

Nicotine 에 의한 自發性高血壓白鼠의 혈장 Cholesterol 농도의 변동

漢陽大學校 醫科大學 生理學教室

柳浩忠 · 高相敦 · 辛弘基 · 金基淳

= Abstract =

Effect of Nicotine on Plasma Cholesterol Level in Spontaneously Hypertensive Rats

Ho Choong Yoo, Sang Don Koh, Hong Kee Shin and Kee Soon Kim

Department of Physiology, College of Medicine, Hanyang University

The present study was undertaken to find out fasting total plasma cholesterol levels of SHR at different phases (labile, established and malignant) in the course of hypertension development and also to investigate effect of nicotine on plasma cholesterol levels of these animals. In nicotine administered group, 2.18 mg/kg nicotine was given daily for six weeks. The results obtained are as follows;

1) Mean total plasma cholesterol levels of SHR at labile, established and malignant phases were 104.6 ± 3.1 mg/dl, 120.8 ± 2.6 mg/dl and 136.6 ± 2.5 mg/dl respectively. The total plasma cholesterol level generally increased with age of experimental animals.

2) After administration of nicotine (2.18 mg/kg/day) for six weeks, mean total plasma cholesterol levels of SHR at labile, established and malignant phases were 130.2 ± 3.1 mg/dl, 150.4 ± 3.3 mg/dl and 166.6 ± 3.2 mg/dl, respectively. The result of present study strongly suggests that nicotine has a positive relationship with plasma cholesterol levels in SHR.

서 론

생체에 미치는 담배의 성분으로서 tar, cadmium 및 흡연시에 발생하는 일산화탄소등도 있으나, 역시 nicotine 이 가장 주요한 성분으로^{1,2)} 지목된다. 그러므로 흡연이 생체에 미치는 영향을 알기 위한 노력으로 nicotine 의 생체내 작용에 관한 연구가 성행하게 된 것은 극히 당연한 일로 믿어진다.

Nicotina tobaccum 으로부터 분리되는 알카로이드의 일종인 nicotine 이 자율신경의 신경절 (autonomic ganglia)³⁾에 작용한다는 것이 알려진 것은 19세기의 일이다.

흡연시 체내로 흡입되는 담배 연기속에 함유된 nicotine 의 90% 이상이 쉽게 구강점막이나 호흡기관의 기

도를 통하여 흡수^{4,5)}된다고 하며, 흡수된 nicotine 의 대부분은 주로 간장, 폐장 및 신장에서 cotinine, γ -(3-pyridyl)- γ -oxobutyric acid, 3-pyridylacetic acid 및 isomethylnicotinum ion 으로 분해되어 결국은 미분해 nicotine 과 함께 신장을 통하여 완전히 배설된다⁶⁾고 한다.

한때 살충제로 사용되었을뿐 질병의 치료 목적에는 이용될 적이 없는 nicotine 의 생체내 작용에 관한 연구가 1960년대에 이르러 활기를 찾게된 것은 이것이 강한 독성을 가지고 있을뿐만 아니라 특히 담배속에 상당량이 함유되어 있다는 사실에 기인된다고 한다.

Nicotine 의 약리학적 작용은 대단히 복잡한데 이는 nicotine 이 중추신계를 비롯하여 부신수질, 자율신경신경절, 운동신경중판, 교감신경의 절후섬유의 말단 그리고 화학수감기 (chemoreceptor)를 포함한 각종 감각

수감기동 실로 작용부위가 광범위할 뿐만 아니라 위에 열거한 대부분의 작용부위에서 二相性으로, 즉 처음에는 흥분적으로 후에는 억제적으로 작용하기 때문으로 믿어진다.

지금까지 알려진 nicotine 의 약리학적 작용을 보면 실로 다양하다. Nicotine 은 중추신경계에는 별 영향을 미치지 않는다는 보고^{7,8)}도 있었으나 뇌파의 비동성화 작용(desynchronization)^{9,10)}을 위시하여 대뇌피질의 활동에 상당한 영향을 미친다는 의견^{2,11,12)}이 지배적이며, 특히 변연계나 운동령에 작용하면 진전이나 경련을 쉽게 일으킨다고¹¹⁾ 한다.

또한 nicotine 은 중추신경계에 작용하여 ADH 의 분비를 촉진^{21,22)}한다고 알려져 있다.

흡연이나 nicotine 이 혈당량에 미치는 영향에 관하여는 학자들간의 의견이 상반되고 있다. 즉 Boyle¹³⁾등을 위시한 일부 연구자들^{14,15)}은 흡연이나 nicotine 섭취에 의하여 혈당량은 변동하지 않는다고 하였으나, 역시 유의한 혈당량의 상승을 관찰하였다는 연구보고^{1,16~19)}가 더 많다는 것이 사실이다.

최근 Spohr 등¹⁾은 과도한 흡연시 혈중 젖산량의 농도도 상승하는데 이는 carboxyhemoglobin (COHb)의 생성증가²⁰⁾에도 기인되나 분명히 nicotine 의 작용때문이라고 강조한 바 있다.

흡연이나 체내로 투여된 nicotine 이 순환계기능에 미치는 영향을 관찰한 연구문헌을 종합하여 보면 심장의 수축력^{23,24)}, 심박출량^{25,26)}에 관한 연구도 있으나 역시 심박수나 혈압에 관한 연구가 압도적으로 많은 것 같다.

Nicotine 에 의한 심박수 및 혈압 반응을 보면 혈압이 상승한 경우 반사적으로 bradycardia 가 일어나는 경우도 있으나 일반적으로 혈압상승시에는 심박수도 증가하는 경우가 통례적이다. 흡연이나 nicotine 이 혈압에 미치는 영향을 관찰한 실험적 및 역학적 연구결과를 분류하여 보면 크게 세가지로 구분된다. 즉 nicotine 투여에 의하여 혈압이 하강한다는 주장^{24,27,28)}, 처음에는 혈압이 상승하다 후에는 강하한다는 주장²⁹⁾, 그리고 혈압은 일반적으로 상승한다는 주장^{1,23~26,30,31)}등이 있는데 후자가 단연히 우세한 것으로 사료된다.

또한 nicotine 은 비교적 저농도에서는 chemoreceptor 를 자극하여 호흡을 증강시키고, 고농도에서는 호흡근의 마비를 초래하여 동물이나 사람을 치사시킬 수 있는데 이는 심한 nicotine 중독시 볼 수 있는 현상^{30,32)}이다.

일반적으로 nicotine 은 생체내에서 혈소판의 집결

(aggregation)을 촉진^{33,34)}하거나 혈액 응고시간을 단축^{15,35~38)}하는 것으로 알려져 있다.

1973년 Levine³⁸⁾은 nicotine 에 의한 혈액응고 시간의 단축은 혈전이나 atheroma 형성의 원인이 될 수 있음을 암시하였으나, 이듬해 Brinson 등은 각각 사람³⁹⁾과 동물⁴⁰⁾에 nicotine 을 투여한 실험에서 혈소판의 집결현상을 관찰할 수 없었다고 보고한 바 있다.

한편 실험 및 역학적인 연구에 의하여 흡연이나 nicotine 이 만성심장병의 유발과 상관관계가 깊다는 점을 시사하거나 주장한 연구문헌들이 적지 아니하며^{39~43)}, 특히 흡연시 일어날 수 있는 심장조직의 상해요인으로서는 nicotine 뿐만아니라 상당량의 COHb의 생성결과 초래되는 산소운반능의 감소^{44,45)} 및 cadmium의 축적^{46,47)}등도 지목되고 있다.

1948년 Deguid⁴⁸⁾가 혈소판이나 혈전이 atherosclerosis 발생에 관여될 수 있다는 시사가 있은뒤 nicotine 이나 흡연이 대동맥 및 관상동맥의 atherosclerosis의 유발과 깊은 관계가 있다는 주장^{41,49~51)}이 강력하게 대두되기에 이르렀던 것이다.

혈장 cholesterol 농도와 atherosclerosis 간에는 깊은 관계가 있으며^{52~54)} 또한 불포화지방산의 섭취는 혈장 cholesterol 의 농도를 저하시키므로써 atherosclerosis 의 예방에 효과가 있는^{55~57)} 것으로 믿어지고 있다.

오래전부터 흡연을 하거나 실험동물에 nicotine 을 투여하면 혈장 cholesterol 뿐 아니라 총 cholesterol 의 농도가 상승한다는 연구 결과^{37,58~61)}가 많이 보고되어 왔다. 그러나 흡연에 의한 혈장 cholesterol 농도의 변동은 인종¹⁹⁾, 성¹⁵⁾, 및 연령⁶²⁾에 따라 다르다는 보고들도 있을뿐만 아니라 nicotine 과 혈장 cholesterol 농도간에는 전연 상관성이 없다는 견해^{63~65)}도 있다.

Nicotine 과 혈장 cholesterol 농도간의 상관성에 관하여서는 의견이 완전히 일치되지 않고 있으나 대체로 보아 cholesterol 농도가 상승된다는 견해가 우세한 것으로 사료된다.

이밖에 nicotine 은 BMR 을 증가⁶⁶⁾, 피부혈관 수축에 의한 피부온도의 강하⁶⁶⁾, 혈색소농도, 백혈구수, 및 hematocrit 치를 증가시키며¹⁵⁾ 구토를 유발할 뿐만 아니라 부교감신경계를 통하여 타액분비 및 위장의 근긴장과 운동을 촉진⁶⁾시킨다고 한다.

1963년 Okamoto 와 Aoki⁶⁷⁾는 본태성 고혈압의 동물 모델로서 자연 발생성 고혈압백서 (SHR)를 개발하는데 성공하므로써 이 분야의 연구자들의 오랜 숙원을 성취시켜 주었다. 본태성 고혈압의 동물모델로서는 이

밖에도 유전성 고혈압백서 (GHR)⁶⁸⁾, Milan strain of hypertensive rat (MHS)⁶⁹⁾, Brookhaven hypertension-sensitive rat⁷⁰⁾, Sabra strain⁷¹⁾ 및 Lyon strain⁷²⁾ 등이 있다.

지난해 Trippodo와 Frohlich⁷³⁾는 본태성 고혈압과 자연발생성 고혈압 (SHR)을 비교한 연구에서 교감신경 β -receptor의 차단제, 이노제 및 식염섭취제한등에 대한 혈압반응이나, 갑상선기능 및 체중증가율등에서 다소의 차이점을 발견할 수는 있으나 그래도 SHR가 지금까지 개발된 동물모델중에서는 가장 본태성 고혈압에 가까운 것이라고 강조한 바 있다.

한편 탄수화물 및 지방대사에 있어서 SHR은 정상백서와는 차이가 있음을 관찰하였다는 연구^{74~77)}보고도 있다.

최근 Yamori 등은 SHR로부터 stroke-prone SHR (SHRSP)⁷⁸⁾와 arteriolipidosis-prone rats (ALR)⁷⁹⁾를 각각 분리 사용하는데 성공하였다고 한다. 보통의 SHRSP에서는 정상사료를 섭취하는 한 arteriosclerosis는 볼 수 있어도 atheromatous lesions은 발생하지 않는다고 하나 cholesterol 함량이 큰 사료를 공급하면 1~2주내에 hypercholesterolemia⁸⁰⁾를 일으킨다고 한다.

1977년 Iritani 등⁸¹⁾은 일반적으로 SHR은 대조군에 해당하는 Wistar-Kyoto (WK) rats에 비하여 간장에서의 cholesterol 합성능의 저하 결과 혈장 cholesterol 농도가 낮다고 하였다. 이와는 대조적으로 혈장 triacylglycerol과 free fatty acid의 농도는 교감신경계의 흥분성 증가^{82, 83)}로 인하여 오히려 높다고 주장하였는데 이 결과는 이미 보고된 다른 연구결과^{84, 85)}와는 상반되는 것이었다.

또한 SHR이나 obese hyperlipemic SHR에서는 필수지방산의 결핍이 있다는 보고^{84~87)}도 있으며, 그리고 SHR에서는 혈장 triacylglycerol의 linoleic acid의 함량은 낮고 arachidonic acid의 함량은 높다는 보고⁸⁸⁾도 있다.

본 실험은 고혈압발생기 (labile phase), 고혈압기 (established phase) 및 악성기 (malignant phase)가 된 SHR에서 혈장 총 cholesterol 농도와 또한 이들 동물들에서 마지막 6주간 nicotine을 투여한후 cholesterol 농도를 측정하므로써 고혈압발생과정 (연령)에 따른 혈장 cholesterol 농도의 변동과 nicotine이 이에 미치는 영향을 구명하고자 시행되었다.

실험재료 및 방법

SHR의 고혈압 발생과정중 고혈압발생기, 고혈압기 및 악성기에 있어서의 혈장 총 cholesterol 농도를 측정하기 위한 실험에서는 총 30미리의 SHR을 10미리씩 세군으로 나누어 생후 16주가된 군을 고혈압발생군, 생후 26주가된 군을 고혈압군, 그리고 생후 46주가된 군을 악성군으로 삼았다.

Nicotine이 고혈압 발생 과정의 자기 (phase)에 있는 SHR의 혈장 총 cholesterol 농도에 미치는 영향을 구명하기 위하여서도 총 30미리의 SHR을 각각 10미리씩 세군으로 나누어 실험하였는데 고혈압발생군에서는 생후 10주로부터 16주까지, 고혈압군에서는 생후 20주로부터 26주까지 그리고 악성군에서는 생후 40주로부터 46주까지 각각 6주간 매일 평균 동물체중 kg당 2.18 mg의 nicotine을 투여하였다.

실험기간을 통하여 모든 실험동물에게 정상사료 (균산제일사료제)와 물을 공급하였는데 nicotine 투여군에서는 음료수에 영국 BDH 화학회사제 (product No. 26140) nicotine을 섞어 공급하였다.

Nicotine 투여군에 있어서 각 실험동물에 매일 투여된 nicotine의 용량은 실험동물이 하루에 섭취하는 물의 양이 일정하지 않으므로 전 실험기간을 통하여 전 실험동물이 소비한 물의 양으로부터 계산하였다.

한편 혈장 총 cholesterol 농도는 Pearson 방법⁸⁹⁾에 따라 측정하였는데 12시간 이상을 절식시킨 각 실험동물로부터 심장천자에 의하여 각각 1 ml의 혈액을 채혈한뒤 이를 원심분리하여 여기서 얻은 혈장을 측정재료로 사용하였다.

연구 결과

고혈압 발생과정에 따른 cholesterol 농도의 변동 :

고혈압발생기 (생후 16주), 고혈압기 (생후 26주) 및 악성기 (생후 46주)에 있는 SHR에서 혈장 총 cholesterol 농도를 측정하였던 바 그 결과는 표 1에서 보는 바와 같다. 고혈압발생기에 104.6 ± 3.1 mg/dl 이던 평균 혈장 cholesterol의 농도는 고혈압기에서는 120.8 ± 2.6 mg/dl로 유의 (P < 0.001)하게 상승되었다. 또한 악성기에 있는 SHR의 혈장 총 cholesterol의 농도는 136.6 ± 2.5 mg/dl로서 고혈압군과 비교할때 유의 (P < 0.001)하게 증가되었음을 알 수 있었다.

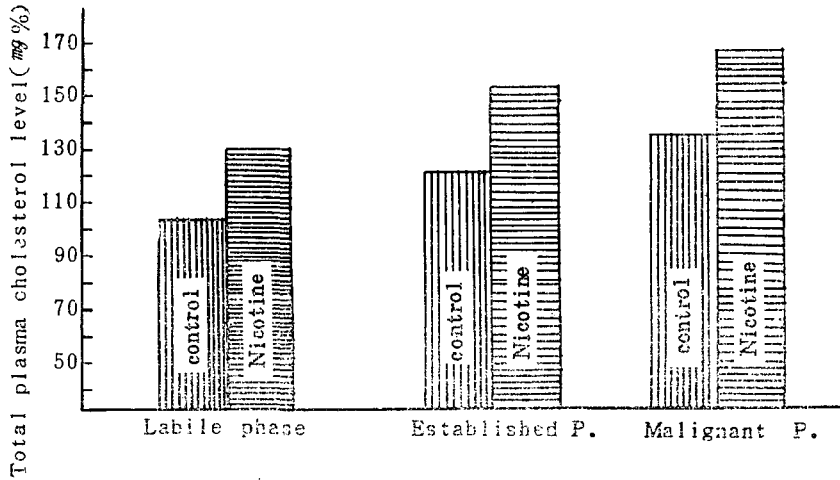


Fig. 1. Changes in total plasma cholesterol levels of SHR after nicotine (2.18 mg/kg/day) administration for six weeks.

Table 1. Total plasma cholesterol levels of SHR (spontaneously hypertensive rat) at labile, established and malignant phases

animal number	Cholesterol (mg/dl)		
	Labile	Established	Malignant
1	90.0	138.0	124.0
2	90.5	122.0	124.0
3	103.3	108.6	130.5
4	114.2	124.6	143.2
5	119.8	108.6	143.3
6	108.8	123.5	146.0
7	102.4	117.5	135.0
8	106.4	125.6	148.2
9	105.4	120.0	127.3
10	104.5	119.5	138.7
Mean ± SE	104.6 ± 3.1	120.8 ± 2.6	136.6 ± 2.5

Table 2. Total plasma cholesterol levels following 6 weeks administration of nicotine in SHR.

animal number	Plasma cholesterol (mg/dl)		
	Labile	Established	Malignant
1	106.6	143.3	163.2
2	141.6	136.6	176.6
3	127.5	156.6	183.2
4	126.6	143.2	156.7
5	138.6	163.4	163.4
6	139.3	151.5	166.5
7	128.4	154.2	150.3
8	124.4	138.6	156.6
9	135.4	165.4	173.3
10	133.6	150.2	176.4
Mean ± SE	130.2 ± 3.1	150.4 ± 3.3	166.6 ± 3.2

Nicotine 투여에 의한 혈장 cholesterol 농도의 변동:

생후 10주, 20주 및 40주가 되어 고혈압발생기, 고혈압기 및 악성기에 각각 접어든 SHR 에 6주간 매일 체중 kg 당 2.18 mg의 nicotine 을 투여한 후 혈장 cholesterol 의 농도를 측정 한 결과는 표 2와 그림 1에서 보는 바와 같다.

고혈압 발생군에 있어서 평균 혈장 cholesterol 농도

는 130.2 ± 3.1 mg/dl 로서 nicotine 을 투여하지 않은 대조군의 평균 혈장 cholesterol 농도, 104.6 ± 3.1 mg/dl 에 비교하여 현저 ($P < 0.001$) 하게 높았다.

또한 고혈압기에 nicotine 을 투여한 SHR 의 평균 혈장 cholesterol 농도는 150.4 ± 3.3 mg/dl 로서 대조군의 120.8 ± 2.6 mg/dl 에 비교하여서 현저한 차이가 있을뿐만 아니라 nicotine 을 투여한 고혈압 발생군과 비교하여서는 유의 ($P < 0.001$) 한 차이가 있음을 인정할 수

있었다.

악성군에서는 nicotine 투여후 평균 혈장 cholesterol 농도가 166.6 ± 3.2 mg/dl 이었는데 이를 nicotine 을 투여하지 않은 대조군의 136.6 ± 2.5 mg/dl 와 비교하여 불배 현저 ($P < 0.001$)한 차이가 있으며, 그리고 고혈압기에 nicotine 을 투여한 군과 비교하여서도 유의 ($P < 0.02$)하게 상승되었음을 알 수가 있었다.

고 찰

흡연이 사람의 건강을 위협하는 요인이 될 수 있다는 사실이 우리사회에서 심각한 문제로 대두된 것은 아마도 1960년대부터라고 믿어진다. 생체에서의 nicotine 의 작용에 관한 연구가 성행하게된 것도 사실은 흡연이 인체에 미치는 영향을 구명하기 위한 노력의 표현이라 하겠다.

1889년 Langley 와 Dickinson 이 최초로 생체내에서 nicotine 은 자율신경의 신경절에 작용한다는 사실을 발견하였으나 그후의 연구에 따르면 nicotine 의 작용부위는 실로 광범위함을 알 수가 있다. 지금까지 밝혀진 nicotine 의 약리학적 작용은 정말 다양하여 기초대사량을 비롯하여 피부온도, 혈색소농도, 백혈구수 및 hematocrit 치에 이르기 까지 많은 생리학적인 변수(variables)에 영향을 미친다는 주장도 있으나, 주요한 생체내 작용만을 종합하여 본다면 다음과 같다. 대부분의 경우에 있어서 반론^{13~15}도 없지 않으나 nicotine 은 우선 혈당량을 증가시키는 효과가 있는데 이는 공복시 흡연에 의하여 hunger contraction 이 소실되는 현상을 설명하기에 충분한 정도의 hyperglycemia 는 아니라고 한다⁶.

Nicotine 은 중추신경에 작용하여 뇌파의 변동^{2,9,10}, ADH 의 분비 촉진^{21,22}, 근육제의 진전이나 경련, 심하면 간질성 발작도 유발한다고 한다^{2,11,12}.

또한 nicotine 은 저농도에서는 chemoreceptor 을 자극하여 호흡운동을 촉진시키거나 고농도에서는 호흡근의 마비를 초래하여 2~3분내에 동물이나 사람을 치사시킨다고 한다^{4,8,30,32}. 순환기 계통에 미치는 nicotine 의 양향을 조사한 연구결과를 보면 일반적으로 심박수와 혈압이 상승한다는 보문^{1,28,25,26} 우세한것 같다.

한편 nicotine 은 혈소판의 응결을 촉진^{33,34}하여 혈액의 응고 시간을 단축^{15,35~38}할 뿐만아니라 대동맥 및 관상동맥에서 atherosclerosis 를 일으키므로써 만성 심장병의 유발과도 깊은 상관성이 있다는 견해^{41~43}가 지배적인 주지의 사실이다.

오래전부터 흡연을 하거나 실험동물에 nicotine 을 투여하면 혈장의 유리 및 에스테르화된 cholesterol 의 농도가 증가한다는 연구결과가^{37,58~61} 보고되었다.

혈장 cholesterol 농도와 atherosclerosis 간에 상관성이 깊으며^{52~54}, 또 불포화 지방산의 함량이 큰 음식을 섭취하면 atherosclerosis 의 예방에 효과가 있다는 견해^{55~57}도 발표되었다.

1963년 Okamoto 와 Aoki⁶⁷가 본태성 고혈압의 동물모델로서 자연 발생성 고혈압백서를 개발한데 이어 여러 동물모델^{68~72}들이 보고되었으나 이들 동물에서 고혈압이 발생하는 기전으로서 지방대사가 고려되지 않았던 것이 사실이다. 그러나 최근 SHR 에서는 탄수화물 및 지방대사면에 있어서 정상백서와는 차이가 있다는 연구결과들^{74~77}이 보고되었다.

SHR 에서는 정상시의 혈장 cholesterol 의 농도는 낮으나 triacylglycerol 과 유리지방산의 농도는 오히려 높다는 주장⁸¹도 있으며, 또한 사료속의 지방이나 cholesterol 함량을 조절하므로써 쉽게 hypercholesterolemia⁸⁷나 arteriolipidosis⁷⁹를 유발하는 SHR 의 품종(strain)을 분리하옥하는데 성공하였다는 보고도 있다.

본 실험으로부터 얻은 결과에서 고혈압발생기, 고혈압기 및 악성기에 있는 SHR 의 평균 혈장 총 cholesterol 의 농도가 각각 104.6 ± 3.1 mg/dl, 120.8 ± 2.6 mg/dl 및 136.6 ± 2.5 mg/dl 이라는 사실은 SHR 에서 고혈압발생 과정에 따라, 즉 연령이 증가할수록 cholesterol 농도가 증가하는 경향이 있음을 시사한다고 하겠다.

그러나 본 연구의 결과는 SHR 에서는 간장에서의 cholesterol 합성능의 저하로 인하여 혈장 cholesterol 농도가 일반적으로 낮다는 Iritani⁸¹의 연구결과와는 일치하지 아니한다.

Iritani⁸¹는 자기의 연구결과는 그전에 보고된 다른 연구자들의^{84,85}, 실험결과와 일치되지 아니하며, 이는 cholesterol 측정전에 있어서 동물을 절식시킨 시간의 차이에 기인될 것이라고 하였다.

본 연구에서 매일 2.18 mg/kg 의 nicotine 을 6주간 투여한 고혈압발생군, 고혈압군 및 악성군의 SHR 에서 혈장 총 cholesterol 의 농도는 각각 130.2 ± 3.1 mg/dl, 150.4 ± 3.3 mg/dl 및 166.6 ± 3.2 mg/dl 로서 분명히 nicotine 을 투여하지 않은 같은 연령의 대조군에 비하여 유의 ($P < 0.001$)하게 높았으며, nicotine 투여군 사이에서도 연령에 따른 증가를 볼 수가 있었다.

본 연구의 결과로부터 nicotine 은 분명히 SHR 의 혈장 총 cholesterol 농도를 상승시키는 효과가 있음을

알 수 있다. 그러나 nicotine 에 의하여 혈장 cholesterol 농도가 증가한다는 본 연구의 결과로부터 이것이 고혈압을 유발하는 요인의 하나가 될 수 있는지에 관하여서는 어떤 단정도 내릴 수가 없겠다.

결 론

고혈압 발생과정의 각기 (phase), 즉 고혈압발생기 (labile phase), 고혈압기 (established phase) 및 악성기 (malignant phase)에 있어 SHR의 절식시 혈장 총 cholesterol의 농도와 또한 여기에 미치는 nicotine의 영향을 구명하고자 생후 16주, 26주 및 46주가된 SHR와 생후 10주, 20주 및 40주로부터 6주간 각각 2.18 mg/kg/day의 nicotine을 투여한 군의 SHR에서 혈장 총 cholesterol의 농도를 측정하여 비교하여 보았던 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 고혈압발생기, 고혈압기 및 악성기에 있는 SHR의 평균혈장 총 cholesterol의 농도는 각각 104.6±3.1 mg/dl, 120.8±2.6 mg/dl 및 136.6±2.5 mg/dl로서 연령의 증가에 따라 혈장 cholesterol의 농도도 증가되었다.

2) 매일 2.18 mg/kg의 nicotine을 6주간 투여한 고혈압발생군, 고혈압군 및 악성군 SHR의 혈장 총 cholesterol 농도의 평균치는 각각 130.2±3.1 mg/dl, 150.4±3.3 mg/dl 및 166.6±3.2 mg/dl로서 nicotine을 투여하지 않은 대조군에 비하여 유의 ($P < 0.001$)하게 높았으며 또한 nicotine 투여군에서도 연령에 따른 차이를 인정할 수가 있었다.

참 고 문 헌

- 1) Spöhr, U., K. Hofmann, W. Steck, J. Harenberg, E. Walter, N. Hengen, J. Augustin, H. Morl, A. Koch, A. Horsch and F. Weber: *Evaluation of smoking-induced effects on sympathetic, hemodynamic and metabolic variables with respect to plasma nicotine and COHb levels. Atherosclerosis*, 33:271, 1979.
- 2) Hall, G.H.: *Effects of nicotine and tobacco smoke on the electrical activity of the cerebral cortex and olfactory bulb. Br. J. Pharmacol.*, 38: 271, 1970.
- 3) Langley, J.N. and W.L. Dickinson: *On the local paralysis of peripheral ganglia, and on the connexion of different classes of nerve fibers with them. Proc. Roy. Soc. Londons B.*, 46: 423, 1889.
- 4) Mitchell, R.I.: *Controlled measurement of smoking particle retention in respiratory tract. Am. J. Resp. Dis.*, 85:526, 1962.
- 5) Isaac, P.F. and M.S. Rard: *Cigarette smoking and plasma levels of nicotine. Nature*, 236: 308, 1972.
- 6) Volle, R.V. and G.B. Koelle: *Ganglionic stimulating and blocking agents. In: Goodman, L.S. and A. Gilman, The pharmacological basis of therapeutics. p. 589, 1970.*
- 7) Hauser, H., B.E. Schwarz, G. Roth and R.G. Bickford: *Electroencephalographic changes related to smoking. Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 10:576, 1958.
- 8) Wechsler, R.L.: *Effects of cigarette smoking and intravenous nicotine on the human brain. Fed. Proc.*, 17:169, 1958.
- 9) Murphree, H.B., C.C. Pfeiffer and L.M. Price: *Electroencephalographic changes in man following smoking. Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 142:275, 1967.
- 10) Brown, B. B.: *Some characteristic EEG differences between heavy smoker and non-smoker subjects. Neuropsychologia*, 6:381, 1968.
- 11) Dunlop, C.W., C. Stumpf, D.S. Maxwell and W. Schindler: *Modification of cortical, reticular and hippocampal unit activity by nicotine in the rabbit. Am. J. Physiol.*, 198:515, 1960.
- 12) Armitage, A.K., G.H. Hall and C.M. Sellers: *Effects of nicotine on electrocortical activity and acetylcholine release from the cat cerebral cortex. Br. J. Pharmacol.*, 35:152, 1969.
- 13) Boyle, M.N., R. Wegria, R.T. Cathcart, J.L. Nickerson and R.L. Levy: *Effect of intravenous injection of nicotine on the circulation. In normal persons and in patients with cardiovascular disease. Am. Heart J.*, 34:65, 1947.
- 14) Kingsburg, K.J. and R.J. Jarett: *Effects of adrenaline and of smoking in patients with peripheral atherosclerotic vascular disease. Lancet*, 2:22, 1967.

- 15) Billimoria, J.D., H. Pozner, B. Metselaar, F.W. Best and C.O. James: *Effect of cigarette smoking on lipids, lipoproteins, blood coagulation, fibrinolysis and cellular components of human blood. Atherosclerosis, 21:61, 1975.*
- 16) Rheder, K. and G.M. Roth: *Effect of smoking on the fasting blood sugar and pressor amines. Circulation, 20:224, 1958.*
- 17) Milton, A.S.: *The effect of nicotine on blood glucose levels and plasma nonesterified fatty acid levels in the intact and adrenalectomized cat. Br. J. Pharmac., 26:256, 1966.*
- 18) Murchison, L.E., T. Foyfe: *Effects of cigarette smoking on serum lipids, blood glucose and platelet adhesiveness. Lancet, 2:182, 1966.*
- 19) Dales, L.G., G.D. Friedman, A.B. Siegelau and C.C. Seltzer: *Cigarette smoking and serum chemistry tests. J. Chron. Dis., 27:293, 1974.*
- 20) Ayres, S.M., S. Gianelli and H. Muller: *Myocardial and systemic responses to carboxyhemoglobin. Ann. N.Y. Acad. Sci., 174:268, 1970.*
- 21) Burn, J.H., L.H. Truelove and I. Burn: *Antidiuretic action of nicotine and of smoking. Br. Med. J., 1:403, 1945.*
- 22) Bisset, G.W.: *Vasopressin release by nicotine: The site of action. Br. J. Pharmac., 54:463, 1975.*
- 23) Mandel, W.J., M. Laks, H. Hayakawa, K. Obayashi and A. McCullen: *Cardiovascular effects of nicotine in the conscious dog. Modification by changes in autonomic tone. Am. J. Cardiol., 32:947, 1973.*
- 24) Porsius, A.J. and P.A. Van Zweiten: *Central action of some cholinergic drugs(Aracaidine esters) and nicotine on blood pressure and heart rate of cats. Prog. Brain Res., 47:131, 1977.*
- 25) Mathes, P. and J. Rival: *The effect of nicotine on the regional blood flow in the canine heart. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 138:36, 1971.*
- 26) Westfall, T.C.: *Influence of propranolol on hemodynamic changes and plasma catecholamine levels following cigarette smoking and nicotine. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 123:174, 1966.*
- 27) Armitage, A.K. and G.H. Hall: *Effects of nicotine on the systemic blood pressure when injected into the cerebral ventricles of cats. Int. J. Neuropharmac., 6:143, 1967.*
- 28) Wenzel, D.G., N. Azmeh and I.J. Clark: *Studies on the acute and chronic depressor actions of nicotine in the rat. Arch. Int. Pharmacodyn. 193:23, 1971.*
- 29) Wenzel, D.G. and N. Azmeh: *Chronically administered nicotine and the blood pressure of normotensive and renal hypertensive rats. Arch. Int. Pharmacodyn., 187:367, 1970.*
- 30) Pradham, S.N., I.C. Bhattacharya and K.S. Atkinson: *The effects of intraventricular administration of nicotine on blood pressure and some somatic reflexes. Ann. N.Y. Acad. Sci., 142:50, 1967.*
- 31) Aronow, W.S., J. Dendinger, and S.N. Rokaw: *Heart rate and carbon monoxide level after smoking high-, low-, and non-nicotine cigarettes. Ann. Inter. Med., 74:697, 1971.*
- 32) Hall, G.H. and E. Reit: *Analysis of some central actions of nicotine injected into the cerebral ventricles of cats. J. Physiol.(London), 185:400, 1966.*
- 33) Ashby, P., A.M. Dalby and J.H.D. Millar: *Smoking and platelet stickiness. Lancet, 24:158, 1965.*
- 34) Glynn, M.F., J.F. Mustard, M.R. Buchanan and E.A. Murphy: *Cigarette smoking and platelet aggregation. J. Canad. Med. Ass., 95:549, 1966.*
- 35) Wenzel, D.G. and J. Singh: *Effect of nicotine and epinephrine on in vivo coagulation time in rabbits. J. Pharmaceut. Sci., 51:875, 1962.*
- 36) Ambrus, J.L. and I.E. Mink: *Effect of cigarette smoking on blood coagulation. J. Pharmacol. Exp. Ther., 3:428, 1964.*
- 37) Pozner, H. and J.D. Billimoria: *Effect of smoking on blood clotting and lipid and lipoprotein levels. Lancet, 20:1318, 1970.*
- 38) Levine, P.H.: *An acute effect of cigarette smoking on platelets function. A possible line between smoking and arterial thrombosis. Circulation, 48:612, 1973.*

- 39) Brinson, K.: *Effect of nicotine on human blood platelets aggregation. Atherosclerosis, 20:137, 1974.*
- 40) Brinson, K. and B.K. Chakrabart: *Effect of nicotine on rabbit blood platelet aggregation. Atherosclerosis, 20:527, 1974.*
- 41) Stamler, J.: *Cigarette smoking and atherosclerotic coronary heart disease. Bull. N.Y. Acad. Med., 44:1476, 1968.*
- 42) Shapiro, S.,E. Weinblatt, C.W. Frank and R.V. Sager: *The H.I.P. study of incidence and prognosis of coronary heart disease: Preliminary findings on incidence of myocardial infarction and angina. J. Chron. Dis., 18:527, 1965.*
- 43) Marmot, M.G., S.L. Syme, A. Kagan, H. Kats, J.B. Cohen and J. Belsky: *Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in japanese men living in Japan, Hawaii and California-Prevalence of coronary and hypertensive heart disease and associated risk factors. Am. J. Epidemiol., 102:514, 1975.*
- 44) Webster, W.S., T.B. Clarkson and H.B. Lofland: *Carbon monoxide aggravated atherosclerosis in the squirrel monkey. Exp. Mol. Path., 13:36, 1968.*
- 45) Topping, D.L.: *Metabolic effect of carbon monoxide in relation to atherogenesis. Atherosclerosis, 26:129, 1977.*
- 46) Lewis, G.P., W.J. Jusko, L.L. Coughlin and S. Hartz: *Contribution of cigarette smoking to cadmium accumulation in man. Lancet, 2:291, 1972.*
- 47) Lewis, G.P., W.J. Jusko, L.L. Coughlin and S. Hartz: *Cadmium accumulation in man-Influence of smoking, occupation, alcoholic habit and disease, J. Chron. Dis., 25:717, 1972.*
- 48) Duguid, J.B.: *Thrombosis and a factor in the pathogenesis of aortic atherosclerosis. J. Path. Bact., 60:57, 1948.*
- 49) Wilens, S.L. and C.M. Plair: *Cigarette smoking and atherosclerosis. Science, 138:975, 1962.*
- 50) Viel, B., S. Donoso and D. Salcedo: *Coronary atherosclerosis in persons dying violently. Arch. Intern. Med., 122:97, 1968.*
- 51) Strong, J.P. and M.L. Richards: *Cigarette smoking and atherosclerosis in autopsied men. Atherosclerosis, 23:451, 1976.*
- 52) Fu, S.T.: *Cholesterol and acid mucopolysaccharides in hypercholesterolemic rabbits. Arch. Path., 94:446, 1972.*
- 53) Chavapil, M., P.L. Stith, L.M. Tillema, E.C. Carlson, J.B. Campbil and C.D. Eskelson: *Early changes in the arterial wall of chickens fed a cholesterol diet. Atherosclerosis, 24:393, 1976.*
- 54) Gore, I., W.A. Robertson, A.E. Hirst, G.G. Hardley and Y. Koseki: *Geographic difference in the severity of aortic and coronary atherosclerosis. Am. J. Path., 36:559, 1960.*
- 55) Avigan, J. and D. Steinberg: *Effect of corn oil feeding on cholesterol metabolism in the rat. Circulation, 16:492, 1957.*
- 56) Rosenthal, S.R.: *Studies in atherosclerosis: Chemical, experimental and morphologic. Arch. Path., 18:473, 1934.*
- 57) Shapiro, W., J.H.E. Estes and H.L. Hilberman: *The effects of corn oil on serum lipids in normal active subjects. Am. J. Med., 23:898, 1957.*
- 58) Thomas, C.B.: *Familial and epidemiological aspects of coronary disease and hypertension. J. Chron. Dis, 7:198, 1958.*
- 59) Thomas, C.B.: *Familial patterns in hypertension and coronary heart disease. Circulation, 20:25, 1959.*
- 60) Spain, D.M. and D.J. Nathan: *Smoking habits and coronary atherosclerotic heart disease. JAMA, 177:683, 1961.*
- 61) Wenzel, D.G. and G.L. Beckloff: *Effect of nicotine on experimental hypercholesterolemia in the rabbit. J. Am. Pharm. A., 47:338, 1958.*
- 62) Gofman, J.W., E.T. Lindren, B. Strisower, D. De Lalla, F. Glazier and A. Tamplin: *Cigarette smoking, serum lipoproteins and coronary disease. Geriatrics, 10:349, 1955.*
- 63) Page, I.H. and L.A. Lewis and M. Moinuddin: *Effects of cigarette smoking on serum cholesterol and lipoprotein concentrations. JAMA, 171:1500, 1959.*
- 64) Konitten, A. and M. Rajalsalmi: *Effect of heavy*

- cigarette smoking on postprandial triglycerides, free fatty acids and cholesterol. Brit. Med. J., 1:850, 1968.*
- 65) Ahmed, S.S., C.B. Moschos, M.M. Lyons, H.A. Oldewurtel, R.J. Coumbis, and T.J. Regan: *Cardiovascular effects of long-term cigarette smoking and nicotine administration. Am. J. Cardiol., 37:33, 1978.*
- 66) Roth, G.M., J.B. McDonald and C. Sheard: *The effect of smoking cigarette and of intravenous administration of nicotine on the ECG, basal metabolic rate, cutaneous temperature, blood pressure and heart rate of normal persons. JAMA, 125:761, 1944.*
- 67) Okamoto, K. and K. Aoki: *Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. Jap. Cir. J., 27:282, 1963.*
- 68) Smirk, F.H. and W.H. Hall: *Inherited hypertension in rats. Nature (London), 182:727, 1958.*
- 69) Bianchi, G., U. Fox and G.F. Difrancesco: *Hypertensive role of the kidney in spontaneously hypertensive rats. Clin. Sci., 45:135, 1973.*
- 70) Dahl, L.K., M. Heine and L.Tassinari: *Effects of chronic excess salt ingestion: Evidence that genetic factors play an important role in susceptibility to experimental hypertension. J. Exp. Med., 115:1173, 1962.*
- 71) Zamir, N., Y. Gutman, D. Ben-Ishy: *Hypertension and brain catecholamine distribution in the Hebrew University Sabra, H and N rats. Cli. Sci. Mol. Med., 55(Suppl. 4):105, 1978.*
- 72) Vincent, M., H. Bornet, F. Berthezene, J. Dupont and J. Sassard: *Thyroid function and blood pressure in two new strains of SHR and normotensive rats. Clin. Sci. Mol. Med., 54:391, 1978.*
- 73) Trippodo, N.C. and E.D. Frohlich: *Similarities of genetic (spontaneous) hypertension. Cir. Res., 48:309, 1981.*
- 74) Baumann, R., V. Moritz, W. Gödicke, J.W. Postnow and M. Ziegler: *Insulin kinetic, glucose tolerance and lipid metabolism in genetically spontaneous-hypertensive rats. Acta Biol. Med. Germ., 35:33, 1976.*
- 75) Nagaoka, A., K. Kikuchi, H. Kawaji, T. Matsuo and Y. Aramaki: *Life-span, hematological abnormalities, thrombosis and other macroscopical lesions in SHR. In: K. Okamoto (Ed.), Spontaneous hypertension, Igaku Shoin Ltd., p. 149, 1972.*
- 76) Koletsky, S.: *New type of spontaneously hypertensive rats with hyperlipemia and endocrine gland defects. In: K. Okamoto (Ed.) Spontaneously hypertension-Its pathogenesis and complications, Igaku Shoin Ltd., Tokyo, p:194, 1972.*
- 77) Koletsky, S.: *Pathologic findings and laboratory data in a new strain of obese hypertensive rats. Am. J. Path., 80:129, 1975.*
- 78) Yamori, Y., A. Nagaoka, and K. Okamoto: *Importance of genetic factors in hypertensive cerebrovascular lesions, an evidence obtained by successive selective breeding of stroke-prone and resistant SHR. Jap. Cir. J., 38:1095, 1974.*
- 79) Yamori, Y., R. Horie, I. Akiguchi, M. Ohtaka, Y. Nara and M. Fukase: *New models of SHR for studies on stroke and atherogenesis. Clin. Exp. Pharmac. Physiol., Suppl. 3:199, 1977.*
- 80) Yamori, Y.: *Metabolic pathology of vasculatures in hypertension and vascular lesions in SHR. Trans. Soc. Pathol. Jap., 63:2226, 1974.*
- 81) Iritani, N., E. Fukuda, Y. Nara and Y. Yamori: *Lipid metabolism in spontaneously hypertensive rats. Atherosclerosis, 28:217, 1977.*
- 82) Okamoto, K., S. Nosaka, Y. Yamori and M. Matsumoto: *Participation of neural factors in the pathogenesis of hypertension in SHR. Jap. Heart J., 8:168, 1967.*
- 83) Grobecker, H., M.F. Roizen, V. Weise, J.M. Saavedra and I.J. Kopin: *Sympathoadrenal medullary activity in young SHR. Nature, 257: 267, 1975.*
- 84) Shimamoto, K., A. Teraoka, H. Iwatsuka and Z. Sazuoki: *General survey of glucose and lipid metabolism in SHR. Jap. Heart J., 14:159, 1973.*
- 85) Saito, N., S. Mukaino and K. Oigono: *Triglyceride, lipid peroxidation and cathepsin in the serum of SHR, Jap. Heart J., 17:345, 1976.*
- 86) Lehmann, J., N.W. Schoene and J.P. Church:

- Essential fatty acid deficiency and platelet fatty acids of normotensive and genetically hypertensive rats. Prostaglandins, 13:583, 1977.*
- 87) Buktus, A., E. Tan and S. Koletsky: *Tissue lipid distribution in genetically obese and spontaneously hypertensive rat. Part 1, Plasma, aortic intima-media and erythrocyte lipids. Artery, 2 (1):53, 1976.*
- 88) Singer, P., S. Voigt, V. Moritz and R. Baumann: *The fatty acid pattern of triglycerides and FFA in serum of spontaneously hypertensive rats. Atherosclerosis, 33:227, 1979.*
- 89) Pearson, S., S. Stern and T.H. McGavack: *A rapid, accurate method for the determination of total cholesterol in serum. Analyt. Chem., 25:813, 1953.*