

□ 원 저 □

미주 신경의 전기적 자극으로 유발된 백서의 기도내 혈장 유출에 대한 FK224의 효과

고려대학교 의과대학 내과학교실

심재정 · 이상엽 · 이상화 · 박상면 · 서정경 · 조재연 · 인광호 · 유세화 · 강경호

= Abstract =

Effects of FK224, a NK₁ and NK₂ Receptor Antagonist, on Plasma Extravasation of Neurogenic Inflammation in Rat Airways

Jae Jeong Shim, M.D., Sang Yeub Lee, M.D., Sang Hwa Lee, M.D., Sang Myun Park, M.D.
Jeong Kyung Seo, M.D, Jae Yun Cho, M.D., Kwang Ho In, M.D.
Se Hwa Yoo, M.D. and Kyung Ho Kang, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

Background: Asthma is an inflammatory disease because there are many inflammatory changes in the asthmatic airways. Axon reflex mechanisms may be involved in the pathogenesis of asthma. Sensory neuropeptides are involved in this inflammation, which is defined as neurogenic inflammation. Substance p, neurokinin A, and neurokinin B may be main neuropeptides of neurogenic inflammation in airways. These tachykinins act on neurokinin receptors. Three types of neurokinin receptors, such as NK₁, NK₂, and NK₃, are currently recognized, at which substance p, neurokinin A, and neurokinin B may be the most relevant natural agonist of neurogenic inflammation in airways. The receptor subtypes present in several tissues have been characterized on the basis of differential sensitivity to substance p, neurokinin A, and neurokinin B. Plasma extravasation and vasodilation are induced by substance p more potently than by neurokinin A, indicating NK₁ receptors on endothelial cells mediate the response. But airway contraction is induced by neurokinin A more potently than by substance P, indicating the NK₂ receptors in airway smooth muscles. These receptors are used to evaluate the pathogenesis of bronchial asthma. FK224 was identified from the fermentation products of *Streptomyces violaceoniger*. FK224 is a dual antagonist of both NK₁ and NK₂ receptors.

Purpose: For a study of pathogenesis of bronchial asthma, the effect of FK224 on plasma extravasation induced by vagal NANC electrical stimulation was evaluated in rat airway.

Method: Male Sprague-Dawley rats weighing 180~450gm were anesthetized by i.p. injection of urethane. Plasma extravasation was induced by electrical stimulation of cervical vagus NANC nerves with 5Hz, 1mA, and 5V for 2 minutes (NANC2 group) and for sham operation without

nerve stimulation(control group). To evaluate the effect of FK224 on plasma extravasation in neurogenic inflammation, FK224(1mg/kg, Fujisawa Pharmaceutical Co., dissolved in dimethylsulphoxide; DMSO, Sigma Co.) was injected 1 min before nerve stimulation(FK224 group). To assess plasma exudation, Evans blue dye(20mg/kg,dissolved in saline) was used as a plasma marker and was injected before nerve stimulation. After removal of intravascular dye, the evans blue dye in the tissue was extracted in formamide(37°C, 24h) and quantified spectrophotometrically by measuring dye absorbance at 629nm wavelength. Tissue dye content was expressed as ng of dye per mg of wet weight tissue. The amount of plasma extravasation was measured on the part of airways in each groups.

Results:

1) Vagus nerve(NANC) stimulation significantly increased plasma leakage in trachea, main bronchus, and peripheral bronchus compared with control group, 14.1 ± 1.6 to 49.7 ± 2.5 , 17.5 ± 2.0 to 38.7 ± 2.8 , and 12.7 ± 2.2 to 19.1 ± 1.6 ng of dye per mg of tissue(mean \pm SE), respectively($p < 0.05$). But there was not significantly changed in lung parenchyma($p > 0.05$)

2) FK224 had significant inhibitory effect upon vagal nerve stimulation-induced airway plasma leakage in any airway tissues of rat,such as trachea, main bronchus, and peripheral bronchus compared with vagus nerve stimulation group, 49%, 58%, and 70%, respectively($p < 0.05$). Inhibitory effect of FK224 on airway plasma leakage in neurogenic inflammation was revealed the more significant in peripheral bronchus, but no significant in lung parenchyma.

Conclusion:

These results suggest that FK224 is a selective NK receptor antagonist which effectively inhibits airway plasma leakage induced by the endogenous neurotransmitters relased by neurogenic inflammation in rat airway. Tachykinin receptor antagonists may be useful in the treatment of brochial asthma.

Key Words: Neurogenic inflamination, Plasma extravasation, FK224

서 론

기관지 천식은 염증성 질환으로 분류되며, 감각신경에 의한 신경성 염증반응이 기관지 천식의 염증반응에 관여하는 것으로 알려져 있다. 기도의 점막은 각종의 자극에 예민하며 기계적 자극이나 화학적 자극으로 인하여 기도내의 감각신경으로 인하여 기도내 점막의 염증이나 기도 근육의 수축이 유발되는 것으로 알려져 있다^{1~4}. 염증반응은 비교감신경 및 비부교감신경(non-adrenergic and noncholinergic; NANC)인 감각신경 C-섬유에서 분비되는 여러 종류의 신경단백질에 의하

여 기침, 기관지 근육의 수축, 염증세포의 혈관유착 및 혈관의 혈장유출 등으로 인하여 발생되며, 이러한 기도내 염증을 기도의 신경성 염증(neurogenic inflammation)고 한다⁵. 기도의 신경성 염증은 여러종류의 자극으로 감각신경(C-fiber)의 말단부에서 유리되는 substance p, neurokinin A(이하 NKA), calcitonin gene related peptide(이하 CGRP)와 neurokinin B(이하 NKB) 등의 다양한 신경단백질이 작용하는 것으로 알려져 있으며, 특히 substance P와 neurokinin A는 기관지 평활근의 수축, 점막의 혈장 유출 및 점액의 과분비를 일으켜 기관지 천식 발병 기전에 중요한 역할을 한다^{4,5}. 기도 신경성 염증에 관여하는 중요한 신경단백질

인 substance p, neurokinin A와 neurokinin B는 NK₁, NK₂, NK₃ 등 3종류의 NK수용체를 통하여 작용하며, NK₁수용체에 작용하는 substance P는 기도의 혈관확장과 혈장 유출에 주로 관여하며, NK₂수용체에 작용하는 neurokinin A는 기도의 수축에 주로 작용하는 것으로 알려져 있다^{5~8)}. 최근에는 NK₁과 NK₂ 수용체의 선택적 차단제를 발견하여 기관지 천식 기전에 관한 연구에 이용하고 있으며^{9~14)}, 임상적으로는 경미한 호흡곤란이 있는 환자나 기침증상이 있는 경정도의 기관지 천식환자에서 bradykinin으로 유발된 기관지 수축이 신경 단백질 수용체 차단제인 FK224를 사용함으로써 효과가 있었다는 보고도 있다¹⁵⁾. FK224는 cyclopeptide taccykinin 수용체 차단제로 NK₁와 NK₂에 작용하여 substance P, neurokinin A의 작용을 차단하는 효과가 있는 것으로 알려져 있다^{9,11)}(Fig. 1).

저자들은 기관지 천식에서 신경성 염증의 기전을 연구하기 위하여 백서의 미주신경인 비교감 및 비부교감신경을 전기적 자극으로 기도의 혈장 유출을 유발시키고, 신경 단백질의 수용체 차단제인 FK224를 이용하여 기도내 신경성 염증에서 기도 혈장유출에 대한 효과를 기도 부위별로 확인하였다.

대상 및 방법

1. 실험동물의 전처리

약제는 Urethane(Janssen Chemica)를 0.9% 식염수

에 25% weight/volume으로 녹인 용액, Evans blue dye (Janssen Chemica)를 0.9% 식염수로 20mg/ml으로 만든 용액, FK224(Fujisawa사)를 DMSO(Sigma Co.)에 1mg/ml로 녹인 용액, Atropin Sulfate(0.5mg/ml), Propranolol HCL(1mg/ml)를 각각 사용하였고, 180~450gm의 Sprague-Dawley 백서를 대상으로 Urethane을 25% wt/vol로 희석하여 6~8ml/kg를 복강내 주사로 마취시킨 상태에서 우측 경정맥에 삽관하여 약제나 수액을 정주하였다. nodose ganglion 하부로부터 양 미주신경을 박리 절개한 후 교감신경의 효과를 억제하기 위해 신경자극 5분전에 propranolol(1mg/kg)를 정주하고, 5분후 내인성 acetylcholine의 효과를 차단하기 위해 atropine(1mg/kg)를 정주하였으며, 모든 실험은 양외위로 진행하였다.

2. 방 법

기도 혈장 유출의 유발시험은 신경자극기(Stoelting Co., square wave stimulator)로 5V, 1mSec, 5Hz의 전기적 자극을 미주신경에 2분 동안 자극했으며, 대상군은 미주신경에 전기적 자극을 하지 않은 대조군(control group), 미주신경을 2분간 전기적 자극을 가한 NANC2군(NANC2 Group)과 신경 단백질 수용체 차단제인 FK224를 미주신경 자극직전에 1mg/kg를 정주한 FK224군(FK224 Group)으로 백서 21마리를 7마리씩 3군으로 나누어 실험을 시행하였다. 기도 혈관 유출 정

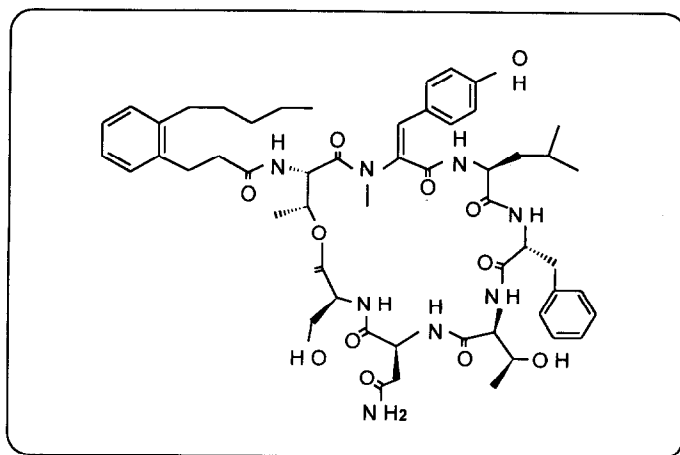


Fig. 1. Structure of FK224.

도의 측정은 Evans blue dye(20mg/kg)를 미주신경 자극하기 직전에 경정맥을 통하여 정주하고 자극이 끝난 후 흉부절개하여 좌심방을 절개하고 폐순환의 혈관내 Evans blue dye를 우경정맥을 통하여 50cc 생리식염수로 주사하여 좌심방을 통하여 제거했다. 체순환은 카테타를 좌심실을 통하여 대동맥에 삽관하고 50cc 생리식염수로 혈관내 Evans blue dye를 우심실로 제거했다. 기관을 포함한 폐를 얻어 폐실질을 제거하고 기도를 얻었다. 기관은 후두하부에서 기관분지부 상부까지, 주기관지는 기관분지부에서 분절기관지 상부까지, 말초기관지는 분절기관지 이하의 기도, 폐실질로 각각 나누어 조직무게를 측정하고, 부위별로 formamide 2ml에서 40℃, 24시간 보관하여 Evans blue dye를 조직으로 부터 추출하여 추출액을 620nm의 분광 광도계(Hitachi, U-2000 spectrophotometer)로 측정했고, Evans blue dye 양은 농도 0.15~12ug/ml의 Evans blue dye 분광 표준곡선을 이용하여, 기도 부위별 조직 무게당 Evans blue dye양(ng of dye/mg of wet tissue weight)으로 기도 혈장 유출의 정도를 비교하였다¹⁶⁾.

3. 통계 방법

모든 자료는 mean \pm SE로 나타내고, 각 군간 비교는 t-test로 시행하였다.

결 과

1. 전기적 자극에 의한 기도내 혈장 유출의 효과

2분간 신경 자극한 군(NANC2군)은 대조군에 비하여 기관에서 49.7(\pm 2.5)ng/mg으로 353%, 주기관지에서 38.7(\pm 2.8)ng/mg으로 221%의 증가와 말초기관지 19.1(\pm 1.6)ng/mg으로 151%로 혈장 유출이 모두 유의하게 높았으며($p < 0.05$)(Table 1), 주로 상부 기도에서

Table 1. Effects of FK224 Pretreatment on Plasma Exudation Induced by Vagal Stimulation in the Rat Airways

| airway Group | Trachea | Main bronchus | Peripheral bronchus | Lung parenchyma |
|-----------------|------------------------|-----------------------|------------------------|----------------------|
| Control | 14.1 (\pm 1.6) | 17.5 (\pm 2.0) | 12.7 (\pm 2.2) | 18.3 (\pm 4.0) |
| NANC2 | 49.7* (\pm 2.5) | 38.7* (\pm 2.8) | 19.1* (\pm 1.6) | 13.0 (\pm 1.8) |
| FK224 | 24.3*+ (\pm 2.2) | 22.3* (\pm 1.6) | 13.3* (\pm 0.8) | 16.2 (\pm 1.2) |

mean \pm SE: ng of dye/mg of tissue.

* $p < 0.05$: compared with control group.

+ $p < 0.05$: compared with NANC2 group.

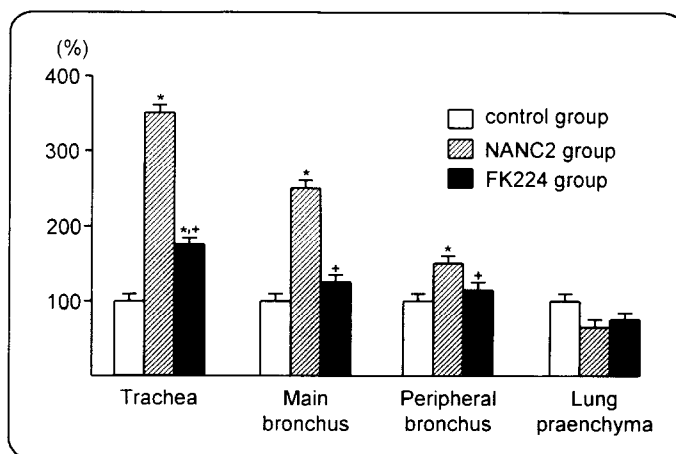


Fig. 2. Effects of FK224 pretreatment on extravasation in the airways compared with control group(%).

* $p < 0.05$: compared with control group.

+ $p < 0.05$: compared with NANC2 group.

혈장유출 정도가 심하였으나, 폐실질은 $13.0(\pm 1.8)\text{ng/mg}$, 76%로 대조군과 차이는 없었다($p > 0.05$)(Fig. 2).

2. 전기적 자극으로 유발된 기도 혈장 유출에서 FK224의 효과

신경 단백질 수용체 차단제를 사용한 FK224군은 2분간 신경 자극한 군에 비하여 기관에서 $24.3(\pm 2.2)\text{ng/mg}$ 으로 49%, 주기판지에서 $22.3(\pm 1.6)\text{ng/mg}$ 으로 58%의 억제와 말초기관지 $13.3(\pm 0.8)\text{ng/mg}$ 으로 70% 수준으로 혈장 유출이 모두 유의하게 감소되었다($p < 0.05$)(Fig. 2).

이상의 결과에 의하면 백서에서 미주신경(NANC)의 전기적 자극으로 유발된 혈장유출은 기도에서만 발생되고 주로 상부기도에서 혈장유출이 심하며, 신경 단백질의 수용체 차단제인 FK224를 전치치하여 substance P와 neurokinin A의 수용체 차단으로 기도 혈장 유출이 억제됨을 알 수 있었으며, FK224에 의한 혈장 유출의 억제 정도는 하부 기도에서 뚜렷하였다.

고 찰

기도의 NANC에서 분비되는 신경단백질은 억제 NANC신경(inhibitory NANC)에서 분비되는 vasoactive intestinal peptide(이하 VIP), peptide histidine methionine(이하 PHM) 등은 기관지 근육을 이완시키는 신경단백질이며, 흥분 NANC신경(excitatory NANC)에서 분비되는 substance p, NKA, NKB, CGRP 등은 기관지 근육을 수축시키는 신경단백질로 크게 2종류로 나눌 수 있다⁵⁾. 신경단백질의 혈관에 대한 작용은 neuropeptide Y(이하 NPY)의 혈관수축 작용과 VIP, NKA, CGRP, gastrin-releasing peptide(이하 GRP), cholecystokinin(이하 CCK)의 혈관 이완작용이 있으며^{5,6)}, substance p와 NKA는 혈장유출을 일으키며 CGRP는 단독으로 혈장유출을 일으키는 효과보다는 다른 신경단백질의 작용에 의하여 혈장유출을 증가시키는 효과가 있다^{1,9~12)}. 또한 substance p와 GRP는 점액의 분비를 촉진시키는 작용도 있는 것으로 알려져 있다¹⁰⁾. 여러 종류의 신경단백질 중에서 기도내 신경성 염증에 주로 작용하는 신경단백질은 substance

p, neurokinin A, neurokinin B와 CGRP이다. 기도의 감각신경의 분포는 하부기도보다 상부기도에서 더 많이 분포하고 기관의 연결부 보다는 후면의 막성 부에 더 많이 분포한다. 따라서 미주신경의 전기적 자극으로 유발되는 신경성 염증도 상부기도나 기관의 후면부에 더 많이 발생하는 것으로 알려져 있다¹⁶⁾. 본 연구에서도 기도 부위별로 혈장 유출의 정도가 상부기도일 수록 심하여 미주신경의 감각신경의 기도내 분포와 연관할 것으로 사료된다. 단백질에 의한 혈장유출은 7~80um의 세정맥에서 발생되며, 혈장유출의 기전은 세정맥의 내피세포가 신경단백질로 인하여 수축되어 내피세포의 간격이 1.5um로 넓어지고, 넓어진 간격으로 혈장유출이 일어나는 것이 주된 기전으로 밝혀져 있다. 이외에도 신경단백질에 의한 기도내 혈관의 확장이나 혈류의 증가가 혈장유출에 관여하며, 혈관내의 단핵세포, 호중구, 호산구 등의 염증세포 뿐 만아니라 적혈구와 혈소판이 혈관 내피세포에 유착되어 혈관의 내벽이 손상되어 혈장유출이 일어나는 것으로 알려져 있다^{1,4,16)}.

신경단백질이 조직에서 작용시에 조직내의 단백질 수용체를 통하여 작용하는데 각각의 특이한 수용체에 작용한다. 신경성 염증을 유발하는 주된 신경단백질인 substance p, NKA와 NKB는 carboxyl기의 말단부는 -Phe-X-Gly-Leu-Met-NH₂로 구성된 tachykinin으로 NK수용체를 통하여 작용하게 된다. NK 수용체는 NK₁, NK₂, NK₃ 등의 3가지 아형이 있으며, 기관지의 혈관확장은 NKA보다는 주로 substance p가 혈관내벽 세포의 NK₁ 수용체에 작용하여 혈관을 확장시키고, 기관지 근육에 존재하는 NK₂ 수용체는 substance p보다는 NKA가 주로 작용하여 기관지를 수축시키는 것으로 알려져 있다^{7,8,14)}. 최근 연구에 의하면 guinea pig의 기관지 평활근에서는 NK₁, NK₂ 두 종류 모두 있는 것으로 확인되어 기관지 수축에는 동물의 종류에 따라 차이가 있다고 한다^{5,7,8,14)}.

기관지 천식의 중요한 병리로 기관지 부종과 기도 근육의 수축이며, 신경성 염증에서도 천식의 병리와 유사한 소견을 보이며 신경성 염증이 천식에 관여한다는 사실은 널리 알려져 있다. 이러한 신경성 염증의 기전을 이용하여 기관지 천식의 기전을 밝히는데 이용하고 있으며, 신경성 염증을 억제하는 방법으로는 NK수용체 차

단제를 많이 이용하며, NK₁ 수용체 선택 차단제로는 CP-96345, RP-67580, GR-71251과 GR-82334 등이 있으며, L-659877, MDL-29913과 MEN-10376은 NK₂ 수용체 선택차단제로 신경단백질의 역할에 대한 연구에 이용하고 있다^{7~14)}. FK224는 *Streptomyces violaceoniger*로 부터 분리한{N-[N²-[N-[N-[N-[2,3-didehydro-N-methyl-N-[N-[3-(2-pentylphenyl)-propionyl]-L-threonyl]tyrosyl]-L-leucynyl]-D-phenylalanyl]-L-asparaginy]-L-serine- γ -lactone}의 cyclopeptide 물질로 Morimoto¹²⁾의 연구에 의하면 NK₁과 NK₂의 수용체를 차단하는 수용체 차단제이며 FK224의 양에 의하여 차단효과가 증가되는 것으로 보고하였다. Murai 등⁹⁾의 guinea pig의 기도에 대한 연구에서 FK224는 내인성 뿐만 아니라 외부의 tachykinin도 차단시켜 기관지 근육의 수축이 억제되고, 정주하였을 때 주사 후 2시간동안 지속되는 것으로 보고하였으며, 애저의 미주신경을 전기적 자극으로 유발되는 기도 부종도 FK224가 억제시키고 FK224의 수용체 결합력은 NK₁과 NK₂ 수용체에서 비슷한 것으로 보고하였다. Morimoto¹²⁾의 연구에서 NKB로 유발된 백서의 간문맥 수축에서는 효과가 없는 것으로 보고하여 FK224가 NK₃ 수용체의 차단효과는 없는 것으로 보고하였다. 이러한 FK224의 NK 수용체 차단효과는 외인성(exogenous) 신경단백질에 대한효과 뿐만 아니라 내인성 신경단백질에 대해서도 수용체 차단효과가 있다. 본 연구에서는 기도의 혈장유출은 미주신경의 비교감성 및 비부교감신경의 감각신경을 전기적으로 자극하여 내인성 신경단백질의 유리로 인하여 기도내의 혈장을 유출시켰으며, 혈장의 유출정도는 상부기도일 수록 증가하였고 폐장에는 대조군과 비슷하여 혈장이 유출되지 않음을 알 수 있어, 본 연구의 기도부위별 혈장유출 정도의 차이는 미주신경인 NANC신경의 기도내 분포정도와 유관한 결과로 사료된다. 미주신경의 전기적 자극으로 유발된 혈장유출에서 FK224를 전처치 함으로써 증가된 혈장유출이 억제되며 주로 상부기도에서 많이 억제되었다. 이는 FK224가 NK₁과 NK₂의 수용체를 효과적으로 차단하여 혈장유출이 억제되었으며, 특히 NANC 신경의 분포가 적은 주기도와 말초기도에서는 대조군과 유사한 수준으로 혈장유출이 억제되었다. 최근에는 신경성 염증을 억제할 목적

으로 신경단백질 수용체 차단제를 기관지 천식 환자의 치료제로 사용하는 것을 시도하고 있으며, Ichinose 등¹⁵⁾에 의하면 임상적으로 경미한 호흡곤란이 있는 환자나 기침증상이 있는 경정도의 기관지 천식환자에서 bradykinin으로 유발된 기관지 수축이 신경 단백질 수용체 차단제인 FK224를 사용함으로써 효과가 있었다는 보고도 있다. 여러 요인으로 감각신경으로부터 신경단백질이 유리되어 기도의 수축이나 기도부종이 관여하는 기관지 천식의 치료제로 NK 수용체 차단제인 FK224도 유용할 것으로 사료된다.

이상의 결과로 백서에서 미주신경의 전기적 자극으로 유발된 기도 혈장유출은 기도에서만 발생되고 주로 상부기도일 수록 혈장유출이 심하며, NK 수용체 차단제인 FK224를 전처치하여 substance P와 NKA의 수용체 차단으로 기도 혈장유출이 억제됨을 알 수 있었다.

요 약

연구배경: 여러 종류의 자극으로 감각신경(C-fiber)의 말단부에서 분비되는 신경단백질인 substance P와 neurokinin A는 기관지 평활근의 수축, 점액의 혈장 유출 및 점액의 과분비를 일으켜 기관지 천식 발병 기전에 중요한 역할을 한다. 이러한 기도 신경단백질은 NK₁, NK₂, NK₃ 등의 3종류의 수용체를 통하여 작용하며, NK₁ 수용체에 주로 작용하는 substance P는 기도의 혈관확장과 혈장 유출에 관여하며 NK₂ 수용체에 작용하는 neurokinin A는 기도의 수축에 주로 작용하며 기도혈장 유출에도 관여하는 것으로 알려져 있다.

목적: 저자들은 백서의 미주신경인 비교감 및 비부교감 신경을 전기적 자극으로 유발된 기도 혈장 유출에서 NK₁과 NK₂ 수용체 차단제인 FK224를 이용하여 기도내 신경성 염증에서 혈장유출에 대한 효과를 기도 부위별로 확인하였다.

대상 및 방법: 백서 21마리를 7마리씩 3군으로 나누어 미주신경에 전기적 자극을 하지 않은 대조군(control group), 2분간 자극한 군(NANC2군)과 신경 단백질 수용체 차단제인 FK224를 미주신경 자극 전에 사용한 군(FK224군)에서 Evans blue dye를 이용하여 기도 부위별 혈장 유출의 정도를 각 군간에 비교하여 다음과 같

은 결과를 얻었다.

결과:

1) 2분간 신경 자극한 군(NANC2군)은 대조군에 비하여 기관에서 $49.7(\pm 2.5)$ ng/mg으로 353%, 주기관지에서 $38.7(\pm 2.8)$ ng/mg으로 221%의 증가와 말초기관지 $19.1(\pm 1.6)$ ng/mg으로 151%로 혈장 유출이 모두 유의하게 높았으며($p < 0.05$), 주로 상부 기도에서 혈장 유출 정도가 심하였으나, 폐실질은 $13.0(\pm 1.8)$ ng/mg, 76%로 대조군과 차이는 없었다($p > 0.05$).

2) 신경 단백질 수용체 차단제를 사용한 FK224군은 2분간 신경 자극한 군에 비하여 기관에서 $24.3(\pm 2.2)$ ng/mg으로 49%, 주기관지에서 $22.3(\pm 1.6)$ ng/mg으로 58%의 억제와 말초기관지 $13.3(\pm 0.8)$ ng/mg으로 70 %로 혈장 유출이 모두 유의하게 감소되었다($p < 0.05$).

결론: 이상의 결과에 의하면 백서에서 미주신경(NANC)의 전기적 자극으로 유발된 혈장유출은 기도에서만 발생되고 주로 상부기도에서 혈장유출이 심하며, NK₁과 NK₂ 수용체 차단제인 FK224를 전처리하여 substance P와 neurokinin A의 수용체 차단으로 기도 혈장 유출이 억제됨을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

- 1) Djukanovic R, Roche WR, Wilson JW, Beasley CR, Twentyman OP, Howart RH, Holgate ST: Mucosal inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis* 142:434, 1991
- 2) Barnes PJ: Asthma as an axon reflex. *Lancet* i:242, 1986
- 3) Lundberg JM, Saria A: Capsacin-sensitive vagal neurons involved in control of vascular permeability in the rat trachea. *Acta Physiol Scand* 115:521, 1982
- 4) Barnes PJ: Neuropeptides and asthma. *Am Rev Respir Dis* 143:S28, 1991
- 5) Maggi CA, Giachetti A, Dey RD, Said SI: Neuropeptides as regulators of airway function: Vasointestinal peptide and the tachykinins. *Physiological Reviews* 75(2):277, 1995
- 6) Martling C-R, Theosorsson-Norheim E, Lundberg JM: Occurrence and effects of multiple tachykinins: Substance P, neurokinin A, neuro-peptide K in human lower airways. *Life Sci* 40:1633, 1987
- 7) Quirion R, Dam TV: Multiple neurokinin receptors: Recent developments. *Reg Peptides* 22:18, 1988
- 8) Regoli D, Drapeau G, Dion S, Coutur R: New selective agonists for neurokinin receptors: Pharmacological tools for receptor characterization. *Trends Pharmacol Sci* 9:290, 1988
- 9) Murai M, Morimoto H, Maeda Y, Kiyotoho S, Nishikawa M, Fujii T: Effects of FK224, a novel compound NK₁ and NK₂ receptor antagonist, on airway constriction and airway edema induced by neurokinins and sensory nerve stimulation in guinea pigs. *J Pharmacol Exp Ther* 262:403, 1992
- 10) Morimoto H, Yamashita M, Matsuda A, Miyake H, Fujii T: Effects of FR113680 and FK224, novel tachykinin receptor antagonists, on cigarette smoke-induced rat tracheal plasma extravasation. *Eur J Pharmacol* 224:1, 1992
- 11) Hirayama Y, Lei YH, Barnes PJ, Rogers DF: Effects of two novel tachykinin antagonists, FK224 and FK888, on neurogenic airway plasma exudation, bronchoconstriction and systemic hypotension in guinea-pigs *in vivo*. *Br J Pharmacol* 108:844, 1993
- 12) Morimoto H, Murai M, Maeda Y, Yamaoka M, Nishikawa M, Kiyotoho S, FUJII T: FK224, a novel cyclopeptide substance P antagonist with NK₁ and NK₂ receptor selectivity. *J Pharmacol Exp Ther* 262:398, 1992
- 13) Maggi CA, Giuliani S, Ballati L, Rovero P, Abelli L, Manzini S, Giachetti A, Mell A: In vivo pharmacology(β Ala⁸)-NKA(4-10), a selective NK-2

- tachykinin receptor agonist. Eur J Pharmacol **177**:81, 1991
- 14) Snider RM, Constantine JW, Lowe JA III, Longo KP, Label WS, Woody HA, Drozda SE, Desai MC, Vinick FJ, Spencer RW, Hess HJ: A potent nonpeptide antagonist of the substance P(NK₁) receptor. Science **251**:435, 1991
- 15) Ichinose M, Nakajima N, Takahashi T, Yamaguchi H, Inoue H, Takishima T: Protection against bradykinin-induced bronchoconstriction in asthmatic patients by neurokinin receptor antagonist. Lancet **340**:1248, 1992
- 16) 심재정, 박상면, 이진구, 조재연, 인광호, 유세화, 강경호, 김철환: 산화질소(Nitric Oxide)의 기도내 신경성 염증 조절에 관한 연구. 대한내과학회지 **47**(4):454,1994
-