

토끼의 협착된 경동맥에서의 '주기적 혈류 감소'에 미치는 Verapamil의 영향*

서울대학교 의과대학 내과학교실

최기준 · 한기훈 · 김상현 · 김효수 · 김철호 · 손대원
오병희 · 이명묵 · 박영배 · 최윤식 · 서정돈 · 이영우

= Abstract =

Effect of Verapamil on the Cyclic Flow Reductions of Rabbit Carotid Stenosis

Kee-Joon Choi, M.D., Ki-Hun Han, M.D., Sang-Hyun Kim, M.D.,
Hyo-Soo Kim, M.D., Cheol-Ho Kim, M.D., Dae-Won Sohn, M.D.,
Byung-Hee Oh, M.D., Myoung-Mook Lee, M.D., Young-Bae Park, M.D.,
Yun-Shik Choi, M.D., Jung-Don Seo, M.D., Young-Woo Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

Previous studies have shown that experimental canine coronary or rabbit carotid artery stenosis that is associated with endothelial injury results in a typical pattern of blood flow characterized by gradual decreases in arterial flow followed by restorations of flow to normal values. This pattern of flow, called cyclic flow reduction(CFR), is the consequence of recurrent platelet aggregation at the site of the stenosis and endothelial injury and subsequent dislodgement of the thrombus.

This study was designed to test the efficacy of verapamil in inhibiting in vivo platelet aggregation in a rabbit model of carotid artery stenosis and endothelial injury. Carotid blood flow was measured continuously with a electromagnetic flowmeter probe that is positioned proximal to the constrictor. During placement of constrictor and angioplasty balloon, CFR developed in 8 of 20 rabbits with a mean frequency of 10.0 ± 2.2 cycles/h. CFRs were observed for 30 min, and IV verapamil was administered till declining of blood pressure(up to $100\mu\text{g/kg}$). After intravenous verapamil, the mean frequency of CFR insignificantly decreased to 8.7 ± 2.1 cycles/h($p=\text{ns}$). After 20mg/kg of aspirin were given intravenously, the CFR were abolished in 5 rabbits, the mean frequency of CFR decreased in 1 rabbit, and no significant change was observed in 2 rabbits.

It is concluded that verapamil is relatively ineffective in inhibiting in vivo platelet aggregation at doses that don't change hemodynamics significantly.

KEY WORDS : Cyclic flow reduction · Rabbit carotid artery model · Verapamil.

* 본 연구는 1991년도 서울대학교병원 일반 연구비(04-91-003)의 지원에 의한 결과임.

서 론

불안정성 협심증은 그 상태의 위급성과 즉각적 치료의 필요성 때문에 허혈성 심질환 중에서 중요한 질병양상으로 생각되고 있다. 상당수의 환자에서 관동맥의 동맥경화증 병변에서의 혈소판 활성화가 안정성 협심증에서 불안정성 협심증, 혹은 심근경색으로의 변환에 중요한 병태생리적 요인으로 작용하며¹⁾, 불안정 협심증 환자의 관동맥 순환에서, 응집된 혈소판으로부터 유리되는 것으로 알려진 prostaglandins, thromboxane, serotonin 등이 확인됨으로써 불안정 협심증에서의 혈소판 활성화의 역할은 더욱 중요시되고 있다^{2,3)}.

이러한 불안정성 협심증의 실험적 관동맥 협착 모델로서 인정받고 유용하게 이용되는 것이 1976년 John D. Folts 등이 개의 관동맥을 이용하여 만든 관동맥내의 혈소판 응집 모델인 'Folts model'⁴⁾이다. 이 모델에서는, 국소적 내피손상을 준 관동맥을 여러 정도로 협착시키면서 그 각각의 관동맥 혈류량을 측정하다가 60~80%의 협착을 만들면, 정상시의 관동맥 혈류량은 유지되면서 10~15분후부터는 관동맥 혈류가 서서히 감소하다가 갑자기 원상태로 증가한 후 다시 서서히 감소하는 '주기적 혈류 감소(cyclic flow reduction: CFR)'를 관찰할 수 있는데, 이는 협착 부위에서 반복적으로 혈소판이 응집되었다가 떨어지는 현상에 기인한다는 것을 증명함으로써 불안정성 협심증의 실험적 모델로 이용되고 있다⁵⁻⁷⁾.

이후 여러 실험을 통하여 cyclooxygenase inhibitor⁸⁾, thromboxane synthesis inhibitor⁹⁾, thromboxane receptor blocker^{10,11)}, serotonin receptor antagonist^{12,13)}, platelet glycoprotein IIb/IIIa 복합체에 대한 단일클론성 항체¹⁴⁾, prostacyclin^{15,16)} 등의 여러가지 항혈소판 제제에 의하여 주기적 혈류 감소가 소실된다고 밝혀짐으로써, 이 과정이 혈소판에 의한 혈전에 기인한다는 것이 더욱 확실하여졌다.

또한 1987년 Hill 등이 토끼의 경동맥을 이용하여 주기적 혈류 감소를 관찰한 이후¹⁷⁾ 토끼 경동맥을 이용한 모델도 이용되고 있다¹⁸⁻²¹⁾.

본 연구에서는 토끼 경동맥을 이용한 주기적 혈류 감소 모델에 칼슘 차단제 중에서도 가장 강력한 항혈소판 효과가 있는 verapamil을 투여하여 주기적

혈류 감소의 변화 여부를 관찰함으로써, 관동맥 혈관 확장제로서 이형협심증에 특효약으로 통용되는 칼슘 차단제가 허혈성 심질환 중 가장 중요한 불안정성 협심증에도 혈관확장제, 심근 산소요구량 감소제로서 뿐만 아니라, 항혈소판 효과를 지닌 약제로서의 역할을 할 수 있는지를 규명하고자 한다.

대상 및 방법

본 연구는 성에 관계없이 선택한 총 20마리의 토끼를 대상으로 하였으며 평균 체중은 3.8 ± 0.6 kg이었다. 마취는 ketamine(25mg/kg)과 xylazine(5mg/kg)을 혼합하여 근주하였고 토끼 상태에 따라 추가마취가 필요한 경우 처음 용량의 1/3~1/2을 근주하였다.

경부에 중앙 절개를 하여 좌우 경동맥을 노출시킨 후 주위 조직으로부터 박리하였고 폴리에틸렌 도관을 경정맥과 한쪽 경동맥에 삽입하여, 정맥을 이용하여 약을 주입하고 pressure transducer(Grass model 7 polygraph, Grass instrument Co., U.S.A.)에 연결된 동맥을 이용하여 계속적인 혈압감시를 하였다.

노출된 경동맥의 일부분에 고무가 씌워진 겹자를 이용하여 국소적 내피손상을 가한 후, 플라스틱으로 제작한 직경 2.5~3mm, 두께 3mm의 constrictor를 그 주위에 위치시키고 constrictor와 혈관과의 사이에 2~2.5mm의 angioplasty balloon을 삽입한다(Fig. 1). 근위부 혈관에 전자기 혈류 측정기(electromagnetic flowmeter: Narcomatic, Narco Bio-Systems, U.S.A.)의 탐촉자를 설치한 후, balloon을 서서히 가압하여 혈관의 협착정도를 차차 증가시키면서 혈류가 감소하기 시작하기 직전의 협착상태에서 혈류의 변화를 관찰한다.

점진적인 혈류 감소후 자연적으로 혹은 일시적인 balloon의 가압에 의해 혈류가 정상화되는 특징적인 주기적 혈류 감소 양상이 보이는 경우 주기적 혈류 감소의 빈도와 정도(경동맥 혈류의 최저치의 기저 혈류에 대한 백분율로 표시)를 30분간 관찰한 후, verapamil 100μg/kg를 saline 5ml에 섞어 5분에 나누어 정주하고 다시 30분간 관찰하였다. verapamil 정주 중 혈압이 20% 이상 하강하면 정주를 중지하였다.

Verapamil을 투여한 후에도 주기적 혈류 감소가 관찰되면 aspirin 20mg/kg를 saline 5ml에 섞어 5분에 나누어 정주하고 30분간 주기적 혈류 감소의 소실

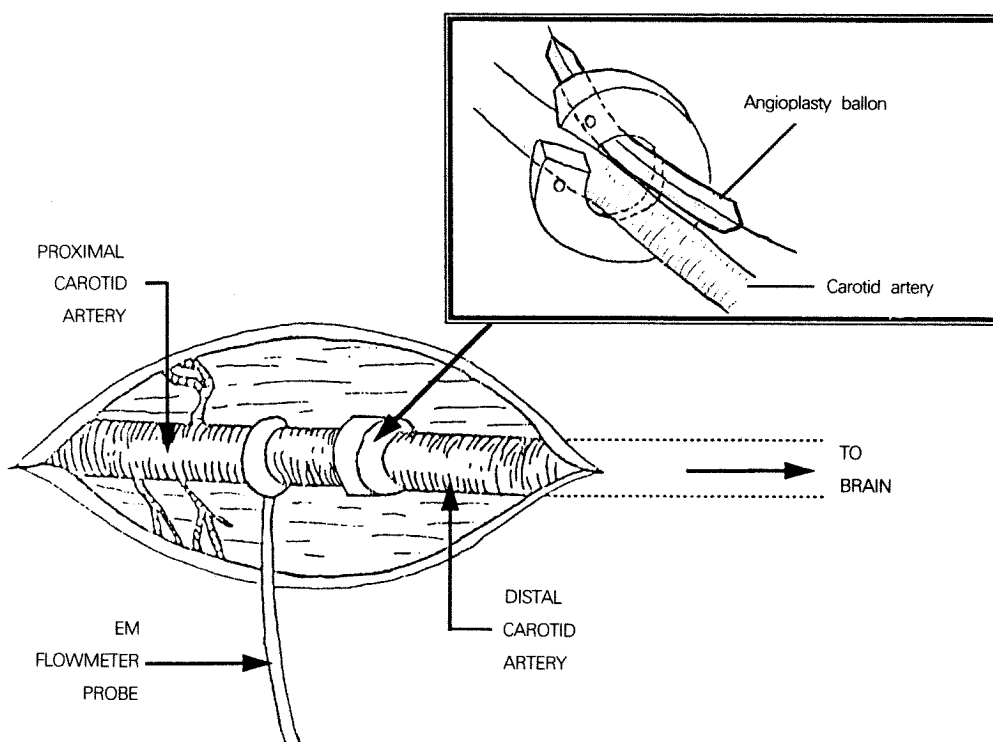


Fig. 1. Schematic of method for producing cyclic flow reductions in stenosed rabbit carotid artery. A plastic constrictor is placed around the carotid artery, and an angiographic balloon is paced between the outside of the carotid artery and inside of plastic constrictor. Critical stenosis is then produced by inflating balloon with syringe manometer. EM : electromagnetic.

여부를 관찰하였다.

실험결과는 평균±표준편차로 표시하였고 동일군 간의 통계적 처리는 paired T-test를 이용하였다. 통계적 유의성은 $p < 0.05$ 를 기준으로 하였다.

결 과

총 20마리의 토끼중 8마리(40%)의 토끼에서 특징적인 주기적 혈류 감소가 관찰되었다. 주기적 혈류 감소의 빈도는 시간당 10.0 ± 2.2 회이었고 주기적 혈류 감소의 정도를 기저 혈류에 대한 최저 혈류치의 백분율로 표시하면 $7.2 \pm 3.0\%$ 이었다.

주기적 혈류 감소가 형성된 8마리에서 verapamil

투여 결과, $100\mu\text{g}/\text{kg}$ 를 모두 투여한 경우는 1예에 불과하였고 나머지 7예는 투여 도중 20% 이상의 혈압하강이 관찰되어 투여를 중지하였다. 투여를 중지하였던 예에서의 평균 투여량은 $52 \pm 15\mu\text{g}/\text{kg}$ 이었다. Verapamil투여 후의 주기적 혈류 감소의 빈도는 시간당 8.7 ± 2.1 회이었고($p = \text{ns}$) 최저 혈류치의 비는 $8.0 \pm 2.1\%$ 로 verapamil투여 전과 의미있는 차이는 없었다(Table 1).

Verapamil투여 후에도 주기적 혈류 감소가 관찰된 8마리에게 aspirin($20\text{mg}/\text{kg}$) 투여 결과 5마리에서 주기적 혈류 감소가 소실되었고(Fig. 2), 1마리에서는 주기적 혈류 감소의 빈도가 감소하였으며(시간당 9회 → 6.3회) 나머지 2마리에서는 뚜렷한 변화가 관찰되

Table 1. Comparison of frequency and severity of cyclic flow reductions(CFRs) before and after verapamil (VPM) intravenous injection. There were no significant differences after VPM injection

	Basal	After VPM injection	p-value
Frequency of CFRs(cycles/hour)	10.0 ± 2.2	8.7 ± 2.1	$p = \text{ns}$
Severity of CFRs(% of basal carotid flow)	7.2 ± 3.0	8.0 ± 2.1	$p = \text{ns}$

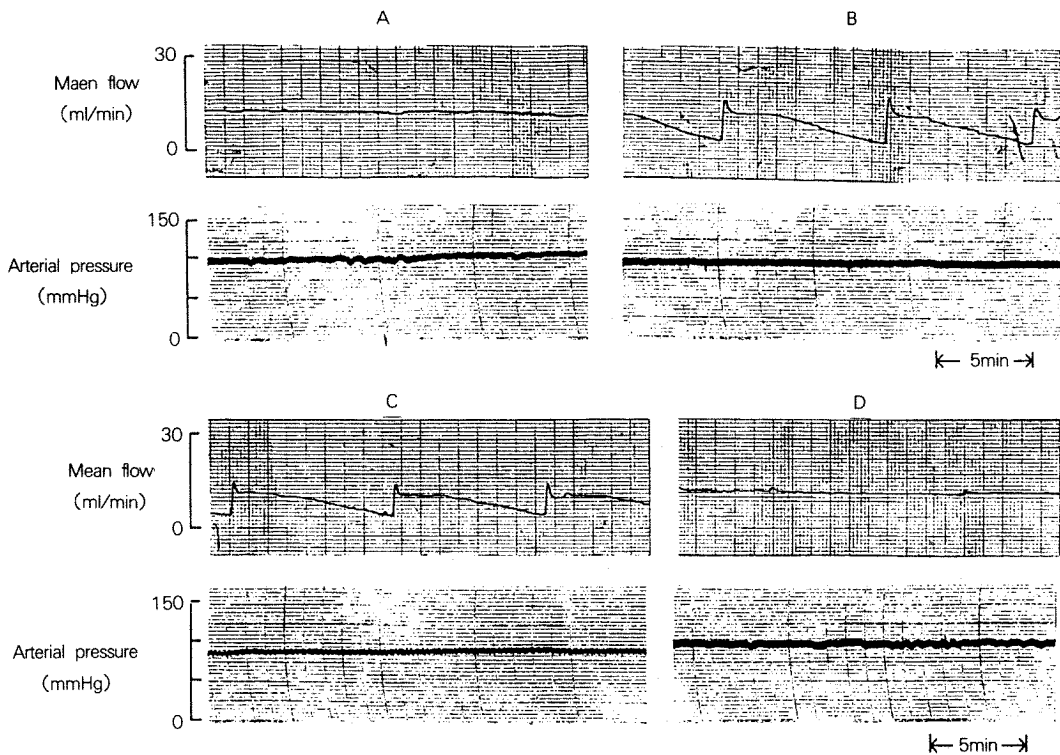


Fig. 2. Representative tracings of mean carotid blood flow and arterial blood pressure from one rabbit with experimental carotid stenosis and endothelial injury. A : Before placing the constrictor and angioplasty balloon, carotid blood flow showed a normal and constant pattern. B : After producing critical stenosis, carotid blood flow showed a typical pattern characterized by gradual decreases in blood flow followed by restorations of flow to normal value(cyclic flow reduction). C : After administration of verapamil, the frequency of cyclic flow reductions were not changed significantly. D : After administration of aspirin, a normal pattern of carotid flow was restored.

지 않았다.

고 안

본 실험에서는 토끼의 경동맥 모델을 이용하여 주기적 혈류 감소의 생성을 관찰하였고, verapamil은 혈액학적으로 안정된 범위내에서 주기적 혈류 감소에 의미있는 변화를 유발하지 않아, 뚜렷한 관동맥내 혈소판 응집 억제효과를 보이지 않았다.

주기적 혈류 감소 모델은 in vivo thrombosis 모델로서 이용되어, prostacyclin과 thromboxane synthesis inhibitor가 cyclic oxygenase inhibitor인 aspirin, ibuprofen, indomethacin보다 antithrombotic effect가 더 우수하다는 것이 증명되기도 하였다²²⁾.

그리고 1980년대 초에 관동맥 혈관 내시경의 도

입으로 불안정성 협심증 환자의 관동맥 협착 부위의 육안소견이 알려지면서, 그 형태학적인 면과 thromboxane A₂를 비롯한 arachidonic acid 대사물질이 관여한다는 발생기전 면에서 Folts model이 불안정성 협심증 환자와 유사하다는 것이 인식된 이후, (1) arachidonic acid 대사의 각 단계의 효소에 대한 억제제나 (2) arachidonic acid 대사산물의 수용체에 대한 차단제, 그리고 (3) 혈소판 세포막에 존재하는 수용체의 차단제 등이 궁극적으로 불안정성 협심증 환자의 치료약으로 쓰일 수 있는지를 검사하는 전단계로서, 각종 가능성 있는 약제들을 Folts model에 투여하여 긍정적인 효과를 관찰하는 논문들이 꾸준히 발표되고 있다.

Bush등은 aspirin이, 해로운 thromboxane A₂의 생성을 억제하지만 이로인 prostacyclin도 억제하는 단

점을 보완하는 방편으로, 해로운 thromboxane A₂는 억제하고 이로인 prostacyclin의 발생은 증가시키는 dazoxiben(thromboxane synthesis inhibitor의 일종)을 Folts model에 투여하여 협착된 관동맥에서의 주기적 혈류 감소를 소멸시켰고⁹⁾, 또 yohimbine(alpha-2 adrenergic blocker), ketanserin(serotonergic S2 blocker)등은 주기적 혈류 감소를 소멸시키나, prazosin(alpha-1 adrenergic blocker), propranolol(beta blocker)은 효과가 없다는 결과를 발표하여^{12,23,24)} 주기적 혈류 감소에 혈소판의 alpha-2, S2 수용체가 역할을 한다는 것을 시사하였다.

Ashton등은 thromboxane synthesis inhibitor가 thromboxane A₂의 전구물질로서 thromboxane A₂와 비슷한 효과를 보이는 prostaglandin H₂를 증가시킨다는 점에 착안하여 thromboxane A₂와 prostaglandin H₂의 수용체를 모두 차단하는 새로이 개발된 thromboxane receptor blocker인 SQ 29548, SQ 28868등을 투여하여 주기적 혈류 감소의 소멸을 발표하였으며¹⁰⁾, 불안정성 협심증 환자에게 교감신경계의 항진이 동반된다는 점에 유의하여 epinephrine을 투여한 바, 항진된 주기적 혈류 감소가 SQ 29548(thromboxane receptor blocker), LY 53857(S2 blocker), yohimbine(alpha-2 blocker)등에 의하여 완전히 소멸됨을 증명하여²⁵⁾, 이러한 약제들이 불안정성 협심증의 치료에 유용할 것이라는 점을 시사하였다.

그외에 direct thrombin inhibitor인 MCI-9038²⁶⁾, von Willebrand factor의 경쟁적 억제제인 Aurintricarboxylic acid²⁷⁾ 등과 최근의 liposome-bounded prostaglandin E₁²⁸⁾, free oxygen radical scavenger²⁹⁾, von Willebrand factor-glycoprotein Ib binding domain의 peptide fragment인 VCL³⁰⁾등도 주기적 혈류 감소를 소멸시키는 효과가 있음이 발표되었다.

우리나라에서는 1993년 박³¹⁾이 개의 관상동맥을 이용한 주기적 혈류 감소 모델을 발표한 바 있다.

이러한 주기적 혈류 감소는 개의 관동맥 모델뿐만 아니라 토끼의 경동맥을 이용한 모델에서도 관찰되었고¹⁷⁾, Golino등은 토끼 경동맥 모델에서도 개의 모델에서 유용하다고 알려진 항혈소판 제제에 의해서 주기적 혈류 감소가 소실됨을 보고하였다^{18,19)}. 토끼 경동맥 모델의 장점은 Folts의 개 관동맥 모델에 비하여 저렴하고 흉부절개가 필요치 않아 접근이 용이하며, 한편으로는 일과성 뇌허혈증상(transient cere-

bral ischemic attack)의 실험적 모델로도 이용될 수 있다는 점이다.

경동맥을 이용할 경우, circle of Willis를 통한 혈류로 인하여 동맥내 임계협착의 결정에 반응성 충혈(reactive hyperemia)을 이용할 수 없고 대신 협착의 정도를 차차 증가시켜 혈류가 감소하기 시작하는 시점을 기준으로 하는데 이때의 협착정도는 약 75% 정도이다¹⁷⁾. 본 실험에서는 외부 constrictor만을 이용하여 정확한 임계협착의 형성이 어려워, 혈관보다 조금 큰 constrictor를 혈관 밖에 위치시키고 constrictor와 혈관 사이에 compliance angioplasty balloon을 삽입하여 혈류가 감소하기 시작할 때까지 balloon을 확장시키는 새로운 방법으로 임계협착을 만들었다⁵⁾.

이번 연구에서는 40%의 토끼에서만 주기적 혈류 감소를 관찰할 수 있었던 바, 이는 개의 관동맥 모델에서의 65~100%의 성공율이나^{4,32,33)} Golino등의 토끼에서의 100% 성공율에^{18,19)} 비하면 상당히 저조한데 이는 여러가지 요인으로 분석된다. 우선 기술적인 측면에서의 미숙이 원인일 수 있겠고, 실험 토끼의 크기가 충분치 않아, 주기적 혈류 감소가 잘 관찰된다고 보고된⁵⁾ 10ml/min 이상의 경동맥 혈류를 지속적으로 유지 못한 경우도 있었다. 또한 전기 담요를 사용하기는 하였으나 체온의 유지가 충분하지 못하였을 가능성과 자체 제작한 constrictor의 두께(3 mm)가 너무 좁았을 가능성도 배제할 수 없겠다.

주기적 혈류 감소 모델을 이용하여 새로이 개발되는 약물들의 효과를 입증하고, 여기에 입각하여 다양한 임상실험이 진행중에 있는 반면, 현재 관동맥 확장제, 심근의 산소 요구량 감소제로서 이형협심증에 광범위하게 이용되고 있는 칼슘 차단제를 이 모델에 투여하여, 칼슘 차단제의 항혈소판 효과가 주기적 혈류 감소에 어떤 영향을 미치는지를 밝히려는 시도도 있었다.

Verapamil³⁴⁻³⁶⁾과 diltiazem³⁷⁾을 이용한 in vivo 혹은 in vitro 실험에서 칼슘 차단제가 epinephrine에 의한 혈소판 응집을 억제한다는 사실을 발표한 이후, 이를 토대로 Golino³⁸⁾등이 diltiazem을 투여하여 주기적 혈류 감소의 변화를 관찰하였으나 기대한 항혈소판 효과는 나타나지 않았다. 이후 amlodipine이 aspirin의 효과를 증대시킨다는 보고가 있었고³⁹⁾, gallopamil이 혈역학적 안정성을 보이는 최대 용량에서 약 40%의 주기적 혈류 감소의 빈도 감소를 보고한 바 있다⁴⁰⁾.

Verapamil은 같은 칼슘 차단제라도 diltiazem보다는 혈소판의 alpha-2-receptor를 차단하는 효과가 있어⁴¹⁾ 본 연구에서 항혈소판 효과를 주기적 혈류 감소 모델을 이용하여 혈액학적으로 큰 변화가 없는 용량으로 실험하여 보았으나 약간의 주기적 혈류 감소의 빈도 감소가 있었을 뿐 통계적 유의성은 없었다. 그러나 이 실험에서는 verapamil의 심장수축 억제 및 혈압 하강 효과로 인하여 충분한 양을 사용할 수 없었던 점과 실험동물의 수가 적었던 점을 고려하여야 될 것으로 사료된다.

Verapamil의 항혈소판 효과여부를 입증하기 위해서는 향후 보다 많은 in vivo 및 in vitro 실험이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

토끼의 경동맥 모델을 이용한 주기적 혈류 감소의 관찰이 가능하였고, 혈액학적으로 안정된 범위내에서 verapamil은 뚜렷한 관동맥내 혈소판 응집 억제효과를 보이지 않았다.

References

- Willerson JT, Golino P, Eidt J, Campbell WB, Buja LM : Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions : Experimental evidence and clinical implications. *Circulation* 80 : 198, 1989
- Hirsh PD, Hillis LD, Campbell WB, Firth BG, Willerson JT : Release of prostaglandins and thromboxane into the coronary circulation in patients with ischemic heart disease. *N Engl J Med* 304 : 685, 1981
- Van den Berg EK, Schmitz JM, Benedict CR, Malloy CR, Willerson JT, Dehmer GJ : Transcardiac serotonin concentration is increased in selected patients with limiting angina and complex coronary lesion morphology. *Circulation* 79 : 116, 1989
- Folts JD, Crowell EB, Rowe GG : Platelet aggregation in partially obstructed vessels and its elimination with aspirin. *Circulation* 54(3) : 365, 1976
- Folts JD : An in vivo model of experimental arterial stenosis, intimal damage, and periodic thrombosis. *Circulation* 83(suppl IV) : IV-3, 1991
- Bush LR, Shebuski RJ : In vivo models of arterial thrombosis and thrombolysis. *FASEB J* 4 : 3087, 1990
- Folts JD, Gallagher KP, Rowe GG : Cyclical flow reductions in arterial blood flow in stenosed canine coronary arteries : Vasospasm or platelet aggregation ? *Circulation* 65 : 248, 1982
- Folts JD, Rowe gg : Cyclic reductions in coronary blood flow in coronary arteries with fixed partial obstruction and their inhibition with aspirin(abstr). *Fed Proc* 33 : 413, 1974
- Bush LR, Campbell WB, Buja LM, Tilton GD, Willerson JT : Effects of the selective thromboxane synthetase inhibitor dazoxiben on variations in cyclic blood flow in stenosed canine coronary arteries. *Circulation* 69 : 1161, 1984
- Ashton J, Schmitz JM, Campbell WB : Inhibition of cyclic flow variations in stenosed canine coronary arteries by thromboxane A₂-prostaglandin H₂ receptor antagonist. *Circ Res* 59 : 568, 1986
- Fitzgerald DJ, Doran J, Jackson E, Fitzgerald GA : Coronary vascular occlusion mediated via thromboxane A₂-prostaglandin endoperoxide receptor activation in vivo. *J Clin Invest* 77 : 496, 1986
- Bush LR, Campbell WB, Kern K : The effects of A₂-adrenergic and serotonergic receptor antagonists on cyclic blood flow alterations in stenosed canine coronary arteries. *Circ Res* 55 : 642, 1984
- Ashton J, Benedict CR, Fitzgerald C : Serotonin is a mediator of cyclic flow variations in stenosed canine coronary arteries. *Circulation* 73 : 572, 1986
- Coller BS, Folts JD, Scudder LE, Smith SR : Antithrombotic effect of a monoclonal antibody to the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in an experimental animal model. *Blood* 68 : 783, 1986
- Aiken JW, Gorman RR, Shebuski RJ : Prevention of blockade of partially obstructed coronary arteries with prostacyclin correlates with inhibition of platelet aggregation. *Prostaglandin* 17 : 483, 1979
- Bertha BG, Folts JD : Inhibition of epinephrine-exacerbated coronary thrombus formation by prostacyclin in the dog. *J Lab Clin Med* 103 : 204, 1984
- Hill DS, Smith SR, Folts JD : The rabbit as a model for carotid artery stenosis and periodic acute thrombosis. *Fed Proc* 46 : 421, 1987
- Golino P, Ambrosio G, Pascucci I, Ragni M, Russolillo E, Chiariello M : Experimental carotid stenosis and endothelial injury in the rabbit : An in vivo model to study intravascular platelet aggregation. *Thromb Haemost* 67 : 302, 1992

- 19) Golino P, Bigazzi MC, Ambrosio G, Ragni M, Russolillo E, Condorelli M, Chiariello M : *Endothelium-Derived relaxing factor modulates platelet aggregation in an in vivo model of recurrent platelet activation*. *Circ Res* 71 : 1447, 1992
- 20) Golino P, Ambrosio G, Pascucci I, Ragni M, Triggiani M, Oriente A, McNatt J, Buja LM, Condorelli M, Chiariello M, Wilerson JT : *Short-term and long-term role of platelet activating factor as a mediator of in vivo platelet aggregation*. *Circulation* 88 : 1205, 1993
- 21) Pawashe AB, Golino P, Ambrosio G, Migliaccio F, Pascucci I, Ragni M, Chiariello M, Bach R, Garen A, Konigsberg WK, Ezekowitz MD : *A monoclonal antibody against rabbit tissue factor inhibits thrombus formation in stenotic injured rabbit carotid arteries*. *Circ Res* 74 : 56, 1994
- 22) Aiken JW, Shebuski RJ, Miller OV, Gorman RR : *Endogenous prostacyclin contributes to the efficacy of a thromboxane synthetase inhibitor for preventing coronary artery thrombosis*. *J Pharmacol Exp Ther* 219 : 299, 1981
- 23) Bush LR : *Effects of serotonin antagonists, cyproheptadine, kentaserin and mianserin on cyclic flow reductions in stenosed canine coronary arteries*. *J Pharmacol Exp Ther* 240 : 674, 1987
- 24) Bush LR, Remy DC : *Effects of 3-methoxycyproheptadine in a canine model of coronary thrombosis*. *J Pharmacol Exp Ther* 247 : 796, 1988
- 25) Ashton JH, Golino P, McNatt J, Willerson JT : *Serotonin S₂ and thromboxane A₂-prostaglandin H₂ blockade provide protection against epinephrine-induced cyclic flow variations in severely narrowed canine coronary arteries*. *J Am Coll Cardiol* 13 : 755, 1989
- 26) Eidt JF, Allison P, Noble S, Ashton JH, Golino P, McNatt J, Buja LM, Willerson JT : *Thrombin is an important mediator of platelet aggregation in stenosed canine coronary arteries with endothelial injury*. *J Clin Invest* 84 : 18, 1989
- 27) Strony J, Adelman B : *Aurintricarboxylic acid in canine model of coronary artery thrombosis*. *Circulation* 81 : 1106, 1990
- 28) Willerson JT, Yao SK, McNatt J, Cui K, Anderson HV, Swensen C, Ostro M, Buja LM : *Liposome-bounded prostaglandin E₁ often prevents cyclic flow variations in stenosed and endothelium-injured canine coronary arteries*. *Circulation* 89 : 1786, 1994
- 29) Ikeda H, Koga Y, Oda T, Kuwano K, Nakayama H, Ueno T, Toshima H, Michael LH, Entman ML : *Free oxygen radicals contribute to platelet aggregation and cyclic flow variations in stenosed and endothelium-injured canine coronary arteries*. *J Am Coll Cardiol* 24 : 1749, 1994
- 30) MaGhie AI, MaNatt J, Ezov N, Cui K, Mower LK, Hagay Y, Buja M, Garfinkel LI, Gorecki M, Willerson JT : *Abolition of cyclic flow variations in stenosed, endothelium-injured coronary arteries in nonhuman primates with a peptide fragment(VCL) derived from human plasma von Willebrand factor-glycoprotein Ib binding domain*. *Circulation* 90 : 2976, 1994
- 31) 박인수 : 개의 관상동맥을 이용한 cyclic flow variations의 제작 - 허혈성심질환증후군의 동물실험모델. *순환기* 23(3) : 415, 1993
- 32) Ikeda H, Koga Y, Kuwano K, Nakayama H, Ueno T, Yoshida N, Adachi K, Park IS, Toshima H : *Cyclic flow variations in conscious dog model of coronary artery stenoses and endothelial injury correlate with acute ischemic heart disease syndromes in humans*. *J Am Coll Cardiol* 21 : 1008, 1993
- 33) Folts JD, Rowe GG : *Epinephrine potentiation of in vivo stimuli reverses aspirin inhibition of platelet thrombus formation in stenosed canine coronary arteries*. *Thromb Res* 50 : 507, 1988
- 34) Ikeda Y, Kikuchi M, Toyoma K, Watanabe K, Ando Y : *Inhibition of human platelet function by verapamil*. *Thromb haemost* 45 : 158, 1981
- 35) Addonizio VP, Fisher CA, Strauss JF, Edmunds LH : *Inhibition of human platelet function by verapamil*. *Thromb Res* 28 : 545, 1982
- 36) Lacoste LL, Lam JY, Hung J, Waters D : *Oral verapamil inhibits platelet thrombus formation in humans*. *Circulation* 89 : 630, 1994
- 37) Metha P, Metha J, Ostrowski N, Brigman L : *Inhibitory effects of diltiazem on platelet activation caused by ionophore A 23187 plus ADP or epinephrine in subthreshold concentrations*. *J Lab Clin Med* 102 : 332, 1982
- 38) Golino P, Buja LM, Yao SK, McNatt J, Willerson JT : *Failure of nitroglycerin and diltiazem to reduce platelet-mediated vasoconstriction in dogs with coronary artery stenosis and endothelial injury : Further evidence for thromboxane A₂ and serotonin as mediators of coronary artery vasoconstriction in vivo*. *J Am Coll Cardiol* 15 : 718, 1990

- 39) Folts JD, Hamilton JW, Stone CK : *Aspirin combined with amlodipine prevents acute platelet thrombus formation in stenosed dog coronary arteries. Fifth International Symposium on Calcium Antagonists. Pharmacol Clin Res* 58, 1991
- 40) Kirchengast M, Rubsamen K, Lehmann HD : *Inhibition by the combined Ca^{2+} and 5-HT₂ receptor antagonist Nexopamil(LU 49938) of intracoronary thrombus formation in a canine model of arterial stenosis and intimal damage. J Cardio Pharmacol* 22(5) : 687, 1993
- 41) Addonizio VP, Fisher CA, Strauss JF, Wachtfogel YT, Colman RW, Josephson ME : *Effects of verapamil and diltiazem on human platelet function. Am Physiol Soc* H366, 1986