

Trifluoperazine의 심근보호효과

류삼렬* · 박승규* · 최필조* · 성시찬* · 정황규*

—Abstract—

Myocardial Protective Effect of Trifluoperazine

Sam Ryul Ryu, M.D.*, Seung Kyu Park, M.D.*, Phil Jo Choi, M.D.*,
Si Chan Sung, M.D.*, Hwang Kiw Chung, M.D.*

This experiment was carried out under the postulation that activation of an intracellular calcium-calmodulin complex may play an important role in myocardial injury induced by ischemia and reperfusion.

Trifluoperazine(TFP), a calmodulin antagonist, was added to the potassium cardioplegic solution and used just before ischemia, and its protective effect from ischemic injury was investigated, using Langendorff rat heart model.

TFP group had better post-ischemic functional recovery and lower post-ischemic contraction after 30 minutes of normothermic ischemia. Creatine kinase leakage was also decreased in TFP group but there was no statistical difference between control group and TFP group.

We concluded that TFP has some protective effect from myocardial ischemic injury and its effect might be due to prevention of activation of intracellular calcium-calmodulin complex.

서 론

허혈 심근의 손상과정에 있어서 세포내 칼슘(calcium)의 축적이 중요한 역할을 한다고 Fleckenstein 등¹⁾이 처음 보고한 이래 심근손상과정에서 칼슘의 역할이 많이 알려지고 있다. 즉 세포내 칼슘에 축적됨으로써 에너지를 소모하는 과정들이 활성화되고 그 결과 세포내의 ATP가 저하된다고 한다²⁾.

최근 칼슘 의존 조절 단백질인 calmodulin이 많은 관심을 모으고 있는데 calmodulin은 cyclic nucleotide metabolism, 칼슘이온 이동, 평활근 수축, glycogen metabolism등에 관여하는 효소들의 여러 반응과정에

작용한다고 하며³⁾ intracellular calcium-calmodulin complex의 활성이 허혈과 재관류에 의한 심근손상에 중요한 역할을 한다고 최근 보고되고 있다^{4,5)}.

이에 본 교실에서는 calmodulin antagonist의 하나인 trifluoperazine을 사용하여 calcium-calmodulin complex의 활성을 억제함으로써 어느 정도의 심근보호효과가 있는지 알고저 적출 흰쥐 심장에서 Langendorff 관류장치를 이용하여 실험하였다.

실험 방법

본 실험에서는 300-350gm의 Spague Dawley종의 흰쥐를 대조군과 trifluoperazine군으로 나누어 각각 8마리씩 이용하였다. 먼저 pentothal sodium 12.5mg을 복강내에 주사하여 마취한 뒤 대퇴정맥에 250u의 heparin을 주사하고 흰쥐로부터 신속하게 심장을 적출한 다음 즉시 4℃의 생리식염수에 담가 심장운동

*부산대학교 의과대학 흉부외과학교실

*Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery,
College of Medicine, Pusan National University
1990년 2월 14일 접수

을 정지시켰으며 결체조직을 제거한 후 Langendorff 관류장치에 연결하였다. 끈이어 박동하고 있는 심장의 left atrial appendage를 잘라내고 그 속으로 latex balloon을 좌심실에 집어 넣어 좌심실의 이완기 압력이 10mmHg가 되도록 팽창시킨 뒤 계속적으로 좌심실 압력과 dP/dt 를 측정하였다⁶⁾(Fig. 1).

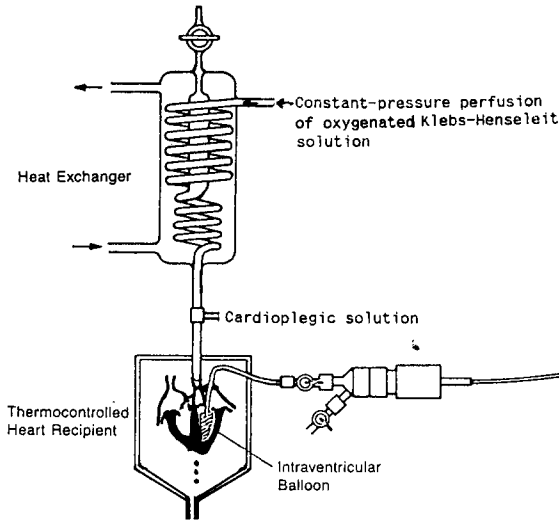


Fig. 1. Set-up for the experiment.

본 실험에서 사용된 latex balloon은 그 크기가 길이 9mm, 폭 5mm정도 되게 condom의 끝부분을 이용하여 제작된 것으로 흰쥐 심장의 좌심실 이완기 용적보다 큰 0.3cc를 압력의 증가없이 채울 수 있었다.

관상 관류량은 허혈 직전 약 1분 동안 실험 심장으로부터 나오는 관상유출액을 자동 계측천평(Mettler PC 440)위에서 받아 cc로 표시하였고 재관류 30분에 같은 방법으로 관류량을 측정하였다.

관류액은 Klebs-Henseleit solution을 사용하였으며 (Table 1) 관류액의 온도는 36.5°C를 유지토록 했고 관류압은 100cmH₂O가 되도록 하였다. 실험약물의 주입시 이 실험 약물자체의 작용에 의한 심장의 운동의 변화로 발생하는 심근보호효과를 없애기 위해 급속한 심정지가 요구되었고 이를 위해 potassium심정지 용액을 사용하였다.

심정지액으로는 Saint Thornas용액을 사용하였고 (Table 2) 대조군에서는 이 심정지 용액만으로, TFP군에서는 심정지 용액에 trifluoperazine(TFP, Sigma)을 5 μ M의 농도가 되도록 하여 관류액을 차단함과

Table 1. Composition of perfusion solution

	mmol / L
NaCl	118.0
KCl	4.70
CaCl ₂	2.52
MgSO ₄	1.66
NaHCO ₃	24.88
KH ₂ PO ₄	1.18
Glucose	5.55
pH(5 Vol % CO ₂)	7.4

Table 2. Composition of cardioplegic solution

	Control	TFP Group	
NaCl	110.0	110.0	mmol / L
KCl	16.0	16.0	
MgCl ₂	16.0	16.0	
CaCl ₂	1.2	1.2	
NaHCO ₃	10.0	10.0	
TRIFLUOPERAZINE	—	5.0	μ mol / L

동시에 aortic root에 주입하였다. 심정지액은 36°C로 주입했고 흰쥐의 몸무게 kg당 20cc, 즉 6-7cc를 1분간 infusion pump를 이용하여 주입했다. 또한 허혈시 이중 유리관을 사용하여 heart chamber내의 온도 역시 36°C로 유지할 수 있도록 하였다.

본 실험의 실험순서를 보면 흰쥐 심장을 Langendorff 장치에 연결시킨후 약 15분간 평형상태에 도달하도록 방치하였으며 15분후 심정지액 주입과 동시에 허혈 및 심정지를 유발하였고 이후 약 30분간 허혈 상태를 유지하였다. 허혈 상태에도 좌심실의 balloon을 inflation된채로 그냥 두어 허혈시 좌심실의 압력을 계속 기록함으로써 허혈성 경축(ischemic contracture)의 정도를 측정하였다. 허혈 30분후 재관류를 시작하였으며 재관류 15분 동안은 좌심실의 balloon을 deflation 시켜 심장이 운동부하가 없는 상태에서 심박동의 회복을 할 수 있도록 방치하였고 재관류 15분후 다시 좌심실 압력 및 dP/dt 를 측정하였다(Fig 2, 3). 재관류 30분에 심장을 Langendorff관류 장치로부터 분리하여 125°C의 온도로 건조기에서 24시간 건조시켜 건조중량을 측정하였다.

본 실험에서 대조군과 TFP군에 있어서 좌심실 압력(수축기), 좌심실의 dP/dt , 심박동수, 관상 관류량을 측정 비교하였는데 이는 재관류 30분의 회복율을

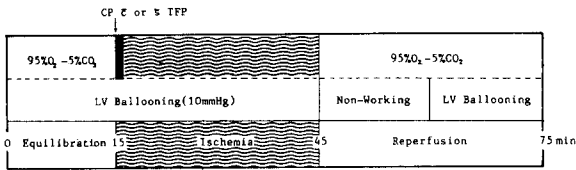


Fig. 2. Schematic time-course diagram of the experiment. CP, cardioplegic solution, TFP, Tri-fluoperazine, LV, left ventricle.

허혈전 평형 상태의 수치에 대해 %로 표시하여 비교하였다. 심근손상의 지표로 creatine kinase leakage를 측정하였는데 재관류 15분 동안의 관상 관류액을 모아 Rossalki 변법⁷⁾으로 측정하여 건조 중량으로 나누어 표시하였다. 또한 ischemic contracture의 정도는 허혈 30분후에 상승하는 좌심실 압력으로 표시 비교하였다(Table 3).

Table 3. Measurements

LVP
+ max dP/dt
Heart Rate
Coronary Flow
CK Leakage
Ischemic Contracture

실험 결과

심근손상의 한 지표가 될 수 있는 ischemic contracture는 대조군에서 평균 15.2 ± 5.4 mmHg, TFP군에서는 7.0 ± 2.6 mmHg의 허혈시 좌심실압 상승을 보여 TFP군에서 ischemic contracture가 많이 완화되는 것이 관찰되었다($P < 0.01$)(Table 4, Fig. 4).

좌심실 수축기 압력은 대조군이 허혈후 회복율이 $46.2 \pm 9.0\%$, TFP군이 $58.4 \pm 5.1\%$ 를 나타내 TFP군에서 더 좋은 좌심실 수축기 압력의 회복율을 나타내었다($P < 0.05$)(Table 5, Fig. 5).

Table 4. Post-ischemic contracture at 30 minutes of ischemia(mmHg).

대조군	15.2 ± 5.4
TFP군	7.0 ± 2.6

$p < 0.01$

Table 5. Recovery of left ventricular systolic pressure after 30 minutes of ischemia(mmHg).

	Control	Post-ischemic Recovery %	
대조군	134.5 ± 20.4	66.2 ± 11.4	46.2 ± 9.0
TFP군	129.6 ± 17.6	78.9 ± 9.5	58.4 ± 5.1

$p < 0.05$

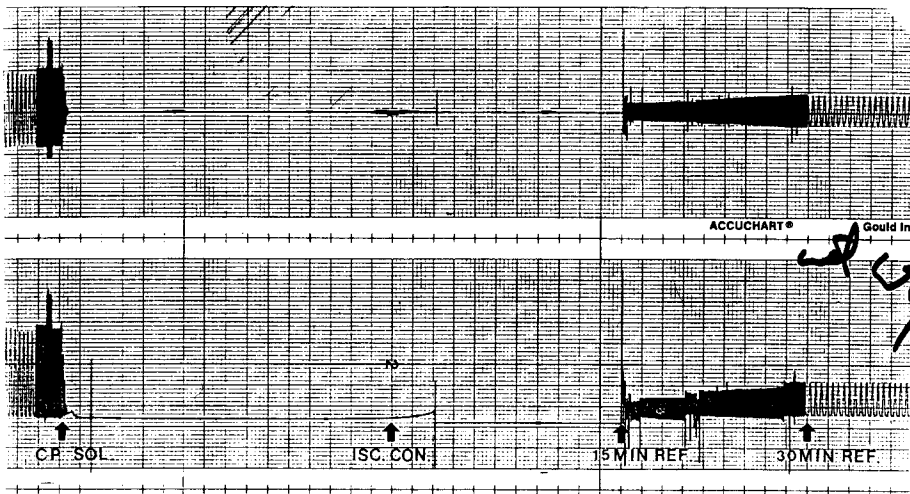


Fig. 3. Pressure and dP/dt recording of an experiment. CP SOL, cardioplegic solution, ISC CON, ischemic contracture, REF, reperfusion.

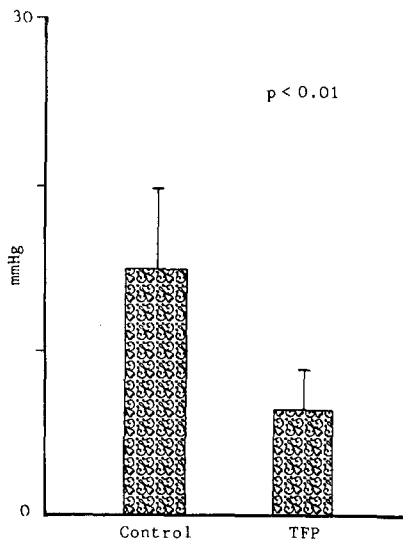


Fig. 4. Effect of TFP on ischemic contracture.

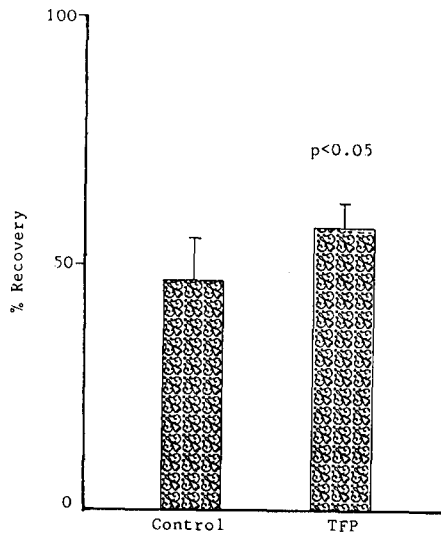


Fig. 5. Effect of TFP on left ventricular systolic pressure.

좌심실의 max dP/dt역시 허혈후 대조군에서 $49.2 \pm 8.5\%$, TFP군에 $60.9 \pm 7.4\%$ 의 회복율을 나타내 TFP군에서 보다 나은 심근 수축력의 회복을 나타내었다(Table 6, Fig. 6).

심박동수는 대조군은 $83.3 \pm 12.2\%$, TFP군은 $85.7 \pm 10.9\%$ 의 회복율을 나타내 두군간의 차이가 없었다 (Table 7, Fig. 7).

재관류 30분대의 관상 관류량의 회복율은 대조군

Table 6. Recovery of +LV max dP/dt after 30 minutes of ischemia(mmHg / sec).

	Control	Post-isehemic Recovery	%
대조군	929.2 ± 142.1	457.2 ± 70.0	49.2 ± 8.5
TFP군	896.8 ± 115.6	546.2 ± 66.4	60.9 ± 7.4

$p < 0.05$

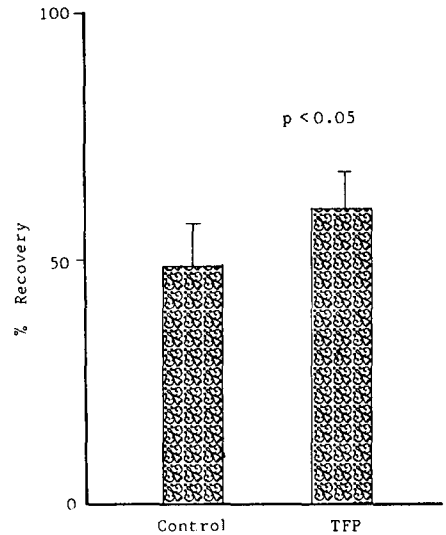


Fig. 6. Effect of TFP on +LV max dp/dt.

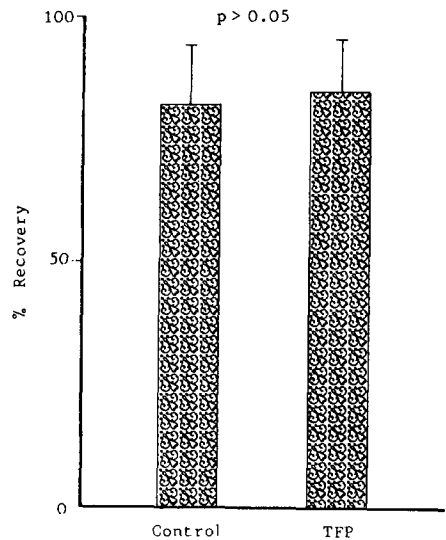


Fig. 7. Effect of TFP on heart rate.

Table 7. Recovery of heart rate after 30 minutes of ischemia(beats/min).

	Control	Post-ischemic	Recovery %
대조군	253.2±32.4	210.4±30.2	83.1±12.2
TFP군	245.4±30.1	210.3±26.7	85.7±10.9

p<0.05

Table 8. Recovery of coronary flow after 30 minutes of ischemia(cc/min).

	Control	Post-ischemic	Recovery %
대조군	12.2±2.3	6.5±1.2	53.3±9.6
TFP군	11.6±2.1	6.9±1.1	59.6±9.4

p<0.05

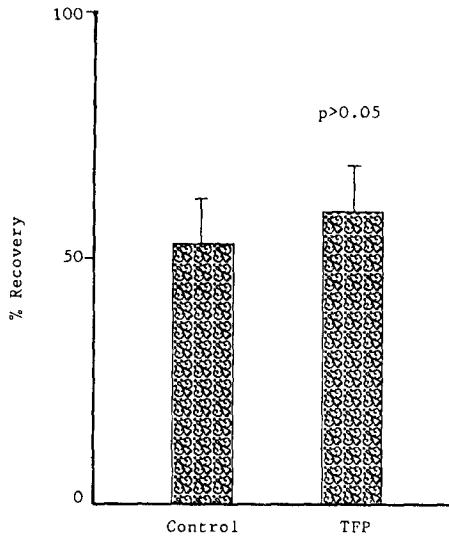


Fig. 8. Effect of TFP on coronary flow.

53.3±9.6%, TFP군 59.6±9.4%의 회복율을 보였으나 통계학적 유의성은 없었다(Table 8, Fig. 8).

Creatine kinase leakage는 대조군에서 40.08±4.26 IU/gm dry wt, TFP군에서 36.02±3.98 IU/gm dry wt로 TFP군에서 조금 낮은 creatine kinase leakage를 보였으나 역시 통계학적인 유의성은 발견치 못하였다(Table 9, Fig. 9).

고 안

이온화 칼슘(ionized calcium)은 세포의 운동, 근육

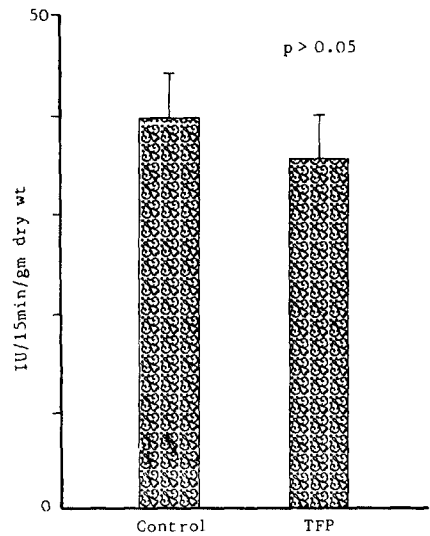


Fig. 9. Effect of TFP on creatine kinase leakage.

Table 9. Creatine kinase leakage after 30 minutes of ischemia(IU/15min/gm dry weight).

대조군	36.02±3.98
TFP군	40.08±4.26

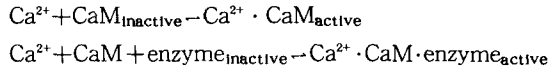
p<0.05

수축, axonal flow, cytoplasmic streaming, neurotransmitter의 유리, endocytosis, exocytosis등 많은 세포 과정들을 조절한다. 안정된 상태의 세포내 칼슘의 농도는 보통 10^{-7} M이하로 낮지만 자극이 주어지면 세포내 칼슘의 농도는 일과성으로 증가하고 이는 여러 반응들을 일으키게 하는데 이 반응은 자주 칼슘 결합 단백질(Ca^{2+} -binding protein)에 의하여 매개된다. 이 칼슘 결합단백 중 가장 흔한 것이 calmodulin이다.

Calmodulin은 분자량이 16700정도이며 모든 euca-ryotic cell에 있으며 전기 뱀장어(eel)⁸⁾의 electroplax와 포유류의 뇌와 고환⁹⁾에서 가장 높은 농도를 보인다고 한다. 또한 이것은 소의 뇌조직으로부터 3'5'-nucleotide phosphodiesterase의 활성체(activator)로서 발견되었으며¹⁰⁾ cyclic nucleotide metabolism(adenylate cyclase, guanylate cyclase, and phosphodiesterase), 칼슘이동(Ca^{2+} -ATPase), 평활근 수축(myosin light chain kinase), glycogen대사(phosphorylase kinase, glycogen synthetase kinase), nicotinamide adenine dinucleotide(NAD)대사(NAD kinase), 단백질에 있어서(γ -glutamyl)- ϵ -lysine bonds의 cross-linking(tr-

ns glutaminase), neurotransmitter의 생산과 유리 (calmodulin dependent kinase and protein phosphatase)에 관여하는 많은 효소들을 조절한다^{3,11)}.

칼슘이 없는 상황에서는 calmodulin은 불활성화되고 어떤 자극에 의하여 칼슘이온의 농도가 $10^{-6}M$ 이상이면 calmodulin은 칼슘이온과 결합하고 구조적 변화 (more helical)가 오며 표면에 hydrophobic site가 노출 되는데 이것이 target enzyme과 반응하여 holoenzyme을 활성화시킨다고 한다^{10,11)}. 상기 기전을 요약하면 다음과 같다.



칼슘이온의 농도가 안정상태로 감소되면 calmodulin은 분리되고 효소는 안정상태(basal activity level)로 돌아간다^{12,13)}.

수많은 hydrophobic drugs, 특히 phenothiazines와 naphthalenesulfonamide계의 약물들은 칼슘이온이 존재하는 상태에서 calmodulin과 강력하게 결합한다^{14,15)}. 그러나 칼슘이온이 없는 상태에서는 이결합이 훨씬 약한데 이는 칼슘이온이 있는 상태에서 이들 약물이 칼슘이온으로 인한 calmodulin의 구조적 변화로 발생한 hydrophobicity의 정도와 이들 약물과 calmodulin과의 친화성간에 관련이 있는 것으로 생각한다^{12,13)}.

Phenothiazin계의 약물들은 항정신성약물(psychoactive drug)이지만 항정신성 강도(psychoactive potencies)는 calmodulin과의 친화력과는 관계가 없다고 한다¹⁶⁾. 또한 phenothiazine계 약물은 calmodulin에만 특이성을 갖고 있는 것은 아니고 α -adrenergic receptors, protein kinase C, S-100, troponin C등과도 결합한다고 한다¹⁷⁾. Phenothiazine계 약물 이외에도 그 작용은 좀 더 미약하지만 minor tranquilizer (chlordiazepoxide), 항우울제(amitriptyline), 국소 마취제(dibucaine), 어떤 Ca^{2+} -channel blocker(felodipine), 근이완제(W-7)등도 calmodulin과 결합하여 in vitro에서 calmodulin의 작용을 억제시킨다고 한다¹⁸⁾.

TFP는 phenothiazine계의 약물로서 뇌의 dopamin system을 차단하여 항정신작용(antipsychotic action)을 나타내며 muscarinic cholinergic receptor의 차단, α -adrenergic receptor의 차단 등의 작용도 아울러 갖고 있다¹⁹⁾.

허혈과 재관류의 심근손상에 대한 TFP의 보호 효과로써 Ca^{2+} -calmodulin complex가 세포손상에 어떤 역할을 할 것이라고 생각될 수 있다. Ca^{2+} -calmodulin dependant protein kinase에 의하여 Na/Ca 교환(Na/Ca exchange)이 활성화 될 수 있다고 한다^{20, 21)}. Electrogenic Na/Ca 교환기전은 정상적인 흥분-수축과정(excitation-contraction coupling process)에 작용하는데^{22,23)} action potential의 plateau시기에 세포내 소디움이온이 칼슘이온과 교환되며 재분극(repolarization)시 이 반대의 현상이 나타난다. 그러나 세포내 소디움이온이 어떤 생리적 농도보다 더 많이 축적되면 Na/Ca교환이 칼슘이온이 세포내로 들어오도록 자극되며 이 결과로 Ca^{2+} overload가 발생하고 심근경축(cardiac contracture)이 나타난다고 한다^{24, 25,26,27)}. 허혈과 재관류는 세포내 소디움이온을 증가시킴에 의하여 Na/Ca교환을 활성화시키는 것으로 보인다²⁸⁾. Na^+ - K^+ ATPase, 즉 sodium pump는 sarcolemmal membrane에 있는데 이것은 허혈시 불활성화되며²⁸⁾ 또한 이 효소는 재관류시 증가된 oxygen free radical의 oxidation에 매우 약하다고 한다³⁰⁾.

세포내 소디움이온의 축적은 허혈시 세포내 산성화(intracellular acidosis)의 회복을 위한 Na^+ /H⁺교환기전(exchange mechanism)을 통해서도 증가된다^{31,32)}.

TFP는 Ca^{2+} -calmodulin dependent protein kinase를 억제함으로써 Na/Ca교환의 활성화를 억제하여 세포내 칼슘축적을 방지하는 것으로 생각된다. 그러나 calmodulin 길항제는 protein kinase C의 억제제로서도 작용하기 때문에³³⁾ TFP의 심근보호효과는 protein kinase C의 활성을 억제시킴으로써 나타난다고도 생각될 수 있다.

Otani등³⁴⁾은 isolated in situ pig heart에서 left anterior descending coronary artery를 차단시킨 실험 model에서 TFP로 처치한 군에서 더 좋은 국소 심근기능(regional myocardial function)의 회복과 더 많은 관상 혈류량, 더 많은 심근 creatine phosphate의 보존, 보다 적은 creatine kinase의 유출을 관찰할 수 있었다고 하였다.

Higgins와 Blackburn⁴⁾은 calmodulin 길항제의 하나인 W-7을 isolated working rat heart에 사용하여 재관류에 의한 심근손상을 방지할 수 있었다고 하였다. 또한 Shikano등⁵⁾은 역시 calmodulin 길항제의 하나인 bepridil이 심근의 허혈손상을 감소시키는 효과가 있음

을 보고하였다.

Rapaport등³⁰⁾은 TFP가 장기이식시 실험견의 신장의 보존에 보다 좋은 효과가 있다고 하였다.

본 실험에서도 30분간 허혈 후 TFP로 처치한 군에서 좌심실이완기 압력의 상승이 많이 완화되는 것으로 미루어 세포내 칼슘이온 농도를 측정하지는 않았지만 Ca^{2+} overloading에 의한 심근의 허혈성 수축이 calmodulin 길항제에 의하여 완화되는 것을 관찰할 수 있었다. 또한 재관류 30분후 심근기능의 회복율이 TFP군에서 대조군보다 높은 것을 보아 TFP가 허혈시 혹은 재관류시 심근손상을 완화한다고 할 수 있겠으나 다른 지표인 creatine kinase leakage는 통계학적 차이를 보이지 못하였다. 이는 아마도 본 실험에서 TFP자체의 negative inotropic effect에 의한 심근보호 효과를 배제하기 위해 급속한 심정지가 요구되었고 심정지액을 사용함으로써 심정지액 자체에 의한 심근보호효과가 커서 두 군간의 심근보호효과의 차이가 미미하여 creatine kinase leakage에서는 큰 차이를 보이지 못한 것으로 사료된다.

결 론

상기 실험으로 TFP군에서 허혈성 경축(ischemic contracture)가 많이 완화되었으며 30분간 허혈후 좌심실 수축기 압력과 dP/dt 의 회복율이 대조군에 비해 좋은 것으로 미루어 trifluoperazine은 어느 정도의 심근보호효과를 갖고 있는 것으로 판단되며 이는 intracellular calcium-calmodulin complex의 활성이 허혈 및 재관류에 관여한다는 이론을 뒷받침해 주고 있다.

관상 관류량, 심박동수, creatine kinase leakage에 있어서 통계학적 유의성을 보이지 못한 것은 심정지액 자체의 보호효과에 의한 두 군간의 미미한 차이 때문으로 생각된다.

REFERENCES

1. Fleckenstein A, Janke J, Döring HJ, and Leber O : Myocardial fiber necrosis due to intracellular Ca overload-a new principle in cardiac pathophysiology. In *Myocardial Biology*, edited by N. S. Dhalla and G. Rona, Baltimore, MD : Univ. Park, p563, 1974.
2. Cheung JY, Bonventre JV, Malis CD and Leaf A : Calcium and ischemic injury. *N. Engl. J. Med.*, 314 : 1670, 1986.
3. Cheung WY. Calmodulin plays a pivotal role in cellular regulation. *Science* 207 : 19-27, 1980.
4. Higgins AJ, Blackburn KJ. Prevention of reperfusion damage in working rat hearts by calcium antagonists and calmodulin antagonists. *J Mol Cell Cardiol* 16:427-38, 1984.
5. Shikano K, Kusagawa M, Itoh H, Hidaka H : Protective effects of the calmodulin antagonist bepridil on ischemia induced in the rat myocardium. *Cardiovasc Res* 20 : 364-368, 1986.
6. Döring HJ, Dehnert H : *The isolated perfused heart according to Langendorff. 1st English ed. Biomesstechnik-Verlag March GmbH, D-7806 March. West Germany. p. 45-55, 1988.*
7. 김재영 등 : 임상화학 실기 p.365, 1983.
8. Childers SR, Siegel FL : Isolation and purification of a calcium binding protein from electroplax of *Heclophorus electricus*. *Biochim Biophys Acta* 405 : 99-108, 1975.
9. Smoake JA, Song SY, Cheung WY : Cyclic 3', 5'-nucleotide phosphodiesterase : Distribution and developmental changes of the enzyme and its protein activator in mammalian tissues and cells. *Biochim Biophys Acta* 341 : 402-411, 1979.
10. Cheung WY. Discovery and recognition of calmodulin : A personal account. *J Cyclic Nucleotide Res* 7 : 71-84, 1981.
11. Manalan AS, Klee CB : Calmodulin. *Adv Cyclic Nuclotide Protein Phosphor Res* 18 : 227-278, 1984.
12. LaPorte DC, Wierman BM, Storm DR : Calcium-induced exposure of a hydrophobic surface on calmodulin. *Biochemistry* 19 : 3814-3819, 1980.
13. Tanaka T, Hidaka H : Hydrophobic regions function in calmodulin-enzyme interactions. *J Biol Chem* 255 : 11078-11080, 1980.
14. Levin RM, Weiss B : Specificity of the binding of trifluoperazine to the calcium-dependent activator of phosphodiesterase and to a series of other calcium-binding proteins. *Biochim Biophys Acta* 540 : 197-204, 1978.
15. Asano M, Hidaka H : Biopharmacological properties of naphthalene sulfonamides as potent calmodulin antagonists. In : Cheung WY, ed. *Calcium*

- and cell function : vol 4. New York : Academic press. p 123-164, 1984.
16. Norman JA, Drummond AA, Moser P : *Inhibition of calcium-dependent regulator-stimulated phosphodiesterase activity by neurologic drugs is unrelated to their clinical efficacy. Mol Pharmacol 16 : 10 89-1094, 1979.*
 17. Roufogalis BD : *Specificity of trifluoperazine and related phenothiazines for calcium-binding proteins. In : Cheung WY. ed. Calcium and cell function : Vol 3. New York : Academic Press. p 130-155, 1982. .*
 18. Roufogalis BD, Minocherhomjee AM, Al-Jobere A : *Pharmacological antagonism of calmodulin. CAN J Biochem cell Biol 61 : 927, 1983.*
 19. Jerrold G, Bernstein : *Handbook of Drug Therapy in Psychiatry. 2nd ed. PSG Publishing company, Littleton, Massachusetts p 92.*
 20. Caroni P, Cragoli E : *The regulation of the Na^+Ca^{2+} exchanges of heart sarcolemma. Eur J Biochem 132 : 451-60, 1983.*
 21. Carafoli E : *Calmodulin in the regulation of calcium fluxes in cardiac sarcolemma. In : Harris P, Poole-Wilson PA, eds. Advances in myocardiology. Vol 5. New York : Plenum, p 97-101, 1985.*
 22. Mullins LJ : *The generation of electric currents in cardiac fibers by Na/Ca exchange. Am J Physiol 236 : C103-10, 1979.*
 23. Horackova M, Vassort G : *Sodium-calcium exchange in regulation of cardiac contractility. J Gen Physiol 73 : 403-24, 1979.*
 24. Langer, GA : *Sodium-calcium exchange in the heart. Annu Rev physiol 44 : 435, 1982.*
 25. Chapman RA : *Control of cardiac contractility at the cellular level. Am J Physiol 245 : H535, 19 83.*
 26. Sheu SS, Sharma VK, Uglesity A : *$Na^+ - Ca^{2+}$ exchange contributes to increase of cytosolic Ca^{2+} concentration during depolarization in heart muscle. Am J Physiol 250 : C651, 1986.*
 27. Eisner DA, Lederer WJ, Vaughan-Jones RD : *The quantitative relationship between twitch tension and intracellular sodium activity in sheep cardiac Purkinje fibers. J physiol(Lond)355 : 251, 1984.*
 28. Neely JR, Grotyohann LW : *Role of glycolytic products in damage to ischemic myocardium : Dissociation of ATP levels and recovery of function of reperfused ischemic hearts. Circ Res 55 : 816, 1984.*
 29. Bersohn MM, Philipson KD, Fukushima JY : *Sodium-calcium exchange and sarcolemmal enzymes in ischemic rabbit hearts. Am J Physiol 242 : C2 88-95, 1982.*
 30. Kako KJ : *Free radical effects on membrane protein in myocardial ischemia/reperfusion injury. J Mol Cell Cardiol 19 : 209-11, 1987.*
 31. Piwnica-Worms D, Jacob R, Horres CR, Lieberman M : *Na/H exchange in cultured chick heart cells. J Gen Physiol 85 : 43-64, 1985.*
 32. Piwnica-Worms D, Jacob R, Shigeto N, Horres CR, Lieberman M : *Na/H exchange in cultured chick heart cells : Secondary stimulation of electrogenic transport during recovery from intracellular acidosis. J Mol Cell Cardiol 18 : 1109-16, 1986.*
 33. Nishizuka Y : *Phospholipid degradation and signal translation for protein phosphorylation. Trends Biochem Sci 8 : 13-6, 1983.*
 34. Otani H, Engelman RM, Rousou JA, Breyer RH, Clement R, Prasad R, Klar J, Das DK : *Improvement of myocardial function by trifluoperazine, a calmodulin antagonist, after acute coronary artery occlusion and coronary revascularization. J Thorac Cardiovasc Surg 97 : 267-74, 1989.*
 35. Asari H, Anaise D, Bachvaroff RJ, Sato T, Rapaport FT : *Preservation techniques for organ transplantation : Protective effects of calmodulin inhibitors in cold-preserved kidneys. Transplantation 37:113, 1984.*