諸種 α -Adrenoceptor Antagonist 의 Norepinephrine 및 Phenylephrine 昇壓效果에 미치는 影響

全北大學校 醫科大學 麻酔科學教室

<指導 金 永 實* 教授>

宋 熙 善

= Abstract =

Effects of Various α -Adrenoceptor Antagonists on Pressor Responses to Norepinephrine and Phenylephrine

He Sun Song, M.D.

Department of Anesthesiology, Jeonbug University, College of Medicine, Jeonju, Korea

(Directed by Prof. Y.I. Kim)

1) The effects of various α -adrenoceptor antagonists on the pressor responses to norepinephrine and phenylephrine were examined in anesthetized rabbits in an attempt to determine whether α_1 - and α_2 -adrenoceptors are located on vascular smooth muscle.

2) Yohimbine and piperoxan caused a much greater reduction in the pressor responses (rise of 30-50 mmHg) to norepinephrine than to phenylephrine, where as labetalol, thymoxamine, phentolamine and prazosin showed a much greater selectivity in reducing the pressor responses to phenylephrine than to norepinephrine.

3) The pressor action of small dose of norepinephrine (rise of 10-20 mmHg) was not significantly inhibited by the doses of labetalol, thymoxamine and prazosin which caused marked reduction of the above phenylephrine pressor responses, but yohimbine, piperoxan and phentolamine weakened the action significantly.

4) The results suggest that there are two types, α_1 and α_2 , of postsynaptic α -adrenoceptors in the vasculature of rabbits. It seems that phenylephrine produces pressor responses by acting on α_1 -type adrenoceptors; small doses of norepinephrine by acting on α_1 -type; large doses of norepinephrine by acting on both types.

緒 論

近年 α -adrenoceptor 에는 두가지 type 이 있음이 알려져 있다. 처음에는 α -adrenoceptor 의 agonist 및 antagonist 에 대한感受性이 그 receptor 가 synapse 의 前에 있는가(pre-synaptic) 後에 있는가(post-synaptic)

에 따라 다르다는 것이 發見되어 pre-synaptic 및 post-synaptic 으로 나누어 불리게 되었고, post synaptic α -receptor 를 α_1 receptor, pre-synaptic α_1 -receptor 를 α_2 -receptor 로 呼稱하는 案도 提唱되었다^{14,16}. 그러나 그후 여러가지 藥理學的 研究의 結果는 α_1 -receptor 란 phenylephrine 이 clonidine 보다 더 강력히 作用하는 곳, α_2 -receptor 란 clonidine 이 phenylephrine 보다 더 強力히 作用하는 곳으로 說明하는 것이 더 適合하다고 指摘되었다^{1,18,19}. 이러한 藥理學的 研究는 “pre-

* 全南大學校 醫科大學 藥理學教室

synaptic”로 존재하는 α -receptor 에나 “postsynaptic”으로 존재하는 α -receptor 에 모두 α_1 및 α_2 의 兩型이 존재함을 示唆케 되었다.

本實驗은 norepinephrine(NE) 및 phenylephrine(PE)에 의한 家兔昇壓效果에 미치는 여러가지 α -adrenoceptor antagonist 의 影響을 觀察함으로써 家兔末梢血管에 존재하는 post synaptic α -adrenoreceptor 에 α_1 , α_2 의 兩 receptor 가 존재하는가 어떤가를 보고자 한 것이다. NE는 一般的으로 兩 receptor 에 equipotent 하나, PE에 대하여는 α_1 -receptor 가 α_2 -receptor 보다 훨씬 感受性이 強함이 指摘되어 있다.^{8,9,10,17).}

Antagonist 中에서는 yohimbine 이 α_1 에 대하여 보다 α_2 에 대하여 훨씬 強力하고^{2,7)} prazosin 은 α_1 -receptor 에 훨씬 選擇的으로 作用함이 알려져 있다.^{4,11).} 本實驗에서는 上記 agent 以外에 α_1 , α_2 에 equipotent 하다는 phentolamine²⁰⁾, α_1 에 選擇性이 強하다는 thymoxamine, labetalol^{2,8)} α_2 에 強하다는 piperoxan³⁾등도 使用하였다.

實驗 方 法

家兔(1.7~2.2 kg)를 雌雄 區別없이 urethane(1 g/kg, 皮下) 麻酔下에서 使用하였다. 動物은 兩側 迷走神經幹을 頸部의 높이에서 切斷하였고, 氣管카늘을 挿入하여 呼吸을 容易하게 하였다. 血壓은 一側 股動脈에 카늘을 挿入하여 水銀마노미터에 連結시켜 카이모그라프상에 描記하였다. 藥物注射目的으로 一側 耳靜脈에 1 ml 注射器를 固定시켜 놓았다.

NE는 0.3 μ g/kg 부터 시작하여 5~10分 間隔으로 3~ $\sqrt{10}$ 배씩 增量시켜 10 또는 30 μ g/kg 까지, PE는 1 μ g/kg 부터 시작하여 같은 方法으로 30 또는 100 μ g/kg 까지 0.5 ml/kg 의 容積에 溶解시켜 靜脈內에 注射하였다. 注射는 “shot”로 하였다. 한마리의 家兔에서 上記와 같이 NE 및 PE(때로는 NE, PE의 順序를 바꾸고 또 NE, PE의 用量的 順序도 바꾸었다.)에 대한 反應을 觀察한 다음 antagonist 를 1~2 ml/kg 의 容積에 溶解시켜 靜脈內로 서서히(1~5分)注射하고 그 후 15分 기다려 다시 NE 및 PE에 대한 反應을 보았다. Thymoxamine 은 그 作用期間이 짧음이 알려져 있음으로^{5,13)} 注入後 5分부터 시작하여 NE 또는 PE 中 한 藥物에 대한 反應만을 보았다. 一部實驗에서는 NE 3, 10 μ g/kg, PE 10, 30 μ g/kg 에 대한 反應만을 前 antagonist 後에 觀察하였다. 한마리 家兔에서는 한 antagonist 의 한 用量만을 사용하였다.

使用한 藥物은 norepinephrine bitartrate(Sigma), phenylephrine HCl(Sigma), yohimbine HCl(Merck), piperoxan HCl(May&Baker), prazosin HCl(Pfizer) thymoxamine HCl(Diwag), labetalol HCl(Glaxo Group Research), phentolamine methan-sulfonate (Ciba) 등이었다.

實驗 成 績

1) 諸種 antagonist 에 의한 血壓變動에 관하여

Table 1에 表示되어 있는것 처럼 本實驗에 使用한 諸種 antagonist 는 yohimbine 을 除外하고는 血壓下降을 일으켰다. Yohimbine 은 注射直後 一過性인 血壓下降을 일으킬 뿐이었다.

2) Norepinephrine 및 phenylephrine 昇壓效果에 대한 諸種 antagonist 의 拮抗能力

NE는 3 또는 10 μ g/kg 으로 PE는 10 또는 30 μ g/kg 으로 30~50 mmHg 의 血壓上昇을 일으켰다. 이 30~50 mmHg 의 血壓上昇을 50% 減弱시키는 各 antagonist 의 量을 算出하여 各 antagonist 의 對數用量에

Table 1. Effects of Various Antagonists on Resting Blood Pressure

Drug(mg/kg)	n	Mean of difference # (mmHg, mean $\pm$ SE)
Yohimbine (2.0)	7	4 $\pm$ 4.6*
Piperoxan (1.0)	5	16 $\pm$ 3.9
(10.0)	6	11 $\pm$ 3.9
Thymoxamine(0.125)	6	20 $\pm$ 4.0
(0.5)	5	19 $\pm$ 2.2
(4.0)	5	22 $\pm$ 4.9
Prazosin (0.031)	4	22 $\pm$ 3.7
(0.25)	4	36 $\pm$ 9.0
(0.5)	5	42 $\pm$ 3.7
Labetalol (1.0)	6	45 $\pm$ 6.0
(4.0)	4	47 $\pm$ 4.9
Phentolamine (0.125)	4	17 $\pm$ 5.2
(0.25)	6	21 $\pm$ 4.0
(1.0)	6	23 $\pm$ 4.0
(2.0)	4	36 $\pm$ 8.5

* Difference (Pre-injection level-level after 10 min. i.v. administration).

Except yohimbine(*) all differences were statistically significant.

Fig. 1. The effect of yohimbine and piperoxan on the pressor responses (rise of 30-50 mmHg) to norepinephrine and phenylephrine. Ordinate: % reduction in pressor response. (percentage change is expressed as the mean) Vertical lines show SE of mean.

Table 2. Antagonistic Potency of Various Antagonist Vasopressor Action (rise 30~50 mmHg) of Norepinephrine and Phenylephrine in rabbits

	ED ₅₀ against		Ratio (1)/(2)
	Norepinephrine (1)	Phenylephrine (2)	
Yohimbine	1.31	>100,000*	0
Piperoxan	5.75	13.48	0.43
Prazosin	0.62	0.11	5.64
Thymoxamine	>200,000*	0.76	
Labetalol	>400,000*	1.45	
Phentolamine	0.87	0.15	5.80

ED₅₀(mg/kg): dose causing 50% reduction in the pressor response; evaluated from dose-response relationship in Fig. 1, 2, 3, 4. * Extrapolated

대한 NE, PE 의反應減少百分率을 plot 하여 least square 方法으로 regression line 을 얻어 50%의 減弱을 일으키는 量을 算出하였다.

各 antagonist 의 用量에 대한 NE, PE 의 昇壓勞果 百分率과의 關係를 plot 한 것이 Fig. 1, 2, 3, 및 4이다. 이러한 用量作用間의 data로부터 誘導한 各 regression line 으로 부터 얻은 NE, PE 의 昇壓勞果 (30~50 mmHg)의 50% 減少를 일으키는 量이 Table 2에 ED₅₀으로 表示하였다.

Table 2에서 보는바와 같이 yohimbine 은 NE 作用에 thymoxamine 및 labetalol 은 PE 作用에 選擇的으

Fig. 2. The effect of prazosin and thymoxamine. Legends are as in Fig. 1.

Fig. 3. The effect of labetalol. Legends are as in Fig. 1.

Fig. 4. The effect of phentolamine. Legends are as in Fig. 1.

로 拮抗하며, piperoxan 은 PE 보다도 NE 作用을, prazosin 및 phentolamine 은 NE 보다도 PE 作用에 拮抗하는 힘이 弱을 알 수 있었다.

3) 諸種 antagonist 의 norepinephrine 및 phenylephrine 의 用量作用曲線에 미치는 影響

Yohimbine (2 mg/kg), piperoxan (10 mg/kg) 또는

Fig. 5. The effect of various antagonists on norepinephrine pressor responses in rabbits. Dose(mg/kg): thymoxamine 4, prazosin 0.5, labetalol 4, yohimbine 2, piperoxan 10 and phentolamine 1.

Table 3. Comparison of Potencies of Various α -adrenoceptor Antagonists against the Pressor Responses to Different Doses of Norepinephrine and Phenylephrine

Antagonists(mg/kg)	Norepinephrine		Phenylephrine	
	1 μ g/kg	10 μ g/kg	3 μ g/kg	30 μ g/kg
Yohimbine(2) (n=6)	19 $\pm$ 5.5 6 $\pm$ 2.1 .05	58 $\pm$ 7.0 37 $\pm$ 3.2 .05	17 $\pm$ 3.2 NS 12 $\pm$ 4.2	48 $\pm$ 9.0 NS 45 $\pm$ 12.0
Piperoxan(10) (n=6)	10 $\pm$ 4.2 5 $\pm$ 2.7 .02	57 $\pm$ 10.3 26 $\pm$ 7.3 .05	14 $\pm$ 3.0 .05 3 $\pm$ 2.2	48 $\pm$ 8.0 25 $\pm$ 4.5 .05
Thymoxamine(4) (n=6)	19 $\pm$ 3.7 NS 17 $\pm$ 2.5	62 $\pm$ 7.1 42 $\pm$ 5.5 .05	15 $\pm$ 2.7 .01 6 $\pm$ 0.8	51 $\pm$ 4.9 .001 22 $\pm$ 1.5
Prazosin(0.5) (n=7)	18 $\pm$ 6.2 NS 14 $\pm$ 3.0	48 $\pm$ 7.0 .5 24 $\pm$ 7.0	16 $\pm$ 5.6 .05 2 $\pm$ 1.4	46 $\pm$ 8.0 13 $\pm$ 5.5 .01
Labetalol(4) (n=6)	16 $\pm$ 5.2 NS 14 $\pm$ 3.3	58 $\pm$ 11.4 NS 49 $\pm$ 7.3	12 $\pm$ 2.3 .01 1 $\pm$ 1.5	46 $\pm$ 8.3 14 $\pm$ 4.1 .01
Phentolamine(1) (n=6)	18 $\pm$ 2.4 .05 10 $\pm$ 1.7	52 $\pm$ 5.8 .01 29 $\pm$ 4.0	17 $\pm$ 2.6 .02 5 $\pm$ 2.9	52 $\pm$ 5.0 25 $\pm$ 8.0 .02

In each pair of numerals the upper numeral shows BP rise(mean $\pm$ SEmmHg) before antagonists and the lower BP rise(mean $\pm$ SEmmHg) after antagonism. NS means nonsignificant difference; .05 denotes $p < 0.05$; 0.2 $p < 0.02$; .01 $p < 0.01$; .001 $p < 0.001$.

phentolamine(1 mg/kg) 投與後의 用量作用曲線과, thymoxamine(4 mg/kg), prazosin(0.5 mg/kg) 또는 labetalol(4 mg/kg)의 NE의 用量作用曲線을 比較하면 前記 3藥物은 NE의 어느量에 대하여서나 그 反應을 減弱시키는데 대하여 後記 3藥物은 少量의 NE(0.3~1 μ g/kg)에 대한 反應에는 거의 影響을 미치지 못함을

觀察할 수 있었다(Fig. 5). 이에 대하여 PE 反應에 대해서는 yohimbine은 少量의 PE 反應에는 輕微한 抑制作用을 하나 大量의 反應에는 影響을 미치지 못하고 기타 antagonist는 PE의 어느量에 대하여도 고루 抑制作用을 나타낼을 볼 수 있었다(Fig. 6).

NE 및 PE의 反應의 크기에 대한 antagonist의 結

Fig. 6. The effect of various antagonists on phenylephrine pressor responses in rabbits. The same doses were used as in Fig. 5.

抗能力의 差異를 더욱 確認하기 위하여 NE 1, 10 $\mu\text{g/kg}$ 과 PE 3, 30 $\mu\text{g/kg}$ 에 대한 反應에 미치는 各 antagonist 의 影響을 antagonist 投與前後의 反應의 크기를 比較함으로써 檢討하였다(Table 3). 물론 어느때에 있어서나 antagonist 投與後의 反應이 投與前의 反應보다 程度의 差異는 있으나 적었으므로, antagonist 投與後의 血壓上昇值의 平均值를 比較하여 그 統計學的인 有意性을 檢討하였다. Table 3에서 보는바와 같이 thymoxamine, prazosin 은 少量의 NE 에 대한 反應에는 有意한 影響을 미치지 못하였으나 大量의 NE 反應은 이를 抑制함을 알 수 있었다. Labetalol 은 어느量의 NE 反應에도 有意한 影響을 미치지 못하였으며, phentolamine, yohimbine, piperoxan 은 NE 反應을 量에 關係없이 有意하게 抑制하였다.

PE 反應은 yohimbine 을 除外한 모든 antagonist 로 有意하게 抑制되었다.

考 按

NE, PE 같은 pressor amine 에 의한 麻酔家兎의 昇壓反應이 atropine 이나 propranolol 같은 心臟機能에 影響을 미치는 藥物로 影響을받지 않음은 잘 알려져

있다. 麻酔描에 있어서도 NE 에 의한 反應은 心搏出量보다는 末梢血管機轉에 의함이 알려져 있다^{10,12)}.

이러한 점으로 미루어 本實驗에서 觀察된 NE 및 PE 에 의한 昇壓反應은 末梢血管의 抵抗增大에 의한 것으로 看做되며 血管筋의 α -adrenoceptor 를 통하여 일어난 것으로 볼 수 있다.

NE 와 PE 에 의한 30~50 mmHg 의 血壓上昇作用에 미치는 諸種 α -adrenoceptor antagonist 의 拮抗能力에 差異가 있었음을(Fig. 1, 2, 3, 4 및 Table 2), 이 두 藥物에 의한 血壓上昇을 仲介하는 部位에 差異가 있음을 示唆한다. Yohimbine, piperoxan 은 PE 作用에 拮抗하는 用量보다도 훨씬 적은 量으로 NE 作用에 拮抗하였고 prazosin, thymoxamine, labetalol, phentolamine 은 NE 作用에 拮抗하는 用量보다도 훨씬 적은 量으로 PE 作用에 拮抗하였다. Yohimbine, piperoxan 이 末梢組織에서 α -adrenoceptor 中の α_2 -型에 選擇的으로 拮抗하였고, prazosin, thymoxamine, labetalol 이 末梢組織에서 α -adrenoceptor 中の α_1 -型에 選擇性을 보이며, α -adrenoceptor 가 PE 에 感受性이 큰 點 등을 考慮할때 PE 는 末梢血管筋의 α_1 -adrenoceptor 에 NE 는 α_2 -adrenoceptor 에 作用하여 血壓上昇을 일으킨다고 推測할 수 있을 것 같다.

Piperoxan 은 增量하면 PE 作用에도 拮抗하고 相對的으로 prazosin 은 增量하면 NE 作用에도 拮抗하였다. 이것은 이들 antagonist 에 각각 α_1 및 α_2 -型의 兩 receptor 에 拮抗하는 性質이 있어서 그런것인지, 또는 PE 가 α_2 -型에도 agonist 로 作用하는 性質을 갖기 때문에 그런것인지 모르겠다.

Phentolamine 은 本實驗에서 NE 作用보다도 PE 作用을 훨씬 적은 量으로 拮抗하여 α_1 -receptor 에 높은 選擇性을 보이고 있는데, 本藥物에 대한 α_1 - 및 α_2 -receptor 의 感受性은 組織에 따라 다름이 알려져 있다. <Doxey 등(1977)은 α_2 에, Borowski 등(1977)은 α_1 에 더 銳敏하게 反應한다 하였고, Yamaguchi & kopin (1980)은 兩 receptor 에 비슷한 感受性을 보인다고 하였다.>

NE 少量에 대한 輕度の 昇壓作用(大略 10~20 mmHg 의 血壓上昇)은 yohimbine, piperoxan, phentolamine 으로는 抑制되나, 拮抗 antagonist 로는 有意한 抑制를 보이지 않았다. 다시 말하여 이 昇壓作用은 α_2 -receptor antagonist 의 影響은 받았으나 α_1 -receptor antagonist 의 影響을 받지 않았다. 이는 NE 少量은 주로 α_2 -receptor 를 仲介하여 血壓上昇을 일으키는 것으로 解釋할 수 있을 것 같다.

前述한 NE에 의한 30~50 mmHg의血壓上昇은 α_1 -receptor에選擇性이 있는 prazosin의增量으로 50%의減少를 일으킬 수 있고 또한 30~50 mmHg의血壓上昇의 50%減少는 거의不可能한 thymoxamine(Fig. 2, Table 2)이 大量의 NE에 의한 反應을抑制할 수 있음은(Table 3) 大量의 NE는 α_2 뿐만아니라 α_1 型에도作用하여血壓上昇을 일으킴을示唆하고 있다.

PE가 α_1 -adrenoceptor에 주로作用한다는點으로 미루어 piperoxan은 이 receptor에도作用할 수 있음을 가리키고 있다. Labetalol은本實驗에使用한 antagonist중 가장選擇的으로 α_1 receptor에作用하였다.

本實驗은家兔末梢血管筋內的 α -adrenoceptor에 α_1 과 α_2 를區別할 수 있음을 가리키고 있으며, 이와같은見解는猫血壓反應에서 Drew & Whiting(1975)에 의하여家兔後肢灌流實驗에서 Docherty 등(1981)에 의하여報告되어 있다.

要 約

本論文은 norepinephrine 및 phenylephrine의麻酔家兔血壓反應에 미치는諸種 α -adrenoceptor antagonist의影響을觀察함으로써末梢血管筋에 α_1 및 α_2 의兩型의 adrenoceptor의存在與否를調査한 것이다.

그結果;

1) Norepinephrine 및 phenylephrine에 의한 30~50 mmHg의血壓上昇을減弱시키는데 있어서, yohimbine, piperoxan은 norepinephrine作用을선택的으로, labetalol, thymoxamine, phentolamine, prazosin은 phenylephrine作用을선택的으로減弱시켰고,

2) Norepinephrine少量에 의한 10~20 mmHg의血壓上昇은上記 phenylephrine作用을減弱시키는量의 labetalol, thymoxamine, prazosine으로는有意한減弱를 보이지 않았으나 yohimbine, piperoxan, phentolamine으로는有意하게減弱됨을 보았다.

著者는上記成績으로家兔血管筋에는 postsynaptic으로 α_1 및 α_2 의兩型의 receptor가存在하며, phenylephrine은 α_1 型에 norepinephrine의少量은 α_2 型에大量은 α_1 및 α_2 의兩型에作用하여血壓上昇을 일으킬 것으로推論하였다.

參 考 文 獻

1) Berthelson S, Pettinger WA: A functional

basis for classification of α -adrenoceptor. *Life Sci* 21:595-606, 1977

- 2) Blakely AGH, Summers RJ: The effects of labetalol(AH 5188) on adrenergic transmission in the cat spleen. *Br J Pharmacol* 59:643-650, 1977
- 3) Borowski E, Starke K, Ehrl H, et al: Comparison of pre- and postsynaptic effects of α -adrenolytic drugs in the pulmonary artery of the rabbit. *Neuroscience* 2:285-296, 1977
- 4) Cavero I, Lefevre F, Roach AG: Differential effects of prazosin on the pre- and postsynaptic α -adrenoceptors in the rat and dog. *Br J Pharmacol* 61:469, 1977
- 5) Creuzet MH, Part G, Malek A, et al: In vitro and in vivo α -blocking activity of thymoxamine and its two metabolites. *J Pharm Pharmacol* 32:200-213, 1980
- 6) Docherty JR, Madjar H, Starke K: An investigation of pre-and postsynaptic α -adrenoceptors in the rabbit hindlimb. *Br J Pharmacol* 72: 120, 1981
- 7) Doxey JC, Smith CFC, Walker JM: Selectivity of blocking agents for pre- and postsynaptic α -adrenoceptors. *Br J Pharmacol* 60: 91-96, 1977
- 8) Drew GM: Effects of α -adrenoceptor agonists and antagonists on pre- and postsynaptically located α -adrenoceptors. *Europ J Pharmacol* 36:313-320, 1979,
- 9) Drew GM: Pharmacological characterization of the presynaptic α -adrenoceptors in the rat vas deferens. *Europ J Pharmacol* 42:123-130, 1977
- 10) Drew GM, Whiting SB: Evidence for two distinct types of postsynaptic α -adrenoceptor in vascular smooth muscle in vivo. *Br J Pharmacol* 67: 207-215, 1979
- 11) Hua ASP, Moulds RFW: The effects of prazosin on pre- and postsynaptic α -receptors in the pithed rat. *Clin Exp Pharmacol Phys* 5:525-528, 1978
- 12) Karim SMM: The mechanism of the pressor action of noradrenaline in the cats. *Br J*

Pharmacol 27:17-32, 1966

- 13) 金泰堯: 家兔側腦室內에 注入한 *adrenoceptor* 遮斷劑의 末梢血液에의 流出에 關하여. 全北醫大論文集 6:83, 1982
- 14) Langer SZ: *Presynaptic regulation of catecholamine release. Biochem Pharmacol* 23:1773-1800, 1974
- 15) Langer SZ: *Presynaptic receptors and their role in the regulation of transmitter release. Br J Pharmacol* 60:481-497, 1977
- 16) Starke K: *Regulation of noradrenaline release by presynaptic receptor systems. Rev Physiol Pharmacol* 77:1-124, 1977
- 17) Starke K, Endo T, Taube HD: *Relative pre- and postsynaptic potencies of α -adrenoceptor agonists in the rabbit pulmonary artery. Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 291:55-78, 1975
- 18) Starke K, Langer SZ: *A note on terminology or presynaptic receptors, in Presynaptic receptors.* (eds. Langer SZ, Starke K, Dubocovich ML) Oxford, Pergamon Press, 1977, p1-3
- 19) Wikberg J: *Differentiation between pre- and postjunctional α -receptors in guinea pig ileum and rabbit aorta. Acta Physiol Scand* 193:225-239, 1978
- 20) Yamaguchi I, Kopin IJ: *Differential inhibition of α -1 and α -2 adrenoceptor-mediated pressor responses in pithed rats. J Pharmacol Exp Ther* 214:275-281, 1980