

Higenamine 의 토끼 심혈관계 아드레날린 수용체에 미치는 영향에 관한 실험적 연구

서울대학교 의과대학 소아과학교실

김 남 수* · 홍 창 의

서울대학교 의과대학 약리학교실

박 찬 웅 · 임 정 규

= ABSTRACT =

An Experimental Study on the Adrenergic Effect of Higenamine in Rabbit Cardiovascular System

Nam Su Kim, M.D*, Chang Yee Hong, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Seoul National University

Chan Woong Pak, M.D., Ph.D, Jung Kyoo Lim, M.D., Ph.D.

Department of Pharmacology, College of Medicine, Seoul National University

Higenamine was isolated originally from Aconiti tuber from Aconitum species and recently Higenamine was synthesized. The purpose of this study is to investigate the adrenergic effect of Higenamine on rabbit cardiovascular system. Blood pressure, cardiac output, systemic vascular resistance and heart rate were measured after intravenous injection of Higenamine (2-100 ug/kg/min). The effects of Higenamine were compared with those of other sympathomimetic drugs. The changes in the cardiovascular systems after pretreatment with Propranolol, Atenolol and Hexamethonium were also studied. The following results were obtained.

1) Higenamine increased the cardiac output and the heart rate and decreased the blood pressure and the systemic vascular resistance. Those changes were dose-dependent. The duration of action of Higenamine was 5 to 8 minutes.

2) The effects of Higenamine were similar to those of Isoproterenol. The amo-

* 부천세종병원 소아과

* Sejong General Hospital, Puchon, Korea.

unt of Higenamine was more than 100 times the required amount of Isoproterenol in order to obtain the same cardiovascular effects.

3) The effects of Higenamine were blocked by Propranolol. The increase of cardiac output and heart rate were blocked by Atenolol. The decrease of blood pressure and the increase of heart rate were blocked by Hexamethonium.

Higenamine has stimulating action on adrenergic β_1 and β_2 receptors. But Higenamine is much less potent than Isoproterenol.

서 론

고대로부터 식물 추출물 (plant abstracts)을 병의 치료에 사용하여 왔다. 식물에서 얻은 digitalis, morphine, reserpine은 강력한 약리 작용이 있어 현재 사용되고 있다. 강심배당체는 digitalis, squill 등의 식물에서 얻은 약물로서, 심근수축력을 증가시키고, 심박출량을 증가시키므로, 오래전부터 심부전 치료에 사용되어 왔으나, 심장의 자동능, 흥분성, 흥분전도 및 불응기에 영향을 미쳐, 심박수를 감소시키고, 부정맥을 유발한다. 유효용량의 2-3배로도 부작용이 나타난다.

이상적인 새로운 강심제를 찾는 노력이 오래전부터 있어 왔고, 한방에서 주요 강심제로 쓰이는 부자를 연구하여 강심성분을 찾으려는 의도가 10여년전부터 지속되어 왔다. 부자는 미나리아재비과 (Ranunculaceae)에 속하는 다년초 식물인 Aconiti radix를 말하며, 우리나라 각지에 야생하며, 한방과 민간약으로 사용되어 왔다. 초기의 연구에서는 부자의 알코올 추출물중에서 클로로포름으로 알칼로이드 성분을 제거한 수용성 분획을 다시 n-Butanol로 추출하여 사용하였다. 1978년, Kosuge 등이 n-Butanol로 이행한 강심성분을 counter current distribution과 cephadex LH-20을 통한 gel filtration을 반복 시행하여 분리하였고, 구조식 dl-1-(4'-hydroxybenzyl)-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline HCl을 밝히고, Higenamine이라고 명명하였다. Koshiyama 등은 dl-Coclaurine를 사용하여 합성하였고, Huang 등이 4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde를 원료로 합성하였고³⁵⁾, 장 등은 β -(3,4-dimethoxyphenyl)ethylamine을 이용하여 유기 합성으로 손쉽게 다량으로 얻을 수 있는 방법을 개발하였다.

본 실험에서 장등이 합성한 Higenamine을 사용하였고, 토끼를 사용하여 생체실험을 하였다. 강심효과를 관찰하기 위하여, 용량-반응 관계를 살펴 보았고, 타

Sympathomimetic amines 과 비교 실험하였고, 수용체의 연구를 위해 Propranolol 과 Atenolol 및 Hexamethonium 을 사용하였다.

실험재료 및 방법

실험동물은 일정조건에서 사육한 토끼를 사용하였고, 체중은 2.4-3.9kg이었다. 혈압, 심박출량, 전신저항 및 심박수에 대해 관찰하였다. 한 토끼에 대해 한 약물만 사용하였고, 2-2.5배 용량을 점점 증가시켰다. 약물 주입전 10분간 관찰하였고, 용량 증가시에도 10분간 관찰하였다. 수용체 연구시에는 한 토끼에 한 차단제를 10분에 걸쳐 정주하고, 30분후 Higenamine의 용량을 증가시키면서 관찰하였다.

Pentobarbital sodium 20mg/kg를 토끼 좌측 이각 정맥에 정주 마취하에, 양와위로 고정하고, 혈압의 측정을 위해 우측 하지의 고동맥에 폴리에틸렌 튜브를 삽입하고, Ailtech MS-20 pressure transducer를 연결하여, Polygraph (Datascope, Model 870)에 연속 기록하였다. 약물 주입후 혈압의 변화는 최고의 변동을 보인 것을 택하였다. 심박출량의 산출을 위해, Swan Gans thermister catheter (American Edwards Laboratories, 93A-132-5F)를 사용했고, 한 catheter는 우측 경동맥을 통해 방사선 투시하에 상행 대동맥에 thermister를 위치하게 하였고, 또 한 catheter는 근위 주입공 이하를 잘라서 우측 경정맥을 통해 방사선 투시하에 우심방에 삽입하였다. 심박출량은 computer (American Edwards Laboratories, 9520A)를 사용하여 산출하였다. 주입된 용액은 실온의 5% 포도당액을 사용하였고, 3번 계속 심박출량을 산출하여, 평균을 대표치로 하였다. 심박수는 심전도로 관찰하였고, 약물 주입후 심박수의 변화는 최고의 변동을 보인 것을 택하였다. 전신저항은 평균동맥압을 심박출량으로 나누어 산출하였다.

사용한 약물은 장등의 방법으로 합성한 Higenamine

과 Epinephrine, Isoproterenol, Dopamine, Atenolol, Propranolol 및 Hexamethonium 이었다. 각 약의 용량은 Higenamine 은 2-100 ug/kg/min, Epinephrine 은 0.02-1 ug/kg/min, Isoproterenol 은 0.02-1 ug/kg/min, Dopamine 은 2-100 ug/kg/min 이었다. 약물의 주입은 주입펌프(Atom syringe infusion pump 235, Japan)를 사용하였고, 1 분간만 주입하였고, 주입량은 0.2-1cc 이었다. 수용체 연구를 위해 Atenolol 은 1mg/kg를 사용

하였고, Propranolol 은 1 mg/kg를 사용하였고, Hexamethonium 은 4 mg/kg를 사용하였으며, 10분에 걸쳐 서서히 주입하였다.

한 종류의 약물 실험군마다 5마리의 토끼를 사용하였고, 그 성적은 Student t test로 유의도를 검정하였고, 수치는 평균 \pm 표준편차로 표시하였다.

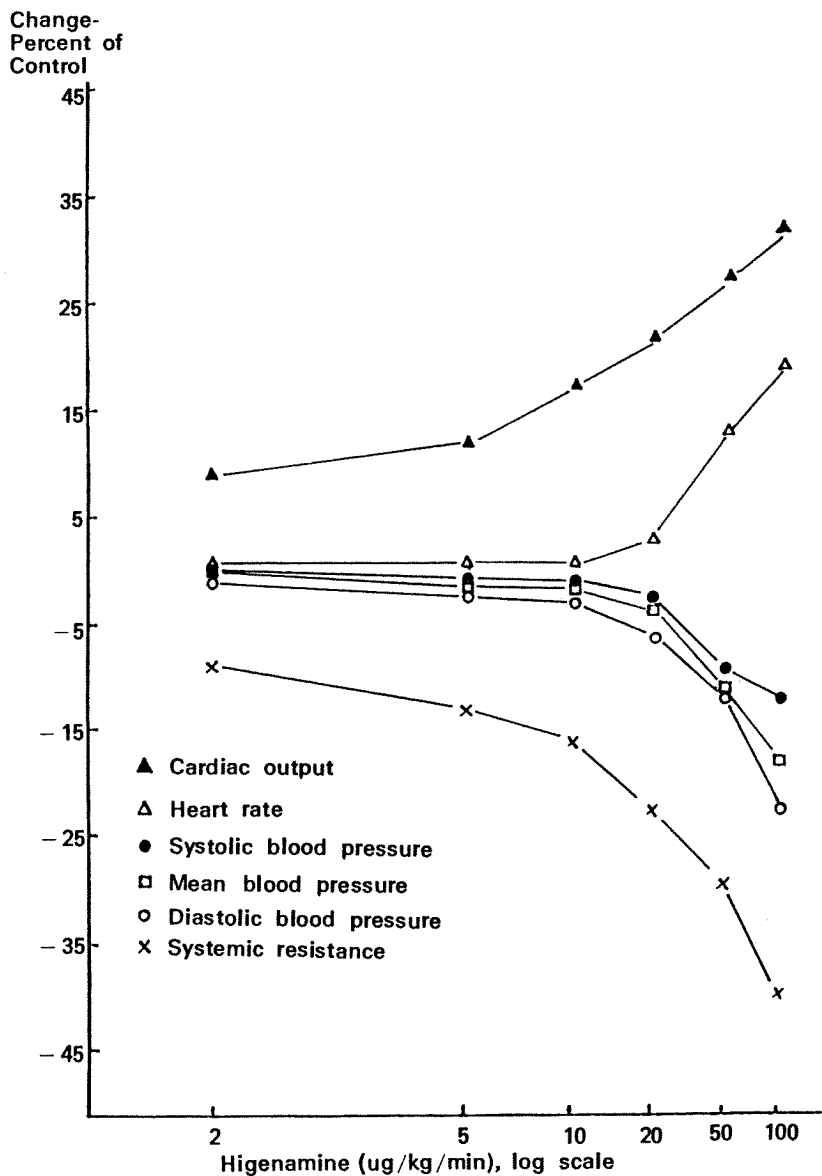


Fig. 1. Dose-response curve of higenamine.

실험 성적

1) Higenamine의 용량-반응 곡선

Higenamine을 2 ug/kg/min에서 100ug/kg/min 로 증가시키고, 혈압, 심박출량, 전신저항 및 심박수에 미치는 효과를 관찰하였다. 수축기 혈압과 이완기 혈압이 용량 증가에 따라 하강하였고, 이완기 혈압이 더욱 하강하여, 맥압 (pulse pressure)이 증가되고, 평균 혈

압은 하강하였다. 수축기 혈압은 50 ug/kg/min 이상에서, 이완기 혈압 및 평균 혈압은 20ug/kg/min 이상에서 대조군과 유의한 차이를 나타내었다 ($p < 0.05$). 심박출량은 용량 증가에 따라 증가하였고, 2ug/kg/min 이상에서 대조군과 유의한 차이가 있었다($p < 0.01$). 100ug/kg/min에서 수축기 혈압은 12.0mmHg (10%)가 낮아졌고, 이완기 혈압은 17.8mmHg (22%)가 낮아졌으며, 평균 혈압은 15.8mmHg (17%)가 낮아졌다. 심박출량은 32%가 증가하였고, 전신저항은 38%가 감소

Table 1. Effects of higenamine

Dose	0	1	2	3	4	5	6
No.	Control	2	5	10	20	50	100 (ug/kg/min)
S.P.(mmHg)	114.0 ± 3.0	115.0 ± 5.4	114.0 ± 5.4	113.6 ± 5.4	110.8 ± 7.4	105.2 ± 6.5*	102.0 ± 4.1*
D.P.(mmHg)	79.4 ± 4.3	79.4 ± 3.6	78.2 ± 3.3	77.4 ± 2.5	73.6 ± 1.9*	68.8 ± 2.6*	61.6 ± 5.8**
M.P.(mmHg)	90.2 ± 2.1	90.0 ± 3.6	89.4 ± 3.2	89.8 ± 2.9	86.0 ± 2.1*	81.4 ± 2.7*	74.4 ± 4.2**
C.O.(ℓ/min)	0.59 ± 0.08	0.64 ± 0.08*	0.67 ± 0.07**	0.69 ± 0.08**	0.73 ± 0.08**	0.75 ± 0.09**	0.78 ± 0.08**
H.R.(beats/min)	222 ± 19	224 ± 18	224 ± 18	225 ± 19	231 ± 19	248 ± 22**	259 ± 27**
R.(mmHg/ℓ/min)	154 ± 22	140 ± 15*	133 ± 13*	130 ± 13**	118 ± 12**	108 ± 12**	95 ± 12**

* : $P < 0.05$

** : $P < 0.01$

S.P.: Systolic blood pressure

D.P.: Diastolic blood pressure

M.P.: Mean blood pressure

C.O.: Cardiac output

H.R.: Heart rate

R.: Systemic resistance.

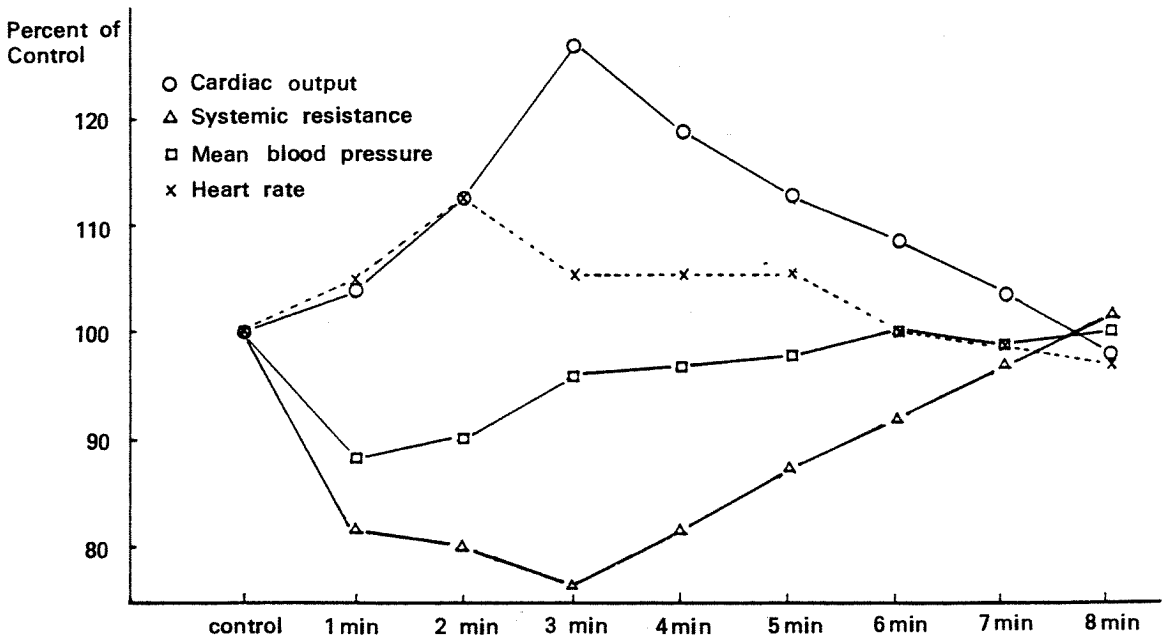


Fig. 2. Effects of higenamine in rabbit with I. V. injection of 50 ug/kg/min with time.

Table 2 Effects of higenamine with I. V. injection of 50 ug/kg/min with time

	Before injection control	After injection 1 min	2 min	3 min	4 min	5 min	6 min	7 min	8 min
S.P. (mmHg)	108.2 ± 5.0	98.4 ± 4.4**	100.5 ± 4.9*	104.6 ± 6.6	105.5 ± 5.5	107.7 ± 4.0	108.2 ± 4.9	108.4 ± 5.0	108.5 ± 5.0
D.P. (mmHg)	80.0 ± 4.1	68.2 ± 4.3**	70.4 ± 5.0*	78.6 ± 6.0	79.4 ± 4.5	79.0 ± 5.0	80.5 ± 6.0	80.5 ± 5.0	80.4 ± 4.9
M.P. (mmHg)	88.8 ± 4.5	76.4 ± 4.1**	80.2 ± 4.6*	85.4 ± 4.6	86.7 ± 5.7	87.2 ± 5.6	89.4 ± 6.4	88.5 ± 5.7	89.6 ± 5.5
C.O. (ℓ/min)	0.62 ± 0.06	0.65 ± 0.08	0.70 ± 0.07	0.79 ± 0.08**	0.74 ± 0.06*	0.70 ± 0.07	0.67 ± 0.06	0.64 ± 0.06	0.61 ± 0.05
H.R. (beats/min)	200 ± 15	210 ± 16	225 ± 17*	210 ± 16	210 ± 14	210 ± 14	200 ± 15	198 ± 14	195 ± 15
R. (mmHg/ℓ/min)	142 ± 10	117 ± 11**	114 ± 10**	108 ± 9**	117 ± 8**	125 ± 10*	132 ± 12	139 ± 11	146 ± 14

* : P < 0.05
 ** : P < 0.01
 S.P. : Systolic blood pressure
 D.P. : Diastolic blood pressure
 M.P. : Mean blood pressure
 C.O. : Cardiac output
 H.R. : Heart rate
 R. : Systemic resistance.

하였다. 심박수는 분당 37회 (19%)가 증가 하였다. (Fig. 1, Table 1). 회귀직선을 분석하면 평균 혈압, 심박출량, 전신저항 및 심박수에 대한 slope는 각각 13.0, 14.0, 20.0, 22.2이었다. Higenamine 50ug/kg/min를 1분간 정주후 시간의 경과에 따른 변화를 관찰하였다. 혈압은 1분후 가장 하강하였고, 5-6분후 원래 혈압으로 돌아왔다. 심박출량은 3분후에 가장 증가되었고, 7-8분후 원래의 심박출량을 보였다. 전신저항은 3분후에 가장 저하되었고, 7-8분후에 원 상태로 돌아왔다. 심박수는 2분후에 가장 증가하였고, 5-6분후에 원래의 심박수를 보였다(Fig. 2, Table 2).

2) 타약제 (Isoproterenol, Dopamine, Epinephrine)와의 비교

혈압은 저농도에서 모두 하강하였다. 고농도에서는 Isoproterenol은 계속 하강하였고, Dopamine은 혈압 하강이 덜하여졌고, Epinephrine은 상승하였다(Fig. 3). 심박출량이 모두 증가했고, Epinephrine은 고농도에서 감소하였다. 이는 α수용체 자극으로 인하여, 전신저항이 증가되어, 심박출량이 감소된 것으로 생각한다(Fig. 4). 전신저항은 Isoproterenol과 Dopamine은 감소하고, Isoproterenol은 그 정도가 심하였다. Epinephrine은 전신저항이 감소하다가 고농도에서 증가되었다(Fig. 5). 심박수는 Isoproterenol의 경우 증가되었고, Dopamine은 변화가 없었고, Epinephrine은 증가하다가 고농도에서 감소하였다(Fig. 6).

타약제와의 비교실험에서 Higenamine은 Isoproterenol과 그 양상이 아주 비슷함을 알 수 있었다(Table 1, 3~5).

3) 수용체 연구

Higenamine의 수용체 연구를 위해 비선택적 β 수용체 차단제인 Propranolol과 선택적 β₁ 수용체 차단제인 Atenolol 및 신경절 차단제인 Hexamethonium을 사용하였다.

(1) Propranolol의 영향 : Propranolol 1mg/kg를 서서히 정주하고, 30분후 Higenamine 투여시 Higenamine의 모든 작용이 억제되었다. 즉 혈압 하강이 억제되고 (p < 0.005), 심박출량 증가가 억제되고(p < 0.005), 전신저항 감소가 또한 억제되었다(p < 0.005). 심박수 증가도 억제되었다(p < 0.005). Fig 7, 8, 9, 10에서 용량-반응 곡선이 대조군에 비해 우방이동되었으며, 혈압, 심박출량, 전신저항 및 심박수에 대한 dose ratio는 2.8, 6.9, 4.6, 4.0이었다(Table 6).

(2) Atenolol의 영향 : Atenolol 1mg/kg를 서서히 정주하고, 30분후 Higenamine 투여시 심박출량 증가와

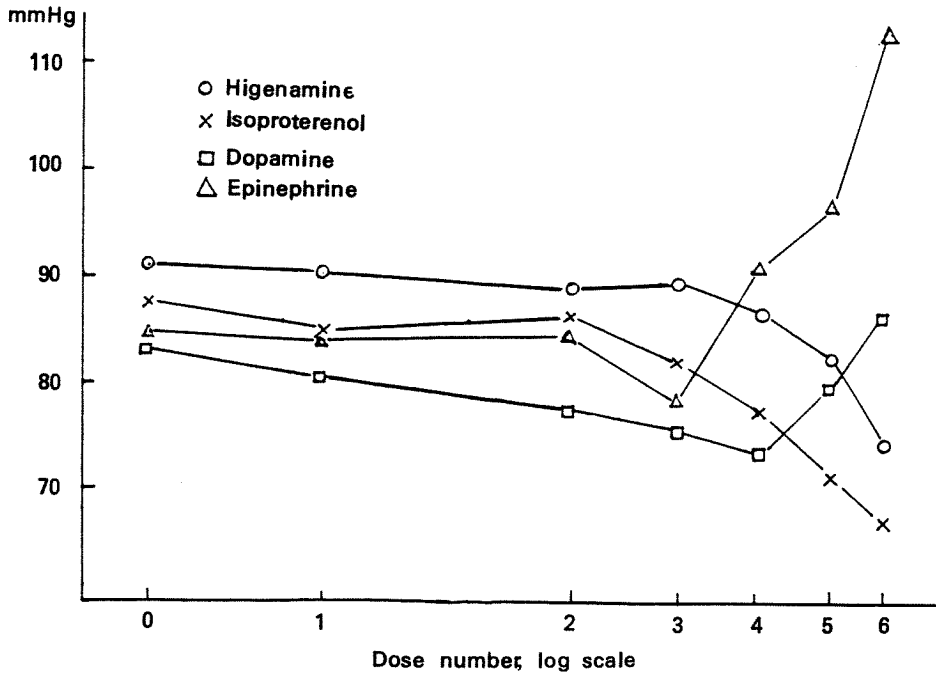


Fig. 3. Comparison of higenamine, isoproterenol, dopamine and epinephrine on mean blood pressure.

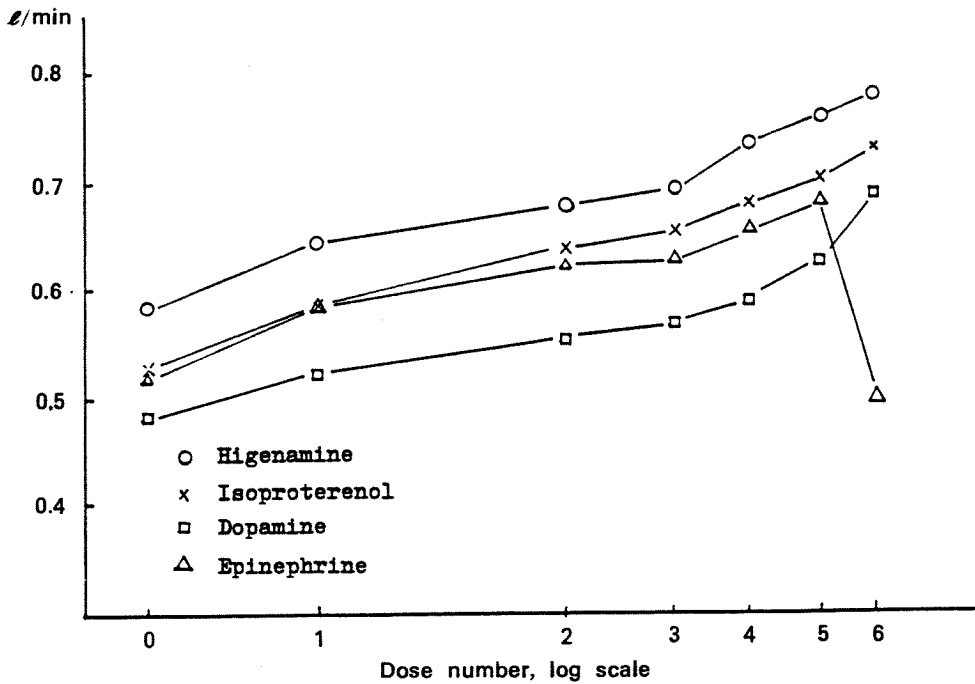


Fig. 4. Comparison of higenamine, isoproterenol, dopamine and epinephrine on cardiac output.

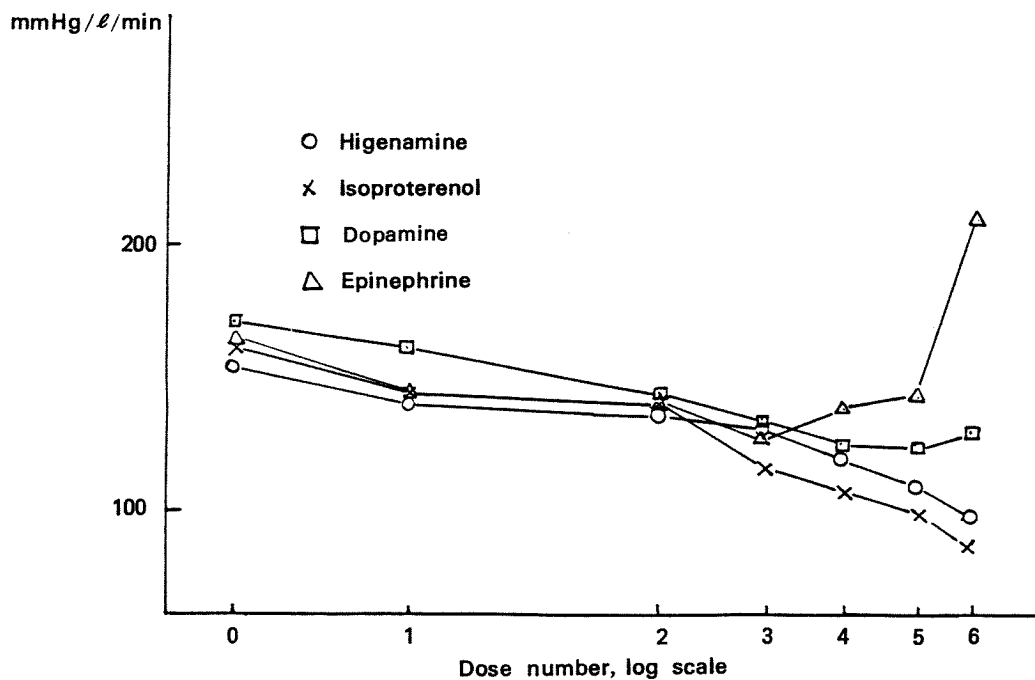


Fig. 5. Comparison of higenamine, isoproterenol, dopamine and epinephrine on systemic resistance.

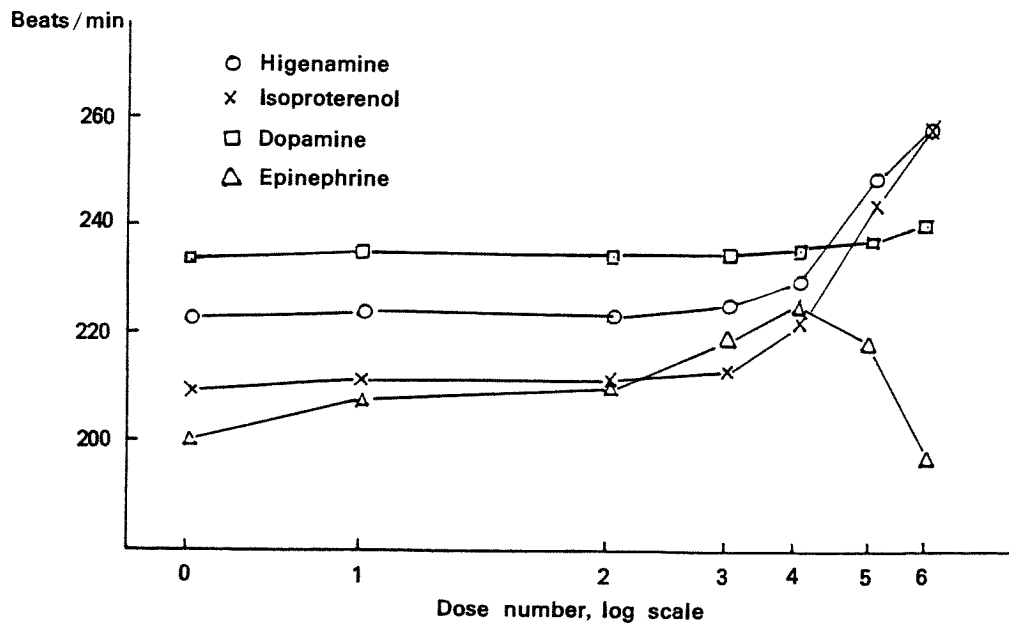


Fig. 6. Comparison of higenamine, isoproterenol, dopamine and epinephrine on heart rate.

Table 3. Effects of isoproterenol

Dose No.	0 Control	1 0.02	2 0.05	3 0.1	4 0.2	5 0.5	6 1.0(ug/kg/min)
S.P.(mmHg)	113.0 ± 5.5	112.4 ± 4.2	115.0 ± 5.9	111.0 ± 7.6	104.8 ± 11.0	100.0 ± 12.0*	95.4 ± 10.4*
D.P.(mmHg)	74.0 ± 7.1	70.2 ± 6.3	68.4 ± 9.4	64.2 ± 9.4**	58.0 ± 11.8**	52.2 ± 7.8**	50.8 ± 8.5**
M.P.(mmHg)	87.8 ± 8.5	86.8 ± 8.6	87.4 ± 9.6	81.8 ± 8.6	77.6 ± 11.7*	70.4 ± 9.2**	67.4 ± 6.5**
C.O.(ℓ/min)	0.54 ± 0.05	0.59 ± 0.05	0.63 ± 0.05*	0.66 ± 0.07**	0.68 ± 0.07*	0.70 ± 0.08*	0.73 ± 0.08*
H.R.(beats/min)	210 ± 10	213 ± 8	214 ± 12	218 ± 9	226 ± 6**	249 ± 10**	259 ± 10**
R.(mmHg/ℓ/min)	161 ± 14	147 ± 24	140 ± 25	124 ± 18	114 ± 19**	100 ± 15**	92 ± 13**

* : P < 0.05
 ** : P < 0.01
 S.P. : Systolic blood pressure
 D.P. : Diastolic blood pressure
 M.P. : Mean blood pressure
 C.O. : Cardiac output
 H.R. : Heart rate
 R. : Systemic resistance.

Table 4. Effects of dopamine

Dose No.	0 Control	1 2	2 5	3 10	4 20	5 50	6 100(ug/kg/min)
S.P.(mmHg)	111.8 ± 4.0	109.4 ± 3.9*	106.2 ± 3.7**	104.2 ± 3.7**	102.2 ± 4.5**	107.6 ± 10.5	117.0 ± 9.0
D.P.(mmHg)	68.8 ± 7.4	66.2 ± 8.1*	63.0 ± 7.8**	61.0 ± 7.6**	58.8 ± 9.4**	64.8 ± 15.8	71.4 ± 13.2
M.P.(mmHg)	83.2 ± 5.6	80.4 ± 6.4*	77.6 ± 5.9**	75.8 ± 5.8**	73.2 ± 7.6**	79.2 ± 13.5	86.0 ± 10.7
C.O.(ℓ/min)	0.49 ± 0.05	0.51 ± 0.08	0.55 ± 0.08	0.57 ± 0.08*	0.59 ± 0.08*	0.62 ± 0.09**	0.69 ± 0.13**
H.R.(beats/min)	234 ± 27	235 ± 26	235 ± 26	235 ± 26	236 ± 26	238 ± 26	241 ± 29
R.(mmHg/ℓ/min)	171 ± 21	160 ± 24	143 ± 19	133 ± 16**	125 ± 20**	125 ± 16**	129 ± 20*

* : P < 0.05
 ** : P < 0.01
 S.P. : Systolic blood pressure
 D.P. : Diastolic blood pressure
 M.P. : Mean blood pressure
 C.O. : Cardiac output
 H.R. : Heart rate
 R. : Systemic resistance.

심박수 증가가 억제되었다 ($p < 0.005$, $p < 0.005$). Fig. 9, 10, 11, 12에서 심박출량과 심박수에 대한 용량-반응곡선이 대조군에 비해 우방 이동되었고, 심박출량 및 심박수에 대한 dose ratio는 2.8과 1.9이었다 (Table 7). 이로써 Higenamine의 약리 기전은 β_1 수용체와 β_2 수용체 모두에 영향을 주는 비선택적 β 수용체 작용 물질임을 알 수 있었다. Propranolol 처치후 용량 증가에 따라 혈압 상승이 없는 것으로 보아 α 수용체에 대한 작용은 없는 것으로 사료된다.

(3) Hexamethonium의 영향; Hexamethonium 4 mg/kg를 서서히 정주하고, 30분후 Higenamine 투여시 혈압 하강과 심박수 증가가 억제되었다 ($p < 0.05$, $p < 0.05$). Fig. 7, 8, 9, 10에서 혈압, 심박출량, 전신저항 및 심박수에 대한 회귀직선을 분석하면, Slope는 각각 0.9, 18.8, 16.6, 5.4이었다. 혈압 하강의 억제는 심박출량의 증가로 설명이 가능하고, 간접적으로 Higenamine이 β_1 수용체 작용 물질임을 나타내 준다. 심박수 증가가 억제되는 것으로 보아, Higenamine에 의한 심박수 증가의

Table 5. Effects of epinephrine

Dose No.	0 Control	1 0.02	2 0.05	3 0.1	4 0.2	5 0.5	6 1.0(ug/kg/min)
S.P.(mmHg)	107.0 ± 4.0	105.6 ± 4.0	105.6 ± 4.5	100.6 ± 4.6 *	112.0 ± 4.9	118.6 ± 6.0 **	136.6 ± 7.3 **
D.P.(mmHg)	72.0 ± 3.2	71.0 ± 3.0	70.3 ± 3.8	63.0 ± 3.8 **	75.3 ± 3.8	82.0 ± 4.3 **	95.3 ± 4.3 **
M.P.(mmHg)	85.3 ± 4.1	85.0 ± 5.0	84.0 ± 5.8	78.8 ± 4.2 *	90.8 ± 4.1	97.6 ± 5.3 **	111.6 ± 8.1 **
C.O.(ℓ/min)	0.53 ± 0.09	0.59 ± 0.08	0.61 ± 0.08	0.63 ± 0.08	0.65 ± 0.07 *	0.67 ± 0.08 *	0.50 ± 0.09
H.R.(beats/min)	200 ± 12	208 ± 14	210 ± 14	220 ± 15 *	225 ± 15 *	219 ± 18	186 ± 15
R.(mmHg/ℓ/min)	164 ± 21	147 ± 19	140 ± 14	125 ± 16 **	139 ± 16	145 ± 15	222 ± 25 **

* : P < 0.05
 ** : P < 0.01
 S.P.: Systolic blood pressure
 D.P.: Diastolic blood pressure
 M.P.: Mean blood pressure
 C.O.: Cardiac output
 H.R.: Heart rate
 R.: Systemic resistance.

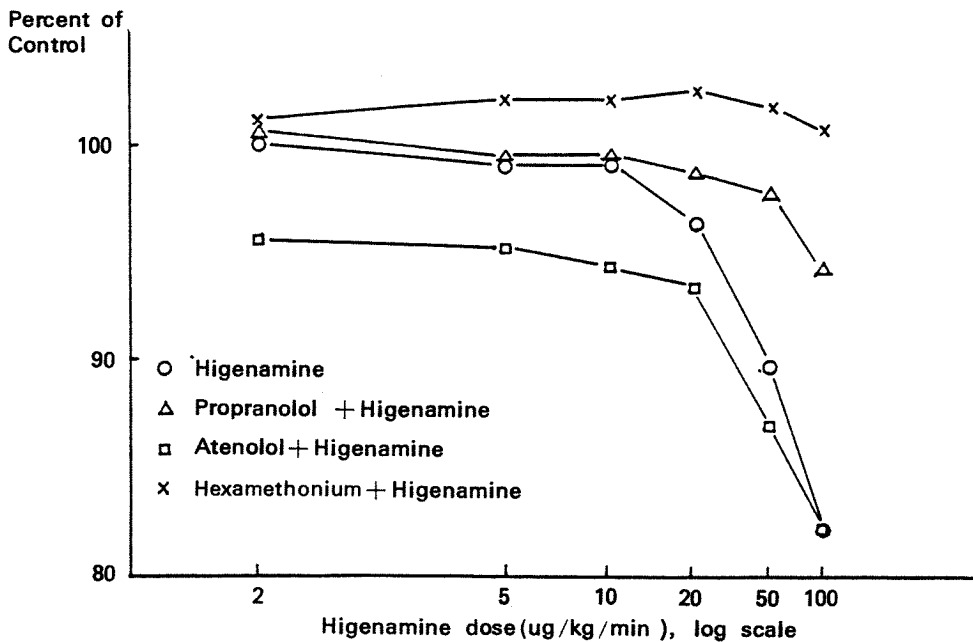


Fig. 7. The influence of higenamine on mean blood pressure after pretreatment with propranolol, atenolol and hexamethonium.

상당부분이 혈압 하강에 의한 기전의 결과로 사료된다 (Table 8). 수용체 연구에서 비선택적 β 수용체 작용물 질임을 확인할 수 있었고, 이는 타약제와의 비교에서 추정된 것과 일치하였다 (Table 1, 6~8).

4) Isoproterenol 과의 비교

Higenamine의 작용 효과는, Isoproterenol 과 비교하면, 평균 혈압 하강에 대해 1/280, 심박출량 증가에 대해 1/210, 전신저항 감소에 대해 1/220, 심박수 증가에 대해 1/150이었다 (Fig. 11).

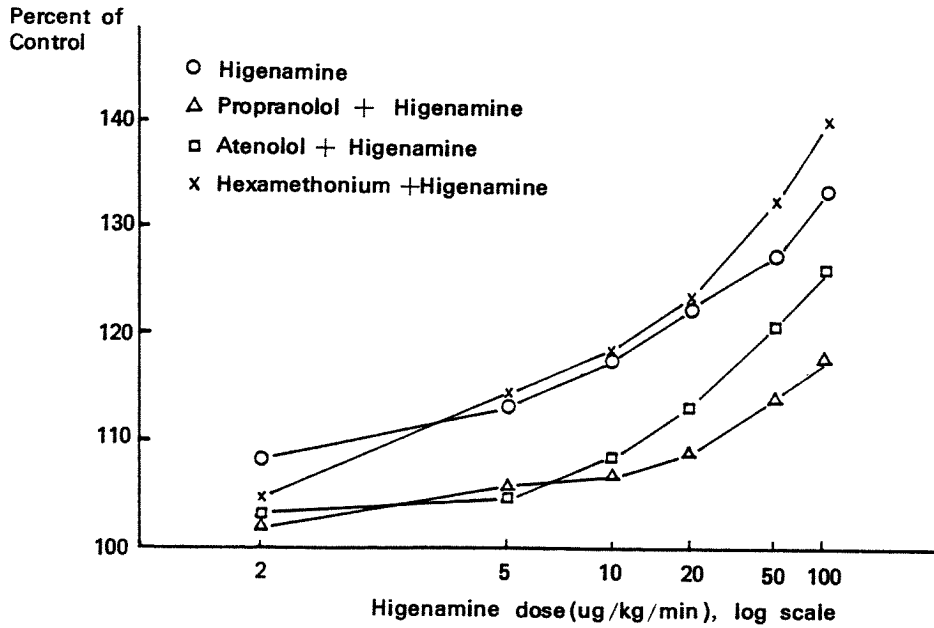


Fig. 8. The influence of higenamine on cardiac output after pretreatment with propranolol, atenolol and hexamethonium.

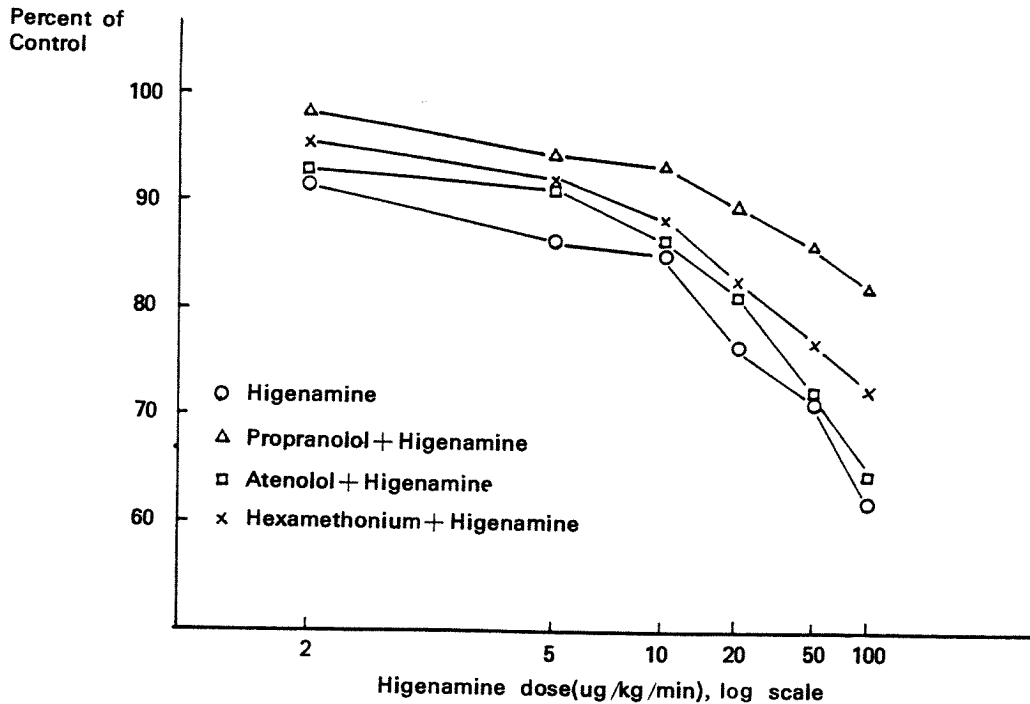


Fig. 9. The influence of higenamine on systemic resistance after pretreatment with propranolol, atenolol and hexamethonium.

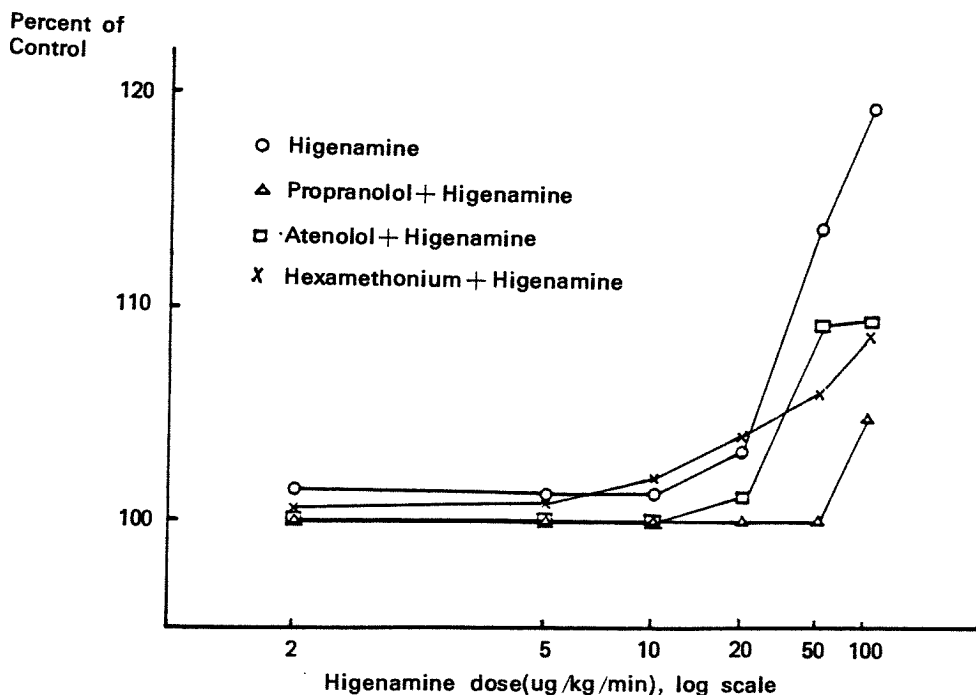


Fig. 10. The influence of higenamine on heart rate after pretreatment with propranolol, atenolol and hexamethonium.

Table 6. Effects of higenamine after pretreatment with propranolol

Dose	0	1	2	3	4	5	6
No.	Control	2	5	10	20	50	100(ug/kg/min)
S.P.(mmHg)	105.2 ± 4.8	107.4 ± 6.8	106.0 ± 5.3	107.2 ± 4.2	106.4 ± 5.2	107.0 ± 6.0	107.2 ± 11.7
D.P.(mmHg)	69.4 ± 5.3	69.4 ± 5.8	68.0 ± 6.1	67.8 ± 5.8	67.0 ± 6.3	65.6 ± 7.1	60.8 ± 10.5
M.P.(mmHg)	83.8 ± 4.6	83.8 ± 5.1	83.8 ± 5.6	83.6 ± 5.6	83.2 ± 6.0	82.2 ± 6.3	79.8 ± 7.4
C.O.(ℓ/min)	0.47 ± 0.05	0.49 ± 0.06	0.51 ± 0.07*	0.51 ± 0.07**	0.53 ± 0.06**	0.55 ± 0.09**	0.56 ± 0.08**
H.R.(beate/min)	177 ± 23	177 ± 23	177 ± 23	177 ± 23	177 ± 23	177 ± 23	187 ± 22
R.(mmHg/ℓ/min)	175 ± 25	172 ± 27	165 ± 29*	165 ± 27**	156 ± 29**	151 ± 30**	144 ± 28**

* : P < 0.05

** : P < 0.01

S.P. : Systolic blood pressure

D.P. : Diastolic blood pressure

M.P. : Mean blood pressure

C.O. : Cardiac output

H.R. : Heart rate

R. : Systemic resistance.

고찰

강심배당체처럼 천연의 식물(plant)로부터 새로운 약물이 개발된 경우는 많다. 강심작용이 있으면서 안전역이

넓은 약물의 개발을 위해 10여년 전부터 부자가 연구되었다. 한방에서 강심 및 이뇨의 목적으로, 부자는 이용되어 왔고, 독성이 심한 것으로 알려져 있다.

Isaku는 부자에서 독성물질인 알칼로이드 성분을 제거한 수용성 성분에 강심작용이 있음을 보고하였고, 김

Table 7. Effects of higenamine after pretreatment with atenolol

Dose No.	0 Control	1 2	2 5	3 10	4 20	5 50	6 100(ug/kg/min)
S.P.(mmHg)	109.4 ± 3.0	106.6 ± 1.4	106.6 ± 1.2	106.2 ± 2.2	104.8 ± 1.7*	103.0 ± 2.0*	98.6 ± 3.1**
D.P.(mmHg)	66.0 ± 5.4	64.2 ± 4.6	63.0 ± 4.8*	62.4 ± 5.9*	60.2 ± 4.7*	52.8 ± 3.7*	51.2 ± 3.0*
M.P.(mmHg)	81.8 ± 4.7	79.0 ± 3.2*	78.2 ± 3.5*	77.4 ± 4.0*	75.2 ± 2.2*	71.8 ± 2.4*	67.4 ± 2.3**
C.O.(ℓ/min)	0.52 ± 0.04	0.53 ± 0.03	0.55 ± 0.04	0.57 ± 0.04**	0.59 ± 0.04**	0.63 ± 0.04**	0.66 ± 0.03**
H.R.(beats/min)	183 ± 24	183 ± 24	183 ± 23	183 ± 24	187 ± 24	200 ± 26**	202 ± 29**
R.(mmHg/ℓ/min)	155 ± 9	146 ± 8**	141 ± 10**	135 ± 10**	126 ± 8**	112 ± 7**	101 ± 4**

* : P < 0.05
 ** : P < 0.01
 S.P. : Systolic blood pressure
 D.P. : Diastolic blood pressure
 M.P. : Mean blood pressure
 C.O. : Cardiac output
 H.R. : Heart rate
 R. : Systmic resistance.

Table 8. Effects of higenamine after pretreatment with hexamethonium

Dose No.	0	1 2	2 5	3 10	4 20	5 50	6 100(ug/kg/min)
S.P.(mmHg)	96.4 ± 6.3	98.2 ± 7.4	102.4 ± 5.7*	106.6 ± 4.6*	106.8 ± 8.0	100.4 ± 4.6	99.2 ± 3.6
D.P.(mmHg)	58.0 ± 6.6	59.0 ± 6.4	59.6 ± 3.1	59.0 ± 4.1	57.2 ± 5.8	56.0 ± 5.7	56.0 ± 8.3
M.P.(mmHg)	78.8 ± 2.7	74.8 ± 3.6	77.0 ± 2.8	77.0 ± 1.7*	77.0 ± 3.4	76.0 ± 4.0	74.6 ± 6.8
C.O.(ℓ/min)	0.50 ± 0.04	0.53 ± 0.05	0.57 ± 0.05*	0.59 ± 0.06*	0.62 ± 0.06*	0.66 ± 0.09*	0.70 ± 0.10**
H.R.(beats/min)	227 ± 16	229 ± 16	231 ± 10	233 ± 10	237 ± 11	241 ± 9*	245 ± 6*
R.(mmHg/ℓ/min)	146 ± 14	140 ± 13	134 ± 10	130 ± 16*	123 ± 15*	115 ± 14*	106 ± 12**

* : P < 0.05
 ** : P < 0.01
 S.P. : Systolic blood pressure
 D.P. : Diastolic blood pressure
 M.P. : Mean blood pressure
 C.O. : Cardiac output
 H.R. : Heart rate
 R. : Systemic resistance.

등은 강심작용을 나타내는 물질이 n-부타놀충(nBFA)으로 이행됨을 관찰하였다. 또한 Epinephrine과 비슷한 용량-반응 곡선을 나타낸다고 하였다⁴⁰⁾. 흥등과 윤등은 nBFA가 심근수축에 있어서, Ouabain보다 최대 효과에 도달하는 시간이 짧고, 수축력 증가속도도 빠르다고 하였다^{31, 72)}. 신등은 nBFA가 Ouabain처럼 microsomeal Na-K-ATPase의 활성을 억제한다고 하였는데⁶⁵⁾, 흥등은 K 농도변화에 따른 심방근수축력의 변화가 미미하여 K 의존적이 아님을 기술하였다³²⁾. 양등은 actinomycin ATPase에 nBFA의 영향을 없었다고 하였다⁷¹⁾. 임등은 수축빈도에 따르는 nBFA의 영향은 PIEA(positive inotropic effect of activation)에 대한 효과이며, 이는 Ouabain보다 Norep-

inephrine과 비슷하다고 했다⁴⁸⁾. 이상의 연구에서 박등은 nBFA가 강심배당체와는 다른 기전으로 강심작용을 나타낸다고 결론지었다⁵⁷⁾.

Kosuge 등에 의해 nBFA의 유효성분인 Higenamine이 분리된 후, 1981년 이후의 연구는 Higenamine을 사용했다. 장등은 가토의 심방근에 심근세포막의 칼슘유입을 억제하는 물질인 Lanthanum과 Verapamil로 처리한 후, Higenamine이 용량의존적으로 심근수축력을 회복시킴을 관찰하였고, Higenamine의 강심작용기전의 일부는 세포막을 통한 칼슘유입 촉진일 것으로 추측하였다⁷⁾. 권등은 토끼 심근의 활동전압 및 수축에 관한 연구에서, Higenamine이 Catecholamine과 비슷하게 완만내향전류를 증가시킴을 관찰하였다⁴⁴⁾. Wang등

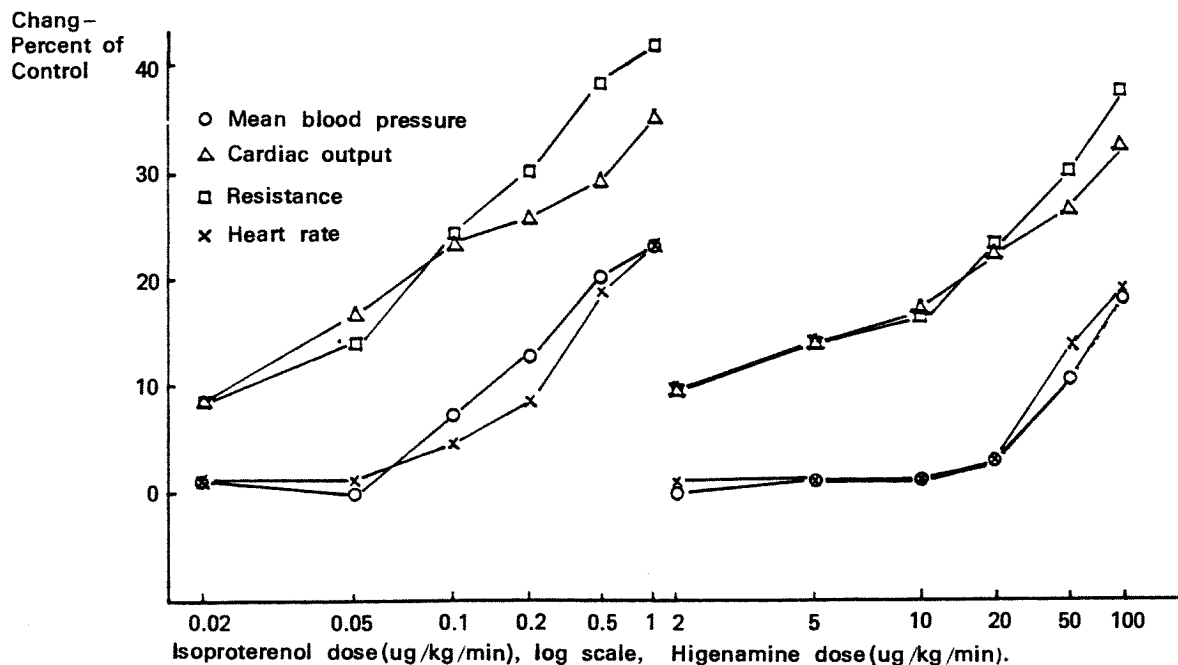


Fig. 11. Comparison of isoproterenol and higenamine on blood pressure, cardiac output, systemic resistance and heart rate.

도 Higenamine의 돼지 심근세포에 미치는 전기생리적 특성은 완만내향전류를 증가시키는 것이라고 하였다⁷³. 급속내향전류는 sodium의 세포내 이동에 의한 급속탈분극인데 반하여, 완만내향전류는 소듐과 칼슘이 모두 관여하나, 특히 칼슘이 중요한 역할을 하고 있음이 알려져 있다^{5,75}. 김등은 Higenamine이 근장그물에서 칼슘운반에 필요한 Ca-ATPase 활성을 억제하므로써 칼슘흡수를 억제하고, 동시에 근장그물에서 칼슘유리를 촉진함이 강심작용 기전은 일부일 것으로 추측하였다^{39,50}. 장은 Higenamine이 Epinephrine과 비슷하게 PIEA의 양을 증가시킨다고 하였다⁸. Shen 등은 Higenamine이 간의 NADH를 무경쟁적으로 억제함을 관찰하였고, 서등은 뇌 mitochondrial MAO-A에 대해 경한 가역적 억제를 관찰하였다^{14,64,68,76}.

Han등은 배양한 쥐 심장세포에서 Higenamine의 수축력 및 심박수 증가에 미치는 효과가 Pindolol로 억제됨을 관찰하였다²⁶. 박등은 토끼 좌심방의 장력증가에 있어서 Higenamine과 Epinephrine의 Propranolol에 대한 PA_2 치는 8.58과 7.50으로 비슷하기 때문에 Higenamine이 심장의 adrenoceptor에 작용한다고 하였다^{2,58}. 이상의 연구를 보아서, Higenamine의 작용기전은 β 아드레날린 수용체에 작용할 것으로 추측된다.

본 실험에서 심박출량 측정을 위해 온도회석법을

이용하였다. 온도회석법은 Fegler에 의해 고안된 이후, 실시하기가 용이하고, 재생 (reproducibility)이 뛰어나서 많이 사용되고 있다¹⁸. 단시간에 결과가 나타나며, 피를 뽑을 필요가 없고, 지시제로 물을 사용하여, 여러번 반복해서 측정할 수 있는 장점이 있다⁷⁷. 보통 폐동맥에 온도계 (thermister)를 두고, 심박출량을 계산하나, 대동맥에 두는 것이 더 정확하다²⁴. 특히 토끼같은 작은 동물에서 더욱 그러하다³⁸. 섭씨 0도가 아니라도, 실온의 물로써 가능하고¹⁶, 전자기기의 발달로 더욱 산출시간이 단축되었다^{15,70}. 영아에서도 심장수술후 심장박출량 감소의 조기 발견을 위해 사용되고 있다¹. 고양이 및 쥐에 대해서도 가능하며^{3,38}, 또한 국소 혈류량의 측정도 가능하였다^{21,49}.

nBFA와 Higenamine에 대한 생체 실험은 많지 않았다. Hong등은 nBFA 50-400 mg/kg를 토끼에 정주시 수축기 및 이완기혈압 하강을 관찰하였다³³. Huang등은 Higenamine 5 ug/kg를 개에 정주시 혈압 하강이 있었고, 혈압 하강은 Propranolol에 의해 억제되었다고 하였다³⁶. Kim등은 nBFA 10-100 mg/kg를 토끼에 정주시 혈압 하강 및 경동맥 혈류 증가를 관찰하였다⁴¹. Chen등은 Higenamine 5 μ g/kg를 개에 정주시 평균 혈압 하강, 심박출량 증가, 전신저항 감소, 심박수 증가, 좌심실 수축기압 증가, 좌심실 내압 dP/dt

max 및 $-dP/dt$ max 증가를 관찰하였다¹⁰⁾. Liu 등은 21-54세 심장병 환자에게 Higenamine 15-25 ug/min을 60분간 정주하면서, cardiac probe를 사용하여 좌심실 기능을 관찰하여, 좌심실 구출률(left ventricular ejection fraction)과 심박수 증가를 보고하였고, 약물 주입이 끝난 10분후 이런 효과는 사라졌다고 하였다⁴⁷⁾. 장은 토끼에 Higenamine 1-100 ug/kg/min를 정주시, 이완기 혈압 하강이 수축기 혈압 하강보다 우세하며, 경동맥 혈류량이 증가한다고 하였다.

본 실험에서는 Higenamine 1-100 ug/kg/min를 1분간 토끼에 사용했다. Higenamine의 작용시간은 다른 Catecholamines처럼 짧았다. 용량의 증가에 따라서, 수축기 및 이완기 혈압의 하강이 있었고, 수축기보다 이완기 혈압의 하강이 더 우세하여, 맥압의 증가와 평균 혈압의 하강을 나타내었다. 심박출량이 용량의 증가에 따라 증가하였다. 전신저항은 감소되고, 심박수는 증가되었다. 혈압 하강은, β_2 수용체에 대한 작용에 의해 전신저항의 감소로 인한 것으로 생각되고, 심박출량 증가 및 맥압 증가의 일부는 β_1 수용체에 대한 영향으로 추측되고, 심박수의 증가는 β_1 수용체에 대한 작용과 전신저항 감소로 인한 기전의 결과일 것으로 생각한다.

이러한 결과를 타약제와 비교하였다. Dopamine은 혈압 하강이 주로 있었고, 심박출량 증가 및 전신저항 감소가 있었으며, 심박수 증가는 경미하였다. Dopamine의 혈압에 미치는 영향은 동물마다 차이가 있어, 고양이와 개에서 혈압 상승이 나타나고, guinea pig에서는 혈압 하강이 나타나고, 정도는 덜하나 토끼에서도 혈압 하강이 나타난다. 그러나 혈압 하강은 β 수용체 차단제로 억제되지 않는다^{23,30,34,51)}. Epinephrine은 저농도에서는 혈압 하강을 보이고, 심박출량 증가, 전신저항 감소 및 심박수 증가를 나타냈으나, 고농도에서는 혈압 상승, 전신저항 증가, 심박출량 감소 및 심박수 감소를 나타내었다. Higenamine은 Isoproterenol과 비슷하며, β 수용체에 작용하는 약물로 추정되었다.

비선택적 β 수용체 차단제인 Propranolol⁶²⁾과 선택적 β_1 수용체 차단제인 Atenolol과, 중추신경계의 역할을 배제하기 위해 신경절 차단제인 Hexamethonium⁵⁹⁾을 사용하였다. Propranolol처치후 혈압 상승은 거의 없었고, 용량 증가에 따라 혈압 하강이 약간 있었다. 따라서 Higenamine이 α 수용체에 미치는 영향은 거의 없으리라 생각한다. Propranolol은 Higenamine의 작용 효과, 즉 혈압 하강, 심박출량 증가, 전신저항 감소 및 심박수 증가 모두를 차단시켰다. 따라서 Higenamine은 β 수용체에 작용하는 것으로 추

정된다. Atenolol은 심박출량 증가 및 심박수 증가를 차단하였는데, 이는 Higenamine이 β_1 수용체에 작용함을 의미한다. Hexamethonium처치후 혈압 하강 및 심박수 증가가 억제되었다. 심박출량 증가는 억제되지 않았으므로, 심박출량 증가가 전신저항의 감소로 인한 이차적인 효과가 아니라, 직접 심장근에 작용함을 간접적으로 나타내고, 전신저항 감소도 억제되지 않았으므로, β_2 수용체에 작용함을 나타낸다. 혈압 하강이 심박출량 증가로 억제되어 있다. 심박수 증가는 억제되어, 전신저항 감소로 인한 기전의 결과로, 심박수 증가의 일부는 설명될 것이다.

Higenamine이 Isoproterenol과 같은 작용 효과를 나타내기 위해서는, 혈압 하강에 대해 280배, 심박출량 증가에 대하여 210배, 전신저항 감소에 대하여 220배, 심박수 증가에 대하여 150배의 용량이 필요하였다.

수용체 연구의 생체실험은 여러 요소때문에 정량화하기가 힘들다. 다른 방법으로 adenylate cyclase 활성도를 측정하는 법^{46,60)}과 동위원소 표지법이 있다. Feng 등은 Higenamine과 Isoproterenol은 adenylate cyclase 활성을 증가시키고, Kd는 각각 17.0 ± 6.4 uM, 8.2 ± 5.8 uM이었고, Higenamine의 내재적 활성도(intrinsic activity)는 0.29라고 하였다^{19,20)}. 그러나 β 수용체에 약의 결합후 일어나는 일차적인 반응은 칼슘유입이므로, 수용체와 일치하지 않는 경우가 있다.⁴³⁾ 가장 정확한 방법으로 동위원소를 이용하여 표지하는 법이 사용된다. 가장 많이 사용되는 물질은 (3H) dihydroalprenolol과 (^{125}I) iodohydroxybenzylpindol이다. 직접 수용체에 붙고, 그 이후의 반응은 생각되지 않고, 다른 수용체를 자극해서 일어나는 보상효과도 일어나지 않기 때문이다. Feng등은 (3H) dihydroalprenol을 이용한 동위원소표지법에서 β 수용체에 대한 해리상수는 Higenamine이 3.0 uM, Isoproterenol이 1.9 uM로서 비슷한 친화력을 보여준다고 했다²⁰⁾. 간편하고 기술적으로도 쉬우나, 수용체의 특성이 생체 실험과 일치하지 않은 경우가 있다⁵⁵⁾.

Higenamine의 구조와 활성과의 관계(structure-activity relationship)를 살펴보면, tetrahydroisoquinoline (TIQ)을 모핵으로 하고, 6, 7 위치에 hydroxy기가 있고, 2급 아민이고, 아민 측쇄가 크며, 환상형의 catecholamine이다.⁶⁶⁾ Holz가 합성한 Tetrahydropapavoline (THP)도 β 수용체 작용물질이며^{25,30,42,45)}, Trimetoquinol과 1-benzyl-6, 7-dihydroxy TIQ도 β 수용체에 대한 작용이 있다^{53,66)}. 그러나, Salsolinol과 Methoxyhigenamine은 β 수용체 작용이 없었다^{17,28,29,68)}. 따라서 TIQ의 β 수용체 작용 조건은 6, 7 위치에 hydroxy기와 1 위치에 benzyl기가 있어야 할 것으로 생각된다. 또한

1-benzyl 기에 큰기가 대체(substitution)되면 β 수용체에 대한 작용이 강해진다.⁶⁶⁾ 환을 형성하여도 Dopamine 수용체에 작용할 수 있으나, 질소(nitrogen)가 isoquinoline 과 benzyl에 대해 trans일 때 Dopamine 수용체에 대한 작용이 있다.^{11,22,54)} 교감신경에 적게 흡수된다^{27,37,67)}. 부사슬(side chain) hydroxy 기(radical)가 제거되어 있으므로 Isoproterenol 보다 심박수 증가가 적고 부정맥발생이 적으며 효능이 떨어진다.⁶⁹⁾ Han 등은 배양한 쥐 심장 세포의 심박수 증가는 Isoproterenol 10^{-6} M에서 39%인데 비하여, Higenamine 10^{-6} M에서 19%이었다. 구조에 catechol 군이 있으므로 COMT에 의해 화학적으로 대사된다^{12,13,52,63)}. 6, 7 위치에 작용하며, 4' 위치에는 거의 작용하지 않는다^{4,6,56,61)}. 따라서 Higenamine의 작용시간이 짧은 것은 다른 catecholamine 처럼 간의 풍부한 COMT에 의한 불활성화에 기인한다고 생각한다. MAO에 의해 불활성화 된다는 증거는 없다^{6,12)}.

요약 및 결론

Higenamine이 아드레날린 수용체를 통한 혈압, 심박출량, 전신저항 및 심박수에 미치는 효과를 실험적으로 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) Higenamine은 용량증가(2-100 ug/kg/min)에 따라 혈압 하강, 심박출량 증가, 전신저항 감소 및 심박수 증가를 나타내었다. Higenamine의 작용시간은 5-8분으로 짧았다.

2) Higenamine의 작용 효과는 Isoproterenol과 유사하지만, 같은 수준의 작용 효과를 얻으려면 100배 이상의 용량이 필요하였다.

3) Propranolol 전처치로 Higenamine의 작용은 모두 차단되었으며, 그 작용중 심박출량 증가와 심박수 증가는 Atenolol에 의해 차단되었으며, 혈압 하강과 심박수 증가가 Hexamethonium에 의해 억제되었다.

이상을 종합하면 Higenamine의 아드레날린 수용체는 β_1 과 β_2 이고, 효능은 Isoproterenol보다는 훨씬 약한 것으로 생각된다.

Higenamine 합성하여 제공하여 주신 동아제약 중앙연구소와 서울대학교 생약연구소 윤혜숙 선생님께 감사드립니다.

REFERENCES

1) Alfieri O & Subramanian S: *Cardiac output*

determination in infants and small children after open intracardiac operations. Ann Thorac Surg 19, 322-326, 1975

2) Arunlakshana O & Schild HO: *Some quantitative uses of drug antagonists. Brit J Pharmacol* 14, 48-58, 1959

3) Arvidsson S, Bergqvist D, Haglund U & Lindblad B: *Cardiac output measurements with thermodilution and radioactive microspheres. a comparative study in cats. Scand J Clin Lab* 43, 617-620, 1983

4) Bail M, Miller S & Cohen G: *Selective 7-O-methylation of Salsolinol in rat brain and heart in vivo. Life Sci* 26, 2051-2060, 1980

5) Beeler GW & Reuter H: *Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres. J Physiol* 268, 177-210, 1977

6) Cashaw JL, Ruchirawat S, Nimit Y & Davis VE: *Radioselective O-methylation of tetrahydropapaveroline and tetrahydroxyberbine in vivo in rat brain. Biochem Pharmacol*, 32, 3163-3169, 1983

7) Chang KC, LIM JK, Park CW & KIM MS: *Studies on the mechanism of positive inotropic action of Higenamine. Korean J Pharmacol* 17(2), 59-68, 1981

8) Chang KC: *The effect of Higenamine upon the interval strength relationship in isolated rabbit heart. Korean J Pharmacol* 19(2), 9-16, 1983

9) Chang KC, YUN HS, LIM JK & Park CW: *Synthesis of Higenamine, a cardiotonic principle of aconite root. Arch Pharmacol Res* 7(2), 133-136, 1984

10) Chen ZZ, Liu L, Zhou J, Li QA & Wang HX: *Effect of Asarum heterotropoides on the left ventricular function of dogs. Acta Pharmaceutica Sinica* 16, 721-727, 1981

11) Clement-Cormier YC, Meyerson LR, Phillips H & Davis VE: *Dopamine receptor topography. Biochem Pharmacol* 28, 3123-3129, 1979

12) Cohen G: *Alkaloid products in the metabolism of alcohol and biogenic amines. Biochem Pharmacol*, 25, 1123-1128, 1976

13) Collins AC, Cashaw JL & Davis VE: *Dopa-*

- mine derived tetrahydroisoquinoline alkaloids —inhibitors of neuroamine metabolism. Biochem Pharmacol 22, 2337—2348, 1973*
- 14) Coscia CJ, Burke WJ, Galloway MP, Kosloff AH, Lasala JM, McFarlane J, Mitchell JS, O'Toole MM & Roth BL : *Effects of Norludanosolinecarboxylic acids on enzymes of catecholamine metabolism. J Pharmacol Exp Ther 212, 91—96, 1980*
- 15) Ellis RJ, Gold J, Rees JR & Lillehei CW : *Computerized monitoring of cardiac output by thermal dilution. JAMA 220, 507—511, 1972*
- 16) Evonuk E, Imig CJ, Greenfield W & Eckstein JW : *Cardiac output measured by thermal dilution of room temperature injectate. J Appl Physiol 16, 271—275, 1961*
- 17) Fassett DW & Hjort AM : *Some tetrahydroisoquinolines. J Pharmacol Exp Ther 63, 253—271, 1983*
- 18) Fegler G : *The reliability of the thermodilution method for determination of the cardiac output and the blood flow in central veins. Quart J Exptl Physiol 42, 254—266, 1957*
- 19) Feng YP, Zhang Y, Zhan HS & Zeng GY : *Effect of dl-demethyl coclaurine on plasma cAMP in mice. Acta Pharmacologica Sinica 2, 114—117, 1981*
- 20) Feng YP, Jia HJ, Zhang CY & Zeng GY : *Effect of dl-demethyl coclaurine on beta adrenergic receptors and adenylate cyclase in turkey erythrocyte membrane. Acta Pharmaceutica Sinica 17, 641—646, 1982*
- 21) Fronek A & Ganz V : *Measurement of flow in single blood vessels including cardiac output by local thermodilution. Cir Res 8, 175—182, 1960*
- 22) Goldberg LI, Sonnevile PF & McNay JL : *Investigation of the structural requirements for Dopamine like renal vasodilation. J Pharmacol Exp Ther 163, 188—197, 1968*
- 23) Goldberg LI : *Cardiovascular and renal actions of dopamine. Pharmacol Rev 24, 1—29, 1972*
- 24) Goodyer AVN, Huvos A, Eckhardt WF & Ostberg R : *Thermal dilution curves in the intact animal. Cir Res 7, 432—441, 1959*
- 25) Halushka PV & Hoffmann PC : *Does tetrahydropapaveroline contribute to the cardiovascular actions of Dopamine? Biochem Pharmacol 17, 1873—1880, 1968*
- 26) Han HW, Wang JZ, Sun FL & Zeng GY : *Effect of dl-demethyl coclaurine on cultured rat heart cells. Acta Pharmacologica Sinica, 2, 111—114, 1981*
- 27) Heikkila R, Cohen G & Dembiec D : *Tetrahydroisoquinoline alkaloids: Uptake by rat brain homogenates and inhibition of catecholamine uptake. J Pharmacol Exp Ther 179, 250—258, 1971*
- 28) Hjort AM, deBeer EJ & Fassett DW : *Some tetrahydroisoquinolines. J Pharmacol Exp Ther 62, 165—173, 1938*
- 29) Hjort AM, deBeer EJ, Buck JS & Randall LO : *Relative pharmacological effects of 1-methyl-3,4-dihydro- and 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline derivatives. J Pharmacol Exp Ther 76, 263—269, 1942*
- 30) Holtz P, Stock K & Westermann E : *Über die Blutdruckwirkung des Dopamins. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Exp Path Pharmacol, 246, 133—146, 1963*
- 31) Hong SA, Park CW, Kim MS & Shin SG : *Studies of the actions of Aconite tuber butanol fraction on the mechanical and electrical properties of isolated rabbit atrium. Korean J Pharmacol, 11(1), 7—13, 1975*
- 32) Hong SA, Kim MS & Park CW : *The effect of K⁺ on the inotropic action of Aconitum tuber. Korean J Pharmacol 13(2), 61—67, 1977*
- 33) Hong SA, Park CW, Kim MS, Shin SG & Yoon HI : *Studies on the cardiotoxic effect of Aconitum tuber. Seoul J Med 21, 365—370, 1980*
- 34) Hornykiewicz O : *The action of Dopamine on the arterial blood pressure of guinea pig. Brit J Pharmacol 13, 91—94, 1958*
- 35) Huang LI, Zhang DY & Wang CY : *Synthesis of Higenamine. Acta Pharmaceutica Sinica 16, 931—933, 1981*
- 36) Huang NH, Zhou YP, Liu WH, Fan LL & Tseng KY : *Comparison of cardiovascular effects of aconite root and Higenamine in dogs. Acta Pharmacologica Sinica 1, 34—39, 1980*

- 37) Iversen LL : *Catecholamine uptake processes*. *Br Med Biol* 29, 130-135, 1973
- 38) Isoyama T, Sato T, Tanaka J & Shantney CH : *Measurement of cardiac output in small animals by aortic thermodilution*. *J Surg Res* 33, 170-176, 1982
- 39) Kim JH, Lee YK, Kim HW, Kim MS, Park CW & Lim JK : *The effect of Higenamine on the calcium transport of cardiac sarcoplasmic reticulum*. *Korean J Pharmacol* 18(2), 79-87, 1982
- 40) Kim KC, Hong SA & Park CW : *Studies on cardiotoxic effect of Aconiti tuber*. *New Med J* 16, 1393-1403, 1973
- 41) Kim MS & Kim YS : *Studies on the positive inotropic mechanism of Aconiti tuber*. *Korean J Pharmacol* 17(1), 9-15, 1981
- 42) Kukovetz WR & Poch G : *Beta adrenerge Effekte und ihr zeitlicher Verlauf unter Tetrahydropapaverolin und Isoprenalin am Langendorff-Herzen*. *Narzyn-Schmiedeberg's Arch Exp Path Pharmacol* 256, 301-309, 1967
- 43) Kunos G : *Adrenoceptors*. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 18, 291-311, 1976
- 44) Kwon PJ, Cho SI, Uhm DY & Rhee SD : *Effects of Higenamine on action potential and contractility of cardiac muscle*. *Chung Ang J Med* 6, 543-550, 1981
- 45) Laidlaw PP : *The action of tetrahydropapaveroline hydrochloride*. *J Physiol* 40, 480-491, 1910
- 46) Lefkowitz RJ : *Heterogeneity of adenylate cyclase coupled beta adrenergic receptors*. *Biochem Pharmacol* 24, 583-590, 1975
- 47) Liu XJ, Wagner HN & Tao SC : *Measurement of effects of the Chinese herbal medicine Higenamine on left ventricular function using a cardiac probe*. *Eur J Nucl Med* 8, 233-236, 1983
- 48) Lim JK, Kim MS, Shin SG & Park CW : *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*. *Korean J Pharmacol* 13 (2), 51-59, 1977
- 49) Linzell JL : *Measurement of venous flow by continuous thermodilution and its application to measurement of mammary blood flow in goat*. *Cir Res* 18, 745-754, 1966
- 50) Logan JG, Wong RPK & Recaldin S : *Catecholamine inhibit Na-Ca ATPase*. *Biochem Pharmacol* 31, 1454-1455, 1982
- 51) McDonald RH & Goldberg LI : *Analysis of the cardiovascular effects of Dopamine in the dog*. *J Pharmacol Exp Ther* 140, 60-66, 1963
- 52) Melchor CL, Mueller A & Deitrich RA : *Haft lives of Salsolinol and Tetrahydropapaveroline hydrobromide following intracerebroventricular injection*. *Biochem Pharmacol* 29, 657-658, 1980
- 53) Meshi T, Otsuka M & Sato Y : *Studies on trimetoquinol-1*. *Biochem Pharmacol* 19, 2937-2948, 1970
- 54) Miller R, Horn A, Iversen L & Pinder R : *Effects of dopamine-like drugs on rat striatal adenyl cyclase have implications for CNS dopamine receptor topography*. *Nature* 250, 238-241, 1974
- 55) Minneman KP & Molinoff PB : *Classification and quantitation of β -adrenergic receptor subtypes*. *Biochem Pharmacol* 29, 1317-1323, 1980
- 56) Origitano TC & Collins MA : *Confirmation of an unexpected brain O-methylation pattern for the dopamine-derived tetrahydroisoquinoline, salsolinol*. *Life Sci* 26, 2061-2065, 1980
- 57) Park CW & Kim MS : *Pharmacological studies on the cardiotoxic substance from Aconiti tuber*. *Seoul J Med* 22, 1-14, 1981
- 58) Park CW, Chang KC & Lim JK : *Effects of Higenamine on isolated heart adrenoceptor of rabbit*. *Arch Inter Pharmacodyn Ther* 267, 279-288, 1984
- 59) Paton WDM and Zaimis EJ : *The methonium compounds*. *Pharmacol Rev* 4, 219-253, 1952
- 60) Petrack B & Czernik AJ : *Inhibition of Isoprotrenol activation of adenylate cyclase by Metoprolol, Oxprenolol and the paraisomer of Oxprenolol*. *Molec Pharmacol* 12, 203-207, 1976
- 61) Rubenstein JA & Collins MA : *Tetrahydroisoquinolines derived from noradrenaline - aldehyde condensations ; Pyrogallol-sensitive O-methylation in rat homogenates*. *Biochem Pharmacol* 22, 2928-2931, 1973
- 62) Shanks RG : *The pharmacology of beta sympathetic blockade*. *Am J Cardiol* 18, 308-316, 1966
- 63) Sharman DF : *The catabolism of catecholami-*

- nes. *Brit Med Bull* 29, 110-115, 1973
- 64) Shen RS, Smith RV, Davis PJ, Brubaker A & Abell CW : Dopamine derived tetrahydroisoquinolines. *J Biol Chem* 257, 7294-7297, 1982
- 65) Shin SG, Lim JK, Park CW & Kim MS : The effect of Aconiti tuber butanol fraction in the rabbit heart microsomal Na-K-activated ATPase activity. *Korean J Pharmacol* 12(1), 7-14, 1976
- 66) Shonk RF, Miller DD & Feller DK : Influence of substituted tetrahydroisoquinolines and catecholamines on lipolysis in vitro -II ; Stereoselectivity. *Biochem Pharmacol* 20, 3403-3412, 1971
- 67) Simpson LL : An analysis of the sympathomimetic activity of 6, 7-dihydroxy-1, 2, 3, 4 - tetrahydroisoquinoline. *J Pharmacol Exp Ther* 192, 365-371, 1975
- 68) Suh YH, Park HY, Lim JK & Park CW : Effects of Higenamine and its derivatives on the activity of rat brain mitochondrial monoamine oxidase. *Korean J Pharmacol* 20(2), 73-80, 1984
- 69) Tuttle RR & Mills J : Dobutamine. *Cir Res* 36, 185-195, 1975
- 70) Uhrenholdt A : A computer as an aid in calculating cardiac output. *Scand J Clin Lab Invest* 19, 38-44, 1967
- 71) Yang KS, Park KS, Park CW & Lim JK : Effect of Aconiti tuber butanol fraction on the contractile proteins of myocardium. *Korean J Pharmacol* 12(1), 23-29, 1976
- 72) Yoon C : Effects of Aconiti tuber butanol fraction and several cardiotonics on the mechanical properties of cat papillary muscle preparation. *Korean J Pharmacol* 12(1), 45-55, 1976
- 73) Wang BY, Yu GR, Zheng DS, Huang MX, Gu BK, Chen YL, Shang M & Jin ZJ : Effects of dl-demethyl coclaurine on electrophysiological properties of porcine myocardial cells. *Acta Pharmacologica Sinica* 3, 112-117, 1982
- 74) Wang CY : Synthesis of Higenamine. *Yau Hsueh Tung Pau* 16, 51, 1981
- 75) Weidmann S : Heart electrophysiology. *Ann Rev Physiol* 36, 155-169, 1974
- 76) Weiner CD & Collins MA : Tetrahydroisoquinolines derived from catecholamines or dopa ; Effects on brain tyrosine hydroxylase activity. *Biochem Pharmacol* 27, 2699-2703, 1978
- 77) Wessel HU, Paul MH, James GW & Grahn AR : Limitations of thermal dilution curves for cardiac output determinations. *J Appl Physiol* 30, 643-652, 1971