

흰쥐 대동맥 수축에 대한 xylamine의 억제효과

김상진 · 강형섭 · 김진상*

전북대학교 생체안전성연구소
(게재승인: 2004년 5월 28일)

Inhibitory effects of xylamine on the arterial contraction in rats

Shang-Jin Kim, Hyung-sub Kang and Jin-shang Kim*

Department of Pharmacology, College of Veterinary Medicine, Chonbuk National University,
Jeonju 561-756, Korea
(Accepted: May 28, 2004)

Abstract : The therapeutic efficacy of xylamine in the field of psychological medicine has been recognized for years and the drug is used to treat depression and some other conditions, but little is known about its mechanism of action on vascular system. Therefore, the present study was designed to investigate the influence of xylamine on the contractile responses of isolated rat thoracic arteries to phenylephrine(PE) and potassium chloride(KCl). Xylamine produced a concentration-dependent relaxation in PE-precontracted endothelium intact(+E) rat aortic rings, but not in a KCl-precontracted aortic rings. Also, xylamine inhibited the PE-induced contraction in concentration-dependent manner, but not in the high KCl-induced contraction in +E rings. This concentration-dependent inhibition was suppressed by the removal of the endothelium (-E). The inhibitory effects of xylamine(0.3 μ M) on the PE-induced contractions were suppressed by N(G)-nitro-L-arginine(L-NNA), N(omega)-nitro-L-arginine methyl ester(L-NAME), aminoguanidine, dexamethasone, methylene blue, 1H-[1,2,4]oxadiazolo [4,3-a]quinoxalin-1-one(ODQ), indomethacin, ryanodine, tetrabutylammonium(TBA), lidocaine, procaine and 0 mM extracellular Na^+ , but not by 2-nitro-4-carboxyphenyl-n,n-diphenylcarbamate(NCDC), lithium, nifedipine, verapamil, 0 mM extracellular Ca^{2+} , glibenclamide and clotrimazole. These findings suggest that xylamine could act as a vasorelaxant and direct inhibitor of arterial contraction. This vasorelaxation involves an endothelial nitric oxide (NO)/cGMP (guanosine 3',5'-cyclic monophosphate) pathway or cyclooxygenase system, and an interference with Ca^{2+} release, TBA-sensitive Ca^{2+} -activated K^+ channels and Na^+ channels.

Key words : xylamine, contraction, vasorelaxant, endothelium, rat aorta

서 론

항우울제들은 중추 및 말초 신경계에서 noradrenaline (NA) 또는 다른 단가아민의 재흡수를 억제함으로써 [1, 2, 6, 24] NA를 증가시켜 아드레날린성 신호 전달을 강화시킨다 [16]. β -Halobenzylamine 약물의 하나인 xylamine은 3환계 항우울제와는 구조적으로 다르며 역시 말초 및 중추 신경계에서 NA 운반체를 알킬화시킴으로써 NA 재흡수를 억제하는 약물이다 [7, 24, 25]. 이 약물 역시 다른 항우울제들 처럼 norepinephrine(NE)에

의하여 수축된 대동맥에서 농도 의존적으로 혈관을 이완시키고 NE에 의한 대동맥 수축을 억제한 반면 고농도 K^+ , phorbol ester 및 endothelin-1의 혈관 반응에는 영향을 미치지 않는 결과를 보였다. 이는 xylamine의 혈관 이완 기전에 대한 비경쟁적 α -아드레날린성 수용체 길항 작용에 의하며 [13], xylamine이 NA 재흡수 억제제, 아드레날린성 신경 차단제 및 α -아드레날린성, 히스타민성 또는 5-HT 수용체에 대한 비경쟁적 길항제로 작용하지만 평활근에서는 직접적으로 혈관을 이완시키지는 않는다고 하였다 [20]. Xylamine은 NE에 의해 수축

*Corresponding author: Jin-shang Kim

Department of Pharmacology, College of Veterinary Medicine, Chonbuk National University, Jeonju 561-756, Korea
[Tel: +82-63-270-2554, Fax: +82-63-270-3780, E-mail: kimjs@chonbuk.ac.kr]

된 흰쥐 정관에서도 역시 α -아드레날린성 또는 다른 아민 수용체에 비경쟁적으로 길항하여 수축을 억제한다고 하였다 [12]. 그러나 이와 같은 평활근에서 xylamine 연구 결과 이외에 혈관 내피 유래 NO-cGMP(guanosine 3',5'-cyclic monophosphate) 및 기타 주요 혈관 이완 기전 또는 혈관 수축 억제 기전에 대한 연구는 매우 미흡하다. 혈관 이완 기전에서 중요한 내피 유래성 이완 인자(endothelium-derived relaxing factor; EDRF)가 항우울제의 혈관 이완 작용과 관련될 수 있다. 즉, 3환계 항우울제 중 하나인 desipramine의 저혈압 효과에 대해 nitric oxide(NO)가 관여한다는 보고에 [21] 따르면 nitric oxide synthase(NOS)계가 3환계 항우울제의 혈관 이완 기전에 관련될 수 있다. 혈관 이완은 혈압 하강의 주요 요인이기 때문에 약물을 임상적으로 적용할 때 부작용인 혈압 하강의 원인을 규명하기 위하여 혈관 이완 기전을 파악하는 것이 매우 중요하며, 우울증 및 발기부전 치료에 임상적으로 사용되고 있는 점을 고려할 때 심맥관계에 대한 작용 기전은 밝혀져야 한다. 따라서 xylamine의 혈관에 대한 작용에 있어서 α -아드레날린성 수용체의 신호전달계의 관련성은 물론, 혈관 이완의 주요 요인과의 관련성을 규명하고자 하였다.

재료 및 방법

혈관 적출 및 수축력 측정

수컷 흰쥐(*Sprague-Dawley*, 250~300 g)를 처사시켜 방혈시킨 후 흉대동맥을 적출하여 30°C의 산소 포화 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 제거하였다. 실체 현미경하에서 흉대동맥 주위의 지방 및 결합 조직편 등을 제거하고 약 2~3 mm의 길이로 절단하였다. 절단된 한 개의 혈관 고리를 상기 영양액이 관류(4±0.5 mL/min)되는 tissue chamber 내에 직경 50 μ m 고정판에 고정하고 한쪽은 직경 25 μ m 은선에 연결된 고리에 연결한 후 tension transducer(400A, Cambridge, USA)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. 장력 변동은 recording system(3400, Gould, USA)을 이용하여 기록하였다.

약물 처치 및 내피 제거

내피가 존재한 상태에서 수축력을 측정된 후 정지 장력이 유지된 상태에서 saponin(0.3 mg/mL)을 영양액에 녹여 12~15분간 관류시켜 내피를 제거하였다. 내피 존

재 유무는 0.5 μ M의 acetylcholine을 투여하여 그 이완 여부로 내피 제거 상태를 확인하였다. 이와 같이 영양액이 관류되는 tissue chamber 내에서 직접 내피를 제거하여 동일 조직에서 내피 유무에 따른 병행 실험을 하였다. 고농도 KCl 또는 phenylephrine(PE)을 투여하여 수축력이 일정해지면 xylamine의 이완 효과 그리고 PE 또는 KCl의 혈관 수축 효과에 미치는 xylamine의 영향을 관찰하였다. Xylamine은 KCl 수축 혈관에서 이완 효과를 나타내지 못하였으며, PE에 의한 수축 혈관에서 농도 증가에 따른 각 농도의 최대 이완 효과가 늦게 나타나기 때문에 농도에 따른 이완 효과만을 관찰하였다. 또한 xylamine은 불가역적으로 작용하기 [7] 때문에 동일 혈관에서 대조치와 기타 약물의 효과를 동시에 관찰할 수 없으므로 PE의 혈관 수축 효과에 대한 xylamine의 억제 효과를 관찰하여 xylamine의 혈관 이완 효과와 비교 설명하였다.

사용 약물 및 통계처리

Phenylephrine, xylamine, acetylcholine, saponin, nifedipine, ryanodine, lithium, verapamil, L-N^G-nitro-arginine methyl ester(L-NAME), L-N^G-nitro-arginine(L-NNA), methylene blue, dexamethasone, indomethacin, aminoguanidine, glibenclamide, 2-nitro-4-carboxyphenyl-n,n-diphenylcarbamate(NCDC), lidocaine, procaine, clotrimazole, tetrabutylammonium(TBA) 및 1H-[1,2,4]oxadiazolo [4,3-a]quinoxalin-1-one(ODQ)은 Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, USA)로부터 구입하여 사용하였다. 실험 성적은 means±SE로 나타내었고, 각 실험 결과의 유의성은 Student's *t*-test에 의해 검정하였다.

결 과

고농도 KCl 및 PE에 의한 수축 혈관에서 xylamine의 이완 효과

내피가 존재하는 혈관을 40 mM KCl 및 PE으로 수축시킨 후 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3 및 1.0 μ M xylamine을 투여하였다. PE 수축 혈관에서 xylamine은 농도 의존적으로 혈관을 이완시켰으나 고농도 KCl 수축 혈관은 이완시키지 못하였다(Fig. 1).

농도 별 xylamine이 고농도 KCl 및 PE의 혈관 수축력에 미치는 영향

내피가 존재하는 혈관에서 수축력이 안정된 후 2 μ M PE의 최고 수축력을 2~3회 측정하였다(control, 100%). PE를 제거하고 약 20분간 혈관을 안정시킨 후 적정농도의 xylamine을 30분간 투여한 후 다시 동일 농도 PE의

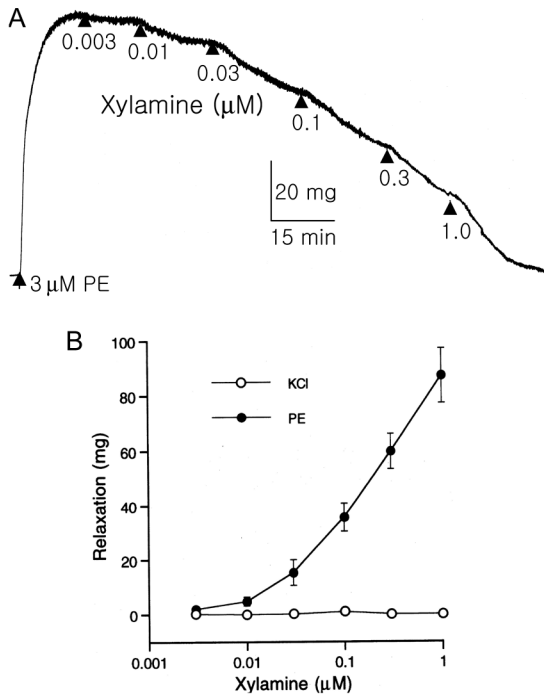


Fig. 1. Effects of xylamine on phenylephrine (PE)- or 40 mM KCl-induced contraction in +E rat aortic rings. A: typical tracing of the concentration-dependent effect of xylamine on 3 μM PE-precontracted ring. B: graph showing the vasorelaxant effect of xylamine on PE- or KCl-precontracted ring. Each point represents mean±SE expressed as tension (mg) of xylamine-induced relaxation; n=4.

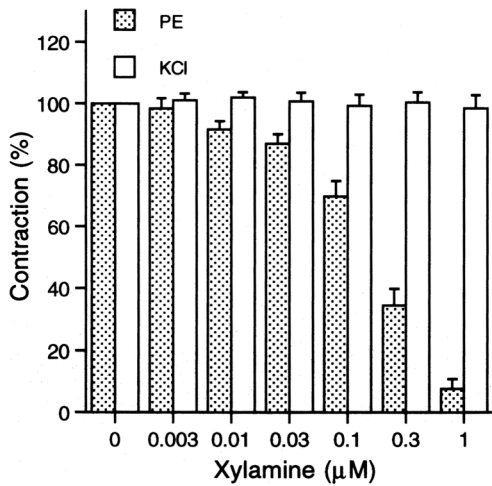


Fig. 2. Concentration-dependent response of xylamine on 2 μM PE- or 40 mM KCl-induced contraction in +E aortic rings. Each bar represents mean±SE expressed as the percentage of the maximum contractile response to PE or KCl; n=4-5.

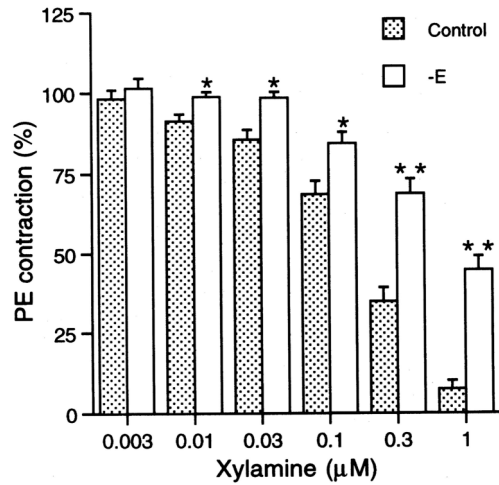


Fig. 3. Concentration-dependent inhibition of PE-induced maximum contraction by xylamine in +E (control) and -E aortic rings. Each bar represents mean±SE expressed as the percentage of the maximum contractile response to PE. *P<0.05, **P<0.001 vs. each control; n=4-6.

최고 수축력을 측정하여 xylamine이 존재하지 않은 상태에서의 수축력(100%)에 대한 수축력을 표시하였다. Xylamine 0.003~1.0 μM 존재하에서 농도 의존적으로 PE에 의한 수축력이 억제되었다. 그러나 40 mM KCl에 의한 수축력은 xylamine에 의하여 억제되지 않았다 (Fig. 2).

혈관 내피 제거가 xylamine의 수축력 억제 효과에 미치는 영향

Xylamine이 존재하지 않은 상태에서의 PE 수축력 (100%)에 대해서 xylamine이 존재한 상태에서 수축력의 정도를 %로 표시하였다. Xylamine 존재하에서 PE에 의한 수축력은 농도 의존적으로 현저히 억제되었다. 이 수축력 억제 효과가 saponin에 의한 내피 제거에 의하여 유의성 있게 억제되었다(Fig. 3).

NOS 억제제가 xylamine의 수축력 억제 효과에 미치는 영향

이상에서 xylamine의 혈관 이완 효과 및 수축력 억제 효과를 농도 별로 관찰하였으나 이후 실험은 단일 농도 (0.3 μM)의 xylamine에 의한 수축력 억제에 대한 각종 약물의 효과를 관찰하였다(Figs. 4-7). 2 μM PE에 의한 수축력이 xylamine 진치리에 의하여 36.7±3.4%로 억제 되었다. 그러나 NOS 억제제인 100 μM L-NAME, 10 μM L-NNA 및 500 μM aminoguanidine(AG)을 1시간 진치 리한 혈관에서 PE에 의한 수축력이 xylamine에 의하여

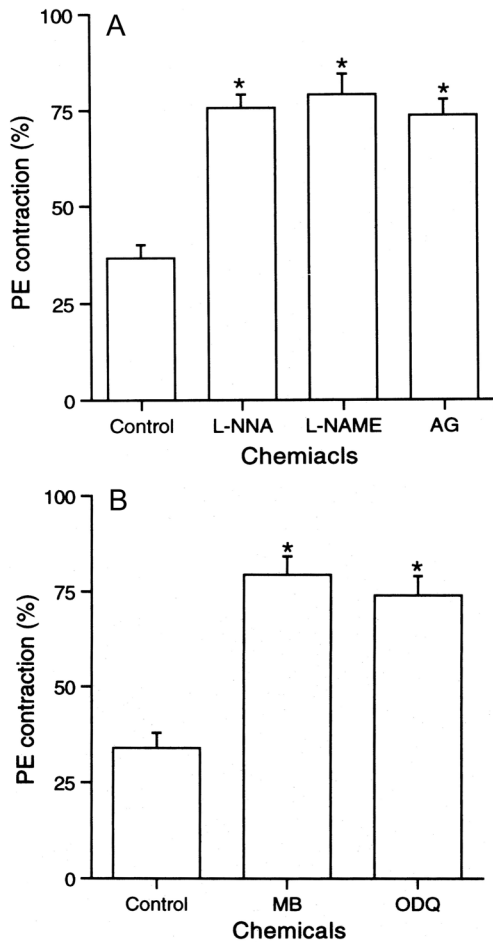


Fig. 4. Effects of NOS inhibitors (A; 10 μ M L-NNA, 100 μ M L-NAME and 500 μ M aminoguanidine; AG) and GC inhibitors (B; 20 μ M methylene blue; MB and 10 μ M ODQ) on the inhibition of PE-induced maximum contraction by 0.3 μ M xylamine in +E rat aortic rings. Each bar represents mean \pm SE expressed as the percentage of the maximum contractile response to PE. * $P < 0.001$ vs. control (in the absence of NOS and GC inhibitor); $n = 4-9$.

각각 75.7 ± 3.5 , 79.2 ± 5.3 및 $73.8 \pm 4.1\%$ 로 억제되어 xylamine에 의한 수축력 억제 효과가 NOS 억제제에 의하여 유의성 있게 억제됨을 보였다(Fig. 4A).

Guanylate cyclase(GC) 억제제가 xylamine의 수축력 억제 효과에 미치는 영향

내피 존재 혈관에서 2 μ M PE에 의한 수축력이 xylamine 전처리에 의하여 $34.0 \pm 3.9\%$ 로 억제되었다. 그러나 GC 억제제인 20 μ M methylene blue 또는 10 μ M ODQ를 1시간 전처리한 후 xylamine 존재하에서 2 μ M

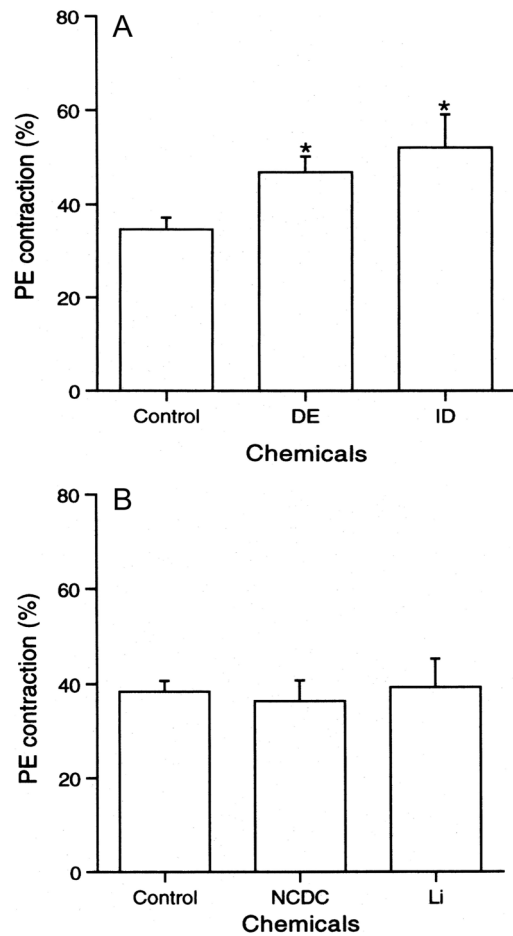


Fig. 5. Effects of 1 μ M dexamethasone (A; DE), 10 μ M indomethacin (A; ID), 100 μ M NCDC (B) and 50 μ M lithium (B; Li) on the inhibition of PE-induced maximum contraction by 0.3 μ M xylamine in +E rat aortic rings. Each bar represents mean \pm SE expressed as the percentage of the maximum contractile response to PE. * $P < 0.05$ vs. control (in the absence of DE or ID); $n = 4-10$.

PE에 의한 수축력은 각각 79.4 ± 4.8 및 $74.2 \pm 4.9\%$ 로 xylamine에 의한 수축력 억제 효과가 GC 억제제에 의하여 유의성 있게 억제되었다(Fig. 4B).

Dexamethasone과 indomethacin이 xylamine의 수축력 억제 효과에 미치는 영향

내피 존재 혈관에서 2 μ M PE에 의한 수축력이 xylamine 전처리에 의하여 $34.6 \pm 2.5\%$ 로 억제되었다. 그러나 NOS 발현 억제제인 1 μ M dexamethasone 또는 cyclooxygenase 억제제인 10 μ M indomethacin을 1~5시

간 전처리한 혈관에서 PE에 의한 수축력이 xylamine에 의하여 각각 46.9 ± 3.3 및 $52.1 \pm 7.0\%$ 로 억제되어 xylamine에 의한 수축력 억제 효과가 dexamethasone 및 indomethacin에 의하여 유의성 있게 억제됨을 보였다 (Fig. 5A).

Phospholipase C(PLC) 및 inositol monophosphatase 억제제가 xylamine의 수축력 억제 효과에 미치는 영향
PLC 억제제인 $100 \mu\text{M}$ NCDC 또는 inositol monophosphatase 억제제인 $50 \mu\text{M}$ lithium은 xylamine의

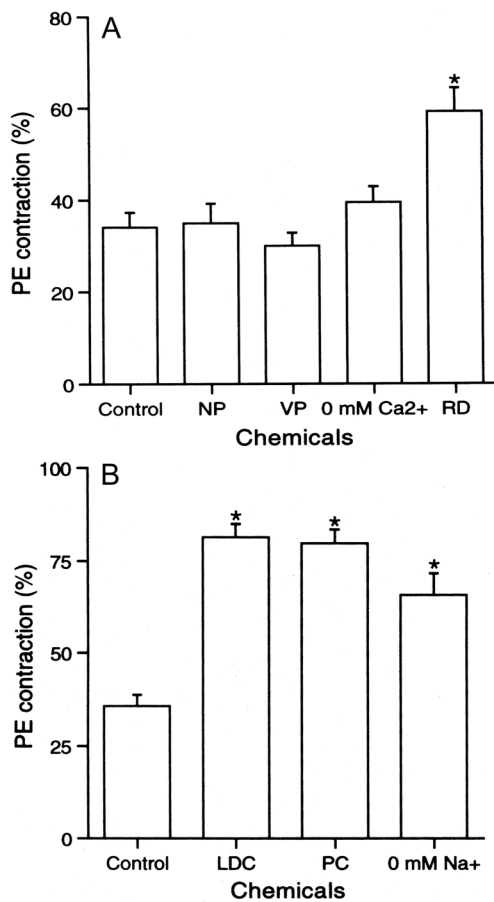


Fig. 6. Effects of Ca²⁺ channel blockers (A; $0.5 \mu\text{M}$ nifedipine, NP and $5 \mu\text{M}$ verapamil, VP), $10 \mu\text{M}$ ryanodine (A; RD), removal of extracellular Ca²⁺ (A; 0 mM Ca^{2+}), Na⁺ channel blockers (B; $400 \mu\text{M}$ lidocaine; LDC and $500 \mu\text{M}$ procaine; PC) and removal of extracellular Na⁺ (B; 0 mM Na^{+}) on the inhibition of PE-induced maximum contraction by $0.3 \mu\text{M}$ xylamine in +E rat aortic rings. Each bar represents mean \pm SE expressed as the percentage of the maximum contractile response to PE. *P<0.001 vs. control; n=4~8.

PE 수축력 억제 효과에 영향을 미치지 못하였다(Fig. 5B).

Ca²⁺ 통로 차단제, 세포외 Ca²⁺ 제거 및 ryanodine 이 xylamine의 수축력 억제 효과에 미치는 영향

내피 존재 혈관에서 $2 \mu\text{M}$ PE에 의한 수축력이 xylamine 전처리에 의하여 $34.2 \pm 3.1\%$ 로 억제되었다. 전압 의존성 Ca²⁺ 통로 억제제인 $0.5 \mu\text{M}$ nifedipine, $5 \mu\text{M}$ verapamil 그리고 세포외 Ca²⁺ 제거는 xylamine의 PE 수축력 억제 효과에 영향을 미치지 않았으나 세포내로부터 Ca²⁺ 유리를 조절하는 약물인 $10 \mu\text{M}$ ryanodine에 의하여 xylamine의 PE 수축력 억제 효과가 억제되었다 (Fig. 6A).

Na⁺ 통로 차단제 및 세포외 Na⁺ 제거가 xylamine의 수축력 억제 효과에 미치는 영향

내피 존재 혈관에서 $2 \mu\text{M}$ PE에 의한 수축력이 xylamine 전처리에 의하여 $35.8 \pm 2.9\%$ 로 억제되었다. 그러나 Na⁺ 통로 차단제인 $400 \mu\text{M}$ lidocaine 또는 $500 \mu\text{M}$ procaine 전처리 혈관 및 세포외 Na⁺ 제거시 PE에 의한 수축력이 xylamine에 의하여 각각 81.5 ± 3.5 , 79.8 ± 3.7 및 $65.7 \pm 5.9\%$ 로 억제되었다(Fig. 6B).

K⁺ 통로 차단제가 xylamine의 수축력 억제 효과에 미치는 영향

내피 존재 혈관에서 $2 \mu\text{M}$ PE에 의한 수축력이

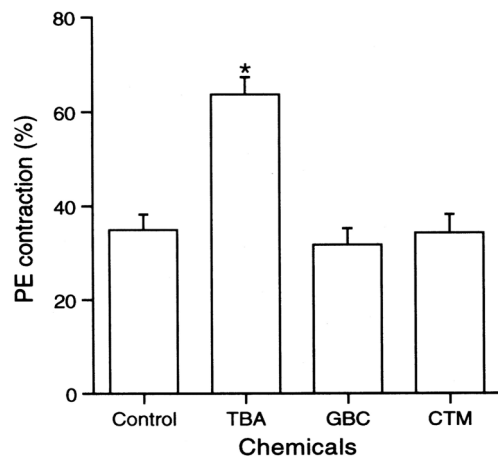


Fig. 7. Effects of K⁺ channel blockers (1 mM tetrabutylammonium; TBA, $100 \mu\text{M}$ glibenclamide; GBC and $5 \mu\text{M}$ clotrimazole; CTM) on the inhibition of PE-induced maximum contraction by $0.3 \mu\text{M}$ xylamine in +E rat aortic rings. Each bar represents mean \pm SE expressed as the percentage of the maximum contractile response to PE. *P<0.001 vs. control; n=4~8.

xylamine 전치리에 의하여 $35.0 \pm 3.2\%$ 로 억제되었다. K^+ 통로 차단제인 1 mM TBA 전치리 혈관에서 PE에 의한 수축력이 xylamine에 의하여 $63.8 \pm 3.6\%$ 로 억제되었으나 Ca^{2+} -활성 K^+ 통로 억제제인 5 μ M clotrimazole 또는 ATP-선택적 K^+ 통로 차단제인 100 μ M glibenclamide를 전치리 혈관에서는 PE에 의한 수축력이 xylamine에 의해서 억제되지 않았다(Fig. 7).

고 찰

혈관 이완을 일으키는 주요 기전 중 하나는 세포내 Ca^{2+} 감소이다. Ca^{2+} 감소를 일으키는 기전으로 Ca^{2+} -활성 K^+ 통로 활성화, 세포막 Ca^{2+} 통로 억제, 세포질 Ca^{2+} 펌프 활성화, 근세망 Ca^{2+} 펌프 활성화, IP_3 수용체 억제, IP_3 생성 억제 등을 들 수 있으며 [5], 평활근 수축은 수용체 경유 및 전압 의존성 Ca^{2+} 통로의 활성화에 의한 Ca^{2+} 증가로 일어난다 [18, 32]. 고농도 KCl 뿐만 아니라 PE 및 NE도 상기 신호전달 경로를 경유하여 세포내 Ca^{2+} 저장소로부터 Ca^{2+} 을 유리시켜 혈관을 수축시키고 수용체 활성화 Ca^{2+} 통로 개구에 의해서도 혈관을 수축시킨다 [6]. 일반적으로 혈관 수축 및 이완에 대한 연구는 NE, PE 및 5-HT와 같은 수용체 효현제와 고농도 KCl에 의하여 혈관을 수축시켜 수행한다. 효현제에 의한 혈관 평활근 수축은 주로 수용체 자극 경로를 경유한 Ca^{2+} 통로의 개방에 의한 세포외 Ca^{2+} 의 세포내로 유입, 세포내 저장소로부터 Ca^{2+} 유리 [30] 및 비선택적 양이온 통로를 경유한 Ca^{2+} 유입(Ca^{2+} permeable non-selective cation channel)에 [18, 19] 의하며, 고농도 KCl에 의한 혈관 수축은 세포외 Ca^{2+} 제거나 L-type Ca^{2+} 통로 차단제에 의하여 억제되기 [6] 때문에 KCl에 의한 수축은 전위 의존성 Ca^{2+} 통로를 경유한 Ca^{2+} 유입에 의존적임을 의미한다 [15]. 따라서 어떤 물질이 고농도 KCl에 의한 수축을 억제하거나 수축 혈관을 이완시키면 세포막 탈분극에 의한 Ca^{2+} 유입을 억제한다고 할 수 있다. 이 연구 결과에서 xylamine은 고농도 KCl 수축 혈관에서 이완을 일으키지 않았고, 단지 PE 수축 혈관에서만 농도 의존적으로 혈관을 이완시켰다. 또한 KCl에 의한 수축 효과는 xylamine에 의하여 억제되지 않았고, PE 수축 효과를 농도 의존적으로 억제하였다. 이와 같은 결과는 xylamine에 의한 혈관 이완 또는 수축 억제 효과는 전위 의존적인 Ca^{2+} 통로 억제와 관련이 없음을 의미한다. 또한 xylamine의 수축 억제 효과가 nifedipine, verapamil 및 세포외 Ca^{2+} 제거에 의해서 억제되지 않으므로써 전위 의존적인 Ca^{2+} 통로와 관련이 없다는 이상의 결과를 뒷받침하고 있다. 그러나 다음과 같은 결과 및 이전 보고에 의하면 전위 의존적인 Ca^{2+} 통로와의 관

련도 배제할 수 없다.

첫째, K^+ 통로 활성화는 혈관을 이완시킬 수 있는데 Ca^{2+} -활성 K^+ 통로 억제제인 TBA에 의해서 xylamine의 혈관 수축 억제 효과가 억제되어 Ca^{2+} -활성 K^+ 통로 활성을 통한 저분극으로 전위 의존성 Ca^{2+} 통로를 통한 Ca^{2+} 의 유입 억제에 의한 결과일 가능성이 있다. TBA는 대동맥 평활근에서 Ca^{2+} -활성 K^+ 통로 뿐만 아니라 ATP-선택적 K^+ 통로도 억제한다고 [14] 보고된 바 있으나 또 다른 Ca^{2+} -활성 K^+ 통로 억제제인 clotrimazole 및 ATP-선택적 K^+ 통로 억제제인 glibenclamide는 xylamine에 의한 혈관 수축 억제 효과를 차단시키지 않아 이러한 상반된 효과는 약물의 작용이 서로 다르다고 할 수 있다. 둘째, xylamine의 혈관 수축 억제 효과가 항부정맥제로 쓰이는 lidocaine 및 procaine에 의하여 억제된 결과를 들 수 있다. Class I 항부정맥제에 의한 혈관 이완이 세포내 저장소로부터 Ca^{2+} 유리 억제나 Ca^{2+} 통로 억제에 의한 결과라고 추측하였다 [4, 8, 22]. 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 적게 분포되고 [31], Na^+ 통로 차단제인 tetrodotoxin이 흰쥐 대동맥 수축에 영향을 미치지 않는다는 보고가 있다 [23]. 또한 모든 class I 항부정맥제 [10] 또는 3단계 항우울제는 [10, 33] 전위 의존성 또는 수용체 활성화 Ca^{2+} 통로를 통한 Ca^{2+} 유입 억제에 의하여 혈관을 이완시킨다는 보고에 따르면 xylamine의 혈관 수축 억제 효과 또는 혈관 이완은 Na^+ 통로 억제에 의한 결과로 볼 수 없고 전위 의존성 L-type Ca^{2+} 통로를 경유한 Ca^{2+} 의 유입 억제 결과일 수 있다. 셋째, 세포외 Na^+ 제거에 의해서도 xylamine에 의한 혈관 수축 억제 효과가 억제되어 Na^+ 변동에 의한 조절 가능성도 배제할 수 없다. 일반적으로 세포외 Na^+ 제거는 세포내 Ca^{2+} 증가의 원인이 될 수 있기 때문에 xylamine은 Na^+ 통로를 조절하여 간접적으로 세포내 Ca^{2+} 을 조절할 수 있을 것이다. 그러나 세포내 Ca^{2+} 을 조절할 수 있는 ryanodine에 의하여 억제되어 다른 경로 즉, 수용체 경유 또는 혈관 내피성 GC-cyclic guanosine monophosphate(cGMP) 관련 Ca^{2+} 조절 기전과 관련될 수 있음을 추측할 수 있었다.

주요 혈관 이완 기전으로 내피 세포 및 혈관 평활근에서의 cGMP 활성이 잘 알려져 있다. cGMP를 경유한 protein kinase G(PKG) 활성화에 의한 세포내 Ca^{2+} 농도 감소, Ca^{2+} -활성 K^+ 통로 활성화, Ca^{2+} 통로 억제, 원형질막 Ca^{2+} 펌프 활성화, 근형질세망내 Ca^{2+} 펌프 활성화, inositol triphosphate(IP_3) 수용체 억제, IP_3 합성 억제, 근수축계의 Ca^{2+} 감수성 감소, protein kinase C(PKC) 활성화 감소 등을 들 수 있다 [5]. 그러나 어떠한 물질은 cGMP계를

경유하지 않고 상기에 직접적인 영향으로 혈관을 이완시킨다 [5]. 혈관 내피가 존재하는 경우, 이완 인자인 NO 유리는 물론 평활근에서 NO는 cGMP를 증가시키기 때문에 많은 혈관 이완 및 수축 기전 연구에서 혈관 내피의 유무, NOS 억제 및 활성화 상태는 매우 중요하다. 그러나 3환계 항우울제들의 혈관 수축 억제 및 이완에 관한 연구에서 혈관 이완이 혈관 내피세포에 비의존적으로 일어나며 [13, 33], NOS 억제제인 L-NAME는 항우울제에 의한 혈관 이완에 영향을 미치지 않는다는 결과 보고 등 [33]은 소수에 불과하다. 이 연구 결과에서 xylamine의 PE 혈관 수축 억제 효과가 혈관 내피 제거는 물론 NOS 억제제인 L-NNA 및 L-NAME 그리고 유도형 NOS 선택적 억제제인 aminoguanidine, 유전자 발현에 의한 NOS 합성을 억제하는 dexamethasone [17], GC 억제제인 methylene blue 및 ODQ에 의하여 억제되어 xylamine의 혈관 이완 또는 수축 억제 효과는 혈관 내피 의존성 GC-cGMP계와 관련될 수 있음을 알 수 있다. 혈관 이완 및 수축 기전에 관련된 또 다른 내인성 물질로써 cyclooxygenase에 의해 생성되는 prostacyclin과 thromboxane을 [11] 들 수 있어 cyclooxygenase 계와의 관계를 확인해 보고자 indomethacin을 전처리하였다. 역시 xylamine의 PE에 의한 혈관 수축 억제는 indomethacin으로 억제되어 xylamine의 혈관 이완은 cyclooxygenase 형성과도 관련될 수 있는 것으로 판단되며 이와 관련된 혈관 수축에 대한 기전은 세부적으로 연구되어야 할 것이다.

항우울제의 혈관 이완 기전 중 하나는 α_1 -아드레날린성 수용체 길항 작용에 의한 혈관 수축 억제이다 [9, 12, 13, 27, 33]. 즉, 흰쥐 대동맥과 사람의 장간막 동맥에서 3환계 항우울제인 protriptyline과 amitriptyline의 혈관 수축 억제 효과와 이완 기전이 아드레날린성 수용체 길항제와 같은 작용, Ca^{2+} 유입 억제 또는 직접적인 혈관 수축 억제라고 하였다 [13, 33]. 그 직접적인 근거로 뇌에서 동위원소 실험으로 항우울제의 아드레날린성 수용체 길항 작용이 제시되었다 [28]. 또한 xylamine에 의한 혈관 이완 또는 혈관 수축 억제 효과는 단지 α -아드레날린성 수용체 또는 다른 아민성 수용체 길항 작용에 의한 것만 다른 직접적인 작용에 의하지 않음이 보고되었다 [13, 20]. 그러나 이 연구에서 PE로 수축시킨 혈관에서 xylamine에 의해 혈관이 이완된 결과만을 볼 때 α -아드레날린성 수용체 길항 작용 결과로 생각될 수 있으나 α -아드레날린성 수용체 길항 작용으로 혈관을 이완시켰다고 할 수 없다. 즉, PE 또는 NE에 의한 혈관 수축은 α_1 -아드레날린성 수용체 자극으로 세포막의 PLC가 활성화되어 PIP_2 가 가수분해됨으로써 두 종류의 2차 전령자인 IP_3 와 diacylglycerol(DAG)이 형성되고 [3], 혈관 수

축은 IP_3 에 의한 세포내 Ca^{2+} 유리 및 DAG에 의한 PKC를 활성화로 Ca^{2+} 유입이 촉진되어 일어난다 [26, 29, 34]. 따라서 xylamine에 의한 혈관 이완이 α_1 -아드레날린성 수용체 차단 결과라고 한다면 이 경로의 일부인 PLC, IP_3 또는 DAG가 관여한다고 할 수 있다. 그러나 이 실험 결과에서 PLC 억제제인 NCDC는 물론 inositol monophosphatase 억제제인 lithium에 의하여 xylamine에 의한 혈관 수축 억제 효과가 변동되지 않아 α_1 -아드레날린성 수용체 차단에 의한 혈관 이완 또는 수축 억제 효과라고 단정하기 어렵다. 단 xylamine은 불가역적이고 최대 이완 효과가 매우 지연되어 나타남으로 이 연구에서는 주로 xylamine을 전처리한 후 PE의 최대 수축에 대한 xylamine의 억제 효과를 관찰하여 이완시킬 수 있는 가능성을 제시하였다.

결론

흰쥐 적출 대동맥에서 xylamine의 혈관 이완 또는 혈관 수축 억제 효과는 다음과 같았다. PE에 의해 수축된 내피세포가 존재하는 혈관에서 xylamine은 농도 의존적으로 이완 효과를 나타냈으나 고농도 KCl에 의한 수축 혈관에서는 이완 효과가 나타나지 않았다. Xylamine은 KCl에 의한 혈관 수축을 억제하지 못했으나 PE에 의한 혈관 수축을 농도 의존적으로 억제하였으며 이 억제 효과가 내피 제거에 의하여 차단되었다. 동일 농도의 xylamine에 의한 혈관 수축 억제 효과가 L-NNA, L-NAME, aminoguanidine, dexamethasone, methylene blue, ODQ, indomethacin, ryanodine, lidocaine, procaine, TBA 및 세포의 Na^+ 제거에 의해서는 억제되었다. 그러나 NCDC, lithium, nifedipine, verapamil, 세포의 Ca^{2+} 제거, glibenclamide 또는 clotrimazole에 의해서는 억제되지 않았다. 따라서 xylamine에 의한 혈관 이완 효과 또는 수축 억제 효과는 혈관 내피 의존적인 NO/cGMP 신호전달계 활성화, cyclooxygenase계 활성화, 세포내 Ca^{2+} 유리 억제, Ca^{2+} -활성 K^+ 통로 억제 또는 Na^+ 통로 억제와 관련되고, 전위 의존성 Ca^{2+} 통로와는 관련이 없는 것으로 사료된다.

참고문헌

1. 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.
2. Bassett, J. R., Cairncross, K. D., Hackett, N. B. and Story, M. Studies on the peripheral pharmacology of

- fenazoxine, a potential antidepressant drug. *Br. J. Pharmacol.* 1969, **37**, 69-78.
3. **Berridge, M. J.** Rapid accumulation of inositol triphosphate reveals that agonists hydrolysis polyphosphoinositides instead of phosphatidylinositol. *Biochem. J.* 1983, **212**, 849-858.
 4. **Carron, R., Perez-Vizcaino, F., Delpon, E. and Tamargo, J.** Effects of propafenone on ⁴⁵Ca movements and contractile responses in vascular smooth muscle. *Br. J. Pharmacol.* 1991, **103**, 1453-457.
 5. **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.
 6. **Cauvin, C., Loutzenhiser, R. and Van Breemen, C.** Mechanism of calcium-antagonist induced vasodilation. *Annu. Rev. Pharmacol.* 1983, **23**, 373-396.
 7. **Cho, A. K., Ransom, R. W., Fischer, J. B. and Kammerer, R. C.** The effects of xylamine, a nitrogen mustard on [3H]norepinephrine accumulation in rabbit aorta. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1980, **214**, 324-327.
 8. **del Pozo, B. F., Perez-Vizcaino, F., Villamor, E., Zaragoza, F. and Tamargo, J.** Stereoselective effects of the enantiomers, quinidine and quinine, on depolarization- and agonist-mediated responses in rat isolated aorta. *Br. J. Pharmacol.* 1996, **117**, 105-110.
 9. **Doggrell, S. A. and Vincent, L.** The postsynaptic effects of antidepressant drugs in the rat anococcygeus muscle. *J. Pharm. Pharmacol.* 1981, **33**, 720-724.
 10. **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.
 11. **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.
 12. **Huang, Y.** Inhibition of contractions by tricyclic antidepressants and xylamine in rat vas deferens. *Eur. J. Pharmacol.* 1997, **327**, 41-47.
 13. **Huang, Y.** Inhibitory effect of noradrenalin uptake inhibitors on contractions of rat aortic smooth muscle. *Br. J. Pharmacol.* 1996, **117**, 533-539.
 14. **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.
 15. **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.
 16. **Iversen, L. L.** The inhibition of noradrenalin uptake by drugs. *Adv. Drug Res.* 1965, **2**, 1-46.
 17. **Kanno, K., Hirata, Y., Imai, T. and Marumo, F.** Induction of nitric oxide synthase gene by interleukin in vascular smooth muscle cells. *Hypertension.* 1993, **22**, 34-39.
 18. **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.
 19. **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.
 20. **Nedergaard, O. A., Cho, A. K. and Waggaman, L. A.** Effects of xylamine on vascular neuroeffector transmission. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1992, **262**, 231-237.
 21. **Pentel, P. R., Wananukul, W., Scarlett, W. and Keyler, D. E.** Nitric oxide contributes to desipramine-induced hypotension in rats. *Hum. Exp. Toxicol.* 1996, **15**, 320-328.
 22. **Perez-Vizcaino, F., Duarte, J. and Tamargo, J.** Effects of flecainide on isolated vascular smooth muscles of rat. *Br. J. Pharmacol.* 1991, **104**, 726-730.
 23. **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.
 24. **Ransom, R. W., Waggaman, L. A. and Cho, A. K.** Interaction of xylamine with peripheral sympathetic neurons. *Life Sci.* 1985, **37**, 1177-1182.
 25. **Ransom, R. W., Waggaman, L. A. and Cho, A. K.** [³H]Xylamine accumulation by two sympathetically innervated tissues. *J. Neurochem.* 1984, **42**, 475-481.
 26. **Rapoport, R. M.** Effects of norepinephrine on contraction and hydrolysis of phosphatidylinositols in

- rat aorta. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1987, **242**, 188-194.
27. **Rehavi, M., Weiss, H., Nissenkorn, I., Rubinstein, R. and Cohen, S.** A comparative study of the affinities of some tricyclic antidepressants for the muscarinic cholinergic receptor in human and guinea-pig bladder, ileum and brain in relation to differential drug potency. *Life Sci.* 1987, **40**, 1819-1827.
 28. **Richelson, E. and Nelson, A.** Antagonism by antidepressants of neurotransmitter receptors of normal human brain in vitro. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1984, **230**, 94-102.
 29. **Shearman, M. S., Sekiguchi, K. and Nishizuka, Y.** Modulation of ion channel activity: a key function of the protein kinase C enzyme family. *Pharmacol. Rev.* 1989, **41**, 211-237.
 30. **Somlyo, A. P. and Himpens, B.** Cell calcium and its regulation in smooth muscle. *FASEB J.* 1989, **3**, 2266-2276.
 31. **Sturek, M. and Hermsmeyer, K.** Calcium and sodium channels in spontaneously contracting vascular muscle cells. *Science.* 1986, **233**, 475-478.
 32. **Taggart, M. J., Menice, C. B., Morgan, K. G. and Wray, S.** Effect of metabolic inhibition on intracellular Ca^{2+} , phosphorylation of myosin regulatory light chain and force in rat smooth muscle. *J. Physiol.* 1997, **499**, 485-496.
 33. **Vila, J. M., Medina, P., Segarra, G., Lluch, P., Pallardo, F., Flor, B. and Lluch, S.** Relaxant effects of antidepressants on human isolated mesenteric arteries. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999, **48**, 223-229.
 34. **Villalobos-Molina, R. U. M., Hong, E. and Garcia-Sainz, J. A.** Correlation between phosphatidylinositol labeling and contraction in rabbit aorta: effect of alpha-1 adrenergic activation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1982, **222**, 258-261.