

카드뮴중독이 흰쥐 정관 및 꼬리동맥의 아드레나린성 α -수용체에 미치는 영향

손 방 현 · 조 수 열 · 이 상 일

영남대학교 식품영양학과
(1985년 7월 15일 접수)

Alteration of α -Adrenoceptor by Cd-poisoning in Rat Vas Deferens and Tail Artery

Bang-Hyun Son, Soo-Yeul Cho and Sang-Il Lee

Department of Food and Nutrition, Yeungnam University
(Received July 15, 1985)

Abstract

It was aimed to elucidate the underlying mechanism which is elevated the systemic arterial blood pressure by cadmium(Cd). By using the isolated vas deferens and tail artery from Cd-poisoned rats, it was undertaken to see whether the α -adrenoceptor activity and prostaglandins action on the twitch response to electrical stimulation were altered. It was discussed in relation with sympathetic nerve activity. The response to electrical stimulation in vas deferens from Cd-poisoned rats was much enhanced, and frequency 50(Freq.50) was significantly lowered, comparing to control. However, the response of rat tail artery was attenuated by Cd. Inhibitory action of clonidine on the twitch response of vas deferens to electrical stimulation was decreased by Cd-poisoning. However, the increase in response in the presence of methoxamine was not affected. The inhibitory action of prostaglandin E₂ on the twitch response in the vas deferens but not in the tail artery was abolished or rather inverted by Cd-poisoning. In the tail artery from Cd-poisoned rats, the maximum contraction to methoxamine or clonidine was significantly decreased, however, ED₅₀ of both agonists was not changed. These results suggest that in vas deferens the autoreceptor of presynaptic membrane is inhibited by Cd-poisoning, by which mechanism the sympathetic activity is being enhanced and this alteration may be causally related to the elevation of arterial pressure.

서 론

중금속인 카드뮴(Cd)이 고혈압의 병인일 것이라는 가설은 1960년대 이미 Schroeder등¹⁾에 의해 제기되었으나 이를 증명할 직접적인 자료는 거의 없는 실

정으로서 고혈압 발생과의 관련성에 대한 논란은 아직도 계속되고 있다.²⁾

Perry등³⁾ 및 Kopp등⁴⁾은 Cd이 함유(5~25 ppm)된 사료에 흰쥐를 장기간 폭로 시켰을 때 Cd의 농도에 따라 혈압이 상승하였다고 보고한 바 있으며 손⁵⁾은

Cd 중독에 의해 혈관벽의 기능적 변동이 초래되어 말초 저항이 증가한다고 하였고 또 홍과 임⁶⁾도 혈관 운동성에 대한 Cd 중독효과를 관찰한 결과 prostaglandin의 작용에 변동이 초래됨을 보고 하였다.

한편 교감 신경계의 α -아드레날린 수용체는 시냅스 후의 양측에 존재하며 전자에는 α_2 -수용체, 후자에는 α_1 -수용체가 있고⁷⁾ 시냅스 전 α_2 -수용체가 흥분하면 교감 신경 자극에 의한 noradrenalin(NA)의 유리를 억제하고(autoinhibition) 시냅스 후의 α_1 -수용체가 흥분되면 평활근 수축이 약기된다고 하였다.

그러나 최근에는 시냅스 후의 α_1 -, α_2 -수용체가 평활근 수축에 관여하고⁹⁻¹²⁾ 이들은 각각 존재하는 부위가 다르다고 보고하고 있다.¹³⁻¹⁴⁾

이 실험에서는 비혈관성 흰쥐 정관과 혈관 평활근으로서 꼬리 혈관을 사용하여 Cd 중독이 이 장기들의 시냅스 전 α_2 -수용체와 시냅스 후 α_1 -및 α_2 -수용체에 미치는 영향을 관찰하고 또한 prostaglandin과 관련하여 교감 신경 말단에서 NA 유리와의 관계를 고찰코져 하였다.

재료 및 방법

실험 동물은 체중 200~250g의 수컷 흰쥐를 Cd 중독군과 대조군으로 나누어 사용 하였으며 Cd 중독군은 체중 kg 당 cadmium acetate 10 μ mole을 격일로 2주간 복강내에 주사 하였고 대조군은 같은 용량의 생리 식염수를 주사 하였다.

흰쥐의 경동맥을 절단 출혈사 시킨 후 개복하여 정관과 꼬리 동맥을 적출하였고, 정관은 세로 2cm 꼬리동맥은 3cm 길이의 나선형 절편을 각각 만들어 Isometric transducer (Narco physiograph, Myograph, F-60)에 연결 하였다.

이때 각 조직에 15분 간격으로 산소가 포화된 37°C 영양액을 superfusion 시키면서 정관은 0.5g, 꼬리 동맥은 1.0g의 기본 장력을 주어 실험전 60분간 평형을 유지 시켰다. 전기 자극은 Narco stimulator S-10을 사용하여 field stimulation 하였으며 정관에 대해서는 40 volt, 0.5 or 1 msec pulse duration, 꼬리 동맥에 대해서는 50 volt, 2 msec pulse duration 하여 여러 자극 빈도(pulse per second, pps)의 구형파로서 10초간 가하였다.

영양액의 조성은(mmole/l) NaCl 130, KCl 4.7, NaH_2PO_4 1.18, $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 1.17, NaHCO_3 14.9, $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 1.6 및 dextrose 5.5 이었으며 0.1 N-HCl

로 pH를 7.4로 조절 하였다.

결과 및 고찰

1. 전기 자극이 반응도에 미치는 영향

대조군과 Cd 중독군의 흰쥐 정관에 전기 자극을 가해 자극 빈도에 따른 수축고를 비교하였다.

Fig. 1에서 보는 바와 같이 자극 빈도수가 증가함에 따라 수축고는 증가 하였으며 대조군과 Cd 중독군의 수축고를 비교한 Fig. 2에서 보면 Cd 중독군은 대조군에 비해 전기 자극에 의한 수축 반응이 유의하게 증가함을 알 수가 있다.

또한 Table 1에서 표시한 최대 수축반응은 Cd 중독군에 비해 약 1.9배 증가 하였고 최대 수축반응의 50% 효과를 나타내는 자극 빈도수(Freq. 50)를 비교 하였을 때도 중독군이 대조군에 비해 대단히 감소하였다.

즉 동일한 수축력을 나타내는데 있어서 중독군에서는 대조군에 비해 자극 역치가 낮아졌음을 나타내 주고 있다.

한편 Fig. 3에서 나타낸 꼬리 동맥에서는 수축 반응이 정관에서의와는 달리 Cd 중독군에서 대조군에 비해 반응이 훨씬 감약 되었으며 Table 1에서도 상반된 결과를 나타내고 있는데 이와 같은 결과는 흰쥐 정관이 교감 신경계 시냅스 후 α_2 -수용체의 효과는 거

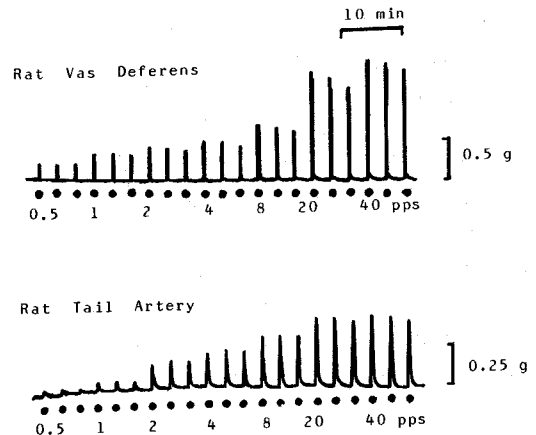


Fig. 1. Tracings of the twitching response to electrical stimulation delivered at varying frequencies(pps) under 1~2 msec pulse duration for 3 times every 3 minutes in the vas deferens and tail artery of the control rat.

Table 1. Comparison of the frequency 50 (Freq. 50) of electrical stimulation and the maximum contraction (Cmax) between the control and Cd-poisoned rats

	Vas deferens		Tail artery	
	Freq. 50 ^a (pps)	Cmax (g)	Freq. 50 (pps)	Cmax (g)
Control	7.87	1.60±0.18	7.14	0.52±0.14
Cd-poisoned	5.45	3.07±0.40*	13.77	0.29±0.07

a: Freq. 50 indicates the frequency which needs to elicit the 50 percent of maximum responses to electrical stimulation in control. Asterisk (*; $p < 0.01$) denote the significant difference compared to the corresponding level of the control.

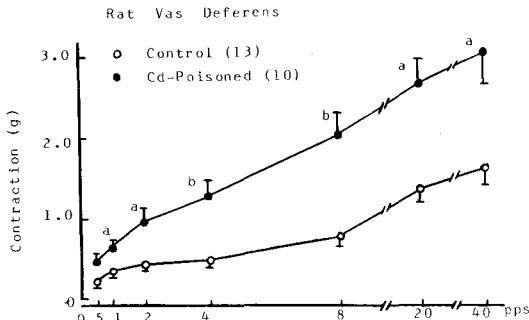


Fig. 2. Comparison of the contractile response to electrical stimulation in the vas deferens of the control and Cd-poisoned rats.

The others are the same as Fig. 1. a ($p < 0.02$) and b ($p < 0.001$) represent the significant difference compared to the corresponding level of the control.

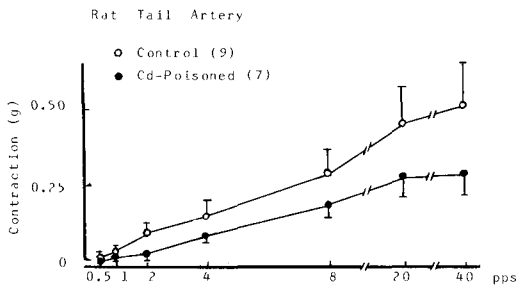


Fig. 3. Frequency-response curve to electrical stimulation in the tail artery of both groups. The electrical stimulation was delivered at various frequencies under 2 msec pulse duration at 50 volts. The others are the same as Fig. 1.

의 나타나지 않고 스냅스 전 α_2 -수용체가 월등히 발달하고 이 수용체가 흥분하면 신경 말단에서 NA의 유리를 억제적으로 조절¹⁵⁾하고 있다는 점을 감안해 볼 때 Cd 투여로 인한 교감 신경 말단의 시냅스 전막

의 autoreceptor의 조절기능이 방해됨으로써 교감 신경 흥분성이 증가하여 수축고가 항진되고 Freq. 50이 감소한 것으로 생각된다.

2. 흰쥐 정관에서의 전기 자극 반응에 미치는 Clonidine 및 Methoxamine의 영향

대조군과 Cd 중독군의 정관에 Freq. 50에 해당하는 자극 빈도를(대조군: 787 ± 0.70 pps, Cd 중독군: 545 ± 1.24 pps) 가했을 때 수축반응이 clonidine 및 methoxamine의 존재하에서 어떻게 나타나는가를 관찰한 성적이 Fig. 4이다.

α_2 -수용체에 작용하는 약물인 clonidine 10^{-9} , 10^{-8} M

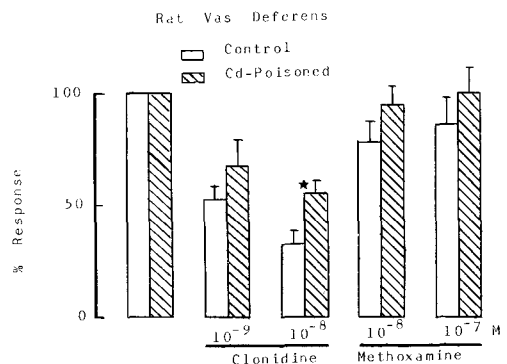


Fig. 4. The effects of clonidine and methoxamine on the twitch response to electrical stimulation in the vas deferens of both groups. Each bar represents the percent mean \pm the standard error of the mean of the initial response to electrical stimulation for 6 to 7 experiments. The frequency was 10 pps for both groups under 1 msec pulse duration at 40 volts. Asterisks (*; $p < 0.05$) denotes the significant difference compared to the corresponding level of the control.

존재하에서는 억제 정도가 대조군보다 Cd 중독군에서 오히려 약하게 나타남을 알 수가 있다.

이는 Cd 중독에 의해 시냅스 전 α_2 -수용체가 더 억제되기 때문에 일어나는 결과로 생각되어지며, 한편 α_1 -효능 약물인 methoxamine의 10^{-8} , $10^{-7}M$ 존재하에서 전기 자극 반응을 관찰하였을 때는 두군 사이에서 유의적인 차이를 관찰할 수 없었다.

이는 흰쥐 정관은 α_2 -수용체가 발달되어 있다는 점을 감안해 볼 때 Cd이 교감 신경 말단에서 COMT 또는 MAO 를 억제하여 교감 신경 흥분성이 증가¹⁶⁾한다는 것을 고려하면 methoxamine에 의한 교감 신경 흥분 효과가 감소되지 않은 것으로 사료된다.

3. 흰쥐 정관과 꼬리 동맥에서의 전기 자극 반응에 미치는 PGE₂의 영향

대조군과 Cd 중독군 흰쥐의 정관과 꼬리 동맥에 있어서 PGE₂($282 \times 10^{-7}M$)에 의해 야기되는 전기 자극 반응의 변동을 관찰한 성적이 Fig. 5 이다.

PGE₂ 투여 15 분전에 내인성 prostaglandins(PGS)의 생성을 방지하기 위하여 indomethacin($5 \times 10^{-7}M$)을 전처리 하였고, PGE₂는 전기 자극을 가하기 직전

에 투여하였다.

그림에서 알 수 있듯이 대조군의 정관에서는 PGE₂의 처리에 의해 반응이 감약 되었으나 Cd 중독군에서는 오히려 항진됨을 알 수가 있었다.

한편 꼬리 동맥에서는 두군 같이 수축고의 감소가 유의하게 나타남을 알 수가 있다.

이와 같은 결과는 교감 신경 말단에서 prostaglandins는 catecholamine유리에 억제성 조절역할¹⁶⁾을 한다는 점을 감안하면 정관에서 PGE₂에 의한 전기 자극 반응 감소가 소실되는 것은 Cd 장기 처리에 의해 시냅스 전막의 PGS 수용체가 억제되어 교감 신경 흥분성이 증가된 것으로 추측되며 이 결과는 홍 및 임¹⁾의 성적과 유사하지만 그 기전이나 생물학적 의의에 대해서는 아직도 검토된 바가 없다.

한편 혈관 평활근에 있어서는 Cd 투여로 교감 신경 말단의 시냅스 전막의 autoreceptor의 조절 기능이 방해됨으로써 교감 신경 흥분성이 증가될 것으로 생각되나 오히려 억제되는 것은 혈관 평활근에서는 여러 인자가 작용하기 때문에 교혈압 기전을 설명키 어렵게 된다고 생각된다.

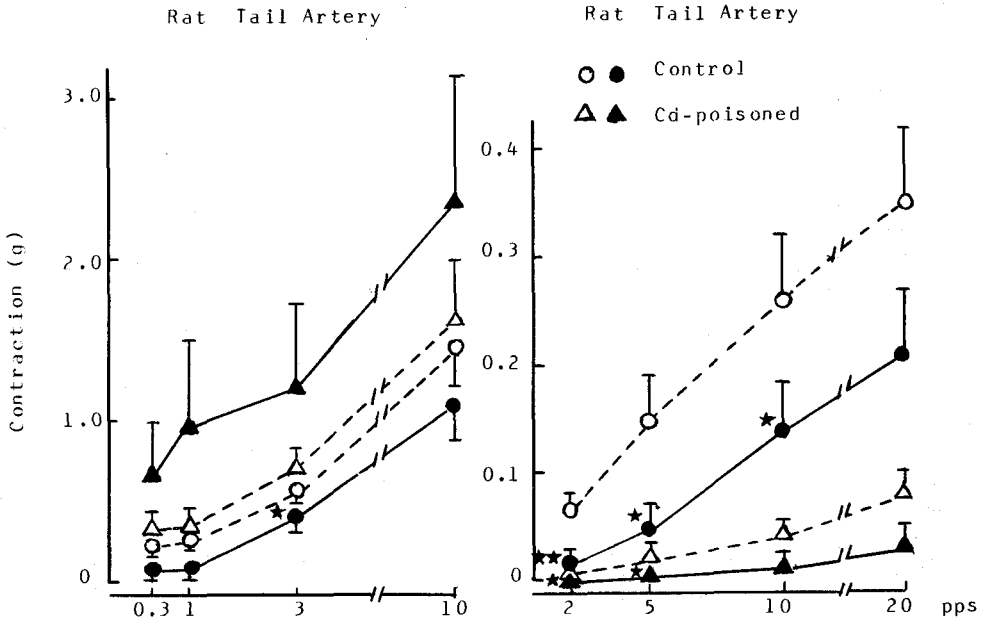


Fig. 5. Effect of prostaglandin E₂(PGE₂, $2.82 \times 10^{-7}M$) on the response to electrical stimulation in both groups. The preparations were pretreated $5 \times 10^{-7}M$ indomethacin. Dotted lines represent the initial response in the absence of PGE₂ and solid lines the response after PGE₂. Asterisks (*; $p < 0.05$, **; $p < 0.02$) denote the significant difference compared to the corresponding level of the control.

4. 흰쥐 꼬리 동맥의 수축반응에 미치는 Methoxamine 및 Clonidine의 영향

Fig. 6은 꼬리 동맥에서 methoxamine 및 clonidine의 반응 용량 곡선을 나타낸 것이다. 그림에서 알 수 있듯이 methoxamine과 clonidine 모두 대조군에 비해 Cd 중독군에서 수축 반응이 현저히 감소함을 알 수가 있다.

그러나 Table 2에서 보면 수축력의 감소와는 달리, 각 약물의 ED₅₀치는 변동을 보이지 않았다.

이상의 결과로 미루어 볼 때 Cd은 시냅스 전막에

대한 억제 작용으로 교감 신경 흥분성을 증가시킬 것으로 생각되나 혈관 평활근에서는 아직도 설명키 어려운 점이 산재해 있으며 이점에 대해서는 계속적으로 연구 검토 되어져야할 것이다.

요 약

흰쥐 정관 및 꼬리 동맥의 α_1 -및 α_2 -수용체, 그리고 prostaglandine과 관련해 NA 유리에 미치는 Cd의 영향을 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. Cd 중독 흰쥐 정관에서 전기 자극에 대한 반응

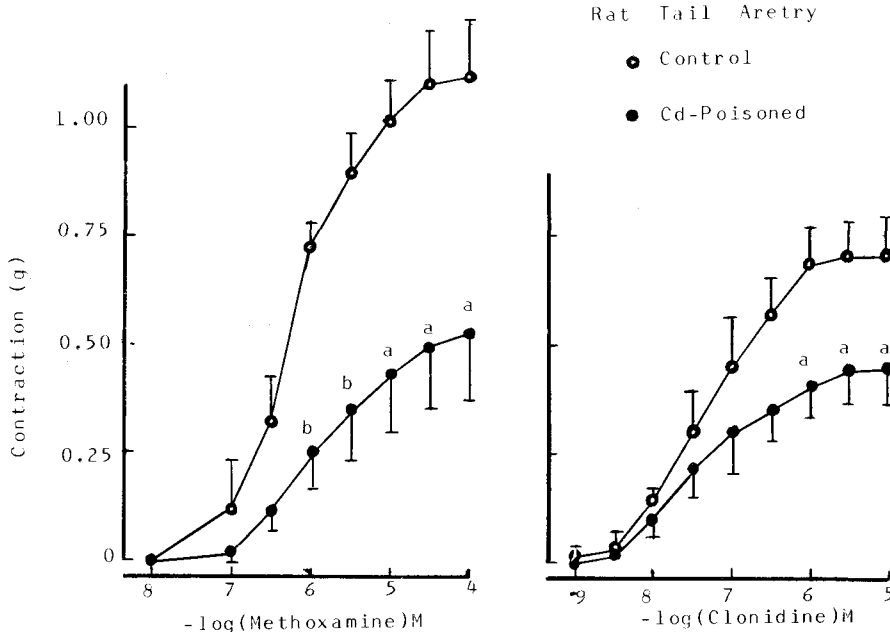


Fig. 6. Dose-response curves to methoxamine and clonidine in the tail artery of both groups. a(p<0.05) and b(p<0.02) represent the significant difference compared to the corresponding level of the control.

Table 2. Comparison of the effective dose (ED₅₀) and the maximum contraction (C_{max}) in the dose-response to methoxamine and clonidine in the tail artery of the control and Cd-poisoned rats

	Methoxamine		Clonidine	
	ED ₅₀ (10 ⁻⁶ M)	C _{max} (g)	ED ₅₀ (10 ⁻⁸ M)	C _{max} (g)
Control	0.98±0.38	1.10±0.14	7.48±2.71	0.70±0.10
Cd-poisoned	1.18±0.27	0.49±0.16**	5.93±2.49	0.44±0.08*

Asterisks (*; p<0.05, **; p<0.02) denote the significant difference compared to the corresponding level of the control.

은 증가하였으며, Freq. 50 은 대조군보다 현저히 낮아졌으며 꼬리동맥의 반응은 감약되었다.

2. Cd 중독 정관에서 clonidine의 억제반응은 유하게 감소하였으나 methoxamine 존재하의 전기 자극 반응은 영향을 받지 아니하였다.

3. PGE₂에 의한 억제작용은 Cd 중독군에서는 소실되었으나 꼬리 동맥에서 PGE₂의 억제효과는 Cd 중독으로 영향을 받지 아니하였다.

4. Cd 중독 꼬리 동맥에서 methoxamine 및 clonidine에 대한 수축반응은 최대 수축고가 현저히 낮아졌으나 ED₅₀ 치는 변화하지 아니하였다.

이상의 결과로 보아 Cd 중독시 정관에서 시냅스 전막 autoreceptor가 억제되어 교감 신경 흥분성이 증가함으로써 전기자극에 대한 반응이 항진되었다고 생각된다.

문 헌

- Schroeder, H. A., Knoll, S. S., Little, J. W. : *Arch. Environ. Health.*, **13**, 788(1966)
- Tempeleton, D. M. and Cherian, M. G. : *TIPS*, **4**, 501(1983)
- Perry, H. M. Jr., Thind, G. S. and Perry, E. F. : *Med. Clin. North Am.*, **60**, 759(1976)
- Kopp, S. J., Glonek, T., Perry, N. M., Erlanger M. and Perry, E. F. : *Science*, **217**, 837(1982)
- 손부홍 : 부산의대잡지, **20**, 33(1980)
- 홍기환, 임병용 : 대한약리학회지, **18**, 23(1982)
- Kobinger, W. and Picher, L. : *Eur. J. Pharmacol.*, **73**, 313(1981)
- Langer, S. Z. : *Pharmacol. Rev.*, **32**, 337(1981)
- Drew, G. M. and Whiting, S. B. : *Br. J. Pharmacol.*, **67**, 207(1979)
- Docherty, J. R. and McGrath, J. C. : *Arch. Pharmacol.*, **312**, 107(1980)
- Timmermans, P. B. M. W. M., Kwa, H. Y. and Van Zwieten, P. A. : *Naunyn Schmiedeb. Arch. Pharmacol.*, **801**, 189(1979)
- Timmermans, P. B. M. W. M. and Van Zweiten, P. A. : *Eur. J. Pharmacol.*, **63**, 199(1980)
- Langer, S. Z. and Shepperson, N. B. : *TIPS*, **3**, 440(1982)
- Shepperson, N. B., Lefvre-Borg, F. and Langer, S. Z. : *Circ. Res.*, **52**(1), 69(1983)
- Brody, M. J., and Kadowitz, P. J. : *Fed Proc.*, **33**, 48(1974)
- Glauser, S. C., Bella, C. T. and Glauser, E. M. : *Lancet.*, **1**, 717(1976)