

NOS 만성억제로 인한 고혈압에서 아드레날린성 활성증가기전

정국현 · 이석용[#]

성균관대학교 약학대학

(Received January 2, 2001; Revised February 1, 2001)

Mechanism of Increased Adrenergic Activities in Hypertension Induced by Chronic Inhibition of NOS

Kook-Hyun Jung and Seok-Yong Lee

College of Pharmacy, Sungkyunkwan University, Suwon 440-746, Korea

Abstract — Nitric oxide is a tonically produced vasodilator that maintains blood pressure in the normal animal. The chronic inhibition of nitric oxide synthase (NOS) elicits the hypertension in rats. However, the mechanism of hypertension induced by chronic inhibition of NOS is not clear. Thus, to clarify the mechanism of the occurrence of hypertension, the changes in α -adrenergic systems in rats treated with NOS inhibitors for 21 days were examined. Chronic administration of L-NAME significantly increased in the basal blood pressure, but chronic administration of 7-nitroindazole did not. Phenylephrine and G-protein stimulator elicited the more potent contraction in the aorta of the L-NAME-induced hypertensive rats. However when the contractile responses by phenylephrine and G-protein stimulator were calculated the the proportion to the contraction by 25 mM KCL, there was no difference between the vehicle-treated rats and the L-NAME-treated rats. The density of α -adrenergic receptors in aortic tissue was not changed by the chronic inhibition of NOS. These results suggest that hypertension induced by chronic inhibition of NOS is due to the inhibition of eNOS and the increased responses to the adrenergic drugs are due to the changes of the intracellular contractile mechanism of aortic tissue rather than the changes of receptor density.

Keywords □ Chronic NOS inhibition, hypertension, adrenergic activity, aortic contractility

혈관 내피세포에서 생성되는 강한 혈관 이완작용을 가진 nitric oxide(NO)는 혈관의 수축력을 조절하는 주요인자중 하나이다.¹⁻⁴⁾ 평활근세포 내에서 NO와 관련된 이차신호전달계의 변화는 cGMP 생성증가^{1,4)} calcium mobilization 억제^{5,6)} phosphoinositol 교차율 억제^{7,8)} 등이며 이를 통하여 평활근 이완 등의 작용을 나타낸다. 혈관으로부터의 NO 생성은 acetylcholine, ADP, bradykinin, serotonin, histamine 그리고 phenylephrine 등의 약물들에 의해 촉진될 수 있다.¹⁻⁴⁾

한편, nitric oxide synthase(NOS) 활성의 저하가 본태성 고혈압의 한가지 원인이 될 것이라는 보고들이

있고⁹⁻¹⁰⁾ 또한 많은 연구자들이 NO 생성효소인 NO synthase(NOS)를 억제하는 L-arginine analogue들을 실험동물에 급성(acute) 또는 만성(chronic) 투여시 고혈압 발생을 보고하였다.¹¹⁻¹⁵⁾ 그러나 만성적 NOS 억제에 의한 고혈압의 발생기전은 아직 완전히 밝혀져 있지 않다.

NOS억제제의 급성투여시 나타나는 혈압상승은 주로 혈관 내피세포에서 생성되는 NO의 감소에 기인¹⁵⁾ 하는 것으로 생각되지만 일부는 neuronal NOS(nNOS)의 억제에 따른 중추성 기전이 함께 작용한다는 견해가 있다.^{16,17)} 그러나 만성투여시 나타나는 고혈압의 기전은 NOS 억제제의 투여를 중단하여도 고혈압의 지속이 관찰되는 등 급성투여시보다 복잡하다.¹⁸⁾ 즉 여러 보고들의 결과가 혈관조직에 분포한 교감신경계 활

[#] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 031-290-7718 (팩스) 031-290-7738

성의 변화,^{19,20)} renin-angiotensin system(RAS)의 변화¹⁴⁾ 그리고 여러 가지 혈관 수축물질 또는 혈관 이완물질에 대한 혈관조직 자체의 반응도 변화²¹⁾ 등이 관계할 것임을 제기하고 있다.

혈관 내피세포의 제거나 NOS의 억제제는 adrenaline 성 신경의 자극이나 norepinephrine에 대한 혈관 수축반응을 증가시키며²²⁾ NOS 억제제의 만성투여에 의해 유발되는 고혈압이 교감신경 절제나 신경절 차단제에 의해 일부분 또는 완전히 소멸되므로²⁰⁾ 교감신경계 활성의 변화가 NOS 억제제의 만성투여에 의한 고혈압의 기전중 일부가 된다는 견해가 있다.

또한 다른 보고자들은 NOS 억제제의 만성투여에 의해 발생한 고혈압이 angiotensin 전환효소(angiotensin-converting enzyme) 억제제나²³⁾ angiotensin II(AT₁) 수용체 차단제들^{14,18)}의 처치에 의해 예방되거나 정상혈압으로 회복되는 것으로 보아 NO 생성의 지속적 억제가 RAS 활성을 증가시켜 고혈압이 된다고 한다.²³⁾

교감신경계의 활성이나 RAS 활성의 증가가 혈관을 수축시켜 고혈압을 유발시킬 수도 있지만 혈관내 이들의 자극을 받아들이는 adrenaline 수용체 또는 angiotensin 수용체들의 밀도 및 친화성의 변화 그리고 이들 수용체의 흥분과 관련되어 일어나는 세포내 이차신호전달계의 변화에 의해서도 혈관 수축반응이 증가될 수 있으나 이에 대하여는 아직 제대로 연구가 되지 않았다.

따라서 본 연구에서는 NOS억제제의 만성투여에 의해 고혈압이 발생한 흰쥐에서 adrenaline성 약물에 대한 혈압반응 및 혈관 수축반응의 변화를 관찰하고 adrenaline성 수용체의 변화를 측정하여 고혈압 발생의 기전을 밝히고자 하였다.

실험방법

시약

L-NAME, 7-nitroindazole, norepinephrine, prazosine, angiotensin II, saralasin, phenylephrine 등은 미국의 Sigma사에서 구입하였고, [³H]prazosin은 미국의 NEN Life Science사에서 구입하였다.

실험동물

실험 동물은 체중 200 g 내외의 웅성 흰쥐(Sprague-

Dawley Rats)를 사용하였다. 사육환경은 동물실 내의 명암 주기를 12시간으로 자동 조절시켰으며 온도는 22 ± 3°, 습도는 50 ± 14%로 유지하였고 사료와 물은 자유롭게 섭취하도록 하였다.

약물의 투여

흰쥐를 vehicle(생리식염수 1 ml/kg 투여군, 비선택적 NOS 억제제인 N-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) 50 mg/kg 투여군 그리고 neuronal NOS (nNOS) 억제제인 7-nitroindazole 30 mg/kg 투여군 등의 3군으로 나누고 약물을 3주간 1일 1회 피하주사한 후 다음의 실험을 수행하였다. 각 실험은 NOS 억제제의 직접적인 영향을 피하기 위하여 NOS 억제제 투여 24시간, 48시간 또는 6일 후에 시행하였다.

NOS 억제제의 만성투여 중 기초혈압의 변화

약물투여 기간 중 기초혈압변동은 physiograph를 사용하여 tail-cuff 방법을 통하여 꼬리동맥의 수축기 혈압을 측정하여 관찰하였다. 혈압측정은 NOS억제제의 직접적인 작용을 피하기 위하여 NOS억제제 투여후 24시간이 지난 후 시행하였으며 측정직 후 다음 회수의 NOS 억제제를 투여하였다.

약물에 의한 혈압반응의 변화 측정

흰쥐에 urethane 1.5 g/kg를 복강투여하여 마취시킨 후 기관지에 삽관(cannulation)하여 호흡을 원활하게 하고 경동맥과 경정맥에 heparin(50 IU/ml)을 함유한 생리식염액으로 채운 관(0.80 mm ID)을 삽입하여 physiograph를 통하여 혈압과 심박수를 측정하였다. 경정맥에도 삽관하여 약물투여에 사용하였다.

혈관운동성 실험

흰쥐를 단두하여 실험치사시킨 후 흉부대동맥을 잘라 취한 후 냉각한 Krebs용액(119 mM NaCl, 4.6 mM KCl, 15 mM Na₂CO₃, 1.5 mM CaCl₂, 1.2 mM MgCl₂, 1.2 mM NaH₂PO₄, 11 mM glucose)에 담그고 혈관 주위의 지방과 결체조직을 조심스럽게 제거한 후 5 mm의 길이로 잘랐다. 대동맥 절편을 37°C의 5 ml 이중병안에 현수하고 Krebs용액에 95% O₂-5% CO₂를 계속 공급하여 주었다. 혈관의 수축력은 force transducer에 연결하여 physiograph로 기록하였다. 혈관의 기본장력(resting tension)이 안정적으로 1.5 g을

유지할 때까지 수차례 장력을 조절하면서 15분마다 새로운 Krebs용액으로 갈아주면서 혈관을 90분 이상 안정화시킨 후 25 mM potassium을 함유한 Krebs용액으로 최고 수축력을 측정하고 후 혈관을 세척하고 다시 혈관을 30분 이상 안정화시킨 후 실험하고자 하는 약물의 수축작용을 측정하였다.

혈관조직 세포막 분획 제조

3주간의 약물 투여 후 절두치사시킨 흰쥐의 흉부대동맥을 절제하여 냉각한 Krebs 용액에 넣고 주변의 지방과 결합조직을 조심스럽게 제거하였다. 조직을 액체질소에 넣어 급속냉각시킨 후 무게를 측정하고 냉각한 10 mM Tris-HCl 완충용액(0.25 M sucrose, 1 mM EDTA, 0.15 mM PMSF함유, pH 7.5)에 넣고 Tissue chopper로 잘게 세절한 후 glass homogenizer로 균질화시켰다. 균질액을 1500 g에서 10분간 원심분리하여 상등액을 취한 후 다시 100,000 g에서 30분간 원심분리하여 침전물을 취하여 수용체 결합능 측정에 사용하였다. 세포막 분획의 단백질 정량은 Bradford법에 의하여 측정하였다.

Adrenergic receptors 결합능 측정

위에서 제조한 세포막 분획 100 µl와 0.01 nM-4 nM [³H]prazosin을 함유한 100 µl의 반응액(10 mM Tris-HCl, 0.25 M sucrose, 1 mM EDTA, 0.15 mM PMSF, pH 7.5)을 37°C에서 1시간 배양한 후 cell harvester를 사용하여 Watman GF/C filter에 여과시켜 세포막에 결합한 [³H]prazosin의 양을 측정하였다. 이때 non-specific binding은 100 µM의 prazosin의 존재하에서 세포막에 결합한 [³H]prazosin의 양으로 하며 total binding에서 non-specific binding을 빼준 양을 α₁ receptor에 결합한 양으로 계산하였다.

통계학적 분석

모든 실험결과는 평균±표준오차로 나타내었다. 자료분석은 Student's t-test를 이용하였으며 p<0.05 수준에서 유의성을 검증하였다.

실험결과

NOS 억제제 투여에 의한 혈압의 변화

L-NAME 50 mg/kg를 흰쥐에 1회 피하주사한 후

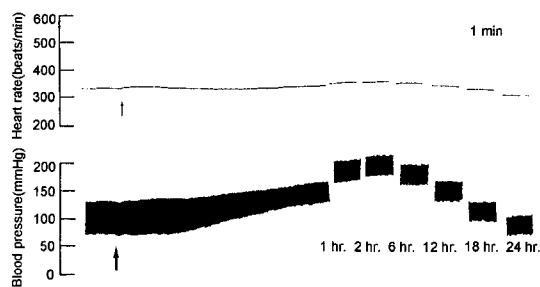


Fig. 1 - Effects of single subcutaneous injection with L-NAME (50 mg/kg) on the blood pressure and heart rate of rat for 21 hours. Arrows represent the point of administration of L-NAME.

24시간 동안의 혈압과 심박수의 변화를 관찰하였다. L-NAME 피하주사후 약 2-3분 경과시 혈압이 유의하게 상승하기 시작하여 약 2시간 경과시 최고치를 나타내었으며 약 20시간 경과시 정상치로 회복되었다(Fig. 1). 심박수는 L-NAME 피하주사 후 일시적으로 약간 상승하였으나 유의하지는 않았다. 따라서 약물투여 후 24시간 경과시는 NOS억제제의 직접적인 영향을 피할 수 있음을 확인하였다.

1일 1회 NOS 억제제를 21일간 피하주사하면서 3일마다 기초혈압을 tail-cuff법에 의하여 흰쥐의 꼬리에서 측정하였다. vehicle 투여군의 수축기 혈압은 21일간 유의한 변화가 없었으나 L-NAME 투여군에서는 점차

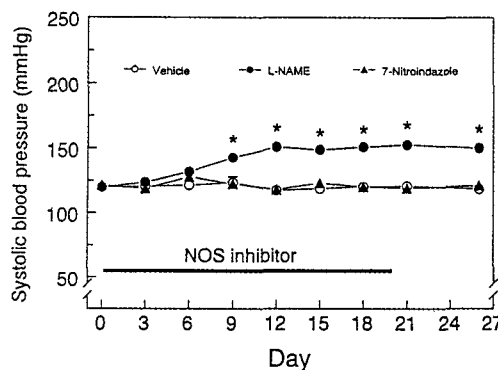


Fig. 2 - Effects of chronic administration of NOS inhibitors on the systolic blood pressure of rats. NOS inhibitors were subcutaneously injected once a day for 21 days. Blood pressure was measured 24 hours after each treatment of NOS inhibitors by tail-cuff method. Each value represents the mean ± S.E.M.. L-NAME : 50 mg/kg (n=16), 7-nitroindazole : 30 mg/kg (n=9), vehicle (n=10) : 1 ml/kg. *p<0.05

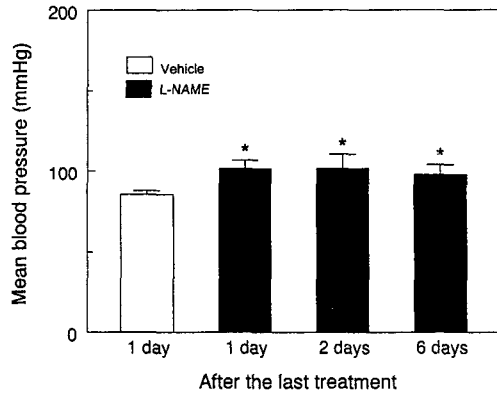


Fig. 3 – Effects of L-NAME (50 mg/kg) on the mean blood pressure of rat treated for 21 days. Blood pressure was measured 1, 2, or 6 days after the last treatment of L-NAME (n=9-16) or vehicle (n=17). Each value represents the mean \pm S.E.M.. * $p < 0.05$

혈압이 상승하기 시작하여 9일째부터 vehicle 투여군과 유의한 차이를 나타내어 혈압상승이 지속되었다. 그러나 7-nitroindazole 투여군은 vehicle 투여군과 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 2). 21일간 L-NAME를 투여한 실험군에서 나타난 혈압상승은 약물투여를 중단한 6일후에도 지속되었다(Fig. 2, 3).

Norepinephrine 1 μ g/kg 투여시의 혈압상승반응을 비교하였을 때 L-NAME 투여군에서의 혈압상승이 vehicle 투여군에 비하여 현저하게 높았으며(Fig. 4), 7-

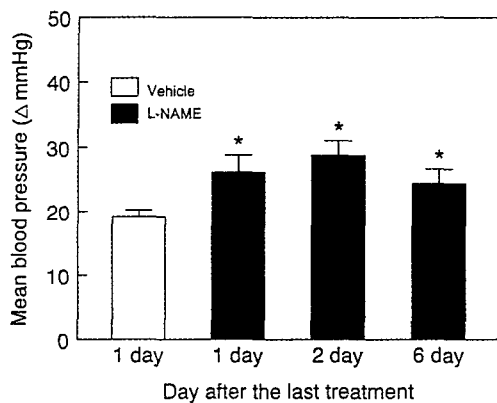


Fig. 4 – Effects of norepinephrine (1 mg/kg) on the mean blood pressure of rats treated with L-NAME (50 mg/kg) for 21 days. Blood pressure was measured 1, 2 or 6 days after the last treatment of L-NAME (n=9-16) or vehicle (n=17). Each value represents the mean \pm S.E.M.. * $p < 0.05$

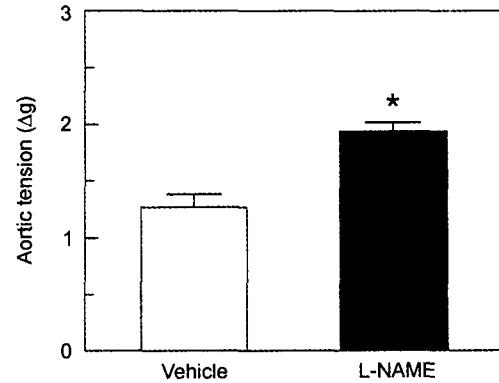


Fig. 5 – Effects of KCl (25 mM) on the isolated thoracic aortic ring segments from the rats treated with L-NAME (50 mg/kg, n=20) or vehicle (n=12) for 21 days. Each value represents the mean \pm S.E.M. of aortic tension (g). * $p < 0.05$

nitroindazole 투여군은 vehicle 투여군과 별다른 차이가 없었다(data제시안함) 이러한 L-NAME 투여군에서의 norepinephrine에 대한 혈압상승반응 증가는 약물투여 중단후 6일이 경과한 후에도 지속되었다(Fig. 4).

NOS 억제제 만성투여후 혈관운동성 반응의 변화

21일간 L-NAME 또는 vehicle을 투여한 흰쥐의 흉부 대동맥 절편을 사용한 혈관수축실험에서 25 mM KCl을 가하였을 때 vehicle 투여군은 1.27 ± 0.11 g, L-NAME 투여군은 1.94 ± 0.08 g의 수축이 일어나 L-NAME 투여군에서의 수축반응이 vehicle 투여군에서의

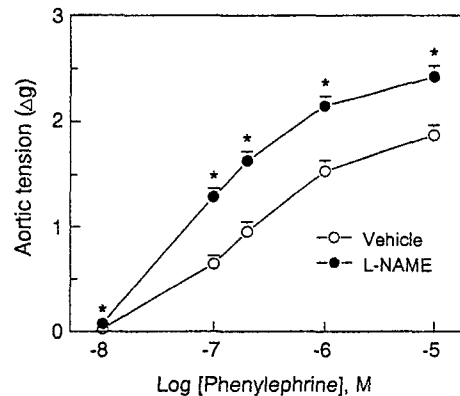


Fig. 6 – Effects of phenylephrine (10 nm~10 μ m) on the isolated thoracic aortic ring segments from the rats treated with L-NAME (50 mg/kg, n=20) or vehicle (n=12) for 21 days. Each value represents the mean \pm S.E.M. of aortic tension (g). * $p < 0.05$

수축반응보다 유의하게 높았다(Fig. 5).

Phenylephrine 10^{-8} M~ 10^{-5} M에 대한 혈관운동성 실험에서 L-NAME와 vehicle 투여군 모두 농도 의존적으로 수축반응이 나타났으며 L-NAME 투여군에서의 수축반응이 vehicle 투여군에 비하여 모든 농도에서 유의하게 높게 나타났다(Fig. 6). 그러나 25 mM에 의한 각각의 수축반응에 대한 비율로 환산하였을 때에는 L-NAME투여군과 vehicle 투여군 사이에 유의한 차이가 없었다(Fig. 7).

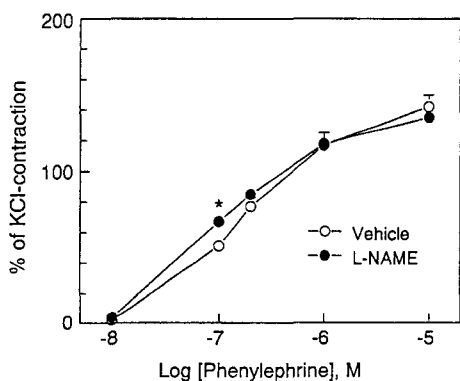


Fig. 7 – Effects of phenylephrine (10 nM~10 μ M) on the isolated thoracic aortic ring segments from the rats treated with L-NAME (50 mg/kg, n=20) or vehicle (n=12) for 21 days. Each value represents the mean \pm S.E.M. of % of KCl (25 mM)-induced contraction. * p <0.05

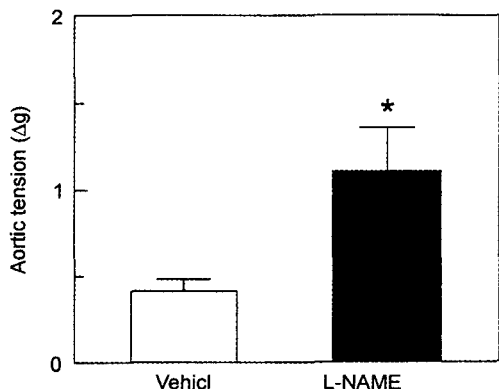


Fig. 8 – Effects of a G protein activator AlF_4^- on the isolated thoracic aortic ring segments from the rats treated with L-NAME (50 mg/kg, n=8) or vehicle (n=9) for 21 days. Each value represents the mean \pm S.E.M. of aortic tension (g). Stimulation with AlF_4^- was obtained by addition of NaF (1.5 mmol/L) and $AlCl_3$ (3 μ mol/L) to the medium. * p <0.05

비선택성 G-protein 자극제인 AlF_4^- (NaF 1.5 mM/ $AlCl_3$ 3 μ M)에 의한 혈관 수축반응을 관찰하였는데 L-NAME 투여군에서의 반응도가 vehicle 투여군에서의 반응도 보다 현저하게 높았다(Fig. 8). 그러나 25 mM KCl의 수축반응에 대한 비율로 측정하였을 경우 L-NAME 투여군에서의 반응도가 vehicle 투여군에서의 반응도 보다 약간 높았으나 유의한 차이는 아니었다(Fig. 9).

혈관조직내 Adrenaline 수용체 결합능 측정

흉부 대동맥의 α -adrenaline 수용체 결합능을 측정

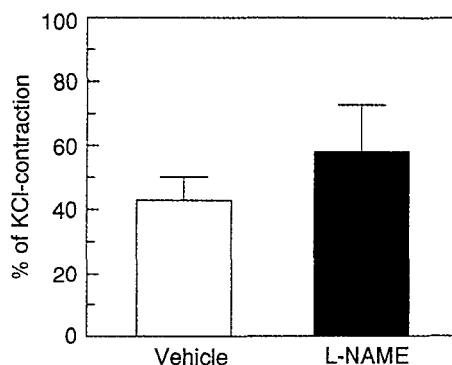


Fig. 9 – Effects of a G-protein activator AlF_4^- on the isolated thoracic aortic ring segments from the rats treated with L-NAME (50 mg/kg, n=8) or vehicle (n=9) for 21 days. Each value represents the mean \pm S.E.M. of % of KCl-induced contraction. Stimulation with AlF_4^- was obtained by addition of NaF (1.5 mmol/L) and $AlCl_3$ (3 μ mol/L) to the medium. * p <0.05

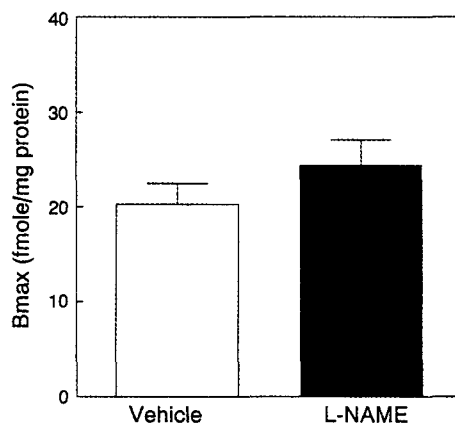


Fig. 10 – Effect of chronic treatment with L-NAME on the α_1 -adrenergic receptors density of aorta. Each value represents the mean \pm S.E.M. of four experiments.

한 결과 vehicle 투여군이 20.3 ± 2.2 fmole/mg protein 이었으나 L-NAME 투여군이 24.4 ± 2.7 fmole/mg protein 으로 대조군에 비하여 약간 높았으나 유의한 차이는 아니었다(Fig. 10).

고 찰

NOS 억제제의 급성투여시 나타나는 혈압상승이 주로 혈관 내피세포에서 생성되는 NO의 감소에 기인¹⁵⁾ 하는 것과는 다르게 만성억제시 나타나는 혈압상승의 기전은 복잡하고 아직 확실히 규명되어 있지 않다.

본 연구에서 21일간 NOS억제제를 투여하였을 때 비선택적 NOS억제제인 L-NAME를 투여한 군에서는 현저한 혈압상승이 나타난 반면에 nNOS억제제인 7-nitroindazole 투여군에서는 유의한 혈압변화가 관찰되지 않았다. 이러한 결과는 NOS의 만성억제에 기인한 혈압상승이 nNOS의 억제와는 무관하며 endothelial NOS(eNOS)의 억제에 기인함을 의미한다. 여러 보고자들^{16,17,24)}이 중추신경계의 nNOS억제에 따른 이차적인 변화의 가능성을 제기하였지만 본 연구의 결과는 이러한 가능성을 전혀 뒷받침하지 않았다. 그리고 L-NAME를 투여한 군에서의 혈압상승이 21일간의 약물 투여 후 6일이 경과한 때에도 지속되는 것으로 나타나 혈압상승이 혈관에서의 NO생성 억제에 따른 직접적인 반응에 의한 것이 아니고 지속적인 eNOS억제에 따른 이차적인 생체 조직내 변화에 기인함을 제시하였다. 이는 또한 여러 가지 고혈압의 모델에서 혈관내 eNOS 활성의 저하가 관찰된다는 보고들^{9,10,25)}과 일맥 상통하는 결과이기도 하다.

혈관수축에 있어서 중요한 기전중 하나인 α -adrenaline성 수용체 효능제에 의한 혈압상승 반응이 vehicle이나 7-nitroindazole 투여군보다 L-NAME 투여군에서 유의하게 높게 나타났는데 이러한 반응의 차이가 21일간 L-NAME를 투여한 후 6일이 경과한 후에도 지속되는 것으로 나타났다. 이 결과는 혈압반응의 차이가 이들 약물과 L-NAME의 약물상호작용에 의한 것이 아님을 의미하며, 또한 eNOS의 만성억제시 나타나는 혈압상승의 일부는 내인성 adrenaline성 물질에 대한 혈관 수축반응의 반응도 변화와 관련이 있음을 의미한다. L-NAME의 대사과 배설이 완전히 이루어지는 6일 경과후에도 혈압반응도의 증가가 유지되는 것으로 보아 L-NAME에 의한 상호작용의 가능성은 배

제할 수 있다.

α -adrenaline성 수용체에 작용하는 약물에 의한 반응도의 증가를 좀더 자세하게 관찰하기 위하여 흉부 대동맥의 수축력에 대한 반응도를 *in vitro*에서 측정하였다. α -adrenaline 수용체 효능제인 phenylephrine에 의한 혈관수축작용 또한 L-NAME 만성투여군에서 유의하게 높게 나타났다. 이는 eNOS의 만성억제에 따라 혈관조직내에 이차적인 변화가 있었음을 의미한다.

수용체 효능제에 의한 반응도의 증가는 수용체 밀도의 증가 또는 세포내 신호전달계의 일부 또는 여러부분의 반응도 증가에 의하여 일어날 수 있다. 따라서 본 연구자들은 수용체를 경유하지 않고 세포내 신호전달계에 직접적으로 영향을 주는 고농도의 K^+ 과 AlF_4^- 에 의한 혈관수축 반응도와 두 가지 수용체의 ligand 결합능을 측정하였다.

고농도의 K^+ 은 세포막의 탈분극을 유도하여 세포내 Ca^{++} 유입을 증가시켜 혈관을 수축시킨다. 25 mM K^+ 에 의한 혈관수축도 L-NAME 투여군에서 유의하게 크게 나타났는데 이는 L-NAME 투여군에서 세포내 신호전달계 반응도의 증가가 존재함을 의미한다. 한편 phenylephrine에 대한 혈관수축작용을 25 mM K^+ 에 대한 반응의 비율로 표현하였을 경우 L-NAME 투여군과 vehicle 투여군 사이에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났는데 이러한 결과는 혈관수축 반응도의 증가가 수용체 단계 보다는 세포내 신호전달계의 변화에 기인함을 제기한다.

α_1 -adrenaline 수용체는 Gq protein을 경유하여 PLC의 활성화를 통하여 전달되는 신호전달기전을 주요 기전으로 한다. 따라서 G-protein을 직접적으로 자극하는 AlF_4^- 에 의한 혈관 수축반응도 관찰하였는데 L-NAME 투여군에서의 수축반응이 유의하게 높게 나타나 앞의 결과와 일치하는 결과를 보여 주었다. 그러나 이러한 AlF_4^- 에 대한 수축반응을 25 mM K^+ 에 대한 수축도의 비율로 표현하였을 경우 L-NAME 투여군과 vehicle 투여군 사이에 유의한 차이가 없어 세포내 신호전달계의 변화에서 G-protein의 증가가 관여할 가능성이 적음을 나타내었다.

[³H]prazosin을 사용하여 혈관조직내 α_1 -adrenaline 수용체의 결합능을 측정하였는데 L-NAME 투여군이 vehicle 투여군에 비하여 결합능이 약간 높았으나 유의하지는 않아 L-NAME 만성 투여군에서 adrenaline성 약물에 대한 반응도의 증가가 수용체 밀도의 차이

에 기인하지 않음을 보여 주었다.

NO생성의 감소에 따라 혈관이 수축된 상황에서 수축성 약물에 대한 반응도가 더욱 증가한다는 것은 약간은 특이하다. 이와같은 작용의 기전으로서 다음의 과정이 추측될 수 있다. L-NAME에 의하여 NO생성이 억제되어 혈관평활근의 긴장도가 증가하면 혈압이 상승하게 되고 따라서 체내 항상성에 따라 교감신경계 등 혈관수축인자들의 기전이 억제된다. 즉, 교감신경계 활성 감소에 따라 혈관 평활근에 대한 이들 수축기전들의 작용이 감소하게 되어 평활근 세포내 이들 수축인자들의 신호전달기전들이 점차 증가되는 방향으로 변화가 올 수 있다. 그러나 수용체 밀도의 증가가 일어나지 않은 것은 위의 추측과는 일치하지 않는 결과이다.

이상의 결과는 L-NAME의 만성투여에 의한 고혈압 발생은 eNOS의 지속적 억제에 따라 일어난 내인성 아드레날린성물질에 대한 혈관조직내 수축전달기전의 변화에 기인하며 수용체의 변화는 무관한 것을 의미한다.

문 헌

- Moncada, S., Palmer, R. M. J. and Higgs, E. A. : Nitric oxide : physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol. Rev.* **43**, 109 (1991).
- Bredt, D. S. and Snyder, S. H. : Nitric oxide, a novel neuronal messenger. *Neuron* **8**, 3 (1992).
- Moncada, S. and Higgs, E. A. : The L-arginine-nitric oxide pathway. *N. Engl. J. Med.* **329**, 2002 (1993).
- Lowenstein, C. J., Dinerman, J. L. and Snyder, S. H. : Nitric oxide: a physiologic messenger. *Ann. Intern. Med.* **120**, 227 (1994).
- Twort, C. H. C. and van Breemen, C. : Cyclic guanosine monophosphate-enhanced sequestration of Ca^{2+} by sarcoplasmic reticulum in vascular smooth muscle. *Circ. Res.* **62**, 961 (1988).
- Komori, S. and Bolton, T. B. : Actions of guanine nucleotides and cyclic nucleotides on calcium stores in single patch clamped smooth muscle cells from rabbit portal vein. *Br. J. Pharmacol.* **97**, 973 (1989).
- Hirata, M., Kohse, K. P., Chang, C. H., Ikebe, T. J. and Murad, F. : Mechanism of cyclic GMP inhibition of inositol phosphate formation in rat aorta segment and cultured bovine aortic smooth muscle cells. *J. Biol. Chem.* **265**, 1268 (1990).
- Ruth, P., Wang, G. X., Boekhoff, I., May, B., Pfeifer, A., Penner, R., Korth, M., Breer, M. and Hoffmann, F. : Transfected cGMP-dependent protein kinase suppresses calcium transients by inhibition of inositol 1,4,5-triphosphate production. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **90**, 2623 (1993).
- Snyder, S. H. and Bredt, D. S. : Biological roles of nitric oxide. *Sci. Am.* **266**, 68 (1992).
- Rodeberg, D. A., Chaet, M. S., Bass, R. C., Arkovitz, M. S. and Garcia, V. F. : Nitric oxide: an overview. *Am. J. Surg.* **170**, 292 (1995).
- Ribeiro, M. O., Antunes, E., De Nucci, G., Lovisolio, S. M. and Zats, R. : Chronic inhibition of nitric oxide synthesis, a new model of arterial hypertension. *Hypertension* **20**, 298 (1992).
- Arnal, J. F., Warin, L. and Michel, J. B. : Determinant of aortic cyclic guanosine monophosphate in hypertension induced by chronic inhibition of nitric oxide synthase. *J. Clin. Invest.* **90**, 647 (1992).
- Baylis, C., Mitruka, B. and Deng, A. : A chronic blockade of nitric oxide synthesis in the rat produces systemic hypertension and glomerular damages. *J. Clin. Invest.* **90**, 278 (1992).
- Pollock, D. M., Polakowski, J. S., Divish, B. J. and Opgenorth, T. J. : Angiotensin blockade reverses hypertension during long-term nitric oxide synthase inhibition. *Hypertension* **21**, 660 (1993).
- Rees, D. D., Palmer, R. M. J. and Moncada, S. : Role of endothelium-derived relaxing factor in the regulation of blood pressure. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **86**, 3375 (1989).
- Sakima, A., Teruya, H., Yamazato, M., Matayoshi, R., Muratani, H. and Fukiyama, K. : Prolonged NOS inhibition in the brain elevates blood pressure in normotensive rats. *Am. J. Physiol.* **275**, R410 (1998).
- Liu, Y., Tsuchihashi, T., Kagiya, S., Matsumura, K., Abe, I. and Fujishima, M. : Central and peripheral mechanisms involved in hypertension induced by chronic inhibition of nitric oxide synthase in rats. *J. Hypertension* **16**, 1165 (1998).
- Kung, C. F., Moreau, P., Takase, H. and Luscher, T. F. : L-NAME hypertension alters endothelial smooth muscle function in rat aorta : prevention by trandoprilat and verapamil. *Hypertension* **26**, 744 (1995).

- 19) Cunha, R. S., Cabral, A. M. and Vasquez, E. C. : Evidence that the autonomic nervous system plays a major role in the L-NAME-induced hypertension in conscious rats. *Am. J. Hypertens.* **6**, 806 (1993).
- 20) Sander, M., Hansen, P. G. and Victor, R. G. : Sympathetically mediated hypertension caused by chronic inhibition of nitric oxide. *Hypertension* **26**, 691 (1995).
- 21) Henrion, D., Dowell, F. J., Levy, B. I. and Michael, J. B. : *In vitro* alteration of vascular reactivity in hypertension induced by chronic N-nitro-L-arginine methyl ester. *Hypertension* **28**, 361 (1996).
- 22) Vo, P. A., Reid, J. J. and Rand, M. J. : Endothelial nitric oxide attenuates vasoconstrictor responses to nerve stimulation and noradrenaline in the rat tail artery. *Eur. J. Pharmacol.* **190**, 123 (1991).
- 23) Morton, J. J., Beattie, E. C., Speirs, A. and Gulliver, F. : Persistent hypertension following inhibition of nitric oxide formation in the young Wistar rat: role of renin and vascular hypertrophy. *J. Hypertens.* **11**, 1083 (1993).
- 24) Harada, S., Tokunaga, S., Momohara, M., Masaki, H., Tagawa, T., Imaizumi, T. and Takeshita, A. : Inhibition of nitric oxide formation in the nucleus tractus solitarius increases renal sympathetic nerve activity in rabbits. *Circ. Res.* **72**, 511 (1993).
- 25) Luscher, T. F., Raji, L. and Vanhoutte, P. M. : Effect of hypertension and its reversal on endothelium dependent relaxations in the rat aorta. *J. Hypertens.* **5**(suppl 5), S153 (1987).