

바소프레신과 데스모프레신이 가토 음경해면체 평활근의 수축 및 이완에 미치는 영향

The Effects of Vasopressin and Desmopressin on the Contractile and Relaxation Responses of Rabbit Cavernosal Smooth Muscle

Hyung-Oh Shin, Soon-Chul Myung, Sae-Chul Kim, Moo-Yeol Lee¹

From the Departments of Urology and ¹Physiology, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: This study aimed to investigate the effects of vasopressin and desmopressin on the contractile and relaxative responses of rabbit cavernosal smooth muscle.

Materials and Methods: Isometric tension studies were conducted to investigate the effects of vasopressin (10^{-14} - 10^{-8} M) and desmopressin (10^{-14} - 10^{-8} M) on the contraction and relaxation responses of rabbits cavernous muscle strips in an organ bath. The effects of pretreatment with phenylephrine (10^{-5} M), L-NAME (10^{-5} M) and indomethacin (10^{-5} M) on the contraction and relaxation responses of the vasopressin and desmopressin were also investigated. The statistics were analyzed by Student's t-test and ANOVA.

Results: Vasopressin contracted the strips in a dose-dependent manner, while desmopressin did not. The phenylephrine-induced contraction was dose-dependently increased by vasopressin, but it was dose-dependently relaxed by desmopressin. L-NAME pre-treatment did not block the relaxation response, but indomethacin pre-treatment did. Vasopressin-induced contraction occurred the via V_1 receptor, while desmopressin-induced relaxation occurred via the V_2 receptor.

Conclusions: Vasopressin, in pathophysiological circumstances, would worsen erectile dysfunction. On the contrary, desmopressin, which may induce an endothelium-dependent relaxation of the cavernous smooth muscles, would be good for erectile function. (**Korean J Urol 2008;49: 366-372**)

Key Words: Vasopressins, Desmopressin, Cavernosal smooth muscle, Contraction, Relaxation

대한비뇨기과학회지
제 49 권 제 4 호 2008

중앙대학교 의과대학
비뇨기과학교실, ¹생리학교실

신형오 · 명순철 · 김세철 · 이무열¹

접수일자 : 2008년 1월 7일
채택일자 : 2008년 3월 10일

교신저자: 김세철
중앙대학교병원 비뇨기과
서울시 동작구 흑석동 224-1
☎ 156-861
TEL: 02-6299-1785
FAX: 02-822-8496
E-mail: saeckim@unitel.co.kr

서 론

바소프레신 (arginine vasopressin; AVP)은 뇌하수체 후엽, 신경하수체 (neurohypophysis)에서 분비되는 펩타이드 호르몬으로서 심혈관계와 신장에서 혈관 수축, 수분 재흡수 등의 중요한 작용을 하는 것으로 알려져 있다.^{1,2} 데스모프레신 (1-desamino-8-D-arginine vasopressin; DDAVP)은 바소프레신과 유사한 합성 폴리펩타이드로서 야뇨증, 중추성 요붕증, 성인 야간 다뇨, 하부요로증상을 호소하는 환자에서

치료제로 흔히 쓰이는 물질이다.³

바소프레신계 펩타이드 호르몬은 V_1 수용체 (V_1 receptor; V_1R)와 V_2 수용체 (V_2 receptor; V_2R)로 불리는 주요한 두 수용체를 통해 인체에 작용하고, V_1R 은 $V_{1a}R$ 과 $V_{1b}R$ 의 두 가지 아형으로 분류되는데, 흔히 $V_{1a}R$ 을 V_1R 이라 칭한다.⁴ V_1R , V_2R 은 transmembrane G-protein-coupled 수용체로서 바소프레신은 V_1R , V_2R 작용제로, 데스모프레신은 V_2R 작용제로 알려져 있다.⁵ V_1R 은 대뇌 동맥,⁶ 대동맥,⁷ 심근세포와 말초 혈관 평활근,² 장간막 혈관,⁸ 간 혈관,⁹ 신동맥,¹⁰ 신우와 신배 평활근,¹¹ 정관 윤상근¹² 등 인체 여러 장기에서 발견되

며, 심혈관계 측면에선, 바소프레신은 V_1R 을 통하여 사람 말초 혈관과 심장 관상동맥을 수축시키고, 심근세포 내 칼슘 농도를 상승시킨다고 알려져 있다.^{2,13} 이러한 심혈관계 수축 효과를 이용해, 패혈성 쇼크 시 혈압 승강 목적의 치료제로 바소프레신을 사용하기도 한다.¹⁴ 또한, 출혈, 수술, 흡연, 구토, 각종 심혈관계 질환 및 울혈성 심부전, 고령 등의 병태생리적 상태에서 바소프레신의 농도가 상승되어 있음이 밝혀져 있으며,¹⁵ 이러한 병태생리적 상황은 발기부전과도 그 연관성이 깊다. 한편, 바소프레신에 의한 V_2R 의 활성화는 신장 집합관 세포막의 cAMP를 증가시켜 신장 집합관에서 항이뇨 작용을 매개하며,^{2,7,9,15} V_1R 의 작용과는 대조적으로, 인체 내 각 장기에서 혈관확장 효과를 가진다.¹⁶

데스모프레신은 V_2R 을 통해 바소프레신에 비해 강력한 항이뇨 작용을 보이지만,¹⁷ 심혈관계에 미치는 영향을 보았을 때, 바소프레신과는 달리 V_1R 을 통한 혈압상승 작용은 미미하다고 보고되어,¹⁷ 바소프레신과는 그 작용 방식에 있어 차이가 있다. 데스모프레신은 V_2R 을 통해 심박수를 상승시키고, 평균동맥압을 하강시키며, 안면 홍조를 일으키고, 전완부 혈류를 증가시키는 등의 기능을 한다.^{16,18} 또한, 인간 대뇌와 장간막 동맥의 혈관을 이완시키고,^{8,19} 신장 동맥은 데스모프레신에 의한 V_2R 내피세포 의존성 이완반응을 보인다.²⁰ 데스모프레신은 혈액 응고 반응에도 관여하는 것으로 알려져 있는데, factor VIIIc와 von Willebrand factor의 분비에도 작용하여, type I von Willebrand 병과 thrombocytopenia, 경증의 haemophilia A의 치료에 이용되기도 한다.⁶

그동안 심혈관계, 장간막, 간, 대뇌 등 인체 여러 장기의 혈관 및 평활근에 바소프레신계 물질이 미치는 영향에 대한 연구는 있어 왔지만, 바소프레신과 데스모프레신이 음경해면체 평활근에 미치는 영향에 관한 연구는 미미한 실정이다. 병태생리적 상황에서 그 농도가 증가하는 바소프레신과 야뇨증, 중추성 요붕증 및 성인 야간 다뇨, 허부요로 증상 등의 치료제로 쓰이는 데스모프레신은 발기부전과 관련하여 병태생리 및 치료적 관점에서 반드시 연구되어야 할 과제이다. 이에, 저자는 바소프레신계 물질이 가토 음경해면체 평활근의 수축 및 이완 미치는 영향을 관찰하는 것은 물론, 수축 및 이완 물질의 매개 여부와 이의 반응 기전에 대한 연구를 수행하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 조직 절편의 제작

체중 2.5kg 전후의 수컷 New Zealand White 토끼 20마리를 사용하였다. Urethane을 복강 내로 주사하여 (1g/kg) 마취시킨 후 경동맥을 절제하여 실험 즉시 사시켰다. 토끼 음경을

적출한 뒤 100% 산소로 포화된 생리적 용액 내에서 2x2x8 mm의 음경해면체 절편 60개를 만들었다. 이 조직을 용량 30ml의 organ bath에 옮긴 후 등장성 장력변환기 (isometric force transducer 52-9545, Harvard, UK)에 연결하고 이때 발생한 신호를 디지털-아날로그 신호 변환기 및 증폭기 (PowerLab 4SP, ADI instruments, Australia)를 사용하여 컴퓨터 (IBM-PC, pentium 4)에 기록 저장하였다.

실험조건으로는 37°C의 항온에서 조직절편에 2g의 안정 장력을 준 상태로 혼합가스 (95% 산소와 5% 이산화탄소)를 공급하였다. 수술로 인한 손상을 회복시키고 대사물질의 축적을 피하기 위하여 실험용액인 생리용액을 매 30분마다 바꾸어주면서 2시간 이상 휴식을 취한 후 수축력을 측정하였다. 생리적 용액의 조성은 NaCl 116mM, KCl 5mM, CaCl₂ 2mM, MgCl₂ 1mM, NaHCO₃ 24mM, glucose 11mM이며 pH는 NaOH를 이용, 7.4로 적정하여 사용하였다.

2. 조직 상태의 평가

휴식 후 조직 절편의 상태를 확인하기 위하여 적정 용량의 phenylephrine (PE) $10^{-5}M$ 을 투여하여 수축이 유발되는지 확인하였고 PE에 의한 수축 상태의 유지가 적절한가를 평가하기 위하여 PE 투여 후 30분간 특별한 처치 없이 관찰하여 안정 수축장력의 초기 값을 30분 이후에도 90% 이상 유지하는 경우에 적절한 길이로 조직을 늘려준 것 (optimal length)으로 간주하였다. 수축 후 acetylcholine $10^{-5}M$ 에 의한 이완이 유발되는가를 확인하여, 적절한 수축 및 이완반응을 보이지 않는 조직은 배제하였다. 모든 실험 과정에서 조직의 상태를 검증하여 초기 수축 및 이완반응의 50% 미만의 반응이 보였을 때는 조직이 손상된 것으로 간주하여 실험을 종료하였다.

3. 음경해면체 평활근의 수축 및 이완의 평가

1) 안정 상태에서 바소프레신과 데스모프레신에 의한 수축 및 이완반응: Organ bath에서 음경해면체 평활근에 바소프레신을 $10^{-14}M$ 부터 $10^{-8}M$ 까지 농도별로 처리하여 농도에 따른 음경 평활근의 수축 및 이완 효과를 확인하였다. 데스모프레신도 역시 같은 방법으로 수축 및 이완 효과를 확인하였다.

2) 수축 상태에서 바소프레신과 데스모프레신에 의한 수축 강화 및 이완반응: 음경해면체 평활근을 PE $10^{-5}M$ 로 수축시킨 후 바소프레신을 $10^{-13}M$ 부터 $10^{-8}M$ 까지 농도별로 처리하여 농도에 따른 음경 평활근의 수축 강화 효과 및 이완 효과를 확인하였다. 데스모프레신도 역시 같은 방법으로 수축 강화 효과 및 이완 효과를 확인하였다. 이때 수축력의 평가는 PE $10^{-5}M$ 에 의해 나타난 최대 수축력을 100%

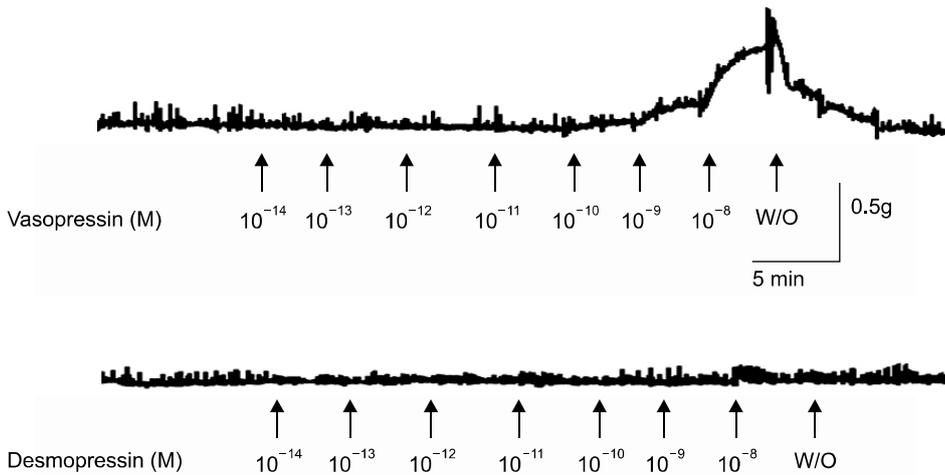


Fig. 1. Effects of vasopressin and desmopressin on rabbit corpus cavernosal strips. The vasopressin contracts the strips in a dose-dependent manner, but the desmopressin does not contract the strips.

로 간주한 후 비교 평가하였다.

3) 데스모프레신 이완반응에 대한 기전 확인

(1) 데스모프레신에 의한 이완 효과가 nitric oxide (NO)의존성인지 확인하기 위하여, nitric oxide synthase (NOS) 억제제인 L-NAME $10^{-5}M$ 을 30분 전처리하고 PE $10^{-5}M$ 로 수축시킨 후 데스모프레신을 $10^{-13}M$ 부터 $10^{-8}M$ 까지 농도별로 처리하여 농도에 따른 음경 평활근의 이완 효과를 확인하였다.

(2) 데스모프레신에 의한 이완이 prostaglandin을 매개로 일어나는지 확인하기 위하여, cyclooxygenase 차단제인 indomethacin $10^{-5}M$ 을 30분 전처리하고 PE $10^{-5}M$ 으로 수축시킨 후 데스모프레신을 $10^{-13}M$ 부터 $10^{-8}M$ 까지 농도별로 처리하여 농도에 따른 음경 평활근의 이완 효과를 확인하였다.

4. 약제

실험에 이용된 약제들은 모두 Sigma Chemical (USA)에서 구하였다.

5. 결과 분석

연구 결과는 동일한 실험을 5회 이상 실시하여 대표적인 결과를 도출하였으며 통계적 처리는 Student's t-test와 분산분석법 (ANOVA)을 이용하였고, p값이 0.05 미만일 경우 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

1. 안정 상태에서 바소프레신과 데스모프레신에 의한 수축 및 이완반응

1) 안정 상태의 음경해면체 평활근에 바소프레신을 $10^{-14}M$ 부터 $10^{-8}M$ 까지 농도별로 처리한 결과, 농도 의존적인

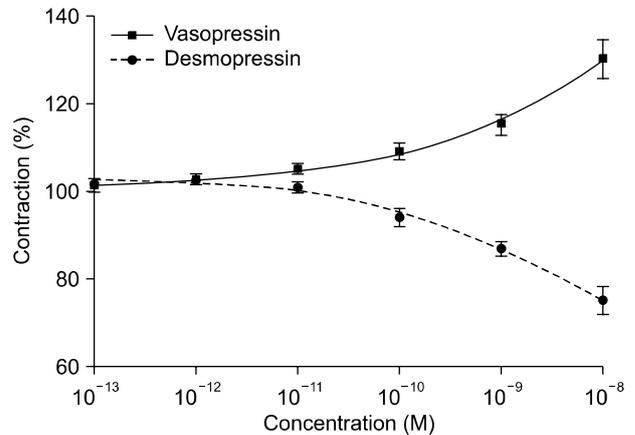


Fig. 2. Effects of vasopressin and desmopressin on phenylephrine ($10^{-5}M$) pre-treated cavernosal smooth muscle strips. Vasopressin contracts the rabbit corpus cavernous the strips in a dose-dependent manner, but in contrast, desmopressin relaxes the rabbit corpus cavernous strips.

음경 평활근의 수축반응이 관찰되었다 (Fig. 1).

2) 안정 상태의 음경해면체 평활근에 데스모프레신을 $10^{-14}M$ 부터 $10^{-8}M$ 까지 농도별로 처리하였을 때는 수축력의 별다른 변화를 관찰할 수 없었다 (Fig. 1).

2. 수축 상태에서 바소프레신과 데스모프레신에 의한 수축 강화 및 이완반응

1) 음경해면체 평활근을 PE $10^{-5}M$ 로 수축시킨 후 바소프레신을 $10^{-13}M$ 부터 $10^{-8}M$ 까지 농도별로 처리하여 수축 정도가 각각 101.00 ± 1.02 , 102.32 ± 0.39 , 105.32 ± 1.09 , 109.32 ± 1.93 , 115.23 ± 2.34 , $130.25 \pm 4.40\%$ 로 증가하는 농도 의존적인 수축 강화 효과를 확인하였다 (Fig. 2).

2) 음경해면체 평활근을 PE $10^{-5}M$ 로 수축시킨 후 데스모

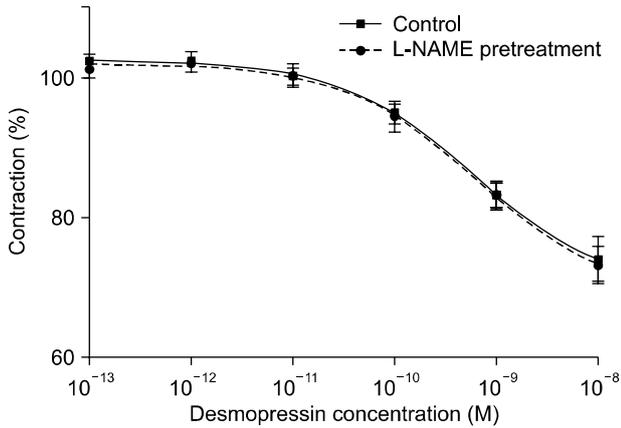


Fig. 3. Desmopressin relaxes the phenylephrine pre-treated corpus cavernosal smooth muscle strips in a dose-dependent manner (control group: phenylephrine, desmopressin). Yet, L-NAME (10⁻⁵ M) pre-treatment did not block the relaxations (L-NAME pre-treatment: L-NAME, phenylephrine, desmopressin).

프레신을 10⁻¹³M부터 10⁻⁸M까지 농도별로 처리하여 수축 정도가 각각 102.01±1.06, 103.03±1.15, 101.09±1.35, 94.24±2.05, 87.03±1.68, 75.32±3.16%로 감소하는 농도 의존적인 이완 효과를 확인하였다 (Fig. 2).

3. 데스모프레신 이완반응에 대한 기전 확인

1) L-NAME 10⁻⁵M을 30분 전처리하고 PE 10⁻⁵M로 수축시킨 후 데스모프레신 10⁻¹³M부터 10⁻⁸M을 처리하였을 때 수축력은 각각 102.31±1.04, 102.35±0.57, 100.16±1.23, 95.03±1.65, 83.15±1.98, 74.03±3.24%, 데스모프레신 단독 처리군의 수축력은 동일 농도에서 101.23±1.23, 102.35±1.45, 100.34±1.65, 94.23±1.98, 83.17±1.77, 73.17±2.67%의 값을 보였으며 L-NAME 처리군과 데스모프레신 단독 처리군 모두 농도 의존적인 이완 효과를 보였으나 (p<0.05), L-NAME군과 데스모프레신 단독 처리군의 수축력은 통계적으로 차이가 없었다 (Fig. 3). 조직 절편을 10⁻⁵M L-NAME로 전처리하면 아세틸콜린에 의한 이완반응이 90% 이상 소실되는 것 (data not shown)에 비교하면 데스모프레신에 의한 이완은 동일한 농도의 L-NAME에 의해 거의 영향을 받지 않음을 알 수 있었다.

2) Indomethacin 10⁻⁵M을 30분 전처리하고 PE 10⁻⁵M으로 수축시킨 후 데스모프레신 10⁻¹³M부터 10⁻⁸M까지 처리하였을 때 수축 정도가 각각 101.34±0.40, 101.01±0.61, 98.37±1.03, 94.34±1.65, 82.35±1.44, 73.07±2.34%의 값을 보였고 대조군은 102.15±0.95, 101.31±1.20, 99.32±1.33, 98.31±1.66, 91.16±1.36, 81.07±3.15%의 값을 보이는 결과를 얻었다. 이 결과로부터 대조군 (indomethacin 비처리군)에 비해 통계적

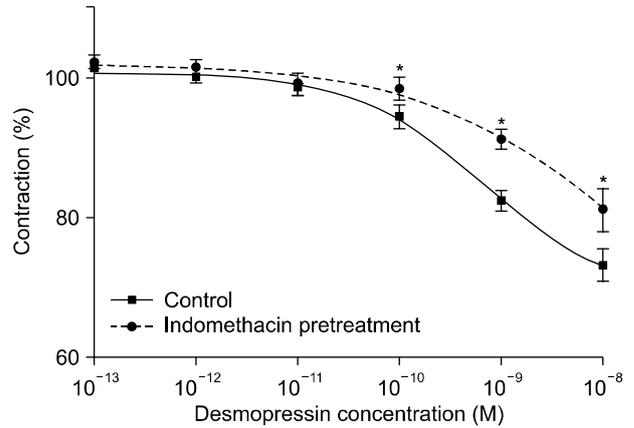


Fig. 4. Desmopressin relaxes the phenylephrine pre-treated corpus cavernosal smooth muscle strips in a dose-dependent manner (control group: phenylephrine, desmopressin). Yet, indomethacin (10⁻⁵ M) pre-treatment inhibits the desmopressin induced-relaxations (Indomethacin pre-treatment: indomethacin, phenylephrine, desmopressin) (*: p<0.05).

으로 유의하게 이완 효과가 차단됨을 알 수 있었다 (Fig. 4, *: p<0.05).

고 찰

음경해면체 평활근과 음경 혈관은 평상시 아드레날린성 교감신경에 의해 수축상태에 있으며, 이완에 의한 발기 반응 후 다시 수축 상태로 되돌아올 때 역시 아드레날린성 교감신경계의 자극이 중요한 역할을 한다. 이렇듯 발기조직은 평상시 수축 상태를 유지하지만, 성적 각성시 뇌 중추에서 보내는 신호와 신경계의 자극, 체 내 및 발기조직 내의 여러 신경전달물질 및 호르몬 등에 의해 발기조직이 이완되고, 발기가 시작되며, 발기가 유지된다. 이러한 발기반응이 끝난 후, 다시 발기조직은 수축 상태를 유지하게 된다. 이와 같이, 발기조직의 수축과 이완의 반복은 여러 전기 생리학적 신호와 물질들에 의해 역동적 균형 상태를 이루고 있다.

바소프레신은 사람의 정관 운상근¹² 및 정관 동맥,²¹ 음경²² 내에서 체순환계 혈장 내 농도보다 고농도로 존재하며, 정관 운상근, 정관 동맥, 음경 배부동맥과 심부 배부정맥에서 V₁R을 통한 강력한 수축 작용을 유발시키고, norepinephrine (NE)에 의한 수축 작용을 강화시키며 혈관주변-아드레날린성-신경전달체계를 자극하는 물질이다.^{12,22} 이러한 사실은 정로 및 발기조직뿐만 아니라, 인체 다른 조직, 예를 들면 심장관상동맥우회술에 흔히 사용되는 대복재정맥 (saphenous vein)에서도 그 존재가 증명되어 있으며,²³ 이런 경우, 신경전달물질 및 호르몬 등에 의한 대복재정맥의 수축

및 이완 여부가 술 후 환자의 예후에 중요한 의미를 가질 것이다.

본 연구 결과, 바소프레신은 음경해면체 평활근을 농도 의존적으로 수축시켰으며 PE로 수축을 유발한 상태에서 바소프레신은 농도 의존적인 수축 강화 반응을 보였다. 기존의 연구에서 허리척수교감신경고리 (lumbar sympathetic chain)는 여러 동물 실험에서 발기를 방해하며 발기조직의 수축을 유발함이 알려져 있으므로,²⁴ 음경해면체 평활근과 음경 혈관의 수축 상태는 아드레날린성 신경 활성화에 의존적이며, 바소프레신이 이 과정에 어느 정도 기여할 것으로 추정된다. 실제로 바소프레신은 음경해면체 내에서 체순환계에 비해 고농도로 존재하는데,²⁵ 이는 바소프레신이 음경해면체 평활근 내에서 새로이 합성되거나,²⁶ 또는 체순환계에 존재하는 바소프레신이 음경해면체 내에서 섭취 (uptake) 후 저장되는 방식으로 음경해면체와 음경 혈관의 수축 강화 작용에 기여할 것으로 추정된다. 현재까지, 데스모프레신이 혈관 및 평활근의 수축, 이완에 미치는 연구는 거의 발표된 바가 없으나, 이와 달리 바소프레신의 인체 내 각 장기의 혈관 수축 기전에 관한 연구는 어느 정도 알려져 있으며 또한 발기 기전 측면에서 보았을 때, 혈관 수축은 발기에 있어 그 중요성이 미미하므로 본 연구에선 바소프레신 수축반응 기전에 대한 실험은 시행하지 않았다.

한 연구에 의하면 vasoactive intestinal polypeptide (VIP) 또한 noradrenaline으로 수축시킨 음경 조직에 이완 효과를 보이는 것으로 알려져 있지만 VIP는 치료 약제로 개발되어 있지 않다는 점에서 데스모프레신과는 차이가 있다.²⁷ 데스모프레신은 바소프레신의 혈압 상승 효과의 부작용을 줄인 합성 유도체로서, 수분 재흡수 능력이 바소프레신에 비해 강력한 것으로 알려져 있으며, 신장 집합관 기저외측막의 V₂R에 결합하여 aquaporin 2를 통해 인체 내로 수분을 재흡수한다.²⁸ 데스모프레신은 바소프레신에 비해 최근, 임상에서 그 사용빈도가 훨씬 많으며, 현재 야뇨증, 중추성 요붕증, 성인 야간 다뇨, 하부요로증상 등에 정제와 비강 스프레이 제제의 형태로 쓰이고 있다.³

하지만, 데스모프레신과 관련하여 야뇨증, 하부요로증상, 고령과 연관된 성인 야간 다뇨 등 과도한 요량 및 배뇨 증상과 관련된 연구는 활발한 반면, 데스모프레신이 발기조직에 미치는 영향에 관한 연구는 전무한 실정이다. 본 실험 결과, 데스모프레신 단독으로는 음경해면체 평활근의 수축 반응을 유발하지 않았으며, 오히려 PE로 전처리하여 수축을 유발하였을 때도 음경해면체 평활근을 농도 의존적으로 강력히 이완시키는 효과를 보여, 아드레날린성 신경 신호 하에서도 발기조직의 이완을 유도할 수 있는 물질일 것으로 생각한다. 데스모프레신이 여타의 혈관 이완반응과 같

이, NO 유리에 의해 음경해면체 평활근의 이완반응을 유발하는지 확인하기 위해 L-NAME을 전처리하고 PE로 수축시킨 후 데스모프레신을 처리하였으나, L-NAME을 전처리하지 않은 경우와 동일한 이완반응을 보여, 데스모프레신에 의한 음경해면체 평활근의 이완 효과는 시험관 내 실험에서는 내피세포 유래 NO에 의해 매개될 가능성이 희박하다는 사실을 시사한다. 즉, 내피성, 신경성, 유도성 NO에 의한 발기 기전과는 다른 방식으로 음경해면체 평활근의 이완을 유발할 것으로 추정되었다. 다른 기전을 확인하기 위해, 음경해면체 평활근을 indomethacin으로 전처리하고, PE로 수축을 유발한 후 데스모프레신을 처리하자 데스모프레신에 의한 이완반응이 유의하게 차단되어, 이 이완반응은 cyclooxygenase 경로를 통하여 내피세포에서 분비되는 prostanoids나 그 대사물질에 의해 매개되는 것으로 추정할 수 있었다. 이러한 prostanoids에 의한 평활근 이완반응은 신동맥을 이용한 실험에서 확인된 바 있으며,²¹ 이 역시 L-NAME 전처리에 의해 영향을 받지 않았고,²⁹ 신동맥 외에도 대복재정맥 (saphenous vein)에서도 prostanoids에 의한 이완반응이 확인된 바 있다.²⁴ 데스모프레신은 아드레날린성 교감신경이 활성화된 상태에서도, 내피세포에서 분비되는 prostanoids나 그 대사물질을 매개로 강력한 음경해면체 평활근 이완반응을 보여, 추후 데스모프레신 투여 환자의 발기능에 대한 환자-대조군 연구 등의 수행이 임상적으로 의미를 지닐 것으로 추정된다. 그 외에도 요석환자에서 요관의 폐색으로 인한 통증 시 요관 평활근에 미치는 두 물질의 영향, 방광과 전립선 및 요도 괄약근에 작용하여 배뇨증상에 미치는 영향, 정낭 및 정관 등의 사정기관에 미치는 영향, 발기조직에 미치는 영향 등 비뇨기계 전반에 두 물질이 미치는 영향에 관한 연구가 의미 있을 것으로 생각한다.

본 연구는 시험관 내 실험으로 실시하였지만, 추후 발기능과 관련하여 말초혈액을 이용해 전신 순환계에서의 바소프레신과 데스모프레신의 농도를 측정하고, 음경의 cubital vein에서 두 물질의 농도를 측정하여 비교해 보는 등의 연구가 유익할 것으로 생각하며,³⁰ 또한 두 약물을 투여중인 환자들을 대상으로 한 환자-대조군 연구 및 성적 각성 시, 발기 시, 평상시의 두 물질의 농도 변화를 비교해 보는 임상 실험 등에 본 연구가 근거자료가 될 수 있을 것이다.

결 론

V₁R 작용제인 바소프레신은 가토 음경해면체 평활근을 농도 의존적으로 수축시켰고, V₂R 작용제인 데스모프레신은 농도 의존적으로 이완시켰다. 또한 데스모프레신의 이완 효과는 내피세포 의존적이며 이 과정은 NO보다는 pro-

stanoids에 의하여 매개되는 것으로 추정된다. 이는, 고령, 심혈관계 질환 및 울혈성 심부전 같은 병태생리적 환경에서 바소프레신계의 활성화가 발기에 악영향을 줄 가능성과 치료목적으로 쓰이는 데스모프레신이 발기에 좋은 영향을 줄 가능성을 추정케 한다.

REFERENCES

1. Goldsmith SR. Vasopressin: a therapeutic target in congestive heart failure? *J Card Fail* 1999;5:347-56
2. Walker BR, Childs ME, Adams EM. Direct cardiac effects of vasopressin: role of V1- and V2-vasopressinergic receptors. *Am J Physiol* 1988;255:H261-5
3. Nam SG, Moon DG, Kim JJ. Efficacy of desmopressin in treatment of adult nocturia. *Korean J Urol* 2004;45:49-55
4. Ostrowski NL, Young WS 3rd, Knepper MA, Lolait SJ. Expression of vasopressin V1a and V2 receptor messenger ribonucleic acid in the liver and kidney of embryonic, developing, and adult rats. *Endocrinology* 1993;133:1849-59
5. Ostrowski NL, Lolait SJ, Bradley DJ, O'Carroll AM, Brownstein MJ, Young WS 3rd. Distribution of V1a and V2 vasopressin receptor messenger ribonucleic acids in rat liver, kidney, pituitary and brain. *Endocrinology* 1992;131:533-5
6. Fernández N, Martínez MA, García-Villalón AL, Monge L, Diéguez G. Cerebral vasoconstriction produced by vasopressin in conscious goats: role of vasopressin V (1) and V (2) receptors and nitric oxide. *Br J Pharmacol* 2001;132:1837-44
7. Penit J, Faure M, Jard S. Vasopressin and angiotensin II receptors in rat aortic smooth muscle cells in culture. *Am J Physiol* 1983;244:E72-82
8. Martínez MC, Vila JM, Aldasoro M, Medina P, Flor B, Lluch S. Relaxation of human isolated mesenteric arteries by vasopressin and desmopressin. *Br J Pharmacol* 1994;113:419-24
9. Michell RH, Kirk CJ, Billah MM. Hormonal stimulation of phosphatidylinositol breakdown with particular reference to the hepatic effects of vasopressin. *Biochem Soc Trans* 1979;7: 861-5
10. Medina P, Vila JM, Martínez MC, Aldasoro M, Chuan P, Lluch S. Effects of vasopressin on human renal arteries. *Eur J Clin Invest* 1996;26:966-72
11. Vargiu R, Usai P, De Lisa A, Argiolas A, Scarpa RM, Gessa GL, et al. Vasopressin excitatory action on smooth muscle from human renal calyx and pelvis. *Pharmacol Res* 2004; 50:617-22
12. Medina P, Segarra G, Chuan P, Domenech C, Vila JM, Aldasoro M, et al. Vasopressin receptors involved in adrenergic neurotransmission in the circular muscle of the human vas deferens. *Eur J Pharmacol* 1998;355:41-9
13. Xu YJ, Gopalakrishnan V. Vasopressin increases cytosolic free [Ca²⁺] in the neonatal rat cardiomyocyte. Evidence for V1 subtype receptors. *Circ Res* 1991;69:239-45
14. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC Jr, Seo S, D'Alessandro D, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997;95:1122-5
15. Udelson JE, Smith WB, Hendrix GH, Painchaud CA, Ghazzi M, Thomas I, et al. Acute hemodynamic effects of conivaptan, a dual V (1A) and V (2) vasopressin receptor antagonist, in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001;104: 2417-23
16. Bichet DG, Razi M, Lonergan M, Arthus MF, Papukna V, Kortas C, et al. Hemodynamic and coagulation responses to 1-desamino[8-D-arginine] vasopressin in patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *N Engl J Med* 1988;318: 881-7
17. Sawyer WH, Acosta M, Manning M. Structural changes in the arginine vasopressin molecule that prolong its antidiuretic action. *Endocrinology* 1974;95:140-9
18. van Lieburg AF, Knoers NV, Monnens LA, Smits P. Effects of arginine vasopressin and 1-desamino-8-D arginine vasopressin on forearm vasculature of healthy subjects and patients with a V2 receptor defect. *J Hypertens* 1995;13:1695-700
19. Martínez MC, Aldasoro M, Vila JM, Medina P, Lluch S. Responses to vasopressin and desmopressin of human cerebral arteries. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;270:622-7
20. Medina P, Segarra G, Vila JM, Chuan P, Domenech C, Lluch S. V2-receptor-mediated relaxation of human renal arteries in response to desmopressin. *Am J Hypertens* 1999;12:188-93
21. Medina P, Martínez MC, Aldasoro M, Vila JM, Chuan P, Lluch S. Contractile responses of human deferential artery and vas deferens to vasopressin. *Eur J Pharmacol* 1996;300:221-5
22. Segarra G, Medina P, Domenech C, Vila JM, Martínez-Leon JB, Aldasoro M, et al. Role of vasopressin on adrenergic neurotransmission in human penile blood vessels. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;286:1315-20
23. Aldasoro M, Medina P, Vila JM, Otero E, Martínez-León JB, Lluch S. Endothelium-dependent relaxation of human saphenous veins in response to vasopressin and desmopressin. *J Vasc Surg* 1997;25:696-703
24. Giuliano F, Bernabe J, Jardín A, Rousseau JP. Antierectile role of the sympathetic nervous system in rats. *J Urol* 1993;150: 519-24
25. Andersson KE, Fovaeus M, Hedlund H, Lundin S. Characterization of immunoreactive arginine vasopressin (AVP) in and effects of AVP on isolated human penile erectile tissues. *J Urol* 1987;137:1278-82
26. Hedlund H, Andersson KE. Effects of some peptides on isolated human penile erectile tissue and cavernous artery. *Acta Physiol Scand* 1985;124:413-9
27. Simon J, Kasson BG. Identification of vasopressin mRNA in rat aorta. *Hypertension* 1995;25:1030-3
28. Nielsen S, Chou CL, Marples D, Christensen EI, Kishore BK, Knepper MA. Vasopressin increases water permeability of

- kidney collecting duct by inducing translocation of aquaporin-CD water channels to plasma membrane. Proc Natl Acad Sci USA 1995;92:1013-7
29. Rees DD, Palmer RM, Schulz R, Hodson HF, Moncada S. Characterization of three inhibitors of endothelial nitric oxide synthase in vitro and in vivo. Br J Pharmacol 1990;101:746-52
30. Becker AJ, Uckert S, Ness BO, Stief CG, Scheller F, Knapp WH, et al. Systemic and cavernous plasma levels of vasopressin in healthy males during different functional conditions of the penis. Urol Res 2003;31:66-9
-