

경피적 승모판막성형술후 혈장 Endothelin-1 농도의 변화*

서울대학교 의과대학 내과학교실

조주희 · 오병희 · 구성희 · 남기병 · 이동수 · 김효수 · 손대원

김철호 · 이명목 · 박영배 · 최윤식 · 서정돈 · 이영우

= Abstract =

Changes of Plasma Endothelin-1 Concentration After Percutaneous Mitral Commissurotomy

Joo Hee Zo, M.D., Byung-Hee Oh, M.D., Seong Hoe Koo, M.D.,
Gi Byoung Nam, M.D., Dong Soo Lee, M.D., Hyo Soo Kim, M.D.,
Dae Won Sohn, M.D., Cheol Ho Kim, M.D., Myoung Mook Lee, M.D.,
Young Bae Park, M.D., Jung Don Seo, M.D., Young Woo Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : Endothelin, a very potent vasoconstricting substance released from the endothelium, has been known to be elevated in various cardiovascular disorders, however, the sites of endothelin production as well as the influence of acute hemodynamic changes upon plasma endothelin-1 concentration remains elucidated.

Methods : In order to evaluate the probable site of endothelin production and relationship between levels of plasma endothelin and hemodynamic variables, six patients with moderate to severe mitral stenosis underwent percutaneous mitral commissurotomy(PMC) were included. Measurement of mean pulmonary arterial pressure, cardiac output as well as plasma endothelin-1 concentration of renal vein, main pulmonary artery, and ascending aorta were performed before and 20 minutes after PMC.

Results : After PMC, cardiac output increased significantly, whereas mean pulmonary artery pressure and transvalvular pressure gradient were reduced significantly(both $p < 0.05$). Before PMC, plasma endothelin-1 concentration tended to be higher in renal vein(6.12 ± 3.7 pg/ml) and pulmonary artery(5.07 ± 1.7) than that in aorta(3.05 ± 1.2 pg/ml). After hemodynamic improvement with PMC, plasma endothelin-1 concentration decreased at all the site, however the change at pulmonary artery was statistically significant.

Conclusion : These results suggest that endothelin-1 may be produced mainly somewhere in systemic venous circulation such as kidney rather than pulmonary circulation, and plasma endothelin-1 concentration tends to decrease in response to the acute hemodynamic im-

*본 연구는 94년도 서울대학교병원 지정연구비(02-94-25) 지원에 의한 결과임.

provement.

KEY WORDS : Endothelin · Mitral Stenosis · Percutaneous mitral commissurotomy(PMC).

서 론

Endothelin은 혈관 내피세포에서 생성되는 강력한 혈관 수축물질로 21개의 아미노산으로 이루어진 펩타이드이다. 세 가지 아형이 있는 것으로 알려져 있는데¹⁾ 이중 endothelin-1이 가장 강력한 혈관 수축작용을 가지고 있으며 인체내의 endothelin의 대부분을 차지한다고 알려져 있다.

Endothelin 농도는 실험적으로 그리고 임상적으로 다양한 실험관계 질환에서 정상인보다 상승해 있다. 예를 들면 심부전, 급성 심근경색증, 일차성 폐고혈압, 원발성 고혈압, 승모판 협착증 등이 이에 해당된다²⁻⁶⁾. 또 Endothelin의 농도는 심부전시 이차성 폐고혈압의 정도에 비례하여 증가하며 또한 일차성 폐고혈압 환자의 경우 폐고혈압의 정도와 Endothelin-1의 농도와는 유의한 상관관계가 있다는 보고도 있다. 그러나 비교적 급작스런 혈액학적 변화에 따른 혈장 endothelin 농도의 변화에 대해선 잘 알려진 바 없는 실정이다.

이전의 여러 연구들에 의하면 endothelin-1의 생성 장소는 확실히 규명되지 않았으며 또한 심부전시 endothelin-1의 농도는 폐고혈압의 발생 및 정도에 비례하여 증가하지만 폐동맥 고혈압이 개선되면 어떻게 될 것인지에 관한 연구는 미흡한 실정이다. 이에 경피적 승모판막성형술 시행전후의 폐동맥압 변화에 따른 혈장 endothelin-1의 농도의 변화를 관찰하여 폐동맥 고혈압에서의 endothelin-1의 역할을 알아보고자 하였으며 아울러 endothelin-1의 생성 위치도 추정해보고자 하였다.

대상 및 방법

대상 군은 승모판 협착증으로 진단 받고 경피적 승모판막성형술을 시행 받은 환자 6명을 대상으로 하였으며 남자가 2명 여자가 4명이었고(평균 연령은 43±12세) 이들 모두 double balloon catheter법을 이용하여 승모

판막성형술을 시행하였으며 시술후 의미 있는 승모판 폐쇄부전증이나 심방중격결손은 발견되지 않았다. 이들을 대상으로 하여 Swan-Ganz catheter를 이용하여 시술 시행직전 심박출량, 폐동맥압(수축기, 이완기, 평균), 그리고 폐혈관 저항 등의 혈액학적 수치들을 측정하였으며 이와 동시에 신장맥, 폐동맥, 상행 대동맥에서 각각 약 10cc의 전혈을 채취하여 섭씨 4도의 얼음 상자 내에 보관된 EDTA tube에 주입한 후 즉시 2000 rpm의 속도로 원심분리하여 혈장을 채취한 후 섭씨 -70도의 냉동고에 보관하였다.

성공적인 승모판막성형술 시행 후 20분에 동일한 방법으로 심박출량, 폐동맥압, 폐혈관 저항 등의 혈액학적 수치를 시술전과 같이 측정하였고 혈액 채취도 시술 시행전과 동일한 방법으로 시행하였다.

혈장 endothelin-1의 정량분석은 Amersham사의 RPN 5359 kit 를 이용한 방사면역법에 의해 시행되었다.

결 과

1. 승모판막성형술 시행 전후의 혈액학적 변화

경피적 승모판막성형술 시행 전후의 심박출량, 평균 폐동맥압, 경판막 압력차는 Table 1에 요약하였다. 시술 시행후 심박출량은 유의한 증가를 보였으며 평균 폐동맥압과 경판막 압력차는 유의하게 감소하였다($p < 0.05$, both)(Fig. 1).

2. 승모판막성형술 시행 전후의 혈장 endothelin-1의 농도변화

Table 1. Hemodynamic profiles before and after percutaneous mitral commissurotomy

	before PMC	after PMC	p-value
cardiac output(L/min)	4.3 ± 0.8	5.1 ± 1.1	< 0.05
pulmonary artery mean pressure(mmHg)	33 ± 14	25 ± 11	< 0.05
transvalvular pressure gradient(mmHg)	14 ± 5.1	6.3 ± 1.6	< 0.05

PMC : percutaneous mitral commissurotomy

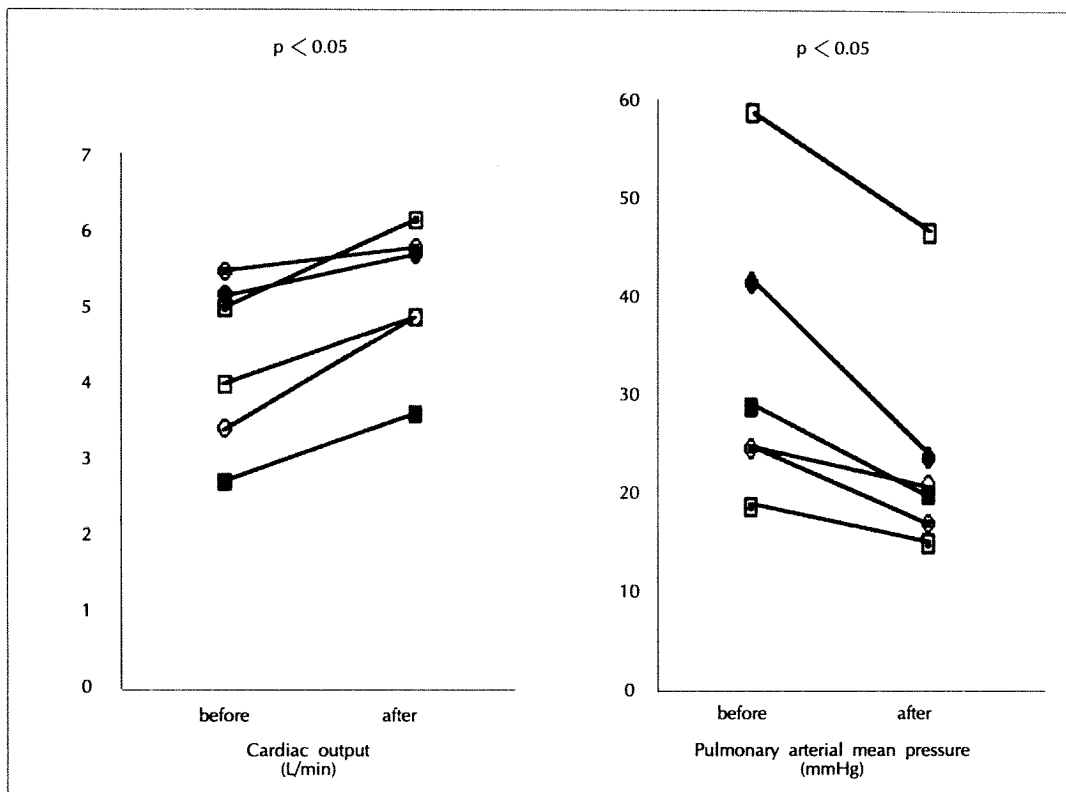


Fig. 1. Hemodynamic profiles before and after percutaneous mitral commissurotomy.

Table 2. Plasma endothelin-1 concentrations before and after percutaneous mitral commissurotomy(pg/ml)

	before PMC	after PMC	p-value
pulmonary artery	5.07 ± 1.71	3.63 ± 1.39	< 0.05
aorta	3.05 ± 1.17	2.48 ± 1.51	> 0.05
renal vein	6.12 ± 3.77	3.60 ± 2.04	> 0.05

PMC : percutaneous mitral commissurotomy

승모판막성형술 시행 전후의 폐동맥, 상행 대동맥, 신장맥에서의 혈장 endothelin-1의 농도는 Table 2와 같다. 시술후 혈장 endothelin-1의 농도는 세 부위 모두에서 감소하는 경향을 보였으나 폐동맥에서만 유의한 감소가 있었다($p < 0.05$)(Fig. 2).

3. 승모판막성형술 시행전의 각 부위별 혈장 endothelin-1의 농도변화 양상

시술전 혈장 endothelin-1의 농도를 각 부위별로 비교하였을 때 폐동맥, 신장맥에서의 농도가 상행대동맥에서의 농도보다는 높은 경향을 보였다. 특히 폐동맥과 대동맥사이에서는 유의한 농도 차이가 있었다(Fig. 3).

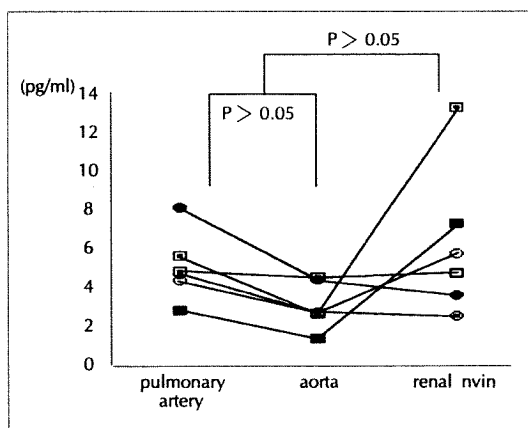


Fig. 2. Plasma endothelin-1 concentrations at different sites before percutaneous mitral commissurotomy.

고 안

Endothelin은 혈관내피세포에서 분비되는 일종의 혈관수축 호르몬으로 실험적으로 혈관 평활근과 심근의 성

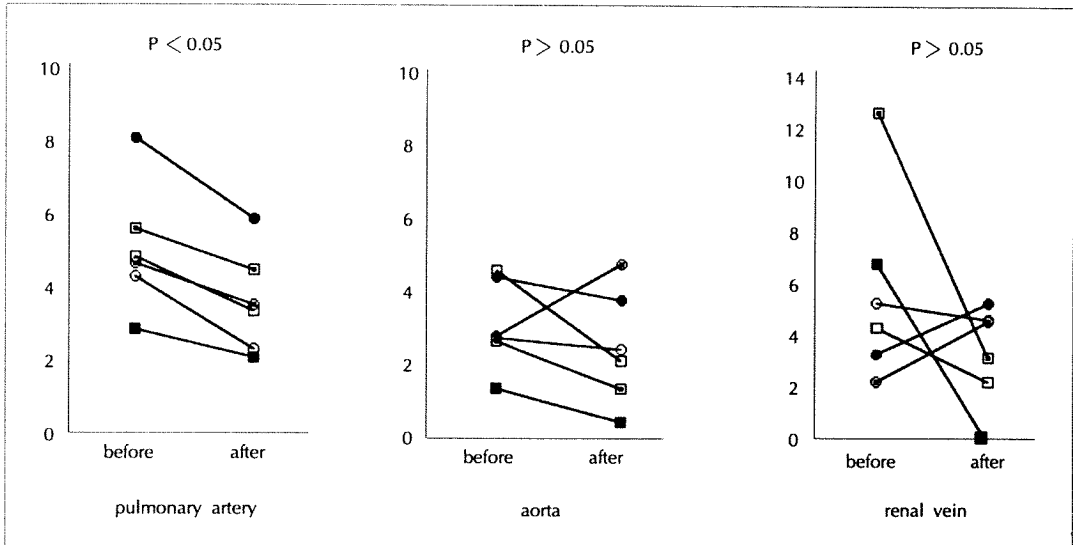


Fig. 3. Comparison of plasma endothelin-1 concentrations before and after percutaneous mitral commissurotomy.

장축진작용도 있는 것으로 알려져 있다^{9,10}. 이전의 여러 실험적인 연구결과에 의하면 endothelin은 폐동맥 및 폐정맥의 강력한 혈관 수축제이지만 폐동맥에의 작용이 더 큰 것으로 알려져 있다¹¹. Yoshibayashi 등은 혈장 endothelin의 농도는 선천성 심질환이 있는 환자들 가운데 폐고혈압이 있는 군에서 없는 군보다 현저히 높음을 보고한 바 있다¹². Chang 등은 폐고혈압이 있는 환자에서 혈장 endothelin의 농도는 3형이 아니라 1형이 상승한다고 생각하였는데 폐에서는 endothelin 1형 뿐만 아니라 3형도 제거되며 이중 3형의 농도는 폐고혈압이 있는 환자에서는 상승되어있지 않고 정상인과 같은 농도를 유지하고 있는 것으로 보아 폐에서의 endothelin의 제거 속도의 감소는 없으며 대신 endothelin 1의 생성의 증가에 의한 혈장 농도의 상승을 추론한 바 있다¹³. 폐고혈압이 있는 환자에서 혈장 endothelin-1의 상승이 폐혈관 저항의 직접적인 상승을 초래하는지에 대한 논란은 현재까지도 지속되고 있는바 Cody등은 심부전환자에서 동맥혈의 endothelin-1의 상승정도는 폐동맥압과 폐혈관저항 등의 혈역학적 수치들과 상관관계가 있음을 보고하였다¹⁴. 또한 Cacoub 등은 일차성 폐고혈압 환자와 Eisenmenger 증후군이 있는 선천성 심질환 환자들을 대상으로한 연구에서 혈장 endothelin-1의 농도는 대조군에 비해 일차성 폐고혈압 환자의 경우에는 3배, Eisenmenger 증후군이 있는 환자의 경우에는 2배정도 상승되어 있음을 보였다¹⁵. 급성

심근 경색증에 의한 심부전 환자에서도 평균 우심방압, 평균 폐동맥압, 폐동맥 쇄기압 그리고 심박출계수 등의 혈역학적 수치들과 혈장 endothelin-1의 농도와는 유의한 상관관계가 있음을 보였다. 한편 Stewart 등은 동맥 및 정맥혈에서의 endothelin-1의 농도는 폐혈관 저항과 상관관계가 없음을 보고한 바 있으며¹⁶ Ryan 등은 폐혈관 내피세포에 endothelin 같은 혈관수축제에 대한 수용체가 풍부하여 폐혈관 내피세포들이 혈관 저항의 변화에 관여함을 보였다¹⁷. Endothelin-1이 어디에서 제거되는 지를 알아보는 이전의 연구에 의하면 경정맥으로 주사된 방사능이 부착된 endothelin-1의 약 82%가 폐순환계에서 제거되었는데 이는 폐순환계 내에 특이 수용체가 존재함을 시사한다고 하였다. 이에 반해 다른 조직에서의 제거율은 10%미만이였다¹⁸. Yamamoto등은 승모판막성형술 시행환자 10명을 대상으로 하여 혈장 endothelin-1의 농도와 혈역학적 측면을 비교 분석한 결과 좌심방과 우심방간의 endothelin-1의 농도 차의 정도와 평균 폐동맥압과는 유의한 상관관계가 있으나 폐혈관 저항과는 상관성을 발견할 수 없었다¹⁹. Komuro 등은 혈관 평활근 세포의 증식을 촉진시킨다고 하였는데²⁰ 이 이론에 근거를 둔다면 폐고혈압환자에서 혈장 endothelin-1의 상승은 결국 승모판 협착증을 포함한 심부전환자에서 폐고혈압 발생시 폐혈관의 병리적인 변화를 가속시키는데 기여한다고 생각해볼 수 있겠다. 하지만 위와 같은 고찰에서도 보았듯이 이전의 연구들은 심

부전, 급성 심근경색증, 원발성 폐고혈압, 그리고 Eisenmenger증후군 등의 환자들을 대상으로 단순한 혈액학적 수치의 측정과 이에 따른 혈장 endothelin-1의 증감유무 및 상관관계의 규명에만 치우친 감이 없지 않았다. 본 연구에서는 승모판협착증 환자에서 급격하게 혈액학적 측면을 호전시켰을 때 혈장 endothelin-1의 농도는 어떻게 될 것인가에 초점을 맞추었다. 급격한 혈액학적인 호전으로 인해 혈장 endothelin-1의 농도도 감소하는 경향을 보였다. 이에 대한 설명으로는 혈장 endothelin의 생성기전을 이해함으로써 가능하리라고 생각되는데 심부전환자에서 endothelin-1의 생성 기전은 확실히 규명된바 없으나 아마도 에피네프린²¹⁾, 트롬빈²²⁾, 안지오텐신II²³⁾, 내독소^{24), 25)}, shear stress^{26), 27)} 그리고 저산소증^{28), 29)} 등이 관여하리라 여겨진다. Sharefkin 등은 배양된 혈관내피세포에서 shear stress와 endothelin 생성과는 역상관관계에 있음을 보였는데 심부전이 저 심박출량, 저혈압, 그리고 아마도 shear stress의 감소를 특징으로 한다는 점을 감안하면 심부전 시 혈장 endothelin의 상승을 어느 정도는 짐작할 수 있겠다. Miller와 Burnett 등도 개를 이용한 실험에서 동정맥루를 대퇴동맥에 만들어 좁으로써 대퇴동맥의 shear stress가 증가하여 혈장 endothelin-1의 농도는 감소함을 보여 shear stress가 혈장 endothelin-1의 생성 및 유리에 상당한 역 할을 함을 보였다³⁰⁾. 위와 같은 설명이 endothelin-1의 생성기전이라면 본 연구에서 승모판막성형술은 결국 환자의 심박출량, 폐동맥압, 폐혈관저항 등의 혈액학적 측면의 호전에 기여하였을 것이고 따라서 이는 혈관내피세포의 shear stress의 감소 및 저산소증의 교정 그리고 레닌, 안지오텐신, 알도스테론계의 활성화의 감소, 에피네프린 등의 교감신경계의 활성감소 등으로 endothelin-1의 생성 및 유리가 감소하였으리라 생각해볼 수 있겠다. 본 연구에서의 또하나의 목적은 endothelin-1의 생성장소의 추정이었다. 이전의 여러 연구에 의하면 폐순환계와 신장에서 생성될 가능성 두 가지가 널리 제기되어왔다. Ohlstein 등은 endothelin이 소의 혈관내피세포에서 왕성하게 생성된다고 하였으며¹⁷⁾ Stewart 등은 심부전 환자의 동맥혈과 정맥혈의 endothelin-1의 농도를 단순히 비교함으로써 아마도 폐순환계가 endothelin-1의 생성장소의 가능성을 제시하였다. 하지만 endothelin-1의 mRNA가 폐순환계 뿐만 아니라 신장, 대동맥 내피세포 심장내피 등에

널리 분포되어 있기 때문에³¹⁾ 단순히 동맥혈에서 정맥혈보다 높다는 결과만으로 폐가 endothelin-1의 생성장소라고 추정할 수는 없다. Sandok 등은 신장 perfusion pressure가 현저히 감소되어 있을 때 endothelin-1이 신장에서 생성됨을 보였다³²⁾. renal perfusion pressure가 감소될 경우에는 신장으로의 shear stress가 감소될 것이고 또한 안지오텐신II의 생성이 증가하는데 이는 실험적으로 endothelin-1의 생성 촉진인자로 알려져 있다³³⁾.

본 연구에서는 endothelin의 가능한 생성장소로서 신장, 폐 등을 염두에 두고 신정맥, 폐동맥 그리고 상행대동맥에서 약 10ml씩 채혈하여 이들을 비교해봄으로써 endothelin-1의 생성위치를 알아보고자 하였다. 이전의 여러 결과와는 달리 신정맥, 승모판막성형술 시행전 폐동맥에서의 농도가 상행대동맥에서의 농도보다는 높은 경향을 보였으며 특히 폐동맥에서의 농도는 상행대동맥에서의 농도보다는 의미 있게 높았다. 비록 폐정맥에서의 채혈을 시도했다더라면 좀 더 정확한 결과를 얻었으리라 추정되지만 이상의 결과로 본다면 endothelin-1이 폐순환계보다는 오히려 체순환 정맥계에서 생성될 가능성을 시사해주는 소견이라 하겠다. 하지만 폐동맥과 신정맥사이에는 유의한 차이가 없어 체순환 정맥계이외에는 좀 더 구체적인 장소의 추적이 힘들었다. 이와 같은 결과에 비추어본다면 위에서도 언급하였듯이 폐순환계는 endothelin-1의 생성장소라기보다는 오히려 제거장소일 가능성이 있으며 또한 심장자체 내에서도 endothelin mRNA가 발견되는 점 등으로 보아 호르몬 분비의 장소로서의 심장의 가능성도 배제할 수 없는바 우심방, 우심실, 폐정맥, 좌심방, 좌심실 등을 포함한 채혈이 이루어져야 좀 더 정확한 결과를 얻을 수 있으리라 생각된다. 향후 이에 대한 좀 더 많은 연구를 기대한다.

요 약

연구배경 :

Endothelin은 21개의 아미노산으로 이루어진 강력한 혈관수축제로 급성 심근경색증, 승모판 협착증, 그리고 일차성 폐고혈압등의 다양한 심혈관계 질환에서 증가되어 있는 것으로 알려져 있으나 혈액학적 변화에 대한 혈장 endothelin-1 농도의 변화나 endothelin의 생성 부위에 대해서 확실히 정립된 바 없다. 이에 endothelin-

1의 생성 위치의 추정과 급격한 혈역학적 호전후의 혈장 endothelin-1 농도의 변화 양상을 평가하고자 하였다.

방 법 :

승모판 협착증으로 경피적 승모판막성형술을 시행 받은 6명을 대상으로 승모판막성형술 시행전후로 심박출량, 평균폐동맥압 등의 혈역학적 수치를 측정하여 비교하였고 또한 수술전 및 수술 20 분후 신정맥, 폐동맥, 상행대동맥에서 혈액을 채취하여 혈장 endothelin-1 농도를 측정하였다.

결 과 :

승모판막성형술 시행후 심박출량은 유의하게 증가하였으며 평균 폐동맥압 및 경판막 압력차이는 유의하게 감소하였다($p < 0.05$). 승모판막성형술 수술전 혈장 endothelin-1 농도는 상행대동맥의 농도에 비해 폐동맥과 신정맥의 농도가 높은 경향을 보였으며 승모판막성형술 수술후 혈장 endothelin-1의 농도는 감소하는 경향을 보였다.

결 론 :

이상의 결과는 endothelin-1의 주요한 생성장소는 폐순환계라기보다는 신장 같은 정맥순환계일 가능성을 제시해 주며 혈장 endothelin-1의 농도는 혈역학적 소견의 정도와 밀접한 관련이 있음을 시사한다.

References

- Huggins JP, Pelton JT, Miller RC : *The structure and specificity of endothelin receptors : their importance in physiology and medicine. Pharmacol Ther.* 1993 ; 59 : 55-123.
- Cavero P, Miller WL, Heublein DM, Margulies KB, Burnett JC Jr : *Increased endothelin in experimental congestive heart failure in the anesthetized dog. Am J Physiol.* 1990 ; 259 : F312-F317.
- Margulies KB, Hildebrand FL Jr, Lerman A, Perrella MA, Burnett JC Jr : *Increased endothelin in experimental heart failure. Circulation.* 1990 ; 82 : 2226-2230.
- Cernacek P, Stewart DJ : *Immunoreactive endothelin in human plasma : marked elevation in patients in cardiogenic shock. Biochem Biophys Res commun* 1989 ; 161 : 562-567.
- Saito Y, Nakao K, Mukoyama M, Imura H : *Increased plasma endothelin level in patients with essential hypertension(letter) N Engl J Med* 1990 ; 322 : 205.
- Lerman A, Click RL, Narr BJ, Wiesner RH, Krom RA, Textor SC, Burnett JC, Jr : *Elevation of Plasma endothelin associated with systemic hypertension in humans following orthotopic liver transplantation. Transplantation.* 1991 ; 51 : 646-650.
- Margulies KB, Hildebrand FL, Heublein DM, Burnett JC Jr : *Radiocontrast increases plasma and urinary endothelin. J Am Soc Nephrol* 1991 ; 2 : 1041-1045
- Margulies KB, McKinley LJ, Burnett JC Jr : *Endothelin in human and canine radiocontrast-induced nephropathy. (abstract) J Vasc Res* 1992 ; 29 : 163A
- Neuser D, Knorr A, Stasch J, Kazda S : *Mitogenic activity of endothelin-1 and -3 on vascular smooth muscle cells is inhibited by atrial natriuretic peptides. Artery* 1990 ; 17 : 311-324.
- Ito H, Hirata Y, Hiroe M, Tsujino M, Adachi S, Takamoto T, Nitta M, Taniguchi K, Marumo F : *Endothelin-1 induces hypertrophy with enhanced expression of muscle-specific genes in cultured neonatal rat cardiomyocytes. Circ Res* 1991 ; 69 : 209-215.
- Cardell LO, Uddman R, Edvinsson L : *Analysis of endothelin-1 induced contractions of guinea pig trachea, pulmonary veins, different types of pulmonary arteries, Acta Physiol Scand.* 1990 ; 139 : 103-111
- Yoshiyoshi M, Nishioka K, Nakao K, Saito Y, Matsumura M, Ueda T, Temma S, Shirakami G, Imura H, Mikawa H : *Plasma endothelin concentrations in patients with pulmonary hypertension associated with congenital hearts defects. Circulation.* 1991 ; 84 : 2280-2285
- Chang H, Wu G, Wang S, Hung C : *Plasma endothelin levels and surgically correctable pulmonary hypertension. Ann Thorac Surg.* 1993 ; 55:450-458
- Cody RJ, Haas GJ, Binkley PF, Capers Q, Kelley R : *Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. Circulation ;* 1992 ; 85 : 504-509.
- Cacoub P, Dorent R, Patrick Nataf GM, Carayon A, Piette JC, Godeau P, Cabrol C, Gandjbakhch I : *Endothelin-1 in primary pulmonary hypertension and the Eisenmenger syndrome. Am J cardiol.* 1993 ; 71 : 448-450.

- 16) Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D : *Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension : marker or mediator of the disease? Ann Intern Med.* 1991 ; 114 : 464-469
- 17) Ohlstein EH, Arleth A, Ezekiel M, Horohonich S, Ator MA, Caltabiano MM, Sung CP : *Biosynthesis and modulation of endothelin from bovine pulmonary arterial endothelial cells.* *Life Sci* 1990 ; 46 : 181-188.
- 18) Sirvio ML, Metsarinne K, Saijonmaa D, Fyhrquist F : *Tissue distribution and half-life of 125I-endothelin in the rat : Importance of pulmonary clearance.* *Biochem Biophys Res Commun* 1990 ; 167 : 1191-1195.
- 19) Yamamoto K, Ikeda U, Mito H, Fujikawa H, Sekiguchi H, Shimada K : *Endothelin production in pulmonary circulation of patients with mitral stenosis. circulation.* 1994 ; 89 : 2093-2098
- 20) Komuro I, Kurihara H, Sugiyama T, Takaku F, Yazaki Y : *Endothelin stimulates c-fos and c-myc expression and proliferation of vascular smooth muscle cells.* *FEBS Lett.* 1988 ; 238 : 249-252
- 21) Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T : *A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells.* *Nature.* 1988 ; 332 : 411-415
- 22) Kohno M, Yokokawa K, Horio T, Yasunari K, Murakawa K, Ikeda M, Takeda T : *Release mechanism of endothelin-1 after stimulation of thrombin in cultured porcine endothelial cells.* *J Vasc Res.* 1992 ; 29 : 56-63
- 23) Kohno M, Yasunari K, Yokokawa K, Murakawa K, Horio T, Takeda T : *Inhibition of atrial and brain natriuretic peptides of endothelin-1 secretion after stimulation with angiotensin II and thrombin of cultured human endothelial cells.* *J Clin Invest.* 1991 ; 87 : 1999-2004.
- 24) Pernow J, Hemesen A, Lundberg JM : *Increased plasma endothelin-like immunoreactivity during endotoxin administration in the pig.* *Acta Physiol Scand.* 1989 ; 137 : 317-318.
- 25) Sugiura M, Inagami T, Kon V : *Endotoxin stimulates endothelin release in vivo and in vitro as determined by radioimmunoassay.* *Biochem Biophys Res Commun.* 1989 ; 161 : 1220-1227.
- 26) Yoshizumi M, Kurihara H, Sugiyama T, Takaku F, Yanagisawa M, Masaki T, Yazaki Y : *Hemodynamic shear stress stimulates endothelin production by cultured endothelial cells.* *Biochem Biophys Res Commun.* 1989 ; 161 : 1220-1227.
- 27) Sharefkin J, Diamond S, Eskin S, McIntire L, Diefenbach C : *Fluid flow decreases preproendothelin mRNA levels and suppresses endothelin-1 peptide release in cultured human endothelial cells.* *J Vasc Surg* 1991 ; 14 : 1-9.
- 28) Shirakami G, Nakao K, Saito Y, Magaribuchi T, Jougasaki M, Mokoyama M, Arai H, Hosoda K, Suga S, Ogawa Y, Yamada T, Mori K, Imura H : *Acute pulmonary alveolar hypoxia increases lung and plasma endothelin-1 levels in conscious rats.* *Life Sci.* 1991 ; 48 : 969-976.
- 29) Elton TS, Oparil S, Taylor GR, Hicks PH, Yang R, Jin H, Chen YF : *Normobaric hypoxia stimulates endothelin-1 gene expression in the rat.* *Am J Physiol.* 1992 ; 263 : R1260-R1264.
- 30) Miller VM, Burnett JC Jr : *Modulation of NO and endothelin by chronic increases in blood flow in canine femoral arteries.* *Am J Physiol* 1992 ; 263 : H103-H108.
- 31) Nunez DJR, Brown MJ, Davenport AP, Neylon CB, Schofield JP, Wyse RK : *Endothelin-1 mRNA is widely expressed in porcine and human tissues.* *J Clin Invest* 1990 ; 85 : 1537-1541
- 32) Sandok EK, Lerman A, Stingo AJ, Perrella MA, Gloviczki P, Burnett JC Jr : *Endothelin in a model of acute renal dysfunction : modulating action of atrial natriuretic factor.* *J Am Soc Nephrol.* 1992 ; 3 : 196-202
- 33) Dohi Y, Hahn A, Boulanger C, Buhler F, Luscher T : *Endothelin stimulated by angiotensin II augments contractility of spontaneously hypertensive rat resistance vessels.* *Hypertension* 1992 ; 19 : 131-137.