

荊芥의 藥理作用(I)

荊芥가 家兔의 血壓에 미치는 影響

文 永 熙

朝鮮大學校 藥學大學

河 春 子

朝鮮大學校 並說看護專門學校

The Pharmacological Action of *Nepeta japonica* Maximowiczia (I)

Effects of Nepetae Herba water extract on the blood pressure in the Rabbit

Young Hee Moon

College of Pharmacy, Chosun University,

Kwang Ju, Korea

Choon Ja Ha

Junior Nursing College, Attached to Chosun University.

1. Nepetae Herba water extract (NHW) produced a fall of blood pressure in the rabbit.
2. The depressor effect of NHW was inhibited by atropine, but was not affected by propranolol, hexamethonium and diphenhydramine.
3. NHW showed pressor response in the rabbit treated with atropine.
4. The pressor response in the atropine treated rabbit was inhibited by phentolamine and guanethidine.

서 론

唇形科 *Lamiaceae*에 屬하는 荊芥는 一年生草木으로서 中國原産이나 우리나라 中南部에서도 自生 및 栽培되고 있다. 漢方에서 利用되고 있는 荊芥는 *Nepeta japonica* MAXIMOWICZ *Schizonepeta tenuifolia* BRIQUET var. *japonica* KITAGAWA¹⁾의 花穗 및 莖葉을 乾燥한 것이며 主로 解熱, 發汗 및 驅風 등으로 사용하고 있다^{2,3)}.

本植物의 成分으로 dl-menthone, d-limonene⁴⁾ 등이 報告되었으며 이외의 成分研究는 勿論, 그 藥理作用에 關하여는 거의 報告된 바 없다. 著者등은 漢方에서 能發汗, 散風熱 및 清頭目劑 등으로 널리 使用되고 있는 點에 聯關하여 이의 藥理的研究의 一端으로 血壓에 미치는 影響 및 그 機轉을 追求하고자 本實驗을 實施하였다.

실 험 방 법

市中에서 구입한 國產荊芥粗末을 加급적 精鍊한 후 증류수로 수욕상에서 8시간 간격으로 3회 추출, 여과, 농축한 다음 다시 蒸溜水를 加하여 不溶分을 濾過除去한 濾液을 水浴上에서 濃縮하여 4.8%의 褐色의 乾燥 extract를 얻었다. 實驗動物로는 成熟한 家兔(1.3~2.0kg)를 雌雄區別없이 使用하였으며 麻醉劑로는 25% urethane 溶液을 體重 kg 당 4ml를 皮下로 投與하였다. 麻醉된 家兔를 背位로 固定한 後 頸部를 切開露出하고 呼吸을 容易하게 하기 위하여 氣管에 T字管을 連結하여 두고 一側 頸動脈壓을 水銀 manometer를 通하여 kymograph 上에 描記하였다. 藥物投與은 右側耳靜脈에 徐徐히 注入하였다. 使用한 藥物은 atropine sulfate (Merck),

hexamethonium chloride (Sigma), diphenhydramine (Parke-Davis,) phentolamine (Ciba), propranolol(서울약품, Inderal錠), norepinephrine bitartrate(Merck), guanethidine sulfate(Ciba)이며 0.9% NaCl 液에 溶解해서 使用하였다.

실 험 결 과

1. 荊芥 water extract가 家兎血壓에 미치는 影響.
荊芥 water extract(以下 NHW)가 家兎血壓에 미치는 影響을 觀察하기 위하여 耳靜脈에 單獨投與한 結果 NHW 5mg/kg 에서는 正常血壓에 比하여 9.64±0.67 mmHg 의 血壓降下를 보였고 15mg/kg 에서는 18.44±

1.72mmHg, 50mg/kg에서는 34.4±2.78mmHg의 血壓降下를 確認할 수 있었다(Table I).

即 NHW는 濃度の 增加에 따라 血壓降下作用이 增強됨을 알 수 있었고 本實驗에서 施行한 NHW 投與例 25例에서 例外없이 血壓이 降下하였다. Fig. 1은 위의 實驗中 代表的인 한例를 例示한 것이다.

NHW를 반복 投與함으로써 tachyphylaxis와 같은 現狀의 出現有無를 알아보기 위해 同一한 家兎에 15分 간격으로 NHW를 1,2,3,4 및 5回以上 投與하였으나 2回 投與時 若干 增加한 듯 보이지만 有意性은 없었다.(Table II).

Table I. Effects of Nepetae Herba Water Extract (NHW) on the Blood Pressure in the Rabbit.

Dose(mg/kg)	Number of animals	Control(mmHg)	Change of depressor response(mmHg)
5	25	95	9.64±0.67 ^a
15	25	93	18.44±1.72
50	25	90	34.44±2.78

a: Mean±S.E.

Adult rabbits were anesthetized with 25% urethane (4ml/kg s.c).

Table II. Depressor Responses to Repeated Injection of NHW in the Same Rabbit.

Dose(mg/kg)	Changes of blood pressure by repeated administration(mmHg)				
	1st	2nd	3rd	4th	5th
5	9.1±0.60 ^a	9.2±1.96	11.0±1.73	9.0±2.38	12.7±6.08
15	20.6±1.61	20.0±3.16	16.8±3.4	13.0±9.30	20.0±11.13
50	31.1±5.36	41.6±3.97	30.5±10.91	31.5±14.82	32.7±4.30

a: Mean±S.E. and results obtained from 4 to 7 rabbits. All data is not statistically significant.

mmHg

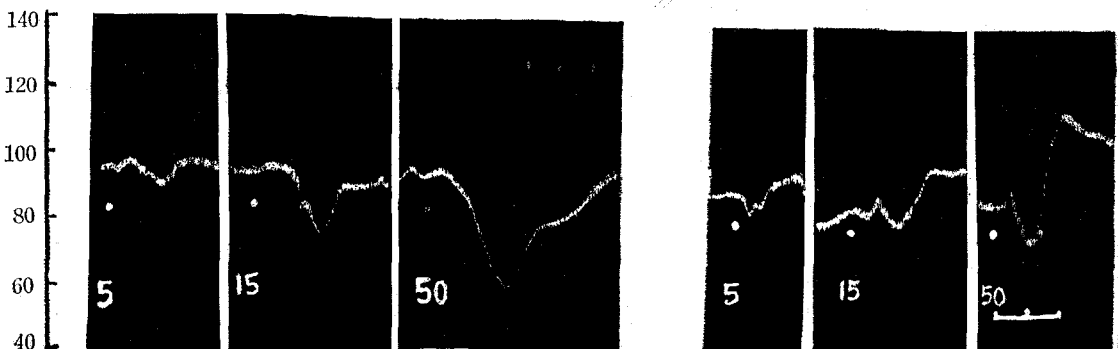


Fig. 1. Blood pressure tracings in a rabbit. Left: Changes of blood pressure to Nepetae Herba water extract: (NHW). Between Left and Right, atropine (1mg/kg) was given. Right: 30 min after the atropine. Each injection was made at the intervals of 15min. Numerals mean the injected doses(mg/kg i.v.) of extracts. Time: 1 min.

2. 各種 自律神經遮斷劑가 NHW 血壓下降作用에 미치는 影響

위 實驗成績에서 NHW가 顯著한 血壓降下作用을 나타내는 事實이 明白하므로 그 機轉을 追求코져 各種 自律神經遮斷劑와 NHW의 血壓降下作用과의 關係를 實驗하였다.

a) Atropine 併用實驗

副交感神經遮斷劑인 atropine 이 NHW 의 血壓降下作用에 미치는 影響을 檢討하기 위하여 위에 있어서와 같이 家兔(25例)의 NHW에 依한 血壓變動을 確認한 後 atropine sulfate(1mg/kg)를 耳靜脈內로 投與하고 30分 후 다시 NHW를 耳靜脈內 注射하여 NHW에 依한 血壓降下에 미치는 atropine 의 影響을 觀察하여 그 結果를 綜合 統計處理하였더니 atropine 前處置後에는 NHW 5, 15, 및 50mg/kg 에 依하여 各各 3.2 ± 0.74 , 7.9 ± 1.38 및 16 ± 2.71 mmHg의 血壓降下를 보였고 NHW 單獨投與時 9.6 ± 0.67 , 18.4 ± 1.72 및 34.4 ± 2.78 mmHg에 比하여 有意性있는 差異를 各各 나타내었다. 따라서 위와같은 事實로 미루어보아 NHW의 降壓作用이 末梢的 副交感神經性에 依據함을 알 수 있었다(Fig.1, Fig.3A). 또한 atropine 前處置한 後에는 NHW 에 依한 血壓降下

가 減退될 뿐만아니라 全實驗例(25例)에 있어서 後期에는 도리어 血壓上昇像을 나타내었다. 이 上昇反應도 NHW의 投與量에 比例하여 增加됨을 確認하였다.

即 Fig. 1에 있어서와 같이 NHW의 5, 15 및 50mg/kg 靜脈內投與로 各各 3.5 ± 0.74 (22例), 10.8 ± 2.84 (18例) 15.4 ± 2.76 mmHg(10例)의 上昇을 나타내었다.

위와같은 atropine 處置後에 NHW에 依하여 나타나는 後期昇壓이 NHW에 混在한 交感神經性成分의 效果가 atropine 適用으로 因한 副交感神經遮斷으로 表面化 될 수 있을 可能性도 推測할 수 있을 것이다. 이러한 點을 解明하기 위하여 다음과 같은 實驗을 行하였다.

Phentolamine: 交感神經 α -受容體遮斷劑가 atropine 處置後 血壓의 上昇에 미치는 效果를 관찰하기 위해서 atropine 前處理動物에 phentolamine 2mg/kg 을 靜脈內 投與하였다. 이때의 家兔 原血壓은 若干의 降下現象(20~30mmHg)을 나타내었다. 이런 狀態下에서 NHW를 投與하면 5, 15 및 50mg/kg 에서 2.3 ± 0.96 ($p < 0.02$), 5.0 ± 1.31 ($p < 0.05$) 및 13.5 ± 4.00 mmHg($p < 0.05$)의 有意性있는 遮斷效果를 나타내었다. 이는 NHW의 昇壓效果가 交感神經에 作用함을 나타내어준다.

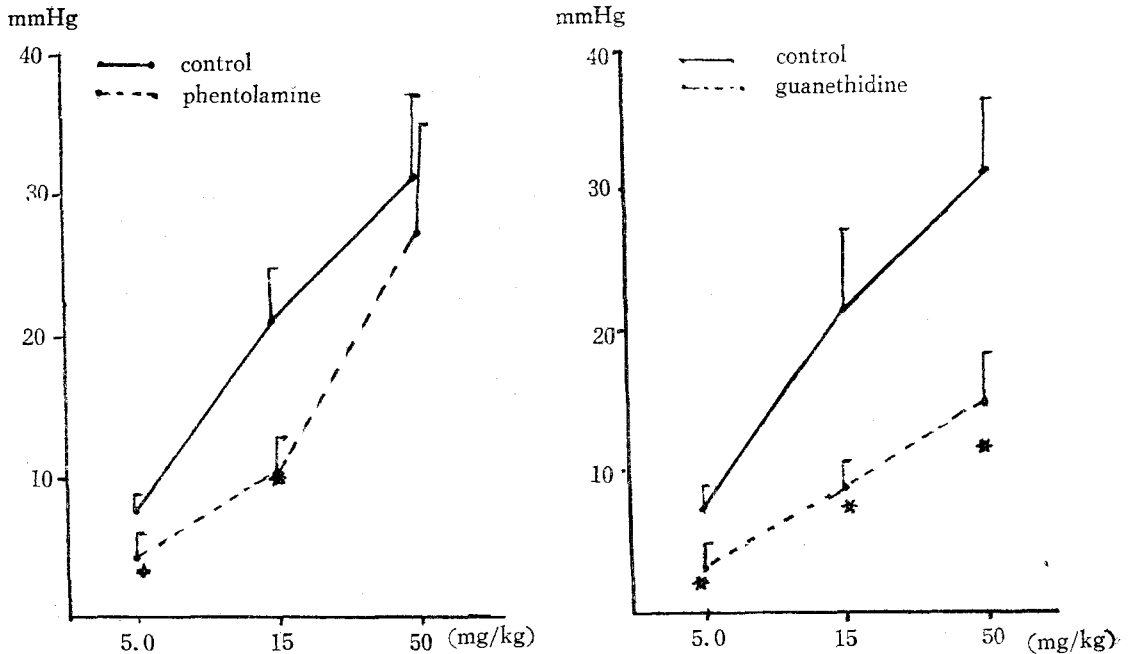


Fig. 2. Effect of guanethidine (B) and phentolamine (A) on the pressor response to NHW in the rabbit treated with atropine. Ordinate; Rise of blood pressure after preinjection of NHW. Abscissa; Dose of NHW. Control curves were obtained from 10 to 22 rabbits. The curves for guanethidine and phentolamine were obtained from 8 rabbits, respectively. The vertical bars denote S.E. of the mean values. * Statistically significant ($p < 0.05$). + Statistically significant ($p < 0.02$).

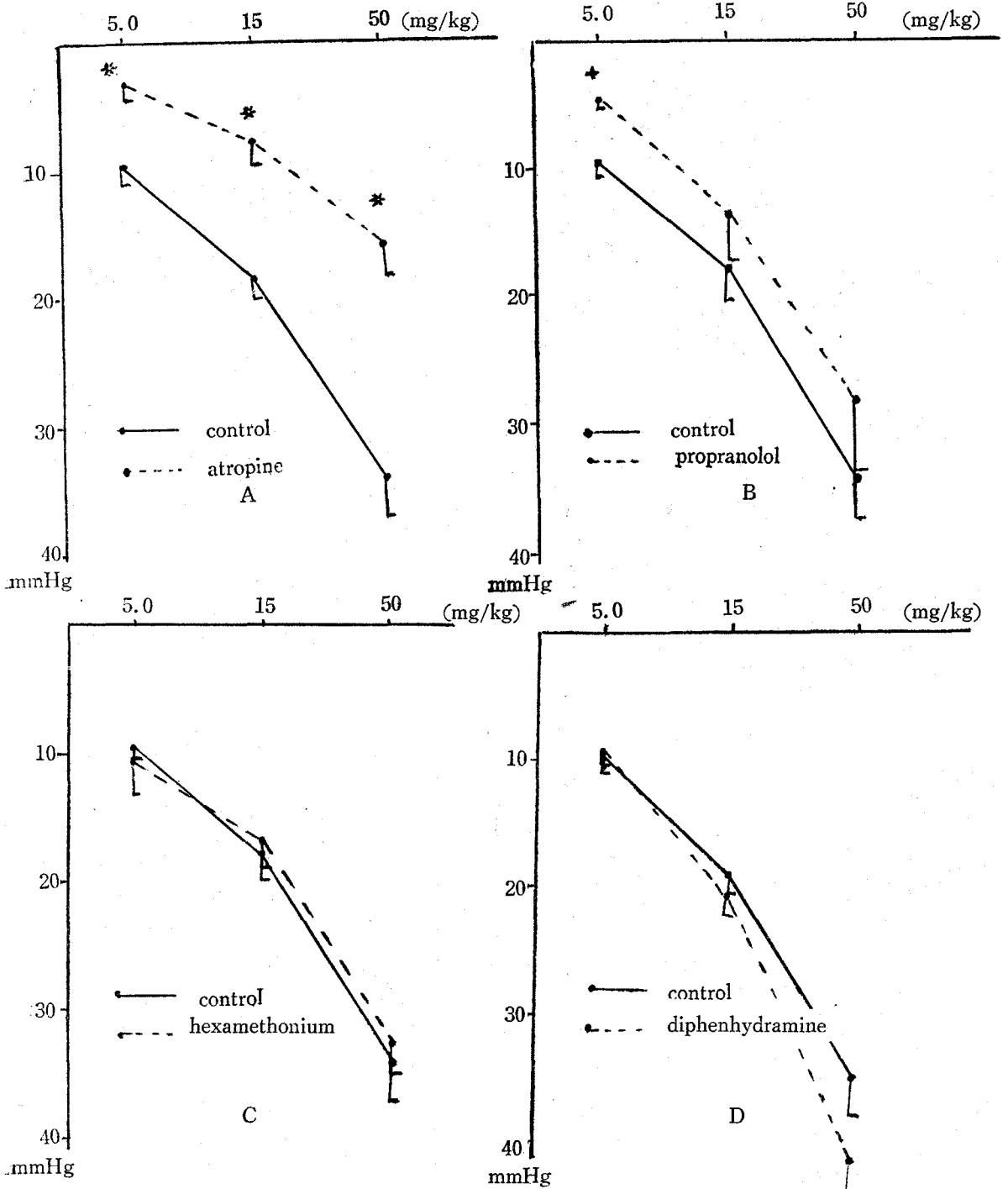


Fig. 3. Effect of various blocking agents on the blood pressure to NHW in the rabbit. Ordinate; fall of blood pressure after preinjection of NHW. Ascissia; Dose of NHW. Control curves were obtained from 25 rabbits. The curves for atropine(A) were obtained from 21 rabbits, for propranolol from 6 rabbits, for hexamethonium from 8 rabbits and for diphenhydramine from 6 rabbits. The vertical bars denote S.E. of the mean values. *Statistically significant ($p < 0.001$) *Statistically significant ($p < 0.01$).

Guanethidine: 交感神經纖維末端的 norepinephrine-store에 作用하여 交感神經末에서의 자극전도를 억제하여 血壓降下作用 即 血壓上昇을 遮斷하는 제제이다⁹⁾.

Atropine 으로 前處置後 NHW 投與時 血壓上昇에 交感神經纖維末端的 關聯을 보기 위해서 guanethidine sulfate 10mg/kg을 靜脈內投與하였다. Atropine 處理後에도 guanethidine 靜脈投與後 血壓는 atropine 處理前動物에서와 마찬가지로 急降下를 보인 후 徐徐히 回復하여 原血壓보다 30~40mmHg 가 낮은 狀態가 되었다. Guanethidine 投與 30 分後 血壓이 一定하게 되어 NHW 5, 15 및 50mg/kg 에 1.6±0.92(p<0.01), 4.4±0.80 (p<0.05) 및 7.1±1.89mmHg(p<0.05)로써 有意性 있는 血壓降下를 나타내었다.

위 實驗結果로 보아 atropine 處置後에 나타나는 NHW 에 의한 後期昇壓效果는 交感神經性으로 나타나는 것이며 特히 末梢交感神經末端 및 α-受容體에 因由함이 明白하나 이 實驗結果만으로는 그 作用部位 및 作用本態를 遮斷함이 無理하다고 생각되며 그 解決은 더욱 그 成分의 分割, 純粹化와 여러 條件下에 實驗의 續行에 期待하여야 할 것이다(Fig. 2).

b) Hexamethonium 併用實驗

自律神經節遮斷劑인⁵⁾ hexamethonium chloride 10mg/kg을 前處置後 NHW 5, 15 및 50mg/kg을 靜脈內에 投與한 實驗 8 例에 있어서의 血壓變化는 10.6±2.74, 16.8±3.01 및 33.2±3.53mmHg 로 NHW 單獨投與群 即 對照值와 거의 差異가 없었다(Fig.3). 이는 NHW의 降壓作用이 自律神經과 아무 關聯性이 없이 惹起됨을 시사하는 것이라 하겠다.

c) Propranolol 併用實驗

NHW에 의한 血壓下降에 交感神經의 關與가 있는지 알 爲하기 爲하여 交感神經 β-受容體遮斷劑인 propranolol⁶⁾ 2mg/kg을 靜脈內 前處置한 後 NHW를 30 分後에 投與하였다. 그 結果 實驗 6 例에 있어서 NHW 5mg/kg에서는 4.7±0.45mmHg 의 (p<0.01) 有意性 있는 降下를 나타내었으나 15mg/kg, 50mg/kg에서는 13.0±1.34mmHg, 28.7±6.23mmHg로써 血壓降下가 感退되는 감이 있으나 個體差가 심하여 有意性은 없었다. (Fig. 3 B.)

d) Guanethidine 併用實驗

NHW 가 交感神經에 作用하여 血壓上昇效果를 나타낼 수 있으나 強力한 血壓降下作用 때문에 隱蔽되어 있을지도 모르는 일이다. 萬一 그렇다면 交感神經興奮效果를 遮斷하면 血壓降下效果는 더 強化될 수 있을 가능성이 있으므로 이 點을 究明하기 爲하여 guanethidine을

投與하였다. guanethidine sulfate 10mg/kg靜脈內 投與하면 血壓의 急降下를 보인 후 徐徐히 回復하여 原血壓值보다 30~40mmHg 정도가 낮은 狀態를 3~4時間동안 持續하였다. NHW 5, 15 및 50mg/kg을 投與한 實驗例에 있어서 血壓降下值는 各各 16±5.3(p<0.01), 22.7±3.1 및 22.0±8.24mmHg이었다.

3. 抗 histamine劑에 대한 影響

Histamine 은 細動脈擴張에 依하여 一時的으로 血壓을 降下시킬 수 있으며⁷⁾ histamine 을 유리시키는 物質로써 dextran, P.V.P. 등이 알려져 있다⁸⁾. 따라서 NHW 에 의한 血壓降下와 histamine과의 關聯성 여부를 보기 爲하여 항 histamine劑인 diphenhydramine 5mg/kg을 靜脈內注射하여 30 分후에 NHW 5, 15 및 50mg/kg을 投與하였을 때 血壓은 9.0±1.53, 19.9±2.21 및 40.7±3.89mmHg의 降下變化를 나타내었으나 NHW 單獨投與群에 比하여 有意性인 差異는 없었다. 따라서 NHW에 의한 血壓降下는 histamine 樣物質과는 關聯이 없음을 알 수 있다. 即 NHW 에는 histamine 樣物質의 含有나 또는 NHW는 體內에서 histamine 遊離와 같은 作用이 없으며 NHW에 의한 血壓降下는 그 自體에 의한 原發作用에 因由함이 明白하다(Fig. 3 D).

고 찰

위의 實驗結果를 綜合하여 考察하면 다음과 같다.

NHW를 家兔耳靜脈內로 投與하면 血壓이 降下하였고 血壓降下는 投與量에 比例하여 增加되며 反復投與하여도 tachyphylaxis와 같은 現象은 볼 수 없었다. 이와같은 血壓降下作用은 atropine에 依해서 顯著하게 抑制되었을 뿐 아니라 後期에는 도리어 血壓이 漸次上昇의으로 逆轉하였다. 또 自律神經節遮斷劑인 hexamethonium 이나 交感神經 β-受容體遮斷劑인 propranolol등의 前處置後에 나타나는 NHW 에 의한 降下反應은 NHW 單獨投與 때와 큰 差異를 證明하기 困難하다. 이같은 事實은 NHW降壓作用과 交感神經系受容體와는 關聯性이 別로 없음을 시사하는 것이라 하겠다.

NHW에 의한 降壓作用에 混在된 histamine의 作用이 加擔되어 있지 않음을 알자 爲기 爲하여 抗 histamine劑인 diphenhydramine을 前處置後 NHW를 投與한 實驗例에 있어서는 NHW 單獨投與한 例에 比하여 降壓에 큰 變化를 認定할 수 없었다. 위의 結果로 보아 NHW 에는 histamine이나 histamine類似物質이 混在하여 있지 않을 뿐 아니라 體內에 histamine 遊離가 惹起됨이 없는 事實도 斷定할 수 있을 것이다.

다음에 atropine 前處置後 NHW 로 因하여 惹起되는

二次的인 後期昇壓의 本體를 究明코져 交感神經 α 受容體遮斷劑인 phentolamine과 末梢交感神經纖維末端遮斷劑인 guanethidine 併用으로 이같은 後期昇壓은 抑制됨을 確認하였다. 以上の 實驗結果로 보아 NHW의 家兎血壓에 對한 降下作用은 atropine에 依하여 完全히 抑壓되는 事實로 보아 副交感神經末梢 特히 muscarinic effect에 依하여 招來되는 것이라 생각된다.

家兎에 있어서 血壓을 降下시키는 原因은 muscarinic effect에 의한 것 이외에 histamine⁷⁾이나 serotonin¹⁰⁾ 樣物質의 遊離, 交感神經中の β -受容體興奮 및 DMPP¹¹⁻¹³⁾나 McN-A-343¹⁴⁾ 등과 같은 神經節興奮에 따른 降下外에 guanethidine, bretylium 과 같은 交感神經纖維末端의 遮斷劑¹⁵⁾로서의 降壓을 優先的으로 들 수 있다. 이로 미루어 serotonin에 依한 降壓作用도 생각할 수 있겠으나 家兎에서 serotonin은 神經節遮斷劑 즉 hexamethonium에 依하여 二次的인 血壓上昇을 나타내는 것으로 報告되었으나¹⁶⁾ 本實驗에 있어서는 그렇지가 아니하였다. 따라서 serotonin과는 關聯성이 없는 것으로 思料된다.

Atropine 前處置後 血壓上昇은 NHW內 交感神經節이나 그의 末端 혹은 그의 受容體에 上昇效果를 呈할 수는 있으나 주로 muscarinic effect에 의한 血壓降下作用이 너무나 強하여 隱蔽되어 上昇效果가 나타나지 않으나 atropine 으로써 muscarinic effect가 遮斷됨에 따라 나타나는 것으로 생각할 수도 있겠다. 이 點은 guanethidine 처치후에 NHW의 降下反應強化現象으로 더욱 확실함을 알 수 있다.

以上の 여러 實驗結果로 미루어 보아 NHW에는 血壓을 降下시키는 成分이 含有되어 있으며 그 血壓降下는 atropine에 依하여 拮抗되는 末梢副交感神經性이며 一面 後期에는 交感神經性인 血壓上昇도 惹起할 수 있다는 事實이 明白하다. 그러나 本實驗에 使用된 NHW는 純粹分劃에까지 이르지 못한 抽出物이었으므로 이에 對한 速斷은 삼가고 앞으로 여러여건의 實驗을 수행하여 그 本體를 解明코져 하는 바이다.

결 론

1. NHW를 家兎耳靜脈內에 投與하면 血壓降下를 나타내며 그 降下는 投與量에 比例하여 增強한다.

2. NHW에 依한 血壓降下는 atropine에 依하여 拮抗된다.

3. NHW에 依한 降下作用은 propranolol, hexamethonium, diphenhydramine 등의 前處置로 影響이 없었다.

4. NHW는 atropine前處後에는 血壓降下抑制에 이어 後期에는 도리어 二次的인 血壓上昇을 招來하고 이같은 昇壓은 guanethidine과 phentolamine에 依해서 抑壓되었다.

<1976. 8. 1 접수>

문 헌

1. 林基興: 藥用植物學(各論), 東明社, 서울 p 252 (1970).
2. 金永勳, 申吉求: 許浚東醫實鑑, 南山堂, 서울 p 1173 (1973).
3. 李時珍: 圖解本草綱目, 高文社, 서울 (1973).
4. 赤松金芳: 和漢藥, 醫齒藥出版株式會社, 東京, p 103 (1975).
5. PATON, W.D.M. and ZAIMIS, E.J.: *Brit. J. Pharmacol.*, 4, 381 (1949).
6. BENFEY, B.G. and VARMA, D.R.: *Brit. J. Pharmacol.*, 23, 399 (1964).
7. BARGER, B. and DALE, H.H.: *J. Physiol. Lond.*, 40, 38 (1910).
8. LEWIS, T.: The blood vessels of the human skin and their responses, Shaw & Sons, Ltd. London, (1972).
9. DAY, M.D. and RAND, M.J.: *Brit. J. Pharmacol.*, 20, 17 (1963).
10. SHNEIDER, J.A. and YONKMAN, F.F.: *J. Pharmacol.*, 111, 84 (1954).
11. WINBURY, M.: *J. Pharmacodyn.*, 124, 25 (1958).
12. MOLAR, J., GRÖRGY, L., DODA, N. and NADAR, K.: *Arch. int. Pharmacodyn.*, 151, 22 (1964).
13. PAGE, I.H. and MCABBIN, J.W.: *Am. J. Med.*, 15, 675 (1954).
14. LEVY, B. and AHQUIST, R.P.: *J. Pharmacol.*, 137, 219 (1962).
15. BOURA, A.L.A. and GREEN, A. F.: *Brit. J. Pharmacol.*, 14, 536 (1959).
16. 鄭寅成: 全南의대잡지, 2, 81 (1965).