

複合生藥製劑의 止血作用 및 摘出子宮筋에 미치는 影響(第2報).

備金散에 對하여

柳 同 烈·朴 炳 烈*·殷 載 淳**

大田大學 韓醫學科·圓光大學校 韓醫科大學*·全州又石大學 藥學科**

Studies on the Hemostatic Action and the Effects on the Isolated Uterus Muscle of Combined Preparation of Crude Drugs (II). On *Beekeumsan*

Dong Youl Yoo, Byeong Ryeol Park* and Jae Soon Eun**

Dept. of Oriental Medicine, Dae Jeon University, Dae Jeon 300, College of Oriental Medicine, Won Kwang University,* Iri 510 and Dept. of Pharmacy, Jeon Ju Woo Suk University,** Jeon Ju 520, Korea

Abstract—In an attempt to investigate the effect of *Beekeumsan* on the hemostatic action and isolated uterine muscle, *Beekeumsan* was administered orally and the bleeding time in mouse tail, prothrombin time *in vitro* were estimated. Its activity on the isolated uterine muscle in rats were investigated. The following results were obtained; The bleeding time was not shortened, but the plasma prothrombin time *in vitro* was significantly shortened. The uterotonic action produced by the *Beekeumsan* was not inhibited by pretreatment of atropine, but was slightly inhibited by cyproheptadine and completely inhibited by pretreatment of diltiazem.

Keywords—*Beekeumsan* · bleeding time · prothrombin time · uterotonic action · diltiazem

備金散은 元代の 羅¹⁾에 의하여 衛生寶鑑에 최초로 收錄된 處方으로, 悲哀太甚으로 인한 崩漏나 身體內部的 瘀血로 인한 崩漏를 主治하는데 사용하고 있으며^{2,3)}, 그 構成生藥은 當歸尾, 香附子炒黑, 五靈脂炒로 되어 있다.

備金散은 悲哀가 太甚하여 心包絡氣의 運行이 阻隔되어 不通하면 陽氣가 亢極하여 안으로 血脈을 逼迫하므로 血液이 逆妄行하여 崩漏가 발생하는 경우를 치료하는데, 構成藥物의 效能을 보면 香附子炒黑이 理氣·解鬱·止血하고, 當歸尾가 行血·破血하며, 五靈脂炒가 止血하므로 그 全體의 效能은 理氣·解鬱·行血·止血로 要約된다.⁴⁾

따라서 著者는 備金散의 理氣·解鬱·行血·止血作用의 臨床效果를 실험적으로 究明하기 爲하여 本 實驗을 시도하였다.

實 驗

1. 實驗材料 및 實驗動物

(1) 實驗材料

本 實驗에 사용한 藥材들은 圓光大學校 附屬 韓方病院에서 사용하는 것을 精選하여 사용하였으며, 本 實驗에서 사용한 處方은 다음과 같다.

韓藥名	生藥名	重量(g)
香附子(炒黑)	Rhizoma Cyperi	150.0
當歸(尾)	Radix Angelicae gigantis	45.0
五靈脂(炒)	Faeces Pteropi	37.5
計		232.5

(2) 檢液의 調製

上記處方全量의 2倍量인 465g에 2L의 증류수를 加하고 3時間씩 3回 反復하여 가열추출한 액을 여과포로 여과한 다음, 여액을 rotary-evaporator로 減壓濃縮하여, 粘粗性의 抽出物 101.46 g(21.8%)을 얻었고, 各 構成藥物들은 60 g씩을 사용하여 위와같은 방법으로 추출하여 當歸(尾) 39.3%, 香附子(炒黑) 8.2% 및 五靈脂(炒) 36.9%를 얻어 實驗에 사용하였다.

(3) 實驗動物

體重 180~220 g의 妊娠한 經驗이 없는 發情前期狀態의 Sprague-Dawley系 雌性흰쥐를 사용하였으며, mouse는 20~25 g의 ddY系 雄性마우스를 사용하였다. 固型飼料 및 물을 충분히 공급하면서 2주간 실험실 환경에 적응시킨 후 실험에 사용하였다.

2. 實驗方法

(1) 急性毒性實驗

6마리의 mouse를 1群으로 하여 第1報와 同一하게 實驗하였다.

(2) 出血時間 測定

10마리의 마우스를 1群으로 하여 G. Hornstra等⁵⁾의 方法에 準하여 第1報와 同一하게 實驗하였다.

(3) 血漿 prothrombin time測定

10마리의 마우스를 1群으로 하여 Quick⁶⁾의 one-stage法에 準하여 第1報와 同一하게 實驗하였다.

(4) 摘出子宮에 관한 實驗

妊娠한 經驗이 없는 雌性흰쥐에 17 α -ethynyl-estradiol 0.5 mg을 주사하여 發情狀態로 만든 후, 子宮을 摘出하여 切片을 만들어 95% O₂ + 5% CO₂ 혼합가스가 공급되는 28~30°의 Locke-Ringer액이 든 Magnus管에 장치하여 等張性收縮을 살펴 보았다. 實驗은 0.5 g의 tension하에서

oxytocin과 檢液의 直接收縮作用을 관찰하였으며, 檢液을 投與하기 3分前에 atropine sulfate 10⁻¹~10⁻⁵g/ml와 cyproheptadine hydrochloride 10⁻⁵g/ml를 各各 前處置하였을 때 子宮收縮에 미치는 영향을 觀察하였다. 또한 Ca⁺ 차단제인 diltiazem hydrochloride 10⁻⁵g/ml 또는 10⁻⁴g/ml를 3分前 前處置하였을 때 檢液의 累積濃度法에 의한 用量反應曲線에 미치는 영향을 검토하였다.

實驗結果

(1) 急性毒性

檢液을 마우스 1마리당 3,000 mg/kg 經口投與하여 72시간까지의 사망여부를 觀察한 결과 1마리도 死亡하지 않았으므로 最少致死量은 3,000 mg/kg 이상으로서 毒性이 거의 없음을 알 수 있다. (Table I)

Table I. Acute toxicity of *Beekeumsan* extract in mice

Sample	No. of animals ^{a)}		MLD ^{b)} (mg/kg, p.o.)
	treated	died	
<i>Beekeumsan</i>	6	0	>3,000

a) Sample was given orally 72hr before observation of the result.

b) MLD: Minimum lethal dose.

(2) 出血時間 測定

檢液을 마우스 1마리당 1,000 mg/kg씩 0.9% 生理食鹽水에 녹여 經口投與하고, 出血時間을 측정 한 결과, 對照群의 出血時間 8.8分에 비해 6.8分으로서 약간 단축되는 경향은 있으나 對照

Table II. Influence of *Beekeumsan* extracts on the bleeding time in mice

Sample	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	Bleeding time ^{a)} (min.) (Mean \pm S.E.)
Saline	—	10	8.8 \pm 1.9
<i>Beekeumsan</i>	1,000	10	6.8 \pm 1.0

a) Bleeding was induced by cutting 1mm length from the tail terminal under the thiopental-Na (50mg/kg, i.p.) anesthesia.

Table III. The effect of *Beekeumsan* extract on the plasma prothrombin time in mice

Samples	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	Plasma prothrombin time (sec.) (Mean±S.E.)
Control	—	10	13.1±0.58
ε-Aminocaproic acid	750	10	4.1±0.31*
<i>Beekeumsan</i>	1,000	10	3.9±0.20*

* Significantly different from the control (p<0.001)

群에 비하여 有意性 있는 차이는 아니었다(Table II).

(3) 血漿 prothrombin time에 미치는 影響

檢液을 마우스 1마리당 1,000 mg/kg을 經口 投與하고 prothrombin time을 測定한 결과, 對照群은 13.1초, 比較群인 ε-aminocaproic acid 投與群은 4.1초, 檢液投與群은 3.9초로 ε-amino-caproic acid (750 mg/kg) 投與群보다 强하게 prothrombin time을 단축시켰다.

(4) 摘出子宮에 미치는 影響

1) 直接作用

備金散 煎液에 기스에 의한 子宮收縮樣相은 Fig. 1에서 보는 바와 같이 3×10^{-3} g/ml에서 현

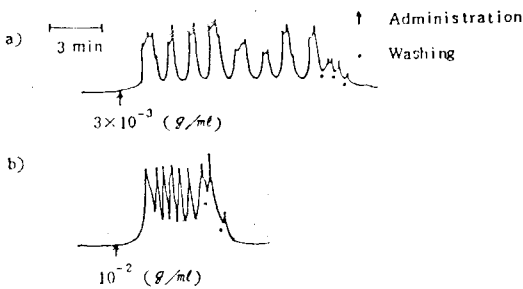


Fig. 1. Typical contraction patterns of *Beekeumsan* extract in isolated rat uterus.

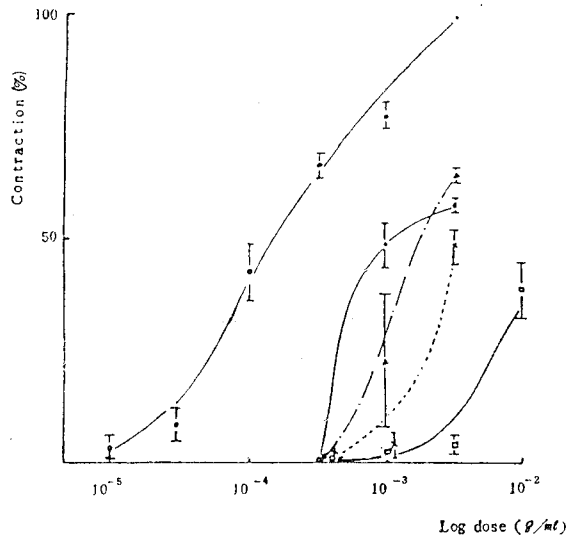


Fig. 2. Dose-response curves of *Beekeumsan* extract and its mainly active crude drugs in isolated rat uterus.

- a) Each point represents the mean±S.E. of 12 assays in oxytocin and 4 assays in samples.
- b) ●—● Oxytocin (IU/ml)
○—○ *Beekeumsan* ext.
▲—▲ Radix Angelicae gigantis
×····× Rhizoma Cyperi
□—□ Faeces Pteropi

Table IV. Relative uterotonic activities of *Beekeumsan* extract.

Sample	CD ₅₀ (IU/ml) ^{a)}	Relative activity	
		CD(g/ml) ^{b)}	Relative potency
Oxytocin	1.4×10^{-4}	—	—
<i>Beekeumsan</i> ext.	—	1.1×10^{-3}	1
Radix Angelicae gigantis	—	1.8×10^{-3}	0.61
Rhizoma Cyperi	—	$>3.0 \times 10^{-3}$	<0.37
Faeces Pteropi	—	$>1.0 \times 10^{-2}$	<0.11

a) The dose which produces 50% of the maximum contraction (3×10^{-3} IU/ml) by oxytocin.

b) The dose which produces the same contraction as shown by CD₅₀ of oxytocin.

저한 收縮을 나타냈으며, 이 收縮은 oxytocin과 유사하게 주기적인 運動을 나타내었다.

備金散 및 各構成藥物엑기스에 대한 用量反應曲線은 Fig. 2와 같으며, 子宮筋에 對한 收縮作用을 定量的으로 구한 強度는 Table IV에 표시한 바와 같다.

즉, oxytocin의 中間收縮用量인 1.4×10^{-4} IU/ml와 같은 強度의 수축을 일으킬 수 있는 備金散엑기스의 用量은 1.1×10^{-3} g/ml이었고, 香附子엑기스는 3×10^{-3} g/ml이상, 當歸엑기스는 1.8×10^{-3} g/ml이상, 五靈脂엑기스는 10^{-2} g/ml 이상으로서 構成藥物中 當歸엑기스의 子宮收縮作用이 가장 강력하게 나타났다. 收縮作用의 상대적 強度는 備金散엑기스의 強度를 1이라고 하였을 때, 當歸엑기스 0.61, 香附子엑기스 0.37이하,

五靈脂엑기스는 0.11 이하등으로 나타났다.

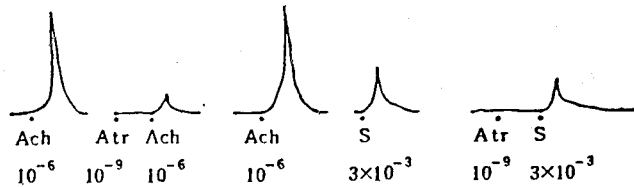
2) Atropine 前處置가 흰쥐子宮의 收縮作用에 미치는 影響

Fig. 3에서 보는 바와 같이 atropine 10^{-9} g/ml의 前處置에 acetylcholine 10^{-6} g/ml에 의해 子宮收縮은 거의 억제되었고, acetylcholine 10^{-7} g/ml에 의해서는 완전히 억제되었다. 備金散엑기스 3×10^{-3} g/ml, 當歸엑기스 3×10^{-3} g/ml, 香附子엑기스 3×10^{-3} g/ml에 의한 子宮收縮作用은 atropine 10^{-9} g/ml의 前處置에 의하여 抑制되지 않았다.

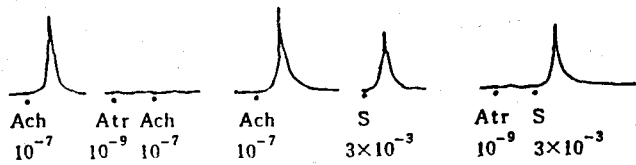
3) Cyproheptadine 前處置가 흰쥐子宮의 收縮作用에 미치는 影響

Fig. 4에서 보는 바와 같이 cyproheptadine 10^{-5} g/ml의 前處置時에 serotonin 10^{-7} g/ml에 의

1) *Beekeumsan* ext.



2) *Radix Angelicae gigantis*



3) *Rhizoma Cyperi*

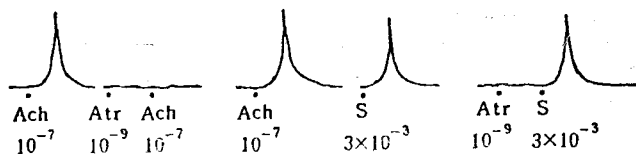
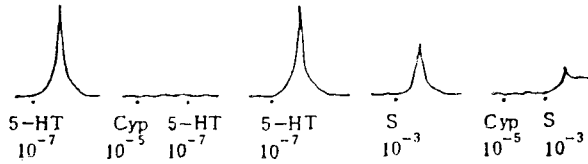


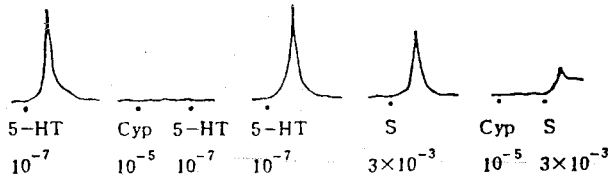
Fig. 3. Influence of pretreatment with atropine on the contraction of *Beekeumsan* extract and its mainly active crude drugs in isolated rat uterus.

- a) Ach: Acetylcholine bromide (g/ml)
- Atr: Atropine sulfate (g/ml)
- S : Sample (g/ml)

1) *Beekeumsan* ext.



2) *Radix Angelicae gigantis*



3) *Rhizoma Cyperi*

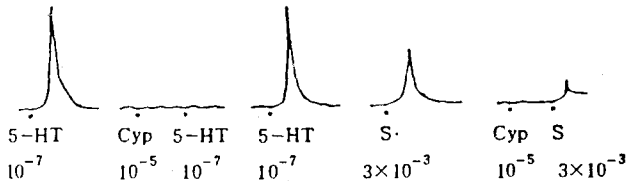


Fig. 4. Influence of pretreatment with cyproheptadine on the contraction of *Beekeumsan* extract and its mainly active crude drugs in isolated rat uterus.

a) 5-HT: 5-Hydroxytryptamine hydrochloride (g/ml)

Cyp : Cyproheptadine hydrochloride (g/ml)

S : Sample (g/ml)

한 자궁수축은 완전히 억제되었다. 備金散액기스 10^{-3} g/ml에 의한 자궁收縮作用은 cyproheptadine 10^{-5} g/ml 前處置에 의하여 약간 억제되는 경향이 있었으며 當歸액기스 3×10^{-3} g/ml, 香附子액기스 3×10^{-3} g/ml의 경우에도 약간의 억제 경향을 나타내었다.

4) Diltiazem 前處置가 흰쥐子宮의 收縮作用에 미치는 影響

Fig. 5에 표시한 바와 같이 備金散액기스의 경우 diltiazem 10^{-5} g/ml 및 10^{-4} g/ml의 前處置로 인하여 收縮作用이 현저히 抑制됨을 알 수 있다.

考 察

備金散은 기존 方解書에서 그 方解가 없으므로

로 本草學의으로 그 效能을 살펴 보면, 當歸尾는 行血 破血하고, 香附子炒黑은 理氣 解鬱 止血하며, 五靈脂炒는 活血 止血하여, 全體의으로는 理氣 解鬱 行血 散瘀 止血하는 效能을 지닌 方劑라 할 수 있다.⁷⁾ 그러므로 備金散은 悲哀太甚하여 心包絡氣의 運行이 저해됨으로 인한 崩漏³⁾나 瘀血로 인한 崩漏²⁾를 治療할 수 있다고 思料된다.

또한 備金散 構成藥物中 香附子를 炒黑하여 使用하였는데, 이는 許¹⁰⁾가 말한 燒灰諸黑藥 皆能止血이란 說에 依據하여 볼 때, 香附子の 理氣解鬱하는 效能에다, 炒黑함으로써 止血하는 效能을 兼하게 하기 위한 것으로 볼 수 있다.

本 實驗에서 acetylcholine 受容體에 작용하는 지의 與否를 알고자, acetylcholine의 相競的拮抗劑인 atropine $10^{-9} \sim 10^{-5}$ g/ml를 처리한 결과

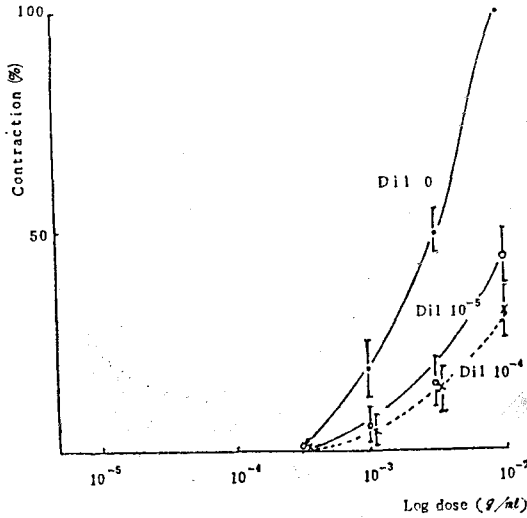


Fig. 5. Influence of pretreatment of diltiazem on the cumulative dose-response curves of *Beekun-san* extract in isolated rat uterus.

- a) Dil: Diltiazem hydrochloride (g/ml)
b) Each point represents the mean \pm S.E. of 4 assays.

atropine에 의하여 그 작용이 차단되지 않았으므로, 各 檢液이 acetylcholine 受容體에 작용하지 않음을 알 수 있다. 또한 各 檢液이 serotonin 受容體에 작용하는지의 與否를 알고자 抗 serotonin 作用을 지니고 있는 cyproheptadine에 의하여 그 작용이 약간 차단되었으며, 이는 備金散, 當歸尾 및 香附子炒黑 엑기스가 中樞神經系와 약간의 關係성을 가지고 있음을 시사한다.

備金散煎浸엑기스가 子宮收縮을 일으키는 데에 있어서 Ca^{2+} 과 어떠한 관계가 있는가를 追求하고자 칼슘차단제인 diltiazem을 前處置한 後 子宮의 收縮作用을 검토한 결과 抑制作用이 나타났다. 이는 備金散엑기스가 子宮筋收縮을 일으킬 때에, diltiazem이 子宮筋으로의 Ca^{2+} 導入을 차단하기 때문이다.⁸⁾

本 實驗에서 備金散煎浸엑기스가 血漿 prothrombin time을 短縮시킨 點과 子宮筋의 收縮力을 強化시킨 點은, 備金散의 理氣·解鬱·行血·止行의 効能中 止血의 効能을 설명해 주고 있으나 理氣·解鬱·行血의 効능을 설명해 주기에는 미흡하다. 그러므로 이에 對하여는 또 다른 研究가 있어야 될 것이라 사료된다.

結 論

1. 備金散煎浸엑기스의 最少致死量은 3,000 mg/kg以上으로서 毒性이 없었다.

2. 備金散煎浸엑기스를 마우스에 投與하였을 때, 出血時間은 6.8分으로서, 對照群에 비하여 出血時間이 약간 短縮되었으며, 血漿 prothrombin time은 3.9秒로서, 對照群에 비하여 현저하게 短縮되었다.

3. 備金散의 구성약물중 子宮收縮作用이 있는 약물은 當歸尾와 香附子炒黑이었다.

4. 備金散煎浸엑기스 3×10^{-3} g/ml의 子宮收縮作用은 atropine 10^{-9} g/ml의 前處置에 의하여 작용이 차단되지 않았으며 cyproheptadine 10^{-5} g/ml의 前處置에 의하여서는 약간 차단되었다.

5. 備金散煎浸엑기스의 子宮筋收縮作用은 calcium 차단제인 diltiazem 10^{-5} g/ml 및 10^{-4} g/ml의 前處置에 의하여 그 작용이 차단되었다.

以上の 實驗結果 備金散煎浸엑기스는 prothrombin의 形成을 促進시키고, 子宮筋으로의 Ca^{2+} 도입을 촉진함으로써 직접 子宮근에 작용하여 血管을 收縮시켜 止血作用을 나타냄을 알 수 있다. 備金散은 悲哀太甚으로 氣消가 되고, 氣消가 되면 氣滯가 되어 發生할 수 있는 崩漏나 瘀血로 인하여 發生할 수 있는 崩漏를 治療할 수 있는 處方이라 할 수 있다.

<1987년 12월 12일 접수: 1988년 1월 일 수리>

文 獻

1. 羅天益: 衛生寶鑑, p. 310, 商務印書館 (1981).
2. 武云望: 濟陰綱目, p. 74, 旋風出版社 (1963).
3. 李 梴: 醫學入門, 6, 2, 錦章圖書局 (1957).
4. 江蘇新醫學院: 中藥大辭典, p. 384, 商務印書館 (1978).
5. Hornsta, G., Christ-Hazelhof, E., Haddeman, E. Hoor, F. and Nugteren, D.H.: *Prostaglandins*, 21, 727 (1981).
6. 金井泉等: 臨床檢査法提要, p. 329, 高文社 (1983).
7. 申民教: 臨床本草學, p. 221, 南山堂 (1986).
8. Uruno, T., Tabata, K., Yamada, M. and Kubota, K.: *Japan J. Pharmacol.*, 28, 155 (1978).