

## Vanadate가 혈관 평활근의 수축력에 미치는 영향\*

연세대학교 의과대학 생리학교실  
송건훈 · 안덕선 · 정희정 · 강복순

= Abstract =

### Effects of Vanadate on the Contractility of Vascular Smooth Muscle

Song Gun Hoon, Ahn Duck Sun,  
Chung Hee Jung, Kang Bok Soon

*Department of physiology, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea*

Vanadate is a trace element in animal tissues and has been known to inhibit  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPase in various tissues including skeletal and cardiac muscles and smooth muscles.

Vanadate shows contractile actions on various types of smooth muscles. Prolonged dietary administration of vanadate has been shown to cause arterial hypertension, increased peripheral resistance, and a marked reduction of coronary, visceral and renal blood flow. In isolated vascular smooth muscle of aorta, application of vanadate caused contraction. These studies have been conducted the preparations of vascular smooth muscles from which endothelial cells were removed. It has been reported that endothelial cell releases relaxing factor(s) (endothelium-derived relaxing factor, EDRF) in response to acetylcholine and a number of other stimuli and also produces vasoconstrictor substances (endothelium-derived contracting factor, EDCF).

The aim of this present experiment is to elucidate whether vascular responses of isolated rabbit aorta induced by vanadate are endothelium dependent or not.

The results obtained were summarized as follows :

1) When endothelium was intact, vanadate induced vascular relaxation of aorta precontracted with norepinephrine. But  $\text{K}^+$  induced contraction was augmented by vanadate in the aorta with or without endothelium. Whereas relaxation produced by vanadate precontracted with angiotensin II was endothelium-independent.

2) Hemoglobin, methylene blue, hydroquinone, and verapamil inhibited vanadate-induced vascular relaxation. But indomethacin and quinacrine had no effect on vanadate induced vascular relaxation.

From the above results, it is speculated that vanadate act on endothelium, modifies the

---

\*본 연구는 연세의대 학생연구비(1989~1990)에 의해 이루어졌음.

synthesis or release of endothelium-dependent relaxing factor and thus changes the contractile responses to norepinephrine in rabbit aorta.

**KEY WORDS :** Vanadate · EDRF · Vascular smooth muscle.

## 서 론

Vanadium의 oxyanion인 vanadate는 포유동물의 생체조직에 분포되어있는 미량물질로서<sup>1,2)</sup>  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  adenosine triphosphatase( $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ )의 강력한 억제제라는<sup>3)</sup> 것이 발견된 이래 이것이 생체조직에 미치는 생리, 생화학적 효과와 그 작용기전을 밝히기 위하여 많은 연구가 진행되었다. 즉 실험동물에 vanadate를 정맥 주사하면 급격한 동맥압의 증가가 나타나고<sup>4,5)</sup>, 한쪽 신장을 절제한 쥐에 vanadate를 경구적으로 장기간 투여하면 고혈압이 발생되는데, 이때 혈압의 증가정도는 혈장내 vanadate의 농도에 비례하여 나타난다고 하였다<sup>6)</sup>. 개나 고양이에 vanadate를 정맥으로 관류하면 동맥압과 말초저항은 증가되고, 관상혈류량, 내장혈류량 및 신장혈류량은 감소됨이 보고되었다<sup>7,8,9)</sup>.

또한 분리된 혈관 평활근에 vanadate를 첨가하면 그 수축력이 현저히 증가되는데<sup>10,11,12)</sup> 이와같은 수축력의 증가는 음이온의 이동을 차단하는<sup>4,4)</sup> diisothiocyanostilbene-2, 2'-disulfonic acid(DIDS)에 의해 억제되는것으로 보아 그 작용부위가 세포내 일 것이라는 것이 제시되었다.

또한 vanadate는 심장근 및 골격근의 sarcoplasmic reticulum<sup>13)</sup>과 심장근의 sarcolemma에서<sup>14)</sup>  $\text{Ca}^{++} - \text{adenosine triphosphatase}(\text{Ca}^{++} - \text{ATPase})$ 를 억제하며<sup>15,16,17)</sup>, 쥐의 장간막 동맥과 정맥의 세포막의  $\text{Ca}^{++} - \text{ATPase}$ 도 vanadate에 의해 억제한다는 것이 보고되었다<sup>18)</sup>.

그런데 1980년 Furchgott 와 Zawadzki가<sup>19)</sup> 혈관벽 구성성분의 하나인 endothelial cell(EC)이 혈관 평활근의 수축과 이완을 조절하는 인자를 유리한다는 것을 발견한 이래, 현재까지 알려진 여러 혈관수축 및 이완 약물들이 EC 존재 유무에 따라 혈관수축에 미치는 영향이 다르게 나타남으로써 새로운 연구들이 시도되었다.

혈관 내피세포로부터는 혈관수축제로 유도된 혈관수축을 acetylcholine(ACh)를 위시한 여러 약물

에 의해 혈관을 이완시키는 요소(endothelium-derived relaxing factor: EDRF)와 arachidonic acid를 비롯한 여러 약물에 의해 혈관을 수축시키는 요소(endothelium-derived contracting factor, EDCF)가 유리되며<sup>20,21)</sup> 이러한 요소들에 의해 혈관의 긴장도가 조절된다고 한다. 그러므로 현재까지 보고된 vanadate의 혈관 평활근에 미치는 작용은 혈관 내피세포를 고려하지 않은 상태에서 이루어진 연구들이다.

따라서 본 연구에서는 혈압을 상승시키고 평활근의 수축을 증가시키는 것으로 보고된 vanadate가 분리된 대동맥에 혈관 내피세포가 있을때와 제거되었을때 혈관평활근의 수축에 미치는 영향을 관찰하고 그 기전의 일부를 밝히고자 하였다.

## 대상 및 방법

실험대상 :

실험동물은 체중 1.5 내지 2.0kg 내외의 가토를 암수 구별없이 사용하였다.

실험방법 :

대동맥환의 제조

가토를 두부 강타하여 희생시킨후 흉곽을 열어 하행성 흉부 대동맥을 절제하여 이를 실온에서 혼합기체(95%  $\text{O}_2$  + 5%  $\text{CO}_2$ )로 포화시킨 Krebs-Henseleit 용액(mM; NaCl 118; KCl 3;  $\text{CaCl}_2$  1.5;  $\text{MgSO}_4$  1.2;  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  1.2;  $\text{NaHCO}_3$  24; glucose 11; ethylenediaminetetraacetic acid(EDTA) 0.03; pH 7.4, KH-용액)이 담긴 petri dish에 혈관의 양끝을 핀으로 고정하고 dissecting microscope 하에서 혈관주위의 지방과 결체조직을 제거하였다. 이때 혈관의 내피세포가 손상되지 않도록 하였고, 실험목적에 따라서는 일부의 혈관은 나무봉을 혈관강내에 넣어 내면을 마찰하여 내피세포를 제거하였다. 대동맥환(aortic ring)은 대동맥궁에 가까운 부위쪽의 혈관에서 약 2mm의 폭으로 잘라 ring을

만들어 실험에 사용하였다. 이렇게 만든 대동맥환은 L 자형으로 된 2개의 stainless hook(직경 0.6mm)에 고정하였다. 즉, 2 개의 hook의 일단은 각기 대동맥환의 내부에 삽입하고, hook의 다른 끝은 muscle chamber의 밑에 고정하였고, 다른 한끝은 force displacement transducer(FT03, Grass Instrument)에 연결하여 혈관의 등척성 장력을 polygraph(Model 7PCP B, Grass Instrument)에 기록하였다.

대동맥환은 혼합기체가 충분히 공급되고, 온도가 37°C로 유지되는 KH 용액이 함유된 muscle chamber에 고정시킨후 2g의 기초장력을 가하여 120분간 온도, 흥분성등 모든 조건이 일정해질때까지 평형을 유지시켰다. 이 2시간의 incubation 기간에  $10^{-7}$  M의 norepinephrine(NE)으로 혈관수축을 2 내지 3회 유도하였으며, 혈관의 수축고가 일정해졌을때 본실험을 시행하였다. 혈관의 내피세포 존재 유무는 Furchgott 와 Zawadzki의 방법으로<sup>19)</sup> 확인하였다. 즉  $10^{-7}$  M의 NE로 혈관수축을 유도하고 NE존재하에  $10^{-6}$  M의 acetylcholine(ACh)을 첨가하여 수축된 혈관이 이완하면 endothelial cell(EC)이 존재하는 것으로 간주하고(EC<sup>+</sup>), 수축된 혈관이 이완되지 않거나 오히려 더 수축이 되는 경우 내피세포가 제거된 것으로 간주하였다(EC<sup>-</sup>).

Vanadate 가 혈관수축제로 유도된 혈관수축에 미치는 영향

전술한 방법대로 EC<sup>+</sup>와 EC<sup>-</sup>의 혈관을 평형시킨후 혈관수축제인 NE( $10^{-7}$  M), angiotensin II (AII,  $5 \times 10^{-8}$  M), 및 K<sup>+</sup>(60 mM)를 첨가하여 혈관수축을 유도하여 5분간의 수축고를 기록하고 혈관수축제 존재하에 sodium orthovanadate(vanadate, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>)를 0.1, 0.2, 0.5, 1.0 및 2.0 mM 되게 첨가하여 혈관수축의 변화를 기록하였다.

Vanadate 전처치가 혈관수축에 미치는 영향

EC<sup>+</sup>의 혈관을 충분히 평형시킨후, KH용액내에 NE (0.01, 0.05, 0.1, 0.5μM), AII (0.001, 0.005, 0.01, 0.05μM)를 점진적으로 첨가하여 혈관수축의 누적-용량 반응을 측정하였으며 이를 대조군으로 하였다. 이 후에 혈관을 KH 용액으로 여러번 세척하고, 이를 KH 용액내에서 30분간 incubation하여 혈관의 장력이 처음상태로 돌아오게 한후, 여기에 vanadate를 0.1, 0.2, 0.5, 1.0 및 2.0 mM씩 각기

첨가하여 혈관을 10분간 incubation하고, vanadate 존재하에 NE, AII, K<sup>+</sup> 을 위와 동일한 농도로 점진적으로 첨가하여 각각의 누적-용량 반응을 얻어 대조군의 것과 비교하였다.

여러가지 내피세포의존 이완 억제제가 vanadate로 유도된 혈관장력 변화에 미치는 영향

내피세포가 존재하는 혈관에서 NE으로 유도된 혈관수축은 vanadate첨가로 이완되고, 내피세포가 결여된 혈관에서는 이완이 되지 않거나 오히려 그 수축이 증가되어 vanadate는 Ach와 유사하게 endothelium-dependent vascular relaxant로 작용함을 알 수 있었다. 따라서 본 실험에서는 내피세포가 존재하는 혈관에서만 이 실험을 시행 하였다. 즉 vanadate에의한 내피세포의존 혈관이완의 기전을 규명하기위하여, 먼저 EC<sup>+</sup>의 혈관을  $10^{-7}$  M의 NE로 혈관수축을 유도하고 그 수축이 최고도에 도달하면 NE 존재하에 1mM의 vanadate를 첨가하여 혈관수축의 변화를 기록하고 그 수축고가 steady state에 도달하면 내피세포의존 이완 억제제인 methylene blue(10μM), hemoglobin(10μM), hydroquinone(10μM), quinacrine(10μM), 및 verapamil( $10^{-5}$  M)를 각기 첨가하여 vanadate로 유도된 혈관장력의 변화를 기록하였다. 또 methylene blue(10μM), hemoglobin(10μM), hydroquinone(10μM)을 각기 incubation 용액에 첨가하여 10분간 incubation 하고 verapamil( $10^{-5}$  M)과 indomethacin( $2.5 \times 10^{-5}$  M)을 각기 KH 용액에 첨가하여 30분간 incubation하여 이들 억제제 존재하에  $10^{-7}$  M의 NE으로 혈관수축을 유도한후 여기에 vanadate를 0.2, 0.5, 1.0 및 2.0mM 되게 점진적으로 첨가하여 혈관의 장력변화를 기록하였다.

## 성 적

Vanadate가 혈관수축제로 유도된 혈관수축에 미치는 영향

EC<sup>+</sup> 및 EC<sup>-</sup>의 혈관에 NE, AII, 및 K<sup>+</sup> 로 혈관수축을 유도하고 그 수축상태가 평형에 도달했을 때 vanadate를 첨가하여 혈관장력의 변화를 관찰한 성적을 그림 1에 나타내었다. 이 그림에서 보는 바와 같이 EC<sup>+</sup>의 혈관에서는  $10^{-7}$  M의 NE로

혈관 수축을 유도하고 NE 존재하에 vanadate를 0.2, 0.5, 1.0, 2.0 mM 되게 점진적으로 첨가하였을 때 혈관 수축고는 vanadate의 농도에 비례하여 그 수축이 유의있게 억제되었다( $p < 0.05$ ). 그러나  $EC^{-}$ 의 혈관에서는 그 수축이 vanadate에 의해 영향이 없거나 오히려 증가되었다. 이것으로 vanadate가 ACh와 유사하게 endothelium-dependent vascular relaxant로 작용함을 알 수 있었다. AII( $5 \times 10^{-7}M$ )로 혈관수축을 유도하고 vanadate를 첨가하였을 때는  $EC^{+}$ 와  $EC^{-}$ 의 혈관에서 모두 그 수축이 억제되었다. 그러나  $K^{+}$ (60mM)으로 혈관 경축을 유도하고 여기에 vanadate를 0.1, 0.2, 0.5, 1.0 및 2.0 mM 되게 첨가하였을 때 혈관 수축고는  $EC^{+}$ 와  $EC^{-}$ 의 혈관에서 모두 그 경축이 증가되었으며,  $EC^{+}$ 의 혈관이  $EC^{-}$ 의 혈관에 비하여 증가정도가 컸었다. 이와같이 vanadate가 혈관 수축에 미치는 효과는 사용된 혈관 수축제에 따라 다르게 나타났다.

Vanadate 전처치가  $EC^{+}$ 의 혈관에서 혈관 수축에 미치는 영향

$EC^{+}$ 의 혈관에서 NE, AII, 및  $K^{+}$ 으로 유도되는 혈관 수축의 용량-반응과 vanadate를 0.1, 0.2, 0.5, 및 1.0mM 되게 첨가하여 혈관을 10분간 incubation하고 vanadate 존재하에 NE, AII,  $K^{+}$ 로 혈관 수축을 유도했을때의 장력 변화는 그림 2, 3 및 4에 나타난 바와 같다. 대조군의 실험에서 보면 첨가한 NE, AII,  $K^{+}$ 의 농도가 증가함에 따라 모두 혈관 장력의 용량-반응이 증가 되었다. 그림 2와 3에 나타난 바와 같이 vanadate는 NE 와 AII를 혈관 수축제로 사용시 혈관수축의 용량-반응은 대조군에 비하여 우하방으로 이동하였으며, vanadate의 농도가 증가함에 따라 수축력이 유의있게 감소하였다( $p < 0.05$ ). 그러나 vanadate를 전처치할 때  $K^{+}$ 으로 유도되는 혈관의 경축은 NE나 AII와는 달리 경축-용량 반응은 대조군에 비해 좌상방으로 이동하여 경축이 더 증가됨을 알 수 있었다(그림 4).

여러가지 내피세포의존 이완억제제가 vanadate에 의한  $EC^{+}$ 의 혈관장력에 미치는 영향

Vanadate로 유도되는 내피세포의존 혈관 이완에 미치는 여러가지 억제제의 영향은 그림 5에 표시한 바와 같다.  $EC^{+}$ 의 혈관에서  $10^{-7}M$ 의 NE로 혈관

수축을 유도하고 여기에 1mM의 vanadate를 첨가하여 혈관이완이 유도되어 평형에 도달했을 때 여러가지 내피세포의존 이완억제제를 첨가하여 혈관 수축의 변화를 관찰하였다. 그림 5에 나타낸바와 같이 methylene blue( $10\mu M$ ), hemoglobin( $10\mu M$ ), verapamil( $10^{-5}M$ )을 첨가함으로써 vanadate로 유도된 혈관 이완이 억제되었으며, 혈관의 수축력이 억제제 첨가전의 수축고보다 더 증가되는 것을 알 수 있었다. 그러나 hydroquinone( $10\mu M$ )을 첨가하였을 때도 vanadate에 의한 혈관이완이 억제되었으나 그 정도는 미약하였다. Quinacrine( $10\mu M$ )을 첨가하였을 때는 vanadate로 유도되는 혈관이완에는 아무런 영향을 미치지 않았다.

또  $EC^{+}$ 의 혈관을 methylene blue(MB : 2, 5, 10  $\mu M$ ), hemoglobin(Hb : 2, 5, 10 $\mu M$ )이 첨가된 용액에 10분간 incubation하고 이들 약물 존재하에  $10^{-7}M$ 의 NE를 첨가하여 혈관수축을 유도하고 vanadate를 0.1, 0.2, 0.5 및 1.0mM 되게 점진적으로 첨가하였을 때 혈관 이완의 용량-반응을 관찰한 성적은 그림 6, 7, 8, 9 및 10에 나타난 바와 같다. 그림 6과 7에서 보는바와 같이  $EC^{+}$ 의 혈관을 guanylate cyclase 억제제인 methylene blue나 hemoglobin으로 전처치하였을 때 vanadate에 의한 혈관이완은 그 농도에 비례하여 우하방으로 이동하여 혈관이완이 억제됨을 알 수 있었다.

그러나 free radical scavenger인 hydroquinone을 전처치하였을 때는 vanadate에 의한 혈관이완은 대조군에 비하여 더 증가되었다(그림 8). 내피세포에서 prostaglandin 유리를 억제하는 indomethacin ( $2 \times 10^{-5}M$ )을 전처치하고  $10^{-7}M$ 의 NE로 혈관수축을 유도하였을 때는 vanadate에 의한 혈관이완은 영향을 받지 않았다(그림 9). 그러나  $Ca^{++}$  channel blocker인 verapamil( $10^{-5}M$ )을 전처치한 후  $10^{-7}M$ 의 NE로 수축시킨 혈관은 vanadate를 첨가하였을 때 대조군에 비하여 혈관이완이 억제되었다(그림 10).

## 고 찰

포유동물의 생체조직에 널리 분포되어있는 vanadate는 혈관 평활근에 작용하여 그 수축력을 증가시키는 것으로 보고되었다<sup>7,10,11,12,22,23,24,25</sup>). 그러나

이들 실험들은 혈관벽내면에 존재하는 EC이 혈관 이완 인자 및 수축 인자를 유리함으로써 혈관의 수축과 이완에 미치는 역할을 고려하지않은 상태에서 vanadate가 혈관 평활근에 미치는 효과에 대한 보고들이다.

Furchgott 등은<sup>19,26,27,28)</sup> 토끼의 적출된 흉부 대동맥 절편에서 NE과 같은 혈관 수축제에 의해 유도된 혈관수축에 대한 ACh의 혈관 이완작용은 혈관에 내피세포(EC)가 존재할때만 나타나며, EC이 제거되거나 손상되었을 때는 ACh에 의한 혈관이완이 일어나지 않는다고 하여 이를 endothelium-dependent relaxation(EDR) 이라고 하였다. EDR은 모든 포유동물에서 나타나는 현상이며 이는 ACh에 의하여 어떤 인자가 유리되어 혈관 평활근을 이완시키는 것으로 알려졌으며 이 인자를 endothelium-derived relaxaing factor(EDRF)라고 하였다. ACh 이외에도 EDR을 일으키는 약물로는 calcium ionophore인 A23187<sup>27,29,30)</sup> substance P<sup>31)</sup>, bradykinin(개와 사람의 동맥)<sup>32,33,34,35)</sup>, histamine(쥐의 대동맥)<sup>36)</sup>, thrombin(개의 동맥)<sup>37,38)</sup> adenosine 5'-triphosphate 및 adenosine 5'-diphosphate<sup>27,39,40,41,42,43)</sup> serotonin(개의 동맥)<sup>44,45)</sup> 등이 있다. 이 EDRF의 본체는 nitric oxide(NO)임이 판명되었다<sup>46,47)</sup>. 본 실험에서 적출된 대동맥 절편에서 NE으로 혈관을 수축시키고 vanadate를 첨가하였을 때, EC<sup>+</sup> 대동맥은 이완되었으나 EC<sup>-</sup>의 대동맥은 수축이 증가되거나 영향을 받지 않았다(그림 1). 이는 vanadate가 혈관의 내피세포에 작용하여 ACh와 유사하게 endothelium-dependent vascular relaxant로서 작용함을 암시하는 것으로 생각된다.

EDRF에 의한 혈관 이완 기전은 EDRF가 혈관 평활근 세포막의 soluble guanylate cyclase를 활성화시켜<sup>48,49)</sup> 세포내 cGMP 생성을 증가시키고<sup>50,51,52,53)</sup>, 이 cGMP는 Ca<sup>++</sup> 유입과 세포내 Ca<sup>++</sup> 유리를 감소시켜<sup>54,55,56,57)</sup> 혈관 평활근을 이완시키는 것으로 알려졌다. EDRF를 통한 혈관 평활근 이완은 여러가지 내피세포의존 이완 억제제 즉 methylene blue, hemoglobin, hydroquinone, quinacrine 등에 의해 억제된다. Hemoglobin은 EDRF가 혈관 평활근 세포 내로 확산해 들어가 guanylate cyclase를 활성화시켜 cGMP 생성을 증가시키기전 세포외액으로 유리된 EDRF와 결합함으로써 (EDRF binding

protein) endothelium-dependent relaxation을 억제하며<sup>58)</sup>, methylene blue는 혈관 평활근막에서 soluble guanylate cyclase의 활성도를 억제하여 cGMP의 생성을 감소시킴으로서 EDRF의 작용을 차단하는 것으로 알려졌다<sup>27)</sup>. 실제로 본실험에서도 vanadate로 혈관 이완이 유도되었을 때 methylene blue와 hemoglobin을 첨가함으로써 혈관이완이 억제되었다. 이와같은 결과는 vanadate가 EC에서 EDRF를 유리한다는 것을 암시하며, 이 EDRF가 혈관 평활근막의 soluble guanylate cyclase를 자극하여 cGMP 생성의 증가로 혈관 평활근이 이완되는 것으로 추측할수 있다. 그러나 EDRF를 통한 혈관이완을 억제하는 것으로 알려진 free radical scavenger인 hydroquinone을<sup>59)</sup> 전처리하였을 때는 vanadate에 의한 혈관 수축이 대조군에 비해 증가되었는데 이는 다른 연구자들의 결과와도 일치하지 않았고 그 기전은 알수 없었지만 앞으로 추구되어야 할것으로 생각되는 바이다.

내피세포에서 EDRF의 합성과 유리는 내피세포 내에 Ca<sup>++</sup> 농도가 증가될 때 활성화 된다<sup>60)</sup>. Ca<sup>++</sup>은 내피세포의 phospholipid로 부터 arachidonate를 유리하여 평활근 세포내의 cGMP-dependent protein kinase를 활성화시켜 혈관을 이완시킨다는 것이 알려졌다<sup>52,61)</sup>. 적출한 토끼 대동맥을 Ca<sup>++</sup>이 없는 용액에 노출시키거나 Ca<sup>++</sup> channel blocker인 verapamil( $10^{-5}$ M)이나 nifedifine( $5 \times 10^{-7}$ M)이 함유된 용액에 노출시키면 metacholine 또는 A23187로 유도된 endothelium-dependent relaxation이 차단되는 것이 보고되었다<sup>62)</sup>. 본 실험에서도 EC<sup>+</sup>의 혈관을 verapamil로 전처리함으로써 vanadate에 의한 혈관이완이 억제되었다. 이는 Ca<sup>++</sup> mobilization이 vanadate로 유도되는 EDRF 유리기전의 하나임을 나타낸것이라고 하겠다.

동맥 혈관의 내피세포에서는 ACh, bradykinin, A23187등에 의해 prostaglandin(PGI<sub>2</sub>)이 생성되며 이 PGI<sub>2</sub>가 endothelium-dependent relaxation을 일으키게 되는데 이는 cyclooxygenase inhibitor인 indomethacin에 의해 차단된다<sup>63)</sup>. 그러나 본실험에서 EC<sup>+</sup>의 혈관을 indomethacin으로 처리하더라도 vanadate에 의한 혈관 이완에는 영향을 미치지 않았다. 이는 vanadate의 혈관 이완 효과가 PGI<sub>2</sub> 생성과는 무관함을 암시하는 것이라고 생각된다. 또한

phospholipase A<sub>2</sub> 억제제인 quinacrine도 vanadate에 의한 혈관이완에는 영향을 미치지 않았다.

혈관의 내피세포로부터는 EDRF외에 혈관을 수축시키는 인자(endothelium-derived contracting factor, EDCF)도 유리된다는 것이 보고되었다. 이 수축인자는 혈관의 stretch, ACh, arachidonic acid, calcium ionophore, 5-hydroxytryptamine<sup>64,65,66)</sup> 또는 anoxia 때<sup>67,68,69)</sup> 유리되며 그 본체는 endothelin 또는 superoxide anion일 것이라는 것이 확인되었다<sup>70,71)</sup>.

본 실험에서 K<sup>+</sup>으로 혈관 경축을 유도하였을 때 vanadate는 EC<sup>+</sup> 와 EC<sup>-</sup>의 혈관 경축을 모두 증가시켰는데 EC<sup>+</sup>의 혈관이 EC<sup>-</sup>의 것에 비하여 경축의 증가가 더 크게 나타났다. 이는 아마도 vanadate가 EDRF의 유리를 억제하거나 또는 내피세포로부터 EDCF를 유리시켜 혈관 경축이 증가된 것으로 생각된다.

고농도의 K<sup>+</sup>으로 혈관 수축을 유도하였을 때 initial phase는 세포외에서 세포내로 유입된 Ca<sup>++</sup>을 이용하고(Ca<sup>++</sup> 유입의 증가)<sup>72)</sup>, slow sustained phase는 세포내 저장소로부터 유리되는 Ca<sup>++</sup>을 이용하여 혈관의 장력을 유지하게 된다<sup>73,74)</sup>. 본 실험에서 고농도의 K<sup>+</sup>으로 혈관을 수축시켜 평형에 도달하게 한 후 vanadate를 첨가하였을 때 EC<sup>+</sup>와 EC<sup>-</sup>의 대동맥에서 모두 혈관 경축이 더욱 증가되었는데, 이는 vanadate가 상기한 EDCF 외에 혈관 평활근에 직접 작용하여 세포내 Ca<sup>++</sup> 저장소로부터 Ca<sup>++</sup> 유리를 촉진시켜 혈관 수축을 증가시킨 결과라고 생각된다.

이상의 성적들을 종합하여 볼때 vanadate는 혈관의 내피세포로부터 혈관 평활근의 이완을 일으키는 물질을 유리함으로써 vanadate에 의한 혈관이완이 나타나는 것으로 생각된다. 또 vanadate에 의한 혈관이완이 nitric oxide나 nitrovasodilator로 유도되는 soluble guanylate cyclase의 자극을 억제하는 methylene blue 와 hemoglobin 및 Ca<sup>++</sup> channel blocker인 verapamil에 의해 억제되는 것으로 보아, 그 기전은 vanadate가 내피세포의 세포막에 작용하여 Ca<sup>++</sup>의 유입을 증가 시키고 EDRF를 유리시키며 이 EDRF는 혈관 평활근 세포에서 guanylate cyclase를 활성화시켜 세포내 cGMP를 생성하고 근육의 수축을 억제시키는 것으로 추측된다.

또한 최근에 EC에서 ACh의 자극에 의해 EDRF 뿐 아니라 endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF)도 유리된다는 것이 입증되었으며 이 EDHF는 EDRF가 작용하는 수용체와는 다른 수용체를 자극하여 평활근막의 K<sup>+</sup> channel을 열어줌으로써 혈관평활근을 과분극화시키고, 간접적으로는 voltage-dependent Ca<sup>++</sup> channel을 닫아버림으로써 혈관이 이완된다는 것이 보고되었다<sup>75,76)</sup>. 그러므로 본 실험에서 관찰된 EC<sup>+</sup>의 혈관에서 vanadate로 유도되는 혈관 이완이 내피세포에서 EDHF를 유리하여 나타날 수도 있을 것으로 추측되나 현재로는 그 기전을 분명히 알 수 없으므로 이에 대한 연구는 앞으로 추구되어야 할 과제라고 생각된다.

## References

- 1) Hopkins LL Jr and Mohr JE : *The biological essentiality of vanadium. In newer Trace Elements in Nutrition.* ed W Mertz and WE Cornatzer, New York Dekker, pp195-213, 1971
- 2) Parker RDR and Sharma RP : *Accumulation and depletion of vanadium in selected tissues of rats treated with vanadyl sulfate and sodium orthovanadate.* J Environ Pathol Toxicol 2 : 235-245, 1978
- 3) Cantley LC, Josephson L, Warner R, Yanagisawa M, Lechene C and Guidotti G : *Vanadate is a potent (Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>)ATPase inhibitor found in ATP derived from muscle.* J Biol Chem 252 : 7421-7423, 1977
- 4) Day H, Middendorf D, Lukert B, Heinz A and Grantham J : *The renal response to intravenous vanadate in rats.* J Lab Clin Med 96 : 382-95, 1980
- 5) Hatfield M and Churchill P : *Renal vascular and tubular effects of vanadate in the anesthetized rat.* J Pharmacol Exp Ther. 217 : 406-410, 1981
- 6) Steffen RP, Pannmnan MB, Clough DL, Hout SJ and Muldoon SM : *Effects of prolonged dietary administration of vanadate on blood pressure in the rat.* Hypertension(Suppl 1),3 : 173-178, 1981
- 7) Inciarte DJ, Steffen RP, Dobbins DE, Swindall BT and Johnston J : *Cardiovascular effects of vanadate in the dog.* Am J Physiol 239 : H47-56, 1980
- 8) Larsen JA and Thomsen OO : *Vascular effects of vanadate.* Basic Res Cardiol 75 : 428-432, 1980
- 9) Borchard U, Greeff K, Hafner D, Noack E and Roj-

- sathapom K : *Effects of vanadate on heart and circulation*. *J Cardiovasc Pharmacol* 3 : 510-21, 1981
- 10) Ozaki H, Ueda F and Urakawa N : *Inhibitory effects of vanadate on the contractile responses in vascular smooth muscle*. *Eur J Pharmacol* 80 : 317-322, 1982
  - 11) Rapp JP : *Aortic responses to vanadate : independence from (Na-K)-ATPase and comparison of Dahl salt-sensitive and salt resistant rats*. *Hypertension III : Suppl*, 1 : 1168-1172, 1981
  - 12) Hudgins PM and Bond GH : *Alteration by vanadate of contractility in vascular and intestinal smooth muscle preparations*. *Pharmacology* 23 : 156-164, 1981
  - 13) Wang T, Tsai LI, Solaro RJ, Grassi de Gende AO and Schwartz A : *Effects of potassium on vanadate inhibition of sarcoplasmic reticulum  $Ca^{++}$ -ATPase from dog cardiac and rabbit skeletal muscle*. *Biochem Biophys Res Commun* 91 : 356-361, 1979
  - 14) Caroni P and Carafoli E : *The  $Ca^{++}$ -pumping ATPase of heart sarcolemma*. *J Biol Chem* 256 : 3263-3270, 1981
  - 15) Wibo M, Morel N and Godfraind T : *Differentiation of  $Ca^{++}$  Pump linked to plasma membrane and endoplasmic reticulum in the microsomal fraction from intestinal smooth muscle*. *Biochem Biophys Acta* 649 : 651-660, 1981
  - 16) Popescu LM and Ignat P : *Calmodulin-dependent  $Ca^{++}$ -pump ATPase of human smooth muscle sarcolemma*. *Cell Calcium* 4 : 219-235, 1983
  - 17) Raymaekers L, Wuytack F, Eggermont J, Schutter G de and Casteels R : *Isolation of a plasma membrane fraction from gastric smooth muscle. Comparison of the calcium uptake with that in endoplasmic reticulum*. *Biochem J* 210 : 315-322, 1983
  - 18) Kwan CY :  *$Mg^{++}$  or  $Ca^{++}$ -activated ATPase of plasma membrane isolated from vascular smooth muscle*. *Enzymes* 28 : 317-327, 1982
  - 19) Furchgott RF and Zawadzki JV : *Acetylcholine relaxes arterial smooth muscle by releasing a relaxing substance from endothelial cells*(Abstr.) *Fed Proc* 39 : 581, 1980a
  - 20) Pinto A, Miller M and McGiff JC : *Endothelium-dependent contractions and relaxations of rabbit aorta following contraction induced hypertension*. *Circulation (Supp III)* 72 : 264, 1985
  - 21) Pinto A, Abraham NG and Mullane KM : *Cytochrome P 450-dependent monooxygenase activity and endothelial-dependent relaxations induced by arachidonic acid*. *J Pharmacol Exp Ther* 236 : 445-541, 1986
  - 22) Huot S, Muldoon S, Pamnanji M, Clough D and Haddy FJ : *Effect of sodium vanadate ( $Na_3VO_4$ ) on wall tension and  $Na^+$ - $K^+$  pump activity in isolated canine saphenous vein*(Abstract). *Fed Proc* 38, 1036, 1981
  - 23) Garcia AG, Jurkiewicz A and Jurkiewicz NH : *Contractile effect of vanadate and other vanadium compounds on the rat vas deferens*. *Eur J Pharmacol* 70 : 17-23, 1981
  - 24) Jandhyala BS and Hom GJ : *Physiological and pharmacological properties of vanadium*. *Life Sci* 33 : 1305-1340, 1983
  - 25) Shimada T, Shimamura K and Sunano S : *Effects of sodium vanadate on various types of vascular smooth muscles*. *Blood Vessels* 23 : 113-124, 1986
  - 26) Furchgott RF and Zawadzki JV : *The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine*. *Nature* 288 : 373-376, 1980
  - 27) Furchgott RF : *The requirement for endothelial cells in the relaxation of arteries by acetylcholine and some other vasodilators*. *Trends Pharmacol Sci* 2 : 173-176, 1981
  - 28) Furchgott RF, Zawadzki JV and Cherry PD : *Role of endothelium in the vasodilation response to acetylcholine*. In *vasodilation*. ed by Vanhoutte PM and Laisen I. New York Raven Press, pp49-66, 1981
  - 29) Zawadzki JV, Cherry PD and Furchgott RF : *Comparison of endothelium-dependent relaxation of rabbit aorta by A 23187 and by acetylcholine*(Abstr). *Pharmacologist* 22 : 271, 1980
  - 30) Furchgott RF, Cherry PD and Zawadzki JV : *Endothelium dependent relaxation of arteries by acetylcholine, bradykinin and other agents*. In *Vascular Neuroeffector*. ed by Beran JA, Fujiwara M, Maxwell RA, Mohri K, Shibata S, Toda N. New York, Raven press, pp37-43, 1983
  - 31) Zawadzki JV, Furchgott RF and Cherry PD : *The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by substance P*(Abstr). *Fed Proc* 40 : 689, 1981
  - 32) Altura BM and Chand N : *Bradykinin-induced relaxation. Relaxation of renal and pulmonary arteries is dependent upon intact endothelial cells*. *Br J Pharmacol*

macol 74 : 10-11, 1981

- 33) Chand N and Altura BM : *Acetylcholine and bradykinin relax intrapulmonary arteries by acting on endothelial cells. Role in lung vascular disease. Science* 213 : 1376-1379, 1981
- 34) Cherry PD, Furchgott RF and Zawadzki JV : *The indirect nature of bradykinin relaxation of isolated arteries : endothelial dependent and independent components. (Abstr) Fed Proc* 40 : 689, 1981
- 35) Cherry PD, RF, Zawadzki JV and Jothianandan D : *The role of endothelial cells in the relaxation of isolated arteries by bradykinin. Proc Nat Acad Sci USA* 79 : 2106-2110, 1982
- 36) Van de Voorde J and Lensen I : *Role of endothelium in the vasodilator response of rat thoracic aorta to histamine. Eur J Pharmacol* 87 : 113-120, 1983
- 37) De May JG, Claegs M and Vanhoutte PM : *Endothelium dependent inhibitory effects of acetylcholine, adenosine triphosphate, thrombin and arachidonic acid in the canine femoral artery. J Pharmacol Exp Ther* 222 : 166-173, 1982
- 38) Ku D : *Coronary Vascular reactivity after myocardial ischemia. Science* 218 : 576-578, 1982
- 39) Furchgott RF and Zawadzki JV : *ATP relaxes rabbit aortic smooth muscle by both an indirect action via endothelial cells and a direct action (Abstr). Pharmacologist* 22 : 271, 1980c
- 40) De May JG and Vanhoutte PM : *Endothelium and relaxation of isolated canine arteries (Abstr). Pharmacologist* 22 : 282, 1980a
- 41) De May JG and Vanhoutte PM : *Interaction between  $Na^+ K^+$  exchange and the direct inhibitory effects of Ach on canine femoral arteries. Cir Res* 46 : 826-836, 1980b
- 42) De May JG and Vanhoutte PM : *Role of the intima in cholinergic and purinergic relaxation of isolated canine femoral arteries. J Physiol (London)* 316 : 437-455, 1981
- 43) Gordon JL and Martin W : *Endothelium-dependent relaxation of the pig aorta ; relationship to stimulation of Rb efflux from isolated endothelial cells. Br J Pharmacol* 79 : 531-541, 1983
- 44) Cohen RA, SherpHerd JT and Vanhoutte PM : *5-hydroxytryptamine released from aggregating platelet can mediate endothelium-dependent inhibition of coronary smooth muscle. Am J Physiol* 245 : H1077-H1080, 1983
- 45) Cocks TM and Angus JA : *Endothelium dependent relaxation of coronary arteries by noradrenaline and serotonin. Nature* 305 : 627-630, 1983
- 46) Monacada S, Horman AG and Vanhoutte PM : *Endothelium-derived relaxing factor is identified as nitric oxide. Trends Pharmacol Sci* 8 : 365-368, 1987
- 47) Palmer RMJ, Fering AG and Monacade S : *Nitric Oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature* 327 : 524-526, 1987
- 48) Rapoport RM, Draznin MB and Murad F : *Endothelium-dependent vasodilator and nitrovasodilator-induced relaxation may be mediated through cyclic GMP formation and cyclic GMP-dependent protein phosphorylation. Transaction of the Association of American Physicians* 96 : 19-30, 1983b
- 49) Forstermann U, Mulach A, Bohme E and Busser R : *Stimulation of soluble guanylate cyclase by the factor from rabbit and canine arteries. Cir Res* 58 : 531-538, 1986
- 50) Ignaro LJ, Lippert HJ, Edwards JC, Baricos WH, Hyman AL, Kadowitz PJ and Gruetter CA : *Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitroprusside and nitric oxide ; evidence for the involvement of s-nitrothiols as active intermediates. J Pharmacol Exp Ther* 218 : 739-749, 1981
- 51) Rapoport RM, Draznin MB and Murad F : *Endothelium dependent relaxation in rat aorta may be mediated through cyclic GMP dependent protein phosphorylation. Nature* 306 : 174-176, 1983a
- 52) Rapoport RM and Murad F : *Agonist-induced endothelium-dependent relaxation in rat thoracic aorta may be mediated through cGMP. Cir Res* 52 : 351-357, 1983c
- 53) Griffith TM, Edwards DH, Lewis MJ and Henderson AH : *Evidence that cyclic guanosine monophosphate (cGMP) mediated endothelium-dependent relaxation. Eur J Pharmacol* 112 : 195-202, 1985
- 54) Kakari H, Nakagawa J and Urakawa N : *Comparative effects of verapamil and sodium nitroprusside on contraction and  $^{45}Ca$  uptake in smooth muscle of rabbit aorta, rat aorta and guinea pig taenia coli. Br J Pharmacol* 81 : 393-400, 1984
- 55) Collins P, Griffith TM, Henderson AH and Lewis MJ : *Endothelium-derived relaxing factor alters cal-*



- cium fluxes in rabbit aorta : A cyclic guanosine monophosphate mediated effect. *J Physiol* 380 : 427-437, 1986
- 56) Malta E, Schini V and Millor RC : Effect of endothelium on basal and alpha-adrenoceptor stimulated calcium fluxes in rat aorta. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 334 : 63-70, 1986
  - 57) Meisheri KD, Taylor CY and Seneri H : Synthetic atrial peptide inhibits intracellular calcium release in smooth muscle. *Am J Physiol* 250 : C171-174, 1986
  - 58) Martin W, Villani GM, Jothianandan D and Furchgott RF : Selective blockade of endothelium-dependent and glycyl trinitrate-induced relaxation by hemoglobin and by methylene blue in the rabbit aorta. *J Pharmacol Exp Ther* 232 : 708-716, 1985
  - 59) Griffith TM, Edwards DH, Lewis MJ, Neway AC and Henderson AH : The nature of the endothelium-derived vascular relaxant factor. *Nature (Lond)* 308 : 645-647, 1984
  - 60) Furchgott RF and Jothianandan D : Relaxation of rabbit aorta by is associated with an increase in cyclic GMP (Abstract). *Fed Proc* 43 : 197, 1984
  - 61) Brown JH and Masters SB : Does phosphoinositides hydrolysis inhibitory as well as excitatory, muscarinic response ? *Trends Pharmacol Sci* 5 : 417-419, 1984
  - 62) Singer HA and Peach MJ : Endothelium-dependent relaxation of rabbit aorta. II. Inhibition of relaxation stimulated by metacholine and A23187 with antagonists of arachidonic acid metabolism. *J Pharmacol Exp Ther* 227 : 796-801, 1986
  - 63) Toda N : Endothelium-dependent relaxation induced by angiotensin II and Histamine in isolated arteries of dog. *Br J Pharmacol* 81 : 301-307, 1984
  - 64) Miller VM and Vanhoutte PM : Endothelium-dependent contractions to arachidonic acid are mediated by products of cyclooxygenase. *Am J Physiol* 248 : H432-437, 1985
  - 65) Luscher TF and Vanhoutte PM : Endothelium-dependent response to platelet and serotonin in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 8 : (Supple II), H55-60, 1986
  - 66) Katusie ZS, Shepherd JT and Vanhoutte PM : Endothelium dependent contraction to stretch in canine basilar arteries. *Am J Physiol* 252 : H671-673, 1987
  - 67) Hickey KA, Rubanyi GM, Paul RJ and Highsmith RF : Characterization of a coronary vasoconstrictor produced by cultured endothelial cells. *Am J Physiol* 248 : C550-556, 1985
  - 68) Gilliespie MN, Owasoyo JD, McMurty IF and O'Brien RF : Sustained coronary vasoconstriction provoked by a peptidergic substance released from endothelial cell in culture. *J Pharmacol Exp Ther* 236 : 339-343, 1986
  - 69) Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K and Masaki T : A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells : *Nature* 332 : 411-415, 1988
  - 70) Rosenblum WI : Unsaturated fatty acids and cyclooxygenase inhibits effects on pial arterioles. *Am J Physiol* 242 : H629-H632, 1982
  - 71) Rubanyi GM and Vanhoutte PM : Hypoxia releases a vasoconstrictor substance from canine vascular endothelium. *J Physiol* 364 : 45-56, 1986
  - 72) Briggs AH : Calcium movement during potassium contracture on vascular smooth muscle. In proceeding of the symposium on the pharmacology of vascular neuroeffector system. *Interlaken*, pp313-322, 1962
  - 73) Goodman FR and Weiss GB : Effects of lanthanum on norepinephrine, histamine and potassium in vascular smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther* 177 : 415-420, 1971
  - 74) Goodman FR, Weiss GB, Weinberg MN and Pomarantz SD : Effects of added or substituted potassium ion on <sup>45</sup>Ca movements in rabbit aortic smooth muscle. *Cir Res* 31 : 672-681, 1972
  - 75) Chen G, Suzuki H and Weston AH : Acetylcholine releases endothelium-derived hyperpolarizing factors and EDRF from rat blood vessels. *Br J Pharmacol* 95 : 1165-1174, 1988
  - 76) Feleton M and Vanhoutte PM : Endothelium-dependent hyperpolarization of canine coronary smooth muscle. *Br J Pharmacol* 93 : 515-524, 1988

- 그림 1. Vanadate가 혈관수축제로 유도된 혈관수축에 미치는 영향.  
EC<sup>+</sup>(○)와 EC<sup>-</sup>(●)의 혈관에 norepinephrine(NE, 10<sup>-7</sup>M), angiotensin(AII, 5×10<sup>-8</sup>M) 및 K<sup>+</sup>(60 mM)으로 혈관을 수축시키고 수축제 존재하에 vanadate(Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>)를 0.1, 0.2, 0.5, 1.0 및 2.0mM되게 점진적으로 첨가하여 혈관의 수축을 기록하였다.
- 그림 2. Vanadate 전 처치가 norepinephrine으로 유도된 혈관수축에 미치는 영향.  
EC<sup>+</sup>의 혈관에 vanadate(Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>)를 가하여 10분간 incubation하고 vanadate 존재하에 norepinephrine (NE)을 점진적으로 첨가하여 혈관의 수축고를 기록하였다. 그림 우측의 숫자는 vanadate의 농도를 나타냄.
- 그림 3. Vanadate 전 처치가 angiotensin II으로 유도된 혈관수축에 미치는 영향.  
EC<sup>+</sup>의 혈관에 vanadate(Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>)를 가하여 10분간 incubation하고 vanadate 존재하에 angiotensin II(AII)을 점진적으로 첨가하여 혈관의 수축고를 기록하였다. 그림 우측의 숫자는 vanadate의 농도를 나타냄.
- 그림 4. Vanadate 전 처치가 K<sup>+</sup>으로 유도된 혈관수축에 미치는 영향.  
EC<sup>+</sup>의 혈관에 vanadate(Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>)를 가하여 10분간 incubation하고 vanadate 존재하에 K<sup>+</sup>을 점진적으로 첨가하여 혈관의 수축고를 기록하였다.
- 그림 5. 여러가지 내피세포 의존 이완 억제제가 vanadate로 유도된 혈관이완에 미치는 영향.  
EC<sup>+</sup>의 혈관을 norepinephrine(NE)으로 혈관수축을 시키고 1mM의 vanadate를 가하여 혈관을 이완시켜 평형에 도달했을 때 hemoglobin(Hb), methylene blue(MB), hydroquinone(HQ), verapamil (V), quinacrine(Q)을 첨가하여 혈관 수축의 변화를 관찰하였음.
- 그림 6. Methylene blue 전 처치가 vanadate로 유도된 혈관이완에 미치는 영향.  
EC<sup>+</sup>의 혈관을 methylene blue(MB)을 첨가하여 10분간 incubation하고 MB 존재하에 10<sup>-7</sup>M의 norepinephrine(NE)으로 혈관을 수축시키고 여기에 vanadate를 점진적으로 첨가하여 혈관의 수축고를 기록하였음. 그림 우측의 숫자는 MB의 농도를 나타내었음.
- 그림 7. Hemoglobin 전 처치가 vanadate로 유도된 혈관이완에 미치는 영향.  
EC<sup>+</sup>의 혈관을 hemoglobin(Hb)을 첨가하여 10분간 incubation하고 Hb 존재하에 10<sup>-7</sup>M의 norepinephrine(NE)으로 혈관을 수축시키고 여기에 vanadate를 점진적으로 첨가하여 혈관의 수축고를 기록하였음. 그림 우측의 숫자는 Hb의 농도를 나타내었음.
- 그림 8. Hydroquinone 전 처치가 vanadate로 유도된 혈관이완에 미치는 영향.  
EC<sup>+</sup>의 혈관을 hydroquinone(HQ)을 첨가하여 10분간 incubation하고 HQ 존재하에 10<sup>-7</sup>M의 norepinephrine(NE)으로 혈관을 수축시키고 여기에 vanadate를 점진적으로 첨가하여 혈관의 수축고를 기록하였음. 그림 우측의 숫자는 HQ의 농도를 나타내었음.
- 그림 9. Indomethacin 전 처치가 vanadate로 유도된 혈관이완에 미치는 영향.  
EC<sup>+</sup>의 혈관을 indomethacin(IM)을 첨가하여 30분간 incubation하고 IM 존재하에 10<sup>-7</sup>M의 norepinephrine(NE)으로 혈관을 수축시키고 여기에 vanadate를 점진적으로 첨가하여 혈관의 수축고를 기록하였음. 그림 우측의 숫자는 IM의 농도를 나타내었음.  
C : 대조군  
IM : indomethacin첨가군
- 그림 10. Verapamil 전 처치가 vanadate로 유도된 혈관이완에 미치는 영향.  
EC<sup>+</sup>의 혈관을 verapamil(V)을 첨가하여 30분간 incubation하고 V 존재하에 10<sup>-7</sup>M의 norepinephrine(NE)으로 혈관을 수축시키고 여기에 vanadate를 점진적으로 첨가하여 혈관의 수축고를 기록하였음.  
C : 대조군  
V : verapamil첨가군

□ 송건훈 그림부도 ① □

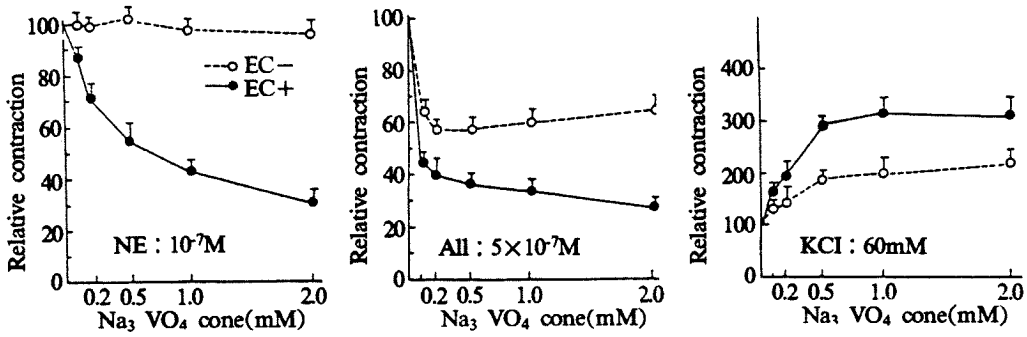


그림 1

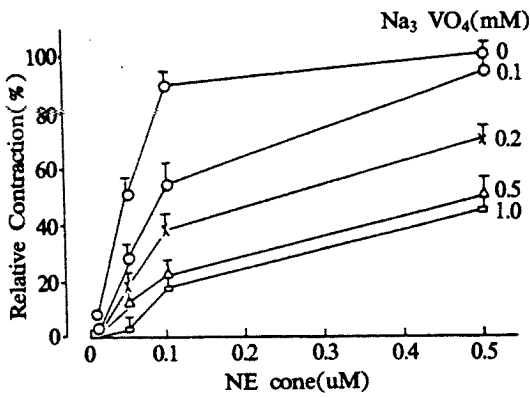


그림 2

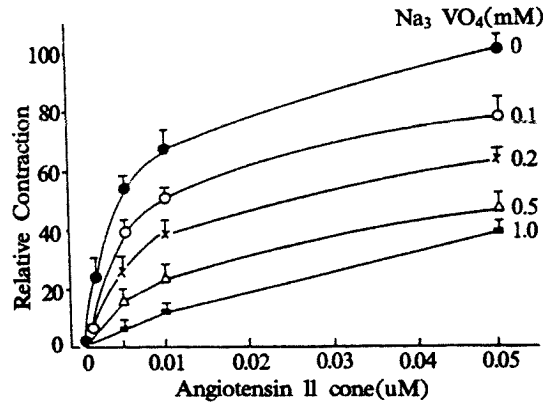


그림 3

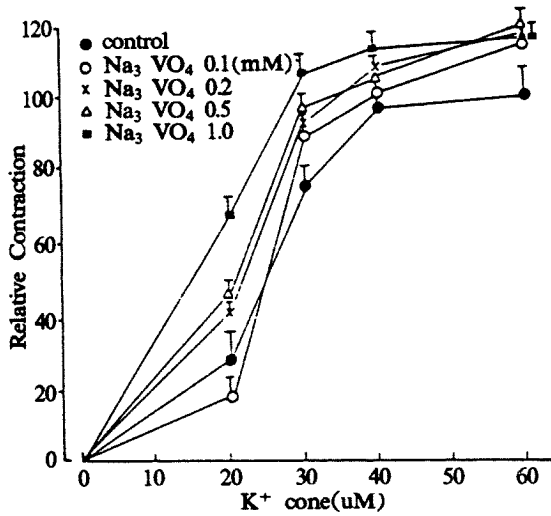


그림 4

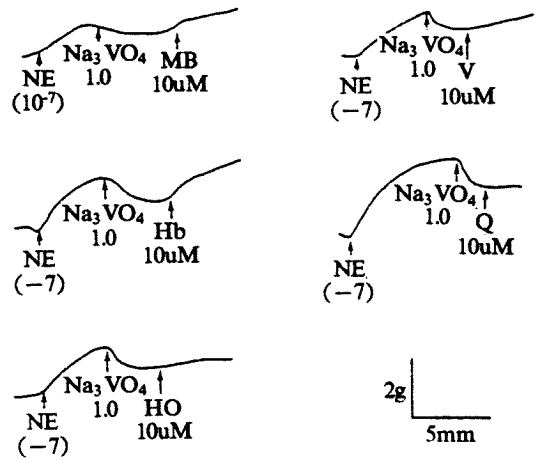


그림 5

□ 송건훈 그림부도 ② □

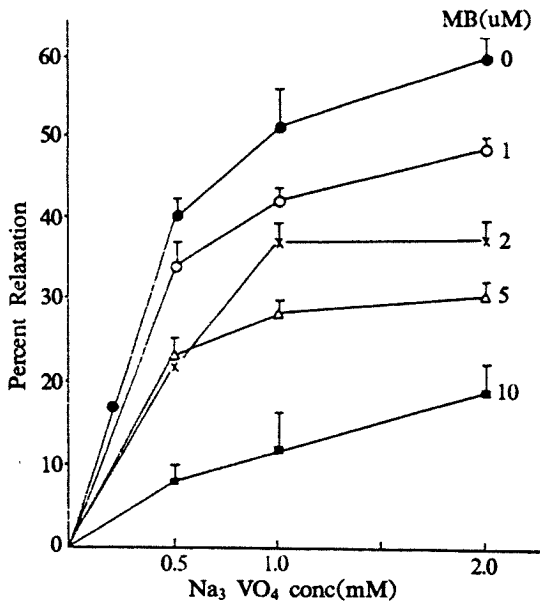


그림 6

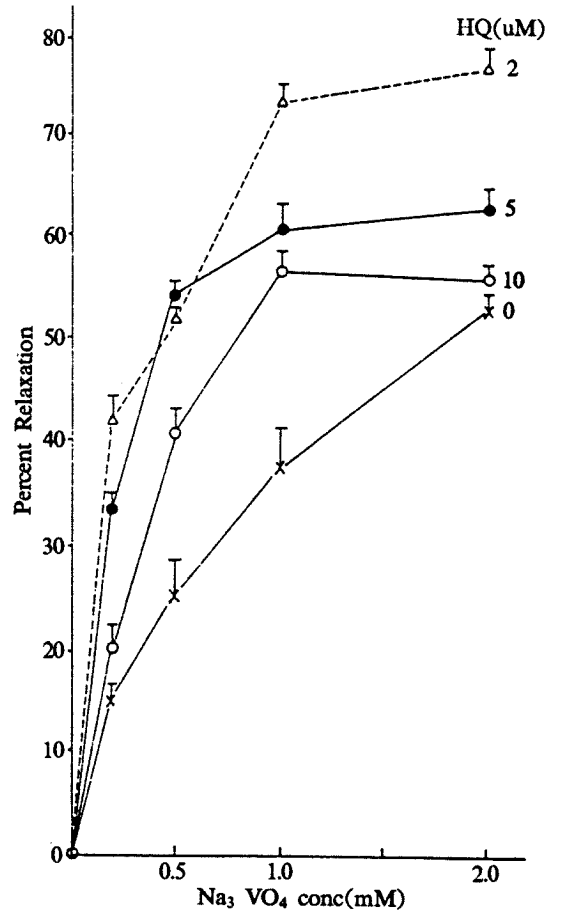


그림 8

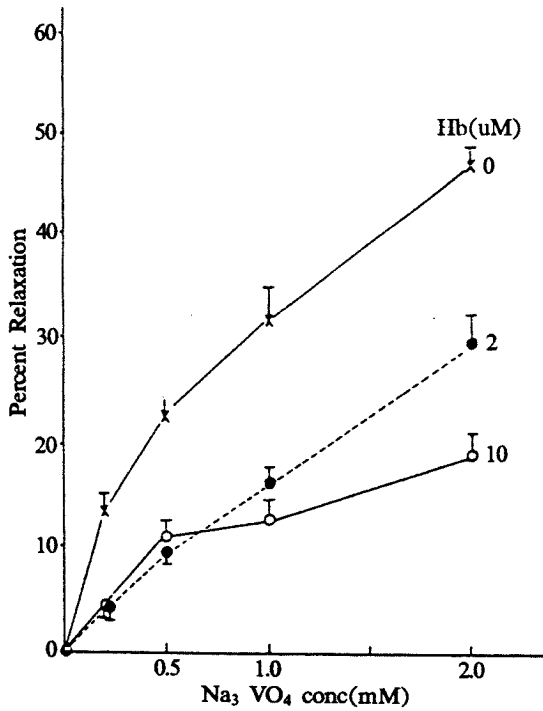


그림 7

□ 송건훈 그림부도 ③ □

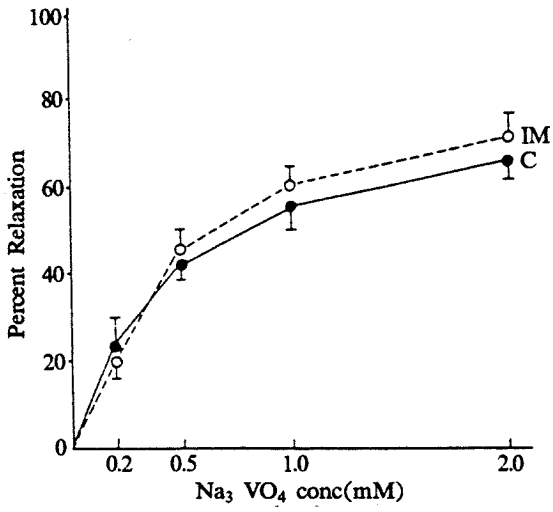


그림 9

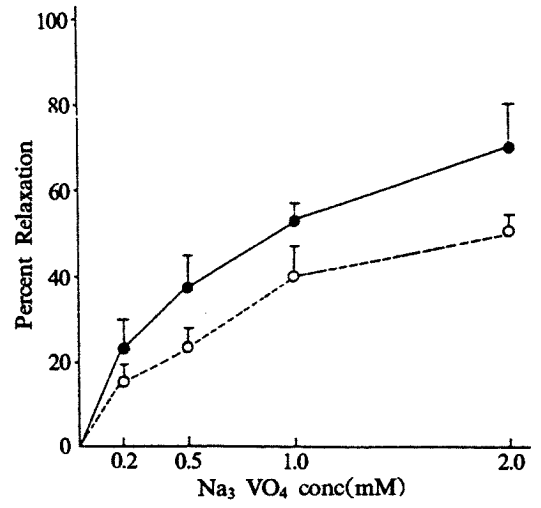


그림 10