

Monocrotaline 에 의해 유발된 폐고혈압 흰쥐에 있어 Enalapril 및 *Ginkgo biloba* Extract(EGb 761)의 병용 투여시 억제효과

이영미* · 안형수 · 임세진 · 안령미*

동덕여자대학교 약학대학, *동덕여자대학교 자연과학대학
(Received April 1, 1999)

Inhibitory Effect of Enalapril in Combination with *Ginkgo biloba* Extract (EGb 761) on the Monocrotaline-induced Pulmonary Hypertension Rats

Young-Mi Lee* Hyung-Soo Ann Sejin Lim and Ryoung-Me Ahn*

College of Pharmacy, Dongduk Women's University, Seoul 136-714, Korea

*College of Natural Science, Dongduk Women's University, Seoul 136-714, Korea

Abstract — Effects of *Ginkgo biloba* extract(EGb 761) on the anti-pulmonary hypertensive action of enalapril were evaluated in rats. Pulmonary hypertension was induced by monocrotaline treatment (60 mg/kg, i.p.) in normotensive rats. In the systolic pulmonary artery pressure, the control group was 33 ± 2 mmHg, comparing to the normal group of 19 ± 1 mmHg. That of enalapril group(20 mg/kg/day, p.o.) was 26 ± 2 mmHg, and that of combined group of enalapril and *Ginkgo biloba* extract (EGb 761; 60 mg/kg/day, p.o.) was 20 ± 2 mmHg. In the isolated lung preparation, acetylcholine, which was endothelium dependent vasodilator, induced the decrease of pulmonary artery perfusion pressure(-2.0 ± 0.7 mmHg) in normal group, but the increase of that of 3.4 ± 0.6 and 3.0 ± 0.9 mmHg in control and enalapril group, respectively. And that of the combined group was -0.5 ± 0.2 mmHg. In the isolated pulmonary artery, acetylcholine(10^{-5} M) induced the relaxation of $65 \pm 6\%$ in normal group, but 15 and 8% in control and enalapril group, respectively. And that of the combined group was resulted $55 \pm 2\%$. These results suggested that co-administration of *Ginkgo biloba* extract(EGb 761) potentiated the anti-pulmonary hypertensive effects of enalapril through the increase of pulmonary vasodilation due to the protection of endothelial cell by antioxidant action of *Ginkgo biloba* extract (EGb 761).

Keywords □ Pulmonary hypertension, monocrotaline, *Ginkgo biloba* extract(EGb 761), enalapril, systolic pulmonary artery pressure, pulmonary artery perfusion pressure.

폐고혈압 (pulmonary hypertension)시 폐동맥 내피 세포의 손상 및 평활근 비후를 초래하며 혈관수축물질의 유리화 혈소판 응집 등의 기전에 의해 폐동맥압이 증가한다. 그 결과 우심실의 작업량이 증대하여 우심실 비대와 심부전으로 사망하게 된다. 폐고혈압의 밝혀진 원인으로는 저산소증, 폐실질조직 질환, 선천적 요인에 기인된 심장질환 및 혈관질환을 들 수 있으며, 그외에도 fenfluramine과 같은 식욕억제제나 기타 독

성물질 등 외인성 물질에 의해서도 유발된다.¹⁻⁶⁾ Monocrotaline은 폐고혈압 유발물질로 알려졌으며, Lalich와 Merkow 등은 crotalaria spectabilis를 섭취한 흰쥐에서 동맥염과 혈관 중막의 두께가 증가되고, 우심실 비대가 유발됨을 보고하였다.^{7,8)} 폐고혈압의 특징적인 현상인 우심실 비대와 폐동맥 중막 비후가 monocrotaline을 정맥내 투여나 복강내 투여로 유발된다. 일반적으로 monocrotaline의 독성은 간과 폐에서 관찰된다. 폐에서는 혈관부분이 우세하며, 내피세포의 손상과 동맥 중막의 병변, 다수의 혈소판을 포함하는 혈전이 혈관 안에 축적된다.^{9,10)} 아직까지 폐고혈압에

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-940-4524 (팩스) 02-940-4195

대한 선택적인 치료약물은 없으며, 다만 혈관확장제로서 prostacyclin, NO, Ca²⁺ 길항제, ACE 억제제 등이 산소흡입과 함께 임상적으로 사용되고 있다. ACE 억제제들은 혈관수축을 억제하고 체액을 저하시켜 고혈압 치료제로 사용될 뿐만 아니라, angiotensin II에 의해 폐동맥이 수축되었다는 가설 하에 폐고혈압의 치료에도 사용되고 있다.¹¹⁻¹⁵⁾ 그러나 이러한 약물들을 장기간 사용시 과도한 전신혈압 저하의 부작용을 초래할 수 있다. 심혈관계질환 및 천식 치료에 사용되고 있는 *Ginkgo biloba extract*의 약리학적 주성분은 ginkgolides와 flavonoids 이다.^{16,17)} Ginkgolides는 PAF 길항작용으로 혈소판 응집을 억제하므로써 항혈전의 약리효과가 입증되고 있다.¹⁸⁾ Flavonoids는 free radical scavenger 작용을 지녀 중추의 혈관보호작용이 있음이 보고되었다.¹⁹⁾ 이에 본 실험에서는 ACE 억제작용으로 혈압의 하강을 가져오는 enalapril과 항혈전 및 free radical scavenger 작용으로 내피세포 보호작용을 가진 *Ginkgo biloba extract*를 병용투여하여 폐동맥의 변화에 의해 선택적으로 초래되는 폐고혈압에 대한 억제효과를 검색하고자 하였다.

실험방법

실험동물 - 실험동물로는 체중 200-300 g의 숫컷 Sprague-Dawley계 흰쥐를 사용하였으며, 사료와 식수는 자유롭게 섭취하도록 하였다. 실험군은 5군으로 나누었다. 즉, 정상흰쥐군(normal), monocrotaline(60 mg/kg, i.p.)을 1회 주사후 3주일이 지나 폐고혈압을 유발시킨 대조군(control), 그리고 약물투여군은 monocrotaline으로 폐고혈압을 유발시키고, 동시에 enalapril 단독투여군(20 mg/kg/day, p.o.), *Ginkgo biloba extract*(EGb 761) 단독투여군(60 mg/kg/day, p.o.), enalapril과 *Ginkgo biloba extract*(EGb 761)를 각각의 용량으로 투여한 병용투여군으로 나누어 3주간 약물을 매일 경구투여하였다. *Ginkgo biloba extract*(EGb 761)의 흰쥐에서의 경구투여 용량은 항산화효과를 측정된 기 문헌에 사용 보고된 용량으로서, 사람에게 있어서의 치료용량으로 환산하면 240 mg/kg/day에 해당되는 용량이다.²⁰⁾

폐동맥압 및 전신혈압 측정 - Urethane(900 mg/kg, i.p.) 및 ketamine(5 mg/kg, s.c.)으로 각군의 흰쥐를 충분히 마취시킨 후, 기관과 우측 경동맥을 분리하여

노출시킨 다음, 기관에는 Y connector를 삽입하고, ventilator에 연결하여 인공호흡을 시켰다(tidal volume; 1 ml/100 g body weight, 60회/min). 피부를 검상돌기 위에서 경부까지 중앙선을 따라 절개하고, 좌측 흉복부도 횡으로 절개하였다. 가시부의 세번째 늑골을 중심으로 중앙선의 동맥을 피하여 폐에 손상을 주지 않게 주의하여 가로 5 mm, 세로 10 mm 정도 절개하였다. 우심실 상부의 돌출부위를 통해 생리식염수를 채운 polyethylene cannula(PE 10)를 pulmonary trunk내 3 mm까지 삽입한 뒤 pressure transducer에 연결하여 physiograph 상에 수축기 폐동맥압을 측정하였다. 흰쥐의 기관에는 Y connector를 삽입하고, ventilator에 연결하여 인공호흡을 시키고 총경동맥 중 우측 경동맥을 신경과 분리하여 노출시킨 뒤 상부를 실로 결찰하여 뇌로 가는 혈류를 차단하였다. 100 U/ml heparin-생리식염수 용액을 채운 polyethylene cannula(PE 50)가 빠지지 않도록 삽입하고 결찰한 후, strain gage transducer가 연결된 polygraph상에 수축기 및 확장기 혈압을 구하였다. 이로부터 평균혈압 [확장기 혈압+(수축기 혈압-확장기 혈압)/3]과 심박수를 구하였다.

적출 폐의 관류압 및 기도저항 변화 측정 - 관류액은 pH 7.4 Krebs-Ringer bicarbonate buffer(NaCl: 119 mM, NaHCO₃: 25 mM, KCl: 4.7 mM, KH₂PO₄: 1.2 mM, MgSO₄ · 7H₂O: 1.2 mM, CaCl₂ · 2H₂O: 1.3 mM, Glucose: 5 mM)에 3% albumin을 첨가하였다. 37°C를 유지하여 사용하였으며, 5% CO₂와 20% O₂, 75% N₂의 혼합 gas를 공급하였다. 폐 관류장치에 Krebs-Ringer bicarbonate buffer를 관류시키고, 약물투여 흰쥐의 체중에 따라 관류속도를 4 ml/100 g body weight로 조절하였다. Pentobarbital. Na(100 mg/kg, i.p.)으로 마취시킨 각 군의 흰쥐 기관에 cannula를 삽입하여 인공호흡 시켰다. 이때 tidal volume은 3 ml/60 min으로 조정한다. 복부절개 후, 하대동맥을 절개하여 사혈시키고 흉곽을 개폐하여 폐동맥에 봉합을 준비한 후 좌심방을 절개하고 우심방을 통해 폐동맥간 내로 cannula를 삽입하였다. 먼저 saline(2 ml/min)을 관류시켜 폐를 세척하고 폐를 적출한 뒤 폐관류 장치내에 현수하여 Krebs-Ringer bicarbonate buffer를 관류시켰다. Acetylcholine 10⁻² M, isoproterenol 10⁻² M 용액 각각 0.1 ml씩을 관류액 중에 주입하고, 처치시의 기도저항과 폐동맥 관류압 변

화를 각각 측정하였다.

적출 폐동맥의 이완반응 측정 - Ether로 흡입 마취시킨 흰쥐의 복부를 절개하고, 복부대정맥을 잘라 사혈시켰다. 신속히 폐동맥을 적출하여 ring form으로 절단하고, 분절의 필요없는 조직들을 제거하고, 95% O₂-5% CO₂로 포화시킨 37°C의 pH 7.4, Krebs-Henseleit 생리용액(NaCl 118 mM, NaHCO₃ 27.2 mM, KCl 4.8 mM, KH₂PO₄ 1.0 mM, MgSO₄ · 7H₂O 1.2 mM, CaCl₂ · 2H₂O 1.75 mM, Dextrose 11.1 mM, EDTA · 2Na · 2H₂O 0.03 mM)으로 채워진 20 ml 용적의 organ bath 내에 현수하였다. 현수된 혈관의 다른쪽은 force transducer에 연결하여 혈관 수축 및 이완반응을 physiograph상에 기록하였다. 2 g의 resting tension을 주면서 약 60분간 안정화시킨 후, 약물을 bath 내에 투여하여 수축 및 이완반응을 측정하였다. 약물로는 norepinephrine 10⁻⁷M을 가하여 약 1 g 정도 미리 수축시킨 후, 이완반응 물질로 내피세포의존성 이완물질인 acetylcholine 10⁻⁹, 10⁻⁸, 10⁻⁷, 10⁻⁶, 10⁻⁵M, 또는 내피세포 비의존성 이완물질인 isoproterenol 10⁻⁸, 10⁻⁷, 10⁻⁶, 10⁻⁵M을 누적적으로 가하여 각 군의 혈관 이완반응을 비교 측정하였다.

통계처리 - 결과는 mean±S.E.로 나타내었고, 통계적 유의성은 unpaired Student's t test로 검정하였다.

결과 및 고찰

폐동맥압 변화 - 각 약물투여군의 폐동맥압 측정 결과는 Fig. 1과 같다. 정상흰쥐의 경우 폐동맥 수축기압이 19±1 mmHg를 나타냈으나, monocrotaline(60 mg/kg, i.p.) 투여 3주 후 대조군의 폐동맥압은 33±2 mmHg로 유의성 있게(p<0.01) 증가되어 폐고혈압을 초래하였다. 이는 Herschel 등의 monocrotaline 투여시 폐동맥 내피세포의 손상을 유발하여 폐동맥압을 증가시킨다는 보고와 유사하다.²¹⁾ Enalapril 투여군의 경우 폐동맥압이 26±2 mmHg로 유의성 있게(p<0.05) 강하되었으며, *Ginkgo biloba* extract(EGb 761)와 병용투여시에는 20±1 mmHg로 보다 더 유의성 있게(p<0.01) 억제되어 정상군과 유사한 결과를 나타내었다. 반면에 *Ginkgo biloba* extract(EGb 761) 단독투여시에는 대조군에 비해 유의성 있는 차이가 없었다. 이러한 결과는 monocrotaline에 의한 폐고혈압에 있어 enalapril 단독투여시 보다 *Ginkgo biloba* extract

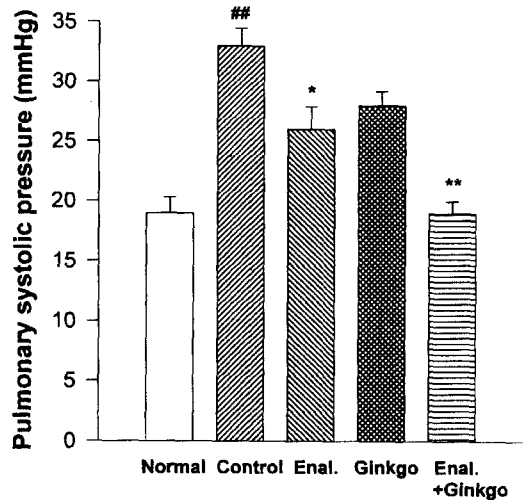


Fig. 1 - Effects of enalapril (20 mg/kg, day, p.o.), *Ginkgo biloba* Ext. (60 mg/kg, day, p.o.) or in its combination treatment for 3 weeks on the pulmonary systolic pressure in monocrotaline-induced pulmonary hypertensive rats. Results are expressed as mean ± S.E. (n=6). ##P<0.01 significantly different from normal. *P<0.05, **P<0.01 significantly different from control.

(EGb 761)를 병용했을 경우, 폐동맥압 강하효과가 더욱 증가됨을 나타낸다. 이는 Hana 등이 *Ginkgo biloba* extract(EGb 761)가 항산화작용에 의해 세포의 지질과산화물을 억제하므로써 meclofenoxate로 유도한 동맥압 저하를 더욱 증가시킨다고 보고한 결과와 일치된다.²²⁾ 또한, *Ginkgo biloba* extract(EGb 761)의 약리학적 주성분인 flavonoids가 내피세포 보호작용을 지닌다고 보고되었다.²³⁾ 따라서 *Ginkgo biloba* extract(EGb 761)가 enalapril의 폐동맥압 강하효과를 증가시킨 것은 *Ginkgo biloba* extract(EGb 761)의 항산화작용에 의해 폐동맥 내피세포 손상이 억제되었음을 제시해준다. 흰쥐를 마취하 직접법으로 평균 혈압과 심박수를 측정 결과는 Fig. 2와 같다. Enalapril 단독 및 enalapril과 *Ginkgo biloba* extract(EGb 761) 병용투여군의 경우 대조군에 비해 평균 혈압에 있어 유의성 있는 차이가 없었다. 이상의 결과는 enalapril이 전신혈압과 폐동맥을 비선택적으로 모두 저하시킨다는 기문헌 보고와 일치하지 않는 결과인데, 이것은 투여용량의 차이에 기인된 것으로 고려된다.^{11,12)} 심박수도 역시 대조군에 비해 약물투여군 모두 유의성 있는 차이가 없었다.

적출 폐관류압 변화 - 폐관류압과 기도저항의 변화

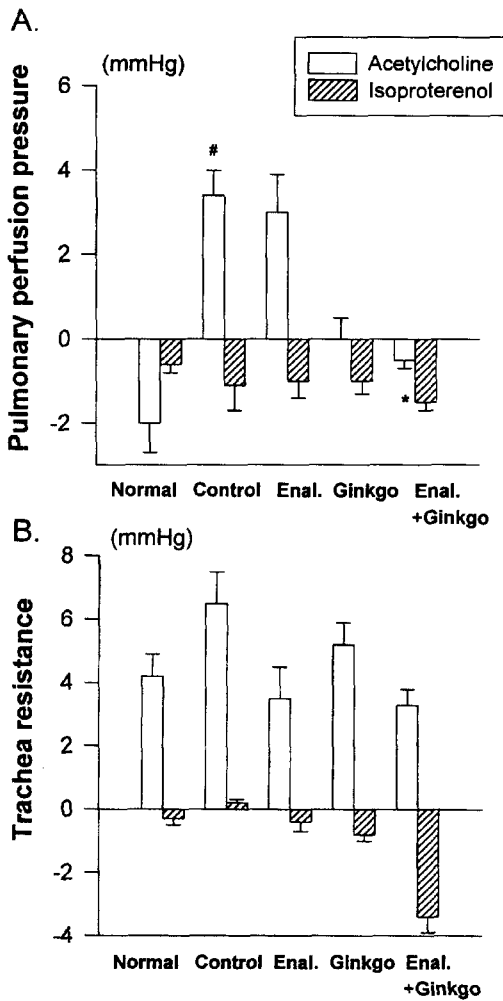


Fig. 2 - Effects of enalapril (20 mg/kg, day, p.o.), *Ginkgo biloba* Ext. (60 mg/kg, day, p.o.) or in its combination treatment for 3 weeks on the systemic blood pressure (S.B.P.) (A) and heart rate (H.R.) (B) in monocrotaline-induced pulmonary hypertensive rats. Results are expressed as mean \pm S.E. (n=6).

는 Fig. 3과 같다. Acetylcholine 처치시 정상군에 있어서는 폐관류압이 -2.0 ± 0.7 mmHg로 저하되었으나, 대조군 및 enalapril 단독투여군의 경우 각각 3.4 ± 0.6 및 3.0 ± 0.9 mmHg로 증가를 초래하였으며, *Ginkgo biloba* extract(EGb 761) 단독처치군의 경우는 0 ± 0.5 mmHg 였었다. Enalapril과 *Ginkgo biloba* extract(EGb 761)병용투여시에는 -0.5 ± 0.2 mmHg로 유의성 있게 ($p < 0.05$) 억제되어 정상군과 유사하게 되었다. 이는 monocrotaline에 의해 폐고혈압이 유발된 대조군의 경우 내피세포 손상의 결과로 내피세포 의존성 이완물

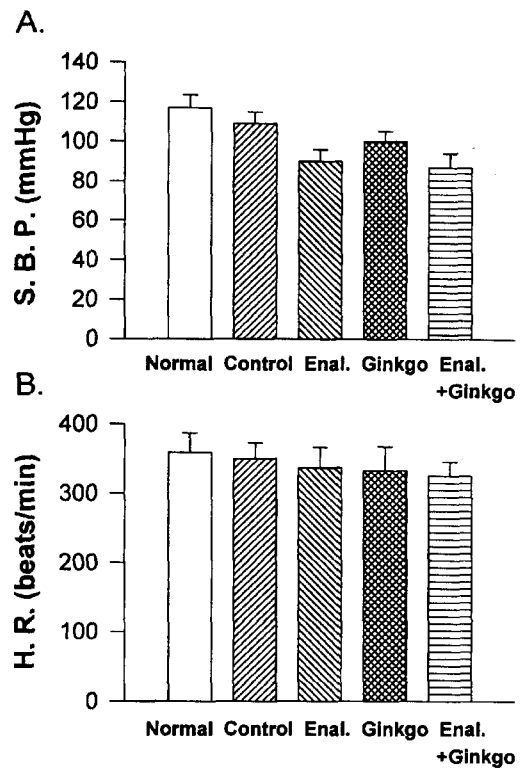


Fig. 3 - Effects of enalapril (20 mg/kg, day, p.o.) and *Ginkgo biloba* Ext. (60 mg/kg, day, p.o.) alone or in combination treatment for 3 weeks on the change of pulmonary perfusion pressure (A) and trachea resistance change (B) in monocrotaline-induced pulmonary hypertensive rats. Results are expressed as mean \pm S.E. (n=6). #P<0.01 significantly different from normal. *P<0.05 significantly different from control.

질인 acetylcholine의 이완반응이 억제되었음을 나타내며,⁶⁾ enalapril과 *Ginkgo biloba* extract(EGb 761)와 병용투여시에는 이러한 내피세포의 손상이 억제되었음을 제시해 준다. 내피세포 비의존성 이완물질인 Isoproterenol에 의한 폐관류압 증가 변화에 있어서는 각 군별 유의성 있는 차이가 없었다.

적출 폐동맥 이완반응 - Acetylcholine에 의한 혈관 이완반응은 Fig. 4와 같다. 또한 내피세포 의존성 이완 약물인 actylcholine과 비의존성 이완약물인 isoproterenol에 의한 이완반응을 비교 결과는 Fig. 5와 같다. Norepinephrine으로 미리 수축시킨 적출 폐동맥에 acetylcholine 10^{-5} M을 처치시 최대 $65 \pm 6\%$ 로 이완 반응을 초래하였으나, 대조군 및 enalapril 단독투여군의 경우 각각 15 및 8%의 이완반응을 초래하여 유의

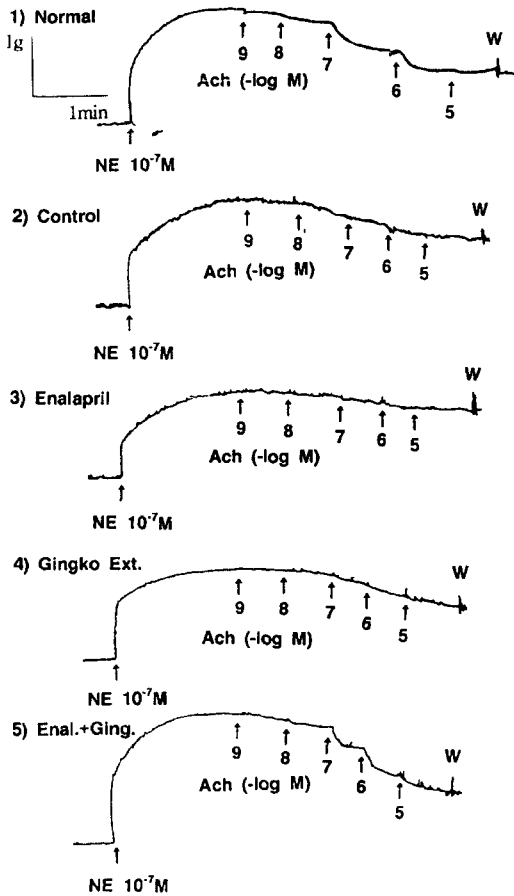


Fig. 4 – Typical tracings of enalapril (20 mg/kg, day, p.o.), *Ginkgo biloba* Ext. (60 mg/kg, day, p.o.) or in its combination treatment for 3 weeks on the dose-dependent pulmonary artery relaxation induced by acetylcholin monocrotaline-induced pulmonary hypertensive rats. Results are expressed as mean \pm S.E. (n=6).

성있게 억제되었다. 반면에 *Ginkgo biloba* extract (EGb 761)와 병용투여시에는 $55 \pm 2\%$ 로 이완반응이 증가되어 정상군과 유사하게 회복되었다. 또한, 내피세포 비의존성 이완물질인 isoproterenol에 의한 이완반응은 각군 모두 용량의존적인 이완반응에 유의성 있는 차이가 없었다. 이러한 결과는 앞의 폐관류 실험결과와 일치되는 결과이며 이는 monocrotaline만을 처치한 대조군에 있어 내피세포 의존성 이완물질인 acetylcholine의 이완 반응이 감소되었으므로 monocrotaline에 의한 폐동맥 내피세포의 손상을 제시하며, 이는 Ralph 등의 결과와도 일치한다.⁹⁾ *Ginkgo biloba* extract(EGb 761) 단독 및 enalapril과 병용투여시

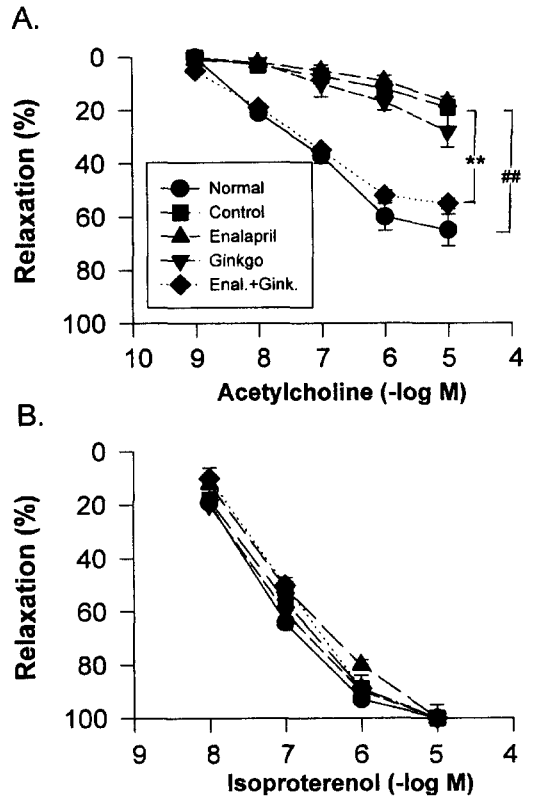


Fig. 5 – Effects of enalapril (20 mg/kg, day, p.o.), *Ginkgo biloba* Ext. (60 mg/kg, day, p.o.) or in its combination treatment for 3 weeks on the dose-dependent pulmonary artery relaxation induced by acetylcholine (A) and isoproterenol (B) in monocrotaline-induced pulmonary hypertensive rats. Results are expressed as mean \pm S.E. (n=6). **P<0.01 Significantly different from normal. ##P<0.01 Significantly different from control.

acetylcholine의 이완반응이 증대된 것은 이들이 항산화작용에 의해 폐동맥의 내피세포 손상을 억제하였기 때문으로 고려된다. DeFeudis 등은 *Ginkgo biloba* extract(EGb 761)가 간접적으로는 c-GMP phosphodiesterase를 저해하고, 직접적으로는 free radical scavenger 작용으로 EDRF mechanism을 보호한다고 밝혔다.²³⁾ 또한, Maitra 등은 EGb 761가 O_2^- , H_2O_2 , $HO\cdot$ 등의 활성을 억제하는 광범위한 항산화작용을 지닌다고 보고하였다.²⁴⁾

결론

Monocrotaline(60 mg/kg, i.p.)을 1회 투여하여 폐고

혈압을 유발시킨 흰쥐에 있어 angiotensin converting enzyme 억제작용을 지녀 고혈압 치료제로 사용되고 있는 enalapril(20 mg/kg/day, p.o.)과 항산화작용으로 세포보호효과를 지닌 *Ginkgo biloba* extract(EGb 761; 60 mg/kg/day, p.o.)를 3주간 병용투여시 폐고혈압 억제효과를 대조군 및 enalapril 단독투여시와 비교 검토하였다.

Monocrotaline만을 투여한 대조군의 경우 수축기 폐동맥압이 33 ± 2 mmHg로서 정상군(19 ± 1 mmHg)에 비해 유의성 있게($p < 0.05$) 증가되어 폐고혈압을 초래하였다. 이때 enalapril 단독투여시 26 ± 2 mmHg로 대조군 보다 유의성 있게 저하되었으며($p < 0.05$), *Ginkgo biloba* extract (EGb 761)와 병용투여시에는 20 ± 2 mmHg로 보다 더 유의성있게 억제되어($p < 0.01$) 정상군과 유사하게 되었다. 전신혈압의 경우에는 enalapril 단독투여군에 서는 혈압강하 경향을 나타내었으나 *Ginkgo biloba* extract와 병용투여시에는 큰 영향을 나타내지 않았다. 심박수는 각군 모두 유의성 있는 차이가 없었다. 약물투여한 각군 흰쥐의 적출 폐관류실험에서 acetylcholine을 처치시 정상군에 있어서는 폐관류압이 -2.0 ± 0.7 mmHg로 저하되었으나, 대조군 및 enalapril 단독투여군의 경우 각각 3.4 ± 0.6 및 3.0 ± 0.9 mmHg로 증가를 초래하였으며, enalapril과 *Ginkgo biloba* extract(EGb 761)와 병용투여시에는 -0.5 ± 0.2 mmHg로 대조군에 비해 유의성 있게 억제되어($p < 0.05$) 정상군과 유사하게 되었다. Norepinephrine으로 미리 수축시킨 적출 폐동맥 실험에서 정상군의 경우 acetylcholine 10^{-6} M을 처치시 최대 $65 \pm 6\%$ 로 이완반응을 초래하였으나, 대조군 및 enalapril 단독투여군의 경우 각각 15 및 8%의 이완반응을 초래하여 유의성있게 억제되었으나($p < 0.01$), *Ginkgo biloba* extract(EGb 761)와 병용투여시에는 $55 \pm 2\%$ 로 이완반응이 증가되어 정상군과 유사하게 회복되었다. 이상의 결과는 폐고혈압에 있어 enalapril 단독투여시 보다 *Ginkgo biloba* extract(EGb 761) 병용투여시 폐동맥 내피세포의 손상을 억제하므로써 enalapril에 의한 폐동맥 확장작용이 보다 증대되어 폐고혈압 치료에 상승효과를 초래할 것으로 제시된다.

문 헌

- Rubin, L. J. : Primary pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.*, **336**, 111 (1997).
- Rubin, L. J. : Primary pulmonary hypertension. *Chest.*, **104**, 235 (1993).
- Emonuel, Rubin and John, L. Farber : *Pathology*, J. B. Lipincott Co., Philadelphia, p. 621 (1988).
- Hughes, J. D. and Rubin, L. J. : Primary pulmonary hypertension, an analysis of 28 cases and a review of the literature. *Medicine.*, **65**, 56 (1986).
- Goldstein, R. A. : Pulmonary hypertension. *Postgrad. Med.*, **78**, 109 (1985).
- Wanstall, J. C. and O'Donnell, S. R. : Responses to vasodilator drug on pulmonary artery preparations from pulmonary hypertension rats. *Br. J. Pharmacol.*, **105**, 152 (1992).
- Kay, J. M., Harris, P. and Heath, D. : Pulmonary hypertension produced in rats by ingestion of *Crotalaria spectabilis*. *Thorax.*, **22**, 176 (1967).
- Lalich, J. J. and Merkow, L. P. : Pulmonary arteritis produced in rats by feeding *Crotalaria spectabilis*. *Lab. Invest.*, **10**, 744 (1961).
- Ralph, J. A., Jack, W. O. and Mark, N. G. : Altered pulmonary vascular smooth muscle responsiveness in monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Pharmacol. Exp. Ther.*, **236**, 390 (1986).
- Hilliker K. S., Bell, T. G. and Roth, R. R. : Pneumotoxicity and thrombocytopenia after single injection of monocrotaline. *Am. J. physiol.*, **242**, H573 (1982).
- Rotmensch, H. H., Vlases, P. H. and Swanson, B. N. : Hemodynamic effects of enalapril maleate in hypertensive patients. *Clin. Ros.*, **31**, 334A (1983).
- Edwards, C. R. W. and Padifield, P. L. : Angiotensin-converting enzyme inhibitors: past, present and bright future. *Lancet.*, **30** (1985).
- Rotmensch, H. H., Vlases, P. H. and Ferguson, R. K. : Angiotensin converting enzyme inhibitors. *Med. Clin. North Am.*, **72**, 399 (1988).
- Salvetti, A. : Angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of mild to moderate essential hypertension. *Am. Hypertens.*, **2**, 94S (1989).
- Duza, V. J. : Implication of local angiotensin production in cardiovascular physiology. *Am. J. Cardiol.*, **759** (1987).
- Akkerman, J. W. N. : Interaction between the PAF receptor and fibrinogen binding sites on human platelets. In: *Gingkolides* (Braquet, P. ed.) *JR. Prous.*

1) Rubin, L. J. : Primary pulmonary hypertension. *N.*

- barcelona.*, **1**, 93 (1988).
- 17) Koltai, M., Tosaki, A., Guillon, J. M., Hosford, D. and Braquet, P.: PAF antagonists as potential therapeutic agents in cardiac anaphylaxia and myocardial ischaemia. *Cardiovasc. Drug. Rev.*, **7**, 177 (1989).
- 18) Simon, M. F., Lamant, V., Lachachi, H., Plantavid, M., Mauco, G., Chap, H. and Douste-Blazy, L.: PAF-acether Metabolism and signalling process: inhibition by ginkgolides. In: Ginkgolides (Braquet P, ed). *JR. Prous. barcelona.*, **1**, 127 (1988)
- 19) Bruel, A., Gardette, J., Berrou, E., Droy-Lefaix, M. T. and Picar, J.: Effects of *Ginkgo biloba* extract on glucose transport and glycogen synthesis of cultured smooth muscle cells from pig aorta. *Pharmacol. Res.*, **21**, 421 (1989).
- 20) Sylvia, P., Eziana, M., Katy, D. and Marcel, C.: Cardioprotective and anti-oxidant effects of the terpenoid constituents of *Ginkgo biloba* Extract (EGb761). *J. Mol. Cell Cardiol.*, **29**, 733 (1997).
- 21) Herschel, C. R. and Marlene R.: Endothelial injury and vascular reactivity in Monocrotaline pulmonary hypertension. *Am. J. physiol.*, **251**, H1484 (1988).
- 22) Hana A. Z., Amal, A., Abd, E. F and Moushira, I. E.: The effects of meclofenoxate with *Ginkgo biloba* extract or zinc on lipid peroxide, some free radical scavengers and thecardiovascular system of aged rats. *Pharmacol. Res.*, **38**, 65 (1998).
- 23) DeFevdis, F. V.: *Ginkgo biloba* extract (EGb761): Pharmacological activities and clinical applications. Paris, Elsevier. pp 51 (1991).
- 24) Maitra, I., Marcocci, L., Droy-Lefaix, M. T. and Packer, L.: Peroxy radical scavenging activity of *Ginkgo biloba* extract (EGb761). *Biochem. Pharmacol.* **49**, 1649 (1995).