

## 車前子 메탄올 엑기스의 血壓降下作用에 관한 研究

高 錫 太            林 東 潤

朝鮮大學校 藥學大學

(Received April 25, 1978)

Suk Tai Ko and Dong Yoon Lim

College of Pharmacy, Cho Sun University, Kwang Joo 500

### A Study on the Hypotensive Action of Methanol Extract of Plantaginis Seeds in the Rabbit

**Abstract**—Plantaginis seed has been applied in Chinese medicine as well as in folk remedy. It was advocated that *Plantaginis Semen* exerts good therapeutic effects as anti-inflammatory, antitussive, obstipant and diuretic agent in some cases of alimentary, respiratory and renal disorders. This study was carried out in order to re-evaluate the pharmacological action, especially the hypotensive action of *Plantaginis Semen* and to elucidate the mechanism of its action, making use of *Plantaginis Semen* methanol extract (PME), because its basic pharmacological action, i. e., hypotensive action is not clear.

1) PME, when administered into intravenous route, elicited the hypotensive response dependent on the dose of PME given to the rabbit anesthetized with urethane. 2) This hypotensive response of PME was inhibited by atropine and potentiated by physostigmine, but not influenced by vagotomization. 3) Depressor effect of PME was blocked by chlorisondamine, phentolamine, and bethanidine, while not altered by cyproheptadine, diphenhydramine and propranolol. 4) The secondary pressor response after blocking the depressor effect of PME by chlorisondamine was produced, but this pressor response was diminished by atropine. 5) PME augmented the pressor effect of norepinephrine and angiotensin, on the other hand, reduced blood pressure elevated by carotid occlusion reflex. 6) These observations suggest that PME may induce the hypotensive response via dual mechanisms of parasympathomimetic and sympatholytic action, that the positions of this action are cholinergic peripheral site and sympathetic ganglia respectively, and that PME may possess the pressor activity caused by stimulation of "atropine-sensitive site" which seems to exist in the sympathetic ganglia.

車前子(*Plantaginis Semen*)는 우리나라 전국 각지의 原野와 路傍의 自生하는 多年生 草本으로

로 *Plantaginaceae*(질경이科)에 속하는 *Plantago major* L. var. *asiatica* Decaisne 질경이의 種子를 말하며<sup>1~4)</sup> 그의 성분으로는 다량의 粘液, 脂肪油, pentosan 및 galactan, succinic acid, plantanolic acid, adenine, choline, K-鹽<sup>1~4)</sup>등이 알려져 있다. 이 車前子는 漢方과 民間에서 消炎, 利尿, 鎮咳, 止瀉劑로서 널리 사용되어 왔으며 그의 藥理作用에 관해서는 이미 著者<sup>5)</sup>들이 家兔를 이용한 실험에서 이의 methanol extract가 子宮收縮作用, 呼吸興奮作用, 血壓降下作用, 腸管收縮作用, 心臟搏動의 緩除作用, 抗利尿作用이 있음을 報告한 바 있다. 그러나 그의 機轉에 관해서는 거의 알려진 바가 없다. 따라서 著者들은 위의 여러가지 作用중 특히 血壓降下作用에 관한 本態를 파악하여 그의 實用性 여부를 究明코자 이 實驗을 착수하였다.

## 實 驗

**試料 Extract의 抽出**—車前子 methanol extract는 市中에서 구입한 車前子 2.0kg을 80% methanol로 水浴上에서 8시간 간격으로 2회 추출하여 여과한후 水浴上에서 농축하여 약 2.3%에 해당하는 methanol extract를 얻었다. 이 extract는 實驗에 사용시에는 0.9% saline에 용해하여 여과지를 利用, 不溶成分을 제거후 사용하였다.

**實驗 動物**—1.2~1.5kg의 成熟 家兔를 雌雄子별없이 사용하였으며 마취는 urethane으로 하되 g/kg의 비율로 皮下로 투여하여 시행하였다. 마취된 家兔는 固定台에 背位로 고정된 다음 頸部의 털을 제거하여 氣管을 노출, 切開하여 氣管 cannula를 삽입, 고정하여 호흡을 용이하게 하였다.

血壓측정은 一側頸動脈壓을 수은 manometer를 통하여 kymography상에 描記하여 그 변화를 관찰하였으며, carotid occlusion reflex에 의한 血壓上昇은 수은 manometer를 연결한 頸動脈의 반대측 頸動脈을 artery clip로 15초간씩 clamping하여 그때의 血壓上昇을 관찰 측정하였다. 이때 체온 보존을 위하여 실험 종료시까지 계속해서 加熱燈을 조사시켜 주었으며 抗血液凝固劑로는 heparin-saline(400 I. U.)을 사용하였다.

약물 투여는 0.9% saline에 용해하여 耳靜脈內에 注入하였으며, 실험에 사용된 약물로는 sample extract를 비롯하여 atropine sulfate (Merk), physostigmine sulfate (Sigma), chlorisondamine chloride (Ecolid® Sigma), phentolamine mesylate (Regitine® CIBA), bethanidine sulfate (Wellcome Co., 三一製藥), methysergide maleate (Sandoz), cyproheptadine HCl (亞細亞洋行), propranolol·HCl (Inderal® ICI), diphenhydramine·HCl (J. P.), norepinephrine bitartrate (Sigma), angiotensin amide (CIBA), 등으로써 norepinephrine은 酸性 0.9% 생리식염 용액에 다른 약물은 0.9% 생리식염용액에 용해하여 사용하였고, norepinephrine bitartrate의 투여량은 그 염기로 환산하였다.

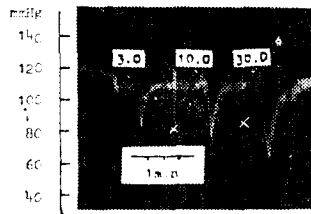
## 結 果

**車前子 Methanol Extract의 血壓 변화에 미치는 영향**—실험 조작을 완료한후 약 30~40분후에는 家兔의 혈압 상태가 어느 정도 安定한 상태로 유지된다. 이때 車前子 methanol extract (PME)의 여러가지 用量, 즉 3.0, 10.0, 30.0 mg/kg 비율로 0.9% saline에 용해시켜 耳靜脈內에 투여할때 家兔의 혈압은 예외없이 下降하였다. 또한 그 血壓降下度는 투여량에 비례하

**Table 1**—Effect of plantagin seeds methanol extract on the blood pressure of rabbit.

Dose of Ex. (mg/kg)	Changes of blood pressure (mmHg, b. p. fall from preinjection level)
3.0	24.97±6.05
10.0	34.63±6.12
30.0	40.50±6.20

This extract was injected intravenously. Changes mean average+S. E. in mmHg. This experiment was conducted in 30 cases of rabbits.



**Fig. 1**—Blood pressure tracing of a rabbit to plantagin seeds methanol extract (3, 10 and 30mg/kg) injected at the white dots). At X tracing was stopped for 15 min. Each dose was injected with intervals of about 20~25min. Time : 1 min.

의 血壓降下현상을 나타냈고 10.0 및 30.0mg/kg으로 用量을 增量투여시에는 그 下降度도 증강되어 각각 34.63, 40.50 mm Hg의 降壓現象을 나타내서 dose-dependent curve가 성립함을 관찰하였다(Table 1). 이때의 血壓降下現象은 一過性이어서 곧 原狀態로 회복되었다. 따라서 PME의 투여는 15~20分 간격으로 시행하였다.

車前子 methanol extract의 血壓降下作用에 대한 각종 遮斷劑의 영향—車前子の methanol extract는 一過性이긴 하나 3mg/kg I. V.에서 부터 血壓降下作用을 나타냈다. 따라서 이降壓反應이 어떠한 降下機轉에 의하여 일어나는가를 구명하기 위한 방법으로 각종 神經遮斷劑를 前處理한 후 PME의 降壓反應을 각종 神經遮斷劑의 投與前의 반응과 비교 관찰하였다.

迷走神經切斷 및 atropine의 영향—먼저 腦神經中 第10次 神經인 迷走神經, 즉, 兩側頸動脈과 平행하는 迷走神經幹을 頸部の 點이에서 절단한 경우에 PME의 血壓降下作用은 어느 양에 서나 영향이 없음을 관찰할 수 있었다. 즉, PME 3.0, 10.0, 30.0 mg/kg에서 對照值가 각각 27.00, 33.75, 43.25 mm Hg의 下降度에서 26.13, 33.00, 41.50 mm Hg로 下降하여 어느 경우에 있어서나 統計學的인 有意性이 없었다. 그러나 副交感神經의 受容體에서 acetylcholine과 相競的 抑制에 의하여 acetylcholine의 작용을 차단하는 atropine을 3mg/kg 靜脈注射후 兩側 迷走神經을 절단한 15例의 실험에서 PME의 血壓降下作用은 어느 양에 있어서나 억제되었다. 즉 PME 3.0, 10.0, 30.0 mg/kg에서 각각 17.53, 23.07, 29.80 mm Hg의 下降을 보였던 血壓이 atropine 후에는 그 하강도가 2.47, 10.00, 16.40 mm Hg로 감소하여 統計的으로 P<0.001의 有意性인 결과를 나타냈다(Fig. 2, left).

Physostigmine의 영향—cholinesterase의 inhibitor로써 副交感神經 흥분제로써 작용하는 physostigmine과의 관계를 검토하였다. 이 physostigmine 存在下에서의 PME의 血壓降下作用은 PME 소량, 즉, 3.0, 10.0mg/kg에서는 약간 強化된듯 하였으나 有意성은 없었다. 그러나 PME의 3.0mg/kg에서는 強化됨을 볼수 있었다. 다시말하면, PME 30.0 mg/kg에서 대조치 35.40 mm Hg의 하강도에서 46.70 mm Hg(P<0.001)로 변화하여 그의 降壓反應이 유의성있게 強化되었다(Fig. 2, right).

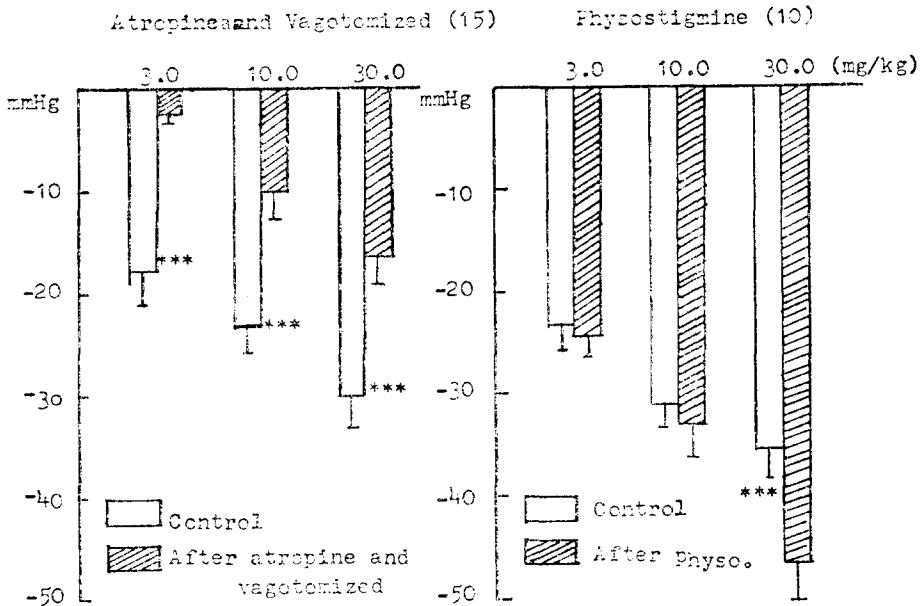


Fig. 2—Effect of atropine (left) with vagotomization and physostigmine on the blood pressure of the rabbit to plantaginins seeds methanol extract. Ordinate: pressure fall responses above preinjection level. Abscissa: dose of extract. Atropine (3mg/kg) and physostigmine (0.3mg/kg) were injected immediately after control responses intravenously. Numbers in upper brackets indicate number of experimental animal treated. The vertical bar denotes S.E. of mean values. P-values were obtained by comparing with the control values. \*\*<0.1, \*\*\*\*<0.001

**Phentolamine의 영향**—交感神經의  $\alpha$ -수용체에서 相競的으로 작용하여 norepinephrine(NE)의 작용을 억제하는 약물인 phentolamine과의 관계이다. 이 phentolamine 2mg/kg로 처리한 家兔에서 PME의 血壓降下作用은 현저히 억제되었다. 즉, PME 3.0, 10.0, 30.0mg/kg를 投與한 경우에 對照值 22.22, 30.00, 35.78 mm Hg에서 phentolamine 투여후에는 各各 12.00, 17.78, 23.78 mm Hg로 減少現象을 보여 어느 경우에서나 통계적 ( $P > 0.01$ )으로 뚜렷한 抑制作用을 나타냈다 (Fig. 3, left).

**Bethanidine의 영향**—交感神經 纖維末端에서 交感神經의 tone을 저하시키는 약물로 알려진 bethanidine<sup>7,8)</sup>과의 관계를 검토하였다. 이 bethanidine 3.0mg/kg를 투여하였을 때 PME의 血壓降反應은 PME 少量, 즉, 3.0mg/kg에서는 별다른 영향을 받지 않았으나 PME 10.0 mg/kg와 30.0mg/kg에서는 抑制的인 영향을 받았다. 다시말하면, PME 10.0 mg/kg에서 對照值 30.14 mm Hg의 下降度에서 19.00 mm Hg로 감소하였으며 30.0 mg/kg에서는 對照值 35.29 mm Hg에서 24.71 mm Hg로 減少現象을 나타내어 통계적 ( $P < 0.01$ )으로 유의성 抑制反應의 결과를 나타냈다 (Fig. 3, right).

**Chlorisondamine의 영향**—自律神經節 遮斷劑<sup>9)</sup>로써 chlorisondamine 1.0mg/kg를 靜脈內로 서

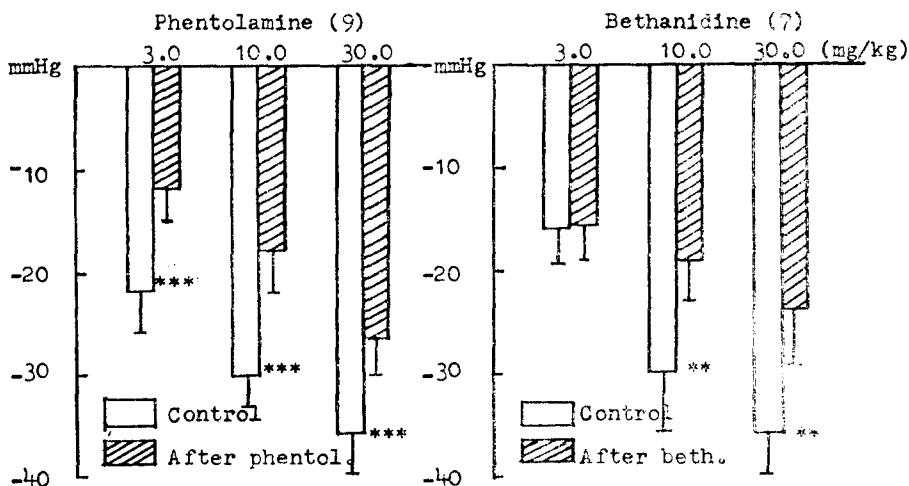
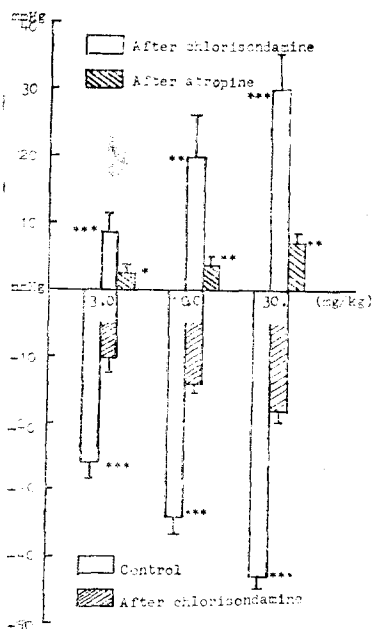


Fig. 3—Effect of phentolamine (left) and bethanidine (right) on the blood pressure of the rabbit to plantagin seeds methanol extract. Phentolamine (2mg/kg) and bethanidine (3mg/kg) were given intravenously. The responses after phentolamine and bethanidine were obtained about one hour after phentolamine and bethanidine. The methods of experiment and other legends are the same as in Fig. 2. \*\*<0.01, \*\*\*<0.001

서리 注入投與하였을때, 가토의 原血壓 90~120 mm Hg에서 50~70 mm Hg로 현저히 下降되어 實驗 종료시까지 그 상태가 계속되었다. 이와같이 血壓이 下降된 상태에서 PME를 投與하여 實驗을 시행하였다. 이때 투여한 PME 3.0, 10.0, 30.0mg/kg에서 각각 그 下降도가 1.22, 14.00, 17.78 mm Hg로써 chlorisondamine 投與前의 對照值인 26.67, 34.22, 42.44 mm Hg에 비하여 어느 량에서나 다같이 統計的(P<0.001)으로 유의적인 減少現象을 나타냈다(Fig. 4, lower fig). 나아가 특이한 사실은 chlorisondamine 處理後 PME에 의한 血壓下降反應이 억제되었을뿐만 아니라 이차적으로 血壓上昇反應을 나타냈다. 이때의 PME의 昇壓反應도 PME의 投與量에 비례하여 그 反應도가 증가하여, PME 3.0, 10.0, 30.0 mg/kg에서 각각 8.25(P<0.001), 19.50(P<0.02) 29.50(P<0.02) mmHg로 의의 있는 昇壓反應을 나타내어 dose-dependent curve가 성립하였다(Fig. 4, upper fig). 그러나 이와 같은 이차적인 血壓上昇反應은 atropine을 追加投與하였을 시에는 PME 3.0, 10.0, 30.0 mg/kg에서 각각 2.50(P<0.05) 3.50(P<0.01), 7.00(P<0.01)로써 그 對照值에 비하여 유의한 抑制反應을 나타냄을 관찰하였다(Fig. 4, upper fig.).

**Cyproheptadine의 영향**—家兔에서 血壓을 下降시킨다고 알려져 있는 serotonin<sup>10)</sup>과의 관계를 검토하기 위하여 antiserotonin 劑로 소개되어 있는 cyproheptadine<sup>11)</sup> 2mg/kg을 靜脈內로 投與한 5 예에서 PME의 降壓反應에는 별다른 영향을 미치지 못함을 알 수 있었다(Fig. 5, left).

**Propranolol의 영향**—交感神經의 β-受容體를 차단할 목적으로 propranolol 2mg/kg iv로 投與한 9 예의 家兔에서 PME의 血壓下降作用에는 對照值에 비하여 전혀 영향을 미치지 못함을 알 수 있었다(Fig. 5, middle).



**Fig. 4**—Effect of chlorisondamine(lower) and atropine(upper) on the blood pressure of rabbit to plantaginis seed methanol extract. Chlorisondamine(1mg/kg) and atropine(3mg/kg) were used in this experiment. In the upper fig., open-column means secondary pressor responses after chlorisondamine. These results are obtained from 9 rabbits. The methods of experiment and other legends are the same as in Fig.2. \* $<0.05$ , \*\* $<0.02$ , \*\*\* $<0.001$

91mm( $P>0.01$ )의 血壓上昇을 나타내서 어느 량에서나 유의한 강화현상을 관찰하였다(Fig. 6, middle).

**Carotid occlusion의 昇反響에 대한 영향**—麻醉한 家兔에서 水銀 manometer를 연결하지 않은 頸動脈壓을 15秒間 artery clip로 clamping 하였을때 28.09 mm의 血壓上昇度를 나타냈다. 이때 PME 200mg/kg/5min後 다시 15秒間 頸動脈을 clamping 했을때 23.91 mm로 그 對照值에 비하여 억제됨을 觀察하였으며, 統計적으로  $P>0.02$ 의 유의성인 결과를 나타냈다(Fig. 6, right).

**Diphenhydramine의 영향**—antihistamine 劑로써 diphenhydramine 2.0mg/kg iv로 投與한 5例에서 PME의 降壓反應에 의의있는 변화를 관찰할 수 없었다(Fig. 5, right).

**車前子の methanol extract가 昇壓性 藥物의 작용에 미치는 영향**—PME의 血壓降下作用이 atropine뿐만아니라 phentolamine과 bethanidine에 의하여 유의한 抑制反應을 나타냈으므로 이 PME는 cholinergic effect外에 交感神經의 tone의 억제에 의한 血壓降下作用을 생각할수 있다. 따라서 交感神經中樞抑制를 일으키는 여러가지 藥物이 NE의 昇壓反應을 강화시킨다는 사실과 관련시켜<sup>12)</sup> 이 PME가 다른 血壓上昇藥物의 효과에 어떠한 영향을 주는가를 관찰, 검토하였다.

**Norepinephrine의 昇壓反應에 대한 영향**—urethane으로 麻醉한 正常家兔에서 NE. 1.0 $\mu$ g/kg와 3.0 $\mu$ g/kg을 靜脈內로 投與하면, 각각 18.73, 34.18 mm Hg의 血壓上昇을 나타낸다. 이때 PME 200mg/kg을 약 5분간에 걸쳐서 靜脈內로 서서히 注入한후 上記의 對照值과 같은 用量의 NE을 투여하였을 때 각각 24.46와 42.55 mm Hg의 血壓上昇度를 나타내어 현저한 作用強化現象을 觀察하였으며 이때의 probability도 다같이  $P<0.001$ 로써 유의성인 변화를 나타냈다(Fig. 6left).

**Angiotensin의 昇反應에 대한 영향**—PME를 投與하기전에 angiotensin 0.3 $\mu$ g/kg와 1.0 $\mu$ g/kg를 正常家兔에 투여시에 각각 18.36와 29.46 mm Hg의 昇壓反應을 나타냈는데 반해서 PME 200mg/kg/5min으로 注入한後 同量의 angiotensin은 각각 20.55mm( $P<0.02$ )와 33.

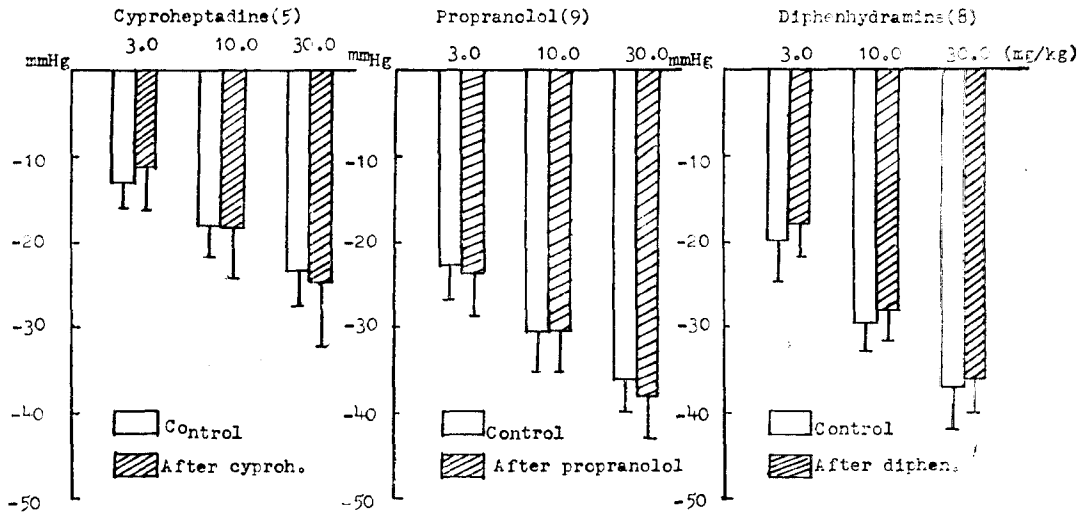


Fig. 5—Effects of cyproheptadine(left) and propranolol(middle) and diphenhydramine(right) on the blood pressure of the rabbit to plantaginis seed methanol extract. Cyproheptadine (2mg/kg), propranolol (2mg/kg) and diphenhydramine (2mg/kg) were given intravenously in this experiment. No significant differences from control value were depicted in all these experiments. The methods and other legends are the same as in Fig. 2.

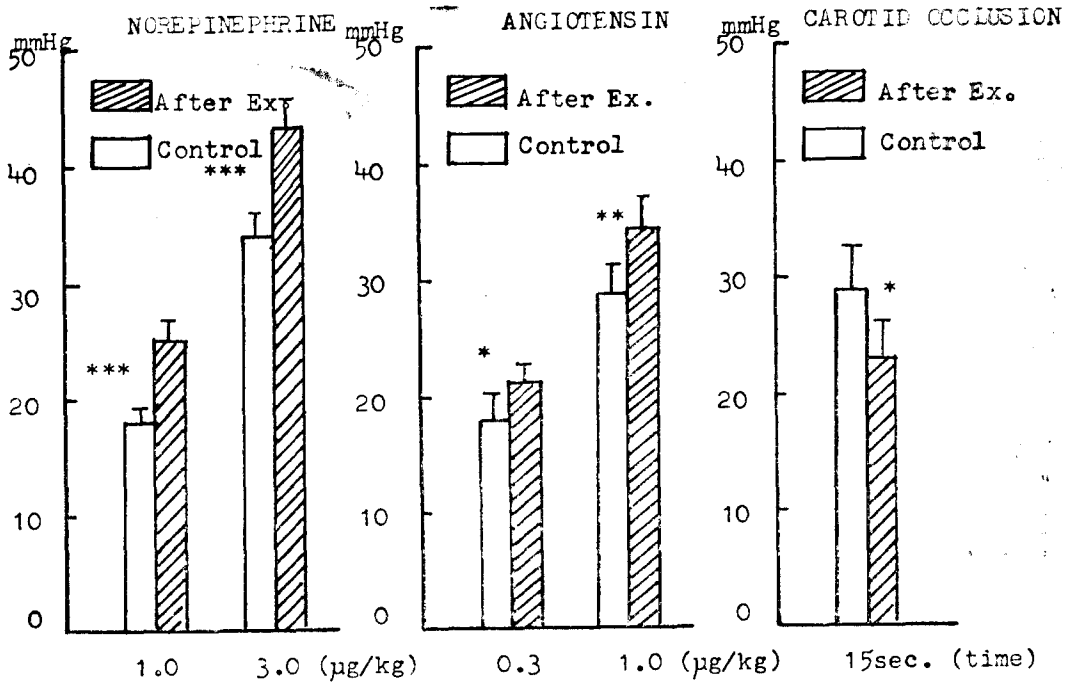


Fig. 6—Effect of plantaginis seed methanol extract on the pressor responses to norepinephrine, angiotensin and carotid occlusion in the rabbit. These results were obtained from 11 rabbits in each case. Other legends are the same as in Fig. 2. \*\*\* $<0.001$ , \*\* $<0.01$ , \* $<0.02$

### 考 察

질경이科에 屬하는 車前子를 methanol로 抽出하여 그 extract(PME)를 0.9% saline에 용해하여 家兔의 耳靜脈을 통하여 投與하였을때, 血壓이 下降 하였으며, 投與量의 증가에 비례하여 血壓降下作用도 증강되었다. 이와 같은 降壓反應은 atropine, phentolamine 및 bethanidine에 의하여 抑制되었고, physostigmine에 의해서는 그 作用이 強化되었다. 또한 chlorisondamine에 의해서는 PME의 降壓反應의 抑制뿐만 아니라 이차적인 血壓上昇效果를 나타냈다. 그러나 cyproheptadine, propranolol, diphenhydramine에 의해서는 영향을 받지 않았으며 또한 迷走神經切斷에 의해서도 하등의 영향을 받지 않았다. 나아가 PME는 norepinephrine(NE)과 angiotensin(AT)의 昇壓反應을 강화시켰으나 carotid occlusion reflex에 의한 血壓上昇效果는 유의있게 억제하였다.

이상과 같은 實驗結果로 보아 이 PME의 家兔血壓에 대한 작용은 末梢的인 cholinergic effect 즉, muscarinic effect와 더불어 sympathetic blocking action, 즉 sympathetic tone의 저하에 따른 血壓降下作用外에 交感神經節中 “atropine-sensitive site”에 作用하여 나타나는 血壓上昇作用을 兼有한 것으로 사료되었다.

일반적으로 혈압에 대한 變化, 특히 血壓降下作用을 일으킬수 있는 生理的인 要因은 副交感神經의 興奮, 交感神經衝擊抑制<sup>13~15)</sup>에 의한것과 交感神經의  $\beta$ -受容體 興奮, DMPP<sup>16~19)</sup>나 McN-A-343<sup>19)</sup> 및 AHR-602<sup>20)</sup> 등과 같이 自律神經節興奮에 의한 作用과 같이 神經的인 降壓反應과 histamine<sup>21)</sup>이나 serotonin<sup>10)</sup>과 같은 作用, 또는 血管筋에 대한 直接的인 作用등을 들수 있을것 같다. 이 實驗에서의 研究는 “末梢的인 muscarinic effect”와 “交感神經遮斷作用”외의 他作用은 고려되지 않아도 될 것 같다. 왜냐하면 histamine 樣作用이나, dextran, PVP처럼 histamine을 유리시켜<sup>22)</sup> 細動脈 擴張<sup>21)</sup>에 따른 降壓反應이라면 antihistamine劑인 diphenhydramine에 의하여 그 作用이 抑制되거나 減弱될 것이다. 그러나 이 實驗에서는 그렇지 않았으며, 家兔에서는 serotonin도 降壓作用이 있음이 알려져 있는데<sup>10)</sup> 強力한 antiserotonin 및 antihistamine劑<sup>11)</sup>인 syproheptadine에 의하여 영향을 받지 않았으므로 이 고려를 배제할수 있으며 交感神經  $\beta$ -受容體 遮斷劑인 propranolol에 영향이 미치지 못하는  $\beta$ -受容體 興奮에 의한 것도 아니다. 고려될수 있는 可能性中 먼저 PME의 血壓降下作用이 末梢的인 muscarinic effect라고 보는 推論의 根據로는, 만일, PME가 中樞를 통한 cholinergic effect라면, 兩側迷走神經의 절단에 따른 영향을 받을것이나, 이 實驗에서는 그렇지 못하였다. 따라서 PME의 降壓現象은 中樞를 통한 作用으로는 고려되지 않아도 될것 같다. 그러나, 한편 副交感神經의 受容體에서 acetylcholine과 相競的인拮抗에 의해 副交感神經 遮斷劑로 作用하는 atropine에 의하여 PME의 降壓作用이 현저히 억제된 것은 末梢的인 muscarinic effect로 보이며, 나아가서 PME의 降壓現象이 cholinesterase의 抑制劑로써 “cholinominetics”으로써 作用하는 physostigmine<sup>6)23)</sup>에 의하여 增強되었음은 이점을 더욱 확신케하는 것으로 사료된다. 또한 이상과 같은 작용은 著者 等<sup>5)</sup>이 發表한 研究結果와 일치함을 알 수 있었다.

PME에는 위와같은 末梢的인 muscarinic effect 외에 phentolamine, bethanidine 그리고 chlorisondamine에 영향을 받는 交感神經에 대한 作用, 즉 交感神經遮斷作用이 개재되어있는 것으로 알 수 있다. 이와 같이 推定하는 이론적인 根據로는 PME의 血壓降下作用이 交感神經  $\alpha$ -受容體



遮斷劑인 phentolamine<sup>24)</sup>에 의해서 그리고, 交感神經纖維末端에서 遮斷함이 알려져있는 bethanidine<sup>7,8)</sup>과 自律神經節 遮斷劑로써 널리 소재된 chlorisondamine<sup>9)</sup>에 의해서 抑制되는점은 PME의 作用部位가 交感神經의 神經節이나 그보다 上部임을 뜻하는 것으로 사료된다. 그 理由를 상술하자면, 만일 PME의 降壓現象이 交感神經의 受容體에 作用하는 경우라면 bethanidine과 chlorisondamine에 의해서 하등의 영향을 받지 않을 것이며 交感神經纖維末端部를 遮斷하여 나타나는 作用이라면 chlorisondamine에 의해서 이 PME의 降壓反應이 아무런 영향을 받지 않고 본래의 PME의 降壓作用을 나타낼 것이다. 그렇지만, 이 實驗에서는 phentolamine, bethanidine, chlorisondamine 어느 경우에 있어서나 降壓反應이 다같이 현저히 抑制되었으며 나아가서, PME가 NE와 angiotensin의 昇壓反應을 뚜렷이 強化시킨 점과 carotid occlusion reflex에 의한 血壓上昇을 의의있게 抑制시킨 점은 그의 作用部位가 交感神經節이나 그 上部임을 더욱 뒷바침 해주는 것으로 考慮된다. 그런데 NE의 昇壓反應에 대한 強化現象은 여러가지의 境遇가 있다. 卽, desmethylimipramine<sup>25~31)</sup>, cocaine<sup>28~32)</sup>, reserpine<sup>33~36)</sup>, guanethidine<sup>25, 28, 37, 32, 39)</sup>, bethanidine<sup>7,8)</sup>, phenipromine(catron)<sup>40,41)</sup> 등의 處理로써 NE의 昇壓效果가 增強됨이 알려져 있다. 그러나 위와 같은 藥物에 의해서 angiotensin의 昇壓反應에는 하등의 영향이 없음이 알려져 있다<sup>42)</sup>. 그러나 NE와 AT의 昇壓反應을 強化시키는 境遇는 chlorisondamine 處理에서 觀察할수 있다. 卽, chlorisondamine과 같은 交感神經節 遮斷劑로 實驗動物을 前處置한後에는 NE뿐만 아니라 AT 등의 昇壓物質의 效果가 強化되며<sup>43,44)</sup>, 특히 家兎에서는 NE의 昇壓效果보다 AT의 昇壓效果가 더욱 현저하게 강화됨이 알려져 있다<sup>45)</sup>. 따라서 이 實驗의 結果와 결부시켜 볼때 PME의 NE 및 AT의 昇壓效果에 대한 強化現象은 chlorisondamine의 그것과 유사한 양상임을 알 수 있다. 또한 한편 PME가 carotid occlusion reflex에 의한 血壓上昇을 억제하였다는점을 생각하여 볼때 PME가 urotensin<sup>46)</sup>과 같이 血管에 直接 作用하여 확장시킬 可能性도 있으나, 이 實驗 結果와는 일치하지 못하였다. 따라서 carotid occlusion에 의한 昇壓反應, 즉, 反射性 交感神經中 의 興奮에 기인하는 血壓上昇<sup>47)</sup>을 PME가 抑制시킨점은 PME의 作用點이 交感神經節이나 그 上部인 것으로 사료된다.

다음은 chlorisondamine 處理後에 나타나는 PME의 이차적인 昇壓反應에 대한것을 고찰하고자 한다. chlorisondamine 處理후에 昇壓反應을 나타내는 境遇를 현글의 지견으로 推論하여 보면 다음과 같다. 첫째 serotonin(5-HT)을 들수 있다. chlorisondamine으로 處理한 家兎에서 serotonin의 效果가 昇壓性으로 변하다고 보고되어 있으며<sup>10)</sup>, guanethidine이나 phenoxybenzamine의 投與로 인한 低血壓狀態下의 家兎에서 昇壓反應을 나타냄이 알려져 있다<sup>48)</sup>. 또한 이 昇壓反應이 methysergide에 의하여 遮斷됨도 알려져 있다<sup>48)</sup>. 이와 같은 점은 家兎의 血管壁에 존재하는 소위 serotonin에 影響을 받는 "D-receptor"<sup>49)</sup>에 作用함을 뜻한다. 또한 serotonin의 降壓反應이 迷走神經을 切斷하거나 또한 atropine 혹은 神經節遮斷劑에 抑制된다고 하였다<sup>24)</sup>. 以上과 같은 點을 PME의 實驗結果와 연관시켜 볼때 PME는 chlorisondamine後에 昇壓反應을 나타냈을뿐 bethanidine이나 phentolamine等에 의하여 전혀 昇壓反應을 야기치 못했으며, 또한 正常 家兎(非處理)에서 PME의 降壓反應이 cyproheptadine과 迷走神經節斷에 의해서도 하등의 영향을 받지 않았던점을 생각해 볼때 serotonin과의 관련성은 확실히 배제할 수 있다고 본다. 둘째로는 交感神經節興奮劑의 경우이다. 먼저 交感神經節興奮劑는 다음과 같이 2개의 category로 區分한다. 즉, DMPP를 基本型으로하여 소위 交感神經節遮斷劑인 hexamethonium이나 chlorisondamine等에 의하여 效果가 遮斷되는 nicotinic receptor와 atropine에 의하여 그 效果가 遮斷

또는 減少되는 muscarinic receptor로 나눌수 있다<sup>19,22,49</sup>). 그런데 개에 있어서는 hexamethonium이나 chlorisondamine後에 交感神經節의 “atropine-sensitive site”에 作用하는 兼物の 效과가 強化되고 家兎에서는 chlorisondamine으로 처리하여만 昇壓效과가 出現함이 알려져 있다<sup>50</sup>). 또한 이같은점은 交感神經節中の nicotinic receptor(Jones)<sup>51</sup>)의 tone의 弱화 내지 消失과 관계가 있음을 시사하는 것 같다. 즉 nicotinic receptor의 反應性이 증가하는것 같다. 따라서 이 實驗에서 PME의 chlorisondamine後의 昇壓反應이 交感神經節(atropine-sensitive-site)의 興奮에 기인하는 것으로 볼 수 있을것 같다. 다시말하면 全身動物에서 無處理下에서는 昇壓效과가 出現치 않으나 chlorisondamine 處理下에서는 出現케 되는점과 이렇게 出現한 昇壓效과가 atropine과 “相競的”으로 拮抗한다는 점은 PME의 作用部位가 MCN-A-343,<sup>19</sup>) AHR-602<sup>20</sup>), pilocarpine<sup>50,52</sup>) neostigmine 및 physostigmine<sup>53</sup>) 처럼 交感神經節의 “atropine-sensitive” 즉 site<sup>19</sup>)가 말한 muscarinic receptor임을 가리키는 것으로 생각할 수 있다. 더우기 PME가 NE과 AT의 昇壓反應을 強化시킨다는 점과 관련시켜 생각한다면 상기와 같은 PME에 대한 交感神經節 興奮作用을 긍정할 수 있을 것으로 사료된다. 이 實驗結果로 보아 交感神經節에 作用하는成分만을 分離精製해 낸다면 臨床的인 실용화의 可能性이 있고 思料된다.

## 結 論

車前子の 血壓에 대한 作用機轉을 구명하고자 車前子에서 얻은 methanol extract(PME)의 家兎 血壓에 대한 영향과 諸種 藥物과의 相互作用을 검토하여 얻은 結果는 다음과 같다.

- 1) PME를 家兎의 耳靜脈內에 投與할때 血壓降下用이 나타났으며, dose-dependent 한 降壓反應을 나타냈다.
- 2) PME의 血壓降下作用은 atropine에 의하여 抑制되었고, physostigmine에 의하여 強化되었으나, 迷走神經 切斷에 의해서는 영향이 없었다.
- 3) PME의 血壓降下作用은 chlorisondamine, phentolamine, bethanidine에 의하여 抑制되었으나 diphenhydramine, cyproheptadine, propranolol에 의해서는 影響을 받지 않았다.
- 4) PME는 chlorisondamine 處理後에 이차적인 昇壓反應을 일으켰으며, 이 作用은 atropine에 의하여 抑制되었다.
- 5) PME는 NE과 AT의 昇壓反應을 強化시켰을뿐만 아니라 carotid occlusion reflex에 의한 血壓上昇作用을 抑制하였다.
- 6) 이상의 결과로 보아 PME의 血壓降下作用은 末梢的인 副交感神經 興奮作用과 交感神經中 神經節 遮斷效과를 모두 가지고 있으며 또한 PME는 交感神經節의 “atropine-sensitive site”의 興奮에 의한 血壓上昇效과도 있는 것임을 알 수 있다.

## 文 獻

- 1) 申佶求, 申氏本草學各論, 壽文社, 서울, 1973 p. 347.
- 2) 林基興, 藥用植物學合論, 東明社, 서울, 1961 p. 267.
- 3) 李善宙, 李容柱, 生藥學, 東明社, 서울, p. 267.
- 4) 赤松金芳, 新訂 和漢藥醫, 齒藥出版株式會社, 東京, 1974, p. 79.

- 5) 高錫太, 林東潤, 韓國藥劑學會誌, 印刷中.
- 6) B. Holmstedt, *Acta. Physiol. Scand.*, **25**, Suppl. 90, 1(1951).
- 7) A. L. A. Boura and A. F. Green, *Brit. J. Pharmacol.*, **20**, 36 (1963)
- 8) 高錫太, 金基煥, 第25回 大韓藥學會 抄錄, 1976.
- 9) D. M. Avido, *Pharmacologic Principles Medical Practice*, 8th ed., The Williams and Wilkins Co. Baltimore, 1972, p. 550
- 10) J. A. Shneider and F. F. Yonkman, *J. Pharmacol.*, **111**, 84(1954).
- 11) C. A. Stone, H. C. Wenger, C. T. Ludden. J. M. Stsvorski and C. A. Ross, *J. Pharmacol. Expt. Therap.*, 73(1961).
- 12) C. S. Shim, *Korean J. Pharmacol.*, **6**, 27(1972).
- 13) M. Hoolzbauer and M. Vogt, *J. Neurochem.*, **1**, 8(1956).
- 14) F. B. H. Orlans, K. Y. Finger and B. B. Brodie, *J. Pharmacol. Expt. Therp.*, **128**, 131(1960).
- 15) T. Baum, A. T. Stropshire, G. Rowles, R. Van Pelt, S. D. Ferhandez, D. K. Eckfeld and M. I. Glucknan, *ibid.*, **171**, 276(1970).
- 16) M. Winbury. *J. Pharmacol.*, **124**, 25(1958).
- 17) J. Molarr, L. Grörgy, N. Doda and K. Nador, *Arch. int. Pharmacodyn.*, **151**, 22(1964).
- 18) I. H. Page and J. W. McCabin, *Am. J. Med.*, **15**, 675(1953).
- 19) B. Levy and R. P. Ahlquist, *J. Pharmacol.*, **137**, 219(1962).
- 20) B. V. Franko, J. W. Ward and R. S. Alphin, *J. Pharmacol.*, **139**, 25(1959).
- 21) G. Barger and H. H. Dale, *J. Physiol. Lond.*, **40**, 38(1910).
- 22) J. Lewis, *The Blood Vessels of the Human Skin and Their Responses*, Shaw and Sons, Ltd. London, 1972.
- 23) B. K. Bhatta-Charya and W. Felderg, *Brit. J. Pharmacol.*, **13**, 151(1958).
- 24) L. S. Goodman and A. Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 5th ed. MacMillan Publ. Co., New York, 1975, p. 549, p. 615.
- 25) G. Hertting, J. Axelrod, and G., Whitby, *J. Pharmacol. Expt. Therp.*, **134**, 146(1961).
- 26) J. Glowinski and J. Axelrod, *Nature*, **204**, 1318(1964).
- 27) J. N. Eble, C. W. Gowdey and J. R. Vane, *Brit. J. Pharmacol.*, **39**, 185(1970).
- 28) L. L. Inversen, *J. Pharm. Pharmacol.*, **17**, 62(1965).
- 29) E. O. Titus, N. Matussek, H. E. Spiegel and B. B. Brodie; *J. Pharmacol, Expt. Therp.*, **152**, 469 (1966).
- 30) H. Schmitt and H. Schmitt, *Arch. int. Pharmacodyn.*, **165**, 276(1967).
- 31) A. Bonaccorsi and S. Garattini, *J. Pharm. Pharmacol.*, **18**, 443(1966).
- 32) H. J. Dengler, H. E. Spiegel and E. O. Titus, *Nature*, **191**, 816(1961).
- 33) G. Kroneberg and H. J. Schümann, *Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, **234**, 133(1958).
- 34) U. Trendelenburg, *Pharmacol. Rev.*, **15**, 225(1963).
- 35) Pham-Huu-Chanh and A. F. Schaeprdry ver, *Arch. int. Pharmacodyn.*, **157**, 207(1965).
- 36) K. Nakamura and K. Shimamoto, *Jap. J. Pharmacol.*, **9**, 150(1960).
- 37) S. M. Kirpekar and R. F. Furchgott, *J. Pharmacol. Expt. Therp.*, **143**, 63(1964).
- 38) R. A. Maxwell, *ibid.*, **148**, 320(1965).
- 39) R. Linmar and E. Muscholl, *Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, **247**, 469(1964).

- 40) A. Pletscher, *Pharmacol. Rev.*, **18**, 121(1966).
- 41) S. Specter, P. A. Shore and B. B. Brodie, *J. Pharmacol. Expt. Therp.*, **128**, 15(1960).
- 42) D. S. Ahn, *Chunnam. Med. J.*, **12**, (1975).
- 43) E. Haas and H. Gold blatt, *Am. J. Physiol.*, **198**, 1023(1960).
- 44) E. LaverOy, *Brit. J. Pharmacol.*, **18**, 451(1962).
- 45) K. S. Ahn, *Chonnam Med. J.*, **7**, 411(1970).
- 46) K. Lederis and M. Medacovic, *Brit. J. Pharmacol.*, **51**, 315(1974).
- 47) 李徵範, 全南醫大雜誌, **3**, 25(1966).
- 48) 李徵範, 上同, **2**, 159(1966).
- 49) J. H. Gaddum and D. P. Picarelli, *Brit. J. Pharmacol.*, **12**, 323(1957).
- 50) A. Jones, B. comez Alonso de la Sierra and U. Trendelenburg. *J. Pharmacol.*, **139**, 312(1963).
- 51) A. Jones, *J. Pharmacol. Expt. Therp.*, **141**, 195(1963).
- 52) 黃仁, 全南醫大雜誌, **2**, 141(1966).
- 53) 徐吉錫, *ibid.*, **4**, 175(1968).
- 54) P. Diruhuber and H. Cullumbine, *Brit. J. Pharmacol.*, **10**, 121(1955).
- 55) M. Medakovic and V. Varagic, *ibid.*, **12**, 24(1957).
- 56) V. Varagic and N. Nojvodic, *ibid.*, **19**, 451(1962).