대한중풍학회지 제6권 제1호 (2005년 12월)
The Korean Journal of Joongpoong 2005;6(1):25-32

원 저

심혈관질환 고위험군에 대한 通心絡의 유효성 및 안전성 평가를 위한 임상시험

박성욱, 정우상, 문상관, 고창남, 조기호, 김영석, 배형섭

경희대학교 한의과대학 심계내과학 교실

Clinical trial to evaluate the efficacy and safety of Tongxinluo in high risk group of cardiovascular diseases

Seong Uk Park, Woo Sang Jung, Sang Kwan Moon, Chang Nam Go, Ki Ho Cho, Young Suk Kim and Hyung Sup Bae

Department of Cardiovascular & Neurologic Diseases (Stroke Center), College of Oriental Medicine, Kyung Hee University

Background and purpose: Arterial stiffness is an important, independent determinant of cardiovascular risk. Pulse wave velocity (PWV) has been used as a valuable index of arterial stiffness and as a surrogate marker for atherosclerosis. The Framingham risk score was developed using categorized risk factors to predict the 10-year absolute risk of developing coronary heart disease (CHD). This algorithm is established using recommended guidelines for blood pressure, total cholesterol, and high-density lipoprotein cholesterol in addition to age, smoking history and history of diabetes. Tongxinluo(TXL) has been shown to have anti-hyperlipidemic activity and anti-atherogenic effects. To determine its efficacy and safety, we examined whether TXL improves PWV, ABI, Framingham score, blood pressure, and lipid profile in high risk group of cardiovascular diseases.

Subjects and methods: 49 subjects with the high risk of cardiovascular diseases were recruited. Subjects were administered TXL with the dose of 1110mg three times a day for 8 weeks. baPWV, ABI, Framingham risk score, Blood pressure and serum lipid profile were assessed at baseline and after 4 and 8weeks.

Results: Total cholesterol, LDL cholesterol, triglyceride, total lipid and phospolipid significantly decreased after 4 weeks of medication. Total cholesterol, total lipid and phospolipid significantly decreased after 8 weeks of medication. There were no significant changes in Framingham risk scores, ABI, PWV and blood pressure. On safety assessment, there were no adverse effects, hepatic or renal toxicity.

Conclusion: We suggest that TXL is a safe and useful herbal medicine for hyperlipidemia and as for anti-atherognic effects, further research would be necessary.

Key Words: Tongxinluo, Atherosclerosis, Hyperlipidemia, Cardiovascular disease, PWV, Framingham risk score

교신저지 : 김영석
주소 : 서울시 동대문구 회기1동 경희대학교 부속한방병원 심계내과
전화 : 02-958-9124 팩스 : 02-958-9132
E-mail : yskim1010@khu.ac.kr

서론

심혈관 질환은 암, 중풍과 더불어 한국인의 주요한 사망원인중의 하나이다. 심혈관 질환은 발생시 사망률이 높아 위험인자 관리를 통해 발병을 예방하기 위한 노력들이 다양하게 시도되고 있다. 여러 연구들을 통해 현재까지 보고 된 심혈관 질환의 위험인자들은 고혈압, 흡연, total cholesterol 증가, LDL-cholesterol 증가, HDL-cholesterol 감소, 당뇨, 비만, 좌심실비대, 약년성 심혈관 질환의 가족력 등이다[1,2,3,4,5,6].

Framingham risk score는 심혈관 질환 위험 인자들 중 나이, 성별, 콜레스테롤 수치, 혈압, 당뇨, 흡연여부를 바탕으로 10년 내에 심혈관 질환 발생의 위험도를 예측하는 방법으로 심혈관 질환의 예측 및 치료방법의 평가를 위한 지표로 널리 이용되고 있다[7,8,9].

한편, 동맥경직도(Arterial stiffness)의 증가는 심혈관 질환 발병의 독립적인 결정인자로 보고 되고 있는데[10,11], 최근의 연구에 따르면 이러한 동맥경직도의 증가는 심혈관 질환 위험질환의 진행초기에 나타나며 적절한 치료에 의해서 호전될 수 있는 것으로 밝혀지고 있다[12,13]. 따라서, 조기에 동맥경직도의 변화를 진단함으로써 심혈관 질환을 예방하고 진행을 억제하려는 노력이 계속되고 있다.

맥파전파속도 (Pulse wave velocity, PWV)는 동맥경직도의 진단지표인 동시에 죽상동맥경화의 보조지표로서 널리 사용되고 있는데[14,15], 최근의 연구에 따르면 Framingham score와도 유의한 상관관계가 있는 것으로 나타났다[16].

通心絡은 중국의 以岭藥業에서 개발한 한약물 복합제제로서 人蔘, 水蛭, 全蝎, 蜈蚣, 蟬退, 芍藥, 蠍蟲, 龍腦로 구성되어 있다. 중국에서 이루어진 기존의 연구에서는 항고지혈, 항동맥경화, 혈관연축억제, 뇌경색 후유증 회복촉진 등의 작용이 있는 것으로 보고된 바 있다[17]. 그러나, 한국인을 대상으로 한 임상연구가 진행된 바 없어 본 연구에서는 심혈관 질환 고위험군인 한국인 환자들 치료에 있어서 通心絡 투여 후 PWV와 Framingham risk score및 Framingham risk score 세부항목의 변화를 살펴봄으로써 심혈관 질환 예방에 있어서 通心絡의 유효성과 안전성을 평가하고자 하였다.

시험방법

1. 시험대상

1) 선정기준

심혈관 질환 고위험군은 Framingham risk score의 세부항목 중 Total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, DM, Blood pressure, Smoking의 각 항목 중 relative risk가 high 이상에 하나라도 해당하는 환자들로 정의하여 다음과 같이 선정하였다

30세 이상 74세 이하의 남녀 중 다음의 조건 중 한 가지 이상에 해당하고 본 임상시험에 참여하기로 자발적으로 동의한 경우 피험자로 선정하였다.

① Total cholesterol이 240mg/dL이상이거나, LDL-cholesterol이 160mg/dL이상
② HDL-cholesterol이44mg/dL이하
③ 현재 당뇨로 치료 중이거나, FBS가 140mg/dL이상이거나 또는 casual blood glucose가 2회 이상 150mg/dL이상
④ 혈압이 140/90mm Hg이상 (혈압약의 복용여부와 관계없이)
⑤ 직전 12개월 동안 규칙적으로 흡연을 한 경우

2) 제외기준

다음의 조건에 해당되는 환자는 피험자에서 제외하였다.

① 조절 불량한 인슐린의존성 당뇨환자, 심한 간 혹은 신질환자
② 고지혈증을 목표로 치료제를 복용중인 자
③ 스테로이드 제제 복용중인 자
④ 알코올 중독자
⑤ 임부, 수유부
⑥ 임상병리 검사상 유의한 이상이 있는 환자(Hb: 남12g/dl이하 여10g/dl이하, PLT: 100,000/mm^3 이하, ASTALT: 정상 상한치의 2배 이상, Cr: 정상 상한치의 10% 이상)
⑦ 기타 시험자가 부적합하다고 판단한 자

2. 시험약품

시험에 사용된 通心絡은 인삼, 수질, 전갈, 오공, 선퇴, 작약, 자충, 합성 용뇌를 알코올 추출하여 제조한 캡슐제제로서 1캡슐은 555mg이며, 각 구성약품의 조성은 다음과 같다(Table 1).

3. 임상시험방법

1) 임상시험 개요

방문 1에서는 피험자의 자발적인 서면동의 후 병력 및 약물 복용력, 이학적 검사, 임상병리검사를 시행한 후, 결과를 바탕으로 피험자 선정기준에 적합하다고 판단되면 방문 2에서 PWV, ABI와 어혈지수를 평가하고, 투약을 시작하였다. 방문 3에서는 이상반응에 대한 점검과 복약 순응도를 확인한 후 재검사를 시행하였다. 8주간의 투약이 종료된 후인 방문 4에서는 다시 이상 반응에 대한 점검과 복약 순응도를 확인하고 재검사를 시행하였다(Figure 1).

2) 유효성 및 안전성 평가기준

(1) 1차 평가 변수

① 시험 시작 전과 4주, 8주간 투약 후 Framingham risk score를 측정하여 通心絡의 심혈관질환 예방 효과를 평가하였다.

② 시험 시작 전과 4주, 8주간 투약 후 PWV를 측정하여 通心絡의 항동맥경화 효과에 대한 유효성을 평가하였다.

(2) 2차 평가 변수

① 시험시작 전과 4주, 8주간 투약 후 ABI를 측정하여 通心絡의 하지동맥경화 질환에 대한 유효성을 평가하였다.

② 시험시작 전과 4주, 8주간 투약 후 Total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, Triglyceride, FBS, Blood pressure를 측정하여 통해 通心絡의 혈당강하, 항고지혈 및 항고혈압 효과에 대한 유효성을 평가하였다.

③ 시험시작 전과 4주, 8주간 투약 후 어혈지수 평가를 통하여 어혈지수에 따른 通心絡의 효과 발현 차이와 어혈지수 저하에 미치는 通心絡의 효과를 평가하였다.

(3) 안전성 평가

① 시험시작 전과 4주, 8주간 투약 후 AST, ALT, BUN, Cr 검사를 통하여 신독성 및 간독성 여부를 평가하였다.

Table 1. Composition of Tongxinluo

Constitute herbs	Scientific name	Weight(mg/capsule)
Ginseng Radix	Panax ginseng C. A. MEYER	75
Hirudo	Whitmania pigra	103.75
Scorpion	Buthus martensii	78.75
Scolopendrae Corpus	Scolopendra subspinipes mutilans	43.75
Cicadidae Periostracum	Cryptotympana pustulate	68.75
Paeoniae Radix Alba	Paeonia lactiflora	82.5
Eupolyphaga	Eupolyphaga sinensis	88.75
Borneolum Syntheticum	Dryobalanops aromatica	13.75

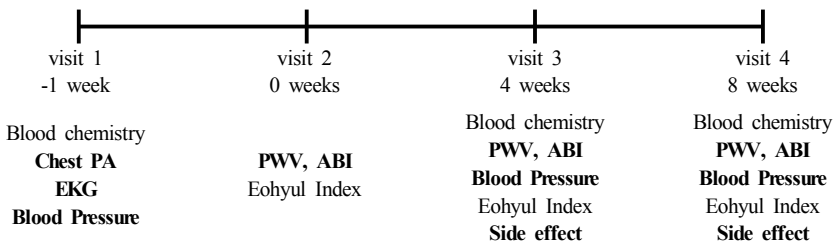

Figure 1. Protocol of clinical study

② 시험시작 전과 4주 및 8주 후에 면담 및 이학적 검사를 시행하여 이상반응 및 부작용 여부를 평가하였다.

3) PWV 측정

PWV는 VaSera VS-1000(Fukuda denshi, 日本)를 이용하여 Cardio-Ankle Vascular Index(CAVI)로 측정하였다.

4) 임상병리검사

1차 방문 시에 임상병리 검사를 시행하여 피험자 선정에 활용하고, 3차 및 4차 방문 시 재시행 하여 유효성 및 안전성 평가자료로 사용하였다. 임상병리 항목은 다음과 같다.

CBC/DC, Total cholesterol (TC), Triglyceride (TG), Total lipid (TL), Phospholipid (PL), High density lipoprotein cholesterol (HDL), Low density lipoprotein cholesterol (LDL), Aspatate transaminase (AST), Alanine transaminase (ALT), Blood urea nitrogen (BUN), Creatinine (Cr), Fasting blood sugar (FBS), Electrolytes (Na/K/Cl) Troponin T, IgE, HbsAg/Ab(초진시에만), U-HCG(스크리닝시 가임기 여성에 한함)

5) 투여량, 투여기간 및 투여방법

8주간 1일 3회 1회 2캡슐씩 경구로 복용

6) 병용약물 투약기준

① 병용가능 약물

본 임상시험 시작이전부터 최소 4주 이상 용법용량의 변화 없이 일정하게 투여 되었던 혈압 강하제, 혈당 강하제 등은 그대로 계속 복용하게 하되, 임상시험 기간 동안 용법용량의 변경은 허용하지 않았다. 기타 질환의 일과성 치료를 목적으로 사용되는 약제는 담당의사와 상의를 통하여 병용투여를 결정하였다.

② 병용금지 약물

고지혈증 치료제와 한약의 투여는 제한하였다. 기타 임상시험 결과에 영향을 미칠 것으로 사료되는 약물을 임상시험 기간 동안 새롭게 추가하거나, 용법용량의 변경 투여하는 것은 금지하였다.

7) 통계분석

투약후의 평가항목들의 변화를 평가하기 위하여 모수분포를 이루는 경우에는 paired t-test를, 비모수분포인 경우에는 Wilcoxon signed ranks test를 이용하였다. 모든 분석에서 P-value 0.05이하를 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1. 시험대상군의 일반적 특성

49명이 지원하였으나, 개인적인 사정 등으로 중도 탈락하여 최종적인 분석에 포함된 시험군은 42명이었다.

Table 2. Subjects' general characteristics

Parameter		N=42
Age(years)		51.5±9.2
Gender (male vs female)		25 vs 17
Smoker (n)		11
DM (n)		7
rt. CAVI		8.80±0.93
lt. CAVI		8.75±0.91
rt. ABI		1.18±0.09
lt. ABI		1.18±0.09
Framingham risk score	Male	4.58±3.0
	Female	8.7±4.67
SBP (mmHg)		131.0±15.6
DBP (mmHg)		84.9±11.1
Total cholesterol (mg/dL)		207.1±36.6
HDL cholesterol (mg/dL)		43.4±10.0
LDL cholesterol (mg/dL)		122.5±34.0
Triglyceride (mg/dL)		203.1±163.1
Total lipid (mg/dL)		667.9±206.8
Phospolipid (mg/dL)		212.8±33.4
Glucose (mg/dL)		102.9±41.3
Eohyul Index		15.9±10.7
Drop-out (n)		7

CAVI: Cardio-Ankle Vascular Index, ABI: Ankle-Brachial Index

2. CAVI와 ABI의 변화

4주 및 8주간의 치료 후 CAVI와 ABI의 유의성 있는 변화는 없었다(Table 3).

3. Framingham risk score의 변화

4주 및 8주간의 치료 후 Framingham risk score의 유의성 있는 변화는 없었다(Table 4).

4. 혈압과 혈당의 변화

4주 및 8주간의 치료 후 혈압이나 혈당의 유의성 있는 변화는 없었다(Table 5).

5. 혈중 지질의 변화

4주간의 치료 후에 Total cholesterol, LDL cholesterol, Triglyceride, Total lipid, Phospolipid가 유의하게 감소하였으며, 8주간의 치료 후에는 Total cholesterol, Total lipid, Phospolipid가 유의하게 감소하였다(Table 6).

6. 어혈지수의 변화

8주간의 치료 후 어혈지수가 유의하게 감소하였다. 그러나, 어혈지수의 감소와 혈압, 혈당, 혈중지질, Framingham risk score의 변화는 유의한 상관관계가 없었다(Table 7).

Table 3. Changes of CAVI and ABI after medication

	Baseline	4 weeks	8 weeks
Rt. CAVI	8.80±0.93	8.90±0.85	8.97±1.07
Lt. CAVI	8.75±0.91	8.85±0.83	8.91±1.02
rt. ABI	1.18±0.09	1.17±0.08	1.20±0.15
lt. ABI	1.18±0.09	1.15±0.08	1.19±0.13

Values are mean±standard deviation.

Table 4. Changes of Framingham risk score after medication

		Baseline	4 weeks	8 weeks
Framingham risk score	Male	4.60±2.92	4.12±3.27	4.36±3.35
	Female	8.76±5.07	8.47±4.29	8.82±4.71

Values are mean±standard deviation.

Table 5. Changes of Blood pressure and Serum glucose after medication

	Baseline	4 weeks	8 weeks
SBP (mmHg)	131.0±15.6	128.0±15.0	130.7±17.3
DBP (mmHg)	84.9±11.1	84.5±11.5	85.9±10.9
Glucose (mg/dL)	102.9±41.3	99.1±21.6	96.3±15.3

Values are mean±standard deviation.

Table 6. Changes of Serum Lipids after Medication

	Baseline	4 weeks	8 weeks
Total cholesterol (mg/dL)	207.1±36.6	200.8±35.4*	200.8±32.7*
HDL cholesterol (mg/dL)	43.4±10.0	43.9±9.3	44.5±11.1
LDL cholesterol (mg/dL)	122.5±34.0	116.2±29.9*	118.2±29.1
Triglyceride (mg/dL)	203.1±163.1	178.9±131.3*	175.1±120.1
Total lipid (mg/dL)	667.9±206.8	630.7±177.6*	617.6±156.7*
Phospolipid (mg/dL)	212.8±33.4	206.9±33.3*	196.4±29.9*

Values are mean±standard deviation.
*: $P<0.05$ by paired t-test vs. baseline

Table 7. Changes of Eohyul Index after Medication

	Baseline	4 weeks	8 weeks
Eohyul Index	15.9±10.7	14.8±10.6	13.8±9.8*

Values are mean±standard deviation.
*: P<0.05 by Wilcoxon signed ranks test vs. baseline

Table 8.

	Baseline	4 weeks	8 weeks
AST (U/L)	24.1±8.1	24.8±8.2	24.6±7.3
ALT (U/L)	25.3±13.7	26.6±16.9	25.0±13.0
BUN(mg/dL)	14.0±4.4	14.0±3.7	13.8±3.9
Cr (mg/dL)	0.81±0.20	0.88±0.18	0.91±0.19
IgE (U/ml)	405.2±753.0	433.8±882.8	445.5±890.5

7. 안전성 평가

일반혈액검사 생화학검사 뇨검사 상 의미 있는 변화는 없었으며, 유의한 부작용도 관찰되지 않았다 (Table 8).

8. 증상의 변화

투약 중 소화기계의 불편감을 호소하는 경우가 5례가 있었는데, 대부분 속쓰림이나 더부룩함이었다. 4례에서는 흉통, 흉민, 상지비 등의 증상이 경감되었다. 그 외 대부분은 시험 시작 전에 특별한 증상을 가지고 있지 않았으며, 복용 도중 불편증상이 발생하거나, 기존의 증상이 경감되거나하는 례는 없었다.

고찰 및 결론

본 연구에서 通心絡 투여 후 혈중 지질과 어혈지수가 유의하게 감소하였다. 따라서, 通心絡은 인체의 어혈상태를 개선시키며, 항고지혈작용이 있는 것으로 사료된다. 그러나, CAVI, ABI, Framingham risk score, 혈압, 혈당의 유의한 변화는 없었다.

PWV의 증가는 기질적 및 기능적 변화로 인해 혈관벽의 경직도가 증가했다는 것을 반영한다[18]. 기질적인 변화는 collagen이나 elastin같은 혈관벽의 구성성분이 변화하는 것을 의미하며, 기능적인 변화는 내피세포에 의해 조절되는 혈관탄성의 변화를 의미한다[19]. 연령의 증가에 따르는 구조적인 변화가 동맥 경직도 증가의 주된 원인으로 추정되고 있기는 하지만, 최근의 여러 연구에 따르면 동맥 내피세포가 nitric oxide (NO) 같은 혈관 확장성 물질을 분비함으로써 동맥벽의 경직도를 기능적으로 조절하는데 중요한 역할을 하고 있는 것으로 밝혀지고 있다[20,21,22]. NO는 혈관벽의 탄성을 조절하며, 평활근 세포의 증식과 혈소판 응집을 억제함으로써 동맥경화를 예방하는 역할을 수행한다[23,24,25].

중국에서 시행된 연구에서 통심락은 혈액 내 nitric oxide(NO)는 증가시키고, endothelin(ET), vascular cell adhesion molecules(VCAM-1), intercellular adhesion molecules (ICAM-1)은 감소시킴으로써 내피세포의 기능을 회복시키는 작용이 있는 것으로 보고 되었다. 또한, flow-mediated dilation(FMD), intima-media thickness(IMT)를 모두 호전시킨 것으로 나타나 동맥경화 초기의 발생하는 동맥 내피세포 기능장애를 정상화 시키는 한편 기질적인 동맥경화 역시 개선시키는 것으로 보고 되었다[17]. 본 연구에서는 통심락 투여 후 에 PWV의 변화가 없었는데, 이는 시험 대상군을 Framingham risk score의 세부항목을 기준으로 선정함으로써, 대상군의 초기 PWV 값이 정상범위에서 많이 벗어나지 않았던 것이 원인일 것으로 생각된다. 향후 PWV가 상승한 환자군을 대상으로 하는 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

또한, 4례에서 흉통 흉민 등의 증상이 호전되었는데, 향후 협심증환자를 대상으로 한 증상 개선도에 대한 추가적인 연구 또한 필요하리라 사료된다.

참고문헌

1. Gordon T, Kannel WB. Multiple risk functions for predicting coronary heart disease: the concept, accuracy, and application. Am Heart J. 1982; 103:1031-1039.
2. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham Study. Diabetes Care. 1979;2:120-126.
3. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. Diabetes, blood lipids, and the role of obesity in coronary heart disease risk for women. Ann Intern Med. 1977;87:393-397.
4. The Expert Panel. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Arch Intern Med. 1988;34:193-201.
5. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). JAMA. 1993;269:3015-3023.
6. The Expert Panel. National Cholesterol Education Program Second Report. The expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). Circulation. 1994;89:1333-1445.
7. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation. 1998 May 12;97(18): 1837-47.
8. Larry TM, Trudy LB, William S. et al. Usefulness of the Framingham risk score and body mass index to predict early coronary artery calcium in young adults (Muscatine Study). The American Journal of Cardiology 88(5): 509-515, 2001.
9. Lyn K, Elaine M, Urbina RT et al. Framingham risk score is related to carotid artery intima-media thickness in both white and black young adults: the Bogalusa Heart Study. Atherosclerosis 170: 125-130, 2003.
10. Blacher, J., R. Asmar, S. Djane, G.M. London and M.E. Safar.Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. Hypertension 33(5): 1111-1117, 1999.
11. M.F. O'Rourke and G. Mancia, Arterial stiffness. J. Hypertens 1999;17:1-4.
12. Arnett, D.K., L.L. Boland, G.W. Evans, W. Riley, R. Barnes, H.A. Tyroler and G. Heiss. Hypertension and arterial stiffness: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. ARIC Investigators. Am. J. Hypertens. 13: 317-323, 2000.
13. Yamashita, T., T. Sasahara, S.E. Pomeroy, G. Collier and P.J. Nestel. Arterial compliance, blood pressure, plasma leptin, and plasma lipids in women are improved with weight reduction equally with a meat based diet and a plant-based diet. Metabolism 47: 1308-1314, 1998.
14. van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, et al.. Association between arterial stiffness and atherosclerosis. Stroke. 32:454-460, 2001.
15. Kelly, R., C. Hayward, A. Avolio and M. O'Rourke. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. Circulation 80: 1652-1659, 1989.
16. Yamashina A et al.. Brachial-ankle pulse wave velocity as a marker of atherosclerotic vascular damage and cardiovascular risk. Hypertens Res. 26(8):615-22. 2003.
17. 吳以岭. 絡病學. 中國科學技術出版社. 北京. 2004. 868-1155.

18. O'Rourke, M.F. and G. Mancia. Arterial stiffness. J. Hypertens. 17: 1-4, 1999.
19. Bank, A.J., H. Wang, J.E. Holte, K. Mullen, R. Shammas and S.H. Kubo. Contribution of collagen, elastin, and smooth muscle to in vivo human brachial artery wall stress and elastic modulus. Circulation 94: 3263-3270, 1996.
20. Caputo, L., A. Tedgui and B.I. Levy. Control of carotid vasomotor tone by local renin-angiotensin system in normotensive and spontaneously hypertensive rats: role of endothelium and flow. Circ. Res. 77: 303-309, 1995.
21. Wilkinson, I.B., J.R. Cockcroft and D.J. Webb. Pulse wave analysis and arterial stiffness. J. Cardiovasc. Pharmacol. 32: 33-37, 1999.
22. Wilkinson, I.B., H. MacCallum, J.R. Cockcroft and D.J. Webb. Inhibition of basal nitric oxide synthesis increases aortic augmentation index and pulse wave velocity in vivo. Br. J. Clin. Pharmacol. 53(2): 189-192, 2002.
23. Busse, R., A. Luckhoff and E. Bassenge. Endothelium-derived relaxant factor inhibits platelet activation. Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol. 336: 566-571, 1987.
24. Garg, U.C. and A. Hassid. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromr-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. J. Clin. Invest. 83:1774-1777, 1989.
25. Vanhoutte, P.M. and J. De Mey. Control of vascular smooth muscle function by the endotherial cells. Gen. Pharmacol. 14: 39-41, 1983.