

은침점전자극의 인체적용이 신사구체여과율(Glomerular Filtration Rate)에 미치는 효과

이천시 노인종합복지회관 물리치료실 · 용인대학교 물리치료학과¹⁾ · 대원과학대학 물리치료과²⁾

가천길대학 물리치료과³⁾ · 가천길대학 물리치료과 외래교수⁴⁾

천 기 영 · 김 순 희¹⁾ · 민 경 옥¹⁾ · 최 영 덕²⁾ · 이 준 희³⁾ · 김 중 환⁴⁾

Effects of Silver Spike Point Electrical Stimulation on Glomerular Filtration Rate in Volunteer

Chon, Ki Young, P.T., M.S. · Kim, Soon Hee¹⁾, P.T., Ph.D.
Min, Kyung Ok¹⁾, P.T., Ph.D. · Choi, Young Duk²⁾, P.T., Ph.D.
Lee, Joon Hee³⁾, P.T., M.S. · Kim, Jung Hwan⁴⁾, P.T., Ph.D.

Dept. of Physical Therapy, I-Chon Senior Welfare Center

Dept. of Physical Therapy, Yongin University¹⁾

Dept. of Physical Therapy, Daewon Science College²⁾

Dept. of Physical Therapy, Gachongil College³⁾

A Part-time lecturer, Dept. of Physical Therapy, Gachongil College⁴⁾

ABSTRACT

The purpose of the present study was to investigate the effectiveness of silver spike point (SSP) low frequency electrical stimulation on glomerular filtration rate (GFR), specifically, such as diuretic action in 24 hour urine and in plasma analysis from normal volunteer.

The current of 1 Hz continue type (CT) of SSP low frequency electrical stimulation significantly decreased in plasma creatine from normal volunteer. However, the urine creatinine clearance (Ccr) was significantly increased by SSP low frequency electrical stimulation in normal volunteer.

These results suggest that the SSP low frequency electrical stimulation, especially current of 1 Hz continue type, significantly regulates urine creatinine clearance and glomerular filtration rate from normal volunteer. Therefore, the SSP low frequency electrical stimulation is a good regulator through a diuretic action of hypertension.

Key words: silver spike point (SSP) low frequency electrical stimulation, creatinine clearance (Ccr), glomerular filtration rate (GFR), hypertension

I. 서 론

신사구체여과율(Glomerular filtration rate, 이하 GFR)은 단위 시간당 사구체의 모세혈관 벽을 구성하는 내피세포(endothelial cell)와 기저막(basal lamina), 상피세포로부터 보우만 강(Bowman's capsule)으로 물질을 여과하는 양을 의미한다(Guyton과 Hall, 1996). 이러한 신사구체여과율은 신장의 배설기능을 반영해주는 지표로서 이뇨작용과 밀접한 연관성을 지니고 있다(Guyton과 Hall, 1996). 특히, 심혈관질환의 위험인자로 대표되는 고혈압 상태에서는 신사구체여과율이 현저히 감소하는 것으로 알려져 있다(Matsumura 등, 2000; Takaoka 등, 2001; Mori 등). 또한 소금염 과잉섭취·의존성 혈압의 증가는 크레아티닌 청소율(creatinine clearance, 이하 Ccr)의 감소와 함께 Na⁺ 이온의 체내 저류가 직접적인 연관성이 있음을 보고하고 있다(천기영 등, 2003a; Osborn과 Camara, 1997; Matsumura 등, 2000; Tallam과 Jandhyala, 2001).

이러한 고혈압 조절의 목적으로 현재까지 약물요법 등 여러 방법이 적용되고 있다. 특히, 장기적인 이뇨제 투여와 함께 안지오텐신전환효소(angiotensin converting enzyme, 이하 ACE) 억제제, L-형 Ca²⁺ 통로 억제제 등이 주로 사용되고(Dworkin 등, 1990; Li 등, 1996) 있다. 그러나 이러한 장기적인 약물투여는 혈중칼륨의 저하나 요산수치의 증가로 인한 통풍 유발의 위험도 증가, 혈청 지질의 증가, 구강건조, 정신 불안정, 설사, 불면증, 근육통, 기립성저혈압, 혈관부종과 하지부종 등의 부작용이 문제시되고 있다(Fletcher, 1991; Weir, 1998; Benedict, 1999; Gavras, 2001). 따라서 이러한 부작용을 최소화하면서 장기적으로 적용 가능한 대체요법 혹은 소량의 약물 투여와 함께 적용할 수 있는 병용요법이 절실히 필요하다고 사료된다(천기영, 2002; 천기영 등, 2003b).

한편 이전의 연구결과에 의하면 침(鍼, acupuncture), 뜸(灸, moxibustion)과 같은 기계적 및 온열자극이 혈압을 억제시켰다는 결과가 보고되고 있다(Tam과 Yiu, 1975; Lee와 Kim, 1994; Lee 등, 1997). 그러나 이들 방법은 환자의 조직손상과 체표에 상흔을 남기는 등의 단점이 있으므로, 혈압조절과 같은 장기간 적용에는 신중을 요해야 하는 것이 사실이다. 이러한 한방원리를 배경으로 물리치료영역에서 사용되고 있는 것

이 은침점전기자극(銀鍼点, silver spike point, 이하 SSP, electrical stimulation)이다(민경옥, 1995; Sugimoto 등, 1995).

그러나 혈압조절에 대한 은침점전기자극의 연구결과는 극히 미비한 상태에 있다. 따라서 본 연구는 은침점전기자극을 인체의 경혈에 적용하여 이뇨효과의 유무를 추정할 수 있는 크레아티닌 청소율과 신사구체여과율의 변동을 살펴보고자 한다. 특히 주파수·진폭 변조유무에 따라 나타나는 변화를 동시에 관찰함으로써 실제 물리치료 임상에도 도움이 되고자 하였다.

II. 연구 방법

1. 연구 대상

본 연구는 나이 20~27세, 체중 54±6.2 kg, 신장 162±4.1 cm (Mean±s.e.m.)인 건강에 이상이 없는 자원자 여성 10 명을 무작위로 선발하여 본 실험에 임하였다. 연구에 대한 내용은 피 연구자에게 일절 언급하지 않은 상태에서 실시하였다. 연구실 환경은 24±1℃ 의 온도를 유지하였다. 생체기전의 오차를 줄이고자 24 시간동안 합숙통제 하에 동일한 제한식이, 제한음료, 동일한 숙식과 연구환경을 제공하였다.

2. 연구 방법

1) 은침점전기자극

본 실험은 은침점전기자극(Silver spike point electrical stimulation, 이하 SSP전기자극)을 가하지 않은 대조군(Control)과 SSP전기자극군의 2군으로 나누었다. SSP전기자극군은 다시 주파수변조와 진폭변조에 따라 continue type 전기자극군(CT), amplitude modulation type 전기자극군(AM) 그리고 frequency modulation type 전기자극군(FM)의 3군으로 나누어 실시하였다. 전기자극군에서 일정형의 전기자극(CT)은 진폭에 변화가 없으면서 쌍방향성 대칭파가 1 Hz로 일정하게 통전되는 전류형태이며, 진폭변조형의 전기자극(AM)은 진폭이 1-10초 사이에서 경사를 이루는 T1 통전과 전류가 흐르지 않는 휴지기(1-10초)가 반복되는 형태의 전류이다. 주파수변조형의 전기자극(FM)은 진폭에는 변화가 없으면서 주파수가

30Hz→3Hz→30Hz가 반복적으로 통전되는 전류형태이다. 본 연구에서 사용한 전기자극 기구는 은침점전기자극기(Dynaroshiftor DS-3004, Asahi Denshi Co., Japan)로써, 위상기간(phase duration)을 190 μ s로 각각 15분 동안 적용하였다. 연구의 진행시간은 오전(09~12시)과 오후(13~18시)로 나누어 총 2회의 60분 SSP전기자극을 실시하였다. 각 군에 해당하는 10 명의 지원자는 모두 동일인이며, 연구조작은 6일 간격으로 총 4회를 실시하여 결과를 통계처리 하였다.

SSP 전기자극 부위는 인체의 경혈을 선택하였으며 다음과 같다(양갑삼, 1994). 입맥의 중극(CV-3)과 관원(CV-4), 족소음신경의 대혈(Ki-12), 족태음비경의 삼음교(SP-6), 그리고 족궤음간경의 태충(LR-3)의 경혈에 각각 동일한 코드에서 나오는 2개의 도자 8개를 바로누운자세에서 15분간 적용하였다. 이어서, 족태양방광경의 지실(BL-52)과 대장유(BL-25), 방광유(BL-28) 그리고 차료(BL-32)의 경혈을 엎드려누운자세에서 15분간 적용함으로써, 1회의 전기자극시간은 총 30분 실시하였다. 모든 조작은 피 연구자가 바로누운자세에서 실시하였으며, 연구에 들어가기에 앞서 30~60분 정도 안정을 취하도록 하였다. 또한 SSP전기자극의 전류강도는 근육의 가시수축이 일어나지 않는 범위에서 피 연구자가 참을 수 있는 정도의 따끔거리는 역치 까지 전류강도(10~25mA)를 높여 진행하였다.

2) 혈액채취와 분석

혈액채취는 전기자극을 적용한 직후 바로누운자세를 유지하여 주와정맥에서 약 10ml의 혈액을 채취하였다. 채취한 5ml의 혈액은 항응고제가 처리된 유리튜브에 옮겨 실온에서 약 30분간 방치한 후 3,000rpm으로 10분간 원심분리하고 혈장을 분리한 후 측정 시까지 냉장보관 하였다. 나머지 5ml은 유리튜브에 옮겨 동일한 방법으로 혈청을 분리하고 냉동보관 하였다. 또한 크레아티닌 청소율(Ccr)을 측정하기 위해 24시간 뇨를 채취하였으며, 뇨의 부패를 방지하기 위해 6N HCl 10ml을 첨가 사용하였다. 채취된 뇨는 측정 시까지 냉동보관 하였으며, 측정을 위한 이동은 드라이아이스로 냉동을 유지시켰다.

3) 자료 처리

본 연구의 통계처리는 SAS software version 6.12를 사용하였으며, Student's t-test를 이용하여 $p < 0.05$ 일 때 유의한 차가

있는 것으로 보았다. 연구 성적은 mean \pm s.e.m.으로 나타내었다.

III. 결 과

1. 은침점전기자극에 대한 혈장 크레아틴과 크레아티닌 청소율의 변화

은침점전기자극에 대한 혈장 크레아틴은 대조군(Control, 1.1 \pm 0.09mg \cdot dl $^{-1}$)에 비해 1 Hz의 일정형 전기자극군(CT, 0.3 \pm 0.11mg \cdot dl $^{-1}$)과 진폭변조 전기자극군(AM, 0.6 \pm 0.06mg \cdot dl $^{-1}$)에서 유의하게 감소하였다(Fig. 1A). 그러나 주파수변조 전기자극(FM)에는 유의한 차이를 나타내지 않았다(Fig. 1A).

뇨의 크레아티닌 청소율(Ccr)은 대조군(Control, 82.2 \pm 4.39 ml \cdot min $^{-1}$)에 비해 1 Hz의 일정형 전기자극군(CT, 112.2 \pm 10.09ml \cdot min $^{-1}$)에서 유의하게 증가하였다(Fig. 1B). 그러나 주파수변조(FM)와 진폭변조(AM)의 전기자극군에는 차이를 나타내지 않았다(Fig. 1B).

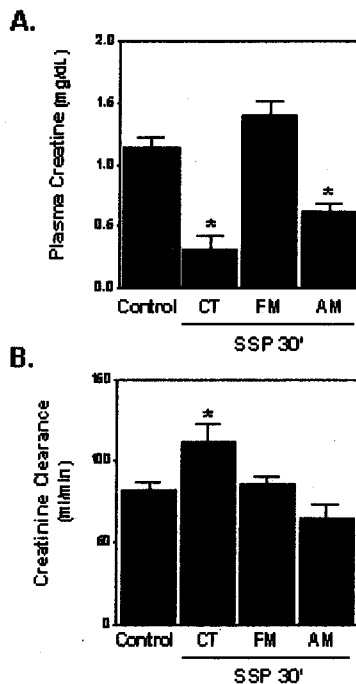


Fig. 1. Effects of silver spike point electrical stimulation on plasma creatine (A) and creatinine clearance (B) in healthy volunteer.

CT, current of continue type; FM, current of frequency modulation type; AM, current of amplitude modulation type; SSP, silver spike point electrical stimulation, * p < 0.05 vs control group.

2. 은침점전기자극에 대한 신사구체여과율의 변화

본 연구에서는 은침점전기자극에 대한 이뇨효과를 추정할 수 있는 혈장 크레아틴과 크레아티닌 청소율(이하, Cr)을 측정하여 신사구체여과율(이하, GFR)을 추정하였다(Guyton과 Hall, 1996).

GFR은 다음과 같이 추정할 수 있다.

$$GFR = \frac{U_x \cdot V}{P_x} \approx \frac{U_{Cr} \cdot V}{P_{Cr}} = C_{Cr} \dots \dots (a)$$

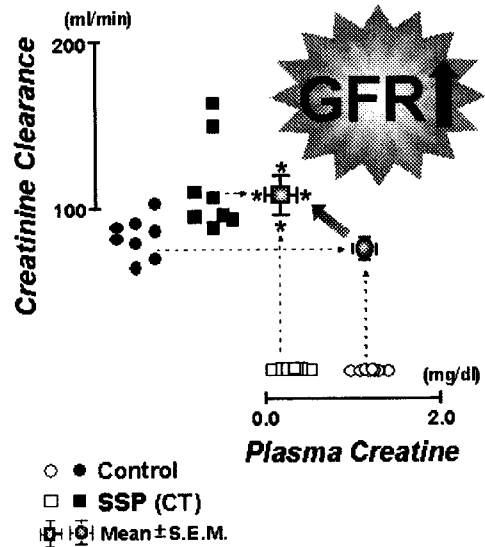
(단, U_x : 뇨에서 어떤 물질 x의 농도, P_x : 혈장에서의 어떤 물질 x의 농도,

U_{Cr} : 뇨에서의 creatinine 농도, P_{Cr} : 혈장에서의 creatine 농도, V : 요량,

C_{Cr} : 크레아티닌 청소율, GFR: 신사구체여과율)

즉, GFR은 C_{Cr} 과 거의 비슷하지만 뇨 중의 크레아티닌은 신세뇨관에서 약 10% 정도 분비가 일어남으로서 오차가 발생할 수 있기 때문에 혈 중 크레아틴의 변동을 함께 살펴봄으로서 정확한 변화추이를 알 수 있다(Guyton과 Hall, 1996). 따라서 그림 1의 결과는 은침점전기자극으로 변동되는 혈장 크레아틴과 C_{Cr} 이 서로 반비례 관계임을 보여주고 있으며, 이는 (a)에 따라 GFR을 추정할 수 있음을 반증해 준다(Fig. 2). 따라서 1 Hz의 저빈도-주파수 일정한 은침점전기자극이 GFR을 증가시킨다는 것을 알 수 있었다(Fig. 2).

Fig. 2. Schematic representation of diuretic actions of silver spike point low frequency electrical stimulation-induced GFR activation.



CT, current of continue type; SSP, silver spike point electrical stimulation; GFR, glomerular filtration

rate; S.E.M., standard error mean, * p < 0.05 vs control group.

IV. 고 찰

우리 나라 식습관은 소금 섭취량이 많아 소금염의존성 고혈압으로 이환 될 위험에 많이 노출되어 있다. 이러한 식습관으로 유발될 수 있는 고혈압은 Dahl에 의해 제시된 소금염의존성 고혈압 모델 동물(Dahl 등, 1963)과 알도스테론-유도체 deoxycorticosterone acetate(DOCA)-salt 고혈압 모델동물의 혈압증가와 매우 흡사한 형태를 취한다(천기영 등, 2003b; Kim 등, 2002, 2003, 2004). 일반적으로 고혈압은 만성적인 정신적, 육체적 스트레스로 인하여 유발되거나 악화될 수 있다고 잘 알려져 있다. 이와 함께 근장그물(sarcoplasmic reticulum, 이하 SR)에서의 Ca^{2+} 유리와 세포 외 Ca^{2+} 유입으로 인한 세포 내 Ca^{2+} (이하 $[Ca^{2+}]_i$)증가가 중요한 역할을 한다는 것이 보고되고 있다(Asano 등, 1996). 또한 레닌-안지오텐신-알도스테론 체계와 관련하여 단백질 인산화 부활효소 C (protein kinase C, 이하 PKC)와 타이로신 단백질 인산화 부활효소(protein tyrosine kinase, PTK), 이노시톨 인산화 부활효소(phosphatidylinositol

3-kinase, PI3K) 등이 고혈압 유발기전에 관여함을 시사하고 있다(Kaiura 등, 1999; Yang 등, 2002). 최근 이와 관련하여 혈관평활근의 과도한 긴장과 mitogen-activated protein kinase(이하 MAPK)가 고혈압 조절에 매우 중요한 요소라는 것이 보고되고 있다(Kim 등, 2004; Nishiyama 등, 2004). 그런데 이러한 MAPK가 혈압증가에 따라 활성이 증가한다는 보고(Xu 등, 1996)와 혈관수축 반응성에 직접작용 한다는 보고(Kim 등, 2004; Watts, 1996), 그 결과 혈압조절에 필수적이라는 것이 보고되면서 고혈압에 대한 원인-기전과 조절방법이 주목을 받고있다.

한편, 혈압강하에 대한 연구로 뜸을 이용한 온열자극과 침 자극과 전침자극 그리고 경피신경전기자극에 대한 보고가 이어져 왔다(Yao 등, 1982; Hoffmann과 Thoren, 1986; Kaada 등, 1991; Lee와 Kim, 1994; Lee 등, 1997). 그리고 뜸과 침 자극 이외에도 Beaulieu 등(1993)은 10명의 중등도 고혈압 환자를 대상으로 실시한 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제 투여와 운동요법이 혈압을 감소시켰다고 보고하였으며, Kohno 등(2000)은 29명의 본태성 고혈압 환자를 대상으로 실시한 운동요법(VO2 max 75%)이 심박수와 혈압을 감소시켰다고 보고하였다.

특히, 크레아티닌 청소율(Ccr)과 신사구체여과율(GFR)에 대한 보고로서, Giri 등(2002)은 30명의 고혈압환자를 대상으로 안지오텐신전환효소 억제제인 enalapril을 적용한 결과, 혈압강하 효과와 함께 혈청 크레아티닌은 감소되고 크레아티닌 청소율은 증가된 것으로 미루어 신장보호효과(renoprotective effects)가 있다고 보고하였다. Sihm 등(2000)은 37명의 본태성 고혈압 환자에게 안지오텐신전환효소 억제제인 perindopril과 Ca⁺⁺ 통로 억제제인 isradipine을 적용한 결과 혈압이 정상으로 회복됨과 함께 신사구체여과율이 증가되는 결과로 미루어 이뇨효과가 있음을 주장하였다. 또한 Nishikimi 등(2002)은 소금염의존성 Dahl 랫드를 이용한 adrenomodullin(52-아미노산으로 구성된 혈관확장 단백질로써 신장에서 주로 생성, Kitamura 등, 1993)의 적용으로 혈장 레닌과 알도스테론의 억제와 함께 혈청 크레아티닌 억제, 그리고 크레아티닌 청소율의 증가가 나타나 신장보호효과가 있다고 하였으며, Kang 등(2002)은 N^G-Nitro-L-arginine methylester(이하 L-NAME)로 고혈압을 유발시킨 랫드에 한방재료로 사용되는 꾸지뽕나무액

추출물(Cudrania tricuspidata water extract)를 적용한 결과 혈압억제의 효과와 함께 소변량의 증가와 뇨 Na⁺ 배출의 증가, 그리고 크레아티닌 청소율의 증가가 나타났으며, 여기에는 혈관-nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate(이하 NO/cGMP)의 생성이 관여한다고 보고하였다.

이러한 결과들은 본 연구에서 실시한 저빈도-주파수 은침점전기자극 유도-신사구체여과율의 증가와 일치하는 양상을 나타냈다. 더욱이 은침점전기자극은 이뇨제와 같은 장기적 약물처방의 부작용을 감소시킬 것으로 기대되기에 항고혈압-대체요법 혹은 저 농도의 약물요법과 병용할 수 있는 조절방법으로서 그 의의가 크다고 사료된다.

V. 결 론

이상의 결과로부터 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 인체에 적용한 일정 파형의 저빈도 주파수 은침점전기자극이 혈장 크레아티닌을 유의하게 감소시켰으며, 크레아티닌 청소율을 증가시켰다.
2. 인체에 적용한 일정 파형의 은침점전기자극이 신사구체여과율을 유의하게 증가시켰다.
3. 따라서, 일정 파형의 저빈도 주파수 은침점전기자극은 이뇨작용에 효과가 있는 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 민경옥. SSP요법. 현문사, 1995.
- 양갑삼. 침구학. 의성당, 1994.
- 천기영. Aldosterone-유도 고혈압의 특성과 은침점 저주파 전기자극의 항고혈압 효과. 용인대학교, 재활보건 과학대학원 석사학위 논문, 2002.
- 천기영, 김중환, 김순희, 민경옥. 은침점전기자극이 Na⁺, K⁺ 이온과 Ca²⁺ 이온변동에 미치는 효과. 대한물리치료사학회지, 10(1); 158-169, 2003a.
- 천기영, 김중환, 김순희, 민경옥. Aldosterone 유도체-고혈압의 음성적 유해와 은침점전기자극의 aldosterone 억제.

- 대한물리치료사학회지, 10(2); 199-207, 2003b.
- Asano M, Kuwako M, Nomura Y, Ito KM, Ito K, Uyama Y, Imaizumi Y, and Watanabe M. Possible mechanism of the potent vasoconstrictor actions of ryanodine on femoral arteries from spontaneously hypertensive rats. *Br. J. Pharmacol.*, 118(4); 1019-1027, 1996.
- Beaulieu M, Nadeau A, Lacourciere Y, and Cleroux J. Post-exercise reduction in blood pressure in hypertensive subjects: effects of angiotensin converting enzyme inhibition. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 36(4); 331-338, 1993.
- Benedict CR. Centrally acting antihypertensive drugs: re-emergence of sympathetic inhibition in the treatment of hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.*, 1(4); 305-312, 1999.
- Dahl IK, Heine M, and Tassinari L. Effects of chronic excess salt ingestion: evidence that genetic factors play an important role in susceptibility to experimental hypertension. *J. Exp. Med.*, 115; 1173-1190, 1963.
- Dworkin LD, Levin RI, Benstein JA, Parker M, Ullian ME, Kim Y, and Feiner HD. Effects of nifedipine and enalapril on glomerular injury in rats with deoxycorticosterone-salt hypertension. *Am. J. Physiol.*, 259(4 Pt 2); F598-604, 1990.
- Fletcher AE. Adverse treatment effects in the trial of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. *Am. J. Med.*, 90(3A); 42S-44S, 1991.
- Gavras HP. Issues in hypertension: drug tolerability and special populations. *Am. J. Hypertens.*, 14(7Pt 2); 231S-236S, 2001.
- Giri S, Mahajan SK, Sen R, and Sharma A. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitor on renal function in patients of membranoproliferative glomerulonephritis with mild to moderate renal insufficiency. *J. Assoc. Physicians India.*, 50; 1245-1249, 2002.
- Guyton AC and Hall JE. *Textbook of medical physiology*. 9th ed. W.B. Saunders Co., 1996.
- Hoffmann P and Thoren P. Long-lasting cardiovascular depression induced by acupuncture-like stimulation of the sciatic nerve in unanaesthetized rats. Effects of arousal and type of hypertension. *Acta. Physiol. Scand.*, 127; 119-126, 1986.
- Kaada B, Flatheim E, and Woie L. Low-frequency transcutaneous nerve stimulation in mild/moderate hypertension. *Clin. Physiol.*, 11(2); 161-168, 1991.
- Kaiura TL, Itoh H, and Kent KC. The role of mitogen-activated protein kinase and protein kinase C in fibronectin production in human vascular smooth muscle cells. *J. Surg. Res.*, 84(2); 212-217, 1999.
- Kang DG, Hur TY, Lee GM, Oh H, Kwon TO, Sohn EJ, and Lee HS. Effects of *Cudrania tricuspidata* water extract on blood pressure and renal functions in NO-dependent hypertension. *Life Sci.*, 70(22); 2599-2609, 2002.
- Kim B, Kim J, Bae YM, Cho SI, Kwon SC, Jung JY, Park JC, and Ahn HY. p38 Mitogen-activated protein kinase contributes to diminished aortic contraction by endothelin-1 in DOCA-salt hypertensive rats. *Hypertension.*, 43; 1-6, 2004.
- Kim J, Kim B, Kim AR, Park SH, Bae YM, and Cho SI. Epidermal growth factor induces contraction via mitogen-activated protein kinase in aortic smooth muscle from deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rat. *Korean J. Physiol. Pharmacol.*, 6 Suppl. II; S39, 2002.
- Kim J, Kim B, Bae YM, Lee YR, Kim IU, and Cho SI. The MAPK pathway increases vascular resting tone in DOCA-salt hypertensive rats. *Korean J. Physiol. Pharmacol.*, 7 Suppl. II; S51, 2003.
- Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, and Eto T. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 192; 553-560, 1993.
- Kohno K, Matsuoka H, Takenaka K, Miyake Y, Okuda S,

- Nomura G, and Imaizumi T. Depressor effect by exercise training is associated with amelioration of hyperinsulinemia and sympathetic overactivity. *Intern. Med.*, 39(12); 1013-1019, 2000.
- Lee HS and Kim JY. Effects of acupuncture on blood pressure and plasma renin activity in two-kidney one clip goldblatt hypertensive rats. *Am. J. Chin. Med.*, XXII(3-4); 215-219, 1994.
- Lee HS, Yu YC, Kim ST, and Kim KS. Effects of moxibustion on blood pressure and renal function in spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Chin. Med.*, XXIV(1); 21-26, 1997.
- Li JS, Sventek P, and Schiffrin EL. Effect of antihypertensive treatment and N-nitro-L-arginine methyl ester on cardiovascular structure in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *J. Hypertension*, 14(11); 1331-1339, 1996.
- Matsumura Y, Kuro T, Kobayashi Y, Konishi F, Takaoka M, Wessale JL, Oppenorth TJ, Garipey CE, and Yanagisawa M. Exaggerated vascular and renal pathology in endothelin-B receptor-deficient rats with deoxycorticosterone acetate-salt hypertension. *Circulation*, 102(22); 2765-2773, 2000.
- Mori Y, Nishikimi T, Kobayashi N, Ono H, Kangawa K, and Matsuoka H. Long-term adrenomedullin infusion improves survival in malignant hypertensive rats. *Hypertension*, 40; 107-113, 2002.
- National Research Council. *Toward healthful diets*. national academy press, Washington, DC. 1980.
- Nishikimi T, Mori Y, Kobayashi N, Tadokoro K, Wang X, Akimoto K, Yoshihara F, Kangawa K, and Matsuoka H. Renoprotective effect of chronic adrenomedullin infusion in Dahl salt-sensitive rats. *Hypertension*, 39(6); 1077-1082, 2002.
- Nishiyama A, Yao L, Nagai Y, Miyata K, Yoshizumi M, Kagami S, Kondo S, Kiyomoto H, Shokoji T, Kimura S, Kohno M, Abe Y. Possible contributions of reactive oxygen species and mitogen-activated protein kinase to renal injury in aldosterone/salt-induced hypertensive rats. *Hypertension*, 2004.
- Osborn JL and Camara AK. Renal neurogenic mediation of intracerebroventricular angiotensin II hypertension in rats raised on high sodium chloride diet. *Hypertension*, 30(3 Pt 1); 331-336, 1997.
- Sihm I, Thygesen K, Krusell LR, and Lederhalle O. Long-term renal and cardiovascular effects of antihypertensive treatment regimens based upon isradipine, perindopril and thiazide. *Blood Press.*, 9(6); 346-354, 2000.
- Sugimoto K, Konda T, Shimahara M, Hyodo M, and Kitade T. A clinical study on SSP (silver spike point) electrotherapy combined with splint therapy for temporomandibular joint dysfunction. *Acupunct. Electrother. Res.*, 20(1); 7-13, 1995.
- Takaoka M, Kobayashi Y, Yuba M, Ohkita M, and Matsumura Y. Effects of α -lipoic acid on deoxycorticosterone acetate-salt-induced hypertension in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 424; 121-129, 2001.
- Tallam LS and Jandhyala BS. Exaggerated natriuresis after selective AT1 receptor blockade in Dahl salt-sensitive rats. *Clin. Exp. Hypertens*, 23(8); 623-631, 2001.
- Tam KC and Yiu HH. The effect of acupuncture on essential hypertension. *Am. J. Chin. Med.*, 3(4); 369-375, 1975.
- Watts SW. Serotonin activates the mitogen-activated protein kinase pathway in vascular smooth muscle: use of the mitogen-activated protein kinase inhibitor PD098059. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 279(3); 1541-1550, 1996.
- Weir MR. The rationale for combination versus single-entity therapy in hypertension. *Am. J. Hypertens*, 11(10); 163S-169S, 1998.
- Xu Q, Liu Y, Gorospe M, Udelsman R, and Holbrook NJ. Acute hypertension activates mitogen-activated protein kinases in arterial wall. *J. Clin. Invest.*, 97; 508-514, 1996.
- Yang ZW, Wang J, Zheng T, Altura BT, and Altura BM. Roles

of tyrosine kinase-, 1-phosphatidylinositol 3-kinase-, and mitogen-activated protein kinase-signaling pathways in ethanol-induced contractions of rat aortic smooth muscle: possible relation to alcohol-induced hypertension. *Alcohol*, 28(1); 17-28, 2002.