

흰쥐에서 Endothelin 승압효과에 미치는 Atrial Natriuretic Peptide와 NaCl의 영향

전남대학교 의과대학 생리학교실, 내과학교실*

김영재** · 오필석 · 신 숙*** · 강정채* · 이종은

= Abstract =

Effects of Atrial Natriuretic Peptide and Sodium Chloride on the Pressor Response to Endothelin in Rats

Young-Jae Kim, M.S.,** Phil-Suk Oh, M.D., Sook Shin, Ph.D.,***
Jung Chae Kang, M.D.,* and Jongeun Lee, M.D.

*Departments of Physiology and *Internal Medicine, Chonnam University Medical School*

Background : To explore an interaction(s) of endothelin with other blood pressure regulating systems, effects of either a high concentration of sodium chloride vehicle or pretreatment with atrial natriuretic peptide (ANP) on the pressor response to endothelin were investigated in rats.

Methods : Sprague-Dawley rats were anesthetized with thiopental (50 mg/kg, IP) and were cannulated into the left lateral cerebral ventricle. The left femoral artery and vein were also catheterized to measure blood pressure and to serve as an infusion route, respectively. Endothelin (10 pmol) dissolved in either normal (0.15M) or high concentration (3.0M) of NaCl vehicle was injected intracerebroventricularly (ICV) as a single bolus, with or without pretreatment with ANP (1 nmol, ICV). For intravenous (IV) infusion, endothelin(1 pmol/min) dissolved either in normal or high concentration of NaCl vehicle was infused for 20 min.

Results : ICV endothelin caused an increase of arterial pressure, in which the NaCl did not affect but ANP-pretreatment significantly attenuated the pressor magnitude. IV endothelin also increased the arterial pressure, which was potentiated by NaCl, ie, the maximum increase caused by the IV endothelin in the high NaCl vehicle was greater than the sum of that induced by endothelin (infused in normal NaCl vehicle) and that induced by high NaCl vehicle only.

Conclusion : These results suggest that endothelin has separate central and peripheral pressor actions, in which the former is not affected by high NaCl but is attenuated by the ANP system and the latter is potentiated by high NaCl.

KEY WORDS : Endothelin · Atrial natriuretic peptide · Sodium chloride.

현주소 : 조선대학교 간호전문대학, *현주소 : 삼육대학교 생물학과.

서론

순환 호르몬 이외에 혈관내피세포층으로부터 직접 만들어진 물질로서 혈관평활근 이완인자 (endothelium-derived relaxing factor) 또는 수축인자 (endothelium-derived contracting factor ; EDCF) 등이 유리되어 혈관기능을 조절할 것으로 제안되어 있다^{1,2)}. 이 가운데 전자의 본체는 일산화질소 (nitric oxide)일 것으로 추측되고 있으나^{3,4)} 후자는 그 본체가 아직 확실치 않으며 단일물질이 아니니라 알려져 있다.

Yanagisawa 등⁵⁾은 돼지의 대동맥 내피층에서 21 개의 아미노산으로 된 펩티드를 발견하였는데, 이 물질이 다양한 EDCF들 가운데 하나로 곧 endothelin으로 불리우는 것이다. Endothelin receptor는 혈관평활근, 심근조직, 부신의 사구체대 및 수질, 신사구체 및 신유두 등에 높은 농도로 존재한다⁶⁻⁸⁾. 따라서 endothelin은 체액평형과 혈압조절에 중요한 관련이 있을 것으로 추측되고 있다. 실제로 endothelin은 현재까지 발견된 혈관수축제가운데에서 가장 강력한 것의 하나로서 angiotensin II보다 약 10배나 강력하며 정맥내에 주입하면 큰 혈압올림 효과를 낸다⁵⁾.

한편 자기방사선법 연구 (autoradiographic study)에 의하면 endothelin receptor는 말초조직뿐 아니라 혈액-뇌관문 (blood-brain barrier) 내외를 포함한 중추신경계에도 존재하고 있음이 알려져 있다⁹⁻¹¹⁾. 이와 같이 신경계에 endothelin receptor가 존재하는 사실은 이 endothelin이 신경전달물질로 작용할 가능성을 암시하는 것이며, endothelin은 중추신경계에서 신경활성을 조절하는 작용이 있음도 보고된 적이 있다¹²⁾. Ouchi 등¹³⁾은 실제로 endothelin이 말초기전과 별개로 중추신경계 작용에 의한 혈압올림효과가 있음을 보고하였다.

이러한 endothelin의 혈압올림효과는 고혈압의 병태생리기전에 endothelin이 관련되어 있을 가능성을 시사하는 것이기도 하다. Endothelin을 분비하는 혈관종 (hemangioendothelioma)을 가진 환자에서 혈중 endothelin 치가 높고 고혈압의 소견을 보이던 것이 종양제거후 endothelin과 혈압이 모두 떨어진 임상증례가 보고된 바도 있다¹⁴⁾. 최근에는

endothelin 유발 고혈압은 고염식 섭취와 관련되어 있음이 보고되어 이 호르몬의 혈압올림효과가 단순하지는 않음도 시사되었다^{15,16)}.

한편 심방에서 분비되는 atrial natriuretic peptide (ANP)는 수분과 전해질 대사 및 혈압조절에 중요한 몫을 하고 있음이 잘 알려져 있다¹⁷⁾. 특히 이 ANP는 renin-angiotensin 계에 대한 길항효과를 내는 내인성 호르몬으로서 항고혈압 작용을 하는 것으로 추측되고 있다. 따라서 endothelin이 고혈압 효과를 낸다면 ANP는 endothelin에 길항하는 항고혈압효과를 낼 가능성도 있으리라 생각된다. 최근 Ota 등¹⁸⁾은 말초기전으로서 양자의 상호작용을 보고하였으나 중추신경계에서도 이와 비슷한 상호작용이 있는지는 알려진 바 없다.

저자는 endothelin이 중추신경계 기전 또 이와는 별개의 말초기전에 따라 혈압을 조절하는 작용이 있는가 알아보고 나아가서는 그 혈압효과가 주위 환경 NaCl 농도의 변화와 어떤 관련이 있는가, endothelin의 중추성 기전에 의한 혈압효과에 미치는 ANP의 영향 등을 구명하기 위하여 본 연구를 행하였다.

실험재료 및 방법

1. 실험재료

실험재료는 Sprague-Dawley 흰쥐 (200~250g)를 암수 구별없이 사용하였다. 흰쥐의 복강내에 thio-pental을 주입 (50mg/kg), 마취시킨 후 대퇴동맥 및 정맥에 PE60의 도관을 삽입하여 각각 혈압을 측정하고 NaCl과 endothelin을 주입하는 경로로 삼았다. 또한 좌측 측뇌실에 cannula를 삽입하여 NaCl, endothelin 그리고 ANP를 주입하도록 하였다. 수술조작이 끝난 후 1시간쯤 기다려 혈압이 안정되었을 때 본실험을 시작하였다.

2. 측뇌실내 Endothelin과 NaCl이 혈압에 미치는 영향

먼저 적절한 NaCl 실험농도를 결정하기 위하여 생리 식염농도인 0.15M, 10배 농도인 1.5M 그리고 3M NaCl을 측뇌실내에 투여한 결과 최대 혈압변동치는 각각 4.5 ± 2.0 (n=5), 6.5 ± 2.0 (n=10), 10.2 ± 1.4 (n=9) mmHg로서 0.15M과 1.5M은 대조치에

비하여 유의한 차이를 내지 아니하였으므로 본 연구에서는 NaCl 3M을 실험농도로 정하고 0.15M을 대조실험농도로 하였다. 측뇌실내에 1회 주사한 양은 5 μ L이었으며 이때 관의 사강효과를 고려하여 NaCl 또는 endothelin 투여한 뒤에 2 μ L의 생리식염수를 추가 주입하였다.

3. 측뇌실내 Endothelin의 승압효과에 미치는 ANP의 영향

혈압에 영향을 끼치지 않는 소량의 ANP (1nmol)를 측뇌실내에 투여하고 이어서 1분후에 endothelin (10pmol)을 역시 측뇌실내에 투여하였을 때의 혈압변동치와 ANP 전처치 않은 군에서 endothelin에 의한 혈압변동치를 비교하였다.

4. 정맥내 Endothelin과 NaCl이 혈압에 미치는 영향

정맥내 endothelin 주입량은 1pmol/min으로 하였다. Vehicle의 주입속도는 그 주입량이 혈압에 변동을 주지 않도록 가능한 한 미량을 선택하여 32.8 μ L/min으로 20분간 계속 주입하였다. Endothelin 주입군은 vehicle의 NaCl 농도를 0.15M 또는 3.0M으로 다르게 하여 각각 대조군과 실험군으로 하고 두 군사이에 혈압오름의 정도를 비교하였다. 이때에 3.0M NaCl vehicle만을 주입한 군을 두어 NaCl만이 혈압에 미치는 영향을 조사하였다.

약물을 측뇌실내에 또는 정맥내에 투여하기 전후 혈압의 변동을 지속적으로 관찰하고 대조치로부터 약물투여후 변동된 최대올림치를 계산하였다. 혈압변동치는 평균 \pm 표준오차로 나타내고 Student t-test에 의하여 그 차이가 군간에 유의한 것인가를 판단하였다.

실험 결과

1. 측뇌실내 Endothelin과 NaCl의 혈압에 미치는 영향

측뇌실내에 NaCl 또는 endothelin을 투여했을 때 보이는 최고 혈압올림치는 Fig. 1과 같다. 3M NaCl을 측뇌실내에 투여했을 때 혈압은 유의하게 상승하였다 (최고 12.5 ± 1.7 mmHg). 측뇌실내 endothelin (10pmol)도 혈압을 올렸으나 이 효과는 vehicle의 NaCl 농도에 따라 영향을 받지 않았다.

즉 vehicle의 NaCl 농도가 3M, 0.15M일 때 각각 17.0 ± 5.4 mmHg, 15.2 ± 3.0 mmHg의 최대 오름치를 보여 두 군간에 유의한 차이가 없었다.

2. 측뇌실내 Endothelin의 승압효과에 미치는 Atrial Natriuretic Peptide의 영향

측뇌실내에 ANP (1nmol)를 투여하고 20분간 관찰했을 때 혈압은 유의한 변화를 보이지 않았으나 (최고 1.5 ± 1.1 mmHg), 측뇌실내 endothelin의 혈압올림정도는 ANP 전처치에 의하여 유의하게 감소되었다. 즉 ANP를 투여한 1분후에 endothelin (10 pmol)을 투여했을 때 최고 혈압올림치 (6.7 ± 2.0 mmHg)는 ANP 전처치 없이 endothelin을 투여한

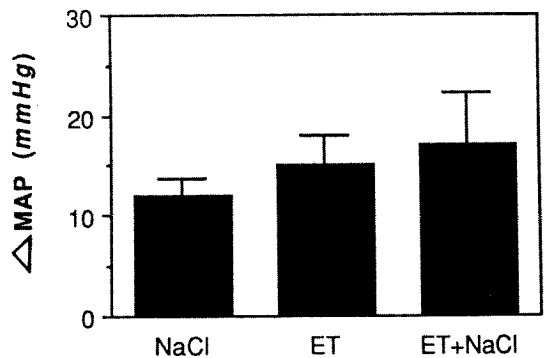


Fig. 1. Maximum pressure increases following the intracerebroventricular injection of endothelin. NaCl : 3.0M NaCl (n=9). ET : 10 pmol endothelin (n=9). ET+NaCl : endothelin (10 pmol) in 3.0M NaCl vehicle (n=5).

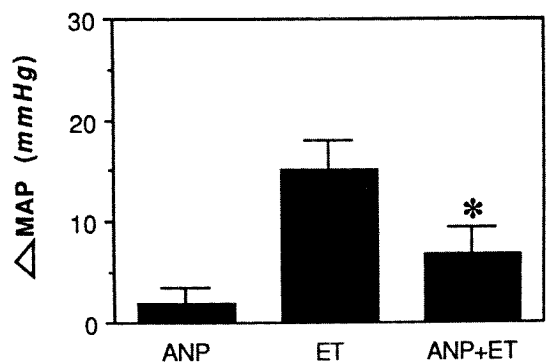


Fig. 2. Effects of atrial natriuretic peptide (ANP) on the pressor response to intracerebroventricular endothelin. ANP : 1 nmol ANP (n=6). ET : 10 pmol endothelin (n=6). ANP+ET : endothelin (10 pmol) following the ANP pretreatment (n=4). *p<0.05, compared with ET group.

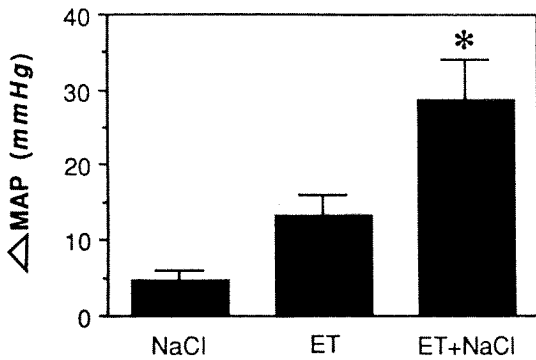


Fig. 3. Maximum pressure increases during the intravenous infusion of endothelin. NaCl : 3.0M NaCl (n=7). ET : endothelin (1 pmol/min) in 0.15 M NaCl vehicle (n=7). ET+NaCl : endothelin (1 pmol) in 3.0M NaCl vehicle (n=6). *p<0.05, compared with ET group.

군에서의 최고 올림치 ($16.1 \pm 3.4 \text{ mmHg}$)에 비하여 유의하게 낮았다 (Fig. 2).

3. 정맥내 Endothelin의 혈압에 미치는 영향

Fig. 3은 정맥내 3M NaCl vehicle만을 주입했을 때 (NaCl) 그리고 endothelin을 0.15M과 3M NaCl vehicle에 주입했을 때 (각각 ET와 ET+NaCl군)의 세가지 경우에 최고혈압올림치를 보인 것이다. NaCl 주입 (3.0M, $32.8 \mu\text{L/min}$, 20분간)에 의하여 혈압은 유의하나 미약한 올림반응을 보였다(X). Endothelin (1pmol/min)을 지속 주입했을 때에는 vehicle의 NaCl 농도에 관계없이 혈압을 올렸으나 그 최고 올림치는 NaCl 농도 3M일 때 0.15M일 때에 비하여 유의하게 높았다. 또한 ET+NaCl의 최고 올림치 ($Z: 28.7 \pm 5.4 \text{ mmHg}$)는 NaCl 올림치 ($X: 4.6 \pm 1.4 \text{ mmHg}$)와 ET 올림치 ($Y: 13.1 \pm 2.9 \text{ mmHg}$)의 합보다 컸다($Z > X+Y$).

고 찰

측뇌실내에 NaCl (3M)과 endothelin (10pmol)을 투여했을 때 각각 유의하게 혈압을 올렸다. 그리고 NaCl과 endothelin을 함께 투여한 때에도 개별적으로 투여할 때와 비슷한 정도의 혈압올림치를 보였다. 즉 NaCl의 최고 혈압올림치가 A, endothelin의 최고올림치가 B라 하면 A와 B는 엇비슷하였고 전자와 후자를 합하여 투여했을 때에도 그 올림치는

A+B치가 나오는 것이 아니라 A(또는 B)에 견줄 만하였다. 이러한 실험결과는 endothelin과 NaCl은 중추신경계에서 상호작용이 있다기보다는 도리어 서로 같은 최종 경로를 통해 혈압에 영향을 미칠 가능성이 있음을 시사한 흥미있는 소견으로서 추후 보다 상세한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

최근 Ota 등¹⁷⁾은 endothelin과 ANP를 정맥내에 투여했을 때 혈압에 대해 양자가 기능적 길항효과가 있음을 관찰하여 이들의 상호작용이 있을 가능성을 제시하였다. 본 연구에서는 이 호르몬들의 중추에서의 상호작용을 조사하였더니 ANP가 endothelin의 혈압올림효과를 기능적으로 억제하는 것이 시사되었다. 즉 그 스스로 혈압에 영향을 미치지 못하는 양의 ANP 측뇌실내 전처치에 의하여 endothelin의 혈압올림치가 유의하게 감약되었다. 앞으로 보다 상세한 연구를 통하여 혈압뿐 아니라 체액균형에 미치는 효과 등도 밝혀질 수 있을 것이다.

한편 측뇌실내 주입시와 달리 정맥내에 투여한 경우에는 도리어 NaCl과 endothelin은 혈압에 상승작용을 보였으므로 부위에 따라 그 결과가 같지 않고 서로 다른 반응을 보임을 알 수 있었다. 즉 정맥내에 endothelin (0.15M NaCl vehicle)만을 주입했을 때와 3M NaCl vehicle만을 주입했을 두 경우 각각의 올림치의 합($13+4 \text{ mmHg}$)보다도 endothelin+3M NaCl vehicle 복합 주입시의 올림치 (28 mmHg)가 더 컸으므로 endothelin의 혈압 올리는 정도는 vehicle의 NaCl 농도가 높을 때에 양자의 단순상가효과가 아닌 증폭효과로서 나타남을 볼 수 있었다.

원위에서 endothelin을 정맥내 주사하면 혈압은 일시적으로 내렸다가 뒤이어 지속적으로 오르는 이상성 반응(biphasic response)을 보임이 알려져 있다⁸⁾. 앞선 혈압내림 효과는 endothelin이 내피 의존 이완인자 유리⁹⁾, 혈관이완 prostaglandin 제재인 prostacyclin 및 PGE_2 유리¹⁹⁾, 말초신경계 nor-epinephrine 유리억제²⁰⁾ 및 ANP 유리²¹⁾ 등을 일으키기 때문일 것으로 추측되고 있다. 그리고 뒤이은 혈압올림효과는 endothelin에 의하여 세포막을 통한 칼슘유입 증가, 세포내 저장고로부터 칼슘유리기전 등이 활성화되어 혈관 평활근 세포질 칼슘치가 올라서 혈관이 수축되고 따라서 말초저항이 늘어난 데 기인한 것이다^{22,23)}. 본 연구에서 앞선 혈압내

림효과가 나타나지 않은 것은 대량을 일회주입하는 대신 소량을 지속 주입하였기 때문일 것으로 생각된다.

Folta 등¹⁵⁾은 고염식 섭취가 endothelin에 대한 혈관의 수축반응을 항진시키는 사실을 관찰하여 고염과 endothelin은 상승작용이 있음을 시사하였다. 또한 최근 Mortensen과 Fink¹⁶⁾는 소량 endothelin 주입이 정상식이섭취중에는 혈압에 유의한 영향을 미치지 못하지만 식염섭취 증가시에는 고혈압을 일으킴을 보고하였다. 이러한 결과들은 말초에서 endothelin 작용이 단순하지 않고 다른 혈압 조절기전들과 상호작용이 있음을 시사한 것으로 본 연구결과도 이와 같은 가능성을 입증하였다. 그러나 아직 NaCl과 endothelin의 혈압에 대한 상호작용에 구체적으로 혈압조절의 어느 말초기전이 관련되었는지는 알 수 없다. 오로지 고염식 섭취군에서만 endothelin에 의하여 고혈압이 일어난 Mortensen과 Fink¹⁶⁾의 실험결과는 endothelin의 효과가 단순히 혈관에 대한 작용에만 기인하였다고 보기 어렵게 한다. 또한 비록 endothelin은 혈장 renin 활성화²⁴⁾와 aldosterone치²⁵⁾를 증가시키지 알려져 있으나 이 호르몬들이 혈압상승 효과를 촉진시킬 가능성은 없는 듯하다. 왜냐하면 식염농도가 증가된다면 신장은 도리어 renin 분비를 떨어뜨릴 가능성이 있으므로 renin 증가에 의한 것으로 보기는 어려울 것이며, aldosterone의 경우에도 이 호르몬의 신장 효과가 나타나기 위해서는 최소한 45분 정도의 시간이 필요하므로 이 연구에서와 같이 20분간의 주입시에 보이는 승압효과에는 아무런 영향을 끼치지 못하였을 것으로 생각된다.

또한편 체내 NaCl 증가에 따른 혈장용적 증가와 이에 따른 혈압상승 가능성도 있을 것이다. 다만 본 연구에서는 주입량 (총량 6.56mL)과 삼투효과에 따른 세포내액전이분을 합치더라도 그간 요중배설된 부분이 있으므로 급성실험에서 이러한 가능성은 크지는 않을 것으로 보인다.

요약하면 본 연구결과는 endothelin이 각각 서로 다른 중추기전과 말초기전에 따라 혈압을 올리는 효과가 있음을 보여 주었다. 이 가운데 중추 승압기전은 NaCl에 의하여 영향받지 않으나 ANP에 의하여 길항되며, 말초에서 endothelin과 NaCl은 상호작용에 의하여 혈압상승을 증폭시킬 수

있었다.

요 약

연구배경 :

Endothelin이 말초기전과 별개로 중추신경계 작용에 의한 혈압올림효과가 있음이 알려져 있으나 아직 다른 혈압조절기전과의 상관관계를 구명한 연구는 없는 듯하다. 저자는 endothelin 승압효과가 주위환경 NaCl 농도의 변화와 어떤 관련이 있는가 알아보는 한편 endothelin의 중추성 기전에 의한 혈압효과에 미치는 ANP의 영향을 구명하기 위하여 본 연구를 행하였다.

방 법 :

마취 (thiopental, 50mg/kg, 복강내 주입) 흰쥐에서 측뇌실내 또는 정맥내에 투여한 endothelin이 혈압에 미치는 영향을 조사한다.

결 과 :

측뇌실내 endothelin (10pmol)은 혈압올림효과를 내었으며 이때 최대 올림치는 vehicle의 식염농도에 따라 생리 식염농도 (0.15M)군과 고농도 (3M)군간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 측뇌실내 endothelin의 혈압올림효과는 ANP (1nmol) 전처치에 의하여 유의하게 감약되었다. 정맥내 endothelin 주입 (1pmol/min)은 유의한 혈압올림효과를 내었으며 그 올리는 정도는 vehicle 식염농도에 따라 높은 농도 (3M)일 때에 낮은 농도 (0.15M)일 때에 비하여 유의하게 높았다.

결 론 :

이상의 실험성적은 endothelin이 별개의 중추성 기전 및 말초기전에 의하여 각각 혈압을 올림을 보였으며, 그 중추성 효과는 ANP에 의하여 길항되고 말초효과는 NaCl에 의하여 항진됨을 시사하였다.

References

- 1) Furchgott FR and Zawadzki JV : *The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine*. Nature (London) 288 : 373, 1980
- 2) Hickey KA, Rubanyi G, Paul RJ and Highsmith RF : *Characterization of a coronary vasoconstrictor*

- produced by cultured endothelial cells. Am J Physiol* 248 : C550, 1985
- 3) Palmer RMJ, Ferridge AG and Moncada S : *Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature (London)* 327 : 524, 1987
 - 4) Ignarro LJ, Byrns RE and Wood KS : *Pharmacological and biochemical properties of endothelium-derived relaxant factor (EDRF) : evidence that EDRF is closely related to nitric oxide radical. Circulation*, 74(Suppl 2) : 287, 1986
 - 5) Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazake Y, Goto K and Masaki T : *A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature (London)* 332 : 411, 1988
 - 6) Marsden PA, Danthuluri NR, Brenner BM, Ballermann BJ and Brock TA : *Endothelin action on vascular smooth muscle involves inositol trisphosphate and calcium mobilization. Biochem Biophys Res Commun* 158 : 86, 1989
 - 7) Hirata Y, Yoshimi H, Takaichi S, Yanagisawa M and Masaki T : *Binding and receptor down-regulation of a novel vasoconstrictor endothelin in cultured rat vascular smooth muscle cells. FEBS Lett* 239 : 13, 1988
 - 8) Kohzuki M, Johnston CI, Chai SY, Casley DJ and Mendelsohn FAO : *Localization of endothelin receptors in rat kidney. Eur J Pharmacol* 160 : 193, 1989
 - 9) Power RF, Wharton J, Zhao Y, Bloom SP and Polak JM : *Autoradiographic localization of endothelin-1 binding sites in the cardiovascular and respiratory systems. J Cardiovasc Pharmacol* 13(Suppl 5) : S 50, 1989
 - 10) Hoyer D, Waeber C and Palacios JM : *[¹²⁵I] endothelin-1 binding sites : autoradiographic studies in the brain and periphery of various species including human. J Cardiovasc Pharmacol* 13(Suppl 5) : S 162, 1989
 - 11) Koseki C, Imai M, Hirata Y, Yanagisawa M and Masaki T : *Autoradiographic distribution in rat tissues of binding sites for endothelin : a neuropeptide ? Am J Physiol* 256 : R858, 1989
 - 12) Ferguson AV and Smith P : *Circulating endothelin influences area postrema neurons. Regul Pept* 132 : 11, 1991
 - 13) Ouchi Y, Kim S, Souza AC, Iijima S, Hattori A, Orimo H, Yoshizumi M, Kurihara H and Yazaki Y : *Central effect of endothelin on blood pressure in conscious rats. Am J Physiol* 256 : H747, 1989
 - 14) Yokokawa K, Tahara H, Kohro M, Murakawa K, Yasunari K, Nakagawa K, Hamada T, Otani S, Yanagisawa M and Takeda T : *Hypertension associated with endothelin-secreting malignant hemangioendothelioma. Ann Intern Med* 114 : 213, 1991
 - 15) Foltz A, Lee L, Joshua IG and Webb RC : *Dietary salt increases coronary vasoconstrictor sensitivity to endothelin I. Coronary Artery Dis* 2 : 95, 1991
 - 16) Mortensen LH and Fink GD : *Salt-dependency of endothelin-induced, chronic hypertension in conscious rats. Hypertension* 19 : 549, 1992
 - 17) DeZeeuw D, Janssen WMT and DeJong PE : *Atrial natriuretic factor : Its (patho)physiological significance in humans. Kid Int* 41 : 115, 1992
 - 18) Ota K, Kimura T, Shoji M, Inoue M, Sato K, Ohta M, Yamamoto T, Tsunoda K, Abe K and Yoshinaga K : *Interaction of ANP with endothelin on cardiovascular, renal, and endocrine function. Am J Physiol* 262 : E135, 1992
 - 19) De Nucci GD, Thomas R, D'Orleans-Juste D, Antunes E, Walder C, Warner TD and Vane JR : *Pressor effects of circulating endothelin are limited by its removal in the pulmonary circulation and by the release of prostacyclin and endothelium-derived relaxing factor. Proc Natl Acad Sci USA* 85 : 9797, 1988
 - 20) Wiklund NP, Ohlen A and Cederqvist B : *Inhibition of adrenergic neuroeffector transmission by endothelin in the guinea-pig femoral artery. Acta Physiol Scand* 134 : 311, 1988
 - 21) Hu JR, Berninger UG and Lang RE : *Endothelin stimulates atrial natriuretic peptide (ANP) release from rat atria. Eur J Pharmacol* 158 : 177, 1988
 - 22) Mortensen LH and Fink CD : *Hemodynamic effect of human and rat endothelin administration into conscious rats. Am J Physiol* 258 : H362, 1990
 - 23) Van Renterghem C, Vigne P, Barhanin J, Schmid-Alliana A, Frélin C and Lazdunski M : *Molecular mechanism of action of the vasoconstrictor peptide endothelin. Biochem Biophys Res Commun* 157 : 97-985, 1988

- 24) Ysuchiya K, Naruse M, Sanaka T, Naruse K, Zeng ZP, Nitta K, Demura M, Shizume K and Sugino N : *Renal and hemodynamic effects of endothelin in anesthetized dogs. Am J Hypertens* 3 : 792, 1990
- 25) Cozza EN, Gomez-Sanchez CE, Foeking MF and Chion S : *Endothelin binding to cultured calf adrenal zona glomerulosa cell and stimulation of aldosterone secretion. J Clin Invest* 84 : 1032, 1989