

마그네슘이온이 적출한 기니피그 대동맥평활근과 흰쥐 자궁평활근의 수축성에 미치는 효과에 관한 연구

안 혁* · 황 상 익**

— Abstract —

Effect of Magnesium on the Contractility of the Isolated Guinea-Pig Aortic and Rat Uterine Smooth Muscles

Hyuk Ahn, M.D.* , Sang-Ik Hwang, M.D.**

It is well known that extracellular Calcium plays a very important role in several steps of smooth muscle excitability and contractility, and there have been many concerns about factors influencing the distribution of extracellular Ca^{++} and the Ca^{++} flux through the cell membrane of the smooth muscle. Based on the assumption that Mg^{++} may also play an important role in the excitation and contraction processes of the smooth muscle by taking part in affecting Ca^{++} distribution and flux, many researches are being performed about the exact role of Mg^{++} , especially in the vascular smooth muscle. But yet the effect of Mg^{++} in the smooth muscle activity is not clarified, and moreover the mechanism of Mg^{++} action is almost completely unknown. Present study attempted to clarify the effect of Mg^{++} on the excitability and contractility in the multiunit and unitary smooth muscle, and the mechanism concerned in it.

The preparations used were the guinea-pig aortic strip as the experimental material of the multiunit smooth muscle and the rat uterine strip as the one of the unitary smooth muscle. The tissues were isolated from the sacrificed animal and were prepared for recording the isometric contraction.

The effects of Mg^{++} and Ca^{++} were examined on the electrically driven or spontaneous contraction of the preparations. And the effects of these ions were also studied on the K^+ or norepinephrine contracture.

All experiments were performed in tris-buffered Tyrode solution which was aerated with 100% O_2 and kept at 35°C.

The results obtained were as follows:

1) Mg^{++} suppressed the phasic contraction induced by electrical field stimulation dose-dependently in the guinea-pig aortic strip, while the high concentration of Ca^{++} never

*서울대학교 의과대학 흉부외과학교실

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

**서울대학교 의과대학 생리학교실

**Department of Physiology, College of Medicine, Seoul National University

1990년 4월 17일 접수

recovered the decreased tension. These phenomena were not changed by the α - or β -adrenergic blocker.

2) Mg^{++} played the suppressing effect on the low concentration (20 and 40 mM) of K^+ -contracture in the aortic muscle, but the effect was not shown in the case of 100mM K^+ -contracture.

3) Mg^{++} also suppressed the contracture induced by norepinephrine in the aortic preparation. And the effect of Mg^{++} was most prominent in the contracture by the lowest ($10^{-7}M$) concentration of norepinephrine.

4) In both the spontaneous and electrically driven contractions of the uterine strip, Mg^{++} decreased the amplitude of peak tension, and by the high concentration of Ca^{++} the amplitude of tension was recovered unlike the aortic muscle.

5) The frequency of the uterine spontaneous contraction increased as the $[Ca^{++}]/[Mg^{++}]$ ratio increased up to 2, but the frequency decreased above this level.

6) Mg^{++} decreased the tension of the low(20 and 40mM) K^+ -contracture in the uterine smooth muscle, but the effect did not appear in the 100mM K^+ -contracture.

From the above results, the following conclusion could be made.

1) Mg^{++} seems to suppress the contractility directly by acting on the smooth muscle itself, besides through the indirect action on the nerve terminal, in both the aortic and uterine smooth muscles.

2) The fact that the depressant effect of Mg^{++} on the K^+ -contracture is in inverse proportion to an increase of K^+ concentration appears resulted from the extent of the opening state of the Ca^{++} channel.

3) Mg^{++} may play a depressant role on both the potential dependent and the receptor-operated Ca^{++} channels.

4) The relationship between the actions of Mg^{++} and Ca^{++} seems to be competitive in uterine muscle and non-competitive in aortic strip.

서 론

근육이 수축하려면 근육세포막에 생긴 전기적 흥분이 세포내 수축기구들의 상호작용으로 바뀌어야 하는바, 이러한 흥분-수축 연결(excitation-contraction coupling) 과정에 칼슘이온이 필수적인 매개체(coupler) 역할을 하는것은 잘 알려져 있다^{7,25,2,6)}. 즉 근육세포막에 활동전압이 생기거나 칼륨 경축(K-contracture) 때와 같이 세포막이 저분극 되면 여러 공급원으로부터 칼슘이 세포질 내로 이동, 또는 유리되어 수축단백질을 활성화시켜 수축이 일어나고 다시 공급원으로 부터 회수되며 근육이 이완하는데 이러한 것은 골격근에서 뿐만 아니라 평활근에서도 마찬가지이다^{6,8,24,27)}.

평활근세포막에 활동전압이나 탈분극이 생기지 않아도 수축이 일어날수가 있는데 노에에피네프린(norepinephrine), 안지오텐신 II(angiotensin II),

히스타민(histamine), 바조프레신(vasopressin) 등 여러가지 수축제에 의한 수축 발생이 이 경우이다. 이때 이들 약물이 평활근세포막에 있는 수용체와 결합한 사실이 세포내 수축 기구들의 상호 작용으로 번역되어야 하는데, 이 과정을 약물-기계적수축 연결(pharmaco-mechanical coupling) 과정이라 하며, 여기에도 칼슘이온이 매개체 역할을 한다고 생각된다^{9,10,22,29)}.

골격근에서는 흥분-수축, 또는 약물-수축 연결 물질로서의 칼슘 공급을 근장그물(sarcoplasmic reticulum)³⁸⁾, 미토콘드리아 등 세포내 저장고에 거의 전적으로 의존하는데 비해, 평활근에서는 그것들의 발달이 뚜렷하지 않으며³¹⁾, 세포막에 결합되어 있는 것과 세포외액의 칼슘이 중요한 공급원으로 지적되고 있다^{39,43)}. 이를 지지하는 사실로 평활근에서는 세포외액에 칼슘이 없는 경우 자발적 수축이 없어지는 등 세포외액의 칼슘이 수축성에 매우 큰 영향을 미친다는 보고들이 있다²²⁾.

또한 평활근에서는 세포외액의 칼슘이 주로 나트륨 투과성을 변화시켜³⁰⁾ 세포막의 흥분성을 조절하며³⁵⁾ 흥분 전도에도 중요한 구실을 하고¹³⁾, 활동전압의 내향전류(inward current) 에도 직접 참여하는^{1,19)} 등 평활근 활동의 여러 계에 관여하고 있다.

이렇듯 평활근의 흥분 및 수축에는 세포외액의 칼슘이 매우 중요한 역할을 하며 따라서 세포외액 칼슘의 분포나 세포막을 통한 칼슘 이동에 영향을 미칠수 있는 요인들에 관심이 모아지고 있다^{16,22,33,35,37)}. 그러한 요인들중 생체에 거의 없는 망간, 코발트, 란타넘 등 2, 3가지 양이온이 평활근세포막을 통한 칼슘의 피동적 이동을 차단하며 세포막 바깥쪽에 결합 되어있는 칼슘을 제거한다는 사실이 보고되고 있다^{11,32,42)}.

생체 내에 존재하는 중요한 2가 양이온인 마그네슘의 평활근 수축 과정에 대한 역할에 관해 근래에 들어 연구가 활발해지고 있어, 혈관 평활근의 수축성에 대해 마그네슘 이온이 억제적인 작용을 나타낸다는 보고가 나오고 있으며^{4,5,14,40)} 자궁평활근과 같은 단단위성 평활근(unitary smooth muscle)에 대해서도 보고가 나오고 있는데 대체로 억제적인 작용을 한다는 견해와¹⁷⁾ 오히려 어느 농도 범위에서는 촉진적인 역할을 나타낸다는 의견³⁵⁾ 이 대립하고 있다. 따라서 아직까지는 평활근에 대한 마그네슘의 작용 효과도 명쾌히 밝혀지지 않고 있는 실정이며 더구나 그 작용기전에 대해서는 거의 알려진 바가 없는 상태라 하겠다. 또한 평활근의 흥분성과 수축성에 대한 마그네슘 이온과 칼슘 이온 작용간의 관계에 대해서도 구명된 바가 거의 없다.

연구목적

본 실험은 체내에 정상적으로 존재하는 2가 양이온인 마그네슘 내장평활근의 흥분성과 수축성에 대해 어떤 작용을 하며, 그 기전은 어떠한지 또 단단위성 평활근과 단단위성 평활근 사이에 마그네슘의 효과가 각각 어떻게 나타나는지를 밝혀 보고자 하는데 있다. 이를 위하여 대동맥 평활근과 자궁평활근을 사용하여 위상성 수축과 경축을 일으킨후 마그네슘의 작용을 관찰하고, 이것을 평활근의 수축에 대한 칼슘의 작용과 상관지어 설명하고자 시도하였다.

1) 기니피그 대동맥의 나선형 절편을 이용한 실험

몸무게가 400g 가량 되는 기니피그의 경동맥을 절단, 실험시켜 희생시킨후 가슴을 열어 흉부대동맥을 재빨리 떼어내었다. 100% 산소로 평형을 이루고 pH 7.35 인 실온의 tris-완충 Tyrode 용액 (NaCl 158, KCl 4, CaCl₂ 2, MgCl₂ 1, 포도당 5.5, tris 10mM, 12N HCl로 적정) 이 들어있는 준비용기 속에서 혈관주위 조직을 깨끗이 박리하고, 혈관 절제용 유리대롱 끝에 한쪽을 고정시키고 돌리면서 45° 방향으로 잘라 긴 나선형 절편(helical strip)을 만들었다. 그런 후에 길이 약 5mm, 너비 0.5-1mm, 무게 3mg 내외의 대동맥 평활근 조각으로 만들어 실온의 Tyrode 용액에서 이완된 상태로 1시간동안 방치하여 수술조작으로 인한 상처로부터 충분히 회복시킨 뒤 굵기 5-0가량의 가는실로 조각 양쪽 끝을 근육고정기에 묶고 다시 30분 동안 안정 시켰다.

혈관근 조각을 100% 산소로 포화된 pH 7.35℃ 의 tris-완충 Tyrode 용액이 들어있는 루사이트로 만든 수직형 이중벽 실험용기(vertical chamber, 용량 100ml) 에 옮겨 근육고정기와 등장성 수축변환기(isometric force transducer, Device 제) 를 연결, 근육수축이 생기기록기(Device 제) 에 기록되게 하고 다시 1시간동안 회복시켰다. 충분히 회복을 시켜 근육이 완전히 이완된 상태에서 최대장력을 발생시키는 최적길이(optimal length) 를 찾기 위하여 실험용기 내에 근육 표본과 평행으로 장치된 전극을 통하여 전장 자극(field stimulation, 교류, 60 Hz, 7V/Cm, 매 2분 30초마다 10초씩) 을 하여 위상성 수축곡선(phasic contraction curve)을 그리면서 단계적으로 근육의 길이를 늘여 최대장력을 발생시키는 조건을 정하고 이 길이에서 실험을 수행하였다.

전기 자극을 하여 위상성 수축을 하는 대동맥 평활근 실험근에서 실험용액의 마그네슘과 칼슘 농도를 변화시키면서 수축성의 변화를 관찰하였다. 또한 칼슘 농도를 높혀 칼슘 경축을 일으킨 후 거기에 대한 마그네슘 효과를 관찰하였는데 이 경우 NaCl을 제거하고 대신 같은 양의 KCl을 첨가함으로써 K-Tyrode 용액을 만들어 사용하였다. 또 노어에피네

프린으로 지속성 수축을 일으킨 후에 마그네슘 농도를 변화시켜 그 효과를 관찰하였다.

2) 흰쥐 자궁평활근의 절편을 이용한 실험

체중 200g 안팎의 성숙한 흰쥐(Sprague-Dawley 계) 암컷도 기니피그의 경우와 마찬가지로 방법으로 희생시켜 배를 연 후 자궁 적출하였다. 100% 산소로 평형을 이루고 pH 7.35인 실온의 tris-완충 Tyrode 용액이 들어있는 준비용기 속에서 둘레조직을 뜯어내고 자궁을 길이로 잘라 길이 10mm, 너비 약 1mm, 무게 10mg 내외의 자궁근 조각을 만들어 충분히 이완된 상태에서 1시간 동안 방치하여 회복시킨 뒤 굵기 5-0 가량의 가는 실로 조각의 양쪽끝을 근육고정기에 묶고 다시 30분동안 안정 시켰다.

자궁근 조각을 이중병으로 된 실험용기에 옮긴 후 대동맥평활근과 마찬가지로 방법에 기록기에 기록할 수 있도록 하고 다시 1시간 동안 회복시켰다. 충분히 이완된 상태에서부터 단계적으로 근육의 길이를 늘어가며 길이-장력 곡선을 그려 가장 큰 장력이 발생하는 최적길이를 구해 이 길이에서 실험을 하였다.

자발적 수축을 하는 자궁근 실험군에서 실험용액의 마그네슘과 칼슘 농도를 변화 시키면서 수축성의 변화를 관찰하였다. 또한 칼륨 농도를 높여 경축을 일으킨 후 거기에 대한 마그네슘 효과를 관찰하였는데, 대동맥평활근의 경우와 마찬가지로 방법으로 K-Tyrode 용액을 만들었다.

대동맥평활근과 자궁근의 무게는 실험이 끝난 후 수축에 참여한 부분만을 절단하여 수분을 포함한 젖은 무게(wet weight)를 정하였다.

연구성적

1) 대동맥 평활근

(1) 마그네슘이온과 전기자극에 의한 위상성 수축: 7V/Cm, 60Hz 교류전기로 매 2분 30초마다 10초 동안씩, 적출한 기니피그 대동맥평활근을 전장 자극하였다. 일정한 크기의 규칙적인 위상성 수축이 나오는 것을 확인한 후 실험용기 내의 마그네슘 농도를 증가시켰다(Fig. 1). 1mM 농도에서도 능동수축이 약간 감하였으나 뚜렷한 것은 아니었다. 4mM로

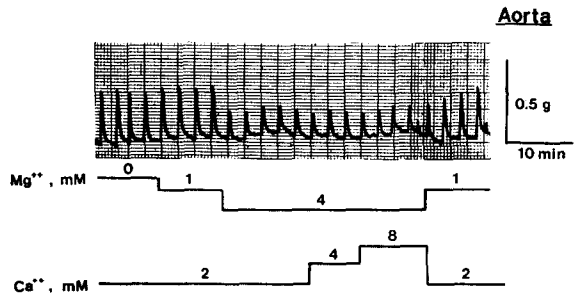


Fig. 1. Effect of magnesium and calcium ions on the contractility of the helical strip of the isolated guinea-pig aortic smooth muscle.

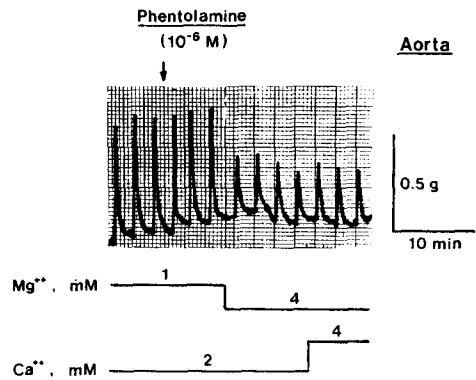


Fig. 2. Effect of phentolamine, α -adrenergic blocker, on the electrically driven phasic contraction of the aortic strip.

마그네슘 농도를 올리자 수축의 크기가 뚜렷이 감소한 것을 볼 수 있었다. 이런 상태에서 칼슘 농도를 8mM 까지 올렸으나 장력의 크기가 회복되지는 않았다. 정상적인 Tyrode 용액으로 갈아주자 원래 상태대로 환원되었다.

이러한 전기자극에 의한 위상성 수축이 지배 신경과 평활근 중 어디에서 기인하는지를 가리기 위해 α -아드레날린 동작용 차단제인 펜톨아민(Phentolamine)을 투여하여 보았다(Fig. 2). $10^{-6}M$ 이라는 비교적 높은 농도의 차단제를 투여하였는데도 기존 장력만 약간 올라갈뿐 능동장력에는 거의 아무런 변화가 없었다. 이런 상태에서 마그네슘과 칼슘의 농도를 변화시켜 보았는데 Fig. 1의 결과와 마찬가지로 지었다.

β -아드레날린 신경 차단제인 프로프라놀롤(Propranolol, $10^{-6}M$)을 투여한 경우에도(Fig. 3) Fig 2

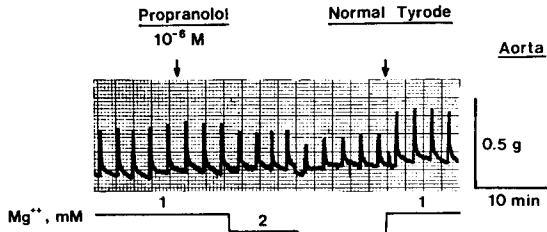


Fig. 3. Effect of propranolol, on the phasic contraction of the aortic preparation induced by the electrical stimulation.

와 거의 같은 소견을 얻었다.

(2) 칼륨 경축에 미치는 마그네슘 이온의 효과

실험용액의 칼륨이온 농도를 정상인 4mM에서 20mM로 올리자 대동맥 평활근에서 경축이 일어났다(Fig. 4). 칼륨 농도를 높일수록 경축의 크기도 더 커지고 유지도 잘 되었으며 100mM에서 최대치를 나타내었다. 농도 20mM에서는 최대값의 $34 \pm 5\%$ ($n=5$), 40mM에서는 최대 경축 장력의 $78 \pm 6\%$ ($n=5$)를 나타내었다.

20mM의 칼륨으로 경축을 일으켜 잘 유지되는 경우에(Fig. 5) α -차단제인 펜톨아민($10^{-6}M$)을 투여

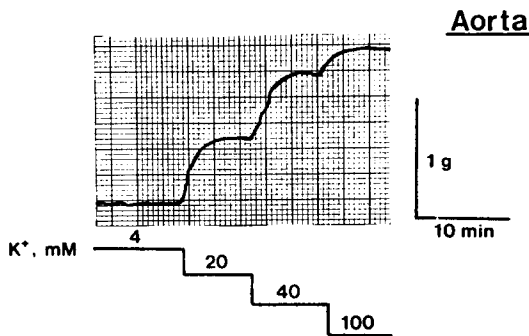


Fig. 4. Effect of K^+ on the force of contracture in the aortic helical strip.

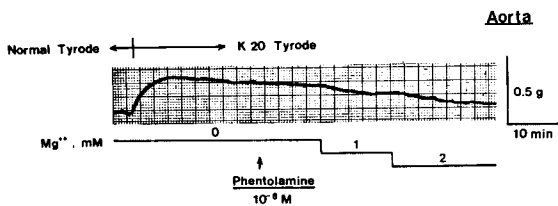


Fig. 5. Effect of Mg^{++} and α -adrenergic blocker on the 20mM K^+ contracture in the aortic preparation.

하자 지속성 수축이 약간 감소하였다. 이것으로 보아 20mM의 칼륨으로 인한 경축의 일부분은 대동맥 평활근에 분포하는 α -동작성 신경섬유가 약간 저분극되어 노어에피네프린을 분비함으로써 생긴다고 생각할 수 있겠다. 그런 상태에서 마그네슘 이온의 농도를 높이자 농도에 비례하여 경축의 크기가 감소하여 2mM에서는 경축이 거의 완전히 사라졌다.

40mM의 칼륨으로 상당히 큰 경축이 일어난 경우에도 마그네슘에 의한 경축 억제 현상을 관찰할 수 있었다(Fig. 6). 마그네슘 농도를 높일수록 거기에 비례하여 장력의 크기가 감소하였는데, 마그네슘 농도가 4mM인 경우 마그네슘이 없는 때에 비해 경축의 크기가 50% 이하로 감소하였다. 이런 상태에서 칼륨의 농도를 2mM로 높이자 억제된 정도가 거의 완전히 회복되었으나, 4mM로 더 높일 때에도 더 이상의 효과는 나타나지 않았다. 여기에 마그네슘을 가하여 8mM로 만들자 제법 큰 장력 감소가 나타났

다. 100mM의 칼륨으로 최대 크기의 경축을 일으킨 경우(Fig. 7)에는 펜톨아민이나 마그네슘에 의한 장

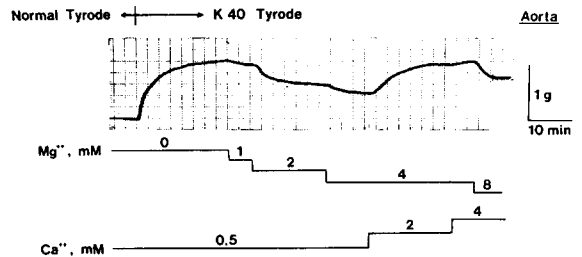


Fig. 6. Effect of Mg^{++} and Ca^{++} on the 40mM K^+ contracture in the aortic strip.

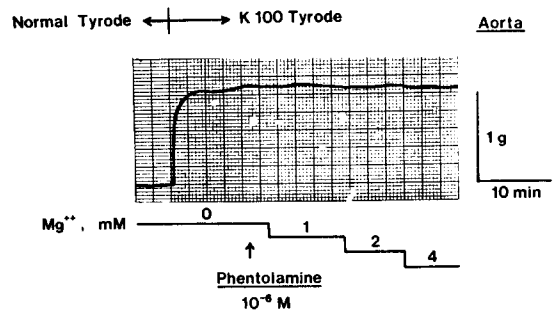


Fig. 7. Effect of Mg^{++} and α -adrenergic blocker on the 100mM K^+ contracture in the aortic smooth muscle.

력 감소 현상이 나타나지 않았다. 이와같이 100mM의 칼륨에 의해 혈관평활근이 거의 완전히 탈분극이 되는 경우에는 마그네슘이 칼슘 이동이나 유리 과정에 거의 영향을 미칠 수 없음을 나타낸다고 생각할 수 있겠다. 또한 α -신경 말단에서 분비되는 신경전달물질인 노어에피네프린의 작용이 계속 있다하더라도 혈관평활근 자체가 탈분극됨으로써 나타나는 경축의 장력이 워낙 크기 때문에 노어에피네프린의 그러한 효과가 가려진다고 생각된다.

(3) 노어에피네프린 경축과 마그네슘 이온:

10^{-7} M이라는 비교적 낮은 농도의 노어에피네프린에 의해서 대동맥평활근에는 상당히 큰 경축이 발생하여 매우 잘 유지되었다(Fig. 8). 농도를 3×10^{-7} 로 높이자 경축은 더욱 커져 거의 최대치를 나타내었고 10^{-6} M로 농도를 높이더라도 그 크기가 별로 더 커지지 않았다.

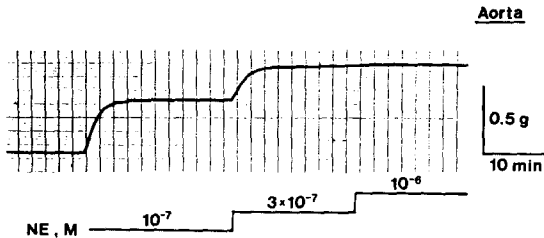


Fig. 8. Effect of norepinephrine(NE) on the contractility of guinea pig aortic strip.

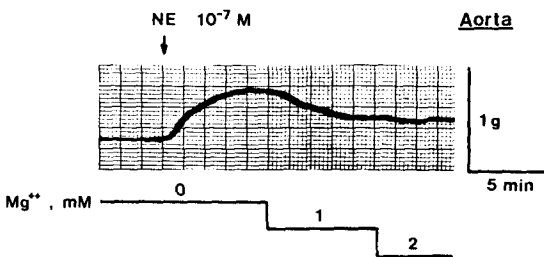


Fig. 9. Effect of Mg^{++} on the low concentration(10^{-7} M) of NE-induced contracture in the aortic strip.

10^{-7} M이라는 낮은 농도의 노어에피네프린으로 경축을 일으킨 후 마그네슘을 투여하여 그 효과를 관찰하였다(Fig. 9). 마그네슘 농도 1mM에서 이미 경축의 크기가 50% 이하로 줄어들었고 2mM의 마그네슘에 의해 수축의 크기가 조금 더 감소하였다.

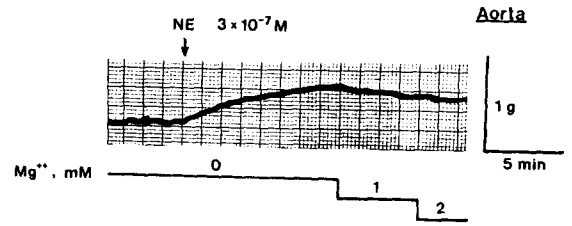


Fig. 10. Effect of Mg^{++} on the tonic component of the contracture induced by moderate concentration(3×10^{-7} M) of NE in the aortic smooth muscle.

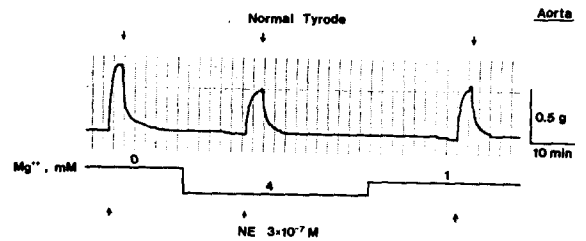


Fig. 11. Effect of Mg^{++} on the phasic contraction induced by 3×10^{-7} M NE in the aortic preparation.

3×10^{-7} M이라는 중등도 농도의 노어에피네프린으로 경축을 일으킨 후 (Fig. 10) 마그네슘을 1mM로 높이자 약 20%의 수축력 감소가 나타났고 2mM에서는 수축의 크기가 30% 가량 줄어들었다.

이번에는 노어에피네프린 경축 발생 초기에, 즉 경축의 위상성 시기에 대한 마그네슘의 효과를 살펴 보았다(Fig. 11). 3×10^{-7} M의 노어에피네프린과 각각 0, 1, 4mM의 마그네슘을 함유한 Tyrode 용액으로 갈아 주자 대동맥평활근에 경축이 일어났는데 마그네슘 농도가 높아질수록 위상성 수축의 크기와 수축 발생 속도(rising slope)가 감소하였다.

고농도(10^{-6} M)의 노어에피네프린에 의해서 경축이 유발된 후 마그네슘 농도를 순차적으로 증가시켰다(Fig. 12). 이 경우 마그네슘 이온의 경축 억제 효과가 나타나지 않았는데 100mM의 칼륨 경축에서와 비슷한 현상이었다.

2) 자궁평활근

(1) 자발적 수축에 미치는 마그네슘이온의 효과
수술 조작 등으로부터 충분히 회복된 적출 자궁평

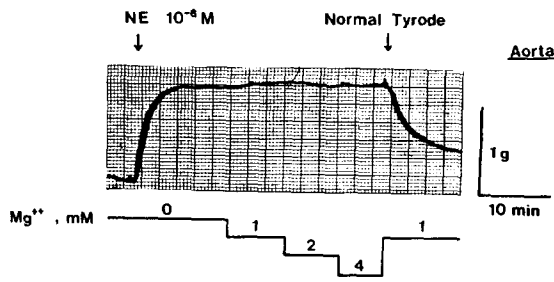


Fig. 12. Effect of Mg^{++} on the high level ($10^{-6}M$) of NE-induced contracture in the guinea-pig aortic strip.

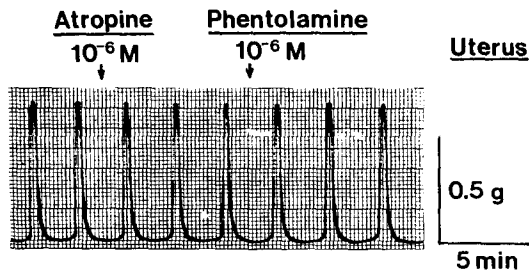


Fig. 13. Effect of cholinergic and α -adrenergic blockers on the spontaneous contraction in the longitudinal strip of the rat uterus smooth muscle.

활근은 크기와 빈도가 매우 일정하고 규칙적인 자발적 수축을 나타내었다(Fig. 13). 이렇게 규칙적인 자발적 수축이 어디에서 기인하는지 알아보기 위하여 신경 차단물질을 투여하였다. 부교감신경 차단제인 아트로핀(atropine, 10^{-6})을 투여하거나 α -아드레날린 동작성 신경 차단제인 펜톨아민($10^{-6}M$)을 첨가하여도 수축의 크기, 빈도, 수축곡선의 모양 등에 아무런 변화가 나타나지 않았다.

이렇듯 매우 규칙적인 자발적 수축을 나타내는 자궁평활근을 세포외액의 마그네슘과 칼슘 농도를 변화시키면서 수축성의 변화를 관찰하였다. Tyrode 용액의 마그네슘 농도를 높일수록 자발적 수축의 크기가 감소하였고, 칼슘농도는 높을수록 자궁근의 수축력은 증가하였다(Fig. 14A). 자궁평활근의 수축빈도 혹은 그 리듬에 미치는 마그네슘과 칼슘 이온의 작용은 수축력의 크기에 미치는 영향과 사뭇 달랐는데 그 현상을 종합하여 설명하면 다음과 같다. 즉 자발적 수축의 빈도는 칼슘 이온이나 마그네슘 이온

들 자체의 농도에 의해서 결정되는 것이라기 보다는 그 둘 사이의 비에 의해서 결정되는 것 같다. 그 비가 2일때, 즉 칼슘 농도가 마그네슘 농도 2배일때 수축 빈도가 가장 높고 그 이하나 이상 모두에서 2로부터 멀어질수록 수축의 빈도는 감소하였다(Fig. 14B). 그리고 이러한 관계는 마그네슘 농도 $0mM$ 에서 $8mM$ 까지, 칼슘농도 $0.5mM$ 까지의 범위에서 모두 적용되는 현상이었다.

이번에는 자발적으로 수축하는 리듬보다 약간 빈도가 잦은 전기자극을 해가면서 약물과 이온들의 작용을 관찰하였다(Fig. 15). $60Hz$ 의 교류전기로 매 1분 30초마다 7초씩, $5V/Cm$ 의 강도로 자궁평활근을 자극 하였다. 일정한 크기의 수축이 제대로 나오

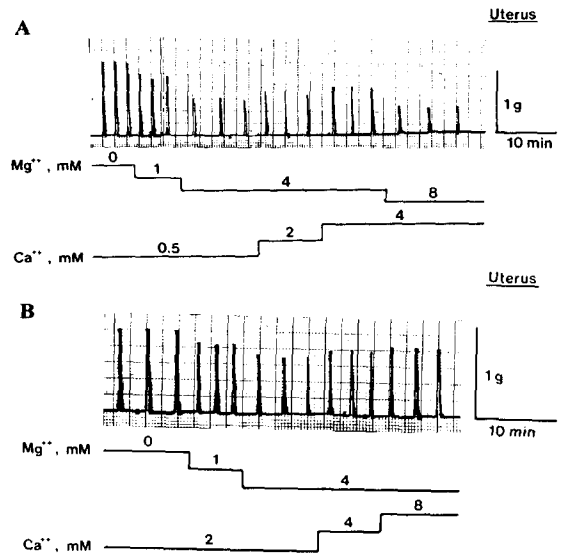


Fig. 14. Effect of Mg^{++} and Ca^{++} on the spontaneous uterine contraction.

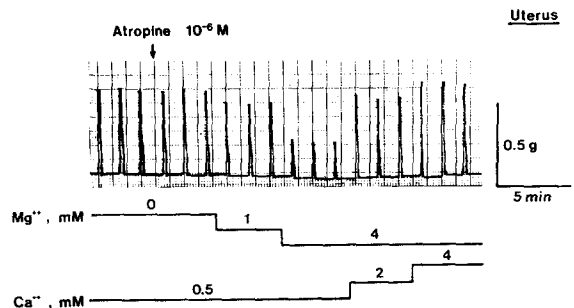


Fig. 15. Effect of atropine, Mg^{++} and Ca^{++} on the electrically driven uterine contraction.

는지 확인한 후에 10M 농도의 아트로핀을 투여하였다. 투여 결과 수축의 크기에 아무 변화가 없는 것으로 보아 전기자극으로 인한 자궁평활근의 수축은 평활근 자체에서 기인하는 것으로 생각되었다. 신경 말단이 전기적으로 자극되어 아트로핀 등의 흥분전달물질을 유리할 것으로 생각되나 평활근 자체의 작용에 의한 수축이 워낙 크기 때문에 그 효과가 나타나지 않을 수도 있겠다. 이런 상태에서 마그네슘 농도를 높이자 장력의 크기가 농도에 비례하여 감소하였고 이후 칼슘 농도를 증가시키자 이 역시 농도에 비례하여 수축이 다시 회복되었다.

(2) 마그네슘 이온과 칼륨 경축:

정상 Tyrode 용액에서 NaCl을 줄이는 만큼 대신 같은 양의 KCl을 가하여 각각 20, 40, 100mM의 칼륨이 들어있는 K-Tyrode 용액을 만들었다. 실험용기 내의 칼륨이온 농도가 4mM에서 20mM로 증가하자 자궁평활근은 경축 현상을 나타내었다(Fig. 16). 20mM의 칼륨 경축은 초기에 반복적인 위상성 수축을 동반하는 경우도 제법 많이 있었다. 칼륨 농도를 높이자 수축의 크기는 점차 커졌는데 100mM에서는 최대치의 $27 \pm 8\%$ (n=5)를 나타내었다.

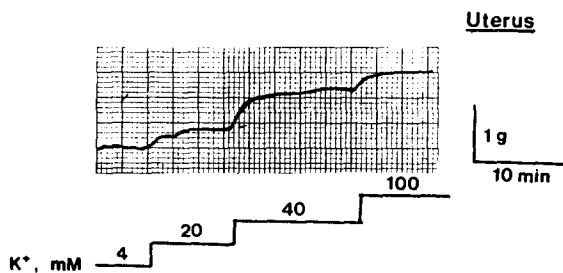


Fig. 16. Effect of K^+ on the tension of the contracture in the uterine longitudinal strip.

20mM의 칼륨으로 자궁평활근을 약간 저분극시켜 경축을 일으킨 후 마그네슘 농도를 증가시켰다(Fig. 17). 마그네슘 농도를 1mM에서 수축의 크기가 50%이하로 떨어졌고 4mM에서는 장력이 거의 완전히 사라졌다. 이 상태에서 칼슘 농도를 2mM로 높였으나 변화가 없었고 4mM로 높이니 일과성인 위상성 수축이 나타났다. 다시 칼슘 농도를 8mM로 증가시키니 경축의 크기보다도 훨씬 큰 위상성 수축이 반복되었고 이 상태에서 마그네슘 농도를 8mM로

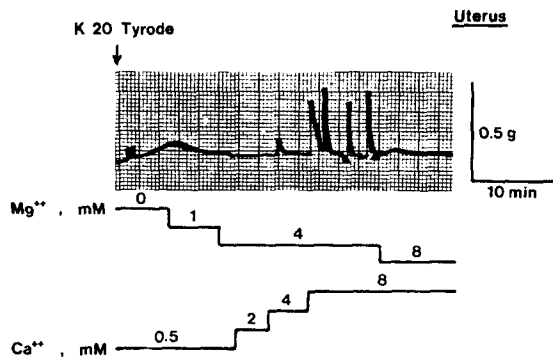


Fig. 17. Effect of Mg^{++} and Ca^{++} on the 20mM K^+ -induced contracture in the rat uterine smooth muscle.

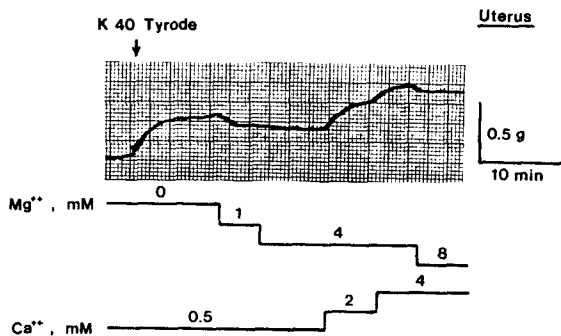


Fig. 18. Effect of Mg^{++} and Ca^{++} on the 40mM K^+ contracture in the rat uterine preparation.

증가시키자 이러한 수축은 완전히 사라졌다.

40mM의 칼륨으로 경축을 일으킨 상태에서 마그네슘 농도를 증가시켰다(Fig. 18). 마그네슘 농도 1mM에서는 $23 \pm 4\%$ (n=3)의 수축력 감소가, 4mM에서는 $31 \pm 6\%$ (n=3)의 장력 감소가 나타났다. 여기에 칼슘 농도를 4mM까지 높이자 그 농도에 비례하여 장력이 매우 뚜렷이 증가하였고 다시 마그네슘 농도를 8mM로 올리자 수축력이 약간 감소하였다.

농도 100mM의 칼륨으로 자궁평활근을 거의 완전히 탈분시켜 최대의 경축을 일으키고 여기에 마그네슘 이온과 칼슘 이온을 추가하였다(Fig. 19). 지금까지의 어떤 경우와도 달리 마그네슘은 그 정도가 매우 큰 것은 아니었지만 경축의 크기를 증가시켰다. 칼슘은 40mM 칼륨 경축때와 마찬가지로 경축

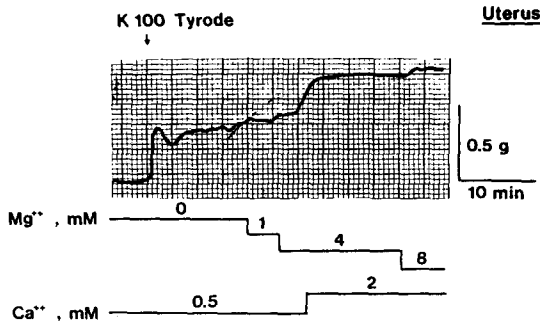


Fig. 19. Effect of Mg^{++} and Ca^{++} on the 100 mM K^+ contracture in the rat uterine strip.

의 크기를 매우 뚜렷하게 증가시켰다.

고 찰

몇년 전까지만 하여도 많은 실험자들이 마그네슘의 작용을 간과하여 심지어 실험용액 속의 마그네슘 농도에 대해 관심을 별로 갖지 않을 정도였다⁴⁾. 그러나 허혈성 심장질환자, 특히 급사환자의 소견상 심근과 관상동맥 조직내의 마그네슘 함량이 적다는 사실이 알려지게 되면서²⁸⁾ 마그네슘 이온의 작용에 대해 관심이 많이 일기 시작했다. 그에 따라 마그네슘 이온이 평활근 수축성에 미치는 작용에 대한 연구결과도 나오기 시작했으나 아직까지는 그 성과가 미미한 실정이다.

1) 대동맥평활근

(1) 마그네슘 이온과 전기자극에 의한 위상선 수축:

본 실험에서와 같은 방식을 전기자극을 가하여 위상성 수축을 일으킬 때에는, 혈관평활근 자체에 미치는 전기자극의 영향이 너무 크기 때문에, 즉 평활근 세포막이 완전히 탈분극되어 상당히 큰 수축이 생기기 때문에(Fig. 1-3) 혈관평활근에 분포하는 신경말단에서 흥분전달 물질이 유리되어 작용하더라도 그 효과가 잘 나타나지 않는 것으로 생각된다. 따라서 교감신경 차단제를 투여하더라도 수축의 크기에는 거의 변화가 없는 것으로 해석된다(Fig. 2, 3).

전장자극으로 기니피그 대동맥평활근에 위상성 수축을 일으킨 후 실험용액의 마그네슘 농도를 높였을

때 대체로 그 농도에 비례하여 장력의 크기가 곧 감소하였으며(Fig. 1), 그러한 현상은 α -차단제나(Fig. 2) β -차단제 투여후에도(Fig. 3) 마찬가지였다. 이 실험결과로 신경말단에 대한 마그네슘의 작용을 부인할수는 없지만, 혈관평활근 자체에 상당히 큰 억제적 작용을 나타낸다는 것은 분명한 사실이라 하겠다³⁾. 그리고 이러한 마그네슘의 혈관근 수축 억제 현상은 정상 Tyrode 용액으로 갈아주자 즉시 사라지는 것으로 보아 마그네슘의 효과는 가역적인 것이며, 단정할 수는 없지만 그 작용 부위가 세포막 바깥쪽일 것이라는 시사를 주는 것이라 하겠으며 이는 EDTA, EGTA 등을 투여한 실험에서 마그네슘의 작용 부위가 세포막 표면일 것이라고 결론지은 연구와²⁾ 부합되는 해석이다.

또한 이렇게 정상보다 높은 농도의 마그네슘으로 인해 수축력이 떨어진 상태에서 칼슘의 농도를 4mM(Fig. 2) 혹은 8mM 까지(Fig. 1) 높여더라도 장력의 크기는 회복되지 않았다. 이 사실은 이러한 전기자극을 받는 기니피그 대동맥평활근에서 칼슘과 마그네슘이 단순히 상경적으로(competitively) 작용하지 않는다는 것을 시사해주는 사실인데, 실제 어떤 식으로 작용하는지는 이 실험만으로는 알수 없다.

(2) 칼륨 경축에 미치는 마그네슘 이온의 효과:

세포밖의 칼륨 농도가 높아짐에 따라 점차 저분극이 되면 세포밖의 칼슘 이온 투과성이 커져 세포내로의 칼슘 유입이 많아지고¹²⁾ 또한 세포내 저장고로부터 칼슘 유리도 많아져⁹⁾ 세포내 칼슘 농도가 높아지게 되어 지속성 수축인 칼슘 경축이 발생한다²¹⁾. 평활근 세포내로 칼슘이 유입되는 경로인 칼슘 통로(Ca^{++} channel)에는 막전압의존성 칼슘통로와, 노에피네프린 같은 작용 물질과 결합하는 수용체의 활성화로 열리는 수용체 동작성 칼슘 통로가 있다¹⁰⁾. 세포밖 칼륨 농도를 높이는 경우에는 막전압이 저분극될 것이므로 막전압 의존성 칼슘 통로가 점차 열려 결국 수축의 크기가 증가할 것이다. 따라서 Fig. 4의 결과는 위의 설명에 잘 부합되는 현상이다. 즉 칼륨농도가 높을수록 저분극도 많이 되고 칼슘 통로도 더 많이 열리게 되어 수축의 크기가 증가하는 것이다.

그런데 같은 기전으로 생기는 칼륨경축이라 하더

라도 세포밖 칼륨 농도에 따라 마그네슘의 효과가 상이하게 나타났다. 즉 20mM의 칼륨에 의해 경축이 생긴 경우에는 2mM의 마그네슘으로 그것이 거의 완전히 사라졌으며(Fig. 5), 40mM 칼륨-경축에서는 마그네슘 4mM에 의해 장력이 50% 남짓 떨어진데(Fig. 6) 비해, 100mM로 최대의 경축이 일어난 경우에는 마그네슘의 효과가 거의 나타나지 않았다(Fig. 7). 이 경우 칼슘 통로가 더 많이 열릴수록 마그네슘의 작용이 미약하며, 반대로 칼슘 통로가 약간 열린 경우에는 마그네슘의 작용이 강하게 나타난다고 해석할 수 있겠으나 그 기전에 대해서는 이 실험을 통해서 알 수가 없었다.

(3) 노어에피네프린 경축과 마그네슘 이온:

혈관평활근은 세포막에 생긴 막전압의 변화로 생기는 흥분-수축 연결과정을 통하여 수축하거나²⁴⁾ 혹은 막전압의 변화 없이도 약물에 의하여 근장내 칼슘 이온 농도가 증가되어 수축단백질이 활성화되는 방법으로 수축을 일으킬 수 있다¹⁰⁾. 등장성 칼륨 용액으로 혈관평활근을 완전히 탈분극시킨 상태에서 노어에피네프린을 투여하면 칼륨 경축 위에 새로운 수축을 일으키는데, 이것은 노어에피네프린이 막전압의 변화 없이도 수축을 일으킬 수 있음을 입증하는 현상이다¹⁵⁾. 또한 토끼 대동맥평활근에 직접 미세전극을 삽입하고 노어에피네프린 투여 효과를 관찰한 실험에 의하면 저농도의 노어에피네프린에 의해 막전압의 변화 없이 수축이 일어났다³⁴⁾. 토끼 귀의 동맥 절편을 이용한 실험에서도 농도 10^{-9} 10^{-6} M 범위에서는 막전압의 변화는 전혀 없이 장력발생만 노어에피네프린 농도 증가에 따라 커졌다²⁰⁾.

노어에피네프린에 관한 이러한 실험결과들은 앞서 이야기한 수용체 동작성 칼슘통로¹⁰⁾의 존재를 뒷받침하는 것들이다.

본 실험에서는 대동맥평활근 절편에 농도 10^{-7} 3×10^{-7} , 10^{-6} M의 노어에피네프린을 투여하였다(Fig. 8). 3×10^{-7} M에서 이미 거의 최대치를 나타내었고 10^{-6} M에서도 장력이 별로 더 커지지 않았다.

똑같은 노어에피네프린 경축이라 하더라도 투여한 양에 따라 마그네슘의 효과가 달리 나타났는데 칼륨 경축의 경우와 유사하였다. 즉 노어에피네프린 농도 10^{-7} M로 일으킨 경축에서는 마그네슘 2mM에 의해 약 60%의 장력 감소가(Fig. 9), 3×10^{-7} M 경축에서

는 30%가량의 수축력 저하가(Fig. 10) 일어났는데 비해, 10^{-6} M 경축에서는 거의 변화가 없었다(Fig. 12).

10^{-7} M과 3×10^{-7} M 경축 사이의 차이는 칼륨 경축 경우와 같이, 노어에피네프린에 의해 열리는 칼슘 통로의 열림 정도에 기인한다고 해석할 수 있으나, 3×10^{-7} M과 10^{-6} M 경축은 그 크기가 비슷하기 때문에 그 차이점을 같은 방식으로 설명하기에는 무리가 있었다.

관상동맥평활근에서 마그네슘이 수축제와 세포막 수용체의 결합을 방해함으로써 수축억제 작용을 나타낸다는 보고가 있는데⁵⁾, 이 주장을 받아들이면 본 실험의 결과를 어느 정도 해석할 수 있겠다.

노어에피네프린 경축의 위상성 성분에 마그네슘 효과도 지속성 성분에 대한 것과 유사하였다(Fig. 11). 즉 마그네슘 농도 증가에 따라 위상성 수축의 크기와 수축발생 속도가 모두 감소하였는데 그 감소의 정도는 지속성 성분에 대한 것과 거의 비슷하였다. 노어에피네프린의 위상성 성분과 지속성 성분의 칼슘 공급원에 대해 아직도 논란이 많지만, 마그네슘은 그 두가지 성분 모두에 관여하는 것으로 생각된다.

2) 자궁평활근

(1) 자발적 수축에 미치는 마그네슘이온의 효과:

적출한 자궁평활근은 매우 규칙적인 자발적 수축을 나타내었고 교감신경 및 부교감신경 및 부교감신경 차단제의 투여에도 수축의 크기, 빈도, 수축곡선의 모양등에 아무런 변화가 나타나지 않은 것으로 보아(Fig. 13) 이는 신경계의 관여로 발생하는 것이 아니라 자궁평활근 자체 내의 기전에 의한 것으로 생각되었는데 다른 실험자의 보고²³⁾와 잘 일치하는 소견이다.

세포외액의 칼슘 농도가 증가함에 따라 자궁근의 수축 빈도가 증가하나 2mM 이상에서는 오히려 감소하며 장력의 크기는 2mM 이상의 농도에서도 계속 증가한다는 보고가²⁷⁾ 있는데 그 상세한 기전은 알 수 없다 하더라도 세포외액의 칼슘이 자궁근 수축성에 중요한 역할을 하는 것을 짐작할 수 있다. 자궁근 조직에 대한 마그네슘의 작용에 대해 논란이 많이 있지만 대체로 흥분성과 수축성을 떨어뜨린다는 견해가 모여지고 있다¹⁷⁾. 자발적 수축을 하는 경우나

(Fig. 14) 전기적 자극에 의해 수축을 일으키는 경우(Fig. 15) 모두 마그네슘농도 증가에 의해 장력의 크기가 감소되었는데 어떤 기전으로든 자궁근 세포 내의 이온화된 칼슘 농도를 낮추어 장력의 크기를 감소시키며 이때 칼슘과 마그네슘 간에는 상경적인 작용이 있는 것으로 생각된다. 이 경우 마그네슘 이온 작용 부위를 세포막 표면이나 세포내 수축기구 등으로 추측을 하고 있으나³⁵⁾ 아직 확실하지 않으며 이 실험의 결과로도 해석할 수는 없겠다.

자궁평활근의 수축 빈도에 미치는 마그네슘의 효과는 조금 복잡하여 이해 하기가 더욱 까다롭다. 즉 자발적 수축의 빈도는 칼슘과 마그네슘 각각의 농도에 의해서보다는 그 둘 사이의 비에 의해서 결정되는 것처럼 보인다. 칼슘 농도가 마그네슘의 2배일때 최대 빈도를 보이며 비율이 그보다 낮거나 높은 경우에는 수축 빈도가 감소하였다. 칼슘 농도가 2mM까지는 자궁근의 수축 빈도가 점차 늘어나지만 그 이상에서는 오히려 줄어든다는 실험 사실²⁷⁾과 미세전극으로 막전압을 관찰해보면 칼슘 농도 증가에 따라 활동전압 무리 사이의 간격이 길어진다는 연구결과⁴⁸⁾ 있는데 마그네슘이 그러한 칼슘 작용과정에 관여하는 것으로 생각된다. 즉 지금으로서는 그 기전을 알수 없지만 마그네슘과 칼슘 사이의 관계에 의해 자궁근 세포막의 흥분성이 조절되는 측면도 있는 것으로 생각된다.

(2) 마그네슘 이온과 칼륨 경축:

자궁평활근에서의 칼륨 경축도 혈관평활근과 마찬가지로 기전으로 생기는 것으로 생각된다. 즉 칼륨 농도가 높아질수록 저분극이 강화되며 따라서 막전압 의존성 칼슘 통로가 열리고 거기에 따른 경축이 일어나는 것인데 Fig. 16의 결과는 그것에 잘 부합되는 것이다.

혈관평활근과 비슷하게 자궁평활근에서도 칼륨 농도에 따라 경축에 미치는 마그네슘의 효과가 달리 나타났다. 즉 20mM 칼륨 경축에서는 4mM의 마그네슘으로 장력이 거의 완전히 사라졌으며(Fig. 17), 40mM의 칼륨 경축의 경우에는 마그네슘 농도 4mM에서 약 30%의 수축력 감소가 나타났고(Fig. 18), 100mM로 최대의 경축을 일으킨 경우에는 마그네슘이 오히려 경축의 크기를 증가시켰다. 자궁평활근의 경우에도 칼슘 통로의 열림 정도가 그러한

현상을 일으키는데 기여한다고 생각되는데 100mM의 경우는 해석하기 어렵다. 그리고 대동맥평활근과는 달리 칼륨 농도에 관계없이 칼슘 농도 증가에 따라 장력이 모두 증가하였는데, 자궁평활근의 칼륨 경축 시에는 칼슘과 마그네슘 사이에 상경적인 작용이 나타나는 것으로 생각된다.

결 론

기니피그의 대동맥평활근과 흰쥐의 자궁평활근을 연구재료로 하여 위상성 수축과 칼륨-경축, 노에에피네프린 경축에 미치는 마그네슘과 칼슘 이온의 효과를 관찰 실험결과들을 종합하여 다음의 결론을 얻을 수 있었다.

- 1) 마그네슘은 대동맥평활근이나 자궁평활근 모두에서, 신경을 통한 작용 이외에도 직접 평활근 세포에 대해 억제적인 작용을 나타내는 것으로 생각된다.
- 2) 칼륨 경축의 경우 두 조직 모두에서 저분극이 강화될수록 마그네슘의 억제작용이 감소하는 것은 칼슘 통로의 열림 정도에 기인하는 것으로 생각된다.
- 3) 마그네슘은 막전압 의존성 칼슘 통로와 수용체 동작성 칼슘 통로 모두에 억제적인 작용을 나타내는 것으로 생각된다.
- 4) 마그네슘과 칼슘이 수축력을 조절하는 방식은, 자궁평활근의 경우는 상경적으로, 대동맥평활근의 경우는 비상경적인 방식으로 수행된다고 생각된다.

REFERENCES

1. Abe T. : *Effects of changing the ionic environment on passive and active membrane properties of pregnant rat uterus.* *J Physiol.* 214:173-190, 1971.
2. Altura BM, Altura BT. : *Extracellular magnesium and contraction of vascular smooth muscle.* In *Excitation-contraction coupling in smooth muscle.* ed. Casteels R. North-Holland Biomedical Press, Amsterdam, 137-144, 1977.
3. Altura BM, Altura BT. : *Magnesium and vas-*

- cular tone and reactivity. *Blood vessels*. 15:5-16, 1978.
4. Altura BM, Altura BT, Carella A, et al. : *Ca²⁺ coupling in vascular smooth muscle*. *Can J Physiol Pharmacol*. 60:459-482, 1982.
 5. Altura MB, Turlapaty PDMV. : *Withdrawal of magnesium enhances coronary arterial spasms produced by vasoactive agents*. *Br J Pharmacol*. 77:649-659, 1982.
 6. Bengtsson B. : *The role of intramural noradrenaline in the potassium induced contracture of non-estrogenized smooth muscle*. *Acta Physiol Scand*. 101:112-121, 1977.
 7. Blinks JR, Rudel R, Taylor SR. : *Calcium transient in isolated amphibian skeletal muscle fibers*. *J Physiol*. 277:291-323, 1978.
 8. Bohr DF. : *Electrolytes and smooth muscle contraction*. *Pharmacol Rev*. 16:85-111, 1964.
 9. Bohr DF. : *Vascular smooth muscle updated*. *Circ Res*. 32:665-672, 1973.
 10. Bolton TB. : *Mechanisms of action of transmitters and other substances on smooth muscle*. *Physiol Rev*. 59:606-718, 1979.
 11. Brading AF. : *Ionic distribution and mechanisms of transmembrane ion movements in smooth muscle. An assessment of current knowledge*. ed. Bulbring E, Brading AF, Jones AW, Tomita T. Edward Arnold, London, 65-92, 1981.
 12. Briggs AH. : *Calcium movement during potassium contracture in isolated rabbit aortic strip*. *Am J Physiol*. 203:849-852, 1962.
 13. Bulbring E, Tomita T. : *Effects of Ca removal on the smooth muscle of the guinea pig taenia coli*. *J Physiol*. 210:217-232, 1970.
 14. Burch GE, Giles TD. : *The importance of magnesium deficiency in cardiovascular disease*. *Am Heart J*. 94:649-657, 1977.
 15. Casteels R, Kitamura K, Kuriyama H, et al. : *Excitation-contraction coupling in the smooth muscle cells of the rabbit main pulmonary artery*. *J Physiol*. 271:63-79, 1977.
 16. Chamley WA, Parkington HC. : *Relaxin inhibits the plateau component of the action potential in the circular myometrium of the rat*. *J Physiol*. 353:51-65, 1984.
 17. Chang SH, Hwang SI, Sung HK. : *Effect of magnesium ion on the contractility of the isolated rat uterine smooth muscle*. *Kor I Physiol*. 20:199-208. (in Korean), 1986.
 18. Csapo A. : *Smooth muscle as a contractile unit*. *Physiol Rev*. 42(suppl. 5):7-33, 1962.
 19. Daniel EE, Janis RA. : *Calcium regulation in the uterus*. *Pharmacol Therap B*. 1:695-729, 1975.
 20. Droogmans G, Raeymaekers L, Casteels R. : *Electropharmacomechanical coupling in the smooth muscle cells of the rabbit ear artery*. *J Gen Physiol*. 70:129-148, 1977.
 21. Ebashi S. : *Excitation-contraction coupling*. *Ann Rev Physiol*. 38:293-313, 1976.
 22. Fleckenstein A. : *Specific pharmacology of calcium in myocardium. Cardiac pacemakers, and vascular smooth muscle*. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 17:149-166, 1977.
 23. Gabella G. : *Structural apparatus for force transmission in smooth muscle*. *Physiol Rev*. 64:455-477, 1984.
 24. Hodgson BJ, Daniel EE. : *Studies concerning in the sources of calcium for contraction of rat myometrium*. *Can J Physiol Pharmacol*. 52:914-932, 1973.
 25. Huxley AF. : *Muscular contraction*. *J Physiol*. 243:1-43, 1974.
 26. Huxley HE. : *The mechanism of muscular contraction*. *Science*. 164:1356, 1969.
 27. Hwang SI. : *Effects of Ca⁺⁺, verapamil and La⁺⁺ on the spontaneous contraction and K-contracture in the isolated rat uterine smooth muscle*. *Kor J Physiol*. 18:37-50. (in Korean), 1984.
 28. Johnson CJ, Peterson DR, Smith EK. : *Myocardial tissue concentrations of magnesium and potassium in men dying suddenly from ischemic heart disease*. *Am J Clin Nutr*.

- 32:967-970, 1979.
29. Kim KW, Kim CW. : *Responses of coronary smooth muscle to acetylcholine. Seoul J Med.* 19:198-204. (in Korean), 1978.
 30. Kuriyama H. : *Ionic basis of smooth muscle action potentials. In Hand-book of Physiology, Section 6, ed. Code CF. American Physiological Society, Washington DC, 1767-1791, 1968.*
 31. Kuriyama H, Ito Y, Suzuki H. : *Effects of membrane potential on activation of contraction in various smooth muscle. In Excitation-contraction coupling in smooth muscle. ed. Casteels R. North-Holland Biomedical Press, Amsterdam, 25-35, 1977.*
 32. Magaribuchi T, Nakajima H, Kiyomoto A. : *Effects of diltiazem and lanthanum ion on the potassium contracture of isolated guinea pig smooth muscle. Jap J Pharmacol.* 27:333-339, 1977.
 33. Maruta K, Mizoguchi Y, Osa T. : *Effects of polyamines on the mechanical and electrical activities of the isolated circular muscle of rat uterus. Jap J Physiol.* 36:903-915, 1985.
 34. Mekata F. : *Current spread in the smooth muscle of the rabbit aorta. J. Physiol.* 242:143-155, 1974.
 35. Osa T. : *The effects of sodium, calcium and manganese on the electrical and mechanical activities of the myometrial smooth muscle of pregnant mouse. Jap J Physiol.* 23:113-133, 1973.
 36. Osa T, Ogasawara T. : *Effects of magnesium on the membrane activity and contraction of the circular muscle of rat myometrium during late pregnancy. Jap J Physiol.* 33:485-495, 1983.
 37. Rasmussen H, Barrett PQ. : *Calcium messenger system: An integrated view. Physiol Rev.* 64:938-984, 1984.
 38. Sandow A. : *Excitation-contraction coupling in skeletal muscle. Pharmacol Rev.* 17:265-320, 1965.
 39. Triggle CR, Swamy VC, Triggle DJ. : *Calcium antagonists and contractile responses in rat vas deferens and guinea pig ileal smooth muscle. Can J Physiol Pharmacol.* 57:804-818, 1979.
 40. Turlapaty PDMV, Altura BM. : *Magnesium deficiency produces spasms of coronary arteries: Relationship to etiology of sudden death ischemic heart disease. Science.* 208:198-200, 1980.
 41. Weiss GB. : *Cellular pharmacology of lanthanum. Ann Rev pharmacol.* 14:343-354, 1974.
 42. Weiss GB. : *Calcium and excitation-contraction coupling in vascular smooth muscles. Can J Physiol Pharmacol.* 60:483-488, 1982.
 43. Yamashita K, Takagi T, Hotta K. : *Mobilization of cellular calcium and contraction-relaxation of vascular smooth muscle. Jap J Physiol.* 27:551-564, 1977.