

家兎에서 Nicotine, DMPP, McN-A-343, AHR-602, Tyramine, Angiotensin, Neostigmine이 心搏增加를 일으키는 作用點에 관한 研究

全南大學校 醫科大學 藥理學教室
<指導 金永寬 教授>

朴 枰 淳

=Abstract=

Studies on the Site of Cardioaccelerating Action of Nicotine, DMPP, McN-A-343, AHR-602, Tyramine, Angiotensin and Neostigmine in Rabbits

Pyong Soon Bark

*Department of Pharmacology, Chonnam University Medical School,
Kwangju, Korea*

<Director: Prof, Yung In Kim>

1. Sites of the cardioaccelerating action of nicotine, DMPP, McN-A-343, AHR-602, tyramine, angiotensin and neostigmine were investigated in spinal rabbits.
2. The cardioaccelerating action of the above substances was substantially weak in reserpine-pretreated rabbits. The accelerating action was scarcely observed after propranolol administration.
3. Tetrodotoxin and guanethidine did not affect the cardioacceleration due to nicotine, DMPP, tyramine and isoproterenol, but they markedly weakened that due to McN-A-343, AHR-602, angiotensin and neostigmine.
4. Chlorisondamine blocked the cardioacceleration by nicotine and DMPP; atropine that by McN-A-343 and AHR-602.
5. Appropriate doses of isoproterenol, nicotine, DMPP, McN-A-343, tyramine, angiotensin and neostigmine, when administered into the right auricle, produced almost the same degree of cardia acceleration as when they were given to the right ear vein. AHR-602 did not produce significant cardioacceleration through this route.
6. Nicotine, DMPP and neostigmine when injected into the right auricle produced marked cardioacceleration, whereas they produced little action when injected into the left ventricle. Isoproterenol and tyramine produced more marked effect by the intraauricular route than the intraventricular one.
7. McN-A-343, AHR-602 and angiotensin produced more marked cardioacceleration by the intraventricular administration than the intraauricular one. The intraventricular AHR-602 produced marked cardioacceleration.
8. It is inferred that the sites of cardioaccelerating action of nicotine, DMPP, and tyramine will be either the terminals of the adrenergic nerves or the extraneuronal stores of norepinephrine and that of McN-A-343, AHR-602, angiotensin and neostigmine will be the adren-

ergic neurons in the heart. The sites on which nicotine, DMFP, tyramine and recstigmire will act are chiefly distributed in the auricular tissues and those on which McN-A-343, AHR-602, and angiotensin act chiefly in the ventricular tissues.

Nicotine 및 dimethylphenylpiperazinium(DMPP)의 藥理作用은 交感神經節을 通하여 일어난다 알려져 있는데, 形態學的으로 이 神經節의 存在가 確認되어 있지 않은 心臟에 直接 作用시켰을때 일어난는 收縮力 및 搏動數의 增加에 關하여서는 그 作用點에 대하여 意見이 區區하다. 卽 그 作用點으로서 心臟內에 “intrinsic ganglia”(Ambache 1951, Ambache & Edwards 1951), 또는 “Pharmacological ganglia”(Lee & Shideman 1959)의 存在가 提唱된 바 있고 近年에 와서는 交感神經의 節後纖維에 作用하여 catecholamine 을 遊離한다고 主張하는 學者들이 많다(Cooper. 1966, Cabrera 등 1966, Bhagat 1966, Lindmar 등 1968).

Nicotine, DMPP 以外에 4-(m-chlorophenyl-carbamoyloxy-2-butyltrimethylammonium chloride (McN-A-343), N-benzyl-3-pyrrolidyl acetate methobromide (AHR-602)도 交感神經節 興奮劑로서 알려져 지게 되었는데 (Levy & Ahlquist 1962, Jones 1963), 이들의 心臟作用은 學者에 따라 그 成績이 區區하다. McN-A-343은 in situ 의 犬에서 心收縮力의 增加와 輕微한 心搏動數의 增加를 일으키나 剔出家兎 또는 貓 心臟에 대하여는 거의 影響을 미치지 않으며 (Roszkowski 1961), AHR-602 역시 剔出家兎 및 海溟 心臟에 뚜렷한 影響을 미치지 않는다 한다 (Franko 등 1963). 그러나 剔出家兎 또는 자라 心房에 있어서는 이 兩物質은 catecholamine 을 遊離하여 收縮力의 增加를 일으키고 (Bhagat 1966, Kim 등 1967), 또한 脊髓家兎에서는 reserpine-sensitive 한 心搏增加를 일으키기 報告되어 있다 (韓 1972, 朱 1974). 그러나 이러한 效果를 일으키는 心臟內의 作用點에 關하여서는 알려진 바 없다.

Tyramine 은 心臟의 交感神經節後 纖維에 作用하며 catecholamine 을 遊離시키기 알려져 있다 (Burn & Rand 1958). Angiotensin 의 心臟作用에 關하여서는 그 作用點에 關한 見解가 區區하나 (文獻 Farr & Grupp 1967 參照), 家兎에서는 catecholamine 을 遊離하고, 心搏增加를 일으키기 알려져 있다 (Beaulnes 등 1966, 李 1971).

著者는 上記 6가지 藥物이 脊髓 家兎에서 心搏增加 效果를 나타내는데 있어서 그 作用點을 알고자 몇가지 藥物을 利用하여 藥理學的 分析을 試圖하였으므로 그 結果를 報告하는 바이다. Neostigmine 도 脊髓家兎에

서 心搏이 減少된 狀態下에서는 一時的인 心搏增加를 일으키기 알려져 있으므로 (朱 1974), 그 作用點에 關하여도 아울러 追究하였다.

實驗方法

1. 8~2.0kg 의 健康 家兎를 使用하였으며 이를 urethane (1g/kg, 皮下) 麻酔下에서 氣管카놀을 挿入하여 人工呼吸下에서 脊髓를 第 1. 第2 頸椎間에서 切斷하고 脊髓 中樞側 離斷部를 菲蓋內로 壓入함으로써 延髓를 破壞하였다. 兩側 迷走交感神經幹은 頸部の 높이에서 切斷하였고, 兩側 頸部交感神經節을 露出한 後 이를 破壞 하였으며, 兩側 頸動脈은 大略 甲狀腺의 높이에서 結紮하였다.

心搏 計測法은 心電圖上의 QRS-波를 增幅하여 音響으로 바꾼 張(1968)의 方法에 따랐다. 計測要領은 藥物注射前의 15秒間의 搏動數를 셈한다음 注射시작 부터의 各 15秒間씩의 搏動數를 約 5分間 繼續 셈하였다. 藥物 效果는 藥物注射前의 15秒間의 搏動數의, 藥物 注射後 가장 크게 增加 또는 減少된 15秒間의 搏動數와의 差異(平均±S.E.)를 取하여 記述하였다.

脊髓家兎에서 心搏增加를 일으킬 目的으로 使用한 藥物은 dl-isoproterenol HCl (Sigma), nicotine bitartrate (Carl Roth), DMFP icdide (Fluka), McN-A-343 (McNeil), AHR-602 (A.H. Robins), tyramine HCl (Sigma), angiotensin (Hypertensin, Ciba), restigmine methylsulfate (Sigma) 등이 있으며, 이들은 다음 3가지 方法으로 注射하였다. ① 0.5ml/kg 에 溶解하여 右側 耳靜脈內에 注射하거나, ② 總量 1/4ml 에 溶解시켜 가는 polyethylene tube 를 通하여 右側 頸靜脈을 通하여 右心房內에 直接 注射하거나, ③ 左側 頸動脈에 “卜”字型의 카놀을 挿入하여 그 側枝를 通하여 左心室 方向으로 總 1/4ml 에 溶解한 藥物을 注射하였다.

이들 心搏增加 效果에 미치는 影響을 보기 위하여 reserpine (Ciba), propranolol (Sigma), tetrodotoxin (日本 三共), chlorisondamine (Ecolid, Ciba), atropine sulfate (Sigma), guanethidine sulfate (Ciba) 을 1~2ml/kg 의 容量에 溶解하여 徐徐히 耳靜脈內에 注射하였다. Neostigmine 注射前에는 physostig-

mine sulfate (Sigma) 1mg/kg 를 耳靜脈을 通하여 注射하여 미리 心搏을 減少시켰고(減少되지 않은 예에서는 다시 1ml/kg 를 追加함), 이 實驗 一部에서는 3ml/kg/hr 의 容量의 hexamethonium chloride(Sigma) 溶液을 0.5mg/kg/min 의 速度로 左側 頸靜脈을 通하여 繼續注入하면서, physostigmine, neostigmine 을 注射하였다.

藥物은 0.9% 食鹽水에 溶解하여 使用하였다. 但 reserpine 은 그 250mg 와 benzyl alcohol 2ml, 枸橼酸 250mg, polyoxyethylene sorbitan mono-oleate(Tween 80) 10ml 와 蒸溜水를 合하여 100ml 로 만들어 이를 稀釋하여 使用하였고, isoproterenol 은 酸性(pH=4) 0.9% 食鹽水에 溶解하여 使用하였다.

實驗成績

I. 耳靜脈內 注射時 나타나는 心搏增加 效果에 대한 諸 藥物의 影響

Isoproterenol, nicotine, DMPP, McN-A-343, AHR-602, tyramine, angiotensin 등은 脊髓家兎의 心搏增加를 일으켰으며 그 程度는 Table 1에서와 같다. Neostigmine 은 physostigmine 으로 心搏이 減少된 狀態下에서 投與하면 心搏增加를 일으켰다 (Table 1).

Nicotine(0.1mg/kg)은 20例中 2例에서 心搏增加에 앞서 輕微한 心搏減少를 일으켰고 DMPP(0.1mg/kg)는 20例中 3例에서 輕微한 心搏減少가 나타났다. McN-A-343 및 AHR-602는 이미 朱(1974)에 의하여 仔細히 報告되어 있는 것처럼 많은 例에서 心搏減少를 일으켰다.

A: Reserpine

Reserpine 1mg/kg 를 投與한 約 24時間後에 脊髓家兎를 만들어 上記 8種의 藥物에 대한 反應을 보았던 바 Table 1에서 보는 바와 같이 對照動物의 反應에 比하여 isoproterenol 에 대한 것을 除外하고는 모두 顯著히 減少되어 나타났다.

Reserpine 處理 脊髓家兎에서는 nicotine, DMPP에 대한 心搏增加 反應이 減弱됨과 同時에 心搏減少 反應이 對照群에 있어서 보다 크게 나타났다(後述).

B: Propranolol

Reserpine 處理 家兎에 있어서의 實驗結果는 本實驗에 使用한 isoproterenol 을 除外한 7種의 藥物에 의한 心搏增加가 catecholamine 遊離에 依함을 가리키고 있다. 이들 藥物이 adrenergic β -receptor 를 通하여 心搏增加를 일으키는 確證하기 위하여 2mg/kg 의 propranolol 前後의 反應을 比較하였다. Propranolol 投與는 脊髓家兎의 心搏數에는 거의 影響을 미치지 않았고, 各 藥物에 의한 心搏增加 效果를 顯著히 抑制하였다(Table 2).

C: Tetrodotoxin

近年 tetrodotoxin 은 神經生理學 面에서 널리 使用되고 있으므로 (Narahashi 1974), 7種의 藥物에 의한 心搏增加 效果에 미치는 影響을 보았다.

Tetrodotoxin (1 μ g/kg)은 心搏數에는 거의 影響을 미치지 않았고 isoproterenol, nicotine, DMPP, tyramine 에 의한 心搏增加에는 거의 影響을 미치지 않았으나 McN-A-343, AHR-602, angiotensin 및 neostigmine 에 의한 心搏增加는 이를 顯著히 抑制하였다 (Table 3).

McN-A-343 및 AHR-602에 의한 心搏減少 效果는 tetrodotoxin 으로 거의 影響을 받지 않았다.

Tetrodotoxin 0.1 μ g/kg 를 靜注한 後에는 McN-A-343 (1mg/kg)에 대한 增加反應은 6例中 2例는 影響을 받지 않았고 4例에서는 나타나지 않았으며 이中 2例에서는 2時間이 지난 後 또다시 增加反應이 再現되었다. Tetrodotoxin 1 μ g/kg 를 投與한 例에서는 消失된 McN-A-343 에 대한 反應은 5~6時間이 지나도 再現되지 않았다.

Reserpine 處理家兎에서 DMPP 및 nicotine 에 의한 心搏減少 效果가 比較的 뚜렷히 나타났으므로 이 減少效果에 미치는 tetrodotoxin(1 μ g/kg)의 影響을 觀察하였다. Reserpine 處理 家兎는 DMPP 0.3 및 1.0 mg/kg 에 대하여 各各 6例 平均 4.1 \pm 1.60, 5.1 \pm 1.60의 搏動數의 減少를 일으켰는데 tetrodotoxin 投與後에는 0.3mg/kg 에 대한 減少反應은 볼 수 없었고 1.0 mg/kg 에 대하여는 1.5 \pm 0.91의 減少를 일으키게 되었으며, tetrodotoxin 投與後에는 減少反應이 弱화된 을 알 수 있었다(각각 $P < 0.05$).

Reserpine 處理 家兎는 nicotine 0.3 및 1.0mg/kg 에 대하여 各各 6例 平均 6.0 \pm 2.04, 9.0 \pm 1.46의 搏動數의 減少를 일으켰는데 tetrodotoxin 投與後에는 減弱되어 各各 3.5 \pm 0.97, 5.1 \pm 1.95로 되었으나 이 減弱에는 統計學的인 意義를 發見할 수 없었다.

D: Chlorisondamine

1mg/kg 을 投與하면 心搏數 自體에 거의 變化를 일으키지 않고 nicotine, DMPP 에 대한 心搏增加 反應은 顯著히 抑制되었으나, isoproterenol, McN-A-343, AHR-602, tyramine, angiotensin 에 대한 反應에는 變動을 일으키지 않았다 (Table 4).

Table 1. Increase of cardiac rate by various cardioaccelerating agents in control and reserpine-treated spinal rabbits.

Cardioaccelerating agents: doses per kg	Control group			Reserpine ^o treated group			P-value ^A
	No.	Heart rate*	Increase ↑	No.	Heart rate	Increase ↑	
Nicotine							
0.1mg	20	44±1.6*	9.8±1.35	6	37±1.2	1.5±0.61	<0.001
0.3mg	17		15.4±0.72	6		3.6±1.55	<0.001
DMPP							
0.03mg	19	43±1.3	9.0±1.86	9	35±1.5	0.3±0.23	<0.001
0.1mg	20		14.5±2.05	9		3.6±1.09	<0.001
0.3mg	19		14.8±1.13	9		9.3±1.41	<0.001
McN-A-343							
0.3mg	45	43±1.5	5.9±0.50	4	39±1.8	0	<0.001
1.0mg	43		7.3±0.52	6		0	<0.001
3.0mg	33		10.3±0.68	6		0.3±0.33	<0.001
AHR-602							
3.0mg	27	42±1.1	1.8±0.38	6	36±1.9	0	<0.05
10.0mg	24		3.2±0.45	6		0.9±0.51	<0.05
Tyramine							
0.1mg	14	38±1.9	8.3±1.60	12	35±1.1	1.6±0.47	<0.001
1.0mg	19		13.0±1.10	12		4.1±0.53	<0.001
Angiotensin							
0.1μg	10	40±2.4	6.9±1.20	6	36±1.7	0.3±0.33	<0.001
1.0μg	18		11.8±1.42	6		2.3±0.66	<0.001
Neostigmine							
1.0mg	32	28±0.9 ⁺	4.9±0.56	6	25±1.4 ⁺	0.8±0.41	<0.001
Isoproterenol							
0.12μg	12	42±1.6	9.0±1.15	6	37±1.7	8.9±1.10	NS

In this table heart rate* denotes the mean cardiac rate for a period of 15 sec±S.E. before an injection of cardioaccelerating agents. After an injection cardiac rate for every 15 sec was continuously counted during 5 min. Rate usually increased after an injection. Maximally increased rate for a period of 15 sec after an injection was taken and increase ↑ from rate before an injection was obtained. The figures are mean values±S.E.

Reserpine^o (1mg/kg) was given i.v. 24 hr before an experiment.

The heart rate⁺ was slowed down by administration of physostigmine (1mg/kg, once or twice) before an injection of neostigmine.

P-value^A was obtained by comparing increase in both groups. NS: nonsignificant difference. In groups of other doses heart rate was almost same as this*.

Hexamethonium(0.5mg/kg/min)를 繼續注入하면 서 physostigmine 을 주어 心搏을 減少시킨 狀態에서 neostigmine 은 心搏增加를 일으켰다(Table 4).

E: Atropine

1mg/kg 投與後에 心搏數 自體에는 變動이 없었고 McN-A-343 및 AHR-602의 心搏增加效果는 거의 볼 수 없었으나, isoproterenol, nicotine, DMPP, tyramine, angiotensin의 反應에는 큰 變動이 없었다(Table

5).

Physostigmine 投與로 減少된 心搏(25~30/15秒)은 atropine(1mg/kg) 注射로 곧 增加하여 50~55/15秒로 되었으며 이 狀態에서는 neostigmine (1mg/kg)은 아무런 效果도 나타내지 않았다.

F: Guanethidine

7例의 脊髓家兎에서 10mg/kg의 guanethidine 을 注射한 다음 心搏數의 變化를 觀察하였다. 15秒 平

Table 2. Increase of cardiac rate by various cardioaccelerating agents before and after propranolol (2mg/kg) administration.

Agents: doses per kg	No.	Heart rate	Increase		P-value
			before propranolol	after propranolol	
Nicotine 0.3mg	5	47±3.8	14.0±2.19	1.6±0.97	<0.001
DMPP 0.1mg	5	46±3.8	13.4±2.44	1.2±0.80	<0.001
McN-A-343 1.0mg	5	36±3.6	7.2±1.24	0	<0.001
AHR-602 10.0mg	5	38±3.9	9.0±1.82	0.7±0.70	<0.001
Tyramine 1.0mg	4	42±3.9	12.0±2.02	0.5±0.40	<0.001
Angiotensin 1.0µg	5	38±3.9	9.0±1.82	0.7±0.70	<0.001
Neostigmine 1.0mg	6	24±1.0*		1.1±0.69*	<0.01
Isoproterenol 0.12µg	4	40±3.4	7.5±0.64	0.2±0.25	<0.001

As to heart rate, increase refer table 1.

This heart rate* in this and the subsequent experiment was that slowed down by administration of physostigmine as in table 1.

P-value was obtained by comparing before and after propranolol. In neostigmine group it* was compared with the control group in table 1.

Table 3. Increase of cardiac rate by various cardioaccelerating agents before and after tetrodotoxin (1µg/kg) administration.

Agents: doses per kg	No.	Heart rate	Increase		P-value
			before tetrodotoxin	after tetrodotoxin	
Nicotine 0.1mg	10	48±1.1	10.3±1.45	8.6±1.91	NS
	7		16.4±0.69	12.0±2.47	NS
DMPP 0.03mg	9	45±1.5	8.8±1.96	7.0±2.02	NS
	10		15.2±2.19	12.7±1.80	NS
	9		15.7±1.23	16.6±1.55	NS
	9		15.7±1.23	16.6±1.55	NS
McN-A-343 0.3mg	6	44±1.5	4.8±1.16	0	<0.01
	6		8.1±1.25	1.3±0.50	<0.001
	6		11.6±1.67	3.1±0.70	<0.001
AHR-602 3.0mg	8	42±1.3	2.0±0.65	0.1±0.13	<0.02
	12		3.6±0.83	0.8±0.31	<0.01
Tyramine 0.1mg	8	39±1.8	8.5±1.51	7.5±1.46	NS
	6		13.6±1.06	16.0±1.71	NS
Angiotensin 0.1µg	5	40±2.7	6.6±1.11	0.6±0.5	<0.001
	6		9.6±1.52	2.8±1.15	<0.01
	6		12.6±1.52	4.0±2.06	<0.01
Neostigmine 1.0mg	7	27±1.4		0.8±0.34	<0.02
Isoproterenol 0.12µg	6	39±3.6	9.5±1.25	9.8±0.91	NS

As to legends refer table 1 and 2.

Table 4. Increase of cardiac rate by various cardioaccelerating agents before and after chlorisondamine (1mg/kg) administration.

Agents: doses per kg	No.	Heart rate	Increase		P-value	
			before chlorisondamine	after chlorisondamine		
Nicotine	0.1mg	6	44±1.7	5.6±0.73	0.6±0.42	<0.001
	0.3mg	6		7.1±0.60	1.0±0.40	<0.001
DMPP	0.03mg	6	41±3.2	3.1±1.08	0.5±0.34	<0.05
	0.1mg	6		7.5±1.61	2.5±0.92	<0.05
	0.3mg	6		10.3±1.65	5.5±1.22	<0.05
McN-A-343	0.3mg	7	42±1.5	2.8±0.89	2.1±0.46	NS
	1.0mg	7		5.1±0.70	4.1±0.59	NS
AHR-602	10.0mg	6	43±2.0	5.0±0.81	4.6±1.01	NS
Tyramine	0.1mg	5	39±2.1	7.4±1.30	7.0±1.34	NS
	1.0mg	5		10.0±1.59	7.6±1.64	NS
Angiotensin	0.1μg	5	42±2.9	3.0±1.54	4.2±2.24	NS
	1.0μg	5		6.0±1.51	8.6±1.48	NS
Neostigmine	1.0mg	12	26±1.6		5.5±1.70	NS
Isoproterenol	0.12μg	5	38±3.5	6.4±0.94	5.8±0.74	NS

As to legends refer table 1 and 2, Neostigmine was injected into rabbits receiving hexamethonium (0.5 mg/kg/min) infusion.

Table 5. Increase of cardiac rate by various cardioaccelerating agents before and after atropine (2mg/kg) administration.

Agents: doses per kg	No.	Heart rate	Increase		P-value	
			before atropine	after atropine		
Nicotine	0.3mg	5	45±1.6	10.8±1.32	9.2±1.09	NS
DMPP	0.3mg	5	42±3.0	13.8±1.62	13.0±0.70	NS
McN-A-343	1.0mg	6	41±1.4	6.6±1.57	0.3±0.33	<0.001
AHR-602	10.0mg	5	42±1.9	3.4±1.4	0	<0.001
Tyramine	1.0mg	5	39±2.7	14.0±1.30	10.5±1.20	NS
Angiotensin	1.0μg	5	41±1.9	7.6±0.54	8.0±0.83	NS
Isoproterenol	0.12μg	5	40±3.5	9.5±1.55	9.0±0.70	NS

As to legends refer table 1 and 2.

均 38±1.2 였던것이 10~20分 後에는 48±2.1으로 增加하고 60分後에는 39±1.4로 되돌아 왔다. Guanethidine 은 投與하고 1時間이 지나서 心搏이 一定히 됨을 기다려 諸藥物에 대한 心搏反應을 보았다.

Guanethidine 投與後에 isoproterenol, nicotine, DMPP, tyramine 등에 대한 反應에는 guanethidine 投與前과 變動이 없었으나, McN-A-343, AHR-602,

angiotensin 에 대한 反應은 顯著히 抑制되었고, neostigmine 에 의한 心搏增加도 對照家兎群의 反應보다 적었다(Table 6).

II. 右心房 및 左心室內 注射時의 心搏變化

本 實驗에서 兩側 頸部 交感神經節을 破壞하였음에도 不拘하고 本實驗에서 使用한 藥物들은 心搏增加를

Table 6. Increase of cardiac rate by various cardioaccelerating agents before and after guanethidine (10mg/kg) administration.

Agents: doses per kg	No.	Heart rate	Increase		P-value	
			before guanethidine	after guanethidine		
Nicotine	0.1mg	5	39±3.9	7.2±1.36	10.4±1.70	NS
	0.3mg	5		13.6±2.16	13.2±2.63	NS
DMPP	0.03mg	5	42±3.4	8.0±2.00	7.2±2.33	NS
	0.1mg	5		12.8±1.62	14.4±2.14	NS
	0.3mg	5		19.6±1.61	19.0±1.18	NS
McN-A-343	0.3mg	5	43±3.4	5.6±0.83	0	<0.001
	1.0mg	5		9.2±1.77	0	<0.001
	3.0mg	5		11.8±1.59	0	<0.001
AHR-602	3.0mg	6	43±3.7	3.3±0.51	0.5±0.5	<0.01
	10.0mg	6		4.6±0.48	0.6±0.42	<0.001
Tyramine	0.1mg	5	40±3.4	9.2±1.11	6.4±1.28	NS
	0.3mg	5		13.8±1.85	11.8±2.29	NS
	1.0mg	5		17.2±1.36	14.6±1.48	NS
Angiotensin	0.1μg	6	38±3.2	1.6±0.18	0.3±0.33	<0.01
	0.3μg	6		4.5±0.36	0.5±0.34	<0.001
	1.0μg	6		8.0±0.68	0	<0.001
Neostigmine	1.0mg	6	27±1.8		2.0±1.12	<0.05
Isoproterenol	0.12μg	5	44±2.8	9.2±1.59	7.6±1.68	NS

As to legends refer table 1 and 2.

일으켰다. 이는 이들 藥物의 作用點이 交感神經節과는 無關하며, 心臟內의 어떠한 部位에 作用함을 가리키는 成績으로 解釋할 수 있었기에 心臟內의 어느 部位에 作用하는가를 알기 위하여 右心房 및 左心室內에 直接 藥物을 注射하여 보았다.

A: Isoproterenol

0.12μg/kg 를 右耳靜脈內에 注射할 때는 5~10秒後에 心搏이 增加하기 시작하고 15~45秒에 最高에 達하여 漸次 減少되어 3~5分後에는 原狀態로 되돌아감이 普通이었다. Isoproterenol 0.025μg 를 直接 右心室에 注入하였을 때는 大略 0.12μg/kg 를 右耳靜脈內에 注射하였을 때와 비슷한 反應을 일으켰다.

그러나 同量의 isoproterenol 을 左心室에 注入하였을 때는 反應에 差異가 있었다. 即 10例中 9例에서 注入後 30秒가 넘어야 心搏增加가 나타났으며 大略 1分後에 最高에 達하고 注入 3~4分後에는 原狀態로 되돌아 갔다. 心搏增加의 程度는 左心室에 注入하였을 때와 比較하여 낮았다(Table 7).

B: Nicotine

右心室內에 0.05μg 을 注射할 때 右耳靜脈內에 0.1 mg/kg 를 注射할 때 볼 수 있는 것과 비슷한 心搏增加가 일어났다. 그리고 心搏增加의 出現時間, 그 持續期間도 비슷하게 15秒後에 나타나서 1~2分後에는 原狀態로 되돌아 왔다.

그러나 nicotine 0.05mg 또는 0.15mg 를 左心室內에 注射하였을 때는 心搏增加는 거의 볼 수 없었다 (Table 7).

C: DMPP

右心房內에 0.015 또는 0.05mg 를 注射하였을 때 右耳靜脈內에 0.03mg/kg 를 注射하였을 때 일어나는 것과 비슷한 心搏效果를 볼 수 있었다. 注入後 10~15秒後에 增加하기 시작하여 15~60秒에 最高에 達하고 2~3分後에는 原狀態로 되돌아 왔다.

左心室內에 注入한 0.015, 0.05, 0.15mg 의 DMPP 는 거의 心搏變動을 일으키지 않았다 (Table 7).

D: McN-A-343

右心房內에 注入한 0.05 및 0.15mg 는 大略 右耳靜脈

Table 7. Increase of cardiac rate by various cardioaccelerating agents when injected into the right auricle and the left ventricle in spinal rabbits.

Agents:	Injection into right auricle			Injection into left ventricle			P-value
	total doses	No.	Heart rate	Increase	No.	Heart rate	
Nicotine							
0.05mg	5	48±1.9	6.8±1.80	5	48±1.6	0.6±0.42	<0.02
0.15mg	5	51±1.5	14.6±2.30	5	47±1.9	0	<0.001
DMP2							
0.015mg	6	47±1.9	5.3±1.05	6	48±1.8	0.5±0.34	<0.01
0.05mg	5	47±2.1	10.5±2.04	6	46±2.0	0	<0.001
0.15mg	5	52±0.9	17.0±2.00	5	52±2.4	1.4±0.67	<0.001
McN-A-343							
0.05mg	5	51±1.8	5.4±0.97	5	52±1.9	9.8±1.39	<0.05
0.15mg	7	51±1.4	8.1±0.91	5	52±1.9	12.8±0.80	<0.02
AHR-602							
0.5mg	6	51±0.8	1.3±0.73	5	51±0.9	4.8±0.70	<0.01
1.5mg	6	49±0.6	2.0±1.12	5	50±0.8	7.0±0.30	<0.01
5.0mg	6	47±0.8	3.3±1.34	6	49±1.6	10.0±0.57	<0.01
Tyramine							
0.05mg	8	48±2.9	4.2±0.68	5	53±1.2	0.5±0.50	<0.01
0.15mg	8	48±2.9	7.2±1.23	5	53±1.4	1.6±0.24	<0.01
0.5mg	8	47±3.1	13.1±1.24	5	53±1.4	3.0±1.41	<0.001
Angiotensin							
0.05μg	5	49±1.8	1.4±0.79	5	52±1.9	10.8±2.14	<0.01
0.15μg	5	46±2.1	4.0±1.09	5	50±0.9	17.8±2.24	<0.001
0.5μg	5	44±2.5	8.8±1.85	5	50±0.9	21.8±2.06	<0.1
Neostigmine							
0.5mg	5	25±0.7	4.6±0.50	5	26±1.5	0.6±0.40	<0.01
Isoproterenol							
0.025μg	10	48±3.3	8.4±0.78	10	46±3.6	4.5±0.94	<0.01

As to legends refer table 1 and 2

內에 注射한 0.3 및 1.0mg/kg 와 비슷한 反應을 일으켰다.

同量을 左心室內에 注入하였을 때는 反應에 差異가 있었다. 卽 右心房內 注射時는 注射後 30~45秒가 지나야 心搏이 增加하기 시작하고 1~2分後에 最高 反應을 볼 수 있었는데, 左心室內 注入時는 注入直後 또는 5~10秒 後에 心搏은 增加하기 시작하고 15~20秒에 最高에 達하였고 增加程度도 右心房內 注入時에 比하여 컸다(Table 7). 또한 左心室內에 注入하였을때는 心搏減少를 일으키는 것을 볼 수 없었다.

E: AHR-602

6例에서 AHR-602를 右心房內에 注入하였는데 注入直後 大部分 例에서 心搏은 減少하여 0.5mg 로서는 6例 平均 3.8±1.44, 1.5mg 로서는 3.6±1.06, 5mg 로서는 2.6±0.65의 減少가 나타났고, 30~60秒가 經過되면 心搏減少가 없지든지 微弱한 心搏增加가 일어났다. Table 7에 나타나 있는 것처럼 이 心搏增加는 아주 微弱한 것이었다.

그러나 同量의 AHR-602를 左心室內에 注射하였을 때는 心搏減少를 일으키는 일이 없이 모두 心搏增加를 일으켰다(Table 7).

F: Tyramine

右心房內에 0.15, 0.5mg 를 注入하였을 때 各各 右耳靜脈內에 0.1 및 1.0mg/kg 를 注射하였을 때와 비슷한 反應이 나타났다.

그러나 右心房內에 注入한것과 同量의 tyramine 을 左心室內에 注入하였을때는 그 心搏增加 効果는 훨씬 弱하였다(Table 7).

G: Angiotensin

右心房內에 注射한 0.05 μ g 은 거의 心搏變化를 일으키지 않았으며, 0.15, 0.5 μ g 로 增量하면 心搏增加 効果도 커졌다. 0.5 μ g 의 右心房內 注入은 大略 0.1 또는 0.5 μ g /kg 를 右耳靜脈內에 注射하였을 때의 反應과 비슷하였다.

그러나 左心室內에 注入한때는 0.05 μ g 으로도 顯著한 心搏增加를 일으켰으며 注入 5~10秒後에 增加하기 시작하여 30秒 前後에는 最高에 達하였다.

H: Neostigmine

Physostigmine 으로 心搏減少를 일으킨 態狀에서 左心室內에 0.5mg 의 neostigmine 을 注射하였을 때는 一時的인 心搏增加가 나타났으나, 左心室內에 注射하였을때는 거의 反應이 없었다(Table 7).

考 按

本實驗에 使用한 nicotine, DMPP, McN-A-343, AHR-602, tyramine, angiotensin, neostigmine 의 心搏增加 効果가 reserpine 處理 家兎에서는 모두 顯著히 弱화되고, propranolol 投與後에는 나타나지 않았음은 이들 藥物이 catecholamine 을 遊離하여 이가 adrenergic beta receptor 에 作用함으로써 心搏增加가 일어남을 가리키고 있다.

本實驗에서 頸部交感神經節을 破壞한 點, 迷走交感神經幹을 切斷한 點, 頸動脈을 甲狀腺窩에서 結紮하여 內頸動脈을 통한 頸部交感神經節에 血液供給을 防止한 點, 더 나아가서 藥物을 右心房 또는 左心室에 注入하였을때 거의 注入직후에 心搏增加 反應이 나타나는 點 등은 이들 藥物에 의한 心搏增加 効果가 神經節을 通하지 않고 心臟에 直接 作用하였음을 말하고 있다.

心臟에 作用하여 catecholamine 遊離를 일으켰다면 心臟內의 catecholamine-store 에 作用하였음이 分明하며 이는 主로 交感神經中에 存在하는 것으로 알려져 있다(Angelakos 등 1963, Cooper 1966, Dahlström 등 1965). 即 이들 藥物이 心臟의 交感神經에 作用함을 推測할 수 있다.

그러나 一部學者들은 猫, 犬, 海溟 등에서 "extraneur-

onal"로 catecholamine 이 存在함을 말하고 있으며 (Trendelenburg 1955, Chiang & Leaders 1966, Copen 등 1968, Vassalle 등 1970), 여기에 作用할 可能性도 否定할 수는 없다(後述).

Tetrodotoxin 및 guanethidine 은 本實驗에 使用한 7種의 藥物을 判然하게 2型으로 나누어 놓고 있다. 即 이 兩物質에 의하여 McN-A-343, AHR-602, angiotensin, neostigmine 은 그 心搏增加作用이 顯著히 抑制되고, nicotine, DMPP, tyramine 은 그 作用이 거의 影響을 받지 않았다.

Tetrodotoxin 은 神經, 筋細胞膜에 있어서의 sodium conductance 의 增加를 못하게 하여 action potential 의 傳導를 抑制하는 物質로 알려져 있다(Narahashi 등 1964). McN-A-343 등의 4種의 藥物에 의한 心搏增加가 tetrodotoxin 投與後에는 나타나지 않았음은 이들 物質이 交感神經 纖維를 通하여 impulse 를 傳達시켜 norepinephrine 遊離를 일으키는 示唆하고 있다. Tetrodotoxin 이 交感神經末端에 있어서의 norepinephrine 遊離에는 影響을 미치지 않음이 猫脾標本에서 提示되어 있는 點(Krauss 등 1970)으로 미루어 McN-A-343 등의 4種의 藥物은 神經末端보다도 proximal 한 部位에 作用하는 것으로 推測된다.

Nicotine, DMPP, tyramine 등은 tetrodotoxin 投與後에도 心搏效果에 變함이 없었다는 點은 이들 作用點이 tetrodotoxin 과 無關하며 tetrodotoxin 의 그것보다 "distal"임을 가리키는 것으로 看做된다. 그러나 이들 物質이 catecholamine 을 遊離하여 作用한다는 事實은 adrenergic β -receptor 에 直接 作用치 않음을 말하는 것이므로, 이들 藥物은 adrenergic receptor 와 交感神經纖維間의 어느 곳에 作用하여야만 할것이다. 이 部位로서는 先述한 猫脾標本에서 提示된 tetrodotoxin 으로 影響받지 않은 神經末端을 생각할 수 있다. Acetylcholine 이 神經末端에 直接 作用할 때 일어나는 norepinephrine 遊離는 神經纖維를 따라 내려온 impulse 에 의한 norepinephrine 遊離와는 獨立된 現象임이 알려져 있는 點으로 미루어(Ferry 1963, Cabrera 등 1966), 이 推測은 可能할 것 같다.

Guanethidine 은 adrenergic neuron 中에 集結하여 神經을 통한 impulse 의 傳導를 抑制하는 物質로 알려져 있다(Mitchell & Oates 1970). Guanethidine 投與後에 McN-A-343 등 4種의 藥物에 의한 心搏增加가 나타나지 않았음은 tetrodotoxin 實驗과 마찬가지로 이들 4種의 藥物이 adrenergic neuron 을 통한 impulse 를 일으키므로써 心搏增加를 일으키는 示唆하고 있다.

Guanethidine 과 비슷한 bretylium 이 猫脾標本에서 脾神經刺戟에 의한 norepinephrine 遊離는 防止하나, tetrodotoxin 처럼 acetylcholine 에 의한 遊離는 防止 못하는 點으로 미루어(Krauss 등 1970) guanethidine 投與後에도 nicotine, DMPP, tyramine 등의 心搏增加 效果가 存續한다는 것은 이들 3가지 藥物이 神經末端에 作用함을 示唆하고 있다.

以上の tetrodotoxin, guanethidine 을 使用한 實驗 成績은 McN-A-343, AHR-602, angiotensin, neostigmine 은 交感神經의 神經末端보다도 proximal 한 곳에 作用하여 impulse 를 일으켜 纖維를 따라 내려와서 norepinephrine 遊離를 일으키고 nicotine, DMPP, tyramine 은 交感神經末端에 作用하여 norepinephrine 遊離를 일으키는 示唆하고 있다.

그러나 前述한 바와 같이 心臟에 extraneuronal norepinephrine 이 存在함을 是認한다면(Trendelenburg 1965, Chiang & Leaders 1966, Copen 등 1968, Vassalle 등 1970), nicotine, DMPP, tyramine 作用이 tetrodotoxin, guanethidine 으로 影響을 받지 않은 點으로 미루어 이 藥物들은 이 norepinephrine store 에 作用하여 心搏增加를 일으킨다는 解釋도 可能하다.

Chlorisondamine 이 nicotine, DMPP 의 作用을, atropine 이 McN-A-343, AHR-602, 의 作用을 遮斷한 事實은 家兎心臟의 交感神經의 神經纖維에는 交感神經節에 存在하는 것과 같은 性質의 atropine-sensitive site 가, 交感神經末端에는 神經節에 存在하는 것과 같은 hexamethonium-sensitive site (Levy & Ahlquist 1962)가 存在함을 示唆하고 있다.

Nicotine, DMPP, neostigmine 을 左心室內에 注入하였을 때는 거의 心搏增加를 일으키지 않았으나, 右心房內에 注入하였을 때는 顯著的 心搏增加를 일으키고 tyramine 도 左心室보다도 右心房에 注入하였을 때 더 顯著的 增加效果를 일으켰다. 이 點은 이들의 作用點이 주로 心房에 存在함을 가리키는 事實로 看做된다. 이에 대하여 McN-A-343, AHR-602 angiotensin 은 右心室보다도 左心室內에 注入할 때 心搏效果는 훨씬 컸음은 이들 藥物의 作用點은 주로 心室에 存在함을 가리킨다고 볼 수 있을 것이다. 또한 isoproterenol 은 左心室內에 보다도 右心房內에 注入하였을 때 그 效果가 더 컸다. 이러한 點은 이들 藥物의 作用點, 다시 말하여 交感神經 纖維, adrenergic β -receptor 등의 分布가 心房, 心室에 따라 다름을 말하고 있다.

Reserpine 處理 家兎에서 nicotine, DMPP 의 心搏減少反應에 대한 tetrodotoxin 의 影響力에 差異가 있

었다. 即 DMPP 에 의한 減少는 抑制시켰으나, nicotine 에 의한 것에는 影響을 미치지 않았다. 이는 nicotine 은 迷走神經節細胞보다도 distal 한 곳, DMPP 는 迷走神經節細胞에 作用함을 示唆하는 成績으로 받아들일 수 있을 것 같다.

McN-A-343, AHR-602에 의한 心搏減少는 tetrodotoxin 으로 影響을 받지 않았으며 이는 이들이 nicotine 처럼 迷走神經節細胞보다도 distal 한 部位에 作用함을 말한다 할 수 있으며, 이 成績은 剔出海溟 心房에서의 成績(Pappano & Rembish 1971)과 一致한다.

要 約

1. 脊髓家兎에서 nicotine, DMPP, McN-A-343, AHR-602, tyramine, angiotensin 및 neostigmine 에 의한 心搏增加의 作用點을 調査하였다.

2. 上記藥物에 의한 心搏增加는 reserpine 處理家兎에서는 대단히 弱하였고, propranolol 投與後에는 거의 나타나지 않았다.

3. Tetrodotoxin, guanethidine 은 isoproterenol, nicotine, DMPP, tyramine 에 의한 心搏增加에는 影響을 미치지 않았으나 McN-A-343, AHR-602, angiotensin, neostigmine 에 의한 心搏增加는 이를 顯著히 弱화시켰다.

4. Nicotine, DMPP 의 心搏增加는 chlorisondamine 으로 McN-A-343, AHR-602의 心搏增加는 atropine 으로 各各 抑制되었다.

5. Isoproterenol, nicotine, DMPP, McN-A-343, tyramine, angiotensin, neostigmine 은 適當量을 右心房內에 注入하였을 때 이들을 耳靜脈內에 注射하였을 때와 비슷한 反應을 일으킬 수 있었다. 그러나 AHR-602 右心房內 注入은 有意한 心搏增加를 일으키지 않았다.

6. Nicotine, DMPP, neostigmine 은 右心房內 注入時는 顯著的 心搏增加를 일으켰으나, 同量을 左心室內에 注入하였을 때는 增加를 일으키지 않았다. Isoproterenol 및 tyramine 에 대한 反應은 左心室內 注入보다도 右心房內 注入時 훨씬 컸다.

7. McN-A-343, angiotensin 의 左心室內 注入時는 右心房內 注入時보다도 훨씬 顯著的 心搏增加를 일으켰고, AHR-602의 左心室內 注入도 顯著的 反應을 일으켰다.

8. Nicotine, DMPP, tyramine 은 心臟의 adrenergic nerve 의 末端 또는 extraneuronal norepinephri-

ne-store 에 작용하여, McN-A-343, AHR-602, angiotensin 은 心臟의 adrenergic nerve 에 작용하여 心搏增加를 일으키며, nicotine, DMPP, tyramine, neostigmine 의作用點은 주로 右心房에 McN-A-343, AHR-602, angiotensin 의 作用點은 주로 左心室에 存在하는 것으로 推論하였다.

文 獻

Ambache, N.: *Unmasking, after cholinergic paralysis by botulinum toxin, of a reversed action of nicotine on the mammalian intestine, revealing the probable presence of local inhibitory ganglion cells in the enteric plexus.* *Brit. J. Pharmacol.* **6**, 51~67, 1951.

Ambache, N. & Edawrds, J.: *Reversal of nicotine on the intestine by atropine.* *Ibid.* **6**, 311~317, 1951.

Angelakos, E.T., Fuxe, J. & Torchiana, M.L.: *Chemical and histochemical evaluation of the distribution of catecholamines in the rabbit and guinea pig hearts.* *Acta Physiol.Scand.* **59**, 184~192, 1963.

Beaulnes, A., Nantel, A. & Panisset, J.C.: *Angiotensin-norepinephrine interactions in cardiac muscle.* *Fedn. Proc.* **35**, 288, 1966.

Bhagat, B.: *Reponse of isolated guinea-pig atria to various ganglion stimulating agents.* *J. Pharmacol. exp. Therap.* **154**, 264~270, 1966.

Burn, J.H. & Rand, M.J.: *The action of sympathomimetic amines in animals treated with reserpine.* *J. Physiol.* **144**, 314~336, 1958.

Cabrera, R., Torrance, R.W. & Viveros, H.: *The action of acetylcholine and other drugs upon the terminal parts of the postganglionic sympathetic fibre.* *Brit. J. Pharmacol.* **27**, 51~63, 1966.

張晃男: 實驗動物의 心搏計測法. *大韓藥理學雜誌*, **4**, 37~39, 1968.

朱才元: McN-A-343, AHR-602에 의한 心搏減少 및 physostigmine, neostigmine 에 의한 心搏增加에 關하여. *全南醫大雜誌*, **11**, 547~554, 1974.

Chiang, T.S. & Leaders, F.E.: *Cardiostimulatory responses to vagal stimulation, nicotine and tyramine.* *Am. J. Physiol.* **211**, 1443~1446, 1966.

Cooper, T.: *Surgical sympathectomy and adrenergic function.* *Pharmacol. Rev.* **18**, 611~618, 1966.

Copen, D.L. Cirillo, D.P. & Vassalle, M.: *Tachycardia following vagal stimulation.* *Am. J. Physiol.* **215**, 696~703, 1968.

Dahlström, A., Fuxe, K., Mya-Tu, M. & Zetterström, B.E.M.: *Observation on adrenergic innervation of dog heart.* *Am. J. Physiol.* **209**, 689~692, 1965.

Farr, W.C. & Grupp, G.: *Sympathetically mediated effects of angiotensin on the dog heart in situ.* *J. Pharmacol. exp. Therap.* **156**, 527~537, 1967.

Ferry, C.B.: *The sympathomimetic effect of acetylcholine on the spleen of the cat.* *J. Physiol.* **167**, 487~504, 1963.

Franko, B.V., Ward, J.W. & Alphin, R.S.: *Pharmacological studies of N-benzyl-3-pyrrolidyl acetate methobromide (AHR-602), a ganglion stimulating agent.* *J. Pharmacol. exp. Therap.* **139**, 25~30, 1963.

韓丙澤: 交感神經節興奮劑, angiotensin 및 tyramine 의 心搏增加效果의 比較. *全南醫大雜誌*, **9**, 723~733, 1972.

Jones, A.: *Ganglionic actions of muscarinic substances.* *J. Pharmacol. exp. Therap.* **141**, 195~205, 1963.

Kim, Y.I., Shin, P.C. & Hwang, J.K.: *Modification by physostigmine of response to ganglion stimulant drugs.* *J. Pharm. Pharmacol.* **19**, 412~413, 1967.

Krauss, K.R., Carpenter, D.O. & Kopin, I.J.: *Acetylcholine-induced release of norepinephrine in the presence of tetrodotoxin.* *J. Pharmacol. exp. Therap.* **173**, 416~421, 1970.

李義英: Angiotensin 에 대한 家兔의 血壓上昇 및 心搏增加反應. *全南醫大雜誌*, **8**, 11~20, 1971.

Lee, W.C. & Shideman, F.E.: *Mechanism of positive inotropic response to certain ganglionic*

- stimulants. J. Pharmacol. exp. Therap.* **126**, 239~249, 1959.
- Levy, B. & Ahlquist, R.P.: *A study of sympathetic stimulants. Ibid.* **137**, 219~228, 1962
- Lindmar, R., Löffelholz, K. & Musholl, E.: *A muscarinic mechanism inhibiting the release of noradrenaline from peripheral adrenergic nerve fibres by nicotinic agents. Brit. J. Pharmacol.* **32**, 280~294, 1968.
- Mitchell, J.R. & Oates, J.A.: *Guanethidine and related agents. I. Mechanism of the selective blockade of adrenergic neurons and its antagonism by drugs. J. Pharmacol. exp. Therap.* **172**, 100~107, 1970.
- Narahashi, T.: *Chemicals as tools in the study of excitable membranes. Physiol Rev.* **54**, 813~889, 1974.
- Narahashi, T., Moore J.W. & Scott, W.: *Tetrodotoxin blockade of sodium conductance increase in excitation. J. Gen. Physiol.* **47**, 965~974, 1964.
- Pappano, A.J. & Rembish, R.A.: *Negative chronotropic effects of McN-A-843 and nicotine in isolated guinea-pig atria: insensitivity to blockade by tetrodotoxin. J. Pharmacol. exp. Therap.* **177**, 40~47, 1971.
- Roszkowski, A.P.: *An unusual type of sympathetic ganglionic stimulants. Ibid.* **132**, 156~170, 1961.
- Trendelenburg, U.: *The effect of sympathetic nerve stimulation on isolated atria of guinea pigs and rabbits pretreated with reserpine. Ibid.* **147**, 313~318, 1965.
- Vassalle, M, Mandel, W.J. & Holder, M.S.: *Catecholamine stores under vagal control. Am. J. Physiol.* **218**, 115~123, 1970.