

돼지 방광 평활근에 있어서 P_{2X}-purinoceptor의 작용

박상은 · 홍용근* · 심철수** · 전석철*** · 김주현*

국립동물검역소 부산지소 · 경상대학교 수의과대학 동물의학연구소*

경상남도 축산진흥연구소 동부지소** · 마산삼성병원 심장센터***

(1995년 7월 15일 접수)

Action of P_{2X}-purinoceptor on urinary bladder smooth muscle of pig

Sang-eun Park, Yong-geun Hong*, Cheol-soo Shim**,

Seok-cheol Jeon***, Joo-heon Kim*

Pusan branch, National Animal Quarantine Service

College of Veterinary Medicine and Institute of Animal Medicine Gyeong National University,*

*Eastern branch, Gyeongnam Livestock Promotion Institute**,*

*Cardiac Center, Masan Samsung General Hospital****

(Received Jul 15, 1996)

Abstract : The experiments were carried out to elucidate the relationships between neurogenic effects of electrical transmural nerve stimulation and effect of adenosine 5'-triphosphate(ATP) to purinoceptor on the urinary bladder smooth muscle of pig. The results were as follows :

1. The contractile responses induced by electrical transmural nerve stimulation(10V or 20V, 0.5msec, 10sec) were the frequency(2~64Hz) dependent manner.
2. The contractile response induced by carbachol was responded with a dose-dependent manner and the maximum contractility was 10⁻⁴M.
3. The contractile responses induced by ATP were increased in a dose-dependent manner (10⁻⁵~10⁻³M).
4. The contractile response induced by electrical transmural nerve stimulation(10V, 2~32Hz, 0.5msec, 10sec) was partially blocked by the treatment with atropine(10⁻⁵M), and was powerfully inhibited by 3 times of addition with ATP(10⁻⁵M).
5. The contractile response induced by electrical transmural nerve stimulation(10V, 2~32Hz, 0.5msec, 10sec) was partially blocked by the treatment with atropine(10⁻⁵M), and was completely blocked by the desensitization of the P_{2X}-purinoceptor using α , β -methylene ATP(5 × 10⁻⁵M).

These results suggest that purinergic nerve was innervated, and ATP and acetylcholine was released by the electrical transmural nerve stimulation in urinary bladder smooth muscle of pig.

Key words : urinary bladder smooth muscle, ATP, P_{2X}-purinoceptor, electrical transmural nerve stimulation.

서 론

Bunstock *et al*^{1,2}은 기니픽 결장뉴에서 자율신경계의 전형적인 adrenergic-, cholinergic-신경섬유가 아닌 제 3의 신경섬유가 존재하고 있음을 관찰하고, 이 신경섬유를 nonadrenergic-, noncholinergic-신경섬유라고 하였으며 이러한 신경섬유는 기니픽 결장에서 뿐만 아니라 포유류³⁻⁵와 조류⁶⁻⁸의 위(stomach) 그리고 토끼^{9,10}, 기니픽^{11,12}, 고양이^{13,14}와 랫트^{15,16}의 소장에서도 그 존재가 확인되었다.

Nonadrenergic-, noncholinergic-신경섬유의 신경전달물질로는 serotonin^{12,17,18}, histamine^{19,20}, prostaglandin^{8,19,20}과 adenosine triphosphate²¹⁻²³ 등으로 추정되고 있으나 이들 중 purine nucleotide계 물질이 가장 유력한 신경전달물질로 인정되고 있다. 그래서 Bunstock²¹은 nonadrenergic-, 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 있다²⁴.

Bunstock과 Kennedy²⁵가 P₂-purinoceptor를 P_{2X}-, P_{2Y}-purinoceptor로 분류한 이래 랫트의 동맥^{26,27}, 기니픽의 기관²⁸ 및 방광²⁹ 그리고 토끼의 문맥³⁰, 장간막동맥³¹, 이동맥³² 그리고 신동맥^{33,34}, 개의 복재정맥과 관상동맥³⁵, 사람의 폐동맥³⁶에서 이들 receptor에 대한 작용을 비교 보고한 바 있다. P_{2X}-purinoceptor는 혈관 평활근에 존재하며 혈관의 수축작용을 유도하며 α , β -methylene ATP(α , β -Me ATP)에 potency한 반응을 보이며 α , β -Me ATP를 이용하여 desensitization 시킴으로써 receptor의 작용이 차단되어진다^{25,36-38}. 반면에 혈관 내피세포에 존재하며 혈관의 이완작용을 유도하는 P_{2Y}-purinoceptor는 2-methylthio ATP에 가장 강력한 효과를 보이며 reactive blue 2에 의해

receptor의 작용이 차단된다고 하였다^{25,30,32,35,39}.

그래서 본 연구는 purinergic-신경섬유에 대한 연구의 일환으로 돼지 적출 방광 평활근에 있어서 purinergic 신경작용과 P_{2X}-purinoceptor를 통한 신경작용이 배뇨에 관여하는 자율신경계에 대해 어떠한 역할을 하는지를 밝히고자 실시하였다.

재료 및 방법

실험동물 : 암수 구별없이 임상적으로 건강하다고 인정되는 Landrace종 돼지 50두(체중 90±5kg)를 사용하였다.

방광 평활근 절편의 제작 : 실험동물을 타격에 의해 살신시킨 후 즉시 복강을 열고 방광을 적출하여 95% O₂와 5% CO₂의 혼합가스가 공급되는 4℃의 냉한 정상 생리적 영양액에서 길이 1.0cm, 폭 0.3cm 되도록 방광 평활근 절편을 제작하였다.

영양액의 조성 : 본 실험에 사용된 정상 생리적 영양액은 NaCl, 120; KCl, 4.75; CaCl₂, 1.7; MgSO₄, 1.2; NaHCO₃, 25; KH₂PO₄, 1.2; Glucose, 6.4mM로 조성된 Krebs's용액(pH 7.4)를 사용하였다.

운동성의 기록 : 제작한 돼지 방광 평활근 절편을 20ml organ bath에 옮겨서 한쪽 끝은 organ bath 밑바닥에 고정시키고 다른 쪽 끝은 상하 높이를 조절할 수 있도록 준비된 근수축변환기(Isometric force transducer, FT03, Grass)에 연결하여 potentiometric recorder(PR200, Bioscience)를 통하여 방광 평활근의 등척성수축(isometric contraction)을 기록하였다.

전기자극방법 : 전기자극은 transmural nerve stimulation으로서 방광 평활근 절편의 양쪽 5mm 지점에 백금 전극을 설치하여 stimulator(SM-1, Narco Biosystem)를 이용하여 0.5msec에서 10초동안 전기자극을 실시하였다. 전기자극의 간격은 5-10분으로 하였다.

약물처리 방법과 사용된 약물 : 약물처리하는 20ml organ bath에 200μ이하의 약물을 처리하여 100배이상 희

석되도록 하였으며, 약물처리후 정상 생리적 영양액으로 3번이상 세척하여 1시간 이상 평형시킨 후 다음 실험을 실시하였다.

본 실험에 사용된 약물은 adenosine 5'-triphosphate(ATP, Sigma), atropine sulfate(Sigma), α , β -methylene ATP(Sigma), carbamylcholine chloride(carbachol, Sigma) 등을 사용하였다.

결 과

돼지 방광 평활근의 운동성에 대한 electrical transmural nerve stimulation의 frequency 변화에 따른 영향 : Electrical transmural nerve stimulation은 0.5msec, 10V 및 20V에서 frequency 2-64Hz까지 10초동안 전기자극을 실시하여 방광 평활근 운동성의 반응을 관찰하였다. 전기자극에 대한 반응은 급속한 단일수축을 나타내었고, frequency 32Hz에서 최대 수축을 나타내었다. 그래서 본 실험에서의 전기자극은 10V, 0.5msec, 자극시간 10초로 고정하여 실험을 실시하였다(Fig 1).

Carbachol의 농도변화가 방광 평활근의 운동성에 미치는 영향 : 돼지 방광 평활근은 carbachol 10^{-7} M에서 수축을 나타내기 시작하여 농도변화에 따라 수축정도가 증가하여 10^{-4} M에서 최대 수축을 나타내어 dose-dependent한 반응을 보였으며, carbachol의 ED_{50} 은 5.7×10^{-7} M이었다

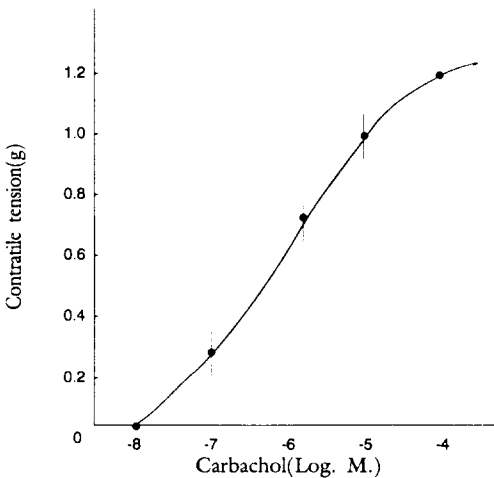


Fig 1. Frequency-responses for electrical transmural nerve stimulation(10V(○) or 20V(●), 0.5msec, 10sec) on the urinary bladder smooth muscle of pig.

(Fig 2).

Carbachol에 의해 나타난 수축현상은 정상 생리적 영양액으로 3회이상 세척하면 본래의 기초장력으로 되돌아가는 가역적 반응을 보였다.

ATP의 농도변화가 방광 평활근의 운동성에 미치는 영향 : 돼지 방광 평활근 절편을 ATP로 한번 처리했을 때 즉시 수축이 일어나서 그 수축은 대개 5분 이내에 감소되어 기초장력으로 되돌아갔다. ATP 농도변화에 따른 수축의 정도는 10^{-5} M에서 수축을 나타내기 시작하여 10^{-3} M에서 최대의 수축반응을 나타내었으며(Fig 3a), 이와같은 수축현상은 carbachol(10^{-6} M)에 의한 전 수축 후에 ATP를 첨가처리했을 때도 역시 dose-dependent한 수축현상을 보였다(Fig 3b). ATP 농도변화에 따른 수축현상은 농도증가에 비례하여 수축정도가 증가하는 곡선을 나타내었으며, ATP의 ED_{50} 은 6×10^{-5} M이었다(Fig 4). ATP의 수축현상은 영양액으로 3번이상 세척하면 즉시 본래의 장력으로 되돌아가는 가역적인 반응이 관찰되었다.

돼지 방광 평활근의 electrical transmural nerve stimulation에 대한 atropine과 ATP의 영향 : 돼지 방광 평활근의 전기자극에 의한 수축현상이 cholinergic receptor와 purinoceptor와는 어떤 관계가 있는지를 cholinergic receptor 차단제인 atropine과 P_2 -purinoceptor sensitive agonist인 ATP를 이용하여 전기자극에 대한 신경성 수축효과

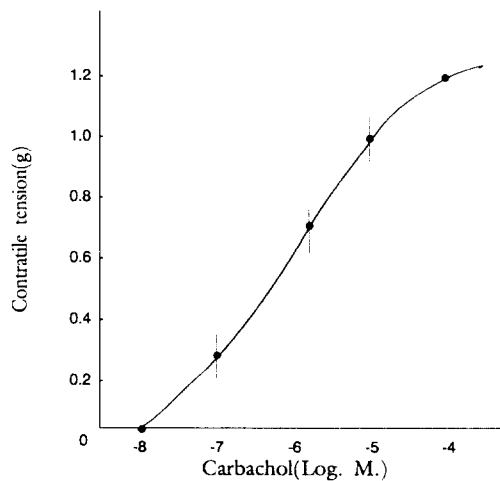


Fig 2. Dose-responses of carbachol on motility in urinary bladder smooth muscle of pig.

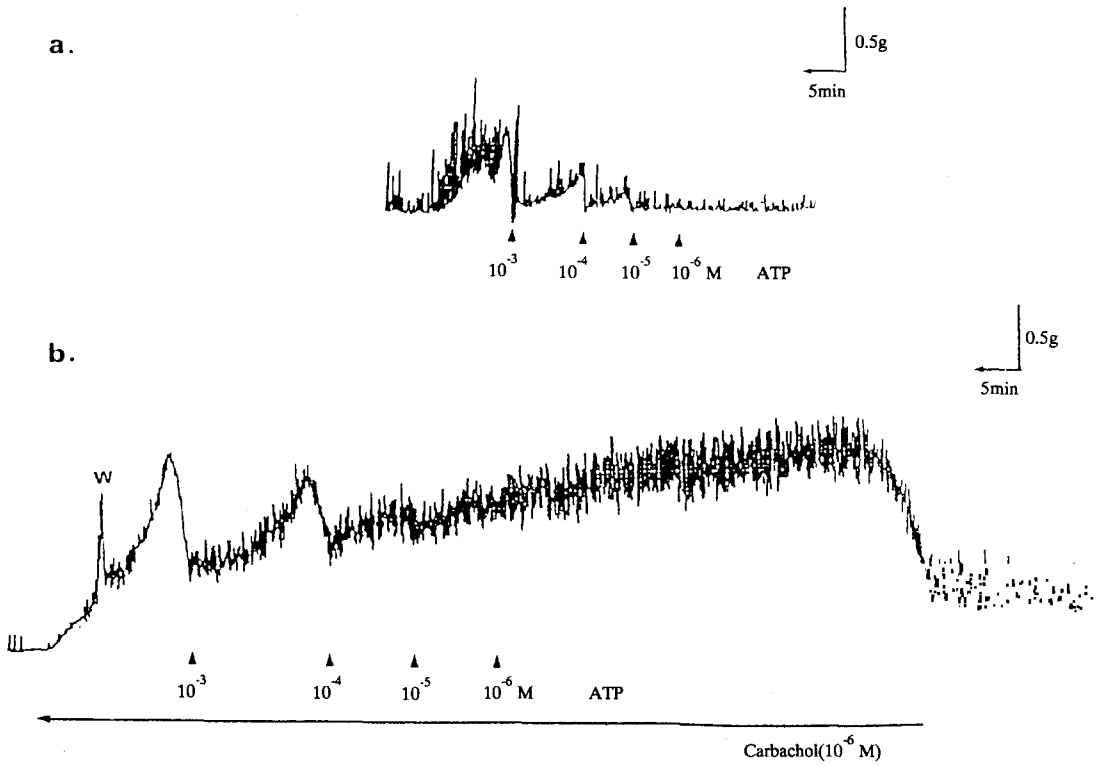


Fig 3. Effect of ATP on motility in urinary bladder smooth muscle of pig.

(a) dose-responses of ATP(10^{-6} M to 10^{-3} M) added cumulatively;(b) dose-responses of ATP after preincubation with carbachol(10^{-6} M)

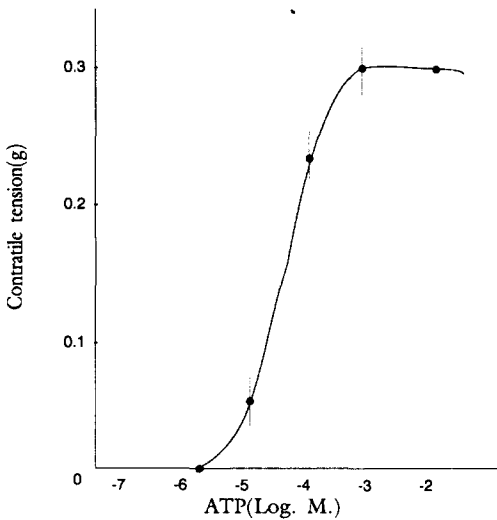


Fig 4. Dose-responses of ATP on motility in urinary bladder smooth muscle of pig.

의 변화를 관찰하였다. atropine(10^{-5} M)의 처리에 의해 전기자극에 대한 단일 수축현상은 억제되었고, ATP(10^{-5} M)를 3회 반복 첨가함으로써 purinoceptor를 desensitization시켰더니 전기자극에 대한 수축반응은 심하게 억제되었다(Fig 5).

돼지 방광 평활근의 electrical transmural nerve stimulation에 대한 atropine과 α , β -Me ATP의 영향 : 돼지 방광 평활근의 전기자극에 의한 수축현상이 cholinergic receptor와 P_{2X} -purinoceptor와는 어떤 관계가 있는지를 관찰하고자 cholinergic receptor 차단제인 atropine과 P_{2X} -purinoceptor selective agonist인 α , β -Me ATP를 이용하여 관찰하였다. atropine(10^{-5} M)의 처리에 의해 전기자극에 대한 단일 수축현상은 억제되었고, α , β -Me ATP(5×10^{-5} M)의 3회 반복 첨가를 통한 P_{2X} -purinoceptor의 desensitization후에는 전기자극에 대한 수축반응이 완전히 억제되었다(Fig 6).

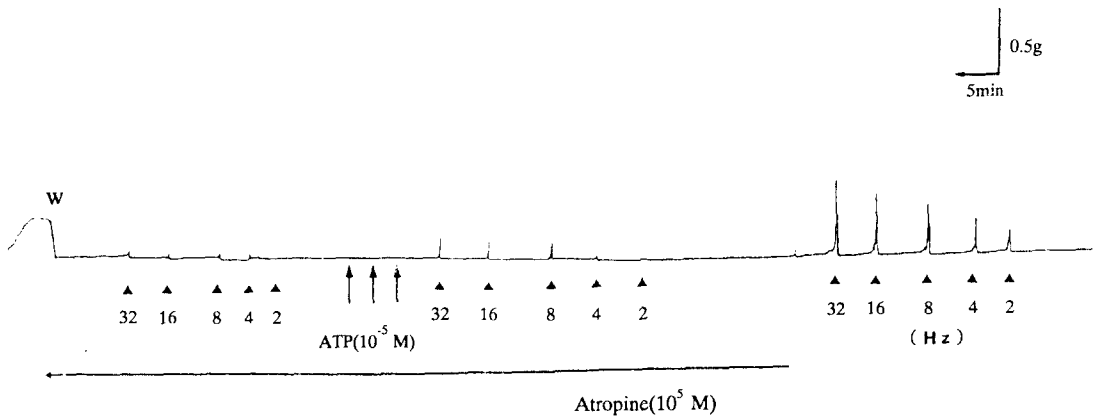


Fig 5. Effect of atropine(10^{-5} M) and ATP(10^{-5} M) on the neurogenic contraction by the electrical transmural nerve stimulation(10V, 2~32Hz, 0.5msec, 10sec) on the urinary bladder smooth muscle of pig.

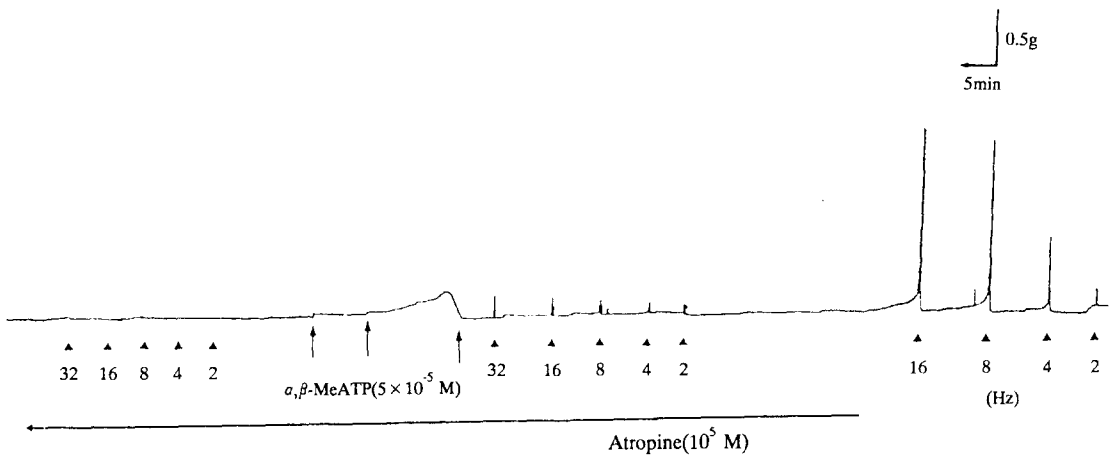


Fig 6. Effect of atropine(10^{-5} M) and α, β -Me ATP(5×10^{-5} M) on the neurogenic contraction by the electrical transmural nerve stimulation(10V, 2~32Hz, 0.5msec, 10sec) on the urinary bladder smooth muscle of pig.

고찰

Purinergic-신경섬유는 2종류의 receptor(P_1 , P_2 -purinoceptor)가 존재하는 것으로 알려져 있으며, 혈관 평활근에 위치하고 있는 P_1 -purinoceptor는 직접 혈관의 이완작용을 야기하고 adenosine에 민감한 반응을 보이며 P_2 -purinoceptor는 ATP에 민감한 반응을 보이는 것으로 알려져 있다²⁴.

Burnstock과 Kennedy²⁵가 P_2 -purinoceptor를 P_{2X} , P_{2Y} -

purinoceptor로 분류한 이래 여러 동물의 내장기관과 혈관계에서 이들 receptor에 대한 작용을 비교 보고한 바 있다²⁶⁻³⁶. 혈관의 수축작용을 유도하는 P_{2X} -purinoceptor는 α, β -Me ATP에 민감하며, 혈관의 이완작용을 유도하는 P_{2Y} -purinoceptor는 2-methylthio ATP에 가장 강력한 효과를 보이고 P_{2X} -purinoceptor는 α, β -Me ATP로 desensitization시킴으로써^{25,36-38} 그리고 P_{2Y} -purinoceptor는 reactive blue 2의 전처리로써 receptor의 작용이 차단된다고 하였다^{25,30,32,35,39}. 본 실험의 돼지 방광 평활근에서도 혈관에서의와 마찬가지로 ATP에 의해 방광 평활근의 수축

현상이 관찰되었다.

포유류의 방광에는 cholinergic 신경과 non-adrenergic, non-cholinergic 신경의 흥분성 자율신경이 분포한다. guinea-pig의 배뇨근에서 ATP는 non-cholinergic 신경전달 물질이고, 이 성분은 α , β -Me ATP를 이용한 P_2 -purinoceptor의 desensitization⁴⁰과 arylazido aminopropionyl ATP(ANAPP₃)를 이용한 비가역적이고 선택적인 P_2 -purinoceptor의 antagonism에 의해 차단된다⁴¹고 하였으며, 랫트의 방광 평활근의 전기자극에 대한 반응은 fast 성분과 slow 성분으로 구성된 biphasic한 수축반응을 보인다. fast 성분은 ATP가 매개하는 non-cholinergic 신경반응이고 slow 성분은 Ach이 매개하는 cholinergic 신경반응이라고 하였으며, ATP와 Ach는 방광의 단일 신경세포에서 co-release한다고 하였다⁴². 본 실험의 전기자극에 의한 신경성 수축작용이 cholinergic 수용체 차단제 atropine의 처리에 의해 억제되었던 결과는 전기자극에 의해 cholinergic 신경전달물질의 유리가 일어나고 있음을 추측할 수 있었으며, ATP의 반복처리 후에 신경성 수축작용이 심하게 억제되었던 것으로 보아 전기자극에 의한 신경전달물질이 Ach 뿐만아니라 purinergic 신경전달물질도 유리됨을 추측할 수 있었다.

ATP와 Ach의 co-transmission에 대한 결과는 토끼의 이동맥⁴³, 개의 장간막 동맥⁴⁴에서 보고된 바 있으며, 쥐 방광의 단일 신경원에서 ATP와 Ach이 함께 유리되어진다는 보고⁴²도 있어서 전기자극에 의한 신경성 작용을 나타내는 경우 단일 신경전달물질이 유리되는 것이 아니고 여러 신경전달물질이 함께 유리되어지는 것으로 알려져 있다⁵². guinea-pig의 방광에서 전기자극에 의한 신경성 수축작용이 atropine에 의하여 약 25% 억제되고 α , β -Me ATP를 이용한 P_{2X} -purinoceptor의 desensitization에 의해 75%가 억제됨으로써 전기자극에 의한 신경성수축작용이 두 약물의 처리로 완전히 억제되어지는 결과를 보고한 바 있다²⁹. 또한 Ziganshin *et al*⁴⁵이 신생랫트에서 전기자극에 의한 수축은 cholinergic과 purinergic에 의한 효과라고 보고한 바도 있다. Moss와 Burnstock⁴⁶은 guinea-pig, ferret, marmoset의 방광에서 atropine 또는 α , β -Me ATP에 의해서는 전기자극에 의한 신경성 수축이 부분적인 억제 효과만 보였지만 두 약물의 병행처리로 신경성 수축작용이 완전히 차단되는 결과를 보였다고 하였다.

본 실험의 결과도 역시 전기자극을 이용한 신경성 수축작용이 확인되었으며 이와같은 신경성 수축작용은

cholinergic 수용체 차단제 atropine 처리에 의해 신경성 수축작용이 유의하게 억제되어지며 α , β -Me ATP를 처리하여 P_{2X} -purinoceptor를 desensitization시킴으로써 atropine에 의해 억제된 약한 수축작용이 완전히 억제된 것으로 보아 본 실험의 신경성 수축작용시 cholinergic 수용체와 P_{2X} -purinoceptor에 작용하는 신경전달물질이 함께 유리되어지는 것을 추측할 수 있다.

이상의 결과들로서 돼지 방광 평활근에는 purinergic 신경섬유가 존재하고 전기자극에 의한 신경성 수축작용은 cholinergic receptor와 P_{2X} -purinoceptor를 통한 수축작용인 것으로 사료되어진다.

결론

돼지 방광 평활근에 있어서 purinergic 신경과 P_{2X} -purinoceptor의 작용에 대한 ATP의 영향 및 전기자극의 신경성 효과를 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 돼지 방광 평활근에 대한 전기자극(10V 또는 20V, 0.5msec, 10sec)은 단일 수축현상을 보였으며, frequency dependent(2~64Hz)한 수축효과를 나타내었다.

2. 돼지 방광 평활근에 대한 수축은 carbachol 10^{-7} M에서 수축을 시작하여 10^{-4} M에서 최대 수축을 나타내었고, dose-dependent한 수축반응을 보였다.

3. ATP는 10^{-5} M에서 방광 평활근의 수축이 나타나기 시작하여 10^{-3} M까지 농도에 비례하여 수축정도가 증가하였다.

4. 돼지 방광 평활근에 있어서 전기자극(10V, 2~32Hz, 0.5msec, 10sec)에 의한 신경성 수축효과는 cholinergic receptor 차단제인 atropine(10^{-5} M)의 처리로 단일 수축현상은 유의하게 억제되었고, ATP(10^{-5} M)의 3회 반복 첨가후에 수축반응은 거의 완전히 억제되었다.

5. 돼지 방광 평활근에 있어서 전기자극(10V, 2~32Hz, 0.5msec, 10sec)에 의한 신경성 수축현상은 cholinergic receptor 차단제인 atropine(10^{-5} M)의 처리로 단일 수축현상은 유의하게 억제되었고, α , β -Me ATP(5×10^{-5} M)를 3회 반복 처리함으로써 P_{2X} -purinoceptor의 desensitization시킨 후에는 수축반응이 완전히 억제되었다.

이상의 결과들로 돼지 방광 평활근에는 purinergic 신경섬유가 존재하고 전기자극에 의한 신경성 수축작용은 cholinergic receptor와 P_{2X} -purinoceptor를 통한 수축작용인 것으로 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)*, 200:581-582, 1963.
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*, 3:163-166, 1964.
3. Compbell G. The inhibitory nerve fibers in the vagal supply to the guinea-pig stomach. *J Physiol(London)*, 185:600-612, 1966.
4. Jansson G. Vago-vagal reflex relaxation of the stomach in the cat. *Acta Physiol Scand*, 75:245-252, 1969a.
5. Jansson G. Extrinsic nervous control of gastric motility. An experimental study. *Acta Physiol Scand(suppl)*, 326:1-42, 1969b.
6. Bennett T. The effects of hyoscine and anticholinestrases on cholinergic transmission to the smooth muscle cells of the avian gizzard. *Brü J Pharmacol Chemother*, 37:585-594, 1969a.
7. Bennett T. Nerve-mediated excitation and inhibition of the smooth muscle cells of the avian gizzard. *J Physiol(London)*, 204:619-686, 1969b.
8. Bennett T. Innervation of nerve mediated excitation and inhibition of single smooth muscle cells of the avian gizzard. *Comp Biochem Physiol*, 32:669-680, 1970.
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*, 3:127-131, 1971.
10. Weston AH. Inhibition of the longitudinal muscle of rabbit duodenum. *Brit J Pharmacol Chemother*, 43:428-429, 1971.
11. Kuriyama H, Osa T, Toda N. Nervous factors influencing the membrane activity of intestinal smooth muscle. *J Physiol(London)*, 191:257-270, 1967.
12. Wood JD, Mayer CJ. Serotonergic activation of tonic-type enteric neurons in guinea-pig small bowel. *J Neurophysiol*, 42:582-593, 1979.
13. Day MA, Warren PR. Inhibitory responses to transmural stimulation in isolated intestinal preparations. *J Pharm Pharmacol*, 19:408-410, 1967.
14. Day MA, Warren PR. A pharmacological analysis of the responses to transmural stimulation in isolated intestinal preparations. *Brit J Pharmacol Chemother*, 2:227-240, 1968.
15. Holman ME, Hugkes JR. Inhibition of intestinal smooth muscle. *Aust J Exp Biol Med*, 43:277-290, 1965a.
16. Holman ME, Hugkes JR. An inhibitory component of the response to distention of rat ileum. *Nature(London)*, 207:641-642, 1965b.
17. Gershon MD. Nonadrenergic, noncholinergic, autonomic neurotransmission mechanisms, *In NRD Bulletin* (Burnstock G, Hokfelt T, Gershon MD, Iversen LL, Kosferlitz HW & Szurszewski JH editors) Cambridge, Mass ; MIT, 17:414-424, 1979.
18. Furness JB, Costa M. Types of nerves in the enteric nervous system. *Neuroscience*, 5:1-20, 1980.
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 dipyridamole and hexobendine. *Eur J Pharmacol*, 19:343-350, 1972.
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*, 23:264-269, 1973.
21. Burnstock G. Neural nomenclature. *Nature(London)*, 229:282-283, 1971.
22. Burnstock G. Purinergic nerves. *Pharmacol Rev*, 24:509-581, 1972.
23. Su C, Bevan JA, Burnstock G. ³H-adenosine triphosphate: release during stimulation of enteric nerves. *Science*, 173:337-339, 1971.
24. Burnstock G. Do some sympathetic neurons release both noradrenaline and acetylcholine? *Prog Neurobiol*, 11:205-222, 1978.
25. Burnstock G, Kennedy C. Is there an basis for distinguishing two types of P₂-purinoceptor? *Gen Phar*

- macol*, 16:433-440, 1985.
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*, 118:37-44, 1985.
 27. Rose'Meyer RB, Hope W. Evidence that A₂ purinoceptor are involved in endothelium-dependent relaxation of the rat thoracic aorta. *Brit J Pharmacol*, 100:576-580, 1990.
 28. Ellies JL, Udem BJ. Nonadrenergic, noncholinergic contractions in the electrically field stimulated guinea-pig trachea. *Brit J Pharmacol*, 101:875-880, 1990.
 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*, 99:493-498, 1990.
 30. Kennedy C, Burnstock G. Evidence for two types of P₂-purinoceptor in longitudinal muscle of rabbit portal vein. *Eur J Pharmacol*, 111:49-56, 1985.
 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*, 90:383-391, 1987.
 32. O'Connor SE, Wood BE, Leff P. Characterization of P_{2X}-receptors in rabbit isolated ear artery. *Brit J Pharmacol*, 101:640-644, 1990.
 33. 김주현, 김용근. Purinergic innervation on the isolated renal artery of rabbit. *대한수의학회지*, 31:389-395, 1991.
 34. 김주현, 김용근. 토끼 적출 신동맥에 있어서 P₂-purinoceptor의 이완작용. *대한수의학회지*, 32:7-13, 1992.
 35. Houston DA, Burnstock G, Vanhoutte PM. Different P₂-purinergic receptor subtypes of endothelium and smooth muscle in canine blood vessels. *J Pharmacol Exp Ther*, 241:501-506, 1987.
 36. Liu SF, McCormack DG, Evans TW, *et al.* Evidence for two P₂-purinoceptor subtypes in human small pulmonary arteries. *Brit J Pharmacol*, 98:1014-1020, 1989.
 37. Furchgott RF. The requirement for endothelial cells in the relaxation of arteries by acetylcholine and some other vasodilators. *Trends Pharmacol Sci*, 2:173-176, 1981.
 38. De May JG, Vanhoutte PM. Role of the intima in cholinergic and purinergic relaxation of isolated canine femoral arteries. *J Physiol(London)*, 316:346-355, 1981.
 39. Burnstock G. Purinergic modulation of cholinergic transmission. *Gen Pharmacol*, 11:15-18, 1980.
 40. Kasakov L, Burnstock G. The use of the slowly degradable analog, α , β -methylene ATP, to produce desensitisation of the P₂-purinoceptor: effect on non-adrenergic, non-cholinergic responses of the guinea-pig urinary bladder. *Eur J Pharmacol*, 86:291-294, 1983.
 41. Westfall DP, Fedan JS, Colby J, *et al.* Evidence for a contribution by purines to the neurogenic response of the guinea-pig urinary bladder. *Eur J Pharmacol*, 87:415, 1983.
 42. Parija SC, Raviprakash V, Mishra SK. Adenosine- and α , β -methylene ATP-induced differential inhibition of cholinergic and non-cholinergic neurogenic responses in rat urinary bladder. *Eur J Pharmacol*, 102:396-400, 1991.
 43. Saville VL, Burnstock G. Use of reserpine and 6-hydroxydopamine supports evidence for purinergic co-transmission in the rabbit ear artery. *Eur J Pharmacol*, 155:271-277, 1988.
 44. Machaly M, Dalziel HH, Sneddon P. Evidence for ATP as a co-transmitter in dog mesenteric artery. *Eur J Pharmacol*, 147:83-91, 1988.
 45. Ziganshin AU, Ralevic V, Burnstock G. Contractility of urinary bladder and vas deferens after sensory denervation by capsaicin treatment of newborn rats. *Brit J Pharmacol*, 114:166-170, 1995.
 46. Moss HE, Burnstock G. A comparative study of electrical field stimulation of the guinea-pig, ferret and marmoset urinary bladder. *Eur J Pharmacol*, 114:311-316, 1985.