

## Effect of cilostazol on nitric oxide production by vascular endothelial cells

Seok Man Son, In Ju Kim, Yong Ki Kim

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

We investigated the effects of cilostazol, a cAMP phosphodiesterase inhibitor, on nitric oxide (NO) synthesis in cultured human vascular endothelial cells. Some studies demonstrated that cilostazol by itself showed no effect on nitrite production by vascular smooth muscle cells, but cilostazol caused significantly a dose-dependent increase in the production of nitrite by vascular endothelial cells at basal and interleukin 1 $\beta$ -stimulated conditions in the present study. The levels of nitrite increased significantly within 6 h and continued to increase for at least 24 h. This effect of cilostazol was partially abolished in the presence of N<sup>G</sup>-monomethyl-L-arginine (10<sup>-3</sup> M) or dexamethasone (10<sup>-6</sup> M). Incubation of the cultures with high concentration of D-glucose (30 M) for 24 h caused a significant decrease in the release of nitrite compared to control (5.5 M of D-glucose). However, nitrite release inhibited by high concentration of D-glucose was significantly increased by simultaneous treatment of the cells with cilostazol (10<sup>-5</sup> M). These findings suggest that cilostazol may inhibit initiation and progression of diabetic vascular complications under hyperglycemia by augmenting endogenous NO production by vascular endothelial cells. However, to conclude, further investigations should be devised to elucidate this mechanism.

## 대동맥 혈관평활근 세포에서 인슐린 및 포도당의 농도에 따라 TGF- $\beta$ 와 PDGF가 제1형 콜라겐 합성과 유전자 발현에 미치는 영향

경북대학교 의과대학 내과학교실

김점국\*, 박시현, 이순희, 이현정, 한정훈, 정상원, 남직화, 하승우, 김보완

당뇨병에서 죽상경화증의 발생 빈도가 증가한다고 알려져 있지만 그 기전은 아직 정확히 규명되지 않고 있다. 혈관평활근 세포의 세포의 기질 형성이 죽상경화증의 발생에 중요하다고 알려져 있으며 이에 영향을 줄 수 있는 고혈당과 같은 대사성 변화와 TGF- $\beta$ 나 PDGF 및 인슐린과 같은 성장인자들의 역할에 대한 중요성이 강조되고 있다. 연구자들은 배양된 대동맥 혈관평활근 세포를 고농도의 포도당에 노출시켰을 때, 제 1형 콜라겐 및 비콜라겐성 당단백 합성과 제 1형 콜라겐 유전자 발현의 변화를 관찰하고, 고농도의 포도당과 인슐린의 조건에서 TGF- $\beta$ 와 PDGF가 평활근 세포의 콜라겐의 합성에 어떠한 영향을 미치는지를 알아보고자 하였다. 방법으로 혈관평활근 세포를 정상농도(5.5mM) 및 고농도(25mM) 포도당 배지에서 배양하고 인슐린을 1, 10, 100, 1000ng/ml 등으로 단계적으로 농도를 상승시키며 TGF- $\beta$ 와 PDGF를 1ng/ml과 10 ng/ml로 농도를 달리하여 첨가한 후 혈관평활근 세포에서 콜라겐 및 비콜라겐성 당단백 합성과 제 1형 콜라겐 mRNA 발현을 측정하여 TGF- $\beta$ 와 PDGF 및 인슐린 사용에 따라 콜라겐 합성에 미치는 영향을 관찰하였다.

실험 결과 고농도 포도당 배지에서 배양된 혈관평활근 세포에서 정상농도 배지의 것보다 콜라겐 및 제 1형 콜라겐 유전자 발현이 증가하였다. 또한 배지내 인슐린 농도가 상승함에 따라 콜라겐 및 콜라겐 유전자 발현이 점차 증가하는 소견을 보였다. TGF- $\beta$  및 PDGF의 농도를 높인 후 제 1형 콜라겐 유전자 발현은 투여전에 비해 증가되지 않았으나 콜라겐 및 비콜라겐성 단백질의 합성은 TGF- $\beta$  및 PDGF 투여 후 상승되는 것을 볼 수 있었다. 고농도 포도당하에서 인슐린과 TGF- $\beta$  및 PDGF 등의 cytokine을 함께 투여하더라도 제 1형 콜라겐 유전자의 발현이 1가지 cytokine을 단독 사용하거나 인슐린만 사용하는 경우에 비해 증가되지 않았다. 또한 TGF- $\beta$ 나 PDGF는 고농도의 포도당 및 인슐린 투여하에서 혈관평활근 세포의 제 1형 콜라겐 mRNA 유전자 발현을 증가시키지 않았다. 그러나 TGF- $\beta$  및 PDGF 투여후 콜라겐 및 비콜라겐성 단백질 합성이 증가하였는데 이는 제 1형이 콜라겐 이외에 제 4형 및 제 5형 콜라겐 mRNA 유전자 발현과