

## 돼지 적출 심관상동맥에 있어서 혈관주위 신경자극에 의한 purinoceptor의 효과

전석철\* · 심철수\*\* · 김주현

경상대학교 수의과대학, 동물의학연구소  
마산삼성병원 심장센터\* · 경남축산진흥연구소 동부지소\*\*  
(1998년 8월 3일 접수)

### Effect of purinoceptor to perivascular nerve stimulation on isolated coronary artery of pig

Seok-cheol Jeon\* , Cheol-soo Shim\*\* , Joo-heon Kim

*College of Veterinay Medicine and Institute of Animal Medicine Gyeongsang National University  
Cardiac Center Masan Samsung General Hospital\*  
Eastern Branch Gyeongnam Livestock Promotion Institute\*\**

(Received Aug 3, 1998)

**Abstract** : To elucidate whether or not innervation of purinergic nerve and functional action of P<sub>2X</sub>-, P<sub>2Y</sub>-purinoceptor, the neurogenic effects of perivascular nerve stimulation were investigated using by physiograph recording system in isolated coronary artery of pig.

1. The contractile responses induced by perivascular nerve stimulation (20V, 0.5msec, 20sec) were the frequency (2~64Hz) dependent manner.

2. The neurogenic contractile responses induced by perivascular nerve stimulation were inhibited by the pretreatment with either ATP or adenosine (10<sup>-7</sup>~10<sup>-4</sup>M).

3. The neurogenic contractile responses induced by perivascular nerve stimulation (20V, 16Hz, 0.5msec, 20sec) were increased by the pretreatment with reactive blue 2, but were not affected by the pretreatment with 8-phenyltheopylline (10<sup>-5</sup>M).

4. The neurogenic contractile responses induced by perivascular nerve stimulation (20V, 16Hz, 0.5msec, 20sec) were inhibited by the desensitization of the P<sub>2X</sub>-purinoceptor using by treatment of 10<sup>-5</sup>M, -methylene ATP as 3 times over again.

The accomplished present study on isolated coronary artery of pig suggest that purinergic nerve is innervated and that the neurogenic contractile response was mediated by activation of P<sub>2X</sub>-purinoceptor and the neurogenic relaxative response was mediated by activation of both P<sub>1</sub> and P<sub>2Y</sub>-purinoceptor.

**Key words** : purinergic, P<sub>2X</sub>-purinoceptor, P<sub>2Y</sub>-purinoceptor, perivascular nerve stimulation, coronary artery, pig.

## 서 론

Purinergic 신경섬유에는 2종류의 수용체 즉, P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>-purinoceptor가 존재하는 것으로 알려져 있는데 이 중 혈관평활근에 분포하고 있는 P<sub>1</sub>-purinoceptor는 혈관의 이완작용에 직접적으로 관여하면서 adenosine에 민감한 반응을 나타내며 A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, (A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub>) 그리고 A<sub>3</sub>-수용체로 나누어진다<sup>1</sup>.

반면 P<sub>2</sub>-purinoceptor는 ATP에 민감한 반응을 나타내는 것으로 알려져 있는데<sup>2,3</sup> Burnstock과 Kennedy<sup>3</sup>가 P<sub>2</sub>-purinoceptor를 P<sub>2X</sub>, P<sub>2Y</sub>-purinoceptor로 분류한 이래 기니피크의 기관<sup>4</sup>, 기니피크의 방광<sup>5</sup>, 랫드의 혈관<sup>6</sup>, 토끼<sup>7-9</sup>, 개<sup>10</sup>, 사람<sup>11,12</sup>의 혈관에서 이들 수용체에 대한 작용을 비교 보고한 바 있다.

P<sub>2X</sub>-purinoceptor는  $\alpha, \beta$ -methylene ATP에 potency한 효과를 보이며  $\alpha, \beta$ -methylene ATP를 이용하여 desensitization 시킴으로써 수용체의 작용이 차단된다고 하였다<sup>9</sup>. 이완을 유도하는 것으로 알려진 P<sub>2Y</sub>-purinoceptor는 2-methylthio ATP에 potency한 효과를 보인다고 한다<sup>3,7,10,14,15</sup>. 이러한 혈관의 이완은 A<sub>2</sub> 또는 P<sub>2Y</sub>-receptor에 의해 매개되며<sup>11,12</sup> 쥐의 폐혈관을 포함한 동물의 혈관 내피세포에 존재하는 것으로 보고되었으며<sup>11,12</sup> P<sub>2Y</sub>-purinoceptor는 2-methylthio ATP에 강한 효과를 나타내고 reactive blue 2에 의해 수용체의 작용이 차단된다고 하였다<sup>2,10-12,16-18</sup>. 그래서 본 연구는 purinergic 신경섬유에 대한 연구의 일환으로 혈관 주위신경의 전기 자극에 의한 endogenous 신경 전달물질들의 유리에 따른 내재성 신경작용을 관찰함으로써 돼지의 순환계에 있어서 심관상동맥의 혈류조절에 대한 purinergic 신경분포와 그들의 작용효과를 밝히고자 실험을 실시하였다.

## 재료 및 방법

**실험동물** : 암수 구별없이 임상적으로 건강하다고 인

정되는 Landrace종 돼지(50두, 체중 90±5kg)를 사용하였다.

**혈관 ring의 제작** : 실험동물을 타격에 의해 실신시킨 후 즉시 좌측 심관상동맥만을 적출한다. 적출한 심관상동맥에서 왼쪽 휘늘이 가지를 95% O<sub>2</sub>와 5% CO<sub>2</sub>의 혼합가스가 공급되는 4℃의 냉한 정상 생리적 영양액 속에서 주변의 결합조직을 제거한 후 길이 5mm 정도의 혈관 ring을 제작하여 사용하였다.

**영양액의 조성** : 정상 생리적 영양액은 NaCl, 120; KCl, 4.25; CaCl<sub>2</sub>, 1.7; MgSO<sub>4</sub>, 1.2; NaHCO<sub>3</sub>, 25; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1.2; Glucose, 6.4mM로 조성하여 사용하였다.

**운동성의 기록** : 제작한 혈관 ring을 두개의 L자형 고리에 끼워서 20ml용 organ bath에 옮겨서 한쪽 끝은 bath 밑바닥에 고정시키고 다른쪽 끝은 상하높이를 조절할 수 있도록 준비된 근수축변환기(isometric force transducer, FT03, Grass)에 연결하여 Potentiometric recorder(PR 200, Bioscience)를 통하여 혈관 평활근의 등장성 수축(isometric contraction)을 기록하였으며 최초 장력은 1g으로 하여 1시간 이상 평형시킨 후 실험을 실시하였으며 실험간의 평형시간은 1시간으로 하였다.

**전기자극 방법** : 전기자극은 혈관 주위 신경자극을 위하여 혈관 ring의 양쪽 5mm 지점에 백금전극을 설치하여 stimulator(SM-1, Narco Biosystem)를 이용하여 최적 전기자극치(20V, 32Hz, 0.5msec, 20sec)를 찾아서 실험을 실시하였다. 전기자극에 대한 반응은 1 $\mu$ M tetrodotoxin을 전처리하여 전기자극에 대한 반응이 완전히 차단되어지는 것으로서 신경자극에 의한 작용임을 확인하였다. 이때 전기자극은 2-3분 간격으로 실시하였다.

**약물처리 방법과 사용한 약물** : 약물처리는 20ml organ bath에 200 $\mu$ l 이하의 약물을 가하여 100배 이상 희석되도록 하였으며, 약물처리후 정상 생리적 영양액으로 3번 이상 세척하여 적어도 1시간 이상 평형시킨 후 다음 실험을 실시하였다.

본 실험에 사용된 약물은 tetrodotoxin, atropine, adenosine triphosphate(ATP), adenosine(ADO),  $\alpha, \beta$ -methylene

adenosine triphosphate( $\alpha,\beta$ -MeATP), reactive blue 2(RB-2), 8-phenyltheopylline(8-PT) 등 Sigma 제품을 사용하였고, 그 외 모든 시약은 특급 시약을 사용하였다.

## 결 과

돼지 적출 심관상동맥에 있어서 혈관 주위 신경자극의 frequency 변화에 대한 효과 : 혈관 주위 신경자극은 0.5msec로 고정시켜 20V에서 frequency 2~64Hz 까지 변화시키면서 20초 동안 전기자극을 실시하여 그에 따른 수축의 정도를 관찰하였다. 전기자극에 대한 반응은 단일 수축을 나타내었고, frequency의 증가에 따라 수축 정도가 증가되었으며, frequency 32Hz에서 최대 수축을 나타내었다(Fig 1).

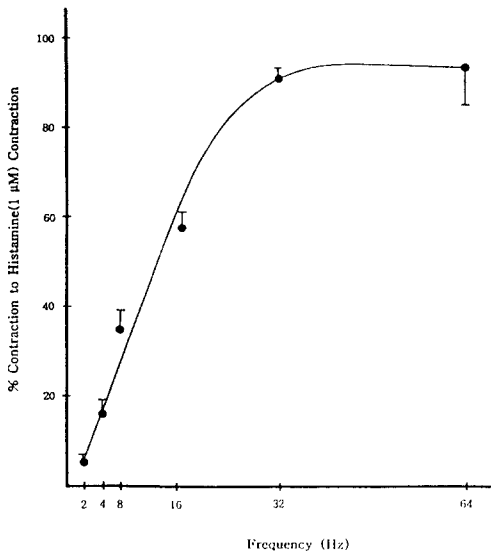


Fig 1. Frequency-response to perivascular nerve stimulation on the isolated coronary artery of pig. The contraction was frequency dependent and maximized at 32Hz. Responses shown came from at least 3 to 4 different samples. Results are expressed as percentage of maximal contraction induced by 1μM Histamine. The values are means  $\pm$  S.E. for 3 to 4 separated experiments.

전기자극에 의한 단일 수축현상이 신경차단제인 tetrodotoxin 처리에 의해 완전히 차단됨으로써 본 실험에 이용된 혈관 주위 신경자극에 의한 수축현상은 분명히 신경성 효과인 것을 알 수 있었다.

혈관 주위 신경자극시 신경성 수축에 대한 ATP의 억제효과 : 전기자극에 의한 신경성 수축에 ATP가 어떤 영향을 나타내는지를 관찰하였다. ATP( $10^{-7}$ ~ $10^{-4}$ M) 전처리 후 전기자극에 의한 신경성 수축이 ATP 농도증가에 따라 억제정도가 증가되어지는 경향을 보였다(Fig 2).

신경성 수축에 있어서 ATP의 수축억제에 대한 Reactive blue 2의 영향 : 전기자극에 의한 신경성 수축효과

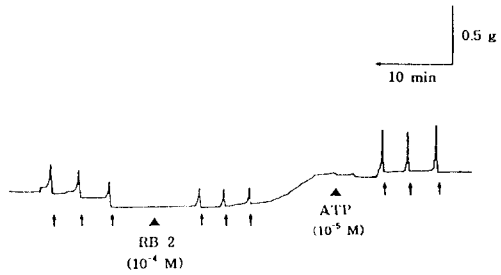


Fig 2. Effect of ATP on inhibitory response of neurogenic contraction on the isolated coronary artery of pig. The neurogenic contractile responses was inhibited using by ADO as dose-dependent manner at increasing concentration as indicated. The results are expressed as described in Fig 1. legend.

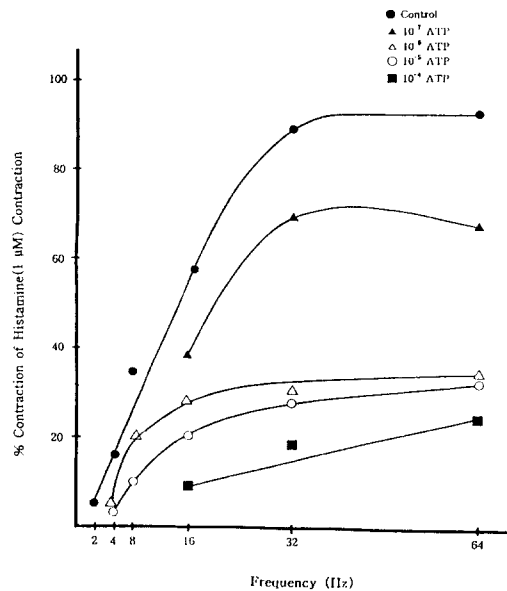


Fig 3. Effect of reactive blue 2(RB-2) on inhibitory response of neurogenic contraction to ATP on the isolated coronary artery of pig. The inhibitory effect of ATP was reduced by RB-2 treatment but not recovered to control. Electronic stimulation parameters were determined as 32Hz, 0.5msec.

가 ATP( $10^{-5}$ M)의 처리에 의해 심하게 억제되었다. 이와 같은 신경성 수축에 대한 ATP의 억제성 효과가  $P_{2Y}$ -purinoceptor 차단제인 reactive blue 2에 의해 어떤 영향을 받는지 관찰하였다.

Reactive blue 2( $10^{-4}$ M)의 처리에 의해 ATP의 신경성 수축에 대한 억제효과가 감소되어지는 결과를 보였다 (Fig 3).

이와같은 결과로 reactive blue 2의  $P_{2Y}$ -purinoceptor에 대한 차단효과로써 신경성 수축이 회복되어진 것으로 추측되어진다.

혈관 주위 신경자극시 신경성 수축에 대한 adenosine의 억제효과 : 전기자극에 의한 신경성 수축에 대한  $P_1$ -purinoceptor인 adenosine의 효과를 관찰하였다. adenosine ( $10^{-6}$ ~ $10^{-4}$ M)의 전처리후 전기자극에 의한 신경성 수축이 adenosine의 농도증가에 따라 억제정도가 증가되어지는 경향을 보였다(Fig 4).

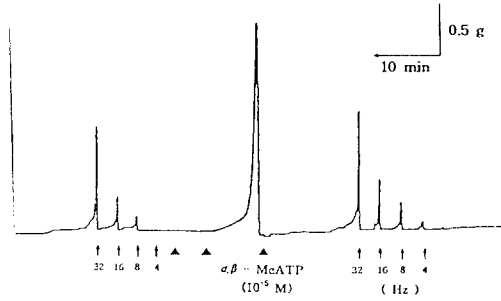


Fig 4. Effect of adenosine(ADO) on inhibitory response of neurogenic contraction on the isolated coronary artery of pig. The neurogenic contractile response was inhibited using by ADO as dose-dependent manner at increasing concentration as indicated. The results and values are expressed as described in Fig 1. legend.

신경성 수축에 있어서 adenosine의 수축억제에 대한 8-phenyltheopylline의 효과 : 전기자극에 의한 신경성 수축효과가 adenosine( $10^{-5}$ M)에 의해 심하게 억제되었다. 이와같은 신경성 수축작용의 억제효과는  $P_1$ -purinoceptor 차단제인 8-phenyltheopylline( $10^{-5}$ M)의 처리에 의해 큰 변화를 보여주지 않았다(Fig 5).

혈관 주위 신경자극시 신경성 수축에 대한  $\alpha, \beta$ -methylene ATP의 효과 : 돼지 심관상동맥에 있어서 purinergic 신경섬유를 통한 수축효과가 있는지를 확인하기 위하여  $P_{2X}$ -purinoceptor agonist인  $\alpha, \beta$ -methylene ATP에 대

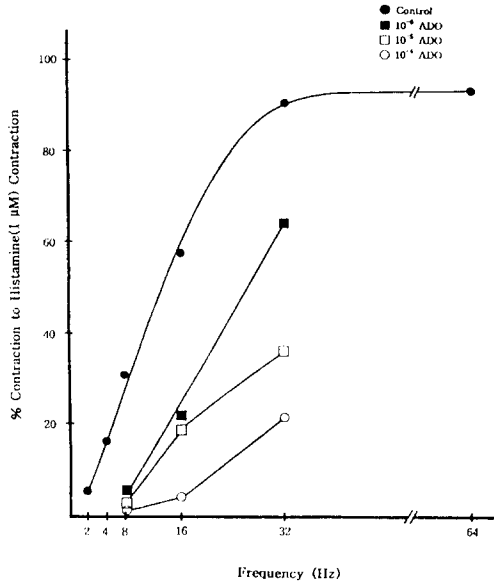


Fig 5. Effect of 8-phenyltheopylline(8-PT) on inhibitory response of neurogenic contraction to adenosine(ADO) on the isolated coronary artery of pig. Reduced neurogenic contractile response due to ADO was not recovered by 8-PT treatment. Electronic stimulation parameters were as described in Fig 3. legend.

한 효과를 관찰하였다.  $\alpha, \beta$ -methylene ATP( $10^{-5}$ M)처리에 의해 현저한 단일 수축현상을 나타내었으며  $\alpha, \beta$ -methylene ATP( $10^{-5}$ M)를 반복 투여하여  $P_{2X}$ -purinoceptor를 desensitization 후에는 신경성 수축이 억제되었다(Fig 6).

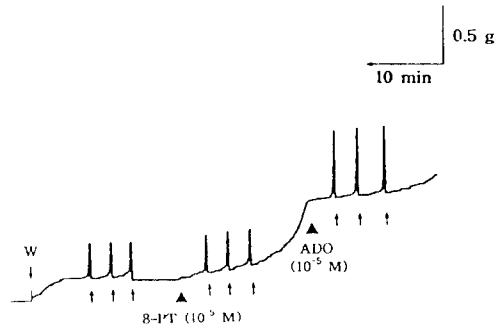


Fig 6. Effect of  $\alpha, \beta$ -methylene ATP( $\alpha, \beta$ -MeATP) to neurogenic contraction on the isolated coronary artery of pig. Desensitization of  $P_{2X}$ -purinoceptor using by treatment of  $\alpha, \beta$ -MeATP as 3 times over again was inhibited neurogenic contractile responses.

이러한 결과로 보아 돼지 심관상동맥에는 신경성 수축을 나타내는 P<sub>2X</sub>-purinoceptor가 존재하는 것으로 추측된다.

## 고 찰

포유류의 심관상 혈류에서 cholinergic 작용이 현재까지 불분명하며<sup>19</sup> 생리적 관련가능성은 Garland와 Keatinge<sup>20</sup>가 소의 심관상동맥의 외층 근육신경말단에서 작용하는 acetylcholine에 대해서 높은 반응이 있다고 하였으며, 내층 근육의 choline ester에 대해서는 감수성이 없다고 하였다. 그렇지만 장간막동맥을 이용한 vascular bed 실험에서 cholinergic 신경은 일반적으로 혈관이완제 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다. 혈관 이완효과는 1980년 Furchgott와 Zawadzki<sup>21</sup>가 토끼 대동맥에서 내피세포가 존재하는 경우에는 acetylcholine에 의한 이완효과가 Endothelium-derived relaxing factor(EDRF)를 통해 나타난다고 하였다.

심 등<sup>22</sup>도 돼지 심관상동맥에서 전기자극에 의한 신경성 수축의 경우 cholinergic 신경의 흥분에 의한 endogenous acetylcholine의 유리에 의해 강력한 수축성 효과를 나타낸다고 보고하였다.

본 실험에서 나타난 전기자극에 의한 신경성 단일 수축현상은 P<sub>2X</sub>-purinoceptor와 cholinergic 수용체를 통한 수축반응인 것으로 사료되어지며, P<sub>2X</sub>-purinoceptor desensitization 이후에 나타난 전기자극에 의한 약간 억제된 신경성 수축은 심 등<sup>22</sup>의 보고와 같이 cholinergic을 통한 수축현상인 것으로 사료되어진다.

Adenosine, AMP, ADP 및 ATP 등의 purine nucleotide계 물질들은 혈관 활성물질로서 그리고 여러가지 생리학적, 병리생리학적으로 관련성을 나타내는 한편 세포의 작용부위를 통해서 평활근의 수축과 이완을 유도하는 것으로 알려져 있다<sup>17,18</sup>.

Purine계 물질들에 선택적으로 작용하는 purine receptor를 adenosine에 민감한 P<sub>1</sub>-과 ATP에 민감한 P<sub>2</sub>-purinoceptor의 두 종류로 나누는데 P<sub>1</sub>-purinoceptor는 다시 A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>(A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub>) 그리고 A<sub>3</sub>-수용체로 나누어지며<sup>1</sup> P<sub>2</sub>-purinoceptors는 Burnstock과 Kennedy<sup>3</sup>가 P<sub>2</sub>-purinoceptor를 P<sub>2X</sub>-, P<sub>2Y</sub>-purinoceptor로 분류한 이래 기니피크의 기관<sup>4</sup>, 기니피크의 방광<sup>5</sup>, 랫드의 혈관<sup>6</sup>, 토끼<sup>7-9</sup>, 개<sup>10</sup>, 사람<sup>12,13</sup> 등의 혈관에서 이들 수용체의 분포양상과 특성, adenosine 수용

체와의 차이점 그리고 혈관 내피세포의 유무에 따른 작용 등을 비교 보고한 바 있다.

P<sub>2X</sub>-purinoceptor는 A<sub>1</sub>-수용체와 동일하게 혈관의 평활근에 존재하면서 수축을 매개하고  $\alpha, \beta$ -methylene ATP를 이용하여 desensitization 시킴으로써 수용체의 작용이 차단되어진다<sup>13</sup>. 반면 혈관의 이완은 A<sub>2</sub>- 또는 P<sub>2Y</sub>-purinoceptor에 의해 매개되며<sup>11,12</sup> 사람의 폐동맥의 경우를 제외하고 쥐를 포함한 대부분의 동물에서 폐혈관의 내피세포에 P<sub>2Y</sub>-purinoceptor가 존재하는 것으로 보고되어 있다<sup>11,12</sup>. P<sub>2Y</sub>-purinoceptor는 2-methylthio ATP에 강한 효과를 보이며 reactive blue 2에 의해 수용체의 작용이 차단된다고 하였다<sup>3,7,10,14,15</sup>. 1985년 Burnstock과 Kennedy<sup>3</sup>는 P<sub>2</sub>-purinoceptor가 동종으로 구성된 것이 아니라 P<sub>2X</sub>-와 P<sub>2Y</sub>-subtypes으로 나눌 수 있다고 보고하였다. P<sub>2X</sub>-purinoceptor에서는  $\alpha, \beta$ -methylene ATP가 가장 강한 효과를 나타내는데 반해 P<sub>2Y</sub>-purinoceptor에서는 2-methylthio ATP가 가장 강한 효과를 나타내는데 일반적으로 P<sub>2Y</sub>-purinoceptor가 평활근의 이완을 매개하는 반면 P<sub>2X</sub>-purinoceptor는 수축에 관여한다. 이것을 토대로 P<sub>2</sub>-purinoceptor를 P<sub>2X</sub>-와 P<sub>2Y</sub>-purinoceptors로 분류하게 되었다<sup>3,23</sup>.

본 실험에서  $\alpha, \beta$ -methylene ATP 처리에 의해 강한 단일 수축현상을 보인 것은 P<sub>2X</sub>-purinoceptor를 통한 작용이며  $\alpha, \beta$ -methylene ATP의 반복처리에 의해 전기자극에 의한 신경성 수축현상이 억제되었던 부분은 아마도 P<sub>2X</sub>-purinoceptor가 desensitization 됨으로서 P<sub>2X</sub>-purinoceptor를 통한 수축현상이 차단된 결과인 것으로 추측할 수 있다.

최근에 쥐의 colon의 점막근층에는 수축을 매개하는 P<sub>2Y</sub>-purinoceptor가 존재한다고 보고하였다<sup>24</sup>. 그리고 쥐의 위저부에서 ATP는 이완에 뒤따른 수축을 유발하는 이상성(biphasic) 효과를 나타낸다고 하였다<sup>25,26</sup>.

이와같은 보고는 김과 김<sup>9</sup>의 보고서에서 ATP에 의한 이완작용이 고농도(10<sup>-4</sup>, 10<sup>-3</sup>M)의 ATP를 처리했을 경우에 이완이 아닌, 수축을 나타내는 결과와 관련이 있는 것으로 사료되어진다.

Purine계 혈관 이완성 신경섬유는 ATP 또는 adenosine을 유리시킨다<sup>11-13</sup>는 것이 밝혀졌지만 이 신경섬유의 기능은 여전히 밝혀지지 않는 상태로 있다. 여러 혈관계에서 extracellular ATP와 ADP의 강력한 이완성 작용은 내피세포에 의한 nitric oxide(NO)의 방출을 통해 매개된다<sup>11,12</sup>고 알려져 있다.

본 실험에서는 혈관 주위 신경자극에 의한 혈관 평활

근의 수축작용이 급속한 단일 수축작용을 나타내었으며 이와같은 수축작용이 ATP와 adenosine의 처리에 의해 심하게 억제되어지는 것은 아마도 내피세포를 통한 NO의 방출에 의한 것으로 추측할 수 있었다.

이상과 같은 실험결과들로 보아 돼지 심관상동맥의 경우 purinergic 신경섬유가 존재하며 P<sub>2X</sub>-purinoceptor를 통해 수축작용을 나타내며 P<sub>1</sub>-purinoceptor와 P<sub>2Y</sub>-purinoceptor를 통해 이완작용을 나타내는 것으로 추측된다.

## 결 론

돼지 적출 심관상동맥에 있어서 purinergic 신경의 작용을 관찰하기 위하여 전기자극에 의한 신경성 작용을 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 돼지 적출 심관상동맥에 있어서 혈관 주위 신경자극(20V, 40V, 0.5msec, 20sec)에 의한 반응은 frequency dependent(2~64Hz)한 단일 수축현상을 나타내었다.

2. 돼지 적출 심관상동맥에 있어서 혈관 주위 신경자극에 의한 신경성 수축현상은 ATP와 adenosine(10<sup>-7</sup>~10<sup>-4</sup>M)을 각각 전처리했을 때 유의한 억제성 효과를 나타내었다.

3. 혈관 주위 신경자극(20V, 16Hz, 0.5msec, 20 sec)의 신경성 수축작용은 reactive blue 2에 의해 증가되는 반면, 8-phenyltheopylline(10<sup>-5</sup>M)에 의해서는 큰 변화를 나타내지 않았다.

4. 혈관 주위 신경자극(20V, 16Hz, 0.5msec, 20sec)에 의한 신경성 수축작용은 P<sub>2X</sub>-purinoceptor를 desensitization 시킴으로써 수축성 반응이 억제되었다.

이상의 결과들로 보아 돼지 심관상동맥에는 purinergic 신경섬유가 존재하고 P<sub>2X</sub>-purinoceptor를 통해 수축현상을 나타내며 P<sub>1</sub>-purinoceptor와 P<sub>2Y</sub>-purinoceptor를 통해 이완현상을 나타낸 것으로 추측되어진다.

## 참 고 문 헌

1. Collis, MG, Hourani SMO. Adenosine receptor subtypes. *Trends Pharmacol Sci*. 14:360-366, 1993.
2. Burnstock G. Do some sympathetic neurons release both noradrenaline and acetylcholine?. *Prog Neurobiol*, 11:205-222. 1978.
3. Burnstock G, Kennedy C. Is there on basis for dis-

- tinguishing two types of P<sub>2</sub>-purinoceptor?. *Gen Pharmacol*, 16:433-440, 1985.
4. Ellies JL, Udem BJ. Nonadrenergic, noncholinergic contractions in the electrically field stimulated guinea-pig trachea. *Br J Pharmacol*, 101:875-880, 1990.
5. Brading AF, Williams JH. Contractile responses of smooth muscle strips from rat and guinea-pig urinary bladder to transmural stimulation : Effects of atropine and  $\alpha,\beta$ -methylene ATP. *Br J Pharmacol*, 99:93-498, 1990.
6. Rose's Meyer RB, Hope W. Evidence that A<sub>2</sub>-Purinoceptor are involved in endothelium-dependent relaxation of the rat thoracic aorta. *Br J Pharmacol*, 101:875-880, 1990.
7. Kennedy C, Burnstock G. Evidence for two types of P<sub>2</sub>-purinoceptor in longitudinal muscle of rabbit portal vein. *Eur J Pharmacol*, 111:49-56, 1985.
8. Kim JH, Kim YG. Purinergic innervation on the isolated renal artery of rabbit. *Kor J Vet Res*, 31(4):389-395, 1991.
9. Kim JH, Kim YG. Relaxation of P<sub>2</sub>-purinoceptor on isolated renal artery of rabbit. *Kor J Vet Res*, 32(1):7-13, 1992.
10. Houston DA, Burnstock G, Vanhoutte PM. Different P<sub>2</sub>-purinergic receptor subtypes of endothelium and smooth muscle in canine blood vessels. *J Pharmacol Exp Ther*, 241:501-506, 1987.
11. Liu SF, McCormack DG, Evans TW, et al. Characterization and distribution of P<sub>2</sub>-purinoceptor subtypes in rat pulmonary vessels. *J pharmacol Exp Ther*, 251:1204-1210, 1989a.
12. Liu SF, McCormack DG, Evans TW, et al. Evidence for two P<sub>2</sub>-purinoceptor subtypes in human small pulmonary arteries. *Br J pharmacol*, 98:1014-1020, 1989b.
13. McCormack DG, Clarke B, Barnes PJ. Characterization of adenosine receptor in human pulmonary arteries. *Am J physiol*, 256:H41-H46, 1989.
14. Burnstock G, Warland JJI. P<sub>2</sub>-purinoceptors of two types in the rabbit mesenteric artery : Reactive blue 2 selectively inhibits responses mediated via the P<sub>2Y</sub>-but not the P<sub>2X</sub>-purinoceptor. *Br J Pharmacol*, 90:383-

- 391, 1987.
15. O'Connor SE, Wood BE, Leff P. Characterization of P<sub>2X</sub>-receptors in rabbit isolated ear artery. *Br J Pharmacol* , 101:640-644, 1990.
  16. Janig W. The autonomic neurons system. In *fundamentals of neurophysiology. 2nd ed, edited by Schmidt RF, Springer Verlag* , 241:501-506, 1978.
  17. Olsson RA, Pearson JD. Cardiovascular purinoceptors. *Physiol Rev* , 70:761-845, 1990.
  18. Daval JL, Nehlig A, Nicolas F. Physiological and pharmacological properties of adenosine therapeutic implications. *Life Sci* , 49:1435-1453, 1991.
  19. Kalsner S, Quillan M. Cholinergic contraction to field stimulation in coronary arteries of cattle. *J Pharmacol Exp Ther* , 249(3):785-789, 1989.
  20. Garland CJ, Keatinge WR. Constrictor actions of acetylcholine, 5-hydroxytryptamine and histamine in bovine coronary artery inner and outer muscle. *J Physiol* , 327:363-376, 1982.
  21. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* , 288:373-376, 1980.
  22. Shim CS, Park SE, Jeon SC, *et al* . Cholinergic contraction to the perivascular nerve stimulation on the isolated coronary artery of pig. *Kor J Vet Res* , 35(2): 237-243, 1995.
  23. Cusack NJ. P<sub>2</sub> Receptor : Subclassification and structure activity relationships. *Drug Dev Res* , 28:244-252.
  24. Bailey SJ, Hourani SMO. A study of the purinoceptors mediating contraction in the rat colon. *Br J Pharmacol* , 100:753-756, 1990.
  25. Burnstock G, Campbell G, Satchell D, *et al* . Evidence that adenosine triphosphate or a related nucleotide is the transmitter substance released by non-adrenergic inhibitory nerves in the gut. *Br J Pharmacol* , 40:668-688, 1970.
  26. Lefebvre BA, Burnstock G. Effect of adenosine triphosphate and related purines in the rat gastric fundus. *Arch Intern Pharmacodyn Ther* , 303:199-215, 1990.
-