

## 生藥 複合製劑의 藥效 研究(第21報)

二陳湯이 中樞神經系, 血管 및 血壓에 미치는 影響

洪南斗 · 張仁圭 · 柳聖圭 · 金昌玟\*

慶熙醫療院 · 江原大學校\*

### Studies on the Efficacy of Combined Preparation of Crude Drugs(XXI)

—Effects of Yijin-Tang on the Central Nervous System, Blood Vessels and Blood Pressure—

Nam Doo HONG, In Kyu CHANG, Seong Kyu RYU and Chang Min KIM\*

Medical Center, Kyung-Hee University, Seoul 131, and Kang-Weon University,\* Chuncheon 200, Korea

**Abstract**—These studies were conducted to investigate the effect of Yijin-tang on the anticonvulsion, analgesic, sedative actions, effect on blood vessels and blood pressure. The result of these studies was summarized as follows; Suppressive action was shown on convulsion due to cerebrocortical causes, but no such actions were noted either myelic or diencephalic causes in mice. Analgesic and sedative actions were significantly recognized in mice. Increasing of blood pressure and vasocontractive actions were noted.

**Keywords**—Yijin-tang · anti-convulsion · analgesic · sedative · blood pressure · blood vessels · vasocontraction

前報에 이어 二陳湯의 藥效研究 一環으로 抗痙攣作用, 鎮痛作用, pentobarbital sodium 수면시간에 대한 作用, 鎮靜作用, 血管에 對한 作用과 血壓 및 呼吸에 대한 作用을 實驗動物을 利用하여 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의 調製

實驗材料 및 檢液은 前報에서 使用한 것과 同一한 것을 使用하였다.

##### 2) 實驗動物

本 實驗에서 使用한 實驗動物은 개구리 體重 30~40g을 使用하였고, 그 外 動物 및 飼育方法

은 前報에서와 同一하다.<sup>1)</sup>

#### 2. 實驗方法

##### 1) 抗痙攣作用

抗痙攣作用은 strychnine, picrotoxin 및 caffeine으로 惹起된 痙攣의 抑制를 基準으로 試驗하였다.<sup>2~4)</sup>

##### ① Antistrychnine 作用

생쥐 1群을 10마리로 하여 檢液 10.0, 5.0 및 1.0mg/10g씩 經口投與 30分 後에 strychnine nitrate 0.9mg/kg을 背部皮下注射하여 惹起되는 痙攣發現時間과 死亡時間을 관찰하였다.

##### ② Antipicrotoxin作用

생쥐 1群을 10마리로 하여 檢液 10.0, 5.0 및 1.0mg/10g씩 經口投與 30分 後에 picrotoxin 5.0mg/kg을 背部 皮下注射하고 惹起되는 痙攣 發現時間과 死亡時間을 觀察하였다.

### ③ Anticaffeine作用

생쥐 1群을 10마리로 하여 檢液 10.0, 5.0 및 1.0mg/10g씩 經口投與 30分後에 caffeine 280mg/kg을 腹腔內 投與하여 惹起되는 痙攣發現時間과 死亡時間을 관찰하였다.

#### 2) 鎮痛作用<sup>5-7)</sup>

Whittle의 方法에 따라 생쥐 1群을 10마리로 하고 檢液 10.0, 5.0 및 1.0mg/10g씩 經口投與 30分 後에 0.7%醋酸 生理食鹽水液 0.1ml/10g을 腹腔內 投與하고 10分 後에 10分間의 writhing syndrome의 頻度を 調査하여 aminopyrine 1.0mg/10g投與群과 比較觀察하였다.

#### 3) Pentobarbital sodium 수면시간에 미치는 影響<sup>8-10)</sup>

생쥐 1群을 10마리로 하여 pentobarbital sodium 20mg/kg을 腹腔內에 投與하고 正向反射의 消失로부터 다시 正向反射 出現까지의 時間을 수면시간으로 하였다. 檢液 10.0, 5.0 및 1.0mg/10g씩 經口投與 60分 後에 pentobarbital sodium 20mg/kg을 腹腔內 投與하여 수면지속시간을 측정하였다.

#### 4) 鎮靜作用<sup>11,12)</sup>

Rotor rod法에 準하여 試驗하였다. 直徑 約 30mm 15rpm의 rotor rod裝置(夏日製作所, 日本)를 利用하여 回轉棒上에 생쥐를 回轉方向과 逆方向에 올려놓고 1分間以上 체류할 수 있는 생쥐를 選別하여 1群을 10마리로 하였다. 檢液 10.0, 5.0 및 1.0mg/10g씩 經口投與하고 30~60分 간격으로 4時間에 걸쳐서 回轉棒上에 생쥐를 올려놓고 1分 以內에 落下하는 경우 鎮靜作用의 發現으로 보고 落下한 動物數로 부터 落下率을 算出하였다.

#### 5) 血管에 대한 作用<sup>13,14)</sup>

##### ① 개구리後肢血管灌流試驗

Läwen-Trendelenburg 方法에 準하여 개구리를 斷頭 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 polyethylene cannula를 삽입고정하여 腹大動脈에서 後肢를 灌流하여 腹大靜脈으로 流出하는 ringer액의 積수를 측정하였다.

##### ② 家兔耳殼血管灌流試驗

Krawkow-pissemski 方法에 準하여 家兔의 귀

가 좋은 것을 選別하여 動脈周圍의 털을 깎고 耳殼動脈을 靈出시켜 ringer액이 들어있는 mariot瓶에 連結된 polyethylene tube를 삽입고정하고 귀를 잘라내어 耳殼動脈에서 靜脈으로 流出하는 ringer액의 積수를 측정하였다.

#### 6) 血壓 및 呼吸에 대한 作用<sup>13-16)</sup>

家兔를 使用하여 urethane 1.5g/kg을 腹腔內 投與하여 麻醉시킨 다음에 常法에 따라 左側頸動脈에는 水銀 manometer에 連結된 動脈 cannula를 삽입고정하고, 氣管에는 呼吸 tambour에 연결된 氣管 cannula를 삽입고정하여 血壓과 呼吸運動을 同時에 kymograph 煤煙紙上에 描記시켰다. 이때 血壓과 呼吸運動이 一定하게 되었을 때 檢液을 耳靜脈에 注射하여 血壓과 呼吸에 대한 作用과 vagotomy 後의 變化를 觀察하였다.

## 結果 및 考察

### 1. 抗痙攣效果

생쥐에 strychnine 및 picrotoxin을 投與하여 誘發된 痙攣에 對하여 檢液投與로 對照群에 比하여 痙攣發現時間과 死亡時間에 있어서 意義있는 實驗結果를 觀察할 수 없었으며, caffeine으로 誘發된 大腦皮質性 痙攣에 對하여 檢液 10.0 mg/10g用量에서 痙攣發現時間과 死亡까지의 時間이 各各  $p < 0.01$ 과  $p < 0.001$ 의 有意성이 있는 연장효과를 나타냈으며, 이 效果는 濃度依存的임을 알 수 있었다(Table I).

### 2. 鎮痛效果

생쥐에 0.7%生理食鹽水 0.1ml/10g투여군에서는  $62.0 \pm 0.87$ 회의 頻도에 比하여 檢液 10.0mg/10g 투여군은  $27.5 \pm 2.01$ 로  $p < 0.001$ 의 有意성이 있는 억제효과를 나타내었으며 檢액의 用量依存的으로 效果를 나타내었고 比較藥物 aminopyrine 1.0mg/10g투여군보다는 다소 떨어지는 效果를 나타내었는데, Collier等은 醋酸法에서 생쥐가 나타내는 特有의 writhing syndrome 反應을 abdominal constriction response라 하였으며, 이 反應의 抑制를 腹痛抑制의 指標로 하였다(Table II).

### 3. Pentobarbital Sodium 수면시간에 미치는 影響

**Table I.** Inhibitory effect of Yjintang on convulsion induced by strychnine, picrotoxin and caffeine in mice

Inducer	Groups	Dose (mg/10g, p.o.)	Number of Animals	Time to Convulsion (min.)	Time to Death (min.)
Strychnine	Control	—	10	4.0±0.47	5.6±0.27 <sup>a)</sup>
	Sample	10.0	10	4.2±0.32	6.3±0.30
		5.0	10	4.0±0.41	6.0±0.59
		1.0	10	3.8±0.39	5.9±0.54
Picrotoxin	Control	—	10	9.0±0.75	13.1±1.06
	Sample	10.0	10	10.3±0.76	15.7±1.30
		5.0	10	9.8±0.88	13.2±0.89
		1.0	10	9.8±0.67	13.1±0.71
Caffeine	Control	—	10	1.6±0.15	9.6±0.37
	Sample	10.0	10	2.5±0.16 <sup>**</sup>	22.6±0.61 <sup>***</sup>
		5.0	10	1.7±0.37	18.1±0.87 <sup>***</sup>
		1.0	10	1.5±0.16	9.9±1.06

a) Mean±Standard error. Statistical significance; <sup>\*\*</sup>P<0.01, <sup>\*\*\*</sup>P<0.001.

**Table II.** Effect of Yijintang on the writhing syndrome in mice

Groups	Dose (mg/10g, p.o.)	Number of Animals	Writhing Syndrome (counts/10min.)
Control	—	10	62.0±0.87 <sup>a)</sup>
Sample	10.0	10	27.5±2.01 <sup>***</sup>
	5.0	10	40.8±4.01 <sup>***</sup>
	1.0	10	47.8±1.11 <sup>***</sup>
Aminopyrine	1.0	10	7.3±0.98 <sup>***</sup>

a); Mean±Standard error. Statistical significance; <sup>\*\*\*</sup>P<0.001

**Table III.** Effect of Yijintang on the duration of hypnosis induced by pentobarbital sodium in mice

Groups	Dose (mg/10g, p.o.)	Number of Animals	Hypnotic Duration (min.)
Control	—	10	21.9±0.74 <sup>a)</sup>
Sample	10.0	10	53.5±0.84 <sup>***</sup>
	5.0	10	35.5±0.37 <sup>***</sup>
	1.0	10	34.1±0.27 <sup>***</sup>

a); Mean±Standard error. Statistical significance; <sup>\*\*\*</sup>P<0.001.

생쥐에 pentobarbital sodium 20mg/kg 투여로 21.9±0.74분의 수면지속시간을 보였으며 검액을 병용투여한 실험군에서는 각각 53.5±0.84,

35.5±0.37, 및 34.1±0.27분으로 p<0.001의 有意性이 있는 수면시간 연장효과를 관찰할 수 있었다(Table III).

高木等<sup>9)</sup>은 pentobarbital sodium에 의한 수면 시간 연장효과가 認定되는 藥物은 鎮靜作用의 重要한 因子라고 밝힌 바 있으며 醋酸法에 의한 writhing syndrome의 抑制에 의한 鎮痛效果 및 strychnine과 picrotoxin에 의한 抗痙攣效果는 없었으나 caffeine에 의한 抗痙攣效果 등이 있는 것으로 미루어 보아 檢液投與로 中樞抑制를 期待할 수 있다고 思料된다.

#### 4. 鎮靜效果

Rotor rod法에 의한 筋弛緩效果에 對하여 檢液投與後 4時間 동안 經時的으로 낙하율을 측정 한 바 別다른 效果를 觀察할 수 없었다.

#### 5. 血管에 對한 效果

Läwen-Trendelenburg法에 의한 개구리 後肢 血管灌流試驗과 Krawkow-Pissemski法에 의한 家兔耳殼血管灌流試驗에서 檢液 1.0, 5.0 및 10.0%의 濃度增加에 따라 流出되는 ringer液의 滴數가 감소됨을 관찰할 수 있었으며, 各 檢液 注射 直後灌流液의 滴數가 減少되었다가 3~4分 後에 곧 正常으로 回復되었다(Fig. 1, Fig. 2).

따라서 檢液投與로 毛細血管의 收縮에 의한 末梢抵抗을 增大시킨다고 생각된다.

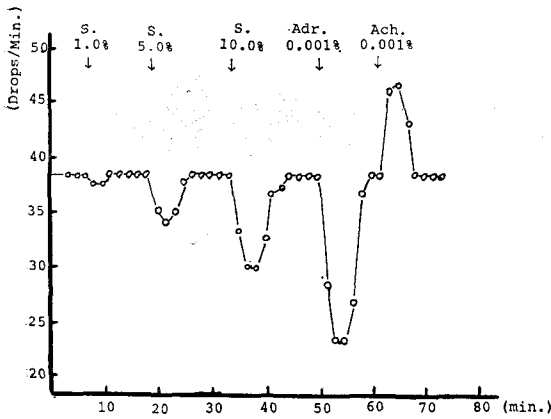


Fig. 1. Effect of Yijintang on the flow rate in the blood vessels of the frog hind limbs. (Läwen-Trendelenburg Method) Ach.; Acetylcholine chloride. Adr.; Adrenaline. S.; Sample.

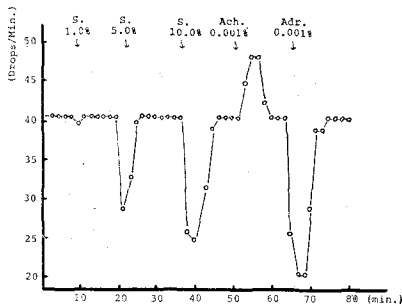


Fig. 2. Effect of Yijintang on the flow rate in the blood vessels of rabbits. (Krawkow-Pissemksi Method) Ach.; Acetylcholine chloride. Adr.; Adrenaline. S.; Sample.

### 6. 血壓 및 呼吸에 對한 效果

家兎의 頸動脈血壓 및 呼吸에 對한檢液의 效果는 Fig. 3에 나타내었다. 檢液 10, 50 및 100 mg/kg의 用量增加에 따라 血壓上昇效果를 관찰할 수가 있었으며, 呼吸에는 별다른 影響을 주지 못하였다.

또한, 兩側 頸部迷走神經을 切斷하였을 때에도 亦是 血壓上昇을 나타내었으며, 呼吸에는 별다른 變化를 관찰할지 못하였다. 따라서 前報에서 생쥐, 家兎 및 기니 pig의 腸運動이 억제되고, 血管灌流試驗에서 灌流液이 현저하게 감소하는 점으로 미루어 보아 二陳湯을 구성하고 있는 藥物 중 陳皮에서 交感神經作動性 amine인 synerprhine이 含有되어져 있는 것이 밝혀져 있

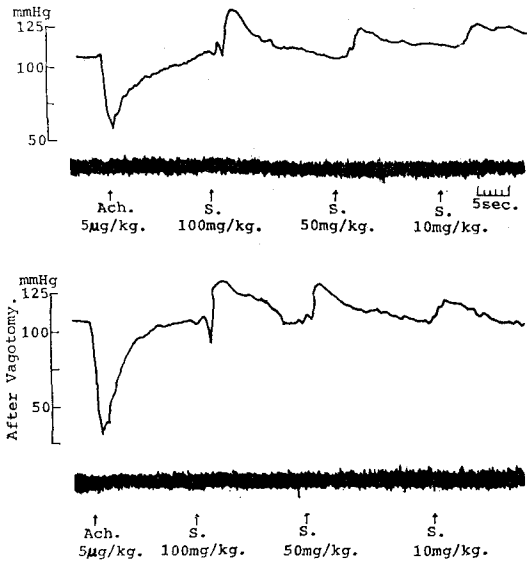


Fig. 3. Effect of Yijintang on the blood pressure and respiration in anesthetized rabbits. Ach.; Acetylcholine chloride. S.; Sample.

어, 17) 이러한 物質이 水溶性 熱抽出物 中에 溶出되어 血壓上昇效果가 있는 것으로 思料된다.

### 結 論

以上과 같은 實驗結果를 綜合하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. strychnine 및 picrotoxin에 對한 抗痙攣效果는 認定되지 않았으나, caffeine에 依한 大腦皮質性 痙攣에 對해서는 抑制效果를 認知하였다
2. 鎮痛效果와 pentobarbitil 수면시간 연장효과 등 中樞神經의 抑制效果를 나타내었다.
3. 毛細血管 收縮作用과 血壓上昇作用이 있었다.

〈1984년 11월 15일 접수 : 12월 28일 수리〉

### 文 獻

1. 蔡炳允, 洪南斗, 金南宰 : 生藥學會誌, 16, 18 (1985).
2. 洪南斗 : 慶熙藥大論文集., 5, 27 (1977).
3. 加藤正秀, 上野順一, 倉賢一, 林直樹 : 日應用藥理., 5, 631 (1971)
4. Bastian, J.W., Krause, W.E., Radvon, S.A. and

- Erocoli, N.J.: *J. Pharmacol. Exp. Therp.*, **127**, 113(1964).
5. Koster, R., Anderson, M. and Debeer, E.J.: *Fed. Proc.*, **18**, 412(1959).
  6. Siegmund, E., Cardmus, R. and Lu, G.: *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **95**, 729 (1959).
  7. Whittle, B.A.: *Brit. J. Pharmacol.*, **22**, 246, (1949).
  8. 洪南斗, 金鍾禹, 宋一炳, 金南宰: *Kor. J. Pharmacogn.*, **12**, 136(1981).
  9. 高木敬次郎, 原田正敏: *藥學雜誌*, **89**, 819(1969).
  10. 山原條二: *日藥理誌*, **72**, 899 (1976).
  11. 矢島孝, 瓜谷克子, 青木理恵, 鈴木勉, 中村圭二: *日藥理誌*, **72**, 763 (1976).
  12. 矢島 孝, 坂上貴之, 前田津留美, 渡邊昭彦, 中村圭二: *日應藥理誌*, **21**, 123(1981).
  13. 高木敬次郎, 小澤光: *藥物學實驗*, 東京, 南山堂, 109(1970).
  14. 田村豊辛: *藥理學實驗*, 東京, 協同醫書出版, 338 (1972).
  15. 洪承喆: *釜山大論文集 第18輯*, 自然科學篇, 97 (1974).
  16. 古家敏夫: *日藥理誌*, **55**, 1152 (1959).
  17. 木下武司, 鮫島美枝子, 三川潮: *日生藥誌*, **33**, 146 (1979).