

# 複合生藥製劑의 止血作用 및 摘出子宮筋에 미치는 影響(第1報)

歸脾湯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 (I). On *Kwibitang*.

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**—Experimental studies were conducted to investigate the hemostatic effect of the water extracts of *Kwibitang*. For this purpose, the effects of the extracts on the bleeding time in mouse tail and prothrombin time *in vitro* were estimated. Furthermore, its activity on the isolated uterine muscle in rats were investigated. The results obtained were as following; The bleeding time was not shortened, but the plasma prothrombin time *in vitro* test was significantly shortened. The uterotonic action produced by the extract was not inhibited by pretreatment of atropine and cyproheptadine, but completely inhibited by pretreatment of diltiazem at the doses of  $10^{-5}$ g/ml.

**Keywords**—*Kwibitang* · bleeding time · prothrombin time · uterotonic action · atropine · cyproheptadine · diltiazem

歸脾湯은 宋代의 嚴<sup>1)</sup>에 의하여 濟生方에 最初로 수제된 처방으로 思慮過度로 心·脾를 傷함으로 인한 健忘怔忡을 치료할 목적으로 立方 되었으며, 그 후 元代의 危<sup>2)</sup>는 嚴의 主治症 이외에 思慮로 脾를 傷하여 統血攝血하지 못하므로써 血이 妄行하여 발생하는 吐血 下血의 治療를 첨가하였고, 明代의 薛<sup>3)</sup> 本方에 遠志 및 當歸를 가미하여 다시 驚悸盜汗, 心脾作痛, 嗜臥少食, 大便不調, 月經不調, 赤白帶下와 思慮로 脾를 傷함으로 인하여 발생한 瘧疾과 痢疾의 治療로 그 응용의 범위를 넓혔으며, 현대에 이르러서는 薛의 처방에 준하여 本方 또는 加味方を 응용하고 있으며, 或 茯神을 茯苓으로 대용

하기도 한다.<sup>4-5)</sup>

歸脾란 心·腎·肝·肺 四臟의 神·志·魂·魄을 조화시켜 모두 脾로 歸向시킨다는 뜻으로, 脾는 음식을 소화시켜 음식의 精華를 진신에 運輸할 뿐만 아니라<sup>6)</sup>, 혈액을 統攝하여 혈액순환을 조절하므로써 정상적으로 運行하게 한다.<sup>7)</sup> 만약 脾氣가 허약하게 되어 統攝作用을 잃을 경우 氣가 혈액을 控制하지 못하여 脉道의 밖으로 溢出하게 되므로 月經過多, 崩漏, 便血, 皮下出血 등의 出血病症을 초래하게 된다.<sup>8)</sup> 이러한 경우의 치료법이 歸脾이며 그 대표적 처방이 歸脾湯인 것이다.

따라서 本研究은 韓方文獻상의 效能과 임상에

응용되고 있는 효과를 藥理學的 側面에서 實驗的으로 究明하고자, 止血作用 및 摘出子宮筋에 미치는 영향에 대하여 실험한 결과, 약간의 知見을 얻었기에 報告하는 바이다.

## 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 연구하였으며, 本 實驗에서 사용한 處方은 다음과 같다.

韓 藥 名	生 藥 名	重 量 (g)
當 歸	Radix Angelicae gigantis	3.750
龍 眼 肉	Arillus Longanae	3.750
酸 棗 仁 (炒)	Semen Zizyphi Spinosi	3.750
人 蔘	Radix Ginseng	3.750
黃 芪	Radix Astragali	3.750
白 朮	Rhizoma alba Atractylodis	3.750
白 茯 神	Radix alba Hoelen Cum	3.750
遠 志	Radix Polygalae	3.750
木 香	Radix Helenii	1.875
甘 草	Radix Glycyrrhizae	1.125
生 薑	Rhizoma Zingiberis	3.50
大 棗	Fructus Zizyphi	2.50
計		39.0

#### (2) 檢液의 調製

上記 處方 12貼分인 468g을 細切하여 2 l의 증류수를 加하고 3時間씩 3回 反復하여 加熱抽出한 액을 여과포로 여과한 다음, rotary-evaporator로 減壓濃縮하여 粘粗性の 抽出物을 얻어, 이를 0.9% 生理食鹽水 또는 Locke-Ringer 液에 녹여 檢液으로 사용하였다.

한편 歸脾湯을 構成하는 個別藥物 60 g씩을 위와 같은 方法으로 추출하여 사용하였다. 이때 歸脾湯 煎液의 乾重은 215.98 g(46.15%)이었으며, 歸脾湯 各 構成藥物의 收得率은 當歸 56.9%, 龍眼肉 62.6%, 酸棗仁(炒) 22.6%, 人蔘 45.4%, 黃芪 17.4%, 白朮 58%, 白茯神 0.8%, 遠志 24.9%, 木香 56.8% 및 甘草 64%이었다.

#### (3) 實驗動物

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

#### (4) 試藥 및 機器

實驗에 사용한 시약은 17 $\alpha$ -ethynylestradiol (Sigma Chem. Co.), oxytocin(유한양행), atropine sulfate(Merck Co.), acetylcholine bromide (Sigma Chem. Co.), serotonin(Tokyo Kasei Co.), cyproheptadine hydrochloride(영진약품), thiopental sodium(대한중외제약),  $\epsilon$ -aminocaproic acid(제일약품) 및 thromboplastin(Rabbit brain, Dade diagnostics)을 사용하였으며, 摘出子宮筋의 收縮 및 弛緩運動을 측정하기 위하여 physiograph(Narco MK-4)를 사용하였다.

### 2. 實驗 方法

#### (1) 急性毒性實驗

6마리의 mouse를 1群으로 하여, 各 檢液을 0.9%生理食鹽水에 녹여, 1마리당 3,000 mg/kg을 經口投與하고, 72時間까지의 死亡與否를 觀察하였다.

#### (2) 出血時間 測定

出血時間 測定實驗은 G. Hornstra等<sup>9)</sup>의 方法에 準하였다. 즉, 10마리의 mouse를 1群으로 하여 0.9%生理食鹽水에 녹인 各 檢液(1,000 mg/kg)을 mouse에 經口投與하고, 50分後에 thiopental-Na 50 mg/kg을 腹腔內에 주사하여 麻醉시킨다음, 10分後에 마우스의 꼬리 끝으로부터 1 mm되는 곳을 手術用 메스로 자른 후, 37.5°의 0.9% 生理食鹽水溶液이 든 시험관에 마우스 꼬리를 끝에서 3cm 정도 垂直上으로 담그어, 出血되는 순간부터 완전히 止血이 될때까지의 時間을 測定하였다.

#### (3) 血漿 prothrombin time 測定

血漿 prothrombin time 測定實驗은 Quick<sup>10)</sup>의 one stage法에 準하였다. 즉 10마리의 마우스를 1群으로 하여 對照群에는 0.9% 生理食鹽水만을, 比較群에는  $\epsilon$ -aminocaproic acid 75 mg/kg을 0.9% 生理食鹽水에 녹여 經口投與하였으며, 實驗

群에는 0.9% 生理食鹽水에 녹인 各 檢液(1,000 mg/kg)을 經口投與한 後, 1時間뒤에 마우스의 머리를 잘라 약 1.8 ml의 血液을 採取하고, 3.8% sod. citrate 溶液 0.2 ml와 잘 混合한 다음, 3,000 rpm으로 15分間 遠心分離하여 溶血되지 않은 血漿을 분리하였다. 內徑 8 mm의 실리콘처리된 試驗管에 이 血漿 0.1 ml를 넣고, 37°의 水槽에 넣어 5分間 加溫시킨 후, 水槽中에서 同溫度로 加溫한 thromboplastin과 CaCl<sub>2</sub> 同量混液 0.2 ml를 넣어 混合시켰다. 同時에 stop watch를 作動시켜 凝固完了할 때까지의 時間을 測定하고 이를 prothrombin time으로 하였다. 凝固完了終結點은 試驗管을 흔들면서 관찰하여 일순간 극히 선명한 白色 gel狀의 fibrin이 折出되는 點으로 하였다.

#### (4) 摘出子宮에 관한 實驗

17 $\alpha$ -ethynylestradiol 0.5 mg을 0.1 ml의 大豆油에 녹인 油液을 體重 180~220 g의 妊娠한 經驗이 없는 發情前期狀態의 SD系 雌性흰쥐 後肢筋肉에 注射한 다음, 24時間 後에 發情狀態가 된 것을 확인하고, 頸動脈을 切斷하여 致死시킨 後, 子宮을 摘出하여 切片을 만들었다. 양쪽 子宮角의 卵巢쪽  $\frac{1}{3}$  部分을 버리고 나머지  $\frac{2}{3}$  部分을 各 各 95% O<sub>2</sub>와 5% CO<sub>2</sub> 混合가스가 供給되는 28~30°의 Locke-Ringer液이 든 Magnus管에 裝置하여 physiograph로 等張性收縮을 기록하였다. 實驗은 0.5 g의 靜止張力狀態下에서 自發運動이 일어나지 않는 安定된 때로부터 子宮切片에 對한 oxytocin과 檢液의 直接收縮作用을 觀察하였다. 또 檢液을 5分~10分 가량 作用시켰을 때에 子宮運動의 變化를 oxytocin의 경우와 比較하였다. 檢液을 投與하기 3分前에 atropine sulfate 10<sup>-1</sup>~10<sup>-5</sup>g/ml를 前處置하였을 때와 cyproheptadine hydrochloride 10<sup>-5</sup>g/ml를 前處置하였을 때의 各 경우에 있어 檢液이 子宮收縮에 미치는 影響을 觀察하였다. 또한 檢液의 子宮收縮作用 機轉이 Ca<sup>+</sup> channel과 어떠한 關係에 있는가를 알기 위하여 Ca<sup>+</sup> channel 차단제인 diltiazem hydrochloride 10<sup>-5</sup>g/ml 또는 10<sup>-4</sup>g/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 影響을 觀察하였다.

## 實 驗 結 果

### (1) 急性毒性

檢液을 마우스 1마리당 3,000 mg/kg 經口投與하여 72시간 觀察하였을 때, 實驗動物 6마리中 1마리도 死亡하지 않았으므로 最少致死量은 3,000 mg/kg 이상으로서 毒性이 없음을 알 수 있으며, 또한 經口投與로 인한 自發運動의 變化 및 自律神經症狀 등의 發現은 전혀 觀察되지 않았다(Table I).

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

Sample	No. of <sup>a)</sup> treated	No. of died	MLD <sup>b)</sup> (mg/kg, p.o.)
<i>Kwibitang</i>	6	0	>3,000

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

b) MLD; Minimum lethal dose.

### (2) 마우스에서의 出血時間에 미치는 影響

檢液을 마우스 1마리당 1,000 mg/kg 經口投與하고, 1時間後에 꼬리끝 部分을 절단한 다음, 出血되는 순간부터 완전히 止血이 될 때까지의 時間을 측정한 結果, 對照群의 出血時間은 8.8分이었고, 檢液을 投與한 경우에는 6.4分으로서 出血時間이 약간 단축되는 경향은 있으나, 對照群에 비하여 有意性있는 차이는 아니었다(Table II).

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

Sample	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	Bleeding time (min.) <sup>a)</sup> (Mean $\pm$ S.E.)
Saline	—	10	8.8 $\pm$ 1.9
<i>Kwibitang</i>	1,000	10	6.4 $\pm$ 1.3

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

### (3) 마우스의 血漿 prothrombin time에 미치는 影響

檢液을 마우스 1마리당 1,000 mg/kg을 經口投與하고 1時間後에 採血하여 prothrombin time을

**Table III.** The effect of *Kwibitang* 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
$\epsilon$ -Aminocaproic acid	750	10	4.1±0.31*
<i>Kwibitang</i>	1,000	10	4.1±0.23*

\* Significantly different from the control. ( $p < 0.001$ ).

측정한 결과, 對照群의 血漿 prothrombin time은 13.1초였고, 比較群인  $\epsilon$ -aminocaproic acid 投與群은 4.1초, 檢液은 4.1초로서 止血劑로 사용되고 있는  $\epsilon$ -aminocaproic acid (750 mg/kg) 投與群과 비슷한 prothrombin time을 나타냈으며, 對照群에 비하여 有意性있게 血液凝固時間이 단축되었다(Table III).

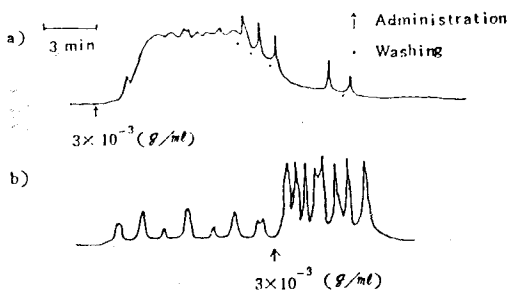
(4) 摘出子宮에 미치는 影響

1) 直接作用

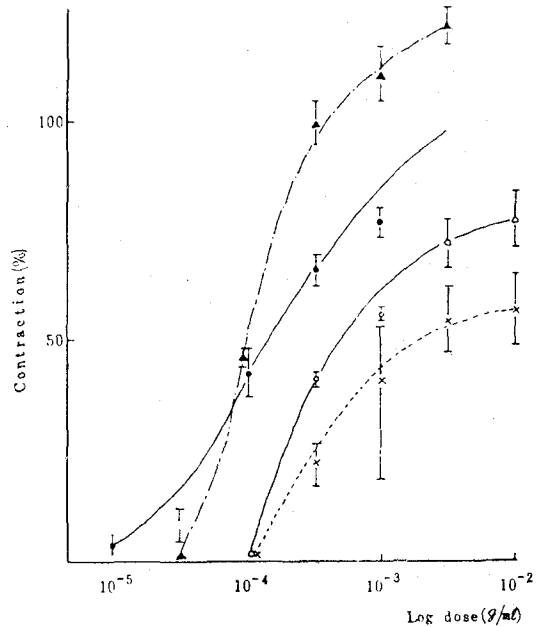
檢液에 의한 子宮收縮樣相은 自發運動이 없을 때에는  $3 \times 10^{-3}$ g/ml의 用量에서 강력한 收縮反應만 나타나고 弛緩反應은 없었으나, 自發運動이 나타나는 子宮標本에서는 弛緩作用을 同伴하는 收縮運動이 주기적으로 나타났다(Fig. 1).

歸脾湯 및 構成生藥中 遠志와 黃芪액기스의 用量反應曲線은 Fig. 2에서 보는 바와 같이 用量의 增加에 比하여 收縮作用이 增加함을 알 수 있다. 이 反應을 定量的으로 求한 強度는 Table IV에 表示한 바와 같다.

즉, oxytocin의 中間收縮用量인  $1.4 \times 10^{-4}$ IU/ml와 같은 強度의 收縮을 일으킬 수 있는 歸脾



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



**Fig. 2.** Dose-response curves of *Kwibitang* 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)  $\Delta$ — $\Delta$  Radix Polygalae  
 $\bullet$ — $\bullet$  Oxytocin (IU/ml)  
 $\circ$ — $\circ$  *Kwibitang* ext.  
 $\times$ — $\times$  Radix Astragali

湯액기스의 用量은  $4.8 \times 10^{-4}$ g/ml이었고, 그 構成藥物中 子宮收縮作用이 있는 藥物로는 當歸액기스가  $1.8 \times 10^{-3}$ g/ml이었고, 黃芪액기스는  $1.9 \times 10^{-3}$ g/ml, 遠志액기스는  $9.3 \times 10^{-5}$ g/ml이었다. 人蔘액기스는 이미 朴<sup>11)</sup>의 報告에서 子宮收縮作用이 있다고 알려져 있으므로 本實驗에서는 생략하였으며, 기타 龍眼肉·酸棗仁(炒)·白朮·白茯苓·木香·甘草 등은 子宮수축작용이 인정되지 않았다.

2) Atropine前處置가 흰쥐子宮의 收縮作用에 미치는 影響

Fig. 3에서 보는 바와 같이 atropine  $10^{-8}$ g/ml의 前處置時에 acetylcholine  $10^{-6}$ g/ml에 의한 子宮수축은 완전히 억제되었다. 한편 歸脾湯 및 그 構成藥物의 액기스에 대한 實驗結果는 歸脾湯액기스  $10^{-3}$ g/ml에 의한 子宮수축작용은 atropine  $10^{-8}$ g/ml의 前處置에 의하여 억제되지 않

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

Sample	CD <sub>50</sub> <sup>a)</sup> (IU/ml)	Relative activity	
		(g/ml) <sup>b)</sup>	Relative potency
Oxytocin	1.4 × 10 <sup>-4</sup>	—	—
<i>Kwibitang</i> ext.	—	4.8 × 10 <sup>-4</sup>	1
Radix Angelicae gigantis	—	1.8 × 10 <sup>-3</sup>	0.27
Arillus Longanae	—	—	—
Semen Zizyphi Spinosi	—	—	—
Radix Ginseng	—	NT <sup>c)</sup>	—
Radix Astragali	—	1.9 × 10 <sup>-3</sup>	0.25
Rhizoma alba Atractylodis	—	—	—
Radix alba Hoelen Cum	—	—	—
Radix Polygalae	—	9.3 × 10 <sup>-5</sup>	5.17
Radix Helenii	—	—	—
Radix Glycyrrhizae	—	—	—
Rhizoma Zingiberis	—	—	—
Fructus Zizyphi	—	—	—

a) The dose which produces 50% of the maximum contraction (3 × 10<sup>-3</sup> IU/ml) by oxytocin.  
 b) The dose which produces the same contraction as shown by CD<sub>50</sub> of oxytocin.  
 c) NT; No tested.

았다.

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

Fig. 4에 表示한 바와 같이 cyproheptadine 10<sup>-5</sup>g/ml의 前處置時에 serotonin 10<sup>-6</sup>g/ml에 의한 자궁수축은 완전히 억제되었다. 歸脾湯엑기스 10<sup>-3</sup>g/ml에 의한 자궁수축작용은 cyproheptadine 10<sup>-5</sup>g/ml의 전처치에 의하여 전혀 억제되지 않았으며, 遠志엑기스 10<sup>-4</sup>g/ml 및 黃芪엑기스 10<sup>-4</sup>g/ml의 경우에도 전혀 抑制反應을 볼 수 없었다.

4) **Diltiazem**前處置가 흰쥐子宮의 收縮作用에 미치는 影響

oxytocin의 用量反應曲線에 미치는 diltiazem의 抑制作用에 관한 실험결과는 Fig. 5에 表示한 바와 같다. 즉 diltiazem 10<sup>-5</sup>g/ml 및 10<sup>-4</sup>g/ml의 前處置로 인하여 oxytocin에 의한 수축작용이 그 用量에 따라 강하게 억제되는 경향을 나타내었다.

또한 歸脾湯엑기스의 用量反應曲線과 이에 미치는 diltiazem 10<sup>-5</sup>g/ml 및 10<sup>-4</sup>g/ml의 전처치로 인한 抑制反應曲線은 Fig. 6에 表示한 바와

같다. 즉 diltiazem이 歸脾湯엑기스에 의한 子宮收縮作用을 현저히 抑制시킴을 알 수 있다.

考 察

毛細血管을 穿刺하여 出血이 시작되어 정지할 때 까지의 時間을 出血時間으로 하였는데, 이는 주로 毛細血管壁의 性狀(收縮性·抵抗性)과 血小板의 數 및 機能에 左右되고 있으므로, 出血時間이 對照群에 비해 歸脾湯엑기스 投與群에서 약간 단축되었다는 것은 毛細血管壁의 收縮性 혹은 血小板의 數에 影響을 미치고 있음을 示唆한다. 한편 血漿 prothrombin time이 對照群에 비해 현저히 단축되었다는 사실은, 歸脾湯엑기스가 prothrombin의 形成을 促進시킴으로서 血液凝固에 關係하고 있음을 시사한다. 또한 歸脾湯煎浸 엑기스의 子宮筋에 대한 收縮作用이 현저한 것으로 보아, 崩漏症에 활용하는 것은 이들이 직접 子宮筋을 수축시키고 이에 따라 2次的으로 血管을 수축시켜 止血作用을 나타내기 때문임을 알 수 있다. 實際로 妊産婦의 子宮出血에 맥각알카로이드를 使用하는 것도 子宮筋의

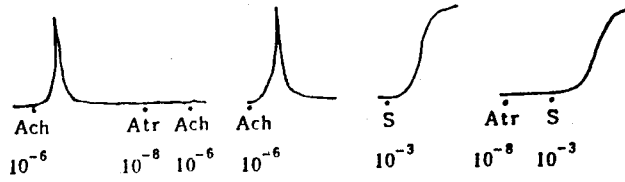
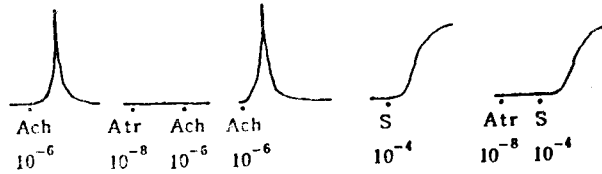
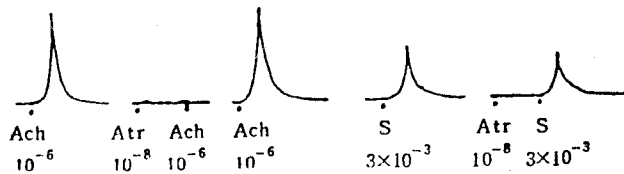
1) *Kwibitang* ext.2) *Radix Polygalae*3) *Radix Astragali*

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

a) Ach: Acetylcholine bromide (g/ml)

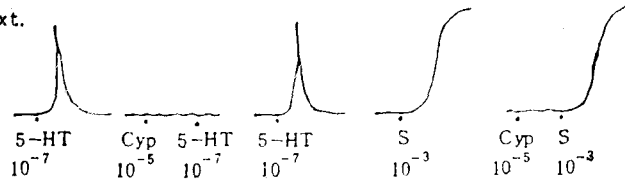
Atr: Atropine sulfate (g/ml)

S : Sample (g/ml)

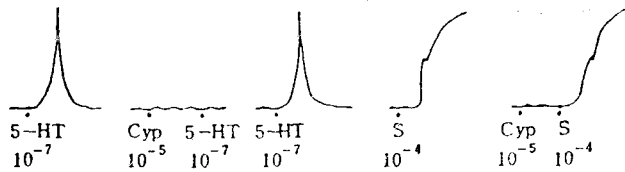
수축에 의한 血管의 收縮作用으로 인하여 止血效果를 나타내게 하기 위함이니, 歸脾湯 역시 작용기전에 있어서 麥角알카로이드와 類似함을 알 수 있다. 子宮筋에는 oxytocin 受容體, acetylcholine 受容體, prostaglandin 受容體, serotonin 受容體, adrenergic 受容體, bradykinin 受容體等 많은 受容體가 存在한다고 報告되어 있다.<sup>12)</sup> 그리고 子宮收縮의 機轉은 acetylcholine, serotonin, bradykinin, oxytocin 등이 子宮筋의 受容體에 결합하면 細胞膜의 燐脂質의 變化로 不飽和脂肪酸이 酸化되어 prostaglandin類(PGF<sub>2α</sub>)가 유리되고, 유리된 PGF<sub>2α</sub>가 Ca<sup>#</sup>의 結合部位에 자극하여 수축을 일으키는 것으로 알려져 있는데<sup>13)</sup>, 특히 oxytocin, bradykinin 등은 子宮內膜層으로부터의 間접적 수축작용뿐만 아니라, 子宮筋層內에서 低濃度의 細胞內 Ca<sup>#</sup>濃도를 유지해 주는

Ca<sup>#</sup>-Mg<sup>#</sup> ATPase를 抑制함으로써 細胞外部로부터의 Ca<sup>#</sup>導入을 促進하여 直接的인 수축작용을 나타낸다.<sup>14,15)</sup> 따라서 本實驗에서 歸脾湯의 기스가 acetylcholine의 拮抗劑인 atropine 10<sup>-9</sup>~10<sup>-5</sup>g/ml에 의하여 그 작용이 차단되지 않는다는 것은, 檢液이 acetylcholine 受容體에 작용하지 않는다는 것이며, 抗serotonin作用을 가진 cyproheptadine 10<sup>-5</sup>g/ml에 의해서도 그 작용이 차단되지 않는다는 것은, 血管平滑筋의 收縮에 관여하는 중추신경계와 관계가 없음을 나타내는 것이다. 또한 papaverine, aspaminol, diltiazem과 같은 Ca<sup>#</sup>차단제가 oxytocin에 의한 子宮筋의 수축을 억제한다는 報告가 있다.<sup>16)</sup> 따라서 本實驗에서는 歸脾湯의 기스가 子宮수축을 일으키는 데에 있어서 Ca<sup>#</sup>과 어떠한 관계를 가지고 있는가를 규명하고자 칼슘차단제인 diltiazem을 前處置

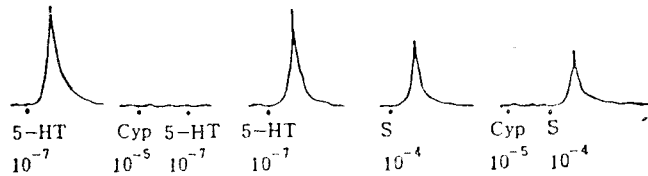
1) *Kwibitang* ext.



2) *Radix Polygalae*



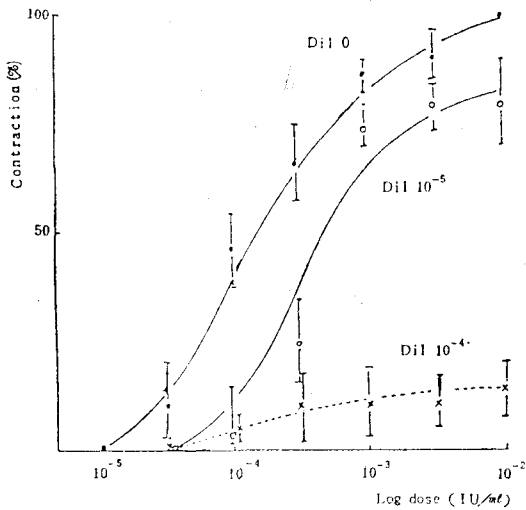
3) *Radix Astragali*



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

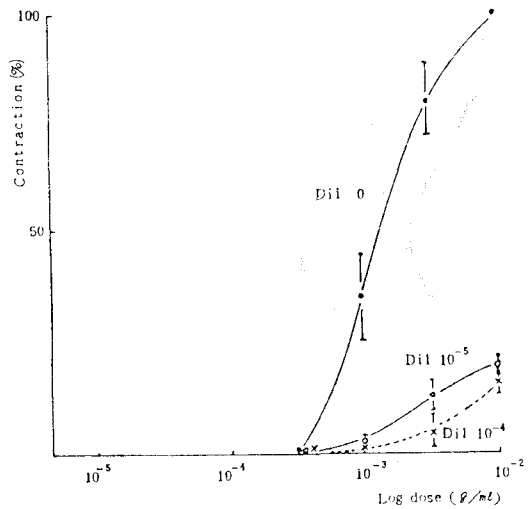
a) 5-HT: 5-Hydroxytryptamine hydrochloride (g/ml)  
Cyp : Cyproheptadine hydrochloride (g/ml)

S : Sample (g/ml)



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

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



**Fig. 6.** Influence of pretreatment of diltiazem on the cumulative dose-response curves of *Kwibitang* extract in isolated rat uterus.

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

한 후, 子宮의 수축작용을 검토한 결과 抑制作用이 나타났다. 이는 歸脾湯의 氣가 子宮筋收縮을 일으킬 때에 diltiazem이 子宮筋으로의  $Ca^{2+}$  導入을 차단하기 때문이다.

## 結 論

歸脾湯 煎浸액기스를 마우스에 投與하여 出血時間 및 血漿 prothrombin time을 測定하고, 또 흰쥐의 摘出子宮標本에서 子宮筋收縮作用에 미치는 영향 및 그 機轉을 검토한 결과는 다음과 같다.

1. 歸脾湯 煎浸액기스의 最少致死량은 3,000 mg/kg 이상으로서 毒性이 없었다.

2. 出血時間이 6.4分으로써, 對照群에 비하여 出血時間이 약간 短축되는 경향이었으나 有意性은 없었다.

3. 血漿prothrombin time이 4.1秒로 對照群에 비하여 현저하게 短축되었다.

4. 歸脾湯은 摘出子宮筋에 收縮적으로 작용하였으며, 構成藥物中 人蔘, 黃芪, 遠志 및 當歸는 子宮收縮作用이 있었으며, 이들 중 遠志액기스의 子宮收縮力이 가장 強力하였다.

5. 歸脾湯 煎浸액기스  $10^{-3}$ g/ml의 子宮筋收縮作用은 atropine  $10^{-9}$ g/ml의 前處置에 의하여 그 작용이 차단되지 않았으며, cyproheptadine  $10^{-5}$ g/ml의 前處置에 의해서도 차단되지 않았으나, calcium 차단제인 diltiazem  $10^{-5}$ g/ml 및  $10^{-4}$ g/ml의 前處置에 의하여 그 작용이 차단되었다.

以上の 實驗成績으로 보아 歸脾湯 煎浸액기스

는 prothrombin의 形成을 촉진시키고, 子宮筋으로의  $Ca^{2+}$  導入을 促進함으로써 直接子宮筋에 작용하여 血管을 收縮시켜 止血作用을 나타낸다고 사료된다.

〈1987년 12월 12일 접수: 1988년 1월 일 수리〉

## 文 獻

1. 嚴用和: 嚴氏濟生方, p. 117, 人民衛生出版社 (1980).
2. 危亦林: 世醫得效方, 7, 36, 驪江出版社 (1986).
3. 薛 己: 薛氏醫案, 1, 27, 驪江出版社 (1986).
4. 金定濟等: 東醫臨床要覽, p. 170, 書苑堂 (1977).
5. 朴炳烈等: 標準漢方婦人科, p. 126, 醫藥社 (1979).
6. 王子接: 絳雪園古方選注, 7, 9, 驪江出版社 (1986).
7. 中醫研究院: 中醫名詞述語辭典, p. 39, 知識出版社.
8. 楊醫亞等: 中醫學問答(上冊), p. 17, 人民衛生出版社 (1985).
9. Hornsta, G., Christ-Hazelhof, E., Haddeman, E., Hoor, F. and Nugteren, D.H., *Prostaglandins*, 21, 727 (1981).
10. 金井泉等: 臨床検査法提要, p. 329, 高文社 (1983).
11. 朴炳烈: 人蔘이 白鼠의 子宮筋收縮力·子宮內壓 및 自發運動에 미치는 영향, 圓光大學校 博士學位論文 (1983).
12. 津田恭介等: 藥效의 評價(I), p. 849, 地人書店 (1971).
13. Roberts, J.S., Mecracken, J.A. and Gavagan, J.E.: *Endocrinology*, 99, 1107 (1976).
14. Whalley, E. T.: *Br. J. Pharmac.*, 64, 21 (1978).
15. Soloff, M.S. and Sweet, P.: *J. Biol. Chem.*, 257, 10687 (1982).
16. Uruno, T., Tabata, K., Yamada, M. and Kubota, K.: *Japan. J. Pharmacol.*, 28, 155 (1978).