휘발성 마취제가 흰 쥐 흉부대동맥 평활근에 미치는 영향

경북대학교 의과대학 마취과학교실

조영호 · 백운이 · 홍정길
박진웅 · 김병권

= Abstract =

Effects of Volatile Anesthetics on Isolated Rings of Thoracic Aorta in Rats

Young Ho Cho, M.D., Woon Yi Baek, M.D., Jung Gil Hong, M.D.,
Jin Woong Park, M.D., and Byung Kwon Kim, M.D.

Department of Anesthesiology, School of Medicine Kyungpook National University, Taegu, Korea

Halothane, enflurane, and isoflurane are generally regarded as vasodilators. This property has been attributed to a direct action on vascular smooth muscle or the inhibition of vasoconstriction by endogenous neurohumoral substances.

Because of the importance of the endothelium in determining of modulating the vascular responses of a wide variety of agents, vascular effects of halothane, enflurane and isoflurane on isolated rings of thoracic aorta in Sprague-Dawley rats were studied in the presence and absence of intact endothelium.

Halothane, enflurane and isoflurane induced relaxation on thoracic aortic rings precontracted with 50mM KCl both with and without endothelium.

Halothane also induced vasodilation in both aortic rings precontracted with 10^{-6} M phenylephrine. And enflurane and isoflurane induced vasodilation in denuded aortic rings precontracted with phenylephrine.

But endothelium-intact rings demonstrated significant ($p < 0.05$) vasoconstriction at low concentrations of both enflurane and isoflurane followed by vasodilation at higher concentration precontracted with phenylephrine.

These results suggest that at low concentration and intact rings, enflurane and isoflurane cause vasoconstriction through inhibition of basal EDRF production and / or stimulation of the release of an endothelium-derived constricting factor.

At higher concentration, a direct vasodilating effect of the anesthetic predominance.

Key Words : Inhalation anesthetics, vasorelaxation, EDRF.

서 론

혈관 평활근의 내피세포는 혈관의 긴장도를 조절하는 중요한 역할을 한다^{1,2)}. 이러한 조절력은 내피세포에 의해서 형성되는 혈관 평활근과 혈관 사이의 신체적 장벽 뿐만 아니고 혈관 활성 인자들의 전환이나 분해하는 것도 포함된다³⁾. 1980년 Furchgott와 Zawadzki⁴⁾가 처음으로 가토 홍부대동맥 절편에서 acetylcholine에 의한 이완 작용은 건강한 내피세포가 필요하다고 보고한 이래 지금까지 내피세포에 의한 혈관 이완 및 수축 인자의 유리와 합성에 대해서 많은 실험적 연구가 진행되고 있다¹⁾.

내피세포에서 생성되는 것으로 보이는 endothelium-derived relaxing factor(EDRF)⁵⁾라는 물질이 혈관 평활근에 유리 전달되어 혈관을 이완시킨다고 하며 그의 내피세포와는 무관하게 부분적으로나 혹은 완전하게 혈관의 이완을 야기하는 많은 물질들⁶⁾이 발견되었다.

약리학적인 규명에 의하면 이들 물질들은 내피세포와 상호작용에 의하여 칼슘의 유입을 촉진시키고 EDRF의 유리나 합성에 관여한다고 지적했으며 이들 인자들은 혈관 평활근에서 cyclic guanylate monophosphate(cGMP)를 활성화시켜 수축과정을 억제하고 이완작용을 주도한다고 한다.

휘발성 전신마취제인 halothane, enflurane 및 isoflurane은 심근의 수축력의 억제 및 부신 수질로부터의 norepinephrine 유리를 억제하고 교감성 혈관 수축 긴장도의 억제 및 혈관 평활근 세포에 직접적인 억제작용을 해서 동맥압의 하강을 초래한다고 한다⁷⁻¹⁰⁾.

Shimosato등¹¹⁾과 Kemmotsu등¹²⁾은 1 MAC의 halothane은 1 MAC의 enflurane보다 심혈관계 억제작용이 더 강하다고 했으며 그러나 halothane과 enflurane의 심근억제 효과는 사실상 실험 방법이나 실험 동물의 차이 때문에 상호 비교 평가하기는 매우 어렵다고 했다.

Isoflurane 마취시 심근 수축력 억제는 halothane이나 enflurane보다는 약하며¹³⁾ 혈압의 하강은 심박출량의 감소보다는 혈관 저항의 감소와 관계가 있

는 것 같이 보이며, 반면에 halothane 및 enflurane은 심근억제와 말초 혈관 저항 감소를 동시에 야기시키는 것 같다고 한다¹⁴⁾.

휘발성 마취제의 혈관내의 내피세포에 미치는 영향에 관한 논문들은 최근에야 활발한 연구가 시작되었다. 본 실험은 halothane, enflurane 및 isoflurane을 흰 쥐 홍부대동맥 혈관에 직접 투여하여 내피세포의 유무와 혈관 수축제의 종류에 따른 수축 및 이완 반응을 관찰하고자 시행되었다.

재료 및 방법

실험 동물로는 생후 10~12주 되는 평균 체중 240~250gm 되는 Sprague-Dawley 흰쥐를 암수 구별없이 사용하였으며 실험전 혈관에 영향을 끼치는 마취를 피하고 단 두술로 치사 사혈시킨 뒤 즉시 흉복부를 절개하여 홍부대동맥을 적출하였다. 적출한 홍부대동맥은 즉시 Krebs bicarbonate 용액으로 세척한 후 약 3~4mm폭의 고리절편을 만들었다. 각 절편은 10ml용량의 organ bath에 수직으로 현수하였다. Bath내는 37°C±0.5의 온도로 항온조 내에 보관해 두었던 Krebs bicarbonate용액으로 충진시켰으며 bath내의 용액은 95% 산소와 5% 이산화탄소의 혼합가스를 통과 포화시켰다. 이때 내피세포가 손상을 받지 않도록 조심하여 절편을 만들어서 이를 보존된 내피세포 절편으로 사용하였으며 손상된 절편은 홍부대동맥 절편을 만들기 전에 대동맥 내강에 표면을 거칠게 만든 척추 천자침을 사용하여 내피세포를 손상시킨 후 고리절편을 만들어서 ace-tylcholine을 사용하여 이완 현상이 없음을 확인한 후에 손상된 내피세포 절편으로 사용하였다.

Krebs bicarbonate용액의 조성은 NaCl 118.2, KCl 4.7, CaCl₂ 2.5, MgSO₄ 1.2, KH₂PO₄ 1.2, NaHCO₃ 24.8 및 dextrose 10mM로서 37°C±0.5에서 pH가 7.4±0.5가 되도록 하였다. 수직으로 organ bath에 현수한 절편의 아래쪽은 bath의 pin에 고정시키고 윗쪽은 force displacement transducer(Myograph, F-60, Narco Biosystem, U.S.A.)에 연결하여 Physiograph® MK-IV-P로 동장성 수축 곡선을 기

특할 수 있도록 장치하였다. 흉부대동맥의 각 절편의 정지장력은 1.5gm이 되도록 조절하였다.

실험을 시작하기 전에 모든 절편은 상기한 실험 조건에 적응하도록 organ bath내에서 90~120분 동안 방치하였다. 그동안 15~20분마다 organ bath의 용액을 항온조 내에 보존했던 Krebs bicarbonate용액으로 3회 교환하였다. 흉부대동맥 절편이 용액 내에서 완전히 균형을 이루었다고 생각되었을때 50mM KCl 및 10^{-6} M phenylephrine을 사용하여 대동맥 절편을 수축시켜 수축반응 곡선이 절정이 계속될때 halothane, enflurane 및 isoflurane을 1,2,3 및 4% 농도로 투여하여 각각의 수축 및 이완 반응 곡선을 기록하였다. 이때 호흡입 마취제의 농도는 기체감시기(Sara cap monitor)를 이용하여 일정하게 유지하였다.

원위 대동맥 고리 절편에서 halothane, enflurane 및 isoflurane의 각각의농도(1~4%)를 투여해서 얻어진 수축 및 이완 반응치는 최초로 50mM KCl 및 10^{-6} M phenylephrine으로 미리 수축된 것을 100%로 간주했을 때의 백분율로 계산하였다.

원위의 흉부대동맥 절편에 투여해서 얻어진 halothane, enflurane 및 isoflurane의 농도(1,2,3 및 4%)에서의 수축 및 이완 반응 수치 및 성적은 '평균±표준오차'로 나타냈으며 통계적인 처리는 Student's t-test로 통계처리하여 P value가 0.05이하를 통계적으로 유의성있는 것으로 간주했다.

성 결

원위 흉부대동맥 고리 절편에 대한 10^{-6} M phenylephrine의 수축 평균치는 halothane 투여시 내피세포가 보존된 절편과 손상된 절편에서 각각 3.76 ± 0.08 및 3.12 ± 0.92 gm(6마리)였고 enflurane 투여시는 3.21 ± 0.49 및 3.06 ± 0.83 gm(9마리)였으며. 또한 isoflurane 투여시는 3.94 ± 0.78 및 3.28 ± 0.98 gm(8마리)로서 서로 유의성은 없었다

원위 흉부대동맥 고리 절편에 대한 50mM KCl의 수축 평균치는 halothane 투여시 내피세포가 보존

된 절편과 손상된 절편 각각에서 2.26 ± 0.64 gm 및 2.21 ± 0.91 gm(7마리)였고 enflurane 투여시는 각각 2.58 ± 0.42 gm 및 2.08 ± 0.91 gm(8마리)였으며. 또한 isoflurane 투여시 2.27 ± 0.72 gm 및 2.94 ± 0.74 gm(7마리)로서 역시 유의성은 없었다

KCl 50mM 로서 미리 수축 시킨 원위 흉부대동맥 고리 절편에서 내피세포가 보존된 절편 및 손상된 절편에 투여된 halothane, enflurane 및 isoflurane농도가 1~4%로 증가함에 따라서 이완 반응 곡선도 증가했으며 상피세포 유무와 이완 반응사이에는 유의성은 없었다(그림 1-3).

Phenylephrine 10^{-6} M로 미리 수축 시킨 원위 흉부대동맥 고리 절편에서 halothane을 1~4% 농도로 증가함에 따라서 내피세포 유무와 관계없이 농도 의존성으로 이완했으며 내피 세포 유무와 각 농

Table 1. Muscle Tension(gm) after 10^{-6} M Phenylephrine Precontracted.

	Endothelium intact	Endothelium denuded
Halothane	3.76 ± 0.08 (N=6)	3.12 ± 0.92 (N=6)
Enflurane	3.21 ± 0.49 (N=9)	3.06 ± 0.83 (N=9)
Isoflurane	3.94 ± 0.78 (N=8)	3.28 ± 0.98 (N=8)

*All data are expressed as mean±SE.

*Figures in parenthesis indicate the number of preparation studied.

Table 2. Muscle Tension(gm) after 50mM KCl Precontracted.

	Endothelium intact	Endothelium denuded
Halothane	2.26 ± 0.64 (N=7)	2.21 ± 0.91 (N=7)
Enflurane	2.58 ± 0.42 (N=8)	2.08 ± 0.91 (N=8)
Isoflurane	2.27 ± 0.72 (N=7)	2.96 ± 0.74 (N=7)

*All data are expressed as mean±SE.

*Figures in parenthesis indicate the number of preparation studied.

도의 이완반응 곡선 사이에는 상호 유의성은 없었다(그림 4).

Phenylephrine 10^{-6} M로 미리 수축시킨 절편에서 enflurane 및 isoflurane을 저농도 (1~2%)투여시 내피세포가 보존된 절편에서는 오히려 수축 반응을 보였으나 3~4%의 고농도에서는 이완 반응을 볼 수 있었다. 내피세포가 손상된 절편에서는 1~4% 전 농도에서 이완 반응을 관찰할 수 있었으며 내피 세포 유무에 따라서 저농도(1~2%)에서는 유의성

이 ($p<0.05$)있었다(그림 5,6).

그림7은 isoflurane 투여시의 10^{-6} M phenylephrine으로 미리 수축시킨 절편에서의 상피세포 유무에 따른 전형적인 수축 및 이완 곡선이다(그림7).

고 찰

혈관의 내벽은 혈액과 직접 접촉하고 있는 내피 세포들로서 구성되어 있고 이들 내피 세포층은 혈

Fig 1. Percent contraction or relaxation of thoracic aortic rings precontracted with 50mM KCl during the administration of halothane. Data are plotted as the mean $\pm$ SE of 7 cases.

Fig 2. Percent contraction or relaxation of thoracic aortic rings precontracted with 50mM KCl during the administration of enflurane. Data are plotted as the mean $\pm$ SE of 8 cases.

Fig 3. Percent contraction or relaxation of thoracic aortic rings precontracted with 50mM KCl during the administration of isoflurane. Data are plotted as the mean $\pm$ SE of 7 cases.

Fig 4. Percent contraction or relaxation of thoracic aortic rings precontracted with 10^{-6} M phenylephrine during the administration of halothane. Data are plotted as the mean $\pm$ SE of 6 cases.

관 평활근의 활동성을 조절하는 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다¹⁾.

Furchgott⁵⁾에 의하면 동물의 혈관 적출 표본에서 acetylcholine의 반응은 내피세포에서 생기는 것으로 보이는 endothelium-derived relaxing factor라는 물질이 혈관 평활근에 유리 전달되어 혈관을 이완시킨다고 했다. 내피세포가 손상되거나 없는 상태에서는 acetylcholine은 혈관 평활근에 직접적으로 작용해서 혈관 수축이 일어나는 것 같다. 혈관의 수축

Fig 5. Percent contraction or relaxation of thoracic aortic rings precontracted with 10^{-6} M phenylephrine during the administration of enflurane. Data are plotted as the mean $\pm$ SE of 9 cases.

Fig 6. Percent contraction or relaxation of thoracic aortic rings precontracted with 10^{-6} M phenylephrine during the administration of isoflurane. Data are plotted as the mean $\pm$ SE of 8 cases.

반응은 건강한 혈관 내피세포가 필요하거나 혹은 내피세포에 의해서 수축 반응이 증가되어진다는 사실은 여러가지 다양한 약리적 및 신체적 자극의 반응에서 볼 수 있다고 보고되어 왔다. 즉 이들 자극들은 thrombin, noradrenalline, hypoxia, mechanical stretch 및 transmural pressure상승 등이다^{15~17)}.

Yanagisawa등¹⁸⁾은 최근에 돼지의 대동맥 내피세포를 배양해서 강력한 혈관 수축 peptide를 분리해 내어서 그 물질을 "endothelin"이라 명명했다.

일반적으로 halothane, enflurane 및 isoflurane은 혈관 이완제로서 간주되어져 왔다. 이들 성질들은 혈관 평활근에 직접 작용하거나 내인성 neurohumoral 물질들에 의한 혈관 수축의 억제 때문이라고 한다¹⁹⁾. 또한 이들의 발견들은 세포내 및 세포외에서의 칼슘의 이동 효과 때문이라고 주장되어져 왔다²⁰⁾.

본 실험에서도 이러한 효과는 휘발성 마취제인 halothane, enflurane 및 isoflurane에서 다같이 고농도에서 보였던 혈관 이완으로 설명될 수 있다.

Blaise등²¹⁾은 고양이의 심의막 관상동맥 고리 절편에서 혈관 수축제로 유발된 혈관 수축을 isoflurane이 감소시킨다고 보고했으며 이러한 감소는 내피세포 의존성이라고 했다. 또한 Muldoon등¹⁹⁾은 혈관 평활근의 내피세포에 미치는 halothane의 효과를 관찰한 결과 2%의 halothane은 고양이의 경동맥이나 대퇴동맥에서는 긴장도의 증가를 보였

Fig 7. Representative tracings showing contraction or relaxation produced by isoflurane(1-4%) when added to rings of rat thoracic aorta with endothelium or without endothelium precontracted by 10^{-6} M phenylephrine.

다고 했으며 그들은 이러한 현상을 phenylephrine 투여후에 오는 "pretreatment-tension"이라고 명명했다. 또한 이러한 현상은 내피세포 의존성이 아니라고도 했다.

반대로 halothane으로 미리 혈관들을 처치했을때 acetylcholine으로 유도된 내피세포 의존성 혈관 이완은 그렇지 않은 군에 비해서 더욱 감소되었다고 했으며 nitroglycerin으로 유도된 혈관 이완을 약화시키지는 못했다. 이것은 '내피세포 의존성이 아닌 혈관 직접 작용인 것 같다'라고 보고했다.

본 실험에서 저자는 휘발성 마취제인 halothane, enflurane 및 isoflurane을 1~4%의 농도로 상당히 넓은 범위로 사용했다. 임상적으로 많이 사용하는 낮은 농도에서 enflurane 및 isoflurane은 10^{-6} M phenylephrine으로 미리 수축시킨 혈관의 상피세포가 보존된 절편에서는 혈관 수축 반응을 보였으며 손상된 상피세포의 절편의 이완 반응과 비교할때 유의성이 있었다. 그러나 halothane 투여시는 혈관 수축 현상은 볼 수 없었고 이완 현상은 내피세포 유무에 관계없이 유의성은 없었다. 이러한 현상은 Stone등²³⁾의 halothane 투여시 저농도에서 상피세포가 보존된 절편에서는 수축 현상을 보였다는 보고와는 상이했다.

Sprague등²³⁾은 halothane 과 isoflurane을 흰쥐 흉부대동맥 나선형 절편에 투여시 혈관 이완 반응을 보였다고 보고했다. 이들은 실험에서 isoflurane을 2%, 4% 및 6%의 농도를 사용했으며 실험에서 중요한 조직 절편을 만드는 과정에서 그들은 나선형 절편을 사용했기 때문에 저자가 사용한 고리 절편보다는 내피세포가 제거되거나 손상이 되었을 가능성이 충분히 있다고 생각된다.

이와같이 저자가 관찰한 phenylephrine으로 미리 수축시킨 절편에서의 enflurane과 isoflurane 투여시 저농도에서 일어난 혈관 수축 현상은 다른 학자들이 관찰한 이완 현상과 또한 휘발성 마취제가 혈관 이완제라는 사실에서 임상 마취과 외과의 일반 통념에 어긋나는 사실이나 실험에 사용했던 동물과 인체 연구와는 항상 일치하지는 않는다^{24, 25)}.

또한 저자의 실험 결과에서 혈관 수축제인 KCl과 phenylephrine의 차이를 관찰했음은 KCl보다는 phenylephrine이 α 1-adrenergic-agonist로 선택적인 혈관수축제라는 사실과 관련이 있다고 생각되며 두 약제의 수축 현상이 상이한것은 KCl의 수축은 voltage-gated 칼슘 통로를 통하여 세포의 칼슘의 유입에 의하며 phenylephrine의 수축은 receptor-mediated Ca^{++} 통로로 세포내의 칼슘의 유리 때문이라고 생각된다²⁶⁾.

Baez²⁷⁾은 '마취제와 미세 순환'이란 논문에서 중정도 농도의 halothane은 epinephrine에 대한 세동맥의 혈관 수축을 더 증가시키나 고농도의 halothane 투여는 혈관 이완을 가져온다고 보고했다.

내피세포가 보존된 혈관 고리 절편에서 볼 수 있는 휘발성 마취제로 유도된 혈관 수축은 마취제가 adrenergic-agonist로 유도된 EDRF 유리나 휴지기 상태에서 기본적으로 유리되는 EDRF를 억제하기 때문일 것이다³⁾.

내피세포가 보존된 절편에서 prostaglandin F_2 , serotonin, angiotensin, phenylephrine, norepinephrine, methoxamine 및 epinephrine으로 유도된 직접적인 혈관 수축반응은 동시에 유리되는 EDRF에 의해서 감소되어진다²⁷⁾.

휘발성 마취제들로 인한 내피세포 의존성 혈관 수축은 내피세포에 의해서 생산되는 아직은 알지 못하는 어떤 혈관 수축제에 의하거나 endothelin 유리에 기인할 것이라는 것은 가능하다¹⁸⁾.

내피세포에 의해서 산생되는 다른 잘 알려져 있는 혈관 수축제들은 arachidonic acid를 생성하는 cyclooxygenase, prostaglandin F_2 및 thromboxane A_2 이다²⁸⁾.

본 실험에서 볼 수 있었던 enflurane 저농도 투여시의 혈관 수축 현상은 Stone등²²⁾의 isoflurane까지 볼 수 있었던 현상과는 약간 상이하나 저자의 실험에서도 10^{-6} M phenylephrine으로 미리 수축시킨 상피세포가 보존된 절편에서는 약간의 수축 현상을 관찰할 수 있었다. 이와같이 본 실험에서도 enflurane과 isoflurane의 수축과 이완의 이상성을

관찰할 수 있었던 사실은 전신마취제가 저농도에서는 내피세포 의존성 혈관 이완을 억제하고 고농도에서는 혈관이완을 증가 하는것 같이 생각된다.

제하기 때문이라고 생각되며 고농도에서의 이완 반응은 휘발성 마취제의 혈관에 대한 직접 작용 때문이라고 생각된다.

요 약

Sprague-Dawley 흰쥐의 흉부대동맥 고리 절편에 대한 휘발성 마취제인 halothane, enflurane 및 isoflurane의 영향을 내피세포 유무와 50mM KCl과 10^{-6} M phenylephrine 으로 미리 수축시킨 것과의 차이를 관찰하였던 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

Phenylephrine 10^{-6} M의 평균 수축치는 내피세포가 보존된 절편에서는 halothane, enflurane 및 isoflurane 각각에서 3.76 ± 0.08 , 3.21 ± 0.49 및 3.94 ± 0.78 gm였고 내피세포가 손상된 절편에서는 3.12 ± 0.92 , 3.06 ± 0.83 및 3.28 ± 0.98 gm로서 내피세포 유무와 관계없이 유의성은 없었다.

KCl 50mM의 평균 수축치는 내피세포가 보존된 절편에서는 halothane, enflurane 및 isoflurane 각각에서 2.26 ± 0.64 , 2.58 ± 0.42 및 2.27 ± 0.72 gm였고 내피세포가 손상된 절편에서는 각각 2.21 ± 0.91 , 2.08 ± 0.91 및 2.96 ± 0.74 gm로서 역시 유의성은 없었다.

KCl 50mM로 미리 수축시킨 흰쥐 흉부대동맥 고리 절편에 halothane, enflurane 및 isoflurane를 1-4 % 농도로 투여시 내피세포 유무와 상관없이 이완 반응을 보였고 유의성도 없었다.

Phenylephrine 10^{-6} M로 미리 수축시킨 절편에서 내피세포가 보존된 절편에서는 저농도(1~2%)에서는 enflurane 과 isoflurane은 유의성있는 수축 반응을 보이다가 고농도(3~4%)에서는이완 반응을 보였다. 그러나 내피세포가 손상된 절편에서는 전농도(1~4%)에서 점차적으로 이완 반응이 증가함을 볼 수 있었다. Halothane투여시는 절편을 KCl이던 phenylephrine으로 미리 수축시키든지 별 영향이 없었다.

이상의 결과로 봐서 enflurane과 isoflurane은 저농도에서 수축 반응은 기본적인 EDRF의 생산을 억

참 고 문 헌

- 1) Furchgott RF. The role of endothelium in the responses of vascular smooth muscle to drugs. *Ann Rev pharmacol Toxicol* 1984; 24: 175-94.
- 2) Vanhoutte RM, Rubani GM, Miller VM. Modulation of vascular smooth muscle contraction by the endothelium. *Ann Rev Physiol* 1986; 48: 307-20.
- 3) Rubani GM. Endothelium-derived vasoconstrictor factors. *Endothelial Cells*, Vol 3, Edited by Ryan VS. Boca Raton: Florida CRC Press. 1988; 61-74.
- 4) Furchgot RF, Zawadzki D. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-6.
- 5) Furchgott RF. Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. *Circ Res* 1983; 53: 555-73.
- 6) Vanhoutte PM. The endothelium-modulator of vascular smooth muscle tone. *N Eng J Med* 1988; 319: 512-3.
- 7) Merin RG, Kumazawa T, Luka NL. Enflurane depresses myocardial function, perfusion and metabolism in the dog. *Anesthesiology* 1976; 45: 501-7.
- 8) Gother M, Wendt J. Inhibition of adrenal medullary catecholamine secretion by enflurane. *Anesthesiology* 1977; 46: 404-10.
- 9) Skovsted P, Price HL. The effects of enflurane on arterial pressure, preganglionic sympathetic activity and barostatic reflexes. *Anesthesiology* 1972; 36: 257-62.

- 10) Burn JH, Epstein HG. Hypotension due to halothane. *Brit J Anaesth* 1959; 31: 199-204.
- 11) Shimasato S, Sugai N, Iwatsuke N. The effects of ethrane on cardiac muscle mechanics. *Anesthesiology* 1969; 30: 513-8
- 12) Kemmotsu O, Hashimoto Y, Shimasato S. Inotropic effects of isoflurane on mechanics of contraction in isolated cat papillary muscle from normal and failing heart. *Anesthesiology* 1973; 39: 470-7.
- 13) Merin RG. Are the myocardial functional metabolic effects of isoflurane really different from those of halothane and enflurane? *Anesthesiology* 1982; 55: 395-408.
- 14) Price MN, Price HL. Effects of general anesthetics on contractile responses of rabbit aortic strips. *Anesthesiology* 1962; 23: 16-20.
- 15) Demey JC, Vanhoutte PM. Heterogeneous behavior of the canine arteriolar and venous wall. Importance of the endothelium. *Circ Res* 1982; 51: 439-47.
- 16) Rubain GM, Vanhoutte PM. Hypoxia releases a vasoconstrictor substance from the canine vascular endothelium. *J Physiol* 1985; 365: 45-56.
- 17) Holden WE, McCall E. Hypoxia-induced contraction of porcine pulmonary artery strips depends on intact endothelium. *Exp Lung Res* 1984; 7: 101-12.
- 18) Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-5.
- 19) Muldoon SM, Hart SL, Bowen KA. Attenuation of endothelium-mediated vasodilation by halothane. *Anesthesiology* 1988; 68: 31-7.
- 20) Altura BM, Altura BT, Carella A. Vascular smooth muscle and general anesthetics. *Fed Proc* 1980; 39: 1584-91.
- 21) Blaise G, Still JC, Nugent M. Isoflurane causes endothelium-dependent inhibition of contractile responses of canine coronary arteries. *Anesthesiology* 1987; 67: 513-7
- 22) Stone DJ, Jhon RA. Endothelium-dependent effects of halothane, enflurane and isoflurane on isolated rat aorta vascular rings. *Anesthesiology* 1989; 71: 126-32.
- 23) Sprague DH, Yang JC, Ngai SH. Effects of isoflurane and halothane on contractility and cyclic 3' 5'-adenosine monophosphate system in the rat aorta. *Anesthesiology* 1974; 40: 162-7.
- 24) Hickey RF, Eager EI. *Circulatory pharmacology of inhaled anesthetics*. Anesthesia. 3rd ed, Edited by Miller RD. New York: Churchill Livingstone. 1986; 649-66.
- 25) Vatner SF, Smith NT. Effects of halothane on left ventricular function and distribution of regional blood flow in dogs and primates. *Circ Res* 1974; 34: 155-67.
- 26) Chang KSK, Lasy MO, Davis RF. Propofol produces endothelium-independent vasodilation and may act as a calcium channel blocker. *Anesthesiology* 1991; 75: A536.
- 27) Baez S. *Anesthetics and microcirculation*. Effects of anesthetics on the circulation. Edited by Price HL. Cohen PJ, Springfield, Illinois: Charles C Thomas. 1964; 182-8
- 28) Miller RC, Schini V, Schoeffter P. Modulation by the endothelium of agonist-induced contraction of vascular smooth muscle. Relaxing and contracting factors. Edited by Vanhoutte PM. Clifton: Hamara. 1988; 245-99.
- 29) Rapport R, Murad F. Agonist-induced endothelium dependent relaxation in rat thoracic aorta may be mediated through GMP. *Circ Res* 1983; 52: 352-7