

## Ginkgolide B의 Guinea Pig 적출 심장에 대한 허혈 유발후 Reperfusion 시의 보호 작용에 관한 연구

권광일 · 이영신 · 이재흥  
충남대학교 약학대학

### Protective Effects of Ginkgolide B on Reperfusion of the Isolated Perfused Guinea Pig Heart

Kwang-il Kwon, Young-sin Lee and Jae-heung Lee

College of Pharmacy, Chungnam National University, Taejeon 305-765, Korea

The cardiac effects of PAF antagonist Ginkgolide B(BN 52051) have been investigated on the isolated perfused guinea pig hearts maintained at the constant hydrostatic perfusion pressure of 80 cm water. PDE(Phosphodiesterase) inhibitor KR-30289 was used as a positive control to see the positive inotropic effects on the perfused hearts.

In this experiments, Ginkgolide B( $10^{-5}$ M) showed negative inotropic effects by decreasing of LVP, LVDP, LV dp/dt, HR and RPP(Rate Pressure Product). Ginkgolide B also decreased the number of extrasystole by 51.9% (from  $23.75 \pm 9.22/\text{min}$  to  $11.43 \pm 4.35/\text{min}$ ) induced by global ischemia and reperfusion. The rate,  $[-dp/dt]/[+dp/dt]$  increased in preischemia but decreased in postischemia. In the separated study the injection of 1ml of Ginkgolide B( $10^{-4}$ M) on the isolated heart, increased coronary flow(CF) by 11.8% (from  $7.5 \pm 0.65\text{ml}/\text{min}$  to  $8.5 \pm 0.29\text{ml}/\text{min}$ ) and decreased the number of extrasystole by 47.6% (from  $21 \pm 5.92/\text{min}$  to  $11 \pm 5.27/\text{min}$ ).

In conclusion, Ginkgolide B showed antiarrhythmic and protective effects by decreasing the number of extrasystole and by increasing the coronary flow, respectively.

## 서 론

심근에 허혈(ischemia)을 유발하면 여러가지 catecholamine과 eicosanoids, glycerophospholipids 및 기타 세포독성 물질이 분비되어 조직의 정상적인 기능을 잃게 하는데 PAF(Platelet Activating Factor)도 조직허혈 및 저산소증시 분비되어 조직 손상, 근 수축력 저하, coronary flow 변화 등의 여러 작용을 나타낸다.<sup>1-6)</sup> PAF는 1970년 Ig-E로 감작시킨 토끼의 basophils에서 발견된 1-O-alkyl

-2-(R)-acetylglycero-3-phosphorylcholine(alkyl-acetyl-GPC)의 구조를 갖는 용해성의 액상의 매개체로 [<sup>3</sup>H] PAF를 사용한 radioligand binding study, PAF analog 를 이용한 길항제들에 대한 연구를 통해 이 물질의 ether phospholipid가 혈소판 응집, 염증, 급성 알러지, 기관지 수축, 혈압감소, 국소빈혈 등에 중요한 작용을 나타내는 것으로 밝혀졌다.<sup>7,14)</sup> *Ginkgo biloba*에서 분리된 C<sub>20</sub> hexacyclic terpenoids 인 Ginkgolide B(BN-52022)는 PAF receptor에 높은친화력으로 결합함으로써 혈소판

\*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

응집 작용이 있는 PAF에 대해 길항하는 것으로 알려져 있다.<sup>7)</sup> 본 실험에서 positive inotropic control로 사용한 KR-30289는 pyridazinone계 약물로서 이 화합물은 guinea pig의 심장근육내의 phosphodiesterase isozymes에 대한 선택적 억제작용을 나타내어<sup>15)</sup> guinea pig의 심방에서 근수축력 증강 작용을 나타내며 Langendorff 실험에서는 관상동맥의 유속을 증강시킨다.<sup>16)</sup> 또한 이 화합물은 guinea pig의 폐동맥, 소의 관상동맥과 신장동맥에서 감별 혈압강화작용(differential vasorelaxant effect)을 나타낸다.<sup>17)</sup> 본 실험에서는 guinea pig의 심장을 적출한 뒤 global ischemia를 유발시키고 ischemia 전·후의 심장기능에 대한 Ginkgolide B의 약리 작용을 비교함으로써 Ginkgolide B의 심장에 대한 약리 효과를 연구하였다.

## 실 험 방 법

### 실험 재료

#### (1) 사용약물

Ginkgolide B는 충남대학교 약학대학 유기 화학 실험실에서 추출한 것을 사용하였으며, KR-30289는 한국화학연구소 유기화학연구실에서 합성한 것을 사용하였다. 그리고 생리액 조제에 사용된 시약들은 Junsei Chemical Co. Ltd(Japan), Shinyo pure chemicals Co. Ltd(Japan), 덕산약품, Sigma에서 최고 순품을 구입하였다.

#### (2) 실험동물

Guinea pig(♂)는 삼육 실험동물 농장에서 구입해 충남대학교 약학대학 동물실에서 사육하였으며, 고흥사료(퓨리나 코리아)와 vitamin C를 적당량 녹여준 식수를 제한없이 공급하였다. 실험에 사용하기 전까지는  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ , 습도는 55-60%가 유지되며 light dark cycle이 12시간 단위로 조절되는 실험동물 실험실에서 사육하였다.

### Guinea pig 심장의 적출 및 perfusion

체중 250 - 350g의 male guinea pig를 사용하여 실험하였다. Guinea pig를 blow head 법으로 기절시키고 carotid artery를 절개하여 유허시킨 후 심

장을 노출시켰다. 이때 심장의 자발적인 tone을 줄이기 위하여 심장 massage를 해주었다. In situ 상태에서 심막과 다른 조직을 분리시킨 후 생리액이 관류되는 catheter를 aorta에 단단히 고정시켰다. 심장을 떼어 생리액을 관류시키는 Langendorff Aparatus에 재빨리 매달고 심장에 붙어 있는 불필요한 조직을 제거하고, 80 mmHg의 perfusion pressure 하에서  $37^\circ\text{C}$ 의 생리액에서 관류하였다. 생리식염수로 채운 latex balloon을 달은 금속 cannula를 좌심방을 통해 좌심실에 삽입한 후 balloon에 전달되는 좌심실압을 iso-volumetric하게 측정하기 위해 pressure transducer(Isotec)에 연결하였다. Spindle syringe를 이용해 balloon의 volume을 증가시킴으로써 LVEDP(Left Ventricular End Diastolic Pressure)를 6 - 8mmHg로 안정화시켰다. 생리액은 Krebs-Henseleit buffer(조성 <math>\langle\text{mM}></math> : NaCl 118; KCl 4.7; CaCl<sub>2</sub> 2.5; MgSO<sub>4</sub> 1.2; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2; NaHCO<sub>3</sub> 25.0; Glucose 5.5; Na-Pyruvate 2.0)를 사용하였으며 lauda pump를 이용하여  $37^\circ\text{C}$ 를 유지시켜 주고 실험이 진행되는 동안 Buffer는 pH 7.4를 유지하도록 95% O<sub>2</sub>와 5% CO<sub>2</sub>의 혼합 gas를 관류시켰다.<sup>18-21)</sup>

### 측정 parameters

LVP(Left Ventricular Pressure)는 Isotec transducer(Hugo Sachs Electronic, Germany)를 이용하여 Graphtec Linearcorder WR 3310 Physiograph(HSE, Germany)로 측정하였다. LVP는 생리식염수를 채운 latex 풍선을 좌심방을 통해 좌심실에 삽입한 후 측정하였다. LVP의 시간에 대한 미분치인 LV dp/dt는 측정된 LVP를 전기적으로 미분하여 기록하였으며 HR(Heart Rate)도 LVP로부터 측정하였다. [+dp/dt]와 [-dp/dt]의 비율로 [-dp/dt]/[+dp/dt]를 측정하였다. CF(Coronary Flow)는 관상동맥을 관류하여 유실되는 생리액의 양을 ischemia 유발 20분 전(-20), 10분 전(-10), 직전(0), 33분 후(33), 35분 후(35), 40분 후(40), 50분 후(50), 60분 후(60)에 각각 1분 동안 측정하여 기록하였다. LVP와 LVDEP의 차이를 LVDP(Left Ventricular Diastolic Pressure)로 나타내었고<sup>18-20)</sup> RPP(Rate-Pressure Product)는 working heart

와는 달리 cardiac output을 측정할 수 없는 Langendorff heart에서 간접적으로 심장의 기능(cardiac performance)을 알아보기 위하여 J. Watts 방법에 따라 HR에 LVDP를 곱하여 계산하였다.<sup>18-20), 22), 23)</sup>

**Global ischemia 및 reperfusion**

Global ischemia는 적출 관류 심장이 안정한 상태에 도달한 후 30분간 perfusion pressure를 0 mmHg로 즉 생리액 공급을 차단하여 유발시켰으며 30분 후에는 정상적인 perfusion을 시도하면서 ischemia 유발 전과 동일한 parameter를 측정하였고, 추가로 arrhythmia가 나타나는 시간과 ischemia 유발 10분 전 10분 동안과 reperfusion 10분 후 10분 동안의 arrhythmia 발현수(number of extrasystole)를 측정하였다.

**실험 약물**

Ginkgolide B는  $10^{-5}M$ , KR-30289는  $3 \times 10^{-7}M$ 의 약물농도로 하여 control과 비교하여 위에서 기술한 parameter를 측정하였다.

또한 Ginkgolide B의 적출 심장에 대한 약리효과를 측정하기 위하여  $10^{-5}M$  및  $10^{-4}M$ 의 Ginkgolide B 1ml를 제조하여 syringe를 통해서 적출 심장에 주입하여 약물 투여 3분 전과 약물 투여 3분 후의 LVP, LV dp/dt, HR, CF,  $[-dp/dt]/[+dp/dt]$ 와 약물투여 후 10분간의 arrhythmia 발현수(number of extrasystole)를 측정하였다.

**실험 결과**

**적출심장에 대한 ischemia-reperfusion 실험**

Guinea pig의 적출심장을 이용한 ischemia-reperfusion 실험 결과를 Fig. 1-10에 나타내었다. Fig. 1에 나타낸 LVP(Left Ventricular Pressure)는 Ginkgolide B 투여 group에서 ischemia 유발 20분전(-20)에  $67.71 \pm 6.27mmHg$ , Control group의  $73.75 \pm 4.18mmHg$ 에 비해 negative inotropic effect를 나타내었고, KR-30289 group은  $80.38 \pm 6.17mmHg$ 을 나타내어 positive inotropic effect의 경향을 보였다. LVDP(Left Ventricular Diastolic Pressure)는 ischemia 유발 20분전(-20)에 Ginkgolide

B 투여 group에서  $65.85 \pm 6.74mmHg$ , Control

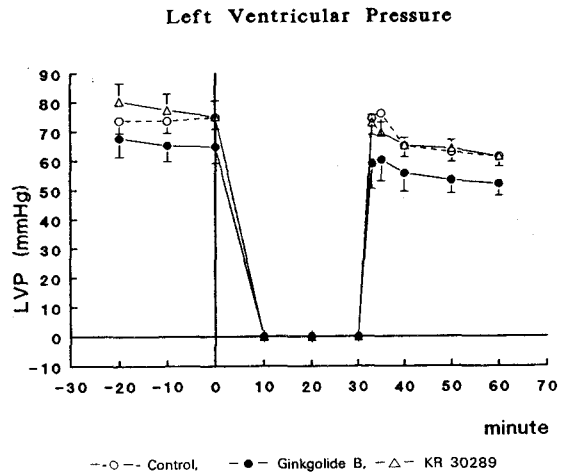


Fig. 1. LVP during preischemic(-20-0min), ischemic(0-30min) and reperfusion(30-60min) in guinea pig hearts perfused with Ginkgolide B( $10^{-5}M$ ) or KR-30289( $3 \times 10^{-7}M$ ) in physiological solution. Each point represents the mean value  $\pm$  SEM(n=7-8).

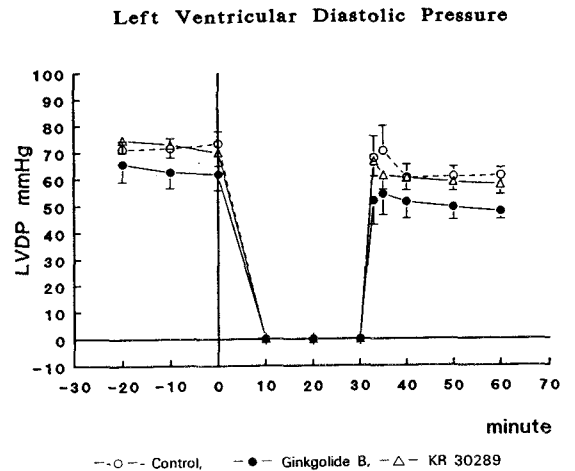


Fig. 2. LVDP during preischemic(-20-0min), ischemic(0-30min) & reperfusion(30-60min) in guinea pig hearts perfused with Ginkgolide B( $10^{-5}M$ ) or KR-30289( $3 \times 10^{-7}M$ ) in physiological solution. Each point represents the mean value  $\pm$  SEM(n=7-8).

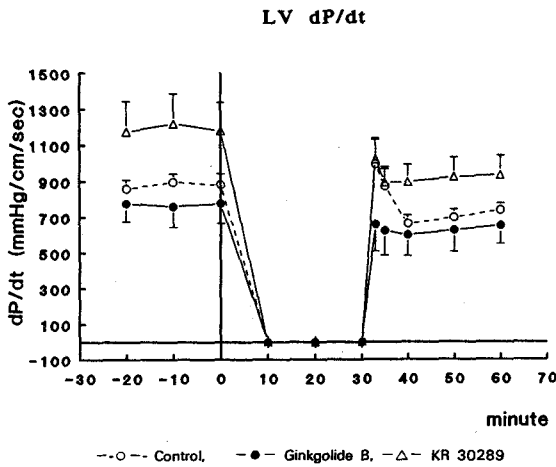


Fig. 3. LV dp/dt during preischemic (-20-0min), ischemic(0-30min) & reperfusion(30-60min) in guinea pig hearts perfused with Ginkgolide B( $10^{-5}M$ ) or KR-30289( $3 \times 10^{-7}M$ ) in physiological solution. Each point represents the mean value  $\pm$  SEM(n=7-8).

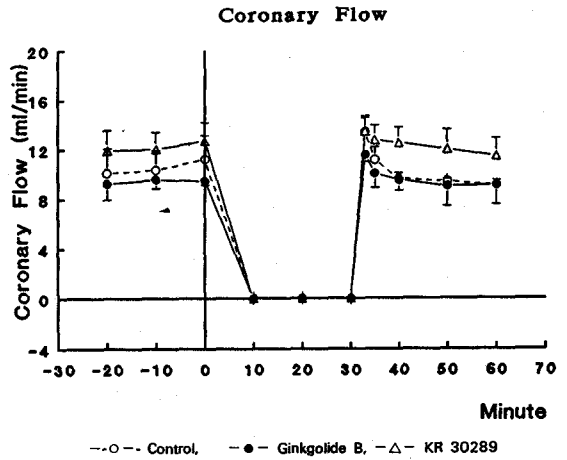


Fig. 5. Coronary Flow(CF) during preischemic(-20-0min), ischemic(0-30min) & reperfusion(30-60 min) in guinea pig hearts perfused with Ginkgolide B ( $10^{-5}M$ ) or KR-30289( $3 \times 10^{-7}M$ ) in physiological solution. Each point represents the mean value  $\pm$  SEM (n=7-8).

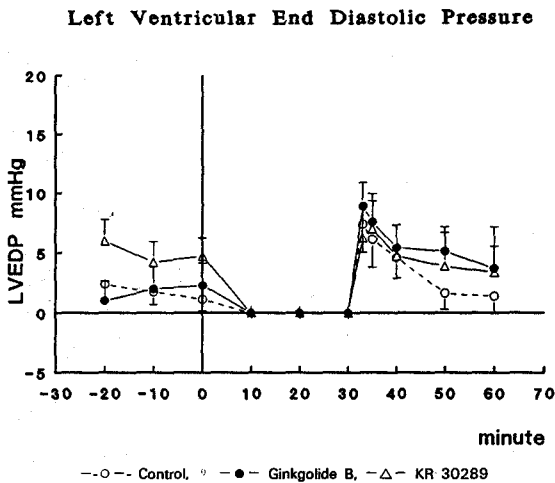


Fig. 4. LVEDP during preischemic(-20-0min), ischemic(0-30min) & reperfusion(30-60min) in guinea pig hearts perfused with Ginkgolide B( $10^{-5}M$ ) or KR-30289( $3 \times 10^{-7}M$ ) in physiological solution. Each point represents the mean value  $\pm$  SEM(n=7-8).

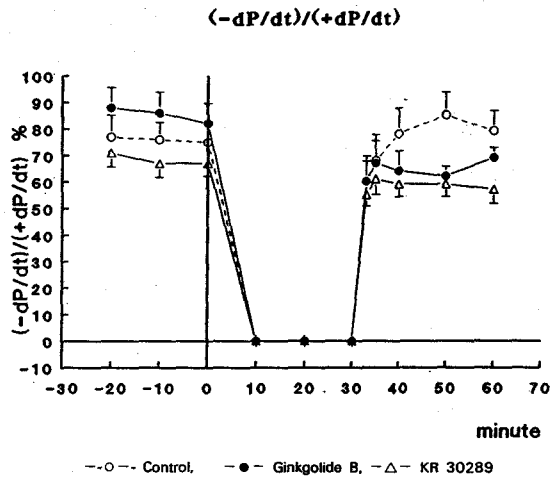


Fig. 6.  $[-dp/dt]/[-dp/dt]$  during preischemic(-20-0min), ischemic(0-30min) & reperfusion(30-60 min) in guinea pig hearts perfused with Ginkgolide B ( $10^{-5}M$ ) or KR-30289( $3 \times 10^{-7}M$ ) in physiological solution. Each point represents the mean value  $\pm$  SEM (n=7-8).

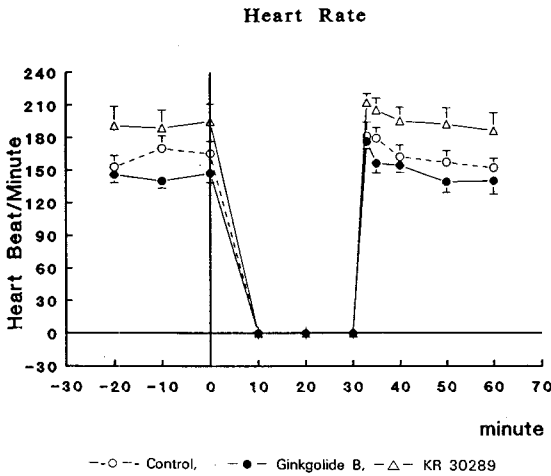


Fig. 7. Heart Rate(HR) during preischemic(-20-0 min), ischemic(0-30min) and reperfusion(30-60 min) in guinea pig hearts perfused with Ginkgolide B ( $10^{-5}M$ ) or KR-30289( $3 \times 10^{-7}M$ ) in physiological solution. Each point represents the mean value  $\pm$  SEM (n=7-8).

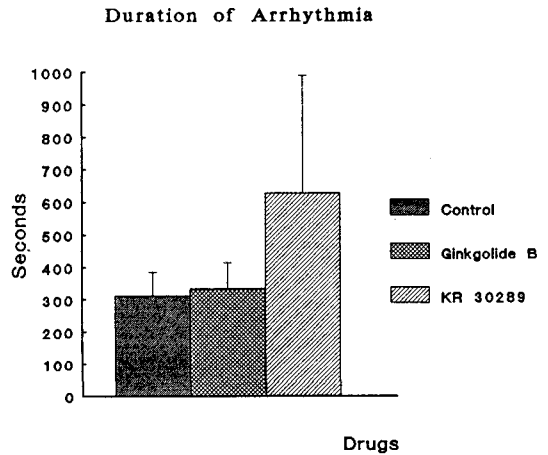


Fig. 9. Duration of arrhythmia developed by global ischemia in guinea pig hearts perfused with Ginkgolide B( $10^{-5}M$ ) or KR-30289( $3 \times 10^{-7}M$ ) in physiological solution. Each bar represents the mean value  $\pm$  SEM (n=7-8).

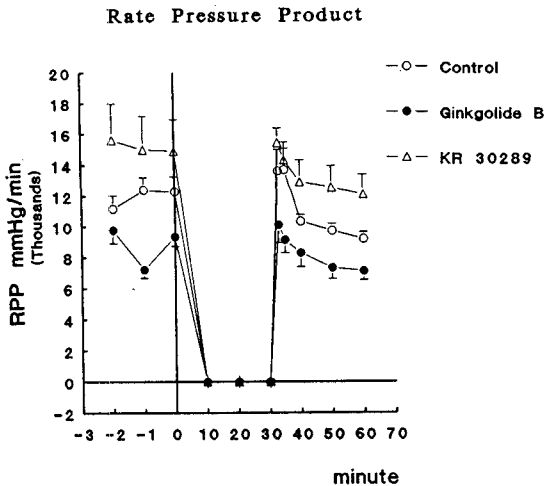


Fig. 8. Rate Pressure Product(RPP) during preischemic (-20-0min), ischemic(0-30min) and reperfusion (30-60min) in guinea pig hearts perfused with Ginkgolide B( $10^{-5}M$ ) or KR-30289( $3 \times 10^{-7}M$ ) in physiological solution. Each point represents the mean value  $\pm$  SEM(n=7-8).

group은  $71.38 \pm 3.17mmHg$ , KR-30289 group은  $74.88 \pm 4.71mmHg$ 로써 LVP에서와 같은 결과를 나타내었다 (Fig. 2). Fig. 4의 LV dp/dt는 Ginkgolide B 투여 group에서 ischemia 유발 20분전(-20)에  $776 \pm 99.81mmHg$ , control group은  $859 \pm 49.08mmHg$ , KR-30289 투여 group은  $1175 \pm 168.03mmHg$ 를 나타내어 역시 감소하는 경향을 보인 반면에, positive inotropic effect가 있는 KR-30289는 LVP, LVDP 및 LV dp/dt 모두 증가하였다(Fig. 1, 3, 4). KR-30289 투여 group은 LVDP 같은 경우 ischemia 유발 20분전(-20)에 가장 높은 수치를 보이다가 reperfusion 5분 후(35)  $61.38 \pm 5.35 mmHg$ 를 보인 반면에 control은  $70.50 \pm 9.28 mmHg$ 의 수치를 보였고 LVP의 경우에서도 같은 현상이 나타났다 (Fig. 1, 2). Fig. 3에 나타난 LVEDP(Left Ventricular End Diastolic Pressure)는 ischemia 전에는 KR-30289 group에서는  $6.00 \pm 1.81mmHg$ , Ginkgolide B group에서는  $1.00 \pm 1.66 mmHg$ , Control에서는  $2.38 \pm 1.40mmHg$ 로써 KR-30289 group에서 증가하는 양상을 보이다가 ischemia 후에는 Ginkgolide B group이  $5.14 \pm 1.56$

mmHg, KR-30289의 경우  $3.88 \pm 3.28$ mmHg, Control에서는  $1.63 \pm 1.35$ mmHg로 Ginkgolide B 투여 group에서 오히려 증가하는 양상을 보였다. CF (Cronary Flow)의 경우는 KR-30289 투여 group이 ischemia 유발 40분 후(-40)에  $12.47 \pm 1.26$ ml/min, Ginkgolide B 투여 group이  $9.47 \pm 0.84$  ml/min, Control은  $9.60 \pm 0.45$ ml/min로 KR-30289 group에서 증가하는 양상을 보였다 (Fig. 5). HR(Heart rate)는 Ginkgolide B 투여 group에서는 ischemia 유발 50분 후(50)  $139 \pm 9.76$ , KR-30289 group은  $192 \pm 15.07$ , Control은  $157 \pm 10.35$ 로 Ginkgolide B 투여 group이 LVP, LVDP, LV dp/dt 에서와 마찬가지로 Ginkgolide B 투여 group에서 감소하는 경향을 보인 반면에 KR-30289 투여 group에서는 증가하였다 (Fig. 7). Fig. 8에 나타난 RPP(Rate Pressure product)에서도 HR과 같은 양상이 나타났다. Fig. 8에 나타난  $[-dp/dt]/[+dp/dt]$ 는 ischemia전 20분(-20)에는 Ginkgolide B 투여 group이  $0.88 \pm 0.076$ , KR-30289 group은  $0.71 \pm 0.053$ , control group은  $0.77 \pm 0.082$ 로 Ginkgolide B 투여 group에서 증가하는 경향을 보이다가 reperfusion 후에는 control은  $0.79 \pm 0.077$ , Ginkgolide B는  $0.59 \pm 0.038$ , KR-30289는  $0.57 \pm 0.054$ 로 오히려 감소하는 경향을 보였다. 부정맥 유발 시간은 Ginkgolide B는  $333.43 \pm 80.18$  sec, control은  $312.13 \pm 73.48$ sec, KR-30289는  $627.63 \pm 360.56$ sec로 control group과 Ginkgolide B 투여 group에서는 차이가 없었으나 KR-30289 group에서는 증가하였다 (Fig. 9). Fig. 9에 나타난 부정맥 발현수(number of extrasystole)는 ischemia 유발전에는 Ginkgolide B 투여 group이  $21.57 \pm 11.01$ , KR-30289는  $19.63 \pm 5.73$ , control은  $20.38 \pm 4.33$ 로 control, Ginkgolide B, KR-30289 3개의 group이 거의 비슷했지만 ischemia 후에는 Ginkgolide B가  $11.43 \pm 4.35$ , KR-30289는  $11.50 \pm 4.97$ , control은  $23.75 \pm 9.22$ 로 Ginkgolide B는 control에 비해 51.9% 감소하였고 KR-30289 투여 group은 51.6%로 감소하여 유의한 효과를 보였다.

pig 심장에 대한 LVP(Left Ventricular Pressure)와 LV dp/dt 는 실험 1의 결과와 마찬가지로 Ginkgolide B 투여 후 감소하였고,  $[-dp/dt]/[+dp/dt]$ 도 약물투여 후 감소하는 경향을 보였다. HR(Heart Rate)는 Ginkgolide B  $10^{-5}$ M 투여시 감소하는 경향을 보이다가  $10^{-4}$ M 투여시 반전하여 증가하는 경향을 보였다. Fig. 11에 나타난 것처럼 CF(Coronary Flow)는 약물 투여전  $7.5 \pm 0.65$ ml/min이었다가 Ginkgolide B  $10^{-5}$ M 투여 후  $7.9 \pm 0.52$  ml/min, Ginkgolide B  $10^{-4}$ M 투여 후  $8.5 \pm 0.29$  ml/min로 증가하였다. Arrhythmia 발현수는 Figure 12 에 나타내었으며 약물 투여전  $21 \pm 5.92$ 이었다가 Ginkgolide B  $10^{-5}$ M 투여 후  $15 \pm 6.15$ , Ginkgolide B  $10^{-4}$ M 투여 후  $11 \pm 5.27$ 로 감소하여 약물 농도가 증가할수록 그 효과는 증가하였다.

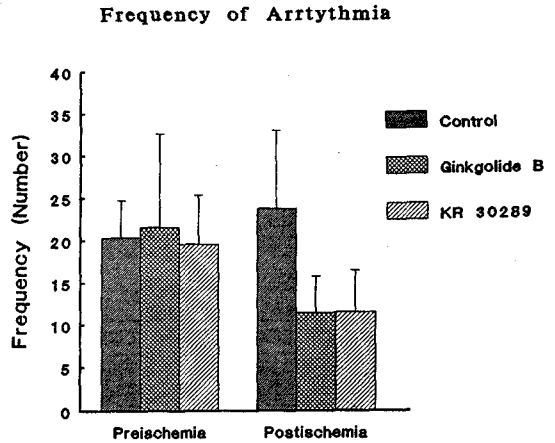


Fig. 10. Number of extrasystole developed by global ischemia in guinea pig hearts perfused with Ginkgolide B( $10^{-5}$ M) or KR-30289( $3 \times 10^{-7}$ M) in physiological solution. Each bar represents the mean value  $\pm$  SEM (n=7-8).

Ginkgolide B 주입에 의한 약리 실험

Ginkgolide B  $10^{-5}$ M- $10^{-4}$ M 투여 후 적출 guinea

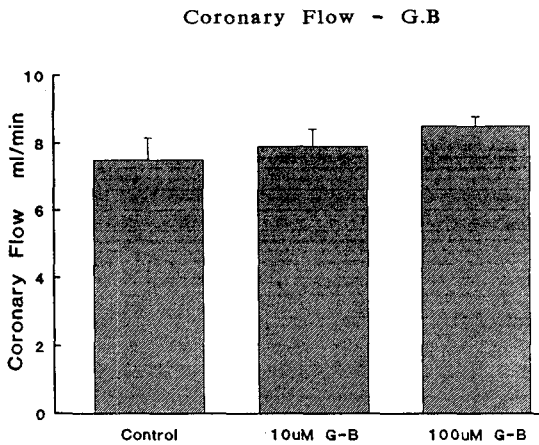


Fig. 11. Coronary Flow (CF) in guinea pig hearts perfused with physiological solution only and with Ginkgolide B (10µM and 100µM). Each bar represents the mean value ± SEM (n=7-8).

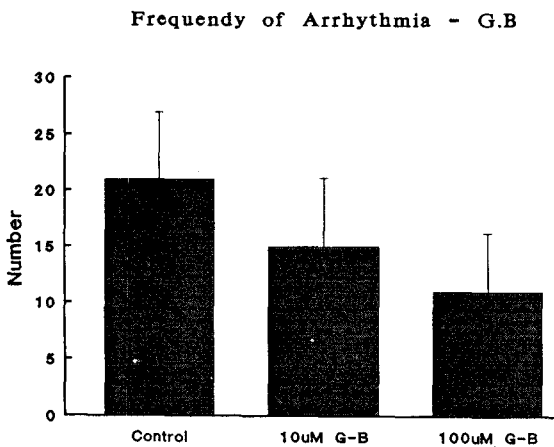


Fig. 12. Number of extrasystole in guinea pig hearts perfused with physiological solution only and with Ginkgolide B (10µM and 100µM). Each bar represents the mean value ± SEM (n=7-8).

## 고 찰

Ginkgolide는 PAF 길항제로 PAF가 수용체에 결합하는 것을 억제할 뿐만 아니라 lyso-PAF의 reacylation, phosphatidic acid 합성 및 PAF에 의해 유발되는  $Ca^{2+}$ 의 세포내 유입등을 억제한다.

적출심장에 대한 ischemia-reperfusion 실험 결과에서 LVP(Left Ventricular Pressure), LVDP(Left Ventricular Diastolic Pressure), LV dp/dt의 3개의 parameter 비교시 KR-30289가 가장 높은 수치를 나타냄으로써 예상했던 대로 positive inotropic effect가 나타났으며, Ginkgolide B 투여한 group은 가장 낮은 수치를 나타냈는데 이것은 Ginkgolide B의 negative inotropic effect에 의한 것으로 심장에 대한 부담을 감소시킨다는 측면에서는 긍정적으로 판단할 수 있다. Ginkgolide B 투여 group의 경우 심장의 이완상태, 즉 preload를 나타내는 LVEDP(Left Ventricular End Diastolic Pressure)와 심장의 휴식율을 나타내는  $[-dp/dt]/[+dp/dt]$ 의 경우 ischemia 유발전에는 전자는 감소하고 후자는 증가하는 경향을 보여 심장의 상태가 개선되었으나 ischemia 유발후에는 이러한 개선 상태가 소실되었다. 심장보호에 대한 유익한 parameter인 CF(Coronary Flow)의 경우는 reperfusion 실험에서는 Ginkgolide B 투여 group에서 증가하는 양상이 나타나지 않았다. KR-30289 투여시 HR(Heart Rate) 및 RPP(Rate Pressure product)가 증가하여 심장 기능이 강화되었으나 독성 유발 우려가 있으므로 이러한 측면에서는 Ginkgolide B 투여한 group에서 오히려 낮은 수치를 나타내어 긍정적으로 평가된다. 이러한 결과는 강심제의 장기적인 사용이 결과적으로 환자의 예후에 좋지 않게 나타날 수 있다는 논쟁을 뒷받침 할 수도 있을 것이다.

Reperfusion시 심장의 상태를 나타내는 중요 parameter중의 하나인 arrhythmia 발현수는 ischemia전에는 비슷했지만 ischemia 후에는 control group의  $23.75 \pm 9.22$ 보다 Ginkgolide B 투여 group이 51.9% 감소한  $11.43 \pm 4.35$ 를 나타내어 부정맥 유발 억제에 유익한 효과가 있음을 나타내었다.

Ginkgolide B 주입에 의한 별도의 Ginkgolide 약리 실험에서, 가장 분명하게 나타난 약리 작용은 CF(Coronary Flow)의 증가와 arrhythmia 발현수의 감소이다. 이 2개의 parameter는 Ginkgolide B ( $10^{-5}M - 10^{-4}M$ ) 투여 후 각각 증가 또는 감소하여 심장 보호에 유익한 작용을 하는 것으로 나타났

고, 농도가 증가할수록 그 효과는 증가하여 dose-effect relation을 나타내었다. 특히 Ginkgolide B  $10^{-3}$ M 투여시에는 extrasystole이 거의 나타나지 않아 강한 항부정맥 효과를 보였다.

## 결 론

### 1. 적출심장에 대한 ischemia-reperfusion 실험

1) Ginkgolide B 투여 group의 경우 LVP, LVDP, LV dp/dt, RPP 및 HR의 parameter가 감소하는 negative inotropic 효과를 나타냈다.

2) 심장 보호의 유익한 지표로 볼 수 있는 reperfusion시의 arrhythmia 발현수 억제 작용은 Ginkgolide B 투여 후 control에 비해 51.9% 감소하여 유익한 효과를 보였다.

### 2. Ginkgolide B 주입에 의한 약리 실험

Ginkgolide B 투여후 CF를 11.8% 증가시키고, arrhythmia수를 47.6% 감소시켜 심장 보호에 유익한 작용이 있었다.

실험 1과 2의 결론을 종합해 볼 때 Ginkgolide B는 guinea pig의 적출 심장에 대한 부정맥 억제에 뚜렷한 약리효과를 나타내었으며, coronary flow의 증가등의 심장 보호 작용을 나타내었다.

## 감사의 말씀

본 연구는 서울대학교 신약개발센터(SRC) 지원에 의해 연구된 결과의 일부로써 이에 감사드리며 또한 본 실험에 필요한 시약등을 지원해 주신 (주) 동방제약에게도 감사드립니다.

## 참 고 문 헌

- 1) F. Berti, F. Magni, G. Rossoni, L. Angelis and G. Galli : Production and biologic interactions of prostacyclin and PAF in acute myocardial ischemia in the perfused rabbit heart. : *J. Cardiovascular Pharmacol.*, 16 : 727-732(1990).
- 2) S. B. Felix, G. Baumann, T. Hashemi, M. Niemczyk, Z. Ahmad : Characterization of cardio-

vascular event medicatid by PAF during systemic anaphylaxis : *J. Cardiovascular Pharmacol.*, 15 : 989-997(1990).

- 3) J. Benveniste, C. Boulet & C. Brink : The action of PAF-acether on guinea pig isolated heart preparation : *Br. J. Pharmacol.*, 80 : 81-83 (1983).
- 4) B. F. Stephan, B. Gert, A. Zeynep, H. Thilo, N. Martina. and E. B. Wolfgang : Effects of Platelet activating factor on myocardial constriction & myocardial relaxation of isolated perfused guinea pig hearts : *J. Cardiovascular Pharmacol.*, 16 : 750-756(1990).
- 5) J. Casals-tenzel, G. Muacevic. & K. H. Wever : Pharmacological actions of WEB 2086, new specific antagonist of PAF : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 241(3) : 974-981(1987).
- 6) G. Camussi, G. Montrucchio and G. Alloati : Prostacyclin inhibits the platelet dependent effects of PAF in the rabbit isolated heart : *J. Cardiovascular Pharmacol.*, 15 : 745-751(1990).
- 7) C. Michael : *Comprehensive mediciman chemistry*, 739-746(1990).
- 8) P.Braquet, T. H. Shen, L. Touqui and B. B. Vargafting : Perspectives in platelet activating factor research : *Pharmacol. Review.*, 39(2) : 97-145(1987).
- 9) L. Y. Chau : Characterization of [ $^3$ H] labeled PAF receptor complex solubilized for rabbit platelet membrane : *Biochem. Biophys. Acta*, 970 : 103-112(1988).
- 10) Z. Honda, et al : Cloning by functional expression of PAF receptor from guinea pig lung : *Nature*, 349 : 342-345(1991).
- 11) M. Nakamura, et al : Molecular cloning and expression of platelet activating factor receptor from human leukocytes : *J. Biol. Chem.*, 266 (30) : 20400-20404(1991).
- 12) S. Hwang, et al : Ionic and GTP regulation of binding of platelet activating factor to receptor



- and PAF induced activation of GTPase in rabbit platelet membrane : *J. Boil. Chem.*, 261 : 532-537(1986).
- 13) Z. I. Tarashita, Y. Imura & K. Nashikawa : Inhibition by CV-3988 of the binding of [<sup>3</sup>H] PAF to the platelet : *Biochem. Pharmacol.*, 34 (9) : 1491-1495(1985).
- 14) F. H. Valone, V. R. Reinhold, E. Coles and A. J. Goetzl : Specific binding of phospholipid PAF by human platelet : *J. Immunol.*, 129(4) : 1637-1641(1982).
- 15) Lee, S. K., Kwon, K. I. and Zee, O. P. : Selective inhibitory effect of new phosphodiesterase inhibitors on PDE isozymes in guinea pig cardiac muscle : *Arch Pharm. Res.*, 12(4) : 276-281(1989).
- 16) Jung, Y. S., Lee, B. H., Kwon, K. I. and Zee, O. P. : Cardiovascular Pharmacology of KR-30075, a new phosphodiesterase(PDE) inhibitor. : *Kor. J. Pharmacol.*, 25(2) : 1171-1179 (1989).
- 17) Jung, Y. S., Lee, B. H., Kwon, K. I. and Zee, O. P. : Differential vasorelaxant effects of KR-30075, a new cyclic AMP-phosphodiesterase inhibitor on guinea pig pulmonary, bovine coronary and renal arteries : *Arch. Phar. Res.*, 13 (2) : 136-141(1990).
- 18) Gary J. G., Steven D., Charles S. P., Paul G. S. : The protective effects of cromakalim and pinacidil on reperfusion function and infarct size in isolated perfused rat hearts and anesthetized dogs. : *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 4 : 465-474(1990).
- 19) Gary J. G., Paul G. S., Steven D. : Pharmacologic profile of cromakalim in the treatment of myocardial ischemia in isolated rat hearts and anesthetized dogs : *J. Cardiovascular Pharmacol.*, 16 : 853-864(1990).
- 20) Gary J. G., John R. M., Diane E. H., Mary L. C., Paul G. S. : Anti-ischemic effects of the potassium channel activators pinacidil and cromakalim and reversal of these effects with the potassium channel blocker glyburide : *Am. Soc. Exp. Therape.*, 251(1) : 98-104(1989).
- 21) H. J. Doring : Differentiation of various cardiovascular drugs by means of specific myocardial & vascular load tests-Experiments at the isolated perfused heart : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 39(12) : 1535-1542(1989).
- 22) John Watts and Lee Maiorano : Effects of diltiazem upon globally ischemic rat hearts : *European J. Pharmacol.*, 138 : 335-342(1987).
- 23) S. Neubauer, G. Ertl, U. Hass, F. Pulzer and K. Kochsiek : Effects of Endothelin-1 in isolated perfused rat hearts. : *Cardiovascular Pharmacol.*, 16 : 1-8(1990).