

α_1 -Adrenoceptor Agonist로서의 Oxymetazoline

—家兔血壓上昇作用—

全南大學校 醫科大學 藥理學教室, 農科大學 獸醫學科*

朴 榮 泰 · 崔 洙 亨*

= Abstract =

Oxymetazoline as an α_1 -Adrenoceptor Agonist

—A pressor effect in the rabbit—

Young Tae Park and Soo Hyung Choi*

*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chonnam University Graduate School
Department of Veterinary Medicine, College of Agriculture, Chonnam National University*

1) Oxymetazoline, which has been known as an agonist for α_2 -adrenoceptor in various peripheral tissues, caused a pressor response in urethane-anesthetized rabbits when given intraventricularly. This pressor response was little affected by pretreatment of rabbits with i.v. guanethidine or chlorisondamine, but it was weakened in rabbits pretreated with either of i.v. phentolamine or guanethidine and chlorisondamine and in guanethidine-pretreated adrenalectomized rabbits.

2) The pressor to intraventricular oxymetazoline was markedly attenuated by intraventricular pretreatment with prazosin, whereas intraventricular pretreatment with yohimbine or piperoxan did not affect this response.

3) Reserpine-pretreated rabbits also responded with hypertension to intraventricular oxymetazoline, which was markedly diminished by pretreatment with intraventricular prazosin but not affected by yohimbine.

4) Oxymetazoline, given intravenously, produced a pressor response in both whole and spinal rabbits. Intravenous prazosin, phentolamine and yohimbine, in this order, showed greater antagonizing effect to this pressor response.

5) The results indicate that oxymetazoline acts an agonist for α_1 -adrenoceptors in the rabbit brain participating in the regulation of the blood pressure and in the vasculature of rabbits.

緒 論

近來 α -adrenoceptor는 2型, α_1 및 α_2 로 分類되고 있다(Berthelsen & Pettinger 1977, Wikberg 1978,

Starke & Langer 1979). Oxymetazoline은 末梢 組織에서 α_2 -adrenoceptor 또는 presynaptic α -adrenoceptor에 對한 作用이 α_1 -adrenoceptor 또는 postsynaptic α -adrenoceptor에 對한 作用보다 強함이 알려져 있다(Langer 1979, Doxey & Hersom 1980, Drew

1977, Docherty 등, 1979, Langer & Dubocovich 1981).

家兎腦에는 血壓調節에 關與하는 α_1 및 α_2 兩型の receptor가 存在함이 알려져 있다(Kim 등 1982). 本實驗은 이러한 腦內 receptor에 對한 oxymetazoline의 作用을 檢討한 것이며, 既往發表된 末梢組織에서의 實驗成績을 根據로한 豫測과는 달리 oxymetazoline이 主로 α_1 -adrenoceptor에 作用함을 알았기에 報告하는 바이다.

實驗 方法

家兎(1.7~2.2 kg)를 urethane(1 g/kg, 皮下)麻酔 下에 使用하였으며, 氣管 카늘을 挿入하여 呼吸을 容易케하였다.

血壓 및 心搏: 血壓은 一測 後肢의 股動脈에 動脈카늘을 挿入하고 이를 pressure transducer(P 1000 B, Narco)에 連結하여 physiograph上에 記錄하였으며, 本文中の 血壓直(mmHg)는 平均 動脈壓을 말하며 血壓의 範圍 또는 平均±SE로 나타냈다. 一部 實驗에서는 心搏을 Biotachometer(type 7312, Narco)를 通하여 血壓과 同時에 physiograph上에 記錄하였다.

藥物投與: 側腦室內에는 藥物을 0.1~0.2 ml의 食鹽水에 溶解하여, polyethylene tube(길이 3 cm, 內徑 1 mm)를 通하여 投與하였으며 實驗이 끝난 후는 腦를 切開하여 tube 끝이 腦室內에 들어있음을 確認하였다. 靜脈注射은 耳靜脈을 通하여 大格 0.5 ml/kg의 容量을 注射하였다.

副腎結紮: 一部 家兎에서는 兩側 副腎의 基底部를 단斷히 結紮한 後 中央에 切開를 加하여 出血이 없음을 確認하고 그후 約 1時間以上을 기다려 實驗에 使用하였다.

脊髄喪失: 一部 實驗에서는 urethane 麻酔 家兎를 人工 呼吸下에서 脊髄를 第 2~3頸髓의 눈에서 切斷하여 使用하였다.

Reserpine 處理: Reserpine 1 mg/kg를 實驗 約 24 時間前에 耳靜脈內로 注入하였다. 이러한 reserpine 前處理家兎의 麻酔에는 urethane은 常用量의 半(0.5 mg/kg)을 使用하였다.

使用한 藥物: Oxymetazoline HCl(Merck), phen-tolamine mesylate(Ciba), prazosin HCl(Pfizer), yohimbine HCl(Merck), piperoxan HCl(May & Baker), (-) scopolamine methylbromide(Sigma), chlorisondamine chloride(Ciba), guanethidine sulf-

ate(Ciba)等이었다. Reserpine 溶液은 benzyl alcohol 2 ml, citric acid 250 mg, Tween 80 10 ml에 reserpine 250 mg을 溶解하고 여기에 蒸溜水를 加하여 100 ml로 만들었고, prazosin은 2% glycol이 含有된 5% D/W液에 1 mg/ml의 原液을, yohimbine은 蒸溜水로 5 mg/ml의 原液을 만들어 使用하였으며 그 以上의 稀釋은 食鹽水로 하였다. 기타 藥物은 처음부터 食鹽水에 溶解, 稀釋하였다.

實驗 成績

1) 側腦室內 Oxymetazoline의 血壓作用

本 藥物 10 μ g은 血壓變動을 일으키지 않았고, 30 μ g은 6例中 半에서는 反應이 없었으나 半에서는 輕한 上昇(6例平均 3 ± 1.2 mmHg)을 일으켰다. 100 μ g로서는 8例中 3例는 反應이 없었으나 5例는 輕한 上昇(8例 平均 6 ± 2.8 mmHg)을 일으켰다. 300 및 1,000 μ g으로는 例外없이 血壓上昇을 일으켰으며, 300 μ g은 6例 平均 23 ± 5.5 mmHg, 1 mg은 7例 平均 38 ± 6.3 mmHg의 上昇을 일으켰다(Fig. 1,2). Tachyphylaxis의 有無를 보기 위하여 約 1時間 間隔으로 反復 投與하여도 昇壓效果에는 거의 變動이 없었다.

300 μ g 또는 1 mg에 의한 血壓上昇은 注入後 곧 시작하여 約 1~2분에 最高에 到達하고, 5~10分間 最高 血壓狀態가 持續된 다음 徐徐히 下降하여 20~40分에 原血壓으로 回復되었다(Fig. 1).

心搏 減少 效果와의 關係: 100 μ g 以下의 量을 注入할 때는 例外없이 心搏減少, 即 physiograph上의 心搏 曲線의 下降을 볼 수 있었다.

Oxymetazoline의 心搏減少 效果의 昇壓 效果에 對한 影響의 有無를 알기 위하여, methylscopolamine (1 mg/kg, i.v.) 處理前後의 300 μ g에 對한 反應을 比較하였던 바, 거의 差異를 發見할 수 없었다. Methylscopolamine 處理後에 心搏 減少 效果는 顯著히 減弱되었으나 消失되지는 않았다.

末梢交感 神經系와의 關係: 側腦室內 oxymetazoline의 昇壓效果가 中樞性인가, 末梢에 流出되어 나타나는 것인가, 末梢 交感 神經系와는 어떠한 關係가 있는가를 알기 위하여 1 mg의 側腦室內 oxymetazoline의 昇壓效果를 諸種 藥物處理 및 副腎結紮下에서 試驗하였다. Table 1에 提示되어 있는 것처럼 guanethidine, chlorisondamine의 各各 單獨 處理下의 昇壓效果는 對照家兎와 거의 같았으나, 副腎結紮 guanethidine 處理家兎, chlorisondamine-guanethidine 處理家兎, phe-

Table 1. Modification by various pretreatments of pressor effect of intraventricular oxymetazoline (1 mg) in rabbits

pretreatment (mg/kg)	n	BP level after pretreatments (range, mmHg)	Increase of BP by oxymetazoline (mean±S.E., mmHg)
none	7	—	38±6.3
chlorisondamine (1)	8	43~78	44±7.2
guanethidine (10)	4	52~67	51±8.5
chlorisondamine (1) + guanethidine (10)	4	47~77	17±3.3*
adrenal ligation + guanethidine (10)	3	52~60	11±2.5*
phentolamine (1)	3	41~62	11±7.2*

*Significant difference from none-group (each $p < 0.05$)

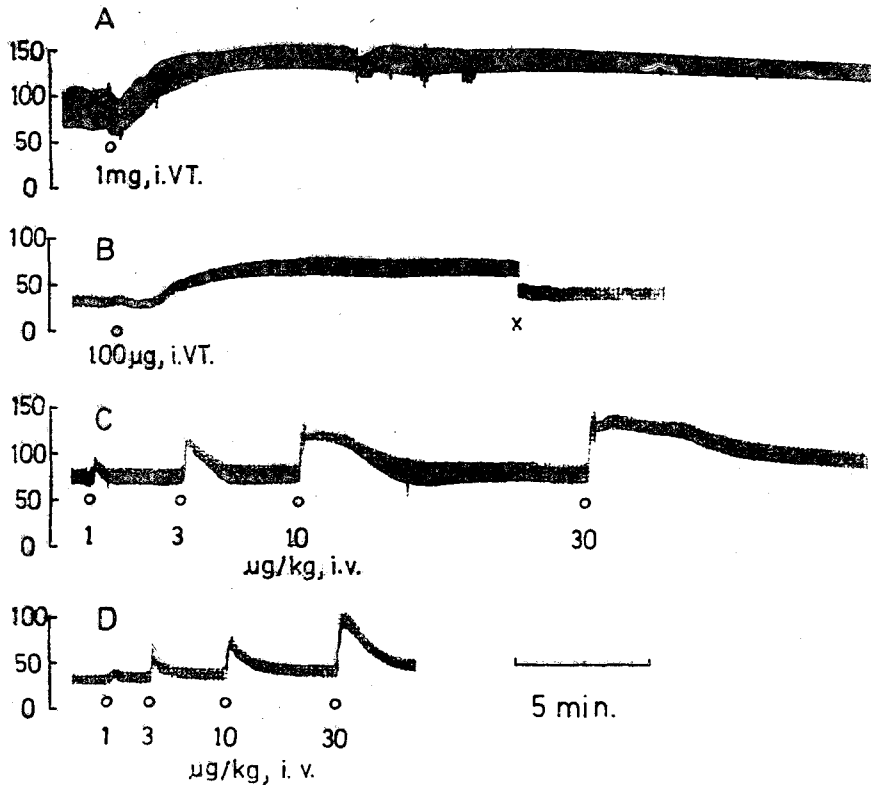


Fig. 1. Oxymetazoline on rabbit blood pressure. A and C: whole rabbits, B: a reserpine-pretreated rabbit, D: a spinal rabbit. At dots indicated doses were given intraventricularly (i.v.t.) or intravenously (i.v.). At X tracing was stopped for 30 min. left scale: mmHg.

ntolamine 處理家兎에서 昇壓 効果는 甚히 減弱되어 나타났다.

側腦室內 α -adrenoceptor antagonist의 影響: 前項의 實驗 成績은 oxymetazoline 의 昇壓 效果가 中樞

性인 것을 示唆하였으므로 本 效果에 미치는 側腦室內 α -adrenoceptor antagonist의 影響을 調査하였다 (Table 2).

Prazosin: 側腦室內에 本藥物을 注入한 約 5分後에

Table 2. Effects of pretreatments with intraventricular α -adrenoceptor antagonists on the hypertensive response to intraventricular oxymetazoline of normal rabbits and of reserpine-pretreated rabbits

pretreatment (μ g)	n	normal rabbits		reserpine-pretreated rabbits			
		BP level(mmHg) after pretreatment(range)	Increase of BP (mmHg) oxymetazoline (1 mg) (mean \pm S.E.)	BP level(mmHg) after pretreatment(range)	Increase of BP (mmHg) by oxymetazoline (100 μ g) (mean \pm S.E.)		
none	7	110~82	38 \pm 6.3	8	50~80	30 \pm 7.7	
prazosin	16	4	100~76	28 \pm 4.3	—	—	
	32	4	90~70	10 \pm 6.2**	—	—	
	100	—	—	—	4	50~60	11 \pm 2.5*
yohimbine	1,000	4	114~80	20 \pm 6.0	4	30~55	33 \pm 8.3
piperoxan	1,000	7	118~90	21 \pm 5.1	—	—	—

Significant difference from none-group: * (=p<0.05) ** (=p<0.02)

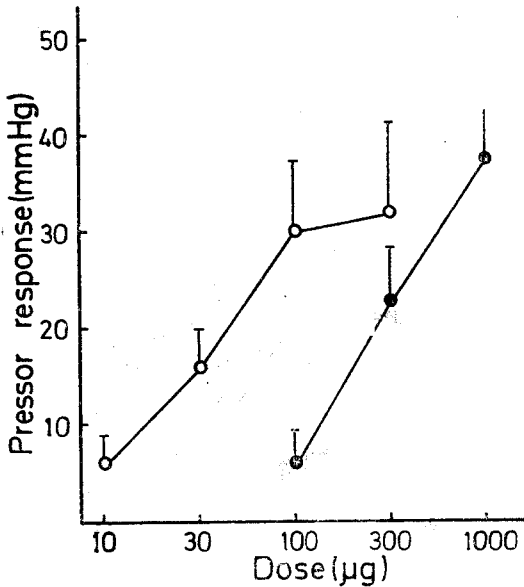


Fig. 2. Pressor effects of intraventricular oxymetazoline in rabbits (●) and in reserpine-pretreated rabbits (○). The results are the mean of 6~10 rabbits \pm S.E.

1 mg의 oxymetazoline을 투여하였다. 16 μ g 처리로血壓은 거의變動이 없었으며, oxymetazoline도 對照家兔와 비슷한血壓上昇(4例: 28 \pm 4.3 mmHg)을 일으켰다. 32, 64 μ g은 5~10 mmHg의血壓下降을 일으켰으며 oxymetazoline의 昇壓効果는 32 μ g注入後에는 10 \pm 6.2 mmHg上昇(4例), 64 μ g注入後에는 9 \pm 3.7 mmHg上昇(4例)으로 각각 對照家兔에서의上昇値(7例: 38 \pm 6.3 mmHg)에 比하여 有意하게 적었다(각각 p<0.02).

Yohimbine: 側腦室內에 1 mg을 注入한 約 30分後에 oxymetazoline 1 mg은 20 \pm 6.0 mmHg上昇(4例)을 일으켰으며, 對照家兔의 上昇値와 有意한 差異가 없었다.

Piperoxan: 側腦室內에 1 mg을 注入한 約 50分後에 oxymetazoline 1 mg은 7例에서 21 \pm 5.1 mmHg의 上昇을 일으켰으며, 對照家兔의 反應과 有意한 差異는 없었다.

Reserpine 處理家兔에서의 實驗: Reserpine 處理家兔(血壓: 50~80 mmHg)는 10 μ g의 oxymetazoline에 對하여도 輕微하나마 昇壓反應을 일으켰으며, 30, 100 μ g로 增量함에 따라 昇壓反應도 增強하였다(Fig. 1, 2). 그러나 300 μ g에 對한 反應은 100 μ g에 對한 反應과 비슷하였다.

Reserpine 處理家兔에서도 oxymetazoline은 一時的인 心搏減少를 일으켰고, methylscopolamine(1mg/kg)後에는 心搏減少效果가 나타나지 않았다.

Reserpine 處理家兔의 昇壓反應에 미치는 α -adrenoceptor antagonist의 영향:

Prazosin: 7例中, prazosin 100 μ g의 側腦室內 注入後 3例에서는血壓이 約 10 mmHg下降하였으나 4例에서는 더 이상 下降하지 않았다. Prazosin注入 5分後에 oxymetazoline 100 μ g은 7例에서 11 \pm 2.5 mmHg의 上昇을 일으켰으며, 對照家兔의 上昇(8例: 30 \pm 7.7 mmHg)에 比하여 有意하게 적었다(p<0.05)(Table 2). 이 7例에서 prazosin을 注入한 2時間後에 다시 oxymetazoline을 注入하니 이때는 30 \pm 2.6 mmHg의 上昇을 일으켰으며, prazosin으로 oxymetazoline의 效果가 一時的으로 抑制됨을 알 수 있었다.

Yohimbine: 4例에서 側腦室內 yohimbine 1 mg

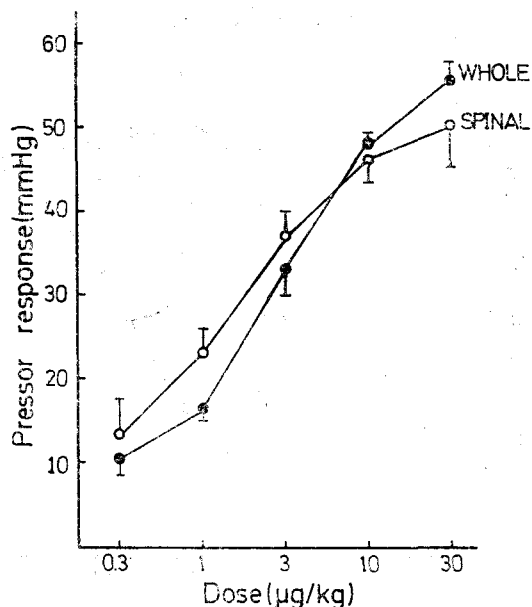


Fig. 3. Pressor effects of i.v. oxymetazoline in rabbits (●) and in spinal rabbits (○). The results are the mean of a minimum of 4 rabbits \pm S.E.

은 非 reserpine 處理家兔와는 달리 血壓下降(25~30 mmHg)을 일으켰다. 그러나 oxymetazoline 100 μ g 은 yohimbine 에 關係없이 血壓上昇(33 \pm 8.3 mmHg)을 일으켰다(Table 2).

2) 靜腦內 Oxymetazoline 의 血壓作用

0.1~0.3 μ g/kg 以上の 量을 靜脈內注射할 때는 血壓上昇을 일으켰으며 昇壓效果는 增量함에 따라 增加하고 30 또는 100 μ g/kg 로 最高反應을 일으켰다(Fig. 1, 3). 血壓上昇과 同時に 心搏減少가 일어났으며, methylscopolamine(1 mg/kg) 處理後에는 이 心搏減少는 減弱되었으나 血壓上昇 效果에는 거의 變動이 없었다.

靜脈內 α -adrenoceptor antagonist 의 影響

Yohimbine: 125 μ g, 500 μ g, 2 mg/kg 를 投與한 後에 oxymetazoline 의 昇壓效果를 調査하여 보았다. Fig. 4에서 보는 바와같이 2 mg/kg 에 의하여서도 少量(1 μ g/kg)의 oxymetazoline 에 의한 昇壓效果는 거의 抑制되지 않으나, 많은 量의 oxymetazoline 에 의한 血壓上昇效果는 약간 抑制되었다.

Prazosin: 32~62 μ g/kg 은 oxymetazoline 效果에

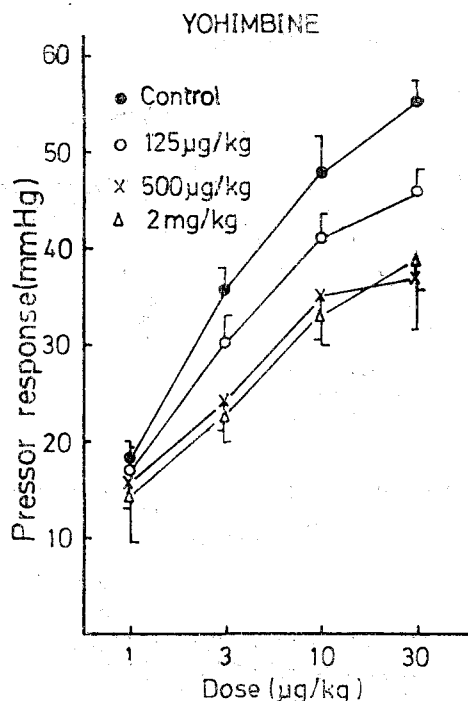


Fig. 4. Pressor effects of i.v. oxymetazoline in rabbits after pretreatment with various doses of i.v. yohimbine (●- control, ○- 125 μ g/kg, X- 500 μ g/kg, Δ - 2 mg/kg). The results are the mean of a minimum of 4 rabbits \pm S.E.

거의 影響을 미치지 않았으나, 125 μ g/kg 以上の 量으로 血壓上昇 效果는 顯著히 減弱되었다(Fig. 5).

Phentolamine: 62 μ g/kg 量으로는 oxymetazoline 의 血壓上昇 效果에 큰 影響을 주지 않았으나, 250 μ g, 1 mg, 4 mg/kg 로 增量하면 昇壓效果는 顯著히 減弱되었다(Fig. 6).

Oxymetazoline 에 의한 30~50 mmHg 의 血壓上昇 效果를 50% 減少시키는 yohimbine, prazosin, phentolamine 의 量을 Fig. 7에서 least square 方法으로 regression line 을 얻어 計算하니, 각각 3,487 mg/kg, 145 μ g/kg, 538 μ g/kg 였다.

3) 脊髓家兔에서의 實驗

淋髓家兔도 oxymetazoline 의 靜脈內注射로 全身 麻酔家兔와 비슷한 血壓 上昇反應을 보였다(Fig. 3).

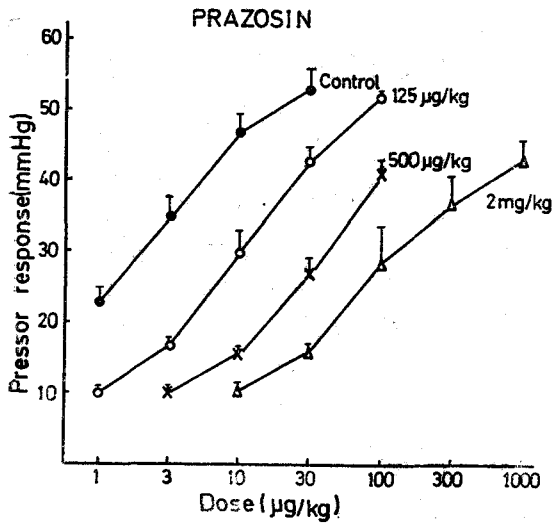


Fig. 5. Pressor effects of i.v. oxymetazoline in rabbits pretreated with various doses i.v. prazosin (●- control, ○- 125 $\mu\text{g}/\text{kg}$, ×- 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$, △- 2 mg/kg). The results are the mean of a minimum of 4 rabbits \pm S.E.

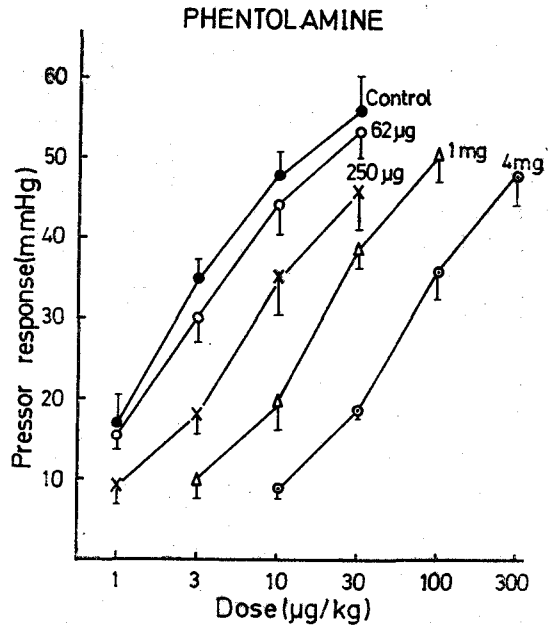


Fig. 6. Pressor effects of i.v. oxymetazoline in rabbits pretreated with various doses of i.v. phentolamine (●- control, ○- 62 $\mu\text{g}/\text{kg}$, ×- 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$, △- 1 mg/kg, □- 4 mg/kg). The results are the mean of a minimum of 4 rabbits \pm S.E.

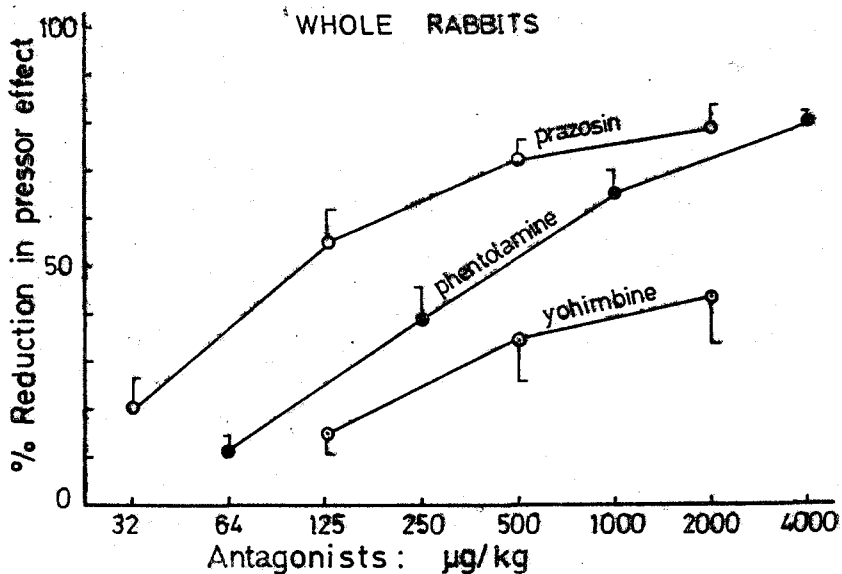


Fig. 7. Effects of i.v. yohimbine (◐-), phentolamine (●-) and prazosin (○-) on the pressor effect, rise of 30~50 mmHg, produced by i.v. oxymetazoline, in whole rabbits. Percentage change is expressed the mean, each point is obtained from 5~7 rabbits. Vertical lines: S.E.

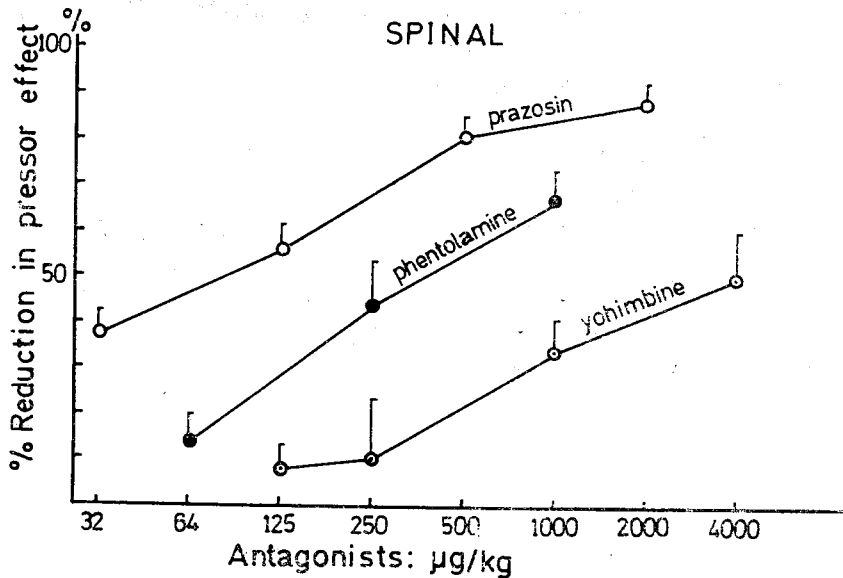


Fig. 8. Effects of i.v. yohimbine (—○—), phentolamine (—●—) and prazosin (—○—) on the pressor effect, rise of 30~50 mmHg, produced by i.v. oxymetazoline in spinal rabbits. Percentage change is expressed as the mean. Each point is obtained 5~6 rabbits. Vertical lines: S.E.

Oxymetazoline에 의한 30~50 mmHg의血壓上昇 효과를 50%減弱시키는 yohimbine, prazosin, phentolamine의 量을 Fig. 8에서 least square 方法으로 regression line을 얻어 計算한 바, 각각 3,811 mg, 71 µg, 381 µg 이었다.

考 按

近年 α -adrenoceptor가 α_1 및 α_2 의 兩型으로 區分됨에 따라 oxymetazoline은 末梢組織에서는 主로 α_2 또는 presynaptic α -receptor에 作用하는 agonist로 알려져 왔다(文獻: 緒言參照). 中樞組織에서 oxymetazoline이 어느型의 α -receptor에 作用하는가는 文獻을 찾아볼 수 없으며 著者는 本 研究를 시작할 때는 一般的으로 末梢에서와 같이 α_2 -型에 作用하리라 생각하였다. 그러나 本 實驗에서 보는 바와같이 家兔 側腦室內에 注入한 oxymetazoline은 α_2 -agonist인 clonidine과는 전혀 그 효과가 달랐다.

側腦室內 oxymetazoline에 의한血壓上昇이 中樞에 對한 作用 結果, 末梢交感神經系를 興奮시켜 일어난 것임은 Table 1에서 알 수 있다. 萬一 末梢로 流出되어 血壓上昇이 일어났다면, 副腎結紮과 guanethidine

의 兩者 處理後, 또는 chlorisondamine과 guanethidine의 兩藥物 處理後에 oxymetazoline의 昇壓 효과가 減弱되는 일은 없을 것이다. Chlorisondamine과 guanethidine, 또는 副腎結紮과 guanethidine의 兩者 處理後에 側腦室內 oxymetazoline의 昇壓 효과가 減弱되었음은 이 昇壓 효과가 交感神經系 및 副腎髓質로부터 昇壓物質의 遊離를 일으켜 일어났음을 말하고 있고 末梢血管의 α -adrenoceptor antagonist인 phentolamine 處理下에서는 이 昇壓 효과가 顯著히 減弱되었음은 이 內因性 昇壓物質이 norepinephrine이나 epinephrine임을 示唆하고 있다.

側腦室內에 注入한 oxymetazoline에 의한 昇壓 효과가 腦内の α_1 -adrenoceptor antagonist로 알려진 prazosin(Kim 등 1982, Clineschmidt 등 1979)에 의하여 抑制되며 이 抑制에 要한 prazosin의 側腦室內 所要量이 32 µg(大略 體重 kg當 16 µg)였다는 것은 prazosin 및 oxymetazoline의 作用點이 中樞임을 말하고 있다(末梢血管內에 注入한 prazosin 16 µg/kg은 oxymetazoline의 作用에 아무런 影響을 미치지 못하였다). 側腦室內에 注入한 yohimbine이나 piperoxan이 腦內 clonidine의 効果에는 拮抗함이 알려져 있는데(Kim 등 1982, Clineschmidt 등 1979, Timmer-

mans 등 1981) 本 實驗에서는 1 mg의 大量으로도 oxymetazoline의 昇壓效果에 影響을 미치지 못하였다.

以上과 같은 所見은 側腦室內 oxymetazoline이 腦內 α_1 -adrenoceptor에 agonist로 作用하여 末梢交感神經系의 機能을 昂進시켜 血壓上昇을 일으킴을 가리키고 있다.

Reserpine 處理 家兎에서도 oxymetazoline은 血壓上昇을 일으켰으며, 非處理 家兎보다도 더 적은 量의 oxymetazoline에 昇壓的으로 反應하는 反面, 100 μ g부터 300 μ g으로 增量하여도 더 以上の 反應增強은 없었다. 側腦室內 oxymetazoline이 norepinephrine을 遊離除去시키는 reserpine 下에서도 昇壓反應을 일으키는 矛盾된 것 같다. 그러나 reserpine이나 6-hydroxydopamine이 血管組織에는 有意한 持續的인 交感神經 除去 狀態를 일으키지 못함이 報告되어 있는 點(Berkowitz 등 1971, Berkowitz 등 1972, Finch 등 1973)으로 미루어, 本 家兎에서도 reserpine에 의하여 血管의 交感神經系機能은 有意한 障害를 일으키지 않고 있기 때문에 oxymetazoline으로 昇壓的인 反應을 보이는 것으로 看做된다. 그러나 本 實驗에서 提示된 reserpine 處理下에서 oxymetazoline 昇壓效果가 더 적은 量으로 일어나게 하는 機轉은 알 수 없다.

Reserpine 處理下에서는 一般的으로 presynaptic α -adrenoceptor는 그 機能을 發揮못하며 postsynaptic α -adrenoceptor만이 反應性을 갖고 있는 것으로 알려져 있다(Haeusler 1974, Kobinger & Pichler 1976). 本 實驗에서 reserpine 處理狀態에서 側腦室內 oxymetazoline이 血壓上昇을 일으키며, 이가 prazosin으로 顯著히 減弱되고, yohimbine의 影響을 받지 않았음은 oxymetazoline이 postsynaptic α_1 -adrenoceptor에 作用하여 血壓上昇을 일으킴을 示唆하고 있다.

末梢血管筋에 α_1 및 α_2 의 兩 α -adrenoceptor가 存在함은 알려져 있다(宋 1981, Drew & Whiting 1979). 本 實驗에서 α_1 -型에 選擇的으로 作用하는 prazosin(Cavero 등 1977, Ooxey 등 1977), α_2 -型에 選擇的으로 作用하는 yohimbine(Doxey 등 1977, Borowski 등 1977), α_1 및 α_2 에 거의 비슷하게 作用하는 phentolamine(Borowski 등 1977, Yamaguchi & Kopin 1980)을 使用하여 靜脈內 oxymetazoline의 昇壓效果에 미치는 影響을 보았던 바, 本 實驗에서 提示되어 있는 것처럼 全身 家兎에서나 脊髓家兎에서나 yohimbine은 弱한 拮抗能力을 보이는 反面, prazosin, phentolamine은 強한 拮抗能力을 보이고 또한 prazosin phentolamine 보다 全身 家兎에서나 脊髓家兎에서

나 強한 拮抗能力을 보였다. 이는 oxymetazoline이 末梢血管筋에서도 主로 α_1 -adrenoceptor에 作用하여 血管收縮에 關與함을 示唆하는 成績이다.

要 約

1) 여러가지 末梢 組織에서 α -adrenoceptor의 agonist로 알려져 있는 oxymetazoline의 側腦室內 投與는 urethane 麻醉家兎의 血壓上昇을 일으켰다. 이 上昇은 guanethidine, chlorisondamine 處理로 거의 影響을 받지 않았고, phenotolamine, guanethidine과 chlorisondamine 또는 副腎結紮과 guanethidine 處理下에서는 抑制되었다.

2) 側腦室內 oxymetazoline에 의한 血壓上昇은 側腦室內 prazosin 投與後에는 顯著히 減弱되었으나 yohimbine 및 piperoxan의 影響은 받지 않았다.

3) Reserpine 處理 家兎에서도 側腦室內 oxymetazoline은 血壓上昇을 일으켰으며, 이도 側腦室內 prazosin 投與後에는 顯著히 減弱되었으나 yohimbine의 影響은 받지 않았다.

4) 全身麻醉 家兎 및 脊髓家兎에서 靜脈內 oxymetazoline은 血壓上昇을 일으켰으며 이 上昇效果에 對한 靜脈內 α -adrenoceptor antagonist의 拮抗能力은 prazosin, phentolamine, yohimbine의 順으로 強하였다.

5) 本 實驗成績은 oxymetazoline이 血壓調節에 關與하는 家兎 腦組織 및 家兎 血管筋에서는 α_1 -adrenoceptor agonist로 作用함을 가리키고 있다.

REFERENCES

- 1) Berkowitz, B.A., Tarver, J.H. and Spector, S.: *Norepinephrine in blood vessels: concentration, binding, uptake and depletion. J. Pharmacol. Exp. Therap.* 177:119-126, 1971.
- 2) Berkowitz, B.A., Spector, S. and Tarver, J.H.: *Resistance of noradrenaline in blood vessels to depletion by 6-hydroxydopamine or immunosympathectomy. Brit. J. Pharmacol.* 44: 10-16, 1972.
- 3) Berthelsen, S. and Pettinger, W.A.: *A functional basis for classification of α -adrenergic receptors. Life Sci.* 21:595-606, 1977.
- 4) Borowski, E., Starkem, K., Ehrl, H. and Endo,

- T.: A comparison of pre- and postsynaptic effects of α -adrenolytic drugs in the pulmonary artery of the rabbit. *Neuroscience*, 2:285-296, 1977.
- 5) Cavero, I., Leferve, F. and Roobh, A.G.: Differential effects of prazosin on the pre- and postsynaptic α -adrenoceptors in the rat and dog. *Brit. J. Pharmacol.* 61:469p, 1977.
- 6) Clineschmidt, B.V., Flataker, L.M., Faison, E. and Holm, R.: An *in vivo* model for investigating α_1 - and α_2 -receptors in the CNS: Studies with Mianserin. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 242:59-76, 1979.
- 7) Docherty, J.R., McDonald, A. and McGrath, J.C.: Further subclassification of α -adrenoceptors in the cardiovascular system, *vas deferens* and *anococcygeus* of the rat. *Brit. J. Pharmacol.* 67:421-422, 1979.
- 8) Doxey, J.C. and Hersom, A.S.: The relationship between the selectivity of agonists for presynaptic α_2 -adrenoceptors and their cardiovascular responses in the anesthetized rat. *Brit. J. Pharmacol.* 70:171-172, 1980.
- 9) Drew, G.M.: Pharmacological characterization of the presynaptic adrenoceptor in the rat *vas deferens*. *Europ. J. Pharmacol.* 42:123-130, 1977.
- 10) Drew, G.M. and Whiting, S.B.: Evidence for two distinct types of postsynaptic α -adrenoceptor in vascular smooth muscle *in vivo*. *Brit. J. Pharmacol.* 67:207-215, 1979.
- 11) Finch, L., Haeusler, G., Kuhn, H. and Thoenen, H.: Rapid recovery of vascular adrenergic nerves in the rat after chemical sympathectomy with 6-hydroxydopamine. *Brit. J. Pharmacol.* 48:59-72, 1973.
- 12) Haeusler, G.: Clonidine-induced inhibition of sympathetic nerve activity: No indication for a central presynaptic organ indirect sympathomimetic mode of action. *Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* 286:97-111, 1974.
- 13) Kim, Y.I., Paik, Y.H., Kang, S.S. and Kim, J.H.: Effects of α -adrenoceptor antagonists administered intraventricularly on central hypotensive action of clonidine and on central hypertensive action of methoxamine in rabbits. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 257, 66-76, 1982.
- 14) Kobinger, W. and Pichler, L.: Centrally induced reduction in sympathetic tone, a postsynaptic α -adrenoceptor stimulating action of imidazolines. *Europ. J. Pharmacol.* 40:311-320, 1976.
- 15) Langer, S.Z.: Presynaptic adrenoceptors and regulation of release. In: *The release of catecholamines from adrenergic neurons* (editor: Paton, D.M.). pp59-85, 1979, Pergamon Press, Oxford.
- 16) Langer, S.Z. and Dubocovich, M.L.: Cocaine and amphetamine antagonize the decrease of noradrenergic neurotransmission elicited by oxymetazoline but potentiate the inhibition by α -methylnorepinephrine in the perfused cat spleen. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 216:162-171, 1981.
- 17) 宋熙善: 諸種 α -adrenoceptor antagonist 의 norepinephrine 및 phenylephrine 昇壓效果에 미치는 영향. 全南大學校 大學院 博士學位論文, 1981.
- 18) Starke, K. and Langer, S.Z.: A note on terminology for presynaptic receptors. In: *Presynaptic Receptor* (editor: Langer, S.Z., Starke, K. and Dubocovich, M.L.), 1-3, 1979, Pergamon Press, Oxford.
- 19) Timmermans, P.B.M.W.M., Schoop, A.M.C., Kwa, H.Y. and van Zwieten, P.A.: Characterization of α -adrenoceptors participating in the central hypotensive and sedative effects of clonidine using yohimbine, rauwolfscine and corynanthine. *Europ. J. Pharmacol.* 70:7-15, 1981.
- 20) Wikberg, J.: Differentiation between pre- and postjunctional α -receptors in guinea-pig ileum and rabbit aorta. *Acta. Physiol. Scand.* 103:225-239, 1978.
- 21) Yamaguchi, I. and Kopin, I.J.: Differential inhibition of α_1 and α_2 adrenoceptor-mediated pressor responses in pithed rats. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 214:275-281, 1980.