

血漿 水素이온 濃度와 心臟搏出量*

Cardiac Output During the Metabolic Acid-Base Disturbance in the Rabbit

서울大學校 醫科大學 生理學敎室

李 在 星 · 金 祐 謙

머 리 말

과탄산증(Hypercapnia)과 대사성 산증(Metabolic acidosis)에서 심장근 수축력이 억제(negative inotropic)되는 것은 일찍부터 알려진 사실이다(Jerusalem 1910, Daly 1921, Darby 1960, Manley 1964, Wildenthal 1969). 산증시의 이와같은 억제 효과는 탄산가스라기 보다는 수소이온의 작용 결과로 보이며, H⁺ 농도가 증가되면 심장근 수축력은 크게 약화된다(McElroy 1958, Lorkovic 1966, Ng 1967). 그러나 심근의 흥분전도 속도에 대한 작용은 대사성 산증이 과탄산증보다 미약하고, 심근장력에 대한 작용은 CO₂ 분압이 H⁺보다 미약하다(Vaughan Williams 1955). 산증에서 심근수축력이 감소 되는 것은 심장근의 활동전압을 단축시키거나(Vaughan Williams 1967), 세포막 흥분성을 변화시키는데 기인된 것은 아닌듯하며(Mein 1913), 산증이 생체 심근수축력에 대한 직접작용은 catecholamine의 분비 자체를 억제할 뿐만아니라 교감신경 호르몬의 심근 수축력 증가 효과를 억제하기 때문인듯 하다(Darby 1960, Bendixen 1963). H⁺ 농도의 변화와 심근 수축력의 관계는 아직 확실하게 규명되지는 않았다. 그러나 근육의 흥분-수축 연결(excitation-contraction coupling)에 관여하는 Ca⁺⁺과의 관계가 문제가 되는듯 하다(Langer 1964, 1968).

산증에서 혈장 H⁺ 농도의 증가로 심장근 수축력 혹은 혈류역학에 미칠 영향의 또 하나는 H⁺농도 변화에 따라 이차적으로 유발될 K⁺ 농도 변화이다. 호흡성 요인이

진 대사성 요인에 의해서건 혈장 H⁺ 농도의 증가는 혈장 K⁺농도의 증가를 유발한다(Brown 1965). 세포내의 K⁺ 농도비는 심장근 세포막의 막전압을 유지하는 근원이 되며, 또 심장근의 흥분성을 좌우하므로 K⁺ 농도의 변화는 또 심장근 흥분성과 수축성 및 심장주기에 심대한 영향을 미치게 할 것이다(Kim 1975). 이와같이 일차적 H⁺농도의 변화, 특히 대사성 산증은 K⁺ 및 Ca⁺⁺(Kim 1973) 등 심장박출량에 심대한 영향을 초래하게 함으로 산증에서 심장박출량의 변화를 H⁺농도의 변화만으로 짐작하기는 곤란하다. 저자들은 앞서 혈장 K⁺ 농도와 Ca⁺⁺ 농도가 심장박출량에 대한 효과를 관찰한바 있으므로 혈장 H⁺ 농도의 증가 및 감소가 혈류역학에 미치는 영향을 관찰하고자 하였다.

실험 방법

수술: 체중 1.9-2.4 kg의 토끼를 Nembutal (30 mg/kg)로 마취하여 우측 경정맥에 정맥 카테터를 우측 대퇴동맥에 동맥카테터를 삽입하였다. 우측 경정맥에 삽입된 정맥카테터를 통하여는 지시물질을 주입 하였고, 동맥혈압과 심장박동수는 대퇴동맥에 삽입된 동맥 카테터로부터 압력변환기(transducer)를 거쳐 physiograph에 기록 하였다. 심장박출량은 동맥벽에 설치한 전극에 의해 포착된 전기 전도도에 의하여 식염수 회석 법으로 아래와 같이 측정 하였다.

실험조작: 우선 조건을 가하지 않은 정상 토끼의 혈류역학치를 측정 하였다. 즉 심장박출량, 동맥혈압, 심장박동수를 측정하고 총 말초혈류저항과 1 박출량을 계산 하였다. 이때 동맥혈의 pH를 측정하여 혈액의 산도를 파악 하였다.

* Supported in part by CMB Grant 73-300-1 from China Medical Board of New York, Inc.

Table 1. Response of hemodynamics to acute metabolic Acid-Base disturbance in 39 rabbits.

	Alkalosis	Control	Acidosis
No. of Experiments	12	13	14
pH	7.51	7.40	7.23
Blood Pressure, mmHg	104	105	102
s. e.	±3.1	±4.2	±9.0
Heart Rate	253	240	203
s. e.	±10.5	±5.8	±7.1
Cardiac Index, ml/min/kg	82	72	50
s. e.	±7.1	±5.0	±4.3
Stroke Volume, ml	0.72	0.63	0.53
s. e.	±0.084	±0.045	±0.049
Total Peripheral Resistance, mm Hg/ml/min	0.65	0.72	1.08
s. e.	±0.06	±0.068	±0.129

정상 토끼의 혈류역학치와 혈액소견을 관찰한후 주입 펌프로 0.3 N HCl을 일정한 주입속도로 정맥주사 하여 혈장 H⁺ 농도를 증가 시켰고, 한편 0.6 M NaHCO₃를 정맥주사 하여 혈장 H⁺ 농도를 감소 시켰다. 그리하여 여러 수준의 혈장 H⁺ 농도에서의 심장박출량, 동맥혈압 심장박동수를 측정하여 각 혈류역학치의 변화를 관찰하였다.

혈장 pH는 37°C로 유지된 pH-미터(IL. Model 123 pH/pCO₂ system complete)로 측정 하였다.

심장박출량 측정

전극설치 : 우측 경동맥을 길이 5 cm 가량 주위조직으로부터 잘 박리하여 동맥벽에 C자 모양의 전극을 설치하였다. 두 전극의 간격은 1.5cm이며, 전극은 부도체 플라스틱 틀에 고정시켰다. 그리하여 동맥외경의 크기와 같은 크기의 C자 모양의 가락지 전극이 경동맥을 감싸며 고정되면 플라스틱틀이 그 주위를 둘러싸고 주위조직의 전도도를 차단 하였다.

이 전극은 rheograph (E & M, direct coupled, constant current)를 통하여 physiograph (E & M, 80 kc impedance recorder)의 servo channel에 연결하여 혈액을 통한 전도도를 연속 기록 하였다(Smith 1967).

전기 전도법에 의한 식염수 회석 곡선 연속 기록은 증폭기를 적절한 증폭도에 맞추고 경정맥에 삽입된 카테터를 통하여 2% 식염수 1 ml를 순간적으로 주입하였다. 식염수가 우심장 폐순환을 경유하여 경동맥 전극부위에 도달하면 고장식염수를 함유하는 혈액의 전기 전도도는 증가 한다. 이와같이 고장식염수의 혈액에 의한

회석곡선을 2.5 cm/sec의 기록속도로 연속기록 하였다. 이때 동맥카테터를 통해 동맥혈압곡선도 동시 기록 하였다.

식염농도 표준화 조작 : 전극이 설치된 경동맥의 말초단에 동맥카테터를 심장방향으로 약 0.5 cm 가량 삽입하여 고정하고, 식염수 회석곡선 기록때와 같은 증폭도에서 주입 펌프로 1:1, 1:2, 1:3의 비율로 2% 식염수 혈액 혼합액을 일정한 속도로 주입하여 servo channel의 기록펜 움직임 높이를 기록 하였다. 그리하여 식염농도와 기록펜의 높이와의 상관 관계에 의하여 표준화(calibration) 하였다.

심장박출량 계산 : 연속기록한 식염수 회석곡선으로부터 박동과 동기적인 미세한 기선의 동요를 상쇄하기 위하여 각 기록의 중간점을 이어 우선 미끈한 회석곡선을 얻었다. 그리하여 저번의 기선과 회석곡선으로 둘러싸인 산을 그리고 가위로 오려내어 무게를 잰 후 그 면적을 계산하고, 기선의 폭의 길이로 부터 2% 식염수를 함유하는 혈액의 평균 식염농도를 계산 하였다. 그리하여 다음의 Stewart-Hamilton식 (Stewart 1921)에 의하여 심장박출량을 계산 하였다.

$$Q = \frac{60 A}{\bar{c} t}$$

A : 주입한 식염의 량

\bar{c} : 2% 식염수를 함유하는 혈액의 평균식염농도

t : 2% 식염수를 함유하는 혈액의 경동맥 통과시간

동시 기록한 혈압곡선에 의하여 심장박동수를 측정하고 1박출량을 계산 하였다. 평균혈압과 심장박출량으로부터 순환계 총 말초 저항을 계산 하였다.

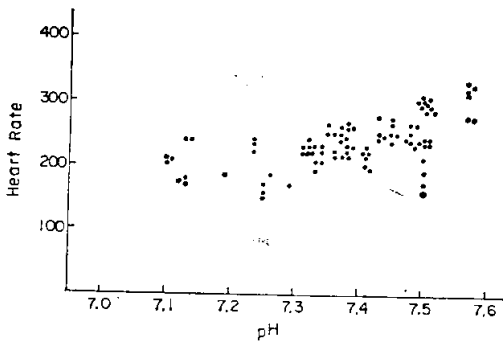


Fig. 1. The relationship between arterial pH and cardiac index in the rabbit.

실험 성적

체중 1.9—2.4 kg의 토끼 39 마리를 정상 혈액 산도에 서 대사성 산증 그리고 대사성 알칼리증에서 측정된 혈류역학치—동맥혈압, 심장박동수, 심장박출량지수, 1박출량 그리고 총말초 혈류저항—를 제 1표에 표시하였다.

정상토끼의 심장박출량 지수는 $72(\pm 5.0)$ ml/min/kg 이었다. 이에 대하여 HCl 을 주입 하므로서 급성 대사성 산증에 빠진 토끼의 심장박출량 계수는 $50(\pm 4.3)$ ml/min/kg로 정상 토끼와 비교하여 급격히 감소하였고 NaHCO₃를 주입하여 급성 대사성 알칼리증에 빠진 토끼의 심장박출량 지수는 $82(\pm 7.1)$ ml/min/kg로서 유의한 변화는 없었다. 정상토끼의 pH 값은 7.40이었고, HCl 주입에 의하여 pH 값은 7.23으로 하강하였고, NaHCO₃ 주입으로 pH값이 7.51로 상승되었다.

그림 1은 여러수준의 혈장 pH에서 본 심장박출량 지수를 표시한 것이다. 여기서 H⁺ 농도가 증가함에 따라 심장박출량은 점차 감소되는 사실을 볼 수 있다.

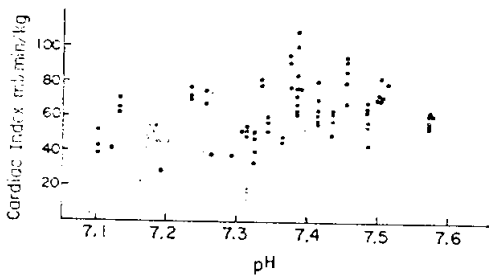


Fig. 2. The relationship between arterial pH and heart rate in the rabbit.

H⁺농도와 심장지수와의 관계에서 어떤 비례 관계를 찾기는 어려우나 적어도 정상 pH (7.35-7.45) 범위보다 H⁺농도가 증가되면 심장박출량이 감소되는 사실을 분명히 알 수 있었다.

정상 토끼의 평균 동맥혈압은 $105(\pm 4.2)$ mmHg이었다. 산증에서는 동맥혈압이 $102(\pm 9.0)$ mmHg 이었고, 알칼리증에서는 $104(\pm 3.1)$ mmHg로서 정상혈압과 비교하여 차이가 없었다.

이 실험에서 본 혈장 H⁺ 농도와 동맥혈압과의 관계는 특히 산증에서 혈류역학적 균형이 깨졌을때 혈압강하가 너무 급속하게 일어나므로 안정된 수준을 유지하기는 어려우나 일반적으로 산증이 심할수록 혈압은 더욱 낮아 졌었다. 이것은 뒤에 지적하는바와 같이 주로 심장박출량의 감소에 기인되리라 믿어진다.

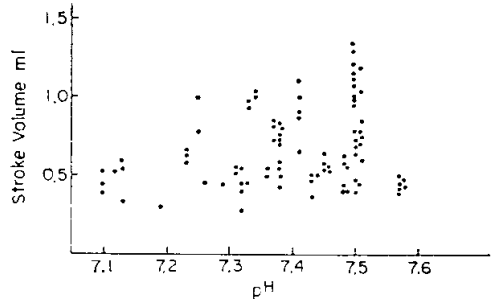


Fig. 3. The relationship between arterial pH and stroke volume in the rabbit.

심장박동수는 정상토끼에서 $240(\pm 5.8)$ 알칼리증에서 $253(\pm 10.5)$ 로서 이 실험에서는 알칼리증에서는 유의한 변화가 없었으나 산증에서는 $203(\pm 7.1)$ 로 유의한 감소를 보였다. 그림 2는 H⁺ 농도와 심장박동수와의 관계를 도시 하였다. 그림에서 볼 수 있는 바와같이 H⁺농도가 정상범위와 비교하여 높아지면 박동수는 감소되고, H⁺ 농도가 감소되면 박동수가 증가되는 것이 분명하다.

체중 1.9—2.4 kg 토끼의 정상 1박출량은 $0.63(\pm 0.045)$ ml 이었다. 알칼리증에서는 $0.72(\pm 0.084)$ ml로 유의한 변화가 없으나, 산증에서는 $0.53(\pm 0.049)$ ml로 감소되었다. 그림 3은 H⁺ 농도와 1박출량과의 상관관계를 도시한 것이다. H⁺ 농도가 증가 혹은 감소되면 1박출량이 감소되는 경향을 보이었는데 특히 심한 산증에서는 통계적으로 유의한 1박출량의 감소를 볼 수 있었다.

총말초저항 정상치는 $0.72(\pm 0.068)$ mmHg/ml/min, 알칼리증에서는 $0.65(\pm 0.061)$, 산증에서는 $1.08(\pm 0.129)$ mmHg/ml/min 이었다. 즉 총말초 저항은 알칼리 증에서 유의한 증가를 보였다.

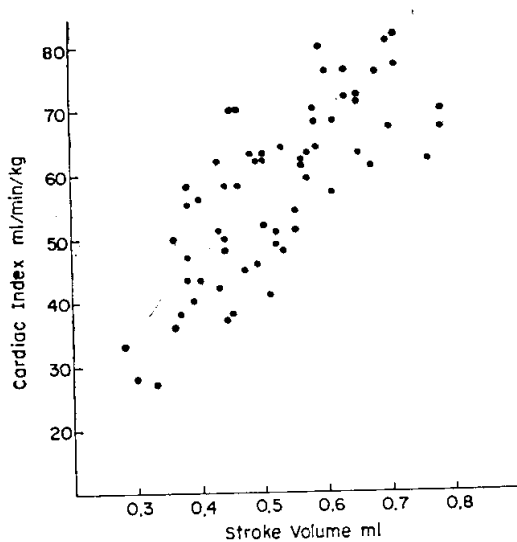


Fig. 4. The relationship between stroke volume and cardiac index in the rabbit.

그림 4에서는 각 예에서의 1박출량과 심장지수의 상관관계를 점찍어 표시하였다. 심장지수와 1박출량과의 상관관계는 아래로 약간 휘어진 곡선을 그리고 있다.

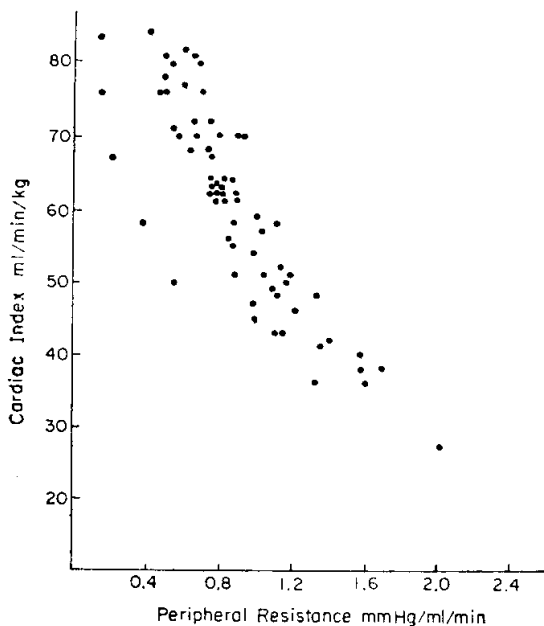


Fig. 5. The relationship between peripheral resistance and cardiac index in the rabbit.

이것은 심장박출량이 증가하려면 1박출량도 증가되어야 하며, 심장박출량이 증가될수록 단위 박출량의 증가에 대하여 1박출량의 증가가 부족되므로 심장박동수에 의한 의존도가 높아지는 것을 시사해 준다.

그림 5는 총 말초저항과 심장박출량 지수와의 상관관계를 각 예에서 점찍어 표시한 것이다.

그림 6은 정상 토끼, 알칼리증 토끼, 산증토끼의 동맥혈, pH, 동맥혈압, 심장박동수, 심장박출량 지수, 1박출량 그리고 총말초저항의 변화를 표시한 것이다. 알칼리증에서는 pH가 7.40에서 7.51로 증가되었어도 이렇다 할 혈류역학적 변화가 보이지 않는데 산증에서는

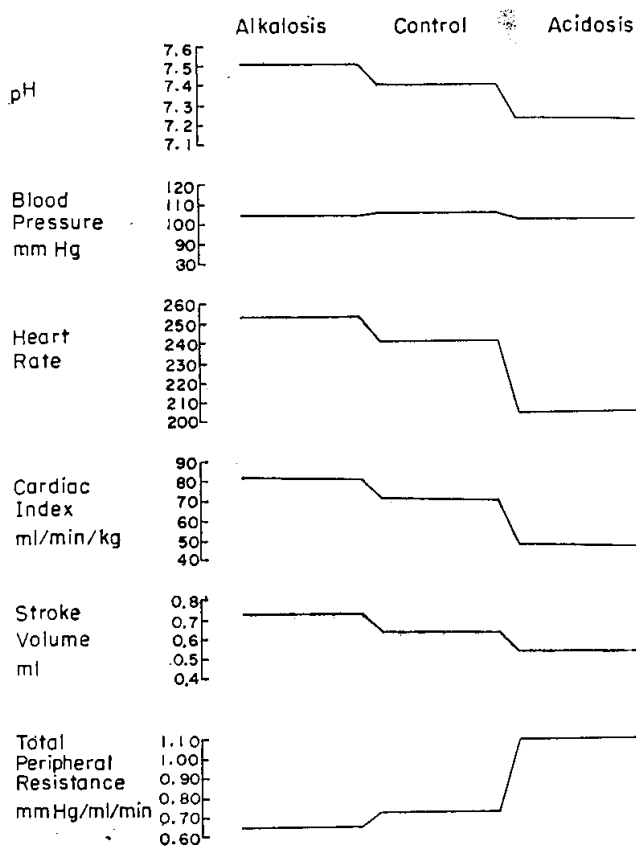


Fig. 6. Response of hemodynamics to acute metabolic acid-base disturbance in 39 rabbit.

pH가 7.40에서 7.23으로 감소되었는데 이때 심장박출량 지수, 심장박동수 그리고 1박출량이 각각 감소되었고, 총말초저항은 증가되는 사실을 볼 수가 있다.

고 찰

혈장 수소이온 농도가 증가되었을때 나타나는 혈류력 학치의 가장 두드러진 변화는 심장박동수의 감소와 심장지수의 감소 그리고 1박출량의 감소이다. 특히 대사성 산증으로 심장박동수의 감소가 두드러지게 나타나는 데 이에 대한 기전은 잘 알려지지 않았으나 혈장 칼륨 농도의 감소로 심장박동수가 감소되는것으로 (Kim 1975)보아 수소이온농도의 증가로 기인된 동방결절에 대한 일차적 작용인지 혹은 수소이온 이외의 칼륨, 칼슘등 전해질 혹은 기타 액성인자에 의한 2차적 작용인지 미상하다. 여하튼 수소 이온농도의 증가로 심장 박동수가 감소되는 것은 사실이며 이것이 심장지수의 감소에 의하여 매 박동마다 정맥혈 환류량은 증가되고 심장법칙에 의하여 1박출량의 증가가 기대된다. 그러나 본 실험에서는 1박출량은 오히려 감소 되었다. 그리하여 심장지수는 박동수와 박출량이 같이 감소되므로 하여 단일인자보다 더욱더 큰 감소를 보였다. 그러므로 수소 이온의 심장박출량에 대한 작용요인이 동방결절 뿐만아니라 심장근 수축기전에도 직접작용할 것이 틀림없다.

일반적으로 H^+ 은 유기 결합기와 높은 친화성을 가지고 있으므로 H^+ 농도가 높아지면 생물구조에 결합된 약한 이온의 하나인 Ca^{++} 대신 H^+ 과 결합하여 이른바 이온의 교체가 일어난다(Bass 1966).

원추 간의 마이크로솜(microsome) 등의 결합기는 H^+ 과의 친화성이 Ca^{++} 보다 거의 1000배나 높다(Carvalho 1966). 이 차이는 골격근 마이크로솜 분획이나 심장근 근장그물(sarcoplasmic reticulum)에서도 볼 수 있었다(Carvalho 1963). H^+ 은 심근 수축 단백질의 결합기에서도 Ca^{++} 을 밀어내고 결합기와 결합하는 것으로 보인다. 글리세롤 추출 심근 단백질에서 pH를 7.0에서 6.0으로 낮추어 H^+ 농도를 10배로 증가시켰더니 Ca^{++} -의존 장력과 ATPase 활성도와와의 상관관계도는 현저히 우로 이행하였다(Schadler 1967). 이것은 H^+ 농도의 증가가 ATPase 활성도를 저하할 뿐더러 심근 장력을 결정하는 활성기와 Ca^{++} 과의 친화성을 유의하게 감소시키는 것을 시사하는 것이다.

근육수축 과정에서 Ca^{++} 이 그 중추적 역할을 한다는 사실에는 많은 증거가 있다(Sandow 1965, Weber 1966, Ebashi 1968). 근육이 수축할 때 근필라멘트(myofilament)와 연결된 트로포닌(troponin)과 Ca^{++} 이 결합함으로써 액틴-마이오신(actin-myosin) 상호작용의

억제를 해방하여 (Fuchs 1968, Ebashi 1968, Langer 1964) 근육의 수축을 유발한다. 즉 Ca^{++} 은 근육의 흥분-수축을 연결하는 물질이다. 따라서 심장근의 수축력을 결정하는 요소의 하나는 근필라멘트에 Ca를 공급하는 공급원인 근장그물 속 Ca의 저장량이라 할 것이다. 근장그물 속 Ca 저장량은 세포외액의 Ca^{++} 농도에 매우 예민하게 좌우된다고 한다(Langer 1968). 그러므로 생리적 조건에서 심근의 수축성은 세포내 Ca^{++} 농도 ($10^{-7}M/L$)에 비례하고, 또 세포의 Ca^{++} 농도 ($2 \times 10^{-3}M/L$, Ebashi 1968)에 매우 민감하게 변화하리라 추측된다.

이완기의 근필라멘트 주변의 Ca^{++} 농도는 $10^{-7}M/L$ 에 불과하므로 트로포닌에 의한 액틴-마이오신 연결 억제 효과가 우세하여 근육은 충분히 이완되어 있다. 세포내 Ca^{++} 농도가 $10^{-7}M/L$ 를 넘으면 Ca^{++} 은 더 많은 트로포닌과 결합하여 트로포닌-트로포마이오신 복합체를 만들므로써 액틴-마이오신 연결 효과를 없애준다. 이리하여 액틴-마이오신 연결이 형성되고 두 필라멘트는 서로 미끌어져 들어감으로 근육수축이 시작된다. 최근 Reuter(1969)등의 전압고정법(voltage clamp technique) 실험에 의하면 Ca^{++} 이 매 심장 수축때 마다 세포외에서 세포내로 이동하여 세포내 Ca를 공급하여 이것이 심근수축을 활성화 한다고 했다(Bailey 1968, Entman 1969, Legato 1919). 세포내로 Ca를 이동하게 하는 것은 세포막의 탈분극에 의한 Ca 투과성의 증가이다.

골격근을 Ca^{++} 이 없는 링거액으로 관류하면 수축장력은 2시간후에 약 반으로 떨어졌다. 이 결과는 세포내에서 Ca^{++} 이 흥분-수축의 연결물질로서의 역할을 생각할 때 당연한 일이다. 이와 대조적으로 몇몇이동물 심장근을 같은 용액으로 관류했더니 수축장력은 1분내에 반감되었다(Langer 1968). 이와같은 급속한 장력의 저하는 심장근에서는 활성화 Ca^{++} 이 간질액 공간에 저장되어 있거나 혹은 간질액과 쉽게 평형을 이룰 수 있는 세포 표면에 있으리라 추측하게 한다.

산증 심장에서 심근 트로포닌의 Ca^{++} 과의 이와같은 친화성의 감소는 흥분-수축 연결에서 훨씬 많은 양의 Ca^{++} 이 유리되지 않으면 심근 수축력은 저하되지 않을 수 없다. 불행히도 심근에서는 근장그물의 발달도는 비교적 낮으며, Ca^{++} 이 근장그물에서 수축 단백질로 유리되는 능력은 제한되어 있으므로 세포막 결합 Ca^{++} 과 H^+ 이 대치되면 충분한 양의 Ca^{++} 과 트로포닌을 결합시키는 것은 거의 불가능한 것으로 보인다. 이리하여 산증에서 심근 수축력 억제 효과는 흥분-수축 연결기에 유리된 Ca^{++} 양을 일정 수준이하로 유지하여 수축력을

억제할 것으로 믿어진다.

결 론

체중 1.9—2.4 kg의 토끼에서 0.3 N HCl 및 0.6 M/L NaHCO₃를 정맥주사하여 급성 대사성 산—염기 균형장애를 유발시켜 이때의 순환계 혈류역학치—심장박출량 지수, 1박출량, 심장박동수, 동맥혈압, 총 말초저항—를 측정하여 정상 혈류역학치와 비교 고찰하였다.

심장박출량의 측정은 동맥벽에 설치된 전극에 의하여 식염수 회석 전기 전도법으로 physiograph 상에 식염수 회석곡선을 기록하고 이를 분석하여 측정하였다.

1) 13마리의 정상토끼의 동맥혈 pH는 7.40이었고 14마리의 HCl 주입 토끼군의 동맥혈 pH는 7.23이었고, 12마리의 NaHCO₃ 주입 토끼군은 동맥혈 pH 값이 7.51이었다.

2) 정상토끼의 심장박출량지수는 72(±5.0) ml/min/kg이었다. 이와 비교하여 산중토끼의 심장지수는 50(±4.3) ml/min/kg으로 유의 하게 감소 되었다. 더구나 산중이 심할수록 심장지수는 더욱 더 감소되었으며, 마침내는 심장박출량을 측정하기가 힘들었다. 알칼리증 토끼군에서는 심장지수가 82(±7.1) ml/min/kg로서 유의한 차이는 아니었다.

3) 1박출량의 정상치는 0.63(±0.045) ml 이었다. 산중토끼군의 1박출량은 0.53(±0.049) ml로 정상치와 비교하여 감소의 경향을 보이고, 산중도가 심하면 유의한 감소를 보였다. 한편 알칼리증 토끼군에서는 0.72(±0.094) ml로 이렇다할 변화를 볼수 없었다.

4) 심장박동수의 정상치는 240(±6) 이었다. 산중토끼군에서는 203(±7)으로 감소 하였다. 산중이 점차 심하여 짝에 따라 심장박동수는 더욱 더 감소하였다. 한편 알칼리증 토끼군에서는 253(±11)으로 이렇다할 의의있는 변화가 없었다.

5) 동맥혈압은 산중도가 깊어 짝에 따라 점차 하강하나 본 실험에서는 가능한 한 동맥혈압의 변화가 적게 염산 주입속도를 느리게 하였다.

6) 총말초저항 정상치는 0.72(±0.068) mmHg/ml/min이었다. 알칼리증 토끼군에서는 0.65(±0.060) mmHg/ml/min로 거의 변화가 없는데 대하여 산중 토끼군에서는 1.08(±0.129) mmHg/ml/min으로 유의한 증가를 보였다.

이상과 같이 산—염기 균형장애가 혈류역학치에 미치는 영향은 산중에서 매우 컸었다. 산중심장에서 심장지수의 큰 감소는 1박출량의 감소보다는 심장박동수의 감

소에 의한 요인이 크게 작용 하였다.

ABSTRACT

Cardiac Output During the Metabolic Acid-Base Disturbance in the Rabbit

Jai Seong Lee, M. D., Woo Gyeum Kim, M. D.

Department of Physiology, College of Medicine
Seoul National University

Cardiac output and hemodynamics were determined in the rabbit during the acute acid-base disturbance of metabolic origin by the intravenous infusion of 0.3 N hydrochloric acid or 0.6 M/L sodium bicarbonate solution.

Cardiac output was measured analyzing the saline dilution curve recorded on physiograph the extra-arterial conductivity, using Stewart-Hamilton formula.

Under each level of plasma hydrogen ion concentration, arterial blood pressure, heart rate, cardiac index, stroke volume and total peripheral resistance were measured and relation of them were analyzed.

1. Normal cardiac index measured by saline conductivity method in the rabbit was 72(±5.0) ml/min/kg. After the infusion of hydrochloric acid, associated with the decrease of pH from 7.40 of normal to 7.23, cardiac index decreased to 50(±4.3) ml/min/kg. During metabolic acidosis, the higher the concentration of hydrogen ion, the more significantly decreased the cardiac index. After the infusion of sodium bicarbonate, however, associated with the increase of pH from 7.40 to 7.51, cardiac output did not change significantly.
2. The infusion of hydrochloric acid produced slowing of the heart rate significantly from 253(±10.5) of normal to 203(±7.1), on the contrary, the infusion of sodium bicarbonate produced negligible change of heart rate.
3. Stroke volume in normal rabbit was 0.63(±0.045) ml. It was decreased to 0.53(±0.049) ml in acidosis, and increased to 0.72(±0.094) ml. Statistically significant change of stroke volume was produced only when acidosis proceed moderately severe degree.
4. In spite of negligible change in arterial blood pressure in acid-base disturbance, total periph-

heral resistance increased from 0.72(\pm 0.068) mmHg/ml/min of normal to 1.08(\pm 0.129)mmHg/ml/min in metabolic acidosis. This might be a cardiovascular compensation to maintain the arterial blood pressure to the decrement of cardiac output.

REFERENCES

- Bailey, L.E. and Dresel, P.E. *Correlation of contractile force with a calcium pool in the isolated cat heart.* *J. Gen. Physiol.* 52:969, 1968.
- Bass, L. and W.J. Moore. *A model of nervous excitation based on the Wien dissociation effect. In: Structural chemistry and biology, edited by A. Rich and N. Davidson. San Francisco: W.H. Freeman and Co., 1966, p. 356-369.*
- Bendixen, H.H., M.B. Laver and W.E. Flacke. *Influence of respiratory acidosis on circulatory effect of epinephrine in dogs.* *Circulation Res.* 13: 64-70, 1963.
- Brown, E.B. Jr. and Goot, G. *Intracellular hydrogen ion changes and potassium movement.* *Am. J. Physiol.* 204:765, 1965.
- Carvalho, A.P. *Binding of cations by microsomes from rabbit skeletal muscle.* *J. Cell. Physiol.* 67:73-84, 1966.
- Carvalho, A.P., H. Sanui and N. Pace. *Calcium and magnesium binding properties of cell membrane materials.* *J. Cellular Comp. Physiol.* 62:311-317, 1963.
- Daly, J. de Burgh and A.J. Clark. *Action of ions upon the frog's heart.* *J. Physiol. (London)* 54: 367-383, 1921.
- Darby, T.D., E.E. Aldinger, R.R. Gadsden and W.B. Thrower. *Effects of metabolic acidosis on ventricular isometric systolic tension and the response to epinephrine and levarterenol.* *Circulation Res.* 8:1242-1253, 1960.
- Ebashi, S. and Endo, M. *Calcium ion and muscle contraction.* *Prog. Biophys. Molec. Biol.* 18:123-183, 1968.
- Ebashi, S., Kodama, A. and Ebashi, F. *Troponin I. preparation and physiological function.* *J. Biochem. (Tokyo)* 64:468-477, 1968.
- Fuchs, F. and Briggs, F.N. *The site of calcium binding in relation to the activation of myofibrillar contraction.* *J. Gen. Physiol.* 51:655-676, 1968.
- Hasselbach, W. *Relaxing factor and the relaxation of muscle.* *Prog. Biophys. Chem.* 14:167-222, 1964.
- Jerusalem, E. and E.H. Starling. *On the significance of carbon dioxide for the heart beat.* *J. Physiol. (London)* 40:279-294, 1910.
- Katz, A.M. *Contractile proteins of the heart.* *Physiol. Rev.* 50:63, 1970.
- Katz, A.M. and Repke, D.T. *Quantitative aspects of dog cardiac microsomal calcium binding and uptake.* *Circ. Res.* 21:153, 1967.
- Kim, J.K. and Kim, W.G. *Cardiac output in various potassium ion concentration in the rabbit.* *Seoul J. Med.* 16:1975.
- Kim, Y.S. and Kim, W.G. *Cardiac output in various calcium ion concentration in the rabbit.* *Seoul J. Med.* 14:266, 1973.
- Langer, G.A. *Kinetic studies of calcium distribution in ventricular muscle of the dog.* *Circ. Res.* 15: 393, 1964.
- Langer, G.A. : *Ion fluxes in cardiac excitation and contraction and their relation to myocardial contractility.* *Physiol. Rev.* 48:708, 1968.
- Legato, M.J. and Langer, G.A. *The subcellular localization of calcium ion in mammalian myocardium.* *J. Cell Biol.* 41:401, 1969.
- Lorkovic, H. : *Influence of changes in pH on the mechanical activity of cardiac muscle.* *Circ. Res.* 19:711-720, 1966.
- Manley, E.S., C.B. Nash and R.A. Woodbury. *Cardiovascular responses to severe hypercapnia of short duration.* *Am. J. Physiol.* 207:634, 640, 1964.
- McElroy, W.T., A.J. Gerdes and E.B. Brown, Jr. *Effects of CO₂, bicarbonate and pH on the performance of isolated perfused guinea pig hearts.* *Am. J. Physiol.* 195:412-416, 1958.
- Mines, G. *On functional analysis by the action of electrolytes.* *J. Physiol. (London)* 46:188-235, 1913.
- Ng, M.L., M.N. Levy and H.A. Zieske. *Effects of changes of pH and of carbon dioxide tension on left ventricular performance.* *Am. J. Physiol.* 213:115-120, 1967.
- Reuter, H. and Beeler, G.W., Jr. *Calcium current in ventricular myocardial fibers.* *Science* 163:399, 1969.
- Sandow, A. *Excitation-contraction coupling in skeletal muscle.* *Pharmac. Rev.* 17:265-320, 1965.
- Schädler, M.H. *Proportionale Aktivierung von*

- ATPase-Aktivitat und Kontraktionsspannung durch Calciumionen in isolierten kontraktile Strukturen verschiedener Muskelarten. Arch. Ges. Physiol.* 296: 70-90, 1967.
- Smith, M., L. A. Geddes, and H. E. Hoff. *Cardiac output determined by the saline conductivity method using an extra-arterial conductivity cell. Cardiovascular Res. Cent. Bull.* 5(4): 123-134, 1967.
- Stewart, G. N. *The output of the heart in dogs. Am. J. Physiol.* 57:27, 1921.
- Vaughan Williams, E. M. *The individual effects of CO₂, bicarbonate and pH on the electrical and mechanical activity of isolated rabbit auricles. J. Physiol. (London)* 129:90-110, 1955.
- Vaughan Williams, E. M., and J. M. Whyte, *Chemosensitivity of cardiac muscle. J. Physiol. (London)* 189: 119-137, 1967.
- Weber, A. *Energized calcium transport and relaxing factors. In current topics in bioenergetics, Vol. 1, ed. Sanadi, D. R., New York and London, Academic Press, 1966. pp. 203-254.*
- Wildenthal, K., D. S. Mierzwiak, R. W. Myers, and J. H. Mitchell. *Effects of acute lactic acidosis on left ventricular performance. Am. J. Physiol.* 214:1352-1359, 1969.
- Wood, E. H., R. L. Heppner and S. Weidmann. *Inotropic effects of electric currents. I. positive and negative effects of constant electric currents or current pulses applied during cardiac action Potentials. Circ. Res.* 24:409, 1969.