

## 토끼 적출 신동맥에 대한 calcitonin gene-related peptide, vasoactive intestinal peptide 및 substance P의 효과

김주헌 · 심철수\* · 박상은\*\*

경상대학교 수의과대학  
경상남도 가축위생시험소 동부지소\*  
경상남도 가축위생시험소 중부지소\*\*  
(1994년 8월 17일 접수)

### Effect of calcitonin gene-related peptide, vasoactive intestinal peptide and substance P on isolated renal artery of rabbit

Joo-heon Kim, Cheol-soo Shim\*, Sang-eun Park\*\*

College of Veterinary Medicine Gyeongsang National University,  
Eastern Branch Gyeongnam Animal Health Institute\*,  
Central Branch Gyeongnam Animal Health Institute\*\*

(Received Aug 17, 1994)

**Abstract :** To elucidate the effect of calcitonin gene-related peptide(CGRP), vasoactive intestinal peptide(VIP) and substance P was investigated with perivascular nerve stimulation and treatment of peptides from polygraph in the isolated renal artery of rabbit.

1. The neurogenic contraction induced by perivascular nerve stimulation was the frequency-dependent manner(2-64 Hz) in the isolated renal artery of rabbit.
2. CGRP and VIP caused the relaxation on the precontraction with noradrenaline(10 $\mu$ M) on the presence and absence of endothelium in the isolated renal artery of rabbit.
3. Substance P caused the endothelium-dependent relaxation on the precontraction with noradrenaline(10 $\mu$ M) in the isolated renal artery of rabbit.
4. CGRP and VIP inhibited the neurogenic contraction by the perivascular nerve stimulation(0.3 ms, 80 V, 50 Hz, 1 sec) on the absence and presence of endothelium in the isolated renal artery of rabbit.
5. Substance P inhibited on the neurogenic contraction by the perivascular nerve stimulation with the endothelium-dependent in the isolated renal artery of rabbit

**Key words :** calcitonin, gene-related peptide, substance P, rabbit

### 서 론

Burnstock et al<sup>1,2</sup>은 기니피그 결장뉴에서 자율신경계

의 전형적인 adrenergic-, cholinergic-신경섬유가 아닌 제3의 신경섬유가 존재하고 있음을 관찰하고 이 신경 섬유를 nonadrenergic-, noncholinergic-(NANC)신경

이 논문은 1993년도 한국학술진흥재단의 공모과제 연구비에 의하여 연구되었음.

섬유라고 명명하였다. NANC 신경섬유의 신경전달 물질로는 serotonin<sup>3,4,5</sup>, histamine<sup>5,6</sup>, prostaglandin<sup>5,6,7</sup>과 adenosine triphosphate<sup>8,9</sup>, polypeptide<sup>6,9,10</sup> 등으로 추정되고 있으나 이들중 purine nucleotide계 물질이 가장 유력한 제3의 신경인 nonadrenergic-, noncholinergic-신경의 신경전달 물질로 인정되고 있다. 그래서 Burnstock<sup>9</sup>은 nonadrenergic-, noncholinergic-신경섬유를 purinergic-신경섬유라고 명명하였다.

Gonbella<sup>11</sup> 및 Cook와 Burnstock<sup>12</sup>의 전자현미경적 연구에 의하면 장관내의 cholinergic, adrenergic 신경섬유의 말단 소포인 large vesicle과 다른 large opaque vesicle이 존재하고 있음이 관찰되었는데, 이 소포가 purinergic의 소포일 것으로 추측되었으며, 이 소포속에는 purine nucleotide 뿐만 아니라 여러가지 물질이 복합적으로 혼합되어 있음을 확인하고, purinergic신경의 말단에서 분비되는 물질이 오직 한가지가 아닐 것으로 추측하였다.

Burnstock<sup>13</sup>은 평활근의 자율신경계 조절작용에 있어서 단일 신경 말단에서 여러가지의 neurotransmitter들이 유리되어서 작용을 나타낸다고 하였다. Burnstock<sup>9</sup>의 보고에 의한 purinergic신경의 전달물질이 ATP뿐만 아니라 peptide도 거론된 이후, Kawasaki et al<sup>14</sup>은 NANC신경에 의한 쥐 장관막 혈관의 이완작용이 endogenous CGRP의 유리에 의해 생긴다고 하였다. 그리고 쥐의 감각신경에서 CGRP와 substance P가 함께 존재하는 것이 보고되어 있다<sup>15,16</sup>. Mazini et al<sup>17</sup>은 쥐 장관막에서 CGRP와 Substance P는 혈관의 긴장도 유지에 관계가 있다고 보고하였으며, 고양이 대뇌동맥에서 VIP와 CGRP가 NANC신경작용에 의한 혈관 이완작용을 일으킨다고 하였다<sup>18,19,20</sup>.

이와같이 신경말단에서 peptide들이 neurotransmitter들의 작용에 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있다. 그래서 purinergic 신경작용의 규명을 위한 일환으로 neuropeptide의 작용을 밝히고저 토끼 적출 신동맥에서 CGRP, VIP 및 substance P에 대한 영향을 관찰하였다.

## 재료 및 방법

**실험동물** : 체중 2-3 kg의 임상적으로 건강하다고 인정되는 성숙한 토끼를 암,수 구별없이 40두를 사용하였다.

**혈관 평활근 ring의 제작** : 실험동물을 pentobarbital sodium(100 mg/kg of body weight)을 이정맥(auricul-

ar vein)을 통하여 주사하여 마취시킨 후 신동맥(renal artery)을 적출한 다음, 입체현미경하에서 95% O<sub>2</sub>와 5% CO<sub>2</sub>의 혼합가스가 공급되고 있는 정상 생리적 영양액속에서 혈관 내피세포가 보존되도록 조심해서 혈관주위 지방조직을 제거하여 길이 약 5mm의 혈관 평활근 ring을 제작하였다.

혈관 내피세포의 제거는 혈관 ring속으로 silk를 2-3회 통과시킴으로써 혈관 내피세포를 제거하였으며, 혈관 내피세포의 제거상태의 확인은 acetylcholine에 대한 이완작용이 생기지 않음으로써 확인하였다.

**영양액의 조성** : 본 실험에 사용한 정상 생리적 영양액으로는 NaCl 133 ; KCl 4.9 ; NaH<sub>2</sub>PO 1.34 ; NaHCO<sub>3</sub> 16.3 ; MgSO<sub>4</sub> 0.61 ; Glucose 7.8 ; CaCl<sub>2</sub> 2.52mM로 조성된 Krebs's Ringer용액을 사용하였다.

**운동성의 기록** : 제작한 혈관 ring을 Beven과 Osher<sup>21</sup>의 방법에 따라 혈관 ring속으로 2개의 tungsten wire를 이용하여 한쪽은 10ml organ bath저부에 고정시키고 다른쪽 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% O<sub>2</sub>와 5% CO<sub>2</sub>의 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 첨가처리하여 정상생리적 영양액에 희석되게 하였으며 약물에 대한 반응을 관찰한 후 정상 생리적 영양액으로 3번 이상 세척하여 60분간 평형시킨 후 다음 실험을 실시하였다.

본 실험에 사용된 약물은 acetylcholine chloride (Sigma), noradrenaline bitartrate(Sigma), tetrodotoxin (Sigma), calcitonin gene-related peptide(Sigma), vasoactive intestinal peptide(Sigma), substance P (Sigma)를 사용하였다.

Per vascular nerve에 대한 전기자극 : 제작된 혈관 평활근 ring주위 양쪽 5mm지점에 백금전극을 설치하여 stimulator(SD9BCD, Grass)를 이용하여 perivascular nerve를 0.3 ms(duration)에 고정시키고 10-100 voltage, 2-64 Hz에서 1초동안 전기자극하여 최적자극치(80 V, 50 Hz, 0.3ms, 1sec)를 찾았으며, 이와 같은 자극은 1μM tetrodotoxin처리에 의해 완전히 차단되는 것을 확인하였다. 각 전기자극 사이는 5분간의 간격으로 실시하였다.

## 결 과

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

Perivascular nerve의 전기자극에 대한 효과 : Perivascular nerve를 0.3 ms에서 10-100 voltage와 2-64 Hz사이에서 1초동안 전기자극을 실시하여 voltage와 frequency에 대한 반응을 관찰하였다. 전기자극에 대한 반응은 급속한 단일수축으로 나타났으며, frequency의 증가에 따라 수축정도가 증가되어지는 경향을 보였고 (Fig 2), 90 voltage와 64 Hz에서 최대 수축상태를 보였다. 그리고 최적 전기자극치는 80 V, 50 Hz, 0.3 ms, 1 sec 동안으로 이후의 모든 전기자극 실험에 사용하였다. perivascular nerve의 전기자극에 따른 수축현상은 혈관 내피세포의 존재 유무에 관계없이 거의 같은 크기의 반응을 보였다. 이와같은 perivascular nerve의 전기자극에 대한 수축현상이 neural blocker인 tetrodotoxin(1 $\mu$ M)에 의해 수축현상이 완전히 차단되었다(Fig 3).

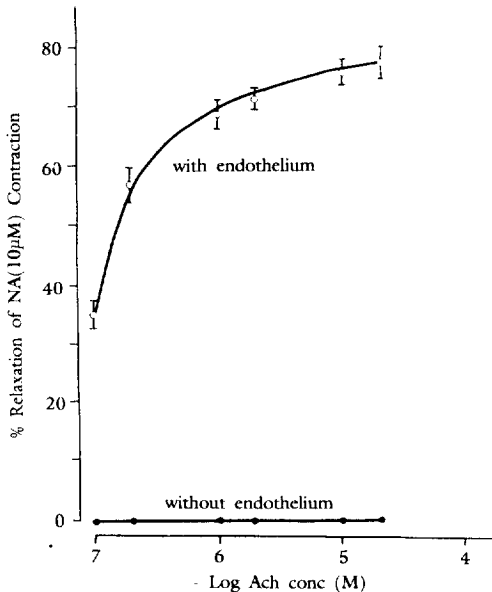


Fig 1. Concentration-responses with and without endothelium of acetylcholine on isolated rabbit renal arteries.

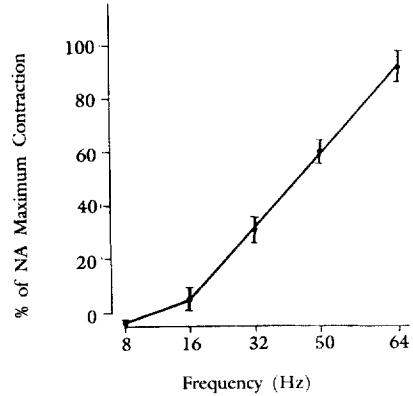


Fig 2. Frequency-responses for perivascular nerve stimulation(80 V, 0.3 ms, 1 sec) on isolated rabbit renal arteries.

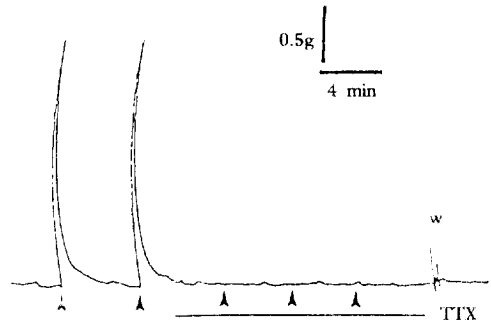


Fig 3. Effect of tetrodotoxin(1 $\mu$ M) to perivascular nerve stimulation(80 V, 50 Hz, 0.3 ms, 1 sec) on isolated rabbit renal artery.

Calcitonin gene-related peptide의 토끼 적출 신동맥에 대한 영향 : Calcitonin gene-related peptide (CGRP)에 대한 토끼 적출 신동맥의 영향을 관찰하기 위하여 NA(10 $\mu$ M)로써 적출 신동맥을 전수축시킨 후 수축의 긴장도가 평형을 유지할 때 CGRP(0.1 $\mu$ M)를 첨가 처리해 보았더니, 내피세포의 존재유무에 관계없이 이완반응을 보였다. 전기자극에 의한 신경성 수축에 대한 CGRP의 영향을 관찰하기 위하여 전기자극 사이에 CGRP(0.1 $\mu$ M)을 첨가하였더니 수축정도가 억제되었다. 이와같은 신경성 수축작용에 대한 CGRP의 억제효과도 역시 내피세포의 존재 유무에 관계없이 나타났

다(Fig 4).

Vasoactive intestinal peptide의 토끼 적출 신동맥에 대한 영향 : Vasoactive intestinal peptide(VIP)에 대한 토끼 적출 신동맥의 영향을 관찰하기 위하여 NA ( $10\mu\text{M}$ )로써 적출 신동맥을 전수축시킨 후 수축의 긴장도가 평형을 유리할 때 VIP( $0.05, 0.1\mu\text{M}$ )를 첨가 처리해 보았더니 내피세포의 존재유무에 관계없이 이완반응을 보였다. 전기자극에 의한 신경성 수축에 대한 VIP의 영향을 관찰하기 위하여 전기자극사이에 VIP( $0.1\mu\text{M}$ )을 첨가하였더니 수축정도가 억제되었다. 이와같은 신경성 수축작용에 대한 VIP의 억제효과도 역시 내피세포의 존재 유무에 관계없이 나타났다(Fig 5).

Substance P의 토끼 적출 신동맥에 대한 영향 :

substance P에 의한 토끼 적출 신동맥의 영향을 관찰하기 위하여 NA( $10\mu\text{M}$ )로써 적출 신동맥을 전수축시킨 후 수축의 긴장도가 유지될 때 substance P( $0.1\mu\text{M}$ )를 첨가처리해 보았더니 내피세포가 존재하는 경우에 있어서는 강력한 이완반응을 보였지만, 내피세포가 존재하지 않는 경우는 substance P의 첨가처리에 대하여 아무런 영향도 받지 않았다. 또한 전기자극에 의한 신경성수축의 경우에서도 역시 내피세포가 존재 하는 경우는 substance P( $0.1\mu\text{M}$ )첨가로써 수축정도가 상당히 억제되어 나타났지만, 내피세포가 존재하지 않는 경우는 substance P에 대하여 아무런 영향을 받지 않았다(Fig 6).

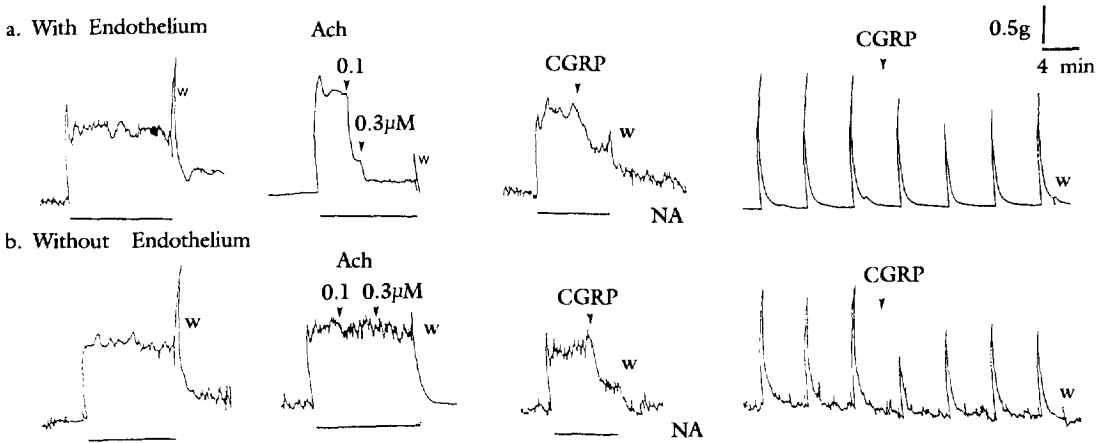


Fig 4. Effect of CGRP( $0.1\mu\text{M}$ ) with and without endothelium on the contractile response induced by noradrenaline( $10\mu\text{M}$ ) and on the neurogenic contraction by perivascular nerve stimulation( $80\text{ V}, 50\text{ Hz}, 0.3\text{ ms}, 1\text{ sec}$ ) in the isolated rabbit renal artery.

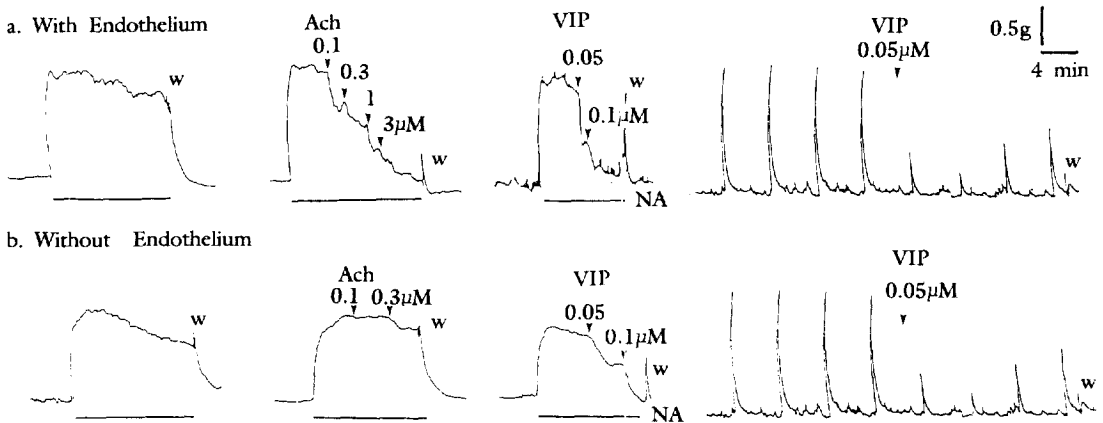


Fig 5. Effect of VIP( $0.05, 0.1\mu\text{M}$ ) with and without endothelium on the contractile response induced by noradrenaline( $10\mu\text{M}$ ) and on the neurogenic contraction by perivascular nerve stimulation( $80\text{ V}, 50\text{ Hz}, 0.3\text{ ms}, 1\text{ sec}$ ) in the isolated rabbit renal artery.

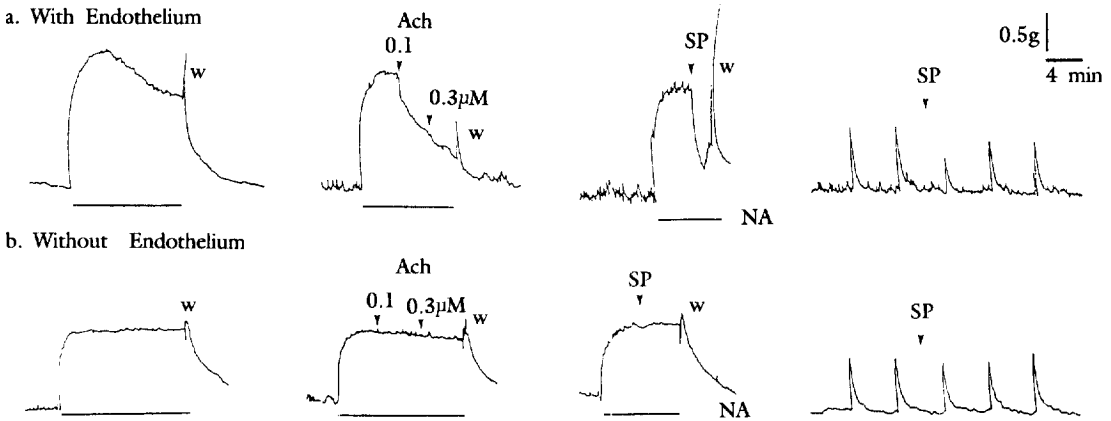


Fig 6. Effect of substance P(0.1 $\mu$ M) with and without endothelium on the contractile response induced by noradrenaline(10 $\mu$ M) and on the neurogenic contraction by perivascular nerve stimulation(80 V, 50 Hz, 0.3 ms, 1 sec) in the isolated rabbit renal artery.

## 고 찰

평활근의 운동은 전기적 변화인 이온의 이동<sup>22</sup> 및 대사물질의 변화<sup>23,24</sup> 등의 요인에 의해서 이루어지고 있음이 알려져 있다. 특히 활동전압을 쉽게 발생시키는 평활근에서는 전기적 변화에 의해 유발되는 활동전압을 조절하는 것이 평활근 긴장을 변화시키는 중요한 기전일 것으로 알려져 있다.

본 실험에서는 평활근 자체에 존재하는 신경의 전기적 자극을 통해서 신경섬유의 흥분에 의한 신경전달물질의 분비에 대한 실험을 실시하였다. 본 실험에 사용된 전기자극이 분명히 선택적으로 평활근에 존재하는 신경의 흥분작용에 의한 것임이 김과 김<sup>25</sup>의 연구에서와 같이 neural blocker인 tetrodotoxin의 처리에 의해 전기자극에 대한 단일 수축현상이 완전히 차단되었던 것으로 보아, 분명히 본 실험에 사용된 perivascular nerve의 전기자극이 평활근에 존재하는 신경의 흥분작용에 의한 것임을 확인할 수 있었다. 혈관에 분포하는 adrenergic신경은 신경말단에서 신경전달물질인 noradrenaline을 유리시킴으로써 말초혈관의 긴장도를 유지하는 것으로 알려져 있으며, ATP 등이 adrenergic신경말단에서 noradrenaline과 함께 존재하고 있으며, adrenergic신경의 흥분작용에 의해서 ATP가 noradrenaline과 같이 유리되어서 혈관 긴장도를 유지한다고 알려져 있다<sup>26</sup>. 또한 혈관의 긴장도 유지에 중요한 역할을 담당하는 신경분포가 adrenergic신경뿐만 아니라

NANC 신경도 큰 역할을 맡고 있음이 알려져 있다<sup>14,27</sup>

Burnstock<sup>9</sup>의 보고에 의하면 purinergic신경의 신경전달 물질에 있어서도 ATP뿐만 아니라 여러 peptide가 관여하고 있다고 밝혔으며, Kawasaki et al<sup>14</sup>은 NANC 신경의 혈관 이완작용에 있어서 endogenous CGRP가 유리된다고 하였으며, 쥐의 capsaicin에 민감한 신경의 말단에 CGRP와 substance P가 함께 존재하고 있다고 하였다<sup>15,16</sup>. 또한 고양이 대뇌동맥의 혈관 이완작용에 있어서 VIP와 CGRP가 중개해서 생긴다고 하였다<sup>18,19,20</sup>. Chikako et al<sup>28</sup>은 쥐의 장간막 동맥에서 CGRP가 강력한 혈관 이완작용을 나타낸다고 하였다. 또한 고양이의 lower esophageal sphincter(LES)에 있어서 VIP는 CGRP와 함께 LES의 이완작용을 유발시키며<sup>29,30</sup>, carbachol에 의한 수축작용도 VIP와 CGRP는 억제효과를 나타낸다고 하였다<sup>31</sup>.

Substance P는 CGRP와 함께 말초혈관에 존재하고 있으며<sup>32</sup> 식도, 위저부, LES에 있어서 CGRP가 substance P와 함께 존재하고 있는 것으로 밝혀져 있다<sup>30</sup>. 또한 대뇌혈관에 분포하는 신경에 있어서 NPY, VIP, substance P가 같이 존재하고 있다고 하였다<sup>33</sup>. 혈관의 긴장도 유지에 있어서 CGRP는 동맥에 더 중요한 역할을 하며, substance P는 정맥에 더 큰 역할을 한다고 하였다<sup>34</sup>. 이와같이 CGRP, VIP, substance P가 여러 혈관에서 혈관긴장도 유지에 중요한 역할을 하고 있음이 밝혀져 있다.

본 실험에서도 토끼 적출 신동맥에 있어서 CGRP,

VIP, substance P 모두 혈관의 이완작용을 나타내어 혈관의 긴장도 유지에 크게 관여하는 것으로 사료되어진다. 소와 돼지의 관상동맥에 있어서 CGRP가 내피세포의 존재유무에 관계없이 혈관 이완작용을 나타낸다고 하였으며<sup>35,36</sup>, 쥐와 고양이의 대뇌동맥에 있어서도 CGRP는 내피세포의 존재유무에 관계없이 혈관 이완작용을 나타낸다고 하였다<sup>33,37</sup>. 체순환에 substance P와 CGRP를 주사했을 때 두가지 peptide 모두 혈관 이완작용을 나타낸다고 하였다<sup>37,38,39</sup>. 돼지 관상동맥에서 substance P는 내피세포 의존성 이완작용을 보이며<sup>40</sup>, CGRP는 내피세포 비의존성 이완작용으로 평활근 자체에 직접 영향을 미친다고 하였다<sup>36</sup>. 이와같은 결과들은 Jean et al<sup>41</sup>이 돼지의 관상동맥에서 substance P는 내피세포 의존성 이완작용이며, CGRP는 평활근에 직접 작용한다는 결과와는 일치하는 내용이다. Brain et al<sup>37</sup>은 쥐의 대동맥에 있어서 CGRP에 대한 이완작용이 내피세포 의존성 혈관 이완작용이라고 하였다.

본 실험에서 CGRP와 VIP는 토끼 적출 신통맥에서 혈관 내피세포의 존재유무에 관계없이 혈관 이완작용을 나타내지만, substance P는 내피세포가 존재한 경우는 혈관 이완작용을 나타내었지만, 내피세포가 존재하지 않는 경우는 전혀 substance P에 의해 영향을 받지 않는 것으로 나타났다. 본 실험의 토끼 적출 신통맥에 있어서는 CGRP의 이완작용은 내피세포 비의존성 이완작용으로 쥐의 대동맥의 결과<sup>37</sup>와는 다르지만 소, 돼지의 관상동맥의 결과<sup>35,36</sup>와 고양이 대뇌동맥의 결과<sup>33</sup>와는 일치된 결과로 사료되어진다.

이상의 결과들로써 토끼 적출 신통맥에서는 substance P는 내피세포 의존성 이완작용으로 내피세포를 통한 효과를 일으키지만, CGRP, VIP는 내피세포와 관계없이 평활근 자체에 직접 영향을 미쳐서 이완작용을 일으키는 것으로 사료되어진다.

## 결 론

토끼 적출 신통맥에 대한 calcitonin gene-related peptide(CGRP), vasoactive intestinal peptide(VIP) 및 substance P의 영향을 perivascular nerve의 전기자극과 약물처리에 의해 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 토끼 적출 신통맥에 대한 perivascular nerve의 전기자극은 자극의 빈도(2-64 Hz)에 의존적인 수축반응을 보였다.
2. CGRP, VIP는 내피세포의 존재유무에 관계없이 이완작용을 나타내었다.

3. Substance P는 내피세포 의존적 이완작용을 나타내었다.

4. CGRP, VIP는 perivascular nerve의 전기자극에 의한 수축현상을 내피세포유무에 관계없이 억제되었다.

5. Substance P는 perivascular nerve의 전기자극에 의한 수축현상을 내피세포 의존적으로 억제하였다.

이상의 결과로써 토끼 적출 신통맥에 있어서 CGRP와 VIP는 혈관 평활근에 직접 작용하며, substance P는 내피세포에 작용하여 이완작용을 나타내는 것으로 추측 되어진다.

## 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. Wood JD, Mayer CJ. Serotonergic activation of tonic-type enteric neurons in guinea pig small bowel. *J Neurophysiol* 1979; 42: 582-593.
4. 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, Cambridge, Mass; MIT.
5. Furness JB, Costa M. Types of nerves in the enteric nervous system. *Neuroscience* 1980; 5: 1-20.
6. 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.
7. 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.
8. Burnstock G. Neural nomenclature. *Nature(London)* 1971; 229: 282-283.
9. Burnstock G. Purinergic nerves. *Pharmacol Rev* 1972; 24: 509-581.
10. Satchell DG, Lynch A, Bourke PM, et al. Potentia-

- tion of the effects of exogenously applied ATP and purinergic nerve stimulation on the guinea pig taccia coli by dipyridamole and hexobendine. *Eur J Pharmacol* 1972; 19: 343-350.
11. 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.
  12. Cook RD, Burnstock G. The ultrastructure of Auerbach's plexus in guinea-pig. I. Neural elements. *J Neurocytol* 1976; 5: 171-194
  13. Burnstock G. Nervous control of smooth muscle by transmitters, cotransmitters and modulator. *Experimentia* 1985; 41: 869-874.
  14. Kawasaki H, Takasaki K, Saito A, et al. Calcitonin gene-related peptide acts as a novel vasodilator neurotransmitter in mesenteric resistance vessels of rat. *Nature* 1988; 335: 164-167.
  15. Lundberg JM, France-Cereceda A, Hua X, et al. Coexistence of substance P and calcitonin gene-related peptide-like immunoreactivities in sensory nerves in relation to cardiovascular and bronchoconstrictor effects of capsaicin. *Eur J Pharmacol* 1985; 108: 315-319.
  16. Mulderry PK, Ghatei MA, Rodrigo J, et al. Calcitonin gene-related peptide in cardiovascular tissues of the rat. *Neuroscience* 1985; 14: 947-954.
  17. Mazini S, Perretti F, Tramontana M, et al. Neurochemical evidence of calcitonin gene-related peptide-like immunoreactivity(CGRP-LI) release from capsaicin-sensitive nerves in rat mesenteric arteries and veins. *Gen pharmacol* 1991; 22: 295-298.
  18. Lee TJF, Saito A, Berezin I. Vasoactive intestinal polypeptide-like substance : The potential transmitter for cerebral vasodilation. *Science* 1984; 224: 898-900.
  19. Brayden JE, Bevan JA. Evidence that vasoactive intestinal polypeptide(VIP) mediates neurogenic vasodilation of feline cerebral arteries. *Stroke* 1988; 17: 1189-1192.
  20. Saito A, Masaki T, Uchiyama Y, et al. Calcitonin gene-related peptide and vasodilator nerves in large cerebral arteries of cats. *J pharmacol Exp Ther* 1989; 248: 455-248.
  21. 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.
  22. Marshall JM. Effects of catecholamines on the smooth muscle of the female reproductive tract. *Ann Rev Pharmacol* 1973; 13: 19-24.
  23. Limbird LE, Lefkowitz RJ. Adenylate cyclase-coupled beta adrenergic receptors, Effects of membrane lipid-perturbing agents on receptor binding and enzyme stimulation by catecholamines. *Mol Pharmacol* 1976; 12: 556-564.
  24. Micky JV, Tate R, Mullikin D, et al. Regulation of adenylate cyclase coupled beta adrenergic receptor binding sites by beta adrenergic catecholamines in vitro. *Mol Pharmacol* 1976; 12: 409-415.
  25. Kim JH, Kim YK. Purinergic innervation on isolated renal artery of rabbit. *Korean J Vet Res* 1991; 31(4): 389-395.
  26. Lundberg JM, Terenius L, Hokfelt T, et al. Neuropeptide Y(NPY)-like immunoreactivity in peripheral noradrenergic neurons and effect of NPY on sympathetic function. *Acta Physiol Scand* 1982; 116: 477-480.
  27. Toda N, Okamura T. Mechanism of neurally induced monkey mesenteric artery relaxation and contraction. *Hypertension* 1992; 19: 161-166.
  28. Chikako N, Hiromu K, Koichiro T, et al. Pharmacological characterization of presynaptic calcitonin gene-related peptide(CGRP) receptor on CGRP-containing vasodilator nerves in rat mesenteric resistance vessels. *J pharmacol Exp Ther* 1994; 268: 59-64.
  29. Goyal RK, Rattan S. VIP a possible neurotransmitter of non-cholinergic nonadrenergic inhibitory response. *Nature* 1980; 288: 378-380.
  30. Henry PP, James CR, Karen SE, et al. Calcitonin gene related peptide : a sensory and motor neurotransmitter in the feline lower esophageal sphincter. *Regulatory Peptides* 1989; 25: 131-146.
  31. Maton PN, Sutliff VE, Ihou IC, et al. Characterization of receptors for Calcitonin gene-related peptide on gastric smooth muscle cells. *Am J physiol* 1988; 254: G789-794.
  32. Gulbenkian S, Merighi A, Wharton J, et al. Ultrastructural evidence for the coexistence of calcitonin gene-related peptide and substance P in secretory

- vesicles of peripheral nerves in the guinea pig. *J Neurocytol* 1986; 15: 535-542.
33. Edvinsson L, Fredholm BB, Hamel E, et al. C. Perivascular peptide relax cerebral arteries concomitant with stimulation of cyclic adenosine monophosphate accumulation or release of and an endothelium-derived relaxing factor in the cat. *Neurosci Lett* 1985; 58: 213-217.
34. Audrey C, Sabine T, Alain C, et al. Nonadrenergic and non cholinergic arterial dilatation and vasoconstriction are mediated by calcitonin gene-related peptide and neurokinin-1 receptors, respectively, in the mesenteric vasculature of the rat after perivascular nerve stimulation. *J pharmacol Exp Ther* 1992; 263: 1226-1232.
35. Greenberg B, Rhoden K, Barnes P. Calcitonin gene-related peptide(CGRP) is a potent non-endothelium-dependent inhibitor of coronary vasomotor tone. *Brit J pharmacol* 1987; 92: 789-794.
36. Franco-Cereceda A, Lundberg JM. Calcitonin gene related peptide(CGRP) and Capsaicin induced stimulation of heart contractile rate and force. *Naunyn-schmiedeberg's Arch pharmacol* 1985; 331: 146-151.
37. Brain SD, Williams TJ, Tippins JR, et al. I. Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator. *Nature* 1985; 313: 54-66.
38. Fisher LA, Kikkawa DO, Rivier JE, et al. Stimulation of noradrenergic sympathetic outflow by calcitonin gene-related peptide. *Nature* 1983; 305: 534-536.
39. Pernow B. Pharmacology of substance P. *Ann N Y Acad Sci* 1983; 104: 393-402.
40. Cooks TM, Angus JA. Endothelium-dependent relaxation of coronary arteries by noradrenaline and serotonin. *Nature* 1987; 305: 627-630.
41. Jean LB, Pascale CB, Hansjorg H. Effects of substance P, calcitonin gene-related peptide and capsaicin-tension and membrane potential of pig coronary artery in vitro. *Regulatory peptide* 1989; 25: 25-36.
-