

전침자극이 자연 발증 고혈압 흰쥐의 혈압 조절 중추에서 iNOS의 발현에 미치는 영향

황혜숙, 김유성, 이지은, 한경주, 최선미, 구성태
한국한의학연구원

Abstract

Effects of electroacupuncture on the expression of iNOS in Nuclei of solitary tract and Rostral ventrolateral medulla in spontaneously hypertensive rats

Hwang Hyesuk, Kim Yusung, Lee Jieun, Han Kyungju, Choi Sunmi, Koo Sungtae
Korea Institute of Oriental Medicine

Aims: Acupuncture has been used for the treatment of essential hypertension, but the efficacy and the mechanism of acupuncture in prevention of hypertension are still unclear. We tested the hypothesis that electroacupuncture (EA) applied to Baekhoe (GV20) changes NO/NOS system during development of hypertension in spontaneously hypertensive rats (SHR), and thereby causes the delay of development of hypertension in SHR.

Methods: The male SHR rats in the developmental stages of hypertension (7-8 weeks) were randomly divided into three groups (control group, GV20 acupuncture group, and tail acupuncture group). And the age matched Wistar Koyto Rats (WKY) were randomly divided into two groups (negative control, GV20 acupuncture group). EA treatments (10Hz, 1mA, 0.1ms) were carried out for 25 min/day for five consecutive days. The systolic blood pressure (SBP) was determined in conscious rats by the tail-cuff method using automatic BP monitoring system. We investigated the activations of inducible NO synthase (iNOS) in nuclei of solitary tract (NTS) and rostral ventrolateral medulla (RVLM) of SHR by the western blotting method.

Results: The SBP after the termination of EA stimulation applied to the GV20 was stabilized at 169.14 ± 3.67 mmHg which is lower value than that of the control group. The SBP of control group was elevated to 178.14 ± 3.49 mmHg. In addition, we evaluated NOS activity as well as iNOS

protein expression of NTS and RVLM in both of SHR and WKY. The iNOS activity in NTS was significantly higher in SHR than in WKY. Furthermore, the iNOS activity of NTS showed significant decreases in EA groups compare to that of non treated SHR group. Although iNOS expression of RVLM showed non significant changes between SHR and WKY, EA significantly enhanced the iNOS expression in SHR. Our data support the hypothesis that delayed development of hypertension and altered iNOS expression of NTS and RVLM by EA stimulations in SHR rats.

Conclusions: The findings demonstrate that acupuncture can change NO/NOS system in NTS and RVLM, and exert beneficial role on development of hypertension.

Key Words: Hypertension, Spontaneously hypertensive rat, GV20, Nuclei of solitary tract, Rostral ventrolateral medulla

I. 서론

최근 보완 대체 의학의 관심과 사용이 증가하면서 침구 치료는 그 효능과 안전성 증명의 필요성도 증대되고 있다. 본태성 고혈압은 그 특성상 일반인에 비해 나이가 들에 따라 빠르게 고혈압의 범주에 들어가는 양상을 보인다. 또한 고혈압에 대한 약물 치료는 그 위험성 때문에 준고혈압이 나타나는 시기부터 고혈압제를 지속적으로 복용해야한다. 이러한 약물 화학적 치료는 많은 의료비 지출과 심장박동 장애, 심장 기능 저하, 급격한 혈압 강하, 소화기관 장애 등 여러 부작용을 일으키므로, 인체의 평형조절 작용을 유도할 수 있는 장점을 가진 침자 요법의 임상적용^{1,3)}을 위한 과학적 증명이 요구된다.

백회 (GV20)는 독맥에 속하며 신체내의 여러 (百) 經脈이 모이고, 會하는 데에서 百會라고 命名되었다. 백회는 고혈압, 뇌경색, 뇌출혈, 신경성 두통, 탈항, 치질, 자궁출혈 등에 사용 된다⁴⁾. 본태성 고혈압 흰쥐에서 백회를 지배하는 운동신경은 뇌간의 안면신경핵과 C1-3 경추의 척수후각에 표시되며, 교감신경은 좌우 위목, 중간목, 별신경절 및 T4 교감

신경줄기신경절에 표시된다고 보고하였다⁵⁾.

교립로핵 (Nuclei of solitary tract; NTS)는 구심성 압력수용체와 동맥의 화학 수용체 초기 스냅스 통합부위이다. 구심성 압력수용체가 활성화 되면 배내측 NTS로부터 교감신경 저해경로를 통해 복외측 하부연수 (caudal ventrolateral medulla; CVLM)의 Gamma -aminobutyric acid (GABA) ergic neuron을 활성화시키고, 복외측 상부연수 (rostral ventrolateral medulla ; RVLM)의 혈관을 수축시키는 교감 신경을 억제하여 혈압 강하를 이끌어 낸다. 동맥의 화학 수용체 자극은 NTS로 부터 RVLM의 직접적인 경로를 통해 교감신경을 흥분시켜 혈압 조절 반응을 일으킨다^{6,7)}. 또한 NTS와 RVLM에는 심혈관계를 조절할 수 있는 NOS, GABA 등 중요한 신경전달물질이나 신경조절물질들이 포함되어 있다.

자연 발증 고혈압 흰쥐 (spontaneously hypertensive rat; SHR)의 NTS와 RVLM에서 Nitric Oxide (NO) 생성효소인 Nitric Oxide synthase (NOS) 활성화에 결함이 있음^{8,9)}이 보고되었다. 족삼리 (ST36) 자극이 SHR 뇌간의 Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate- diaphorase (NADPH-d)와 nNOS 양

성 반응 신경세포 수를 현저하게 감소시키며¹⁰⁾, 양릉천 (GB34)을 자극하여 혈압을 떨어뜨리고 심장 근육 세포 비대를 방지¹¹⁾하였다. 또한 RVLM의 nNOS는 증가하고 iNOS는 감소하는 스트레스에 의해 유도된 고혈압 동물모델에서 족삼리 (ST36) 자극은 nNOS를 감소시키고 iNOS를 증가시켰다¹²⁾. 이는 전침자극을 통해 고혈압 동물 뇌간의 NO 체계를 조절함으로써 혈압 조절이 가능함을 제시한 결과이다. 그러나 백회의 전침자극과 인삼 추출액 병용에 의한 혈압 감압효과¹³⁾, 백회 애구에 의한 혈청지질에 미치는 효과¹⁴⁾, 중풍 동물 모델에서 백회 자극을 통한 치료효과¹⁵⁾는 보고되어 있지만 그 기전은 명확하지 않다.

이에 본 연구에서는 백회 전침 자극이 SHR 고혈압 발생과정의 NTS와 RVLM 영역에서 NO/NOS 시스템에 변화를 줄 수 있는지 여부와 그로 인한 고혈압 발생 지연 효과가 있는지 알아보기 위하여 백회 전침 자극 후 혈압을 측정하고, NTS와 RVLM에서 iNOS의 발현 양상을 비교 관찰하였다.

II. 재료 및 방법

1. 실험동물 및 실험군

실험동물은 6주령의 WKY (Wistar Koyto Rat)와 SHR 수컷 흰쥐 (Japan SLC, Japan)를 사육 케이스에 넣고 항온 (20~25 °C, 항습 (50±10 %), 조명 (12시간 낮과 밤)이 유지되도록 하고 무균음료와 멸균사료를 자유롭게 섭취할 수 있도록 하였다. 동물들은 실험 시작 1주 전 혈압 측정 환경에 적응하면서 사육되었다. 정상 혈압의 WKY rat을 정상 대조군과 백회 자극군으로 무작위 배정하였다. 고혈압의 SHR rat을 실험 대조군으로 하고, 백회에 자침한 군을 제1군, 꼬리에 자침한 군을 제 2군으로 구분하여 각 군에 무작위 배정하였다. 혈압 측정 시 4회 이

상 측정되지 않고 불안정한 상태의 rat과 확장기 혈압이 170이상인 SHR은 실험에서 제외하였다.

2. 혈위 선정 및 자극 조건

침은 직경 0.15 mm의 stainless steel (동방 침구사, 한국)재질의 한 쌍의 수지침 (1 mm 이하간격)을 사용하였고 전침 자극을 위해 S88 stimulator (GRASS, USA)를 사용하였다. 실험쥐의 체표 상에서 인체의 백회와 상응하는 부위를 골도 분촌법에 의거하여 취혈 하였다. 10 Hz의 빈도수로 근육수축이 보일 정도의 강도 (1mA)로 연속파, 직각파, 0.1 ms duration으로 25분간 5일 동안 Isoflurane (Ilsung pharmaceuticals, Seoul, Korea)와 O₂로 혼합된 마취상태에서 전침 자극을 시행하였다. 양극 (+, -)은 전극의 분극 (polarization)을 막기 위해 1분마다 역전되었다. 전침 치치가 끝난 즉시 마취는 중단되었으며, 5~10분 후에 쥐들은 완전히 깨어나 정상적으로 활동하기 시작하였다. 전침 자극을 하지 않은 control 군은 전침자극 시간동안 전침 자극군과 같은 조건의 마취를 진행하였다.

3. 혈압 및 심박 수 측정

모든 실험동물은 전침 자극 4시간 후 오후 2~5시 사이에 혈압과 심박수를 tail-cuff 방법 (Visitech Systems, North Carolina, USA)으로 측정하였다. 38 °C로 유지되는 가열 판에서 실험동물 크기에 맞는 animal holder를 선택하여, 몸체를 띄우고 움직임이 없도록 고정하여 최대한 안정을 취할 수 있게 한 후 꼬리에 cuff를 연결시켜 혈압과 심박수를 측정하였다. 혈압 측정치는 총 10회 수치 중 2개씩의 높은 수치와 낮은 수치를 제외한 6번의 평균을 구하였다.

4. NOS 활성화 측정

5일째 전침 자극 4시간 후 혈압을 측정하고 바로 brain stem의 NTS와 RVLM을 구분 적출하여 iNOS의 활성도를 western blotting으로 측정하였다. 실험동물에 pentobarbital sodium (50 mg/kg)을 복강 주사하여 마취시킨 후 흉강을 열고 좌심실을 통하여 400ml의 phosphate buffered saline (PBS, pH 7.4)로 관류하여 혈액을 제거한 후 조직을 재빨리 적출하여 LN2에 얼려 분석을 시행하기 전까지 -80℃에 보관하였다. Brain stem의 NTS는 obex로부터 주둥이와 꼬리쪽으로 1mm (1 mm rostral to 1 mm caudal from obex)씩을 취하였고, RVLM은 obex에서 주둥이쪽 1.5-2.5 mm와 복부쪽 1mm(1.5-2.5 mm rostral to the obex and 1mm to the ventral surface)를 취하였다. 각 조직들은 lysis buffer (20mM Tris buffer, 0.1% SDS, 1 mM DTT, pH7.6)에서 균질화 하고, 균질화된 조직을 13,000 rpm에서 30분 동안 원심분리하여 상층액을 분리하였다. 상층액의 단백질 정량은 Bradford 방법을 이용하여 측정하였다. 30 µg의 단백질을 10% SDS-PAGE에 전기영동한 후, nitrocellulose membrane에 electrotransfer를 80 V에서 2시간 실시하였다. membrane의 비 특이적인 반응은 10% nonfat dry milk로 1시간 반응시켜 제거하였다. 일차 항체는 anti-iNOS (Santa cruz, USA)를 4℃에서 overnight 반응시켰으며, 이차항체는 HRP가 부착된 goat anti-rabbit IgG (Santa cruz, USA)를 이용하였다. Total protein에 대한 internal control은 anti mouse β -actin (BD, USA)을 사용하였으며, 나머지 과정은 iNOS의 분석과 동일하게 진행하였다. 반응의 확인은 ECL detection system (Amersham, USA)을 이용하여 분석하였다. 발현 수준의 평가는 densitometry를 이용하여 분석하였고, β -actin의 발현 양에 대한 iNOS의 발현 양을 %로 환산하였다. 일회 blotting에는 두 마리 분의 NTS와 RVLM을 사용하였고, 3회 반복 시행하여 통계 처리하였다.

6. 통계처리

모든 측정값은 평균값±표준오차 (Mean±Standard Error)로 나타내었고, 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였다. 혈압의 통계 검사는 two way repeated measure analysis of variance (ANOVA)를 실시하였고, western blotting의 통계 검사는 one way ANOVA를 실시하였다.

III. 결과

1. 백회 전침 자극이 혈압에 미치는 영향

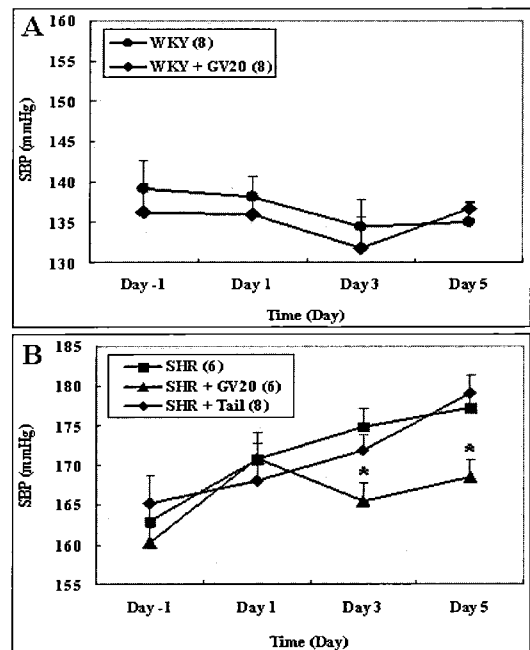


Fig. 1 : (A) shows the systolic blood pressure (SBP) in wistar kyoto rats (WKY) or Baekhoe (GV20) acupuncture groups. (B) shows the SBP in spontaneously hypertensive rat (SHR), GV20 or tail acupuncture groups. The numbers in parentheses show the number of rats included in each group. Results are mean \pm SEM. * $p < 0.05$, compared with non treated SHR.

정상 혈압을 나타내는 WKY와 백회 전침 자극 군의 확장기 혈압은 시간 또는 군간의 어떠한 유의한 차이도 나타내지 않았다 (Fig 1A). WKY에서 분리된 계통으로 혈압이 높은 계체를 선택 교배하여 확립된 SHR 동물 모델은 사람의 일차성 고혈압과 유사하게 인위적인 처치 없이 주령에 따라 고혈압 발증 양상을 보였다. 시간 경과에 따른 혈압 변화를 관찰한 결과 SHR의 확장기 혈압은 162.9±2.6 mmHg에서 5일 후 177.1 ±2.05 mmHg로 약 15 mmHg의 혈압 증가 양상을 나타냈다. SHR에 백회 전침 자극군의 혈압은 전침을 자극하지 않은 SHR 군과 꼬리 전침 자극 군에 비해 고혈압 발증이 지연되었다. 백회 전침 자극 군의 침자 전 혈압은 160.2±2 mmHg를 나타냈고, 5일 후 혈압은 168.5±2.1 mmHg로 약 8 mmHg의 혈압 증가 양상을 보였다. 백회 전침 자극 1일째의 경우 고혈압 발증 지연 현상은 나타나지 않았다. 5일 동안의 백회 전침 자극은 SHR의 고혈압 발증 양상을 유의하게 ($p<0.05$) 지연시켰다 (Fig. 1B).

2. 백회 전침 자극이 혈압 조절 중추 NTS에서 iNOS 발현에 미치는 영향

WKY와 SHR 및 백회 전침 자극군을 전침 자극 4시간 후에 혈압을 측정하고 바로 뇌간의 NTS를 적출하여 iNOS를 분석하였다. Internal control로 β -actin을 사용하였고, β -actin의 발현 양에 대한 iNOS의 발현 양을 %로 환산하여 군간의 iNOS 발현 양상을 비교하였다. WKY(46.7±3.8%)와 백회 전침 자극 군(37.8±4.7%)의 NTS에서 iNOS를 분석한 결과 통계적 유의성은 찾아 볼 수 없었으나 백회 전침 자극 군에서 감소 경향을 나타냈다. SHR군(72.7±3.67%)의 iNOS 발현은 WKY군에 비해 현저하게 증가되었다. SHR rat에 백회 전침 자극 후(53.5±2.97%) iNOS 발현은 자극하지 않은 군에 비해 유의하게 ($p<0.05$) 감소하였다. ($p<0.05$) (Fig. 2).

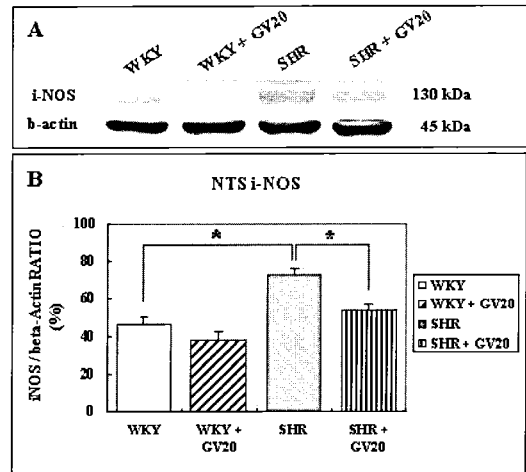


Fig.2 : (A) Representative western blot of iNOS protein expression in intact NTS from WKY, SHR, or GV20 acupuncture group rats. The expression of β -actin is also shown as an internal control. (B) Densitometric analysis of the western blot of iNOS protein expression. Relative abundance of iNOS protein compared with β -actin. Results are mean \pm SEM. * $p < 0.05$, compared with non treated SHR. (number of NTS segments used=6).

3. 백회혈 침자가 혈압 조절 중추 RVLM에서 iNOS 발현에 미치는 영향

WKY와 SHR 및 백회 전침 자극군을 전침 자극 4시간 후에 혈압을 측정하고 바로 뇌간의 RVLM을 적출하여 iNOS를 분석하였다. WKY(36.3±3.06%)와 백회 전침 자극 군(28.78±3.3%)의 RVLM에서 iNOS를 분석한 결과 통계적 유의성은 찾아 볼 수 없었으나 백회 전침 자극 군에서 감소 경향을 나타내었다. WKY와 SHR(38.3±2.17%)군의 RVLM에서의 iNOS 발현은 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다. SHR rat에 백회 전침 자극 후(55.2±3.47%) iNOS 발현은 자극하지 않은 군에 비해 유의하게 ($p<0.05$) 증가하였다. (Fig. 3).

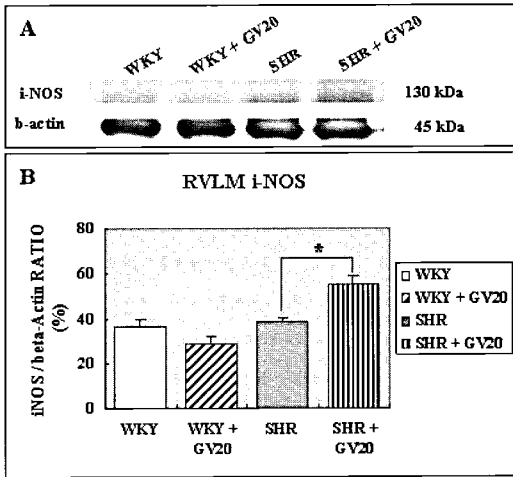


Fig.3 : (A) Representative western blot of iNOS protein expression in intact RVLN from WKY, SHR, or GV20 acupuncture group rats. The expression of β -actin is also shown as a internal control. (B) Densitometric analysis of the western blot of iNOS protein expression. Relative abundance of iNOS protein compared with β -actin. Results are mean \pm SEM. * $p < 0.05$, compared with non treated SHR. (number of NTS segments used=6).

IV. 고찰

NO는 내피 세포에서 유래된 이완인자로, 말초 혈관 구조의 이완을 촉진하는 확산성 전달물질이다¹⁶⁾. NO는 NO 합성효소에 의한 L-arginine의 분해 산물로서 많은 생리적 역할이 보고되어 있다¹⁷⁾. NOS는 endothelial NOS (eNOS)와 neuronal NOS (nNOS) 두가지 구성성 이성질체와 inducible NOS (iNOS)가 있다. eNOS와 nNOS는 기초 조건과 다양한 생리적 자극에 의해 L-arginine을 NO로 전환시켜 정상적인 심혈관 기능을 수행한다. iNOS는 bacterial endotoxin (lipopolysaccharide)이나 proinflammatory cytokine에 노출되었을 경우 발현

된다¹⁸⁾. 패혈 쇼크같은 병리학적 심혈관계 질환의 평활근 세포에서는 eNOS에 의해 생성되는 NO보다 iNOS에 의해 생성되는 NO가 1000배 이상 생성된다는 보고도 있다¹⁹⁾.

NTS는 NTS-RVLN 사이의 직접적인 중추 교감신경계 경로를 통해 심혈관 기능 조절을 하는 주감각핵 (principal sensory nucleus)이다^{6,7)}. NTS에 NO전구체인 L-arginine을 한쪽에 주입하였을 경우 용량 의존적인 저혈압과 서맥이 나타난다는 보고²⁰⁾는 NTS의 NO가 교감신경 유출 조절에 관여됨을 나타낸다. NO 합성 뉴런은 혈압의 변화나 스트레스에 반응하여 활성화된다.

고혈압 동물 모델^{8,21,22)}에 대한 최근 연구에 따르면 자율신경계와 혈압 조절 중추에서 NO/NOS system의 이상 기능이 심혈관계 질환의 중요한 메커니즘으로 보고된다. SHR의 경우 central NTS (NTSce)의 nNOS의 발현은 동일 조건의 WKY에 비해 mRNA와 단백질 발현이 증가되어있고, medial NTS (NTSm)의 nNOS의 발현은 SHR의 고혈압 발생 초기 단계에서 증가되어있어 이 같은 사실이 고혈압 발생에 있어 중요한 역할을 할 것이라는 보고도 있다²³⁾. Waki 등은 고혈압이 완전히 발생된 SHR의 NTS에서 내인성 eNOS의 mRNA가 과활성되어 있고, 이를 억제하였을 경우 심장 압력 반사와 심박수에는 영향이 없지만 동맥 혈압은 현저하게 감소시킨다고 보고하였다²⁴⁾. SHR의 높은 혈압에 대한 상보반응으로 hippocampus나 medulla에서 NOS의 발현이 증가된다. 즉 혈압이 높아졌을 경우 NO는 교감신경 유출을 감소시키기 위해 혈압 조절 중추 신경에서 활성화됨을 보인다. 또한 고혈압 발생 후 지속적인 중추 교감 신경의 활성화로 시간이 지남에 따라 NOS의 downstream에 존재하는 soluble guanylyl cyclase (sGC)의 탈감작에 의한 이상 기능이 나타난다는 보고²⁵⁾도 있다. 본 연구 결과에서는 SHR의 NTS에서 iNOS의 발현이 정상혈압의 WKY rat의 iNOS 발현보다 현저하게 증가됨

을 관찰할 수 있었다. 그리고 이는 전침 자극에 의해 유의성있게 감소되었다(Fig. 2).

RVLM은 교감 신경 전달 통합 역할을 위한 뇌간의 마지막 부위²⁶⁾로써 RVLM의 교감 전운동 신경세포는 심혈관 기능 조절 역할을 해주는 NO의 표적 부위이다. Chan 등은 RVLM에 NO전구체를 주입하여 저혈압과 서맥을 유도하고, nNOS 선택적 저해제를 주입하였을 경우 교감 혈관운동 신경 유출의 감소를 iNOS 저해제의 경우 교감 신경 유출의 증가를 보고하였다²⁷⁾. RVLM의 nNOS로부터 생성된 NO의 경우 N- methyl-D-aspartate (NMDA)와 non-NMDA 수용체의 활성을 통해 교감신경 흥분을 유도하고 iNOS에 의해 생성된 NO의 경우 GABA_A 수용체를 통해 교감신경 저해역할을 한다는 보고도 있다²⁸⁾. 본 연구에서는 RVLM의 iNOS가 WKY에 비해 SHR에서 증가 경향은 있었으나 유의성은 찾아 볼 수 없었다. 백회 전침 자극 후 RVLM의 iNOS는 현저하게 증가됨을 알 수 있었다 (Fig. 3). 이는 스트레스로 유도된 고혈압 동물 모델에 족삼리 자극에 의한 혈압 강하 후 RVLM의 iNOS의 발현 증가 양상과 유사한 결과¹²⁾이다.

본 연구에서는 고혈압 발생과정 뇌간의 NTS와 RVLM 영역에서 고혈압 예방 효과가 있는 백회 전침 자극에 의한 NO 생성 효소인 iNOS의 발현 양상을 비교 관찰하였다. 고혈압 발생 과정에서 구심성 압력 수용체인 NTS에서 iNOS의 발현이 활성화되어 있음을 관찰할 수 있었고, 이는 백회 전침 자극을 통해 감소되었다. RVLM에서 교감 신경 저해 역할을 하는 iNOS의 경우 SHR과 WKY에서 유의성을 찾아 볼 수 없었으나 전침 자극 시 SHR의 RVLM에서 현저하게 증가됨을 관찰할 수 있었다. 위의 결과

를 통해 전침 자극은 혈압 조절 증추의 신경조절물질 생성에 영향을 줄 수 있음을 확인하였지만, 이 같은 결과가 전침 자극을 통한 직접적인 결과인지 전침자극에 의한 혈압 조절로 인해 나타나는 이차적 반응인지에 관한 기전 연구가 더 필요할 것으로 사료된다.

V. 결론

본 연구에서는 백회 전침 자극이 SHR 고혈압 발생과정의 NTS와 RVLM 영역에서 NO/NOS 시스템에 변화를 줄 수 있는지 여부와 그로인한 고혈압 발생 지연 효과가 있는지 알아보기 위하여 백회 전침 자극 후 혈압을 측정하고 NTS와 RVLM에서 iNOS의 발현 양상을 비교 관찰하였다.

1. 고혈압 발생과정의 SHR rat에 백회 전침자극을 주었을 경우 고혈압 발생이 지연되었다.
2. SHR의 NTS에서 iNOS 발현은 동일한 나이의 WKY에 비해 현저하게 증가되어 있었고 RVLM에서 iNOS 발현은 차이를 나타내지 않았다.
3. 백회 전침 자극은 SHR의 NTS에서 현저하게 증가된 iNOS 발현을 감소시켰고, RVLM의 iNOS 발현은 증가시켰다.
4. SHR 고혈압 발생 과정의 NTS와 RVLM 영역에서 iNOS의 발현은 백회 전침 자극에 의해 조절될 수 있다.

참고 문헌

1) Chiu YJ, Chi A, Reid IA. 「Cardiovascular and endocrine effects of acupuncture in hypertensive patients」. 『Clin Exp Hypertens』. 1997;19(7)

:1047-1063

2) Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, Stoker JB, Mary DA. 「Relationship between central

- sympathetic activity and stages of human hypertension」. 『Am J Hypertens』. 2004;17 (3):217-222.
- 3) Jacobsson F, Himmelmann A, Bergbrant A, Svensson A, Mannheimer C. 「The effect of transcutaneous electric nerve stimulation in patients with therapy-resistant hypertension」. 『J Hum Hypertens』. 2000;14 (12):795-798.
 - 4) 손인철, 안성훈, 구성태. 알기쉬운 경혈학. 서울: 의성당. 2003: 424
 - 5) 이창현, 이상룡, 변덕시. 고혈압 치료에 상용되는 체간부 경혈에 대한 형태학적 연구. 대한침구학회지, 1999;16(2):181-198
 - 6) Koshiya N, Guyenet P. 「NTS neurons with carotid chemoreceptor inputs arborize in the rostral ventrolateral medulla」. 『Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol』. 1996;270: 1273-1278.
 - 7) Chan RK, Sawchenko PE. 「Organization and transmitter specificity of medullary neurons activated by sustained hypertension: implications for understanding baroreceptor reflex circuitry」. 『J Neurosci』. 1998;18(1): 371 -387.
 - 8) Huang Y, Wu L, Xu C, Yang B, Wang R. 「Increased HO-1 expression and decreased iNOS expression in the hippocampus from adult spontaneously hypertensive rats」. 『Cell Biochem Biophys』. 2006;46(1):35-42.
 - 9) Cheng PY, Chen JJ, Yen MH. 「The expression of heme oxygenase-1 and inducible nitric oxide synthase in aorta during the development of hypertension in spontaneously hypertensive rats」. 『Am J Hypertens』. 2004 Dec;17(12 Pt 1):1127-34.
 - 10) Kim YS, Kim C, Kang M, Yoo J, Huh Y. 「Electroacupuncture-related changes of NADPH-diaphorase and neuronal nitric oxide synthase in the brainstem of spontaneously hypertensive rats」. 『Neurosci Lett』. 2001;312(2): 63-66.
 - 11) Wu HC, Lin JG, Chu CH, Chang YH, Chang CG, Hsieh CL, Tsai AH, Ueng KC, Kuo WW, Lin JA, Liu JY, Huang CY. 「The effects of acupuncture on cardiac muscle cells and blood pressure in spontaneous hypertensive rats」. 『Acupunct Electrother Res』. 2004;29 (1-2):83-95.
 - 12) Huang YL, Fan MX, Wang J, Li L, Lu N, Cao YX, Shen LL, Zhu DN. 「Effects of acupuncture on nNOS and iNOS expression in the rostral ventrolateral medulla of stress-induced hypertensive rats」. 『Acupunct Electrother Res』. 2005;30(3-4):263-273.
 - 13) 김일현, 최용태. 「백회혈침자(白會穴鍼刺)와 인삼추출액의 병용이 자연발증 고혈압 흰쥐의 혈압에 미치는 영향」. 『대한 침구학회지』. 2004;2:1-10.
 - 14) 임종국, 김민규. 「백회(百會) 족삼리혈(足三里穴) 애구(艾灸)가 백서(白鼠)의 혈청 지질에 미치는 영향」. 『대한 침구학회지』. 2004;10:219-233.
 - 15) Inoue I, Chen L, Zhou L, Zeng X, Wang H. 「Reproduction of scalp acupuncture therapy on strokes in the model rats, spontaneous hypertensive rats-stroke prone (SHR-SP)」. 『Neurosci Lett』. 2002;333(3):191-194.
 - 16) Rees DD, Palmer RM, Moncada S. 「Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure」. 『Proc Natl Acad Sci』. 1989;86(9):3375-3378.
 - 17) Marin J, Rodriguez-Martinez MA. 「Role of nitric oxide in physiological and pathological conditions」. 『Pharmacol Ther』. 1997;75:111-134.
 - 18) Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. 「Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology」. 『Pharmacol Rev』 1991;43:109-142.
 - 19) Kuo PC, Schroeder RA. 「The emerging multifaceted roles of nitric oxide」. 『Ann Surg』. 1995;221(3):220-235.
 - 20) Tseng CJ, Liu HY, Lin HC, Ger LP, Tung CS, Yen MH. 「Cardiovascular effects of nitric oxide in the brain stem nuclei of rats」. 『Hypertension』. 1996;27(1):36-42.

- 21) Chan JY, Wang LL, Chao YM, Chan SH. 「Downregulation of basal iNOS at the rostral ventrolateral medulla is innate in SHR」. 『Hypertension』. 2003;41(3):563-570.
- 22) Chou TC, Yen MH, Li CY, Ding YA. 「Alterations of nitric oxide synthase expression with aging and hypertension in rats」. 『Hypertension』. 1998 ;31(2):643-648.
- 23) Ferrari MF, Fior-Chadi DR. 「Differential expression of nNOS mRNA and protein in the nucleus tractus solitarii of young and aged Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats」. 『J Hypertens』. 2005;23(9):1683-1690.
- 24) Waki H, Murphy D, Yao ST, Kasparov S, Paton JF. 「Endothelial NO synthase activity in nucleus tractus solitarii contributes to hypertension in spontaneously hypertensive rats」. 『Hypertension』. 2006;48(4):644-650.
- 25) Ndisang JF, Zhao W, Wang R. 「Selective regulation of blood pressure by heme oxygenase-1 in hypertension」. 『Hypertension』. 2002;40(3):315-321.
- 26) Colombari E, Sato MA, Cravo SL, Bergamaschi CT, Campos RR Jr, Lopes OU. 「Role of the medulla oblongata in hypertension」. 『Hypertension』. 2001;38:549-554.
- 27) Chan SH, Wang LL, Wang SH, Chan JY. 「Differential cardiovascular responses to blockade of nNOS or iNOS in rostral ventrolateral medulla of the rat」. 『Br J Pharmacol』. 2001;133(4):606-614.
- 28) Chan SH, Wang LL, Chan JY. 「Differential engagements of glutamate and GABA receptors in cardiovascular actions of endogenous nNOS or iNOS at rostral ventrolateral medulla of rats」. 『Br J Pharmacol』. 2003;138(4):584-593.