성화시켜 cAMP 농도가 증가되어 나타난 것으로 생각된다. 즉, A₁ 수용체는 adenylylase를 억제하여 세포내 cAMP 농도를 감소시키고, A₂ 수용체는 adenylylase를 활성화시켜 cAMP 농도가 증가되어(Daly 등, 1983; Hamprecht와 Vancalker, 1985) 작용을 나타낸다는 보고와 Vancalker 등(1979)이 중추신경계에서도 adenylylase 활성을 억제하는 A₁ 수용체와 adenylylase 활성을 자극시키는 A₂ 수용체가 존재한다고 보고한 것과 일치하는 것이다. 또한 GABA_B 수용체도 adenylylase의 억제에 의해서 작용한다는 보고가 있는데, Wojcik와 Neff(1984)는 소뇌세포에서, Karbon과 Enna (1984)는 대뇌피질에서, Nishikawa와 Kuriyama(1989)는 해마세포에서 GABA_B 수용체의 작용은 adenylylase 활성 억제를 통한 세포내 cAMP 감소에 의해 유발됨을 관찰하였고, 척수에 존재하는 GABA_B 수용체도 adenylylase와 연관됨이 보고되었다(Kamatichi와 Ticku, 1990; Malcangio와 Bowery, 1993). 따라서 adenylylase를 활성화시켜 cAMP 농도가 증가되어 작용을 나타내는 A₂ 수용체는 GABA_A 수용체 및 GABA_B 수용체와는 연관이 없는 것으로 사료된다. 그러나 Li 등 (1994)은 척수에 NO를 투여하여 생긴 혈압 하강 작용은 cGMP 증가에 기인한다고 주장하였다. 또한 Rosalinda 등 (1994)도 선조체에서 NO가 guanylate cyclase를 활성화시켜 cGMP가 증가되어 신경전달물질이 유리된다고 하였다. 따라서 Stella 등(1995)이 보고한 A₂ 수용체 효능약은 제 3 뇌실에서 NO 유리를 통하여 혈압하강 작용을 나타낸다는 결과와 본 실험에서 A₂ 수용체 효능약이 NO를 매개로 작용을 나타낸다는 결과는 유사성이 있다. 그러나 본 실험에서는 cAMP 증가에 의하여 A₂ 수용체의 작용이 발현되는 것이므로 NO 유리로 인한 cGMP 증가에 의하여 혈압 하강이 생기는 일반적인 현상과 다르다. 그러므로 A₂ 수용체 효능약의 NO 매개와 cAMP 증가에 의한 혈압 하강에 대한 연구와 A₁ 수용체나 A₂ 수용체가 각각 다른 작용 기전을 가지고 있으나 척수에서는 혈압 하강과 심박수 감소라는 동일한 작용을 나타낸 것은 그 기전은 각각 다르지만 각각의 수용체 위치가 후근 신경절이나 세포체 혹은 다른 곳에 있어서는 같은 효과를 나타낸 것인지 또는 혈압하강으로

인한 반사성 빈맥 등을 구분할 수 있는 방법 등에 대한 연구가 앞으로 더 진행되어야 할 것으로 사료된다. 이상의 결과로부터 척수에 존재하는 A₂ 수용체는 NOS와 adenylate cyclase 활성화로 인한 NO와 세포내 cAMP 증가의 영향으로 혈압하강 및 심박수 감소를 유발시키는 것으로 사료된다.

참고문헌

- Barraco, R. A., Elridi, M. R., Ergene, E. and Phillis, J. W. (1991). Adenosine receptor subtypes in the brain stem mediate distinct cardiovascular response patterns. *Brain Res. Bull.* **26**, 59-84.
- Barraco, R. A., Janusz, C. A., Parizon, M., Polasek, P. M. and Roberts, P. A. (1988). Cardiovascular effects of microinjection of adenosine into the nucleus tractus solitarius. *Brain Res. Bull.* **20**, 129-132.
- Bruns, R. F., Fergus, J. H., Badger, E. W., Bristol, J. A., Stantay, L.A., Hartman, J.D., Hays, S.J. and Huang, C.C. (1987). Binding of the A₁-selective adenosine antagonist 8-cyclo-pentanyl-1,3-dipropylxanthine to the rat brain membranes. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **335**, 59-63.
- Choca, J. I., Proudfit, H. K. and Green, R. D. (1987). Identification of A₁ and A₂ adenosine receptors in the rat spinal cord. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **242**, 905-910.
- Corradetti, R., LoConte, G., Moroni, F., Passani, M. B. and Peteu, G. (1984). Adenosine decrease aspartate and glutamate release from rat hippocampal slices. *Eur. J. Pharmacol.* **104**, 19-26.
- Daly, J. W., Butts-Lamb, P. and Padgett, W. (1983). Subclasses of adenosine receptors in the central nervous system: Interaction with caffeine and related methylxanthines. *Cell Mol. Neurobiol.* **3**, 69-80.
- Fredholm, B. B., Jonzon, B. and Lindstorm, K. (1986). Effects of adenosine receptor agonists and other compounds on cyclic AMP accumulation in forskolin-treated hippocampal slices. *Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* **332**, 173-178.
- Furchgott, R. F. and Vanhoutte, P. M. (1989). Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J.* **3**, 2007-2118.
- Gerber, U. and Gahwiler, B. H. (1994). GABA_B and adenosine receptors mediate enhancement of the K⁺ current, I_{AHP} by reducing adenylyl cyclase activity in rat CA3 hippocampal neurons. *J. Neurophysiol.* **72**, 2360-2367.
- Hamprecht, B. and Vancalker, D. (1985). Nomenclature of adenosine receptors. *TIPS.* **6**, 153-154.
- Jacobson, K. A. (1998). Adenosine A₃ receptors: novel ligands and paradoxical effects. *TIPS.* **19**, 184-191.
- Kamatchi, G. L. and Ticku, M. K. (1990). Functional coupling of presynaptic GABA_B receptors with voltage-gated Ca²⁺ channel: regulation by protein kinase A and C in cultured spinal cord neurons. *Mol. Pharmacol.* **38**, 342-347.
- Karbon, E. W. and Enna, S. J. (1984). Characterization of the relationship between γ -aminobutyric acid B agonists and transmitter-coupled cyclic nucleotide-generating systems in rat brain. *Mol. Pharmacol.* **27**, 53-59.
- Kerr, D. I. B., Prager, O. R. H., Gynther, B. D. and Curtis, D. R. (1987). Phaclofen, a peripheral and central baclofen antagonist. *Brain Res.* **405**, 150-154.
- Koh, H. C., Shin, I. C., Hwang, S. J. and Paik, D. J. (1996). Modification of cardiovascular response of adenosine A₁ receptor agonist by cyclic AMP in the spinal cord of the rats. *Neurosci. Lett.* **219**, 195-198.
- Koh, H. C., Shin, I. C., Hwang, S. J., Kang, J. S., Lee, C. H., Ha, J. H. and Paik, D. J. (1998). Mediation of the cardiovascular response of adenosine A₁ receptor through a GABA_B receptor in the spinal cord of the rats. *Neurosci. Lett.* **243**, 81-84.
- Li, P., Tong, C., Elisenach, J. C. and Figueroa, J. P. (1994). NMDA causes release of nitric oxide from rat spinal cord in vitro. *Brain Res.* **637**, 287-291.
- Malcangio, M. and Bowery, N. G. (1993). GABA_B receptor-mediated inhibition of forskolin-stimulated cyclic AMP accumulation in rat spinal cord. *Neurosci. Lett.* **158**, 189-192.
- McCormick, D. A. (1989). GABA as a inhibitory neurotransmitter in human cerebral cortex. *J. Neurophysiol.* **62**, 1018-1027.
- Mosqueda, G. R., Tseng, C. J., Appalsamy, M., Beck, C. and Rpbertson, D. (1991). Cardiovascular excitatory effects of adenosine in the nucleus of the solitary tract. *Hypertension* **18**, 494-502.
- Nekooeian, A. A. and Tabrizchi, R. (1996). Effects of adenosine A_{2A} receptor agonist, CGS 21680, on blood pressure, cardiac index and arterial conductance in anesthetized rats. *Eur. J. Pharmacol.* **307**, 163-169.
- Nishikawa, M. and Kuriyama, K. (1989). Functional coupling of cerebral gamma-aminobutyric acid(GABA_B) receptor with adenylate cyclase system: effect of phaclofen. *Neurochem. Int.* **14**, 85-90.
- Olah, M. E. and Stiles, G. L. (1995). Adenosine receptor subtypes. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **35**, 581-606.
- Ongini, E. and Fredholm, B. B. (1996). Pharmacology of adenosine A_{2A} receptors. *TIPS.* **17**, 364-372.
- Saito, K. and Sakai, K. (1998). Potentiating effect of nicorandil on the adenosine A₂ receptor-mediated vasodepression in rats: potential role for K_{ATP} channels. *Fundam. Clin. Pharmacol.* **12**, 143-151.
- Shapoval, L. N., Sagach, V. F. and Pobegailo, L. S. (1991). Nitric oxide influences ventrolateral medullary mechanisms of vasomotor control in the cat. *Neurosci. Lett.* **132**, 47-50.
- Sivilotti, L. and Nistri, A. (1991). GABA receptor mechanisms in the central nervous system. *Prog. Neurobiol.* **36**, 35-92.
- Stella, L., Berrino, L., Filippelli, A., de-Novellis, V. and Rossi, F. (1995). Nitric oxide participates in the hypotensive effect induced by adenosine A₂ subtype receptor stimulation. *J. Cardiovas. Pharmacol.* **25**, 1001-1005.
- Stone, G. A., Jarvis, M. F., Sills, M. S., Weeks, B., Snowhill, E. W. and Williams, M. (1988). Species difference in high

- affinity adenosine A₂ binding sites in striatal membranes from mammalian brain. *Drug Develop. Res.* **15**, 31-46.
- Tao, S. and Abdelrahman, A. A. (1993). Neuronal and cardio-vascular responses to adenosine microinjection into the nucleus tractus solitarius. *Brain Res. Bull.* **32**, 407-417.
- Tompson, S. M. and Gahwiler, B. H. (1992). Comparison of the action at pre- and postsynaptic receptors in the rat hippo-campus in vitro. *J. Physiol.* **451**, 339-345.
- Tsien, R. W., Lipcombe, D., Madison, D. V., Bley, K. R. and Fox, A. P. (1988). Multiple types of neuronal calcium channels and their selective modulation. *Trends Pharmacol. Neurosci.* **11**, 431-438.
- Vancalker, D., Muller, M. and Hamprecht, B. (1979). Adenosine regulates via two different types of receptors, the accumulation of cyclic AMP in cultured brain cells. *J. Neurochem.* **33**, 999-1005.
- Wojcik, W. J. and Neff, N. H. (1984). γ -Aminobutyric acid B receptors are negatively coupled to adenylate cyclase in brain and in the cerebellum. These receptors may be associated with granule cells. *Mol. Pharmacol.*, **25**, 24-28.