

Bradykinin 이 Guanethidine 前處置 家兎의 血壓에 미치는 影響

가톨릭大學 醫學部 藥理學敎室

〈指導 曹 圭 喆 敎 授〉
趙 炳 憲 副敎授

李 德 熙 · 金 基 鎮 · 朴 炯 徑

= Abstract =

Influence of Bradykinin on Blood Pressure in the Rabbit pretreated with Guanethidine

D. H. Lee, M. D., G. J. Kim, M. D. and H. K. Park, M. D.

Department of Pharmacology, Catholic Medical College
Seoul, Korea

(Director: Prof. Kyu Chul Cho, Assoc. Prof. Byung Heon Cho)

It is well known that pharmacological actions of bradykinin are smooth muscle dilatation, increase in capillary permeability, accumulation and migration of leucocytes and inducement of pain. The most significant action of bradykinin is the dilatation of blood vessels.

The responses of bradykinin (0.5ug/kg, i. v. injection) on blood pressure were observed before and after single i. v. administration of guanethidine (2mg/kg) in the rabbits.

The result of experiment was as follows:

In the rabbit pretreated with guanethidine, the depressor response of bradykinin was much pronounced in comparison with that of normal rabbit.

I. 緒 論

Bradykinin 이 平滑筋弛緩, 血管擴張, 末梢血管의 透過性增加, 白血球 蓄積 및 動員, 疼痛등을 誘發시키는 一種의 polypeptide 라는 것은 이미 알려진 事實이다¹⁻³⁾. Donald(1968)⁴⁾ 등은 atropine 으로 副交感神經末端을 遮斷하고, phenoxybenzamine 으로 adrenergic α -receptor 를 遮斷하거나 또는 Mj-1999라는 藥物로 β -receptor 를 遮斷하였을 때의 bradykinin 에 대한 反應을 觀察하였는데 이때에는 遮斷前과 比較하여 별다른 差異를 發見하지 못하였으며 이들 實驗을 通하여 bradykinin 의 血管擴張作用은 自律神經系統의 刺戟으로 變化되지 않는다고 報告하였다.

또한 bradykinin 은 直接的으로 副腎髓質에 作用하여 catecholamine 을 分泌시키고 間接的으로는 baroreceptor 를 通하여 catecholamine 을 分泌시킨다고⁵⁾ 한다.

著者は 生體內에서 catecholamine 의 代謝에 關與하여 catecholamine 의 遊離를 惹起시키는 guanethidine 을 前

處置한 家兎에서 bradykinin 의 血壓下降作用을 觀察하고자 이 實驗을 試圖하였다.

II. 實驗材料 및 方法

實驗動物은 2 kg 내외의 家兎를 雌雄의 區別없이 使用하였다.

Pentobarbital 30 mg/kg 을 靜脈內에 注射하여 麻醉시켰으며 血壓의 測定과 藥物投與를 위하여 大腿動脈에 canule 를 挿入하였다. 血壓의 測定은 Statham pressure transducer 을 polygraph (Grass model 7 DAB)에 連結하여 測定하였다. Bradykinin(Sandoz, Basel-Schweiz)은 0.5 ug/kg 을 10分間隔으로 2回 投與하고 投與後 20分 經過한 다음 guanethidine 2 mg/kg 을 投與하였다. 그후 正常血壓으로 恢復되기를 기다린 다음 다시 0.5 ug/kg 의 bradykinin 을 投與하였다.

III. 實驗結果

家兎 6~7首의 血壓은 投藥前 平均 111.2 mmHg 였고

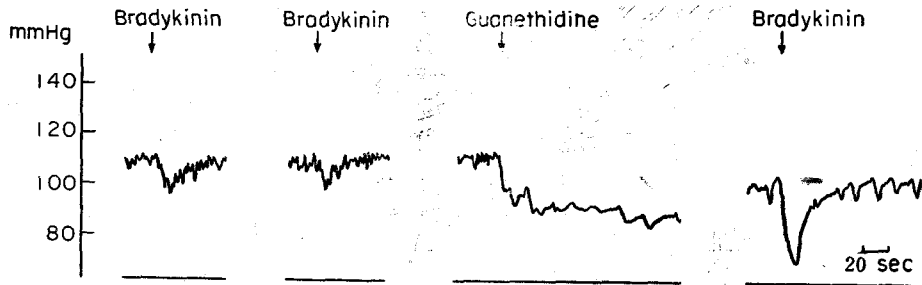


Fig. 1. Response of bradykinin on the blood pressure before and after guanethidine treatment.

Table 1. Effect of bradykinin on the blood pressure (mmHg) before and after single i. v. administration of guanethidine in the rabbits.

Control	Bradykinin (0.5ug/kg) (1st)*	Bradykinin (0.5ug/kg) (2nd)*	Guanethidine (2mg/kg)	Recovered B. P. after Guanethidine	Bradykinin (0.5ug/kg)
B. P.	ΔB. P.	ΔB. P.	ΔB. P.	B. P.	ΔB. P.
111.2±16.12† (n=7)	-21.3±6.37 (n=7)	-21.2±6.97 (n=6)	-45.4±13.73 (n=6)	107.5±13.12 (n=6)	-43.3±8.90 (n=6)

†: Mean±S. D.

ΔB. P. : Difference in blood pressure from control.

* 1st & 2nd: first and second administration of bradykinin.

n: number of animal.

最初 bradykinin 의 投與로 平均 21.3 mmHg, 2回 投與時 平均 21.2mmHg의 血壓下降이 나타났으며 反復投與로 인한 tachyphylaxis 現象은 觀察할 수 없었다. Guanethidine 投與時 平均血壓은 62.0 mmHg 로서 平均 45.4mmHg 의 血壓下降을 나타내었으며 2~3時間 後에 血壓은 平均 107.5 mmHg 로 正常値에 가깝게 恢復되었다. 이때 다시 bradykinin 0.5 ug/kg 을 投與하였던 바 平均 43.3 mmHg 의 血壓下降을 나타내어 正常家兎에 bradykinin 을 投與한 平均 21.3 mmHg 의 血壓下降보다 有意性있는 差異를 發見할 수 있었다(Table 1. Fig 1. 참조).

그러나 guanethidine 投與만으로 平均 45.4 mmHg 의 血壓下降을 觀察하였으며 이 値는 guanethidine 前處置 後 bradykinin 投與로 인한 平均 43.3 mmHg 의 血壓下降과 別差가 없었으며 反應의 時間的인 差異만 認知할 수 있었다. Guanethidine 8 mg/kg 을 投與하여 實施한 群에 있어서는 8首 中 2首를 生存시켜 觀察할 수 있었는데, 이때에도 guanethidine 2 mg/kg 投與群과 別다른 差異를 發見할 수 없었고, 거의 비슷한 反應을 나타내었으므로 guanethidine 8 mg/kg 投與群은 여기에서 記述을 略하였다.

IV. 總括 및 考按

Bradykinin 의 가장 뚜렷한 藥理作用은 末梢血管 特別히 毛細血管을 擴張시켜 血壓을 下降시키는 作用이다.

Guanethidine 은 組織內的 catecholamine 의 含有量을 減少시키며 또한 catecholamine 에 대해 effector cell 을 感作시켜 catecholamine 에 對한 反應을 增強시킨다고 한다⁸⁾.

著者들의 實驗에서는 bradykinin 을 10分間隔으로 2回 反復投與 하였을 때 兩者 사이에 뚜렷한 差異없이 비슷한 値를 나타내고 있었으며 tachyphylaxis 現象은 觀察할 수 없었는데, 이 結果는 金(1960)⁸⁾이 施行한 實驗結果와 一致한다.

Bradykinin 은 副腎髓質에 直接 혹은 間接적으로 作用하여 catecholamine 을 分泌시키며^{5,6)} 이것이 bradykinin 의 血壓下降 效果를 어느 程度 遮斷한다고 알려져 있다.^{9,10)} Gill(1965)¹¹⁾ 등은 人에서 guanethidine 을 1日에 100~150 mg 으로 6~12日間 前處置한 後 다시 bradykinin 을 投與하였을 때 對照群에 비하여 別다른 差異를 觀察하지 못하였다고 報告하였다. 그러나 Rocha

(1960)¹²⁾ 등은 고양이에서 reserpine 投與로 bradykinin의 血壓下降 效果가 增強되는 것을 관찰하고 adrenal receptor에서도 作用하여 catecholamine의 放出이 關與되더라고 하였다. 著者들은 guanethidine을 前處置하여 뚜렷하게 血壓下降 效果가 增加되는 것을 觀察하였는데 이것은 Rocha (1960)¹²⁾ 등의 實驗結果와 一致한다. Donald (1968)⁴⁾ 등은 또한 自律神經系 遮斷藥으로 交感 및 副交感神經을 遮斷시킨 動物의 實驗에서 bradykinin의 血壓下降反應에 變化를 招來하지 않음을 觀察하고 kininbrady에 대해서만 反應하는 receptor가 따로 存在하리라고 示唆하였다.

著者들의 實驗에서는 家兎를 利用한 實驗이었으나 著者들의 結果가 Gill(1965)¹¹⁾ 등의 人間에서의 實驗結果와 相異한 것은 著者들은 2 mg/kg로 단한번 guanethidine을 處置한 것뿐으로 部分的으로 catecholamine의 貯藏部位에서의 分泌를 招來시킨 것이고, Gill (1965) 등¹¹⁾은 완전히 貯藏部位에서의 고갈상태를 招來시켰다고 말할 수 있다. 그러나 이 差異만으로 著者들의 實驗結果와 相互關係를 연결한다는 것은 어려운 점이 있다.

家兎를 利用한 本實驗에서 guanethidine 前處置로 血壓下降 效果가 增強된다는 사실은 흥미로운 것으로 앞으로 추구되어야 할 과제라 생각된다.

V. 結 論

a) Bradykinin 0.5 ug/kg을 正常家兎에 2회 反復注射하였을 때 各各 平均 21.3 mmHg 및 21.2 mmHg의 血壓下降을 나타냈으며 tachyphylaxis 現象은 觀察할 수 없었다.

b) Guanethidine 前處置로서 bradykinin 0.5 ug/kg을 投與했을 때 血壓下降은 平均 43.3 mmHg로써 뚜렷한 血壓下降의 增強效果를 觀察할 수 있었으며 bradykinin 單獨投與時 보다는 意義있는 下降을 나타내었다.

REFERENCES

- 1) Rocha E. S.: *The physiological significance of bradykinin. Ann. New York Acad. Sci.* 104: 190, 1963.
- 2) Elliot D. F., Horton E. W. and Lewis G. P.: *Actions of pure bradykinin. J. of Physiol. London.* 163:48, 1960.
- 3) Armstrong D., Jefson J. B., Deels C. A. and Stewart J. W.: *Pain producing substance in human inflammatory exudate and plasma. J. of Physiol. London.* 135:350, 1957.
- 4) Donald E. H., Waller L. H., Brian P. and Harry A. M.: *Circulatory response to bradykinin before and after autonomic nervous system blockade. J. of Physiol.* 214:1035, 1969.
- 5) Felderberg W. and Lewis G. P.: *The action of peptides on the adrenal medulla release of adrenaline by bradykinin and angiotensin. J. of Physiol. London.* 171:98, 1964.
- 6) Mason D. T. and Melmon K. L.: *Effect of bradykinin on forearm venous tone and vascular resistances in man. Circulation Res.* 17:106, 1965.
- 7) Goodman L. S. and Gilman A.: *The pharmacological basis of therapeutics. 4th Ed.* 571, 1970.
- 8) 金成根: *Reserpine 前處置 家兎에 있어서의 Bradykinin의 降壓效果.* 대한약리학잡지. 제 2권 제 1호: 17, 1966.
- 9) De Freitas F. M., Farasco E. Z. and De Azevedo D. F.: *General circulatory alterations induced by intravenous infusion of synthetic bradykinin in man. Circulation.* 29:66, 1964.
- 10) Kontas H. A., Magee J. H., Shapiro W. and Patterson J. L.: *General and regional circulatory effects of synthetic bradykinin in man. Circul. Res.* 14:351, 1964.
- 11) Gill J. R. Jr., Melmon K. L., Gillespie L. Jr. and Bartter F. C.: *Bradykinin and renal function in normal man: effects of adrenergic blockade. Am. J. of Physiol.* 209:844, 1965.
- 12) Rocha E. S., Corrado A. P. and Ramos A. O.: *Potentiation of duration of the vasodilator effect of bradykinin by sympatholytic drugs. J. of Pharm. Exp. Thera.* 128:217, 1960.