

# 星香正氣散이 家兔의 頸動脈 平滑筋 緊張 및 Ca<sup>2+</sup> 代謝에 미치는 影響

김영균, 권정남, 김종훈

동의대학교 한의과대학 심계내과학교실

## Effect of Sunghyangchungisan on Contractile Reactivity and Ca<sup>2+</sup> metabolism in Isolated Rabbit Carotid Artery

Young-Gyun Kim, Jung-Nam Kweon, Jong-Hoon Kim

Dept. of Circulatory Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Dongeui University

**Objective :** This study was undertaken to evaluate the effect of Sunghyangchungisan (SHCS) on the regulation of vascular tone and Ca<sup>2+</sup> metabolism in arterial tissues. Vascular rings isolated from rabbit carotid artery were myographed isometrically in isolated organ baths and the effect of SHCS on contractile activities, endothelial function and Ca<sup>2+</sup> metabolism were determined.

**Methods :** In phentobarbital sodium-anesthetized rabbits, SHCS administered through ear vein (100 mg/Kg body wt.) or intragastric dwelling tube (300 mg/Kg body wt.) attenuated phenylephrine (PE, 10 µg/Kg, i.v.)-induced increases in both systolic and diastolic carotid arterial blood pressure.

**Results :** In experiments with isolated arterial strips, SHCS relaxed arterial rings which were pre-contracted by phenylephrine (PE, 1 µM). The responses to SHCS were partially dose-dependent at concentrations lower than 0.5 mg/ml. When SHCS was applied prior to the exposure to PE, it inhibited the PE-induced contraction by a similar magnitude which was comparable to the relaxation of pre-contracted arterial rings. Washout of SHCS after observing its relaxant effect resulted in a full recovery of PE-induced contractions, indicating that the action mechanism is reversible. The observation that SHCS did not change the ED<sub>50</sub> of PE on its dose-response curve ruled out the possible interaction of SHCS with α-receptors. The relaxant effect of SHCS was not affected by removal of endothelium or a nitric oxide synthase inhibitor, L-NAME. Methylene blue, an inhibitor of the soluble guanylate cyclase, did not affect the relaxant effect of SHCS. These results suggest that the action of SHCS is not mediated by the endothelium nor soluble guanylate cyclase. Constant cGMP production determined in arterial strips in the presence or absence of SHCS is consistent with this conclusion. When contraction was induced by additive application of Ca<sup>2+</sup> in arterial rings which were pre-depolarized by high K<sup>+</sup> in a Ca<sup>2+</sup>-free solution, the relaxant effect of SHCS was attenuated by increasing the Ca<sup>2+</sup> concentration. SHCS, when applied to the arterial rings pre-contracted by PE and then relaxed by nifedipine, a Ca<sup>2+</sup> channel blocker, did not show additive relaxation. SHCS partially blocked Ca<sup>2+</sup> influx stimulated by PE and high K<sup>+</sup> which was determined by 5-min <sup>45</sup>Ca uptake, while it did not affect Ca<sup>2+</sup> efflux.

**Conclusions :** From above results, it is suggested that SHCS relax PE-induced contraction of rabbit carotid artery in an endothelium-independent manner, and inhibition of Ca<sup>2+</sup> influx may contribute to the underlying mechanism.

**Key Word :** Sunghyangjeongki-San(성향정기산), contractile reactivity, Ca<sup>2+</sup> metabolism, phenylephrine

### 1. 緒 論

血壓은 循環器系를 循環하는 血液이 血管壁에 미치는 側壓力을 말하고, 動脈 血壓의 最大 血壓이 160mmHg以上을 持續的으로 나타내는 것을 高血壓이라

한다<sup>1)</sup>. 高血壓은 長期間 持續되면 各 臟器의 機能障를 招來하게 되고 腦卒中, 動脈硬化症, 心肥大, 心不全, 腎不全 등의 여러 가지 合併症을 일으키게 되며<sup>2)</sup>, 특히 腦卒中에 가장 頻度가 높은 先行 疾患이다<sup>3)</sup>.

東洋醫學에서는 高血壓을 誘發시킬 수 있는 病因을 風, 火, 痰, 虛로 보았고<sup>4)</sup>, 《素門 至眞要大論》<sup>5)</sup>에서는 “諸風掉眩, 皆屬于肝”이라 하였으며, 傳統의 表現으로는 中風의 前兆證에 該當하고<sup>1,6)</sup>, 眩暈, 頭痛, 肝陽上亢, 肝風, 中風 등의 範疇에 屬한다고 보았다<sup>7,8)</sup>. 이에 대한 治法은 疏風, 清熱瀉火, 理氣祛痰 및

補虛를 基本으로 하며<sup>9,10</sup>, 中風初期의 治法에 있어서는 調氣를 우선으로 하여 氣血의 疏通을 重視하고 있다<sup>11</sup>.

星香正氣散은 戴<sup>12</sup>의《證治要訣》에서 肥人中風 痰涎壅盛에 藿香正氣散과 星香散을 合方한 處方으로, 理氣祛痰의 效能이 있어, 中風 中氣, 中惡, 痰厥, 食厥 등症에 先用되는 代表的 方劑로서<sup>13,14</sup>, 臨床에서 中風昏倒, 人事不省, 痰涎壅盛 등症에 調氣의 目的으로 活用되고 있다<sup>15</sup>.

星香正氣散에 관한 實驗的 研究로는 安<sup>16</sup>, 文<sup>11</sup>, 柳<sup>17</sup> 등이 實驗 動物을 利用하여 血壓, 心搏動, 腦壓, 腦損傷 등에 미치는 影響을 報告한 바 있으나, 頸動脈 平滑筋의 緊張 調節 및  $Ca^{2+}$ 代謝에 미치는 影響에 관한 研究는 報告된 바가 없었다.

이에 著者는 中風初期의 救急處方으로 常用되고 있는 星香正氣散의 臨床的 效能을 立證하고자 家兔에서 腦血液 流入에 중요한 頸動脈을 對象으로 여러 가지 要因으로 誘發된 血管 收縮에 미

치는 星香正氣散의 血管 弛緩 效果를 實驗的으로 研究 觀察한 바 有意한 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

## II. 實驗

### 1. 動物 및 材料

#### 1) 動物

實驗에 사용한 動物은 體重 1.5 - 2.5 kg의 토끼(New Zealand white rabbit)를 암수 區別없이 사용하였다.

#### 2) 藥材

星香正氣散은 《方藥合編》<sup>13</sup>에 依據하였으며, 藥材는 동의대학교 한방병원에서 良質의 것을 精選하여 使用하였으며, 處方 內容과 1貼의 分量은 다음과 같다.

#### 3) 溶液 및 試藥

Phenylephrine, acetylcholine, isoproterenol, methylene blue, Krebs-Henseleit Solution 용 시약 등은 Sigma사 (미국, St. Louis, MO)의 제품을 사용하였고, nifedipine, Nω-

nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) 등은 Rearch Biochemicals International Products (미국, Natick, MA) 제품을 사용하였으며,  $^{45}Ca$ , cGMP 방사면역측정 시약, scintillation cocktail은 New England Nuclear Research Products (미국, Boston, MA)로부터 구입하여 사용하였다.

### 2. 方法

#### 1) 檢液의 調製

星香正氣散 10 貼 分量인 397.5g을 등근 플라스크에 넣고 蒸溜水 3,000ml를 加한 後 3 時間 동안 煎탕하고 여과 액을 동결건조기로 동결건조하여 89.5g의 extract를 얻었다.

#### 2) 動脈 血壓 및 心電圖의 記錄

토끼의 耳靜脈을 통하여 pentobarbital sodium (20 mg/kg)을 注入하여 痲醉한 後 頸動脈을 露出시켜 動脈 一部를 切開한 後 heparin이 包含된 食鹽 水로 채워진 catheter를 插入하고 수술 용 실로 固定하였다. 氣管을 一部 切開하여 氣管 插管을 施行하고 자유스럽게 呼吸하게 하였으며 필요시에는 呼吸器를 連結하여 機械呼吸을 實施하였다. 頸動脈에 插入된 catheter에 壓力變換機를 連結하고 壓力의 變化를 生理記錄機 (Grass polygraph 7E)로 記錄하였다. 藥物의 注入은 耳靜脈을 통해 靜脈注射 하거나 胃插管을 통하여 投與하였으며, 이때 投與 藥物은 모두 事전에 멸균 필터 (Millipore, 0.2 μm pore size)를 利用하여 濾過滅菌하였다. 心電圖는 右側 上肢 및 左側 下肢에 電極을 連結하여 記錄하였다.

#### 3) 血管張力의 測定

토끼의 耳靜脈(ear vein)을 통하여

### Prescription of Sunghyangjungisan

韓藥名	生藥名	重量(g)
藿香	Herba Pogostemi	5.625
蘇葉	Folium Perillae	3.750
白芷	Radix Angelicae Dahuricae	1.875
大腹皮	Pericarpium Arecae	1.875
白茯苓	Poria	1.875
厚朴	Cortex Magnoliae	1.875
白朮	Rhizoma Atractylodis Macrocephalae	1.875
陳皮	Pericarpium Citri Nobilis	1.875
半夏製	Tuber Pinelliae	1.875
桔梗	Radix Platycodi	1.875
甘草炙	Radix Glycyrrhizae	1.875
生薑	Rhizoma Zingiberis	3.000
大棗	Fructus Zizyphi Jujubae	3.000
南星	Rhizoma Arisaematis	3.750
木香	Radix Saussurea	3.750
Total amount		39.750

pentobarbital sodium (20 mg/kg)을 주입하여 마취한 후頸動脈을摘出하였다.摘出한組織을찬 Krebs-Henseleit Solution (KHS)에 넣고立體顯微鏡(streomicroscope)下에서眼科用微細가위와핀셋을利用하여動脈組織을損傷하지않도록注意하여周圍의結合組織을除去한후두께1.5mm의크기로切斷하여動脈環(arterial ring)을만들었다.動脈環을KHS가들어있는組織培養器(organ chamber)에 넣고L자형스테인레스고리를利用하여張力變換機(Grass FT-03)에固定시키고基礎張力으로1g의張力を加하였다.

實驗에 사용한 KHS의 구성은(단위 mM) NaCl 115, KCl 4.7, CaCl<sub>2</sub> 2.5, MgCl<sub>2</sub> 1.2, NaHCO<sub>3</sub> 25, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2, Dextrose 10이었다.溶液을37°C로維持하면서95% O<sub>2</sub>/5% CO<sub>2</sub> 혼합가스를供給하였다.

實驗始作前2時間동안平衡시킨後,1M의phenylephrine으로血管의收縮反應을觀察하여反應이安靜된後實驗을始作하였다.實驗期間동안每20分마다溶液을갈아주면서1g의基礎張力이維持되도록調節하였다.筋收縮의變化는等尺性收縮(isometric contraction)을張力變換機(Grass FT-03)로測定하여生理記錄機(Grass polygraph 7E)로記錄하였다.

血管內皮細胞를除去할필요가있을때에는가는나무봉을利用하여血管內面을가볍게문질러內皮細胞除去(denuded endothelium)標本을만들었다.血管內皮細胞가완전히除去되었는지는1 $\mu$ M의phenylephrine으로收縮을誘發한後,acetylcholine에 의한弛緩反應의消失有無를觀察하여確認하였다.

#### 4) 組織內 cGMP 含量的測定

收縮實驗에서의와같은條件으로5分間處理한組織을40°C의6% trichloroacetic acid溶液0.5ml에 옮겨反應을中止시키고polytron homog enizer로均質液을만들었다.이均質液을2000rpm에서15分間遠心分離하여上層液을따로分離한後,diethyl ether를使用하여trichloroacetic acid를除去하였다.위의上層液에5배容량의water saturated diethyl ether을加하여잘섞은후5分정도沈澱시켜diethyl ether層이分離되면Pasteure pipette으로이를除去하였다.이와같은操作을4번되풀이하여diethyl ether層에잘分布하는trichloroacetic acid를除去한後,凍結乾燥시켜냉장고에보관하였다가cGMP含量을測定하였다.위에서遠心分離한後에나타난組織沈澱物은0.1% deoxycholic acid에suspension한後,蛋白質濃度を測定하였다.cGMP含量은c-GMP[H] kit를使用하여放射免疫法(radioimmunoassay)으로測定하였으며pmole/mg protein으로나타내었다.

蛋白質濃度は $\gamma$ -globulin을標準으로하여Bradford의方法<sup>18)</sup>으로測定하였다.

#### 5) <sup>45</sup>Ca 流入의測定

<sup>45</sup>Ca 流入의測定은Aaronson과van Breemen의方法<sup>19)</sup>으로하였다.筋切片을PSS에서약2時間동안平衡시킨後1 $\mu$ Ci/ml의<sup>45</sup>Ca를包含한各條件의溶液에서5分間incubation하였다.Incubation이끝난組織을꺼내어Ca<sup>2+</sup>이없고2mM EGTA를包含한찬PSS에서45分間處理하여細胞外部에結合된<sup>45</sup>Ca를除去하였다.이때組織의물기를除去하고무게를단後,1N NaOH에녹이고scintillation cockt

ail (Aquasol-2, New England Nuclear) 7ml를 넣고 <sup>45</sup>Ca의 量을 液體閃光計數器 (liquid scintillation counter, Tricarb 300C, Packard)로測定하여 $\mu$ mole/kg wet weight로 나타내었다.

#### 6) <sup>45</sup>Ca 流出의測定

<sup>45</sup>Ca 流出도 Aaronson과 van Breemen의方法<sup>19)</sup>으로하였다.組織을<sup>45</sup>Ca 이 없는PSS에서2時間동안平衡시킨後,<sup>45</sup>Ca를包含한溶液에서一定時間<sup>45</sup>Ca를負荷하였다.Ca<sup>2+</sup>이 없는溶液에露出시켰을때나타날수있는細胞膜의變化를막기 위하여6.8mM CaCl<sub>2</sub>와5mM EGTA를包含한PSS에서45分間處理하여細胞外部에結合된<sup>45</sup>Ca를除去하였다.各條件의溶液2ml에위의組織을2分間隔으로 옮겨溶液으로流出되는<sup>45</sup>Ca의量을測定하고流出의測定이끝난組織은물기를除去하고무게를단後,<sup>45</sup>Ca 流入의測定 때와같은方法으로處理하였다.時間에따른組織내<sup>45</sup>Ca의含量變化를semi-log 표에나타내고다음의식으로流出常數(k, efflux rate constant)를計算하였다.

$$k = \frac{\ln(^{45}\text{Ca})_{t1} - \ln(^{45}\text{Ca})_{t2}}{t2 - t1}$$

(<sup>45</sup>Ca<sub>t1</sub>, <sup>45</sup>Ca<sub>t2</sub>; 測定時間 t1 및 t2에서의組織殘餘<sup>45</sup>Ca含量)

#### 7) 資料分析

3 마리 이상의 다른 토끼에서分離한6개 이상의實驗標本에서 얻은結果를分析하여平均 $\pm$ 標準誤差로 나타내었고, 두 그룹간의平均의差異를檢定할必要가 있을 때에는 student's t-test로檢定하여 p<0.05일 때有意한差異가 있는 것으로看做하였다.

### III. 成績

#### 1. 麻酔된 家兔에서 動脈血壓, 心搏動數 및 心電圖에 미치는 效果

安靜 狀態에서 星香正氣散을 單獨으

로 靜脈注射한 경우 (體重 kg 당 100 mg) 動脈血壓 혹은 心電圖에 아무런 影響을 미치지 않았다 (Table 1, Fig. 1 상단). 그러나 星香正氣散을 靜脈注射 후 phenylephrine을 靜脈注射하여 血壓上昇 效果를 觀察한 結果, 星香正氣散 非

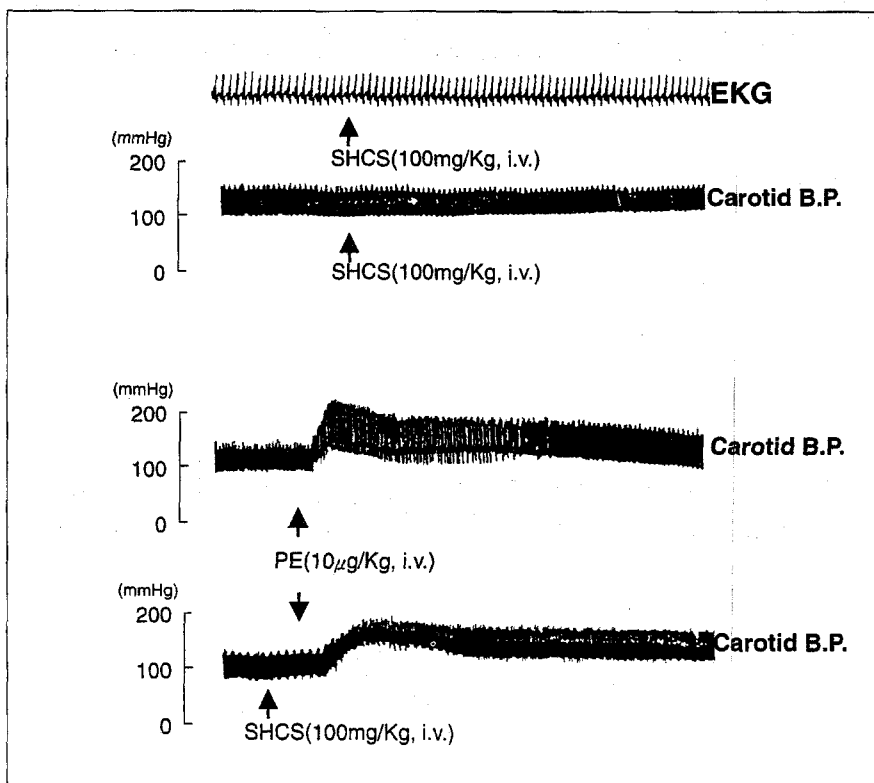
投與群에 비하여 血壓上昇을 有意하게 緩和시키는 效果를 觀察할 수 있었다. 血壓上昇 緩和 效果는 收縮期 및 弛緩期 血壓 모두에서 觀察되었다 (Table 1, Fig. 1 하단).

한편 星香正氣散을 胃內 插管 (intragastric dwelling tube)을 통하여 投與하고 (體重 kg당 300 mg) 30分 經過後 phenylephrine에 의한 血壓上昇에 미치는 效果를 觀察한 結果 靜脈注射의 境遇보다 微弱하지만 血壓上昇을 緩和시키는 效果를 觀察할 수 있었다. 靜脈注射 때와 마찬가지로 星香正氣散 單獨으로 投與한 경우, 動脈 血壓이나 心電圖에 아무런 效果도 觀察되지 않았다 (Table 2, Fig. 2).

**Table 1.** Effect of sunghyangchungisan (SHCS, 100 mg/kg body weight) administered through ear vein on phenylephrine (PE, 1  $\mu$ M)-induced changes in arterial blood pressure (B.P.) and heart rate (H.R.) of phenobarbital sodium-anesthetized rabbits.

	B.P.(mmHg)			H.R.
	systolic	diastolic	mean	
Control	136 ± 13	94 ± 11	115 ± 11	112 ± 21
SHCSalone	127 ± 12	92 ± 8	110 ± 8	107 ± 8
PEalone	187 ± 12	132 ± 10	160 ± 14	83 ± 9
SHCS+PE	162 ± 16	118 ± 11	140 ± 12	91 ± 8

Mean ± S.E. of 4 experiments.



**Fig. 1.** Representative tracings of the effects of Sunghyangchungisan (SHCS) on carotid arterial blood pressure and EKG in a phenobarbital sodium-anesthetized rabbit. SHCS was administered through ear vein and the effects on resting and phenylephrine (PE)-stimulated blood pressure and EKG were recorded. PE was administered through ear vein 5 min following the injection of SHCS.

#### 2. Phenylephrine에 의한 收縮에 미치는 弛緩 效果

本 實驗에서는 體外 摘出한 토끼의 頸動脈 環切片 (ring segment)을 利用하여 phenylephrine으로 收縮을 誘發하고 이에 미치는 星香正氣散의 效果를 觀察하였다. Fig. 3A에 나타낸 結果는 內皮細胞를 除去하지 않은 토끼 頸動脈 環을 1 $\mu$ M의 phenylephrine으로 收縮시킨 후 星香正氣散을 添加하였을 때 나타나는 弛緩 效果를 記錄한 것이다. 星香正氣散을 附加的으로 添加時 0.1 mg/ml에서 0.5 mg/ml의 濃度까지 濃度依存的으로 弛緩 效果가 增加하는 樣相을 보였으며 0.5 mg/ml에서 보인 弛緩 效果는 53.4 ± 10.2 %이었다.

星香正氣散을 phenylephrine을 處理하기 전에 前處置하였을 때에도 後處置하였을 때와 類似한 樣相의 抑制 效果를 보였으며 基礎 張力에는 弛緩 效果를 보이지 않았다 (Fig. 3B). Fig. 3B에 나타낸 結果에서 星香正氣散을 處置後 KHS로 洗滌하고 다시 phenylephrine

을 投與하면 원래 크기의 收縮을 回復하여, 星香正氣散의 弛緩 效果가 可逆的임을 보여준다. 結果를 도표로 나타내지는 않았지만 前處置 時間은 弛緩 效果에 有意한 影響을 주지 않았다.

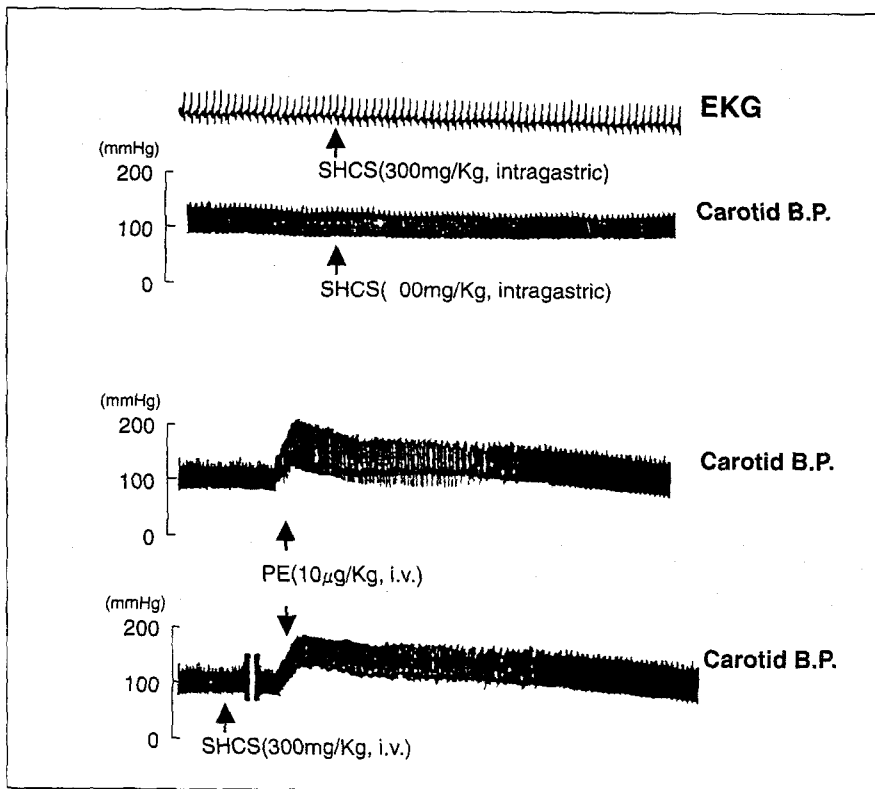
Fig. 4는 위의 前處置 및 後處置한 境遇의 結果를 綜合하여 濃度-反應 曲線으로 나타낸 것으로 前處置한 경우와 後處置한 경우 모두 비슷한 樣相의 弛緩 效果를 나타내었다. 두 境遇 모두

50%의 弛緩 效果를 보인 濃度는 0.5 mg/ml 內外였으며, 이보다 높은 濃度에서는 有意한 弛緩 效果가 나타나지 않았다.

**Table 2.** Effect of sunghyangchungisan (SHCS, 300 mg/kg body weight) administered through intragastric dwelling tube on phenylephrine (PE, 1 μM)-induced changes in arterial blood pressure (B.P.) and heart rate (H.R.) of phenobarbital sodium-anesthetized rabbits

	B.P.(mmHg)			H.R.
	systolic	diastolic	mean	
Control	138 ± 13	97 ± 11	118 ± 11	118 ± 16
SHCSalone	131 ± 11	90 ± 7	110 ± 8	104 ± 8
PEalone	192 ± 16	142 ± 14	167 ± 13	87 ± 9
SHCS+PE	174 ± 18	121 ± 10	148 ± 16	98 ± 9

Mean ± S.E.of 4experiments.



**Fig. 2.** Representative tracings of the effects of Sunghyangchungisan(SHCS) on carotid arterial blood pressure and EKG in a phenobarbital sodium-anesthetized rabbit. SHCS was administered through intragastric-dwelling tube and the effects on resting and phenylephrine (PE)-stimulated blood pressure and EKG were recorded. PE was given through ear vein 30 min following the intragastric administration of SHCS.

### 3. Phenylephrine의 濃度 變化에 따른 弛緩 效果

Phenylephrine에 의한 收縮을 弛緩하는 星香正氣散의 效果가 平滑筋의 α-收容體에 대한 phenylephrine의 結合을 방해하여 나타날 可能性이 있기 때문에 phenylephrine의 濃度를 10<sup>-8</sup>에서 10<sup>-3</sup> M까지 變化시키면서 收縮을 誘發하고 이에 대한 星香正氣散의 弛緩 效果에 變化가 있는지를 觀察하였다. 星香正氣散을 添加하지 않은 對照 標本에서 頸動脈環은 10<sup>-8</sup>의 濃度에서부터 收縮 反應을 보여 10<sup>-4</sup> M 以上の 濃度에서는 最大 收縮 反應을 나타내었다. 濃度-反應 曲線에서 구한 最大 收縮의 50%의 收縮 效果를 보인 phenylephrine의 濃度 (ED<sub>50</sub>)은 3.7 × 10<sup>-7</sup> M 이었다. 星香正氣散(0.5 mg/ml) 存在時 phenylephrine의 全 濃度 範圍에서 비슷한 정도의 弛緩 效果를 보였으며 ED<sub>50</sub>도 4.1 × 10<sup>-7</sup> M로 類似한 값을 보였다(Fig. 5). 그 可能性은 작지만 星香正氣散이 血管 平滑筋 弛緩 效果를 나타내는 β-收容體에 效能劑로 作用할 可能性이 있어 β-收容體 封鎖劑인 propranolol 存在下에서 그 弛緩 效果가 變化가 있는지를 確認하였으나 差異가 없었다.

### 4. Nitric oxide synthase 抑制劑 및 內皮細胞 除去에 미치는 效果

다음의 實驗들에서는 星香正氣散에 의한 血管 弛緩 效果가 內皮細胞의 機能과 聯關되어 있는 지를 確認하였다.

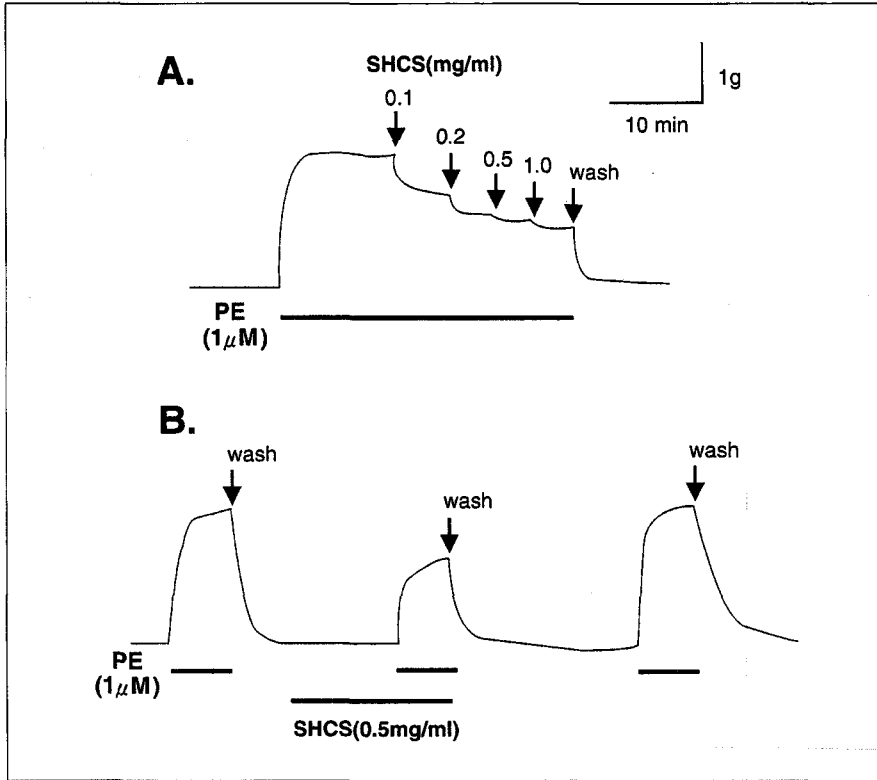


Fig. 3. Representative tracings of the effect of Sunghyangchungisan (SHCS) on phenylephrine (PE)-induced contractions in rabbit carotid artery. SHCS was applied 10 min after (A) or before (B) the addition of PE.

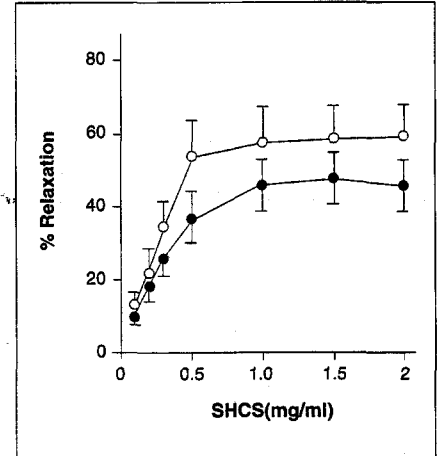


Fig. 4. Effect of Sunghyangchungisan (SHCS) on phenylephrine (PE)-induced contractions in rabbit carotid artery. SHCS was applied 10 min before (○) or after (●) the addition of PE as represented in Fig. 2. The magnitude of relaxation or inhibition by SHCS of PE-induced contractions was expressed as percentile compared to complete relaxation to the resting tension which was set as 100%. Each point represents mean  $\pm$  S.E. of 6 experiments.

內皮細胞에 依存하여 나타나는 血管 弛緩 反應은 內皮細胞에서의 血管 弛緩 因子, 즉, NO의 生成과 이에 따른 guanylate cyclase의 活性化에 의한 것으로 알려져 있다. Fig. 6에 나타난 結果는 nitric oxide synthase (NOS) 抑制劑인 L-NAME가 星香正氣散의 血管 弛緩 作用에 미치는 效果를 isoproterenol 및 acetylcholine에 의한 弛緩 反應에 미치는 效果와 比較 觀察한 것이다. L-NAME를 前處置하였을 때 isoproterenol이나 acetylcholine에 의한 血管 弛緩 反應은 有意하게 遮斷 되었다. 그러나 星香正氣散에 의한 血管 弛緩 效果는 影響을 받지 않았다.

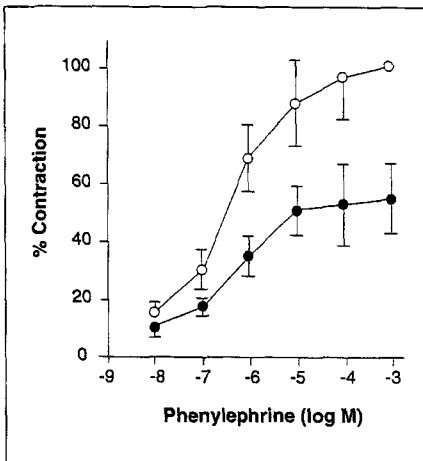
內皮細胞를 除去한 頸動脈環에서 phenylephrine으로 收縮을 誘導한 後 0.5 mg/ml의 星香正氣散을 處理時

50.3 $\pm$ 11.2%의 弛緩 效果를 보여 內皮細胞를 除去하지 않은 頸動脈環에서 나타난 弛緩 效果 (51.2 $\pm$ 9.3%)와 有意한 差異가 없었다(Fig. 7, 8).  $\beta$ -收容體 效能劑로서 血管 弛緩 效果를 나타내는 isoproterenol의 境遇 10  $\mu$ M의 濃度에서 內皮細胞 存在時 63.8 $\pm$ 13.6%의 弛緩 效果를 보였으나 內皮細胞를 除去하였을 경우 16.2 $\pm$ 6.7%의 弛緩 效果만 보여 그 弛緩效果가 部分的으로 內皮細胞依存성을 보였다. Acetylcholine의 境遇 內皮細胞 存在時에 10  $\mu$ M의 濃度에서 90% 以上の 가장 強力한 弛緩 效果를 보였으나, 內皮細胞를 除去時에는 그 弛緩 效果가 完全히 사라져 그 效果가 全的으로 內皮細胞에 依存的임을 보여준다(Fig. 7, 8).

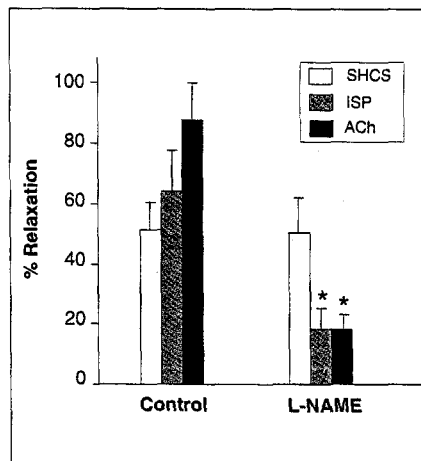
### 5. cGMP 生成에 미치는 效果

앞의 結果들에서 星香正氣散의 效果가 NOS 抑制劑나 內皮細胞 除去에 影響을 받지 않았으나 星香正氣散이 血管 內皮細胞를 經由하지 않고도 平滑筋細胞에 直接 作用하여 guanylate cyclase를 活性化시킬 可能性도 있으므로 이를 確認하였다.

Fig. 9에 나타난 結果는 星香正氣散의 血管 弛緩 作用에 미치는 溶存性 guanylate cyclase를 抑制하는 것으로 알려진 methylene blue가 星香正氣散, isoproterenol 및 acetylcholine에 의한 血管 弛緩 反應에 미치는 效果를 比較 觀察한 것으로 isoproterenol 및 acetylcholine의 境遇와 對照的으로 星香正氣散에 의한 弛緩 效果는 methylene blue에 의해 전혀 影響을 받지 않



**Fig. 5.** Dose-reponse curves of phenylephrine-induced contractions in rabbit carotid artery. The arterial strips were exposed to each concentration of phenylephrine in the presence (●) and absence (○) of Sunghyangchungisan (SHCS, 0.5 mg/ml). Maximum isometric tension at the highest concentration ( $10^{-3}$  M) of phenylephrine in the absence of SHCS was set as 100% and the relative contractile tension was expressed as % contraction. Data are mean  $\pm$  S.E. of 6 experiments.



**Fig. 6.** Effect of Sunghyangchungisan (SHCS, 0.5 mg/ml), isoproterenol (ISP,  $10 \mu\text{M}$ ) and acetylcholine (ACh,  $10 \mu\text{M}$ ) on phenylephrine (PE,  $1 \mu\text{M}$ )-induced contractions in rabbit carotid artery. The relaxant effects of SHCS, ISP and ACh on PE-induced contractions were recorded in the presence and absence of N $\omega$ -nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME). The magnitude of relaxation was expressed as percentile compared to complete relaxation to the resting tension which was set as 100%. Each point represents mean  $\pm$  S.E. of 6 experiments. \*,  $P < 0.01$  vs. the respective value in the presence of intact endothelium.

음으로써(Fig. 9) 星香正氣散의 弛緩 效果가 guanylate cyclase에 非依存的으로 나타났다. 이는 血管 平滑筋 切片에서 cGMP를 直接 測定한 實驗에서 isoproterenol 및 acetylcholine은 cGMP 生成을 促進하였으나 星香正氣散은 전혀 影響이 없음을 確認한 Fig. 10의 實驗에서도 알 수 있다.

### 6. 細胞 外部 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度 및 $\text{Ca}^{2+}$ 通路 遮斷劑의 效果

Fig. 11의 實驗에서는  $\text{Ca}^{2+}$ 을 除去한 溶液에서 高濃度  $\text{K}^+$ 에 收縮 反應을 나타내지 않을 때까지 長時間 露出시킨 後 高濃度  $\text{K}^+$ 으로 脫分極시킨 狀態에서

外部 溶液에  $\text{Ca}^{2+}$ 을 附加적으로 添加하여 收縮을 誘發하고 星香正氣散의 效果를 觀察하였으며, 그 結果를 Fig. 12에 綜合하여 나타내었다. 外部  $\text{Ca}^{2+}$ 의 濃度 變化에 따라 星香正氣散의 收縮 抑制 效果를 比較하면  $\text{Ca}^{2+}$  濃度가 增加하면 收縮 抑制 效果가 減少하는 傾向을 보였다(Fig. 12). 한편 phenylephrine으로 收縮을 誘發한 後 細胞膜 電位의 變化에 의해 開閉되는 L-型  $\text{Ca}^{2+}$  通路 遮斷劑인<sup>21)</sup> nifedipine을 먼저 處置하여 弛緩을 시킨 後 星香正氣散을 附加하여 處理하면 附加적인 弛緩 效果가 나타나지 않았다(Fig. 13). 이는 星香正氣散과 nifedipine에 의한 收縮 弛緩 效果가 同

一 機轉에 의한 可能性이 높음을 示唆하는 結果로서 acetylcholine이 nifedipine의 弛緩 作用에 附加하여 弛緩 效果를 나타낸 結果와 對照적이다.

### 7. 血管 平滑筋 切片에서 $\text{Ca}^{2+}$ 流入 및 流出에 미치는 效果

위의 實驗 結果에서 星香正氣散의 收縮 抑制 效果가 外部 溶液의  $\text{Ca}^{2+}$  濃度 및  $\text{Ca}^{2+}$  通路 遮斷劑에 影響을 받는다는 것은 星香正氣散의 收縮 抑制 效果가 外部  $\text{Ca}^{2+}$ 의 流入 抑制과 關聯이 있을 可能性을 示唆한다. Fig. 14는  $^{45}\text{Ca}$  流入에 미치는 星香正氣散의 效果를 나타낸 것으로 安靜 狀態에서의  $^{45}\text{Ca}$  流入에 影響이 없었으나 phenylephrine 및 高濃度  $\text{K}^+$  溶液에 의해 增加된  $^{45}\text{Ca}$  流入을 모두 有意하게 抑制하였다.

Fig. 15는  $^{45}\text{Ca}$  流出에 미치는 星香正氣散의 效果를 나타낸 것으로 組織內에 남아 있는  $^{45}\text{Ca}$ 의 量을 semmi-log 표에 나타낸 것이다. 星香正氣散이 없는 狀態에서 計算한  $^{45}\text{Ca}$ 의 efflux rate constant는  $0.015 \pm 0.0017 \text{ min}^{-1}$ 이었으며 星香正氣散  $0.5 \text{ mg/ml}$  投與 後에는  $0.016 \pm 0.0021 \text{ min}^{-1}$ 로 流出率에 有意한 差異가 없었다.

### IV. 考 察

高血壓은 成人病의 主要原因이 되는 가장 흔하고도 管理가 어려운 循環器系의 慢性 退行性 疾患이다<sup>22)</sup>. 高血壓은 그 自體보다 高血壓이 長期間 持續되면 各 臟器의 機能障碍를 招來하여 여러 가지 合併症을 誘發하는 것이 問題가 되고 있다<sup>3)</sup>. 主要 合併症으로는 腦卒中, 動脈硬化症, 心肥大症, 心不全, 不整脈, 心筋梗塞症, 腎不全 等인데<sup>23)</sup>, 이들 모두 致死率이 높으며<sup>3)</sup>, 특히 여러 가지

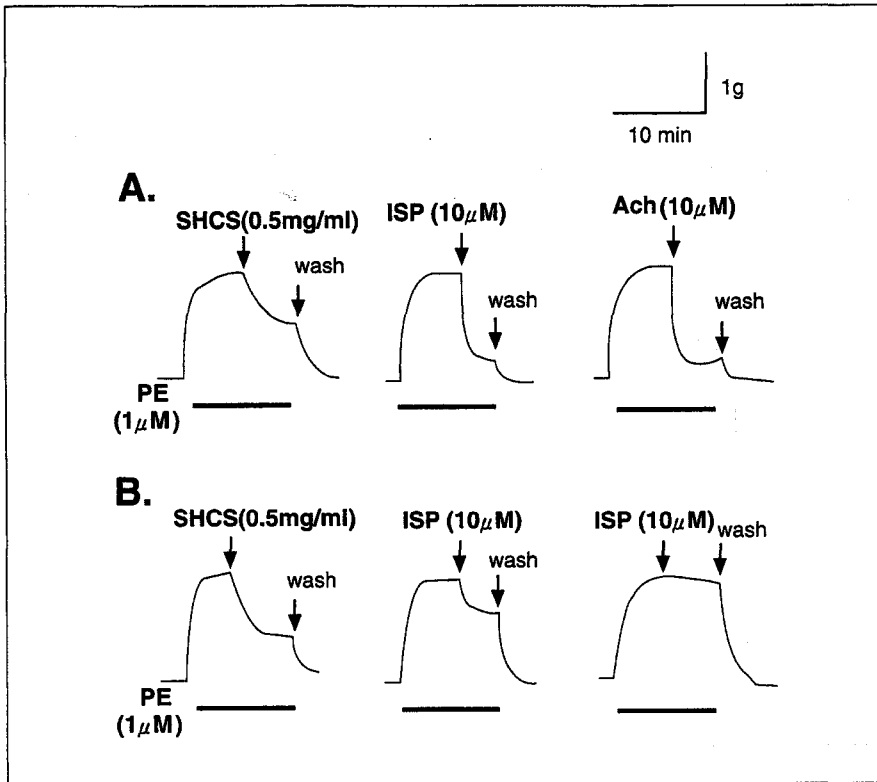


Fig. 7. Typical tracings of the effect of Sunghyangchungisan (SHCS), isoproterenol (ISP) and acetylcholine (ACh) on phenylephrine (PE)-induced contractions in rabbit carotid artery in the presence (A) and absence (B) of endothelium.

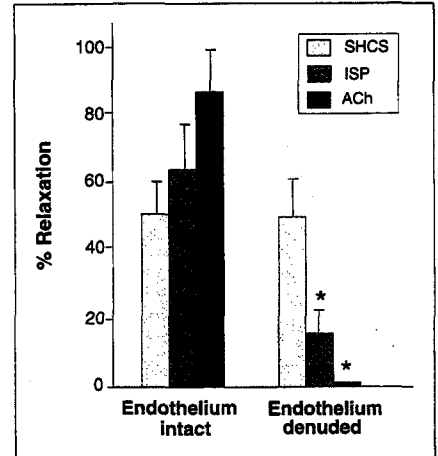


Fig. 8. Effect of Sunghyangchungisan (SHCS, 0.5 mg/ml), isoproterenol (ISP, 10 µM) and acetylcholine (ACh, 10 µM) on phenylephrine (PE, 1 µM)-induced contractions in rabbit carotid artery. The relaxant effects of SHCS, ISP and ACh on PE-induced contractions were recorded in the presence and absence of endothelium, as represented in Fig. 7. The magnitude of relaxation was expressed as percentile compared to complete relaxation to the resting tension which was set as 100%. Each point represents mean ± S.E. of 6 experiments. \*, P < 0.01 vs. the respective value in the presence of intact endothelium.

疫學調查<sup>22,24,25</sup>)에서 나타났듯이 腦卒中에 가장 頻度가 높은 先行 疾患으로 指摘되고 있다.

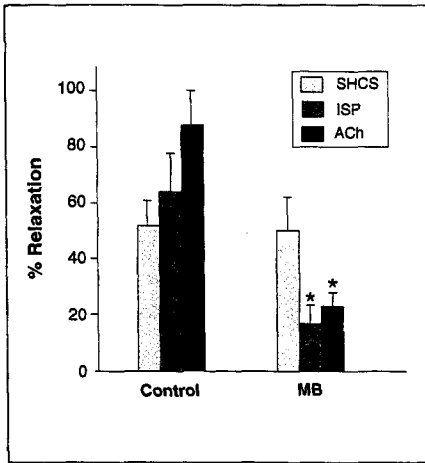
東洋醫學에서는 高血壓이란 用語는 없으나, 中風 前兆症, 肝陽上亢, 眩暈, 肝風內動, 中風 等の 範疇에 包含된다고 보았다<sup>4,9,26</sup>. 中風의 原因에 關하여 여러 가지 說이 있으나 內經<sup>27</sup>을 비롯하여 巢<sup>28</sup>, 孫<sup>29</sup>, 張<sup>30</sup> 等은 주로 外感風邪와 虛로 보았고, 金元代의 劉<sup>31</sup>, 李<sup>32</sup>, 朱<sup>33</sup> 等은 火·氣虛·濕痰을 發病原因으로 보았으며, 葉<sup>34</sup>은 精血衰耗하여 水不涵木하면 肝陽偏亢하여 內風이 된다고 하였다. 그後 王<sup>35</sup>의 分類를 契機로 龔<sup>36</sup> 여러 學者들이 多様な 病因을 主張하였으나 대체로 風·火·濕痰·虛의 四大原因說을 이루고 있다<sup>4</sup>. 高血壓과 中風의 治療는 祛風, 清熱瀉火, 祛痰 및 補虛

의 方法을 使用하였고<sup>4,9,26</sup>, 中風을 本虛標實, 上盛下虛之證이라 하여 標實의 治療에 平肝熄風, 化痰通腑, 活血通絡, 清熱滌痰의 方法을 使用하였으며, 本虛의 治法으로는 精氣를 도와주어 氣血을 補하였다<sup>26</sup>. 특히 中風初期의 治療에 있어서 嚴<sup>12,37</sup>은 調氣를 于先으로 하였으며, 朱<sup>38</sup>도 治痰을 우선으로 하였으나 肥人中風 痰涎壅盛에 먼저 理氣로서 急治하라 하여 藿香正氣散과 星香散을 合方하여 使用하였다. 그밖에 李<sup>38</sup>는 順氣化痰을 爲主로 하였으며, 盧<sup>39</sup>는 中風急性期 病機의 關鍵은 氣機의 升降逆亂에 있으므로 治療는 마땅히 通利中焦하고 調理升降하라고 하였다.

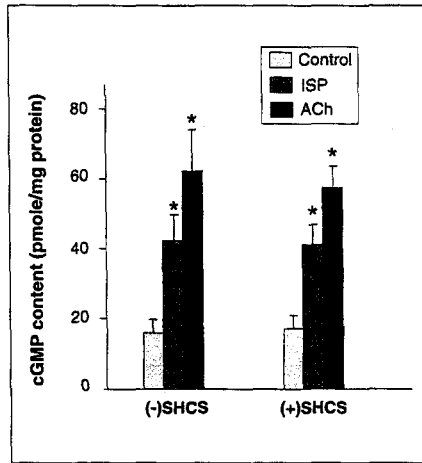
星香正氣散 構成藥物의 藥理作用을 보면, 藿香은 理氣和中, 兼治表裏하며, 蒼朮, 白芷, 蘇葉은 寒邪를 溫散하고, 利

膈하며 表邪를 發散시키고, 芳香으로써 濁氣를 化한다. 桔梗, 厚朴, 大腹皮는 調氣하고, 消脹除滿하며 行水한다. 半夏, 陳皮, 生薑은 降逆하여 除濕化痰하고 裏滯를 疏通시킨다. 茯苓, 白朮, 甘草, 大棗는 健脾祛濕하고 正氣를 補한다<sup>14</sup>. 南星은 燥濕化痰·祛風解痙하는 效能이 있어 風痰, 濕痰을 除去하며, 木香은 行氣止痛, 健脾消食하는 效能이 있어 腸胃의 氣滯를 疏通시킨다<sup>14,40</sup>. 星香正氣散은 藿香正氣散에 南星과 木香을 加한 處方으로 中風, 中氣, 痰厥, 食厥 等症에 先用 一二貼하여 正氣한 後에 隨症治之하는 救急處方으로 널리 活用되고 있다<sup>13-15</sup>.

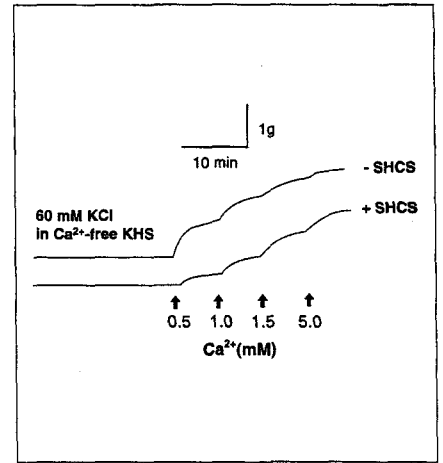




**Fig. 9.** Effect of methylene blue (MB, 10  $\mu$ M) on the relaxant effect of Sunghyangchungisan (SHCS, 0.5 mg/ml), isoproterenol (ISP, 10  $\mu$ M) and acetylcholine (ACh, 10  $\mu$ M). The arterial ring was pre-contracted by application of phenylephrine (1  $\mu$ M) and the relaxation induced by SHCS, ISP and ACh was recorded. The magnitude of relaxation was expressed as percentile compared to complete relaxation to the resting tension which was set as 100%. Each point represents mean  $\pm$  S.E. of 6 experiments. \*,  $P < 0.01$  vs. the respective control.



**Fig. 10.** Effect of Sunghyangchungisan (SHCS, 0.5 mg/ml) on cGMP production. The arterial segments were exposed to SHCS in the presence and absence of isoproterenol (ISP, 10  $\mu$ M) or acetylcholine (ACh, 10  $\mu$ M) for 5 min and intracellular cGMP contents were assayed by radioimmuno assay. Each point represents mean  $\pm$  S.E. of 4 experiments. \*,  $P < 0.01$  vs. the respective control.



**Fig. 11.** Representative tracings of contractions induced by additive applications of  $Ca^{2+}$ . The arterial strips were deprived of extracellular  $Ca^{2+}$  by exposure to  $Ca^{2+}$ -free KHS for 60 min. Then, they were depolarized by switching to 60 mM KCl in  $Ca^{2+}$ -free KHS and exposed to additive applications of  $Ca^{2+}$  in the presence and absence of Sunghyangchungisan (SHCS, 0.5 mg/ml).

本 研究에서는 星香正氣散에 의한 血管 弛緩 效果를 既存의 잘 알려진 血管 弛緩劑들의 作用과 比較하여 觀察함으로써 星香正氣散의 作用 特性 및 機轉을 밝히고자 하였다. 星香正氣散에 의한 血管 弛緩 作用은 0.5 mg/ml 以下の 濃度에서는 濃도에 依存的으로 나타났으나 그 以上の 濃度에서는 弛緩 效果에 有意한 增加를 보이지 못하였다. 本 研究에서는 2 mg/ml의 濃度까지 實驗하였는데 最大 弛緩 效果가 60%를 넘지 않았다. 그 理由는 本 實驗의 結果들만으로는 분명히 알 수 없으나 藥物의 溶解度와 聯關이 있을 것으로 推定된다.

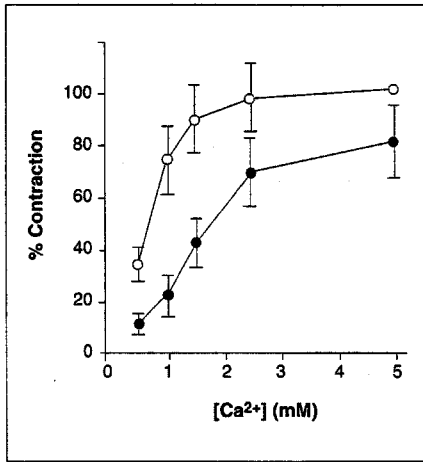
星香正氣散의 弛緩 效果는 藥物을 除去時 完全히 사라져 可逆的이었으며 血

관이 다른 藥物 등에 의해 收縮되지 않은 狀態, 즉 基礎 張力에는 弛緩 效果가 나타나지 않았다. 또한 前處置하거나 後處置하였을 때 나타나는 弛緩 效果가 비슷하게 나타났으며 그 處置 時間에 影響을 받지 않았다. 이는 星香正氣散에 의한 弛緩 效果가 筋收縮機構(contractile machinery) 抑制等 平滑筋細胞 内部에서의 機轉에 대한 作用이 아니고 細胞 外部에서 作用함을 示唆한다. 細胞 内部에서 作用한다면 藥物의 細胞內로의 移動量에 影響을 받기 때문에 藥物 處置 時間에 따라 그 作用의 強度가 影響을 받을 것이기 때문이다.

本 研究에서 星香正氣散에 의한 弛緩 效果는  $\alpha$ -收容體 效能劑인 phenylephrine으로 收縮을 誘發하고 이에 대한 弛緩 效果를 觀察하였는데, 이는 實際 生體에서 血管 收縮을 誘發하는 가장 重要한 因子가  $\alpha$ -收容體이기 때문이다.

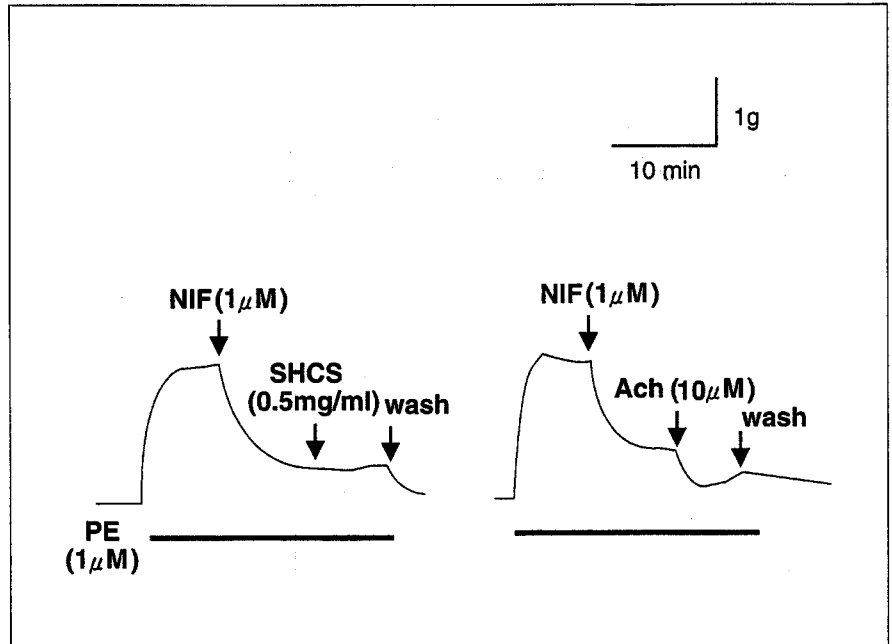
따라서  $\alpha$ -收容體에 作用하여 效能劑들의 結合과 作用을 遮斷하는  $\alpha$ -收容體 封鎖劑들은 生體에서 血管의 弛緩과 血壓의 降下를 招來한다. Phenylephrine에 의한 濃度-收縮反應을 觀察한 實驗 結果로 判斷하면 星香正氣散에 의한 弛緩 效果의 機轉으로  $\alpha$ -收容體에 대한 作用 可能性은 排除할 수 있을 것으로 보인다. 星香正氣散에 의한 phenylephrine 收縮 抑制 效果가 phenylephrine의 濃도에 대체로 影響을 받지 않았으며 最大收縮의 50% 크기를 보인 濃度, 즉  $ED_{50}$ 도 變化가 없었기 때문이다. 만약 어떤 藥物이  $\alpha$ -收容體에 대한 封鎖 作用으로 phenylephrine에 의한 收縮을 抑制한다면, phenylephrine의 濃度を 增加시킬 경우 그 抑制 效果는 減少하고 따라서  $ED_{50}$ 도 增加할 것이다.

血管 內皮細胞가 血管 張力 調節에 대단히 重要한 役割을 하며, 그 機能이



**Fig. 12.** Effect of Sunghyangchungisan (SHCS, 0.5 mg/ml) on contractions induced by additive applications of  $Ca^{2+}$  in depolarized rabbit carotid artery. The arterial strips were deprived of extracellular  $Ca^{2+}$  by exposure to  $Ca^{2+}$ -free KHS for 60 min. Then, they were depolarized by switching to 60 mM KCl in  $Ca^{2+}$ -free KHS and exposed to additive applications of  $Ca^{2+}$  in the presence (●) and absence (○) of SHCS. Maximum isometric tension at the highest concentration (5 mM) of  $Ca^{2+}$  in the absence of SHCS was set as 100% and the relative contractile tension was expressed as % contraction. Data are mean  $\pm$  S.E. of 6 experiments.

喪失되거나 障礙가 招來되면 高血壓을 비롯한 여러 血管性 疾患의 原因이 된다는 것은 잘 알려져 있다. 本研究에서 phenylephrine에 의한 收縮이 內皮細胞存在時 콜린성 收容體 效能劑인 acetylcholine 및  $\beta$ -收容體 效能劑인 isoproterenol에 의해 弛緩되었으나 內皮細胞를 除去하였을 때는 그 弛緩效果가 acetylcholine의 境遇는 完全히, isoproterenol의 境遇는 一部가 遮斷되었는데 이는 內皮細胞가 이들 藥物에 의한 血管 弛緩 作用에 重要한 作用을 하고 있음을 잘 보여준다. Isoproterenol의 境遇 內皮細胞 除去 後에도 상당한 弛緩 作用이 남아 있는데 이는 血管 平



**Fig. 13.** Representative tracings of the effect of nifedipine (NIF) on the relaxant effect of Sunghyangchungisan (SHCS) and acetylcholine (ACh) on phenylephrine (PE)-induced contractions in rabbit carotid artery.

滑筋細胞에 대한 直接 作用에 의한 것으로 보인다. 血管 內皮細胞와 平滑筋細胞 모두  $\beta$ -收容體가 存在하는데 血管 平滑筋細胞에서  $\beta$ -收容體 效能劑가 結合하면 adenylylase가 活性化되어 細胞내 cAMP 濃度を 增加시켜 弛緩 作用을 나타내는 것으로 알려져 있다.

星香正氣散에 의한 弛緩 作用은 acetylcholine이나 isoproterenol과 달리 L-NAME 및 內皮細胞의 除去 및 methylene blue에 의해서도 影響을 받지 않음은 星香正氣散의 弛緩 效果가 內皮細胞에 의한 NO의 生成 혹은 guanylate cyclase의 活性化와 無關係하게 平滑筋細胞에 直接 作用하여 나타난 것임을 示唆한다. Methylene blue는 合成 phenothiazine 色素로서 溶存性 guanylate cyclase를 抑制하며, 血管 內皮細胞에 의한 血管 弛緩 反應은 EDRF인 NO의 生成에 의한다. NO는 arginine을 기질로 하여 NO 合成酵素 (NO synthase)에 의해서 合成된다. 이

過程에서 L-NAME는 arginine과 競爭적으로 作用하여 NO의 合成을 抑制한다. NO는 平滑筋細胞에 作用하여 細胞內에 存在하는 溶存性 guanylate cyclase를 活性化시켜 cGMP의 形成을 促進하는데, cGMP에 의한 血管 弛緩 作用은 細胞內  $Ca^{2+}$  濃度の 減少에 의한 것으로 推定하고 있다. 따라서 methylene blue나 L-NAME는 內皮細胞 依存性 및 溶存性 guanylate cyclase의 活性化에 의한 血管 弛緩 反應을 確認하는데 좋은 도구로 흔히 使用된다.

血管을 包含한 平滑筋의 收縮은 細胞內  $Ca^{2+}$  濃度の 增加와 密接한 聯關이 있다. 細胞內  $Ca^{2+}$  濃度の 增加는 細胞內 貯藏庫로부터의 遊離나 細胞外液에서의  $Ca^{2+}$  流入에 의하여 媒介된다. 細胞內 가장 重要한  $Ca^{2+}$  貯藏庫는 근장그물 (sarcoplasmic reticulum)로서, 이곳에서 遊離되는  $Ca^{2+}$ 은 여러 收縮物質에 의한 收縮의 初期 機轉으로 重要한 役割을 한다. Phenylephrine을 包含한 대

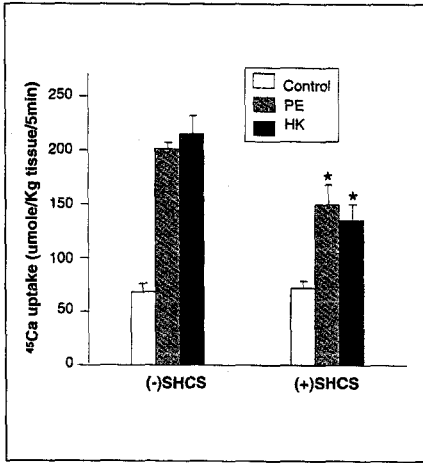


Fig. 14. Effect of Sunghyangchungisan (SHCS, 0.5 mg/ml) 5 min <sup>45</sup>Ca uptake in control, phenylephrine (PE, 1 μM) and high K<sup>+</sup> (HK, 60 mM KCl)-stimulated arterial strips. Each point represents the mean ± S.E. of 4 experiments. \*, Significantly different from the respective value in the absence of SHCS (P<0.05).

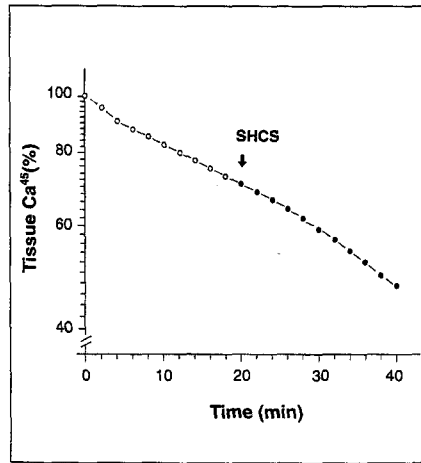


Fig. 15. Effect of Sunghyangchungisan (SHCS, 0.5 mg/ml) on Ca<sup>2+</sup> efflux in cartoid arterial strips. <sup>45</sup>Ca remaining in muscle strips at each time indicated was calculated as percent of that at the beginning of efflux measurement (time 0) and depicted on semi-log scale.

개의 수축 물질의 작용에 phospholipase C의 활성화가 중요하게 관계하는 것으로 알려져 있는데, 그 결과 생성되는 2차 전달 물질의 하나인 inositol 1,4,5-triphosphate (IP3)가 근장그물로부터의 Ca<sup>2+</sup>遊離를促進한다. 하지만平滑筋에서의 수축은骨格筋에서와 달리 상당 부분이細胞外液으로부터의 Ca<sup>2+</sup>流入에依存하는데 이는 크게 2가지形態의 Ca<sup>2+</sup>通路를 통해 이루어진다. 收容體에 直接 連結되어 開閉되는 Ca<sup>2+</sup>通路 (receptor-operated Ca<sup>2+</sup> channel, ROC)와 細胞膜電位の變化에 의해 開閉되는 Ca<sup>2+</sup>通路 (voltage-operated Ca<sup>2+</sup> channel, VOC)가 그것으로 phenylephrine에 의한 Ca<sup>2+</sup>流入의 境遇 두 가지形態의 通路가 모두 利用되며, Fig. 8의 結果에 나타난 高濃度 K<sup>+</sup>에 의한 수축의 境遇는 後者 卽 VOC에 의한 것으로 볼 수가 있다.

Phenylephrine과 高濃度 K<sup>+</sup>에 의한 수축 모두 細胞 内部에서의 Ca<sup>2+</sup>遊離와

細胞外液에서의 Ca<sup>2+</sup>流入의 두 가지 機轉이 모두 수축에 關與하지만 高濃度 K<sup>+</sup>에 의한 수축의 경우 細胞外液에서의 Ca<sup>2+</sup>流入에 좀 더 依存의인 것으로 알려져 있다.

星香正氣散의 弛緩 效果에 미치는 細胞 外部 溶液의 Ca<sup>2+</sup>濃度나 Ca<sup>2+</sup>通路 遮斷劑의 效果를 觀察한 實驗 結果들은 星香正氣散의 收縮 抑制 혹은 弛緩 效果가 Ca<sup>2+</sup>代謝와 密接한 聯關이 있음을 示唆하였다. 즉 星香正氣散에 의한 弛緩 效果가 細胞外液의 Ca<sup>2+</sup>濃度を 높이면 減少되고, 또 그 弛緩 效果가 미리 Ca<sup>2+</sup>通路 遮斷劑인<sup>21)</sup> nifedipine으로 一部 弛緩된 境遇에 附加의인 弛緩 效果가 나타나지 않는 것은 acetylcholine이 nifedipine에 附加하여 弛緩 效果를 보이는 것과 對照的이며, 이는 星香正氣散과 nifedipine의 收縮 弛緩 效果의 機轉이 서로 같은 部位에 있음을 示唆한다. 따라서 星香正氣散의 弛緩 效果가 nifedipine에 의해 抑制되는 VOC의

一種인 L型 Ca<sup>2+</sup>通路를 통한 Ca<sup>2+</sup>의 流入을 抑制하여 나타났을 可能性이 많다. 이와 같은 假說은 星香正氣散이 <sup>45</sup>Ca 流入에 미치는 效果를 直接 測定한 實驗에서 확인된다. 즉 星香正氣散이 phenylephrine 및 高濃度 K<sup>+</sup>에 의한 <sup>45</sup>Ca 流入을 有意하게 抑制함은 星香正氣散의 收縮 抑制 혹은 弛緩 效果가 Ca<sup>2+</sup>의 流入을 抑制하여 나타남을 強力히 뒷받침하는 結果로 思料된다.

本 研究에 使用한 星香正氣散이 多樣한 活性物質의 複合으로 이루어져 있으며, 通常의 經口 投與하므로 實際 人體에서 腸에서의 吸收와 代謝 過程을 거친 후에도 血管 弛緩 作用을 나타낼지는 分明하지 않다. 그러나 生體에서 直接 胃內에 投與한 境遇에도 phenylephrine에 의한 血壓 上昇을 緩和하는 效果가 있는 것으로 보아 通常의인 經口投與時에도 이와 相應하는 效果가 있을 것으로 思料된다. 本 研究에서 나타난 星香正氣散의 效果는 phenylephrine에 의한 血壓 上昇이나 血管 收縮에 대한 效果이며 正常人 혹은 本態性 高血壓 患者의 血壓 等에 어떤 效果를 미칠 수 있을지는 本 研究만으로는 추측하기 어렵다. 그러나 臨床的으로 蜘蛛膜下出血 等 여러 形態의 腦血管 疾患에서 나타나는 2次性 血管 收縮과 그 외 여러 形態의 血流 障礙와 聯關된 疾患에서 血管의 持續性 收縮이 病態生理學的으로 重要하게 關係하므로 이러한 疾患의 進行 防止나 治療와 聯關지어 星香正氣散의 作用을 注目할 必要가 있을 것으로 보인다.

## V. 結論

星香正氣散이 血管 緊張度 및 血壓 調節에 미치는 影響과 그 機轉을 밝히

기 위하여 家兔의 頸動脈 平滑筋의 收縮 및  $Ca^{2+}$  代謝에 미치는 效果를 觀察한바 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 星香正氣散은 phenylephrine에 의한 血壓 上昇을 緩和시키는 效果가 있었다.

2. 星香正氣散은 摘出した 頸動脈環에서 phenylephrine에 의한 收縮을 弛緩시키는 效果가 있었으며,  $\alpha$ - 혹은  $\beta$ -收容器와 無關하였다.

3. 星香正氣散에 의한 弛緩 效果는 血管 內皮細胞, nitric oxide synthase의 影響을 받지 않았다.

4. 星香正氣散이 cGMP 生成에 影響을 미치지 않았다.

5. 星香正氣散의 弛緩 效果는 細胞 外部 溶液의  $Ca^{2+}$  濃도가 낮을 때 顯著하였다.

6. 星香正氣散은  $Ca^{2+}$  通路 遮斷劑인 nifedipine의 前處理로 弛緩된 狀態에서는 附加的인 弛緩 效果를 나타내지 않았다.

7. 星香正氣散은 phenylephrine 및 高濃度  $K^{+}$ 에 의해 增加된  $Ca^{2+}$  流入을 有意하게 抑制하였으며  $Ca^{2+}$  流出에는 有意한 效果가 觀察되지 않았다.

以上の 結果로 보아 星香正氣散은 血管 平滑筋에서  $Ca^{2+}$  流入을 遮斷하여 phenylephrine에 의한 收縮을 弛緩시키므로 血流 障礙나 高血壓 等 非正常的인 血管 收縮과 聯關된 疾患들의 豫防 및 治療에 活用될 수 있을 것으로 思料되며, 臨床的 應用에 대한 研究가 繼續되어야 할 것이다.

## VI. 參考文獻

1. 金賢濟. 高血壓證과 中風의 考察. 東洋醫學 1970;2(3):68-73.
2. 李文鎬. 內科學(下). 서울: 學林社; 1984, 1495-8, 1502-15.
3. 李大植. 高血壓 및 高脂血症에 對한 清熱導痰湯의 實驗的 研究. 大韓韓方內科學會誌 1991;12(2): 16-27.
4. 上海中醫學院 編. 中醫內科學. 香港: 商務印書館; 1981, 297-308.
5. 洪元植 編. 精校黃帝內經素問. 서울: 東洋醫學研究院 出版部; 1985, 303.
6. 裴元植. 最新韓方臨床學. 서울: 南山堂; 1986, 316-32.
7. 北京中醫學院 編. 實用中醫學(下冊). 北京: 北京出版社; 1983, 284,742-5.
8. 張慶田. 高血壓證의 原因과 鍼灸治療에 對한 文獻의 考察. 大韓韓方內科學會誌 1991;12(1): 114-21.
9. 李京燮. 竹瀝湯, 加味竹瀝湯이 高血壓 및 血糖에 미치는 影響. 慶熙大韓醫大論文集 1980;3:91-108.
10. 權寧哲. 疏風湯 및 加味疏風湯이 高脂血症에 미치는 影響. 慶熙韓醫大論文集 1982;5:269-79.
11. 文炳淳. 星香正氣散이 家兔의 頭蓋內壓 및 血壓에 미치는 影響. 圓光大學校 1988.
12. 戴思恭. 證治要訣(卷四). 北京: 人民衛生出版社; 1983, 35-6.
13. 黃度淵. 證脈方藥合編. 서울: 南山堂; 1978, 138-40.
14. 尹吉榮. 東醫方劑學. 서울: 高文社; 1980, 40-1,108,144,155,173.
15. 金定濟. 診療要鑑. 서울: 東洋醫學研究院; 1974, (上)448-9,453, (下)431.
16. 安恭立. 星香正氣散이 家兔의 血壓 및 心搏動에 미치는 影響. 圓光大韓醫大論文集1982;2:199-217.
17. 柳種三. 星香正氣散이 흰쥐의 腦損傷에 미치는 影響. 大田大學校 1992.
18. Bradford MM: A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal. Biochem 1976;72:248-54.
19. Aaronson P, van Breemen C. Effects of sodium gradient manipulation upon cellular calcium,  $Ca^{45}$  fluxes and cellular sodium in the guinea-pig taenia coli. J. Physiol 1981;319:443-61.
20. Gardiner SM, Kemp PA, Bennett T. Effects of  $N^G$ -nitro-L- arginine methyl ester on vasodilator responses to acetylcholine, 5'-N-ethylcarboxyaminoadenosine or salbutamol in conscious rats. Br. J. Pharmacol 1991;103: 1725-32.
21. Scholz H. Pharmacological aspects of calcium channel blockers. Cardiovasc Drugs Ther 1997;10(Suppl 3):869-72.
22. 柳東俊. 高血壓의 豫防을 爲한 疫學的 研究. 慶熙大學校論文輯 1985;14:112-25.
23. 金昌種. 病態生理學. 서울: 癸丑文化社; 1988, 783-6.
24. 羅炳萬. 腦卒中에 對한 臨床的 觀察. 大韓內科學會雜誌 1977;20(2):153-61.
25. 李京燮. 腦卒中의 診斷과 治療에 關한 考察. 大韓韓醫學會誌 1985;2(1):27-35.
26. 黃文東. 實用中醫內科學. 上海: 上海科學技術出版社; 1986, 414-5.
27. 王冰 註. 黃帝內經. 서울: 高文社; 1971, (問)30,49,79,104,133,140,(樞)293,324, 326,333,348,373,376.
28. 巢元方. 諸病原候論校釋. 서울: 圖書出版鼎談; 1993, 19-24.
29. 孫思邈. 備急千金要方. 서울: 大星文化社; 1984, 153-5.
30. 張 機. 仲景全書. 서울: 大星文化社; 1984, 226,245,364-5.
31. 劉河間. 河間六書(卷四). 北京: 人民衛生出版社; 1983, 17-9.
32. 李東垣. 東垣十種醫書. 서울: 大星文化社; 1983, 31-2.
33. 朱震亨. 丹溪心法. 서울: 大星文化社; 1982, 67-104.
34. 葉天士. 臨症指南醫案. 北京: 華夏出版社; 1995, 1-24.
35. 王安道. 醫經通 輯(東垣十書). 서울: 大星文化社; 1983, 635-6.
36. 龔延賢. 增補萬病回春. 서울: 東洋綜合通信教育院出版部; 1985, 45-59.
37. 嚴用和. 濟生方(卷四). 北京: 人民衛生出版社; 1983, 16.
38. 李用粹. 證治彙補. 臺北: 旋風出版社; 1976, 6-8.
39. 盧尙崐. 中風病機初探. 山東中醫學院報 1987;11:14-5.
40. 辛民教. 原色臨床本草學. 서울: 南山堂; 1986, 172-81,294-5,329-31,460-1,464-5,469-70,590-3,598-600,649-52,724-6,744-7,749-50,819-21.