

l-Muscone의 심혈관계에 관한 약리연구

조태순* · 김낙두¹ · 허인회² · 권광일³ · 박석기⁴ · 심상호⁴ · 신대희⁴ · 박대규⁴

성균관대학교 약학대학, ¹서울대학교 약학대학, ²중앙대학교 약학대학,
³충남대학교 약학대학, ⁴조선무약(자) 생명과학연구소

Pharmacological Actions of *l*-Muscone on Cardiovascular System

Tai-Soon CHO*, Nak-Doo KIM¹, In-Hoi HUH², Kwang-Il KWON³, Seok-Ki PARK⁴,
Sang-Ho SHIM⁴, Dae-Hee SHIN⁴ and Dai-Kyu PARK⁴

College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University, Suwon 440-746

¹College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742

²College of Pharmacy, Chung Ang University, 221, Dongjak-ku, Seoul 156-756

³College of Pharmacy, Chungnam National University, Daejeon 305-764

⁴Institute of Life Science Research, Cho Seon Pharm. & Trading Co., Ltd.,
1229, Shingil-dong, Ansan-si, Kyunggi-do 425-120, Korea

(Received August 25, 1997; accepted September 30, 1997)

Abstract – In order to investigate the pharmacological properties of *l*-muscone, effects of *l*-muscone and musk were studied on the cardiovascular system with various experimental models. In isolated rat aorta, *l*-muscone and musk made the relaxation of blood vessels in maximum contractile response to phenylephrine (10^{-6} M) in endothelium-containing rings of the rat aorta, but not in endothelium-denuded rings. However, *l*-muscone and musk in the presence of the inhibitor of NO synthase and guanylate cyclase did not make the relaxation of blood vessels. In spontaneously hypertensive rats (SHRs), *l*-muscone and musk slightly reduced blood pressure but significantly decreased heart rate. In the isolated perfused rat hearts, *l*-muscone and musk did not affect significantly on LVDP, contractile force, coronary flow and $(-dp/dt)/(+dp/dt)$. These results suggest that *l*-muscone and musk have weak cardiovascular effects with relaxation of blood vessel and decrease of heart rate, but without significant cardiac functions.

Keywords □ *l*-muscone, musk, cardiovascular system, endothelium, SHR

수백년 동안 증추신경계 용약으로 사용되고 있는 제재인 우황청심원은 산약의 24종의 생약으로 구성되어 있는 처방으로서 그 주약은 사향과 우황이다.

사향은 사향사슴(*Moschus moschiferus* L.) 또는 그 밖의 근연동물[우제목(*Artiodactyla*) 사슴과(*Cervidae*)]의 수컷의 사향선분비물로서 동의보감(허; 1987), 본초강목(이; 1983), 중약대사전(相賀徹夫; 1985) 등에 기재되어 있으며, 그 효과는 강심, 흥분, 개규, 통경, 진정, 진경, 배농, 해독, 구어혈 작용이 있어 중풍, 소아경간, 신훈섭, 심복강통, 심장쇠약, 신경쇠약, 월경곤란, 혈전, 질타손상 등의 치료에 사용되고 있다.

이러한 사향의 약리작용으로는 심혈관계에 미치는 영향(Kimura 등, 1966; Kimura, 1980; Matsubara, 1990)이 보고되었으며, 그밖에 남성호르몬양 작용(Sano, 1936; 1937), 항

염증작용(Mishra 등, 1962; Taneja 등, 1973) 등이 있다.

한편, 천연사향의 주성분 유도체인 muscone의 약리작용에 대해서는 심혈관계에 대한 영향(Toyoguchi 등, 1987)에 대한 보고가 있다.

그외에 여러 문헌을 근거로 판단하면 muscone의 약리작용은 사향의 약리작용과 매우 유사하다는 점에 착안하여 조선무약(자) 연구소에서 *l*-muscone을 고수율, 고순도 및 저원가로 대량생산이 가능한 방법을 개발하였다.

본 연구는 사향과 사향의 주성분인 *l*-muscone에 대하여 혈관에 미치는 영향, 심계항진 및 혈압에 미치는 영향 등에 대하여 비교효력시험을 실시하였다.

실험방법

실험동물

* To whom correspondence should be addressed.

실험동물로 웅성 흰쥐(Sprague-Dawley)는 삼육실험동물 센터에서 공급받아 10주령(300-350 g)을 사용하였고, 13~16 주령의 체중 340 g 내외의 선천성 고혈압 쥐(spontaneously hypertensive rat, SHR)는 Harlan Sprague Dawley Co.(U.S.A.)로 부터 공급받아 항온, 항습이 유지되는 동물 사육실에서 일주일이상 적응시킨 후, 일반상태를 관찰하여 외관상 건강한 동물을 선별하여 실험에 사용하였으며 동물 사육 환경은 12시간 간격의 인공조명(오전 8시부터 오후 8시까지), 조도 300-500 Lux, $23 \pm 1^\circ\text{C}$, 배기 10-18회/hr, 습도 $55 \pm 15\%$ 의 조건하에서 polycarbonate 사육상자(W280×L400×H170 mm)에 3마리씩 넣어 사육하였다. 고형 사료(삼양사)와 수돗물은 자유롭게 섭취케 하여 실험에 사용하였다.

사용시약 및 시약

l-Muscone 및 사향은 조선무약(자)에서 제공된 것을 사용하였으며, atropine sulfate, epinephrine bitartrate, phenylephrine, heparin 및 sod. pentobarbital 등의 실험에 사용한 모든 시약들은 Sigma Chemical Co.(U.S.A.)의 시약을 사용하였다.

실험방법

흰쥐 흉부 대동맥에서의 내피의존성 이완반응

흰쥐의 체중을 측정하고 후두부를 강타하여 실험치사시킨후 개흉하여 신속하게 하행 흉부 대동맥(descending thoracic aortae)을 적출하고, pH 7.4, 95% 산소와 5% 이산화탄소의 혼합기체로 포화된 ice-cold Krebs-Ringer(in mM: NaCl 118.3, KCl 4.7, MgSO₄ 1.2, KH₂PO₄ 1.2, CaCl₂ 2.5, NaHCO₃ 25.0, EDTA-Ca 0.016 and glucose 11.1; 이하 'KR'이라 함) 완충액에 옮겼다. 혈관 내부의 혈액과 주변의 결합조직 및 지방 등을 제거하고 신선한 KR 완충액 내에서 길이 2~3 mm의 혈관 ring 표본을 만들었다. 내피가 있는 혈관 표본은 혈관 내면에 있는 내피세포의 보존을 위하여 혈관 내면에 자극이 가해지지 않도록 주의하였다. 내피가 없는 혈관 표본은 안과용 핀셋 끝을 혈관 내에 집어넣어 KR 완충액으로 적신 거름종이 위에서 3초씩 10~15회 정도 회전시켜 내피를 제거시켰다.

만들어진 ring 표본은 혈관 내면에 자극이 가해지지 않도록 주의하면서 KR 완충액 10 ml가 채워진 organ chamber에 현수하고 organ chamber 내의 KR 완충액은 heat/circulator(Poly Science, Model 73)를 이용하여 37°C 를 유지시키고 지속적으로 95% 산소와 5% 이산화탄소의 혼합기체를 공급하였다(pH 7.4). 혈관 ring은 평행한 두개의 stirrup을 이용하여 고정하는데 하부의 stirrup은 organ chamber내의 holder에 부착되었고, 상부의 stirrup은 10 cm 내외의 일자형으로 holder와 평행하게 장치한 뒤, 고리에 의해 isometric force transducer(Myograph F-60, Narco bio-system)의 감지기에 연결되어 혈관의 장력변화가 transducer coupler(Type 7173, Narco bio-system)를 통해 physiograph(Narco

bio-system, Trace 80)의 기록지에 기록되도록 하였다. 본 실험에 앞서 60분 이상 방치하여 평형 상태에 도달하도록 하고 초기 30분간 점진적으로 혈관 ring에 인위적으로 장력을 주어 resting tension이 2 g에 도달하도록 하였다.

실험약물군들의 혈관이완 반응은 내피가 있거나 혹은 제거된 혈관 ring 표본을 phenylephrine 10^{-6} M로 수축시킨 후 KR 완충액에 녹인 각 약물을 누적농도로 가하여 얻은 농도 반응곡선을 통하여 살펴보았다.

내피가 존재하는 혈관에서의 이완반응이 내피의존성 이완인자인 nitric oxide(NO) 유리에 의한 것인지를 확인하기 위하여 soluble guanylate cyclase 억제제인 methyleneblue 10^{-6} M이나 nitric oxide synthase 억제제인 N^G-nitro-L-arginine(L-NNA) 10^{-5} M로 혈관을 각각 30분간 전처리한 후 각 약물군들에 의한 이완반응의 변화를 관찰하였다.

선천성 고혈압 쥐의 혈압에 미치는 영향

체중 300~350 g 내외의 선천성 고혈압 쥐를 sodium pentobarbital(40 mg/kg, i.p.)로 마취시킨 후 왼쪽 대퇴동맥을 통해 하행 대동맥혈관까지 SP28 catheter를 삽입하고 그 반대편 끝에서 SP56 catheter를 피하를 통해 mid scapular region에서 몸 밖으로 끄집어 내었다. 이때 catheter는 heparin 용액(100 I.U.)으로 채워 넣었다. 수술효과에서 완전히 회복된 다음 24시간 경과후 혈압을 모니터하기 위해 대퇴동맥에 접속된 catheter를 Grass polygraph에 연결된 Gould pressure transducer에 접속하여 평균혈압(mean arterial pressure; MAP)과 심박동수를 측정하였다. 동물을 약 2시간 동안 안정화 및 적응시킨 후 약물을 경구투여한 다음 10, 30, 60, 90, 120, 150, 180분 간격으로 평균혈압 및 심박동수를 측정하였다(Wong 등, 1990a; 1990b).

각 검체는 0.25% sodium carboxymethyl cellulose(CMC-Na)액에 현탁하여 사용하였으며, *l*-muscone과 사향은 성분 함량비에 준하여 4.5, 1.5, 0.45, 0.15 mg/kg 및 300, 100, 30, 10 mg/kg를 각각 투여하였으며, 평균혈압 측정은 평균혈압(mmHg)=확장기 혈압+(수축기 혈압-확장기 혈압)/3에 준하여 측정하였고, 심박동수 측정은 분당 박동수(beats/min)에 준하여 측정하였다.

심근수축력과 심혈류량에 대한 영향

흰쥐를 sodium pentobarbital(30 mg/kg, i.p.)로 마취시킨 후 heparin(1000 I.U./kg i.v.)을 투여하고 Grover 등(1995)의 방법에 따라 심장을 적출하였다. 즉, 기관에 cannula(PE 240)를 삽입하고 rodent ventilator를 이용해 인공호흡을 시키며 *in situ* 상태에서 대동맥 cannula를 대동맥에 삽입하고 역행성 관류하에 심장을 적출해 Langendorff apparatus에 재빨리 매달고 심장에 붙어있는 불필요한 조직을 제거하고 정압 관류(75 mmHg)하에서 산소로 포화된 37°C 의 생리액으로 관류하였다. 에탄올과 증류수 혼합액(1:1 v/v)으로 채운 고무풍선(latex balloon)을 매달은 금속 cannula를 폐정맥

을 통해 좌심실에 삽입시키고 풍선에 전달되는 좌심실압을 isovolumetric하게 측정하기 위해 pressure transducer에 연결하였다. 심장을 15분간 안정화되도록 한 후 LVEDP(left ventricular end diastolic pressure)를 5 mmHg로 주고 이 풍선 부피를 전 실험기간동안 유지시켰다. 생리액은 Modified Krebs-Henseleit bicarbonate buffer(in mM: NaCl 116, KCl 4.7, MgSO₄ 1.1, KH₂PO₄ 1.17, NaHCO₃ 24.9, CaCl₂ 2.52, glucose 8.32, pyruvate 2.0)를 사용하였으며 온도는 37°C를 유지시켜 주고 실험을 진행하는 동안 계속 95% O₂와 5% CO₂의 혼합 gas를 통해 주어 pH를 7.4로 하였다.

심장 수축 기능과 심박동수(heart rate; HR) 및 관상혈류(coronary flow; CF)를 측정하여 심장기능 및 관상혈관 기능을 평가하였다(Grover 등, 1990; 1995). 심장 수축기능을 평가하는 parameter인 좌심실 발생압(left ventricular developed pressure; LVDP)은 좌심실 최대 수축기압(left ventricular peak systolic pressure; LVP)과 이완기말 좌심실압(left ventricular end diastolic pressure; LVEDP)의 차이로부터 산출하였고 이의 미분치인 dp/dt도 산출하였다. 총 관상혈류량은 aortic cannula 위에 고정된 coronary flow probe(직경: 1.0 mm)를 이용하여 electromagnetic flowmeter로 측정하였다. Plugsys bridge amplifier를 통해 처리된 모든 신호를 Linearorder로 기록하였다. 심장의 온도는 실험 전기간에 걸쳐 심장을 37°C의 생리액에 담금으로서 일정하게 유지하였다.

심계항진에 대한 영향

체중 330-380 g의 Sprague-Dawley계 흰쥐를 sodium pentobarbital(40 mg/kg i.p.)로 마취시킨 후 왼쪽 대퇴동맥을 통해 하행 대동맥 혈관까지 catheter(SP28)를 삽입하여 심박동수 측정에 이용하였으며, 오른쪽 대퇴정맥을 통해 상행 대정맥까지 catheter(SP28)를 삽입하여 약물을 투여하였다. 이때 각 catheter는 heparin용액(100 I.U.)으로 채워넣었다.

왼쪽 대퇴동맥에 접속된 catheter를 UGO BASILE 2-channel recorder "GEMINI"의 strain gauge preamplifier에 연결된 blood pressure transducer에 접속하였다. 대조군은 마취된 흰쥐를 약 10분간 안정화시키고 정상상태에서의 심박동수를 측정하였으며, atropine(1mg/kg, i.v.)을 투여후 5분후에 epinephrine(5 µg/kg i.v.)을 투여하고 심박동수를 측정하였다. 실험군은 atropine 투여 직전에 약물을 용량별로 정맥투여하고 이하는 대조군과 같게 하여 심박동수를 측정하였다. 심박동수 증가율은 atropine 처치 후 epinephrine만을 투여하여 증가된 심박동수에 대한 약물 처치시의 심박동수의 증가를 백분율로 비교 환산하였다(Matsubara, 1990).

실험결과

흰쥐 흉부 대동맥에서의 내피의존성 이완반응

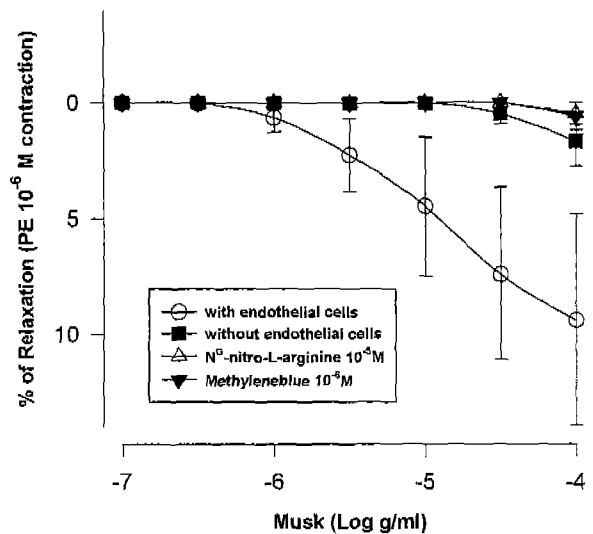


Fig. 1. Relaxative effect of musk on phenylephrine-induced contraction in isolated aorta of rat. The percent of relaxation is plotted as a function of dose in the presence of N^G-nitro-L-arginine 10⁻⁶ M (△), methyleneblue 10⁻⁶ M (▼) with endothelial cells (○) and without endothelial cells (■). Each values represent mean ± S.E.M. of 4 rats.

내피가 있는 대동맥 혈관 ring에서 사향은 10⁻⁶ g/ml 이상의 농도에서 내피의존성 혈관이완반응이 나타났고 최고 이완효과는 9.4% 이었다. 내피를 제거하거나 NO synthase의 억제제인 L-NNA(10⁻⁶ M)와 soluble guanylate cyclase 억제제인 methyleneblue(10⁻⁶ M)의 전처리는 사향의 내피의존성 이완을 차단하였다(Fig. 1). 이 결과는 사향이 NO를 유리하나 그 potency는 낮은 것을 시사한다.

l-Muscone의 경우 10⁻⁶ g/ml 이상의 농도에서 내피의존성 혈관 이완반응을 나타냈으며, 최고 이완효과는 10⁻⁴ g/ml에서 17.7% 이었다. 내피를 제거하거나 L-NNA와 methyleneblue의 전처리는 *l*-muscone의 혈관 이완을 차단하였다(Fig. 2). 이 결과는 *l*-muscone이 NO를 유리하나 그 potency는 낮은 것을 시사한다. 사향에 비해서는 *l*-muscone이 약 2배 정도의 potency가 있었다.

선천성 고혈압 쥐의 혈압에 미치는 영향

정상 흰쥐의 혈압은 120.0±2.0 mmHg이나 본 실험에서 사용한 선천성 고혈압 쥐는 혈압이 176.7±2.2 mmHg로 정상 흰쥐에 비해 혈압이 현저히 증가하여 이를 통해 본 실험에 사용한 쥐가 선천성 고혈압 쥐임을 확인하였다. 또한 vehicle인 0.25% CMC-Na만을 투여한 선천성 고혈압 쥐에서도 시간에 따른 혈압 및 심박동수 변화가 거의 없었고 이의 혈압과 심박동수가 CMC-Na를 투여치 않은 선천성 고혈압 쥐의 값과 유사하였으므로 이후에서는 이를 대조군으로 하였다.

사향 투여군은 대조군에 비해 유의성 있는 항고혈압 효과를 나타내지 않았으나, 투여후 150분 부터 혈압이 모든

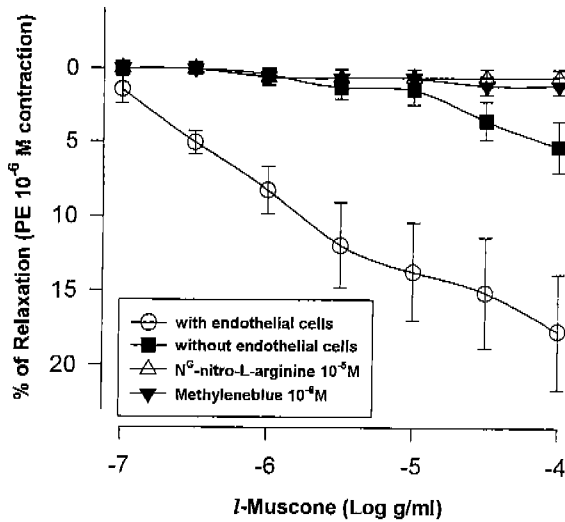


Fig. 2. Relaxative effect of *l*-muscone on phenylephrine-induced contraction in isolated aorta of rat. The percent of relaxation is plotted as a function of dose in the presence of N^G-nitro-L-arginine 10⁻⁵M (△), methyleneblue 10⁻⁴M (▼) with endothelial cells (○) and without endothelial cells (■). Each values represent mean ± S.E.M. of 4 rats.

투여용량군에서 대조군에 비해 감소하는 양상을 나타내었다(Fig. 3). 심박동수에 있어서는 모든 투여용량군에서 대조군에 비해 유의성 있는 심박동수 감소작용을 나타내었다(Fig. 4).

l-Muscone 0.45mg/kg 투여군은 투여후 90분 부터 대조군에 비해 유의성 있는 혈압감소를 나타내었으며, 이보다 적은 용량인 0.15 mg/kg 투여군은 투여후 180분에만 대조군

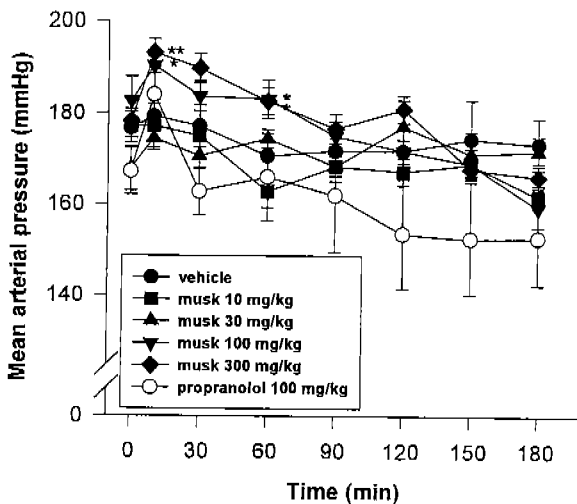


Fig. 3. Effects of vehicle (●), musk 10 (■), 30 (▲), 100 (▼), 300 (◆)mg/kg and propranolol 100 (○)mg/kg on mean arterial pressure in conscious spontaneously hypertensive rats. Each values represent mean ± S.E.M. of 5 rats (*p<0.05, **p<0.01 vs vehicle group).

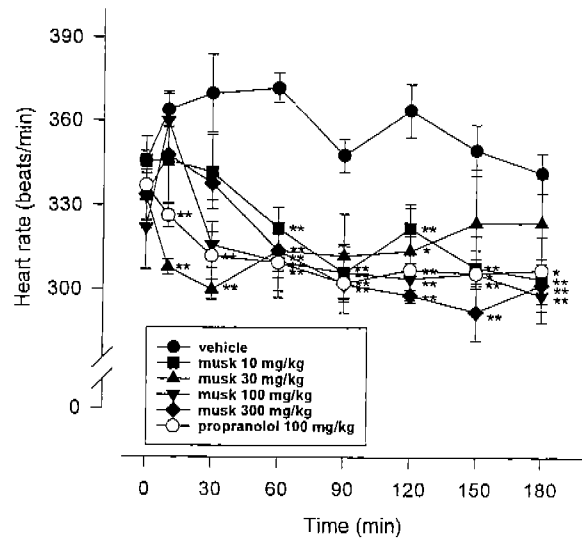


Fig. 4. Effects of vehicle (●), musk 10 (■), 30 (▲), 100 (▼), 300 (◆)mg/kg and propranolol 100 (○)mg/kg on heart rate in conscious spontaneously hypertensive rats. Each values represent mean ± S.E.M. of 5 rats (*p<0.05, **p<0.01 vs vehicle group).

에 비해 유의성 있는 혈압감소를 보였다. 1.5 mg/kg 투여군에서도 투여후 120분에 대조군에 비해 혈압이 감소하였다(Fig. 5). 심박동수는 사향 투여군에서와 같이 모든 투여용량의 *l*-muscone 투여군에서 대조군에 비해 유의적으로 감소되었다(Fig. 6).

심근수축력과 심혈류량에 대한 영향

적출 심장에 대해 시료를 농도별로 주입한 후의 좌심실 발생압(LVDP), 심박동수(HR), 관상동맥 혈류(CF)와 (-dp/

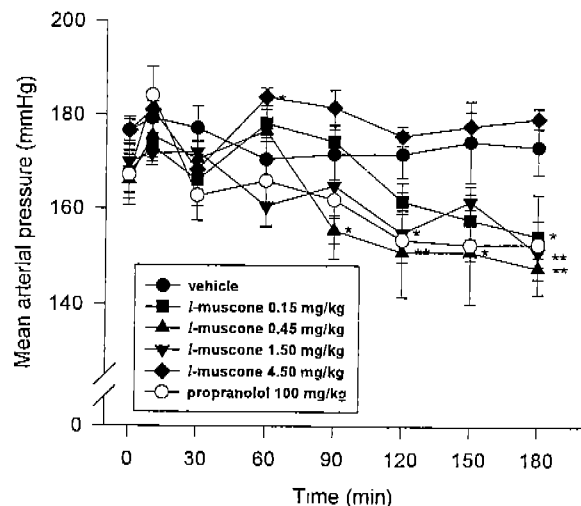


Fig. 5. Effects of vehicle (●), *l*-muscone 0.15 (■), 0.45 (▲), 1.50 (▼), 4.50 (◆)mg/kg and propranolol 100 (○)mg/kg on mean arterial pressure in conscious spontaneously hypertensive rats. Each values represent mean ± S.E.M. of 5 rats (*p<0.05, **p<0.01 vs vehicle group).

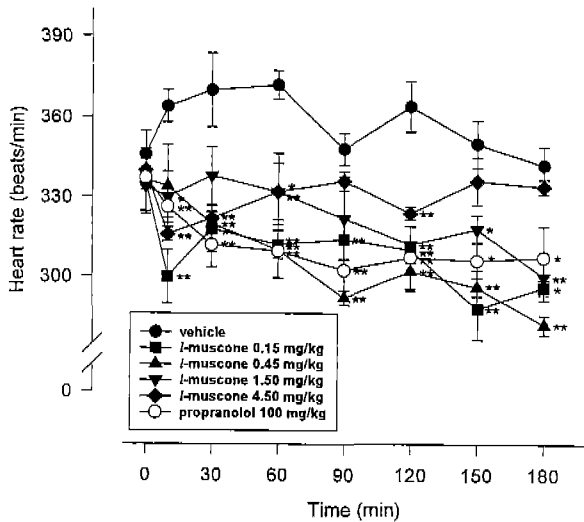


Fig. 6. Effects of vehicle (●), *l*-muscone 0.15 (■), 0.45 (▲), 1.50 (▼), 4.50 (◆)mg/kg and propranolol 100 (○)mg/kg on heart rate in conscious spontaneously hypertensive rats. Each values represent mean ± S.E.M. of 5 rats (*p<0.05, **p<0.01 vs vehicle group).

dt)/(+dp/dt)에 대한 영향을 관찰하였으며, 이 결과를 Table I과 II에 나타내었다.

l-Muscone투여시 1.5 µg/ml 이하의 농도에서는 LVDP의 변화를 나타내지 않았으나 15 µg/ml 이상의 농도에서는 투여 후 2~4.4% 증가하였다. 즉 양성변력작용(positive inotropic effect)이 관찰되었으나 이에 대한 통계적인 유의성은 없었다.

CF에 대한 *l*-muscone의 작용은 150 µg/ml의 농도에서는 18.8 ml/min에서 18.1 ml/min으로 약간 감소하는 경향을 보였으나 그보다 낮은 15 µg/ml 이하의 모든 농도에서는 변화를 나타내지 않았다. 심박동수(HR)는 거의 변화가 없었다. 심장의 이완 상태를 나타내는 (-dp/dt)/(+dp/dt)도 역시 저농도에서는 변화가 없었으나 15 µg/ml, 150 µg/ml의 고농도에서는 0.73에서 각각 0.68 및 0.59까지 감소하는 경향

Table I. Effects of *l*-muscone on cardiac contractility and coronary flow

Dose (µg/ml)	LVDP (mmHg)	HR (beat/min)	CF (ml/min)	(-dp/dt)/(+dp/dt)	n
before	84.8±6.7	306.2±16.0	19.0±1.0	0.83±0.11	4
vehicle	85.2±8.0	302.5±15.6	18.9±1.0	0.79±0.08	4
0.015	85.5±7.9	303.8±14.6	18.9±1.1	0.77±0.10	4
0.15	85.2±8.0	303.8±14.6	19.2±0.7	0.73±0.05	4
1.5	86.2±5.5	301.2±16.1	19.1±0.8	0.73±0.09	4
15	88.0±4.7	303.8±14.8	18.8±0.7	0.68±0.04	4
150	90.0±6.5	305.0±17.7	18.1±0.3	0.59±0.02	4

Data are mean ± S.E.M. LVDP; Left ventricular developed pressure, HR; Heart rate, CF; Coronary flow.

Table II. Effects of musk on cardiac contractility and coronary flow

Dose (mg/ml)	LVDP (mmHg)	HR (beat/min)	CF (ml/min)	(-dp/dt)/(+dp/dt)	n
before	99.20±8.8	277.0±4.4	20.7±1.6	0.92±0.14	5
vehicle	99.20±8.8	276.0±4.3	20.0±1.7	0.93±0.13	5
0.001	98.80±8.4	277.0±3.0	20.1±1.6	0.93±0.14	5
0.01	97.80±8.6	278.0±2.6	19.6±1.5	0.91±0.14	5
0.1	97.60±7.8	275.0±3.2	19.8±1.7	0.86±0.12	5
1.0	102.60±6.7	268.0±7.5	18.4±1.4	0.83±0.13	5

Data are mean ± S.E.M. LVDP; Left ventricular developed pressure, HR; Heart rate, CF; Coronary flow.

을 보여 심근의 이완이 감소하는 것으로 나타났다.

사향 투여시 0.1 mg/ml 이하의 농도에서는 LVDP의 변화를 크게 나타내지 않았으나, 1.0 mg/ml의 농도 투여시에는 0.1 mg/ml 투여시 보다 LVDP가 5.1% 증가하였다. 즉 양성 변력작용(positive inotropic effect)이 관찰되었으나, 이에 대한 통계적인 유의성은 없었다.

CF에 대한 사향의 작용도 1.0 mg/ml의 농도에서는 감소를 보였으나, 그보다 낮은 0.1 mg/ml 이하의 모든 농도에서는 변화를 나타내지 않았다.

심박동수(HR)도 약 3% 감소하여 강심효과에 부응하는 작용을 나타냈으나 변화에 대한 통계적인 유의성은 없었다. 심근의 이완 상태를 나타내는 (-dp/dt)/(+dp/dt)도 역시 저농도에서는 변화가 없었으나 0.1 mg/ml, 1.0 mg/ml의 농도에서는 0.92에서 각각 0.86 및 0.83까지 감소하는 경향을 보여 심근의 수축성이 증가하는 것으로 나타났다.

심계항진에 대한 영향

Atropine을 전처리한 흰쥐에서 epinephrine으로 유발시킨

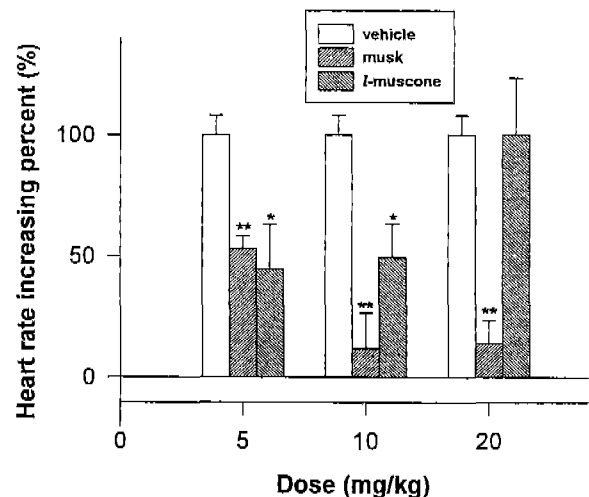


Fig. 7. Inhibitory effects of *l*-muscone (▨) and musk (▧) on heart acceleration. Data are shown as means ± S.E.M. Significant difference from vehicle group (□) values (*p<0.05, **p<0.01).

심계항진 작용에 대하여 사향은 5 mg/kg, 10 mg/kg 및 20 mg/kg의 전용량투여군에서 각각 심박동수 증가율 52.9%, 11.8% 및 14.1%로 대조군과 비교하여 유의성 있는 심계항진 억제효과를 나타내었다(Fig. 7).

l-Muscone은 5 mg/kg 및 10 mg/kg 투여군에서 각각 심박동수 증가율 44.8%, 49.4%로 유의성 있는 심계항진 억제효과를 보였으나, 20 mg/kg 투여군에서는 대조군과 동등한 심박동수 증가율을 보여 심계항진 억제효과가 없는 것으로 나타났다(Fig. 7).

고 찰

지금까지 알려진 사향의 주요한 작용으로는 혈압강하, 강심작용, 항염작용, 일반적인 흥분작용, 진정작용 등이 알려져 있으며 개개의 성분이 가지는 여러 효과들에 대한 검토가 이루어지고 있으나, 사향의 주성분으로 알려진 *l*-muscone의 약리효과에 대한 연구는 매우 미비하며, 특히 *l*-muscone의 심순환계 작용에 대해서는 거의 보고된 바가 없다. 최근의 보고에 의하면 muscone의 순환기 및 호흡기계에 대한 약리작용의 검토에 있어 30, 100 mg/kg 농도의 정맥투여에 의해 약한 혈압강하 및 심박수 감소 작용이 있다고 하였고, 적출심장의 수축력 증가작용 및 호흡수 감소작용과 호흡진폭 증가작용 등을 보고하였다(Matsubara, 1990).

또한 Toyoguchi 등(1987)은 muscone이 심박수 감소작용은 있으나, 혈압 및 좌심실압 등에는 영향이 없다고 하였다. 이와 같이 사향의 주성분인 muscone에 대한 심순환계 작용에 대한 소수의 보고가 있었으나 그 내용이 상반되고 명확하지 못하기 때문에, 본 연구에서는 *l*-muscone의 심순환계에 대한 작용을 적출혈관을 이용한 혈관이완작용, 선천성 고혈압쥐에서의 혈압강하작용, 심박수에 미치는 영향(심계항진에 미치는 영향), 적출심장을 통한 심장기능 등에 대하여 사향과 비교하여 연구를 진행하였다.

먼저, *l*-muscone과 사향의 심순환계에 미치는 영향을 살펴보기 위하여 *in vitro* 실험으로 흰쥐의 하행대동맥을 적출하여 혈관이완효과를 검색하였다. *l*-Muscone과 사향은 phenylephrine으로 유도된 혈관수축반응에 대하여 혈관내피가 있는 경우에만 혈관이완 작용을 나타내어 혈관내피 의존적인 NO와의 관련성을 시사했다. Free radical 성질을 갖고 있으며 독성이 강한 NO는 다양한 생리학적 기능을 매개하는 물질로(Moncada 등, 1988) EDRF와 같은 활성을 갖고 있으며, 혈관내피로부터 분비되어 이웃에 있는 혈관 평활근내의 guanylate cyclase를 활성화 시킴으로써 혈관이완을 자극(Palmer 등, 1987)하는 것으로 알려져 있다. NO와의 관련여부를 좀더 명확히 하기 위해 NO synthase 억제제인 L-NNA와 guanylate cyclase 억제제인 methyleneblue로 전처리했을 경우 *l*-muscone과 사향의 혈관이완효과가

차단됨을 확인하였다. 이는 *l*-muscone과 사향이 NO를 경유한 혈관이완효과를 통해 혈압을 강하시키는 것을 시사하며, 혈관이완의 기전을 명확하게 밝히는 연구는 계속 진행해야 할 것이다.

일반적으로 혈압상승은 교감신경 기능항진에 따른 말초소동맥의 저항력 증가, 경동맥에 있는 압수용체의 기능이상, 콩팥의 혈류장애에 의한 renin 활성화도 증가 등으로 나타나는데 *l*-muscone과 사향이 *in vitro*에서 혈관이완작용을 나타낸다는 사실을 토대로 하여 이에 따르는 혈압강하효과가 있을 것으로 생각되어 본태성 고혈압 실험모델인 SHR을 이용하여 *in vivo*에서의 *l*-muscone과 사향의 항고혈압작용을 검색하였다. *l*-Muscone과 사향의 투여에 의해 뚜렷한 혈압강하효과는 관찰되지 않았으나, 사향투여 150분후 부터 혈압이 감소하는 경향을 보이고 저용량의 *l*-muscone 투여군에서 유의성있게 혈압강하 효과를 나타낸 것은 *l*-muscone과 사향이 약한 항고혈압작용이 있으며 장기간 투여로 혈압을 강하시킬 수 있는 가능성을 암시한다. 또한 *l*-muscone과 사향의 투여가 심박동수를 유의적으로 감소시키는 사실은 Matsubara (1990)의 결과와 일치하고 진정 및 불안, 초조 등에 따른 심계항진에 응용할 수 있다는 것을 시사한다.

l-Muscone과 사향이 심기능에 미치는 직접적인 영향을 살펴보기 위하여 적출 심장에 시료를 농도별로 주입한 후의 좌심실압, 심수축력, 관상동맥혈류량 및 심장의 휴식률을 나타내는 $(-dp/dt)/(+dp/dt)$ 에 대한 영향을 관찰하였으나, 특이한 변화는 나타나지 않아 심기능 자체에는 큰 영향이 없는 것으로 생각되어진다.

이상의 결과로부터 *l*-muscone과 사향은 혈관이완에 따른 혈압강하작용 및 심박동수 감소 등의 작용은 있었으나, 심기능 자체에 미치는 직접적인 영향은 미약한 것이 관찰되었으며, 심순환계 작용에 있어서 두 검체 간의 차이는 발견하기 어려워 *l*-muscone이 사향의 대체약물로서 유망하다고 사료된다.

감사의 말씀

이 실험은 1996년도 조선무약(자)의 연구비 지원에 의하여 수행되었으며, 본 실험을 수행하는데 도와주신 성균관대학교 대학원 약학과 이종찬, 이우용, 서울대학교 대학원 약학과 강건욱, 충남대학교 대학원 약학과 강원구씨께 감사드립니다.

참고문헌

Grover, G. J., Dzwonczy, S., Parham, C. S. and Selph, P. (1990). Pharmacological profile of cromakalim in the treatment of myocardial ischemia in isolated rat heart and anesthetized dogs. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **16**, 853.

- Grover, G. J., McCullough, J. R., D' Alozo, A. J., Sargent, C. A. and Atwal, K. S. (1995). Cardioprotective potassium channel opener BMS-180448. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **25**, 40.
- Kimura, M., and Waki, I. (1966). Potentiation of β -adrenergic receptor to musk. *Jap. J. Pharmacol.* **16**, 129-130.
- Kimura, M. (1980). Isoproterenol potentiation in an animal product-musk. *Trends Pharm. Sci.* **7**, 341-343.
- Matsubara, T. (1990). Pharmacological studies of civetone, a fragrant component, in civet: comparison with actions of muscone on cardiovascular and respiratory systems. *富山藥研年報* **17**, 42-48.
- Mishra, R. K., Arora, R. B. and Seth, S. D. S. (1962). Anti-inflammatory effect of musk. *J. Pharm. Pharmacol.* **14**, 830-831.
- Moncada, S., Radomski, M. W. and Palmer, R. M. J. (1988). Endothelium-derived relaxing factor; Identification as nitric oxide and role in the control of vascular tone and platelet function. *Biochem. Pharmacol.* **37**, 2495.
- Palmer, R. M. J., Ferrige, A. G. and Moncada, S. (1987). Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* **327**, 524-526.
- Sano, T. (1936). Über die maennlich sexual hormonartige Wirkung des Moschus. *J. Pharm. Soc, Japan* **56**, 913-914.
- Sano, T. (1937). Über die maennlich sexual hormonartige substanz des Moschus. *J. Pharm. Soc, Japan* **57**, 851-852.
- Taneja, V., Siddiqui, H. H. and Arora, R. B. (1973). Studies on the anti-inflammatory activity of Moschus moschiferus (Musk) and its possible mode of action. *Ind. J. Physiol. Pharmac.* **17**, 241-247.
- Toyoguchi, Y., Satoh, H., Otorii, T. and Sugawara, K. (1987). Pharmacological actions of muscone on cardiovascular system. *應用藥理* **33**, 701-716.
- Wong, P. C., Price, W. A., Chiu, A. T., Duncia, J. V., Carini, D. J., Wexler, R. R., Johnson, A. L. and Timmermans, P. B. M. W. M. (1990a). Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: VIII. Characterization of functional antagonism displayed DuP753, an orally active antihypertensive agent. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **252**, 719-725.
- Wong, P. C., Price, Jr. W. A., Chiu, A. T., Duncia, J. V., Carini, D. J., Wexler, R. R., Johnson, A. L. and Timmermans, P. B. M. W. M. (1990b). Hypotensive action of DuP753, an angiotensin II antagonist, in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* **15**, 459-468.
- 許 準 (1987). 原本東醫寶監(新增版, 南山堂) 692.
- 李時珍 (1983). 圖解本草綱目(高文社) 1567-1568.
- 相賀徹夫 (1985). 中藥大辭典(株式會社 小學館) 제2권, 1129.