

數種強心藥物과 附子「부타놀」分割이 心臟筋의 機械的 性質에 미치는 影響

서울大學校 醫科大學 外科學教室

<指導: 朴 吉 賛 秀 雄 教 授>

尹 忠

=Abstract=

Effects of Aconiti tuber butanol fraction and several cardiotonics on the mechanical properties of cat papillary muscle preparation

Choong Yoon

Department of General Surgery, College of Medicine, Seoul National University

(Director: Prof. K.S. Park,
Assistant Prof. C.W. Park)

The effect of positive inotropic agents on the contractile properties of myocardial muscle were studied in the cat papillary muscle preparation. For the purpose, the effects of ouabain (1×10^{-6} g/ml), norepinephrine (0.05r/ml) and Aconiti tuber butanol fraction (AF (5), 1×10^{-4} , 5×10^{-4} , 1×10^{-3} , 2×10^{-3} g/ml) on the contractile dynamics of the papillary muscle preparation isolated from right ventricle of cat were observed in terms of the characteristics of isometric twitch and the length-tension relation, the force-velocity relation and the load-extension relation of the series elastic component of contractile model of A.V. Hill.

All the studied inotropic drugs similarly increased the rate and the intensity of the developed isometric tension, while shortened the time from onset of contraction to peak tension and the total duration of contraction. In the afterloaded simultaneous isotonic and isometric contraction, they also similarly increased the maximal velocity of shortening accompanied with the increasing the maximum developed force. In the load-extension relation all the drugs, however, had no appreciable influence on the properties of the series elastic component. Increasing the concentration, Aconiti tuber butanol fraction produced more pronounced effect on all the studied parameters of isometric and isotonic contraction of cat papillary muscle preparation. From the aspect of contractile dynamics, it seemed that the positive inotropic effect of ouabain, norepinephrine and Aconiti tuber butanol fraction are similarly achieved through an influence on the behavior of the contractile component only.

I. 서 론

디지탈리스 強心配糖體를 비롯하여 心筋수축을 증강

시키는 많은 강심약물들의 작동기전에 대하여는 세포 또는 세포하구조에 대한 연구에서 많은 진전을 보이고 있으나 아직도 논란의 여지가 많으며 심장근 수축의 기계적 특성에 대한 이들 강심약물의 영향에 관하여도

1960년대 이후 몇몇 연구자들에 의하여 보고되고 있으나 異論이 많음은 사실이다.

심근 수축의 기계적 특성은 심장근 자체의 복잡한 해부, 조직학적 구조 때문에 골격근에서와 같이 그 연구가 용이하지는 못하나 심근중 유두근(papillary muscle)을 사용하여 A.V. Hill 등의 고전적인 골격근 수축기구의 모형을 적용한 연구 보고들은 많이 있다. A. V. Hill(1924²), 1938³, 1949⁴)에 의한 근수축기구의 모형은 능동적인 수축부분(active contractile element, CE)과 이에 직렬로 연결된 용수철과 같은 피동적인 탄성부분(series elastic element, SE), 그리고 이들 양자에 병렬로 연결된 또 하나의 피동적 탄성부분(parallel elastic element, PE)으로 구성되어 있으며 이들 세부분 중 근수축시 실제로 관여하는 부분은 능동적 수축부분(CE)과 직렬탄성부분(SE)이며, 병렬탄성부분(PE)은 안정시의 장력을 유지하는 데에 관여한다.

근육의 양단이 고정된 상태에서 일어나는 등장성수축(isometric contraction) 경우 능동적 수축부분(CE)의 길이 단축에 의한 피동적인 직렬탄성부분(SE)의伸張은 외부에 대하여 장력(tension)을 발생케 하며 이 때 발생하는 장력의 크기 및 그 발생 속도(dp/dt), 그리고 수축시작부터 최고 장력에 도달하는 시간과 전 수축에 요하는 시간 등은 CE의 수축능력과 SE의伸張性에 의하여 결정된다. 한편 근육에 일정한 짐(load)을 부여한 상태에서 등장성수축(isometric contraction)과 동력성수축(isotonic contraction)을 동시에 하게 했을 때는 외부에 대하여 부하된 짐에 해당하는 일정한 장력을 발생한 후 동력성으로 근육의 길이가 단축되며 이 때 근육 길이의 단축속도(dl/dt)와 부하된 짐과의 관계를 나타내는 짐—속도관계(force-velocity relation)는 CE의 성질을 특징지워 준다. 또한 같은 조건에서 dl/dt와 부하된 짐에 해당하는 발생 장력의 dp/dt는 SE의伸張性을(dp/dt/dl/dt=dp/dl) 특징지워 주게 되며 이것은 짐—신장관계(force-extension relation)로 표현될 수 있다(Abbott 및 Mommaerts 1959⁵, Hill 1938³, 1949⁴, Sonnenblick 1962^{6, 9}, 1964¹⁰).

본 연구에서는 이상과 같은 A.V. Hill 등의 근수축기구의 모형에 입각한 심근수축의 기계적 특성에 대한 강심약물의 영향을 검토하기 위하여 고양이 심장 유두근 표본의 등장성 및 동력성수축시 장력발생, 짐—속도관계, 짐—신장관계에 대한 ouabain, norepinephrine 등 기존 강심약물과 최근에 강력한 심근수축증이 보고되고 있는 부자「부타놀」분획의 영향을 관찰하였다. 使用한 강심약물중 부자「부타놀」분획은 심

장에 대한 독작용으로 잘 알려진 생약인 附子(Aconiti tuber) 성분 가운데서 맹독성인 aconitine, mesaconine, mesaconitine 등 알카로이드 부분을 제거한 CHCl₃ 불용성분중 n-butanol에 이행되는 분획으로서 최근 이것은 가토심장에서 강력한 수축증가를 일으키며(Hong 1975⁶, Kim 1973⁸), 가토심장근 microsomal ATPase 활성도를 ouabain에서와 같은 양상으로 억제함이(Shin 1975⁷) 보고되었다.

II. 실험방법 및 재료

1. 부자「부타놀」분획 : 부자「부타놀」분획(이하 AF(5)라 칭함)은 시판 草烏頭(Aconitum volubile pallas var. Pubescens Regel)을 Fig. 1.에서와 같은 과정으로 처리, 추출한 후 냉동건고시켜 실험에 사용하였으며 草烏頭 3kg에서 약 250g의 AF(5)를 얻었다.

2. 유두근 표본 : 체중 1~2kg의 고양이를 두부에 타격을 가하여 급사시킨 후 신속하게 심장을 적출하고 95% O₂-5% CO₂ 혼합가스로 포화시킨 Kreb's 용액 속에서 가능한 한 빨리 가늘고 긴 유두근 표본을 우심

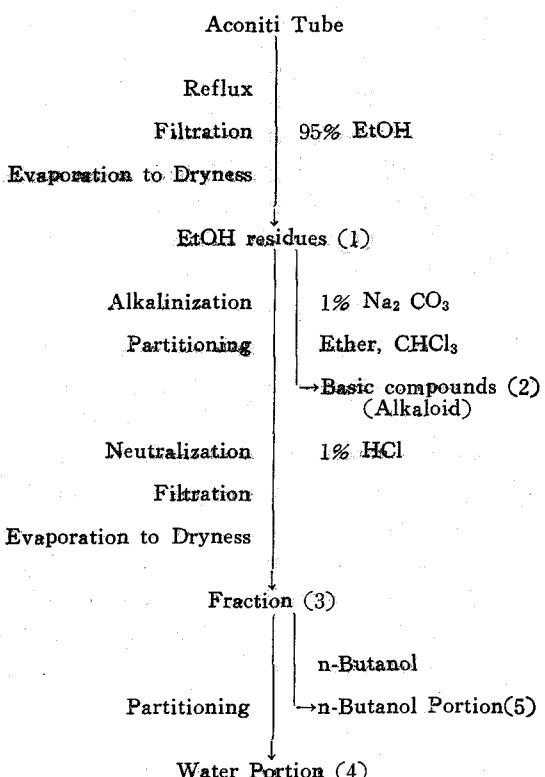


Fig. 1. Flow chart of extraction of Aconiti tuber butanol fraction.

실로부터 적출해 냈으며 공기중에의 노출은 될 수 있 는대로 줄이면서 magnus 장치에 현수하였다.

3. 등장성 및 동력성수축 측정 : Kreb's 용액(Na^+ 145, K^+ 5.8, Ca^{++} 5, Mg^{++} 1.2, HCO_3^{-} 25, HPO_4^{--} 1.2, Glucose 11.1mM, 95% O_2 —5% CO_2 , pH 7.4)을 채운 magnus 장치에 현수한 유두근 표본의 상단 tendon 부착부위는 동력성수축을 측정하기 위하여 isotonic transducer(E & M, MK-II SER)에 연결된 지렛대에 연결하고 근육의 기시부인 하단은 force transducer(E & M, Linear core F-50)에 연결하여 Physiograph (E & M, Model DMP-4A)에서 등장성수축과 동력성수축을 동시에 측정 기록하였다. 이때 Kreb's 용액은 Forma Controlled Circulating Pump로 26°C의 항온을 유지하도록 하였으며 전기자극은 Grass stimulator (Model S-4)와 백금 sliding electrode를 사용하여 매 유두근 표본의 역치전압보다 20% 높은 전압에서 자극 횟수 18 또는 30회/min, 자극시간 1 msec로 하였다. 한편 길이—장력 관계를 관찰하기 위한 실험에서는 유두근의 일단을 micrometer에 연결하여 근육의 길이를 0.2mm 씩 신장시키면서 발생 장력을 기록하였다.

III. 결 과

1. Ouabain 및 Norepinephrine의 영향

i) 등장성수축 및 길이—장력관계에 미치는 영향 : 유두근 상단의 tendon부착 부위를 고정한 상태에서 전기자극시 발생하는 등장성장력을 측정한 바 Fig. 2 및 Fig. 3의 예에서와 같이 동일 유두근 표본의 동일 길이에서 Ouabain $1 \times 10^{-6}\text{g/ml}$ 또는 norepinephrine 0.05r/ml 는 장력발생속도(dp/dt) 및 그 크기를 약물 첨가전에 비하여 같은 양상으로 현저히 증가시키며 수축 시작부터 최고 장력에 도달하는 시간은 단축시켰다.

한편 유두근의 일단을 micrometer에 연결하여 0.2 mm 씩 기계적으로 길이를 신장시키면서 길이—장력 관계를 관찰한 바 Fig. 4 및 Fig. 5의 경우에서와 같이 Ouabain ($1 \times 10^{-6}\text{g/ml}$) 또는 norepinephrine (0.05r/ml)에 의해서 길이 신장에 따른 발생장력 및 총장력의 증가가 그 양상에 있어서 동일하게 약물 첨가전에 비하여 현저해 졌으나 안정장력의 길이 신장에 따른 증가는 약물 첨가에 의하여 변화를 받지 않았다.

수축시작부터 최고 장력에의 도달시간은 두 약물의 첨가에 의하여 전부 단축되었으나 이와같이 단축된 시간은 근육 길이의 신장도에는 관계없이 거의 일정하였다

ii) 짐—속도관계(Force-Velocity relation)에 미치

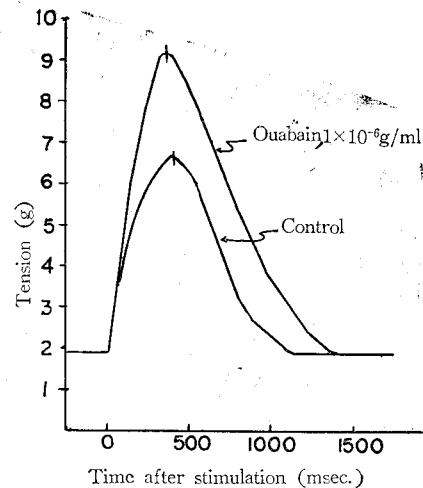


Fig. 2. Effect of adding ouabain $1 \times 10^{-6}\text{g/ml}$ on isometric contraction of cat papillary muscle. Initial muscle length 0.8mm. Increment of 3mm. Temperature 26°C. Frequency 18/min.

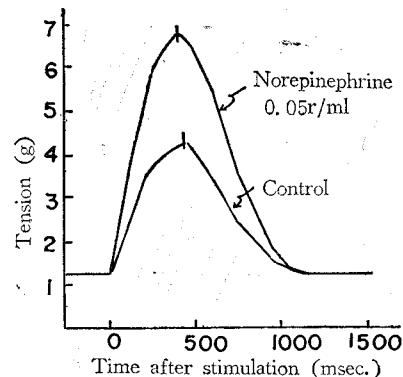


Fig. 3. Effects of adding norepinephrine $0.05\text{r}/\text{ml}$ on isometric contraction of cat papillary muscle. Initial muscle length 7.2 mm. Cross section 1.8mm^2 . Increment of 2mm. Temperature 26°C. Frequency 18/min.

는 영향 : 동력성수축을 측정하기 위한 isotonic lever에 0.5~0.6gm의 짐(preload)을 먼저 부하하여 근육의 길이를 일정하게 한 후, 추가로 부하되는 짐(afterload)에 의해서 길이가 더 이상 신장되지 않도록 조정해 놓

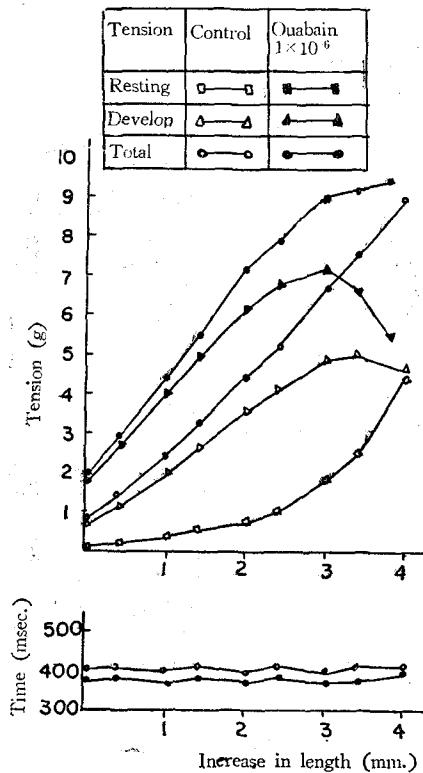


Fig. 4. Length-tension diagram and time from onset of contraction to peak isometric tension after addition of ouabain 1×10^{-6} g/ml. Initial muscle length 9.8mm. Cross section 2.1mm². Temperature 27°C. Frequency 18/min.

고 짐(afterload)의 부하를 증가시키면서 동력성수축과 등장성수축을 동시에 기록하였다. 짐의 부하가 증가함에 따라 동력성수축속도(dl/dt) 및 수축거리(Δl)는 감소하는 반면에 장력의 발생은 점차 증가하게 되며 수축거리가 전혀 감소되지 않을 정도로 많은 짐을 부하했을 때 발생하는 장력은 최대에 도달하고(P_o) 동력성수축시의 최고장력과 같으며 짐을 전혀 부하하지 않은 상태에서는 동력성수축속도(dl/dt)가 최고(V_{max})에 달한다.

Ouabain (1×10^{-6} g/ml) 또는 norepinephrine (0.05 r/ml)을 첨가할 경우 Fig. 6 및 Fig. 7의 예에서와 같이 동력성수축의 dl/dt 및 Δl 그리고 V_{max} 및 P_o 는 모두 약물첨가 전에 비해 증가하나 동일한 부하에 서의 발생 장력은 약물에 의하여 변화되지 않았다. 한편 Work(짐×수축거리) 및 Power(짐×수축속도)의

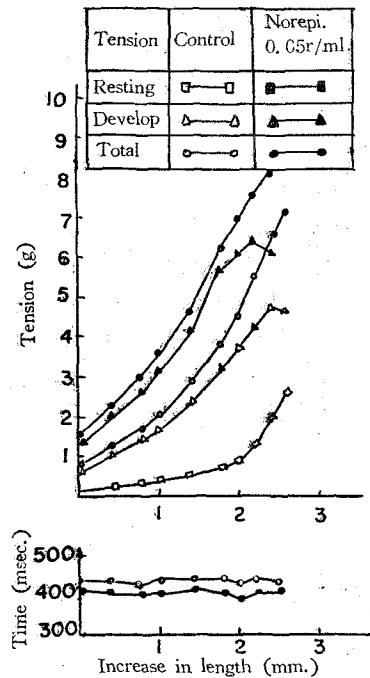


Fig. 5. Length-tension diagram and time from onset of contraction to peak isometric tension after addition of norepinephrine 0.05r/ml. Initial muscle length 7.2mm. Cross section 1.8mm². Temperature 26°C. Frequency 18/min.

짐 증가에 따른 변화는 약물첨가에 의하여 그 정도가 현저해졌으나 짐이 P_o 의 40~50%에 해당되었을 때 이들의 증가가 최고에 달하고 그 이후에는 감소하였고 그 양상에 있어서는 약물첨가 전후가 동일하였다.

iii) 짐-신장관계(Load-Extension relation)에 미치는 영향: 근수축기구 모형중 적열탄성부분(SE)에 대한 영향을 관찰하기 위하여 짐부하 상태에서의 dl/dt 와 dp/dt 를 Sonnenblick (1964¹⁰)에 의하여 분석하였다. Fig. 6-E 및 Fig. 7-E에서와 같이 Ouabain (1×10^{-6} g/ml) 또는 norepinephrine (0.05r/ml)은 짐의 증가에 따른 SE의 신장도에 영향을 미치지 않았으며 P_o 에서 SE의 신장도는 최초 근육길이의 약 10~15%에 달하였다.

2. 附子「부타놀」분획의 영향

i) 등장성수축 및 길이-장력관계(Length-Tension relation)에 미치는 영향: Fig. 8의 예에서와 같이 부자

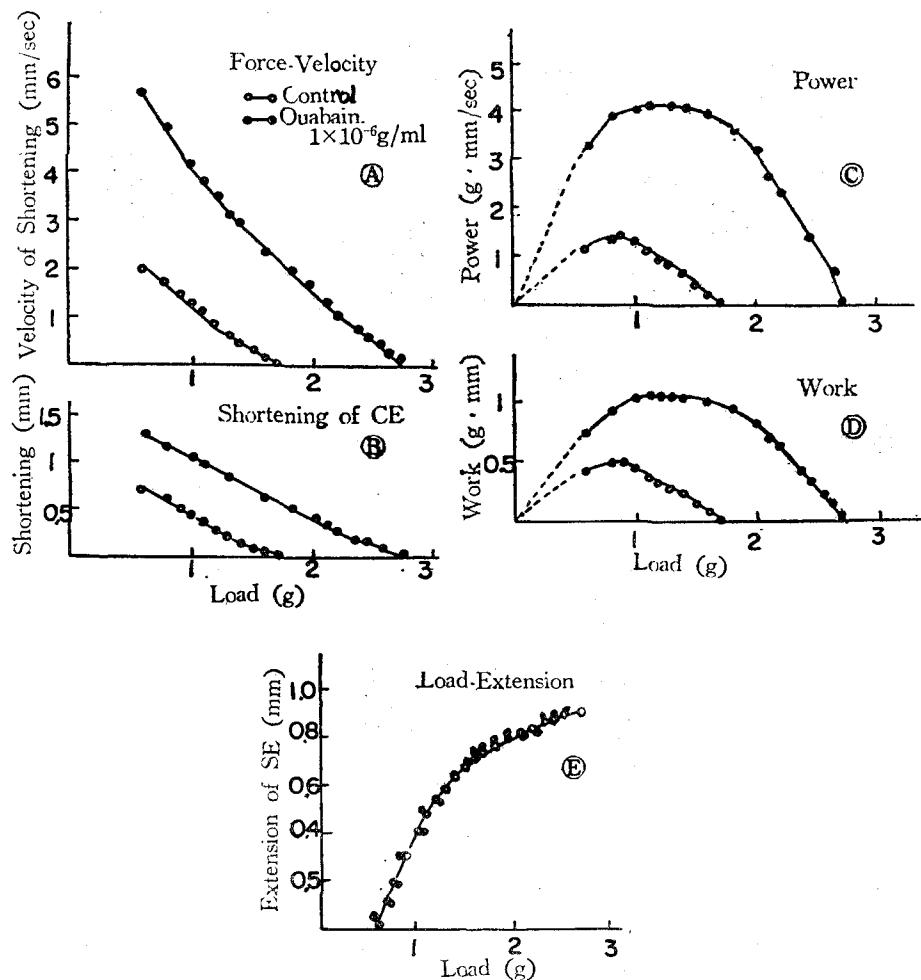


Fig. 6. Force-velocity relation and load-extension relation of cat papillary muscle after addition of ouabain 1×10^{-6} g/ml. Initial muscle length is 8.4mm with preload 0.6g. Frequency 30/min. Cross section 1.8mm^2 . Temperature 26°C.

- (A) Initial velocity of shortening plotted as a function of increasing load.
- (B) Shortening of contractile element.
- (C) Initial power (load \times velocity).
- (D) Work (shortening length \times load).
- (E) Load-extension (Stress-strain) relation for series elastic component.

부타놀분획(AF(5)) 1×10^{-4} , 5×10^{-4} , 1×10^{-3} 2×10^{-3} g/ml는 전실험농도에서 등장성수축시의 dp/dt 및 최고 장력을 증가시켰으며 수축시작부터 최고 장력에의 도달시간 그리고 전수축에 요하는 시간은 또한 현저히 단축시켰다.

한편 길이-장력관계에 있어서도 Fig. 9의 경우와 같이 전실험 농도에서 ouabain 또는 norepinephrine과

같은 양상으로 유두근 길이의 신장에 따른 발생장력 및 총장력의 증가를 현저히 증가시켰으며 안정장력의 증가에 대하여는 역시 변화를 초래하지 않았다. 또한 길이의 신장도에 관계없이 AF(5)에 의한 매수축시 최고 장력에의 도달 시간은 그 단축 정도가 일정하였다.

한편 이러한 등장성수축의 모든 변수들은 AF(5)의 철가농도가 증가함에 따라 증가 또는 단축되는 정도가

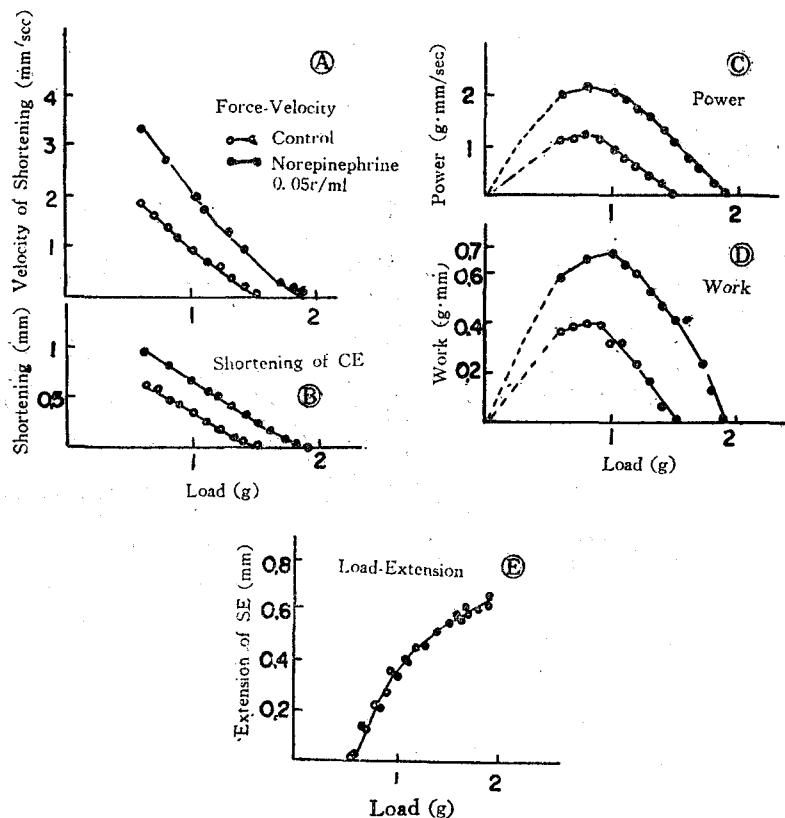


Fig. 7. Force-velocity relation and load-extension relation of cat papillary muscle after addition of norepinephrine 0.05r/ml. Initial muscle length is 8.7mm with preload 0.6g. Frequency 30/min. Cross section 2.1mm². Temperature 26°C.

- Ⓐ Initial velocity of shortening plotted as a function of increasing load.
- Ⓑ Shortening of contractile element.
- Ⓒ Initial power (load \times velocity).
- Ⓓ Work (shorting length \times load).
- Ⓔ Load-extension (Stress-strain) relation for series elastic component.

현저하였다(Fig. 10).

- ii) 짐-속도관계(Force-Velocity relation)에 미치는 영향 : Fig. 11에서처럼 AF(5) 첨가에 의하여 등력성 수축시의 dl/dt 및 ΔL 이 전능도에서 첨가전에 비하여 증가하였고 V_{max} 및 P_0 또한 모두 증가하였다. 또한 그 때의 Work 및 Power의 짐의 부하에 따른 변화도 AF(5)의 첨가에 의하여 현저해졌으며 ouabain, norepinephrine 등에서와 동일한 양상으로 짐이 P_0 의 40~50%에 됐을 때 최고에 달하고 그 이후 감소하였다.
- iii) 짐-신장관계(Load-Extension relation)에 미치는 영향 : 부하된 짐의 증가에 따른 SE의 신장 정도는 역시 ouabain, norepinephrine에서와 같이 AF(5) 전 실험 능도에서도 변화를 받지 않았고 최대발생 장력을 나타내는 짐에 의해서 SE의 신장은 최초근육 길이의 약 10%였다.

는 영향 : 부하된 짐의 증가에 따른 SE의 신장 정도는 역시 ouabain, norepinephrine에서와 같이 AF(5) 전 실험 능도에서도 변화를 받지 않았고 최대발생 장력을 나타내는 짐에 의해서 SE의 신장은 최초근육 길이의 약 10%였다.

IV. 고 칠

기존 강심배당체는 그 유효성분이 cardenolide와 bufadienolide로 대별되는 steroid 배당체로 알려져 있고

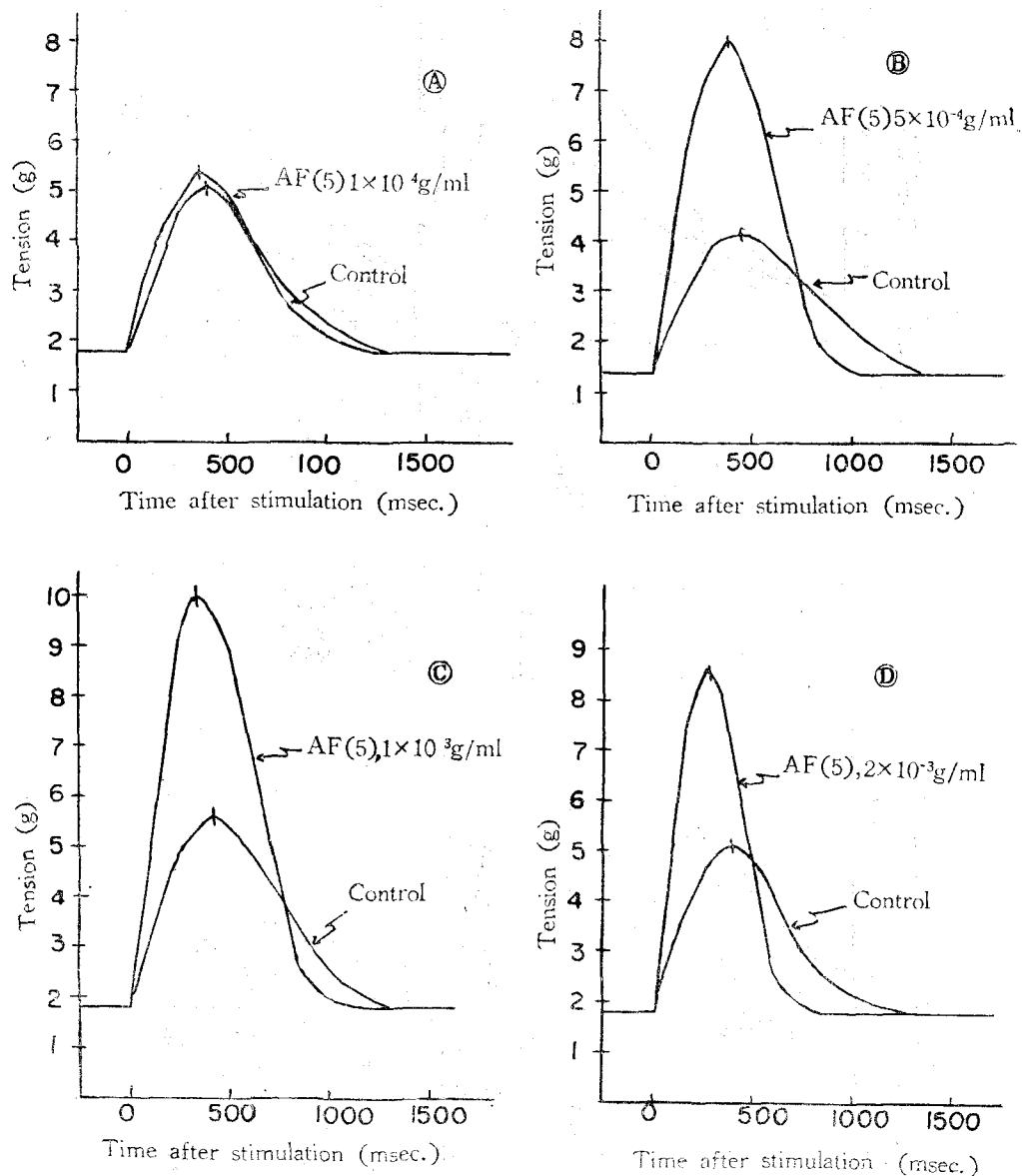


Fig. 8. Effect of adding Aconiti tuber butanol fraction (AF(5)) on isometric contraction of cat papillary muscle. Temperature 26°C. Frequency 18/min.
Ⓐ AF(5) $1 \times 10^{-4} \text{ g/ml}$. Initial muscle length 8.4mm, increment of 3mm.
Ⓑ AF(5) $5 \times 10^{-4} \text{ g/ml}$. Initial muscle length 8.7mm, increment of 3.8mm.
Ⓒ AF(5) $1 \times 10^{-3} \text{ g/ml}$. Initial muscle length 9.9mm, increment of 3.8mm.
Ⓓ AF(5) $2 \times 10^{-3} \text{ g/ml}$. Initial muscle length 8.4mm, increment of 3mm.

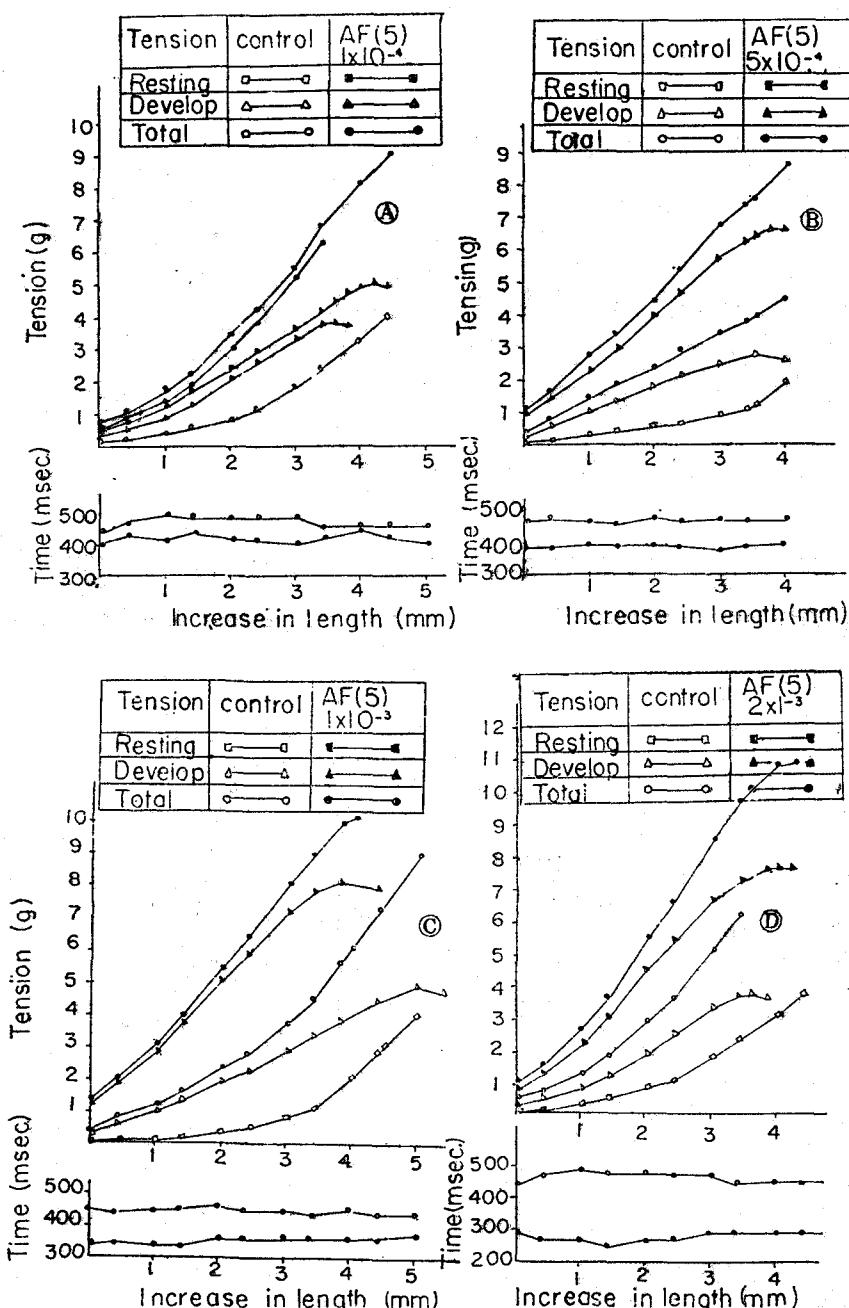


Fig. 9. Length-tension diagram and time from onset of contraction to peak isometric tension [after addition of Aconiti tuber butanol fraction (AF(5))]. Temperature 26°C, frequency 18/min.

- Ⓐ AF(5) 1×10^{-4} g/ml. Initial muscle length 8.4mm, cross section 2.7mm².
- Ⓑ AF(5) 5×10^{-4} g/ml. Initial muscle length 8.7mm, cross section 1.8mm².
- Ⓒ AF(5) 1×10^{-3} g/ml. Initial muscle length 9.9mm, cross section 2.6mm².
- Ⓓ AF(5) 2×10^{-3} g/ml. Initial muscle length 8.4mm, cross section 2.1mm²

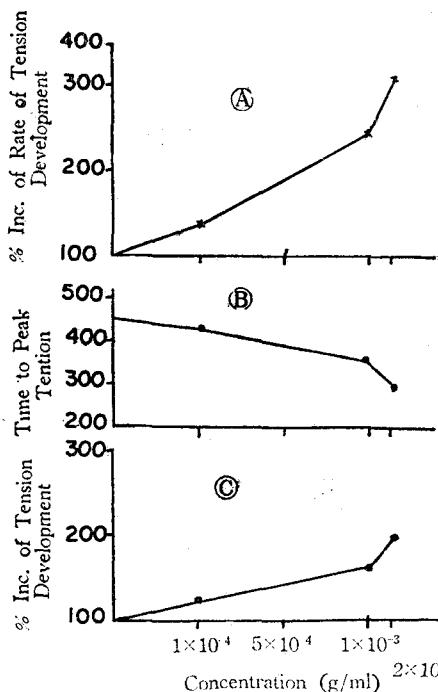


Fig. 10. Isometric parameters with changing concentration of AF(5) at maximum tension.

- (A) Rate of development of tension ($\frac{dp}{dt}$).
- (B) Time to peak isometric tension.
- (C) Developed isometric tension.

이들 약물의 강심 작용에 대하여는 세포 또는 세포하구조에 있어서는 생물화학적인 연구들에 의하여 점차 많이 밝혀지고 있으나 심장근 수축에 있어서의 기계적 특성에 관한 이들의 영향에 관해서는 끝까지 수축기구의 특성이 규명된 후 이를 심장근에 적용함으로서 시작되었다.

附子는 성탄화(Hellaboraceae)과에 속하는 生藥劑로서 심장에 대한 독작용 특히 부정맥을 잘 유발시키는 것으로 잘 알려져 있는 바 이 附子에서 독작용을 나타내는 성분인 aconitine, mesaconitine, mesaconine 등 알카로이드를 제거한 $CHCl_3$ 불용성분회이 개구리 적출심장에서 강심작용을 나타낸다는 보고(失數 1958¹¹⁾)가 있은 이래 Kim 등 (1973⁶⁾)은 이 $CHCl_3$ 불용성분회에서 다시 n-butanol에 이행되는 분회에 특히 강심작용이 현저함을 보았으며 竹本(1973¹²⁾)은 이 n-butanol 분회물 중 강심작용을 나타내는 성분이라 추정되는 물

질을 분리하고 이것은 온점 $200\sim210^\circ C$ 이고 benzalide 끌격을 가진 염기성 배당체라고 하였다.

최근 Hong 등(1975⁹⁾), Shin 등(1975¹⁰⁾)은 각각 가토적출심방과 가토심근 microsomal $Na^+-K^+-ATPase$ 에서 이「부타놀」분회이 기존 디지탈리스강심배당체의 일종인 ouabain (G-strophanthin)과 비슷한 양상의 강심효과를 나타낸다고 보고했었다.

부자「부타놀」분회 또는 알려진 강심약물인 ouabain, norepinephrine 등은 본 연구 결과에 의하면 동일한 양상으로 심근수축기구의 기계적 특성에 대하여 등장성수축시의 장력발생속도 및 그 크기를 증가시켰고 반면에 최고 장력에의 도달시간 및 전수축에 요하는 시간을 감소시켰는데 이러한 현상은 등장성수축시의 장력발생이 A.V. Hill 등의 근수축기구 모형을 적용해 보면 능동적 수축부분(CE)과 피동적인 직렬탄성부분(SE)의 상호작용에 의하여 발생하는 것인므로 이들 약물이 CE와 SE의 양자 또는 그중의 한 부분에 영향을 미칠 것으로 인정되었으나 점이 부하된 상태에서 일어나는 등력성수축시의 수축속도(dl/dt)와 점의 크기와의 관계(점—속도관계) 및 부하된 점의 증가에 대한 SE의 신장도 즉 SE의 성질을 대표하는 점—신장관계에 대한 이들의 경향을 분석할 때 점—속도관계에 있어서는 약물첨가에 의하여 dl/dt 및 수축거리가 증가하고 또 최대수축속도(Vmax) 및 최대장력(Po) 또한共히 증가하였으나 점—신장관계에 있어서는 이들 약물이 SE의 신장도에 변화를 미치지 않았기 때문에 이들 약물의 심근수축증강 효과는 근수축기구 모형 중 CE의 수축 및 장력발생 능력을 증대시키는 결과라고 사료되었다. 그러나 이러한 CE에 대한 작용이 어떠한 기전에 의한 것인가 하는 점은 세포하구조 또는 세포수준에서의 에너지 발생능력에 관계되는 점으로서 추후 연구가 더욱 호망되는 점이다.

한편 실험약물중 부자「부타놀」분회은 상기한 수축기구의 기계적 특성을 나타내는 모든 변수들에 대하여 농도가 증가함에 따라 보다 현저한 효과를 나타내었는데 실험에 사용한 농도중 $1\times10^{-3}g/ml$ 은 ouabain $1\times10^{-6}g/ml$ 와 거의 동등한 효과를 나타냈으며 이는 Hong (1975⁹⁾), Shin (1975¹⁰⁾) 등의 연구에서 동등한 작용을 나타낸다고 한 ouabain의 농도와 같았다.

V. 결 론

A.V. Hill 등의 끌격근수축기구 모형을 적용하여 ouabain, norepinephrine 및 부자「부타놀」분회의 심장근

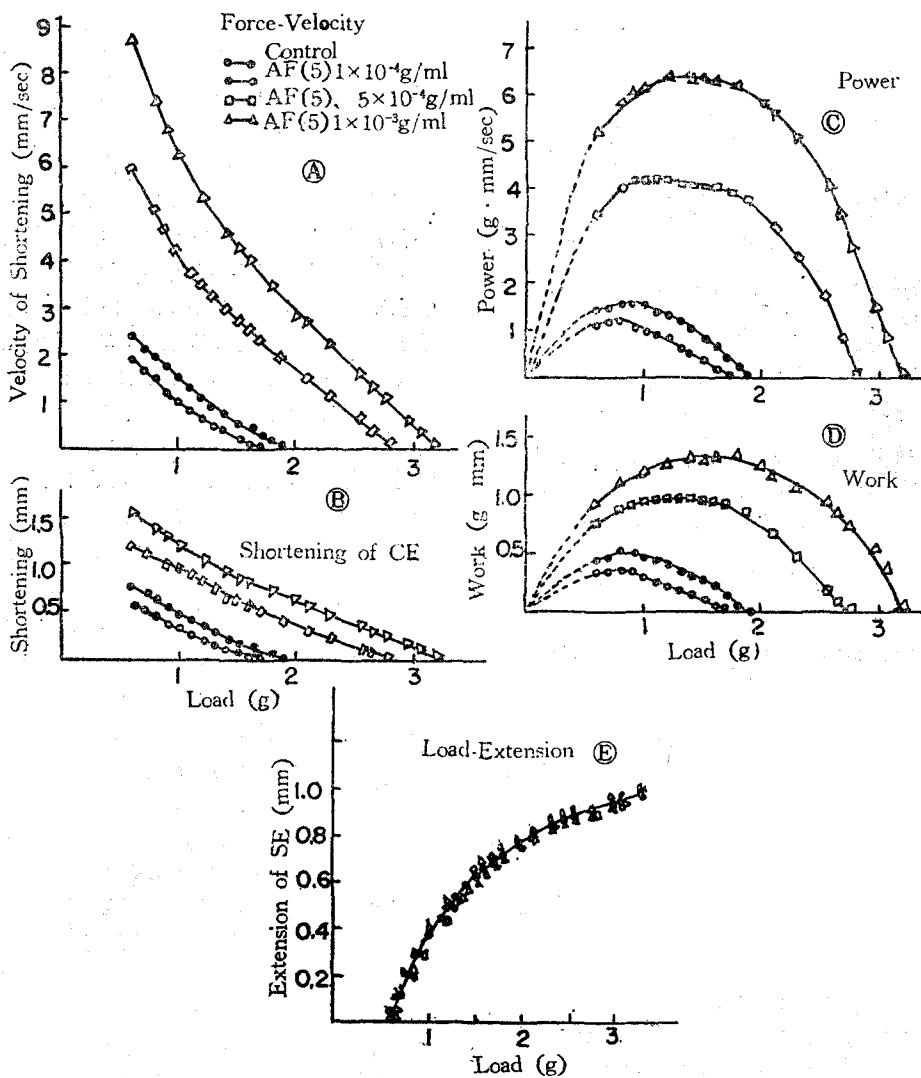


Fig. 11. Force-velocity relation and load-extension relation of cat papillary muscle after various concentration of Aconiti tuber butanol fraction (AF(5)). Initial muscle length is 8.6mm with preload 0.6g. Frequency 30/min, cross section 1.7mm², temperature 26°C.

- Ⓐ Initial velocity of shortening plotted as a function of increasing load.
- Ⓑ Shortening of contractile element.
- Ⓒ Initial power (load x velocity)
- Ⓓ Work (shortening length x load)
- Ⓔ Load-extension (Stress-strain) relation for series elastic component.

수축기구의 기계적 특성에 미치는 영향을 관찰분석하여 ouabain (1×10^{-6} g/ml), norepinephrine (0.05r/ml) 및 부자「부타놀」분획 (1×10^{-4} , 5×10^{-4} , 1×10^{-3} 및 2×10^{-3} g/ml)에서 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 등장성수축시 장력발생속도 및 그 크기를 증가시

키고 최고 장력에의 도달시간 및 총수축시간은 단축하였다.

2) 등장성수축시 능동적 수축부분(active contractile element)의 수축속도 및 그 크기가 이들에 의하여 증가되었고 최대수축속도 및 최대장력 또한 모두 증가되

었다.

- 3) 직열탄성부분(series elastic element)에 대하여는 영향을 미치지 않았다.
- 4) 부자「부타놀」분획은 농도 증가에 따라 심근수축기구에 대한 영향이 증대하였으며 1×10^{-3} g/ml 는 ouabain 1×10^{-6} g/ml 와 동등하였다.
- 5) 이상의 실험약물들의 강심작용은 전부 근수축기구 모형중 능동적 탄성부분의 수축 및 장력발생을 증대시키는 결과라고 사료된다.

REFERENCES

- 1) Abbott B.D., Mommaerts W.F.H.M.: *A study of inotropic mechanisms in the papillary muscle preparation.* J. Gen. Physiol. 42:533, 1959.
- 2) Gasser, H.S., Hill, A.V.: *Dynamics of muscular contraction.* Pro. Roy. Soc., ser B, 96: 398, 1924.
- 3) Hill, A.V.: *The heat of shortening and the dynamic constants of muscle.* Pro. Roy. Soc., ser B, 126:136, 1938.
- 4) Hill, A.V.: *The abrupt transition from rest to activity in muscle.* Pro. Roy. Soc., ser B, 136:399, 1949.
- 5) Hong, S.A., Park, C.W., Kim, M.S., Shin, S.G.: *Studies of the action of Aconiti tuber butanol fraction on the mechanical and electrical properties of isolated rabbit atrium.* Korean J. of Pharmacol. 11(1):7, 1975.
- 6) Kim, K.C., Hong, S.A., Park, C.W.: *Studies on cardiotonic effect of Aconiti tuber.* The New Med. J. 12(12):77, 1973.
- 7) Shin, S.G., Lim, J.K., Kim, M.S.: *Effect of Aconiti tuber butanol fraction on the rabbit heart microsomal $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -activated ATPase activity.* (In press) Korean J. of Pharmacol. 12(1): 1976.
- 8) Sonnenblick, E.H.: *Force-velocity relations in mammalian heart muscle.* Amer. J. Physiol. 202:931, 1962.
- 9) Sonnenblick, E.H.: *Implication of muscle mechanics in the heart.* Fed. Proc. 21:975, 1962.
- 10) Sonnenblick, E. H.: *Series elastic and contractile elements in heart muscle; changes in muscle length.* Fed. Proc. 23:1330, 1964.
- 11) 矢數四郎: 日本薬理學雑誌, 54:880, 1958.
- 12) 竹本常松: 和漢生藥有効成分の分離, 代謝, 10: 484, 1973.