

## Endothelium and Atherosclerosis

울산대학교 서울중앙병원 내과

박 승 정 · 김 재 중 · 이 철 환

Furchgott과 Zawadzki<sup>1)</sup>에 의해서 혈관의 내피의 존성 확장반응이 처음 보고된 이후로 혈관내피세포는 내피의존성확장물질 (endothelium-dependent relaxing factors, 이하EDRF), prostacyclin, 및 과분극 물질(hyperpolarizing factor)을 생산분비하여 혈관을 이완시키므로써 혈관의 긴장도조절에 중요한 역할을 하는것으로 알려져 있다<sup>2-5)</sup>. EDRF의 생리학적 역할은 혈관이완 작용외에도 혈소판응집을 억제하여 혈소판응집의 결과로 유리되는 혈관수축 물질에 의한 수축반응을 길항하므로써 긴장도조절에 관여하는 것으로 되어 있다<sup>6)</sup>. 한편으로는 혈관내피세포에서 endothelin 및 angiotensin II (Ang II)를 생산분비하여 혈관의 수축반응에 관여하는 것으로 되어있으며, 정상조건에서는 이 두가지 조절작용이 균형을 이루고 있는 것으로 볼 수 있다<sup>2-5)</sup>. 최근들어서는 이러한 혈관내피세포의 기능이상이 여러가지 심혈관 질환의 병태생리적인 기전으로 설명되어지고 있다 (Fig 1)

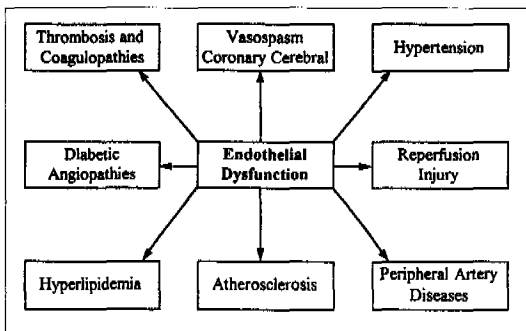


Fig 1. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease

죽상경화증(Atherosclerosis)의 병태생리는 복합적인 과정에 의해서 이루어지며, 내피세포(endothelium)의 손상에 의한 혈관벽의 지방단백(lipoprotein)의 축적, 평활근의 이동(migration) 및 증식(proliferation)으로 이루어 진다고 볼 수 있다<sup>7,8)</sup>. 내피세포의 손상이나 기능이상은 죽상경화증의 유발인자로써 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다<sup>9,10)</sup>. 대부분의 죽상경화증 및 과지혈증의 실험모델에서는 acetylcholine에 대한 내피세포 의존성 확장반응이 손상되어 있는 반면에, 내피세포 비의존성 확장반응은 보존되어 있는 것을 볼 수 있다<sup>11-13)</sup>.

### 1. 내피세포의존성 확장물질(EDRF) 과 죽상경화증

대부분의 동물실험 및 사람에서 고지혈증(hypercholesterolemia) 및 죽상경화증은 내피세포의 기능 이상을 초래한다. 토끼의 대동맥 혈관절편에 선천성 고지혈증 환자의 혈중농도 만큼의 low-density lipoproteins (LDLs)을 첨가하면 acetylcholine에 의한 혈관확장 반응이 현저히 감소하며, 이러한 반응은 lipoprotein을 세척해낸 후에도 지속되는 것을 볼 수 있다<sup>14)</sup>. 내피세포 배양실험에서도 native 혹은 oxidized LDL에 의해서 기저 및 자극에 의한 EDRF의 분비능력이 감소하고 prostacyclin의 생성이 현저히 억제되며<sup>15)</sup>, 반면에 high density lipoproteins (HDLs)에 의해서는 이러한 반응이 항진되는 것을 알 수 있었다<sup>16)</sup>. 돼지 동물실험에서 cholesterol-enriched식을 한 경우에, serotonin, 혈소판등에 대한 내피의존성확장 반응이 감소하는데<sup>17-19)</sup>, 이러한 확장반응의 감소는 부분적으로 고지혈증시 혈소판에서

유리되는 thromboxane A<sub>2</sub>에 기인된다고 하였다<sup>20</sup>. 여하튼 lipoprotein과 cholesterol은 직접 혈관내피세포의 기능이상에 관여한다고 볼 수 있으며, EDRF 및 prostacyclin의 생성 혹은 분비 억제로 혈관수축 반응의 항진, 혈소판의 활성화, 혈전형성등의 병리적인 조건을 초래시킨다고 볼 수 있겠다. 토끼의 경동맥 및 대동맥의 죽상경화증 모델에서는 in vitro, in vivo실험 모두에서 acetylcholine과 ADP에 대한 내피의존성 확장반응이 감소되어 있었는데<sup>21-23</sup>, 이러한 내피세포의 기능이상은 죽상경화증의 심한 정도와 직접 비례하는 것을 알 수 있었다<sup>12</sup>. 토끼를 이용한 동물실험에서는 cholesterol-enriched 식이를 시작한 지 4주에 내피세포의 기능이상이 시작되어 식이를 중단하고 16주까지도 지속되는 것을 관찰하였다<sup>12</sup>. 돼지 관상동맥을 이용한 내막박리(endothelial denudation) 및 cholesterol-enriched 식이를 이용한 죽상경화 모델에서는 응집혈소판, serotonin, ADP, thrombin, bradykinin 및 substance P 등에 대한 내피의존성 확장반응이 현저히 감소하는 것을 관찰하였다<sup>17-19</sup>. 반면에 nitroglycerin 등에 의한 혈관내피비의존성 확장반응은 죽상경화증에 의해서 영향을 받지 않거나 다소 감소되는 경향이 있으나, 아주 심한 죽상경화병변의 경우에는 확장반응이 의외있게 감소할 수 있다<sup>24</sup>.

하지만 죽상경화증에서 내피세포의존성 확장기능이상이 단지 EDRF의 분비이상에 기인된 것인지에 대해서는 논란의 여지가 많다<sup>8, 28, 29</sup>. 이러한 내피의존성 확장반응의 감소는 죽상경화병변의 내피세포에서의 EDRF생성감소에 기인된다고 주장되었다<sup>19, 30</sup>. 하지만 흑자등은 토끼 죽상경화병변 모델의 혈관절편에서 acetylcholine에 의한 nitric oxide(NO)의 분비량이 오히려 증가되어 있는 것을 관찰하였다<sup>31</sup>. 이들은 내피의존성 확장반응의 감소를 NO 생산에 관여하는 효소활성의 감소나 arginine 결핍등으로 설명하지 않고, NO 전단계 물질에서의 전환능력이 감소했거나 EDRF의 degradation이 촉진된 상태로 이해하고 있다<sup>31</sup>.

이와같이 죽상경화병변에서의 EDRF생성이 감소했거나 생리적인 기능이 손상되었거나, 이러한 내피세포의 기능이상은 혈소판의 부착 및 응집을 촉진하고 백혈구의 부착 및 투과를 용이하게 하므로써 죽

상경화증 병리과정을 유발하고 진행하는데 중요한 역할을 할것으로 생각한다.

## 2. Prostacyclin의 변화

죽상경화증의 내피세포의존성 기능의 변화는 EDRF의 생산이나 분비의 감소로만 설명되어질 수는 없으며, 내피세포에서 prostacyclin생성이 감소되어 있다는 여러 보고들이 있다<sup>32, 33</sup>. 우선 죽상반내에는 고농도의 lipid peroxides를 포함하고 있는데, prostacyclin synthase는 15-hydroperoxides에 의해서 억제되며, 내피세포 배양실험에서 LDLs은 prostacyclin의 생성을 억제하는 것으로 되어 있다<sup>16</sup>. 또한 토끼 죽상경화 실험모델 및 사람의 죽상경화증 혈관절편에서는 exogenous arachidonic acid로 부터 prostacyclin생성이 억제되는 것을 관찰하였다<sup>34, 35</sup>. 이러한 내피세포의 기능이상은 죽상경화증의 초기에 발생하는 것으로 유추해 볼 수 있는데 이는 fatty streak정도의 초기죽상경화에서부터 아주 진행된 죽상경화병변의 내피세포에서 prostacyclin생성기능이 일양하게 손상되어 있는 것으로 미루어 알 수 있다<sup>36</sup>.

죽상경화 병변에서 prostacyclin의 생산이 감소되어 있는 반면에, thromboxane A<sub>2</sub>의 생산은 전체적으로 증가되어 있는 것을 볼 수 있는데<sup>37</sup>, 이로써 고지혈증 환자에서의 혈소판과응고(hyperaggregability) 성향을 설명할 수 있을 것으로 생각된다<sup>38</sup>.

## 3. Serotonin, Ergonovine에 의한 혈관수축 반응의 항진

죽상경화증에서의 혈관내피의존성 확장반응의 감소외에, 동물실험이나 사람의 죽상경화증 혈관절편에서는 serotonin등에 의한 혈관 수축반응이 항진되는 것을 볼 수 있다<sup>25-27</sup>. Serotonin은 혈관내피세포의 5-hydroxytryptamine(HT)<sub>1</sub> 수용체를 통해서 EDRF를 분비하며, 평활근의 5-HT<sub>2</sub> 수용체를 통해서 수축작용에 관여한다. 따라서 죽상경화증에서의 serotonin에 의한 과민수축반응은 내피세포의 EDRF기능이상에 의한 상대적인 수축반응의 항진<sup>39</sup> 및 평활근 자체의 표현형(phenotype)의 변화로 설명하고 있다<sup>40</sup>. 돼지 관동맥죽상경화 동물실험에서는 serotonin에 의한 cyclooxygenase metabolites로 생각되는 내피의존성 수축물질 (endothelium-derived contracting

factors, EDCFs)이 수축반응 향진에 일부 관여할 것으로 추정하고 있다<sup>19)</sup>.

동물실험에서, Ergonovine에 의한 평활근의 수축은 주로 5-HT<sub>2</sub> 수용체를 통해서 이루어지는데 아주 일부 α<sub>1</sub>-adrenergic 수용체가 관여하는 것으로 되어있다<sup>41, 42)</sup>. Ergonovine은 또한 내피세포의 5-HT<sub>1</sub> 수용체 및 일부 α<sub>2</sub>-adrenergic 수용체를 통해 EDRF를 분비하므로써 내피의존성 확장반응에 관여하고 있다<sup>41, 42)</sup>. 하지만 여러 죽상경화 동물실험에서, 역시 Ergonovine에 대한 향진된 수축반응(augmented contraction)을 보고하고 있는데<sup>43-47)</sup>, 이는 내피세포의 기능이상 뿐만이 아니라, 미상의 5-HT 수용체를 통한 평활근의 과민반응(hyperreactivity)으로 설명하려 하고 있다<sup>47)</sup>.

#### 4. 재생내피세포의 기능이상 (regenerated endothelium)

최근들어 임상적으로는 고혈압, 고지혈증 및 관동맥 동맥성형술 후의 혈관의 기계적 손상 등에 의한 혈관내피세포의 손상으로 turnover가 증가하면서 내피세포의 재생이 이루어지게 되는데, 이러한 재생내피세포(regenerated endothelium)의 기능이상인 죽상경화증을 포함하는 여러가지 심혈관계 질환의 중요한 병태생리 중의 하나로 이해되어지고 있다<sup>48-51)</sup>. 이렇게 재생된 내피세포가 원래 내피세포의 혈관긴장 조절작용을 모두 회복하는지 여부에 대해서는 규명되어진 바 없다. 돼지관동맥을 내피세포 제거(balloon endothelial denudation)후 4주후에 재생내피세포 기능은 선택적인 확장반응이 손상되는 것이 특징이다. 재생내피세포의 기능이상인 pertussis toxin sensitive G protein이 관여하는 내피세포 수용체가 선택적으로 관여되어<sup>52, 53)</sup> serotonin, 혈소판 및 UK14304(α<sub>2</sub> 수용체 agonist)에 의한 내피세포의존성 이완반응이 현저히 감소하고 아울러 serotonin, 혈소판, norepinephrine 및 endothelin-1에 대한 내피세포의존성 혈관수축반응은 향진되는 소견을 보이는 것이 특징이다. 이는 재생내피세포에서의 EDRFs의 생성 혹은 분비의 감소와 여러 자극물질에 대한 EDCFs의 분비 등으로 설명하고있다.

#### 5. 관동맥 죽상경화증에서의 paradoxical vasoconstriction

1986년에 Ludmer등은 처음으로 관동맥질환 환자의 좌전하행지에 acetylcholine을 점적하므로써 협착병변 및 비협착병변에는 심한 수축반응을, 관동맥조영상 질병이 없는 정상 환자에서는 관동맥의 확장반응을 관찰하였다<sup>54)</sup>. 그후 관동맥 죽상경화증이 있는 경우는 심외막 관동맥의 혈류의존성 확장반응(flow dependent dilatation)이 손상되어 있으며<sup>55)</sup>, 운동에 의해서 수축반응이 생기는 것을 관찰하였다<sup>56)</sup>. 최근에는 안정형협심증 환자의 관동맥에 serotonin을 점적하여 관동맥의 심한 수축반응과 함께 심한 혈류의 감소를 관찰하였으나, 관동맥조영상 정상 소견을 보이는 경우에는 심외막 관동맥 뿐만아니라 작은 resistance 혈관에도 의의있는 확장 반응이 일어나는 것을 확인 하였다<sup>57)</sup>. 변이형협심증 환자에서도 같은 반응이 규명되었다<sup>58)</sup>. 이러한 serotonin에 의한 관동맥 수축반응은 5-HT<sub>2</sub> 수용체 차단제인 ketanserin에 의해서 소실되었으며, 정상 대조군에서는 ketanserin에 의해서 혈관확장 반응이 더 촉진되었는데 이는 혈관내피세포의 5-HT<sub>1</sub> 수용체를 통한 EDRF반응이 보존되어 있다는 간접적인 증거라고 볼 수 있겠다<sup>57)</sup>.

따라서 이러한 역설적인 혈관수축 반응은 내피세포의 기능이상에 기인된 것으로 유추할 수 있겠다. 또한 관동맥 죽상경화병변에서 내피세포의 EDRF 기능이상으로 혈소판의 활성이 쉽게 이루어져 보다 많은 serotonin을 분비하게 되고 이는 손상된 내피세포의 보호 없이 직접 평활근의 5-HT<sub>2</sub> 수용체를 통한 수축반응을 일으키게 되는 것이다. 이러한 병적인 관동맥의 수축반응은 심할경우에 관동맥경련으로 이어져 심근허혈을 초래 할 수있으며, 안정형 협심증을 불안정형 협심증이나 급성심근경색으로 이행하게 하는데 중요한 역할을 할 것으로 추측할 수 있겠다<sup>59)</sup>.

#### 6. 결론

과거 10여년간 혈관내피세포의 생리적인 역할에 대해서는 많은 연구가 이루어져 실제로 많은 질환의 병태생리를 이해하는데 도움이 되었다고 볼 수 있다.

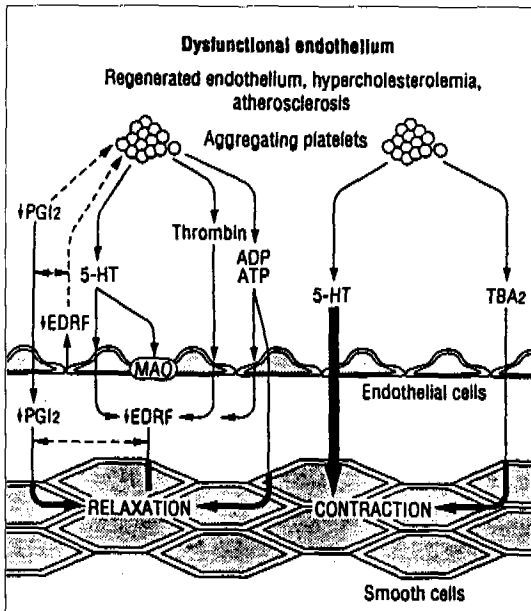


Fig. 2. Responses of dysfunctional endothelium. The endothelium is dysfunctional when it is a regenerated state, in the presence of hypercholesterolemia, hypertension, or atherosclerosis, releasing less endothelium-derived relaxing factor(EDRF), whereas the ability of the smooth muscle to contract is unaltered. As a result, in endothelial dysfunction smooth muscle contraction predominates. In atherosclerosis, the production of both EDRF and prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) are reduced, and their synergistic actions against aggregating platelets may not occur, enhancing platelet aggregation. This may lead to thrombus formation, enhanced vascular contraction, and atherogenesis. 5-HT, 5-hydroxytryptamine(serotonin) : ADP, adenosine diphosphate ; ATP, adenosine triphosphate ; TBA<sub>2</sub>, thromboxane A<sub>2</sub>; MAO, monomine oxidase : ms, inhibition, synergism. (Reproduced with permission from Vanhoutte and Shimokawa, Circulation 80 : 1, 1989.)

내피세포는 기저상태에서나 여러가지 자극물질에 의해서 혈관확장 및 수축물질(EDRFs, EDCFs, EDHF)

; endothelium-derived hyperpolarizing factors)을 분비하여 생리적인 보호 역할에 기여한다는 것은 주지된 사실이다. 또한 고지혈증이나 죽상경화증에서는 내피세포에서 이러한 확장물질의 생산 및 분비가 감소한다. 특히 EDRF 및 prostacyclin의 절대적인 역할감소는 손상된 혈관벽에 혈소관의 부착 및 응집, 활성화를 촉진할 수 있다. 혈소관의 활성화로 여러가지 물질들이 분비되며 혈관의 기저긴장도가 깨져 혈관의 수축반응이 항진되게 되어 여러형태의 질환의 병리기전으로 작용한다(Fig 2). 더우기 혈소관으로부터 유리되는 여러 mitogenic factors와 platelet-derived growth factors등에 의해서 내막증식 및 죽상반의 증식이 일어난다<sup>60)</sup>. 따라서 혈관내피세포의 기능이상은 죽상경화증의 초기병리로 유발되어 병의 진행에 악순환을 만들게 된다. 또한 죽상경화증초기 병변으로써 내피세포의 기능상상은 관동맥경련을 유발하는 원인적 역할을 할 수 있다고 볼 수 있으나 추후 계속적인 연구가 이루어져야 될 부분으로 사료된다.

## References

1. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 5:45-48, 1980
2. Vanhoutte PM. Endothelium and the control of vascular smooth muscle. Cerebral Spasm. Robert H.Wilkins. p119, Raven Press, New York, 1988
3. Vanhoutte PM. The endothelium-Modulator of vascular smooth muscle tone. New Eng J Med 319:512-513, 1988
4. Vanhoutte PM. Endothelium and control of vascular function. Hypertension 13:658-667, 1989
5. Luscher TF, Vanhoutte PM. Mechanisms of altered endothelium-dependent responses in hypertensive blood vessels. Relaxing and Contracting Factors. Vanhoutte PM. p495-509, The Humana Press, 1988
6. Lusher TF, Vanhoutte PM. Endothelium-de-

- rived relaxing and contracting agents. The pulmonary circulation and acute lung injury. Sais SI. 2nd Ed. p79, Futura Publishing Company, Inc., Mount Kisco, NY, 1991
7. Petty RG, Pearson JD. Endothelium—the axis of vascular health and disease. *J R Coll Physicians Lond* 1989;23:92–102
  8. Smirnov VN, Repin VS, Tkachuk VA, Chazov EI. Vascular endothelium and atherosclerosis a multidisciplinary approach. In ; Ryan US, ed. *Endothelial Cells. Vol. III. Boca Raton, FL : CRC Press, 1988:139–215*
  9. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis— an update. *N Engl J Med* 1986;314:488–500.
  10. Clarkson TB, Weingard KW, Kaplan JR, Adams MR. Mechanisms in atherogenesis. *Circulation* 1987;76(Suppl. 1;1–20).
  11. Aksulu HE, Celtek S, Turker RK. Cholesterol feeding attenuates endothelium dependent relaxation response to acetylcholine in the main pulmonary artery of chickens. *Eur J Pharmacol* 1986;129:397–400.
  12. Verbeuren TJ, Jordaens FH, Zonnekeyn LL, Van Hove CE, Coene M–C, Herman AG. Effect of hypercholesterolemia on vascular reactivity in the rabbit. I. Endothelium–dependent and endothelium–independent contractions and relaxations in isolated arteries of control and hypercholesterolemic rabbits. *Circ Res* 1986;58: 552–564.
  13. Yamamoto H, Bossaller C, Carwright J Jr, Henry PD. Videomicroscopic demonstration of defective cholinergic arteriolar vasodilation in atherosclerotic rabbit. *J Clin Invest* 1988;81: 1752–8.
  14. Andrews HE, Bruckdorfer KR, Dunn RC, Jacobs M. Low–density lipoproteins inhibit endothelium–dependent relaxation in rabbit aorta. *Nature* 1987;327:237–239.
  15. Bassenge E, Galle J. Suppression of EDRF–mediated vasodilation by lowdensity lipoproteins by two different mechanisms (abstract). *J Vasc Med Biol* 1989;1/2:77.
  16. Nordoy A, Svensson B, Wiebe D, Hoak JC. Lipoprotein and the inhibitory effect of human endothelial cells on platelet function. *Circ Res* 1987;43:527–534.
  17. Cohen RA, Aitnay KM, Haudenschild CC, Cunningham LM. Loss of selective endothelial cell vasoactive functions caused by hypercholesterolemia in pig coronary arteries. *Circ Res* 1988;63:903–910.
  18. Shimokawa H, Kim P, Vanhoutte PM. Endothelium–dependent relaxation to aggregating platelets in isolated basilar arteries in control and hypercholesterolemic pigs. *Circ Res* 1988; 63:604–612.
  19. Shimokawa H, Vanhoutte PM. Impaired endothelium–dependent relaxation to aggregating platelets and vasoactive related substances in porcine coronary arteries in hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Circ Res* 1989;64:900–914.
  20. Zmuda A, Dembinska–Kiec A, Chytokowski A, Gryglewsky RJ. Experimental atherosclerosis in rabbit platelet aggregation, thromboxane A2 generation, and antiaggregatory potency of prostacyclin. *Prostaglandins* 1977;14:1035–1044.
  21. Habib JB, Bossaller C, Wells S, Williams C, Morrisett JD, Henry PD. Preservation of endothelium–dependent vascular relaxation in cholesterol–fed rabbits by treatment with the calcium–blocker PN 200–110. *Circ Res* 1986; 58:305–309.
  22. Jayakody RL, Senaratne M, Thomson A, Kappagoda T. Endothelium–dependent relaxation in experimental atherosclerosis. *Circ Res*

- 1987;60:251–264.
23. Jayakody RL, Kappagoda T, Senaratne M, Thomson A. Impairment of endothelium-dependent relaxation: an early marker for atherosclerosis in the rabbit. *Br J Pharmacol* 1988;94:335–346.
  24. Verbeuren TJ, Jordaens FH, Van Hove CE, Van Hoydonk AE, Herman AG. Release and vascular activity of endothelium-derived relaxing factor in atherosclerotic rabbit aorta. *Eur J Pharmacol* 1990;191:173–184
  25. Henry PD, Yokoyama M. Supersensitivity of atherosclerotic rabbit aorta to ergonovine: mediation by a serotonergic mechanism. *J Clin Invest* 1980;66:306–313.
  26. Ginsburg R, Bristow MR, Davis K, Dibiasse A, Billingham ME. Quantitative pharmacologic response of normal and atherosclerotic isolated human epicardial coronary arteries. *Circulation* 1984;69:430–440.
  27. Heistad DD, Armstrong ML, Marcus ML, Piegors DJ, Mark AL. Augmented responses to vasoconstricting stimuli in hypercholesterolemic and atherosclerotic monkeys. *Circ Res* 1984;54:711–718.
  28. Harrison DG, Armstrong ML, Friemann PC, Heistad DD. Restoration of endothelium-dependent relaxation by dietary treatment of atherosclerosis. *J Clin Invest* 1987;80:1808–11.
  29. Guerra R, Brotherton AFA, Clark CR, Harrison DG. Atherosclerosis decreases production of endothelium derived relaxing factor. *Clin Res* 1987;35:832A.
  30. Screeharan N, Jayakody RL, Kappagoda T, Senaratne M, Thomson A. Endothelium-dependent relaxation and experimental atherosclerosis in the rabbit aorta. *Can J Physiol Pharmacol* 1986;64:1451–1453.
  31. Minor RL Jr, Myers PR, Guerra R, Bates JN, Harrison DG. Diet-induced atherosclerosis increases the release of nitrogen oxides from rabbit aorta. *J Clin Invest* 1990;86:2109–2116.
  32. Gryglewski RJ, Dembinska-Kiec A, Zmuda A, Gryglewska T. Prostacyclin and thromboxane A<sub>2</sub> biosynthesis capacities of heart and platelets at various stages of experimental atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis* 1987;31:385–94.
  33. Sinzinger H, Feigl W, Silberbauer K. Prostacyclin production in atherosclerotic arteries. *Lancet* 1979;2:469.
  34. Dembinska-Kiec A, Gryglewski T, Zmuda A, Gryglewski RJ. The generation of prostacyclin by arteries and by the coronary vascular bed is reduced in experimental atherosclerosis in rabbits. *Prostaglandins* 1977;14:1025–1034.
  35. D, Angelo V, Villa S, Mysliwiec M, Donati MB, de Gaetano G. Defective fibrinolytic and prostacyclin-like activity in human atherosclerotic plaques. *Thromb Haemost* 1978;39:535–536.
  36. Sinzinger H, Feigl W, Silberbauer K. Prostacyclin production in atherosclerotic arteries {letter}. *Lancet* 1979;2:469.
  37. FitzGerald GA, Smith B, Pedersen AK, Brash AR. Increased prostacyclin biosynthesis in patients with severe atherosclerosis and platelet activation. *N Engl J Med* 1984;310:1065–1068.
  38. Carvalho AC, Colman RW, Lees RS. Platelet function in hyperlipoproteinemia. *N Engl J Med* 1974;290:434–440.
  39. Verbeuren TJ, Jordaens FH, Bult H, Herman AG. The endothelium inhibits the penetration of serotonin and norepinephrine in the isolated

- canine saphenous vein. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;244:276-282
40. Manderson JA, Cocks TM, Campbell GR. Balloon catheter injury to rabbit carotid artery. *Arteriosclerosis* 1989;9:299-307
  41. Griffith TM, Hughes Edwards DH, Lewis MJ, Henderson AH. Ergometrine induced arterial dilation: An endothelium-mediated effect. *J Moll Cell Cardiol* 16:479-482, 1984.
  42. Shimokawa H, Flavahan NA, Shepherd JT, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent inhibition of ergonovine induced contraction is impaired in porcine coronary arteries with regenerated endothelium. *Circulation* 80:643-650, 1989
  43. Henry PD, Yokoyama M. Supersensitivity of atherosclerotic rabbit aorta to ergonovine: Mediated by a serotonergic mechanism. *J Clin Invest* 66:306-313, 1980.
  44. Yokoyama H, Akita H, Mizutani T, Fukuzaki H, Watanabe: Hyperreactivity of coronary arterial smooth muscles in response to ergonovine from rabbits with hereditary hyperlipidemia. *Circ Res* 53:63-71, 1983.
  45. Kawachi Y, Tomoike H, Maruoka Y, Kikuchi V, Araki H, Ishii Y, Taneka K, Nakamura M. Selective hypercontraction caused by ergonovine in the canine coronary artery under conditions of induced atherosclerosis. *Circulation* 69:441-450, 1984.
  46. Shimokawa H, Tomoike H, Nabeyama S, Yamamoto H, Ishii Y, Taneka K, Nakamura M. Coronary artery spasm induced in miniature swine: angiographic evidence and relation to coronary atherosclerosis. *Am heart J* 110:300-310, 1985.
  47. Egashira K, Tomoike H, Hayashi Y, Yamada A, Makamura M, Takeshida A. Mechanism of ergonovine-induced hypercontraction of the large epicardial coronary artery in conscious dogs a month after arterial injury. *Cir Res* 71:435-442, 1992.
  48. Florentin RA, Nam SC, Lee KT, Lee KJ, Thoma WA: Increased mitotic activity in aortas of swine. *Arch Path Lab Med* 88:463-464, 1969
  49. Schwartz SM, Benditt EP: Aortic endothelial cell replication. Effect of age and hypertension in the rat. *Cir Research* 41:248-255, 1977
  50. Flaherty JT, Pierce JE, Ferrans VJ, Patel DJ, Tucker WK, Fry DL: Endothelial nuclear patterns in the canine arterial tree with particular reference to hemodynamic events. *Cir Res* 30:23-33, 1981
  51. Schwartz SM, Gajdusek CM, Selden SC: Vascular wall growth control. The role of endothelium. *Arteriosclerosis* 1:107-161, 1981
  52. Shimokawa H, Flavahan NA, Vanhoutte PM: Natural course of the impairment of endothelium-dependent relaxations after balloon endothelium removal on porcine coronary arteries. Possible dysfunction of a pertussis toxin-sensitive G protein. *Cir Res* 65:740-753, 1989
  53. Shimokawa H, Flavahan NA, Vanhoutte PM: Loss of endothelial pertussis toxin-sensitive G protein function in atherosclerotic porcine coronary arteries. *Circulation* 83:652-660, 1991
  54. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;315:1046-1051.
  55. Cox DA, Vita JA, Treasure CB, et al. Atherosclerosis influences the vasomotor response of epicardial coronary arteries in humans. *Circulation* 1989;80:458-465.
  56. Gordon JB, Ganz P, Nabel G, et al. Atherosclerosis influences the vasomotor response of epicardial coronary arteries to exercise. *J Clin*

- Invest 1989;83:1946-1952.
57. Golino P, Piscione F, Willerson JT, et al. Divergent effects of serotonin on coronary artery dimensions and blood flow in patients with coronary atherosclerosis and control patients. *N Engl J Med* 1991;324:641-648.
58. McFadden EP, Clarke JG, Davies GJ, Kaski JC, Haider AW, Maeri A. Effect of intracoronary serotonin on coronary vessels in patients with stable angina and patients with variant angina. *N Engl J Med* 1991;324:648-654.
59. Willerson JT, Golino P, Eidt J, Campbell WB, Buja LM. Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions: experimental evidence and potential clinical implications. *Circulation* 1989;80:198-205.
60. Willerson JT, Sheng-Kun Y, McNatt J, et al. Frequency and severity of cyclic flow alterations and platelet aggregation predict the severity of neointimal proliferation following experimental coronary stenosis and endothelial injury. *Proc Natl Acad Sci(USA)* 1991;88:10624-10628.