마취된 개에서 Nicardipine이 관상동맥내 Endothelin-1의 혈역학 반응에 미치는 영향

전남대학교 의과대학 마취과학교실

유 경 연 · 정 창 영 · 김 영 수

= Abstract =

Effects of Nicardipine on the Hemodynamic Responses to Intracoronary Endothelin-1 in Halothane-Anesthetized Dogs

Kyung Yeon Yoo, M.D., Chang Young Jeong, M.D. and Young Su Kim, M.D.

Department of Anesthesiology, Chonnam National University Medical School, Kwangju, Korea

Endothelin (ET) is a potent vasoconstrictive 21-amino acid peptide hormone released from vascular endothelium. The effects of ET-1 on coronary and systemic hemodynamics in comparison with Bay K 8644, a Ca^{2+} agonist, were studied in halothane-anesthetized dogs. The modification of ET-1 effects by nicardipine, a voltage-dependent Ca^{2+} antagonist, was also investigated. Single bolus ET-1 (100 ng/kg) and Bay K 8644 (30 μ g) were administered consecutively into left circumflex coronary artery during intracoronary infusion of either 0.9% saline (0.5 ml/kg/h, n=11) or nicardipine (1 μ g/kg/min, n=10).

Coronary and systemic hemodynamic parameters were measured just prior to (baseline), during saline or nicardipine infusion and 1, 5, 10, 20, 30, 45, and 60 min after ET-1 injection. Also electrocardiographic changes were observed continuously.

The results are as follows:

1) Both ET-1 and Bay K 8644 produced a marked and immediate reduction in coronary blood flow and an increase in coronary vascular resistance.

2) ET-1 evoked coronary vasoconstrictions were long-lasting as compared with transient actions of Bay K 8644.

3) ET-1 reduced peak systolic intramyocardial pressure (IMP), mean aortic pressure (MAP), and cardiac index (CI), in contrast Bay K 8644 increased IMP without any changes in MAP and CI.

4) Nicardipine (1 μ g/kg/min, i.c) produced a significant increase (2-fold) in coronary blood flow and a reduction (46%) in coronary vascular resistance, whereas other hemodynamic parameters remained unchanged.

5) Nicardipine partially attenuated coronary vascular and systemic effects of ET-1, but it completely prevented those of Bay K 8644.

6) ET-1 (100 ng/kg, i.c.) produced a significant ST segment elevation in electrocardiogram in all cases of the saline group, but in none of the nicardipine group.

These findings suggest that ET-1 is a potent and long-lasting coronary vasoconstrictor and that its vasoconstrictive effect is mediated in part by promoting Ca^{2+} influx through a voltage-dependant Ca^{2+} channel since nicardipine only partially attenuated ET-1 induced cardiovascular effects.

Key Words : Key Words : Endothelin, Nicardipine, Hemodynamics

서 론

1980년 Furchgott와 Zawadzki¹⁾가 acetylcholine에

의한 혈관 이완에 혈관 내피 세포가 중요한 역할을 하고 있음을 가토 동맥 절편에서 증명한 이후 혈관 내피 세포는 혈액과 혈관 평활근 사이에 단순한 확산 장벽 (diffusion barrier)보다는 생리적, 물리적 및 화학적등

여러 자극의 성질에 따라 혈관 평활근을 이완시키는 endothelium-derived relaxing factor(EDRF), endothelium-derived hyperpolarizing factor(EDHF) 및 prostacyclin을 분비하거나, 역으로 혈관을 수축시키는 endothelium-derived contracting factor(EDCF)를 분비함으로써 vascular tone 조절에 중요한 역할을 함이 보고²⁻⁶⁾되었다.

Endothelin(ET)은 1988년 Yanagisawa등⁷⁾에 의해 돼지의 대동맥 내피 세포 배양 부유물에서 추출된 21개의 아미노산으로된 펩타이드 호르몬으로, 지금까지 알려진 가장 강력한 내인성 혈관 수축 물질인 angiotensin II 보다 10배 정도 강하면서 오랫동안 혈관 수축 효과를 갖는 대표적인 EDCF로 밝혀졌다.

ET는 혈관 절편^{7,8)} 및 체내 실험⁹⁾에서 강력한 혈관 수축 작용이 밝혀진 바 있으며 관 동맥 내에 직접 주입시 관 동맥 혈관 저항이 증가되고 혈류량이 감소 되면서 심근 허혈 증상이 발생되고 때로 심정지가 발생^{10,11)}하였다. 아울러 ET는 심근 허혈-재관류 model(in vivo)^{12,13)}에서 그의 생성 또는 분비가 증가됨이 증명 되었을 뿐 아니라 급성 심근 경색¹⁴⁾, 혈관경련성 협심증¹⁵⁾ 및, 심인성 쇼크 환자¹⁶⁾에서도 그 혈중치가 증가됨이 보고 되었다. 따라서 ET는 강력한 혈관 수축 작용을 나타내면서 관상 동맥 등 혈관 수축이 특징적인 질환에 증가되기에 이들 질환의 병인과 밀접한 관련성이 대두 되고 있으며 이러한 ET의 분비를 차단 또는 예방하거나 그작용을 차단하는 방법이 그런 질환들의 예방 및 치료법으로 모색되고 있다.

ET의 혈관 평활근 수축에 대한 작용기전은 (1) voltage 의존형 Ca^{2+} 통로 활성화, (2) 수용체 의존형 Ca^{2+} 통로 활성화, (3) 세포내 Ca^{2+} 유리 증가 등이 in vitro 실험결과^{7,8)}를 근거로 제시 되었으나 in vivo에서 ET에 대한 작용 기전은 아직 명확히 밝혀진 바 없다.

Nicardipine은 photoresistant하고 수용성인 dihydropyridine 계통의 Ca^{2+} 통로 차단제로 다른 유사한 제제에 비해 비교적 심근 수축력에는 영향을 주지 않으나 관상 동맥 등 혈관 이완에는 효과가 뛰어나기에 임상에서 협심증 및 고혈압 치료제로 흔히 사용¹⁷⁻¹⁹⁾되고 있으나 in vivo 에서 ET 작용에 대한 영향은

아직 보고된 바 없다.

저자는 halothane으로 마취된 개에서 관상 동맥 내로 직접 투여된 ET가 전신 및 관상동맥 혈역학에 어떠한 영향을 주는지를 dihydropyridine 계 Ca^{2+} 통로 agonist인 Bay K 8644의 그것들과 비교 관찰하고, nicardipine이 ET의 혈역학 작용을 차단 또는 둔화시킬 수 있는지를 관찰하여 ET의 작용 기전을 유추하고자 한다.

대상 및 방법

1) 실험 준비

실험 재료는 암 수 구별없이 체중 12~18 kg의 개(대조군 11마리, 실험군 10마리)로 하였으며, 마취는 thiopental sodium(25~30 mg/kg)을 정주하여 유도한 후 기관내 삽관을 시행하고 인공호흡기(Royal Medical Co., Royal 77, Korea)에 연결하여 호기말 탄산 가스 분압 (Datex, Capnomac, Finland) 이 $4 \pm 0.5\%$ 에 유지되도록 일회 호흡량 15~20 ml/kg, 호흡횟수 15~25 회/분으로, 100% 산소를 이용하여 조절 호흡을 시행하였다. 주 마취제는 halothane(0.8~1.2% end-tidal), 근이완제는 vecuronium bromide(0.2 mg/kg i.v.)를 사용하였다.

대동맥압을 측정하기 위하여 대퇴 동맥에 5 Fr. catheter tipped micromanometer(Millar Instruments Inc., Houston, Tx, USA)를, 대퇴 정맥에는 Ringer's lactate 용액(5~10 ml/kg/h)을 주입하기 위하여 도관(20G)을 삽입하고, 심전도(Lead II, Gould Inc. Model 13-4615-65A, Cleveland, OH, USA)를 지속적으로 관찰하기 위하여 피하에 침 전극을 삽입하였으며, 체온은 가열 패드를 사용하여 직장 온도가 38℃ 근처에 유지될 수 있도록 하였다.

좌측 제 5 늑간으로 개흉하여 심장을 노출시킨 후 심장 주위로 심막 요람을 만들어 실험에 필요한 기구를 삽입하였다. 즉 심박출량과 관상동맥 혈류량을 지속적으로 관찰하기 위하여 주 폐동맥과 심방분지 직하부의 좌회선 관동맥(LCX)을 주위 조직으로 부터 박리하여 각각 10~12 mm와 2 mm 직경의 Doppler flow probe를 설치하여 혈류측정기(Transon : system

Inc., T208 two channel, Ithaca, N.Y., USA)에 연결하였다. 또한 flow probe 직상방에 관동맥내로 약물 주입을 위한 도관(24G)을 삽입하고, 삽입된 이하부위의 LCX로 부터 혈액 공급을 받는 심내막하 심근에 심근 내압 측정을 위한 catheter tipped micromanometer (Millar Instruments Inc.)을 삽입하고, 좌심실 내압력을 측정하기 위하여 심 침부를 절개하여 또 하나의 micromanometer를 삽입하였다(Fig. 1). 압력 변환기로부터 오는 analogue signal 은 증폭기(Gould Inc., Model 13-4615-50, valley View, OH, USA)에 의해 calibrate되어 polygraph (Gould Inc. TA 5000)에 기록 되고 아울러 FDP 11/73 computer (Digital Electronics, Maynard, MA, USA)에 의해서 숫자화(digitalized) 되고 분석되었다.

2) 실험 protocols

실험 조작이 끝난 30~60분후 혈액학 변수가 안정 되면 실험전(baseline) 혈액학치(관동맥 혈류량, 심박출량, 대동맥압, 심근 내압, 좌심실압 및 심박수)를 측정하고 무작위로 saline군(대조군, n=11)과 nicardipine(실험군, n=10)으로 나누어 실험을 시행하였다.

대조군은 LCX에 생리식염수를, 실험군은 LCX 내에 nicardipine($1 \mu\text{g/kg/min}$)을 0.5 ml/kg/h 의 속도로 주입하여 주입 시작 약 15분후 혈액학 측정치가 안정되면 Bay K 8644($30 \mu\text{g}$)과 ET-1(100 ng/kg)을 차례로 LCX 내에 10초 및 30초 동안 단 회(bolus, 용적 0.5 ml 이내)로 주입한 후 0.9% 생리식염수 1 ml 로 flush 하였다. Bay K 8644는 투여한 후 혈액학 측정치가 정상으로 환원될 때까지(5~10분) 그 변화를 지속적으로 관찰하면서 최대 변화치를 기록하였고, 곧바로 ET-1을 주입한후 1시간 동안 혈액학 변동을 관찰하고 최대 변동치도 함께 기록 하였다. ET-1 사용량은 Hom 등¹¹⁾의 실험 결과를 근거로 관동맥 혈류량이 절반 정도 감소되는 용량을, Bay K 8644는 ET-1과 유사한 정도의 관동맥 혈류량을 감소시키는 용량을 선택하였다.

3) 사용한 약물

실험에 사용된 약물은 Sigma사 제품의 endothelin

(porcine endothelin-1)과 nicardipine hydrochloride, RBI사 제품의 Bay K 8644 였으며, ET-1은 생리 식염수로 희석하여, nicardipine은 70% ethanol로 용해한 후 생리식염수로 희석하여, Bay K 8644는 70% ethanol로 용해 희석하여 사용하였다.

4) 계산 및 통계 분석

관동맥 혈관 저항과 전신 혈관 저항 지수는 각각 대동맥 이완압(mmHg)/관동맥 혈류량(ml/min), 평균 동맥압(mmHg)/심계수(ml/min/m²)으로 심계수는 심박출량(ml/min)/체표 면적(m²)의 공식으로 구하였으며 체표면적은 체중으로부터 산출하였다²⁰⁾. 모든 실험 자료는 mean $\pm$ SEM으로 표시하였으며 통계는 각 군내에서 ET-1 투여후 시간 경과에 따른 변화는 repeated measures ANOVA 후 Dunnett's test로, 실험 전치와 최대 변화시간의 비교는 paired t-test 로,

Fig. 1. Schematic presentation of the experimental preparation.

IAC, intra-arterial catheter; IMP, intramyocardial micromanometer; LAD, left anterior descending coronary artery; LCX, left circumflex coronary artery.

대조군과 실험군 사이의 비교는 unpaired Student's t-test 로 유의성을 검정하였으며 $p<0.05$ 인 경우 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1) 관동맥내 생리식염수 주입시 반응 (대조군, n=11)

관동맥내에 생리식염수(0.5 ml/kg/h) 주입은 관동맥혈역학 변수와 전신 혈역학 변수에 아무런 영향을 주지 못했다(Table 1).

(1) Bay K 8644 효과 (30 μ g i.c.) : 생리식염수 주입중 Bay K 8644 (30 μ g) 주입은 관동맥 혈류량을 실험전 18.4 ± 1.7 ml/min에서 투여 10~20초에 10.0 ± 1.2 ml/min로 $46.2 \pm 5.0\%$ 감소시키고 관동맥 혈관저항을 현저히 증가 ($83.1 \pm 1.3\%$) 시켰으나 심전도 (lead II) 상 심근허혈 소견이나 심계수 감소는 없었으며 심근내압은 오히려 증가하였다. 특히 최대 심근내압의 증가는 관동맥혈류량 변화와는 다르게 Bay K 8644 투여 30초~1분에 최대효과를 나타내었다. 반면 전신혈관 저항지수와 심박수는 변화가 없었다(Table 2, 3, Fig. 2~4).

(2) Endothelin-1 효과(100 ng/kg i.c.) : 생리식염수 주입중 ET-1 주입은 투여후 수초내에 관동맥 혈류량

을 현저히 감소시켜 실험전 16.9 ± 1.1 ml/min 이던 혈류량이 1분과 5분에 각각 9.7 ± 1.2 , 10.3 ± 1.1 ml/min로 감소한 후 점차 회복하여 60분에 13.2 ± 1.1 ml/min로 회복되었으나 실험전치에 비해 유의하게 낮았다($p<0.05$). 이와함께 관동맥 혈관저항은 ET-1 투여직후 현저히 증가($83.8 \pm 20.8\%$)한 후 점차 회복되었다. 아울러 ET-1 주입은 투여직후부터 평균동맥압과 최대 심근내압을 감소시키고 5분 후부터는 심계수를 감소시켜 45분까지 유의한 감소($p<0.05$)를 보였다. 그러나 심박수는 전 실험기간동안 유의한 변화가 없었다. 모든 실험견에서 심전도(lead II) 상 현저한 ST분절의 상승이 있었고 실험개 15마리중 4마리에서 ET-1투여 10~20분에 심실세동후 심정지가 발생하여 본 실험레에서 제외시켰다(Table 2, 3, Fig. 2~5).

2) 관동맥내 nicardipine 주입시 반응 (nicardipine 군, n=10)

관상동맥내 nicardipine(1 μ g/kg/min) 주입은 관동맥혈류량을 18.7 ± 2.1 ml/min 에서 35.8 ± 4.6 ml/min로 2배정도 증가시키고 관상동맥 혈관저항을 현저히 감소(45.8%) 시켰으나 다른 혈역학 변수에는 영향을 주지 못했다(Table 1).

(1) Bay K 8644 효과(30 μ g i.c.) : Nicardipine주입

Table. 1. The Effects of Saline (0.5 ml/kg/hr, i.c.) and Nicardipine (1 μ g/kg/min, i.c.) on Coronary and Systemic Hemodynamic Parameters in Halothane-Anesthetized Dogs.

Parameters	Baseline	Saline(n=11)	Baseline	Nicardipine(n=10)
CBF(ml/min)	16.8 ± 1.1	1.9 ± 1.1	18.7 ± 2.1	$35.8 \pm 4.6^*$
CVR(mmHg/mL/min)	4.8 ± 0.5	4.8 ± 0.5	4.8 ± 0.6	$2.60 \pm 0.5^*$
CI(ml/min/m ²)	2310 ± 196	2321 ± 191	1911 ± 263	1945 ± 277
SVRI(mmHg/mL/min/m ²)	0.040 ± 0.004	0.040 ± 0.004	0.057 ± 0.009	0.053 ± 0.007
MAP(mmHg)	86 ± 3	87 ± 3	90 ± 5	87 ± 3
IMPs(mmHg)	112 ± 5	110 ± 5	112 ± 4	108 ± 4
LVPs(mmHg)	105 ± 3	107 ± 3	112 ± 5	110 ± 4
HR(beats/min)	136 ± 4	136 ± 3	14 ± 4	139 ± 5

CBF, coronary blood flow; CVR, coronary vascular resistance; CI, cardiac index; SVR, systemic vascular resistance; MAP, mean arterial pressure; IMPs, peak systolic intramyocardial pressure; LVPs, systolic left ventricular pressure; HR, heart rate.

Values are mean $\pm$ SEM

* $P<0.05$ compared with baseline values.

Table 2. The Maximum Effects of Endothelin-1 (100 ng/kg, i.c.) and Bay K 8644 (30 ug, i.c.) on Coronary and Systemic Hemodynamics in Saline-treated (n=11) and Nicardipine-treated (n=10) Dogs

Parameters	Group	Endothelin-1		Bay K 8644	
		Baseline	Max % change from baseline	Baseline	Max % change from baseline
CBF (mL/min)	Saline	16.9±1.1	-49.9±7.6*	18.4±1.7	-46.2±5.0*
	Nicardipine	35.8±4.6	-18.5±5.1**	33.7±3.6	-10.4±6.4#
CVR (mmHg/mL/min)	Saline	4.8±0.5	83.8±20.8*	4.51±0.4	83.1±12.4*
	Nicardipine	2.6±0.5	30.7± 6.9*	2.57±0.4	19.8±12.6#
CI (mL/min/m ²)	Saline	2321±191	-17.7±3.7*	2107±152	3.1±1.0
	Nicardipine	1945±277	-9.4±1.5**	2065±292	-0.8±1.8
SVRI (mmHg/mL/min/m ²)	Saline	0.040±0.004	5.9±4.0*	0.040±0.006	0.2±1.3
	Nicardipine	0.053±0.007	4.7±2.9*	0.048±0.006	2.2±2.4
MAP (mmHg)	Saline	87±3	-11.0±3.1*	85±5	3.3±1.1
	Nicardipine	87±3	-5.5±1.8	84±2	1.1±2.2
IMPs (mmHg)	Saline	110±5	-23.0±6.5*	109±3	11.6±4.1*
	Nicardipine	108±4	-7.5±3.6#	109±4	3.2±1.9#
LVPs (mmHg)	Saline	107±3	-7.6±2.2*	106±5	2.6±1.1
	Nicardipine	110±4	-1.3±1.8#	109±4	1.5±0.7**
HR (beats/min)	Saline	136±3	0.3±2.8	129±4	1.2±1.0
	Nicardipine	139±5	3.1±3.4	143±4	-2.2±0.9

Values are mean±SEM.

* P<0.05 compared with baseline values. # P<0.05 compared with the saline group.

"-" indicates decrease from the baseline.

Other legends are the same as in table 1.

중 Bay K 8644 투여는 모든 관동맥 혈역학 변수 및 전신혈역학 변수에 영향을 주지 못하였다(Table 2, 3, Fig. 2~4).

(2) Endothelin-1 효과(100 ng/kg i.c.) : Nicardipine 주입중 ET-1 투여는 관동맥 혈류량을 35.8±4.6 ml/min 에서 1분에 7.7±5.7%, 5분에 8.0±6.2%, 20분에 14.4±3.6% 감소시켜 대조군과는 달리 시간이 흐름에 따라 감소 정도가 더 심화되었으나 감소 정도는 대조군의 그것보다 작았다. 아울러 대조군에서 ET-1 주입후 나타났던 평균동맥압, 심계수 및 최대 심근내압의 감소는 볼 수 없었으며 심전도상 심근 허혈 소견이나 심실 세동을 보였던례는 없었다(Table 2, 3, Fig. 2~5).

고 안

개의 개흉-model을 이용한 본 실험에서 관동맥내

ET-1은 즉각적이고 현저한 관동맥수축 효과와 함께 심계수, 평균동맥압, 좌심실 수축기압 및 최대 수축기 심근내압의 감소를 나타내었으며, 유사한 정도의 관혈관 수축 효과를 갖는 Bay K 8644에 비하여 그 작용시간이 훨씬 길었고 심근억제효과가 심하였다. 아울러 voltage-의존형 Ca²⁺ 통로 차단제인 nicardipine은 Bay K 8644의 심혈관계 효과를 완전히 차단하였으나, ET-1의 그것들은 둔화는시켰으나 완전히 차단하지는 못하였다.

ET의 혈관에 대한 효과는 수축과 이완 두가지 반응을 나타내며²¹⁾ 전자는 혈관평활근 세포의 ET_A 수용체를 통하여, 후자는 ET_B 수용체를 통한 혈관내피 세포의 EDRF와 prostacyclin 분비에 의해서 나타남이 보고되었다^{22,23)}. 그러나 전, 후자의 작용이 서로 반대이기에 서로의 작용이 상쇄될 뿐 아니라, 이완 효과는 순간적이고 수축효과는 장시간 지속하기에 일 반적으로 ET는 수축효과를 나타낸다고 한다²⁴⁾. 그러

나 Lippton 등²⁵⁾은 쥐의 신장에서 그리고 Wright와 Forzard²⁶⁾는 고혈압 쥐의 뒷다리에서 소량의 ET-1이 혈관을 이완시킨다고 하였고, 본 연구와 Kurihara 등²⁷⁾은 개의 관동맥에서 고농도의 ET-1이 강력하고 지속적인 관혈관 수축을 나타냈다. 따라서 ET는 용량에 따라서 소량은 혈관을 이완시키고 다량은 혈관을 수축시킴을 시사하고 있으며, 개의 개흉 model에서 관상동맥내 ET-1이 용량에 따라 1, 3 및 10 ng/kg은 용량 의존적으로 관동맥 혈류량을 증가시키고 반대로 30, 100 및 300 ng/kg은 용량 의존적으로 관동맥 혈류량을 감소시킨 Nichols 등²⁸⁾의 결과는 이를 입증하고 있다.

Hu 등²⁹⁾과 Ishikawa 등³⁰⁾은 쥐와 기니아피크 적출 심장에서 그리고 Shah 등³¹⁾은 ferret 심실근에서 ET의 양성 변력 작용을 증명하였고(in vitro), Kitayoshi 등³²⁾과 Moravec 등³³⁾은 개와 사람의 심장에서 ET의 양성 변력 작용을 증명하였다(in vivo). 뿐만 아니

라 최근 McClellan 등³⁴⁾은 심내막 및 관동맥 내피세포에서 분비되는 ET는 심근세포의 수축을 up regulation하는 인자일 것으로 보고하고 있다. 그러나 개의 개흉-model을 이용한 본 실험과 Kurihara 등²⁷⁾ 및 Nichols 등²⁸⁾의 실험결과에서는 ET투여시 심근수축력의 감소와 함께 심박출량이 감소하였다. 이와같이 ET가 적출된 심근에서는 대부분 양성 변력작용을 나타내고 in vivo에서는 음성 및 양성 등 다양한 변력작용을 나타내는 것은 ET에 의한 관동맥 수축이 심근허혈을 유도하여 ET의 양성변력작용을 상쇄했을 것으로 사료된다. 그러나 본 연구에서 심근수축력 억제(최대 수축기 심근 내압 및 심계수 감소) 정도가 관혈관 압박기 등(예, Ameroid)에 의해 같은 정도의 관동맥 혈류량 감소가 유도된 실험중례³⁵⁾의 그것들 보다 더욱 컸다. 따라서 과량의 ET는 관동맥 수축으로 인한 심근 허혈뿐만 아니라 직접적인 심근 억제작용에 의해 심근 수축력을 감소시킬 것으로 추

Table 3. The Time Course of the Effects of Intracoronary Administration of Endothelin-1 (100 ng/kg) on Coronary and Systemic Hemodynamic Parameters in Saline-treated (n=11) and Nifedipine-treated (n=10) Dogs

Parameters	Group	Baseline (100%)	Time(min) after ET-1: % change from baseline						
			1	5	10	20	30	45	60
CBF (mL/min)	Saline	16.9±1.1	-39.4±7.9*	-36.7±5.7*	-32.3±5.7*	-24.5±6.8*	-21.3±6.8*	-20.2±5.4*	-20.3±4.1
	Nifedipine	35.8±4.6	1.7±5.7	-8.0±6.2	-15.3±3.0*	-14.4±3.6	-11.0±4.3	-13.2±4.7	-15.3±4.2
CVR(mmHg/ mL/min)	Saline	4.8±0.5	65.0±22.4*	46.6±9.3*	40.6±8.8	29.9±8.7	39.8±12.3	31.9±9.9	33.3±8.2
	Nifedipine	2.60±0.5	-1.7±6.8	10.0±6.6	17.8±6.4	21.4±7.5	16.3±7.1	20.2±7.4	22.3±8.0
CI (mL/min/m ²)	Saline	232±191	-5.3±4.4	-12.4±4.1*	-11.6±3.9*	-11.6±3.2*	-9.9±3.3*	-10.5±3.4*	-8.7±2.9
	Nifedipine	1945±277	-1.6±2.3	-2.4±1.9	-4.2±1.7	-4.1±2.0	-2.0±2.0	-5.5±2.4	-5.4±1.6
SVRI(mmHg/ mL/min/m ²)	Saline	0.040±0.004	0.3±6.0	8.3±6.6	9.0±6.2	11.5±5.1	10.9±5.1	12.5±5.7*	9.8±5.3
	Nifedipine	0.053±0.017	-3.1±1.5	1.7±2.1	3.7±2.7	7.3±4.1	4.9±4.2	9.7±4.3	10.0±5.1
MAP (mmHg)	Saline	87±3	-7.8±3.2*	-7.3±3.5*	-5.6±3.1	-2.6±2.9	-1.2±3.3	-0.7±3.3	-0.5±4.2
	Nifedipine	87±3	-2.8±1.7	-0.9±2.1	-0.9±1.8	2.4±2.7	2.3±3.3	3.0±2.8	3.5±4.0
IMPs (mmHg)	Saline	110±5	-20.3±7.1*	-9.1±4.0	-5.2±3.5	-3.8±3.3	-2.7±4.0	-1.7±3.7	-2.3±3.8
	Nifedipine	108±4	-0.8±1.9	-0.9±1.6	-1.6±1.5	-0.6±1.9	-0.4±2.3	-1.5±2.8	-3.1±4.8
LVPs (mmHg)	Saline	107±3	-3.9±1.8	-4.4±2.4	-2.8±2.5	-1.7±2.6	2.0±2.2	0.3±2.1	2.3±2.6
	Nifedipine	110±4	-2.8±1.5	0.2±1.6	0.3±1.4	2.5±1.6	2.9±2.1	3.5±1.9	5.5±2.3*
HR (beats/min)	Saline	136±3	2.2±1.7	-2.1±1.8	-3.5±1.9	-1.5±2.2	-1.4±2.4	-1.0±1.5	0.4±1.5
	Nifedipine	139±5	0.6±1.3	-0.3±1.2	-1.5±1.8	-0.4±2.3	-1.4±2.9	-1.7±2.8	-1.8±3.4

Values are mean±SEM.

*P<0.05 compared with baseline values.

Other legends are the same as in table 1.

Fig. 2. Effects of intracoronary injection of Bay K 8644(30 ug) or endothelin(100 ng/kg) on coronary blood flow (1) and coronary vascular resistance (2) in saline (n=11)-or nicardipine (n=10)-treated dogs. Data are mean $\pm$ SEM of maximum percent change from baseline. *P<0.05 compared with baseline values. #P<0.05 compared to the saline group.

리할 수 있다.

ET와 관동맥 수축면에서 동등 역가를 나타내는 용량의 dihydropyridine계 Ca^{2+} 통로 자극제인 Bay K 8644의 관동맥내 주입은 ET의 혈역학 효과와는 차이가 있었다. 첫째, 작용 시간면에서 ET 효과는 오랫동안 지속(전 실험기간) 하였으나 Bay K 8644의 관동맥 수축효과는 주입후 10여초, 수축력 증가는 30여초에 최대에 달한 후 10분 이내에 실험전치로 환원되었으며, 둘째, ET는 심계수, 평균관동맥압, 최대심근 내압 및 좌심실내압을 현저히 감소시켰으나 Bay K

Fig. 3. Effects of intracoronary injection of Bay K 8644(30 ug) or endothelin(100 ng/kg) on cardiac index (1) and peak systolic intram- yocardial pressure (2) in saline(n=11)-or nicardipine(n=10)-treated dogs. Data are mean $\pm$ SEM of maximum percent change from baseline. *P<0.05 compared with baseline values. #P<0.05 compared with the saline group.

8644는 변화를 주지 못하였다. 즉 ET는 심근수축력을 감소시켰으나 Bay K 8644는 오히려 증가시켰다.

ET가 관혈관 및 전신혈관을 수축시킨다는 것은 잘 알려진 사실이나 그 기전은 명확하지 않다. Yanagisawa 등⁷⁾과 O'Brien 등³⁶⁾은 in vitro 에서 ET에 의한 혈관 수축은 세포의 Ca^{2+} 이 필요하며 nicardipine이나 verapamil에 의하여 완전히 차단된다고 하였고 Goto 등³⁷⁾도 ET는 돼지의 관동맥 평활근 (in vitro)에서 전적으로 dihydropyridine에 예민한 voltage-의존형 Ca^{2+} 통로를 자극하여 혈관 수축이 온다고

보고 하였다. 그러나 Van Renterghem 등³⁸⁾은 적출된 쥐의 흉부대동맥(in vitro)에서 dihydropyridine계 Ca^{2+} 통로 차단제인 PN 200-110이 Bay K 8644에 의한 혈관 수축은 완전히 차단하였으나 ET에 의한 혈관 수축은 약화시켰으나 완전히 차단하지는 못함을 증명하였다. 유사하게 개를 이용한 본 실험(in vivo)에서도 nifedipine은 ET에 의한 관동맥 수축 효과 및 심근억제효과를 감약시켰으나 완전히 차단하지는 못하였으며 개에서 Ca^{2+} 통로 차단제인 nitrendipine과 diltiazem을 사용한 Kurihara 등²⁷⁾과 Nichols 등²⁸⁾의 결과와 일치하였다. 따라서 이와같은 결과들은 ET는 부분적으로 voltage-의존형 Ca^{2+} 통로를 통

한 세포내 Ca^{2+} influx에 의해서 혈관을 수축시키고 있음을 시사하고 있으며 아울러 다른기전도 관련됨을 암시하고 있다.

August 등⁸⁾은 쥐의 적출 대동맥에서 ET는 Ca^{2+} -free medium에서 서서히 긴장성 수축을 유발하며 Ca^{2+} 을 medium에 추가하면 지속적인 수축을 유도함을 증명하였다. 즉 ET에 의한 혈관 수축은 Ca^{2+} influx에 의존하지 않는 요소와 의존하는 두가지 요소가 있음을 보고하였다. 따라서 ET는 phospholipase C를 자극하여 원형질막 inositol phospholipids로부터 inositol triphosphate와 diacylglycerol을 유리하여 이들이 각각 세포내 저장소로부터 Ca^{2+} 을 유리하고 protein kinase C를 활성화시켜 혈관 수축을 유도한다는 보고^{39,40)}들과 in vitro에서 ET의 혈관 수축 효과는 nifedipine, diltiazem 및 D 600과 같은 Ca^{2+} 차단제에 의해서 방해 받지 않으며⁸⁾ 쥐의 심근막에서 ET가 방사선 동위원소가 부착된 Ca^{2+} 통로 차단제(PN 200-110, D 888, diltiazem)을 결합장소로 분리하지 못한다는 보고⁴¹⁾를 고려할 때 ET는 세포내 Ca^{2+} 저장소로부터 Ca^{2+} 을 유리하여 혈관 수축을 일으키며 voltage-의존형 Ca^{2+} 통로가 아닌 다른 경로(예, 수용체)에 의해서 세포내로 Ca^{2+} influx를 증가시켜 혈관 수축을 유도한다고 생각된다.

약물이 전신혈역학에 영향을 주면 심근 산소 요구 및 공급량에 영향을 주어 관동맥 혈류량을 변화시킬 수 있다. 본 연구에서 사용된 nifedipine량은 전신 혈역학에 변화를 주지 않으면서 관동맥을 이완시키는 양($1 \mu g/kg/min$)을 선택하였으며 본 연구에서 nifedipine 주입 중 수축기 및 이완기 혈압과 심박수가 일정히 유지된 점은 nifedipine 주입 중 관혈류 증가는 단순히 nifedipine의 관동맥 이완효과에 기인한 것으로 사료된다. 이와같이 nifedipine은 관동맥을 이완시켜 관혈류를 증가시키기에 ET의 혈역학 작용에 대한 nifedipine의 감약효과는 일부 function-antagonism에 기인하였을 것으로 추측된다.

본 연구결과로 halothane 마취전에서 관동맥내로 투여된 ET-1은 즉각적이고 현저한 관동맥 혈류량 감소와 함께 심근 허혈을 가져왔으며 비슷한 역가의 Bay K 8644에 비해 그 효과가 오랫동안 지속하였다.

Fig. 4. Effects of intracoronary injection of Bay K 8644(30 ug) or endothelin(100 ng/kg) on systemic vascular resistance index (1) and mean aortic pressure (2) in saline(n=11)-or nifedipine(n=10)-treated dogs. Data are mean $\pm$ SEM of maximum percent change from baseline. *P<0.05 compared with baseline values. P<0.05 compared with the saline group.

아울러 Ca^{2+} 통로 차단제인 nicardipine은 ET-1의 관동맥 및 전신혈역학효과를 부분적으로 차단하였다. 따라서 ET-1은 강력한 관동맥 수축제이며 부분적으로는 voltage-의존형 Ca^{2+} 통로를 통하여 이러한 수축 효과를 나타냄을 시사하였다.

결론

Endothelin (ET)은 혈관 내피세포로부터 분비되는 21개 아미노산으로 된 peptide hormone으로 in vitro 와 in vivo 실험에서 강력한 혈관 수축 효과가 증명

Fig. 5. A representative trace showing the effects of intracoronary injection of 100 ng/kg of endothelin-1 on coronary blood flow(CBF), peak systolic intramyocardial pressure(IMP), cardiac output(CO), and ECG(lead II) in saline- and nicardipine-treated dogs.

Fig. 6. The time course of the effects of endothelin-1(100 ng/kg, i.c.) on coronary blood flow(CBF), cardiac index(CI), mean aortic pressure(MAP), and peak systolic intramyocardial pressure(IMP) in saline-treated (n=11) and nicardipine-treated(n=10) dogs. Endothelin was injected as a bolus at time 0. Data are the mean $\pm$ SEM of % change from baseline (0) at each time point. *P<0.05 compared with baseline in each group.

된 바 있다.

저자는 ET-1이 관동맥 혈역학 및 전신 혈역학에 어떠한 영향을 미치는가를 Ca^{2+} agonist인 Bay K 8644와 비교 관찰하고, voltage-의존형 Ca^{2+} 통로차단제인 nicardipine이 ET의 혈역학효과를 감약시킬 수 있는지를 구명하고자, halothane-마취견에서 좌회선 관동맥내로 0.9% 생리식염수(0.5 ml/kg/h, saline 군, n=11) 또는 nicardipine(1 μ g/kg/min, nicardipine

군, n=10) 주입중 endothelin-1 100 ng/kg과 Bay K 8644 30 μ g을 차례로 단회 관상동맥내 주사하여 시간에 따른 관동맥 및 전신혈역학 변화 및 심전도 변화를 다음과 같이 비교 관찰하였다.

(1) ET-1과 Bay K 8644는 양자 모두 투여 즉시 현저하게 관동맥 혈류량을 감소시키고 관동맥 혈관저항을 증가시켰다.

(2) ET-1에 의한 관동맥 수축 효과는 장시간 지

속하였으나 Bay K 8644의 그것은 순간적이었다.

(3) ET-1은 수축기 최대 심근내압, 평균동맥압 및 심계수를 감소시켰으나 Bay K 8644는 오히려 심근내압을 증가시켰으며 평균 대동맥압 및 심 계수에는 변화를 주지 못하였다.

(4) 관동맥내 nicardipine(1 $\mu\text{g/kg/min}$)은 관동맥 혈류량을 2배로 증가시키고 관동맥 혈관저항을 감소(46%) 시켰으나 다른 혈액학 변수에는 영향을 주지 못하였다.

(5) Nicardipine은 ET-1에 의한 관동맥 및 전신 혈액학효과를 일부 감약시켰으나 Bay K 8644의 그것들은 완전 차단하였다.

(6) 관동맥내 ET-1주입은 saline군 모두에서 ST 절 상승이 관찰되었으나 nicardipine군에서는 아무런 변화를 주지 못하였다.

이상의 성적으로 ET-1은 강력하고 오랫동안 지속하는 관동맥 수축제이며 그의 혈관 수축 효과는 부분적으로 voltage-의존형 Ca^{2+} 통로를 통해 이루어짐을 시사하였다.

참 고 문 헌

1. Furchgott RF, Zawadzki JV. *The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine.* Nature 1980; 288: 373-6.
2. Rubanyi GM, Vanhoutte PM. *Hypoxia release a vasoconstrictor substance from the canine vascular endothelium.* J Physiol 1985; 394: 44-56.
3. Houston DS, Shepherd JT, Vanhoutte PM. *Aggregating human platelets cause direct contraction and endothelium dependant relaxation of isolated canine coronary arteries: role of serotonin, thromboxane A2 and adenine nucleotides.* J Clin Invest 1986; 78: 539-44.
4. Palmer MJ, Freege AG, Moncada S. *Nitric oxide release accounts for biological activity of endothelium-derived relaxing factor.* Nature 1987; 327: 524.
5. Vanhoutte PM. *The endothelium and control of coronary arterial tone.* Hospital Practice 1988; 223: 77-94.
6. Furchgott RF, Vanhoutte PM. *Endothelium-derived relaxing and contracting factors.* FASEB J 1989; 3: 2007-18.

7. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. *A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells.* Nature 1988; 332: 411-5.
8. Auguet M, Delaflotte S, Chabrier P, Pirotzky E, Braquet P, Clostre F. *Endothelin and Ca^{2+} agonist Bay K 8644: different vasoconstrictive properties.* Biochem Biophys Res Commun 1988; 156: 186-92.
9. Goetz KL, Wang BC, Madwed JB, Zhu JL, Leadley RJ. *Cardiovascular, renal, and endocrine responses to intravenous endothelin in conscious dogs.* Am J Physiol 1988; 255: R1064-8.
10. Ezra D, Goldstein RE, Czaja JF, Feuersein GZ. *Lethal ischemia due to intracoronary endothelin in pigs.* Am J Physiol 1989; 257: H339-43.
11. Hom GJ, Touhey B, Rubanyi GM. *Endothelin (ET-1) is a potent coronary vasoconstrictor in anesthetized dogs.* In: Rubanyi GM, Vanhoutte PM, eds. *Endothelium-derived vasoactive factors.* Basel: Karger, 1990; 2: 110-6.
12. Watanabe T, Suzuki N, Shimamoto N, Fujino M, Imada A. *Endothelin in myocardial infarction.* Nature 1990; 344: 114.
13. Tsuji S, Sawamura A, Watanabe H, Takihara K, Park SE, Azuma J. *Plasma endothelin levels during myocardial ischemia and reperfusion.* Life Sci 1990; 48: 1745-9.
14. Miyauchi T, Yanagisawa M, Tomizawa J, Sugishita Y, Suzuke N, Fujino M, et al. *Increased plasma concentrations of endothelin-1 in acute myocardial infarction.* Lancet 1989; 2: 53-4.
15. Toyo-oka T, Aizawa T, Suzuki N, Hirata Y, Miyau-chi T, Shin WS, et al. *Increased plasma level of endothelin-1 and coronary spasm induction in patients with vasospastic angina pectoris.* Circulation 1991; 83: 476-83.
16. Cernacek P, Stewart D. *Immunoreactive endothelin in human plasma concentrations: Marked elevations in patients in cardiogenic shock.* Biochem Biophys Res Commun 1989; 161: 562-7.
17. Seki T, Takenaka T. *Pharmacological evaluation of YC-93, a new vasodilator, in healthy volunteers.* Int J Clin Pharmac Biopharmacol 1977; 15: 267-74.
18. Lambert CR, Hill JA, Nichols WW, Feldman RL, Pepine CJ. *Coronary and systemic hemodynamic effects of nicardipine.* Am J Cardiol 1985; 55: 652-6.
19. Hanet C, Rousseau MF, Vincent M-F, Pouleur H. *Effects of nicardipine on myocardial metabolism and coronary haemodynamics: a review.* Br J Clin Pharmacol 1986; 22: 215S-29.

20. Kirk RW. *Current veterinary therapy IX: small animal practice*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1986; 1274.
21. Masaki T, Yanagisawa M, Goto K. *Physiology and pharmacology of endothelin*. *Med Res Rev* 1992; 12: 391-421.
22. Wannez TD, Mitchell JA, Devucci G, Vane JR. *Endothelin-1 and endoendothelin-3 release EDRF from isolated perfused arterial vessels of rat and rabbit*. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13(Suppl 5): S85-8.
23. DeNucci G, Thomas R, D'Orleans-Juste P, Antunes E, Walder L, Warner TD, et al. *Pressor effects of circulating endothelin are limited by its removal in the pulmonary circulation and by the release of prostacyclin and endothelin-derived relaxing factor*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 9797-800.
24. Masaki T. *Overview: Reduced sensitivity of vascular response to endothelin*. *Circulation* 1993; 87: S33-5.
25. Lipton H, Goff J, Hyman A. *Effects of endothelin in the systemic and renal vascular beds in vivo*. *Eur J Pharmacol* 1998; 155: 197-9.
26. Wright CE, Fozard Jr. *Regional vasodilation is a prominent feature of the hemodynamic response to endothelin in anesthetized, spontaneously hypertensive rats*. *Eur J Pharmacol* 1988; 155: 201-3.
27. Kurihara H, Yoshizumi M, Sugiyama T, Yamaoki K, Nagai R, Takaku F, et al. *The possible role of endothelin-1 in pathogenesis of coronary spasm*. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13(S5): S132-7.
28. Nichols AJ, Koster PF, Ohlstein EH. *The effect of diltiazem on the coronary hemodynamic and cardiac functional effects produced by intracoronary administration of endothelin-1 in the anaesthetized dog*. *Br J Pharmacol* 1990; 99: 597-601.
29. Hu JR, Von Harsdorf R, Lang RE. *Endothelin has potent inotropic effects in rat atria*. *Eur J Pharmacol* 1988; 158: 275-8.
30. Ishikawa T, Yanagisawa M, Kimura S, Goto K, Masaki T. *Positive inotropic action of novel vasoconstrictor peptide endothelin on guinea pig atria*. *Am J Physiol* 1988; 255: H970-3.
31. Shah AM, Lewis MJ, Henderson AM. *Inotropic effects of endothelin in ferret ventricular myocardium*. *Eur J Pharmacol* 1989; 163: 365-7.
32. Kitayoshi T, Watanabe T, Shimamoto N. *Cardiovascular effects of endothelin in dogs positive inotropic action in vivo*. *Eur J Pharmacol* 1989; 166: 519-22.
33. Moravec CS, Reynolds EE, Stewart RW, Bond M. *Endothelin is a positive inotropic agents in human and rat heart in vivo*. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 159: 14-8.
34. McClellan G, Weisberg A, Rose D, Winegrad S. *Endothelial cell storage and release of endothelin as a cardioregulatory mechanism*. *Circ Res* 1994; 75: 85-96.
35. Kono M, Morita S, Hayashi T, Saiton M, Fuke N, Rubsamen R. *The effects of intravenous clonidine on regional myocardial function in canine model of regional myocardial ischemia*. *Anesth Analg* 1994; 1047-52.
36. O'Brien RF, Robbins RJ, McMurty IF. *Endothelial cells in culture produce a vasoconstrictor substance*. *J Cellular Physiol* 1987; 132: 263-70.
37. Goto K, Kasuya Y, Matsuki N, Takuwa Y, Kurihara H, Ishikawa T, et al. *Endothelin activates the dihydropyridine-sensitive, voltage-dependent Ca^{2+} channel in vascular smooth muscle*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 3915-8.
38. Van Renterghem C, Vigne P, Barhanin J, Schmid-Alliana A, Frelin C, Lazdinski M. *Molecular mechanism of action of the vasoconstrictor peptide endothelin*. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 157: 977-85.
39. Pang DC, John A, Patterson K, Botelho L, Rubanyi GM. *Endothelin-1 stimulates phosphatidylinositol hydrolysis and calcium uptake in isolated canine coronary arteries*. *J Cardiovasc Pharmacol*, 13 (Suppl 5): 1989; S75-9.
40. Sugiura M, Inagami T, Hare GMT, Johns JA. *Endothelin action: Inhibition by a protein kinase C inhibitor and involvement of phosphoinositols*. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 157: 1360-8.
41. Gu XH, Liu JJ, Dillon JS, Nayler WG. *The failure of endothelin to displace bound, radioactively-labelled, calcium antagonists (PN200-110, D888 and diltiazem)*. *Br J Pharmacol* 1989; 96: 262-4.