

관상동맥이완과 혈소판응집에 대한 GS283과 GS386의 약리작용기전에 관한 연구

장기철* · 이회영 · 이균우 · 구의본 · 강영진 · 이영수
경상대학교 의과대학 약리학 교실, 심혈관연구소

Pharmacological Mechanism of Action of GS283 and GS386 on Human Platelet and Pig Coronary Artery

Ki Churl CHANG, Hoi Young LEE, Goun Woo LEE, Eui Bon KOO,
Young Jin KANG and Young Soo LEE

Department of Pharmacology, College of Medicine, Cardiovascular Research Institute,
Gyeongsang National University, Chinju, 660-280, Korea

(Received June 10, 1997; accepted July 9, 1997)

Abstract - Trimetoquinol (TMQ) and its analogs are known to have thromboxane A₂ antagonistic action. We also reported that GS389, chemically similar to TMQ, has competitive antagonistic action in rat aorta and human platelets. In the present study, we investigated the pharmacological characteristics of GS283 and GS386, analogs of GS389, using vascular smooth muscle, human platelets and rat brain homogenates. In isolated pig coronary artery (PCA), both of GS283 and GS386 relaxed U46619-contracted rings in concentration dependent manner. Pretreatment with several concentrations of GS283 and GS386 shifted the dose-response curves to the right, and reduced of maximum contraction dose-dependently. Furthermore, GS283 and GS386 strongly inhibited Ca²⁺-induced contraction in the PCA. In human platelets, U46619- and A23187-induced platelet aggregation was inhibited by GS283 and GS386, concentration-dependently. Anti-platelet aggregation was related to the compound's ability to inhibit ATP release at each stimulation. In rat brain homogenates, receptor-binding assay resulted that both GS283 and GS386 have a relative affinity to α -adrenergic receptor. Taken together, we concluded that the mechanism of action of GS283 and GS386 is not related with in TXA₂ receptor but concerned with calcium antagonistic action and α -blocking action.

Keywords □ tetrahydroisoquinoline, platelet aggregation, vasorelaxation, calcium antagonist, α -adrenoceptor, rat brain

Nonprostanoid thromboxane A₂(TP)수용체의 길항제로 알려진 trimetoquinol(TMQ) 및 그 유도체들은 tetrahydroisoquinoline(THI)모핵을 갖고 있는 화합물들로서 입체 이성체가 존재하며 R-form이 S-isomer보다 선택성이 있는 것으로 알려지고 있다(Ahn 등 1988; Mayo 등 1981; Shin 등 1991, 1992). 특히 이들 화합물은 사람의 혈소판과 흰쥐 동맥의 TP-수용체에 대하여 경쟁적 길항제로 알려져 있다(Romstedt 등 1992). Shin 등 (1993)에 의하면 TMQ 유도체중 1-benzyl group과 N-치환체들이 TP-수용체 길항제로서 TMQ 보다 강함을 보고하였다. 또한 TMQ 유사체인 GS389도 흰 쥐혈관에서 thromboxane A₂ 효능약물인 U46619와 경쟁적

억제작용이 있음으로써 혈전색전증으로 인한 순환기 질환에 효과가 있을 가능성이 제시되었다(Chang 등 1995, Noh and Chang, 1995). 경상대의 연구팀은 THI계열의 화합물을 합성하여 그 약리작용을 검토하고 있으며 최근 심·혈관계에 대한 약리작용효과가 뛰어난 GS283과 GS386을 발표하였다. 즉, GS389와 구조가 유사한 GS283과 GS386 화합물이 기니픽 기관지 이완작용과 토끼 심근에서 칼슘전류억제 작용이 각각 있음이 보고 되었으나(Chang 등 1993; Chang 등 1994) 혈관이나 혈소판에 대한 약리작용기전은 아직 밝혀져 있지 않다(Chang 등 1993; Chang 등 1994). 본 연구에서는 GS283과 GS386이 혈소판 응집억제 작용과 혈관이완 작용이 있는지의 여부와 있다면 이들작용이 thromboxane A₂-수용체를 통하여 나타나는지 또는 다른 작용에 의해 나

* To whom correspondence should be addressed.

타나는지를 확인하기 위하여 관상혈관, 사람 혈소판 및 쥐의 뇌조직을 사용하여 기능적 연구와 수용체-결합 반응을 연구하여 이들 약물의 약리작용기전을 밝히고자 하였다.

실험방법

돼지 심장의 관상동맥혈관에 대한 GS 283과 GS389의 이완효과

실험동물로서 압, 수의 구별없이 돼지 심장의 관상동맥혈관을 사용하였다. 도살장으로부터 도살된 돼지의 심장을 재빨리 절제하여 얼음 bath에 담긴 생리 용액에 담아 실험실로 옮긴후 관상혈관 주위의 지방조직 등을 제거하고 주의하여 혈관을 떼어낸 다음 혈관고리(ring)를 만든후 5 mm 크기로 잘라 혈관의 내피세포를 Chang 등(1992)의 방법으로 제거시키고 아래의 조건하에서 실험을 행하였다. 생리 용액의 조성(mM, 37°C)은 NaCl 119.8, KCl 4.6, CaCl₂ 2.5, MgCl₂ 1.2, NaHCO₃ 25, KH₂PO₄ 1.2, Glucose 11.1, pH 7.4 이었으며 혼합가스(산소:이산화탄소 19:1)가 연속적으로 주입되는 생리용액이 들어있는 10 ml의 magnus장치의 L shape 근육고정기에 혈관고리의 하단을 고정시키고 그 상단을 유리봉을 통해 등장성 근수축 변환기에 연결한 후 8 그램의 장력을 부하하고 약 1 시간 이상 평형을 유지시켰다. 평형을 유지시키는 동안 매 15분 간격으로 생리용액을 갈아주면서 부하장력이 8 그램이 되도록 재조정하였다. 관상혈관의 GS약물에 의한 이완작용 검색은 KCl(65 mM)이나 U46619(3×10^{-8} M)로서 수축시킨후 GS 약물의 이완 반응을 검색하였다.

관상혈관에 대한 GS283과 GS386의 수축억제효과

U46619에 의한 수축에 대하여 GS283과 GS386의 수축억제양상을 확인하기 위하여 U46619에 의한 수축-반응곡선을 구하고 난 뒤 1시간 이상동안 Washing하여 평형에 도달한 혈관을 GS283과 GS386을 10^{-5} , 3×10^{-5} , 10^{-4} M을 전처리 한후 20분 후에 다시 U46619에 의한 수축-반응곡선을 구하였다. 실험조건상 경우에 따라 순서를 바꾸어 약물을 전처리하여 U46619에 의한 수축-반응곡선을 구한후 control (U46619)에 의한 반응-곡선을 구하기로 하였다. 또한 KCl에 의한 수축억제작용과 Ca²⁺에 의한 억제작용을 보기위하여 KCl을 30, 45, 60, 90 mM을 첨가하여 수축시키고 난 뒤 평형에 도달하면 GS283과 GS386을 전처리하고 15분후에 같은 용량의 KCl을 넣고 용량-반응곡선을 구하였다. 한편, 외부 Ca²⁺에 의한 수축에 대한 작용을 보기위하여 high K⁺-Ca²⁺-free 용액으로 갈아넣고 약 30분 뒤에 Ca²⁺을 0.5, 1, 2, 5 mM투여 하였고 GS283과 GS386은 10분전에 투여하였다. high K⁺, Ca²⁺-free 용액의 조성은 159.6 mM; KCl, 2.1 mM; MgCl₂, 6 mM; NaHCO₃, 2 mM; EGTA 11 mM; glucose로 구성하였다.

혈소판 응집 억제 작용

혈소판 분리

혈액 sample (human)을 3.8% trisodium citrate에 1:10 volume 비율로 희석시키고 실온에서 180×g로 20분간 원심분리하여 platelet rich plasma (PRP)를 얻었다. Platelet rich plasma (PRP)를 제거한 분획을 2000×g에서 10분간 더 원심 분리하여 platelet poor plasma (PPP)분획을 얻었다. 혈소판 응집 측정전에 혈소판수가 일정하게 되도록(300,000-350,000/ml)조정하고 이때 혈소판수는 Coulter counter로서 확인하였다.

혈소판 응집 측정

혈소판응집 측정은 Chlonolog사 dual channel aggregometer (Model 340)를 사용하였다. PRP의 기준점을 recoder의 10% light transmission에 고정하고 PPP의 기준점을 90% light transmission에 고정하여 각 약물에 따른 응집크기를 아래의 방법에 의하여 구하였다.

$$100 \times (D.O.o - D.O.m) / D.O.o$$

여기서 D.O.o는 initial light transmission, D.O.m은 maximum light transmission값을 의미한다. 혈소판을 U46619($1 \sim 2 \mu M$) 또는 A23187($1 \mu M$)로 자극 시켜 응집시키고 이들을 응집에 대하여 GS283과 GS386의 응집 억제 효과를 조사하였고 대조로서 TXA₂ 길항제인 TMQ를 병행 실험하였다. 모든 응집 측정은 37°C에서 행하고 검증할 약물은 U46619 및 A23187처리 5분전에 투여하고 응집정도는 응집 약물투여후 5분을 기점으로 판정하였다.

흰쥐 뇌조직 분리

Cortical 조직을 20 Volume의 assay buffer(50 mM Tris, 5 mM MgSO₄, 1 mM EDTA, 1 mM ascorbic acid, pH 7.7, 25°C)에 넣고 Ultraturrax homogenizer(13500 rpm, 15 S×2)로 갈고 15분간씩 3회 35000×g에서 원심분리하여 침전물을 얻었다. 이 침전물을 20 Volum의 assay buffer에 resuspension시키고 다시 한 번 원심분리후 결합반응에 바로 사용하거나 -70°C에 보관하였다가 필요시 사용하였다.

[³H] prazosin 결합연구

수용체-결합연구는 Chang and Hahn(1995)의 방법에 따라 행하였다. 즉, Equilibrium binding 연구에는 50 pM~2 nM까지의 [³H] prazosin을 사용하여 뇌조직과 25°C에서 30분간 반응시켰다. 반응을 10 ml의 ice-cold washing buffer(50 mM Tris, pH 7.7, 25°C)를 종결시키고 반응혼합액을 즉시 감압하에서 Whatman GF/C glass microfiber filter로 여과하고 젖은 필터를 Scintillation Vial에 넣고 2시간 동안 흔들여 준후 Counting 하였다. Competition binding은 동일한 방법으로 행하되 200 pM의 [³H] prazosin으로 고정하고 여러농도의 Phentolamine, Clonidine, GS283 및 GS386을 사용하였다. Iterative nonlinear least-square curve fitting

program으로 Data를 분석하였다.

시약

Phentolamine, clonidine 및 A23187 은 Sigma 로부터 구입하였고 U46619는 Biomol로부터 구입하였으며, [³H]prazosin은 Amersham 제품을 사용하였다. TMQ은 일본 다니베 제약회사로부터 얻었다. GS283과 GS386은 경상대학교 자연과학대학 유기합성팀으로부터 공급받았다.

결 과

TXA₂-mimetic 약물수축에 의한 돼지 관상혈관의 이완작용

내피세포를 제거한 돼지 관상혈관(PCA)을 TXA₂ 유사체인 U46619 10⁻⁸M을 사용하여 수축시킨후 최대 수축에 도달하였을 때 대상약물(TMQ, GS283, GS386)을 용량-의존적으로 투여하여 이완정도를 관찰하였다. Fig. 1에서 보이는 바와같이 3가지 약물모두 100%이완이 일어났으나 그 약효에는 차이가 있었다. 그 효력을 비교하면 효과가 큰 순서로 TMQ>GS386>GS283순이었으며 50%이완을 일으키는 농도를 pD₂로 Table 1에 표시하였다.

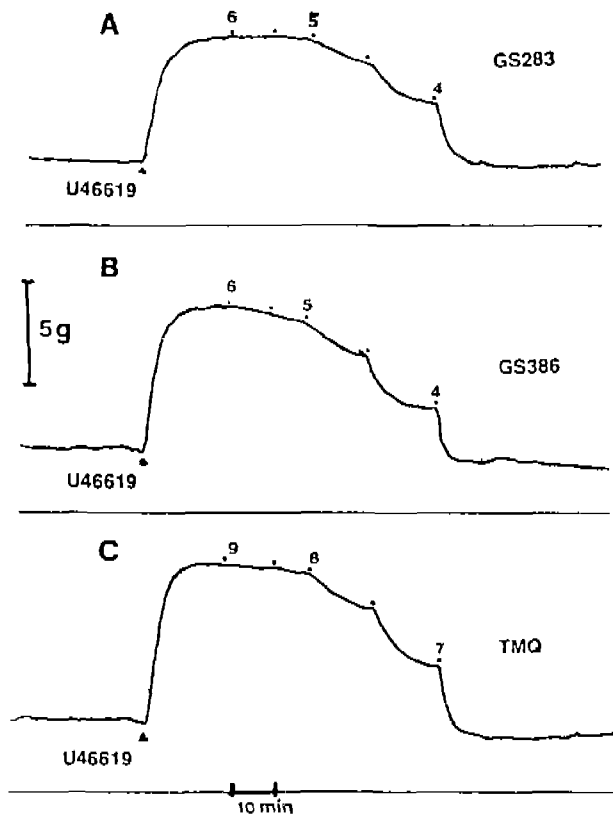


Fig. 1. Typical tracings of relaxation effect of GS283 (A), GS386 (B) and trimetoquinol (TMQ, C) in U46619-contracted endothelium denuded porcine coronary artery.

Table 1. Comparative pD₂ values of some THI compounds on U46619 and KCl-contracted porcine coronary artery

Compounds	pD ₂ values		n
	U46619 (2×10 ⁻⁸ M)	KCl (65.4 mM)	
Trimetoquinol	7.88±0.73	2.84* <	4
GS283	4.52±1.32	4.64±1.45	3
GS386	4.08±1.44	4.57±0.95	3

Data represent mean±SEM of n preparations. *indicates significantly (p<0.01) different from U46619 control.

U46619에 의한 수축억제효과

실험대상약물이 U46619에 의한 수축에 이완작용이 TP-수용체를 통한 작용인지를 확인하기 위하여 대상약물을 농도별로 전처리(20분전)한후 U46619를 농도를 증가시켜 수축-반응곡선을 구하였다. Fig. 2에 보이는 바와같이 TP-수용체를 통한 작용에 경쟁적으로 억제하는 약물인 TMQ의 전처리는 U46619에 의한 수축-반응곡선을 우측 평행이동 시킴을 알수 있으며 이때 pA₂값은 5.66±0.26(기울기 1.45)이었다. 그러나 GS283과 GS386의 전처리로 인한 U46619 의 수축-반응곡선은 그 양상이 비경쟁적 억제작용을 보였다(Fig. 3).

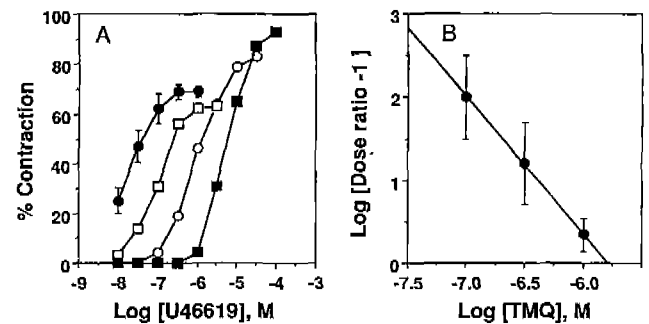


Fig. 2. Competitive inhibitory action of TMQ on U46619-mediated contraction in endothelium denuded porcine coronary artery (A) and Schild plot of it (B).

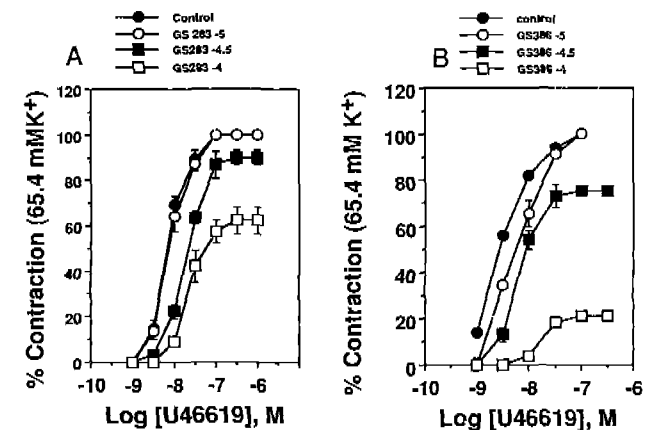


Fig. 3. Concentration-response curves of GS283 (A) and GS386 (B) on U46619-induced contraction of endothelium denuded porcine coronary artery. Data represent mean±SEM of 3 experiments.

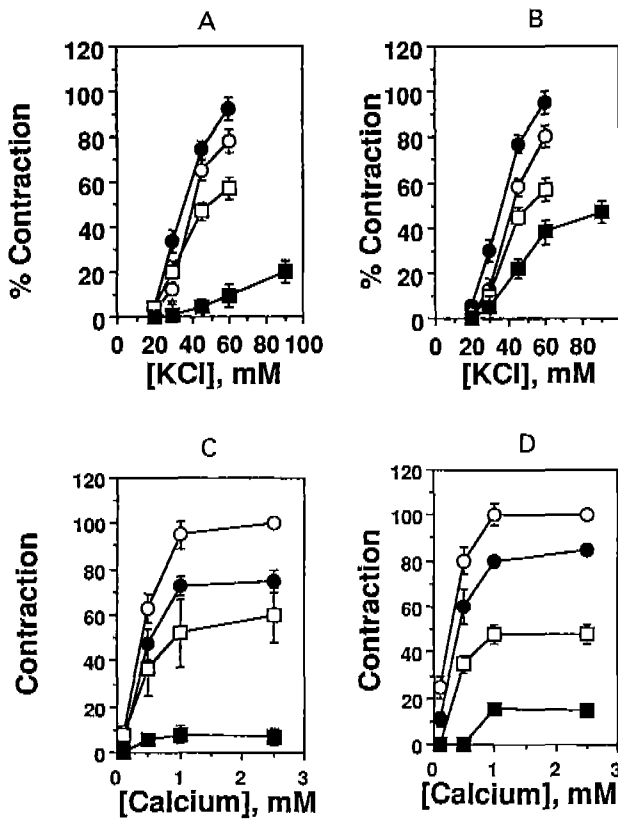


Fig. 4. Concentration-dependent (●: 0 μM, ○: 10 μM, □: 30 μM, ■: 100 μM) inhibition of GS283 (A,C) and GS386 (B, D) on KCl and CaCl₂-induced contraction in endothelium denuded porcine coronary artery.

KCl에 의한 수축억제작용

GS283과 GS386의 작용중 Ca²⁺억제효과가 알려져 있으므로 상기에서 보인 U46619에 의한 수축억제 효과가 Ca²⁺ 길항작용일 가능성이 크기 때문에 이러한 가능성을 확인하기 위하여 GS283과 GS386을 용량별(10⁻⁶, 3×10⁻⁶, 10⁻⁵ M)로 각각 전처리 한후 KCl에 의한 수축-반응 곡선을 구하였다. GS283과 GS386은 KCl과 CaCl₂에 의한 수축을 모두 용량-의존적으로 억제하였으며 그 억제 양상은 비경쟁적으로 나타났다(Fig. 4). 예를들면 KCl에 의한 수축의 경우 60 mM에 의한 KCl의 수축크기를 100%로 했을 때 100 μM GS283과 GS386의 전처리는 각각 10%와 40%의 크기를 나타내었다.

Ca²⁺첨가에 의한 수축억제작용

KCl에 의한 수축 억제효과는 이들 약물이 혈관에서 Ca²⁺ 유입을 억제할 가능성을 시사하므로 이에 대한 효과를 확인하기 위하여 Ca²⁺-free-용액으로 media를 교환한 후 방법항에서 설명한 바와 같이 Ca²⁺에 의한 수축-반응곡선을 구하였고(control), GS283 및 GS386을 전처리 한후 동일한 방법으로 수축-반응곡선을 구하였다. Fig. 4에서 보이는 바와 같이 GS283과 GS386은 Ca²⁺에 의한 수축억제작용을 나타내었다.

혈소판 응집 억제작용

돼지 관상혈관(PCA)에서 U46619에 의한 수축억제작용이 TP-수용체에 대한 직접 차단 작용이 아니고 Ca²⁺-억제 작용에 기인됨을 확인하였다. 혈소판 응집 억제작용을 직

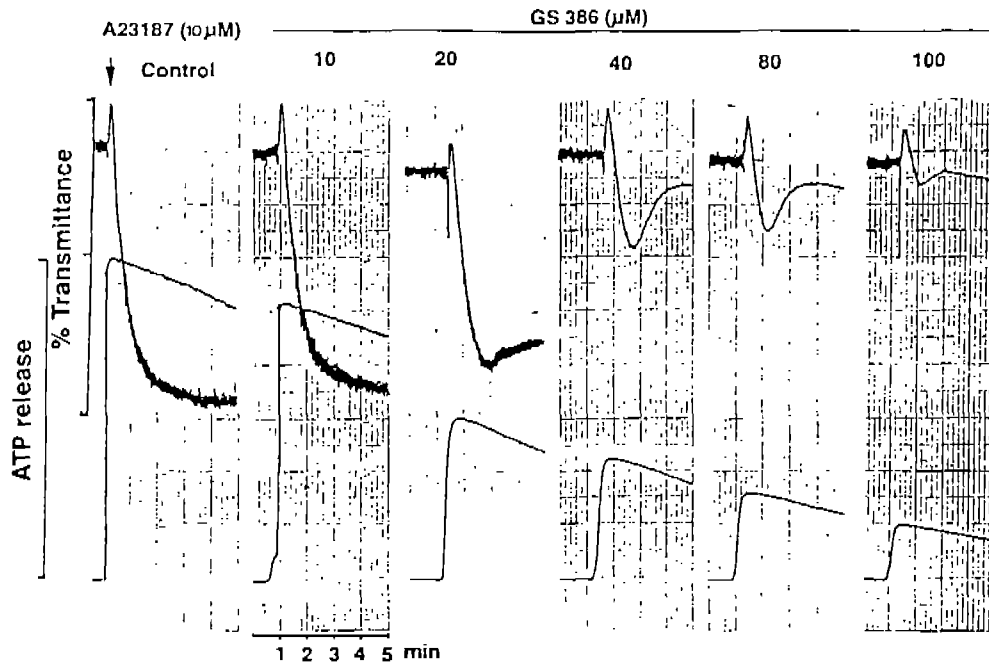


Fig. 5. Typical tracings of inhibitory action of GS386 on A23187-induced aggregation. Note that ATP release during aggregation was also simultaneously recorded.

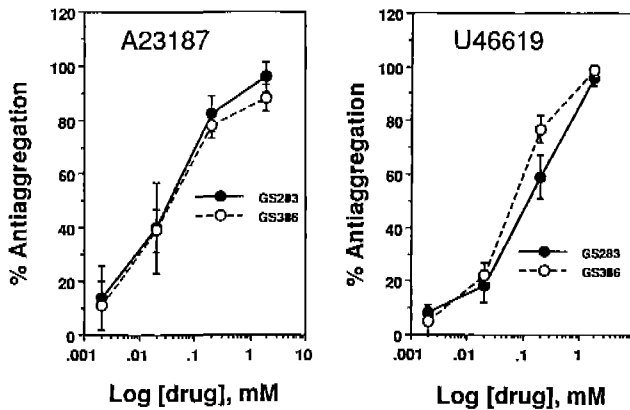


Fig. 6. Concentration response curves of inhibitory action of GS283 and GS386 on A23187 and U46619-induced aggregation in human platelet.

접 비교하기 위하여 U46619, A23187 등의 약물로 응집 시킨후 TMQ, GS283 및 GS386의 응집 억제효과를 비교하였다. 동시에 혈소판으로부터 유리되는 ATP양도 측정하였다. Fig. 5는 전형적인 GS386의 응집 억제효과를 나타내는 것으로서 용량-의존적으로 A23187에 의한 응집을 억제하고 있으며 동시에 ATP방출량도 감소함을 보이고 있다. 이들 결과를 Fig. 6에 표시하였다.

Rat brain의 α -수용체에 대한 친화력

GS283과 GS386의 α -수용체에 대한 친화력을 분석한 결과를 Fig. 7에 도식하였다. α_1 차단제인 Phentolamine의 경우 K_i 값은 3.33 nM이었으며 Clonidine의 경우는 0.19 μ M이었다. GS283과 GS386의 K_i 값은 12.3 μ M로서 거의 유사하였으며 Phentolamine 이나 Clonidine보다 α -수용체에 대한 친화력이 적었다.

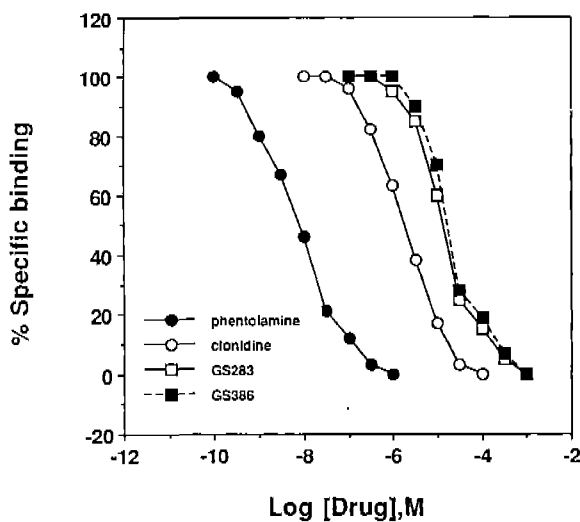


Fig. 7. Competitive displacement binding of phentolamine, clonidine, GS283 and GS386 on $[^3H]$ prazosin binding site in rat cerebral cortex.

고 찰

본 연구는 GS283과 GS386약물을 사용하여 돼지 관상혈관 이완과 혈소판 응집억제 작용기전을 밝히고자 하였다. GS283과 GS386은 화학 구조상 tetrahydroisoquinoline(THI)계 화합물로서 각각 기관지 이완 작용과 심근의 칼슘전류 억제작용이 있는 것으로 보고되었다(Chang et al., 1993, 1994). 흥미로운 사실은 GS283이나 GS386과 유사한 구조를 가진 Trimetoquinol(TMQ) 및 그 유사체들이 thromboxane A_2 수용체(TP)에대한 강력한 억제작용을 갖고 있다는 보고이다(Mayo 등, 1981;Shin 등, 1992). 특히 TMQ 그 자체 보다는 THI모핵은 변경없이 일부 치환체를 덧붙인 화합물들이 TP-수용체에 선택적 억제작용이 있음이 알려져 있다(Ahn 등, 1987). 아울러 흰쥐 혈관에서 GS283과 유사한 GS389는 U46619에 의한 수축을 경쟁적으로 억제(Chang 등, 1995)하므로 이들 화합물이 TMQ와 유사한 작용을 나타낼것으로 기대되었다. 그러나 GS283과 GS386은 돼지 관상혈관에서 U46619에 의한 수축에 비경쟁적으로 억제하였다. 그러나 TXA_2 길항제로 알려진 TMQ의 경우는 U46619에 의한 수축을 경쟁적으로 억제시킴을 pA_2 분석으로 알수 있었다. 즉, TXA_2 수용체 길항제인 TMQ은 Competitive inhibition을 나타내어 pA_2 값이 5.66으로 TXA_2 수용체에 작용함을 알수 있었지만 GS283과 GS386은 각각 non competitive하게 억제함으로써 U46619에 의한 수축반응 억제작용은 수용체를 통한 작용이 아님을 확인하였다. Table 1에서와 같이 GS283과 GS386은 non specific한 작용을 보이는 반면 TMQ는 specific한 양상을 나타내었다. 그렇다면 이들 약물은 칼슘이동에 어떤 영향을 줄것인가를 확인하기 위하여 Ca^{2+} -free용액에서 Ca^{2+} 첨가에 의한 수축반응을 검색하였다. GS283과 GS386은 모두 Ca^{2+} 에 의한 수축을 억제하였으며 특히 세포내 칼슘유리기전에도 영향을 주는 것으로 나타났다. 즉, 고농도(10^{-4} M)의 GS283과 GS386은 Ca^{2+} -free 상태에서 U46619에 의한 일시적인 수축현상도 완전히 억제함으로써 그 작용을 발휘 하는 것으로 생각된다. 이러한 견해는 GS283의 경우 흰쥐나 기니픽 기관지에서 Ca^{2+} -free시 carbachol에 의한 세포내 칼슘유리를 억제한다는 보고(Chang et al., 1993)와 일치하며 GS386의 경우 심근의 칼슘전류를 차단한다는 보고와 맥을 같이한다고 볼 수 있다. 이상과 같은 결과는 GS283과 GS386이 TP-수용체와 직접 관련이 있는 것이 아님을 간접적으로 암시한다. 혈관에 대한 반응이 TP-수용체를 통한 것이 아니라 주로 칼슘억제와 관련이 있음을 보았으나 혈소판의 기능이 또한 thrombosis에 영향을 주게된다. 따라서 혈소판에 대한 이들 약물의 효과를 검토하였다. GS283과 GS386은 혈소판 응집 억제작용이 있으며 이때 ATP유리를 억제시키는 것으로 나타났다. 최근 연구결과에 의하면 칼슘억제작용을 나타내는

약물은 α -수용체와 길항하는 성질이 있음이 보고되었고 (Ivorra 등, 1992), 뇌조직에는 α -수용체가 풍부하게 존재하므로 수용체-결합을 통한 α -수용체의 연구에 많이 이용되고 있다. 실험결과 이들 약물은 α -수용체에 대하여 상당한 친화력이 있음이 알수 있었다. 현재까지 알려진 칼슘통로 차단제는 3가지로 구별되는데 dihydropyridine계, phenylalkylamine계 및 benzothiazepine계열로 구별된다. 그러나 새로운 구조를 갖는것으로서 benzyloisoquinoline계 화합물이 칼슘통로 차단작용이 있음이 보고되고 있고(King 등, 1988; Triggle 등, 1989), 이들중 glaucine 화합물은 α_1 -수용체 차단작용도 갖고 있으며 benzothiazepine을 인식하는 부위의 칼슘통로를 차단한다(Ivorra 등, 1992). 또한 Dong 등(1992)은 THI계열중 CPU-23이 dihydropyridine 결합부위를 인식하는 L-type 칼슘통로 차단제를 보고하였다. 본 연구에서 GS 283과 GS386은 혈관에 대한 칼슘통로 차단작용이 강하므로 이들약물이 기존에 분류되는 3가지 구조중 어떤 type에 속할런지는 향후 더 구체적으로 밝혀야 할 것으로 생각된다.

상기의 결과로부터 GS283과 GS386의 주된 약리작용은 칼슘억제작용에 기인하나 일부는 α -수용체 차단작용에 의해 혈관이완과 혈소판 응집억제 작용을 나타내는 것으로 생각되었다.

결 론

Tetrahydroisoquinoline(THI)을 모핵으로하는 2가지 새로운 약물인 GS283과 GS386의 약리작용 기전을 돼지 관상동맥 혈관, 사람 혈소판 및 흰쥐 뇌조직에서 검토하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. GS283과 GS386은 U46619 및 KCl로 수축시킨 돼지관상동맥 혈관을 용량-의존적으로 이완시켰다.
2. GS283과 GS386은 돼지관상혈관에서 U46619에 의한 수축에 비경쟁적 억제양상을 보이는 반면 trimetoquinol(TMQ)는 경쟁적 억제양상을 보였다.
3. GS283과 GS386은 돼지관상동맥 혈관에 대한 Ca^{2+} -free 상태에서 Ca^{2+} 에 의한 수축을 억제하였고 KCl에 의한 수축도 억제하였다.
4. GS283과 GS386은 U46619와 A23187에 의한 사람 혈소판응집 작용에 대하여 응집억제 작용이 있으며 ATP 유리를 억제하였다.
5. 흰쥐 뇌조직의 α -수용체에 대한 GS283과 GS386의 Ki는 12.3 μ M로서 서로 유사하였다.
6. 이상의 결과로서 GS283과 GS386의 돼지관상동맥 혈관이완 작용은 주로 칼슘통로 차단효과에 기인되며 일부효과는 α -수용체 차단에 의한 것으로 사료되며 또한 사람의 혈소판 응집억제작용도 칼슘통로 차단작용이 강한 때문으

로 생각되었다.

감사의 글

본 논문은 1995년도 한국과학재단 핵심전문 연구과제 연구비(과제번호 951-0711-091-2)에 의하여 연구되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

- Ahn, C. H., Romstedt, K. J., Wallace, L. J., Miller, D. D. and Feller, D. R. (1988). Characterization of the inhibition of U 46619-mediated human platelet activation by the trimetoquinol isomers: Evidence for endoperoxide/thromboxane A_2 receptor blockade. *Biochem. Pharmacol.* **37**, 3023-3033.
- Chang, K. C., Chong, W. S. and Lee, I. J. (1994). Defferent pharmacological characteristics of structurally similar benzyloisoquinoline analoge, papaverine, higenamine and GS389, on isolated rat aorta and heart. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **72**, 327-334.
- Chang, K. C. and Hahn, K. H. (1995). Is α -adrenoceptor blockade responsible for atropine flush?. *Eur. J. Pharmacol.* **284**, 331-334.
- Chang, K. C., Ko, H. J., Cho, S. D., Yoon, Y. J. and Kim, J. H. (1993). Pharmacological characterization of effects of verapamil and GS283 on isolated guinea pig and rat trachealia. *Eur. J. Pharmacol.* **236**, 51-60.
- Chang, K. C., Lim, J. K. and Park, C.W. (1992). Pharmacological evaluation of GS389, a novel THI analog related to higenamine, on vascular smooth muscle, *Life Sci.* **51**, 67-74.
- Chang, K. C. and Noh, H.K. (1995). Further investigation of the action mechanism of action of GS-389: a thromboxane A_2 antagonistic action. *J. Applied Pharmacol.* **3**, 143-148.
- Dong, H., Lee, C. M., Huang, W. L. and Peng, S. X. (1992). Cardiovascular effect of substituted THIs in rats. *Br. J. Pharmacol.* **107**, 262-268.
- Ivorra, M. D., Lugnier, C., Schott, C., Catret, M., Noguera, M. A., Anselmi, E. and D'Ocon, M. P. (1992). Multiple actions of glaucine on cyclic nucleotide phosphodiesterases, α -adrenoceptor and benzothiazepine binding site at the calcium channel. *Br. J. Pharmacol.* **106**, 387-394.
- King, V. F., Garcia, M. L., Himmel, D., Reuben, J. P., Lam, Y. T., Pan, J. X., Han, G. Q. and Kaczorowski, G. J. (1988). Interaction of tetrandrine with slowly in activation calcium channels. *J. Biol. Chem.* **263**, 2238-2244.
- Mayo, J. R., Navran, S. S., Huzoor-Akbar, Miller, D. D. and Feller, D. R. (1981). Stereodependent inhibition of human platelet function by the optical isomers of trimetoquinol. *Biochem. Pharmacol.* **30**, 2237-2241.
- Romstedt, K. J., Shin, Y., Miller, D. D. and Feller, D. R. (1992). Comparison of thromboxane A_2 (TX) receptors in human and rat platelets using [3 H]SQ, 548(HSQ) and trimetoquinol analogs(Abstract). *The Pharmacologist* **34**, 197.
- Shin, Y., Romstedt, K. J., Doyle, K., Harrole, M. W., Gerhardt, M. A., Miller, D. D., Patil, P. N. and Feller, D.R.

- (1991). Pharmacologic antagonism of thromboxane A_2 receptors by trimetoquinol analogs in vitro and in vivo. *Chirality* **3**, 112-117.
- Shin, Y., Romstedt, K. J., Markovich, K. M., Miller, D. D. and Feller, D. R. (1992). Stereospecific interactions of nonprostanoid trimetoquinol analogs with thromboxane A_2 /prostaglandin H_2 receptor sites in human and rat platelets, and rat vascular endothelial and smooth muscle cells. *Pharmacology Communications*. **1**, 303-312.
- Shin, Y., Romstedt, K. J., Miller, D. D. and Feller, R.D. (1993). Interactions of nonprostanoid tricetoquinol analogs with thromboxane A_2 /prostaglandin H_2 receptors in human platelets, rat vascular endothelial cells and rat vascular smooth muscle cells. *The J. Pharmacol. and Experi. Therapeutics*. **93**, 1017-1023.
- Triggle, D. J., Langs, D. A. and Janis, R. A. (1989). Ca-channels ligands: structure-function relationships of the 1,4-dihydropyridines. *Med. Res. Rev.*, **9**, 123-180.