

## 토끼 유두근의 전기적 및 기계적 성질에 미치는 칼륨 및 수소이온의 영향

서울대학교 의과대학 생리학교실

김 전 · 김 기 환

= Abstract =

### Effects of $K^+$ and $H^+$ on electromechanical properties of rabbit papillary muscle

Jun Kim and Ki Whan Kim

*Department of Physiology, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea*

Effects of external pH and potassium concentrations on the electrical and mechanical properties were investigated on rabbit papillary muscle. Papillary muscles were perfused in horizontal chamber with Tris Tyrode solutions and action potential along with isometric tension was recorded simultaneously. Potassium concentrations were varied between 1 and 12 mM at low (6.9), normal (7.4) and high (7.9) external pH.

The following results were obtained:

1) On raising the potassium concentration from 1 to 12 mM resting membrane potentials decreased from  $-88.8 \pm 2.8$  to  $-66.4 \pm 1.2$  mV at normal pH and the amplitude of action potential decreased from  $115.1 \pm 0.7$  to  $97.5 \pm 2.8$  mV.

On lowering the potassium concentration, membrane hyperpolarized and at 1 mM potassium concentration resting potentials were  $-107 \pm 2.2$  mV. Duration of action potential especially  $APD_{60} \sim APD_{90}$  increased ( $APD_{90}$ :  $214 \pm 15.8$  ms at 1 mM  $K^+$  to  $287 \pm 18.1$  ms at 12 mM  $K^+$ ).

2) During acidosis membranes hyperpolarized by more than 20 mV within 1 min. and then slow recovery was observed during the following 10 min. During alkalosis membranes depolarized about 10 mV, which were maintained until washing with normal Tyrode solutions.

3) On lowering the external pH (7.9-6.5), duration of action potential increased progressively and it was most prominent at pH 6.5 and  $K^+$  1mM.

4) Magnitude of developed tension was  $0.6 \pm 0.14$  g/mm<sup>2</sup> at normal pH and potassium concentration (stimulus frequency: 60/min). Relative isometric tension to normal value increased along the increment of stimulus frequency ( $44.2 \pm 4.2\%$  at 6/min to  $271 \pm 86.7\%$  at 180/min).

Force-frequency relations were altered quantitatively during the perfusion with different external pH solutions.

5) Developed tension did not show marked variation within the range of 2~8 mM potassium concentrations. Positive inotropism was observed at less than 2 mM  $K^+$  and negative inotropism beyond 12 mM  $K^+$  concentrations.

\* 본 연구는 1981년도 문교부 학술연구 조성비의 보조로 수행되었음.

From the above results we concluded that the effects of potassium ion concentration on electrical and mechanical properties of rabbit papillary muscle are related to the changes in surface negative charge due to acid base disturbances.

## 서 론

1883년 Sidney Ringer 가  $K^+$ 이 심근의 수축을 억제한다고 보고한 후 칼륨의 심근에 대한 작용은 많은 연구자들의 과제가 되어왔다. 혈장  $K^+$ 의 농도가 올라가면 세포막은 탈분극되고 활동전압의 지속기간이 짧아지며 (Weidmann, 1956) Purkinje 섬유는 항도잡이 활동이 없어진다 (Vassalle, 1965). 반대로  $K^+$ 농도가 낮아지면 세포막은 과분극되며 활동전압의 지속기간이 길어진다. 그 원인은 항정상태의 전류-전압관계가 교차 (cross over) 현상을 보여  $K^+$ 농도가 높아짐에도 불구하고  $K^+$ 의 외향전류가 증가하는 것으로 설명된다 (Noble, 1966). Morad 와 Goldmann (1973)에 의하면 심근의 수축력은 활동전압의 탈분극 정도와 지속기간의 영향을 받는다고 하며 이렇게 보면  $K^+$ 의 심근수축 억제 효과는 부분적으로는 활동전압의 지속기간이 짧아진 데 기인되나 (Noble, 1979) 다른 저자는  $K^+$ 의 수축기전에 대한 직접적인 작용도 있으리라 추측하고 있다 (Milnor, 1974).  $K^+$ 이 감소할 때 심근수축이 촉진되는 효과는 활동전압의 기간이 길어지는데 기인되며 일부분은 세포의  $K^+$ 의 감소로 인한  $Na^+-K^+$  ATPase의 역제로 세포내  $Na^+$ 농도가 증가됨에 기인된다.

심근의 활동전압은 산-염기균형의 교란에 의한 영향을 받지 않는다는 보고도 있으나 (Vaughan-Williams, 1959) 산중일 경우 활동전압의 길이가 길어지고 (Poole-Wilson and Langer, 1975; Coraboeuf et al., 1976) 완만내향전류 (slow inward current)가 억제되어 plateau가 낮아지고 (Kohlhardt et al., 1976; Vogel and Sperelakis, 1977) 알칼리증에서는  $K^+$ 의 외향이동이 증가된다고 하며 (Bogaert et al., 1978) 대사성 산증에 의해 항정상태의 전류-전압관계가 내향이동하여 활동전압의 기간을 증가시킨다는 주장도 있다 (Brown et al., 1978). 그러나 Johansson 과 Nilsson (1975)은 산중 때에 활동전압기간이 영향을 받지 않는다고 하며 혹자는 호흡성산증에서만 영향이 없다는 (Spitzer and Hogan, 1979) 보고도 하고 있다.

산중에서는 혈장  $K^+$ 의 농도가 증가되고 알칼리증에서는 그 농도가 감소함은 잘 알려져 있으며 따라서 산-염기균형의 교란시 오는 심근기능의 변화는 부분적

으로는  $K^+$ 의 세포내외이동의 결과이라하는 것을 쉽게 추측할 수 있다. 그러나 칼륨 및 수소이온의 심장기능에 관한 연구는 이들 이온의 단독 영향에 대해서는 진행되어 있으나 산-염기균형과 이에 따른 심근의 전기적 및 기계적 성질에 미치는 영향에 대하여서는 최근에 와서야 겨우 시작되고 있는 실정이다 (Brown et al., 1978; Bogaert et al., 1978; Weiss and Shine, 1981).

본 연구에서는 토끼의 유두근을 관류장치를 사용하여 관류시키면서 이때 관류액의 pH와  $K^+$ 농도를 여러 가지로 변화시키면서 활동전압과 수축곡선을 동시에 관찰하여 심근의 전기적 및 기계적 성질에 미치는 영향을 관찰하고 그 기전을 규명코자 하였다.

## 실험 방법

체중 1.0~1.5 kg 되는 집토끼의 유두근을 사용하였다. 토끼의 후두부를 강타하여 실신시킨 후 즉시 총경동맥을 절단하여 실험시키고 개흉하여 심장을 적출하였다.

실온에서 100% 산소로 평형을 이룬 Tris-완충용액 (NaCl, 158; KCl, 4.0; CaCl<sub>2</sub>, 2.0; MgCl<sub>2</sub>, 1.0; Tris, 10.0; glucose, 5.6mM; pH, 7.35)이 들어있는 준비 용기내에서 우심실을 절개하여 유두근을 노출시키고 그중 길이 2~3 mm, 무게 (wet weight) 1~2 mg 되는 것을 플라 체내 길이대로 근육고정기에 고정시켰다.

활동전압과 수축곡선을 동시에 관찰할 때에는 유두근을 등장성 근수축변환기 (Collins 製)에 부착시킨 근육 고정기에 고정시켰다. 용량 3 ml의 수명 관류챔버를 5~10 ml/min의 속도로 35°C의 관류액을 관류시키면서 유두근의 위치를 입체 현미경하에서 결정한 후 자극기 (Grass S4)로 30/min로 점자극 (point stimulation)하면서 30분간 회복시켰다. 길이-장력곡선을 얻어 최적길이와 역치자극을 구한 후 역치자극의 2배로 자극을 계속하였다. 제차 30분간 회복시킨 후 실험을 진행하였다.

관류액은 35°C에서 0.3 M HCl 혹은 0.3 M NaOH로 pH를 맞춘 Tris 완충용액을 사용하였다 (pH 측정: Corning 165 Blood Gas Analyzer).  $K^+$ 의 증감은

Na<sup>+</sup>과의 함이 일정하도록 하였고 pH는 6.5~7.9, K<sup>+</sup>는 1, 2, 4, 8, 12 mM 용액을 사용하였다.

활동전압을 상용의 유리미세전극(3 M KCl)중 저항이 10~20 MΩ 되는 것을 골라 심근세포에 삽입한 후 전치증폭기(preamplifier)를 통하여 나온 활동전압은 oscilloscope(Advance, OS 2200)와 생리기록기(Device)에 수축곡선과 동시에 기록하여 관찰하였다.

수축곡선만을 관찰할 때에는 실온에서 방치하여 30분간 회복시킨 유두근을 35°C에서 100% 산소로 평형을 이루고 있는 Tris-Tyrode 용액이 들어 있는 수직 관류챔버(용량 100 ml)에 옮긴 후 고정되지 않은 쪽을 등장성 근수축변환기(Grass, FTO3)를 통하여 생리기록기에 연결하였으며 이때 미분기를 연결하여 장력발생속도도 동시에 기록하였다. 30분간 회복시킨후 자극기(Grass S4)로 場자극(field stimulation)하여 30/

min에서 역치자극과 길이-장력곡선, 최적길이를 구하였다. 자극빈도를 60/min로 바꾼 후 다시 30분간 회복시키고 실험을 진행하였다.

### 실험 결과

pH 7.4에서 관류액의 K<sup>+</sup>농도 변화에 따른 유두근의 전기적 및 기계적 성질의 변화를 그림 1, 2에서 그 대표적인 예를 보이고 있다. 각 그림은 동일한 세포에서의 막전압의 변동을 나타내었다.

그림 1에서 -84 mV 이던 안정막전압은 관류액의 K<sup>+</sup>농도가 낮아지면서 과분극되어 K 1 mM에서 -108 mV, 2 mM에서 -100 mV를 나타내었다. 지나치게 전압(over shoot)은 정상 K(4 mM)에서 36 mV 이던 것이 K 2 mM에서 20, K 1 mM에서 12 mV로

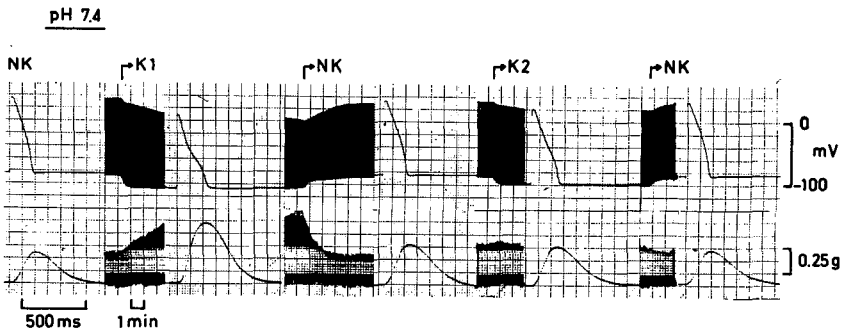


Fig. 1. Effect of low K<sup>+</sup> concentration on action potential (upper trace) and isometric tension (lower trace) in rabbit papillary muscle perfused with Tris Tyrode of normal pH.

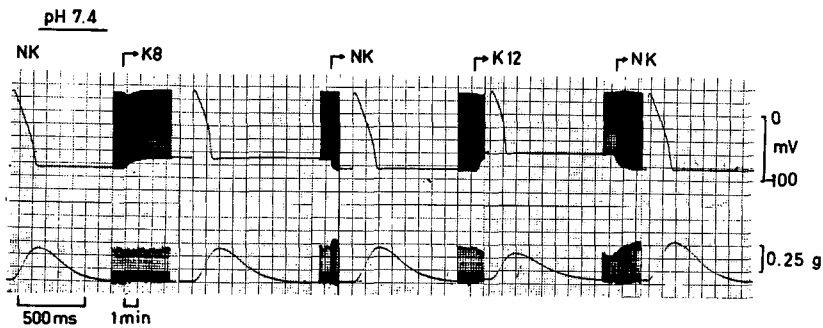


Fig. 2. Effect of high K<sup>+</sup> concentration on action potential (upper trace) and isometric tension (lower trace) in rabbit perfused with Tris-Tyrode of normal pH.

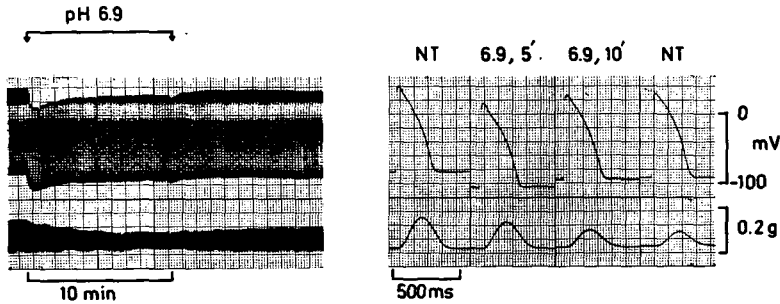


Fig. 3. Effect of low pH on action potential and isometric tension in rabbit papillary muscle. Left pannel shows continuous changes in action potential and isometric tension on lowering external pH from 7.4 to 6.9. Right pannel shows individual recordings at 5 and 10 min. after lowering of external pH.

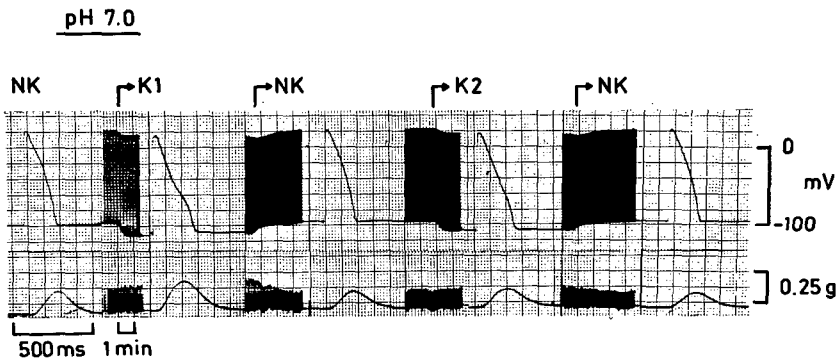


Fig. 4. Effect of low  $K^+$  concentration on action potential (upper trace) and isometric tension (lower trace) in rabbit papillary muscle perfused with Tris-Tyrode of pH 7.0.

각각 감소하였으나 활동전압의 크기는 줄어들지 않았다.

활동전압의 기간은  $K^+$ 농도가 낮아짐에 따라 길어졌으며 특히  $APD_{60}$ (60%재분극까지의 기간),  $APD_{90}$ 이 길어졌고 plateau에 해당하는  $APD_{20}$ 은 큰 변화가 없어 전체적인 활동전압의 모습이 낙타등 모양을 이루었다.

그림 2에서 보는 바와 같이 관류액의  $K^+$ 농도가 증가하면 안정막전압은 점차 탈분극되어  $K$  8 mM에서  $-68$  mV, 12 mM에서  $-60$  mV 까지 감소하였다. 지나치게 전압은 정상  $K$ 에 비해 크게 증가하지 않아 결과적으로 활동전압의 크기가 작아졌다. 활동전압의 지속 기간은  $K^+$ 농도 증가시 짧아졌으나  $APD_{20}$ 은 오히려 증가함을 관찰하였다.

전반적으로 막전압은  $K^+$ 농도 변화에 따라 신속히 변화하였으며 안정전압이 지나치게 전압보다 더 빨리 변화하였다.  $K^+$ 농도가 낮은 용액으로부터 높은 용액으로 교환할 때에는 안정전압이 감소하면서 처음 수십초 이내에서는 지나치게 전압이 오히려 감소하여 지나치게 전압의 envelope에 합몰된 부분을 관찰할 수 있었으나 높은 농도에서 낮은 농도로 바꿀 때는 그 반대의 변화를 관찰할 수 없었다.

그림 3은 pH 7.4의 정상 Tyrode 용액을 pH 6.9의 용액으로 교환하여 대사성산증을 만들었을 때 시간경과에 따른 막전압 및 수축곡선의 변동모습을 나타낸 것이다. 정상용액에서  $-84$  mV 이던 안정전압이 1분 이내에 20 mV 이상 과분극되었다가 서서히 회복하기 시작하여 10분후에는 정상시의 안정전압과의 차이가 10 mV

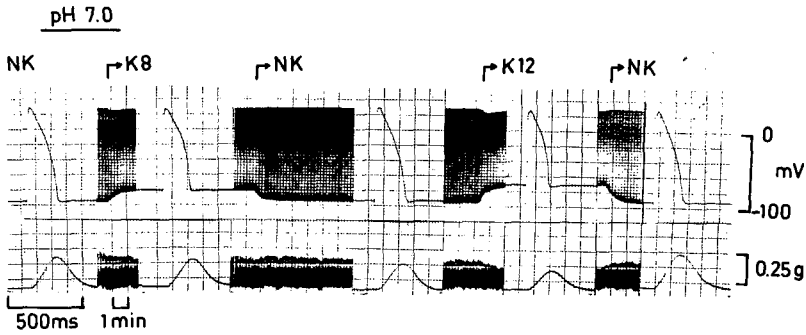


Fig. 5. Effect of high  $K^+$  concentration on action potential (upper trace) and isometric tension (lower trace) in rabbit papillary muscleperfused with Tris-Tyrode of pH 7.0.

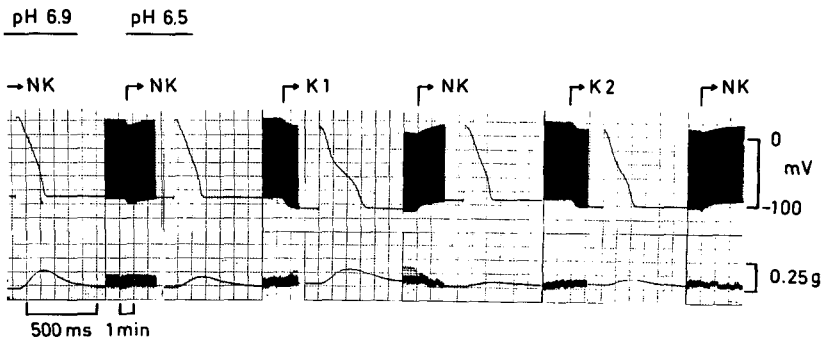


Fig. 6. Effect of low  $K^+$  on action potential (upper trace) and isometric tension in rabbit papillary muscle. External pH of Tyrode solution was lowered from pH 6.9 to 6.5.

로 줄어들었다. 활동전압의 기간은 다소 길어졌으나 전반적인 모양은 큰 차이가 없었다.

pH 7.0에서의  $K^+$ 농도 변화와 막전압의 변화를 그림 4, 5에 pH 6.5에서의 변화를 그림 6, 7에 보이고 있다.

그림 4에서 보듯이 정상 K에서  $-96\text{ mV}$ 로 산증에 의해 이미 증가되어 있던 안정막전압은 K 1 mM에서  $-113\text{ mV}$ 까지 증가한 반면에 지나치기전압은 23 mV에서 16 mV로 감소하여 활동전압의 크기는 오히려 10 mV 가량 증가하였다. 활동전압의 기간은 현저히 증가하여  $APD_{90}$ 이 정상 K에서 195 msec이던 것이 근 30% 가까이 증가하였다. pH 6.5에서의 변화는 pH 6.9에서와 근본적으로 동일한 변화로 단지 양적인 차이만 보이고 있다(그림 6).

pH 7.0에서  $K^+$ 농도가 증가하면 안정막전압은 탈분극되어 K 4 mM 용액에서  $-96\text{ mV}$ 이던 것이 K 8, 12

mM에서 각각  $-80, -72\text{ mV}$ 를 나타내었다. 지나치기전압은 변화를 보이지 않았으며 따라서 활동전압의 크기는 감소하였다(그림 5). 활동전압의 지속기간은 짧아졌으며 pH 7.4에서 처럼  $APD_{20}$ 의 감소는 관찰되지 않았다. pH 6.5에서의 변화(그림 7)는 특히 K 12 mM에서 지나치기전압의 크기가 작아졌고 활동전압의 지속기간도 현저히 짧아졌으며 특히 60% 이상 재분극 기간이 짧아졌다.

그림 8은 pH 7.4에서 pH 7.9로 관류용액을 교환하였을 때의 변화를 보이고 있다. pH 7.4에서  $-89\text{ mV}$ 이던 안정막전압은 점차 탈분극되어 10분에는  $-80\text{ mV}$ 가 되었으며 지나치기전압은 정상 16 mV이던 것이 28 mV로 크게 증가하여 결과적으로 활동전압의 크기는 증가하였다. 산증에서는 수분 이내에 막전압이 회복되기 시작하였던데(그림 3) 반하여 pH 7.9에서는 10분

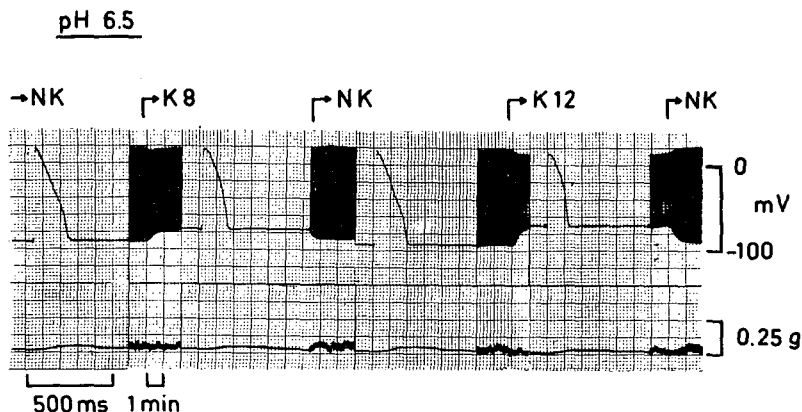


Fig. 7. Effect of high  $K^+$  concentration on action potential (upper trace) and isometric tension (lower trace) in rabbit papillary muscle perfused with Tris-Tyrode of pH 6.5.

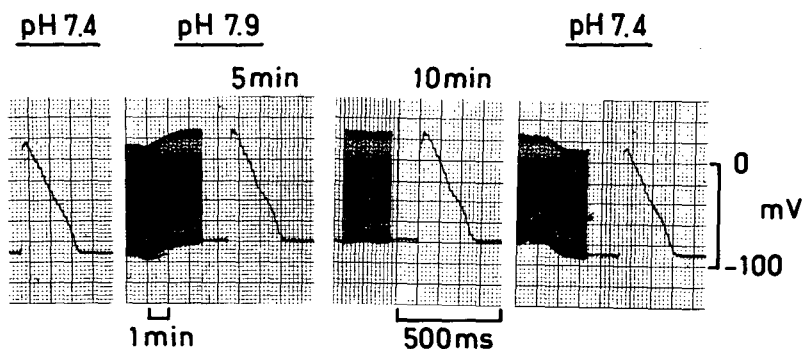


Fig. 8. Effect of pH on action potential. External pH of Tyrode solution was lowered from pH 7.4 to 7.9

이상에서도 변화된 값을 유지하였다. 정상용액으로 교환하였을 때 막전압은 수분 이내에 원상태로 복귀하였다.

그림 9에 pH 7.9에서  $K^+$  농도를 변동시켰을 때의 막전압과 수축곡선의 변화를 보이고 있다.  $K$  4 mM에서  $-87$  mV 이던 막전압은  $K$  1 mM에서  $-96$  mV로 증가하였다. 지나치기전압은  $40$  mV에서  $32$  mV로 줄어들었으며 그 결과 활동전압의 크기는 변화하지 않았다. 활동전압의 지속기간은  $APD_{90}$ 은 증가하였으나  $APD_{20}$ 은 감소하는 정상 혹은 산증에서의 소견과 유사하였다.

$K$  농도를 증가시킬 때 막전압은 탈분극되어  $K$  8, 12 mM에서 각각  $-72$  mV,  $-60$  mV로 되었으며 지나치기전압도 증가경향을 보였다. 정상이나 산증용액에서  $K$  농도를 낮은 쪽에서 높은 쪽으로 올릴 때 보던 바와

같은 지나치기전압 'envelope'의 함몰부분이 pH 7.9에서는 관찰되지 않았다.  $APD_{20}$ 은 약간 증가하는 듯이 보이나  $APD_{90}$ 은 감소하여 활동전압의 지속기간이 짧아지는 것은 정상 혹은 산증시와 유사하였다.

그림 10은 자극빈도에 따른 발생장력의 변화 모습을 대표적으로 보이고 있다. pH 7.4에서 자극빈도가 60/min일 때 발생한 장력은  $0.6 \pm 0.14$  g/mm<sup>2</sup> ( $n=11$ , 평균 $\pm$ 표준오차)로 이 값을 100으로 하였을 때의 발생장력의 상대적 크기와 자극빈도와의 관계를 그림 11에 표시하였다. 6/min로부터 180/min까지 자극빈도를 증가시킬 때 pH 7.4인 경우  $44.2 \pm 4.2\%$ 에서  $271 \pm 86.7\%$ 까지 증가하였으며 60~180/min 범위에서 더 자극빈도에 민감하였다. pH 변화에 따른 자극빈도—장력 관계는 pH가 낮을 때 발생장력이 작고 pH가 높을 때

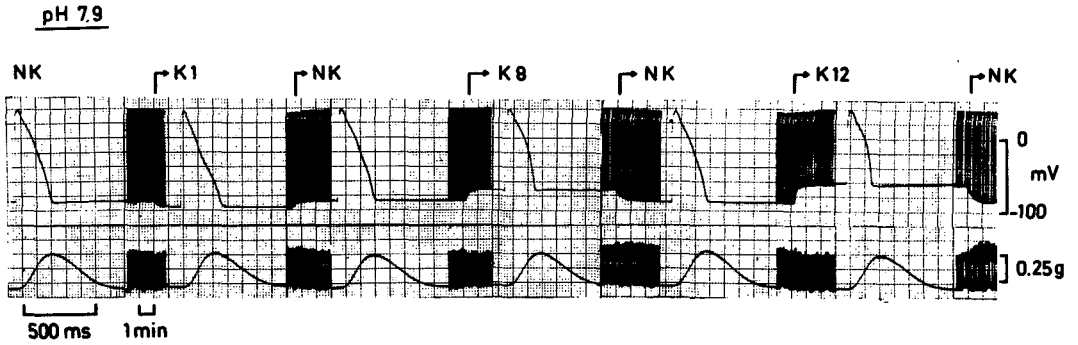


Fig. 9. Effect of  $K^+$  concentration on action potential (upper trace) and isometric tension (lower trace) in rabbit papillary muscle perfused with Tris-Tyrode solution of pH 7.9.

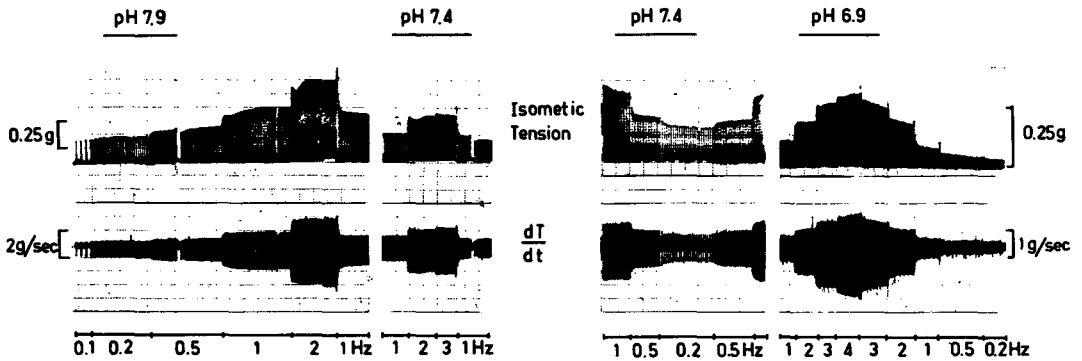


Fig. 10. Effect of stimulus frequency upon isometric tension (upper trace) and maximum rate of tension development (lower trace). External pH of the Tyrode solution was varied from pH 7.9 (left), 7.4 (middle two traces) and 6.9 (right trace). Note the different scales of

크다는 양적인 차이 이외에는 유사하였다.

그림 12는 위에서와 같이 pH 7.4인 정상 K용액으로 관류시키고 자극빈도 60/min로 자극하였을 때의 값을 100으로하고 관류용액의  $K^+$ 농도를 변화시켰을 때의 모습을 보이고 있다. 혈장  $K^+$ 농도의 생리적 범위라 할 수 있는 2~8 mM의  $K^+$ 농도범위에서는 심근수축력이  $K^+$ 농도 변화에 크게 변동하지 않았다.  $K^+$ 농도 2 mM 이하에서는 심근수축의 촉진을 볼 수 있으며 12 mM 이상에서는 심근수축의 억제를 보였다. 대부분의 실험에서 12~16 mM의  $K^+$ 농도로 심근수축이 없어졌다. 고칼륨농도에서 pH 7.9와 pH 7.4사이에 수축력의 차이가 없었다.

### 고 찰

흥분성세포들의 안정막전압은 여러 이온들 특히  $K^+$ 과  $Na^+$ 에 대한 세포막의 투과성의 비( $P_{Na}/P_K$ )에 의해 설명될 수 있으며 이들 사이의 관계는 constant field equation (Goldman, 1943; Hodgkin and Katz, 1949)으로 표시된다.  $[K^+]_e$ 가 상승하면 Nernst equation을 따라서  $K^+$ 의 평형전압( $E_K$ )는 감소하고 세포막은 탈분극되며  $[K^+]_e$ 가 감소하면 세포막은 과분극된다. 그러나  $[K^+]_e$ 가 10 mM 이하일때 막전압( $E_m$ )은 계산된  $E_K$ 값으로부터 벗어나며 그 정도는 세포막의  $P_{Na}/P_K$ 에

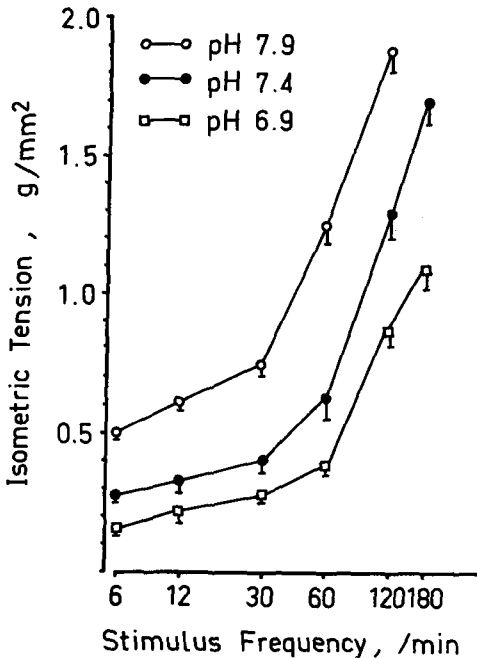


Fig. 11. Force-frequency curves under steady state at various external pH in rabbit papillary muscle. Vertical bars mean 2 s.e.m.

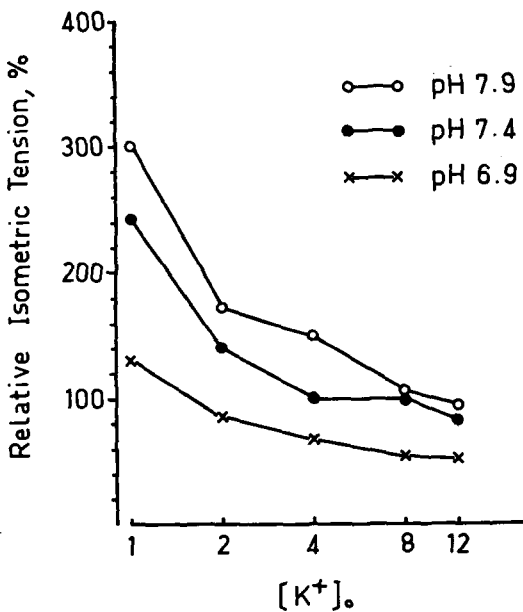


Fig. 12. Effect of  $K^+$  concentration on isometric tension at various external pH in rabbit papillary muscle. Tension is expressed as relative strength to the values at normal pH (7.4) and  $K^+$  concentration (4 mM).

의해 제한될 수 있다. 토끼 심방근의 경우  $[K^+]_o$ 가 정상 보다 낮은 경우에  $P_{Na}/P_K$ 가 커져  $E_m$ 이  $E_K$ 로부터 상당히 벗어나게 되며 (Vaughan-Williams, 1959) 이러한 효과는 Purkinje 섬유에서 더욱 극적으로 나타나  $[K^+]_o$ 가 1 mM 이하에서는 오히려 탈분극이 일어난다 (Weidman, 1956).

pH의 변화가 심근의 안정막전압에 큰 영향을 주지 않는다 (Jóhannsson and Nilson, 1975)는 보고도 있으나 일반적으로 항정상태에서 pH가 낮아지면 세포막의 탈분극이 일어난다. 그 원인으로서는  $P_K$ 의 감소 (Coraboeuf et al., 1976), Na-K-pump의 억제 (Sperelakis and Lee, 1971), 항정상태 전압-전류곡선의 내향 이동 (inward shift) (Brown et al., 1978), 세포간극 (intercellular cleft)에  $K^+$ 의 축적 (Skinner and Kunze, 1976) 등을 들 수 있다.

본 실험에서 조사한 1~12 mM의  $[K^+]_o$  범위에서  $[K^+]_o$ 가 감소함에 따라  $E_m$ 은  $E_K$ 로부터 점차 벗어나며 pH가 높을 때 더 많이 벗어났다. pH가 낮아질 경우 처음 1분 이내에 과분극이 나타났다가 점차 회복되어 10분 후에는 50% 이상 회복됨을 관찰하였다. 이는 산증에서 나타나는 탈분극이 시간이 지남을 뜻하며 Brown 등 (1978)이 pH 7.2에서 6.9로 낮추었을 때 적어도 15분 이상 지나야 탈분극이 나타나며 그 이전에는 오히려 과분극된다고 보고한 것과 부합된다. 그러나 Brown은 알칼리증일 경우에는 산증시와 같은 전압-전류곡선의 이동이 없다 하여 항정상태에서 알칼리증에 의한 안정 막전압의 변화가 없을 것을 시사하고 있음 (Brown, 1973)에 반하여 본 실험에서는 알칼리증에서도 안정막전압이 탈분극쪽으로 이동하였다. 그 기전은 명확하지 않으나 세포막표면의 음성전하가 영향을 주었을 가능성이 있다. 정상적으로 심근의 세포표면 전하에 의한 안정막전압의 영향은 무시할 정도이나 (Sperelakis, 1980), Purkinje 섬유에서 pH 7.4일 때 -18 mV 정도의 전압을 관찰할 수 있다는 보고 (Brown and Noble, 1978)를 감안하면 산증에서 보인 과분극은 세포막표면의 음성전하를  $H^+$ 으로 중화시켰을 가능성을 시사하며, 실험을 보다 장시간 지속하였다면 산증에 의한 세포간극에의  $K^+$  축적, Na-K<sup>+</sup> pump의 억제 등으로 탈분극이 진행되었으리라 추측된다.

활동전압에 미치는  $[K^+]_o$  농도의 영향은 주로 재분극 시기에 나타난다. Purkinje 섬유에서  $[K^+]_o$  5~10 mM 범위에서는 활동전압의 기간이 짧아지고 (Weidmann, 1956; Brady and Woodbury, 1957) 항도잡이 활동도 없어진다 (Vassalle, 1965). 반대로  $[K^+]_o$ 가 감소하면 활



동전압의 기간이 길어진다. 이에 대한 설명은 항정상태의 전류—전압관계가 교차(cross over)현상을 보여  $K^+$ 이 증가함에도 불구하고  $K^+$ 의 외향전류가 증가한다고 보고있다(Noble, 1966).

심근의 활동전압은 산—염기균형의 교란에 영향을 받지 않는다는 보고(Vaughan-Williams, 1959)나 산증 때에 활동전압의 기간이 변하지 않는다(Jóhannsson and Nilsson, 1975)거나 또는 호흡성산증시에는 활동전압이 영향을 받지 않는다(Spitzer and Hogan, 1979)는 주장도 있으나 일반적으로는 산증에서는 활동전압의 길이가 길어진다(Poole-Wilson and Langer, 1975; Coraboeuf et al., 1976). 또 산증으로 완만내향전류가 억제되어 plateau가 낮아지고(Kohlhardt et al., 1976; Vogel and Sperelakis, 1977) 알칼리증에서는  $K^+$ 의 외향이동이 증가된다고 하며(Bogaert et al., 1978) 대사성산증에 의해 항정상태의 전류—전압관계가 내향 이동하여 활동전압의 기간을 증가시킨다는 주장도 있다(Brown et al., 1978).

본 실험에서는  $[K^+]_o$ 가 높아지면 활동전압의 지속기간이 짧아졌으며 이때  $APD_{20}$ 은 변화가 없고  $APD_{60}$ 이 감소하였다. 몇몇 경우에는 12 mM 로 심근수축이 멈추었으며 이때는 자극을 10배까지 올리고 자극빈도를 1/5~1/10로 줄였을 때 slow response를 기록할 수 있었다. 이는  $K^+$ 에 의해 저분극되었을 때 관찰되는 완만내향전류에 의한 것으로 추측되나 확인은 하지 않았다(Pappano, 1970; Schneider and Sperelakis, 1974).

$[K^+]_o$ 를 감소시켰을 때 활동전압의 기간은 길어졌으나  $APD_{20}$ 은 오히려 감소하여 전체적인 모양이 낙타등처럼 보였다.

$[K^+]_o$ 가 높아질 때 지나치기전압은 거의 변화를 보이지 않고 막전압만 탈분극되어 활동전압의 크기는 감소하였으나  $[K^+]_o$ 가 작아질 경우에는 지나치기전압도 안정막전압과 함께 감소하여 활동전압의 크기에는 큰 변화가 없었다.  $[K^+]_o$ 의 변화는 활동전압의 상행작에는 큰 영향을 주지않고 단지  $[K^+]_o$  변화에 따른 안정막전압의 변동 때문에  $\dot{V}_{max}$ 만 변한다고 할 때 지나치기전압이 감소한 본 실험결과는 아마도  $[K^+]_o$  감소로 인한  $Na^+-K^+$  ATPase의 억제로 인한 세포내  $[Na^+]_i$  농도 변화에 따른  $E_{Na^+}$ 의 감소가 일익을 담당하였을 것으로 추정되나 확실히는 알 수 없었다. 대부분의 척추동물 심근이나 골격근에서 이러한 Na-pump에 의한 전압은 수 mV 정도에 불과하나 조건에 따라서는 수십 mV 까지 기여할 수 있다 한다(Sperelakis, 1980).

같은  $[K^+]_o$  1 mM에서 pH 7.9일 때가 pH 6.5일 때

보다 덜 과분극되고 지나치기전압도 덜 감소한 것은 저칼륨에 의한 과분극경향과 pH 증가로 인한 표면음성 전하의 증가로 탈분극되는 경향의 상호작용과  $Na^+-K^+$  ATPase가 산증에 의한 억제작용(Järnefelt, 1961)등 받은 것으로 풀이된다.

심근의 수축력은 적어도 부분적으로는 활동전압의 탈분극 정도와 지속기간의 영향을 받는다(Morad and Orkand, 1971; Morad and Goldmann, 1973). 이렇게 보면  $[K^+]_o$ 이 높아졌을 때 (12 mM) 나타나는 수축력의 감소는 세포막이 탈분극되어 있고 또 활동전압이 짧아진때 기인됨을 알 수 있다. 그러나  $[K^+]_o$ 이 감소되었을 때 (2 mM 이하) 더욱 뚜렷이 나타나는 심근수축의 증가는 보다 그 기전이 복잡하다고 추측되고 있다. 부분적으로는 활동전압의 길이가 증가된 것도 원인이 되고 또  $[K^+]_o$  감소로 인한  $[Na^+]_i$ 의 증가를 통해 세포내  $Ca^{++}$ 유리가 많아질 가능성도 있다(Noble, 1979).

$H^+$ 에 의한 심근수축 억제는 완만내향전류의 감소, 심근 세포막에 대한  $Ca^{++}$ 결합 감소(Williamson et al., 1975) 심근 근원섬유의 ATPase 활성도감소(Schädler, 1967), 심근 근장그물에서의  $Ca^{++}$ 제흡수 및 유리 억제(Nakamaru and Schwartz, 1972)등으로 설명되고 있다.

수축력이 활동전압의 기간에 비한다면 산증시에는 보는 활동전압기간의 증가는 수축을 촉진시켜야 하고 또 산증으로 Na-pump가 억제되면 세포내  $[Na^+]_i$ 가 증가하여 결과적으로 수축이 촉진되어야 하나 본 실험에서 보듯이 활동전압의 증가가 60% 이상 재분극시기의 연장때문에 나타나므로 이때에는 주로  $K^+$ 외향전류의 변화만 있고 수축과 연관된  $Ca^{++}$ 전류의 활성화 전압 범위 밖이므로(Beeler and Reuter, 1970) 활동전압 기간과 수축력 사이의 연관이 없는 것으로 생각되며  $APD_{20}$ 은 오히려 감소하며 완만내향전류의 감소가 영향을 주었을 것으로 생각된다.

## 결 론

산—염기균형의 교란과  $K^+$ 농도 변화가 심근의 전기적 및 기계적 성질에 미치는 영향을 관찰하고자 토끼의 유두근을 관류장치를 사용하여 Tris 완충용액으로 관류시키고 관류액의 pH와  $K^+$ 의 농도를 여러가지로 변화시키고 이에 따른 심근의 전기적 및 기계적 성질의 변화를 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) pH 7.4에서  $-88.8 \pm 0.8$  mV 이던 안정막전압은

[K<sup>+</sup>] 12 mM에서  $-66.4 \pm 1.2$  mV로 탈분극되었고 [K<sup>+</sup>] 1 mM에서  $-107 \pm 2.2$  mV로 변화하였으며 활동전압의 크기는 [K<sup>+</sup>] 증가시 감소하였다. 활동전압의 기간은 K<sup>+</sup> 농도가 낮아짐에 따라 길어졌으며 특히 60% 이상의 재분극시간이 길어졌다[APD<sub>90</sub>:  $214 \pm 15.8$  ms(K 1 mM)에서  $287 \pm 18.1$  ms(K 12 mM)].

2) 산증에서는 안정막전압이 1분 이내에 20 mV 이상 과분극되었다가 시서히 회복되었으나 10분후에도 완전히 회복되지는 않았다. 알칼리증에서는 곧 10 mV 가까이 탈분극되어 회복됨이 없이 지속되었다.

3) pH 감소에 따라 활동전압의 기간이 증가하는 경향을 보이고 그 변화양상은 pH 6.5, [K<sup>+</sup>]<sub>o</sub> 1 mM에서 가장 뚜렷하였다.

4) pH 7.4에서 자극빈도 60/min 일때 발생장력은  $0.6 \pm 0.14$  g/mm<sup>2</sup>으로 이값에 대한 상대적 장력은 자극빈도 6/min에서  $44.2 \pm 4.2\%$ 이던 것이 180/min에서는  $271 \pm 86.7\%$ 까지 증가하였다. pH 변화에 따른 자극빈도-장력관계의 변화는 본질적으로는 차이가 없는 것 같았다.

5) [K<sup>+</sup>]<sub>o</sub> 2~8 mM 범위내에서는 심근수축력이 [K<sup>+</sup>] 변화에 따라 크게 변동하지 않았으나 2 mM 이하에서는 수축축진을 12 mM 이상에서는 수축억제를 보였다.

이상의 실험결과로부터 10분 이내의 짧은 실험에서는 산-염기균형의 교란은 곧 세포표면음성 전하를 통해 산증시는 과분극을 알칼리증에서는 저분극을 나타내는 것으로 추정된다.

## REFERENCES

Beeler, G.W. and Reuter, H.: *The relation between membrane potential, membrane currents and activation of contraction in ventricular myocardial fibers.* *J. Physiol.* 207:211-229, 1970.

Bogaert, P.P. van. Vereecke, J.S. and Carmeliet, E.: *The effect of raised pH on pacemaker activity and ionic currents in cardiac Purkinje fibers.* *Pfluegers Arch.* 375:45-52, 1978.

Brady, A.J. and Woodbury, J.W.: *Effects of sodium and potassium on repolarization in frog ventricular fibers.* *Ann. NY Acad. Sci.* 65:687-692, 1957.

Brown, R.H., Cohen, I. and Noble, D.: *The interaction of protons, calcium and potassium ions in cardiac Purkinje fibres.* *J. Physiol.* 282:

345-352, 1978.

Chesnais, J.M. Coraboeuf, E., Sauviat, M.P. and Vassas, J.M.: *Sensitivity to H<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup> and Mg<sup>++</sup> ions of the slow inward sodium current in frog atrial fibres.* *J. Mol. Cell. Cardiol.* 7:627-642, 1975.

Coraboeuf, E., Deroubaix, E. and Hoerter, J.: *Control of ionic permeabilities in normal and ischemic heart.* *Circul. Res.* 38(Suppl.):92-98, 1976.

Fry, C.H. and Poole-Wilson, P.A.: *Effects of acid-base changes on excitation-contraction coupling in guinea-pig and rabbit cardiac ventricular muscle.* *J. Physiol.* 313:141-160, 1981.

Goldman, D.E.: *Potential, impedance and rectification in membranes.* *J. Gen. Physiol.* 27:37-60, 1943.

Hodgkin, A.L. and Katz, B.: *The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid.* *J. Physiol.* 108:37-77, 1949.

Hogan, P.M. and Spitzer, K.W.: *The effects of acidosis and bicarbonate on action potential repolarization in canine cardiac Purkinje fiber.* *J. Gen. Physiol.* 73:199-218, 1979.

Järnefelt, J.: *Sodium stimulated adenosine triphosphatase in microsomes from rat brain.* *Biochim. Biophys. Acta* 48:104-110, 1961.

Jóhannsson, M. and Nilsson, E.: *Acid-base changes and excitation-contraction coupling in rabbit myocardium. I. Effects of isometric tension development at contraction frequencies.* *Acta Physiol. Scand.* 93:295-309, 1975.

Jóhannsson and Nilsson, H.: *Acid-base changes and excitation contraction coupling in rabbit myocardium II. Effects on resting membrane potential, action potential characteristics and propagation velocity.* *Acta Physiol. Scand.* 43:310-317, 1975.

Kohlhardt, M. Haap, K. and Figulla, H.R.: *Influence of low extracellular pH on the Ca inward current and isometric contractile force in mammalian ventricular myocardium.* *Pflügers*

- Arch. Europ. J. Physiol.* 366:31-38, 1976.
- Morad, M. and Goldmann, Y.: *Excitation-contraction coupling in heart muscle: membrane control of development of tension. Progr. Biophys. Mol. Biol.* 27:257-313, 1973.
- Morad, M. and Orkand, R.: *Excitation coupling in frog ventricle: evidence from voltage clamp studies. J. Physiol.* 219:167-189, 1971.
- Nakamaru, Y. and Schwartz, A.: *The influence of hydrogen ion concentration on calcium binding and release by skeletal muscle sarcoplasmic reticulum. J. Gen. Physiol.* 59:22-32, 1972.
- Noble, D.: *Electrical properties of cardiac muscle attributable to inward going (anomalous) rectification. J. Cell. Comp. Physiol.* 66:127-136, 1966.
- Noble, D.: *The initiation of the heart beat. 2nd ed., Clarendon Press, Oxford, 1979.*
- Pappano, A.J.: *Calcium dependent action potential produced by catecholamines in guinea pig atrial muscle fibers depolarized by potassium. Circul. Res.* 27:379-390, 1970.
- Poole-Wilson, P. and Langer, G.A.: *Effect of pH on ionic exchange and function in rat and rabbit myocardium. Am. J. Physiol.* 229:570-581, 1975.
- Schädler, M.: *Propotionale Aktivierung von APTase Aktivität und Kontraktionsspannung durch Calciumionen in isolierten kontraktile Strukturen verschiedener Muskelarten. Pflügers Arch.* 296:70-90, 1967.
- Schneider, J.A. and Sperelakis, N.: *Slow Ca<sup>++</sup> and Na<sup>+</sup> responses induced by isoproterenol and methylxanthines in isolated perfused guinea pig hearts exposed to elevated K<sup>+</sup>. J. Mol. Cell. Cardiol.* 7:249-273, 1974.
- Skinner, R.B. Jr. and Kunze, D.L.: *Changes in extracellular potassium activity in response to decreased pH in rabbit atrial muscle. Circul. Res.* 39:678-683, 1976.
- Sperelakis, N.: *Origin of the cardiac resting potential. In: Handbook of Physiology, Sect. 2: The cardiovascular system, vol. 1, Berne, R.M. ed., Chap. 6, pp 187-268, Am. Physiol. Soc., Bethesda, Maryland, 1979.*
- Sperelakis, N. and Lee E.C.: *Characterization of (Na, K)-APTase isolated from embryonic chick hearts and cultured chick heart cells. Biochim. Biophys. Acta* 233:562-579, 1971.
- Vassalle, M.: *Cardiac pacemaker potentials at different extra-and intracellular K concentrations. Am. J. Physiol.* 208:770-775, 1965.
- Vaughan-Williams, E.M.: *The effect of changes in extracellular potassium concentration on the intracellular potentials of isolated rabbit atria. J. Physiol.* 146:411-427, 1959.
- Vogel, S. and Sperelakis, N.: *Blockade of myocardial slow inward current at low pH. Am. J. Physiol.* 233:C99-C103, 1977.
- Weidmann, S.: *Elektrophysiologie der Herzmuskelfaser. Huber, Bern, 1956.*
- Weiss, J. and Shine, K.I.: *Extracellular potassium accumulation during myocardial ischemia: Implications for arrhythmogenesis. J. Mol. Cell. Biol.* 13:699-704, 1981.
- Williamson, J.R., Safer, B., Rich, T., Schaffer, S. and Kobayashi, K.: *Effects of acidosis on myocardial contractility and metabolism. Acta Med. Scand., 587(Suppl.): 95-111, 1975.*