

蔓荊子の 家兎血壓에 미치는 영향

高 錫 太·文 永 熙·高 玉 鉉

朝鮮大學校 藥學大學

Effect of *Vitidis rotundifoliae* Fructus Water Extract on the Blood Pressure in the Rabbit

Suk Tai Ko, Young Hee Moon and Ok Hyun Ko
College of pharmacy, Cho Sun University, Gwang-Ju, Korea

In this study the effect of water extract of *Vitidis rotundifoliae* Fructus(VRE) on the blood pressure of the rabbit was investigated. The results of the experiment are as follows.

1. VRE produced a fall of blood pressure, exhibiting dose-action curve in the rabbit.
2. The depressor effect of VRE was inhibited by atropine and chlorisondamine, potentiated by physostigmine, and then potentiated slightly by bethanidine.
3. Effect of VRE was not influenced by propranolol and cyproheptadin. The above results indicate that hypotension of VRE is produced by stimulation of parasympathetic nervous system induced centrally.

서 론

蔓荊子は 마편초科(*Verbenaceae*)에 屬하는 落葉小灌木으로서 우리나라 海岸各地에 野生하는 순비기나무 *Vitex rotundifolia* L. fil(승법실, 만형자나무)의 果實로서^{1,2)} 解熱, 強壯, 清涼性 鎮痛劑로 神經性頭痛 및 目痛³⁻⁵⁾에 使用되어 왔으며 成分에 關하여는 精油, 脂肪油, flavon유도체(Vitexicarpin=Casticin)⁶⁾ 등이 含有되어 있다고 報告한 바 있다. 그러나 藥理學的實驗 特히 血壓反應에 對한 影響은 알려진 바 없다. 따라서 藥理學的으로 그 本態를 파악하는 方法의 하나로서 血壓에 對한 影響을 本實驗에서 觀察하였다.

실험 방법

市中에서 求得한 蔓荊子 *Vitidis rotundifoliae*

Fructus를 揀選하여 粗末로 한후 精製水로 水浴上에서 6시간 間隙으로 3회 抽出하여 여액을 水浴上에서 농축한 다음 다시 적당량의 精製水로 再溶解시켜 不溶物을 除去한 후 다시 농축하여 8.1%에 해당하는 extract를 얻어 0.9%의 saline에 溶解시켜 實驗에 使用하였다.

實驗에 使用한 家兎는 體重 1.3~2.0kg의 것을 雌雄區別 없이 使用하였으며 urethane(1g/kg S.C.)으로 麻醉시킨 家兎를 背位로 固定한 後呼吸을 容易하게 하기 爲하여 頸部를 露出切開하고 氣管에 丁字管을 連結하였으며 一側 頸動脈壓을 水銀 manometer를 通하여 kymograph上에 描記하였고 抗血液凝固劑로 heparin-saline을 使用하였으며 藥物投與는 耳靜脈을 通하여 施行하였다.

여기에 使用한 atropine sulfate, chlorisondamine, physostigmine sulfate, bethanidine sulfate, cyproheptadine·HCl, propranolol·HCl은 0.9%의 saline용액에 溶解하여 使用하였다.

실험 결과

I. 蔓荊子 water extract가 家兎血壓變化에 미치는 影響

蔓荊子の water extract가 家兎血壓에 어떤 影響을 미치는가를 檢討하기 爲하여 耳靜脈에 單獨投與하여 보았다.

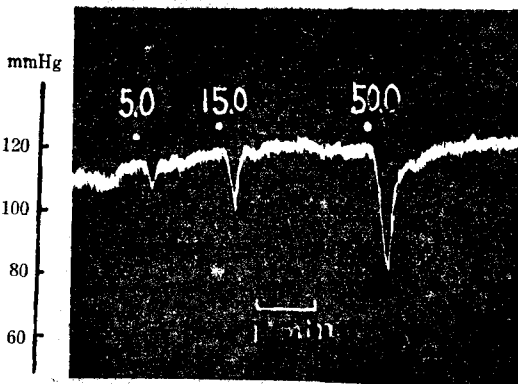


Fig. 1. Effect of *Vitis rotundifoliae* fructus water extract on the blood pressure response of the rabbit.

At the white dots, extract was injected into a ear vein. The following injections were made successively at the intervals of 15-20 min. Numerals mean the injected doses(mg/Kg) of extracts. Time: 1 min

Table I. Hypotensive Action of *Vitis rotundifoliae* Fructus Water Extract in the Rabbit.

Dose (mg/Kg)	Decrease in blood pressure (mmHg from pre-injection level)
5	4.6±0.45
15	11.9±0.57
50	22.5±1.41

These experiments were performed in 26 rabbits. Decrease in blood pressure indicates the Mean and S.E.

Fig. I은 實驗操作 完了後 약 30분쯤 경과하여 家兎의 血壓狀態가 어느 程度 安定되었을 때 蔓荊子の water extract를 投與하여 血壓의 變化를 본 例이다. 먼저 5.0mg/kg에서 一過性이긴 하

나 血壓이 下降하였고 量을 增加하여 投與하면 量에 比例하여 血壓降下作用은 더욱 強化되어 dose-response curve가 이루어 졌다.

Table I은 위와 같은 實驗 20例를 綜合하여 統計處理한 것으로서 5, 15, 50mg/kg i.v.에서 正常血壓에 比하여 各各 4.6±0.45, 11.9±0.57, 22.5±1.41(Mean±S.E.) mmHg의 血壓下降度를 나타냈다. 이로서 增量에 比例하여 血壓降下作用이 增強됨을 알 수 있었다. 이 때의 藥物投與間隔은 적어도 15분이었다.

II. 蔓荊子 water extract의 血壓降下에 對한 各種遮斷劑의 影響

家兎에 있어서 蔓荊子 water extract가 어떤 機轉에 依하여 降壓現象이 일어나는가를 檢討하기 爲하여 各種 遮斷劑를 投與한 후 血壓反應을 遮斷劑處理前値와 比較하였다.

Atropine의 影響: 먼저 對照實驗을 한 後 頸部에서 兩側迷走神經을 切斷하고 곧이어 副交感神經遮斷劑인 atropine(3.0mg/kg i.v.)를 投與한 20分後 對照實驗과 똑같은 方法으로 本 extract를 投與한 結果 Fig. 2에서와 같이 현저하게 抑制되었음을 알 수 있다. 即 本 extract 5, 15, 50 mg±kg i.v.에 對하여 atropine 投與前에는 各各 5.2±1.32, 12.5±2.32, 22.8±2.32mmHg의 보였던 家兎 15例의 血壓이 atropine處置 後에는 그 下降도가 0.6±0.6, 2.4±1.60, 10.0±2.59 mmHg로 減少하여 統計의으로 有意性인 結果를 나타냈다(p<0.001, Table II). 따라서 本 extract의 血壓降下作用은 副交感神經의 興奮에 依한 것으로 思料되었다.

Chlorisondamine의 影響: 蔓荊子 water extract의 血壓下降作用이 副交感神經興奮에 依한 것이 라고 한다면 中樞의인가 그렇지 않으면 末梢의 인가를 보기 爲하여 自律神經節遮斷劑인 chlorisondamine(1mg/kg i.v.)을 투여한 후 그 影響을 보았다.

Chlorisondamine은 그 自體로서 家兎血壓의 下降을 일으켜 90~110mmHg였던 血壓은 45~70 mmHg로 下降하여 그 狀態가 持續하였다. 이 狀態下에서 投與한 本 Ex. 5, 15, 50 mg/kg i.v.에서 各各 그 下降도가 5.3±3.20, 12.5±2.32,

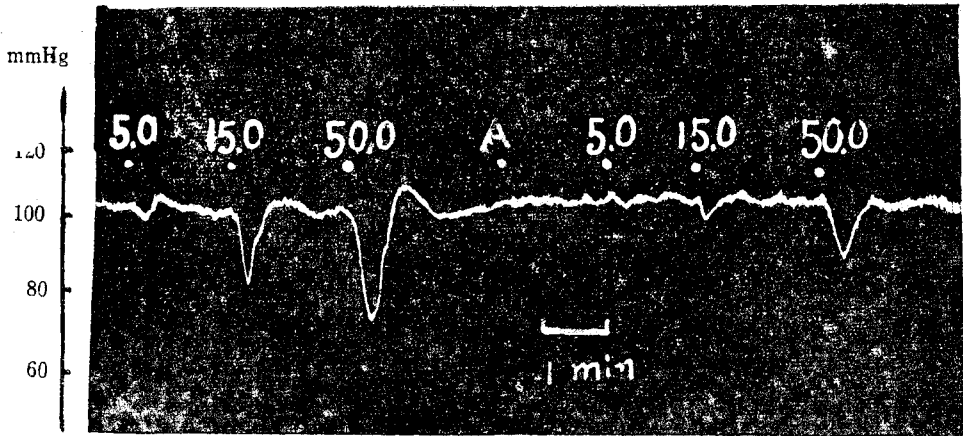


Fig. 2. Effect of atropine on depressor responses of *Vitidis rotundifoliae* Fructus water extract in the rabbit. At A, rabbit was vagotomized and 3.0mg/Kg of atropine was injected. Abbreviations as in Fig. 1.

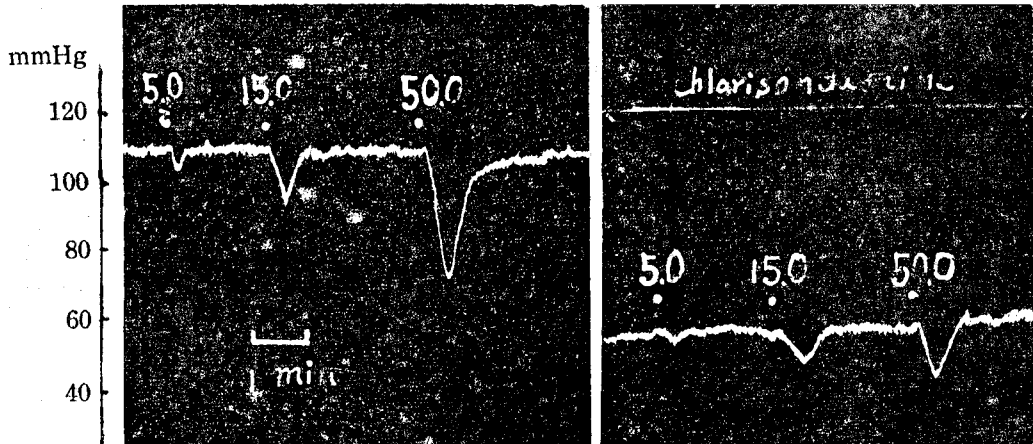


Fig. 3. Effects of chlorisondamine on the depressor responses of *Vitidis rotundifoliae* Fructus water extract in the rabbit. Left: control. Between Left and Right, chlorisondamine(1.0mg/kg) was injected. Abbreviations as in Fig. 1.

21.0±2.53mmHg로서 對照值 2.3±1.03, 5.5±0.93, 10.5±1.99mmHg에 比하여 현저한 下降減少를 나타냈다 (Fig. 3, Table II). 이는 곧 蔓荊子 water extract의 降壓現象이 副交感神經을 興奮시키되 未稍의 이 아니라 中樞的인을 뜻한다.

Physostigmine의 影響: cholinesterase의 inhibitor로 作用하여 副交感神經을 興奮시키는 physostigmine과의 關係를 檢討하였다. physostigmine 自體로는 家兎血壓에 何等의 影響이 없었으

나 蔓荊子 water extract의 血壓降下作用을 強化시켰다. 即 本 Ex. 5mg/kg에서 下降度가 4.8±1.17mmHg였던 것이 physostigmine(0.1~0.3mg/kg i.v.) 投與後 8.3±1.58mmHg로 變化하여 그 作用이 意義있게 增強되었으며(p<0.01) 增量한 15.50mg/kg에서도 보다 더 有意性(p<0.001) 있는 強化가 나타남을 관찰할 수 있었다(Table II). Fig. 4는 15例中 代表的인 한 例이다. 이로서 蔓荊子 water extract의 血壓下降은 acetylcholine 과 관련된 副交感神經興奮을 알 수 있다.

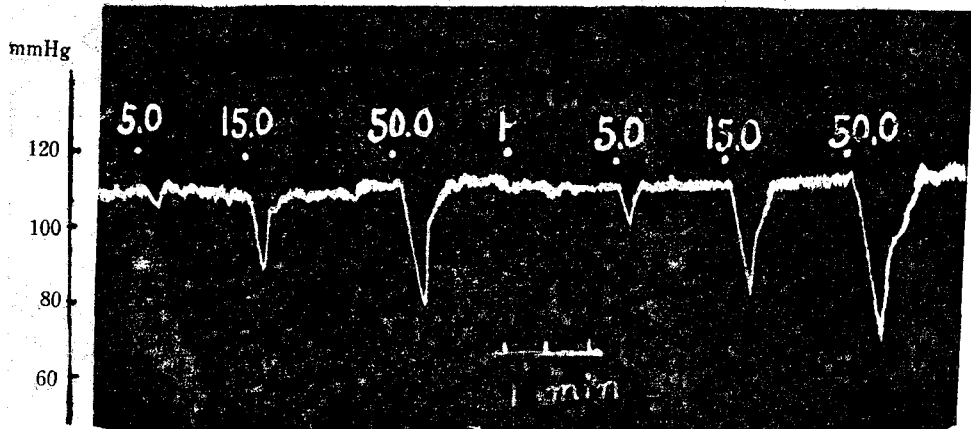


Fig. 4. Effect of physostigmine on the depressor responses of *Viticis rotundifoliae* Fructus water extract in the rabbit. At P, 0.3mg/kg of physostigmine was injected. Abbreviations as in Fig. 1.

Table II. Effects of Pharmacological Agent in the Depressor Action of *Viticis rotundifoliae* Fructus Water Extract in the Rabbit.

Agents treated (Number tried)	Dose of extract (mg/Kg)	Change of blood pressure (mmHg from pre-injection level).		P-value
		before mean±S.E.	after mean±S.E.	
Atropine and vagotomized (15)	5	5.2±1.32	0.6±0.60	p<0.01
	15	12.5±2.32	2.4±1.60	p<0.001
	50	22.8±2.33	10.0±2.59	p<0.001
Chlorisondamine (11)	5	5.3±3.20	2.3±1.03	
	15	12.5±2.32	5.5±0.93	p<0.01
	50	21.0±2.53	10.5±1.99	p<0.001
Physostigmine (15)	5	4.8±1.17	8.3±1.58	p<0.01
	15	11.0±1.48	18.2±1.99	p<0.001
	50	22.4±2.49	33.0±1.92	p<0.001
Bethanidine (8)	5	2.9±0.85	7.5±1.98	p<0.05
	15	7.9±2.62	15.1±3.46	
	50	19.6±6.40	25.5±2.00	
Cyproheptadine (8)	5	4.6±0.73	3.4±0.67	
	15	12.1±0.62	10.6±1.28	
	50	24.8±3.17	19.8±3.09	
Propranolol (9)	5	3.0±0.69	4.8±2.19	
	15	9.8±1.40	10.0±1.97	
	50	18.4±3.21	20.8±2.83	

These experiments were performed in the rabbit anesthetized with urethane (1g/kg, s.b.). Atropine (3mg/kg), Chlorisondamine (1mg/kg), Physostigmine(0.1–0.3mg/kg), Bethanidine (3mg/kg), Cyproheptadine (3mg/kg) and Propranolol (2mg/kg) were administered in these experiments.

Bethanidine의 影響 : 交感神經遮斷劑인 bethanidine(3mg/kg i.v.) 投與後의 本 Ex. 5.0mg/kg 에서는 意義있게 強化되었으나($p < 0.05$) 많은 量 15, 50mg/kg에서는 전반적으로 強化되는 경향이나 統計學的으로는 意義가 없었다. 이는 實質的으로 強化되는데 個體差가 甚하여 統計上으로 意義가 없는 것으로 믿어진다(Table II).

Cyproheptadine의 影響 : cyproheptadine은 antihistamine 및 antiserotonin제로 使用하였다. cyproheptadine 3mg/kg i.v.에 依하여 本 Ex.의 血壓降下作用에 何等의 影響이 없었다. (Table II). 따라서 蔓荊子 water extract의 血壓降下作用이 histamine 및 serotonin과는 관련성이 없음을 의미한다.

Propranolol의 影響 : 蔓荊子 water extract가 交感神經의 β -흥분제로서의 作用與否를 檢討하기 爲하여 β -遮斷劑인 propranolol(2mg/kg i.v.) 投與後에 本 Ex.의 作用을 檢討하였다. 蔓荊子 water extract의 血壓降下作用에 對한 propranolol의 影響을 관찰한 9例를 綜合한 結果 propranolol 處置後에 有意性은 없으나 오히려 下降作用이 약간 增強의 경향을 나타냈다(Table II). 이는 蔓荊子 water extract의 血壓降下が 交感神經의 β -receptor와는 無關함을 뜻한다.

II 찰

따편초科(Verbenaceae)에 屬하는 蔓荊子(*Vitiscis rotundifoliae* Fructus)의 water extract를 0.9% saline에 溶解하여 家兎의 血壓를 觀察하였던 마 그 5mg/kg i.v.에서 血壓이 下降하였고 量의 增加에 比例하여 그 作用도 增強하였다. 이의 反應은 atropine과 chlorisondamine에 依하여 抑制되었으며 physostigmine에 依해서는 強化되었고 bethanidine에 依해서는 약간 強化되었으나 propranolol과 cyproheptadine에 依하여 影響을 받지 않았다.

위와 같은 여러 藥物과의 相互關係를 考察할 때 蔓荊子 water extract의 家兎에 對한 血壓下降은 中樞를 통한 副交感神經興奮에 依한 것이며 bethanidine에 영향을 받는 交感神經興奮性

成分도 포함되어 있는 것으로 思料되었다.

本 Ex.의 降壓作用이 中樞를 통한 副交感神經興奮이라고 보는 理由는 副交感神經의 receptor에서 acetylcholine과 결합적 억제작용을 일으키는 atropine으로 副交感神經 效能을 遮斷하였을 때 또는 中樞로부터 오는 impulse를 自律神經節에서 遮斷하는 藥物인 chlorisondamine을 投與하였을 때 蔓荊子 water extract의 降壓反應이 意義있게 抑制되었다는 것과 physostigmine에 依한 그 作用의 強化는 이 점을 強力히 뒷받침하였다. chlorisondamine은 주로 交感神經의 神經節을 遮斷하여 血壓를 下降시키기 때문에 高血壓治療劑로 使用함은 널리 알려진 事實이다.⁷⁾ 나아가 副交感神經의 神經節에도 作用함이 同時에 알려져 있다⁸⁾. Physostigmine은 cholinesterase의 inhibitor로서 作用하여 副交感神經을 興奮시키는 製劑이나 그 自體로서는 거의 血壓에 影響을 미치지 아니함이 알려져 있다.⁹⁾ 그러나 acetylcholine의 作用을 強化시킨다는 것은 既知의 事實이다.¹⁰⁾ 따라서 蔓荊子 water extract의 家兎血壓降下作用이 chlorisondamine에 依하여 억제됨은 交感神經이든 副交感神經이든 간에 神經節과 關係있음은 확실하다. 그러나 本 實驗에서 中樞를 통한 副交感神經 興奮이라고 推定하는 것은 蔓荊子 water extract의 降壓作用이 atropine에 依해서 抑制되며 acetylcholine의 作用을 強化시키는 physostigmine에 依하여 強化된 點을 고려하여 볼 때 chlorisondamine에 依한 蔓荊子 water extract의 血壓降下作用의 억제는 交感神經의 神經節이라고 생각하기 보다는 副交感神經의 神經節이라고 보는 것이 타당하다. 그러나 chlorisondamine의 交感神經의 神經節遮斷에 依한 蔓荊子 water extract의 降壓反應의 억제 可能性을 완전히 排除할 수는 없다(Table II). 한편 交感神經末端에 作用하는 交感神經遮斷劑인^{11,12)} bethanidine의 處理下에서 蔓荊子 water extract의 降壓作用의 增強은 本 Ex.中에는 血壓降下成分外에 家兎에서 交感神經系에 作用하여 血壓를 上昇시키는 成分도 있음을 뜻한다. 그러나 本 實驗에서 그 反應이 나타나지 아니함은 副交感神經興奮作用이 越等하게 强하기 때문에 은폐된 것

으로 思料된다. 나아가 交感神經 β -受容體遮斷劑인 propranolol¹³⁾ 前處理 後 本 Ex.의 血壓降下作用에 影響이 없는 것은 交感神經의 β -receptor와는 無關係를 의미한다. 다음 蔓荊子 water extract의 血壓降下作用과 histamine 및 serotonin 과의 關係이다. cyproheptadine은 antihistamine 作用과 強力한 antiserotonin作用을 兼有한 藥物로서 알려져 있다¹⁴⁾. Histamine은 細動脈擴張에 依하여 一時的으로 血壓를 下降시킬 수 있다. serotonin은 胃腸粘膜炎의 enterochromaffin cell에서 發見되었으며¹⁵⁾ 腦組織內 特히 hypothalamus에 많이 존재함이 알려져 있고^{16,17)} 家兎에서는 血壓降下作用을 나타내는 것으로 알려져 있다. 이 serotonin의 血壓降下作用을 나타내는 最少靜脈內 用量은 1~5 μ g/kg임은 보고되었다. 또한 犬 貓에서는 atropine後에 serotonin에 依한 血壓下降의 減弱이 있을 뿐 家兎에서 serotonin의 血壓降下作用은 atropine後에 影響이 없음이 알려졌다.^{15,18)} 따라서 蔓荊子 water extract가 生體內의 bound form으로 存在하는 histamine 或은 serotonin의 遊離의 增加나 histamine樣 또는 serotonin樣作用으로 家兎에서 atropine이나 chlorisondamine의 影響을 받지 않은 血壓降下現象을 가져올 수도 있다. 이런 觀點에 따라 cyproheptadine과 本 Ex.와의 相互關係를 檢計한 實驗에서 cyproheptadine이 何等의 影響을 미치지 못하였다. 이 點은 本 Ex.의 血壓降下作用이 histamine이나 serotonin과는 關係성이 없음을 의미한다.

결 론

1. 蔓荊子의 water extract는 家兎의 血壓를 下降시켰다.
2. 本 Ex.의 血壓降下作用은 atropine과 chlorisondamine에 依해서 억제되었고 physostigmine에 依하여 強化되었으며 bethanidine에 依하여 약간 強化되었다.
3. 本 Ex.에 依한 降壓作用은 propranolol 및

cyproheptadine에 依하여 影響을 받지 않았다.

以上과 같은 結果로 蔓荊子 water extract의 血壓降下作用은 中樞를 통한 副交感神經興奮에 依한 것으로 思料된다.

<1977. 4. 1 接受>

문 헌

1. 鄭台鉉: 韓國植物圖鑑, 木本部, 서울, p.459 (1972).
2. 柳庚秀·金一赫·金永在·李永魯: 藥品資源植物學 東明社, 서울, p. 296 (1967).
3. 金永勳·申佶求譯: 許浚 東醫寶鑑, 南山堂, 서울 p. 1217 (1966).
4. 李時珍: 圖解 本草綱目, 高文社, 서울, p. 1213 (1973).
5. 赤松金芳: 新訂 和漢藥, 醫齒藥出版株式會社, 東京 p. 118 (1974).
6. 櫻本竹治: 日化, 17, 128 (1957).
7. AVIADO, D.M.: *Pharmacologic Principles of Medicinal Practice*, 8th ed, The Williams and Wilkins Company, Baltimore, p. 550 (1972).
8. WINBURY, M.: *J. pharmacol.*, 124, 25(1958).
9. BHATTA, CHARYA, B. K. and FELDERG, W.: *Brit. J. Pharmacol.*, 13, 151 (1958).
10. HOLMSTEDT, B.: *Acta. Physiol. Scand.*, 25, suppl. 90, 1 (1951).
11. BOURA, A.L.A. and GREEN, A.F.: *Brit. J. Pharmacol.*, 20, 36 (1963).
12. JOHNSTON, A.W., PRICHARD, B.N.C. and ROSENHEIM, M.L.: *Lancet.*, 2, 659 (1964).
13. ULRVCH, M., FROHLICH, E.D., DUSTAN, H.P. and PAGE, I.H.: *Circulation*, 37, 411 (1968).
14. ERSFAMER, V.: *Pharmacol. Rev.*, 6, 425 (1954).
15. STONE, C.A., WENGER, H.C., LUNDDEN, C.T., STAVORSKI, J.M. and ROSS, C.A.: *J. Pharmacol. Exptl. Therp.*, 131, 73 (1961).
16. TWAROG, B.M. and PAGE, I.H.: *Am. J. Physiol.*, 175, 157 (1953).
17. ZELTER, G. and SCHLOSSER, L.: *Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, 222, 345 (1954).
18. SCHNEIDER, J. A. and YONKMAN, F.F.: *J. Pharmacol.*, 111, 84 (1954).