

선천성 고혈압 랫드에서 혈압 및 내피의 기능장애에 대한 protopanaxatriol계 배당체의 효과

김낙두 · 김순희 · 강건욱 · 최강주¹
서울대학교 약학대학, ¹한국인삼연초연구원
(1997년 7월 12일 접수)

Effect of Protopanaxatriol Ginsenosides on the Blood Pressure and Endothelial Dysfunction in the Aorta of Spontaneously Hypertensive Rats

Nak Doo Kim, Soon Hoe Kim, Keon Wook Kang and Kang Ju Choi¹

College of Pharmacy, Seoul National University, ¹Korea Ginseng and Tobacco Research Institute
(Received July 12, 1997)

Abstract : Chronic hypertension is associated with impaired endothelial function such as reduced synthesis/release of endothelium-derived relaxing factor(EDRF, nitric oxide) and increased synthesis/release of endothelium-derived contracting factor(EDCF) including prostaglandin endoperoxide(PGH₂), superoxide anion both in animals and in humans. We have previously shown that ginsenosides lower the blood pressure and enhance the release of nitric oxide(NO) from endothelial cells in the rat aorta of the normotensive rats. The aim of the present study is to examine whether *in vivo* treatment of spontaneously hypertensive rats(SHRs) with protopanaxatriol ginsenosides(PPT) reduces the blood pressure and improves endothelial function in the isolated thoracic aorta of SHR. In addition, the contractile response to PGH₂ and superoxide anion in the aorta treated with PPT was assessed. SHR at the age of 16 weeks were gavaged with PPT(30 mg/kg/day) for 2 weeks and systolic blood pressure was measured by the tail-cuff method. Whereas blood pressure was significantly increased in SHR by 5.4 mmHg during this period of treatment, treatment of SHR with PPT blocked the elevation of blood pressure. Endothelium-dependent relaxation to acetylcholine was significantly increased in the PPT-treated animals. PGH₂- and oxygen-derived free radical-induced contractions were significantly suppressed in aortic rings without endothelium from PPT-treated SHR. These findings indicate that PPT reduces the blood pressure of SHR which may be associated with either increase of NO release or by antagonizing superoxide anion and PGH₂ in the aortic smooth muscle.

Key words : Protopanaxatriol ginsenosides(PPT), SHR, blood pressure, aorta, oxygen free radical, PGH₂.

서 론

1980년 Furchgott와 Zawadzki는 acetylcholine에 의한 혈관 이완작용이 혈관 내피에 의존적이며 이는 내피유래이완인자(endothelium-derived relaxing

factor, EDRF)에 의해 나타나는 것이라고 보고한 바 있다.¹⁾ 그 후 EDRF의 본체는 혈관 내피세포에서 nitric oxide synthase에 의해 L-arginine를 기질로하여 생성된 nitric oxide(NO)로 확인되었으며 여러 혈관 효능약에 의해 유리되어 혈관 평활근을 이완시킨다고

보고되고 있다.²⁻⁶⁾

또한 여러 외부 자극에 의해 혈관 내피세포로부터 NO 외에 내피의존성수축인자(endothelium-derived contracting factor, EDCF)가 생성, 유리된다는 많은 보고가 있다.⁷⁻¹¹⁾ 즉, acetylcholine은 정상 혈압 랫드의 혈관에서는 내피의존성 이완반응을 일으키고 수축반응을 일으키지 않으나 선천성 고혈압랫드(SHR)의 대동맥에서는 내피의존성 수축반응을 일으킴이 보고되고 있다.¹²⁾ 이러한 수축은 cyclooxygenase 억제제인 indomethacin 전처리시 억제되는 것으로 보아 cyclooxygenase pathway를 경유한 arachidonic acid의 대사체가 이 현상을 매개하는 것으로 시사되고 있다. 혈관 내피세포로부터 유리되는 cyclooxygenase의 주요산물은 prostacyclin(PGI₂)과 thromboxane A₂(TXA₂) 임이 보고되고 있으나¹³⁾ prostacyclin synthetase 억제제나 thromboxane synthetase 억제제는 SHR의 대동맥에서 일어나는 내피의존성 수축을 억제하지 못하였다.¹²⁾ 따라서 prostacyclin 이나 TXA₂는 SHR에서 일어나는 내피의존성 수축을 매개하지 않는 것으로 추정되고 있다. 그후 SHR에서 나타나는 내피의존성 수축은 TXA₂/prostaglandin endoperoxide(PGH₂) 수용체 길항제에 의해 억제됨이 보고되어 prostaglandin 류의 전구체인 PGH₂가 내피의존성 수축을 일으킬 것으로 주목을 받고 있다.^{14,15)} 또한 stable TXA₂/PGH₂ receptor agonist인 U46619가 랫드 대동맥에서 강한 수축반응을 일으키며 역시 이 수용체의 길항제를 전처리하면 수축반응이 소실함을 관찰하였다.^{16,17)} 따라서 SHR의 대동맥에서 acetylcholine에 의해 유리되는 EDCF는 내피세포의 cyclooxygenase에 의해 생성되는 PGH₂로 추정되고 있다. 한편 내피세포내의 cyclooxygenase에 의해 생성되는 superoxide anion이 canine basilar artery에서 내피의존성 수축을 일으키며¹⁸⁾ superoxide anion scavenger인 superoxide dismutase에 의해 이 수축반응이 소실됨이 보고되었다.¹⁹⁾ 따라서 내피에서 acetylcholine에 의해 활성화된 cyclooxygenase에 의해 생성된 oxygen-derived free radical이 평활근내에서 PGH₂ 생성을 유도하거나 또는 PGH₂에 의해서 생성된 superoxide anion이 혈관을 수축하는 것으로 믿고 있다. 고혈압, 동맥경화, 당뇨병 등의 병적상태에서는 내피 의존성 이완이 감소하고 반대로 내피의존성 수

축이 증가하여 혈관의 비정상적인 수축에 기여한다.²⁰⁻²⁵⁾ 인삼에서 추출한 protopanaxatriol계 배당체(PPT)는 랫드의 흉부대동맥에서 NO를 유리하고 또한 조직내 cyclic GMP 함량을 증가시켜 혈관을 이완시킨다고 보고된 바 있다.^{26,27)} 본연구에서는 PPT를 SHR에 경구투여시 혈압강화작용이 있는지를 규명하고 만일 혈압강화작용이 있다면 그 기전이 SHR에서 EDCF에 대한 길항작용에 기인하는지를 규명하고자 하였다. PPT를 SHR(16주령)에 2주간 투여하여 혈압의 변화를 PPT 투여전과 비교하였으며 SHR의 흉부대동맥을 적출하여 organ bath에서 acetylcholine에 의해 나타나는 내피의존성 수축반응에 미치는 효과를 검토하였다.

실험재료 및 방법

1. 시약 및 실험동물

(1) 시약

실험에 사용된 시약 중 phenylephrine hydrochloride, acetylcholine chloride, indomethacin, xanthine, xanthine oxidase, superoxide dismutase, prostaglandin F₂ 등은 Sigma chemical Co.(St Louis, MO, U.S.A.)에서 구입하였고 prostaglandin endoperoxide(PGH₂)와 U46619는 Cayman chemical Co.(Ann Arbor, MI, U.S.A.)에서 구입하였다. N^G-nitro-L-Arginine은 Aldrich chemical Co.(Milwaukee, WI, U.S.A.)에서 구입하였으며, NaCl, MgSO₄ · 7H₂O, CaCl₂, NaHCO₃, KH₂PO₄, KCl, EDTA 등의 무기염류와 dextrose는 Shinyo pure Chem. Co.에서 구입하였다. Protopanaxatriol glycosides는 한국인삼연초연구원으로부터 공급받았다.

(2) 실험동물

16주령의 웅성 선천성 고혈압 랫드(SHR)는 Charles River Japan Co.에서 구입하여 여실험에 사용하였다. 실험동물의 systolic blood pressure는 tail-cuff 방법으로 측정하였다.

2. 혈압강화작용

16주령 웅성 SHR을 PPT 실험군과 대조군으로 구별하여 실험군에는 PPT(30 mg/kg 1일 1회)를 경구적으로 2주간 투여하고 대조군에는 증류수를 투여하면서 사육후 2주후에 tail-cuff 방법으로 수축기 혈압을 측정하였다.

3. Organ Chamber 실험

(1) 랫드의 흉부대동맥 ring 표본 제조

랫드를 후두부 강타 실험 치사시켜 하행 흉부대동맥을 신속하게 적출하여 95% O₂와 5% CO₂의 혼합기체로 포화된 ice-cooled Krebs-Henseleit(KH) 용액에 담갔다. 혈관내부의 혈액과 혈관 주위의 지방 및 결합조직을 제거하고 약 3 mm의 길이로 잘라 ring 표본을 만들었다. 이 때 혈관 내피세포의 보존을 위해 혈관 내벽을 손상시키지 않도록 주의하였다. 필요한 경우에는 혈관내에 핀셋 끝을 넣고 KH 용액으로 적신 paper towel 위에서 혈관을 좌우로 30초 가량 움직여 내피세포를 제거하였다. 만들어진 ring 표본은 pH 7.4의 KH 용액이 채워진 10 ml-organ chamber에 현수하였으며 KH 용액은 heat/circulator(Model 73, Poly science)에 의해 일정한 온도(37°C)로 유지하였다. 혈관 ring의 하부는 holder에 고정시키고 상부는 등자(stirrup)를 통해 isometric force transducer(Myograph F-60, Narco bio-system)에 연결하여 장력의 변화가 기록되도록 하였다. 본 실험을 시작하기 전에 60분 동안 혈관을 안정화하였다. 그 동안 점진적으로 장력을 증가시켜 2 g의 기본장력을 유지하게 하였다.

(2) Acetylcholine의 반응

SHR의 대동맥 ring이 안정화된 후 phenylephrine(10⁻⁶ M)으로 수축시킨 다음 acetylcholine(10⁻⁹~10⁻⁴ M)을 단계적으로 가하여 이에 대한 누적용량-반응곡선을 대조군과 PPT를 투여한 실험군과 비교하였다.

(3) Prostaglandin endoperoxide(PGH₂)의 수축 반응

내피를 제거한 SHR의 대동맥 ring에 PGH₂(10⁻⁶ M)에 의한 수축반응을 SHR 대조군과 PPT를 투여한 실험군과 비교하였다. 수축정도는 PGH₂ 반응실험

전에 phenylephrine 3×10⁻⁸ M로 혈관을 수축시키고 이 값에 대한 %로 수축정도를 표시하였다.

(4) Oxygen-derived free radical의 수축반응

내피를 제거한 SHR의 대동맥 ring이 들어있는 organ chamber에 xanthine(10⁻⁴ M)을 가하고 15분후 xanthine oxidase(10⁻³~10⁻¹ U/ml)를 누적용량으로 가하여 생성되는 oxygen-derived free radical에 의한 수축반응 곡선을 대조군과 PPT를 투여한 실험군에서 비교하였다. 수축정도는 oxygen-derived free radical의 반응실험전에 KCl 60 mM이 함유된 KH 용액으로 혈관을 수축시키고 이 값에 대한 %로 수축정도를 표시하였다.

4. 자료분석

각 군간의 평균치는 Student's unpaired t-test에 의해 유의성을 검증하였다. 결과는 mean±SEM으로 나타내었으며 통계학적 유의성 판정은 P<0.05 값으로 하였다.

실험결과

1. 혈압강하효과

Protopanaxatriol ginsenosides(PPT, 30 mg/kg/1일/1회)의 투여가 SHR의 혈압에 어떠한 영향을 미치는지를 시험하였다. PPT를 투여하지않은 대조군에서 16주령의 선천성 고혈압랫드의 수축기 혈압은 183.6±4.2 mmHg이었으며 2주후 18주령의 수축기혈압은 189.0±5.0 mmHg으로서 5.4 mmHg의 혈압이 유의성 있게 상승하였다(P<0.05, n=8). PPT 투여군에서는 투여전의 혈압이 185.7±5.5 mmHg 였으며 투여후에는 183.3±4.6 mmHg로서 오히려 2.4 mmHg의 혈압 강하가 관찰되었다. 체중에서는 대조군과 PPT 투여군 간에 유의성있는 차이가 없었다(Table 1).

2. organ chamber 실험

Table 1. Blood pressure and body weight of hypertensive control rats and hypertensive rats treated with PPT

Parameter	Hypertensive control rats			PPT-treated rats		
	16 weeks old	18 weeks old	Δ B. P.	16 weeks old	18 weeks old	Δ B. P.
Systolic blood pressure (mmHg)	183.6±4.2	189.0±5.0*	+5.4	185.7±5.5	183.3±4.6	-2.4
Body weight(g)	264.8±6.9	275.2±8.8		268.0±2.3	280.7±4.1	

Data are expressed as mean SEM for 8 rats in each group.

* represents significant difference in blood pressure between 16 and 18 week old SHR(p<0.05).

PPT의 투여가 SHR의 혈관반응에 어떠한 영향을 미치는 지를 확인하기 위하여 SHR(16주령)에 PPT (30 mg/kg/1회)를 2주간 투여한 후 흉부대동맥을 적출하여 organ chamber 실험에서 얻은 결과는 다음과 같다.

(1) Acetylcholine의 이완반응

PPT를 투여한 SHR의 혈관과 PPT 비투여군의 혈관에 대한 acetylcholine의 반응을 비교하였다. SHR에 PPT를 2주간 경구투여한 SHR의 흉부대동맥에 대한 acetylcholine(10^{-7} M)의 이완반응이 대조군의 이완에 비하여 유의성있게 증가되었으며(PPT 투여군, $61.3 \pm 1.9\%$; SHR 대조군 $54.2 \pm 2.4\%$; $P < 0.05$, $n=8-9$) acetylcholine(10^{-4} M)에 의한 수축반응이 PPT 투여군에서 유의성있게 억제되었다(PPT 투여군, $39.8 \pm 1.9\%$; SHR 대조군, $22.8 \pm 2.9\%$; $P < 0.01$, $n=8-9$).(Fig. 1).

(2) PGH₂의 수축반응

SHR에서 내피의존성 수축인자인 PGH₂가 PPT 투여군과 SHR 대조군의 혈관에 미치는 반응을 관찰하였다. SHR 대조군의 혈관에 대한 phenylephrine

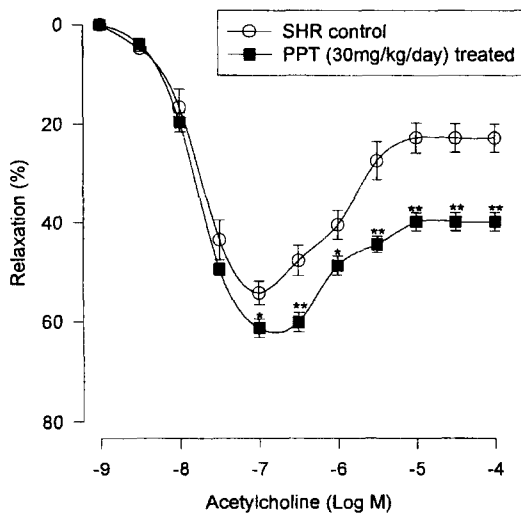


Fig. 1. Endothelium-dependent relaxations to acetylcholine in aortic rings with endothelium from SHR treated with PPT (30 mg/kg/day, for 2 weeks) or water. The rings were contracted with phenylephrine. Results are expressed as percentage of relaxation of the phenylephrine (10^{-6} M)-induced contraction, and shown as mean SEM. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, ($n=8-9$).

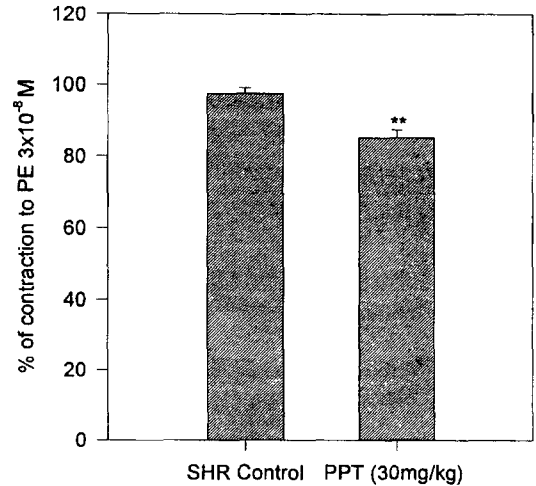


Fig. 2. Prostaglandin endoperoxide (PGH₂)-induced contractions in endothelium-denuded aortic rings from SHR treated with PPT (30 mg/kg/day, for 2 weeks) or water. Result are expressed as percent inhibition of the contraction to phenylephrine (3×10^{-8} M) and shown as mean SEM. ** $P < 0.01$, ($n=5$).

(3×10^{-8} M)의 수축을 100%로 하여 PGH₂의 수축반응을 나타내었다. SHR에 PPT를 2주간 경구투여한 SHR의 흉부대동맥에 대한 PGH₂의 수축반응은

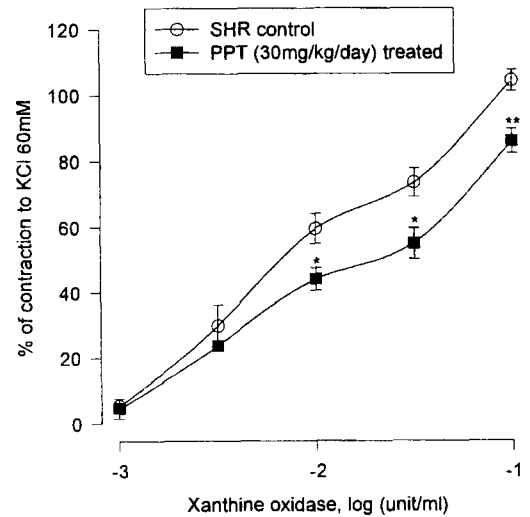


Fig. 3. Oxygen-derived free radical-induced contractions in endothelium-denuded aortic rings from SHR treated with PPT (30 mg/kg/day, for 2 weeks) or water. Result are expressed as percent inhibition of the contraction to potassium (60 mM) and shown as mean SEM. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, ($n=5-8$).

PPT를 투여하지 않은 SHR 대조군에 비하여 유의성 있게 억제되었다(PPT 투여군, $85.3 \pm 2.1\%$, SHR 대조군, $97.5 \pm 1.6\%$, $P < 0.01$, $n=5$)(Fig. 2).

(3) Oxygen-derived free radical의 수축반응

내피의존성 수축인자인 oxygen-derived free radical에 의한 혈관수축반응을 관찰하였다. SHR에 PPT를 2주간 경구투여한 SHR의 내피를 제거한 흉부대동맥에 대한 superoxide anion(10^1 units/ml)에 의한 수축반응이 PPT 투여하지 않은 SHR 대조군에 비하여 유의성있게 억제되었다(PPT 투여군, $86.1 \pm 3.8\%$, SHR 대조군, $104.5 \pm 3.3\%$, $P < 0.01$, $n=5-8$)(Fig. 3).

고 찰

선천성고혈압랫드의 내피로부터는 EDRF외에 혈관수축에 관여하는 내피유래수축인자(EDCF)가 유리되어 혈관수축에 관여하는 것으로 알려져 있다. 선천성 고혈압 랫드(16주령)에 PPT 30 mg/kg을 1일 1회 경구로 2주간 투여한 후 투여전후의 혈압변화를 관찰한 결과 대조군에서는 5.4 mmHg의 유의성있는 혈압상승을 관찰하였으나 PPT투여군에서는 혈압상승 효과를 관찰할 수 없었다. 이 결과는 인삼이 고혈압의 안정화 단계에서 혈압을 강하하는 효과가 있는 것으로 추정된다. 6주령의 SHR에 PPT를 2주간 투여 후의 혈압은 SHR 대조군의 혈압과 비교하였을 때 유의성있는 혈압강하를 관찰할 수 없었다(미발표).

16주령 고혈압 랫드에서 PPT의 혈압강하 작용을 관찰하였으므로 그 작용기전 규명의 일환으로 혈관내피에서 유리되는 NO 혹은 EDCF에 대하여 ginsenoside가 어떤 영향을 미칠 것으로 추정하고 선천성 고혈압 랫드로부터 흉부대동맥을 적출하여 acetylcholine에 의한 이완반응을 관찰하였다.

Acetylcholine은 성숙한 선천성 고혈압 랫드(SHR)의 흉부대동맥에서 내피의존성 이완후에 내피의존성 수축반응을 일으켰으나 이러한 수축반응은 정상 혈압을 가진 wistar 랫드에서는 나타나지 않고 이완반응만을 나타내었다.¹²⁾ Cyclooxygenase 억제제인 indomethacin을 전처리시 수축반응이 억제됨으로 cyclooxygenase경로에 의한 arachidonic acid의 대사산물이 이 수축반응을 매개하는 것으로 보인다.¹²⁾ SHR에서 acetylcholine에 의해 내피의존성 수축을

일으키는 EDCF의 본체는 cyclooxygenase 경로에서 생성된 PGH_2 가 유력시되고 있다. 한편 superoxide radical의 역할을 중요하게 지적한 보고도 있다.¹⁵⁾ 즉 내피의 cyclooxygenase 경로가 활성화되어 생긴 superoxide anion이 nitric oxide를 불활성시켜 내피의존성 이완이 손상되고 따라서 내피의존성 수축반응이 비정상적으로 증가되어 나타난다고 하였다. PPT 투여군에서 acetylcholine에 의한 대동맥 혈관의 이완이 PPT 비투여군에 비하여 현저히 증가하였으며 고농도의 acetylcholine에 의한 수축반응도 유의성있게 억제되었다. 이 결과는 PPT에 의해 nitric oxide의 유리가 증가되었거나 PPT로 인해 혈관 내피세포에서 생성, 유리되는 PGH_2 에 억제적으로 작용한 결과로 사료된다. 본 연구자는 ginsenosides가 혈관내피에서 nitric oxide의 유리를 증가시킨다고 보고한 바 있다.^{26, 27)} 그러므로 PPT로 인해 내피로부터 NO의 유리가 증가되어 혈관 이완반응이 증가되고 따라서 수축반응도 억제되었을 가능성을 배제할 수 없다. PPT가 EDCF에 미치는 효과를 검토하기 위하여 SHR의 혈관 평활근에 미치는 PGH_2 및 산소 자유기의 작용을 관찰하였다. PPT 투여군의 혈관 내피를 제거한 대동맥 혈관에서 PGH_2 에 의한 수축반응이 SHR 대조군의 혈관에 비하여 억제되었다. 본 실험은 내피를 제거한 상태에서 실험을 수행하였으므로 내피에서 생성가능한 PGH_2 의 반응은 배제될 수 있다. 그러므로 이 결과는 PPT가 PGH_2 에 대해서 직접적으로 길항작용을 나타내거나 PGH_2 의 작용점 즉, PGH_2/TXA_2 수용체에 길항할 가능성을 시사한다.

또한 hypoxanthine 존재하에서 xanthine oxidase에 의하여 생성된 superoxide anion에 의하여 대조군의 혈관이 수축되었으며 PPT 처리군에서 얻은 혈관에서는 대조군에 비하여 유의성있는 억제효과가 나타났다. 산소-유래 자유기에 의한 수축은 PGH_2 길항제인 BMS-18021에 의하여 억제되지 않으나¹⁵⁾ superoxide anion scavenger에 의해서는 억제됨으로¹⁵⁾ ginsenosides의 항산화효과에 의하여 superoxide anion에 의한 혈관 수축을 억제할 것으로 추정된다.

이상의 결과로 보아 PPT를 투여한 SHR에서 acetylcholine에 의한 내피의존성 이완반응이 증가하는 것은 첫째, ginsenosides에 의해 nitric oxide의 유리가 증가되어 혈관 수축이 억제되었거나 또는 SHR에서 혈관 수축성 EDCF인 PGH_2 에 의한 수축반응이 PPT

투여군에서 억제되는 것은 PPT가 PGH₂ 수용체에 대한 길항작용 또는 PPT의 항산화작용에 의해 SHR에서 유리되는 superoxide anion에 대한 길항작용 때문인 것으로 추정된다. 결론적으로 PPT계 ginsenosides는 선천성 고혈압랫드의 혈압상승을 억제하며 이 억제작용은 ginsenosides가 NO의 유리를 증가하거나 ginsenosides의 항산화작용 및 PGH₂ 수용체에 대한 길항작용이 관여하는 것으로 추정된다.

감사의 말씀

본 연구는 서울대학교 신의약품개발연구센터를 통한 한국과학재단 우수연구센터 지원금에 의한 것입니다.

인 용 문 헌

- Furchgott R. F. and Zawadzki J. V. : *Nature* **28**, 373-376 (1980).
- Ignarro L. J., Buga G. M., Wood K. S., Byrns R. E. and Chaundhuri G. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **84**, 9265-9269 (1987).
- Palmer R. M. J., Ferrige A. G. and Moncada S. : *Nature* **327**, 524-526 (1987).
- Salvador M., Radomski M. W. and Palmer R. M. J. : *Biochem. Pharmacol.* **37**, 13, 2495-2510 (1998).
- Moncada S., Palmer R. M. J. and Higgs A. : *Biochem. Pharmacol.* **38**, 1709-1715 (1989).
- Ignarro L. J. : *Circ. Res.* **65**, 1-15 (1989).
- De Mey J. G. and Vanhoutte P. M. : *Circ. Res.* **51**, 439-447 (1982).
- De Mey J. G. and Vanhoutte P. M. : *J. Physiol.* **335**, 65-74 (1983).
- Katusic Z. S., Shepherd J. T. and Vanhoutte P. M. : *Am. J. Physiol.* **252**, H671-H673 (1988).
- Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S., Tomobe Y., Kobayashi M., et al : *Nature* **332**, 411-415 (1988).
- Hickey K. A., Rubanyi G., Paul R. J. and Highsmith R. F. : *Am. J. Physiol.* **248**, C550-C556 (1989).
- Lüscher T. F. and Vanhoutte P. M. : *Hypertension* **8**, 344-348 (1986).
- Smith W. L. : *Am. Rev. Physiol.* **48**, 251-262 (1986).
- Kato T., Iwama Y., Okumura K., Hashimoto H., Ito T. and Satake T. : *Hypertension* **15**, 457-481 (1990).
- Tesfamariam B. : *J. Hypertens.* **12**, 41-47 (1994).
- Yanagisawa A., Smith J. A., Brezinski M. E. and Lefer A. M. : *Eur. J. Pharmacol.* **133**, L89-96 (1987).
- Ogletree M. L., Harris D. N., Greenberg R., Haslanger M. F. and Nakane M. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **234**, 435-444 (1985).
- Katusic Z. S., Shepherd J. T. and Vanhoutte P. M. : *Stroke* **19**, 476-479 (1988).
- Katusic Z. S., Schugel J., Consentino F. and Vanhoutte P. M. : *Am. J. Physiol.* **264**, H859-H864 (1993).
- Auch-Schwelk W., Katusic Z. S. and Vanhoutte P. M. : *Hypertension* **13**, 859-864 (1989).
- Bank N. and Aynedjian H. S. : *J. Clin. Invest.* **89**, 1636-1642 (1992).
- Mayhan W., Simmons L. K. and Sharpe G. M. : *Am. J. Physiol.* **260**, H319-H326 (1991).
- Pieper G. M. and Gross G. : *Am. J. Physiol.* **255**, H825-H833 (1988).
- Tesfamariam B., Jakubowski J. A. and Cohen R. A. : *Am. J. Physiol.* **257**, H1327-H1333 (1989).
- Wei E. P., Kontos H. A., Christman C. W., Dewitt D. S. and Povichock J. T. : *Circ. Res.* **57**, 781-787 (1985).
- Kim N. D., Kang S. Y. and Schini V. B. : *Gen. Pharmacology* **25**(6), 1071-1077 (1994).
- Kang S. Y., Schini-Kerth V. B. and Kim N. D. : *Life Science* **56**(9), 1577-1586 (1995).