

## 산조인(酸棗仁)의 心臟에 대한 藥理作用\*

延世大學校 醫科大學 藥理學教室

趙 台 淳·盧 在 烈·洪 思 爽

=Abstract=

### Pharmacological action of Zizyphi Semen extract on heart

T.S. Cho, J.Y. Ro and S.S. Hong

*Department of Pharmacology Yonsei University College of Medicine  
Seoul, Korea*

A fluid extract of Zizyphi Semen was employed in this experiment. The cardiac effects of Zizyphi Semen were examined on isolated rabbits atria and heart in situ of anesthetized cats and rabbits. The adrenergic blocking activity and refractory period of cardiac muscle were measured after administration of this drug. In rabbits and cats the antiarrhythmic action of Zizyphi Semen on atrial and ventricular arrhythmias produced by epinephrine or ouabain was examined. The results were following:

1. Zizyphi Semen produced a decrease in rate and contractile amplitude of the isolated rabbit atria and had a weak blocking effect on epinephrine acceleration of atrial movement.
2. Zizyphi Semen effectively abolished the spontaneous arrhythmia occurring in the isolated rabbit atria and the atrial arrhythmia induced by ouabain.
3. Zizyphi Semen produced a marked prolongation of the refractory period in isolated atrial muscle of rabbit.
4. Zizyphi Semen prevented the induction of ventricular arrhythmia arising from excessive dose of epinephrine in anesthetized rabbits and cats.
5. With regard to the ventricular arrhythmia induced by a continuous infusion of ouabain, Zizyphi Semen exerted suppressive effect and produced a marked prolongation of cardiac arrest time in anesthetized rabbits and cats.

From the above results, it may be concluded that Zizyphi Semen is effective against atrial and ventricular arrhythmias. The antiarrhythmic effect of this drug may be the result of direct myocardial depressive and partially adrenergic beta receptor blocking activities including prolongation of the refractory period of cardiac muscle.

### 緒 論

우리나라를 비롯하여 동양 각 지방에 자생하는 산조인(酸棗仁, Zizyphi Semen)은 갈매나무과(Rhamna-

\*본연구는 財團法人 產學協同財團 1975년도 學術研究 費補助로 이루어졌으며 제28회 大韓藥理學會(1976. 10. 29)에서 발표되었음.

ceae)에 속하는 뽕대추나무(Zizyphus vulgaris Lamark var. spinosus Bunge)열매의 씨이며 옛적부터 漢方<sup>1)</sup>에서 催眠, 神經煩燥, 鎮靜, 下腹痛 등 중추성 및 말초성 진정 목적으로 사용되고 인도등 동남아지방에서도 같은 목적으로 사용되어 왔다. 또 우리나라에서 심장병 특히 심계항진에 유효한 생약<sup>2)</sup>으로 혹은 민간요법<sup>3)</sup>으로 사용되고 있다.

산조인의 성분으로 betulin, betulic acid, 지방유,

sitosterol 등<sup>4)</sup>이 기록되고 Shibata 등<sup>5)</sup>은 saponin 분획의 가수분해로 ebelin lactone 을 얻었다고 보고하였다.

산조인의 약리학적 실험으로 일찌기 Taran<sup>6)</sup>은 허의 미각에 대하여 산조인잎이 마취효과를 나타낸다고 언급하고 Barros 등<sup>7)</sup>은 산조인과 유사한 Zizyphus joazerio Mart 씨의 수침 또는 에타놀추출액이 고양이호흡을 증가시키고 혈압을 하강시키며 두꺼비의 복직근과 심장에 수축효과가 있다고 보고하고 그의 척출 guinea pig 장관, 토끼십이지장 및 흰쥐자궁절편을 수축시키는 작용이 있음을 기술하였다. Nakano<sup>8)</sup>는 산조인에 있는 betulic acid 의 수면효과를, Watanabe 등<sup>9)</sup>은 산조인의 여러 fraction 의 약리학적 성질을 검색하여 water soluble fraction 에서는 진정, 진통, 소염작용등이 인정되고 일시적인 혈압강하를 일으키는 muscarine 양작용을 나타내며 심장억제작용과 혈관확장작용등을 지적하였다.

이상과 같이 산조인은 생약으로 특히 심계항진에 투여됨은 주지하는 바이나 심장효과에 관한 작용기전은 구명된 바 없다. 본고실에서는 심장에 작용하는 국산 생약개발의 일환으로 陳皮<sup>10)</sup>, 黃芩<sup>11)</sup>에 대한 약리작용등을 검색 보고한 바 있어 이 부문에서는 산조인의 심장에 대한 작용을 계통적으로 검색하여 심장질환에 대한 유효성을 구명하고자 하였다.

## 實驗材料 및 方法

### A. 실험재료

산조인은 한약전제상에서 구입하여 70%알콜로 추출하고 그 추출액을 증발건조시켜 다시 물에 용해시키고 농축시킨 다음 생약 1g 이 추출물 1ml 가 되도록 만들어 이것을 원액으로 하고 이하 “산조인”이라 하였으며 적당히 희석하여 실험에 사용하였다. 그의 사용된 약물은 epinephrine bitartrate (Sterling-Winthrop Research Institute, N.Y., U.S.A.), ouabain (Nutritional Biochemicals Corporation, Ohio, U.S.A.) 등이다.

### B. 척출심방표본실험

체중 약 2kg 되는 토끼의 심장을 척출, 심방을 심실에서 분리절제하여 100ml 의 Tyrode 액이 들어 있는 muscle chamber 에 현수하고 심방의 수축운동을 force displacement transducer 를 통하여 polygraph (Glass model 7)에 표기하였다.

心筋不應期측정은 토끼의 척출심방에서 傳導子를 우심방 S-A 결절근처에 접촉시키고 다른 한개의 전도자는 Tyrode 액중에 고정시켜 이를 전기자극의 signal 이 일단 polygraph 의 tachograph pre-amplifier 를 통하여 심방의 수축곡선과 동시에 묘사되도록 장치하였다 (자극시간 : 10msec, 자극강도 : 역치전압의 5배)

### C. 생체내 심장실험

체중 약 2kg 의 토끼와 약 3kg 의 고양이를 사용하여 토끼는 urethane 1.5g/kg 으로 고양이는 secobarbital sodium 30mg/kg 으로 각각 마취시키고 배위로 고정하여 고정맥 혹은 복강내로 약물을 주입하였고 EKG-pre-amplifier 를 연결하여 대개 lead selector II 로서 심전도소전의 변화를 관찰하였다.

이와같은 조작을 마치고 다음과 같이 실험적 부정맥동을 유발시켜 항부정맥작용을 검색하였다.

**1. Epinephrine 유발 심실부정박동에 대한 실험 :** Somani 및 Lum<sup>12)</sup>의 방법에 의하여 epinephrine 100 $\mu$ g/kg 을 정맥내에 급속히 주사하고 또한 30~60분마다 반복 주사하여 심장속박 특히 심실부정박동을 일으켰다.

**2. Ouabain 유발 심실부정박동에 대한 실험 :** 처음 ouabain 50 $\mu$ g/kg 을 주사하고 이어서 0.5 $\mu$ g/kg/min 의 용량을 지속적으로 주입하면서 심실기의수축, 심실전동 및 사망의 출현시간을 측정하였다.

### D. 혈압에 대한 실험

체중 약 3kg 의 고양이는 secobarbital sodium 30mg/kg 으로, 2kg 의 토끼 및 200g 의 흰쥐는 urethane 1.5g/kg 으로 마취시켜 배위로 고정하고 경동맥을 수은 manometer 에 연결하여 혈압을 kymograph 에 묘사하였고 고양이 및 토끼는 고정맥 흰쥐는 경정맥으로 약물을 주입하였다.

## 實驗成績

### A. 심운동에 미치는 산조인의 영향

**1. 토끼의 척출심방에 대한 작용 :** 각종농도의 산조인을 토끼의 척출심방에 적용시킨 바  $10^{-3}$ g/ml 농도에서는 약간의 심박수 감소를 나타내며  $2 \times 10^{-3}$ g/ml 농도에서는 현저한 박동수 감소와 수축진폭 감소를 일으켰다(도. 1).

이러한 산조인의 심운동억제작용은 atropine  $10^{-6}$ g/ml 의 전처치에 의하여 하등의 변화가 없었다. Epine-

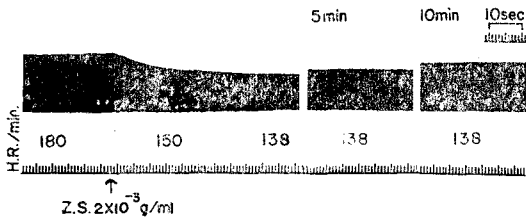


Fig. 1. Effect of Zizyphi Semen on the isolated atria of rabbit.

H.R./min: Heart Rate/minute  
Z.S.: Zizyphi Semen

phrine의 심운동촉진작용에 대한 산조인의 영향을 관찰하기 위하여 산조인  $2 \times 10^{-8}$ g/ml로 전처치한 심방표본에 epinephrine  $10^{-7}$ g/ml를 적용한 바 수축진폭에는 변동을 나타내지 않았으나 박동수의 경한 억제와 epinephrine 유발 arrhythmia의 제거효과를 초래하였다.

2. 생체내 심장 및 혈압에 대한 작용: 마취한 고양이와 토끼에서 산조인 25mg/kg 주사직후 혈압은 평균 130mmHg에서 50mmHg로 급격히 하강하나 5분 이내에 정상치로 회복되고 심장박동수는 주사 2분후에 평균 14.0%의 감소를, 10분 후에는 평균 6.7%의 감소를 나타내 점차로 주사전 치로 회복되었다. 또한 원위에서도 같은 효과를 관찰하였고 atropine 2mg/kg 전처치로 산조인 효과가 부분적으로 차단되었으며 cyproheptadine 2mg/kg에 의한 영향은 볼 수 없었다.

B. 心筋不應期에 미치는 산조인의 영향

심방근의 불응기는 정상상태에서 평균  $117 \pm 8.2$ msec

였으며 산조인 적용직후에 심방근의 불응기는 평균  $128 \pm 9.7$ msec로 정상치에 비해 약 9.4% 연장되었고 10분 후에는 평균  $162 \pm 13.4$ msec로 38.2% 연장되었고 20분 후에는  $180 \pm 16.6$ msec로 54.1%나 연장되었으며 이 효과는 30분 후에도 계속되어 평균  $175 \pm 14.5$ msec를 나타냈었다(표. 1).

C. 심장부정박동에 미치는 산조인의 영향

1. 토끼척출심장에 대한 실험

가. 자발성의 심방부정박동에 대한 작용: 토끼의 척출심방표본을 작성한 후 인공영양액에 현수하면 대개 30분 이내에 심방박동은 규칙성을 유지하게 되나 척출심방표본에 따라서는 1시간 이상을 방치하여도 박동수 및 수축진폭이 일정하여지지 않고 불규칙한 박동과 수

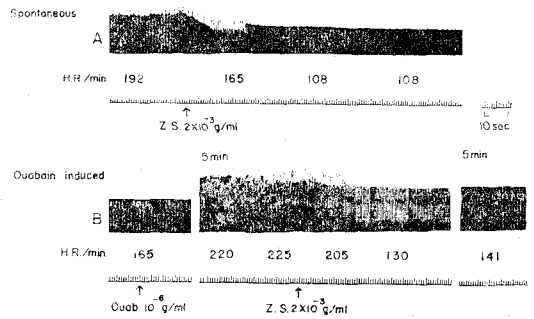


Fig. 2. Effects of Zizyphi Semen on spontaneous or ouabain-induced atrial arrhythmia.  
Z.S.: Zizyphi Semen  
Ouab.: Ouabain  
H.R./min: Heart Rate/minute

Table. 1. Effect of Zizyphi Semen on the refractory period of the isolated rabbit atria

No. of Exp.	Refractory period(msec)						Threshold intensity (volt)
	Before	After administration of Zizyphi Semen					
		within 1min	5 min	10min	20min	30min	
1	113.6	131.6	153.8	161.2	172.4	161.2	5.2
2	147.1	166.7	172.4	181.8	203.3	222.2	5.0
3	131.6	142.9	161.2	200.0	227.3	217.4	5.8
4	94.3	98.0	106.7	112.4	133.3	135.1	3.0
5	138.9	148.1	166.7	200.0	238.1	200.0	7.0
6	96.2	104.2	116.3	119.1	125.0	128.2	4.0
7	100.0	108.4	119.0	161.2	166.7	161.2	6.0
Mean $\pm$ S.E	117.4 $\pm$ 8.2	128.4 $\pm$ 9.7	142.2 $\pm$ 10.4	162.2 $\pm$ 13.4	180.9 $\pm$ 16.6	175.0 $\pm$ 14.5	5.1 $\pm$ 0.5

축이 계속된다. 이러한 심방표본 10예에서 산조인 2×10<sup>-3</sup>g/ml를 적용하였던 바 9예에서 부정박동이 속히 소실되고 규칙적인 동성율동(sinus rhythm)으로 전환된다. 이때 박동수는 감소되었다(도. 2).

나. Ouabain 으로 유발시킨 심방부정박동에 대한

작용 : 토끼의 척출심방표본에 ouabain 10<sup>-6</sup>g/ml를 적용하면 대부분의 예에서 4~5분에 부정박동이 발생하는데 이때 산조인 2×10<sup>-3</sup>g/ml를 적용한바 12예중 10예에서 부정박동이 속히 완전정지되고 2예에서는 부정박동이 저지되었으나 불완전하였다. 심방표본에 따라 차이는 있지만 산조인으로 인한 부정박동 소실작용은 지속되고 예에 따라 30초~4분 지속하다 다시 부정박동이 나타나는 경우도 있으나 이것은 산조인 재투여로 소실되었다(도. 2).

2. 생체내 심장에 대한 실험

가. Epinephrine 유발심실부정박동에 대한 작용 :

마취한 토끼의 고정맥에 epinephrine 100μg/kg을 빨리 주사하면 다발성기외수축에 이어 ventricular tachycardia가 나타나고 5~7분에는 점차 정상박동으로 회복한다. 산조인 50mg/kg을 정맥내 주사하고 5분 후에 동량의 epinephrine을 주사한 바 전에에서 심실부정박동이 나타나지 않았다. 그뿐 아니라 epinephrine의 심속박반응이 억제되고 나아가 혈압상승으로 인한 bradycardia가 현저히 나타났다(도. 3, 4)

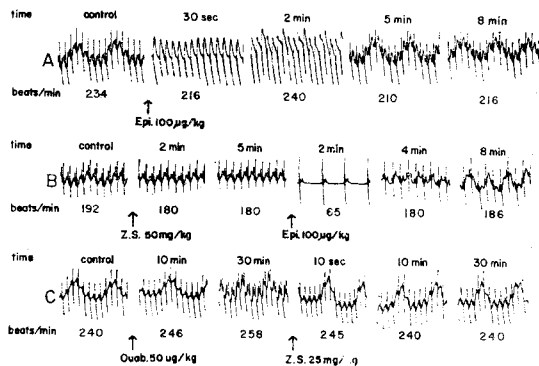


Fig. 3. Effects of Zizyphi Semen on epinephrine or ouabain-induced arrhythmias in rabbits Epi.: Epinephrine Z.S.: Zizyphi Semen Ouab.: Ouabain

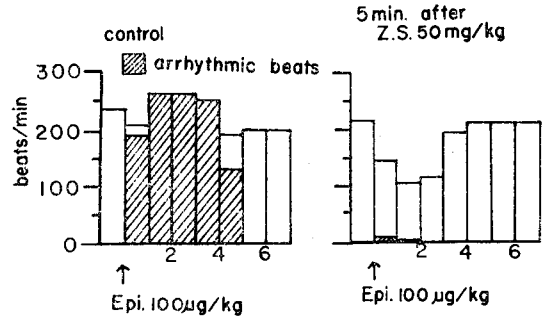


Fig. 4. Effect of Zizyphi Semen on epinephrine-induced arrhythmia in rabbits Epi.: Epinephrine Z.S.: Zizyphi Semen

동일한 실험을 고양이에 실시한 바 토끼에서의 성적과 질적으로 같아 산조인 주사 10분 후 부터 유효하고 60분 후에 epinephrine 100 μg/kg을 재차 투여하여도 심실부정박동을 나타내지 않았다

나. Ouabain 으로 유발시킨 심실부정박동에 대한 작

용 : 마취한 토끼에 우선 ouabain을 주사하고 지속적으로 소량의 ouabain을 주입하면 30~90분에 부정박동이 생겨 147~170분에 심장정지를 초래하였다. 이에반하여 ouabain 주사후 30분에 산조인 25 mg/kg을 정맥주사한 예에서는 120~190분에 부정박동이 출현되어 평균 4시간에 비로소 심장정지를 일으켰다.

또한 ouabain 주사로 심실부정박동이 생겼을 때 산조인 25 mg/kg을 투여한 실험예에서는 5예중 4예에서 심실부정박동이 즉시 정지되며 지속시간은 30분~1시간이었다(도. 3).

동일한 실험을 고양이에 시행한 바 토끼에서와 같았으며 산조인을 복강내로 주사한 경우에는 정맥내 주사량의 2배량(50 mg/kg)에서 같은 효과를 나타냈다.

考 察

산조인이 토끼척출심방표본에서 자발되는 부정박동과 ouabain으로 유발시킨 부정박동에 저지작용이 있음은 산조인이 심근자극성을 억제하는 효과를 가지고 있음을 말하여 준다. 또한 토끼와 고양이의 생체 실험에서 대량의 epinephrine 주사로 발생하는 심실부정박동과 ouabain 주입으로 인한 심실부정박동을 효과적으로 억제됨을 확인하였는데 이는 黃耆의 심장효과(盧동<sup>11)</sup>)와 같이 propranolol 혹은 quinidine의 작용과 유사

함을 시사한다. 이러한 성적으로 미루어보아 산조인은 심방 및 심실부정박동을 억제하는 작용이 있음이 명백하다.

산조인의 심장박동 및 수축진폭감소작용등 심장억제작용이 항부정박동 효과를 일으키는 요인으로 생각할 수 있으나 지금까지 알려진 propranolol, quinidine, procainamide, practolol, sotalol 등의 약물이 모두 심장억제작용을 일으키는 사실이나 심장억제작용을 일으키는 약물이 모두 항부정박동작용을 일으킨다고는 할 수 없고 Kaplan 및 Robson<sup>153</sup>은 심장억제작용과 항부정박동작용 사이에 직접적인 관련성이 없음을 지적한 바 있음을 참량할 때 산조인의 심장억제작용도 항부정박동작용에만 연유된다고는 볼 수 없다.

또한 adrenergic  $\beta$ -receptor 봉쇄약물은 항부정박동작용도 내포되어 있음은 명백하며(Moran 등<sup>140</sup>; Lucchesi<sup>165</sup>; Lucchesi 등<sup>167</sup>; Somani 등<sup>177</sup>; Somani 및 Watson<sup>189</sup>; Dunlop 및 Shanks<sup>199</sup>; Kaplan 및 Robson<sup>199</sup>; Black 및 Prichard<sup>200</sup>) 이들은 고농도에서 직접 심방의 수축력을 감소(Blinks<sup>211</sup>; Nayles 등<sup>222</sup>) 시킨다.

본 실험에서 토끼의 척출심방에서 산조인 단독으로 박동수 및 수축력을 감소시키며 산조인을 전치치하면 epinephrine의 수축진폭에는 관계없이 약간의 박동수 감소와 epinephrine에 의한 arrhythmia의 생성지연과 이미 생긴 arrhythmia를 제거하는 것으로 보아 약하기는 하나 adrenergic blocking action이 있으며 또 대량의 epinephrine 주사로 유발된 심실부정박동에 대하여 산조인은 propranolol에 손색없이 토끼와 고양이 생체실험에서 epinephrine 유발 부정맥을 완전히 억제하는 adrenergic blocking action으로 인한다고 생각된다.

Propranolol, oxoprenolol, pronethalol 및 alprenolol 등 adrenergic  $\beta$ -receptor 봉쇄약물은 epinephrine 및 ouabain 유발 심실부정박동을 억제하나 비특수성 항부정박동약물(Lucchesi 등<sup>167</sup>; Duce 등<sup>239</sup>)이며 강력한 국소마취작용(Lucchesi 등<sup>167</sup>; Levy<sup>241</sup>; Lucchesi 및 Iwami<sup>255</sup>; Dohadwalla 등<sup>267</sup>; Papp 및 Vaughan-Williams<sup>277</sup>; Singh 및 Vaughan-Williams<sup>28, 289</sup>), 심근의 탈분극 지연작용(Vaughan-Williams<sup>300</sup>), 심근의 직접 억제작용(Lucchesi<sup>165</sup>; Somani 및 Lum<sup>122</sup>; Somani 및 Bachand<sup>311</sup>; Somani 및 Kumakura<sup>322</sup>)이 관여하고 sotalol, practolol, INPEA (N-isopropyl-1-nitrophenylethanolamide), bunolol 및 nadolol은 epinephrine으로 인한 심실부정박동에만 유효하고 ouabain으로 유도된 심실부정박동에는 효과가 없는 선택성 항부정박동약물

(Vaughan-Williams 등<sup>332</sup>)이며 직접 심근을 억제하지 않는 것(Dale 등<sup>344</sup>)으로 주장되고 있다. 산조인의 항부정박동작용은 실험결과로 보아 전자인  $\beta$ -수용체 차단제에 속하는 것으로 사료된다.

이미 보고한 황금(盧 등<sup>111</sup>)은 epinephrine으로 유도된 심실부정박동에 효과적이거나 ouabain으로 유도된 심실부정박동에는 효력이 약하여 후자인 sotalol 등의 성상과 유사하나 산조인은 epinephrine뿐만 아니라 ouabain에 의한 심실부정박동도 억제하므로 일층 유효성의 폭이 넓은 흥미있는 약물로 생각한다.

산조인의 혈압하강반응이 atropine으로 약간 억제되는 것은 경하나 muscarine 양작용이 있음을 알 수 있고 antihistamine 작용이 있는 cyproheptadine으로 영향없는 점은 Watanabe 등<sup>81</sup>의 관찰과 같다.

또한 산조인이 심방근의 불응기를 현저히 연장시킨다는 것은 흥미있는 일이다. 이 사실을 감안할 때 산조인은 약한 adrenergic 봉쇄작용으로 직접 심근억제작용에 심근불응기 연장작용이 겹쳐서 심방 및 심실부정박동을 억제하는 항부정박동작용이 있는 물질이라고 사료된다.

## 結 論

산조인 알콜추출물의 수용액을 사용하여 약리학적으로 심장에 대한 작용을 검색한 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 산조인은 토끼척출심방의 박동수 및 수축진폭을 감소시키고 epinephrine의 심운동촉진작용을 경하게 억제하였다.
2. 산조인은 토끼척출심방의 자발성 심방부정박동을 소실시키고 실험적으로 ouabain 투여로 유발시킨 심방부정박동을 저지하였다.
3. 산조인은 토끼의 심방근의 불응기를 현저히 연장하였다.
4. 토끼와 고양이에서 대량의 epinephrine 주사로 유발되는 심실부정박동은 산조인 투여로 완전히 방지되었다.
5. 토끼와 고양이에서 ouabain의 지속적인 주사로 유발시킨 심실부정박동을 억제하여 심장정지시간을 현저히 연장시켰다.

## 參 考 文 獻

- 1) 刈米達夫, 木村雄郎: 最新和漢藥用植物, (東京: 廣川書店) p. 179, 1959.

- 2) 禹鍾學外14人 : 적용해설대한약전 제2개정 제2부, (서울 : 文聖社) p. 113, 1974.
- 3) 李炫石 : 民間藥(서울 : 癸丑文化社)p. 102, 1975.
- 4) 刈米達夫 : 和漢藥用植物(東京 : 廣川書店) p. 129, 1975.
- 5) Shibata, S., Nagai, Y., Tanaka, O. and Doi, O.: *A sapogenin of seeds of Zizyphus jujuba var. spinosus*, *Phytochemistry* 9:677, 1970.
- 6) Taran, E.N.: *Farmatsiya* 4:20, 1941.
- 7) Barros, G.G., Matos, F.J.A., Vieira, J.E.V., Sousa, M.P. and Medeiros, M.C.: *Pharmacological screening of some Brazilian Plants. J. Pharm. Pharmacol.* 22:116, 1970.
- 8) Nakano, N.: *Betulinic acid from Zizyphus Seeds. Chem. Abstr.* 72:82968V, 1970.
- 9) Watanabe, I., Saito, H. and Takagi, K.: *Pharmacological studies of Zizyphus Seeds. Japan. J. Pharmacol.* 23:563, 1973.
- 10) 李炳學, 趙台淳, 李宇柱 : 生藥陳皮의 心血管系에 대한 藥理作用. 대한약리학잡지, 10:103-109, 1974.
- 11) 盧在烈, 李宇柱 : 黃芩의 心臟에 대한 藥理作用. 대한약리학잡지, 11:91-99, 1975.
- 12) Somani, P. and B.K.B. Lum: *The antiarrhythmic actions of beta adrenergic agents. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 147:194, 1965.
- 13) Kaplan, H.R. and R. D. Robson: *Anti-arrhythmic activity of bunolol: a new beta adrenergic blocking agents. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 175:168, 1970.
- 14) Moran, N.C., J.I. Moore, A.K. Holcomb and G. Mushets: *Antagonism of adrenergically-induced cardiac arrhythmias by dichloroisoproterenol. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 136:327, 1962.
- 15) Lucchesi, B.R.: *The action of nethalide upon experimentally induced cardiac arrhythmias. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 145:286, 1964.
- 16) Lucchesi, B.R., L.S. Whitsitt and J.L. Stickney: *Antiarrhythmic effects of beta adrenergic agents. Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 139:940, 1967.
- 17) Somani, P., J.G. Fleming, G.K. Chan and B. K.B. Lum: *Antagonism of epinephrine-induced cardiac arrhythmias by 4-(2-isopropyl amino-1-hydroxyethyl) methansulfonanilide (MJ 1999). J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 151:32, 1966.
- 18) Somani, P. and D.L. Watson: *Antiarrhythmic activity of the dextro- and levo-rotatory isomers of 4-(2-isopropylamino-1-hydroxyethyl) methansulfonanilide (MJ 1999). J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 164:317, 1968.
- 19) Dunlop, D. and R.G. Shanks: *Selective blockade of adrenoceptive beta receptors in heart. Brit. J. Pharmacol.*, 32:210, 1968.
- 20) Black, J.W. and B.N.C. Prichard: *Activation and blockade of adrenoceptors in common cardiac disorders. Brit. Med. Bull.*, 29:163, 1973.
- 21) Blinks, J.R.: *Evaluation of the cardiac effects of several adrenergic blocking agents. Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 139:673, 1967.
- 22) Nayler, W.G., D. Chipperfield and T.E. Lowe: *The negative inotropic effect of adrenergic  $\beta$ -receptor blocking drugs on human heart muscle. Cardiovasc. Res.*, 3:30, 1969.
- 23) Duce, B.R., L. Garberg and B. Johansson: *The effects of propranolol and the dextro and laevo isomers of H56/28 upon ouabain induced ventricular tachycardia in unanesthetized dogs. Acta. Pharmacol. Toxicol.*, 25:suppl., 2:41, 1967.
- 24) Levy, J.V.: *Myocardial and local anesthetic actions of beta adrenergic receptor blocking drugs: Relationship to physicochemical properties. Eur. J. Pharmacol.*, 2:250, 1968.
- 25) Lucchesi, B.R. and T. Iwami: *The antiarrhythmic properties of ICI 46037, a quaternary analog of propranolol. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 162:49, 1968.
- 26) Dohadwalla, A.N., A.S. Freedberg and E.M. Vaughan-Williams: *Relevance of  $\beta$ -receptor blockade to ouabain-induced cardiac arrhythmias. Brit. J. Pharmacol.*, 37:257, 1969.
- 27) Papp, J. Gy. and E.M. Vaughan-Williams: *A comparison of the effects of ICI 50172 and l-propranolol on intra-cellular potentials and other features of cardiac function. Brit. J. Pharmacol.*, 37:391, 1969.

- 28) Singh, B. N. and E. M. Vaughan-Williams: *Local anaesthetic and anti-arrhythmic actions of alprenolol relative to its effect on intracellular potentials and other properties of isolated cardiac muscle. Brit. J. Pharmacol., 38:749, 1970.*
- 29) Singh, B. N. and E. M. Vaughan-Williams: *Effects on cardiac muscle of the  $\beta$ -adrenoreceptor blocking agents drugs INPEA and LB-46 in relation to their local anaesthetic action on nerve. Brit. J. Pharmacol., 43:10, 1971.*
- 30) Vaughan-Williams, E.M: *Mode of action of beta receptor antagonists on cardiac muscle. Amer. J. Cardiol., 18:399, 1966.*
- 31) Somani, P. and R.T. Bachard, Jr.: *Antiarrhythmic actions of propranolol in the dog heart-lung preparation. Amer. Heart J., 74: 222, 1967.*
- 32) Somani, P. and S. Kumakura: *Antiarrhythmic action of  $\beta$ -adrenergic receptor blocking agents, in Myocardial Metabolism. Vol. 3, ed. N.S. Dhalla (University Park Press, Baltimore) p. 367, 1973.*
- 33) Vaughan-Williams, E.M., E.E. Bagwell and B. N. Singh: *Cardiospecificity of  $\beta$ -receptor blockade. A comparison of the relative potencies on cardiac and peripheral vascular  $\beta$ -adrenoceptors of propranolol, of practolol and its orthosubstituted isomer, and of oxprenolol and its para-substituted isomer. Cardiovasc. Res., 7:226, 1973.*
- 34) Dale, B. Evans, Maria, T. Peschika, Robert, J. Lee and Robert, J. Laffan: *Anti-arrhythmic action of nodolol, a  $\beta$ -adrenergic receptor blocking agent. European J. Pharmacol., 35: 17, 1976.*