

Norepinephrine, Angiotensin II 및 경동맥 폐쇄에 의한 혈압 상승작용에 대한 K⁺ Channel 개방제인 SKP 450의 영향

고 석 태*

조선대학교 약학대학 약물학교실

Influence of SKP 450, a K⁺ Channel Opener, on the Pressor Actions Induced by Norepinephrine, Angiotensin II and Carotid Artery Occlusion in Rats

Suk Tai Ko*

Dept. of Pharmacology, College of Pharmacy, Chosun University, Gwangju 501-759, Korea

(Received May 4, 2001; accepted June 1, 2001)

Abstract - These studies were investigated about influence of SKP 450, a K⁺ channel opener, on the pressor actions induced by norepinephrine, angiotensin II and carotid artery occlusion in rats. Before these studies, effect of SKP 450 itself on blood pressure was examined. SKP 450 produced the depressor action in proportionally to dose of 0.3, 1.0 and 3.0 µg/kg given intravenously and this depressor action was weakened by pretreatment of glibenclamide, a K⁺ channel blocker. The pressor action induced by norepinephrine, an alpha-adrenergic agonist, was blocked 1 hr after administration of SKP 450 in a dose of 3.0 µg/kg, i.v. and directly after in a dose of 6.0 µg/kg, i.v.. The pressor action induced by angiotensin II was blocked immediately after treatment of SKP 450 in a dose of 3.0 µg/kg, i.v.. The pressor action caused by carotid artery occlusion was not affected by SKP 450 of 3.0 µg/kg, i.v., whereas markedly blocked by SKP 450 of 6.0 µg/kg³, i.v.. The potentiated-pressor actions of norepinephrine and angiotensin II by pretreatment of chlorisondamine, a autonomic ganglionic blocking agent, were also blocked by administration of SKP 450 in a dose of 6.0 µg/kg, i.v.. The weakened-pressor action of carotid artery occlusion by pretreatment of chlorisondamine was more weakened by SKP 450 6.0 µg/kg, i.v.. The results suggest that hyperpolarization formed through K⁺ channel opening in cell membrane inhibits the pressor action induced norepinephrine, angiotensin II and carotid artery occlusion.

Key words □ SKP 450, K⁺ channel opener, norepinephrine, angiotensin II, carotid artery occlusion, rat

K⁺ channel 개방제는 평활근을 비롯한 체장세포, 심장신경, 골격근 등에 있는 것으로 알려진 K⁺ channel을 개방하는 약물을 뜻한다. 이 K⁺ channel 개방제는 ATP-sensitive K⁺ channel(K_{ATP})을 개방하여 생체내 여러 가지 작용을 나타낸다(Cook, 1988; Quast and Cook, 1989; Gopalakrishnan 등, 1993). 정상 상태에서는 세포내에 충분한 ATP로 인하여 K_{ATP}는 닫혀진 상태로 존재하다가 저산소증 상태나 K⁺ channel 개방제에 의하여 이 K⁺ channel이 개방되면 평활근막을 통하여 K⁺ 이온이 세포 밖으로 유출되어 과분극을 일으키고 이 결과 세포막내외의 전압차 의존적인 Ca²⁺ channel을 통한 Ca²⁺ 이온의 유입이 억제되어 평활근이 이완되고 이에 따라 혈압은 강해진다(Evans and Stemp, 1991; Quast, 1993). SKP 450은 한국화학연구소의

의약활성실에서 합성한 물질로써 약효를 검색한 결과, 강력한 혈압강하 효과와 기니아피프 기관지의 확장작용을 나타낸다는 사실이 알려졌고 이 확장작용은 K_{ATP} channel에 선택적으로 작용하여 개방을 일으킴이 patch clamp 방법으로 확인하였다(정 등, 1997; Kwang 등, 1995; Jung 등, 1996). 또한 SKP 450은 흰쥐의 대동맥에서 이완작용을 나타내는데 이것도 K_{ATP}의 개방과 관련이 있는 것으로 보고되었다(정 등, 1997). 나아가 SKP 450은 선천성 고혈압쥐(SHR)의 혈압을 강하시키고 심박수의 증가를 나타내었다(Seo 등, 1997). 또한 흰쥐의 적출심장과 적출대동맥 실험에서 K_{ATP}를 개방하여 음성벽력작용과 혈관이완효과가 강력하다고 알려져 있다(정 등, 1997). 이러한 K⁺ channel 개방제인 SKP-450이 norepinephrine, angiotensin II 및 carotid artery occlusion에 의한 혈압상승에 어떤 영향을 미치는가를 검토하였다.

*To whom correspondence should be addressed.

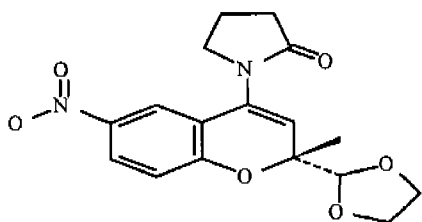


Fig. 1. Structure of SKP 450. M.W. : 346, M.F : C₁₇H₁₈N₂O₆

실험방법

재료

사용약물은 SKP 450(선경인더스트리, Korea), norepinephrine bitartrate(Sigma, USA), angiotensin II acetate(Sigma, USA), chlorisondamine chloride(Ciba, USA), urethane (Janssen, Belgium) 등이며 SKP 450은 polyethylene glycol 400(PEG)의 극소량으로 용해시킨 후 5% PEG-saline이 되도록 희석시켜 사용하였으며 norepinephrine bitartrate는 acid-saline(pH=4)에 용해시켜 사용하되 그 투여량은 base로 환산하였다. 냉동실에 보관중인 angiotensin II는 사용 직전에 0.9% saline에 용해시켰고, urethane은 증류수로 25% 용액을 만들어 사용하였다. 실험기기는 physiography(Grass, USA), thermister thermometer(Cole-Parmer, USA)였다. 실험에 사용한 동물은 200~300 g의 흰쥐를 암수 구별 없이 사용하였으나 잉태중인 암컷은 제외시켰다.

방법

마취는 25% urethane 용액을 4.0 ml/kg 비로 피하주사하여 시행하였으며 마취된 흰쥐는 동물 고정대에 배위로 고정된 후 경부를 절개하고 endotracheal tube를 삽입 고정하여 호흡을 용이하게 하였다. 혈압은 한쪽 경동맥압을 blood transducer를 이용하여 physiography 상에 표기한 후 측정하였다. 이때의 항혈액 응고제는 heparine-saline(400 IU)을 사용하였다. 경동맥 폐쇄실험은 blood pressure transducer를 연결하지 않은 쪽의 경동맥을 노출시킨 후 artery clip으로 최고 혈압상승이 나타날 때까지 대략 15~25 초간 clamping(김 and 고, 1980)하여 나타나는 혈압 상승변화를 관찰하였다. 약물투여는 한쪽 경정맥내에 삽입 고정된 polyethylene 관을 통하여 시행하되 모든 약물의 일회 투여의 용매량은 0.2 ml 이내로 하였으며 약물투여 간격은 20 분이였다. 약물상호작용에 대한 관찰은 먼저 경동맥 폐쇄에 의한 혈압상승을 비롯한 혈압에 영향을 미치는 약물의 용량-반응곡선을 관찰하여 대조치를 설정한 다음, 일정량의 SKP 450을 투여하고 1시간 또는 2시간 후에 각각 앞에서 행한 경동맥 폐쇄 및 혈압에 영향을 미치는 약물을 같은 용량을 다시 투여하여 나타나는 혈압변화를 SKP 450 투여전의 대조치와 비교 검토하였다.

실험결과

SKP 450의 혈압에 대한 영향

몇 가지 혈압에 영향을 미치는 약물의 작용에 대한 SKP 450의 영향을 검토하기 위해 앞서 SKP 450 자체의 혈압에 대한 영향을 관찰하였다.

마취된 흰쥐를 동물 고정대에 고정된 일정시간 후 혈압 상태가 어느 정도 안정되었을 때 SKP 450을 경정맥내에 투여하여 나타나는 혈압의 변화를 관찰하였다.

Table I은 SKP 450을 0.3, 1.0 및 3.0 µg/kg, i.v.로 투여한 후 나타나는 혈압변화를 종합한 것이다. Table I에서 나타난 바와 같이 SKP 450, 0.3, 1.0, 3.0 µg/kg, i.v.는 대조치 92.9±5.94(mean±S.E.) mmHg에 비하여 첫 번째 투여 기에서 각각 79.3±7.04, 70.6±7.02 및 57.3±5.50 mmHg로 하강하였으며 두 번째 기에서 첫 번째 기와 같은 용량에서 각각 71.9±6.39, 62.0±5.71 및 47.6±3.53 mmHg로 유의있는 혈압하강을 나타냈으며 이 혈압하강은 상당 기간동안 계속되었다.

Norepinephrine의 혈압상승 작용에 대한 SKP 450의 영향

교감신경의 α-수용체 흥분제인 norepinephrine(NE)은 혈압을 상승시키는 catecholamine이다. 이 NE의 혈압상승작용에 대하여 SKP 450이 어떤 영향을 미치는가를 검토하

Table I. Effect of SKP 450 on blood pressure in rats

Time	Dose	SKP 450 (µg/kg, i.v.)		
		0.3	1.0	3.0
Control		92.9 ± 5.94		
1 hr		79.3 ± 7.04°	70.6 ± 7.02°	57.3 ± 5.50°
2 hr		71.9 ± 6.39°	62.0 ± 5.71°	47.6 ± 3.53°

Mean ± S.E. from 8 experiments. Blood pressure was exhibited to mmHg. 1 hr and 2 hr: Data obtained by 1st and 2nd administration of SKP 450 within 1 hr and 2 hr after beginning of experiments, respectively. Significant decrease (°) was obtained by comparing with original control blood pressure

Table II. Effect of SKP 450 (3.0 µg/kg, i.v.) on the pressor action of norepinephrine in rats

Time	Dose	Norepinephrine (µg/kg, i.v.)		
		0.3	1.0	3.0
Control		34.0 ± 3.22		
1 hr		36.0 ± 4.53	49.3 ± 4.81	50.7 ± 5.13°
2 hr		27.0 ± 2.91°	32.0 ± 4.38°	46.0 ± 4.47°

Mean ± S.E. from 6 experiments. Changes of blood pressure from original blood pressure by norepinephrine was exhibited to mmHg. 1 hr and 2 hr: Data obtained by norepinephrine within 1 hr and 2 hr after administration of SKP 450. Significant decrease (°) from corresponding control value before administration of SKP 450.

Table III. Effect of SKP 450 (6.0 µg/kg) on the pressor action of norepinephrine in rats

Time	Dose	Norepinephrine (µg/kg, i.v.)		
		0.3	1.0	3.0
Control		40.0 ± 3.94	55.3 ± 4.08	70.0 ± 5.03
1 hr		10.7 ± 1.33°	19.3 ± 3.64°	39.2 ± 5.95°
2 hr		13.0 ± 1.95°	20.3 ± 4.46°	32.7 ± 5.21°

Mean ± S.E. from 8 experiments. Legends are the same as shown in Table II.

였다.

Table II는 norepinephrine을 0.3, 1.0 및 3.0 µg/kg, i.v.에 의한 혈압상승 작용에 대한 SKP 450, 3.0 µg/kg, i.v.의 영향을 검토한 실험 6예를 종합한 것이다. NE, 0.3, 1.0 및 3.0 µg/kg, i.v.에 의하여 혈압상승율은 각각 34.0 ± 3.22, 49.3 ± 3.99와 59.3 ± 5.31 mmHg에 대하여 SKP 450, 3.0 µg/kg, i.v.후 1시간 이내에 투여한 NE의 혈압상승율은 별다른 변화를 관찰할 수 없었으나 SKP 450 투여 후 2시간 이내에 투여한 NE는 각각 27.0 ± 2.91, 32.0 ± 4.38 및 46.0 ± 4.47 mmHg였다. 이것은 NE의 혈압상승율이 의외있게 억제된 것이다.

Table III는 SKP 450의 용량을 6.0 µg/kg, i.v.로 증량하여 투여한 후 NE의 혈압상승 작용에 대한 영향을 관찰한 것이다. NE, 0.3, 1.0 및 3.0 µg/kg, i.v.에 의한 혈압상승율은 각각 40.0 ± 3.94, 55.3 ± 4.08 및 70.0 ± 5.03 mmHg인 것에 비하여 SKP 450, 6.0 µg/kg, i.v. 1시간 이내의 NE의 상승률은 각각 10.7 ± 1.33, 19.3 ± 3.64 및 39.2 ± 5.95 mmHg로 통계적으로도 의의있는 NE 상승률이 억제되었다. SKP 450 투여 2시간 이내의 NE의 상승률도 1시간 이내의 결과와 유사한 결과를 나타내었다.

Angiotensin II의 혈압상승작용에 대한 SKP 450의 영향

Angiotensin II는 혈관에 대한 직접적인 작용으로 혈압을 상승시킨다.

Table IV는 angiotensin II의 혈압상승 작용에 대한 SKP 450, 3.0 µg/kg, i.v.의 영향을 관찰한 실험 12예를 종합한

Table IV. Effect of SKP 450 (3.0 µg/kg) on the pressor action of angiotensin II in rats

Time	Dose	Angiotensin II (µg/kg, i.v.)		
		0.3	1.0	3.0
Control		38.0 ± 3.56	50.3 ± 5.44	66.7 ± 6.57
1 hr		23.6 ± 5.89°	31.3 ± 4.61°	46.3 ± 4.63°
2 hr		26.9 ± 2.99°	32.3 ± 3.18°	48.0 ± 4.35°

Mean ± S.E. from 12 experiments. Legends are the same as shown in Table II.

Table V. Effect of SKP 450 (93.0 mg/kg) on the pressor action induced by carotid artery occlusion in rat

Time	Dose	SKP 450
		(30 µg/kg, i.v.)
Control		49.0 ± 6.13
1 hr		48.7 ± 5.14
2 hr		55.4 ± 5.64

Mean ± S.E. from 12 experiments. Legends are the same as shown in Table II.

것이다. Table IV와 Fig. 5에서 나타난 바와 같이 SKP 450 투여전의 angiotensin II, 0.3, 1.0 및 3.0 µg/kg, i.v.에 대한 혈압상승이 각각 38.0 ± 3.56, 50.3 ± 5.44 및 66.7 ± 6.5 mmHg인데 비하여 SKP 450 투여 1시간 이내에 투여한 angiotensin II의 상승률은 각각 23.6 ± 5.89, 31.3 ± 4.61 및 46.3 ± 4.63 mmHg로써 유의적인 혈압상승 작용의 억제가 나타났으며, SKP 450 후 2시간 이내에 angiotensin II의 작용은 1시간 이내의 투여결과와 유사한 반응을 나타냈다.

경동맥 폐쇄에 의한 혈압상승 작용에 대한 SKP 450의 영향

경동맥을 일정시간(15~25 sec) 동안 폐쇄(CAO)하면 반사적으로 혈압이 상승한다. 이 혈압상승 작용에의 SKP 450의 영향을 관찰하였다.

Table V는 CAO에 의한 혈압상승 작용에 SKP 450, 3.0 µg/kg, i.v.의 영향을 관찰한 실험 12예를 종합한 것이다. SKP 450 투여 전에 나타난 CAO에 의한 혈압상승율은 49.0 ± 6.13 mmHg에 비하여 SKP 450, 3.0 µg/kg, i.v. 1시간 이내와 2시간 이내에 나타난 CAO에 의한 혈압상승율은 각각 48.7 ± 5.14 및 55.4 ± 5.64 mmHg로써 아무런 영향을 나타내지 않았을 뿐아니라 2시간 이내의 값 55.4 ± 5.64 mmHg는 통계적 의의는 없으나 증가의 경향을 나타내었다.

Table VI는 SKP 450, 6.0 µg/kg, i.v.의 CAO에 의한 혈압 상승율에 대한 영향을 검토한 실험 6예를 종합한 것이다. 대조치 30.0 ± 4.43 mmHg에 비하여 1 시간 이내와

Table VI. Effect of SKP 450 (6.0 µg/kg, i.v.) on the pressor action induced by carotid artery occlusion in rat

Time	Dose	SKP 450
		(6.0 µg/kg, i.v.)
Control		30.0 ± 4.43
1 hr		14.0 ± 3.06°
2 hr		9.0 ± 2.93°

Mean ± S.E. from 7 experiments. Legends are the same as shown in Table I.

Table VII. Effect of SKP 450 (6.0 µg/kg, i.v.) on the pressor action of norepinephrine in rat pretreated with chlorisondamine (0.5 mg/kg, i.v.)

Time	Dose	Norepinephrine (µg/kg, i.v.)		
		0.15	0.5	1.5
Control		30.0 ± 4.71	46.0 ± 6.80	62.5 ± 7.44
1 hr (Ecolid)		37.1 ± 3.46	56.7 ± 4.07*	77.1 ± 7.81*
2 hr (SKP 450)		18.7 ± 2.23 ^o	24.8 ± 2.63 ^o	40.8 ± 4.61 ^o

Mean ± S.E. from 8 experiments. 1 hr: Response of norepinephrine after administration of chlorisondamine (0.5 mg/kg, i.v.). 2 hr: Response of norepinephrine after administration of SKP 450 in rats pretreated with chlorisondamine. Significant increase (*) were obtained by comparing with corresponding control value. Significant decrease (o) by comparing with corresponding 1 hr (Ecolid) value. Ecolid is trade name of chlorisondamine. Legends are the same as shown in Table II

2 시간 이내에 각각 14.0±3.06 및 9.0±2.93 mmHg로써 다 같이 유의있게 억제되었음을 확인할 수 있었다.

Chlorisondamine으로 처리한 흰쥐에서 norepinephrine의 혈압상승 작용에 대한 SKP 450의 영향

자율신경절 차단제인 chlorisondamine을 처리하면 norepinephrine의 혈압상승 작용이 강화된다(은, 1985). 이 상태에서 SKP 450의 영향을 관찰하였다.

Table VII은 chlorisondamine, 0.5 mg/kg, i.v.로 처리한 흰쥐에서 NE의 혈압상승 작용에 대한 SKP 450의 6.0 µg/kg, i.v.의 영향을 관찰한 실험 8예를 종합한 것이다. 여기에서 나타난 바와 같이 chlorisondamine 처리 후 NE의 혈압상승 작용은 강화되었음을 관찰하였다. 이 상태에서 SKP 450, 6.0 µg/kg, i.v. 후 다시 투여한 NE의 혈압상승 작용은 억제되었음을 확인할 수 있었다.

Chlorisondamine 처리후에 angiotensin II의 혈압상승 작용에 대한 SKP 450의 영향

Chlorisondamine에 의하여 angiotensin II의 혈압 상승작용이 강화된다는 것은 보고되어 있다(은, 1985). 이 상태에

Table VIII. Effect of SKP 450 (3.0 µg/kg, i.v.) on the pressor action of angiotensin II in rat pretreated with chlorisondamine (0.5 mg/kg, i.v.)

Time	Dose	Angiotensin II (µg/kg, i.v.)		
		0.07	0.25	0.75
Control		21.0 ± 1.95	30.0 ± 0.89	38.0 ± 0.89
1 hr (Ecolid)		27.0 ± 2.00	39.0 ± 3.04	58.0 ± 4.45
2 hr (SKP 450)		17.3 ± 3.37 ^o	30.0 ± 2.68 ^o	48.0 ± 5.37 ^o

Mean ± S.E. from 8 experiments. Legends are the same as shown in Table II and VII

Table IX. Effect of SKP 450 (6.0 µg/kg, i.v.) on the pressor action of angiotensin II in rat pretreated with chlorisondamine (0.5 mg/kg, i.v.)

Time	Dose	Angiotensin II (µg/kg, i.v.)		
		0.15	0.5	1.5
Control		21.5 ± 2.89	37.0 ± 4.99	61.5 ± 6.44
1 hr (Ecolid)		26.5 ± 2.27	44.0 ± 3.83*	74.0 ± 4.65*
2 hr (SKP 450)		10.0 ± 3.93 ^o	21.7 ± 3.59 ^o	48.0 ± 5.49 ^o

Mean ± S.E. from 10 experiments. Legends are the same as shown in Table II and VII.

서 SKP 450의 영향을 관찰하였다.

Table VIII는 chlorisondamine, 0.5 mg/kg, i.v.한 흰쥐에서 angiotensin II의 혈압상승 작용에 대한 SKP, 450 3.0 mg/kg, i.v.의 영향을 검토한 실험 8예를 종합한 것이다. 여기서 나타난 바와 같이 angiotensin II, 0.07, 0.25 및 0.75 µg/kg, i.v.에서 각각 21.0±1.95, 30.0±0.89 및 38.0 ± 0.89 mmHg였다. 이때 chlorisondamine, 0.5 mg/kg, i.v. 후 angiotensin II의 혈압 상승율은 27.0±2.00, 39.0±3.04 및 58.0±4.45 mmHg로 강화되었다. 이 상태에서 SKP 450, 3.0 µg/kg, i.v.로 한 다음 angiotensin II의 혈압 상승율은 각각 17.3±3.37, 30.0±2.68 및 48.0±5.37 mmHg였다. 이것은 chlorisondamine 처리 후의 값에 비하여 억제된 결과였다.

Table IX은 chlorisondamine, 0.5 mg/kg, i.v. 처리 후 SKP 450을 6.0 µg/kg, i.v.로 증량 투여한 후의 angiotensin II의 혈압 상승율에 대한 영향을 관찰한 실험을 종합한 것이다. 여기에서는 Table VIII에서 나타난 바와 같은 양상을 나타내었다.

Chlorisondamine 처리한 흰쥐에서 경동맥 폐쇄에 의한 혈압상승에 대한 SKP 450의 영향

Chlorisondamine 처리한 흰쥐에 경동맥 폐쇄에 의한 혈압상승 작용에 대한 SKP 450의 영향을 관찰한 결과는 Table X과 같다.

Table X. Effect of SKP 450 (6.0 µg/kg, i.v.) on the pressor action induced by carotid artery occlusion in rat pretreated with chlorisondamine (0.5 µg/kg, i.v.)

Time	Dose	SKP 450
		(6.0 µg/kg, i.v.)
Control		33.5 ± 4.66
1 hr (Ecolid)		13.7 ± 2.44 ^o
2 hr (SKP 450)		4.0 ± 0.50 ^o

Mean ± S.E. from 8 experiments. Significant decrease (o) of 1hr was obtained by comparing with control value, 2 hr with Ecolid value. Legends are the same as shown in Table VII.

Table XI. Effect of glibenclamide (2.5 mg/kg, i.v.) on depressor action of SKP 450 in rats

Time	Dose	SKP 450 (µg/kg, i.v.)		
		0.3	1.0	3.0
Control		100.4 ± 6.12		
GLY		101.7 ± 5.98		
1 hr		84.3 ± 5.29°	74.1 ± 4.25°	64.1 ± 4.25°
2 hr		89.9 ± 9.60°	81.9 ± 7.14°	65.7 ± 5.81°

Mean ± S.E. from 6 experiments. Significant decrease(o) were obtained by comparing with GLY values. GLY is a simpler form of glibenclamide, a K⁺-channel blocker. 1 hr and 2 hr: Response of SKP 450 within 1 hr and 2 hr after GLY, resp. Legends are the same as shown in Table II.

Chlorisondamine 처리 전 CAO에 의한 혈압상승율은 33.5±4.66 mmHg였다. Chlorisondamine, 0.5 mg/kg, i.v. 후에는 13.7±2.44 mmHg로 감소하였다. 여기에 다시 SKP 450, 6.0 µg/kg, i.v. 후에는 4.0±0.50 mmHg로 더욱 약화

되었음을 확인하였다.

SKP 450의 혈압강하 작용에 대한 glibenclamide의 영향

SKP 450이 K⁺ channel 개방작용에 의하여 혈관이 확장되고 이에 따라 혈압하강이 나타난다고 알려져 있다. 흰쥐에서 SKP 450의 혈압하강 작용에 대하여 K⁺ channel 차단제인 glibenclamide에 의하여 어떤 영향을 받는가를 검토하였다.

Table XI은 SKP 450의 혈압강하 작용에 대한 GLY의 영향을 검토한 실험을 종합한 것이다. GLY 투여 후 1시간 이내에 투여한 SKP 450의 혈압강하작용은 GLY를 처리하지 않았을 때의 것과 유사한 혈압강하작용을 나타내었으나 GLY 처리 후 2시간 이내에 투여한 SKP 450의 혈압강하작용은 현저하게 억제되었음을 발견하였다.

Fig. 2는 SKP 450의 혈압 강하 작용에 대한 GLY의 영향을 GLY를 처리하지 않은 흰쥐에서 나타난 SKP 450의 혈압강하 작용과 비교하여 백분율로 도시한 것이다.

SKP 450을 단독 투여할 경우 첫 번째 기인 한시간 이내에서는 SKP 450, 0.3, 1.0 및 3.0 µg/kg, i.v.에서 각각 85.4±7.58, 76.0±7.56 및 61.7±5.92%로 하강하였으며 두 번째 기인 2시간 이내에서도 혈압은 각각 77.4±6.88, 66.7±6.14와 51.2±3.80%로 하강하였다(Table I). 그러나 GLY 투여 후 첫 번째기는 82.9±5.20, 72.9±4.18과 63.0±4.18%로 단독 투여시에 비하여 별다른 차이가 없었으나 두 번째 기에서의 혈압 강화율이 각각 88.3±9.43, 80.5±7.02와 61.7±5.64%(Table XI)로써 SKP 450의 혈압 강하율이 뚜렷하게 둔화되었음을 확인할 수 있었다.

고 찰

ATP-sensitive K⁺ channel(K_{ATP}) 개방제인 SKP 450의 norepinephrine(NE), angiotensin II(AT) 및 경동맥 폐쇄(CAO)에 의한 혈압 상승작용에 대한 영향을 검토 관찰하였다. 이 실험에 앞서 SKP 450 자체의 흰쥐 혈압에 대한 영향을 검토하였다. SKP 450, 0.3, 1.0 및 3.0 µg/kg, i.v.에서 투여량에 비례하는 혈압강하 작용이 나타났으며 이런 SKP 450의 혈압강하 작용은 K_{ATP} 차단제인 glibenclamide (GLY)(Clark 등, 1993)에 의하여 약화되었다. 교감신경 α-효능제인 NE의 혈압상승 작용은 SKP 450, 3.0 µg/kg, i.v.로 투여 1시간 후부터, SKP 450, 6.0 µg/kg, i.v.에서는 투여 직후부터 억제되었다. AT의 경우 SKP 450, 3.0 µg/kg, i.v. 투여 직후부터 AT의 혈압상승 작용이 억제되었다. CAO에 의한 혈압상승 작용은 SKP 450, 3.0 µg/kg, i.v.에 의하여서는 영향을 받지 않았으나 SKP 450, 6.0 µg/kg, i.v.에 의하여서는 현저하게 억제되었다. 교감신경절 차단제인 chlorisondamine(은, 1985)의 전처치로 강화된 NE와

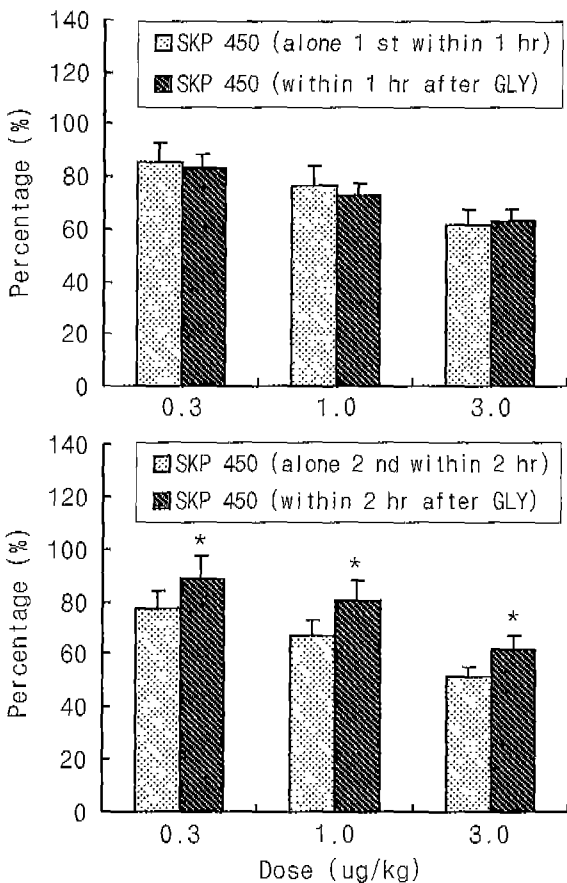


Fig. 2. Percentage change from original blood pressure (100.0%) by SKP 450 within 1 hr (upper), 2 hr (down) after pretreated of glibenclamide (2.5 mg/kg, i.v.). Significant elevation (*) from corresponding SKP 450 alone value. Data from Table I (SKP 450 alone) and Table XI(SKP 450 response after GLY).

AT의 혈압상승 작용도 SKP 450, 6.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i.v.에 의하여 억제 되었으며 chlorisondamine 전처치로 약화된 CAO의 혈압상승 작용은 SKP 450, 6.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i.v.에 의하여 더욱 약화되었다. 결론적으로 K^+ channel 개방에 의한 평활근 세포막의 과분극 형성은 norepinephrine, angiotensinII 및 경동맥 폐쇄에 의한 혈압상승작용을 억제한다. Rubin 등 (Rubin 등, 1962)에 의하여 직접적인 혈관 확장제인 diazoxide가 처음 알려졌으나 이 효능에 대한 기전은 밝혀지지 않았다. 그 동안 여러 연구자(Wohl 등, 1967; Ibid, 1968)에 의하여 diazoxide는 혈관 평활근에 있는 Ca^{+2} acceptor site에서 상호작용을 한다는 것이 보고되었으나 이 diazoxide를 고혈압 치료 목적으로 장기간 사용하였을 때 현저한 고혈당을 유발한다. 이런 현상은 부분적으로 취장의 β -세포에 있는 ATP sensitive K^+ channel(K_{ATP})을 diazoxide가 개방 시키므로써 과분극을 일으키고(Trube 등, 1986; Zünkler 등, 1988; Sturgess 등, 1988) 이에 따라 β -세포내로의 Ca^{+2} 유입을 방해 (Arkhammer 등, 1987)하므로써 insulin의 분비를 제한(Henggein and Meissner, 1982)하는 데서 비롯된다고 알려져 있다. 한편 cromakalim의 토끼 동맥에 대한 연구에서 혈관벽의 항수축반응을 일으킨다는 보고와 함께 심근세포에서도 cromakalim의 높은 농도로 K_{ATP} 를 개방할 수 있다(Cook, 1988)는 것이 알려져 있다. 이 결과 cromakalim은 실험동물(Cook, 1988; Buckingham, 1988)과 사람(Vandenburg 등, 1986)에서 혈압을 하강시키며 또한 흰쥐의 문맥에서도 세포막을 과분극을 일으키고 보고되어 있다(Hamilton 등, 1986; Weir and Aeston, 1986). 나아가 ^{86}Rb 와 $^{42}\text{K}^+$ 유출 실험에서 K^+ 의 투과도를 증가시키고 이에 따라 세포막을 과분극시키는 것이 cromakalim의 주된 기전이다(Hamilton 등, 1986; Weir and Aeston, 1986; Quast and Baumlin, 1988). 이에 따라 cromakalim은 평활근 세포내의 K^+ channel을 개방시키고 그 결과 혈관을 확장시킨다(Cook, 1988). 이러한 K^+ channel을 차단하는 약물로는 GLY(Clark 등, 1993)가 알려졌고 이 GLY는 오랫동안 비인슐린 의존성 당뇨병에 사용하여 온 tolbutamide보다 적어도 200배 정도 강한 효력을 가지고 있는데(Fosset 등, 1988) 이 GLY는 K^+ channel 개방제와 상경적인 억제 작용을 가지고 있다(Zini 등, 1991). 따라서 GLY에 의하여 억제되는 SKP 450의 혈압강하작용은 K^+ channel의 개방에 따라 평활근 세포막의 개방에 의한 것이 확실하다. 본 실험의 SKP 450은 한국 화학연구소 의약활성실에서 개발한 benzopyran 유도체로써 ATP-sensitive K^+ channel(K_{ATP}) 개방제이다(정 등, 1997; Kwang 등, 1995; Jung 등, 1996). NE는 교감신경 α 효능제로써 α -수용체인 G-protein과 결합하여 phospholipase C를 활성화시키고 이로 인하여 수용체 세포의 원형질막 내에 있는 phosphatidylinositol을 phosphorylation시켜 phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate(Ptdins

4,5-P2)가 만들어지고 이것은 다시 가수분해되어 inositol 1,4,5-triphosphate(Ins 1,4,5-P3)와 diacylglycerol(DAG)라고 하는 이차 전달체가 형성된다. 다시 Ins 1,4,5-P3는 Ins 1,3,4,5-P4로 변환한 후 세포막의 Ca^{+2} channel을 활성화하여 Ca^{+2} 의 세포내로의 유입촉진과 endoplasmic reticulum 내의 Ca^{+2} 저장소로부터 Ca^{+2} 유리를 촉진한다. 이 Ca^{+2} 은 calmodulin 또는 DAG와 결합한 후 여러 가지 혈관 수축반응을 일으킨다(Carig and Stitzel, 1997.) 이러한 NE의 혈압상승작용이 K_{ATP} 개방제인 SKP 450에 의한 억제되는 것은 SKP 450에 의하여 K_{ATP} 가 개방되면 K^+ 유출에 따른 세포막의 과분극이 야기되고 이에 따라 세포막내외의 전위차에 의존하는 Ca^{+2} channel을 통한 Ca^{+2} 이온의 세포내 유입이 억제되어 세포의 흥분성이 감소된다(정 등, 1997; Evans and Stemp, 1991; Quast, 1993; Cook, 1988)는 이론을 근거로 설명할 수 있을 것으로 고려된다. 다음 AT와의 관계이다. AT는 혈관에 대하여 직접 또는 간접적 효과에 의하여 저항성을 증가시킨다. AT는 혈관 평활근 세포내에 존재하는 AT1 수용체를 활성화 시키므로써 모세 전혈관 소동맥의 수축 및 모세 후혈관 소정맥을 어느 정도 수축시킨다. AT는 교감신경 말단에서 NE의 유리촉진과 NE의 uptake 억제 또한 NE의 혈관에 대한 반응을 증강시킨다. 또한 AT의 높은 농도는 신경절 세포를 직접적으로 흥분시킨다. 내인성 AT에 의한 NE성 신경전도의 촉진은 renin 의존성 신장성 고혈압을 일으키는 동물에서 확인되었다(Hardman 등, 1996). 또한 AT는 부신수질에서 catecholamine의 유리를 촉진시키기도 하지만 이런 작용은 생리적으로 그렇게 중요시되는 것은 아니다(Hardman 등, 1996). 이러한 AT의 혈압상승 작용이 SKP 450에 의하여 억제된 것은 AT에 의한 NE 유리 촉진 등 NE와 관련시켜 생각할 수는 있으나 단정할 수는 없다. 왜냐하면 교감신경의 α 차단제인 phentolamine에 의하여 angiotensin II의 혈압상승이 억제되지 않기 때문이다(은, 1985). 나아가 AT1 수용체에서의 상호작용도 고려대상일 수는 있으나 이러한 사실을 입증하기에는 추가 실험이 요구된다. 경동맥을 폐쇄(CAO)하면 혈압이 상승하는데 이것은 뇌내로의 혈액공급의 급격한 감소로 인하여 중추에서의 보상적 반사에 의한 교감 신경을 통하여 나타난다(김 and 고, 1980). 따라서 교감신경 중 어느 곳을 차단하여도 그 작용은 억제되거나 약화된다. 또한 urotensin과 같은 직접적인 혈관확장제에 의하여서도 마찬가지로 결과를 나타낸다(Lederis 등, 1980). 결과적으로 CAO의 SKP 450에 의한 억제도 NE와 관련하여 고찰할 수 있으나 확실하게 단정할 수는 없다. 교감 신경절 차단제인 chlorisondamine(은, 1985)은 그 기전에 대하여서는 정확히 밝혀지지 않았으나 NE와 AT의 혈압상승 작용을 강화시키고(은, 1985) CAO의 혈압상승 작용을 억제한다. 이러한 상태, 즉 chlorisondamine을 전처치한 쥐에서의 NE와 AT 및 CAO

혈압상승도 SKP 450에 의하여 억제되었다. 이런 결과는 고혈압 치료제로 chlorisondamine을 사용하는 환자에게서 생길 수 있는 급격한 혈압상승의 경우에도 이 SKP 450은 사용할 수 있음을 뜻한다.

참고문헌

- Arkhammar, P., Nilsson, T., Rorsman, P. and Beoggren, P. O. (1987). Inhibitor of ATP-regulated K^+ channels precedes depolarization-induced increase in cytoplasmic free Ca^{2+} concentration in pancreatic β -cells. *J. Biol. Chem.* **262**, 5448-5454.
- Buckingham, R. E. (1988). Studies on the antivasoconstrictor activity of BRL 34915 in spontaneously hypertensive rats: a comparison with nifedipine. *Br. J. Pharmacol.* **93**, 541-552.
- Carig, C. R. and Stitzel, R. E. (1997). *Modern Pharmacology with Clinical Applications*, 5th ed, Boston, N.Y., Toronto, London: Little Brown and Company. pp.112-113.
- Clark, M. A., Humphrey, S. J., Smith, M. P. and Ludens, J. H. (1993). Unique natriuretic properties of the ATP-sensitive K^+ channel blocker glyburide in conscious rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **265**, 933-937.
- Cook, N. S. (1988). The pharmacology of potassium channels and their therapeutic applications. *Trends Pharmacol. Sci.* **9**, 21-28.
- Cook, N. S. (1988). The pharmacology of potassium channels and their therapeutic potential. *Trends pharmacol. Sci.* **9**, 21-28.
- 은종영 (1985). Norepinephrine 및 Angiotensin II의 증압효과에 대한 교감신경 차단제의 영향. *약제학회지*, **15**, 22-31.
- Evans, J. M. and Stemp, G. (1991). The discovery of cromakalim. *Chem. Britain.* **27**, 439-442.
- Fosset, M. D., Weiller, J. R., Green, R. D., Schmid-Antomarchi, H. and Lazdunski, M. (1988). Properties in heart cells via high affinity receptors that are linked to ATR-dependent K^+ channels. *J. Biol. Chem.* **263**, 7933-7936.
- Gopalakrishnan, M., Janis, R. A. and Triggle, D. J. (1993). ATP-sensitive K^+ channels: Pharmacological properties, regulation, and therapeutic potential. *Drug Dev. Res.* **28**, 95-127.
- Hamiton, T. C., Weir, S. W. and Weston, A. H. (1986). Comparison of the effects of BRL 34915 and verapamil on electrical and mechanical activity in rat portal vein. *Br. J. Pharmacol.* **88**, 103-111.
- Hardman, J. G., Limbird, L. E., Molinoff, P. B., Ruddon, R. W. and Gilman, A. G. (1996). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed., McGraw-Hill, International Edition. pp.738-743.
- Hengcein, J. C. and Meissner, H. P. (1982). Opposite effects of tobutamide and diazoxide on $^{86}Rb^+$ fluxes and membrane potential in pancreatic β -cells. *Biochem. Pharmacol.* **31**, 1407-1415.
- Ibid. (1968). The role of calcium in the mechanism of the antihypertensive action of diazoxide. *Life. Sci.* **7**, 381-387.
- 정희숙, 문창현, 유성은, 신화섭 (1997). 신규 합성 K_{ATP} 통로 개방제인 SKP 450 대사체 SKP-818의 흰쥐 적출심장 및 대동맥에 대한 작용. *약학회지*, **41**, 241-246.
- Jung, Y. S., Moon, C. H., Yoo, S. Y. and Shin, H. S. (1996). Effects of novel potassium channel opener KR-30450 and its metabolite KR-30818 on the smooth muscle of guinea pig. *J. Appl. Pharm.* **4**, 373-377.
- 김희정, 이문화, 류판동 (1994). 쥐 자궁근 운동성에 대한 K^+ channel 개방제의 이완작용. *대한약리학회지*, **30**, 191-204.
- 김성원·고석태 (1980). 회침엑기스의 혈압에 미치는 영향 II. *약학회지*, **24**, 111-116.
- Kwang, Y. G., Park, S. K., Kang, H. S., Kim, J. S., Chae, S. W., Cho, K. P., Yoo, S. E. and Kim, D. H. (1995). KR-30450, a newly synthesized benzopyran derivative, activates the cardiac ATP-sensitive K^+ channel. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **276**, 807-812.
- Lederis, K. and Medakovic, M. *Br. J. Pharmacol.* **51**: 315, 1974. cited from Kim, S. W. and Ko, S. T. (1980). Effect of Siegesbeckiae Herba Extract on the Blood Pressure of Drugs and Chickens (II). *Yakhak Hoeji*, **24**, 111-116.
- Quast, U. (1993). Do the K^+ channel openers relax smooth muscle by opening K^+ channels. *Trends Pharmacol. Sci.* **14**, 332-337.
- Quast, U. and Cook, N. S. (1989). Moving together: K^+ channel openers and ATP-sensitive K^+ channels. *Trends Pharmacol. Sci.* **10**, 431-435.
- Quast, U. and Baumlin, Y. (1988). Comparison of the effluxes of $^{42}K^+$ and $^{86}Rb^+$ elicited by cromakalim (BRL 34915) in tonic and phasic vascular tissue. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **338**, 319-326.
- Rubin, A. A., Roth, F. E., Taylor, R. M. and Rosenkilde, H. (1962). Pharmacology of diazoxide an antihypertensive, non-diuretic benzothiadiazine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **136**, 344-352.
- Seo, H. W., Oh, J. H., Lee, B. H. and Shin, H. S. (1997). Effects of chronically treated SKP 450 on blood pressure in SHR. The Spring Convention of Pharmaceutical Society of Korea. p.137.
- Sturgess, N. C., Kozlowski, R. Z., Carrington, C. A., Hales, C. N. and Ashford, M. L. J. (1988). Effects of sulphonylureas and diazoxide on insulin secretion and nucleotide-sensitive channels in an insulin-secreting cell line. *Br. J. Pharmacol.* **95**, 83-94.
- Trube, G., Rorsman, P. and Ohno-Shosaku, T. (1986). Opposite effects of tobutamide and diazoxide on the ATP-dependent K^+ channel in mouse pancreatic β -cells pflugers. *Arch.* **407**, 493-499.
- Vandenburg, M. J., Woodward, S. R., Hossain, M., Stewart-Long, P. and Tasker, T. C. G. (1986). Potassium channel activators lower blood pressure: An initial study of BRL 34915 in hypertensive patients. *J. Hypertens.* **4**: Suppl **6**, 5166-5167.
- Weir, S. W. and Weston, A. H. (1986). The effect of BRL 34915 and nicorandil on electrical and mechanical activity and on $^{86}Rb^+$ efflux in rat blood vessels. *Br. J. Pharmacol.* **88**, 121-128.

- Wohl, A. J., Hawsler, L. M. and Roth, F. E. (1967). Studies on the mechanism of antihypertensive action of diazoxide: In vitro vascular pharmacological dynamics. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **158**, 531-539.
- Zini, S., Ben-Ari, Y. and Ari, M. L. (1991). Characterization of sulfonylurea receptor and the action of potassium channel openers on cholinergic neurotransmission in guinea pig isolated small intestine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **259**, 566-573.
- Zütkler, B. J., Lenzen, S., Männer, K., Panten, U. and Trube, G. (1988). Concentration-dependent effects of tolbutamide, meglitinide, glipizide, glibenclamide and diazoxide on ATP-regulated K⁺ currents in pancreatic β -cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **337**, 225-230.