

黃柏 Methanol Extract의 家兔 및 家猫의 血壓 反應에 미치는 影響

林 東 潤

朝鮮大學校 藥學大學

Influence of *Phellodendri* Cortex Methanol Extract on the Responses of the Blood Pressure in the Rabbits and Cats

Dong Yoon Lim*

(Received May. 20, 1979)

This study was attempted to investigate the pharmacological action, especially depressor action of *Phellodendri* cortex and to elucidate the mechanism of its action, making use of *Phellodendri* cortex methanol extract (PCME) because its hypotensive action is not clear.

Influence of PCME on the blood pressure of the rabbits and cats were observed in this study.

PCME, when given intravenously in the rabbits and cats, elicited the hypotensive action, but intraventricular PCME in the rabbits did not show depressor action. Accumulation and tachyphylaxis by PCME administered into the ear-vein of the rabbits were not shown. Depressor effect of PCME in the rabbits was attenuated significantly by pretreatment with phentolamine, guanethidine, chorisonamine and atropine, but not by propranolol, diphenhydramine, cyproheptadine and vagotomization.

The pressor activity of angiotensin was unimpaired after injection of maximal hypotensive doses (100mg/kg) of PCME, but the pressor activity of norepinephrine and carotid occlusion was abolished markedly.

In addition, PCME given into jugular vein of the cats weakened norepinephrine pressor responses and caused the reversal of epinephrine pressor responses.

These results suggest that the hypotensive action of PCME may be due to dual mechanisms by interference with peripheral sympathetic function, alpha adrenoceptor blocking action, and peripheral parasymphomimetics action, muscarinic action.

*College of Pharmacy, Chosun University

黃柏은 藝香科(Rutaceae)에 屬하는 落葉性喬木인 *Phellodendron amurense* Ruprecht(황경피나무)의 樹幹皮의 梘層을 剝離한 것으로 全南과 忠南을 除外한 各地에 分布되어 있으며 그의 生藥名은 *Phellodendri Cortex*이다. 本生藥은 오래전부터 漢方에서 苦味健胃整腸 및 腎臟炎, 膀胱炎, 尿道炎 등의 補腎水不足, 小便不通 등에 使用되어 왔으며 民間에서는 外傷, 洗眼에 利用되어 왔다^{1,2)}. 그리고, 黃柏에 含有된 成分으로는 alkaloid成分과 그밖에 苦味質(obakunon)成分이 含有된 것으로 알려져 있다^{1,2)}. 그리고 이와 類似生藥인 黃連 extract는 血壓降下作用이 報告되어 있으나, 黃柏의 血壓에 對한 藥理作用과 本態에 對해서는 알려진 바가 적다. 따라서, 著者は 本黃柏의 methanol extract를 製造하여 家兔 및 家猫의 血壓에 對한 作用을 檢討하고 나아가 그 本態를 把握하여 實用性 與否를 究明코자 本實驗을 着手하였다.

實 驗 方 法

黃柏 Methanol Extract의 製造—市中에서 求得한 黃柏 2.0kg을 80% methyl alcohol로 水浴上에서 8時間 間隔으로 2回抽出하여 濾過한後 다시 水浴上에서 濃縮하여 約 10.5%에 該當하는 黑褐色의 methanol extract를 收得하였다. 이 extract를 實驗에 使用할때에는 0.9% Saline에 溶解하여 濾過, 不溶分을 除去한 後投與하였다.

動物實驗—1.5~2.0kg의 成熟家兔와 2.5~3.0kg의 成熟家猫를 雌雄區別없이 使用하였으며, 麻醉는 家兔에 있어서는 urethane 1.0g/kg으로 皮下注射하여 施行하였으며, 家猫에서는 Nembutal® (pentobarbital-Na) 30.0mg/kg으로 腹腔內注射로 施行하였다. 麻醉된 實驗動物은 動物固定台에 背位로 固定한 다음 頸部の 털을 除去하여 氣管을 露出, 切開하여 氣管 cannula를 挿入, 固定하여 呼吸을 容易케 하였다.

血壓測定은 一側頸動脈壓을 水銀 manometer를 連結하여 kymography上에 摘記하여 그 變化를 觀察하였으며, carotid occlusion reflex에 依한 血壓上昇은 水銀 manometer를 連結한 反對側 頸動脈壓을 artery clip로 15sec. 동안 clamping하여 그때의 上昇된 血壓値를 觀察하였다.

實驗中 動物의 體溫保存을 爲해 實驗終了時까지 加熱燈을 照射시켜 주었으며 抗血液凝固劑로써 heparin-saline(400 I.U.)를 使用하였다.

藥物投與는 sample extract를 0.9% saline 溶液에 溶解하여 家兔에서는 耳靜脈을 통해서 그리고 家猫에 있어서는 頸靜脈에 挿入, 固定해놓은 PE管(No. 23)을 통해서 投與하였다. 또한 側腦室內 投與時에는 常法에 따라서 토끼를 腹位로 바꾸어 固定하고, 頭皮를 正中線을 따라 切開하여 頭頂骨을 露出し킨다음, 左手로써 動物의 頭部를 固定하고, 後頭結節로 부터 前方으로 約 1.5cm, 側方으로 0.5cm되는 部位에 最大直徑 1.5mm의 송곳을 45°角度로 前內方으로 約 3mm 前進시켜 硬腦膜을 穿孔했다. 이어 外徑 1.5mm, 길이 約 3cm의 PE管으로 된 cannula를 송곳으로 穿死한 자리에 挿入하면 腦脊髓液이 올라오며, 搏動을 볼 수 있었다. 때로 組織片이 올라오면 徐徐히 이를 吸出제거 하였다. 藥物投與는 tuberculine用 注射器에 가는 針을 달아 徐徐히 cannula를 通하여 注入한뒤 cannula의 上部를 막아 逆流을 防止하였다. 注入한 藥物의 容量은 0.2ml를 超過하지 아니하였다.

實驗에 使用한 藥物로는 sample extract를 비롯하여, phentolamine mesylate (CIBA),

guanethidine sulfate (CIBA), chlorisondamine chloride (CIBA), propranolol (ICI), diphenhydramine ·HCl (J.P) cyproheptadine (UEC & Co.), atropinesulfate (Merk), noepinephrine bitartrate (Sigma), angiotensin anide (CIBA) epinephrine bitartrate (Sigma) 등이며 norepinephrine과 epinephrine은 酸性 0.9% saline에 其他藥物은 0.9% saline에 溶解하여 使用하였으며, norepinephrine 및 epinephrine의 投與量은 그 base로 換算하였다

黃柏 methanol extract에 依한 血壓의 變動成績은 注射前值로 부터 下降된 最大值를 取하였고, 平均値± S.E.로 表示하였다. 그의 平均值를 統計學的으로 比較할 때는 student "t" test에 依하였다.

實 驗 結 果

黃柏 Methanol extract의 血壓에 미치는 效果—靜脈內投與; 實驗操作 完了後 30分 程度 기다렸다가 血壓狀態가 一定하게 安靜되었을때 여러가지 用量的 黃柏 methanol extract(이하 PCME라 略함)를 體重 kg當 0.5~1.5ml에 溶解하여 20초~1분에 걸쳐 家兔 및 家猫의 靜脈內에 注入할때 血壓降下를 일으켰으며 이와 같은 降壓反應은 몇 分동안 持續되었다.

(Fig. 1. left upper 및 lower)

血壓은 注入中에 이미 Kymography上에 下降反應을 徐徐히 나타냈다. 이때 投與量과 下降程度는 關係가 있었다. 25例의 家兔實驗에서 對照值가 90~120mmHg를 보이던 것이 kg當 PCME 3.0mg/kg을 投與하였을 때 7.84 ± 0.82 mmHg, 10.0mg, 30.0mg에서는 各各 19.20 ± 1.02 mmHg와 36.08 ± 1.85 mmHg의 下降度를 나타냈다.

이렇게 下降된 血壓의 回復은 大端히 늦어 15~30後에야 回復되었으며, 이는 量과 關係, 即 dose-action curve가 成立함을 보였다. PCME의 蓄縮作用이나 反應急降現象(tacypylaxis)의 存在與否를 確認하기 위하여 同一家兔에 連續投與한 結果, 첫번째 投與時에는 PCME 3.0, 10.0, 30.0mg/kg에서 各各 7.84 ± 0.31 , 15.50 ± 1.69 , 31.50 ± 3.28 mmHg의 血壓降下度를 나타냈으며 두번째 投與時에는 各各 7.50 ± 1.09 , 16.34 ± 2.80 , 30.34 ± 2.60 mmHg로써 첫번째의 下降度와 比較해볼때 別다른 差異가 없었으며, 세번째 投與時에도 各各 7.48 ± 1.50 , 16.50 ± 2.55 , 30.67 ± 3.29 mmHg의 下降度를 보여, 1,2回 投與時와 意義있는 變化없이 投與

Table 1— Effects of Successive Intravenous Injecton of *Phellodendri* Cortex Methanol Extract on the Blood Pressure in the Same Rabbit

Dose (mg/kg)	Changes of Blood Pressure (mmHg, fall from pre-injection level)		
	1st period	2nd period	3rd period
3.0	7.84 ± 0.31	7.50 ± 1.09	7.48 ± 1.50
10.0	15.50 ± 1.69	16.34 ± 2.80	16.50 ± 2.55
30.0	31.50 ± 3.28	30.34 ± 2.60	30.67 ± 3.29

All these results are average±S.E. in mmHg from 6 rabbits. No significant differences between value of each period and control value are noted.

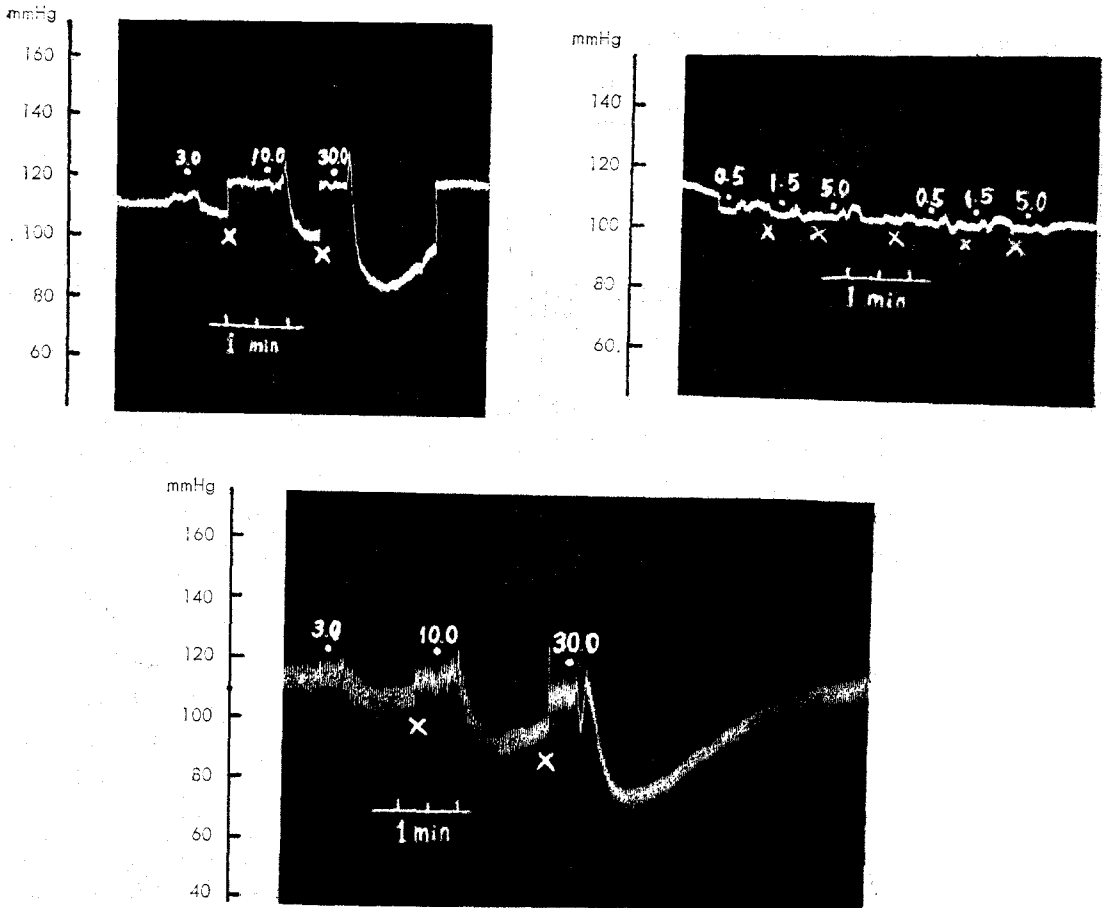


Figure 1—Tracings of the blood pressure of whole rabbit and cat to *phellodendri* cortex methanol extract.

Left upper; At the white dot, the indicated doses (3.0, 10.0, and 30.0mg/kg) were injected into the ear vein of rabbit.

Right upper; At the dot, the doses(0.5, 1.5 and 5.0mg/kg) were administered into the lateral ventricle of rabbit.

Lower; At the dot, the doses (3.0, 10.0 and 30.0mg/kg) were given intravenously in cat.

At X point tracing was stopped for 15 min. Each dosage was injected at the intervals of 20 min. Time; 1 min.

量에 比例하여 血壓이 下降됨을 觀察하였다. 따라서 PCME는 家兔에서 連續投與時에 血壓變化에 對하여 蓄積作用이나 tachyphylaxis는 없는것으로 思料되었다, (Fig 2. Table. 1)

側腦室內注入; PCME를 kg當 0.5, 1.5, 5.0mg을 各各 家兔의 側腦室內에 注入하였을 때 어느 投與量에 있어서나 血壓變化에 何等의 影響을 미치지 못함을 觀察하였다. (Fig. 1 upper right)

黃柏 Methanol extract의 作用點에 關한 實驗— PCME는 家兔나 家猫에 있어서 顯著한 降壓反應을 나타냈으므로 이러한 血壓降下作用에 對한 機轉, 即 이의 作用部位를 把握하기 위하여 몇가지 神經遮斷劑와의 相互關係를 檢討하였다. 即 이때는 遮斷劑處理後의 PCME의 降壓反應을 遮斷劑處理前值의 比較觀察하였다.

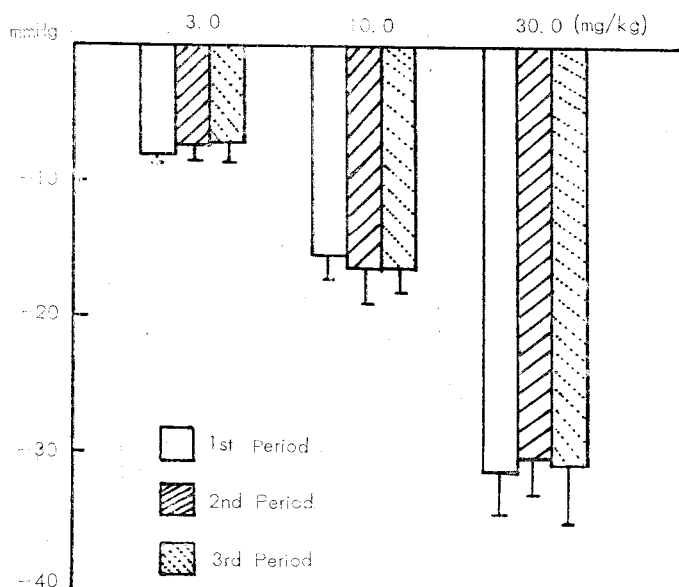


Figure 2—Effects of *phellodendri* cortex methanol extract on the blood pressure of rabbit. Ordinate; fall in blood pressure from preinjection level in mmHg. Abscissa; dosage of extract. All data are quoted from Table I. Vertical bars represent the standard error.

迷走神經切斷—兩側 總頸動脈의 옆에 平行하고 있는 白色의 迷走神經을 頸部의 總頸部의 높이에서 切斷하였다.

PCME의 血壓降下作用에 對한 迷走神經切斷效果를 檢索하기 爲하에 6例의 家兔實驗에서 即 迷走神經切斷前의 PCME. 3.0, 10.0, 30.0mg/kg에서 地斷後 各各 7.50 ± 0.72 (Mean \pm S.E.), 14.67 ± 1.56 및 33.50 ± 1.29 mmHg에서 切斷後 各各 7.68 ± 0.67 , 16.69 ± 2.17 및 35.17 ± 1.87 mmHg로써 어느 投與量에서도 統計學的인 有意性은 觀察할 수 없었다. (Fig. 3-left)

Atropine—副交感神經遮斷劑로써 atropine을 3.0mg/kg i.v.로 注射한 後 PCME의 降壓反應에 對한 影響을 觀察하였다. 即 atropine投與前의 PCME의 3.0, 10.0 및 30.0mg/kg에 對한 各各의 血壓降下度는 9.25 ± 1.23 , 20.25 ± 3.83 및 30.75 ± 3.32 mmHg이었으나 atropine 投與後에는 各各 40.0 ± 0.45 ($p < 0.05$), 11.83 ± 3.31 ($p < 0.05$) 및 20.25 ± 1.40 ($p < 0.01$) mmHg를 나타내어 相互比較해 볼때 統計學的으로 有意性있는 顯著한 減少反應을 觀察할 수 있었다. (Fig. 3-right)

Chlorisondamine—交感神經節을 遮斷할 目的으로 chlorisondamine 1.0mg/kg i.v.로 約 5—10分間에 걸쳐서 注射하였다. 이때 原血壓는 顯著히 下降하여 50—70mmHg狀態가 實驗終了時까지 繼續되었다. PCME의 血壓降下度는 chlorisondamine 投與前 PCME 3.0, 10.0과 30.0mg/kg에서 各各 9.67 ± 1.41 , 16.50 ± 1.96 및 32.83 ± 5.96 mmHg를 나타냈던 것이 chlorisondamine 投與後에는 各各 1.67 ± 0.61 ($p < 0.01$), 2.17 ± 0.70 ($p < 0.01$) 및 4.33 ± 0.76 ($p < 0.01$) mmHg를 나타냄으로써 어느 境遇에서나 PCME의 血壓降下作用에 對한 뚜렷한 抑制現象을 나타냈다. (Fig. 4-left)

Propranolol—交感神經 β -受容體를 遮斷할 目的으로 propranolol 2.0mg/kg을 靜脈注射하여 PCME의 血壓降下作用에 對한 影響을 檢討하였다. 即 propranolol投與前 PCME의 血壓降下度는 PCME 3.0, 10.0 및 30.0mg/kg에서 各各 6.38 ± 1.80 , 18.38 ± 2.23 과 33.63 ± 4.36

mmHg였던 것이 propranolol 投與後에는 各各 7.8 ± 1.93 , 20.50 ± 4.52 , 30.63 ± 2.50 mmHg를 나타내어 어느 경우에도 PCME의 降壓反應에 對한 意義있는 變化를 觀察할 수 없었다. (Fig. 4-right)

Phentolamine—11例의 家兔實驗에서 ghetolamine (2.0mg/kg i.v.)의 影響을 檢討한 結果, PCME의 降壓現象을 顯著히 抑制하였다. 即 phentolamine 投與前, PCME 3.0, 10.0 및 30.0mg/kg에서 各各 10.91 ± 1.22 , 18.19 ± 1.97 과 27.27 ± 2.47 mmHg를 보였으나, phentolamine 投與後에는 各各 3.18 ± 0.71 ($p < 0.001$) 7.73 ± 1.64 ($p < 0.001$) 및 10.46 ± 1.96 ($p < 0.001$)을 나타냄으로써 統計學的으로 어느 用量에서나 뚜렷한 減少現象을 나타냈다. (Fig. 5-left)

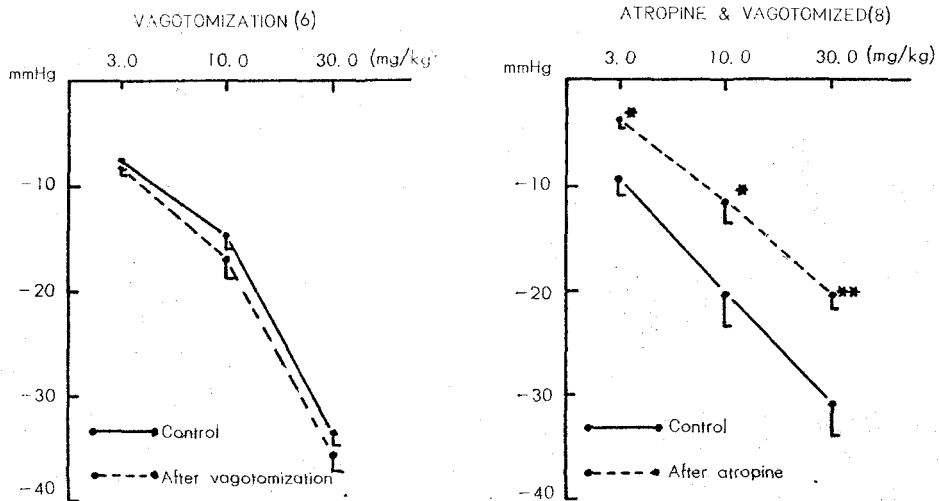


Figure 3—Effects of vagotomization (left) and atropine (right) on the blood pressure of the rabbit to *phellodendri* cortex methanol extract.

Atropine (3mg/kg) was administered into the ear vein after control responses in this experiment. Ordinate; changes of blood pressure above preinjection level in mmHg. Abscissa; dose of *phellodendri* cortex methanol extract (mg/kg, i.v.). Numbers in upper brackets indicate number of animal treated. Vertical bars represent the standard error. P-values were obtained by comparing with the control values. * <0.05 , ** <0.01

Guanethidine—adrenergic neurone blocking drug인 guanethidine (10.0mg/kg i.v.)를 投與하여 PCME의 降壓反應에 對한 影響을 檢討하여 보았다. 이때 PCME의 血壓降下度는 guanethidine 投與前 PCME 3.0, 10.0 및 30.0mg/kg에서 各各 6.33 ± 1.18 , 17.78 ± 1.78 그리고 30.89 ± 2.06 mmHg를 나타냈으나, guanethidine 投與後에는 各各 3.22 ± 1.22 , 10.0 ± 1.33 , 17.33 ± 2.75 mmHg로 뚜렷한 減少反應을 보였으며, 統計學的인 P-value도 各各 $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.01$ 으로 有意성이 있었다. (Fig. 5-right)

Diphenhydramine—Antihistamine劑로써 diphenhydramine 2.0mg/kg i.v.로 投與하여 PCME의 降壓反應에 對한 變化를 觀察한 結果, 어느 用量에서나 diphenhydramine 投與前이나 投與後나 相互比較時, 意義있는 差異를 볼 수 없다. (Fig. 7-left)

Cyproheptadine—antiseortonin作用 및 antihistamine作用을 兼有한 cyproheptadine 3.0 mg/kg i.v.로 前 處理하였다. 이때 cyproheptadine을 投與한 後나 投與前이나 PCME의 血

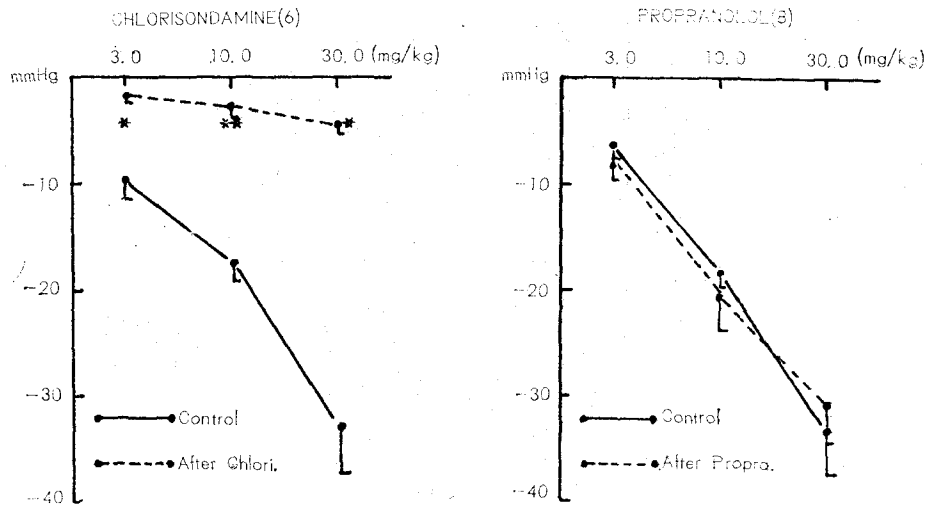


Figure 4—Effects of chlorisondamine (left) and propranolol (right) on the depressor response of the rabbit to *phellodendri* cortex methanol extract. Chlorisondamine (1mg/kg) and propranolol(2mg/kg) were injected into the ear vein. The methods of experiment and other legends are the same as in Fig.3. * <0.01 , ** <0.001

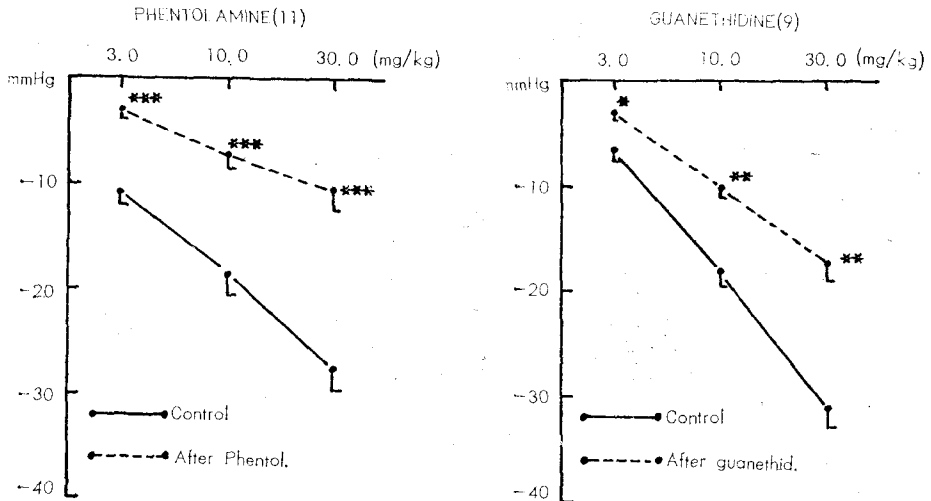


Figure 5—Effects of phentolamine (left) and guanethidine (right) on the depressor response of the rabbit to *phellodendri* cortex methanol extract. Phentolamine (2mg/kg) and guanethidine (10mg/kg) were used intravenously. The methods of experiment and other legends are the same as in Fig. 3. * <0.05 , ** <0.01 ,

壓降下作用에는 別다른 影響이 없음을 觀察하였다. (Fig. 7-right)

黃柏 methanol extract가 單藥物的 効果에 미치는 影響—PCME가 他藥物, 即 norepinephrine, angiotensin, occlusion reflex, epinephrine에 依한 家兔의 血壓上昇効果에 어떠한 影響을 미치는가를 檢索해 보았다.

Norepinephrine—家兔에 PCME를 投與하기 前에 norepinephrine 1.0 및 3.0 μ g/kg을 注射하였을때 20.0 \pm 4.50과 30.0 \pm 3.10mmHg의 血壓上昇度를 나타냈다. 그러나 PCME 100.0

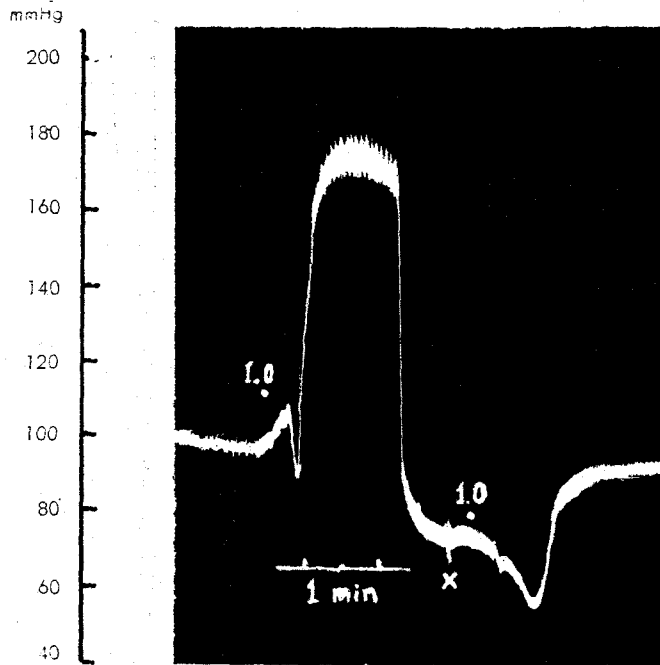


Figure 6—Epinephrine reversal by *phellodendri* cortex methanol extract in cat.

At the white dot, the indicated dose ($1.0\mu\text{g}/\text{kg}$) was injected into a jugular vein. At X, tracing was stopped for 15 min after administration of *phellodendri* cortex methanol extract ($100\text{mg}/\text{kg}$) intravenously. Epinephrine was given at the intervals of 20min. Time: 1 min.

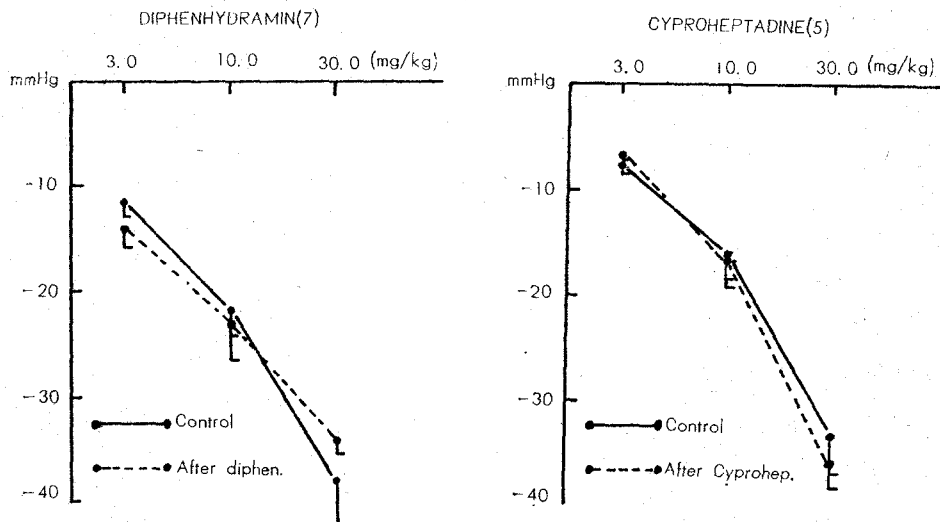


Figure 7—Effects of diphenhydramine (left) and cyproheptadine (right) on the depressor response of the rabbit to *phellodendri* cortex methanol extract.

Diphenhydramine ($2\text{mg}/\text{kg}$) and cyproheptadine ($3\text{mg}/\text{kg}$) were given intravenously in this experiment. The methods of experiment and other legends are the same as in Fig. 3. Differences between the control value and value after each blockade are nonsignificant statistically.

mg/kg을 約 5分間에 걸쳐 徐徐히 注入한 後에는 norepinephrine의 昇壓效果가 減少되어 各 各 10.20 ± 2.98 과 18.33 ± 3.28 mmHg를 나타냈었다. 이는 統計學的으로 有意性이 認定되어 各 各 $p < 0.02$ 및 $p < 0.05$ 의 P-value를 觀察할 수 있었다. (Fig. 6-left)

Angiotensin—5例의 家兔實驗에서 PCME를 投與前 angiotensin 0.3 및 $1.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ 을 投與하였을 때 血壓上昇反應은 各 各 16.4 ± 0.98 및 27.6 ± 2.14 mmHg였던 것이 PCME를 kg當 100mg을 注入한 後에는 各 各 16.5 ± 1.15 및 29.50 ± 2.13 mmHg를 나타내어 有意性있는 差異는 觀察할 수 없었다. (Fig. 8-middle), 따라서 angiotensin의 昇壓效果에는 PCME가 아무런 影響을 미치지 못함을 알 수 있었다.

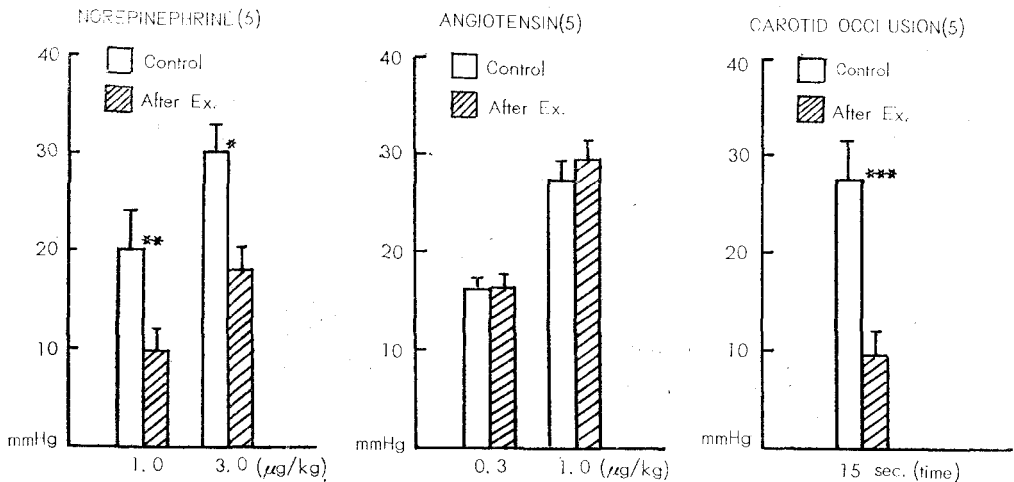


Figure 8—Effects of *phellodendri* cortex methanol extract (100mg/kg) on the pressor actions of norepinephrine (left), angiotensin (middle) and carotid occlusion (right) in the rabbit. * < 0.05 , ** < 0.02 , *** < 0.01 .

Carotid occlusion—5例의 家兔實驗에서 水銀 manometer를 連結한 頸動脈의 反對側 頸動脈壓을 15秒間 artery clipper로 clamping하였을 때 26.8 ± 4.22 mmHg였던 것이 PCME(100 mg/kg)를 投與한 後에는 9.4 ± 2.36 mmHg를 統計學的($p < 0.01$)으로 顯著한 血壓上昇의 抑制反應을 나타냈다. (Fig. 8-right)

Epinephrine逆轉—家兔를 利用치 않고 比較的自律神經系가 安定한 家猫를 使用한 實驗에서 epinephrine $1.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ 를 靜脈注射하였을 때 顯著한 血壓上昇作用을 나타냈으나 PCME을 $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ 注入한 때는 epinephrine의 上昇效果를 나타내지 못하고 오히려 降壓反應을 나타냈다 (Fig. 6), 다시 말하면 PCME에 依해서 epinephrine reversal을 觀察할 수 있었다. (Fig. 6)

考 察

黃柏의 血壓에 對한 影響을 檢討하기 위하여 黃柏methanol extract (PCME)를 製造, 그 extract를 0.9% saline에 溶解하여 家兔의 耳靜脈과 家猫의 頸靜脈內에 投與하였을 때 血壓의 降下를 일으켰으며, 投與量의 增加에 比例하여 血壓降下作用이 增強되었으며 持續的인 降壓反應을 나타냈다. 그러나 家兔의 側腦室內에 投與하였을 때는 降壓反應을 야기하지 못하였다.

家兔의 靜脈內投與時 PCME의 血壓降下作用은 phentolamine, chlorisondamine, guanethidine 및 atropine 등의 前處置에 依해서 弱화되었으나, propranolol, diphenhydramine, cyproheptadine 그리고 vagotomization 등의 前處置로 影響을 받지 않았다. 또한 PCME는 norepinephrine이나 carotid occlusion에 依한 血壓上昇은 抑制하였으나 angiotensin에 依한 昇壓效果에는 影響을 미치지 못하였다. 나아가 家猫에서 PCME의 前處置에 依하여 epinephrine의 昇壓效果는 降壓反應으로 逆轉되었다.

以上과 같은 實驗結果로 보아 PCME에 依한 血壓降下作用은 末梢의인 副交感神經興奮作用 및 交感神經機能의 末梢의 妨害作用에 依한 것으로 思料되었다.

어떤 藥物을 投與하여 血壓下降을 일으켰다면, 그것은 直接的이든지 혹은 間接的이든지 간에 中樞를 介在로한 經路나 또는 末梢의인 經路, 혹은 이 두가지 經路를 兼한 血管擴張作用에 依한 것으로 思料된다.

優先, 本研究에서 PCME의 血壓降下作用의 作用點이 末梢의인 交感神經의 機能을 妨害하는 結果라고 推論하는 理由는 첫째, PCME를 家兔의 側腦室內에 投與時에 血壓降下作用이 全然 나타나지 않았다는 點이다. 萬一, PCME가 中樞를 통한 降壓反應을 惹起시킨다면 側腦室內 投與時 신속하게 血壓降下作用이 나타났을 것이다. 即一般的으로 中樞의으로 作用하는 藥物은 側腦室內 投與直後에 即, 藥物이 末梢로 流出되는 時間的인 餘裕가 없는 短期間內에 血壓降下를 일으킨다는 事實은 여러 實驗에서 報告되어있다^{3,4)}. 그러나 本實驗에서는 그렇지 못하였다. 따라서 PCME가 中樞를 통하여 作用할 可能性은 稀薄하다고 生覺된다.

둘째로, Prazocin⁵⁾의 境遇처럼 PCME의 降壓反應이 交感神經節遮斷劑인 chlorisondamine⁶⁾이나 交感神經 纖維末端遮斷劑인 guanethidine^{7,8)} 혹은 交感神經效果受容體를 遮斷하는 phentolamine⁶⁾에 依해서 弱화되었던 事實은 PCME가 末梢의인 交感神經機能을 抑制시키는 것으로 思料된다. 그런데 PCME가 交感神經節이나 交感神經纖維 末端部에 作用한다고는 볼 수 없을 것 같다. 왜냐하면, guanethidine⁹⁻¹¹⁾으로 交感神經 纖維末端을 遮斷하면 norepinephrine의 昇壓反應이 增強되며, 또한 chlorisondamine같이 交感神經節을 遮斷하는 境遇도 norepinephrine의 昇壓作用이 強化됨이 알려져 있다^{12,13)}. 이때, 即 交感神經節遮斷時에는 angiotensin의 昇壓效果도 強化되며 特히 家兔에서는 norepinephrine보다 angiotensin의 作用의 強化가 뚜렷함이 알려져 있다¹⁴⁾. 그러나 本實驗에서는 norepinephrine의 昇壓反應을 強化시키지 못하고 오히려 弱화시킨 點과 angiotensin의 昇壓效果에 아무런 影響을 미치지 못함은 이 事實을 더욱 뒷받침해 주고 있다. 그러나 한편으로 chlorisondamine과 guanethidine으로 抑制된 事實은 PCME의 降壓作用이 交感神經 α -受容體의 遮斷만으로 惹起되는 것이라고 斷定할 수는 없을 것 같다. 다시 말하면 PCME의 α -受容體에 對한 作用이 交感神經節이나 纖維末端部에 對한 作用보다 越等하게 優勢하므로 norepinephrine이나 angiotensin에 對한 이들의 作用이 陰蔽되어지는 것으로 生覺되어진다.

한편 angiotensin의 昇壓效果를 強化시키지 못하였을 뿐만 아니라 이의 昇壓反應을 抑制치 못함은 PCME가 diazoxide¹⁵⁾나 urotensin¹⁶⁾과 같이 血管筋에 直接作用하여 血管을 擴張시킬 可能性은 거의 稀薄하다고 生覺된다. 그리고 末梢의인 交感神經機能을 妨害하는 藥物가운데에는 交感神經 α -受容體遮斷劑만이 epinephrine의 血壓上昇反應에 對한 逆轉을 일으킬 수 있다¹⁷⁾. Epinephrine을 非處理動物에 投與時 α -흥분성이 優勢하여 平均動脈壓을 上昇시키나 交感神經 α -受容體 遮斷劑의 存在下에서는 epinephrine의 β_2 -흥분성이 優勢하여 動脈壓의 下降이나 昇壓反應의 逆轉을 일으킨다. 그러나 norepinephrine에 對한 昇壓反應은 α -受容體 遮斷劑로 減少되나 逆轉되지는 않는다¹⁸⁾. 왜냐하면 이 藥物은 β -흥분作用이 거의 없기 때문이다¹⁹⁾. 本 研究에서도 PCME가 家兔에서 norepinephrine의 昇壓反應을 弱화시켰을 뿐만 아니라 家

描에서 epinephrine의 昇壓効果에 對한 逆轉을 일으켰는데, 이點은 PCME가 「specific α -adrenoceptor blockade」로 作用함을 示唆해주고 있다. 더우기 carotid occlusion에 依한 血壓上 昇效果를 減弱시킨 點은 이 事實을 더욱 뒷받침해 주고 있다.

그리고 PCME의 血壓降下作用이 副交感神經의 受容體에서 acetylcholine과 相競의 拮抗作用에 依해서 副交感神經 遮斷劑로 使用하는 atropine에 依해서 感弱되고 迷走神經幹의 切斷에 依해서 何等의 影響을 받지 않음은 末梢的인 副交感神經興奮作用 即, muscarinic action에 依함을 考慮할 수 있다.

또한 PCME에 依한 血壓降下作用이 histamine樣 作用이나 交感神經 β -受容體 흥분작용, serotonin樣 作用等に 依한다고는 볼 수 없을 것 같다. 왜냐하면, diphenhydramine이나 propranolol 및 cyproheptadine等の 前處理로 何等의 影響을 받지 않았기 때문이다.

結 論

黃柏 methanol extract를 製造하여 血壓에 對한 作用을 檢討하고 血壓降下作用에 對한 機轉을 究明하고자 施行한 實驗結果는 다음과 같다.

- 1) PCME는 家兔 및 家描에서 靜脈投與時에는 血壓降下作用이 나타났으나, 家兔의 側腦室 內 投與時에는 그 作用이 일어나지 않았다.
- 2) PCME를 家兔의 靜脈投與時에 體內的 蓄積作用이나 Tachyphylaxis現象等은 볼 수 없었다.
- 3) 家兔에 있어서 PCME의 血壓降下作用은 phentolamine, guanethidine, chorisondamine의 前處理等으로 弱화되었다.
- 4) PCME의 家兔에서의 血壓降下作用은 propranolol, diphenhydramine, cyproheptadine의 前處理等으로 影響을 받지 않았다.
- 5) 家兔에서 PCME의 血壓降下作用은 vagotomization에 依해서 影響을 받지 않았으나 atropine前處理에 依하여 抑制되었다.
- 6) 家兔에서 PCME의 前處置로 angiotensin의 昇壓反應은 影響을 받지 않았으나 norepinephrine과 carotid occlusion에 依한 血壓上昇에는 抑制的으로 作用하였다.
- 7) 家描에서 PCME의 前處置에 依하여 norepinephrine의 昇壓反應은 抑制되었으며, epinephrine의 昇壓反應은 降壓反應으로 逆轉되었다.

本 研究를 위해서 始終 指導하여 주신 高錫太 博士任님께 深深한 謝意를 表하는 바입니다

文 獻

- 1) 赤松金芳, 新訂 和漢藥, 醫齒藥出版株式會社, 東京, 1974, p.301
- 2) 李善宙, 李容柱, 生藥學, 東明社. 서울, 1971, 963
- 3) 李顯宰, 全南醫大雜誌. 9, 105 (1972)
- 4) 安泳馥, 上同, 9, 477 (1972)
- 5) R.M. Graham, H.F. Oates, L.M. Stoker and G.S. Stokes, *J. Pharmacol. Expt. Ther.*, 20, 747 (1977)
- 6) L.S. Goodman and A. Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 5th ed., Mac Millan Publishing Co., New York, 1975, p.571, p.554
- 7) A.L.A. Boura and A.F. Green, *Brit. J. Pharmacol.*, 14, 536 (1959)
- 8) R.A. Maxwell, A.J. Plummer, H. Povalski and F. Schneider, *J. Pharmacol. Expt. Ther.*,

- 129, 24 (1960)
- 9) G. Hertting, J. Axelred and G. Whitby, *ibid.*, **134**, 146 (1961)
 - 10) S.M. Kirpekar and R.F. Furchgot, *ibid.*, **143**, 63 (1964)
 - 11) R.A. Maxwell, *ibid.*, **148**, 320 (1965)
 - 12) E. Hass and H. Goldblatt, *Am. J. Physiol.*, **193**, 1023 (1960)
 - 13) R. Laverty, *Brit. J. Pharmacol.*, **18**, 451 (1962)
 - 14) 安龜燮, 全南醫大雜誌, **7**, 411 (1970)
 - 15) A.A. Rubin, F.F. Roth, R.M. Taylor and H. Rosenkilde, *J. Pharmacol. Expt. Ther.*, **157**, 290 (1967)
 - 16) K. Lederis and M. Medacovic, *Brit. J. Pharmacol.*, **51**, 315 (1974)
 - 17) J.W. Constantine, W.K. McShane, A. Scriabine and H.J. Hess, Analysis of the hypotensive action; In Hypertension: Mechanisms and Management, Grune and Stratton Inc., New York, **1973**, p.429
 - 18) E.D. Freis, J.C. Mackay and W.F. Oliver, *Circulation*, **3**, 254 (1951)
 - 19) B. Ablad, K.O. Borg, E. Carlsson, L. Ek, G. Jehnsson, T. Malmfers and C.G. R. Regardh, *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **36**; Suppl. V., 7 (1975)