

# 혈관이완제의 전처치가 토끼의 상완동맥과 복강동맥의 혈관수축에 미치는 효과; Nitroglycerin, Nicardipine, Verapamil과 Papaverine의 비교

신성호\* · 김영학\*\* · 서정국\*\*\* · 김진혁\*\*\*\* · 정원상\*\* · 전양빈\*\*\*\*\* · 장병철\*\*\*\*\* · 장효준\*\*

## *In Vitro* Effects of Nitroglycerin, Nicardipine, Verapamil, and Papaverine on Rabbit Brachial and Celiac Arterial Tone

Sung Ho Shinn, M.D.\*, Young-Hak Kim, M.D.\*\*, Jung Kuk Seo, M.D.\*\*\*, Jin Hyuk Kim, M.D.\*\*\*\*, Won-Sang Chung, M.D.\*\*, Yang-Bin Jeon, M.D.\*\*\*\*\*, Byung-Chul Chang, M.D.\*\*\*\*\*, Hyo-Jun Jang, M.D.\*\*

**Background:** Vasoconstrictor-induced reduction in arterial graft diameter can cause significant flow deprivation. The aim of this study was to evaluate the effect of vasodilator pretreatment on vasoconstrictor-induced blood vessel spasm *in vitro*. **Material and Method:** Rabbit brachial arteries (BA) and celiac arteries (CA) were cut into rings (3 ~4 mm) and suspended with a force displacement transducer (TSD 125C<sup>®</sup>, Biopac Inc. USA) in a tissue bath filled with 5 mL modified Krebs solution bubbled with 5% CO<sub>2</sub> and 95% O<sub>2</sub> at 38°C. The rings were contracted with vasoconstrictors, and the developed tension changes were considered control values. The rings were then pretreated with 30 μM nitroglycerin, nicardipine, verapamil, and papaverine, respectively, for 40 minutes and rinsed with the physiologic buffered salt solution three times every 15 min. The vasoconstrictor-induced tension changes after the previous procedure were considered experimental values. Data are expressed as the percentage tension induced by vasoconstrictors before and after pretreatment with vasodilators. **Result:** Nicardipine depressed vasoconstriction induced by norepinephrine, angiotensin II (All), and U46619 in both the BA and the CA more significantly than did nitroglycerin ( $p < 0.01$ ) and verapamil ( $p < 0.05$ ). Verapamil depressed vasoconstriction induced by 5-hydroxytryptamine (5HT), All, and U46619 in the BA and by 5HT in the CA more significantly than did nitroglycerin ( $p < 0.01$ ). **Conclusion:** These findings suggest that both nicardipine and verapamil effectively depressed vasoconstrictor action. Nicardipine is thought to be more effective than verapamil for the prevention of vasoconstrictor action.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2008;41:541-549)

**Key words:** 1. Nitroglycerin  
2. Nicardipine  
3. Verapamil

\*한양대학교 의과대학 구리병원 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Hanyang University Guri Hospital, Hanyang University College of Medicine

\*\*한양대학교 의과대학 서울병원 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Hanyang University Hospital, Hanyang University College of Medicine

\*\*\*한양대학교 의과대학 서울병원 마취과학교실

Department of Anesthesiology, Hanyang University Hospital, Hanyang University College of Medicine

\*\*\*\*한양대학교 의과대학 생리학과학교실

Department of Physiology, Hanyang University College of Medicine

\*\*\*\*\*가천의과대학교 부속길병원 심장센터

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Gil Hospital, Gachon University of Medicine and Science

\*\*\*\*\*연세대학교 의과대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine

논문접수일 : 2008년 5월 31일, 심사통과일 : 2008년 7월 31일

책임저자 : 김영학 (133-792) 서울시 성동구 행당동 17번지, 한양대학교병원 흉부외과

(Tel) 02-2290-84610, (Fax) 02-2290-8366, E-mail: yhkim@hanyang.ac.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

4. Papaverine
5. Vascular tone

## 서 론

관상동맥우회술 시 사용되는 이식도관인 요골동맥과 위대망동맥의 혈관경련을 줄이기 위해 다양한 약제가 국소적 또는 전신적으로 사용되어 왔다. 이상적인 항경련성 약제는 전신적인 혈류역학적 효과를 최소화하면서 도관을 손상시키지 않고, 술후 상당한 기간 혈관 수축을 일으키는 자극을 억제할 수 있어야 한다. 따라서 국소에 사용하는 약제는 술중 쉽게 사용할 수 있고 전신적인 혈류역학적 효과가 없으므로 좀 더 매력적일 수 있다.

본 연구는 공여혈관(donor vessel)의 채취 후 공여혈관 내에 투여하는 혈관이완제들이 생체에서 유리되는 혈관 수축제들에 미치는 영향을 평가하기 위하여 시행하였다. 토끼의 상완동맥과 복강동맥을 nitroglycerin (NTG), nifedipine (Nica), verapamil (Vera) 그리고 papaverine (Papa) 으로 각각 전치 후 norepinephrine (NE), 5-hydroxytryptamine (5HT), angiotensin II (AII) 그리고 U46619 (thromboxane A<sub>2</sub> analogues)을 각각 투여하여 유발된 혈관수축 정도를 전치치없이 혈관수축제를 투여한 대조치와 비교 평가하였다.

## 대상 및 방법

### 1) 환상절편의 제작과 기록

가토(2~2.5 kg, Male N=28)를 97% 산소와 3% enflurane 으로 마취 유도 후 귀정맥으로 heparin을 600~900 IU를 정주하였고 3분이상 경과한 후 경동맥을 절단하여 사혈을 충분히 하였다. 이어서 상완동맥과 복강동맥의 첫 번째 분지 또는 두 번째 분지를 분리 적출하여 95% O<sub>2</sub>와 5% CO<sub>2</sub>가 통기되는 4°C의 modified Krebs용액(NaCl 120.0, NaHCO<sub>3</sub> 25.0, KCl 5.0, MgSO<sub>4</sub> 1.2, CaCl<sub>2</sub> 2.5, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.4, glucose 11.0 mM)이 담긴 petri dish 내에서 장력을 가하지 않으면서 지방조직과 결체조직을 분리하여 3~4 mm 길이의 환상절편(ring segment)을 만들었다. 환상 혈관절편을 38±0.5°C로 유지되며 5% CO<sub>2</sub>와 95% O<sub>2</sub>가 통기되는 5 mL의 modified Krebs 용액이 담긴 tissue bath 내에서 일측을 고정하고 다른 일측을 force displacement transducer (TSD 125C<sup>®</sup>, Biopac Inc. USA)에 연결한 후 90분간 평형시기를

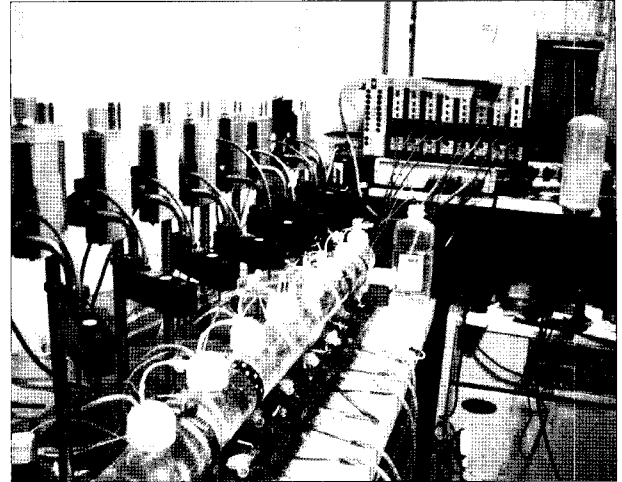


Fig. 1. Experimental field.

거치면서, 15분마다 modified Krebs 용액을 교환하였으며 최종 휴지기장력을 상완동맥과 복강동맥에서 각각 2.0 g 및 1.5 g으로 유지하였다. 혈관 평활근의 장력은 증폭기(DA100C<sup>®</sup>, Biopac Inc. USA)로 증폭한 후 data acquisition system (MP100<sup>®</sup>, Biopac Inc. USA)을 이용하여 PC에 기록하였다. NE 10<sup>-6</sup> M로 전수축시킨 후 acetylcholine (ACh) 10<sup>-6</sup> M을 투여하여 60% 이상 이완한 경우 혈관 내피세포가 존재하다고 판정하였다(Fig. 1).

혈관수축제인 norepinephrine (NE, 10<sup>-7</sup>, 10<sup>-6</sup>, 10<sup>-5</sup> M), 5HT (상완동맥은 10<sup>-7</sup>, 10<sup>-6</sup>, 10<sup>-5</sup> M, 복강동맥은 10<sup>-6</sup>, 10<sup>-5</sup>, 10<sup>-4</sup> M), AII (3×10<sup>-9</sup>, 10<sup>-8</sup>, 3×10<sup>-8</sup> M)와 U46619 (3×10<sup>-8</sup>, 10<sup>-7</sup>, 3×10<sup>-7</sup> M)을 5~10분 간격으로 각각 투여하였고, 이때 초래된 혈관의 장력 변화를 관찰하여 대조치로 하였다. 그 후 Krebs 용액을 교환하여 휴지기장력의 평형이 이루어지면 NTG, Nica, Vera과 Papa를 각각 30 μM씩 40분간 전치치하였고, 다시 Krebs 용액을 교환하여 혈관장력이 평형을 이룬 후 혈관수축제들을 연속적으로 투여하여 초래되는 혈관수축을 관찰하여 실험치로 하였다.

### 2) 사용 약물들

실험에 사용된 NE, ACh, 5HT, AII, U46619, NTG, Vera, Papa 등의 약제들은 Sigma Co. (USA)에서 구입하였고, Nica (Perdipine<sup>®</sup>)은 한국 아스텔라스 제약(Korea)에서 제공 받았다.

**Table 1.** Percentage changes of rabbit brachial arterial tension induced by vasoconstrictors Before and after pretreatment with vasodilators (30  $\mu$ M)

Agent (M)	NTG	Nica	Vera	Papa
NE (n)	6	6	6	6
10 <sup>-7</sup>	96.7±19.8	36.2±3.4*	67.9±19.3	65.2±8.8*
10 <sup>-6</sup>	89.0±6.3	34.8±3.3*	72.9±6.0*	75.5±7.9*
10 <sup>-5</sup>	97.1±2.7	63.7±5.0* <sup>bV</sup>	87.1±5.0 <sup>a</sup>	87.1±3.5 <sup>a</sup>
5HT (n)	16	16	16	16
10 <sup>-7</sup>	130.4±11.1	77.1±6.4*	40.5±7.0*	125.4±12.5
10 <sup>-6</sup>	112.8±3.1	90.2±3.5*	52.9±5.3*	111.6±2.9
10 <sup>-5</sup>	111.2±2.9	94.0±3.5	89.0±4.3* <sup>b</sup>	107.6±2.5
AII (n)	16	16	15	16
3×10 <sup>-9</sup>	79.0±11.4	62.0±8.0	71.0±7.7	95.4±17.1
10 <sup>-8</sup>	99.0±12.9	70.5±3.6*	75.5±6.1*	84.9±3.3*
3×10 <sup>-8</sup>	83.9±2.9	75.1±2.7* <sup>bP</sup>	75.4±2.6* <sup>bP</sup>	89.4±3.0
U46619 (n)	12	12	14	13
3×10 <sup>-8</sup>	77.0±8.6	47.6±4.5*	52.6±3.9*	72.2±6.1
10 <sup>-7</sup>	87.2±3.5	68.6±4.2*	69.5±3.0*	83.1±3.5
3×10 <sup>-7</sup>	92.5±2.4	76.0±4.0* <sup>b</sup>	77.5±2.9* <sup>b</sup>	87.5±2.0

Values are expressed as Mean±SEM. N=Number of samples; NTG=Nitroglycerin; Nica=Nicardipine; Vera=Verapamil; Papa=Papaverine; NE=Norepinephrine; 5HT=5-hydroxytryptamine; AII=Angiotensin II; U46619=Thromboxane A<sub>2</sub> analogues. \*p<0.05 compared with control values; <sup>a</sup>p<0.05 compared with NTG group; <sup>b</sup>p<0.01 compared with NTG group; <sup>P</sup>p<0.05 compared with Papa group; <sup>V</sup>p<0.05 compared with Vera group.

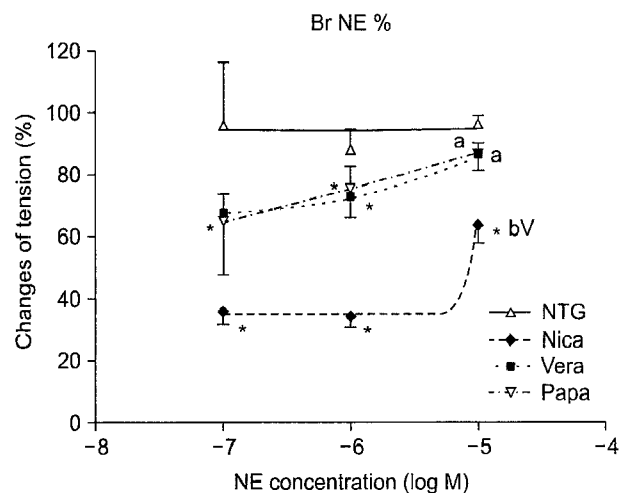
### 3) 통계처리

혈관이완제를 전처치하기 전의 혈관수축제 투여 시의 장력을 대조치로 하였고, 혈관이완제를 전처치한 후의 혈관수축제 투여 시의 장력을 실험치로 하였으며 실험결과는 대조치에 대한 실험치의 백분율로 표시되었고, 관찰치들은 평균±표준오차로 표시되었다. Prism 2.0<sup>R</sup> (Graphpad software, USA)을 이용하여 non-linear regression analysis를 시행하여 용량반응 곡선을 구하였다. 대조치와 실험치간의 차이 비교에는 paired Student's t test를 시행하였다. 실험군간의 비교는 저농도에서는 관찰치가 작아 혈관수축제의 최고농도에서만 시행하였고 one way ANOVA를 이용하여 의미있는 경우, 사후 검정으로 NTG군 또는 Papa군을 기준으로 Bonferoni (compare with selected group) test를 시행하여 p<0.05일 때를 통계적 유의성이 있는 것으로 하였다.

## 결 과

### 1) 상완동맥과 복강동맥에서의 혈관이완제 전처치 전과 후의 혈관 장력 변화

#### (1) NE의 혈관 수축에 대한 혈관이완제의 효과: 상완



**Fig. 2.** The effects of vasodilators on the vascular tones induced by NE in rabbit brachial artery. The Nica, Vera, and Papa groups decreased the degrees of vasoconstriction more potently than the NTG group. The Nica group was vasoconstricted less than the Vera group by NE. Values are expressed as Mean±SEM. NTG=Nitroglycerin 30  $\mu$ M; Nica=Nicardipine 30  $\mu$ M; Vera=Verapamil 30  $\mu$ M; Papa=Papaverine 30  $\mu$ M; NE=Norepinephrine. \*p<0.05 compared with control values; <sup>a</sup>p<0.05 compared with NTG group; <sup>b</sup>p<0.01 compared with NTG group; <sup>V</sup>p<0.05 compared with Vera group.

**Table 2.** Percentage changes of rabbit celiac arterial tension induced by vasoconstrictors. Before and after pretreatment with vasodilators (30  $\mu$ M)

Agent (M)	NTG	Nica	Vera	Papa
NE (n)	10	10	10	10
10 <sup>-7</sup>	141.0±33.5	147.1±68.0	229.3±54.7	222.8±64.9
10 <sup>-6</sup>	79.0±8.5*	30.0±6.8*	59.1±8.3*	88.3±5.1
10 <sup>-5</sup>	91.0±2.6	63.0±3.7 <sup>a,bVP</sup>	82.1±3.6 <sup>aP</sup>	93.7±1.6
5HT (n)	10	10	10	10
10 <sup>-6</sup>	117.5±23.6	96.6±17.6	110.1±17.7	180.3±33.3
10 <sup>-5</sup>	101.5±15.1	77.6±10.2*	173.0±34.2	117.0±10.0
10 <sup>-4</sup>	75.3±2.7*	45.8±5.1 <sup>a,bVP</sup>	71.9±2.0 <sup>a,bP</sup>	87.5±5.6
AII (n)	12	12	10	9
3×10 <sup>-9</sup>	120.2±20.4	141.0±40.7	150.1±36.7	102.4±20.8
10 <sup>-8</sup>	85.9±16.5	66.3±5.4*	107.3±15.7	70.6±10.3*
3×10 <sup>-8</sup>	83.7±6.5	58.5±3.1 <sup>a,bV</sup>	83.0±9.4	84.5±7.2
U46619 (n)	10	10	10	10
3×10 <sup>-8</sup>	67.2±14.4	63.5±11.5*	130.8±20.1	90.3±22.9
10 <sup>-7</sup>	67.3±8.6*	63.1±7.3*	77.4±8.5	72.6±10.1*
3×10 <sup>-7</sup>	86.1±3.9	70.3±4.0 <sup>a,bV</sup>	81.1±4.1	82.0±4.4

Values are expressed as Mean±SEM. N=Number of samples; NTG=Nitroglycerin; Nica=Nicardipine; Vera=Verapamil; Papa=Papaverine; NE=Norepinephrine; 5HT=5-hydroxytryptamine; AII=Angiotensin II; U46619=Thromboxane A<sub>2</sub> analogues. \*p<0.05 compared with control values; <sup>a</sup>p<0.05 compared with NTG group; <sup>b</sup>p<0.01 compared with NTG group; <sup>P</sup>p<0.05 compared with Papa group; <sup>V</sup>p<0.05 compared with Vera group.

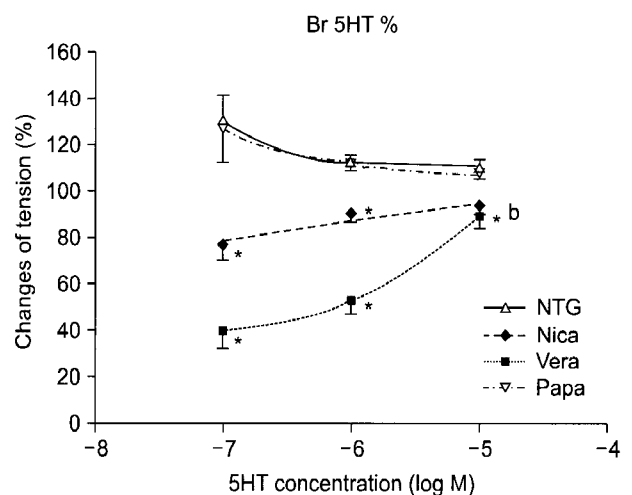
동맥에서는 Nica를 전처치한 군에서 NE에 의한 혈관수축은 전처치하기 전과 비교하여 각각 36.2±3.4, 34.8±3.3, 63.7±5.0%로 NE의 모든 농도에서 유의하게 감소하였다 (Table 1, Fig. 2).

복강동맥에서는 NTG과 Nica 및 Vera를 전처치한 군에서 NE 10<sup>-6</sup> M 투여에 의한 혈관 수축이 각각 79.0±8.5, 30.0±6.8, 59.1±8.3%로 감소하였다 (Table 2). NE 10<sup>-5</sup> M 투여 시에는 Nica를 전처치한 군에서만 혈관 수축이 63.0±3.7%로 의미있게 감소하였다 (Table 2).

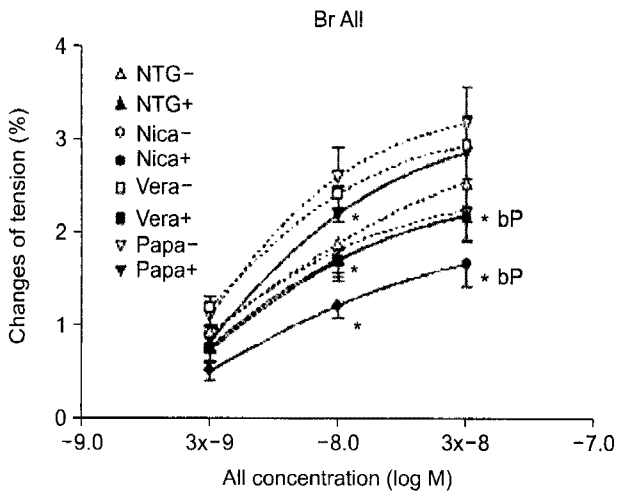
(2) 5HT의 혈관 수축에 대한 혈관이완제의 효과: 상완동맥에서는 Vera를 전처치한 군에서 5HT에 의한 수축은 전처치 전과 비교하여 각각 40.5±7.0, 52.9±5.3, 89.0±4.3%로 5HT의 모든 농도에서 유의하게 감소하였다 (Table 1, Fig. 3). Nica를 전처치한 군에서 5HT에 의한 수축은 전처치 전과 비교하여 5HT 10<sup>-7</sup>, 10<sup>-6</sup> M 투여 시 각각 77.1±6.4, 90.2±3.5%로 의미있게 감소하였다 (Table 1, Fig. 3).

복강동맥에서는 Nica를 전처치한 군에서 5HT 10<sup>-5</sup>, 10<sup>-4</sup> M 투여 시, Vera를 전처치한 군에서는 5HT 10<sup>-4</sup> M 투여 시에만 혈관 수축이 유의하게 감소하였다 (Table 2).

(3) AII의 혈관 수축에 대한 혈관이완제의 효과: 상완



**Fig. 3.** The effects of vasodilators on the vascular tones induced by 5HT in rabbit brachial artery. The Vera group was vasoconstricted less than the NTG group. Values are expressed as Mean±SEM. NTG=Nitroglycerin 30  $\mu$ M; Nica=Nicardipine 30  $\mu$ M; Vera=Verapamil 30  $\mu$ M; Papa=Papaverine 30  $\mu$ M; NE=Norepinephrine. \*p<0.05 compared with control values; <sup>b</sup>p<0.01 compared with NTG group.



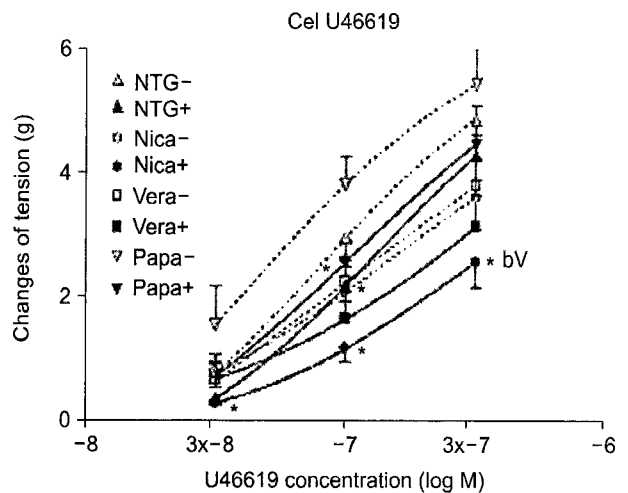
**Fig. 4.** The effects of vasodilators on the vascular tones induced by All in rabbit brachial artery. The Nica and Vera groups were vasoconstricted less than the Papa group. Values are expressed as Mean±SEM. NTG=Nitroglycerin 30 μM; Nica=Nicardipine 30 μM; Vera=Verapamil 30 μM; Papa=Papaverine 30 μM; All=Angiotensin II. \*p<0.05 compared with control values; <sup>b</sup>p<0.01 compared with NTG group; <sup>p</sup>p<0.05 compared with Papa group.

동맥에서는 AII 10<sup>-8</sup> M 투여 시 Nica와 Vera 그리고 Papa를 전처치한 군에서 혈관 수축이 70.5±3.6, 75.5±6.1, 84.9±3.3%로 유의하게 감소하였고 AII 3×10<sup>-8</sup> M 투여 시 Nica와 Vera를 전처치한 군에서 혈관 수축이 75.1±2.7, 75.4±2.6%로 의미있게 감소하였다(Table 1, Fig. 4).

복강동맥에서는 AII 10<sup>-8</sup> M 투여에 의한 혈관 수축은 Nica와 Papa를 전처치한 군에서 유의하게 감소하였다(Table 2). AII 3×10<sup>-8</sup> M 투여 시에는 Nica를 전처치한 군에서만 58.5±3.1%로 의미있게 혈관 수축이 감소하였다(Table 2).

**(4) U46619의 혈관 수축에 대한 혈관이완제의 효과:** 상완동맥에서는 Nica와 Vera를 전처치한 군에서 U46619 모든 농도에서 Nica 전처치군은 각각 47.6±4.5, 68.8±4.2, 76.0±4.0%로 Vera 전처치군은 52.6±3.9, 69.5±3.0, 77.5±2.9%로 의미있게 혈관 수축이 감소하였다(Table 1).

복강동맥에서는 Nica를 전처치한 군에서 U46619 모든 농도에서 각각 63.5±11.5, 63.1±7.3, 70.3±4.0%로 혈관 수축이 의미있게 감소하였다(Table 2, Fig. 5). NTG과 Papa 전처치한 군에서는 U46619 10<sup>-7</sup> M에서만 혈관 수축이 감소하였다(Table 2).



**Fig. 5.** The effects of vasodilators on the vascular tones induced by U46619 in rabbit celiac artery. The Nica group decreased the degree of vasoconstriction more potently than the NTG group and Vera group. Values are expressed as Mean±SEM. NTG=Nitroglycerin 30 μM; Nica=Nicardipine 30 μM; Vera=Verapamil 30 μM; Papa=Papaverine 30 μM. \*p<0.05 compared with control values; <sup>b</sup>p<0.01 compared with NTG group; <sup>v</sup>p<0.05 compared with Vera group.

## 2) 혈관이완제 전처치군들의 비교

혈관이완제 전처치군들의 비교는 수축억제효과가 가장 적었던 전처치군을 기준으로 비교하였으며 각 혈관수축제의 최고 농도에서만 시행하였다.

**(1) NTG 전처치군:** NTG 전처치군은 복강동맥에서 5HT 10<sup>-4</sup> M에서만 75.3±2.7%로 혈관 수축이 의미있게 감소하였으며(Table 2), 다른 전처치군에 비하여 수축 억제 효과는 가장 적었다.

**(2) Nica 전처치군:** 상완동맥에서는 NE, AII, U46619로 수축 시 NTG 전처치군에 비하여 혈관수축이 현저히 억제되었다(p<0.01). NE으로 수축 시에는 Vera 전처치군보다 의미있게 수축을 억제하였다(63.7±5.0% vs 87.1±5.0%, p<0.05).

복강동맥에서는 NE, 5HT, AII, U46619로 수축 시 NTG 전처치군에 비하여 수축 억제 효과가 강하게 나타났으며(p<0.01), 또한 Vera 전처치군보다 혈관수축이 유의하게 억제되었다(63.0±3.7% vs 82.1±3.6%, 45.8±5.1% vs 71.9±2.0%, 58.5±3.1% vs 83.0±9.4%, 70.3±4.0% vs 81.1±4.1%, p<0.05).

**(3) Vera 전처치군:** 상완동맥에서는 NTG 전처치군에 비하여 5HT, AII, U46619로 수축 시 수축 억제 효과가 의미

있게 나타났다(5HT  $p < 0.01$ , AII  $p < 0.01$ , U46619  $p < 0.01$ ). 또한 NE로 수축 시에도 NTG 전처치군에 비하여 혈관수축을 유의하게 억제하였다( $p < 0.05$ ).

복강동맥에서는 5HT로 수축 시 NTG 전처치군에 비하여 수축 억제 효과가 강하게 나타났다( $p < 0.01$ ). NE로 수축 시는 NTG과 Papa 전처치군에 비하여 수축이 의미있게 억제되었다( $p < 0.05$ ).

(4) Papa 전처치군: 상완동맥에서 NE으로 수축 시 최고 농도에서 NTG 전처치군보다 수축이 의미있게 억제되었다( $87.1 \pm 3.5\%$  vs  $97.1 \pm 2.7\%$ ,  $p < 0.05$ ).

## 고 찰

일반적으로 혈관평활근의 긴장상태(vascular tone)는 혈관내피(endothelium)와 교감신경계에 의해 조절된다. 혈관내피는 다양한 혈관수축물질과 이완물질을 생산하며, 혈관의 긴장상태는 혈관수축과 혈관이완 사이의 균형에 의해 유지된다. 혈관내피가 존재하면 혈관수축제는 혈관평활근에 직접적인 수축효과를 통해 혈관수축을 자극함과 동시에 endothelium-derived relaxing factor (EDRF (NO))의 생합성과 유리를 통해 혈관이완을 자극한다. 반면에 혈관내피가 손상되면 EDRF (NO)에 의한 혈관이완효과가 소멸되므로 강한 수축이 유발된다[1].

혈관의 수축을 일으키는 물질로는 endothelin I과 같은 EDCF (endothelium-derived contracting factor), thromboxane  $A_2$ , prostaglandin  $F_{2\alpha}$ 와 같은 prostanoid, norepinephrine과 같은 circulating sympathomimetic substances ( $\alpha$ -adrenoceptor agonists)와 synthetic  $\alpha_1$ -adrenoceptor agonists (methoxamine, phenylephrine), 5-HT와 thromboxane  $A_2$ 와 같은 platelet-derived contracting substances, 그리고 histamine과 같은 mast cell과 basophil에서 분비되는 물질, 아세틸콜린과 같은 muscarinic receptor agonist, angiotensin II와 같은 renin-angiotensin system related substances, 그리고 탈분극을 일으키는 칼륨 이온이 있다[2].

본 연구에서는 혈관 수축을 유발하기 위하여 norepinephrine, 5-HT, angiotensin II, thromboxane  $A_2$  mimetic U46619를 사용하였다. 5-HT는 5-HT<sub>2</sub> 수용체를 통해 혈관 평활근을 직접적으로 수축시키고[3], 혈관내피에 있는 5-HT<sub>1D</sub> 수용체를 매개로 EDRF(NO) 기전을 통해 혈관을 확장시킨다. 혈관내피가 소실되거나 손상되면 손상된 부위에 혈소판이 응집되어 5-HT, 또는 thromboxane  $A_2$ 와 같은 물질을 분비하여 혈관평활근을 강하게 수축시킨다. 한편 5-HT는

혈관내피가 존재하더라도 관상동맥경련을 유발하는 주요 혈관경련제로 보고되기도 하였다[4]. Norepinephrine은 교감신경이 각성되어있는 정상상태에서도 유리가 되고 있으며, 모든 동맥도관을 수축시키는 교감신경 자극제로  $\alpha$ 와  $\beta$  교감신경 수용체 모두를 자극하며  $\alpha$ -교감신경 수용체에 관한 한 혈관평활근의  $\alpha_1$ 과  $\alpha_2$  교감신경 수용체를 자극하여 혈관을 수축시킨다. 사람에게 있어서 내홍동맥은  $\alpha$  교감신경 수용체에 비하여  $\beta$  교감신경 수용체 기능은 적기 때문에[5], 혈관수축제의 혈관평활근에 대한 직접적인 기능은 결과적으로 수축을 유발한다. 위대망동맥역시 norepinephrine에 대한 반응은 비슷한 것으로 보아 주로  $\alpha$  교감신경 수용체 기능을 가지며  $\beta$  교감신경 수용체 기능은 약한 것으로 사료된다. Angiotensin II는 낮은 농도에서도 강력한 혈관수축 작용이 있으며 voltage-dependent  $Ca^{2+}$  channel을 통한  $Ca^{2+}$  유입을 자극함으로써 혈관평활근을 수축시킨다[6]. Thromboxane  $A_2$ 는 EDCF 중 하나로[7], 혈소판에서 유래된다. 보통 심장 수술시 심폐 바이패스동안 thromboxane  $A_2$  혈장농도는 증가되어 있는 것을 관찰할 수 있어[8], 이 또한 동맥도관에 대한 경련의 원인으로 추정된다. Thromboxane  $A_2$  mimetics인 U46619는 내홍동맥과 위대망동맥 도관에서 endothelin I과 비슷한 정도의 강력한 혈관수축 효과를 나타낸다. 일반적으로 동맥도관은 정맥도관에 비해 근육층이 두껍기 때문에 혈관 경련이 잘 올 수 있다[9]. 또한 심폐 바이패스하는 동안 급격히 증가하는 체내의 순환 카테콜라민(catecholamine)양은 도관의 혈관 경련에 대한 감수성을 증가시킨다. Reeves 등은 저온 하 심폐 바이패스를 이용한 심장 수술 시 norepinephrine은 200 pg/mL ( $1.2 \times 10^{-3}$ )에서 4,500 pg/mL ( $2.7 \times 10^{-8}$ )으로 증가한다고 하였다[10]. 관상동맥우회술 시 이식도관의 혈관수축은 기술적으로 혈관문합을 어렵게 만들 뿐만 아니라 심근 허혈을 초래하여 치명적인 결과를 초래할 수 있다. 따라서 섬세한 수술적 조작과 더불어 nitrates, 칼슘 길항제(calcium channel antagonists), papaverine 등의 다양한 약제가 이식도관의 혈관경련을 최소화하거나 예방하기 위해 사용되어 왔다. 적절한 이식도관의 혈관이완은 정확한 혈관문합을 가능하게 할 뿐만 아니라 초기 이식도관의 혈류를 증가시킨다.

혈관이완제 중 Nitroglycerin은 다른 약제보다 덜 선택적이며 작용기전은 혈관내피세포로부터 nitric oxide (NO)를 분비하여 혈관평활근의 guanylate cyclase를 자극함으로써 cGMP를 증가시키는 것이다. 증가된 cGMP는 세포내 칼슘 농도를 감소시킴으로써 결국 혈관평활근을 이완시킨다.

일반적으로 nitrates는 농도에 관계없이 이미 발생한 혈관 경련의 치료에 효과적이고 수용체를 매개로 한 수축 (Thromboxane A<sub>2</sub> 수용체,  $\alpha$  교감신경 수용체 또는 endothelin 수용체)이나 탈분극제를 매개로 한 수축 모두에서 효과적이거나 그 중 수용체를 매개로 한 수축을 억제하는데 좀 더 효과적이다[11]. Chavanon 등은 nitroglycerin을 공여 혈관 절편에 국소적으로 도포하여 처치하기 전과 처치 10분후의 혈류량을 측정된 결과 각각 25.5±2 mL/min 및 50±6.1 mL/min으로 nitroglycerin의 도포 처치가 혈관 이완 초래에 매우 효과적이었다고 보고하였다[12]. 본 실험에서는 이에 상응하는 결과를 얻지 못하였는데 이는 혈관이완제를 40분간 처치한 후 15분간에 2번 이상의 modified Krebs 용액을 교환하였기에 nitroglycerin의 잔류 효과가 사라져서 혈관 수축 완화 작용이 의미 없게 나타났다고 추정된다. Organic nitrates의 효능은 nitrates 내성이 발생하므로 빠르게 둔화된다는 것은 알려진 사실로 이는 nitroglycerin으로 장기간 치료할 경우 혈관내피 의존성 혈관확장제와 교차내성이 생기게 된다[13]. 요골 동맥을 이용한 관상동맥우회술 중 또는 술 후 칼슘길항제의 사용은 동맥도관의 개존율을 향상시킬 수 있다고 알려져 있다[14,15]. Verapamil과 nifedipine은 대표적인 칼슘길항제로서 그 기전은 주로 voltage-operated calcium channel (L-type calcium channel)을 선택적으로 차단하여 칼슘 유입을 억제하는 것이다. 이 약제들은 탈분극제인 칼륨에 의한 혈관수축은 강하게 억제하지만 receptor-operated calcium channel에 의한 혈관수축은 약하게 억제한다[11]. Nifedipine은 2세대 dihydropyridine으로 말초 혈관내피 수준에서 내인성 endothelin과의 상호작용에 부분적으로 기여함으로써 특히 혈관내피에 의한 혈관수축을 억제하는 데 매우 효과적으로 내흉동맥에서의 혈관확장 효과는 diltiazem과 비교해 볼 때 15배 더 강력하다고 보고되고 있다[11]. Ali 등은 nifedipine 유사약제인 nifedipine이 norepinephrine에 의해 유발된 돼지 위대동맥경련을 예방하는데 효과적이라고 보고하였으나[16],  $\alpha$  교감신경 수용체나 endothelin를 매개로 한 수축을 예방하거나 치료하는데 효과가 제한적인 것은[17] 칼슘길항제가 voltage-operated calcium channel보다 수용체를 매개로 한 수축을 억제하는 데 효과적이지 못함을 입증해 주고 있다. 본 실험에서는 nifedipine의 전처치가 다양한 혈관수축제들의 작용을 효과적으로 억제하였음을 관찰할 수 있었다. Nifedipine에 대한 연구는 현재까지 많지 않기 때문에 향후 새로운 연구들이 필요할

것으로 사료되며, verapamil 보다 혈관수축 억제작용이 강하게 나타난 것으로 보아 동맥도관의 유용한 혈관이완제로 사용될 수 있을 것이라 생각된다. He 등은 verapamil과 nitroglycerin 혼합용액(VG solution; 30  $\mu$ mol/L verapamil과 30  $\mu$ mol/L nitroglycerin)이 관상동맥우회술을 위한 요골동맥을 적출하는 과정에서 쓰여질 경우 작용시작이 빠르고 혈관을 완전히 이완시키며, 혈관이완을 오랜 기간동안 유지시킬 수 있다고 보고하였다[18]. Ali 등은 verapamil이 위대동맥 경련을 예방하는 강력한 혈관이완제임을 밝혀냈다[16]. 본 연구에서는 VG 혼합용액을 사용하지는 않았지만 verapamil 전처치군에서 혈관수축제의 수축작용을 효과적으로 억제시킨 것으로 보아 유용한 혈관이완제로 사료되나 복강동맥에서의 혈관수축 억제효과는 nifedipine 보다는 약하게 나타났다. Paraverine은 여러 기전을 통해 혈관을 이완시키는 불특정 혈관이완제(nonspecific vasodilator)이고 이는 phosphodiesterase inhibitor로 혈관평활근의 cGMP를 증가시킨다[19]. Papaverine에 의한 혈관이완은 칼슘유입을 억제하거나, 세포내 저장된 칼슘의 분비를 억제함으로써 이루어지기도 한다[20]. 반면 He 등은 비록 papaverine 사용으로 좋은 결과를 얻을 수 있었지만 그 용액 자체는 산성이기 때문에 혈관내피 손상을 초래할 수 있다고 보고하였다[18]. 본 실험에서는 Papa 전처치는 NTG 전처치에서와 같이 혈관수축 억제작용이 현저하지는 못하였고 이는 NTG처럼 Papa도 잔류 효과가 적어서 초래된 결과라 추정된다.

위의 결과를 종합해 볼 때 본 연구에서는 Nica과 Vera를 전처치하였을 경우 혈관수축제에 대한 수축작용을 효과적으로 억제하는 것으로 나타났으나 동맥 부위별로 차이가 있는 것으로 나타났다. 이는 동맥마다 endothelium-dependant relaxation, endothelium-independent relaxation, receptor-mediated contraction이 다 다르게 나타나기 때문이라 사료된다[21]. 반면에 papaverine과 nitroglycerin은 혈관수축제에 대한 반응이 다른 논문에서 제시된 것과 달리 의미가 없는 것으로 나왔으나 위 결과만으로 단정지어 말하기가 어려울 것으로 생각된다. 그 이유로 혈관수축 또는 경련은 여러 가지 기전에 의해 야기되며 또한 임상에서 경험하는 혈관수축의 특성이나 원인은 잘 알려져 있지 않을 뿐만 아니라 더욱이 동물 실험에서 얻은 결과를 직접 사람에게 대입하기에는 무리가 따를 것으로 생각된다. 그러므로 생체에서의 복잡한 혈관수축의 특성을 이해하기 위해서는 향후 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## 결 론

토끼의 상완동맥과 복강동맥에서

1. Nica 전처치군과 Vera 전처치군에서 혈관수축제의 수축작용이 효과적으로 억제되었다.
2. Nica 전처치군의 혈관수축은 상완동맥에서 NE으로 수축 시와 복강동맥에서 NE, 5HT, AII와 U46619로 수축시킨 경우에 Vera 전처치군에 비하여 수축이 의미 있게 억제되었다. 따라서 Nica 전처치가 Vera 전처치보다 강력한 혈관수축 억제작용이 있다고 사료된다.
3. NTG 전처치군과 Papa 전처치군의 혈관수축제에 대한 혈관수축을 억제시키는 작용은 Nica 전처치군과 Vera 전처치군보다 미미하였다.

## 참 고 문 헌

1. He GW, Yang CQ. "Vasoactivators"- a new concept for naturally secreted vasoconstrictor substances. *Angiology* 1994;45:265-71.
2. He GW, Yang CQ, Starr A. Overview of the nature of vasoconstriction in arterial grafts for coronary operations. *Ann Thorac Surg* 1995;59:676-83.
3. Cocks TM, Angus JA. Endothelium-dependent relaxation of coronary arteries by norepinephrine and serotonin. *Nature* 1983;305:627-30.
4. Fukai T, Egashira K, Hata H, et al. Serotonin-induced coronary spasm in a model. A minor role of defective endothelium-derived relaxing factor. *Circulation* 1993;88(part 1): 1922-30.
5. He GW, Buxton B, Rosenfeldt F, et al. Weak  $\beta$ -adrenoceptor-mediated relaxation in the human internal mammary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97:259-66.
6. Ohya Y, Sperelakis N. Involvement of a GTP-binding protein in stimulating of angiotensin II on calcium channels in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1991;68:763-71.
7. Luescher TF, Boulanger CM, Dohi Y, et al. Endothelium-derived contracting factors. *Hypertension* 1992;19:117-30.
8. Davies GC, Sobel M, Salzman EW. Elevated plasma fibrinopeptide a and B2 levels during cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1980;61:803-13.
9. Suma H. Spasm of the gastroepiploic artery graft. *Ann Thorac Surg* 1990;49:168-9.
10. Reeves JG, Karp R, Buttner E, et al. Neural and adrenomedullary catecholamines release in response to cardiopulmonary bypass in man. *Circulation* 1982;66:49-54.
11. He GW, Rosenfeldt F, Buxton B, et al. Reactivity of human isolated internal mammary artery to constrictor and dilator agents. Implications for treatment of internal mammary artery spasm. *Circulation* 1989;80(suppl):1141-50.
12. Chavanon O, Cracowski JL, Hacini R, et al. Effect of topical vasodilators on gastroepiploic artery graft. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1295-8.
13. Munzel T, Li H, Mollnau H, et al. Effects of long-term nitroglycerin treatment on endothelial nitric oxide synthase (NOS III) gene expression, NOS III-mediated superoxide production, and vascular NO bioavailability. *Circ Res* 2000; 86:7-12.
14. Acar C, Jebara VA, Portoghese M, et al. Revival of the radial artery for coronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1992;54:652-60.
15. Reyes AT, Frame R, Brodman RF. Technique for harvesting the radial artery as a coronary artery bypass graft. *Ann Thorac Surg* 1995;59:118-26.
16. Ali AT, William D, Montgomery BS, et al. Preventing gastroepiploic artery spasm: papaverine vs calcium channel blockade. *J Surg Res* 1997;71:41-8.
17. He GW, Shaw J, Yang CQ, et al. Inhibitory effects of glyceryl trinitrate on  $\alpha$ -adrenoceptor mediated contraction in the internal mammary artery. *Br J Clin Pharmacol* 1992;34: 236-43.
18. He GW, Yang CQ. Use of verapamil and nitroglycerin solution in preparation of radial artery for coronary grafting. *Ann Thorac Surg* 1996;61:610-4.
19. Martin W, Furchgott RF, Villani GM. Phosphodiesterase inhibitors induce endothelium-dependent relaxation of rat and rabbit aorta by potentiating the effects of spontaneously released endothelium-derived relaxing factor. *J Pharmacol Exp Ther* 1986;237:539-47.
20. Brading AF, Burdya TV, Scripnyuk ZD. The effects of papaverine on the electrical and mechanical activity of the guinea-pig ureter. *J Physiol* 1983;334:79-89.
21. He GW, Yang CQ. Radial artery has higher receptor-mediated contractility but similar endothelial function compared with mammary artery. *Ann Thorac Surg* 1997;63: 1346-52.



=국문 초록=

배경: 혈관수축제에 의한 동맥 이식편 직경의 감소는 상당한 혈류감소를 야기할 수 있다. 본 연구는 체외에서 여러 가지 혈관수축제에 의해 유발되는 혈관경련에 대한 혈관이완제의 전처치 효과를 평가하기 위해 시행되었다. 대상 및 방법: 토끼의 상완동맥과 복강동맥으로부터 3~4 mm 길이의 환상 혈관절편을 제작하여 5% CO<sub>2</sub>와 95% O<sub>2</sub>가 통기되는 modified Krebs 용액(38±0.5°C)이 담긴 tissue bath 내에서 일측을 고정하고 다른 일측을 force displacement transducer (TSD 125C<sup>®</sup>, Biopac Inc. USA)에 연결한 후 혈관수축제를 투여하여, 이때 초래된 혈관의 장력 변화를 관찰하여 대조치로 하였다. 그 후 니트로글리세린(NTG), 니카디핀(Nica), 베라파밀(Vera) 그리고 파파베린(Papa)을 각각 30 μM 씩 40분간 전처치하였고, Krebs 용액을 15분마다 3차례 교환한 후 혈관수축제들을 연속적으로 투여하여 초래되는 혈관수축을 관찰하여 실험치로 하였으며 실험결과는 전처치 전과 후의 혈관수축제에 의해 야기된 장력의 백분율로써 표시되었다. 결과: Nica는 상완동맥과 복강동맥 모두에서 norepinephrine (NE), angiotensin II (AII), U46619에 의한 혈관수축을 NTG와 Vera보다 더 효과적으로 억제하였다(Nica vs NTG, p<0.01; Nica vs Vera, p<0.05). Vera의 혈관수축 억제 효과는 NTG와 비교하여 상완동맥에서는 5HT (5-hydroxytryptamine), AII, 및 U46619로 수축시킨 경우, 그리고 복강동맥에서는 5HT 수축시킨 경우에만 유의하였다(p<0.01). 결론: Nica와 Vera 둘 다 혈관수축제의 수축작용을 효과적으로 억제하였다. 특히 Nica는 Vera 보다 혈관수축제의 작용을 예방하는데 더 효과적일 것으로 사료된다.

- 중심 단어 : 1. 니트로글리세린  
2. 니카디핀  
3. 베라파밀  
4. 파파베린  
5. 혈관장력