

흰쥐에서 α -Adrenaline 效能 藥物등이 피마자油 誘發泄瀉에 미치는 영향

許仁會 · 李都翼 · 李種昕* · 金東輝**

中央大學校 藥學大學 · 서울大學校 齒科大學* · 江原道立醫療院**

(Received May 3, 1984)

Effects of α -Adrenergic Drugs on Castor Oil Induced Diarrhea in Rats

In Hoi Huh, Do Ik Lee, Jong Heun Lee* and Dong Whee Kim**

College of Pharmacy, Chung Ang University, Seoul 151, and

* Dental College, Seoul National University, Seoul 100, and

** Kang Weon Medical Center, Choon Chun 200, Korea

Abstract—The effect of lofexidine, clonidine, and other drugs on castor oil-induced diarrhea in rats was investigated. Castor oil was administered orally and drugs were administered intraperitoneally. The results were as follows. 1. Lofexidine (0.1—3 μ mol/kg) blocked dose dependently castor oil-induced diarrhea like clonidine, but its potency was weaker than that of clonidine. 2. Yohimbine (1—10 μ mol/kg) antagonized the antidiarrheal action of lofexidine and clonidine. 3. Prazosin (3—30 μ mol/kg) did not antagonize the antidiarrheal action of lofexidine and clonidine. 4. Metoclopramide, bromocriptine mesylate, and nadolol did not affect antidiarrheal action of lofexidine significantly. 5. Loperamid prolonged the antidiarrheal action of lofexidine.

Clonidine HCl은 1966년 Stähle에依해서 合成되어진 imidazole 誘導體로 진정작용,¹⁾ 소장운동 저하작용,^{2,3)} 진통작용⁴⁾ 및 혈압강하작용⁵⁾ 등이 있다고 보고되었다.

Lofexidine도 clonidine과 마찬가지로 imidazole 유도체로서 독일 Nattermann & Cie에서 개발되어 여러가지 동물실험에서 다양한 효과가 있음이 밝혀졌고 최근에는 설사억제작용이⁶⁾ 보고된 바 있다. 또 lofexidine은 rats에서 위액분비를 변화시키지 못하였고 화학작용(phenylbutazone으로 유도)으로 생성시킨 위궤양의 形成을 억제시켰다. Graf등⁷⁾은 임상실험에서 lofexidine은 중추와 말초에서 α -adrenaline 흥분작용을 가진다고 報告하였다.

Prazosin HCl은 quinazoline 유도체로서 말초혈관확장에 의한 抗高血壓劑로서 알려졌으며,⁸⁾ 그 후 직접적인 혈관평활근 이완보다 α -adrenergic receptor의 차단에 의해서 혈압강하작용이 나타나고 있음이 확인되었다.⁹⁾

Yohimbine은 Shepperson등¹⁰⁾에 의해서 α_2 -adrenergic receptor 拮抗劑로 알려졌고 단시간내에 α_2 -adrenergic receptor를 차단하며 이 밖에 항이노작용도 있음이 보고되었다.

Metoclopramide HCl은 위장관진단, 여러형태의 嘔吐治療에 이용되고, 소장질병에 대한 방사선 확인검사에서도 이용되며 apomorphine으로 일으킨 嘔吐의 차단효과가 있으며 이 밖에 reserpine, tetrodotxin, copper sulfate로 인한 구토를 차단하는 강력한 길항제로서 동물실험에서 中樞性 dopamine 拮抗劑¹¹⁾로 밝혀졌다.

Bromocriptine mesylate는 동물에서 行動에 變化를 일으키며 Parkinsonism의 운동결함을 개선하고,^{12,13)} 위장관에 대한 운동 증가는 위장관에 대한 작용보다는 dopamine에 감수성이 있는 중추에서 chemoreceptor zone의 자극에 대한 중추작용에 기인되는 것으로 보고되었다.¹⁴⁾

최근에 clonidine HCl의 설사억제작용이 보고되었고^{15,16)} lofexidine이 피마자油 유발설사를 억제시킨이⁶⁾ 보고되었으나 여러가지 수용체에 작용하는 약물과 관련지어 연구한 報告가 없다. 따라서 수용체와의 관련성을 규명코저 본 연구를 시도하여 약간의 지견을 얻었기에 보고한다.

實驗 方法

실험재료—lofexidine(Natterman & Cie社), clonidine HCl(Boeringer Ingelheim社, 以下 clonidine), yohimbine HCl(東京化成工業社, 이하 yohimbine), prazosin HCl(Pfizer社, 이하 prazosin), bromocriptine mesylate(同和藥品社, 이하 bromocriptine), metoclopramide HCl(동아제약社, 이하 metoclopramide) 및 피마자油(藥典品)를 사용하였다.

실험동물—건강한 체중 100~150g의 Sprague-Dawley쥐를 1군을 6마리씩하여 설사를 관찰하였다. 실험시작전 16시간동안 굶겼으며 이때 음료수는 마음대로 먹게하였다. 실험동물은 암수구별치 않았다.

실험방법³⁾—생리식염수나 사용약물들을 미리 복강내 주사하고 30분후 피마자油를 경구투여한 후 30분간격으로 6시간동안 설사를 관찰하였다. 증류수에 잘 용해되지 않는 clonidine, prazosin, yohimbine은 tween 80을 사용해서 유화시킨후 복강내 주사하였고 나머지 약물은 생리식염수에 용해시킨 후 사용하였다.

설사는 배설된 대변의 상태를 관찰하여 피마자油가 대변속에 보이면 설사로 간주하여 시간을 측정하였다.

實驗 結果 및 考察

흰쥐에 피마자油 유발설사에 미치는 약물들의 영향은 표 I, II와 같다.

대조약물로 사용된 clonidine(0.1, 0.3, 1.0 μ mol/kg)은 각 용량에서 유의성있게 설사를 지연시켰으며 spraggs³⁾등의 실험결과와 유사한 결과를 나타냈다.

Lofexidine은 역시 clonidine과 유사한 설사지연효과를 일으키며 Lal⁶⁾과 유사한 결과를 나타내며 용량증가와 더불어 설사지연효과가 커졌다. Lal⁶⁾등은 clonidine과 lofexidine의 설사지연효과를 비교실험 하였으나 α_2 -adrenergic antagonist와 다른 수용체작용약물에 의한 효과는 실험하지 않았고 설사지연시간만을 보고하였다. Lofexidine(0.1, 0.3, 1.0, 3.0 μ mol/kg)은 clonidine의 설사지연효과에 대한 效力이 적음을 나타내고 있다.

Clonidine의 설사지연 효과는 yohimbine투여로 길항되며³⁾ 본 실험에서도 일치된 결과를 나타내었다. Lofexidine도 yohimbine 투여로 효과가 길항되나 prazosin 투여로 clonidine과³⁾ 유사하게 길항되지 않음을 나타내었다. Yohimbine(10 μ mol/kg)과 prazosin은 각각 그 약물자체가 피마자油 유발설사에 아무런 영향을 미치지 못하였다.

Doherty¹⁶⁾등은 피마자油, PGE 및 5-hydroxytryptophan 및 bethanecol을 mice에 投與하여 유발시킨 설사에 clonidine을 경구투여하여 생긴 抗泄瀉效果는 yohimbine투여로 유의성있게 차단되었으나 naloxone, propranolol, prazosin 또는 cimetidine에 의해 길항되지 않았으므로 α_2 -adrenergic receptor가 설사의 조절과 장운동에 어떤 역할을 할것이라고 示唆하였다.

Table I—Effects of drugs on castor oil-induced diarrhea in rats.

| Drugs ^{a)} | I.P. dose (μ mole/kg) | Onset time of diarrhea(hr) | | | | | | Mean \pm S.E. |
|---------------------|-------------------------------|----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----------------|
| | | in each rat | | | | | | |
| Control | — | 0.5 | 0.5 | 1.0 | 1.0 | 1.5 | 1.5 | 1.0 \pm 0.18 |
| CD | 0.1 | 3.0 | 3.0 | 3.5 | 3.5 | 5.0 | 6< | 4.0 \pm 0.5** |
| | 0.3 | 4.5 | 4.5 | 5.0 | 6.0 | 6.0 | 6< | 5.3 \pm 0.3** |
| | 1.0 | 6< | 6< | 6< | 6< | 6< | 6< | 6< \pm 0.0** |
| LF | 0.1 | 1.5 | 1.5 | 2.0 | 2.0 | 2.5 | 4.0 | 2.3 \pm 0.4** |
| | 0.3 | 2.5 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.5 | 3.5 | 3.1 \pm 0.2** |
| | 1.0 | 2.5 | 3.5 | 3.5 | 3.5 | 3.5 | 4.0 | 3.4 \pm 0.2** |
| CD+YH | 0.3+1.0 | 2.0 | 2.0 | 2.5 | 3.0 | 3.5 | 3.5 | 2.8 \pm 0.3** |
| | 0.3+3.0 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 2.5 | 2.5 | 3.0 | 2.3 \pm 0.2** |
| | 0.3+10 | 1.0 | 1.0 | 1.5 | 1.5 | 2.0 | 3.5 | 1.8 \pm 0.4 |
| CD+PR | 0.3+3.0 | 4.0 | 4.5 | 5.5 | 4.0 | 6.0 | 6< | 5.0 \pm 0.4** |
| | 0.3+10 | 2.5 | 3.5 | 3.5 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 4.1 \pm 0.4** |
| | 0.3+30 | 5.0 | 6< | 6< | 6< | 6< | 6< | 5.9 \pm 0.2** |
| LF+YH | 0.3+1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.5 | 1.5 | 2.0 | 2.5 | 1.6 \pm 0.2 |
| | 0.3+3.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.5 | 2.0 | 2.0 | 1.4 \pm 0.2 |
| | 0.3+10 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 \pm 0.0 |
| LF+PR | 0.3+3.0 | 1.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 3.0 | 3.0 | 2.5 \pm 0.2** |
| | 0.3+10 | 2.0 | 2.0 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 3.5 | 2.5 \pm 0.2** |
| | 0.3+30 | 2.5 | 2.5 | 3.0 | 3.0 | 3.5 | 3.5 | 3.0 \pm 0.3** |
| YH | 10 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.5 | 1.5 | 1.2 \pm 0.1 |
| PR | 30 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.5 | 1.1 \pm 0.1 |
| MT | 5.64 | 1.0 | 1.0 | 2.0 | 2.0 | 2.5 | 3.0 | 1.9 \pm 0.3 |
| LF+MT | 0.3+5.64 | 1.5 | 2.0 | 2.0 | 2.5 | 2.5 | 3.0 | 2.3 \pm 0.2** |
| BM | 3.99 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 2.0 | 2.5 | 1.8 \pm 0.2 |
| BM+LF | 3.99+1.0 | 2.0 | 2.5 | 2.5 | 3.0 | 3.5 | 5.5 | 3.2 \pm 0.5* |
| | 3.99+3.0 | 2.0 | 2.0 | 2.5 | 3.5 | 5.0 | 5.5 | 3.4 \pm 0.6* |
| IX | 6.64 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.3 \pm 0.1 |
| IX+ND | 6.64+9.69 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 \pm 0.0 |
| ND+LF | 9.69+1.0 | 2.5 | 3.0 | 3.5 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 3.5 \pm 0.3** |
| | 9.69+3.0 | 3.0 | 4.5 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 4.6 \pm 0.3** |
| LO | 0.47 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.3 \pm 0.1 |
| LO+LF | 0.47+1.0 | 3.0 | 3.0 | 3.5 | 4.0 | 4.0 | 3.5 | 3.5 \pm 0.2** |
| | 0.47+3.0 | 3.5 | 3.5 | 5.5 | 5.5 | 6 | 6 | 5.0 \pm 0.5** |

a) All drugs were administered with 2ml of castor oil.

CD, LF, YH, PR, MT, BM, IX, ND, and LO means clonidine-HCl, lofexidine, yohimbine-HCl, prazosin HCl, metoclopramide-HCl, bromocriptine mesylate, isoxsuprine, nadolol, and loperamide-HCl respectively.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs control

Clonidine과 유사한 구조를 가진 lofexidine은 效力이 clonidine보다 약하며 yohimbine 투여로 유의성있게 차단되나 prazosin(30 μ mol/kg)으로는 길항되지 않았다. 또한 dopamine 길항제이며 gastrokinetics로 알려진 metoclopramide, 또는 dopamine效能劑로 prolactin 길항작용을 가진 bromocriptine을 각각 또는 clonidine과 lofexidine등과 병용투여하여 相互作用을 관찰한 바 metoclopramide(5.64 μ mol/kg)와 bromocriptine(3.99 μ mol/kg)은 각각 20분, 30분 정도로 대조군에 비해 설사가 늦어지나 lofexidine과의 병용투여시에는 lofexidine 설사지연효과에 아무런 영향을 미치지 못하였다.

Nakaki등은¹⁵⁾ PGE₁으로 유발한 장분비에 α_2 -adrenergic agents의 效果를 관찰하고 clonidine이 생체 공장점막에서 C-AMP치에 유의성있는 變化를 일으키지 않음을 제시하였다.

β -adrenergic receptor에 agonist인 isoxsuprine(6.64 μ mol/kg) 단독투여와 nadolol(9.69 μ mol/kg)의 병용투여시에 모두 설사에 아무런 영향을 미치지 않으며 nadolol과 lofexidine을 병용투여하였을 때 nadolol은 lofexidine의 설사지연효과를 길항치 않았다.

지사제인 loperamide는 단독투여시나 lofexidine(1.3 μ mol/kg)과의 병용투여시 모두 유의성있게 설사지연효과를 나타내고 lofexidine 투여용량에 따라 지연효과도 증가되었다.

Yukinobu¹⁷⁾ 등은 loperamide가 i.v. 투여된 PGE₁으로 유발된 설사를 2시간가량 억제시키며, 피마자油로 유발된 설사를 용량에 따라 지연시킨다고 보고한 바 있는데 본실험결과와 일치된다. 이 loperamide에 lofexidine 병용은 설사지연효과를 증대시켰다.

結 論

α_2 -Adrenergic agonist이며 항고혈압제로 사용하는 lofexidine은 clonidine의 작용과 유사한 양상으로 피마자油 유발설사를 지연시켰으며 이 作用은 clonidine의 효과보다 약하나 용량에 따라 그 效果가 증가되었다. 이 설사지연효과는 yohimbine으로 차단되나 α_1 -adrenergic antagonist인 prazosin이나 dopamine 효능제인 bromocriptine, 또는 拮抗劑인 metoclopramide, β 수용체 차단제인 nadolol, 효능제인 isoxsuprine 등은 피마자油 유발설사나 lofexidine의 설사지연효과에 영향을 미치지 않았다.

文 獻

1. G.M. Drew, A.J. Gower and A.S. Marriott, α_2 -Adrenoceptors mediate clonidine-induced sedation in the rat. *Br. J. Pharmac.* 67, 133 (1979).
2. M.J. Ruwart, M.S. Klepper and B.D. Rush, Clonidine delays small intestinal transit in the rat. *J. Pharmac. Exptl. Ther.* 212, 487 (1929).
3. C.F. Spraggs and K.T. Bunce, α_2 -Adrenoceptors and the delay of castor oil-induced diarrhea by clonidine in rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 35, 321 (1983).
4. L.K. Paalzow, Analgesia produced by clonidine in mice and rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 26, 361 (1974).
5. W. Kobinger and A. Walland, Modulating effect of central adrenergic neurons on a vagally mediated cardioinhibitory reflex. *Eur. J. Pharmacol.* 22, 344 (1967).
6. H. Lal, G.T. Shearman, nonnarcotic antidiarrheal action of clonidine and lofexidine in the rat. *J. Clin. Pharmacol.* 21, 16 (1981).
7. E. Graf, A. Sieck, H. Wenzl. and J. Winkelmann, Animal experiments on the safety pharmacology of lofexidine. *Arzneim. Forsch.* 32, 931 (1982).

8. I. Cavero, Cardiovascular effects of prazosin in dogs. *Clin. Sci. Mol. Med.* 57, 609 S (1976).
9. R.M. Graham, H.F. Oates, L.M. Stoker and G.S. Stokes, α -Blocking action of the antihypertensive agent, prazosin. *J. Pharmacol. Exptl. Ther.* 201, 747 (1977).
10. N.B. Shepperson, N. Duval, R. Massingham, S.Z. Langer, Pre- and postsynaptic alpha adrenoceptor selectivity studies with yohimbine and its two diastereoisomers rauwolscine and corynanthine in the anesthetized dog. *J. Pharmacol. Exptl. Ther.* 219, 540 (1981).
11. R.M. Pinder, R.N. Brodgen, Phyllis R. Sawyer, T.M. Speight and G.S. Avery, Metoclopramide: A review of its pharmacological properties and clinical use. *Drugs* 12, 81 (1976).
12. T. Charles, Jr Stier, A. Elizabeth, E. Cowden and Marjorie, M. Allison, Effects of bromocriptine on single nephron and whole kidney function in rats. *J. Pharmacol. Exptl. Ther.* 220, 366 (1982).
13. G. Stern, A. Less, Bromocriptine in parkinson's disease. *Br. J. Hosp. Med.* December, 666 (1978).
14. D.M. Loew, E.M. Van Duesen, W. Meier-Ruge, Effects on the central nervous system: In berde and schild (Eds) ergot alkaloids and related compounds. Vol. 49, p.420 *Heffer-Heubner Handbook of Experimental Pharmacology* (Springer-Verlag, Berlin 1978).
15. T. Nakaki, T. Nakadate, S. Yamamoto and R. Kato, α_2 -Adrenergic inhibition of intestinal secretion induced by prostaglandin E₁, vasoactive intestinal peptide and dibutyryl cyclic AMP in rat jejunum. *J. Pharmacol. Exptl. Ther.* 220, 637 (1982).
16. N.S. Doherty and A.A. Hancock, Role of α_2 -Adrenergic receptors in the control of diarrhea and intestinal motility. *J. Pharmacol. Exptl. Ther.* 225, 269 (1983).
17. S. Yukinobu, K. Katsuyoshi and S. Masanao, Pharmacological studies of loperamide, an antidiarrheal agent. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 74, 155 (1978).