

## Eicosanoid 유도체가 흰쥐 혈압 변화에 미치는 영향

윤재순\* · 윤연숙<sup>1</sup> · 신정희 · 최현진 · 최진아

이화여자대학교 약학대학, <sup>1</sup>원자력병원 면역학 연구실

## The Effect of Eicosanoid Analogues on the Change to Blood Pressure in Rat

Jae S. YUN\*, Yeon S. YUN<sup>1</sup>, Jeung H. SHIN,  
Hyun J CHOI and Jin A CHOI

College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120-750,  
Korea <sup>1</sup>Laboratory of Immunology, Korea Cancer Center Hospital

(Received March 10, 1995; accepted May 26, 1995)

**Abstract**—Arachidonic acid (AA, C20 : 4, *w*-6) and eicosapentanoic acid (EPA, C20 : 5, *w*-3), which are polyunsaturated fatty acids forming eicosanoids, were tested for their effects on blood pressure in Wistar rats and SHR. AA is the most important precursor for the biosynthesis of eicosanoids which include the prostaglandins, prostacyclin (PGI<sub>2</sub>), thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) and the leukotriens. TXA<sub>2</sub> is a potent vasoconstrictor and a powerful inducer of platelet aggregation causing myocardial infarction and hypertension. In contrast, PGI<sub>2</sub> induces vasodilation and inhibits platelet aggregation. In this study, AA markedly increased blood pressure, but its effect was antagonized by both EPA, a structural analog of AA, and dazmegrel, a TX synthetase inhibitor. Also, AA enhanced the antihypertensive effects of hydralazine and captopril, and EPA reduced TXA<sub>2</sub> production. These results indicate that the hypotensive effects of EPA might be closely related to the decrease in TXA<sub>2</sub> biosynthesis due to competitive inhibition by structural similarity of the EPA to the AA, the precursor of TXA<sub>2</sub>.

**Keywords** □ arachidonic acid, eicosapentanoic acid, docosahexaenoic acid, dazmegrel, hydralazine, captopril, thromboxane, prostacyclin.

Prostaglandins(PGs)의 전구체 arachidonic acid(AA, C20 : 74 ω6)는 생체내에서 서로 생리 작용이 다른 다양한 종류의 생리적 활성물질 PGs으로 대사된다. 말초혈관에 대한 혈관수축력이 서로 다른 상반된 작용을 나타내는 몇몇 대사산물로 대사되는데 그 중 TXA<sub>2</sub>는 대동맥(Svensson 등, 1975), 장간막동맥(Bunting 등, 1976), 관상동맥(ellis 등, 1976: Svensson과 Hemberg, 1976) 및 중추계동맥(Ellis 등, 1977)을 수축하는 강력한 혈관수축 및 혈액응고 촉진인자로서 심근경색, 동맥경화 및 고혈압을 유발하는 원인이 되기도 하며(Needleman 등, 1981), 이에 반하여 PGI<sub>2</sub>는 혈관이완 및 혈소판 응집억제작용이 있으므로 항혈전 및 말초저항 감소에 의한 혈압강하작용이 있으리라 생각된다. 따라서 AA 대사산물 중 TXA<sub>2</sub> 합성을

선택적으로 억제시키고 PGI<sub>2</sub>량을 상대적으로 보다 많이 합성할 수 있는 생체조건을 유도하는 약물을 찾고자 하였다. 이를 위하여 AA의 구조 유사체인 eicosapentanoic acid(EPA, C20 : 75 ω3, Dyerberg 등, 1978, 1981)와 EPA와 동일한 다가 불포화지방산인 docosahexaenoic acid(DHA, C22 : 6 ω3, Kelvin 등, 1987) 등 천연물 성분과 TXA<sub>2</sub> synthetase 억제제 dazmegrel UK 38, 485 등이 선천성 고혈압쥐(Spontaneous Hypertensive Rat, SHR) 및 Wistar계 흰쥐에서 맥관제에 미치는 영향을 검토해 보고자 AA, EPA, DHA 등 eicosanoid 및 dazmegrel 투여후의 혈압변화를 관찰하고 또한 기존 혈압강하제와의 비교 및 협동작용을 검토하고 TXA<sub>2</sub> 및 PFI<sub>2</sub> 생성량의 변화를 측정하여 혈관 긴장성 질병에서 PGs의 역할을 규명하고자 하였다.

\* To whom correspondence should be addressed.

## 실험방법

### 실험동물

250~300 g의 Wistar계 숫흰쥐 및 생후 11주의 체중 220~250 g의 선천성고혈압쥐(Spontaneous Hypertensive Rat, SHR)를 실험전까지 고형사료(삼양유지)와 물을 자유로이 섭취하도록 공급하면서 일정시간 cage내에서 실험실 환경에 적응시킨 후 사용하였다.

### 사용기기

Grass physiograph(model 79 E), Narco bisoystem physiograph(MK IV), Sorvall Rc-5B Refrigerated Superspeed Centrifuge(du Pont Instruments) 및 Gamma Scintillation counter(COBRA II Packard Co) 등을 사용하였다.

### 시약 및 투여약물

arachidonic acid(99%), docosahexaenoic acid는 Sigma Co. 제품을, eicosapentaenoic acid(EPA)는 EPA 75% 함유한 어유액을 사용하였으며 이들을 tween 80(Junsei chem. Co. Ltd) 10적을 함유한 % carboxy methyl cellulose(CMC, Kanto chem, Co. Ltd) 생리식염수용액에 현탁시켜 사용하였다.

hydralazine hydrochloride(삼진제약), captopril(보령제약), urethane(Nakari chem. Co)-*l*-morepinephrine(Wako Pure chem. Ind), indomethacin(Sigma Co)를 사용하였다. dazmegrel UK 38485는 영국 Pfizer Central Research로부터 공급받았다.

PGI<sub>2</sub>와 TXA<sub>2</sub>량 측정을 위한 6-keto-prostaglandin F<sub>1α</sub> [<sup>125</sup>I] RIA kit와 Thromboxane B<sub>2</sub> [<sup>125</sup>I] RIA kit는 New England Nuclear 제품(Du Pont)을 사용하였다.

### 혈압측정

250~300 g의 Wistar계 숫흰쥐 및 생후 11주의 선천성고혈압쥐를 주사용 생리식염수에 용해한 urethane 1.5 g/kg을 복강내 투여로 마취시키고 복위로 고정대에 고정시킨후 기관을 노출 cannula를 삽입하여 호흡을 원활히 하였다. 우측 총 경동맥을 노출하여 심장쪽으로 cannula를 삽입, pressure transducer(P 1000B)를 연결한 Narco physiograph(MK IV)를 이용하여 경동맥압을 측정하였다. 혈압은 평균동맥압을 경시적으로 표시하였다. 약물은 왼쪽 대퇴정맥에 삽입한 cannula를 통하여 주입하였다.

### TXA<sub>2</sub> 및 PGI<sub>2</sub>량 측정

TXA<sub>2</sub> 및 PGI<sub>2</sub>는 생체내에서 반감기가 매우 짧아(Gilman 등, 1980) 곧 TXA<sub>2</sub> 및 6-keto-PGF<sub>1α</sub>로 분해됨으로 채혈한 혈중에서 TXA<sub>2</sub> 및 PGI<sub>2</sub>로는 측정이 불가능하다. 따라서 그 대사산물 TXA<sub>2</sub> 및 6-keto-PCF<sub>1α</sub>량을 측정함으로써 TXA<sub>2</sub> 및 PGI<sub>2</sub>량으로 대신하였다.

Sors 등 법(Sors emd, 1978)을 참고하여 radio immunoassay(RIA)법으로 TXB<sub>2</sub> [<sup>125</sup>I] RIA kit 및 6-keto PGF<sub>1α</sub> [<sup>125</sup>I] RIA kit(NEN 제품)를 이용하여 측정하였다.

일정수의 항체결합 site에 방사성 항원이 비방사성 항원과 상경적으로 결합하는 것을 이용 검체 중의 비방사성 항원과 일정량의 tracer(labeled antigen)가 한정된 일정량의 항체와 반응할때 비방사성 항원량이 증가되면 결합되는 tracer량은 감소되므로 방사성 항원 항체 복합체를 측정하여 % B/B<sub>0</sub> 산출후 표준곡선에 의하여 그 양을 산출하였다.

약물투여 24시간후 흰쥐의 안정맥에서 채취한 혈액을 빙냉 4.5 mM EDTA 190 μl와 40 mM indomethacin 10 μl의 혼합용액이 있는 polypropylene tube에 가하여 4°C에서 2500×g로 15분간 원심분리후 Millex-GS 0.22 μm filter를 통과한 여액을 TXB<sub>2</sub> 및 6-keto PGF<sub>1α</sub> 측정용 시료로 사용하였다. 각 시료 0.1 ml를 취하고 TXB<sub>2</sub> [<sup>125</sup>I] 및 6-keto PGF<sub>1α</sub> [<sup>125</sup>I] tracer 0.1 ml씩을 가하여 잘 혼합한 후 각 항체 0.1 ml씩을 가하고 5초 동안 혼합했다. 5~8°C에서 20시간 동안 incubation 시킨 후 tube를 ice bath로 옮기고 빙냉한 침전시액 1 ml를 가하여 5초 동안 잘 혼합시킨 후 5~8°C에서 30분간 incubation 시켰다. 40×g로 30분간 원심 분리한 후 그 상등액을 가만히 따르고 흡습지로 수분을 완전히 제거시킨후 Gamma scintillation counter(COBRA II Packard Co)로 1분간 count하였다.

모든 실험은 duplication으로 하였으며 측정된 counts per minute(cpm)으로부터 다음 식에 의해 % B/B<sub>0</sub>를 계산하고 표준곡선에 의해 그 양을 결정하였다.

$$\% B/B_0 = \frac{\text{Net cpm of sample}}{\text{Net cpm of "0" standard}} \times 100$$

B: the bound of sample

B<sub>0</sub>: the bound of "0" standard

## 결 과

### AA에 의한 혈압변화

AA 1 mg/kg을 정맥투여한 후 직접법에 의한 총경동맥 평균혈압변화는 Table I과 같다. Wistar rat에 AA 1 mg/kg을 정맥투여시 분후부터 서서히 혈압이 상승하여 시간경과에 따라 상승폭이 커져서 10분후는 28 mmHg, 40분후는 45 mmHg의 현저한 상승효과를 지속적으로 나타냈다. SHR에 AA 1 mg/kg 투여시는 3분후부터 혈압이 상승하여 15분후부터는 55 mmHg의 혈압상승이 나타났으며 그 후도 지속적으로 혈압이 상승되었고 Wistar rat에서보다 SHR에서는 혈압의 상승폭이 더 컸다.

### EPA 및 dazmegrel에 의한 혈압변화

EPA 75% 함유한 어유정제액을 100 ml당 tween 80 10적을 부유시킨 0.3% CMC saline 용액으로 희석하여 EPA 100 mg/kg을 정맥투여시 혈압변화는 서서히 나타나 평균 혈압 9~38 mmHg의 저하를 나타냈다(Table II).

thromboxane 합성억제제 dazmegrel 3 mg/kg을 Wis-

**Table I.** The changes in carotid arterial mean blood pressure after injection of arachidonic acid in anesthetized rats

Kind of animal	No. AA (mg/kg iv)	Changes in mean blood pressure (mmHg)									
		Time after injection (min)									
		0	1	3	5	10	15	20	40	60	
Wistar control	6 0 mean±SE	102	102	100	95	95	97	102	102	102	
		4.3	3.5	2.4	1.9	2.9	2.8	2.1	2.1	2.0	
Wistar	6 1 mean±SE	102	104	105	126**	130**	130**	137**	147**	147**	
		4.3	2.1	2.9	5.4	1.6	1.9	9.0	3.4	2.1	
SHR	6 1 mean±SE	125	130	145**	125**	150**	180**	185**	190**	190**	
		5.3	4.1	3.8	3.6	1.9	3.1	1.8	2.0	2.0	

\*\*p<0.01 vs blood pressure before injection of drug

**Table II.** The changes in caroti arterial mean blood pressure after injection of eicosapentaenoic acid or dazmegrel in anesthetized rats

Drugs (mg/kg iv)	Changes in mean blood pressure (mmHg)										
	Time after injection (min)										
		0	1	3	5	10	15	20	40	60	90
EPA (100)	mean±SE	123	114	113*	114**	107**	100**	99**	86**	88**	85**
		4.8	5.3	4.4	1.7	2.2	2.2	2.6	3.8	4.2	2.4
Dazmegrel (3)	mean±SE	102	115	115	117	102	105	105	105	105	105
		5.2	2.9	4.9	4.2	3.8	1.8	2.4	2.3	1.5	3.1

n=4 \*p<0.05, \*\*p<0.01 vs blood pressure before infore injection of drug

**Table III.** The effect of eicosapentaenoic acid pretreatment on the chanes in carotid arterial mean blood pressure by arachidonic acid in anesthetized rats

EPA (mg/kg iv)	AA (mg/kg iv)	Changes in mean blood pressure (mmHg)									
		Time after injection (min)									
		0	1	3	5	10	15	20	40	60	
-	1 mean±SE	102	104	105	126	130	130	137	147	147	
		5.3	2.6	3.6	6.6	2.3	2.4	3.8	4.2	2.6	
100	1 mean±SE	100	110	100	107*	97**	95**	85**	85**	85**	
		2.8	1.3	1.6	2.4	2.1	2.0	4.1	3.8	2.2	

Mice were pretreated with EPA 30 min before injection of AA. n=4 \*p<0.05, \*\*p<0.01 vs AA alone treated group.

tar rat에 정맥투여시 유의성있는 혈압변화는 없었다 (Table II).

**AA 의존 혈압변화에 대한 EPA 및 dazmegrel의 영향**

Wistar rat에 AA 투여 30분전에 EPA 100 mg/kg을 전처리하였을때 AA에 의한 혈압변화는 Table III과 같다.

AA 단독투여시의 혈압상승은 최대 45 mmHg까지 상승하였으나 EPA 전처리로 AA에 의한 혈압 상승은 현저히 감소하였고 오히려 약간 하강하였으며 20분후부터는 15 mmHg까지 하강하였다.

또한 TX 합성억제제 dazmegrel을 정맥내 전처리후 AA를 투여하였을때 AA 단독투여시의 혈압 상승효과를 dazmegrel이 완화시켰다(Table IV). AA 단독투여 40분후 혈압변화는 45 mmHg의 상승을 나타냈으나 dazmegrel을 전처리 하였을때는 15 mmHg의 상승에 머물렀다.

**EPA 의존 혈압변화에 대한 indomethacin의 영향**

indomethacin(InM) 2 mg/kg을 복강내 투여한 1시간 후에 EPA 100 mg/kg을 정맥투여하고 경동맥 혈압변화를 측정하였고 또 5일간 InM 투여하고 EPA 정맥투여시의 혈압을 측정하였을때 EPA의 혈압강하 작용은 InM 전처리로 억제되었다. EPA 투여 1시간 단 1회 투여하였을 때 보다 5회 연속 투여시의 강압작용이 억제가 더욱 크게 나타났다(Table V).

**Hydralazine 의존 혈압변화에 대한 EPA의 영향**

EPA 100 mg/kg를 대퇴정맥에 투여한후 이어 hydralazine 20 mg/kg를 투여하고 60분간 총경동맥 혈압을 측정한 결과는 Fig. 1과 같다.

이때 혈압변화는 대조군이나 EPA 전처리군이 모두 hydralazine 투여 즉시 혈압이 하강하기 시작하였으며

**Table IV.** The effect of dazmegrel pretreatment on the changes in arotid arterial mean blood pressure by arachidonic acid in anesthetized rats

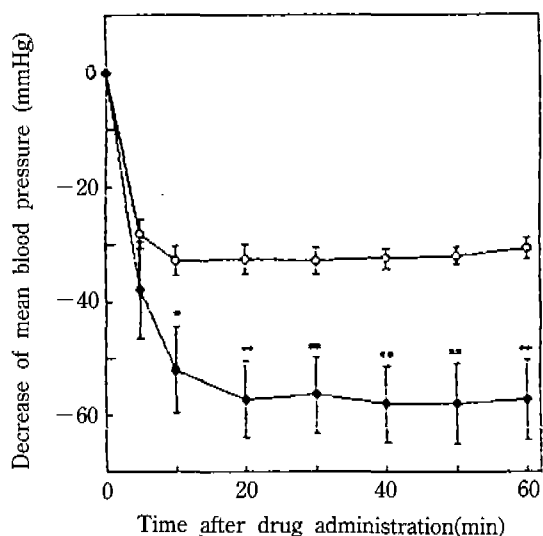
Dazmegrel (mg/kg iv)	AA (mg/kg iv)	Changes in mean blood pressure (mmHg)									
		Time after injection (min)									
		0	1	3	5	10	15	20	40	60	
—	1	mean±SE	102	104	105	126	130	130	137	147	147
			5.3	2.6	3.6	6.6	2.3	2.4	3.8	4.2	2.6
3	1	mean±SE	105	107	120	125	120	117*	115**	110**	110**
			4.1	2.4	2.9	2.0	4.6	4.4	4.0	4.0	3.1

n=4 Mice were pretreated with EPA 30 min before injection of AA. \*p<0.05, \*\*p<0.01 vs AA alone treated group.

**Table V.** The effect of indomethacin pretreatment on the changes in carotid arterial mean blood pressure after injection of EPA

InM (mg/kg ip)	No. of treat	EPA (mg/kg iv)	Changes in mean blood pressure (mmHg)								
			Time after injection (min)								
			0	1	3	5	10	20	40	60	
—	—	100	mean±SE	123	114	113	114	107	99	86	88
				4.8	5.3	4.4	1.7	2.2	2.6	3.8	4.2
2	1	100	mean±SE	130	98	101	109	112	112*	115**	109**
				5.3	5.8	2.3	5.4	5.2	4.7	3.1	5.3
2	5	100	mean±SE	130	108	102	117	118*	113**	118**	122**
				4.4	3.1	2.1	4.8	3.1	1.5	1.5	1.0

n=4 \*p<0.05, \*\*p<0.01 vs EPA alone treated group.

**Fig. 1.** The effect of EPA pretreatment on the carotid arterial mean blood pressure in the anesthetized rats treated with hydralazine

Each point is mean±SE of 5 animals.

○—○ control group (hydralazine alone)

●—● hydralazine+EPA

\*p<0.05, \*\*p<0.01 vs control group

10분후부터 안정된 일정혈압강하작용이 지속적으로 나타났다. EPA 전처리군은 hydralazine 만의 단독 투여군

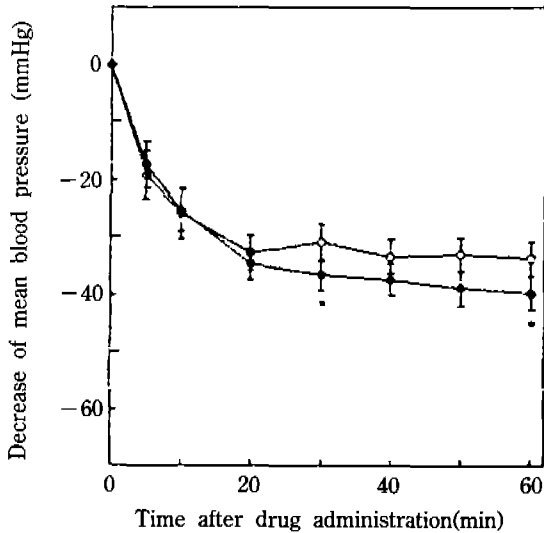
보다 20~27 mmHg의 매우 유의적인 혈압강하작용이 나타났다. 수축기와 이완기의 혈압의 차는 hydralazine 투여 전에 비하여 10 mmHg 정도 커졌으며 심박동수도 증가하였다(Fig. 1).

#### Captopril 의존성 혈압변화에 대한 EPA의 영향

EPA 100 mg/kg를 대퇴정맥에 투여한 후 이어 captopril 10 mg/kg를 투여하고 60분간 계속하여 혈압을 측정할 결과는 Fig. 2와 같다. 이때 혈압변화는 대조군이나 EPA 전처리군 모두 captopril 투여 즉시 혈압이 하강하기 시작하여 20분후부터는 안정한 일정혈압강하작용이 지속적으로 나타났으며 EPA 전처리군은 captopril 단독 투여군보다 5 mmHg 내외의 혈압강하 작용이 나타났을 뿐으로 대조군에 비하여 유의성이 없었다(Fig. 2). 그리고 captopril 의존성 혈압변화에 대한 EPA의 영향보다는 혈관확장작용에 의한 혈압강하작용을 나타내는 hydralazine 의존성 혈압변화에 대한 EPA의 영향이 더 큰 효과를 나타내어 captopril과 병용시보다 hydralazine과 병용투여시 더 큰 폭으로 혈압강하작용이 나타났다(Fig. 3).

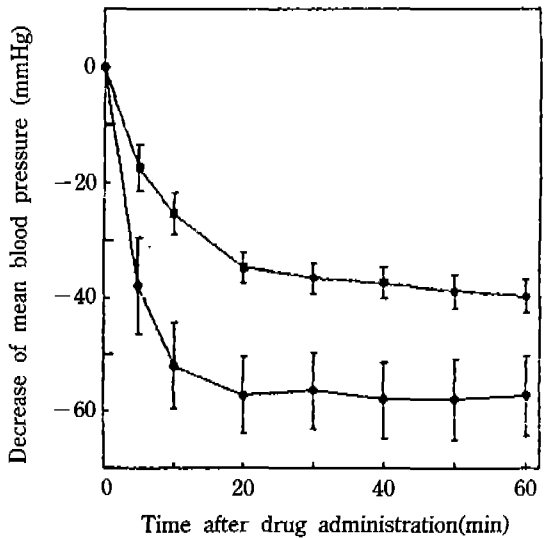
#### Eicosanoid에 의한 혈청 중 TXB<sub>2</sub> 및 6-keto-PGF<sub>1α</sub>량 변화

AA 2 mg/kg, EPA 192 mg/kg, DHA 16 mg/kg 및 대조로 CMC 1 mg/kg를 각각 복강내 투여한 24시간후 흰쥐의 안정맥총에서 혈액을 채취하였다. eicosanoid가 장간막을 통하여 흡수된 후 AA 및 EPA의 대사산물들의 형성율을 관찰하고자 약물은 정맥투여량의 2배량을 복



**Fig. 2.** The effect of EPA pretreatment on the carotid arterial mean blood pressure in the anesthetized rats treated with captopril

Each point is mean±SE of 5 animals.  
 □-□ control group (captopril alone)  
 ■-■ captopril + EPA  
 \*p<0.05 vs control group



**Fig. 3.** The comparison of hypotensive effect of hydralazine and captopril on the carotid arterial mean blood pressure in the anesthetized rats pretreated with EPA

강내로 투여하고 24시간 후 혈중의 TXB<sub>2</sub> 및 6-keto-PGF<sub>1</sub> 생성량을 측정하였다. TXB<sub>2</sub>량은 개체사이의 차가 매우 컸으나 외인성 AA에 의하여 TXB<sub>2</sub>량은 증가되었고 EPA에 의해서는 대조군보다 TXB<sub>2</sub>량이 13.1% 감소하였고 AA투여로 상승된 AA투여군보다는 TXB<sub>2</sub>량이 21.3%

**Table VI.** The effects of eicosanoid on level of TXB<sub>2</sub> and 6-keto-PGF<sub>1α</sub> in rat blood

	dose (mg/kg ip)	6-keto-PGF <sub>1α</sub> TXB <sub>2</sub>		ratio(%)
		TXB <sub>2</sub> (pg/ml serum)	6-keto-PGF <sub>1α</sub> (pg/ml serum)	
control	-	21.52± 4.63	2.49± 0.07	11.5
AA	2	23.08± 6.23	2.72± 0.35	11.7
EPA	192	19.02± 10.40	2.16± 0.34	11.3
DHA	16	7.59± 1.17*	2.17± 0.12	28.5

n=6 \*p<0.05 vs control group.

감소하였다. DHA투여에 의해서 TXB<sub>2</sub> 생성량은 대조군에 비하여 184% 감소하였다. 6-keto-PGF 생성량에는 영향을 미치지 못하였다(Table. VI).

**고 찰**

arachidonic acid는 생체내에서 여러종류의 PGs로 대사되어 서로 상반되는 생리작용을 나타냄으로서 항상성을 유지하여 건강을 유지하는데 중요 역할을 한다. 본 실험에서 다량의 AA를 정맥으로 투여 직접법으로 혈압변화를 관찰하였을때 혈압이 현저히 상승하였다. 일반적으로 불포화지방산인 AA는 혈류를 원활히 하여 혈압을 내릴 수 있다고 생각하는 것과는 상반된 결과이다. 이는 AA의 대사 산물 중 혈소판 응집효과와 혈관수축작용이 크게 나타나 고혈압, 심근경색 등의 유발원인이 될 수 있는 TXA<sub>2</sub>로의 대사가 이상 증가하여 체내 맥관계 조절의 항상성을 상실한 결과라 생각된다.

또한 AA가 TXA<sub>2</sub>로 대사되는 과정에서 상호 기질유사성으로 인한 길항작용이 있으리라 생각 되는 EPA를 투여하여 AA에 의한 혈압상승을 현저히 억제하였으며 EPA를 단독 투여하였을 때 매우 유의성 있게 혈압을 하강 하였으므로 EPA는 내인성 AA에도 영향을 미쳐 혈압을 하강하였다고 생각된다. 이는 EPA를 다량함유한 어류를 많이 섭취하는 Greenland Eskimo인은 심근경색증이나 동맥경화증이 거의 없으며(The state of health in Greenland, 1978; Bang and Eyerberg, 1980) 그들의 혈장지질 조성은 EPA의 함량이 높고 심근경색이나 동맥경화 유발자인 cholesterol, triglyceride 및 low density lipoprotein은 낮고 상대적으로 high density lipoprotein은 높다는 보고(Dyberg 등, 1975; Bang 등, 1976)와 긴밀한 관련이 있다고 본다. 기존 항고혈압약 hydralazine과 EPA를 병용투여시 hydralazine 단독투여시보다 혈압강하작용이 증가가 captopril 병용투여시 보다 더 크게 나타난 것으로 보아 EPA는 renin에 의하여 활성화된 angiotensin I의 angiotensin II로의 전환효소 억제 작용보다는 직접적으로 혈관평활근 이완작용에 의한 혈압강하작용에 더 효과적인 효능을 나타낸 결과라고 생

각된다.

EPA는 AA와의 구조유사성으로 혈소판 cyclooxygenase와 thromboxane synthetase에 대하여 AA와 상경적으로 길항하여(Needlman 등, 1979; Lee 등, 1984) AA 대사를 감소시킨다(Kelvin 등, 1987)는 보고로 미루어 이 혈압강하작용은 EPA가 AA의 대가로 혈소판 응집 및 혈관수축작용이 강한 PGH<sub>2</sub>, 더 나아가 TXA<sub>2</sub>로의 전환을 저지하고 PGH<sub>2</sub> 수요체에 상경적으로 결합하여 TXA<sub>2</sub>의 작용을 저지한 결과가 생각된다.

AA로부터 TXA<sub>2</sub> 생성을 억제하는 dazmegrel은 thromboxane synthetase 저해로 AA에 의한 혈압상승효과를 억제하였다. 그러나 dazmegrel은 단독투여시는 혈압에 영향을 미치지 못하였다. dazmegrel은 고혈압형성기의 SHR의 수축기 혈압을 25 mmHg까지 저하시켰다는 보고(Howard 등, 1984)와 정상 또는 angiotensin II-salt 고혈압쥐에서 혈압에 영향을 미치지 않았다는 보고(Mahesh와 alberto, 1988)가 있어 dazmegrel과 혈압관계는 복잡하여 아직 정설이 없다. 본 실험에서는 SHR에서도 혈압강하작용을 인정할 수 없었다. 다만 AA에 의한 혈압상승을 억제하는 것으로 나타났다.

AA는 혈소판에서 혈관수축작용성 TXA<sub>2</sub>를 생성하고 혈관벽에서는 혈관이완작용성 prostacyclin(PGI<sub>2</sub>)을 생성하여 이 양 대사물의 생성비가 혈관수축, 나아가 혈압 변동에 큰 역할을 한다고 본다.

TXA<sub>2</sub> 및 PGI<sub>2</sub>는 그 반감기가 매우 짧아 TXA<sub>2</sub>는 37°C에서 30초, PGI<sub>2</sub>는 3분만에 안정한 대사물인 TXA<sub>2</sub> 및 6-keto-PGF<sub>1α</sub>로 됨으로(Gilman 등, 1980) RIA에 의해 이들 대사산물을 측정 하였다. 이때는 eicosanoid를 투여한 즉시의 변화를 관찰하는 것이 아니고 eicosanoid가 장간막을 통하여 흡수된 후 AA및 EPA의 대사산물의 형성을 관찰하고자 하였기 때문에 약물 투여 즉시의 직접법에 의한 혈압변동을 관찰하고자 투여한 정맥투여량의 2배 용량을 복강내로 투여하고 24시간 후 혈중의 TXA<sub>2</sub>량 및 6-keto-PGF<sub>1α</sub>량을 측정하였다. AA, EPA 및 DHA를 투여한 후 TXA<sub>2</sub>와 6-keto-PGF<sub>1α</sub> 생성량을 혈중에서 측정하였을때 AA는 대조군보다 TXA<sub>2</sub> 생성량을 증가시켰고 EPA와 DHA는 TXA<sub>2</sub> 생성량을 대조군보다 감소시켰고 AA투여로 TXA<sub>2</sub> 상승된 AA투여군보다는 더 큰 폭으로 감소하였다.

그러나 혈소판 응집억제작용 및 혈관이완작용이 있는 6-keto-PGF<sub>1α</sub>생성량은 EPA에 의해서 증가하지 못하였기 때문에 TXA<sub>2</sub>에 대한 6-keto-PGF<sub>1α</sub>의 생성량의 비는 EPA에 의해서 증가하지 못하였다. 그러나 본 연구실에서 행한 EPA 및 EPA동족체인 DHA를 장기간 경구투여한 선천성 고혈압쥐에 있어서는 유의성있는 6-keto-PGF<sub>1α</sub>의 증가와 TXA<sub>2</sub>의 감소를 보였으므로(보고서 작성중) 투여 24시간 이상 경과후의 TXA<sub>2</sub>와 6-keto-PGF<sub>1α</sub>의 생성율에 대하여 계속 실험해볼 만하고 생각된다.

결론적으로 혈소판 응집 및 혈관수축 작용이 있는

TXA<sub>2</sub>로의 전환율이 상대적으로 더 적게 나타났다. 이 결과가 곧 혈압강하작용과 밀접하게 연계됨을 설명해 주고 있다고 사료된다.

## 결 론

PGs의 전구체 AA의 대사를 조절함으로써 혈압변화와 타 기존 항고혈압약과의 병용효과를 관찰하였다.

AA는 정상쥐 및 SHR에서 혈압상승작용을 나타냈으며 EPA는 이 혈압상승작용을 억제하였고 EPA 단독 투여 시도 혈압강하작용을 나타냈다. 또한 dazmegrel은 AA 투여 전처치시는 AA에 의한 혈압상승작용을 억제하였으나 단독투여시는 혈압변화를 나타내지 않았다. 기존 항고혈압약 hydralazine 혹은 captopril은 EPA와 병용시 혈압강하효과를 더욱 크게 증가시켰다.

EPA와 그 동족체 DHA는 혈중 TXA<sub>2</sub>생성량의 감소가 곧 EPA의 혈압강하작용 발현에 깊은 관련이 있는 것으로 보인다.

## 감사의 말씀

이 연구는 보건 사회부 신약 개발 연구 지원에 의해 이루어 졌으며, 이에 진심으로 감사드립니다.

## 참고문헌

- Bang H. O. and Dyerberg J. (1980). Lipid metabolism and Ischemic Heart Disease in Greenland Eskimos. *Adv. Nutr. Res.* 3, 1-22.
- Bang, H. O., Dyerberhg J. and Hjerne N. *Act. Med. Scand.* 200, 69-73, (1976). The composition of food consumed by Greenland Eskimos.
- Bunting, S., S. Moncada and J.R. Vane (1976). The effect of prostaglandin endoperoxides and thromboxane A<sub>2</sub> on strips of rabbit coeliac artery and certain other smooth muscle preparation, *Brit. J. Pharmacol.* 57, 462.
- Dyerberg J., Bang Ho and Hjerne N. (1975). Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am. J. clin. nutr.* 28, 958-966.
- Dyerberg J., Bang H. O., Stoffersen E. (1978). Moncada S. and vane J.R., Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis. *Lancet* 11, 117-119.
- Dyerberg J., Jorgensen (1981). Human umbilical blood vessel converts all *cis*-5,8,11,14,17 eicosapentaenoic acid to prostaglandin I<sub>3</sub>. *Prostaglandins* 22, 587.
- Ellis E. F., O. Oelz, L. J. Roverts II, N. A. Paynes, B. J. Sweetman, A. S. Nies and J. A. Oates (1976). Coronary arterial smooth muscle contraction by a substance released from platelets; evidence that it is thromboxane A<sub>2</sub>, *Science* 193, 1135.
- Ellis E. F., A. S. Nies and J. A. Oates (1977). Cerebral arterial smooth muscle contraction by thromboxane A<sub>2</sub>, *Stroke* 8, 480.

- Gilman A. G., Goodman L. and Gilman A. (1980). The Pharmacological basis of therapeutics 6th ed. 669-670, Macmillan pub. N.Y.
- Howard D. U., Edwin K. J., David P. and Robert J. W. (1984). Thromboxane synthetase inhibitor UK38, 485 lowers blood pressure in adult Spontaneously Hypertensive Rat. *J. Car. Pharmacol.* **6**, 969-972.
- Kelvin D., Lawrence J. B., Frank M. L. and R. Vanongen (1987). Effect of diets enrich in eicosapentaenoic or docosahexaenoic acids on prostanoid metabolism in the rat. *22(9)*, 647.
- Lee T. H., M. Mencia-Hureta, C. Shin, E. J. Corey, R. A. Lewis and K. F. Austen. (1984). Characterization and biologic properties of 5, 12-dihydroxy derivatives of eicosapentaenoic acid, including leucotriene B<sub>5</sub> and the double epoxygenase product. *J. Biol. Chem.* **259**, 2283-2389.
- Mahesh M. and Albefrto N. (1988). Role of pressor prostanoids in rats with angiotensin II-salt-induced hypertension. *Hypertension II*: 758-762.
- Needleman P., A. Raz, M. S. Minkes, J. A. Ferendelli and Sprecher. (1979). Prostacyclin and thromboxane biosynthesis and unique biological properties, *Proc. Natl. Sci. USA* **76**, 944-948.
- Needleman P., A. Wyche, L. Le Duc, S. K. Sankarappe, B. A. Jakschik, H. sprecher (1981). Fatty acids as source of potential "magic, bullets" for the modification of platelet and vascular function. *Prog. Lipid Res.* **20**, 415.
- Sors H., Prodeller P. and Dray F. (1978). Analytical Mehod for thromboxane B<sub>2</sub> measurement and validation of radioimmunoassay by gas liquid chromatograph-mass spectrometry. *Prostaglandin* **16**, 277-290.
- Svensson J., Hamberg M., B. Samuelsson (1975). Prostaglandin endoperoxides IX. characterization of rabbit aorta contracting substances (RES) from guinea pig lung and human platelets, *Acta. Physio. Scand.* **94**, 222.
- Svensson J. and Hemberg M. (1976). Thromboxane A<sub>2</sub> and prostaglandin H<sub>2</sub>, potent stimulators of the swine coronary artery. *Prostaglandin* **12**, 943.
- The state of health in Greenland (1978). Annual reports from the chief medical office in Greenland for 1973-76. Godthab, Denmark.