

척추 냉혈동물 심방의 Alpha-Adrenoceptors에 관한 연구(I)

개구리 심방의 clonidine, oxymetazoline 및 phenylephrine에 대한 반응

최 수 형 · 박 행 순 · 신 동 호*

전남대학교 약학대학, *전남대학교 수의과대학

(Received March 31, 1988)

Study on Alpha-Adrenoceptors of the Isolated Atrium in Cold Blood Animals(I)

Experiments with clonidine, oxymetazoline and phenylephrine in frog atria

Soo Hyung Choi, Haeng Soon Park and Dong Ho Shin*

College of Pharmacy, Chonnam National University and

*College of Veterinary Medicine, Chonnam National University, Kwangju 500-757, Korea

Abstract—Effects of the selective alpha-adrenoceptor agonists, clonidine, oxymetazoline and phenylephrine, on heart rate and contractile force were investigated in the isolated frog atria and it was attempted to examine the influence of adrenoceptor antagonist upon those. Clonidine produced dose-dependent negative chronotropic and positive inotropic effects. The negative chronotropic effect was significantly attenuated in the presence of prazosin and yohimbine but not propranolol. The positive inotropic effect was significantly attenuated by prazosin, yohimbine and propranolol. Oxymetazoline produced dose-dependent negative chronotropic and inotropic effects. The negative chronotropic effect was significantly attenuated in the presence of prazosin, which was partially augmented by yohimbine but was not affected by propranolol. The negative inotropic effect was not affected by propranolol but it was partially augmented by yohimbine and was partially attenuated by prazosin. Phenylephrine produced dose-dependent positive chronotropic and inotropic effects. The positive chronotropic and inotropic effect were significantly attenuated in the presence of propranolol but were not affected by prazosin and yohimbine. These results suggest that the negative chronotropic effect by clonidine and oxymetazoline is mediated by alpha-adrenoceptors, the positive chronotropic and inotropic effects by phenylephrine are mediated by beta-adrenoceptors, and alpha-adrenoceptors mediated the inhibitory chronotropic responses exists in the isolated frog atria.

골격근에 대한 curare의 약리작용을 설명하기 위하여 Langley¹⁾가 receptor 개념을 도입한 이래, Ahlquist²⁾는 여러 평활근에 대한 adrenaline 성 약물실험을 통하여 그 반응을 증대하는 receptor를 alpha 및 beta로 구분하였고 심방에는 수축력과 심박동수 증가를 증대하는 beta-adrenoceptor만이 존재한다고 보고 하였다.

그후 심방에 alpha-adrenoceptor의 존재 유무를 밝히기 위한 연구가 계속되어 왔다. Wenzel & Su³⁾가 driven rat ventricle strip에서 alpha-adrenoceptor 흥분제인 phenylephrine이 수축력 증가를 일으키며, 이 작용이 alpha-adrenoceptor antagonist인 phentolamine에 의하여 차단됨을

관찰하여 alpha-adrenoceptor의 존재 가능성을 보고한 이래, 가토 심방^{4,5)} 및 guinea-pig 심방⁶⁾ 등에서도 phenylephrine에 의하여 일어난 수축력의 증가가 alpha-adrenoceptor antagonist 존재하에서 억제됨이 알려졌다. 근래에 와서 Langer^{7,8)}는 alpha-adrenoceptor를 다시 presynaptic과 post-synaptic alpha-adrenoceptor로 재분류 하였고, 전자는 교감신경말단에 존재하며 자극에 의한 norepinephrine(NE) 유리에 negative feedback으로 작용하고, 후자는 효과세포에 존재하며 약물반응을 직접 증대한다 하였고, Benfey⁹⁾는 온혈동물 심방의 교감신경말단에 norepinephrine(NE)의 유리를 억제하는 presynaptic alpha-

adrenoceptor가 존재한다고 보고하였다.

한편 냉혈동물인 개구리 심장에는 'metabolic milieu'에 의하여 지배되는 'single adrenoceptor'만 존재하며 심장의 수축력 증가를 일으키는 beta-adrenoceptor가 저온에서는 alpha-adrenoceptor로 전환된다는 보고¹⁰⁾가 있는 반면, Buckley & Jordan¹¹⁾의 보고는 이와 다르다. 즉, 만일 개구리 심장의 adrenoceptor가 온도에 의해서 전환되는 'single adrenoceptor'라면, 한번 저온에서 alpha-adrenoceptor의 비가역적인 차단이 이루어지면 다시 온도를 높여도 beta-adrenoceptor로의 전환이 되지 않아야 함에도 불구하고, 온도 7°C에서는 adrenaline의 박동수와 수축력 증가에 대한 효과가 irreversible alpha-adrenoceptor antagonist인 phenoxybenzamine에 의해 억제되었으나, 온도를 24°C로 올리자 그 억제효과가 없어지고 adrenaline의 작용인 박동수 및 수축력 증가가 나타남을 관찰하여 개구리 심장에는 별개의 alpha-와 beta-adrenoceptor가 존재하며, 이의 availability가 온도에 의해 변화되는 것이라 주장하였다.

저자들은 개구리 심장에서 수축력이나 심박동수를 증가하는 alpha-adrenoceptor의 존재 여부를 구명하기 위하여 alpha-adrenoceptor에 선택적인 clonidine,¹²⁾ oxymetazoline^{13,14)} 및 phenylephrine^{15,16)}이 개구리 심방의 박동수 및 수축력에 미치는 효과를 관찰하고 이에 대한 adrenoceptor antagonist인 prazosin,¹⁷⁻¹⁹⁾ yohimbine,^{20,21)} dl-propranolol²²⁾ 등의 영향을 검토하였다.

실 험 방 법

개구리(20~30g)의 척수를 파괴하여 배위로 고정후 심장을 척출하여 실온의 영양액중에 넣고 양심방으로부터 심실을 제거하여 심방 표본을 만들었다. 일측은 작은 clip으로 물려 bath 하부에 고정시키고, 반대측 심방의 끝은 실로 묶어 isotonic myograph transducer(Narco)에 연결하여 심방의 자동운동을 physiograph(MK-III, Narco) 상에 기록하였다. Bath 용량은 20ml로

하였고, bath액으로는 냉혈동물용 영양액(조성: NaCl 6.4, KCl 0.3, CaCl₂ 0.18, NaHCO₃ 0.3, glucose 1.0g/l)을 사용하였으며 95% O₂와 5% CO₂로 포화시키면서 25°C하에서 실험하였다.

표본을 bath 내에 매달아 약 30~60분동안 isotonic tension하에서 평형시켜 수축고 및 박동수가 일정하게 되면 약물실험을 시작하였다. 본 실험에서 심방박동수는 physiograph상의 심방박동수를 30초간 셈하여 얻었으며, 각 실험군에서 약물 투여 전·후를 30초간씩 셈하여 약물에 의한 최대변동치를 원심박동수에 대한 백분율로 환산하여 평균 ± S.E.로 표시하였고, 수축고는 physiograph상의 심방 박동곡선상에서 박동운동의 진폭을 mm로 나타냈으며, 약물에 의해서 변동된 최대 또는 최소수축고를 약물 투여전의 수축고에 대한 백분율로 환산하여 평균 ± S.E.로 표시하였다.

약물의 투여는 약액 1ml를 bath내 영양액 1ml와 바꾸는 방법으로 실시하였고, agonist의 효과에 미치는 antagonist의 영향을 보는 실험에서는 antagonist를 가하여 약 15~20분을 기다린후 agonist를 추가하여 그 효과를 관찰하였다.

사용한 약물은 clonidine HCl(Sigma), oxymetazoline HCl(Merck), 1-phenylephrine HCl(PE, Sigma), prazosin HCl(Pfizer), yohimbine HCl(Merck), dl-propranolol HCl(Sigma)였으며 prazosin과 yohimbine은 증류수로 각각 200µg/ml 및 2mg/ml 농도의 원액을 만들어 0.6% 식염수로 희석하여 사용하였고 phenylephrine은 pH 4의 0.6% 식염수에 용해하였으며, 나머지 약물은 모두 0.6% 식염수에 용해시켜 사용하였다.

각 실험군간의 유의성 검정에는 Student's t-test를 사용하였으며, P<0.05 이하를 유의수준으로 하였다.

실 험 결 과

Alpha-adrenoceptor agonist가 개구리 심방에 미치는 영향—Clonidine 0.3, 1, 3, 10, 30 µg/ml 투여로 심방박동수는 감소되었으며 투여량의 증가에 따라 감소정도도 증가하였다(Fig. 1).

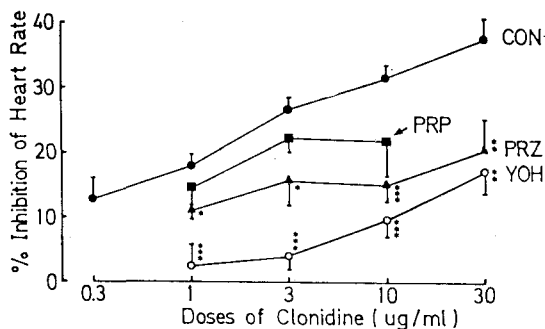


Fig. 1—Effects of clonidine in the absence (CON) and presence of 1 μ g prazosin (PRZ), 1 μ g yohimbine (YOH) and 0.5 μ g propranolol (PRP) on the heart rate of frog atria. Each point represents the mean \pm SEM of 4~23 experiments. Significant differences from the control value are indicated by *(P<0.05), ***(P<0.01) and ****(P<0.001).

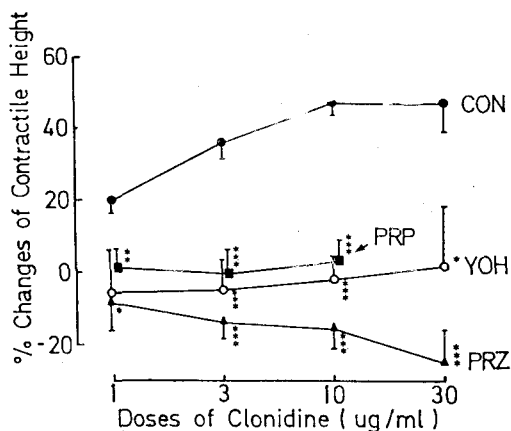


Fig. 2—Effects of clonidine in the absence (CON) and presence of 1 μ g prazosin (PRZ), 1 μ g yohimbine (YOH) and 0.5 μ g propranolol (PRP) on the contractile height of frog atria. Each point represents the mean \pm SEM of 6~23 experiments. Significant differences from the control value are indicated by *(P<0.05), ***(P<0.01) and ****(P<0.001).

Clonidine에 의한 심박동수 감소는 약물 투여후 3~5분에 나타나기 시작하여 시간의 경과에 따라 더욱 현저하였으며 대부분의 경우 약물 투여 후 15분 이내에 최대효과가 나타났다. 심박동수의 감소와 달리 clonidine 투여로 수축력은 증가되었고 투여량의 증가에 따라 증가 정도도 증대

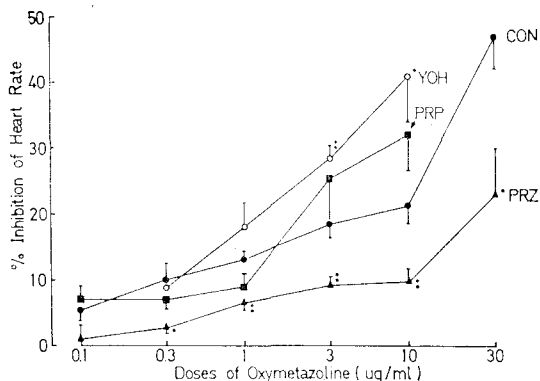


Fig. 3—Effects of oxymetazoline in the absence (CON) and presence of 1 μ g prazosin (PRZ), 1 μ g yohimbine (YOH) and 0.3 μ g propranolol (PRP) on the heart rate of frog atria. Each point represents the mean \pm SEM of 4~9 experiments. Significant differences from the control value are indicated by *(P<0.05) or ***(P<0.01).

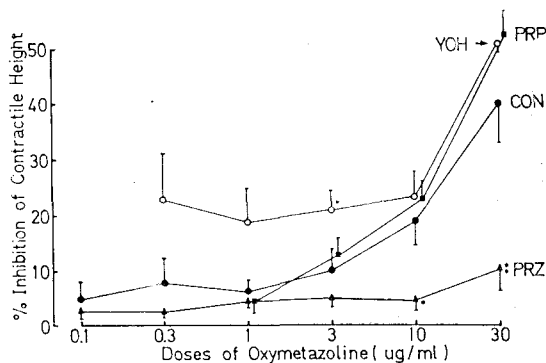


Fig. 4—Effects of oxymetazoline in the absence (CON) and presence of 1 μ g prazosin (PRZ), 1 μ g yohimbine (YOH) and 0.3 μ g propranolol (PRP) on the contractile height of frog atria. Each point represents the mean \pm SEM of 4~11 experiments. Significant differences from the control value are indicated by *(P<0.05) or ***(P<0.01).

되었다(Fig. 2). Clonidine에 의한 수축력 증가도 약물 투여후 3~5분에 나타나기 시작하여 시간의 경과에 따라 점차 증대되었으며 역시 약물 투여후 15분 이내에 최대변동이 나타났다.

Oxymetazoline 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 μ g/ml 투여로 심박동수는 감소되었으며 투여량을 증가

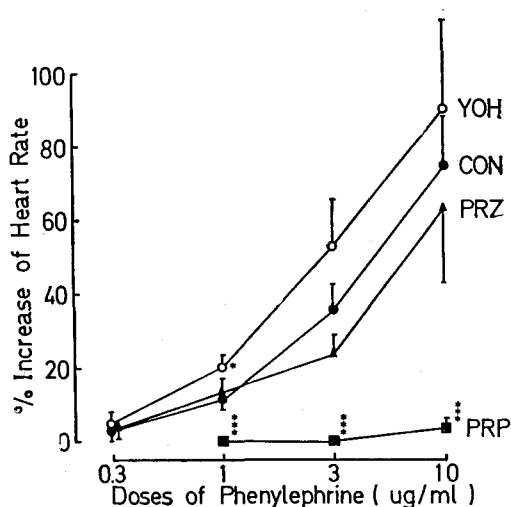


Fig. 5—Effects of phenylephrine in the absence(CON) and presence of 1 μ g prazosin(PRZ), 1 μ g yohimbine(YOH) and 0.5 μ g propranolol (PRP) on the heart rate of frog atria. Each point represents the mean \pm SEM of 5~13 experiments. Significant differences from the control value are indicated by *($P<0.05$) or ***($P<0.001$).

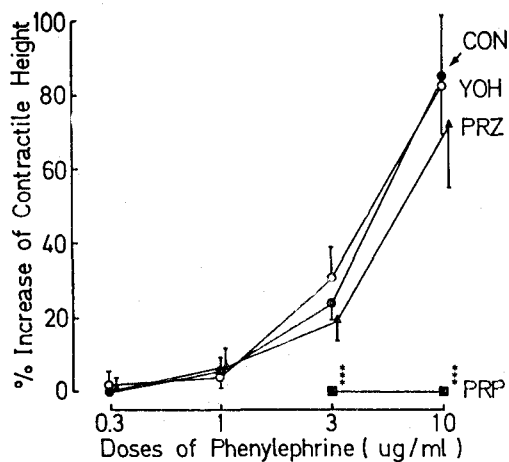


Fig. 6—Effects of phenylephrine in the absence(CON) and presence of 1 μ g prazosin (PRZ), 1 μ g yohimbine (YOH) and 0.5 μ g propranolol (PRP) on the contractile height of frog atria. Each point represents the mean \pm SEM of 4~13 experiments. Significant differences from the control value are indicated by ***($P<0.001$).

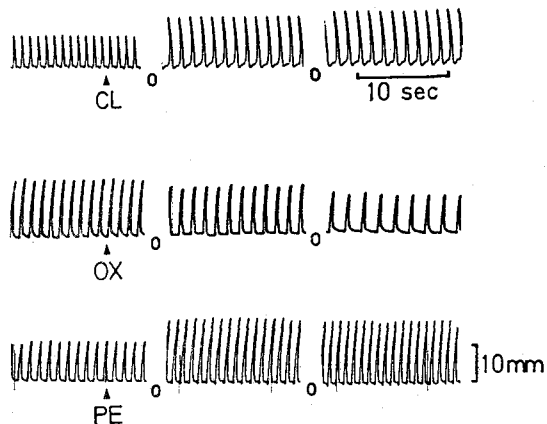


Fig. 7—Typical traces of response to clonidine(CL, 10 μ g/ml), oxymetazoline(OX, 10 μ g/ml) and phenylephrine(PE, 10 μ g/ml) in frog atria. At \blacktriangle , drug was added. At \circ , it was stopped for 5 min.

함에 따라 감소 정도도 증가하여 clonidine 효과와 비슷한 양상을 보였다(Fig. 3). Oxymetazoline에 의한 심박동수의 감소도 약물 투여후 3~5분에 나타나기 시작하였고, 약 10분경에 최대효과를 나타냈다. 그러나 수축력에 대한 효과는 clonidine과 달리 oxymetazoline 투여로 감소되었고 투여량의 증가에 따라 역시 감소 정도가 증가하였으며(Fig. 4), 역시 10분경에 최대변동을 나타냈다.

위의 두 약물과 달리 phenylephrine 0.3, 1, 3, 10 μ g/ml 투여로 심박동수는 증가되었으며 증가 정도는 투여량에 비례하여 커졌다(Fig. 5). Phenylephrine에 의한 심박동수의 증가는 약물 투여후 3~5분에 나타나기 시작하여 약 15분후 최대증가에 도달하였다. Phenylephrine은 수축력도 증가시켰으며 역시 투여량의 증가에 따라 증가 정도가 커졌다(Fig. 6). Phenylephrine에 의한 수축력의 증가는 심박동수 증가효과보다 더 빨리 나타나 약물 투여후 5분 이내에 최대증가에 도달하였다(Fig. 7).

Alpha-adrenoceptor agonist 효과에 대한 alpha-와 beta-adrenoceptor antagonist의 영향—Prazosin 1 μ g/ml 존재하에서 clonidine 1, 3, 10, 30 μ g/ml에 의한 심박동수 감소 효과는 유의하게 감약되었고(Fig. 1), oxymetazoline

0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 μ g/ml에 의한 심박동수 감소효과도 유의하게 감약되었다(Fig. 3). 그러나 phenylephrine 0.3, 1, 3, 10 μ g/ml에 의한 심박동수 증가효과는 대조군과 차이가 없었다(Fig. 5). 한편 clonidine에 의한 수축력 증가효과는 본 약물 존재하에서 유의하게 감약되었고(Fig. 2), oxymetazoline 0.1, 0.3, 1, 3 μ g/ml에 의한 수축력 감소효과는 대조군과 유의한 차이가 없었지만 대량인 10 및 30 μ g/ml에 의한 감소효과는 대조군(각각 18.9 \pm 4.50, 40.1 \pm 7.05%)에 비해 유의하게 감약되어 각각 4.8 \pm 2.30 (P<0.02), 10.7 \pm 4.13% (P<0.01)였다 (Fig. 4). Phenylephrine에 의한 수축력 증가효과는 심박동수 증가효과와 마찬가지로 대조군과 유의한 차이가 없었다(Fig. 6).

Yohimbine 1 μ g/ml 존재하에서 clonidine 1, 3, 10, 30 μ g/ml에 의한 심박동수 감소 효과는 유의하게 감약되었으며(Fig. 1), oxymetazoline 0.3, 1.0 μ g/ml에 의한 심박동수 감소 효과는 대조군과 차이가 없었으나 3 및 10 μ g/ml에 대한 감소효과는 대조군(각각 18.6 \pm 1.66, 21.4 \pm 2.25%)에 비해 유의하게 증강되었으며, 각각 28.4 \pm 1.78(P<0.01), 41 \pm 7.02%(P<0.05)였다 (Fig. 3). Phenylephrine 0.3, 3, 10 μ g/ml의 심박동수 증가효과는 대조군과 차이가 없었으나, 1 μ g/ml에 대한 증가반응은 대조군(11.8 \pm 2.33%)에 비해 유의하게 증강되었으며 20.8 \pm 2.89%(P<0.05)였다(Fig. 5). 한편 clonidine에 의한 수축력 증가효과는 본 약물 존재하에서 유의하게 감약되었고(Fig. 2), oxymetazoline 0.3, 1.0, 10 μ g/ml의 수축력 감소효과는 대조군과 차이가 없었지만 3 μ g/ml에 대한 감소반응은 대조군(10.1 \pm 3.47%)에 비해 유의하게 증강되었고 21 \pm 2.92%(P<0.05)였다(Fig. 4). Phenylephrine의 수축력 증가효과는 대조군과 유의한 차이가 없었다(Fig. 6).

Propranolol 0.5 μ g/ml 존재하에서 clonidine 1, 3, 10 μ g/ml에 의한 심박동수 감소 효과는 대조군과 유의한 차이가 없었으며(Fig. 1), oxymetazoline 0.1, 0.3, 1, 3, 10 μ g/ml에 의한 심박동수 감소효과도 대조군과 차이가 없

었다(Fig. 3). 그러나 phenylephrine 1, 3, 10 μ g/ml에 의한 심박동수 증가효과는 유의하게 감약되었다(Fig. 5). 한편 oxymetazoline의 수축력 감소효과는 대조군과 유의한 차이가 없었으나(Fig. 4), clonidine 및 phenylephrine에 의한 수축력 증가효과는 유의하게 감약되었다(Fig. 2, 6).

고 찰

Clonidine 및 oxymetazoline의 효과에 대한 adrenoceptor antagonist의 영향—본 실험에서 clonidine 및 oxymetazoline은 심박동수 감소를 일으켰다. Flavahan & McGrath²³⁾는 척추과파백서에서 실험하여 선택적 alpha-1 adrenoceptor agonist인 amidephrine의 심박동수 증가 반응이 prazosin에 의해 억제됨을 발견하여 alpha-1 adrenoceptor가 백서 심장에서의 심박동수 증가에 관한 반응을 증대한다고 보고한 반면, 이와 달리 심장의 alpha-adrenoceptor가 심박동수 감소효과에 관련이 있음을 시사하는 연구도 있다. 즉, Rosen²⁴⁾은 개의 Purkinje fiber에서 저농도의 epinephrine, isoproterenol 및 phenylephrine이 박동수 감소를 일으켰으며 이것이 phentolamine으로 차단됨을 관찰하여, alpha-adrenoceptor는 Purkinje fiber automaticity를 감소시키고, beta-adrenoceptor는 증가시킨다고 하였다. Posner²⁵⁾ 등도 저농도의 epinephrine은 Purkinje fiber automaticity와 K⁺ uptake를 감소시키며 고농도의 epinephrine은 automaticity와 K⁺ uptake를 증가시키는데, Purkinje fiber automaticity와 K⁺ uptake를 감소시키는 저농도의 epinephrine 효과가 phentolamine에 의해서 차단되므로 저농도의 epinephrine에 의한 Purkinje fiber automaticity와 K⁺ uptake 감소효과는 alpha-adrenoceptor를 통한 작용이라고 주장하였다. 본 실험에서 clonidine의 심박동수 감소효과는 prazosin 및 yohimbine으로 차단되었으나 propranolol로는 아무런 영향을 받지 않았으며, oxymetazoline의 심박동수 감소효과도 prazosin으로 차단되었으나 propranolol로는 영향을 받지 않았

다. 이러한 점은 clonidine 및 oxymetazoline의 심박동수 감소효과가 alpha-adrenoceptor 중개임을 시사하고 있다.

한편 clonidine은 수축력 증가를 일으켰고, oxymetazoline은 수축력 감소를 일으켰다. 1966년 이전까지는 심장의 alpha-adrenoceptor의 존재에 관한 보고가 거의 없었으나, Wenzel & Su³⁾는 driven rat ventricle strip에서 alpha-adrenoceptor 흥분제인 phenylephrine이 수축력 증가를 일으키며 이 작용이 alpha-adrenoceptor antagonist인 phentolamine에 의하여 차단됨을 관찰하여 심장에 alpha-adrenoceptor의 존재 가능성을 시사하였으며, 가토심방^{4,5)}, guinea-pig 심방^{6,26)} 등에서도 phenylephrine에 의한 수축력의 증가가 alpha-adrenoceptor antagonist에 의하여 억제됨이 알려졌다. 본 실험에서 clonidine의 수축력 증가효과는 alpha-adrenoceptor antagonist인 prazosin 및 yohimbine 뿐 아니라 beta-adrenoceptor antagonist인 propranolol으로도 차단되었다. 그러나 oxymetazoline은 반대로 수축력 감소를 일으켰으며, 이 감소효과가 yohimbine 및 propranolol 존재하에서는 영향받지 않았고 prazosin 존재하에서 oxymetazoline 10 및 30 μ g/ml의 감소효과는 감약되었으나 소량(0.1, 0.3, 1, 3 μ g/ml)의 감소효과는 감약되지 않았다. 즉 이들 3 agonist의 수축력에 대한 효과는 일관성이 결여되어 있고, agonist의 효과에 대한 antagonist의 영향 역시 다양하여 본 실험성적만으로 개구리 심방의 수축력에 alpha-adrenoceptor 관여 여부를 단정기는 곤란하였다.

Phenylephrine의 효과에 대한 adrenoceptor antagonist의 영향—Robinson²⁷⁾ 등은 심장에서 adrenergic amine들의 수축력 증가효과는 cyclic AMP가 second messenger로 작용하여 중개한다고 하였다. Phenylephrine은 alpha-adrenoceptor에 선택적인 것으로 알려져 있으나^{15,16)}, phenylephrine에 betaadrenoceptor agonist의 성질이 약간 있으며, cyclic AMP를 증가시켜 심장의 수축력을 증가시킨다는 보고^{28,29)}도 있다. 한편 척출 guinea-pig 심장에서 phenylephrine은 세포내 cyclic AMP의 증가와 수축력 증가를 일으켰

고, 세포내 cyclic AMP의 증가는 propranolol이나 reserpine 전처리에 의해 차단되었으나 수축력 증가효과는 차단되지 않고 phentolamine으로 차단되었으므로 alpha-adrenoceptor-중개라는 보고³⁰⁾가 있다.

Kunos³¹⁾는 척출 백색심방에서 수축력과 박동수를 증가하는 adrenoceptor에 대한 thyroid hormone의 효과를 연구하여 심장의 alpha-와 beta-adrenoceptor는 thyroid hormone의 상태에 따라 전환되며, 이는 개구리 심장에서 심장의 수축력 증가를 일으키는 beta-adrenoceptor가 저온에서는 alpha-adrenoceptor로 전환되는 것과 비슷하다고 보고하는 등 아직도 심장에서 phenylephrine의 작용은 일관된 가설이 정립되어 있지 않다. 그러나 본 실험에서 phenylephrine은 심박동수 및 수축력의 증가를 일으켰고, phenylephrine의 심박동수 및 수축력 증가효과는 prazosin 및 yohimbine으로는 아무런 영향을 받지 않았으나 propranolol로는 모두 차단되었다. 이러한 점은 phenylephrine의 심박동수 및 수축력 증가효과는 alpha-adrenoceptor-중개와 무관하며 beta-adrenoceptor를 통한 반응임을 암시하고 있다.

결론적으로 개구리 심방에서 clonidine 및 oxymetazoline은 alpha-adrenoceptor를 통하여 심박동수에 억제적으로 작용하며, phenylephrine은 beta-adrenoceptor를 통하여 심박동수 및 수축력을 증가시킨다고 추론하였다.

결 론

Alpha-adrenoceptor에 선택적인 clonidine, oxymetazoline 및 phenylephrine이 개구리 심방의 박동수 및 수축력에 미치는 효과를 관찰하고, 이에 대한 adrenoceptor antagonist의 영향을 조사한 결과,

1) Clonidine은 용량의존적인 심박동수 감소 및 수축력 증가를 일으켰으며, 심박동수 감소효과는 prazosin 및 yohimbine하에서 유의하게 감약되었으나 propranolol로는 영향을 받지 않았고, 수축력 증가효과는 3 약물 모두에 의하여 유의하게 감약되었다.

2) Oxymetazoline은 용량의존적인 심박동수 및 수축력 감소를 일으켰으며, 심박동수 감소효과는 prazosin하에서 유의하게 감소되었으나, yohimbine으로는 일부 증강되었고 propranolol은 영향을 미치지 못하였다. 수축력 감소효과는 propranolol하에서 영향을 받지 않았으나, yohimbine으로 일부 증강되었고 prazosin으로 일부 감소되었다.

3) Phenylephrine은 용량의존적인 심박동수 및 수축력 증가를 일으켰으며, 심박동수 및 수축력 증가효과는 prazosin 및 yohimbine하에서 아무런 영향을 받지 않았으나 propranolol로는 유의하게 감소되었다.

이상의 결과로 개구리 척추 심방에서 clonidine 및 oxymetazoline의 심박동수 감소효과는 alpha-adrenoceptor가 증대하고, phenylephrine의 심박동수 및 수축력 증가효과는 beta-adrenoceptor가 증대하며, 개구리 심방조직에는 심박동에 억제적으로 작용하는 alpha-adrenoceptor가 존재한다고 추론하였다.

문 헌

1) Langley, J.N.: On the reaction of cells and of nerve-endings to certain poisons, chiefly as regards the reaction of striated muscle to nicotine and to curari. *J. Physiol.* 33, 374 (1905).
 2) Ahlquist, R.P.: A study of the adrenergic receptors. *J. Physiol.* 153, 586 (1948).
 3) Wenzel, D.G. and Su, J.L.: Interactions between sympathomimetic amines and blocking agents on the rat ventricle strip. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 160, 379 (1966).
 4) Leong, L.S.K. and Benfey, B.G.: The alpha-receptors in the driven rabbit heart and their absence in the spontaneously beating rabbit heart and driven frog heart. *Proc. Can. Fed. Biol. Soc.* 11, 129 (1968).
 5) Benfey, B.G. and Varma, D.R.: Interactions of sympathomimetic drugs, propranolol and phenolamine, on atrial refractory period and contractility. *Br. J. Pharmacol. Chemother.* 30, 603

(1967).
 6) Govier, W.C.: Myocardial alpha adrenergic receptors and their role in the production of a positive inotropic effect by sympathomimetic agents. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 159, 82 (1968).
 7) Langer, S.Z.: Presynaptic receptors and their role in the regulation of transmitter release. *Brit. J. Pharmacol.* 60, 481 (1977).
 8) Langer, S.Z.: Presynaptic regulation of catecholamine release. *Biochem. Pharmacol.* 23, 1773 (1974).
 9) Benfey, B.G.: Cardiac alpha-adrenoceptors. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 58, 1145 (1980).
 10) Kunos, G. and Szentivanyi, M.: Evidence favouring the existence of a single adrenergic receptor. *Nature (London)* 217, 1077 (1968).
 11) Buckley, G.A. and Jordan, C.C.: Temperature modulation of alpha- and beta-adrenoceptors in the isolated frog heart. *Brit. J. Pharmacol.* 38, 394 (1970).
 12) De Mey, J. and Vanhoutte, P.M.: Uneven distribution of postjunctional alpha-1 and alpha-2-like adrenoceptors in canine arterial and venous smooth muscle. *Circ. Res.* 48, 875 (1981).
 13) 김태요 : Oxymetazoline의 가토심박감소작용에 관한 연구, 전남대학교 대학원 박사학위논문(1983).
 14) Doxey, J.C. and Hersom, A.S.: The relationship between the selectivity of agonists for presynaptic alpha-adrenoceptors and their cardiovascular responses in the anesthetized rat. *Brit. J. Pharmacol.* 70, 171 (1980).
 15) Rutledge, A., Swamy, V.C. and Triggle, D.J.: Calcium-dependence and antagonism of responses to alpha-1 and alpha-2 adrenoceptor agonists in vascular tissues from hypertensive and normotensive rats. *Brit. J. Pharmacol.* 83, 103 (1984).
 16) Van Zwieten, P.A., van Meel, J.C.A. and Timmermans, P.B.M.W.M.: Functional interaction between calcium antagonists and the vasoconstriction induced by the stimulation of postsynaptic alpha-2 adrenoceptors. *Circ. Res.* 52 (Suppl. I), 77 (1983).

- 17) Cambridge, D., Davey, M.J. and Massingham, R.: Prazosin: A selective antagonist of postsynaptic alpha-adrenoceptors. *Brit. J. Pharmacol.* **59**, 514 (1977).
- 18) Cavero, I., Lefere, F. and Rooth, A.G.: Differential effects of prazosin on the pre- and postsynaptic alpha-adrenoceptors in the rat and dog. *Brit. J. Pharmacol.* **61**, 469 (1977).
- 19) Doxey, J.C., Smith, C.F.C. and Walker, J.M.: Selectivity of blocking agents for pre- and postsynaptic alpha-adrenoceptors. *Brit. J. Pharmacol.* **60**, 91 (1977).
- 20) Drew, G.M.: Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists on pre- and postsynaptically located alpha-adrenoceptors. *Europ. J. Pharmacol.* **36**, 313 (1976).
- 21) Starke, K., Borowski, E. and Endo, T.: Preferential blockade of presynaptic alpha-adrenoceptors by yohimbine. *Europ. J. Pharmacol.* **34**, 385 (1975).
- 22) Bowman, W.C. and Rand, M.J.: Textbook of Pharmacology. 2nd ed., Blackwell, Oxford, p.11 (1980).
- 23) Flavahan, N.A. and McGrath, J.C.: Alpha 1-adrenoceptors can mediate chronotropic responses in the rat heart. *Brit. J. Pharmacol.* **73**, 586 (1981).
- 24) Rosen, M.R., Hordof, A.J., Ilvento, J.P. and Danilo, P.: Effects of adrenergic amines on electrophysiological properties and automaticity of neonatal and adult canine Purkinje fibers: Evidence for alpha- and beta-adrenergic actions. *Circ. Res.* **40**, 390 (1977).
- 25) Posner, P., Lambert, C. and Farrar, E.: Biphasic effects of epinephrine on potassium transport and automaticity in cardiac Purkinje fibers(abstr). *Circulation* **49/50** (Suppl. III), 147 (1974).
- 26) Govier, W.C.: A positive inotropic effect of phenylephrine mediated through alpha adrenergic receptors. *Life Sci.* **6**, 1361 (1967).
- 27) Robinson, G.A., Butcher, R.W., Oye, I., Morgan, H.E. and Sutherland, E.W.: The effect of epinephrine on adenosine 3',5'-phosphate levels in the isolated perfused rat heart. *Mol. Pharmacol.* **1**, 168 (1965).
- 28) McNeill, J.H. and Verma, S.C.: Phenylephrine-induced increases in cardiac contractility, cyclic adenosine monophosphate and phosphorylase a. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **187**, 296 (1973).
- 29) McNeill, J.H., Davis, R.S. and Muschek, L.D.: Phenylephrine effects on cardiac contractility, adenylylase, and phosphorylase. *Arch. Int. Pharmacodyn.* **197**, 317 (1972).
- 30) Verma, S.C. and McNeill, J.H.: Biochemical and mechanical effects of phenylephrine on the heart. *Europ. J. Pharmacol.* **36**, 447 (1976).
- 31) Kunos, G.: Thyroid hormone-dependent interconversion of myocardial alpha- and beta-adrenoceptors in the rat. *Brit. J. Pharmacol.* **59**, 177 (1977).