

토끼의 장운동에 미치는 K⁺ Channel 개방제인 Cromakalim과 K⁺ Channel 차단제인 Glibenclamide의 영향

고 석 태*

조선대학교 약학대학 약물학교실

Influence of Cromakalim, K⁺ Channel Opener, and Glibenclamide, K⁺ Channel Blocker, on Intestinal Movements in Rabbit

Suk Tai Ko*

Dept. of Pharmacology, College of Pharmacy, Chosun University, Gwangju, 501-759, Korea

(Received August 17, 2001; accepted December 14, 2001)

Abstract – This study was attempted to investigate the effects of cromakalim (CRK), K⁺ channel opener, and glibenclamide (GLY), K⁺ channel blocker, on intestinal function of rabbit. CRK suppressed the tension and spontaneous movement of intestinal strips. CRK enhanced the tension and spontaneous movement of strips induced by acetylcholine. Also the inhibiting effect of dopamine was potentiated by CRK. GLY augmented the tension, but did not affect the spontaneous movement of strips. GLY inhibited tension and spontaneous movements in intestinal strips induced by acetylcholine, GLY blocked the dopamine-induced attenuation of tension, but not the decrease of spontaneous movements in intestinal strips. The present studies suggest that K⁺ channel opening suppresses intestinal movements, whereas its blockade enhances intestinal movements in rabbit.

Key words □ Cromakalim, glibenclamide, intestinal strips, rabbit.

Cromakalim(BRL 34915=CRK)은 여러 종류의 혈관조직을 이용한 *in vitro* 실험에서 직접적인 혈관 확장 작용을 나타내었다(Hamilton 등, 1986; Weir and Weston, 1986; Wilson 등, 1988). 나아가 CRK는 흰쥐의 문맥에서 K⁺의 평형전압에 근접하게 세포막을 과분극 시킨다(Hamilton 등, 1986; Weir and Weston, 1986). 또한 혈관조직을 이용한 ⁸⁶Rb와 ⁴²K의 유출 실험에서 평활근 세포막에서의 K⁺ 투과력 증가가 잇달아 일어남으로써 생기는 과분극이 CRK 작용의 주된 기전, 즉 K⁺ channel을 개방시키는 약물임이 밝혀졌다(Hamilton 등, 1986; Quast, 1987; Quast and Baumlin, 1988; Weir and Weston, 1986; Wilson 등, 1988). 일반적으로 이와 같이 K⁺ channel이 개방되면 K⁺이 세포 밖으로 유출되어 세포막전위를 K⁺ 평형전압으로 이동시키고 세포막을 과분극 시킴으로써 세포의 흥분성을 감소시킨다(Cook 등, 1988). 그 결과 혈관 평활근이 이완되고 이에 따라 혈압이 하강하게 된다(Hamilton 등, 1986; Neugreen 등, 1990). 이 CRK는 guinea pig의 적출 기관지에 대한 histamine의 수축반응을 억제하여 기관지 확장작용을 나타냄으로써 천식치료제로의 가치가 있는 것으로 평가되기도

하였다(Taylor 등, 1992). Glibenclamide(GLY)는 ATP-sensitive K⁺ channel(K_{ATP})를 통한 전류의 흐름과 여러 K⁺ channel 개방제의 작용을 상경적으로 차단하는 K⁺ channel 차단제이다(Clark 등, 1993; Quast and Cook, 1989; Skilman and Feldman, 1981; Zini 등, 1991). 그러나 CRK나 GLY가 장관기능에 대한 영향이 보고된 바 없다. 따라서 CRK나 GLY를 이용하여 장관 세포내의 K⁺ channel을 개방하거나 차단하면 장관기능에 어떤 영향을 미치는가를 검토하기 위하여 토끼로부터 적절한 장절편을 이용한 *in vitro* 실험을 시행하였다.

실험방법

재료

사용약물은 cromakalim(Sigma, USA), glibenclamide(RBI, USA), acetylcholine HBr(Sigma, USA), dopamine HCl(Sigma, USA) 등이며 cromakalim은 Taylor 등의 방법(Taylor 등, 1992)을 수정 보완하여 DMSO(Dimethylsulfoxide) 1~2 drop을 cromakalim 극소량에 적하하여 용해시킨 후 0.9% saline으로 희석시켜 사용하였으며 glibenclamide는 Quast 등의 방법(Quast and Cook, 1989)에 따라 1N-

*To whom correspondence should be addressed.

NaOH 0.6 ml, ethanol 1.0 ml, polyethylene glycol 400 1.0 ml, H₂O 0.4 ml (total 3.0 ml)에 glibenclamide 30.0 mg을 용해시켜 사용하였고 dopamine은 acid-saline (pH=4)에 acetylcholine HBr은 0.9% saline으로 실험직전에 용해시켜 사용하였다. 실험동물은 2.0 kg 정도의 토끼를 암수 구별 없이 사용하였으나 잉태중이거나 발정기에 있는 암컷은 제외시켰다. 실험기기는 physiography (Ugo Basile, Italy), isometric force transducer (Ugo Basile, Italy), Magnus 관을 포함한 organ bath (Ugo Basile, Italy) 등이었다.

방법

토끼는 24시간 절식시킨 후 동물 고정대에 배위로 고정하고 한쪽 귀 정맥내에 주사기로 공기를 주입하여 치사케 한 다음 곧바로 복부의 정중선을 절개한 뒤 충수의 끝 부분을 기준으로 상위부를 절취하여 약 2 cm 정도의 회장 절편을 만들어 Magnus 법에 따라 실험하였다. Magnus 관의 크기는 30 ml 정도이고 bath의 온도는 36~37°C를 유지하였으며 O₂ 95%, CO₂ 5%의 혼합공기를 계속 공급하였다. Magnus관에 매달은 장절편의 자발운동과 tension의 변화는 isometric transducer를 physiography에 연결하여 표기하였다. 이때 장절편에는 2.0 g 정도의 resting tension을 유지하였으며 resting time을 60~70 분으로 하였다. Bath 액의 조성은 증류수 1 l 당 NaCl 6.87 g, KCl 0.4 g, CaCl₂·2H₂O 0.606 g, MgSO₄·7H₂O 1.4 g, KH₂PO₄ 0.16 g, NaHCO₃ 0.5 g, glucose 2.0 g 이었고 bath 액을 만들 때에는 CaCl₂·2H₂O는 별도로 용해시킨 후 나머지 약품을 용해한 용액에 혼합하였으며 이 bath 액은 사용 직전에 만들었다. 장

절편 표본은 Magnus 관에 매달아 resting time 후 그 자발운동이나 tension이 일정하게 되었을 때 실험을 실시하였다. 약물투여는 1 ml 주사기를 이용하여 실험약 액 일정량(0.2~1.0 ml)과 bath 액을 교환하는 방법으로 하였고 실험약물에 대한 장절편 반응은 최소한 60초 이상 약물과 접촉케 한 다음 관찰하였다. 약물반응을 관찰한 후 장절편의 세척은 over flow 방법에 따라 4~5회 반복으로 실시하였다. 세척 후, 다음 실험약의 투여는 장절편의 자발운동이나 tension이 원상으로 회복된 후에 실시하였다. 이때의 소요시간은 20분 내외였다. 다른 약물의 영향을 관찰하는 경우, 다른 약이 최소한 10분 이상 장절편에 접촉케 한 후 다른 약의 존재하에서 실험약을 추가 투여하는 식으로 실시하였다. 실험치에 대한 통계처리는 Student's paired *t*-test (Snedecor and Cochran, 1981)를 이용하였다.

실험결과

소장 절편에 대한 cromakalim (CRK)의 영향

소장 절편을 Magnus 관에 매달아 실험초작을 완료한 후 일정한 resting tension 유지와 resting time이 경과하여 장운동이 일정하게 진행되었을 때 실험을 시작하였다.

Fig. 1은 소장 절편에 대한 CRK의 영향을 검토한 실험을 종합한 것이다. 여기에서 CRK의 실험에 앞서 CRK의 용매에 대한 영향을 시행한 결과 tension은 -0.65 ± 0.12 (mean \pm S.E), 자발운동은 $86.1 \pm 3.50\%$ 로 억제작용을 나타내었다. 이때 30.0 ml의 Magnus 관내의 용매 투여량은 0.2 ml였으며 CRK를 투여할 때의 용매의 양도 0.2 ml였다. 따라서 이 실험에서의 CRK의 영향은 용매에 의하여

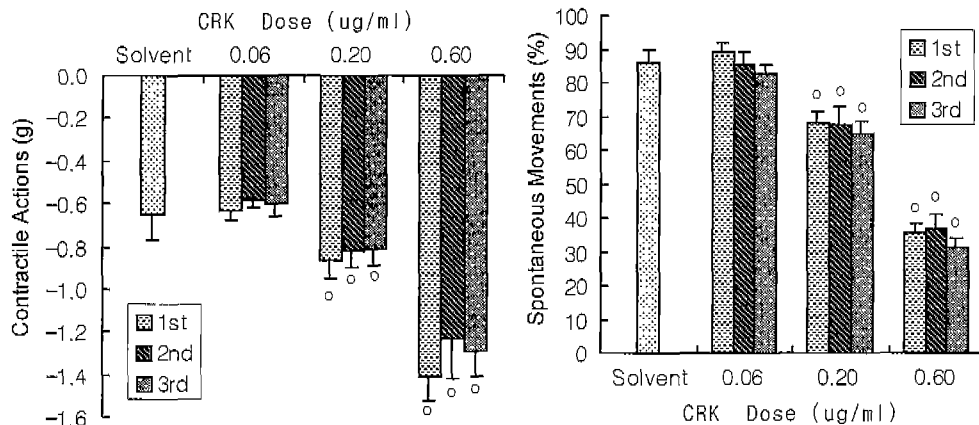


Fig. 1. Effect of cromakalim on isolated rabbit ileum. Mean \pm S.E. from 8 strips. Abbreviations: P-values were obtained by comparing to the corresponding solvent values. Control values were resting tension calculated to 0 g in contractile action and 100% in spontaneous movements. Significant increase and decrease by comparing with corresponding solvent value were marked with asterisks (*) and open circles (○) respectively. Resting tension was 2 g and maintained throughout the experiment. Resting time was 60~70 min. 1st, 2nd and 3rd means the first, second and third administration of CRK within 1, 2 and 3 hrs after beginning of CRK experiment respectively. Solvent represents the solution used to dissolve CRK. The columns and vertical bars denote mean \pm S.E.

나타난 값을 기준치로 설정하여 평가하였다. CRK 0.06 µg/ml에서는 별다른 영향을 발견할 수 없었으나 0.20과 0.60 µg/ml에서는 소장 절편의 tension과 자발운동의 억제가 통계적으로 유의하게 나타났다. 구체적으로 설명하면 tension의 경우, 용매 투여시 나타난 -0.65 ± 0.12 g인데 비하여 CRK, 0.20과 0.60 µg/ml에서 각각 -0.86 ± 0.09 와 -1.41 ± 0.11 g으로 뚜렷한 억제 효과를 나타내었으며 자발운동의 경우, 용매값이 $86.1 \pm 3.50\%$ 인데 비하여 CRK, 0.20과 0.60 µg/ml에서 각각 68.0 ± 3.45 , $35.5 \pm 2.79\%$ 로써 유의성인 차이를 나타내었다. 이러한 CRK의 영향에 대한 반응 급강 현상이나 축척작용의 유무를 검토하기 위하여 1시간 간격으로 세 번 반복하여 투여하였으나 첫 번째 투여 결과와 차이 없음을 확인할 수 있었다.

장절편의 acetylcholine(Ach) 작용에 대한 cromakalim (CRK)의 영향

Acetylcholine(Ach)은 0.01, 0.03 및 0.10 µg/ml에서 각

각 4.18 ± 0.23 , 6.72 ± 0.36 및 8.68 ± 0.47 g의 tension의 증대와 134.9 ± 7.28 , 186.5 ± 19.31 및 $96.1 \pm 10.36\%$ 의 자발운동의 변화를 나타내었다. 이러한 Ach 작용에 대하여 CRK의 용매는 Ach의 낮은 농도(0.01 및 0.03 µg/ml)에서의 tension과 자발운동을 증대시키는 경향이 있었으나 통계적 유의성은 없었다. 이 Ach의 작용에 대한 CRK의 낮은 농도에서 Ach에 의한 tension은 부분적으로, 자발운동은 전반적으로 증대의 현상을 나타내었으나 CRK의 높은 농도에서는 Ach 작용 중 tension에는 영향을 미치지 않았으나 자발운동의 경우는 완전 차단시켰을 뿐 아니라 작용이 나타나지 않았다. Fig. 2는 장절편의 Ach 작용에 대한 CRK의 영향을 종합한 것이다.

장절편의 dopamine 작용에 대한 cromakalim(CRK)의 영향

Dopamine의 장관 절편작용에 대하여 cromakalim이 어떤 영향을 미치는가를 검토하였다.

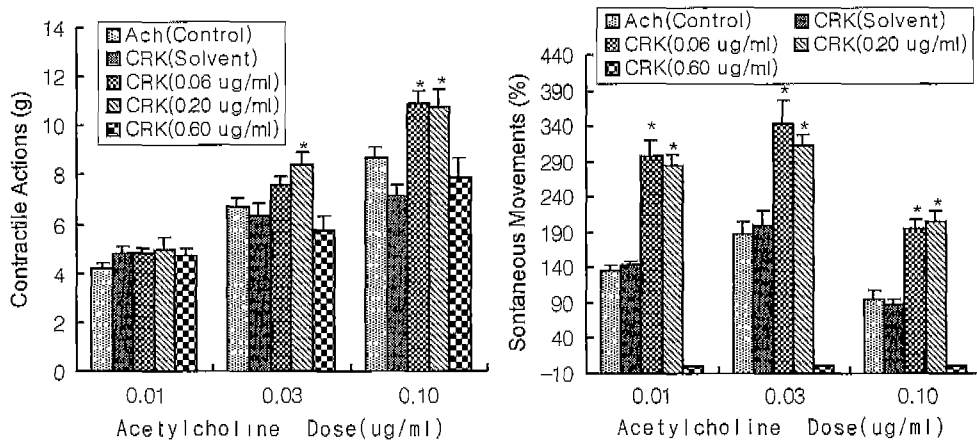


Fig. 2. Effects of cromakalim on the response of isolated rabbit ileum to acetylcholine. Mean ± S.E. from 8 strips. Abbreviations are the same as in Fig. 1.

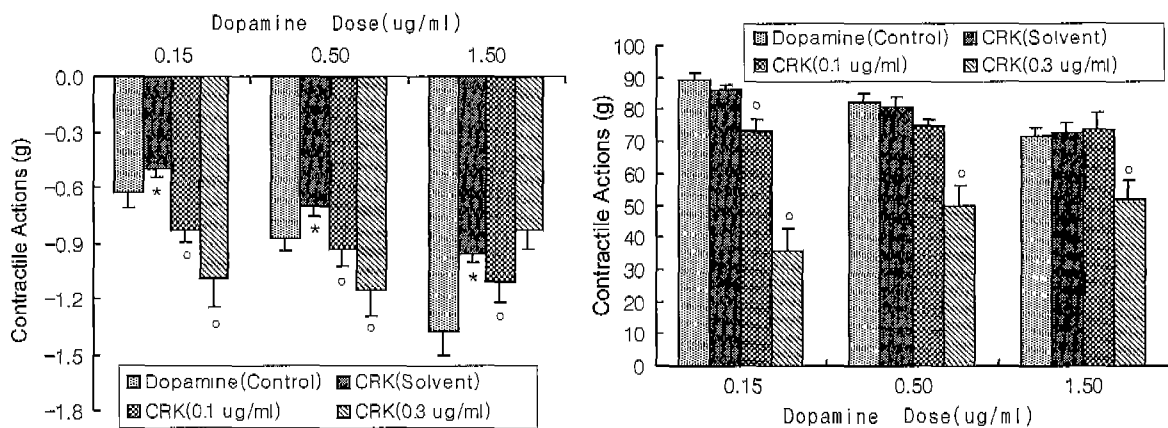


Fig. 3. Effects of cromakalim on the response of isolated rabbit ileum to dopamine. Mean ± S.E. from 8 strips. Marks on solvent values are significant difference obtained by comparing with corresponding control values. Abbreviations are the same as in Fig. 1.

Fig. 3는 dopamine의 작용에 대한 CRK의 영향을 검토한 실험을 종합한 것이다. Dopamine의 작용에 대한 cromakalim의 영향 검토에 앞서 cromakalim의 용매에 대한 영향을 검토한 결과 tension에서는 dopamine의 억제작용은 감소시켰으나 자발운동에는 별다른 영향을 미치지 않았다. CRK는 dopamine의 tension과 자발운동의 억제작용을 더욱 강화시켰으나 dopamine 투여 용량에 비례하지는 않았다.

장절편에 대한 glibenclamide(GLY)의 영향

Fig. 4에서 나타난 CRK의 작용들이 K⁺ channel을 통한 것 인지의 여부를 검토하기 위하여 K⁺ channel 차단제의 관계 실험에 우선하여 K⁺ channel 차단제로 알려진 glibenclamide(GLY) 자체의 장관기능에 대한 영향을 검토하였다.

Fig. 4는 GLY의 장관기능에 대한 영향을 검토한 것이다. 이 Fig. 4에서 나타난 바와 같이 GLY의 용매에 의하여

tension은 -1.43 ± 0.14 g으로 자발운동은 70.0%로 억제되었음을 알 수 있었다. 이 용매에 의한 실험치를 대조치로 하여 GLY의 장관작용에 대한 영향을 검토한 결과 tension은 의의있게 증대되었으며 자발운동에는 영향을 미치지 못함을 확인할 수 있었다. Tension의 경우, 용매에 의한 -1.43 ± 0.14 g인데 비하여 GLY 3.0, 10.0과 30.0 $\mu\text{g/ml}$ 에서 각각 -1.15 ± 0.18 , -0.98 ± 0.10 및 -0.78 ± 0.11 g으로써 통계적인 차이, 즉 tension이 뚜렷하게 억제되었다. 결과적으로 GLY에 의하여서는 장관 절편에 대한 수축작용이 나타남을 확인할 수 있었으나 자발운동에서는 약간 증가의 경향은 있었으나 의의있는 결과는 아니었다. 나아가 이 GLY에서 반응 급강 현상이나 축적 작용은 확인할 수 없었다.

장절편의 cromakalim(CRK) 작용에 대한 glibenclamide (GLY)의 영향

CRK의 장절편 tension 및 자발운동 억제작용의 K⁺ channel과의 관계 여부를 검토하기 위하여 CRK의 작용에

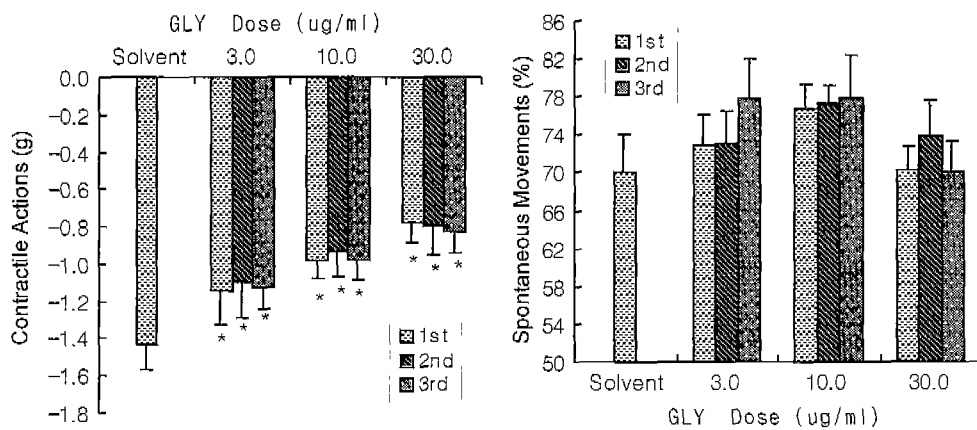


Fig. 4. Effects of glibenclamide on isolated rabbit ileum. Mean \pm S.E. from 8 strips. Abbreviations are the same as in Fig. 1.

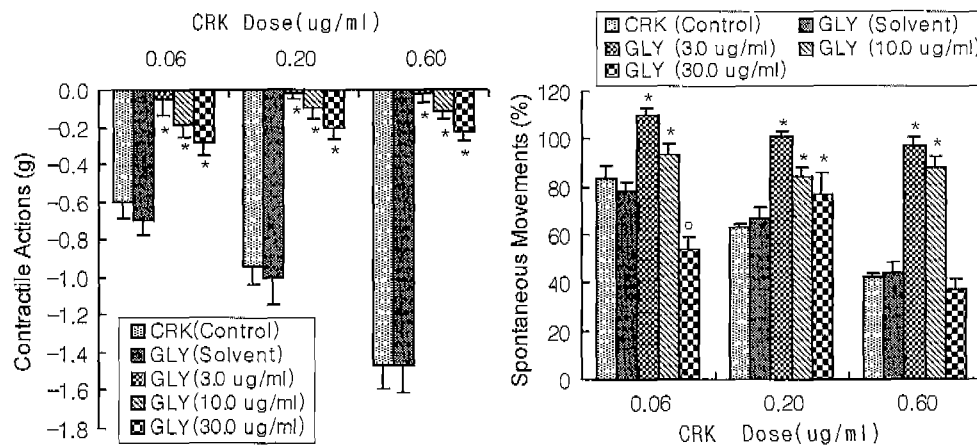


Fig. 5. Effects of glibenclamide on the response of isolated rabbit ileum to cromakalim. Mean \pm S.E. from 8 strips. Abbreviations are the same as in Fig. 1. and 3.

대한 GLY의 영향을 검토하였다. 이때에도 CRK의 작용에 대한 GLY의 영향 검토에 앞서 GLY 용매의 CRK의 작용에 영향을 검토하였다. 여기에서 대조치(control)는 CRK의 작용이다. CRK 0.06, 0.20 및 0.60 µg/ml에서 장절편의 tension은 각각 -0.60 ± 0.09 , -0.94 ± 0.10 및 -1.47 ± 0.13 g으로의 억제에 대하여 GLY의 용매는 별다른 영향을 미치지 못하였으나 CRK의 tension 억제는 GLY에 의하여 뚜렷하게 감소되었을 뿐 아니라 자발운동에 있어서도 CRK의 억제작용이 현저하게 둔화되었음을 확인할 수 있었다.

장절편의 acetylcholine(Ach) 작용에 대한 glibenclamide (GLY)의 영향

GLY의 용매는 Ach의 두 가지 작용 즉, tension과 자발운동을 증대시켰다. 이 용매에 의하여 나타난 반응치를 대조치로 하여 GLY의 영향을 평가하였을 때 GLY는 Ach의 두 가지 작용을 감소시켰음을 관찰하였다.

Fig. 6는 Ach의 작용에 대한 glibenclamide의 영향을 관

찰한 실험을 종합한 것이다. Tension의 경우 Ach 0.01, 0.03 및 0.10 µg/ml에 대한 용매치 4.00 ± 0.42 , 5.90 ± 0.45 및 7.76 ± 0.41 g에 비하여 GLY 3.0 µg/ml에 의하여서 억제되었으며 GLY 10. µg/ml에서 2.93 ± 0.19 , 3.74 ± 0.28 및 6.89 ± 0.26 µg/ml 로써 유의성인 감소현상이 더욱 현저하게 나타났으며 자발운동의 경우, Ach 0.01, 0.03 및 0.10 µg/ml에서 용매치는 각각 222.7 ± 31.45 , 256.6 ± 28.91 및 $119.4 \pm 9.99\%$ 에 대하여 GLY 3.0 µg/ml에서 각각 108.1 ± 11.50 , 121.6 ± 8.20 및 $73.1 \pm 11.35\%$ 로써 의의있는 억제현상이 나타났으며 GLY 10.0 µg/ml에 의하여서도 비슷한 결과가 나타났다.

장절편의 dopamine 작용에 대한 glibenclamide(GLY)의 영향

GLY의 용매에 의하여 dopamine의 tension과 자발운동의 억제작용이 더욱 강화되었다. 그러나 GLY의 존재하에서 dopamine의 tension 억제작용이 유의성인 차단을 나타내었

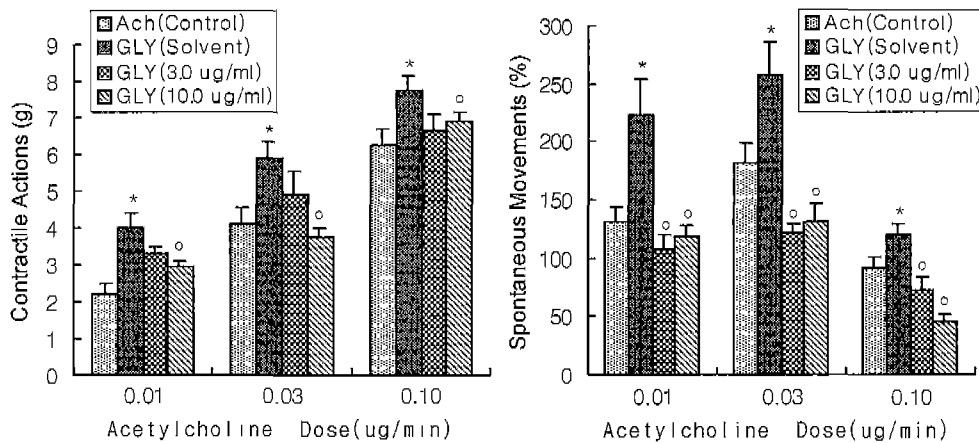


Fig. 6. Effects of glibenclamide on the response of isolated rabbit ileum to acetylcholine. Mean \pm S.E. from 8 strips. Abbreviations are the same as in Fig. 1. and 3.

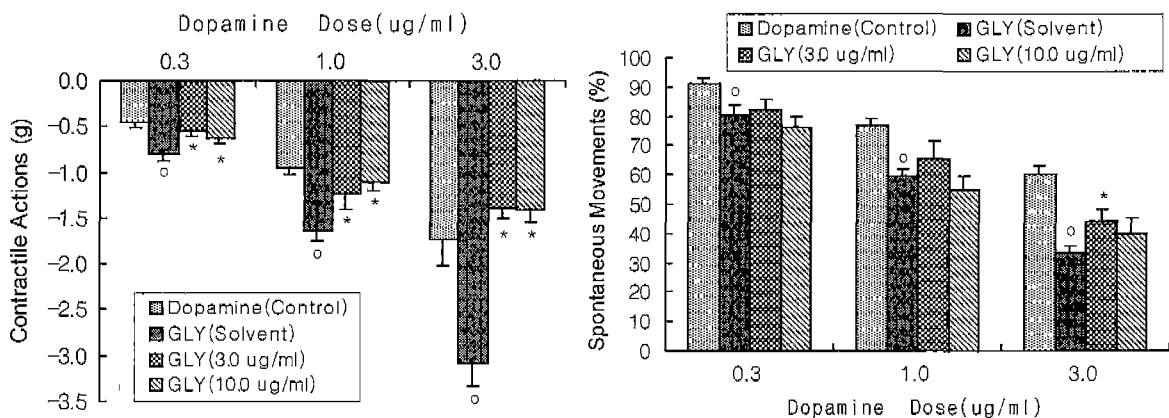


Fig. 7. Effects of glibenclamide on the response of isolated rabbit ileum to dopamine. Mean \pm S.E. from 8 strips. Abbreviations are the same as in Fig. 1. and 3.

으나 자발운동에는 별다른 영향을 관찰할 수 없었다.

Fig. 7은 dopamine의 작용에 대한 GLY의 영향을 관찰한 실험을 종합한 것이다.

고 찰

K⁺ channel 개방제인 cromakalim(CRK)와 K⁺ channel 차단제인 glibenclamide(GLY)가 토끼 장관기능에 미치는 영향에 대하여 실험하였다. CRK는 장절편의 tension과 자발운동을 억제하였다. 이 CRK는 acetylcholine에 의한 장절편의 증대된 tension과 자발운동은 더욱 강화시켰으나 dopamine에 의한 장절편의 억제된 tension과 자발운동을 더욱 억제시켰다. GLY는 장절편의 tension을 강화시켰으나 자발운동에는 별다른 영향을 미치지 않았다. 이 GLY는 CRK의 장절편에 대한 tension과 자발운동의 억제작용을 차단하였다. 또한 GLY는 acetylcholine에 의한 장절편의 tension과 자발운동의 증대작용은 억제하였으며 dopamine에 의한 tension의 억제작용은 차단하였으나 자발운동의 억제작용에는 별다른 영향을 미치지 못하였다. 결과적으로 K⁺ channel의 개방은 장운동을 억제하고 이의 차단은 장운동을 증대시킨다. Acetylcholine(Ach)과 같은 계열의 모든 화합물들은 muscarine 수용체를 흥분시킨다. 그 결과 위와 장관 수축의 긴장도와 자발운동의 증대를 나타낸다. 마찬가지로 위장관에서 분비물의 활성을 항진시킨다(Hardman 등, 1996-a). 이러한 muscarine 수용체의 흥분은 muscarine 수용체의 subtype에 따라 차이가 있긴 하지만 일부 muscarine 수용체(M1 혹은 M3)의 흥분은 polyphosphoinositides의 가수분해와 세포내 Ca²⁺의 동원을 일으킨다. 잇달아 phospholipase C를 활성화시키는 G-protein(Gq)과 상호작용을 일으키게 된다. 이에 따라 직접적으로 또는 표적 단백질의 phosphorylation을 통하여 Ca²⁺이 매개하는 여러 가지 반응을 일으키게 된다(Hardman 등, 1996-b). 반대로 다른 muscarine 수용체들(M2와 M4)은 adenylyclase를 억제하고 일부 수용체(M1 또는 M2)에 의하여 이용된 G-protein(Gq)과는 다른 G-protein(Gi와 G0)의 유리를 통하여 K⁺ channel과 같은 특유한 ion channel을 조절하기도 한다(Hardman 등, 1996-b). 앞에서 설명한 바와 같이 acetylcholine은 tension과 자발운동을 증대시켰다(Fig. 2). 이러한 acetylcholine의 작용이 K⁺ channel 개방제인 cromakalim(Hamilton 등, 1986; Quast, 1987; Quast and Baumlin, 1988; Weir and Weston, 1986; Wilson 등, 1988)에 의하여 증진되고(Fig. 2) K⁺ channel 억제제인 glibenclamide(Clark 등, 1993; Quast and Cook, 1989; Skilman and Feldman, 1981; Zini 등, 1991)에 의하여 억제되었다(Fig. 6)는 것은 구체적인 기전은 본 실험만으로는 설명할 수 없으나 acetylcholine 작용은 K⁺ channel 과 관련이 있음을 확신할 수 있다. 다시 설명

하면 K⁺ channel을 개방하여 장관 근육이 과분극된 상태에서 Ach의 작용은 증강되고 K⁺ channel을 차단한 상태에서 acetylcholine의 작용이 억제됨을 뜻한다. Cromakalim 자체는 장운동(tension 및 자발운동)을 억제(Fig. 1)하는데 반하여 glibenclamide 자체는 장운동 중에서 tension은 증강하는데 비하여 자발운동은 증강의 경향을 나타낼 뿐 유의성은 없었다(Fig. 4). 이것은 K⁺ channel의 개방은 장운동을 억제하나 Ach 작용은 증강시키고 K⁺ channel 억제는 이와는 반대의 현상을 나타내는 것이다. 결과적으로 장운동에 대한 CRK와 GLY 자체로는 정반대 현상을 나타낼 뿐 아니라 Ach 작용에 미치는 영향 또한 반대 현상을 나타내는 것은 장관운동에 K⁺ channel의 역할이 분명함을 뜻한다. Dopamine의 장관기능에 대한 구체적인 보고는 없으나 장관기능에 대하여 말초에서 dopamine 길항제로 알려진 domperidone(Hardman 등, 1996-c)의 약리학 작용은 고찰함으로써 dopamine의 장관에 대한 작용은 간접적으로 이해가 가능하다고 사료되어 domperidone의 작용을 검토 고찰하고자 한다. Domperidone의 장관에서 중요한 작용은 십이지장 운동의 항진과 위상부에서의 수용성이완의 감소를 나타내며 소장에서 음식물 이송의 촉진 등을 나타내지만 결장 운동에는 별다른 영향이 없다. 이러한 약리작용은 임상적으로 위의 공복축진과 위아토니 같은 위장 장애의 치료 등에 효과적이며 항구토 효과도 나타낸다(Hardman 등, 1996-c)는 점을 근거로 dopamine의 장기능에 대한 영향을 추측할 수 있다. 본 실험에서 검토한 dopamine의 장기능에 대한 영향도 위에서 domperidone을 고찰한 것을 근거로 추론할 수 있는 결과와 대단히 일치하는 것을 발견하였다. Dopamine은 장운동(tension, 자발 운동)을 억제하였다. 이와 같은 현상은 acetylcholine의 작용과는 정반대의 현상이다. 이러한 dopamine의 작용은 CRK에 의하여 더욱 강화(Fig. 3) 되었고 GLY에 의하여서는 억제(Fig. 6) 되었다. 결과적으로 dopamine의 장에 대한 작용도 K⁺ channel과 밀접성이 있음을 의미하는 것이다. 종합적으로 장관근내의 K⁺ channel은 acetylcholine 이나 dopamine의 장작용에 대하여 어떤 형태로든 관여하고 있음을 확인할 수 있었다.

참고문헌

- Clark, M. A., Hunphrey, S. J., Smith, M. P. and Ludens, J. H.. (1993). Unique natriuretic properties of the ATP-sensitive K⁺ channel blocker glyburide in conscious rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **265**, 933-937.
- Cook, N. S., Quast, U., Hof, R. P., Baumlin, Y. and Pally, C. (1988). Similarities in the mechanism of action of two new vasodilator drugs: Pinacidil and BRL 34915. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **11**, 90-99.
- Hamilton, T. C., Weir, S. W. and Weston, A. H.. (1986).

- Comparison of the effect of BRL 34951 and Verapamil on electrical and mechanical activity in rat portal vein. *Br. J. Pharmacol.* **88**, 103-111.
- Hardman, J. G., Limbird, L. E., Molinoff, P. B. Ruddon, R. W. (1996-a). Goodman & Gilman's *The pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th. ed. McGraw-Hill, New York, p.227.
- Hardman, J. G., Limbird, L. E., Molinoff, P. B. Ruddon, R. W. (1996-b). Goodman & Gilman's *The pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th. ed. McGraw-Hill, New York, pp.142-143.
- Hardman, J. G., Limbird, L. E., Molinoff, P. B. Ruddon, R. W. (1996-c). Goodman & Gilman's *The pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th. ed. McGraw-Hill, New York, p.933.
- Neugreen, D. T., Bray, K. M., McHarg, A. D., Weston, A. H., Dutdy, S., Brown, P. S. Kay, P. B., Edwards, G., Longmore, J. and Southerton, S. (1990). The action of diazoxide and minoxidil sulfate on rat blood vessels; a comparison with cromakalim. *Br. J. Pharmacol.* **100**, 605-613.
- Quast, U. (1987). Effect of the K⁺ efflux stimulating vasodilator BRL 34915 on ⁸⁶Rb⁺ efflux and spontaneous activity in guinea-pig portal vein. *Br. J. Pharmacol.* **91**, 569-578.
- Quast, U. and Baumlin, Y. (1988). Comparison of the effluxes of ⁴²K⁺ and ⁸⁶Rb⁺ elicited by cromakalim (BRL 34915) in tonic and phasic vascular tissue. *Naunyn-schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **338**, 319-326.
- Quast, U. and Cook, N. S. (1989). *In vitro* and *in vivo* comparison of two K⁺ channel openers, diazoxide and cromakalim and their inhibitor by glybenclamide, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **250**, 261-271.
- Skilman, T. G. and Feldman, J. M. (1981). The pharmacology of sulfonylurea. *Am. J. Med.* **70**, 361-372.
- Snedecor, G. W., and Cochran, W. G. (1980). *Statistical Methods*. 7th ed. Iowa State Univ.
- Taylor, S. G., Arch, J. R. S., Bond, J., Buckle, D. R., Shaw, D. J., Taylor, J. F. and Ward, J. S. (1992). The inhibitory effects of cromakalim and its active enantiomer BRL 38227 against various agonists in guinea pig and human airway: Comparison with pinacidil and verapamil. *J. Pharmacol. Expt. Therapi.* **261**, 429-437.
- Weir, S. W. and Weston, A. H. (1986). The effects of BRL 34915 and nicorandil on electrical and mechanical activity an on ⁸⁶Rb⁺ efflux in rat blood vessels. *Br. J. Pharmacol.* **88**, 121-128.
- Wilson, C., Coldwell, M. C., Howlett, D. R., Cooper, S. M. and Hamilton, T. C. (1988). Comparative effects of K⁺-channel blocker on the vasorelaxant activity of cromakalim, pinacidil and nicorandil. *Eur. J. Pharmacol.* **152**, 331-339.
- Zini, S., Ben-Ari, Y. and Ashcroft, M. L. (1991). Characterization of sulfonylurea receptors and th action of potassium channel openers on cholinergic ueuro-transmission in guinea pig isolated small intestine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **259**, 566-573.