

부자의 강심성분 검색에 관한 연구

Studies on the cardiotonic effect of Aconiti tuber

서울대학교 의과대학 약리학교실

홍사악 · 박찬웅 · 김명석 · 신상구 · 윤효인

서 론

심장에 대하여 강심효과를 나타내는 물질중 현재 임상적으로 사용되고 있는 약물은 디지탈리스 강심배당체가 유일한 것이다. 그러나 디지탈리스 강심배당체는 원하는 강심작용 뿐만 아니라 원치 않는 독작용이 또한 대단히 많아서 사용량의 약 3배정도에서도 여러가지의 심장 및 심장의 독작용을 나타내는 안전역이 좁은 약물이다. 따라서 디지탈리스 배당체에서와는 달리 독작용이 적으면서 유효한 강심작용을 나타내는 강심약물의 개발은 오랜동안 임상가들의 바램이기도 하였다.

부자(附子, Aconiti tuber)는 우리나라 산간에 자생하는 미나리아재비과에 속하는 다년생초본인 바곳의 뿌리로서 한방과 민간약으로 사용되어 오고 있는 약재이며 그 성분중 알칼로이드인 aconitine, mesaconitine, mesaconine 등은 독작용이 극심한 독성물질로 알려져 있다. 특히 이들 부자알칼로이드는 심부정맥을 유발시키는 물질로서 연구목적으로 실험적 심부정맥을 발생시키는 약물로도 이용되고 있다.

1958년 矢數는 부자에서 상기한 독성물질인 알칼로이드성분을 제거한 수용성 성분이 개구리 적출심장에 대하여 강심효과가 있음을 보고한 바가 있었으며 그후 본연구실에서도 식물성분의 강심작용물질을 검색하는 과정에서 부자성분중에 강심작용을 나타내는 물질이 있음을 관찰하고 이에 대한 일련의 연구들을 시도하였다. 즉 부자의 알콜추출물을 클로로포름과 n-부타놀로 분획분리하였을 때 클로로포름에는 불용성이면서 n-부타놀에 이행되는 분획이 개구리, 고양이, 토끼 및 흰쥐 등의 적출심장에 대하여 현저한 심근 수축력 증강작용을 나타내고 강심작용 농도의 1,000배 이상 농도에서나 독작용을 나타내을 관찰하였다(김, 1973; 홍, 1975; 윤, 1976). 이어 이러한 부자성분의 강심작용거전이

어떠한가를 밝히기 위한 시도의 일환으로 심근의 actomyosin(양, 1976)과 $Na^+-K^+-ATPase$ (신, 1976)에 대한 영향을 관찰하였던 바 수축단백인 actomyosin에 있어서는 ATPase활성의 증가를 동반하지 않으면서 superprecipitation에 대하여만 약간 촉진적이었을 뿐 별다른 의미있는 영향을 미치지 못하였다. 그러나 세포막을 통한 이온들의 이동에 있어서 중요한 역할을 하고 있는 $Na^+-K^+-ATPase$ 에 대해서는 기존의 디지탈리스 강심배당체에서와 마찬가지로 그활성을 현저히 억제하였다. 이와같은 $Na^+-K^+-ATPase$ 활성의 억제는 부자 강심성분이 심근 세포막을 통한 이온들의 이동에 영향을 미칠 수 있을 것으로 보이게하는 결과로서, 그것이 또한 부자성분의 강심작용기전과도 관련이 있지 않을까 여겨지기 때문에 본연구에서는 심근수축에 관계되는 이온들중 특히 디지탈리스 배당체의 강심작용 기전과의 관계에서 볼 때 중요한 의미를 갖고 있는 K^+ 과 Ca^{*i} 이온의 심근 세포의농도 변화가 부자성분의 강심작용에 어떠한 영향을 미치는가를 검토하고자 하였으며, 아울러 부자 강심성분의 생체내 혈동력학에 대한 영향도 또한 관찰하고자 하였다.

실험 방법

1. 실험재료

시판되고있는 草烏(土附子)를 70%알콜로 溫沈하고 증발, 건조시켜 알콜추출물을 얻었다. 추출물을 다시 증류수에 용해한 후 에틸로 수회 세척하여 유지성분을 제거하고, 1% $NaHCO_3$ 로 알칼리성으로 한 후 클로로포름으로 분획분리하여 클로로포름층으로 이행되는 알칼로이드성분을 제거하였으며, 이때 알칼로이드의 제거여부는 클로로포름분획의 Mayer's시약에 대한 양성반응 여부로 판정하였다. 클로로포름으로 이행되지 않은 나머지 수용성분은 1% HCl로 다시 중성으로 만든 후 n-부타놀로 분획분리하였으며, n-부타놀층으로 이행되는 부분(이하 부자 부타놀분획이라함)만을 감압증발, 건조시켜 실험에 사용하였다.

* 본 연구는 1978년도 문교부정책연구비보조로 이루어졌음.

2. 포타슘과 칼슘이온의 영향

체중 250~300g의 Sprague-Dawley계 흰쥐를 암, 수 구별없이 사용하였다. 머리에 타격을 가하여 급사시킨 후 신속하게 심장을 절제해내어 산소로 포화시킨 Krebs 용액(NaCl 119.8mM, KCl 4.6mM, CaCl₂ 2.6mM, MgCl₂ 1.2mM, NaHCO₃ 25mM, KH₂PO₄ 1.2mM, Glucose 11.1mM, pH 7.4)에서 좌우 심방을 분리절제하였다. 분리한 좌심방을 37°C로 항온을 유지하고 95% O₂-5% CO₂가 계속 주입되고있는 Krebs용액이 들어있는 50ml의 Magnus장치에 현수한 후 500mg resting tension하에서 전기자극에 의하여 발생하는 등장성수축의 장력을 측정하였다. 전기자극은 심방근의 역치전압보다 10%높은 전압으로 자극빈도 60/min, 자극기간 5msec의 square wave pulse를 전기자극기(Grass S4)를 통하여 가하였으며 등장성수축의 발생장력은 심방근의 일단을 force transducer(Devices)에 연결하여 생리기록기(Devices Physiograph, MX-6)에 연속 기록하였고 아울러 여기에 부착시킨 미분기를 통하여 장력발생속도(dF/dt)를 또한 기록하였다. 매실험은 보통 Krebs 용액내에서 심방근의 수축이 평형상태에 이르도록 1시간이 경과한 후부터 시작하였다. 포타슘의 영향을 관찰한 실험에서는 Krebs용액의 Ca⁺⁺농도를 2.6mM로 하고 K⁺농도를 2, 6 및 10mM로 변화시켰으며 각 K⁺농도에서 심방근의 수축이 최대로 일정한 평형상태를 이루었을 때 부자 부타놀분획(5×10⁻⁴g/ml) 또는 비교약물로 ouabain(2×10⁻⁶M)을 첨가하여 이들에 의한 심방근 수축력의 증가작용을 비교 관찰하였다.

한편 칼슘이온의 영향을 관찰한 실험에서는 Krebs 용액의 K⁺농도를 5.8mM로 고정하고 Ca⁺⁺농도를 0.625mM~5mM로 변화시켰고 역시 각 Ca⁺⁺농도에서 최대 수축이 평형을 이루었을 때 부자 부타놀분획(5×10⁻⁴g/ml) 또는 ouabain(1.7×10⁻⁶M)을 가하여 이들의 강심작용을 비교하였다.

3. 혈동력학에 대한 영향

실험실에서 1주일 동안 적응 사육한 체중 2kg내외의 집토끼를 암·수 구별없이 사용하였다. Pentobarbital 30mg/kg 정맥주사로 마취한 후 경동맥에 polyethylene cannule을 삽입하여 좌심실 내압과 전신동맥압을 pressure transducer(Type 4-422, Bell & Howell)를 통하여 생리기록에 연속 기록하였으며, 산소소모량과 동맥혈 및 정맥혈의 산소함유량을 Natelson 미량 가스분석기로 측정하여 Fick원리에 의한 심박출량을 계산하였다. 동시에 심전도상의 변화를 관찰하고, 심박동수를 측정하였으며, impedance pneumograph를 통하여 호흡상태도 관찰하였다. 부자 부타놀분획은 50mg/kg~

400mg/kg를 이각정맥을 통하여 주사하였다.

실험 결과

1. 포타슘이온의 영향

K⁺농도에 따른 흰쥐 심방근의 수축력변화는 생리적 농도에 가까운 6mM에서 제일 높은 장력을 나타내고 이보다 저농도(2mM) 또는 고농도(10mM)의 포타슘에서는 장력발생이 약간 감소하는 양상을 나타내나 통계적인 유의성은 없었다. 부자 부타놀분획(5×10⁻⁴g/ml) 첨가시 수축장력의 발생은 대조에 비하여 훨씬 증가됨으로서 흰쥐 심방근에 있어서도 부자 부타놀분획이 현저한 강심작용을 나타냄을 보여주고 있다. 그러나 이 경우 영양액내의 K⁺농도에 따른 수축장력의 변화가 부자 부타놀분획을 첨가하기 전 대조 기준장력의 K⁺농도에 따른 변화와 같은 양상을 보여줌으로서(Fig. 1A) 증가된 발생장력을 대조 기준장력에 대한 percent 증가로 봤을 때는 K⁺ 각 농도에서 차이를 보이지 않았다(Fig. 1B). 비교약물로 사용한 디지탈리스 강심배당체 ouabain(2×10⁻⁶M)에 있어서는 장력발생의 증가가 부자 부타놀분획에 비하여 현저하지는 못하였으나

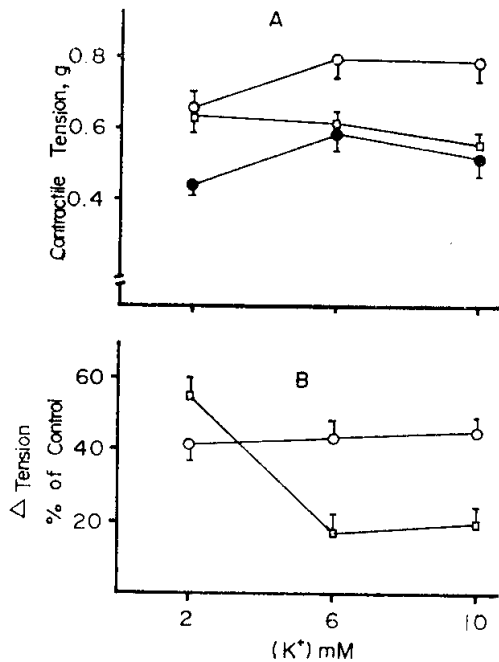


Fig. 1. The effect of potassium on the positive inotropic effect of ouabain and Aconiti tuber butanol fraction in rat auricle. ●—●, Control; □—□, Ouabain 2×10⁻⁶M; ○—○, Aconiti tuber butanol fraction 5×10⁻⁴g/ml.

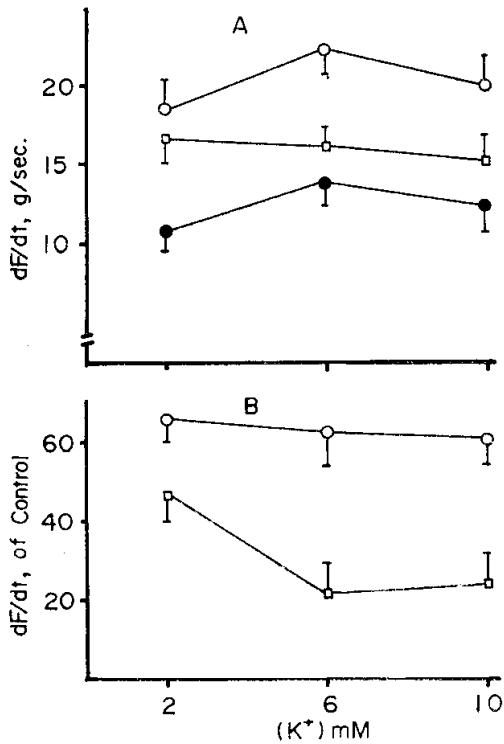


Fig. 2. The effect of potassium on the dF/dt of rat auricle in the presence of ouabain and Aconiti tuber butanol fraction. ●-●, Control; □-□, Ouabain $2 \times 10^{-6}M$; ○-○, Aconiti tuber butanol fraction $5 \times 10^{-4}g/ml$.

영양액내의 K⁺농도에 따라 2mM에서 가장크고, 농도가 높을 수록 장력발생의 증가는 오히려 낮아졌으며 증가된 장력의 대조기준장력에 대한 percent 증가에 있어서도 2mM의 저농도 K⁺에서 가장 높은 증가를 보이고 고농도일 수록 현저히 감소하는 결과를 나타내었다 (Fig. 1).

한편 등장성 수축장력의 발생속도(dF/dt)를 지표로 하여 검토하였을 때 K⁺농도에 따른 대조 기준 dF/dt의 변화 및 각 K⁺농도에서 부자 부타놀분획과 ouabain에 의한 dF/dt의 변화가 발생장력을 관찰한 경우에서와 똑같은 양상을 보였다(Fig. 2).

2. 칼슘이온의 영향

영양액내의 Ca²⁺농도를 0.625mM에서 5.0mM까지 변화시킬 때 흰쥐 적출 좌심방의 등장성 수축장력은 Ca²⁺농도의 증가에 따라 현저히 증가하였으며, 각 Ca²⁺농도에서 부자 부타놀분획과 비교약물인 ouabain은 역시 장력발생을 증가시켰다. Ca²⁺농도의 증가에 따라 부자 부타놀분획의 경우 절대 발생장력은 물론 증가하였지만 약물첨가 전의 대조 기준장력에 대한 percent 증가

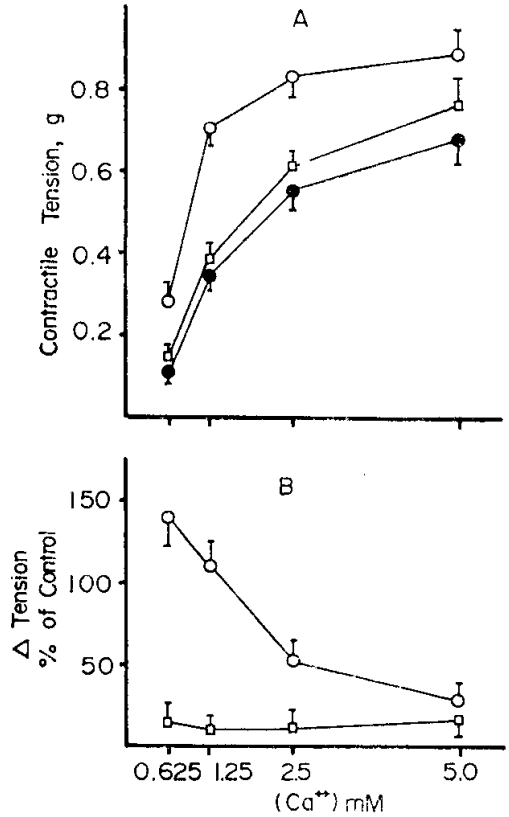


Fig. 3. The effect of calcium on the positive inotropic effect of ouabain and Aconiti tuber butanol fraction in rat auricle. ●-●, Control; □-□, Ouabain $1.7 \times 10^{-6}M$; ○-○, Aconiti tuber butanol fraction $5 \times 10^{-4}g/ml$.

는 오히려 Ca²⁺농도가 낮을 때 제일 크고, 농도가 높을 수록 그 증가율은 현저히 감소되었으며 (Fig. 3), 부자 첨가 후 장력발생이 나타나기 시작할 때까지의 시간은 Ca²⁺농도에 영향을 받지 않으나 최대장력을 나타낼 때까지의 시간은 Ca²⁺농도의 증가로 현저히 단축되었다 (Table 1). 한편 ouabain의 경우에는 부자 부타놀분획에 비해 각 Ca²⁺농도에서 절대 발생장력도 훨씬 낮았을 뿐만아니라 증가된 장력의 대조 기준장력에 대한 percent증가에 있어서도 Ca²⁺농도에 따라 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 3).

3. 혈동력학에 대한 부자 부타놀분획의 영향

부자 부타놀분획을 50mg/kg~400mg/kg로 서서히 이각정맥을 통하여 주사하였을 때 마취한(pentobarbital 30mg/kg, I.V.) 토끼에서의 혈동력학적 변화는 Table 2에서와 같다. 좌심실내압은 수축기에서는 각 투여농도에서 별의미있는 변화를 보이지 않으나 이완기에 있어서는 투여량을 증가함에 따라 하강되는 경향을 보

Table 1. Effect of Ca^{2+} on the inotropic effect of Aconiti tuber butanol fraction($5 \times 10^{-4}g/ml$) in rat auricle

	[Calcium]				
	0.6	1.2	2.5	4.0	5.0
Onset of positive inotropic action(min.)	0.47	0.44	0.39	0.45	0.42
Time to maximum action(min.)	5.94	4.43	2.66	1.52	1.04
Duration of each contraction(msec.)	87.0	86.0	88.0	86.0	86.0
Time to peak tension in each contraction(msec.)	35.6	30.2	32.0	31.8	31.0

Table 2. Hemodynamic changes after intravenous injection of Aconiti tuber butanol fraction in anesthetized rabbit

	Left ventricular pressure(mmHg)		Arterial pressure (mmHg)		Heart rate (min ⁻¹)	Respiration rate(min ⁻¹)	Cardiac output (ml/min)
	Systolic	Diastolic	Systolic	Diastolic			
Control	107.6±5.6	30.8±9.8	144	112	257.1±22.1	76.7±28.9	275.4±39.8
50mg/kg	101.0±10.0	31.0±11.4	—	—	230.0±16.3	80.8	236.6
100mg/kg	98.0±17.2	31.2±10.9	124	100	221.4±38.9	71.7±22.5	357.7±60.8
200mg/kg	96.7±18.1	27.3±10.8	118	100	208.6±32.9	73.3±25.2	276.7±10.1
300mg/kg	107.0±18.9	29.0±13.5	116	96	180.8±41.9	63.0±19.9	464.8±292.4
400mg/kg	116.0±15.9	26.7±3.1	114	94	147.5±30.9	—	348.1

었다. 그러나 전신통맥압의 경우에는 수축기 및 이완기에 모두 부자 부타놀분획의 투여용량증가에 따라 강하하였으며, 심박동수도 용량증가와 더불어 비교적 현저히 용량의존적인 감소를 하였다. 심박출량은 대조에서 275.4ml/min였으며 부자 부타놀분획투여 후 증가하는 양상을 보이는 듯하나 개체차이가 심하여 심박출량의 평균변화는 유의한 것으로 보기가 힘들었다. 한편 호흡에 있어서도 부자 부타놀분획투여시 용량이 많아짐에 따라 호흡수가 약간 감소하는 경향을 보이나 역시 유의한 차이는 인정할 수 없으며 심전도는 전 투여 용량에서 이상소견을 나타내지 않았다.

고 찰

지금까지 본연구실에서 보고된 부자 강심성분의 작용양상과 기전에 대한 연구결과를 종합해 보면 기존 강심약물중 대표적이며 유일한 약물인 디지탈리스 강심배당체들이나 그의 교감신경 흥분약물에 의한 강심효과와는 몇가지 점에서 상이함을 관찰할 수 있다. 즉 적출 개구리심장에 대한 강심효과의 양상은 부자 부타놀분획이 ouabain보다는 epinephrine에 유사함을 보이고(김, 1973), 토끼 적출 심장에 있어서는 심근 수축 증가작용의 발현시간이 ouabain에 비하여 현저하게 빠르며, 또 ouabain은 적출 심방근의 흥분성에 영향을

미치나 부자 부타놀분획은 상당히 높은 농도에서도 대조에 비하여 별차이를 보이지 않았다(황, 1975). 또한 고양이 유두근에 있어서도 ouabain은 매 수축시 수축기간을 대조에 비하여 약간 연장시키고, norepinephrine은 수축기간에 크게 영향을 미치지 않는데 반하여 부자 부타놀분획은 농도에 비례하여 수축기간을 단축시켰다(윤, 1976). 한편 실험동물의 종에 따라 니지탈리스 배당체의 강심작용은 차이를 나타내어 특히 흰쥐는 ouabain등에 감수성이 대단히 낮은 것이 잘 알려진 사실로서 본실험에서도 니지탈리스 배당체에 대하여 감수성이 높은 동물이나 사람에서라면 독작용을 나타낼 수 있는 용량인 $1.7 \times 10^{-6} \sim 2 \times 10^{-5}M$ 에서도 흰쥐 심방근의 수축 증강효과는 그 정도가 대단히 약하였다. 그러나 부자 부타놀분획에 있어서는 흰쥐 심방근에 대하여도 고양이, 토끼 등의 심장근에서와 마찬가지로 현저한 수축 증강작용을 나타냄으로서 동물의 종에 따른 차이를 보이지 않았다. 이와같이 부자 부타놀분획은 여러 면에서 디지탈리스 배당체들과는 다른 점을 보이고 있는데 다만 심근의 $Na^{+}-K^{+}-ATPase$ 활성을 억제하는 점에 있어서는 디지탈리스 배당체와 유사한 결과를 나타내었다(신 1976).

$Na^{+}-K^{+}-ATPase$ 는 세포막에서 Na -pump로서의 기능을 하므로써 세포막을 통한 이온들의 이동을 조절하는 효소이며 디지탈리스 배당체나 부자 부타놀분획이

$\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ 활성을 억제한다는 사실은 이들 약물의 강심작용기전이 이 효소의 억제와 관련이 있을 수 있으며 따라서 심근 세포내외의 이온농도의 변화에 따라 이들 약물의 강심작용이 영향을 받을 수 있다는 것을 암시해 주는 사실로 받아 들여진다. 실제로 지금까지의 연구결과들을 보면 디지탈리스 배당체의 경우 심근 세포내외의 이온농도 변화에 의하여 강심작용이 크게 영향을 받으며 특히 K^+ 농도의 변화에 따라 저농도에서 강심효과 및 독작용의 출현이 많고 반대로 고농도에서는 적다는 것이 잘 알려져 있다(Garb, 1954; Cohn, 1967; Caprio, 1967). 본실험의 경우에 있어서도 흰쥐 심방근이 비록 ouabain에 대하여 감수성이 낮기 때문에 강심작용의 출현이 현저하지는 못하였으나 영양액내의 K^+ 농도의 변화에 따라 저농도에서 수축력 증가작용이 뚜렷하였고 고농도에서는 감소되므로서 상기한 바와 같이 디지탈리스 배당체의 강심효과가 K^+ 농도의 변화에 크게 영향을 받고 있음을 나타내었다. 그러나 부자 부타놀분획의 경우에는 심방근 수축력의 증가작용이 현저하지는 하나 K^+ 농도의 변화와는 별 상관없이 나타남으로서 ouabain에서와는 달리 강심효과가 포타슘의존적이 아님을 보이고있는데 이러한 결과는 부자 부타놀분획에 의한 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ 의 억제가 디지탈리스 배당체에서와는 다른 형태의 억제일 것으로 보여지며 특히 디지탈리스에서와같이 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ 의 K^+ -activation site에서의 억제와는 다른 것임을 시사하는 현상으로 보여진다.

심근 수축기전에 있어서 칼슘이온이 중심적인 역할을 한다는것은 수많은 연구자들에 의하여 알려진 바로서 디지탈리스 배당체는 그 기전이 무엇이던지 간에 심근 세포내 유리칼슘농도를 증가시킴으로서 수축력을 증가시키는 것으로 받아 들여지고 있다(Lee, 1971). 심근수축력의 증가작용에 있어서 세포의 칼슘과 디지탈리스 배당체는 상호보완적인 상승 또는 상가작용을 보이고 있다. 즉 세포의 Ca^{2+} 농도가 낮을 경우 디지탈리스의 강심작용이 보다 현저하고 반대로 고농도일 경우 심근 수축증가작용은 오히려 저하하는데 이와같은 강심작용에 있어서의 Ca^{2+} 과 디지탈리스 배당체와의 상호보완적인 관계는 디지탈리스 배당체가 세포내 Ca^{2+} 농도를 증가시키므로서 수축기구의 Ca^{2+} 이용을 높인다고 했을 때 세포의 Ca^{2+} 농도가 높을 경우에는 세포내 Ca^{2+} 농도도 따라서 또한 높을 것이므로 디지탈리스 배당체가 세포내로 동원해야 할 Ca^{2+} 은 상대적으로 적어야 할 것이며, 반대로 세포의 Ca^{2+} 농도가 낮을 경우에는 세포내에서 디지탈리스 배당체가 동원해야 할 Ca^{2+} 은 상대적으로 많아야하기 때문이라고 설명되기도 한다

(Caprio, 1967; Lee, 1971). 이러한 세포의 Ca^{2+} 이온과 디지탈리스 배당체의 강심작용에 있어서의 관계가 부자 부타놀분획에 있어서도 관찰되어졌는데 즉 영양액내의 Ca^{2+} 농도를 0.625mM에서부터 5.0mM까지 변화시킬 때 부자 부타놀분획에 의한 흰쥐 심방근의 수축력 증가는 낮은 Ca^{2+} 농도에서 보다 현저하였고 높은 농도에서는 감소하였다. 이러한 결과로 볼 때 부자 부타놀분획도 그기전은 현재로서는 불명이나 디지탈리스 배당체에서와같이 세포내의 칼슘동원을 촉진하므로서 심근 수축력을 증가시킬 것으로 사료되어진다. 한편 ouabain의 경우 본실험에서는 영양액내 Ca^{2+} 농도의 변화에 따라 그 강심작용이 크게 영향을 받지 못하고 있는데 이는 실험에 사용한 흰쥐 심방근이 ouabain에 대하여 감수성이 낮으므로해서 그 강심효과가 뚜렷이 발현되지 못했기 때문일 것으로 여겨진다.

심부전증이 없는 정상 동물에 있어서 디지탈리스 배당체는 중추적인 미주신경 흥분에 의해 심박동수를 감소시키는 이외에 혈동력학에 관한 한 심박출량을 오히려 약간 감소시키거나 거의 변화를 초래하지 않으며, 동맥압을 사소하게 증가시키는데 전체적으로는 큰 영향을 미치지 못한다. 이는 직접적인 심근 수축력의 증가에 의한 심박출량의 증가가 디지탈리스 배당체의 심장외 작용으로 나타나는 말초혈관의 축소에 기인한 전신 말초저항의 증가 및 동맥압의 상승에 의하여 상쇄되기 때문이다(Mason, 1974). 본실험에서 부자 부타놀분획의 경우에는 정상토끼의 혈동력학에 있어서 이완기의 과심실 내압을 약간 저하시키고, 심박출량은 큰 의미는 없는 것 같으나 증가시키는 경향을 보이고 있는 바 이는 심장근에서의 직접적인 수축 증가작용이 반영된 결과로 보여지기는 하나 동맥압이 또한 감소되는 점으로 볼 때 아직 확실치는 않으나 부자 부타놀분획은 심장의 작용으로 디지탈리스 배당체에서와는 달리 혈관 벽을 이완시키고 말초저항을 감소시킬 수도 있지 않을까 보여진다.

요 약

부자성분중 강심작용을 나타내는 부타놀분획의 작용양상과 그 기전을 알아보기 위한 시도의 일환으로 적출 흰쥐 심방근에서 부자 부타놀분획의 작용과 이에 대한 포타슘 및 칼슘이온의 영향을 검토하였고 아울러 토끼에서 생체내 혈동력학에 미치는 영향을 관찰하였다.

부자 부타놀분획은 비고약물로 사용한 디지탈리스 배당체 ouabain과는 달리 흰쥐 적출 심방에 대하여도

현저한 강심작용을 나타내었으며, 세포의 K⁺농도의 변화에 의하여는 그 강심작용이 크게 영향을 받지 않았다. 부자 부타놀분획의 심방근 수축력 증강작용은 세포의 Ca²⁺농도에 따라 저농도에서 현저하고, 고농도에서는 낮았으며, 강심작용에 있어서 세포의 Ca²⁺과 부자 부타놀분획은 상호보완적으로 작용하였다. 토끼의 혈동력학에 대하여 부자 부타놀분획은 심박동수, 이완기 좌심실 내압 및 전신 동맥압을 약간 저하시키며, 심박출량은 증가시키는 경향을 보이나 의미있는 변화는 아니었다.

이상의 결과로볼 때 부자 부타놀분획은 동물의 종에 따른 강심작용의 차이를 보이지 않으며, 이온농도의 변화에 의한 영향도 같지 않는 등 현존 강심약물중 유일한 디지탈리스 배당체와는 그 작용양상과 기전이 다를 것으로 생각된다.

-ABSTRACT-

Studies on the cardiotonic effect of Aconiti tuber

Sa Ack Hong, Chan Woong Park, Myung Suk Kim, Sang Goo Shin and Hyo In Yoon

Department of Pharmacology, College of Medicine Seoul National University

The positive inotropic and the hemodynamic effects of Aconiti tuber butanol fraction were studied in excised rat auricle and in intact anesthetized rabbit.

In contrast with digitalis cardiac glycoside, Aconiti tuber butanol fraction showed strong positive inotropic effect on rat auricle, which was not influenced by varying concentrations of potassium in Krebs solution. High calcium concentrations in the nutrient medium reduced the positive inotropic effect of Aconiti tuber butanol fraction, while low calcium showed to increase the positive inotropic action. This synergistic effect of calcium with Aconiti tuber butanol fraction was similar to that of digitalis glycoside with calcium in a digitalis susceptible cardiac

muscle preparation. In the hemodynamics of anesthetized rabbit heart rate, left ventricular diastolic pressure and systemic arterial pressure were slightly reduced by Aconiti tuber butanol fraction. Cardiac output seemed to be increased by Aconiti, but it was variable and insignificant.

REFERENCES

김광철, 홍사악, 박찬웅 : 부자에서의 강심작용물질 검색에 관한 연구. 최신의학, 16:1395, 1973.

신상구, 임정규, 박찬웅, 김명석 : 부자 *Butanol Fraction*이 가토 심장근 *microsomal Na⁺-K⁺-ATPase* 활성도에 미치는 영향. 대한약리학잡지, 12:7, 1976.

양길승, 박길수, 박찬웅, 임정규 : 부자 부타놀분획이 심근 수축단백에 미치는 영향. 대한약리학잡지, 12:23, 1976.

윤충, 박길수, 박찬웅 : 수종 강심약물과 부자 부타놀분획이 심장근의 기계적 성질에 미치는 영향. 대한약리학잡지, 12:1, 1976.

홍사악, 박찬웅, 김명석, 신상구 : 부자 *Butanol Fraction*의 강심작용에 관한 연구. 대한약리학잡지, 11:7, 1975.

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. 日本藥理學雜誌, 54:880, 1958.

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.

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

Garb, S., and Venturi, V.: *The differential actions of potassium on the therapeutic and toxic effect of ouabain. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 112:94, 1954.

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.: *Digitalis pharmacology and therapeutics. Ann. Int. Med.*, 80:520, 1974.