

기니픽에서 trazodone의 혈관 이완 및 혈압 하강 효과

김상진 · 강형섭 · 김진상*

전북대학교 생체안전성연구소
(2005년 10월 11일 접수)

Vasorelaxant and hypotensive effects of trazodone in Guinea pig

Shang-Jin Kim, Hyung-Sub Kang, Jin-Shang Kim*

Bio-Safety Research Institute, Chonbuk National University, Jeonju 561-756, Korea

(Accepted: October 11, 2005)

Abstract : We studied the effects of trazodone on arterial blood pressure in anesthetized guinea pigs, and on vascular responses in isolated thoracic aorta. Trazodone produced a concentration-dependent relaxation in phenylephrine-precontracted endothelium intact (+E) rings, but not in a KCl-precontracted aortic rings. These relaxant effects of trazodone on +E rings were significantly greater than those on denuded (-E) rings. The trazodone-induced relaxation was suppressed by glibenclamide and tetrabutylammonium, but not by N(G)-nitro-L-arginine (L-NNA), N(omega)-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME), methylene blue (MB), nifedipine, indomethacin, 2-nitro-4-carboxyphenyl-n,n-diphenylcarbamate (NCDC) and clotrimazole. In vivo, infusion of trazodone elicited a significant decrease in arterial blood pressure. Trazodone-induced blood pressure lowering was markedly inhibited by intravenous pretreatment of prazosin but not by pretreatment of saponin, L-NNA, L-NAME, MB, nifedipine, glibenclamide, clotrimazole and NCDC. In addition, trazodone produced an increase in twitch force of isolated papillary muscle and left ventricular pressure of perfused heart. These findings suggest that the endothelium-independent vasorelaxant effect of trazodone may be explained by activation of Ca^{2+} -activated and ATP-sensitive K^{+} channels, and the hypotensive effect of trazodone is not associated with cardiac contraction.

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

서 론

항우울제들은 중추 및 말초 신경계에서 noradrenalin (NA) 또는 다른 단가 아민의 재흡수를 억제함으로써 [3, 5, 10, 28] NA를 증가시켜 아드레날린성 신호 전달을 강화시킨다 [21]. Chlorophenylpiperazine 유도체의 하나인 trazodone(TZD)은 대표적인 2세대 항우울제로써 선택적으로 serotonin(5-HT)의 재흡수를 억제하는데 [3, 7] 5-HT 수용체 중 5-HT₂ 수용체에 강한 친화성이 있는 것으로 알려져 있다 [27]. 다른 항우울제에 비하여 비교적 항콜린성 작용 및 심장 독성이 약하다고 보고되어 있지만 [2], 최근 연구들에 의하면 TZD은 항우울증 치료 효

과 외에 여러 조직에서 부작용이 나타날 수 있는데, 특히 심혈관계에서 다양한 부작용을 나타낼 수 있다. 즉, 흰쥐 및 개 관상동맥 혈류량 증가 [7, 15], 마취 개에서 심박수 감소에 의한 대동맥 혈류량 감소 [15], 서맥 [1, 29], 심실 빈맥 및 QT파 연장 [23], 저혈압 [29] 등이 보고되어 있다. 이와 같이 TZD는 심혈관계에 대해 상반되고 다양한 효과를 나타낼 수 있는데 이러한 효과 중 혈류량 감소는 α -adrenoceptor(α -AR) 차단 효과에 의한 것이며 [15], 저혈압의 원인은 접합전 α_2 -AR-수용체나 5-HT 수용체 자극에 의한 hypothalamus의 활성화에 의한다고 하였다 [29]. 최근 본 저자 등의 흰쥐에서 TZD에 의한 혈관 이완 효과 및 혈압 하강 효과는 혈관 내피세

이 논문은 2005년도 전북대학교 생체안전성연구소 학술연구비의 일부지원으로 이루어졌음

*Corresponding author: Jin-shang Kim

College of Veterinary Medicine, Chonbuk National University, Jeonju 561-756

[Tel: +82-63-270-2554, Fax: +82-63-270-3780, E-mail: kimjs@chonbuk.ac.kr]

포 의존적 nitric oxide(NO)-cyclic guanosine 3',5'-monophosphate(cGMP)계 활성화, Ca^{2+} -활성 K^+ 통로 활성화 또는 전압 의존성 통로를 통한 Ca^{2+} 유입 억제에 의한다는 보고 이외에는 [21] 혈관 이완 효과 및 혈압 하강 효과와의 관계에 대해서는 보고된 바 없다. 단지 흰쥐 정관에서 접합전 α -AR 길항 작용이 있음이 보고되었으며 [8], 토끼 전립선 평활근에서 NE 수축이 TZD에 의하여 억제되고 [34], 사람과 토끼에서 해면체내 TZD 주입 또는 투여에 의하여 발기되는데 [4, 34] 이는 국소적 α -AR [4, 11] 또는 α_1 -AR [34] 차단 효과 때문이며 TZD이 발기 부전에 효과적이라고 하였다 [22]. TZD에 의한 α_1 -AR 길항 효과 또는 혈관 평활근 이완 작용에 의해 발기부전 치료제로 응용되고 있으나 부작용으로 나타날 수 있는 심맥관계에 대한 연구 보고가 없을 뿐만 아니라 기니픽 대동맥에서 TZD의 혈관 이완 작용은 이전 흰쥐에서의 혈관 이완 작용에 대한 보고와 [21] 상이한 결과를 얻어 보고하는 바이다.

재료 및 방법

혈관 적출, 수축력 측정과 혈관 내피 제거

1) 혈관 적출 및 수축력 측정

숫컷 기니픽(380~500 g, 전북대학교 생체안전성연구소)을 두부 타격 후 방혈시킨 후 흉부 대동맥을 적출하여 25°C의 산소 포화 영양액(133.0 mM NaCl, 5.0 mM KCl, 2.5 mM $CaCl_2$, 1.2 mM $MgSO_4$, 1.0 mM KH_2PO_4 , 11.0 mM glucose 및 12.0 mM $NaHCO_3$ 과 95% O_2 :5% CO_2 , pH 7.3~7.4)으로 혈액을 제거한 다음 실체 현미경 하에서 지방 및 결합조직 등을 제거하고 대동맥을 절단하였다. 길이 약 2-3 mm로 절단된 한 개의 혈관 고리를 상기 영양액이 계속적(36°C, 4±0.5 ml/min)으로 관류되는 tissue chamber내 직경 50 μ m 고정핀에 고정하고 다른 한쪽은 직경 25 μ m 은선에 연결된 고리에 연결한 후 장력 변환기(Model 400A; Cambridge, USA)에 연결하였다. 연결 후 200~250 μ g의 장력(정지 장력)을 준 후 안정되면 등장성 40 mM KCl의 영양액을 20~30 분간 1~2 회 관류시켜 장력을 안정시켰다. 이 장력의 변동은 기록계(Model 3400; Gould, USA)를 이용하여 기록하였다.

2) 혈관 내피 제거

40 mM KCl 또는 phenylephrine(PE)을 투여하여 혈관을 수축시키고 수축력이 일정해지면 TZD을 투여하여 그 이완 효과를 관찰하였다. TZD의 혈관 이완 효과에 미치는 각종 약물들은 30분~1시간 동안 전 처치하였다. TZD의 이완 효과는 혈관을 수축시키는 PE의 농도에 영향을 받을 수 있기 때문에 각종 약물들의 전 처치 시에

도 수축력의 크기에 관계없이 같은 농도의 PE으로 수축시켰다. 혈관내피는 정지 장력이 유지된 상태에서 saponin(0.15 mg/ml)을 영양액에 녹여 12~15분간 관류시켜 제거하였다. 내피 존재 유무는 0.5 μ M의 acetylcholine을 투여하여 이완 여부로 확인하였다. 내피 제거 후 TZD에 의한 혈관 이완 효과에 미치는 각종 약물들은 30~60분 동안 전 처치하였다.

마취 기니픽에서 혈압 측정

기니픽을 urethan 또는 phentobarbital sodium으로 마취시킨 후 체온 유지를 위해 가온 고정대에 고정하고 약 20분 동안 안정시켰다. 기도 유지를 위해 기관 튜브를 삽입하여 고정하고 호흡기로 호흡을 유지하였다. 혈관내 약물을 투여하기 위해 왼쪽 경정맥에 cannula를 삽입하여 고정하였고, 혈압을 측정하기 위해 대퇴동맥에 cannula를 삽입하여 고정하고 생리 기록계를 장착하였다. 동맥과 정맥에 삽입한 cannula에는 heparin(50 IU/ml)이 포함된 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 각종 약물을 투여한 후 일정시간(약 20~30 분) 경과하여 혈압이 안정되면 TZD을 투여하여 혈압 반응을 비교 관찰하였다. 생체내에서 TZD의 혈압 하강 효과에 대한 혈관 내피세포의 영향을 관찰하기 위하여 saponin을 투여하여 내피를 제거하였다. 내피 존재 유무는 혈압 실험 후 혈관을 적출하여 상기 방법에 준하여 대동맥에서 acetylcholine의 이완반응 여부를 관찰하여 판정하였다.

심근 수축력과 좌심실압 측정

1) 유두근의 적출 및 수축력 측정

기니픽을 두부타격으로 치사시킨 후 경동맥을 절제하여 방혈시켰다. 개흉하여 심장을 적출한 뒤 약 34~35°C로 가온되고 산소(97% O_2 와 3% CO_2)로 포화된 Tyrode 용액에 넣어 심장내의 혈액을 제거하였다. 심장을 실체 현미경 하에서 sylgard가 바닥에 처리된 접시에 심장을 미세한 핀으로 고정하고 우측 심실을 절개하여 직경이 약 0.5~1 mm, 길이가 약 4~5 mm의 유두근을 적출하여 심실근으로부터 원위부 cordae tendae 부위에 직경 25 μ m 은선을 연결하고 tissue chamber내에 넣었다. 유두근 근위부를 고정핀을 이용하여 고정하고 원위부에 연결된 은선은 장력 변환기에 연결하여 수축력을 측정하였다. 이때 관류되는 Tyrode 용액의 조성은 137 mM NaCl, 5.4 mM KCl, 1.05 mM $MgCl_2$, 0.45 mM NaH_2PO_4 , 11.9 mM

NaHCO₃, 1.8 mM CaCl₂ 및 5 mM glucose이며, pH는 7.3~7.4, 온도는 35~36°C, 97% O₂와 3%CO₂ 그리고 관류속도는 5±0.5 ml/min으로 하였다.

2) 관류심장에서 좌심실압 측정

심장을 적출하여 4°C 산소 영양액(120 mM NaCl, 3 mM KCl, 1.25 mM CaCl₂, 2 mM MgCl₂, 1.2 mM KH₂PO₄, 10 mM glucose, 12 mM NaHCO₃ 및 10 mM HEPES, 95% O₂: 5% CO₂, pH 7.3)으로 혈액을 제거하고 영양액이 관류되고 있는 관류 장치(Langendorff open system)에 심장 대동맥을 연결하여 고정하였다. 고정 후 좌심실내에 압력 센서를 삽입하고 35~36°C 상기 영양액을 7±0.5 ml/min 속도로 30분간 관류시켜 안정시키고, 생리기록기를 이용하여 좌심실압을 측정하였다.

사용 약물 및 통계처리

Acetylcholine, clotrimazole, glibenclamide, heparin, indomethacin, L-NG-nitro-arginine methyl ester(L-NAME), L-NG-nitro-arginine(L-NNA), methylene blue, nifedipine, 2-nitro-4-carboxyphenyl-n,n-diphenylcarbamate(NCDC), phenylephrine, saponin, tetrabutylammonium(TBA) 및 trazodone은 Sigma Chemical Co.(USA)로부터 구입하여 사용하였다. 실험성적은 means±SE로 나타냈고, 유의성 검정은 Student's *t*-test에 의해 실시하였다.

결 과

고농도 KCl과 PE에 의한 수축 혈관에서 TZD의 이완 효과

혈관 내피가 존재하는 혈관을 40 mM KCl로 수축시킨 후 0.1, 0.3, 1.0, 3.0 및 10 μM TZD을 투여한 결과 혈관 이완 효과가 관찰되지 않았다. 그러나 PE으로 수축시킨 혈관 내피가 존재 혈관에 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1.0 및 3.0 μM의 TZD을 처치한 결과 농도 의존적으로 3.0 ± 0.8, 8.7 ± 2.3, 20.3 ± 6.2, 43.2 ± 4.5, 63.2 ± 6.5 및 99.8 ± 12.8 mg을 이완시켰다(Fig. 1).

혈관 내피, nitric oxide synthase(NOS) 억제제 및 guanylate cyclase(GC) 억제제가 TZD의 혈관 이완 효과에 미치는 영향

혈관 내피가 존재하는 혈관을 2~4 μM PE으로 수축시킨 후 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1.0 및 3.0 μM의 TZD을 처치한 결과 농도 의존적으로 이완되었다. 동일 조직에서 TZD을 제거하고 기초 장력이 회복된 후 saponin으로 내피를 제거한 다음 동일 농도의 TZD을 투여한 결과 내피가 존재한 상태에서와 유사하게 농도 의존적으로 이

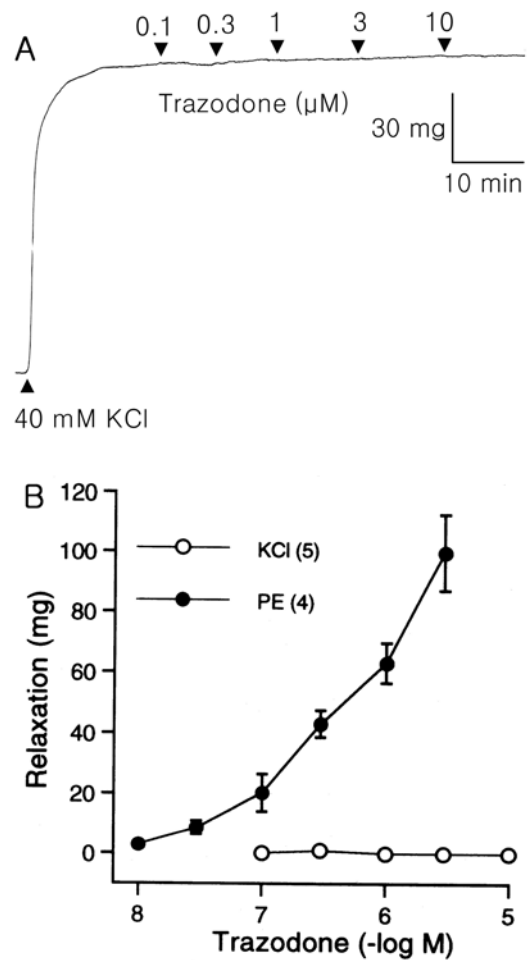


Fig. 1. Effects of trazodone (TZD) on phenylephrine (PE)- or 40 mM KCl-precontracted aortic rings with endothelium (+E). Typical tracing of the concentration-dependent effect of TZD on KCl-precontracted rings (A). Graph showing the relaxant effect of TZD on PE- or KCl-precontracted rings (B). Each point represents mean ± SE expressed as tension (mg) of TZD-induced relaxation. Numbers in parentheses indicate number of experiments.

완되었다(Fig. 2). TZD 농도 의존적 이완 효과를 나타낸 혈관 내피 존재 혈관에 NOS 억제제인 100 μM L-NAME와 10 μM L-NNA 또는 GC 억제제인 10 μM MB를 포함하는 영양액을 일정 시간 동안 관류시켰다. PE로 수축시킨 후 상기와 같은 농도의 TZD을 처치한 결과 상기와 유사한 혈관 이완 효과를 보여 상기 억제제들에 의하여 TZD의 혈관 이완 효과가 억제되지 않았다(Fig. 2).

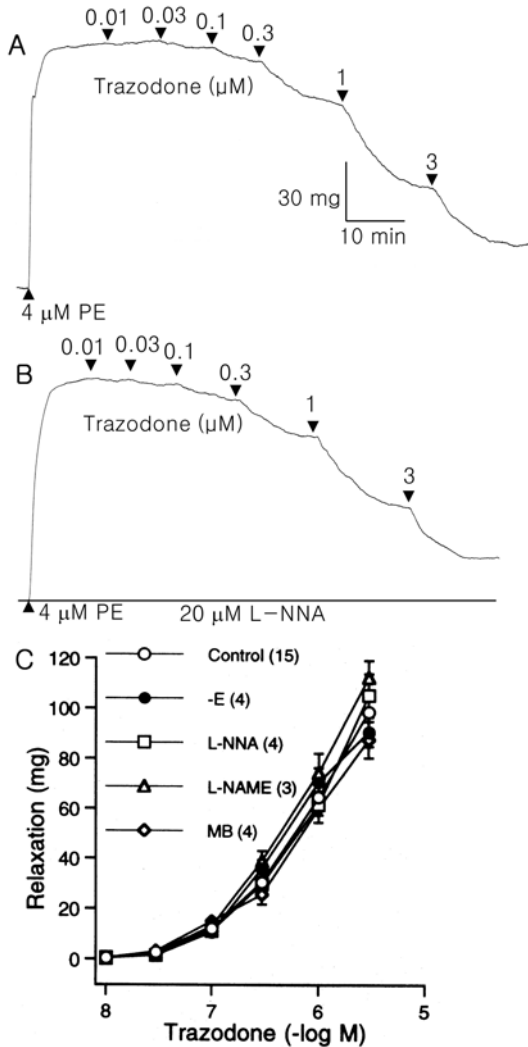


Fig. 2. The relaxant effect of trazodone (TZD) on phenylephrine-precontracted aortic rings with (control, +E) or without (-E) endothelium, and effects of NOS inhibitors and guanylate cyclase inhibitor on the TZD-induced relaxation in +E rings. Endothelium was denuded by adding saponin to the perfusing medium. Typical tracings of the relaxant effect of TZD in the absence (A) and the presence (B) of 10 μM L-NNA. The data summary shows TZD's concentration-dependent relaxation in the presence of 100 μM L-NAME, 10 μM L-NNA and 20 μM methylene blue (MB) in +E rings.

Ca²⁺ 통로 차단제, cyclooxygenase 억제제 및 phospholipase C(PLC) 억제제가 TZD의 혈관 이완 효과에 미치는 영향

TZD 농도 의존적 이완 효과를 나타낸 혈관 내피 존재 혈관에 Ca²⁺ 통로 억제제인 0.5 μM nifedipine(NP),

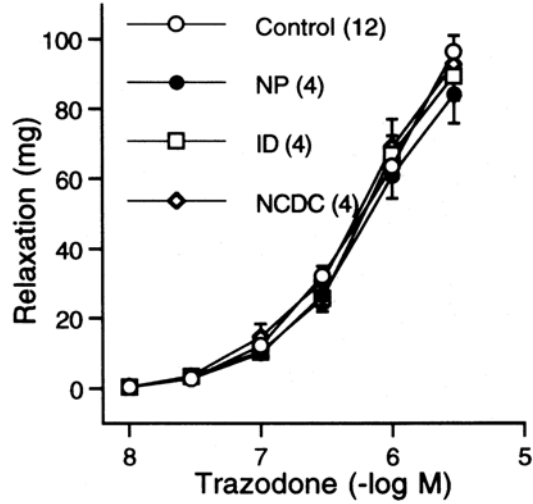


Fig. 3. Effects of 0.5 μM nifedipine (NP), 10 μM indomethacin (ID) and 30 μM NCDC on the trazodone (TZD)-induced relaxation in phenylephrine (PE)-precontracted +E rings.

cyclooxygenase 억제제인 10 μM indomethacin(ID) 또는 PLC 억제제인 30 μM NCDC 포함하는 영양액을 일정 시간 동안 관류시켰다. 이어서 PE로 수축시킨 후 상기와 같은 농도의 TZD를 처치한 결과 상기와 유사한 혈관 이완 효과를 보여 상기 차단제 및 억제제들에 의하여 TZD의 혈관 이완 효과가 억제되지 않았다(Fig. 3).

K⁺ 통로 차단제가 TZD의 혈관 이완효과에 미치는 영향

내피가 존재하는 혈관에서 TZD는 농도에 따라 0.5 ± 0.2, 3.0 ± 0.5, 13.0 ± 1.6, 31.2 ± 2.3, 64.1 ± 1.8 및 95.2 ± 3.4 mg을 이완시켰고, Ca²⁺-활성 K⁺ 통로 억제제인 1 mM TBA 전처리 후 TZD는 0.1 ± 0.1, 0.5 ± 0.8, 2.7 ± 0.6, 13.4 ± 2.1, 27.3 ± 4.8 및 37.3 ± 5.3 mg을 이완시켜 유의성 있게 억제되었다. 또한 ATP-선택적 K⁺ 통로 억제제인 100 μM glibenclamide(GBC) 전처리 후 TZD는 0.1 ± 0.1, 0.8 ± 0.5, 4.8 ± 0.7, 20.0 ± 2.2, 39.2 ± 4.9 및 49.7 ± 6.2 mg을 이완시켜 유의성 있게 억제되었다. 그러나 또 다른 Ca²⁺-활성 K⁺ 통로 억제제인 5 μM clotrimazole(CTM)에 의해서는 TZD의 혈관 이완 효과가 억제되지 않았다(Fig. 4).

각종 약물이 TZD의 혈압 하강 효과에 미치는 영향

마취한 기니픽에서 TZD (0.5 mg/kg i.v.)에 의하여 평균 혈압(MAP, mmHg)이 하강되었고 이 하강효과가

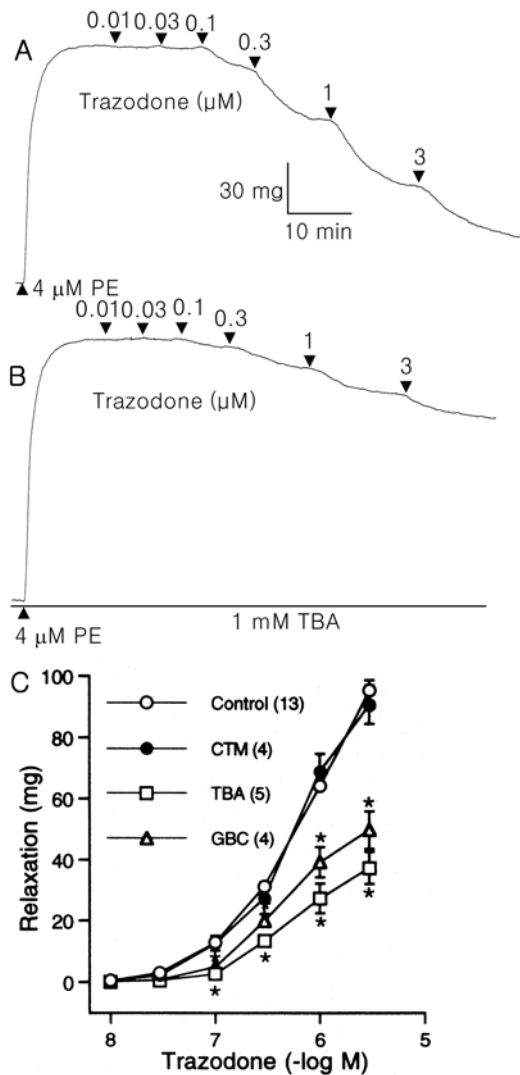


Fig. 4. Effects of K^+ channel blockers on the trazodone (TZD)-induced relaxation in PE-precontracted +E rings. Typical tracings of the relaxant effect of TZD in the absence (A) and the presence (B) of 1 mM TBA. (C) The data summary shows TZD's concentration-dependent relaxation in the presence of TBA, 100 μ M glibenclamide (GBC) and 5 μ M clotrimazole (CTM). * $p < 0.01$ vs. control.

prazosin (0.2 mg/kg, i.v.)에 의하여 유의성 있게 억제 되었다. 그러나 saponin (SP, 3 mg/kg), L-NNA (3 mg/kg), L-NAME (5 mg/kg), MB (8 mg/kg), TBA (1 mg/kg), GBC (5 mg/kg), CTM (0.5 mg/kg), NP (0.15 mg/kg) 및 NCDC (3 mg/kg) 전처리에 의해서는 억제되지 않았다(Fig. 5).

TZD가 적출 심근 수축력과 좌심실압에 미치는 영향

상기 결과에 의하면 TZD는 혈관 이완과 혈압 하강 작용 기전은 다르다. 따라서 심장에 대한 TZD의 효과를 관찰하였다. 그러나 TZD는 분리 심근에서 수축력을 증가시켰고 관류심장에서 좌심실 압력을 증가시켰다 (Fig. 6).

고 찰

혈압은 교감 신경 활성을 통한 심장의 β -아드레날린성 반응 [24]과 혈관의 α -아드레날린성 반응 [13]에 의해 상승하며 혈관의 β -아드레날린성 반응과 심장의 콜린성 반응에 의해 하강한다. 따라서 TZD의 저혈압 보고 [15, 16, 29]를 고려하면 직접적인 TZD의 신경계, 심장 및 혈관에 대한 작용으로 혈압 하강 효과가 있을 것으로 추측된다. 혈압 하강에 주요 요인인 혈관 이완 기전으로 cGMP를 경유한 PKG 활성화에 의한 세포내 Ca^{2+} 농도 감소, Ca^{2+} -활성 K^+ 통로 활성화, Ca^{2+} 통로 억제, 혈장막 Ca^{2+} 펌프 활성화, SR내 Ca^{2+} 펌프 활성화, inositol triphosphate(IP_3) 수용체 억제, IP_3 합성 억제, 근수축계의 Ca^{2+} 감수성 감소 및 PKC 활성화 감소 등을 들 수 있다 [9]. 이와 같이 cGMP계를 경유한 다양한 기전 뿐 만 아니라 어떤 약물은 상기 기전에 직접적인 영향으로 혈관을 이완시킨다 [9]. 이 연구 결과에서 TZD에 의한 혈관 이완 반응이 KCl 수축 혈관에서는 나타나지 않은 반면에 PE에 의한 수축 혈관에서는 농도 의존적으로 나타났다. 고농도 KCl에 의한 수축은 세포막 전위 의존성 Ca^{2+} 통로 개방에 의한 세포의 Ca^{2+} 유입의 결과이며 [19] 수용체 효현제에 의한 혈관 평활근 수축은 주로 수용체 자극 경로를 경유한 Ca^{2+} 통로의 개방에 의한 세포의 Ca^{2+} 의 세포내로의 유입, 세포내 저장소로부터의 Ca^{2+} 유리 [32] 및 비선택적 양이온 통로를 경유한 Ca^{2+} 유입(Ca^{2+} permeable non-selective cation channel) 결과이기 때문에 [20, 25] TZD에 의한 혈관 이완은 주로 수용체 경유 이온 조절계와 관련된 수 있음을 의미한다.

혈관 내피 세포가 존재한 경우 수용체를 경유한 혈관 이완 인자인 NO 유리는 물론 평활근에서 NO는 직접적으로 cGMP를 증가시키기 때문에 많은 혈관 이완 및 수축 기전 연구에서 혈관 내피 세포의 유무 및 NOS 억제 및 활성 상태는 매우 중요하다. 혈관 내피 유래성 이완 인자(endothelium-derived relaxing factor; EDRF)가 항우울제의 혈관 이완 작용과 관련될 수 있다. 즉, 항우울제 중 하나인 desipramine의 저혈압 효과에 대해 NO가 관여한다는 보고에 따르면 [26] NOS계가 항우울제의 혈관 이완 기전에 관련될 수 있다. 또한 혈관 내피 세포

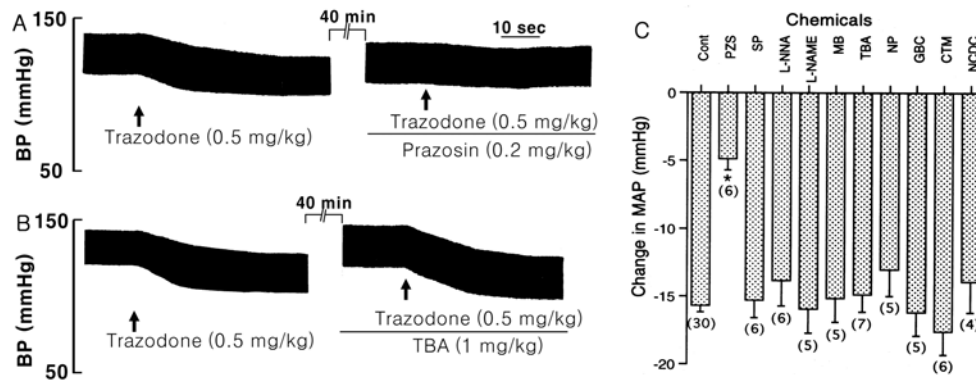


Fig. 5. Typical tracing of trazodone (TZD)-induced blood pressure lowering in the presence of prazosin (PZS, A) or TBA (B) and the data summary (C) of the effect of PZS (0.2 mg/kg), saponin (SP 3 mg/kg), L-NNA (3 mg/kg), L-NAME (5 mg/kg), MB (8 mg/kg), TBA (1 mg/kg), GBC (5 mg/kg), CTM (0.5 mg/kg), NP (0.15 mg/kg) and NCDC (3 mg/kg, i.v.) on TZD (Cont, 0.5 mg/kg)-induced decrease in blood pressure. Chemicals were treated 20-40 minutes before the treatment of TZD. Each bar represents means \pm SE expressed as mmHg of decrements of mean arterial blood pressure (MAP). * $p < 0.001$ vs. control.

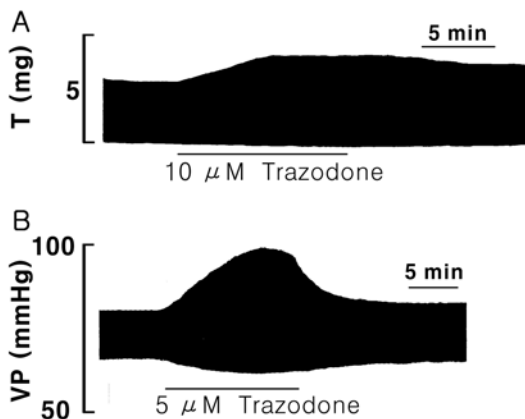


Fig. 6. Effects of trazodone (TZD) on contractility (A) and ventricular pressure (VP, B) in guinea pig papillary muscle and perfused heart.

및 혈관 평활근에서의 cGMP 활성화에 의한 세포내 Ca^{2+} 감소와 평활근 수축 구조의 Ca^{2+} 에 대한 감응도 감소는 주요 혈관 요인이다 [9]. 따라서 이 연구에서 TZD의 혈관 수축 억제 효과 및 이완 효과가 1차적으로 혈관 내피 세포와 관련이 있는지를 알아보기 위하여 내피 제거, NOS 및 GC 억제제 존재하에서 실험하였다. TZD의 혈관 이완 효과가 saponin에 의한 혈관 내피 세포 제거로 억제되지 않았을 뿐 아니라 NOS 억제제 및 GC 억제제에 의해서도 억제되지 않았다. 또한 마취 동물에서 TZD에 의한 혈압 하강 효과 역시 혈관 내피 제거, NOS 억

제제 및 GC 억제제에 의하여 억제되지 않았다. 이와 같은 결과에 의하면 TZD에 의한 혈관 이완 효과 및 혈압 하강 작용은 내피세포 의존적 NO/cGMP를 경유하지 않음을 알 수 있다. 이와는 다르게 흰쥐에서는 TZD에 의한 혈관 이완 효과 및 혈압 하강 효과는 혈관 내피 세포 의존적 NO/cGMP계 활성화에 의한 것임을 최근 본 저자 등은 보고하였다 [21]. 또 하나의 혈관 이완 및 수축 기전에 관련된 내인성 물질로서 cyclooxygenase에 의해 생성되는 prostacyclin과 thromboxane을 들 수 있는데 [17] cyclooxygenase system과의 관계를 확인해 보고자 indomethacin을 전처리 하였으나 TZD의 혈관 이완 효과에는 영향을 미치지 못하여 TZD는 prostacyclin의 생성에 관여하지 않는 것으로 생각된다.

세포내 Ca^{2+} 감소 기전으로 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 있고 [9] K^+ 통로 활성화로 혈관을 이완시킬 수 있다. 이 연구에서 Ca^{2+} -활성 K^+ 통로 억제제인 TBA와 ATP-선택적 K^+ 통로 억제제인 glibenclamide에 의해서 TZD의 혈관 이완 억제되어 Ca^{2+} -활성 또는 ATP-선택적 K^+ 통로 활성을 통한 저분극으로 전압 의존성 Ca^{2+} 통로를 통한 Ca^{2+} 의 유입 억제에 의한 결과일 수 있음을 추측할 수 있다. 그러나 또 다른(BK_{Ca})인 clotrimazole에 의하여 TZD의 혈관 이완 효과는 억제되지 않았다. Ca^{2+} -활성 K^+ 통로 superfamily는 small-conductance (SK_{Ca}), intermediate-conductance (IK_{Ca})와 large-conductance (BK_{Ca}) Ca^{2+} -활성 K^+ 통로를 포함하는 데 clotrimazole은 SK_{Ca}/IK_{Ca} 에 선택적인 반면, TBA는 BK_{Ca} 에 더 작용을 잘하는 보다

더 광범위한 비선택적인 Ca^{2+} -활성 K^+ 통로 억제제이다 [12, 31]. 따라서 TZD의 혈관 이완 효과가 SK_{Ca}/IK_{Ca} 보다는 BK_{Ca} 를 경유할 가능성은 있지만 이 연구만으로는 결론내릴 수 없고 추후 연구가 필요할 것이다. 혈관에서와는 다르게 모든 K^+ 통로 억제제가 TZD에 의한 혈압 하강 효과에 영향을 미치지 못했다. 이와 같은 결과에 의하면 TZD는 직접적으로 K^+ 통로를 억제하여 혈관을 이완시킬 수는 있으나 이와 같은 작용이 혈압 하강에 영향을 주지는 않는 것 같다. 평활근 수축은 수용체 경유 및 전압 의존성 Ca^{2+} 통로의 활성화에 의하고 [20, 33], 막 전위 의존성 Ca^{2+} 통로 봉쇄제인 nifedipine과 verapamil은 혈관 평활근 활성을 억제하는데 [18] Ca^{2+} 통로 활성 억제로 혈관이 이완되어 혈압이 하강 될 수 있다 [30]. 따라서 직접적으로 TZD가 Ca^{2+} 통로를 억제하여 혈관을 이완시킬 가능성도 있다. 그러나 이 결과에서 전압 의존성 Ca^{2+} 통로 억제제인 nifedipine에 의하여 TZD의 혈관 이완 효과와 혈압 하강 효과가 억제되지 않았다.

NE와 같은 수용체 자극에 의한 혈관수축은 α_1 -AR 자극으로 세포막의 PLC가 활성화되어 phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate(PIP_2)가 가수분해됨으로써 두 종류의 2차 전달체인 IP_3 와 diacylglycerol(DAG)이 형성되어 [6], IP_3 에 의한 세포내 Ca^{2+} 유리 및 DAG에 의한 PKC의 활성화로 야기된다. 따라서 TZD에 의한 혈관 이완은 cGMP 경유 PLC 억제가 아닌 직접적인 α_1 -AR 신호 전달체인 PLC 억제 또는 IP_3 와 DAG 생성 억제에 의한 결과일 수 있다. 그러나 이 연구에서 PLC 억제제인 NCDC에 의하여 TZD에 의한 혈관 이완 효과가 억제되지 않았고 혈압 하강 효과 역시 NCDC에 의하여 억제되지 않았다. 따라서 TZD이 α_1 -AR 수용체 자극 신호전달 경로를 억제하여 혈관을 이완시킬 가능성은 없는 것으로 사료된다. 이전 보고에 의하면 심장 및 기타 조직에서 TZD는 α -AR 길항작용이 있다고 하였다 [4, 8, 11, 15, 16, 22, 34]. 혈관 α_1 -AR의 자극은 혈압 상승을 유발하므로 α_1 -AR의 봉쇄는 내인성 catecholamines에 의한 혈관 수축이 억제되어 동맥 및 정맥이 확장되고 혈압 하강과 말초 저항 감소가 나타난다 [14]. 이 연구에서는 TZD에 의한 혈압 하강이 α -AR의 봉쇄에 의하여 차단됨으로써 TZD의 혈압 하강 효과는 α -AR 봉쇄 작용에 의하여 나타남을 알 수 있다. 실험 방법상 혈관에서 α -AR 차단제의 효과를 검토할 수 없었으나 TZD는 중추적 또는 말초적 α -AR 봉쇄 작용으로 혈관을 이완시키고 혈압을 하강시킬 수 있을 것으로 추측된다.

상기한 이전의 보고들과 이 연구 결과를 종합하면 TZD는 혈관을 이완시키고 심장 및 기타 조직에서 α -AR 길항작용을 가지고 있기 때문에 혈압을 하강시킬 수 있다. 그러나 TZD의 혈관 이완과 혈압 하강 효과와는 대

조적 반응으로 분리 심근과 분리 심장에서 심근의 수축력과 좌심실압을 증가시켰다. 따라서 TZD는 혈관을 이완시키고 혈압을 하강시킬 수 있으나 심장에 대한 작용으로 혈압을 하강시키지는 않는다.

결론

기니픽 적출 대동맥, 심장, 심근 및 마취 동물에서 항우울제인 TZD의 효과는 다음과 같았다. TZD는 40mM KCl로 수축시킨 내피 세포 존재 혈관에서 이완 효과를 나타내지 못했으나 PE으로 수축시킨 혈관에서는 농도 의존적으로 이완시켰다. 이 이완 효과가 내피 제거, NOS 억제제인 L-NNA와 L-NAME, GC 억제제인 MB, Ca^{2+} 통로 차단제인 nifedipine, cyclooxygenase 억제제인 indomethacin, PLC 억제제인 NCDC와 Ca^{2+} -활성 K^+ 통로 차단제인 clotrimazole에 의하여 억제되지 않았으나, 또 다른 Ca^{2+} -활성 K^+ 통로 차단제인 TBA와 ATP-선택적 K^+ 통로 차단제인 glibenclamide에 의하여 억제되었다. 또한 TZD에 의한 혈압 하강 효과가 내피 제거, L-NNA, L-NAME, MB, TBA, nifedipine, glibenclamide, clotrimazole 및 NCDC에 의하여 억제되지 않았으나 α -AR 길항제인 prazosin에 의하여 억제되었다. 추가적으로 분리 심근과 심장에서 심근 수축력과 좌심실압을 증가시켰다. 이상의 연구 결과에 따르면 기니픽에서 TZD에 의한 혈관 이완 효과 및 혈압 하강 효과는 혈관 내피세포 및 NO/cGMP에 비의존적이며, K^+ 통로를 억제하여 혈관을 이완시키고 α -AR를 봉쇄하여 혈압을 하강시킬 수 있다. 또한 TZD의 혈압 하강 효과는 혈관 이완 작용이 관여할 수 있으나 심근 수축 작용과 무관한 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Alhaider AA. Anticholinergic, antihistaminic and cardiovascular effects of two new congeners of quipazine and trazodone. *Arzneimittelforschun.* 1993, **43**, 1141-1144.
2. Al-Yassiri MM, Ankier SI, Bridges PK. Trazodone-a new antidepressant. *Life Sci* 1981, **28**, 2449-2458.
3. Asberg C, Eriksson B, Marensson B, Traskman-Bendz L, Wagner A. Therapeutic effects of serotonin uptake inhibitors in depression. *J Clin Psychiat* 1987, **47**, 23-35.
4. Azadzi KM, Payton T, Krane RJ, Goldstein I. Effects of intracavernosal trazodone hydrochloride: animal and human studies. *J Urol* 1990, **144**, 1277-

- 1282.
5. **Bassett JR, Cairncross KD, Hackett NB, Story M.** Studies on the peripheral pharmacology of fenazoxine, a potential antidepressant drug. *Br J Pharmacol* 1969, **37**, 69-78.
 6. **Berridge MJ.** Rapid accumulation of inositol trisphosphate reveals that agonists hydrolyse polyphosphoinositides instead of phosphatidylinositol. *Biochem J* 1983, **212**, 849-858.
 7. **Boschmans SA, Perkin MF, Terblanche SE, Opie LH.** 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.
 8. **Brown J, Doxey JC, 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.
 9. **Carvajal JA, Germain AM, Huidobro-Toro JP, Weiner CP.** Molecular mechanism of cGMP-mediated smooth muscle relaxation. *J Cell Physiol* 2000, **184**, 409-420.
 10. **Cauvin C, Loutzenhiser R, Van Breemen C.** Mechanism of calcium-antagonist induced vasodilation. *Annu Rev Pharmacol* 1983, **23**, 373-396.
 11. **Chiang PH, Tsai EM, Chiang CP.** The role of trazodone in the treatment of erectile dysfunction. *Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi* 1994, **10**, 287-294.
 12. **Coghlan MJ, Carroll WA, Gopalakrishnan M.** Recent developments in the biology and medicinal chemistry of potassium channel modulators: update from a decade of progress. *J Med Chem* 2001, **44**, 1-27.
 13. **Constantine JW, Gunnell D, Weeks RA.** Alpha 1- and alpha 2-vascular adrenoceptors in the dog. *Eur J Pharmacol* 1980, **66**, 281-286.
 14. **Cubeddu LX.** New alpha1-adrenergic receptor antagonists for the treatment of hypertension: role of vascular alpha receptors in the control of peripheral resistance. *Am Heart J* 1988, **116**, 133-162.
 15. **Gomoll AW, Byrne JE, Deitchman D.** Hemodynamic and cardiac actions of trazodone and imipramine in the anesthetized dog. *Life Sci* 1979, **24**, 1841-1847.
 16. **Hames TK, Burgess CD, George CF.** Hemodynamic responses of trazodone and imipramine. *Clin Pharmacol Ther* 1982, **32**, 497-502.
 17. **Hishinuma T, Tsukamoto H, Suzuki K, Mizugaki M.** Relationship between thromboxane/prostacyclin ratio and diabetic vascular complications. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2001, **65**, 191-196.
 18. **Howe BB, Keith RA, Do M., Halterman TJ, Donahue JY, Schwartz JA, Kau ST.** ICI 206,970: a novel calcium channel blocker with eukalemic diuretic activity. *Pharmacology* 1993, **47**, 369-77.
 19. **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.
 20. **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.
 21. **Kim SJ, Kim JG, Kim JS.** Mechanism of the relaxant action of trazodone in isolated rat aorta. *Korea J Vet Res* 2003, **43**, 587-595.
 22. **Korenman SG.** New insights into erectile dysfunction: a practical approach. *Am J Med* 1998, **105**, 135-144.
 23. **Mazur A, Strasberg B, Kusniec J, Sclarovsky S.** QT prolongation and polymorphous ventricular tachycardia associated with trazodone-amiodarone combination. *Int J Cardiol* 1995, **52**, 27-29.
 24. **Morgenstern C, Arnold G, Holtermann W, Loewen U, Lochner W.** Function of beta-receptors in the heart. *Z Kreislaufforsch* 1970, **59**, 1003-1016.
 25. **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.
 26. **Pentel PR, Wananukul W, Scarlett W, Keyler DE.** Nitric oxide contributes to desipramine-induced hypotension in rats. *Hum Exp Toxicol* 1996, **15**, 320-328.
 27. **Peroutka SJ, Snyder SH.** Long-term antidepressant treatment decreases spiroperidol-labeled serotonin receptor binding. *Science* 1980, **210**, 88-90.
 28. **Ransom RW, Waggaman LA, Cho AK.** Interaction of xylamine with peripheral sympathetic neurons. *Life Sci* 1985, **37**, 1177-1182.
 29. **Richardson JS, Chiu EK.** The acute effects of amitriptyline, iprindole and trazodone on blood pressure and heart rate in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1982, **17**, 1221-1223.

30. **Shibata S, Nobuhiro S, Takagi T, Usui H.** Vasorelaxing action of melatonin in rabbit basilar artery. *Gen Pharmacol* 1989, **20**, 677-680.
31. **Shieh CC, Coghlan M, Sullivan JP, Gopalakrishnan M.** CPotassium channels : molecular defects, disease, and therapeutic oppoertunities. *Pharmacol Rev* 2000, **57**, 557-593.
32. **Somlyo AP, Himpens B.** Cell calcium and its regulation in smooth muscle. *FASEB J* 1989, **3**, 2266-2276.
33. **Taggart MJ, Menice CB, Morgia, KG, 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.
34. **Tita B, Bolle P, Baldazzi C, Casini ML, Faccendini P, Faticanti P, Tucci P.** Responsiveness of rabbit prostate strips to imipramine and trazodone. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996, **6(S4)**, 83.