

Epinephrine 의 dose-response 에 미치는 α - 및 β -receptor blocking agents 의 影響

高麗大學校 醫科大學 藥理學教室

千 然 淑 · 全 普 權 · 申 萬 鍊

=Abstract=

Influences of Adrenoreceptor Blockades on the Dose Response to Epinephrine

Yun Sook Cheon, M.D., Boe Gwon Chun, M.D., Man Ryun Shin, M.D.

Department of Pharmacology, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

Adrenergic receptors are now classified into alpha type and beta type. These adrenergic receptors are distributed in various tissue in different patterns. Therefore, the adrenergic response of a certain tissue may be different from those of the other tissues, and such differences may exist among various species of animals.

In this paper, the authors attempt to reevaluate the effect of epinephrine on the isolated atria, aortic strips, and vas deferens of rabbits preincubated with alpha receptor blockades (ergotamine and dibenamine) and beta receptor blockades (propranolol and dichloroisoproterenol) in Locke-Ringer bathing medium.

The results obtained were summarized as follows;

- 1) The dose dependent responses of isolated atria to epinephrine were significantly inhibited by propranolol and dichloroisoproterenol, and slightly inhibited by dibenamine, but not affected by ergotamine.
- 2) The dose dependent responses of excised aortic strips to epinephrine were significantly inhibited by ergotamine and dibenamine, but the responses were slightly potentiated by propranolol and significantly by dichloroisoproterenol.
- 3) The dose dependent responses of isolated vas deferens to epinephrine were significantly inhibited by ergotamine and dibenamine, but slightly potentiated by propranolol and dichloroisoproterenol.

I. 緒 論

Ahlquist^{1,2)}는 adrenergic receptors 들 alpha (α) 및 beta (β) receptor 로 區分하여 一般平滑筋을 收縮하는 것을 α -receptor, 腸管을 除外한 平滑筋을 弛緩하는 것을 β -receptor, 腸管筋을 弛緩하는 것을 α 와 β -receptor, 그리고 心臟의 搏動數 및 收縮力을 增加시키는 것을 β -receptor 라고 하였으며 epinephrine 은 이와같은 平滑

筋의 α -receptor 와 β -receptor 에 다 같이 作用한다고 한다³⁻⁶⁾. 그리고 α -receptor 를 통해 나타나는 反應은 α -receptor blocking agents 인 ergot alkaloid 및 haloalkylamine 등에 依해서 選擇적으로 拮抗되고 β -receptor 를 통해 나타나는 反應은 β -receptor blocking agents 인 dichloroisoproterenol 및 propranolol 등에 依해서 選擇적으로 拮抗된다⁴⁻⁶⁾. 其中 dibenamine 이나 phenoxybenzamine 같은 haloalkylamine 은 tissue receptor 의 어떤 成分과 安定하게 結合하기 때문에 그 作用이 매우

持續의이어서 non-competitive antagonism으로作用한다^{3,4,6,10-14}). 또한 이와같은 adrenergic agonists나 antagonists는 動物의 種類와 여러 組織臟器에 따라서 그 作用의 性質과 強度에 差用가 있다^{3,4,6,15-20}).

著者는 symphathetic amines中 α -receptor와 β -receptor에 다 같이作用하는 epinephrine이 같은 動物의 各各 다른 臟器에 對한 投與量에 따른 收縮反應과 아울러서 α - 및 β -receptor blocking agents가 이들 臟器에 對한 epinephrine의 効果에 미치는 影響을 관찰하고 그 作用點을 再確認하기 위하여 家兔의 心房, 大動脈片 및 輸精管을 摘出하여 α -adrenergic blocking agents中 ergotamine과 dibenamine, β -adrenergic blocking agents中 propranolol과 dichlorisoproterenol로써 前處置한 後 epinephrine에 對한 dose response를 前處置하지 않은 群과 各各 比較 觀察하였다.

II. 實驗材料 및 方法.

實驗動物로서는 一定飼料로써 一週日 以上 飼育한 體重 2 kg 內外의 白色 家兔를 性의 區別없이 使用하였으며 實驗群은 다음과 같이 區別하여 家兔에서 摘出した 心房, 大動脈片 및 輸精管의 收縮運動을 描記 測定하였다.

- 1) 對照群(Epinephrine 單獨投與群)
 - 2) α -adrenergic blocking agents 前處置群
 - ① Ergotamine 前處置後 epinephrine 投與群
 - ② Dibenamine 前處置後 epinephrine 投與群
 - 3) β -adrenergic blocking agents 前處置群
 - ① Propranolol 前處置後 epinephrine 投與群
 - ② Dichloroisoproterenol 前處置後 epinephrine 投與群
- 以上 各 實驗群의 例數는 6例 以上이었다.

1. 摘出心房에 對한 實驗

家兔의 頸動脈을 切斷瀉血致死後 心臟을 急速히 摘出하여 酸素를 飽和시킨 Lock-Ringer 液에 放置한 後 心房을 分離하고 心房에 附着되어 있는 結締組織 및 脂肪을 完全히 除去하고 50 ml 容量의 Lock-Ringer 液이 들어 있는 硝子容器內에 懸垂하여 26~27°C의 恒溫槽內에서 酸素를 繼續供給하면서 心房運動을 lever를 通하여 kymograph 媒煙紙에 描記하여 心房收縮運動이 一定하여졌을 때 藥物을 硝子容器內에 注加하여 收縮 振幅의 變化를 描記하였다.

2. 摘出大動脈片에 對한 實驗

家兔의 心房을 摘出할 때와 같은 方法으로 家兔를

即死시키고 胸部를 切開하여 動脈幹을 따라서 下行大動脈을 分離 摘出하여 95%의 O₂와 5%의 CO₂의 混合 gas로 飽和시킨 Lock-Ringer 液에 放置한 後 Furchgott²¹⁾法에 依하여 血管切片을 50 ml 容量의 Lock-Ringer 液이 들어 있는 硝子容器內에 懸垂하여 36~37°C의 恒溫槽內에서 그의 收縮反應을 kymograph 上에 描記 觀察하였다.

3. 摘出輸精管에 對한 實驗

前述한 心房摘出時와 같은 方法으로 輸精管을 分離 摘出하여 Locke-Ringer 液에 貯藏한 後 2 cm 程度의 길이로 切斷하여 95% O₂와 5% CO₂ 混合 gas로 飽和시킨 容器內에서 收縮運動을 kymograph 上에 描記 觀察하였다.

本 實驗에 使用된 藥物은

- 1) Epinephrine (Gold Leaf Pharmacol. Co. Inc.,)
- 2) Ergotamine tartrate (Sigma Chemical Comp.,)
- 3) Dibenamine HCl (東京化成工業株式會社),
- 4) Inderal (Z.E. Merk. Ag. Darmstadt),
- 5) Dichloroisoproterenol (Sigma Chemical Comp.,) 等이다.

III. 實驗成績

1. 摘出心房에 對한 實驗

1) 對照群(Epinephrine 單獨投與群)

正常家兔의 摘出心房에 對하여 epinephrine 10⁻¹⁰의 濃度로 부터 점차적으로 그 濃度를 增加시켜 10⁻⁹, 10⁻⁸, 10⁻⁷, 10⁻⁶ 및 10⁻⁵의 濃度를 10分 간격으로 계속 注加하면 心房의 收縮運動이 注加한 濃度增加에 따라서 점차적으로 亢進되었다가 10⁻⁵의 濃度에서 減少되어 各 心房收縮의 振幅高의 增加率은 1.1±0.77, 2.8±1.43, 12.9±2.18, 26.2±5.33, 32.5±4.97 및 29.1±6.28%로써 sigmoid 型 度數反應曲線을 나타내었다 (Table 1, Fig. 1).

2) α -Adrenergic blocking agents 前處置群

① Ergotamine 前處置群

正常家兔 摘出心房에 對하여 ergotamine 10⁻⁶의 濃度를 注加하고 60分間 放置한 後 對照群과 같이 epinephrine 10⁻¹⁰의 濃度로 부터 점차적으로 增量하여 10⁻⁵의 濃度까지 10分간격으로 계속 注加하면 心房收縮의 振幅高의 增加率은 3.3±0.80, 4.9±2.54, 7.9±1.32, 14.4±6.65, 21.0±8.33 및 26.6±5.51%로써 對照群의 振幅高의 增加率에 比하여 減少되는 경향을 보였다

Table 1. Influence of α -adrenergic blocking agents on the dose response to epinephrine in isolated rabbit atria.

		Conc. of Epi.					
		10 ⁻¹⁰	10 ⁻⁹	10 ⁻⁸	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵
Group		Increase%					
		M±S.E.	M±S.E.	M±S.E.	M±S.E.	M±S.E.	M±S.E.
Control		1.1±0.77	2.8±1.43	12.9±2.18	26.2±5.33	32.5±4.97	29.1±6.28
Ergotamine	10 ⁻⁶	3.3±0.80	4.9±2.54	7.9±1.32	14.4±6.65	21.0±8.33	26.6±5.51
	10 ⁻⁷	4.0±3.74	2.0±1.15	11.5±3.28	23.0±7.54	30.5±11.59	27.5±9.22
Dibenamine	10 ⁻⁷	1.7±0.88	2.1±0.87	5.4±2.04*	11.1±2.94*	24.5±4.32	18.7±5.30
	10 ⁻⁸	2.2±1.56	1.0±1.10	4.1±1.09*	20.4±4.85	24.4±4.85	25.5±29.4

*: significantly different from control p<.05

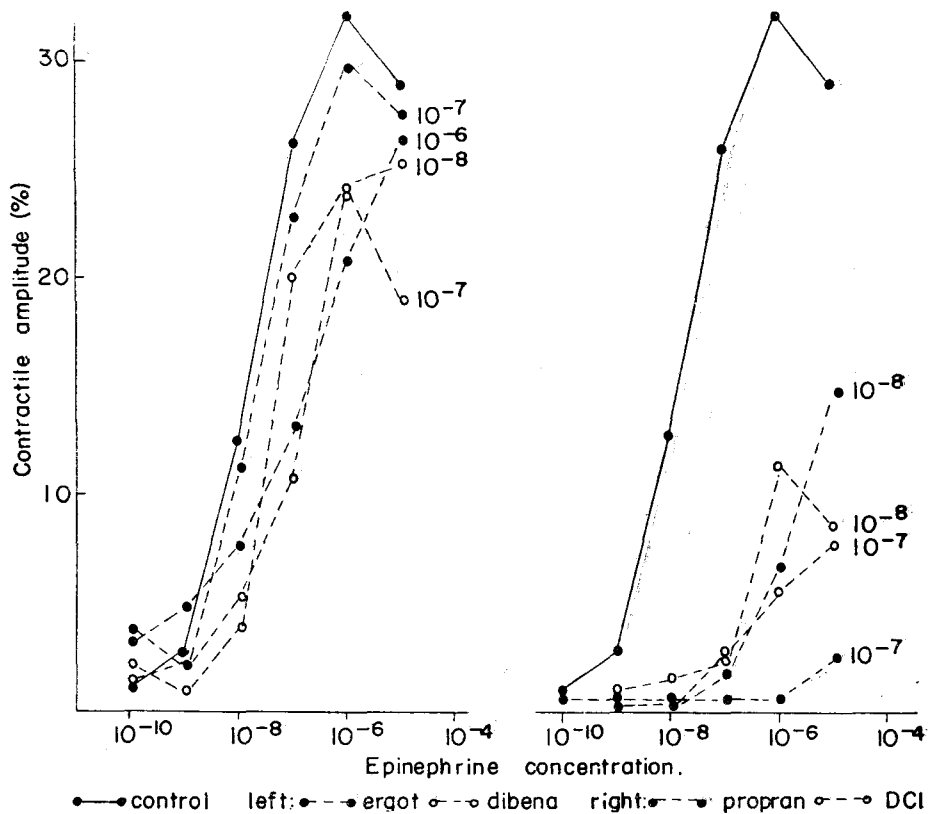


Fig. 1. Influences of α - and β -adrenergic blocking agents on the dose response curve of epinephrine in isolated rabbit atria.

그러나 ergotamine 10⁻⁷의 濃度를 注加하고 60分間 放置한 後 對照群과 같이 epinephrine 10⁻¹⁰의 濃度로 부터 점차적으로 增量하여 注加時는 心房收縮의 振幅高의 增加率은 4.0±3.74, 2.0±1.15, 11.5±3.28, 23.0±7.54, 30.5±11.59 및 27.5±9.22%로써 對照群에 比하여 別 變化를 볼 수 없었다(Table I, Fig. 1)

② Dibenamine 前處置群

正常家兔 摘出心房에 對하여 dibenamine 10⁻⁷과 10⁻⁸의 濃度를 注加하고 各各 60分間 放置한 後 對照群과 같이 epinephrine 10⁻¹⁰의 濃度로 부터 점차적으로 增量하여 10⁻⁸의 濃度까지 10分 간격으로 계속 注加하면 dibenamine 10⁻⁷의 濃度로 前處置한 群의 增加率은

1.7±0.88, 2.1±0.87, 5.4±2.04, 11.1±2.94, 24.5±4.32 및 18.7±5.3%이며 dibenamine 10⁻⁸의 濃度로 前處置한 群의 增加率은 2.2±1.56, 1.0±1.10, 4.1±1.09, 20.4±4.85, 24.4±4.85 및 25.5±2.94%로써 對照群의 振幅高의 增加率에 比하여 全般的으로 減少되는 傾向을 보였으며 특히 dibenamine 10⁻⁷의 濃度로 前處置한 群에서 epinephrine 10⁻⁷, 및 10⁻⁸의 濃度를 注加時 더욱 현저히 減少되었다(Table 1, Fig. 1).

3) β -Adrenergic blocking agents 前處置群

① Propranolol 前處置群

正常家兔 摘出心房에 對하여 propranolol 10⁻⁷ 과 10⁻⁸의 濃度를 注加하고 各各 60分間 방치한 後 對照群과 같이 epinephrine 10⁻¹⁰의 濃度로 부터 점차적으로 增量하여 10⁻⁵의 濃度까지 10分간격으로 계속 注加하면 propranolol 10⁻⁷의 濃度에 방치한 群의 心房收縮의 振幅高의 增加率은 0.8±0.82, 0.7±0.65, 0.8±0.81, 0.7±0.92, 0.7±0.92 및 2.3±5.95%이며 propranolol 10⁻⁸의 濃度에 방치한 群의 增加率은 0, 0, 0, 1.7±0.95, 6.6±1.37 및 14.9±6.46%로써 對照群의 振幅高의 增加率에 比하여 全般的으로 현저히 減少되었다(Table 2, Fig. 1).

② Dichloroisoproterenol (DCI) 前處置群

正常家兔 摘出心房에 對하여 DCI 10⁻⁷ 및 10⁻⁸의 濃度를 注加하고 各各 60分間 방치한 後 對照群과 같이 epinephrine 10⁻¹⁰의 濃度로 부터 점차적으로 增量하여 10⁻⁵의 濃度까지 10分간격으로 계속 注加하면 DCI 10⁻⁷의 濃度로 前處置한 群의 增加率은 0, 0.2±0.61, 0.7±1.23, 2.6±1.62, 5.9±3.83 및 7.9±3.08%이며 DCI 10⁻⁸의 濃度로 前處置한 群의 增加率은 0, 0.9±0.92, 1.4±1.11, 2.4±1.78, 11.4±7.21 및 8.5±4.21%로써 對照群의 振幅高의 增加率에 比하여 全般的으로 현저히 減少되었다(Table 2, Fig. 1).

2. 摘出 大動脈片에 對한 實驗

1) 對照群

正常家兔 摘出大動脈片에 對하여 epinephrine 10⁻¹⁰의 濃度로 부터 점차적으로 그 濃度를 增加시켜 10⁻⁹, 10⁻⁸, 10⁻⁷, 10⁻⁶, 10⁻⁵ 및 10⁻⁴의 濃度를 10分간격으로 계속 注加하면 그 注加한 濃度에 따라 收縮高은 점차적으로 上昇되어 大動脈片의 收縮高上昇은 3.0±0.96, 8.8±3.02, 17.8±3.51, 30.4±5.32, 42.0±6.56, 55.4±10.77 및 60.3±9.71 mm로써 sigmoid型 度數反應曲線을 나타내었다(Table 3, Fig. 2).

2) α -Adrenergic blocking agents 前處置群

① Ergotamine 前處置群

正常家兔 摘出大動脈片에 對하여 ergotamine 10⁻⁶ 및 10⁻⁷의 濃度를 注加하고 各各 60分間 방치한 後 對照群과 같이 epinephrine 10⁻¹⁰의 濃度로 부터 점차적으로 增量하여 10⁻⁴의 濃度까지 10分간격으로 계속 注加하면 ergotamine 10⁻⁶의 濃度로 前處置한 群의 收縮高上昇은 注加한 epinephrine의 濃度에 따라 0, 0.8±0.8, 1.2±0.96, 8.0±1.09, 33.6±2.83, 62.4±9.88 및 66.0±9.01 mm이며 ergotamine 10⁻⁷의 濃度로 前處置한 群의 收縮高上昇은 0.3±0.24, 0.5±0.28, 4.3±1.70, 13.8±3.17, 43.0±8.99, 56.8±10.94 및 58.2±8.71 mm로써 對照群의 收縮高上昇에 比하여 epinephrine 10⁻¹⁰~10⁻⁷의 濃度注加時까지는 현저히 억제되었다(Table 3, Fig. 2).

② Dibenamine 前處置群

正常家兔 摘出大動脈片에 對하여 dibenamine 10⁻⁷ 및 10⁻⁸의 濃度를 注加하고 各各 60分間 방치한 後 對照群과 같이 epinephrine 10⁻¹⁰의 濃度로 부터 점차적으로 增量하여 10⁻⁴의 濃度까지 10分간격으로 注加하면 dibenamine 10⁻⁷의 濃度로 前處置한 群의 收縮高上昇

Table 2. Influence of β -adrenergic blocking agents on the dose response to epinephrine in isolated rabbit atria.

Group	Conc. of Epi	10 ⁻¹⁰	10 ⁻⁹	10 ⁻⁸	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵
		M±S.E.	M±S.E.	M±S.E.	M±S.E.	M±S.E.	M±S.E.
Control		1.1±0.77	2.8±1.43	12.9±2.18	26.2±5.33	32.5±4.97	29.1±6.28
Propranolol	10 ⁻⁷	0.8±0.82	0.7±0.65	0.8±0.81*	0.7±0.92*	0.7 0.82	2.3±5.95*
	10 ⁻⁸	0	0	0 *	1.7±0.95*	6.6±1.37*	14.9±6.46
DCI	10 ⁻⁷	0	0.2±0.61	0.7±1.23*	2.6±1.62*	5.9±3.83*	7.9±3.08*
	10 ⁻⁸	0	0.9±0.92	1.4±1.11*	2.4±1.78*	11.4±7.21*	8.5±4.21*

*: significantly different from control p<.05

Table 3. Influence of α -adrenergic blocking agents on the dose response to epinephrine in isolated rabbit aortic strips.

Group.	Conc. of Epi.	10 ⁻¹⁰	10 ⁻⁹	10 ⁻⁸	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	10 ⁻⁴
		M±S.E.	M±S.E.	M±S.E.	M±S.E.	M±S.E.	M±S.E.	M±S.E.
Control		3.0±0.96	8.8±3.02	17.8±3.51	30.4±5.32	42.0±6.56	55.4±10.77	60.3±9.71
Ergotamine	10 ⁻⁶	0	0.8±0.8*	1.2±0.96*	8.0±1.09*	33.6±2.83	62.4±9.88	66.0±9.01
	10 ⁻⁷	0.3±0.24	0.5±0.28*	4.3±1.70*	13.8±3.17*	43.0±8.99	56.8±10.94	58.2±8.71
Dibenamaine	10 ⁻⁷	0.2±0.16	0.3±0.21	3.2±1.64*	6.5±1.72*	7.8±1.86*	10.0±2.67*	12.0±3.55*
	10 ⁻⁸	0.4±0.2	4.0±1.76	10.4±1.46	25.0±4.91	47.6±3.95	59.8±5.34	67.4±7.26

*: significantly different from control p<.05

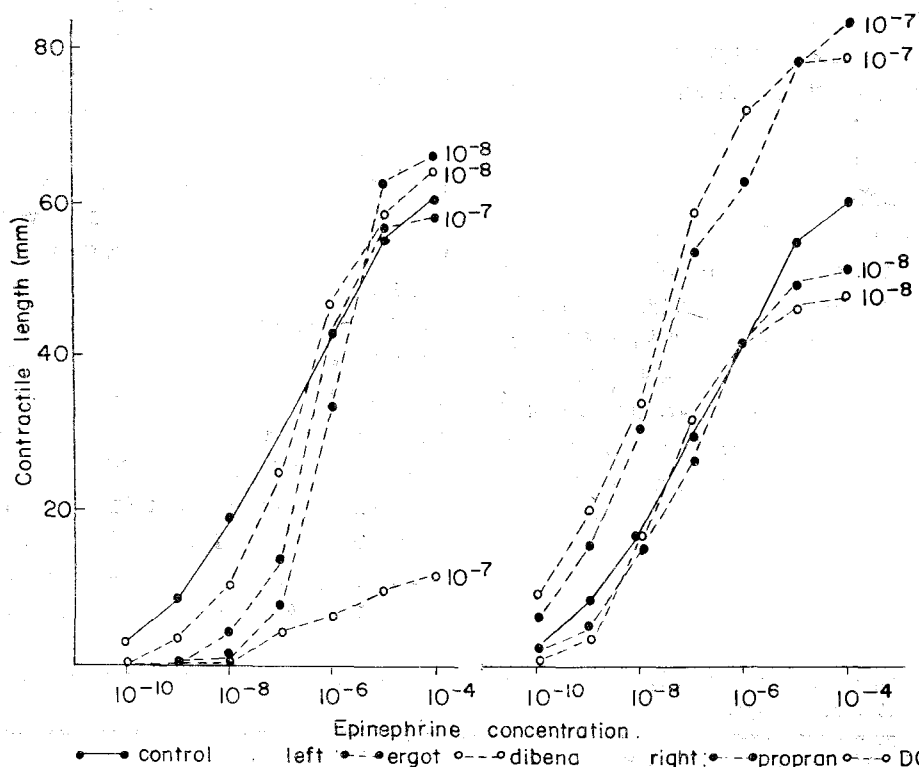


Fig. 2 Influence of α - and β -adrenergic blocking agents on the dose response curve of epinephrine in isolated rabbit aortic strips.

은 注加한 epinephrine 의 濃度에 따라 0.2±0.16, 0.3±0.21, 3.2±1.64, 6.5±1.72, 7.8±1.86, 10.0±2.67 및 12.0±3.55 mm 이며 dibenamaine 10⁻⁸의 濃度로 前處置한 群의 收縮高上昇은 0.4±0.2, 4.0±1.76, 10.4±1.46, 25.0±4.91, 47.6±3.95, 59.8±5.34 및 67.4±7.26 mm 로써 對照群의 收縮高上昇에 比하여 diben-

amine 10⁻⁷의 濃度로 前處置한 群에서는 全般的으로 현저히 抑制되었으며 dibenamaine 10⁻⁸의 濃度로 前處置한 群에서도 epinephrine 10⁻¹⁰부터 10⁻⁷의 濃度로 注加時 收縮高上昇이 抑制되는 경향을 보였다(Table 3, Fig. 2).

3) β -Adrenergic blocking agents 前處置群

① Propranolol 前處置群

正常家兔 摘出大動脈片에 對하여 propranolol 10^{-7} 및 10^{-8} 의 濃度를 注加하고 各各 60分間 방치한 후 對照群과 같이 epinephrine 10^{-10} 의 濃度로 부터 점차적으로 增量하여 10^{-4} 의 濃度까지 10分 간격으로 注加하면 propranolol 10^{-7} 의 濃度로 前處置한 群의 收縮高上昇은 注加한 epinephrine의 濃度에 따라서 各各 7.2 ± 4.34 , 15.6 ± 4.69 , 31.2 ± 5.36 , 47.0 ± 8.89 , 62.6 ± 8.85 , 78.2 ± 7.64 및 82.0 ± 8.51 mm 이며 propranolol 10^{-8} 의 濃度로 前處置한 群의 收縮高上昇은 2.1 ± 0.87 , 5.5 ± 3.04 , 15.6 ± 3.21 , 27.5 ± 5.03 , 42.5 ± 6.78 , 50.0 ± 9.98 및 51.5 ± 10.02 mm 로써 對照群의 收縮高上昇에 比하여 10^{-7} 의 濃度로 前處置한 群에서는 上昇하는 경향을 보였다(Table 4, Fig. 2).

② Dichloroisoproterenol 前處置群

正常家兔의 摘出大動脈片에 對하여 DCI 10^{-7} 및 10^{-8} 의 濃度를 注加하고 各各 60分間 방치한 後 對照群과 같이 epinephrine 10^{-10} 의 濃度로 부터 점차적으로 增量하여 10^{-4} 의 濃度까지 10分 간격으로 注加하면 DCI 10^{-7} 의 濃度로 前處置한 群의 收縮高上昇은 注加한 epinephrine의 濃度에 따라서 各各 9.4 ± 2.44 , 20.1 ± 6.83 , 34.3 ± 7.28 , 58.9 ± 7.36 , 72.1 ± 7.98 , 78.1 ± 8.36 및 79.3 ± 8.42 mm 이며 DCI 10^{-8} 의 濃度로 前處置한 群의 收縮高上昇은 1.8 ± 1.13 , 4.4 ± 1.61 , 16.6 ± 0.93 , 32.2 ± 3.72 , 42.2 ± 6.10 , 47.0 ± 6.43 및 48.2 ± 6.81 mm 로써 對照群의 收縮高上昇에 比하여 DCI 10^{-8} 의 濃度로 前處置한 群에서는 別 變化를 볼 수 없었으나 10^{-7} 의 濃度로 前處置한 群에서는 현저히 上昇하였다(Table 4, Fig. 2).

2. 摘出輸精管에 對한 實驗

1) 對照群

正常家兔의 摘出輸精管에 對하여 epinephrine 10^{-7} 의 濃度로 부터 점차적으로 增量시켜 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} 및 10^{-4} 의 濃度를 10分 간격으로 계속 注加하면 그 注加한 濃度에 따라 收縮高은 점차적으로 上昇되어 摘出輸精管의 收縮高上昇은 各各 0.6 ± 0.24 , 2.3 ± 1.25 , 7.4 ± 1.92 및 15.3 ± 3.56 mm 였다(Table 5, Fig. 3).

2) α -Adrenergic blocking agents 前處置群

① Ergotamine 前處置群

正常家兔의 摘出輸精管에 對하여 ergotamine 10^{-6} 및 10^{-7} 의 濃度를 注加하고 各各 60分間 방치한 後 對照群과 같이 epinephrine 10^{-7} 의 濃度로 부터 점차적으로 增量하여 10^{-4} 의 濃度까지 10分 간격으로 注加時 ergotamine 10^{-7} 의 濃度로 前處置한 群의 收縮高上昇은 注加한 epinephrine의 濃度에 따라서 各各 0 , 0.8 ± 0.63 , 2.8 ± 1.28 및 2.0 ± 2.05 mm 이며 ergotamine 10^{-7} 의 濃度로 前處置한 群의 收縮高上昇은 0 , 0.8 ± 0.68 , 3.8 ± 2.08 및 2.6 ± 2.25 mm 로써 對照群의 收縮高上昇에 比하여 全般的으로 억제되었다(Table 5, Fig. 3).

② Dibenamamine 前處置群

正常家兔의 摘出輸精管에 對하여 dibenamamine 10^{-7} 및 10^{-8} 의 濃度를 注加하고 各各 30分間 방치한 後 對照群과 같이 epinephrine 10^{-7} 의 濃度로 부터 점차적으로 增量하여 10^{-4} 의 濃度까지 10分간격으로 注加하면 dibenamamine 10^{-7} 의 濃度로 前處置한 群의 收縮高上昇은 注加한 epinephrine의 濃度에 따라 0 , 0.4 ± 0.37 , 0.8 ± 0.62 및 1.4 ± 1.26 mm 이며 dibenamamine 10^{-8} 의 濃度로 前處置한 群의 收縮高上昇은 0 , 1.2 ± 1.18 , 7.2

Table 4. Influence of β -adrenergic blocking agents on the dose response to epinephrine in isolated rabbit aortic strips.

Group	Conc. of Epi.	10 ⁻¹⁰	10 ⁻⁹	10 ⁻⁸	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	10 ⁻⁴
		Contract. (mm)	M±S.E.	M±S.E.	M±S.E.	M±S.E.	M±S.E.	M±S.E.
Control.		3.0 ± 0.96	8.8 ± 3.02	17.8 ± 3.51	30.4 ± 5.32	42.0 ± 6.56	55.4 ± 10.77	60.3 ± 9.71
Propranolol.	10 ⁻⁷	7.2 ± 4.34	15.6 ± 4.69	31.2 ± 5.36	47.0 ± 8.89	62.6 ± 8.85	78.2 ± 7.64	82.0 ± 8.51
	10 ⁻⁸	2.1 ± 0.87	5.5 ± 3.04	15.6 ± 3.21	27.5 ± 5.03	42.5 ± 6.78	50.0 ± 9.98	51.5 ± 10.02
DCI	10 ⁻⁷	$9.4 \pm 2.44^*$	$20.1 \pm 6.83^*$	$34.3 \pm 7.28^*$	$58.9 \pm 7.36^*$	$72.1 \pm 7.98^*$	78.1 ± 8.36	79.3 ± 8.42
	10 ⁻⁸	1.8 ± 1.13	4.4 ± 1.61	16.6 ± 0.93	32.2 ± 3.72	42.2 ± 6.10	47.0 ± 6.43	48.2 ± 6.81

*: significantly different from control p<.05

Table 5. Influence of α -adrenergic blocking agents on the dose response to epinephrine in isolated rabbit vas deferens.

Group		Conc. of Epi.	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	10 ⁻⁴
		Contract. (mm)	M±S.E.	M±S.E.	M±S.E.	M±S.E.
Control			0.6±0.24	2.3±1.25	7.4±1.92	15.3±3.56
Ergotamine	10 ⁻⁶		0	0.8±0.63	2.8±1.28	2.0±2.05*
	10 ⁻⁷		0	0.8±0.68	3.8±2.08	2.6±2.25*
Dibenamine	10 ⁻⁷		0	0.4±0.37	0.8±0.62*	1.4±1.26*
	10 ⁻⁸		0	1.2±1.18	7.2±2.03	14.6±3.78

*: significantly different from control p<.05

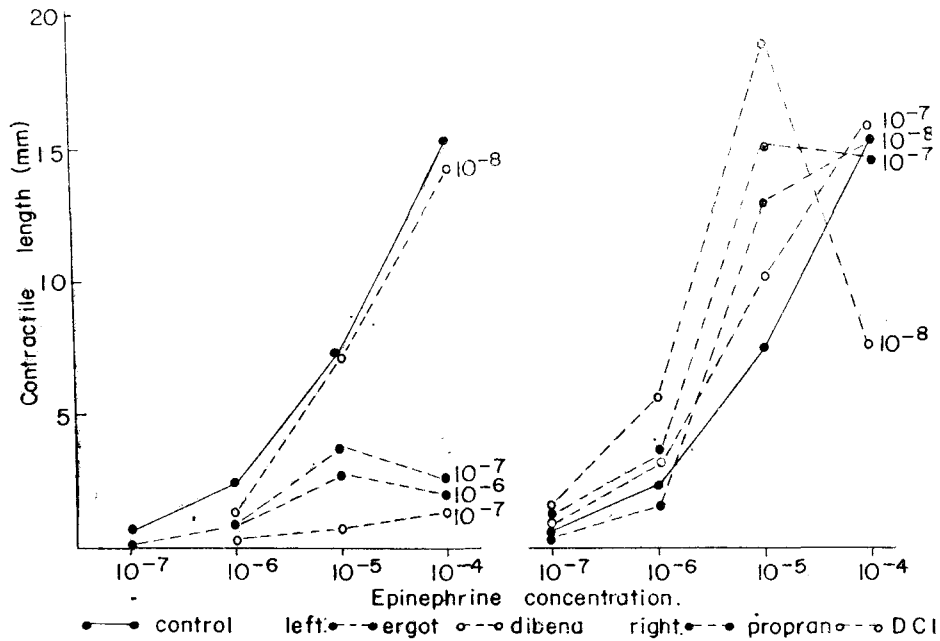


Fig. 3. Influence of α - and β -adrenergic blocking agents on the dose response curve of epinephrine in isolated rabbit vas deferens.

±2.03 및 14.6±3.78 mm 로써 對照群의 收縮高上昇에 比하여 dibenamine 10⁻⁷의 濃度로 前處置한 群에서는 현저히 억제되었으나 10⁻⁸의 濃度로 前處置한 群에서는 別變化를 볼 수 없다(Table 5, Fig. 3).

3) β -Adrenergic blocking agents 前處置群

① Propranolol 前處置群

正常家兔의 摘出輸精管에 對하여 propranolol 10⁻⁷ 및 10⁻⁸의 濃度를 注加하고 各各 60分間 방치한 後 對照群

과 같이 epinephrine 10⁻⁷의 濃度로 부터 점차적으로 增量하여 10⁻⁴의 濃度까지 10分間격으로 注加하면 propranolol 10⁻⁷의 濃度로 前處置한 群의 收縮高上昇은 注加한 epinephrine의 濃度에 따라서 各各 1.2±0.53, 3.4±1.42, 15.2±3.28 및 14.7±3.87 mm 이며 10⁻⁸의 濃度로 前處置한 群의 收縮高上昇은 0.5±0.26, 1.5±0.92, 13.0±2.01 및 15.3±4.28 mm 로써 對照群의 收縮高上昇에 比하여 큰 變化를 볼 수 없었다

Table 6. Influence of β -adrenergic blocking agents on the dose response to epinephrine in isolated rabbit vas deferens.

		Conc. of Epi.	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	10 ⁻⁴
		Contract. (mm)	M±S.E.	M±S.E.	M±S.E.	M±S.E.
Control.			0.6±0.24	2.25±1.25	7.4±1.92	15.3±3.56
Propranol.	10 ⁻⁷		1.2±0.53	3.4±1.42	15.2±3.28	14.7±3.87
	10 ⁻⁸		0.5±0.26	1.5±0.92	13.0±2.01	15.3±4.28
DCI	10 ⁻⁷		0.7±0.32	3.1±1.41	10.1±2.14	16.0±3.76
	10 ⁻⁸		1.3±0.42	5.7±1.95	19.0±4.28	7.6±4.23

(Table 6, Fig. 3).

② Dichloroisoproterenol 前處置群

正常家兔의 摘出輸精管에 對하여 DCI 10⁻⁷ 및 10⁻⁸의 濃度를 注加하고 各各 60分間 방치한 後 對照群과 같이 epinephrine 10⁻⁷의 濃度로 부터 점차적으로 增 量하여 10⁻⁴의 濃度까지 10分 間격으로 注加하면 DCI 10⁻⁷의 濃度로 前處置한 群의 收縮高上昇은 注加한 epinephrine의 濃度에 따라서 各各 0.7±0.32, 3.1± 1.41, 10.1±2.14 및 16.0±3.76 mm 이며 DCI 10⁻⁸의 濃度로 前處置한 群의 收縮高上昇은 1.3±0.42, 5.7± 1.95, 19.0±4.28 및 7.6±4.23 mm 로써 對照群의 收 縮高上昇에 比하여 큰 變化를 볼 수 없었다(Table 6, Fig. 3).

IV. 考 察

Ahlquist^{1,2)}가 adrenergic receptor를 α - 및 β -receptor로 區分한 以來 adrenergic receptor에 對한 개념과 adrenergic drug에 對한 研究가 활발하게 進行되 었다.

同一한 動物에서도 臟器組織에 따라서 α -receptor와 β -receptor의 存在가 다르고 어떤 臟器組織에서는 α -와 β -receptor가 함께 存在한다. 그리고 α -receptor나 β -receptor는 그가 存在하는 臟器에 따라서 相反되는 反應을 나타내는 境遇도 있으며 adrenergic agonists에 對한 adrenergic receptor의 反應도 各 臟器組織에 따라서 그 強度가 다르다^{3,4,6,15-20}.

Epinephrine은 α - 및 β -receptor에 다 같이 興奮의 으로 作用하지만 β -receptor보다 α -receptor에 優勢하 게 作用하는 藥物로 알려지고 있다³⁻⁶⁾.

α -Adrenergic blocking agent인 ergot alkaloid나 haloalkylamine은 epinephrine 또는 交感神經刺戟에 依 하여 惹起되는 血壓上昇, 血管收縮反應 및 다른 臟器

組織들의 興奮反應을 效果의 으로 抑制시키지만 哺乳動 物의 myocardium에 對한 epinephrine 또는 交感神經 刺戟의 positive chronotropic과 inotropic effect는 抑 制시키지 못한다고 한다²³⁻²⁵⁾.

그러나 Govier等¹⁸⁾, Wenzel等²⁶⁾, Benfey等²⁷⁾은 比 較的 大量的의 α -receptor blocking drug는 phenylephrine 에 依한 白鼠心室²⁶⁾, 家兔²⁷⁾ 및 Guinea pig¹⁸⁾ 摘出心房 의 收縮增加를 抑制시킨다고 하였으며, Cotten等²⁰⁾에 依하면 犬의 開胸實驗에서 phenoxybenzamine과 phen tolamine은 交感神經刺戟에 依하여 惹起된 positive inotropic effect를 完全히 抑制시키나 piperoxane은 部分的으로 抑制시킨다고 하였다.

β -Adrenergic blocking drug인 DCI는 처음에는 心 臟의 收縮력과 心搏數를 增加시키지만 大量을 投與時 에는 特異하게 心臟運動을 抑制시키고 또한 adrenergic drug에 依하여 惹起되는 血管擴張이나 心臟의 收縮力 增加를 抑制시킨다^{3-6,28-31)}. Furchgott³²⁾는 家兔摘出心 耳實驗에서 DCI가 心臟의 adrenergic effect에 拮抗 함을 確認하였으며 Dresel²⁹⁾은 고양이의 心臟乳頭筋에 서 同一한 結果를 얻었고 Moran等²⁸⁾, Fleming等³⁰⁾은 DCI가 心臟에 對하여 sympathomimetic like action이 있다고도 하였다.

Propranolol은 DCI보다 純粹하고 強力한 β -adrenergic blocking drug³¹⁻³³⁾로써 Black等³³⁾의 實驗에 依 하면 犬의 開胸實驗에서 adrenergic drug에 依하여 增 加되는 心搏數나 心臟收縮力을 顯著히 抑制시켰으나 adrenergic drug의 血壓上昇作用은 抑制시키지 못한다 고 하였고, 또한 propranolol의 境遇 DCI投與時 나타 나는 直接的인 交感神經興奮作用은 볼 수 없었다고 하였 다³¹⁻³³⁾.

本 論文에서 家兔의 各各 다른 摘出臟器平滑筋에 對 한 epinephrine의 dose response를 觀察한 바 摘出心 房에서는 epinephrine 10⁻¹⁰의 濃度에서 부터 나타

나기 시작한 反應은 10^{-6} 의 濃度에서 最大效果를 나타내었고, 摘出大動脈片에서는 epinephrine 10^{-10} 의 濃度에서 나타나기 시작한 反應은 10^{-4} 의 濃度에서 最大效果를 나타내었으며, 摘出輸精管에서는 10^{-7} 의 濃度에서 反應이 나타나기 시작하여 10^{-4} 濃度에서 最大效果를 나타내었다. 그리고 그 나타난 臟器의 epinephrine에 對한 反應은 摘出輸精管에서 가장 둔하였다. 이와 같은 結果는 各臟器組織의 差異때문이라고 생각된다.

이와같은 各臟器에 對한 epinephrine 反應에 미치는 α - 및 β -receptor blocking drug의 影響은 보기 위하여 各摘出臟器를 α -receptor blocking drug인 ergotamine 10^{-6} 및 10^{-7} 과 dibenamine 10^{-7} 및 10^{-8} 의 濃度 그리고 β -receptor blocking drug인 propranolol 10^{-7} 및 10^{-8} 과 DCI 10^{-7} 및 10^{-8} 의 濃度로 各各 60分씩 incubation 시킨 後 epinephrine에 對한 dose response를 觀察하였다.

摘出心房에서 ergotamine 前處置時 別 變化없었으나 dibenamine 10^{-7} 前處置時 epinephrine에 對한 dose response가 抑制되었고, propranolol 및 DCI 前處置로는 epinephrine에 對한 dose response가 顯著히 抑制되었다.

心臟平滑筋에는 β -receptor 만이 存在하기¹⁻⁶⁾ 때문에 DCI 및 propranolol에 依하여 epinephrine의 反應이 顯著히 抑制되었고 ergotamine에 依하여 別影響을 받지 않았다고 생각되나 dibenamine 10^{-7} 前處置로 인한 epinephrine에 對한 dose response의 抑制現象은 大量의 phenoxybenzamine이 交感神經刺戟에 依하여 惹起된 心臟收縮力 增加를 抑制시켰다는 Govier等¹⁸⁾, Cotten等²⁰⁾의 報告와 關聯되는 것으로 思料된다.

摘出大動脈片의 實驗에서는 ergotamine과 dibenamine 前處置로 epinephrine에 對한 反應이 顯著히 抑制되었는데 特히 dibenamine 10^{-7} 前處置時 그 抑制效果가 持續的이었다. 反面에 DCI 10^{-7} 前處置로 epinephrine에 對한 反應이 더욱 上昇되었고 propranolol 10^{-7} 前處置時도 上昇되는 傾向을 보였다.

大動脈平滑筋을 收縮하는 것은 α -receptor임으로 ergotamine과 dibenamine에 依하여 epinephrine의 α -receptor 興奮作用이 抑制되는 것이며 haloalkylamine인 dibenamine은 receptor와 아주 安全하게 結合하기 때문에 그 抑制作用이 持續的이었다고 생각된다. 그리고 DCI 10^{-7} 前處置時 epinephrine의 反應이 上昇되는 것은 ...가 心臟에 對하여 adrenergic antagonistic action과 部分的인 agonist action을 다 같이 가지고 있다는 Moran等^{28,30)}의 報告와 관련이 있는 것으로

생각되며 또한 propranolol 10^{-7} 前處置時도 epinephrine의 反應이 上昇되는 傾向을 보인 點으로 보아 大動脈平滑筋을 弛緩하는 β -receptor를 抑制시켰기 때문에 α -receptor의 興奮作用이 上昇된 것으로 思料된다.

摘出輸精管의 實驗에 있어서는 比較的 濃도가 높은 ergotamine 10^{-6} 과 dibenamine 10^{-7} 으로 前處置時 epinephrine에 對한 反應이 顯著히 抑制되었고 propranolol과 DCI로 前處置時 epinephrine에 對한 反應이 上昇되는 傾向을 보였다. 이같은 結果는 어느 程度 感受性的의 差異는 있겠으나 摘出大動脈에서의 結果와 類似한 點으로 보아서 輸精管에도 α -receptor와 β -receptor가 共存하는 것으로 생각되며 그것을 收縮하는 것은 α -receptor, 弛緩하는 것은 β -receptor일 것으로 推定된다.

V. 結 論

Epinephrine이 같은 動物의 各各 다른 臟器에 對한 投與量에 따른 收縮反應과 아울러서 α 및 β -receptor blocking agents가 이들 臟器에 對한 epinephrine의 反應에 미치는 影響을 관찰하고 그 作用點을 再確認하기 위하여 家兔의 心房, 大動脈片 및 輸精管을 摘出하여 α -receptor blocking agents인 ergotamine과 dibenamine, β -receptor blocking agents인 propranolol과 DCI로 各各 60分間씩 incubation 한 後 epinephrine에 對한 dose response를 實驗하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

① 家兔의 摘出心房에 있어서 propranolol과 DCI는 epinephrine의 dose response를 현저히 抑制시켰으며, dibenamine도 抑制시키는 傾向을 보였으나 ergotamine은 別 影響이 없었다.

② 家兔의 摘出大動脈片에 있어서 ergotamine과 dibenamine은 epinephrine의 dose response를 현저히 抑制시켰으나 10^{-7} 濃度の propranolol과 DCI는 上昇시켰다.

③ 家兔의 摘出輸精管에 있어서 ergotamine과 dibenamine은 epinephrine의 dose response를 현저히 抑制시켰으나 propranolol과 DCI는 上昇시키는 傾向을 보였다.

REFERENCES

1) Ahlquist, R.P.: A study of the adrenergic receptors. *Am. J. Physiol.*, 153:586, 1948.
2) Ahlquist, R.P.: Effect of the autonomic drugs

- on the circulatory system. In hand book of physiology, section II: Circulation Vol. III, p. 2457, 1965.
- 3) Furchgott, R.F.: *The receptors for epinephrine and norepinephrine*, Pharmacol. Rev., 11: 429, 1959.
 - 4) Furchgott, R.F.: *The pharmacological differentiation of adrenergic receptors*, Ann. N.Y. Acad. Sci., 139:553, 1967.
 - 5) Goodman, L.S. and Gillman, A.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 5th. Ed., p. 429, MacMillan, 1975.
 - 6) Ariëns, E.J.: *The structure activity relationships of beta adrenergic drugs and beta adrenergic blocking drugs*, Ann. N.Y. Acad. Sci., 139:606, 1967.
 - 7) Ahlquist, R.P. and Levy, B.: *Adrenergic receptive mechanism of canine ileum*, J. Pharmacol. Exp. Therap., 127:146, 1959.
 - 8) Moran, N.C. and Perkins, M.E.: *An evaluation of adrenergic blockade of mammalian heart*, J. Pharmacol. Exp. Therap., 133:192, 1961.
 - 9) Nickerson, M. and Chan, G. C-M.: *Blockade of responses of isolated myocardium to epinephrine*, J. Pharmacol. Exp. Therap., 133:186, 1961.
 - 10) Agarwal, S.L. and Harvey, S.C.: *Mechanism of long duration of action of dibenzylamine*, J. Pharmacol. Exp. Therap., 117:106, 1956.
 - 11) Nickerson, M.: *Mechanism of the prolonged adrenergic blockade produced by haloalkylamines*, Arch. Intern. Pharmacodyn., 40:237, 1962.
 - 12) Nickerson, M.: *Nonequilibrium drugs antagonism*, Pharmacol. Rev., 9:246, 1957.
 - 13) Furchgott, R.F.: *Dibenzylamine blockade in strips of rabbit aorta and its use in differentiating receptors*, J. Pharmacol., III:165, 1954.
 - 14) Furchgott, R.F.: *The use of β -haloalkylamines in the differentiation of receptors and in the determination of dissociation constants of receptor agonist complex*, In *Advances in Drug Research*, 3:21, Academic press., 1966.
 - 15) Lando, A.M., Arnold, A., McAuliff, J.P., Luduena, F. P. and Brown, T.G.: *Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines*, Nature, 214:597, 1967.
 - 16) Bristow, M., Sherrod, T.R. and Green, R.D.: *Analysis of beta receptor drug interactions in isolated rabbit atrium, aorta, stomach and trachea*, J. Pharmacol. Exp. Therap., 171:52, 1970.
 - 17) Urquilla, P.R., Stitzel, R.E. and Fleming, W.W.: *The antagonism of phentolamine against exogenously administered and endogenously released norepinephrine in rabbit aortic strips*, J. Pharmacol. Exp. Therap., 172:310, 1970.
 - 18) Govier, W.C.: *Myocardial alpha adrenergic receptors and their role in the production of a positive inotropic effect by sympathomimetic agents*, J. Pharmacol. Exp. Therap., 159:82, 1968.
 - 19) Furchgott, R.F.: *Pharmacological characteristics of adrenergic receptors*, Feb. Proc., 29: 1352, 1970.
 - 20) Cotten, M. Dev., Moran, N.C. and Stopp, P.E.: *A comparison of the effectiveness of adrenergic blocking drugs in inhibiting the cardiac actions of sympathomimetic amines*, J. Pharmacol. Exp. Therap., 121:183, 1957.
 - 21) Furchgott, R.F.: *Spiral-cut strips of rabbit aorta for in vitro studies of responses of arterial smooth muscle. In methods in Medical Research*, Vol. 8, 177, 1960.
 - 22) Furchgott, R.F. and Bhadrakom, S.: *Reaction of strips of rabbit aorta to epinephrine, isoproterenol, sodium nitrate and other drugs*, J. Pharmacol., 108:129, 1953.
 - 23) Dale, H. H.: *On some physiological action of ergot*, J. Physiol., 34:163, 1906.
 - 24) Nickerson, M. and Goodman, L.S.: *Pharmacological properties of a new adrenergic blocking agent: N,N-dibenzyl- β -chloroethylamine (dibenzamine)*, J. Pharmacol. Exp. Therap., 89: 167, 1947.
 - 25) Nickerson, M.: *The pharmacology of adrenergic blockade*, Pharmacol. Rev., 1:27, 1949.
 - 26) Wenzel, D.G. and Su, J.L.: *Interactions betw-*

- wen sympathomimetic amines and blocking agents on the rat ventricle strips, Archs. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 160:379, 1966.
- 27) Benfey, B.G. and Varma, D.R.: *Interactions of sympathomimetic drugs, propranolol and phenolamine, on atrial refractory period and contractility, Brit. J. Pharmacol. Chemother.*, 30:603, 1967.
- 28) Moran, N.C. and Perkins, M. E.: *Adrenergic blockade of the mammalian heart by a dichloro analogue of isoproterenol, J. Pharmacol.*, 134:18, 1958.
- 29) Dresel, P.E.: *Blockade of some cardiac actions of adrenaline by dichloroisoproterenol, Can. J. Biochem. Physiol.*, 38:375, 1960.
- 30) Fleming, W.W. and Hawkins, D.F.: *The actions of dichloroisoproterenol in the dog heart-lung preparation and the isolated guinea pig atrium, J. Pharmacol.*, 129:1, 1960.
- 31) Moran, N.C.: *The development of beta adrenergic blocking drugs, Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 139:649, 1967.
- 32) Black, J.W., Crowther, A.F., Shanks, R.G., Smith, L.H. and Dornhorst, A.C.: *New beta-receptor antagonist, Lancet* 1:1080, 1964.
- 33) Black, J. W., Duncan, W.A.M. and Shanks, R.G.: *Comparison of some properties of pronethalol and propranolol, Brit. J. Pharmacol.*, 25:577, 1965.
-