

Oxymetazoline의 家兔腸片運動 抑制作用 等張性 및 等張性 記錄方法의 比較

申 東 虎·崔 洙 亨
全南大學校 農科大學 獸醫學科
(1985. 3. 18 接授)

Inhibitory Action of Oxymetazoline on Movements of The Isolated Strips of Rabbit Small Intestine; A Comparison of Recordings Through Isotonic Transducer and Through Isometric Transducer

Dong-ho Shin and Soc-hyung Choi

Department of Veterinary Medicine, Colleg. of Agriculture, Chonnam National University
(Received March 18, 1985)

Abstract: The inhibitory action of oxymetazoline on the spontaneous movements of isolated intestinal strips of the rabbit and the effects of antagonists upon the oxymetazoline actions were assessed with recordings through both isometric and isotonic transducers, and comparisons were made between both methods of recording.

There were significant differences between the slopes of regression equations calculated from log dose response curves of oxymetazoline obtained from jejunum and those from ileum. But no difference was noted between both recordings either through isotonic transducer or through isometric transducer. The ID_{50} of oxymetazoline obtained from the recording through isotonic transducer was $6.31 \times 10^{-7} M$ in jejunum and $3.16 \times 10^{-6} M$ in ileum. The recording through isometric transducer gave the values of $5.01 \times 10^{-7} M$ in jejunum and $1.07 \times 10^{-6} M$ in ileum. The pA_2 -values of prazosin to oxymetazoline calculated from the recording through isotonic transducer were 8.13 in jejunum and 8.31 in ileum and the recording through isometric transducer gave the values of 7.29 and 8.26 in jejunum and ileum, respectively. The pA_2 -values of phentolamine to oxymetazoline obtained from the recording through isotonic transducer were 8.18 in jejunum and 9.31 in ileum and those from the recording through isometric transducer were 7.75 and 8.13 in jejunum and ileum, respectively.

These results indicate that there are no significant differences between recordings either through isotonic transducer or through isometric transducer in assessing inhibitory responses of intestinal movement to certain drugs.

摘 論

斷出家兔小腸片의 自律運動은 adrenoceptor agonists

로 抑制되며 여기에는 α - 및 β - adrenoceptor가 關與
함이 報告되어 있다.^{1,11)} oxymetazoline은 α -receptor中
 α_2 -type에 主로 作用하는 것으로 알려져 있으나^{4,6,8,12,}

¹⁵⁾, 金¹⁷⁾은 剔出小腸片에서는 α_1 -type에 作用한다고 報告하였다. 金¹⁷⁾은 isotonic transducer를 使用하여 實驗하여 이러한 結果를 報告하였으므로 著者는 isometric transducer를 使用하여 實驗하여도 같은 結果가 나가가 어떤가를 檢討하고자 本 研究를 試圖하였다.

한편 Paton¹⁴⁾은 acetylcholine과 histamine에 대한 海濱 剔出腸片의 反應에서는 等張性 收縮反應과 等長性 收縮反應이 一致하지 않는다고 말하고 있어서 어떠한 藥物에 대한 腸片運動의 抑制에 있어서도 等張性 記錄과 等長性 記錄方法의 差異에 따라 反應에 差異가 있는가 없는가를 알고자 하였다.

材料 및 方法

家兎(무게 1.5~2kg)를 頸動脈을 통하여 失血시킨 후 開復하여 空腸片(12指腸 直下部) 및 回腸片(結腸 起始部로부터 10cm 上部)을 2cm길이를 各各 2개씩 切除하여 organ bath內에 매달고 하나는 isotonic transducer를 통한 記錄 다른 하나는 isometric transducer를 통한 記錄에 使用하였다. 腸片은 酸素가 계속 供給되고 있는 tyrode液이 들어있는 20ml의 organ bath內에 매달고 腸片의 自律運動을 isotonic lever transducer (Harvard 386)와 isometric myograph transducer(F-60, Narco)에 連結하여 recorder-(Harvard), 및 physiograph(MK-Ⅲ, Narco)에 各各 記錄하였다. bath內의 溫度는 36~37°C로 維持되게 하였다.

Isotonic transducer를 통한 記錄에 있어서는 腸片에 1g의 무게를 負荷한 다음 recorder上의 自律運動 振幅이 約 15mm가 되도록 gain을 調節하였고 isometric transducer를 통한 記錄에서는 腸片에 1g의 tension이 負荷되도록 길이를 調節하였다. 一般的으로 腸片은 매달은 30分 後에 自律運動이 一定히 되었으며 이때부터 實驗을 始作하였다.

藥液 1ml를 organ bath內의 tyrode液 1ml와 交替함으로써 藥物을 投與하였고 dose-response curve를 얻기 위하여 한 標本에서 보통 3~4가지 用量에 대한 藥物 反應을 보았다. 한 用量은 1分間 以上 標本에 接觸시키지 않았으며 反應을 본 後에는 3~4回 organ bath內의 液을 交替하면서 10~20分을 기다린 後 다시 bath內의 液을 1~2回 交替한 다음 다른 量을 投與하였다. antagonist下에서의 實驗은 antagonist를 organ bath內에 添加하여 15分 기다린 後 agonist에 對한 反應을 보았으며 bath는 같은 濃度の antagonist가 들어있는 tyrode液으로 씻어 내었다. 한 標本에는 한 量만의 antagonist를 接觸시켰다. oxymetazoline에 의한 腸片 運動 抑制效果의 크기를 比較하기 위하여서는 oxymet-

azoline添加 前 1分間의 收縮曲線의 길이와 添加 後 1分間의 收縮曲線 길이의 差를 百分率로 計算하였다. 即 數值가 클수록 運動의 抑制程度가 甚한 것이다. 50%의 自律運動 抑制을 일으키는 量(ID₅₀) 및 antagonist의 pA₂值는 用量-反應曲線(log dose-response curve)으로부터 least square method로 regression line을 구하여 計算하였고¹⁶⁾ 統計學的 有意性 檢定은 student's t-test로 하였다. 使用한 藥物은 oxymetazoline HCl (Merck), prazosin HCl(Pfizer), phentolamine methane sulfonate(Ciba), yohimbine HCl(Sigma), dl-propranolol HCl(Sigma)이었으며, prazosin은 5%(W/V) glycerol이 含有된 5%(W/V) dextrose液에 1mg/ml의 原液을, yohimbine은 蒸溜水에 溶解하여 5mg/ml의 原液을 만든 다음 0.9% 食鹽水로 稀釋하여 사용하였고 나머지 藥物은 0.9% 食鹽水에 溶解한 後 稀釋하여 사용하였다.

結 果

A. 小腸片 運動性에 대한 oxymetazoline의 效果

本 藥物에 의한 腸運動의 抑制效果는 藥物을 添加한 直後에 일어났으며 곧 頂點에 到達하였고, 1~2分內에 거의 原狀態로 回復되었다(Fig. 1).

Isotonic transducer를 통한 記錄: 空腸에서는 0.003 μ g/ml, 回腸에서는 0.001 μ g/ml以上の 量에 의하여 腸運動이 抑制되었고 增量함에 따라 抑制程度도 심하여 졌다(Fig. 2上圖).

用量-反應間의 關係(log dose-response)로부터 얻은 regression line의 等式은 空腸에서 $y=17x+154.6$ (22例), 回腸에서는 $y=55.1x+465.2$ (20例)이었으며 이 兩式의 slope間에는 有意한 差가 있었다($p<0.01$).

腸運動의 50% 抑制을 일으키는 量(ID₅₀)은 空腸에서 6.31×10^{-7} M(0.1643 μ g/ml), 回腸에서는 3.16×10^{-8} M(0.0082 μ g/ml)로서 回腸보다 空腸에서의 값이 더 컸다(Table 1).

Isometric transducer를 통한 記錄: 空腸에서는 0.01 μ g/ml, 回腸에서는 0.001 μ g/ml以上の 量에 의하여 腸運動이 抑制되었고 增量함에 따라 抑程度도 심하여 졌다(Fig. 2 下圖).

用量-反應曲線으로부터 얻은 regression line의 等式은 空腸에서 $y=26.2x+213.8$ (19例), 回腸에서는 $y=52x+464.2$ (12例)이었으며 이 兩式의 slope間에는 有意한 差가 있었다($p<0.01$). ID₅₀는 空腸에서 5.01×10^{-7} M(0.1304 μ g/ml), 回腸에서는 1.07×10^{-8} M(0.0028 μ g/ml)이었으며 回腸에서보다 空腸에서 더 크게 나타났다.

B. 小腸片 運動性에 미치는 oxymetazoline의 效果

에 대한 Adrenergic receptor antagonists의 影響

本實驗에서 사용한 濃度の prazosin, phentolamine, yohimbine, propranolol 등은 그 自體로는 腸運動에 有意한 變動을 일으키지 않았다.

a) Prazosin: 空腸과 回腸에서의 oxymetazoline의 用量-反應曲線은 α_1 -adrenoceptor에 選擇적으로 作用하는 本藥物^{2,5,9)} 존재하에서 最高反應에 있어서는 감소를 거의 보이지 않았고, prazosin의 量을 증가시키며 따라 右側으로 平行 移動되었다(Fig. 3 및 4).

Isotonic transducer를 통한 記錄에 있어서 oxymetazoline에 대한 prazosin의 pA_2 值가 空腸에서 8.13, 回腸에서는 8.31이었고 isometric transducer를 통한 記錄에 있어서는 空腸에서 7.29, 回腸에서 8.62였다.

b) phentolamine: α_1 과 α_2 -adrenoceptor에 서로 비슷하게 作用하는 本藥物^{1,5)}의 存在下에서 oxymetazoline의 用量-反應曲線은 最高反應에 있어서는 감소를 거의 보이지 않았고 phentolamine의 量을 증가시키며 따라 右側으로 平行 移動되었다(Fig. 5 및 6).

Isotonic transducer를 통한 記錄에 있어서 oxymetazoline에 대한 phentolamine의 pA_2 值는 空腸에서 8.18, 回腸에서는 9.31이었고 isometric transducer를 통한 記錄에 있어서는 空腸에서 7.75, 回腸에서 8.13이었다(Table 2).

c) yohimbine과 propranolol: β -adrenoceptor에 選擇적으로 作用하는 것으로 알려진³⁾ propranolol(5 μ g/ml)은 空腸과 回腸에서 oxymetazoline의 用量-反應曲線에 거의 影響을 미치지 못하였다(Fig. 7 및 8).

α_2 -adrenoceptor에 選擇적으로 作用하는 yohimbine^{7,10)}은 isotonic transducer를 통한 記錄에 있어서 空腸의 oxymetazoline의 用量-反應曲線에는 거의 影響을 미치지 못하였지만 回腸의 oxymetazoline에 대한 用量-反應曲線은 有意하게 右側으로 平行 移動시켰다. Isometric transducer를 통한 記錄에 있어서는 空腸과 回腸의 oxymetazoline에 대한 用量-反應曲線을 有意하게 右側으로 平行 移動시켰다(Fig. 7 및 8).

考 察

本實驗結果는 isometric transducer를 使用하여 腸片運動을 記錄하면서 oxymetazoline에 대한 反應을 分析하여도 金¹⁷⁾의 報告와 같이 本藥物이 主로 α_1 -adrenoceptor를 仲介하여 抑制反應을 일으키는 作用을 가리키고 있다. 또한 本 研究는 腸片의 自律運動을 記錄하는데 있어서 isotonic transducer를 통한 記錄과 isometric transducer를 통한 記錄間에 어떠한 差異點이 있는지를 檢討하고자 한 것이다.

Oxymetazoline의 對數 用量-反應曲線으로부터 얻은 regression line等식의 slope는 isotonic transducer를 통한 記錄, isometric transducer를 통한 記錄 모두 空腸과 回腸 間에는 有意한 差를 보였으나, isotonic transducer를 통한 記錄과 isometric transducer를 통한 記錄 間에는 有意한 差異가 없었다. 또한 腸運動의 50%抑制을 일으키는 量(ID₅₀)이 isotonic transducer를 통한 記錄, isometric transducer를 통한 記錄에서 空腸과 回腸 間에는 심한 差를 보였으나 isotonic transducer를 통한 記錄과 isometric transducer를 통한 記錄 間에는 有意한 差異를 보이지 않았다.

oxymetazoline의 用量-反應曲線을 adrenoceptor antagonists인 prazosin, phentolamine, yohimbine, propranolol 등의 存在下에서 작성한 다음 이 用量-反應曲線으로부터 얻은 regression line等식의 slope를 비교한 결과 isotonic transducer를 통한 記錄과 isometric transducer를 통한 記錄間에 有意한 差異를 보이지 않았으며, prazosin, phentolamine 등의 存在下에서 oxymetazoline에 대한 이들 antagonists의 pA_2 值도 isotonic transducer를 통한 記錄과 isometric transducer를 통한 記錄間에 有意한 差異가 없었다.

이러한 여러가지 點 즉 isotonic transducer를 통한 記錄과 isometric transducer를 통한 記錄으로부터 얻은 用量-反應曲線의 slope間에 差異가 없는 點, ID₅₀가 비슷한 點 그리고 antagonist 存在下에서 用量-反應曲線의 slope間에 差異가 없는 點과 pA_2 值가 서로 비슷한 點 등은 어떤 藥物에 대한 剔出小腸片의 抑制反應을 評價하는데는 等張性 收縮이나 等張性 收縮 어느것을 對象으로 하여도 좋음을 가리키고 있다.

空腸과 回腸間에 oxymetazoline에 대한 用量-反應曲線의 slope가 有意한 差異를 보이고, ID₅₀나 pA_2 值 등이 差異를 보인 것은 腸片의 部位에 따라 α - 및 β -adrenoceptor agonists에 대한 反應의 程度가 다르기 때문에¹⁵⁾ 나타난 것이라고 推測된다.

結 論

Oxymetazoline에 의한 剔出家兔小腸의 自動運動 抑制效果와 이 抑制效果에 대한 adrenoceptor antagonist의 影響을 isotonic transducer를 통한 記錄과 isometric transducer를 통한 記錄으로 比較하였다. 그 結果는

1) Oxymetazoline의 用量-反應曲線으로부터 얻은 regression line等식의 slope는 空腸과 回腸 間에는 有意한 差를 보였으나, isotonic transducer를 통한 記錄과 isometric transducer를 통한 記錄 間에는 有意한 差異가 없었다.

Isometric recording

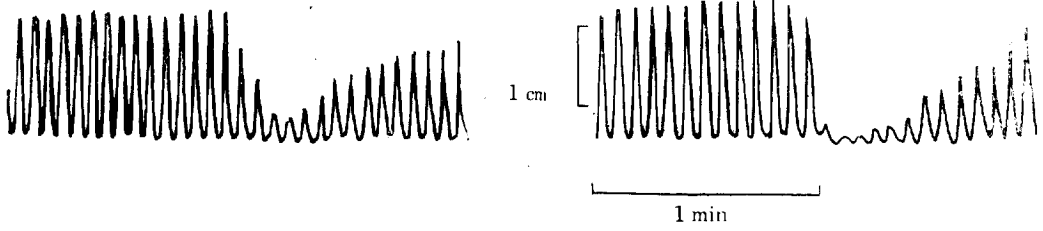


Fig. 1. Inhibition of spontaneous movement of isolated rabbit jejunum preparations by oxymetazoline. At O, oxymetazoline was added. Left: 0.1 μ g/ml, Right: 0.3 μ g/ml.

2) 空腸 및 回腸에서의 oxymetazoline의 ID₅₀는 isotonic transducer를 통한 기록에서 각각 6.31 $\times 10^{-7}$ M, 3.16 $\times 10^{-8}$ M이었고, isometric transducer를 통한 기록에서는 5.01 $\times 10^{-7}$ M, 1.07 $\times 10^{-8}$ M이었다.

3) 空腸 및 回腸에서의 oxymetazoline에 대한 prazosin의 pA₂値는 isotonic transducer를 통한 기록에서 각각 8.13, 8.31이었고 isometric transducer를 통한 기록에서는 7.29, 8.62이었다.

4) 空腸 및 回腸에서의 oxymetazoline에 대한 phentolamine의 pA₂値는 isotonic transducer를 통한 기록에서 각각 8.18, 9.31이었고, isometric transducer를 통한 기록에서는 7.75, 8.13이었다.

以上の實驗成績은 어떤 藥物에 대한 小腸運動 抑制反應의 기록에 있어서는 isotonic transducer를 통한 기록과 isometric transducer를 통한 기록間에 差異가 없음을 가리키고 있다.

Table 1. The ID₅₀ of Oxymetazoline in the Jejunum and the Ileum

	Isotonic recording	Isometric recording
Jejunum	6.31 $\times 10^{-7}$ M (0.1643 μ g/ml)	5.01 $\times 10^{-7}$ M (0.1304 μ g/ml)
Ileum	3.16 $\times 10^{-8}$ M (0.0082 μ g/ml)	1.07 $\times 10^{-8}$ M (0.0028 μ g/ml)

ID₅₀: Dose causing 50% inhibition in spontaneous movements evaluated from each regression line in Fig. 2.

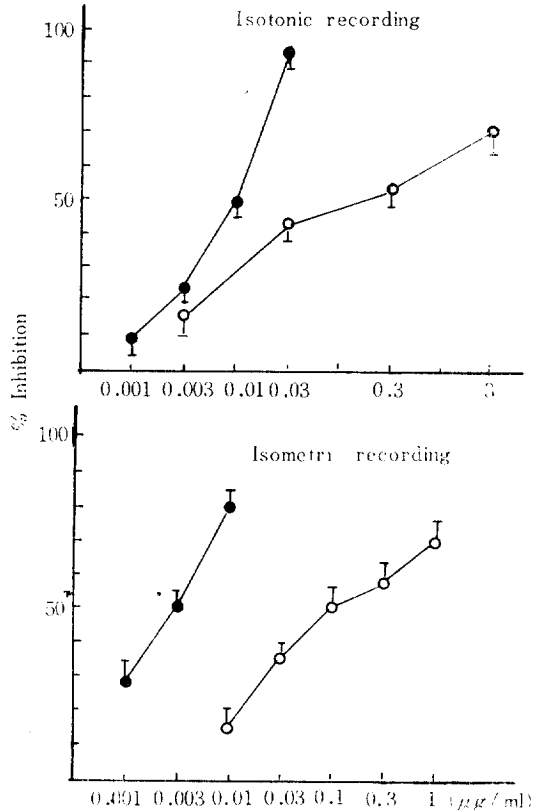


Fig. 2. Dose-inhibitory curves of oxymetazoline in isolated rabbit jejunum preparations(—○—○) and isolated rabbit ileum preparations(—●—●). Abscissae; dose(μ g/ml) of the drugs. Ordinates; percentage inhibition of spontaneous movements.

Table 2. The pA₂-Value of Prazosin and Phentolamine to Oxymetazoline

	Isotonic recording		Isometric recording	
	Jejunum	Ileum	Jejunum	Ileum
Prazosin	8.13 \pm 0.42	8.31 \pm 0.40	7.26 \pm 0.38	8.62 \pm 0.02
Phentolamine	8.18 \pm 0.81	9.31 \pm 0.43	7.75 \pm 0.90	8.13 \pm 0.09

pA₂-Value; evaluated from regression lines in Fig. 3, 4, 5 and 6.

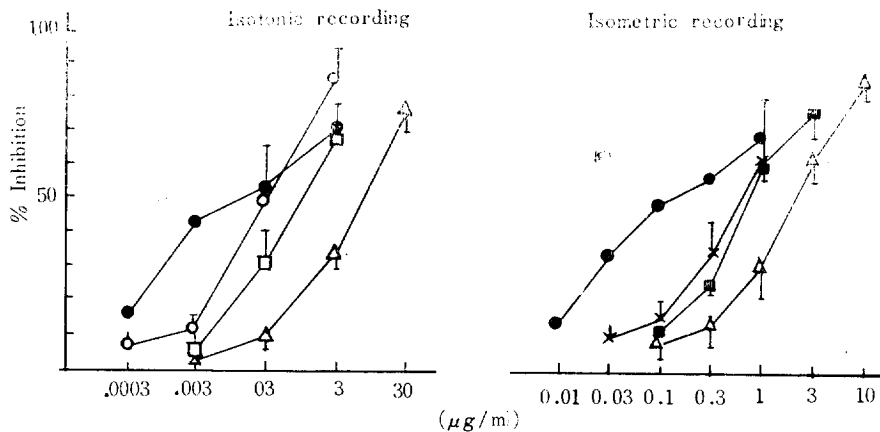


Fig. 3. Effects on dose-response curves of oxymetazoline in jejunum preparations.

Control (—●—●—), in type presence of 0.003 (—○—○—),
 0.01 (—□—□—), 0.1 (—×—×—), 0.3 (—■—■—) and 1 (—△—△—) $\mu\text{g/ml}$ of prazosin.
 Other legends are the same as in Fig. 2.

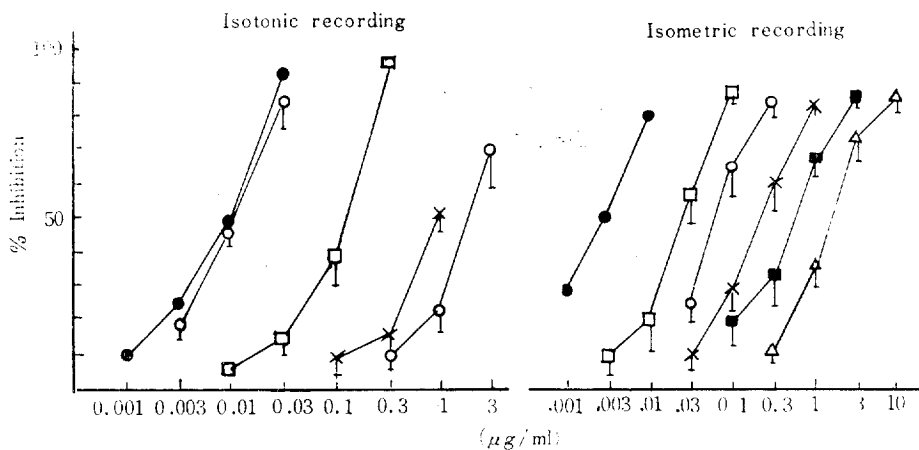


Fig. 4. Effects on dose-response curves of oxymetazoline in ileum preparations.

Control (—●—●—), in the presence of 0.001 (—○—○—),
 0.01 (—□—□—), 0.03 (—⊙—⊙—), 0.1 (—×—×—), 0.3 (—■—■—) and 1 (—△—△—) $\mu\text{g/ml}$ of prazosin.
 Other legends are the same as in Fig. 2.

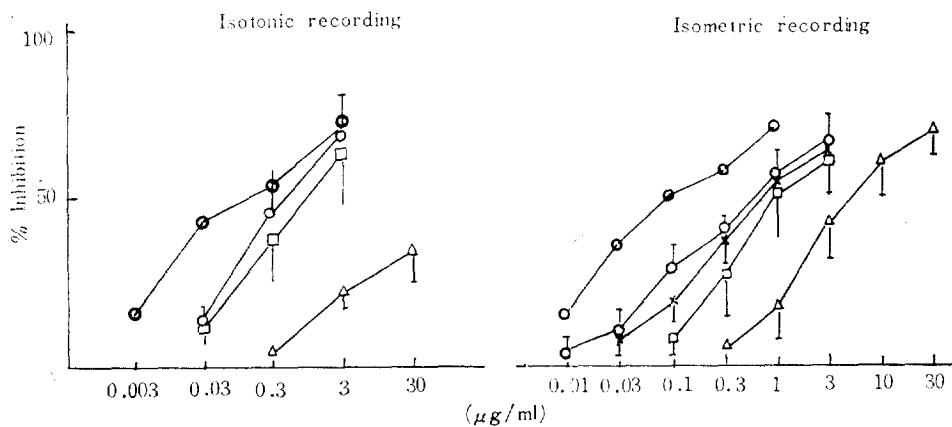


Fig. 5. Effects of phentolamine on dose-response curves of oxymetazoline in jejunum preparations. Control (—●—●—), in the presence of 0.003 (—○—○—), 0.01 (—□—□—), 0.03 (—⊙—⊙—), 0.1 (—×—×—), 0.3 (—■—■—) and 1 (—△—△—) $\mu\text{g/ml}$ of phentolamine. Other legends are the same as in Fig. 2.

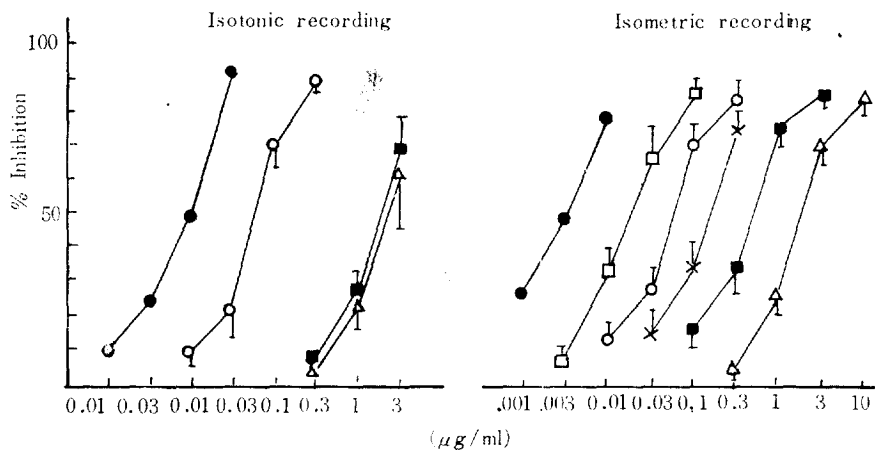


Fig. 6. Effects of phentolamine on dose-response curves of oxymetazoline in ileum preparations. Control (—●—●—), in the presence of 0.003 (—○—○—), 0.01 (—□—□—), 0.03 (—⊙—⊙—), 0.1 (—×—×—), 0.3 (—■—■—) and 1 (—△—△—) $\mu\text{g/ml}$ of phentolamine. Other legends are the same as in Fig. 2.

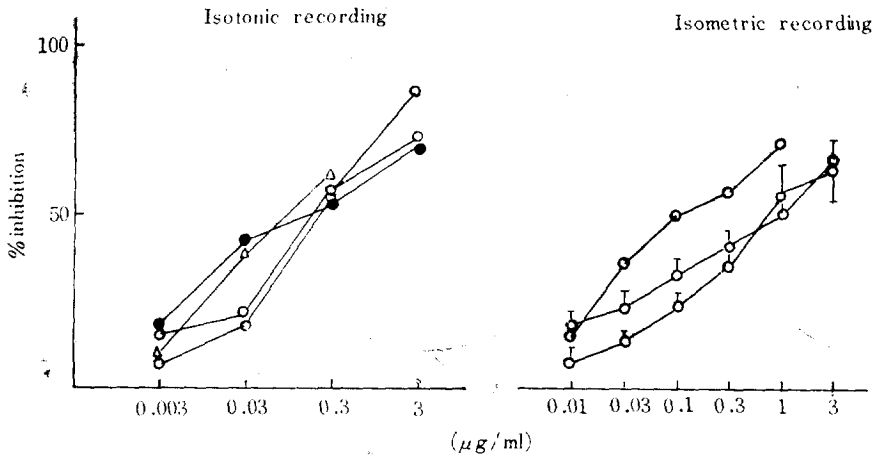


Fig. 7. Effects of yohimbine and propranolol on dose-response curves of oxymetazoline in jejunum preparations. Control(—●—●—), in the presence of 1(—○—○—) and 5(—⊙—⊙—) $\mu\text{g}/\text{mg}$ of yohimbine, and 5(— Δ — Δ —) $\mu\text{g}/\text{ml}$ of propranolol. Other legends are the same as in Fig. 2.

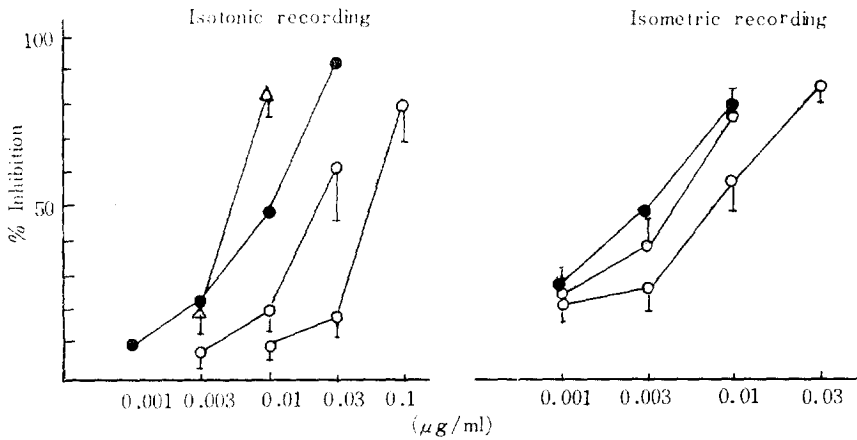


Fig. 8. Effects of yohimbine and propranolol on dose-response curves of oxymetazoline in ileum preparations. Control(—●—●—), in the presence of 1(—○—○—) and 5(—⊙—⊙—) $\mu\text{g}/\text{ml}$ of yohimbine, and 5(— Δ — Δ —) $\mu\text{g}/\text{ml}$ of propranolol. Other legends are the same as in Fig. 2.

參考文獻

1. Bowman, W.C. and Hall, N.T.: Inhibition of rabbit intestine mediated by α - and β -adrenoceptors. *Br. J. Pharmacol.* (1970) 38:399.
2. Cavero, I., Lefevre, F. and Roach, A.G.: Differential effects of prazosin on the pre- and post-synaptic α -adrenoceptors in the rat and dog. *Br. J. Pharmacol.* (1977) 61:469.
3. Cohen, Y., Lindenbaum, A., Michele Midol-Monnet, Porquet, D. and Wepierre, J.: β -Adrenoceptor blocking drugs and isoprenaline: Central effects on cardiovascular parameters. *Br. J. Pharmacol.* (1979) 65:389.
4. 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. *Br. J. Pharmacol.* (1979) 67:421.
5. Doxey, J.C., Smith, C.F.C. and Walker, J.M.: Selectivity of blocking agents for pre- and postsynaptic α -adrenoceptors. *Br. J. Pharmacol.* (1977) 60:91.
6. Doxey, J.C. and Hersom, A.S.: The relationship between the selectivity of agonists for presynaptic α -adrenoceptors and their cardiovascular responses in the anesthetized rat. *Br. J. Pharmacol.* (1980) 70:171.
7. Drew, G.M.: Effects of α -adrenoceptor agonists and antagonists on pre- and postsynaptically located α -adrenoceptor. *Europ. J. Pharmacol.* (1976) 36:313.
8. Drew, G.M.: Pharmacological characterization of the presynaptic α -adrenoceptor in the rat vas deferens. *Europ. J. Pharmacol.* (1977) 42:123.
9. Fagbemi, S.O. and Salako, L.A.: The effect of prazosin on the guinea-pig ileum. *Br. J. Pharmacol.* (1980) 70:395.
10. Goldberg, M.R. and Robertson, D.: Yohimbine: A Pharmacological probe for study of the α -adrenoceptor. *Pharmacol. Rev.* (1983) 35:143.
11. Kosterlitz, H.W., Lydon, R.J. and Watt, A.J. and Watt, A.J.: The effect of adrenaline, noradrenaline and isoprenaline on inhibitory α - and β -adrenoceptors in the longitudinal muscle of the guinea-pig ileum. *Br. J. Pharmacol.* (1970) 39:398.
12. Langer, S.Z.: Presynaptic adrenoceptors and regulation of release. In: *The release of catecholamines from adrenergic neurons* (editor: Paton, D.M.). Pergamon Press, Oxford. (1979) p. 59.
13. Langer, S.Z. and Dubocovich, M.L.: Cocaine and amphetamine antagonize the decrease of adrenergic neurotransmission elicited by oxymetazoline but potentiates the inhibition by α -methyl-norepinephrine in the perfused cat spleen. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1981) 216:162.
14. Paton, W.D.M.: A theory of drug action based on the rate of drug-receptor combination. *Proc. Roy. Soc., Series B.* (1961) 155:21.
15. Sim, M.K. and Lim, J.M.E.: Adrenergic receptor-mediated response of the rabbit small and large intestine. *Japanese J. Pharmacol.* (1983) 33:409.
16. Tallarida, R.J. and Murray, R.B.: *Manual of Pharmacologic Calculation.* Springer-Verlag, New York. p. 6.
17. 金庚鎬: Oxymetazoline, Phenylephrine의 家兔腸片 運動抑制作用에 관하여. 全南大學校 大學院 博士學位 論文(1983).