생 약 학 회 지
Kor. J. Pharmacog.
12(4):190~194(1981)

生藥複合製劑의 藥效硏究 (第 2 報)

加味三黃湯이 循環器系 및 抗菌作用에 對하여

洪 南 斗·金 鍾 禹·宋 一 炳·金 南 宰
慶 熙 醫 療 院

Studies on the Efficacy of Combined Preparations of Crude Drug (II)

The Effect of "Kamisamhwang-Tang" on Cardiovascular System and Antibacterial Activities

N. D. Hong, J. W. Kim, I. B. Song and N. J. Kim
Kyung-Hee Medical Center

It was prevously shown that "Kamisamhwang-Tang" had been examined for effects of the anticonvulsion, antipyretic, analgesic and sedative. To investigate the effect on cardiovascular system and antibacterial activities, pharmacological studies have been carried out with each extract. The results of this investigation were summerized as follows:

1) "Kamisamhwang-Tang" depressed central convulsion induced by strychnine, picrotoxine and caffeine in mice.
2) Antipyretic, analgesic and sedative action were observed.
3) Hypotensive effect was observed in rabbits.
4) Antibacterial activities was observed.

前報에 이어 加味三黃湯이 循環器系에 미치는 影響을 檢討코저 蛙의 後肢灌流試驗, 心臟에 對한 作用과 家兎의 耳殼灌流試驗, 心電圖의 測定, 血壓 및 呼吸등에 對한 作用과 諸 瘡瘍에 미치는 影響에 關한 檢討의 一環으로 抗菌性에 對한 作用을 試驗 觀察하여 그 結果를 報告한다.

實 驗

가) 實驗 材料 및 檢液 : 實驗材料 및 檢液은 前報에서 使用한것과 同一하다.

나) 實驗 動物 : 本 實驗에 使用한 動物에 있어서 개구리(蛙)는 體重 20~30g와 식용개구리(食用蛙)는 體重 330~380g을 使用하였고 그 外 動物 및 飼育方法은 前報에서와 같다.

實 驗 方 法

가) 血管灌流試驗

1) 식용개구리 後肢灌流試驗[1~3] : 식용개구리를 써서 Läwen-Trendelenburg[1]法에 따라 腹大動脈에서 後肢를 灌流하여 腹大靜脈으로 流出하는 ringer액의 滴數를 測定하였다.

2) 家兎耳殼血管流試驗[1~3] : 家兎를 써서 Krawkow-Pissenski法에 따라 耳殼動脈에서 靜脈으로 流出하는 ringer액의 滴數를 測定하였다.

나) 心臟에 對한 作用[1~3]

1) Engelmann法 : 개구리 咽淋巴囊에 10% urethane용액 50ml/kg을 注射하여 마취시키고 약 20分 後에 호흡운동이 정지되면 Engelmann

法에 따라 심장운동의 變化를 煤煙紙上에 描記시켰으며 이 때 檢液은 大腿淋巴囊으로 注射하였다.

2) Straub法 : 개구리를 Straub法에 따라 개구리를 斷頭하여 척추를 完全히 파괴시키고 左動脈幹을 通하여 cannula를 삽입한 다음 결박하여 심장을 노출시켰다. 이 적출심장의 운동을 매연지상에 묘기하였다.

3) 心電圖 測定 : 家兎에 urethane 1.5g/kg을 腹腔內에 注射하여 마취시켜 背位固定시키고 檢液을 耳靜脈에 注射하여 electrocardio graphy를 使用하여 electrocardiogram을 測定하였다.

다) 血壓 및 呼吸에 對한 作用[1~6]

家兎를 써서 urethane 1.5g/kg을 복강內에 투여하여 마취시킨 後에 常法에 따라 左側 頸動脈에 水銀 manometer에 연결한 cannula를 삽입하여 血壓과 呼吸運動을 동시에 描記시켰다. 이때 血壓과 呼吸運動이 一定하게 되었을때 檢液을 家兎耳靜脈에 注射하여 血壓과 呼吸에 對한 운동과 vagotomy 後의 變化를 觀察하였다.

라) 抗菌作用

1) 使用菌株 : 本 實驗에서 使用한 菌株는 다음과 같다.

(1) *Bacillus subtilis* ATCC 6633
(2) *Escherichia coli* NIHJ
(3) *Staphylococcus auveus* ATCC 65389
(4) *Salcina lutea* ATCC 9341
(5) *Candida albicans* YU 1200

2) 培地 : 增菌培地로는 Nutrient broth(Difco)와 Nutrient agar(Difco)를 사용하였으며 試驗用培地는 Bacto Müller Hinton Medium(Difco)를 使用하였다.

3) 種菌液의 調劑 : 使用菌株를 각각 種菌培地에 接種하고 37°C에서 24~36시간 배양한 後 採菌하여 생리식염수에 浮遊시킨 다음 균의 농도를 650nm에서 투과율이 50% 되게 한 菌液 1ml를 Müller Hinton agar medium 100ml에 48~50°C에서 혼합하에 接種菌液으로 하였다.

4) 方法 : 檢液을 滅菌蒸溜水에 ml當 150, 75, 37.5, 18.75mg 함유하도록 희석하여 disc(Toyo Seisakusho) 1枚當 10μl씩 흡수시켜 實驗用 平板培地에 各 濃度別로 놓은 後 37±2°C에서 18時間 培養한 다음 disc주변에 나타난 沮止帶의 크기를 測定하였다.

實 驗 結 果

가) 血管灌流試驗

1) 식용개구리 後肢灌流試驗 : 食用개구리 腹大動脈에서 ringer液을 後肢에 灌流시켜 腹大靜脈으로 流出하는 速度를 每分當 35滴으로 조절한 後 檢液을 투여하였다. Fig. 1에 나타낸 것과 같이 檢液 S-I 1×10^{-2}g/ml에서는 약간의 滴數의 增加를 볼 수 있으며 檢液 S-III 1×10^{-3}g/ml, 1×10^{-2}g/ml에 있어서는 濃度가 높아짐에 따라 현저한 灌流滴數의 增大를 나타냈으며 檢液 S-II 1×10^{-2}g/ml의 높은 濃度에서도 아무런 영향을 나타내지 않았다.

2) 家兎耳殼血管灌流 効果 : 家兎耳殼血管灌流

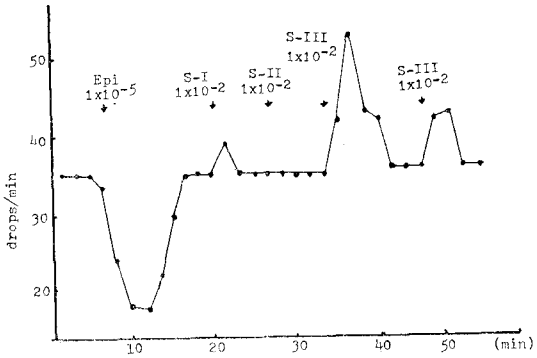

Fig. 1. Effects of "Kamisamhwang-Tang" on the blood vessels of frog hind limb. (Läwen-Trendelenburg method)

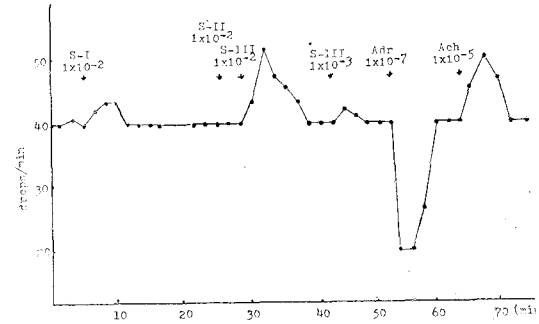

Fig. 2. Effects of "Kamisamhwang-Tang" on the blood vessels of rabbit. (Krawkow-Pissemski method)

에서는 Fig. 2에서와 같이 檢液 S-I 1×10^{-2}g/ml, S-III 1×10^{-3}g/ml에서 약간의 灌流滴數增加를 나타냈으며 檢液 S-III 1×10^{-2}g/ml에서는 현저한 滴數의 增大를 나타냈고 檢液 S-II 1×10^{-2} g/ml의 높은 농도에서도 아무런 영향이 없었다.

나) **心臟에 對한 效果**

1) **Engelmann法** : Engelmann法에 의한 개구리 心臟에 對하여는 별다른 變化는 없었다(Fig. 3).

2) **Straub法** : Fig. 4에 나타낸 것과 같이 檢液 S-II 1×20^{-2}g/ml에서는 별다른 變化는 없었으나 檢液 S-I, S-III 1×10^{-2}g/ml에서는 强한 수축작용을 나타내었다.

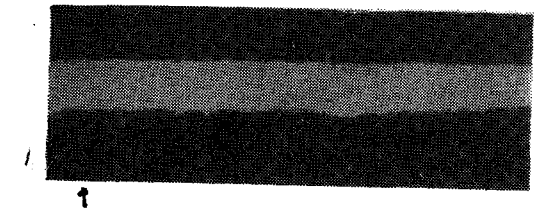

Fig. 3. Effects of "Kamisamhwang-Tang" on the heart of frog(Engelmann method).

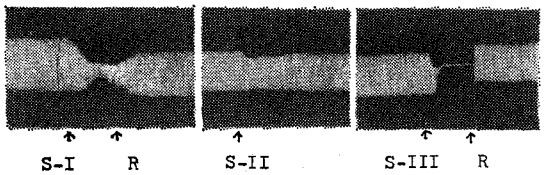

Fig. 4. Effects of "Kamisamhwang-Tang" on the heart of frog(Straub method).
R: ringer solution
Each sample dose 1×10^{-2}g/ml

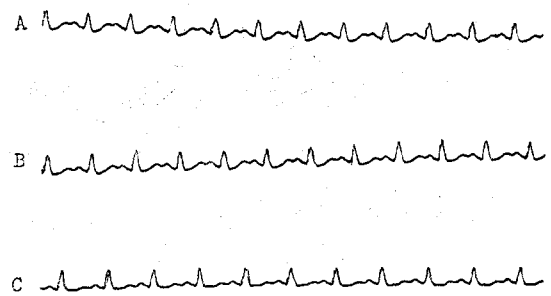

Fig. 5. Influence of "Kamisamhwang-Tang" on the heart of rabbit(E.C.G.).
A: Normal B: Sample S-I 50mg/kg
C: Sample S-I 100mg/kg

3) **心電圖 測定** : 心電圖에 對한 영향은 檢液 S-I 50mg/kg을 家兎耳靜脈에 注射하였을 때는 變化가 없었으나 檢液 S-I 100mg/kg投與時는 左心房에 자극 作用이 나타났다(Fig. 5).

다) **血壓 및 呼吸에 對한 效果**

家兎 頸動脈에 水銀 manometer와 氣管에 呼吸 tambour를 同時에 連結한 家兎의 血壓과 呼吸運動은 檢液 S-I, S-II, S-III 10mg/kg에서 血壓降下가 일어났으며 呼吸은 檢液 S-I, S-III에서는 血壓降下 直前에 淺搏頻度가 일어나고 血壓降下와 同時에 약간의 深呼吸이 일어났다가 正常으로 회복되었다.

Adrenaline 5μg/kg의 血壓 上昇에 對하여 檢液 S-III 100mg/kg에서 현저한 상승억제 효과를 나타내었다.

兩側 頸部의 迷走神經을 切斷하였을 때는 血壓降下效果가 감소되었으며 檢液 S-I, S-III투여시의 呼吸 淺搏頻度는 消失되었으나 反面에 檢液 S-II 투여에 呼吸淺搏頻度가 나타났었다(Fig. 6).

Table I. Antibacterial activity of "Kamisamhwang-Tang" by the paper disc method

Strain \ Sample / Conc. (mg/ml)	Sample I				Sample II				Sample III			
	a	b	c	d	a	b	c	d	a	b	c	d
Bacillus subtilis ATCC 6633	8.9	7.1	—	—	—	—	—	—	11.7	9.6	7.7	—
Escherichia coli NIHJ	9.3	7.7	—	—	—	—	—	—	13.2	10.0	8.0	—
Staphylococcus aureus ATCC 6538 P	13.9	11.2	9.2	6.6	—	—	—	—	18.5	16.2	13.5	10.4
Sarcina lutea ATCC 9341	17.7	14.2	11.4	8.7	—	—	—	—	20.6	17.2	14.9	9.2
Candida albicans YU 1200	9.5	7.2	—	—	—	—	—	—	11.4	9.6	7.7	6.2

Results show diameter in mm of inhibitzone
a : 150mg/ml b : 75mg/ml c : 37.5mg/ml d : 18.75mg/ml

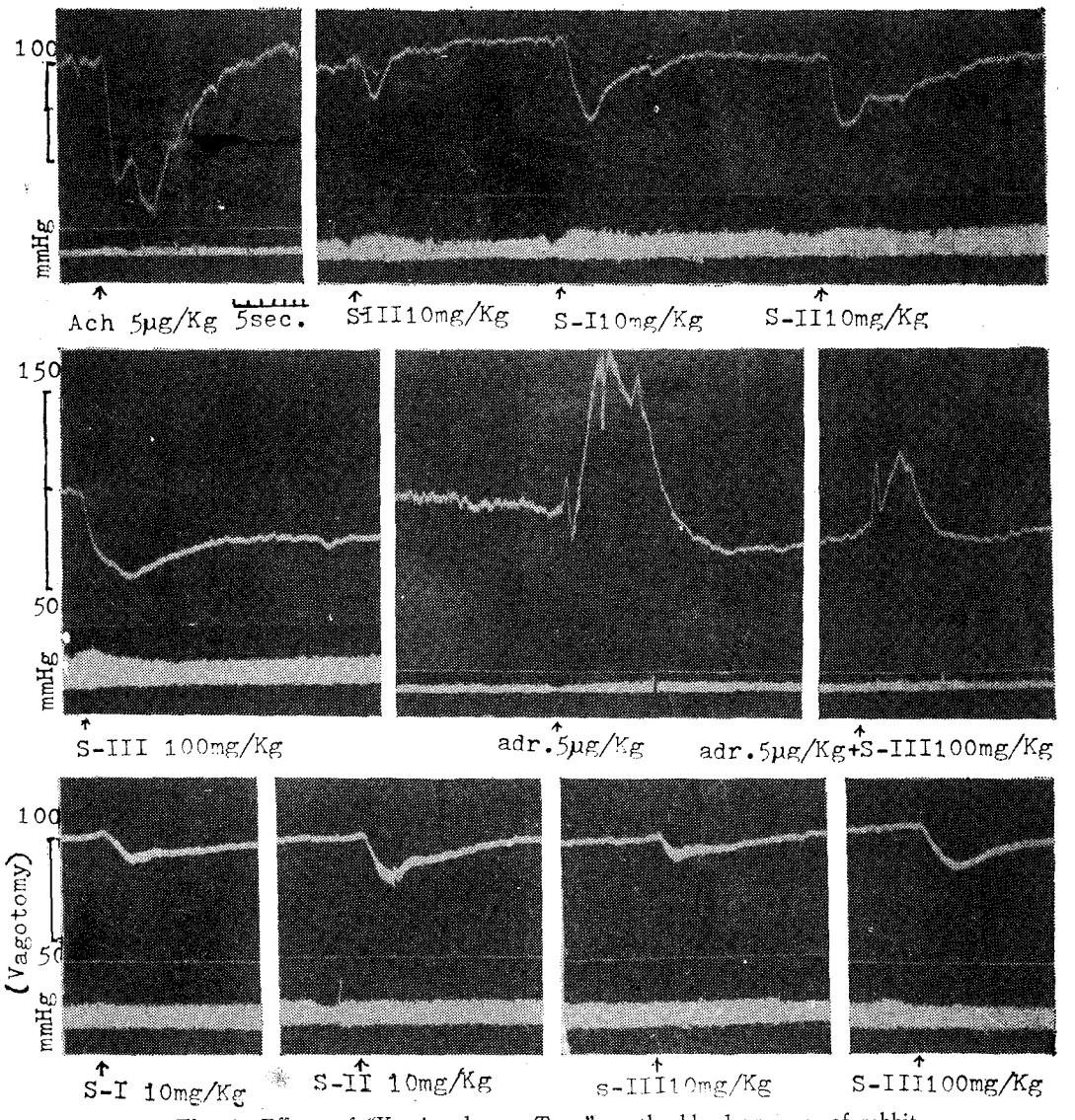

Fig. 6. Effects of "Kamisamhwang-Tang" on the blood pressure of rabbit.

라) 抗菌効果

Gram陽性桿菌인 *Bacillus subtilis*와 陰性菌인 *Escherichia coli*는 sample I에서 75mg/ml의 농도, sample III는 37.5mg/ml농도까지 발육이 억제 되었다. Gram陽性球菌인 *Staphylococcus aureus*와 *Sarcina lutea*는 sample I, sample III에서 18.75mg/ml농도까지 모두 발육이 억제되었으며, 眞菌類인 *Candida albicans*에서는 sample I에서 75mg/ml농도까지 sample III에서 18.75 mg/ml농도에 발육억제가 觀察되었다. 그러나 sample II에서는 어떠한 실험균주에서도 抗菌効果가 認定되지 않았다(Table I).

考 察

前報에 이어 瀉心湯이 循環系와 抗菌性에 對한 作用을 앞의 實驗에서 얻은 成績을 考察하면 다음과 같다.

Läwen-Trandelenburg方法에 의한 개구리 後肢 血管 灌流試驗에서 檢液 S-III 1×10^{-2}g/ml는

현저한 灌流滴數의 增加가 있었고 그 이하의 농도에서는 약간의 增加가 있었으며 S-II에서는 아무런 영향이 없었다.

Krawkow-Pissenski 方法의 家兎 耳殼血管 灌流試驗에서 檢液 S-I 1×10^{-2}g/ml보다 檢液 S-III 10×10^{-2}g/ml에서 灌流液이 顯著한 增加를 보였고 檢液 S-II群에서는 아무런 영향을 주지 아니하였다.

Engelmann法에 依한 개구리 心臟에 對하여 變化는 없었으나 Straub法에 의한 개구리 心臟에 對하여 檢液 S-I, S-III의 1×10^{-2}g/ml에서 强한 收縮作用을 볼수 있었고, 檢液 S-II 1×10^{-2} g/ml에서는 영향이 없었으며, 家兎의 심전도에 對한 영향은 檢液 S-I 100mg/kg의 높은 濃度에서 左心房에 刺戟作用을 나타내었다.

血壓은 家兎 頸動脈 血壓試驗에서 各檢液群마다 持續的인 血壓降下가 나타났고, adrenaline에 의한 血壓上昇에 對하여 抑制效果가 認定되었다. 兩側 頸部 迷走神經 切斷(vagotomy) 후의 血壓降下作用은 切斷 前보다는 감소된 效果를 나타내었다. 呼吸은 血壓降下 直前에 淺搏頻度가 나타났다가 正常으로 恢復되었다.

抗菌效果를 觀察하기 위하여 *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salicina lutea*, *Candida albicans*菌에 檢液 接菌한 바 檢液 S-I, S-III에서는 모두 抗菌效果가 認定되었으나 檢液 S-II에서는 아무런 영향을 주지 못하였다.

結　論

漢方 文獻에서 心病證의 病症은 心熱心火라하여 中樞神經系, 血液循環器系作用의 두 機能으로 크게 나누고 있다. 心病證의 心熱心火를 瀉하는 加味三黃湯의 效能은 中樞神經系, 循環器系 및 抗菌作用으로 分類할 수 있어 이를 追究하고저 各種 實驗動物을 써서 基礎藥理學的인 實驗을 施行한 成績을 前報와 綜合檢討한바 다음과 같은 結論을 얻었다.

中樞性 痙攣 抑制作用, 解熱, 鎭痛, 鎭靜作用, 血壓降下作用, 抗菌作用 등이있으며 漢方文獻에서 加味三黃湯이 心火心熱을 다스리는 清熱瀉火 및 清心降火의 效果가 있는 것으로 생각된다.

〈1981년 12월 19일 접수〉

參考文獻

1. 田村豊幸：藥理學實驗法, 協同出版, p-194 (1972)
2. 加藤正秀, 上野順一, 倉賢一, 林直樹：日應用藥理, 5, 631 (1971)
3. 高木敬次郎, 小澤光：藥物學實驗, 南山堂 (1970)
4. 洪南斗：慶熙藥大論文集, 5, 27 (1977)
5. 洪承喆：釜山大學論文集, 第18輯 (自然科學篇) 97 (1974)
6. 古家敏夫：日藥理誌, 55, 1152 (1959)