

Reserpine 前處置家兎에 있어서의 Bradykinin 의 降壓效果

가톨릭大學醫學部 藥理學敎室

(主任 魯 炳 林 敎授)

金 成 根

= Abstract =

Depressor Effect of Bradykinin in Rabbits Pretreated with Reserpine.

Sung Kun Kim, M. D.

Department of Pharmacology, Catholic Medical College, Seoul, Korea

(Directed by Prof Byung Lim Roh, M. D.)

The blood pressure responses following repeated injection of bradykinin were observed in the unanesthetized rabbits or rabbits treated with reserpine(0.5mg/kg IV) 24 hours previously. Bradykinin(0.5ug/kg) was injected intravenously at 10 minutes intervals for 5 times,

In both groups of rabbits no appreciable changes in the depressor responses to each injection of bradykinin were observed. In the rabbits pretreated with reserpine, however, the more pronounced depressor responses to bradykinin was elicited.

緒 論

Bradykinin 은 平滑筋을 刺戟하여 收縮시키고, 血管을 擴張하여 血壓을 下降시키는 作用이 있는 一種의 peptide 이다¹⁻³⁾.

Erdős 등(1963)⁴⁾의 報告에 依하면 Carboxypeptidase B 는 Bradykinin 의 降壓作用을 減少 또는 消失시킨다고 한다. 또한 acetylsalicylic acid, phenylbutazone, aminopyrin 등의 消炎作用이 있는 物質은 Bradykinin 의 氣管枝 筋肉收縮作用을 遮斷한다고 한다⁵⁻⁶⁾. 그러나 histamine 이나 acetylcholine 과는 달리 Bradykinin 의 血壓下降作用을 特異하게 遮斷하는 物質은 아직 알려져 있지 않다⁷⁾.

著者は 生體內에서 catecholamine 을 遊離시키고 副交感神經系의 緊張을 增加시키는 reserpine 으로 前處置한 家兎에 있어서의 Bradykinin 의 降壓作用을 觀察하기 爲하여 다음 實驗을 實施하였다.

實驗材料 및 方法

實驗動物로써는 2kg 前後의 家兎를 使用하였다. 血壓의 測定은 無麻酔家兎의 頸動脈壓을 水銀 manometer 를 通하여 kymograph 上에 描記하였다.

使用한 藥物은 Bradykinin (Sandoz, Basel-Schweiz)과 reserpine U.S.P. (B.S. Penick & Co.)이다. Bradykinin 의 投與는 大腿靜脈에 挿入한 加壓計를 通하여 0.5μg/kg 를 10분마다 5회에 걸쳐 注射하고 血壓의 變動과 그 持續時間을 觀察하였다. Reserpine 은 1% sesame oil 稀釋液으로 하여 0.5mg/kg 를 血壓描記前 24時間에 皮下로 注射하였다.

實驗 結果

正常家兎 4 首에 대하여 Bradykinin 0.5μg/kg 를 10분마다 5회注射하고 그 降壓反應을 觀察한 結果는 第1表에서 보는바와 같다. Bradykinin 을 注射하기前의 血壓

(第 1 表) Bradykinin의 降壓效果

| 注射回数 血壓 | 注射前 血壓 | 1 回 | | | 2 回 | | | 3 回 | | | 4 回 | | | 5 回 | | |
|------------|-----------|---------------|------------|-------------|---------------|------------|-------------|---------------|------------|-------------|---------------|------------|-------------|---------------|------------|-------------|
| | | 下降值 (mmHg) | 下降率 (%) | 下續時間 (分) | 下降值 (mmHg) | 下降率 (%) | 下續時間 (分) | 下降值 (mmHg) | 下降率 (%) | 下續時間 (分) | 下降值 (mmHg) | 下降率 (%) | 下續時間 (分) | 下降值 (mmHg) | 下降率 (%) | 下續時間 (分) |
| 家兔番號 | (mmHg) | (mmHg) | (%) | (分) | (mmHg) | (%) | (分) | (mmHg) | (%) | (分) | (mmHg) | (%) | (分) | (mmHg) | (%) | (分) |
| 1 | 106 | 10 | 9.4 | 0.5 | 8 | 7.5 | 0.62 | 26 | 24.5 | 1.0 | 30 | 27.2 | 1.1 | 25 | 22.7 | 1.8 |
| 2 | 84 | 26 | 23.6 | 2.8 | 24 | 20.6 | 2.1 | 20 | 16.6 | 1.8 | 16 | 13.1 | 1.4 | 24 | 19.3 | 0.8 |
| 3 | 100 | 24 | 24.0 | 0.8 | 26 | 26.0 | 1.2 | 22 | 22.0 | 1.6 | 22 | 22.0 | 1.8 | 22 | 22.4 | 2.4 |
| 4 | 140 | 44 | 45.8 | 1.2 | 30 | 27.7 | 2.0 | 32 | 30.1 | 2.5 | 38 | 36.5 | 2.7 | 32 | 31.8 | 2.7 |
| 平均 | 107.5 | 26 | 25.7 | 1.3 | 22 | 20.4 | 1.48 | 25 | 23.3 | 1.72 | 26.5 | 24.8 | 1.75 | 25.8 | 24.1 | 1.9 |

無麻醉家兔에 Bradykinin 0.5 μ g/kg 를 10分마다 5回 靜脈注射하였다.
血壓의 下降率은 注射前血壓에 대한 下降值의 百分率을 表示한 것이다.

의 平均值는 107.5mmHg 이다. Bradykinin 第1回 注射로써 血壓은 急激히 低下하는데 血壓下降의 平均值는 26mmHg 이고 注射直前의 血壓에 대한 下降率은 25.7% 이다. 이때 血壓下降의 持續時間은 1.3분이었다. 이어서 注射를 反復함에 따라 血壓下降平均值는 各各 20.4%, 23.3%, 24.8% 그리고 最終注射에서는, 24.1%로 血壓의 下降度는 比較的 一定하고 反復注射로써 Bradykinin

의 降壓效果에는 큰 變動이 없고(第1圖 參照) 下降持續時間도 第1回에서는 1.3분이었고 最終 投與時에는 1.9分으로 그 差異는 僅少하다.

Reserpine 으로 前處置한 家兔 6首에 대하여 同一한 方法으로 Bradykinin 을 投與하였을 때의 降壓反應은 第2表에서 보는 바와 같다. 即 Bradykinin 注射開始前의 平均血壓은 99mmHg 로 正常家兔群에 比하면 相當히 低

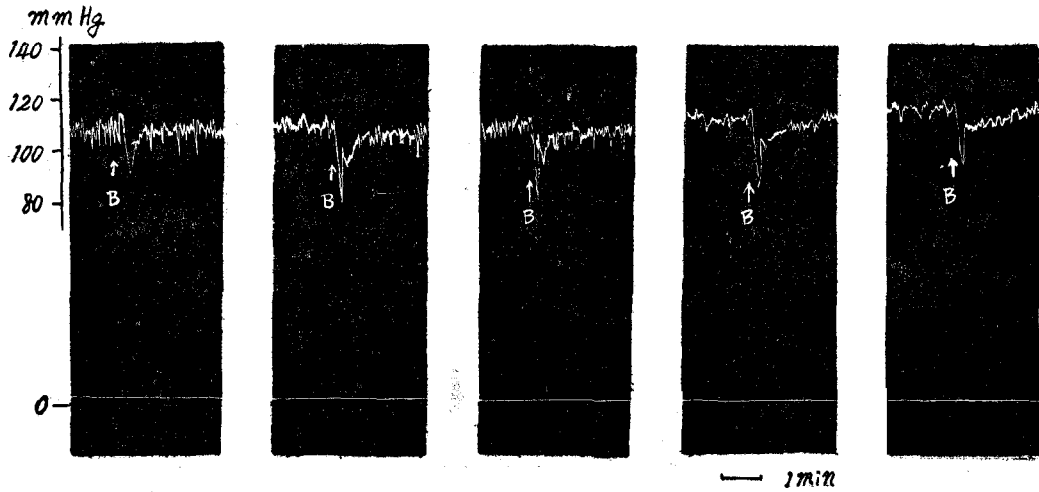
(第 2 表) Reserpine 前處置家兔에 있어서의 Bradykinin의 降壓效果

| 注射回数 血壓 | 注射前 血壓 | 1 回 | | | 2 回 | | | 3 回 | | | 4 回 | | | 5 回 | | |
|------------|-----------|---------------|------------|-------------|---------------|------------|-------------|---------------|------------|-------------|---------------|------------|-------------|---------------|------------|-------------|
| | | 下降值 (mmHg) | 下降率 (%) | 下續時間 (分) | 下降值 (mmHg) | 下降率 (%) | 下續時間 (分) | 下降值 (mmHg) | 下降率 (%) | 下續時間 (分) | 下降值 (mmHg) | 下降率 (%) | 下續時間 (分) | 下降值 (mmHg) | 下降率 (%) | 下續時間 (分) |
| 家兔番號 | (mmHg) | (mmHg) | (%) | (分) | (mmHg) | (%) | (分) | (mmHg) | (%) | (分) | (mmHg) | (%) | (分) | (mmHg) | (%) | (分) |
| 5 | 96 | 26 | 27 | 1.0 | 40 | 41.6 | 0.9 | 44 | 47.8 | 1.0 | 30 | 33.3 | 0.9 | 36 | 36.0 | 0.9 |
| 6 | 94 | 24 | 25.5 | 2.5 | 25 | 27.7 | 2.0 | 26 | 28.2 | 2.2 | 30 | 33.3 | 1.8 | 28 | 31.1 | 2.0 |
| 7 | 124 | 38 | 30.6 | 0.4 | 32 | 25.0 | 0.4 | 20 | 15.4 | 0.38 | — | — | — | — | — | — |
| 8 | 96 | 10 | 10.3 | 1.0 | 12 | 12.7 | 0.6 | 7 | 8.0 | 0.5 | — | — | — | — | — | — |
| 9 | 102 | 50 | 49.0 | 2.4 | 48 | 48.0 | 2.6 | 42 | 44.6 | 2.6 | 36 | 45.0 | 2.0 | 36 | 40.0 | 2.2 |
| 10 | 82 | 28 | 34.1 | 0.6 | 28 | 35.8 | 0.7 | 26 | 34.2 | 0.7 | 20 | 28.3 | 0.7 | 22 | 32.3 | 3.0 |
| 平均 | 99 | 29.3 | 29.4 | 1.3 | 30.8 | 31.8 | 1.2 | 27.5 | 29.7 | 1.2 | 29.0 | 34.9 | 1.2 | 30.5 | 34.8 | 2.0 |

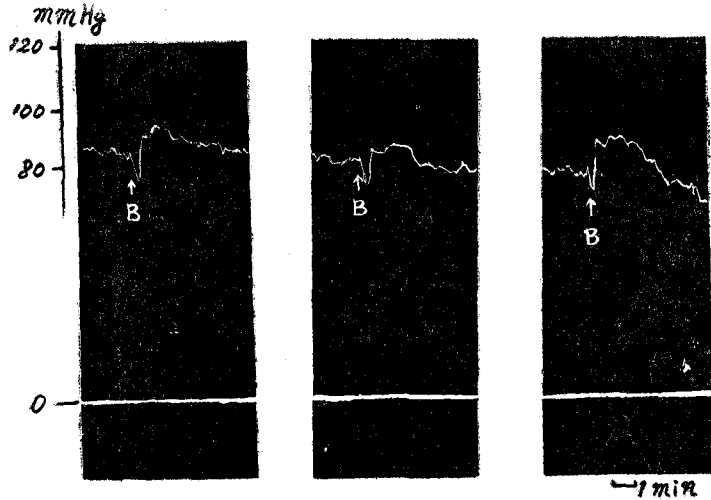
Reserpine 0.5mg/kg 를 血壓測定前 24時間에 皮下로 注射하였다.
Bradykinin 0.5 μ g/kg 를 10分마다 5回 注射하였다.

下되어 있다. Bradykinin 第1回 注射에 의한 血壓의 平均下降值는 29.3mmHg 이고 그 下降率은 29.4%로서 正常家兔群에 比하면 下降率이 크고 以下 繼續하여 Bradykinin의 注射를 反復하였을 때의 下降率은 各各 31.8%, 29.7%, 34.9% 이고 第5回 注射에는 34.8%로서 第1

回 注射에서 第5回에 이르기까지의 下降率에는 큰 變動이 없다. 그러나 正常家兔群에 比하면 血壓의 下降은 더욱 顯著하고 下降率은, 一般的으로 크다. 特히 reserpine 前處置群에서 注目할 點은 6例中 4例에서 血壓下降에 이어서 血壓의 二次 上昇을 나타내었다는 點이다.



(第 1 圖) 無麻醉家兎에 대한 Bradykinin 의 降壓作用.
Bradykinin 0.5 μ g/kg 를 10 分間隔으로 靜脈으로 注射하였다. B : Bradykinin



(第 2 圖) Reserpine 前處置家兎에 대한 Bradykinin 의 降壓作用
뚜렷한 二次上昇을 이끈 例이다.

第2圖는 特히 二次上昇이 뚜렷한 例의 하나이다. 이러한 事實은 正常家兎에 Bradykinin 을 注射한 경우에는 볼 수 없었던 現象이다.

總括 및 考案

Bradykinin 의 主要한 藥理作用은 血管 特히 毛細血管을 擴張시켜 血壓를 下降시키고 平滑筋을 收縮시키는 作用이다. 또한 이 物質은 毛細血管의 透過性을 亢進시키고 그 作用은 histamine 보다 더욱 強하다. 이러한 作用으로 볼 때 Bradykinine 은 histamine 과 매우 類似한 作用을 가진 物質이나 抗 histamine 劑에 依하여 그 作用은 遮斷되지 않고 choline 效能 遮斷藥으로서도 拮抗되지 않는 物質로서, 여러가지 條件에 依하여 生體內에서 生成되는 一種의 蛋白分解產物인 것이다.

家兎에 대하여 Bradykinin 을 짧은 間隔을 두고 反復 投與한 경우 本實驗에서 보는 바와 같이 降壓反應은 比較의 一定하게 나타나고 下降率도 第1回 注射時에 있어서나 最終 注射時에 있어서나 큰 差異가 없고 所謂 tachyphylaxis 樣現象의 出現을 볼 수 없었다.

한편 reserpine 으로 前處置한 家兎에 대하여 同一한 方法으로 Bradykinin 을 投與한 경우에 있어서는 血壓의 下降이 더욱 甚하고 Bradykinin 의 降壓效果는 reserpine 前處置로 增強됨을 볼 수 있었다. 그러나 이 경우에 있어서도 反復注射에 대한 反應은 比較的 一定하고 큰 變動을 볼 수 없었다.

結 論

1. Bradykinin 0.5 μ g/kg 를 無麻醉家兎에 10 分間隔

으로 5회에 걸쳐 反復注射한 경우 그 降壓効果는 一定하고 平均 血壓下降은 5回注射를 通하여 約 23mmHg 를 前後하였다.

2. Reserpine 前處置家兎에 있어서도 反復投與로써 Bradykinin 의 降壓効果는 變動이 없으나 正常家兎에서 보다는 降壓作用이 增強되었다.

(本論文을 完成함에 있어 始終 指導 校閱의 高勞를 아끼지 않으신 魯炳林 教授에게 深甚한 感謝의 뜻을 表하며 아울러 協助를 주신 李德熙·李相馥 先生께도 感謝를 드리는 바이다)

References

- 1) M. Rocha e Silva, : The physiological significance of Bradykinin. *Ann. New York Acad. Sci.* **104** : 190, 1963.
- 2) Guth, P. S., G. Cano and J. Jaranullo, : The effect of Bradykinin on vascular smooth muscle. *Ann. New York Acad. Sci.* **104** : 69, 1963.
- 3) Stürmer, E. and A. Cerletti, : Bradykinin. *American Heart Journal.* **62** : 149, 1961.
- 4) Erdös, E. G., Wohler, R. and M. I. Levine, : Blocking of the in vivo effects of bradykinin and kallidin with carboxypeptidase B. *J. Pharmacol. & Exp. Therap.* **142** : 329.
- 5) Collier, H. O. J., Holgate, J. A., Schachter, M., and Shorley, P. G. : An apparent bronchoconstrictor action of bradykinin and its supression by some anti-inflammatory agents. *J. Physiol.* **149** : 54, 1959.
- 6) Collier, H. O. J., and Shorley, P. G. : Analgesic antipyretic drugs as antagonists of bradykinin. *Brit. J. Pharmacol.* **15** : 601, 1960.
- 7) Walaszek, E. J., Huggins, C. G., and Smith, C. M. : Drugs that modify actions of pharmacologically active polypeptides. *Ann. New York Acad. Sci.* **104** : 281, 1963.