

돼지 적출 심장 관상동맥에 있어서 Perivascular Nerve Stimulation에 의한 Cholinergic 수축 작용

마산대학 물리치료과
이 한 기 · 구 봉 오 · 문 상 은 · 심 철 수

Cholinergic Contraction to the Perivascular Nerve Stimulation on the Isolated Coronary Artery of Pig

Lee, Han-Ki · Goo, Bong-Oh · Moon, Sang-Eun · Shim, Chul-Soo
Department of Physical Therapy, Masan College

< Abstract >

The purpose of this study is to identify clearly the physiologic significance of autonomic nervous system. This study is to find the loose of endogenous neurotransmitter while using the neural response of the neural excitatory action which is distributed to the perivascular smooth muscle through the electrical stimulation of the smooth muscle of coronary artery of pig.

The effects of 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 - 80 Hz) of stimulation.

2. The contractions to perivascular nerve stimulation(40V, 40Hz, 0.5msec, 1min) were increased greatly by pretreatment of the cholinestrase inhibitor physostigmine.

3. The contraction to perivascular nerve stimulation(40V, 40Hz, 0.5msec, 1min) was antagonised markedly 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 affected significantly by the -adrenergic antagonist phentolamine or - adrenergic antagonist propranolol.

6. The contractile response by the acetylcholine was increased by the pretreatment of cholinestrase inhibitor physostigmine.

The finding suggest that it is powerful excitatory action linked to muscarinic receptor by cholinergic nerve in coronary artery of pig.

I. 서 론

동물의 유강장기는 평활근으로 이루어져 있고, 다른 부위의 평활근과 같이 자율신경계의 지배를 받고 있으며, 그들의 기능은 교감신경과 부교감신경의 길항작용에 의해 조절되는 것으로 알려져 있다. 그러나 장기에 따라서 교감신경과 부교감신경의 길항작용을 증명할 수 있는 실험적 근거가 빈약할 뿐만 아니라 생리적 의의도 명확히 밝혀져 있지 않은 실정이다.

일반적으로 장관 평활근은 부교감신경의 절후섬유인 cholinergic 신경섬유는 촉진적 반응을 나타내는 것으로 알려져 있으며(Ahlquist, 1948; Bolton, 1972; Bolton 1973), 부교감신경의 촉진적 반응에 대해서는 acetylcholine이 potential sensitive channel에 작용하여 활동전위를 발생시키는 것으로 알려져 있다(Bolton 1979; Duckles, 1988; Furchgott와 Zawadzki, 1980).

그러나 혈관에 있어서 교감신경의 절후섬유인 adrenergic fiber는 촉진적 작용을 나타내며, 부교감신경의 절후섬유인 cholinergic fiber는 억제적 반응을 나타낸다고 한다.

혈관에 대한 adrenergic fiber에 대한 연구는 Ahlquist(1948)가 adrenoceptor를 α -, β -adrenoceptor로 분류한 이래 많은 연구가 진행되었다. 대체로 α -adrenoceptor는 촉진적 반응을 나타내고, β -adrenoceptor는 억제적 반응을 나타낸다고 알려져 있다. 또한 α_1 -, α_2 -adrenoceptor의 작용도 여러 평활근에서 α_1 -adrenoceptor는 촉진적 반응을 보이며, α_2 -adrenoceptor는 억제적 반응을 보인다고 알려져 있다(Bolton, 1973; Kumer 등, 1965).

또한 장관막동맥을 이용한 vascular bed 실험에서 cholinergic nerve는 일반적으로 혈관 dilator로서 작용한다고 알려져 있다(Garland와 Keatinge, 1982). 이와 같은 혈관 이완 효과는 Furchgott와 Zawadzki(1980)가 토끼 대동맥에서 내피세포가 존재하는 경우에는 acetylcholine에 의한 이완효과가 나타나지만, 내피세포를 제거한 경우는 acetylcholine에 대한 반응이 없는 것으로 보아 혈관의 이완 작용은 내피세포 의존적 현상임을 밝힘으로서 endothelium dependent relaxation factor가 혈관의 이완작용에 중요한 연구과제가 되었다.

혈관의 이완 효과를 나타내는데는 acetylcholine에 의한 EDRF 유리로 인하여 생긴다고 알려져 있다

(Garret, 1966).

그러나 대부분의 포유류 심장 관상동맥에 대한 exogenous acetylcholine은 수축반응을 일으키며(Goodman과 Gillman, 1980; Horio 등, 1986; Joiner, 1973; Kaiser와 Harris, 1950; Kalsner, 1978), muscarinic M₂ receptor를 통하여 일어난다고 하였으며(Kalsner, 1979), cholinergic(neural) constrictor component(Kaiser와 Harris, 1978; Kalsner 등, 1978)를 심관상동맥에 있어서 수축작용에 대한 연구에 많이 이용하고 있다.

그렇지만 신경반응(neural sponse)이 명확하게 acetylcholine에 기인하여 나타난다고 하지만, 지금까지는 in vitro cattle heart에 있는 resistance vessel에서만 연구되었고 국소 순환의 cholinergic control과 관상혈류에 대한 연구가 있으나 larger epicardial artery에 관해서는 별로 연구된 바 없다.

또한 cholinergic receptor의 생리적 의의를 추구하기 위하여 이 receptor에 선택적으로 작용하는 agonist, antagonist들의 작용으로만 여러 동물에서 추구되어 왔다(Bolton 1973; Kalsner, 1985ab; Kalsner, 1989; Kim과 Kim, 1991; Kumer 등, 1965).

그래서 본 저자는 돼지 심장의 관상동맥 평활근에 대한 전기자극을 통하여 혈관 평활근에 분포하고 있는 신경의 흥분작용을 이용하여 내인성 신경전달 물질의 유리를 통해 자율신경계의 생리적 의의를 명확히 규명하고자 본 실험을 시도하였다.

II. 재료 및 방법

실험 동물 : 암수 구별없이 임상적으로 건강하다고 인정되는 Landrace종 돼지 20두(체중 80±5Kg)를 사용하였다.

혈관 ring의 제작 : 실험동물을 타격에 의해 실신시킨 후 즉시 좌측관상동맥만을 적출하였다. 적출한 관상동맥에서 circumflex branch를 95% O₂와 5% CO₂의 혼합가스가 공급되는 4℃의 냉한 정상생리적 영양액속에서 주변의 결합조직을 제거한 후 5mm 정도의 길이로 제작하여 사용하였다.

영양액의 조성 : 정상생리적 영양액은 NaCl, 120; KCl, 4.25; CaCl₂, 1.7; MgSO₄, 1.2; NaHSO₄, 25; KH₂PO₄, 1.2; Glucose, 6.4mM로 하여 37℃에서 pH

7.4가 되도록 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, FT 03, Grass)에 연결하여 Potentiometric Recorder(PR 200, Bioscience)를 통하여 혈관평활근의 등장성수축(isometric contraction)을 기록하였다.

전기자극 방법 : 전기자극은 혈관주위 신경 자극(perivascular nerve stimulation)으로서 혈관 ring 주위의 5mm 지점에 백금 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 신경 자극에 대한 반응은 1 μ M tetrodotoxin을 전처리하여 전기자극에 대한 반응이 완전히 차단되어지는 것을 확인하였다. 이 때 전기자극의 간격은 5~10분으로 하였다.

약물처리 방법과 사용한 약물 : 약물처리는 20ml organ bath에 200 μ l 이하의 약물을 가하여 100배 희석 되도록 하였으며, 약물처리 후 정상생리적 영양액으로 3

번 이상 세척하여 1시간 이상 평형시킨 후 다음 실험을 실시하였다.

본 실험에 사용된 약물은 acetylcholine, yohimbine, physostigmine, tetrodotoxin, guanethidine, propranolol, prazosin은 Sigma제품(St.Louis, U.S.A)이었고, phentolamine은 Ciba제품(St Louis, U.S.A)을 사용하였다. 그 외 모든 시약은 특급 시약을 사용하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 관상동맥에 대한 혈관주위신경 자극의 효과

혈관주위신경 자극을 0.5msec, 10-60V, 5-60Hz까지 1분 동안 전기자극을 실시하여 그 반응을 관찰하였다. 전기자극에 대한 반응은 급속한 단일수축을 나타내었고 빈도 5-60Hz에서 빈도 증가에 따라 수축정도가 증가하는 경향을 보였으며, 60 Hz에서 최대수축을 나타내었다(Fig. 1)

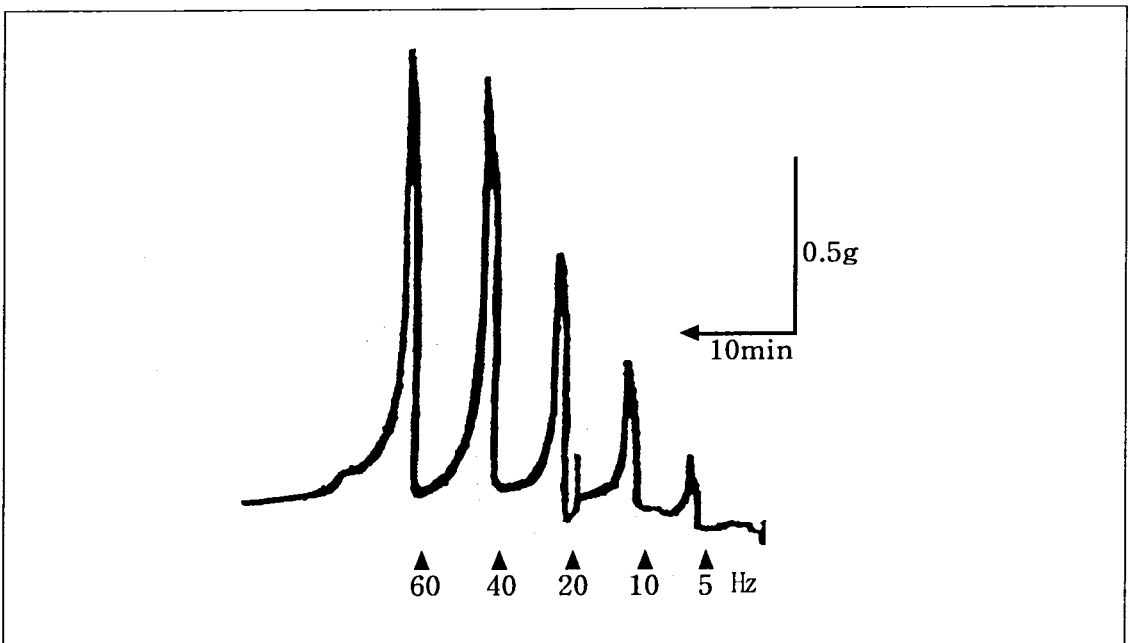


Figure 1. Frequency- responses for perivascular nerve stimulation(▲, 40V, 40 Hz, 0.5 msec, 1 min) on the isolated coronary artery of pig

그래서 최적자극치를 40V, 40Hz, 0.5msec, 1min로 삼아서 실험을 실시하였다.
그리고 전기자극에 대한 단일 수축현상이 neural

blocker인 1 μ M tetrodotoxin(10^{-6} M) 전처리에 의해 완전히 차단되어짐을 관찰하고(Fig. 2). 주어진 전기자극이 신경자극에 의한 효과임을 확인하였다.

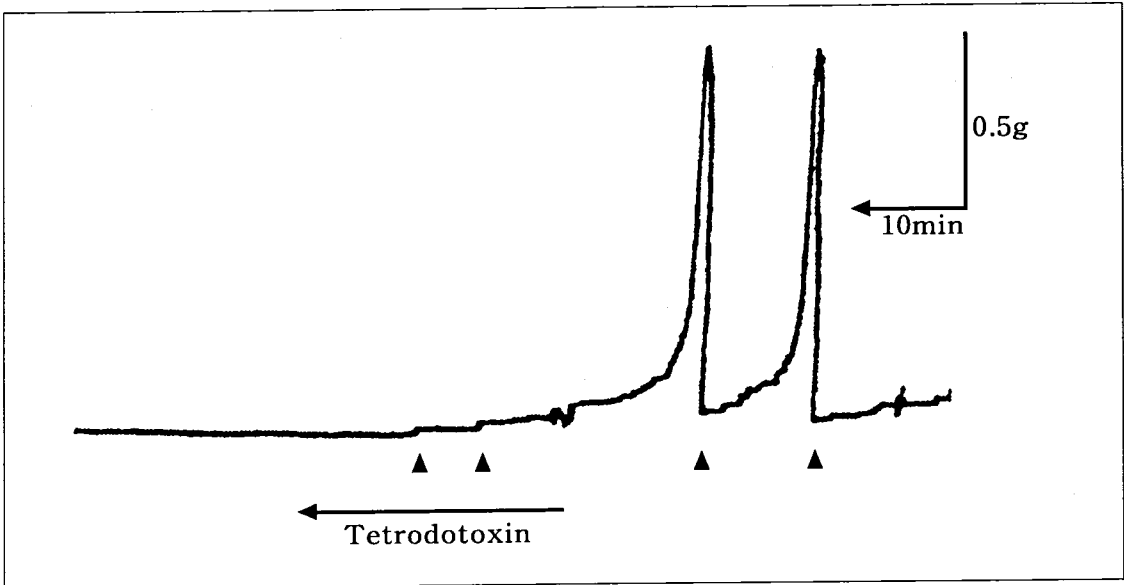


Figure 2. Effect of tetrodotoxin($1\mu\text{m}$) on the neurogenic contraction by the perivascular nerve stimulation(\blacktriangle , 40V, 40 Hz, 0.5 msec, 1 min) on the isolated coronary artery of pig

2. Phentolamine이 전기자극에 의한 수축현상에 미치는 영향

에 의한 수축현상이 α -adrenoceptor 차단제인 Phentolamine (10^{-6} M)전처리 후 전기자극에 의한 단일수축현상에는 큰 변화가 없었다(Fig. 3, Table 1).

관상동맥의 전기자극(40V, 40Hz, 0.5msec, 1min)

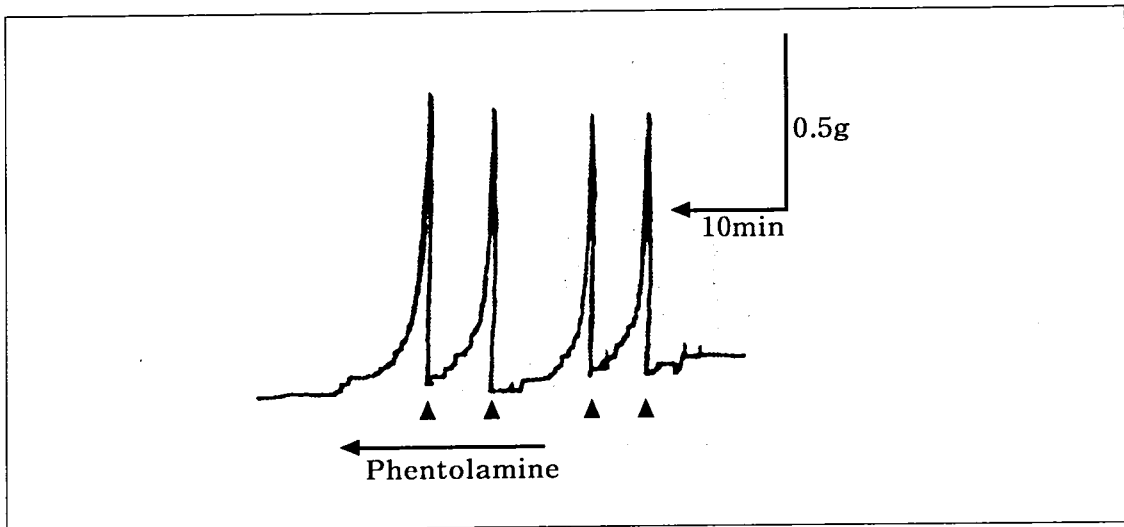
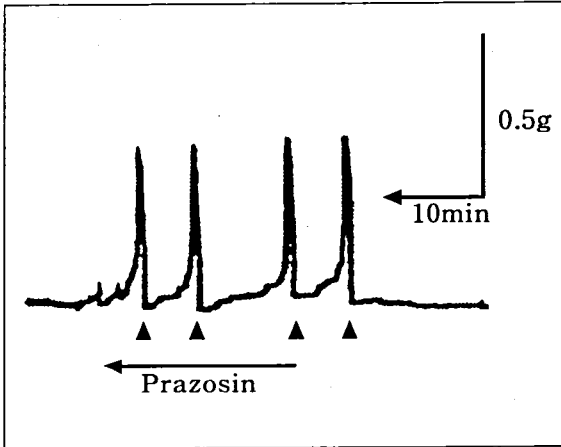


Figure 3. Effect of α -adrenoceptor blocker, phentolamine($1\mu\text{m}$) on the neurogenic contraction by the perivascular nerve stimulation(\blacktriangle , 40V, 40 Hz, 0.5 msec, 1 min) on the isolated coronary artery of pig



3. Prazosin이 전기자극에 의한 수축현상에 미치는 영향

관상동맥의 전기자극(40V, 40Hz, 0.5msec, 1min)에 의한 수축현상이 α_1 -adrenergic receptor 차단제인 Prazosin ($10^{-6}M$) 전처리 후 전기자극에 의한 단일수축현상에 변화가 없었다(Fig. 4, Table 1).

Figure 4. Effect of α_1 -selective adrenoceptor blocker, prazosin($1\mu M$) on the neurogenic contraction by the perivascular nerve stimulation(\blacktriangle , 40V, 40 Hz, 0.5 msec, 1 min) on the isolated coronary artery of pig

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	Control	Treatment
Phentolamine $10^{-6}M$	$0.575 \pm 0.042g$	$0.508 \pm 0.048g$
Propranolol $10^{-6}M$	$0.605 \pm 0.053g$	$0.588 \pm 0.038g$
Guanethidine $10^{-6}M$	$0.510 \pm 0.028g$	$0.830 \pm 0.034g$
Atropine $10^{-6}M$	$0.641 \pm 0.063g$	$0.000 \pm 0.000g$
Yohimbine $10^{-6}M$	$0.664 \pm 0.044g$	$0.682 \pm 0.071g$
Prazosin $10^{-6}M$	$0.556 \pm 0.029g$	$0.560 \pm 0.037g$

4. Yohimbine이 전기자극에 의한 수축현상에 미치는 영향

관상동맥의 전기자극(40V, 40Hz, 0.5msec, 1min)

에 의한 수축현상이 α_2 -adrenergic receptor 차단제인 yohimbine ($10^{-6}M$) 전처리 후 전기자극에 의한 단일수축현상에는 큰 변화가 없는 것으로 나타났다(Fig. 5, Table 1).

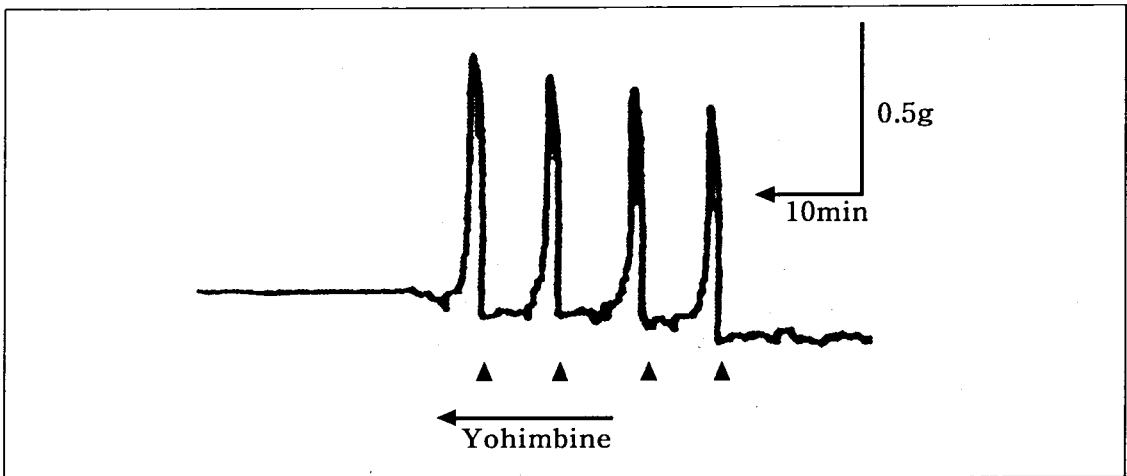


Figure 5. Effect of α_2 -selective adrenoceptor blocker, yohimbine($1\mu M$) on the neurogenic contraction by the perivascular nerve stimulation(\blacktriangle , 40V, 40 Hz, 0.5 msec, 1 min) on the isolated coronary artery of pig

5. Propranolol이 전기자극에 의한 수축 현상에 미치는 영향

에 의한 수축현상이 β -adrenergic receptor 차단제인 Propranolol($10^{-6}M$) 전처리 후 전기자극에 의한 단일수축현상에 변화가 없었다(Fig. 6, Table 1).

관상동맥의 전기자극(40V, 40Hz, 0.5msec, 1min)

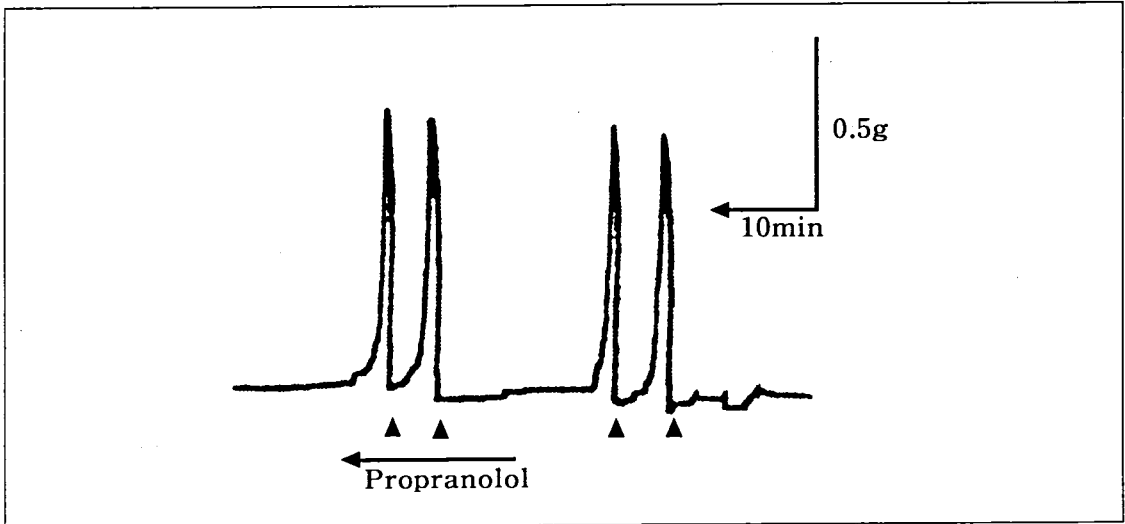


Figure 6. Effect of β -adrenergic blocker, propranolol($1 \mu m$) on the neurogenic contraction by the perivascular nerve stimulation(\blacktriangle , 40V, 40 Hz, 0.5 msec, 1 min) on the isolated coronary artery of pig

6. Guanethidine이 전기자극에 의한 수축 현상에 미치는 영향

에 의한 수축현상이 adrenergic neural blocker인 Guanethidine($10^{-6}M$) 전처리 후 전기자극에 의한 단일 수축현상이 상당히 증가 되었다(Fig. 7, Table 1).

관상동맥의 전기자극(40V, 40Hz, 0.5msec, 1min)

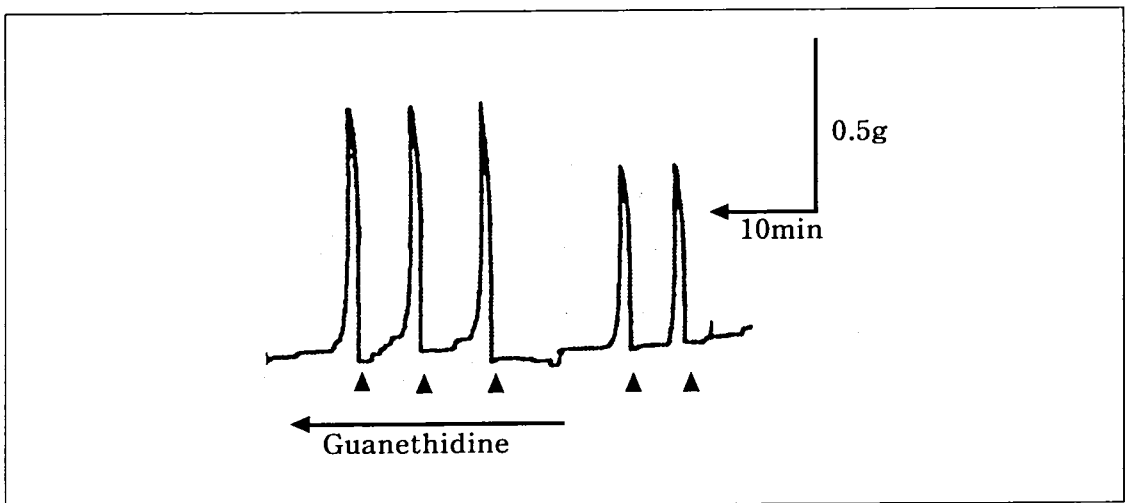


Figure 7. Effect of adrenergic neural blocker, guanethidine($1 \mu m$) on the neurogenic contraction by the perivascular nerve stimulation(\blacktriangle , 40V, 40 Hz, 0.5 msec, 1 min) on the isolated coronary artery of pig

7. Atropine이 전기자극에 의한 수축현상에 미치는 영향

에 의한 수축현상이 cholinergic receptor 차단제인 atropine ($10^{-6}M$) 전처리 후 전기자극에 의한 단일수축 현상이 완전히 억제되었다(Fig. 8, Table 1).

관상동맥의 전기자극(40V, 40Hz, 0.5msec, 1min)

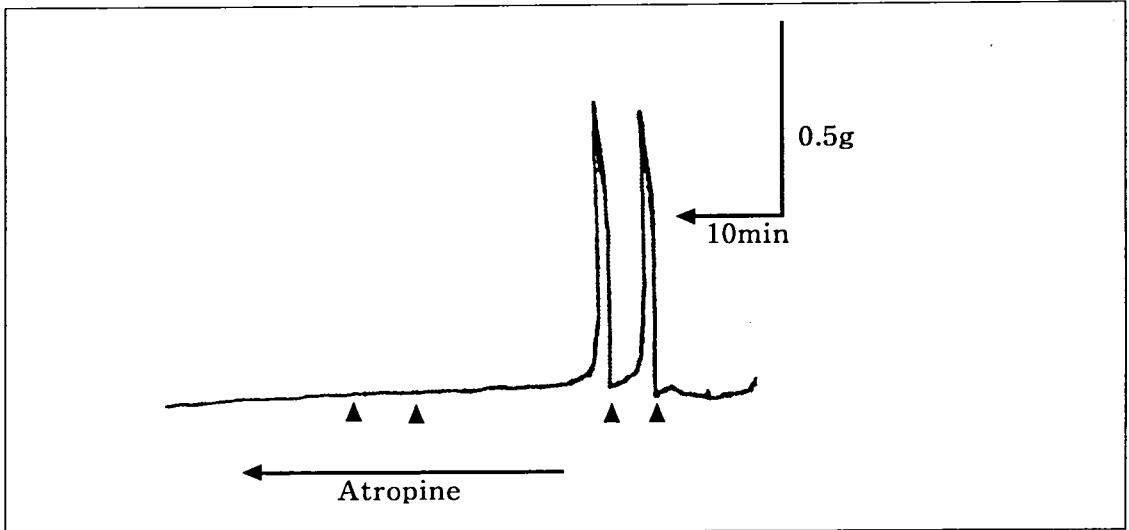


Figure 8. Effect of cholinergic receptor blocker, atropine($1 \mu m$) on the neurogenic contraction by the perivascular nerve stimulation(\blacktriangle , 40V, 40 Hz, 0.5 msec, 1 min) on the isolated coronary artery of pig

8. Physostigmine이 전기자극에 의한 수축현상에 미치는 영향

min)에 의한 수축현상이 cholinesterase inhibitor인 physostigmine ($10^{-6}M$) 전처리 후 전기자극에 의한 단일수축 현상이 상당히 증가되었다(Fig. 9).

관상동맥의 전기자극(40V, 40Hz, 0.5msec, 1

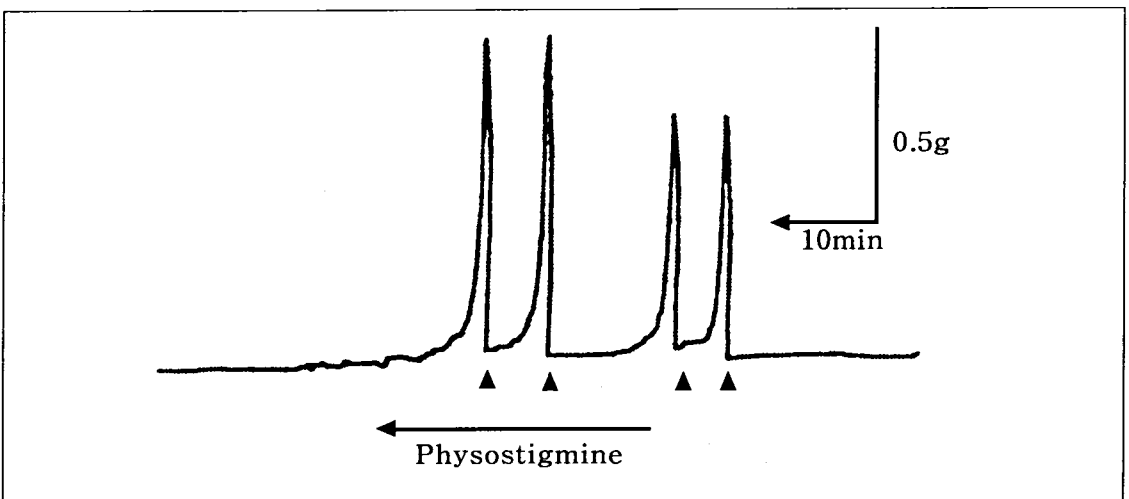


Figure 9. Effect of cholinesterase inhibitor, physostigmine($1 \mu m$) on the neurogenic contraction by the perivascular nerve stimulation(\blacktriangle , 40V, 40 Hz, 0.5 msec, 1 min) on the isolated coronary artery of pig

9. Frequency에 대한 physostigmine의 영향

전기자극에 의한 단일수축현상이 빈도수가 감소하는

반응을 보였으며, physostigmine $10^{-6}M$ 과 $10^{-5}M$ 전처리로 전기자극에 의한 수축정도가 증가하는 경향을 보였다(Fig. 10).

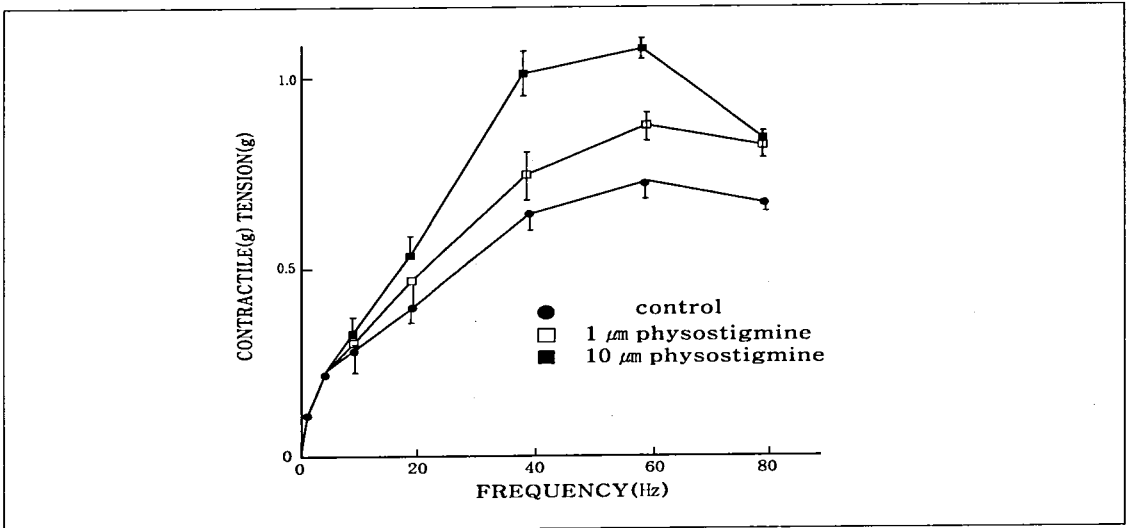


Figure 10. Effect of physostigmine ($1 \mu\text{m}$ (□), $10 \mu\text{m}$ (■)) on the frequency-responses by the perivascular nerve stimulation (\blacktriangle , 40V, 40 Hz, 0.5 msec, 1 min) on the isolated coronary artery of pig

10. acetylcholine이 전기자극에 의한 수축 현상에 미치는 영향

acetylcholine에 의한 수축현상이 cholinestrase inhibitor인 physostigmine에 의한 전기자극의 경우와

같은 지를 관찰하였다.

acetylcholine ($10^{-6}M$)에 의한 수축 현상이 physostigmine ($10^{-6}M$)의 전처리에 의해 수축력이 증가되어지는 현상을 나타내었다(Fig. 11).

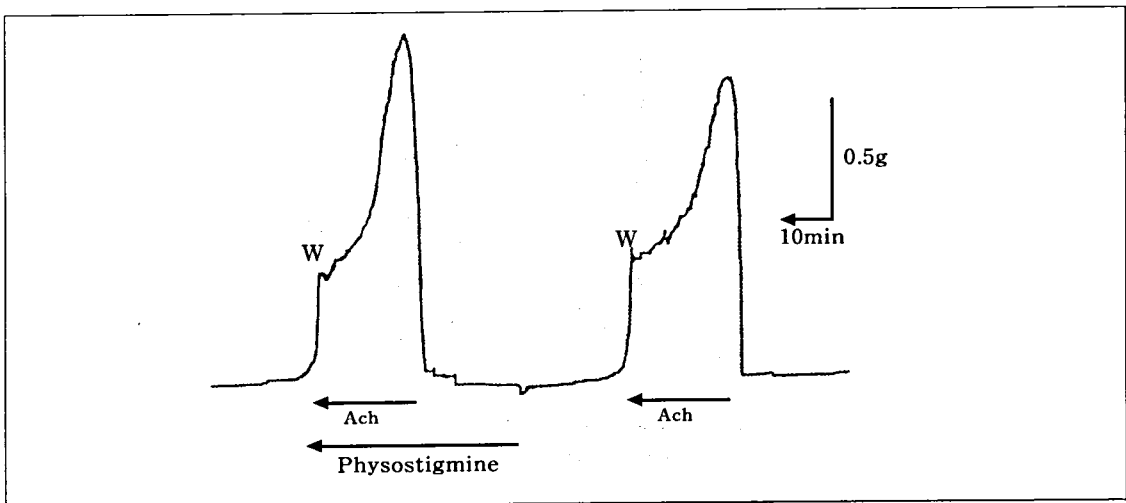


Figure 11. Effect of physostigmine ($1 \mu\text{m}$) on the contractile response by the acetylcholine ($1 \mu\text{m}$) on the isolated coronary artery of pig

IV. 고 찰

자율신경계의 생리현상을 규명하기 위하여 자율신경계 수용체에 선택적으로 작용하는 agonist와 antagonist를 이용하여 여러동물에서 실험되어 왔다(Bolton 1973; Kalsner, 1985ab; Kalsner, 1989; Kim과 Kim, 1991; Kumer 등, 1965). 평활근의 운동은 전기적 변화인 이온의 이동(Bolton, 1972) 및 대사물질의 변화(Kalsner, 1989; Kim과 Kim, 1991) 등의 요인에 의해서 이루어지고 있음이 알려져 있다.

특히 활동전압을 쉽게 발생하는 평활근에서는 전기적 변화에 의해 유발되는 활동전압을 조정하는 것이 평활근 긴장을 변화시키는 가장 중요한 기전일 것으로 알려져 있다(Bolton, 1973; Labate, 1941). 활동전압이 발생하는 주기전은 여러 원인에 의해 세포막의 탈분극 때문인 것으로 믿어지고 있다(Labate, 1941).

본 연구에서는 혈관 평활근 자체에 존재하는 신경의 전기적 자극을 통해 절후섬유의 흥분으로 신경 말단에서 신경 전달 물질을 분비하게 하여 관찰하였다.

본 실험에서 이용된 전기자극이 분명히 선택적으로 평활근에 존재하는 신경인 것은 Kim과 Kim(1991)의 연구에서와 같이 신경차단제인 tetrodotoxin(1 μ M)의 처리에 의해 전기자극에 의한 단일 수축현상이 완전히 차단되어지는 것으로 보아 분명히 혈관주위 신경 자극에 의한 전기자극이 신경자극에 의한 흥분효과임을 확인할 수 있었다.

이와같은 전기자극은 자율신경계 adrenergic, cholinergic 신경섬유 모두가 자극을 받아서 생기는 현상일 것이다.

cholinergic 신경의 전기자극으로 신경말단에서 acetylcholine의 유리에 의해 생긴 수축효과를 cholinestrase inhibitor인 physostigmine의 전처리로 전기자극에 의한 단일 수축현상이 상당히 증가되어 나타난 것과 acetylcholine에 의한 수축현상이 physostigmine의 전처리로서 수축현상이 증가되었던 것, 그리고 atropine 전처리에 의해 전기자극에 의한 단일 수축현상이 차단되었던 것을 관찰함으로써 전기자극에 의한 단일 수축현상이 cholinergic 신경섬유의 흥분으로 신경섬유 말단에서 acetylcholine의 유리에 의한 효과임을 분명히 생각되어진다.

Noradrenaline의 약물효과는 개체간 또는 실험하의 생리적 조건에 따라서 많은 차이를 보이고 있다(Lehrer,

1965; Limbird와 Lefkowitz, 1976; Marshall, 1973; Micky 등, 1976; Nesheim과 Sigurdson, 1978). 그리고 noradrenaline의 작용이 α -adrenergic과 β -adrenergic 수용체의 보존도에 따라서 크게 좌우된다고 하지만 일반적으로 α -adrenergic 수용체는 촉진적 반응을 보이며, β -adrenergic 수용체는 억제적 반응을 보인다고 알려져 있다(Bolton, 1972, 1973; Kalsner, 1985b; Kumer 등, 1975; Sandberg 등, 1968; Shepherd와 Vanhoutte, 1979). 또한 α_1 -adrenergic 수용체와 α_2 -adrenergic 수용체의 작용에 대해서는 동물별, 개체별 및 부위별에 따라서 많은 차이가 있음이 알려져 있다(Bolton, 1973; Kumer 등, 1965). 본 실험에서 adrenergic neural blocker인 guanethidine의 전처리에 의해 전기자극에 의한 수축현상이 증가되었던 것은 아마도 α_1 , α_2 , β adrenergic receptor 차단제에 대한 영향이 없는 것으로 보아 preganglionic inhibitory response가 있는것이 아닌가 추측되어진다.

Phentolamine 10^{-6} M의 전처리에 의해서는 전기자극에 의한 단일 수축현상이 변화가 없지만 atropine 10^{-6} M의 전처리에 의해서 전기자극의 단일 수축현상이 거의 완전히 차단되어지는 것으로 보아 혈관 평활근의 cholinergic 신경의 작용이 보다 강력하게 나타나는 것으로 생각되어진다.

이상의 결과들로 돼지 심관상동맥의 수축현상이 cholinergic 신경을 통한 강력한 촉진적 작용이 있는 것으로 추측되어진다.

V. 결 론

본 연구는 자율신경계의 생리적 의미를 명확히 규명하고자 돼지 심장의 coronary artery 평활근에 대한 전기자극으로 혈관 평활근에 분포하고 신경의 흥분에 의한 neral response를 이용하여 endogenous 신경전달 물질의 유리를 밝히고자 본 실험을 실시하였다.

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

1. 혈관주위 신경 자극에 있어서 빈도가 증가함에 따라 수축반응도 증가하였다.

2. 혈관주위 신경 자극에 대한 수축반응이 cholinestrase inhibitor physostigmine 전처리로 수

축반응이 상당히 증가되었다.

3. 혈관주위 신경 자극에 대한 수축반응이 muscarinic antagonist atropine에 의해 수축반응이 현저하게 억제되었다.

4. 혈관주위 신경 자극에 대한 수축반응이 neural blocker tetrodotoxin에 의해 수축반응이 차단되었다.

5. 혈관주위 신경 자극에 대한 수축반응이 α -adrenergic antagonist phentolamine, β -adrenergic antagonist propranolol에 의해 수축반응이 거의 변화가 없었다.

6. Acetylcholine에 의한 수축반응이 cholinesterase inhibitor physostigmine 전처리로 수축반응이 증가되었다.

이상과 같은 결과로 돼지 심관상동맥에서 강력한 촉진적 작용이 cholinergic nerve에 의한 muscarinic receptor와 관련이 있는 것으로 추측된다.

〈 참고 문헌 〉

- Ahlquist RP : A study of the adrenotropic receptor, *Am J Physiol*, 153, 586-600, 1948.
- Bolton TB : The depolarizing action of acetylcholine or catecholamine in intestinal smooth muscle, *J Physiol*, 220, 647-654, 1972.
- Bolton TB : The permeability change produced by acetylcholine in smooth muscle. In *Drug Receptor*. London, MacMillan, 87-102, 1973.
- Bolton TB : Mechanism of action of transmitters and other substances on smooth muscle, *Physiol Rev*, 220, 606-718, 1979.
- Duckles SP : Vascular muscarinic receptors: Pharmacological characterization in bovine coronary artery, *J Pharmacol Exp Ther*, 246, 929-934, 1988.
- Furchgott RF, Zawadzki JV : The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine, *MacMillan*, 373-376, 1980.
- 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.
- Garret WJ : The effect of adrenaline and nonadrenaline on the intact nonpregnant human uterus, *J Obstet Gynec Brit Emp*, 62, 876-881, 1966.
- Goodman LS, Gillman A : *The pharmacological basis of therapeutics*, 6th ed. New York, MacMillan pub, 67-74, 1980.
- Horio Y et al : Effect of intracoronary injection of acetylcholine on coronary arterial diameter, *Am J Cardiol*, 57, 984-989, 1986.
- Joiner PD : Studies on the loss of acetylcholine sensitivity in ileal muscle, *J Pharmacol Exp Ther*, 186, 552-559, 1973.
- Kaiser IH : and Harris J.S. The effect of adrenaline on the pregnant human uterus, *Am J Obstet Gynec*, 59, 775-779, 1950.
- Kalsner S : Prostaglandin mediated relaxation of coronary artery strips under hypoxia, *Prostaglandins Med*, 1, 231-239, 1978.
- Kalsner S : The effects of periarterial nerve activation on coronary vessel in an isolated and perfused slab of beef ventricle, *Can J Pharmacol*, 57, 291-297, 1979.
- Kalsner S, Frew RD, Smith GM : Mechanism of methylxanthine sensitization of norepinephrine responses in a coronary artery, *Am J Physiol*, 228, 1702-1707, 1978.
- Kalsner S : Cholinergic mechanisms in human coronary artery preparations: Implications of species differences, *J Physiol*, 358, 509-526, 1985a.
- Kalsner S : Coronary artery reactivity in human vessels. Some question and some answers, *Fred Proc*, 44, 321-325, 1985b.
- Kalsner S : Cholinergic constriction to field stimulation in coronary arteries of cattle, *J Pharmacol Exp Ther*, 249(3), 785-789, 1989.
- Kim JH, Kim YK : Purinergic innervation on isolated renal artery of rabbit, *Korean J Vet Res*, 31(4), 389-395, 1991.
- Kumer O, Wagatsuma T, Barnes AC : In vitro

- hyperpolarizing effect of adrenaline on human myometrial cell, *Am J Obstet Gynec*, 91, 575-581, 1965.
- Labate JS : Influence of cocaine on the uterine reactions induced by adrenaline and hypogastric nerve stimulation, *J Pharmacol Exp Ther*, 72, 370-382, 1941.
- Lehrer DN : The effect of spasmolytic drugs on the isolated human myometrium, *J pharmacol*, 17, 587-593, 1965.
- 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*, 12, 556-564, 1976.
- Marshall JM : Effects of catecholamines on the smooth muscle of the female reproductive tract, *Ann Rev Pharmacol*, 13, 19-24, 1973.
- Micky JV, Tate R, Mullikin D, Lefkowitz RJ : Regulation of adenylate cyclase coupled beta adrenergic receptor binding sites by beta adrenergic catecholamines in vitro, *Mol Pharmacol*, 12, 409-415, 1976.
- Nesheim BI, Sagun T : Effect of isoprenaline and dibutyryl c-AMP on the electrical and mechanical activity of the rabbit myometrium, *Acta Pharmacol Toxicol*, 42, 371-376, 1978.
- Sandberg R, Ingelman-Sandberg AI, Ryden, G : In vitro studies of the motility of the human uterus, *J Obstet Gynec Brit Emp*, 65, 965-969, 1968.
- Shepherd JT, Vanhoutte PM : The human cardiovascular system, Raven Press, New York, 1979.