

家兎에서 Norepinephrine, Phenylephrine 및 Clonidine의 昇壓反應에 대한 Diltiazem의 影響

申東虎·崔洙亨*

전남대학교 수의과대학

전남대학교 약학대학*

(1988. 1. 30 접수)

Effects of Diltiazem on Norepinephrine-, Phenylephrine- and Clonidine-induced Pressor Response in Rabbits

Dong-ho Shin and Soo-hyung Choi*

College of Veterinary Medicine, Chonnam National University

College of Pharmacy, Chonnam National University*

(Received Jan. 30, 1988)

Abstract: To examine the selectivity of diltiazem, used in the cardiovascular diseases, on alpha-1 and alpha-2 adrenoceptor-induced pressor responses, effect of diltiazem on alpha-adrenoceptor agonist-induced pressor responses were investigated in urethane-anesthetized rabbits and spinal rabbits. The results are summarized as follows:

1. Intravenous diltiazem(10, 30, 100, 300, 1000 μ g/kg) produced dose-dependent depressor response in rabbits.

2. Pressor responses to intravenous norepinephrine(10 μ g/kg) and phenylephrine (30 μ g/kg) were inhibited by pretreatment with intravenous diltiazem in rabbits and no difference was noted between the degree of both inhibitions of the pressor response by diltiazem.

3. Pressor responses to intravenous norepinephrine (3 μ g/kg), phenylephrine (20 μ g/kg) and clonidine (300 μ g/kg) were inhibited by pretreatment with intravenous diltiazem in spinal rabbits. No difference was noted between the inhibition of norepinephrine-induced pressor response and that of phenylephrine-induced pressor response by diltiazem. The inhibition of clonidine-induced pressor response by diltiazem was slightly prominent than that of norepinephrine- or phenylephrine-induced pressor response.

These results suggest that diltiazem significantly inhibits both pressor responses mediated by alpha-1 and alpha-2 adrenoceptors.

緒 論

혈관평활근 수축에 Ca^{++} 이 관여하며(Bou *et al.*, 1983; Bohr, 1973; Somlyo and Somlyo, 1968), alpha-1 과 alpha-2 adrenoceptor 흥분으로 일어나는 승압반응

은 receptor-operated calcium channel 및 potential-dependent calcium channel을 통하여 일어나는 extracellular Ca^{++} influx와 세포내 저장 Ca^{++} 및 surface bound Ca^{++} 의遊離에 의한 두機轉을 통한 cytoplasmic Ca^{++} 의 증가와 有關하다고 하였다(Eikenburg and

Lokhandwala, 1986; Rimele *et al.*, 1983).

한편, Fleckenstein(1977)은 verapamil과 D-600의 cellular action을 표현하기 위해 calcium antagonist란 말을 처음 사용하였으며 그후 학자에 따라 그 작용기전을 보다 더 적절하게 표현하기 위해 calcium channel blocker(Hondeghem *et al.*, 1986; Pozo and Baeyens, 1986), slow channel inhibitor(Hamm and Opie, 1983; Nayler and Poole-Wilson, 1981), calcium entry blocker(Cooke *et al.*, 1985; Rutledge *et al.*, 1984; Bou *et al.*, 1983; Rimele *et al.*, 1983) 등으로命名하고 있으나 그 작용기전이 복잡하며 현재까지도 완전히 밝혀지지 않았기 때문에 이러한 표현들이 혼용되어 사용되고 있다.

從來 순환기계 질병의 치료에 사용되었던 약물들 중에 몇몇 약물이 calcium channel을 차단하는 작용이 있음을 발견한 이래, calcium channel blocker에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 이들 calcium channel blocker에 속하는 약물로 verapamil, nifedipine, diltiazem, prenylamine, cinnarizine, flunarizine, nimodipine, nicardipine 등이 있으며, diltiazem은 주로 myoplasmic membrane에 작용하여 Ca^{++} 流入을 억제함으로써 혈관평활근과 neuromuscular transmission에 억제적으로 작용한다고 알려져 있다(Kuriyama *et al.*, 1983).

最近 alpha-1과 alpha-2 adrenoceptor 흥분으로 일어나는 승압반응에 대한 calcium channel blocker의 효과가 활발히 연구되고 있으나 calcium channel blocker가 주로 alpha-2 adrenoceptor 중개 반응을 선택적으로 억제한다는 보고(Cavero *et al.*, 1983; Gerold and Haessler, 1983; Saeed *et al.*, 1983; van Zwieten *et al.*, 1983; van Meel *et al.*, 1981)와 alpha-1과 alpha-2 adrenoceptor 중개 반응을 비슷하게 억제한다는 보고(Stevens and Moulds, 1986; Ruffolo *et al.*, 1984)가 서로 일치하지 않고 있으며 이들 대부분이 척수과피맥서나 剔出血管組織에서만 실험을 실시하였다.

따라서 著者は 全身家兎 및 脊髓離斷家兎에서 norepinephrine, phenylephrine 및 clonidine의 승압반응(Kobinger, 1986; Rutledge *et al.*, 1984; Drew and Whiting, 1979; Drew, 1976; Starke *et al.*, 1975)에 대한 임상적으로 많이 사용되고 있는 diltiazem(Clozel *et al.*, 1983; Rosenthal *et al.*, 1983; Kimura and Kishida, 1981; Henry, 1980)의 영향을 검토하여 diltiazem이 alpha-1과 alpha-2 adrenoceptor 중개 승압반응 중 어느쪽에 더 선택적으로 작용하는가를 조사하였다.

材料 및 方法

家兎(1.8~2.2kg) 32마리를 암수 구별없이 사용하였고 이들 중 16마리는 urethane(1g/kg, 皮下) 마취하에 호흡을 용이하게 하기 위하여 氣管 cannula를 삽입하고 실험에 사용하였으며, 이를 본 실험에서는 全身家兎라 칭하였다. 家兎 16마리는 脊髓를 第1,2頸椎의 높이에서 離斷하고 인공호흡하에서 실험하였으며, 이를 본 실험에서는 脊髓離斷家兎라 칭하였다.

혈압은 일측 後肢의 股動脈에 heparin(400 IU)이 들어 있는 생리적 식염수액으로 채워진 polyethylene tube (內徑 1mm)를 삽입하고, 이를 pressure transducer(P 1000B, Narco)에 연결하여 physiograph(MK-III, Narco) 위에 기록하였다.

약물의 투여는 일측 耳靜脈을 통하여 주사하였고, 1회 주사량은 0.5~1ml/kg 이內로 하였다.

혈압은 평균혈압(擴張期血壓+1/3脈壓)으로 표기하였고, 약물에 의해서 변동된 최대 또는 최소 혈압치를 원혈압에 대한 百分率로 환산하여 평균±S.E.로 나타냈다.

Norepinephrine(NE), phenylephrine(PE) 및 clonidine의 승압효과에 대한 diltiazem의 영향을 보는 실험에서는 3 약물에 의한 원래의 승압효과를 100으로 잡고, 원래의 승압효과에 대한 diltiazem 후의 3 약물에 의한 승압효과를 %로 나타냈으며 먼저 norepinephrine, phenylephrine 및 clonidine을 투여하여 승압반응을 관찰하였고 이어 diltiazem 투여 약 1~2분 후에 norepinephrine, phenylephrine 및 clonidine을 투여하여 승압반응을 서로 비교하였다.

사용한 약물은 diltiazem HCl(Sigma), clonidine HCl(Sigma), phenylephrine HCl(Sigma), norepinephrine bitartrate(Sigma)였으며, norepinephrine과 phenylephrine은 pH 4.0의 0.9% 식염수에 용해하여 사용하였고 나머지 약물은 모두 0.9% 식염수에 용해하여 사용하였다. 각 실험군 간의 유의성 검정에는 Student's t-test를 사용하였다.

結 果

정맥내 diltiazem의 효과 : 정맥내 diltiazem 10 μ g/kg 투여로 혈압하강(2.8±0.63%)을 일으키기 시작하였으며, 1mg/kg(43.5±4.06%)까지 그 하강 정도는 용량의존적이었다(Fig. 1). 혈압하강은 투여 약 1분후 최대하강을 보인후 회복되기 시작하였으며 비교적 大量(300 μ g, 1mg/kg)에서는 원혈압수준으로 회복하는데 약 60분이 걸렸다(Fig. 1).

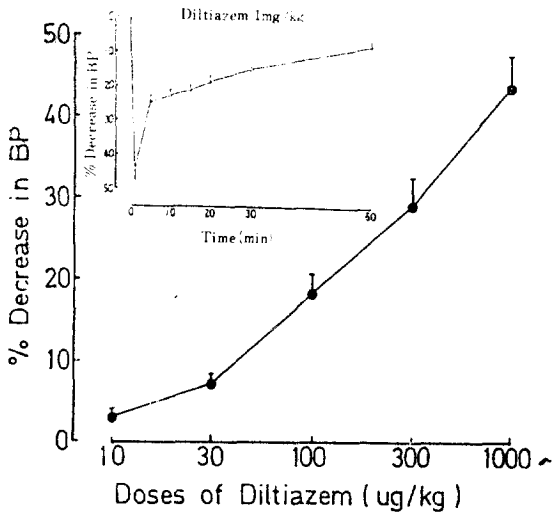


Fig. 1. Dose-hypotensive response curves to intravenous diltiazem in rabbits. Each point represents the mean \pm SEM of 6 animals. Insert: Time-course of the hypotensive effect induced by intravenous diltiazem in rabbits.

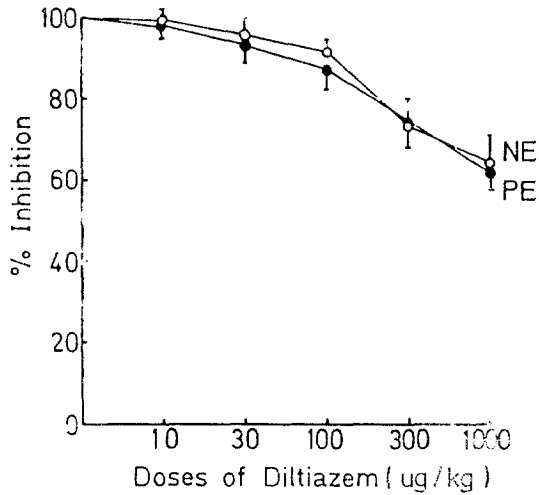


Fig. 2. The effect of diltiazem on intravenous PE (30 μ g/kg)- and NE (10 μ g/kg)-induced pressor responses in rabbits. Each point represents the mean \pm SEM of 4~6 animals.

全身家兔에서 norepinephrine과 phenylephrine의 승압반응에 대한 정맥내 diltiazem의 영향: 정맥내 NE 10 μ g/kg의 투여는 43.0 \pm 2.45mmHg의 혈압상승을 나타냈으며 이 승압반응은 정맥내 diltiazem 10 μ g/kg 투여 후 99.5 \pm 0.50%로 억제되기 시작해서 量的 증가에 따

라 억제정도가 점차 커졌고 1mg/kg 투여 후에는 64.0 \pm 6.67%까지 억제되었다(Fig. 2).

정맥내 PE 30 μ g/kg의 투여로 41.2 \pm 4.71mmHg의 혈압상승을 나타냈으며 이 승압반응은 정맥내 diltiazem 10 μ g/kg 투여 후 99.2 \pm 2.27%로 억제되기 시작해서 量的 증가에 따라 억제정도가 점차 커졌고 1mg/kg 투여 후에는 62.5 \pm 4.47%까지 억제되었다(Fig. 2). 그러나 diltiazem 투여 후 NE 승압반응의 억제와 PE 승압반응의 억제 간에는 유의한 차이가 없었다.

脊髓離斷家兔에서 norepinephrine, phenylephrine 및 clonidine의 승압반응에 대한 정맥내 diltiazem의 영향: 정맥내 NE 3 μ g/kg 투여는 51.3 \pm 4.81mmHg의 혈압상승을 나타냈으며, 이 승압반응은 정맥내 diltiazem 10 μ g/kg 투여 후 92.7 \pm 7.95%로 억제되기 시작해서 量的 증가에 따라 억제정도가 점차 커졌고 300 μ g/kg 투여 후에는 74.8 \pm 6.09% 까지 억제되었다(Fig. 3).

정맥내 PE 20 μ g/kg 투여는 49.7 \pm 1.89mmHg의 혈압상승을 보였으며 이 승압반응은 정맥내 diltiazem 10 μ g/kg 투여 후 96.3 \pm 0.63%로 억제되기 시작해서 300 μ g/kg 투여 후에는 57.3 \pm 6.61%까지 억제되었다(Fig. 3).

정맥내 clonidine 300 μ g/kg 투여로 47.0 \pm 5.45mmHg의 혈압상승을 나타냈으며 이 승압반응은 정맥내 diltiazem 10 μ g/kg 투여 후 91.8 \pm 5.39%로 억제되기 시작

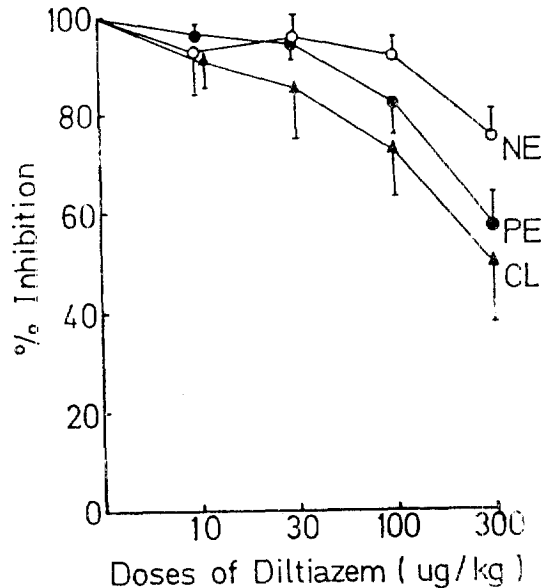


Fig. 3. The effect of diltiazem on intravenous PE (20 μ g/kg)-, NE (3 μ g/kg)- and clonidine (300 μ g/kg)-induced pressor responses in spinal rabbits. Each point represents the mean \pm SEM of 4~6 animals.

해서 300 μ g/kg 투여 후에는 49.8 \pm 11.08%까지 억제되었다(Fig. 3). Diltiazem 투여 후 NE 승압반응의 억제와 PE 승압반응의 억제 간에 유의한 차이가 없었으며 NE 승압반응의 억제와 clonidine 승압반응의 억제 및 PE 승압반응의 억제와 clonidine 승압반응의 억제 간에도 유의한 차이가 없었으나 clonidine 승압반응의 억제 정도가 가장 심한 경향을 보였다.

考 察

정맥내 diltiazem의 효과: 본 실험에서 정맥내 diltiazem은 全身家兔 및 脊髓離斷家兔에서 모두 용량의존적인 혈압하강을 일으켰다.

Diltiazem은 주로 myoplasmic membrane에 작용하여 Ca^{++} 流入을 억제함으로써 혈관평활근과 neuromuscular transmission에 억제적으로 작용한다고 알려져 있다(Kuriyama *et al.*, 1983). 따라서 본 실험에서 관찰된 정맥내 diltiazem의 혈압하강 작용은 심장 및 혈관평활근내로의 extracellular Ca^{++} influx의 억제때문인 것으로 생각된다.

정맥내 norepinephrine, phenylephrine 및 clonidine의 효과: 본 실험에서 정맥내 norepinephrine과 phenylephrine은 全身家兔 및 脊髓離斷家兔에서 모두 혈압상승을 일으켰으며 clonidine은 全身家兔에서는 혈압하강을 일으켰으나 脊髓離斷家兔에서는 뚜렷한 혈압상승을 일으켰다. Phenylephrine은 주로 alpha-1 adrenoceptor를 선택적으로(Rutledge *et al.*, 1984; van Zwieten *et al.*, 1983), clonidine은 alpha-2 adrenoceptor를 선택적으로(de Mey and Vanhoutte, 1981) 그리고 norepinephrine은 alpha-1과 alpha-2 adrenoceptor를 비슷하게(Kobinger, 1986) 흥분시키는 것으로 알려져 있다.

이러한 점으로 미루어 본 실험에서 관찰된 phenylephrine에 의한 혈압상승은 postsynaptic alpha-1 adrenoceptor를 통한 말초혈관의 수축에 의한 저항 증대에 기인하며, norepinephrine은 postsynaptic alpha-1 및 alpha-2 adrenoceptor를 통하여 혈압상승을 일으킨 것으로 생각된다. 脊髓離斷家兔에서의 clonidine의 뚜렷한 혈압상승 효과는 postsynaptic alpha-2 adrenoceptor를 통한 것으로 생각된다.

Norepinephrine, phenylephrine 및 clonidine의 승압반응에 대한 diltiazem의 영향: Calcium channel blocker가 alpha-2 adrenoceptor agonist 증개 반응을 선택적으로 억제한다는 보고 중 van Zwieten 등(1983)은 alpha-2 adrenoceptor 증개 혈관평활근 수축은 extracellular Ca^{++} influx와 관계있으며, alpha-1 adreno-

ceptor의 흥분은 세포내 저장 Ca^{++} 을 遊離시킬 것이라 하였다.

Calcium channel blocker가 alpha-2 adrenoceptor agonist 증개 반응과 마찬가지로 alpha-1 adrenoceptor agonist 증개 반응도 억제한다는 보고 중 Ruffolo 등(1984)은 pithed rat에서 cirazoline의 alpha-1 adrenoceptor 증개 승압반응이 calcium channel blocker인 diltiazem에 의한 억제에 저항하였으나 irreversible alpha adrenoceptor blocker인 phenoxybenzamine 전처치 하에서는 억제되었다고 보고하여 calcium channel blocker에 의한 alpha-1 adrenoceptor agonist 증개 승압반응의 억제가 alpha-1 adrenoceptor 증개 승압반응 억제의 buffer로 작용하는 alpha-1 receptor reserve의 제거와 관계가 있다고 하였다.

그러나 Timmermans 등(1985)은 irreversible alpha adrenoceptor blocker인 benextramine으로 alpha-1 receptor reserve를 제거해도 alpha-1 adrenoceptor agonist 증개 반응이 nifedipine의 억제에 여전히 저항함을 보고하였고, Bou & Massingham(1986)은 家兔 대동맥과 犬의 伏在靜脈 표본에서 phenoxybenzamine으로 alpha-1 receptor reserve를 제거해도 alpha-1 adrenoceptor agonist 증개 반응이 diltiazem의 억제에 여전히 저항하며 alpha adrenoceptor agonist 증개 반응의 calcium 의존성은 receptor reserve와 관계없이 agonist에 의해 결정된다고 하였으며, Woodman 등(1986)은 무마취 犬에서 receptor reserve를 제거하지 않은채로 실현하여서도 nifedipine이 alpha-1과 alpha-2 adrenoceptor agonist 증개 반응을 비슷하게 억제한다고 보고하였다. 따라서 alpha-1과 alpha-2 adrenoceptor 증개 반응에 대한 calcium channel blocker의 감수성 차이에 관한 기전은 아직 더 밝혀져야 될 문제로 남아있다.

본 실험에서 diltiazem은 全身家兔에서의 NE와 PE에 의한 승압반응을 유의한 차이없이 억제하였으며 脊髓離斷家兔에서의 NE 및 PE와 clonidine에 의한 승압반응 간에도 clonidine 승압반응을 더 심하게 억제하는 경향을 보였을 뿐 유의한 차이가 없이 비슷하게 억제하였다.

결론적으로 diltiazem이 alpha-1과 alpha-2 adrenoceptor를 통한 승압반응을 모두 有意하게 억제함을 示唆하고 있다.

結 論

전형적 calcium channel blocker인 diltiazem이 alpha-1과 alpha-2 adrenoceptor 증개 승압반응 중 어느쪽에 더 선택적으로 작용하는가를 알아보고자 全身家兔

및 脊髓離斷家兎에서 norepinephrine, phenylephrine 및 clonidine의 승압반응에 대한 diltiazem의 영향을 검토한 결과는 다음과 같다.

1. 全身家兎에서 정맥내 diltiazem(10, 30, 100, 300, 1000 μ g/kg)은 용량의존적인 혈압하강을 일으켰다.

2. 全身家兎에서 정맥내 norepinephrine(10 μ g/kg) 및 phenylephrine(30 μ g/kg)에 의한 승압반응은 정맥내 diltiazem 투여후 억제되었으며 diltiazem 투여후 norepinephrine 승압반응의 억제와 phenylephrine 승압반응의 억제 간에 유의한 차이가 없었다.

3. 脊髓離斷家兎에서 정맥내 norepinephrine(3 μ g/kg), phenylephrine(20 μ g/kg) 및 clonidine(300 μ g/kg)에 의한 승압반응은 정맥내 diltiazem 투여후 억제되었다. Diltiazem 투여후 norepinephrine 승압반응의 억제와 phenylephrine 승압반응의 억제 간에는 유의한 차이가 없었으며, norepinephrine 및 phenylephrine 승압반응의 억제와 clonidine 승압반응의 억제 간에도 유의한 차이가 없었다.

以上的 結果로 diltiazem은 alpha-1과 alpha-2 adrenoceptor를 통한 승압반응을 모두 有意하게 억제한다고 推論하였다.

참 고 문 헌

Bohr, D.F. (1973) Vascular smooth muscle updated. *Circ. Res.*, 32 : 665~672.

Bou, J., Llenas, J. and Massingham, R. (1983) Calcium entry blocking drugs, 'Calcium antagonists' and vascular smooth muscle function. *J. Auton. Pharmac.*, 3 : 219~232.

Bou, J. and Massingham, R. (1986) Effect of diltiazem upon contractile responses to phenylephrine, cirazoline, Sgd 101/75, St 587 and BHT 920 in rabbit aorta and dog saphenous vein preparations. *Europ. J. Pharmacol.*, 121:319~325.

Cavero, I., Shepperson, N., Lefevre-Borg, F. and Langer, S.Z. (1983) Differential inhibition of vascular smooth muscle responses to alpha-1 and alpha-2 adrenoceptor agonists by diltiazem and verapamil. *Circ. Res.*, 52(Suppl. 1) : 69~76.

Clozel, J.P., Theroux, P. and Bourassa, M.G. (1983) Effects of diltiazem on experimental myocardial ischemia and on left ventricular performance. *Circ. Res.*, 52(Suppl. 1) : 120~128.

Cooke, J.P., Rimele, T.J., Flavahan, N.A. and Vanhoutte, P.M. (1985) Nimodipine and inhibition of alpha adrenergic activation of the isolated canine saphenous vein. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 234 : 598~602.

de Mey, J. and Vanhoutte, P.M. (1981) Uneven distribution of postjunctional alpha-1 and alpha-2-like adrenoceptors in canine arterial and venous smooth muscle. *Circ. Res.*, 48 : 875~884.

Drew, G.M. and Whiting, S.B. (1979) Evidence for two distinct types of postsynaptic alpha-2 adrenoceptor in vascular smooth muscle in vivo. *Brit. J. Pharmacol.*, 67 : 207~215.

Drew, G.M. (1976) Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists on pre- and postsynaptically located alpha adrenoceptors. *Europ. J. Pharmacol.*, 36 : 313~320.

Eikenburg, D.C. and Lokhandwala, M.F. (1986) Calcium antagonists and sympathetic neuroeffector function. *J. Auton. Pharmac.*, 6 : 237~255.

Fleckenstein, A. (1977) Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers, and vascular smooth muscle. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 17 : 149~166.

Gerold, M. and Haeusler, G. (1983) Alpha-2 adrenoceptors in rat resistance vessels. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.*, 322 : 29~33.

Hamm, C.W. and Opie, L.H. (1983) Protection of infarcting myocardium by slow channel inhibitors: Comparative effects of verapamil, nifedipine and diltiazem in the coronary-ligated, isolated working rat heart. *Circ. Res.*, 52 (Suppl. 1) : 129~138.

Henry, P.D. (1980) Comparative pharmacology of calcium antagonists: Nifedipine, verapamil and diltiazem. *Am. J. Cardiol.*, 46 : 1047~1058.

Hondeghem, L.M., Ayad, M.J. and Robertson, R.M. (1986) Verapamil, diltiazem and nifedipine block the depolarization-induced potentiation of norepinephrine contraction in rabbit aorta and porcine coronary arteries. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 239 : 808~813.

Kimura, E. and Kishida, H. (1981) Treatment of

- variant angina with drugs: A survey of 11 cardiology institutes in Japan. *Circulation*, 63 : 844~848.
- Kobinger, W. (1986) Drugs as tools in research on adrenoceptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*; 332 : 113~123.
- Kuriyama, H., Ito, Y., Suzuki, H., Kitamura, K., Itoh, T., Kajiwara, M. and Fujiwara, S. (1983) Actions of diltiazem on single smooth muscle cells and on neuromuscular transmission in the vascular bed. *Circ. Res.*, 52(Suppl. 1) : 92~96.
- Naylor, W.G. and Poole-Wilson, P. (1981) Calcium antagonists: Definition and mode of action. *Basic. Res. Cardiol.*, 76 : 1~15.
- Pozo, E.D. and Baeyens, J.M. (1986) Effects of calcium channel blockers on neuromuscular blockade induced by aminoglycoside antibiotics. *Europ. J. Pharmacol.*, 128 : 49~54.
- Rimele, T.J., Rooke, T.W., Aarhus, L.L. and Vanhoutte, P.M. (1983) Alpha-1 adrenoceptors and calcium in isolated canine coronary arteries. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 226 : 668~672.
- Rosenthal, S.J., Lamb, I.H., Schroeder, J.S. and Ginsburg, R. (1983) Long-term efficacy of diltiazem for control of symptoms of coronary artery spasm. *Circ. Res.*, 52(Suppl. 1) : 153~157.
- Ruffolo, R.R., Morgan, E.L. and Messick, K. (1984) Possible relationship between receptor reserve and the differential antagonism of alpha-1 and alpha-2 adrenoceptor-mediated pressor responses by calcium channel antagonist in the pithed rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 230 : 587~594.
- Rutledge, A., Swamy, V.C. and Triggle, D.J. (1984) Calcium dependence and antagonism of responses to alpha-1 and alpha-2 adrenoceptor agonists in vascular tissues from hypertensive and normotensive rats. *Brit. J. Pharmacol.*, 83 : 103~111.
- Saeed, M., Holtz, J., Elsner, D. and Bassenge, E. (1983) Attenuation of sympathetic vasoconstriction by nifedipine; The role of vascular alpha-2 adrenoceptors. *Europ. J. pharmacol.*, 94 : 149~153.
- Somlyo, A.V. and Somlyo, A.P. (1968) Electromechanical and pharmacomechanical coupling in vascular smooth muscle. *J. pharmacol. Exp. Ther.*, 169 : 129~145.
- Starke, K., Endo, T. and Taube, H.D. (1975) Relative pre and postsynaptic potencies of alpha-adrenoceptor agonists in the rabbit pulmonary artery. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 291 : 55~78.
- Stevens, M.J. and Moulds, R.F.W. (1986) Antagonism by nifedipine of alpha-1 and alpha-2 adrenoceptor-mediated responses of human digital arteries. *J. pharmacol. Exp. Ther.*, 236 : 764~769.
- Timmermans, P.B.M.W.M., Thoolen, M.J.M.C., Mathy, M.J., Wilffert, B., de Jonge, A. and van Zwieten, P.A. (1985) Effects of the irreversible alpha-adrenoceptor antagonists phenoxylbenzamine and benextramine on the effectiveness of nifedipine in inhibiting alpha-1 and alpha-2 adrenoceptor mediated vasoconstriction in pithed rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 329 : 404~413.
- van Meel, J.C.A., de Jonge, A., Kalkman, H.O., Wilffert, B., Timmermans, P.B.M.W.M. and van Zwieten, P.A. (1981) Vascular smooth muscle contraction initiated by postsynaptic alpha-2 adrenoceptor activation is induced by an influx of extracellular calcium. *Europ. J. Pharmacol.*, 69 : 205~208.
- van Zwieten, P.A., van Meel, J.C.A., Timmermans, P.B.M.W.M. (1983) Functional interaction between calcium antagonists and the vasoconstriction induced by the stimulation of postsynaptic alpha-2 adrenoceptors. *Circ. Res.*, 52(Suppl. 1) : 77~80.
- Woodman, O.L., Constantine, J.W. and Vatner, S.F. (1986) Nifedipine attenuates both alpha-1 and alpha-2 adrenoceptor-mediated pressor and vasoconstrictor responses in conscious dogs and primates. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 239 : 648~653.