

수축빈도에 따른 수종 강심약물 및 부자 부타놀 분획의 강심효과의 분석

서울의대 약리학교실

임정규·김명석·신상구·박찬웅

=Abstract=

Analysis of the Relation of the Positive Inotropic Action of Several Cardiotonics and Aconiti Tuber Butanol Fraction to the Frequency of Contraction of Heart Muscle

J.K. Lim, M.S. Kim, S.G. Shin and C.W. Park

Dept. of Pharmacology, College of Medicine, Seoul National University

The effects of extracellular calcium concentrations and several concentration of Aconiti tuber butanol fraction, norepinephrine, ouabain on the force of isometric contraction of isolated atrial preparations obtained from rabbits were determined at 11~14 different frequencies of contraction.

Qualitatively similar results were obtained in all preparations. In most preparations, rested-state contraction was induced at the range of 120~400 seconds stimulation interval. Over the range of intervals from 120 to 10 seconds negative inotropic effect of activation (NIEA) was predominant, so the steady-state contractile force progressively declined. At the intervals of 3 seconds, changes in the cumulated negative and positive inotropic effect of activation (PIEA) practically cancelled each other under steady-state conditions. At the interval from 3 seconds to 0.25 seconds, the additional cumulation of PIEA was greater than that of the NIEA. When the intervals between contractions were shorter than 0.25 seconds, the cumulation of the NIEA was again predominant.

The positive inotropic effect of cardiac glycoside resulted at least in large part from increase in the rested-state contraction. No significant effect on the PIEA was found. The decay of the NIEA was apparently greatly accelerated in the presence of high concentration of ouabain, but this may also be a reflection of their action on the state determining the strength of the rested-state contraction. In the case of extracellular calcium concentration increment, the similar results with the ouabain treatment were obtained. Norepinephrine produced more powerful inotropic effect at shorter stimulation interval than long. The rested-state contraction and the decay of the NIEA were not significantly altered in the presence of norepinephrine, but cumulated PIEA and the amount of PIEA produced by each contraction were significantly increased. Aconiti tuber butanol fraction showed similar results with that of norepinephrine. The increment of contractile force at various contraction frequency were dose-responsive in the presence of Aconiti tuber butanol fraction. It is suggested that the positive inotropic effect of Aconiti tuber butanol fraction at various contraction frequency may be due to increase of the cumulation of PIEA and the amount of PIEA produced by each beat.

서 론

기존 *cardiotonics* 들에 대한 심근세포 또는 세포하 구조에서의 작용기전 추구의 연구에서는 많은 진전을 보이고 있으나, 아직도 논란의 여지는 많다. 또한 심장근 수축의 기계적 특성에 대한 강심약물의 효과에 대해서도 Sonnenblick^{6,10} 등의 A.V. Hill의 근수축 model에 입각한 실험등도 강심약물의 기전의 실마리를 풀지 못하고 있는 실정이다. 한편 1871년 Bowditch가 심근수축력의 frequency-dependency를 보고한 이후 심근세포내 수축기전이 결국 심근 수축력의 양상을 결정해 주리라는 견지에서 Koch-Weser & Blinks^{4,10,12,13}, Edman & Johannsson⁷ 및 Martin 등¹⁵에 의해서 심근 수축의 frequency-dependency에 대한 많은 실험이 이루어 졌으며, 최근에는 자극 빈도의 변화가 세포막을 통한 calcium의 이동 및 심근 세포내 calcium-pool에 변화를 일으킨다는 보고가 있다¹⁷.

심근 수축력의 frequency-dependence의 양상은 실험동물 종에 따라 상이한 양상을 보이며¹¹, 가토 심방근에서는 polyphase의 frequency-dependent active tension이 나타난다. Blinks 등⁴은 심근의 수축력은 1) rested-state contraction 2) 전 수축의 negative inotropic-effect of activation (NIEA)의 영향, 3) 전 수축의 positive inotropic effect of activation (PIEA)의 영향등의 3가지 요소의 복합결과로 나타난다고 하며, 충분한 휴지상태 후의 심근의 단일 수축은 전수축에 의해서 영향을 받지 않으며 이러한 충분한 휴지상태 후의 수축력을 "rested-state contraction"이라 하였다. NIEA는 차기 beat의 수축력을 감소시키는 효과를 지니며 PIEA는 차기 beat의 수축력의 증가를 일으키는 요소라 하였다. 따라서 일정 자극 빈도에서의 steady-state에서의 수축력의 크기는 rested-state contraction 및 그 빈도에서 축적된 NIEA 및 PIEA의 양들이 상호작용하여 수축력의 크기를 결정하며, 강심작용을 지닌 약물은 위 3가지 요소중 적어도 한가지 이상에 영향을 미쳐 수축력의 증가를 가져오리라 추측하였다.

최근 김등¹¹은 부자 부타놀 분획에서 강심효과를 관찰보고 하였고 이에 윤²⁰은 A.V. Hill의 근수축기구 모형에 입각한 실험결과 부자 부타놀 분획이 기존강심 배당체와는 달리 총수축기간과 최대장력 도달시간을 현저히 단축시키는, 즉 active state의 단축을 가져오는 norepinephrine과 유사한 결과를 보고하였다

(Fig. 1).

따라서 본 실험에서는 세포의 calcium 농도 변화, 기존 *cardiotonics* 및 부자 부타놀 분획이 심근의 interval-strength 관계에 미치는 효과를 분석함으로써, 새로운 강심물질인 부자 부타놀 분획의 강심효과를 동역학적(kinetic)으로 분석코저 하였다.

실험재료 및 방법

1. 부자 부타놀 분획의 제조 : 부자 부타놀 분획은 시판 草烏頭(*aconitum volubile pallas var. pubescens-Regel*)의 95%에타놀 엑기스를 얻어 건조 사킨후 물에 녹였다. 이후 1% Na_2CO_3 로 알칼리화 시키고 ether, CHCl_3 처리로 지방물질과 alkaloids를 제거시킨 후 1% HCl로 중화시킨 후 n-butanol로 향유 분배하여 n-butanol에 이행하는 분획을 냉동 건조시켜 실험에 사용하였다.

2. 실험방법 : 체중 2~2.5kg의 가토를 두부에 타격을 기하여 급사시킨 후 신속히 심장을 적출하고 95% O_2 ~5% CO_2 혼합가스로 포화시킨 Krebs' 용액속에서 가능한 빨리 좌심방을 분리후 magnus 장치에 현수하였다. 좌심방의 아랫쪽은 인위적 전기자극을 백금전극에 연결하고 윗쪽을 stainless steel clamp로 잡아 force-transducer에 연결하여 isometric mechanogram은 oscillograph에 묘사하였다. Bath내의 Krebs' 용액 (Na^+ 145, K^+ 5.8, Ca^{++} 2.6, Mg , 1.2, HCO_3^- 25, HPO_4^- 1.2, glucose 11.1mM)은 95% O_2 ~5% CO_2 혼합가스를 계속 공급하였고 이때 bath내 용액의 pH는 7.4이었다. Bath내 온도는 magnus 장치를 향한 관류기에 연결하여 38°C로 고정하였고, 전기자극은 grass-model S₄ electrical stimulator를 이용하여 5msec duration의 square wave pulse를 가하였다. 자극 전압은 심근내 자율신경의 자극으로 수축력의 변화를 일으키지 않기 위해서 역치 전압보다 약간 높은 전압으로 하였다^{3,4}. Resting tension은 1gm으로 유지 하였으며 전기자극으로 발생하는 active tension은 개체에 따라 11~14가지의 다른 자극 빈도에서 steady-state에 도달도록 하여 빈도에 따른 active tension의 양을 측정하여 interval-force curve를 기록하였다. Rested-state 수축력은 자극간격을 연장하여 더이상 수축력에 변동이 없는 시점에서 측정하였다. NIEA decay curve는 rested-state 수축 후 많은 다른 간격으로 자극을 가하여 발생하는 초기 active tension을 측정하여 이를 rested-state 수축력에서 맨 tension을 경시적으로 표시 하

었다(Fig. 3). PIEA decay curve는 interval-force curve에서 자극간격이 줄음에 따라 수축력이 증가하는 빈도(대부분 0.6~1.0sec의 간격에서 실험)내에서 PIEA가 축적되도록 한 후 자극빈도를 steady-state시 PIEA의 양이 거의 무시할 정도인 빈도로 바꿔 축적된 PIEA가 유리되도록 하였고 이때 발생하는 수축력에서 후자의 자극빈도에서의 steady-state 수축력을 빼어 이를 경시적으로 표시하였다(Fig. 4). 이상의 대조실험을 행한 후 실험약물로 calcium, ouabain, norepinephrine, 부자 부타놀 분획은 bath 내 용액량의 0.1%가 넘지 않도록 가하여 약물의 효과가 최대에 이른 후 동일방법으로 상기 parameters를 측정하여 약물의 효과를 관찰하였다.

2. PIEA와 NIEA의 양적 분석

Steady-state에서 축적된 PIEA의 시간 경과에 따른 유리 PIEA 양은 $\log[\text{tension}]$ -time의 관계로 표시될 수 있다. 처음 몇 PIEA의 양이 직선적인 결과에 부합치 않는 것은 PIEA 축적 수축 빈도에서의 NIEA의 양의 점차적 감소 현상때문에 나타나는 것으로 추정된다¹²⁾. 따라서 PIEA decay 양상은 $p = P_0 e^{-T/kp}$ 로 표시될 수 있다. (p : 시간 T 에서의 PIEA의 양, P_0 : 시간 zero에서의 PIEA의 양, K_p 상수 = $\frac{1}{e}$ 즉 P_0 의 37%). 이 식의 변형으로 PIEA 축적을 일으키는 빈도에서 steady-state에서 축적되는 PIEA의 양은 $P_{max} = \frac{P}{e^{T/kp} - 1}$ 로 계산되며, 이때 매 beat가 산출해내는 PIEA의 양은 $p = P_0 - P_0 e^{-t/kp}$ (t : PIEA 축적을 유도하는 자극간격, p : 매 beat가 산출하는 PIEA의 양)로 계산되며, P_0 와 k_p 는 graph상에서 결정될 수 있다. 위 수식에서 산출되는 p 와 k_p 는 PIEA의 산출량과 PIEA의 소멸의 지표로 표시하였고 이에 따른 각 강심 약물이 PIEA에 미치는 양상을 분석하였다.

NIEA decay의 분석에는 긴 수축 간격으로 자극을 가하므로써 이때의 PIEA는 NIEA에 비해 매우 적으므로 별 문제가 되지 않는다.

NIEA의 측정엔 rested-state contraction의 단일수축후 여러 간격으로 자극하여 단일 수축에 의해 나타나는 NIEA 양의 유리를 분석해 볼 때 초기의 빠른 소멸 기간에서는 non-exponential 양상은 보이나 이후는 exponential-decay를 보인다. Blinks 등¹²⁾은 이러한 양상의 NIEA decay curve는 rested-state contraction 후에 따른 측정법과 다른 일정 빈도후에 자극간격 변화법에 따른 측정시 초기 non-exponential한 phase는

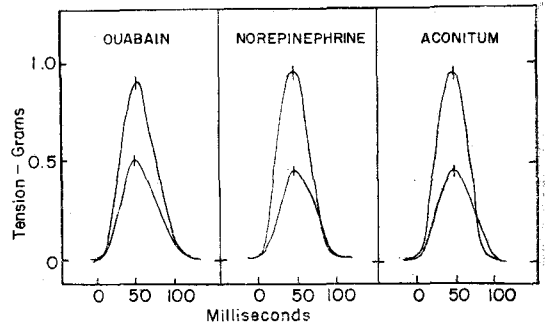


Fig. 1. Effect of three drugs on time course of tension development. 38°C, 1 second interval.

동일함을 관찰하고, 이는 test 수축과 이에 따르는 차기 수축 간격의 성격이며 이는 NIEA 소멸의 경시적인 소멸 양상과는 무관한 것으로 설명하였다. 따라서 NIEA에 대한 수중 강심 약물이 미치는 효과는 exponential-decay phase 즉 k_p 에 미치는 효과를 관찰 분석하였다.

실험 결과

1) 생리적인 calcium 농도에서의 interval-force curve:

Fig. 2등에서 보는바와 같이 polyphasic한 양상을보이며 rested-state contraction은 대부분 자극빈도의 간격이 (20 sec~400 sec이 범위로 나타났고, 10 sec의 rested-state contraction. 자극 간격에서는 축적 NIEA가 PIEA에 비해 현저히 큰 양상을 보였다. 대부분의 심방근은 3 sec 정도에서는 축적된 NIEA 및 PIEA의 양이 거의 동일하였고 이 이하의 자극빈도에서는 0.25 sec 간격까지는 PIEA의 축적이 NIEA의 축적보다 현저한 양상을 보였다. 0.25 sec 이하의 자극빈도에서는 NIEA의 축적이 다시 큰 결과를 보이거나 이는 수축 빈도가 너무 짧은 점을 감안할 때 심방근 세포의 산소 결핍에 의한 가능성도 지닌다.

2) 세포의 Calcium 농도 변화가 interval-strength curve 및 그 구성요소에 미치는 효과:

Fig. 2에서 보는 바와 같이, bath 내 calcium 농도를 10.2mEq/liter로 증가시켰을때 interval-strength curve의 양상을 검토하면 Ca^{++} 의 증가는 rested-state contraction을 현저히 증가시켰으며 강심효과는 자극 빈도가 길때 더욱 현저한 효과가 나타났다. 또한 rested-st-

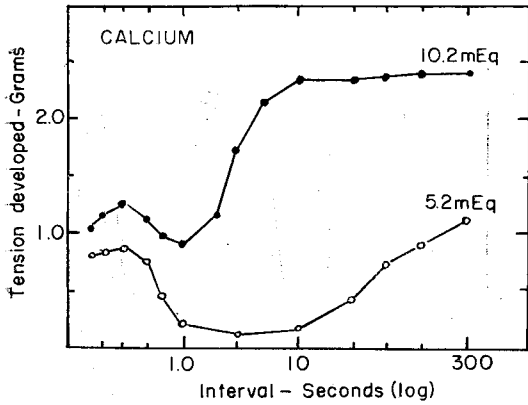


Fig. 2. Effect of calcium on the interval-strength curve of rabbit atrial muscle.

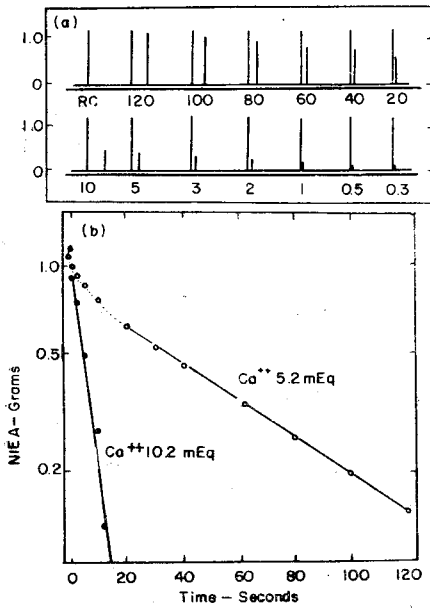


Fig. 3. (a) An example of NIEA measurement. (b) Effect of calcium on the disappearance of the negative inotropic effect of activation (NIEA) with time.

ate contraction 을 보이는 자극간격의 현저한 단축을 보였다. Ca^{++} 농도 변화에 따른 축적 NIEA 의 소멸 양상은 Fig. 3에서와 같이 세포의 Ca^{++} 의 증가로 현저한 소멸속도 증가를 나타내었다. PIEA 의 축적은 0.6 sec 자극빈도에서 steady-state 에 도달한 후 자극빈도를 5 sec 로 변동시켜 이때 유리되는 PIEA 의 양을 경시적으로 측정하였다. 세포의 Ca^{++} 의 증가는 대조군에 비해 zero 시간에서의 축적 PIEA 의 양은 약간의 증가를 보였으나 소멸속도의 감소를 동반하여 매 박동

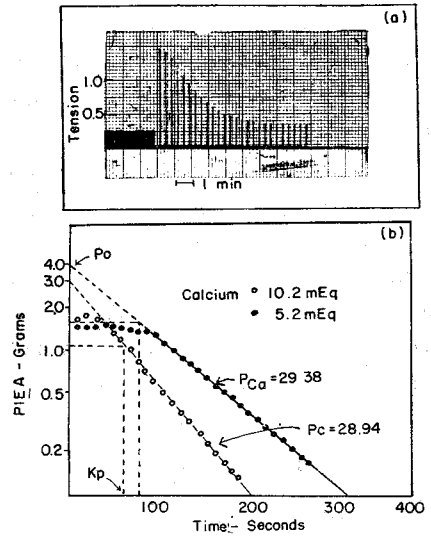


Fig. 4. (a) An example of PIEA measurement. (b) Effect of calcium on the disappearance of the positive inotropic effect of activation (PIEA) with time (Cumulation beat 0.6, Test interval 5 sec.)

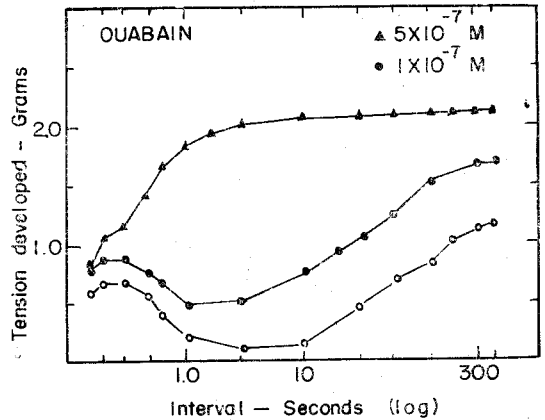


Fig. 5. Effect of ouabain on the interval-strength curve of rabbit atrial muscle

당 산출하는 PIEA 의 양의 변화를 볼 수 없었다(Fig. 4).

3) Ouabain 의 효과 :

Ouabain 처치에 의한 강심효과는 3~5분 후 강심효과를 인지 할 수 있었으며 최대효과는 대개 30~60분에 나타났다. Ouabain 의 경우는 $1 \times 10^{-7} M \sim 5 \times 10^{-7} M$ 을 사용하여 실험하였다. Ouabain 이 interval-strength curve 에 미치는 효과는 Fig.5에서와 같이 $1 \times 10^{-7} M$

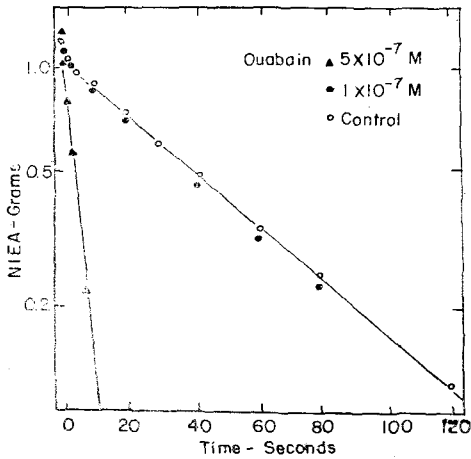


Fig. 6. Effect of ouabain on the disappearance of the NIEA with time.

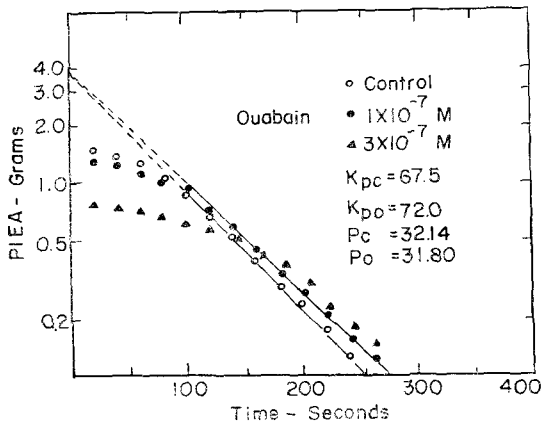


Fig. 7. Effect of ouabain on the disappearance of the PIEA with time (Cumulation beat 0.6, Test interval 20 sec.).

에서는 rested-state contraction의 증가와 자극빈도 전 반에 걸쳐 비슷한 강심효과를 보였으나 높은 자극빈도에서의 효과는 약간 덜 하였다. 고농도인 $5 \times 10^{-7} M$ 에서는 rested-state contraction이 더욱 증가하였으며 rested-state contraction interval이 현저히 단축되었고 상대적인 강심효과는 3 sec 자극빈도 내의에서 가장 현저하였으며 고빈도에서는 강심 효과가 적었다. Ouabain의 NIEA 소멸에 대한 효과는 저농도인 $1 \times 10^{-7} M$ 에서는 대조에 비해 별 변화를 보이지 않았으나, 고농도에서는 현저한 소멸 속도의 증가를 보였다(Fig. 6). 축적 PIEA의 소멸 속도 및 매 박동당 산출하는 PIEA의 양에 대해서 ouabain은 소멸 속도의 약간의 감소

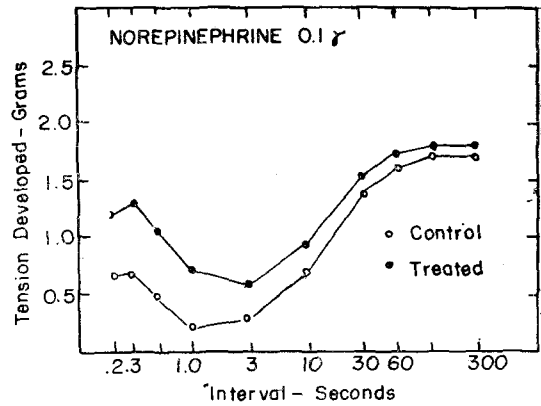


Fig. 8. Effect of norepinephrine on the interval-strength curves of rabbit atrial muscle.

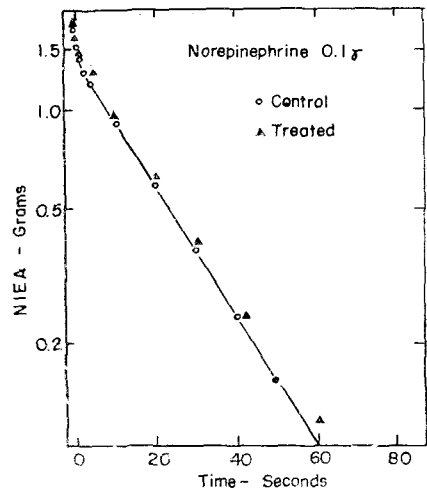


Fig. 9. Effect of norepinephrine on the disappearance of the NIEA with time.

를 일으켰을 뿐 의미있는 변화는 주지 못했다(Fig. 7). 이상에서 ouabain 고농도의 interval-strength curve에 미치는 효과는 rested-state contraction의 증가에 의한 것 뿐 아니라 NIEA의 소멸의 촉진에 의한 NIEA 축적의 감소의 결과를 보였다.

4) Norepinephrine의 효과: Fig.1에서 보는 바와 같이 active tension 증가 양상이 ouabain과는 달리 장력 발생기간 및 최대장력 도달시간을 현저히 단축시켰다. 이같은 변화가 뚜렷하였던 norepinephrine 0.1 μ 의 농도에서 interval-strength curve에 미치는 효과는 Fig.8에서와 같이 rested-state contraction 및 이의 자극 간격에는 별 영향을 미치지 않았으며 강심효과는

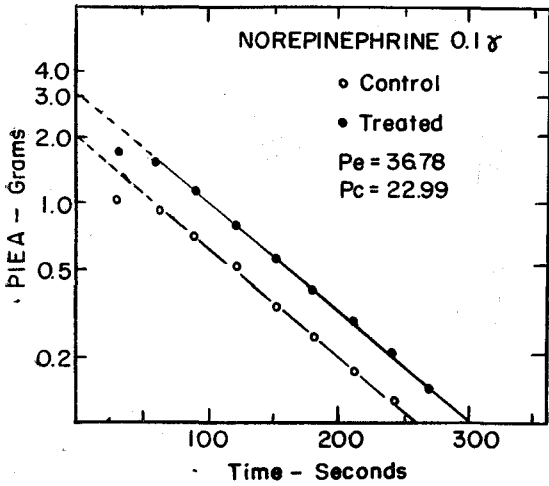


Fig. 10. Effect of norepinephrine on the disappearance of the PIEA with time (Cumulative beat 1.0, Test interval 30 sec.).

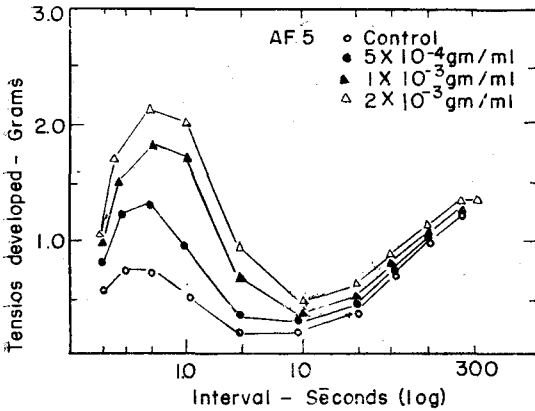


Fig. 11. Effect of Aconiti tuber on the interval-strength curves of rabbit atrial muscle (resting tension 1 gm.).

자극빈도가 짧을 수록 현저한 양상을 보였다. Interval-strength curve에 미치는 양상에서 추리할 수 있는 파와 같이 norepinephrine이 interval-strength curve의 구성요소에 대한 효과는 축적 NIEA의 소멸에는 영향을 주지 않았고(Fig. 9), zero 시간에 축적된 P_0 를 현저히 증가 시켰으며 소멸 속도에는 별 영향이 없으며 박동당 산출하는 PIEA의 양은 대조 22.99mg에서 36.78mg으로 현저한 증가를 보였으며(Fig. 10), PIEA의 축적량의 증가가 고빈도 자극에서 현저한 강심효과를 보인 요인임을 인지할 수 있었다.

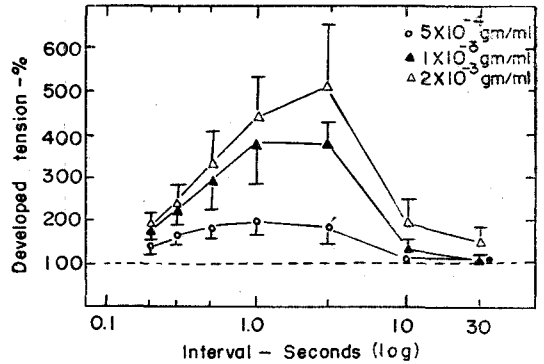


Fig. 12. Increment of developed tension by Aconiti tuber over the different interval each point indicates the mean \pm S.E. of the relative amount of active tension contracted to control at steady-state in 8 rabbits left atrium.

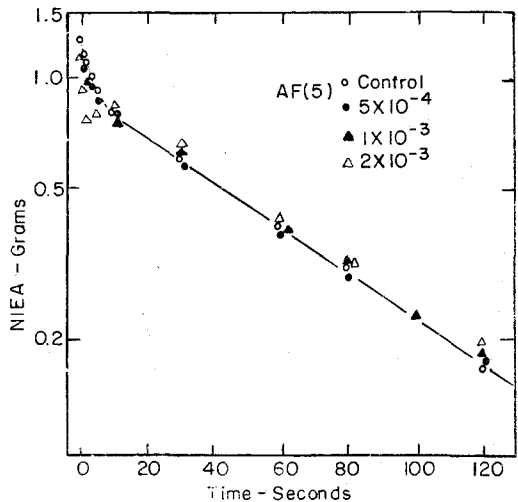


Fig. 13. Effect of aconitum on the disappearance of the NIEA with time.

5) 부자 부타놀 분획의 효과 :

발생장력 증가의 양상이 norepinephrine과 유사히 총장력 발생시간 및 최대장력 도달시간의 현저한 감소를 보이며(Fig. 1), A.V. Hill의 근수축기구 모형에 입각한 심근 수축의 기계적 특성에 대한 효과에서 능동적 탄성부분(active contractive element)의 수축속도 및 크기를 증가시키는²⁾ 양상을 보인 부자 부타놀 분획은 $5 \times 10^{-4} \sim 2 \times 10^{-3} \text{ gm/ml}$ 의 농도에서 1분 이내에 급속히 강심효과가 나타났으며 대개 30분 이내에 최대효과를 나타내었다. 부자 부타놀 분획은 실험 전농도

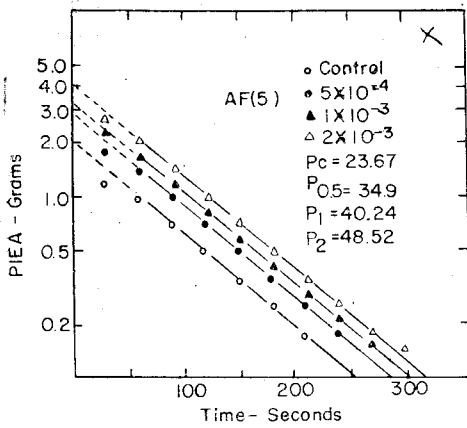


Fig. 14. Effect of Aconiti tuber on the disappearance of PIEA with time (Cumulation beat 1.0, Test interval 30 sec.).

에서 rested-state contraction의 증가는 보이지 않았으며, norepinephrine과 유사히 PIEA의 축적이 NIEA의 축적을 증가하는 자극빈도에서 현저한 강심 효과를 보였으며(Fig. 11), 약물의 농도증가에 따라 강심효과의 증대는 비례하는 dose-response를 보였다. 부자 부타놀 분획 각농도의 강심효과를 8마리의 가토 좌심방에서 각 자극빈도에 있어 대조 장력을 100으로 하여 증가량을 표시하여 볼때 강심효과는 NIEA의 축적이 현저한 rested-state contraction에서 10 sec의 자극간격으로 미약하였으며 PIEA의 축적이 NIEA의 축적을 증가하는 phase에서 현저하였고 3 sec의 자극 빈도에서 가장 큰 강심효과를 보였다(Fig. 12). 축적 NIEA의 소멸에 미치는 부자 부타놀 분획의 효과는 전농도에서 소멸속도에 거의 영향을 미치지 않았으며, 고농도인 2×10^{-3} gm/ml에서 초기의 non-exponential decay phase의 격감의 양상은 좁은 간격의 자극시의 PIEA 양의 증가에 따른 2차적 결과로 판정된다(Fig. 13). 반면 부자 부타놀 분획은 1.0 sec의 자극 빈도에서 PIEA의 축적을 일으킨후 30 sec의 자극 간격으로 변화시켜 축적된 PIEA를 유리시켰을 때 농도증가에 따라 k_p 에는 영향이 없었으나 축적 PIEA의 양(P_0) 및 배 박동당 산출하는 PIEA의 양의 현저한 증가를 보여서(Fig. 14) PIEA의 축적의 증가가 고빈도 자극에서 현저한 강심 효과의 주기전임을 나타내었다.

고 찰

기존 digitalis 강심배당체의 매 자극빈도에서의 강심

능력의 상이함은 심방근(Furchgot et al⁹, Vane²⁰, Koch-Weser & Blinks¹²) 및 유두근(Koch-Weser & Blinks¹²) 등에서 많이 보고 되었으며 Koch-Weser & Blinks^{4,10,12} 및 Rumberger & Reichel¹⁶ 등은 심근의 force-frequency 관계를 PIEA 및 NIEA의 총체적인 결과로 분석하였고 interval-strength curve에서 수축력의 증가는 PIEA의 축적이 NIEA의 축적을 증가할 경우에 나타나며, 이와 반대로 수축력의 감소는 NIEA의 축적이 더 많은 경우에 일어난다고 하였다.

심근 수축에 있어 excitation과 contraction 사이의 coupling process의 변화가 PIEA와 NIEA로 반영된다는 것은 명백한 사실이다¹¹. 그러나 이들의 원차적인 기전에 있어서는 아직 논란의 여지가 있으며, Blinks & Koch-Weser 등은 NIEA와 PIEA를 일으키는 원차적인 기전의 많은 가능성을 시사하고 있으며, 이러한 현상의 매개 물질로 Joffe⁹는 lipid substance의 매개 가능성을 시사하고 있고 Bornstein 등²¹은 acetylcholine의 유리가 NIEA의 원차기전이라 여기고 있으며, Spadolone 등¹⁹은 NIEA와 PIEA의 매개 물질로 epinephrine, norepinephrine 및 acetylcholine의 가능성을 시사한바 있다. 최근에 Sands 등¹⁷이 자극 빈도의 변화가 세포막을 통한 calcium의 이동 및 심근세포내 calcium-pool의 변화를 초래한다고 보고하였고, Koch-Weser & Blinks¹²는 NIEA의 기전이 심근의 active state 감소 및 action potential의 감소에 기인 하리라 추정코 있다. 한편 Rumberger & Reichel 등¹⁶은 자극빈도에 따른 수축력의 변화는 냉혈동물과 온혈동물에서 상이점을 나타내는데, 이는 이들의 심근 세포내 sarcoplasmic reticulum의 양적 차이로서 이 organell을 통한 calcium이동의 상이점을 감안하여 sarcoplasmic reticulum 및 세포막을 통한 세포내 Ca^{++} -pool의 변화에 의한 결과라 추정하고 있으나, 이러한 가설에 대한 직접적인 증거가 결여된 상태이므로 NIEA 및 PIEA 현상의 궁극적인 해석은 아직 논란의 대상이 되고 있다.

본 실험에서 기존 강심약물의 ouabain의 경우에 있어서는 저농도에서는 rested-state contraction의 증가만을 보였으나 고농도의 경우에는 rested-state contraction을 나타내는 자극간격의 현저한 감소와 NIEA 소멸속도의 현저한 증가를 보였으며 이는 Koch-Weser & Blinks²²의 결과와 일치하며 이상의 결과를 분석해 볼 때 ouabain의 궁극적인 interval-force curve 결정 요소에 미치는 효과는 rested-state contraction의 증가에 의한 것이며 NIEA 소멸속도의 증가는 rested-state contraction을 일으키는 시간의 단축에 따른 이차적인

결과라 사료된다. 또한 ouabain 이 interval-force curve 및 이의 결정 요소에 미치는 양상이 세포의 Ca^{++} 농도의 변화에 따르는 기준 양상의 변화와 유사한 점을 고려할 때 생리적 Ca^{++} 농도 하에서 세포내 유리 calcium 의 증가를 일으키는 과정을 이루어 강심효과가 나타나리라 사료된다. 한편 norepinephrine 은 rested-state contraction 에는 거의 영향을 주지 않고 단지 때 박동 때 산출되는 PIEA 의 양적 증가를 일으키는 양상은 interval-strength curve 에서 축적 PIEA 의 양이 NIEA 의 양을 증가하는 수축 빈도에서 더욱 큰 강심효과를 나타내는 현상과 부합되며 이러한 결과는 Koch-Weser 등¹³⁾의 결과와 일치하며 norepinephrine 의 강심기전은 PIEA 의 증가를 일으키는데 있다고 사료된다.

부자 부타놀 분획의 경우에는 norepinephrine 과 유사히 interval-strength curve 에서 고빈도 자극에서 강심효과가 두드러지며, 즉 PIEA 의 축적이 NIEA 의 축적을 증가하는 빈도에서 강심효과가 현저하였으며 그 요인은 norepinephrine 과 같이 PIEA 의 축적량의 증가 및 때 박동당 산출되는 PIEA 의 양의 증가에 의한 것으로 사료되며 이러한 양상은 윤²⁾의 force-velocity 관계의 증가에 있어서 심근의 intrinsic-speed 의 증가에 의한 반영으로 생각되며 interval-force curve 의 구성 요소에 대한 결과들을 분석할 때 PIEA 의 증가에 의한 고빈도에서의 현저한 수축력의 증가현상은 force-interval curve 에서 부자 부타놀분획과 상이한 양상을 보이는 ouabain 이 세포내 Ca^{++} -pool 의 증가에 따른 강심효과를 일으킨다는 점¹⁶⁾을 고려할 때, 심근 수축의 excitation-contraction coupling process 자체내의 efficacy 의 증가를 일으킬 가능성도 생각할 수 있겠다. 그러나 현재로서는 부자 부타놀 분획의 강심작용 양상 및 강심 기전에 대한 보고가 미약한 상태여서 본 실험의 결과의 원차적인 추구에 있어서는 보다 많은 세포 하 실험 및 전기 생리학적인 면에서의 부자 부타놀 분획의 효과의 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

요 약

최근 강심작용 약물로 보고된 부자 부타놀 분획의 가토 심방근에서의 자극빈도에 따른 강심효과를 분석한 결과는 다음과 같다.

1) 가토 심방근의 수축력은 자극빈도에 따라 polyphasic 한 수축양상을 보였으며 rested-state contraction 은 120~400sec 의 interval 에서 나타났으며 이후 10 sec 의 간격까지는 급격한 수축력의 감소를 보이는, 축적

NIEA 가 PIEA 의 양을 증가하는 양상을 보였으며 이하의 자극 빈도에서는 수축력의 증가를 보였고 대부분 0.25 sec 이하의 빈도의 자극으로는 수축력의 감소를 보였다.

2) Ouabain 은 저농도에서는 interval-strength curve 에 대하여 rested-state contraction 의 증가와 전 자극빈도에서 비슷한 수축력의 증가를 나타내었으며, 고농도에서는 rested-state contraction 의 증가와 축적 NIEA 의 소멸 속도를 증가시켰으나 이는 rested-state contraction 을 나타내는 시간의 단축에 따른 이차적 효과로 판정하였다. 또한 ouabain 자극빈도에 따른 강심 효과의 양상은 세포의 calcium 농도를 증가시킨 때와 유사한 양상이었다.

3) Norepinephrine 은, rested-state contraction 에는 거의 영향을 주지 않았으며, 고 빈도에서 더욱 현저한 강심 작용을 나타내었고 축적 PIEA 의 양의 증가와 때 beat 당 산출하는 PIEA 의 양의 증가를 나타내었다.

4) 부자 부타놀 분획은 norepinephrine 과 유사하고 빈도에서 수축력의 증가가 현저 하였으며, 수축력의 증가는 용량 반응 상관을 보였으며, PIEA 축적량 및 때 beat 당 산출하는 PIEA 를 증가 시켰다. 따라서 고빈도에서의 강력한 수축력의 증가는 PIEA 에 대한 효과에 의한 것으로 사료하였다.

REFERENCES

- 1) 김광철, 홍사악, 박찬용 : 부자에서의 강심작용 물질 검색에 관한 연구. 最新醫學. 12:(12):77-87, 1978.
- 2) 尹忠 : 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. 大韓藥理學雜誌 12(1):45-55, 1976.
- 3) Blinks, J.R.: Method for study of contraction of isolated heat muscle under various physiological condition. *Cir. Res* 9:342-348, 1961.
- 4) Blinks, J.R. and Koch-Weser, J.: Analysis of the effects of changes in rate and rhythm upon myocardial contractility. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 134:373-389, 1961.
- 5) Bornstein, A.: Die grundeigenschaften des herzmuskels und ihre beeinflussung durch verschiedene agentien optimaler rhythmus und herztetanus. *Arch. Anat. Physiol. Lpz., Suppl.* 343-376, 1906.

- 6) Dowling, S.E. and H. Sonnenblick.: *Cardiac muscle mechanics and ventricular performance: Force and time parameters. Am. J. Physiol.* 207:705-715, 1964.
- 7) Edman, K.A.P. and M., Johannsson: *The contractile state of rabbit papillary muscle in relation to stimulation frequency. J. Physiol.* 254:561-581, 1976.
- 8) Furchgott, R.F. and Jaisija de Gubareff.: *The high energy phosphate content of cardiac muscle under various experimental conditions which alter contractile strength. J. Pharmacol. Exp. Ther.* 124:203-218, 1958.
- 9) Joffe, E.: *L' action des produits du metabolisme du coeur sur le travail de cet organe. Arch. Int. Physiol.* 34:305-321, 1960.
- 10) Koch-Weser, J.: *Effect of rate changes on strength and time course of contraction of papillary muscle. Am. J. Physiol.* 204:451-457, 1963.
- 11) Koch-Weser and Blinks.: *The influence of the interval between beats on myocardial contractility. Pharmacological reviews* 15:601-651, 1962.
- 12) Koch-Weser, J. and J.R., Blinks.: *Analysis of the relation of the positive inotropic action of cardiac glycosides to the frequency of contraction of heart muscle. J. Pharmacol. Exp. Ther.* 136:305-317, 1962.
- 13) Koch-Weser, J., C.M., Berlin, Jr. and J.R., Blinks.: *Effects of acetylstrophanthidin levartenol and carbarchol on the interval-strength relationship of heart muscle. Proc. II Int. Pharmacol. Meeting.* 63-72, 1963.
- 14) Lee, K.S. and Wolfgang Klaus.: *The subcellular basis for the mechanism of inotropic action of cardiac glycoside. Pharmacological Reviews* 23(3):183-361, 1971.
- 15) Martin, L.K., Frederic, K. and Vincen, J.F.: *Frequency-force relationships of mammalian ventricular muscle in vivo and in vitro. Am. J. Physiol.* 203:631-636, 1976.
- 16) Rumberger, E. and H. Reichel.: *The force-frequency relationship: A comparative study between warm and cold-blooded animals. Pflügers Arch.* 332, 206-217, 1972.
- 17) Sands, S.D. and Winegrad, S.: *Treppe and total calcium content of the frog ventricle. Am. J. Physiol.* 218:908-910, 1970.
- 18) Sonnenblick, E.H.: *Force-velocity relation in mammalian heart muscle. Am. J. Physiol.* 202:931-939, 1962.
- 19) Spadolini, I.: *Graded responses of the toad following release of acetylcholine by direct stimulation of varying frequency. J. Physiol.* 109:349-358, 1950.
- 20) Vane, R.: *Frequency of contraction as a factor in the action of drugs on isolated heart tissue. Proc. Physiol. Soc. July, 19-20, 1957.*