

## 상피세포가 기관지 수축제에 대한 기니픽 기관 평활근 장력에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 마취과학교실

구본녀 · 고신옥 · 김원옥 · 김기준  
남용택 · 서문석 · 김승준

= Abstract =

### Epithelial Modulation on Guinea-pig Tracheal Smooth Muscle Tension to Contractile Agents

Bon Nyeo Koo, M.D., Shin Ok Koh, M.D., Won Oak Kim, M.D.  
Ki Jun Kim, M.D., Yong Taek Nam, M.D., Mun Seok Seo, M.D.  
and Seung Jun Kim, M.D.

Department of Anesthesiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background:** Asthma can be described as the hypersensitivity of the airway to various stimuli. Injury to tracheal epithelial cells could be the reason for tracheal hypersensitivity in asthma or upper respiratory infection. This study is based on the hypothesis that the dysfunction of the airway in asthma is caused by epithelial cell injury.

**Methods:** After isolating guinea-pig tracheal preparations, in order to examine the role of airway epithelium in response to smooth muscle, we measured the contractile responses to acetylcholine, carbachol, and histamine on the isolated epithelium-denuded or epithelium-intact guinea-pig tracheal preparations. When tracheal tones were stabilized, each contractile agent was added cumulatively to the organ baths to obtain concentration-response curves, and ED<sub>50</sub> and ED<sub>95</sub> were calculated.

**Results:** In both groups, tracheal tones increased in response to contractile agents, in concentration-dependent manners. In comparing both groups, the contractility of denuded trachea was increased by 10<sup>-7</sup> and 10<sup>-6</sup> M in acetylcholine, and by 10<sup>-6</sup> M in histamine significantly. In denuded trachea, ED<sub>50</sub> and ED<sub>95</sub> increased significantly in response to both acetylcholine and histamine. However, they did not increase in carbachol.

**Conclusions:** The removal of the epithelium increased the contractile responses to acetylcholine and histamine. (Korean J Anesthesiol 2000; 38: 920~926)

---

**Key Words:** Airway: trachea; tracheal epithelium; tracheal smooth muscle tension. Animal: guinea-pig.

---

논문접수일 : 2000년 3월 20일

책임저자 : 고신옥, 서울시 서대문구 신촌동 134번지, 세브란스병원 마취과, 우편번호: 120-140

Tel: 361-5847, Fax: 312-7185, E-mail: sokoh@yumc.yonsei.ac.kr

석사학위 논문임.

## 서 론

천식의 중요한 특징은 다양한 자극에 대하여 기도 가 과민하게 반응한다는 것이다. 그러나 이러한 과민성을 일으키는 중요한 기전에 대해서는 아직도 밝혀지지 않은 부분이 많다.<sup>1,2)</sup> 이전부터 기도 상피세포 손상 후에 기도의 과민성이 발생한다는 사실이 동물과 인간에서 모두 보고되었다.<sup>3)</sup> 최근 몇 년간 상피세포를 제거했을 때, 개의 기도와 소의 기도에서 기관 평활근의 반응성이 증가되었다는 보고들이 있었으며 이런 사실들에 근거하여 상피세포가 기관 평활근 반응에 저해성 영향을 미칠 것이라고 제안하였다.<sup>4)</sup> 치명적인 천식이 있던 환자의 사후 기관지 평활근을 이용한 실험에서 histamine, acetylcholine 등에 대해서는 수축반응이 증가되었으며, isoprenaline 으로 유도한 이완반응은 감소된 양상을 볼 수 있었다.<sup>5)</sup> 이러한 표본들에서는 상피세포들이 파열되어 있는 것이 흔히 관찰되었다.

이러한 사실들을 고려해 볼 때, 상피세포 손상에 따른 기관 평활근 반응성의 변화는 epithelially-derived relaxing factor (EpDRF)를 소실했기 때문이거나, 기존에 존재하던 확산장벽(diffusion barrier)의 소실, 혹은 전달물질 대사에 관여하는 대사경로가 변경되었기 때문이라고 생각할 수 있다고 하였다.<sup>6)</sup>

혈관계에서는 acetylcholine에 의해 유발되는 평활근의 이완이 혈관 내피세포에 의한다는 것과, 이것은 EDRF (endothelium-derived relaxing factor)를 통해 매개된다는 것이 확립되었다.<sup>7)</sup> 이 내피세포들은 혈관 반응성을 조정하는 중요한 조절인자이며, 내피세포들의 기능장애가 일어나면 혈관수축 또는 혈관계 과반응성이 초래될 수 있다. 마찬가지로, 기관상피세포의 기능장애 또는 손상이 천식이나 기도감염에서 나타나는 기관지 과민성의 한 원인이 될 수 있다.<sup>8,9)</sup>

기관 평활근의 반응성에 상피세포가 미치는 영향을 알아보기 위한 매우 광범위한 동물실험 연구가 진행되어 왔다. 이들 실험 결과들을 비교해 보면, 양적, 질적으로 상당한 차이가 나는 반응들을 보이고 있다.

그러므로, 본 연구에서는 천식 등에서 볼 수 있는 기도의 기능 장애가 상피세포의 손상에 기인한다는 가설에 근거하여, 기니픽에서 기관 평활근을 적출하

여 기관지 상피세포의 유무가 acetylcholine, carbachol, histamine과 같은 기관지 수축제에 대한 평활근 장력에 미치는 영향을 알아보고, 이에 관여하는 기전을 유추해보고자 하였다.

## 대상 및 방법

체중 350-450 g의 기니픽 20마리를 에테르로 마취시킨 다음 개흉술과 경부해부를 시행하였다. 기관을 윤상갑상막에서 기관 분기부까지 분리 절제한 후, 상온에서 100%O<sub>2</sub> 포말하에 지방조직과 교원조직을 제거하였다. 절제한 기관의 연골고리를 따라 나선형으로 절개하여 기관을 열어 펼친 다음, 3개 내지 4개의 연골을 포함하는 몇 개의 분절(7 × 5 mm)로 나누었다.<sup>10)</sup> 분리 절제한 기관분절 안쪽의 평활근을 면봉으로 부드럽게 4-5번 문질러 기관 상피세포를 제거한 실험군과 상피가 정상인 대조군을 무작위로 분류하였다.<sup>11)</sup>

기관 표본의 상단은 실로 묶어 작은 핀에 고정하고 여기에 strain gauge transducer (Grass, Quincy, USA)를 연결시켰다. 기관 분절의 하단은 실로 연결하여 Krebs solution 25 ml를 포함하는 organ bath에 수직으로 고정시켰다. Organ bath는 37°C로 유지하고 95% O<sub>2</sub>와 5% CO<sub>2</sub>로 관류시켰다. Krebs 용액의 조성은 다음과 같았다(mM/liter: NaCl 120.7, KCl 5.9, CaCl<sub>2</sub> 2.5, MgSO<sub>4</sub> 1.2, NaHCO<sub>3</sub> 15.5, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2, glucose 11.5, pH 7.4). 각 표본의 등척성 장력은 force transducer (FT-03)를 통하여 Grass model 7 polygraph에 기록했다. 각 표본은 1.5 g의 휴지기 장력을 걸고 90분간 평형을 이루도록 두었다. 실험군과 대조군, 두 군의 각각 다른 표본에 기관지 수축제인 10<sup>-9</sup>-10<sup>-4</sup> M의 acetylcholine, 10<sup>-10</sup>-10<sup>-7</sup> M의 carbamylcholine chloride (Carbachol<sup>®</sup>, Aldrich Chemical Co., USA), 10<sup>-8</sup>-10<sup>-5</sup> M의 histamine (Sigma Chemical Co, USA)을 누적 주입하면서 각 농도에서의 등척성 장력을 기록하였다(Fig. 1). 다음 단계의 실험을 하기 전에 모든 표본들은 Krebs 용액으로 세척 후에 20분간 두어 안정시켰다. 실험이 끝난 후에는 조직을 formalin용액에 넣어 24시간 고정된 후 H-E (hematoxyline and eosin) 염색하여 상피세포 유무를 조직검사로 확인하였다(Fig. 2).<sup>4)</sup>

1.5 g 휴지기 장력에서 최고 근육 긴장도를 100으

로 표시하여 acetylcholine, carbachol, histamine에 의해 수축된 기관장력의 비율 contraction percent (%)로 나타냈으며 그 값들은 평균 ± 표준오차(mean ±

SEM)로 나타내었다(n = 관찰대상수). 두 군에 대해 각 기관수축제로 수축시킨 기관장력을 50%, 95%로 증가시키는 농도인 ED<sub>50</sub>, ED<sub>95</sub>는 four-parameter logistic equation으로<sup>12)</sup> 구하였다. Acetylcholine, carbachol, histamine에 대한 두 군사이의 기관장력의 비교와, 같은 농도에서 두 군사이의 수축효과의 비교, 그리고 각 수축제에 대한 두 군의 ED<sub>50</sub>, ED<sub>95</sub>의 비교는 Mann-Whitney test로 검정하였으며, 각 수축제에 대한 두 군사이의 농도증가에 따른 수축효과의 증가는 Friedman test로 비교하였다. P 값은 0.05 미만을 의미 있는 것으로 보았다.

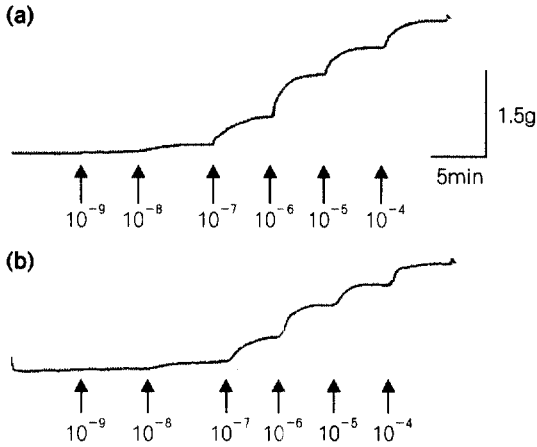


Fig. 1. An example of original tracing on guinea-pig trachea is shown. (a) Enhanced contraction of the trachea is seen when the epithelium is removed, as the concentration of acetylcholine is increased from  $10^{-9}$  to  $10^{-4}$  in guinea-pig trachea. (b) Contraction is induced as the concentration of acetylcholine is increased from  $10^{-9}$  to  $10^{-4}$  in guinea-pig trachea with epithelium intact.

결 과

Acetylcholine으로 수축시켰을 때 상피세포를 제거한 실험군과 상피세포가 정상인 대조군의 수축효과

상피세포를 제거한 실험군에서 contraction percent (%)는  $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-4}$  M로 acetylcholine 농도를 증가시키기에 따라  $1.54 \pm 1.19$ ,  $10.83 \pm 4.05$ ,  $45.83 \pm 8.47$ ,  $107.05 \pm 8.59$ ,  $107.50 \pm 9.62$ ,  $118.33 \pm 6.61\%$ 로 농도의존적으로 증가하였다(P < 0.05). 상피세포가 정상인 대조군에서 con-

Fig. 2. This shows transverse paraffin embedded sections of guinea-pig tracheal cut after staining with H-E (×100). Left shows the section with epithelium (E) intact. Right shows the section after epithelium removed.

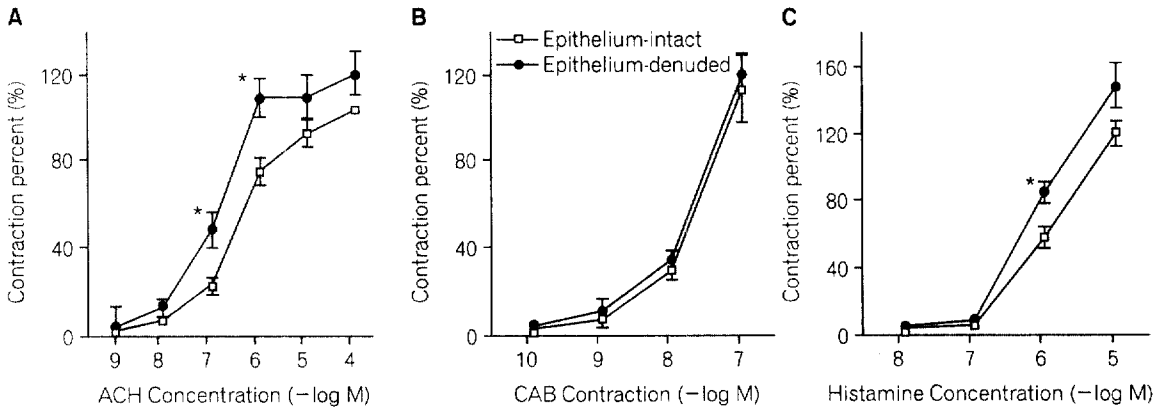


Fig. 3. Cumulative concentration-effect curves is shown for (A) acetylcholine, (B) carbachol, and (C) histamine for epithelium-intact tracheal smooth muscle strips (□) and epithelium-denuded strips (●). \*: P < 0.05 compared with epithelium-intact group.

traction %는  $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-4}$  M로 acetylcholine 농도를 증가시키기에 따라  $0$ ,  $4.62 \pm 1.29$ ,  $20.19 \pm 4.00$ ,  $72.73 \pm 6.42$ ,  $90.83 \pm 6.40$ ,  $101.88 \pm 1.20\%$ 로 농도의존적으로 증가하였다( $P < 0.05$ ). 상피세포를 제거한 실험군은  $10^{-7}$ 과  $10^{-6}$  M에서 대조군보다 contraction %가 유의있게 높았다 (Fig. 3A).

**Carbachol로 수축시켰을 때 상피세포를 제거한 실험군과 상피세포가 정상인 대조군의 수축효과**

상피세포를 제거한 실험군에서 contraction percent (%)는  $10^{-10}$ ,  $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$  M로 carbachol 농도를 증가시키기에 따라  $1.25 \pm 0.78$ ,  $8.21 \pm 6.89$ ,  $32.14 \pm 4.18$ ,  $117.86 \pm 9.44\%$ 로 농도의존적으로 증가하였다( $P < 0.05$ ). 상피세포가 정상인 대조군에서 contraction %는  $10^{-10}$ ,  $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$  M로 carbachol 농도를 증가시키기에 따라  $0.18 \pm 0.18$ ,  $5.18 \pm 1.03$ ,  $27.86 \pm 4.48$ ,  $111.07 \pm 15.10\%$ 로 농도의존적으로 증가하였다( $P < 0.05$ ). 상피세포를 제거한 실험군과 대조군 사이에 contraction %는 유의있는 차이가 없었다 (Fig. 3B).

**Histamine으로 수축시켰을 때 상피세포를 제거한 실험군과 상피세포가 정상인 대조군의 수축효과**

상피세포를 제거한 실험군에서 contraction percent

(%)는  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  M로 histamine 농도를 증가시키기에 따라  $0.83 \pm 0.56$ ,  $4.58 \pm 1.50$ ,  $81.25 \pm 6.43$ ,  $145.00 \pm 13.34\%$ 로 농도의존적으로 증가하였다( $P < 0.05$ ). 상피세포가 정상인 대조군에서 contraction %는  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  M로 histamine 농도를 증가시키기에 따라  $0.83 \pm 0.56$ ,  $2.50 \pm 1.79$ ,  $54.79 \pm 6.24$ ,  $116.25 \pm 7.32\%$ 로 농도의존적으로 증가하였다( $P < 0.05$ ). 상피세포를 제거한 실험군은  $10^{-6}$  M에서 대조군보다 contraction %가 유의있게 높았다 (Fig. 3C).

**상피세포를 제거한 실험군과 상피세포가 정상인 대조군의 ED<sub>50</sub>, ED<sub>95</sub>**

상피세포를 제거한 실험군의 ED<sub>50</sub>는 carbachol ( $0.008 \pm 0.002 \mu\text{M}$ ), acetylcholine ( $0.113 \pm 0.043 \mu\text{M}$ ), histamine ( $0.340 \pm 0.083 \mu\text{M}$ ) 순으로 낮았으며, ED<sub>95</sub>는 carbachol ( $0.196 \pm 0.087 \mu\text{M}$ ), histamine ( $5.797 \pm 2.531 \mu\text{M}$ ), acetylcholine ( $6.654 \pm 4.490 \mu\text{M}$ ) 순으로 낮았다.

상피세포가 정상인 대조군의 ED<sub>50</sub>는 carbachol ( $0.015 \pm 0.004 \mu\text{M}$ ), acetylcholine ( $0.459 \pm 0.151 \mu\text{M}$ ), histamine ( $0.956 \pm 0.437 \mu\text{M}$ ) 순으로 낮았으며, ED<sub>95</sub>는 carbachol ( $0.570 \pm 0.151 \mu\text{M}$ ), acetylcholine ( $45.900 \pm 18.143 \mu\text{M}$ ), histamine ( $61.440 \pm 51.300 \mu\text{M}$ ) 순으로 낮았다.

Acetylcholine과 histamine으로 수축시켰을 때, 상피세포를 제거한 실험군의 ED<sub>50</sub>, ED<sub>95</sub>가 대조군보다

Table 1. The Values of ED<sub>50</sub> and ED<sub>95</sub> for Guinea-Pig Tracheal Contraction of Acetylcholine, Carbachol, and Histamine

Agent	ED <sub>50</sub> ( $\mu$ M)		ED <sub>95</sub> ( $\mu$ M)		n
	Epi-intact	Epi-denuded	Epi-intact	Epi-denuded	
<i>Ach</i>	0.459 $\pm$ 0.151	0.113 $\pm$ 0.043*	45.900 $\pm$ 18.143	6.654 $\pm$ 4.490*	12
<i>Cab</i>	0.015 $\pm$ 0.004	0.008 $\pm$ 0.002	0.570 $\pm$ 0.151	0.196 $\pm$ 0.087	14
<i>His</i>	0.956 $\pm$ 0.437	0.340 $\pm$ 0.083*	61.440 $\pm$ 51.300	5.797 $\pm$ 2.531*	12

The values are mean  $\pm$  SEM. ED<sub>50</sub> and ED<sub>95</sub> refer to the concentrations of acetylcholine, carbachol, and histamine increased tone to 50 and 95% of the maximal response. Epi-: epithelium, *Ach*: acetylcholine, *Cab*: carbachol, *His*: histamine. \*: P < 0.05 compared with epithelium-intact group.

의의있게 차이가 났으나, carbachol로 수축시켰을 때는 두 군간에 의의있는 차이를 보이지 않았다(P < 0.05) (Table 1).

## 고 찰

본 연구에서는 환상절편 안쪽을 면봉으로 부드럽게 4-5번 문질러 기관 상피세포를 제거하였는데, 이 방법은 기관 평활근과 기저의 다른 조직들에 손상을 주지 않으면서 상피세포만을 제거하는 효과적인 방법이였다.

본 실험결과를 통해 기니피크의 기도 상피세포가 기관지 수축제에 대한 수축반응을 감소시킬 수 있음을 알 수 있었다. Acetylcholine의 경우  $10^{-7}$  M과  $10^{-6}$  M에서, histamine의 경우  $10^{-6}$  M에서 각각 상피세포를 제거한 실험군이 대조군에 비해 더 큰 수축반응을 보였으며, acetylcholine과 histamine의 ED<sub>50</sub>, ED<sub>95</sub>만이 상피세포 제거시, 통계학적으로 의의있는 차이를 보였다. 즉, 상피세포 제거시에 acetylcholine과 histamine에 대해서만 기관지 평활근의 반응성이 증가되어, 더 큰 수축반응을 나타내었다. 지금까지 기관 상피세포가 기관지 평활근의 여러 약물들과 신경 전달물질들에 대한 반응성과 민감도를 조정하는데 있어 어떤 역할을 하는지에 관한 많은 연구와 발표들이 있었다. 다양한 기관지 수축제들을 사용하여 여러 종의 포유류 동물, 즉 기니피크,<sup>11,13</sup> 토끼, 쥐 등의 실험에서 본 실험과 유사한 결과들을 관찰할 수 있었다.<sup>14</sup> 뿐만 아니라, 상피세포를 매개한 이완도  $\beta$ -adrenoreceptor agonist,<sup>4</sup> arachidonic acid,<sup>5</sup> calcium ionophore A 23187, 칼슘 길항제인 verapamil, methyl-

xanthine 등에 의해 유도되었다. 저장성 용액, 고장성 용액, 냉각, 산소 분압 저하같은 화학적, 물리적 자극에 대해서도 상피세포로 매개되는 기관지 평활근 이완이 관찰되었다.<sup>14</sup>

이와 같이 수축반응이 강화되며, 이완반응이 조정되는 데에 관여하는 기전으로는 첫째, 약물들에 대한 확산 장벽으로서 존재하던 상피세포가 제거되었기 때문이라는 것과, 둘째로는 약물을 불활성화시키는 대사기능을 수행하던 상피세포가 제거되었기 때문이라는 것과, 셋째로는 기관 평활근의 반응을 조정하는 epithelially-derived relaxing factor를 생성하고 분비하던 상피세포의 소실 때문이라고 생각할 수 있다고 하였다.<sup>6</sup>

첫째, 상피세포를 제거했을 때 관찰되는 과반응성이 아마도 확산 장벽의 제거 때문이라고 생각해 볼 수 있다고<sup>13</sup> 하였는데, 상피세포들은 각 세포사이에 tight junction을 형성하고 있으며, 전해질과 비전해질 모두에 대해 높은 조직저항을 나타낸다.<sup>9</sup> 그러나 상피가 단순히 확산 장벽으로서만 작용한다고 보기는 어렵다. 본 실험결과에서 볼 수 있듯이, acetylcholine과 histamine에 의해서만 상피 제거시의 반응성이 증가된다. 이렇게 기관 수축제와 이완제에 대한 기관 평활근의 반응성에 상피세포가 미치는 영향은 약물에 선택적이다.<sup>16</sup> 또한 isoproterenol,<sup>4,11</sup> arachidonic acid,<sup>16</sup> calcium ionophore A 23187, verapamil에 대한 이완 반응은 상피 제거시 약화된다.<sup>14</sup> 그러므로 상피가 단순히 확산 장벽만으로 작용한다고 보기는 어렵다. 둘째로는 상피세포를 제거함으로써 기관지 수축제의 효소계 파괴가 감소되고, 그로 인해 약물의 효과가 강화된다는 것이다. 그러나, 개의 기관지를

사용한 실험에서 acetylcholine과 serotonin에 대한 수축반응의 증가가 cholinesterase 억제제와 monoamine oxidase 억제제에 의해 모두 별 영향을 받지 않았다.<sup>4)</sup> 더욱이, 개와 돼지의 기관지를 이용한 실험에서 isoproterenol에 의한 이완 반응이 상피세포 제거시 감소되었는데,<sup>4,17)</sup> 이런 실험결과들로 미루어 보아, 상피세포가 단순히 기관지 수축제 등을 불활성화시키는 대사장소로 작용하기 때문이라고 보기 어렵다. 셋째로는 기관지 평활근의 이완은 cyclic GMP 증가를 동반한다는 사실과<sup>18)</sup> 기관 상피세포가 arachidonic acid를 대사시킬 수 있다는 것이<sup>19)</sup> 밝혀졌으며, 최근에는 토끼 기관지 상피세포가 arachidonic acid의 cyclooxygenase의 대사산물을 통해 반응성을 조정한다는 사실이<sup>20)</sup> 밝혀졌다. 이러한 일련의 결과들을 종합해 볼 때, 완벽하지는 못하지만, 가장 가능성있는 가설은 상피조직적인 현상들은 기관지 상피세포의 반응성을 조정하는 EpDRF에 의한다는 것이다. 현재까지는 기관지 평활근의 수축정도를 조정하는 데 있어 상피세포에서 유도된 매개체의 중요성이 확립되었으며, 이 factor가 어떤 물질인지는 아직 밝혀지지 않았지만, 여러 가지 bioassay technique을 사용하여 EpDRF를 검출할 수 있었다.<sup>21)</sup> EpDRF가 EDRF와 같은 물질은 아니라고 생각되며, EpDRF가 어떻게 기관지 평활근의 반응성을 조정하는지에 관해서는 상당부분이 밝혀지지 않은 채로 있다.<sup>14)</sup>

흥미롭게도 개의 기관지 상피세포가 acetylcholine, 5-hydroxytryptamine과 histamine에 대한 수축반응은 기관지 직경이 작아질수록 감소한다는 것이다. 반면에 상피세포를 매개로 한 isoproterenol에 대한 이완 반응은 기관지 직경이 감소할수록 더욱 현저해진다.<sup>22)</sup> 이러한 현상은 arachidonic acid에서도 마찬가지다.<sup>23)</sup> 개의 기관지뿐 아니라, 다른 종에서도 기관지계 내에 EpDRF의 효과와 그의 분비에는 상당한 차이가 있다.<sup>24)</sup> 이는 기도가 하위로 내려갈수록 상피층과 기도의 평활근을 구성하는 상피의 양상, 분포, 기능 그리고 대사 등에 상당한 차이가 난다는 것을 생각하면, 이러한 결과가 나온 것이 이해된다.

본 실험에서는 기관의 상피에만 국한하여 실험을 하였는데 각각 여러 세대의 기관지를 사용하여 더 연구를 진행하면 천식과 같은 질환의 병리기전의 이해와 치료에 새로운 시각을 제시해 주리라 생각된다.

결론적으로 상피세포의 유무에 관계없이 두 군 모

두 acetylcholine, carbachol, histamine 등의 기관지 수축제에 대한 수축반응은 농도의존적으로 증가하였으며, 상피세포가 제거되었을 때에는 acetylcholine과 histamine에 대한 기관지 평활근의 농도-반응 곡선을 좌측으로 이동시키는 바, 그 반응성이 증가됨을 알 수 있었다.

## 참 고 문 헌

1. Boushey HA, Holtzman MJ, Sheller JR, Nadel JA: State of the art. Bronchial hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 389-413.
2. Ramsdale EH, Hargraeve FE: Airway hyperresponsiveness. In recent advances in respiratory medicine. Edinburg, Churchill Livingstone, 1986, pp 259-64.
3. Seltzer J, Geffroy B, Stulberg M, Holtzman MJ, Nadel JA, Boushey HA: Ozone induced change in bronchial reactivity to methacholine and airway inflammation in human subjects. *J Appl Physiol* 1986; 60: 1321-6.
4. Flavahan NA, Aarhus LL, Rimele TJ, Vanhoutte PM: Respiratory epithelium inhibits bronchial smooth muscle tone. *J Appl Physiol* 1985; 58: 834-8.
5. Bai TK, Prasad FWF: Epithelial modulation of cholinergic responses in human tracheal smooth muscle. *Can J Physiol Pharmacol* 1994; 72: 199-204.
6. Aizawa H, Miyazaki N, Shigematsu N, Tomooka M: A possible role of airway epithelium in modulating hyperresponsiveness. *Br J Pharmacol* 1988; 93: 139-45.
7. Furchgott RF: Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. *Circ Res* 1983; 53: 557-73.
8. Hogg JC, Eggleston PA: Is asthma an epithelial disease? *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 207-8.
9. Nadel JA, Widdicombe H, Peatfield AC: Regulation of airway secretion, ion transport, and water movement. *Am Physiol Soc* 1985; 1: 419-45.
10. Koh SO, Kim WO, Kil HK, Kim JR: The effect of lidocaine on tracheal smooth muscle tension in guinea-pigs. *Korean J Anesthesiol* 1996; 30: 414-8.
11. Goldie RG, Papadimitriou JM, Paterson JW, Rigby PJ, Self HM, Spina D: Influence of the epithelium on responsiveness of guinea-pig isolated trachea to contractile and relaxant agonists. *Br J Pharmacol* 1986; 87: 5-14.
12. De Lean A, Munson PJ, Rodbard D: Simultaneous analysis of families of sigmoidal curves; Application to bioassay, radioligand assay and physiological dose-response curves. *Am J Physiol* 1978; 235: E97-E102.

13. Holroyde MC: The influence of epithelium on the responsiveness of guinea-pig isolated trachea. *Br J Pharmacol* 1986; 87: 501-7.
  14. Morrison KJ, Gao Y, Vanhoutte PM: Epithelial modulation of airway smooth muscle. *Am J Physiol* 1990; 258: L254-62.
  15. Farmer SG, Hay DWP, Raeburn D, Fedan JS: Relaxation of guinea-pig tracheal smooth muscle to arachidonate is converted to contraction following epithelium removal. *Br J Pharmacol* 1987; 92: 231-6.
  16. Farmer SG, Fedan JS, Hay DWP, Raeburn D: The effects of epithelium removal on the sensitivity of guinea-pig isolated trachealis to bronchodilator drugs. *Br J Pharmacol* 1986; 89: 407-4.
  17. Stuart-Smith K, Vanhoutte PM: The airway epithelium modulates the responsiveness of porcine bronchial smooth muscle. *J Appl Physiol* 1988; 65: 721-7.
  18. Ito M, Baba K, Takagi K, Satake T, Tomota T: Effects of high  $K^+$  on relaxation produced by drugs in the guinea-pig tracheal muscle. *Respir Physiol* 1985; 61: 43-55.
  19. Hunter JA, Finkbeiner WE, Nadel JA, Goetzl EJ, Holtzman MJ: Predominant generation of 5-lipoxygenase metabolites of arachidonic acid by epithelial cells from human trachea. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 4633-7.
  20. Buttler GB, Adler KB, Evans JB, Morgan DW, Szarek JL: Modulation of rabbit airway smooth muscle responsiveness by respiratory epithelium. Involvement of an inhibitory metabolite of arachidonic acid. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1099-1104.
  21. Vanhoutte PM: Airway epithelium and bronchial reactivity. *Can J Physiol Pharmacol* 1987; 65: 448-50.
  22. Stuart-Smith K, Vanhoutte PM: Heterogeneity in the effects of epithelium removal in the canine bronchial tree. *J Appl Physiol* 1987; 63: 2510-15.
  23. Stuart-Smith K, Vanhoutte PM: Arachidonic acid evokes epithelium-dependent relaxations in canine airway. *J Appl Physiol* 1988; 65: 2170-80.
  24. Thompson DC, Wells JL, Altieri RJ, Diamond L: The effects of epithelium removal on non-adrenergic, non-cholinergic inhibitory responses in the isolated central airways of the cat and guinea-pig. *Eur J Pharmacol* 1988; 145: 231-7.
-