

기관근의 수축성에 대한 말초성 Benzodiazepine 수용체의 역할

류한영¹ · 최형철 · 최은미 · 손의동 · 이광윤 · 김원준 · 하정희

영남대학교 의과대학 약리학교실 및 ¹아주대학교 의과대학 흉부외과학교실

Involvement of Peripheral Benzodiazepine Receptor on the Contractility of Canine Trachealis Muscle. Han Young Rhyu¹, Hyung Cheol Choi, Eun Mee Choi, Uy Dong Sohn, Kwang Youn Lee, Won Joon Kim, and Jeoung Hee Ha Department of Pharmacology, College of Medicine, Yeungnam University, Taegu 705-035 and ¹Department of Chest Surgery, College of Medicine, Ajou University, Suwon 422-849, Korea

Non-neuronal high affinity binding sites for benzodiazepines have been found in many peripheral tissues including cardiac muscle and vascular smooth muscle, and have been designated as 'peripheral benzodiazepine receptor'. Benzodiazepines have been shown to induce relaxation of the ileal, vesical, and uterine smooth muscles. However, it is still unclear about possible involvement of peripheral benzodiazepine receptor on the contractility of trachealis muscle. This study was performed to investigate the role of the peripheral benzodiazepine receptor on the contractility of canine trachealis muscle.

Canine trachealis muscle strips of 15 mm long were suspended in an isolated organ bath containing 1 ml of physiological salt solution maintained at 37°C, and aerated with 95% O₂/5% CO₂. Isometric myography was performed, and the results of the experiments were as follows:

Ro5-4684, FGIN-1-27 and clonazepam reduced a basal tone of isolated canine trachealis muscle strip concentration dependently, relaxant actions of Ro5-4684 and FGIN-1-27 were antagonized by PK11195, a peripheral benzodiazepine receptor antagonist. Flumazenil, a central type antagonist, did not antagonize the relaxant action of peripheral type agonists. Saturation binding assay of [³H]Ro5-4864 showed a high affinity (K_d=5.33±1.27nM, B_{max}= 867.3±147.2 fmol/mg protein) binding site on the canine trachealis muscle. Ro5-4684 suppressed the bethanechol-, 5-hydroxytryptamine- and histamine- induced contractions. Platelet activating factor (PAF) exerted strong and prolonged contraction in trachealis muscle strip. Strong tonic contraction by PAF was attenuated by Ro 5-4684, but not by WEB 2086, a PAF antagonist.

Based on these results, it is concluded that the peripheral benzodiazepine receptor mediates the inhibitory regulation of contractility of canine trachealis muscle.

Key Words: Peripheral benzodiazepine receptor, Contractility, Canine trachealis muscle

서 론

말초성 benzodiazepine 수용체는 심장, 신장, 흉선, 임파구, 거대세포, 혈소판 등의 말초조직과 신경교세포 등에 분포하며, GABA_A 수용체와의 짝지움(coupling)이나, 약

리학적 감수성 및 물리적 성질 등이 중추성 benzodiazepine 수용체와 차이점이 있다(Gavish et al, 1992). 말초성 benzodiazepine 수용체의 특성 및 기능에 관한 연구결과 고친화력 및 저친화력의 두 결합부위가 보고되었으며, 심근 및 혈관평활근에서 benzodiazepine계 약물은 저친화력 말초성 benzodiazepine 수용체를 통하여 Ca⁺⁺의 이동을 억제함으로써 음성변력성작용과 혈관확장을 일으킨다고 보고되었다(Mestre et al, 1984). [³H] nitrendipine 결

책임저자 : 하정희, ☎ 705-717 대구광역시 남구 대명 5동 317-1
영남대학교 의과대학 약리학교실

합반응을 통한 연구결과 고농도의 Ro5-4684는 전위의존성 칼슘통로에 작용함이 밝혀졌다(De Souza et al, 1985; Double et al, 1985; Anholt et al, 1986; Drugan et al, 1986). 이러한 연구결과들은 Ro5-4684가 낮은 친화력으로 결합하는 말초성 benzodiazepine 수용체는 전위의존성 칼슘통로의 결합부위와 구조적 연관성이 있음을 알려주고 있다. 한편 고친화력 말초성 benzodiazepine 수용체는 생체내 steroidogenesis와 밀접한 관련이 있으며, 이러한 작용을 통하여 스트레스-불안 반응을 조절하는 기능을 할 것으로 보고되고 있다(Basile et al, 1987; Weiman et al, 1987; Gilbert et al, 1988; Karp et al, 1989).

Benzodiazepine계 약물은 흰쥐 배뇨근에서 평활근 세포에 직접 작용하여 칼슘의 세포내 이동을 억제함으로써 근이완작용을 유발함이 보고되었는데(Ha et al, 1993), 뒤이어 배뇨근에서 고친화력의 말초성 benzodiazepine 수용체의 존재를 확인한 보고는(Smith et al, 1994) 이 수용체와 평활근수축 억제작용과의 연관성을 한층 뒷받침해주고 있다. 최근 해명의 기관근에서도 고친화력의 말초성 benzodiazepine 수용체의 존재가 확인되었고 이 수용체가 기관근의 운동성에 억제성 조절작용을 나타낼 가능성이 보고되었다(Raeburn et al, 1985).

이에 본 연구에서는 개의 기관근에 존재하는 말초성 benzodiazepine 수용체의 존재를 확인하여 보고, 기관근의 수축성에 미치는 말초성 benzodiazepine 수용체의 작용을 관찰하여 보고자 하였다.

방 법

기관근의 장력측정

개의 기관을 절개하여 주위조직을 제거한 후 폭 2 mm 길이 15 mm의 수평근절편으로 만들었다. 기관근절편의 양끝을 견사로 절찰하여 한쪽 끝을 1 ml의 Tyrode 완충용액이 함유되어 있는 적출근편실험조(Biancani's isolated muscle bath)의 기저부에 고정하고 다른 한 쪽 끝을 등척성 장력측정기(force displacement transducer, FT-03, Grass)에 고정하여, 폴리그래프(Polygraph, Grass)에 그 수축력을 기록하였다. 실험조내의 온도는 37°C로 유지시키고, 95% 산소와 5% 이산화탄소의 혼합기체를 공급하여 pH를 7.4로 유지하였다. 본 실험에 사용한 정상 Tyrode 완충용액은 NaCl 117, KCl 4.8, NaHCO₃ 25, KH₂PO₄ 1.2, MgSO₄ 1.2, CaCl₂ 2.5, Glucose 5.7(mM)이었다. 완충용액 내에서 최초 2 g의 수동장력을 가한 후 60분동안 완충용액을 관류시켰다가, 관류를 멈춘 후 최소한 60분이상 근절편을 안정시켜 그 장력이 일정하게 유지된 상태에서

실험을 실시하였다.

기관근이 안정되어 그 장력이 일정하게 유지된 상태에서 말초성 benzodiazepine 수용체 효현제인 Ro5-4684(Research Biochemicals International)와 FGIN-1-27(Research Biochemicals International) 및 중추성 benzodiazepine 수용체 효현제인 clonazepam(Hoffman-La Roche)의 누적농도 첨가에 의한 장력의 변화를 관찰하였다. 대조군과는 다른 개체로부터 적출한 기관근절편에 중추성 benzodiazepine 수용체 길항제인 flumazenil(Ro15-1788, Hoffman-La Roche) 및 말초성 benzodiazepine 수용체 길항제인 PK 11195(Research Biochemicals International)를 각각 전처치 후 같은 방법으로 Ro5-4684 및 FGIN-1-27의 누적농도를 첨가했을 때 나타나는 장력의 변화를 비교, 관찰하였다. 여기에서 장력의 변화는 정상 Tyrode 완충용액에서 안정된 상태의 장력을 기본장력(basal tone)으로 하고, diazepam 첨가시 기본장력으로부터 변화된 장력(altered tension)을 말하는데, 성적은 20 mM의 ethylenediamine tetraacetic acid(EDTA)를 가하여 완전히 이완된 상태의 순수 수동장력(passive tone)을 100%로 삼고 이에 대한 각 장력의 변화치의 백분율을 산출하여 최대 이완치에 대한 백분율(% Relaxation)으로 표시하였다.

기관근의 주 흥분성 요소로 알려진 콜린성 효현제인 bethanechol(Sigma), 경련성수축 유발제인 5-hydroxytryptamine(Sigma), histamine(Sigma) 및 천식의 중요한 병인으로 알려진 혈소판활성인자(platelet activating factor, Sigma)의 첨가로 인해 유발된 수축반응을 관찰하였고, 대조군과는 다른 개체로부터 적출한 기관근 절편에 bethanechol, 5-HT, histamine 및 혈소판활성인자의 첨가로 인해 유발된 수축반응에 말초성 benzodiazepine 수용체 효현제인 Ro5-4684를 첨가로 인해 나타나는 수축반응의 변화 양상을 관찰하였다.

수용체 결합 반응

개의 기관근조직의 말초성 benzodiazepine 수용체 검정을 위하여 적출된 기관근의 주위조직을 제거하고 무게를 잰 후 50배 부피의 50 mM Tris-citrate 완충용액(pH=7.4)에서 균질기(Ika Ultra-Turrax T25, Japan)를 사용하여 기관근절편을 균질화하였다. 균질화한 조직은 고속냉장원심분리기(Beckman J2-MC, CA, USA)를 사용하여 20 분간 원심분리(20,000 g, 4°C) 시킨 후 그 결과 생겨나는 침전물을 20배 부피의 완충용액에 재분배시켜 사용하였다.

[³H] Ro5-4684 결합반응에서는 각 시험관 당 200 μ l의 조직(약 0.1 mg 단백질에 해당), 50 μ l의 방사성 동위원소(specific activity=75.3 Ci/mmol, NEN, Dupont, Boston, MA)과 함께 50 μ l의 약물을 사용하였으며, 50 mM

Tris-Citrate 완충용액을 첨가하여 총 부피 500 μ l가 되게 하였다. 포화결합반응을 위한 방사성 동위원소는 0.5 nM에서 10 nM까지 사용하였으며, 비특이적 결합반응을 위하여 10 μ M의 PK 11195를 사용하였으며 그 결과 총 결합치의 25%미만이 산출되게 하였다. 모든 검사는 triplicate로 하여 적어도 한 실험을 6회 이상 반복하였다.

반응혼합물이 든 시험관들은 0~4°C에서 한시간 방치한 후 여과지(Whatman, GF/B)상에서 수확장치(Harvesting apparatus, Brandel M-24R, Brandel Instruments, Gaithersburg, MD, USA)를 사용하여 결합분획과 비결합분획을 신속히 분리하였다. 여과지상의 결합분획이 내는 방사성 활성도는 liquid scintillation counter(Wallac 1410, Turku, Finland)을 사용하여 측정하였다.

제작한 각종 조직표본의 단백질함량은 bicinchoninic acid법(Pierce, Rockford, IL, USA)을 사용하여 측정하였다.

통계처리

실험 성적의 유의성 검정은 Student's t-검정 및 ANOVA 검정을 사용하였다. 일부 성적은 EC₅₀, E_{max}, Kd 및 Bmax를 얻기위하여 nonlinear regression(Graphpad Inplot, Graphpad Software, San Diego, CA, USA) 시켜 분석하였다.

결 과

기관근절편이 정상 Tyrode 완충용액내에서 안정되어 비교적 규칙적인 수축운동과 일정한 장력을 유지할 때

Table 1. Effects of Ro5-4864, FGIN-1-27, and clonazepam on the basal tone of canine trachealis muscle strip

Log [Drug]M	Percent relaxation		
	Ro5-4864	FGIN-1-27	Clonazepam
-7.0	10.3 ± 2.77	10.7 ± 5.25	6.8 ± 3.62
-6.5	15.4 ± 2.66	15.2 ± 1.27	14.4 ± 4.92
-6.0	20.2 ± 2.98	19.0 ± 3.93	22.7 ± 5.27
-5.5	29.5 ± 3.24	25.6 ± 2.62	31.0 ± 6.30
-5.0	35.2 ± 5.09	31.2 ± 6.15	38.2 ± 8.32
-4.5	40.8 ± 5.27	42.4 ± 3.21	45.0 ± 9.47
-4.0	42.6 ± 8.30	50.6 ± 2.24	50.6 ± 9.53

Values are expressed as mean ± SE(n=8).

Percent Relaxation means the proportional reduction toward the basal passive tensions(100%) obtained by the addition of 20mM EDTA.

말초성 benzodiazepine 수용체 효현제인 Ro5-4684 및 FGIN-1-27 및 중추성 benzodiazepine 수용체 효현제인 clonazepam을 10⁻⁷M에서 10⁻³M까지의 누적농도로 첨가하였을 때 기관근절편의 이완반응이 관찰되었다. Ro5-4684, FGIN-1-27 및 clonazepam 첨가에 의해 기관근절편의 기본장력이 농도의존적으로 감소하였으며, EC₅₀는 각각 6.7 ± 2.91 μ M, 6.4 ± 4.63 μ M, 6.3 ± 4.19 μ M 이었으며, E_{max}는 각각 44 ± 4.9%, 49 ± 2.4%, 51 ± 5.8%이므로 세 약물간의 유의한 차이는 없었다(Table 1).

말초성 benzodiazepine 수용체 길항제인 PK 11195 10⁻⁴ M을 전처치한 20분 후 Ro5-4684의 누적농도를 첨가했을 때 기관근절편은 대조군에서 나타난 이완반응과는 달리 농도의존적인 수축반응을 나타내었으며, 10⁻⁵ M의 Ro5-4684 첨가에 의해 53 ± 12%의 최대 수축반응을 나타내었다(Table 2), PK 11195 10⁻⁴ M을 전처치한 20분 후 FGIN-1-27을 누적농도로 첨가했을 때에도 유사한 양상으로 기관근절편은 농도의존적인 수축반응을 나타내었다(Table 2). 그러나 중추성 benzodiazepine 수용체 길항제인 flumazenil의 10⁻⁴M 전처치에 의하여 기관근절편이 이완되었으나, 이완율은 대조군에 비하여 유의한 차이가 없었다(Table 2, 3).

말초성 benzodiazepine 수용체 효현제인 [3H]Ro5-4864의 기관근에 대한 포화결합반응결과 Kd(nM)는 5.33 ± 1.27이었으며, Bmax는 867.3 ± 147.2(fmol/mg protein)이었다(Fig. 1).

기관근절편에 10⁻⁶ M의 bethanechol, 10⁻⁵ M의 5-hydroxytryptamine 및 10⁻⁵ M의 histamine을 첨가하였을 때 기관근절편의 긴장도가 증가하면서 지속적인 수축현상을 나타내었다. 대조군과는 다른 개체에서 적출한 기관근절편은 bethanechol, 5-hydroxytryptamine 및 histamine 첨가에 의한 수축현상이 안정된 후 10⁻⁵ M의 Ro5-4684를 첨가하였을 때 각각의 수축현상이 감약되었다(Fig. 2). 정

Table 2. Effects of PK11195 and flumazenil on the Ro5-4864-induced relaxation of canine trachealis muscle strip

Log [Ro5-4864]M	Percent relaxation		
	Control	Flumazenil (10 ⁻⁴ M)	PK 11195 (10 ⁻⁴ M)
-7	10 ± 2.77	7.7 ± 3.02	-23.3 ± 6.09
-6	20.2 ± 2.98	15.6 ± 3.64	-57.3 ± 19.05
-5	35.2 ± 5.09	23.2 ± 4.72	-60.2 ± 16.65
-4	42.6 ± 8.30	18.4 ± 4.44	-51.6 ± 11.14

Table 3. Effects of PK11195 and flumazenil on the FGIN-1-27 induced relaxation of canine trachealis muscle strip

Log [FGIN-1-27]M	Percent relaxation		
	Control	Flumazenil (10 ⁻⁴ M)	PK 11195 (10 ⁻⁴ M)
-7	10.7±5.26	9.0±1.11	- 8.5±1.95
-6	19.0±3.93	12.1±0.49	-13.6±2.11
-5	31.2±6.15	20.1±0.55	-19.8±2.26
-4	50.6±2.24	17.9±2.74	-25.8±3.62

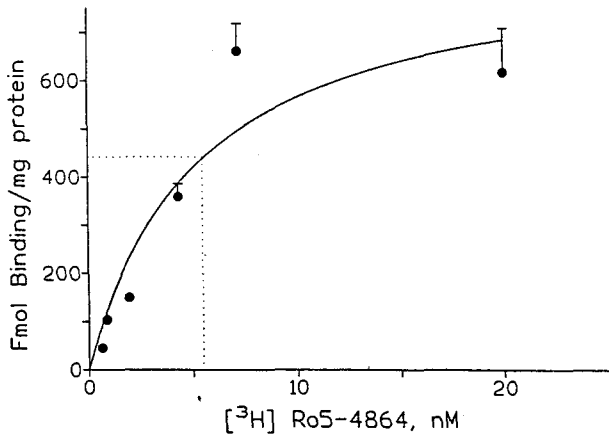


Fig. 1. Saturation assay of [³H]Ro5-4864 binding on the canine trachealis muscle. Data were analyzed by non-linear regression analysis(Graphpad Inplot, Graphpad Software, San Diego, CA, USA) for determination of Kd and Bmax.

상 Tyrode 완충용액내에서 안정된 기관근절편에 platelet activating factor를 첨가하면 서서히 긴장도가 증가하기 시작하여 지속적인 수축현상을 나타내었다. 대조군과는 다른 개체에서 적출한 기관근절편을 사용하여 수축현상이 안정된 후 10⁻⁵ M의 Ro5-4684를 첨가했을 때는 platelet activating factor에 의한 수축현상이 감약되어 67 ±7.9%의 억제를 나타내었다(Fig. 2).

고 찰

Ro5-4684는 말초성 benzodiazepine 수용체의 비교적 선택적인 효현제인데, 말초성 benzodiazepine 수용체에 고 친화력(Kd=1 nM)으로 결합하지만 중추성 benzodiazepine

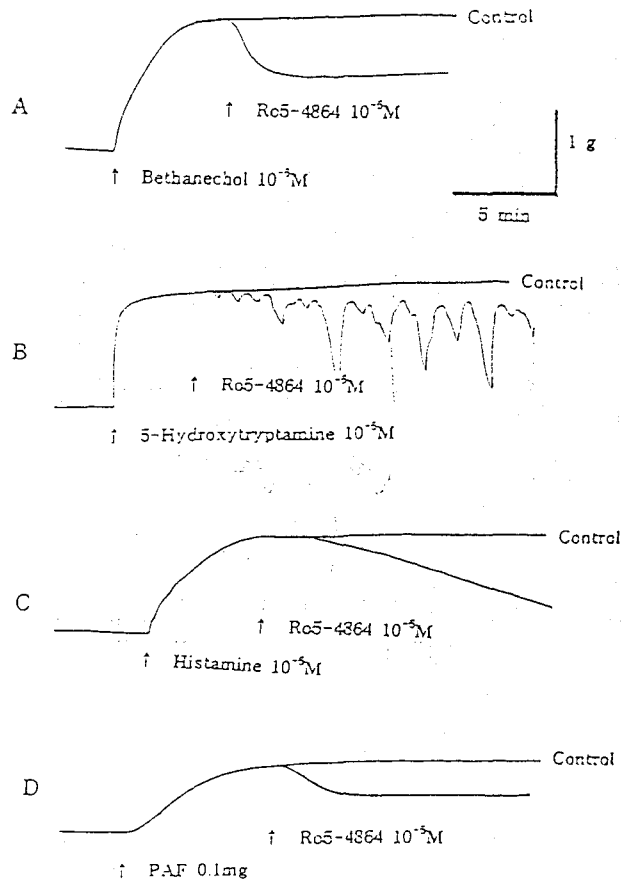


Fig. 2. Effects of 10⁻⁵ M Ro5-4864 on the contraction induced by bethanechol(A), 5-HT(B), histamine(C) and PAF(D).

수용체에도 낮은 친화력(Kd>10 μM)으로 결합하여, 중추성 benzodiazepine 수용체의 배위자로서의 기능과 말초성 benzodiazepine 수용체에 대한 배위자로서의 기능을 동시에 가지는 것으로 보고되었다(File & Lister, 1983; Schoemaker et al, 1983; Marangos et al, 1982; Hunkeler et al, 1981). 본 연구에서 Ro5-4684는 개의 기관근절편의 기본장력을 농도의존적으로 감소시켰으며, 이러한 근이완 작용은 말초성 길항제인 PK 11195에 의해 봉쇄되었으나 중추성 길항제인 flumazenil에 의해서는 영향을 받지 않았다. 2-Aryl-3-indoleacetamides(FGIN-1-27)는 새로운 강력한 말초성 benzodiazepine 수용체의 효현제로서 mitochondria의 neurosteroid 합성을 증가시키는 작용이 있다고 하는데, 이 물질은 Ro5-4684와는 대조적으로 간질억제 작용 및 불안해소작용이 있으며, 이러한 작용은 말초성 benzodiazepine 수용체 길항제인 PK11195에 의해 선택적으로 길항되는, 선택적인 말초성 benzodiazepine 수용체의 효현제로 보고되었다(Gilbert et al, 1988; Karp et al,

1989). 본 실험에서는 FGIN-1-27을 개의 기관근절편에 적용시켰을 때 Ro5-4684와 유사한 정도의 근이완작용을 나타냈으며, 마찬가지로 말초성 길항제인 PK 11195에 의한 선택적인 봉쇄작용이 관찰되었다.

이와같이 말초성 benzodiazepine 수용체의 효현제인 Ro5-4684 및 FGIN-1-27의 개 기관근 이완작용이 말초성 benzodiazepine 수용체 길항제인 PK 11195에 의해 선택적으로 길항되어 Ro5-4684 및 FGIN-1-27의 개 기관근 이완작용이 말초성 benzodiazepine 수용체를 통한 작용임을 약물학적 방법으로 확인하였다. 또 본 연구에서는 이러한 개 기관근내에 존재하여 이러한 반응을 매개하는 말초성 benzodiazepine 수용체의 존재 및 성질규명을 위하여 수용체 결합반응을 실시하였다. 개의 기관근에 대한 말초성 benzodiazepine 수용체의 효현제인 [³H]Ro5-4864의 포화결합반응 결과, Kd가 약 5nM으로써 해명의 기관근(Raeburn et al, 1985) 및 토끼의 배뇨근(Smith et al, 1993)에서와 마찬가지로 개의 기관근에는 [³H]Ro5-4864에 대한 고친화력 결합부위가 있음을 관찰되었다.

이상의 결과에서 볼 때 개 기관평활근에서 관찰된 고친화력 결합부위인 말초성 benzodiazepine 수용체는 이미 관찰된 개 기관근 기본 장력 감소작용으로 미루어보아 해명의 기관근이나 토끼의 배뇨근에서 보고된 바와(Raeburn et al, 1985; Smith et al, 1993) 같이 평활근 운동성 조절작용이 있으리라 생각되었다. 생체내에서 기관근은 각종 자극에 의해 수축작용을 일으킬 수 있으며, 특히, 염증 및 과민반응에서 생겨나는 인지질 매개체인 혈소판활성인자는 생체내에서 혈소판 감소증, 백혈구 감소증, 저혈압 및 기도근 수축 및 폐부종 유발작용이 확인되어 실험동물에서 천식의 우수한 생체모델로 보고되었다(Heuer, 1994; Henson & Pinckard, 1977; Varftig et al, 1981; Pinckard et al, 1982).

본 연구에서는 말초성 benzodiazepine 수용체의 기관근 운동성 조절작용을 확인하기 위하여 기관근의 중요한 흥분성 요소인 콜린성 수용체, 경련성 요소인 histamine 수용체 및 5-HT 수용체의 효현제들인 bethanechol, histamine 및 5-HT을 개 기관근절편에 적용하여 유발한 수축반응에 대한 말초성 benzodiazepine 수용체의 효현제인 Ro5-4684의 효과를 관찰한 결과, Ro5-4684는 이러한 다양한 흥분성 요소에 의한 수축작용을 모두 감소시켜, 개 기관근 운동의 억제성 요소로서의 가능성을 시사하였다. 또 생체내에서 강력한 수축작용을 유발하는 것으로 밝혀진 혈소판활성인자를 개의 적출 기관근절편에 적용하여 보았는데, 실험결과 시험관내(in vitro)에서도 혈소판활성인자는 기관근절편의 강력하고 지속적인 수축현상을 유발하여 혈소판활성인자의 천식의 시험관내 모델로서의

사용 가능성도 동시에 알 수 있었다. 이러한 혈소판활성인자로 인해 유발된 기관근의 수축현상도 말초성 benzodiazepine 수용체 효현제인 Ro5-4864에 의해서 감소됨이 관찰되어 개 기관근 운동의 억제성 요소로서의 가능성을 더욱 강력히 시사하였다.

이상과 같은 결과로부터 개의 기관근의 말초성 benzodiazepine 수용체는 기관근의 이완성반응을 매개하며, 각종 흥분성자극에 의한 기관근의 수축성 반응을 감소시킬 수 있으리라 생각된다.

감사의 글

Flumazenil은 Hoffman-La Roche사에서, clonazepam은 한국 Roche사에서 무상양도받은 것입니다.

참 고 문 헌

- Anholt RRH, Pedersen PL, Desouza EB, Snyder SH: The peripheral type benzodiazepine receptor. Localization to the mitochondrial outer membrane. *J Biol Chem* 261: 576-583, 1986
- Basile AS, Ostrowski NL, Skolnick P: Aldosterone- reversible decrease in the density of renal peripheral benzodiazepine receptors in the rat after adrenalectomy. *J Pharmacol Exp Ther* 240: 1006-1013, 1987
- De Souza EB, Anholt RRH, Murphy KMM, Snyder KMM, Kuhar MJ: Peripheral-type benzodiazepine receptors in endocrine organs: autoradiographic localization in rat pituitary, adrenal and testis. *Endocrinology* 116: 567-573, 1985
- Double A, Benavides J, Ferris E, Bertrand P, Menager J, Voucher N, Burgerin MC, Uzan A, Guermery C, Lefur G: Dihydropyridine and peripheral benzodiazepine binding sites: Subcellular distribution and molecular size determination. *Eur J Pharmacol* 119: 153-167, 1985
- Drugan RC, Basile AS, Crawley JN, Paul SM, Skolnick P: Inescapable shock reduces [³H]Ro5-4684 binding to "peripheral type" benzodiazepine receptors in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 24: 1673-1677, 1986
- File SE, Lister RG: The anxiogenic action of Ro5-4684 is reversed by phenytoin. *Neurosci Lett* 35: 93-96, 1983
- Gavish M, Kats Y, Bar-Ami S, Weizman R: Biochemical and pathological aspects of the peripheral benzodiazepine receptor. *J Neurochem* 58(5): 1589-1601, 1992
- Gilbert JC, Valtier D, Huguet C, Hulin C, Meyer P: Reduced affinity of peripheral benzodiazepine binding sites in elderly

- insomniac patients. *Eur J Clin Pharmacol* 34: 303–306, 1988
- Ha JH, Lee KY, Kim WJ: The action of diazepam in the isolated rat detrusor muscle. *J Urol* 150: 229–234, 1993
- Henson PM, Pinckard RN: Platelet activating factor(PAF). A possible direct mediator of anaphylaxis in the rabbit and a trigger for the vascular deposition of circulating immune complexes. *Monogr Allergy* 12: 13–26, 1977
- Heuer HO: Pharmacology of hetrazepines as PAF antagonists. In: Handbook of PAF and PAF antagonists. edited by Pierre Braquet. CRC Press, Boca raton. Florida. p171–202
- Holck M, Osterreider W: The peripheral, high affinity benzodiazepine binding site is not coupled to the cardiac Ca^{++} channel. *Eur J Pharmacol* 118: 293–301, 1985
- Hunkeler W, Mohler H, Pieri L, Polc P, Bonetti EP, Cumin R, Schaffner R, Haefly W: Selective antagonists of benzodiazepines. *Nature(Lond)* 290: 514–516, 1981
- Karp L, Weizman A, Tyano A, Gavish M: Examination stress, platelet peripheral benzodiazepine binding sites, and plasma hormone levels. *Life Sci* 44(160): 1077–1082, 1989
- Korneyev A, Pan BS, Polo A, Romeo A, Guidotti A, Costa E: Stimulation of brain pregnenolone synthesis by mitochondrial diazepam binding inhibitor receptor ligands in vivo. *J Neurochem* 61(4): 1515–1524, 1993
- Marangos PJ, Patel J, Boulenger JP, Clark-Rosenburg R: Characterization of peripheral-type benzodiazepine binding sites in brain using [3 H]Ro5-4684. *Mol Pharmacol* 22: 26–32, 1982
- Mestre MT, Belin CC, Uzan A, Renault C, Dubroeuq MC, Gueremy C, Fur GL: Electrophysiological and pharmacological characterization of peripheral benzodiazepine receptors in a guinea pig heart preparation. *Life Sci* 35: 953–962, 1984
- Pinckard RN, McManus LM, Halonen M, Hanahan DJ: Biological activities of acetyl glyceryl ether phosphorylcholine in experimental animals and in man. In role of chemical mediators in the pathophysiology of acute illness and injury, ed. by R. McConn, pp.81–92, Raven Press, New York, 1982
- Raeburn D, Miller LG, Summer WR: Peripheral type benzodiazepine receptor and airway smooth muscle relaxation. *J Pharmacol Exp Ther* 245: 557–562, 1985
- Schoemaker HJ, Boles RG, Horst D, Yamamura HI: Specific high affinity binding sites for [3 H]Ro5-4684 in rat brain and kidney. *J Pharmacol Exp Ther* 225: 61–69, 1983
- Smith RJ, Uhlman EJ, Ruggieri MR: Identification and characterization of a high-affinity peripheral-type benzodiazepine receptor in rabbit urinary bladder. *J Urol* 151(4): 1102–1106, 1994
- Varftig BB, Chignard M, Benveniste J, Leport J, Wal F: Background and present status of research on platelet-activating factor(PAF-acether). *Ann N.Y. Acad Sci* 370: 119–137, 1981
- Weizman R, Tanne, M, Granek L, Karp L, Golomb S, Tyano S, Gavish M: Peripheral benzodiazepine binding sites on platelet membranes are increased during diazepam treatment of anxious patients. *Eur J Pharmacol* 138 : 289–292, 1987