

黃連解毒湯이 家兔의 血管緊張性調節에 미치는 影響

권오을, 남창규, 김호현*, 정찬길, 성현제

세명대학교의과대학 내과학교실, 세명대학교의과대학 생리학교실*

Effects of *HwangRyunHaeDok-Tang* and Constituent Herbs on a Contracted Artery of Rabbit

Kwon Oh-Yul, Nam Chang-Gyu, Kim Ho-Hyun, Jeong Chan-Gil, Sung Hyun-Jea

Department of Oriental Medicine Semyung University Graduate School

Objective : The purpose of this study was to analyze the effects of *HwangRyunHaeDok-Tang* and combinations of constituent herbs on the arterial contraction.

Methods : In order to investigate the effects *Scutellariae Radix*, *Coptidis Rhizoma*, *Phellodendri Cortex* and *Gardeniae Fructus*, in which one of them, two of them, and all of them, were used to exam.

Results : The results were summarized as follows ;

1. *HwangRyunHaeDok-Tang* significantly inhibited the contraction of artery induced by Norepinephrine(NE). However the atonic effect was slightly blunted when the vascular endothelial cell was removed. No significant change in the atonic effect of *HwangRyunHaeDok-Tang* was found when L-NNA was used as a preliminary treatment. These results indicate that the vascular atonic effect by *HwangRyunHaeDok-Tang* is slightly dependent on the endothelial cell, and that the *HwangRyunHaeDok-Tang* works directly to the vascular smooth muscle in creating the vascular atonic effect.
2. The pretreatment of *HwangRyunHaeDok-Tang* extract significantly inhibited the contractile response to additive application of Ca^{2+} in the strips which were contracted by NE in Ca^{2+} -free solution.
3. *HwangRyunHaeDok-Tang* extract increased the contraction of arterial smooth muscle induced by KCl. Therefore, it can be concluded that *HwangRyunHaeDok-Tang* may block the NE-receptor or receptor-operated Ca^{2+} channel.
4. It was determined that *Scutellariae Radix*, *Coptidis Rhizoma* and *Phellodendri Cortex* among the ingredients of *HwangRyunHaeDok-Tang* have a vascular atonic effect. In addition, those ingredients plays a role in strengthening the atonic effect by working with other herbal medicines. *Gardeniae Fructus* causes the blood vessel to contract. but it does not influence the atonic effects of other herbal medicines. However *Gardeniae Fructus* tends to inhibit the vascular atonic effect of *Phellodendri Cortex*.

Conclusion : Based on the above results, it can be said that *HwangRyunHaeDok-Tang* can be applied to cure hypertension considering those three herbs have significant effects of relaxation.

Key Words: *HwangRyunHaeDok-Tang*, *Scutellariae Radix*, *Coptidis Rhizoma*, *Phellodendri Cortex*, *Gardeniae Fructus*, hypertension

1. 緒 論

· 접수 : 2003년 2월 10일 · 채택 : 2003년 3월 15일
· 교신저자 : 권오을, 충북제천시 신월동 세명대 한의과대학 내과학교실
(Tel: 043-649-1901 Fax: 043-649-1382)

고혈압은 우리나라 성인의 사망원인 중에 암 다음으로 많이 발생하는 뇌혈관질환의 주요원인으로 뇌졸중, 심부전 및 관상동맥질환 등 순환기계에 치명적

인 합병증을 유발할 수 있다²⁵.

이러한 혈압의 변동에는 심박출량과 심박동수 및 말초혈관의 저항이 관여하며⁵⁶, 고혈압의 대부분을 차지하는 본태성 고혈압의 발병기전에 대하여서는 말초혈관저항의 증가가 가장 중요한 요인으로 지적되고 있으므로⁵ 그 치료에 있어서 말초혈관의 긴장성 조절^{5,7,9}, 즉 말초혈관을 이완시키는 것이 혈압을 강하시키는 데 중요한 역할을 한다¹⁰⁻¹³.

韓醫學에서 고혈압이라고 하는 용어에 대한 언급은 없으나 中風前兆症의 범주에서 설명되며¹⁴, 中風·頭痛·眩暈·肝陽上亢·肝火上炎 등이 고혈압으로 야기되는 全身症狀과 유사하다¹⁴⁻¹⁸.

고혈압의 病因은 肝風·火熱·濕痰·陰虛·癆血 등이며, 涼肝·熄風·清熱·祛痰·滋陰·祛瘀 등의 治法과 이에 상응하는 약물들이 사용되고 있다^{19,20}.

黃連解毒湯은 葛洪²¹의 《肘後備急方》에 “治煩嘔不得眠”이라고 최초로 기재된 이래 清熱·瀉火解毒·祛濕熱²²하는 효능으로 實熱火症, 譫語昏狂, 濕熱黃疸²³, 吐血, 衄血²⁴, 高血壓, 中風²⁵ 등의 질환에 활용되어져 왔다.

黃連解毒湯의 혈압에 대한 실험연구로 杜²⁶가 家兔의 鎮靜·鎮痛·解熱작용과 血糖 및 cholesterol 抑制와 血壓降下에 대하여, 鄭²⁷이 家兔의 體溫 및 血壓降下效果를 보고하였으나 그 작용기전에 대한 자세한 연구는 없었다.

이에 저자는 실험적으로 수축시킨 家兔의 총경동맥 절편에 미치는 黃連解毒湯의 영향과 작용기전 및 黃連解毒湯 구성약물의 배합에 따른 혈관이완효과를 연구하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 實驗材料 및 方法

1. 한약 추출물의 제조

黃連解毒湯 400g을 round flask에 넣고, 증류수를 가하여 2시간 가열 추출하였다. 추출액을 여과한 후 여액을 rotary evaporator로 감압 농축한 다음 동결 건조하여 57g의 분말을 얻었고, 黃連解毒湯 구성약물을 각각 200g씩 동일한 방법으로 처리하여 黃芩

18.4g, 黃連 30g, 黃柏 57g, 梔子 50g의 분말을 얻었다. 본 실험에 사용된 黃連解毒湯의 구성은 아래와 같다.

黃芩	<i>Scutellariae Radix</i>	100g
黃連	<i>Coptidis Rhizoma</i>	100g
黃柏	<i>Phellodendri Cortex</i>	100g
梔子	<i>Gardeniae Fructus</i>	100g
合計		400g

2. 실험절편의 제작

체중 2kg 내외의 토끼를 Chloral Hydrate(0.6g/kg, 정맥주사)로 마취하여 실험시키고 희생시킨 다음, 즉시 경부를 절개하여 총경동맥을 적출하였다.

적출한 총경동맥을 Modified Krebs-Ringer bicarbonate solution(NaCl 125.4, KCl 4.9, CaCl₂ 2.8, MgSO₄ 1.2, NaHCO₃ 15.8, KH₂PO₄ 1.2, Glucose 12.2mM, pH 7.4)에 넣고 실온에서 혈관주위의 연조직과 지방을 제거한 다음 2mm 크기의 고리형태 혈관 절편을 제작하였다.

실험절편은 내피세포가 존재하는 절편과 내피세포가 제거된 절편으로 구분하여 제작하였으며, 내피세포의 제거는 가는 슝 막대로 문질러 제거하였다.

3. 등장성 수축 측정

실험절편은 95%의 O₂와 5%의 CO₂ 혼합가스로 포화된 37℃의 Modified Krebs-Ringer bicarbonate solution이 peristaltic pump를 통하여 3ml/min로 흐르고 있는 organ bath(용량 1.5ml)에 현수하여 한쪽 끝은 organ bath의 저부에 고정시키고 다른 쪽 끝은 근 수축변환기에 연결하여 등장성 수축의 변화를 기록하였다.

실험절편은 organ bath에서 1시간 회복시킨 후 Micromanipulator(Na-rishige N2, Japan)를 이용하여 피동장력 1g을 부하하고 다시 1시간 회복시킨 다음 실험에 사용하였다.

연속되는 실험에는 실험 종료 후 1시간 회복시킨 다음 실험을 시행하였으며, 수축의 변화는 physiograph(Power Lab, Australia)로 연속 기록하였다.

4. 조직표본의 제작

실험절편을 10% NBF용액에 실온에서 24시간 동안 고정하여 통상적인 방법으로 paraffin에 포매하고 5 μ m 두께로 연속절편을 만들었다.

연속절편은 hematoxylin과 eosin으로 염색하고 표본을 제작하여 광학현미경하에서 내피세포의 유무를 관찰하였다.(Fig. 1)

5. 통계처리

실험결과는 실제 수축의 크기와 Norepinephrine (NE)으로 유발된 최고수축에 대한 백분율을 평균과 표준편차로 나타내었다.

실험군 사이의 비교는 sigma plot 4.1을 이용하여 paired/unpaired t-test를 시행하였고, 유의성은 P<0.001로 판정하였다.

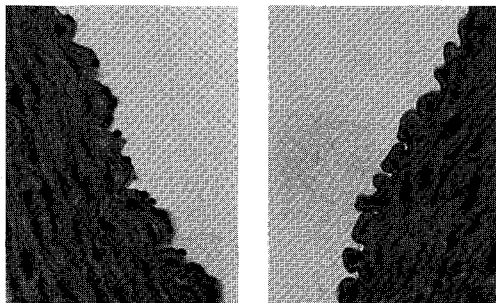


Fig. 1. Histologic section of rabbit common carotid arterial strip intact endothelium(left) or damaged endothelium(right). An arterial strip with endothelium was observed endothelial cell in tunica intima.

III. 實驗成績

1. 黃連解毒湯이 NE로 수축된 혈관에 미치는 영향
黃連解毒湯이 수축된 혈관에 미치는 영향을 측정하고자 NE 10 μ M을 투여하여 수축을 유발시킨 후 黃連解毒湯을 농도별로 투여하여 수축의 변화를 기록하였다.

NE를 투여하였을 때 1.58 \pm 0.16g의 수축을 나타내었고, 黃連解毒湯을 투여하였을 때는 0.1mg/ml에서 1.73 \pm 0.22g, 0.3mg/ml에서 1.35 \pm 0.19g, 1mg/ml에서 0.64 \pm 0.10g의 수축을 나타내어 0.3mg/ml과 1.0mg/ml에서 각각 15.1%와 59.4%의 유의성 있는 이완효과를 보였다(Table 1, Fig. 2).

2. 혈관내피세포의 有無가 黃連解毒湯의 혈관이완에 미치는 영향

黃連解毒湯의 혈관이완효과에 있어서 혈관내피세포의 역할을 규명하고자 내피세포가 존재하는 실험

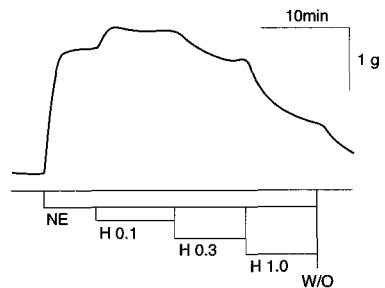


Fig. 2. Representative recordings showing the effects of HwangRyunHaeDok-Tang extract on the contraction of arterial smooth muscle induced by NE. NE, norepinephrine 10 μ M ; H, HwangRyunHaeDok-Tang extract(mg/ml) ; W/O, wash out, change of bath medium with a solution to which no drug is applied.

Table 1. Effects of HwangRyunHaeDok-Tang extract on the contraction of arterial smooth muscle induced by NE

Treatment	Contraction(g)	%
NE	1.58 \pm 0.16	100
NE + H 0.1mg/ml	1.73 \pm 0.22	109.2 \pm 4.2*
NE + H 0.3mg/ml	1.35 \pm 0.19	84.9 \pm 6.2*
NE + H 1.0mg/ml	0.64 \pm 0.10*	40.6 \pm 5.8*

Values are mean \pm standard deviation(n=12). Percentage was calculated for NE precontraction. * P<0.001, significantly different from the value with NE. NE, norepinephrine 10 μ M ; H, HwangRyunHaeDok-Tang extract.

Table 2. Effects of *HwangRyunHaeDok-Tang* extract on the contraction of arterial smooth muscle with intact endothelium or damaged endothelium induced by NE

Treatment	intact endothelium		damaged endothelium	
	Contraction(g)	%	Contraction(g)	%
NE	1.59±0.31	100	1.89±0.30	100
NE + H	0.81±0.1*	51.6±9.9*	1.46±0.26	77.6±2.9***

Values are mean ± standard deviation (n=8). Percentage was calculated for NE precontraction. * P<0.001, significantly different from the value with NE.

** P<0.001, significantly different from the value with intact endothelium. NE, norepinephrine 10µM ; H, *HwangRyunHaeDok-Tang* extract 1.0mg/ml.

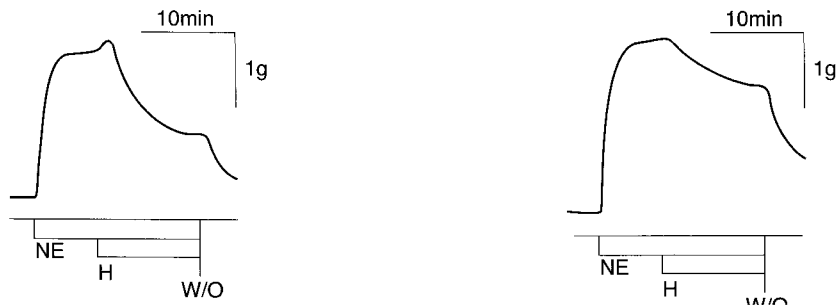


Fig. 3. Representative recordings of the effects of *HwangRyunHaeDok-Tang* extract on the contraction of arterial smooth muscle with intact endothelium(left) or damaged endothelium(right) induced by NE. NE, norepinephrine 10µM ; H, *HwangRyunHaeDok-Tang* extract 1.0mg/ml ; W/O, wash out, change of bath medium with a solution to which no drug is applied.

절편과 내피세포가 제거된 실험절편에 NE 10µM을 투여하여 수축을 유발시킨 후 黃連解毒湯 1.0mg/ml을 투여하여 수축의 변화를 비교하였다.

내피세포가 존재하는 경우 NE를 투여하였을 때 1.59±0.31g의 수축을 나타내었고, 黃連解毒湯을 투여하였을 때는 0.81±0.13g의 수축을 나타내어 48.4%의 이완효과가 있었다.

내피세포가 제거된 경우 NE를 투여하였을 때 1.89±0.30g의 수축을 나타내었고, 黃連解毒湯을 투여하였을 때는 1.46±0.26g의 수축을 나타내어 22.4%의 이완효과를 보여 내피세포의 제거로 黃連解毒湯의 혈관이완효과가 유의성 있게 억제되었다(Table 2, Fig. 3).

3. L-NNA의 전처치가 黃連解毒湯의 혈관이완에 미치는 영향

黃連解毒湯의 혈관이완효과에 있어서 혈관내피세포의 역할을 정확하게 규명하고자 내피세포가 존재

하는 실험절편에 L-NNA 100µM을 15분간 전처치하고 NE 10µM을 투여하여 수축을 유발시킨 후 黃連解毒湯 1.0mg/ml을 투여하여 L-NNA를 전처치하지 않은 경우와 수축의 변화를 비교하였다.

L-NNA를 전처치하지 않은 경우 NE를 투여하였을 때 1.20±0.09g의 수축을 나타내었고 黃連解毒湯을 투여하였을 때는 0.74±0.11g의 수축을 나타내어 38.5%의 이완효과가 있었다.

L-NNA를 전처치한 경우 NE를 투여하였을 때 1.76±0.13g의 수축을 나타내었고 黃連解毒湯을 투여하였을 때 0.96±0.20g의 수축으로 45.6%의 이완효과를 보여 L-NNA의 전처치는 黃連解毒湯의 혈관이완효과에 유의한 영향을 미치지 않았다(Table 3, Fig. 4).

4. 黃連解毒湯의 전처치가 세포의 Ca²⁺의 유입에 미치는 영향

黃連解毒湯이 세포의 Ca²⁺의 유입에 미치는 영향을 규명하고자 Ca²⁺-free solution에서 내피세포가 존

Table 3. Effects of pretreatment of L-NNA on the endothelium-dependent relaxation induced by *HwangRyunHaeDok-Tang* extract

Treatment	Non treatment of L-NNA		Treatment of L-NNA	
	Contraction(g)	%	Contraction(g)	%
NE	1.20±0.09	100	1.76±0.13	100
NE + H	0.74±0.11*	61.5±7.4*	0.96±0.20*	54.4±10.1*

Values are mean±standard deviation(n=8). Percentage was calculated for NE precontraction. * P<0.001, significantly different from the value with NE. L-NNA, N ω -nitro-L-arginine 100 μ M; NE, norepinephrine 10 μ M; H, *HwangRyunHaeDok-Tang* extract 1.0mg/ml.

Table 4. Effects of pretreatment of *HwangRyunHaeDok-Tang* extract on contractile response to additive application of Ca²⁺ in the strips which were contracted by NE in Ca²⁺-free solution

Treatment	Non treatment of H		Treatment of H	
	Contraction(g)	%	Contraction(g)	%
NE	0.50±0.06	100	0.28±0.06	100
NE + Ca	1.47±0.11*	297.8±20.9*	0.71±0.19*	252.4±28.1*

Values are mean±standard deviation(n=8). Percentage was calculated for NE precontraction. * P<0.001, significantly different from the value with NE. Ca, calcium chloride 1mM; NE, norepinephrine 10 μ M; H, *HwangRyunHaeDok-Tang* extract 1.0mg/ml.

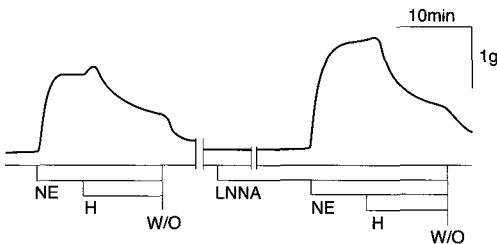


Fig. 4. Representative recordings of the effects of pretreatment of L-NNA on the endothelium-dependent relaxation induced by *HwangRyunHaeDok-Tang* extract. L-NNA, N ω -nitro-L-arginine 100 μ M; NE, norepinephrine 10 μ M; H, *HwangRyunHaeDok-Tang* extract 1.0mg/ml; W/O, wash out, change of bath medium with a solution to which no drug is applied.

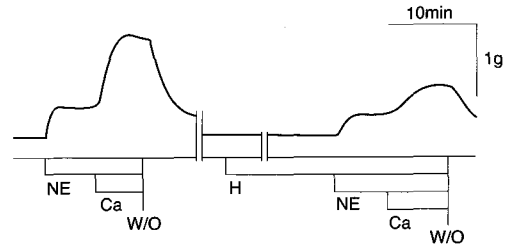


Fig. 5. Representative recordings of the effects of pretreatment of *HwangRyunHaeDok-Tang* extract on contractile response to additive application of Ca²⁺ in the strips which were contracted by NE in Ca²⁺-free solution. H, *HwangRyunHaeDok-Tang* extract 1.0mg/ml; NE, norepinephrine 10 μ M; Ca, calcium chloride 1mM; W/O, wash out, change of bath medium with a solution to which no drug is applied.

재하는 실험절편에 黃連解毒湯 1.0mg/ml을 15분간 전처치한 후 NE 10 μ M을 투여하여 수축을 유발시킨 다음 Ca²⁺ 1mM을 투여하여 黃連解毒湯을 전처치하지 않은 경우와 수축의 변화를 비교하였다.

黃連解毒湯을 전처치하지 않은 경우 NE를 투여하였을 때 0.50±0.06g의 수축을 나타내었고 Ca²⁺을 투여하였을 때는 1.47±0.11g으로 197.8% 수축이 증가되었다.

黃連解毒湯을 전처치한 경우 NE를 투여하였을 때 0.28±0.06g의 수축을 나타내었고, Ca²⁺을 투여하였을 때 0.71±0.19g의 수축으로 152.4% 수축이 증가

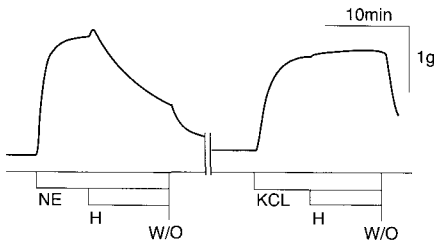
되었으나 黃連解毒湯을 전처치하지 않은 경우에 비하여 혈관의 수축이 억제되었다(Table 4, Fig. 5).

5. 黃連解毒湯이 KCl로 수축된 혈관에 미치는 영향
黃連解毒湯이 receptor-operated channel과 voltage-operated channel에 미치는 차이점을 규명하고자 NE 10 μ M을 투여하여 수축을 유발시킨 후 黃連解毒湯 1.0mg/ml을 투여하여 수축의 변화를 기록하고, 다시 KCl 60mM을 투여하여 수축을 유발시킨 후 黃連解毒湯 1.0mg/ml을 투여하여 수축의 변화를 비교하였다.

Table 5. Effects of *HwangRyunHaeDok-Tang* extract on the contraction of arterial smooth muscle with intact endothelium or damaged endothelium induced by KCl

Treatment	NE	NE + H	KCl	KCl + H
Contraction(g)	2.15±0.32	1.27±0.33*	1.68±0.32	1.78±0.33
%	100	58.3±8.4*	100	106.1±2.2* **

Values are mean±standard deviation(n=8). Percentage was calculated for NE or KCl precontraction. * P<0.001, significantly different from the value with NE or KCl. ** P<0.001, significantly different from the value with NE+H. NE, norepinephrine 10 μ M ; H, *HwangRyunHaeDok-Tang* extract 1.0mg/ml ; KCl, potassium chloride 60mM.

**Fig. 6.** Representative recordings of the effects of *HwangRyunHaeDok-Tang* extract on the contraction of arterial smooth muscle with intact endothelium or damaged endothelium induced by KCl. NE, norepinephrine 10 μ M ; H, *HwangRyunHaeDok-Tang* extract 1.0mg/ml ; KCl, potassium chloride 60mM.

NE를 투여하였을 때 2.15±0.32g의 수축을 나타내었고 黃連解毒湯을 투여하였을 때는 1.27±0.33g의 수축을 나타내어 41.7%의 유의성 있는 이완효과를 보였다.

KCl을 투여하였을 때 1.68±0.32g의 수축을 나타내었고, 黃連解毒湯을 투여하였을 때는 1.78±0.33g의 수축을 나타내어 6.1%의 유의성 있는 수축증가를 나타내었다(Table 5, Fig. 6).

6. 黃芩과 黃連解毒湯 구성 약물의 상호작용

黃芩이 수축혈관에 미치는 영향과 黃連解毒湯 구성 약물과의 상호작용을 검증하고자 내피세포가 존재하는 실험절편에 NE 10 μ M을 투여하여 수축을 유발시킨 후 黃芩 0.25mg/ml을 투여하여 수축의 변화를 기록한 다음 黃連解毒湯 구성 약물을 각각 0.25mg/ml 씩 차례로 투여하여 수축의 변화를 비교하였다.

NE를 투여하였을 때 1.80±0.31g의 수축을 나타내었고, 黃芩을 투여하였을 때 1.58±0.34g의 수축을 나타내어 12.5%의 이완효과를 나타내었다.

Table 6. Effects of *Scutellariae Radix* extract or *Scutellariae Radix* extract cooperated with the constituent herbs of *HwangRyunHaeDok-Tang* on the contraction of arterial smooth muscle induced by NE

Treatment	Contraction(g)	%
NE	1.80 ± 0.31	100
NE + SR	1.58 ± 0.34	87.5 ± 4.7*
NE + SR + CR	0.35 ± 0.08* **	19.7 ± 4.8* **
NE + SR + PC	0.20 ± 0.10* **	11.4 ± 6.1* **
NE + SR + GF	1.45 ± 0.20	82.5 ± 14.3*

Values are mean±standard deviation(n=12). Percentage was calculated for NE precontraction. * P<0.001, significantly different from the value with NE. ** P<0.001, significantly different from the value with NE+SR. NE, norepinephrine 10 μ M ; SR, *Scutellariae Radix* extract 0.25mg/ml ; CR, *Coptidis Rhizoma* extract 0.25mg/ml ; PC, *Phellodendri Cortex* extract 0.25mg/ml ; GF, *Gardeniae Fructus* extract 0.25mg/ml.

또한 黃芩에 黃連을 가하였을 때는 0.35±0.08g의 수축으로 80.3%의 이완효과를 나타내었고, 黃柏을 가하였을 때는 0.20±0.10g의 수축으로 88.6%의 이완효과를 나타내었으며, 梔子를 가하였을 때는 1.45±0.20g의 수축으로 17.5%의 이완효과를 나타내었다(Table 6, Fig. 7).

7. 黃連과 黃連解毒湯 구성 약물의 상호작용

黃連이 수축혈관에 미치는 영향과 黃連解毒湯 구성 약물과의 상호작용을 검증하고자 내피세포가 존재하는 실험절편에 NE 10 μ M을 투여하여 수축을 유발시킨 후 黃連 0.25mg/ml을 투여하여 수축의 변화를 기록한 다음 黃連解毒湯 구성 약물을 각각 0.25mg/ml 씩 차례로 투여하여 수축의 변화를 비교하였다.

NE를 투여하였을 때 1.79±0.29g의 수축을 나타내었고, 黃連을 투여하였을 때 0.63±0.30g의 수축을 나타내어 66.3%의 이완효과를 나타내었다.

또한 黃連에 黃芩을 가하였을 때는 0.21±0.13g의 수축으로 88.7%의 이완효과를 나타내었고, 黃柏을

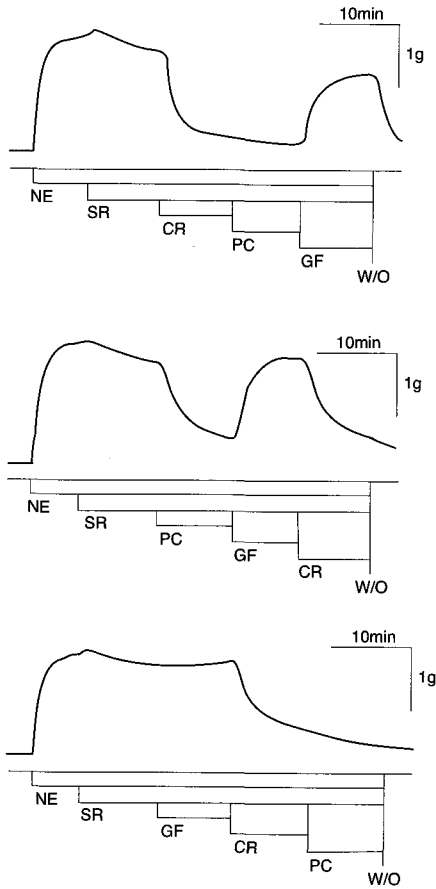


Fig. 7. Representative recordings showing the effects of *Scutellariae Radix* extract or *Scutellariae Radix* extract cooperated with the constituent herbs of *HwangRyunHaeDok-Tang* on the contraction of arterial smooth muscle induced by NE. NE, norepinephrine $10\mu\text{M}$; SR, *Scutellariae Radix* extract 0.25mg/ml ; CR, *Coptidis Rhizoma* extract 0.25mg/ml ; PC, *Phellodendri Cortex* extract 0.25mg/ml ; GF, *Gardeniae Fructus* extract 0.25mg/ml .

가하였을 때는 $0.26\pm 0.32\text{g}$ 의 수축으로 87.4%의 이완효과를 나타내었으며, 梔子를 가하였을 때는 $0.43\pm 0.32\text{g}$ 의 수축으로 77.5%의 이완효과를 나타내었다(Table 7, Fig. 8).

8. 黃柏과 黃連解毒湯 구성 약물의 상호작용
黃柏이 수축혈관에 미치는 영향과 黃連解毒湯 구

Table 7. Effects of *Coptidis Rhizoma* extract or *Coptidis Rhizoma* extract cooperated with the constituent herbs of *HwangRyunHaeDok-Tang* on the contraction of arterial smooth muscle induced by NE

Treatment	Contraction(g)	%
NE	1.79 ± 0.29	100
NE + CR	$0.63 \pm 0.30^*$	$33.7 \pm 11.0^*$
NE + CR + SR	$0.21 \pm 0.13^{***}$	$11.3 \pm 6.1^{***}$
NE + CR + PC	$0.26 \pm 0.32^*$	$12.6 \pm 14.8^{***}$
NE + CR + GF	$0.43 \pm 0.32^*$	$22.5 \pm 13.6^*$

Values are mean \pm standard deviation(n=12). Percentage was calculated for NE precontraction. * $P<0.001$, significantly different from the value with NE. ** $P<0.001$, significantly different from the value with NE+CR. NE, norepinephrine $10\mu\text{M}$; CR, *Coptidis Rhizoma* extract 0.25mg/ml ; SR, *Scutellariae Radix* extract 0.25mg/ml ; PC, *Phellodendri Cortex* extract 0.25mg/ml ; GF, *Gardeniae Fructus* extract 0.25mg/ml .

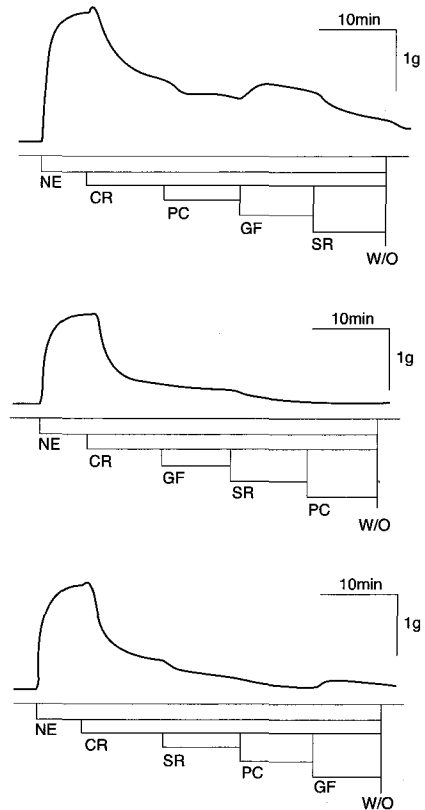


Fig. 8. Representative recordings showing the effects of *Coptidis Rhizoma* extract or *Coptidis Rhizoma* extract cooperated with the constituent herbs of *HwangRyunHaeDok-Tang* on the contraction of arterial smooth muscle induced by NE. NE, norepinephrine $10\mu\text{M}$; CR, *Coptidis Rhizoma* extract 0.25mg/ml ; SR, *Scutellariae Radix* extract 0.25mg/ml ; PC, *Phellodendri Cortex* extract 0.25mg/ml ; GF, *Gardeniae Fructus* extract 0.25mg/ml .

Table 8. Effects of *Phellodendri Cortex* extract or *Phellodendri Cortex* extract cooperated with the constituent herbs of *HwangRyunHaeDok-Tang* on the contraction of arterial smooth muscle induced by NE

Treatment	Contraction(g)	%
NE	1.56 ± 0.12	100
NE + PC	0.48 ± 0.13*	31.0 ± 9.6*
NE + PC + SR	0.25 ± 0.11* **	16.5 ± 7.5* **
NE + PC + CR	0.08 ± 0.04* **	5.5 ± 2.6* **
NE + PC + GF	0.55 ± 0.43*	35.9 ± 28.3*

Values are mean ± standard deviation (n=12). Percentage was calculated for NE precontraction. * P<0.001, significantly different from the value with NE. ** P<0.001, significantly different from the value with NE+SR. NE, norepinephrine 10µM ; PC, *Phellodendri Cortex* extract 0.25mg/ml ; SR, *Scutellariae Radix* extract 0.25mg/ml ; CR, *Coptidis Rhizoma* extract 0.25mg/ml ; GF, *Gardeniae Fructus* extract 0.25mg/ml.

성 약물과의 상호작용을 검증하고자 내피세포가 존재하는 실험절편에 NE 10µM을 투여하여 수축을 유발시킨 후 黃柏 0.25mg/ml을 투여하여 수축의 변화를 기록한 다음 黃連解毒湯 구성 약물을 각각 0.25mg/ml 씩 차례로 투여하여 수축의 변화를 비교하였다.

NE를 투여하였을 때 1.56±0.12g의 수축을 나타내었고, 黃柏을 투여하였을 때 0.48±0.13g의 수축을 나타내어 69.0%의 이완효과를 나타내었다.

또한 黃柏에 黃芩을 가하였을 때는 0.25±0.11g의 수축으로 83.5%의 이완효과를 나타내었고, 黃連을 가하였을 때는 0.08±0.04g의 수축으로 94.5%의 이완효과를 나타내었으며, 梔子를 가하였을 때는 0.55±0.43g의 수축으로 64.1%의 이완효과를 나타내었다(Table 8, Fig. 9).

9. 梔子和 黃連解毒湯 구성 약물의 상호작용

梔子が 수축혈관에 미치는 영향과 黃連解毒湯 구성 약물과의 상호작용을 검증하고자 내피세포가 존재하는 실험절편에 NE 10µM을 투여하여 수축을 유발시킨 후 梔子 0.25mg/ml을 투여하여 수축의 변화를 기록한 다음 黃連解毒湯 구성 약물을 각각 0.25mg/ml 씩 차례로 투여하여 수축의 변화를 비교하였다.

NE를 투여하였을 때 1.73±0.27g의 수축을 나타내었고, 梔子를 투여하였을 때 1.83±0.27g의 수축을

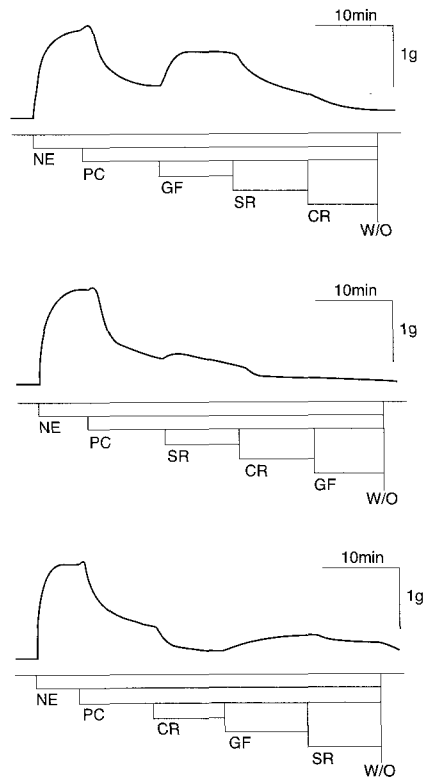


Fig. 9. Representative recordings showing the effects of *Scutellariae Radix* extract or *Scutellariae Radix* extract cooperated with the constituent herbs of *HwangRyunHaeDok-Tang* on the contraction of arterial smooth muscle induced by NE. NE, norepinephrine 10µM ; PC, *Phellodendri Cortex* extract 0.25mg/ml ; SR, *Scutellariae Radix* extract 0.25mg/ml ; CR, *Coptidis Rhizoma* extract 0.25mg/ml ; GF, *Gardeniae Fructus* extract 0.25mg/ml.

나타내어 5.8%의 수축증가를 나타내었다.

또한 梔子에 黃芩을 가하였을 때는 1.56±0.21g의 수축으로 9.3%의 이완효과를 나타내었고, 黃連을 가하였을 때는 0.40±0.11g의 수축으로 76.8%의 이완효과를 나타내었으며, 黃柏을 가하였을 때는 0.87±0.44g의 수축으로 51.5%의 이완효과를 나타내었다 (Table 9, Fig. 10).

Table 9. Effects of *Gardeniae Fructus* extract or *Gardeniae Fructus* extract cooperated with the constituent herbs of *HwangRyunHaeDok-Tang* on the contraction of arterial smooth muscle induced by NE

Treatment	Contraction(g)	%
NE	1.73 ± 0.27	100
NE + GF	1.83 ± 0.27	105.8 ± 2.3*
NE + GF + SR	1.56 ± 0.21	90.7 ± 5.1* **
NE + GF + CR	0.40 ± 0.11* **	23.2 ± 5.0* **
NE + GF + PC	0.87 ± 0.44* **	48.5 ± 18.3* **

Values are mean ± standard deviation (n=12). Percentage was calculated for NE precontraction. * P<0.001, significantly different from the value with NE. ** P<0.001, significantly different from the value with NE+SR. NE, norepinephrine 10 μ M; GF, *Gardeniae Fructus* extract 0.25mg/ml; SR, *Scutellariae Radix* extract 0.25mg/ml; CR, *Coptidis Rhizoma* extract 0.25mg/ml; PC, *Phellodendri Cortex* extract 0.25mg/ml.

IV. 考 察

본 실험에 사용된 黃連解毒湯은 黃芩·黃連·黃柏·梔子로 구성되어 있으며, 個別藥物의 性味, 效能 및 약리작용을 살펴보면 黃芩은 苦寒無毒한 性味로 清熱燥濕·止血·安胎하는 효능이 있어 心·肺·膽·大腸經에 작용한다^{28,29}. 強압이노작용이 있고 특히 신경 흥분성의 증대 및 불면증이 있는 고혈압에 효과가 있으며, 強압작용의 원리는 혈관을 직접 확장 하는데 기인한다²³고 알려져 있다.

黃連은 苦寒無毒한 性味로 清熱燥濕·清心除煩·瀉火解毒하는 효능이 있어 心·肝·胃·大腸經에 작용한다^{28,30}. 혈관 평활근에 대하여 이완작용을 나타내는데 자궁·방광·기관지·위장 등의 평활근에 대해서는 흥분작용을 나타내기도 한다²³.

黃柏은 苦寒無毒한 性味로 腎·膀胱經에 들어가 清熱燥濕·瀉火解毒하는 효능이 있어 退虛熱·除相火한다^{28,29,31}. 黃連과 마찬가지로 berberine이 주성분이므로 항균·強압작용이 있으나 함유량이 黃連에 비해 낮다²³.

梔子は 苦寒無毒하여 瀉火除煩하는 효능이 있기 때문에 熱病으로 인한 煩熱·懊惱·躁擾不寧하는 證에 이용하고, 泄熱利濕의 작용으로 濕熱의 鬱結로 인한 發黃에 쓰며, 止血作用이 있어 濕熱로 인한 衄

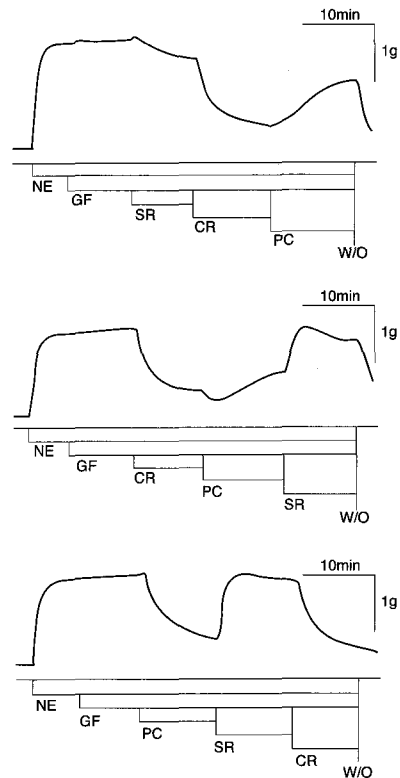


Fig. 10. Representative recordings showing the effects of *Scutellariae Radix* extract or *Scutellariae Radix* extract cooperated with the constituent herbs of *HwangRyunHaeDok-Tang* on the contraction of arterial smooth muscle induced by NE. NE, norepinephrine 10 μ M; GF, *Gardeniae Fructus* extract 0.25mg/ml; SR, *Scutellariae Radix* extract 0.25mg/ml; CR, *Coptidis Rhizoma* extract 0.25mg/ml; PC, *Phellodendri Cortex* extract 0.25mg/ml.

血·酒齶鼻 또는 火瘡·肝熱目赤 등의 證에 응용된다²⁸. 연수의 부교감 신경중추에 직접 작용하는 強압 작용이 있으며, 알코올 추출액은 토끼와 흰 쥐의 적출장관의 평활근에 대하여 낮은 농도에서는 흥분작용이, 높은 농도에서는 억제작용이 있다²³고 알려져 있다.

따라서 黃連解毒湯은 瀉火清熱·清火濕熱의 효능이 있어 일체의 實熱火症·膽諸昏狂·濕熱黃疸·疔瘡走黃·熱甚吐血·衄血·舌苔黃膩 등의 症

에 응용되었으며, 火熱이나 濕熱로 인한 高血壓, 中風에도 활용되고 있다²²⁻²⁵.

黃連解毒湯의 혈압에 대한 실험연구로 杜²⁶가 家兔의 鎮靜·鎮痛·解熱작용과 血糖 및 cholesterol 抑制와 血壓降下에 대하여, 鄭²⁷이 家兔의 體溫 및 血壓降下效果를 보고하였으나, 구성약물과 혈압강하의 작용기전에 대한 보고는 없었다.

인체에서 정상혈압을 일정하게 유지시키는 요인은 심박출량·말초혈관저항·세정맥 혈액총량·점조도 및 동맥벽의 탄력성 등이며 이 요인들이 자율신경 및 호르몬의 지배하에 자가항상성을 유지함으로써 정상혈압이 유지된다^{5,6}. 그 중에서 심박출량과 말초혈관저항이 가장 중요한 요인이며, 심박출량은 수축기압 조절에, 말초혈관저항은 확장기압 조절에 직접 관련되어 있다^{10,32}. 말초혈관의 이완은 말초혈관의 저항을 줄여주어 혈압을 하강시키는 데 중요한 역할을 한다^{2,12}. 이러한 말초혈관저항에 관련이 있는 혈관의 긴장성 조절은 혈관내부의 평활근이라는 구조에 의해 좌우되며, 이 평활근은 혈관의 직경을 변화시키기 위하여 수축하거나 이완할 수 있으므로 정상적인 혈압을 유지하게 할 뿐만 아니라 신체의 여러 부위에서 계속적으로 변화하는 요구에 대응하기 위하여 혈액의 적절한 분배를 유도할 수 있다^{33,34}.

혈관의 긴장성 조절은 혈관평활근에 분포하는 자율신경계의 작용 즉 교감신경의 α -receptor를 통한 수축작용과 β -receptor를 통한 이완작용^{2,6,35}, NE·serotonin·angiotensin II를 비롯한 혈관 활성물질에 의한 혈관 평활근의 반응성³⁵, 혈관내피세포에서 유리되는 혈관수축인자와 혈관이완인자에 의한 작용^{32,36}에 따라 조절되는데 이러한 생리적 작용이 혈압의 변화에 대응하지 못할 경우에 병적인 고혈압을 유발하는 중요한 요인이 된다³¹.

이에 저자는 黃連解毒湯의 혈압강하효과에는 말초혈관의 긴장성조절이 영향을 미칠 것으로 사료되어 그 기전에 대하여 실험하였다.

본 실험에서 黃連解毒湯에 의한 弛緩效果는 α -receptor에 작용하는 NE로 收縮을 誘發하고 이에 대한 弛緩效果를 관찰하였는데, 이는 실제 生體에서 血

管收縮을 誘發하는 가장 중요한 인자가 α -receptor이기 때문이다.

말초혈관의 긴장성 조절에 관한 혈관내피세포의 역할을 규명하고자 혈관의 내피세포가 존재하는 실험절편에 NE를 관주하여 수축을 유발시키고, 黃連解毒湯의 농도를 변화하여 관주함으로써 혈관의 수축변화를 관찰하였다. 그 결과 黃連解毒湯은 家兔의 수축혈관에 대하여 유의성 있는 이완효과를 보였으며, 농도가 증가함에 따라 이완효과의 정도도 증가하는 경향을 보였다.

실험절편에서 혈관내피세포를 제거한 후 시행한 실험에서는 黃連解毒湯의 혈관이완효과가 다소 억제되었다.

이에 黃連解毒湯의 혈관이완효과에 있어서 혈관내피세포의 역할을 정확하게 규명하기 위하여 내피세포에서 nitric oxide(NO) 생성^{37,38}을 차단하는 작용을 하는 L-NNA39를 전처치한 마 黃連解毒湯의 혈관이완효과는 유의한 변화가 없었다.

내피세포에 의한 혈관이완반응은 endothelium-derived relaxing factor(EDRF)인 NO의 생성에 의한다. NO는 혈관평활근에 작용하여 세포내에 존재하는 용존성 guanylate cyclase를 활성화시켜 cGMP의 형성을 촉진하는데 cGMP에 의한 혈관이완작용은 세포내 Ca^{2+} 농도의 감소에 의한 것으로 추정하고 있다⁴⁰.

L-NNA는 L-N^G-monomethyl arginine^{41,42}, L-N^G-nitroarginine⁴³ 등과 더불어 내피세포에서 nitric oxide synthase를 억제하여^{40,44} NO의 전구물질인 L-arginine으로부터 NO가 생성되는 것을 차단시키는 작용을 하는 것으로 보고되고 있으므로 이 결과는 黃連解毒湯이 내피세포 의존성 혈관이완효과를 나타내기도 하지만 혈관 평활근에 직접 작용하여 혈관이완효과를 나타내는 것으로 생각된다. 혈관을 포함한 평활근의 수축은 세포내 Ca^{2+} 농도의 증가와 밀접한 관련이 있으며, 세포내 Ca^{2+} 농도의 증가는 세포내 sarcoplasmic reticulum으로부터의 유리와 세포외액으로부터의 Ca^{2+} 유입에 의해 이루어진다. 하지만 평활근에서의 수축은 골격근에서와는 달리 대부분 세포외액으로부터의 Ca^{2+} 유입에 의존하며 이는 크게 두 가지

형태의 Ca^{2+} 통로를 통해 이루어지는데 수용체에 직접 작용하여 개폐되는 receptor-operated Ca^{2+} channel (ROC)과 세포막 전위의 변화에 의해 개폐되는 voltage-operated Ca^{2+} channel(VOC)로 나뉜다. KCl에 의한 수축의 경우는 VOC에 의한 것이다.

이에 저자는 黃連解毒湯이 혈관 평활근에 직접 작용하는 기전에 대하여 좀더 상세한 실험이 필요하다고 사료되어 두 가지 실험을 추가로 실시하였다.

黃連解毒湯의 전처치가 세포의 Ca^{2+} 의 유입에 미치는 영향²⁴을 규명하고자 Ca^{2+} -free solution에서 黃連解毒湯을 전처치한 상태에서 NE를 투여하고 Ca^{2+} 을 첨가하였을 때 NE에 의한 수축과 Ca^{2+} 을 첨가하였을 때의 수축이 黃連解毒湯을 전처치하지 않은 경우에 비하여 억제되어 黃連解毒湯의 혈관이완효과는 세포의 Ca^{2+} 의 유입을 차단한 결과로 보인다.

黃連解毒湯이 ROC⁸와 VOC^{45,46}에 미치는 차이점을 규명하고자 NE로 수축된 혈관에 黃連解毒湯을 투여하여 유의성 있는 이완효과를 얻었으나 KCl로 수축된 혈관에서는 수축이 오히려 증가되었다. KCl은 K^{+} 의 농도를 증가시켜서 막전압 경사에 의하여 Ca^{2+} 을 평활근 내부로 유입시켜서 혈관을 수축시키는 기전을 가지는데^{46,48} KCl로 수축된 혈관에서 수축이 증가된 것으로 보아 黃連解毒湯은 VOC는 차단하지 못하고 NE-receptor를 차단하거나 ROC를 차단하였을 가능성이 있는 것으로 나타났다.

한편 黃連解毒湯 구성약물의 혈관이완효과를 관찰하기 위하여 실험절편에 각각의 약물을 위와 같은 방법으로 실험한 결과 黃柏·黃連·黃芩의 順으로 혈관이완효과가 높은 것으로 관찰되었으나, 黃柏·黃連은 그 차이가 微微하여 거의 같은 정도의 효과를 나타낸 것으로 보이며, 梔子は 오히려 혈관을 수축시키는 것으로 관찰되었다.

黃連解毒湯에서 두 가지 약물의 배합으로 비교한 실험에서도 모두 유의성 있는 효과를 나타내었으나, 梔子は 혈관을 수축시키는 작용이 있었고 다른 약물의 이완효과에는 영향을 미치지 않았으나 黃柏의 혈관이완작용에 대하여 억제시키는 경향을 나타내었다. 그러나 梔子は 血管이 아닌 中樞神經에 직접 작용

하여 降壓作用을 한다고 보고되어 있으므로 黃連解毒湯의 降壓效果에 梔子도 일정한 작용을 한다고 생각된다.

以上の 結果를 종합해 보면 黃連解毒湯은 火熱로 인한 高血壓의 治療에 應用할 수 있으나 血管收縮으로 인한 血流障礙와 心血管系疾患에 있어 血管의 抵抗을 改善할 目的으로 應用할 때에는 梔子를 除外한 處方을 應用하는 것이 타당할 것으로 사료된다.

V. 結 論

黃連解毒湯이 수축혈관에 미치는 영향과 작용기전을 규명하고자 家兔의 혈관을 적출하여 제작한 실험절편을 이용한 organ bath study를 통하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 黃連解毒湯은 NE로 수축된 혈관에 대하여 유의성 있는 이완효과를 나타내었으며, 혈관내피세포가 제거된 경우 黃連解毒湯의 혈관이완효과가 다소 억제되었다. 또한 L-NNA의 전처치로 黃連解毒湯의 혈관이완효과는 유의한 변화가 없었다.
2. Ca^{2+} -free solution에서 黃連解毒湯을 전처치하고 NE를 투여한 후 Ca^{2+} 을 첨가하였을 때 NE에 의한 수축과 Ca^{2+} 을 첨가하였을 때의 수축이 黃連解毒湯을 전처치하지 않은 경우에 비하여 억제되었다.
3. 黃連解毒湯은 NE로 수축된 혈관에 대해서는 이완효과를 나타내었으나 KCl로 수축된 혈관에 대해서는 수축이 증가되었다.
4. 黃連解毒湯의 구성약물 중 黃芩, 黃連, 黃柏은 혈관이완효과를 가지고 있을 뿐만 아니라 다른 약물과 작용하여 이완효과를 상승시키는 결과를 나타내었다. 그러나 梔子は 혈관을 수축시키는 작용이 있었고 다른 약물의 이완효과에는 영향을 미치지 않았으나 黃柏의 혈관이완작용에 대하여 억제시키는 경향을 나타내었다.

이상의 결과로부터 黃連解毒湯은 혈관수축으로 인한 혈류장애와 심뇌혈관계 질환에 있어서 혈관의 저항을 개선할 목적으로 응용할 수 있으며 고혈압의

치료에 효능을 나타낼 것으로 기대된다.

參考文獻

- 통계청. 死亡原因 統計年譜(第 16卷). 서울:1997,p.27-9.
- 서울대학교 의과대학. 심장학. 서울:서울대학교 출판부;1987,p.207-11.
- 張俊龍,肖飛.高血壓病中醫獨特療法.濟南:山西科學技術出版社;1996,p.1-39.
- 陳貴延 主編.實用中西醫結合診斷治療學.北京:中國醫藥科技出版社;1991,p.336-71,p.689-97.
- Gross F.,Robertson,J.I.S. Arterial Hypertension. G.K.:Hall & Co.;1980,p.1-6.
- Levi, R. Therapies for perioperative hypertension : Pharmacodynamic considerations. Acta Anaesthesiol. Scand. Suppl. 1993;37(99):16-19.
- R. M. J. Palmer, A. G. Ferrige, S. Moncada. Nitric Oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature. 1987;327: 524-6.
- Cynthia Cauvin, Cornelis van Breemen. Different Ca²⁺ Channels Along the Arterial Tree. Journal of Cardio vascular Pharmacology 7(Suppl.4). New York. 1985;S4-S10.
- Hikaru Suzuki, Guifa Chen, Yoshimichi Yamamoto, Kyoko Miwa. Nitroarginine-sensitive and-insensitive components of the endothelium-dependent relaxation in the guinea-pig carotid artery. Jpn. J. Physiol. 1992; 42(2):335-47.
- 金正鎮.生理學. 서울:高文社;1988,p.89-105.
- Robert M. Rapoport Ferid Murad. Agonist-induced endothelium-dependent relaxation in rat thoracic aorta may be mediated through cGMP. Circ. Res. 1983; 52(3):352-7.
- Michael D. Randall, Tudor M. Griffith. EDRF plays central role in collateral flow after arterial occlusion in rabbit ear. The American Physiological Society. 1992;H752-H760.
- Paul M. Vanhoutte, Gabor M. Rubanyi, Virginia M. Miller, Donald S. Houston. Modulation of vascular smooth muscle contraction by the endothelium. Ann. Rev. Physiol. 1986;48:307-20.
- 上海第一學院.實用內科學.香港:人民衛生出版公
- 司;1979,p.768-9.
- 宋鷺冰.中醫病因病機學.北京:人民衛生出版社;1987,p.215-6.
- 趙光勝.高血壓.上海:上海科學技術文獻出版社;1991,p.123.
- 屈松柏,李家庚 編.實用中醫心血管病學.北京:科學技術文獻出版社;1993,p.347-54.
- 何紹奇.現代中醫內科學.北京:中國醫藥科技出版社;1991,p.263-8.
- 金完熙,崔達永.臟腑辨證論治.서울:成輔社; 1985,p.58-60,p.140-65.
- 程國彭.醫學心悟.香港:友聯出版社;1961,p.54-6.
- 葛洪.肘後備急方(卷二).北京:人民衛生出版社; 1992,p.32.
- 許浚.東醫寶鑑.서울:여강출판사;2001,p.1517, p.1653.
- 上海中醫學院.方劑學.上海:商務印書館;1986,p.39-41.
- 王詡庵.醫方集解.臺北:文光圖書 有限公司;1985, p.272-4.
- 黃度淵.證脈·方藥合編.서울:南山堂;1989,p.132-3.
- 杜鎬京.黃連解毒湯의 藥理學的 研究.慶熙大學校 大學院 博士學位論文;1981.
- 鄭遇悅.黃連解毒湯 엑기스가 家兔의 體溫 및 血壓 에 미치는 영향.慶熙大學校 大學院 碩士學位論文; 1975.
- 辛民教.臨床本草學.서울:永林出版社;1988,p.279- 80,p.308-13.
- 肖森茂,彭永開.百家配伍用藥經驗採菁.北京:中國中醫藥出版社;1997,p.52-64.
- 藥品植物學研究會.藥品植物學 各論.서울:學窓社;1987,p.159-60,p.228-9.
- 龔士澄.臨證用藥經驗.北京:人民衛生出版社;1998,p.44-8,p.195-6.
- 홍사석.이우주의 약리학강의.서울:의학문화사;1993, p.394.
- 姜斗熙.生理學.서울:新光出版社;1998,p.8,p.80-7,p.96-8.
- 성호경,이상돈.생리학.서울:의학문화사;1992,p.66- 70,p.178-84.
- Gyton, A.C. Medical Physiology. W.B. Saunders Company;1986,p.230-43.
- Roger A. Johns. Endothelium-derived relaxing factor:Basic review and clinical implications. J. Cardio thorac. Vasc. Anesth. 1991;5(1):69-79.
- Louis J. Ignarro. Biological Actions and properties of

- Endothelium-Derived Nitric Oxide Formed and Released From Artery and Vein. *Circulation Research*. 1989 July;65(1):1-21.
38. P.M. Vanhoutte, D. S. Houston. Platelets, endothelium, and vasospasm. *Circulation*. 1985;72(4):728-34.
39. Loren P. Thompson, Carl P. Weiner. Endothelium-derived relaxing factor inhibits norepinephrine contraction of fetal guinea pig arteries. *Am. J. Physiol*. 1993;264: H1139-H1145.
40. Paul R. Myers, R. Guerra, Jr., David G. Harrison. Release of multiple endothelium-derived relaxing factors from porcine coronary arteries. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1992;20(3):392-400.
41. A.Gibson, S. Mirzazadeh, A.J. Hobbs, P.K. Moore. L-N-mono-methyl arginine and L-N-nitro arginine inhibit non-adrenergic, non-cholinergic relaxation of the mouse anococcygeus muscle. *Br.J. Pharmacol*. 1990;99(3):602-6.
42. Noboru Fukuda, Yoichi Izumi, Masayoshi Soma, Y. Watanabe, M. Watanabe, M. Hatano. Effects of L-N-monomethyl arginine on the cyclic GMP formations in rat mesenteric arteries. *Jpn. J. Pharmacol*. 1992;58(1): 55-60.
43. Moore, P. K., al-Swayeh, O. A., Chong N. W. S., Evans R. A., Gibson A. L-N^G-nitro arginine(L-NOARG), a novel, L-arginine-reversible inhibitor of endothelium-dependent vasodilatation in vitro. *Br. J. Pharmacol*.1990;99:408-12.
44. Louis J. Ignarro, Richard G. Harbison, Keith S. Wood, Philip J. Kadowitz. Activation of purified soluble guanylate cyclase by endothelium-derived relaxing factor from intrapulmonary artery and vein : stimulation by acetylcholine, bradykinin and arachidonic acid. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1986;237:293-900.
45. 서석효.세포의 Ca²⁺와 Ca길항제들이 내피세포성 이완 인자의 분비에 미치는 영향. *동국의학*.1994;2:25-35.
46. 서석효.Ca²⁺와 저분극 유발인자들이 내피세포의존성 과분극과 내피세포성 이완인자의 분비 및 작용에 미치는 영향. *서울대학교 대학원*;1993.
47. 박태식.내피세포 의존성 혈관이완에 대한 Na⁺-K⁺ pump의 영향. *서울대학교 대학원*; 1991.
48. J. M. Farley, P. R. Miles. Role of Depolarization in Acetylcholine-Induced Contractions of Dog Trachealis Muscle. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1977;201:199-205.