

## 돼지 적출 심관상동맥에 있어서 perivascular nerve stimulation에 의한 cholinergic 수축 작용

심철수 · 박상은\* · 전석철\*\* · 한방근\*\*\* · 김주현\*\*\*\*

경상남도 가축위생시험소 동부지소, 경상남도 가축위생소 중부지소\*  
마산고려병원 심장센터\*\*, 전남대학교 수의과대학\*\*\*  
경상대학교 수의과대학\*\*\*\*

(1995년 1월 24일 접수)

### Cholinergic contraction to the perivascular nerve stimulation on the isolated coronary artery of pig

Cheol-soo Shim, Sang-eun Park\*, Seok-cheol Jeon\*\*,

Bang-keun Han\*\*\*, Joo-heon Kim\*\*\*\*

Eastern Branch, Gyeongnam Animal Health Institute\*, Central Branch, Gyeongnam Animal Health Institute\*\*

Cardiac Center, Masan Koryo General Hospital\*\*\*,

College of Veterinary Medicine, Chonnam National University\*\*\*\*

College of Veterinary Medicine, Gyeongsang National University\*\*\*\*\*

(Received Jan 24 1995)

**Abstract** : The effects of various autonomic blocking agents to perivascular nerve stimulation were investigated on isolated coronary artery of pig.

1. The magnitude of contractile response to perivascular nerve stimulation increased with increasing frequency(2-80Hz) of stimulation.
2. The contractions to perivascular nerve stimulation(40V, 40Hz, 0.5msec, 1min) were increased by pretreatment of the cholinesterase inhibitor, physostigmine.
3. The contraction to perivascular nerve stimulation(40V, 40Hz, 0.5msec, 1min) was antagonised by the muscarinic antagonist, atropine.
4. The contraction to perivascular nerve stimulation(40V, 40Hz, 0.5msec, 1min) was blocked by the neural blocker, tetrodotoxin.
5. The contractions to perivascular nerve stimulation(40V, 40Hz, 0.5msec, 1min) were not significantly affected by the  $\alpha$ -adrenergic antagonist, phentolamine or  $\beta$ -adrenergic antagonist, propranolol.
6. The contractile response by the acetylcholine was increased by the pretreatment of cholinesterase inhibitor, physostigmine.

This findings suggest that the powerful excitatory action by the perivascular nerve stimulation may be linked to muscarinic receptor by cholinergic nerve excitation in coronary artery of pig.

**Key words** : acetylcholine, physostigmine, perivascular nerve stimulation, coronary artery, pig

Address reprint requests to Dr Joo-heon Kim, College of Veterinary Medicine, Gyeongsang National University, Chinju 660-701, Republic of Korea.

## 서 론

동물의 혈관은 평활근으로 이루어져 있고, 다른 부위의 평활근과 같이 자율신경계의 지배를 받고 있으며, 그들의 기능은 교감신경과 부교감신경의 길항작용에 의해 조절되는 것으로 알려져 있다.

일반적으로 장관 평활근의 경우 부교감신경의 절후섬유인 cholinergic 신경섬유는 촉진적 반응을 나타내는 것으로 알려져 있으며<sup>1,3</sup>, 이 촉진적 반응에 대해서는 acetylcholine이 cholinergic receptor를 통한 potential sensitive channel에 작용하여 활동전위를 발생시키는 것으로 알려져 있다<sup>4,6</sup>. 그러나 혈관에 있어서 교감신경의 절후섬유는 장관과는 달리 촉진적 작용을 나타내며, 부교감신경의 절후섬유는 억제적 반응을 나타낸다고 한다.

혈관에 대한 연구는 Alhquist<sup>7</sup>가 adrenoceptor를  $\alpha$ -,  $\beta$ -adrenoceptor로 분류한 이래 adrenergic 신경 섬유에 대한 많은 연구가 진행되었는데, 대체로  $\alpha$ -adrenoceptor는 촉진적 반응을 나타내고,  $\beta$ -adrenoceptor는 억제적 반응을 나타낸다고 알려져 있다. 또한  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -adrenoceptor의 작용도 여러 평활근에서  $\alpha_1$ -adrenoceptor는 촉진적 반응을 보이며,  $\alpha_2$ -adrenoceptor는 억제적 반응을 보인다고 알려져 있다<sup>8</sup>. 그리고 혈관에 대한 부교감신경의 정확한 역할은 포유류의 coronary dynamics에서 cholinergic activation이 현재까지는 불분명하며<sup>9</sup>, 생리적 관련 가능성은 Garland와 Keatinge<sup>10</sup>가 소의 심관상동맥 외층 근육 신경말단에 인접하는 acetylcholine에 대해서 높은 반응이 있다고 하였으며, 내층 근육의 choline ester에 대해서는 감수성이 없다고 하였다. 그러나 Horio et al<sup>6</sup>은 임상에서 choline ester가 사람의 심관상혈관에서 수축을 일으킨다고 하였다. 그렇지만 장간막동맥을 이용한 vascular bed 실험에서 cholinergic 신경은 일반적으로 혈관 dilator로서 작용한다고 알려져 있다. 혈관 이완 효과는 1980년 Furchgott와 Zawadzki<sup>11</sup>가 토끼 대동맥에서 내피세포가 존재하는 경우에는 acetylcholine에 의한 이완 효과가 EDRF를 통해 나타난다고 하였다.

그러나 대부분의 포유류 심관상동맥에 대한 exogenous acetylcholine은 수축반응을 일으키며<sup>12,13,14,15,16</sup>, muscarinic  $M_2$  receptor를 통하여 일어난다고 하였다<sup>12</sup>. 그래서 심관상동맥에 있어서 수축작용에 대한 연구에 cholinergic constrictor component<sup>17</sup>들이 많이 이용되고 있다.

심혈관에 있어서 신경성 반응이 명확하게 acetylcholine에 기인하여 나타난다<sup>9</sup>고 하지만, 지금까지는 국

소 순환의 cholinergic 조절 작용과 심관상 혈류에 대한 연구는 있으나 larger epicardial artery에 관해서는 별로 연구된 바 없다. 또한 cholinergic receptor의 생리적 의의를 추구하기 위하여 여러 연구자들이 receptor에 선택적으로 작용하는 agonist, antagonist들의 작용으로만 여러 동물에서 추궁되어 왔다<sup>1,18</sup>.

그래서 본 저자들은 돼지 심장의 관상동맥 평활근에 대한 전기자극으로 혈관 평활근에 분포하고 있는 신경의 흥분에 의한 신경성반응을 이용하여 endogenous 신경전달 물질의 유리에 대한 생리적 의의를 밝히고자 본 실험을 시도하였다.

## 재료 및 방법

실험동물 : 암수 구별없이 임상적으로 건강하다고 인정되는 landrace종 돼지 20두(체중  $80 \pm 5$  Kg)를 사용하였다.

혈관 ring의 제작 : 실험동물을 타격에 의해 실신시킨 후 즉시 심관상동맥만을 적출하였다. 적출한 좌심관상동맥에서 left circumflex branch를 95%  $O_2$ 와 5%  $CO_2$ 의 혼합가스가 공급되는 4°C의 냉한 정상생리적 영양액속에서 주변의 결합조직을 제거한 후 5mm 정도의 길이로 제작하여 사용하였다.

영양액의 조성 : 정상생리적 영양액은 NaCl, 120; KCl, 4.25;  $CaCl_2$ , 1.7;  $MgSO_4$ , 1.2;  $NaHCO_3$ , 25;  $KH_2PO_4$ , 1.2; Glucose, 6.4mM로 조성하여 사용하였다.

운동성의 기록 : 제작한 혈관 ring을 두개의 L자형 고리에 끼워서 20ml용 organ bath로 옮겨서 한쪽 끝은 밀바닥에 고정시키고 다른쪽 끝은 상하 높이를 조절할 수 있도록 준비된 근수축변환기(isometric force transducer, FT03, Grass)에 연결하여 potentiometric recoder(PR200, Bioscience)를 통하여 혈관평활근의 등장성수축(isometric contraction)을 기록하였다.

전기자극 방법 : 전기자극은 perivascular nerve stimulation으로서 혈관 ring 주위의 5mm 지점에 백급 전극을 설치하여 stimulator(SM-1, Narco Biosystem)를 이용하여 0.5msec에서 1분 동안 전기자극을 실시하여 최적전기자극치(40V, 40Hz, 0.5msec, 1min)를 찾아서 실험을 실시하였다. 전기자극의 반응은 1 $\mu$ M tetrodotoxin을 전처리하여 전기자극에 대한 반응이 완전히 차단되어지는 것으로써 신경자극에 의한 작용임을 확인하였다. 이때 전기자극의 간격은 5-10분으로 하였다.

약물처리 방법과 사용한 약물 : 약물처리하는 20ml or-

gan bath에 200 $\mu$ l 이하의 약물을 가하여 100배 이상 희석되도록 하였으며, 약물처리 후 정상생리적 영양액으로 3번 이상 세척하여 1시간 이상 평형시킨 후 다음 실험을 실시하였다.

본 실험에 사용된 약물은 acetylcholine, yohimbine, physostigmine, tetrodotoxin, guanethidine, propranolol, phentolamine, prazosin은 Sigma 제품을 사용하였고, 그 외 모든 시약은 특급 시약을 사용하였다.

## 결 과

심관상동맥에 대한 perivascular nerve stimulation의 효과 : Perivascular nerve stimulation을 0.5msec, 10-60V, 5-80Hz까지 1분 동안 전기자극을 실시하여 그 반응을 관찰하였다. 전기자극에 대한 반응은 급속한 단일수축을 나타내었고, frequency 5-60Hz에서 frequency 증가에 따라 수축정도가 증가하는 경향을 보였으며 60Hz에서 최대수축을 나타내었다(Fig 1).

그래서 최적자극치를 40V, 40Hz, 0.5msec, 1min로 삼아서 실험을 실시하였다. 그리고 전기자극에 대한 단일수축현상이 neural blocker인 tetrodotoxin(1 $\mu$ M) 전처리에 의해 완전히 차단되어짐을 관찰하고, 주어진 전기자극이 신경자극에 의한 효과임을 확인하였다.

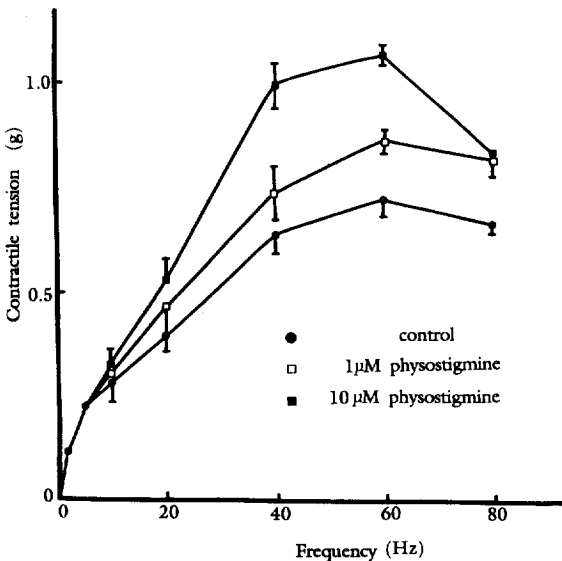


Fig 1. Effect of physostigmine(1 $\mu$ M(□), 10 $\mu$ M(■)) on the frequency-responses by the perivascular nerve stimulation(40V, 40Hz, 0.5msec, 1min) on the isolated coronary artery of pig.

Phentolamine이 전기자극에 의한 수축현상에 미치는 영향 : 심관상동맥의 전기자극(40V, 40Hz, 0.5msec, 1min)에 의한 수축현상이  $\alpha$ -adrenoceptor와 어떤 관계가 있는지를  $\alpha$ -adrenoceptor 차단제를 이용하여 관찰하였다.  $\alpha$ -adrenoceptor 차단제인 phentolamine(1 $\mu$ M) 전처리로써 전기자극에 의한 단일수축현상에는 큰 변화가 없었다(Table 1).

Table 1. Effects of various antagonists on the contractile response to the perivascular nerve stimulation(40V, 40Hz, 0.5msec, 1min) on the isolated coronary artery of pig.

Agents	mean $\pm$ SE(g)	
	Control	Treatment
Phentolamine 1 $\mu$ M	0.575 $\pm$ 0.042	0.508 $\pm$ 0.048
Propranolol 1 $\mu$ M	0.605 $\pm$ 0.053	0.588 $\pm$ 0.038
Guanethidine 1 $\mu$ M	0.510 $\pm$ 0.028	0.830 $\pm$ 0.034*
Atropine 1 $\mu$ M	0.641 $\pm$ 0.063	0.000 $\pm$ 0.000
Yohimbine 1 $\mu$ M	0.664 $\pm$ 0.044	0.682 $\pm$ 0.071
Prazosin 1 $\mu$ M	0.556 $\pm$ 0.029	0.560 $\pm$ 0.037

\*:  $p < 0.05$

Prazosin이 전기자극에 의한 수축현상에 미치는 영향 : 심관상동맥의 전기자극(40V, 40Hz, 0.5msec, 1min)에 의한 수축현상이  $\alpha_1$ -adrenoceptor와 어떤 관계가 있는지를  $\alpha_1$ -selective adrenoceptor 차단제를 이용하여 관찰하였다.  $\alpha_1$ -selective adrenoceptor 차단제인 prazosin(1 $\mu$ M) 전처리로써 전기자극에 의한 단일수축현상에 변화가 없었다(Table 1).

Yohimbine이 전기자극에 의한 수축현상에 미치는 영향 : 심관상동맥의 전기자극(40V, 40Hz, 0.5msec, 1min)에 의한 수축현상이  $\alpha_2$ -adrenoceptor와 어떤 관계가 있는지를  $\alpha_2$ -selective adrenoceptor 차단제를 이용하여 관찰하였다.  $\alpha_2$ -selective adrenoceptor 차단제인 yohimbine(1 $\mu$ M) 전처리로써 전기자극에 의한 단일수축현상에는 큰 변화가 없는 것으로 나타났다(Table 1).

Propranolol이 전기자극에 의한 수축현상에 미치는 영향 : 심관상동맥의 전기자극(40V, 40Hz, 0.5msec, 1min)에 의한 수축현상이  $\beta$ -adrenoceptor와 어떤 관계가 있는지를  $\beta$ -adrenoceptor 차단제를 이용하여 관찰하였다.  $\beta$ -adrenoceptor 차단제인 propranolol(1 $\mu$ M) 전처리로써 전기자극에 의한 단일수축현상에 변화가 없었

다(Table 1)

Guanethidine이 전기자극에 의한 수축현상에 미치는 영향 : 심관상동맥의 전기자극(40V, 40Hz, 0.5msec, 1min)에 의한 수축현상이 adrenergic 신경과 어떤 관계가 있는지를 adrenergic neural 차단제를 이용하여 관찰하였다. adrenergic neural 차단제인 guanethidine( $1\mu\text{M}$ ) 전처리로써 전기자극에 의한 단일수축현상이 상당히 증가되었다(Table 1).

Atropine이 전기자극에 의한 수축현상에 미치는 영향 : 심관동맥상의 전기자극(40V, 40Hz, 0.5msec, 1min)에 의한 수축현상이 cholinergic receptor와는 어떤 관계가 있는지를 cholinergic receptor 차단제를 이용하여 관찰하였다. cholinergic receptor 차단제인 atropine( $1\mu\text{M}$ ) 전처리로써 전기자극에 의한 단일수축현상이 완전히 억제되었다(Table 1).

Physostigmine이 전기자극에 의한 수축현상에 미치는 영향 : 심관상동맥의 전기자극(40V, 40Hz, 0.5msec, 1min)에 의한 수축현상이 cholinergic 신경으로부터 acetylcholine의 유리에 의해 생긴다면 cholinesterase의 작용을 억제시켰을 경우 전기자극이 어떤 영향을 받는지를 cholinesterase inhibitor를 이용하여 관찰하였다. Cholinesterase inhibitor인 physostigmine( $1\mu\text{M}$ ) 전처리로써 전기자극에 의한 단일수축현상이 상당히 증가되었다(Fig 2).

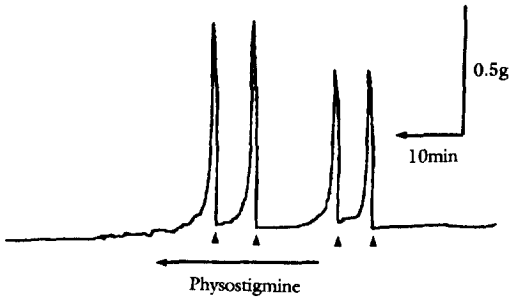


Fig 2. Effect of cholinesterase inhibitor, physostigmine ( $1\mu\text{M}$ ) on the neurogenic contraction by the perivascular nerve stimulation(▲, 40V, 40Hz, 0.5msec, 1min) on the isolated coronary artery of pig.

전기자극의 frequency변화에 대한 physostigmine의 영향 : 전기자극의 frequency 변화에 따른 신경성 수축작용이 cholinesterase inhibitor에 의해 어떤 영향을 받는지를 관찰하였다. cholinesterase inhibitor인 physostigmine  $1\mu\text{M}$ 과  $10\mu\text{M}$  각각 전처리로써 전기자극에 의한 수축정도가 frequency dependent한 증가를 보였다(Fig 1).

Acetylcholine의 수축현상에 대한 physostigmine의 영향 : Acetylcholine에 의한 수축현상이 cholinesterase inhibitor인 physostigmine에 의해 어떤 영향을 받는지를 관찰하였다.

Acetylcholine( $1\mu\text{M}$ )에 의한 수축현상이 physostigmine( $1\mu\text{M}$ )의 전처리에 의해 수축력이 증가되어지는 현상을 나타내었다(Fig 3).

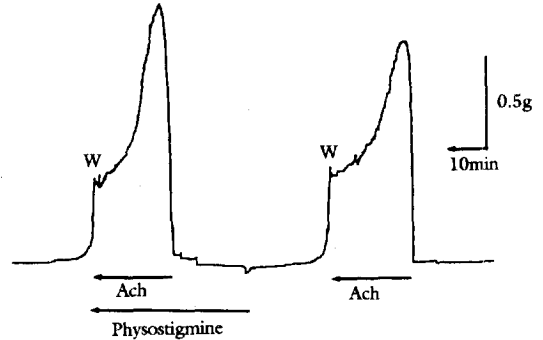


Fig 3. Effect of physostigmine( $1\mu\text{M}$ ) on the contractile response by the acetylcholine( $1\mu\text{M}$ ) on the isolated coronary artery of pig.

## 고 찰

자율신경계의 생리현상을 규명하기 위하여 자율신경계 수용체에 선택적으로 작용하는 agonist와 antagonist를 이용하여 여러 동물에서 실험되어 왔다.<sup>1,8,18,19</sup> 평활근의 운동은 전기적 변화인 이온의 이동<sup>3</sup> 및 대사물질의 변화<sup>20</sup> 등의 요인에 의해서 이루어지고 있음이 알려져 있다. 특히 활동전압이 쉽게 발생하는 평활근에서는 전기적 변화에 의해 유발되는 활동전압을 조정하는

것이 평활근 긴장을 변화시키는 가장 중요한 기전일 것으로 알려져 있다.<sup>15</sup> 활동전압이 발생하는 주기전은 여러 원인에 의해 세포막의 탈분극 때문인 것으로 믿어지고 있다.<sup>5</sup>

본 연구에서는 혈관 평활근 자체에 존재하는 신경의 전기적 자극을 통한 흥분으로 절후섬유의 신경말단에서 신경전달물질을 분비하게 하여 자율신경계의 작용 기전에 대하여 관찰하였다. 본 실험에 이용된 전기자극이 분명히 평활근에 존재하는 신경의 흥분에 의한 효과인 것은 김과 김<sup>21</sup>의 연구에서와 같이 neural blocker인 tetrodotoxin(1 $\mu$ M)의 처리에 의해 전기자극에 의한 단일 수축현상이 완전히 차단되어 지는 것으로 보아 분명히 perivascular nerve stimulation에 의한 전기자극이 신경자극에 의한 흥분효과에 의해 생긴 작용임을 확인할 수 있었다.

이와같은 전기자극은 자율신경계의 adrenergic, cholinergic 신경섬유 모두가 자극을 받아서 생기는 현상일 것이다. 그러나 본 실험에서 atropine 전처리로써 전기자극에 의한 단일수축현상이 차단되어진 것을 관찰함으로써 전기자극에 의한 단일수축현상이 cholinergic 신경섬유의 흥분으로 신경섬유 말단에서 acetylcholine의 유리에 의한 효과임이 분명한 것으로 생각되어지며, Kalsner<sup>13,14,15</sup>와 Duckles et al<sup>12</sup>이 원숭이, 돼지 및 소를 포함한 대부분의 종에서 심관상혈관의 수축에 acetylcholine이 필요하다고 한 것과 일치하는 결과이다.

또한 본 실험에서 전기자극이 cholinergic 신경의 흥분으로 신경말단에서 acetylcholine의 유리에 의해 생긴 수축효과가 cholinesterase inhibitor인 physostigmine의 전처리로써 전기자극에 의해 단일수축현상이 상당히 증가되어진 것은 분명히 심관상동맥에 대한 수축효과를 나타내는 cholinergic 신경이 존재함을 알 수 있다.

Noradrenaline의 약물효과는 개체간 또는 실험하의 생리적 조건에 따라서 많은 차이를 보이고 있다.<sup>20,22,23,24,25</sup> 그리고 noradrenaline의 작용이  $\alpha$ -adrenergic과  $\beta$ -adrenergic 수용체의 보존도에 따라서 크게 좌우된다고 하지만, 일반적으로  $\alpha$ -adrenergic 수용체는 촉진적 반응을 보이며,  $\beta$ -adrenergic 수용체는 억제적 반응을 보인다고 알려져 있다.<sup>1,3,8,18,26,27</sup> 또한  $\alpha_1$ -adrenergic 수용체와  $\alpha_2$ -adrenergic 수용체의 작용에 대해서는 동물별, 개체별 및 부위별에 따라서 많은 차이가 있음이 알려져 있다.<sup>18</sup> Kalsner와 Quillan<sup>9</sup>이 소의 관상동맥에서 guanethidine을 처리함으로써 전기자극에 의한 수축현상이 증가되어진 것과 Kalsner<sup>28</sup>가 소의 심관상동맥에서는 norepinephrine에 의한 억제 작용이 있음을 보고한 결과는 본 실험에서  $\alpha_2$ -selective adrenoceptor 차단제인 yohimbine

을 처리한 경우 전기적 자극에 의한 신경성 수축이 약해진 하지만 조금 증가된 결과와 guanethidine의 처리로써 전기자극에 의한 수축현상이 증가되어진 것과 관계가 있는 것으로 생각되어지며, 이와 같은 결과는 아마도 preganglionic inhibitory response가 있는 것이 아닌가 추측되어진다. 그래서 이 억제적 작용에 대한 결과는 보다 더 추구해 보아야 할 것이다.

본 실험에서  $\alpha$ -adrenoceptor 차단제인 phentolamine(1 $\mu$ M)과  $\alpha_1$ -adrenoceptor 차단제인 prazosin(1 $\mu$ M)의 전처리에 의해서는 전기자극에 의한 단일수축현상이 큰 변화가 없지만, atropine(1 $\mu$ M)의 전처리에 의해서 전기자극의 단일수축현상이 거의 완전히 차단되어지는 것으로 보아 돼지 심관상동맥의 cholinergic 신경의 작용이 수축성 효과를 나타내는 것으로 추측하게 하는 결과이다.

이상의 결과들로 돼지 심관상동맥의 전기자극에 의한 수축현상은 전기자극에 의해 cholinergic 신경이 흥분하여 신경말단에서 acetylcholine이 유리되어서 강력한 수축효과를 나타낸 것으로 추측되어진다.

## 결 론

돼지 적출 심관상동맥에서 perivascular nerve stimulation에 대한 영향을 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Perivascular nerve stimulation에 있어서 frequency(2-8Hz)가 증가함에 따라 수축반응이 증가하였다.
2. Perivascular nerve stimulation에 대한 수축반응이 cholinesterase inhibitor, physostigmine(1 $\mu$ M) 전처리로 수축반응이 상당히 증가되었다.
3. Perivascular nerve stimulation에 대한 수축반응이 muscarinic antagonist, atropine(1 $\mu$ M)에 의해 수축반응이 현저하게 억제되었다.
4. Perivascular nerve stimulation에 대한 수축반응이 neural blocker, tetrodotoxin(1 $\mu$ M)에 의해 수축반응이 차단되었다.
5. Perivascular nerve stimulation에 대한 수축반응이  $\alpha$ -adrenergic antagonist, phentolamine(1 $\mu$ M),  $\beta$ -adrenergic antagonist, propranolol(1 $\mu$ M)에 의해 수축반응이 거의 변화가 없었다.
6. Acetylcholine에 의한 수축반응이 cholinesterase inhibitor, physostigmine(1 $\mu$ M) 전처리로 수축반응이 증가되었다.

이상과 같은 결론 perivascular nerve stimulation에 의해 돼지 심관상동맥의 강력한 축진적 작용이 cholinergic nerve의 흥분을 통한 muscarinic receptor와 관련이 있는 것으로 추측된다.

### 참 고 문 헌

1. Goodman LS, Gillman A. The pharmacological basis of therapeutics. 6th ed. New York, MacMillan pub, 1980; 67-74.
2. Labate JS. Influence of cocaine on the uterine reactions induced by adrenaline and hypogastric nerve stimulation. *Pharmacol Exp Ther* 1941; 72: 370-382.
3. Marshall JM. Effects of catecholamines on the smooth muscle of the female reproductive tract. *Ann Rev Pharmacol* 1973; 13: 19-24.
4. Bolton TB. The depolarizing action of acetylcholine or catecholamine in intestinal smooth muscle. *J Physiol* 1972; 220: 647-654.
5. Bolton TB. The permeability change produced by acetylcholine in smooth muscle. In *Drug Receptor*. London, MacMillan, 1973; 87-102.
6. Horio Y, et al. Effects of intracoronary injection of acetylcholine on coronary arterial diameter. *Am J Cardiol* 1986; 57: 984-989.
7. Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptor. *Am J Physiol* 1948; 153: 586-600.
8. William LT, Lefkowitz RJ. Alpha adrenergic receptor identification by  $^3\text{H}$  dihydroergocryptine binding. *Science* 1976; 192: 791-799.
9. Kalsner S, Quillan M. Cholinergic contraction to field stimulation in coronary arteries of cattle. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 249(3): 785-789.
10. Garland CJ, Keatinge WR. Constrictor actions of acetylcholine, 5-hydroxytryptamine and histamine in bovine coronary artery inner and outer muscle. *J Physiol* 1982; 327: 363-376.
11. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-376.
12. Duckles SP. Vascular muscarinic receptors: Pharmacological characterization in the bovine coronary artery. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 246: 929-934.
13. Kalsner S, Frew RD, Smith GM. Mechanism of methylxanthine sensitization of norepinephrine responses in a coronary artery. *Am J Physiol* 1978; 228: 1702-1707.
14. Kalsner S. Cholinergic mechanisms in human coronary artery preparations: Implications of species differences. *J Physiol* 1985a; 358: 509-526.
15. Kalsner S. Coronary artery reactivity in human vessels. Some question and some answers. *Fred Proc* 1985b; 44: 321-325.
16. Toda N, et al. Postmortem functional changes in coronary and cerebral arteries from human and monkeys. *Cardiol Res* 1985; 19: 707-713.
17. Kalsner S. Prostaglandine mediated relaxation of coronary artery strips under hypoxia. *Prostaglandins Med* 1978; 1: 231-239.
18. Lands AM, et al. Differentiation of receptor system activated by sympathomimetic amines. *Nature* 1967; 21: 597-598.
19. Limbird LE, Lefkowitz RJ. Adenylate cyclase-coupled beat adrenergic receptors, Effects of membrane lipid-perturbing agents on receptor binding and enzyme stimulation by catecholamines. *Mol Pharmacol* 1976; 12: 556-564.
20. Lehrer DN. The effect of spasmolytic drugs on the isolated human myometrium. *J pharmacol* 1965; 17: 587-593.
21. Kim JH, Kim YK. Purinergic innervation on isolated renal artery of rabbit. *Korean J Vet Res* 1991; 31(4): 389-395.
22. Garret WJ. The effect of adrenaline and nonadrenaline on the intact nonpregnant human uterus. *J Obstet Gynec Brit Emp* 1966; 62: 876-881.
23. Kaiser IH, Harris JS. The effect of adrenaline on the pregnant human uterus. *Am J Obstet Gynec* 1950; 59: 775-779.
24. Kumer OT, Wagatsuma, Barnes AC. In vitro hyperpolarizing effect of adrenaline on human myometrial cell. *Am J Obstet Gynec* 1965; 91: 575-581.
25. Sandberg R, Ingelman-Sandberg AI, Ryden G. In

- vitro studies of the motility of the human uterus. *J Obstet Gynec Brit Emp* 1968; 65: 965-969.
26. Nesheim BI, Sigurdson. Effect of isoprenaline and dibutyryl c-AMP on the electrical and mechanical activity of the rabbit myometrium. *Acta Pharmacol Toxicol* 1978; 42: 371-376.
27. Tasi TH, Fleming WW. The adrenotropic receptor of the cat uterus. *J Pharmacol Exp Ther* 1964; 143: 268-273.
28. Kalsner S. The effects of periarterial nerve activation on coronary vessel in an isolated and perfused slab of beef ventricle. *Can J Physiol Pharmacol* 1979; 57: 291-297.
-