

## 側腦室內 高張性 食鹽水注入에 의한 血壓上昇作用에 關하여

全南大學校 醫科大學 藥理學教室

白永鴻 · 崔松年 · 李忠敬

=Abstract=

### Studies About the Pressor Response to Intracerebroventricular Infusion of Hypertonic NaCl in Rabbits

Yung Hong, Baik, M.D., Song Youn Choi, M.D. and Choong Kyoung Lee, M.D.

*Department of Pharmacology, Chonnam University Medical School, Kwangju, Korea*

Changes of blood pressure, heart rate, ECG, respiration rate and pupil size by intracerebroventricular(ICV) infusion of hypertonic NaCl with 0.04 ml/min for 5 min(total 0.2ml) were observed in urethane-anesthetized rabbits. ICV infusion of 0.75M NaCl produced slight pressor effect(11mmHg) and did not affect other parameters. ICV infusion of 1.5M NaCl began to increase blood pressure from 2~3 min after the infusion and produced maximal increase(24mmHg) at 5~10 min. Then the pressor effect was recovered to the original level at 30~60 min. Change of heart rate by the infusion was not clear, but ST-segment of ECG was markedly depressed. Respiration rate increased about 1.5times than the control in accordance with the pressor effect and the state was continued even after the recover of the pressor effect. Both pupils dilated markedly and light-reflex was lost. Changes of parameters by ICV infusion of 3.0M NaCl were similar to those by 1.5M NaCl and some rabbits caused severe arrhythmias and died. The purpose of present study is to investigate the mechansim(s) of the pressor effect induced by the ICV infusion of 1.5M NaCl.

The pressor effect of 1.5M NaCl was attenuated by the continuous infusion of vasopressin antagonist(20 µg/kg/min) but not affected by intravenous treatment with 2mg/kg phentolamine, 2mg/kg propranolol and 1mg/kg chlorisondamine. The pressor effect was not altered with ICV 0.12mg/kg phenoxybenzamine, 0.4mg diltiazem, 0.1mg/kg mecamylamine and 0.2 mg/kg atropine. After ICV infusion of 25µg/kg/min of diazepam, however, the pressor effect was completely abolished and restored 3~4 hours after stopping diazepam infusion. The pressor effect was rather potentiated than inhibited in bilateral adrenalectomized or nephrectomized rabbits. Infusion of 2µg/kg/min of saralasin for 10 min in the bilateral adrenalectomized rabbit did not affect the pressor effect at all.

These results suggest that hypertensive effect induced by ICV infusion of hypertonic NaCl is mediated by the increase of vasopressin secretion.

KEY WORDS : Pressor response to hypertonic NaCl • Vasopressin antagonist.

## 서 론

정상 혈압의 유지에 뇌가 중요한 역할을 하고 있으며 그 조절은 주로 절전교감신경세포에 의하여 알려진<sup>1-3)</sup> 이래 고혈압의 생성과 발현에 뇌가 결정적 역할을 할 것이라는 가설을 뒷받침하기 위한 많은 연구가 진행되어 왔다. 근래 혈압은 혈류역학, 승압과 강압 hormone, 혈액량과 sodium변동, 신경성 자극과 신장혈류역학등의 많은 인자의 상호작용에 의해 조절된다고 알려져 있어 고혈압발생이 어느 한 인자의 변화에 의한 것인지, 여러 인자의 변화에 의한 복합작용에 의한것인지는 많은 논란을 불러 일으키고 있다.

한편 본태성 고혈압에서 세포의  $\text{Na}^+$ 이동이상이 발견되므로써 본태성고혈압발현에 sodium이 중요한 역할을 하며, sodium섭취증가와 고혈압 발생간에 원인-결과의 관계가 있음이 알려졌다<sup>4-6)</sup>. 또한 중추내로 고장성 NaCl액을 직접 주입하여 고혈압을 유발시키고 그 혈압상승의 기전을 구명키 위한 연구가 진행되고 있다. 즉 마취견에서 1.5 M NaCl액 0.2ml 주입에 의한 혈압상승은 “sympathoadrenal pituitary axis”의 활성화증가에 기인한다는 보고<sup>7)</sup>, 마취 고양이에서 0.85 M NaCl액 0.015 ml를 15분 간격으로 4회 주입시 혈압상승과 natriuresis가 나타나며 혈압상승은 교감신경 중추흥분에 기인하고 natriuresis는 혈압상승에 따른 2차 효과로 나타난다는 보고<sup>8)</sup> 및 흰쥐에서 1M NaCl액 0.01ml 주입시 나타나는 고혈압은 정상 혈압 쥐에서보다 고혈압 쥐에서 현저하며 따라서 NaCl에 대한 중추신경계의 과민반응이 고혈압발생의 한 원인일 것이라는 보고<sup>9)</sup> 등은 중추신경계, NaCl 및 고혈압간에 서로 밀접한 관계가 있음을 시사하는 성적이다.

본 연구는 마취가토에서 고장성 NaCl액의 측뇌실내 주입에 의한 혈압상승의 기전을 구명하고자 하였다.

## 실험 방법

가토(체중 1.8~2.2 kg)를 암수구별없이 urethane(1g/kg, 피하) 마취하에 기관 cannula를 삽입하여 복위로 고정하고 실험에 사용하였다. 혈압은 한쪽 후지의 고동맥에 heparin(400IU) 식염수(0.9%)로 채워진 polyethylene tube(21G)를 삽입하고 이를 pressure transducer(Statham)에 연결하여 physiograph(Narco MK-IV)상에 기록하였고 심박동수는 혈압기록에서 chart의 속도를 1cm/sec로 증가시켜 맥파를 세어 계산하거나(Fig. 1) tachometer coupler(Narco)를 통하여 계산하였다. 호흡수는 impedance pneumograph coupler(Narco)를, ECG는 ECG coupler (Narco)를 통해 기록하였다.

### 1. 부신제거가토

마취후 인공호흡기를 기관 cannula에 연결시켜 인공호흡을 실시하면서 복부 정중선을 절개하고 양측부신을 노출시켜 기저부를 묶고 제거하였다. 다시 복부를 봉합한 다음 1~2시간 기다려 혈압이 일정할때 본 실험을 실시하였다.

### 2. 신장제거가토

이정맥내로 thiopental(30mg/kg)을 주입하여 마취한 다음 복부 정중선을 절개하여 양측신장을 기저부에서 묶고 제거한 다음 다시 복부를 봉합시켰다. 수술중 마취에서 깨어나면 thiopental을 적당량 추가 주입하여 마취를 유지시켰고 신장제거후 24시간 방치한 다음 실험에 사용하였다.

### 3. 측뇌실내 약물주입

두 정부의 표피를 박리한 다음 한쪽 측뇌실내에 polyethylene tube(길이 2.5cm, 22G)를 삽입하고 고정한 다음 NaCl액은 infusion pump(Harvard)를 이용하여 0.04ml/min의 속도로 5분간 주입하였고(주입총량 : 0.2ml) 기타약물의 일회주입은 0.1 ml이하량으로 실시하였다.

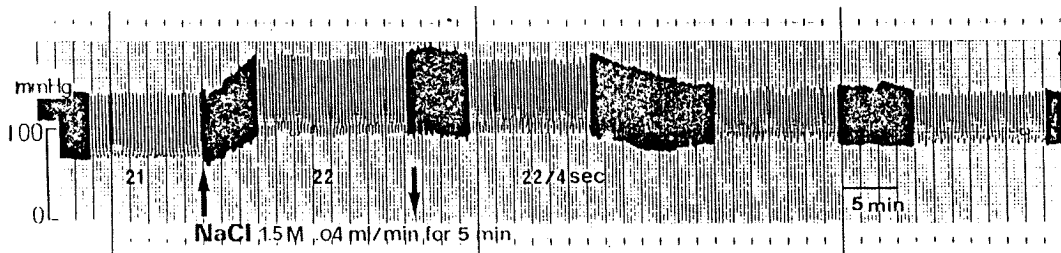


Fig. 1. Pressor effect of ICV infusion of 1.5M NaCl in a urethane-anesthetized rabbit. 1.5M NaCl was intracerebroventricularly infused with 0.04ml/min for 5 min (total 0.2ml) between upward and downward arrows. Numerals indicate number of heart beats for 4 sec.

#### 4. 정맥내 약물주입

한쪽 이정맥내에 21 G주사침을 삽입고정하여 실시하였고 1회 주입량은 0.5ml 이내로 하였다.

#### 5. 혈압실험성적

평균혈압(확장기혈압 + 1/3맥압)으로 표기하였고 측뇌실내 NaCl액 주입후 최대상승치를 평균  $\pm$  SEM으로 표시하였으며, 각종 차단제 전후의 비교에는 Student's t-test를 이용하여  $P < 0.05$  이하를 유의한 차이로 하였다.

사용한 약물: Phentolamine methanesulfonate (Ciba), chlorisondamine HCl (Ciba), 1:1:1 amylamine HCl (Merck), propranolol HCl (Sigma), phenoxymethamine HCl (Ciba), atropine sulfate (Sigma), diltiazem HCl (Sigma), angiotensin II (Sigma), saralasin (Sigma), [ $\beta$ -Mercapto- $\beta$ , $\beta$ -cyclopentamethylenepropionyl<sup>1</sup>, -O-Me-Tyr<sup>2</sup>, Arg<sup>8</sup>]-vasopressin (vasopressin antagonist, Sigma) 및 diazepam (Sigma) 등이었다. 상기 약물중 phenoxymethamine은 ethanol 50ml, propylene glycol 50ml 및 염산 1~2 방울의 혼합액에, diazepam은 95% ethanol에 그리고 나머지 약물은 증류수로 용해 희석하여 사용하였다.

### 실험성적

#### 1. 측뇌실내 NaCl액 주입효과

마취하에서 평균혈압은  $99 \pm 1.9$  mmHg (35예) 였고 심박수는  $288 \pm 11$  /min (21예) 였다. 등장성 (0.15 M) 또는 2배 높은 0.3M NaCl액의 측뇌실내 주입은 가토의 순환기계엔 뚜렷한 영향을 미치지 않았다.

그러나 0.75M NaCl액의 주입시에는 주입시작 2~4분후부터 혈압상승효과가 나타나 5~7분에 약간의 혈압상승 ( $11 \pm 0.21$  mmHg, 8예)을 일으킨후 점차 원혈압으로 회복되었다.

그러나 1.5M NaCl액 주입시에 혈압은 주입시작 2~3분후 뚜렷한 상승을 보이기 시작하여 5~10분에 최고상승 ( $24 \pm 2.1$  mmHg, 27예)을 보인후 30~60분에 원혈압으로 회복되었다 (Fig. 1). 이때 심박수를 관찰한 17예중 5예에서는  $15 \pm 4.3$  /min의 감소, 8예에서는  $17 \pm 5.5$  /min의 증가, 그리고 4예에서는 변화가 없었고, 따라서 전체평균은  $4 \pm 3.4$  /min의 증가로 뚜렷한 변동이 없었다.

NaCl농도를 더욱 증가하여 3.0M액을 주입시에는 1.5M주입시와 비슷한 양상의 혈압상승 ( $22 \pm 2.4$  mmHg, 5예)을 일으켰고, 곧 심한 부정맥과 호흡수증가가 나타나 NaCl액 주입중단후에도 계속되어 30~60분 이내에 5예중 3예가 사망하였다. 중추내 1.5M NaCl액 주입시 나타나는 여러 변동중 본 실험에서는 일차적으로 혈압상승효과의 기전을 추구하고자 하였다.

#### 2. 측뇌실내 1.5M NaCl액 승압효과에 대한 정맥내 제종차단제의 영향

Phentolamine: 본 약물 2mg/kg 주사 20분후 원혈압은  $33 \pm 3.3$  mmHg (5예)의 하강을 일으켰고 이때 측뇌실내 NaCl액 주입으로  $31 \pm 3.1$  mmHg의 상승을 일으켜 대조 상승보다 강화되는 경향만을 보였다 (Fig. 4).

Propranolol: 본 약물 2mg/kg 주사후 20분에 원혈압은  $15 \pm 3.4$  mmHg (5예)의 하강을 보였고 NaCl액 주입후 혈압은  $18 \pm 1.7$  mmHg의 상승을

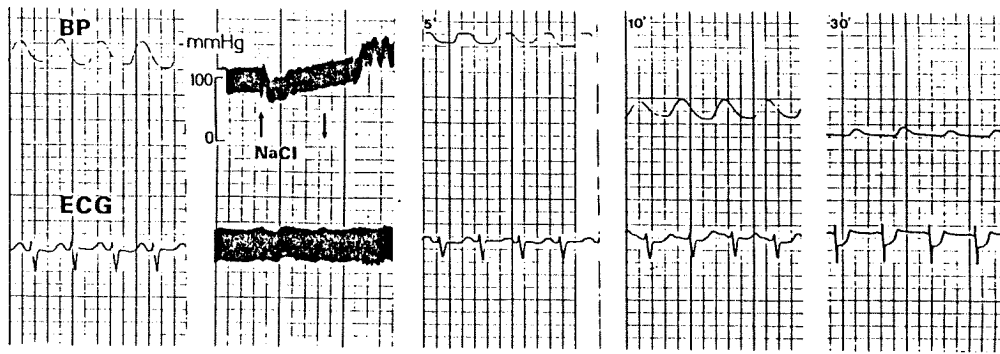


Fig. 2. Pressor effect and depression of ST-segment of ECG by ICV infusion of 1.5M NaCl in a urethane-anesthetized rabbit. ECG was obtained from Lead I. 1.5M NaCl was intracerebroventricularly infused between upward and downward arrows. Numerals of 5', 10' and 30' show lapse time(min) after stop of the NaCl infusion.

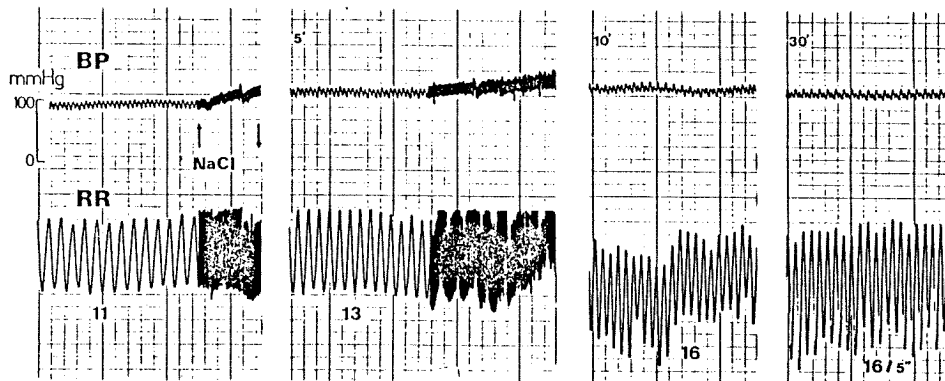


Fig. 3. Pressor and tachypnea effects of ICV infusion of 1.5 NaCl in a urethane-anesthetized rabbit. Numerals under respiration trace indicate number of respiration rate for 5 sec. Numerals of 5', 10' and 30' show lapse time(min) after stop of the NaCl infusion. BP : blood pressure, RR : respiration wave.

일으켜 대조 상승보다 감약되었으나 유의성은 없었다(Fig. 4).

**Chlorisondamine :** 본 약물 1mg/kg 주사후 원혈압은 곧 하강되기 시작하여 20분에는  $54 \pm 4.3$  mmHg(6예)의 현저한 하강을 일으켰고, 이때 NaCl액 주입으로  $33 \pm 4.9$  mmHg의 혈압상승을 일으켜 대조 상승보다 강화되는 경향을 보였으나 유의한 차이는 아니었다(Fig. 4).

**Vasopressin antagonist :** 본 약물을 먼저 20 $\mu$ /kg를 정맥내로 투여한 1분후부터 20 $\mu$ /0.1ml/min의 속도로 정맥내 계속주입하였다. 계속주입한 5분후에 NaCl액 주입을 실시하였더니  $14 \pm 3.5$  mmHg(4예 평균)의 혈압상승을 일으켜 대조상승

에 비해 유의하게 억제되었다( $P < 0.05$ )(Fig. 4).

### 3. 측뇌실내 1.5M NaCl액 승압효과에 대한 측뇌실내 제종 차단제의 영향

**Phenoxybenzamine :** 본 약물 0.12mg/kg의 측뇌실내 주입 10~15분후 원혈압은  $11 \pm 3.5$  mmHg(4예)의 하강을 일으켰고 NaCl액 주입으로  $30 \pm 2.7$  mmHg의 혈압상승을 일으켜 대조 승압효과와 유의한 차이가 없었다(Fig. 5).

**Atropine :** 본 약물 0.2mg/kg의 측뇌실내 주입은 원혈압에 거의 변동을 일으키지 못하였고 NaCl액 주입으로  $27 \pm 3.1$  mmHg(5예) 승압효과를 나타내 대조 승압효과와 거의 차이가 없었다(Fig. 5).

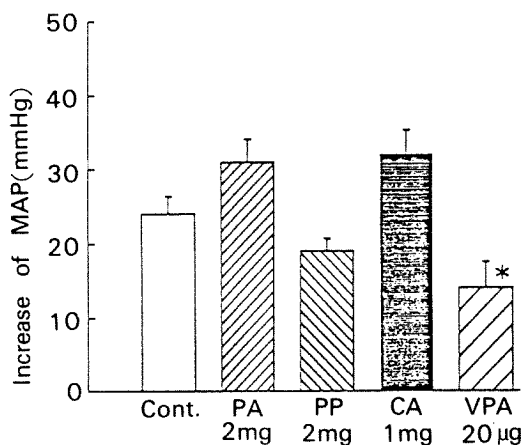


Fig. 4. Effects of intravenous phentolamine(PA), propranolol(PP) and chlorisondamine(CA) and vasopressin antagonist(VPA) on the pressor response by the ICV infusion of 1.5M NaCl. Rabbits were intravenously treated with 2mg/kg PA, 2mg/kg PP and 1mg/kg CA 20min before the 1.5M NaCl infusion. VPA was given by one bolus injection of 20µg/kg, followed by infusions of 20µg/kg/min. Each column shows mean±SEM from 4 to 6 animals. Asterisk denotes statistically significant difference from control column( $P<0.05$ ). Cont : Control.

Diltiazem : 본 약물 0.4mg/kg투여 15분후 원혈압은  $9\pm1.3\text{mmHg}$ (4예)의 하강을 일으켰고, NaCl액 주입은  $25\pm3.2\text{mmHg}$ 의 혈압상승을 일으켜 대조 상승과 차이가 없었다(Fig. 5).

Mecamylamine : 본 약물 0.1mg/kg의 측뇌실내 주입으로 혈압은  $28\pm2.1\text{mmHg}$ (4예)의 하강을 일으켰고 NaCl주입으로  $24\pm6.1\text{mmHg}$ 의 혈압상승을 일으켜 대조상승과 차이가 없었다(Fig. 5).

Diazepam : 본 약물을  $25\mu\text{g/kg}/0.01\text{ml/min}$ 의 속도로 측뇌실내 20분간 주입한 결과 diazepam주입 자체는 원혈압에 뚜렷한 영향을 미치지 않았고 diazepam주입을 중단하고 곧이어 NaCl액을 주입하였더니 NaCl액 주입에 의한 혈압상승효과가  $3\pm2.2\text{mmHg}$ (4예)로 거의 소실되었다(Fig. 5와 6). 또한 diazepam주입실험이 끝난 3~4시간후에 NaCl액을 재주입한 결과  $25\pm4.1\text{mmHg}$ (4예)의 혈압상승을 일으켜 대조상승과 차이가 없었다(Fig. 5). 그러나 동량의 정맥내 처리로는 전혀 억제되지 않았다(4예).

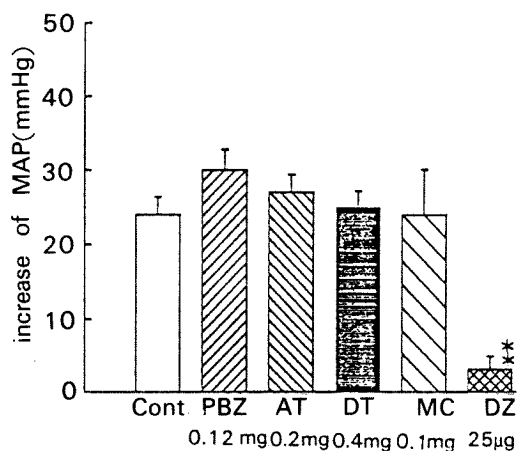


Fig. 5. Effects of ICV phenoxybenzamine(PBZ), atropine(AT), diltiazem(DT), mecamylamine (MC) and diazepam(DZ) on the pressor response by the ICV infusion of 1.5M NaCl. 0.12 mg/kg PBZ, 0.2mg/kg AT, 0.1mg/kg MC and 0.4mg/kg DT were intracerebroventricularly injected over a 1-min period 15~20 min before the ICV infusion of 1.5M NaCl. DZ was intracerebroventricularly infused with  $25\mu\text{g/kg}/0.01\text{ml/min}$  for 20 min before the ICV infusion of NaCl. Each column shows mean ±SEM from 4 to 5 animals. Two asterisks denote statistically significant decrease from control(Cont). column( $P<0.01$ ).

#### 4. 측뇌실내 1.5 M NaCl액 승압효과에 대한 양측부신 및 신장제거의 영향

부신제거 : 양측부신제거 1시간후 혈압은  $49\pm3.9\text{mmHg}$ (7예)로 대조 가토의 혈압( $99\pm1.9\text{mmHg}$ )보다 현저하게 낮았었고 이때 NaCl액 주입 승압효과는  $34\pm3.7\text{mmHg}$ 로 유의하게( $P<0.05$ ) 증강되었다(Fig. 7). 또한 양측부신제거 1시간후 angiotensin II  $1\mu\text{g/kg/min}$ 의 승압효과는  $28\pm3.1\text{mmHg}$ (4예)였고 곧이어 saralasin을  $2\mu\text{g/kg/min}$ 의 속도로 10분간 주입한 결과 혈압은  $43\pm4.2\text{mmHg}$ 로 더욱 낮아졌다. 이때 angiotensin II  $1\mu\text{g/kg}$ 의 승압효과는  $7\pm2.4\text{mmHg}$ 로 현저하게 감약되었으나 NaCl액 주입에 의한 승압효과는  $31\pm3.4\text{mmHg}$ 로 강화되는 경향을 보였다(Fig. 7).

신장제거 : 실험 24시간전 양측신장을 제거한 가토의 혈압은  $70\pm3.1\text{mmHg}$ (6예)로 대조가토의 혈압보다 현저히 낮았었고, 이때 NaCl액 주입에 의한 승압효과는  $36\pm4.1\text{mmHg}$ 로 대조 승압효과

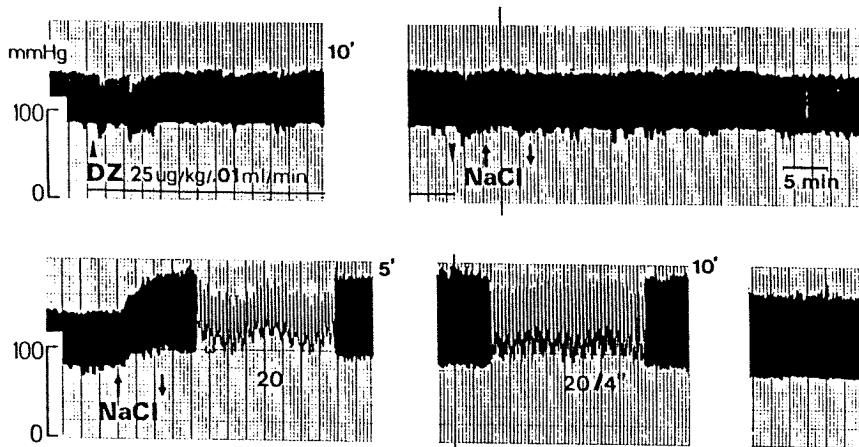


Fig. 6. Effect of ICV diazepam(DZ) on the pressor response by the ICV infusion of 1.5M NaCl in a urethane-anesthetized rabbit. DZ was intracerebroventricularly infused with 25µg/kg/0.01ml/min for 20 min in underline part and the ICV infusion of 1.5M NaCl was done between upward and downward arrows. Lower panel was obtained 4 hours after stop of the diazepam infusion. Numerals under pulse waves denote heart rate for 4 sec, and numerals of 5' and 10' between panels show that the record is stopped for the indicated time(min).

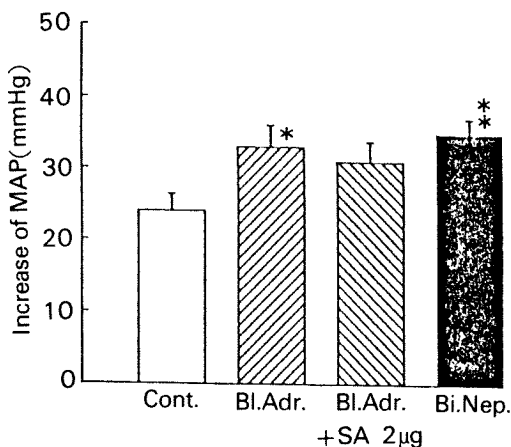


Fig. 7. Effect of bilateral adrenalectomy and nephrectomy on the pressor response by the ICV infusion of 1.5M NaCl. Both adrenal glands(Bi. Adr.) and kidneys(Bi. Nep.) were removed 1 and 24 hours before the ICV infusion of 1.5M NaCl, respectively Saralasin(SA 2µg) was intravenously infused with 2µg/kg/min for 10 min. Each column shows mean±SEM from 4 to 7 animals. Asterisks denote statistically significant increases from the control(Cont.). (\* :  $P<0.05$ , \*\* :  $P<0.01$ ). Details are given in the text.

보다 유의하게( $P<0.01$ ) 증강되어 나타났다(Fig. 7).

## 고 안

본 실험에서 등장성인 0.15M NaCl액보다 5배 이상 높은 0.75M, 1.5M 및 3.0M NaCl액 0.2ml를 0.04ml/min의 속도로 5분간에 걸쳐 측뇌실내에 주입한 결과 현저한 혈압상승, ST-segment하강, 호흡수 증가 및 심한 동공산대(散大)일으켜 전반적인 중추신경계의 기능항진을 타나냈다. 1.5M NaCl액 주입에 의한 혈압상승효과는 반복성이 있었고,  $\alpha$  및  $\beta$ -adrenoceptor 차단제, calcium길항제, muscarinic차단제, nicotinic차단제 및 angiotensin차단제등의 전처리로 거의 영향을 받지 않았을 뿐만 아니라 양측부신 및 신장제거후에는 오히려 증강되어 나타났으며, vasopressin antagonist의 정맥내 처리시에는 유의하게 감약되었으며 GABA site촉진제인 diazepam<sup>10)</sup>의 측뇌실내 투여시에는 거의 소실되었다.

중추성 osmoreceptor 및 "putative sodium-sensitive neuron"의 주작용은 수분균형<sup>11)</sup>, 갈증<sup>12)</sup>, va-

sopressin유리<sup>13,14)</sup> 및 신장기능<sup>8,15)</sup>등의 조절이라 한다. 그러나 아직도 고장성 NaCl액의 중추투여에 의한 고혈압의 기전은 명확치 않아 vasopressin유리에 기인한다는 보고<sup>13)</sup>, 교감신경계의 흥분에 기인한다는 보고<sup>7,9,16)</sup> 및 부신으로부터의 catecholamine유리증가에 기인한다는 보고<sup>17)</sup>등으로 매우 다양하다.

가토를 이용한 본 실험에서 몇가지 고장성 NaCl액중 등장성보다 약 10배 높은 1.5M NaCl액 주입시 혈압상승효과가 가장 뚜렷하였고 반복적인 점은 개<sup>7)</sup>와 흰쥐<sup>17)</sup>에서도 1.5M NaCl액이 가장 뚜렷한 혈압상승을 일으켰다는 보고와 일치한다. 그러나 그 혈압상승기전의 설명에서는 본 실험성과 큰 차이를 보이고 있다. 즉 전자는 혈압상승효과가 신경절차단제인 hexamethonium의 정맥내 처리후 현저하게 감약됨을 관찰하고 주로 중추교감신경계 흥분에 기인한다 하였고, 후자는 양측부신제거후 승압효과가 소실된 점으로 주로 부신으로부터의 catecholamine유리에 기인한다 하였다.

본 실험에서 고장성 NaCl액의 혈압상승효과는 교감신경성 차단제 즉  $\alpha$ -adrenoceptor길항제인 phentolamine의 정맥처리, phenoxybenzamine의 측뇌실내처리 및 신경절차단제인 chlorisondamine의 정맥내처리등에 의해 전혀 억제되지 않고 오히려 강화되는 경향을 보였고  $\beta$ -adrenoceptor차단제로서 renin유리를 억제시키는 propranolol<sup>18)</sup> angiotensin II 차단제인 saralasin<sup>19)</sup>의 정맥내 처리로도 이 승압효과는 억제되지 않았다. 또한 renin의 공급원인 양측신장제거후에는 오히려 강화되었으며 순환성 catecholamine의 주공급원인 양측부신제거후에는 NaCl액의 승압효과가 오히려 강화되었으나 vasopressin antagonist로 알려진 [ $\beta$ -Mercapto- $\beta$ [[ $\beta$ -cyclopentamethylene propionyl<sup>1</sup>, -O-Me-Tyr<sup>2</sup>, Arg<sup>8</sup>]-vasopressin<sup>20)</sup>의 정맥내 계속주입에 의해서만 유의하게 억제되었다. 이는 뇌실내 고장성 NaCl의 승압효과가 vasopressin분비에 의한 함을 가리키고 있다.

본 실험에서 측뇌실내 1.5M NaCl액 주입시 현저한 혈압상승과 함께 심한 ST-segment의 하강이 나타났고, 1차 승압효과가 30~60분에 원혈압수준으로 회복된후 NaCl을 재투여하면 뚜렷한 승

압효과가 나타나지 않았으나 그보다 오래 기다려 3~4시간후 재투여시에는 반복되었다. 이는 측뇌실내 NaCl액투여로 중추로부터 어떤 혈관수축물질이 분비되어 강력한 관상동맥수축을 일으키며, 이 물질이 재축적되는데 시간이 필요함을 시사하고 있다. 한편 vasopressin은 강력한 관상동맥수축을 일으키고 ST-segment하강을 일으킨다는 보고<sup>21,22)</sup> 고장성 NaCl액의 중추투여로 vasopressin유리가 증가된다는 보고<sup>7,13)</sup>등은 본 실험에서의 NaCl에 의한 승압작용이 vasopressin분비증가에 의한 함을 간접적으로 뒷받침하고 있다.

한편 본 실험에서 측뇌실내  $\alpha$ -adrenoceptor차단제인 phenoxybenzamine, cholinergic 차단제인 atropine과 mecamylamine, calcium길항제인 diltiazem의 투여로 측뇌실내 NaCl액 주입 고혈압이 전혀 영향받지 않았으나 GABA의 작용을 강화시키는 diazepam<sup>23)</sup>에 의해서는 소실되었다. 따라서 측뇌실내 고장성 NaCl액에 의한 vasopressin의 분비에 GABA receptor가 관여함을 추론할 수 있으며 이들간의 관계는 앞으로 더 추구해야 할 것으로 사료된다.

## 결 론

Urethane 마취가토에서 측뇌실내에 고장성 NaCl액 0.2ml을 5분간에 걸쳐 주입(0.04ml/min)하여 혈압, 심박수, ECG, 호흡수 및 동공크기의 변화를 관찰하였다. NaCl 0.75M은 경미한 혈압상승(11mmHg)을 일으켰으나 다른 parameter에는 뚜렷한 영향을 미치지 못하였다. 1.5M은 주입 2~3분후부터 뚜렷한 혈압상승을 일으켜 5~10분에 최고상승(24mmHg)을 일으킨후 점차 낮아져 30~60분에 원수준으로 회복되었고 심박수는 뚜렷한 변동을 일으키지 않았으나, ECG의 ST-segment는 심한 하강을 일으켰다. 호흡수는 혈압상승에 일치하여 최고 1.5배이상 증가하였고 혈압이 원상태로 회복된후에도 지속되었으며, 동공크기도 혈압상승과 동시에 확대되었고 빛에 대한 동공반사가 소실되었다. 3M주입후에도 제종 parameter의 변화는 1.5M주입시와 유사하였으나 일부가토는 회복되지 않고 사망하였다. 본 실험에서는 NaCl 1.5M주입에 의한 혈압상승효과에 초점을 맞추어

그 기전을 구명코자 하였다.

NaCl 1.5M주입에 의한 혈압상승효과는 phentolamine 2mg/kg, propranolol 2mg/kg 및 chlorisondamine 1mg/kg의 정맥내 처리로 전혀 억제되지 않고 오히려 강화되는 경향을 보였으나 vasopressin antagonist의 정맥내 주입(20µg/kg/0.1ml/min)에 의해서는 유의하게 감약되었다. Phenoxybenzamine 0.12mg/kg, atropine 0.2mg/kg, mecamylamine 0.1mg/kg 및 diltiazem 0.4mg/kg의 측뇌실내 처리후에는 전혀 영향받지 않았다. 그러나 diazepam을 25 µg/kg/min속도로 20분간(총량 0.2ml) 측뇌실내에 주입한후에는 NaCl의 승압효과가 완전히 소실되었고 diazepam중단후 3~4시간후에는 NaCl의 승압효과가 다시 나타났다. 양측 부신제거술을 시행한 가토, 양측부신제거술후 saralasin 2µg/kg/min의 정맥내 주입 10분후 및 양측신장제거술을 시행한 가토에서도 NaCl주입에 의한 혈압상승효과는 전혀 억제되지 않고 오히려 강화되었다.

이상의 실험성적은 가토에서 고장성 NaCl용액이 혈압상승을 일으키고 이 승압효과는 부분적으로 vasopressin분비의 증가에 의함을 시사하고 있다. 또한 뇌내 GABA계와 NaCl승압효과와의 관계는 더 추구해야할 과제로 생각된다.

## References

- 1) Heymans C and Neil E : *Reflexogenic areas of the cardiovascular system*. London, Churchill, pp 1-227, 1958
- 2) Bard P : *Anatomical organization of the central nervous system in relationship to the control of heart and blood vessels*. *Physiol Rev* 40 : 3, 1960
- 3) Uvnas B : *Central cardiovascular control*. In Field J, editor : *Handbook of physiology*. Section I. *Neurophysiology*. Washington, D.C., American Physiological Society, vol III, pp 1131-1162, 1960
- 4) Dahl LK : *Excessive salt intake and hypertension : A dietary and genetic interplay*. *Brookhaven Lecture Series No. 12, BNL 733(F263)* Dec 13, 1961
- 5) Dahl LK : *Salt and hypertension*. *Am J Clin Nutr* 25 : 231-244, 1972
- 6) Michael LT : *Hypertension symposium : Newer topics on normal and abnormal blood pressure*

*regulatory mechanisms*. *West J Med* 139 : 190-203, 1983

- 7) Kawano U and Ferrario CM : *Neurohormonal characteristics of cardiovascular response due to intraventricular hypertonic NaCl*. *Am J Physiol* 247 : H422-H428, 1984
- 8) Chiu PJS and Sawyer WH : *Third ventricular injection of hypertonic NaCl and natriuresis in cats*. *Am J Physiol* 226 : 463-469, 1974
- 9) Appenrodt E, Brattstrom A, Moritz V and Schallike W : *Blood pressure and heart rate responses to intracerebroventricular infusion of sodium chloride solution in normotensive and hypertensive rats* *Arch Int Pharmacol* 298 : 68-77, 1989
- 10) Clark WG, Broter DC and Johnson AR : *Goth's Medical Pharmacology*. 12th Ed. pp 242-267, The C.V. Mosby Company, St. Louis, 1988
- 11) Andersson B, Eriksson L, Fernandez O, Kolmodin CG and Oltner R : *Centrally mediated effects of sodium and angiotensin II on arterial blood pressure and fluid balance*. *Acta Physiol Scand* 85 : 398-407, 1972
- 12) McKinley MJ, Blaine EH and Denton DA : *Brain osmoreceptors, cerebrospinal fluid electrolyte composition and thirst*. *Brain Res* 70 : 532-537, 1974
- 13) Thrasher TN, Jones RG, Keil LC, Brown CJ and Ramsay DJ : *Drinking and vasopressin release during ventricular infusions of hypertonic solutions*. *Am J Physiol* 238 : R340-R368, 1980
- 14) Wang BC, Share L, Crofton JT and Kumura T : *Effect of intravenous and intracerebroventricular infusion of hypertonic solutions on plasma and cerebrospinal fluid vasopressin concentrations*. *Neuroendo-crinology* 34 : 215-221, 1982
- 15) Zucker IH, Levine N and Kaley G : *Third ventricular injection of hypertonic NaCl : effect of renal denervation on natriuresis*. *Am J Physiol* 227 : 35-41, 1974
- 16) Takishita S and Ferrario CM : *Lack of interaction between a hypertonic NaCl stimulus and the brain renin - angiotensin system*. *Am J Physiol* 244 : H471-H478, 1983
- 17) Takata Y, Yamashita Y, Nakao Y, Takishita S and Fujishima M : *Pressor responses to intracisternal administration of hypertonic NaCl in conscious normotensive and spontaneously hypertensive rats*. *Arch Int Pharmacol* 299 : 110-126, 1989
- 18) Saeed M, Holtz J, Sommer O, Kuhne G and Bas



- senge E :  $\beta$ -Adrenergic activation of the renin-angiotensin system following  $\alpha_2$ -,  $\alpha_1$ -, or nonselective  $\alpha$ -blockade in conscious dogs : No relation to the changes in blood pressure. *J Cardiovasc Pharmacol* 6 : 683-692, 1984
- 19) Atlas SA, Niarchos AP and Case DB : *Inhibitors of the renin-angiotensin system. Effects on blood pressure, aldosterone secretion and renal function. Am J Nephrol* 3 : 118-127, 1983
  - 20) Kruszynski M, Lammek B, Manning M, Seto J, Haldar J and Sawyer WH : [ $1-\beta$ -Mercapto- $\beta$ ,  $\beta$ -cyclopentamethyl-enepropionic acid), 2-(O-Methyl) tyrosine] arginine-vasopressin and [ $1-\beta$ -Mercapto- $\beta$ ,  $\beta$ -cyclopentamethylene-propionic acid] arginine-vasopressor response to arginine-vasopressin. *J Med Chem.* 23 : 364-366, 1980
  - 21) Nakano J : *Studies on the cardiovascular effects of synthetic vasopressin. J Pharmacol Exp Ther* 157 : 19-31, 1967
  - 22) Eden E, Teirstein A and Wiener I : *Ventricular arrhythmia induced by vasopressin : Torsade de pointes related to vasopressin-induced bradycardia Mt. Sinai J Med* 50 : 49-51, 1983
  - 23) Iversen LL : *GABA and benzodiazepine receptors. Nature* 275 : 477-481, 1978