

# アデノシン三リン酸による冠血流予備能評価：雑種成犬を用いての検討

# Measurement of Coronary Flow Reserve Using Adenosine 5'-Triphosphate in Dogs

河野 泰之  
 山田 浩之  
 東 秋弘  
 近藤 盛彦  
 八木 孝和  
 川田 公一  
 立川 弘孝  
 杉原 洋樹  
 中川 雅夫

Hiroyuki KOHNO, MD  
 Hiroyuki YAMADA, MD  
 Akihiro AZUMA, MD  
 Morihiko KONDO, MD  
 Takakazu YAGI, MD  
 Koichi KAWATA, MD  
 Hiroataka TATSUKAWA, MD  
 Hiroki SUGIHARA, MD  
 Masao NAKAGAWA, MD, FJCC

## Abstract

Adenosine 5'-triphosphate (ATP) was compared with adenosine and papaverine for the measurement of coronary flow reserve in 12 anesthetized dogs.

Intracoronary bolus injection of ATP (1 ml, 1-500  $\mu$ M) produced a dose dependent increase in the blood flow of the left anterior descending artery, which attained the plateau at the dose of 100  $\mu$ M. The ratio of peak to resting coronary flow volume (coronary flow reserve) with 100  $\mu$ M of ATP ( $3.5 \pm 0.5$ ) was similar to that with 200  $\mu$ M of adenosine ( $4.0 \pm 0.7$ ) and 50 mM of papaverine ( $3.7 \pm 0.8$ ). Hemodynamic variables did not change after administration of each drug, except left ventricular regional wall motion abnormality during papaverine injection. The coronary flow reserve as measured after intracoronary ATP administration (100  $\mu$ M) decreased as the grade of stenosis of the left anterior descending artery progressed. In addition, the flow reserve was similar to that of adenosine or papaverine administration at each stenosis grade. Intravenous administration of ATP (1,000  $\mu$ g/min) caused a similar increase in coronary blood flow as intracoronary ATP injection (100  $\mu$ M). However, premedication with 8-phenyltheophylline, an adenosine receptor blocker, significantly suppressed the coronary dilatory effect of intravenous ATP and intracoronary adenosine but not the effect of intracoronary ATP.

These results indicate that intracoronary ATP is useful for measuring coronary flow reserve and that its coronary dilatory effect is not mediated by metabolism to adenosine.

J Cardiol 1998; 32(1): 1-8

## Key Words

Adenosine, Coronary circulation (coronary flow reserve), Vasodilator agents,  
 Adenosine 5'-triphosphate (ATP), Adenosine, Papaverine, 8-phenyltheophylline

## はじめに

冠血流予備能 (coronary flow reserve: CFR) は、冠動

脈狭窄の機能的指標として用いられている<sup>1-3)</sup>。その計測には、従来は主にパパペリンの冠動脈内投与が用いられてきたが、この方法は心電図上のQT延長や時

京都府立医科大学 第二内科：〒602-8566 京都市上京区河原町通り広小路上ル梶井町465

The Second Department of Internal Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto

Address for reprints: AZUMA A, MD, The Second Department of Internal Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kajimachi 465, Kawaramachi, Kamigyo-ku, Kyoto 602-8566

Manuscript received October 20, 1997; revised February 17 and May 28, 1998; accepted May 29, 1998

に重篤な心室性不整脈を誘発する<sup>4-6)</sup>ため、欧米ではアデノシンの冠動脈内投与が計測のスタンダードとなりつつある<sup>7,8)</sup>。一方、アデノシン三リン酸 (adenosine 5'-triphosphate: ATP) も thallium などの心筋シンチグラフィの際にジピリダモールに代わって用いられるなど<sup>9)</sup>、強力な冠拡張作用を有する薬剤として臨床面で使用されている<sup>10)</sup>。しかし、アデノシンと比較した場合のATPの冠拡張作用や、その作用機序などはいまだ不明の点が多い。本研究の目的は、ATPの冠拡張作用をアデノシンやパパベリンと比較することにより、ATPの冠血流予備能計測における有用性を明らかにし、同時に冠動脈内投与と末梢静脈内投与によるATPの冠拡張作用を比較することにある。

## 対象と方法

雑種成犬12頭(体重12-16kg)を用いた。ケタミン筋注(50mg)と、アルファクロラロース(100mg/kg)とウレタン(450mg/kg)の静注により麻酔後、ヘキサメトニウム投与下に気管内に挿管した。人工呼吸器により陽圧換気を行い、吸入酸素分圧を調整して動脈血酸素分圧を生理的範囲内に維持した。左側開胸にて第5肋間より心臓を露出し、心膜にて懸垂した。左前下行枝近位部を剥離後、電磁流量計を装着した。またwater-filled式圧トランスデューサーによる冠動脈末梢圧測定と薬剤注入のために第1対角枝末梢部を剥離し、逆行性にカニューレを挿入した。左室圧と大動脈圧測定のため、カテーテル先端型圧トランスデューサーを左頸動脈と右大腿動脈よりそれぞれ左室と上行大動脈に進めた。5頭のイヌでは狭窄作成のために左前下行枝にオクルダーを装着し、また左前下行枝灌流領域の心内膜側に、局所壁運動記録のために超音波クリスタルを埋め込んだ。各薬剤投与前後の平均冠血流量の比を冠血流予備能とした。

血行動態が安定した後、以下のプロトコルで実験を行った。

### プロトコル1

**ATPの冠拡張作用: アデノシン, パパベリンとの比較**

雑種成犬12頭に対し、ATP(1, 10, 100, 200, 500  $\mu$ M), アデノシン(1, 10, 100, 200, 500  $\mu$ M), パパベリン(50mM)の1ml溶液を第1対角枝に挿入した

## Selected abbreviations and acronyms

ATP = adenosine 5'-triphosphate  
8PT = 8-phenyltheophylline

カニューレより一気に投与し(bolus injection), 冠血流量の変化を心電図第II誘導, 左室圧, 大動脈圧, 局所壁運動とともに記録した。

### プロトコル2

**狭窄冠血管に対する3薬剤投与による冠血流予備能計測**

プロトコル1終了後の12頭中5頭を用い、各計測値が前値に復したことを確認後、固いオクルダーで左前下行枝に平均圧較差5, 10mmHgの2段階の狭窄を作成し、その前後でATP(100  $\mu$ M), アデノシン(200  $\mu$ M), パパベリン(50mM)投与による冠血流予備能を計測した。

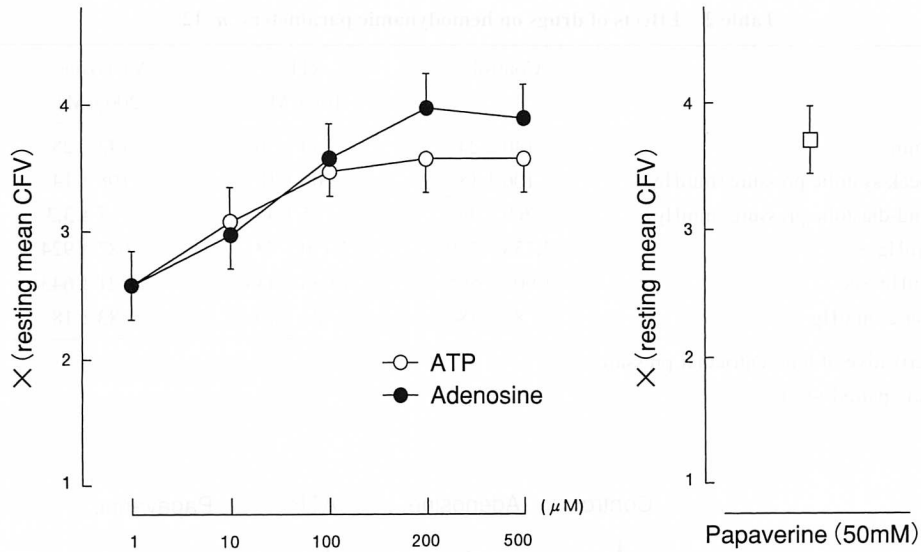
### プロトコル3

**ATP冠動脈内投与と末梢静脈内投与での冠拡張作用と8PTの効果**

残る7頭に対し、プロトコル1終了に引き続き、ATPを末梢静脈内に投与し(500, 1,000  $\mu$ g/min), 血行動態の安定した後冠血流量を記録した。その後、5mg/kg体重の8-phenyltheophylline(8PT)を10分間で静脈内に投与し、投与終了20分後よりATPの末梢静脈内投与(500, 1,000  $\mu$ g/min)およびATP(1, 10, 100, 200, 500  $\mu$ M)とアデノシン(1, 10, 100, 200, 500  $\mu$ M)の冠動脈内投与を行い、冠血流量を他の諸指標とともに記録した。

なおプロトコル1-3において、各薬剤の投与は低濃度より開始したが、3薬剤の投与順序はランダムに行った。各濃度の薬剤投与による冠血流量, 血行動態の変化が前値に復した後に、次の濃度の薬剤を投与した。

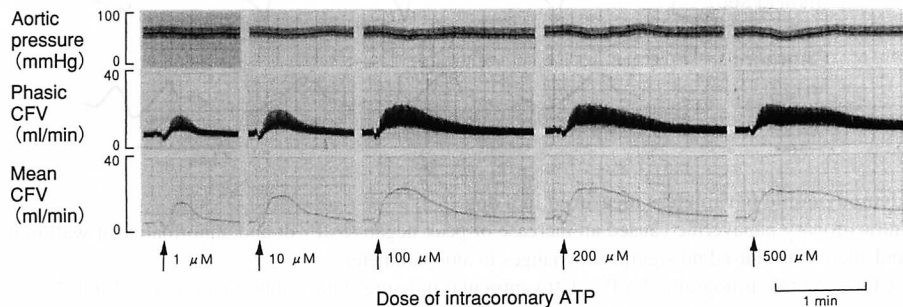
統計は、3群間の平均値の差の検定にはANOVAとmultiple comparison検定(Scheffe)を用い、対応のある2群間の検定にはpaired *t*検定を用いた。記載のあるものを除いて結果は平均±標準偏差で示し、*p* < 0.05をもって有意差の判定とした。



**Fig. 1** Dose-dependent response of coronary flow volume (CFV) to intracoronary adenosine 5'-triphosphate (ATP) and adenosine administration ( $n=12$ ) (left), and to intracoronary papaverine injection (50mM) (right)

Increase of mean CFV plateau with 100  $\mu\text{M}$  of ATP, and 200  $\mu\text{M}$  of adenosine. Maximal vasodilatory effects were similar for the three drugs.

Values are mean  $\pm$  SEM.



**Fig. 2** Aortic pressure and coronary flow measured in a dog

CFV augmented stepwise and coronary dilatory effect was prolonged as ATP concentration increased. High dose ATP reduced aortic pressure slightly.

Abbreviation as in Fig. 1.

## 結 果

### 1. ATP, アデノシン, パパベリンの冠動脈内投与による冠血流量の変化

ATPとアデノシンの冠動脈内投与により、冠血流量はATPでは100  $\mu\text{M}$ まで、アデノシンでは200  $\mu\text{M}$ まで用量依存性に増大し、その程度は冠血管床を最大拡張させるとされるパパベリン50mMと同等であった(Figs. 1, 2).

血流増加がプラトーに達するATP(100  $\mu\text{M}$ )とアデノシン(200  $\mu\text{M}$ )の用量では、投与から最大値となる

**Table 1** Maximal response of coronary flow to ATP, adenosine and papaverine ( $n=12$ )

	ATP (100 $\mu\text{M}$ )	Adenosine (200 $\mu\text{M}$ )	Papaverine (50 mM)
CFR	3.5 $\pm$ 0.5	4.0 $\pm$ 0.7	3.7 $\pm$ 0.8
T <sub>max</sub> (sec)	16.8 $\pm$ 2.9	16.3 $\pm$ 2.7	23.0 $\pm$ 4.0**, ##
T <sub>120</sub> (sec)	77.4 $\pm$ 11.8	60.8 $\pm$ 8.9	121.2 $\pm$ 16.4**, ##

\*\* $p < 0.01$  vs ATP; ## $p < 0.01$  vs adenosine.

CFR=coronary flow reserve; T<sub>max</sub>=time from injection to maximal flow volume; T<sub>120</sub>=time from injection to return of flow volume within 120% of baseline.

Table 2 Effects of drugs on hemodynamic parameters (n=12)

	Control	ATP (100 $\mu$ M)	Adenosine (200 $\mu$ M)	Papaverine (50 mM)
Heart rate (beat/min)	140 $\pm$ 24	139 $\pm$ 26	143 $\pm$ 28	134 $\pm$ 27
Left ventricular peak systolic pressure (mmHg)	106 $\pm$ 18	106 $\pm$ 18	108 $\pm$ 14	105 $\pm$ 15
Left ventricular end-diastolic pressure (mmHg)	6.0 $\pm$ 3.6	7.5 $\pm$ 4.4	9.7 $\pm$ 3.3	8.7 $\pm$ 4.4
LV dP/dt <sub>max</sub> (mmHg/sec)	2,758 $\pm$ 579	2,470 $\pm$ 733	2,682 $\pm$ 924	2,557 $\pm$ 819
LV dP/dt <sub>min</sub> (mmHg/sec)	-1,907 $\pm$ 505	-1,636 $\pm$ 444	-1,721 $\pm$ 643	-1,487 $\pm$ 325*
Mean aortic pressure (mmHg)	83 $\pm$ 18	82 $\pm$ 19	83 $\pm$ 18	79 $\pm$ 16

LV dP/dt=first derivative of left ventricular pressure.

\* $p < 0.05$  vs control (paired  $t$ -test).

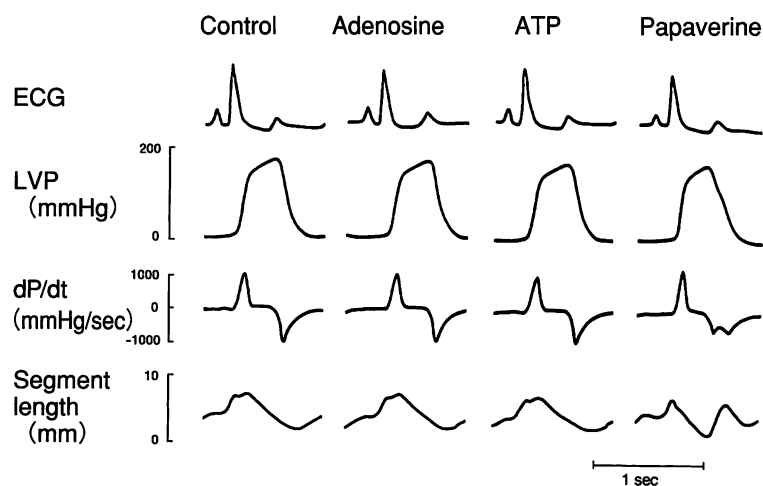


Fig. 3 Hemodynamic parameters measured in a dog

Intracoronary papaverine caused an increase of peak negative dP/dt and abnormality of wall motion. ATP and adenosine caused no significant changes in any parameters.

ECG = electrocardiogram; LVP = left ventricular pressure. Other abbreviation as in Table 2.

までの時間 ( $T_{max}$ )と、投与から最大値を経て前値の120%にまで復する時間 ( $T_{120}$ )は、両薬剤間でほぼ同等であり、いずれもパパベリンよりも有意に短かった (Table 1)。この間の心拍数、大動脈圧、左室拡張末期圧は有意な変化を示さなかったが、パパベリン投与時のみ左室圧の最小陰性dP/dtが増加(絶対値は減少)した (Table 2, Fig. 3)。また、各薬剤の投与により明らかな心電図変化は認めなかったが、左室前壁の局所壁運動は、ATP、アデノシン投与では変化せず、パパベリン投与時のみ変化した (Fig. 3)。

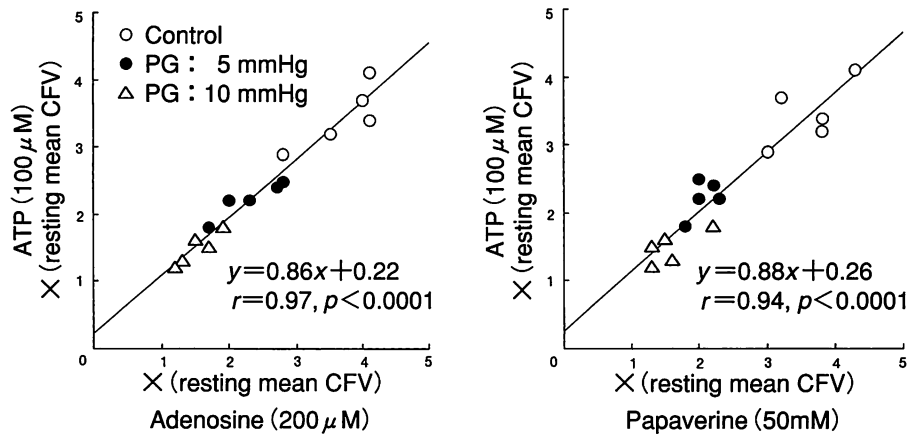
## 2. 段階的狭窄作成時の冠血流予備能

冠動脈に段階的狭窄を作成した時の各薬剤投与により計測された冠血流予備能は、いずれも狭窄の進行に

より低下した (Fig. 4)。ATP (100  $\mu$ M)冠動脈内投与により計測した冠血流予備能値は、アデノシン (200  $\mu$ M)によるそれとの間に  $y = 0.86x + 0.22$  ( $r = 0.97$ ,  $p < 0.0001$ )、パパベリン (50 mM)によるそれとの間に  $y = 0.88x + 0.26$  ( $r = 0.94$ ,  $p < 0.0001$ )の相関を示した。

## 3. ATP冠動脈内投与と末梢静脈内投与の比較と8PTの効果

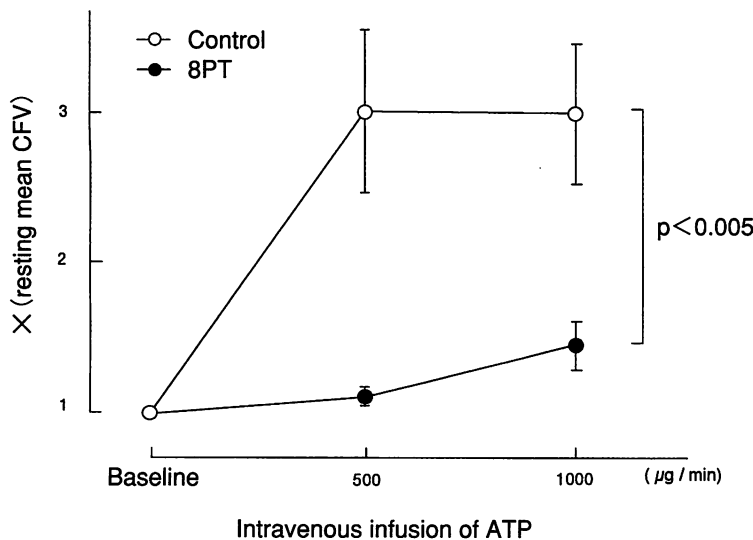
ATP末梢静脈内投与による冠血流量増加作用は、500  $\mu$ g/minではほぼプラトーに達し (Fig. 5)、その値 (冠血流予備能値 =  $3.0 \pm 0.6$ )は同一個体でのATP 100  $\mu$ M冠動脈内投与の効果 (冠血流予備能値 =  $3.1 \pm 0.6$ )と同等であった (Fig. 6)。また、ATP末梢静脈内投与により左室圧、大動脈圧は明らかに低下し、更に心拍



**Fig. 4** Regression line of coronary flow reserve as determined by different drugs

Coronary flow reserve measured by intracoronary ATP administration was closely correlated with those measured by adenosine or papaverine administration at each stenosis grade.

PG = pressure gradient. Other abbreviation as in Fig. 1.



**Fig. 5** Responses to intravenous infusion of ATP before (*open circle*) and after (*closed circle*) administration of 8-phenyltheophylline (8PT) ( $n=7$ )

Intravenous infusion of ATP induced a marked increase in mean CFV before 8PT administration (control), but only a slight increase after 8PT treatment. Values are mean  $\pm$  SEM.

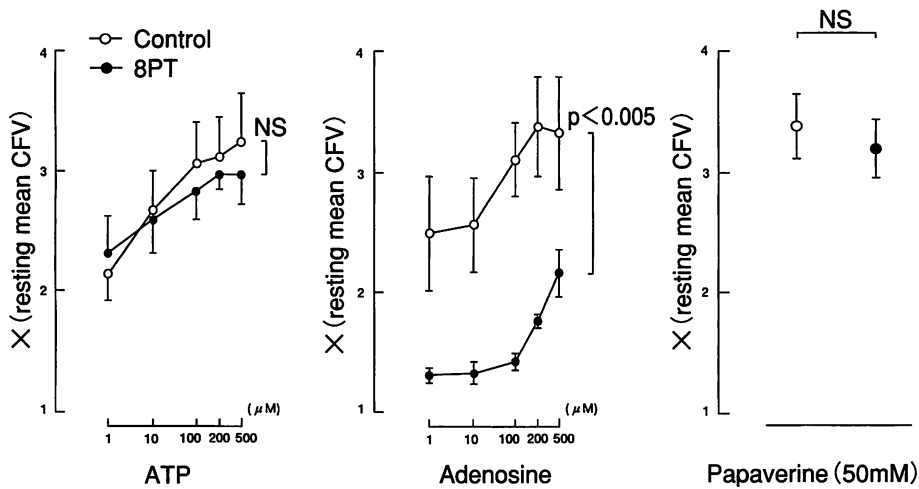
Abbreviation as in Fig. 1.

数, 最大陽性  $dP/dt$  の減少, 最小陰性  $dP/dt$  の増加 (絶対値の減少) 傾向を認めたが, 8PT の投与によりこれら諸指標の変化は有意に抑制された (Table 3). 8PT の投与は ATP とパパベリン冠動脈内投与による冠血流量増加作用には影響を与えなかったが, アデノシン冠動脈内投与と ATP 末梢静脈内投与の効果を著明に抑制した (Figs. 5, 6).

## 考 察

パパベリンは Wilson らの報告<sup>4)</sup> 以来, 強力な冠拡張薬として広く冠血流予備能計測に用いられてきた。

その一方で, パパベリンの冠動脈内投与は, 心電図上の前胸部誘導を中心に著明な QT 延長と ST-T 変化, 時に重篤な心室性不整脈を誘発し, 更に左室壁の壁運動異常をきたすことが知られている<sup>4-6)</sup>. 本研究で認められたパパベリンによる左室壁運動異常は Christensen ら<sup>11)</sup> により既に報告されており, 心電図上の QT 延長の所見とも関連するものと推測されるが, その機序の詳細は不明である. ATP とアデノシンはともにこうした心電図変化や壁運動異常を呈さないで, 両薬剤はパパベリンよりも安全に使用出来るものと推測される。



**Fig. 6** Response to intracoronary administration of ATP, adenosine and papaverine before (open circle) and after (closed circle) injection of 8PT (n=7)

Adenosine induced a marked increase of mean CFV before 8PT treatment (control) but induced only a slight increase after 8PT treatment. ATP and papaverine both increased mean CFV after 8PT treatment to the same level as the control.

Values are mean ± SEM. Abbreviations as in Fig. 1.

**Table 3** Effects of 8PT on hemodynamic changes induced by intravenous administration of ATP (n=7)

	Before 8PT			After 8PT		
	Control	ATP (μg/min)		Control	ATP (μg/min)	
		500	1,000		500	1,000
Heart rate (beat/min)	142±21	132±23	23±25	127±14	129±15	125±12
LVP <sub>max</sub> (mmHg)	111±17	90±13*	85±12*	106±13	103±12	94±14
LVEDP (mmHg)	7.7±4.7	9.2±4.5	8.8±4.5	6.2±5.1	8.1±5.5	7.7±5.7
LVdP/dt <sub>max</sub> (mmHg/sec)	2,607±782	2,289±766	2,031±726	2,725±384	2,691±491	2,474±535
LVdP/dt <sub>min</sub> (mmHg/sec)	-1,684±345	-1,337±358	-1,192±319	-1,639±354	-1,539±349	-1,256±204
Mean aortic pressure (mmHg)	90±16	62±15*	54±15**	80±15	75±17	65±20

\*p<0.05 vs control (before 8PT), \*\*p<0.01 vs control (before 8PT).

LVEDP=left ventricular end-diastolic pressure. Other abbreviations as in Table 2, Fig. 3.

なお、本研究において、パパベリン投与時に心電図変化は認められなかったが、これは開胸下の実験のために前胸部誘導でなく第II誘導のみの記録であったためと思われる。また、Foultら<sup>12)</sup>はヒトの狭窄冠動脈にパパベリンを投与すると、左室造影上明らかな壁運動低下を認めることを報告している。これは狭窄冠動脈灌流域で認められ、パパベリンによるスチール現象により虚血を生じた可能性があり、Christensenら<sup>11)</sup>や本研究で認められた壁運動異常とは異なる可能性が考えられる。

ATPとアデノシンの冠動脈内投与は、冠血流予備

能計測の手段として同等に有用であると考えられる。アデノシン受容体拮抗薬である8PT<sup>13)</sup>によりアデノシンの効果は減弱したのに対し、ATPは全く影響を受けなかったことから、ATPは冠動脈内に投与された場合、アデノシンへの変化を介さない作用機序を持つことは明らかである。一方、ATPの静脈内投与により冠動脈内投与と同等の冠拡張作用が得られるが、その効果は8PTによりほぼ完全に抑制された。これは、ATPが末梢静脈内に投与された場合、冠循環に達する前に(おそらく肺血管床で)代謝され<sup>14,15)</sup>、最終的にはアデノシンとして冠拡張作用を発揮していることを

示唆する。

ATP冠動脈内投与による冠拡張作用機序については、Burnstock<sup>16-18)</sup>らは血管内皮細胞に存在するP<sub>2</sub>y受容体を介して、一酸化窒素(nitric oxide: NO)産生が増大することで血管拡張作用を発揮するメカニズムを想定している<sup>19)</sup>。一方、Brownら<sup>20)</sup>はNO合成酵素を阻害してもATPの冠拡張作用は影響を受けなかったと報告している。その他にはPGI<sub>2</sub>や内皮由来過分極因子(endothelium-derived hyperpolarizing factor: EDHF)などの関与が考えられているが、その詳細は不明であり今後の検討を要する。

以上のように、ATPの冠動脈内投与はその作用機

序の詳細に不明な点が残るが、アデノシン、パパペリンと同等の強力な冠拡張作用を有し、その作用持続時間は短く、全身の血行動態に与える影響も軽微なことより、臨床面における冠血流予備能計測にパパペリンの代替としての有用性が期待出来るものと考えられる。

なお今回の検討において、各薬剤投与による冠血流量の変化は、プロトコル1ではATP 100 μM、アデノシン 200 μMで、プロトコル3ではATP 500 μg/minでプラトーに達した。しかし、各薬剤の最大冠血流量を得られる詳細な投与濃度については明らかにされておらず、今後の更なる検討が望まれる。

### 要 約

冠血流予備能評価におけるアデノシン三リン酸(ATP)の有用性を検討するため、12頭の雑種成犬を用いて、ATPの冠動脈内および末梢静脈内投与による(1 ml, 1-500 μM)冠拡張作用を、アデノシンやパパペリンの冠動脈内投与による冠拡張作用と比較した。

ATPおよびアデノシンの冠動脈内投与により冠血流量は用量依存的に増大し、ATPでは100 μM、アデノシンでは200 μMでプラトーに達したが、全身血行動態は変化しなかった。ATP 100 μM冠動脈内投与による冠血流量の増加(3.5 ± 0.5倍)は、アデノシン 200 μM(4.0 ± 0.7倍)やパパペリン 50 mM(3.7 ± 0.8倍)の冠動脈内投与による増加と同等であったが、パパペリン投与時には、灌流域の局所壁運動に異常が認められた。更に各薬剤の冠血流増加作用は、冠動脈の狭窄により低下したが、その程度は3薬剤間で同等であった。また、ATP末梢静脈内投与(1,000 μg/min)において、ATP冠動脈内投与(100 μM)と同等の冠血流増加作用が認められたが、アデノシン受容体拮抗薬である8-phenyltheophyllineを前投与すると、アデノシン冠動脈内投与およびATP末梢静脈内投与による冠血流増加作用は著明に抑制された。一方、ATP冠動脈内投与の作用は影響を受けなかった。

以上より、ATP冠動脈内投与はアデノシンやパパペリンと同様に冠血流予備能の評価に有用であり、その作用はアデノシンを介さないATPの直接作用であると考えられる。

*J Cardiol* 1998; 32(1): 1-8

### 文 献

- 1) Wilson RF, Johnson MR, Marcus ML, Aylward PE, Skorton DJ, Collins S, White CW: The effect of coronary angioplasty on coronary flow reserve. *Circulation* 1988; **77**: 873-885
- 2) Kern MJ, Donohue TJ, Aguirre FV, Bach RG, Caracciolo EA, Ofili E, Labovitz AJ: Assessment of angiographically intermediate coronary artery stenosis using the Doppler flowwire. *Am J Cardiol* 1993; **71**: 26D-33D
- 3) Johnson EL, Yock PG, Hargrave VK, Srebro JP, Manubens SM, Seitz W, Ports TA: Assessment of severity of coronary stenoses using a Doppler catheter: Validation of a method based on the continuity equation. *Circulation* 1989; **80**: 625-635
- 4) Wilson RF, White CW: Intracoronary papaverine: An ideal coronary vasodilator for studies of the coronary circulation in conscious humans. *Circulation* 1986; **73**: 444-451
- 5) Vrolix M, Piessens J, De Geest H: Torsades de pointes after intracoronary papaverine. *Eur Heart J* 1991; **12**: 273-276
- 6) Wilson RF, White CW: Serious ventricular dysrhythmias after intracoronary papaverine. *Am J Cardiol* 1988; **62**: 1301-1302
- 7) Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, Zimmer S, Laxson DD: Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation* 1990; **82**: 1595-1606
- 8) Tron C, Donohue TJ, Bach RG, Aguirre FV, Caracciolo EA, Wolford TL, Miller DD, Kern MJ: Comparison of pressure-derived fractional flow reserve with poststenotic coronary flow velocity reserve for prediction of stress myocardial perfusion imaging results. *Am Heart J* 1995; **130**: 723-733

- 9) Miyagawa M, Kumano S, Sekiya M, Watanabe K, Akutzu H, Imachi T, Tanada S, Hamamoto K: Thallium-201 myocardial tomography with intravenous infusion of adenosine triphosphate in diagnosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; **26**: 1196–1201
- 10) Yamada H, Azuma A, Hirasaki S, Kobara M, Akagi A, Shima T, Miyazaki H, Sugihara H, Kohno Y, Asayama J, Nakagawa M: Intracoronary adenosine 5'-triphosphate as an alternative to papaverine for measuring coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 1994; **74**: 940–941
- 11) Christensen CW, Rosen LB, Gal RA, Haseeb M, Lassar TA, Port SC: Coronary vasodilator reserve: Comparison of the effects of papaverine and adenosine on coronary flow, ventricular function, and myocardial metabolism. *Circulation* 1991; **83**: 294–303
- 12) Foulst JM, Nitenberg A, Aptekar E, Azancot I: Left ventricular regional dysfunction induced by intracoronary papaverine in patients with isolated stenosis of the left anterior descending coronary artery. *Am Heart J* 1992; **123**: 1493–1499
- 13) Griffith SG, Meghji P, Moody CJ, Burnstock G: 8-phenyltheophylline: A potent P<sub>1</sub>-purinoceptor antagonist. *Eur J Pharmacol* 1981; **75**: 61–64
- 14) Gordon JL: Extracellular ATP: Effects, sources and fate. *Biochem J* 1986; **233**: 309–319
- 15) Coad SB, Pearson JD: Metabolism of adenine nucleotides in human blood. *Circ Res* 1989; **65**: 531–537
- 16) Burnstock G: A basis for distinguishing two types of purinergic receptor. *in* *Cell Membrane Receptors for Drugs and Hormones: A Multidisciplinary Approach* (Ed by Staub RW, Bolis L), Raven Press, New York, 1978; pp107–118
- 17) Burnstock G, Kennedy C: A dual function for adenosine 5'-triphosphate in the regulation of vascular tone: Excitatory cotransmitter with noradrenaline from perivascular nerves and locally released inhibitory intravascular agent. *Circ Res* 1986; **58**: 319–330
- 18) Ralevic V, Burnstock G: Roles of P<sub>2</sub>-purinoceptors in the cardiovascular system. *Circulation* 1991; **84**: 1–14
- 19) Mathie RT, Ralevic V, Alexander B, Burnstock G: Nitric oxide is the mediator of ATP-induced dilatation of the rabbit hepatic arterial vascular bed. *Br J Pharmacol* 1991; **103**: 1602–1606
- 20) Brown IP, Thompson CI, Belloni FL: Mechanisms of coronary vasodilatation produced by ATP in guinea-pig isolated perfused heart. *Br J Pharmacol* 1992; **105**: 211–215