

아세틸콜린이 관상동맥 평활근 수축에 미치는 영향

Responses of coronary smooth muscle to acetylcholine

서울대학교 의과대학 생리학교실

김 기 환 · 김 중 환*

서 론

관상동맥 혈류량 조절에 영향을 주는 인자들로는 물리적 인자, 신경성인자 및 대사성 인자로 대별할 수 있는데, 그중 물리적 인자에는 대동맥압, 심장박동수 및 심근수축으로 인한 혈관의 압박등이 있어 생체 내에서의 관상동맥 혈류량 조절은 이렇게 다양한 여러 영향인자들의 상호작용의 결과라고 해석할 수 있다(Berne et Levy, 1977).

이러한 여러 인자중 신경을 통한 조절작용을 알기 위하여 이외 다른 인자들은 일정하게 고정시켜놓고 실험을 하게되는 바 생체내 실험으로는 관류실험을 하면서 신경흥분 전달물질(아세틸콜린이나 노아드레날린)을 주입하여 혈류량의 변화를 보거나, 혹은 교감신경이나 부교감신경을 전기자극하여 그 변화를 관찰한다. 이들 결과들을 보다 확실히 밝히기 위하여는 생체의 실험을 하게되는데 즉 심장으로부터 관상동맥을 적출하여 나선형 절편을 만들어 액성물질에 대한 반응태도를 봄으로써 신경을 통한 조절기전을 밝힐 수 있다.

관상동맥에는 교감신경과 부교감신경이 이중으로 분포되어 있음이 해부학적으로 증명되어 있으나(Denn and Stone, 1976), 이들의 정확한 작용기전에 관하여 아는 바가 적다. 여러조건을 일정하게 하고 개의 미주신경을 자극하면 명확하게 관상동맥의 확장이 일어난다는 보고가 있으며(Feigl, 1969) 이 결과와 맞는 생체의 실험으로 체외로 적출해낸 개 심장에서 관상동맥을 분리하여 만든 나선형 절편은 부교감 신경의 흥분전달물질인 아세틸콜린에 농도증가에 비례하여 이완한다는 보고가 있다(Toda, 1974). 그러나 마찬가지로 실험방법으로 행한 실험에서 토끼의 관상동맥에서는 이완이 아

니라 오히려 수축을 하는 정반대의 반응양상을 보이는 보고가 있다(Norton, 1972). 이 밖에도 마취한 개에서 미주신경을 자극하여 관상혈류량 변화를 관찰하였으나 별로 변화가 없었다는 상반되는 보고도 있다(Schreiner et al., 1957; Wang et al., 1960).

이와같이 부교감신경인 미주신경을 통한 직접적인 관상혈류량의 변화에 대하여는 아직도 확실한 정설이 없으며 또한 동물의 종류(animal species)에 따라서도 다른 것 같이 보이고 있다. 그러므로 본 실험은 돼지의 관상동맥을 분리적출하여 나선형 절편을 만들어 완전 회복시킨 후 여기에 아세틸콜린을 투여하여 나타나는 반응을 보아 미주신경의 흥분전달물질인 아세틸콜린의 관상동맥 평활근에 대한 직접적인 반응양상을 관찰하고 나타난 반응이 어떤 기전으로 일어나는지를 밝혀보고자 실험에 착수하였다.

실험방법

실험재료로 사용한 돼지의 관상동맥은 가슴 도축장에서 얻은 것으로서 도축장에서 돼지의 심장이 나오자마자 왼쪽 관상동맥 주행방향을 따라 좌심실을 절개하여 얻은 관상동맥이 매몰되어있는 심근덩어리를 100% O₂로 평형을 이룬 Tris-완충용액(표 1-A)이 들어 있는 보온병에 넣고 실험실로 급히 가져다가 혈관주위조직을 깨끗이 박리한 뒤 혈관 절제용 유리칼에 한쪽 끝을 고정시키고 돌리면서 45° 방향으로 잘라 긴 절편을 만들었다(helical strip). 절편의 크기는 대개 1~2×6~11mm로 만들어 근육고정기에 양쪽을 이완된 상태로 고정된 뒤 실온에서 1시간가량 방치하여 회복시켰다. 그런뒤 35°C에 100% O₂로 평형을 이룬 Tris-완충Tyrode 용액으로 채워 놓은 실험용기(용량 50ml)에 옮겨 큰

* 서울대학교 의과대학 흉부외과학교실
이 연구는 서울의대 연구비로 수행되었음.

This study was supported in part by Alexander von Humboldt-Stiftung in West-Germany

Table 1. Composition of Tyrode Solution for Preparation and Experiment (mM)

A. Norml Tyrode for preparation(22°C) and experiment(35°C) aerated with 100% O₂

NaCl	158
KCl	4.0
CaCl ₂	2.0
MgCl ₂	1.0
Tris	10
pH	7.30-7.35

B. K-Tyrode for experiment(35°C) aerated with 100% O₂

NaCl	122
KCl	40.0
CaCl ₂	2.0
MgCl ₂	1.0
Tris	10
pH	7.30-7.35

육고경기와 근수축 변환기(Grass FT 03)를 연결시키고 기록기(Device제)에 연결하여 등장성수축(isometric contraction)곡선을 기록할 수 있도록 장치하였다.

실험용기 내에서 실험이 시작되기 전에 90~120분 정도 충분히 이완된 길이에서 회복시켰으며 이 동안에 매 20분마다 새로운 정상 Tyrode용액으로 갈아주어 회복을 촉진시켰다. 근육이 완전히 이완된 상태에서 약 2시간정도 충분히 회복을 시킨 후 최대장력을 발생하는 최적길이(optimal length)를 찾기위하여 실험용기내에 근육표본과 평행으로 장치한 전극을 통하여 전장자극(Field stimulation, A.C., 60Hz, 5.5V/cm, 매 3분마다 15초씩)을 하여 위상성 수축(phasic contraction)곡선을 그리면서 단계적으로 길이를 늘여 최대장력을 발생하는 조건을 정하였다. 최적 길이에서의 기초장력(resting tension)은 300~500mg이었다. K-경축(K-contraction)용으로는 정상 Tyrode용액내의 Na⁺을 36 mM줄이고 대신 K⁺을 높여 K⁺을 40mM로 만든 K-Tyrode용액(표 1-B)을 만들어 사용하였다. 아세틸콜린에 대한 반응은 수축곡선이 위상성의 반응을 보여 5분간 반응시킨 뒤 정상 Tyrode용액으로 씻어내었으며 10분마다 정상 Tyrode용액으로 씻어내고 30분뒤 다시 아세틸콜린에 표본을 노출시키면 반응의 크기는 똑같이 나타나므로 이러한 방법으로 실험을 진행시켰다.

실험에 사용된 약은 다음과 같다.

Acetylcholine chloride

Atropine Sulfate
Eserine
Verapamil

실험성적

아세틸콜린에 대한 관상동맥 평활근의 수축반응

그림 1에 전형적인 반응양상을 보여주고 있다. 즉 실험용기내에서 완전히 회복된 관상동맥 평활근 절편에 직접 10⁻⁶M 아세틸콜린을 투여하면 빠른 수축을 일으키고 최대장력에 도달하였다가 장력을 유지시키지 못하

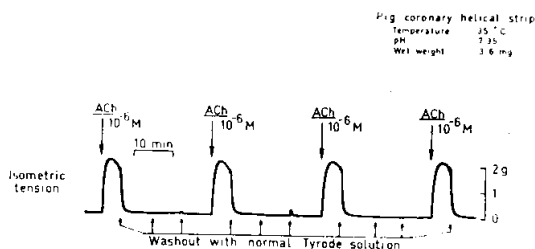


Fig. 1. Perfect reproducibility of contractile responses of acetylcholine(ACh)

고 떨어지는 경로를 취하였다. 이러한 반응은 아세틸콜린에 노출시간을 5분이내로 하고 매 10분마다 정상 Tyrode용액으로 씻어내면(washout with normal Tyrode) 30분후에 재차 반응시키어도 장력발생의 크기를 똑같이 재현시킬 수 있었다. 이와같은 방법을 이용하여 아세틸콜린 농도에 따른 수축의 크기를 본 실험이 그림 2에 나타나있다. 낮은 농도(10⁻⁸, 10⁻⁷M)에서는

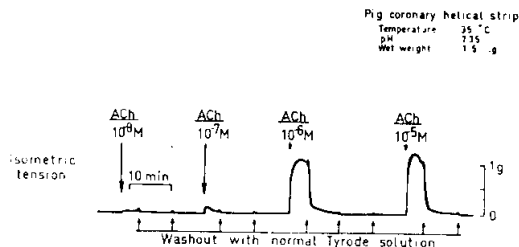


Fig. 2. Dose-dependent responses to acetylcholine (ACh).

수축의 크기가 작은 것은 물론이지만 발생되었던 최대 장력을 어느정도 유지하고 있었으나 점차 농도를 높이면(10⁻⁸, 10⁻⁵M)갑자기 장력발생의 크기가 커지면서 최대 장력에 이르렀다가 장력을 유지 못하고 곧 떨어지는 위상성 수축양상을 보였다. 이러한 아세틸콜린의 용량-반응관계를 그림 3에 표시하였다. 수축반응은 10⁻⁸M에서

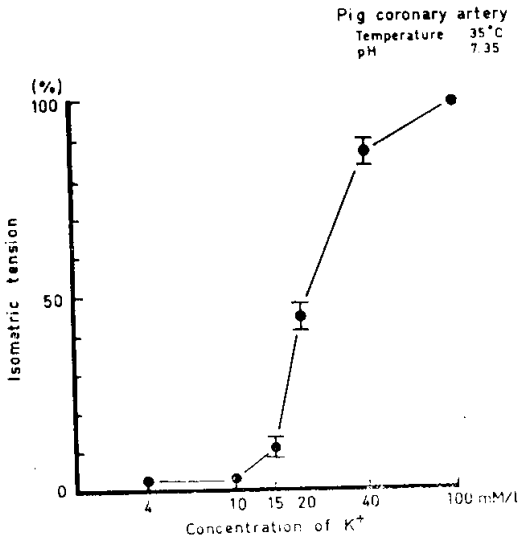


Fig. 3. Dose-dependency of contraction induced by acetylcholine in pig coronary artery. (N=9, Mean±S.E.)

시작되었고 10⁻⁷M과 10⁻⁶M 사이에서 가장 급격한 증가를 보였으며 10⁻⁶M에서 보인 최대장력의 크기를 100%로 하고 각농도에서의 크기를 %로 표시하였다. 여기서 볼 수 있는 바와 같이 아세틸콜린은 10⁻⁶M에서 거의 최대치에 가까운 반응을 보이고 또한 위상성 수축곡선을 보이므로 수축기전을 밝히기 위한 실험에서는 10⁻⁶M을 항상 사용하였다.

Atropine에 의한 수축반응의 억제

아세틸콜린의 수축반응이 관상동맥 평활근의 콜린동작성 수용기를 통한 것인지를 알아보기 위하여 아세틸콜린에 노출시키기 10분전에 Atropine 10⁻⁶M을 전처치하면 완전히 억제되고 있음을 그림 4에 보이고 있다. 이와같은 실험결과는 아세틸콜린의 관상동맥 수축기전은 콜린동작성 수용기를 통하여 그 작용을 나타낸을

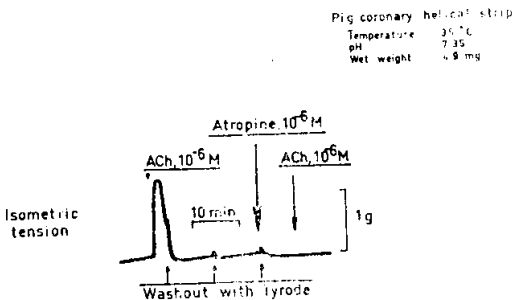


Fig. 4. Complete suppression of acetylcholine(ACh)-induced contraction by atropine.

암시하고 있다.

에세린이 아세틸콜린에 의한 수축곡선에 미치는 영향

10⁻⁶M 아세틸콜린에 대하여 최대장력을 유지 못하고 특징적인 위상성 수축곡선을 보이는 것이 콜린에 스터레이즈에 의하여 아세틸콜린이 파괴되어서 그런 것인지를 확인하기 위하여 노출 5분전에 2×10⁻⁶M Eserine으로 전처치한 결과 노출시키자 즉시 기초긴장도가 약간 증가하였으며 여기에 아세틸콜린 10⁻⁶M을 넣었더니 최대장력의 발생크기는 컸으나 대조실험과 같이 발생된 장력을 유지 못하고 감소하여 위상성 수축양상을 여전히 나타내었다 (그림 5).

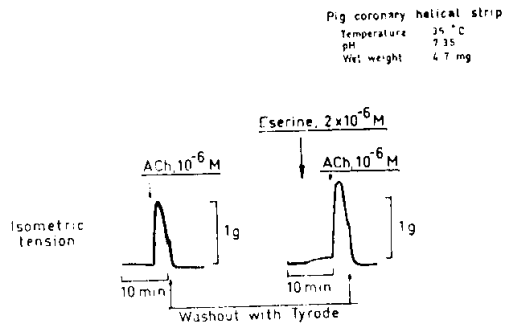


Fig. 5. Effect of eserine on acetylcholine (ACh)-induced contraction.

Verapamil이 아세틸콜린에 의한 수축반응에 미치는 영향

아세틸콜린에 의한 관상동맥 평활근 수축에 동원되는 Ca⁺⁺-공급원으로서 세포의 칼슘이 어떠한 역할을 하는지를 알기위하여 Ca-antagonist로서 입증되어 협심증 및 심장병 환자에 실제 쓰이고 있는(Fleckenstein, 1977), Verapamil 1mg/l을 노출 10분전에 전처치한뒤 아세틸콜린 10⁻⁶M을 넣었다. 대조 수축곡선과 비교하여 거의 비슷한 크기를 보였으나 최대장력에 도달하였

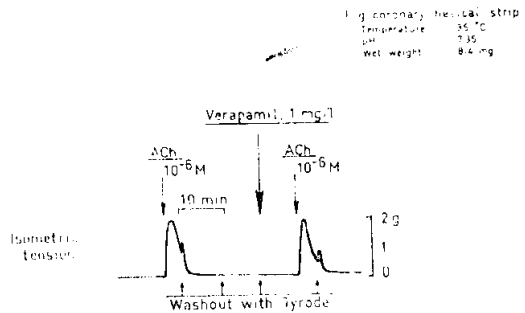


Fig. 6. Contractile responses to acetylcholine (ACh) even in verapamil containing medium.

다가 이완되는 속도가 Verapamil전처치로 가속화되어 빨리 떨어지는 양상을 보였다(그림 6). 이러한 현상은 수축의 초기에 동원되는 Ca²⁺공급원은 세포외 보다는 세포막 내지는 세포내 Ca²⁺저장고로부터 동원되는 것이 중요하고, 이어서 세포외 칼슘이 세포내로 유입되어 특징적인 위상성 수축곡선을 나타냄을 암시하고 있다.

Ca-free Tyrode용액에서의 아세틸콜린에 대한 수축반응

앞에서 본 실험결과를 다시 확인하기 위하여 노출 10분전에 EGTA 0.1mM을 넣은 Ca-free Tyrode용액으로 씻어낸뒤 아세틸콜린 10⁻⁶M로 반응을 시킨 것을 그림 7에 보여준다. 대조 수축곡선과 비교하여 최대장력 발생의 크기는 줄었으나 이완되는 속도가 크게 증가한

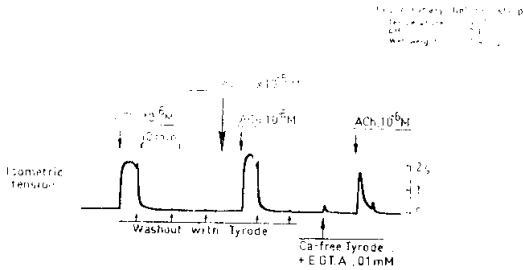


Fig. 7. Contractile responses to acetylcholine (ACh) even in Ca-free Tyrode solution.

양상을 보여줌으로서 Verapamil을 사용한 실험결과와 대동소이하였다.

세포막 탈분극이 아세틸콜린에 의한 수축에 미치는 영향

안정 막전압의 변화가 어떠한 영향을 미치는가를 알

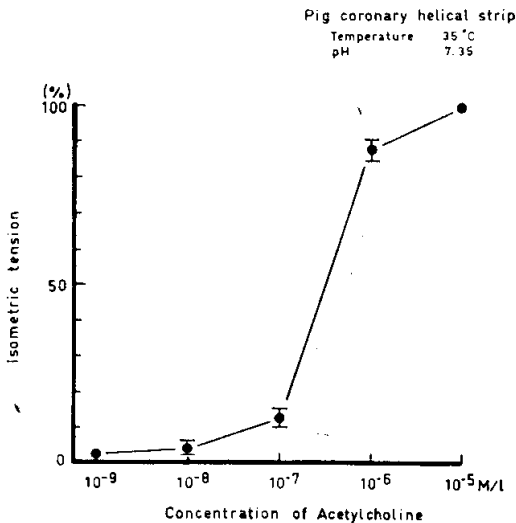


Fig. 8. Dose-dependency of K-contraction in pig coronary artery. (N=15, Mean±S.E.)

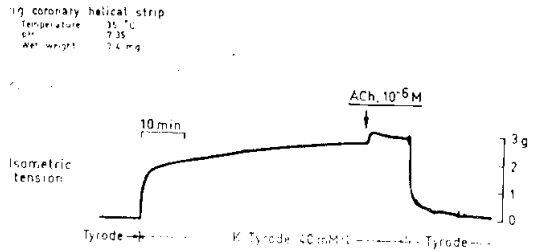


Fig. 9. Acetylcholine (ACh)-induced contraction on the K-contraction.

아보기 위하여 K-경축으로 탈분극 시킨 상태에서 아세틸콜린에 대한 반응을 본 것을 그림 8, 그림 9에 보였다. 폐지 관상동맥은 세포외 K⁺농도가 15mM에서 지속성 수축인 K⁺경축현상이 나타났고 20~40mM사이에서 가장 급격한 장력발생이 있었고 100mM에서 최대치에 달하였다. K⁺40mM로 관상동맥 평활근을 탈분극 시킨 데에 10⁻⁶M 아세틸콜린을 투여하였더니 여전히 수축 반응을 보였다. 이러한 결과는 아세틸콜린에 의한 수축현상은 세포막의 막전압과는 크게 관계가 없음을 암시하고 있다.

La³⁺이 미치는 영향

수축초기에 유리되는 Ca²⁺공급원을 좀더 밝히기 위하여 Ca-free Tyrode용액에 La³⁺을 넣은 것과 안 넣

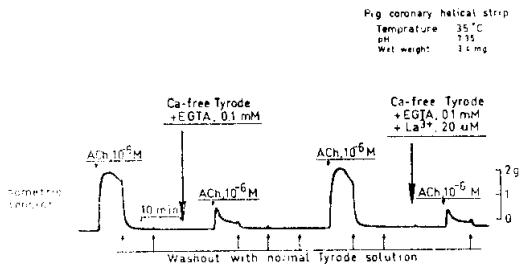


Fig. 10. Contractile responses to acetylcholine(ACh) in Ca-free and La³⁺-containing Tyrode solution.

은 용액의 효과를 비교하여 그림 10에 나타내었다. La³⁺유무에 따른 변화가 별로 없는 것으로 보아 아세틸콜린이 초기에 세포막 내면 내지는 세포내 Ca²⁺저장고에서 Ca²⁺을 유리시킨다는 가정을 할 수 있었다.

고 찰

관상동맥 평활근에 대한 자율신경의 직접적인 신경성, 액성 지배기전은 널리 알려져 있다. 아드레날린 등 작용 수축기전 및 확장기전에 관하여는 여러 실험에

서 증명된 바 있다(Berne, 1964; Feigl, 1968; Mark et al., 1972; Zuberbuhler et al., 1965). 그러나 골격근에서 볼 수 있는 교감신경이면서 콜린동작성 확장신경이 관상순환에도 있는 것 같다는 가정도 있었으나(Folkon et al., 1949) 현재까지 이에 대한 아무런 증거도 없었다(Feigl, 1967).

미주신경을 통한 콜린동작성 확장기전에 관하여는 여러가지 실험적 증거가 있다. 즉 마취시킨 개와 고양이에서 서맥을 일으키지 않을 정도의 농도로 아세틸콜린을 동맥주사하면 관상순환 혈류량이 증가하였고 이런 반응은 아트로핀 처치로 소실되었다(Brown, 1968; Blumenthal et al., 1968; Blesa and Ross, 1970). 이와 상응하는 실험으로 마취시킨 개에서 관상순환에 영향을 주는 다른 여러인자를 일정하게 하고 미주신경을 전기자극하면 관상순환 혈류량이 명확히 증가한다는 보고도 있다(Feigl, 1969). 위의 이와같은 실험사실들을 뒷받침하는 것으로 개의 관상동맥을 체외로 적출하여 시행한 실험에서도 관상동맥 평활근 절편은 실험용기내의 아세틸콜린 농도를 높이는데 따라 비례하여 이완되었으며 이러한 반응은 아트로핀에 의하여 약화되었으나 β -차단제인 propranolol에 의해서는 영향이 없었다(Toda, 1974). 이러한 실험사실은 아세틸콜린에 의한 이완기전은 콜린동작성 수용기를 자극하여 일어남을 암시하고 있다. 그러나 이와는 대조적으로 토끼 관상동맥 절편을 이용한 실험에서는 본 실험에서와 같이 $10^{-6}M$ ($1\mu M$) 아세틸콜린 투여로 지속성 수축을 일으켰다(Norton et al., 1972). 이러한 동물종에 따른 차이는 그 원인에 대하여 현재로서는 아는 바가 없다.

비록 많은 연구자들이 관상순환 조절에는 신경성 조절기전이 대사성 조절기전 보다는 그리 큰 역할을 못한다고는 하지마는 대부분의 실험이 마취 혹은 개용하여 실시한 것이므로 정상 생리상태에서의 수량적인 정확한 관여도의 판정은 매우 어려운 실정이다. 돼지의 관상동맥을 이용한 본 실험에서는 아세틸콜린 농도 증가에 비례하여 토끼에서의 마찬가지로 명확하게 수축이 일어났으며 안지오텐신 II와 같은 추가투여에 의한 반응의 크기가 감소하는 tachyphylaxis 현상은 없었다. 아세틸콜린 $10^{-8}M$ 에서 수축이 일어났으며, 농도증가에 따라 크기가 커지면서 지속성 수축이 아닌 위상성 수축양상을 보였다(그림 1, 2, 3).

이러한 수축반응은 아트로핀 전처치로 완전히 억제되는 것으로 보아 콜린동작성 수용기(cholinergic muscarinic receptor)를 통한 작용으로 해석된다. 개의 경우 노아드레날린에 의한 혈관 이완작용이 관상동맥 크기

에 따라 다른데 주로 작은 저항혈관에서는 노아드레날린으로 β -수용기가 자극되어 혈관평활근의 이완반응이 나타나나 큰 혈관의 경우에는 간혹 α -수용기가 자극되어 혈관수축이 나타나기도 한다(Zuberbuhler and Bohr, 1965). 본 실험에서도 심근외 및 심근속에 매몰된 작은 관상동맥(extra- and intramural coronary arteries) 등 크고 작은 것을 다 사용하여 보았으나 수축반응에는 차이가 없었고 $10^{-6}M$ 아트로핀으로 완전히 수축이 차단되는 것으로 보아 콜린동작성 수용기의 자극이 수축반응의 기전으로 해석된다. 그러나 아드레날린 α -수용기 차단제 전처치에 의한 영향을 보아야만 확실하게 위의 가정이 증명될 것이다.

Verapamil(Isoptin)은 Ca이온 길항제(Ca-antagonist)로서 포유류 심장근 세포막에 존재하는 Ca이온 통로(slow Ca channel)를 선택적으로 막아 흥분-수축 연결을 차단시켜 수축력을 떨어뜨려 현재 전세계적으로 심장병의 치료제로서 널리 이용되고 있다(Fleckenstein, 1964; Kohlhardt et al., 1972). 이 약은 심장근은 물론 자궁근, 소화관 평활근, 혈관 평활근 등에서도 Ca이온의 유입(Ca-influx)을 선택적으로 막아 수축성을 떨어뜨리는 작용이 있음이 알려져 있다(Fleckenstein and Grün, 1969; Bohr, 1973; Fleckenstein, 1977). 본 실험에서 보면 Verapamil($1mg/l$)을 10분전에 전처치하여 세포내로 Ca이온 유입을 막은 상태에서 아세틸콜린을 투여하면 수축의 크기는 약간 감소하나 거의 비슷하게 수축을 하였고 반면 최대장력에 도달하였다가 대조실험에 비하여 급히 이완되었다(그림 6).

이러한 결과는 아세틸콜린에 의한 수축반응은 초기에 세포막 내지는 세포속 Ca-저장고에서 Ca를 유리시켜 수축을 야기시키는 것으로 해석되며 급격히 이완되는 것은 세포내로의 Ca이온 유입이 차단된 것이 원인으로 생각된다. 이를 보다 더 명확하게 증명하기 위하여 Ca-free Tyrode나 La^{3+} 이 추가된 Ca-free Tyrode에 조직을 10분간 노출시킨후 아세틸콜린을 투여한 실험(그림 7, 10)에서 보면 별로 차이가 없는 것으로 보아 수축 초기에 동원되는 Ca-공급원은 주로 세포막 내면 내지는 세포내 Ca-저장고에서 칼슘이 유리되는 것으로 판단된다.

체외로 적출한 혈관평활근은 세포밖 K^+ 을 $15mM$ 이상 높이면 지속성 수축인 경축(K-contracture)이 일어난다. 이것은 세포막의 탈분극으로 세포막을 통한 Ca^{++} 유입이 촉진되어 일어난다(Bohr, 1973; Kuriyama, 1977). 돼지 관상동맥 평활근을 이용한 본 실험에서도 세포밖 K^+ 농도가 $15mM$ 이상에서 K-경축이 일어났으며

40mM정도면 거의 최대값에 이르렀다(그림 8). 세포밖 K^+ 을 40mM로 하여 K-경축을 일으켜 평형상태를 이룬 데에 $10^{-6}M$ 아세틸콜린을 투여하면 또한 수축반응이 일어났다(그림 9). 이러한 사실은 아세틸콜린에 의한 수축반응은 막전압과는 직접적 관계가 없이 세포막내지는 세포내 Ca^{2+} -저장으로부터 Ca^{2+} 이온을 동원하여 수축을 야기시키는 것으로 해석된다.

결 론

돼지 관상동맥을 적출하여 나선형 절편을 만들어 $35^{\circ}C$ 정상 Tyrode용액에서 2시간 가량 회복시켰다. 전기자극을 하면서 단계적으로 평활근 절편의 길이를 늘여 최대장력을 보이는 최적길이를 구하였다. 이 상태에서 아세틸콜린에 대한 반응을 보았으며 나타난 위상성 수축반응의 기전을 밝히기 위하여 여러 조건하에서 나타나는 변화를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 돼지 관상동맥에서 아세틸콜린은 수축반응을 일으켰으며 $10^{-8}M$ 에서 시작하여 $10^{-5}M$ 정도에서 최고값을 보였다.

2. 이 수축반응은 아트로핀에 의하여 완전히 차단되었다.

3. Verapamil이나 La^{3+} 으로 Ca^{2+} 유입이 억제된 상태에서도 수축반응이 일어났다.

4. 40mMK⁺으로 일으킨 K-경축에서도 아세틸콜린은 수축반응을 일으켰다.

이상의 결과로 보아 아세틸콜린에 의한 관상동맥 평활근의 수축반응은 콜린동작성 수용기에 작용하여 우선 세포막 혹은 세포속에서 Ca^{2+} 이온을 유리시켜 수축을 야기시키고 또한 Ca^{2+} 이온의 유입도 어느정도 촉진시켜 수축을 크게 하는 것으로 생각된다.

(이 연구를 위하여 도와준 마장동소재 우성도축장 여러분께, 특히 작업과장 박종권씨에게 감사합니다)

—ABSTRACT—

Responses of coronary smooth muscle to acetylcholine

Ki-Whan KIM, Chong-Whan KIM*

Department of Physiology, College of Medicine
Seoul National University

Responses to acetylcholine were studied in isolated

coronary helical muscle strips of intramural and extramural vessels. Helical strips of arterial muscle were prepared from pig coronary arteries. All experiments were performed in Tris-buffered Tyrode solution which was aerated with 100% O_2 and kept at $35^{\circ}C$.

Acetylcholine($10^{-8}M \sim 10^{-5}M$) caused dose-dependently a phasic contraction of both extramural large and intramural small arteries. The contraction was blocked by atropine. Even on K-contracture (40 mM K^+) and in Ca^{2+} -free Tyrode and also in the La^{3+} -containing Ca^{2+} -free Tyrode solution, acetylcholine ($10^{-6}M$) still produced a characteristic small phasic contraction.

The contractions in the Tyrode solution pretreated with verapamil (1 mg/1) and in Ca^{2+} -free Tyrode solution decreased from peak tensions more rapidly than in those of normal Tyrode solution.

The results of this experiment suggest that acetylcholine promoted both the mobilization of cellular Ca^{2+} and transmembrane Ca^{2+} -influx through the stimulation of cholinergic receptor.

REFERENCES

- Berne, R.M.: *Regulation of Coronary Blood Flow. Physiol. Rev.* 44(1):1, 1964.
- Berne, R.M., and M.N. Levy: *Coronary circulation and cardiac metabolism. In Cardiovascular physiology.* pp.221-232. The C.V. Mosby Co., 1977.
- Blesa, M.L., and G. Ross: *Cholinergic mechanisms on the heart and coronary circulation. Brit. J. Pharmacol.* 38:93, 1970.
- Blumenthal, M.R., H.H. Wang, S. Markee, and S.C. Wang: *Effects of acetylcholine on the heart. Am. J. Physiol.* 214:1280, 1968.
- Bohr, D.F.: *Vascular smooth muscle updated. Circ.Res.* 32:665, 1973.
- Brown, A.M.: *Motor innervation of the coronary arteries of the cat. J. Physiol.(London)* 198:311, 1968.
- Denn, M.J., and H.L. Stone: *Autonomic innervation of dog coronary arteries. J. Appl. Physiol.* 41(1):

* Department of Thoracic Surgery, College of Medicine, Seoul National University

- 30, 1976.
- Feigl, E.O.: *Sympathetic control of coronary circulation. Circ. Res.* 20:262, 1967.
- Feigl, E.O.: *Carotid sinus reflex control of coronary blood flow. Circ. Res.* 23:223, 1968.
- Feigl, E.O.: *Parasympathetic Control of Coronary Blood Flow in Dogs. Circ. Res.* 15(5): 509, 1969.
- Fleckenstein, A.: *Die Bedeutung der energiereichen Phosphate für Kontraktibilität und Tonus des Myokards. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* 70:81, 1964.
- Fleckenstein, A.: *Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers, and vascular smooth muscle. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 17: 149, 1977.
- Fleckenstein, A., and G. Grün: *Reversible blockade of excitation-contraction coupling in rat's uterine smooth muscle by means of organic calcium antagonists. Pflügers Arch. ges. Physiol* 307(R.26), 1969.
- Folkow, B., J. Frost, K. Halger, and B. Uvnäs: *Cholinergic fibers in the sympathetic outflow to the heart in the dog and cat. Acta Physiol. Scand.* 17: 201, 1949.
- Kohlhardt, M., P. Bauer, H. Krause, and A. Fleckenstein: *Differentiation of the transmembrane Na and Ca channel in mammalian cardiac fibers by the use of specific inhibitors. Pflügers Arch. ges. Physiol. Menschen Tiere.* 335: 309, 1972.
- Kuriyama, H., Y. Ito, and H. Suzuki: *Effects of membrane potential on activation of contraction in various smooth muscle. In Excitation-Contraction Coupling in Smooth Muscle. Casteels, R. et al. eds. pp. 25-35. Elsevier North-Holland Biomedical Press, 1977.*
- Mark, A.L., Abbond F.M., and P.G. Schmid: *Differences in direct effects of adrenergic stimuli on coronary, cutaneous and muscular vessels. J. Clin. Invest.* 51:279, 1972.
- Norton, J.M., and R. Detar: *Potassium and isolated coronary vascular smooth muscle. Am.J. Physiol.* 222(2): 474, 1972.
- Norton, J.M., M. Gellai, and R. Detar: *Effects of Adenosine on Isolated Coronary Vascular Smooth Muscle. Pflügers Arch.* 335:279, 1972.
- Schreiner, G.L., E. Berglund, H.G. Borst, and R.G. Monroe: *Effects of vagus stimulation and of acetylcholine on myocardial contractility, O₂ consumption and coronary flow in dogs. Circ. Res.* 5:562, 1957.
- Toda, N.: *The action of vasodilating drugs on isolated basilar, coronary and mesenteric arteries of the dog. J. Pharmacol. Exp. Ther.* 191(1):139, 1974.
- Wang, H.H., M.R. Blumenthal, and S.C. Wang: *Effect of efferent vagal stimulation on coronary sinus outflow and cardiac work in the anesthetized dog. Circ. Res.* 8:271, 1960.
- Zuberbuhler, R.C., and D.F. Bohr: *Responses of Coronary Smooth Muscle to Catecholamines. Circ. Res.* 16(5):431, 1965.