

## 뇌척수제거 흰쥐에서 Clonidine 효과에 미치는 Imipramine 의 영향

부산대학교 의과대학 약리학교실

강성철 · 이원석 · 임병용 · 홍기환

= Abstract =

### The Influence of Imipramine on the Effect of Clonidine in Pithed Rats

S.C. Kang, W.S. Lee, B.Y. Rhim and K.W. Hong

*Department of Pharmacology, College of Medicine, Pusan National University*

In pithed rats, rising in diastolic blood pressure by clonidine, when intravenously injected, is expressed as the postsynaptic action, and inhibitory action on electrical stimulation-induced tachycardia by clonidine is expressed as the presynaptic inhibitory action.

In this study it was aimed to observe the inhibitory effect of imipramine caused by a single and chronic administration on both postsynaptic and presynaptic action of clonidine in pithed rats, and discussed in relation with the mechanism of antidepressant action of imipramine.

1) A rise of diastolic blood pressure by clonidine was not antagonized by prazosin, but by both phentolamine and piperoxan.

2) The inhibition by clonidine of tachycardia which was induced by electrical stimulation was also antagonized by phentolamine and piperoxan, but not by prazosin.

3) The increase in diastolic blood pressure in response to clonidine was inhibited by both a single or chronic administration with imipramine (20 mg/kg). It was more pronounced in the latter.

4) The inhibitory action of clonidine on the tachycardia was markedly inhibited by both types of administration with imipramine, between which there showed little difference.

It is concluded that the presynaptic  $\alpha_2$ -adrenoceptor is rather sensitively affected by a single administration with imipramine, and a long-term imipramine treatment may inhibit both pre- and postsynaptic  $\alpha_2$ -adrenoceptors, simultaneously.

Furthermore, it was seemed unlikely that these results provide the evidence to support the fact that the subsensitivity of presynaptic  $\alpha_2$ -adrenoceptor may be the mechanism of action of tricyclic antidepressant.

### 서 론

교감신경 지배하에 있는  $\alpha$ -adrenoceptor 를 형태학적으로 presynaptic 및 postsynaptic  $\alpha$ -adrenoceptor 로

분류<sup>1,2)</sup>하기도 하였으나 오늘날에는  $\alpha_1$ -adrenoceptor 효현제 (phenylephrine 및 methoxamine 등)와  $\alpha_2$ -adrenoceptor 효현제 (clonidine, guanabenz 및 B-HT 920 등)를 사용하여 작용의 강도순위에 따라서<sup>3)</sup>, 또는

선택성이 높은 표현제나 길항제를 사용하여 약리학적으로 선택성 또는 그 효과의 강도를 측정하여 presynaptic  $\alpha_2$ - 및 postsynaptic  $\alpha_1$ -adrenoceptor로 세분하여 다루고 있다<sup>2,4~9</sup>).

최근에는 사람의 장측지등맥에서 noradrenaline (NA)에 의한 수축반응이  $\alpha_1$ -adrenoceptor에 선택성이 높은 prazosin을 투여할 때는 길항되지 못하고 오히려 yohimbine으로 봉쇄되는 점에서 혈관벽의 postsynaptic site에는  $\alpha_1$ -이외에  $\alpha_2$ -adrenoceptor가 존재한다고 알려져 있다<sup>7~9</sup>).

한편 삼환계 항우울약물의 약리작용에 대하여는 많이 연구 보고되고 있는 바이다. 특히 imipramine이나 desipramine 등이 presynaptic membrane에 작용하여 NA<sup>10,11</sup> 및 5-hydroxytryptamine(5-HT)<sup>12</sup>의 uptake를 억제함으로써 synapse 내에 NA이나 5-HT 농도가 증가되어 이들 amine의 작용이 강화된다고 설명되고 있다. 그러나 이러한 기전으로서 항우울작용을 설명하기가 어렵다는 사실이 일반적인 견해이다.

본 실험에서는 pithed rat를 사용하여  $\alpha_2$ -adrenoceptor에 선택성이 큰 clonidine의 확장기혈압 상승 및 빈맥에 대한 억제효과에 대하여 기존 길항약물의 효과를 보고 이를 근거로 하여 imipramine을 단독 및 장기 투여한 후 clonidine의 post- 및 presynaptic  $\alpha_2$ -adrenoceptor에 미치는 영향을 검토하여 imipramine의 약리학적 성질을 구명하고자 한다.

### 실험 방법

흰쥐(체중 200~250 g, 총 80여마리)를 secobarbital (30 mg/kg 복강내 주사)로 마취한 후 기관에 장치된 포리에틸렌관을 호흡기(Respirator, Type V5 kg, Narco-Biosystems Inc.)에 연결하여 인공호흡을 행하였다(10 ml/kg tidal volume, 40~50 strokes/min).

그리고 양측의 미주신경을 절단하였다. 강철봉을 안와 및 대공을 통하여 척주관으로 관통시킴으로써 척추까지 뇌척수를 완전히 파괴시켰다. 약물주사는 좌측 대퇴정맥에 장치한 포리에틸렌관을 통하여 행하였고 혈압은 좌측 경동맥에 연결된 pressure transducer(P-1000B, Narco-Biosystems Inc.)로써 확장기동맥압을 측정하였고 cardiac coupler(Type 7176, Narco Biosystems Inc.)를 사용하여 심박동수를 측정하였다. 동물의 체온을 유지하기 위하여는 전등과 전기팬트로서 장치된 실험대 위에서 행하였다. 빈맥을 일으키기 위하여는 실험전에 atropine(1 mg/kg, 정맥주사)과 d-

tubocurarine(1 mg/kg, 정맥주사)을 처치하고 강철봉 대신에 끝에서 1 cm 만 노출시키고 다른 부위는 모두 절연체를 입힌 5~6 cm 길이의 백금선을 다시 척주관내로 넣어서 노출된 1 cm 부위가 C<sub>7</sub>-T<sub>1</sub>의 위치에 당도록 하고<sup>13,14</sup> 심장을 지배하는 신경의 절전 섬유를 전기자극하였다. 그리고 indifferent electrode는 견갑골 부위의 피하로 삽입하였고, 자극기는 SI-10(Narco-Biosystems Inc.)으로 배회 30초간 시행하였다(0.5 msec pulse duration, 2 Hz frequency, 20 V). 자극은 약물 투여 전에 두번 행하여 대조치를 구하고 용량별 약물투여는 작용이 거의 회복되는 때 6~8분 간격으로 하였다. 전기자극에 의한 심박동수의 증가는 90~100 beats/min이었다.

Clonidine을 용량별로 정맥주사하여 확장기동맥압이 50 mmHg 상승하는데 필요한 용량을 PD<sub>50</sub>라 하였고 전기자극에 의한 박동수 증가에 대하여 50 beats/min을 감소시키는데 필요한 용량을 ID<sub>50</sub>이라 하고 이들을 각각 구하였다.

Imipramine 장기 투여는 용량 20 mg/kg을 매일 1회 복강내 주사로 14일간 계속하였다. 대조군은 생리 식염수 0.5 ml를 같은 방법으로 주사하였다. Imipramine 단독 투여는 용량 20 mg/kg 군과 2 mg/kg 군으로 나누어 각각 실험 3~4시간 전에 복강내에 주사하였다. 길항제의 전처치는 표현제인 clonidine 투여 15분전에

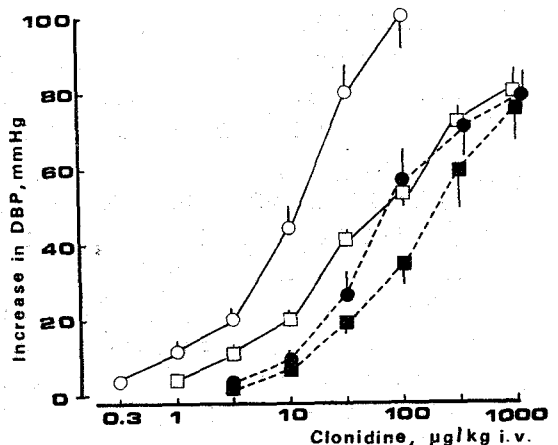


Fig. 1. Antagonistic effect of piperoxan(1 mg/kg, ●), phentolamine(1 mg/kg, ■) and prazosin (0.1 mg/kg, □) on the increase in diastolic blood pressure by clonidine injection(○) in pithed rats. Antagonists were administered intravenously 15 min before clonidine injection.

Table 1. Effects of  $\alpha$ -adrenoceptor antagonists and imipramine on the cardioinhibitory and pressor responses to clonidine in the pithed rat

Antagonist pretreatment	Postsynaptic effect			Presynaptic effect		
	PD <sub>50</sub>	Dose ratio	n	ID <sub>50</sub>	Dose ratio	n
None	13.2	1.0	6	5.1	1.0	6
Prazosin(0.1 mg/kg)	80.7	6.1	6	20.5	4.0	7
Piperoxan(1 mg/kg)	85.9	6.5	5	122.2	23.8	5
Phentolamine(1 mg/kg)	225.0	17.0	6	244.4	47.9	5
Imipramine, single(2 mg/kg)	13.6	1.0	6	8.8	1.7	5
Imipramine, single(20 mg/kg)	60.6	4.6	5	144.0	27.2	5
Imipramine, chronic (20 mg/kg, 14 days)	176.5	13.4	6	196.0	38.2	5

Effect of agonist is expressed as dose( $\mu$ g/kg), producing 50 beats/min inhibition of the cardioaccelerator response to electrical stimulation(presynaptic effect, ID<sub>50</sub>) and a rise in diastolic blood pressure of 50 mmHg(postsynaptic effect, PD<sub>50</sub>).

정맥주사하였다.

이 실험에 사용된 약물은 clonidine HCl(東京化成), prazosin HCl(Pfizer), piperoxan HCl(May-Baker), phentolamine HCl(Ciba-Geigy), imipramine HCl(영풍), atropine sulfate(Sigma), d-tubocurarine hydrate(Sigma) 등이다.

## 실 험 성 적

### 1) 확장기혈압에 대한 Clonidine의 효과와 이에 대한 $\alpha$ -Adrenoceptor 길항제의 영향

수술 전에는 확장기혈압이  $124.6 \pm 2.6$  mmHg 이던 것이 뇌척수제를 제거한 흰쥐(pithed rat)에서는 현저히 낮아져  $43.8 \pm 0.8$  mmHg(n=42)를 유지하였다. 여기에  $\alpha_2$ -adrenoceptor에 선택성이 강한 clonidine을 투여하였을 때는 확장기혈압이 용량에 의존하여 증가하였다. 즉 Fig. 1에서 보는 바와 같이 clonidine 0.3 ~ 100  $\mu$ g/kg을 투여하였을 때 PD<sub>50</sub>는 13.2  $\mu$ g/kg이었다. 이에 대하여  $\alpha_1$ -adrenoceptor에 우선적으로 길항효과가 있는 prazosin(0.1 mg/kg) 및  $\alpha_2$ -adrenoceptor에 우선적으로 길항효과가 있는 piperoxan(1 mg/kg), 그리고  $\alpha_1$  및  $\alpha_2$ -adrenoceptor에 비선택적인 phentolamine(1 mg/kg)을 각각 정맥주사하고 15분 후에 clonidine을 투여하여 확장기혈압 변동을 보았다. 이때 prazosin이나 piperoxan 단독투여에 의한 혈압은 변동을 보이지 아니하였다. 이들 길항약물들은 모두 clonidine의 용량-반응곡선을 우측으로 이동시

켰다.

Prazosin, piperoxan 및 phentolamine을 각각 전처치하였을 때의 PD<sub>50</sub>는 80.7, 85.9 및 225.0  $\mu$ g/kg으로서 prazosin이나 piperoxan의 용량비는 6.1 및 6.5이었으나 phentolamine은 17.0으로 세 약물 증가량 길항효과가 강하였다(Table 1).

### 2) 전기자극에 의한 빈맥에 대한 Clonidine의 억제효과와 이에 대한 $\alpha$ -Adrenoceptor 길항제의 영향

Clonidine에 의한 presynaptic  $\alpha_2$ -adrenoceptor의 억제효과는 Fig. 2에서 보는 바와 같다. 즉 전기자극에 의하여 심박동수는  $93.0 \pm 4.6$  beats/min(n=15)가 증가되었고, 그후 clonidine 0.1  $\mu$ g/kg에서 100  $\mu$ g/kg에 이르기까지 각 용량을 정맥주사한 후에 전기자극에 의한 박동수를 계산하여 clonidine의 억제효과를 보았다. 이때 용량에 의존하여 심박동수는 감소되었고 ID<sub>50</sub>는 5.1  $\mu$ g/kg이었다.

이때 prazosin의 전처치에 의하여는 억제작용에 커다란 차이가 없었으나, piperoxan 또는 phentolamine 전처치에 의하여서는 용량-반응곡선이 현저히 우측으로 이동하였다. ID<sub>50</sub>는 122.2 및 244.4  $\mu$ g/kg이었고 용량비는 23.8 및 47.9로서 후자가 전자에 비하여 역시 강한 길항효과를 나타내었다(Table 1).

### 3) 확장기혈압에 대한 Imipramine 전처치 효과

Fig. 3에서 보는 바와 같이 imipramine 2 mg/kg을 단회 복강으로 투여하고 실험을 행하였을 때는 대조군

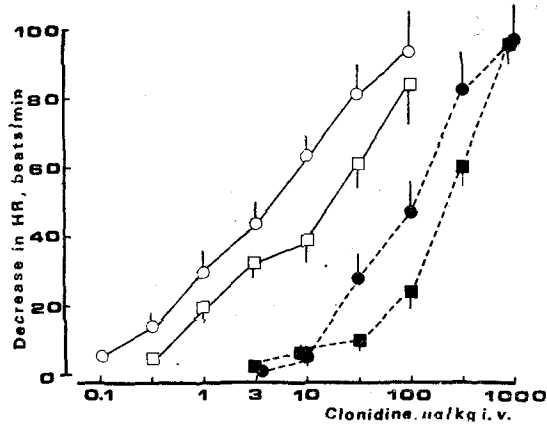


Fig. 2. Antagonistic effect of piperoxan(1 mg/kg, ●), phentolamine(1 mg/kg, ■) and prazosin(0.1 mg/kg, □) on the decrease in the electrical stimulation-induced tachycardia by clonidine (○) in pithed rats. Each electrical stimulation was delivered at 2 Hz, 0.5 msec with 20 V for 30 seconds. Others are the same as those in Fig. 1.

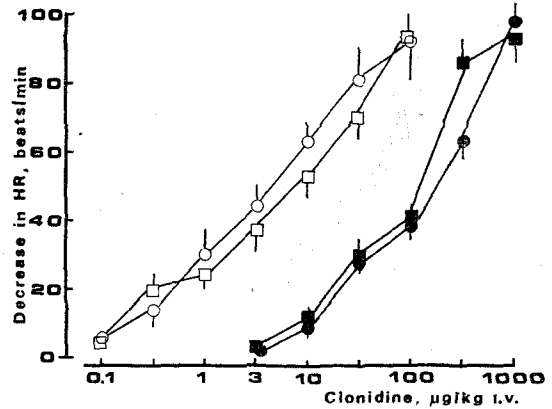


Fig. 4. Effect of a single and long-term imipramine treatment on the decrease of electrical stimulation-induced tachycardia by clonidine in pithed rats. Electrical stimulation was delivered at 2 Hz, 0.5 msec with 20 V for 30 seconds. Others are the same as those in Fig. 3.

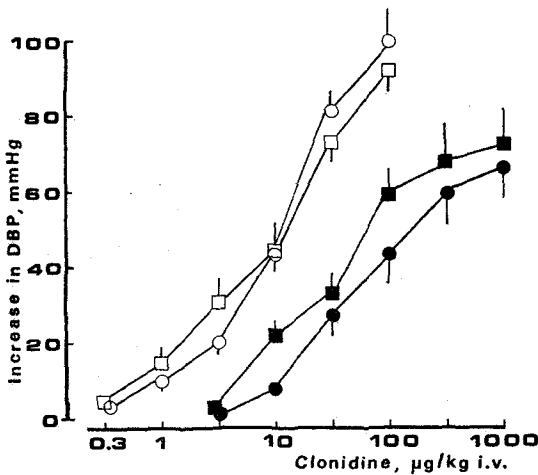


Fig. 3. Effect of a single and long-term imipramine treatment on the increase in diastolic blood pressure by clonidine (○) in pithed rats. A single imipramine treatment(2, □ or 20 mg/kg, ■) was intraperitoneally injected 3~4 hours before experiment and long-term treatment(●) was injected daily for 14 days.

의 clonidine 의 용량-반응곡선과 차이가 없었으나, 20 mg/kg 단회 투여에 의하여 용량-반응곡선이 우측

으로 이동하였고 이때  $PD_{50}$ 는 60.6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  이었고 용량비는 4.6이었다.

그러나 imipramine 장기 투여군에서는 clonidine 의 용량-반응곡선이 현저히 우측으로 이동하였고,  $PD_{50}$  는 176.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  이었고 이때 용량비는 13.4이었다 (Table 1).

#### 4) 심박동수에 미치는 Imipramine 투여효과

Fig. 4에서 보는 바와 같이 전기자극에 의한 빈맥에 대한 clonidine 의 억제효과는 imipramine 2 mg/kg 의 단회 투여로는 영향을 받지 아니하였고, 20 mg/kg 단회 또는 장기 투여시는 현저히 억제되었다. 이때  $PD_{50}$  는 144.0 및 196.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  이었고 용량비는 27.2 및 38.2이었다.

## 고 찰

$\alpha_2$ -Adrenoceptor 효현제인 clonidine 과 그 유사 약물들의 정맥주사에 의한 혈압상승은 말초적으로 혈관에 대한 직접적인 수축작용으로 야기되며 그 후에 나타나는 혈압하강이나 심박동수의 감소는 중추적으로 presynaptic  $\alpha_2$ -adrenoceptor 를 흥분시켜서 나타나는

결과라 함은 이미 많이 보고되어 있다<sup>15~19)</sup>.

뇌척수제거 흰쥐(pithed rat)에서 각종 표현제를 정맥주사하여 확장기혈압이 증가할 때 prazosin 으로 예민하게 봉쇄되는 수용체와 prazosin 에 둔하지만 yohimbine 으로 봉쇄되는 수용체가 있다. 전자에는  $\alpha_1$ -adrenoceptor 가 후자에는  $\alpha_2$ -adrenoceptor 가 우세하기 때문으로 간주되고, 또 척주관내에 백금선을 통하여 전기자극을 가하였을 때 일어나는 빈맥에 대하여  $\alpha_2$ -adrenoceptor 표현제는 박동수를 억제시키고 이는 presynaptic  $\alpha_2$ -adrenoceptor 의 흥분으로 야기된다고 한다<sup>20~25)</sup>.

이 실험에서도 clonidine 을 pithed rat 에 투여시 혈압상승효과가 나타나는 것은 Bentley 들<sup>7)</sup>, Jauernig 들<sup>9)</sup> 및 Timmermans 들<sup>21)</sup> 등이 제시한 바와 같이 혈관평활근의 postsynaptic  $\alpha_2$ -adrenoceptor 에 clonidine 이 작용하여 수축을 야기시킨 결과라고 생각된다.  $\alpha_2$ -adrenoceptor 에 선택성이 높은 길항제 piperoxan 의 전치치에 의하여 길항효과가 나타났다는 사실은 당연한 귀결이라 하겠지만 prazosin 으로도 길항효과가 나타났다는 사실은 Timmermans 들<sup>26)</sup>이 guanfacine 을 사용한 실험에서 보고한 바와 같이 clonidine 은 저용량에서는  $\alpha_2$ -adrenoceptor 를 흥분시켜 혈압이 상승하였으나 고용량에서는  $\alpha_1$ -adrenoceptor 의 흥분이 관여하였기 때문이라고 간주되고 특히 phentolamine 의 작용이 piperoxan 보다 강하게 나타난 것은 이를 더욱 뒷받침하고 있다.

Clonidine 의 presynaptic  $\alpha$ -adrenoceptor 를 억제하는 작용은 prazosin 에 의하여는 길항이 현저하지 않으나 piperoxan 과 phentolamine 에 의하여는 현저히 길항된 것은 postsynaptic site 와는 달리 이 부위에는  $\alpha_2$ -adrenoceptor 가 우세하고 또 이 수용체가 주로 영향을 받았기 때문이라고 추측된다.

한편 항우울약물로 사용되는 imipramine 은 뇌에서 능동적 흡착을 강력하게 억제<sup>11,27,28)</sup>하는 작용이 있을 뿐만 아니라 이러한 효과는 실제 삼환계 항우울 약물의 투여시 짧은 시간내에 일어나고 항우울작용이 나타나는 것은 2주 이상의 장시간의 투여기간이 요구된다는 점<sup>29,30)</sup>은 이 약물의 특징으로 들 수 있다. 또한 항우울효과와 기전으로서의 항우울약물에 의한 presynaptic  $\alpha_2$ -adrenoceptor 의 감수성 저하효과<sup>31~33)</sup> 또는 흰쥐대 뇌피질에서 NA 매개에 의한 cyclic AMP 생성계의 감수성 저하효과<sup>34~36)</sup> 또는 대뇌  $\alpha$ -adrenoceptor 의 수적 감소 등이 중요한 기전으로서 주목이 되어 왔다. 한편으로는 최근에 Menkes 들<sup>37)</sup>은 뇌시상부를 사용한 실험

에서  $\alpha_1$ -adrenoceptor 에 선택적인 친화성을 가진 <sup>3</sup>H-prazosin 의 수용체 결합점에서 phenylephrine 과의 경쟁을 함에 있어서 항우울약물에 의하여 경쟁효과가 항진함을 관찰하여  $\alpha_1$ -adrenoceptor 에서 supersensitivity 가 일어났음을 시사하였고 이 및 흥<sup>38)</sup>은 흰쥐 항미근에서 imipramine 장기투여로 postsynaptic  $\alpha_2$ -adrenoceptor 가 억제되고  $\alpha_1$ -adrenoceptor 의 supersensitivity 가 야기됨을 보고하였다.

이 실험에서 보는 바와 같이 imipramine 2 mg/kg 의 주사에 의하여는 양 수용체에 대한 작용이 별로 나타나지 아니하였으나 20 mg/kg 을 단회 및 장기투여시는  $\alpha_2$ -수용체 억제효과가 강하게 나타났다. 즉, 단회 투여시에도 presynaptic site 가 크게 봉쇄된 반면(용량비 27.2), 장기 투여시는 오히려 postsynaptic site 가 더욱 억제됨을 보여주었다. 이 점은 앞으로 imipramine 과 수용체간의 상호작용을 검토함에 있어서 크게 흥미를 끄는 과제라고 암시된다.

이 및 흥<sup>38)</sup>이 보고한 성적에서도 흰쥐 항미근을 근실에서 매단 후 NA 수축에 대한 imipramine 효과를 보았을 때  $3 \times 10^{-7}$  M 에서는 상경적 억제작용을 나타내었다는 점을 감안해 보면 imipramine 은 postsynaptic  $\alpha_2$ -adrenoceptor 에 대한 친화성이 높음을 시사하고 있다.

이상의 성적으로 보아 imipramine 에 의한 presynaptic  $\alpha_2$ -adrenoceptor 의 감수성 저하는 단회 투여에 의하여서도 야기된다는 점으로 볼 때 이러한 작용이 항우울제의 직접적인 작용기전이라고는 보기 어렵다고 생각된다. 그러나 imipramine 장기투여로 pre- 및 postsynaptic  $\alpha_2$ -adrenoceptor 의 감수성이 현저히 억제되는 기전이 항우울 작용기전의 중요한 간접적인 요인이 될 것이라는 점은 수궁이 가는 바이며 앞으로 이에 대한 깊은 연구가 뒤따라야 할 것으로 시사되는 바이다.

## 요 약

뇌척수제거 흰쥐에서 clonidine 정맥주사에 의한 확장기 혈압상승작용(postsynaptic action)과 전기자극으로 야기된 빈맥의 심박동수 감소작용(presynaptic inhibitory action)에 대하여  $\alpha_1$ - 및  $\alpha_2$ -adrenoceptor 길항제의 영향을 관찰하였다.

삼환계 항우울약물인 imipramine 을 단회 및 장기 투여하였을 때 clonidine 에 의한 두 작용이 어떻게 영향을 받는가를 관찰하여 다음과 같이 요약하였다.

1) Clonidine의 혈압상승효과는 phentolamine이나 piperoxan 전처치에 의하여 길항되었으나, prazosin 전처치에 의하여는 길항되지 아니하였다.

2) Clonidine의 빈맥에 대한 억제작용은 prazosin에 의하여는 영향을 받지 아니하였으나, phentolamine 및 piperoxan 전처치에 의하여는 길항되었다.

3) Clonidine에 대한 혈압상승반응은 imipramine (20 mg/kg) 단회 및 장기 투여에 의하여 차단되었으며, 전자에서 보다 후자에서 더 현저하였다.

4) 빈맥에 대한 clonidine의 억제작용은 imipramine 단회 및 장기 투여에 의하여 모두 차단되었고, 양자간에는 큰 차이가 없었다. 이상의 결과로 presynaptic  $\alpha_2$ -adrenoceptor는 imipramine 단회 투여에 의하여 억제되었고 장기 투여에 의하여는 pre- 및 postsynaptic  $\alpha_2$ -adrenoceptor 둘 다 현저히 억제되었다. 이런 점으로 미루어 presynaptic  $\alpha_2$ -adrenoceptor의 감수성 저하가 삼환계 항우울제의 직접적인 작용기전일 것이라는 증거를 제시하기는 어렵다고 암시된다.

## REFERENCES

- 1) Starke, K.: Regulation of noradrenaline release by presynaptic receptor system. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, 77:1, 1977.
- 2) Langer, S.Z.: Presynaptic receptors and their role in the regulation of transmitter release. *Br. J. Pharmacol.*, 60:481, 1977.
- 3) Wikberg, J.: Differentiation between pre- and postjunctional  $\alpha$ -receptors in guinea pig ileum and rabbit aorta. *Acta Physiol. Scand.*, 103: 225, 1978.
- 4) Berthelsen, S. and Pettinger, W.A.: A functional basis for classification of  $\alpha$ -adrenergic receptors. *Life Sci.*, 21:595, 1977.
- 5) Starke, K. and Langer, S.Z.: A note on terminology for presynaptic receptors. In *Presynaptic Receptors: Advances in the Bioscience. Vol. 18, ed. by Langer, S.Z., Starke, K. and Dubocovich, M.L. pp. 1, Pergamon Press, Oxford, 1979.*
- 6) Weitzell, R., Tanaka, T. and Starke, K.: Pre- and postsynaptic effects of yohimbine stereoisomers on noradrenergic transmission in the pulmonary artery. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 308:127, 1979.
- 7) Bentley, S.M., Drew, G.W. and Whiting, S.B.: Evidence for two distinct types of postsynaptic  $\alpha$ -adrenoceptors. *Br. J. Pharmacol.*, 61:116, 1977.
- 8) Moulds, R.F.W. and Jauernig, R.A.: Mechanism of prazosin collapse. *Lancet.*, 1:200, 1977.
- 9) Jauernig, R.A., Moulds, R.F.W. and Shaw, J.: The action of prazosin in human vascular preparations. *Arch. int. Pharmacodyn. Ther.*, 231: 81, 1978.
- 10) Klerman, G.L. and Cole, J.O.: Clinical pharmacology of imipramine and related antidepressants compounds. *Pharmacol. Rev.*, 17:101, 1965.
- 11) Schildkaut, J.J., Schamberg, S.M., Breese, G.R., et al.: Norepinephrine metabolism and drugs used in the affective disorders: A possible mechanism of action. *Am. J. Psychiatry*, 124:600, 1967.
- 12) Marshall, E., Stirling, G.S., Tait, A.C., et al.: The effect of iproniazid and imipramine on the blood platelet serotonin level in man. *Br. J. Pharmacol.*, 15:35, 1960.
- 13) Gillespie, J.S. and Muir, T.C.: A method of stimulating the complete sympathetic outflow from the spinal cord to blood vessels in the pithed rat. *Br. J. Pharmacol. Chemother.*, 30: 78, 1967.
- 14) Gillespie, J.S., Maclaren, A. and Pollock, D.: A method of stimulating different segments of the autonomic outflow from the spinal column to various organs in the pithed cat and rat. *Br. J. Pharmacol.*, 40:257, 1970.
- 15) Kobinger, W.: Central  $\alpha$ -adrenergic systems as targets for hypotensive drugs. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, 81:39, 1978.
- 16) Van Zwieten, P.A. and Timmermans, P.B.M. W.M.: The role of central  $\alpha$ -adrenoceptors in the mode of action of hypotensive drugs. *TIPS*, 1:39, 1979.
- 17) Drew, G.M., Gower, A.J. and Marriott, A.S.:  $\alpha_2$ -Adrenoceptors mediate clonidine-induced sedation in the rat. *Br. J. Pharmacol.*, 67:133, 1979.

- 18) Hamilton, T.C., Hunt, A.A.E. and Poyser, R.H.: *Involvement of central  $\alpha_2$ -adrenoceptors in the mediation of clonidine-induced hypotension in the cat.* *J. Pharm. Pharmacol.*, 32:788, 1980.
- 19) Timmermans, P.B.M.W.M., Schoop, A.M.C., Kwa, H.Y., et al.: *Characterization of  $\alpha$ -adrenoceptors participating in the central hypotensive and sedative effect of clonidine using yohimbine, rauwolscine and corynanthine.* *Eur. J. Pharmacol.*, 70:7, 1981.
- 20) Drew, G.M., and Whiting, S.B.: *Evidence for two distinct types of postsynaptic  $\alpha$ -adrenoceptor in vascular smooth muscle in vivo.* *Br. J. Pharmacol.*, 67:207, 1979.
- 21) Timmermans, P.B.M.W.M., Lam, E. and Van Zwieten, P.A.: *The interaction between prazosin and clonidine at  $\alpha$ -adrenoceptors in rats and cats.* *Eur. J. Pharmacol.*, 55:57, 1979.
- 22) Kobinger, W. and Pichler, L.: *Relation between central sympathoinhibitory and peripheral pre- and postsynaptic  $\alpha$ -adrenoceptor as evaluated by different clonidine-like substances in rats.* *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 315: 21, 1980.
- 23) Kobinger, W. and Pichler, L.:  *$\alpha_1$ - and  $\alpha_2$ -adrenoceptor subtypes; Selectivity of various agonists and relative distribution of receptors as determined in rats.* *Eur. J. Pharmacol.*, 73:313, 1981.
- 24) Timmermans, P.B.M.W.M. and Van Zwieten, P.A.: *Postsynaptic  $\alpha_1$ - and  $\alpha_2$ -adrenoceptors in the circulatory system of the pithed rat: Selective stimulation of the  $\alpha_2$ -type by B-HT 933.* *Eur. J. Pharmacol.*, 63:199, 1980.
- 25) Van Meel, J.C.A., De Jonge, A., Timmermans, P.B.M.W.M., et al.: *Selectivity of some alpha-adrenoceptor agonists for peripheral alpha-1 alpha-2 adrenoceptors in the normotensive rat.* *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 214:275, 1980.
- 26) Timmermans, P.B.M.W.M., Kwa, H.Y. and Van Zwieten, P.A.: *Possible subdivision of postsynaptic  $\alpha$ -adrenoceptors mediating pressor responses in the pithed rat.* *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 310:189, 1979.
- 27) Glowinski, J. and Axelrod, J.: *Inhibition of uptake of tritiated noradrenaline in the intact rat brain by imipramine and structurally related compounds.* *Nature*, 204:1318, 1964.
- 28) Klerman, G.L. and Cole, J.O.: *Clinical pharmacology of imipramine and related antidepressant compounds.* *Pharmacol. Rev.*, 17:101, 1965.
- 29) Oswald, I., Brezinova, V. and Dunleavy, D.L.F.: *On the slowness of action of tricyclic antidepressant drug.* *Br. J. Psychiat.*, 120: 673, 1972.
- 30) Klein, D.F., Gittelman, R., Quitkin, F., et al.: *Clinical management of affective disorders. In Diagnosis and Drug Treatment of Psychiatric Disorders: Adults and Children, 2nd ed. pp. 409 Williams and Wilkins, Baltimore, 1980.*
- 31) Crews, F.T. and Smith, C.B.: *Presynaptic alpha-receptor subsensitivity after long-term antidepressant treatment.* *Science*, 202:322, 1978.
- 32) Sagrue, M.F.: *Effect of chronic antidepressant administration on rat brain  $\alpha_2$ -adrenoceptor sensitivity.* *Proc. Br. J. Pharmacol.*, 73:241, 1981.
- 33) Smith, C.B., Garcia-Sevilla, E.A. and Hollingsworth, P.J.:  *$\alpha_2$ -Adrenoceptors in rat brain are decreased after long-term tricyclic antidepressant drug treatment.* *Brain Res.*, 210:413, 1981.
- 34) Vetulani, J. and Sulser, F.: *Action of various antidepressant treatment reduces reactivity of noradrenergic cyclic AMP generating system in limbic forebrain.* *Nature(Lond.)*, 257:495, 1975.
- 35) Vetulani, J., Stawarg, R.J., Dingell, J.V., et al.: *A possible common mechanism of action of antidepressant treatments: Reduction in the sensitivity of the noradrenergic cyclic AMP generating system in the rat limbic forebrain.* *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 293: 109, 1976.
- 36) Schultz, J.: *Psychoactive drugs effects on a*

—S.C. Kang, et al.: The Influence of Imipramine on the Effect of Clonidine in Pithed Rats—

*system which generates cyclic AMP in brain.*  
*Nature (Lond.), 261:417, 1976.*

- 37) Menkes, D.B., Aghajanian, G.K. and Gallager, D.W.: *Chronic antidepressant treatment enhances agonist affinity of brain  $\alpha_1$ -adrenoceptors.*

*Eur. J. Pharmacol., 87:35, 1983.*

- 38) 이창섭, 홍기환 : *Imipramine* 장기투여에 의한  $\alpha_1$ -*adrenoceptor* 의 감수성 항진효과. 부산의대학술지, 24:37, 1984.