

흰쥐 대동맥에서 Trazodone의 혈관이완 작용기전

김상진 · 김정곤 · 김진상*

전북대학교 생체안전성연구소
(게재승인: 2003년 12월 1일)

Mechanism of the relaxant action of Trazodone in isolated rat aorta

Shang-jin Kim, Jeong-gon Kim, and Jin-shang Kim*

Bio-Safety Research Institute, Chonbuk National University, Chonju 561-756, Korea
(Accepted: December 1, 2003)

Abstract : The aim of this study was to investigate trazodone's effect on vasorelaxation and blood pressure lowering and to examine its underlying mechanism of action in isolated thoracic aorta and anesthetized rats. Precontracted aortic rings with high KCl were relaxed with trazodone, at concentrations of 50 μ M or greater. However, precontracted rings with phenylephrine (PE) were relaxed with trazodone, at concentrations of 0.03 μ M or greater, in a concentration-dependent manner. These relaxant effects of trazodone on endothelium intact rat aortic rings were significantly greater than those on denuded rings. The trazodone-induced relaxations were suppressed by nitric oxide synthase (NOS) inhibitors, N(G)-nitro-L-arginine (L-NNA) and N(omega)-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME), guanylate cyclase inhibitors, methylene blue and 1H-[1,2,4]oxadiazolo[4,3-a]quinoxalin-1-one (ODQ), a Ca^{2+} -activated K^+ channel blocker, tetrabutylammonium (TBA), a Ca^{2+} channel blocker, nifedipine, Na^+ channel blockers, lidocaine and procaine, and removal of extracellular Na^+ , but not by aminoguanidine, 2-nitro-4-carboxyphenyl-n, n-diphenylcarbamate (NCDC), indomethacin, glibenclamide and clotrimazole. *In vivo*, infusion of trazodone elicited significant decrease in arterial blood pressure. Trazodone-induced decrease in blood pressure was markedly inhibited by pretreatment of intravenous injection of saponin, L-NNA, methylene blue, TBA, lidocaine or nifedipine. These findings suggest that the endothelium-dependent relaxation and decrease in blood pressure induced by trazodone is mediated by release of NO from the endothelium, activation of TBA-sensitive Ca^{2+} -activated K^+ channels or inhibition of Ca^{2+} entry through voltage-gated channel.

Key words : trazodone, endothelium, relaxation, blood pressure, aorta

서 론

Chlorophenylpiperazine 유도체의 하나인 trazodone (TZD)은 대표적인 2세대 항우울제이다. 이는 dopamine (DA)이나 norepinephrine (NE) 보다 선택적으로 serotonin (5-HT) 재흡수 억제제로 [3, 10] 5-HT 수용체 중 5-HT₂ 수용체에 강한 친화성이 있는 것으로 알려져 있다 [22]. 비교적 다른 항우울제에 비하여 항콜린성 작용 및 심장 독성이 약하다고 보고되어 있지만 [2] 심맥관계에서는 다양한 부작용을 나타낼 수 있다. 즉, 흰쥐 및 개 관상

동맥 혈류량 증가 [6, 12], 마취 개에서 심박수 감소에 의한 대동맥 혈류량 감소 [12], 서맥 [1, 23], 심실 빈맥 및 QT과 연장 [19], 저혈압 [23] 등이 보고되어 있다. 이와 같이 TZD는 심맥관계에 대해 상반되고 다양한 효과를 나타낼 수 있는데 이들 효과들 중 혈류량 감소는 α -adrenoceptor (α -AR) 차단 효과에 [12] 의하며 저혈압의 원인으로 접합전 α_2 -AR나 5-HT 수용체 자극에 의한 hypothalamus의 활성화에 의한다고 하였다 [23]. 혈관 평활근 이완은 혈압 하강의 주요 원인이 될 수 있으나 혈관 평활근에 대한 TZD의 효과에 대해서는 전혀

*Corresponding author: Jin-shang Kim
Department of Pharmacology, College of Veterinary Medicine, Chonbuk National University, Chonju 561-756, Korea
[Tel: 82-63-270-2554, Fax: 82-63-270-3780, E-mail : kimjs@chonbuk.ac.kr]

보고된 바 없다. 단지 흰쥐 정관에서 결합전 α -AR 길항 작용이 있음이 보고되었다 [7]. 그리고 토끼 전립선 평활근에서 NE 수축이 TZD에 의하여 억제되고 [27], 사람과 토끼에서 해면체내 TZD 주입 또는 투여에 의하여 받기되는데 [4, 27] 이는 국소적 α -AR [4, 9] 또는 α_1 -AR [27] 차단 효과 때문에 최근에는 TZD이 받기 이전에 효과적이라고 하였다 [18]. Cyclic guanosine monophosphate (cGMP) 불활성 억제도 받기부전 치료에 효과적인데 그 대표적인 약물이 sildenafil (Viagra)이다 [18]. 이상을 살펴보면 TZD에 의한 α_1 -AR 길항 또는 cAMP 증가는 혈관 평활근을 이완시킬 수 있어 받기부전 치료제로서 TZD을 응용함에 있어 작용기전의 기초 자료가 될 수 있으나 대동맥은 물론 기타 혈관에서 조차 이완에 대한 연구보고가 없는 바 이 연구에서는 흰쥐 대동맥에서 TZD에 의한 혈관내피 유래 NO-cGMP 및 기타 기전에 의한 혈관 이완효과를 관찰하고자 하였다.

재료 및 방법

혈관 적출 및 수축력 측정

수컷 흰쥐 (*Sprague-Dawley*, 250~300 g)를 두부를 타격하여 방혈시킨 후 흉부 대동맥을 적출하여 30°C의 산소포화 영양액 (133.0 mM NaCl, 5.0 mM KCl, 2.5 mM CaCl₂, 1.2 mM MgSO₄, 1.0 mM KH₂PO₄, 11.0 mM glucose 및 12.0 mM NaHCO₃과 95% O₂ : 5% CO₂, pH 7.3~7.4)으로 혈액을 제거한 다음 실험현미경하에서 지방 및 결합 조직편을 제거하고 절단하였다. 길이 약 2~3 mm으로 절단된 한 개의 혈관 고리를 영양액이 관류 (4 ± 0.5 ml/min)되는 tissue chamber내 직경 50 μ m 고정핀에 고정하고 한쪽은 직경 25 μ m 은선에 연결된 고리에 연결한 후 tension transducer (400A, Cambridge)에 연결하였다. 연결 후 250~300 μ g의 장력 (정지 장력)을 준 후 안정되면 등장성 40~70 mM KCl의 영양액을 20~30분간 1~2회 관류시켜 장력을 안정시켰다. 이 장력의 변동은 recording system (3400, Gould)을 이용하여 기록하였다.

약물처리 및 내피제거

70 mM KCl 또는 phenylephrine (PE)을 투여하여 혈관을 수축시키고 수축력이 일정해지면 TZD을 투여하여 그 이완 효과를 관찰하였다. KCl로 수축 혈관에서는 고농도 TZD에 의해서만 이완되어 PE로 수축시킨 혈관에서 농도 별 TZD의 혈관 이완효과를 관찰하였다. TZD의 혈관이완 효과에 미치는 제종 약물은 30분~1시간 동안 전 처치 후 TZD을 투여하여 그 이완효과를 관찰하였다. TZD의 이완효과는 혈관을 수축시키는 PE의 농도

에 따라 영향 받을 수 있기 때문에 각종 약물들의 전 처치 시에도 수축력의 크기에 관계 없이 같은 농도의 PE로 수축시켰다. 혈관내피는 정지 장력이 유지된 상태에서 saponin (0.3 mg/mL)을 영양액에 녹여 12~15분간 관류시켜 제거하였다. 내피 존재 유무는 0.5 μ M의 acetylcholine을 투여하여 이완 여부로 확인하였다.

혈압 측정

실험동물을 urethane으로 마취하고, 체온 유지를 위해 hot plate에 고정된 후 약 20분 동안 안정시켰다. 기도 유지를 위해 기관에 catheter를 삽입하여 고정하고 ventilator로 호흡을 유지하였다. 혈관내 약물을 투여하기 위해 왼쪽 목정맥에 관을 삽입하여 고정하였고, 혈압을 측정하기 위해 대퇴동맥에 관을 삽입하여 고정하고 생리 기록계를 연결하였다. 동맥에 삽입한 관에는 heparin (1000 IU/mL)이 함유된 생리식염수를 채워서 혈액응고를 억제하였다. 혈압이 안정되면 TZD에 의한 혈압 변동을 관찰하였다. 한 개체에서 TZD의 연속 투여시 반복 투여에 의한 혈압 반응 변동이 없음을 확인하였으므로 TZD 투여에 의한 혈압 하강 효과를 관찰하고 동일 개체에서 혈압이 안정되면 제종 약물을 투여한 후 일정시간 (약 20~30분) 경과하여 혈압이 안정되면 TZD을 투여하여 혈압 반응을 관찰하였다. 생체내에서 TZD의 혈압하강 효과에 대한 혈관내피세포의 영향을 관찰하기 위하여 saponin을 투여하여 내피를 제거하였다. 내피 존재 유무는 혈압 실험 후 혈관을 적출하여 상기 방법에 준하여 대동맥에서 acetylcholine의 이완반응 여부를 관찰하여 판정하였다.

사용 약물 및 통계처리

Phenylephrine, trazodone, heparin, acetylcholine, saponin, heparin, nifedipine, L-NG-nitro-arginine methyl ester (L-NAME), L-NG-nitro-arginine (L-NNA), aminoguanidine, indomethacin, methylene blue, tetrabutylammonium (TBA), glibenclamide, clotrimazole, lidocaine, procaine, 1H-[1,2,4]oxadiazolo[4,3-a]quinoxalin-1-one (ODQ) 및 2-nitro-4-carboxyphenyl-n, n-diphenylcarbamate (NCDC)는 Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, USA)로부터 구입하여 사용하였다. 실험성적은 means \pm SE로 나타냈고, 각 실험 결과의 유의성은 Student's *t*-test에 의해 검정하였다.

결 과

고농도 KCl에 의한 혈관 수축에 대한 TZD의 효과
혈관 내피가 존재하는 혈관을 40 mM KCl로 수축시킨 후 0.1, 1.0, 10 및 100 μ M TZD을 투여한 결과 낮은

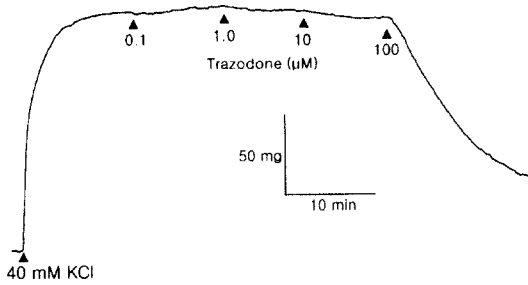


Fig. 1. Typical tracing of the effect of trazodone (TZD) on 40 mM KCl-precontracted rat aortic ring. Where indicated, chemicals were added to the perfusing medium.

농도에 의해서는 혈관 이완 효과가 경미하였으며 50 μM 이상의 농도에 의하여 이완되었다 (Fig. 1).

혈관 내피가 TZD의 혈관 이완효과에 미치는 영향
혈관 내피가 존재하는 혈관을 2 μM PE으로 수축시킨 후 0.01, 0.1 및 1.0 μM의 TZD을 처치한 결과 농도 의

존적으로 0.78±0.26, 38.55±2.03 및 110.06±3.71 mg을 이완시켰다. 동일 조직에서 TZD을 제거하고 기초 장력이 회복된 후 saponin으로 내피를 제거한 다음 동일 농도의 TZD을 투여한 결과 0.17±0.17, 1.76±0.60 및 44.34±5.69 mg이 이완되어 TZD의 이완효과가 내피 제거에 의하여 억제되었음을 알 수 있었다 (Fig. 2).

Nitric oxide synthase (NOS) 억제제가 TZD의 혈관 이완효과에 미치는 영향

혈관 내피가 존재하는 혈관에 NOS 억제제인 100 μM L-NAME와 10 μM L-NNA을 포함하는 영양액을 일정시간 동안 관류시켰다. 다음 PE로 수축시킨 후 상기 농도별로 TZD을 처치하면 각각 0.22±0.22, 8.92±2.07 및 57.00±4.60 mg 그리고 0.30±0.23, 3.98±1.21 및 49.60±4.30이 이완되었으며, 이는 대조치 TZD에 의한 0.78±0.26, 38.55±2.03 및 110.06±3.71 mg 이완에 대하여 NOS 억제제에 의한 억제를 나타내는 것이다. 그러나 400 μM aminoguanidine (AG) 존재하에서는 TZD에 의한 이완효과가 억제되지 않았다 (Fig. 2).

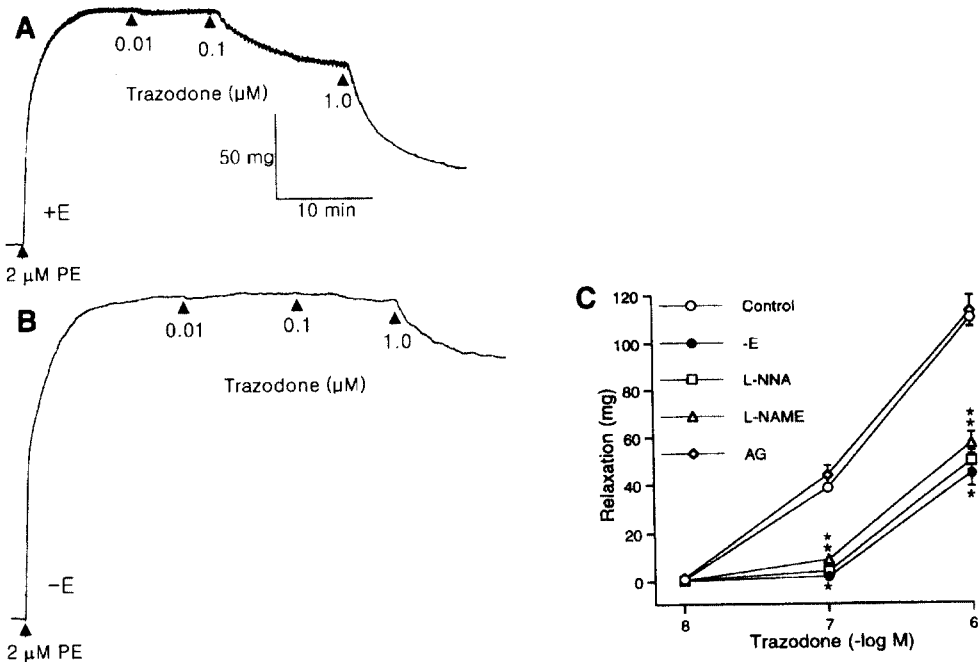


Fig. 2. Effect of TZD on phenylephrine (PE)-precontracted isolated rat aortic rings with (+E, A) or without (-E, B) endothelium and effects of NOS inhibitors on the TZD-induced relaxation. Endothelium was denuded by adding saponin (SP) to the perfusing medium. (C) The data summary shows TZD's concentration-dependent relaxation in the presence of 100 μM L-NAME, 10 μM L-NNA and 500 μM AG, or in -E aortic ring. Each point represents means±SE expressed as tension (mg) of TZD-induced relaxation. **P<0.001 vs. control (in the absence of NOS inhibitor and +E); n=5~15.

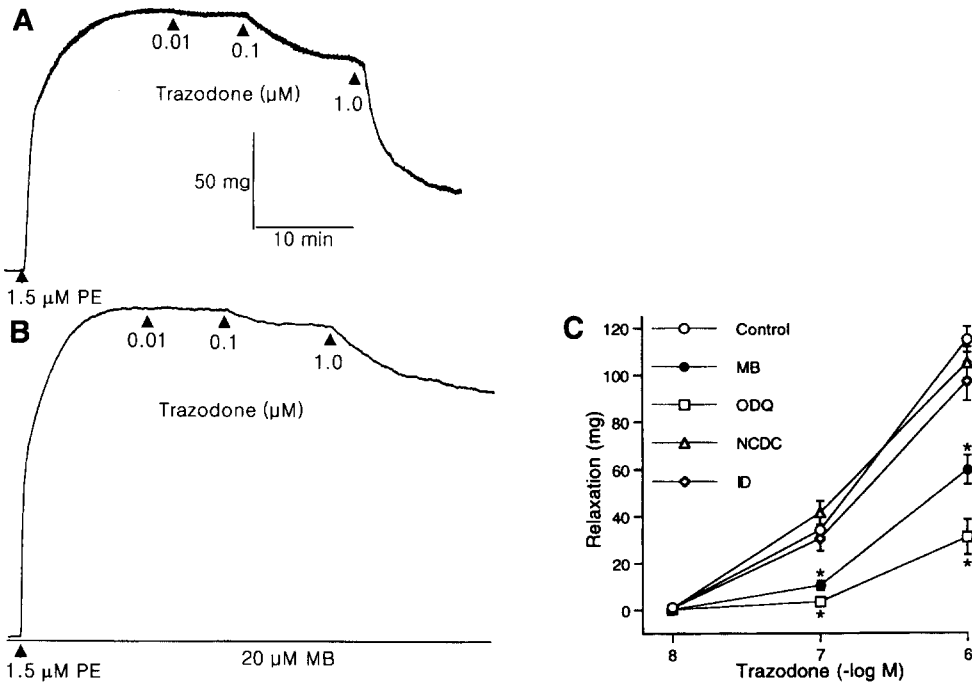


Fig. 3. Effects of guanylate cyclase inhibitors, PLC inhibitor and cyclooxygenase inhibitor on the TZD-induced relaxation in PE-precontracted +E rings. Typical tracings of the relaxant effect of TZD in the absence (A) and the presence (B) of 20 μM methylene blue (MB). (C) The data summary shows TZD's concentration-dependent relaxation in the presence of MB, 10 μM ODQ, 100 μM NCDC and 10 μM indomethacin (ID). Each point represents means \pm SE expressed as tension (mg) of TZD-induced relaxation. * $P < 0.001$ vs. control; $n = 5 \sim 12$.

Guanylate cyclase (GC), phospholipase C (PLC) 및 cyclooxygenase 억제제가 TZD의 혈관 이완효과에 미치는 영향

내피가 존재하는 혈관에서 TZD은 농도에 따라 1.34 ± 0.35 , 34.19 ± 1.40 및 115.23 ± 5.46 mg을 이완시켰으나 10 μM methylene blue 또는 10 μM ODQ 존재하에서 TZD은 농도에 따라 각각 0.37 ± 0.37 , 10.51 ± 1.99 및 59.94 ± 6.11 mg 그리고 0.33 ± 0.15 , 3.58 ± 1.10 및 31.23 ± 7.55 mg을 이완시켜 GC 억제제에 의하여 TZD의 혈관 이완 효과가 유의성 있게 억제되었다 (Fig. 3). 그러나 PLC 억제제인 100 μM NCDC 또는 10 μM cyclooxygenase 억제제인 indomethacin에 의해서는 TZD의 혈관 이완효과가 억제되지 않았다 (Fig. 3C).

K⁺ 통로 차단제가 TZD의 혈관 이완효과에 미치는 영향

내피가 존재하는 혈관에서 TZD은 농도에 따라 1.59 ± 0.30 , 36.19 ± 2.07 및 111.07 ± 3.94 mg을 이완시켰고, Ca²⁺-활성 K⁺ 통로 억제제인 1 mM TBA 전처리 후 TZD

은 1.83 ± 0.62 , 18.31 ± 6.45 및 64.04 ± 7.00 mg을 이완시켜 유의성 있게 억제되었다 (Fig. 4). 그러나 또 다른 Ca²⁺-활성 K⁺ 통로 억제제인 5 μM clotrimazole 또는 ATP-선택적 K⁺ 통로 억제제인 100 μM glibenclamide에 의해서는 TZD의 혈관 이완 효과가 억제되지 않았다 (Fig. 4C).

Na⁺ 통로 차단제, Na⁺ 제거 및 Ca²⁺ 통로 차단제가 TZD의 혈관 이완효과에 미치는 영향

내피가 존재하는 혈관에서 TZD은 농도에 따라 1.25 ± 0.30 , 33.29 ± 3.88 및 105.72 ± 3.63 mg을 이완시켰고, Na⁺ 통로 차단제인 400 μM lidocaine 또는 500 μM procaine을 전처리 한 혈관에서 TZD은 농도 따라 각각 0.38 ± 0.31 , 12.91 ± 4.90 및 35.40 ± 5.37 mg 그리고 0.39 ± 0.22 , 17.82 ± 4.76 및 53.90 ± 5.16 mg을 이완시켜 유의성 있게 억제되었다. 세포외 Na⁺ 제거 영양액하에서 TZD은 농도 따라 0.31 ± 0.19 , 23.93 ± 2.52 및 78.90 ± 5.02 mg을 이완시켰고, Ca²⁺ 통로 차단제인 0.5 μM nifedipine 존재하에서 TZD은 농도 따라 0.43 ± 0.26 ,

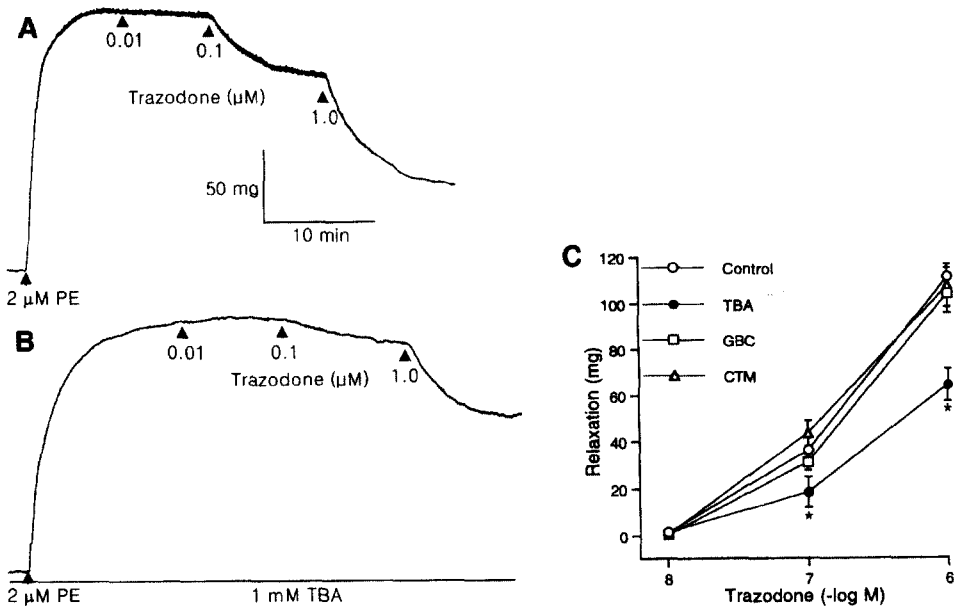


Fig. 4. Effects of K^+ channel blockers on the TzD-induced relaxation in PE-precontracted +E rings. Typical tracings of the relaxant effect of TzD in the absence (A) and the presence (B) of 1 mM TBA. (C) The data summary shows TzD's concentration-dependent relaxation in the presence of TBA, 100 μ M glibenclamide (GBC) and 5 μ M clotrimazole (CTM). Each point represents means \pm SE expressed as tension (mg) of TzD-induced relaxation. * P <0.001 vs. control; n =5-12.

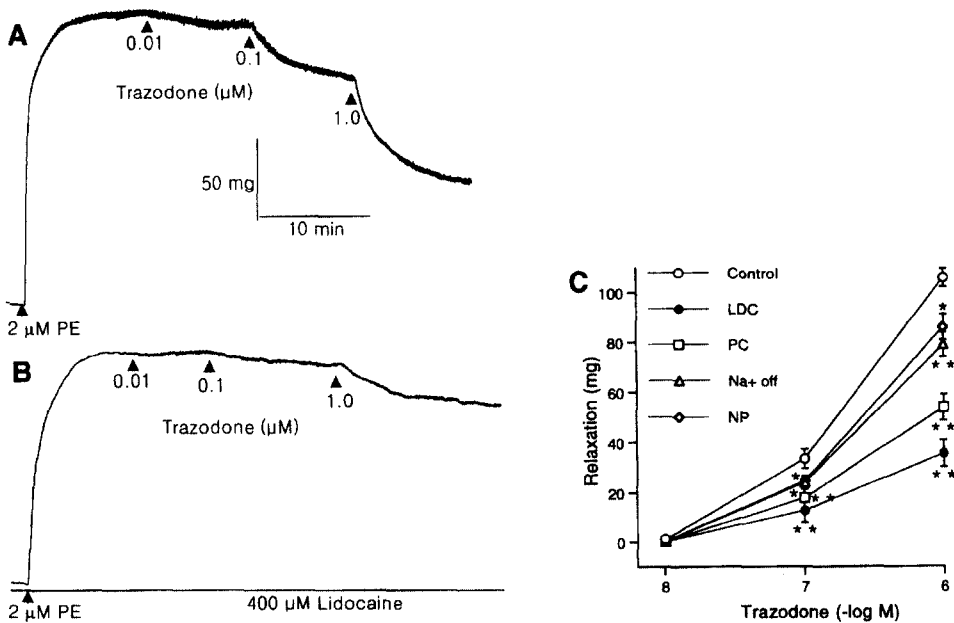


Fig. 5. Effects of Na^+ channel blockers, Ca^{2+} channel blocker or 0 mM Na^+ on the TzD-induced relaxation in PE-precontracted +E rings. Typical tracings of the relaxant effect of TzD in the absence (A) and the presence (B) of 400 μ M lidocaine (LDC). (C) The data summary shows TzD's concentration-dependent relaxation in the presence of LDC, 500 μ M procaine (PC), 0 mM Na^+ and 0.5 μ M nifedipine (NP). Each point represents means \pm SE expressed as tension (mg) of TzD-induced relaxation. * P <0.005, ** P <0.001 vs. control; n =5-15.

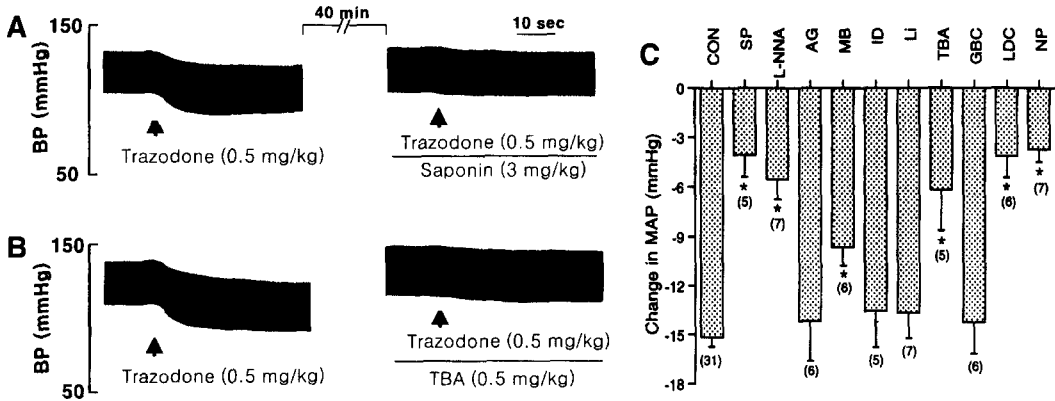


Fig. 6. Typical tracing (A) of TZD-induced blood pressure lowering in the presence of saponin (A) or TBA (B) and the data summary (B) of the effect of SP (3 mg/kg), L-NNA (3 mg/kg), AG (9 mg/kg), MB (8 mg/kg), NP (150 µg/kg), lithium (Li, 15 mg/kg), GBC (5 mg/kg), TBA (0.5 mg/kg), LDC (2.5 mg/kg) and ID (2 mg/kg, i.v.) on TZD (Con, 0.5 mg/kg)-induced decrease in blood pressure (C). Chemicals were treated 20-40 minutes before the treatment of TZD. Each bar represents means±SE expressed as mmHg of decrements of mean arterial blood pressure (MAP). **P<0.001 vs. Con. Numbers in parentheses indicate number of experiments.

24.56±1.93 및 85.93±5.19 mg을 이완시켜 Na⁺ 통로 차단제, Na⁺ 제거 및 Ca²⁺ 통로 차단제에 의하여 TZD에 의한 혈관 이완효과가 억제되었다 (Fig. 5).

각종 약물이 TZD의 혈압 하강효과에 미치는 영향

마취한 흰쥐에서 TZD (0.5 mg/kg, i.v.)에 의하여 평균 혈압(mmHg)이 하강되었고 이 하강효과가 혈관에서의 결과와 유사하게 saponine (3 mg/kg), L-NNA (3 mg/kg), methylene blue (8 mg/kg), TBA (0.5 mg/kg), lidocaine (2.5 mg/kg) 및 nifedipine (150 µg/kg)에 의하여 유의성 있게 억제되었으나 aminoguanidine (9 mg/kg), indomethacin (2 mg/kg), lithium (Li, 15 mg/kg) 및 glibenclamide (5 mg/kg) 전처리에 의해서는 억제되지 않았다 (Fig. 6).

고 찰

주요 혈관 이완 기전으로 cGMP를 경유한 PKG 활성화에 의한 세포내 Ca²⁺ 농도 감소, Ca²⁺-활성 K⁺ 통로 활성화, Ca²⁺ 통로 억제, 혈장막 Ca²⁺ 펌프 활성화, SR내 Ca²⁺ 펌프 활성화, IP₃ 수용체 억제, IP₃ 합성 억제, 근수축계의 Ca²⁺ 감수성 감소 및 PKC 활성화 감소 등을 들 수 있다 [8]. 이와 같이 cGMP계를 경유한 다양한 기전 뿐만 아니라 어떠한 물질은 상기 기전에 직접적인 영향으로 혈관을 이완시킨다 [8]. TZD는 항우울제로 사용되는 약물로서 저혈압 등을 일으킨다는 보고가 [12, 13, 23] 있으나 혈관 수축 및 이완에 대한 연구보고가 없는 바 이

연구에서 TZD의 혈관 이완 및 혈압 하강효과에 대한 몇몇 주요 혈관 이완 기전과의 관련성을 밝히고자 하였다. 혈관수축 및 이완에 대한 연구에서 일반적으로 NE, PE 및 5-HT와 같은 수용체 효현제와 고농도 KCl에 의하여 혈관을 수축시킨다. 수용체 효현제에 의한 혈관 평활근 수축은 주로 수용체 자극 경로를 경유한 Ca²⁺ 통로의 개방에 의한 세포의 Ca²⁺의 세포내로의 유입, 세포내 저장소로부터의 Ca²⁺ 유리²⁴ 및 비선택적 양이온 통로를 경유한 Ca²⁺ 유입 (Ca²⁺ permeable non-selective cation channel)에 의하며 [17, 20], 고농도 KCl에 의한 수축은 세포막 전위 의존성 Ca²⁺ 통로 개방에 의한 세포외 Ca²⁺ 유입에 의한다 [16]. 따라서 혈관 이완 실험에서 어느 수축제에 의하여 혈관을 수축시킨 후 특정 물질에 의한 이완 여부는 상기 기전의 관련성을 밝히는데 중요한 수단이 되어왔다. 이 연구에서 KCl에 의한 혈관 수축 후 저농도 TZD에 의한 이완효과가 경미하였고 고농도에 의하여 이완되었다. 그러나 PE에 의한 수축 혈관에서는 저농도에 의하여 농도 의존적으로 이완시켰다. 이와 같은 TZD에 의한 혈관 이완은 주로 수용체 경유 이온 조절계와 관련될 수 있음을 의미하지만 막전위 Ca²⁺ 통로와의 관련성을 배제할 수는 없다. 혈관 내피세포 및 혈관 평활근에서의 cGMP 활성화에 의한 세포내 Ca²⁺ 감소와 평활근 수축 구조의 Ca²⁺에 대한 감응도 감소는 주요 혈관 요인이다 [8]. 혈관 내피세포가 존재한 경우 수용체를 경유한 혈관 이완 인자인 NO (nitric oxide) 유리는 물론 평활근에서 NO는 직접적으로 cGMP를 증가시키

기 때문에 많은 혈관이완 및 수축 기전 연구에서 혈관 내피세포의 유무 및 NOS 억제 및 활성화 상태는 매우 중요하다. 이 연구에서 TZD의 혈관수축 억제효과 및 이완효과가 1차적으로 혈관 내피세포와 관련이 있는지를 밝히기 위하여 내피 제거 및 NOS 억제제 존재하에서 실험하였다. TZD의 혈관 이완효과가 saponin에 의한 혈관내피세포 제거로 억제되었을 뿐 아니라 NOS 억제제들을 전처리 할 경우에도 억제되었다. 또한 GC에 의해서 cGMP가 증가되는데 이 GC 억제제에 의해서도 TZD의 혈관 이완효과가 억제되었다. 이와 유사하게 마취 흰쥐에서 TZD에 의한 혈압 하강효과 역시 saponin, NOS 억제제 및 GC 억제제에 의하여 억제되었다. 이와 같은 상기 결과를 종합하면 TZD에 의한 혈관 이완효과 및 혈압 하강 효과는 내피세포에서 NOS에 의해 활성화된 NO에 의한 GC의 활성화로 cGMP 증가에 의한 결과로 사료된다. 그러나 이 연구에서 유도형 NOS 선택적 억제제인 aminoguanidine에 의해서는 억제되지 않아 TZD의 혈관 이완 및 혈압 하강과의 관련성이 없을 것으로 사료된다.

또 하나의 혈관 이완 및 수축 기전에 관련된 내인성 물질로써 cyclooxygenase에 의해 생성되는 prostacyclin과 thromboxane을 [14] 들 수 있는데 cyclooxygenase system과의 관계를 확인해 보고자 indomethacin을 전처리 하였으나 TZD의 혈관 이완효과에는 영향이 없을 뿐만 아니라 혈압 하강효과에도 영향을 미치지 못하여 TZD는 prostacyclin을 생성시키지 않은 것 같다.

NE와 같은 수용체 자극에 의한 혈관수축은 α_1 -AR 자극으로 세포막의 PLC가 활성화되어 PIP_2 가 가수분해됨으로써 두 종류의 2차 전령체인 IP_3 와 DAG가 형성되어 [5], IP_3 에 의한 세포내 Ca^{2+} 유리 및 DAG에 의한 PKC를 활성화로 혈관은 수축한다. 따라서 TZD 효현제에 의한 혈관이완은 직접적으로 PLC 억제 또는 IP_3 와 DAG 생성 억제에 의한 결과일 수 있다. 이전 보고에 따른 심장 및 기타 조직에서 TZD의 α -AR 길항작용을 [4, 7, 9, 12, 13, 18, 27] 고려할 때 이 실험에서 PE에 의한 혈관 수축 후 TZD으로 혈관이 이완되었기 때문에 이는 이전 보고와 같이 PE의 α -AR 작용에 대한 길항작용으로 혈관 수축을 억제하여 혈관 이완효과처럼 나타날 수 있다. 그러나 이 결과에서 PLC 억제제인 NCDC에 의하여 TZD에 의한 혈관 이완효과가 억제되지 않았고 혈압 하강 효과가 lithium에 의하여 억제되지 않았다. 따라서 TZD이 α_1 -AR 수용체 자극 신호전달 경로를 억제하여 혈관을 이완시킬 가능성은 없는 것으로 사료된다. 또한 세포내 Ca^{2+} 감소기전으로 Ca^{2+} -활성 K^+ 통로 활성화, 세포막 Ca^{2+} 통로 억제, 세포질 Ca^{2+} 펌프 활성화, SR Ca^{2+}

펌프 활성화, IP_3 수용체 억제 및 IP_3 생성 억제 등이 [8] 있고 K^+ 통로 활성화로 혈관을 이완시킬 수 있는데 Ca^{2+} -활성 K^+ 통로 억제제인 TBA에 의해서 TZD의 혈관 이완 및 혈압 하강효과가 억제되어 Ca^{2+} -활성 K^+ 통로 활성을 통한 저분극으로 전압 의존성 Ca^{2+} 통로를 통한 Ca^{2+} 의 유입 억제에 의한 결과일 수 있음을 추측할 수 있다. 이에 대한 보충적인 결과로 전압 의존성 Ca^{2+} 통로 억제제인 nifedipine에 의하여 TZD의 혈관 이완효과는 물론 혈압 하강효과가 억제됨을 들 수 있다. 그러나 평활근 수축은 수용체 경우 및 전압 의존성 Ca^{2+} 통로의 활성화에 의한다는 [17, 26] 결과에 의하면 직접적으로 TZD가 Ca^{2+} 통로를 억제하여 혈관을 이완시킬 가능성도 있다. 그 이유로 TZD의 혈관 이완 및 혈압 하강효과가 nifedipine에 의하여 억제되었을 뿐만 아니라 항부정맥제로 쓰이는 lidocaine이나 procaine에 의하여 억제되었기 때문이다. 항부정맥제는 Na^+ 유입을 억제함으로써 세포내 Na^+ 농도가 낮아져 Na^+ - Ca^{2+} 교환기를 억제하여 세포내 Ca^{2+} 농도를 감소시킬 수 있다. 그러나 혈관 평활근에는 Na^+ 통로가 드물고 [25] Na^+ 통로 차단제인 tetrodotoxin이 흰쥐 대동맥 수축에 영향을 미치지 않는다는 보고 [21] 및 모든 class I 항부정맥제는 전압의존성 또는 수용체 활성화 Ca^{2+} 통로를 통한 Ca^{2+} 유입 억제에 의하여 혈관을 이완시킨다는 보고에 [11] 따르면 Na^+ 통로 억제에 의한 혈관 이완이라고 볼 수 없고 L-type Ca^{2+} 통로를 경유한 Ca^{2+} 의 유입 억제로 볼 수 있다. 그러나 세포외 Na^+ 제거에 의해서도 TZD에 의한 혈관 이완효과가 억제되어 Na^+ 조절 가능성도 배제할 수 없다. 일반적으로 세포외 Na^+ 제거는 세포내 Ca^{2+} 증가의 원인이 될 수 있기 때문에 TZD는 세포내 Ca^{2+} 을 조절할 수 있을 것으로 사료된다. TBA와는 다르게 또 하나의 Ca^{2+} -활성 K^+ 통로 억제제인 clotrimazole 및 ATP-선택적 K^+ 통로 억제제인 glibenclamide는 TZD에 의한 이완효과를 억제시키지 않아 약물의 선택성이 있음을 암시하며 TBA는 대동맥 평활근에서 Ca^{2+} -활성 K^+ 통로 뿐만 아니라 ATP-선택적 K^+ 통로도 억제한다고 [15] 하였으나 이 실험에서는 선택적인 glibenclamide에 의해서는 억제효과가 없었다.

결론적으로 TZD에 의한 혈관 이완 기전에 대한 연구 보고가 없는 바 임상적으로 항우울제 및 발기부전에 사용되고 있는 점을 고려하여 심맥관계에 대한 작용기전이 밝혀져야 할 것이다. 이 연구결과에 따르면 TZD에 의한 혈관 이완효과 및 혈압 하강 효과는 혈관 내피세포 의존적 NO-cGMP계 활성화, Ca^{2+} -활성 K^+ 통로 활성화 또는 전압 의존성 통로를 통한 Ca^{2+} 유입 억제에 의하여 나타날 수 있을 것으로 사료되나 TZD의 정확한 혈관 이완 기전에 대해서 많은 연구가 필요하다.

결 론

전신 마취 환취 및 적출 대동맥에서 항우울제인 TZD의 혈압 및 혈관에 대한 효과는 다음과 같았다. 혈관 내피세포가 존재하는 혈관을 40 mM KCl로 수축시킨 후 TZD 처치는 저농도 (10 μ M 이하)에 의하여 혈관 이완 효과가 나타나지 않았으나 고농도 (50 μ M 이상)에 의해서는 이완되었다. PE으로 수축시킨 혈관을 TZD는 농도 의존적으로 이완시켰고 이 이완효과가 내피 제거 (saponin에 의한 제거)에 의하여 억제되었다. 역시 혈관 내피 존재 혈관을 PE으로 수축시킨 후 TZD에 의한 농도 별 혈관 이완효과가 NOS 억제제인 L-NNA과 L-ANME, GC 억제제인 MB와 ODQ, Ca²⁺-활성 K⁺ 통로 차단제인 TBA, Na⁺ 통로 차단제인 lidocaine과 procaine, Ca²⁺ 통로 차단제인 nifedipine 그리고 Na⁺ 제거에 의하여 억제되었다. 그러나 aminoguanidine, NCDC, indomethacin, glibenclamide 또는 clotrimazole 전처리에 의해서는 억제되지 않았다. 역시 혈관에서 처럼 TZD에 의한 혈압 하강효과가 saponine, L-NNA, methylene blue, TBA, lidocaine 및 nifedipine에 의하여 유의성 있게 억제되었으나 aminoguanidine, indomethacin, lithium 및 glibenclamide 전처리에 의해서는 억제되지 않았다. 결론적으로 TZD에 의한 혈관 이완효과 및 혈압 하강 효과는 혈관 내피세포 의존적 NO-cGMP계 활성화, TBA-선택적 K⁺ 통로 활성화 또는 전압 의존성 통로를 통한 Ca²⁺ 유입 억제에 의하여 나타날 수 있다.

참고문헌

1. **Alhaider, A. A.** Anticholinergic, antihistaminic and cardiovascular effects of two new congeners of quipazine and trazodone. *Arzneimittelforschung*, 1993, **43**, 1141-1144.
2. **Al-Yassiri, M. M., Ankier, S. I. and Bridges, P. K.** Trazodone-a new antidepressant. *Life Sci.* 1981, **28**, 2449-2458.
3. **Asberg, C., Eriksson, B., Marensson, B., Traskman-Bendz, L. and Wagner, A.** Therapeutic effects of serotonin uptake inhibitors in depression. *J. Clin. Psychiat.* 1987, **47**, 23-35.
4. **Azadzi, K. M., Payton, T., Krane, R. J. and Goldstein, I.** Effects of intracavernosal trazodone hydrochloride: animal and human studies. *J. Urol.* 1990, **144**, 1277-1282.
5. **Berridge, M. J.** Rapid accumulation of inositol trisphosphate reveals that agonists hydrolyse polyphosphoinositides instead of phosphatidylinositol. *Biochem. J.* 1983, **212**, 849-858.
6. **Boschmans, S. A., Perkin, M. F., Terblanche, S. E. and Opie, L. H.** The effects of imipramine, mianserin and trazodone on the chronotropic, inotropic and coronary vascular responses in the isolated perfused rat heart. *Gen. Pharmacol.* 1989, **20**, 233-237.
7. **Brown, J., Doxey, J. C. and Handley, S.** Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists and of antidepressant drugs on pre- and postsynaptic alpha-adrenoceptors. *Eur. J. Pharmacol.* 1980, **67**, 33-40.
8. **Carvajal, J. A., Germain, A. M., Huidobro-Toro, J. P. and Weiner, C. P.** Molecular mechanism of cGMP-mediated smooth muscle relaxation. *J. Cell. Physiol.* 2000, **184**, 409-420.
9. **Chiang, P. H., Tsai, E. M. and Chiang, C. P.** The role of trazodone in the treatment of erectile dysfunction. *Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi*, 1994, **10**, 287-294.
10. **Clements-Jewery, S., Robson, P. A. and Chidley, L. J.** Biochemical investigations into the mode of action of trazodone. *Neuropharmacology*, 1980, **19**, 1165-1173.
11. **Fernandez del Pozo, B., Perez-Vizcaino, F., Fernandez, C., Zaragoza, F. and Tamargo, J.** Effects of several class I antiarrhythmic drugs on isolated rat aortic vascular smooth muscle. *Gen. Pharmacol.* 1997, **29**, 539-543.
12. **Gomoll, A. W., Byrne, J. E. and Deitchman, D.** Hemodynamic and cardiac actions of trazodone and imipramine in the anesthetized dog. *Life Sci.* 1979, **24**, 1841-1847.
13. **Hames, T. K., Burgess, C. D. and George, C. F.** Hemodynamic responses of trazodone and imipramine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1982, **32**, 497-502.
14. **Hishinuma, T., Tsukamoto, H., Suzuki, K. and Mizugaki, M.** Relationship between thromboxane/prostacyclin ratio and diabetic vascular complications. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2001, **65**, 191-196.
15. **Huang, Y., Bourreau, J. P., Chan, H. Y., Lau, C. W., Wong, J. W. and Yao, X.** Inhibitory effect of tetrabutylammonium ions on endothelium/nitric oxide-mediated vasorelaxation. *Life Sci.* 2001, **69**, 1661-1672.
16. **Hudgins, P. M. and Weiss, G. B.** Differential effects of calcium removal upon vascular smooth muscle contraction induced by norepinephrine, histamine and potassium. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1968, **159**, 91-97.

17. **Karaki, H., Ozaki, H., Hori, M., Mitsui-Saito, M., Amano, K., Harada, K., Miyamoto, S., Nakazawa, H., Won, K. J. and Sato, K.** Calcium movements, distribution, and functions in smooth muscle. *Pharmacol. Rev.* 1997, **49**, 157-230.
18. **Korenman, S. G.** New insights into erectile dysfunction: a practical approach. *Am. J. Med.* 1998, **105**, 135-144.
19. **Mazur, A., Strasberg, B., Kusniec, J. and Sclarovsky, S.** QT prolongation and polymorphous ventricular tachycardia associated with trazodone-amiodarone combination. *Int. J. Cardiol.* 1995, **52**, 27-29.
20. **Nakajima, T., Hazama, H., Hamada, E., Wu, S. N., Igarashi, K., Yamashita, T., Seyama, Y., Omata, M. and Kurachi, Y.** Endothelin-1 and vasopressin activate Ca(2+)-permeable non-selective cation channels in aortic smooth muscle cells: mechanism of receptor-mediated Ca²⁺ influx. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1996, **28**, 707-722.
21. **Perez-Vizcaino, F., Fernandez del Pozo, B., Zaragoza, F. and Tamargo, J.** Voltage- and time-dependent inhibitory effects on rat aortic and porcine coronary artery contraction induced by propafenone and quinidine. *Br. J. Pharmacol.* 1994, **113**, 1281-1288.
22. **Peroutka, S. J. and Snyder, S. H.** Long-term antidepressant treatment decreases spiroperidol-labeled serotonin receptor binding. *Science*, 1980, **210**, 88-90.
23. **Richardson, J. S. and Chiu, E. K.** The acute effects of amitriptyline, iprindole and trazodone on blood pressure and heart rate in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1982, **17**, 1221-1223.
24. **Somlyo, A. P. and Himpens, B.** Cell calcium and its regulation in smooth muscle. *FASEB J.* 1989, **3**, 2266-2276.
25. **Sturek, M. and Hermsmeyer, K.** Calcium and sodium channels in spontaneously contracting vascular muscle cells. *Science* 1986, **233**, 475-478.
26. **Taggart, M. J., Menice, C. B., Morgan, K. G. and Wray, S.** Effect of metabolic inhibition on intracellular Ca²⁺, phosphorylation of myosin regulatory light chain and force in rat smooth muscle. *J. Physiol.* 1997, **499**, 485-496.
27. **Tita, B., Bolle, P., Baldazzi, C., Casini, M. L., Faccendini, P., Faticanti, P. and Tucci, P.** Responsiveness of rabbit prostate strips to imipramine and trazodone. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1996, **6**(S4), 83.