

加味清鼻飲이 흰쥐의 적출 동맥에 미치는 영향

은재순* · 이몽희 · 한중현¹

우석대학교 약학대학, 1:원광대학교 한의과대학

Effect of *Kamichungbieum* on the Isolated Rat Aorta

Jae Soon Eun*, Dong Hee Lee, Jong Hyun Han¹

College of Pharmacy, Woosuk University, 1: College of Oriental Medicine, Wonkwang University

The purpose of this research was to investigate the effects of supercritical fluid extract of *Kamichungbieum* (SFE) on the contraction of isolated rat aorta. The contractile force of rat aorta was measured with force displacement transducer under 1.5g loading tension. The contraction of aorta induced by phenylephrine 0.1 μM was inhibited by SFE. The aorta relaxed by SFE was inhibited by the pretreatment of L-NNA, ODQ or indomethacin, respectively. These results indicate that SFE induce the relaxation of isolated aorta via activation of nitric oxide, cAMP and cyclooxygenase in epithelium cells.

Key words : *Kamichungbieum*(加味清鼻飲), aorta

서 론

임상에서 알려지성 비염에 사용하는 加味清鼻飲은 辛夷散, 辛夷散, 辛夷清肺飲, 蒼耳子散 등의 처방 중 風寒을 다스리는 辛夷花와 風寒·風濕을 다스리는 蒼耳子, 肺의 熱을 다스리는 黃芩, 風熱을 다스리는 薄荷에 桑葉, 蔓荊子, 魚腥草를 가미하여 처방하였다. 구성 약재 중 魚腥草는 清熱藥 중 清熱解表藥에 속하는 약물로서, 清熱解毒의 효능이 있고 또한 消癰排膿시키는 약효가 있어 모든 熱盛癰腫에 사용하며, 桑葉은 解表藥 중 發散風熱藥에 속하는 약물로서 風熱의 邪氣가 肺에 侵襲하여 나타나는 發熱咳嗽와 혹은 燥熱傷肺로 인한 乾咳無痰 및 風熱이 上攻하였다든가 또는 肝火가 上炎하여 나타나는 目赤腫痛 등 증에 사용한다. 蔓荊子は 解表藥 중 發散風熱藥에 속하는 약물로서 外感風熱로 인하여 나타나는 頭痛, 頭暈, 目赤腫痛 및 頭風痛 등 증을 치료하며, 辛夷花는 解表藥 중 發散風寒藥에 속하는 약물로서 風寒을 散하여 鼻淵을 치료한다. 蒼耳子は 解表藥 중 發散風寒藥에 속하는 약물로서 風濕邪를 善祛하여 風濕이 위로 鬱退하여 된 頭痛鼻淵과, 筋骨에 侵襲하여 된 風濕痺痛 및 皮膚에 淫襲하여 된 瘡疹瘙癢 등 증에 응용하며, 黃芩은 清熱藥 중 清熱燥濕藥에 속하

는 약물로서 清熱燥濕하는 藥物로서 濕熱諸證에 사용한다. 薄荷는 解表藥 중 發散風熱藥에 속하는 약물로서 頭目을 清하고 咽喉를 利하며 또한 肺氣를 疏通케하고 穢惡한 氣를 막아주는 것으로 알려져 있다¹⁾.

초임계유체 추출법에서는 용매로 이산화탄소를 이용한다. 이산화탄소는 무색, 무취, 무독성, 비폭발성 및 용질과의 무반응성 등의 성질을 가지고 있어서 한약재의 추출에 적합하며 전통적인 유기용매 추출법에서 염려되는 잔류용매의 위험성을 없앨 수 있다는 장점이 있다. 또한, 초임계유체 추출은 상대적으로 낮은 온도에서 공정이 이루어지므로 열에 의해 파괴될 수 있는 성분을 함유하고 있는 한약재를 추출하고자 할 때 유리한 추출법이다²⁾.

전보³⁾에서 본 연구자들은 加味清鼻飲 초임계추출물이 즉시형 및 지연형 알러지에 효능이 있음을 이미 보고한 바 있으나, 항알러지작용은 혈관의 영향에 의해서도 나타날 수 있기 때문에, 본 실험에서는 임상에서 알려지성 비염에 사용하고 있는 加味清鼻飲의 혈관에 대한 작용을 관찰하고자 실험하였다.

재료 및 방법

1. 실험동물

본 실험에 사용한 흰쥐는 Sprague-Dawley계 수컷을 대한실험동물(주)에서 구입하여, 온도 20 ± 3 °C, 습도 50 ± 5%, dark/light 12 시간의 조건하에서 1 주일 이상 실험실에 적응시킨

* 교신저자 : 은재순, 전북 완주군 삼례읍 후정리 490, 우석대학교 약학대학

· E-mail : jseun@mail.woosuk.ac.kr · Tel : 063-290-1569

· 접수 : 2004/05/25 · 수정 : 2004/06/30 · 채택 : 2004/07/27

후 사용하였으며, 고형사료와 물을 자유롭게 섭취하도록 하였다.

2. 시약

실험에 사용한 시약은 norepinephrine, propranolol, indomethacin, ODQ, methylene blue, L-NNA는 Sigma Co.로부터 구입하여 사용하였으며, 기타 시약은 특급 및 1급 시약을 사용하였다.

3. 검액의 조제

본 실험에 사용한 加味清鼻飲의 구성은 Table 1과 같으며 사용한 약재들은 하나한방병원에서 구입하여 정선하여 사용하였다. 加味清鼻飲 4첩 분량을 초임계유체 추출한 다음 동결건조하여 1.2g을 얻어 실험에 사용하였다 (이하 supercritical fluid extract (SFE)라 칭함).

Table 1. Prescription of Kamichungbieum

韓藥名	生藥名	重量 (g)
魚腥草	Houttuyniae Herba	20
桑 葉	Mori Folium	12
蔓荊子	Viticis Fructus	12
辛夷花	Magnoliae Flos	8
蒼耳子	Xanthii Fructus	8
薄 荷	Menthae Herba	6
黃 芩	Scutellariae Radix	6
Total		72

4. 흰쥐의 혈관에 대한 실험

체중 250 ± 20g의 흰쥐를 밀폐된 cage에 넣고 CO₂ gas를 주입하여 질식사 시킨 후 경부를 절개하여 동맥을 적출하여 산소를 포화시킨 Kreb's solution에 넣어 혈관에 손상이 가지 않도록 크기가 2 - 3 mm가 되도록 하여 Kreb's-Henseleit bicarbonate buffer solution (조성: 115 mM NaCl, 22.0 mM NaHCO₃, 4.6 mM KCl, 1.0 mM NaH₂PO₄, 2.5 mM CaCl₂, 1.2 mM MgSO₄, 11.0 mM glucose)이 들어있는 organ bath에 현수하였다. 동맥의 수축력은 혈관의 일단을 isometric transducer에 연결하여 1.5 g의 resting tension을 가하였고 근수축력은 physiograph (Grass 7E)에 기록하였다⁴⁾.

5. 통계처리

모든 통계처리는 Student's paired and/or unpaired t-test를 실시하여 p<0.05를 기준으로 유의성 여부를 판정하였다.

실험성적

1. Phenylephrine으로 유발한 혈관수축에 미치는 SFE의 효과

SFE의 혈관에 대한 효능을 관찰하기 위해 흰쥐의 적출동맥에 phenylephrine 0.1 μM을 처리하여 수축한 혈관의 수축력을 100%로 하여 SFE의 작용을 관찰하였다. Organ bath 내의 SFE의 농도는 최종농도가 10, 30, 100 및 300 μg/ml가 되도록 하였다. SFE를 처리하였을 때 적출 동맥의 수축력은 99.8 ± 4.5, 80.3 ± 3.8, 38.5 ± 6.7 및 32.8 ± 4.8%로 농도 증가에 따라 유의성 있게 동맥이 이완하였다 (Table 2).

Table 2. Effect of SFE on the contractile force of isolated rat aorta pretreated with phenylephrine

Samples	Dose	Aorta Contraction (%)
Phenylephrine	0.1 μM	100.0 ± 0.0
SFE	10 μg/ml	99.8 ± 4.5
"	30 μg/ml	80.3 ± 3.8 [†]
"	100 μg/ml	38.5 ± 6.7 ^{**}
"	300 μg/ml	32.8 ± 4.8 ^{**}

The data represents the mean ± SE of 6 experiments. [†] Significantly different from control group (: p<0.05, ^{**} p<0.001).

동맥의 이완작용이 혈관내피세포에 의한 것인지를 확인하기 위하여 흰쥐의 적출동맥의 혈관내피세포를 면봉으로 조심스럽게 제거한 후 SFE를 처리하여 이완작용을 관찰하였다. Phenylephrine 0.1 μM을 처리하여 적출 혈관의 수축을 유발한 상태에서 organ bath 내의 SFE의 농도가 10, 30, 100 및 300 μg/ml가 되도록 하였다. 그 결과 적출 동맥의 수축력은 102.5 ± 4.8, 104.3 ± 5.2, 106.7 ± 5.9 및 98.2 ± 6.2%로 SFE 농도 증가에 따라 별 차이가 없었다 (Table 3).

Table 3. Effect of SFE on the contractile force of isolated rat aorta removed epithelium cells.

Samples	Dose	Aorta Contraction (%)	
		Epithelium cell(+)	Epithelium cell(-)
Phenylephrine	0.1 μM	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0
SFE	10 μg/ml	99.8 ± 4.5	102.5 ± 4.8
"	30 μg/ml	80.3 ± 3.8 [†]	104.3 ± 5.2
"	100 μg/ml	38.5 ± 6.7 ^{**}	106.7 ± 5.9
"	300 μg/ml	32.8 ± 4.8 ^{**}	98.2 ± 6.2

The data represents the mean ± SE of 6 experiments. [†] Significantly different from control group (: p<0.05, ^{**} p<0.001). Epithelium cell(-): isolated rat aorta removed epithelium cells

2. L-NNA 전처리 후 phenylephrine에 의한 혈관수축에 미치는 SFE의 효과

SFE의 혈관이완작용이 nitric oxide의 작용인지를 확인하기 위하여 nitric oxide inhibitor인 L-NNA 100 μM을 전처리하고 SFE의 농도가 10, 30, 100 및 300 μg/ml가 되도록 하였다. 그 결과 phenylephrine만을 처리한 군은 99.3 ± 4.8, 82.7 ± 4.5, 45.5 ± 6.3 및 35.3 ± 5.3%의 수축력을 나타냈으나, L-NAME 100 μM을 전처리한 군은 101.7 ± 3.6, 103.1 ± 4.3, 105.7 ± 5.2 및 106.6 ± 6.4%로 SFE 30 μg/ml이상의 농도에서 혈관수축력이 유의성 있게 억제되었다 (Table 4).

3. ODQ 전처리 후 phenylephrine에 의한 혈관수축에 미치는 SFE의 효과

SFE의 혈관이완작용이 cAMP와 관련 있는지를 확인하기 위하여 cAMP inhibitor인 ODQ 1 μM을 전처리하고 SFE의 농도가 10, 30, 100 및 300 μg/ml가 되도록 하였다. 그 결과 phenylephrine만을 처리한 군은 97.5 ± 5.4, 83.5 ± 4.7, 42.8 ± 5.9 및 31.7 ± 5.8%의 수축력을 나타냈으나, ODQ 1 μM을 전처리한 군은 102.3 ± 4.2, 109.2 ± 4.8, 106.5 ± 5.5 및 84.5 ± 5.8%로 SFE 30 μg/ml 이상의 농도에서 혈관수축력이 유의성 있게 억제되었다 (Table 5).

Table 4. Effect of SFE on the contractile force of isolated rat aorta pretreated with L-NNA.

Samples	Dose	Aorta Contraction (%)	
		Control	L-NNA
Phenylephrine	0.1 μM	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0
SFE	10 μg/ml	99.3 ± 4.8	101.7 ± 3.6
"	30 μg/ml	82.7 ± 4.5	103.1 ± 4.3 [*]
"	100 μg/ml	45.5 ± 6.3	105.7 ± 5.2 ^{**}
"	300 μg/ml	5.3 ± 5.3	106.6 ± 6.4 ^{**}

The data represents the mean ± SE of 6 experiments. ^{*}: Significantly different from control group (p<0.05), ^{**}: p<0.001.

Table 5. Effect of SFE on the contractile force of isolated rat aorta pretreated with ODQ

Samples	Dose	Aorta Contraction (%)	
		Control	ODQ
Phenylephrine	0.1 μM	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0
SFE	10 μg/ml	97.5 ± 5.4	102.3 ± 4.2
"	30 μg/ml	83.5 ± 4.7	109.2 ± 4.8 [*]
"	100 μg/ml	42.8 ± 5.9	106.5 ± 5.5 ^{**}
"	300 μg/ml	31.7 ± 5.8	84.5 ± 5.8 ^{**}

Each bar represents the mean ± SE of 6 experiments. ^{*}: Significantly different from control group (p<0.05), ^{**}: p<0.001.

4. Indomethacin 전처리 후 phenylephrine에 의한 혈관수축에 미치는 SFE의 효과

SFE의 혈관이완작용이 cyclooxygenase와 관련있는지를 확인하기 위하여 cyclooxygenase inhibitor인 indomethacin 10 μM을 전처리하고 SFE의 농도가 10, 30, 100 및 300 μg/ml가 되도록 하였다. 그 결과 phenylephrine만을 처리한 군은 99.7 ± 6.2, 85.7 ± 5.2, 31.8 ± 6.4 및 23.7 ± 6.3%의 수축력을 나타냈으나, indomethacin 10 μM을 전처리한 군은 101.2 ± 4.5, 103.8 ± 4.2, 100.7 ± 5.8 및 81.5 ± 6.6%로 SFE 30 μg/ml 이상의 농도에서 혈관수축력이 유의성 있게 억제되었다 (Table 6).

Table 6. Effect of SFE on the contractile force of isolated rat aorta pretreated with indomethacin

Samples	Dose	Aorta Contraction (%)	
		Control	Indomethacin
Phenylephrine	0.1 μM	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0
SFE	10 μg/ml	99.7 ± 6.2	101.2 ± 4.5
"	30 μg/ml	85.7 ± 5.2	103.8 ± 4.2 [*]
"	100 μg/ml	31.8 ± 6.4	100.7 ± 5.8 ^{**}
"	300 μg/ml	23.7 ± 6.3	81.5 ± 6.6 ^{**}

Each bar represents the mean ± SE of 6 experiments. ^{*}: Significantly different from control group (p<0.05), ^{**}: p<0.001.

5. Propranolol로 유발한 혈관수축에 미치는 SFE의 효과

SFE의 이완작용이 교감신경계 β 수용체에 대한 작용인지를 확인하기 위하여 교감신경계 β 수용체 차단제인 propranolol 1 μM을 전처리하고 SFE의 농도가 10, 30, 100 및 300 μg/ml가 되도록 하였다. 그 결과 처리전은 95.6 ± 6.5, 84.2 ± 4.8, 43.5 ± 5.7 및 31.4 ± 5.3%의 수축력을 나타냈으나, propranolol 1 μM을 전처리한 군은 94.8 ± 5.3, 82.8 ± 5.2, 46.8 ± 6.9 및 35.5 ± 6.2%로 SFE 농도의 증가에 따라 별 차이가 없었다 (Table 7).

Table 7. Effect of SFE on the contractile force of isolated rat aorta pretreated with propranolol

Samples	Dose	Aorta Contraction (%)	
		Control	Propranolol
Phenylephrine	0.1 μM	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0
SFE	10 μg/ml	95.6 ± 6.5	94.8 ± 5.3
"	30 μg/ml	84.2 ± 4.8	82.8 ± 5.2
"	100 μg/ml	43.5 ± 5.7	46.8 ± 6.9
"	300 μg/ml	31.4 ± 5.3	35.5 ± 6.2

Each bar represents the mean ± SE of 6 experiments.

고찰

加味清鼻飲은 辛夷花, 蒼耳子, 黃芩, 薄荷에 桑葉, 蔓荊子, 魚腥草로 구성된 처방으로 魚腥草는 清熱解毒藥에 속하는 약물로서, 清熱解毒과 消腫排膿시키는 약효가 있어 모든 熱盛腫癰에 사용하며, 桑葉은 發散風熱藥에 속하는 약물로서 發熱咳嗽과 燥熱傷肺로 인한 乾咳無痰, 肝火가 上炎하여 나타나는 目赤腫痛 등 증에 사용한다. 蔓荊子는 發散風熱藥에 속하는 약물로서 外感風熱로 인한 頭痛, 頭暈, 目赤腫痛 및 頭痛筋痛 등 증을 치료하며, 辛夷花는 發散風寒藥에 속하는 약물로서 風寒을 散하여 鼻淵을 치료한다. 蒼耳子는 發散風寒藥에 속하는 약물로서 風濕邪를 善祛하여 風濕이 위로 鬱退하여 된 頭痛鼻淵과, 筋骨에 侵襲하여 된 風濕痺痛 및 皮膚에 淫襲하여 된 瘡疹癩癬 등 증에 응용하며, 黃芩은 清熱燥濕藥에 속하는 약물로서 清熱燥濕하는 藥物로서 濕熱諸證에 사용한다. 薄荷는 發散風熱藥에 속하는 약물로서 頭目을 清하고 咽喉를 利하며 또한 肺氣를 疏通케하고 穢惡한 氣를 막아주는 것으로 알려져 있다¹⁾.

전보³⁾에서 본 연구자들은 加味清鼻飲이 즉시형 및 지연형 알러지에 효능이 있음을 이미 보고한 바 있으나, 항알러지작용은 혈관의 영향에 의해서도 나타날 수 있기 때문에, 본 실험에서는 임상에서 알러지성 비염에 사용하고 있는 加味清鼻飲의 혈관에 대한 작용을 관찰하고자 실험하였다. 일반적으로 알레르기 치료 약물들은 비강의 혈관을 수축시켜 약효를 나타내는 경우가 많다. 이를 확인하기 위하여 혈관에 대한 SFE의 작용을 측정하였다. 백서의 적출동맥을 organ bath 내에 현수시키고 phenylephrine을 전처리하여 혈관을 수축시킨 후 SFE를 농도별로 처리한 결과 SFE의 농도 증가에 따라 혈관 수축이 억제되었다. 이는 SFE가 혈관이완작용이 있음을 의미하는 결과이다. SFE의 혈관이완작용 기전을 규명하고자 혈관이완에 중요한 역할을 하는 혈관내피세포를 제거한 다음 phenylephrine을 전처리하고 SFE를 농도별로 처리한 결과 별다른 변화가 없었다. 이 결과는 SFE의 혈관이완작용에 혈관내피세포에서 분비되는 물질들이 관여되어 있음을 강력히 시사하는 것이다. 혈관이완작용에 관여하는 인자로는 혈류 변화와 혈관내피세포에서 유리되는 prostaglandin, endothelium-derived relaxing factor (EDRF) 및 교감신경계 β수용체 등이 있고, 현재까지 알려진 EDRF는 nitric oxide (NO) 등이 있다. Rat aorta에서 endothelium dependent한 이완작용은 nitric oxide (NO)의 생성과 guanylate cyclase를 활성화에 의해서 이루어진다. Guanylate cyclase는 GTP를 cGMP로 전환시켜 cGMP는 평

혈근 내의 $[Ca^{2+}]_i$ 를 감소시켜 이완작용을 나타낸다. 또한, cGMP는 PKC를 활성화시켜 평활근을 이완시킨다^{5,6)}. 따라서 NO의 생성이 감소하거나 없다면 혈관의 이완작용도 감소하게 된다⁷⁻¹¹⁾. SFE의 이완작용 기전을 규명하기 위해 NO의 작용을 관찰하였다. Nitric oxide synthetase inhibitor인 L-NNA를 전처리한 후 SFE를 처리시 혈관이완작용이 억제되었다¹²⁻¹⁸⁾. 이 결과는 SFE의 혈관이완작용에 NO가 관여하고 있음을 시사하는 것이다. 또한 cAMP inhibitor인 ODQ¹⁹⁾ 및 cyclooxygenase inhibitor인 indomethacin²⁰⁾을 전처리하고 SFE를 처리시 혈관이완작용이 억제되었다. 이 결과는 SFE의 혈관이완작용에 cAMP 및 cyclooxygenase가 관여하고 있음을 시사하는 것이다. SFE의 이완작용 기전이 교감신경계 β 수용체에 대한 작용인지를 확인하기 위하여 adrenergic β -receptor 차단제인 propranolol을 전처리하고 SFE를 처리시 별 변화가 없었다. 이 결과는 SFE의 혈관이완작용이 교감신경계 β 수용체와는 관련이 없음을 의미하는 것이다. 이상의 실험결과 SFE는 다양한 기전을 통해 혈관을 이완시키는 작용이 있으며, 전보³⁾에서 보고한 SFE의 항알러지작용은 혈관수축이 아닌 다른 기전에 의해 나타나고 있음을 시사하는 것이다.

결 론

加味淸鼻飲 초임계유체 추출물 (SFE)의 혈관에 대한 작용을 관찰하기 위해 백서의 적출 동맥에 미치는 영향을 측정할 결과는 다음과 같다. SFE는 혈관이완작용을 나타내었고, L-NNA, ODQ 및 indomethacin 전처리로 이완작용이 차단되었으나, propranolol 전처리에 의해서는 이완작용이 차단되지 않았다. 이상의 실험결과 加味淸鼻飲은 혈관내피세포의 nitric oxide, cAMP 및 cyclooxygenase를 활성화시켜 혈관을 이완시키는 작용이 있는 處方이라 사료된다.

참고문헌

1. 蔡炳允: 東醫眼耳鼻咽喉科學(增補版), 集文堂. pp. 661-668, 1997.
2. Leiner, S.: Dense Gases for Extraction and Refining. (Stahl, E., Quirin, K.W., and Gerald, D., Eds), Springer-Verlag, New York, NY, USA, pp. 101-105, 1986.
3. Kim, K.S., Lee, D.H., Kwon, Y.A., Choi, S.Y. and Eun, J.S.: Effect of Kamichungbium on allergy reaction. Kor. J. Oriental Physiology & Pathology. 18(2), in printed, 2004.
4. Sun, S.G., Oh, K.S., Kim, N.S., So, E.H. and Han, J.H.: Effect of Fructus Rubi on the isolated rat aorta. Kor. J. Oriental Physiology & Pathology. 17(5), 1299-1304, 2003.
5. Ignarro, L.J.: Endothelium-derived nitric oxide: action and properties. FASEB J. 3(1):31-36, 1986.
6. Rang, H.P., Dale, M.M. and Ritter, J.M.: Pharmacology, Churchill Livingstone, pp. 191-193, 1999.

7. Hadake, K., Wakabayashi, I. and Hishda, S.: Endothelium-dependent relaxation resistant to NG-nitro-L-arginine in rat aorta. Eur. J. Pharm. 274, 25-32, 1995.
8. Hardy, P., Abran, D., Hou, X., Lahaie, I., Peri, K.G., Asselin, P., Varma, D.R. and Chemtob, D.R.: A major role for prostacyclin in nitric oxide-induced ocular vasorelaxation in the piglet. Cicr. Res. 83, 721-729, 1998.
9. 김경환 : 이우주의 약리학 강의(제4판), 서울, 의학문화사, pp. 82, 120~124, 146, 355, 397, 404, 432~442, 1998.
10. Tekes, E., Bayar, B., Emre-Aydingoz, S., Tuncer, M. : Mechanism of action of the cisapride-induced vasodilatation in renal vasculature of rat, Indian J. Med. Res., : 119 : 115~120, 2004.
11. Wang, Q., Pelligrino, D.A., Paulson, O.B. and Lassen, N.A. : Comparison of the effects of NG-nitro-L-arginine and indomethacin on the hypercapnic cerebral blood flow increase in rats, Brain Res., 641(2) : 257~264, 1994.
12. Slomiany, B.L., Slomiany, A. : Platelet-activating factor mediates Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide interference with salivary mucin synthesis via phosphatidylinositol 3-kinase-dependent constitutive nitric-oxide synthase activation, J. Physiol Pharmacol., 55(1 Pt 1) : 85~98, 2004.
13. 성호경 : 생리학(제6판), 서울, 의학문화사, p. 110, 1996.
14. Nathan, C. : Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells, FASEB J., 6, 3051~3064, 1992.
15. Garthwaite, J., Charles, S.L. and Chess-Williams, R. : Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the Brain, Nature, 336 : 385~388, 1988.
16. Hibbs, J.B., Taintor, R.R., Vavrin, Z. and Rachlin, E.M. : Nitric oxide ; A cytotoxic and activated macrophage effector molecule, Biochem Biophys Res Commun, 157 : 87~94, 1988.
17. Kubes, P., Kanwar, S., Niu, X. and Gaboury, J.P. : Nitric oxide synthesis inhibition induced leukocyte adhesion via superoxide and master cell, FASEB J., 7 : 1293~1299, 1993.
18. Palmer, P.M.J., Ferrige, A.G. and Moncada, S. : Nitric oxide release accounts for the biology activity of endothelium derived relaxing factor, Nature, 327 : 524~526, 1990.
19. Shibuki, K. and Okada, D. : Endogenous nitric oxide release required for long term synaptic depression in the cerebellum, Nature 349 : 326~328, 1991.
20. Stuehr, D.J. and Nathan, C.F. : Nitric oxide macrophage product responsible for cytostasis and respiratory inhibition in tumor target cells, J. Exp. Med., 169 : 1543~1555, 1989.