

## 알코올이 노르에피네프린에 의한 혈관 수축에 미치는 영향

강명신<sup>1,2</sup> · 전민아<sup>3</sup> · 은서현<sup>3</sup> · 최혜경<sup>1\*</sup> · 박상웅<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>을지대학교 응급구조학과

<sup>2</sup>서울대학교 병원 응급의학과

<sup>3</sup>건국대학교 의과대학 생리학교실

## Effect of alcohol on norepinephrine-induced vasoconstriction

Myeongsin Kang<sup>1,2</sup> · Min-A Jeon<sup>3</sup> · Seo Hyeon Eun<sup>3</sup>

Hea Kyung Choi<sup>1\*</sup> · Sang Woong Park<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Emergency Medical Services, Eulji University

<sup>2</sup>Department of Emergency Medicine, Seoul National University Hospital

<sup>3</sup>Department of Physiology, KU Open Innovation Center, Research Institute of Medical Science, Konkuk University School of Medicine

### =Abstract =

**Purpose:** Norepinephrine (NE) is a neurotransmitter of the sympathetic nervous system. It is used for treating hypotension on distributive shock, central nervous system injury, or sepsis. There are several reports that state that alcohol suppresses vasoconstriction by NE. Thus, our hypothesis is that the effect of NE is reduced in alcohol-drinking patients with distributive shock. We investigated whether alcohol suppresses NE-induced contraction and aimed at finding a solution to this problem.

**Methods:** For this study, we used the aorta from male Sprague-Dawley rats (9–11 weeks) and an isometric contraction system.

**Results:** Our results showed that alcohol suppresses NE contraction and does not affect epinephrine induced a contraction. Moreover, in the presence of alcohol, a 7:3 mixture of NE

Received November 8, 2019    Revised December 5, 2019    Accepted December 13, 2019

\*Correspondence to Sang Woong Park and Hea Kyung Choi

Department of Emergency Medical Services, Eulji University 553, Sanseong-daero, Sujeong-gu, Seongnam, Gyeonggi-do, 13135, Republic of Korea

Tel: +82-31-740-7535    Fax: +82-31-740-7357    E-mail: swpark@eulji.ac.kr, emschoi@eulji.ac.kr

†본 논문은 2019년 을지대학교 보건대학원 석사학위논문 일부의 요약을 수정한 논문임.

and epinephrine induced a contractile force similar to that induced by NE under normal conditions.

**Conclusion:** We found that the vasoconstrictive force of NE decreased in the blood vessels in which alcohol was present, which was not because endothelial cells. The reduced contractile force was most similar to that induced by a 7:3 mixture of NE and epinephrine.

**Keywords:** Alcohol, Epinephrine, Norepinephrine, Shock

## I. 서 론

우리나라의 음주율은 전 세계적으로 17위, 아시아에서 1위를 기록하고 있고 성인 남녀의 음주율 및 알코올 의존도가 높은 편에 속한다[1]. 2018년 부산에서 음주 운전사고에 의한 윤창호 일병의 사망으로 전 국민적으로 음주 운전 처벌에 대한 관심이 높아졌으며, 음주운전 처벌 기준과 수위를 강화한 일명 ‘윤창호 법’이 국회에서 통과하였지만 아직까지도 음주운전 사고는 끊이지 않고 있다. 2016년 한 해만 해도 음주운전으로 인한 교통사고는 19,769건이 발생하였고 사망자수 481명, 부상자수 34,423명으로 하루 평균 1.5명의 사망자와 94명의 부상자를 발생시키며 여전히 교통사고로 인한 인명피해가 많이 발생하고 있다[2]. 교통사고 사망의 주요 원인은 외상에 의한 중추신경계 손상 및 대량출혈, 패혈증 등이다[3]. 대량출혈, 패혈증은 분포성 쇼크 발생의 원인이 된다. 본 연구의 결과를 통하여 음주 후 사고로 인하여 분포성 쇼크가 왔을 때 혈압을 올려 쇼크로 사망하는 환자가 줄어드는 효과를 기대한다.

쇼크의 치료방법은 발생 원인에 따른 관류저하를 정상화 시키는 데에 있고 그 중 분포성 쇼크가 발생하게 되면 말초혈관의 저항이 감소하여 저혈압이 유발되기 때문에 심장의 전부하를 증가시키기 보다는 최소한의 관류압을 유지하기 위한  $\alpha$ -아드레날린 수용체 작용이 있는 혈관수축제를 사용하여 혈관을 수축하여 저혈압을 교정해야 한다[4-6]. 분포성 쇼크가 발생한 경우, 혈압을 유지시키기 위해 우선적으로 노르에피네프린 사용을 한

다. Davda[7]나 Venkov[8]의 연구에 따르면 알코올은 내피세포의 일산화질소(NO) 분비를 증가시켜 혈관 수축력을 억제한다고 보고하였다. 음주 후 사고에 의해 분포성 쇼크가 발생한 환자에게 저혈압을 교정하기 위한 혈관수축제인 노르에피네프린을 투여하였을 경우, 체내 알코올로 인하여 혈관 수축력 효과가 떨어졌을 가능성이 높다. 이 때 감소한 혈관 수축력을 보완하고자 적정 용량보다 과도한 노르에피네프린을 투여할 가능성이 높는데, 노르에피네프린을 적정 용량보다 과도하게 투여할 경우 심한 혈관 수축력으로 인한 심근 경색 및 급성 폐부종을 초래할 수 있다[9]. 따라서 본 연구를 통하여 알코올이 노르에피네프린에 의한 혈관 수축력에 미치는 영향을 알아보고 알코올 존재 하에서 노르에피네프린에 의한 혈관 수축력을 향상시킬 수 있는 방안을 고찰하고자 한다.

## II. 연구방법

### 1. 연구설계

본 연구는 동종교배의 Sprague-Dawley(SD) 9-11주령의 수컷 백서를 이용해 등장성 수축실험과 칼슘이미징 실험을 진행하여 알코올이 노르에피네프린에 의한 혈관 수축력에 미치는 영향에 대해 알아보고 알코올로 인하여 감소된 노르에피네프린의 혈관 수축력을 향상시킬 수 있는 방법에 대해 확인하고자 하였다. 본 연구를 위하여 다음과 같이 대조군과 실험군의 백서를 사용하였다. 본 연

구를 위하여 동물 복지를 위하여 최소한의 동물 마리수를 사용하였으며, 노르에피네프린의 경우 4마리 사용으로 실험 결과의 유의성을 확인할 수 있어서 4마리를 사용하였으며, 나머지 그룹은 5마리씩을 사용하여 실험을 진행하였다. 실험에 사용한 군은 아래와 같이 설정하였다. 또한 본 연구에서 사용한 단위는 용량 단위로 nano mole (nM), micro mole (µM), milli mole (mM)이다.

1. 대조군은 알코올을 처치하지 않은 그룹이며, 실험군은 알코올을 처치한 그룹이다. 노르에피네프린은 대조군 5마리, 실험군 4마리를 사용하였다. 에피네프린은 대조군 5마리, 실험군 5마리를 사용하였다.
2. 내피세포 유무에 따른 알코올의 혈관 이완 연구를 위하여 대조군 실험군 각 2마리씩을 사용하였다.
3. 에피네프린과 노르에피네프린의 혼합물은 실험군 총 7마리의 백서를 사용하여 대조군인 노르에피네프린에 의한 혈관 수축력 데이터와 비교를 하였다.

## 2. 연구대상

실험을 위해 9-11주령의 수컷 백서를 사용하였다. 실험에 사용된 백서는 동종교배의 Sprague-Dawley(SD) 백서이며 모든 실험은 동물 보호 및 사용을 위한 National Institutes of Health(NIH) 지침 및 을지대학교 동물 실험 절차에 따라 진행하였다. 백서는 (주)오리엔트 바이오에서 주문하여 을지대학교 성남캠퍼스 동물실험실에서 7일 가량 적응시킨 뒤 실험에 이용하였다. 백서는 CO<sub>2</sub> 가스를 이용하여 마취를 하였으며 마취된 백서의 대동맥을 적출한 후 즉시 생리식염수(physiological salt solution, PSS) 용액으로 옮겨 보존하였다. 혈관 주변의 결합조직과 지방을 제거하여 깨끗하게 박리한 동맥을 3-4mm의 작은 절편으로 잘라내어 PSS 용액에 담아 준비하였다. 내피세포가 없는 혈관은

대동맥 절편 안쪽에 핀셋의 끝을 넣고 10회 정도 조심스럽게 회전시켜 내피를 제거해주었다. 내피세포 제거의 확인은 아세틸콜린(acetylcholine) 10 µM을 투여하였을 때 이완반응이 나타나지 않은 경우만을 실험에 사용하였다.

## 3. 윤리적 고려

본 연구의 실험을 위해 을지대학교 동물실험윤리위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받았다(EUIACUC 18-24).

## 4. 연구도구

### 1) 등장성 수축 실험

실험 및 대조군을 위하여 총 30마리의 백서를 사용하였으며, 대동맥 절편에 자극이 가해지지 않도록 주의하면서 2개의 L-자형 와이어에 연결하였다. 한쪽 와이어는 force transducer(FT03; Grass, West Warwick, RI, USA)에 연결하여 혈관 수축력을 측정하였다. 연결된 혈관은 PSS용액 10ml가 채워진 챔버에 침수하였다. 혈관을 1g의 힘으로 수축시킨 후 60분간 안정화시켰다. 안정화가 완료된 혈관을 PSS 용액에 15분, 70 mM KCl 용액에 10분으로 각 3번씩 처치하여 혈관의 반응을 관찰하였으며 70 mM KCl 용액에서 혈관 수축력이 0.7 이상 나온 결과만을 데이터로 사용하였다. 또한 70 mM KCl을 처치하였을 때 나타난 혈관 수축력은 혈관 수축의 기준 대조군 값으로 사용하였다.

혈관 수축력의 크기는 'g' 단위로, 중력을 기준으로 1g의 추를 이용하여 그 크기를 측정하였다.

## 5. 분석방법

본 연구의 모든 자료는 SPSS version 22.0(IBM, Armo, NY, USA) 통계프로그램을 이용하였으며, 가설의 유의 수준은 .05로 설정하여

유의성을 검증하였다. 결과는 means  $\pm$  standard deviation(SD)을 사용하였다. 본 연구에서 에탄올에 의한 혈관 이완은 각 농도별 수축크기의 비교를 위하여 에피네프린 또는 노르에피네프린 처치 후 농도에 의해 증가된 수축력을 독립표본 t-검정을 시행하였으며(Fig. 1), 에피네프린과 노르에피네프린의 혼합물에 대하여 각 농도별 차이를 확인하기 위하여 일원배치분산분석(One way Anova)을 시행한 다음 사후 분석을 시행하였다(Fig. 2E, Table 1).

### III. 연구결과

#### 1. 노르에피네프린에 의한 혈관 수축력 비교

먼저 본 연구자는 내피세포를 제거하지 않은 상태의 혈관을 이용해 노르에피네프린의 혈관 수축력을 확인하고 대조군 5마리, 실험군 4마리를 사용하였으며, 알코올이 존재하는 상태에서 노르에

피네프린의 혈관 수축력 억제를 확인하였다. 쇼크 환자에게 사용되는 임상적 농도인 10 nM로 처치를 하지만 노르에피네프린의 경우 혈액 내에서 빠르게 제거되며 반감기가 2~2분 30초이다. 따라서 혈중 노르에피네프린의 경우 100배에서 100,000배 이상 투여를 한다. 따라서 우리는 1 mM 농도의 노르에피네프린을 비교하였으며, 실험에서 알코올 0.1%에 의해 노르에피네프린 혈관 수축력이 억제됨을 확인하였다(Fig. 1A). 알코올 처치 전 후에 노르에피네프린의 효과를 확인하기 위하여 1 mM 노르에피네프린 처치 후 증가 값에 대하여 t-test를 진행하였다. 그 결과 1 mM 농도에서는 알코올 처치 후 유의하게 혈관 수축력이 억제되는 것을 확인할 수 있었다(Fig. 1A).

#### 2. 에피네프린에 의한 혈관 수축력 비교

다음으로 에피네프린에 의한 혈관 수축력을 확인하였다. 화살표는 에피네프린을 투여한 시점으로 각 농도에 대하여 5분 간격으로 혈관에 처치하였다. 대조군 5마리, 실험군 5마리를 통하여 데이터를 얻었다. 알코올 처치 전 후에 에피네프린의

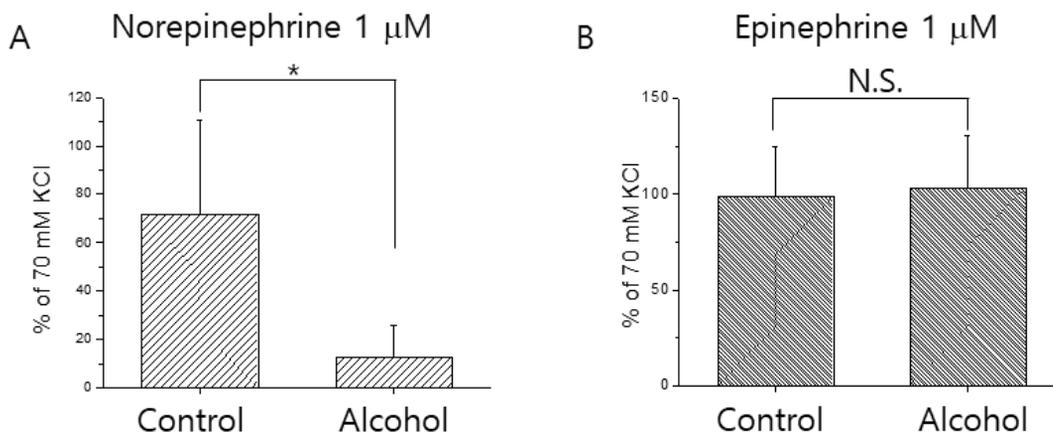


Fig. 1. Comparison vessel contraction of norepinephrine and epinephrine induced vessel contraction on present or absent of 0.1 % alcohol A. Compared of vessel contraction by 1 mM norepinephrine on the presence or absence of alcohol, alcohol suppressed vessel contraction by norepinephrine ( $p < .05$ ). B. Compared of vessel contraction by 1 mM epinephrine on the presence or absence of alcohol, alcohol did not prevent vessel contraction by epinephrine.

효과를 확인하기 위하여 에피네프린 1 mM 처치 후 증가 값에 대하여 t-test를 진행하였다(Fig. 1B). 그 결과 에피네프린은 알코올 유무와 상관없이 혈관 수축력을 유지하고 있었다(Fig. 1B).

### 3. 노르에피네프린과 에피네프린 혼합물 비교

본 연구자는 알코올에 의해 억제된 노르에피네프린 효과를 증가시키기 위해 노르에피네프린과 에피네프린을 각각의 비율로 혼합한 혼합물을 이용하여 (9:1, 8:2, 7:3, 6:4, 5:5) 실험을 진행하

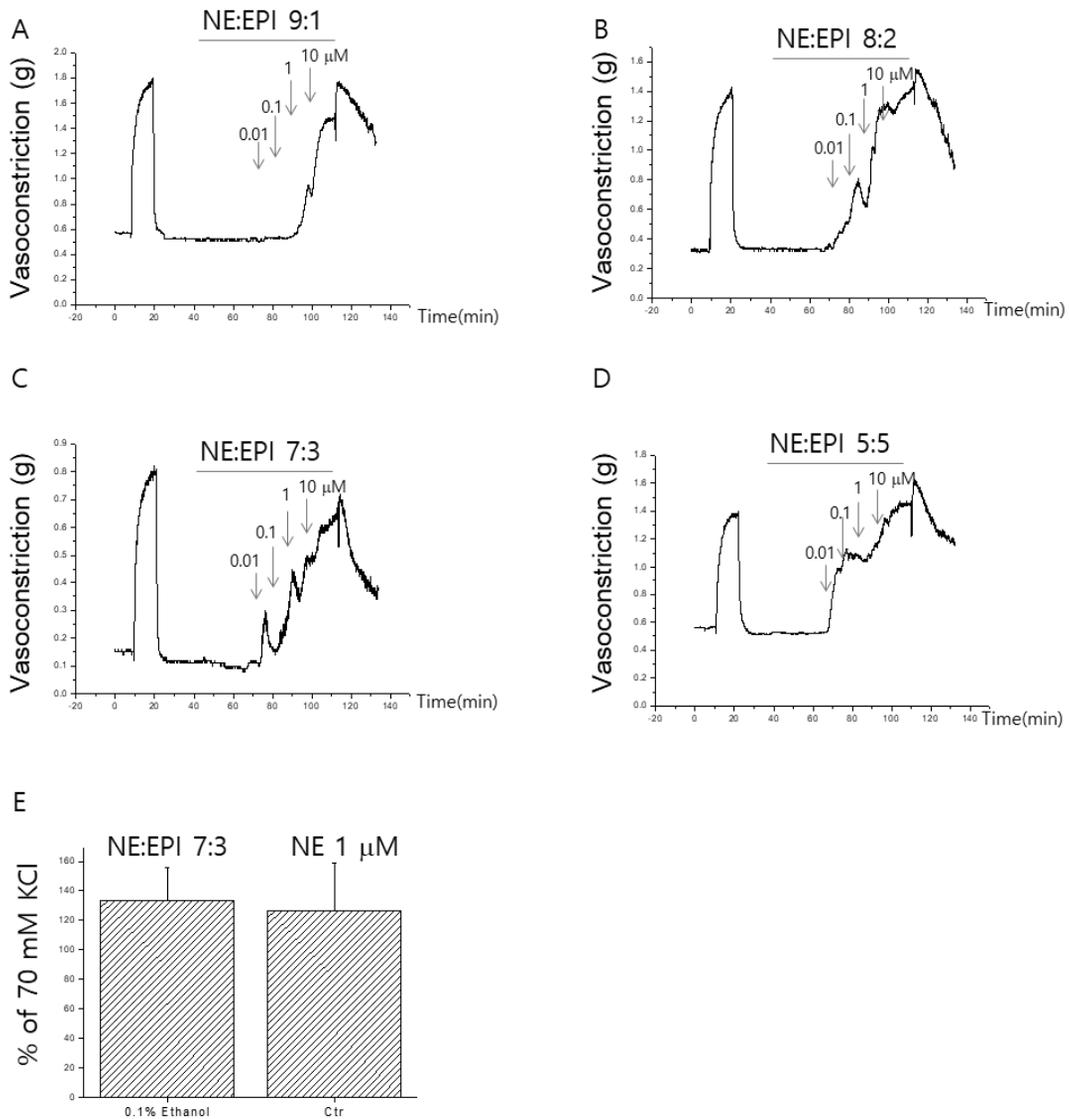


Fig. 2. Effects of alcohol on epinephrine or norepinephrine induced contraction : Absent or present of endothelial cells A-D. on the presence of alcohol, vessel contraction by each concentration (9:1, 8:2, 7:3, 6:4). E. The summarized data in Fig. C, the contractile force is restored at the 7: 3 concentration.

였다. 노르에피네프린과 에피네프린을 섞은 모든 혼합물에서 혈관 수축력이 상승함을 알 수 있었으며(Fig. 2), 특히 노르에피네프린과 에피네프린 7:3 비율의 혼합물이 알코올 존재 하에도 정상적인(비 알코올성 상태 혈관에서 노르에피네프린 단독투여) 혈관수축 반응이 생기는 것을 알 수 있었다(Table 1).

#### IV. 고 찰

본 연구를 통하여 알코올이 노르에피네프린에 의한 혈관 수축력을 억제하며 노르에피네프린과 에피네프린을 7:3로 섞었을 경우 알코올에 의한 혈관 수축 억제를 막는 것을 확인하였다. 이 농도는 알코올이 없는 상태에서 노르에피네프린 단독

Table 1. Analysis of epinephrine and norepinephrine complex on pretreated 0.1% alcohol

Group	Group	Mean difference (I-J)	Standard deviation	p	95% Confidence interval		
					Lower bound	Upper bound	
LSD	Control	9:1	8,19	38,78	.528	-18,8479	35,2311
		8:2	-20,21	6,26	.213	-53,3306	12,9025
		7:3	6,53	21,47	.721	-31,7032	44,7761
		5:5	-31,07	2,12	.064	-64,1875	2,0455
9:1	Control	8:2	-8,19	46,06	.528	-35,2311	18,8479
		7:3	-28,40	6,26	.087	-61,5222	4,7109
		5:5	-1,65	21,47	.928	-39,8948	36,5845
		Control	-39,26	2,12	.023	-72,3791	-6,1461
8:2	Control	9:1	20,21	46,06	.213	-12,9025	53,3306
		7:3	28,40	38,78	.087	-4,7109	61,5222
		5:5	26,75	21,47	.202	-16,0027	69,5038
		Control	-10,85	2,12	.554	-49,0966	27,3827
7:3	Control	9:1	-6,536	46,06	.721	-44,7761	31,7032
		8:2	1,65	38,78	.928	-36,5845	39,8948
		5:5	-26,75	6,26	.202	-69,5038	16,0027
		Control	-37,60	2,12	.08	-80,3607	5,1458
5:5	Control	9:1	31,07	46,06	.064	-2,0455	64,1875
		8:2	39,26	38,78	.023	6,1461	72,3791
		7:3	10,85	6,26	.554	-27,3827	49,0966
		Control	37,60	21,47	.08	-5,1458	80,3607

Control means treatment of 1 mM norepinephrine, 9:1 means treatment of 0,9 mM norepinephrine and 0,1 mM epinephrine, 8:2 means treatment of 0,8 mM norepinephrine and 0,2 mM epinephrine, Control means treatment of 1 mM norepinephrine, 7:3 means treatment of 0,7 mM norepinephrine and 0,3 mM epinephrine, 5:5 means treatment of 0,5 mM norepinephrine and 0,5 mM epinephrine.

투여로 생기는 혈관 수축력과 가장 유사한 정도의 혈관 수축력이다. 우리는 <Fig. 1>에서 노르에피네프린 1 nM~10 mM 까지 수축력의 크기를 확인하였으며, 1 mM 농도에서 최고 수축을 하였다. 본 연구에서 노르에피네프린의 반감기가 존재하므로 고농도인 1 mM의 농도를 비교하였다. 알코올 유무에 따른 약물의 혈관 수축력 관찰을 위한 알코올 기준 농도는 음주운전 교통사고가 가장 많이 나는 0.1%의 농도를 기준으로 연구를 진행하였다[1].

에피네프린을 농도 의존적으로 처치 한 혈관에서는 알코올 존재 하에서 혈관 수축력 감소가 관찰되지 않았기에 대동맥에서 알코올에 의한 혈관 수축력 억제에는 노르에피네프린과 에피네프린이 각각 다른 기전일 것으로 보인다. 에피네프린의 경우 베타 수용체의 결합력이 노르에피네프린보다 높으며, 노르에피네프린은 말초 혈관 저항을 높이기 위하여 사용하며, 에피네프린은 혈관 저항보다는 심근 수축력을 높이기 위하여 사용한다. 하지만 우리의 연구에서 에피네프린에 의한 수축력 회복은 에피네프린의 다른 효과가 있는 것으로 판단되며 향후 이 기전에 대한 연구가 필요하다고 보인다. <Fig. 1B>에서 보면 에피네프린에 의한 혈관 수축은 알코올이 존재하는 혈관이나 존재 안하는 혈관 모두에서 동일한 혈관 수축력이 보였다. 따라서 에피네프린에 의한 혈관 수축은 알코올 비의존적임을 알 수 있었다. 본 연구는 알코올이 존재할 때 노르에피네프린과 에피네프린이 어떤 기전으로 인하여 혈관 수축력이 억제되는지, 저용량의 에피네프린이 어떻게 알코올에 의해 혈관 수축력이 감소한 노르에피네프린의 효과를 향상시키는 지 밝히지 못하였다. 이러한 기전을 명확하게 확인하기 위해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

Davda[7]나 Venkov[8]의 연구에 의하면 알코올이 내피세포에서 일산화질소(NO) 분비를 유도하여 혈관 수축을 억제한다고 보고하였지만 본 연구에서는 내피 세포가 존재한 혈관과 내피세포를 제거한 혈관에서 알코올에 의해 유사하게 혈관 수축이 억제가 되었다. 본 연구가 SD 백서의 대동맥을 이용하여 실험을 진행하였기에 선행 연구와 조직 또는 동물의 종이 달라서 발생한 결과라 사료된다. 실제 대동맥은 말초 혈관과 달리 내피의 존재가 감소하는 혈관이다[10]. 에피네프린에 의한 혈관 수축력에 대하여 논란이 많다. 에피네프린과 노르에피네프린의 차이에 대하여 보면 노르에피네프린은 주로 알파 수용체에 작용하며, 베타 수용체에도 작용한다. 하지만 에피네프린은 비 특이적으로 알파, 베타, 베타 2 및 베타 3에 작용을 한다. 혈관 수축은 알파 수용체 의해 작용하고 베타 수용체는 혈관을 이완시킨다[11]. 하지만 본 연구에서 보면 알코올 처치한 군에서 에피네프린의 수축이 유지되었으며, 이것을 통해 알코올에 의한 에피네프린과 노르에피네프린의 수축력 차이는 수용체 특이적 결합 차에 의한 반응은 아니다. 에피네프린에 의한 Kou와 Michel의 연구[12]의 연구에서는 에피네프린이 내피세포의 eNOS를 인산화 또는 인산화를 억제시킬 수 있다고 보고하였다. Ser<sup>1179</sup>를 인산화시키며, Ser<sup>119</sup> 잔기 억제를 통하여 인산화를 억제시킨다고 보고하였다. 또한 알코올에 의한 혈관이완에 대하여 혈관 운동 신경(vasomotor)이 원인이 될 수 있다고 보고하였다[13]. 본 연구에서는 에피네프린에 의한 혈관 수축 기전에 대하여 밝히지 않았지만 여러 가지 후보를 제시해 본다. 먼저 앞서 제시한 Ser 잔기의 억제를 통한 NO분비 억제, 에피네프린에 의한 수용체에 대한 결합 특이적, 알코올에 의한 수용체 억제 마지막으로 혈관 운동신경의 조절이 그 원인이 될 것으로 보인다.

알코올에 의한 노르에피네프린의 혈관 수축 억제 효과를 회복시키기 위하여 에피네프린과 노르에피네프린의 농도를 혼합하여 넣어 주었다. 9:1, 8:2, 7:3 모두에서 정상 혈관과 비교하였을 때 회

복된 것을 알 수 있다. 하지만 7:3의 경우 정상 혈관과 가장 유사한 수축력을 보이는 것을 확인하였다. 본 연구를 위하여 혼합물에 의한 다른 독성 효과가 있는지 봐야 할 것으로 보인다. 본 연구에서는 알코올에 의해 감소한 노르에피네프린의 혈관 수축력을 증가시키기 위해 노르에피네프린과 에피네프린을 혼합하여 실험을 진행하였다. 이것은 알코올이 에피네프린에 의한 혈관 수축력을 억제하지 못하였기 때문이다. 알코올 섭취 후 에피네프린의 단독 투여는 교감신경 활성을 유도하여 부정맥을 유도할 수 있지만[14,15] 본 연구자가 처치한 농도의 에피네프린 용량은 300 nM에서는 혈관의 수축에 관여하지 않았지만 향후 연구를 통하여 300 nM 에피네프린에 의한 부작용 또는 심장에 대한 영향이 있는지 확인할 필요가 있다.

## V. 결 론

본 연구는 SD 백서의 대동맥을 이용하여 알코올이 노르에피네프린에 의한 혈관 수축에 미치는 영향에 대해 알아보고 알코올로 인하여 감소된 노르에피네프린의 혈관 수축을 향상시키는 방법을 확인하였다. 알코올 0.1% 존재 하에 노르에피네프린에 의한 혈관 수축이 억제됨을 확인하였다( $p < .05$ ). 또한 알코올은 에피네프린에서는 혈관 수축을 억제하지 않았다. 알코올에 의해 억제된 혈관 수축력을 높이기 위하여 노르에피네프린과 에피네프린을 7:3의 비율로 혼합하여 처치하였을 때, 알코올에 의해 억제되었던 혈관 수축이 회복되는 것을 알 수 있었다. <Fig. 2E>에서 보면 알코올을 없을 때 노르에피네프린의 수축력과 알코올이 있는 경우 7:3의 비율이 비슷한 수축력이 생기는 것을 알 수 있다. 본 연구에서는 알코올에 의해 억제된 수축력을 회복시킬 수 있는 농도에 대해서 찾고자 노력하였다. 교통사고는 언제 발생할지 모

르며 혈중 알코올 농도가 다를 것이다. 다음 실험에서는 알코올 농도별 혈관 이완 반응을 알아보고 혈관의 수축력 회복 농도(ED 50)에 대하여 다루고자 한다.

분포성 쇼크는 음주 운전을 통하여 생기는 것은 아니다. 음주 후 사고를 났을 경우 생길 수 있으며, 본 연구에서 제시하고자 하는 것은 음주 후 발생한 분포성 쇼크의 응급 처치이다. 본 연구에서 알코올에 의해 혈관 수축력에 차이가 있음을 임상적 농도를 기준으로 증명하였고, 향후 음주 후 분포성 쇼크가 발생한 환자에게 제공되는 약물 처치에서 중요한 정보를 제공할 것이다.

## ORCID ID

Myeongsin Kang

0000-0002-1675-8348

Min-A Jeon

0000-0002-1308-7710

Seo Hyeon Eun

0000-0001-7524-7188

Hea Kyung Choi

0000-0003-0148-6113

Sang Woong Park

0000-0002-1284-4572

## References

1. Ahn SM. South Korea leads Asia in alcohol consumption. The Korea Herald. May 2014.
2. Park JY. Road Traffic Authority Aug 2018.

3. Kim GT, Hong SY. Epidemiology of traumatic accident deaths. *J Korean Soc Emerg Med* 2002;12(1):39-48.
4. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *The New England J of Medicine* 2013;369:1726-34. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208943>
5. Angus DC, Van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *The New England J of Medicine* 2013;369:840-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208623>
6. De Backer D, Biston P, Devrient J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *The New England J of Medicine* 2010;362:779-89. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907118>
7. Davda RK, Chandler LJ, Crews FT, Guzman NJ. Ethanol enhances the endothelial nitric oxide synthase response to agonists. *Hypertension* 1993;21(6):939-43. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.21.6.939>
8. Venkov CD, Myers PR, Tanner MA, Su M, Vaughan DE. Ethanol increases endothelial nitric oxide synthase expression. *Thromb Haemost* 1999;81(4):638-42. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1614538>
9. Girard C, Payen C, Tchenio X, Holzapfel L, Descotes J. Severe reaction to inadvertent intravenous administration of a large dose of norepinephrine. *Am J Emerg Med* 2010;28(1):113e5-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2009.02.029>
10. Matoba T, Shimokawa H, Nakashima M, Hirakawa Y, Mukai Y, Hirano K et al. Hydrogen peroxide is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in mice. *J Clin Invest* 2000;106(12):1521-30. <https://doi.org/10.1172/JCI10506>
11. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. *Rang and Dale's Pharmacology* (8th ed.). United Kingdom: Elsevier. 2016. 179.
12. Kou R, Michel T. Epinephrine regulation of the endothelial nitric oxide synthase. Roles of RAC1 and  $\beta$ 3-adrenergic receptors in endothelial NO signaling. *Journal of Biological Chemistry* 2007;282: 32719-29. <https://doi.org/10.1074/jbc.M706815200>
13. Malpas SC, Robinson BJ, Maling TJ. Mechanism of ethanol-induced vasodilation. *J of Applied Physiology* 1990;68(2):731-4. <https://doi.org/10.1152/jappl.1990.68.2.731>
14. Perkin GD, Ji C, Deakin CD, Quinn T, Nolan JP. A randomized trial of epinephrine in out-of-hospital cardiac arrest. *The New England J of Medicine* 2018;379:711-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806842>
15. Dguzeh U, Haddad NC, Smith KT, Johnson JO, Doye AA, Gwathmey JK et al. Alcoholism: A multi-systemic cellular insult to organs. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15(6):1083. <https://doi.org/10.3390/ijerph15061083>