

# 고양이 유두근의 활동전압에 미치는 d-propranolol의 영향

서울대학교 치과대학 구강생리학교실

이 중 혼 · 김 중 수

## EFFECT OF D-PROPRANOLOL ON TRANSMEMBRANE ACTION POTENTIAL OF CARDIAC PAPILLARY MUSCLE OF CAT

*Department of Oral Physiology, College of Dentistry, Seoul National University*

Jong Heun Lee, D.D.S. and Joong Soo Kim, D.D.S.

.....»Abstract«.....

Adult cats were light anesthetized with ethyl ether and heart was removed fastly. Cardiac papillary muscle was dissected from heart in organ bath containing Tyrode solution saturated with 95% O<sub>2</sub>+5% CO<sub>2</sub>, and prepared papillary muscles were placed in Tyrode solution that was continuously circulated and gassed with 95% O<sub>2</sub>+5% CO<sub>2</sub> at 32°C.

The isolated papillary muscle was stimulated continuously with platinum pin electrode at frequency of 15/min and 90/min by means of electric stimulator and transmembrane action potentials were recorded with microelectrdes on the oscilloscope.

The drug used was d-propranolol and its concentration was 0.5, 1.5 and 5.0 mg/L.

The results obtained were as follows:

1. D-propranolol increased the threshold voltage of papillary muscle and raised by average of 213.6% of control.
2. D-propranolol had no effect on duration of action potential.
3. Conduction time of isolated papillary muscle was increased by d-propranolol and its effect was prominent at frequency of 90/min.
4. The maximum upstroke velocity was decreased by d-propranolol and its effect was dose-dependent decrease.

### I. 서 론

propranolol은 교감신경의 β-수용기를 차단하는 약물로서 두 가지의 이성체를 가지고 있으며 β-수용기 차단

효과이외에도 국소마취 효과라든지 quinidine과 유사 작용을 나타내고 있다. 이성체 중에서 l-propranolol β-수용기 차단효과가 월등히 강하며 d-propranolol quinidine유사작용이 현저하여 항부정맥제(Antiarrhythmics)로서의 효과가 있어 임상적으로 사용되고 있다”.

propranolol을 전신적으로 투여할 때 심장 박출량, 일  
 량의 감소와<sup>15)</sup> 심장박동수, 수축기 압력의 감소등  
 나타내며<sup>14)</sup> 전기생리학적으로 볼 때 심방근, 심실  
 근 혹은 심장 흥분전달계의 활동전압에 영향을 주  
 있다.

en(1973), Priola(1973), Freeman(1975)등은 방실결  
 핵 활동전압과 흥분전도에 대한 d- 혹은 l-propranolol  
 효과에 대하여 연구하였고, Strauss(1976)는 동방결  
 핵의 propranolol 효과에 대해 보고하였으며, 적출  
 심장에서 심실근과 심실 유두근의 수축력에 대한 역  
 효과에 관하여 보고된 바 있고<sup>10, 11, 12)</sup> 심실근과 심방  
 핵 활동전압에 대한 효과에 관하여 연구한 바 활동전  
 핵 크기, 최대상승속도, 불응기등이 변화한다고 보고  
 있다.<sup>14)</sup>

이들은 적출한 고양이가 심실 유두근에 미소전극을  
 삽입하고 약물의 농도변화에 따른 활동전압의 변화를  
 기록 분석함으로써 유두근에 대한 d-propranolol의 작  
 용 규명하기 위하여 본 실험에 착수하였다.

## II. 실험 재료 및 방법

### 실험재료 :

성숙한 고양이를 암수 구별없이 ether로 경마취한 후  
 부를 열고 심장을 가능한 신속히 적출하여 95% 산소  
 5% 탄산가스로 포화된 Tyrode 용액내에서 대략 직  
 기 0.6~0.8mm이고 길이가 6.5~8.5mm인 심실의  
 유두근을 얻었다.

관리해 낸 유두근을 32°C Tyrode 용액 (NaCl 136.9  
 mM, KCl 2.68mM, NaHCO<sub>3</sub> 11.8mM, NaHPO<sub>4</sub> 0.42  
 mM, CaCl<sub>2</sub> 2.5mM, MgCl<sub>2</sub> 1.15mM, glucose 10.0mM)  
 재순환되는 실험방(Experimental chamber) 내에 아  
 가느다란 철사로 고정하였다.

실험방에는 95% 산소와 5% 탄산가스로 포화된 용액  
 분당 약 30ml로 재순환하였고 pH는 7.2가 되도록  
 조절하였다. 유두근은 문턱자극 강도를 찾은 후 적어도  
 시간 정도 적응시킨 후에 실험에 착수하였다.

### 실험방법 :

직경 0.5 μ 이하의 유리 미소전극을 근육세포에  
 cromanipulator를 이용하여 삽입하였고, 이것을 전증  
 기에 연결하여 증폭한 후 oscilloscope에 연결하여 활  
 동전압을 기록하였다.

백금선으로 만든 자극전극을 적당한 장소의 근육에  
 정하고 isolator를 통하여 자극기로 15/min, 90/min  
 자극빈도로 자극을 가하였다.

유두근을 대조용액으로 순환시키면서 활동전압을 기

록하여 활동전압의 최대상승속도와 흥분전달시간을 측  
 정한 후 d-propranolol을 0.5 mg/L, 1.5 mg/L 및 5.0  
 mg/L로 첨가한 용액을 순환시키면서 활동전압을 기록  
 하여 활동전압의 변화를 분석하였다.

## III. 실험 성적

기록된 활동전압에서 최대전압의 절반에 해당되는 전  
 압크기에서 측정 한 시간을 활동전압의 기간을 비교하는  
 지표로 하였으며 이것의 분률을 제 1 표에 나타냈고, 전  
 형적인 활동전압의 변화는 제 1 도에서 볼 수 있다.

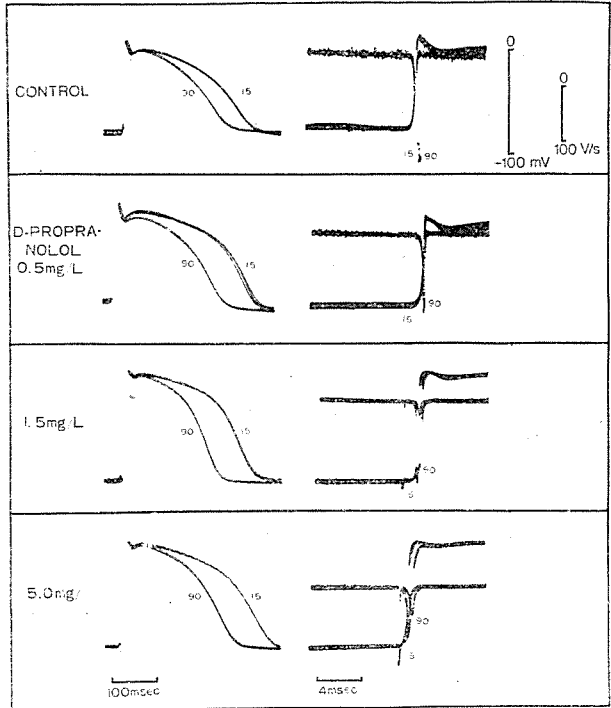


Fig. 1. Influence of increasing concentrations of D-propranolol on the time course of transmembrane action potential(left side) and maximum upstroke velocity(right side)

활동전압의 기간은 자극빈도를 90/min로 하였을 경우  
 대조치에 대한 분률이 0.5 mg/L의 농도에서는 0.998±  
 0.136을 나타내었고, 1.5 mg/L에서는 1.015±0.134,  
 5 mg/L 농도에서는 1.054±0.123을 나타내었다. 자극  
 빈도를 15/min로 감소시킬 경우 0.5 mg/L, 1.5 mg/L  
 농도에서 분률은 각각 1.024±0.061, 1.011±0.111을  
 보였고 5 mg/L에서는 1.012±0.104를 나타내었다.

활동전압의 기간은 저빈도에서 증가하였으나 약물 농  
 도의 변화에 대해서는 거의 영향을 받지 않았다.

Table 1. Fractional changes on duration of action potential recorded in papillary muscle by d-propranolol

Sub. No.	Dose	90/min				15/min			
		Control	0.5mg/L	1.5mg/L	5mg/L	Control	0.5mg/L	1.5mg/L	5mg/L
1	1.000	1.029	1.029	0.952	1.000	1.000	1.000	0.865	
2	1.000	1.068	0.847	0.949	1.000	1.152	1.044	0.949	
3	1.000	1.169	1.115	1.154	1.000	1.000	1.106	1.082	
4	1.000	1.000	0.909	1.000	1.000	0.952	0.929	1.000	
5	1.000	1.095	1.143	1.190	1.000	1.103	1.172	1.241	
6	1.000	0.859	0.918	0.938	1.000	1.077	1.128	1.026	
7	1.000	0.796	1.153	1.276	1.000	0.962	0.812	1.143	
8	1.000	0.781	0.875	0.977	1.000	1.000	1.011	0.962	
9	1.000	1.179	1.284	1.211	1.000	0.994	1.091	1.012	
10	1.000	1.000	0.909	0.909	1.000	1.000	1.000	0.966	
11	1.000	—	0.983	1.042	1.000	—	0.833	0.891	
Mean	1.000	0.998	1.015	1.054	1.000	1.024	1.011	1.012	
S. D.		0.136	0.134	0.123		0.061	0.111	0.104	

심실유두근에서의 흥분전달시간을 제 2 표에 표시한 바 자극빈도가 90/min인 경우 대조값이 3.90±1.03 msec/mm였고 d-propranolol 농도가 0.5 mg/L일 때는

0.76 msec/mm, 5 mg/L에서는 4.57±1.09 msec/mm로써 약물농도 증가에 따라 증가하였다. 활동전압의 최대상승속도를 오실로스코프의 sweep속

Table 2. Changes on conduction time by d-propranolol in papillary muscle

(unit: msec/mm)

Sub. No.	Dose	90/min				15/min			
		Control	0.5mg/L	1.5mg/L	5mg/L	Control	0.5mg/L	1.5mg/L	5mg/L
1	4.67	4.64	4.32	10.40	4.67	3.52	4.48	4.96	
2	3.60	4.20	5.60	9.00	3.60	4.20	4.20	4.00	
3	—	5.30	5.80	9.00	—	4.30	4.10	6.50	
4	3.60	4.00	6.00	8.00	3.60	4.00	4.00	4.00	
5	5.07	6.00	7.33	6.40	5.07	4.00	5.33	4.80	
6	5.33	—	6.67	5.00	5.33	5.60	5.67	6.00	
7	3.33	3.73	5.33	5.60	3.33	4.00	3.73	4.00	
8	3.33	4.27	4.80	8.00	3.33	4.00	4.27	3.20	
9	2.29	—	4.53	4.67	2.29	—	3.20	3.67	
Mean	3.90	4.59	5.60	7.65	3.90	4.20	4.33	4.57	
S. D.	1.03	0.79	0.99	2.02	1.03	0.61	0.76	1.09	

4.59±0.79 msec/mm, 1.5 mg/L일 때는 5.60±0.99 msec/mm였고, 5 mg/L일 경우에는 7.65±2.02 msec/mm로 약물농도 증가에 따라 전도시간은 증가하였다.

자극빈도를 15/min으로 할 경우 대조군에서는 3.90±1.03 msec/mm이던 것이 약물농도가 0.5 mg/L일 때는 4.20±0.61 msec/mm, 1.5 mg/L의 농도에서는 4.33±

도를 증가시켜 측정된 결과를 제 3 표에 표시하였다. 90/min의 자극빈도시 대조치에 대한 분율이 d-propranolol 농도를 0.5mg/L, 1.5 mg/L로 할 경우에는 0.879±0.196, 0.629±0.176을 각각 나타내었고 5 mg/L 농도에서는 0.444±0.165로 약물량이 증가함에 따라 감소하였다.

Table 3. Fractional changes on maximum upstroke velocity of action potential recorded in papillary muscle

b No.	Dose	90/min				15/min			
		Control	0.5mg/L	1.5mg/L	5mg/L	Control	0.5mg/L	1.5mg/L	5mg/L
1	1.000	0.900	0.723	0.400	1.000	1.150	1.125	0.600	
2	1.000	0.818	0.335	0.296	1.000	0.865	0.545	0.468	
3	1.000	0.750	0.550	0.420	1.000	0.900	0.800	0.900	
4	1.000	1.000	0.667	0.533	1.000	1.167	1.167	0.833	
5	1.000	0.714	0.450	0.200	1.000	0.786	0.679	0.479	
6	1.000	0.667	0.602	0.278	1.000	0.667	0.741	0.648	
7	1.000	1.207	0.776	0.776	1.000	1.052	0.862	1.000	
8	1.000	0.750	0.950	0.550	1.000	0.900	1.150	1.000	
9	1.000	0.739	0.395	0.304	1.000	0.974	0.478	0.452	
10	1.000	1.241	0.747	0.632	1.000	1.000	1.034	1.011	
11	1.000	—	0.727	0.500	1.000	—	0.954	0.709	
Mean	1.000	0.879	0.627	0.444	—	0.946	0.867	0.736	
S.D.	—	0.196	0.176	0.165	—	0.148	0.230	0.213	

Table 4. Fractional changes on threshold voltage of papillary muscle by d-propranolol

b No.	Dose	90/min				15/min			
		Control	0.5mg/L	1.5mg/L	5.0mg/L	Control	0.5mg/L	1.5mg/L	5.0mg/L
1	1.000	1.125	1.250	2.250	1.000	1.125	1.250	1.875	
2	1.000	1.153	1.384	3.076	1.000	1.071	1.214	2.714	
3	1.000	1.285	1.428	2.000	1.000	1.125	1.125	1.375	
4	1.000	1.500	1.625	1.750	1.000	1.500	1.625	1.625	
5	1.000	1.142	1.428	2.000	1.000	1.000	1.142	1.285	
6	1.000	1.071	1.285	1.357	1.000	1.000	1.066	1.200	
7	1.000	1.000	0.941	2.941	1.000	0.888	0.833	2.333	
8	1.000	0.937	1.000	1.406	1.000	0.852	0.911	1.147	
9	1.000	1.166	1.333	2.444	1.000	1.147	1.352	1.588	
Mean	1.000	1.153	1.297	2.136	1.000	1.079	1.169	1.682	
S.D.		0.164	0.214	0.609		0.189	0.235	0.537	

자극빈도를 15/min으로 하였을 경우 분율은 약물  
도를 0.5 mg/L로 하였을 때  $0.946 \pm 0.148$ 이었고 1.5  
/L, 5 mg/L였을 때는 각각  $0.867 \pm 0.230$ ,  $0.736 \pm$   
13으로 감소하였으며 90/min 자극빈도시 보다는 각  
도에서 높은 분율을 나타내었다.

유두근 자극시 반응을 일으키는 최소전압인 역치자극  
도의 변화를 분율로 표시한 바 90/min의 자극빈도  
서 0.5 mg/L, 1.5 mg/L 농도에서 대조치에 비해  
53, 1.297만큼 증가를 보였고, 5 mg/L에서는 2.136  
보였으며, 15/min의 자극 빈도에서는 0.5 mg/L에  
는 1.079, 1.5 mg/L에서는 1.169, 5 mg/L에서는

1.682를 보여 약물증가에 따라 역치의 분율은 증가하  
였다.

#### IV. 고 찰

propranolol은 심장박동수를 감소시키고 심장박출량  
과 수축력을 저하시키며 정맥주사시 혈압의 하강을 나  
타내고 isoproterenol, epinephrine의  $\beta$ -수용기 자극효  
과를 완전히 차단하는 약물로서 항부정맥치료효과를  
가지고 있다. 항부정맥제로서는  $\beta$ -수용기를 억제하거  
나 혹은 심장근의 막에 직접 작용함으로써 효과를 나타

내며 전자에 대한 효과는 1-형 이성체가 강력하고, 후자에 대해서는 d-형 이성체가 더 중요한 역할을 하며 세포막을 안정시키는 효과가 있어  $\beta$ -수용기의 차단효과가 적으면서 부정맥을 치료할 수 있는 약물로 사용되고 있다.<sup>3, 7, 9).</sup>

심실유두근의 활동전압 기간은 d-propranolol의 양이 증가하여도 거의 변화가 없었으며 Davis등(1968)도 이와 유사한 결과를 보고한 바 있다. 그러나 Seides등(1974)은 계분극의 초기 단계를 단축시킴으로서 활동전압의 전지속기간을 감소시킨다고 언급한 바 있으나 심실 혹은 심방의 활동전압은 propranolol에 의해 계분극이 지연되거나 변화가 없는 것으로 보고 되고 있다.<sup>3, 5, 9).</sup>

심장의 흥분 전도 시간은 동방결절, 방실결절에서 많이 연구되었으며 주로 심장의 방실전도 혹은 동방전도 시간은 propranolol에 의해 증가되며 전도속도는 감소한다는 보고가 많으며<sup>5, 8, 9, 13, 14, 15)</sup> 본 실험의 결과도 이와 유사하였으며 흥분전도시간은 약물의 양에 의해 영향을 받지만 자극빈도에 의해서도 상당히 영향을 받는 것을 알 수 있다.

유두근 활동전압에서 탈분극시 최대상승속도에 대한 억제효과는 심방이나 결절조직에서 볼 수 있는 효과와 동일하였다.<sup>3, 4, 5, 9, 15).</sup> 최대상승속도의 감소는 Na-K 펌프의 작용에 의하거나 안정막전압이 일시적으로 감소함으로써 나타날 수 있어 Na-K 펌프를 억제하는 물질은 최대상승속도를 감소시킨다.<sup>2).</sup>

propranolol은 빠른 자극빈도에서 더 신속하게 조직 내로 이동하여 축적되어 흥분발생과 관계있는 부위에 1:1로 결합함으로써 탈분극시 Na의 전도성을 감소시키고 Na이 이동하는 통로를 차단하여 탈분극시 내부로 향하여 흐르는 전류의 발생을 억제함으로써 최대상승속도를 감소시키고 저빈도의 자극빈도에 비해 높은 자극빈도에서 변화가 더 일어나는 것으로 사료된다.<sup>1, 10, 16).</sup>

본 실험의 결과로 볼 때 d-propranolol은 활동전압의 기간에는 영향이 없지만 최대상승속도의 감소와 흥분전도 시간을 증가시킴으로써 심장에 억제작용을 한다고 할 수 있겠다.

## V. 결 론

성숙한 고양이를 마취한 후 신속히 심장을 적출하여 Tyrode 용액 내에서 심실유두근을 분리하여 실험방배에 고정하고 32°C에서 95% 산소와 5% 탄산가스로 포화된 Tyrode 용액으로 순환시키면서 유두근의 문턱자극 강도를 결정한 후 한 시간 이상 적응시켰다.

직경 0.5  $\mu$ 이하의 유리 미소전극을 근육세포에 삽입하고 유두근의 활동전압을 기록하여 활동전압기간, 대상속도, 전도시간을 측정한 후 d-propranolol을 1.5, 5.0 mg/L 농도로 첨가하였을 경우 이들의 변화 관찰한 결과 다음의 결론을 얻었다.

1. 유두근의 문턱자극 강도는 d-propranolol에 의해 가하였으며 5.0 mg/L 농도에서 대조치에 비해 213. 상승하였다.
2. d-propranolol은 유두근 활동전압의 기간에는 영향이 없었다.
3. d-propranolol은 유두근의 흥분전도시간을 증가시켰으며 90/min의 자극빈도에서 효과가 더 컸다.
4. d-propranolol은 유두근 활동전압의 최대상승속도를 감소시켰다.

## References

1. Chau H. Wu: Mechanism of action of propranolol on squid axon membrane Fed. Pro. 31 : Abs, 1972
2. Chen, C.M. and L.S. Gettes: Combined effects of rate, membrane potential and drug on maximum rate of rise ( $\dot{V}_{max}$ ) of action potential upstroke of guinea pig papillary muscle Circ. Res. 38 : 464, 1976
3. Coltart, D.J. and S.J. Meldrum: The effects of racemic propranolol, dextro-propranolol and racemic practolol on the human and canine cardiac transmembrane action potential (Beta block and the cardiac action potential) Arch. Pharmacodyn. 192 : 188, 1971
4. Davis, L.D. and V. Temte: Effects of propranolol on the transmembrane potentials of ventricular muscle and purkinje fibers of the Circ. Res. 22 : 661, 1968
5. Freeman, S.E. and R.J. Turner: The effects of d-propranolol and practolol on atrial and nodal transmembrane potentials J. Pharmacol. Exp. Ther. 195 : 133, 1975
6. Gebhardt, W., K. König and C. Büchner: Cardiovascular effects of beta blockade with practolol and propranolol in normal subjects Int. J. Clin. Pharmacol. 14 : 289, 1968
7. Goth, A. : Adrenergic blocking agents, in Medical Pharmacology and Therapeutics, 1972

pharmacology, 8th edition, edited by A. Goth, pp. 144—153, Mosby Co., Saint Louis, 1976'

8. Iijima, T., H. Hashimoto, N. Taira and K. Hashimoto: Dromotropic effects of optical isomers of beta blockers on the cross-circulated canine atrioventricular node preparation J. Pharmacol. Exp. Ther. 186 : 145, 1973
9. Jen, S: Effects of isoproterenol, dl-propranolol and d-propranolol on the A-V transmission and the A-V nodal transmembrane action potential Jap. Heart J. 44 : 53, 1973
10. Lameijer, W. and P.A. van Zwieten: comparison between the uptake of propranolol and its influence on the relative refractory period and on contractile force Arch. int. Pharmacodyn. 210 : 306, 1974
11. Liang, C.S. and W.B. Hood, Jr.: The myocardial depressant effect of beta-receptor blocking agents-Comparative study of dl-propranolol, d-propranolol and practolol in awake dogs with and without acute myocardial infarction Circ. Res. 35 : 272, 1974
12. Parmley, W.W. and E. Braunwald: Comparative myocardial depressant and antiarrhythmic properties of d-propranolol, dl-propranolol and quinidine J. Pharmacol. Exp. Ther. 158 : 11, 1967
13. Priola, D.V.: Effects of beta receptor stimulation and blockade on A-V nodal and bundle branch conduction in the canine heart Amer. J. Cardiol. 31 : 35, 1973
14. Seides, S.F., M.E. Josephson, W.P. Batsford, G.M. Weisfogel, S.H. Lau and A.N. Damato: The electrophysiology of propranolol in man Am. Heart J. 88 : 733, 1974
15. Strauss, H.C., M. Gilbert, R.H. Svenson, H.C. Miller and A.G. Wallace: Electrophysiologic effects of propranolol on sinus node function in patients with sinus node dysfunction Circulation 54 : 452, 1976
16. Tarr, M., E.F. Luckstead, P.A. Jurewicz and H.G. Haas: Effect of propranolol on the fast inward sodium current in frog atrial muscle J. Pharmacol. Exp. Ther. 184 : 599, 1974

서울市 認定 第40號

京東齒科技工所

代表 徐 大 東

서울特別市 永登浦區 永登浦洞 4街 146



⑥2—5749