

# 동대동맥동신경 제거 흰쥐에서 혈압조절에 대한 전정기관의 역할

원광대학교 의과대학 생리학교실,<sup>1</sup> 내과학교실,<sup>2</sup> 전정와우기관연구센터<sup>3</sup>

조상곤<sup>1</sup> · 이재효<sup>1</sup> · 김민선<sup>1,3</sup> · 김원철<sup>1,3</sup> · 박병림<sup>1,3</sup> · 오석규<sup>2</sup> · 정진원<sup>2</sup>

## The Role of the Vestibular System in Modulating Blood Pressure of Sinoaortic Denervated Rats

Sang Gon Cho, MD<sup>1</sup>, Jae Hyo Lee, MD<sup>1</sup>, Min Sun Kim, MD<sup>1,3</sup>, Yuan Zhe Jin, MD<sup>1,3</sup>,  
Byung Rim Park, MD<sup>1,3</sup>, Seok Kyu Oh, MD<sup>2</sup> and Jin Won Jeong, MD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departments of *1*Physiology, *2*Internal Medicine, *Wonkwang University School of Medicine,*

<sup>3</sup>*Vestibulocochlear Research Center at Wonkwang University, Iksan, Korea*

### ABSTRACT

**Background and Objectives :** The vestibuloautonomic reflex controls respiration and blood pressure during locomotion. The purpose of this study was to investigate the role of the peripheral vestibular receptor in the control of blood pressure in sinoaortic denervated (SAD) rats. **Materials and Methods :** The baroreceptor reflex was removed by SAD in labyrinthectomized rats. The expression of c-Fos protein in the vestibular nuclear complex, and other nuclei related to control of blood pressure, was measured following the induction of acute hypotension using sodium nitroprusside (SNP). **Results :** The SNP induced acute hypotension, in intact labyrinthine rats, increased the expression of c-Fos protein in the supraoptic nucleus, paraventricular nucleus, rostral ventrolateral medulla, solitary nucleus, and vestibular nuclear complex. The expression of c-Fos protein, following the SNP induced acute hypotension in the SAD rats, increased the expression of c-Fos protein in the paraventricular nucleus, rostral ventrolateral medulla, and medial and inferior vestibular nuclei. The acute hypotension induced by SNP in a unilateral labyrinthectomy, with SAD, increased the expression of c-Fos protein in the contralesional vestibular nuclear complex, but decreased its expression in the ipsilesional vestibular nuclear complex. The acute hypotension induced by SNP in a bilateral labyrinthectomy, with SAD, showed only slight expression of c-Fos protein in the bilateral vestibular nuclear complex. **Conclusion :** These results suggest that the acute hypotension induced by SNP activates the vestibular nuclear neurons by decreasing the blood flow in the peripheral vestibular receptors, and that these in turn modulate blood pressure through activation of the catecholaminergic nervous system and neuroendocrine reflex. (*Korean Circulation J 2003;33(6):513-522*)

**KEY WORDS :** Vestibular nuclei ; Pressoreceptors ; Hypotension ; C-Fos protein.

### 서론

전정기관은 전정안구반사와 전정척수반사를 초래하여 자세의 조절에 관여할 뿐만 아니라<sup>1)</sup> 동요병의 유발

과 같은 자율신경계에도 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.<sup>2)</sup> 즉, 전정기관의 비정상적인 자극은 오심, 구토, 현기증, 빈맥 등의 자율신경계 증상을 동반하는 전정자율신경반사를 초래하며, 전기자극이나 온도자극을 이용

논문접수일 : 2003년 3월 12일

심사완료일 : 2003년 5월 6일

교신저자 : 박병림, 570-749, 전북 익산시 신용동 344-2 원광대학교 의과대학 생리학교실

전화 : (063) 850-6773 · 전송 : (063) 852-6108 · E-mail : byungp@wonkwang.ac.kr

한 전정기관의 자극은 자율신경계의 활동성을 변화시킬 수 있음이 해부학 및 생리학적 측면에서 다양하게 보고되었다.<sup>3-5)</sup> 혈압 조절에 관여하는 전정기관의 역할은 명확하지 않지만 동물실험에서 전정핵은 고속핵(solitary tract nucleus)의 외측 및 복외측 아핵으로 직접적인 원심성 신경로를 보내며, 고속핵은 문측 복외측연수(rostromedullary medulla)에 억제적으로 작용하여 심장을 지배하는 교감신경의 기능을 조절함으로써 전정핵 뉴런 활동성의 변화는 혈압과 심박의 조절에 관여하는 것으로 알려져 있다.<sup>2)6)7)</sup> 또한 기립성 저혈압의 순간적인 보상 작용에는 교감신경계가 중요한 역할을 하며, 양측 전정기관의 손상은 기립성 저혈압에 대한 보상작용이 소실됨을 고려할 때<sup>7)8)</sup> 전정기관은 교감신경계를 통하여 혈압 조절에 관여하고 있음이 시사된다.

자세의 변동에 의한 말초 전정수용기의 흥분은 혈압, 맥박수, 압수용체 반사, 사지 혈류량 등의 심혈관 기능 변화를 초래하는 것으로 알려져 있다.<sup>9)</sup> 그러나 원발성 고혈압, 심근경색 및 부정맥, 울혈성 심부전 등의 심혈관 질환 환자들은 자각증상의 하나로 어지러움을 호소하며,<sup>10)</sup> 어지러움증과 평형장애를 갖는 환자에서 저혈압, 고혈압 및 기립성 저혈압 등 비정상적 혈압변화가 동반되고,<sup>11)</sup> 적혈구 증가증과 같은 혈액의 점성도가 증가한 경우에도 어지러움, 자발안진 및 자세부조화 등의 전정증상을 동반한다고 한다.<sup>12)</sup> 또한 어지러움증 환자의 35%에서 척추기저동맥(vertebrobasilar artery)의 혈류장애가 동반된다고 보고하였다.<sup>13)</sup> 이러한 경우를 심혈관성 어지러움이라 하며 정확한 원인은 밝혀져 있지 않지만 증추성 원인으로 전정핵, 소뇌, 대뇌의 기능장애와 말초성 원인으로 전정기관의 기능변화에 기인하는 것으로 추측되어 심박출량의 변화가 전정기관에 영향을 미칠 수 있음을 시사한다. 최근 박 등<sup>14)</sup>은 급성 저혈압에 의하여 전정핵 뉴런의 전기활동성이 변화함을 보고하여 말초 전정수용기가 혈압의 조절에 관여할 수 있음을 제시하였다.

말초 전정수용기는 자세의 변동을 감지하여 혈압변동과 같은 자율신경계 반응을 나타내는 전정자율신경반사를 초래할 수 있지만 반대로 심혈관성 원인에 의하여 전정증상이 초래될 수 있음을 고려하면 혈류의 변동이 말초 전정수용기를 자극하여 자율신경계 반응을 유발할 수 있다고 추측된다. 이미 보고된바와 같이 전정자율신경반사에 관한 연구는 많이 수행되었으나, 혈류

의 변동이 전정수용기에 미치는 영향을 추구한 연구는 박 등<sup>14)</sup>의 보고가 있을 뿐이다. 만일 말초 전정수용기가 혈류의 변동을 감지하여 전정자율신경반사를 유발한다면 말초 전정수용기는 자세의 변동을 감지하는 위치센서의 역할뿐만 아니라 혈압의 변화를 감지할 수 있는 압수용체의 기능을 가진다고 볼 수 있다.

그러나 체내의 혈압조절에서 압수용체반사가 가장 중요한 역할을 가지며, 전정자율신경반사에 의한 혈압 조절반사로는 많은 시냅스를 경유한다는 점을 고려할 때 혈압조절에 관여하는 말초 전정수용기의 역할을 신경회로망의 측면에서 추구하기 위해서는 압수용체를 제거하거나 말초 전정수용기를 제거한 상태에서 혈압 변동에 대한 중추신경계의 반응을 추구하여야 한다. 혈압변동에 대한 중추신경계의 반응을 측정하는 방법으로 전기생리학적 방법을 이용할 경우 국소적인 부위의 반응만을 측정할 수 있는 단점이 있기 때문에 중추신경계 전반적인 부위의 반응을 측정하기 위해서는 면역조직화학적 방법을 이용한 c-Fos 단백질 같은 초기 유전자 발현의 측정이 유용하다. c-Fos는 다양한 자극에 의하여 15~90분 사이에 발현하는 immediate early gene으로 뉴런의 흥분성을 나타내는 표지자로 널리 이용되고 있는 proto-oncogene의 단백질 산물이다.<sup>15)</sup>

따라서 이 연구에서는 혈압조절에 관여하는 말초 전정수용기의 역할을 중추신경계내의 신경회로망 측면에서 추구하기 위하여 압수용체반사를 제거하거나 말초 전정수용기를 제거한 동물에서 sodium nitroprusside (SNP)를 이용하여 급성 저혈압을 유발하였을 때 시각상핵, 실방핵, 문측 복외측연수, 고속핵 등의 혈압조절에 관여하는 신경핵과 내, 외, 상, 하측의 4개 전정핵 중에서 전정자율신경반사에 관여하는 이석기관으로 주로 구심성 신호를 받는 내측 및 하측 전정핵에서 c-Fos 단백질 발현을 측정하였다.

## 재료 및 방법

### 실험동물

체중 200~300 g의 건강하고 성숙한 Sprague-Dawley계 흰쥐를 암수의 구별 없이 사용하였으며, 실험동물은 정상 대조군(n=6), 동대동맥동신경 절단군(n=9), 일측 전정기관 손상군(n=9), 일측 전정기관 손상 후 동대동맥동신경 절단군(n=8), 양측 전정기관 손상군(n=9),

양측 전정기관 손상 후 동대동맥동신경 절단군(n=8)으로 분리하였다. 전정기능이 정상인 동물을 선택하기 위하여 실험 전에 회전자극을 이용한 전정기능검사를 실시하였다.

### 혈압 측정

Chloral hydrate 300 mg/kg를 복강내에 주사하여 마취하였으며 필요에 따라 소량을 추가 투여하였다. 혈압측정을 위하여 마취된 실험동물을 양와위로 실험대에 고정 후 수술현미경하에서 일측 대퇴동맥을 박리, 분리한 후 polyethylene tube를 대퇴동맥에 삽입하였다. 삽입된 polyethylene tube는 혈압변환기(Gould Co, USA)에 연결하여 physiograph(Grass Co, USA)에서 증폭한 후 개인용 컴퓨터(Spike 2, CED Co, UK)에 저장하였다. 이때 각 실험동물에서 정확한 혈압측정을 위하여 매 혈압 측정 때마다 혈압표준화(BP calibration)를 실시하였다. 평균혈압은 “(diastolic pressure+1/3 pulse pressure)”의 공식에 의하여 산출하였다. 심박수의 측정을 위하여 physiograph(Grass Co, USA)를 이용하여 표준 심전도를 기록한 후 개인용 컴퓨터(Spike 2, CED Co, UK)에 저장하였다.

### 급성 저혈압의 유발

혈압을 50% 감소시킬 목적으로 일측 대퇴정맥에 polyethylene tube를 삽입하여 sodium nitroprusside (SNP ; Sigma Chemical Co, USA) 15  $\mu$ g/kg를 30초 동안 투여하였다. 실험적으로 혈압을 상승시키기 위하여 phenylephrine(Sigma Chemical Co, USA) 3  $\mu$ g/kg를 대퇴정맥에 투여하였다.

### 전정기관의 손상

Chloral hydrate 300 mg/kg를 복강내 주입하여 마취한 후, 복와위의 자세에서 21 G 주사침을 외이도로 부터 중이에 접근시켰다. 0.3 M sodium carbonate 용액에 100 mg/mL로 희석시킨 arsanilic acid(Sigma Chemical Co, USA)를 중이에 0.1 mL 주입하고 탈지면을 중이에 삽입하여 용액이 중이 내에서 말초전정기관으로 지속적으로 흡수될 수 있도록 하였다. 전정기관의 손상여부는 약물주입 후 6시간 이후부터 나타나는 자발안진과 손상측으로의 두부편위를 갖는 자세부조화로 추측하였으며, 실험 후 말초 전정기관을 적출하여

섬모세포의 파괴여부를 조직학적으로 확인하였다. 전정기관 손상에 관한 실험은 약물주입 14일 후 시행하였다.

### 압수용체반사의 제거

Krieger<sup>16)</sup>의 방법에 의하여 동대동맥동신경을 절단하였다. Halothane 마취하에서 전경부의 정중양을 2.5 cm 절개하여 기관지와 경동맥 분지부의 전방에 위치한 근육을 노출시키고 흉골설골근(sternohyoid muscle)을 절개한 후 미주신경을 경동맥으로부터 분리하였다. 대동맥 압수용체 신경절단을 위하여 미주신경 근처에서 상후두신경을 절단하고 신경절의 미부에서 상교감신경절을 제거하였으며, 대동맥 감압신경이 별개로 존재할 경우 이를 절단하였다. 경동맥동의 신경절단을 위하여 경동맥 분지부 근처의 외막과 모든 결합조직을 박리한 후 95% ethanol에 희석한 20% phenol 용액을 내, 외, 총 경동맥 부위에 도포하였으며, 이때 미주신경이 phenol 용액에 손상되지 않도록 주의하였다. 이러한 모든 과정은 수술현미경하에서 이루어졌다. 압수용체 신경절단의 확인은 phenylephrine에 의하여 유발된 반사적 서맥이 소실되거나 SNP에 의하여 유발된 반사적 빈맥이 소실되는 경우에 인정하였다.<sup>17)</sup> 압수용체반사의 제거에 대한 실험은 동대동맥동신경 절단 7일 후에 시행하였다.

### 면역조직화학법(c-Fos 단백질 측정)

실험동물을 chloral hydrate 600 mg/kg으로 마취후 pH 7.4의 PBS(phosphate buffered saline)용액으로 심장관류하여 혈액을 제거하였으며, 다시 4% paraformaldehyde로 관류시킨 후 뇌를 박리하였다. 박리된 뇌는 4% paraformaldehyde로 3 시간 동안 실온에서 고정한 후 30% sucrose에서 2일 이상 방치하였다. 냉동절편기(Leica Co, Germany)를 이용하여 40  $\mu$ m의 두께로 조직절편을 만들어서 slide glass에 부착 후 6% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>용액에서 30분 동안 진탕하고, 그 후 pH 7.4의 PBS 용액으로 3회 이상 세척하고 0.3% Triton-X 100으로 30분간 진탕한 후 PBS로 3회 이상 세척하였다. 그 후 blocking agent(goat serum)를 실온에서 30분간 처리한 일차항체(Oncogene Sci, 1 : 150)를 4°C에서 하룻밤 동안 반응시킨 후 2시간 동안 실온에서 진탕시키고 PBS로 세척하였다. 그 후 이차항체인 biotinylated anti-rabbit & anti-mouse immunoglobulin(Dako Co, USA)을 실온에서 40분간 처리하여 PBS로 세척하고,

streptavidin peroxidase (Vector ABC kit)를 20분간 처리하여 PBS로 세척하고 chromogen인 0.05% diaminobenzidine으로 발색하였다. 증류수로 1시간 동안 세척한 후 광학현미경하에서 진갈색의 c-Fos 양성세포를 관찰하였고 화상자동분석시스템(Image-Pro Plus, USA)을 이용하여 c-Fos 양성세포의 수를 측정하였다.

### 통계분석

컴퓨터 통계프로그램인 STATVIEW 4.0 (Abacus Concepts Inc)을 이용하였으며, 통계검정은 t-test로 실시하였고, p 값이 0.05 미만인 경우에만 통계적으로 유의성이 있는 것으로 간주하였다. 모든 수치는 평균 ± 표준 편차로 표시하였다.

## 결 과

### 혈압조절에서 압수용체의 역할

정상 동물에서 마취하의 평균 혈압은  $83.3 \pm 8.4$  mmHg, 평균 박동수는  $342.8 \pm 51.5$  beats/min이었다. 교감신경성 약물인 phenylephrine을  $3 \mu\text{g}/\text{kg}$  투여하면 10초 후 평균 혈압은  $145.0 \pm 11.6$  mmHg로 최대의 증가를 보인 후 점차 감소하여 2~3분 이후에는 정상으로 회복되었으며, 평균 박동수는 약물투여 10초 이내에  $332.5 \pm 56.4$  beats/min로 감소 후 점차 회복되었다. 그러나 혈관확장제인 SNP를  $15 \mu\text{g}/\text{kg}$  투여하면 10초 후 평균 혈압은  $35.9 \pm 3.8$  mmHg로 최대의 감소를 보인 후 2~3분 이후에는 정상으로 회복되었으며, 평균 박동수는 약물투여 10초 이내에  $352.6 \pm 50.9$  beats/min로 증가하였다.

압수용체반사를 제거하기 위하여 동대동맥동신경을 절단하면 순간적으로 혈압이 20~30 mmHg 감소한 후 증가되었다. 동대동맥동신경을 절단하여 압수용체반사를 제거한 7일 후 평균 혈압은  $84.6 \pm 18.2$  mmHg이었으며, 평균 박동수는  $421.0 \pm 44.5$  beats/min로 증가하였다. 압수용체반사가 제거된 동물에서 phenylephrine을 투여하면 평균 혈압은  $150.6 \pm 4.3$  mmHg로 증가하였으나 평균 심박수는  $425.2 \pm 41.7$  beats/min로 약물투여 전과 비교하여 약간 증가하였으나 유의한 차이를 보이지 않았으며, 이 때 압수용체의 효용성을 나타내는  $\Delta\text{HR}/\Delta\text{BP}$ 는 0.07이었다. 또한 SNP의 투여에 의하여 혈압은  $30.5 \pm 5.8$  mmHg로 감소하였으나 평균 심박수는  $418.0 \pm 31.6$  beats/min로 약물투여 전과 비교하여 약간 감소하였으나 유의한 차이를 보이지 않았으며,  $\Delta\text{HR}/\Delta\text{BP}$ 는 0.06이었다. 이 연구에서는 압수용체가 정상인 동물에서 phenylephrine과 SNP를 각각 투여하였을 때 동대동맥동신경 제거에 의해서 압수용체반사의 기능이 제거되었음<sup>17)</sup>을 의미한다(Fig. 1).

### 동대동맥동신경 제거 후 급성 저혈압에 의한 c-Fos 단백질발현

전정기능이 정상이며 정상 혈압을 갖는 동물에서 먼역조직화학검사에 의한 c-Fos 단백질 발현은 실방핵(paraventricular nuclei ; PVN)에서  $9.7 \pm 3.4$ 개, 문측 복외측연수핵(rostral ventrolateral medulla ; RVLN)에서  $3.9 \pm 1.9$ 개, 고속핵(solitary tract nuclei ; STN)에서  $6.6 \pm 2.2$ 개, 내측 전정핵(medial vestibular nuclei ; MVN)에서  $2.5 \pm 1.2$ 개를 보였으며, 시삭상핵(supraoptic nuclei ; SON)과 내측 전정핵을 제외한 외측, 상측, 하

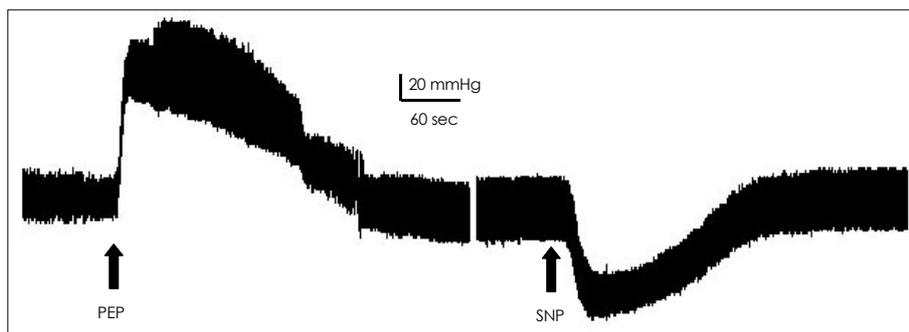
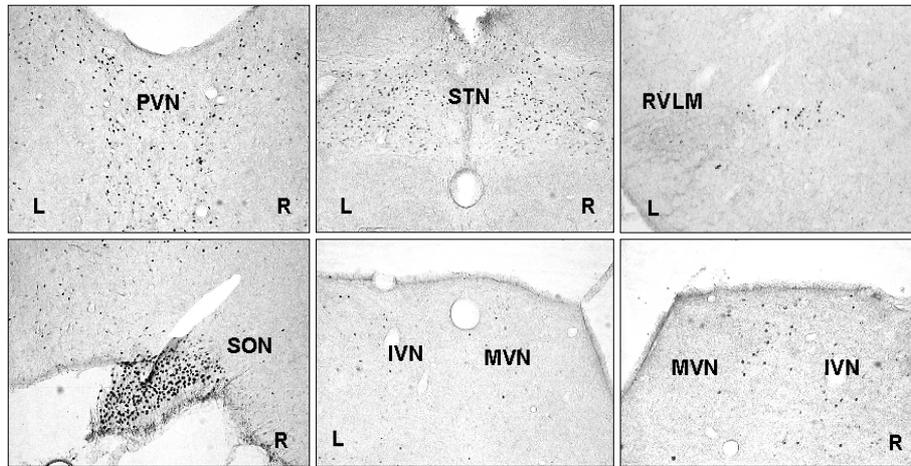
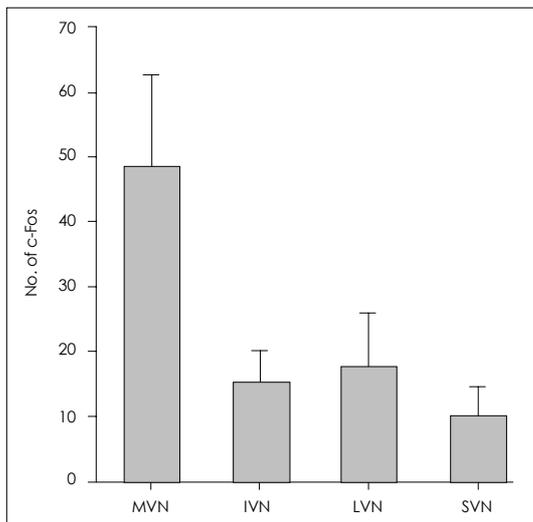


Fig. 1. Typical responses of blood pressure after treatment of phenylephrine (PEP ;  $3 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) and sodium nitroprusside (SNP ;  $15 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) in control rats. Mean arterial pressure was increased or decreased by approximately 50% of control after treatment of PEP or SNP, respectively.

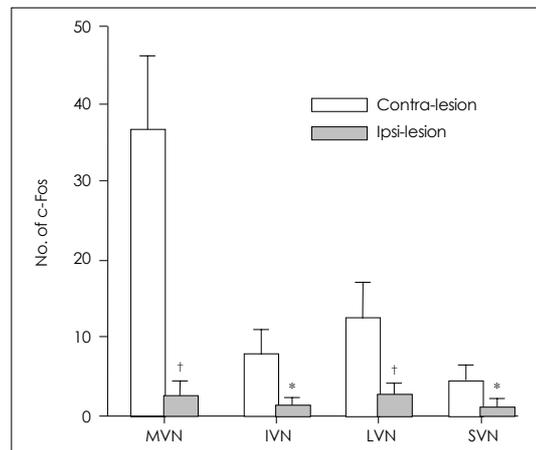


**Fig. 2.** Photomicrographs showing c-Fos protein expression following acute hypotension induced by sodium nitroprusside in intact labyrinthine rats. PVN : paraventricular nucleus, STN : solitary tract nucleus, RVLM : rostral ventrolateral medulla, SON : supraoptic nucleus, IVN : inferior vestibular nucleus, MVN : medial vestibular nucleus, R : right, L : left.



**Fig. 3.** Number of c-Fos(+) neuron in the vestibular nuclear complex following acute hypotension induced by sodium nitroprusside. MVN : medial vestibular nucleus, IVN : inferior vestibular nucleus, LVN : lateral vestibular nucleus, SVN : superior vestibular nucleus. Values are mean ± SD.

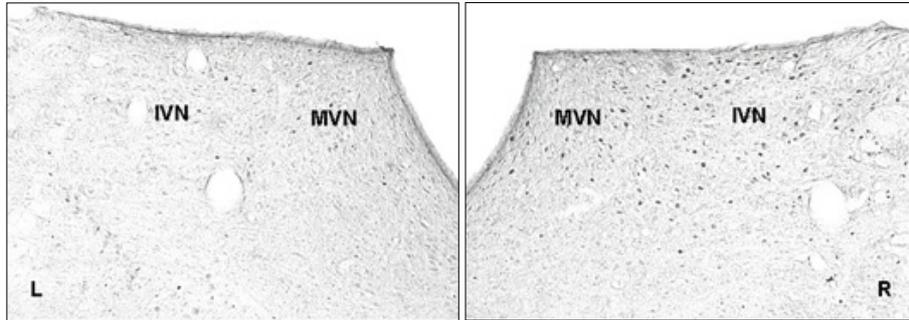
측 전정핵에서는 c-Fos 발현이 관찰되지 않았다. 그러나 정상 동물에서 SNP 투여로 급성 저혈압을 유발하면 실방핵, 시삭상핵, 문측 복외측연수핵, 고속핵 등에서 c-Fos 단백질 발현이 현저하게 증가하였으며, 내측 전정핵은  $48.4 \pm 14.3$ 개, 하측 전정핵은  $15.2 \pm 4.9$ 개, 외측 전정핵은  $17.6 \pm 8.3$ 개, 상측 전정핵은  $9.8 \pm 4.7$ 개의 발현을 보였다. 이러한 c-Fos 단백질 발현량은 모



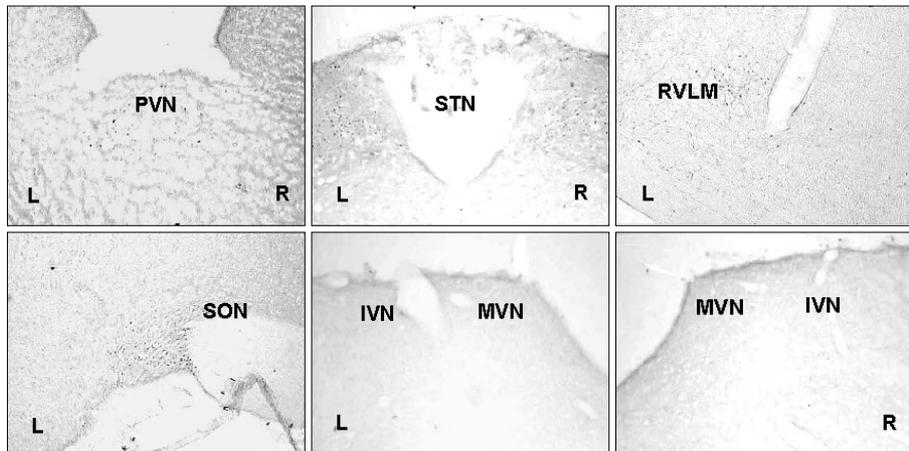
**Fig. 4.** Effects of unilateral labyrinthectomy on c-Fos protein expression in the vestibular nuclear complex following acute hypotension induced by sodium nitroprusside. Unilateral labyrinthectomy was performed 14 days before experiment. \* :  $p < 0.05$ , † :  $p < 0.01$ . Other notations are as in the previous figures.

든 신경핵의 좌우 양측에서 거의 유사한 양상을 보였다. 또한 출혈에 의하여 혈압을 감소시켰을 때도 SNP에 의한 c-Fos 발현과 유사한 양상을 보였다 (Fig. 2, 3). Phenylephrine 투여에 의하여 혈압이 증가하였을 때는 문측 복외측연수에서 c-Fos 발현이 억제되거나 소실되었으며, 전정핵을 포함한 대부분의 신경핵에서는 SNP에 의한 혈압감소 때의 c-Fos 발현과 유의한 차이를 보이지 않았다.

동대동맥동신경 제거 7일 후 c-Fos 단백질 발현은 시삭



**Fig. 5.** Photomicrographs showing c-Fos protein expression in the medial and inferior vestibular nuclei following acute hypotension induced by sodium nitroprusside in sinoaortic denervation with unilateral labyrinthectomized rat. Sinoaortic denervation and left unilateral labyrinthectomy were performed 7 and 14 days before experiment, respectively. IVN : inferior vestibular nucleus, MVN : medial vestibular nucleus.



**Fig. 6.** Photomicrographs showing c-Fos protein expression following acute hypotension induced by sodium nitroprusside in sinoaortic denervation with bilateral labyrinthectomized rat. Sinoaortic denervation and bilateral labyrinthectomy were performed 7 and 14 days before experiment, respectively. PVN : paraventricular nucleus, STN : solitary tract nucleus, RVLM : rostral ventrolateral medulla, SON : sup-raoptic nucleus, IVN : inferior vestibular nucleus, MVN : medial vestibular nucleus.

상핵( $132 \pm 69$ ), 고속핵( $67 \pm 11$ ), 내측 전정핵( $12.8 \pm 10.9$ ), 하측 전정핵( $8.7 \pm 7.5$ ) 등에서 정상 동물과 비교하여 현저한 증가를 보였다. 신경제거 7일 후 SNP에 의한 혈압감소는 실패핵( $p < 0.05$ ), 문측 복외측연수( $p < 0.01$ ), 내측 전정핵( $46.5 \pm 19.9$ ;  $p < 0.01$ ), 하측 전정핵( $22.4 \pm 14.8$ ;  $p < 0.05$ )에서 c-Fos 단백질 발현의 유의한 증가를 보였다(Fig. 7).

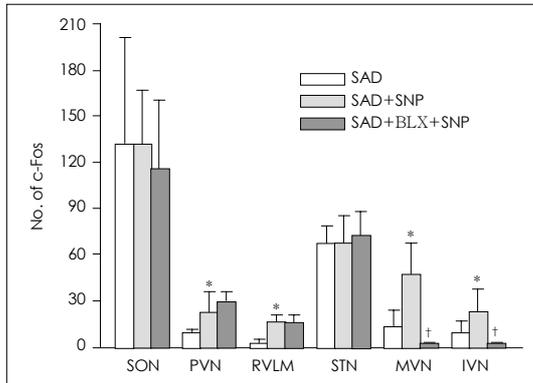
#### 일측 전정기관 손상 후 급성 저혈압에 의한 c-Fos 단백질발현

일측 전정기관 손상 14일 후 중추신경계에서 c-Fos 단백질 발현은 정상 동물과 유사한 양상을 보였으나 SNP 투여에 의하여 급성 저혈압을 유발하면 내측 전정핵의 경우 손상측은  $2.5 \pm 2.0$ 개, 정상측은  $36.5 \pm 9.8$ 개의

c-Fos 단백질 발현으로 손상측의 유의한 감소를 보였고( $p < 0.01$ ), 외측 전정핵의 손상측은  $2.5 \pm 1.5$ 개, 정상측은  $12.3 \pm 4.7$ 개로 손상측이 유의하게 감소하였다( $p < 0.01$ ). 또한 상측 전정핵은 손상측  $0.8 \pm 1.2$ 개, 정상측  $4.3 \pm 2.1$ 개, 하측 전정핵은 손상측  $1.2 \pm 1.0$ 개, 정상측  $7.8 \pm 3.2$ 개로 모두 손상측에서 유의하게 감소하여 양측 신경핵간에 c-Fos 단백질 발현의 비대칭을 보였다( $p < 0.05$ ) (Fig. 4).

일측 전정기관 손상 14일 동물에서 동대동맥동신경제거 7일 후 SNP를 투여하여 급성 저혈압을 유발하면 c-Fos 단백질 발현은 동대동맥동신경을 제거한 동물에서와 유사한 양상을 보였으나 양측 전정핵에서 유의한 차이를 보였다. 즉 내측 전정핵에서 정상측은  $46.3 \pm$

## 고 찰



**Fig. 7.** Effects of bilateral labyrinthectomy on c-Fos protein expression following acute hypotension induced by sodium nitroprusside in sinoaortic denervated rats. Sinoaortic denervation and bilateral labyrinthectomy were performed 7 and 14 days before experiment, respectively. SAD : sinoaortic denervation only, SAD+SNP : acute hypotension induced by sodium nitroprusside following sinoaortic denervation, SAD+BLX+SNP : acute hypotension induced by sodium nitroprusside following sinoaortic denervation in bilateral labyrinthectomized rats. \* : significant difference between SAD and SAD+SNP (\* :  $p < 0.01$ ), † : significant difference between SAD+SNP and SAD+BLX+SNP († :  $p < 0.01$ ). Other notations are as in the pre-vious figures.

10.2개이며 손상측은  $2.3 \pm 2.0$ 개로 유의한 차이를 보였고( $p < 0.01$ ), 하측 전정핵에서 정상측은  $11.2 \pm 5.1$ 개이며 손상측은  $2.3 \pm 2.0$ 개로 유의한 차이를 보였다( $p < 0.01$ ) (Fig. 5).

### 양측 전정기관 손상 후 급성 저혈압에 의한 c-Fos 단백질발현

양측 전정기관을 손상한 동물은 모든 중추신경계에서 c-Fos 단백질의 발현이 감소되었으며, 특히 전정핵에서는 거의 발현되지 않았다. 양측 전정기관 손상 동물에서 동대동맥동신경 절단 7일 후 c-Fos 단백질 발현은 대부분의 신경핵에서 현저한 감소를 보였으며, 특히 문측 복외측연수와 전정핵에서 많은 감소를 보였다. 이러한 동물에서 SNP 투여로 급성 저혈압을 유발하면 시삭상핵은  $114.7 \pm 45.2$ 개, 실방핵은  $28.8 \pm 7.1$ 개, 문측 복외측연수는  $14.7 \pm 6.4$ 개, 고속핵은  $72.2 \pm 16.3$ 개로 동대동맥동신경을 제거한 동물과 유사한 발현을 보였으나 내측 전정핵과 하측 전정핵에서는 1~2개 발현되어 동대동맥동신경 제거군과 비교하여 유의한 감소를 보였다(Fig. 6, 7).

압수용체는 혈압변동을 감지하여 심장과 혈관을 지배하는 자율신경의 활동성을 반사적으로 변동시킬 뿐만 아니라 뇌하수체로부터 vasopressin의 분비를 조절함으로써 혈압조절에 관여한다.<sup>18)</sup> 압수용체로부터 일차 구심성 신경이 도달하는 고속핵(solitary nucleus)과 혈압조절중추인 문측 복외측연수, 시삭하부의 시삭상핵 및 실방핵 등은 혈압의 변동에 반응하여 자율신경반사와 신경내분비반사를 유발하는 중추신경로로 알려져 있다.<sup>18)</sup> 따라서 혈압조절에 관여하는 말초 전정수용기의 역할을 추구하기 위해서는 압수용체반사를 제거한 후 혈압변동에 대한 중추신경계의 반응을 측정함이 타당하다. 따라서 이 연구에서 SNP에 의하여 저혈압이 나타날 때 반사적 빈맥이 동반됨은 압수용체반사가 정상적으로 기능하고 있음을 시사하고, 양측 동대동맥동신경을 절단한 후에는 반사적 빈맥이 유발되지 않음은 압수용체반사가 소실되었음을 의미한다.<sup>17)</sup>

SNP는 체내에서 NO를 유리하여 혈관을 확장시킴으로 저혈압을 초래한다.<sup>19)</sup> SNP로 유도된 저혈압에 의하여 시삭상핵, 실방핵, 문측 복외측연수, 고속핵, 전정핵 등에서 c-Fos 단백질 발현함은 혈압 감소가 압수용체와 심혈관계 수용체의 흥분성을 증가시켜 뇌간의 카테콜아민성 뉴론을 흥분시키고, 시상하부의 신경내분비계를 흥분시켜 angiotensin, vasopressin, 혹은 corticotropin-releasing factor와 같은 호르몬 분비를 증가시킴으로 혈압 상승을 유도함을 의미하며, 전정핵에서 c-Fos 단백질 발현은 전정핵이 뇌간의 카테콜아민성 뉴론과 시상하부의 신경내분비계의 흥분과 밀접한 관련이 있음을 시사한다. 그러나 이들 신경핵에 대한 SNP의 직접적인 효과를 배제할 수 없다. 즉 SNP는 뇌혈관장벽을 통과할 수 없지만 이차적으로 생성된 NO는 뇌혈관장벽의 투과성이 높기 때문에 중추신경계에서 c-Fos 발현을 유도할 수 있기 때문이다.<sup>20)</sup> Li 등<sup>21)</sup>은 SNP에 의한 혈압하강 효과가 phenylephrine에 의하여 반전되고, 이때 c-Fos는 정상 대조군과 유사하게 중추신경계에서 발현된다고 하였으며, Ivanovich 등<sup>22)</sup>은 SNP가 중추신경계에 거의 영향을 미치지 않는다고 보고하였다. 또한 이 연구에서 출혈에 의한 저혈압에서도 SNP와 유사한 양상으로 c-Fos가 발현됨은 SNP에 의한 저혈압

에서 c-Fos 발현은 SNP의 직접적인 영향을 배제할 수 있을 것이다.

시삭상핵과 실방핵은 복외측연수와 고속핵으로부터 구심성 신호를 받아서 뇌하수체 후엽에서 vasopressin과 oxytocin 분비에 관여한다. 고속핵은 심혈관계로부터 구심성 신호를 받아서 연수 부교감신경의 절전뉴론(preganglion neuron)과 척수 교감신경 절전뉴론, 복외측연수, 그리고 뇌하수체 후엽으로 원심성 신호를 보낸다. 따라서 SNP에 의하여 저혈압이 유도되면 시삭상핵은 혈압상승물질인 vasopressin을 함유한 세포에서 c-Fos가 발현하며, 실방핵은 ACTH를 유리할 수 있는 adrenocorticotropin releasing factor를 분비하거나, 척수의 교감신경 절전뉴론으로 직접 투사하기 때문에<sup>23)</sup> c-Fos 발현을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 고속핵은 압수용체로부터 구심성 신호를 받기 때문에 혈압의 변화에 의하여 c-Fos 발현이 증가한다고 한다.<sup>21)</sup> 그리고 문측 복외측연수는 압수용체-혈압중추반사를 증대하는 중추신경로이며,<sup>18)</sup> 연수에서 barosensitive neuron이 많이 밀집한 부위로 대부분은 저혈압에 의하여 흥분하고 고혈압에 의하여 억제되고,<sup>24)</sup> catecholaminergic neurons에서 주로 c-Fos가 발현한다고 하며,<sup>21)</sup> 이러한 보고는 phenylephrine에 의하여 혈압을 증가시켰을 때 문측 복외측연수에서 c-Fos 발현이 현저하게 억제됨과 일치하였다. 그러나 혈압이 감소할 때 전정핵에서 c-Fos가 발현하는 이론적 근거는 미약하며, 다만 유도된 저혈압 때 전정핵 뉴론의 전기활동성이 변화함으로써 설명할 수 있다.<sup>14)</sup>

압수용체반사를 제거하기 위하여 동대동맥동신경 제거 7일 후 시삭상핵, 고속핵, 내측 전정핵과 하측 전정핵에서 c-Fos 발현이 지속적인 증가를 보이는 압수용체의 상실로 인하여 불안정된 혈압을 감지한 구심성 신호에 기인할 것으로 볼 수 있다.<sup>25)</sup> 특히 동대동맥동신경 제거 7일 후까지 전정핵에서 증가된 c-Fos 발현은 흰쥐에서 일측 전정기관 손상에 의하여 증가된 c-Fos 발현이 3~4일 이내에 소실된다는 점<sup>26-28)</sup>과 비교할 때 매우 지속적인 발현으로 볼 수 있으며, 이는 전정기관이 불안정한 혈압으로부터 지속적으로 자극받고 있음을 시사한다. 신경절단 7일 후 SNP 투여에 의한 저혈압은 실방핵, 문측 복외측연수, 내측 전정핵과 하측 전정핵에서 c-Fos 발현이 유의하게 증가함은 압수용체반사가 제거된 점을 고려할 때 전정기관이 혈압감소

에 예민하게 반응하고 있음을 시사한다. 이러한 추측은 말초 전정수용기의 자극이 전정핵을 경유하여 문측 복외측연수에 도달한 후 혈압조절에 관여한다는 전기생리학적 연구보고<sup>2)</sup>와 정상동물에서 혈압감소의 정도와 전정핵에서 c-Fos 발현량이 상호 관련된다는 보고<sup>29)</sup>와 일치한다.

일측 전정기관의 손상은 전정핵과 하감람핵 등에서 c-Fos 발현을 유도하며, 전정보상작용이 이루어짐에 따라 소실되기 때문에 흰쥐의 경우 3~4일 이내 전정핵에서 c-Fos가 소실되는 것으로 알려져 있다.<sup>26)28)</sup> 따라서 일측 전정기관 손상 14일 후에는 정상동물과 유사한 양상의 c-Fos 발현을 보이며, 이때 SNP를 투여하여 저혈압을 유도하면 정상 동물에서 저혈압에 의한 c-Fos 발현양상과 유사하지만 정상측 전정핵에서는 c-Fos 단백질 발현이 증가하고 손상측 전정핵에서는 발현되지 않음은 손상측 말초 전정수용기가 혈압변동을 감지하지 못한 결과로 말초 전정수용기가 혈압변동을 감지하는 수용기의 역할을 가지고 있음을 시사한다. 일측 전정기관을 손상한 동물에서 동대동맥동신경을 제거한 7일 후 정상측 내측 전정핵에서 c-Fos 단백질 발현이 증가됨은 압수용체 제거 후 불안정한 혈압을 지속적으로 감지하고 있음을 시사한다.

양측 전정기관 손상 14일 후 SNP에 유도된 저혈압에 의하여 양측 전정핵에서 c-Fos가 발현되지 않음은 일측 전정기관 손상 때와 일치되는 결과로 말초 전정수용기가 혈압의 변동을 감지하고 있음을 다시 확인하는 것으로 볼 수 있다. 또한 양측 전정기관과 압수용체반사를 동시에 제거한 경우 SNP에 유도된 저혈압에 의하여 시삭상핵, 실방핵, 문측 복외측연수, 고속핵 등에서는 압수용체반사를 단독으로 제거한 후 SNP에 의한 혈압감소에서와 유사한 c-Fos 단백질 발현을 보였으나 내측과 하측 전정핵에서는 c-Fos가 발현되지 않음으로 혈압조절중추인 문측 복외측연수는 제3의 수용체가 관여하고 있음을 시사한다. 즉 대뇌의 감각운동피질에서 고속핵이나 문측 복외측연수까지 연결하는 신경로, 또는 피질척수신경로에서 측지를 통한 문측 복외측연수까지의 신경로는 대뇌피질이 압수용체반사와 혈압조절에 영향을 미친다는 보고가 있다.<sup>30)</sup>

요약하면, 동대동맥동신경 제거 후 내측 및 하측 전정핵에서 지속적인 c-Fos 단백질 발현은 말초 전정수용기가 압수용체 상실에 의한 불안정한 혈압을 지속적으로

로 감지하고 있으며, 이때 SNP 투여에 의하여 단백 발현이 유의하게 증가함은 혈압변동에 의한 구심성 신호가 압수용체와 상관없이 전정신경계가 관여함을 시사하며, 일측 전정기관을 제거하면 손상측 전정핵에서, 양측 전정기관을 제거하면 양측 전정핵에서 c-Fos 단백 발현이 혈압변동에 반응하지 않음은 말초 전정수용기가 혈압변동에 반응하여 혈압조절에 관여함을 입증한다. 이러한 결과는 SNP에 유도된 저혈압에 의한 말초 전정수용기의 혈류감소는 전정핵 뉴론을 활성화시켜<sup>14)</sup> 카테콜아민성 신경로와 신경내분비반사를 활성화하여 혈압조절에 관여할 것을 시사한다.

## 요 약

### 배경 및 목적 :

전정자율신경반사는 개체가 움직이는 동안에 호흡 및 혈압의 조절에 관여하지만 혈압조절에 관한 전정기관의 역할 및 신경로에 관한 연구는 미흡하다. 이 연구는 동대동맥동 신경을 제거한 흰쥐에서 혈압조절에 관한 말초 전정수용기의 역할을 추구하고자 하였다.

### 방 법 :

흰쥐에서 압수용기반사를 제거하기 위하여 동대동맥동신경을 절단하고, 외과적으로 전정기관을 절제하였으며, sodium nitroprusside를 정맥주사하여 급성저혈압을 유발하였다. 혈압변동에 대한 반응은 전정신경핵과 뇌간에서 혈압조절에 관여하는 신경핵에서 면역조직화학법을 이용하여 c-Fos 면역단백의 발현을 측정하였다.

### 결 과 :

전정기능이 정상인 동물에서 SNP에 의한 급성 저혈압은 전정신경핵, 시삭상핵, 실방핵, 문측복외측연수핵, 고속핵 등에서 c-Fos 발현을 증가하였으며, 동대동맥동신경 제거 7일 후 SNP에 의한 급성 저혈압은 실방핵, 문측복외측연수핵, 내측 및 하측 전정신경핵에서 c-Fos 발현을 증가하였다. 일측 전정기관과 동대동맥동신경을 동시에 제거한 동물에서 SNP에 의한 급성 저혈압은 정상측 전정신경핵에서 c-Fos 발현을 증가하였으나 손상측 전정신경핵에서는 감소하였다. 양측 전정기관과 동대동맥동신경을 동시에 제거한 동물에서 SNP에 의한 급성 저혈압은 양측 전정신경핵에서 c-Fos 단백질이 거의 발현되지 않았다.

### 결 론 :

SNP에 의한 급성 저혈압은 말초 전정수용기에서 혈류를 감소시켜 전정신경핵뉴론을 활성화시키며, 카테콜아민성 신경과 신경내분비반사를 활성화하여 혈압조절에 관여함을 시사한다.

**중심 단어 :** 전정기관 ; 압수용기 ; 저혈압 ; c-Fos.

이 연구는 한국과학재단 지정 기초과학연구센터인 "전정와우기관연구센터"의 지원에 의하여 이루어졌음.

## REFERENCES

- 1) Wilson VJ, Melvill Jones G. *Mammalian vestibular physiology*. New York: Plenum Press; 1979.
- 2) Yates BJ. *Vestibular influences on cardiovascular control*. In: Yates BJ, Miller AD, editor. *Vestibular Autonomic Regulation*. New York: CRC Press; 1996. p.97-111.
- 3) Balaban CD, Porter JD. *Neuroanatomic substrates for vestibulo-autonomic interactions*. *J Vestib Res* 1998;8:7-16.
- 4) Park BR, Kim YK, Kim MS, Lee MY, Choi SC, Nah YH. *Effect of galvanic stimulation of the mastoid process on the gastric motility induced by caloric stimulation*. *Auris Nasus Larynx* 1999;26:263-8.
- 5) Yates BJ. *Vestibular influences on the sympathetic nervous system*. *Brain Res Rev* 1992;17:51-9.
- 6) Biaggioni I, Costa F, Kaufmann H. *Vestibular influences on autonomic cardiovascular control in humans*. *J Vestib Res* 1998;8:35-41.
- 7) Lee KH, Jeong JW, Park OK, Lee MY, Kim MS, Park BR. *Role of vestibulosympathetic reflex on orthostatic hypotension in rats*. *Circulation* 1998;28:998-1006.
- 8) Doba N, Reis DJ. *Role of the cerebellum and vestibular apparatus in regulation of orthostatic reflexes in the cat*. *Circ Res* 1974;40:9-18.
- 9) Convertino VA. *Interaction of semicircular canal stimulation with carotid baroreceptor reflex control of heart rate*. *J Vestib Res* 1998;8:43-9.
- 10) Kapoor WN. *Evaluation of syncope in the elderly*. *J Am Geriatr Soc* 1987;35:826-8.
- 11) Ohashi N, Imamura J, Nakagawa H, Mizukoshi K. *Blood pressure abnormalities as background roles for vertigo, dizziness and disequilibrium*. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1990;52:355-9.
- 12) Andrews JC, Hoover LA, Lee RS, Honrubia V. *Vertigo in the hyperviscosity syndrome*. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1988;98:144-9.
- 13) Kikuchi S, Kaga K, Yamasoba T, Higo R, O'Uchi T, Tokumaru A. *Slow blood flow of the vertebrobasilar system in patients with dizziness and vertigo*. *Acta Otolaryngol* 1993;113:257-60.
- 14) Park BR, Kim MS, Kim JH, Jin YZ. *Effects of acute hypotension on neuronal activity of vestibular nuclei in rats*. *Neuroreport* 2001;12:3821-4.
- 15) Draganow M, Faull R. *The use of c-fos as a metabolic marker in neuronal pathway tracing*. *J Neurosci Methods* 1989;29:261-5.

- 16) Krieger EM. Neurogenic hypertension in the rat. *Circ Res* 1964;15:511-21.
- 17) Schreihof AM, Sved AF. Nucleus tractus solitarius and control of blood pressure in chronic sinoaortic denervated rats. *Am J Physiol* 1992;263:R258-66.
- 18) Kumada M, Terui N, Kuwaki T. Arterial baroreceptor reflex: its central and peripheral neural mechanisms. *Prog Neurobiol* 1990;35:331-61.
- 19) Murad F. Cyclic guanosine monophosphate as a mediator of vasodilation. *J Clin Invest* 1986;78:1-5.
- 20) Okere CO, Kaba H, Seto K, Higuchi T. Intracerebroventricular injection of a nitric oxide donor attenuates Fos expression in the paraventricular and supraoptic nuclei of lactating rats. *Brain Res* 1999;828:104-14.
- 21) Li YW, Dampney RA. Expression of Fos-like protein in brain following sustained hypertension and hypotension in conscious rabbits. *Neuroscience* 1994;61:613-34.
- 22) Ivanovich AD, Miletich DJ, Albrecht RF, Zahed B. Sodium nitroprusside and cerebral blood flow in the anesthetized and unanesthetized goat. *Anesthesiology* 1976;44:21-6.
- 23) Hosoya Y, Sugiura Y, Okado N, Loewy AD, Kohno K. Descending input from the hypothalamic paraventricular nucleus to sympathetic preganglionic neurons in the rat. *Exp Brain Res* 1991;85:10-20.
- 24) Barman SM, Gebber GL. Axonal projection patterns of ventrolateral medullospinal sympathoexcitatory neurons. *J Neurophysiol* 1985;53:1551-66.
- 25) Alper RH, Jacob HJ, Brody MJ. Regulation of arterial pressure lability in rats with chronic sinoaortic deafferentation. *Am J Physiol* 1987;253:H466-74.
- 26) Kim MS, Kim JH, Jin YZ, Kry D, Park BR. Temporal changes of cFos-like protein expression in medial vestibular nuclei following arsinite-induced unilateral labyrinthectomy in rats. *Neurosci Lett* 2002;319:9-12.
- 27) Kim MS, Hyo Kim J, Kry D, Ae Choi M, Ok Choi D, Gon Cho B, Jin YZ, Ho Lee S, Park BR. Effects of acute hypotension on expression of cFos-like protein in the vestibular nuclei of rats. *Brain Res* 2003;962:111-21.
- 28) Park BR, Doh NY, Kim MS, Chun SW, Lee MY, Lee SH. Correlation between electrical activity of type I neuron and c-Fos expression in the medial vestibular nuclei following unilateral labyrinthectomy in rats. *Korean J Physiol Pharmacol* 1997;1:505-13.
- 29) Park BR, Kim MS, Kim JH, Lee DY, Park HM. A significant role of the peripheral vestibular receptors on acute hypotension in rats. *21st Barany Society Meeting, Uppsala, Sweden; 2000. p.46.*
- 30) Sequeira H, Viltart O, Ba-M'Hamed S, Poulain P. Cortical control of somato-cardiovascular integration: neuroanatomical studies. *Brain Res Bull* 2000;53:87-93.