

Higenamine 의 强心作用機轉에 關한 研究

—Ca⁺⁺과의 相互作用—

서울대학교 醫科大學 藥理學教室

張基哲 · 林定圭 · 朴贊雄 · 金明石

= Abstract =

Studies on the Mechanism of Positive Inotropic Action of Higenamine

—Interrelationship with calcium—

Ki Chul Chang, Jung Kyoo Lim, Chan Woong Park and Myung Suk Kim

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

Higenamine (C₂₆H₁₇NO₃ · HCl, dl-1-(4-hydroxybenzyl)-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline hydrochloride), which has recently been isolated from the Aconite root, was known to the cardiotoxic component of the Aconite root.

The positive inotropic effect of Higenamine was observed in the isolated electrically driven left atrium from rabbits with respect to the influences of extracellular calcium and of calcium antagonists, e.g. La⁺⁺⁺ and verapamil.

A synergistic relation in the positive inotropic effect could be demonstrated between Higenamine and extra cellular calcium.

The inotropic potency of 10⁻⁷ g/ml Higenamine was equivalent to that of 0.058 mM of calcium in the medium. In the preparation, of which contractility had been reduced by the treatment of La⁺⁺⁺ (10⁻⁶-10⁻⁴M) and verapamil (2 × 10⁻⁷-10⁻⁶M), Higenamine was able to restore the contractility.

These results indicated that one of the possible mechanism of positive inotropism of Higenamine was to accelerate the influx of calcium from the extracellular space through the sarcolemma.

서 론

현재 알려져있는 강심제로는 디지탈리스 배당체가 유일한 것으로 임상적으로 널리 사용되고 있으나 그 안전역이 매우 낮아 더욱 안전한 강심제의 개발이 요구되고 있다.

미나리아재비과(Ranunculaceae)에 속하는 다년생 식물인 부자(附子, Aconiti Tuber)는 한방에서 강심, 이뇨, 흥분 및 진통등의 목적으로 사용되어 왔다. 이

들 부자屬 식물의 잎, 줄기 및 뿌리에는 Aconitine 계 알칼로이드들이 다량 함유되어 있고 이들은 그 독성이 매우 강하며 그 알칼로이드의 주성분을 이루고 있는 것으로는 aconitine, mesaconitine, jesaconitine, hypaconitine 등이 있다. 이같은 부자의 알코올 추출물중에서 클로로포름으로 알칼로이드 성분을 제거한 수용성 분획이 개구리 적출심장에 대하여 강심작용을 나타냄이 보고된 이후(矢數, 1958), 김등(1973)은 그 강심작용을 보이는 부자성분은 주로 n-부타놀층으로 이행됨을 관찰하였으며 뒤이어 신등(1976)은 microsomal

Na⁺-K⁺-ATPase 활성도, 윤등(1976)은 심장근의 기계적 성질에 미치는 부자부타놀 분획물의 영향등을 디지탈리스 배당체와 비교하여 그 강심효과기전을 밝히려 하였고 그밖에도 여러 연구자들이 부자부타놀 분획의 강심효과를 보고하고 있다. 그러나 최근까지는 상기한 강심효과를 나타내는 부자부타놀분획물중 순수 강심성분을 분리하지 못하고 있었던 바 1978년 小管等이 부자에서 그 강심효과를 나타내는 성분이라 주장하는 순수결정을 분리하여 C₁₆H₁₇-NO₃·HCl 이라는 원소분석치를 얻었고 그 구조는 dl-1-(4-hydroxybenzyl)-6,7-dihydroxy-1, 2, 3,4-tetrahydroisoquinoline hydrochloride 라고 밝히고 이를 Higenamine 이라 명명하였으며 이의 강심효과는 부자부타놀 분획물의 그것보다 더 강한 것으로 보고하였다(Kosuge and Yokota 1978).

한편, 1882년 Ringer 가 심근수축에 있어서 칼슘이온의 중요성을 시사한 이후 Bianchi 등(1959)은 골격근에서 수축이 반복되는 동안 세포내칼슘농도가 점차 증가하는 것을 관찰하였으며 이같은 현상이 심근에서도 관찰되었음이 확인되었다(Winegrad and Shanes, 1962; Niedergerke, 1963; Grossman and Furchgott, 1964; Langer, 1965). 이때 증가하는 칼슘은 세포막의에서 세포막내로 유입되는 칼슘으로서 수축의 강도는 이 유입된 칼슘의 양에 직접적으로 관계가 있고(Winegrad and Shanes, 1963)이 칼슘이 세포내의 근장그물(sarcoplasmic reticulum)이나 (Endo et al., 1970; Fabiato, 1972, 1975)미토콘드리아(mitochondria)등(Carafoli, 1974, 1975) 칼슘 저장고로부터 수축에 충분한 칼슘을 유리시켜 수축을 유도(trigger)한다고 하였다.

현존하는 강심배당체들에 대한 작용기전이 아직 확실치는 않지만 그 기전으로서 Na⁺-K⁺-ATPase 억제작용에 의한 결과로 세포내에 간접적으로 칼슘이 증가하여 강심작용을 나타내며(Mason, 1974; Wallick et al., 1977)세포막 흥분에 의한 활동전압 발생시 Plateau Phase의 완만내향전류에 책임이 있는 칼슘통로를 통한 칼슘유입의 촉진에 의한다는 등(Shigenobu and Sperelakis, 1972) 심근세포내에서의 칼슘 metabolism과 매우 연관성이 있으며 또 최근 김등(1981)은 부자부타놀 분획물도 세포막을 통한 칼슘의 유입을 촉진할 것이라고 시사한 바 있다.

따라서 본 연구에서도 Higenamine의 강심기전을 밝히려는 시도의 일환으로 칼슘과의 상호작용을 검토하고자 심근의 칼슘농도의 변화에 따른 영향을 관찰하였으며 아울러 란타늄과 verapamil 등의 칼슘길항제를

사용하여 심근세포내로의 칼슘유입을 억제하였을 때 Higenamine이 심근수축증강효과에 미치는 영향등을 관찰하였다.

실험 방법

실험동물은 성의구별없이 체중 약 1.5~3 kg 내외의 건강한 가토를 사용하였고 뒷머리에 강한 타격을 가하여 급사시킨 후 심장을 절제해 냈으며 95%O₂와 5% CO₂ 혼합가스로 포화시킨 Krebs 용액(NaCl 119.8 mM, KCl 4.6 mM, CaCl₂·2 H₂O 2.5 mM, MgCl₂·6 H₂O 1.2 mM, NaHCO₃ 25 mM, KH₂PO₄ 1.2 mM, Glucose 11.1 mM, pH 7.4)속에서 가능한한 빨리 좌심방을 적출하였다. 란타늄은 Krebs-Ringer bicarbonate 용액에서는 불용성염을 형성하여 침전시키므로 란타늄 실험군에서는 Tris-Tyrode 용액(NaCl 140 mM, KCl 4.0 mM, CaCl₂ 2 H₂O 2.5 mM, MgCl₂·6H₂O 1 mM, Tris 8.3 mM, Glucose 11.1 mM, PH 7.4)을 사용하였으며 95%O₂-5%CO₂혼합가스 대신 100%O₂를 사용하였다.

산속가 연속 주입되는 Krebs 용액(란타늄 사용군에서는 Tyrode 용액)이 들어있는 50 ml 짜리 magnus 장치의 근육고정기에 심방근을 고정하고 그 상단을 등장성 근수축변환기(isometric force transducer, Device 제)에 연결한 후 생리기록기(Device 제)에 등장성 수축을 연속 기록하였다. Bath 내의 온도는 magnus 장치를 항온관류기에 연결하여 37°C로 실험기간동안 일정하게 유지하였고 이때 전기자극은 근육고정기에 부착되어 있는 백금전극으로 역치전압보다 10%높은 전압에서 빈도 1Hz, 기간 5 m sec의 square wave pulse를 Grass 전기 자극기(Model SG)를 통하여 가하였다.

상기조건하에서 실험은 근 수축이 일정 평형상태를 유지하도록 약 1시간경과후부터 시작하였으며 resting tension은 1 g으로 하였고 필요시마다 재조정하였다.

심근의 칼슘농도의 변화에 따른 영향을 검토한 실험에서는 magnus 용기내의 영양액을 Higenamine이 0-3×10⁻⁶g/ml로 들어있고 칼슘농도가 0인 영양액으로 대체하여 심근의 수축이 거의 정지되었을 때에 칼슘을 점차적으로 첨가하여(0.1-2.5 mM) 근수축이 다시 회복되어 가는 정도를 관찰하였다.

한편 심근세포로의 칼슘유입을 억제한 조건인 실험에서는 칼슘 2.5 mM을 포함한 상기조건의 영양액에서 근수축이 일정해졌을 때 란타늄(10⁻⁶-10⁻⁴M) 또는 verapamil(2×10⁻⁷-10⁻⁶M)을 첨가하여 근 수축이 저하되는 정도를 관찰하였고 각 첨가농도에서 그 작용이

완전히 나타났을 때 Higenamine 을 10^{-7} g/ml 부터 3×10^{-6} g/ml 까지 점차 용량을 증가시키면서 용량-반응관계를 관찰하였다.

관계를 나타내어 심근수축 증강작용에 있어서 Higenamine 과 칼슘은 상호보완적인 상승작용을 가짐을 나타내었다(Fig. 3).

실험 결과

1) 칼슘과의 상호작용

칼슘이 전혀 들어있지 않은 영양액에서 약 30분 경과 후 0.1—2.5 mM의 칼슘을 첨가함으로써 심근의 수축능력이 변화하는 양상을 관찰하였다. Higenamine 이 들어있지 않은 대조 심방근에서는 영양액내의 칼슘 농도가 0.5 mM에서부터 큰 수축이 기록되었으나 Higenamine 을 첨가한 경우는 그보다 훨씬 낮은 농도인 0.1 mM에서도 인지할 수 있는 큰 수축이 관찰되었으며(Fig. 1) 칼슘농도 증가에 의한 심근수축력의 증강효과는 Higenamine 의 첨가농도를 높임에 따라 용량의존적으로 증가하였는데 즉, 0.5 mM 칼슘의 경우 대조군에서는 10.75%의 수축을 나타내었으나 Higenamine 10^{-7} g/ml 이 들어있을 경우에는 17.1%로 증가하였고 5×10^{-7} g/ml, 3×10^{-6} g/ml 이 존재시에는 각각 34.95%, 36.92%로 Higenamine 양에 따라 수축력이 증가되었다(Table 1). 이같은 심방근의 칼슘용량-반응관계에 대한 Higenamine 의 영향은 Fig. 2와 같이 Higenamine 의 농도가 증가함에 따라 거의 일정간격으로 좌측으로 평행이동되는 관계를 나타내는 바 이때 Higenamine 의 첨가농도와 최대수축의 50%를 나타내는데 필요한 칼슘농도, $[Ca^{++}]_{50}$ 와는 역비례적인 직선

2) 란타늄의 영향

심근세포막 바깥쪽에 결합되어 있는 칼슘을 replace 하여 칼슘의 유입을 억제하는 것으로 알려진 란타늄을 10^{-6} M— 10^{-4} M 처치하였을 때 수축력의 감소를 나타내었으며(Fig. 4), 각 농도의 란타늄에서 심근수축의 저하가 일정하게 된후 Higenamine 10^{-7} g/ml— 3×10^{-6} g/ml 를 첨가하여 그 반응을 관찰한 결과 Fig. 5와 같이 저하된 수축력을 점차 회복시켰다.

란타늄 10^{-6} M 을 처치한 경우에 있어서 3×10^{-6} g/ml 의 Higenamine 에 의한 수축력의 증가는 동농도의 Higenamine 에서 대조군의 수축력증가를 100%로 하였을 때 85.67%이었으며 5×10^{-6} M 및 10^{-4} M 을 처치하는 각각 46.3%, 38.7%로서 Higenamine 의 용량-반응곡선이 란타늄에 의하여 우측으로 이동되었다.

3) Verapamil 의 영향

활동전압 발생시 plateau phase 의 완만내향전류에 책임이 있는 세포막의 칼슘통로를 차단함으로써 칼슘의 유입을 억제하는 verapamil(2×10^{-7} — 10^{-6} M)을 처치하였을 때 Fig. 7과 같이 용량의존적으로 심방근의 수축력은 감소되었다. 각 처치농도에서도 수축력감소가 일정해진 후 Higenamine 을 10^{-7} g/ml— 3×10^{-6} g/ml 까지 증량한 경우 저하된 수축력도 Fig. 8과 같이

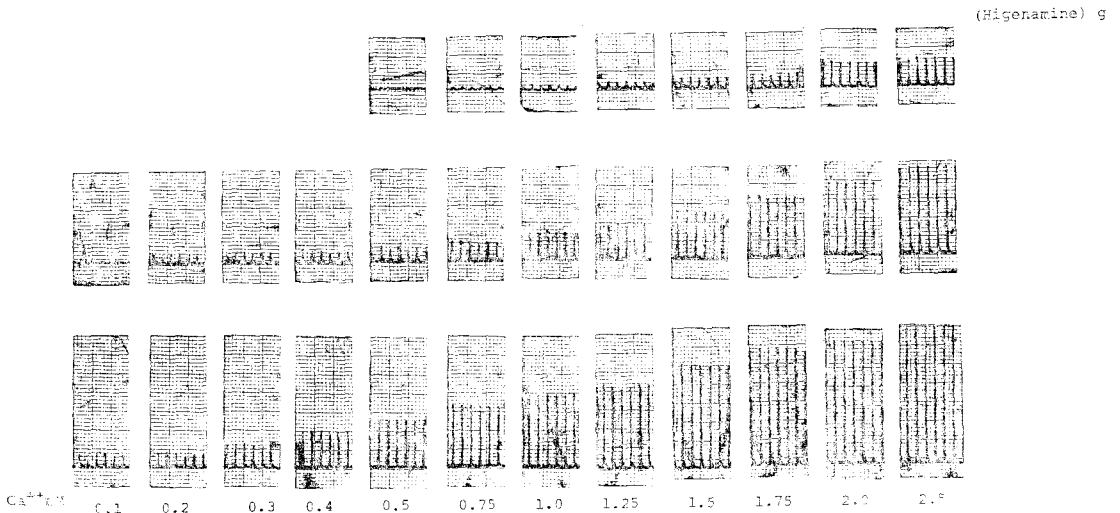


Fig. 1. Effect of external calcium on the contractility of rabbit atria treated with Higenamine.

Table 1. Influence of Higenamine on the inotropic effect of external calcium in rabbit auricular muscle preparations

Ca ⁺⁺ mM	Higenamine, % of Maximum Contraction (Mean±S.E.)				
	0	10 ⁻⁷	5×10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	3×10 ⁻⁶ (g/ml)
0.5	10.75±3.62	17.61±3.24	22.50±1.73	34.95±3.25	36.62±2.57
1.0	30.01±3.53	37.43±2.46	42.48±2.03	50.34±2.09	58.78±2.30
1.5	48.34±4.37	52.94±1.38	58.47±2.45	78.21±2.71	83.57±1.33
2.0	75.32±5.30	82.33±2.16	84.64±2.16	91.30±1.55	92.85±0.77
2.5	100	100	100	100	100

Table 2. Calcium concentration which produces 50 percentile response at the given concentration of Higenamine. The (Ca⁺⁺50) values have been determined from Fig. 2

(Higen. × 10 ⁻⁷) g/ml	(Ca ⁺⁺ 50) mM
0	1.58
1	1.47
5	1.29
10	1.0

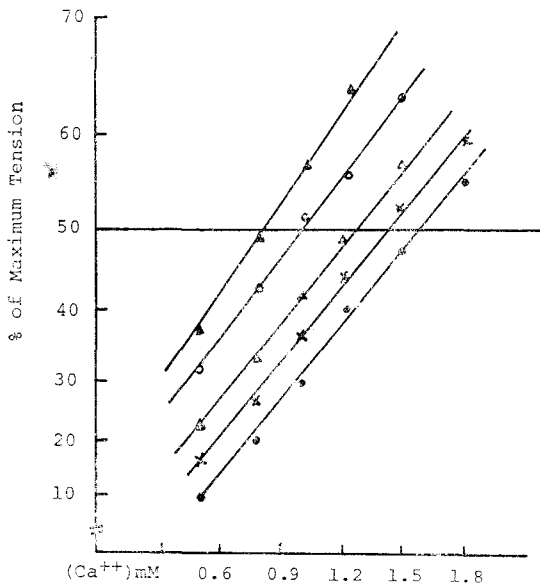


Fig. 2. Contractile response of rabbit auricular muscle to the Higenamine and external calcium. Higenamine, (g/ml)

●-●: 0, ×-×: 10⁻⁷, △-△: 5×10⁻⁷,
○-○: 10⁻⁶, ▲-▲: 3×10⁻⁶

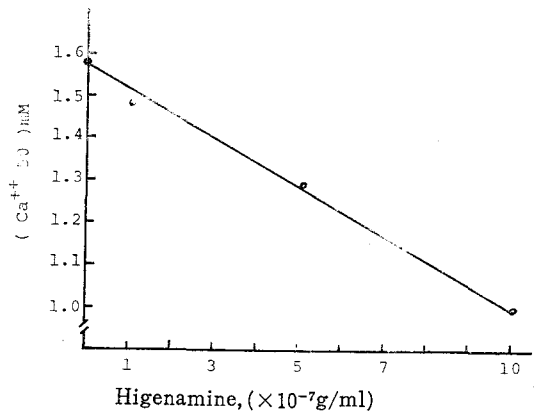


Fig. 3. Inotropic relation of Higenamine to the external calcium.

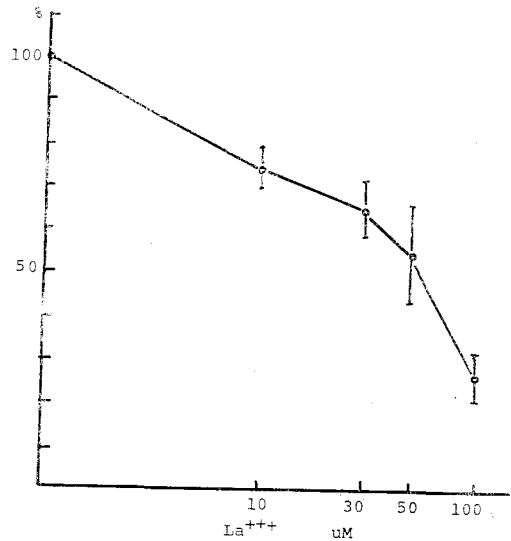


Fig. 4. Effect of La⁺⁺ on the contractility in rabbit auricular muscle preparations (expressed as % of control value and vertical bars indicate S.E. of mean)

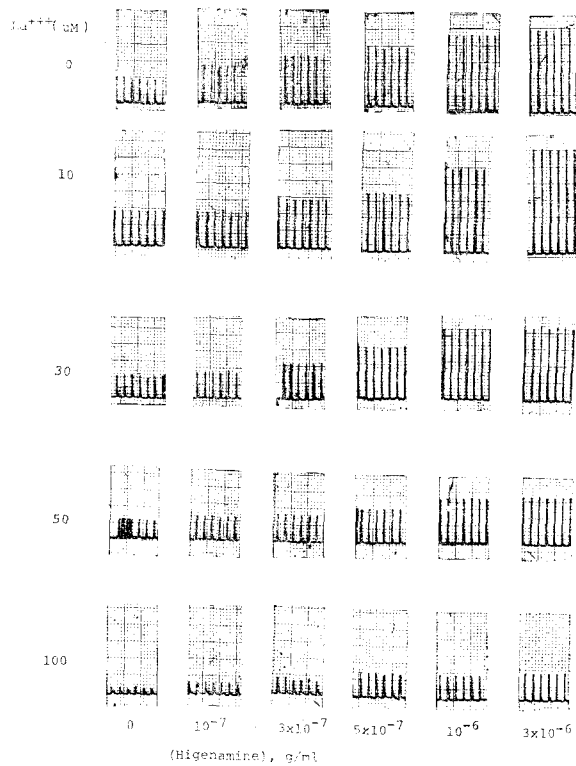


Fig. 5. Influence of La^{+++} on the positive inotropic effect of Higenamine in rabbit auricular muscle preparations

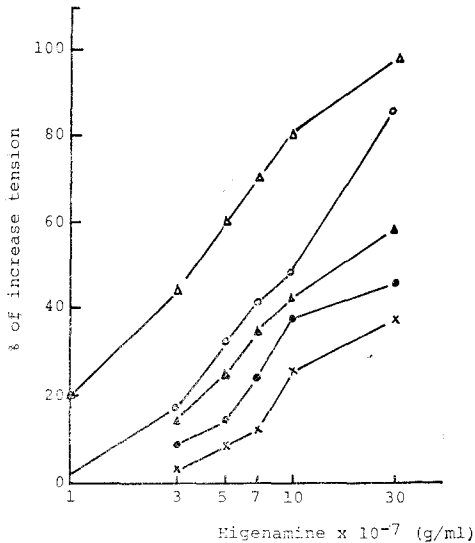


Fig. 6. Effect of La^{+++} on the dose-response curve of Higenamine in rabbit atria preparations (△-△:None ○-○: $10^{-6}M$ ▲-▲: $3 \times 10^{-6}M$ ●-●: $5 \times 10^{-6}M$ ×-×: $10^{-4}M$).

하여 역시 점차 회복되었으며 (Fig. 8) verapamil의 농도가 증가함에 따라 Higenamine의 용량-반응곡선은 우측으로 이동되었다.

고 찰

Ringer(1882)가 칼슘이 들어있지 아니한 영양액에서는 심장이 수축할 수 없음을 관찰하여 in vitro에서 심장이 박동을 유지하기 위해서는 칼슘이온이 필요하다고 처음으로 언급한 이래 여러 연구자들에 의해 칼슘과 심근수축과의 상호관련성에 대한 연구가 활발히 진행되어 왔다. Niedergeskerke(1955, 1956)는 수축을 일으키는 칼슘은 이온상태로 존재하며 수축의 강도는 세포내의 이온화된 칼슘의 양에 직접적으로 관계가 있다고 하였다. 한편, 심근세포막의 탈분극시 발생하는 활동전압이 transverse tubular system을 통하여 세포내로 전파되고 이 과정에서 칼슘이 세포외에서 세포내로 유입되며 또 세포막 바깥쪽에 결합되어 있는 칼슘을 유리하는 것으로 알려져 있다. 이렇게 하여 유입된

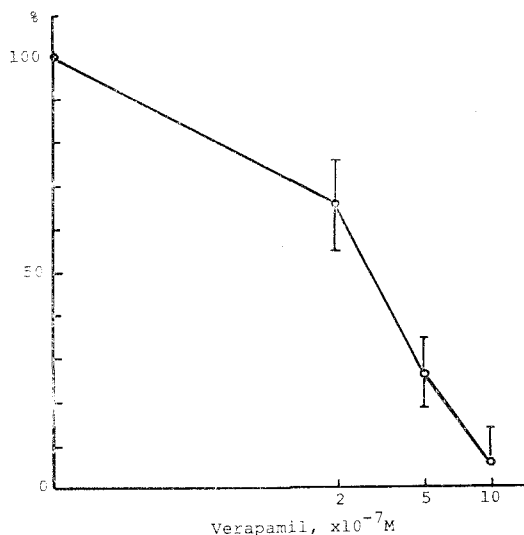


Fig. 7. Effect of verapamil on the contractility in rabbit auricular muscle preparations (expressed as % of control value and vertical bars indicate S.E. of mean)

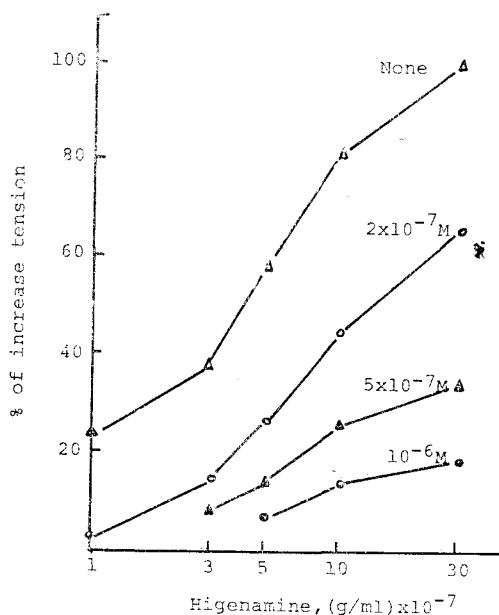


Fig. 9. Effect of verapamil on the dose-response curve of Higenamine in rabbit atria preparations.

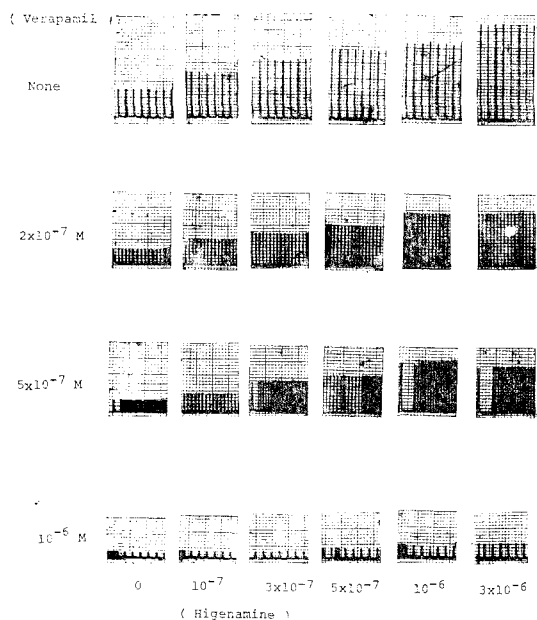


Fig. 8. Influence of verapamil on the positive inotropic effect of Higenamine in rabbit auricular muscle preparations.

칼슘은 직접 또는 간접적으로 세포내의 칼슘저장고인 근장그물(sarcoplasmic reticulum)이나 (Fabiato, 1975) 미토콘드리아(mitochondria)로부터 (Affolter et al 1976) 칼슘을 유리시켜 세포내의 칼슘농도를 $10^{-7} \sim 10^{-6} M$ 까지 증가시키고(Dhalla, 1977) 이 칼슘은 근 수축기구중 조절단백인 troponin-tropomyosin 계의 Troponin 에 결합함으로써 이들 조절단백체의 구조적 변형을 초래하여 그 결과 안정시 tropomyosin 이 하고 있는 actin-myosin 간의 상호 연결 방해작용이 제거되어 근 수축이 시작되고 그후 이 칼슘은 troponin 으로부터 분리되어 세포내 칼슘저장고로 축적되므로 이완을 일으키는 소위 흥분-수축 연결과정(Excitation-contraction coupling, E-C Coupling)에 관여(Ebashi, 1976)한다는 것은 주지의 사실이다. 이같이 심장근을 포함하여 골격근, 평활근등 모든 근육의 수축기전에 있어서 칼슘이온이 세포막 흥분과 근 수축을 연결시켜 주는 매개물로서 절대적인 중요한 역할을 담당하고 있다.

한편, 디지탈리스 배당체를 위시한 강심약물의 심근 수축증강작용은 심근 세포내의 유리칼슘농도가 증가되는 것에 기인되며(Lee and Klaus, 1971) 또한 디지탈리스 배당체와 칼슘이온은 강심작용에 대해 상호보완적인 상승 또는 상가작용을 나타낸다는 보고가 있다

(Salter et al., 1949). 김등(1981)은 부자부타놀 분획물의 경우에도 심근 수축증강효과에 있어서 칼슘과의 상호작용이 디지탈리스 배당체에서 보이는 것과 같이 상호 보완적인 상승 또는 상가작용을 나타냄을 보고하였으며 이에 앞서 홍등(1980)은 흰쥐 적출좌심방에서 영양액내의 칼슘농도를 0.625 mM~5 mM로 변화시키면서 부자부타놀 분획물의 등장성 수축에 대한 영향을 관찰한 결과 칼슘농도의 증가에 따라 총장력발생 및 그 발생속도(dp/dt)가 증가하고 최대장력에 도달까지의 시간이 현저히 단축되었으며 부자부타놀 분획물에 의한 장력발생 증가율은 칼슘농도에 따라 현저히 변화함을 보고한 바 있다.

본 실험에서도 칼슘의 용량-반응관계에 있어서 Higenamine의 농도가 높을수록 거의 일정비율로 좌측으로 병행이동되는 양상을 보여 Higenamine은 심근의 칼슘과 상호보완적인 상승 또는 상가작용을 나타냄을 관찰하였고 이때 각 Higenamine의 농도에서 최대수축반응의 50%를 나타내는데 필요한 칼슘농도인 $[Ca^{++}50]$ 와 Higenamine 사이에는 직선적인 역비례 관계를 나타내었고 이 직선의 기울기에 해당하는 $\Delta[Ca^{++}50]/\Delta[Higenamine]$ 이 -0.058이 되어 Higenamine 10⁻⁷g/ml은 심근의 칼슘 0.058 mM에 의해 나타나는 수축력과 동등한 효과를 보이는 것으로서 부자부타놀 분획물 10⁻⁴g/ml이 심근의 칼슘 0.06 mM과 동등한 수축력을 나타내었다는 보고(김등, 1981)와 비교할 때 Higenamine의 심근수축증강효과는 부자부타놀 분획물의 그것보다 약 1.000배 정도 강력한 것으로 나타났다.

심근이 수축력을 유지하는데 세포막 바깥쪽에 결합되어 있는 칼슘(superficially bound calcium pool)이 관여하고 있으며 (Bailey, 1977 a,b) 이 세포막 바깥쪽에 결합되어 있는 칼슘을 replace 하고 그 유입 및 유출을 막고 (Sanborn et al., 1970; van Breeman and van Breeman, 1969; Weiss, 1970; Langer and Frank, 1972) 또한 완만내향 전류를 감소시키는 것 (Reuter, 1973; Kass and Tsien, 1975)으로 알려진 란타늄을 처치함으로써 수축력의 저하가 용량의존적으로 감소됨을 관찰하였고 Higenamine은 저하된 수축력을 다시 회복시켰으며 그 회복되는 양상은 Higenamine의 용량에 의존적이었으며 이러한 결과는 Ouabain의 강심작용기전에 있어서 란타늄에 의해 displace될 수 있는 세포막 바깥쪽에 결합되어 있는 칼슘 즉, 란타늄 sensitive한 칼슘이 중요하다고 주장한 보고(Nayler, 1973)로 미루어 볼 때 Higenamine의 강심작용기전에

서도 란타늄-sensitive한 칼슘이 역할을 하지 않을까도 여겨졌다. 그러나 ouabain은 란타늄에 의해 저하된 수축력을 회복시키지 못했다는 보고(Refsum et al., 1976)도 있으며 또한 란타늄처치로 인해 칼슘통로가 아마도 차단되었으리라 생각되는데도 저하된 수축력이 Higenamine에 의해 용량의존적으로 회복되었다는 점은 Higenamine의 수축력 증강효과는 란타늄-sensitive한 칼슘통로를 통한 칼슘유입과 직접적으로 관련이 없을 가능성도 물론 있다. 이러한 관점에서는 Higenamine의 강심작용기전이 ouabain의 그것과는 상이할것으로 여겨지며 이같은 추정은 부자부타놀 분획물이 디지탈리스 배당체와는 작용기전이 상이할 것 이라는(박 및 김, 1981) 보고와 일치한다고 생각되었다.

한편, verapamil은 세포막의 전기적 탈분극에 의한 활동전압 발생시 plateau phase의 완만내향전류에 책임이 있는 칼슘통로를 차단함으로써 세포막흥분-수축연결과정을 방해하여 그 결과 근육의 수축을 억제하는 것으로 알려져 있다(Fleckenstein 1971, 1977; Bohr, 1973; Kohlhardt et al., 1972). 이같은 verapamil을 2×10⁻⁷M~10⁻⁶M 처치함으로써 수축력이 현저히 감소된 가토의 좌심방근에 대해서도 Higenamine은 그 저하된 심근 수축력을 다시 회복시켰으며 그 양상은 용량의존적임을 나타내었다.

한편, 란타늄처치군과 verapamil 처치군을 비교하여 볼 때 Higenamine의 심근수축증강효과는 란타늄처치군에서 더 현저하였는데 이같은 현상은 verapamil에 의한 수축력의 감소가 란타늄에 의한 것보다 더 많이 억제(inhibition)된 결과라고 생각할 수 있었다. 이상에서와 같이 Higenamine이 란타늄 또는 verapamil에 의한 수축력감소를 회복시킨 결과는 Higenamine의 강심작용기전의 일부는 칼슘과 상호보완적으로 작용하여 세포막을 통한 칼슘의 유입을 촉진시키는 것이라 생각할 수 있으나 verapamil이 세포막에서 급속소듐통로(Kass and Tisen, 1975) 및 소듐-칼슘교환기전을 억제(Shigenobu et al., 1974)한다는 보고와 란타늄이 세포막을 통한 칼슘 유입을 억제할 뿐 아니라 세포내 칼슘저장고에도 영향을 미친다는 보고(van Breeman et al., 1977)가 있는 점 등으로 미루어 볼 때 칼슘통로에 대한 작용의외에 Higenamine이 급속소듐통로를 통한 심근세포내 소듐의 유입을 증가시키고 2차적으로 소듐-칼슘교환기전에 의한 강심작용을 나타낼 수 있지도 않을까 생각되나 본 연구는 칼슘과의 상호관계에만 국한하였으므로 후자에 대

한 가능성은 좀더 검토해 보아야 할 보아야 할 과제라고 생각한다.

요 약

심근 수축기전에 있어서 중심적인 역할을 하는 칼슘이온과 Higenamine 과의 상호작용을 비교 검토하였고 아울러 이 강심효과에 대하여 칼슘길항제인 란타늄과 verapamil 을 사용하여 이에 미치는 영향을 관찰하였다. Higenamine 은 적출 가토좌심방근에 대해 심근의 칼슘과 상호보완적인 상승 및 상가작용을 나타내었고 Higenamine 10⁻⁷g/ml 은 0.058 mM 의 칼슘과 동등한 심근 수축증강효과를 나타내었으며 부자부타놀 분획물과 비교할 때 약 1,000배 정도 강력한 강심작용을 나타내었다.

또한 심근세포막의 칼슘유입을 억제한 조건인 란타늄과 verapamil 처치시에도 Higenamine 은 용량의존적으로 저하된 심근 수축력을 회복시킴으로 미루어 볼 때 Higenamine 의 강심작용기전의 일부는 세포막을 통한 칼슘의 유입을 촉진시키는 것일 것으로 추측하였다.

REFERENCES

김광철, 홍사악, 박찬웅 : 부자에서의 강심작용물질검색에 관한 연구. *최신의학*, 16:1395, 1973.
 김명석, 김용식 : 부자 강심성분의 작용기전에 관한 연구. *대한약리학잡지*, 17:9, 1981.
 박찬웅, 김명석 : 부자의 강심작용에 대한 약리학적 검토. *서울의대학술지*, 22:1, 1981.
 신상구, 임정규, 박찬웅, 김명석 : 부자 Butanol Fraction 이 가토심장근 microsomal Na⁺-K⁺-ATPase 활성도에 미치는 영향. *대한약리학잡지*, 12:7, 1976.
 윤충, 박길수, 박찬웅, 임정규 : 수종 강심약물과 부자 부타놀분획이 심장근의 기계적 성질에 미치는 영향. *대한약리학잡지*, 12:1, 1976.
 홍사악, 박찬웅, 김명석, 신상구, 윤효인 : 부자의 강심성분검색에 관한 연구. *서울의대학술지*, 21(4):365, 1980.
 矢數四郎 : 東亞産 Aconite 根(烏頭, 附子)의 藥理學的 研究. 及び治療應用の 檢討. *日藥理誌*, 54:880, 1958.
 Affolter, H., Chiesi, M., Dabrowska, R. and Car-

afoli, E.: *Calcium regulation in heart cells. The interaction of mitochondrial and sarcoplasmic reticulum with troponin-bound calcium.* *Eur. J. Biochem.* 67:389, 1976.
 Bailey, L.E.: *Changes in myocardial calcium and E-C coupling associated with failure and ouabain treatment.* *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 226:118, 1977a.
 Bailey, L.E.: *The role of two Ca pools in the control of myocardial contractility.* *Fed. Proc.* 36:600, 1977b.
 Bianchi, C.P. and Shanes, A.M.: *Calcium influx in skeletal muscle at rest, during octurity, and during potassium contraction.* *J. Gen. Physiol.* 42:803, 1959.
 Bohr, D.F.: *Vascular smooth muscle updated.* *Cric. Res.* 32:665, 1973.
 Carafoli, E.: *Mitochondrial uptake of calcium ions and the regulations of cell function.* *Bioch. Soc. Symp.* 39:89, 1974.
 Carafoli, E.: *Mitochondria, Ca⁺⁺ transport and the regulatoin of heart contraction and metabolism.* *J.Mol. Cell. Cardiol.* 7:83, 1975.
 Dhalla N.S., Ziegelhoffer A. and Harrow, J.A.C.: *Regulatory role of membrane systems in heart functions.* *Can. J. Pharmacol.* 55:1211, 1977.
 Ebashi, S.: *Excitation contraction coupling.* *Ann. Rev. physiol.* 38:293, 1976.
 Endo, M., Tanaka, M. and Ogawa, Y.: *Calcium induced release of calcium from the sarcoplasmic reticulum of skinned skeletal muscle fibers.* *Nature (London)*, 228:34, 1970.
 Fabiato, A. and Fabiato, F.: *Excitation-contraction coupling of isolated cardiac fibers with disrupted or closed sarcolemmas.* *Cric. Res.* 31:293, 1972.
 Fabiato, A. and Fabiato, F.: *Contractions induced by a calcium triggered release of calcium from the sarcoplasmic reticulum of single cardiac cells.* *J. Physiol.(London)*, 249:469, 1975.
 Fleckenstein, A.: *Specific inhibitors and promoters of calcium action in the excitation-contraction coupling of heart muscle and their role in the prevention or production of myocardial lesions.*

- Calcium and the heart*, Ed. by P. Harris and L.H. Opie. pp 135-188, Acad. Press, N.Y., 1971.
- Fleckestein, A.: *Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers, and vascular smooth muscle*. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 17:149, 1977.
- Grossman, A. and Furchgott, R.F.: *The effects of various drugs on calcium exchange in the isolated guinea-pig left auricle*. *J. Pharmacol.* 145:162, 1964.
- Kass, R.S., Tsien, R.W.: *Multiple effects of calcium antagonists on plateau currents in cardiac purkinje fibers*. *J. Gen. Physiol.* 66:169, 1975.
- Kohlhardt, M., Bauer, B., Krause, H. and Fleckenstein, A.: *Differentiation of the transmembrane Na and Ca channels in mammalian cardiac fibers by the use of specific inhibitors*. *pfülogers Arch. Eur. J. Physiol.* 335:309, 1972.
- Kosuge, T., Yokota, M. and Nagasawa, M.: *Studies on cardiac principle in Aconite roots. I. Isolation and structural determination of Higenamine*. *Yaki-gaku Zasshi*, 98:1370, 1978.
- Langer, G.A.: *Calcium exchange in dog ventricular muscle: relation to frequency of contraction and maintenance of contractility*. *Circ. Res.*, 17:79, 1965.
- Langer, G.A. and Frank, J.S.: *Lanthanum in heart cell culture. Effect on calcium exchange correlated with its localization*. *J. Cell. Biol.* 54:44, 1972.
- Lee, K.S. and Klaus, W.: *The subcellular basis for the mechanism of inotropic action of cardiac glycosides*. *Pharmacol. Rev.*, 23:193, 1971.
- Mason, D.T.: *Digitails pharmacology and therapeutics: Recent Advances*. *Annal. Int. Med.* 80:520, 1974.
- Nayler, W.G.: *An effect of ouabain on the superficially-located stores of calcium in cardiac muscle cells*. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 5:101, 1973.
- Niedergerke, R.: *Lecal muscular shortening by intracellularly applied calcium*. *J. Physiol.* 128:12P, 1955.
- Niedergerke, R.: *The 'staircase' phenomenon and the action of calcium on the heart*. *J. Physiol.*, 134:569, 1956.
- Niedergerke, R.: *Movements of calcium in frog heart ventricles at rest and during contractures*. *J. Physiol.* 167:551, 1963.
- Reuter, H.: *Divalent cations as charge carriers in excitable membranes*. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 26:1, 1973.
- Refsum, H., Glomstein, A. and Landmary, K.: *The Effect of nifedipine on the isolated rat heart*. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 38:326, 1976.
- Ringer, S.: *A further contribution regarding the influence of direct constituents of the blood on the contraction of the heart*. *J. Physiol.* 4:29, 1882.
- Salter, W.T., Sciarini, L.J. and Gemmel, J.: *Inotropic synergism of cardiac glycoside with calcium action on the frog's heart in artificial media*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 96:272, 1949.
- Sanborn, W.D. and Langer, G.A.: *Specific uncoupling of excitation and contraction in mammalian cardiac tissue by lanthanum-kinetic studies*. *J. Gen. Physiol.* 56:191, 1970.
- Shigenobu, K., Schneider, J.H. and Sperelakis, N.: *Verapamil blockade of slow Na⁺ and Ca⁺⁺ responses in myocardial cells*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 190:280, 1974.
- Shigenobu, K. and Sperelakis, N.: *Calcium current channels induced by catecholamines in chick embryonic hearts whose fast sodium channels are blocked by tetrodotoxin or elevated potassium*. *Circ. Res.* 31:932, 1972.
- Van Breeman, D. and Van Breeman, C.: *Calcium exchange diffusion in a porous phospholipid ionexchange membrane*. *Nature(London)* 223:898, 1969.
- Van Breeman, C., Hwang, O. and Siegdal, B.: *The lanthanum method. In excitation-contraction coupling in smooth muscle*, ed. Casteels, R. et al., Elsevier: North-Holland Biomedical Press. 1977.

Wallick, E.T., et al.: *Recent advances in cardiac glycoside-Na⁺-K⁺-ATPase interaction.* *Fed. Proc.* 30:2214, 1977.

Weiss, E.B.: *On the site of action of lanthanum in frog sartorius muscle.* *J. Pharmacol. Exp.*

Ther. 174:517, 1970.

Winegrad, S. and Shanges, A.M.: *Calcium flux and contractility of guinea pig atria.* *J. Gen. Physiol.* 45:371, 1962.