

## 木通 Ethanol Extract의 血壓降下作用에 關한 研究

姜 浩 淵

朝鮮大學校 藥學大學

### A Study on the Hypotensive Action of *Akebiae Lignum* Ethanol Extract in Rabbits

Ho Yun Kang\*

(Received April. 14, 1979)

Effects of *Akebiae Lignum*, whose scientific name is *Akebia quinata Decaisne*, on the blood pressure were investigated with EtOH extract in whole and spinal rabbits.

*Akebia Lignum* EtOH extract (AEE), when given intravenously, produced a fall in blood pressure not only in whole rabbit but also in spinal rabbit and AEE administered into a lateral cerebral ventricle of whole rabbit did not elicit a fall in blood pressure.

The depressor responses of the whole rabbit to intravenous AEE were weakened by treatment of the animals with atropine and chlorisondamine but not by vagotomijation, phentolamine avil, and then the depressor action causing by AEE in the whole rabbit was not affected by pretreatment of physostigmine which is cholinesterase inhibitor and of hemicholinium which blocks acetylcholine synthesis by interfering with choline uptake in nerves.

These observations suggest that the hypotensive action of AEE of which component is not affected by cholinesterase is due to direct action at parasympathetic receptor.

木通(*Akebiae Lignum*)은 *Lardizabalaceae*에 屬하는 *Akebia quinata Decaisne*(으름덩굴) 및 *Akebia quinata Deccaisne var polyphylla*(여넝은잎으름)의 蔓莖을 말하며 이 木通은 利尿作用이 있다고 하여 腎炎, 浮腫等에 使用되어 왔다.<sup>1,2)</sup> 나아가 樂理的 實驗으로는 水性

\* College of Pharmacy, Chosun University

extract로써 白鼠를 利用한 鶴見等の 利尿作用實驗<sup>4,5)</sup>과 개를 使用한 高等의 抗利尿實驗이 報告되어 있으나<sup>6)</sup> 血壓에 關한 報告는 거의 없으므로 이의 alcohol extract를 利用하여 家兔의 血壓에 對한 影響과 그 本態를 把握하고자 本實驗을 施行하였다.

## 實 驗 方 法

**試料의 抽出**——市中에서 購入하여 嚴選한 木通을 粗末로 하여 水浴中에서 MeOH를 利用하여 6시간 間隔으로 2回 抽出하고 이를 濾過濃縮한 extract를 99% ethyl alcohol에 溶解, 濾過, 濃縮하여 黑褐色의 extract를 얻었다. 이 때의 收得率은 木通의 元粗末에 對하여 4.7%에 該當하였으며, 이를 다시 精製水에 溶解시켜 濾過濃縮하여 얻은 extract는 EtOH extract에 對하여 60.5%에 該當하였다.

**動物實驗**——實驗動物로는 體重 1.5~2.0kg의 成熟家兔를 雌雄區別없이 使用하였으며 麻酔는 Urethane 1g/kg S.C.로 施行하였다. 麻酔된 家兔는 氣管 cannula를 氣管에 連結하여 呼吸을 容易하게 한後 全身家兔實驗時는 一側 頸動脈壓을 Kymography上에 描記하였고 脊髓離斷家兔實驗에서 全身家兔實驗에서와 同一하게 處置한 家兔를 腹位로 固定한 後 脊髓를 頸部 直下部에서 切斷하여 척수가도를 만들었으며 이 때는 動物用 呼吸器를 利用하여 人工呼吸을 繼續하면서 藥物에 對한 血壓變化를 觀察하였다.

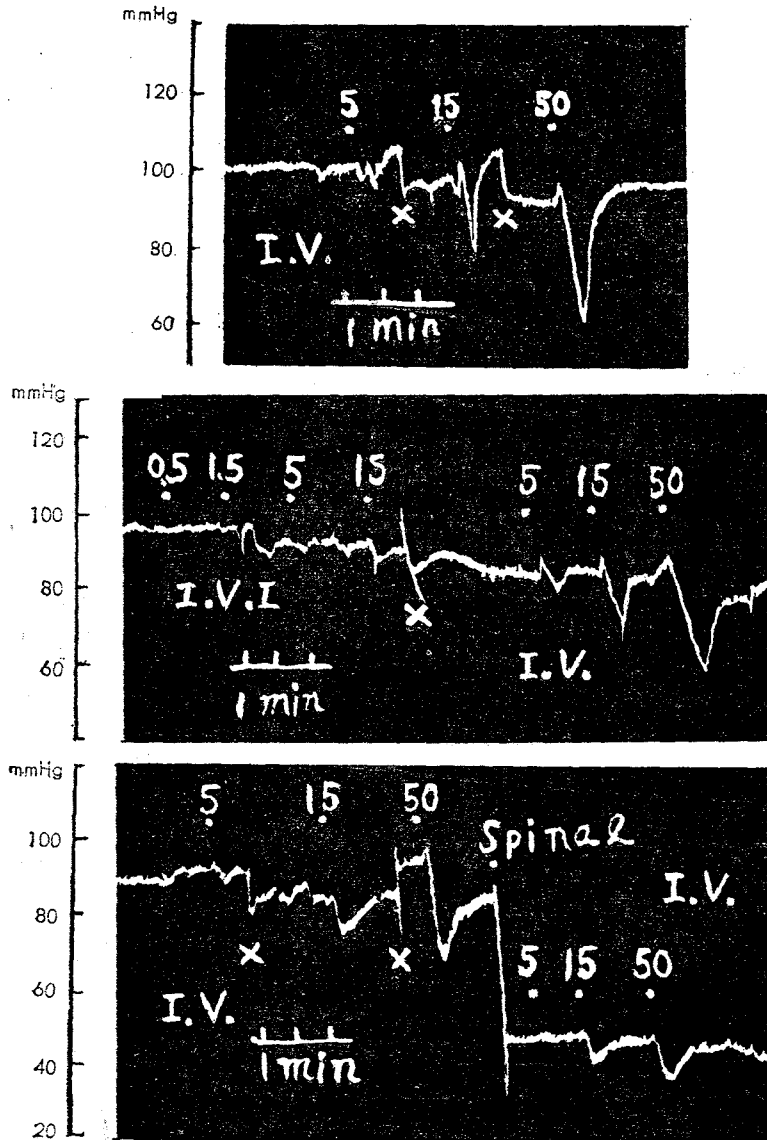
藥物投與는 1) 靜脈內 投與時에는 全身家兔나 脊髓家兔를 莫論하고 耳靜脈를 通하여 行하되 1回投與量은 1ml의 0.9% saline에 溶解시켰으며 2) 側腦室內에 注入時에는 家兔를 腹位로 固定한 後 頭皮를 切開하여 頭頂骨을 露出시킨 다음 左手로 家兔의 頭部를 잡고 後頭結節로부터 前方으로 1.5cm 側方으로 0.5cm 되는 部位에 直徑 1.5mm의 송곳을 45°角度로 約 5mm 前進시켜 頭蓋骨 및 硬腦膜을 뚫고 그자리에 外徑 1.5mm 길이 約 3cm 程度의 polyethylene管으로 된 cannula를 挿入하여 腦脊髓液이 올라오면서 搏動하는 것을 確認한 後 cannula의 上部를 막아 두었다. 藥物의 1回 投與量은 0.9% saline 0.2ml에 溶解하여 cannula를 막아두었던 上部를 열고 注入하고 逆流을 防止하기 위하여 다시 막았다.

使用한 藥物은 sample extract를 비롯하여 atropine sulfate(Merk), phentolamine mesylate(Ciba), chlorisondamine chlonde(Ciba) avil®(韓獨藥品), physostigmine sulfate(sigma), hemicholinium (Dr. J.P. Long 寄贈品)으로써 0.9% saline에 溶解시켜 使用하였고 試料 extract의 投與量은 EtOH extract中 水溶部分量으로 表示하였다.

## 實 驗 結 果

**木通 alcohol extract의 靜脈內注入**——麻酔한 家兔를 固定台에 固定하여 實驗操作 完了後 血壓狀態가 어느程度 安定狀態가 되었을 때 木通 alcohol extract(AAE) 5.0mg/kg를 投與하면 血壓은 약간 下降(5.75±0.66mmHg, 범위 2—8mmHg)하였으나 곧 回復되었고 15.0mg/kg에서는 그 下降度가 增加하였다. (19.9±1.45mmHg, 범위 14—18mmHg), 50.0mg/kg으로 增量投與하면 血壓降下度는 더욱 深化됨(24.4±0.85mmHg, 범위 22—30mmHg)을 觀察하였다(Fig. 1).

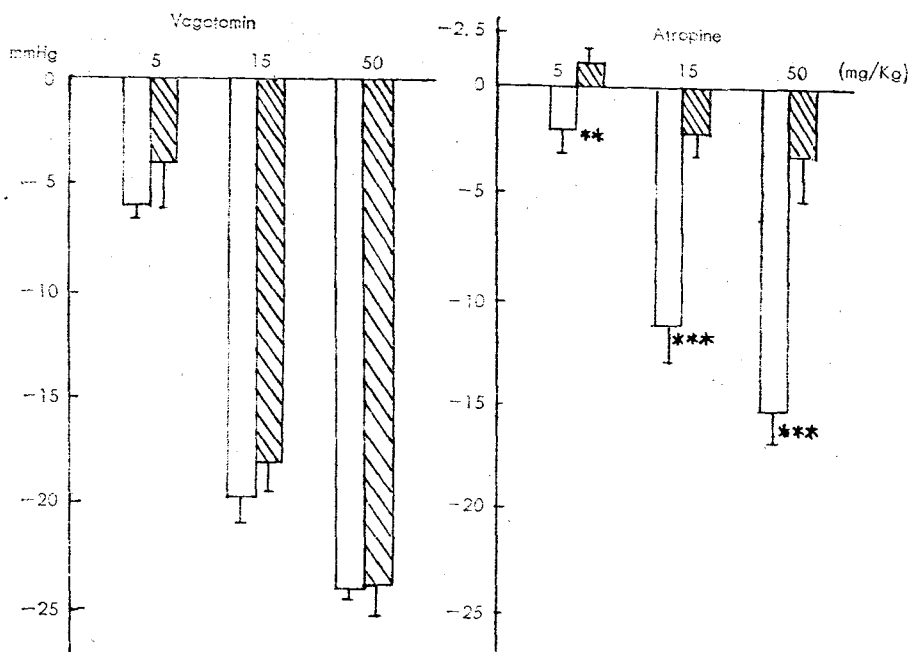
**木通 alcohol extract의 側腦室內注入**——實驗操作을 完了한 後 原血壓이 90—120mm Hg로 安定狀態를 維持하였을 때 側腦室內에 投與한 8例의 實驗에서 血壓에 別다른 變化가 없음을 觀察하였다. 이 때의 投與量은 처음엔 靜脈內 投與量의 5分の 1 程度였으나, 漸次增量하



**Figure 1**—Akebiae Lignum EtoH extract on the blood pressure of rabbit. Upper; Extract was injected into the ear vein of whole rabbit. Middle-left; Ext. was given intraventricularly in whole rabbit. Lower-left; Ext. was administered intravenously in spinal rabbit. Numbers indicate administered dose (mg/kg). Each dose was given with intervals of about 15 to 20 min. At X point tracing was stopped for about 15 to 20 min. Time; 1 min.

여 靜脈內 投與量과 같은 15.0mg/kg까지 投與하였으나 血壓에는 別다른 變化가 나타나지 않았다(Fig. 1).

脊髓家兔에 對한 反應——脊髓家兔에 있어서의 原血壓은 30—40mmHg를 維持하였으며 이 때의 5.0, 15.0 및 50.0mg/kg I.V에 依해서 血壓이 下降하여 dose-response curve가 成立하였다. 原血壓이 顯著하게 降下되어 있는 狀態이므로 AAE에 依한 그 下降度는 靜脈投與時에 比하여 減弱되었음을 볼 수 있었다(Fig. 1).



**Figure 2**—Influence of vagotomin injection and atropine (3 mg/kg, i.v.) on the depressor action to *Akebiae Lignum* etOH extract. Ordinate: a fall in blood pressure above preinjection level. Abscissa; dose of extract. Extract was successively injected at intervals of 10 to 20 min. The values of vagotomin injection and atropine were obtained from 12 and 10 rabbits respectively. P-values were obtained by compared with the corresponding control values. Open columns represent the control values, shaded column the experimental values, \* $<0.05$ , \*\* $<0.02$ , \*\*\* $<0.01$ .

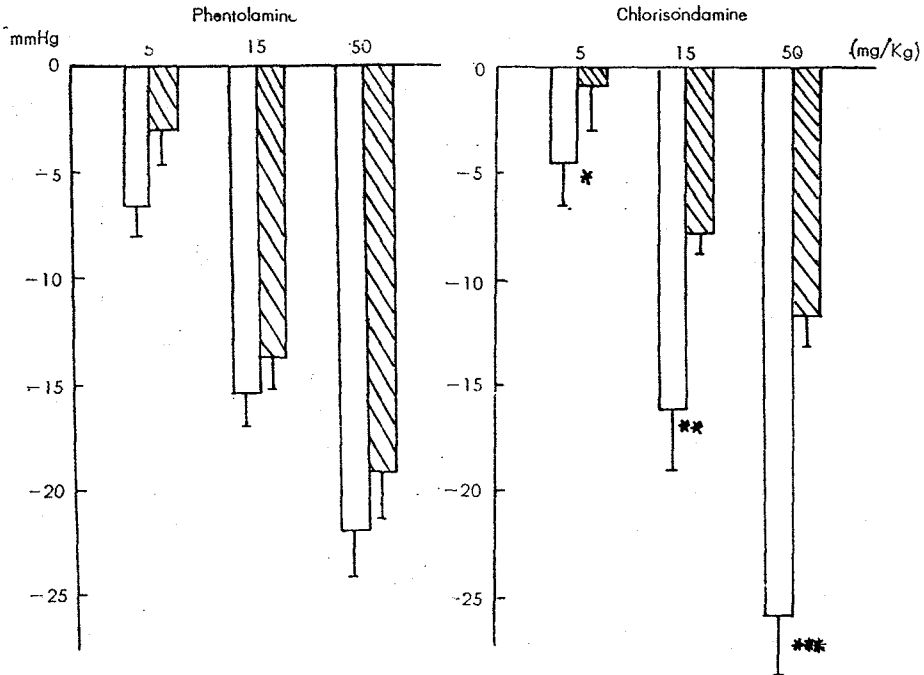
木通 alcohol extract의 降壓反應에 對한 遮斷劑의 影響——過성이긴 하나 血壓이 下降하였으므로 이의 本態를 把握하기 위하여 몇가지 遮斷劑나 AAE와의 相互作用을 檢討하였다. 即 遮斷劑 處理後의 AAE의 降壓反應을 遮斷劑處理前値와 比較 檢討하였다.

迷走神經切斷——迷走神經은 全身家兔를 固定台에 固定한 後 兩側迷走神經幹을 頸部에서 切斷하였다.

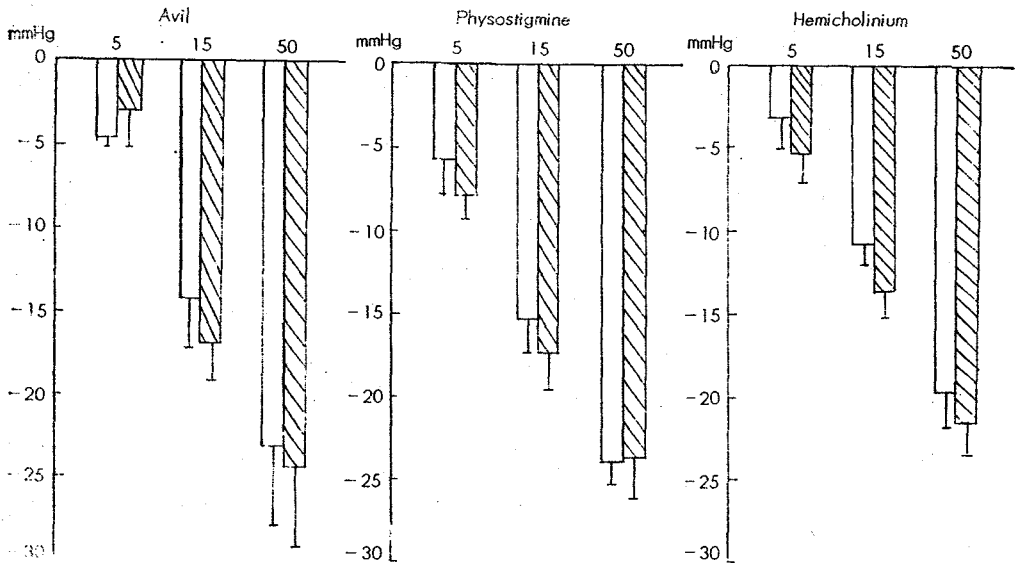
10例의 實驗에서 檢討한 結果, 迷走神經切斷 前과 後의 AAE에 對한 血壓反應은 何等의 差異가 없음을 觀察하였다. 即 迷走神經切斷前의 AAE 5.0, 15.0 및 50.0mg/kg에서 각각  $5.75 \pm 0.66$  (Mean  $\pm$  S. E.),  $19.9 \pm 1.45$  및  $24.4 \pm 0.85$  mmHg에서 切斷後 각각  $4.05 \pm 2.15$ ,  $17.7 \pm 1.44$ 와  $24.2 \pm 1.86$  mmHg로써 50.0mg/kg에서는 勿論 5.0mg/kg와 15.0mg/kg에서도 統計學的인 差異를 觀察할 수 없었다(Fig. 2, Table 1).

따라서 血壓反應의 安定性を 期하기 爲하여 다음의 遮斷劑와의 關係實驗에서는 全部 迷走神經을 切斷한 後에 施行하였다.

**Atropine:** atropine 3.00mg/kg I. V.로 처리한 約 10~15分後 AAE를 投與하여 나타나는 血壓反應을 atropine投與前直와 比較觀察하였다. atropine 自體로써는 家兔血壓에 別다른 影響을 미치지 않았으나 atropine投與 後의 AAE 5.0mg/kg에서 血壓이 오히려  $0.88 \pm 0.73$  mmHg로 上昇하였고 15.0mg/kg와 50.0mg/kg I. V로 施行한 각각의 12例에서 각각  $2.25 \pm 1.38$  및  $6.00 \pm 2.12$  mmHg로써 atropine前處値  $11.58 \pm 1.68$  및  $15.25 \pm 1.85$  mmHg에 比하여



**Figure 3**—Influence of phentolamine (2mg/kg, i.v.) and chlorisondamine (1mg/kg, i.v.) on the depressor action to *Akebiae Lignum* EtOH extract. The values of phentolamine and chlorisondamine were obtained from 12 and 5 rabbits respectively. The experimental methods and other legends were same as in Fig. 2.



**Figure 4**—Influence of avil (2.5mg/kg, i.v.), physostigmine(0.1mg/kg, i.v.) and hemicholinium (0.1mg/kg, i.v.) to *Akebiae Lignum* EtOH extracts depressor action. The values of avil, physostigmine and hemicholinium were obtained from 6 rabbits, 5 to 10 rabbits and 6 to 10 rabbits respectively. The responses after physostigmine and hemicholinium were performed about one to three hours following physostigmine and hemicholinium administered.

모두 統計學的으로 意義있게 抑制되었음을 觀察하였다(Table I, Fig. 2).

나아가 脊髓家兎에 있어서 AAE에 依한 降壓反應도 이 atropine에 依하여 顯著하게 抑制됨이 觀察되었다.

**Phentolamine:** 交感神經  $\alpha$ -遮斷目的으로 phentolamine 2.0mg/kg I.V.로 投與하였다. phentolamine에 依하여 原血壓은 下降하여 60—70mmHg를 持續한 채 여러시간 동안 계속되었다. 이 상태에서의 AAE의 血壓反應은 phentolamin 前値에 比하여 약간 抑制된 것처럼 나타나 있으나 意義 있는 差異가 없음을 觀察할 수 있었다(Fig. 3, Table 1).

**Chlorisondamine:** 自律神經節 遮斷目的으로 chlorisondamine 1mg/kg I.V.로 投與하였다. Chlorisondamine에 依하여 原血壓은 90—120mmHg에서 40—50mmHg로 下降되어 實驗이 終了될 때까지 繼續되었다. 이 狀態에서의 각각 5例에서 chlorisondamine 前과 後의 AAE, 5.0, 15.0 및 50.0mg/kg에서 각각  $4.80 \pm 1.58$ 과  $1.0 \pm 1.90$ mmHg( $p < 0.05$ ),  $16.4 \pm 1.10$ mmHg( $p < 0.01$ )로써 顯著하게 抑制되었다.

**Avil:** histamine作用을 遮斷하기 爲하여 avil 2.0mg/kg I.V.로 投與하였다. 이 avil에 依하여 原血壓은 약간 下降하였으나 곧 回復되어 原狀態가 되었다. avil에 依하여 AAE의 血壓反應은 全然影響을 받지 않았음을 觀察하였다(Fig. 4, Table 2).

**Physostigmine:** acetylchoine esterase의 抑制의 目的으로 physostigmine 0.1mg/kg I.V.한 다음 30分以上 經過後 AAE의 反應을 觀察하였다. physostigmine에 依해서는 physostigmine 投與前의 原血壓 80—110mmHg에서 70—90mmHg로 약간 下降되는 傾向이었다. 이 physostigmine에 依한 AAE의 血壓降下作用은 實驗 5—10例에서 影響을 받지 않았음을 觀察하였다. 特히 AAE 50.0mg/kg의 境遇, physostigmine 前値  $23.6 \pm 1.17$ mmHg에서 後値  $23.6 \pm 2.70$ mmHg로써 全然 差異가 없음을 알 수 있었다(Fig 4, Table 1).

**Hemicholinium:** hemicholinium은 acetylchorine의 生合成을 抑制하는 物質로써 0.1mg/kg I.V.로 投與하였다. 먼저 다른 實驗에서와 같이 對照值로써 AAE에 對한 反應을 觀察한 後 hemicholinium投與 2—3時間 後에 다시 AAE의 作用을 實驗하여 對照值와 比較하였다.

hemicholinium에 依한 原血壓은 6例에서 40—80mmHg로 下降되어 여러時間 繼續되었으 며 呼吸이 顯著히 抑制되었다. 따라서 人工呼吸을 繼續하면서 本實驗을 施行하였다. 이 hemicholinium에 依하여 AAE의 血壓降下作用은 何等의 有意性인 差異를 觀察할 수 있었다 (Table. 1, Fig. 4).

## 考 察

木通 alcohol extract(AAE)의 家兎血壓에 對한 作用은 降壓의이며, 이 降壓反應은 脊髓家兎에서도 나타났으나 側腦室內에 投與時에 나타나지 않았다. AAE의 降壓反應은 atropine에 依하여 抑制되었고 chlorisondamine에 依해서는 減弱되었으나 phentolamine, avil, physostigmine 및 hemicholinium에 依하여서는 影響을 받지 않았다. 이는 AAE가 末梢의 作用 하되 muscarinic receptor에 直接作用하며 acetylcholine esterase에 影響을 받지 않는 成分에 依한 것으로 生覺될 수 있다.

血壓降下를 일으키는 機轉은 다음과 같이 分類하여 볼 수 있다.

첫째 中樞를 통한 作用과 둘째 末梢의 이라고 推定하는 根據로는 먼저 脊髓家兎에서도 血壓降下作用이 나타났다는 것과 側腦室內에 投與時 靜脈投與의 境遇와 비슷한 量에서도 降壓作用이 나타났다는 것과 側腦室內에 投與時 靜脈投與의 境遇와 비슷한 量에서도 降壓反應이 나

**Table I**—Influence of Some Blocking Drugs on the Depressor Action to *Akebiae Lignum* EtOH Extract in Rabbits

Drugs treated (numbers tried)	Dose of Ext. (mg/kg)	Changes of Blood Pressure (mmHg, a fall in B.P. from control)	
		Control	Changed
Vagotominijation (10)	5	5.75±0.66	4.05±2.15
	15	19.90±1.45	17.73±1.44
	50	24.42±0.85	24.22±1.86
Atropine (12)	5	2.17±1.27	+0.83±0.73**
	15	11.58±1.68	2.25±1.38***
	50	15.25±1.85	6.00±2.12***
Phentolamine (12)	5	6.88±1.37	3.18±1.62
	15	15.58±1.62	13.75±1.82
	50	22.08±2.44	18.00±2.06
Chlorisondamine (6)	5	4.80±1.85	1.00±1.90*
	15	16.33±2.55	8.00±0.84**
	50	26.00±2.76	12.05±1.10***
Avil (6)	5	4.67±0.79	3.00±2.12
	15	14.33±2.33	17.00±1.84
	50	23.00±4.65	24.23±4.94
Physostigmine (5-10)	5	5.60±2.16	7.70±1.10
	15	12.40±1.51	17.20±2.17
	50	23.60±1.17	23.60±2.70
Hemicholinium (6-10)	5	3.33±1.98	5.45±1.70
	15	10.83±1.42	13.50±1.49
	50	19.67±2.03	21.30±2.00

Atropine (3mg/kg), phentolamine (2mg/kg), chlorisondamine (1mg/kg), avil (2.5mg/kg), physostigmine (0.1mg/kg) and hemicholinium (0.1mg/kg) were given into the ear vein immediately after the responses of control respectively. P-values were obtained by comparing the responses of control. \* $<0.05$ , \*\* $<0.02$ , \*\*\* $<0.01$ .

타나지 않았고 또한 副交感神經과 關聯性이 있긴 하지만 迷走神經切斷에서도 AAE의 降壓反應에 全然 影響을 받지 않았다는 것이다.

一般的으로 中樞的으로 作用하는 藥物은 側腦室內에 投與하는 경우 迅速하게 反應이 나타남은 여러가지 실험에서 觀察된 바 있다.<sup>7,8)</sup> 그러나 實驗에서는 全然 反應이 나타나지 않았다. 따라서 中樞的인 아님을 알 수 있다.

그리고 中樞的인 藥物을 脊髓動物, 即 末梢를 連結하는 神經을 모두 切斷하는 境遇, 反應이 나타나지 아니함은 當然하다.<sup>7,8)</sup> 그런데도 本實驗에서는 脊髓家兔에서도 뚜렷한 降壓反應이 나타났다는 것이다. 이런 點等은 AAE의 降壓反應이 末梢의임을 明白히 하고 있다.

末梢的 作用에는 cholinergic effect에 依하는 境遇를 비롯하여 sympathomimetic effect에 依한 것과 直接的인 vasodilatic action에 依한 境遇等을 들 수 있고 또한 histamine樣 作用<sup>9,10)</sup>에 依해서도 可能한 것이다.

그러나, AAE의 降壓反應이 cholinergic action에 의하여 일어나는 것이라고 看做하는 것은 atropine의 前處理로 AAE의 降壓反應이 意義있게 抑制되었으나 antihistamine劑인 avil이나 sympathetic  $\alpha$ -blocking agent인 phentolamine에 依해서 影響을 받지 않았기 때문이다. 나아가 直接的인 vasodilatic action에 依한 것이라면 atropine에 依하여 AAE의 降壓反應이 影響을 받지 않을 것이다. 그러나 本實驗結果는 그렇지 않을 것이기 때문에 直接的인 血管擴張作用이라고 볼 수 없을 것이다.

physostigmine과 hemicholinium과의 關係를 檢討하여 보면 먼저 physostigmine은 acetylcholine esterase의 抑制劑로써 physostigmine自身은 家兎血壓에 影響을 미치지 못함은 이미 알려져 있고<sup>11)</sup> 實質적으로 本實驗에서도 觀察할 수 있었다. 그런데 이 physostigmine에 依하여 AAE의 血壓降下作用이 影響을 받지 아니함은 AAE中 降壓을 일으키는 成分이 atropine에 依하여 影響을 받는 muscarinic effect를 나타내되 acetylcholine과 類似한 것으로는 生覺할 수가 없다. 다시 말하면 acetylcholine의 副交感神經 興奮劑라고 볼 수는 없는 것이다. 나아가 hemicholinium에서 影響이 없음을 이 點을 더욱 確實히 한다.

hemicholinium은 副交感神經 末端(cholinergic fiber)에서 Choline의 uptake를 遮斷하므로써 acetylcholine生合成을 遮斷하는 藥物이다.<sup>12-14)</sup>

Hemicholinium投與 30分後부터 3시간까지 檢討하였으나 AAE의 降壓反應은 影響을 받지 않았다. 이것은 AAE가 生體內에서 acetylcholine의 遊離를 일으켜 muscarinic effect를 일으키지 아니함을 뜻하며 또한 physostigmine에 依하여 影響을 받지 아니함은 間接的인 아니라는 것을 더욱 確實히 하고 있다. 本實驗에서 Chlorisondamine에 依한 AAE의 血壓降下作用의 抑制는 說明하기 어려운 點이 있다. chlorisondamine은 自律神經節遮斷藥<sup>15)</sup>이다. 따라서 chlorisondamine에 依한 AAE의 降壓反應의 抑制는 AAE의 降壓反應이 中樞적으로 作用하여 交感神經을 抑制하거나 chlorisondamine처럼 自律神經節에서 作用하여야 할 것이다. 그러나 여기서는 그와같은 可能性 即, 中樞的인 交感神經抑制나 神經節에서의 作用 등은 받아드리기 어려운 點이 있다. 왜냐하면 中樞的이거나 神經節에서의 교감신경 차단이라고 한다면  $\alpha$ -blocking agent인 phentolamine에 依하여서도 AAE의 降壓反應이 影響을 받아야 한다. 그러나 本實驗에서는 그렇지 않을 것이다. 또한 脊髓家兎와 側腦室內의 作用 結果로도 中樞的인 作用은 認定하기 어렵다. Chlorisondamine에 依한 AAE의 降壓反應의 抑制는 本實驗만으로는 說明하기 어려우나 chlorisondamine 投與로 原血壓이 50—60mmHg로 下降하여 있었기 때문에 AAE의 降壓反應이 抑制된 것으로 나타날 可能性을 完全히 排除할 수는 없었다.

## 結 論

木通(Akebiae Lignum) alcohol extract(AAE)의 家兎血壓에 對한 影響을 觀察하였다.

AAE는 靜脈投與時, 血壓을 降下시켰으며 이 降壓反應은 脊髓家兎에서도 나타났다. 그러나 側腦室內 投與時에는 그 反應이 나타나지 않았다.

全身家兎에서의 AAE의 血壓降下作用은 atropine과 chlorisondamine에 依해서 抑制되었으나 迷走神經切斷, phentolamine 및 avil 등에 依하여는 影響을 받지 않았다. 나아가 physostigmine과 hemicholinium에 依하여서도 有意性인 差異는 觀察할 수 없었다.

以上の 結果로 보아 AAE의 血壓降下作用은 Cholinesterase에 影響을 받지 않는 成分에 依한 副交感神經 受容體에 對한 直接作用으로 판단되었다.

本 論文을 指導하여 주신 高錫太教授님과 실험에 協助하여 준 敎室員 여러분에게 감사드립니다.



## 文 獻

- 1) 文永熙, 陸昌洙等, 藥用植物學名論, 梨花文化社, 서울, 1973. p. 126.
- 2) 赤松金芳, 新訂和漢藥, 醫齒藥出版株式會社, 東京, 1974. p. 135
- 3) 申佶求, 申氏本草學名論, 壽文社, 서울, 1973. p. 325
- 4) 鶴見介登, 瀧公一, 市岡弘等岐阜早醫學大學紀要. 11, 129 (1963)
- 5) 上同, 11, 138 (1963)
- 6) 高錫太, 李股和, 林東潤, 藥學會誌, 22, 220 (1977)
- 7) 李觀宰, 全南醫大雜誌, 9, 1055 (1972)
- 8) 安泳截, 上同, 9, 477 (1972)
- 9) T. Lewis, *The Blood Vessels of the Human Skin and Their Responses*, Shaw Sons, Ltd, London, 1972.
- 10) G. Barger and H.H. Dale, *J. Physiol.*, Lond., 40, 38 (1910)
- 11) B. Holms tedt, *Acta Physiol. Scand.*, 25;Suppl., 90, 1. (1951)
- 12) W. Schueler, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 115, 127 (1955)
- 13) F.C. MacIntosh, R.I. Birks and P.B. Sastry, *Nature* (London), 178, 1181 (1956)
- 14) H. Wilsoon and J.P. Long., *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 120, 343 (1959)
- 15) L.S. Goodman, and A. Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics.*, 5th ed., Macmillan Publ ishing Co., New-York, 1975. p. 571.