

九寶飲이 Sensitized Rat의 氣管支 平滑筋에 미치는 影響

李 昇 祐 · 韓 相 桓

I. 緒 論

九寶飲은 宋代의 <A.D.1258年> 蘇軾, 沈括의 (蘇沈良方)에 처음 收錄된 九寶湯으로 “治經年咳嗽 脈浮起於外感者”라 하여 咳嗽 및 喘證을 治療한다 하였다⁴²⁾.

九寶飲은 朝鮮時代 許浚의 <東醫寶鑑>에 “治諸般咳嗽及寒嗽久嗽”라 하여 諸般咳嗽 및 寒嗽, 久嗽의 治療에 응용되었고 藥物構成은 陳皮, 薄荷, 麻黃, 桂皮, 桑白皮, 杏仁, 大腹皮, 甘草, 生薑, 烏梅로 構成되어있다.¹⁻³⁾.

寒嗽는 “傷寒肺者 咳則胸緊啞”라 하여 寒嗽의 原因은 傷寒肺라 하였으며 久嗽는 “咳嗽久而不愈”한 것으로 그 原因은 “積痰久留 肺脘 粘滯與膠 氣不升降 或挾濕與 酒而作”이라 하였다¹⁾.

咳嗽는 有聲有痰한 것으로 咳는 有聲無痰으로 肺氣가 損傷되어 不清한 것이며, 嗽는 有痰無聲으로 脾濕이 動하여 痰이 된 것을 지칭하지만 臨床에서는 咳나 嗽가 同時에 나타나므로 咳嗽라 通用된다⁴⁻⁷⁾.

現代醫學에서의 咳嗽는 口腔咽頭에서 末端細氣管支에 이르기까지 氣道에 나타나는 症狀으로 肺細胞內의 空氣가 氣道를 통하여 爆發的으로 有聲驅出하는 것을 말하는 것으로 보통으로는 極히 짧은 吸氣期에 이어서 聲門이 닫히고 胸腔內壓이 亢進하는 壓縮期에 의해서 突然 聲門이 열려서 空氣가 外界

로 排出되는 驅出期에 들어가는 것이다.

咳嗽에는 分泌物이 增加되는 濕性과 分泌物이 增加되지않는 乾性이 있는데 咳嗽 發生原因은 喉頭, 氣管, 氣管支의 粘膜刺戟에 의해 反射的으로 나타나지만 一般的으로 모든 미주신경의 分布領域은 咳嗽刺戟을 일으킬수 있다. 따라서 上氣道 이외에 胸膜, 從膈, 耳, 食道 드물게는 胃, 肝, 脾臟, 子宮으로 부터의 刺戟으로 일어날 수도 있다^{8,9)}

喘症은 發作性에 呼氣性 呼吸困難, 喘鳴, 肺의 過吸氣, 咳嗽, 水泡音を 特徵으로 하며 氣管支 平滑筋에 收縮, 氣管支 壁의 肥厚, 氣管支 粘膜의 浮腫, 氣管支 腔內 分泌物的 貯溜等에 의하여 일어나는 廣範한 氣管支內 氣道 閉塞을 일으켜 發生한다. 따라서 氣管支 平滑筋의 弛緩이 咳嗽, 喘症을 治療하는 중요한 要因이 된다⁹⁾. 지금까지의 研究로는 사람⁶¹⁾, 개⁶²⁾, rat⁶³⁾에 ozone을 노출시켜 氣管支에 急性炎症을 일으키는 것과 聯關되어지는 것⁶⁴⁻⁷⁵⁾과 金³⁴⁻⁴¹⁾등의 氣管支 平滑筋에 대한 研究를 찾아볼 수 있다.

氣管支 上皮細胞로 부터 遊離되어지는 物質인 epithelium-derived relaxation factor (EpDRF)는 airway sooth muscle의 收縮反應을 減少시켜주며 여러가지 吸入되는 物質 (allergen, ozone, air pollution, smoking 등)은 氣管支에 hyperresponsiveness를 일으켜 上皮細胞에 構造的 損傷을 招來하고 臨床的으로 천식의 重要的 特徵을 나타낸다.

이에 著者는 정상쥐와 sensitized rat의 氣

管支 上皮細胞의 有無를 區分하여 九寶飲의 效能을 實驗의으로 觀察하여 有意한 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

甘 草 Radix Glycyrrhizae	4.0
Total	42.0

II. 實驗材料 및 方法

1. 實驗材料

1) 動物

實驗動物은 體重 250-350g內외의 雄性 Sprague Dawley rat(Charles Riveer Bredding Laboratories)로 恒溫 恒濕裝置가 設置된 室內에서 固形飼料, 野菜와 물을 充分히 供給하면서 2 週 以上 實驗室의 環境에 適應시킨 後 使用하였다.

2) 藥材

實驗에 使用한 處方은 東醫寶鑑¹⁾에 收錄된 것으로 藥材는 圓光大學校 附屬韓方病院에서 購入하여 精選한 다음 使用하였으며 1 貼의 內容은 다음과 같다.

韓藥名	生藥名	用量(g)
陳皮	Pericarpium Citri Nobilis	4.0
薄荷	Herba Menthae	4.0
麻黃	Herba ephedrae	4.0
桂皮	Cortex cinnamomi	4.0
桑白皮	Cortex Mori	4.0
紫蘇葉	Folium Perillae	4.0
杏仁	Semen Armeniacae	4.0
大腹皮	Pericarpium Arecae	4.0
生薑	Rhizoma Zingiberis	4.0
烏梅	Fructus Mume	2.0

2. 方 法

1) 試料의 製造

上記 處方 10貼 分量인 420g을 3000ml 環底 플라스크(round bottom flask)에 蒸溜水 1000 ml와 함께 넣은 다음 120分間 加熱하여 얻은 藥物 煎湯液을 濾過한 후 1500 rpm으로 15分間 遠心分離하였으며, 上清液을 rotary vaccum evaporator에 넣어 減壓 濃縮하여 200ml가 되게 하여 試料로 使用하였다.

2) Sensitized Rat 및 氣管支 上皮細胞의 除去

Sensitized rat⁸⁹⁾는 ovalbumin 1mg과 2.2x 10⁹killed Bordetella pertuesis를subcutaneous injection 하여 2 주후 airway에 ovalbumin challenge하여 使用하였으며 기관지 上皮細胞의 除去⁹⁰⁾는 면봉으로 조심스럽게 rubbing 하였다.

3) Rat의 氣管支 平滑筋에 대한 實驗

Rat cage에 이산화탄소 가스를 注入하여 窒息死시킨 후 氣管을 露出하여 氣管支 平滑筋에 損傷이 가지 않도록 切取한 다음 氣管支의 크기가 4-5mm가 되게하여 Magnus 法¹¹⁾에 따라 Krebs-Henseleit bicarbonate buffer solution(組成:115mM NaCl, 22.0mM NaHCO₃, 4.6mM KCl, 1.0mM NaH₂PO₄.H₂O, 2.5mM CaCl₂·2H₂O, 1.2mM MgSO₄·7H₂O 및 11.0mM Glucose)이 들어 있는 organ bath에 懸垂하였다. 氣管支의 收縮力은 氣管支의 一端을 isometric tranducer(Grass FTO3C)에 連結하여 0.5 g의 resting tension을 加¹²⁾하였고

筋收縮力은 physiograph (Grass,USA)에 描記하였다. 藥物은 10分 間隔으로 投與하여 藥物의 效果를 觀察하였다.

4) 統計處理

本 實驗의 統計處理¹⁾은 student's paired and/or unpaired t-test에 의하였으며 p-value가 最少한 0.05의 값을 보이는 境遇 有意한 差異의 限界로 삼았다.

III. 實驗成績

1. 氣管支 上皮 細胞 存在下

1) 氣管支平滑筋에 미치는 acetylcholine의 收縮效果

上皮細胞가 附着된 氣管支 平滑筋에 대한 九寶飲의 效果를 살펴보고자 acetylcholine의 中間有效量(ED₅₀)을 求하기 위하여 acetylcholine의 濃度가 organ bath 內에서 10⁻⁷부터 10⁻⁴ M이 되도록 各各 投與한 結果 control rat에 서는 약 3×10⁻⁶M sensitized rat에 서는 약 2×10⁻⁶M에서 50% 收縮力을 보여 acetylcholine의 ED₅₀을 求하여 實驗에 임하였다(Table I, Fig.1).

Table I. Dose-response of acetylcholine from the airway smooth muscle with epithelium in control and sensitized rat. (% Contraction)

Acetylcholine(M)	Control Rat	Sensitized Rat
10 ⁻⁷	1.7±0.7	0.0±0.0
3×10 ⁻⁷	3.6±0.6	3.6±1.7
10 ⁻⁶	24.1±3.3	33.9±4.3
3×10 ⁻⁶	46.0±2.0	60.2±3.3
10 ⁻⁵	73.9±2.5	80.6±2.2
3×10 ⁻⁵	86.7±1.4	91.3±1.0
10 ⁻⁴	100.0	100.0

Mean values of % contraction with standard error from 6 experiments are given.

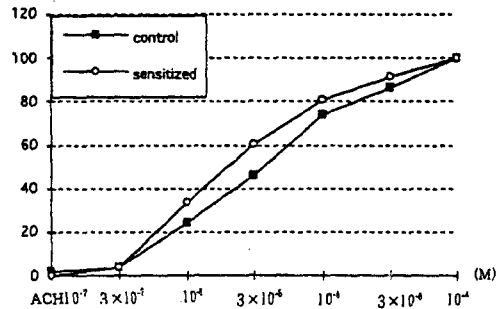


Fig.1. Dose-response of ACH from the airway smooth muscle with epithelium in control and sensitized rat. Mean values of % contraction with standard error from 6 experiments are given. ACH: Acetylcholine

2) Acetylcholine ED₅₀에 의한 氣管支 收縮에 미치는 九寶飲의 效果

Control rat와 sensitized rat의 氣管支 平滑筋에 acetylcholine ED₅₀을 投與하면 각각 10.6±1.4mm과 13.2±1.2mm(100%의 收縮力)의 收縮作用을 觀察할 수 있었다.

Acetylcholine ED₅₀으로 收縮을 誘發시킨 狀態에서 九寶飲의 濃度가 organ bath 內에서 各各 2, 6, 20, 60 μl/ml가 되게 投與한 結果, 投與量의 增加에 따라 control rat에 서는 各各 9.8±1.0, 8.2±0.8, 6.4±0.5 및 4.2±0.6mm로 收縮力의 抑制를 보였으며, 九寶飲 6, 20 및 60 μl/ml 投與群에서 78.8±3.0, 62.4±4.3 및 39.6±1.3% 收縮力의 有意한 氣管支 平滑筋의 弛緩效果를 나타냈으며, sensitized rat에 에서도 12.6±1.3, 10.6±1.0, 8.2±0.7 및 5.2±0.5mm의 收縮力의 抑制를 보였으며, 九寶飲 6, 20 및 60 μl/ml 投與群에서 80.4±1.9, 62.7±2.5 및 40.0±2.8% 收縮力의 有意한 氣管支 平滑筋의 弛緩效果를 나타냈다 (Table II, Fig.2).

Table II. Effects of *Gooboem* extract on the contractile force of isolated rat trachea smooth muscle with epithelium pretreated acetylcholine ED₅₀.

Drug	Control Rat	Sensitized Rat
ACH ED ₅₀	10.6±1.4(100.0±0.0)	13.2±1.2(100.0±0.0)
GBE 2 μl/ml	9.8±1.0(93.8±2.8)	12.6±1.3(95.3±2.9)
6	8.2±0.8(78.8±3.0)*	10.6±1.0(80.4±1.9)**
20	6.4±0.5(62.4±4.3)**	8.2±0.7(62.7±2.5)**
60	4.2±0.6(39.6±1.3)**	5.2±0.5(40.0±2.8)**

Each value represents the mean with standard error from 6 experiments.

: Significantly different from values at ACH ED₅₀(:p<0.05,**:p<0.01)

GBE : *gooboem*

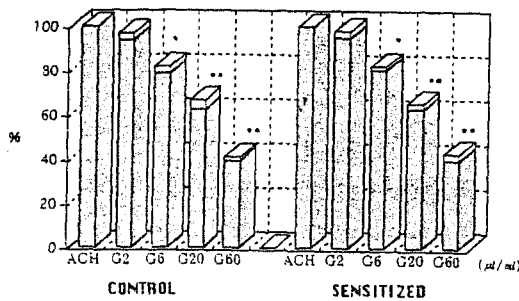


Fig. 2. Effects of *Gooboem* extract on the contractile force of isolated rat trachea smooth muscle with epithelium pretreated ACH ED₅₀. Each value represents the mean with standard error from 6 experiments.

*: Significantly different from values at ACH ED₅₀

(*: p<0.05, **: p<0.01)

ACH; Acetylcholine G; *Gooboem*

3) 九寶飲 投與에 의한 Acetylcholine의 氣管支 收縮效果

九寶飲의 acetylcholine ED₅₀에 대한 抑制作用이 cholinergic receptor와의 聯關性이 있는지를 알아보기 위하여 九寶飲을 organ bath에서의 濃度가 20 μl/ml 되게 한 다음 acetylcholine 10⁻⁷, 10⁻⁶, 10⁻⁵, 10⁻⁴ M을 投與하여 收縮作用을 觀察하였다. 그 結果 control rat에서는 九寶飲 投與前 0.6±0.3, 14.0±1.6, 27.0±2.6, 30.2±3.1mm에서 0.8±0.4, 15.8±3.1(45.8±4.1), 29.2±4.1(85.6±1.9), 34.0±4.5(100.0±0.0)로 有意한 變化는 觀察할 수 없

었으며, sensitized rat도 九寶飲 投與前 0.3±0.2, 13.4±2.5, 31.8±5.2, 35.3±5.6mm에서 0.0±0.0, 11.0±0.6, 25.2±1.5, 29.2±1.9mm로 共히 九寶飲 投與 前後에 acetylcholine의 收縮力에는 有意한 變化를 觀察할 수 없었다 (Table III, Fig3-A, B).

Table III. Effects of acetylcholine on the contractile force of isolated rat trachea smooth muscle with epithelium pretreated *Gooboem* 20 μl/ml.

Drug	Before(GBE)	After(GBE)
CON ACH	10 ⁻⁷	0.6±0.3(1.0±0.5)
	10 ⁻⁶	14.0±1.6(44.9±2.7)
	10 ⁻⁵	27.0±2.6(87.1±1.1)
	10 ⁻⁴	30.2±3.1(100 ±0.0)
SEN ACH	10 ⁻⁷	0.3±0.2(1.4±1.0)
	10 ⁻⁶	13.4±2.5(38.1±4.6)
	10 ⁻⁵	31.8±5.2(90.1±1.9)
	10 ⁻⁴	35.3±5.6(100 ±0.0)

Other legends are same as Table II.
CON : Control Rat. SEN: Sensitized Rat

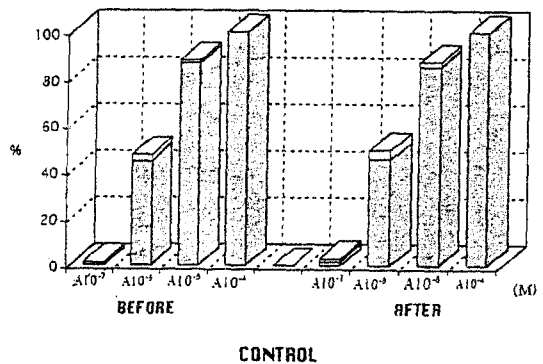


Fig. 3-A. Effects of ACH on the contractile force of isolated rat trachea smooth muscle with epithelium pretreated *Gooboem* 20 μl/ml
ACH, A; Acetylcholine

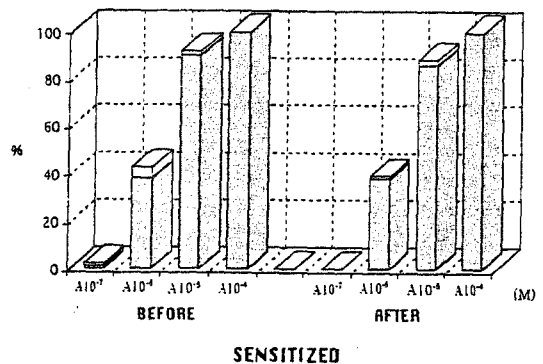


Fig. 3-B. Effects of ACH on the contractile force of isolated rat trachea smooth muscle with epithelium pretreated *Gooboem* 20 μl/ml
ACH, A; Acetylcholine

4) Propranolol 前處置에 의한 九寶飲의 氣管支 收縮效果

九寶飲의 acetylcholine ED₅₀ 수축력 抑制作用의 기전을 追究하고자 β-adrenergic receptor blocking agent인 propranolol 10⁻⁷M을 前處置하고 九寶飲의 濃度가 organ bath내 濃도가 각각 6, 20 및 60 μl/ml가 되게 投與하였다. 그 結果 control rat에 있어서는 propranolol 投與前 11.3±0.7(100±0.0), 8.7±0.5(76.7±1.9), 5.8±0.5(51.7±2.9), 3.7±0.3 (32.4±2.2) mm로 acetylcholine ED₅₀의 收縮力 11.3±0.7 (100%의 收縮力)에 비해 有意한 減少를 보였다. Propranolol投與後 11.3±0.7(100±0.0), 11.0±0.6(97.3±1.7), 9.3±0.6(82.5±1.8), 7.5±0.4(66.6±3.0)mm로 有意한 收縮力 抑制의 回復를 보였으며, sensitized rat에 있어서도 propranolol投與前 13.3±1.0(100±0.0), 10.7±0.9(79.8±2.2), 7.2±0.7(53.4±2.0), 4.3±0.4 (32.6 ±2.1)에서 propranolol 투여후 13.3±1.0(100±0.0), 12.8±1.0(96.3±1.7), 11.3±0.8 (85.1±1.5), 9.7± 0.8(72.4±1.5)mm로 有意한 收縮力 抑制의 回復를 나타냈다(Table IV, Fig.4).

Table IV. Effects of *Gooboenum* extract on the contractile force of isolated rat trachea smooth muscle with epithelium pretreated propranolol 10⁻⁷ M.

Drug	Control	Propranolol
CON ACH ED ₅₀	11.3±0.7(100±0.0)	11.3±0.7(100±0.0)
GBE 6 μl/ml	8.7±0.5(76.7±1.9)	11.0±0.6(97.3±1.7)*
20	5.8±0.5(51.7±2.9)	9.3±0.6(82.5±1.8)*
60	3.7±0.3(32.4±2.2)	7.5±0.4(66.6±3.0)**
SEN ACH ED ₅₀	13.3±1.0(100±0.0)	13.3±1.0(100±0.0)
GBE 6 μl/ml	10.7±0.9(79.8±2.2)	12.8±1.0(96.3±1.7)*
20	7.2±0.7(53.4±2.0)	11.3±0.8(85.1±1.5)*
60	4.3±0.4(32.6±2.1)	9.7±0.8(72.4±1.5)**

Significantly different from values at control(:p<0.05, **:p<0.01)

Other legends are same as Table III.

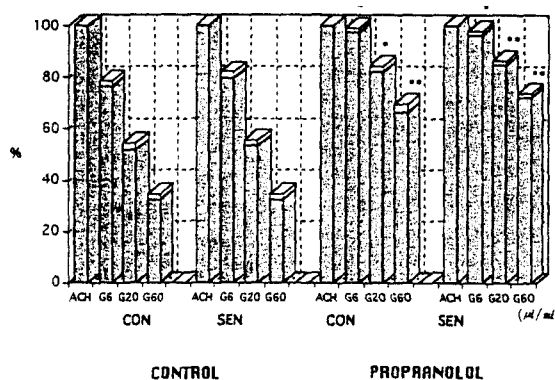


Fig. 4. Effects of *Gooboum* extract on the contractile force of isolated rat trachea smooth muscle with epithelium pretreated propranolol 10⁻⁷M

*: Significantly different from values at control

(*: p < 0.05 , **: p < 0.01)

ACH; Acetylcholine G; *Gooboenum*

5) Indomethacin 前處置에 의한 九寶飲의 氣管支 收縮效果

또한 九寶飲의 acetylcholine ED₅₀ 수축력 억제작용의 기전이 cyclooxygenase inhibitor 인 indomethacin과의 연관성을 追究하고자 indomethacin 10⁻⁷M을 前處置하고 九寶飲의 濃도가 organ bath내 濃도가 각각 6, 20 및 60 μl/ml가 되게 投與하였다. 그 結果 control rat에 있어서는 indomethacin 投與前 13.5±1.3(100±0.0), 11.3±1.3(83.1±2.8), 6.7±0.8(48.9±2.9), 4.0±0.7 (28.9±3.6)에서 indomethacin 투여후 13.5±1.3(100±0.0), 11.8±1.4(87.0±3.2), 7.3±0.7(59.3±4.3), 4.5±0.7 (36.1±4.3)으로 有意한 變化는 觀察할 수 없었으며, sensitized rat에서도 indomethacin 투여전 15.3±1.9(100±0.0), 13.0±1.7(83.6±1.9), 9.8±1.3(63.8±4.2), 6.3±0.9(41.1±1.9)에서 indomethacin投與後 15.3±1.9(100±0.0), 13.6±1.7(89.3±1.7), 10.7±1.5(69.3±4.1), 6.7±0.9 (43.5±2.2)으로 有意한 變化는 觀察할 수

없었다(Table V, Fig.5)

Table V. Effects of Gooboum extract on the contractile force of isolated rat trachea smooth muscle with epithelium pretreated indomethacin 10^{-7} M.

Drug	Control	Indomethacin
CON ACH ED ₅₀	13.5±1.3(100±0.0)	13.5±1.3(100±0.0)
GBE 6 μ l/ml	11.3±1.3(83.1±2.8)	11.8±1.4(87.0±3.2)
20	6.7±0.8(48.9±2.9)	7.3±0.7(59.3±4.3)
60	4.0±0.7(28.9±3.6)	4.5±0.7(36.1±4.3)
SEN ACH ED ₅₀	15.3±1.9(100±0.0)	15.3±1.9(100±0.0)
GBE 6 μ l/ml	13.0±1.7(83.6±1.9)	13.6±1.7(89.3±1.7)
20	9.8±1.3(63.8±4.2)	10.7±1.5(69.3±4.1)
60	6.3±0.9(41.1±1.9)	6.7±0.9(43.5±2.2)

Other legends are same as Table IV.

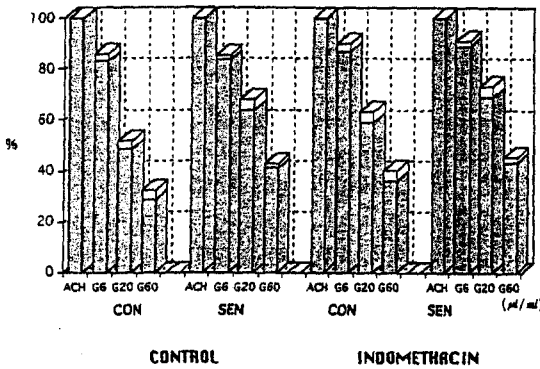


Fig. 5. Effects of Gooboum extract on the contractile force of isolated rat trachea smooth muscle with epithelium pretreated indomethacin 10^{-7} M
ACH; Acetylcholine G; Gooboum

6) Methylene Blue 前處置에 의한 九寶飲의 氣管支 收縮效果

氣管支 平滑筋의 收縮作用이 cyclic AMP 와 연관이 있어 cyclic AMP inhibitor인 methylene blue를 前處置하고 九寶飲의 acetylcholine ED₅₀ 收縮力 抑制作用을 관찰하였다. 九寶飲의 濃度가 organ bath내에서 각각 6, 20 및 60 μ l/ml가 되게 투여하여 관찰한 바, control rat에 있어서는 methylene

blue 投與前 12.3±1.5(100±0.0), 10.2±1.2(76.7±1.9), 6.7±1.0(51.7±2.9), 4.2±0.8(33.3±3.0) mm에서 methylene blue 投與後 12.3±1.5(100±0.0), 11.0±1.3(90.7±2.6), 7.5±1.0(60.6±2.4), 4.5±0.8(36.8±3.8)mm로 有意한 收縮力의 變化를 觀察할 수 없었으며, sensitized rat에 있어서는 methylene blue 投與前 13.2±1.2(100±0.0), 10.3±1.0(78.6±1.5), 7.5±0.7(52.3±5.1), 4.7±0.6(35.2±1.9) mm에서 methylene blue 投與後 13.2±1.2(100±0.0), 11.3±1.2(85.7±2.9), 8.5±0.9(64.6±2.3), 6.2±0.7(46.9±3.5)mm로 有意한 收縮力의 變化는 觀察할 수 없었다(Table VI, Fig.6).

Table VI. Effects of Gooboum extract on the contractile force of isolated rat trachea smooth muscle with epithelium pretreated methylene blue 10^{-7} M.

Drug	Control	Methylene Blue
CON ACH ED ₅₀	12.3±1.5(100±0.0)	12.3±1.5(100±0.0)
GBE 6 μ l/ml	10.2±1.2(76.7±1.9)	11.0±1.3(90.7±2.6)
20	6.7±1.0(51.7±2.9)	7.5±1.0(60.6±2.4)
60	4.2±0.8(33.3±3.0)	4.5±0.8(36.8±3.8)
SEN ACH ED ₅₀	13.2±1.2(100±0.0)	13.2±1.2(100±0.0)
GBE 6 μ l/ml	10.3±1.0(78.6±1.5)	11.3±1.2(85.7±2.9)
20	7.5±0.7(52.3±5.1)	8.5±0.9(64.6±2.3)
60	4.7±0.6(35.2±1.9)	6.2±0.7(46.9±3.5)

Other legends are same as Table IV.

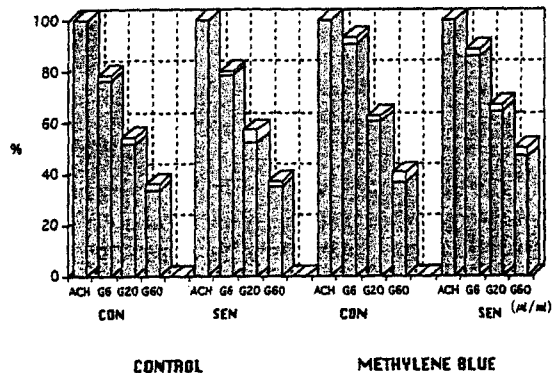


Fig. 6. Effects of Gooboum extract on the contractile force of isolated rat trachea smooth muscle pretreated methylene blue 10^{-7} M
ACH; Acetylcholine G; Gooboum

2. 氣管支 上皮 細胞 除去下

1) 氣管支平滑筋에 미치는 acetylcholine의 收縮效果

上皮細胞가 除去된 氣管支 平滑筋에 대한 九寶飲의 效果를 살펴보고자 acetylcholine의 中間有效量(ED₅₀)을 求하기 위하여 acetylcholine의 濃度가 organ bath 內에서 10⁻⁷부터 10⁻⁴ M이 되도록 各各 投與한 結果 control rat에서는 약 2×10⁻⁶M sensitized rat에서는 약 10⁻⁶M에서 50% 收縮力을 보여 acetylcholine의 ED₅₀을 求하여 實驗에 임하였다(Table VII, Fig.7).

Table VII. Dose-response of acetylcholine from the airway smooth muscle without epithelium in control and sensitized rat.

Acetylcholine(M)	(% Contraction)	
	Control Rat	Sensitized rat
10 ⁻⁷	0.0±0.0	1.1±0.7
3x10 ⁻⁷	9.3±1.7	21.6±2.9
10 ⁻⁶	39.1±2.2	54.9±3.1
3x10 ⁻⁶	60.5±1.6	70.4±2.9
10 ⁻⁵	82.0±1.2	88.9±2.1
3x10 ⁻⁵	94.0±1.0	94.9±1.4
10 ⁻⁴	100.0	100.0

Other legends are same as Table I.

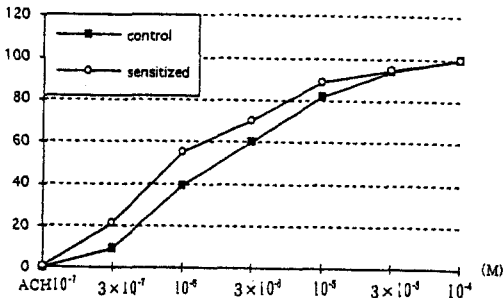


Fig.7. Dose-response of ACH from the airway smooth muscle without epithelium in control and sensitized rat.

ACH; Acetylcholine

2) Acetylcholine ED₅₀에 의한 氣管支 收縮에 미치는 九寶飲의 效果

Control rat와 sensitized rat의 氣管支 平滑筋에 acetylcholine ED₅₀을 投與하면 각각 13.5±1.1mm과 17.0±1.6mm(100%의 收縮力)의 收縮作用을 觀察할 수 있었다.

Acetylcholine ED₅₀으로 收縮을 誘發시킨 狀態에서 九寶飲의 濃度가 organ bath 內에서 各各 2, 6, 20, 60 μl/ml가 되게 投與한 結果, 投與量의 增加에 따라 control Rat에서는 各各 12.8±1.3, 10.7±1.3, 7.5±1.0 및 5.3±0.7mm로 收縮力의 抑制를 보였으며, 九寶飲 6, 20 및 60 μl/ml 投與群에서 77.8±3.7, 54.5±3.3 및 39.0±3.2 %收縮力의 有意한 氣管支 平滑筋의 弛緩效果를 나타냈으며, sensitized rat에서도 16.3±1.4, 13.7±1.0, 9.3±0.8 및 6.0±0.6mm의 收縮力의 抑制를 보였으며, 九寶飲 6, 20 및 60 μl/ml 投與群에서 81.6±2.6, 55.7±2.8 및 35.8±2.9 %收縮力의 有意한 氣管支 平滑筋의 弛緩效果를 나타냈다 (Table VIII, Fig.8).

Table VIII. Effects of *Gooboeum* extract on the contractile force of isolated rat trachea smooth muscle without epithelium pretreated acetylcholine ED₅₀.

Drug	Control Rat	Sensitized Rat
ACH ED ₅₀	13.5±1.1(100.0±0.0)	17.0±1.6(100.0±0.0)
GBE 2 μl/ml	12.8±1.3(94.3±2.9)	16.3±1.4(96.6±2.1)
6	10.7±1.3(77.8±3.7)*	13.7±1.0(81.6±2.6)*
20	7.5±1.0(54.5±3.3)**	9.3±0.8(55.7±2.8)**
60	5.3±0.7(39.0±3.2)**	6.0±0.6(35.8±2.9)**

Other legends are same as Table II.

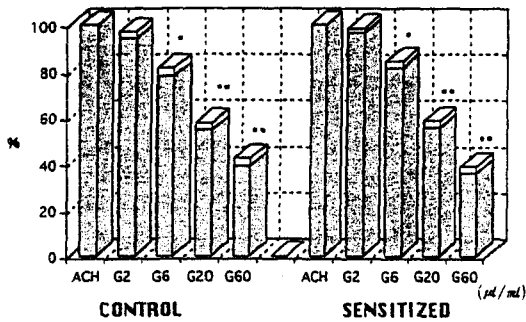


Fig. 8. Effects of Gooboum extract on the contractile force of isolated rat trachea smooth muscle without epithelium pretreated ACH ED₅₀

*: Significantly different from values at ACH ED₅₀
 (*: p<0.05, **: p<0.01)

ACH: Acetylcholine G: Gooboum

3) 九寶飲 投與에 의한 Acetylcholine의 氣管支 收縮效果

九寶飲의 acetylcholine ED₅₀에 대한 抑制作用이 cholinergic receptor와의 聯關性이 있는지를 알아보기 위하여 九寶飲을 organ bath에서의 濃度가 20 μl/ml 되게 한 다음 acetylcholine 10⁻⁷, 10⁻⁶, 10⁻⁵, 10⁻⁴ M을 投與하여 收縮作用을 觀察하였다.

그 結果 control rat에서는 九寶飲 投與前 0.5±0.4, 15.1±1.8, 27.0±3.3, 31.8±3.0mm에서 0.0±0.0, 14.0±2.0, 26.3±4.0, 30.0±4.0로 有意한 變化는 觀察할 수 없었으며, sensitized rat도 九寶飲 投與前 1.5±0.8, 18.3±4.3, 29.7±4.0, 35.5±5.4mm에서 1.0±0.5, 16.8±3.4, 28.7±2.7, 32.2±2.9mm로 共히 九寶飲 投與前後에 acetylcholine의 收縮力에는 有意한 變化를 觀察할 수 없었다(Table IX, Fig.9).

4) Propranolol 前處置에 의한 九寶飲의 氣管支 收縮效果

九寶飲의 acetylcholine ED₅₀ 수축력抑制作用의 기전을 추구하고자 β-adrenergic receptor

Table IX. Effects of acetylcholine on the contractile force of isolated rat trachea smooth muscle without epithelium pretreated Gooboum 20μl/ml.

Drug		Before(GBE)	After(GBE)
CON	ACH 10 ⁻⁷	0.5±0.4(1.5±1.5)	0.0±0.0(0.0±0.0)
	10 ⁻⁶	15.1±1.8(47.2±2.8)	14.0±2.0(47.2±7.7)
	10 ⁻⁵	27.0±3.3(84.2±3.6)	26.3±4.0(84.9±4.7)
	10 ⁻⁴	31.8±3.0(100±0.0)	30.0±4.0(100±0.0)
SEN	ACH 10 ⁻⁷	1.5±0.8(4.5±2.0)	1.0±0.5(3.3±1.2)
	10 ⁻⁶	18.3±4.3(38.1±4.6)	15.8±3.4(32.4±3.3)
	10 ⁻⁵	29.7±4.0(90.1±1.9)	28.7±2.7(83.6±5.5)
	10 ⁻⁴	35.5±5.4(100±0.0)	32.2±2.9(100±0.0)

Other legends are same as Table II.

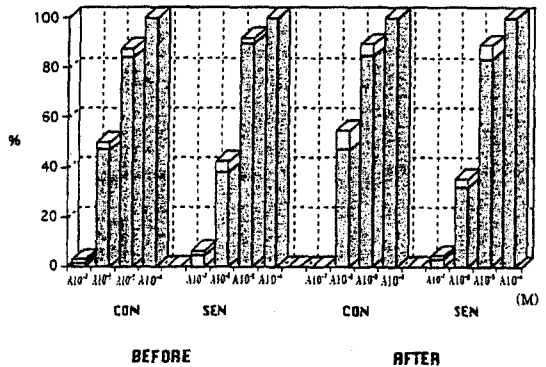


Fig. 9. Effects of ACH on the contractile force of isolated rat trachea smooth muscle without epithelium pretreated Gooboum 20 μl/ml

ACH, A: Acetylcholine

blocking agent인 propranolol 10⁻⁶M을 前處理하고 九寶飲의 濃度가 organ bath내에서 각각 6, 20 및 60 μl/ml가 되게 投與하였다. 그 結果 control rat에 있어서는 propranolol 投與前 13.3±1.0(100±0.0), 10.5±1.1(78.0±2.4), 7.0±0.5(52.7±1.9), 4.5±0.6(33.4±2.5)에서 propranolol 投與後 13.3±1.0(100±0.0), 12.8±1.0(96.4±1.7), 9.8±0.6 (74.2±1.6), 7.5±0.6(56.6±2.9)mm로 有意한 收縮力 抑制의 回復을 보였으며, sensitized rat에 있어서는 propranolol 投與前 18.0±1.3(100±0.0), 15.0±1.2(83.2±2.3), 9.3±0.5(52.5±2.8), 6.2±0.5 (35.2±3.7)mm에서 propranolol 투여후 13.3

$\pm 1.0(100 \pm 0.0)$, $12.8 \pm 1.0(96.4 \pm 1.7)$, $9.8 \pm 0.6(74.2 \pm 1.6)$, $7.5 \pm 0.6(56.6 \pm 2.9)$ mm로 有意한 收縮力 抑制의 回復을 나타냈다(Table X, Fig.10).

Table X. Effects of *Gooboem* extract on the contractile force of isolated rat trachea smooth muscle without epithelium pretreated propranolol 10^{-7} M.

Drug			Control	Propranolol
CON	ACH	ED ₅₀	13.3 \pm 1.0(100 \pm 0.0)	13.3 \pm 1.0(100 \pm 0.0)
	GBE	6 μ l/ml	10.5 \pm 1.1(78.0 \pm 2.4)	12.8 \pm 1.0(96.4 \pm 1.7)
		20	7.0 \pm 0.5(52.7 \pm 1.9)	9.8 \pm 0.6(74.2 \pm 1.6)*
		60	4.5 \pm 0.6(33.4 \pm 2.5)	7.5 \pm 0.6(56.6 \pm 2.9)*
SEN	ACH	ED ₅₀	18.0 \pm 1.3(100 \pm 0.0)	18.0 \pm 1.3(100 \pm 0.0)*
	GBE	6 μ l/ml	15.0 \pm 1.2(83.2 \pm 2.3)	16.7 \pm 0.7(96.6 \pm 1.7)*
		20	9.3 \pm 0.5(52.5 \pm 2.8)	15.0 \pm 1.2(83.3 \pm 3.1)*
		60	6.2 \pm 0.5(35.2 \pm 3.7)	11.0 \pm 0.9(61.5 \pm 3.6)**

Other legends are same as Table IV.

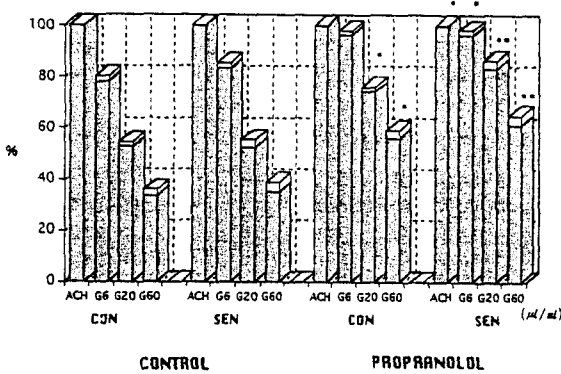


Fig.10. Effects of *Gooboem* extract on the contractile force of isolated rat trachea smooth muscle without epithelium pretreated propranolol 10^{-7} M

*: Significantly different from values at ACH ED₅₀

(*: p<0.05, **: p<0.01)

ACH: Acetylcholine G: *Gooboem*

5) Indomethacin 前處置에 의한 九寶飲의 氣管支 收縮效果

또한 九寶飲의 acetylcholine ED₅₀ 收縮力 抑制作用의 기전이 cyclooxygenase inhibitor 인 indomethacin과의 聯關性을 追究하고자 indomethacin 10^{-7} M을 前處置하고 九寶飲의 농도가 organ bath내에서 각각 6, 20 및 60

μ l/ml가 되게 投與하였다. 그 結果 control rat에 있어서는 indomethacin 投與前 13.5 \pm 0.8(100 \pm 0.0), 10.5 \pm 0.4(78.2 \pm 1.6), 6.7 \pm 0.6(49.1 \pm 1.9), 3.8 \pm 0.3(28.3 \pm 1.3) mm에서 indomethacin 投與後 13.5 \pm 0.8(100 \pm 0.0), 11.0 \pm 0.6(81.8 \pm 2.7), 7.3 \pm 0.6(54.0 \pm 2.3), 5.0 \pm 0.4(36.9 \pm 2.0)mm로, sensitized rat에서는 indomethacin投與前 16.3 \pm 1.2(100 \pm 0.0), 14.2 \pm 1.4(85.9 \pm 3.3), 9.3 \pm 0.8(57.0 \pm 1.6), 6.2 \pm 0.5(38.4 \pm 1.9)mm에서 indomethacin 투여후 16.3 \pm 1.2(100 \pm 0.0), 14.6 \pm 1.4(89.1 \pm 1.9), 10.8 \pm 0.9(66.4 \pm 2.3), 7.7 \pm 0.5(47.2 \pm 1.3)mm로 control rat의 九寶飲 60ul/ml에서 有意한 變化를 관찰할 수 있었다(Table XI, Fig.11).

Table XI. Effects of *Gooboem* extract on the contractile force of isolated rat trachea smooth muscle without epithelium pretreated indomethacin 10^{-7} M.

Drug			Control	Indomethacin
CON	ACH	ED ₅₀	13.5 \pm 0.8(100 \pm 0.0)	13.5 \pm 0.8(100 \pm 0.0)
	GBE	2 μ l/ml	10.5 \pm 0.4(78.2 \pm 1.6)	11.0 \pm 0.6(81.8 \pm 2.7)
		6	6.7 \pm 0.6(49.1 \pm 1.9)	7.3 \pm 0.6(54.0 \pm 2.3)
		20	3.8 \pm 0.3(28.3 \pm 1.3)	5.0 \pm 0.4(36.9 \pm 2.0)
SEN	ACH	ED ₅₀	16.3 \pm 1.2(100 \pm 0.0)	16.3 \pm 1.2(100 \pm 0.0)
	GBE	2 μ l/ml	14.2 \pm 1.4(85.9 \pm 3.3)	14.6 \pm 1.4(89.1 \pm 1.9)
		6	9.3 \pm 0.8(57.0 \pm 1.6)	10.8 \pm 0.9(66.4 \pm 2.3)
		20	6.2 \pm 0.5(38.4 \pm 1.9)	7.7 \pm 0.5(47.2 \pm 1.3)

Other legends are same as Table IV.

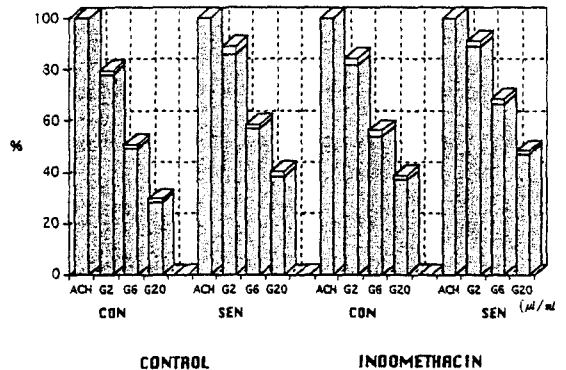


Fig.11. Effects of *Gooboem* extract on the contractile force of isolated rat trachea smooth muscle without epithelium pretreated indomethacin 10^{-7} M

ACH: Acetylcholine G: *Gooboem*

6) Methylene Blue 前處置에 의한 九寶飲의 氣管支 收縮效果

氣管支 平滑筋의 收縮作用이 cyclic AMP 와 연관이 있어 cyclic AMP inhibitor인 methylene blue를 前處置하고 九寶飲의 acetylcholine ED₅₀ 收縮力 抑制作用을 관찰하였다. 九寶飲의 濃度가 organ bath내에서 각각 6, 20 및 60 μl/ml가 되게 投與하여 관찰한 바, control rat에 있어서는 methylene blue 投與前 13.2±1.2(100±0.0), 10.5±1.1(79.2±2.1), 8.0±1.0(60.0±2.3), 5.2±0.7(38.5±2.0) mm에서 methylene blue 投與後 13.2±1.2(100±0.0), 11.0±1.0(83.5±2.0), 8.7±0.8(65.7±4.8), 5.7±0.6(42.9±3.1)mm로 有意한 收縮力의 變化를 觀察할 수 없었으며, sensitized rat에 있어서는 methylene blue 投與前 16.8±1.2(100±0.0), 13.7±1.1(81.1±2.3), 10.2±0.6(60.7±1.9), 6.5±0.3(38.9±1.6) mm에서 methylene blue 投與後 16.8±1.2(100±0.0), 14.7±1.0(87.4±3.3), 11.7±0.8(69.5±2.2), 8.0±0.7(47.4±5.4)mm로 구보음 60 μl/ml에서 有意한 收縮力의 變化를 觀察할 수 있었다(Table XII, Fig.12).

Table XII. Effects of Gooboeum extract on the contractile force of isolated rat trachea smooth muscle without epithelium pretreated methylene blue 10⁻⁷ M.

Drug	Control	Methyleneblue
CON ACH ED ₅₀	13.2±1.2(100±0.0)	13.2±1.2(100±0.0)
GBE 2 μl/ml	10.5±1.1(79.2±2.1)	11.0±1.0(83.5±2.0)
6	8.0±1.0(60.0±2.3)	8.7±0.8(65.7±4.8)
20	5.2±0.7(38.5±2.0)	5.7±0.6(42.9±3.1)
SEN ACH ED ₅₀	16.8±1.2(100±0.0)	16.8±1.2(100±0.0)
GBE 2 μl/ml	13.7±1.1(81.1±2.3)	14.7±1.0(87.4±3.3)
6	10.2±0.6(60.7±1.9)	11.7±0.8(69.5±2.2)
20	6.5±0.3(38.9±1.6)	8.0±0.7(47.4±5.4)*

Other legends are same as Table IV.

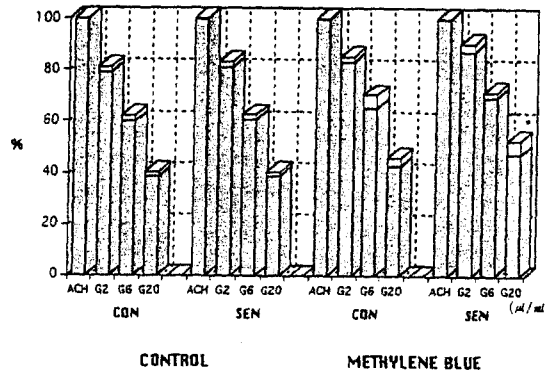


Fig. 12. Effects of Gooboeum extract on the contractile force of isolated rat trachea smooth muscle without epithelium pretreated methylene blue 10⁻⁷M

: Significantly different from values at ACH ED₅₀ (: p<0.05)

ACH; Acetylcholine G; Gooboeum

IV. 考 察

九寶飲은 朝鮮時代 許浚의 <東醫寶鑑>에 收錄된 處方으로 “治諸般咳嗽及寒嗽久嗽”라 하여 寒嗽, 久嗽를 비롯한 一般의인 咳嗽에 使用된다.¹⁾

九寶飲은 宋代 蘇軾, 沈括의 <蘇沈良方>에 수록된 九寶湯과 構成藥物이 同一한 것으로 보아 九寶飲의 기원은 九寶湯이라고 思料되며 “治經年喘嗽 脈浮起於外感者”라 하여 咳嗽와 喘證을 治療하는 處方으로 使用되었다.²⁾

韓醫學에서는 咳嗽의 原因에 따라 風, 寒, 暑, 濕, 燥, 熱(火)의 六氣의 外因으로 인한 外因性 咳嗽과 臟腑機能失調의 內因으로 인한 內因性 咳嗽로 分類하는데^{6,12-14)}, 許¹⁾는 “咳嗽有風嗽, 寒嗽, 熱嗽, 濕嗽, 鬱嗽, 勞嗽, 食積嗽, 氣嗽, 痰嗽, 乾嗽, 血嗽, 酒嗽, 久嗽, 火嗽, 夜嗽, 天行嗽”라고 하여 咳嗽를 16種으

로 細分하여 各各 症狀, 治法, 治方을 提示하였다.

寒嗽의 原因은 寒傷肺者이고 그 症狀은 咳則胸緊啞라 하였으며¹⁾, 寒嗽의 原因에 대하여 歷代文獻에서는 肺感於寒¹⁵⁻²²⁾, 肺感風寒^{1,15)}, 脾肺皆受寒邪¹⁾, 形寒飲冷^{16,19,23-29)}, 肺虛寒^{1,16,24-29)}, 胃寒不和¹⁾ 등을 볼 수 있었다.

久嗽는 “咳嗽久而不愈”한 것으로 그 原因은 “積痰久留 肺脘 粘滯如膠 氣不升降 或挾濕與 酒而作”이라 하였다.^{1,2,30)}

喘症은 素問 <調經論>¹⁰⁾에 “氣有餘喘咳上氣”라 하였고 臟氣法時論에 “肺病者喘咳逆氣”라 하였으며 靈樞¹¹⁾<五閱五使編>에 “肺病者喘息鼻張”라 하여 喘症에 대하여 처음으로 언급한 以來 흔히 볼 수 있는 呼吸器 疾患의 하나로 認識되어왔다.

肺氣는 清肅下降하는 것이 原則인데 만약 邪氣가 肺에 머물러서 清肅機能이 喪失되어 肺氣가 上逆하면 喘證을 發하게 된다.⁴³⁾

喘證은 外感 혹은 內傷 등의 疾患에서 볼 수 있고 實喘과 虛喘으로 大別되며, 實喘은 肺가 邪氣에 感受되어 發生하는데 風寒, 痰濁, 痰熱에 의해서 發生되며 氣壯, 胸滿하며 身熱하고 大便이 硬結된다. 虛喘은 主로 肺弱한 경우와 腎虛한 경우에 發生되며 氣乏하고 身冷하며 痰이 얼음과 같이 淸冷하게 된다.^{1,2,12,44-47)}

現代醫學에서의 咳嗽는 氣管支內의 過度한 粘液 生産量으로 過量의 客痰이 排出되는 것으로 氣管支 粘液腺의 增加와 少氣管支內의 慢性炎症性 變化에 대한 氣道狹窄으로 發生한다.^{8,9)}

喘症은 發作性에 好氣性 呼吸困難, 喘鳴, 肺의 過吸氣, 咳嗽, 水泡音を 特徵으로 하며 氣管支 平滑筋에 收縮, 氣管支壁의 肥厚, 氣管支 粘膜의 浮腫, 氣管支腔內 分泌物의 貯留 등에 의하여 일어나는 廣範한 氣管支內 氣道閉塞을 일으켜 發生한다.⁹⁾

九寶飲의 構成藥物은 陳皮, 薄荷, 麻黃, 桂

皮, 桑白皮, 杏仁, 大腹皮, 甘草, 生薑, 烏梅로 構成되어 있다.

九寶飲의 構成藥物의 個別效能을 살펴보면 ³¹⁻³³⁾ 陳皮는 性味가 辛, 苦, 溫하며 理氣健脾, 煥濕化痰의 效能이 있는데 刺戟性 祛痰藥으로 胃腸의 運動을 促進하여 他藥의 吸收를 促進한다.

薄荷는 性味가 辛凉하여 辛凉性解表藥으로 發散風熱하는 效能으로 風熱表症에 使用하며 中樞神經을 刺戟하여 氣管支粘膜의 痙攣을 緩化한다.

桂皮는 性味가 辛, 甘, 熱하여 溫中補陽, 散寒止痛의 效能이 있는데, 內藏血管을 擴張시켜 諸藥이 全身에 골고루 퍼지도록 補助하고 冷이나 寒을 緩解하며, 消化吸收를 促進한다.

桑白皮는 性味가 甘寒하여 瀉肺平喘, 行水消腫의 效能으로 肺熱로 인한 咳嗽, 呼吸困難을 緩解시키며 解熱 鎮咳祛痰劑로서 消痰利尿作用을 兼有하여 咳嗽, 喘滿, 氣管支炎, 肺水腫 등에 使用한다.

麻黃은 性味가 辛溫하며 發汗解表, 宣肺平喘의 效能이 있으므로 感冒風寒으로 인한 惡寒發熱, 無汗頭痛에 使用되며 止咳平喘의 作用으로 咳嗽, 胸悶, 氣喘 등에 使用한다. 杏仁은 性味가 甘, 苦, 溫하여 氣道를 潤하여 咯痰을 容易하게 하고 呼吸中樞를 鎮靜하여 鎮咳作用이 있어 喘息, 咳嗽, 呼吸困難 등에 使用된다.

紫蘇葉은 性味가 辛溫하여 發汗解表의 效能으로 感冒風寒의 表證인 惡寒, 發熱, 無汗 등에 使用한다.

大腹皮는 性味가 辛溫하여 行氣寬中 利水消腫의 效能의 水腫과 浮腫에 使用한다.

甘草는 性味가 甘平하여 調和諸藥하며 潤肺止咳의 效能으로 咳嗽, 喘息, 咯痰不利나 乾咳에 應用한다.

生薑은 性味가 辛溫하여 發汗解表, 溫肺止咳의 效能으로 祛痰作用과 함께 消化管의 分

泌와 軟動을 促進하여 消化吸收를 強化한다.

烏梅는 性味가 酸平하여 酸味로 收斂하는 作用이 있으므로 咳嗽를 制止시킨다.

지금까지 이에 대한 研究로는 사람⁶¹⁾, 개⁶²⁾, rat⁶³⁾에 ozone을 吸入시켜 airway에 急性炎症反應을 일으키는 것과 聯關되어지는 것⁶⁴⁻⁷⁵⁾과 金³⁴⁻⁴¹⁾ 등의 氣管支平滑筋에 대한 研究를 찾아볼 수 있다.

위와 같은 效能을 가진 九寶飲의 氣管支平滑筋에 대한 作用을 알아보기 위하여 實驗動物의 氣管支 上皮細胞 有.無로 區分하여 다음과 같은 實驗을 試圖하였다.

Airway의 上皮細胞에는 epithelium-derived relaxing factor (EpDRF)가 遊離되어 氣管支의 收縮, 弛緩에 關與하는 物質로서 存在하지만 그 物質에 대한 本體는 아직 밝혀지지 않고 있는 實情이다^{76,77,79,81,94,95)}. 특히 airway 上皮細胞는 여러가지 物質의 吸入에 의해서 쉽게 損傷될 수 있으며 airway hyperresponsiveness를 일으키게 된다⁹⁶⁻¹⁰⁰⁾.

實驗動物에 ozone을 3.0ppm, 30분간 吸入시킨뒤 acetylcholine, histamine등을 吸入시키면 airway의 反應이 더욱 增加되어 나타나며 tracheal muscle의 電氣刺戟 (electrical field stimulation)에 있어서도 反應이 增加된다¹⁰⁵⁻¹⁰⁷⁾. 이는 上皮細胞의 ciliated cells, mucous cells, basal cells 등의 損傷과 neutrophils, eosinophils, cyclooxygenase products 등에 의한 airway의 hyperresponsiveness가 惹起되고 結果의으로 smooth muscle의 contraction을 招來한다⁸⁵⁻⁸⁸⁾.

이에 著者는 上皮細胞가 附着된 氣管支平滑筋에 대한 九寶飲의 效果를 살펴보고자 acetylcholine의 中間有效量(ED₅₀)을 求하기 위하여 acetylcholine의 濃度가 organ bath內에서 10⁻⁷부터 10⁻⁴ M이 되도록 各各 投與한 結果 control rat에서는 약 3×10⁻⁶M sensitized rat에서는 약 2×10⁻⁶M에서 50% 收縮力을 보여 acetylcholine의 ED₅₀을 求하

여 實驗에 임하였으며 이어 acetylcholine ED₅₀에 의한 氣管支 收縮에 미치는 九寶飲의 效果를 觀察하였다. 그 結果 control rat와 sensitized rat의 氣管支 平滑筋에 대한 九寶飲의 作用은 acetylcholine ED₅₀ 收縮力의 有意한 氣管支 平滑筋의 弛緩效果를 나타냈다. 이와같은 九寶飲에 의한 acetylcholine의 氣管支 收縮抑制 作用이 附交感 神經系와의 聯關性이 있는지를 알아보기 위하여 九寶飲을 먼저 投與하고 acetylcholine의 dose-response의 變化를 살펴 본 바 九寶飲 投與前後에 有意한 變化를 觀察 수 없음은 organ bath내의 九寶飲이 附交感 神經系의 muscarinic receptor와의 作用¹⁰⁸⁾이 無關함을 示唆하며 acetylcholinesterase activator로 作用하는지는 더욱 研究해 볼 課題이다.

氣管支 平滑筋의 弛緩作用은 交感神經系의 β受用體에 대한 作用으로 나타남은 이미 알려진 사실이다¹⁰⁹⁻¹¹¹⁾. 이에 九寶飲의 acetylcholine 收縮抑制 作用이 β-adrenergic receptor의 作用인지를 알아보기 위하여 adrenergic blocking agent인 propranolol 前處理하고 九寶飲을 投與한 바 propranolol에 의하여 有意한 收縮抑制 作用이 遮斷되었다. 이는 九寶飲의 作用이 β-adrenergic receptor에 作用이 있음을 示唆하는 바이다.

또한 氣管支 收縮作用은 arachidonic acid가 cyclo-oxygenase와 lipoxigenase에 의해 代謝되어 bronchodilator인 leukotriene C₄ (LTC₄), LTD₄가 各各의 作用을 나타내고 있다¹¹²⁻¹¹⁵⁾. 이에 九寶飲의 氣管支 收縮抑制 作用이 prostaglandin E₂의 作用인지를 알아보기 위하여 cyclo-oxygenase pathway를 indomethacin으로 inhibition하여 PGE₂의 合成을 block하였다. Indomethacin을 前處置하고 九寶飲의 收縮抑制 作用을 觀察한 바 有意한 變化는 觀察할 수 없었으나 上皮細胞를 除去한 九寶飲 投與群에서 遮斷되는 傾向을 觀察한 바 일부 prostagladin의 作用이 있음

을 알 수 있었으며 이는 漢藥材의 여러 成分의 複合體에서 一部 나타나는 것으로 이는 더욱 研究할 흥미있는 課題라고 생각된다.

Epithelium Derived Relaxing Factor (EpDRF)와 Endothelium Derived Relaxing Factor (EpDRF)의 本質은 定立되어 있지는 않지만 이들의 relaxation은 smooth muscle cell의 cycle GMP content의 上升과 關聯이 있다.¹¹⁶⁻¹²³⁾

이에 九寶飲의 收縮力 抑制作用을 觀察하고자 guanylate cyclase inhibitor인 methylene blue를 前處置하고 九寶飲의 收縮力 抑制作用을 觀察한 바 methylene blue 投與前後 九寶飲 有意한 收縮力의 變化를 觀察할 수 없었다. 以上の 實驗을 綜合하여 보면 九寶飲의 acetylcholine의 收縮力 抑制作用은 交感神經系를 經由하고 일부 prostaglandin과 關聯性이 있는 것으로 思料되며 臨床적으로 알리지성 喘息患者에 應用할 수 있으리라 思料되며 앞으로 成分 및 다른 기전에 대한 研究가 필요할 것으로 생각된다.

V. 結 論

九寶飲의 效能을 實驗적으로 究明하기 위하여 control rat 와 sensitized rat 를 利用하여 acetylcholine의 收縮力 抑制作用을 觀察하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 上皮細胞가 附着된 氣管支 平滑筋의 acetylcholine 收縮力은 九寶飲 投與로 有意한 抑制作用을 나타냈다.
2. 九寶飲 前處置로 acetylcholine의 dose-response에는 有意한 變化는 觀察할 수 없었다.
3. Propranolol 前處置에 依하여 九寶飲은 acetylcholine 收縮力 抑制作用이 有意하게 遮斷되었다.

4. Indomethacin 前處置에 依하여 九寶飲은 acetylcholine 收縮力 抑制作用에 有意한 變化는 觀察할 수 없었다.

5. Methylene blue 前處置에 依하여 九寶飲은 acetylcholine 收縮力 抑制作用에 有意한 變化는 觀察할 수 없었다.

6. 上皮細胞를 除去한 氣管支 平滑筋의 acetylcholine 收縮力은 九寶飲 投與로 有意한 抑制作用을 나타냈다.

7. 九寶飲 前處置로 acetylcholine의 dose-response에는 有意한 變化는 觀察할 수 없었다.

8. Propranolol 前處置에 依하여 九寶飲은 acetylcholine 收縮力 抑制作用이 有意하게 遮斷되었다.

9. Indomethacin 前處置에 依하여 九寶飲은 acetylcholine 收縮力 抑制作用이 減少의 傾向을 觀察할 수 있었다.

10. Methylene blue 前處置에 依하여 九寶飲은 acetylcholine 收縮力 抑制作用에 有意한 變化는 觀察할 수 없었다.

以上の 實驗結果로 보아 九寶飲의 acetylcholine의 收縮力 抑制作用은 交感神經系를 經由하고 propranol에 의하여 有意한 收縮抑制作用이 遮斷되는 것으로 보아 九寶飲의 作用이 B-adrenergic receptor에 作用하는 것으로 觀察되어지며 臨床적으로 알리지성 喘息患者, 氣管支 收縮에 의한 咳嗽와 喘息, 寒嗽 및 久嗽等에 應用할 수 있는 것으로 思料된다.

參 考 文 獻

1. 許 浚 : 東醫寶鑑, 南山堂, 서울, pp. 467, 468, 469, 474-465, 1981.
2. 金定濟 : 診療要鑑, 東洋醫學研究院, 서울, p.417, 1974.

3. 閔仁植 : 古今醫方, 倉美社, 서울, pp. 94,95, 1978.
4. 丁奎萬 : 東醫小兒科學, 杏林書院, 서울, p.151-156, 1990.
5. 虞 博 : 醫學正傳, 成輔社, 서울, pp. 95-99, 1986.
6. 李行九 : 東醫肺系內科學 民瑞出版社, 서울, pp.90-107, 162-163, 162-168, 586-598, 1983.
7. 劉河間 : 劉河間傷寒三六書, 成輔社, 서울, p.7, 1976.
8. 姜允皓 : 東醫臨床內科, 書宛堂, 서울, pp.151-156, 1990.
9. 李文鎬 外 : 內科學, 學林社, 서울, 卷下, pp.1554-1555, 1986.
10. 楊維傑編 : 黃帝內經素問譯解, 大一書局有限公司, 臺北, p.202, 457, 1948.
11. 楊維傑編 : 黃帝內經靈樞譯解, 大一書局有限公司, 臺北, p.302, 1948.
12. 李 挺 : 醫學入門, 大星文化社, 서울, 外集卷二, p.62-67, 258-261, 1981.
13. 上海中醫學院 : 中醫內科學, 商務印書館, 香港, pp.10-13. 1975.
14. 李聰甫 : 傳統老年醫學, 湖南科學技術出版社, 湖南, p.329, 1988.
15. 王肯堂 : 證治準繩, 鴻寶濟書局, 上海, pp.175-179, 1975.
16. 吳 謙 外 : 醫宗金鑑, 大星文化史, 서울, 中卷, pp.642-648, 1983.
17. 周命新 : 新增醫門寶鑑, 東洋綜合通信教育院, 대구, p.137, 1987.
18. 朱震亨 : 丹溪心法附餘, 大星文化社, 서울, pp.588-590, 1982.
19. 太宗命 : 太平聖惠方, 翰成社, 서울, p. 1402, 1413, 1981.
20. 方 賢 : 奇效良方, 商務印書館, 香港, pp.588-589, 1977.
21. 龔延賢 : 新刊濟世全書, 新文豐出版公司, 臺北, p.134, 1967.
22. 葉天士 : 臨證指南醫案, 商務印書館, 香港, p.66, 1982.
23. 朱 權 : 普濟方, 翰成社, 서울, 卷3-3, pp.1780-1781, 1981.
24. 巢元方 : 巢氏諸病源候總論, 昭人出版社, 臺北, p.302, 1977.
25. 張仲景 : 仲景全書, 大星文化社, 서울, pp.588-589, 1984.
26. 孫思邈 : 備急千金要方, 大星文化社, 서울, p.324, 1984.
27. 王 焘 : 外臺秘要, 교육주보사출판부, 서울, p.257, 1975.
28. 政和秦勅 : 聖濟總錄, 翰成社, 서울, p. 297, 1977.
29. 李中梓 : 醫宗必讀, 書苑堂, 서울, p.346, 1976.
30. 李景模 : 漢方秘錄, 성진출판사, 수원, p. 254, 255, 258, 1983.
31. 申佶求 : 申氏本草學(各論), 壽文社, 서울, p.16, 20, 163, 211, 221, 242, 245, 479, 495, 627, 725, 1987.
32. 辛民教 : 臨床本草學, 南山堂, 서울, p. 175, 254, 261, 382, 516, 519, 528, 558, 564, 581, 599, 1986.
33. 李尙仁 外 : 漢藥臨床應用, 成輔社, 서울, p.36, 39, 47, 52, 205, 225, 229, 323, 475, 481, 489, 1982.
34. 金炳勳 : 淸肺湯 및 加味淸肺湯이 oleic acid로 誘發시킨 家兔의 肺水腫과 guinea pig의 氣管支 平滑筋에 미치는 影響, 圓光大學校 大學院, 1989.
35. 盧丞錫 : 半瓜丸이 guinea pig의 氣管支 平滑筋에 미치는 影響, 圓光大學校 大學院, 1988.
36. 金聖炫 : 華蓋散이 guinea pig의 氣管支 平滑筋에 미치는 影響, 圓光大學校 大學院, 1989.
37. 宋鎮吾 : 紫葳飲子가 guinea pig의 氣管支 平滑筋에 미치는 影響, 圓光大學校

- 大學院, 1989.
38. 朴千洙 : 解表兩陳湯 및 解表二陳湯이 guinea pig의 氣管支 平滑筋에 미치는 影響, 圓光大學校 大學院, 1990.
 39. 洪在義 : 麻黃散이 guinea pig의 氣管支 平滑筋에 미치는 影響, 圓光大學校 大學院, 1991.
 40. 柳東樹 : 九仙散이 guinea pig의 氣管支 平滑筋에 미치는 影響, 圓光大學校 大學院, 1992.
 41. 韓宗鉉 : 杏子湯不得者 宜橘蘇散에 대한 實驗的 研究, 圓光大學校 大學院 1992.
 42. 吳克潛 : 古今醫方集成, 成輔社, 서울, 권 1, p39, 1980.
 43. 金完熙 : 臟腑辨證論治, 成輔社, 서울, p 249, 1985.
 44. 張介賓 : 張氏景岳全書, 精版社, 서울, pp 260, 262-264, 904, 1975.
 45. 楊醫亞 : 中醫學問答, 人民衛生出版社, 北京, pp10-14, 1985.
 46. 徐學山 : 醫學門經, 新文豐出版公司, 臺北, pp253-254, 1966.
 47. 吳國定 : 內徑診斷學, 大星文化社, 서울, pp175-176, 1983.
 61. Golden J.A., Nadel J.A., and Boushey H.A. : Bronnchial hyperirritability in healthy subjects after exposure to ozone. *Am. Rev. Respir. Dis.* 118: 287-294, 1978
 62. Holtzman M.J., Fabbri L.M., O'Byrne, Gold.B.D., Aizawa H., Walters E.H., Alpert S.E., and Nadel J.A.: Importance of airway inflammation for hyperresponsiveness induced by ozone. *Am. Rev. Respir. Dis.* 127: 686-690, 1983
 63. Lee H.K., Murlas C.: Ozone-induced bronchial hyperreactivity in guinea pigs is abolished by BM 755C or FPL 55712 but not by indomethacin. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 132: 1005-1009, 1985
 64. Seltzer J., Bigby B.G., Stulbarg M., Holtzman M. J., Ueki I. F., Leikauf G. D., Goetzl E.J., and Boushey H. A.: Ozone induced change in bronchial reactivity to methacholine and airway inflammation in humans. *J. Appl. Physiol.*, 60:1321-1326, 1986.
 65. O'Byrne P.M., Walters E.H., Aizawa H., Fabbri L.M., Holtzman M.J., and Nadel J.A.: Indomethacin inhibits the airway hyperresponsiveness but not the neutrophil influx induced by ozone in dogs. *Am. Rev. Respir. Dis.* 130:220-224, 1984.
 66. O'Byrne P.M., Leikauf G.D., Aizawa H., Bethel R.A., Ueki I.F., Holtzman M.J., and Nadel J.A.: Leukotriene B₄ induced airway hyperresponsiveness in dogs. *J. Appl. Physiol.* 59:1941-1946, 1985.
 67. O'Byrne P.M., Thomson N.C., Latimer K.M., Roberts R.S., Morris M.M., Daniel E.E., and Hargreave F.E.: The effect of inhaled hexamethonium bromide and atropine sulphate on airway responsiveness to histamine. *J. Allergy Clin. Immunol.* 76:97-103, 1985.
 68. O'Byrne P.M., Walters E.H., Gold B.D., Aizawa H.A., Fabbri L.M., Alpert S.E., Nadel J.A., and Holtzman M.J.: Neutrophil depletion inhibits airway hyperresponsiveness induced by ozone exposure. *Am. Rev. Respir. Dis.* 130:214-219, 1986.
 69. Chung K.F., Aizawa H., Becker A.B., Frick O., Gold W.M., Nadel J.A.: Inhibition of antigen-induced airway hyperresponsiveness by thromboxane synthetase inhibitor (OKY 046) in allergic dogs. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 134:258-261 1985.
 70. Jones G.L., C.G. Lane, E.E., Dael, and P.M. O'Byren: Release of epithelium derived

- relaxing factor after ozone inhalation in dogs, *J. Appl. Physiol.* 65(3):1238-1243, 1988.
71. Barnes, P.J., F.M. Cuss, and J. Palmer: The effect of airway epithelium on smooth muscle contractility in bovine trachea, *Br. J. Pharmacol.* 86:685-691, 1985.
72. Flavahan N.A., L.L. Aarhus, T.J. Rimele, and P.M. Vanhoutte: Respiratory epithelium inhibits bronchial smooth muscle tone. *J. Appl. Physiol.* 58:834-838, 1985.
73. Hay, D.W.P., S.G. Farmer, D. Raeburn, V. A. Robinson, W.W. Fleming, and J.S. Fedan. Airway epithelium modulates the reactivity of guinea pig respiratory smooth muscle. *Eur. J. Pharmacol.* 129:11-18, 1986.
74. P.M., O'Byrne, G.L. Jones, C.G. Lane, M. Pashley and E.E. Daniel: Neural transmission during ozone induced airway hyperresponsiveness. *Mechanisms in Asthma: Pharmacology, Physiology, and Management*, pp.3-13, 1988.
75. P.J., Manning, G.L. Jones, J. Otis, E.E. Daniel and P.M. O'Byrne: The inhibitory influence of tracheal mucosa mounted in close proximity to canine tracheals, *Eur. J. Pharmacology.* 178:85-89, 1990.
76. G.L. Jone, C.G. Lone, E.E. Daniel, and P.M. O'Byrne: Release of epithelium-derived relaxing factor after ozone inhalation in dogs, *J. Appl. Physiol.* 65(3):1238-1243, 1988
77. Hargreave, F.E., G. Ryan, N.C. Thomson, P.M. O'Byrne, K. Latimer, E.F. Juniper, and J. Dolovich, Bronchial responsiveness to histamine or methacholine in asthma: measurement and clinical significance. *J. Allergy Clin. Immunol.* 68:347-356, 1981.
78. Laitinen, L.A., M. Heino, A. Laitinen, T. Kava, and T. Haahtela, Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 131:599-606, 1985.
79. Vanhoutte, P.M. Airway epithelium and bronchial reactivity *Can J. Physiol. Pharma.*, 65:448-450, 1987.
80. Juniper E.F., Frith P.A., Hargreave F.E., Airway responsiveness to histamine and methacholine: relationship to minimum treatment to control symptoms of asthma. *Thorax* 36:575-579, 1981.
81. Mota, I. The mechanism of anaphylaxis. I. production and biological properties of mast cell sensitizing antibody. *Immunology*, 7:681-699
82. Flavhan, N.A., L.L. AARHUS, T.J. Rimell, and P.M. Vanhoutte. The respiratory epithelium inhibits bronchial smooth muscle tone. *J. Appl. Physiol.* 58:834-838, 1985
83. Pflugers *Arch. ges. Physiol.* 102, 123, 1904.
84. Chand, N., W. Diamantis and R.D. Sofia, The Obligatory role of calcium in the development of antigen-induced airway hyperreactivity to cold provocation in 19. Hay, D.W.P., R.M. Muccitelli, D.L. Horstemeyer, K.A. Wilson, and D. Raeburn Demonstration of the release of an epithelium derived inhibitory factor from a novel preparation of guinea-pig trachea. *Eur. J. Pharmacol.* 136:247-250, 1987.
85. Snedecor, G.H. and W.G. Cochran: *Statistical Methods*, 6th ed. Amos. Iowa State Univ., 1967.
86. HAY, D.W.P., M. Muccttelli, D.L. Horstemeyer, K.A. Wilson, and D. Raeburn Demonstration of the release of an epithelium-derived inhibitory factor from a novel preparation of guinea-pig trachea, *Eur. J. Pharmacol.* 136:247-250, 1987

87. Walters, E.H., P.M. O'Byrne, P.D. Graf, L.M. Fabbri, and J.A. Nadel, The responsiveness of airway smooth muscle in vitro from dogs with airway hyperresponsiveness in vivo. *Clin. Sci. Lond*, 71:605-611, 1986.
88. EDWIN E.DANIEL,I.BEREZIN,and Paul M.O'Byrne:Structure of Airway Smooth Muscle, *Br.J.Pharmacol.*189-208,1990
89. Boatman, E.S., Sato, S., and Frank, R., Acute effects of ozone on cat lungs, II. Structural, *Am. Rev. Respir. Dis.* 10:157-169, 1974
90. Daniel, E.E., Ultrastructure of airway smooth muscle. In *Mechanisms in Asthma :Pharmacology, Physiology & Management.* Edited by J. Wood, New York. Alan R. Liss, pp179-203, 1988
91. Daniel, E.E., Inoue, F., Jager, L.P., Jury, J., and Serio, R. Excitatory junction potentials in canine trachealis smooth muscle cells mediated via an increased chloride conductance. *J. Physiol* ,1989b.
92. Davis, C., Jones, T.R.,and Daniel, E.E. Studies of the mechanism of passive anaphylaxis in human airway smooth muscle, *Can. J. Physiol, Pharmacol*, 61:705-713, 1983.
93. Holtzman, M. J., Fabbri, L.M., Skoogh, B.E., O'Byrne, P.M., Walters, E.H., Aizawa, H., and Nadel, J. A. Time course of airway hyperresponsiveness induced by ozone in dogs,*J. Appl. Physiol*, 55:1232-1236, 1986.
94. Fabbri, L.M. Aizawa, H., alpert, S.E., Walters, E.H., O'Byrne, P.M.Gold, B.D., Nadel, J.A., and Holtzman, M.J. Airway hyperresponsiveness and changes in cell counts in bronchoalveolar lavage after ozone exposure in dogs. *Am. Rev. Respir. Dis*, 129:288-291, 1984.
95. Jones, T.R. Kannan, M.S., and Daniel, E.E.Ultrastructural study of guinea pig tracheal smooth muscle and its innervation. *Can. J. Physiol, Pharmacol*, 58(8):74-983, 1980.
96. O'Byrne, P.M.,Jones, G.L.,Lane, C.G., Pashley, M., and Daniel, E.E. Neural transmission during ozone-induced airway hyperresponsiveness. In *Mechanisms in Asthma:Pharmacology, Physiology and Management.* Edited by J. Wood. New York, Alan R. Liss, pp 3-13, 1988.
97. Jones, G.L., O'Byrne, P.M., Pashley, M., Serio, R.,Jury, J.,Lane, C.G., and Daniel, E.E. Airway smooth muscle hyperresponsiveness from dogs with airway hyperresponsiveness after o₃ inhalation. *J.Appl. Physiol.* 65:57-74, 1988.
98. John F.Burka:Pharmacological modulation of responses of guinea-pig airways contracted with arachidonic acid, *Br. J. Pharmac.* 85:421-425,1985.
- 99.Abrachio, M.P.,I. Daffonchio and C.Omini, Arachidonic acid metabolites and lung β -adrenoceptor desensitization. *Pharmacol. Res. Commun*, 18:93. 1986.
- 100.Berti,F.L. Daffonchio, G.C. Folco. C. Omini and T.Vigano, Desensitization of β -adrenoceptors in guinea-pig trachea: A prostaglandin mediated phenomenon, *J. Aulon. Pharmacol*, 2:247. 1982.
101. Burka, J.F., Ali, M.,Mcdonald, J.W.D.& Paterson, N.A.M., Immunological and non-immunological synthesis and release of prostaglandins and thromboxanes from isolated guinea-pig traches, *Prostaglandins*, 22:683-691, 1981.

102. Burka, J.F. & Saad, M.H., Mediators of arachidonic acid-induced contractions of indomethacin-treated guinea-pig airways: Leukotrienes C₄ and D₄Br. *J. Pharmacol*, 81:465-473. 1984a
103. Burka, J.F. & Saad, M. H. Metabolism of arachidonic acid by 5-lipoxygenase in guinea-pig lung, *Prostaglandins*, 28:609-610. 1984b
104. William Martin, Gina M. Villani, Desingaro Jothianandan and Robert F. Furchgott: Selective Blockade of Endothelium-Dependent and Glyceryl Trinitrate-Induced Relaxation by Hemoglobin and by methylene blue in the rRabbit Aorta, *J. Pharmacol and Experimental Tre*, Vol 232:708-716. 1985.
- 105, Diamond, J. and Chu, E.B. Possible role for cyclic GMP in endothelium dependent relaxation of rabbit aorta by acetylcholine, Comparison with nitroglycerin, *Res. Commun, Chem. Pathol, Pharmacol*, 41:369-381. 1983.
106. Furchgott, R.F. and Jothianandan, D. Relation of cyclic GMP levels to endothelium-dependent relaxation by acetylcholine in rabbit aorta (abstract), *Fed. Proc*, 42:619. 1983.
107. Furchgott, R.F. and Jothianandan, D. Relaxation of rabbit aorta by light is associated with an increase in cyclic GMP (Abstract), *Fed. Proc*. 43:937. 1984.
108. Holzmann, S: Endothelium induced relaxation by acetylcholine associated with larger rise in cyclic GMP in coronary arterial strips, *J. Cyclic Nucleotide Res* 8:409-419, 1982.
109. Ignarro. L.J., Burkf, T.M., Wood, K.S., Wolin, M.S. and Kadowitz, P.J. Association between cyclic GMP accumulation and acetylcholine elicited relaxation of bovine intrapulmonary artery, *J. Pharmacol, Exp, Ther* 228:682-690, 1984.
110. Rapoport, R.M., Draznin, M. B. and Murad, F: Endothelium dependent relaxation in rat aorta may be mediated through cyclic GMP dependent protein phosphorylation, *Nature (Lond)* 306:174-176, 1983a
111. Rapoport, R.M. Draznin, M.B. and Murad. Fa. Endothelium dependent vasodilator- and Diltiazem-induced relaxation may be mediated through cyclic GMP formation and cyclic GMP-dependent protein phosphorylation *Trans Assoc. Am. Physicians* 96:19-30, 1983b

ABSTRACT

The Effects of *Gooboenum* on the Airway Smooth Muscle in the Sensitized Rats

Lee, Seung-Woo
Dept. of Oriental Medicine
Graduate school of
Won Kwang University
(Directed by Prof. Han, Sang-Whan)

This study was carried out to investigate the effects of *Gooboenum* extract on the inhibitory contractile action of acetylcholine in the control and sensitized rat.

The results were obtained as follows:

1. The acetylcholine contractile force of the trachea smooth muscle with epithelium was significantly relaxed by *Gooboenum*.
2. Dose-response of acetylcholine from the trachea smooth muscle pretreated *Gooboenum* was not changed.
3. Effect of *Gooboenum* on the inhibitory contractile action of trachea smooth muscle pretreated propranolol was not significantly inhibited.
4. The inhibitory contractile action of acetylcholine of trachea smooth muscle pretreated indomethacin was not significantly changed by *Gooboenum*.
5. Effects of *Gooboenum* extract on the inhibitory contractile action of acetylcholine of trachea smooth muscle pretreated methylene blue was not significant.
6. The contractile force of acetylcholine of the trachea smooth muscle without epithelium was significantly inhibited by *Gooboenum*.
7. Dose-response of acetylcholine of the trachea smooth muscle pretreated *Gooboenum* was not significant.
8. Effects of *Gooboenum* extract on the inhibitory contractile action of acetylcholine of the trachea smooth muscle pretreated propranolol was significantly inhibited.
9. Effects of *Gooboenum* extract on the inhibitory contractile action of acetylcholine of the trachea smooth muscle pretreated indomethacin decreased.
10. Effects of *Gooboenum* extract on the inhibitory contractile action of acetylcholine of the trachea smooth muscle pretreated methylene blue was not significant.