大韓藥理學會雜誌 : 第17卷 第2號
Korean J. of Pharmacology
Volume 17, Number 2, 1981

McN-A-343, Clonidine 및 Cocaine의 白鼠와 家兎精管의 刺戟效果에 對한 影響

全南大學校 醫科大學 藥理學敎室

<指導 金 永 寅 敎授>

梁 孝 九

=Abstract=

Effect of McN-A-343, Clonidine and Cocaine on the Contractile Response of Rat and Rabbit Vas Deferens to Field Stimulation

Hyo Koo Yang, M.D.

Dept. of Pharmacology, Chonnam University Medical School, Kwangju

(Directed by Prof. Y. I. Kim)

1) Effects of McN-A-343, clonidine and cocaine on the contractile response of the rat and rabbit vas deferens to field stimulation were investigated. The action mechanisms of these drugs have shown to be associated with endogenous norepinephrine(NE).

2) The contractile response to the stimulation of 5-10 Hz was markedly inhibited by the cumulative doses of McN-A-343 (0.003, 0.03, 0.3 μg/ml), clonidine (0.003, 0.03 μg/ml) and cocaine (0.03 μg/ml). The inhibition was antagonized by yohimbine and piperoxan.

3) The inhibitory effect of McN-A-343 (0.03μg/ml) and cocaine (0.03μg/ml) was markedly enhanced by the same dose of cocaine and McN-A-343, respectively. This enhanced inhibition was also antagonized by yohimbine.

4) The contractile response to the stimulation of 0.01 Hz and 5-10 Hz was markedly potentiated by comparatively large doses of McN-A-343 (30 μg/ml) and cocaine(3 μg/ml). This potentiation was not observed in the presence of thymoxamine. The potentiation by McN-A-343 also did not appear in the presence of atropine.

5) The contractile response to the above stimulation was potentiated by muscarine and the potentiation was markedly attenuated in the presence of thymoxamine and atropine.

緖 論

McN-A-343이 哺乳動物 交感神經節의 muscarinic receptor의 agonist로 作用하여 神經末端으로부터 norepinephrine(NE)遊離를 增加시킴은 잘 알려져 있다[1~7]. 本 藥物은 위의 交感神經節뿐만 아니라 神經末端의 muscarinic receptor에 作用하여 NE遊離를 減少시킨다는 報告[8,9] 이와달리 增加시킨다는 報告[10,11]가 있다. 한편 muscarinic receptor와 關係없이 直接 神經末端에서 NE를 遊離시킨다는 報告[12~14] 및 NE-uptake를 抑制한다는 報告[11,15,16]등 直接, 間接的으로

NE와 關係있는 作用이 많이 알려져 있다.

本 敎室의 白[11]은 海溟精管片의 電氣刺戟實驗에서 McN-A-343의 小量은 刺戟效果를 抑制, 大量은 刺戟效果를 强化시키며 이 抑制는 交感神經末端의 presynaptic α-adrenoceptor를 通한 NE 遊離減少에 의한 것이고, 强化는 muscarinic receptor를 通한 NE 遊離增加에 의한다 하였다.

한편 cocaine은 NE-uptake 抑制劑로써 交感神經 支配 臟器의 電氣刺戟效果를 强化시키나[17], 이와 反對로 마우스精管의 電氣刺戟效果를 抑制시킴도 報告되어 있다[18,19].

그런데 McN-A-343도 NE-uptake 抑制作用을 가지고 있으므로 著者는 흰쥐 및 家兎精管 標本에서 電氣刺戟에 의한 收縮反應에 미치는 McN-A-343, cocaine, clonidine 등 그 作用機轉이 NE와의 有關性이 있는 藥物의 影響을 觀察하여 NE와의 關係를 追求코자 하였다.

實 驗 方 法

흰쥐(體重 0.15~0.4 kg) 및 家兎(體重 1.5~2.2 kg)의 後頭部에 打擊을 加하여 죽인 후 下腹部를 切開하고 兩側 精管을 剔出하였다. 精管을 酸素飽和 營養液中에 넣고 周圍組織을 除去한 다음 約 1~1.5 cm 길이의 標本을 만들어 金등[20]의 方法에 準하여 10 ml bath에 매달았다. 溫度는 37°C를 維持하고 充分한 酸素를 供給하였다. 營養液은 Krebs-Henseleit Ringer를 使用하였다.

刺戟實驗(Field Stimulation) : 2雙의 白金線 電導子 사이에 標本을 固定하고 電氣刺戟器(Grass S 44)를 使用하여 60 V, 0.5~1 msec duration下에서 5 및 10 Hz로 每回 2秒間씩 2~4分間隔으로 反復刺戟하였고, 一部實驗에서는 0.01 Hz로 繼續刺戟하였다.

刺戟效果는 等張性 transducer(Heart/Smooth Muscle Transducer, Harvard 363)를 通하여 描記하였고 몇가지 藥物을 bath 內에 投與하여 刺戟效果의 變動을 觀察하였다.

實驗成績은 白[11]의 方法에 準하여 記述하였다. 使用한 藥物은 McN-A-343 (m-chlorophenylcarbamoyloxy-2-butynyltri-methylammonium chloride) (McNeil), clonidine HCl (Boehringer Ingelheim), muscarine HCl (Sigma), cocaine HCl (U.S.P.), yohimbine HCl (Merck), thymoxamine HCl (Opilon, Diwag) atropine sulfate (Sigma)등이었며으 0.9%食鹽水로 稀釋하였다.

藥物投與는 bath 液 0.2 ml와 藥液 0.2 ml를 交替하였고 一部實驗에서는 藥物을 蓄積投與(cummulative dose)하였다.

實 驗 成 績

1) 刺戟(Field Stimulation) 效果

흰쥐精管標本은 0.01 Hz의 刺戟으로 一定한 收縮反應을 일으켰으며 0.1, 1 Hz의 刺戟時에는 刺戟效果가 一定하게 持續되지 못하고 점차 減少되는 傾向을 보였다.

家兎精管標本은 5 Hz 未滿의 刺戟으로는 收縮反應이 잘 나타나지 않았다.

兩動物精管 모두 5 Hz 以上의 刺戟으로 收縮反應을 일으켰으며 10, 20 Hz로 增加하면 그 收縮反應도 커졌다. 이 收縮反應은 刺戟間隔을 2分未滿으로 하면 점차 減少되는 傾向을 보였으나 2~4分으로 하면 一定한 收縮反應을 보였다.

本 實驗에서는 刺戟에 의한 收縮反應이 記錄紙上에 15~30 mm의 收縮을 일으키는Hz(5, 10 Hz 中 擇함)로 刺戟하였고 收縮反應이 一定할때 藥物을 投與하여 收縮反應의 變動을 觀察하였다.

2) 刺戟效果를 抑制시키는 藥物實驗

a) McN-A-343(0.003, 0.03, 0.3 μg/ml) : 兩標本(흰쥐 및 家兎精管 標本)에서 本藥物 0.003 μg/ml를 bath에 投與한 後에는 刺戟效果는 抑制되었고, 여기에 藥物을 10培씩 增量하면서 蓄積投與하면 cumulative dose-dependent한 抑制를 일으켰다(Table 1, Fig. 1).

0.01 Hz에 의한 흰쥐精管의 刺戟效果 역시 cumulative dose-dependent한 抑制를 일으켰으나 그 抑制程度는 5~10 Hz 刺戟效果의 抑制보다 弱하였다(Table 1, Fig. 2).

b) Clonidine : 흰쥐精管標本에서 5~10 Hz 및 0.01 Hz의 刺戟效果는 모두 本藥物 0.0003, 0.003 μg/ml의 蓄積投與에 의하여 顯著한 抑制를 일으켰다. 위의 McN-A-343의 抑制效果와 比較할 때 clonidine 抑制效果는 0.01 Hz 刺戟時에 더욱 顯著하였다(Table 1, Fig. 3).

本藥物의 量을0.03 μg/ml 以上으로 增量하면 兩 Hz (5~10 Hz 및 0.01 Hz)의 刺戟效果는 거의 消失되었다.

Table 1. Inhibitory effect of McN-A-343 and clonidine on the contractile response of rat and rabbit vas deferens to field stimulation

Drug	Dose / Hz	n	Rat			
			0.0003	0.003	0.03	0.3 μg/ml
McN-A-343	5—10	9	—	#24±2.8	50± 4.3	74±4.5
	0.01	6	—	13±4.8	32± 9.4	36±8.6
Clonidine	5—10	6	28±5.8	75±5.3	98±11.3	—
	0.01	5	66±7.2	95±5.8	—	—
				Rabbit		
McN-A-343	5—10	5	—	21±6.3	47± 8.8	78±7.0

n: No. of experiments. Drugs were added cumulatively. #: Mean±S.E. of % inhibition by drugs when original contractile responses were taken as 100.

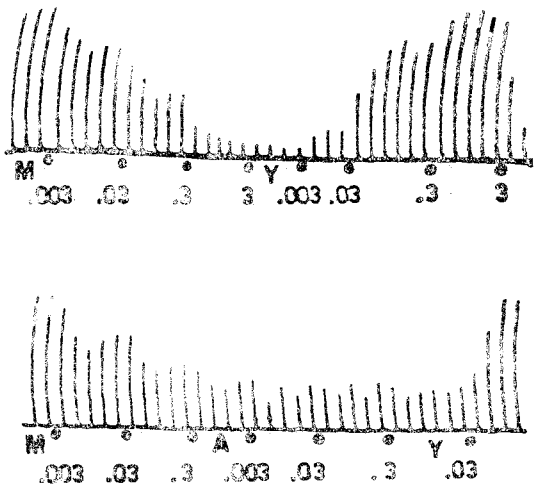

Fig. 1. Inhibibitory effect of McN-A-343 on the contractile response of rat(upper) and rabbit (lower) vas deferens preparations to field stimulation and influence of yohimbine and atropine on this inhibition. Preparations were stimulated for 2 sec period each 2 min at 60 V, 0.5 msec and 5 Hz (rat) and 10 Hz(rabbit). Numerals: Doses of indicated drugs(μg/ml). Drugs were added to the bath cumulatively during the stimulation. M: McN-A-343, Y:yohimbine, A: atropine.

c) Cocaine (0.03 μg/ml) : 兩標本에서 5～10 Hz의 刺戟效果는 本 藥物投與後에는 顯著한 抑制를 일으켰다(Fig. 4,5,6). Cocaine을 增量할 때는 抑制效果가 나타나지 않고 오히려 强化傾向을 보였다(後述).

그러나 0.01 Hz에 의한 흰쥐 精管의 刺戟效果는 本 藥物로 抑制되지 않고 오히려 强化傾向을 보였다(Fig. 3).

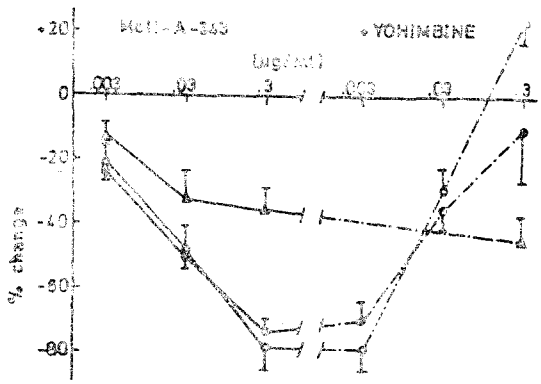

Fig. 2. Inhibition by McN-A-343 of the contractile response of rat and rabbit vas deferens to field stimulation and its modification by yohimbine. Each point is the mean of 4-9 experiments. Vertical bars show S.E.. O scale: Control was taken as 100%. + : increase of response in %. − : decrease of response in%. ● : Data from rat vas deferens(stimulation frequency : 5—10Hz). ○ : Data from rabbit vas deferens (stimulation frequency : 5—10Hz). ▲ : Data from rat vas deferens (stimulation frequency : 0.01Hz). Doses of McN-A-343 : cumulative doses. Doses of yohimbine: Cumulative doses in the presence of McN-A-343 (0.3μg/ml).

d) McN-A-343 (0.03 μg/ml)과 cocaine (0.03 μg/ml) : 5～10 Hz의 刺戟效果가 McN-A-343 投與에 의하여 抑制된 狀態에서 cocaine을 蓄積投與하면 抑制는 더욱 甚하여졌다(Fig. 4,5). 두 藥物의 順序를 바꾸워

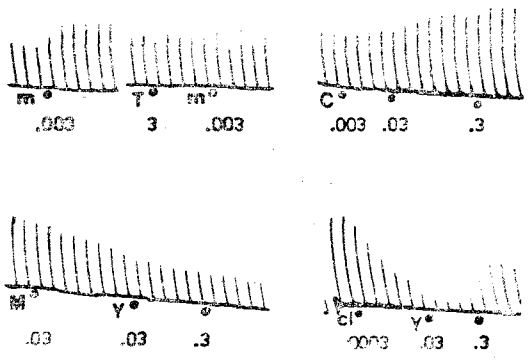

Fig. 3. Effect of various drugs on the contractile response of vas deferens preparations of rat to the the stimulation of 0.01 Hz. m: muscarine, T: thymoxamine, C: cocaine, cl: clonidine. Other legends are the same as in Fig. 1.

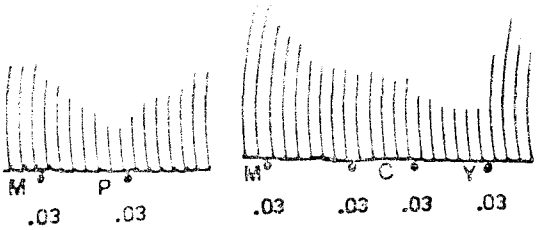

Fig. 4. Effect of various drugs on the contractile response of vas deferens preparations of the rat to the stimulation of 5 Hz. P: piperoxan. Other legends are the same as in Fig. 1 and 3.

cocaine으로 抑制된 狀態에 McN-A-343을 蓄積投與하였을 때도 抑制效果는 加重되었으나 同一藥物를 反復投與하였을 때는 그렇치 못하였다(Fig. 5).

3) 刺戟效果 抑制藥物에 대한 遮斷劑의 影響

旣述한 抑制藥物(少量의 McN-A-343, cocaine 및 clonidine)에 의한 抑制效果가 持續되어 있는 狀態에 刺戟을 繼續하면서 몇가지 遮斷劑를 蓄積投與하여 抑制되었던 刺戟效果의 變動을 觀察하였다.

a) Yohimbine: McN-A-343蓄積投與로 兩標本에서의 5~10 Hz의 刺戟效果가 抑制된 狀態에 있을 때 本藥物 0.003, 0.03, 0.3 μg/ml를 蓄積投與하면 刺戟效果는 回復(原收縮反應으로의 回復)되었으며 이 回復도 cumulative dose-dependent 하였다(Fig. 1,2).

Clonidine, cocaine, McN-A-343+cocaine및 cocaine+McN-A-343에 의한 5~10 Hz의 刺戟效果의 抑制도 모두 yohimbine으로 回復되었다(Fig. 4).

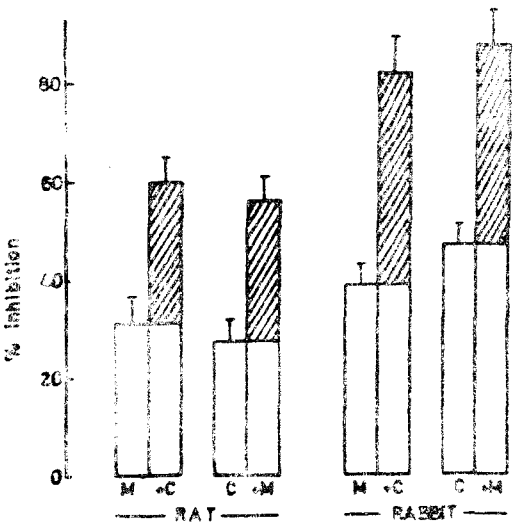

Fig. 5. Inhibition by McN-A-343 and cocaine of the contractile response of rat and rabbit vas deferens to the stimulation of 5—10 Hz. M : % inhibition in the presence of McN-A-343 (0.03 μg/ml). C : % inhibition in the presence of cocaine (0.03 μg/ml). M+C and C+M : the sum of each% inhibition in the presence of McN-A-343 and cocaine. Vertical bar: S.E. Each column was obtained from 4~6 experiments.

그러나 yohimbine의 濃度가 3 μg/ml 以上이 되면 刺戟效果는 오히려 더욱 抑制되었다(Fig. 1).

흰쥐精管에 있어서의 0.01 Hz 刺戟效果의 McN-A-343에 의한 抑制는 yohimbine으로 回復되지 않았고, clonidine에 의한 抑制는 回復되는 傾向을 보였으나 原收縮反應까지는 回復되지 않았다(Fig. 2,3).

b) Piperoxan : 兩標本에서 McN-A-343(0.03 μg/ml)에 의한 5~10 Hz 刺戟效果의 抑制는 本藥物(0.03 μg/ml)에 의하여 逆轉되었다(Fig. 4).

c) Thymoxamine : 兩標本에서 McN-A-343에 의한 5~10 Hz 刺戟效果의 抑制는 本藥物(0.003, 0.03, 0.3 μg/ml)에 의하여 더욱 抑制傾向을 보였다.

d) Atropine : 兩標本에서 本藥物은 0.003 μg/ml부터 3 μg/ml 까지 여러 量을 投與하였으나 McM-A-343에 의한 5~10 Hz 刺戟效果의 抑制를 回復시키지 못하고 오히려 더욱 抑制하는 傾向을 보였다. (Fig. 1).

4) 刺戟效果를 强化시키는 藥物實驗

a) McN-A-343 (3, 30 μg/ml) : 兩標本 모두 5~10 Hz의 刺戟效果는 本藥物 3μg/ml 投與後에는 强化傾

Table 2. Potentiating effect of McN-A-343, muscarine and cocaine on the contractile response of rat and rabbit vas deferens to field stimulation, and effect of atropine (ATR, 0.5 μg/ml) and thymoxamine (TMX, 3 μg/ml) on the potention

Animal	Hz	n	30 μg/ml	after ATR	after TMX
			McN-A-343		
Rat	5—10	6	#+ 42± 6.7	−27±11.6ⓝ	+ 8± 7.2ⓝ
	0.01	5	+ 94±16.3	+16± 7.1ⓝ	+21±11.0ⓝ
Rabbit	5—10	4	+128±31.9	−34±15.3ⓝ	−27±12.7ⓝ
			Muscarine		
			0.00 μg/ml		
Rat	5—10	4	+ 67±11.5	−15±11.2ⓝ	+ 7± 3.7ⓝ
	0.01	4	+ 49± 7.2	—	—
Rabbit	5—10	5	+ 89± 5.4	0	+12± 9.3ⓝ
			Cocaine		
			3 μg/ml		
Rat	5—10	4	+ 58±15.5	+57±11.7	0
	0.01	4	+ 38± 9.6	+42±10.0	0
Rabbit	5—10	4	+ 69±21.3	+62±18.6	0

N: No. of experiments. #: Mean±S.E. of %change by drugs when original contractile responses were taken as 100. + : % potentiation. − : %inhibition. ⓝ: statistically nonsignificant %change.

Fig. 6. Effect of various drugs on the contractile response of vas deferens preparations of the rat (left two panels) and rabbit(right two panels) to the stimulation of 5(rat) and 10 (rabbit)Hz. Legends are the same as in Fig. 1 and 3.

向을 보였으나 統計學的 有意性은 없었고, 30 μg/ml 投與後에는 顯著한 强化를 보였다. 한편 0.01 Hz에 의한 흰쥐精管의 刺戟效果는 本藥物 3 μg/ml 投與後 33± 7.3%(5例)의 强化를, 30 μg/ml 投與後에는 더욱 顯著한 强化를 일으켰다(Fig. 6, Table 2).

b) **Muscarine** : 兩標本 모두 5~10 Hz의 刺戟效果가 本藥物 0.003 μg/ml 投與後 顯著한 强化를 일으켰고 흰쥐精管의 0.01 Hz의 刺戟效果도 역시 强化되었다(Fig. 3, Table 2).

c) **Cocaine(3 μg/ml)** : 本藥物 3 μg/ml를 投與하면 兩標本에서 5~10 Hz의 刺戟效果를 强化시켰으며 不規則한 自動運動이 出現하였다(Fig. 6).

흰쥐精管에서 0.01Hz 刺戟效果는 本藥物 少量(0.003, 0.03 μg/ml)에 의하여서도 抑制를 일으키지 않고 오히려 强化傾向을 보였으며 增量하면 더욱 强化되었다(Fig. 3, Table 2).

5) 刺戟效果 强化藥物에 대한 遮斷劑의 影響

既述한 强化藥物(大量의 McN-A-343, cocaine 및 muscarine)의 强化效果를 觀察한 다음 bath液을 交替하여 刺戟效果가 原收縮反應으로 回復되었을때 諸種 遮斷劑를 投與하고 刺戟을 10~20分間 繼續한 다음 다시 强化藥物을 投與하여 刺戟效果의 變動을 觀察하였다.

a) **Atropine** : 兩標本에서 McN-A-343에 의한 5~10 Hz 刺戟效果의 强化는 本藥物(0.5 μg/ml)存在下에서는 거의 나타나지 않았고 一部에서는 오히려 抑制되는 傾向을 보였으나 이 抑制程度에 統計學的 有意性은

없었다(Table 2). McN-A-343에 의한 흰쥐精管의 0.01Hz 刺戟效果의 强化 역시 本藥物 存在下에서 나타나지 않았다. Muscarine에 의한 强化 역시 모두 本藥物의 存在下에서 消失되었다(Table 2).

b) Thymoxamine : 兩標本에서 旣述한 强化藥物의 모든 强化效果는 어느 刺戟頻度어더나 本藥物(3 μg/ml)存在下에서 거의 나타나지 않았다(Fig. 3,6, Table 2).

考 按

Clonidine이 精管標本에서 電氣刺戟 特히 低頻度刺戟에 의한 收縮反應을 抑制함은 잘 알려져 있으며[19,21] 그 機轉은 交感神經纖維 末端에 存在하는 presynaptic α-adrenoceptor에 agonist로 作用하여 末端부터의 norepinephrine(NE)遊離를 減少시킴에 의한 것으로 解釋되고 있다[19,21~23]. 本實驗에서도 흰쥐 精管 標本에서 0.01 Hz 같은 低頻度刺戟에 의한 收縮反應의 거의 完全한 抑制가 clonidine 0.003 μg/ml로 이루어지는데 대하여 5~10 Hz의 頻度에 의한 收縮을 거의 完全히 抑制하는데 必要한 clonidine의 量은 그 10倍인 0.03 μg/ml가 所要되었다는 點(Table 1), 또한 presynaptic α-adrenoceptor(pre-α라 略함)의 選擇的 遮斷劑로 알려진 yohimbine[23]이 이러한 clonidine의 收縮抑制效果에 拮抗하여 收縮反應을 回復시킨 點은 從來의 報告와 一致한다.

흰쥐에서는 0.01 Hz 같은 低頻度刺戟에 대하여 收縮反應을 일으키나 家兎에서는 그렇지 못하였다는 點, 또한 海鼠에 있어서도 家兎에서와 마찬가지로 1 Hz 以下의 低頻度刺戟에 대하여 收縮反應을 일으키지 못하였다는 點[11]은 動物의 種類에 따라 電氣刺戟에 의한 精管收縮反應에 差異가 있음을 가리키고 있다.

McN-A-343도 微量을 使用할 때는 흰쥐의 0.01 Hz의 刺戟에 의한 收縮反應, 흰쥐 및 家兎의 5~10 Hz의 刺戟에 의한 收縮反應을 dose-dependent하게 抑制하며, 이 抑制가 yohimbine으로 回復되었다는 點은 이 藥物도 clonidine처럼 pre-α의 agonist로 作用함을 强力히 示唆하고 있다. McN-A-343의 이러한 作用은 海鼠精管[11]에서도 報告되어 있다.

그러나 McN-A-343은 clonidine과 달리 比較的 量이 많을 때는 刺戟에 의한 收縮反應을 强化시켰으며, 이 强化는 postsynaptic α-adrenoceptor의 選擇的 antagonist인 thymoxamine[24] 存在下에서는 나타나지 않았다.

이 點은 McN-A-343의 强化效果가 刺戟結果 神經末端으로부터 遊離되는 NE의 postsynaptic α-adrenoceptor에 대한 作用과 有關함을 가리키고 있다. 또한 McN-A-343에 의한 收縮反應의 强化가 atropine 存在下에서 나타나지 않음은 이 强化效果에 muscarinic receptor가 關與함을 가리키고 있다. McN-A-343에 의한 收縮反應의 强化가 海鼠精管에서 tetrodotoxin 및 bretylium 存在하에서 顯著히 弱化된다는 報告[25]를 參酌할 때 이 muscarinic receptor가 交感神經末端에 存在함을 示唆하고 있다. 即 McN-A-343은 交感神經末端에 存在하는 muscarinic receptor를 通하여 NE 遊離의 增加를 일으켜 刺戟에 의한 收縮反應을 强化시킨다고 解釋된다.

이러한 McN-A-343에 의한 muscarinic receptor를 通한 NE遊離增加는 脊髓家兎의 心臟[10] 및 海鼠精管[11] 등에서 報告되어 있다.

本 實驗에서는 이 點을 더욱 確實히 하기 위하여 muscarinic receptor의 選擇的 agonist인 muscarine이 刺戟效果에 미치는 影響을 觀察하였다. Muscarine은 收縮效果를 强化시켰으며 이 强化가 atropine 및 thymoxamine 存在下에서 나타나지 않은 點은 精管의 交感神經 末端에 NE遊離를 促進시키는 muscarinic receptor의 存在를 示唆한 것이다.

Cocaine은 比較的 少量에서 5~10 Hz의 刺戟效果를 抑制하였고 이 抑制는 yohimbine으로 原收縮反應으로 回復되었다. 따라서 本藥物에 의한 刺戟效果의 抑制가 pre-α를 通한 것임을 알 수 있으며 이는 Marshall 등[19]의 마우스 精管에서의 實驗成績에 一致한다. 即 cocaine은 刺戟結果 遊離된 NE가 神經末端으로 reuptake되는 過程을 防止하여 "synaptic cleft"內에 NE를 蓄積시키므로써 negative feedback機轉 即 pre-α의 活性化를 일으켜 NE遊離의 減少를 가져온 것으로 생각된다.

Cocaine의 量을 增加시키면 刺戟效果의 强化를 일으켰으며, 흰쥐의 0.01 Hz의 刺戟效果는 抑制를 일으킴이 없이 强化를 일으켰고 이 强化는 모두 thymoxamine 存在下에서 消失되었다. 이 成績이 本藥物의 NE-uptake 抑制性質에 의한 것임은 잘 알려져 있다[17].

本 實驗에서 McN-A-343 및 cocaine의 두 藥物이 5~10 Hz의 刺戟效果를 抑制하였고, McN-A-343 또는 cocaine에 의한 抑制作用이 最大일때 cocaine 또는 McN-A-343을 각각 蓄積投與하면 그 抑制效果는 有意하게 加重되었다.

흰쥐에서 McN-A-343은 0.01 Hz의 刺戟效果를 抑

制하였으나 cocaine은 抑制하지 못한 點, 同一藥物 同量을 反復投與했을 때는 그 抑制效果가 相加的이 아닌 點으로 미루어 兩藥物의 作用機轉은 同一치 않음을 推測할 수 있다. 그러나 위의 相加된 抑制가 yohimbine으로 回復되었음은 兩藥物이 모두 pre-α에 作用함을 示唆하고 있다. 即 cocaine은 蓄積된 NE를 通하여 pre-α에 作用하고 McN-A-343은 直接 pre-α에 作用한다고 解釋된다.

흰쥐에서 0.01 Hz의 刺戟效果가 McN-A-343으로 抑制되었으나 yohimbine으로 原收縮反應으로 回復되지 않은 點은 本 實驗成績만으로는 解釋키 困難하다.

要　約

1) 흰쥐 및 家兎精管標本에서 電氣刺戟(Field Stimulation)에 의한 收縮反應에 미치는 McN-A-343, cocaine 및 clonidine 등 그 作用에 NE와의 有關性이 示唆되어 있는 藥物의 影響을 調査하였다.

2) 小量의 McN-A-343(0.003, 0.03, 0.3 μg/ml), clonidine(0.003, 0.03 μg/ml), cocaine(0.03 μg/ml)存在下에서 5~10 Hz에 의한 刺戟效果는 抑制되었고 이 抑制는 yohimbine, piperoxan 投與에 의하여 原收縮反應으로 回復되었다.

3) 前述한 McN-A-343(0.03 μg/ml) 또는 cocaine (0.03 μg/ml)에 의한 抑制는 각각 同量의 cocaine 또는 McN-A-343으로 더욱 强化되었다. 이 强化된 抑制效果는 yohimbine으로 回復되었다.

4) 比較的 大量의 McN-A-343(30 μg/ml)및 cocaine (3 μg/ml)存在下에서 5~10 Hz 및 0.01 Hz의 刺戟效果는 强化되었다. 이 强化는 thymoxamine存在下에서 消失되었고, atropine存在下에서는 McN-A-343의 强化만이 消失되었다.

5) Muscarine에 의하여 刺戟效果는 强化되었고 이 强化는 thymoxamine 및 atropine存在下에서 抑制되었다.

6) 흰쥐 精管標本의 0.01 Hz의 刺戟效果는 McN-A-343 또는 clonidine에 의하여 抑制되었고, yohimbine存在下에서 後者에 의한 抑制는 部分回復되었으나 前者에 의한 抑制는 影響받지 않았다.

7) 以上의 成績으로 McN-A-343은 交感神經末端으로부터의 NE 遊離에 대하여 相反된 두가지 作用 即 pre-α를 通한 NE 遊離의 抑制 및 muscarinic receptor를 通한 NE 遊離의 增加를 일으키는 性質을 갖고, cocaine(少量)은 NE-uptake 抑制에 의하여 NE를 通해 pre-α에 作用하여 NE 遊離를 抑制시키는 性質을 갖고 있음을 알 수 있었다.

參 考 文 獻

1) Roszkowski, A.P.: *An unusual type of ganglionic stimulant. J. Pharmacol. Exp. Ther. 132, 156-170, 1961.*

2) Levy, B. & Ahlquist, B.P.: *A study of sympathetic ganglionic stimulants. J. Pharmacol. Exp. Ther. 137, 219-228, 1962.*

3) Jones, A.: *Ganglionic actions of muscarinic substances. J. Pharmacol. Exp. Ther. 141, 195-205, 1963.*

4) Murayama, S.M. & Unna, K.R.U.: *Stimulant action of 4-(m-chlorophenyl-carbamoyloxy)-2 butynyltrimetylammonium chloride (McN-A-343) on sympathetic ganglia. J. Pharmacol. Exp. Ther. 140, 183-192, 1963.*

5) Trendelenburg, U. & Jones, A.: *Facilitation of ganglionic response after a period of preganglionic stimulation. J. Pharmacol. Exp. Ther. 147, 330-335, 1965.*

6) Smith, J.C.: *Pharmacologic interaction with McN-A-343, a sympathetic ganglion stimulant. J. Pharmacol. Exp. Ther. 153, 276-284, 1966.*

7) Jaramillo, J. & Volle, R.L.: *Non-muscarinic stimulation and block of sympathetic ganglion by 4-(m-chlorophenylcarbamoyloxy)-2-butynylammonium chloride (McN-A-343). J. Pharmacol. Exp. Ther. 167, 337-345, 1967.*

8) Rand, M.J. & Varma, B.: *Effects of muscarinic agonist McN-A-343 on responses to sympathetic nerve stimulation in the rabbit artery. Brit. J. Pharmacol. 43, 536-542, 1971.*

9) Allen, G.S., Rand, M.J. & Story, D.F.: *Effects of the muscarinic agonist McN-A-343 on the release by sympathetic nerve stimulation of 3H-noradrenaline from rabbit isolated ear arteries and guinea pig atria. Brit. J. Pharmacol. 51, 29-34, 1974.*

10) 朴坪淳 : 家兎에서 *Nicotine, DMPP, McN-A-*

*343, AHR-602, Tyramine, Angiotensin, Neostigmine*의 心搏增加를 일으키는 作用點에 관한 硏究. 大韓藥理學雜誌, *10, 1-12, 1975.*

11) 白永鴻 : *McN-A-343*의 電氣刺戟에 의한 海溟精管收縮反應에 대한 抑制 및 强化效果. 全南醫大雜誌, *15, 57-69, 1978.*

12) Bhagat, B.: *Response of isolated guinea pig atria to various ganglion stimulating agents. J. Pharmacol. Exp. Ther. 154, 264-270, 1966.*

13) Kim, Y.I., Shin, P.C. & Hwang, J. K.: *Modification by physostigmine of response to ganglion stimulant drugs. J. pharmacol. 19, 412-423, 1967.*

14) Hobbinger, T., Mitchelson, F. & Rand, M.J.: *The actions of some cholinomimetic drugs on the isolated taenia of the guinea pig caecum. Brit. J. Pharmacol. 36, 53-69, 1969.*

15) Allen, G.S., Rand, M.J. & Story, D.F.: *Effects of McN-A-343 and DMPP on the uptake and release of 3 H-noradrenaline by guinea pig atria. Brit. J. Pharmacol. 45, 480-489, 1972.*

16) Fozard, J.R. & Muscoll, E.: *Atropine resistant effects of the muscarinic agonist McN-A-343 and AHR-602 on the cardiac performance and the release of noradrenaline from sympathetic nerve of the perfused rabbit heart. Brit. J. Pharmacol. 50, 531-542, 1974.*

17) Iversen, L.L.: *Catecholamine uptake process. Brit. Med. Bull. 46, 764-766, 1973.*

18) Jenkins, D.A., Marshall, I. & Nasmyth, P.A.: *An inhibitory role for noradrenaline in the mouse vas deferens. Brit. J. Pharmacol. 61, 649-655, 1977.*

19) Marshall, I., Nasmyth, P.A. & Shepperson, N.B.: *Pre-synaptic α-adrenoceptors and the inhibition by uptake blocking agents of the twitch response of the mouse vas deferens. Brit. J. Pharmacol. 511p, 1977.*

20) 金永俊, 金永寅 : 사람 精管剔出切片의 電氣刺戟效果에 관하여. 全南醫大雜誌, *12, 433-438, 1975.*

21) Doxey, J.C., Smith, C.F.C. & Walker, J.M.: *Selectivity of blocking agents for pre-and postsynaptic α-adrenoceptors. Brit. J. Pharmacol. 60, 91-96, 1977.*

22) Langer, S.Z.: *Presynaptic regulation of catecholamine release. Biochem. Pharmacol. 23, 1793-1800, 1974.*

23) Starke, K., Borowski, E. & Endo, T.: *Preferential blockade of presynaptic α-adrenoceptors by yohimbine. Europ. J. Pharmacol. 34, 385-388, 1975.*

24) Drew, G.M.: *Effects of α-adrenoceptor agonists on pre-and postsynaptically located α-adrenoceptors. Europ J. Pharmacol. 36, 313-320, 1976.*

25) 白永鴻 : *Field Stimulation*에 의한 精管收縮反應의 强化를 일으키는 物質에 관한 硏究 —*McN-A-343*의 影響— 最新醫學, *20, 113-116, 1977.*