

토끼 적출 신동맥에 있어서 P₂-purinoceptor의 이완작용

김 주 현·김 용 근*

경상대학교 수의과대학

부산대학교 의과대학*

(1991. 9. 11 접수)

Relaxation of P₂-purinoceptor on isolated renal artery of rabbit

Joo-heon Kim, Yong-keun Kim*

College of Veterinary Medicine, Gyeongsang National University

College of Medicine, Busan National University*

(Received Sep 11, 1991)

Abstract : To elucidate the action of P₂-purinoceptor, effects of adenosine triphosphate(ATP) and perivascular nerve stimulation were investigated from polygraph in the isolated renal artery of rabbit

1. ATP caused the relaxation on the precontraction with noradrenaline(10 μM) on the presence and absence of endothelium in the isolated renal artery of rabbit, the relaxative response was increased between 0.1 and 30 μM on dose-dependent manner.

2. The relaxative response induced by ATP(10 μM) on precontraction with noradrenaline(10 μM) was blocked by the pretreatment with reactive blue 2(10 μM).

3. ATP inhibited the contractile response by perivascular nerve stimulation(0.3ms, 80V, 50Hz, 1 sec), the inhibitory action was blocked by the pretreatment with 8-phenyltheophylline(10 μM).

서 론

Burnstock 등^{1,2}은 기니픽 결장뉴에서 자율신경계의 전형적인 adrenergic, cholinergic-신경섬유가 아닌 제3의 신경섬유가 존재하고 있음을 관찰하고 이 신경섬유를 nonadrenergic, noncholinergic-신경섬유라고 하였다. 이러한 신경섬유는 기니픽 결장에서 뿐만 아니라 포유류^{3~5}와 조류^{6~8}의 위 그리고 토끼^{9,10}, 기니픽^{11,12}, 고양이^{13,14}와 랫드^{15,16}의 소장에서도 그 존재가 인정되었다.

Nonadrenergic, noncholinergic-신경섬유의 신경전달물질로는 serotonin^{12,17,18}, histamine^{19,20}, prostaglandin^{8,19,20}과 adenosine triphosphate 등^{21,22}으로 추정되고 있으나 이들중 purine nucleotide계 물질이 가장 유력한 제3의 신경인 nonadrenergic, noncholinergic-신경의 신경전달물질로 인정되고있다. 그래서 Burnstock²¹은 nonadren-

ergic, noncholinergic-신경섬유를 purinergic-신경섬유라고 명명하였다.

Purinergic-신경섬유에는 2종류의 receptor(P₁, P₂-purinoceptor)가 존재하는 것으로 알려져 있으며 이중 P₁-purinoceptor는 adenosine에 민감한 반응을 보이며, P₂-purinoceptor는 ATP에 민감한 반응을 보이는 것으로 알려져 있다.²⁴

Burnstock과 Kennedy²⁵가 P₂-purinoceptor를 P_{2x}, P_{2y}-purinoceptor로 분류한 이래 랫드의 혈관^{26,27}, 기니픽의 기관²⁸, 기니픽의 방광²⁹ 그리고 토끼^{30~32}, 개³³와 사람³⁴의 혈관에서 이들 receptor에 대한 작용을 비교 보고한 바 있다. P_{2x}-purinoceptor는 αβ-methylene ATP에, P_{2y}-purinoceptor는 2-methylthio ATP에 가장 potency한 효과를 보인다고 알려져 있다.²⁵ 그래서 본 저자들은 purinergic-신경섬유에 대한 연구의 일환으로 토끼 적출 신

* 이 논문은 1990년도 교육부 학술연구조성비(자유공모과제)에 의하여 연구되었음.

동맥에 있어서 purinoceptor를 통한 이완작용을 밝히고저 실험을 실시하였다.

재료 및 방법

실험동물: 체중 2~3kg의 임상적으로 건강하다고 인정되는 성숙한 토끼를 암·수 구별없이 40두 사용하였다.

혈관 평활근 ring의 제작: 실험동물을 pentobarbital sodium(100mg/kg of body weight)을 이정맥(auricular vein)을 통하여 주사하여 마취시킨 후 신동맥(renal artery)을 적출한 다음, 입체현미경하에서 95% O₂와 5% CO₂의 혼합가스가 공급되고 있는 정상 생리적 영양액속에서 혈관 내피세포가 보존되도록 조심해서 혈관주위 지방조직을 제거하여 길이 약 5mm의 혈관평활근 ring을 제작하였다. 혈관 내피세포의 제거는 혈관 ring속으로 silk를 2~3회 통과시킴으로써 혈관 내피세포를 제거하였으며, 혈관 내피세포의 제거상태는 acetylcholine에 대한 이완작용이 생기지 않음으로써 확인하였다.

영양액의 조성: 본 실험에 사용한 정상 생리적 영양액으로는 NaCl, 133; KCl, 4.9; NaH₂PO₄, 1.34; NaHCO₃, 16.3; MgSO₄, 0.61; Glucose, 7.8; CaCl₂ 2.52mM로 조성된 Krebs-Ringer용액을 사용하였다.

운동성의 기록: 제작한 혈관 ring을 Beven과 Osher의 방법³⁵⁾에 따라 혈관 ring속으로 2개의 tungsten wire를 이용하여 한쪽은 10ml organ bath저부에 고정시키고 다른 쪽 끝은 근수축변환기(isometric force transducer, FT03, Grass)에 연결하여 polygraph(79D, Grass)에 혈관 평활근의 등척성수축(isometric contraction)을 기록하였다. 10ml organ bath내 영양액은 37±1°C로 유지하고 95% O₂와 5% CO₂의 혼합가스를 계속 공급하면서 혈관 평활근 ring에 1.0g의 기초장력을 부여하여 60분간 평형시킨 후 실험을 실시하였으며 각 실험사이의 평형시간도 60분으로 하였다.

약물 처리방법과 사용된 약물: 약물 처리는 10ml organ bath에 약물을 첨가 처리하여 정상 생리적 영양액에 희석되게 하였으며 약물에 대한 반응을 관찰한 후 정상 생리적 영양액으로 3번이상 세척하여 60분간 평형시킨 후 다음 실험을 실시하였다.

본 실험에 사용된 약물은 adenosine triphosphate(Sigma), adenosine(Sigma), 2-methylthio ATP(Ciba-Geigy Corp., Basal, Switerland), acetylcholine chloride(Sigma), noradrenaline bitartrate(Sigma), 8-phenyltheophylline(Sigma), tetrodotoxin(Sigma), prazosin HCl(Pfizer Inc., New York, NY), reactive blue 2(Sigma), α β -methylene ATP(Sigma)를 사용하였다.

Perivascular nerve에 대한 전기자극: 제작된 혈관 평활근 ring주위 양쪽 5mm지점에 백금전극을 설치하여 s-

timulator(SD9BCD, Grass)를 이용하여 perivascular nerve를 0.3ms(duration)에 고정시키고 30~100voltage, 8~64Hz에서 1초동안 전기자극하여 최적자극치(80V, 50Hz, 0.3ms, 1sec)를 찾았으며 이와같은 자극은 1 μ M tetrodotoxin처리에 의해 완전히 차단되는 것을 확인하였다. 각 전기자극 사이는 5분간의 간격으로 실시하였다.

결과

Acetylcholine에 대한 영향: 토끼 적출 신동맥에 있어서 acetylcholine(Ach)에 대한 이완작용을 관찰하기 위하여 noradrenaline(NA) 10 μ M로 적출 신동맥을 전수축시킨 후 Ach의 농도를 누적증가로 처리한 결과 혈관 내피세포가 존재하는 경우는 0.1에서 30 μ M까지 농도증가에 비례하여 이완효과가 나타났으나 혈관 내피세포가 제거된 경우에는 전혀 이완효과가 없었다(Fig 1).

Perivascular nerve의 전기자극에 대한 효과: Perivascular nerve를 0.3ms에서 10~100voltage와 2~64Hz사이에서 1초동안 전기자극을 실시하여 voltage와 frequency에 대한 반응을 관찰하였다. 전기자극에 대한 반응은 급속한 단일수축으로 나타났으며 voltage와 frequency의 증가에 따라 수축정도가 증가되어지는 경향을 보였고, 90voltage와 64Hz에서 최대의 수축상태를 보였다. 그리고 최적 전기자극치는 80V, 50Hz, 0.3ms, 1초동안으

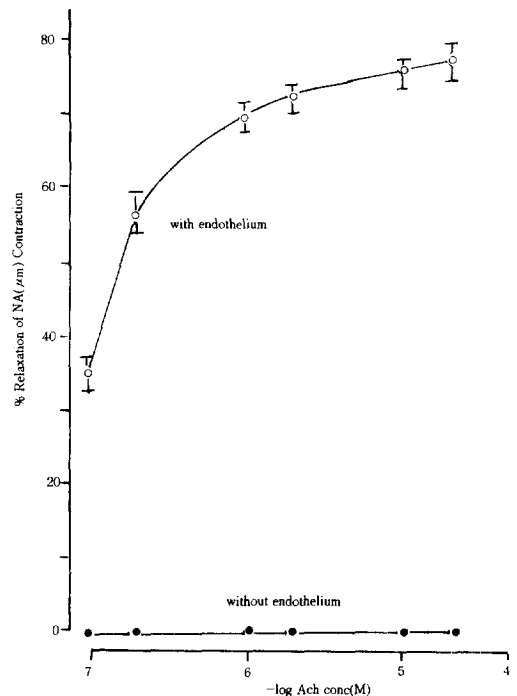


Fig 1. Concentrations-responses of acetylcholine on isolated rabbit renal artery with and without endothelium.

로 이후의 전기자극 실험에 사용하였다. perivascular nerve의 전기자극에 따른 수축현상은 혈관 내피세포의 존재 유무에 관계없이 거의 같은 반응 크기를 보였다. 이와같은 perivascular nerve의 전기자극에 대한 수축현상이 α_1 -adrenergic receptor blocker인 prazosin($1 \mu\text{M}$)에 의해 수축현상이 심하게 억제되었다(Fig 2).

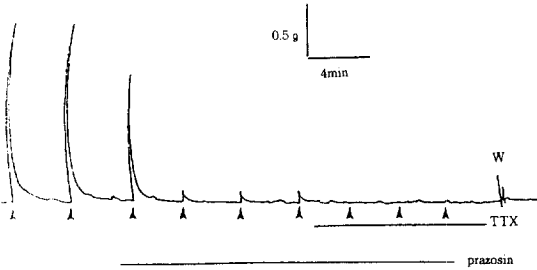


Fig 2 Effect of tetrodotoxin($1 \mu\text{M}$) and prazosin($1 \mu\text{M}$) to perivascular nerve stimulation(80V , 50Hz , 0.3ms , 1sec) on isolated rabbit renal artery.

ATP농도에 따른 영향 : 토끼 적출 신동맥에 있어서 ATP의 영향을 혈관 내피세포의 유무에 따라 각각 $10^{-5} \mu\text{M}$ 로 전수축시킨 후 ATP농도 0.1에서 $300 \mu\text{M}$ 까지 누적처리에 의해 관찰한 결과 ATP농도 증가에 따라서 혈관 내피세포의 유무에 관계없이 이완반응이 증가되어지는 경향을 보였으며 $30 \mu\text{M}$ 에서 최대의 이완반응을 나타내었고, ATP 10과 $300 \mu\text{M}$ 의 경우에서는 오히려 반전된 수축현상을 나타내었다. 이와같은 이완반응은 혈관 내피세포가 존재하는 경우가 혈관 내피세포가 존재하지 않는 경우보다 약간 증가된 경향을 보였다(Fig 3).

ATP의 P_2 -purinoceptor에 대한 영향 : ATP에 의한 이완반응의 P_2 -purinoceptor에 대한 영향을 관찰하기 위하여 p_{2y} -purinoceptor에 potency한 agonist로 알려진 2-methylthio ATP의 효과와 ATP의 효과를 비교한 결과 NA $10 \mu\text{M}$ 에 의한 적출 신동맥의 전수축상태에서 2-methylthio ATP와 ATP가 비슷한 양상으로 이완효과를 나타내었다. 그리고 P_{2y} -purinoceptor antagonist로 알려진 reactive blue 2의 전처리에 의해 2-methylthio ATP의 이완효과가 차단되는 것과 같이 ATP에 의한 이완효과도 차단되었다(Fig 4). 또한 perivascular nerve의 전기자극에 대한 ATP의 영향을 관찰한 결과 perivascular nerve의 전기자극에 의한 수축현상이 ATP의 처리에 의해 억제되어지는 경향을 보였으며 이와같은 억제효과는 adenosine에 의한 억제효과와 매우 비슷하였으며 P_1 -purinoceptor antagonist로 알려진 8-phenyltheophylline에 의해 adenosine에 의한 억제효과가 차단되는 것과 같이 ATP의 억제효과도 차단되었다(Fig 5).

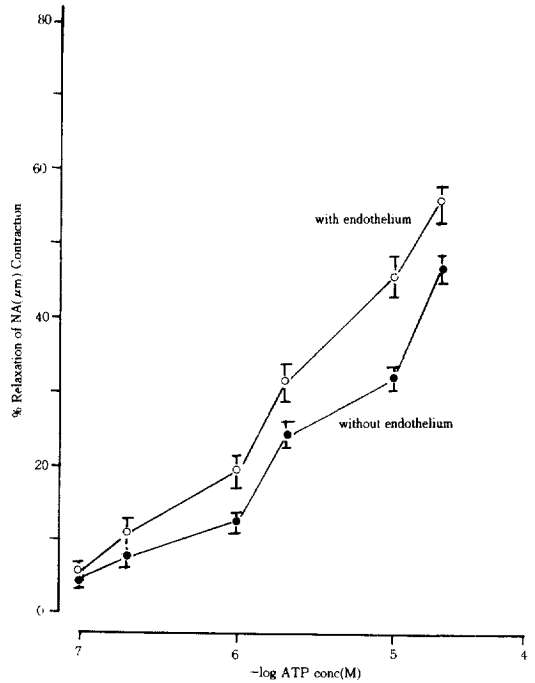


Fig 3 Effect of ATP on the precontraction induced by noradrenaline($10 \mu\text{M}$) on isolated rabbit renal artery.

고 찰

자율신경계의 전형적인 adrenergic, cholinergic-신경섬유가 아닌 제3의 nonadrenergic, noncholinergic-신경섬유의 신경전달물질이 purine nucleotide일 것으로 강력히 주장됨으로써 이런 신경섬유를 purinergic-신경섬유라고 명명하게 되었다.²¹

여러 동물체의 내장기관과 혈관계에 purinergic-신경섬유의 존재가 보고되고 있다.^{3, 9, 12, 18, 25, 26, 29, 30, 32-34}

이와같은 purinergic-신경섬유는 2종류의 receptor(P_1 , P_2 -purinoceptor)를 통해 작용을 나타내는 것으로 알려져 있다.²⁴ 혈관 평활근에 위치하고 있는 P_1 -purinoceptor는 직접 혈관의 이완작용을 야기하는 것으로 알려져 있으며²⁴, 혈관 내피세포에 존재하는 P_2 -purinoceptor는 혈관의 이완작용을 유도하지만^{25, 34, 36, 37}, 혈관 평활근에 존재하는 P_2 -purinoceptor는 직접 혈관을 수축시키는 것으로 보고되어 있다.^{30, 32, 33, 38}

혈관 평활근에 존재하며 혈관의 수축작용을 유도하는 P_2 -purinoceptor는 $\alpha\beta$ -methylene ATP에 potency한 P_{2x} -purinoceptor이며, $\alpha\beta$ -methylene ATP의 desensitization에 의해 receptor의 작용이 차단되어지고, 혈관 내피세포에 존재하며 혈관의 이완작용을 유도하는 P_2 -purinoceptor는 2-methylthio ATP에 potency하며 reactive

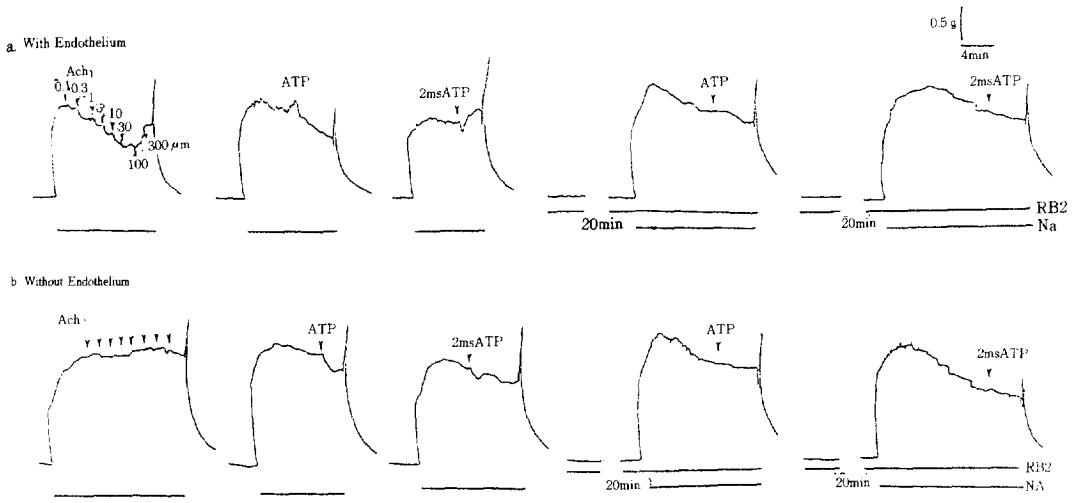


Fig 4. Effect of Reactive blue 2(RB2, 50 μM) on the relaxation induced by ATP(10 μM) and 2-methylthio ATP(1 μM) on isolated rabbit renal artery.

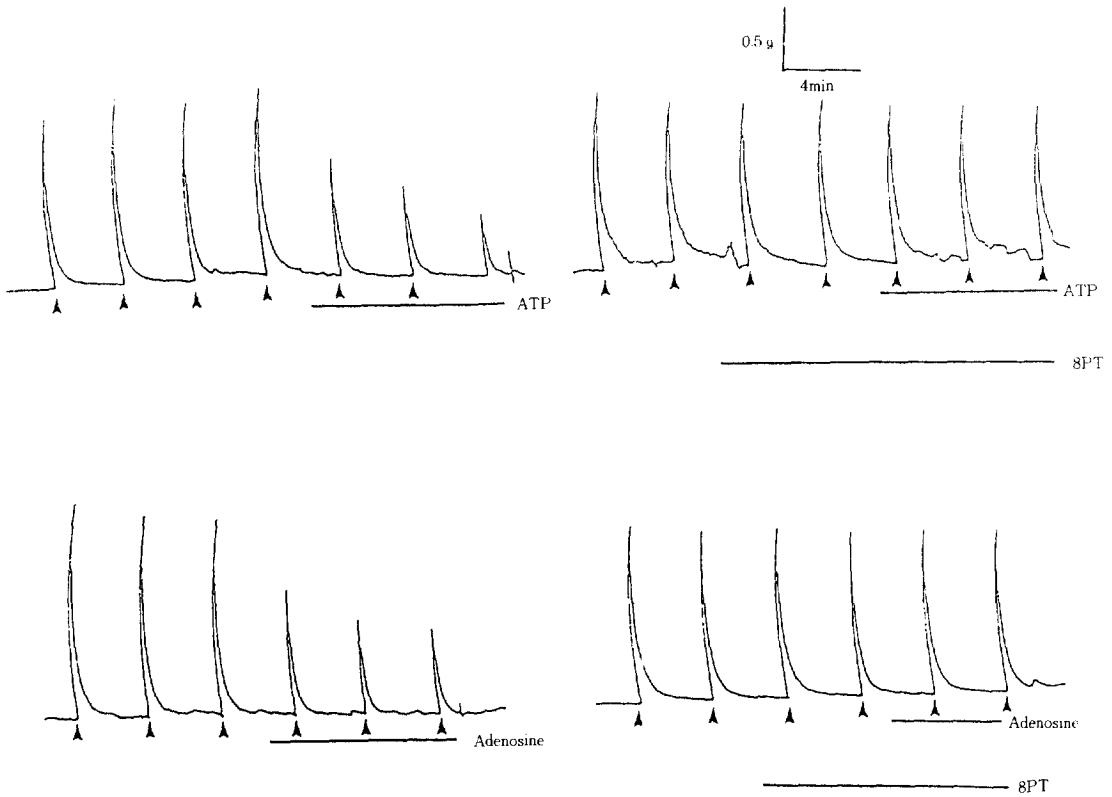


Fig 5. Effect of 8-phenyltheophylline(8PT, 10 μM) on the inhibitory response by ATP(10 μM) and adenosine(10 μM) to perivascular nerve stimulation(80V, 50Hz, 0.3ms, 1sec) on isolated rabbit renal artery.

blue 2에 의해 receptor의 작용이 차단된다고 하였다.²⁵

본 실험에서 혈관 내피세포의 존재 유무에 관계없이 ATP에 의해 이완작용을 나타낸 것을 Kennedy와 Burnstock³⁰의 토끼 문맥, Mathieson과 Burnstock³⁹의 토끼 장간막 동맥에서 ATP에 의한 이완작용이 혈관 평활근에 존재하는 P_{2y}purinoceptor의 자극에 의한 효과라는 보고와 Marin 등⁴⁰의 토끼 대동맥, White와 Angus⁴¹의 개 관상동맥에서 혈관의 이완작용이 혈관 내피세포에 대한 의존성이라고 보고한 것과 비교하면 토끼 신동맥에서는 P_{2y}purinoceptor가 혈관 내피세포 뿐만아니라 혈관 평활근에서도 존재함을 암시해주고 있으며, P_{2y}purinoceptor에 potency한 agonist인 2-methylthio ATP의 경우에서와 같이 ATP에서도 역시 혈관 내피세포의 존재 유무에 관계없이 이완작용을 보이는 것은 P_{2y}purinoceptor가 혈관 내피세포 뿐만아니라 혈관 평활근에도 존재하고 있음을 추측하게 한다. 특히 Houston 등³³과 Liu 등³⁴에 의해 P_{2y}purinoceptor가 reactive blue 2에 의해 완전히 차단되어진다는 보고와 같이 본 실험의 토끼 적출 신동맥에서도 P_{2y}purinoceptor antagonist로 알려진 reactive blue 2에 의해 2-methylthio ATP와 ATP의 이완작용이 차단되어지는 것을 혈관 내피세포의 존재 유무에 관계없이 나타난 것으로 보다 분명히 이완작용을 일으키는 P_{2y}purinoceptor가 혈관 내피세포 뿐만아니라 혈관 평활근에서도 존재하는 것으로 사료되어진다.

본 실험에서 perivascular nerve의 전기자극에 의한 혈관 평활근의 수축작용이 급속한 단일 수축작용을 나타내며 이와같은 수축작용이 α_1 -adrenergic receptor antagonist인 prazosin에 의해 심하게 억제되어지며 neural blocker인 tetrodotoxin에 의해 완전히 차단되어지는 것은 Kennedy et al⁴²이 토끼 이동맥에서 α_1 -adrenergic receptor가 강력한 수축효과를 나타낸다는 것과 유사한 결과이며, neural blocker에 의해 전기자극이 완전히 차단되어진 것은 분명히 perivascular nerve의 전기자극이 신경자극에 의한 흥분효과라는 것을 확인 할수 있었다.

ATP의 purinoceptor에 대한 작용이 perivascular nerve의 전기자극에서도 이완작용을 추측하게 하는 것은 ATP처리후에 생긴 perivascular nerve의 전기자극에 의한 수축효과가 ATP처리전보다 강하게 억제되어 나타났음은 ATP의 이완작용에 의한 결과로 사료되어지며 전기자극에 의한 수축효과가 adenosine에 의해 억제되어지며 8-phenyltheophylline에 의해 차단되어지는 것과 같이 ATP에 의해서도 전기자극의 수축효과가 억제되어지며 8-phenyltheophylline에 의해 차단된 것은 Burnstock⁴³에 의해 보고된 ATP의 prejunctional P₁purinoceptor에 대한 작용으로 나타난 것으로 사료되어진다.

이상의 실험결과들에서 토끼 신동맥에 존재하는 혈관

의 이완작용을 나타내는 P_{2y}purinoceptor는 혈관 내피세포 뿐만아니라 혈관 평활근에도 존재하며 ATP는 perijunctional P₁purinoceptor에도 작용을 나타냄을 알 수 있으나 분명한 작용기전은 더 추구해 보아야할 것으로 사료되어진다.

결 론

토끼 적출 신동맥에 대한 P_{2y}purinoceptor의 작용에 대하여 ATP에 대한 영향과 perivascular nerve의 전기자극에 대하여 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. ATP는 토끼적출 신동맥에서 혈관 내피세포의 존재 유무에 관계없이 0.1에서 30 μ M까지 농도증가에 비례하여 이완효과를 나타내었다.
2. ATP에 의한 이완효과는 reactive blue 2에 의해 완전히 차단되었다.
3. ATP는 perivascular nerve의 전기자극에 대한 수축현상을 억제하였으며 이와같은 억제현상은 8-phenyltheophylline에 의해 완전히 차단되었다.

이상의 결과들로서 토끼 적출 신동맥에서는 혈관의 이완작용을 나타내는 P_{2y}purinoceptor가 혈관 내피세포 뿐만아니라 혈관 평활근에서도 존재함을 추측할 수 있으며 ATP에 의한 이완작용은 prejunctional P₁purinoceptor에도 작용함을 추측할 수 있다.

참 고 문 헌

1. Burnstock G, Campbell G, Bennett M, et al. Inhibition of the smooth muscle of the taenia coli. *Nature*(London) 1963; 200 : 581~582.
2. Burnstock G, Campbell G, Bennett M, et al. Inhibition of the guinea pig taenia coli : Are there intrinsic inhibitory nerve which are distinct from sympathetic nerves? *Int Neuropharmacol* 1964; 3 : 163~166.
3. Campbell G. The inhibitory nerve fibres in the vagal supply to the guinea pig stomach. *J Physiol*(London) 1966; 185 : 600~612.
4. Jansson G. Vago-vagal reflex relaxation of the stomach in the cat. *Acta Physiol Scand* 1969; 75 : 245~252.
5. Jansson G. Extrinsic nervous control of gastric motility. An experimental study. *Acta Physiol Scand*(suppl) 1969; 326 : 1~42.
6. Bennett T. The effects of hyoscine and anticholinestrases on cholinergic transmission to the smooth muscle cells of the avian gizzard. *Brit J Pharmacol Chemother* 1969; 37 : 585~594.

7. Bennett T. Nerve-mediated excitation and inhibition of the smooth muscle cells of the avian gizzard. *J Physiol*(London) 1969_b; 204 : 619~686.
8. Bennett T. Innervation of nerve mediated excitation and inhibition of single smooth muscle cells of the avian gizzard. *Comp Biochem Physiol* 1970; 32 : 669~680.
9. Gonella J. Modifications of the electrical activity of the longitudinal muscle of the rabbit duodenum following contraction of the circular muscle. *Rend Romani Gastroenterol* 1971; 3 : 127~131.
10. Weston AH. Inhibition of the longitudinal muscle of rabbit duodenum. *Brit J Pharmacol Chemother* 1971; 43 : 428~429.
11. Kuriyama H, Osa T, Toda N. Nervous factors influencing the membrane activity of intestinal smooth muscle. *J Physiol*(London) 1967; 191 : 257~270.
12. Wood JD, Mayer CJ. Serotonergic activation of tonic-type enteric neurons in guinea pig small bowel. *J Neurophysiol* 1979; 42 : 582~593.
13. Day MA, Warren PR. Inhibitory responses to transmural stimulation in isolated intestinal preparations. *J Pharm Pharmacol*. 1967; 19 : 408~410.
14. Day MA, Warren PR. A pharmacological analysis of the responses to transmural stimulation in isolated intestinal preparations. *Brit J Pharmacol Chemother* 1968; 32 : 227~240.
15. Holman ME, Hugkes JR. Inhibition of intestinal smooth muscle. *Aust J Exp Biol Med* 1965_a; 43 : 277~290.
16. Holman ME, Hugkes JR. An inhibitory component of the response to distension of rat ileum. *Nature*(London) 1965_b; 207 : 641~642.
17. Gershon MD. In NRD Bulletin, nonadrenergic, noncholinergic, autonomic neurotransmission mechanisms, Burnstock G, Hokfelt T, Gershon MD, Iversen LL, Kosferlitz HW & Szurszewski LH, Vol. 17, pp 414~424, Combridge, Mass; MIT.
18. Furness JB, Costa M. Types of nerves in the enteric nervous system *Neuroscience* 1980; 5 : 1~20.
19. Satchell DG, Lynch A, Bourke PM, et al. Potentiation of the effects of exogenously applied ATP and purinergic nerve stimulation on the guinea pig taenia coli by dipyrindamole and hexobendine. *Eur J Pharmacol* 1972; 19 : 343~350.
20. Satchell DG, Burnstock G, Dann P. Antagonism of the effects of purinergic nerve stimulation and exogenously applied ATP on the guinea pig taenia coli by 2-substituted imidazolines and related compounds. *Eur J Pharmacol* 1973; 23 : 264~269.
21. Burnstock G. Neural nomenclature. *Nature*(London) 1971; 229 : 282~283.
22. Burnstock G. Purinergic nerves. *Pharmacol Rev* 1972; 24 : 509~581.
23. Su C, Bevan JA, Burnstock G. ³H-adenosine triphosphate : release during stimulation of enteric nerves. *Science* 1971; 173 : 337~339.
24. Burnstock G. Do some sympathetic neurons release both noradrenaline and acetylcholine? *Prog Neurobiol* 1978; 11 : 205~222.
25. Burnstock G, Kennedy C. Is there an basis for distinguishing two thpes of P₂-purinoceptor? *Gen Pharmacol* 1985; 16 : 433~440.
26. White TD, Chaudhry A, Vohra MM, et al. Characterization of P₂(nucleotide) receptors mediation contraction and relaxation of rat aortic strips : possible physiological relevance. *Eur J Pharmacol* 1985; 118 : 37~44.
27. Rose'Meyer RB, Hope W. Evidence that A₂ pri-noceptor are involved in endothelium-dependent relaxation of the rat thoracic aorta. *Brit J Pharmacol* 1990; 100 : 576~580.
28. Ellies JL, Udem BJ. Nonadrenergic, noncholinergic contractions in the electrically field stimulated guinea pig trachea. *Brit J Pharmacol* 1990; 101 : 875~880.
29. Brading AF, Williams JH. Contractile responses of smooth muscle strips from rat and guinea pig urinary bladder to transmural stimulation : effects of atropine and α β -methylene ATP. *Brit J Pharmacol* 1990; 99 : 493~498.
30. Kenney C, Burnstock G. Evidence for two types of P₂-purinoceptor in longitudinal muscle of rabbit portal vein. *Eur J Pharmacol* 1985; 111 : 49~56.
31. Burnstock G, Warland JJI. P₂-purinoceptors of two types in the rabbit mesenteric artery : reactive blue 2 selectively inhibits responses mediated via the P_{2y}-but not the P_{2x}-purinoceptor. *Brit J Pharmacol* 1987; 90 : 383~391.
32. O'Connor SE, Wood BE, Leff P. Characterization of P_{2x}-receptors in rabbit isolated ear artery. *Brit J*

- Pharmacol* 1990;101 : 640~644.
33. Houston DA, Burnstock G, Vanhoutte PM. Different P₂purinergic receptor subtypes of endothelium and smooth muscle in canine blood vessels. *J pharmacol Exp Ther* 1987;241 : 501~506.
 34. Liu Sf, McCormack DG, Evans TW, et al. Evidence for two P₂purinoceptor subtypes in human small pulmonary arteries. *Brit J Pharmacol* 1989;98 : 1014~1020.
 35. Beven JA, Osher JV. A direct method for recording tension changes in the wall of small blood vessel *in vitro*. *Agents Actions* 1972;2 : 257~260.
 36. Furchgott RF. The requirement for endothelial cells in the relaxation of arteries by acetylcholine and some other vasodilators. *Trends Pharmacol Sci* 1981;2 : 173~176.
 37. De May JG, Vanhoutte PM. Role of the intima in cholinergic and purinergic relaxation of isolated canine femoral arteries. *J Physiol(London)* 1981;316 : 346~355.
 38. Burnstock G. Purinergic modulation of cholinergic transmission. *Gen Pharmacol* 1980;11 : 15~18.
 39. Mathieson JJI, Burnstock G. Purine-mediated relaxation and constriction of isolated rabbit mesenteric artery are not endothelium-dependent. *Eur J Pharmacol* 1985;118 : 221~229.
 40. Marin W, Villani GM, Desinger J. Selective blockade of endothelium-dependent and glycerol trinitrate-induced relaxation by haemoglobin and by methylene blue in the rabbit aorta. *J Pharmacol Exp Ther* 1985;232 : 708~716.
 41. Whith TD, Angus JA. Relaxant effects of ATP and adenosine on canine large and small coronary arteries *in vitro*. *Eur J Pharmacol* 1987;143 : 119~126.
 42. Kennedy C, Saville VL, Burnstock G. The contributions of noradrenaline and ATP to the responses of the rabbit central ear artery to sympathetic nerve stimulation depend on the parameters of stimulation. *Eur J Pharmacol* 1986;122 : 291~300.
 43. Burnstock G. Nervous control of smooth muscle by transmitters, cotransmitters and modulator. *Experimentia* 1985;41 : 869~874.
-