

흰쥐 적출심장의 *Norepinephrine* 유발 양성 변력성작용에 미치는 *Strontium*의 영향

영남대학교 의과대학 약리학교실
권오철 · 이광윤

서 론

Strontium은 calcium과 같은 2가 양이온으로서 과거에는 radioactive strontium이 radioactive calcium을 대신해서 tracer로 사용되었으며¹⁾, strontium이 골 형성에 있어 무기질 침착제로 사용될 수 있다²⁾는 보고가 있다. 그리고 또한 strontium은 평활근과 골격근의 근육을 수축하게 하는 등 calcium과 관계 있는 여러가지 생리학적 효과가 있는 것으로 알려져 있다.

Strontium은 평활근에서 calcium과 치환되어 평활근을 수축시킬 수 있는 것으로 알려져 있으며³⁾, 저장소에도 calcium 대신 저장될 수 있는 것으로 알려져 있다⁴⁾. 또한 골격근에서도 strontium은 calcium과 치환되어 저장소에 저장될 수 있고 수축기구(contractile apparatus)를 활성화 시킬 수 있는 것으로 알려져 있다⁵⁾. 그리고 전기 생리학적⁶⁾ 및 생화학적⁷⁾ 면에서 calcium과 거의 유사한 작용을 하는 것으로 보고 되고 있다. 한편 심근에서도 strontium은 calcium과 치환되어 심근을 수축시키며 전기 생리학적 활동도를 유지할 수 있다고 하였다⁸⁾. 그러나 이러한 보고와는 달리 고양이 심장에서 calcium 대신 strontium으로 완전 치환시 심근연축(contracture)을 초래하였으며, 이 연축은 더 이상의 calcium을 첨가 했을 때도 회복되지 않았다는 보고⁹⁾가 있다. 그리고 고양이의 심실 유두근에서

calcium 대신 strontium으로 치환될 때 심근이 수축하기 위해서는 어느 정도의 calcium이 필요하다¹⁰⁾는 보고도 있다. 또한 strontium은 세포막의 정지전위를 유지할 수 없다는 보고¹¹⁾도 있다.

이와같이 심근수축에 있어서 strontium의 calcium 대치성 유무는 논란의 대상이 되고 있다. 그러므로 본 실험에서 자율수축운동을 하는 적출심장에서 calcium 대신 strontium으로 치환시 나타나는 양상을 관찰하고 심근 흥분제인 norepinephrine과 억제제인 verapamil(calcium 길항제)에 대한 반응을 봄으로써 strontium이 심근에서 calcium의 생리학적 역할을 대체할 수 있는지, 또 작용상에 어떤 상이점이 있는지 등을 관찰해 보고자 하였다.

재료 및 방법

체중 200g 내지 230g의 흰쥐(Sprague Dawley)를 암수 구분없이 사용하였다. 흰쥐를 ethyl ether로 흡입마취 후 복벽을 절개하여 대정맥에 heparin 250unit를 주사하였다. 정중개흉술을 시행한 후 심근에 손상이 가지 않도록 조심하면서 심장을 적출하였다. 적출한 심장을 0~4°C의 냉각된 생리식염수 내에서 폐장과 인접 결체조직을 제거한 후, 대동맥에 삽관하였다. 좌심방이를 전자하여 balloon을 삽입하고 승모판을 통과시켜 좌심실 내에 고정시켰으며, balloon내에 중류수를 채워 20mmHg 내지 30mmHg의 압력이 유지되게 하였다. 대동맥에 연결된 삽관을

Langendorff씨 심판류장치에 연결하였다. 심장 상방 100cm에 위치한 Mariott씨 병으로부터 일정한 수압을 이용하여 modified Klebs-Hensleit buffer solution(이하 판류용액이라 한다)을 판류시켰다. 판류용액의 온도는 36°C로 유지시켰으며 95% 산소와 5% 이산화탄소 혼합기체를 포화시켜 pH를 7.4로 유지시켰다.

Modified Klebs-Hensleit solution의 조성은 NaCl : 120mM, KCl : 4.6mM, MgSO₄ : 1.2mM, NaH₂CO₃ : 23.8mM, KH₂PO₄ : 1.17mM, CaCl₂ : 1.2mM dextrose : 10mM이었다.

적출심장의 자율수축강도를 측정하기 위하여 좌심실 내에 삽입된 balloon을 pressure transducer (Narcobiosystem, RP-1300)에 연결하고 physiograph(Narcobiosystem, MK-III-S)를 이용하여 그 압력의 변화를 묘기하였다.

이 실험에 사용된 norepinephrine(SIGMA)과 verapamil(KNOLL)은 판류용액에 녹여서 사용하였다.

1. strontium의 calcium 치환 실험

적출심장을 30분간 판류시킨 후 규칙적인 운동성을 유지하고 있을 때 저calcium 판류용액을 판류시켰다. 저calcium 판류용액의 농도는 0, 0.09, 0.27, 및 0.81mM이었으며, 먼저 0.81mM 용액을 10분간 판류시켜 규칙적인 운동성이 유지되고 있을 때 수축성(dp/dt), 좌심실압(left ventricular pressure : LVP) 및 심박동수(heart rate : HR)를 관찰한 후 정상 판류용액(2.43mM)으로 수축운동을 정상으로 회복시켰다. 회복된 심장을 10분 이상 안정시킨 후 다시 calcium 농도를 달리한 보다 저calcium 농도의 판류용액을 판류시켜 위와 같이 관찰함을 반복하였다. 한편 strontium 치환 용액은 위의 각 저calcium 판류용액에서 감소된 calcium과 동일한 농도의 strontium을 첨가하여 calcium과 strontium 두 이온 농도의 합이 정상 calcium농도와 같도록 조제한 후 앞서 기술한 저농도의 calcium 판류용액에서 와 같은 방법으로 반복 시행하였다.

2. strontium 치환용액내에서의 norepinephrine효과에 대한 실험

적출된 심장을 30분간 판류시켜 규칙적인 운동성이 유지되면 0.27mM의 저calcium 판류용액을 판류시켰다. 10분이상 판류시켜 심장의 자율수축운동이 안정되면 norepinephrine을 측관(side tube)을 통하여 주사하였다.

Norepinephrine을 측관을 통하여 주사한 후 심장의 자율수축운동이 안정되면 곧 다음 농도의 norepinephrine을 주사하였다. 이 실험에 사용된 norepinephrine의 농도는 10⁻⁹, 10⁻⁸, 10⁻⁷ 및 10⁻⁶M이었다. strontium 치환용액은 0.27mM의 저calcium 판류용액에 2.16mM의 strontium을 첨가한 것이며 norepinephrine의 투여는 저calcium농도의 판류용액에서와 동일한 방법으로 시행하였다.

3. strontium 치환용액내에서의 verapamil효과에 대한 실험

적출된 심장을 30분간 판류시켜 규칙적인 운동성이 유지되면 심근 수축력이 현저히 저하되는 10⁻⁶M의 verapamil이 포함된 저calcium 판류용액들(0, 0.09, 0.27 및 0.81mM)을 실험 1과 같은 방법으로 판류하였고, 10⁻⁶M의 verapamil을 포함한 strontium 치환용액 또한 실험 1과 같은 방법으로 반복 시행하였다.

4. 성적 처리

정상 calcium농도(2.43mM)의 판류용액을 판류시켰을 때의 수축성, 좌심실압, 심박동수를 100%라 하고 실험조작시 나타나는 수축성, 좌심실압을 그에 대한 백분율로 나타내었다.

실험성적은 mean ± S. E.로 표시하였고, 각 평균치의 비교는 student's t-test를 이용하였다.

성 적

1. strontium의 calcium 치환 효과

Fig. 1은 판류용액의 calcium농도를 0mM에서 2.

Table 1. Effect of the substitution of strontium for calcium on the heart rate of isolated perfused rat hearts

Group \ Calcium (mM)	0	0.09	0.27	0.81	2.43
low calcium	0	62±9.1	84±6.0	89±2.9	100(%)
Sr. substit	0	71±8.3	71±8.4	66±6.0*	100(%)

100% means heart rate in normal calcium condition. (2.43mM)

Sr. substit.: Sr. was substituted for calcium, $[\text{Ca}^{2+}] + [\text{Sr}^{2+}] = 2.43\text{mM}$

Values are represented as mean ± S. E.

* $P < 0.05$: significantly different from the low calcium condition.

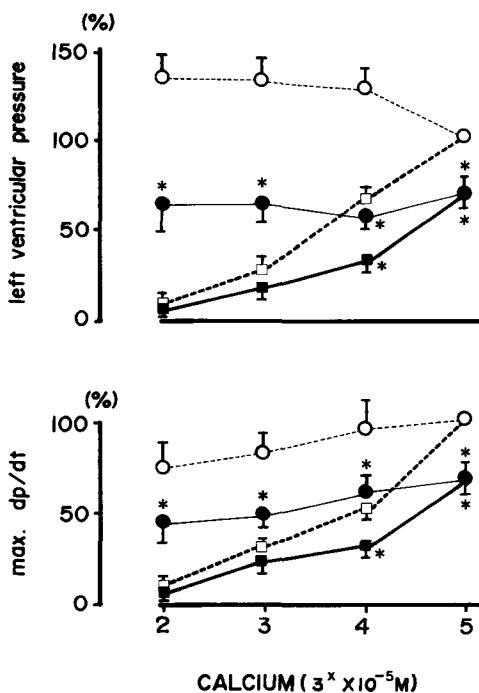


Fig. 1. Effect of the substitution of strontium for calcium on the contractility of isolated perfused rat hearts.

- low balcium
- Sr. substit. : $[\text{Ca}^{2+}] + [\text{Sr}^{2+}] = 3 \times 10^{-5}\text{M}$ (2.43mM)

100% means max. dp/dt or left ventricular pressure in normal calcium condition. (2.43mM) Values are represented as mean ± S. E.

* $P < 0.01$: significantly different from the low calcium condition.

43mM(정상 관류용액의 calcium 농도)까지 변화시킬 때, 그리고 감소된 calcium과 동일 농도의 strontium으로 대체한 용액을 관류시 나타나는 적출 심장의 자율수축운동의 변화를 나타낸 것이다. 저calcium 관류용액에서의 수축성을 보면 0.09mM에서는 6%, 0.27mM에서는 16%, 그리고 0.81mM에서는 45%를 나타내었다. 그러나 strontium 치환군에서의 수축성을 보면 0.09mM(Sr : 2.34mM 포함)에서는 77%, 0.27mM(Sr : 2.16mM 포함)에서는 83% 그리고 0.81mM(Sr : 1.62mM 포함)에서는 93%를 나타내어 strontium을 대체하지 않은 군에서 보다 현저히 높이 유지되어 유의성이 인정되었다($P < 0.01$). 저calcium 관류용액에서 좌심실압의 변화를 보면, 0.09mM에서는 6%, 0.27mM에서는 20%, 0.81mM에서는 64%를 나타내었으나, strontium 치환군에서는 0.09mM에서는 132%, 0.27mM에서는 132%, 그리고 0.81mM에서는 127%를 나타내어 strontium을 대체하지 않은 군에서보다 현저히 높이 유지되어 유의성이 인정되었다($P < 0.01$). 그러나 100% strontium 치환용액을 관류시켰을 때는 오히려 심정지를 초래하였다. 100% 치환용액을 관류 시켰을 때 초래되는 심정지는 다시 정상 calcium 농도의 관류용액을 관류시켜도 회복되지 않았다. 적출 심장의 심박동수는 개체 간의 차가 심하였다(Table. 1). 전체적으로 strontium 치환용액의 관류시 감소하는 경향을 나타내었으나, 0.81mM calcium 농도에 strontium을 첨가한 경우에

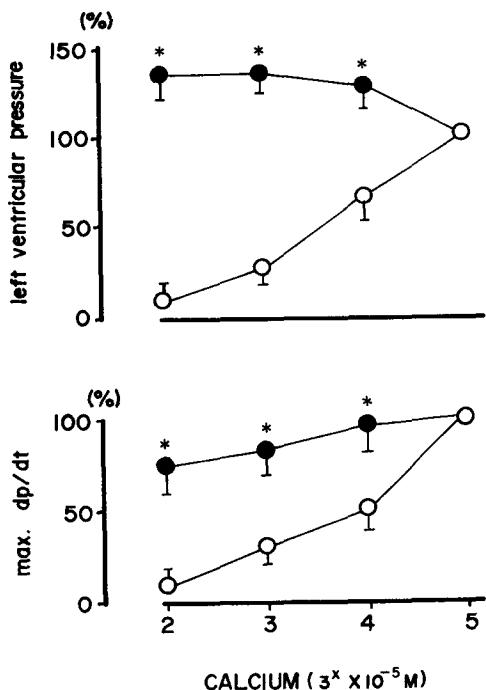


Fig. 2. Effect of norepinephrine on the contractility of isolated perfused rat hearts in low calcium and in the substitution of strontium for calcium.

- normal calcium (2.43mM)
- low calcium (0.27mM)
- Sr. substit. (calcium; 0.27mM, Sr. ; 2.16mM)

100% means max. dp/dt or left ventricular pressure at normal calcium condition (2.43mM) without addition of norepinephrine.

Values are represented as mean \pm S.E.
* : $P < 0.05$ ** : $P < 0.01$: significantly different from normal calcium condition (2.43mM)

만 유의한 감소를 나타내었다($P < 0.05$).

1. strontium0| norepinephrine 유발 양성변력성 작용에 미치는 영향

정상 관류용액(2.43mM), 저calcium 용액(0.27mM), 및 strontium 치환용액(Ca : 0.27mM, Sr : 2.16mM)에서 norepinephrine의 적출 심장에 대한 양성변력성 작용(수축성, 좌심실압)은 Fig. 2와 같다. 정상 관류용액에서 적출심장의 자율 수축은

동은 norepinephrine에 의하여 수축성, 좌심실압 모두 용량에 비례하여 증가하였는데, $10^{-9} M$ 이상의 농도에서 유의성 있는 증가를 나타내었다. 이때에 수축성은 norepinephrine $10^{-9} M$ 에서 120%, $10^{-8} M$ 에서 138%, $10^{-7} M$ 에서 156%, $10^{-6} M$ 에서 177%를 나타내었다. 저calcium농도에서도 수축성, 좌심실압 모두가 투여된 norepinephrine의 용량에 비례하여 증가하였는데 $10^{-9} M$ 이상의 농도에서 유의성 있는 증가를 나타내었다. 이때의 수축성은 norepinephrine $10^{-9} M$ 에서 51%, $10^{-8} M$ 에서 77%, $10^{-7} M$ 에서 132%, $10^{-6} M$ 에서 160%를 나타내어 모든 농도에서 정상 용액에 비해 유의하게 억제된 양상을 보여 주었다 ($10^{-9} M$, $10^{-8} M$, $10^{-7} M$: $P < 0.01$, $10^{-6} M$: $P < 0.05$). Strontium 치환용액에서도 역시 norepinephrine에 의하여 수축성, 좌심실압이 모두 용량에 비례하여 증가하였는데, 이때의 수축성은 norepinephrine $10^{-9} M$ 에서 112%, $10^{-8} M$ 에서 127%, $10^{-7} M$ 에서 145%, $10^{-6} M$ 에서 158%를 나타내어 정상 관류용액과 비교할 때 $10^{-6} M$ 에서 유의하게 낮았으나($P < 0.05$), 다른 모든 농도에서는 통계적으로 유의성 있는 차이가 인정되지 않았다. 그리고 저calcium용액에서와 비교할 때 $10^{-9} M$, 및 $10^{-8} M$ 의 저농도의 norepinephrine에서 유의하게 높았으나($P < 0.01$), $10^{-6} M$ 의 고농도에서는 유의한 차가 없었다.

같은 실험에서 좌심실압 역시 정상 관류용액, 저calcium용액, strontium 치환용액에서 norepinephrine의 농도가 증가함에 따라 증가하였으며 정상 관류용액에 비하여 저calcium용액에서 유의한 억제를 나타내었으나($P < 0.01$) strontium 치환용액에서는 억제되지 않아 전반적으로 수축성의 변화와 유사한 결과를 보여 주었다. 즉 norepinephrine에 대한 반응은 strontium 치환군에서 정상 관류용액에서와 거의 같은 양상을 보였으며, 저calcium군은 모든 농도에서 유의하게 억제되었다($P < 0.01$) 적출심장의 심박동수는 저calcium용액과 strontium 치환용액 모두에서 정상 용액에서와 비교할 때 유의성 있는 차이는 인정 되지 않았다. (Table 2)

Table 2. Effect of norepinephrine on the heart rate of isolated perfused rat hearts in low calcium and in the substitution of strontium for calcium

Group \ Norepinephrine (M)	10 ⁻⁹	10 ⁻⁸	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶
Normal calcium	105±3.2	110±4.0	117±3.8	109±4.8(%)
Low calcium	97±6.2	100±7.5	105±5.7	111±4.8(%)
Sr. substit.	97±4.8	102±6.2	107±6.2	106±5.8(%)

normal calcium (2.43mM), low calcium (0.27mM),

Sr. substit. (calcium:0.27mM, Sr. :2.16mM)

100% means heart rate at normal calcium condition (2.43mM) without addition of norepinephrine.

Values are represented as mean ± S. E.

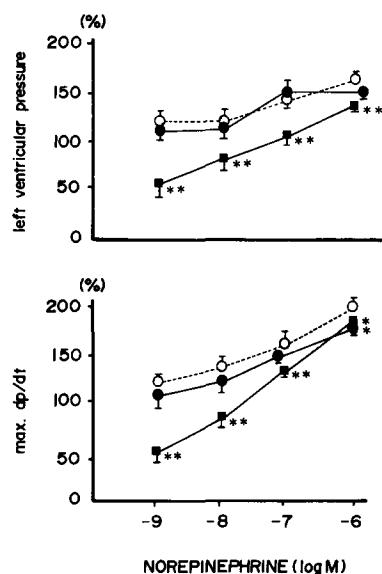


Fig. 3. Effect of verapamil on the contractility induced by calcium or partial substitution of strontium for calcium in isolated perfused rat hearts.

- A : low calcium (control for B)
- B : low calcium in the presence of verapamil (10^{-6} M)
- C : Sr. substit. (control for D)
- D : Sr. substit. in the presence of verapamil (10^{-6} M)

Sr. substit. ; $[Ca^{2+}] + [Sr^{2+}] = 3 \times 10^{-5} M$ (2.43mM)

100% means max. dp/dt or left ventricular pressure at normal calcium condition (2.43mM) without addition of verapamil.

Values are represented as mean ± S. E.

* $P < 0.01$: significantly different from absence of verapamil.

3. strontium의 verapamil에 대한 효과

Fig. 3은 verapamil 존재 하에서 판류용액의 calcium 농도변화에 따른 자율 수축운동의 변화와 verapamil 존재 하에서 판류용액 내의 calcium 대신 strontium으로 치환함에 따른 적출심장의 자율수축 운동의 변화를 나타낸 것이다.

Fig. 3에서 볼 수 있는 바와 같이 정상 판류용액에서 $10^{-6}M$ 의 verapamil은 수축성을 63%로 감소시켰다. verapamil $10^{-6}M$ 을 포함한 저calcium 판류용액의 calcium 농도의 변화에 따른 수축성의 변화는 0.09mM에서 3%, 0.27mM에서 14%, 0.81mM에서 28%로서 대조군의 0.09mM에서 6%, 0.27mM에서 16%, 그리고 0.81mM에서 45%에 비하여 모든 농도에서 유의한 억제를 나타내었다 ($P < 0.01$). 같은 실험에서 좌심실압은 Fig. 3에서와 같이 수축성과 유사한 경향을 나타내었다.

한편 strontium 치환 용액에서도 $10^{-6}M$ 의 verapamil이 포함된 군에서 수축성 (Fig. 3)은 calcium 농도 0.09mM에서 46%, 0.27mM에서 47%, 그리고 0.81mM에서 56%로서 대조군의 0.09mM에서 77%, 0.27mM에서 83%, 그리고 0.81mM에서 93%에 비하여 모든 농도에서 유의한 억제를 나타내었다 ($P < 0.01$). 이때의 좌심실압 또한 Fig. 3에서와 같이 수축성과 유사한 경향을 나타내었다. 그러나 심박동수는 개체간의 차가 심하였으며 $10^{-6}M$ 의 verapamil에 의한 유의성 있는 변화는 관찰되지 않았다. (Table 3)

Table 3. Effect of verapamil on the heart rate induced by calcium of partial substitution of strontium for calcium in isolated perfused rat hearts

Group \ Calcium (mM)	0.09	0.27	0.81	2.43
Group				
low calcium	62±9.1	84±6.0	89±2.9	100(%)
low calcium+verapamil [△]	27±9.4*	71±110.	86±6.2	88±2.6(%)
Sr. substit.	71±8.3	71±8.4	66±6.0	100(%)
Sr. substit.+verapamil [△]	69±3.0	79±3.5	86±4.0	88±2.6(%)

Sr. substit. : Sr. was substituted for calcium, $[Ca^{2+}] + [Sr^{2+}] = 2.43\text{mM}$

△ verapamil: 10^{-6}M

100% means heart rate at normal calcium condition (2.43mM) without addition of verapamil.

Values are represented as mean ± S. E.

* $P < 0.01$: significantly different from absence of verapamil

고 찰

Strontium은 평활근과 끌격근의 수축 기전에 참여할 수 있는 것으로 알려져 있다. 또한 심근의 홍분수축 결합(excitation-contraction coupling)에 주된 역할을 하고 있는 calcium과 대치되어 사용될 수 있다는 보고가 있다¹²⁾.

이에 본 실험에서는 자율 수축 운동을 하는 척출심장에서 calcium 대신 strontium으로 치환시 나타나는 운동성의 변화를 관찰하는 동시에 심근 홍분제인 norepinephrine과의 상호 관계 및 calcium 봉쇄제인 verapamil의 상호 관계를 관찰함으로서 strontium의 calcium에 대한 대치성 여부에 관하여 관찰해 보고자 하였다.

본 실험 결과로 볼 때 심근 수축성은 Fig. 1에서 보는 것처럼 관류용액내의 calcium 농도를 감소 시켰을 때 현저히 감소되었다. 그러나 감소된 calcium과 동일농도의 strontium을 대치했을 때 심근수축성(dp/dt)은 정상 관류용액에서의 수축성에 비해 약간 낮은 경향을 보였으나 유의한 차이는 없었다. 반면에 좌심실압(LVP)은 calcium의 일부를 strontium으로 대치했을 때 오히려 정상 관류용액에서보다 높은 경향을 보였으며 이 또한 유의성은 인정되

지 않았다. 심근의 운동성을 현저히 감소시킬 정도의 낮은 calcium 농도에서, 정상 관류용액에 비해 감소된 calcium과 동일 농도의 strontium을 대치 하였을 때 정상 관류액에서와 다름 없는 운동성을 유지할 수 있는 것은 심근에서 strontium이 calcium을 대신하여 심근의 수축기전에 참여할 수 있음을 시사한다.

심근에 있어서의 strontium이 심근수축에 참여하는 기전은 크게 2가지로 생각해 볼 수 있는데, strontium이 calcium 저장소 내에 저장되어 있는 calcium을 분비시킴으로 인해 세포내 유리 calcium의 양을 증가시켜 심근 수축에 참여하는 기전과 strontium이 calcium 대신 troponin과 직접 결합하는 기전이다.

Weber 등⁷⁾은 심근 세포에서 strontium은 근장 세막(sarcoplasmic reticulum)의 ATPase를 활성화 시킴으로써 소포내에 strontium이 축적된다고 하였다. 그리고 Yasuda와 Sai⁸⁾는 평활근에서 strontium이 calcium 저장소에 결합하면서 이미 저장된 calcium을 유출시키고 자신이 calcium 대신 저장된다고 하였다. 그리고 본 실험에서 관찰된 결과도 이러한 보고와 부합되는 것으로 보인다. 즉 strontium이 근장세막에 들어가 이미 저장되어 있는 calcium을 유리시킴으로써 strontium이 심근을 수축시키는

기전에 참가하는 것이 아닌가 생각된다. 한편 관류 용액내의 calcium을 완전히 제거하고 전체 양을 같은 농도(2.43mM)의 strontium으로 대치 하였을 때는 심장의 정지를 초래 하였으며(Fig. 1), 그후 정상 관류용액을 관류시켜도 심근 수축성은 회복되지 않았다. 이러한 현상은 다음과 같은 보고로서 그 기전을 추측할 수 있다. Daniel¹³⁾은 평활근에서 calcium 저장소에 저장된 strontium은 친화성이 강하기 때문에 쉽게 분비될 수 없다고 하였다.¹³⁾ 본 실험에서도 대량의 strontium이 calcium 저장소에 calcium 대신 저장되고, 저장소에서 유리된 calcium은 strontium 때문에 저장소로 재흡수 되지 못하고 세포 내외액으로 널리 확산되어 버림으로써, 세포내액 또는 calcium 저장소에는 strontium만이 저장되는 현상이 초래될 것으로 보인다.

또 정상 관류용액의 재관류시 세포내로 calcium이 유입되어 심근이 수축할 수 있을 만큼 충분한 양의 calcium이 근장세막에 저장될 수 있기 위해서는 저장소에 대한 calcium의 친화성이 strontium의 친화성보다 커야 하는데, 이에 관해서는 증명된 바 없으나 앞서 보고된 내용으로 보아 오히려 strontium의 친화성이 더 큰 것으로 짐작된다. 그러므로 Guyton¹⁴⁾에 따르면 심근세포에서 T-tubule을 따라 세포내로 전달되는 활동전위에 의해서 유입된 calcium이 calcium 저장소로부터 calcium을 유출시킴(calcium-induced calcium release)으로서 심근이 수축하게 하는데 calcium 대신 strontium으로 완전 치환시 calcium 저장소내의 calcium은 고갈되고 대신 저장되어 있는 strontium은 평활근에서와 같이 활동전위가 심근 세포내로 전달되더라도 저장소로부터 유리되지 않음으로서 심장이 수축할 수 없게 되는 것이 아닌가 사료된다.

한편 Kerrick 등¹⁵⁾은 strontium이 troponin-tropomyocin, actomyocin 수축단위에 직접 작용함으로서 심근을 수축시킬 수 있다고 하였다. 심근이 수축하는데 있어 calcium은 Troponin C와 결합하여 Troponin-calcium 복합체를 형성함으로서 Troponin이 actin과 분리되어 actin과 myosin이 서로 결합할 수 있게 됨으로서 심근이 수축할 수 있게 한

다.

Ebashi 등¹⁶⁾은 strontium은 calcium에 비해 친화성은 떨어지나 Troponin C와 결합할 수 있다고 보고했다. 이 보고에 의하면 strontium이 calcium과 마찬가지로 심근수축에 직접 참가할 수 있을 것으로 생각될 수도 있겠으나, 본 실험의 결과를 보면 앞서 기술한 것처럼 strontium이 calcium 저장소에 결합하면서 기존의 calcium을 고갈 시킨 상태이며 strontium 자신은 유리될 수 없는 상태이므로 심근 수축은 불가능하다고 본다. 물론 세포 외액으로부터 유입되는 strontium이 있으나 유입되는 strontium은 myosibrill을 활성화 시킬 수 있을 만큼 높은 농도에 이르지 못한다고 본다. 왜냐하면 Guyton¹⁴⁾에 의하면 심근세포에서 T-table을 따라 세포내로 전달되는 활동전위에 의해서 calcium에 대한 막 투과성이 증가하고 세포내로 calcium이 유입되어 이 유입된 calcium이 calcium 저장소로부터 저장된 calcium을 유출시킴(calcium-induced calcium release)으로서 심근수축이 일어나게 되는데 이때 유입되는 calcium의 경우 그 양이 너무 적어 심근을 수축시킬 수 없으며 또한 calcium pump의 작용으로 곧 제거 되기 때문에 심근을 수축 시킬 수 없다. 이 사실을 볼 때 strontium이 calcium에 비해 Troponin에 대한 친화성이 떨어지며 또한 pump의 작용으로 곧 소실되기 때문에 유입되는 strontium만으로서 심근을 수축시키기는 어렵다고 가정해 볼 수 있을 것이다. 흥미로운 사실은 strontium 치환용액을 관류 시켰을 때 심박동수가 약간 감소하는 경향을 보인 것이다. Kohlhardt 등¹⁷⁾는 개구리 심실근에서 strontium이 활동 전위의 제 2 기인 고령부 기간에서 slow channel의 비활성화를 지연시킴으로서 고령부를 연장하여 심박동수를 감소시킨다고 하였다. 본 실험에서도 그와 같은 기전에 의하여 심박동수가 감소하고 그에 대한 보상효과로 좌심실 압이 증가되는 경향을 나타낸 것이 아닌가 생각되기도 한다. Norepinephrine은 David¹⁸⁾에 의하면 voltage sensitive calcium channel을 통하여 calcium의 유입을 증가시켜 세포내 free calcium의 양을 증가시킴으로서 심근 수축성을 증가시키는 것으로 알려져

있다.

Norepinephrine에 대한 실험 결과를 고찰해 보면, 먼저 저농도의 norepinephrine은 저calcium 용액에서 그 양성 변력성 작용이 현저히 억제 되었고 strontium 대치용액에서는 억제되지 않았으며 고농도의 norepinephrine에 의한 양성 변력성 작용은 저calcium 용액에서나 strontium 대치 용액에서나 다같이 별로 억제되지 않았다. Norepinephrine의 양성 변력성 작용을 볼 때, norepinephrine은 양성 변력성 작용을 발휘하기 위하여 calcium 대신 strontium을 사용할 수도 있는 것으로 볼 수도 있다. 이때 고농도의 norepinephrine의 양성 변력성 작용이 저calcium 관류용액에서도 억제되지 않는 것은 아래와 같이 설명될 수 있다. 즉 보고에 의하면, norepinephrine은 CAMP 생성을 증가시키는데, 이 CAMP가 심근 수축기구의 calcium에 대한 감수성을 증가시킴으로서 심근수축력을 증가시킬 수 있다¹⁹⁻²¹⁾고 하였다. 본 실험에서 나타난 저calcium 용액에서의 심근수축에 대한 norepinephrine의 작용도 이러한 기전에 의한 것이 아닌가 생각된다.

Verapamil은 calcium 길항제로서 심근 세포에서 활동 전위 발생 시에 고평부 기간(plateau phase)동안 calcium의 유입을 억제하고, 동방결절과 방실결절에서 양전하를 띤 calcium의 유입을 억제함으로서 심박 조율기의 활동을 감소시키고, 방실전도를 감소시키며 심근 수축성을 억제하는 것으로 알려져 있다.²²⁻²³⁾

본 실험에서 verapamil은 calcium뿐만 아니라 strontium 치환군에서도 현저히 심근 수축성의 억제를 나타내었다. 이것으로 볼 때 strontium은 calcium과 동일한 통로를 통하여 세포내로 유입되든지, 아니면 최소한 verapamil에 의해 억제될 수 있는 다른 기전에 의해 세포내로 유입되는 것이라 생각된다. 즉 strontium은 verapamil에 의하여 세포내 유입이 억제될 수 있다고 생각된다.

이상의 결과를 종합해 보면 본 실험조건 하에서 strontium은 세포내 calcium 저장소에 최소한의 calcium이 저장되는 한도내에서 세포외 calcium 대신 작용하여 계속적으로 심근을 수축시킬 수 있으

며, norepinephrine에 의해서 calcium과 같은 자격으로 양성 변력성 작용에 참여하고, verapamil에 의해서도 calcium과 같은 양상으로 그 이동이 억제된다고 사료된다.

요 약

Strontium은 calcium과 같은 2가 양이온으로서 평활근에서 calcium과 치환되어 평활근을 수축시킬 수 있으며, 끝격근에서도 calcium과 치환되어 이를 수축시킬 수 있는 것으로 알려져 있다. 그러나 심근에서는 strontium이 calcium과 치환되어 심근을 수축시킬 수 있다는 보고가 있으나 그 기전에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.

이에 저자는 심근에서 strontium이 calcium과 치환되어 사용될 수 있는지를 관찰하고, 그 기전을 알아보기 위해서 다음과 같은 실험을 하였다. 체중 200 g m 내지 230 g m의 흰쥐(Sprague-Dawley)의 심장을 적출하여 Langendorff 씨 심관류 장치에 혈수한 후 자율 수축운동을 하는 적출 심장의 좌심실 내에 balloon을 넣어 수축성, 좌심실압 및 심박동수의 변화를 측정하였다. 먼저 strontium 치환용액의 관류시 나타나는 좌심실압, 수축성 및 심박동수의 변화를 관찰하였다. 그리고 심근을 흥분시키는 norepinephrine과 억제하는 verapamil이 포함된 strontium 치환용액을 관류할 때 나타나는 수축성, 좌심실압 및 심박동수의 변화를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 저calcium 관류용액을 관류하였을 때 심근 수축력은 현저히 억제되었으며, strontium을 첨가하여 calcium과 strontium의 농도의 합이 정상 관류용액의 calcium농도(2.43mM)가 되게 하여 관류하였을 때 심근 수축력은 정상 calcium농도의 관류용액을 관류했을 때의 심근 수축력에 비해 억제되지 않았다.

- 관류용액내의 calcium을 strontium으로 완전 치환시 심정지가 유발되었으며, 이때 관류용액내에 calcium이나 strontium을 첨가했을 때도 심근 수축력은 회복되지 않았다.

3. Norepinephrine 유발 양성변력성 작용은 정상 관류용액, 저calcium 관류용액 및 strontium 치환용액 모두에서 농도에 비례한 증가 양상을 보였다. Strontium 치환용액에서는 정상 관류용액에서와 차이가 없었으나, 저calcium용액에서는 고농도의 norepinephrine의 수축력 증가작용은 정상 용액에서와 차이가 없었고 저농도의 norepinephrine의 수축력 증가작용은 정상 용액에서 보다 유의하게 낮았다.

4. verapamil은 calcium 용액 뿐만 아니라 strontium 치환용액에서도 심근 수축력을 현저히 감소시켰다.

이상의 실험 결과로 미루어 볼 때 strontium은 calcium과 대치되어 심근을 수축시킬 수 있으며, calcium과 같은 자격으로 norepinephrine 유발 양성 변력성작용에 참여하고 verapamil에 의해서는 calcium과 같은 양상으로 그 이동이 억제된다고 사료된다.

참 고 문 헌

- Pecker, C. : Biological investigation with radioactive calcium and strontium. Proc. Soc. Exp. Biol., 46 : 86-91, 1941.
- Mc Caslin, F., Janes, J. : The effect of strontium lactate in the treatment of osteoporosis. Proc. Staff Meet. Mayo Clin., 34 : 329-334, 1959.
- Hudging, P. M., Weiss, G. B. : Effect of Ba, Sr, and stimulatory agents on Ca movements and contraction in vascular smooth muscle. Fedn. Proc., 28 : 541, 1969.
- Yasuda, N., Sai, Y. : A possible explanation for effects of Sr on contraction-relaxation cycle in canine stomach. Comp. Biochem. physiol., [A] 78(1) : 35-41, 1984.
- Cognard, C., Raymond, G. : The strontium induced calcium release process and its implica-
- tion in contractility of skeletal muscle of Rana ribibunda. Proc. R. Soc., London [Biol], 224(1237) : 489-509, 1985.
- Hagawara, S., Naka, K. I. : The initiation of spike potential in muscle fibers under low intracellular calcium. J. Gen. Physiol., 48 : 141-162, 1964.
- Edward, C., Lorkovic, H., Weber, A. : The effects of the replacement of calcium by strontium on excitation-contraction coupling in frog skeletal muscle. J. Physiol., 186 : 295-306, 1966.
- Bass, B. G., Ciulla, E. M., Kolb, P., Van baal, S. : Some electrical and mechanical effects of strontium on toad ventricular muscle : comparison to calcium. J. Physiol., 252 : 547-564, 1975.
- Nayler, W. G., Emery, P. F. : Effects of strontium on cardiac contractility and membrane resting potentials. Am. J. Physiol., 203(5) : 844-848, 1962.
- Grab, S. : The effects of potassium, ammonium, calcium, strontium and magnesium on the electrogram and myogram of mammalian heart muscle. J. Pharmac. exp. Ther., 101 : 317-326, 1951.
- Thomas, L. J. : An antagonism in the action of calcium and strontium ion on the frog heart. J. cell comp. Physiol., 50 : 249-264, 1957.
- Reuter, H. : The dependence of slow inward current in purkinje fiber on the extracellular calcium concentration. J. Physiol., 192 : 479-492, 1967.
- Daniel, E. E. : Attempted synthesis of data regarding divalent ions in muscle function. In : muscle, edited by W. M. Paul, E. E. Daniel, C. M. Kay, and G. Monckton. New York, Pergamon Press, 1965, p. 295-313.
- Guyton, Aurth, C. : Text book of medical

- physiology. 7th ed., U. S. A W. B., Saunder, 1984, p. 120-135.
15. Kerrick, W. G. L., Malengik, D. A., Hoar, P. E., Potter, J. D., Coby, R. L., Poginwong : Calcium and strontium activation : Comparison cardiac and skeletal muscle contraction models. *Pfluger Arch.*, 386 : 207-213, 1980.
16. Ebashi, S., Kodama, A., Ebashi, F. : Tropomyosin. I. Preparation and physiological function. *J. Biochemist.*, 64 : 465-477, 1968.
17. Kohlhardt, M., Hasstert, H. P., Krause, H. : Evidence of non-specificity of the Ca channel in mammalian myocardial fiber membranes. Substitution of Ca for Sr, Ba, or Mg as charge carriers. *Pfluger Arch.*, 342 : 125-136, 1973.
18. David McCall : Excitation-constriction coupling in cardiac and vascular smooth muscle : Modification by calcium entry blockade. *Circulation*, 75(suppl. V) : 3-14, 1987.
19. Katz, A. : Role of contractile proteins and sarcoplasmic reticulum in the response of the heart to catecholamines : An historical review. *Adv. Cyclic Nucleotide Res.*, 11 : 303-343, 1979.
20. Capony, G. M., Cavadore, J. C., Demaille, J. G., Derancourt, J., Ferraz, C., Haiech, J., Kilhoffer, M. C., LePeuch, D. A. M., Martin, F., Molla, A., Rinaldi, M. : The control of contractility by protein phosphorylation. *Adv. Cyclic Nucleotide Res.*, 15 : 337-371, 1983.
21. Opie, L. H. : Role of cyclic nucleotides in heart metabolism. *Cardiovascul. Res.*, 16 : 483-507, 1982.
22. Fleckenstein, A. : Specific pharmacology of calcium in myocardium. Cardiac pacemakers and vascular smooth muscle. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 17 : 149, 1977.
23. Lee, K. S., Tsein, R. W. : Mechanism of calcium channel blockade by verapamil, D 600, diltiazem, nitrendipine in single dialyzed heart cells. *Nature*, 302 : 790, 1983.

— Abstract —

Effect of Strontium on Norepinephrine Induced Positive Inotropic Effect of Isolated Perfused Rat Hearts

Oh Cheol Kwon, and Kwang Youn Lee,

*Department of Pharmacology
College of medicine, Yeungnam University
Taegu, Korea*

This study was designed to investigate the effect of substitution of strontium for calcium on mechanical activity in isolated perfused spontaneously beating rat hearts. The mechanical activity of the hearts of Langendorff's preparation in conditions of low calcium and strontium-substitution for calcium was compared. The effect of norepinephrine and verapamil were also observed in those conditions.

The results were as follows :

1. In low calcium, the mechanical activity of the heart preparation was significantly reduced, but when the equimolar strontium was substituted for the reduced calcium, the activity was kept at similar level to the normal condition.
2. When equimolar strontium was substituted for the total calcium in perfusate, the heart preparation stopped its beating, and it was not restored in spite of reperfusion with normal calcium perfusate.
3. Norepinephrine-induced positive inotropic effect was inhibited in low-calcium condition especially with low concentration of norepinephrine, but not in strontium-substitution for calcium.
4. Verapamil reduced the activity of the heart both in low-calcium and strontium-substitution as well as in normal calcium conditions.

From above results, it was concluded that strontium served as a substitute of calcium in maintaining mechanical activity and in responsiveness to norepinephrine, and the influx of strontium through cell membrane is inhibited by verapamil as the influx of calcium.