

흰쥐에서 Gentamicin 투여가 심혈관계에 미치는 영향

김상진 · 강형섭*¹ · 백삼권 · 박상열* · 김인식* · 김남수* · 김진상*

전북대학교 수의과대학
*생체안전성 연구소

Cardiovascular Effects of Gentamicin Administration in Rats

Shang-jin Kim, Hyung-sub Kang*¹, Sam-Kwon Baek, Sang-yeol Park*, In-sik Kim, Nam-soo Kim* and Jin-shang Kim*

College of Veterinary Medicine, Chonbuk National University, Jeonju 561-756, Korea
*Bio-safety Research Institute, Chonbuk National University, Jeonju 561-756, Korea

Abstract : Aminoglycosidic antibiotics have multiple effects on muscle. For example, they have been shown to block L-type Ca^{2+} channels in vascular smooth muscle, cardiac muscle and skeletal muscle. Possibly as a consequence of this effect on Ca^{2+} influx, they have been shown to decrease the contractility of cardiac muscle (gentamicin). The present study evaluated the effects of gentamicin on blood pressure, vasorelaxation and left ventricular pressure. Gentamicin(10, 20, 40mg/kg) produced dose-dependent blood pressure lowering in rat. The pretreatment of $MgSO_4$ and imipramine (Na^+ - Mg^{2+} exchange inhibitor) had no effect in gentamicin-induced hypotension. However, the gentamicin-induced hypotension was significantly potentiated in the preincubation of verapamil or nifedipine (L-type Ca^{2+} channel blockers), and was significantly attenuated by $CaCl_2$ and was slightly attenuated by caffeine (phosphodiesterase inhibitor). Gentamicin (10, 30, 100 $\mu g/ml$) did not have an effect on relaxation of phenylephrine-precontracted aortic rings but high concentration of gentamicin(100, 300 $\mu g/ml$) relaxed KCl-precontracted aortic rings, which relaxation was potentiated by treatment of nifedipine. Whereas gentamicin markedly decreased left ventricular developed pressure (LVDP) in perfused heart. These data suggest that gentamicin has significant blood pressure lowering of the rat, which seems to be mediated by calcium channel-sensitive pathway and blood Ca^{2+} level may be important role in this response.

Key words : gentamicin, blood pressure, vasorelaxation, calcium, aorta.

서 론

Gentamicin은 neomycin 및 streptomycin과 더불어 많이 사용되고 있는 aminoglycoside계 항생제로써 세균의 ribosome 기능을 억압하여²⁰ 패혈증, 중추신경, 요로, 호흡기, 위장관, 피부, 골 및 연조직 감염증 등의 치료에 사용되고 있다.

Aminoglycoside계 항생제는 감염증 치료에 획기적인 역할을 담당하고 있지만 부작용으로 다양한 이온 통로를 억압함으로써 호흡기계 및 귀에 독성⁴을 유발하는 것으로 보고되었으며 특히 ryanodine 의존성 Ca^{2+} 통로²², 전압 의존성 Ca^{2+} 통로³⁰ 및 Ca^{2+} 의존성 K^+ 통로³⁷를 억제하는 것으로 알려지고 있다. 또한 이들은 골격근¹², 혈관근²⁴ 및 심장근¹³의 수축에 중요한 Ca^{2+} 통로인 L-type Ca^{2+} 통로를 차단하여 심근의 Ca^{2+} 유입 감소에 따른 심근 수축력 감소와 심장에서 신장 자극에 의해 활성화되는 이온통로(stretch-activated ion channel)^{28,34} 및 기계적 자극에 의해 활성화되는 이온통로(mechano-sensitive ion channel)^{11,41}를 차단하여 심장에 억제적으로 작용한다. 심장에서 발생하는 활동전위기간을 단축시

킴으로써 활동전위기간 중에 유입되는 Ca^{2+} 을 감소시키며^{2,32}, delayed rectifier K^+ 전류 역시 감소시켜 심근 세포내 Ca^{2+} 증가를 억제한다¹⁹. Streptomycin은 흰쥐의 뇌동맥에 작용하여 L-type Ca^{2+} 통로의 억압과 K^+ 농도 증가에 따른 혈관근 수축을 억제한다는 보고²⁴로 미루어 임상적으로 aminoglycoside계 항생제의 적용은 직접적으로 심혈관계 기능에 관여할 수 있다.

Ca^{2+} 은 혈관 및 심근 수축의 가장 중요한 인자이며 세포막의 Ca^{2+} 통로를 통한 유입장애, 세포내 저장소로부터 유리장애 및 세포내 2nd 전령자를 통한 Ca^{2+} 통로 개구가 억제된다면 세포내 Ca^{2+} 의 농도가 낮아지게 되어 혈관 이완 반응 및 심근 수축력 감소가 나타날 수 있다^{3,26,33}. 혈압은 심혈관계의 심근 수축력, 심박수 변동 및 혈관의 이완과 수축 등 생리적 기능의 변동에 직접적인 원인이 될 수 있기 때문에 aminoglycoside 계열의 항생제가 심근을 비롯한 혈관근의 Ca^{2+} 통로에 영향을 미치는 것을 고려할 때 저혈압의 병력과^{15,16} 혈중 이온 불균형이 초래된 환자 및 환축에서의 aminoglycoside 계열의 항생제 사용은 또 다른 부작용을 야기할 수 있다.

따라서 본 실험에서는 흰쥐의 정맥내 gentamicin을 투여하여 혈압변동을 확인하고 gentamicin이 흉대동맥의 이완 및

¹Corresponding author.
E-mail : kang-hs@chonbuk.ac.kr

심장의 좌심실압에 미치는 영향을 관찰하고자 하였다.

재료 및 방법

혈압 측정

흰쥐(Sprague-Dawley, 200~250g)를 urethane으로 마취하고, 체온 유지를 위해 hot plate(37°C)에 고정된 후 약 20분 동안 안정시켰다. 기도 유지를 위해 기관에 catheter를 삽입하여 고정하고 ventilator로 호흡을 유지하였다. 혈관내 약물을 투여하기 위해 왼쪽 목정맥에 cannula를 삽입하여 고정하였고, 혈압을 측정하기 위해 대퇴동맥에 cannula를 삽입하여 고정하고 생리 기록계를 장착하였다. 동맥에 삽입한 cannula에는 heparin(1000 IU/ml)이 함유된 생리식염수를 채워서 혈액응고를 억제하였다. 혈압이 안정되면 gentamicin에 의한 혈압 변동을 관찰한 후 약 20분간 안정시켰다. 그 후 전투여 약물을 투여하고 혈압이 안정되면 gentamicin를 투여하여 혈압 반응을 관찰하였다.

혈관 적출 및 수축력 측정

수컷 흰쥐(Sprague-Dawley, 200~250 g)의 두부를 타격하여 방혈시킨 후 흉부 대동맥을 적출하여 25°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 제거한 다음 실험 현미경하에서 지방 및 결합 조직편을 제거하고 길이 약 2 mm로 절단하였다. 절단된 한 개의 혈관 고리를 상기 영양액이 계속적(4±0.5 mL/min)으로 관류되는 tissue chamber내 직경 50 μm 고정편에 고정하고 한쪽은 직경 25 μm 은선에 연결된 고리에 연결한 후 tension transducer(400A, Cambridge)에 연결하였다. 연결 후 250~300 μg의 장력(정지 장력)을 유지한 후 안정화되면 등장성 40~70 mM KCl의 영양액을 20~30분간 1~2회 관류시켜 장력을 안정화시켰다. 이 장력의 변동은 recording system(3400, Gould)을 이용하여 기록하였다.

심장의 적출 및 좌심실압 측정

흰쥐(Sprague-Dawley, 200~250 g)의 두부를 타격한 후 심장을 적출하여 4°C의 산소 포화 영양액(95% O₂: 5% CO₂, pH 7.3)에서 신속하게 혈액 등을 제거한 다음 영양액(120 mM NaCl, 3 mM KCl, 1.2 mM CaCl₂, 1.2 mM MgCl₂, 1.2 mM KH₂PO₄, 10 mM glucose, 12 mM NaHCO₃, 10 mM HEPES, 37°C, 95% O₂: 5% CO₂ 및 pH 7.3)이 관류되고 있는 관류 system(Langendorff open system)의 연결관에 심장의 대동맥 부위를 삽입하여 결찰하였다. 혈액이 제거되고 심장의 박동이 안정화되면 pressure transducer에 연결된 좌심실 압력을 측정할 수 있는 공기 balloon을 좌심방을 경유하여 좌심실내에 삽입하였고 gentamicin 처치 후 좌심실내의 압력 변동을 측정하였으며 기록은 computer analysed physiograph(Analab)로 기록하였다.

사용 약물 및 통계처리

Gentamicin sulfate, nifedipine, verapamil, ryanodine 및 imipramine은 Sigma Chemical Co.(St. Louis, MO, USA)로부터 구입하여 사용하였다. 실험성적은 mean±SE으로 나타냈고, 각 실험 결과의 유의성은 Student's t-test에 의해 검정하였다.

결 과

Gentamicin이 흰쥐의 혈압에 미치는 영향

마취한 흰쥐의 정맥내에 다양한 농도의 gentamicin(10, 20 및 40 mg/kg)을 투여하였다. Gentamicin은 농도 의존적(≥ 20 mg/kg)으로 수축기 및 이완기 혈압을 하강시켰다(Fig 1).

MgSO₄ 및 imipramine의 전투여가 gentamicin의 혈압 하강 효과에 미치는 영향

Mg²⁺이 gentamicin에 의한 혈압하강에 미치는 작용을 알아보기 위하여 MgSO₄(20 mg/kg)을 전투여한 후 gentamicin(20 mg/kg)을 투여하였다. MgSO₄의 전투여는 수축기 및 이완기 혈압을 13.5±5.5% 하강시켰고 gentamicin에 의한 혈압하강 효과중 수축기 혈압은 감소시키는 경향을 나타냈으나 유효성은 없었으며 이완기 혈압에는 영향을 미치지 못하였다(Fig 2A, C). 또한 Na⁺-Mg²⁺ 교환기 억제제인 imipramine이 Mg²⁺에 의한 혈압 하강을 억제한다는 보고¹⁸로 마투어 Na⁺-Mg²⁺ 교환기 억제가 gentamicin에 의한 혈압 하강에 미치는 영향을 알아보기 위하여 imipramine(1 mg/kg)을 전투여한 후 gentamicin의 혈압 변동을 관찰한 결과 gentamicin에 의한 혈압 하강에 영향을 미치지 못하였다(Fig 2B).

CaCl₂ 및 caffeine의 전투여가 gentamicin의 혈압하강 효과에 미치는 영향

혈중 Ca²⁺ 농도는 심근 수축력 변동 및 혈관 수축에 중요한 인자로 알려져 있다¹⁷. 따라서 혈중 Ca²⁺ 농도 조절이 gentamicin의 혈압 하강에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 CaCl₂(30 mg/kg)를 전투여한 후 gentamicin을 투여한 결과 gentamicin의 수축기 및 이완기 혈압 하강 효과(16.2±4.6 및 9.5±2.3 mmHg 감소)는 CaCl₂의 전투여에 의해 현저히 억제되었다(2.1±2.3 및 2.2±3.1 mmHg 감소)(Fig 3). 또한 세포내 Ca²⁺ 농도를 증가시키는 caffeine 전투여에 의해 서로 억제되는 경향을 나타냈다(Fig 3B).

Nifedipine의 전투여가 gentamicin의 혈압 하강 효과에 미치는 영향

Fig 3에서 CaCl₂의 전투여에 의해 gentamicin의 혈압 하강효과가 억제됨을 관찰하였고 gentamicin의 혈압하강에 Ca²⁺ 조절과 밀접하게 관련될 것으로 추측하여 L-type Ca²⁺ 통로 차단제인 nifedipine 또는 verapamil을 전투여한 후 gentamicin의 혈압 하강 효과를 관찰하였다. 그러나 gentamicin의 수축기 및 이완기의 혈압하강 효과는

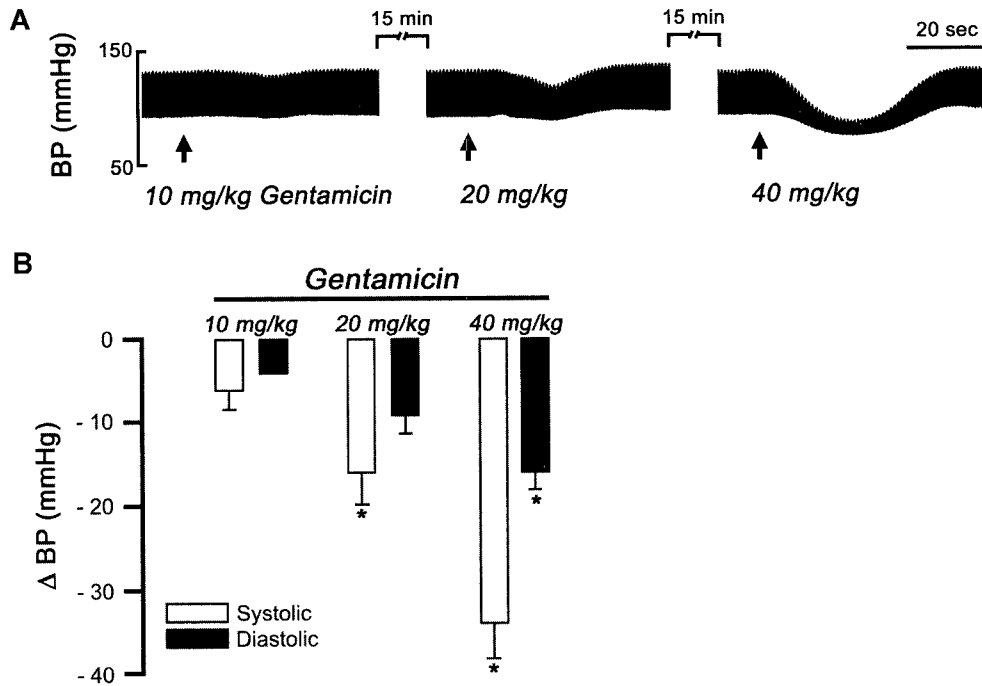


Fig 1. Effects of gentamicin on arterial blood pressure. A: Typical tracings of the effects of gentamicin on the blood pressure in the anesthetized rat. B: The data summary shows that the concentration-dependent effects of gentamicin(10, 20 and 40 mg/kg) on the blood pressure lowering. The data expressed means±SE. *P<0.05 comparison between the control.; n=5 each.

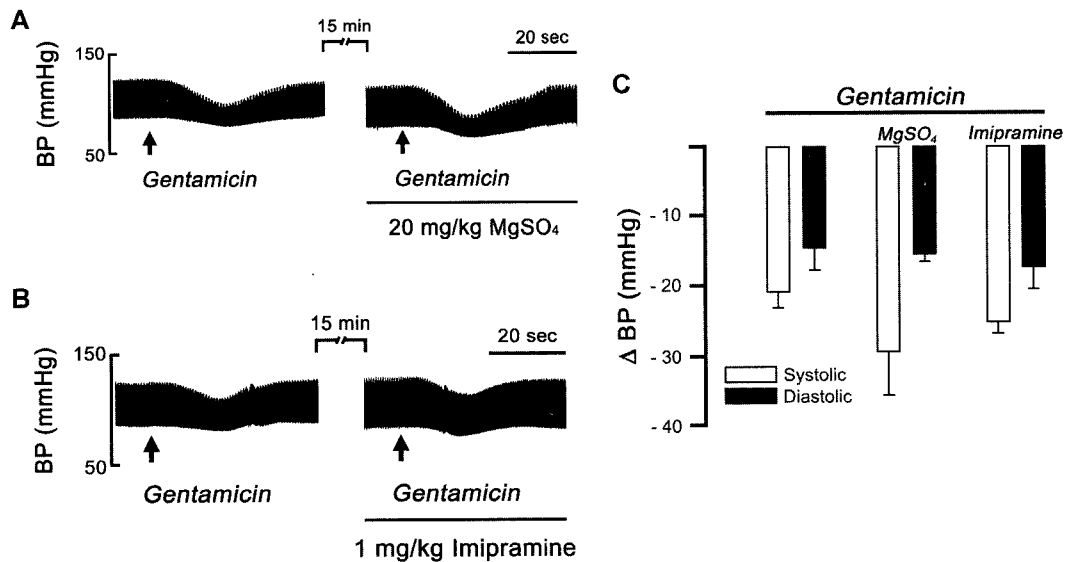


Fig 2. Effects of MgSO₄ or imipramine on the gentamicin-induced blood pressure lowering. Gentamicin(20 mg/kg) was injected after the pretreatment(2 min) of MgSO₄(20 mg/kg, A) or imipramine(1 mg/kg, B) in the anesthetized rat. C: The data summary showed that the effects of gentamicin on blood pressure lowering in the pretreatment of MgSO₄ and imipramine.; n=6 each.

nifedipine 전투여에 의해 강화되었다(Fig 4).

Gentamicin에 의한 혈관 이완 효과

혈압 변동은 심근 수축력 변동 뿐 만 아니라 혈관 수축, 이완에 매우 의존적인 것으로 알려져 있다¹⁷. 따라서

gentamicin이 혈관의 수축력 변동에 미치는 영향을 관찰하였다. 2 μM Phenylephrine(α₁-agonist)으로 수축시킨 혈관에 10, 30, 100 μg/ml gentamicin을 처치한 결과 혈관 이완 효과를 나타내지 못하였으나(Fig 5A), 70 mM KCl(voltage-dependent)로 수축시킨 혈관에서는 100, 300 μg/ml

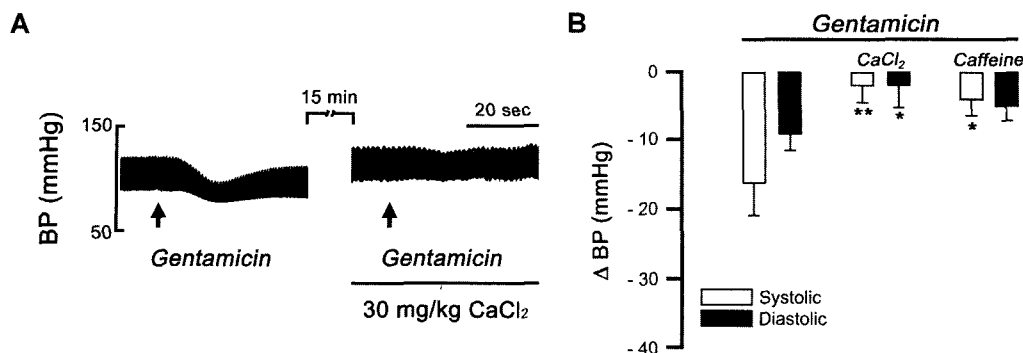


Fig 3. Effects of CaCl₂ or caffeine on the gentamicin-induced blood pressure lowering. Gentamicin(20 mg/kg) was injected after the pretreatment(2 min.) of CaCl₂(30 mg/kg) in the anesthetized rat. A: Typical tracings of the effects gentamicin on the blood pressure in the anesthetized rat. B : The data summary showed that the effects of gentamicin on blood pressure lowering in the pretreatment of CaCl₂ and caffeine. The data expressed means±SE. *P<0.05, **P<0.01 comparison between the 20mg/kg gentamicin.; n=5 each

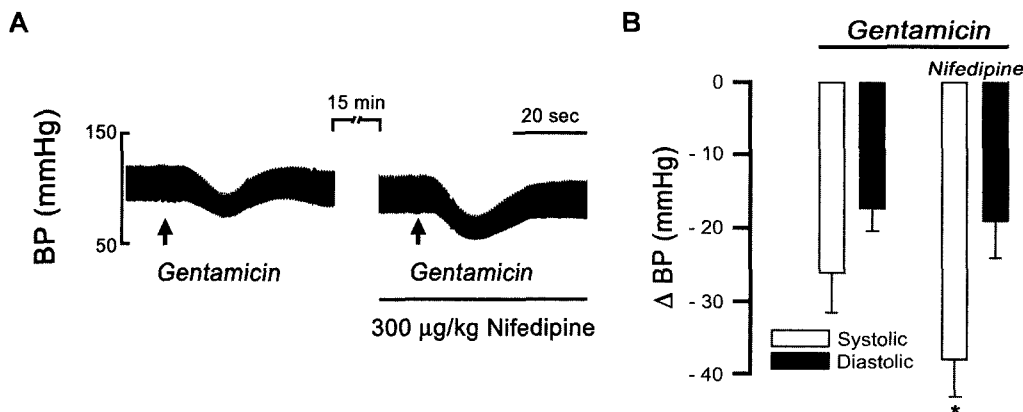


Fig 4. Effects of nifedipine on the gentamicin-induced blood pressure lowering. Gentamicin(20 mg/kg) was injected after the pretreatment(2 min.) of nifedipine(300 μg/kg) in the anesthetized rat.; n=6 each.

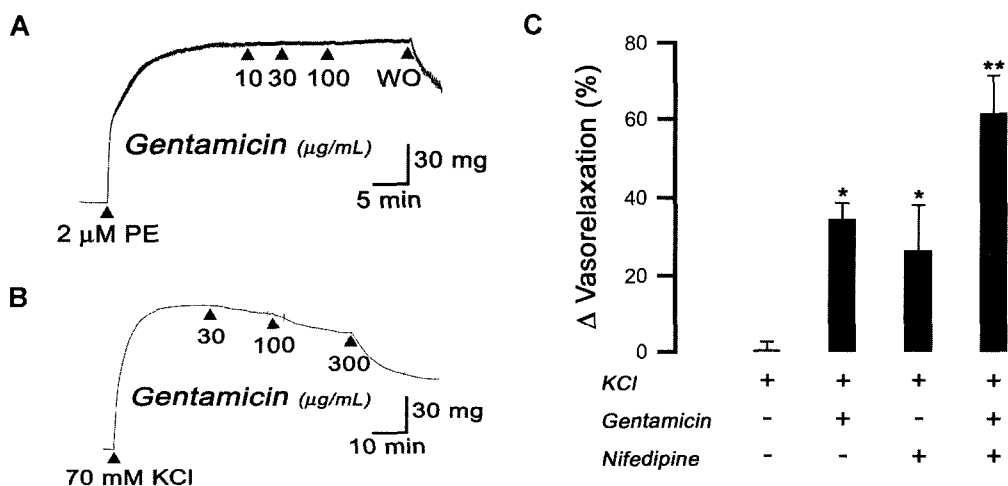


Fig 5. Effects of gentamicin on aortic rings. A: Typical tracings of the effects of gentamicin(10, 30, 100 μg/mL) on 2 μM phenylephrine(PE)-precontracted isolated rat aortic rings. B: Typical tracings of the effects of gentamicin(30, 100, 300 μg/mL) on 70 mM KCl-precontracted isolated rat aortic rings. C: The data summary(B) of vasorelaxation by gentamicin(300 μg/mL) on 70 mM KCl-precontracted aortic rings in the presence or absence of nifedipine(5 μM). *P<0.05, **P<0.01 comparison between the KCl-precontracted group.; n=5 each.

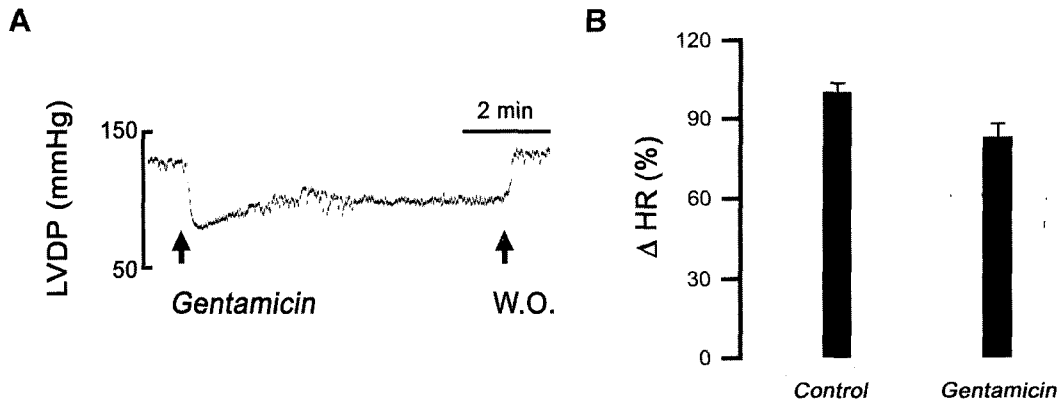


Fig 6. Effects of gentamicin on LVDP and heart rate. A: The time course of changes in left ventricular developed pressure(LVDP) and % decrease of heart rate(B) during the gentamicin treatment(30 mg/mL) in perfused rat heart. Hearts under went 20 min. of baseline perfusion, 10 min. of treated gentamicin and 20 min. of reperfusion(wash out; W.O.); n=5.

gentamicin에 의하여 이완 효과가 나타났으며(Fig 5B) 이러한 이완효과는 nifedipine과 혼합 투여에 의하여 더욱 강화되었다(Fig 5C). 또한 KCl 수축 혈관에서 고농도 gentamicin은 고농도 KCl에 의한 혈관 이완 효과는 혈관 내피제거에 의하여 억제되었다(자료 미제시).

Gentamicin이 심장의 좌심실압 및 심박수 변동에 미치는 영향

상기 혈관 실험 결과에서 gentamicin에 의한 혈압 하강효과가 수용체 자극에 의한 혈관 이완에 영향을 미치지 못하였다. 따라서 gentamicin이 심장에 직접적인 영향을 관찰하기 위하여 심근 수축력 및 혈압 변동을 관찰하였다. 심근 수축력을 좌심실압의 변동으로 측정 한 결과 30 µg/ml gentamicin은 좌심실압을 현저히 감소시켰으며 심박수도 감소되었다(Fig 6).

고 찰

Gentamicin의 투여는 신독성⁸, 귀독성 및 호흡기계 독성⁴ 등이 보고되어 있으나 심혈관계에서 혈압의 변동에 대해서는 구체적으로 보고되어 있지 않다. 특히 패혈증시에 일반적으로 혈압 하강이 나타남이 알려져^{27,40,42} 본 연구는 gentamicin이 혈압에 미치는 영향에 대해 관찰하였다. 마취 한 흰쥐에 gentamicin의 정맥내 투여는 농도 의존적으로 혈압을 하강시켰으며 특히 40 mg/kg의 농도에서 수축기 혈압 및 이완기 혈압을 현저히 감소시켰다(Fig 1). Gentamicin의 혈압 하강 효과는 혈중 Mg²⁺ 농도의 증가 및 Na⁺-Mg²⁺ 교환기 억제제로써 사용되는 imipramine 전처치에 의해 크게 변동되지 않았다. 동물과 인간에서 체내 Mg²⁺은 심혈관계 질환과 통계학적으로 상관관계^{21,35}가 있으며 저마그네슘혈증은 교감신경계 활성화로 고혈압을 일으킬 수 있고^{21,25}, 또한 Mg²⁺에 의한 혈관 이완은 막전압 의존성 및 수용체 경유 기전에 의한 세포내의 Ca²⁺ 조절과 밀접한 관련이 있음이 보

고^{3,23,26,29,39}되었으나 본 연구 결과에서 Mg²⁺의 전투여는 gentamicin의 혈압 하강 효과에 영향을 미치지 못하였다(Fig 2). 반면 혈중 Ca²⁺ 농도의 증가에 따라 gentamicin에 의한 혈압하강 효과는 현저히 억제되었고 Ca²⁺ 통로 차단제인 nifedipine의 전처치에 의해 혈압하강 효과는 더욱 크게 나타나 몇몇 연구자들의 보고에서 gentamicin은 심장근, 혈관근 및 근육세포의 L-type Ca²⁺ 통로를 차단함^{12,13,24}과 심근에서 stretch-activated Ca²⁺ channel 억제한다^{28,34}는 보고와 정맥내 gentamicin의 투여에 의한 혈압 하강의 결과와 일치하지 않았다.

평활근 수축은 수용체 경유 및 전압 의존성 Ca²⁺ 통로의 활성화에 의존적이다^{17,26}. norepinephrine(NE)와 같은 수용체 효현제에 의한 혈관 평활근 수축은 주로 수용체 자극 경로를 경유한 Ca²⁺ 통로의 개방에 의한 세포의 Ca²⁺의 세포내로의 유입, 세포내 저장소로부터의 Ca²⁺ 유리 및 비선택적 양이온 통로를 경유한 Ca²⁺ 유입(Ca²⁺ permeable non-selective cation channel)에 의한다¹⁸. 그리고 고농도 KCl에 의한 수축은 세포막 전위 의존성 Ca²⁺ 통로 개방에 의한 세포외 Ca²⁺ 유입에 의한다^{6,14}. 이 연구에서 수용체 자극에 의한 수축 혈관에서 gentamicin에 의하여 혈관의 이완 효과가 나타나지 않았으나 KCl에 의한 수축 혈관은 gentamicin에 의해 이완 효과를 나타냈으며 이러한 이완 효과는 nifedipine에 의해 더욱 강화됨으로써(Fig 5) 흰쥐 대동맥에서 고농도 gentamicin은 혈관 평활근을 이완시킬 수 있으며 혈관 이완 효과가 막전위 변동에 의한 Ca²⁺ 조절이외의 다른 작용기전이 있을 것으로 추측할 수 있었다.

혈압 변동은 크게 혈관의 이완과 수축, 심근의 수축력 변동 및 심박수 변동에 의해 이루어지는데 먼저 혈관 이완 기전으로 cyclic guanosine-3',5'-monophosphate(cGMP)를 경유한 protein kinase G(PKG) 활성화에 의한 세포내 Ca²⁺ 농도 감소, Ca²⁺-활성 K⁺ 통로 활성화, Ca²⁺ 통로 억제, 혈장막 Ca²⁺ 펌프 활성화, 근형질 세망내 Ca²⁺ 펌프 활성화, inositol triphosphate(IP3) 수용체 억제, IP₃ 합성 억제, 근수축계의

Ca²⁺ 감수성 감소 및 protein kinase C(PKC) 활성 감소 등이 알려져 있다⁵. 이와 같이 cGMP계를 경유한 다양한 기전 뿐 만 아니라 어떠한 물질은 상기 기전에 직접적인 영향으로 혈관을 이완시킨다. 본 연구에서 혈관 내피 제거는 고농도 gentamicin에 의한 혈관 이완을 억제하여 혈관내피에 의존적임을 알 수 있었다(자료 미제시). 그러나 이 연구는 혈압 변동을 중심으로 실험하여 gentamicin의 혈관이완 기전을 다양하게 측정하지 못한 바 세부적인 혈관 이완 기전은 더욱 연구되어야 할 것으로 생각된다.

심근의 수축력 및 심박수 변동 역시 혈압에 직접적으로 영향을 미치는 인자로서 전기 생리학적으로 활동전위 기간의 변동, 세포내 Ca²⁺, Na⁺ 및 K⁺의 변동은 매우 중요한 요소이다. Gentamicin이 K⁺ 통로를 개방하여 활동전위 기간을 단축시키며³¹ 관류심장 및 사람의 심장에서 aminoglycoside 계열의 약물이 심실 부정맥을 감소시킨다고 보고한 바 있다^{7,19,36}. 특히 심실 부정맥 감소에 Cl⁻ 통로의 개방과 L-type Ca²⁺ 통로가 중요한 역할을 하는 것으로 생각하였다^{10,38}. 본 연구의 in vitro상의 관류심장을 이용한 좌심실압을 측정된 실험에서 gentamicin은 수축기 혈압의 현저한 감소를 유발시켰으며 역시 심박수 감소 효과를 나타냈다(Fig 6). 이와 같은 결과에 의하면 gentamicin에 의한 혈압 하강 효과는 심근 수축력 억제, 혈관 평활근 이완 및 심박수 감소의 결과로 이들의 효과는 Ca²⁺ 조절과 관련될 수 있을 것으로 사료된다. 그러나 임상적으로 사용되는 gentamicin의 농도가 약 7-15 mg/kg임을 고려할 때 본 연구의 흰쥐의 혈압 하강에서 사용된 gentamicin농도는 비교적 높은 편이나 약물의 연용 및 과량 투여시 혈압하강의 부작용이 나타날 수 있는 결과로 생각된다.

일반적으로 패혈증시 혈압의 하강이 나타나는데^{27,40,42} 본 연구 결과로 미루어 gentamicin은 심혈관계에 작용하여 혈압 하강이 급격히 나타날 수 있으며 특히 혈중 Ca²⁺ 농도 감소에 의해서 더욱 현저히 나타날 수 있으므로 패혈증 등의 감염증에 gentamicin의 임상적용시 매우 유의해야 될 것으로 생각된다.

결론

Aminoglycoside 계열의 항생물질은 항균작용 외에 다양한 효과를 나타내는데 특히 혈관 평활근(streptomycin), 심근(gentamicin) 및 골격근(aminoglycosides)의 L-type Ca²⁺ 통로를 차단한다. 결과적으로 세포내 Ca²⁺의 유입 억제에 관여함으로써 심근의 수축력 감소(gentamicin, streptomycin)를 초래한다. 본 연구는 gentamicin이 혈압, 혈관이완 및 좌심실의 압력에 미치는 영향을 평가하고자 하였다.

Gentamicin은 농도 의존적으로 혈압 하강을 일으켰으며, MgSO₄ 또는 imipramine (Na⁺-Mg²⁺ exchange 억제제)의 전투여에 의해서 gentamicin에 의한 혈압하강은 억제되지 않았다. 그러나 verapamil 또는 nifedipine(L-type Ca²⁺ 통로 차단제)의 전투여에 의해 gentamicin에 의한 혈압 하강효과

는 더욱 강화되었고 CaCl₂의 전투여에 의해 현저히 차단되었으며 caffeine(Ca²⁺ 유리제)의 투여에 의해 차단되는 경향을 나타냈다. Gentamicin은 phenylephrine(α₁-효현제)으로 수축시킨 혈관에서 이완 효과를 나타내지는 못하였으나 고농도 gentamicin은 KCl로 수축시킨 혈관에 이완효과를 나타냈고 nifedipine의 혼합 투여에 의해 현저히 나타냈다. 관류심장의 좌심실압은 현저히 감소되었다.

이상의 결과를 종합하여 보면 gentamicin의 투여는 흰쥐의 혈압 하강을 일으키며 이는 Ca²⁺ 통로를 경유한 심실압의 변동 및 혈중 Ca²⁺ 농도가 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다.

감사의 글

본 논문은 2003년도 과학재단 젊은과학자연구활동지원원 구사업(R08-2003-000-10605-0)에 의해서 지원되었으며 지원에 감사드립니다.

참고 문헌

1. Aromolaran AS, Large WA. Comparison of the effects of divalent cations on the noradrenaline-evoked cation current in rabbit portal vein smooth muscle cells. *J Physiol* 1999; 1; 520(3): 771-782.
2. Belus A, White E. Effects of streptomycin sulphate on I(CaL), I(Kr) and I(Ks) in guinea-pig ventricular myocytes. *Eur J Pharmacol* 2002; 12: 445(3): 171-178.
3. Benham CD, Tsien RW. A novel receptor-operated Ca²⁺-permeable channel activated by ATP in smooth muscle. *Nature* 1987; 328: 275-278.
4. Canzoniero MT, Tagliatela M, Di Renzo G, Annunzato L. Gadolinium and neomycin block voltage-sensitive Ca²⁺ channels without interfering with the Na⁺-Ca²⁺ antiporter in brain nerve endings. *Eur J Pharmacol* 1993; 245: 97-103.
5. Carvajal JA, Germain AM, Huidobro-Toro JP, Weiner CP. Molecular mechanism of cGMP-mediated smooth muscle relaxation. *J Cell Physiol* 2000; 184(3): 409-420.
6. Cauvin C, Loutzenhiser R, Van Breemen C. Mechanism of calcium-antagonist induced vasodilation. *Annu Rev Pharmacol* 1983; 23: 373-396.
7. Dean JW, Lab MJ. Arrhythmia in heart failure: role of mechanically induced changes in electrophysiology. *Lancet* 1989; 1: 1309-1312.
8. Eisenberg JM, Koffer H, Glick HA, Connell ML, Loss LE, Talbot GH. What is the cost of nephrotoxicity associated with aminoglycosides. *Ann Intern Med* 1987; 107: 900-909.
9. Gannier F, White E, Lacampagne A, Garnier D, Le Guennec J-Y. Streptomycin reverses a large stretch-induced increase in [Ca²⁺]_i in isolated guinea-pig ventricular myocytes. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 1193-1198.
10. Hagiwara N, Matsuda H, Shoda M, Irisawa H. Stretch-activated anion currents of rabbit cardiac myocytes. *J Physiol* 1992; 456: 285-302.
11. Hamill OP, McBride DW. The pharmacology of mechanogated membrane ion channels. *Pharmacol Rev* 1996; 48: 231-

- 252.
12. Haws CM, Winegar BD, Lansman JB. Block of single L-type Ca^{2+} channels in skeletal fibres by aminoglycoside antibiotics. *J Gen Physiol* 1996; 107: 421-432.
 13. Hino N, Ochi R, Yanagisawa T. Inhibition of the slow inward current and time-dependent outward current of mammalian ventricular muscle by gentamycin. *Pfluegers Arch* 1982; 394: 243-249.
 14. Hudgins PM, Weiss GB. Differential effects of calcium removal upon vascular smooth muscle contraction induced by norepinephrine, histamine and potassium. *J Pharmacol Exp Ther* 1968; 159: 91-97.
 15. James MA, Jones JV. Ventricular arrhythmia in untreated newly presenting hypertensive patients compared with a matched normal population. *J Hypertens* 1989; 7: 409-415.
 16. Kannel WB, Dawber TR. Hypertensive cardiovascular disease: The Framingham heart study. In: Onesti G, Kim KE, Maya JH, editors. *Hypertension: mechanisms and management*. New York: Grune and Stratton, 1973: 93-114.
 17. Karaki H, Ozaki H, Hori M, Mitsui-Saito M, Amano K, Harada K, Miyamoto S, Nakazawa H, Won KJ, Sato K. Calcium movements, distribution, and functions in smooth muscle. *Pharmacol Rev* 1997; 49: 157-230.
 18. Kim JG, Kang HS, Kim JS. Magnesium-induced vasorelaxation and blood pressure lowerin in guinea pig. *Kor J Vet Publ Hlth* 2003; 27(2): 89-99.
 19. Lab MJ. Contraction-excitation feedback in myocardium. *Circ Res* 1982; 50: 757-766.
 20. Langton PD, Farley R, Everitt DE. Neomycin inhibits K^{+} -induced force and Ca^{2+} channel current in rat arterial smooth muscle. *Pflugers Arch* 1996; 433(1-2): 188-93.
 21. Laurant P, Dalle M, Berthelot A, Rayssiguier Y. Time-course of the change in blood pressure level in magnesium-deficient Wistar rats. *Br J Nutr* 1999; 82: 243-251.
 22. Mack MM, Zimanyi I, Pessah N. Discrimination of multiple binding sites for antagonists of the calcium release channel complex of skeletal and cardiac sarcoplasmic reticulum. *J Pharmacol Exp Thera* 1992; 262: 1028-1037.
 23. Matsunaga H, Ling BN, Eaton DC. Ca^{2+} -permeable channel associated with platelet-derived growth factor receptor in mesangial cells. *Am J Physiol* 1994; 267: C456-465.
 24. Miller A, and Langton PD. Streptomycin inhibition of myogenic tone, K^{+} -induced force and block of L-type calcium current in rat cerebral arteries. *J Physiol* 1998; 508: 793-800.
 25. Murasato Y, Harada Y, Ikeda M, Nakashima Y, Hayashida Y. Effect of magnesium deficiency on autonomic circulatory regulation in conscious rats. *Hypertension* 1999; 34: 247-252.
 26. Nakajima T, Hazama H, Hamada E, Wu SN, Igarashi K, Yamashita T, Seyama Y, Omata M, Kurachi Y. Endothelin-1 and vasopressin activate $Ca(2+)$ -permeable non-selective cation channels in aortic smooth muscle cells: mechanism of receptor-mediated Ca^{2+} influx. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28: 707-722.
 27. Nava E, Palmer RMJ, Moncada S. Role of nitric oxide in endotoxic shock: effects of L-NMA. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: S132-S134.
 28. Nazir SA, Dick DJ, Coen BA, Lab MJ. Anti-arrhythmic action of streptomycin in the ventricle of the isolated, Langendorff perfused guinea-pig heart. *J Physiol* 1995: 166, 489.
 29. Oh SS, Lee SW, Kang HS, Kim JS. Magnesium-induced vasorelaxation effects and blood pressure lowering. *Kor J Vet Res* 2003; 43(3): 373-382.
 30. Parsons TD, Obaid AL, Salzberg BM. Aminoglycoside antibiotics block voltage-dependent calcium channels in intact vertebrate nerve terminals. *J Gen Physiol* 1992; 99: 491-504.
 31. Pascarel C, Cazorla O, Brette F, Le Guennec J-Y. Can a specific blocker of mechano-sensitive channels be found? *Curr Top Pharmacol* 1997; 3: 229-238.
 32. Pascarel C, Cazorla O, Le Guennec J-Y, Orchard CH, White E. The effect of the venom of a Chilean tarantula *Phrixotrichus spatulatus* on isolated guinea-pig ventricular myocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; 147: 363-371.
 33. Ruegg UT, Wallnofer A, Weir S, Cauvin C. Receptor-operated calcium-permeable channels in vascular smooth muscle. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 6: S49-58.
 34. Salmon AH, Mays JL, Dalton GR, Jones JV, Levi AJ. Effect of streptomycin on wall stress induced arrhythmias in the working rat heart. *Cardiovasc Res* 1997; 34: 493-503.
 35. Sjogren A, Edvinsson L, Fallgren B. Magnesium deficiency in coronary artery disease and cardiac arrhythmias. *J Intern Med* 1989; 226: 213-222.
 36. Taggart P, Sutton P, Lab MJ. Interaction between ventricular loading and repolarisation: relevance to arrhythmogenesis. *Br Heart J* 1992; 67: 213-215.
 37. Takeuchi S, Wangemann P. Aminoglycoside antibiotics inhibit maxi- K^{+} channel in single isolated cochlear efferent nerve terminals. *Hearing Res* 1993; 67: 13-19.
 38. Tseng GN. Cell swelling increases membrane conductance of canine cardiac cells: evidence for a volume sensitive Cl channel. *Am J Physiol* 1992; 262: C1056-C1068.
 39. Van Renterghem C, Romey G, Lazdunski M. Vasopressin modulates the spontaneous electrical activity in aortic cells (line A7r5) by acting on three different types of ionic channels. *Proc Natl Acad Sci* 1988; 85: 9365-9369.
 40. van den Berg C, van Amsterdam JG, Bisschop A, Piet JJ, Wemer J, de Wildt DJ. Septic shock: no correlation between plasma levels of nitric oxide metabolites and hypotension or lethality. *Eur J Pharmacol* 1994; 270: 379-382.
 41. Winegar BD, Haws CM, Lansman JB. Subconductance block of single mechanosensitive ion channels in skeletal muscle fibres by aminoglycoside antibiotics. *J Gen Physiol* 1996; 107: 433-443.
 42. Wolkow PP. Involvement and dual effects of nitric oxide in septic shock. *Inflamm Res* 1998; 47: 152-166.