

Norepinephrine 및 Angiotensin의 昇壓效果에 對한 交感神經斷劑의 影響

殷 鍾 瑩

朝鮮大學校 藥學大學

Influence of Some Sympathetic Blocking Agents on Pressor Actions of Norepinephrine and Angiotensin in Rabbits.

Chong Young Eun

(Received January 5, 1985)

The influence of some sympathetic blocking agents on pressor actions of norepinephrine and angiotensin was investigated in rabbits.

1. Phentolamine, sympathetic α -blocking agent, blocked the pressor action of norepinephrine, but did not affect the pressor action of angiotensin
2. Chlorisondamine, autonomic ganglionic blocking agent, potentiated the both actions of norepinephrine and angiotensin.
3. Guanethidine, bethanidine and debrisoquine, sympathetic neuronal blocking agents, potentiated the action of norepinephrine, while diminished that of angiotensin.
4. Reserpine, norepinephrine-depleting agent, increased the pressor response of norepinephrine, but did not influence the pressor action of angiotensin.

交感神經遮斷에 依하여 血壓降下作用을 나타내는 몇가지 藥物들이 norepinephrine(NE)의 血壓上昇 作用을 強化시킴이 알려져 있고^{1~7)} 血管筋에 直接作用하며 血壓을 上昇시키는 것으로 알려진 angiotensin은 交感神經節遮斷劑에 依하여 그 血壓上昇作用이 強化됨¹⁾이 보고된바 있으나 다른 交感神經遮斷劑에 對한 影響은 보고된바가 없다. 따라서 交感神經遮斷劑에 依한 NE의 作用을 再檢討하고 나아가 交感神經 차단제에 依한 angiotensin의 作用과 比較하고 그 差異의 有無를 확인하여 機轉未詳의 血壓上昇 藥物이나, 開發하려는 血壓上昇性藥물의 作用點을 규명하는데 活用하고자 家兎에서 本實驗을 施行하였다.

College of Pharmacy, Cho Sun University

實 驗 方 法

動物實驗—實驗動物로써는 成熟家兔(體重 1.5~2.5kg)를 雌雄區別없이 使用하였으며 雌性인 경우 포태된 것은 除外하였다.

麻醉는 urethane 25% 용액을 4ml/kg 비로 皮下注射하였다. 麻醉된 家兔는 動物固定台에 固定한 後 頸部에 氣管를 切開하고 T字管을 挿入固定하여 呼吸을 容易하게 하였다.

血壓은 한쪽 頸動脈壓을 水銀 manometer를 通하여 kymography上에 描記하였다. 이때 兩側迷走神經을 頸部에서 切斷하여 副交感神經의 影響을 방지하였다. 抗血液凝固劑로는 heparine-saline (400 IU)을 使用하였다. 藥物의 投與는 耳靜脈을 通하여 施行하였다.

使用한 藥物—Norepinephrine bitartrate (Sigma). angiotensin II acetate salt (Sigma) guanethidine sulfate (Ciba) bethanidine sulfate (Welcom) debrisoquine sulfate(Roche) phentolamine mesylate (Ciba) chlorisondamine chloride(Ciba) reserpine(亞州藥品注射劑)等이며 이 藥物들은 0.9% saline에 용해시켜 使用하였으나 norepinephrine은 acid saline(약 pH=4)에 용해시켜 使用하였고 冷凍室에 保管中인 angiotensin II는 使用直前に 0.9%saline에 용해시켜 使用하였다. 이때 norepinephrine bitartrate의 投與量은 base로 換算하였다.

實 驗 結 果

Phentolamine의 影響—實驗操作이 完了된 後 血壓狀態가 安定像을 維持하였을 때 norepinephrine(NE) 0.3, 1.0, 3.0 μ g/kg 비로 靜脈投與하여 그 血壓上昇度를 觀察한後 phentolamine 2.0mg/kg 脈靜投與하였다. 이때 原血壓은 70mmHg程度로 下降된 狀態를 維持하였다. 이 狀態에서 phentolamine投與前과 같은 用量의 NE를 投與하여 그 變化를 phentolamine投與前值와 比較觀察하였다.

Phentolamine投與後 첫번째(1時間以內)의 NE 0.3, 1.0 및 3.0 μ g/kg 靜脈投與에 對한 家兔의 血壓上昇은 12.8 \pm 0.49(mean \pm S.E.) 25.0 \pm 1.59 및 40.6 \pm 3.08mmHg로서 phentolamine投與前值(對照值) 22.0 \pm 2.51, 38.2 \pm 4.90 및 59.0 \pm 3.35mmHg에 對하여 어느 境遇나 有意性인 抑制效果를 나타내었다. 두번째(3~4시간以內)의 경우도 첫번째 境遇와 類似한 樣相을 나타내었다.

Phentolamine投與後의 angiotensin(AT)의 첫번째의 가토혈압상승은 angiotensin 0.1, 0.3 및 1.0 μ g/kg 靜脈投與에서 24.4 \pm 2.05, 36.8 \pm 3.20 및 52.6 \pm 4.82mmHg로서 對照值(phentolamine 投與前值) 26.2 \pm 4.59, 37.2 \pm 7.06 및 50.4 \pm 6.01mmHg에 比하여 別다른 差異를 觀察할 수 없었다. 두번째의 경우도 첫번째나 對照值에 比하여 차이를 發見할 수 없었다.

Fig. 1은 NE과 AT의 phentolamine에 의한 影響을 종합하여 圖示한 것이다.

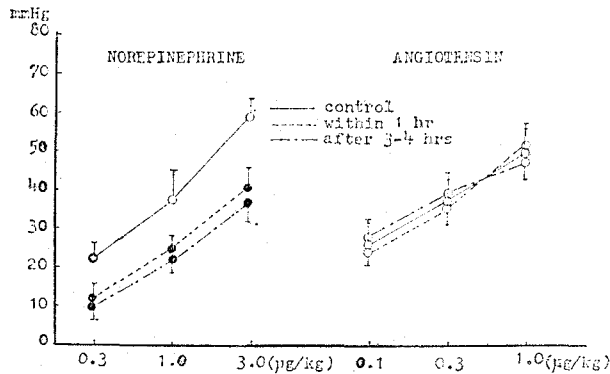


Figure 1—Effect of phentolamine on pressor actions of norepinephrine and angiotensin in rabbits.

Ordinate, pressure rise above preinjection level. Abscissa, dose of norepinephrine and angiotensin. The responses were measured within one hour after intravenous injection of phenolamine (within 1 hr curves) and 3 to 4 hours after phenolamine (after 3~4 hrs curves). The response curves were obtained from 6~7 rabbits, respectively. The vertical bars denote S.E. of the mean values. P-values were obtained by comparing with corresponding control values. ●, significance.

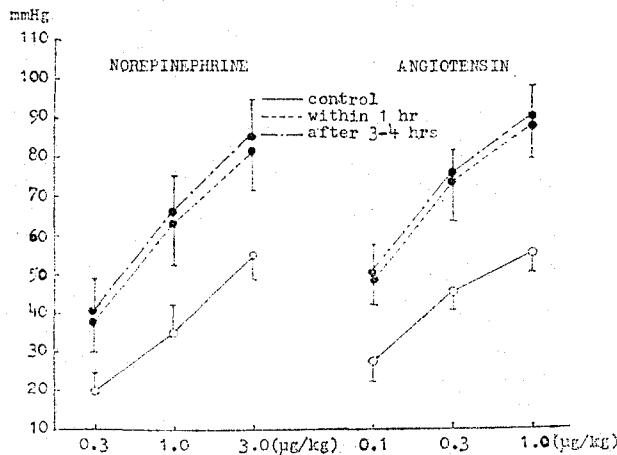


Figure 2—Effect of chlorisondamine on pressor actions of norepinephrine and angiotensin in rabbits. Legends are the same in fig. 1.

Chlorisondamine의 영향—Chlorisondamine은 1.0mg/kg 靜脈投與로 처리하였다. chlorisondamine에 의하여 原血壓은 40~60mmHg로 下降하였고 그 下降狀態는 實驗이 끝날 때까지 繼續되었다.

Chlorisondamine에 의한 NE는 0.3, 1.0 및 3.0µg/kg에서 첫번째 37.1±8.22, 63.0±12.

04 및 82.4 ± 10.20 mmHg로서 chlorisondamine處理前值 19.1 ± 3.28 , 35.0 ± 4.93 과 55.4 ± 3.95 mmHg에 대하여 有意性인 增加現象을 나타내었다. 두번째 投與한 NE은 첫번째 境遇에 比하여 有意性인 差異는 없었으나 增大의 樣相을 나타내었다.

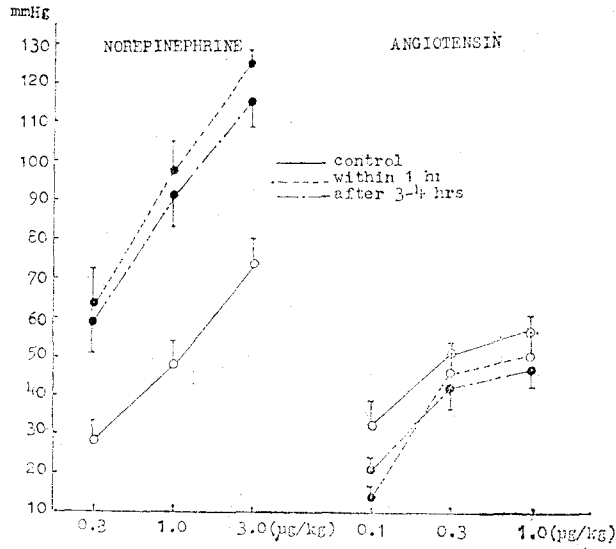


Figure 3—Effect of guanethidine on pressor actions of norepinephrine and angiotensin in rabbits. Legends are the same in fig. 1.

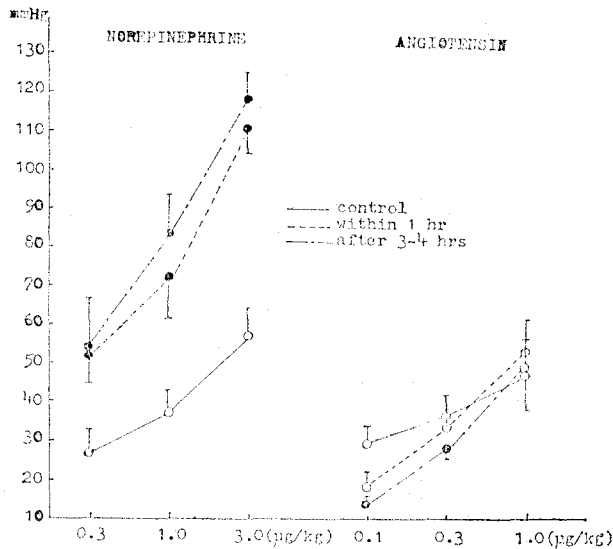


Figure 4—Effect of bethanidine on pressor actions of norepinephrine and angiotensin in rabbits. Legends are the same in fig. 1.

Angiotensin의 경우, chlorisondamine後 첫번째 AT 0.1, 0.3 및 1.0mg/kg에서 49.6 ± 6.37 , 74.4 ± 9.28 및 88.9 ± 8.70 mmHg는 chlorisondamine前의 28.3 ± 2.94 , 46.6 ± 3.26 과 56.3 ± 4.16 mmHg에 比하여 意義있는 增加를 나타내었고 두번째 경우는 더욱 뚜렷하였다(Fig. 2)

Fig. 2는 chlorisondamine이 NE 이나 AT의 昇壓效果에 對한 影響을 觀察한 實驗 6~7例를 綜合하여 處理한 것이다.

Guanethidine의 영향—Guanethidine 15mg/kg 靜脈投與로 處理하였다. guanethidine에 依하여서도 原血壓은 70mmHg程度로 下降된채 實驗이 끝날때까지 繼續되었다.

이 狀態에서 첫번째 投與한 NE는 $0.3 \mu\text{g}/\text{kg}$ 에서 52.5 ± 7.65 mmHg $1.0 \text{mg}/\text{kg}$ 에서 72.7 ± 10.46 mmHg였고 $3.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ 에서는 110.5 ± 5.85 mmHg였다. 이는 같은량의 NE로 guanethidine 投與前의 各各 26.7 ± 5.21 , 37.8 ± 4.37 , 57.7 ± 6.22 mmHg의 血壓上昇率에 比하여 統計的인 有意성을 나타내는 結果였다. 또한 두번째의 NE는 첫번째보다 昇壓強化現象이 더욱 뚜렷하였다. Angiotensin은 guanethidine에 依하여 첫번째의 경우 오히려 그 反應의 減少를 나타내었으나 有意성은 없었고 두번째의 경우 적은량(0.1과 $0.3 \mu\text{g}/\text{kg}$)에서 有意性인 昇壓現象의 減少를 나타내었다. Fig. 3는 NE, AT의 guanethidine에 對한 影響을 觀察한 實驗을 綜合評價하여 圖示한 것이다.

Bethanidine의 영향—Bethanidine은 $3.0 \text{mg}/\text{kg}$ 靜脈投與로 처리되었다. Bethanidine도 guanethidine처럼 原血壓이 下降되었으며 이상태는 實驗終了時까지 繼續되었다.

Bethanidine처리下에는 NE는 그 作用이 顯著히 強化되었으며 두번째 投與시는 첫번째 投與時에 比하여 약간 弱화되었으나 對照值에 比하여서는 統計的인 有意성의 증가現象을 나타내었다.

Angiotensin은 bethanidine처리후 첫번째는 AT少量($0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$)에서만 有意性인 減少를 나타내었으나 두번째 投與시에서 AT投與量에 關係없이 다같이 有意性인 減少現象을 나타내었다. Fig. 4는 NE과 AT의 昇壓에 對한 bethanidine의 影響을 實驗한 結果를 統計處理하여 圖示한 것이다.

이런 bethanidine의 NE 및 AT에 昇壓反應에 對한 影響은 投與量의 差異는 있으나 guanethidine과 아주 類似한 樣相을 나타내었다.

Debrisoquine의 영향—Debrisoquine은 $3.0 \text{mg}/\text{kg}$ 靜脈投與로 處理하였다. 原血壓은 debrisoquine에 依하여 $60 \sim 70$ mmHg로 下降하여 4시간以上 繼續되었다. 이때 NE는 어느 境遇에서나 增強現象을 나타내었다. 이 增強現象은 첫번째 投與시보다는 두번째 投與시에 더욱 顯著하였으며 첫번째나 두번째 다같이 對照值에 比하여 統計的인 有意성을 나타내었다.

Angiotensin의 경우는 앞의 guanethidine이나 bethanidine에서와 같이 debrisoquine投與後 첫번째의 AT는 減少의 傾向을 나타냈으나 意義가 없었고 두번째에는 有意性인 減少現象을 나타내었다.

Reserpine의 영향—Reserpine은 NE와 AT의 實驗 24時間前에 1mg/kg 皮下 投與하였다. Reserpine처리 家兎에서 NE는 強化되었으나 AT는 何等의 影響을 나타내지 않았다.

Fig. 6는 reserpine의 영향을 觀察한 實驗을 綜合處理하며 圖示한 것이다.

여기에서 보는것 처럼 對照群에서 NE는 0.3, 1.0 및 3.0 μ g/kg 靜脈投與에서 각각 20.8 \pm 5, 80, 36.0 \pm 6.23 및 46.5 \pm 9.33mmHg인데 對하여 reserpine처리群에서의 첫번째는 53.5 \pm 5.02, 96.5 \pm 4.35와 111.0 \pm 8.12mmHg였고 두번째는 51.5 \pm 4.38, 90.5 \pm 7.25와 109.5 \pm 5.38mmHg

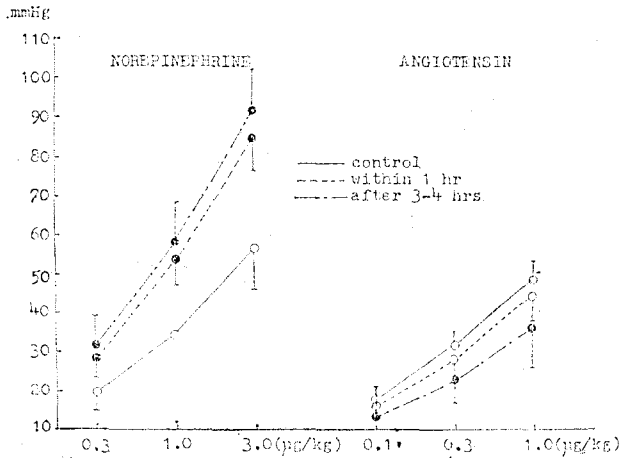


Figure 5—Effect of debrisoquine on pressor actions of norepinephrine and angiotensin in rabbits. Legends are the same in fig. 1.

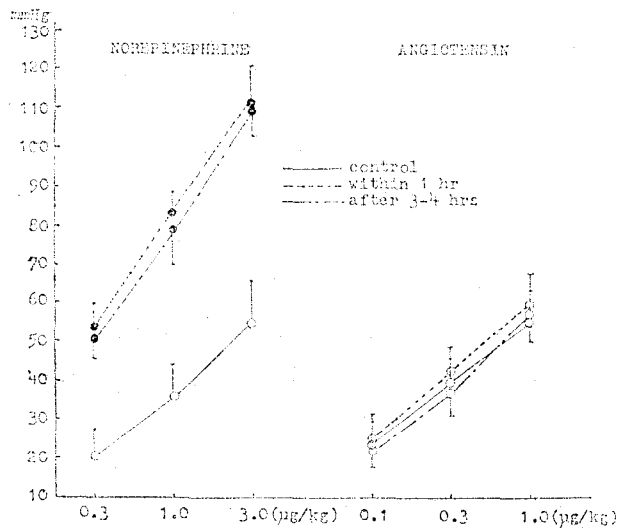


Figure 6—Effect of reserpine on pressor actions of norepinephrine and angiotensin in rabbits. Reserpine (1mg/kg, S.C.) was given 24 hrs before performing of experiments. Legends are the same in fig. 1.

로서 첫번째나 두번째 어느 경우에서나 有意性인 差異를 나타내었다.

그러나 angiotensin의 경우에는 첫번째 두번째 投與에서는 對照群의 昇壓值에 比하며 何等의 影響을 觀察할 수 없었다.

考 察

Norepinephrine(NE) 및 angiotensin(AT)의 血壓上昇作用에 對한 몇가지 交感神經遮斷劑의 影響을 觀察하였다.

交感神經의 α -受容體遮斷劑인 phentolamine에 依하여 NE의 作用은 抑制되었으나 AT의 作用에 影響이 없었다.

自律神經節遮斷劑인 chlorisondamine은 NE이나 AT의 作用을 다같이 強化시켰으며 交感神經末端에서 作用하는 neuronal blocking agents인 guanethidine, bethanidine 및 debrisoquine은 NE의 作用을 強化시켰으나 AT는 오히려 弱화시켰다.

中樞와 交感神經末端에서 NE를 枯渴시키는 reserpine은 NE의 作用을 強化시켰으나 AT에는 何等의 影響이 없었다.

Phenylalanine에 hydroxylase의 作用으로 만들어진 tyrosine은 軸索原形質內로 能動的으로 移動하고 여기서 細胞質酵素에 依하여 dopa를 거쳐 dopamine으로 變한다. 이 dopamine은 varicosity의 小囊內로 移動하여 NE이 合成되고 貯藏된다.

動作電位는 神經末端속으로의 Ca^{++} 의 流入을 일으키고 이에 따라 原形質膜과 小囊의 融和와 NE의 exocytosis가 일어난다음 NE는 postsynaptic cell의 膜內에 있는 α 및 β -受容體를 活性化시킨다. 이 cell 內에 浸透된 NE는 COMT에 依하여 不活性된다.

Junctional space에서 NE의 最終의 動態는 神經과 貯藏小囊속으로 能動的過程을 거쳐 reuptake된다. 能動的인 uptake에 依하여 神經末端에 들어간 NE는 tyramine과 같은 交感神經興奮性藥物에 依하며 貯藏小囊으로 부터 代置되어지고 一部는 神經으로 부터 유리되어 受容體에 到達하고 또다른 一部는 mitochondria內의 MAO에 依하여 脫 amine된다⁸⁾.

이와같은 作用을 하는 NE의 supersensitivity에 對하여서는 여러가지로 觀察된 바가 있다 即 guanethidine과의 關係를 보면 guanethidine은 交感神經纖維末端의 遮斷劑로써 catecholamine의 効能細胞의 感受性を 增加시키는 性質이 있다. 하나는 1週日以上 長期間投與하는 境遇이고 또 다른 하나는 投與직후에 나타나는 現象이다. 前者는 交感神經節 節後섬유 切斷後에 나타나는 NE에 對한 感受성과 같은 現象이고²⁻⁴⁾ 後者는 平滑筋에 直接作用하여 sensitize 즉 configurational change를 일으킨 다는⁹⁾ 사람과 NE의 uptake抑制로써 나타난다는 說이¹⁰⁻¹¹⁾ 있다. 그러나 本實驗에서는 guanethidine注入直後에 NE가 強化되었기 때문에 後者에 屬하는

것이라고 생각된다.

Bethanidine과 debrisoquine⁶⁾은 tyramine과 더불어 NE의 작용을 강화시킴이 報告되어 있으며 그 작용様相은 guanethidine과 類似함이 알려져 있다.

交感神經節遮斷劑로 實驗動物을 處理하면 諸種血管收縮物質에 對한 血壓上昇效果가 上昇됨은 여러사람에 依하여 알려져 있다. 即 supersensitivity發生에는 神經節遮斷에 依하여 一定期間以上 中樞神經系와 末梢組織連結이 단절되어 末梢組織效果細胞가 長期間不活性狀態에 빠지게 되어 일어난는 것이라고 하였다^{2, 12~14)}. 즉 "time factor"가 重要하다. 그러나 本實驗에서는 chlorisondamine投與後부터 NE의 作用強化가 일어났다는 點에서 脫中樞와 같은 作用以外의 다른作用의 存在可能性을 完全히 排除할 수는 없을것 같다.

Reserpine처리 家兎에서 볼 수 있는 感受性은 交感神經節遮斷, 脫中樞 및 脫神經에 依하는 것과 그 機轉은 共通點이 있다 하였다^{7, 12, 15)} 그러나 reserpine靜注後에 나타나는 NE效果의 增強現象에 關하여서는 reserpine에 依하여 catecholamine이 遊離되어 循環血中濃도가 많아 지는데 外部로 부터 注射하여 들어온 NE가 이것과 合하여 지기 때문에 NE受容體에 作用하는 NE量이 많아 지는 것과 關係가 있다고 解釋하고 있다^{7, 16, 17)}. 本實驗에서는 實驗 24時間前에 reserpine을 處理하였기 때문에 前者에 該當하는 것이라고 思料된다.

Angiotensin의 境遇, 肝에서 合成되어 血漿의 globulin分割에 豊富하게 存在하는 angiotensinogen이 脊椎動物의 腎臟系毳體의 輸入動脈의 壁에 存在하는 顆粒性 旁系毳體細胞에서 腎動脈血流에 直接的으로 分泌하는 renin에 依하여 angiotensin I이 되고 다시 converting enzyme에 依하여 바꾸어진 angiotensin II(AT)는 NE보다 強力한 血壓上昇作用을 나타낸다¹⁸⁾ 이 AT의 血壓上昇效果는 ① 直接的인 血管收縮, ② 副腎수질로부터 catecholamine의 遊離增加 ③ 交感神經節에 作用하여 NE의 유리增加 ④ 交感神經末端에 作用하며 NE의 遊離增加 ⑤ 交感神經섬유로부터 NE의 uptake抑制와 같은 諸因子의 關與에 依한 것으로 알려져있다.

또한 AT의 感受性現象은 chlorisondamine에서 볼 수 있는데 이는 ① 交感神經節遮斷에 依한 완충성 反射의 消失^{1, 20)} ② 交感神經節 遮斷 때문에 神經切斷과 같은 現象이 나타나기 때문인것^{2, 21)} ③ 未知의 機轉에 依한 血管筋自體의 反應性增加^{22, 23)} 등을 들고있다. 그러나 ① 現象은 不當한것 같다. 왜냐면 guanethidine, bethanidine 및 debrisoquine과 같은 交感神經末端에서 遮斷作用을 하는 藥物인데 AT의 作用이 오히려 弱화되었으며 또한 ②의 경우도 앞의 guanethidine, bethanidine, debrisoquine 또는 reserpine으로 脫神經狀態에서도 AT의 強化는 나타나지 않았기 때문이다. 따라서 AT의 強化는 末梢血管의 反應性增加에 依한 것으로 推測할 수 밖에 없다.

結論으로 NE와 AT의 血壓上昇의 強化의 差異點으로부터 交感神經을 통한 血壓降下劑의 作用點을 把握하는데 應用되어 질것으로 생각된다. 即 ① NE의 作用은 遮斷하나 AT에 영향을 미치지 않는 교감신경 차단제의 作用點은 受容體이고 ② NE는 強化시키나 AT는 약화시키는 藥物의 作用點은 末端이고 ③ NE나 AT의 作用을 다같이 強化시키는 藥物의 作用

點은 神經節이며 ④ NE는 強化하나 AT에는 影響을 미치지 않는 藥物은 reserpine樣作用을 하는 藥物임을 알 수 있을 것이다.

結 論

Norepinephrine(NE) 및 angiotensin(AT)의 昇壓效果에 對한 몇가지 交感神經遮斷劑의 影響을 觀察하였다.

1. α 受容體遮斷劑인 phentolamine은 NE의 作用은 抑制하였으나 AT에는 影響이 없었다.
2. 神經節遮斷劑인 chlorisondamine는 NE와 AT의 作用을 다같이 強化시켰다.
3. 神經末端遮斷劑인 guanethidine bethanidine 및 debrisoquine은 NE는 強化시켰으나 AT는 弱화시켰다.
4. NE을 枯渴시키는 reserpine은 NE의 作用은 強化시켰으나 AT에는 影響이 없었다.

本實驗에 始終指導하여 주신 高錫太教授님에게 깊이 感謝드립니다

文 獻

- 1) G.K. Moe and W.A. Freyburger, *Pharmacol. Rev* 2, 61~95, (1950)
- 2) U. Trendelenburg and N. Weiner *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 136, 152~161, (1962)
- 3) N. Emmelin and J. Engström, *Brit. J. Pharmacol.*, 16, 315~319, (1961)
- 4) A.L.A. Boura and A.F. Green, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 5, 183~212, (1965)
- 5) K.H. Kim, *Yakhak Haeji*, 22, 148~156, (1978)
- 6) 金海石, 1983年度 朝鮮大學校 大學院 藥學科 碩士學位論文.
- 7) U. Trendelenburg, *Pharmacol. Rev.*, 15, 225~276, (1963)
- 8) A.G. Gilman, L.S. Goodman and A. Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 6th ed. Macmillan Publishing Co., New York, 1980, p-74.
- 9) R.A. Maxwell, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 148, 320~328, (1965)
- 10) L.L. Inversen, *J. Pharm. Pharmacol.*, 17, 62~64, (1965)
- 11) G. Herting, J. Axelrod and L.G. Whitby, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 134, 146~153, (1961)
- 12) N. Emmelin, *Pharmacol. Rev.*, 13, 17~37, (1961)
- 13) H.W. Reas, and U. Trendelenburg, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 156, 126~136, (1967)
- 14) W.W. Fleming, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 162, 277~285, (1968)
- 15) U. Trendelenburg, *Pharmacol. Rev.*, 18, 629~640, (1966)
- 16) Pham-Huu-Chanh and A.F. Schaeppredryver, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 157, 207~213, (1965)
- 17) K. Nakamura and K. Shimamoto, *Jap. J. Pharmacol.*, 9, 150~158, (1960)
- 18) A.G. Gilman, L.S. Goodman and A. Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 6th ed Macmillan Publishing Co., NewYork. 1980, p-649~652.

- 19) H. Y. Lee, *Chonnam Medical Journal*, **8**, 11~20, (1971)
- 20) I. H. Page and R. D. Jaylor, *Science*, **105**, 622~630, (1947)
- 21) I. H. Page and J. W. McCubbin, *Am. J. Physiol.*, **197**, 217~222, (1959)
- 22) P. Mantegazza, C. Tyler and E. Zaimis, *Brit. J. Pharmacol.*, **13**, 480~488, (1958)
- 23) D. B. Gordon and M. P. Stephanson, *Am. J. Physiol.*, **212**, 1033~1036, (1967)