

# 토끼 기관의 평활근 수축에 미치는 substance P의 작용기전

명창률\* · 신호승\* · 박희철\* · 홍기우\* · 이윤렬\*\*

=Abstract=

## An Action Mechanism of Substance P on the Tracheal Smooth Muscle Contraction in Rabbits

Chang Lyul Myung, M.D.\* , Ho Seung Shin, M.D.\* , Hee Chul Park, M.D.\* ,  
Ki Woo Hong, M.D.\* , Yun Lyul Lee, M.D.\*\*

Substance P(SP) has been known to be a peptide which may be plays a role as a neurotransmitter in central nervous system as well as peripheral autonomic nervous system. It has been reported that SP was widely distributed in the nerve of the tracheal smooth muscle and induced the muscle contraction. However, definite action mechanism of SP in the tracheal smooth muscle was not clear, yet. Thus, present experiment was performed to elucidate an effect of substance P and an action mechanism on contraction of the smooth muscle in rabbits. In order to find a neural mechanism to the effect of SP on the tracheal smooth muscle contraction, atropine sulfate, tetrodotoxin, propranolol and phentolamine were administered at 10 min before the addition of SP. Otherwise, to find effect of SP antagonists on the action of SP, (D-Pro2, D-Trp7, 9)SP, (D-Arg1, D-Pro2, D-Trp7,9, Leu11)SP and (D-Pro4, D-Trp7,9)SP were administered as a same fashion. These following results were obtained.

- 1) SP induced contraction of the tracheal smooth muscle under resting condition and the contraction was increased dose-dependently.
- 2) Cholinergic blocker(atropine), neural blocker(tetrodotoxin) and adrenergic blocker(propranolol and phentolamine) didn't have an effect on the contractile response.
- 3) Three SP antagonists inhibited the contractile response.
- 4) Isoproterenol relaxed the contraction induced by SP.

The above results suggested that SP induced contraction of the tracheal smooth muscle directly act to the smooth muscle in rabbits. The autonomic nervous system did not seem to participate in the SP action.

(Korean J Thoracic Cardiovas Surg 1994; 27:9-14)

**Key words :** 1. Muscle contraction  
2. Trachea  
3. Substance P

\* 한림대학교 의과대학 흉부외과학교실

\* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Hallym University

\*\* 한림대학교 의과대학 생리학교실

\*\* Department of Physiology, College of medicine, Hallym University

† 본 논문은 1993년 제 25 차 대한 흉부외과학회 추계학술대회에서 구연되었음.

통신저자: 명창률, (150-071) 영등포구 대림 1동 948-1, Tel. (02) 833-3781, Fax. (02) 849-4469

## 서 론

Substance P(SP)는 말의 내장에 존재하며 토끼소장의 수축을 유발시킨다고 1931년 Euler와 Gaddum에 의해 처음 보고가 있는 뒤, 소의 시상하부로부터 분리 정제되었다<sup>1, 2)</sup>. SP는 중추신경계에서 somatostatin, cholecystokinin 그리고 vasoactive intestinal peptide와 더불어 신경전달물질로 알려졌으며 특히 통각에 있어서 중요한 감각 신경전달물질로 알려져 있다<sup>3, 4)</sup>. 또한 SP는 중추신경계 뿐만 아니라 말초 자율신경계에서도 신경전달물질로 작용할 가능성이 매우 높은 peptide 성 물질로 알려졌다<sup>5, 6)</sup>. 특히 SP는 평활근에 작용하는 자율신경계에 널리 분포하면서 평활근의 수축과 이완에 관여하는 것으로 알려졌다. 즉 SP는 위장관에서 직접 또는 cholin 동작성 interneuron을 거쳐 위장관 평활근의 수축을 일으키나 혈관에서는 interneuron을 거쳐 혈관 평활근의 이완을 일으키는 등 평활근에 따라 상반된 작용을 한다는 보고들이 있다<sup>7)</sup>. 내장 평활근이 non-cholinergic과 non-adrenergic 신경의 자극에 대해서도 수축한다는 점으로 보아<sup>8, 9)</sup> SP가 이들 내장 장기의 평활근 내의 neuron들에 흥분성 전달물질로서 작용할 가능성이 제시되었다. Electrical-field stimulation에 의해 기니픽 중주근의 회장 근-신경총(ileum myenteric plexus of longitudinal muscle)으로부터 SP가 분비되며<sup>10)</sup> SP 길항제인 D-Pro<sup>2</sup>, D-Trp<sup>7, 9)</sup>은 전기적으로 유발되거나 SP에 의해 유발된 기니픽 결장주의 수축을 억제시킨다<sup>11)</sup>. 기니픽 회장에서 SP의 수축작용이 근-신경총으로부터 acetylcholine을 분비하여 일어난다는 보고 즉 SP의 간접작용<sup>12, 13)</sup>과 흰쥐의 회장에서는 SP의 직접작용으로 일어난다는<sup>14)</sup> 두가지 보고가 있다. 또한 기니픽 소화관의 부위에 따라 SP가 다르게 작용하며<sup>15)</sup> 동물의 종류에 따라서도 서로 다르게 작용한다는 보고도 있다<sup>16)</sup>.

또한 기관지 평활근에도 SP를 함유하는 신경에 SP가 다량 분포함이 알려졌으며<sup>16)</sup> SP는 기관지 평활근의 수축을 유발시킨다고 알려졌다. 그러나 기관지 평활근에서는 내장평활근에 비해 SP의 작용기전이 아직까지 명확하게 밝혀져 있지 않다. 개에서 SP에 의해 유발된 평활근 수축이 prostaglandin에 의해서 이완되며<sup>17)</sup> indomethacin에 의해서 상승된다는 보고 정도가 있을뿐이다<sup>18)</sup>.

그러므로 본 연구에서는 아직까지 알려져 있지 않은 토끼 기관 평활근에서 평활근 수축에 미치는 SP의 영향을 관찰하는 한편 cholinergic과 adrenergic 수용체 길항제 및 몇가지 SP 길항제가 SP의 작용에 미치는 영향을 관찰함으로써 SP가 토끼 기관 평활근에 미치는 그 작용기전을

알아보고자 한다.

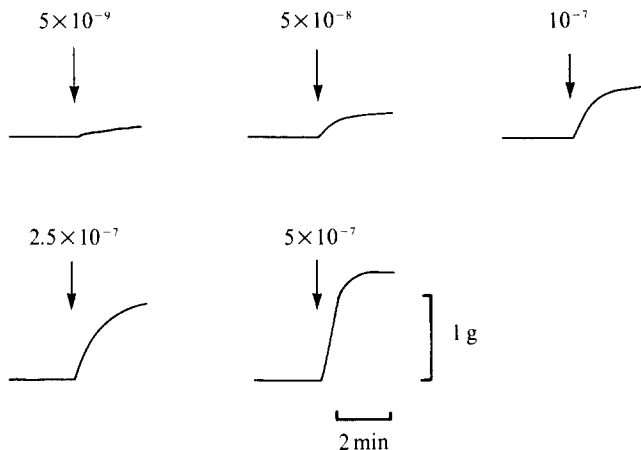
## 실험방법

### 1. 기관 적출 및 평활근 절편

실험동물로는 체중이 1.75~3.40 Kg 되는 토끼 62마리를 암수 구별없이 사용하였다. 실험동물은 urethane을 1 g/Kg씩 복강내 주사하고, 마취한 상태에서 경부를 절개한 뒤 기관을 노출시켰다. 가능한 출혈을 방지하며 기관을 적출하였으며 적출한 기관을 황으로 절단하여 절편의 폭이 약 2~3mm 정도되게 하였다. 이 절편을 다시 종으로 절단하여 종축의 길이가 약 1Cm되게 하였다. 이 절편에는 기관 연골이 2~3개 정도가 포함되었다. 이 절편을 Krebs-Ringer 용액이 담긴 실험용액(2.1 × 8.5 cm, 전체용량: 20 ml)속에 수직으로 매달고 force-transducer(Sensormedics, USA)를 사용하여 근수축을 기록하였다. 사용한 Krebs-Ringer 용액은 NaCl 118mM, KCl 4.68mM, MgSO<sub>4</sub> 0.6 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.17 mM, glucose 11.1 mM, NaHCO<sub>3</sub> 25 mM 그리고 CaCl<sub>2</sub> 2.5mM을 함유하였다. 이 용액은 5% CO<sub>2</sub>를 포함하고 있는 O<sub>2</sub>를 계속하여 공급함으로써 pH, PCO<sub>2</sub>와 PO<sub>2</sub>가 각각 7.42, 31.52 mmHg 그리고 458.82 mmHg가 유지되도록 하였다. 또한 실험장치속의 용액 온도도 37°C로 일정하게 되도록 유지시켰다.

### 2. 기관 평활근의 수축곡선 기록 및 사용약물

기관 절편을 실험용기 안에 수직으로 매달 뒤 1.0g에 해당되는 최초장력을 가하였으며 수축곡선이 평행을 유지하도록 한다음(약 50분 경과) 약물을 투여하기 시작하였다. 농도에 따른 SP(Sigma, USA)의 영향을 관찰하기 위하여서 그 농도를 각각 5 × 10<sup>-8</sup>M, 5 × 10<sup>-8</sup>M, 10<sup>-7</sup>M, 2.5 × 10<sup>-7</sup>M, 그리고 5 × 10<sup>-7</sup>M을 사용하였다. SP에 대한 다른 약물들의 영향을 관찰하기 위하여서는 이들의 중간정도의 농도인 2.5 × 10<sup>-7</sup>M을 사용하였다. Cholin 동작성 신경계 차단제인 atropine sulfate(Sigma, USA), 신경전달 차단제인 tetrodotoxin(TTX; Sigma, USA) 및 adrenergic 수용체 차단제인 phentolamine(Sigma, USA)과 propranolol(Sigma, USA) 그리고 수용체 작동물질인 isoproterenol(Sigma, USA)의 농도는 각각 10<sup>-6</sup>M, 10<sup>-6</sup>M, 10<sup>-6</sup>M, 10<sup>-6</sup>M, 10<sup>-6</sup>M 그리고 5 × 10<sup>-7</sup>M이었다. SP 길항제로는 D-Pro<sup>4</sup>, D-Trp<sup>7, 9)</sup> substance P(Sigma, USA), D-Arg<sup>1</sup>, D-Pro<sup>3</sup>, D-Trp<sup>7, 9)</sup>, Leu<sup>11</sup> substance P(Sigma, USA) 그리고 D-Pro<sup>3</sup>, D-Trp<sup>7, 9)</sup> substance P(Sigma, USA)를 사용하였으며 사용한 농도는 모두 10<sup>-5</sup>M이었다. Atropine sulfate, TTX, prop-



**Fig. 1.** Effect of substance P(SP), at various molar concentrations, on the contraction in the isolated tracheal smooth muscle of rabbits. SP was administered at 60 min after initial tension in each concentration. The arrows indicate events of administration of SP. Number of experiments in each group was 8.

ranolol 그리고 pentolamine 및 SP 길항제는 SP를 투여하기 10분 전에 전처치 하였다. Isoproterenol은 SP를 투여하고 수축력이 최고 수준에 이를 때 즉 SP를 투여하고 3분 뒤에 투여하였다.

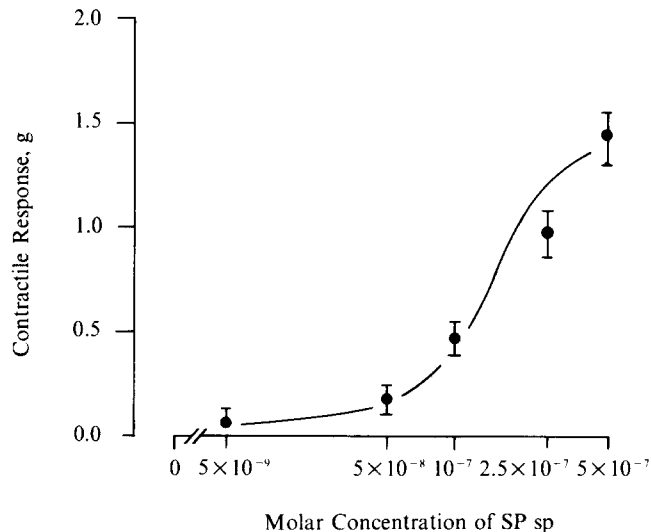
### 3. 측정치의 통계적 처리

각 기관 절편의 수축력은 수축곡선의 높이를 g으로 환산하여 나타내었다. SP에 대한 SP 길항제의 억제효과는 SP 길항제를 투여하기 전에 SP 효과에 대한 백분율로 나타내었다. 각 측정치는 student *t* test를 이용하여 통계적으로 검정하였으며 유의성의 수준은 5% 이내로 하였다.

## 결 과

### 1. Substance P(SP)가 기관 평활근 수축에 미치는 영향

(Fig. 1.)과 (Fig. 2.)에 제시한 바와같이 SP는 적출한 토끼의 기관 평활근을 수축시켰으며, 그 정도는 투여한 농도에 비례하는 양상을 나타내었다. 각각의 농도에서 수축력이 최고에 달하는 시간은 약물투여 3분후였고 약 5분간 지속되다 서서히 떨어졌으며, 기관평활근의 부위 즉 후두쪽의 기관 평활근과 기관지쪽의 기관 평활근 사이에는 수축력의 차가 없었다.  $5 \times 10^{-9}M$ ,  $5 \times 10^{-8}M$ ,  $10^{-7}M$ ,  $2.5 \times 10^{-7}M$ , 그리고  $5 \times 10^{-7}M$ 에서 SP가 기관 평활근 수축에 미치는 최대치는 각각  $0.06 \pm 0.04$ ,  $0.12 \pm 0.05$ ,  $0.48 \pm 0.06$ ,  $0.97 \pm 0.11$  그리고  $1.39 \pm 0.15g$ 이었다. 따라서 본



**Fig. 2.** Dose-response curve of the isolated tracheal smooth muscle to SP in rabbits. Each point represents mean  $\pm$  S.E. at various molar concentrations of SP.

실험에서는 SP의 농도를 최대수축력의 약 중간정도의 수축력을 보이는 농도인  $2.5 \times 10^{-7}M$ 을 선택하고, SP 길항제의 실험과 신경차단제를 이용하는 실험에서 이 농도를 택하여 사용하였다.

### 2. SP의 작용에 미치는 신경차단제의 영향

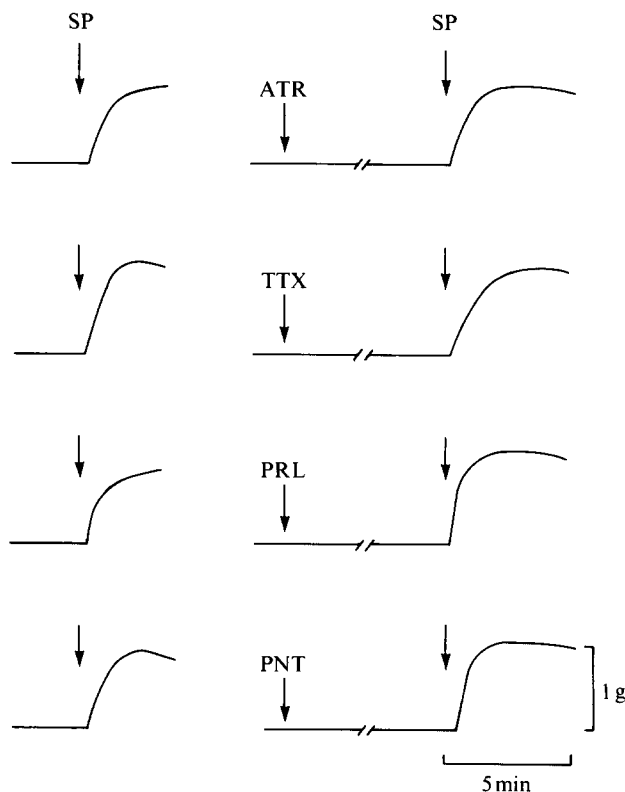
(Fig. 3.)에 제시한 바와같이 cholin 동작성 신경계 차단제인 atropine,  $\alpha$  및  $\beta$  adrenergic 동작성 수용체 차단제인 phentolamine과 propranolol 그리고 신경전달 차단제인 tetrodotoxin 모두 토끼 기관 평활근의 수축작용을 일으키는 SP의 작용에는 아무런 영향을 미치지 못하였다.

### 3. SP 길항제가 SP에 미치는 영향

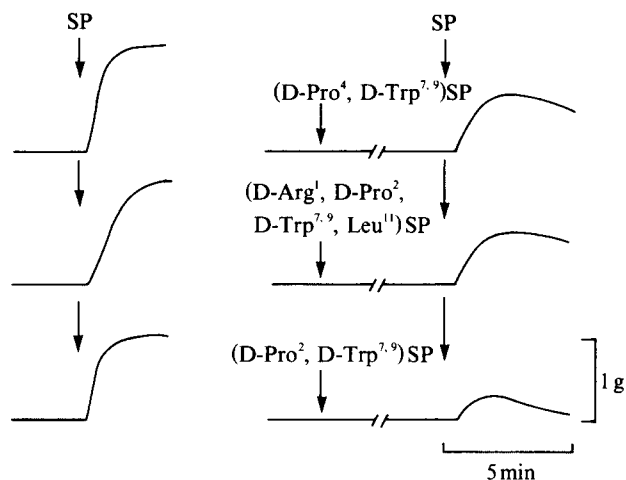
3가지 종류의 SP 길항제에 투여하고 10분뒤에 SP를 투여하면 기관 평활근 수축에 미치는 SP의 수축효과가 모두 유의하게 억제되었다(Fig. 4.) 그 억제정도는 SP 길항제를 투여하기전의 값에 비해 D-Pro<sup>4</sup>, D-Trp<sup>7,9</sup> substance P, D-Arg<sup>1</sup>, D-Pro<sup>2</sup>, D-Trp<sup>7,9</sup>, Leu<sup>11</sup> substance P 그리고 D-Pro<sup>2</sup>, D-Trp<sup>7,9</sup> substance P가 각각  $42.62 \pm 3.55$ ,  $54.20 \pm 5.92$  그리고  $70.45 \pm 9.40\%$ 로 D-Pro<sup>2</sup>, D-Trp<sup>7,9</sup> substance P가 가장 강력하였다(Fig. 5.).

### 4. SP의 작용에 미치는 isoproterenol의 영향

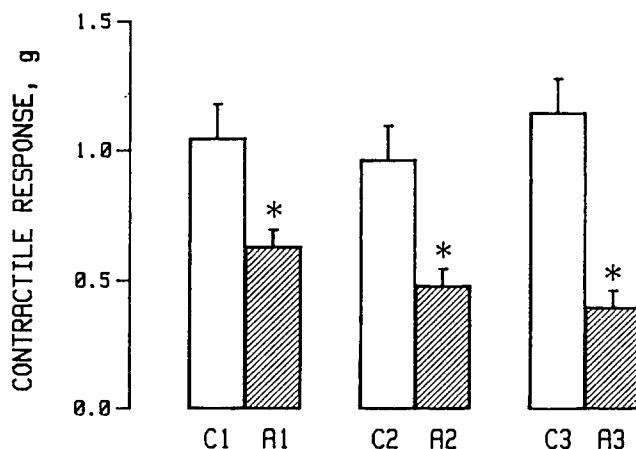
(Fig. 6.)에 제시한 바와같이 수용체 작용물질인 isoproterenol은 SP의 수축작용을 현저하게 억제하였다.



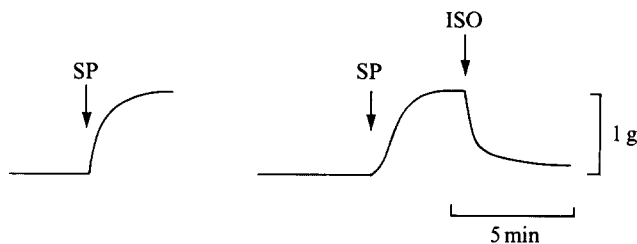
**Fig. 3.** Effect of atropine (ATR, N = 6), tetrodotoxin (TTX, N = 6), Propranolol (PRL, N = 6) and phentolamine (PNT, N = 6) on the action of SP in the isolated tracheal smooth muscle of rabbits. ATR, TTX, PRL, and PNT were administered at 10 min before the administration of SP.



**Fig. 4.** Effects of 3 different SP antagonists; D-Pro<sup>4</sup>, D-Trp<sup>7,9</sup> substance P; D-Arg<sup>1</sup>, D-Pro<sup>2</sup>, D-Trp<sup>7,9</sup>, Leu<sup>11</sup> substance P; D-Pro<sup>2</sup>, D-Trp<sup>7,9</sup> substance P on the action of SP in the isolated tracheal smooth muscle of rabbits. Each antagonist was administered at 10 min before the administration of SP. Number of experiments in each group was 5.



**Fig. 5.** Effects of SP antagonists on the action of SP in the isolated tracheal smooth muscle of rabbits. A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> and A<sub>3</sub> represent D-Pro<sup>4</sup>, D-Trp<sup>7,9</sup> substance P, D-Arg<sup>1</sup>, D-Pro<sup>2</sup>, D-Trp<sup>7,9</sup>, Leu<sup>11</sup> substance P and D-Pro<sup>2</sup>, D-Trp<sup>7,9</sup> substance P, respectively. C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, and C<sub>3</sub> indicate control value in each group. Each bar represents mean  $\pm$  S.E. Asterisks indicate the value is significantly different from the value of control.



**Fig. 6.** Effect of isoproterenol (ISO, N = 8) on the action of SP in the isolated tracheal smooth muscle of rabbits. ISO was added at 3 min later the administration of SP.

## 고찰

본 실험의 결과에 의하여 토끼 기관평활근 절편에서 substance P(SP)는 토끼 기관평활근의 수축을 일으키며 그 양상은 농도-의존적이었다. 한편 cholin 동작성 신경계 차단제 (atropine) 및 adrenergic 동작성 신경계 차단제 (phen-tolamine 및 propranolol) 그리고 신경전달 차단제 (tetro-dotoxin) 모두가 SP의 수축작용에 아무런 영향을 주지 못하였다. 따라서 이러한 결과들로 보아 SP는 토끼 기관 평활근에 cholin 동작성과 adrenergic 동작성이 아닌 다른 경로로서 평활근 수축에 관여하는 것으로 생각된다. 이러한 결과들은 기니픽의 내장평활근이 cholin 동작성과 adrenergic

동작성이 아닌 신경의 자극에 의하여 수축한다는 보고와<sup>8)</sup> " 평활근의 부위는 다르지만 일치한다. 따라서 SP는 적어도 자율신경계를 경유하지 않고 토끼 평활근 내의 neuron 들에 흥분성 전달물질로 작용할 수 있다고 생각된다. 또한 SP에 의해 유발된 평활근 수축은 SP의 선택적 길항제에 의하여 유의하게 억제되었다. 이러한 결과는 토끼 기관평활근에 SP 수용체가 있어 기관 평활근에 선택적으로 작용하는 것으로 생각된다. 현재까지 SP 수용체는 P와 E-수용체가 알려져 있으며<sup>10)</sup>, P-수용체는 기니픽의 회장과 방광 그리고 흰쥐의 방광에서 E-수용체는 흰쥐의 십이지장과 햄스터의 방광에 존재한다고 알려져 있다. 이러한 사실은 동물의 종류에 따라 혹은 부위에 따라 SP의 작용이 다를 수 있으며 SP 길항제의 종류에 따라서도 그 효과가 다를 수 있다는 것을 암시해 주고있다. 실제로 SP 길항제의 한 종류인 D-Arg<sup>1</sup>, D-Pro<sup>2</sup>, D-Trp<sup>7, 9</sup>, Leu<sup>11</sup> substance P는 기니픽의 회장에 대하여서는 SP의 작용을 완전히 억제하고 흰쥐의 방광에서는 다소 억제하며 햄스터의 방광에서는 SP의 작용을 억제하지 못하였다<sup>20)</sup>.

평활근의 수축에 미치는 SP의 작용방법에는 두가지 다른 보고가 있다. 첫째, 기니픽의 회장 평활근에서는 근-신경축으로부터 acetylcholine을 분비하여 일어난다는 보고<sup>12, 13</sup> 즉 SP의 간접작용 방법에 의해 일어난다는 보고와 둘째, 흰쥐의 회장 평활근에서는 SP가 SP 수용체에 직접 작용하여 일어난다는<sup>14)</sup> 두가지 보고가 있다. 이렇듯 SP의 작용기전은 동일 부위의 평활근이라 하여도 동물의 종에 따라서 그 작용방법이 다르고, 동일한 동물의 종이라 할지라도 장기의 종류 즉 평활근의 부위에 따라서 서로 다른 양상으로 작용한다. 본 실험의 결과로 미루어 보아 토끼의 기관 평활근에서는 SP가 acetylcholine을 분비하거나 자율신경계를 경유하지 않고 평활근에 직접 작용하리라 생각된다. 물론 본 실험에서 토끼 기관 평활근을 전기자극(electrical field stimulation)하여 acetylcholine을 분비시킨 후에 SP 수용체 길항제를 투여하여 전기자극으로 인하여 유발된 수축이 SP 수용체 길항제에 의하여 억제되는가하는 등의 연구가 요구되나 본 실험에서 사용한 choline 동작성과  $\alpha$  및  $\beta$  adrenaline 동작성 그리고 신경전달 차단제가 SP의 작용에 아무런 영향을 주지 못한다는 결과와 다른 연구자들의 보고들을 종합하면 토끼 기관 평활근에서 SP는 cholinergic과 adrenergic 동작성 신경에 무관하며 그 기관 평활근에 직접 작용하리라 판단된다.

기니픽의 회장은 SP와 전기자극(electrical field stimulation) 모두에 대하여 수축반응을 나타내며 choline 동작성과 adrenergic 동작성 신경 차단제가 전기자극에 의해서

야기된 수축에는 영향을 주지 못하거나 거의 영향이 없을 정도로 적으며 신경전달 차단제(tetrodotoxin)에 의해서만 완전히 억제된다<sup>11)</sup>. 또한 기니픽 결장류와 홍채 괄약근의 수축이 SP 길항제(D-pro<sup>2</sup>, D-Trp<sup>7, 9</sup>) SP에 의해 억제되는 것으로 봐서 SP는 운동 흥분성 전달물질로서 작용할 가능성이 더욱 확실하게 되었다. 그러나 SP 길항제가 방광의 전기자극에 의한 수축에는 억제작용을 나타내지 못한다는 보고로 보아 SP는 모든 평활근 조직에서 운동 흥분성 전달물질이 아님을 또한 알 수 있다<sup>14)</sup>.

SP의 투여로 기관 평활근이 수축된 상태에서 isoproterenol을 첨가하면 수축되었던 평활근이 즉각적으로 이완되었다. 또한 SP의 수축작용에는 수용체 차단제인 propranolol에 의해 영향을 받지 않았으나 강력한  $\beta$  수용체를 활성화시키는 isoproterenol의 작용이 propranolol에 의해 억제된다는 보고로<sup>21)</sup> 미루어 보아 isoproterenol의 작용은  $\beta$  수용체가 아닌 다른 기전으로 이완시키는 것으로 생각된다.

이상의 결과들로 보아 토끼에서 SP는 기관 평활근의 수축을 촉진하며 이러한 SP의 효과는 자율신경계를 경유하지 않고 기관 평활근에 직접 작용하여 나타나는 것으로 생각된다.

## 결 론

본 실험에서는 중추신경계 뿐만아니라 말초 자율신경계에서도 신경전달물질로 작용할 가능성이 매우 높은 peptide성 물질인 substance P(SP)가 토끼 기관평활근 수축에 미치는 영향과 그 작용기전을 관찰하고자 하였다. 토끼 62마리를 암수 구별없이 사용하였으며 urethane을 복강내에 주사하여 마취하고 기관을 노출시켰다. 적출한 기관을 횡으로 절단하여 폭이 약 2~3mm 정도되게 절편을 만든다 음 전체용량이 20ml 되는(2.1 × 8.5Cm) 실험용기속에 수직으로 매달고 Force-transducer를 사용하여 근수축을 기록하였다. 실험용기 안의 Krebs 용액은 37℃를 유지시켰으며 5% 탄산가스를 포함한 산소를 계속하여 공급하였다. SP가 토끼 평활근 수축에 미치는 영향을 알아보기 위하여 SP를 여러가지 다른 농도로 사용하여 농도에 따른 SP의 영향을 관찰하였다. SP가 기관 평활근 수축에 미치는 신경성 작용기전을 알아보기 위하여 choline 동작성 신경계 차단제인 atropine(10<sup>-6</sup>M), 신경전달 차단제인 tetrodotoxin(10<sup>-6</sup>M), 그리고 adrenaline 신경계 차단제인 propranolol과 phentolamine(각각 10<sup>-6</sup>M)을 SP투여 10분 전에 전처치하고 SP를 투여하였다. SP 길항제가 SP에

미치는 영향을 알아보기 위하여서는 3가지 종류의 SP 길항제를 각각  $10^{-6}$ M로 사용하였다. 또한 SP로 인해 유발된 기관 평활근의 수축을 isoproterenol( $5 \times 10^{-7}$ M)이 이완시키는지 알아보았다. 본 실험에서 얻은 결과를 요약하면 다음과 같다.

1. SP는 토끼 기관 평활근의 수축을 일으켰으며 그 수축 정도는 투여한 농도에 비례하여 농도-의존적으로 증가하였다.
2. Choline 동작성 신경계 차단제인 atropine과 adrenaline 동작성 신경계 차단제인 phentolamine 및 propranolol 그리고 신경전달 차단제인 tetrodotoxin 모두가 SP의 작용에 아무런 영향을 주지 못하였다.
3. 3가지 SP 길항제 모두가 SP의 작용을 억제하였으며 그 중에서(D-Pro<sup>2</sup>, D-Trp<sup>7-9</sup>) SP가 가장 강력하였으며, 그 다음으로(D-Arg<sup>1</sup>, D-Pro<sup>2</sup>, D-Trp<sup>7-9</sup>, Leu<sup>11</sup>) SP 그리고(D-Pro<sup>4</sup>, D-Trp<sup>7-9</sup>) SP 순이었다.
4. Isoproterenol은 SP에 의해 유발된 수축을 유의하게 억제하였다.

이상의 결과들로 보아 토끼에서는 SP는 기관 평활근의 수축을 촉진하며, 이러한 SP의 효과는 자율신경계를 경유하지 않고 기관 평활근에 직접 작용하여 나타나는 것으로 생각된다.

## References

1. Chang MM, Leeman SE. Isolation of a sialogic peptide from bovine hypothalamic tissue and its characterization as substance P. J Biol Chem 1970;245:4784-90
2. Chang MM, Leeman SE, Niall HD. Amino acid sequence of substance P. Nature (Lond.), New Biol. 1971;232:86-7
3. Krieger DT, Martin JB. Brain peptides(second of two parts). N Engl J Med. 1981;304:944-54
4. Wurtman RJ, Fernstrom JD. Control of brain neurotransmitter synthesis by precursor availability and nutritional state. Biochem Pharmacol 1976;25:1692-8
5. Hokfelt T, Johansson O, Goldstein M. Chemical anatomy of the brain. Science 1984;225:1326-34
6. Hokfelt T, Johansson O, Ljungdalh A, et al. Peptidergic neurones. Nature 1980;284:515-21
7. Bury RW, Mashford ML. Substance P-Its pharmacology and physiological roles. Aust J Exp Biol 1977;55:671-730
8. Ambache N, Verney J, Zar MA. Evidence for the release of two atropine-resistant spasmogens from Auerbach's plexus. J Physiol Lond 1970;207:761-81
9. Ambache N, Freeman MA. Atropine-resistant longitudinal muscle spasm due to excitation of non-cholinergic neurones in Auerbach's plexus. J Physiol Lond 1968;199:705-27
10. Holzer P. Characterization of the stimulus-induced release of immunoreactive substance P from the myenteric plexus of the guinea pig small intestine. Brain Res 1984;297:127-36
11. Leander S, Hakanson R, Rosell S et al. A specific substance P antagonist blocks smooth muscle contractions induced by non-cholinergic, non-adrenergic nerve stimulation. Nature 1981;294:467-9
12. Yau WM, Youther ML. Direct evidence for the release of acetylcholine from the myenteric plexus of guinea pig small intestine by substance P. Eur J Pharmacol 1982;81:665-8
13. Holzer P, Lembeck F. Neurally mediated contraction of ileal longitudinal muscle by substance P. Neurosci Lett 1980;17:101-5
14. Burcher EC, Shults W, Buck SH et al. Autoradiographic distribution of substance K binding sites in rat gastrointestinal tract-A comparison with substance P. Eur J Pharmacol 1984;102:561-2
15. Holzer P, Emson PC, Iversen LL et al. Regional differences in the response to substance P of the longitudinal muscle and the concentration of substance P in the digestive tract of the guinea pig. Neuroscience 1981;6:1433-41
16. Polak JM, Bloom SR. Regulatory peptides in the respiratory tract of man and other mammals. Expt Lung Res 1981;253:211-9
17. Mizrahi J, Couture R, Caranikas S, et al. Pharmacological effects of peptides on tracheal smooth muscle. Pharmacology 1982;25:39-50
18. Regal JF, Johnson DE. Indomethacin alters the effects of substance-P and VIP on isolated airway smooth muscle. Peptides 1983;4:581-4
19. Lee CM, Iversen LL, Hanley MR, et al. The possible existence of multiple receptors for substance P. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1982;318:281-7
20. Rosell S, Bjorkroth U, Xu JC, et al. The pharmacological profile of a substance P(SP) antagonist. Evidence for the existence of subpopulations of SP receptors. Acta Physiol Scand 1983;117:445-9
21. Stolly PD. Asthma mortality-Why the United States was spared an epidemic of deaths due to asthma. Am Rev Respir Dis 1972;105:883-9
22. Hakanson RS, Leander, Sunder F, et al. Cellular Basis of Chemical Messengers in the Digestive System. UCLA Forum in Medical Science 1981;169-99
23. Holzer P. Different contractile effects of substance P on the intestine of mammals. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1982;320:217-20
24. von Euler US, Gaddum JH. An unidentified depressor substance in certain tissue extracts. J Physiol(Lond.) 1931;72:74-87