

황련성분의 혈압하강 작용

가톨릭의대 의학부 약리학교실

곽인숙 · 이상복 · 조병현 · 조규철

=Abstract=

Hypotensive Action of Coptis Rhizoma in Rabbit

I.S. Kwak, S.B. Lee, B.H. Cho, and K.C. Cho

Department of Pharmacology, Catholic Medical College
Seoul, Korea

Coptis rhizoma had been applied in the chinees medicine as well as in the folk remedies and it was advocated that coptis rhizoma exerts good therapeutic effect in some case of alimentary disorders and other hypotensive ailments.

However the basic pharmacology and the mechanism of hypotensive action are not clear.

This experiment was carried out in order to reevaluate the pharmacology, especially hypotensive action of coptis rhizoma and to clarify the mechanism of action, in the rabbits and also LD₅₀ of coptis rhizoma was determined using mice as experimental animals.

The results of the experiment were as follows.

- 1) LD₅₀ to the mice was 69 mg/kg.
- 2) Blood pressure manifested gradual responses by the fall of -17, -26, -62 mmHg in proportion to the administration of 3, 5, 10 mg/kg of coptis rhizoma extract respectively.
- 3) No significant differance was observed in heart rate between the normal control group and the coptis rhizoma extract treated group.
- 4) Administration of coptis rhizoma extract 5 mg/kg to the rabbit pretreated with atropine or avil did not show any significant difference in the blood pressure compared with that of control group.
- 5) In the rabbit pretreated with coptis rhizoma extract 5mg/kg, the hypotensive effect of epinephrine was significantly inhibited in comparison with that of normal rabbit.

머 리 말

일황련(Coptis Japonica Makino)은 미나리과에 속하는 식물로서 그 뿌리인 coptis rhizoma는 여러가지 약리작용을 갖고 있다. 이러한 약리작용들은 그 유효성분으로 알려진 berberine, palmatine 및 coptisine에 의해서 주로 나타난다. (이선주, 이용주, 1970) 그 중

* 이 논문의 연구는 1976년도 가톨릭 중앙의료원 학술연구비로서 이루어진 것임.

berberine은 쓴맛과 황색을 갖고있고 그 작용으로 순환계에 대해 hydrastatine의 7배 강한 효과와 장운동 증가, 체온하강, 중추마비 현상등을 갖고있다(Sollman, 1957).

특히 황련의 혈압에 대한 영향은 뚜렷하여 소량 투여시 현저한 혈압하강 후 일시적 혈압상승이 뒤따르며, 대량 투여시는 지속적인 혈압하강을 나타낸다. 그러나 이러한 혈압하강작용이 일어나는 확실한 기전은 아직 밝혀지고 있지 않으며 이에 대한 연구 보고도 또한 희소하다.

저자들은 황련성분의 혈압하강 효과를 재확인하고 그

거건을 규명할 목적으로 황련의 화학적 처치로 얻어진 결정체를 사용하여 본 실험을 시도하여 보았다.

실험재료 및 방법

1) 일황련 성분의 결정화

일황련 성분의 결정화는 일반적으로 알려진 알코올 추출법에 의하여 행하여졌다(식물화학연구회, 昭和 36년). 즉 한약방에서 구입한 일황련의 뿌리 및 뿌리줄기 500 g을 세절하여 95% ethanol 2 liter를 가하여 수용액상에서 3~5 시간 열침하였다. 이를 다시 온수에 여과함으로써 황련의 알코올 용액을 얻었다. 이 알코올 용액에서 증류장치로 알코올을 증발시켜 흑갈색의 황련 조추출물을 얻었다. 여기에 농염산 약간을 가하여 24 시간 냉온에 방치한 다음 여과하여 황갈색의 결정체 15 g을 얻었다(yellowish coptis rhizoma crystal; 이하 CR 이라고 약함). 이 결정체는 실험에 사용시 생리적 식염수에 용해시켜 사용하였다.

2) 독성 및 LD₅₀ 실험

CR의 독성 및 LD₅₀를 알기 위하여 체중 15 g 내외의 마우스를 암수 구별 없이 사용하여 CR을 생리적 식염수에 희석하여 복강내로 주사하였다. 실험동물로 사용한 마우스 70마리를 각군 10마리씩 7군으로 나누었다. 최고용량군으로는 100 mg/kg로 하고 차례로 10 mg/kg씩의 용량차를 두어 최저용량군을 40 mg/kg로 결정하였다. 약물투여는 복강내로 하였고, 약물투여 후 24시간 동안의 사망수 생존수를 파악하여 Behren's-Kärber 방법(평균치사량법)에 의하여 LD₅₀를 계산하였다(赤松, 武部, 昭和 35).

3) CR의 혈압 및 심장박동수에 대한 실험 :

실험동물로는 2 kg 내외의 건강한 토끼를 암수 구별 없이 사용하였다. 먼저 25% urethane을 몸무게 kg 당 5 ml로 하여 이정맥(ear vein)으로 주사하여 전신 마취시킨후 고정대에 고정시켰다. 그후 대퇴부의 털을 깎고 대퇴동맥 부위를 따라 3~5 cm로 절개하여 대퇴동맥과 대퇴정맥을 각각 분리 노출하였다. 대퇴동맥에 polyethylene tube를 삽입하고 이를 pressure transducer에 연결하여 polygraph (San-Ei biophysiology type 115)로 혈압을 측정하였다. 심장박동수는 paper 속도를 증가시켜 15초동안의 심장 박동수를 센다음 1분동안의 심장박동수로 환산하였다. Heparin 용액

(생리 식염수 100 ml 중 heparine 20,000 unit 함유)을 polyethylene tube에 주입하여 혈액응고를 방지하였으며, heparin액이 혈관내로 들어가지 않게 하였다. 대퇴정맥에도 polyethylene tube를 삽입하여 각종 약물을 투여할 수 있도록 하였다.

4) 사용 약물

본 실험에서 사용한 약물로는 atropine sulfate (The British Drug House Ltd., London, England), Avil (phenyl-dimethylaminopropane-p-aminosalicylate, Farbwerke Hoechst AG., Frankfurt, Germany), Epinephrine (Carlo Erbamilano, Italy)이었다.

Table 1. Determination of LD₅₀ of Coptis rhizoma crystal, administered peritoneally in mice by Behrens-Kärber method

Group	Dose (mg/kg B.W)	Survival mice during 24hrs	Dead mice during 24hrs
1	40	10	0
2	50	9	1
3	60	7	3
4	70	6	4
5	80	1	9
6	90	1	9
7	100	0	10

LD₅₀: 69 mg/kg

Table 2. Effect of crystal of Coptis rhizoma on blood pressure and heart rate in rabbit

Group (mg/kg)	n	Arterial pressure (mmHg)		Heart rate (beat/min)
		maximal hypotensive pressure	Δ B. P	
Control	12	99.5±9.5	—	308 ±30.8
3 mg/kg	10	82±11.37	Δ-17	302 ±21.6
5 mg/kg	10	73.5±13.2	Δ-26	304 ±32.8
10 mg/kg	5	37±5.63	Δ-62	305 ±5.47

Mean±S.D n=number of animals

실험 성적

1) 독성 및 LD₅₀ 측정

복강내로 약물을 주사한 후 24시간동안의 각 용량군

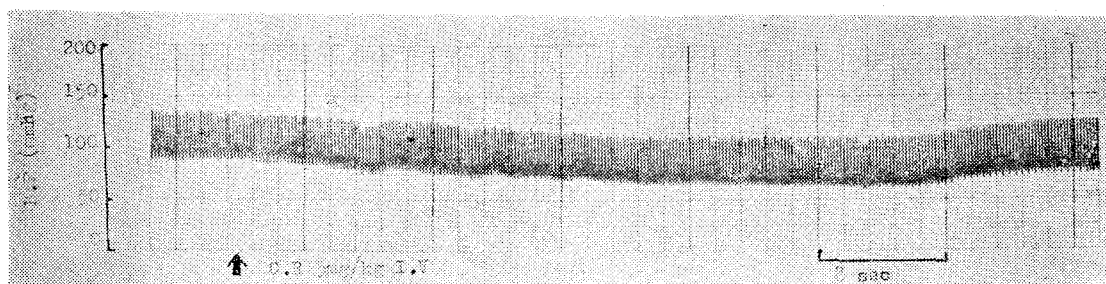


Fig. 1. Typical blood pressure response to an intravenous injection of Coptis rhizoma (5 mg/kg).

즉 100 mg/kg, 90 mg/kg, 80 mg/kg, 70 mg/kg, 60 mg/kg, 50 mg/kg, 40 mg/kg에서의 각각의 사망수는 10, 9, 9, 4, 3, 1, 0 마리이었다. 이를 Behren's-Kärber 방법에 의하여 계산한 결과 LD₅₀는 69 mg/kg 이었다(Table 1 참조).

2) CR의 혈압 및 심장박동수에 대한 영향 :

약물 투여전 정상 토끼혈압은 평균 99.5 mmHg 이고 심장박동수는 평균 308/min 이었다. 이때 CR을 3mg/kg, 5 mg/kg 및 10mg/kg의 용량으로 각각 투여시 혈압은 평균 82, 73.5, 37 mmHg로 유의성있게 하강하

였으며 또한 용량에 비례하여 혈압하강 작용도 더욱 현저하였다(Table 2, Fig. 1 참조). 이러한 혈압하강 작용은 일시적인 것으로 약 2.1분(130초)경과 후 회복되었으며 CR 투여후 혈압하강 작용은 65초에서 최고치에 달하였다. 한편 심장박동수의 변동은 표 2에서 보는 바와같이 별다른 차이를 나타내지 않았다(Table 2 참조).

3) CR의 혈압하강 작용에 대한 타약물과의 상호작용

1) Atropine의 영향

atropine 전처치에 대한 영향이 토끼 5마리에서 시행

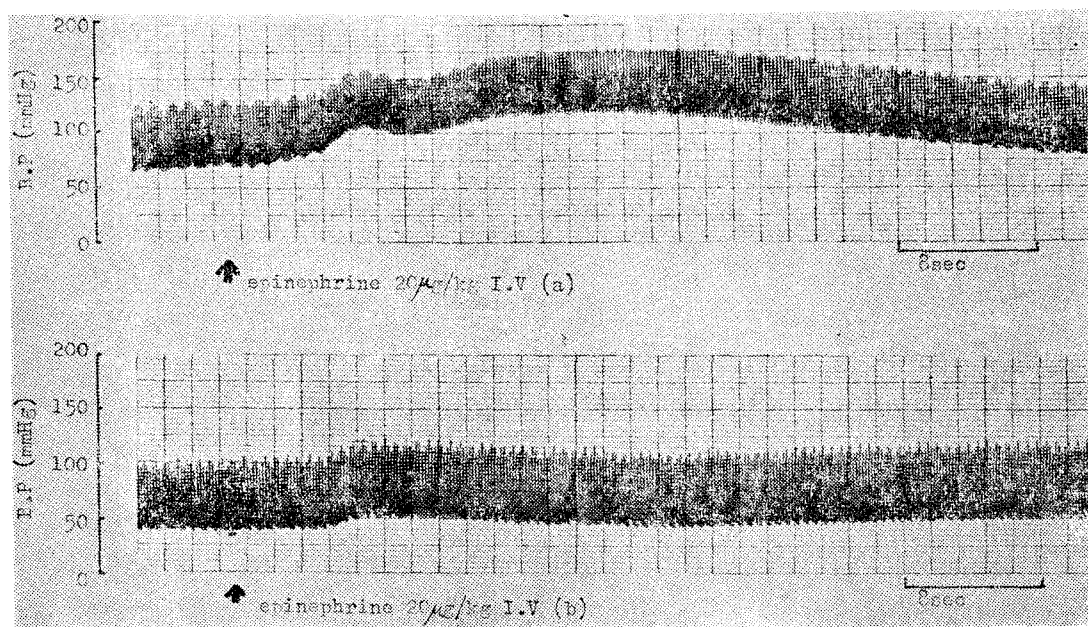


Fig. 2. a) The blood pressure response to an intravenous injection of epinephrine 20µg/kg in the normal rabbit
 b) Response of blood pressure to an intravenous injection of epinephrine 20µg/kg to the rabbit after pretreatment with CR 5 mg/kg.

되었다. Atropine 1mg/kg 를 정맥투여시 약간의 일시적인 혈압하강이 일어났으며 정상혈압으로 복귀한 후 CR 5 mg/kg 를 투여 하였을 때 혈압은 80mmHg 로서 CR 만을 단독 투여하였을 때의 평균혈압 85 mmHg 에 비교하여 별다른 차이를 보이지 않았다. 즉 대조군과 유의성있는 차이를 나타내지 못했다.

2) Avil 의 영향

항히스타민제 전처치 실험을 토끼 4마리에서 시행하였다. Avil 0.025 mg/kg 를 전처치 하였을 때 혈압에는 별다른 변동이 없었고 곧 CR 5 mg/kg 를 투여하였을 때 혈압은 평균 68.3 mmHg 로 CR 단독 투여군의 65 mmHg 에 비하여 별다른 차이를 나타내지 못했다.

3) Epinephrine 에 대한 영향

CR 의 epinephrine 차단 효과를 보기 위하여 토끼 10 마리에서 실험이 시행되었다. 먼저 epinephrine 20 μ g/kg 만을 투여하였을 때 epinephrine 투여전 혈압 93.3 mmHg 에서 epinephrine 투여후 135 mmHg 로 혈압이 상승되었고, 다시 정상혈압을 되찾은 후 CR 5 mg/kg 의 전처치로 혈압은 68.3 mmHg 로 하강하였으며 이에 epinephrine 20 μ g/kg 를 투여하였을 때 혈압은 88.3 mmHg 로 상승되었다. 이로서 CR 이 epinephrine 의 혈압상승작용을 억제함을 알 수 있다(Fig. 2 참조).

고 찰

일황련 성분의 혈압하강제로서의 효능을 알아보기 위하여 우선 독성결정 목적으로 LD₅₀를 구한 결과 69 mg/kg 로 산출되었다. 또한 CR 의 용량을 증가시킴에 따라 비례하여 혈압하강작용은 증가되었다. 이로서 유효한 혈압하강을 유발하는 CR 의 농도를 5 mg/kg 로 볼 때 CR 의 안전역은 13.8로 산출된다. 이로부터 CR 은 안전성이 높은 약물로 볼 수 있다. 이와같은 CR 의 혈압하강 작용이 어떻게 일어나는지 그 기전을 추구하고자 여러가지 약물들과의 상호작용에 대해서 실험하였다.

먼저 CR 이 체내에서 히스타민을 분비시켜 혈압하강작용을 나타내는지의 여부를 밝히고자, 항히스타민제인 avil 0.025 mg/kg 를 전처치한 후 CR 5 mg/kg 를 투여시 CR 단독투여시에 비하여 별다른 차이가 없었다. 이로부터 CR 의 혈압하강기전은 체내에서의 히스타민 분비작용과는 무관하다고 생각할 수가 있다.

본 교실에서는 황련이 토끼에서 자궁 수축작용을 나타내며 이는 atropine 에 의해 차단된다고 보고한바 있다(박경숙, 1973). 따라서 부교감신경과의 관련여부를 알고자 부교감신경 차단제인 atropine 1 mg/kg 를 먼

저 전처치 하고 CR 을 투여하였을 때 CR 단독 투여군과 비교한 결과 유의성있는 차이를 나타내지 못했다. 따라서 CR 의 혈압하강 작용은 cholinergic effect 와는 무관하다고 볼 수 있다.

황련은 자궁운동에 대하여 epinephrine 과 상호억제반응을 보인다는 보고에 따라(박경숙, 1973), 본 실험에서 epinephrine 20 μ g/kg 를 투여하였을 때 혈압은 투여전 93.3 mmHg 에서 135 mmHg 로 상승하였고(상승치 41 mmHg), 한편 CR 5 mg/kg 을 전처치한 실험에서는 CR 투여로 68.3 mmHg 로 혈압하강을 보인 후 다시 epinephrine 을 투여하였을 때 혈압은 88.3 mmHg 로 상승되었다(상승치 20 mmHg) (Fig. 2 참조). 이와같이 CR 을 전처치 함으로서 epinephrine 의 혈압상승정도의 차이를 볼 수 있었다. 이는 아마도 CR 이 아드레날린성 수용체와 어떤 관련성을 갖고 있으면서 혈압하강 효과를 나타낸다고 생각해 볼 수 있다. 그러므로 앞으로 CR 의 혈압하강 효과에 대한 명확한 기전 추구를 목적으로 아드레날린성 수용체와의 관계, 더 나아가서 중추투여시에 나타나는 효과등을 관찰 할 필요가 있다고 본다.

이상의 고찰을 통해서 볼 때 일황련의 결정성 물질은 현저한 일시적 혈압하강작용을 나타내며 그 기전은 말초혈관의 α -수용체 차단작용으로 일어난다고 사료된다.

맺 음 말

일황련의 혈압에 대한 작용 및 그 기전을 규명하고자 일황련에서 결정성분을 추출하여 토끼 혈압에 대한 약리작용을 관찰하였다. 또한 그 기전을 밝히고자 몇 가지 약물과의 상호작용을 검토하였고, 또 LD₅₀를 측정하여 얻은 결과는 다음과 같다.

1) 마우스에 대한 일황련의 LD₅₀는 69 mg/kg 이었다.

2) 토끼에 황련결정성물질(CR)을 3 mg/kg, 5 mg/kg 및 10 mg/kg 를 각각 정맥으로 투여하였을 때 각각 평균혈압은 82, 73.5, 37 mmHg 를 나타냄으로서 용량이 증가함에 따라 혈압하강도 비례하여 증가되었다.

3) 토끼에 CR 3 mg/kg, 5 mg/kg 및 10 mg/kg 를 각각 투여하였을 때 심장박동수에는 별다른 변동을 나타내지 않았다.

4) Atropine 및 avil 로 전처치시킨 후 CR 5 mg/kg 를 투여하였을 때 CR 의 혈압하강 작용은 차단되지 못하였다.

5) CR 5 mg/kg 로 전처치한 후 epinephrine 20 μ g/

kg를 투여하였을 때 epinephrine 단독 투여시에 비하여 epinephrine의 혈압상승작용이 유의성있게 억제되었다.

참 고 문 헌

- 1) 박경숙(1973): 토끼 자궁운동에 미치는 황련성분의 영향. 가톨릭대학 의학부 논문집 24, 57.
- 2) 植物化學研究會編著(昭和 36年): 植物化學實驗書. p. 20, 廣川書店
- 3) 이선주, 이용주(1970): 생약학근경류 p. 99-101, 서울 동명사.
- 4) 赤松金芳, 武部虎一(昭和 35年). 藥物學實驗書, p. 68-69, 廣川書店
- 5) Torald Sollman, M.D(1957): *A manual of pharmacology and its application to therapeutics and toxicology. 8th ed. p. 310-311, W.B. Saunders Co. Philadelphia.*