

Adrenomedullin : เปปไทด์ใหม่ ที่มีผลลดความดันโลหิต

พัชรินทร์ เทพอารีนันท์, วท.ม. (สรีรวิทยา)*

บทคัดย่อ adrenomedullin (ADM) เป็นเปปไทด์ใหม่ที่มีผลลดความดันโลหิต ซึ่งถูกค้นพบครั้งแรกในเนื้อเยื่อ pheochromocytoma ของคน นอกจากนี้ยังพบในเนื้อเยื่อและเซลล์อื่น ๆ อีกหลายชนิด ADM ประกอบด้วยกรดอะมิโน 52 ตัว,พันธะไดซัลไฟด์ 1 พันธะภายในโมเลกุล และปลายคาร์บอกซิลที่มีหมู่ amide เปปไทด์นี้สามารถลดความดันเลือดแดงเฉลี่ยแบบ dose-dependent โดยการลดลงของความดันเลือดแดงเฉลี่ยจะสัมพันธ์กับการลดลงของความต้านทานรวม ซึ่งกลไกที่แน่นอนของ ADM ในการเกิดการคลายตัวของหลอดเลือดยังไม่ทราบแน่ชัด อย่างไรก็ตามจากการศึกษาที่ผ่านมาแสดงให้เห็นว่า ADM มีผลลดความโลหิตผ่านกลไกอย่างน้อย 2 ทาง คือกลไกหนึ่งเป็นผลโดยตรงที่เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดในการเพิ่ม cAMP ภายในเซลล์ และอีกกลไกโดยการกระตุ้นเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดให้หลั่งไนตริกออกไซด์ ซึ่งกลไกทั้งสองมีผลทำให้เกิดการคลายตัวของหลอดเลือด

Abstract Adrenomedullin : a novel hypotensive peptide
Patcharin Tep-areenan, M.Sc. (Physiology)*

Adrenomedullin (ADM) is a novel hypotensive peptide discovered in human pheochromocytoma tissue. Moreover, it also found in variety tissues and cells. ADM consists of 52 amino acids, one intramolecular disulfide bond and carboxy-terminal amide. This peptide could decrease mean arterial pressure in a dose-dependent manner. This reduction in mean arterial pressure was correlated with a decrease in total peripheral resistance. The exact mechanism of ADM-induced vasorelaxation is not clear. However, several studies have demonstrated that ADM elicit the hypotensive effect through at least two mechanisms, a direct action on vascular smooth muscle cells to increase intracellular cAMP and an action on endothelial cells to stimulate nitric oxide release, with both leading to vascular relaxation.

(MJS 1998; 1: 27 - 31)

* ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
Department of Physiology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University.

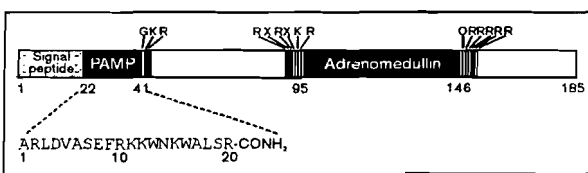
Adrenomedullin : a novel hypotensive peptide

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการทำงานของหัวใจและหลอดเลือดถูกควบคุมโดยกลไกที่ซับซ้อนมากมาย ได้แก่ ระบบประสาทและระบบฮอร์โมน นอกจากนี้ local factor ต่าง ๆ เช่น nitric oxide, endothelin และ prostaglandins ยังเป็น vasoactive peptide ที่มีบทบาทสำคัญต่อการทำงานของหัวใจและหลอดเลือด

เมื่อไม่นานนี้ Kitamura และคณะ (1993)¹ ค้นพบเปปไทด์ที่มีผลลดความดันโลหิต (hypotensive peptide) โดยทำการแยกจากเนื้อเยื่อ pheochromocytoma ของคน และสารนี้ยังพบใน adrenal medulla ที่ปกติ ดังนั้นเปปไทด์นี้จึงชื่อว่า adrenomedullin (ADM)

Structural identification

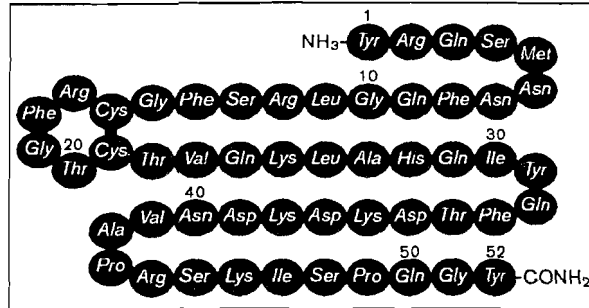
สารตั้งต้น (precursor) ของ ADM คือ preproadrenomedullin²⁻⁴ โดย ADM precursor ของ porcine ประกอบด้วยกรดอะมิโน 188 ตัว² ส่วน preproadrenomedullin ของคนและหนูประกอบด้วยกรดอะมิโน 185 ตัว^{3,4} จากภาพที่ 1 แสดงโครงสร้างของ preproadrenomedullin ของคนซึ่งประกอบด้วยโครงสร้างของ ADM และ proadrenomedullin-derived peptide (PAMP) จะพบว่า PAMP ประกอบด้วยกรดอะมิโน 20 ตัว โดยส่วนปลายของหมู่อะมิโน (amino-terminal region) จะต่อกับ Gly-Lys-Arg³



ภาพ 1 ภาพแสดงโครงสร้างของ human adrenomedullin precursor และ proadrenomedullin-derived peptide (PAMP)

ADM ของคนประกอบด้วยกรดอะมิโน 52 ตัว, พันธะไดซัลไฟด์ 1 พันธะภายในโมเลกุล (intramolecular disulfide bond) และ carboxy-terminal amide ดังแสดงในภาพที่ 2 จากโครงสร้างของ ADM ซึ่งประกอบด้วย disulfide bond และ carboxy-terminal

amide นั้นพบว่ามิลักษณะคล้ายกับ active peptide อื่น ๆ เช่น calcitonin gene-related peptide (CGRP) และ amylin นอกจากนี้ยังมีการเรียงตัวของกรดอะมิโนบางตำแหน่งเหมือนกันอีกด้วย¹



ภาพ 2 ภาพแสดง amino acid sequence ของ human ADM

จากการศึกษาของ Katamura และคณะ (1994)² พบว่า ADM ของ porcine ประกอบด้วย กรดอะมิโน 52 ตัว และมี intramolecular disulfide bond เหมือน ADM ของคน แต่การเรียงตัวของกรดอะมิโนในตำแหน่งที่ 40 ต่างจาก ADM ของคนคือ Asparagine (Asn) จะถูกแทนที่ด้วย Glycine (Gly)² ส่วน ADM ของหนูประกอบด้วยกรดอะมิโนเพียง 50 ตัว และยังมี การเรียงตัวของกรดอะมิโน ต่างจาก ADM ของคน 6 ตำแหน่ง⁴

Tissue distribution

จากการศึกษาโดยวิธี radioimmunoassay เพื่อวิเคราะห์หาปริมาณของ ADM ที่กระจายตัวอยู่ในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ของคน^{3,5} และหนู⁶ พบว่าปริมาณของ immunoreactive ADM (ir-ADM) มีปริมาณมากในเนื้อเยื่อของ pheochromocytoma รองลงมาคือ adrenal medulla ที่ปกติ นอกจากนี้ยังพบใน atrium, ventricle, aorta, ตับอ่อน, ลำไส้เล็กและปอด^{3,5,6} โดยเนื้อเยื่อเหล่านี้มีปริมาณ ir-ADM น้อยกว่า 3% เมื่อเทียบกับปริมาณของ ir-ADM ใน adrenal medulla ทั้งนี้เนื่องจาก ADM ที่สร้างจากเนื้อเยื่อเหล่านี้จะถูกหลั่งเข้าสู่กระแสเลือดอย่างรวดเร็วหลังจากสร้าง ซึ่งต่างจาก adrenal medulla โดย ADM ที่สร้างจาก adrenal medulla จะถูกเก็บไว้ใน granule ภายในเนื้อเยื่อของ

adrenal medulla ดังนั้นจะเห็นว่าขั้นตอนการสร้างและการหลั่ง ADM มีความแตกต่างกันในเนื้อเยื่อแต่ละชนิด³ จากการวิเคราะห์เทคนิค RNA blot analysis^{3,4} และ reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR)⁷ แสดงให้เห็นว่า ADM mRNA พบใน adrenal medulla แล้วยังพบในเซลล์และเนื้อเยื่อต่าง ๆ เช่น endothelial cells (ECs), vascular smooth muscle cells (VSMCs), epithelial cells, หัวใจ, ปอด, ไต, กระเพาะอาหาร, ลำไส้ และต่อมธัยรอยด์^{3,4,7} ซึ่งแสดงให้เห็นว่า ADM น่าจะเป็น local autocrine และ/หรือ paracrine factor ที่มีบทบาทสำคัญต่อการทำงานของเนื้อเยื่อต่าง ๆ เหล่านี้⁷ นอกจากนี้ใน plasma ของคนปกติยังพบ ADM ได้ในปริมาณสูงถึง 19 ± 5.4 fmol/ml แสดงให้เห็นว่า ADM นอกจากจะเป็น local factor แล้วยังเป็น circulating hormone ด้วย¹

Synthesis

ในปี ค.ศ. 1995 Imai และคณะ⁸ ทำการศึกษาใน cultured ECs และ cultured VSMCs ของ rat พบว่า glucocorticoid และ thyroid hormone มีผลเพิ่ม mRNA expression ของ ADM ซึ่งจากผลการศึกษาครั้งนี้ Imai และคณะเสนอแนะว่าน่าจะเป็นผลจากการเพิ่ม mRNA stability⁸ และจากการศึกษาของ Sugo และคณะ (1995)⁹ ใน cultured VSMCs ของ rat พบว่า 8-bromo-cAMP analogue มีผลลด gene transcription และ production ของ ADM แสดงให้เห็นว่า ADM production อาจถูกควบคุมโดย cAMP ภายในเซลล์ นอกจากนี้ thrombin, vasoactive intestinal polypeptide และ interferon-gamma ยังสามารถลด ADM production ในขณะที่ angiotensin II, endothelin-1, bradykinin, substance P, adrenaline, phorbol ester และ fetal calf serum มีผลกระตุ้น ADM production⁹ จากการศึกษาพบว่า ADM production ถูกควบคุมโดย substance มากมายซึ่งแสดงให้เห็นว่า ADM น่าจะมีหน้าที่อื่นอีกนอกจากการควบคุม tone ของหลอดเลือด นอกจากนี้จากการศึกษาใน cultured VSMCs ของ rat ยังพบว่า ADM production และ gene expression ของ ADM ถูกกระตุ้นอย่างมากโดย interleukin-1 alpha (IL-1 alpha), IL-1 beta, tumor-

necrosis factor-alpha (TNF-alpha), TNF-beta และ lipopolysaccharide ในขณะที่ fibroblast และ platelet derived-growth factor มีผลเล็กน้อยต่อการเพิ่ม ADM production สารเหล่านี้พบมากใน endotoxin shock, atherosclerosis และ inflammation แสดงให้เห็นว่า ADM น่าจะมีบทบาทสำคัญต่อการเกิด vasodilation ในภาวะเหล่านี้¹⁰

Receptor

จากการศึกษาใน rat พบว่า หัวใจ, ปอด, ม้าม, ตับ, กล้ามเนื้อลาย และไขสันหลังมี binding site ของ ADM เป็นจำนวนมากและมีความเฉพาะ (specific binding site) โดยหัวใจเป็นอวัยวะที่มี binding site หนาแน่นมากที่สุด¹¹ นอกจากนี้ใน vascular system ยังพบ binding site ของ ADM ทั้งใน SMCs และ ECs^{12,13}

ในปี 1994 Ishizaka และคณะ¹² พบว่า ADM มีผลเพิ่ม cAMP production ใน VSMCs ของ rat นอกจากนี้ specific binding site ของ [¹²⁵I] ADM สามารถถูกยับยั้งโดย human ADM แต่ไม่ถูกยับยั้งโดย human CGRP และ CGRP-(8-37) ซึ่งเป็น CGRP receptor antagonist แสดงให้เห็นว่า cAMP ที่เพิ่มขึ้นโดย ADM ใน VSMCs ของ rat เป็นผลจาก ADM จับกับ receptor ที่เฉพาะกับ ADM¹² ในขณะที่ยังจากการศึกษาของ Eugchi และคณะ (1994)¹⁴ พบว่า binding site ของ [¹²⁵I] ADM สามารถถูกยับยั้งโดย CGRP แสดงให้เห็นว่า ADM และ CGRP มี receptor ร่วมกัน¹⁴ ซึ่งความแตกต่างของผลการทดลองอาจเนื่องจากความแตกต่างของเนื้อเยื่อนำมาศึกษา

ต่อมาในปี ค.ศ. 1995 Owji และคณะ¹¹ เสนอแนะว่า ADM binding site มี 2 ชนิด ซึ่งมี molecular weight และ pharmacological property แตกต่างกัน ทำให้มีความจำเพาะต่อ CGRP แตกต่างกัน¹¹ และจากการศึกษาเกี่ยวกับโครงสร้างของ ADM พบว่าส่วนที่เป็นวงแหวน และ carboxyterminal amide เป็นโครงสร้างที่จำเป็นสำหรับ binding activity ของ ADM¹⁵

Hypertensive effects of ADM

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า ADM มีผลลดความดันโลหิต (blood pressure) แบบ dose-

dependent^{1,16,17} ในปี ค.ศ. 1993 Ishiyama และคณะ¹⁶ ทำการทดลองใน rat ที่ดมยาสลบด้วย pentobarbital sodium พบว่า ADM สามารถลดความดันโลหิตร่วมกับมีการเพิ่มขึ้นของ cardiac index และ stroke volume โดยไม่มี reflex การเพิ่มขึ้นของ heart rate ทั้งนี้อาจเนื่องจาก pentobarbital sodium สามารถลดการทำงานของ baroreceptor reflex¹⁶

ในปี ค.ศ. 1995 Parkers¹⁷ ทำการศึกษาใน sheep ที่ไม่ได้ดมยาสลบพบว่า ADM มีผลลดความดันโลหิต เพิ่ม heart rate นอกจากนี้ยังเพิ่ม cardiac output และ left ventricular contractility ซึ่ง Parkers เสนอแนะว่า ADM อาจเพิ่ม myocardial contractility จากการเพิ่ม cAMP accumulation ใน heart โดย cAMP จะมีผลกระตุ้น positive inotropic action ของ beta-adrenergic stimulant¹⁷ จากการศึกษาที่กล่าวมา จะเห็นว่า ADM นอกจากสามารถลดความดันโลหิตแล้วยังเพิ่ม cardiac function และลด cardiac afterload จากการเกิด systemic vasodilation ทำให้ลด peripheral vascular resistance¹⁶⁻¹⁸

ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง (hypertension) พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ plasma ADM โดยในผู้ป่วย essential hypertension จะมีปริมาณของ plasma ADM สูงถึง 16.3 ± 1.9 pmol/l ในขณะที่คนปกติมีปริมาณ plasma ADM เพียง 7.8 ± 1.4 pmol/l¹⁰ และจากการศึกษาใน spontaneous hypertensive rats และ renal hypertensive rats พบว่า ADM สามารถลดความดันโลหิตในสัตว์ทดลองเหล่านี้ได้ แสดงให้เห็นว่า ADM เป็น hypotensive peptide²⁰

กลไกการเกิด vasodilation ของ ADM ได้มีการศึกษาไว้มากมาย จากการศึกษาของ Shimekake และคณะ (1995)²¹ พบว่า ADM นอกจากมีผลเพิ่ม cAMP แล้วยังเพิ่ม intracellular free Ca^{2+} ใน aortic ECs ของ porcine โดยการเพิ่มขึ้นของ Ca^{2+} ภายในเซลล์นี้เป็นผลจากการกระตุ้นเอ็นไซม์ phospholipase C ทำให้ได้ inositol 1,4,5-triphosphate ซึ่งจะกระตุ้นการปล่อย Ca^{2+} จาก Ca^{2+} storage และเพิ่ม influx ของ Ca^{2+} ผ่าน ion channel การเพิ่มขึ้นของ Ca^{2+} ภายใน ECs จะกระตุ้นเอ็นไซม์ nitric oxide synthase แสดงให้เห็นว่า hypotensive effects ของ ADM มี

อย่างน้อย 2 กลไกที่เกี่ยวข้องคือกลไกหนึ่งเป็นผลโดยตรงในการเพิ่ม cAMP ที่ VSMCs²¹ และ ECs¹³ ส่วนอีกกลไกเป็นผลจากการกระตุ้น nitric oxide release ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Garnider และคณะ (1995)²² โดยพบว่า L-NAME ซึ่งเป็น nitric oxide synthase inhibitor สามารถยับยั้ง vasodilator effects ของ ADM²²

จากการศึกษาใน coronary artery ของ pig และ porcine พบว่า vasodilator effect ของ ADM เป็นผลจากการลด intracellular Ca^{2+} ใน VSMCs^{7,23} นอกจากนี้ยังลด Ca^{2+} -sensitivity ของ contractile apparatus ซึ่งถูกกระตุ้นโดย G-protein²³

ต่อมาในปี ค.ศ. 1997 Sabates และคณะ²⁴ ทำการศึกษาในสุนัขที่ดมยาสลบพบว่า ADM มีผลทำให้เกิด vasodilation ของ aorta และ coronary artery ซึ่งผลเหล่านี้ถูกยับยั้งโดย xanthine amine congener (adenosine receptor antagonist) และ U 37883 A (K^+ -ATP channel antagonist) แสดงให้เห็นว่า vasodilator effects ของ ADM ส่วนหนึ่งเป็นผลจากการกระตุ้น adenosine receptor และ K^+ -ATP channel²⁴

สรุป

จากที่กล่าวมาจะเห็นว่า ADM เป็น hypotensive peptide ชนิดใหม่ที่น่าสนใจ โดยจากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า ADM สามารถลดความดันโลหิตได้ทั้งในสัตว์ปกติและสัตว์ที่มีภาวะความดันโลหิตสูง นอกจากนี้ยังลดความต้านทานรวมและเพิ่มการหดตัวของหัวใจ อย่างไรก็ตามกลไกการเกิด vasodilation ของ ADM และ receptor ที่เกี่ยวข้องนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด ซึ่งควรจะมีการศึกษาเพิ่มเติมโดยในปัจจุบันพบว่าเทคนิค cloning น่าจะเป็นวิธีที่เหมาะสมในการศึกษาเกี่ยวกับ receptor

นอกจากนี้ยังพบว่า การสร้าง ADM สามารถถูกกระตุ้นโดยสารที่พบในภาวะ endotoxin shock, atherosclerosis, inflammation เช่น IL, TNF และ lipopolysaccharide เป็นต้น และใน pheochromocytoma ยังพบ ADM ได้ในปริมาณสูง แสดงให้เห็นว่า ADM น่าจะเกี่ยวข้องกับการเกิด vasodilation และการเปลี่ยน

แปลงต่างๆ ที่เกิดขึ้นในภาวะเหล่านี้ ในอนาคตน่าจะมีการศึกษาอย่างจริงจังถึงกลไกของ ADM ในภาวะต่างๆ เพื่อที่จะสามารถนำมาประยุกต์ใช้ทางการแพทย์ได้

เอกสารอ้างอิง

1. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, Eto T. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1993 ; 192 (2) : 553-60.
2. Kitamura K, Kangawa K, Kojima M, Ichiki Y, Matsuo H, Eto T. Complete amino acid sequence of porcine adrenomedullin and cloning of cDNA encoding its precursor. *FEBS Lett* 1994 ; 338 (3) : 306-10.
3. Kitamura K, Sakata J, Kangawa K, Kojima M, Matsuo H, Eto T. Cloning and characterization of cDNA encoding a precursor for human adrenomedullin. *Biochem Biophys Res Commun* 1993 ; 194 (2) : 720-25.
4. Sakata J, Shimokubo T, Kitamura K, Nakamura S, Kangawa K, Matsuo H, Eto T. Molecular cloning and biological activities of rat adrenomedullin, a hypotensive peptide. *Biochem Biophys Res Commun* 1993 ; 195 (2) : 921-27.
5. Ichiki Y, Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Matsuo H, Eto T. Distribution and characterization of immunoreactive adrenomedullin in human tissue and plasma. *FEBS Lett* 1994 ; 338 (1) : 6-10.
6. Sakata J, Shimokubo T, Kitamura K, Nishizono M, Ichiki Y, Kangawa K, Matsuo H, Eto T. Distribution and characterization of immunoreactive rat adrenomedullin in tissue and plasma. *FEBS Lett* 1994 ; 352 (2) : 105-8.
7. Nishimura J, Seguchi H, Sakikihara C, Kureishi Y, Yoshimura H, Kobayashi S, Kanaide H. The relaxant effect of adrenomedullin on particular smooth muscles despite a general expression of its mRNA in smooth muscle, endothelial and epithelial cells. *Br J Pharmacol* 1997 ; 120 (2) : 193-200.
8. Imai T, Hirate Y, Iwashima M, Marumo F. Hormonal regulation of rat adrenomedullin gene in vasculature. *Endocrinology* 1995 ; 136 (4) : 1544-48.
9. Sugo S, Minamino N, Shoji H, Sangawa K, Matsuo H. Effects of vasoactive substances and cAMP related compounds on adrenomedullin production in cultured vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett* 1995 ; 369 (2-3) : 311-14.
10. Sugo S, Minamino N, Shoji H, Kangawa K, Kitamura K, Eto T, Matsuo H. Interleukin-1 tumor necrosis factor and lipopolysaccharide additively stimulate production of adrenomedullin in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1995 ; 207(1) : 25-32.
11. Owji AA, Smith DM, Coppock HA. An abundant and specific binding site for the novel vasodilator adrenomedullin in the rat. *Endocrinology* (Baltimore) 1995 ; 136 : 2127-34.
12. Ishizaka Y, Ishizaka Y, Tanaka M, Kitamura K, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H, Eto T. Adrenomedullin stimulates cyclic AMP formation in rat vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1994 ; 200 (1) : 642-6.
13. Kato J, Kitamura K, Kangawa K, Eto T. Receptor for adrenomedullin in human vascular endothelial cells. *Eur J Pharmacol* 1995 ; 289 (2) : 383-5.
14. Eguchi S, Hirata Y, Kano H, Sato K, Watanabe Y, Watanabe TX, Nakajima K, Sakakibara S, Marumo F. Specific receptor for adrenomedullin in cultured rat vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett* 1994 ; 340 (3) : 226-330.
15. Eguchi S, Hirata Y, Iwasaki H. Structure-activity relationship of adrenomedullin, a novel vasodilator peptide, in cultured rat vascular smooth muscle cells. *Endocrinology* (Baltimore) 1994 ; 135 : 2454-58.
16. Ishiyama Y, Kitamura K, Ichiki Y, Nakamura S, Kida O, Kangawa K, Eto T. Hemodynamic effects of a novel hypotensive peptide, human adrenomedullin in rats. *Eur J Pharmacol* 1993 ; 241(2-3) : 271-73.
17. Parkes DG. Cardiovascular actions of adrenomedullin in conscious sheep. *Am J physiol* 1995 ; 268 (6 pt 2) : H 2574-8.
18. Parret M, Broussard H, Legros T, Burns A, Chang JK, Summer W, Hyman A, Lipperton H. The effect of adrenomedullin on the isolated heart. *Life Sci* 1993 ; 53 (22) : 377-79.
19. Cheung B, Leung R. Elevated plasma levels of human adrenomedullin in cardiovascular, respiratory, hepatic and renal disorders. *Clin Sci* 1997 ; 92 (1) : 59-62.
20. Tian Q, Zhao D, Tan DY, Zhao YT, Li QH, Qiu JX, Song JX, Song LW, Gong CN, Yang J, Lipperton H. Vasodilator effect of human adrenomedullin (13-52) on hypertensive rats. *Can J Physiol Pharmacol* 1995 ; 73 (7) : 1065-69.
21. Shimekake Y, Nagata K, Ohta S, Kambayashi Y, Teraoka H, Kitamura K, Eto T, Kangawa K, Matsuo H. Adrenomedullin stimulates two signal transduction pathways, cAMP accumulation and Ca²⁺ mobilization, in bovine aortic endothelial cells. *J Biol Chem* 1995 ; 270 (9) : 4412-17.
22. Gardiner SM, Kemp PA, March JE, Bennett T. Regional hemodynamic effects of human and rat adrenomedullin in conscious rats. *Br J Pharmacol* 1995 ; 114 (3) : 584-91.
23. Kureishi Y, Kobayashi S, Nishimura J, Nakano T, Kanaide H. Adrenomedullin decreases both cytosolic Ca²⁺ concentration and Ca²⁺ - sensitivity in pig coronary arterial smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 1995 ; 212 (2) : 572-79.
24. Sabates BL, Pigott LD, Choe EU, Cruz MP, Lipperton KL, Hyman AL, Flint LM, Ferrare JJ. Adrenomedullin mediates coronary vasodilation through adenosine receptors and KATP channels. *J Sur Res* 1997 ; 67 (2) : 163-8.