

토끼 적출 우심방의 박동수에 대한 Higenamine의 효과*

서울대학교 의과대학 소아과학교실

노 정 일 · 홍 창 의

서울대학교 의과대학 약리학교실

김봉기 · 박찬웅 · 임정규

=ABSTRACT=

Chronotropic Actions of Higenamine in the Isolated Right Atrium of the Rabbit

Chung Il Noh, M.D., Chang Yee Hong, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Seoul National Univiversity

Bong Ki Kim, Ph.D., Chan Woong Park, M.D., Jung Kyoo Lim, M.D.

Department of Pharmacology, College of Medicine, Seoul National Univiversity

Higenamine is known to possess stimulatory activity on β -receptor of the heart. Chronotropic actions of higenamine were studied in spontaneously beating right atrial muscle isolated from rabbits. The frequency of spontaneous beating and the relative threshold voltage of the right atrium were examined. The relative threshold voltage was defined as the minimal voltage of the given impulse above which the right atrium could be paced at the frequency of 20% faster than the spontaneous rate. The effect of tetrodotoxin and verapamil on the actions of higenamine was also observed.

Higenamine caused the positive chronotropic effect. This response became prominent as the Ca^{2+} concentration in the bathing solution lowered. When tetrodotoxin was added to the bathing solution, the effect of higenamine altered and became similar to that of epinephrine. Higenamine reduced the relative threshold voltage of the right atrium in the bathing solution with $[\text{Ca}^{2+}]$ of 0.5mM. Such effect was abolished by tetrodotoxin. The effects of verapamil on the spontaneous rate and the relative threshold voltage were inhibited by higenamine. The above results suggest that, although the main action of higenamine is on the Ca channel, higenamine also have a minor effect of augmenting the Na channel.

* 본 연구는 1986년도 문교부 자유과제 학술연구조성비, 1986년도 서울대학교병원 특수임상연구비 및 1985년도 서울대학교 의과대학 기초의학 진흥 연구조성비에 의하여 수행되었음.

KEY WORDS : Pacemaker tissue · Heart rate · Relative threshold voltage · Higenamine · Tetrodotoxin · Verapamil.

서 론

부자(Aconite root, Aconiti tuber)는 다년생 식물로서 한방에서는 강심, 이뇨, 진통, 항천식, 항류마티스 약물로 널리 이용되고 있다.

부자의 n-butanol solble fraction(nBFA)은 강력한 강심작용을 갖는 것으로 알려졌고¹⁾ 이 nBFA의 유효성분은 dl-1-(4'-hydroxybenzyl)-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline의 구조식을 가진 higenamine(dl-demethylcoclaurine)인 것으로 밝혀졌다²⁾.

장 등³⁾은 higenamine이 세포의 Ca^{2+} 과 상호보완 및 상승·상가작용을 나타내며 verapamil이나 lanthanum의 처리로 인해 저하된 심근수축력을 회복시킨다고 하였다. 또한 higenamine은 완만내향전류인 Ca^{2+} 전류를 증가시키나 급속 Na^{+} 전류에는 영향을 끼치지 않는 것이 관찰되었다^{4,5)}. 이와같은 higenamine과 Ca^{2+} 과의 상호관계뿐아니라 심근 수축력 변화기전에 대한 조사⁶⁾에서도 higenamine의 작용은 완만내향전류에 작용하는 catecholamine과 유사한 것으로 인식되고 있다.

Higenamine의 심장에 대한 작용은 catecholamine과 같이 β -수용체를 통하는 것으로 알려졌다⁷⁾. 그러나 그 작용은 약해 β -수용체에 대한 작용은 isoproterenol의 1/100정도로 밝혀졌다⁷⁾. 한편 higenamine의 심박동수 변화에 대한 연구는 지속되어왔다⁸⁻¹⁰⁾. 생체실험에서 nBFA나 higenamine은 심박동수를 크게 증가시키지 못했다^{1,11,12)}. 반면에 Han 등¹³⁾, Liu 등¹⁴⁾, 김 등⁷⁾은 higenamine에 의해 심박동수가 증가하는 것을 관찰하였고 동방결절 기능부전 증후군 환자에 대한 임상이용도 보고되었다^{9,10,14)}. 이와같은 실험결과로 미루어 볼 때 higenamine의 심박동수에 대한 작용기전을 조사하는 것은 매우 의의 있을 것으로 생각된다.

일반적으로 동방결절 세포는 Ca^{2+} 통로에 의한 완만반응 조직으로서 tetrodotoxin에 의해 영향받지 않는 것으로 알려졌다. 그러나 이 조직안에는 정

상적으로 Na^{+} 통로에 의한 급속반응형의 세포도 소량 존재한다¹⁵⁾. 이 세포들은 정상 상태하에서는 동방결절의 심박조율 기능에 영향을 미치지 않을 것으로 생각되나 이상 상태하에서 이 세포들의 기능이 항진될 경우에는 심박조율 기능을 대신할 수 있을 것으로 생각된다. 어떤 약물이 세포에 미치는 작용을 선택적으로 조사하기는 매우 힘들지만 다른 조직의 Na^{+} 통로에 의존하는 급속반응 세포와 같이 tetrodotoxin에 의해 영향받을 것으로 생각된다. 따라서 우심방의 박동수가 tetrodotoxin에 의해 영향을 받았다면 이 세포에 작용한 것으로 추정할 수 있다. 본 실험에서는 higenamine의 심박동수 증가기전이 epinephrine과 같은 양상인가를 관찰하고 그에 대한 작용기전을 tetrodotoxin과 verapamil을 이용하여 Na^{+} 통로와 Ca^{2+} 통로를 억제시킬 때의 심박동수 변화양상을 조사함으로써 규명하려 시도하였다.

연구재료 및 방법

1.5~3kg내외의 건강한 토끼를 사용하여 실험하였다. 후두부에 강한 타격을 가하여 급사시킨후 신속히 심장을 적출하여 95% O_2 와 5% CO_2 혼합가스로 포화된 Krebs' 용액(NaCl 119.8mM, KCl 4.8 mM, $CaCl_2$ 2.5mM, KH_2PO_4 1.2mM, $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 1.2mM, $NaHCO_3$ 25.0mM, glucose 11.1mM, pH7.4) 안에서 우심방을 분리하였다. 분리한 우심방 표본을 37°에서 항온 유지하면서 95% O_2 와 5% CO_2 가 계속 주입되고 있는 Krebs' 용액이 들어있는 수직형 실험용기 장치를 이용하여 새환경에서 충분히 회복시킨 후 실험을 시작하였다. 조직을 force transducer (Devices)에 연결하여 생리기록기(Devices physiograph, MX-6)를 이용하여 우심방 수축을 연속 기록하였다. 각 단계의 실험은 Krebs' 용액내에서 우심방 수축이 평형상태에 이를때까지 충분히 경과한 후 시작하였다.

1) Higenamine의 용량-심박동수 관계

우선 Ca^{2+} 농도 2.5mM에서 higenamine이 포함

되지 않은 용액으로 심박동수를 평형에 도달시킨 후 higenamine 농도를 $3 \times 10^{-8} \text{M}$ 에서 시작하여 $3 \times 10^{-7} \text{M}$, $3 \times 10^{-6} \text{M}$ 로 증가시켜 가면서 각각의 용액 하에서의 심박동수를 기록하였다. 같은 방법으로 Ca^{2+} 농도 1.0mM, 0.5mM 용액하에서 higenamine 농도변화에 따른 심박동수를 측정하였다.

2) Epinephrine의 용량-심박동수 관계

Higenamine 농도변화에 따른 심박동수 측정 실험과 같은 방법으로 epinephrine 포함 용액에서의 심박동수 변화를 관찰하였다. Ca^{2+} 농도 2.5mM, 1.0mM, 0.5mM 용액에서 epinephrine 농도를 $3 \times 10^{-8} \text{M}$, $3 \times 10^{-7} \text{M}$, $3 \times 10^{-6} \text{M}$ 로 변화시킬 때의 심박동수를 측정하였다.

3) Tetrodotoxin 존재하에서 higenamine의 용량-심박동수 관계

Ca^{2+} 농도 2.5mM, tetrodotoxin 농도 $2.5 \times 10^{-7} \text{gm/ml}$ 인 용액에서 심박동수를 측정한 후 higenamine 농도를 $3 \times 10^{-8} \text{M}$ 에서 $3 \times 10^{-6} \text{M}$ 까지 단계적으로 증가시키면서 심박동수를 측정하였다. 같은 방법으로 tetrodotoxin 농도를 일정하게 유지시키면서 Ca^{2+} 농도 1.0mM 및 0.5mM 용액에서 higenamine 농도 증가에 따른 심박동수를 측정하였다.

4) Tetrodotoxin과 심박동수 관계

Tetrodotoxin 자체만의 심박동수에 대한 영향을 알기 위해 tetrodotoxin이 포함되지 않은 용액에서 Ca^{2+} 농도를 0.5mM에서 2.5mM까지 단계적으로 증가시키면서 심박동수를 관찰한 후에 tetrodotoxin $2.5 \times 10^{-7} \text{gm/ml}$ 포함 용액에서 Ca^{2+} 농도를 변화시키면서 심박동수를 측정하였다.

5) Higenamine의 용량-상대적 역치전압 관계

현수된 우심방 표본에다 조직과 나란히 설치된 백금전극을 통하여 전장자극을 가하여 수축을 유발시켰다. 각각의 용액에서 평행시의 조직의 자발적 심방 수축회수보다 20% 증가된 자극빈도로, 5 msec의 구형파를 전기 자극기(Grass model S6C)를 이용하여 자극하였다. 자극전압을 OV에서 점차 증가시켜 현수조직에 전달된 자극에 따라 조직이 매번 수축할 때, 즉 자발적 수축회수보다 20% 증가된 회수로 수축할 때의 전압을 상대적 역치 전압이라

정하였다.

Ca^{2+} 농도 2.5mM 용액에서 조직이 평형상태에 있을 때의 상대적 역치전압을 측정하였고, higenamine 농도를 $3 \times 10^{-8} \text{M}$ 에서 $3 \times 10^{-7} \text{M}$, $3 \times 10^{-6} \text{M}$ 로 증가시킬 때의 상대적 역치전압을 측정하였다. 다음에 Ca^{2+} 농도 1.0mM 및 0.5mM 용액에서 higenamine 농도 증가에 따른 상대적 역치전압의 변화를 측정하였다.

6) Tetrodotoxin 존재하에서 higenamine 용량-상대적 역치전압 관계

Ca^{2+} 농도 2.5mM, tetrodotoxin $2.5 \times 10^{-7} \text{gm/ml}$ 의 용액에서 상대적 역치전압을 측정한 후에 higenamine 농도를 $3 \times 10^{-7} \text{M}$, $3 \times 10^{-6} \text{M}$ 로 증가시킬 때의 상대적 역치전압을 측정하였다. 같은 방법으로 Ca^{2+} 농도 1.0mM과 0.5mM 용액에서 상대적 역치전압을 측정하였다.

7) Verapamil 존재하에서 higenamine 용량-심박동수 관계

Ca^{2+} 농도 2.5mM, verapamil 농도 $5 \times 10^{-7} \text{M}$ 인 용액에서 심박동수를 측정한 후 higenamine을 첨가하여 $3 \times 10^{-7} \text{M}$ 과 $3 \times 10^{-6} \text{M}$ 될 때 심박동수를 관찰하였다. 같은 방법으로 Verapamil 농도 $5 \times 10^{-6} \text{M}$ 용액에서 심박동수 변화를 측정하였다.

8) Verapamil 존재하에서 higenamine 용량-상대적 역치전압 관계

앞에서 처럼 higenamine과 verapamil 포함 용액에서 상대적 역치전압을 측정하였다.

모든 실험결과는 paired t test로 유의성을 검정하였다.

결 과

1) Higenamine의 용량-심박동수 관계

Higenamine 농도가 증가됨에 따라 심박동수는 모든 Ca^{2+} 농도에서 증가하였다. Higenamine이 첨가되지 않은 용액에서도 Ca^{2+} 농도가 증가함에 따라 심박동수가 증가하였다(Fig. 1).

Higenamine 농도 증가에 따른 심박동수의 상대적 증가는 Ca^{2+} 농도가 낮은 용액에서 더 현저하였다.

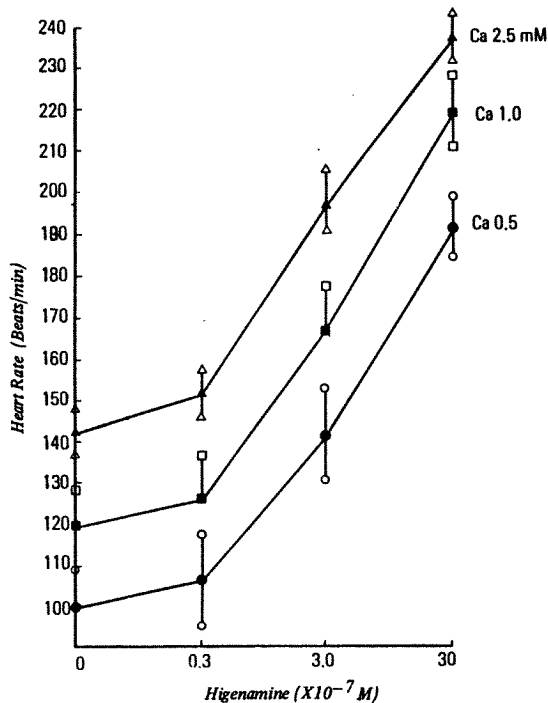


Fig. 1. Dose-response curves of higenamine in different $[Ca^{2+}]_0$ solutions.

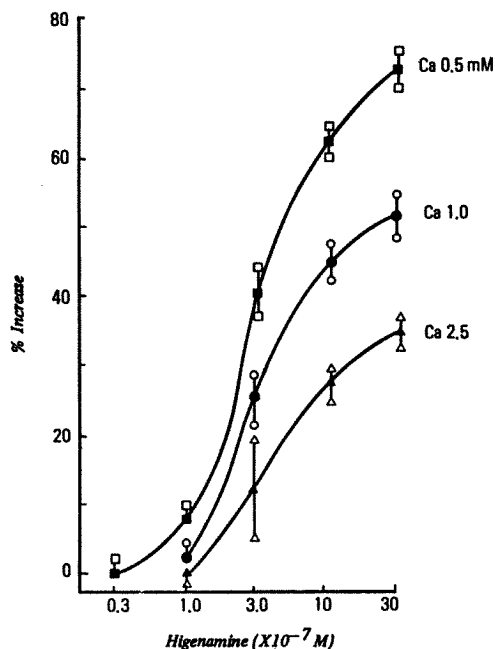


Fig. 2. The effects of higenamine on heart rate in different $[Ca^{2+}]_0$ solutions.

즉 higenamine에 의한 심박동수의 상대적 증가작용은 Ca^{2+} 농도가 낮을수록 현저해졌다(Fig. 2).

2) Epinephrine의 용량-심박동수 관계

Epinephrine 농도 증가에 따라 심박동수는 증가하였다. 그러나 심박동수의 상대적 증가폭은 Ca^{2+} 농도 2.5mM에서 제일 현저하여 higenamine에 의한 심박동수 증가양상과 반대이다(Fig. 3).

3) Tetrodotoxin 존재하에서 higenamine의 용량-심박동수 관계

Tetrodotoxin 존재하에서 higenamine의 농도 증가에 따른 심박동수의 상대적 증가양상은 변하여 epinephrine과 유사한 형태로 변하였다. 즉 Ca^{2+} 농도가 높을 때 상대적 증가폭이 현저하였다(Fig. 4).

Tetrodotoxin 자체의 의한 심박동수 변화를 관찰했을 때 tetrodotoxin이 없는 경우와 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 즉 tetrodotoxin 자체는 심박동수에 영향을 미치지 않고 Ca^{2+} 농도 변화에 따른 심박동수 변화만 나타내었다(Fig. 5).

4) Higenamine 용량-상대적 역치전압 관계

각각의 Ca^{2+} 농도 용액에서 higenamine 농도 증가에 따른 상대적 역치전압의 변화는 Ca^{2+} 농도 0.5mM 용액에서만 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다 ($P < 0.05$) (Fig. 6).

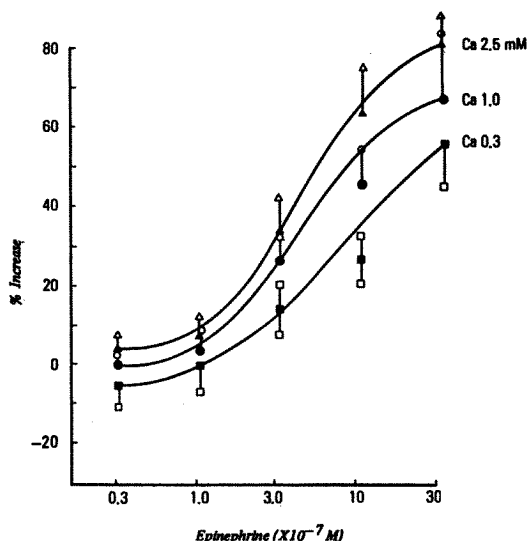


Fig. 3. The effects of epinephrine on heart rate in different $[Ca^{2+}]_0$ solutions.

5) Tetrodotoxin 존재하에서의 higenamine용량-상대적 역치전압 관계
Tetrodotoxin 존재하에서 higenamine농도 증가에

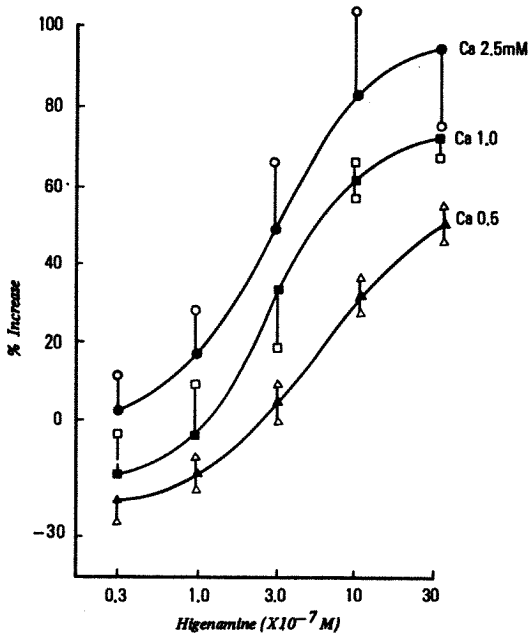


Fig. 4. The effects of higenamine on heart rate in different $[Ca^{2+}]_0$ solutions after adding tetrodotoxin.

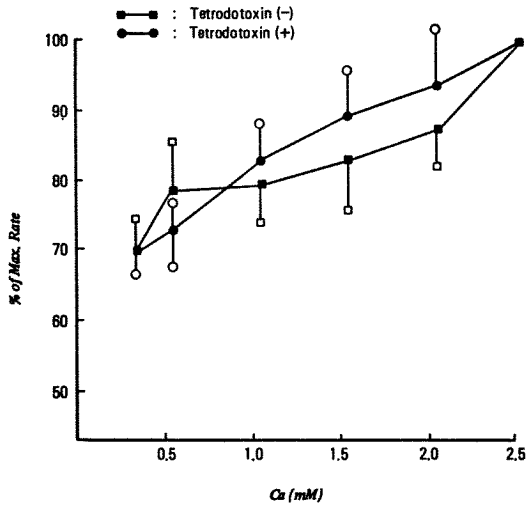


Fig. 5. The effects of tetrodotoxin on heart rate in different $[Ca^{2+}]_0$ solutions.

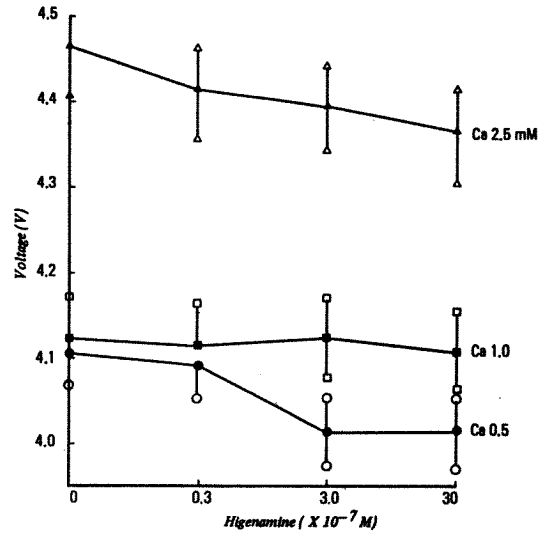


Fig. 6. Dose-response curves of higenamine on relative threshold voltage in different $[Ca^{2+}]_0$ solutions.

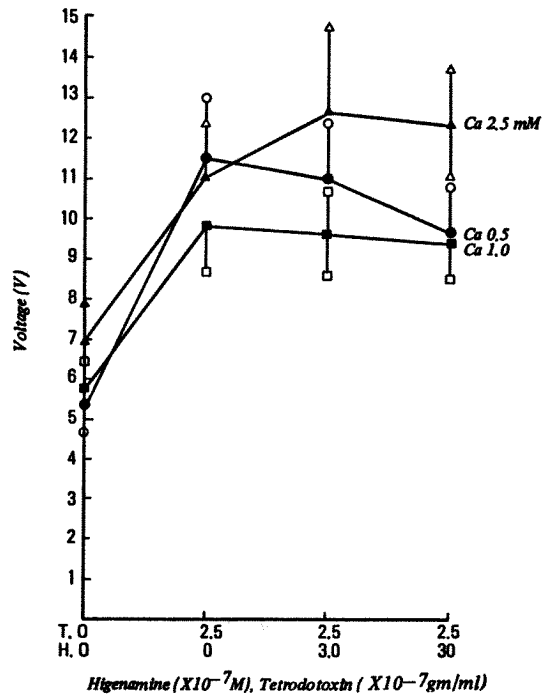


Fig. 7. Dose-response curves of higenamine on relative threshold voltage in different $[Ca^{2+}]_0$ solutions after adding tetrodotoxin (T.).

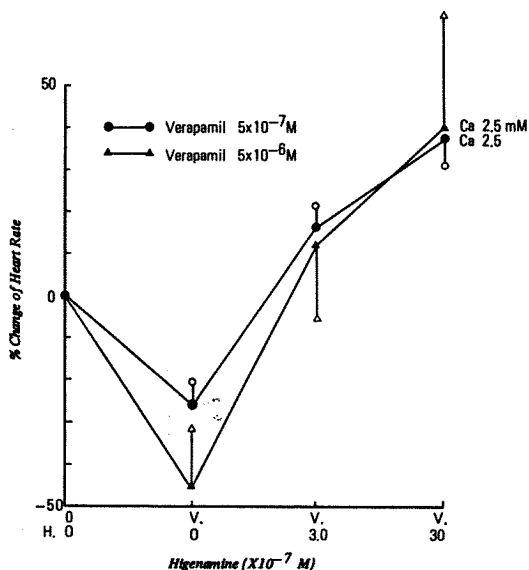


Fig. 8. The effects of verapamil(V.) and higenamine(H.) on heart rate.

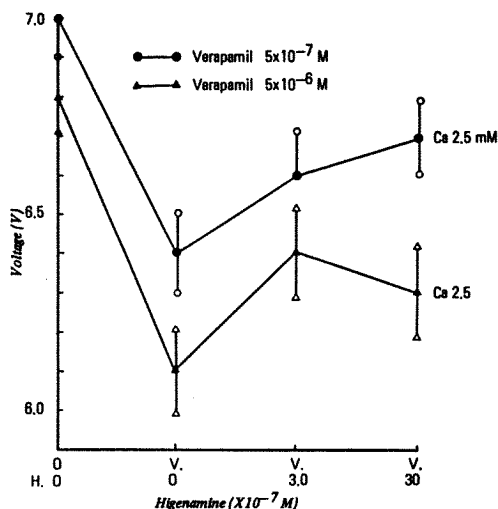


Fig. 9. Dose-response curves of verapamil(V.) and higenamine(H.) on relative threshold voltage.

따른 상대적 역치전압의 변화는 모든 Ca^{2+} 농도 용액에서 통계적으로 유의한 차가 없었다($P > 0.05$). 즉 Ca^{2+} 농도 0.5mM 용액에서 tetrodotoxin이 없을 때 higenamine에 의해 보이던 상대적 역치전압의 감소는 tetrodotoxin이 존재할 때는 소실되었다(Fig. 7).

6) Verapamil 존재하에서 higenamine용량-심박동수 관계

Verapamil을 첨가할 때 심박동수는 감소하였다. 이런 verapamil의 효과는 higenamine을 첨가하였을 때 회복되었다(Fig. 8).

7) Verapamil존재하에서 higenamine 용량-상대적 역치전압 관계

Verapamil을 첨가했을 때 상대적 역치전압은 감소하였다. Verapamil의 이런 효과는 higenamine을 첨가하였을 때 회복되었다(Fig. 9).

고 안

자동성을 가진 세포의 활동전압 발생속도는 최대 확장기 전압, 활동전압 4기의 탈분극 경사도, 역치전압에 의해 결정된다. 정상적으로 심박조율 능력이 낮은 세포에서는, 즉 동방결절에서 말초 Purkinje fiber로 갈수록 확장기 탈분극의 경사도가 낮아져 잠복 심박조율 기능을 갖게 된다. 동방결절에서 약물에 의한 심박동수 변화 기전은 최대 확장기 전압의 변화, 활동전압 4기의 탈분극 경사도의 변화, 역치전압 변화에 의한 것으로 이해되고 있으며 이 중에서 어떤 요인에 의한 것인지는 직접 동방결절 세포의 활동전압을 기록하여야만 가능하다.

기왕의 실험결과에 의하면 higenamine은 β -수용체에 작용하고 완만내향전류 즉 Ca^{2+} 통로를 통한 전류를 증가시켜 강심작용을 일으켜 catecholamine과 기전이 매우 유사한 것으로 알려졌다. Epinephrine에 의한 심박동수 증가는 확장기 탈분극의 경사도 증가에 기인하는 것으로 알려져 있고¹⁶⁾ 여러 종류의 관련된 심박조율 전류중 Ca^{2+} 통로를 통한 전류의 증가가 심박동수 증가에 가장 기여하는 것이 알려졌다¹⁷⁻²²⁾. 토끼의 적출 우심방을 이용한 higenamine의 심박동수 변화 조사에서 모든 Ca^{2+} 농도에서 심박동수는 증가되었으나 상대적인 증가폭은 Ca^{2+} 농도가 낮을 때 제일 크게 나타났다. 반면에 epinephrine에 의한 심박동수의 상대적증가는 Ca^{2+} 농도가 제일 높을 때 크게 나타나 서로 상이한 현상을 보이고 있다. 일반적으로 Ca^{2+} 자체로도 일정 농도까지는 심박동수가 증가한다²³⁾. Epinephrine과

higenamine의 심박동수 증가효과가 Ca^{2+} 농도에 따라 서로 다른 양상을 나타낸 것으로 미루어 higenamine은 β -수용체 작용기전 이외에 Ca^{2+} 농도에 의해 영향받는 다른 기전을 갖고 있을 것으로 추측된다.

Tetrodotoxin은 급속 Na^+ 통로의 선택적 차단제이다. Tetrodotoxin은 수용체에 결합하여 gating기전에 영향을 미치지 않고 Na^+ 통로를 차단한다²⁴⁾. 동방결절세포에서의 tetrodotoxin의 작용은 약간의 활동전압 빈도 억제이외에는 별로 없다¹⁵⁾. 그러나 동방결절 조직에는 완전한 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ 통로이외에 소량의 Na^+ 통로도 존재하고 있고^{15,25)}, 이런 Na^+ 통로는 낮은 안정막전압으로 인해 정상 상태에서는 심박동수에 큰 영향을 미치지 않는다. 본 실험에서는 심박조율조직이 포함된 우심방에서 tetrodotoxin처리후에 higenamine에 의한 심박동수 변화 양상이 epinephrine과 같이 전환되었다. 따라서 tetrodotoxin이 higenamine의 작용중 일부에 영향을 미치는 것으로 추측된다. Tetrodotoxin에 의해 상대적 역치전압이 증가된 것은 전기자극부위가 우심방조직으로서 Na^+ 통로를 통한 급속반응형조직과 Ca^{2+} 통로를 통한 완만반응형 조직과의 혼합조직이고 심박동수 측정을 심방근의 수축을 기록하여 실험하였기 때문에 tetrodotoxin의 영향을 받은 것이 주요인으로 생각된다. 그러나 이 실험에서 심박동수에 대한 tetrodotoxin의 작용을 고려할 때 동방결절 조직에 대한 영향을 배제할 수 없다. Ca^{2+} 농도 0.5mM 용액에서 tetrodotoxin이 없을 때 higenamine에 의해 나타난 상대적 역치전압의 변화는 tetrodotoxin 존재하에서는 유의하지 않았다. 따라서 tetrodotoxin에 의해 Ca^{2+} 농도 0.5mM에서 higenamine 효과가 영향받은 것을 알 수 있다.

Tetrodotoxin에 의한 higenamine의 심박동수에 대한 작용의 변화에 대한 설명은 쉽지 않다. 앞에 언급한 바와 같이 동방결절조직은 주로 완만반응형 조직으로 Ca^{2+} 통로에 의한 활동전압을 나타내는 세포로 구성되어 있으나 소량의 Na^+ 통로에 의한 급속반응 세포도 있다. 만약 higenamine이 주작용인 β -수용체에 대한 작용 이외에도 Na^+ 통로를 통한 급속반응 형태의 활동전압에도 관계하고 이런 작용이 Ca^{2+} 농도가 낮을 때 항진되어 조직의 흥분성을 증가시키거나 혹은 Ca^{2+} 농도가 높아짐으로써 이

작용이 잠복된다면 설명 가능하다. 이런 Na^+ 통로는 tetrodotoxin의 영향을 받게되고 higenamine에 의한 Na^+ 통로에 대한 작용도 tetrodotoxin에 의해 소실되게 되어 결과적으로 higenamine의 심박동수에 대한 효과는 epinephrine과 같게 된다. Tetrodotoxin 자체만에 의한 심박동수 변화는 대조군과 차이 없다. 이것은 정상상태 즉 higenamine의 영향을 받지 않은 상태에서는 Na^+ 통로를 통한 세포의 활동이 미미하여 심박동수 결정에 관여하지 않기 때문에 tetrodotoxin이 심박동수에 영향을 미치지 않는 것으로 설명될 수 있다.

Ca^{2+} 통로차단제는 여러 분자구조 형태를 갖고 있으며 작용방식과 작용장소가 서로 다르다. 급속반응 조직에서 활동전압은 Ca^{2+} 통로 차단제에 의해 일정하게 영향받는다. 즉 0기의 상승속도, 전도속도, 안정기 막전압, 유효 불응기는 영향받지 않는다^{26,27)}. 이것은 세포외액의 Ca^{2+} 를 고갈시켰을 때와 같은 반응이다. Ca^{2+} 통로 차단제에 의한 수축력 감소는 ouabain이나 epinephrine에 의해 회복되지만 전기생리변화는 epinephrine에 의해서만 회복된다²⁸⁾. Ca^{2+} 통로 차단제의 동방결절이나 방실결절에의 영향은 자발적인 확장기 탈분극의 경사도가 감소됨으로써 박동기가 감소된다. Ca^{2+} 통로 차단제의 영향은 세포외액의 Ca^{2+} 농도를 높힘으로써 회복될 수 있다²⁷⁾. 본 실험에서 verapamil에 의한 심박동수 감소와 상대적 역치전압의 감소는 용액내 Ca^{2+} 농도가 낮을 때와 같은 결과이다. 이런 verapamil에 의한 변화는 higenamine에 의해 억제되는 양상을 나타내어 higenamine의 주작용이 완만내향전류 즉 Ca^{2+} 통로의 증강을 일으켜 작용하는 것임을 알 수 있다. 또한 verapamil의 농도가 높을 때 즉 5×10^{-6} M일 때 심박동수의 상대적 증가폭이 더 현저히 나타나서 Ca^{2+} 농도가 낮을 때의 higenamine의 다른 작용이 증가된다는 것을 확인할 수 있다.

결 론

자발적으로 수축하는 토끼의 적출 우심방을 이용하여 higenamine에 의한 심박동수 변화를 관찰하였고 tetrodotoxin 및 verapamil과 higenamine과의 상호작용을 조사하여 작용기전을 규명하려고

시도하였다. 외부에서 가해진 전기자극에 매번 반응하는 최소 전압을 측정하여 각 실험 조건하에서 이 전압의 상대적 변화를 관찰하여 작용기전을 비교분석하였다.

매 실험에서 심박조율조직의 잘 보존된 우심방 조직을 선택하여 일정한 조건하에서 심박동수와 상대적 역치전압을 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 모든 Ca^{2+} 농도에서 higenamine은 용량 의존적으로 심박동수를 증가시켰다. Higenamine에 의한 심박동수의 상대적 증가폭은 Ca^{2+} 농도가 낮은 용액에서 더 현저하였다.

2) Tetrodotoxin으로 전처치할 때에 모든 Ca^{2+} 농도에서 higenamine에 의해 심박동수가 증가되었으나 상대적 증가폭은 Ca^{2+} 농도가 높은 용액에서 더욱 현저히 나타나 epinephrine에 의한 심박동수 증가와 같은 양상을 나타내었다.

3) Higenamine에 의한 상대적 역치전압의 감소는 Ca^{2+} 농도가 낮은 농도에서 유의하였고 이런 현상은 tetrodotoxin으로 전처치했을때 소실되었다.

4) 심박동수 및 상대적 역치전압에 대한 verapamil의 작용은 higenamine에 의해 억제되었다.

이상의 실험결과로 보아 higenamine의 주 작용은 Ca^{2+} 통로의 증강으로 이루어지나 higenamine은 그밖에도 Na^{+} 통로에 대한 작용을 가지고 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) 김광철 · 홍사악 · 박찬웅 : 부자에서의 강심작용 물질검색에 대한 연구. 최신의학 16 : 1393, 1973
- 2) Kosuge T and Yokota M : Studies on cardiac priciples of aconite root. Chem Pharm Bull 24 : 176, 1976
- 3) 장기철 · 임정규 · 박찬웅 : Higenamine의 강심작용 기전에 관한 연구. 대한 약리학회지 17(2) : 7, 1981
- 4) 권평중 · 조성일 · 엄대용 : Higenamine이 심근의 활동 전압 및 수축에 미치는 영향. 중앙의대지 6 : 543, 1981
- 5) Wang BY, Yu GR, Zheng DS, et al : Effects of dl-demethylcoclaurine on electrophysiological properties of porcine myocardial cells. Acta Pharma Sinica 3(2) : 112, 1982
- 6) 장기철 : 적출 가토 심장에서의 수축빈도-수축력 상관관계에 대한 higenamine의 강심효과. 대한 약리학회지 19(2) : 9, 1983
- 7) 김남수 · 홍창의 · 박찬웅 · 임정규 : Higenamine의 토끼 심혈관계 아드레날린 수용체에 미치는 영향에 관한 실험적 연구. 순환기 16 : 1, 1986
- 8) Huang NH, Zhou YP, Liu WH, et al : Comparison of cardiovascular effects of aconite root and higenamine in dogs. Acta Pharm Sinica 1(1) : 34, 1980
- 9) Jiang WI, Liu XJ, Tao SQ, et al : Clinical study of the effect of higenamine on ejection fraction and bradycardia. Chinese J Modern Developments in Traditional Med 1(1) : 6, 1981
- 10) Chem FU, Jiang WP, Zeng KY : Clinical electrophysiological studies on higenamine in sick sinus syndrome. Chinese J Integrated Traditional and Western medicine 4(1) : 30, 1984
- 11) 홍사악 · 박찬웅 · 김명석 · 외 2인 : 부자의 강심 성분 검색에 관한 연구. 서울의대학술지 21 : 365, 1980
- 12) 김명석 · 김용식 : 부자 강심 성분의 작용기전에 관한 연구. 대한 약리학회지 17 : 9, 1981
- 13) Han HW, Wang JZ, Sun FI, et al : Effect of dl-demethylcoclaurine on cultured rat heart cells. Acta Pharm Sinica 2(2) : 114, 1981
- 14) Liu XJ, Wagner HN, Tao S : Measurement of effects of the chinese herbal medicine higenamine of left ventricular function using a cardiac probe. Eur J Nucl Med 8 : 233, 1983
- 15) Irisawa H : Comparative physiology of the cardiac pacemaker mechanism. Physiol Rev 58 : 461, 1978
- 16) Hutter OF and Trautwein W : Vagal and sympathetic effects on the pacemaker fibers in the sinus venous of the heart. J Gen Physiol 39 : 715, 1956
- 17) Brown HF and Noble SJ : Effects of adrenaline

- on membrane currents underlying pacemaker activity in frog atrial muscle. *J Physiol* 238 : 51, 1974
- 18) Reuter H and Scholz H : *The regulation of the Ca conductance of cardiac muscle by adrenaline.* *J Physiol* 264 : 49, 1977
 - 19) Brown HF, DiFrancesco D, Noble SJ : *How does adrenaline accelerate the heart ?* *Nature* 280 : 235, 1979
 - 20) Brown HF, DiFrancesco D, Noble SJ : *Adrenaline action on rabbit sino-atrial node.* *J Physiol* 290 : 31P, 1979
 - 21) Brown D, Noble D, Noble SJ, et al : *What accounts for adrenaline-induced rate changes in rabbit sinoatrial node ?* *J Physiol* 345 : 27P, 1983
 - 22) Noma A, Kotake H, Irisawa H : *Slow inward current and its role mediating the chronotropic effect of epinephrine in the rabbit sinoatrial node.* *Pflügers Arch* 388 : 1, 1980
 - 23) Seifen E, Schaer H, Marshall JM : *Effect of calcium on the membrane potentials of pacemaker fibers and atrial fibers in isolated rabbit atria.* *Nature* 202 : 1223, 1964
 - 24) Narahashi T : *Chemicals as tools in the study of excitable membranes.* *Physiol Rev* 54 : 813, 1974
 - 25) Noma A, Yanagihara K, Irisawa H : *Inward membrane currents in the rabbit sinoatrial node cell.* *Pflügers Arch* 372 : 43, 1977
 - 26) Cranefield PF, Aronson RS, Wit AL : *Effect of verapamil on the normal action potential and on a calcium-dependent slow response of canine cardiac Purkinje fibers.* *Circ Res* 34 : 204, 1984
 - 27) Okada R : *Effect of verapamil on electrical activities of SA node, ventricular muscle and Purkinje fibers in isolated rabbit hearts.* *Jpn Cir J* 40 : 329, 1976
 - 28) Wit AL and Cranefield PF : *Effect of verapamil on the sinoatrial and atrioventricular nodes of the rabbit and the mechanism by which it arrests reentrant atrioventricular node tachycardia.* *Circ Res* 35 : 413, 1974