

附子の 強心作用에 對한 藥理學的 檢討

Pharmacological Studies on the Cardiotoxic Substance from Aconiti tuber

서울大學校 醫科大學 藥理學敎室

朴 贊 雄 · 金 明 石

緒 論

心臟에 直接 作用하여 心筋의 收縮力을 增強시키는 強心作用(positive inotropic action)을 나타내는 여러 가지 藥物이 있다.

Epinephrine 및 이와 類似한 Catecholamine들은 心臟의 房室傳導를 好轉시키는 外에 心筋의 自動能을 刺戟하는 作用을 가지 臨床的으로는 心臟블록(heart block)이나 Adams-Stokes症候群 處置에 利用되고 있는 것이다.

Caffeine과 theophylline은 比較的 強力한 強心作用을 나타내어 心搏出量을 增加시키고 末梢 血管抵抗을 減少시키므로 臟器 組織의 血液 灌流를 增加시키는 作用이 있어 心不全症의 治療劑로서 檢討가 있어 왔으나 吸收와 體內 分布의 不均等과 甚한 中樞 神經系 副作用을 자주 볼 수 있어서 臨床的인 利用에 있어 問題가 되고 있다.

Glucagon은 近年에 들어 生體內 호르몬으로서의 役割이 確立된 바 있으며 이는 insulin의 作用에 拮抗하는 것을 主作用으로 하는 것으로 glucagon은 epinephrine과 마찬가지로 心筋 細胞에서의 cyclic AMP生成을 刺戟함으로써 強心作用을 나타낼 것으로 생각되고 있는 것이다.

이같이 catecholamine, methylxanthine 또는 glucagon 등은 心筋의 收縮力을 增強시키는 強心作用을 나타내는 藥物들이기는 하지만 아직도 臨床的으로 心不全症 治療에 利用되는 가장 重要한 藥物로는 digitalis系의 強心 配糖體가 唯一한 것으로 꼽히고 있는 것이다.

強心 配糖體는 digitalis, strophantus, scilla 등의 植物에서 얻어지는 心筋 收縮力 增強作用을 나타내는 配糖體로서 이들은 모두가 같은 藥理作用기전으로 心筋에 直接 作用하여 收縮力 增強作用을 나타냄으로써 心搏出量을 增加시키고 心臟內 殘留 血液量을 減少시켜 左心室壓의 下降과 心臟 容積의 減少效果를 나타내고 二次的으로 利尿作用을 나타내어 浮腫 解消效果를 나

타냄으로써 울혈성 心不全症 治療에 있어 唯一無二한 藥物로 認定되고 있는 것이다.

그러나 digitalis系 強心 配糖體들은 強心效果外에 心臟의 刺戟 傳導系에도 直接 作用함으로써 心臟의 自動能, 心臟의 興奮性, 刺戟傳導 速度 및 不應期等に 影響을 미침으로 心臟의 搏動速度를 느리게 하고 나아가 不整脈을 誘發할 수 있는 것이다.

또한 心臟外的으로는 胃腸管에 對한 刺戟作用 등의 毒性 副作用들을 나타낼 뿐 아니라 心臟 自體에 對한 毒性도 대단히 높은 것으로 臨床的으로나 實驗的으로 有效 用量的 約 2~3倍의 用量으로 毒作用을 나타내게 되는 것이다.

本 敎室에서는 1971년부터 動物 臟器 또는 植物體에 含有된 強心 效果物質을 檢索하던中 附子(草烏頭)에서 chloroform에 녹는 部分을 除去한 分割이 強力한 強心 效果를 나타냄을 觀察하고 이것의 強心效果에 對한 藥理學的 檢討를 爲한 研究를 進行하여 왔다.

附子는 一名 烏頭(Aconiti Radix)라 하고 미나리아재비科(毛茛科: Ranunculaceae)에 屬하는 多年生 草本으로서 우리나라 各地에 野生하며 그 母根을 草烏頭(Aconiti tuber)라 한다.

草烏頭는 猛毒性을 지녀 日本 아이누族이 欠壽으로 使用하였다고 하며 우리나라에서는 古室에서 重罪人을 다스리는 腸藥으로 使用되었으며 漢方 또는 民間藥으로 強心回蘇, 興奮, 利尿, 止痛藥으로 使用되고 있는 것이다.

本 敎室에서는 市販 草烏頭를 細切하여 30% 알콜 抽出物을 만들고 毒性 알칼로이드를 除去하기 爲하여 ether와 chloroform으로 分割分離를 施行하여 化學的으로 알칼로이드 反應이 陰性을 나타내고 生物學的으로 摘出 心標本에 對한 毒性을 나타내지 않는 水溶性 分割을 만들었다. 이를 다시 n-butanol을 利用한 分割 分離法에 依하여 butanol 分割과 水溶 分割으로 分離한 結果 前者에서 顯著한 強心效果를 觀察할 수 있어서 이것의 心臟에 對한 一聯의 藥理學的 檢討를 施行한 바 있어 이를 간추려 보고자 한다.

P
610
Se69
v. 22
c. 3

摘出 心臟標本에 對한 強心效果

附子에 強心效果 物質이 存在하리라는 것은 前述한 傳來의 漢方療法에서도 알 수 있겠으나 1958年 矢數은 附子の chloroform 不溶性分 中에 개구리의 摘出 心臟에 對하여 強心效果를 나타내는 成分이 含有되어 있을 것이며 이 物質은 水溶液에서 加熱하여도 效能의 變化를 일으키지 않는 것 같다고 報告한 바 있다.

따라서 本教室에서는 이를 基礎로 하여 市販 草烏頭를 30% alcohol 水溶液으로 抽出하고 그 抽出物을 알칼리性 溶液으로 하여 ether 및 chloroform으로 分割 分離하여 앞서 矢數가 報告한 chloroform 不溶性分을 얻어 이것의 強心效果를 개구리의 摘出 心臟에서 檢討한 바 2.5×10^{-3} g/ml의 濃度부터 收縮力의 增加를 보였으나 濃度를 增加시키에 따라 毒性 作用으로 간주되는 不整脈 現象을 보였다. 따라서 強心 性分을 좀더 分離하기 爲하여 chloroform 不溶性分을 水溶液으로 하여 n-butanol을 가지고 水溶性分과 butanol 移行分으로 나누어 이들에 對한 強心效果를 觀察한 바 水溶性分에서는 상당히 높은 濃度에서도 效果가 대단히 輕微하였으나 butanol 分割 性分에서는 2.5×10^{-4} g/ml의 濃度에서 부터 容量과 比例하는 心筋 收縮力의 增加를 觀察할 수 있었고 毒性은 이보다 1,000倍나 높은 농도에서 나타났다(金等, 1973). 이같은 實驗結果는 附子の 強心效果 成分이 n-butanol 分割中에 存在하는 것을 意味하는 것으로 化學的 成分 分離가 이루어져야 하겠으나 于先 藥理學的인 面에서 그 強心效果를 좀더 具體的으로 檢討하기 위하여 各種 動物의 心臟 摘出標本에 對한 強心效果를 이미 알려져 있는 強心 配糖體의 效果와 比較하여 보았다.

強心 配糖體의 強心效果에 對하여는 여러 學者들에 의하여 여러가지 動物에서 製作한 여러 形態의 心臟標本에 對하여 反復 檢討된 바 있다. Cattell等(1938)은 고양이 心臟 乳頭筋이 收縮力이 減退된 狀態에서 強心 配糖體가 현저한 強心效果를 나타냄을 觀察 報告한 후 여러 學者들(Sciarini et al., 1948; White et al., 1948)도 強心 配糖體가 心筋收縮力을 增強시키려면 心筋의 收縮力 減退狀態가 先行條件이 된다고 主張하였다. 그러나 Sanyal等(1957)이 guinea pig의 心室標本으로 收縮力이 減退되지 않은 狀態에서도 強心 配糖體가 心筋收縮力의 增強效果를 나타낸다고 報告한 이래 여러 學者들도 이같은 意見에 異論이 없는 것 같다(Sanyal and Saunders, 1957; Koch-Weser and Blinks, 1962). 다만 強心 配糖體의 效果는 動物에 따라 感受性的의 差

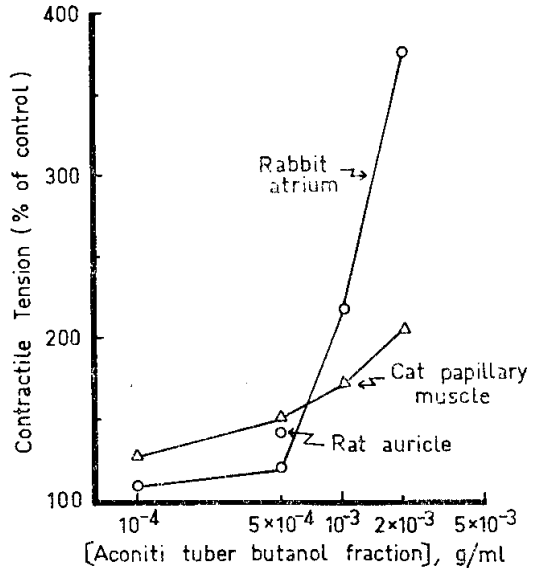


Fig. 1. Positive inotropic effect of Aconiti tuber butanol fraction in the isolated cardiac muscle preparations of different animal species.

異가 있음이 여러 學者들(Masuoka and Saunders, 1950; Reiter, 1953; Benforado, 1958)에 의하여 報告되었으며 Koch-Weser와 Blinks(1962)는 흰쥐의 心房標本에서 收縮力 增加를 나타내는데 必要한 acetyl-strophanthidin의 濃度는 고양이에서 보다 100倍나 높은 濃度였다고 報告한 바 있다.

한편 附子の 各種 動物의 心臟 標本에 對한 強心效果를 보면 토끼의 摘出 心房標本에 對하여 1×10^{-4} g/ml의 濃度에서 強心效果를 나타내기 始作하여 2×10^{-3} g/ml의 濃度에서는 360%의 收縮力 增加幅을 나타내었으며 이는 對照 收縮의 520%에 相當하는 強力한 效果였다(洪, 1975). 고양이 心臟 乳頭筋 標本에서도 역시 1×10^{-4} g/ml에서 收縮力 增加效果를 나타내기 始作하여 用量이 增加함에 따라 收縮力이 增大되어 2×10^{-3} g/ml의 濃度에서는 200%의 增加幅을 나타내었다(尹, 1976). 한편 흰쥐의 摘出 心房標本에 對한 強心效果에 있어서도 고양이 乳頭筋 또는 토끼 心房標本에서와 類似한 收縮力 增大를 觀察할 수 있었다(洪 1977)(Fig. 1). 勿論 以上の 實驗結果만으로 附子 強心效果의 動物의 種에 따르는 感受性 差異를 배제할 수 있다고 斷定하기는 困難하다 하겠으나 적어도 앞서 여러 學者들이 主張한 것과 같은 強心 配糖體의 強心效果가 흰쥐에서 感受성이 낮았던 것과는 달리 附子の 強心效果는 흰쥐에서도 耐性を 나타내지 않는 것으로 생각된다.

以上の 摘出 心筋標本에 對한 實驗結果는 附子の 強心效果 研究에 있어 대단히 重要한 意味를 갖는 것이

다. 첫째 附子의 強心效果는 心筋에 直接 作用함으로 써 強心效果를 나타낸다고 하는 것을 시사한다. 둘째 로는 그 強心效果 기전이 強心 配糖體의 作用기전과 다를 것을 暗示한다. 셋째 附子의 心筋에 對한 毒性은 대단히 낮다는 點을 들 수 있는 것이다.

心筋의 機械的 性質에 對한 附子의 效果

心筋收縮의 機械的 性質은 心筋自體의 解剖學的, 組織學的 複雜性으로 骨格筋에서와 같이 잘 研究되어 있지 않으나 心臟 乳頭筋을 利用하여 骨格筋에서 適用되었던 筋收縮의 세가지 構成部分의 相互作用을 心筋收縮의 機械的 特性으로 分析하고 있다(Hill, 1949). 即 筋收縮機構는 세가지 相異한 構成部分으로 되어 있어서 能動的인 收縮部分(active contractile element: CE)과 이것에 直列로 連結된 용수질과 같은 被動的인 彈性部分(series elastic element: SE) 그리고 이들 兩者에 對하여 並列로 連結된 또 하나의 被動的인 彈性部分(parallel elastic element: PE)으로 構成되어 있다. 筋收縮에 있어서는 이들中 CE와 SE가 關여하며 PE는 安定時 張力維持에 關與한다.

筋肉의 兩端이 固定된 狀態에서 일어나는 等長性 收縮(isometric contraction)에 있어서는 CE의 길이 短縮에 依한 SE의 伸張이 張力(tension)을 發生케 하며 이때 發生하는 張力의 크기와 發生速度(dp/dt) 그리고 收縮始作부터 最高張力에 到達하는 時間과 全收縮에 要하는 時間 等은 CE의 收縮力과 SE의 伸張性에 依하여 決定된다.

한편 筋肉에 一定한 짐(load)을 負荷한 狀態에서 等長性 收縮과 等力性 收縮(isotonic contraction)을 同時에 일어나게 했을 때는 負荷된 짐에 相當하는 一定한 張力이 發生되고 이어서 等力性인 筋長의 短縮을 일으킨다. 이때 筋長의 短縮速度(dl/dt)와 負荷된 짐과의 關係를 나타내는 짐-速度關係(load-velocity relation)는 CE의 性質로 決定된다. 또 dl/dt와 負荷된 짐에 相當하는 張力의 dp/dt는 SE의 伸張性에 依하여 決定되며 이는 짐-伸張關係(load-extension relation)로 나타난다(Hill, 1949; Abbott and Mommaerts, 1959; Sonnenblick, 1962a,b, 1964).

以上과 같은 筋收縮의 機械的 特性을 나타내는 尺度들에 對하여 強心配糖體는 摘出 心筋標本에서 張力 發生速度와 發生張力의 크기를 增加시키고 最高張力에 이르는 時間과 全 收縮時間을 短縮시킨다(Koch-Weser, 1962; Siegel and Sonnenblick, 1963; Edman, 1965a,b; Buccino et al., 1967; Sonnenblick, 1967).

適當한 血流力學的 調節下에서 正常 心臟에서도 비슷한 結果를 볼 수 있어 強心配糖體는 心室內壓 上昇速度를 增加시키고 最高 心室壓을 上昇시키고 收縮期의 期間을 短縮한다고 한다(Braunwald et al., 1958, 1961; Cotten and Stopp, 1958; Wallace et al., 1963a,b; Sonnenblick et al., 1966; Yonkopoulos et al., 1968).

尹(1976)의 附子와의 比較實驗에서도 強心配糖體인 ouabain은 張力 發生速度(dp/dt)와 그 크기를 顯著히 增加시키고 길이-張力關係에 있어서도 앞서 여러 學者들의 報告와 같이 ouabain은 길이 伸張에 따른 發生張力 및 總張力의 增加를 顯著하게 하였으며 最高 張力에 到達하는 時間을 短縮시켰다. 짐-速度 關係(force-velocity relation)에서도 ouabain은 等力收縮速度(dl/dt), 收縮距離(Δl), 最高 等力收縮 速度(V_{max}) 및 最大 發生張力(P_0) 等 各 尺度들을 增加시켰고 짐-伸張 關係(load-extension relation)에서 ouabain은 짐의 增加에 따른 SE의 伸長度에 影響을 미치지 않았으며 P_0 에서 SE의 伸張度는 最初 乳頭筋 길이의 約 10~15%를 變化시켰음을 觀察하였다. 한편 附子는 길이-張力 關係에 있어 等長收縮時의 dp/dt와 最高 張力을 增加시켰으며 最高 張力에 到達하는 時間과 全 收縮時間을 短縮시켰다. 그리고 길이의 伸張에 따르는 乳頭筋의 發生 張力과 總 張力의 增加가 顯著하게 增大되었으므로 이같은 等長 收縮時의 모든 尺度들은 附子의 濃度를 增加함에 따라 더욱 變化가 커졌다(Fig. 2).

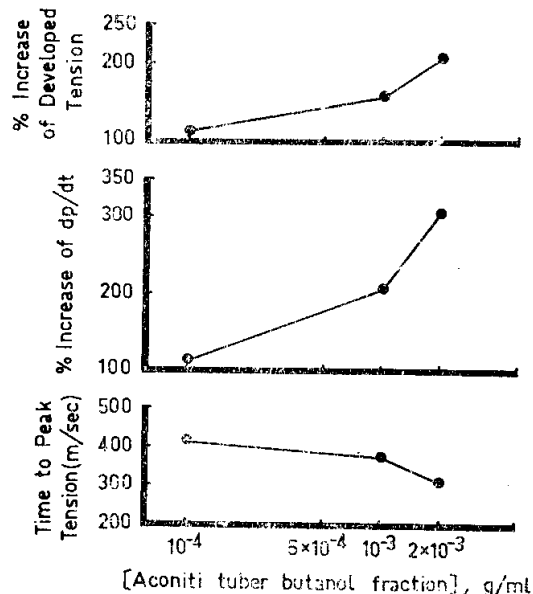


Fig. 2. Effect of Aconiti tuber butanol fraction on the isometric contraction of cat papillary muscle.

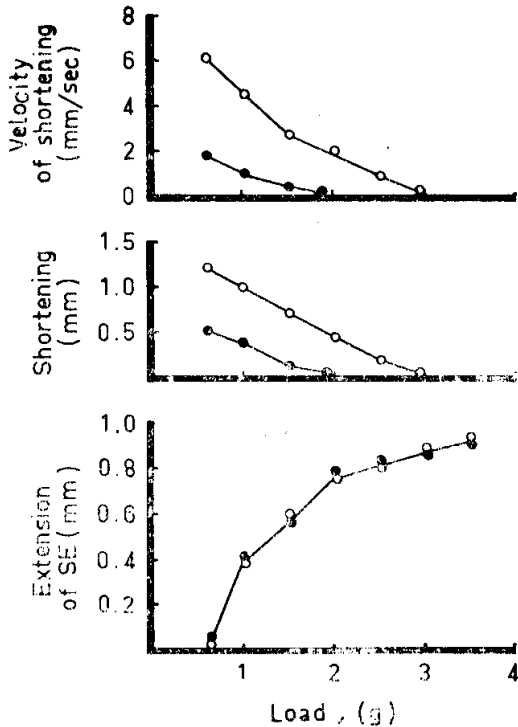


Fig. 3. Effect of Aconiti tuber butanol fraction on Force-velocity relation and Load-extension relation of cat papillary muscle. ●—●: Control, ○—○: 5×10^{-4} g/ml of Aconiti tuber butanol fraction.

접—速度 關係에 있어서도 附子は 等力性 收縮時의 dl/dt 와 dL 그리고 V_{max} 및 P_0 를 모두 增加시켰다. 접—伸張 關係에 있어서 附子は 負荷增加에 따른 SE의 伸張 程度는 影響을 받지 않았으며 最大發生張力을 나타내는 負荷에 依하여 SE의 伸張은 最初 乳頭筋길이 10%程度였다(Fig. 3). 以上 附子 效果는 ouabain의 心筋에 對한 效果와 같은 樣相으로 心筋 收縮에 있어서의 機械的 特性 分析으로 볼 때 같은 기전에 依할 것으로 생각되어 이들의 強心 作用은 能動的 收縮部分의 收縮 및 張力發生 增大에 依한 것으로 생각된다(尹, 1976).

附子の 摘出 心筋에 對한 效果에 影響을 미치는 要因

1. 心筋 興奮性(Excitability)과 不應期(Refractory period)에 對한 附子の 效果

心筋의 收縮力에 變化를 일으킬 수 있는 物質들이 心筋의 電氣的 性質에 어떠한 影響을 미치는 가를 알

아 보는 것은 心筋收縮 및 物質의 作用기전을 追求함에 있어 대단히 重要的 것이다.

心筋 收縮을 抑制하는 것으로 알려진 quinidine은 摘出 心筋標本의 興奮性을 抑制하며 이는 心筋 細胞膜의 電氣的 興奮 後의 回復過程을 지연시키는 것에 起因할 것이라고 한다(West and Arroyo, 1960). 이 같은 細胞膜의 電氣的 回復過程의 지연은 心筋 不應期의 延長을 招來할 것이다.

洪等(1975)은 토끼 摘出 心筋標本에 對한 附子와의 比較實驗에서 quinidine은 현저한 不應期 延長을 나타냄을 觀察하였으나 同時에 顯著한 興奮性의 低下를 觀察하였다.

한편 心筋 收縮力을 增加시키는 強心 配糖體에 對하여는 Méndez와 Méndez(1953, 1957)에 依하여 많은 研究가 이루어졌다. 即 強心 配糖體는 心筋의 弛緩期 興奮性을 低下시키며 致死量의 30% 容量으로 中毒狀態가 되었을 때 이 같은 興奮性의 低下가 即刻 나타난다고 하였다. 그리고 強心 配糖體의 興奮性 低下效果는 心室보다 心房筋이 感受性이 높다고 하였다. 또 強心 配糖體는 迷走神經支配下의 心臟에 對하여는 不應期를 短縮시켰으나 神經支配가 除去된 摘出 心筋標本 또는 心肺標本에 對하여는 不應期의 延長을 나타낸다고 하였다. 洪等(1975)도 摘出 心筋에 對한 實驗에서 強心配糖體가 不應期 延長效果를 나타냄을 觀察하였으나 이는 不整搏動을 수반하여 實驗에 困難을 느낄 程度였다고 하였다. 附子は 摘出 心筋에서 收縮力 增加를 나타내기 始作하는 1×10^{-4} g/ml의 濃度에서는 不應期에 對한 影響을 觀察할 수 없었으나 그보다 20배인 2×10^{-3} g/ml에서 若干의 不應期 延長을 觀察하였으나 不整搏動 등의 毒性效果는 全히 觀察되지 않았다고 하였다. 따라서 附子は 대단히 毒性이 낮을 것이라고 주장하였으며 心房에 對한 興奮性 및 不應期에 미치는 效果가 毒性效果를 보이지 않는 濃度에서는 거의 觀察되지 않는 것으로 미루어 이미 알려져 있는 強心配糖體의 作用기전과 같을 것인지는 의심스럽다고 하였다.

2. 收縮 頻度에 對한 附子效果

心筋의 收縮性과 心臟搏動 頻度間의 關係에 對하여는 여러 가지 動物의 摘出 心筋標本에서 檢討된 바 있다(Furchgott et al., 1954; Garb and Penna, 1957; Vane, 1957; Benforado, 1958; Furchgott and de Gubareff, 1958; Sanyal and Saunders, 1958). 心筋의 收縮力은 收縮 間隔에 크게 影響을 받는다. 따라서 收縮 頻度에 따라 收縮力에 變化를 일으키는 物質은 心筋의 間隔—強度 關係(interval-strength relation)에 變化를 일으킨 것이다. Koch-Weser와 Blinks(1962)는

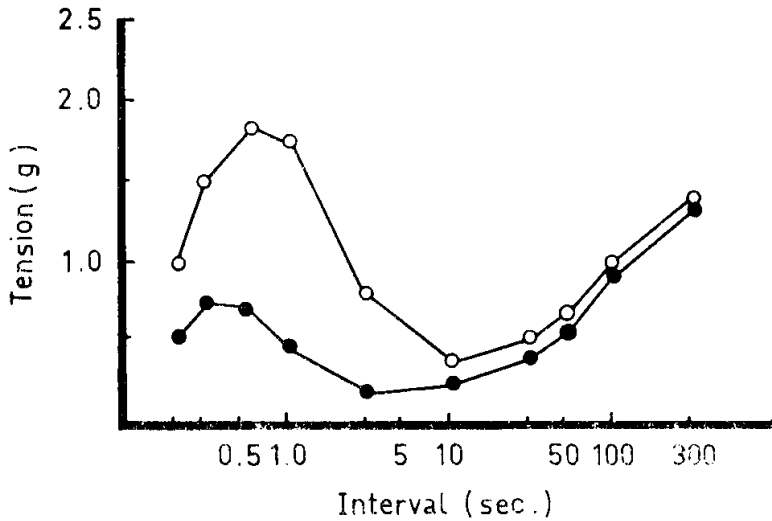


Fig. 4. Effect of Aconiti tuber butanol fraction on the interval-strength curves of rabbit atrial muscle. ●—●: Control, ○—○: 10^{-3} g/ml of Aconiti tuber butanol fraction.

間隔—強度 關係는 세 가지 要因들의 相互作用으로 이루어지며 이들 要因의 分析方法을 제시할 바 있다. 卽 心筋의 收縮力은 1) “rested-state contraction”의 強度. 2) “negative inotropic effect of activation”(NIEA)의 影響 3) “positive inotropic effect of activation”(PIEA)의 影響들의 複合으로 나타난다. 充分한 休止 狀態 後의 心筋의 單一 收縮은 前 收縮에 依하여 影響을 받지 않으며 이러한 充分한 休止 後의 收縮力을 “rested-state contraction”이라 한다. NIEA는 次期 收

縮의 收縮力 減少 效果를 말하고 PIEA는 次期 收縮의 收縮力을 增加시키는 要素를 말한다. 따라서 一定한 刺戟 頻度時 恒定 狀態(steady state)에서의 收縮力의 크기는 “rested-state contraction”과 주어진 收縮 頻度에서 蓄積된 NIEA 및 PIEA의 相互 作用으로 決定되며 心筋의 收縮力에 影響을 미치는 藥物들은 이들 要因을 全部 또는 어느 한 가지에 影響을 미칠 것이다.

強心配糖體는 低濃度에서 rested-state contraction의 增加를 나타내었으며 高濃度에서는 rested-state contraction의 增加와 蓄積된 NIEA消滅 速度를 增加시켰으나 NIEA의 變化는 rested-state contraction을 나타내는 時間의 短縮에 依한 二次의인 效果일 것이라고 하였다(林 等, 1977). 이 같은 結果는 앞서 Koch-Weser 等(1962)이 主張한 強心配糖體의 強心效果는 rested-state contraction에 對한 效果에 依하며 NIEA와 PIEA에는 거의 影響을 미치지 않는다고 한 報告들과 一致하는 것이었다. 또 이 같은 強心配糖體의 心筋 收縮에서의 間隔—強度 關係의 樣相은 營養液 中の Ca^{++} 濃度 增加時의 樣相과 같은 點으로 미루어 細胞內 遊離 Ca^{++} 의 調節과 強心 效果와 關聯될 것이라 하였다. 한편 附子는 高頻度 刺戟時 收縮力 增加가 더 顯著하였으며 PIEA蓄積量과 每收縮마다 發生하는 PIEA가 增加되는 것으로 미루어 高頻度에서의 強力한 收縮力 增加는 PIEA의 影響에 對한 效果로 생각되었으 며(Fig. 4, Fig. 5) 強心配糖體의 間隔—強度關係와 樣相이 다른 點은 아직 分明한 細胞 生物學的인 解析은 困難하나 細胞內 energy利用에 影響을 미침으로써(Furchgott and De Gubareff, 1958) excitation-contraction coupling

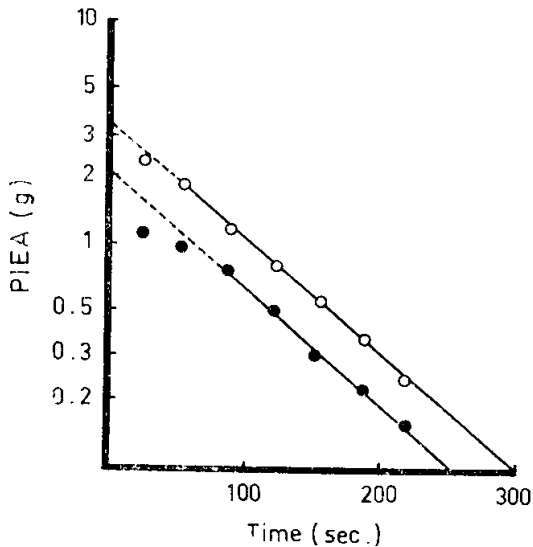


Fig. 5. Effect of Aconiti tuber butanol fraction on the disappearance of PIEA with time. ●—●: Control, ○—○: 10^{-3} g/ml of Aconiti tuber.

說明할 수는 있는 것이다(Lee and Klaus, 1971).

筋 收縮의 試驗管의 모양의 하나로 널리 研究된 superprecipitation은 低濃度の 鹽溶液 內에서 gel 狀態를 보이는 actomyosin은 Mg이온 存在下에서 ATP를 첨가하면 처음에는 actin-myosin間的 解離로 混濁도가 減少하는 clearing이라는 現象을 나타내고 이어서 actomyosin-ATPase에 의하여 ATP가 分解되면서 ATP濃度は 低下하고 gel의 混濁도가 增加하는 superprecipitation이라는 現象을 나타내는데 이는 actin-myosin의 結合(association)을 뜻한다고 한다(Katz, 1970). 따라서 superprecipitation의 程度는 actomyosin-ATPase와 密接한 關係를 갖게되어 superprecipitation 中에는 ATP의 分解가 촉진된다고 한다(Yasui and Watanabe, 1965).

強心 配糖體의 心筋 收縮 蛋白에 對한 效果는 多角的으로 檢討된 바 있다(Lee and Klaus, 1971). Ouabain이 心筋 actomyosin-ATPase 活性과 superprecipitation을 促進시킨다는 報告들이 있기는 하나(Edman, 1950; Stowring et al., 1966; Jacobson, 1968) 이같은 結果는 收縮 蛋白의 分離 過程에서 汚染된 細胞 構造物들에 依할 것으로 解釋하는 見解가 支配的이어서 純粹分離된 actin과 myosin을 再結合한 reconstituted actomyosin에 對하여 強心 配糖體는 ATPase 活性 및 superprecipitation 現象에 影響을 미치지 못하였을 뿐 아니라 Ca이온에 對한 ATPase 活性과 superprecipitation 感受性도 強心 配糖體가 變化시키지 못한다고 한다(Katz, 1966; Jenny et al., 1967). 한편 附子는

개 心臟의 natural actomyosin에 對하여 clearing을 短縮시키고 superprecipitation開始 時間을 短縮시켰으나 maximum superprecipitation에는 影響을 미치지 않았다. 이같은 附子의 效果는 actomyosin-ATPase 活性과는 不합되지 않는 結果로서 各 Ca이온 濃度에서의 actomyosin-ATPase 活性은 附子를 첨가함으로써 아무런 變化도 觀察되지 않았다(梁等, 1976)(Fig. 8). 따라서 附子의 superprecipitation에서의 效果는 分離 過程의 汚染 細胞 成分에 依한 것으로 생각되는 것이다.

心筋 細胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 에 對한 附子效果

Skou(1957)에 의하여 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 가 發見된 以來 Na이온의 能動的 移動을 爲한 energy를 供給하는데 關與하는 一連의 細胞 現象을 酵素 活性으로 說明하는 근거가 마련되었다. 心筋 細胞에 있어서도 Na이온의 能動的 移動 過程에 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 가 密接하게 關與하리라는 見解에는 異見이 없는 것이다(Glynn, 1964).

強心 配糖體의 作用 機轉에 있어 細胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 와의 關聯性은 많은 注目을 받고 있다. 強心 配糖體가 細胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 活性을 抑制함은 여러 學者들에 의하여 證明된 바 있다(Glynn, 1964; Repke, 1964; Albers, 1967; Lee and Klaus, 1971). 그리고 이같은 強心 配糖體의 效果는 心筋에 對한 強心 效果와 比例한다고 하며(Repke, 1964; Lee et al., 1969) Repke and Portius(1963)가 細胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 가 強心 配糖體의 受容體(receptor)인 것이라고 主張한 以來 많은 學者들이 強心 配糖體의 強心 機轉을 細胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 活性 抑制現象으로 說明하려 하고 있다. 卽 細胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 活性이 強心 配糖體에 依하여 抑制되면 이것은 細胞內에 一時的인 Na이온 濃度を 增加시키며 增加된 細胞內 Na이온은 細胞內 Ca이온 增加를 誘發하게 된다. 따라서 Ca이온은 調節蛋白質 troponin-tropomyosin에 結合하여 actomyosin을 活性化함으로써 心筋 收縮의 增強 效果를 나타내게 된다는 것이다(Brody and Akera, 1977).

附子는 토끼 心臟에서 分離한 microsomal ATPase에 對하여 10^{-5} g/ml의 濃度에서부터 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 의 抑制를 나타내었으며 10^{-2} g/ml의 濃度에서는 거의 完全한 抑制를 나타냄으로써 $\text{Mg}^{2+} - \text{ATPase}$ 活性만을 나타내는 程度의 ATPase의 活性을 볼 수 있었다(中等, 1976)(Fig. 9). 이같은 附子의 細胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 活性抑制는 附子의 強心 效果와 不합되는

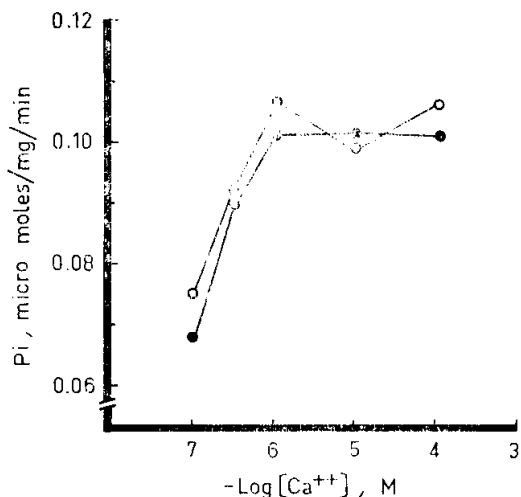


Fig. 8. Effect of Aconiti tuber on the cardiac actomyosin ATPase activity. ●—●: Control, ○—○: 10^{-2} g/ml of Aconiti tuber butanol fraction.

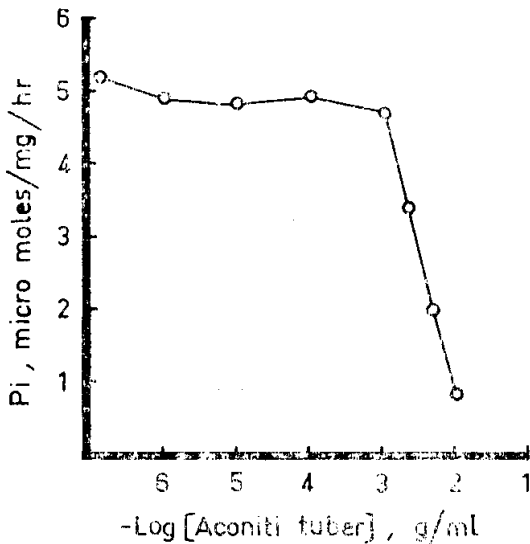


Fig. 9. Effect of Aconiti tuber butanol fraction on the rabbit heart microsomal Na-K-ATPase activity.

效果였다. 다만 前述한 바와 같이 附子는 強心 配糖體와는 달리 強心 效果에 있어 K이온 依存性을 나타내고 있지 않아 그 強心 機轉을 細胞膜 Na⁺-K⁺-ATPase 活性抑制로 說明하기에는 無理가 있을 것으로 생각된다. 勿論 強心 配糖體의 強心 效果 機轉에 대한 Na⁺-K⁺-ATPase 活性 抑制說에 異論이 없는 것은 아니다. Okita 等(1969, 1973, 1974)은 強心 配糖體의 強心 效果와 細胞膜 Na⁺-K⁺-ATPase 活性 抑制 程度는 一致하지 않는 점을 強調하면서 強心 配糖體에 依한 細胞膜 Na⁺-K⁺-ATPase 活性 抑制는 強心 效果 機轉이라

기 보다는 強心 配糖體의 心筋에 對한 毒性 效果와 關聯이 클 것이라고 主張하고 있다. 이것은 附子가 心筋에 對한 毒性 效果가 相當히 높은 濃度에서도 나타나지 않는다는 것을 說明할 수 있는 근거가 될 것으로 생각된다.

附子 強心 性分の 血動力學的 作用

이러한 種類의 強心 藥物이긴 간에 그 藥物 使用의 當局的인 目的은 血液 循環으로서의 心臟의 役割을 促進하는, 즉 心搏出量を 增大함으로써 全身 循環을 正常으로 維持하려는 것이다. 그러나 心臟에 直接 作用함으로써 心筋 收縮力을 增強시키는 強心 藥物은 心搏出量の 增大를 항상 同件하는 것은 아니며 藥物 投與 당시의 心臟 機能 및 全身 循環系와 自律 神經系의 狀態, 그리고 그 藥物의 心臟外 作用 등에 따라 心搏出量이 全然 變化가 없거나 오히려 低下될 수도 있다. 正常的인 心臟-循環系의 機能을 維持하고 있는 動物이나 사람의 경우 心筋에 直接 作用하는, 유일하게 使用되고 있는 強心 藥物인 니지탈리스 配糖體는 心搏出量を 오히려 약간 減少시키거나 거의 變化를 가시지 않으며 全身 血壓은 약간 증가시키고, 心搏動數를 다소하게 감소하는 등 전체적인 血動力學的 영향이 크지 못하다. 이는 니지탈리스 配糖體의 心臟外 作用으로 나타나는 末梢血管의 直接的인 收縮에 따르는 全身 末梢抵抗의 增加 및 全身 血壓의 上昇, 그리고 中樞 및 反射的인 迷走神經 興奮에 기인한 心搏動數의 減少 등 때문에 心臟筋의 直接的인 收縮力 增強에 의한 心搏出量の 增加가 성래되기 때문이다. 그러나 율형성 心不全

Table 1. Effect of Aconiti tuber on the hemodynamic parameters of anesthetized rabbit

	Aconiti tuber butanol fraction, mg/kg									
	10		50		100		150		200	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
Blood Pressure(mmHg)										
Systolic	80.3	77.5	89.4	78.3	82.1	62.1	85.4	54.8	144	118
Diastolic	73.3	70.8	81.5	69.4	74.4	54.1	74.6	44.6	112	100
Left Ventricle Pressure(mmHg)										
Systolic	—	—	107.6	101.0	107.6	98.0	—	—	107.6	96.7
Diastolic	—	—	30.8	31.0	30.8	31.2	—	—	30.8	27.3
Carotid Blood Flow(ml/min)	104.9	105.3	83.0	88.6	87.8	101.2	44.3	58.4	—	—
Cardiac output(ml/min)	—	—	275.4	236.6	275.4	357.7	—	—	275.4	276.7
Heart Rate(beats/min)	230.0	231.7	249	243	205	198	177.5	162.5	257.0	208.6

症의 個體에 있어서는 血液 펌프로서의 心機能이 이미 低下되어 있고 따라서 血動力學的인 面에서는 全身 靜脈血의 貯溜, 末梢抵抗, 血壓 및 心搏動數 등의 增加가 이미 나타나 있는 狀態이기 때문에 디지탈리스 配糖體 投與에 의한 心筋 收縮力의 增強은 펌프로서의 心機能을 促進하게 되므로 모든 血動力學的인 變化를 改善하고 따라서 현저한 心搏出量의 增加를 보이게 된다(Mason, 1974).

附子 부타놀분획의 경우 pentobarbital로 마취한 正常 토끼에 10~200mg/kg를 靜脈 投與하면서 血動力學的 變化를 觀察한 결과(홍, 1980; 김 1981) 투여량의 增加에 따라 左心室 內壓이 약간 低下하고, 頸動脈 血流量 및 心搏出量이 큰 의미는 없는 것 같으나 增加되는 傾向을 보이고 있는데 이는 附子 부타놀분획의 直接的인 心筋 收縮 增強作用이 반영된 效果라고 볼 수도 있을 것 같다. 그러나 이때 동시에 全身 動脈壓이 또한 投與量 增加에 따라 用量 依存的으로 減少되는 점으로 볼 때는 아직 분명히 단언할 수는 없으나 附子 부타놀분획은 디지탈리스 配糖體에서와는 달리 心臟外 作用의 하나로 血管壁을 弛緩시키고 末梢抵抗을 減少시키지 않을까 보여지며, 心搏動數에 있어서는 디지탈리스 配糖體에서와 같이 用量에 따라 減少되는 傾向을 보이고 있다(Table 1). 以上の 血動力學에 對한 附子の 影響은 正常動物에 限한 것으로서 心機能이 低下되어 있는 不全症動物에 있어서는 아직 거론될 만한 結果의 蓄積이 안되어 있는 形便이다.

附子の 強心 性분에 對한 研究

附子로부터의 強心 性분의 分離와 構造의 決定은 植物 性分化學의 領域으로서 本教室로서는 限界를 벗어난 일들이어서 草烏頭에서 強心效果를 나타내는 部分以外的 成分을 除去한 程度에서 心臟에 對한 여러가지 藥理學的 檢討을 施行하였다. 따라서 強心 性분에 對하여는 現今까지 알려진 몇가지 報告들을 간추려 보고자 한다.

附子是 Ranunculaceae에 屬하는 多年草植物이며 漢方에서는 母根을 烏頭라 하고 子根을 附子라하여 強心, 利尿, 興奮, 鎮痛 등의 目的으로 널리 利用되어 왔다. 附子屬 植物의 葉, 莖과 根에는 aconine系 알칼로이드들이 含有되어 있으며 이들은 그 毒性이 매우 強하여 모든 알칼로이드 중 가장 毒性이 크다고 하여도 過言이 아니다. 主成分을 이루고 있는 것으로는 aconitine, mesaconitine, jesaconitine, hyaconitine 등으로 毒性이 매우 強한 것들이며 이들은 比較的 쉽게

加水分解 또는 加熱分解됨으로써 毒性이 弱화된다고 한다. 矢數(1958)는 이같은 點에 着眼하여 附子の 藥理作用을 나타내는 物質은 毒性이 強한 알칼로이드以外的 物質일 것으로 推定하고 附子の methanol 抽出物을 가지고 強心 效果를 中心으로 檢索하던 중 附子の methanol 抽出物 中 chloroform 不溶 成分에서 強力한 強心 效果를 개구리 摘出 心臟에서 觀察 報告한 바 있다. 그러나 成分 分離에 이르러 못한 狀態로 오던 중 小管, 橫田等(竹本, 1973에서 引用)이 天然有機化合物 討論會(1972)에서 附子の methanol 抽出物에서 chloroform 不溶 成分을 分離하고 sephadex LH-20을 利用한 gel filtration으로 淡黃色 粉末을 單離하고 이를 yokonoside라 命名하였고 그 構造는 benzanilid를 骨格으로 하는 配糖體라고 한 바 있다. 그러나 合成 yokonoside에서 強心 效果가 證明되지 못하여 이들은 다시 n-butanol을 利用한 counter current distribution 및 sephadex LH-20을 통한 gel filtration을 反復 施行하여 無色 板狀 結晶을 얻어 이를 higenamine이라 命名하고 mass-spectrum으로 $C_{16}H_{17}NO_8 \cdot HCl$ 이라는 元素分析值를 얻고 그 構造는 dl-1-(4-hydroxybenzyl)-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline hydrochloride(一名 dl-demethylcoclaurine·HCl)이라고 정정 報告하였다(Kosuge and Yokota, 1978). 그리고 이것은 強力한 強心 效果를 나타내어 最少 有效濃도가 $10^{-9}g/ml$ 라고 하였다.

한편 Konno 등(1979)은 Aconitum carmichaeli의 뿌리에서 昇壓 作用物質을 分離하고 附子에 屬하는 여러 地方의 植物에서 같은 性質을 確認하였다고 報告하고 이들 昇壓 作用物質은 摘出 心房에 對하여 收縮力 增強 作用을 觀察하여 附子の 昇壓 作用物質이 生藥으로서의 附子の 強心效果와 關聯이 있을 것이라 推定하였다. 이들은 Aconitum carmichaeli根의 methanol 抽出物을 sephadex G-10 및 Ambertite XAD-2 및 polyamide를 통한 chromatography를 反復 施行하여 $C_{11}H_{18}NO_2$ 의 結晶을 얻어 이를 coryneine chloride($[C_{11}H_{18}NO_2^+]_2 Cl^-$)라 命名하고 昇壓 作用 成分임을 主張한 바 있다.

要 約

1. 附子の 強心 作用 物質은 chloroform 不溶性이고 n-butanol에 移行되었다.
2. 摘出 心筋의 收縮力 增強效果는 디지탈리스 強心 配糖體와는 달리 흰귀를 포함한 實驗動物의 種에 따른 差異를 나타내지 않았다.
3. 摘出 心筋 植本에서 毒作用의 出現은 최초 收縮

增加 用量的 約 1,000倍에서 보였다.

4. 附子 强心物質은 筋 收縮機構 模型 中 能動的 收縮部分의 收縮速度 및 張力發生을 增加시키고, 直列 彈性部分에는 影響을 미치지 않는다.

5. 摘出 心房筋의 電氣的 興奮性은 低濃度($\sim 5 \times 10^{-4}$ g/ml)에서 약간 增加하고 高濃度에서 減少하였으며, 不應期에는 큰 影響을 미치지 않았다.

6. 摘出 心房의 자극 빈도에 따른 附子 强心 性分의 强心 作用은 norepinephrine에서와 같이 高빈도에서 현저하였다.

7. 附子 强心 性分의 作用은 디지털리스 强心 配糖體에서와는 달리 potassium 依存的이 아니었다.

8. 附子 强心 性分의 心筋 收縮 增強作用은 칼슘 依存的이고, 心筋外 칼슘과 附子 性分은 相乘 또는 相加의 作用하였다.

9. 心筋 收縮蛋白에 對하여 附子 强心 性分은 特別한 影響을 미치지 않으며 actomyosin ATPase 活性에도 別다른 影響을 미치지 못하였다.

10. 附子 强心 性分은 家兔 心筋 microsomal $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 活性을 낮은 농도(10^{-5} g/ml)에서 부더 현저히 억제하였다.

11. 正常 家兔의 血動力學에 있어서 附子 强心 性分은 左心室 內壓을 약간 減少하고, 心搏出量과 頸動脈 血流量을 약간 增加시키나 全身 動脈壓은 用量 依存的으로 減少되었다.

—ABSTRACT—

Pharmacological Studies on the Cardiotoxic Substance from Aconiti tuber

Chan Woong Park and Myung Suk Kim

*Department of Pharmacology, College of Medicine
Seoul National University*

A chloroform insoluble, and n-butanol extractable fraction from Aconiti tuber has been recently known to have cardiostimulatory effect. The Aconiti tuber butanol fraction elicited a potent positive inotropic effect on the isolated cardiac muscle preparations of various animals including rat, rabbit and cat. It increased the rate and the intensity of the developed isometric tension, while shortened the time from onset of contraction to peak tension and the total duration of contraction. In contrast with digitalis cardiac glycoside, it does not show the animal species

difference in the positive inotropic effect, and produces no toxic signs by a 1000 fold concentration of minimal positive inotropic dose.

In the afterloaded simultaneous isotonic and isometric contraction of cat papillary muscle, Aconiti tuber butanol fraction increased the maximal velocity of shortening and the maximal developed force, however it had no appreciable influence on the properties of the series elastic component of the muscle contractile model.

The excitability of the isolated rabbit atrium increased slightly at low concentration ($\sim 5 \times 10^{-4}$ g/ml), while decreased at higher concentration, and the refractory period of right atrium was slightly prolonged at 2×10^{-3} g/ml.

Analyzing the relation of the positive inotropic effect of Aconiti tuber butanol fraction to the frequency of contraction, more powerful inotropic effect was produced at shorter stimulation interval. The cumulated positive inotropic effect of activation (PIEA) and the amount of PIEA produced by each contraction increased significantly with the higher stimulation frequency either.

In contrast to digitalis cardiac glycoside, Aconiti tuber butanol fraction did not show potassium dependency in the positive inotropic effect. It produced almost same increment of isometric tension and dF/dt at varying concentrations of extracellular potassium. However, the dependency of the inotropic effect of Aconiti tuber on the extracellular calcium has been observed, and a synergistic or additive action could be demonstrated between two substances.

Aconiti tuber butanol fraction in concentration of $10^{-7} - 10^{-2}$ g/ml does not seem to have direct effect on either the cardiac contractile proteins or ATPase of actomyosin, but the membrane bound $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ activity was markedly inhibited in the usual inotropic concentrations.

In anesthetized rabbit, heart rate and left ventricular pressure were reduced by Aconiti tuber butanol fraction. It caused a slight and variable increase in cardiac out-put and carotid blood flow, but systemic arterial pressure decreased in a dose-dependent manner.

REFERENCES

김광철, 홍사악, 박찬웅 : 부자에서의 강심 작용물질 검색에 관한 연구. *최신의학*, 12(12):77, 1973.

김명석, 김용식, 김태원 : 부자 강심성분의 작용기전에 관한 연구. *대한약리학잡지*, 17(1), 1981-In Press.

신상구, 임정규, 박찬웅, 김명석 : 부자 부타놀분획이 심장근 *Microsomal Na⁺-K⁺-ATPase* 활성도에 미치는 영향. *대한약리학잡지*, 12(1):7, 1976.

양길승, 박길수, 박찬웅, 임정규 : 부자 부타놀분획이 심근수축단백에 미치는 영향. *대한약리학잡지*, 12(1):23, 1976.

윤 충 : 수중 강심약물과 부자 부타놀분획이 심장근의 기계적 성질에 미치는 영향. *대한약리학잡지*, 12(1):45, 1976.

임정규, 김명석, 신상구, 박찬웅 : 수축민도에 따른 수중강심약물 및 부자부타놀 분획의 강심효과 분석. *대한약리학잡지*, 13(2):1, 1977.

홍사악, 김명석, 박찬웅 : 부자부타놀 분획의 강심작용에 대한 *Potassium*이온의 효과. *대한약리학잡지*, 13(2):11, 1977.

홍사악, 박찬웅, 김명석, 신상구, 윤효인 : 부자의 강심성분검색에 관한 연구. *서울의대학술지*, 21(1):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.

竹本常松 : 和漢生藥有效成分の 分離. 代謝, 10:484, 1973.

Abbott, B.D., and Mommaerts, W.F.H.M.: *A study of inotropic mechanism in the papillary muscle preparation. J. Gen. Physiol.*, 42:533, 1959.

Albers, R.W.: *Biochemical aspects of active transport. Ann. Rev. Biochem.*, 36:727, 1967.

Benforado, J.M.: *Frequency-dependent pharmacological and physiological effects on the rat ventricle strip. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 122:86, 1958.

Berliner, K.: *The effect of calcium injections on the human heart. Amer. J. Med. Sci.*, 191:117, 1936.

Bower, J.O., and Mengle, H.A.K.: *The additive effect of calcium and digitalis. J.A.M.A.*, 106:1151, 1936.

Braunwald, E., Sarnoff, S.J. and Stainsby, W.N.: *Determinations of duration and mean rate of ventricular ejection. Cir. Res.*, 6:319, 1958.

Braunwald, E., Bloodwell, R.D., Goldberg, L.I. and

Morrow, A.G.: *Studies on digitalis. IV. Observations in man on the effects digitalis preparations on the contractility of the non-failing heart and on total vascular resistance. J. Clin. Invest.*, 40:52, 1961.

Brody, T.M., and Akera, T.: *Relation among Na-K-ATPase activity, sodium pump activity, transmembrane sodium movement and cardiac contractility. Fed. Proc.*, 36:2219, 1977.

Buccino, R.A., Sonnenblick, E.H., Spann, J.F., Friedman, W.F. and Braunwald, E.: *Interaction between changes in the intensity and duration of the active state in the characterization of inotropic stimuli on heart muscle. Cir. Res.*, 21:857, 1967.

Caprio, A., and Farah, A.: *The effect of the ionic milieu on the response of rabbit cardiac muscle to ouabain. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 155:403, 1967.

Cattell, M., and Gold, H.: *The influence of digitalis glycosides on the force of contraction of mammalian cardiac muscle. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 62:116, 1938.

Cohn, K., Pirages, S., and Harrison, D.C.: *The effects of potassium on the positive inotropic action of ouabain. Amer. Heart J.*, 73:516, 1967.

Cotten, M., and Stopp, P.F.: *Action of digitalis on nonfailing heart of the dog. Amer. J. Physiol.*, 192:114, 1958.

Edman, K.A.P.: *The action of ouabain on heart actomyosin. Acta Physiol. Scand.*, 21:230, 1950.

Edman, K.A.P.: *Drugs and properties of heart muscle. Ann. Rev. Pharmacol.*, 5:99, 1965a.

Edman, K.A.P., and Nilson, E.: *The dynamics of the inotropic changes produced by ouabain and increase in contraction rate. Acta Physiol. Scand.*, 63:507, 1965b.

Furchgott, R.F., De Gubareff, T., and McComan, M.W.: *Effects of rate of stimulation and of strophanthin on contraction force and high energy phosphates in isolated guinea pig auricles. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 110:19, 1954.

Furchgott, R.F., and De Gubareff, T.: *The high energy phosphate content of cardiac muscle under various experimental conditions which alter contractile strength. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 124:203, 1958.

Garb, S.: *The effects of potassium, ammonium, cal-*

- cium, strontium and magnesium on the electrogram and myogram of mammalian heart muscle. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **101**:317, 1951.
- Garb, S., and Venturi, V.: *The differential actions of potassium on the therapeutic and toxic effects of ouabain. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **112**:94, 1954.
- Garb, S., and Penna, M.: *Effects of rhythm and rate changes on inotropic action of ouabain. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **94**:18, 1957.
- Gold, H., and Kwit, N.: *Digitalis and calcium synergism. Science*, **86**:330, 1937.
- Golden, J.S., and Brams, W.A.: *Mechanism of the toxic effect from combined use of calcium and digitalis. Arch. Intern. Med.*, **11**:1084, 1938.
- Glynn, I.M.: *The action of cardiac glycosides on ion movement. Pharmacol. Rev.*, **16**:381, 1964.
- Hill, A.V.: *The abrupt transition from rest to active in muscle. Proc. Roy. Soc. Biol.*, **136**:399, 1949.
- Huxley, H.E.: *The mechanism of muscular contraction. Science*, **164**:1356, 1969.
- Jacobson, A.L.: *Effect of ouabain on the ATPase of cardiac myosin B at high ionic strength. Cir. Res.*, **22**:625, 1968.
- Jenny, E., Turina, M., and Waser, P.G.: *Über den Einfluss herzaktiver Glykoside auf physikochemische Eigenschaften von natürlichem und rekonstituiertem Aktomyosin aus Kalbsherzmuskel. Helv. Physiol. Acta*, **25**:145, 1967.
- Katz, A.M.: *A absence of effects of cardiac glycosides on cardiac myosin and a calcium sensitive reconstituted cardiac actomyosin. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **154**:558, 1966.
- Katz, A.M.: *Contractile protein of the heart. Physiol. Rev.*, **50**:63, 1970.
- Koch-Weser, J. and Blinks, J. R.: *Analysis of the relation of the positive inotropic action of cardiac glycosides of the frequency of contraction of heart muscle. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **136**:305, 1962.
- Konno, C., Shirasaka, M., and Hikino, H.: *Cardioactive principle of Aconitum carmichaeli roots. Planta Medica*, **35**:150, 1979.
- Kosuge, T., Yokota, M., and Nagasawa, M.: *Studies on cardiac principle in Aconite roots. I. Isolation and structural determination of Higenamine. Yaku-gaku Zasshi*, **98**:1370, 1978.
- Kuschinsky, K., Lullmann, H., and Vanzwieten, P.A.: *A comparison of the accumulation and release of Ouabain and Digitoxin by guinea pig heart muscle. Brit. J. Pharmacol.*, **32**:598, 1968.
- Lee, K.S., Shin, M.R., Kang, D.H., and Chang, K.K.: *Studies on the mechanism of cardiac glycoside action. Biochem. Pharmacol.*, **19**:1055, 1969.
- Lee, K.S., and Klaus, W.: *The subcellular basis for the mechanism of inotropic action of cardiac glycosides. Pharmacol. Rev.*, **23**:193, 1971.
- Lieberman, A.L.: *Studies on calcium. IV. Some interrelationship of the cardiac activities of calcium gluconate and Scillaren B. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **47**:183, 1933.
- Lown, B., Weller, J.M., Wyatt, N., Hoigme, R., and Merrill, J.P.: *Effects of alteration of body potassium on digitalis toxicity. J. Clin. Invest.*, **31**:648, 1952.
- Mason, D.T.: *Digitalis pharmacology and therapeutics: Recent Advances. Ann. Int. Med.*, **80**:520, 1974.
- Masuoka, D.T., and Saunders, P.R.: *Positive inotropic action of ouabain on rat ventricular strips. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **74**:879, 1950.
- Méndez, R., and Méndez, C.: *The action of cardiac glycosides on the refractory period of heart tissues. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **107**:24, 1953.
- Méndez, C., and Méndez, R.: *The action of cardiac glycosides on the excitability and conduction velocity of the mammalian atrium. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **121**:402, 1957.
- Okita, G.T., Richardson, F., Roth-Schechter, B.F., and Thomas, R.E.: *Indirect evidence for the dissociation of Na-K-ATPase inhibition from positive inotropic action of strophanthidin-3-bromacetate. Fed. Proc.*, **28**:607, 1969.
- Okita, G.T., Richardson, F., and Roth-Schechter, B.F.: *Dissociation of the positive inotropic action of digitalis from inhibition of sodium and potassium activated adenosine triphosphatase. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **185**:1, 1973.
- Okita, G.T., Ten Eick, R.E., and Richardson, F.: *Inhibition of Na-K-ATPase and digitalis action: Dissociation from inotropic effects and its role in digitalis cardiotoxicity. Ann. N.Y. Acad. Sci.*,

- 242:658, 1974.
- Reiter, M.: *Wirkung von Strophantin auf Kontraktionskraft und Sauerstoffverbrauch des Herzstreifens der Ratte. Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.*, 219: 315, 1953.
- Repke, K., and Portius, H.J.: *Über die Identität der Ionenpumpen-ATPase in der Zellmembran des Herzskelets mit einem Digitalis-Rezeptorenzym. Experientia*, 19:452, 1963.
- Repke, K.: *Über den Biochemischen Wirkungsmodus von Digitalis. Klin. Wochensh.*, 42:157, 1964.
- Ringer, S.: *A further contribution regarding the influence of the different constituents of the blood on the contraction of the heart. J. Physiol. (London)*, 4:29, 1883.
- 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.
- Salter, W.T., and Rumels, E.A.: *A nomogram for cardiac contractility involving calcium, potassium and digitalis-like drugs. Amer. J. Physiol.*, 165: 520, 1951.
- Sanyal, P.N., and Saunders, P.R.: *Action of ouabain upon normal and hypodynamic myocardium. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 95:156, 1957.
- Sanyal, P.N., and Saunders, P.R.: *Relationship between cardiac rate and the positive inotropic action of ouabain. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 122:499, 1958.
- Schafter, H.H., Witham, A.C., and Burne, J.H.: *Digitalis tolerance and effect of acetylstrophantidin upon serum potassium of dogs with acidosis and uremia. Amer. Heart J.*, 60:388, 1960.
- Sciarini, L.J., Ackerman, E.M., and Salter, W.T.: *The response of isolated hypodynamic myocardium to inotropic drugs. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 92: 432, 1948.
- Siegel, J.H., and Sonnenblick, E.H.: *Isometric time-tension relationship as an index of myocardial contractility. Cir. Res.*, 12:597, 1963.
- Skou, J.C.: *The influence of some cations on an adenosinetriphosphatase from peripheral nerves. Biochim. Biophys. Acta*, 23:394, 1957.
- Sonnenblick, E.H.: *Force, velocity relations in mammalian heart muscle. Amer. J. Physiol.*, 202:931, 1962a.
- Sonnenblick, E.H.: *Implication of muscle mechanics in the heart. Fed. Proc.*, 21:975, 1962b.
- Sonnenblick, E.H.: *Series elastic and contractile elements in heart muscle: Changes in muscle length. Fed. Proc.*, 23:1330, 1964.
- Sonnenblick, E.H.: *Active state in heart muscle. Its delayed onset and modification by inotropic agents. J. Gen. Physiol.*, 50:661, 1967.
- Sonnenblick, E.H., Williams, J.F. Jr., Glick, G., Mason, D.T., Braunwald, E.: *Studies on digitalis. XV. Effects of cardiac glycosides on myocardial force-velocity relation in the nonfailing human heart. Circulation*, 34:532, 1966.
- Stowring, L., Bowen, W.J., Mattingly, P., and Morales, M.: *On the mechanism of cardiac glycoside action. Stimulation of myosin B superprecipitation by ouabain and digoxin. Cir. Res.*, 19:496, 1966.
- Vane, J.R.: *Frequency of contraction as a factor in the action of drugs on isolated heart tissue. J. Physiol.*, 138:16P, 1957.
- Wallace, A.G., Mitchell, J.H., Skinner, N.S., and Sarnoff, S.J.: *Duration of the phases of left ventricular systole. Cir. Res.*, 12:611, 1963a.
- Wallace, A.G., Skinner, N.S., and Mitchell, J.H.: *Hemodynamic determinants of the maximal rate of rise of left ventricular pressure. Amer. J. Physiol.*, 205:30, 1943b.
- West, T.C., and Amory, D.W.: *Single fiber recording of the effects of quinidine at atrial and pacemaker sites in the isolated right atrium of the rabbit. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 130:183, 1960.
- White, W.F., Belford, J., and Salter, W.T.: *Isodynamic equivalents of digitoxin congeners as tested on hypodynamic myocardium. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 92:443, 1948.
- Yankopoulos, N.A., Kawai, C., Federici, E.E., Adler, L.N., and Abelmann, W.H.: *The hemodynamic effects of ouabain upon the diseased left ventricle. Amer. Heart J.*, 76:466, 1968.
- Yasui, T., and Watanabe, S.: *A study of superprecipitation of myosin B by the change in turbidity. J. Biol. Chem.*, 240:98, 1965.