

# 멜라토닌이 랫트에서 심박수 및 혈압에 미치는 효과

## I. 혈압에 미치는 효과

오성숙 · 김상진 · 김진상  
전북대학교 생체안전성연구소  
(2001년 8월 17일 게재승인)

## Effects of melatonin on heart rate and blood pressure in rat I. Effects on blood pressure

Sung-suck Oh, Shang-jin Kim, Jin-shang Kim

Bio-Safety Research Institute, Chonbuk National University  
(Accepted by August 17, 2001)

**Abstract :** In recent years, experimental evidence have been suggested that melatonin has either contractive or relaxing effects on the vascular smooth muscle *in vitro*. But the effect of melatonin on the cardiovascular system *in vivo* had been emphasized about the hypotensive effect. In this work, we found not only hypotensive effect but also hypertensive effect of melatonin in rats and attempted to determine the mechanism of these effects elicited by melatonin. Regardless of concentration, melatonin (0.002~5 mg/kg) produced increase in mean blood pressure (MBP) in 36% (54/150 cases) and decrease in mean blood pressure in 64% (96/150 cases). As a whole melatonin caused an increase or a decrease in MBP without compensatory decrease or increase in heart rate. The melatonin-induced hypertension was abolished by the pretreatment of phenoxybenzamine, a  $\alpha$ -adrenoceptor antagonist. The melatonin-induced hypotension was abolished by the pretreatment of propranolol, a  $\beta$ -adrenoceptor antagonist, ODQ, a NO-sensitive guanylate cyclase inhibitor, or nifedipine, a L-type  $Ca^{2+}$  channel blocker, but not by bilateral cervical vagotomy. The results indicate that melatonin-induced hypertension may be related to  $\alpha$ -adrenoceptor stimulation and melatonin-induced hypotension may be related to  $\beta$ -adrenoceptor stimulation, inhibition of  $Ca^{2+}$  channel and/or activation of guanylate cyclase.

**Key words :** melatonin, hypotension, hypertension,  $\alpha$ -adrenoceptor,  $\beta$ -adrenoceptor

### 서 론

멜라토닌은 심맥관계<sup>1</sup>, 면역계<sup>2</sup>, 신경 내분비계<sup>3</sup> 및 체온조절계<sup>4</sup> 등에서 다양한 생리학적 작용을 나타낸다고 알려져 있고, 그 중 멜라토닌의 주기변동으로 심맥관계의 지표인 혈압, 심박수 및 교감계 반응 등이 관찰<sup>5</sup>된다고 하였다.

혈압은 주로 심맥관계, 신경계 또는 내분비계 등과 관련하여 변동될 수 있는데 멜라토닌은 내인성 호르몬<sup>1,6</sup>으로 혈압 변동에 영향을 미친다는 점에서 주목할 만하다. 실험적으로 랫트에서 송과선 절제로 유발된 고혈압

이 멜라토닌에 의해 회복되어 멜라토닌의 심맥관계 조절 가능성을 제기한 보고<sup>1</sup>와 고혈압 환자에 대한 임상적 치료 수단으로 모색<sup>7</sup>된다는 점을 고려할 때 멜라토닌은 혈압 하강 효과가 있음을 알 수 있을 뿐 아니라, 이미 많은 연구<sup>1,8</sup>에 의해 혈압 하강 효과에 대해 보고되었다. 이러한 혈압 하강 기전을 직접적으로 설명한 보고는 없지만 멜라토닌은 신경계<sup>9</sup> 또는 혈관에 대한 직접작용<sup>10</sup>으로 혈압을 변동시킬 수 있기 때문에 다음과 같은 결과에 의해 혈압 하강 기전을 설명할 수 있다. 첫째, 혈관 수축에 대해서 멜라토닌은 혈관에 대한 직접적인 작용<sup>10</sup> 등이 제시되었고, 분리 혈관에서 멜라토닌은

저농도로 혈관을 수축시켰으며 고농도로 이완을 일으키며<sup>11</sup>, 수축 및 이완을 동시에 일으키는 것으로 보고<sup>12</sup>되었다. 이 수축 기전으로 수용체를 통한  $Ca^{2+}$  의존성  $K^+$  통로 억제에 의한 결과이거나<sup>13</sup> cAMP의 생성 및 protein kinase A의 활성을 억제함으로써 혈관을 수축시키며<sup>14</sup> prostaglandin 및 nitric oxide 등의 혈관 이완 물질을 감소시켜 혈관을 수축시킨다고 하였다<sup>15,16</sup>. 생리학적으로 멜라토닌은 뇌동맥 혈관을 수축시킴으로써 뇌 혈류량 감소시켜 수면을 유도<sup>13</sup>하고 뇌졸중 환자에서 야간에 멜라토닌의 혈중 농도가 감소<sup>17</sup>한다. 아울러 야행성 동물인 랫트 뇌동맥에서 멜라토닌 수용체를 경유하여 아드레날린성 반응을 야기하는데 야간의 낮은 온도에 노출되었을 때 열을 보존하기 위하여 혈관을 수축시킴으로써 체온 조절에 중요한 역할을 한다<sup>4</sup>고 한다. 둘째, 멜라토닌에 의한 혈관 이완은 cGMP-phosphodiesterase 활성 억제에 의하며<sup>18</sup>, 멜라토닌이 KCl에 의해 활성화되는  $Ca^{2+}$  통로를 억제<sup>19</sup>하며 serotonin에 의해 수축된 혈관을 내피세포 의존적으로 이완시킨다고 한다<sup>20</sup>.

상기와 같이 멜라토닌이 심맥관계에 미치는 효과에 대한 많은 연구는 혈관에 대한 반응으로서 혈관 수축 및 이완의 상반된 결과들이 제시되고 그 기전에 대해서도 논란이 많지만 혈관 수축 및 이완 기전을 통해 혈압 상승 및 하강 효과가 있을 것으로 판단되었고, 또한 이 연구에서 멜라토닌이 혈압 상승 및 하강 효과가 있음을 관찰하였다. 따라서, 본 실험에서는 랫트 정맥내 멜라토닌 투여 시 혈압 반응을 관찰하고 이 반응을 자율신경계와 관련하여 작용 기전을 알아보고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 혈압 측정

랫트(Sprague-Dawley, 200~250 g)를 urethane으로 마취하고, 체온 유지를 위해 hot plate에 고정한 후 약 20분 동안 안정시켰다. 기도 유지를 위해 기관에 catheter를 삽입하여 고정하고 ventilator로 호흡을 유지하였다. 혈관 내 약물을 투여하기 위해 왼쪽 경정맥에 cannula를 삽입하여 고정하였고, 혈압을 측정하기 위해 대퇴동맥에 cannula를 삽입하여 고정하고 physiograph를 장착하였다. 동맥과 정맥에 삽입한 cannula에는 heparin(1000 IU/ml)이 함유된 생리식염수를 채워서 혈액응고를 억제하였다. 혈압이 안정되면 멜라토닌에 의한 혈압 변동을 관찰한 후 약 20분간 안정시켰다. 그 후 전 처치 약물을 투여하고 혈압이 안정되면 멜라토닌을 투여하고 혈압 반응을 관찰하였다(약물 투여 시간은 실험 결과에서 화살표로 표기). 미주신경을 절단한 실험에서는 양측의 경부 미주신경을 절단하고 혈압이 안정된 후 약물 투여를

실시하였다.

### 이용 기기, 사용 약물 및 통계 처리

이용 기기는 rodent ventilator(Harvard) 및 physiograph(Narco) 등이었고 heparin, melatonin, propranolol, nifedipine, phenoxybenzamine 및 1H-[1, 2, 4] oxadiazolo-[4, 3-a] quinoxalin-1-one(ODQ) 등은 Sigma Co.로부터, 멜라토닌은 ICN으로부터 구입하여 사용하였다. 평균 혈압은 [(수축기 혈압 - 확장기 혈압)/3 + 확장기 혈압]에 의해 계산하였으며 실험 결과는 means±SEM으로 나타내었다.

## 결 과

### 멜라토닌에 의한 혈압 상승과 하강 반응

Fig 1에서 보는 바와 같이 멜라토닌은 개체에 따라 혈압을 상승시키거나 하강시키는 두 가지 효과를 나타내었으며 각각 36%, 64% 비율로 나타났다. 농도별 멜라토닌을 정맥내로 각각 0.002, 0.02, 0.2, 0.5 및 1 mg/kg을 투여했을 때 각각  $9.24 \pm 2.18$ ,  $11.87 \pm 3.14$ ,  $10.32 \pm 1.91$ ,  $12.57 \pm 3.52$ ,  $13.27 \pm 3.04$ 의 평균 혈압이 증가한 반면, 개체에 따라 멜라토닌을 각각 0.002, 0.2, 2, 4, 5 mg/kg을 투여했을 때 각각  $12.08 \pm 2.54$ ,  $9.87 \pm 1.76$ ,  $11.55 \pm 3.42$ ,  $13.50 \pm 1.94$ ,  $12.43 \pm 2.37$ 의 평균 혈압이 감소하여(Table 1) 멜라토닌에 의한 혈압 상승 또는 하강 효과는 농도와 관련성이 없이 개체에 따라 다른 효과가 관찰되었다.

### 평균 혈압과 심박수의 관계

혈압과 심박수 사이에는 압수용체 반사기전에 의해 승압 반응이 일어날 때 반사적으로 서맥이 일어나고 감압 반응 시에는 빈맥이 일어난다. 멜라토닌에 의한 혈압 상승과 혈압 하강 효과는 Table 2에서 보는 바와 같이 혈압 상승 시에 서맥이 나타나는 반면 개체에 따라 빈맥 효과도 나타났고, 혈압 하강 시에도 서맥 또는 빈맥 효과가 관찰되어 멜라토닌에 의한 혈압 변동과 심박수



Fig 1. The dual effect in blood pressure (BP) of melatonin in anesthetized rats. (A) In the case of increase in BP induced by melatonin (200 µg/kg, i.v.), (B) In the case of decrease in BP induced by melatonin (10 mg/kg). Arrows mark the time of injection of melatonin.

**Table 1.** Relationship between melatonin concentration and change of MBP in rats following the intravenous administration

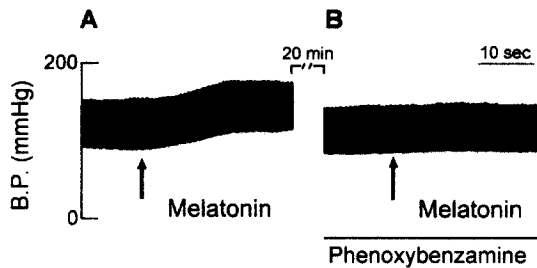
In the case of increase in blood pressure		In the case of decrease in blood pressure	
Concentration of melatonin (mg/kg)	Change of MBP (mmHg)	Concentration of melatonin (mg/kg)	Change of MBP (mmHg)
0.002	+ 9.24 ± 2.18	0.002	- 12.08 ± 2.54
0.02	+ 11.87 ± 3.14	0.2	- 9.89 ± 1.76
0.2	+ 10.32 ± 1.91	2	- 11.55 ± 3.42
0.5	+ 12.57 ± 3.52	4	- 13.50 ± 1.94
1	+ 13.27 ± 3.04	5	- 12.43 ± 2.37

Data are means ± SEM of 5 experiments, respectively.

**Table 2.** Value of alteration mean blood pressure (MBP) and heart rate in rats following the intravenous administration of melatonin (0.002~5 mg/kg)

Increase in heart rate (% change)		Decrease in heart rate (% change)	
+6.958 ± 1.749		-6.093 ± 1.772	
Increase in blood pressure (mmHg)	Decrease in blood pressure (mmHg)	Increase in blood pressure (mmHg)	Decrease in blood pressure (mmHg)
+9.17 ± 1.28	-11.26 ± 2.48	+10.4 ± 1.75	-12.67 ± 3.28

Data are means ± SEM of 5 experiments, respectively.



**Fig 2.** Representative hypertensive effects of melatonin (200 µg/kg, *i.v.*) on BP in the absence (A) and in the presence (B) of phenoxybenzamine (200 µg/kg, *i.v.*) in anesthetized rat. Arrows mark the time of injection of melatonin.

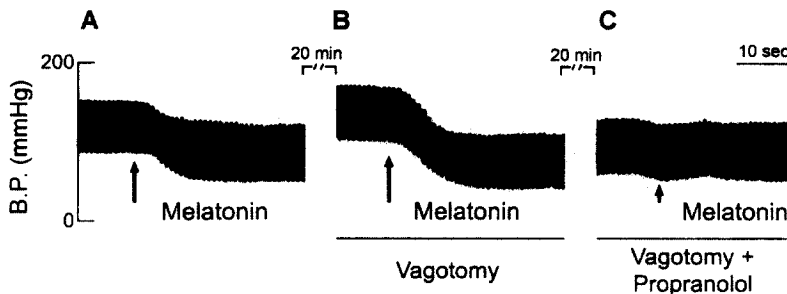
변동 사이에 일정한 관계가 없었다.

**Phenoxybenzamine이 멜라토닌에 의한 혈압 상승에 미치는 영향**

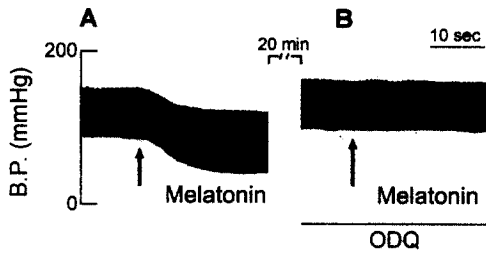
Fig 2에서 보는 바와 같이 멜라토닌(20 µg/kg, *i.v.*)에 의해 혈압 상승 효과가 일어난 랫트(panel A)에 약 20분 후 phenoxybenzamine (200 µg/kg)을 전 처리한 후 멜라토닌을 투여하였을 때 멜라토닌에 의한 혈압 상승 효과가 차단(panel B)되었다.

**미주신경 절단 및 propranolol이 멜라토닌에 의한 혈압 하강에 미치는 영향**

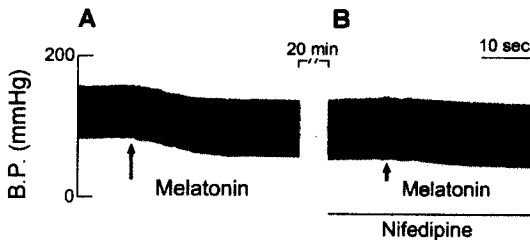
멜라토닌(20 mg/kg, *i.v.*)에 의해 혈압 하강 효과가 일



**Fig 3.** Representative hypotensive effects of melatonin (10 mg/kg, *i.v.*) on BP before (A) and after (B) bilateral vagotomy and in the presence (C) of propranolol (1 mg/kg, *i.v.*) plus vagotomy in anesthetized rat. Arrows mark the time of injection of melatonin.



**Fig 4.** Representative hypotensive effects of melatonin (10 mg/kg, *i.v.*) on BP in the absence (A) and in the presence (B) of ODQ (300 µg/kg, *i.v.*) in anesthetized rat. Arrows mark the time of injection of melatonin.



**Fig 5.** Representative hypotensive effects of melatonin (10 mg/kg, *i.v.*) on BP in the absence (A) and in the presence (B) of nifedipine (150 µg/kg, *i.v.*) in anesthetized rat. Arrows mark the time of injection of melatonin.

어난 랫트(Fig 3A)에 약 20분 후 미리 양측 미주신경을 절단하고 멜라토닌을 투여한 결과 혈압 하강 효과(Fig 3B)가 나타났으며, 다시 20분 후 propranolol(1 mg/kg)을 전 처치한 후 멜라토닌을 투여한 결과 혈압 하강 효과가 차단(Fig 3C)되었다.

#### ODQ 및 nifedipine이 멜라토닌에 의한 혈압 하강에 미치는 영향

멜라토닌(10 mg/kg)에 의해 혈압 하강 효과가 일어난 랫트(panel A)에 약 20분 후 NO-sensitive guanylate cyclase 억제제인 ODQ(300 µg/kg)를 전 처치한 후 멜라토닌을 투여한 결과 혈압 하강 효과가 차단(Fig 4B)되었다. 또한, 멜라토닌(10 mg/kg)에 의해 혈압 하강 효과(Fig 5A)가 L-type  $Ca^{2+}$  channel 차단제인 nifedipine(150 µg/kg) 전 처치로 차단(Fig 5B)되었다. 기타 농도별(0.002~5 mg/kg) 멜라토닌 투여에 의한 혈압 하강 효과가 propranolol, ODQ 및 nifedipine 전 처치로 모두 차단되었다(자료 미 제시).

## 고 찰

생리학적 심박관 기능 조절은 주로 신경계 및 내분비

계에 의해 이뤄질 뿐만 아니라 내인성 물질에 의한 신경계 반응으로 이뤄진다. 즉, 직접적으로 자율 신경이나 생체내 호르몬에 의해서 조절되거나 내인성 물질의 신경계 조절을 통해 심박관 기능이 조절된다. 송과선에서 분비되는 호르몬인 멜라토닌 역시 내인성 물질로써 다양한 생리학적 역할을 담당<sup>1,2,3,4</sup>하고 있는데 그 중 심박관 기능을 직·간접적으로 조절할 수 있다. 많은 연구 보고<sup>1,8,11,12</sup>에 의하면 생체내 또는 *in vitro* 실험을 통해 멜라토닌은 혈압 하강, 혈관 수축 및 이완 효과를 가지고 있으며 혈압 하강 기전, 혈관 수축 및 이완 기전을 밝혔다<sup>8,13,14,20,26</sup>. 이전 연구를 통해 멜라토닌의 혈압 하강 및 상승 기전을 추측할 수는 있으나 직접적인 기전이나 멜라토닌에 의한 자율 신경계 조절을 통한 혈압 하강 및 상승 기전은 불명확하다. 상기 추측과 일치하게 본 실험에서 멜라토닌을 랫트에 정맥내로 투여할 경우 개체에 따라 혈압 하강 또는 상승 효과가 관찰되었다. 이 이중 효과는 멜라토닌 투여 농도와 일정한 관계가 성립되지 않아 고농도 멜라토닌에 의해서 혈관 이완 그리고 저농도에 의해서는 혈관 수축을 일으켰다는 보고<sup>11</sup>와 일치하지 않았으며 이러한 개체에 따른 멜라토닌의 두 가지 효과는 멜라토닌이  $\alpha$ -수용체와  $\beta$ -수용체를 활성화시키는데 개체에 따라 멜라토닌에 대한 수용체의 감수성 차이로 인해 감수성이 우세한 수용체 반응을 나타내는 것으로 사료된다. 또한 이와 같은 혈압 변동은 압수용체 반사 기전에 의해 심박수를 변동시킬 수 있다. 즉, 혈압 상승으로 심박수는 감소하고 혈압 하강으로 심박수가 증가<sup>21</sup>한다. 그러나 본 실험에서 혈압 변동과 심박수 변동과의 일관된 관계가 성립되지 않아 멜라토닌에 의한 혈압 변동은 압수용체 반사 기전을 통해서 심박수를 변동시키지 않는 것으로 사료된다. 이 실험에서는 상기와 같이 두 효과를 나타내는 멜라토닌의 작용기전을 자율 신경계인 부교감 및 교감 신경계와 관련하여 설명하고자 한다.

멜라토닌에 의한 혈압 상승 효과는 보고된 바 없으며, 이전 연구에서 멜라토닌에 의한 혈관 수축 반응 결과는 본 실험에서의 멜라토닌에 의한 혈압 상승 효과를 간접적으로 뒷받침하고 있다. 따라서 혈압을 조절하는 신경계에 대한 멜라토닌의 효과를 관찰하고자 한다. 혈압은 교감 신경 활성을 통한 심장의  $\beta$ -아드레날린성 반응<sup>22</sup>과 혈관의  $\alpha$ -아드레날린성 반응<sup>23</sup>에 의해 상승하며 교감 신경 활성을 통한 혈관의  $\beta$ -아드레날린성<sup>24</sup> 반응과 부교감 신경 활성을 통한 심장의 콜린성 반응<sup>25</sup>에 의해 하강한다. 멜라토닌에 의한 혈압 상승 효과가  $\beta$ -adrenoceptor 길항제 및 기타 약물에 의해 차단되거나 억제되지 않았으나(자료 미 제시)  $\alpha$ -adrenoceptor 길항제에 의하여 차단되었다. 따라서 혈압 상승 효과가  $\alpha$ -아드레

날린성 반응을 통하여 나타냄을 시사하며, 혈관에서  $\alpha_1$ -adrenoceptor 자극은 혈관을 수축시킬 수 있기 때문에 멜라토닌에 의한 혈관 수축 기전을 설명한 이전의 연구 결과를 토대로 멜라토닌은 주로 혈관의  $\alpha_1$ -adrenoceptor에 작용하여 혈압을 상승시킬 수 있을 것으로 사료된다. 그리고  $\beta$ -adrenoceptor 길항제에 대하여는 영향을 받지 않았으므로 AC를 억제하여 혈관 수축한다는 보고와는 일치하지 않았다.

멜라토닌에 의한 혈압 하강 효과<sup>1,6,8</sup>는 잘 알려져 있으며, 그 기전에 대해서는 말초 혈관 신경의  $\text{Na}^+$  channel을 경유한 반응<sup>8</sup>과 연결 후  $\alpha_1$ -adrenoceptor 자극에 의한 inositol phosphate 형성 억제에 의한다는 보고<sup>26</sup>가 있으며, 혈압 하강과 밀접하게 관련된 혈관 이완 기전은 다음과 같다. 멜라토닌에 의한 cGMP 증가<sup>16</sup>,  $\text{Ca}^{2+}$  농도 감소<sup>27</sup>,  $\text{Ca}^{2+}$  channel 활성 억제<sup>28</sup> 및 guanylate cyclase(GC) 활성 촉진<sup>29</sup> 등에 의해서 혈관은 이완된다. 따라서 이 실험 결과에서 나타난 멜라토닌의 혈압 하강 효과를 상기 혈관 이완 효과와 신경계와 비교하여 설명하고자 한다. 혈압 하강 효과는 미주 신경 절단에 의해 영향 받지 않고  $\beta$ -adrenoceptor 차단제에 의해 억제되어 멜라토닌은 심장 또는 혈관에 대한  $\beta$ -adrenoceptor 자극으로 혈압을 하강시킬 것으로 추측되나 혈관에 대해  $\beta$ -adrenoceptor 자극은 대표적인 혈관 이완 효과를 가짐으로 혈관에서  $\beta$ -adrenoceptor 자극에 의한 것으로 추측된다. 또한 멜라토닌에 의한 혈압 하강 효과가 GC 억제제와 L-type  $\text{Ca}^{2+}$  통로 차단제에 의해서 억제되었음은 상기 혈관 이완 기전과 부합된다. 이 연구 결과에서 멜라토닌의 혈압 하강 효과가  $\beta$ -adrenoceptor 차단제, GC 억제제 및  $\text{Ca}^{2+}$  통로 차단제에 의해서 억제되어 멜라토닌의 혈압 하강 작용 기전으로 설명할 수는 있지만  $\beta$ -adrenoceptor와 GC와의 관계 또는  $\text{Ca}^{2+}$  통로와의 관계 등을 설명할 수는 없다. 예를 들어 멜라토닌이 직접적으로  $\text{Ca}^{2+}$  통로를 조절하여 혈압을 하강시키는지 혹은  $\beta$ -adrenoceptor를 경유하여 GC 나  $\text{Ca}^{2+}$  통로를 조절하여 혈압을 하강시키는지 알 수 없다.

이와 같은 결과로부터 멜라토닌은 심맥관계에서 아드레날린성 반응을 경유하여 혈압을 상승시키거나 하강시키며, 혈압 상승 효과는  $\alpha$ -adrenoceptor 자극에 의하고 혈압 하강 효과는  $\beta$ -adrenoceptor 자극, GC 활성 및  $\text{Ca}^{2+}$  channel 억제를 통한 반응임을 추측할 수 있다. 하지만, 개체에 따라 나타나는 두 상반된 효과와 신경 신호 전달 과정의 관련성은 좀 더 구체적으로 연구되어야 할 것으로 사료된다.

## 결 론

*In vivo*에서 멜라토닌의 혈압에 대한 효과와 그 기전

을 밝히기 위하여 랫트의 정맥내 멜라토닌을 투여하여 혈압을 측정하였다. 멜라토닌은 농도에 관계없이 개체에 따라 혈압 상승효과(36%), 혈압 하강 효과(64%)를 보였으며, 멜라토닌에 의한 혈압 증가 또는 감소에 따른 보상성 심박수 감소 또는 증가가 동반되지 않았다. 멜라토닌에 의한 혈압 상승 효과는  $\alpha$ -adrenoceptor 차단제인 phenoxylbenzamine 전 처치에 의해 차단되었다. 또한, 멜라토닌에 의한 혈압 하강 효과는  $\beta$ -adrenoceptor 차단제인 propranolol, guanylate cyclase 억제제인 ODQ 및 L-type  $\text{Ca}^{2+}$  channel 차단제인 nifedipine 전 처치로 차단되었으나 미주 신경 절단은 영향을 미치지 못하였다. 이상의 결과를 종합하면 멜라토닌은 혈압에 대해 이중 효과를 가지며, 멜라토닌에 의한 혈압 상승 효과는  $\alpha$ -adrenoceptor 자극에 의한 결과이며, 혈압 하강 효과는  $\beta$ -adrenoceptor 자극, guanylate cyclase 활성 및  $\text{Ca}^{2+}$  channel 억제에 의한 결과로 사료된다.

## 참고문헌

- Zanaboni A, Zanaboni-Muciaccia W. Experimental hypertension in pinealectomized rats. *Life Sci*, 6:2327-2331, 1967.
- Reiter RJ, Calvo JR, Karbownik M, et al. Melatonin and its relation to the immune system and inflammation. *Ann N Y Acad Sci*, 917:376-386, 2000.
- McLellan TM, Gannon GA, Zamecnik J, et al. Low doses of melatonin and diurnal effects on thermoregulation and tolerance to uncompensable heat stress. *J Appl Physiol*, 87:308-16, 1999.
- Maronde E, Pfeffer M, Olcese J, et al. Transcription factors in neuroendocrine regulation: rhythmic changes in pCREB and ICER levels frame melatonin synthesis. *J Neurosci*, 19:3326-3336, 1999.
- Panza JA, Epstein SE, Quyyumi AA. Circadian variation in vascular tone and its relation to alpha-sympathetic vasoconstrictor activity. *M Engl J Med*, 325:986-990, 1991.
- Chuang KI, Chen SS, Lin MT. Melatonin decreases brain serotonin release, arterial pressure and heart rate in rats. *Pharmacology*, 47:91-97, 1993.
- Lusardi P, Piazza E, Figari R. Cardiovascular effects of melatonin in hypertensive patients well controlled by nifedipine: a 24-hour study. *Br J Clin Pharmacol*, 49:423-427, 2000.
- Wang H, Ng TB. Hypotensive activity of the pineal indoleamine hormones melatonin, 5-methoxytryptophol and 5-methoxytryptamine. *Pharmacol Toxicol*, 86:125-128, 2000.
- Chuang JI, Chen SS, Lin MT. Melatonin decreases brain serotonin release, arterial pressure and heart rate in rats. *Pharmacology*, 47:91-97, 1993.
- Weekley LB. Effects of melatonin on pulmonary and

- coronary vessels are exerted through perivascular nerves. *Clin Auton Res*, 3:45-47, 1993.
11. Scalbert E, Delagrangre P. Melatonin and regulation of the cardiovascular system. *Therapie*, 53:459-465, 1998.
  12. Doolen S, Krause DN, Duckles SP, *et al.* Melatonin mediates two distinct responses in vascular smooth muscle. *Eur J Pharmacol*, 345:67-69, 1998.
  13. Geary GG, Krause DN, Duckles SP. Melatonin directly constricts rat cerebral arteries through modulation of potassium channels. *Am J Physiol*, 273:1530-1536, 1997.
  14. Godson C, Reppert SM. The Mel<sub>1a</sub> melatonin receptor is coupled to parallel signal transduction pathways. *Endocrinology*, 138:397-404, 1997.
  15. Martinuzzo M, Del Zar MM, Cardinali DP, *et al.* Melatonin effect on arachidonic acid metabolism to cyclooxygenase derivatives in human platelets. *J Pineal Res*, 11:111-115, 1991.
  16. Okatani Y, Wakatsuki A, Watanabe K, *et al.* Weak vasoconstrictor activity of melatonin in human umbilical artery: relation to nitric oxide-scavenging action. *Eur J Pharmacol*, 417:125-9, 2001.
  17. Fiorina P, Lattuada G, Dall'Aglio P, *et al.* Impaired nocturnal melatonin excretion and changes of immunological status in ischemic stroke patients. *Lancet*, 347:692-693, 1996.
  18. Satake N, Oe H, Sawada T, *et al.* The mode of vasorelaxing action of melatonin in rabbit aorta. *Gen Pharmacol*, 22:219-221, 1991.
  19. Shibata S, Satake N, Usui H, *et al.* Vasorelaxing action of melatonin in rabbit basilar artery. *Gen Pharmacol*, 20:677-80, 1989.
  20. Satake N, Oe H, Shibata S. Vasorelaxing action of melatonin in rat isolated aorta; possible endothelium dependent relaxation. *Gen Pharmacol*, 22:1127-1133, 1991.
  21. Altımiras J, Crossley DA. Control of blood pressure mediated by baroreflex changes of heart rate in the chicken embryo (*Gallus gallus*). *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 278:980-986, 2000.
  22. Morgenstern C, Arnold G, Holtermann W, *et al.* Function of beta-receptors in the heart. *Z Kreislaufforsch*, 59:1003-1016, 1970.
  23. Constantine JW, Gunnell D, Weeks RA. Alpha 1- and alpha 2-vascular adrenoceptors in the dog. *Eur J Pharmacol*, 66:281-286, 1980.
  24. Ueda H, Koide T, Iizuka M, *et al.* Hemodynamic effect of a beta-adrenergic blocker (propranolol) in tilted position. *Jpn Heart J*, 7:438-447, 1966.
  25. Szeto HH, Hinman DJ. Central muscarinic modulation of fetal blood pressure and heart rate. *J Dev Physiol*, 13:17-23, 1990.
  26. K-Laflamme A, Wu L, Foucart S, *et al.* Impaired basal sympathetic tone and  $\alpha_1$ -adrenergic responsiveness in association with the hypotensive effect of melatonin in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens*, 11:219-229, 1998.
  27. Benitez-King G, Rios A, Martinez A, *et al.* In vitro inhibition of Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent kinase II activity by melatonin. *Biochim Biophys Acta*, 1290:191-196, 1996.
  28. Shibata S, Nobuhiro S, Takagi T, *et al.* Vasorelaxing action of melatonin in rabbit basilar artery. *Gen Pharmacol*, 20:677-680, 1989.
  29. Sang-Mog Lee. Effect of melatonin on contraction in rat aortic smooth muscle. *Kor.J. Vet. Publ. Hlth*, 4:271-276, 1999.