

豨薺 엑기스의 血壓에 미치는 影響(Ⅱ)

金 成 源 · 高 錫 太

朝鮮大學校 藥學大學

(Received April 10, 1980)

Sung Won Kim and Suk Tai Ko

College of Pharmacy, Cho Sun University, Kwang Joo 500, Korea

Effects of *Siegesbeckiae Herba* Extract on the Blood Pressure of Dogs and Chickens(Ⅱ)

Abstract—This study was performed in dogs and chickens to observe differences of responses by species of animals to hypotensive action of *Siegesbeckiae Herba*, using its ethanol extract. *Siegesbeckiae Herba* ethanol extract (SGEE), when injected into the vein of dogs or chickens, elicited depressor actions in both animals. The hypotensive effects of SGEE in dogs and chickens were markedly inhibited by the pretreatment of atropine, but not affected by bethanidine, propranolol and diphenhydramine. Phentolamine significantly weakened the action of SGEE in dogs, but did not alter the action of SGEE in chickens. SGEE inhibited the pressor action by norepinephrine or carotid artery occlusion, whereas it did not change the pressor action by angiotensin in dogs.

豨薺 *Siegesbeckiae Herba*의 抽出物(水性 및 알콜성)을 家兎의 靜脈內에 투여할때 一過性이긴 하나 현저한 血壓降下作用이 나타나며 이들의 血壓降下作用은 atropine 이나 diphenhydramine 에 의하여 有意性인 억제가 이루어짐을 著者들은 발표한 바 있다¹⁾.

그러나 벨라도나 알칼로이드가 犬 및 猫에서는 心搏 增加를 일으키거나 家兎에서는 그렇지 못하는 것처럼 動物의 種에 따라 藥物의 反應이 相異한 경우가 있다²⁾.

따라서 이 회침의 實用性 與否를 정확히 파악하기 위한 실험의 한 방법으로서 實驗 動物의 種差에 따른 血壓降下作用 및 그 機轉에 있어서 差異點의 有無를 확인하고자 비교적 作用強度가 큰 비의 에탄올 엑기스로 개 및 家鷄를 利用하여 이번 實驗을 시행하였다.

實 驗 方 法

試料의 製造—갈 건조된 新鮮한 豨薺를 粒末로 하여 99%에탄올로 水浴上에서 6시간 간격으로 2회 抽出하고 여과한 다음 농축하여 얻은 엑기스는 原末에 대하여 8.0%에 해당되는 量이

었다.

動物實驗—實驗 動物은 體重 12~16kg의 雜犬과 1.2~1.8kg의 成熟한 家鷄를 사용하였으며 痲醉에 있던 雜犬인 경우, pentobarbital sodium 30 mg/kg의 比로 靜脈投與하였으며 家鷄인 경우는 無痲醉狀態에서 實驗을 시행하였다.

血壓變化의 測定은 痲醉된 雜犬인 경우 動物固定台에 背位로 고정하고 氣管카늘을 삽입하여 呼吸을 용이하게 한후 大腿動脈 壓을 마노메타를 통하여 kymography 上에 描記하였고 家鷄인 경우, 動物固定台에 腹位로 固定한후 Coon의 方法에 따라 坐骨動脈壓을 마노메타를 통하여 kymography 上에 描記하였다.

藥物의 투여는 雜犬은 上肢靜脈을, 家鷄는 翼下靜脈을 통하여 시행하였다.

사용한 藥物은 莨菪碱을 비롯하여 atropine sulfate (Merck), bethanidine sulfate (Wellcome), phentolamine mesylate (Ciba), propranolol HCl (ICI), diphenhydramine HCl (J.P.), norepinephrine bitartrate (Sigma), angiotensin amide (ciba) 등이었다.

實驗 結果 및 考察

莨菪碱 알코올性 액기스의 血壓에 대한 作用—개의 靜脈內에 莨菪碱의 에탄올 액기스(SGEE)를 투여하였을때 그 投與量에 비례하여 血壓降下作用이 나타났다. 즉 SGEE, 1.0, 3.0 및 10.0mg/kg, i. v. 에서 각각 19.8 ± 1.97 (mean \pm S. E.), 44.6 ± 4.52 , 및 69.2 ± 3.85 mmHg의 血壓降下作用이 나타났다 (Fig. 1-left).

닭의 靜脈內에 SGEE를 투여하였을때에도 用量—反應 曲線이 이루어지는 血壓降下作用이 나타났다. 즉 SGEE, 1.0 3.0 및 10.0 mg/kg에서 15.2 ± 1.75 , 38.2 ± 4.24 및 59.5 ± 3.89 mmHg의 血壓降下作用이 나타났다 (Fig. 1-right).

위와 같은 點으로 動物의 種類에 관계없이 SGEE는 血壓降下作用이 나타남을 확인할 수 있

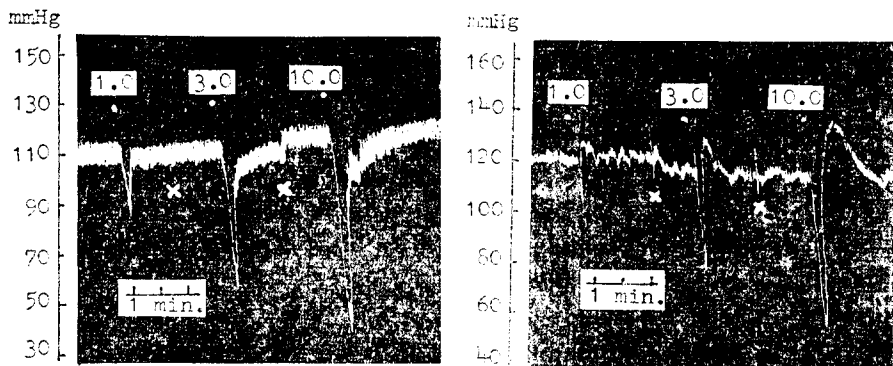


Fig. 1- *Siegesbeckiae Herba* ethanol extract on blood pressure of dog(left) and chicken(right). At the dots, *Siegesbeckiae Herba* ethanol extract (1.0, 3.0 and 10.0mg/kg) was injected intravenously. At X, tracing was stopped for 15 or 25 min. Each dose was given at the intervals of about 15 or 25 min. Time: 1 min.

었다.

豨薺 알코올성 엑기스의 血壓降下作用에 미치는 몇가지 藥物의 影響—生藥 抽出物의 血壓降下作用은 아트로핀에 의하여 차단되는 副交感神經 興奮作用과 관련되는 反應에 의하여 誘起되는 경우가 許多하다^{3~6)}. 그러나 臨床적으로 活用할수 있는 血壓降下劑는 副交感神經 흥분에 의하는 경우 보다는 交感神經의 tone의 억제에 의하여 抗高血壓作用을 나타내는 것이어야 한다. 따라서 豨薺의 臨床的 應用을 위한 開發의 可能性을 검토하기 위하여 몇가지 神經遮斷劑와 相互作用을 관찰하여 그 主된 作用機轉을 검토코져 하였다.

Atropine 과의 關係—개에 있어서 atropine 3.0 mg/kg, i. v. 前處理에 의하여 SGEE의 血壓降下作用은 거의 완전히 차단되었다.

닭에 있어서의 SGEE의 血壓降下作用도 atropine, 3.0 mg/kg, i. v. 로 현저하게 억제되었을뿐 (Table I) 아니라 SGEE 3.0 및 10.0 mg/kg에서는 오히려 血壓上昇傾向이 8例中 3例에서 나타났다.

이와같은 點은 SGEE가 어느 動物에서나 즉 家兔¹⁾, 개 및 닭에서 아트로핀에 의하여 영향을 받은 副交感神經 興奮과 깊은 관계가 있는 生理作用을 통하여 血壓降下作用을 나타냄을 뜻한다.

Bethanidine 과의 關係—이 實驗에서 bethanidine은 3.0 mg/kg, i. v. 로 投與되었다. 이 量으로써 개나 닭은 다같이 맥박이 뚜렷하게 增大되었음을 確認할수 있었으나 原血壓에는 별다른 변화가 없었다. 이 상태에서 투여한 SGEE의 血壓降下度는 bethanidine 投與前值에 비하여 하등의 差異가 없음을 관찰하였다 (Table I). 이는 SGEE의 血壓降下作用이 sympathetic tone의 抑制와는 관련성이 희박함을 뜻하는 것이라고 생각된다. 나아가 이는 家兔에서의 SGEE의 血壓降下作用이 이 bethanidine의 前處理로 감소되었다는 結果¹⁾와 差異點이기도 하다.

Phentolamine 과의 關係—phentolamine은 개나 닭에서 다같이 2.0 mg/kg, i. v. 로 투여되었다. 이 phentolamine의 투여로 인한 原血壓의 변화는 발견되지 않았다. 이 phentolamine에 의한 SGEE의 血壓降下作用을 검토하면 닭에 있어서는 하등의 영향이 없었으나 개에 있어서는 有意性인 抑制現象이 나타났다. 즉 phentolamine後 SGEE 1.0, 3.0 및 10.0 mg/kg에 대한 血壓降下은 각각 8.0 ± 0.81 , 12.0 ± 1.31 및 18.0 ± 2.61 mmHg로써 對照值 22.1 ± 1.85 , 34.3 ± 2.87 및 42.2 ± 4.11 mmHg에 비하여 약 64, 65 및 57%의 減少現象이 나타났다 (Table I). 이런 點은 SGEE의 血壓降下作用에 대한 phentolamine의 哺乳動物과 鳥類動物에 있어서의 差異라고 생각된다. 물론 鳥類의 α -受容體의 存在 與否나 自律神經系에 대한 철저한 연구가 많지 않고 또한 phentolamine의 投與量도 알려진 바 없으므로 結論의인 斷言은 할 수 없으나 哺乳動物의 α -受容體는 SGEE의 血壓降下作用에 관여하나 鳥類의 α -受容體는 關聯性이 없음을 의미하는 것이라고 믿어진다.

Propranolol 과의 關係—交感神經의 β -受容體 遮斷劑로써 propranolol 2.0 mg/kg가 투여되었다. 이 β -受容體의 차단에 의한 SGEE의 血壓降下作用은 닭이나 개에서 별다른 변화를 관찰할 수 없었다 (Table I). 다시 말하면 닭이나 개에서의 β -受容體는 SGEE의 血壓降下作用에 영향을 미치지 못함을 뜻하며 이는 家兔에서와 같은 樣相¹⁾이기도 하다.

Diphenhydramine 과의 關係—두 種의 動物에 抗히스타민劑로서 diphenhydramine이 3.0 mg/kg, i. v. 로 투여되었다. 이 diphenhydramine에 의한 原血壓의 변화는 발견되지 않았을뿐 아니라 SGEE의 血壓降下作用에도 두 種의 動物에서 영향을 나타내지 않았다 (Table I). 이 點은 家兔에서의 作用과 差異點이기도 하다.

Table I—Effects of some blocking agents on the depressor action of *Siegesbeckiae Herba* ethanol extract in dog and chicken.

Drugs treated (mg/kg)	Animals (number tried)	Dose of Ex. (mg/kg)	Changes of blood pressure (mmHg, fall from preinjection level)	
			Before (mean ± s. E.)	After (mean ± S. E.)
Atropine (3mg/kg)	dog (6)	1.0	20.2 ± 2.45	6.2 ± 1.10**
		3.0	49.5 ± 3.22	16.5 ± 1.64**
		10.0	77.0 ± 5.30	21.3 ± 3.11**
	chicken (7)	1.0	29.5 ± 2.33	4.1 ± 1.21**
		3.0	38.3 ± 3.13	8.4 ± 0.95**
		10.0	72.0 ± 4.10	22.3 ± 1.34**
Bethanidine (3mg/kg)	dog (5)	1.0	12.3 ± 2.33	16.2 ± 4.38
		3.0	34.5 ± 3.68	33.4 ± 3.89
		10.0	67.6 ± 5.75	69.5 ± 6.27
	chicken (6)	1.0	20.5 ± 3.20	23.0 ± 2.41
		3.0	39.9 ± 3.22	43.0 ± 5.11
		10.0	54.0 ± 3.71	57.0 ± 4.18
Phentolamine (2mg/kg)	dog (5)	1.0	22.1 ± 1.85	8.0 ± 0.81*
		3.0	34.3 ± 2.87	12.0 ± 1.31*
		10.0	42.2 ± 4.11	18.0 ± 2.61**
	chicken (6)	1.0	16.0 ± 1.71	18.0 ± 1.86
		3.0	42.0 ± 3.85	40.2 ± 3.88
		10.0	60.3 ± 6.11	62.1 ± 7.11
Propranolol (2mg/kg)	dog (5)	1.0	21.1 ± 1.38	22.3 ± 2.45
		3.0	40.3 ± 3.76	39.8 ± 4.18
		10.0	71.2 ± 6.54	70.3 ± 3.65
	chicken (7)	1.0	23.0 ± 3.56	23.2 ± 2.98
		3.0	36.6 ± 3.67	38.0 ± 2.79
		10.0	65.5 ± 5.38	59.9 ± 6.78
Diphenhydramine (3.0mg/kg)	dog (6)	1.0	18.1 ± 2.18	19.0 ± 2.10
		3.0	39.1 ± 2.69	38.5 ± 3.11
		10.0	64.1 ± 3.99	61.2 ± 5.43
	chicken (7)	1.0	16.0 ± 1.39	12.9 ± 1.87
		3.0	36.3 ± 4.15	36.1 ± 3.18
		10.0	52.0 ± 4.65	51.1 ± 5.12

The blocking agents were injected into the vein immediately after control responses. Before and after shows the before and the after injection of the blocking agents. P-values were obtained by comparing with corresponding before values. * < 0.05, ** < 0.01.

Table II -Effects of *Segesbeckiae Herba* ethanol extract on the pressor actions to norepinephrine, angiotensin and carotid artery occlusion in dog

Agonists	Dose or time ($\mu\text{g}/\text{kg}$) (sec.)	Number of animal	Changes of blood pressure (mmHg, rise from prinjction level)	
			Control(mean \pm S. E.)	Change(mean \pm S. E.)
Norepinephrine	0.3	5	46.2 \pm 2.21	35.3 \pm 2.07*
	1.0		86.4 \pm 3.11	63.2 \pm 2.32*
Angiotensin	0.3	5	24.2 \pm 2.50	20.0 \pm 3.65
	1.0		36.1 \pm 4.22	38.1 \pm 3.90
Carotid artery occlusion	25.0	5	32.0 \pm 2.35	18.0 \pm 1.15*

Segesbeckiae herba ethanol extract of 10mg/kg/min. was infused for 90min. in this experiment. * <0.05 .

豨薺 알콜성 엑기스의 몇가지 昇壓反應에 미치는 影響—SGEE의 血壓降下作用이 개에 있어서 phentolamine에 의하여 억제되었다. 이것은 SGEE의 降壓反應의 一部는 α -受容體의 차단에 기인되는 것이라고 믿는다. 따라서 이와같은 點을 재확인하기 위하여 norepinephrine, angiotensin 및 carotid artery occlusion에 의한 昇壓反應에 대한 SGEE의 영향을 개에서 관찰하였다. 이때의 SGEE는 10 mg/kg/min 速度로 90分間동안 注入하였다.

norepinephrine에 대한 影響—norepinephrine 0.3 및 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i. v.에서 血壓은 각각 46.0 \pm 2.21 및 86.0 \pm 3.11 mmHg의 上昇을 나타내었다. SGEE 注入후 나타난 norepinephrine의 위와 同一한 量에서 각각 35.50 \pm 2.07 및 63.0 \pm 2.32 mmHg로써 有意性인 減少現象을 나타내었다(Table II). 이것은 SGEE의 降壓反應이 phentolamine樣作用 즉 α -受容體와 관련된 반응에 의함을 확인할 수 있다.

Angiotensin에 대한 影響—angiotensin, 0.3 및 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ I. V.에서의 昇壓反應은 SGEE의 注入으로 전연 영향을 받지 않았다(Table II). 그러므로 SGEE의 交感神經節이나 交感神經末端纖維에서의 作用 可能性은 극히 희박한 것으로 思料된다. 왜냐하면 일반적으로 交感神經節이나 交感神經 末端纖維에서의 억제는 angiotensin의 昇壓反應을 強化시키는 경향이 있음이 알려져 있기 때문이다⁷⁾.

Carotid artery occlusion에 대한 影響—兩側頸動脈을 同時에 25초간 artery clip로 폐쇄하므로써 나타나는 血壓上昇反應을 中樞的 反射에 의한 交感神經路를 통하여 나타난다. 이와같은 中樞的 反射性에 따른 carotid artery occlusion의 血壓上昇이 SGEE의 注入으로 抑制되었다(Table II).

이것은 交感神經系의 한 部位가 SGEE에 의하여 차단됨을 뜻한다는 것과 앞의 norepinephrine 作用의 차단과를 연관시켜 볼때 交感神經의 α -受容體의 抑制에 의한 것으로 생각된다.

Carotid artery occlusion에 따른 昇壓反應의 억제는 血管에 直接的인 作用에 의하여 降壓作用을 나타내는 藥物에 의하여서도 억제되어짐이 알려져 있다⁸⁾ 그러나 이런 경우에는 angiotensin의 作用도 抑制된다⁸⁾. 그러나 이번 實驗에서는 그런 현상이 없었다는 點으로 보아 SGEE의 血管筋에 대한 直接的인 作用 可能性은 극히 적은 것으로 사료된다.

나아가 이와같이 carotid artery occlusion이나 norepinephrine의 昇壓反應이 SGEE에 의하여

抑制됨은 家兎의 경우 와 相異한 점이라고 생각된다.

結 論

豨薺의 血壓一降下作用이 動物의 種類에 따른 反應의 差異가 존재하는가를 검토하기 위하여 雜犬과 家鷄에서 이의 에탄올 엑기스로써 이번 實驗을 시행하였다.

豨薺의 에탄올 엑기스(SGEE)를 개 및 닭의 靜脈內에 투여하였을때 다같이 投與量에 比例하는 血壓降下作用이 나타났다.

개 및 닭에서의 SGEE의 血壓降下作用은 아트로핀에 의하여 현저하게 억제되었으나 bethnidine, propranolol 및 diphenhydramine에 의하여서는 영향을 받지 않았다.

Phentolamine 前處置後의 SGEE의 血壓降下作用은 개에 있어서는 有意性인 抑制現象이 나타났다으나 닭에 있어서는 영향을 받지 않았다.

개에서의 SGEE의 注入은 norepinephrine 및 carotid artery occlusion의 昇壓反應은 억제되었으나 angiotensin의 作用에는 變化를 일으키지 않았다.

文 獻

- 1) 金成源, 高錫太, 大韓藥學會 및 韓國生藥會 合同學術大會 報告 抄錄集, 1979, p. 85.
- 2) 河仁鎬, 全南醫大雜誌, 3, 191(1967).
- 3) 高錫太, 申興秀, 藥學會誌, 21, 17(1977).
- 4) 高錫太, 文永熙, 高玉鉉, 生藥學會誌, 8, 55(1977).
- 5) 高錫太, 林東潤, 藥學會誌, 22, 163(1978).
- 6) 高錫太, 金成源, 林東潤, 藥劑學會, 8, 6(1978).
- 7) 安龜燮, 全南醫大雜誌, 7, 411(1970).
- 8) K. Lederis and M. Medakovic, *Br. J. Pharmac.*, 51, 315(1974).