

白附子가 血壓, 呼吸 및 視床下部의 電氣刺戟에 依한 心脈管系反應에 미치는 影響

漢陽大學校 醫科大學 生理學教室

辛 弘 基 · 金 基 淳 · 李 炳 熙

= Abstract =

Effects of Ethanol Extracts of Aconite Root on Respiration, Arterial Blood Pressure and Pressor Responses Elicited by Electrical Stimulation of the Hypothalamus in Cats

Hong Kee Shin, Kee Soon Kim and Pyung Hee Lee

Department of Physiology, School of Medicine, Hanyang University

Seoul, Korea

The effects of ethanol extracts of aconite root (*Aconitum koreanum*) on mean arterial pressure, heart rate, pulse pressure, and respiration were investigated and also studied the effect on electrical activation of the hypothalamus in cats.

From the present experiment the following results were obtained.

1) On administering 5 mg or 10 mg aconite extracts per kg of body weight, the mean arterial blood pressure declined markedly possibly as the result of negative inotropic and chronotropic effects of aconite.

2) From the enhanced pressor responses to intravenously injected epinephrine, the existence of vasodilatory effect of the aconite was suggested.

3) After administration of aconite extract, no significant differences were observed in the pressor responses to carotid occlusion and to electrical stimulation of the hypothalamus.

It is, therefore, concluded that the aconite extract exerts no significant effect on the excitability of hypothalamus as well as medullary cardiovascular center of cats.

4) After administration of 5~10 mg/kg aconite extracts, respiratory rate was increased while depth of respiration decreased. On the otherhand, respiratory rate was markedly decreased by injection of 20 mg/kg aconite into animal.

緒 論

일찍 東洋에서 草烏, 附子 및 烏頭로 알려져 있는 漢方藥은 種은 다르나 모두가 *aconitum* 屬에 속하는 毒性植物의 根莖으로서 이를 가열처리하면 藥劑로서의 効能이 크다하여 強心, 利尿, 및 鎮痛劑등으로^{1,2)} 쓰여 온 터이다.

毒性 및 藥劑로서의 効能이 品種, 產地, 調製方法 및 溫度等에 따라 다르다고 하는 附子の 主要成分으로서

는 aconitine 을 위시하여 mesaconitine, hyaconitine, benzaconitine 및 pyraconitine 등등이 알려져 있으나 이들 각 성분이 갖는 生體作用에 관하여서는 아직도未詳한 점이 적지 아니하다.

附子는 일반적으로 心臟에는 強心作用이 있는 것으로 믿어지고 있으나⁴⁾ 高濃度에서는 심장收縮力을 오히려 저하시킨다는 보고가 있으며,^{4,10)} 한편 aconitine 은 摘出心臟에서는 흥분역치의 상승, 不應期の 단축뿐만 아니라 傳導速度 및 收縮力을 감소시키며⁵⁾ 또한 이러한 aconitine 의 作用에 對하여 tetracaine 및 cocaine

은 완전히拮抗的作用을 갖는다는 研究報告도 있다.^{8,9)} Aconitine에 依하여 誘發된 實驗的 atrial flutter는 迷走神經 자극이나 acetylcholine에 依하여 fibrillation으로 쉽게 轉移되나^{10,11)} atropine 및 hemicholinium은 이러한 fibrillation으로의 轉移를 현저히 억제한다고 한다.⁸⁾

附子が 神經系機能 및 代謝作用에 미치는 影響을 조사한 研究에서 龍野¹¹⁾는 소량투여시는 促進的이나 대량투여에 依하여서는 오히려 代謝가 抑制될 뿐만 아니라 神經系의 痲痺가 온다는 結論을 얻었다고 主張하고 있다. 附子中毒時 일어나는 體溫下降의 原因으로 Milk¹²⁾는 筋의 순환장애로 인한 代謝作用의 감소를 들고 있으나, Sollman 등¹²⁾은 體溫調節中樞의 痲痺에 의한 것이라 하는 相反된 主張을 내세우고 있다. 以上에서 지적한 것 이외에 附子が 生體에 미치는 作用으로서는 知覺神經 및 呼吸中樞의 痲痺¹⁶⁾, 赤, 白血球數 및 血色素의 증가, 組織의 산소소비량의 감소,¹⁵⁾ 및 心筋細胞內의 K⁺의 감소등⁹⁾이 알려져 있으며 많은 경우에 있어 附子が 生體에 미치는 影響은 濃度에 따라 달라짐을 알 수 있다.

白附子란 우리나라의 山野에 自生하는 Aconitum koreanum의 根莖을 건조처리한 것으로서 金이¹⁶⁾ 무색의 針狀結晶體를 抽出하는 데는 성공하였으나 그 精確한 成分은 아직도 모르고 있는 실정이다.

本實驗은 白附子の 알콜추출액이 血壓 및 呼吸에 미치는 影響을 관찰함과 동시에 交感神經系의 高位中樞라고도 할 수 있는 視床下部後位의 電氣의 刺戟에 對한 흥분성에 미치는 影響을 究明하고자 시행되었다.

當 250 mg의 Barbital sodium으로 麻醉하여 stereotaxic 장치에 固定한 후 Snider¹⁷⁾의 atlas에 따라 視床下部的 最大昇壓反應을 일으키는 地點(전 : 8 mm, 좌 : 1~1.5 mm, 하 : 3 mm)¹⁸⁾을 미리 확인하였다.

視床下部的 刺戟은 本教室에서 製作한 針狀兩極型 電極을 통하여 Grass 회사제 SD9 stimulator로서 30초씩 刺戟하였으며 모든 電氣的 刺戟에 있어 자극대개변수는 60/sec-2 msec-5V로 固定하였다. 附子抽出液의 투여는 白附子 300 gm에 95% ethanol 1000 ml를 加하여 30분간 끓인 후 그 여액을 증발농축시켜 얻은 약 15 gm의 흑갈색 침전물에 생리적 식염수를 加하여 희석한 후 實驗動物 體重 kg當 5 mg 및 10 mg씩을 대퇴 정맥에 삽입된 canula를 통하여 注入하였다.

視床下部的 電氣的 刺戟에 對한 흥분성의 變動을 보기 위하여서는 附子抽出液 투여전과 투여후 3, 8, 15 및 30분에 視床下部를 각각 刺戟하여 이때 誘發된 昇壓反應 및 심박수를 서로 비교하였다.

또한 白附子が carotid sinus에 依한 昇壓反射 및 血管運動에 미치는 影響등을 보고저 體重 kg當 附子抽出液 10 mg을 투여하기 전과 투여후 5분에 5마리의 동물에서는 1분간 carotid occlusion을 시행한 후, 또한 다른 6마리의 동물에서는 體重 kg當 10 μg의 epinephrine을 투여한 후 각각 이때 일어난 血壓變動值를 구하여 서로 비교 관찰하였다.

全實驗에 있어서 呼吸運動 및 血壓은 Grass 회사제 PT5A volumetric pressure transducer 및 statham P23 AC pressure transducer를 통하여 각각 polygraph상에 연속적으로 기록하였다.

實驗材料 및 方法

本 實驗에서는 體重 2.0~3.5 kg의 고양이 22마리를 암수의 구별없이 使用하였으며 全實驗動物을 體重 kg

實驗結果

平均動脈壓, 心搏數 및 脈壓:

白附子の ethanol抽出液을 體重 kg當 5 mg 및 10 mg

Table 1. Changes in mean arterial blood pressure, heart rate and pulse pressure after administration of ethanol extracts of aconite root in cats

Time Dosage		Control	1 min	3 min	5 min	10 min	20 min	30 min
5 mg/kg	BP(mmHg)	143.6±5.2	114.6±3.7	135.5±4.1	142.5±5.9	141.7±5.6	145.1±5.1	145.4±5.0
	HR(Beats/min)	189.8±7.1	185.1±6.8	174.7±7.0	185.0±7.4	188.8±7.3	188.9±7.2	189.0±7.6
	PP(mmHg)	71.1±5.6	54.1±4.5	65.1±4.3	65.8±7.1	69.8±5.4	71.2±7.0	71.6±3.8
10 mg/kg	BP(mmHg)	146.2±4.1	102.0±6.4	124.4±6.7	138.9±3.4	139.6±7.8	143.8±6.2	146.0±8.4
	HR(Beats/min)	178.9±7.5	169.0±7.1	152.3±7.8	167.4±9.4	171.3±8.7	171.2±7.2	173.7±7.6
	PP(mmHg)	65.2±4.2	41.7±3.2	46.3±3.6	55.2±4.3	61.2±4.3	61.6±4.3	62.1±3.2

을 각각 투여한 후 30분까지의 平均動脈壓, 心搏數 및 脈壓의 變動을 조사한 結果는 表 1과 같으며 이것을 그림으로 나타내면 그림 1에서 보는 바와 같다. 또한 그림 2는 附子抽出液 투여전과 투여후 90초간에 기록한 혈압곡선으로서 부자투여와 동시에 현저한 血壓下降을 볼 수 있다.

平均動脈壓뿐만 아니라 心搏數 및 脈壓이 다같이 부자투여후 1~2분에 最大로 감소되며 5 mg/kg 투여시보다 10 mg/kg 투여시의 영향이 현저히 큼을 알 수 있다. 附子抽出液을 體重 kg 당 5 mg 투여시는 平均動脈壓, 心搏數 및 脈壓이 다같이 투여후 5분만에 급격히 회복하며 거의 대조치로 회복하는 데는 10여분이 걸리나 10 mg/kg 투여시는 30분 이상이 소요됨을 볼 수 있다.

視床下部의 興奮性 :

附子抽出液 투여전과 투여후 3, 8, 15 및 30분에 視床下部를 각각 30초씩 刺戟하였을 때 誘發된 昇壓反應의 結果는 表 2에 나타나 있으며 또한 이때 血壓變動을 기록한 것을 비교하면 그림 3에서 보는 바와 같다.

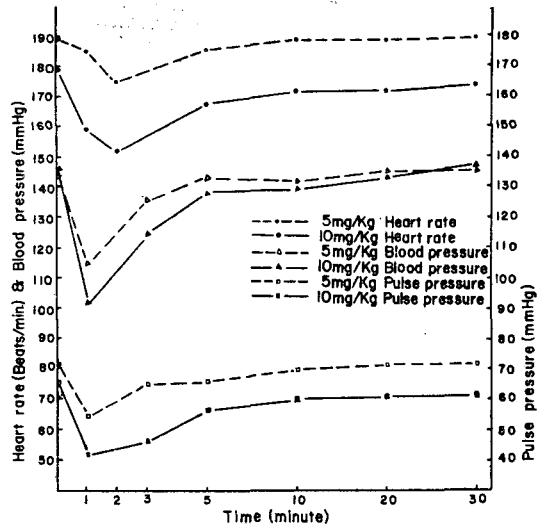


Fig. 1. Changes in mean arterial blood pressure, heart rate and pulse pressure after administration of ethanol extracts of aconite root in cats.

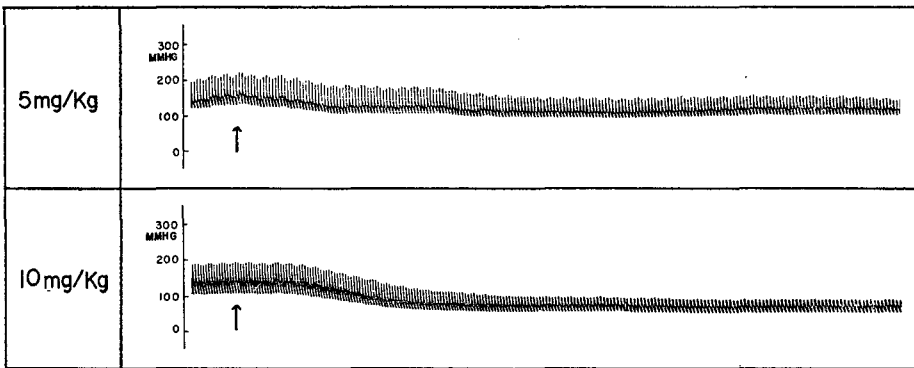


Fig. 2. Changes in arterial blood pressure on the administration of ethaonl extracts of aconite root cats.

Table 2. The maximum pressor responses to electrical stimulation of the hypothalamus in normal and aconite extracts administered cats

Dosage	Blood pressure(mmHg)				
	Control	3 min	8 min	1 5min	30 min
5 mg/kg	78	75	75	77	75
	75	76	77	76	99
	70	71	72	70	70
	77	76	77	75	74
	73	76	72	66	65
	108	100	103	102	99
	70	71	73	70	70
	85	82	79	78	74
	60	65	65	60	58
	76	77	78	75	73
Mean±S.E.	77.2±3.6	77.0±3.0	77.1±3.3	74.8±3.8	72.6±3.6

Dosage	Blood pressure(mmHg)				
	Control	3 min	8 min	15 min	30 min
10 mg/kg	70	68	73	70	70
	96	93	95	90	88
	75	85	65	50	63
	80	90	85	78	80
	70	76	70	73	71
	63	60	62	65	66
	74	75	70	68	70
	62	60	62	55	55
	60	65	61	60	63
	108	95	93	95	97
	72	74	72	71	72
78	78	75	74	74	
Mean±S.E.	75.6±5.5	76.5±3.5	73.5±3.4	70.7±3.0	72.4±3.2

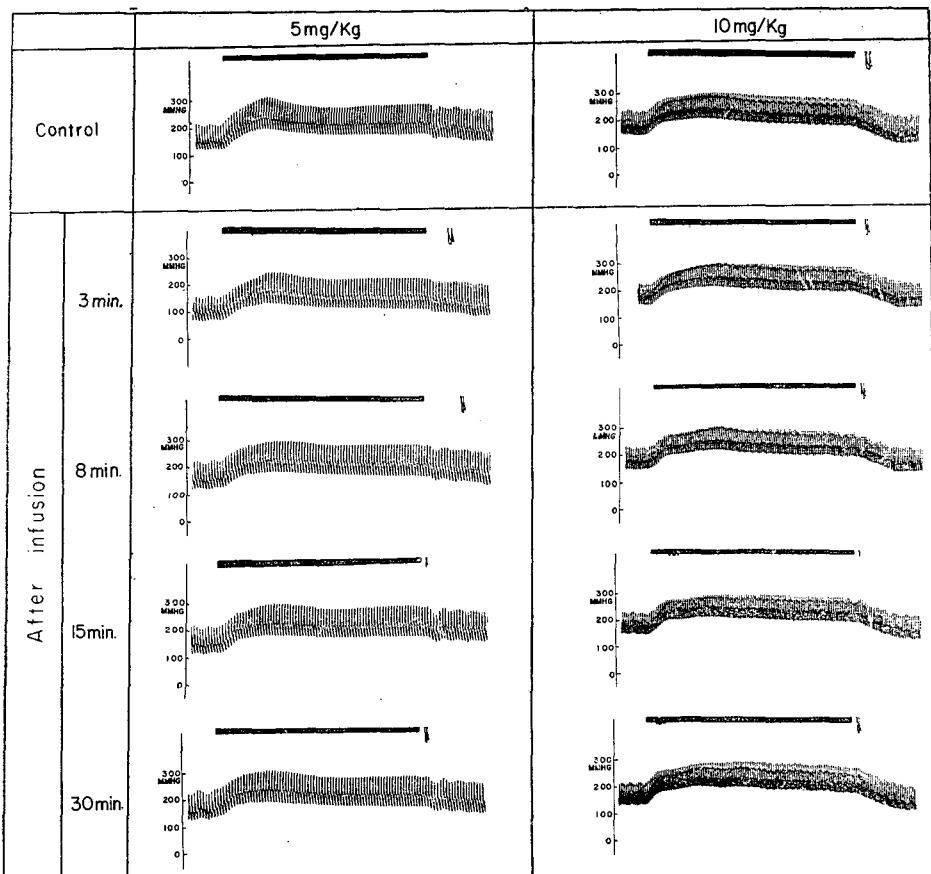


Fig. 3. The pressor response from the hypothalamus to electrical stimulation in normal and aconite extracts administered cats.

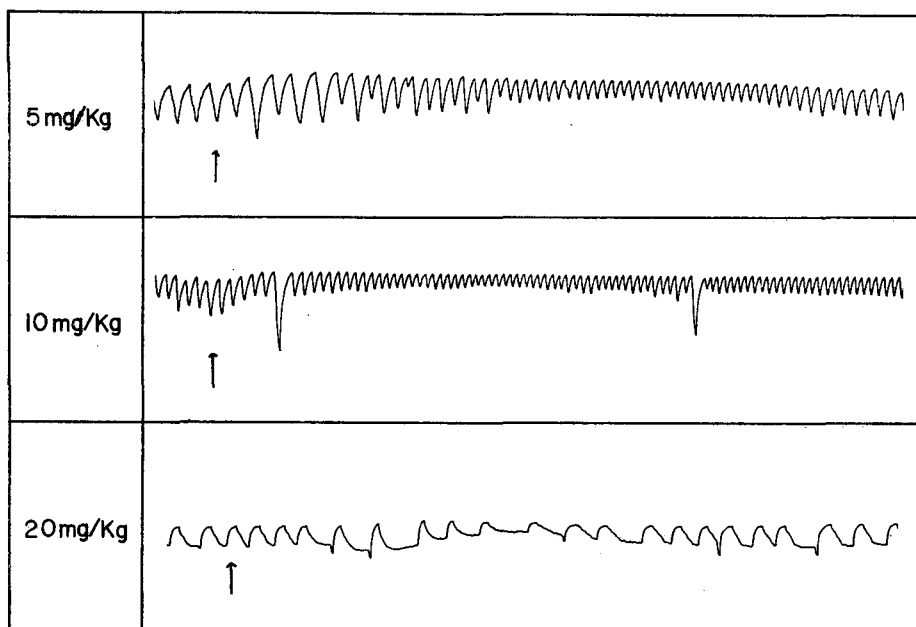


Fig.4. Changes in respiratory movement on the administration of aconite extracts in cats.

附子抽出液 10 mg/kg 투여후 3분에는 昇壓反應이 오히려 약간 증강되었으며 8분후 부터는 다소 감소하는 듯한 인상을 주나 유의한 差異는 아니었으며 한편 5 mg/kg 투여시는 투여후 15분후부터 다소 反應이 감소한듯하나 역시 유의한 差異는 찾아 볼 수 없었다.

呼吸運動 :

附子抽出液 5 mg/kg, 10 mg/kg, 및 20 mg/kg 를 투여하기 전과 투여후 90초간에 기록한 呼吸運動을 보면 그림 4에서 보는바와 같으며 5 mg 및 10 mg/kg 투여시는 현저히 呼吸頻도가 증가되나 tidal volume은 감소하였고 한편 20 mg/kg 투여시는 呼吸頻도 현저히 감소될뿐 아니라 호흡운동이 완전히 정지하여 끝내 회복하지 않는 경우도 있었다. 그러나 5 mg/kg 및 10 mg/kg 투여시에 있어서 呼吸運動은 회복이 일반적으로 빨랐다.

경동맥등반사 및 Epinephrine 에 對한 血壓反應 :

附子抽出液이 血管運動에 미치는 영향을 있는지를 알기 위하여 附子抽出液 투여전과 투여후 5분에 1분간 경동맥을 차단하여 보았으며 또한 體重 kg 당 10 µg의 epinephrine 을 투여하였다. 이렇게 하여 얻은 結果는

表 3 과 같으며 epinephrine 에 對한 昇壓反應은 附子抽出液 투여후 현저히 항진되었으나 carotid sinus 에 의한 反射性 昇壓反應에 있어서는 부자투여후 다소 血壓 上昇反應이 감소되는 듯하나 有意한 差異는 아니었다.

Table 3. The pressor responses to carotid artery occlusion and to epinephrine infused in cats

	Blood pressure(mmHg)	
	Before infusion	Affer infusion
Epinephrine 10 µg/kg	65	100
	50	50
	45	59
	45	65
	66	99
	47	85
	53.0±3.7	76.3±9.1
Carotid occlusion	60	60
	56	60
	53	35
	50	45
	54	51
		54.6±2.1

考 察

本實驗에서 白附子抽出液을 투여한 모든 例에서 투여량에 비례하여 例外없이 平均動脈壓이 현저하게 감소되었다. 이러한 血壓下降은 주로 心搏數 및 脈壓의 감소결과라고 풀이할 수 있음은 부자투여 즉시 心搏數 및 脈壓의 變動曲線이 時間的으로 平均動脈壓의 下降曲線과 잘 일치하고 있기 때문이다.

한편 순수한 aconitine 이나 附子抽出液이 生體內에서나 적출심장에서 傳導速度의 감소 및 흥분역치 상승의 결과 心搏數를 감소시킨다함은 이미 Wedd 및 Tenney⁵⁾를 위시한 다른 연구자에^{10, 14)} 의하여 보고된 바 있으며 특히 흥분역치의上昇은 金⁹⁾이 지적한 心筋細胞內의 K⁺의 감소와 연관이 있을것 같다. 脈壓의 감소는 心搏數 및 末梢血管의 저항변동에 의해서도 다소 일어날 수 있으나 주로 심장의 收縮力 감소에 기인하는 것으로 믿어지며 이는 今井등¹⁴⁾의 다른 연구자의 결과와 일치된다고 하겠다.

Aconitine은 實驗의 不整脈 및 atrial flutter를 쉽게 誘發한다고^{6, 7, 9)} 하나 本實驗에서는 어떤 例에서도 不整脈을 관찰할수 없었으며 또한 強心作用이나 心搏數增加가 없는 것으로 보아 atrial flutter도 없었던 것으로 믿어진다. 물론 이러한 本實驗의 결과는 附子抽出液의 투여농도의 差異때문이라고 풀이될 수도 있다. Aconitine 투여후 미주신경자극이나 acetylcholine 투여로 atrial flutter가 fibrillation으로 轉移되는 과정에서 atropine 이나 hemicholinium 이 이를 抑制한다든지⁶⁾ tetracaine 이나 cocaine 이 거의 모든 生體機能에 aconitine 과는 拮抗的으로 作用한다는 報告도^{8, 9)} 있다. 이상에서 보다싶이 高濃의 附子抽出液이 心臟에 미치는 影響은 迷走神經興奮의 効果와 극히 유사함을 알 수 있다.

한편 附子抽出液이 경동맥 차단시 反射性 昇壓反應에는 별 영향이 없는 것 같으나 二相性 血壓反應을 나타내는 epinephrine 투여시에 초기의 昇壓反應이 항진된 것으로 미루어 末梢血管의 저항에도 분명히 영향이 있다는 것을 알 수 있으며 서로서 부자투여에 의하여 일어난 平均動脈壓下降은 心臟機能의 抑制만에 의한 것은 아니라는 結論이 내려진다.

부자투여 전후에 있어 視床下部後位の 電氣刺戟에 依한 昇壓反應에 유의한 차이가 없다는 것은 附子抽出液이 中樞神經系中 최소 視床下部的 興奮性에는 별 영향이 없다는 것을 시사하며, 한편 경동맥동반사에도 이상이 없음을 연수에 있는 心脈管系中樞에도 큰 영향

이 있을 수 없을 것임을 짐작할 수 있다. 이상의 結果로 볼때 體重 kg 당 5~10 mg 의 白附子抽出液의 투여시 視床下部 및 연수에 있는 心脈管系中樞에는 별 영향이 없으며 이때 일어나는 平均動脈壓의 下降은 心臟機能의 抑制 및 末梢血管의 저항감소로 초래된 것이라고 結論지을수 있다.

體重 kg 당 5~10 mg 의 附子抽出液 투여에 의하여 呼吸의 頻度は 증가하고 깊이는 감소하나, 20 mg 투여시는 潮氣도 감소함을 볼때 附子가 呼吸中樞의 機能에 미치는 作用은 대단히 強力함을 알 수 있고 특히 附子中毒時 死亡은 心脈管系機能低下와 아울러 呼吸系機能의 癱痺가 決定的 原因이 되는 것이라 믿어진다.

結 論

本實驗으로부터 다음과 같은 結論을 얻을 수 있었다.

1. 白附子抽出液을 體重 kg 당 5 mg 및 10 mg 을 투여하였을때 平均動脈壓이 현저히 감소하였으며 이는 주로 心搏數의 감소 및 心臟收縮力 저하에 의한 脈壓減少에 依한 것으로 믿어진다.
2. 부자투여시 epinephrine 에 대한 昇壓反應이 항진된 것으로 미루어 白附子는 末梢血管을 확장하는 作用이 있을 것으로 본다.
3. 電氣의 刺戟에 依한 昇壓反應에 큰 差異가 없는 것으로 보아 白附子는 視床下部的 興奮性에 별 영향을 미치지 않으며 또한 경동맥차단에 의한 昇壓反應에도 차이가 없는 것으로 보아 연수의 心脈管系中樞의 興奮性에도 큰 영향을 미칠 가능성은 없을 것 같다.
4. 白附子抽出液을 體重 kg 당 5~10 mg 투여시 呼吸의 頻度は 높아지나 깊이가 감소하였고 20 mg 투여시는 호흡빈도도 현저히 감소하므로 附子中毒時 주로 문제가 되는 것은 心臟機能의 抑制와 아울러 呼吸中樞의 癱痺라고 생각된다.

REFERENCES

- 1) 李善宙, 李容柱: *Aconiti tuber.* 生藥學. 110, 1 963.
- 2) 高鉉起 등: *Aconiti tuber.* 대한약전 주해(제2개정판). B:291-295, 1969.
- 3) 藤田路一: 附子. 生藥學. 南山堂. pp. 117-122, 1969.
- 4) 朴靜純, 金潤根: 우리나라 백부자(*Aconitum Kor-*

- eanum R. Raymond*)의 적출 개구리 심장운동에 대한작용 및 LD_{50} . 대한약리학잡지, 5(2):1-5, 1965.
- 5) Wedd, A.M. and S.M. Tenney.: *Action of aconitine on the cold-blooded heart. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 84:199-203, 1953.
 - 6) Sharma, P.L.: *Mechanism of atrial flutter and fibrillation induced by aconitine in the dog, with observations on the role of cholinergic factors. Brit. J. Pharmacol.*, 21:368-377, 1963.
 - 7) Grollman, A and E. F. Grollman.: *Pharmacology and therapeutics, Lea & Febiger, 7th edition, p. 441, 1960.*
 - 8) 閔祇植 : 개구리 심장에 있어서 *Aconitine* 及 *Tetracaine*, *Cocaine* 의 相互拮抗作用. 中央醫學. 3(3) :255-258, 1962.
 - 9) 金志演 : *Tetracaine* 과 *Aconitine* 의 相互拮抗性에 關하여. 전남의대잡지, 2(2):183-193, 1966.
 - 10) 하병국, 김유성, 김원자, 박철훈: 우리나라 백부자의 적출조개 심장운동에 대한 작용. 대한약리학잡지. 8(1):15-25, 1972.
 - 11) 龍野一雄 : 附子の藥能, 漢方の臨床誌. 11:9, 1965
 - 12) Sollman and Torald.: *A manual of pharmacology. Saunder, 8th edition, pp. 673-676, 1957.*
 - 13) Milk, H.J.: *Practical veterinary pharmacology. Materia medica and therapeutics. 6th edition, pp98-101, 1949.*
 - 14) 今井治郎 : *Aconitine* の藥理學的 及 び毒物學的研究. 東醫大誌. 7(1):159-166, 1949.
 - 15) 李榮韶 : 附子煎汁粉末이 實驗動物의 血像液, ^{42}K 와 ^{24}Na 의 攝取 및 甲狀腺機能에 미치는 影響. 대한수의학회지. 11(2):1-12, 1971.
 - 16) 金貞淵 : 白附子(*Aconiti Koreani Rhizoma*)의 成分研究. 서울대학교 大學院生藥學專攻, 1964.
 - 17) Sinder, R.S. and W.T. Neimer.: *A stereotaxic atlas of the cat brain. Chicago, The University of Chicago press, 1961.*
 - 18) Kim, K.C. Randall.: *Pressor responses to electrical stimulation at three levels of the nervous system in the cat. Fed. Proc.*, 26:439, 1967.