

## 生藥複合製劑의 藥效 研究(第19報)

—四物安神湯이 循環器系 및 Phenylhydrazine으로 誘發된 家兎貧血에 대한 影響—

洪南斗 · 李京燮 · 黃義完 · 金南宰  
慶熙醫療院

### Studies on the Efficacy of Combined Preparation of Crude Drug (XIX)

—The effect of “*Samulanshintang*” on the Cardiovascular System and Anemic Rabbits induced by Phenylhydrazine—

Nam Doo HONG, Kyung Sup LEE, Wei Wan WHANG and Nam Jae KIM  
Kyung Hee Medical Center, Seoul 131, Korea

**Abstract**—It was previously indicated that “*Samulanshintang*” had been examined for effects of the anticonvulsive, antipyretic, analgesic, sedative and antispasmodic actions. In order to investigate the effect on the cardiovascular system and anemic rabbits induced by phenylhydrazine HCl, pharmacological studies have been carried out with extract. The results of this investigation were summarized as follows: The relaxation of bronchial smooth muscle and antihistamine action were recognized. Antihypertensive and vasodilating actions due to vascular smooth muscle relaxation were noted in frogs and rabbits. “*Samulanshintang*” lowered the rate of anemia induced by phenylhydrazine and rapidly recovered from the anemia state.

**Keywords**—*Samulanshintang* · cardiovascular system · anemic rabbits · phenylhydrazine HCl · blood pressure · antihistamine

前報<sup>1)</sup>에 이어서 四物安神湯에 對한 研究의 一環으로 氣管에 對한 作用, 血管灌流에 對한 作用, 血壓 및 呼吸에 對한 作用과 phenylhydrazine으로 誘發된 家兎貧血에 對한 影響을 實驗한 結果 若干의 知見을 얻었기에 報告한다.

## 實 驗

### 1. 實驗材料 및 實驗動物

#### 1) 實驗材料 및 檢液

實驗材料 및 檢液은 特別히 明示하지 않는 限 前報와 同一한 것을 使用하였다.

#### 2) 實驗動物

本 實驗에서 使用한 實驗動物은 기니 픽(우) 體重 350~450g을 使用하였으며, 그 以外의 實驗動物 飼育方法 및 實驗條件은 前報에서와 同一하다.

### 2. 實驗方法

#### 1) 氣管에 對한 作用

기니 픽의 氣管을 Takagi 方法<sup>2)</sup>에 따라 氣管連鎖標本을 作成하여 Magnus裝置에서 氣管平滑筋에 對한 檢液의 作用 및 histamine 收縮에 對한 拮抗作用을 觀察하였다.

#### 2) 血管灌流에 對한 作用

##### ① 食用개구리 後肢灌流試驗

食用개구리를 Låwen-Trendelenbury法<sup>3)</sup>에 따

라 斷頭하여 脊椎를 破壞시키고 背位固定하여 腹大動脈에 冷血動物用 ringer液이 들어있는 mariot瓶에 連結된 cannula를 挿入하여 腹大動脈에서 後肢를 灌流하여 腹大靜脈으로 流出하는 ringer液의 滴數를 測定하였다.

② 家兔 耳殼血管灌流試驗

家兔를 Krawkow-Pissemiski 方法에<sup>3,4)</sup> 따라 귀의 상태가 좋은 것을 選別하여 動脈週邊의 털을 깎고 耳殼動脈을 露出시켜 ringer液이 들어 있는 mariot瓶에 連結된 cannula를 挿入하여 귀를 잘라내어 耳殼動脈에서 耳殼靜脈으로 流出하는 ringer液의 滴數를 測定하였다.

3) 血壓 및 呼吸에 對한 作用<sup>3-6)</sup>

家兔를 使用하여 urethane 1.5g/kg을 腹腔內注射하여 麻醉시킨 後 常法에 따라 左側 頸動脈에 水銀 manometer에 連結된 動脈 cannula를 挿入하고, 氣管에는 呼吸 tambour에 連結된 氣管 cannula를 挿入하여 血壓과 呼吸運動을 同時에 描記시켰다. 이 때 血壓과 呼吸運動이 一定하게 되었을 때 檢液을 耳靜脈으로 注射하여 血壓과 呼吸에 對한 作用 및 vagotomy後의 變化를 觀察하였다.

4) Phenylhydrazine으로 誘發된 家兔 貧血에 對한 影響<sup>5,7,8)</sup>

① Phenylhydrazine HCl 및 檢液의 投與

家兔 1群을 5마리로 하여 phenylhydrazine 投與群, phenylhydrazine과 檢液投與群으로 나누고 phenylhydrazine HCl 10mg/kg을 耳靜脈에 1日 1回 2日間 耳靜脈으로 注射하였으며, 檢液은 F-I 100mg/kg, 1,000mg/kg을 各各 經口的 으를 實驗開始初日(phenylhydrazine 注射直後)부터 實驗終了時까지 1日 1回 投與하였다.

② 採血 및 血液 檢査法

Phenylhydrazine HCl 注射 後 第4日부터 16日까지 4日 間격으로 4回 心臟穿刺에 依해서 採血하였으며 血液凝固를 防止하기 위하여 heparin sodium (KP IV)를 使用하였다. 赤血球數, hemoglobin定量 및 hematocrit值는 Coulter Counter 4C Cell Control (Coulter Electronics Limited, England)를 使用하여 測定하였다.

實驗 結果

1) 氣管에 對한 效果

모르모트 氣管連鎖標本에 檢液 F-III  $1 \times 10^{-2}$ g/ml의 直接作用에 依해서 若干의 弛緩效果를 나타내고, histamine  $1 \times 10^{-5}$ g/ml에 依해 收縮된 氣管平滑筋에 對하여 檢液 F-III  $1 \times 10^{-2}$ g/ml 投與로 강한 拮抗作用을 나타내며, 濃度依存的이었으나, 檢液 F-I, F-II  $1 \times 10^{-2}$ g/ml 投與에 依해서는 別다른 作用을 觀察할 수가 없었다 (Fig. 1).

2) 血管에 對한 效果

① 食用개구리 後肢灌流에 對한 效果

食用개구리 腹大動脈에서 ringer液을 灌流시켜 腹大靜脈으로 流出하는 速度를 每分當 40滴으로 調節한 後 檢液을 投與하였다. 檢液 F-III 10.0% 投與에서 ringer液의 滴數가 顯著한 增加를 나타내었으며, 檢液 F-I, F-II 各 10.0%의 濃度에서는 別다른 效果를 나타내지 않았다 (Fig. 2).

② 家兔耳殼血管灌流에 對한 效果

家兔耳殼血管灌流試驗에서 檢液 F-III 10.0% 投與에 依해서 顯著한 流出液의 滴數가 增加함

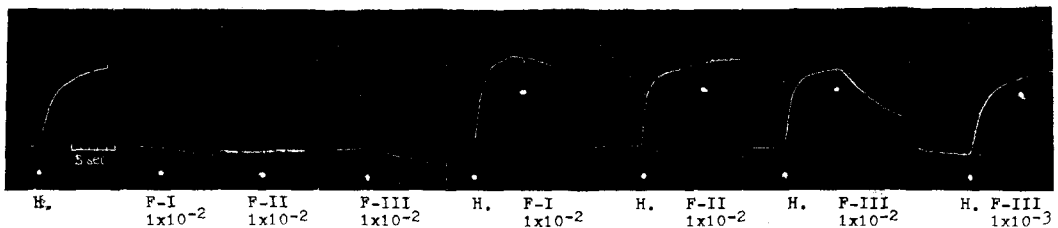
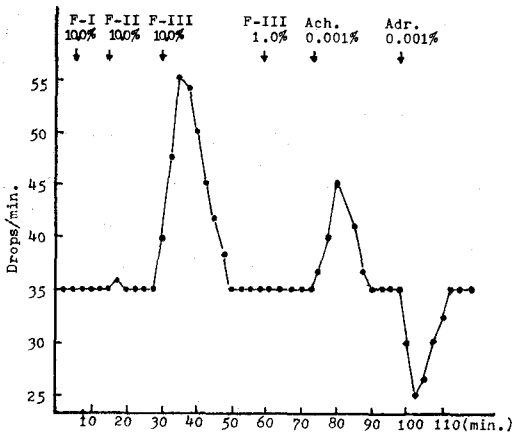
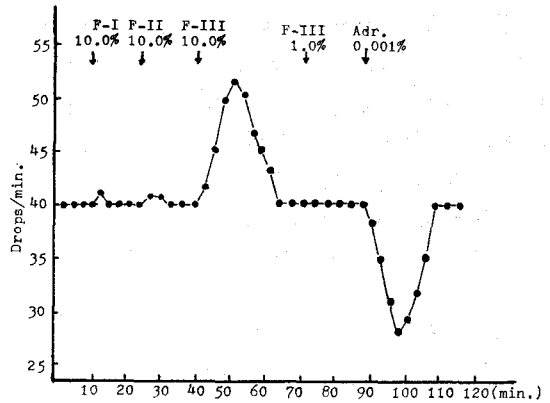


Fig. 1. Effect of "Samulanshintang" on the Tracheal strip-chain of guinea-pigs. H.; Histamine 2HCl  $1 \times 10^{-5}$ g/ml.



**Fig. 2.** Effect of "Samulanshintang" on the flow rate in the blood vessels of the frog hind limbs. (Läwen-Trendelenburg Method)  
Adr.; Adrenaline

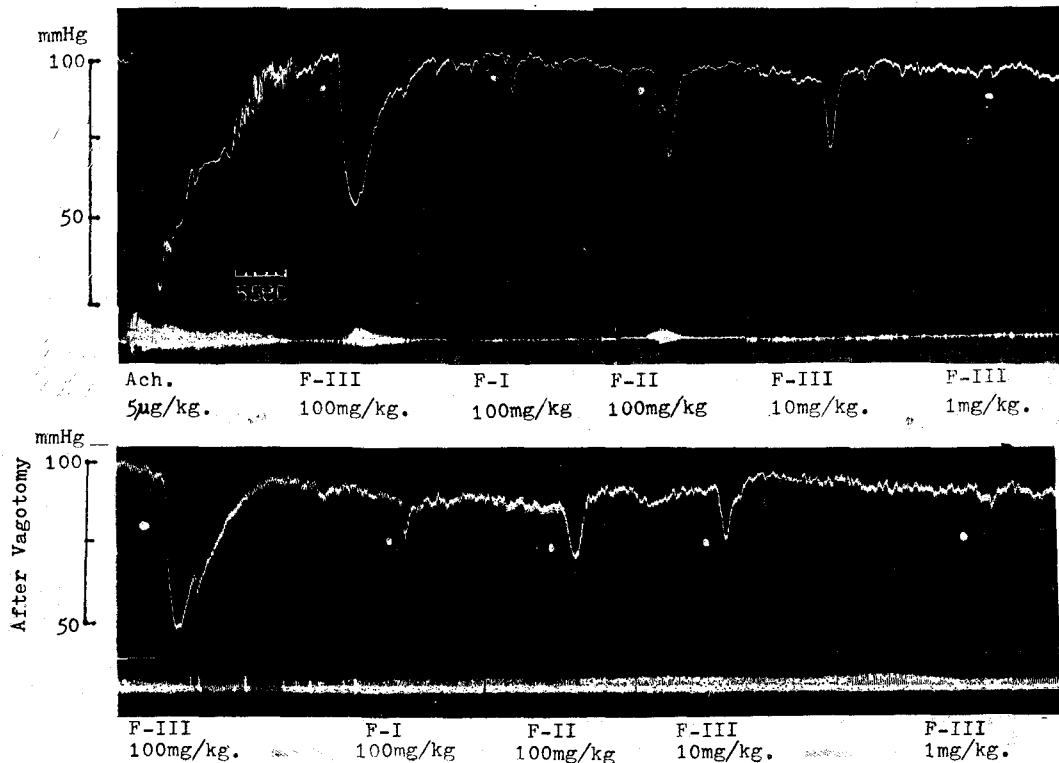


**Fig. 3.** Effect of "Samulanshintang" on the flow rate in the blood vessels of rabbits. (Krawkow-Pissemski Method)  
Ach.; Acetylcholine chloride.  
Adr.; Adrenaline.

을 나타내었고, 檢液 F-I, F-II 10.0%의 濃度에서는 아무런 影響이 없었다(Fig. 3).

3) 血壓 및 呼吸에 對한 效果

家兎頸動脈血壓 및 呼吸에 對한 檢液의 效果는 檢液 F-III 100mg/kg 注射에 依해서 顯著한 血壓降下效果를 나타내었으며 檢液 F-I, F-II



**Fig. 4.** Effect of "Samulanshintang" on the blood pressure and respiration in anesthetized rabbits.  
Ach.; Acetylcholine chloride.

各 100mg/kg 投與에 依해서도 血壓降下作用을 認知할 수 있었다. 또한 呼吸은 血壓降下時에 亢進됨을 觀察할 수 있었으며, 兩側頸部 迷走神經을 切斷하였을 때에는 血壓降下效果를 나타내었으며 呼吸에는 別다른 影響을 주지 못하였다 (Fig. 4).

4) Phenylhydrazine으로 誘發된 家兎貧血에 對한 效果

① Phenylhydrazine에 依한 實驗的 貧血 家兎의 赤血球數에 미치는 效果

Table I에 나타낸 바와 같이 對照羊은 phenylhydrazine 注射前 154.0 ± 13.25萬 (100%)가 phenylhydrazine 注射後 第4日에서 赤血球가 注射前의 67.0%(326.2±10.41萬)로 가장 甚하게 減少하였으며 차츰 恢復하여 第16日에서 거의 회복하였다. 한편 檢液 F-I 1,000mg/kg 投與群에서는 對照群에 比하여 赤血球減少率이 顯著히 낮으며 phenylhydrazine 注射後 第8日과 第12日에서 435.0±12.18萬과 509.8±21.29萬으

로 p<0.01의 有意性이 있는 減少率을 보이고 第16日에서는 完全히 회복하였다. 또한 檢液 F-I 100mg/kg의 低濃度에서는 對照群에 比하여 別다른 變化를 觀察할 수가 없었다.

② Phenylhydrazine에 依한 實驗的 貧血 家兎의 血色素量에 미치는 效果

Table II에서 보는 바와 같이 對照群은 phenylhydrazine 注射前 12.0±0.63g/dl(100%)인 것이 注射後 第4日에서 血色素量이 注射前의 54.5%(6.6±0.43g/dl)로 가장 많은 減少率을 보였으며 時間이 經過함에 따라 점차 회복되어 第16日에는 거의 정상으로 회복됨을 觀察할 수 있었다. 한편 檢液 F-I 1,000mg/kg 投與群에서는 對照群에 比하여 血色素量의 減少率이 顯著히 낮으며 phenylhydrazine 注射後 第4日, 第8日 및 第12日에서 各各 p<0.05(9.7±0.40g/dl), p<0.05 (10.6±0.47g/dl) 및 p<0.01 (11.7±0.18g/dl)의 有意性이 있는 減少率의 抑制가 있었으며, 第16日에서는 完全히 恢復되었다.

Table I. Effect of "Samulanshintang" on erythrocyte number in anemic rabbits induced by phenylhydrazine HCl

| Groups     | Dose (mg/kg, p.o.) | Number of Animals | Erythrocyte number (×10 <sup>4</sup> ) |                       |                         |                         |                                     |
|------------|--------------------|-------------------|--|-----------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------------------|
|            |                    |                   | 0                                      | 4                     | 8                       | 12                      | 16(day)                             |
| Control    | —                  | 5                 | 541.0±1.325<br>(100)                   | 362.2±10.41<br>(67.0) | 379.6±7.76<br>(70.2)    | 396.6±9.27<br>(73.3)    | 480.0±10.48 <sup>a)</sup><br>(88.7) |
| Fraction I | 1,000              | 5                 | 567.2±18.88<br>(100)                   | 408.4±17.22<br>(72.0) | 435.0±12.18**<br>(76.7) | 509.8±21.29**<br>(89.9) | 566.8±17.36<br>(99.9)               |
| Fraction I | 100                | 5                 | 528.6±13.98<br>(100)                   | 350.4±11.59<br>(66.3) | 369.2±10.88<br>(69.8)   | 396.8±12.64<br>(75.1)   | 487.2±14.19<br>(92.3)               |

a); Mean±standard error. Statistical significance; \*\*p<0.01. Figures in parentheses represent percentages taken initial value as 100%.

Table II. Effect of "Samulanshintang" on blood hemoglobin in anemic rabbits induced by phenylhydrazine HCl

| Groups     | Dose (mg/kg, p.o.) | Number of animals | Blood hemoglobin (g/dl) |                     |                      |                       |                                   |
|------------|--------------------|-------------------|-------------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------------------|
|            |                    |                   | 0                       | 4                   | 8                    | 12                    | 16(day)                           |
| Control    | —                  | 5                 | 12.1±0.63<br>(100)      | 6.6±0.43<br>(54.5)  | 7.8±0.75<br>(64.5)   | 9.8±0.49<br>(81.0)    | 11.6±0.53 <sup>a)</sup><br>(95.7) |
| Fraction I | 1,000              | 5                 | 12.9±0.36<br>(100)      | 9.7±0.40*<br>(75.2) | 10.6±0.47*<br>(82.2) | 11.7±0.18**<br>(90.7) | 13.0±0.34<br>(100.7)              |
| Fraction I | 100                | 5                 | 12.3±0.66<br>(100)      | 7.6±0.43<br>(61.8)  | 8.7±0.49<br>(70.7)   | 10.4±0.54<br>(84.6)   | 12.0±0.57<br>(97.6)               |

a); Mean±standard error. Statistical significance; \*p<0.05, \*\*p<0.01. Figures in parentheses represent percentages taken initial value as 100%.

**Table III.** Effect of "Samulanshintang" on hematocrit in anemic rabbits induced by phenylhydrazine HCl

| Groups     | Dose (mg/kg, p.o.) | Number of animals | Hematocrit (%)     |                       |                       |                      |                                   |
|------------|--------------------|-------------------|--------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------------------|
|            |                    |                   | 0                  | 4                     | 8                     | 12                   | 16(day)                           |
| Control    | —                  | 5                 | 35.1±1.30<br>(100) | 19.1±1.01<br>(54.4)   | 24.1±1.47<br>(68.7)   | 29.2±1.33<br>(83.2)  | 33.2±1.19 <sup>a)</sup><br>(94.6) |
| Fraction I | 1,000              | 5                 | 37.1±1.00<br>(100) | 27.6±1.01**<br>(74.4) | 31.3±0.82**<br>(84.4) | 34.7±0.76*<br>(93.5) | 36.9±0.88<br>(99.5)               |
| Fraction I | 100                | 5                 | 35.7±2.24<br>(100) | 22.3±1.58<br>(62.5)   | 25.0±1.38<br>(70.0)   | 28.9±1.16<br>(81.0)  | 34.7±2.07<br>(97.2)               |

a); Mean±standard error. Statistical significance; \*p<0.05, \*\*p<0.01.  
Figures in parentheses represent percentages taken initial value as 100%.

檢液 F-I 100mg/kg 投與群에서는 對照群에 比하여 別다른 變化가 없었다.

③ Phenylhydrazine에 依한 實驗的 貧血家兔의 hematocrit에 미치는 效果

Table III에 表示한 것과 같이 對照群은 phenylhydrazine 注射前 35.1±1.30 (100%)인 것이 注射後 第4日에서 hematocrit는 9.1±1.01 (54.4%)로 현저한 減少를 보였으며, 時日이 經過함에 따라 점차 회복되었다. 한편 檢液 F-I 1,000mg/kg 投與群에서는 對照群에 比하여 hematocrit의 減少率이 顯著히 낮으며 注射 第4日과 第8日에서 各各 p<0.01과 第12日에서 p<0.05의 有意義한 差가 認定되었으며, 檢液 F-I 100mg/kg 投與群에서는 別다른 變化를 觀察할 수 없었다.

## 考 察

生藥複合製劑에 對한 藥效研究의 계속적인 研究의 一環으로 前報에서 鎮痛, 鎮靜, 解熱效果 및 腸平滑筋의 筋原性 弛緩의 鎮痙效果가 있음을 報告한데 이어서 氣管平滑筋에 對한 效果, 血管에 對한 效果, 血壓 및 呼吸에 對한 效果와 phenylhydrazine에 依한 實驗的 貧血家兔에 對한 效果를 比較考察하였다.

모르모트 氣管連鎖標本에 對하여 檢液 F-III는 弛緩效果를 나타내고, histamine으로 收縮된 氣管平滑筋에 對해서 拮抗作用을 나타내나 檢液 F-I, F-II에서는 別다른 效果를 認定할 수가 없었다.

血管에 對한 作用을 檢討하기 爲해서 Låwen-

Trendelenburg法과 Krawkow-Pissemski法을 利用하였으며, 食用개구리의 後肢血管灌流와 家兔의 耳殼血管灌流試驗에서 檢液 F-III 投與로 灌流液의 顯著한 增加를 나타냄으로써 末梢의 抵抗性이 減少됨을 알 수 있어, 이는 前報<sup>1)</sup>에서 腸管에 對한 筋原性 弛緩作用이 있음을 報告한 바 있고, 氣管平滑筋의 弛緩作用 등으로 미루어 보아 血管平滑筋에 對한 直接的인 作用에 起因하는 것으로 思料된다.

家兔頸動脈血壓試驗에서 檢液投與로 血壓降下效果를 나타내었으며, 한편 兩側頸部迷走神經切斷 後에도 血壓降下作用을 나타내었다. 또한 呼吸은 檢液投與로 血壓降下時 抗進됨을 보였고 vagotomy後에는 別다른 影響을 주지 못하였다.

Phenylhydrazine은 赤血球를 파괴시키는 作用을 갖고 있어<sup>9)</sup>, 實驗動物에 投與하여 實驗的 貧血을 誘發시키는 藥物로 使用되며 여러 研究者들에 依해서 phenylhydrazine anemia에 關해서 報告되고 있다.<sup>7,8,10)</sup> 貧血은 循環赤血球數의 減少와 血色素量의 減少 或은 兩者 모두 減少된 狀態를 말한다.<sup>11)</sup>

따라서 phenylhydrazine을 家兔에 注射하여 誘發된 實驗的 貧血家兔에 對하여 赤血球數, 血色素量 및 hematocrit值에 對한 影響을 檢討하였다. Phenylhydrazine 投與로 減少된 血中の 赤血球數, 血色素量 및 hematocrit值는 檢液投與로 對照群에 比하여 意義있는 減少率 抑制效果를 나타냈으며, 正常으로 恢復하는 期日이 빠름을 認知할 수 있었다. 따라서, phenylhydrazine에 依한 實驗的 貧血家兔에 對하여 檢液投與로 貧血生成度가 낮고 貧血狀態에서 恢復期日이 빠름을

알 수 있었다.

## 結 論

四物安神湯은 多樣한 活性을 갖는 藥物로 構成되어 있고 臨床에서도 廣範圍하게 應用되고 있으며, 動物實驗結果, 기니 피크 氣管連鎖標本에서 抗 histamine 作用과 氣管平滑筋 弛緩作用, 血管擴張作用, 血壓降下作用과 phenylhydrazine 誘發 貧血 家兎에서 對照群에 比하여 貧血生成度가 낮고 貧血狀態에서 自然恢復期日이 빠른 것을 알 수 있으며 造血效果가 認定되었다.

謝辭—本 研究의 一部는 慶熙醫療院의 研究費 支援으로 이루어 졌으며 이에 심심한 謝意를 表하는 바이다.

〈1984년 8월 6일 접수 : 9월 26일 수리〉

## 文 獻

1. 洪南斗, 李京燮, 黃義完, 金南宰 : 생약학회지, 14, 161 (1983).
2. Takagi, K. Takayanagi, I. and Fujie, K.: *Chem. Pharm. Bull.*, 6, 716 (1958).
3. 高木敬次郎, 小澤光 : 藥物學實驗, 南山堂, 東京 pp. 109 (1970).
4. 田村豊幸 : 藥理學實驗法, 協同醫書出版, 東京, pp. 338 (1972).
5. 洪承喆 : 釜山大學校 論文集, 18 (自然科學編), 97 (1974).
6. 高家敏夫 : 日藥理誌, 55, 1152 (1959).
7. 龍在益 : 藥學會誌, 8, 6 (1964).
8. 陳松根, 申致圭, 李尙仁, 金完熙 : 慶熙漢醫大論文集, 2, 53 (1979).
9. James, E.F. Reynolds: Martindale 28th, The Pharmaceutical Press, London, p.1740 (1982).
10. 工藤 : 日藥理誌, 49, 255 (1953).
11. Bauer, J.D.: Clinical Laboratory Method, Mosby, p.201 (1974).

1. 洪南斗, 李京燮, 黃義完, 金南宰 : 생약학회지, 14,