

심혈관계의 중추조절에 대한 Prostaglandin $F_{2\alpha}$ 의 영향

가톨릭의대 약리학교실

이상복 · 김인순 · 김옥녀 · 조규철

= Abstract =

Effect of Prostaglandin $F_{2\alpha}$ on the Central Regulation of Cardiovascular Effect in Conscious Rat

S.B. Lee, I.S. Kim, O.N. Kim and K.C. Cho

Department of Pharmacology, Catholic Medical College, Seoul, Korea

This study was carried out in order to clarify whether the cardiovascular effect of prostaglandin(PG) $F_{2\alpha}$ might be centrally mediated. In unrestrained conscious rat, $PGF_{2\alpha}$ was administered into the lateral ventricle. The mechanism of action was also studied by observing the interaction with several adrenergic antagonists injected subcutaneously. Indomethacin was administered into lateral ventricle to investigate the role of endogenous PG $F_{2\alpha}$ on the central regulation of cardiovascular system.

The results were as follows:

- 1) The intraventricular injection of $PGF_{2\alpha}$ produced an increase in blood pressure and heart rate.
- 2) The pretreatment with phenoxybenzamine(2 mg/kg, s.c.) inhibited pressor, but not heart rate responses to the intraventricular injection of $PGF_{2\alpha}$ (2 μ g/kg).
- 3) The pretreatment with propranolol(1 mg/kg, s.c.) inhibited tachycardia, but not pressor responses to the intraventricular injection of $PGF_{2\alpha}$ (2 μ g/kg).
- 4) The intraventricular injection of indomethacin(40 μ g/kg) could not induce significant changes in blood pressure and heart rate.
- 5) The result indicates that intraventricular injection of $PGF_{2\alpha}$ produces pressor and tachycardia responses in the unanesthetized rat, and it is mediated primarily by centrally increased sympathetic outflow. But the endogenous $PGF_{2\alpha}$ synthesized in the brain seems to play a minor role in the direct regulation of cardiovascular system.

머 리 말

중추신경계에 널리 존재하고 있는 prostaglandin 들의 생리적 기능에 대하여 명확히 밝혀져 있지 않으나

* 이 연구는 1931년도 문교부 연구조성비 및 가톨릭중앙의료원 연구 보조비로 이루어진 것임.

행동, 음식섭취, 체온, 심혈관계 및 운동기능에 영향을 하리라고 보고되어 있다(Coceani, 1974). 이 가운데 중추에서의 혈압 및 심박수 조절에 관한 보고로는 prostaglandin E_2 (PGE_2)는 혈압상승 및 빈맥을 나타내나(Kondo et al., 1979; Hoffman et al., 1979; Hoffman et al., 1981), prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$)의 작용은 보고자들에 따라 일치하지 않고 있다. Levery 들

(1970)은 $PGF_{2\alpha}$ 는 중추신경계에서 가장 흔한 형 가운데 하나로 심혈관계 중추조절에 현저히 영향하리라 하였다. Brus와 Zabawska(1976)는 마취된 흰쥐의 측뇌실로 $PGF_{2\alpha}$ 를 투여시 혈압상승 및 빈맥을 나타내었으며 Karppanen 등(1979)도 마취한 흰쥐의 측뇌실에 $PGF_{2\alpha}$ 투여시 혈압 및 심박수 증가를 보고하였다. Hoffman(1981)들은 무마취 흰쥐의 제 3뇌실로 $PGF_{2\alpha}$ 를 투여시 혈압상승 및 심박수 증가를 보고하였다. 그러나 Kondo 등(1979)은 무마취 흰쥐의 측뇌실에 $PGF_{2\alpha}$ 투여시 혈압에 영향을 미치지 않는다고 하였다.

본 실험에서는 마취에 의한 영향을 피하기 위하여 의식있는 무마취 흰쥐에서 중추 $PGF_{2\alpha}$ 의 심혈관계에 대한 영향을 규명하고 또한 그 기전을 추구하고자 몇 가지 약물과의 상호관계를 관찰하였다.

재료 및 방법

체중 250~350 g의 건강한 흰쥐(Sprague-Dawley strain)를 실험동물로 사용하였다. 한 실험군을 5~7 마리씩으로 하였으며 마취로 인한 중추의 영향을 배제하기 위하여 무마취한 의식있는 상태에서 약물의 영향을 실험하였다. 실험군은 다음과 같이 나누어 시행하였다. $PGF_{2\alpha}$ 를 체중 kg 당 1 μ g, 2 μ g, 4 μ g, 8 μ g를 각각 투여한군, 또 피하로 phenoxybenzamine(2 mg/kg) 전처치와 propranolol(1 mg/kg)를 각각 전처치시의 $PGF_{2\alpha}$ (2 μ g/kg, i.c.v.)의 영향을 관찰한군, 그리고 측뇌실에 indomethacin(40 μ g/kg)으로 투여한군으로 나누어 실험하였다.

1) 측뇌실 약물투여

측뇌실내 약물투여는 먼저 pentobarbital sodium 30 mg/kg로 전신 마취하고 두피를 정중선을 따라 3~4 cm 절개한 후 두개골을 노출하여 bregma에서 외측 2 mm, 후방 1.5 mm 되는 곳을 조심스럽게 drill로 구멍을 뚫은 후 약 9 mm 정도의 길이로 카테타(No. 27)를 삽입하였다. 측뇌실에서 척수액이 나오는 것을 확인한 다음 치과용 시멘트를 발라 두개골에 고정시키고 이 카테타를 피하를 통해 배면 경부로 보내서 노출시켜 이곳에 부착하였다. 2일 경과후 이곳을 통하여 실험하고자 하는 약물을 주입하였다. 약물은 인공척수액에 희석하여 주입하였는데 용량에 의한 뇌자극을 피하기 위하여 5 μ l로 투여하였다. 실험이 끝난후 methylene blue를 주입하여 측뇌실에 정확히 주입되었는지를 확인하였다.

2) 혈압 및 심박수 측정

혈압 및 심박수 측정은 경동맥에 polyethylene 카테타(No. 23)를 삽입하고 heparin을 채운 다음 이 카테타를 피하를 통해 역시 배면 경부 피하로 뽑아 노출시켜 부착하였다. 다음날 응고를 방지하기 위하여 heparin을 40 unit로 주입하였다. 수술 2일째 약물투여에 대한 영향을 보기 위한 실험에 사용되었다. 혈압 및 심박수 측정은 Biophysigraph(San Ei 제품, 일본)로 측정하였으며 약물투여전 및 투여후 60분내지 90분까지 관찰하였다.

모든 실험군에서 수술후 감염을 방지하기 위하여 penicillin G 50,000 unit를 1회 대퇴부에 근육 주사하였다.

3) 사용된 약물

사용된 약물은 Sigma 회사(미국)제품인 prostaglandin $F_{2\alpha}$, indomethacin, phenoxybenzamine, *dl*-propranolol이었다. 측뇌실로 투여되는 $PGF_{2\alpha}$ 는 95% ethanol에 녹여, 2 μ g/ml의 stock solution을 만들어 0°C에 보관하고 사용시 인공척수액(modified Krebs-Ringer bicarbonate buffer; NaCl 117.0 mM, KCl 2.95 mM, $CaCl_2$ 1.44 mM, KH_2PO_4 0.01 mM, $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 1.12 mM, $NaHCO_3$ 23.6 mM)에 희석하여 사용하였다. indomethacin은 0.05 M NaOH에 용해시켰다. 피하로 투여된 phenoxybenzamine과 propranolol은 각각 0.9% 생리저 식염수에 용해시켜 사용하였다.

성적

1) 측뇌실로 투여된 $PGF_{2\alpha}$ 의 혈압 및 심박수에 대한 영향

무마취 흰쥐의 측뇌실에 $PGF_{2\alpha}$ 를 투여시 혈압 및 심박수에 미치는 용량에 따르는 반응을 관찰하였다.

약물투여전 혈압은 103.7 ± 13.2 mmHg이고 심박수는 377.8 ± 31.5 beath/min였는데 $PGF_{2\alpha}$ (2 μ g/kg)를 측뇌실로 투여시 혈압상승 및 빈맥이 서서히 일어났으며 15~30분에 최고치에 이르렀다가 서서히 감소하기 시작하여 60~90분 경과시 정상으로 돌아왔다.

이러한 작용은 표 1에서 보는 바와 같이 $PGF_{2\alpha}$ 의 용량이 증가함에 따라 혈압상승작용은 다소 증가하는 경향을 보였고, 빈맥작용은 뚜렷한 증가를 보였다. 약물효과의 지속시간도 용량증가에 따라 지속됨을 관

Table 1. Effect of intraventricularly injected PGF_{2α} on mean arterial pressure and heart rate in conscious rat

Dose	Mean BP			Heart Rate		
	PGF _{2α} treatment		ΔBP	PGF _{2α} treatment		ΔHR
	Before	After (Max. increase)		Before	After (Max. increase)	
1 μg/kg (n=6)	101.3 ⁺	116.1	14.8±4.3 ⁺⁺	317.3	347.3	29.7±34.5
2 μg/kg (n=7)	103.7	118.4	14.7±3.0	377.8	412.4	34.6±22.8
4 μg/kg (n=5)	105.4	122.6	17.2±4.2	356.1	398.8	42.7±21.0
8 μg/kg (n=5)	116.0	135.6	19.6±4.9	352.0	403.0	51.0±31.5

⁺mean, ⁺⁺mean±S.D., n: number of rats

Table 2. Effect of phenoxybenzamine and propranolol on cardiovascular effect induced by PGF_{2α} (2 μg/kg, i.c.v.) in conscious rat

Pretreatment	n	Mean BP			Heart Rate		
		PGF _{2α} treatment		ΔBP	PGF _{2α} treatment		ΔHR
		Before	After (Max. increase)		Before	After (Max. increase)	
Saline	7	103.7 ⁺	118.4	14.7±6.0 ⁺⁺	377.8	412.4	34.6±22.8
Phenoxybenzamine (2 mg/kg, s.c.)	5	95.6	97.3	1.7±1.3 [*]	356.2	403.9	47.7±35.2
Propranolol (1 mg/kg, s.c.)	5	97.2	113.2	16.0±7.7	280.1	290.3	10.2±6.2 ^{**}

⁺mean, ⁺⁺mean±S.D., n: number of rats

^{*}p<0.01, ^{**}p<0.02

찰하였다.

2) 다른 약물과의 관계

(1) **phenoxybenzamine** 전처치시 PGF_{2α}에 대한 영향 : phenoxybenzamine 2 mg/kg 을 피하주사하였을 때 혈압은 다소 하강하였다. 20분 경과후 PGF_{2α}(2 μg/kg)를 측뇌실로 투여시 PGF_{2α}의 혈압상승작용을 phenoxybenzamine 전처치로 유의하게 차단하였으며(p<0.01) 빈맥효과에는 영향을 미치지 않았다(표 2, 그림 1 참조).

(2) **propranolol** 전처치시 PGF_{2α}에 대한 영향 : propranolol 1mg/kg 을 피하주사하였을 때 뚜렷한 심박수의 감소를 나타내었다. 20분 경과후 PGF_{2α}(2 μg/kg)를 측뇌로 투여시 PGF_{2α}의 혈압상승 효과에는 propranolol 이 아무런 영향을 미치지 못하였으나 심박수 증가는 유의하게 차단되었다(p<0.02)(표 2 및 그림 1 참조).

3) 측뇌실로 투여된 indomethacin 의 영향

5마리의 무마취 흰쥐의 측뇌실에 indomethacin

40μg/kg 을 투여시의 영향을 관찰하였다.

약물투여전 혈압은 102.3±12.3 mmHg, 심박수는 362.3±32.7 beats/min 였는데, indomethacin 투여후 혈압은 98.2±7.4 mmHg, 심박수는 342.9±47.2 beats/min 로 유의한 영향을 보이지 않았다.

고 찰

prostaglandin 들은 국소 또는 조직 호르몬으로 이들의 합성장소에서 심혈관계에 역할을 하리라고 알려져 있고 있다(Vane & McGiff, 1975). 특히 prostaglandin 은 중추내 널리 존재하고 있어 혈압의 중추조절의 역할도 하리라고 암시되고 있다(Kaplan et al., 1969; Wolfe^(a), 1976; Wolfe^(b), 1976; William et al., 1981)

본 실험에서는 PGF_{2α}를 의식있는 무마취 흰쥐의 측뇌실에 투여시 뚜렷한 혈압상승 및 빈맥을 나타내었다. 이 실험에 사용된 PGF_{2α}의 용량은 매우 소량으로 정맥내 투여시 어떠한 영향도 나타내지 못함을 보아, 중추내 투여시 말초로 유출되어 효과가 나타난 것이 아닐 수 있다. 중추에서의 PGF_{2α}의 혈압상승 및 빈

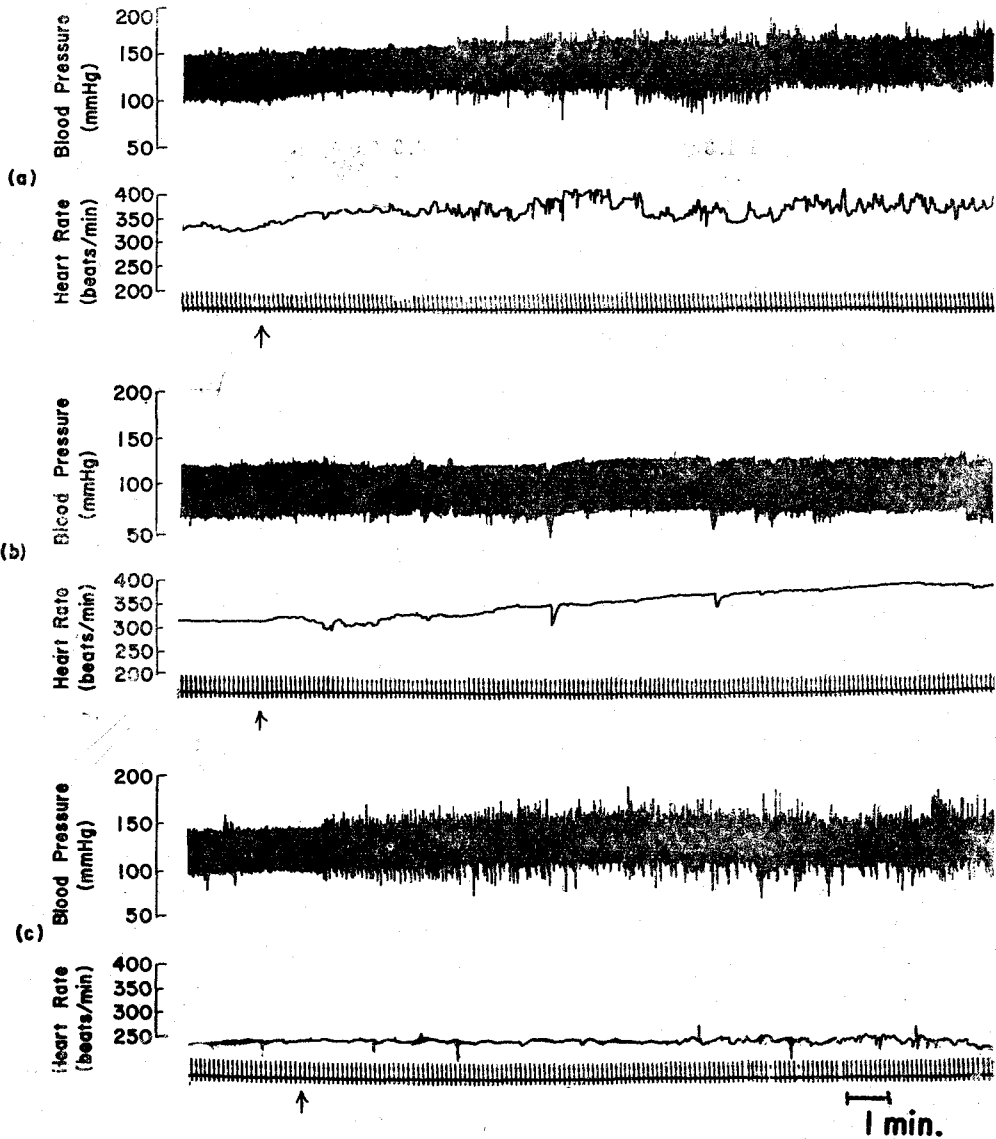


Fig. 1. The cardiovascular action of intraventricular administration of $PGF_{2\alpha}$ ($2 \mu\text{g}/\text{kg}$) in the conscious rat

- A) $PGF_{2\alpha}$ alone
- B) $PGF_{2\alpha}$ with pretreatment of phenoxybenzamine ($2 \text{ mg}/\text{kg}$, s.c.)
- C) $PGF_{2\alpha}$ with pretreatment of propranolol ($1 \text{ mg}/\text{kg}$, s.c.)

백작용이 나타나는 이 실험결과는 Karppanen 들(1979), Hoffmann 들(1981)의 보고와 일치된 결과를 나타내고 있으나, Kondo 들(1979)의 증추내 $PGF_{2\alpha}$ 가 심혈관계에 별다른 영향을 주지 않는다는 결과와 다르게 나타났다.

또한 $PGF_{2\alpha}$ 에 의한 혈압상승 및 빈맥이 어떤 기전으로 일어났는지를 밝히려고 몇가지 차단제와의 관계를 보았다. 이 실험에서 $PGF_{2\alpha}$ 의 혈압상승은 α -수용체 차단제인 phenoxybenzamine 전처치로 유의하게

차단되었다. 또 β-수용체 차단제인 propranolol 전처치로 PGF_{2α}의 빈맥작용도 유의하게 차단되었다. 따라서 중추의 PGF_{2α}에 의한 심혈관계에 대한 흥분작용은 교감신경 활성을 촉진시켜 일어남을 알 수 있다. 이와같은 교감신경 흥분효과가 중추적으로 일어나는 기전은 이 실험만으로 분명치가 않으나 중추의 혈관에 대한 작용을 통하여 일어나거나 신경전달체의 조절기능으로 또는 직접적인 neuron 활성의 자극일 수도 있겠다.

PGF_{2α}와 PGE₂는 뇌에 존재함이 규명되어 왔으며 (Samuelsson, 1964; Horton & Main, 1967; Ojeda et al., 1978) 이러한 prostaglandin 들은 뇌조직에서 국소적으로 합성됨이 증명되었다 (Wolfe et al., 1976^(a); Wolfe et al., 1976^(b)) 더욱이 PGF_{2α}는 뇌조직에서 가장 많이 존재하는 prostaglandin 으로 알려져있으며 (Coceani, 1974) indomethacin 은 조직에서 cyclooxygenase 를 억제함으로써 prostaglandin 의 합성을 억제한다 (Vane, 1971). 이 실험에서 중추적으로 투여된 indomethacin 은 의식있는 흰쥐의 혈압 및 심박수에 별다른 영향을 미치지 못하였다. 뇌조직에서 PGE₂ 또는 PGF_{2α}의 합성을 억제시킬 수 있는 용량의 indomethacin 을 이 실험에서 사용했음을 고려할 때 뇌의 prostaglandin 들의 합성을 억제하기에 충분할 것으로 보아 내인성 prostaglandin 들은 심혈관계에 미약한 역할을 함을 알 수 있다.

이상의 고찰을 통하여 볼 때 PGF_{2α}는 중추로 투여시 뚜렷한 혈압상승 및 빈맥작용을 나타내며 이 작용은 교감신경흥분을 통하여 일어난다. 또한 중추의 내인성 PGF_{2α}는 미약한 역할을 하리라 본다.

결 론

prostaglandin F_{2α}가 중추에서 심혈관계 조절에 대한 기능을 규명하기 위하여 무마취 흰쥐의 측뇌실로 PGF_{2α}를 투여하여 혈압 및 심박수에 미치는 영향을 관찰하였다. 또 이의 기전 추구의 일환으로 몇가지 아드레날린 수용체 차단제와의 상호작용과 측뇌실로 투여된 indomethacin 의 영향을 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 측뇌실에 PGF_{2α}투여시 현저한 혈압상승 및 심박수 증가를 나타내었고 그 작용은 약물투여 후 15~30분에 최고치에 달하여 60~90분간 지속되었다.

2) phenoxybenzamine(2mg/kg, s.c.) 전처치는 PGF_{2α}(2 μg/kg, i.c.v.)의 혈압상승작용을 유의하게 차단하였으며 심박수증가에는 영향을 미치지 못하였다.

3) propranolol(1 mg/kg, s.c.) 전처치는 PGF_{2α}(2 μg/kg, i.c.v.)의 빈맥작용을 유의하게 차단하였으며 혈압상승효과에는 별 영향을 주지 못하였다.

4) 측뇌실에 투여한 indomethacin(40 μg/kg)은 혈압 및 심박수에 별다른 영향을 미치지 못하였다.

이상의 결과로 측뇌실로 투여된 PGF_{2α}는 혈압상승 및 심박수 증가를 나타내며, 이 작용은 교감신경 활성을 증가시켜 일어난다고 보며, 뇌에서 합성되는 내인성 prostaglandin F_{2α}는 심혈관계의 조절에 미약한 역할을 하리라 본다.

참 고 문 헌

- Brus, R. and J. Zabawska: *Central action of prostaglandin F_{2α} on circulatory system in rats.* *Pol. J. Pharmacol.*, 28:455, 1976.
- Coceani, F.: *Prostaglandins and the central nervous system.* *Arch. Intern. Med.*, 133:119, 1974.
- Hoffman, W.E. and P.G. Schmid: *Cardiovascular and antidiuretic effects of central prostaglandin E₂.* *J. Physiol. (Lond.)*, 288:159, 1979.
- Hoffman, W.E., M.L. Leavitt, R.F. Albrecht and D.J. Miletich: *Central cardiovascular activity of prostaglandin E₂, prostaglandin F_{2α} and prostacyclin, prostaglandins*, 21:899, 1981.
- Horton, E.W. and I.H.M. Main.: *Identification of prostaglandins in central nervous tissues of the rat and chicken.* *Brit. J. Pharmac. Chemother.*, 30:582, 1967.
- Kaplan, H.R., F.J. Greja, G.P. Scherman and J.P. Buckley.: *Central and reflexogenic cardiovascular action of prostaglandin E₁.* *Int. J. Neuropharma.*, 8:15, 1969.
- Karppanen, H., A.L. Siren and Eskeli-Kaivosoja.: *Central cardiovascular and thermal effects of PGF_{2α} in rats.* *Prostaglandins*, 17:385, 1979.
- Kondo, K., T. Okuno, T. Saruta and E. Kato.: *Effect of intracerebroventricular administration of prostaglandin I₂, E₂, F_{2α} and indomethacin on blood pressure in the rat.* *Prostaglandins*, 17(5):769, 1979.
- Leverly, H.A., R.D. Lowe and G.C. Scroop.:

—S.B. Lee, et al.: Effect of Prostaglandin $F_{2\alpha}$ on the Central Regulation of Cardiovascular Effect in Conscious Rat—

- Central autonomic effects of prostaglandin $F_{2\alpha}$ on the cardiovascular system of the dog. Br. J. Pharmacol., 39:511, 1970.*
- Ojeda, S.R., Z. Naor and S.M. McCann.: *Prostaglandin E levels in hypothalamus, median eminence and anterior pituitary of rats of both sexes. Brain Res., 149:274, 1978.*
- Samuelsson, B.: *Identification of a smooth muscle-stimulating factor in bovine brain. Biochem. Biophys. Acta, 84:218, 1964.*
- Vane, J.R.: *Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nature (New Biol.), 231:232, 1971.*
- Vane, J.R. and J.C. McGiff.: *Possible contributions of endogenous prostaglandins to the control of blood pressure. Circ. Res., Supp. I. 36/37: 1-68, 1975.*
- William, E.H., M.L. Leavitt, R.F. Albrecht and D.J. Miletich.: *Central cardiovascular activity of prostaglandin E_2 , prostaglandin $F_{2\alpha}$ and prostacyclin. Prostaglandins, 21(6):899, 1981.*
- ^(a) Wolfe, L.S., H.M. Pappius and J. Marion.: *The biosynthesis of prostaglandins by brain tissue in vitro. Av. Prostaglandin Thromboxane Res., 1:345, 1976.*
- ^(b) Wolfe, L.S., K. Rostworowski and H.M. Pappius.: *The endogenous biosynthesis of prostaglandins by brain tissue in vitro. Can. J. Biochem. 54: 629, 1976.*