

□ 원 저 □

Guinea Pig 기도상피세포가 기도 평활근 수축에 미치는 영향*

서울대학교 의과대학 내과학교실

권오정 · 조상현 · 박인원 · 김영환
한성구 · 심영수 · 김건열 · 한용철

생리학교실

서 석 호 · 김 기 환

= Abstract =

Influence of the Epithelium on the Contraction of Guinea Pig Isolated Tracheal Smooth Muscle

O.J. Kwon, M.D., S.H. Cho, M.D., I.W. Park, M.D., Y.W. Kim, M.D.
S.K. Han, M.D., Y.S. Shim, M.D., K.Y. Kim, M.D., and Y.C. Han, M.D.

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

S.H. Seoh, M.D. and K.W. Kim, M.D.

Department of Physiology

It has been well known that the integrity of airway epithelium is important in development of bronchial hyperreactivity and bronchial asthma. But the mechanisms involved are still unclear.

To evaluate that airway epithelium is able to modulate the contraction of guinea pig tracheal smooth muscle, we investigated the responsiveness of intact and epithelium-denuded tracheal strips to histamine and acetylcholine. And to evaluate whether cyclooxygenase products play a role in this modulatory mechanism, we also investigated the effect of indomethacin pretreatment on the tracheal responsiveness to histamine.

Results were as follows:

- 1) In guinea pig tracheal smooth muscle the presence of airway epithelium significantly reduced the response to histamine.
- 2) In the presence of indomethacin dose-response curves and EC₅₀ values were similar between intact and epithelium-denuded tracheal strips, that is, indomethacin abolished the influence of epithelium on the contraction of tracheal smooth muscle.
- 3) The response of tracheal smooth muscle to acetylcholine was similar both in the presence and absence of epithelium.

These results suggest that airway epithelium of guinea pig may generate an inhibitory signal to decrease the response of tracheal smooth muscle to histamine and cyclooxygenase products may contribute to the modulation of airway epithelium on the contraction of tracheal smooth muscle.

서 론

Furchgott와 Zawadzki가 acetylcholine에 의한 혈관이완에 혈관내피세포가 중요한 역할을 하며 내피세포가 존재하는 혈관에서만 acetylcholine에 의한 혈관이완이 이루어진다고 발표한 이래¹⁾, 혈관내피세포의 역할에 대한 많은 연구가 진행되어 혈관내피세포에서 확산이 가능한 수용성 물질을 분비하여 혈관을 이완시킨다는 것이 인정되었고 이 물질을 내피세포 의존성 이완 물질(Endothelium Derived Relaxing Factor, EDRF)이라 통칭하게 되었다^{2,3)}.

건강한 사람에서 이산화 질소나 오존을 흡입하여 기도상피세포의 손상을 초래하면 기관지 과민반응이 나타나고⁴⁾ 기관지 천식을 가진 환자의 기관지생검 조직소견상 상피세포층의 손상이 광범위하게 관찰되는 것으로 보아⁵⁾ 상피세포의 손상이나 탈락이 기관지 천식이나 기관지 과민반응의 병인에 중요한 역할을 하고, 혈관내피세포에서 분비되는 EDRF와 마찬가지로 기도상피 세포에서도 상피세포 의존성 이완물질(Epithelium Derived Relaxing Factor, EpDRF)이 분비되어 기도 평활근(airway smooth muscle)을 이완시킬 것이라는 의견이 제시되었다^{6,7)}.

실제로 개⁸⁾, 소⁹⁾, 토끼¹⁰⁾, guinea pig¹¹⁾ 여러 동물의 기도를 이용한 생체의 실험에서 기도상피세포가 존재하는 조직이 기도상피세포가 제거된 조직보다 acetylcholine이나 histamine 등의 기관지 수축제에 작은 정도로 수축반응을 보인다는 사실이 입증되고 사람의 기관지에서도 여러 동물실험과 마찬가지로 기도상피세포가 기도 수축제에 대한 평활근의 수축을 약화시킬 수 있다는 사실이 알려져¹²⁾ 기도상피세포가 기도 평활근의 긴장도에 관여할 수 있다는 것이 대체로 인정되고 있다. 그러나 기도상피세포가 기도 평활근의 수축을 완화시키는 기전에 대해서는 여러 가설이 있지만 아직 명확히 규명되지 않은 상태이다. 그리고 guinea pig 기도에서 상피세포 유무에 따른 acetylcholine에 대한 반응은 보고자에 따라 상반된 결과를 보이고 있다^{13,14)}.

본 연구는 guinea pig 기도를 이용하여 기도상피세포 유무에 따른 acetylcholine과 histamine에 대한 기도 평활근의 반응의 차이점을 관찰하고자 하였고, 기도상피세포가 기도 평활근의 수축을 완화시키는 기전의 하나

로 알려지고 있는 cyclooxygenase 대사산물의 영향을 평가하고자 indomethacin의 효과를 관찰하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

체중이 300 g에서 500 g이 되는 guinea pig을 암수 구별없이 서울대학교 의과대학 동물실에서 구입하여 실험 동물로 사용하였다. 후두부를 강타한 후 경동맥을 절단하여 실험시킨 후 기도에 손상이 가지 않도록 세심한 주의로 기도를 개흉하였다. 개흉 후 기도를 심장과 양폐와 함께 적출하였다.

실온에서 100%산소와 평형을 이루고 있는 phosphate-완충 Tyrode 용액(NaCl 147, KCl 4, MgCl₂ · 6H₂O 1.05, CaCl₂ · 2H₂O 2, NaH₂PO₄ · 2H₂O 0.42, Na₂HPO₄ · 12H₂O 1.81, glucose 5.5 mM, pH 7.35)으로 채워진 준비용기 내에서 현미경 시야 아래 심장과 양폐 그리고 주변조직을 박리하여 기도조직을 준비하였다.

인접한 기도에서 각각 두 개의 기도연골이 포함되는 두 개의 tracheal ring을 만든 후 연골 중앙을 잘라 기도 조직절편을 준비하였고 그 중 하나는 면봉으로 부드럽게 문질러 기도상피세포를 제거하였다. 실험이 끝난 후 광학 현미경으로 기도상피세포의 유무를 확인하였다(Fig. 1).

2. 방 법

준비된 기도 조직절편을 근육고정기에 이완된 상태로 고정된 뒤 36°C에서 95% O₂/5% CO₂로 포화된 modified Krebs-Ringer 용액(NaCl 118.3, KCl 4.7, CaCl₂ · 2H₂O 2.5, MgSO₄ · 6H₂O 1.2, NaHCO₃ 25.0, calcium disodium ethylenediaminetetraacetic acid 0.026, glucose 11.1 mM)으로 채워져 있는 수직형 실험용기(용량 100 cc)로 옮겨 근육고정기를 장력변환기(tension trasducer, Gould J 968)와 기록기(physiography, Gould RS 3200)에 연결하여 등장성 수축(isometric contraction)을 기록할 수 있도록 장치하였다. 기도상피세포의 유무의에는 다른 조건을 동일하게 유지하기 위하여 두개의 조직을 한 실험용기 안에서 실험하였다(Fig. 2).

조직절편을 실험용기내에서 90분이상 회복시킨 후 실

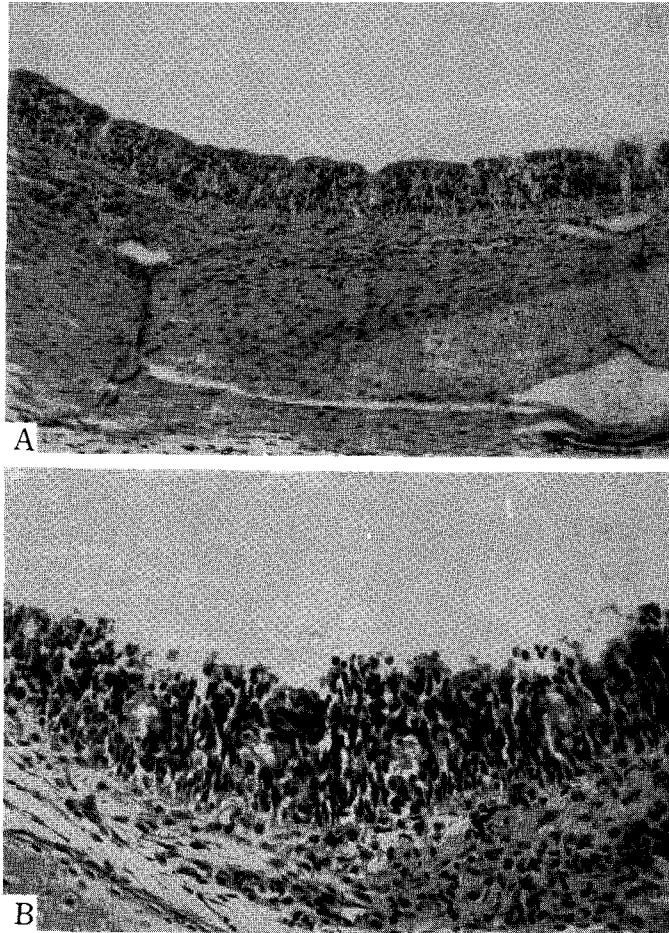


Fig. 1. Histologic section (Hematoxylin and Eosin staining) of guinea pig tracheal strips which were prepared after completion of experiment. An intact tracheal strip is shown in A. Epithelial cell layer is removed effectively by rubbing the luminal surface with a cotton-tipped applicator (B).

험을 시작하였으며 이 동안에는 매 20분 마다 새로운 용액으로 갈아주어 회복을 촉진시켰다. 피동장력(initial tension)이 500 mg이 되게 절편의 길이를 늘려 주었으며 다시 30분 정도 회복시킨 후 실험을 시작하였다.

Acetylcholine과 histamine에 대한 용량-반응곡선(dose response curve)을 각각 6개의 조직절편에서 구하였고 이 곡선에서 EC_{50} (-log of molar concentration causing 50% of maximum contraction)를 구하여 기도상피세포가 있는 조직과 제거된 조직과의 차이를 비교하였다. 또 indomethacin의 영향을 평가하고자 10^{-5} M의 indomethacin으로 30분 이상 전처치한 후

histamine에 대한 용량-반응곡선을 구하였다.

결 과

Histamine에 대한 반응은 기도상피세포를 제거한 조직이 기도상피세포를 가지고 있는 조직보다 대부분의 농도에서 크게 나타났다(Fig. 3). 용량-반응곡선에서 구한 EC_{50} 의 값도 기도상피세포를 제거한 조직에서 4.83으로 기도상피세포를 가지고 있는 조직의 5.19보다 유의하게 작아(Table 1) guinea pig 기도상피세포가 histamine에 대한 반응을 약화시킬 수 있음을 알 수 있었

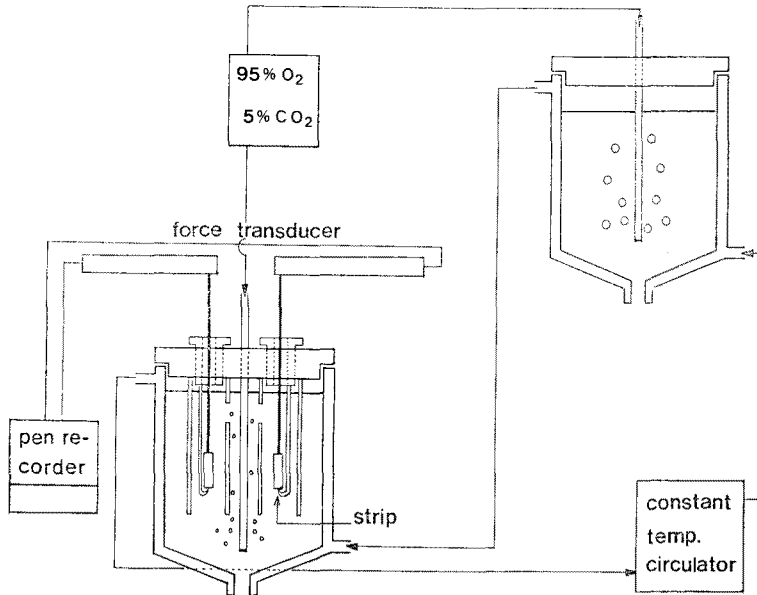


Fig. 2. A schematic representation of 100 cc vertical chamber and isometric recording system. The chamber could be maintained at constant temperature and aerated with 95% O₂/5% CO₂.

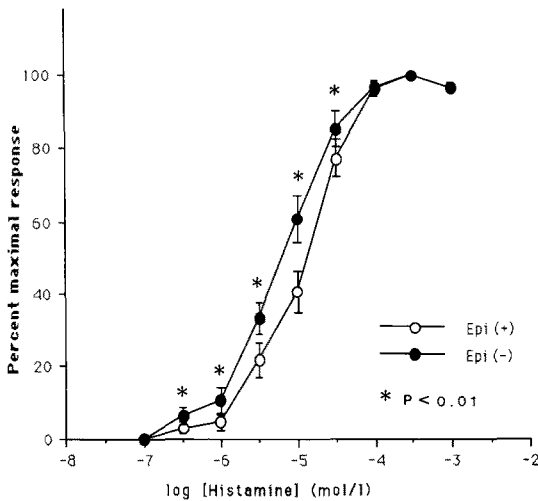


Fig. 3. Effect of epithelium removal on responsiveness of guinea pig tracheal smooth muscle to histamine. Dose-response curve was moved to left by removal of epithelium. Results were expressed as % of the maximal response. Points represent the mean and vertical lines show SD (n=6).

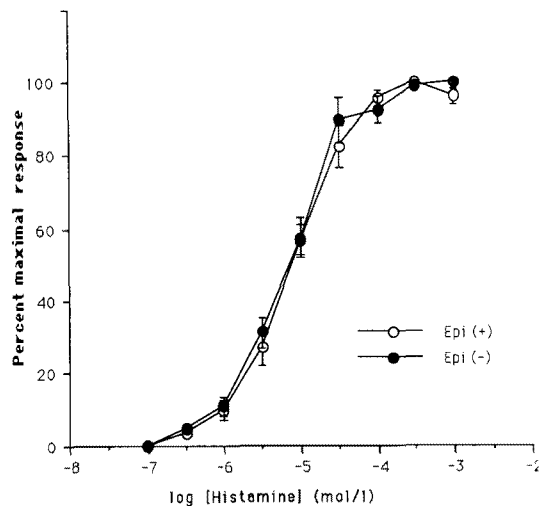


Fig. 4. Dose-response curves for histamine in the presence of indomethacin (10⁻⁵M). Indomethacin abolished the relaxing effect of epithelium on the maximal response. Points represent the mean and vertical lines show SD (n=6).

다. 그러나 cyclooxygenase 차단제인 indomethacin으로 30분 이상 전처리한 후 시행한 실험에서는 기도상피세포 유무에 따른 histamine에 대한 반응의 차이가 없

어져 (Fig. 4, Table 1) guinea pig 기도상피세포가 histamine에 대한 수축에 영향을 미치는 것에는 cyclooxygenase 대사산물이 관여함을 알 수 있었다.

Acetylcholine에 대한 반응은 기도상피세포를 제거한

고찰

Table 1. EC₅₀ Values for Histamine and Acetylcholine in Intact and Epithelium-Denuded Guinea Pig Tracheal Strips. Data are Shown as Mean ± SD (n=6, respectively)

Stimulus	EC ₅₀	
	With Epithelium	Without Epithelium
Histamine only*	4.83 ± 0.12	5.19 ± 0.15
indomethacin**	5.25 ± 0.13	5.34 ± 0.16
Acetylcholine**	4.71 ± 0.14	4.85 ± 0.12

* p < 0.001, ** not significant

EC₅₀ is - log of molar concentration causing 50% of maximal contraction.

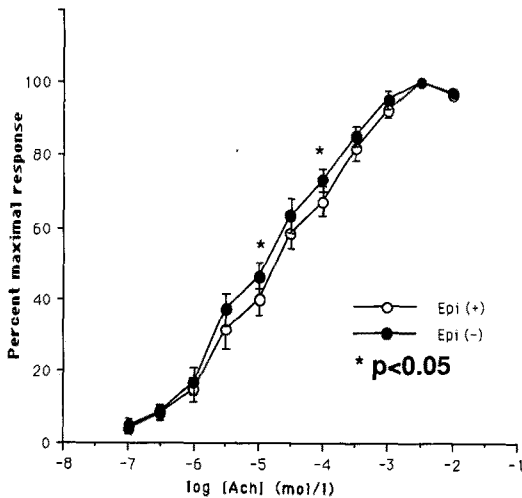


Fig. 5. Effect of epithelium removal on responsiveness of guinea pig tracheal smooth muscle to acetylcholine. Note that dose-response curves of intact and epithelium-denuded tracheal strips are similar. Results are expressed as % of the maximal response. Points represent the mean and vertical line show SD (n=6).

조직에서 기도상피세포를 가지고 있는 조직보다 10^{-5} 과 10^{-4} M의 농도에서 크게 나타났으나 이들 이외의 농도에서는 차이가 없었다(Fig. 5). EC₅₀의 값도 기도상피세포를 제거한 조직에서 4.85로 기도상피세포를 가지고 있는 조직의 4.71보다 크게 나타났으나 통계적인 의미는 없었다(Table 1). 이로써 guinea pig 기도상피세포는 acetylcholine에 의한 수축에는 영향을 미치지 못한다는 사실을 알 수 있었다.

본 연구에서 기도상피세포를 제거하면 histamine에 대한 평활근의 수축이 커진다는 결과를 얻었는데 그 가능한 기전으로는 첫째 기도상피세포 제거에 따라 기도에 물리적인 성상이 변화한다는 가정, 둘째 기도상피세포가 여러 기도수축제에 대하여 물리적인 장애물(mechanical barrier)로 작용한다는 가정, 셋째 기도상피세포가 기도수축제를 불활성화시키는 대사기능을 가지고 있다는 가정, 마지막으로 기도상피세포가 기도의 평활근을 이완시킬 수 있는 물질을 생성 분비한다는 가정을 생각할 수 있다¹²⁾.

첫번째 가능성에 대해서는 histamine과 acetylcholine에 대한 최대 수축이 기도상피세포 유무에 따라 차이가 없고⁸⁾ K⁺이나 전기자극(electrical field stimulation)에 대한 수축은 기도상피세포 유무에 관계없이 동일하다는⁹⁾ 사실에 미루어 볼 때 그 가능성이 희박하다고 보겠다. 본 연구에서도 기도 평활근의 무게를 측정하지 않아 결과를 보이지는 못했지만 histamine과 acetylcholine에 대한 최대 수축은 기도상피세포가 존재하는 조직과 제거한 조직이 비슷하였다.

두번째 가능성에 대해서 일부에서는 기도상피세포 제거의 효과는 물리적인 장애물이 없어졌기 때문이라고 주장하기도 하나¹⁵⁾ 첫번째에서 열거한 사실과 함께 기도상피세포를 제거한 조직이 isoprenaline에 대해서는 수축제와는 달리 이완이 덜 된다는 사실로 보아^{8,9)} 기도상피세포가 물리적인 장애물로 작용했을 가능성은 적다고 하겠다. 그러나 교감신경의 β_2 수용체가 기도상피세포에 높은 농도로 존재하므로¹⁶⁾ 기도상피세포를 제거하면 β_2 수용체가 감소해 isoprenaline에 대해 이완이 덜 된다는 의견도 있다.

최근 nonadrenergic noncholinergic 신경(NANC nerve)의 신경전달물질로 알려진 substance P 같은 신경펩타이드는 기도상피세포에 많이 존재하는 neutral endopeptidase에 의해 분해가 되어 불활성화된다. 그러므로 기도상피세포 제거에 따른 substance P에 대한 수축의 증가는 기도상피세포의 neutral endopeptidase의 감소에 기인한다고 볼 수 있다^{17,18)}. 그러나 acetylcholinesterase의 억제제가 기도상피세포 제거에 따른 acetylcholine에 대한 반응에 영향을 미치지 않는 것으

로 보아 acetylcholine이나 histamine에 대한 반응에는 이 가능성도 적은 것으로 보인다⁸⁾. 그러므로 본 연구에서 기도상피세포의 제거가 histamine에 대한 반응을 크게 한 것은 세번째 가능성에 의한 것이라고 생각하기는 어렵다.

혈관에서 분비되는 EDRF처럼 기도상피세포에도 평활근을 이완시킬 수 있는 물질을 생성 분비한다는 가정이 가장 가능성이 높아 보이고 많은 학자들에 의해 인정되고 있다. 본 연구에서 기도 조직에서 기도상피세포를 제거하면 histamine에 대한 용량-반응 곡선이 왼쪽으로 이동하며 EC₅₀도 기도상피세포가 있는 조직보다 의미있게 증가한 것은 기도상피세포가 histamine에 반응하여 평활근을 이완시킬 수 있는 물질을 분비하여 histamine에 대한 반응을 약화시켰기 때문이라고 생각된다.

혈관에서 분비되는 EDRF는 L-arginine 으로 부터 생성되는 nitric oxide라고 알려지고 있는 반면에¹⁹⁾ 기도상피세포가 평활근을 이완시키는 기전은 확실하게 밝혀지지 않은 상태이고 한가지 기전이라기 보다는 여러 기전이 복합적으로 작용하는 것으로 알려져 있다⁶⁾. 본 연구에서 나타난 기도상피세포 유무에 따른 histamine에 대한 반응의 차이는 10⁻⁵ M의 indomethacin 전처치로 소실되었는데, 기도상피세포에서는 prostaglandin E₂ (PGE₂)를 포함한 cyclooxygenase 대사산물을 생성 분비하므로²⁰⁾ cyclooxygenase 대사산물의 분비가 indomethacin 전처치로 소실되어 이와같은 결과를 나타냈을 가능성이 있다. 기도상피세포를 배양하여 여기에 bradykinin을 첨가해서 그 배양액을 기도상피세포를 제거한 개의 기도조직에 관류하면 전기자극에 의한 수축을 의미있게 감소시키고, 이 감소 효과는 indomethacin 으로 기도상피세포를 전처치하면 소실된다는 보고가 있는데²⁰⁾ 이는 cyclooxygenase 대사산물 특히 PGE₂가 기도상피세포의 평활근 이완에 관계될 것이라는 가정을 뒷받침한다.

PGE₂는 부교감신경 시냅스에서 신경전달을 억제하여 기도 평활근을 이완시키는 것으로 알려져 있다²¹⁾. Histamine은 기도 평활근의 histamine 수용체와 결합하여 평활근을 수축시키는 이외에 비특이적인 자극 수용체를 통하여 부교감신경의 시냅스에서의 신경전달을 촉진시켜 평활근을 수축시키므로²²⁾ 기도상피세포에서 분비된 PGE₂가 histamine에 의해 촉진된 시냅스에서의 acetylcholine 분비를 감소시켜 기도 평활근의 수축을 억제

할 수 있다. 그러므로 기도조직에서 상피세포를 제거하면 PGE₂의 분비가 감소돼 본 연구에서처럼 histamine에 대한 반응이 커지고 이 효과는 indomethacin 전처치로 소실되는 것으로 설명할 수 있다¹¹⁾. 그러나 소의 기도에서는 indomethacin에 의해 기도상피세포의 평활근 이완효과가 소실되지 않았다는 보고도 있고⁹⁾, 기도상피세포에서 분비되어 혈관 평활근을 이완시키는 물질도 indomethacin의 영향을 받지 않는 것으로 보아^{7,23)} 모든 기전을 PGE₂로 설명할 수는 없고 기도상피세포가 평활근을 이완시키는 기전의 일부분으로 여겨진다.

기도상피세포에서는 PGE₂외에도 PGF₂α도 분비되는데 두가지 모두 기도 평활근의 수축에 관계하는 것으로 생각된다. 기도 평활근의 장력이 낮을 때는 PGF₂α가 작용하여 평활근의 장력을 높이고, 기도 평활근이 수축을 하여 평활근의 장력이 올라갈 때는 PGE₂가 작용을 하여 평활근의 수축을 약화시키는 상호보완적인 작용을 하는 것으로 알려져 있다^{24,25)}. 본 연구에서도 실험시작 전 기도 조직을 회복시키는 동안 자연적으로 장력이 증가하는 것을 관찰할 수 있었고 indomethacin 으로 전처치 하였을 경우에는 기초장력이 도리어 감소하여 장력이 낮은 경우에는 PGF₂α가 주로 작용한다는 이전의 보고와 일치하였다. 그러나 사람의 기도에서는 동물들과는 달리 prostaglandin 들이 기도 평활근의 장력 조절에 영향을 미치지 못하는 것으로 알려져 있어²⁶⁾ 본 연구의 결과를 사람에게 까지 적용하는 데에는 무리가 따를 것으로 생각된다.

Guinea pig 기도에서 acetylcholine에 대한 반응은 보고자에 따라 결과가 상이하^{13,14)} 이번 연구에서는 기도상피세포 유무에 따른 acetylcholine에 대한 반응은 차이가 없는 것으로 나타났다. PGE₂가 부교감신경의 시냅스에서 신경전달을 억제하여 평활근의 수축을 약화시키고 신경 말단에는 영향을 미치지 못하므로²¹⁾ 밖에서 투여한 acetylcholine에 대해서는 차이가 없을 수 있다는 설명이 가능하다. 그러나 대부분의 다른 동물에서 기도상피세포 유무에 따라 aetylcholine, carbachol, methacholine등에 대한 반응이 차이를 보이는 것으로 보아⁸⁻¹¹⁾ 이렇게 해석하는 데는 무리가 있을 것으로 판단된다. Guinea pig 기도에서 상반된 결과를 보이는 것은 아마도 guinea pig의 종류에 따른 차이일 것으로 생각된다¹⁴⁾.

이번 연구에서 guinea pig의 기도상피세포 유무에 따

라 histamine에 대한 기도 평활근의 반응이 차이가 나고 이 차이는 indomethacin 전처치로 소실되었는데, 이 결과로 guinea pig 기도상피세포는 기도 평활근을 이완시킬 수 있는 물질(EpDRF)을 생성 분비할 수 있음을 알 수 있었고 가능한 기전으로 기도상피세포에서 분비되는 cyclooxygenase 대사산물, 그 중에서도 이전의 연구들을 참조할 때^{11,20,21)} PGE₂가 관계할 가능성이 있을 것으로 추측할 수 있었다. 향후 기도상피세포를 배양하거나 prostaglandin을 직접 측정하여 좀 더 명확한 규명이 필요할 것으로 생각된다.

결 론

기도상피세포가 기도 평활근의 수축에 미치는 영향과 그 가능한 기전을 알아 보고자 guinea pig의 기도를 이용하여 기도상피세포 유무에 따른 기도 평활근의 histamine과 acetylcholine에 대한 반응의 차이와 indomethacin의 효과를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 기도상피세포를 제거하면 histamine에 대한 용량-반응곡선이 기도상피세포가 존재하는 조직보다 왼쪽으로 이동하였으며 EC₅₀도 유의하게 증가하였다.

2) 기도상피세포 유무에 따른 histamine에 대한 기도 평활근 반응의 차이는 indomethacin 전처치로 소실되었다.

3) 기도상피세포 유무에 따른 acetylcholine에 대한 반응의 차이는 기도상피세포를 제거한 조직에서 용량-반응곡선도 약간 왼쪽으로 이동하고 EC₅₀도 증가하였으나 통계적인 유의성은 없었다.

이상의 결과로 guinea pig 기도상피세포는 기도 평활근을 이완시킬 수 있는 물질(EpDRF)을 분비할 수 있음을 알 수 있었고 가능한 기전으로 기도상피세포에서 분비되는 cyclooxygenase 대사산물이 관계할 것이라고 추측할 수 있었다. 향후 기도상피세포를 배양하거나 prostaglandin을 직접 측정하여 좀 더 명확한 규명이 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1) Furchgott RF, Zawadzki JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth

muscle by acetylcholine. *Nature* 288:373-376, 1980

2) Cherry PD, Furchgott RF, Zawadzki JV: Role of endothelial cells in relaxation of isolated arteries by bradykinin. *Proc Natl Acad Sci USA* 72:2106-2110, 1982

3) 송재관, 고문수, 염광섭, 이진오, 강태웅, 서정돈, 이영우, 서석효, 김기환: 관동맥의 내피세포의존성 혈관이완에 대한 마그네슘의 영향. *대한내과학회잡지* 39:441-455, 1990

4) Golden JA, Nadel JA, Boushey HA: Bronchial hyperirritability in healthy subjects after exposure to ozone. *Am Rev Respir Dis* 118:287-294, 1978

5) Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, Kava T, Haahela T: Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 131:599-606, 1985

6) Vanhoutte PM: Epithelium-derived relaxing factor (s) and bronchial reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 83:855-861, 1989

7) Goldie RG, Fernandes LB, Farmer SG, Hay DWP: Airway epithelium derived inhibitory factor. *Trends Pharmacol Sci* 11:67-70, 1990

8) Flavahan NA, Aarhus LL, Riemele TJ, Vanhoutte PM: Respiratory epithelium inhibits bronchial smooth muscle tone. *J Appl Physiol* 58:834-838, 1985

9) Barnes PJ, Cuss FM, Palmer JB: The effect of airway epithelium on smooth muscle contractility in bovine trachea. *Br J Pharmacol* 86:685-691, 1985

10) Raeburn D, Hay DWP, Robinson VA, Farmer SG, Fleming WW, Fedan JS: The effect of verapamil is reduced in isolated airway smooth muscle preparation lacking the epithelium. *Life Sci* 38:809-816, 1986

11) Muralis C: Effect of mucosal removal on guinea-pig airway smooth muscle responsiveness. *Clin Sci* 70:571-575, 1986

12) Aizawa H, Miyazaki N, Shigematsu N, Tomooka M: A possible role of airway epithelium in modulation of hyperresponsiveness. *Br J Pharmacol* 93:139-145, 1988

13) Hay DWP, Farmer SG, Raeburn D, Robinson VA, Fleming WW, Fedan JS: Airway epithelium modulates the reactivity of guinea-pig respiratory smooth muscle. *European J Pharmacol* 129:11-18, 1986

14) Goldie RG, Ppamiditriou JM, Paterson JW, Rigby PJ, Self HM, Spina D: Influence of the epithelium on responsiveness of guinea pig isolated trachea to contractile and relaxant agonists. *Br J Pharmacol* 87:

- 5-14, 1986
- 15) Holroyde MC: The influence of epithelium on the responsiveness of guinea-pig isolated trachea. *Br J Pharmac* **87**:501-507, 1986
 - 16) Carstairs JR, Nimmo AJ, Barnes PJ: Autoradiographic visualization of beta-adrenoceptor subtypes in human lung. *Am Rev Respir Dis* **132**:541-547, 1985
 - 17) Barnes PJ: Neuropeptide in human airway: Function and clinical implications. *Am Rev Respir Dis* **136**:S77-S83, 1987
 - 18) 남송현 : 오존에 노출된 죽제비 기도의 물질 P에 대한 반응성에 관한 연구. 1991년도 서울대학교 의과대학 박사학위 논문
 - 19) Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S: Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* **138**:780-783, 1988
 - 20) Barnett K, Jacoby DB, Nadel JA, Lazarus SC: The effect of epithelial cell supernatant on contractions of isolated canine tracheal smooth muscle. *J Appl Physiol* **57**:129-134, 1984
 - 21) Walters EH, O'Byrne PM, Fabri LM, Graf PD, Holtzman MJ, Nadel JA: Control of neurotransmission by prostaglandins in canine trachealis smooth muscle. *J Appl Physiol* **57**:129-134, 1984
 - 22) Shore S, Irrvin CG, Shenkier T, Martin JG: Mechanism of histamine-induced contraction of canine airway smooth muscle. *J Appl Physiol* **55**:22-26, 1983
 - 23) Fernandes LB, Paterson JW, Goldie RG: Co-axial bioassay of a smooth muscle relaxant factor released from guinea-pig tracheal epithelium. *Br J Pharmac* **96**:117-124, 1989
 - 24) Orehek J, Douglas JS, Bouhuys A: Contractile responses of the guinea-pig trachea in vitro; Modification by prostaglandin synthesis-inhibiting drugs. *J Pharmac Exp ther* **194**:554-564, 1975
 - 25) Coleman RA, Kennedy I: Contractile and relaxant actions of prostaglandins on guinea-pig isolated trachea. *Br J Pharmac* **68**:533-539, 1980
 - 26) Brink C, Grimaud C, Guillot C, Orehek J: The interaction between indomethacin and contractile agent on human isolated airway muscle. *Br J Pharmac* **69**:383-388, 1980