

蒼朮이 家兔의 血壓에 미치는 影響

高錫太·文永熙·金聖五*

(Received May 17, 1963)

Suk Tai Ko, Yung Ilce Moon, and Sung Oh Kim:
Effect of Atractylis on the Blood Pressure of the Rabbit.

Abstract—In this study the effect of alcohol extract of atractylis (AAE) on the blood pressure of the rabbit was investigated. The results of the experiment are as follows. AAE elicited hypotension with doses ranging from 3 to 30 mg/kg, i.v., exhibiting a linear dose-relationship. This effect of AAE was abolished by atropine and potentiated by physostigmine, while not affected by diphenhydramine, hexamethonium, propranolol and cyproheptadine. AAE did not influence the pressor responses to norepinephrine and the depressor to isoproterenol. The above results indicate that AAE produces the hypotension by stimulating the parasympathetic nervous system related to acetylcholine.

菊科(Carduaceae)에 屬하는 蒼朮(*Atractylis ovata* THUMBERG)¹⁾은 根莖을 乾燥하여 使用하는 生藥^{2,3)}으로, 漢方에서는 오래전부터 芳香健胃劑, 發汗劑, 鎮靜劑, 血壓降下劑 및 利尿劑로 使用되어 왔다.

金⁴⁾은 精油로, 洪等⁵⁾은 alkaloid 로 蒼朮의 鎮靜作用에 對한 實驗을 行한바 있으며, 高等⁶⁾은 개의 腎臟에 對한 作用을 檢討하고 蒼朮의 alcohol extract는 利尿作用보다는 오히려 ADH (antidiuretic hormone)과 關聯性이 있는 抗利尿作用을 나타낸다고 主張하였고, 李等⁷⁾은 蒼朮精油로 家兔의 血壓을 下降시킨다고 報告한 바 있다. 그러나 血壓降下의 本態에 對해서는 全然 알려진 바 없으므로 化學的인 成分研究에 先行하여 藥理學的으로 그 本態를 파악하고자 本實驗을 着手하였다.

實驗 方法

蒼朮은 漢方에서 購入乾燥한 10kg을 EtOH 로 抽出濃縮하여 얻은 500g을 다시 증류수로 溶解시켜 濾過 濃縮한 170g을 0.9% saline에 溶解하여 使用하였다(以下 AAE 로 略함). 그러나 實驗에 表示된 量은 alcohol extract로 換算된 것이다.

* Department of Pharmacology, College of Pharmacy, Cho Sun University, Kwang Ju, Korea.

實驗에 使用한 家兔는 體重 1.6—2.2kg 의 것을 雌雄區別없이 使用하였으며 urethane (1g/kg s.c.) 麻醉한 家兔를 背位로 固定한 後 頸部를 露出切開하여 氣管에 T字管을 連結하여 呼吸을 容易하게 하여두고 一側 頸動脈壓을 水銀 manometer를 通하여 kymograph上에 描記하였다.

여기에서 使用한 atropine sulfate, hexamethonium chloride, diphenhydramine·HCl, propranolol·HCl, physostigmine sulfate, cyproheptadine·HCl, 5-hydroxytryptamine creatinine sulfate(5-HT, serotonin)은 0.9% saline에, norepinephrine bitartrate, isoproterenol·HCl은 酸性 saline(pH=4.0)에 溶解하여 使用하였으며, 모두 耳靜脈內에 注射하였다. 遮斷劑는 이를 靜注한 後 적어도 15—20分 기다린 다음, 他藥物에 對한 影響을 觀察하였다. 注入 藥物中 norepinephrine bitartrate, isoprotrenol·HCl, serotonin의 藥量은 base로 表示하였다.

實驗 結果

A AE가 家兔의 血壓變化에 미치는 影響

A AE가 家兔血壓에 어떤 影響을 미치는가를 檢討하기 위하여 耳靜脈에 單獨投與하여 보았다.

Table I—Hypotension by atractylis in normal anesthetized rabbits.

Dose(mg/kg)	Decrease in blood pressure(mmHg from pre-injection level)
3	4.5±0.55 ^a (55) ^b
10	10.7±1.31(54)
30	18.0±1.31(55)

a; mean±S.E., b; Number of experiments.

Table I은 A AE의 投與에 따른 血壓變化를 正常血壓에 比하여 그 降下度를 綜合하여 본 것이다.

이때 A AE 3mg/kg i.v.에서는 正常血壓에 比하여 -4.5 ± 0.55 mmHg의 血壓降下를 나타냈고 10mg/kg에선 -10.7 ± 1.31 , 30mg/kg에서는 -18.0 ± 1.31 mmHg의 血壓下降을 觀察할 수 있었다. 이로써 A AE의 濃度の 增加에 따라 血壓降下作用이 比例하여 增強됨을 알 수 있었다. 이때의 藥物投與間隙은 적어도 15分이었다. 이 結果는 高等⁶⁾이 개에서 A AE로써 報告한 血壓變化와 類似함을 알 수 있었다.

各種 遮斷劑의 影響

Atropine—副交感神經遮斷劑인 atropine이 A AE의 作用에 어떠한 影響이 미치는가를 檢討하기 위하여 家兔(15例)의 A AE에 對한 血壓變化를 觀察한 後 atropine(4mg/kgi.v.) 投與, 20分後에 A AE에 對한 血壓反應을 다시 觀察하였다.

即 A AE 3, 10, 30 mg/kg i.v.에 對하여 atropine 投與前에는 -5 ± 0.74 , -12.2 ± 1.53 , -19.9 ± 1.24 mmHg의 下降을 보였던 것이 atropine 處置後에는 3mg/kg i.v.에서는 오히려 $+2.1 \pm 2.01$ mmHg로써 意義있는 것은 아니지만 上昇의 傾向이 있으며, 10, 30mg/kg에서

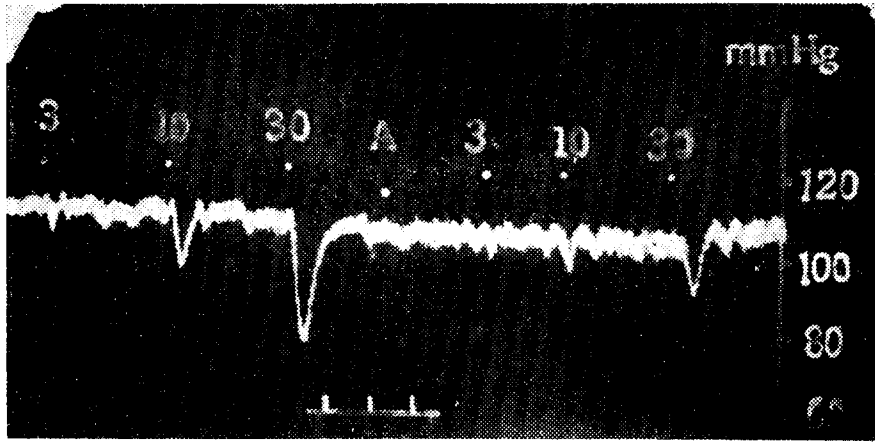


Fig. 1—Blood pressure tracing of a whole rabbit. Effect of atropine on depressor responses of atractylis. Doses of atractylis (3, 10 and 30 mg/kg) were successively injected at the intervals of about 15 min. At A, 4 mg/kg of atropine was injected. White dots; injection of atractylis. Time; 1 min.

는 -1.2 ± 2.38 , -4.7 ± 2.96 mmHg 로 나타났다. 이로써 AAE의血壓降下反應은 atropine에 의하여 有意하게 抑制됨을 觀察할 수 있었다(Table II). Fig. 1은 15例中 代表的인 例이다.

Hexamethonium—Hexamethonium 3-8 mg/kg 投與後의 AAE 3, 10, 30 mg/kg i.v.에 對한 血壓變化는 -4.2 ± 1.5 , -8 ± 2.28 , -16.8 ± 2.73 mmHg 로써 對照值 -5 ± 1.14 , -10.6 ± 2.86 , -15.8 ± 2.44 mmHg 에 比하여 若干의 差異는 있으나 統計學的으로 全然 有意性이 없음을 알 수 있었다(Table II).

Diphenhydramine—Antihistamine 劑인 diphenhydramine 2 mg/kg 는 家兎에서 histamine 50 μ g/kg 에 對한 血壓降下作用을 遮斷하는데 充分한 量이다. 이때의 AAE의 血壓反應은 diphenhydramine 에 依하여 全然 影響을 받지 아니함을 觀察할 수 있었다(Table II).

Propranolol (inderal)—AAE 가 adrenergic 即 β -stimulant 로써의 作用與否를 檢討하기 爲하여 β -blocking agent 인 propranolol (2 mg/kg, i.v.) 投與後에 AAE의 作用을 檢討하였다. AAE의 血壓降下作用에 對한 propranolol의 影響을 觀察한 7例를 綜合한 結果, propranolol 처치 後에 有意性은 없으나 오히려 降下作用이 增加의 傾向을 나타냈다(Table II).

Physostigmine—Cholinesterase 의 inhibitor 로써 副交感神經興奮劑로 作用하는 physostigmine 과의 關係를 檢討하였다. 이 때에 physostigmine 은 AAE의 作用을 強化시켰다. 即 AAE 30 mg/kg 에서 對照值 -15.2 ± 0.33 mmHg 였던 것이 physostigmine 投與後 -18.5 ± 1.82 mmHg 로 變化하여 그 作用이 有意하게 強化되었다($P < 0.05$). 보다 적은 量에 있어 서도 그 作用이 增強됨을 觀察할 수 있었다. Fig. 2는 12例中 代表的인 例이다.

Cyproheptadine—Cyproheptadine 은 antiserotonin 劑로 使用하였다. cyproheptadine 3 mg/kg 로써 家兎에서 serotonin 20 μ g/kg i.v.에 依한 血壓降下를 遮斷할 수 있었다. cyproheptadine 에 依하여 AAE의 血壓降下作用이 抑制되는 것처럼 보이나 統計學的인 有意性은

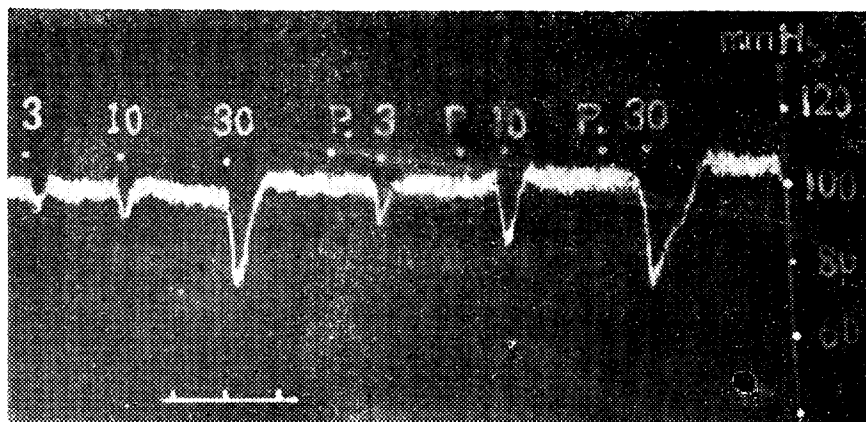


Fig. 2—Blood pressure tracing of a whole rabbit. Effect of physostigmine on the depressor reponses of atractylis. At P, 0.1mg/kg of physostigmine was injected. Abbreviations as in fig. 1.

Table II—Effects of some pharmacological agents on the blood pressor responses to Atractylis in the normal anesthetized rabbit.

Agents treated (number tried)	Dose of atractylis (mg/kg)	Changes of blood pressor (mmHg from pre-injection level)		P-value
		before mean±S.E.	after mean±S.E.	
Atropine (15)	3	-5.0±0.74	+2.1±2.01	<0.001
	10	-12.2±1.53	-1.2±2.48	<0.001
	30	-19.9±1.24	-4.7±2.96	<0.001
Hexamethonium (8)	3	-5.0±1.40	-4.2±1.50	ns
	10	-10.6±2.86	-8.0±2.28	ns
	30	-15.8±2.44	-16.8±2.73	ns
Diphenhydramine (6)	3	-4.5±0.95	-4.1±1.51	ns
	10	-11.2±1.37	-10.2±1.95	ns
	30	-20.5±1.66	-18.1±2.07	ns
Inderal (7)	3	-4.5±0.55	-4.9±0.63	ns
	10	-11.7±1.22	-12.0±1.51	ns
	30	20.5±1.66	-21.4±1.54	ns
Physostigmine (12)	3	-3.4±0.65	-5.3±1.14	ns
	10	-8.16±0.77	-9.8±0.88	ns
	30	-15.2±0.33	-18.5±1.62	<0.05
Cyproheptadine (6-7)	3	-3.6±1.17	-1.3±0.97	ns
	10	-10.0±0.12	-8.6±1.60	ns
	30	-16.0±0.54	-13.0±1.20	ns

Atropine(4mg/kg), hexamethonium(3-8mg/kg), diphenhydramine(2mg/kg), inderal(2mg/kg), physostigmine(0.1mg/kg) and cyproheptadine(3mg/kg) were used in these experiments. P-value; probability of difference between before and after agents treated. ns; none significant.

없었다(Table II). 이 實驗에서는 cyproheptadine 前處置後 serotonin의 血壓降下作用이 遮斷되는 家兎에 限하여 AAE에 對한 實驗을 行하였다.

Table II는 AAE의 家兎血壓降下作用에 對한 各種遮斷劑의 影響을 觀察한 모든 實驗을 綜合한 것이다. 여기에서 atropine은 AAE의 血壓降下作用을 完全히 抑制하였으며($P < 0.001$) physostigmine은 AAE의 作用을 強化시켰다($P < 0.05$). 그러나 다른 藥物에 對하여서는 影響이 없음을 分 수 있었다.

交感神經興奮劑와의 關係

AAE의 血壓降下作用이 phentolamine이나 propranolol과 같은 交感神經遮斷作用에 依한 變化인가를 알아보기 위하여 AAE의 前處置後 交感神經興奮劑의 血壓變化를 觀察하였다.

Norepinephrine—全身家兎에 있어서 norepinephrine 0.25, 1.20, 6.00 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v.에 對한 血壓變化는 14 ± 1.0 , 26 ± 2.9 , 55 ± 2.5 mmHg의 上昇을 보였으나 AAE(40mg/kg i.v.) 處置後의 norepinephrine의 上昇度는 13.0 ± 1.0 , 23 ± 2.2 , 51 ± 6.8 mmHg로써 若干減少하였으나 有意性은 없었다(Table III).

Isoproterenol— β -Adrenergic stimulants인 isoproterenol은 血壓降下作用을 나타내지만 이의 作用을 遮斷하는 propranolol이나 其他 β -adrenergic blocking agents 自體로써도 血壓이 降下될은 잘 알려져 있다. 따라서 AAE와 isoproterenol과의 相互關係를 檢討하였다. AAE(40mg/kg i.v.) 投與後의 全身家兎에서의 isoproterenol 0.3, 1.0, 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v.에 對한 血壓降下는 -12.2 ± 1.8 , -24.4 ± 2.8 , -27.5 ± 1.1 mmHg로써 對照值 -10.2 ± 2.5 , -22.5 ± 3.0 , -25.1 ± 3.2 mmHg와 比較할 때 有意性이 있는 變化는 아니었다.

Table III—Effects of atractylis on the blood pressure responses to norepinephrine and isoproterenol.

Doses ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Norepinephrine			Isoproterenol		
	0.25	1.2	6.0	0.3	1.0	3.0
Atractylis 40mg/kg (9)						
Before						
Changes of B.P.	+14	+26	+55	-12.2	-24.4	-27.5
S.E.	1.0	2.9	2.5	1.8	2.8	1.1
After						
Changes of B.P.	+13	+23	+51	-10.2	-22.5	-25.1
S.E.	1.1	2.2	6.8	2.5	3.0	3.2
P-value	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Numbers; Mean values(mmHg). P-value; probability of difference between before and after atractylis. ns; insignificant.

Table III은 AAE와 交感神經興奮劑와의 關係를 實驗한 9例를 綜合한 것이다. 여기에서는 全部 有意性을 나타내지 않는다. 即 AAE는 交感神經遮斷作用이 없음을 뜻한다.

考 察

蒼朮을 EtOH로 抽出하고 0.9% saline에 溶解하여 使用한 蒼朮 extract의 家兎에 對한 血壓反應을 觀察하였던 바, 그 3mg/kg i.v.에서 血壓이 降下하였고, 量의 增加에 比例하여 그 作用도 增強되었다. 이의 反應은 atropine에 依하여 抑制되었으나 physostigmine에 依하

여는 強化되었고 hexamethonium 이나 diphenhydramine, propranolol, 및 cyproheptadine 에 의하여 影響을 받지 않았다. 또한 AAE 40 mg/kg i.v. 는 norepinephrine 이나 isoproterenol 등의 交感神經興奮劑의 血壓變化에 何等の 影響을 미치지 못하였다.

위와 같은 여러 藥物과의 相互關係를 生理的인 面에서 檢討하여 보았다.

副交感神經의 receptor 에서 acetylcholine 과 競合的抑制作用을 일으키는 atropine 에 의하여 少量에서는 오히려 上昇하였다는 點은 AAE 의 血壓降下作用이 muscarinic action 을 일으키는 것으로 推測되며 physostigmine 에 의한 그 作用의 強化는 이 點을 더욱 強力히 뒷받침하였다. physostigmine 은 cholinesterase 의 inhibitor 로써 作用하여 副交感神經을 흥분시키는 製劑이나 그 自體로써는 血壓에 거의 變化를 나타내지 아니함이 알려져 있다⁸⁾. 그러나 acetylcholine 의 作用을 強化시킨다는 것은 既知의 事實이다⁹⁾. 따라서 AAE 는 acetylcholine 樣物質을 內包하고 있거나 副交感神經末端에서 acetylcholine 의 유리를 促進시키는 어떤 物質이 存在할 것으로 思料된다.

Hexamethonium 은 ganglionic blocking agent 로 sympathetic tone 을 低下시킴으로써 血壓降下作用을 나타내는 藥物이다¹⁰⁻¹²⁾. 이때 DMPP 100 μ g/kg i.v. 을 遮斷하는데 充分한 量인 3-8 mg/kg i.v. 量에서 全然影響을 받지 아니하였다는 것은 AAE 가 交感神經節에 作用치 아니함을 뜻한다. 그러나 AAE 는 β -adrenergic stimulant 로써 作用하여 血壓을 降下시킬 可能性도 있다. 따라서 이 點을 確認하기 위하여 β -adrenergic blocking agent 인 propranolol (nderal)¹³⁾의 存在下에 그 作用을 檢討하였으나 對照值에 比하여 有意性있는 變化는 없었다. 이 事實은 AAE 가 sympathomimetics 라고는 生覺할 수 없는 것 같다.

다음 AAE 의 血壓降下作用과 histamine 과의 關係이다. histamine 은 細動脈擴張에 의하여 一時的으로 血壓을 降下시킬 수 있으며¹⁴⁾ histamine 을 유리시키는 物質로써 dextran, P. V.P. 등이 알려져 있다¹⁵⁾. 따라서 histamine 의 作用을 遮斷하는 狀態 即 diphenhydramine 2mg/kg i.v. 後에 AAE 의 作用을 觀察하였던 바 antihistamine 劑 投與前에 比하여 變化가 없었다. 그러므로 histamine 樣作用은 期待하기가 困難하다.

Cyproheptadine 은 antihistamine 作用과 強力한 antiserotonin 作用을 兼有한 藥物로써 알려져 있다¹⁶⁾. 本實驗에서는 antiserotonin 劑로써 使用하였다. serotonin 은 胃腸粘膜炎의 enterochromaffin cells 에서 發見되었으며¹⁷⁾ 腦組織內 特히 hypothalamus 에 많이 存在함이 알려져 있으나^{18,19)} 그 意義에 關하여서는 論議가 많다. 即 血壓作用만을 가지고 檢討하더라도 動物의 種類에 따라서 크게 變動이 있음은 이미 指摘되었다^{17,20)}. 또한 Schneider & Yonkman 등²¹⁾은 犬, 猫, 家兔의 三動物에서 serotonin 의 血壓作用을 比較하였는데 兩側迷走神經切斷後 또는 atropine 으로서의 cholinergic blockade 後에, 犬, 猫에서는 serotonin 에 의한 血壓下降이 消失 또는 減弱되나 家兔에서는 거의 影響이 없었으며, penidomide 에 의한 自律神經節遮斷後에, 犬, 猫에서는 serotonin 에 의한 急激한 血壓効果는 減弱될 뿐 消失되지는 않는다 하였다.

Serotonin 이 一時的인 家兔血壓降下를 일으키는 最少靜脈內 用量은 1-5 μ g/kg 이었다. 따라서 AAE 가 生體內의 bound form 으로 存在하는 serotonin 의 遊離를 增加시키거나 serotonin 樣作用으로 家兔에서 atropine 이나 hexamethonium 의 影響을 받지 않는 血壓降下現象을 가져올수도 있다. 이런 觀點에서 cyproheptadine 과 AAE 의 相互關係를 實驗하여 보았으나 影響을 받지 않았다. 이로써 serotonin 과의 關聯性은 極히 稀薄하다.

交感神經과는 어떠한關係가 있는가를 檢討하기 위하여 AAE와 norepinephrine AAE와 isoproterenol과의 相互關聯性與否를 實驗하였다. 即 AAE의 α 또는 β -blocking agents로서의 作用의 有無를 觀察하기 위함이다. 따라서 AAE를 前處置한 後 α -adrenergic stimulant인 norepinephrine의 血壓上昇度와 β -adrenergic stimulant인 isoproterenol의 血壓降下度를 實驗한 結果 何等의 影響이 없음을 알 수 있었다. 이로써 AAE의 sympatholytic agents로서의 作用의 可能性은 除外할 수 있다.

이와 같은 點等을 綜合하여 볼 때 AAE의 血壓降下作用은 parasympathetic stimulant로서의 作用으로 推測할 수 있다. 그러나 本 實驗에 使用한 AAE가 單一成分이라고 볼 수 없을 뿐만 아니라 血管에 直接的인 作用이나 中樞를 통한 反射的인 作用의 可能性을 完全히 배제하지 못했기 때문에 더욱 研究하여 볼 問題라고 思料된다.

結 論

蒼朮 extract로써 家兔의 血壓變化를 觀察한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

AAE는 家兔 血壓를 降下시켰으며 3mg/kg i.v.로 부터 量의 增加에 比例하여 그 作用이 增強되었다. 이와같은 血壓降下作用은 atropine에 依하여 遮斷되었고 physostigmine에 依하여 強化되었으며 diphenhydramine, propranolol, hexamethonium 및 cyproheptadine에 依하여 影響을 받지 않았다.

AAE는 norepinephrine이나 isoproterenol의 作用에 何等의 影響을 미치지 못하였다.

이상과 같은 點은 AAE의 血壓降下作用이 acetylcholine과 關聯된 cholinergic effect에 依한 것으로 推測된다.

本 研究의 文獻을 보내주시고 協助하여 주신 서울대학교 醫科大學 藥理學教室 洪恩岳教授님에게 謝意를 표하는 바입니다.

文 獻

1. 鄭, 韓國植物圖鑑(下), 新志社, 서울, 1956, p-76
2. 李善宙, 李容柱, 生藥學, 東明社, 서울, 1961, p-102
3. 木村, 藥用, 植物圖鑑, 保育社, 大阪, 1969, p-107
4. 金, 朝鮮醫學會誌, 83, 1(1927)
5. 洪, 文, 大韓藥理誌, 4, 33(1968)
6. 高, 金, 藥劑學會誌, 印刷中
7. 李, 서울醫大雜誌, 4, 29(1963)
8. B. Holmstedt, *Acta. Physiol. Scand*, 25, suppl. 90, 1(1951)
9. B.K. Bhatta-Charya and W. Felderg, *Brit. J. Pharmacol.*, 13, 151(1958)
10. W.D.M. Paton and E. J. Zaimis, *Brit. J. Pharmacol.*, 4, 381(1949)
11. *Ibid.* 6, 155(1951)
12. R.V. Ford, J.H. Moyer and C. L. Spurr, *J. Clin. Invest.*, 32, 1133(1953)
13. B.G. Benfey and D.R. Varma, *Brit. J. Pharmacol.*, 23, 399(1964)
14. G. Barger and H.H. Dale, *J. Physiol. Lond.*, 40, 38(1910)
15. T. Lewis, *The blood vessels of the human skin and their responses*, Shaw & Sons, Ltd. London, 1972
16. C.A. Stone, H.C. Wenger, C.T. Ludden, J.M. Stavorski and C.A. Ross, *J. Pharmacol. Exptl.*

Therp., **131**, 73(1961)

17. V. Erspamer, *Pharmacol. Rev.*, **6**, 425(1954)
18. B. M. Twarog and I.H. Page, *Am. J. Physiol.*, **175**, 157(1953)
19. G. Zelter and L. Schlosser, *Arch. exp. Path. Pharmac.*, **222**, 345(1954)
20. I.H. Page, *Physiol. Rev.*, **38**, 277(1958)
21. J. A. Shenider and F.F. Yonkman, *J. Pharmacol.*, **111**, 84(1954)