

莎芎散이 實驗動物의 止血, 腦壓, 血壓 및 心血管系에 미치는 影響

圓光大學校 韓醫科大學 內科學敎室 自然科學大學 分子生物學科

安日會 · 朴暎淳 · 金世吉

I. 緒 論

莎芎散은 元代(A.D. 1271~1368) 朱¹⁾의 丹溪心法에 芎附飲이라 하여 最初로 收錄된 以來, 歷代醫學者들에 의하여 鼻出血을 治療하는 處方으로 應用되어 왔다^{27,26,61)}.

鼻出血은 鼻腔內疾患 뿐만 아니라 全身疾患으로 인하여 나타나는 것으로^{18,20)}, 특히 重症이거나 全身疾患으로 인한 鼻出血은 高血壓·動脈硬化症 등의 循環器疾患이 大部分의 原因을 차지하고 있으며^{12,21,24)}, 高血壓患者에서 鼻出血은 腦出血보다 先行하는 傾向이 있어 腦出血의 危險信號가 될 수 있다고 하였다²⁴⁾.

鼻와 腦의 關係는 韓醫學의 으로 “肺開竅於鼻 鼻通於腦 血上溢於腦 又行清道 所以從鼻而出”이라 하여 鼻는 腦와 通한다 하였으며^{1,2,6,61)}, 西醫學의 으로도 鼻動脈의 大部分은 腦로 上行하는 內頸動脈(internal carotid artery)의 分枝로 構成되어 있으며^{53,57)}, 또한 腦出血에 대한 代償性으로 鼻出血이 나타날 수 있다고 하였다⁵⁴⁾.

鼻出血의 治法을 보면 西醫學의 으로는 壓迫止血, 凝血止血이 爲主이고^{53,57)}, 韓醫學의 으로는 淸熱瀉火, 涼血止血, 滋陰降火, 益氣攝血 등의 治法이 있으나^{8,16,27,61)}, 繆⁷⁵⁾는 “血不行經絡者 氣逆上壅也 宜行血不宜止血”이라 하여 行血하면 血이 經絡을 循行하여 止血시키

지 않아도 스스로 止血된다 하였다.

李 等^{2,5,7,25)}은 “諸般血藥不能止 必然氣鬱血無藏”이라 하여 이때에 莎芎散을 使用한다 하였는데, 氣鬱이란 憂思鬱怒 情志不舒로 인하여 氣의 昇降出入에 障礙를 일으키는 것으로 西醫學의 으로 自律神經系의 緊張이나 異常亢進에 의한 症候를 말하며^{28,68)}, 血無藏이라 함은 氣의 運行障礙로 血行에 影響을 미쳐 肝藏血의 機能이 失調되는 것으로 血液을 貯藏하고 여러가지 生理的 變化에 따라 人體 各 部分의 血液量을 調節하는 作用이 失調되는 것을 意味한다^{8,61)}.

莎芎散은 香附子와 川芎으로 構成되어있는 處方으로^{27,26,61)}, 香附子は 開鬱行氣하여 邪火를 經絡에서 散滅하고, 川芎은 和血通肝하는 作用이 있어 血液을 肝臟으로 돌아가도록 하여 行氣 頽肆쳐堀 鼻出血을 治療하는 處方이다^{2,4,7)}.

止血에 대한 實驗研究로는 鄭³⁵⁾의 “五靈脂 및 蒲黃이 mouse의 血漿 prothrombin time 에 미치는 影響”等^{33,34,36,38,58,60,62,64)}이 있고, 腦壓 및 血壓에 대한 實驗研究로는 文³⁹⁾의 “星香正氣散이 家兔의 頭蓋內壓 및 血壓에 미치는 影響”等⁴⁰⁾이 있으나, 莎芎散이 止血, 腦壓, 血壓 및 心血管系에 미치는 影響에 대한 實驗研究는 아직 報告되지 않았다.

이에 著者는 鼻出血에 使用되는 莎芎散의 臨牀的 效能을 客觀的으로 究明하고자, 出血時間 및 prothrombin time 測定, 腦壓 및 血

壓의 變化, 平滑筋·心筋·肝·神經細胞의 ATPase 活性에 미치는 影響 등을 實驗의 研究觀察한 바 다음과 같은 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

Propranolol (Sigma, U.S.A.)
Atropine (Sigma, U.S.A.)
Regitine (Sigma, U.S.A.)
Histamine phosphate (Sigma, U.S.A.)
Ammonium molybdate (Sigma, U.S.A.)

II. 實驗 材料 및 方法

1. 實驗 動物 및 材料

1) 動物

본 實驗에 使用된 動物은 體重이 1.8~2.1 kg의 雄性家兔(New Zealand White), 200~210g의 雄性白鼠(Sprague Dawley系), 18~20g의 雄性mouse(ICR系)였으며, 購入한 후 圓光大學校 分子生物學科 動物實驗室 飼育場에서 固形飼料(Purina Korea Co. 製)와 滅菌水를 充分히 供給하여 2週以上 實驗室 環境에서 適應시킨 다음 본 實驗에 使用하였다.

2) 藥材

본 實驗에 使用한 藥材는 圓光大學校 附屬 全州韓方病院에서 購入, 嚴選한 것을 使用하였으며, 用量은 方藥合編³⁾에 準하였는데 1貼의 分量은 다음과 같다.

Prescription of Sagungsan

韓藥名	生藥名	重量(g)
香附子	Rhizoma Cyperi	150
川芎	Rhizoma Cnidii	75
Total amount		225

3) 試藥 및 機器

試藥 : ATP-2Na (Merk, U.S.A.)
Amidol (Wako, Japan)
Crystallized rabbit albumin (Sigma, U.S.A.)
Heparine sodium (Sigma, U.S.A.)
Tris(Hydroxymethyl) aminomethane (Junsi, Japan)

機器 ; High speed centrifuge (Bekman)
Shaking incubator (Sam Hwa Instrumental Co.)
Physiograph (Narco MK-IV)
Pressure transducer (Rp-1500)
Infuscon pump (Harvad)
Spectrophotometer (Shimazu)
Serofuge (Cray Adams)
Fibrine timer (Behring)
Warburg Micromanometer (Brown)
Electron microscope (Japan Electron Optics T-6s)
Sonicater (NAC-1600)

2. 方法

1) 檢液의 調製

莎芎散 複合藥材 調製時에는 莎芎散 225g 과 탈이온 蒸溜水 1,000ml를 藥湯器(Rival 製)에 넣고 80℃로 4時間 동안 煎湯시킨 후, gauze로 濾過시켜 濾過液을 遠心分離器(rotor JA-21)로 3,000rpm에서 30分間 遠沈시켜 425ml의 上澄液을 얻었다. 上澄液을 減壓乾燥器에서 40℃로 24時間 乾燥시켜 37g의 褐色 濃縮液을 얻어 이것을 原液(100%)으로 하여 冷蔵시켜놓고 耳靜脈 注射時와 經口投與時에는 30%로, 여러가지 酵素反應時에는 反應液의 最終濃도가 0.01, 0.1, 0.5, 1, 2, 4%로 하여 稀釋시켜 使用하였다.

莎芎散의 單一藥材 調劑時에는 香附子 150g과 川芎 75g을 탈이온 蒸溜水 1,000ml에 各各 넣고 80℃에서 2時間 동안 煎湯시켜 複合藥材 調製時와 同一한 方法으로 實施하여 香附子 原液은 15g, 川芎 原液은 17.2g을 얻었다.

이것들이 酵素에 미치는 影響을 알아보기 위한 實驗에서도 反應液의 最終濃도를 複合

藥材 使用時와 同一한 稀釋比로 使用하였다.

2) 出血時間 測定

莎芎散이 止血에 미치는 影響을 알아보기 위하여 Hornstra 等⁴⁵⁾의 方法을 若干 變形시켜 出血時間을 測定하였다. mouse 15마리를 5마리씩 3群으로 나누어 對照群에서는 0.9% 生理食鹽水를 2.5ml/kg을 經口投與하였고, 實驗群에서는 莎芎散 15%와 30%를 各各 2.5ml/kg을 經口投與하여 60分間 安靜시킨 후 urethane 2mg/kg을 腹腔內 注射하여 麻醉시켰다. 10分後에 mouse 꼬리 끝을 各各 5mm 정도 切斷시킨 후, 37°C의 生理食鹽水를 試驗管에 넣고 꼬리 2cm를 浸水시켜 出血이 始作되는 時間부터 止血이 될 때까지의 時間을 測定하였다.

出血與否의 正確한 判斷을 위하여 擴大鏡으로 觀察하면서 試驗管을 一定한 時間間隔으로 흔들어 血液의 흐름을 끊어주었다.

3) Prothrombine time 測定

莎芎散이 prothrombine time에 미치는 影響을 알아보기 위하여 15마리의 家兔를 5마리씩 3群으로 나누어, 對照群에서는 0.9% 生理食鹽水 0.5ml/kg을 家兔의 耳靜脈에 注入하였고, 實驗群에서는 20%와 40%의 莎芎散 1ml/kg을 家兔의 耳靜脈에 各各 注入한 후, 30分이 되어 3ml의 血液을 耳靜脈으로부터 採血하여 sodium citrate가 들어있는 試驗管에 넣고 混合하여 冷藏庫에 保管하였다가, 3分間 serofuge에 遠沈시켜 血清 100 μ l에 Ca^{2+} 이 들어있는 thrombo-plastin 200 μ l를 添加하여 fibrin timer에서 pro-thrombin time을 測定하였다.

4) Tail volume의 變化 測定

莎芎散이 白鼠의 毛細血管 擴張에 미치는 影響을 알아보기 위하여 13마리의 白鼠를 3

群으로 나누어, 3마리의 對照群에는 生理食鹽水 3.5ml/kg을 經口投與하였고, 5마리의 實驗群에는 40% 莎芎散 3.5ml/kg을 經口投與하였다. 40分後에 urethane 2ml/kg을 腹腔內에 注射하여 麻醉시키고 10分後에 꼬리를 Warburg micromanometer에 連結시켜 密閉시켰으며, stop cock를 閉鎖시킨 후 꼬리의 擴張에 따른 눈금의 最高 移動點을 測定하였다. 한편 histamine phosphate에 대한 Tail volume의 變化는 5마리의 白鼠에 urethane 2ml/kg으로 麻醉시킨 후, 10分이 되어 0.2mg/ml의 histamine phosphate 5ml/kg을 腹腔內에 注入하여, 5分後에 꼬리를 Warburg micromanometer에 連結하여 꼬리의 擴張에 따른 눈금의 最高 移動點을 測定하였다.

5) 胃의 平滑筋 小胞體와 心臟의 心筋 小胞體 Mg^{2+} - Ca^{2+} -ATPase 準備

(1) 胃의 平滑筋 小胞體와 心臟의 心筋 小胞體 ATPase 抽出

Ebash 와 Yamanouchi⁴¹⁾ 方法, 朴과 河⁴⁶⁾의 方法에 따라 膜性結合 形態로 抽出하였는데 要約하면 다음과 같다.

雄性家兔를 切頭하여 放血시킨 후 胃와 心臟을 摘出하여 血管, 脂肪質 등을 除去하고 Tris buffer(pH 6.8)로 洗滌하였다. 그리고 各器官을 細切하여 Waring blender에 넣고 4ml/g의 0.01N NaOH 를 添加한 후, 4°C이하에서 5分間 磨碎시키면서 0.1N NaOH를 조금씩 添加시켜 pH가 6.8이 되도록 調節하였다.

以上에서 얻은 各器官의 懸濁液을 2,000 \times g에서 0°C를 維持하면서 20分間 遠沈시켜 얻은 上澄液을 취하여 15,000 \times g에서 30分間 再遠沈시켜 核, mitochondria, 細胞膜 등을 除去시켰다. 이때 생긴 上澄液을 Toyo filter paper(No. 5A)로 濾過시켜 濾過液을 30,000 \times g에서 60分間 再遠沈시켰다. 이때 얻은 沈澱物을 Tris buffer(pH 6.8)에 넣어 teflon

homogenizer로懸濁시켰다. 이懸濁物을 30,000×g에 60分동안 再沈澱시켜 洗滌하였고, 이때 얻은 沈澱物에 10ml Tris buffer(pH 6.8)를 넣어 再懸濁하여 4℃에서 保管 시켜놓고 實驗에 使用하였다. 이때 使用된 Tris buffer의 組成은 20mM tris(hydroxy-methyl) amminomethan, 50mM KCl, 4mM MgCl₂, 0.1mM CaCl₂ 였고, 胃의 平滑筋 小胞體와 心臟의 心筋 小胞體의 蛋白質 定量은 Lowry 等⁴³⁾의 方法으로 測定하였다.

또한 標準曲線은 Crystallized rabbit serum albumine 으로 作成하였다.

(2) 胃의 平滑筋 小胞體와 心臟의 心筋 小胞體의 確認

胃의 平滑筋 小胞體와 心臟의 心筋 小胞體의 確認은 電子顯微鏡을 통하여 實施하였는데 30,000×g에서 60分間 遠沈하여, 0.1M cacodylate buffer에 2.5% glutaraldehyde를 溶解시킨 固定液에 1차 固定시키고, 0.1M cacodylate buffer에 1% OsO₄를 溶解시킨 固定液에 2차 固定시킨 후, 脫水하여 Epon 812 에 埋沒시켜, 2% uranylacetate와 lead citrate에 染色하여 薄片을 만들어 60,000× 電子顯微鏡에서 觀察 撮影하였다.

(3) 平滑筋 小胞體와 心筋 小胞體의 膜性 結合 Mg²⁺-Ca²⁺-ATPase의 確認.

膜性 結合 ATPase의 確認은 30,000×g로 遠沈시킨 pellet를 10% SDS-polyacrylamide gel로 電氣泳動을 實施하여 ATPase 酵素 蛋白質을 確認하였고, 여러가지의 分子量을 갖은 蛋白質을 同時에 電氣泳動시켜 ATPase의 分子量을 semilog graph에 移動距離를 測定하여 表示하므로써 ATPase의 相對的 分子量을 測定하였다.

(4) 胃의 平滑筋 小胞體와 心筋 小胞體의 膜性 結合 Mg²⁺-Ca²⁺-ATPase의 活性度 確認

酵素의 活性度 確認은 time course 反應을 實施하여 活性度 與否를 確認하였다. 反應液의 組成은 0.1mM CaCl₂, 4mM MgCl₂, 2mM ATP로 하였고, 酵素의 蛋白質 最終濃度를 0.2mg/ml되게 하였다. 37℃에서 反應時間을 各 各 5分, 10分, 15分, 20分, 25分으로하여 trichloroacetic acid(TCA)를 7%가 되게 添加하였다. 한편 mitochondria의 汚染與否를 確認하기 위하여 mitochondria의 Na⁺-K⁺-ATPase 活性을 特異的으로 沮害하는 G-strophanthin을 5mM 添加시켜 time course 反應을 實施하였다. pi 定量은 Nakamura⁴⁴⁾方法으로 實施하였다.

6) 肝의 無細胞系(Cell free system) 準備

家兎에서 肝 10g을 取하여 g당 Tris buffer (pH 6.8) 4ml를 添加하여 Waring blender에서 5分間 磨碎 시킨 후, sonicator(NAC-1600) 600Hz로 2分間 超音波 粉碎하였다. 이것을 12,000×g에서 遠沈하여 아직 粉碎되지 않은 細胞를 除去시키고 上澄液만을 取하여 Lowry⁴³⁾等의 方法으로 蛋白質을 定量하여 實驗에 使用하였다.

7) 神經細胞의 Na⁺-K⁺-ATPase 準備

家兎의 大腦皮質 7g을 摘出하여 朴과 河等⁴⁶⁾의 方法에 따라 神經細胞의 Na⁺-K⁺-ATPase를 分離하였다. 大腦皮質에 g당 4ml의 Tris-HCl buffer(pH6.8)를 混合시켜 4℃以下에서 teflon homogenizer로 4分間 麻碎시킨 후, 均質液을 4겹의 gauze에 濾過시켜 結合組織을 除去하고, 濾過液은 0℃에서 12,000×g로 30分間 遠沈하여 核과 mitochondria를 除去하였다. 上澄液을 取하여 0℃에서 20,000×g로 遠沈시킨 沈澱物을 Tris-HCl buffer에 冷却하여 Lowry 等⁴³⁾의 方法으로 蛋白質을

定量한 후 適當量을 取하여 實驗에 使用하였다. 이때 使用된 Tris-HCl buffer의 組成은 0.25mM sucrose, 40mM Tris HCl (pH 6.8), 2.4mM deoxycholic acid였다.

8) ATPase 活性度 測定

본 實驗에서 測定한 ATPase 活性度は Na^{2+} - Ca^{2+} -ATPase, Mg^{2+} - K^{+} -ATPase, total ATPase로, 平滑筋 小胞體와 心筋 小胞體에서는 Mg^{2+} - Ca^{2+} -ATPase 活性度を, 神經細胞膜에서는 Na^{+} - K^{+} -ATPase 活性도를, 肝의 無細胞系에서는 total ATPase 活性도를 各各 測定하였다. 이때 反應液의 組成은 多少 差異가 있어서 Mg^{2+} - Ca^{2+} -ATPase와 total ATPase 活性度 測定時에는 0.1mM CaCl_2 , 4mM MgCl_2 , 2mM ATP로 하였고, 蛋白質 濃度は 0.2mg/ml로 하였다. 그리고 37°C shaking incubator에 10分間 反應시킨 후 TCA를 7%가 되게 添加하여 Nakamura⁴⁴⁾方法으로 pi 量을 測定하였다.

한편 Na^{+} - K^{+} -ATPase 活性度 測定時에 反應液의 組成은 100mM imidazole-HCl(pH 7.5), 50mM NaCl, 10mM KCl, 2mM ATP, 4mM MgCl_2 , 0.1mM CaCl_2 로 하였고, 酵素 蛋白質의 濃度を 0.2mg/ml로 하여 37°C shaking incubator에 10分間 反應시켜 total ATPase 活性도를 測定하였다. 이때 生成된 pi 量은 Nakamura⁴⁴⁾方法으로 定량하였다.

한편 위의 反應液의 最終濃도가 5mM이되게 G-strophanthin을 添加하여 ATPase 活性도를 算出하였다.

莎芎散이 酵素의 活性에 미치는 影響을 알아보기 위해서는 複合藥材나 單一藥材의 最終濃度を 0.01, 0.1, 1, 2, 4%로하여 ATPase 活性도를 測定하였으며, 對照群과 實驗群의 活性도를 相對活性度(relative ATPase activity)로 換算하여 比較檢討하였다.

9) 頭蓋內壓(ICP)과 血壓(BP) 測定

家兔를 利用하여 莎芎散이 頭蓋內壓과 血壓에 미치는 影響을 測定하였다.

(1) 頭蓋內壓 誘發 : urethane 2mg/kg을 皮下注射하여 全身 麻醉시킨 후, 氣管을 切開하고 cannula를 插入하여 呼吸을 持續시켰다. 麻醉된 家兔를 固定臺에 腹部가 下方을 향하게 固定시켜 놓고, 頭頂部 一部の 털을 除去하여 頭蓋骨을 露出시킨 후, 톱날이 달린 cork bore를 利用하여 지름이 5mm되게 2개의 구멍을 뚫어 頭蓋骨 硬膜을 露出시켰다. 여기에 poly-ethylene tube와 콘돔을 利用하여 만든 풍선을 硬膜 外腔에 插入 裝置하고 接着材로 固定 密閉 시켰다. 이때 한쪽 風선은 加壓用으로 使用하였고 다른 한쪽은 頭蓋內壓의 記錄用으로 使用하였다.

(2) 頭蓋內壓測定 및 血壓測定 : 加壓用 風선에 食鹽水를 채워 넣고 5ml의 注射器를 infusion pump에 裝置하여 分당 0.054ml의 速度로 食鹽水를 繼續 注入하여 頭蓋內壓을 上昇시켰고, 記錄用 風선에도 미리 食鹽水를 채워 넣고 이것을 pressure transducer에 連結시켜 physiograph에 連結 裝置시켰다. 對照群은 生理食鹽水 0.5ml/kg을 infusion pump 始作 10分前에 耳靜脈에 注射하였다. 莎芎散이 頭蓋內壓과 血壓에 미치는 影響을 測定할 때는 40% 莎芎散 0.5ml/kg을 infusion과 함께 耳靜脈에 注射하였다. 頭蓋內壓이 最高에 달하여 家兔의 呼吸이 停止되어 갈 때에는 一時에 頭蓋內壓을 除去시키기 위하여 加壓用 風선 裝置에 投入된 食鹽水를 一時에 逆出시켰다.

血壓測定은 股動脈에 cannula를 插入하여 heparine으로 채워 pressure transducer를 통하여 physiograph에 連結시켜 測定하였다.

(3) 自律神經遮斷에 따른 頭蓋內壓과 血壓의 變化測定

莎芎散이 自律神經系에 미치는 影響을 알아보기 위하여 副交感神經遮斷劑인 atropin, 交感神經 α 受容體遮斷劑인 regitine, β 受容體遮斷劑인 propranolol 等を 各各 1.0mg/kg 을 耳靜脈에 注射하여 前處理시킨후 5분이 經過하여 40% 莎芎散을 1ml/kg을 耳靜脈을 통하여 注入시켰으며 5分後에 頭蓋內壓과 血壓을 測定하였다.

III. 實驗成績

1. 莎芎散이 mouse 의 出血時間에 미치는 影響

莎芎散이 mouse의 出血時間에 미치는 影響을 測定한 結果, 生理食鹽水 2.5ml/kg을 經口投與한 對照群에서는 17±5.5分 이었고, 15% 莎芎散 2.5ml/kg을 經口投與한 實驗群에서는 15±9.4分, 30% 莎芎散 2.5ml/kg을 經口投與한 實驗群에서는 12±7.3分으로 對照群에 비하여 實驗群에서 出血時間이 有意性있게 短縮되었고, 濃도가 높을수록 出血時間은 더욱 더 短縮되었다(Table 1).

Table 1. Effects of Sagungsan (15% and 30%) on the bleeding time in mice

Groups(%)	No. of mice	Bleeding time(min) (mean ± SE)
Control(0)	5	17±5.5
Sample I	5	15±9.4*
Sample II	5	12±7.3**

* : significantly different from the control value
(* : p < 0.05, ** : p < 0.01)

Sample I : 15% Sagungsan extract 2.5 ml/kg

Sample II : 30% Sagungsan extract 2.5 ml/kg

2. 莎芎散이 家兔의 prothrombin에 미치는 影響

莎芎散이 家兔의 prothrombin에 미치는 影響을 測定한 結果, 生理食鹽水 0.5 ml/kg을 家兔의 耳靜脈에 注入한 對照群에서는 6.7±0.72秒였고, 20% 莎芎散 1ml/kg을 耳靜脈에 注入한 實驗群에서는 8.0±0.30秒, 40% 莎芎散 1ml/kg을 耳靜脈에 注入한 實驗群에서는 8.2±1.21秒로 對照群에 비하여 實驗群에서 prothrombin이 有意性있게 遲延되었으며, 濃도가 높을수록 血液凝固 時間은 더욱 더 遲延되었다(Table 2).

Table 2. Effects of Sagungsan (20% and 40%) on the prothrombin time in rabbits.

Groups(%)	No. of rabbits	prothrombin time(sec) (mean ± SE)
Control(0)	5	6.7±0.72
Sample I	5	8.0±0.30**
Sample II	5	8.2±1.21*

* : significantly different from the control value
(* : p < 0.05, ** : p < 0.01)

Sample I : 20% Sagungsan extract 2.5 ml/kg

Sample II : 40% Sagungsan extract 2.5 ml/kg

3. 莎芎散이 白鼠의 tail volume에 미치는 影響

莎芎散이 白鼠의 tail volume에 미치는 影響을 測定한 結果, 生理食鹽水 3.5 ml/kg을 經口投與한 對照群에서의 tail volume은 0으로 變化가 없었고, 40% 莎芎散 3.5ml/kg을 經口投與한 實驗群에서는 tail volume이 16.8±6.2 μ 로 增加되었으며, 0.2mg/ml의 histamine phosphate 5ml/kg을 腹腔內 注射한 實驗群에서는 tail volume이 42.3±13.2 μ 로 測定되었다. 따라서 莎芎散은 histamine phosphate에 비하여 tail volume이 작지만 有意性있는 擴張을 나타내었다(Table 3).

Table 3. Effects of Sagungsan on the changes of tail volume in rats.

Groups(%)	No. of Mice	changes of tail volume(μ l) (mean \pm SE)
Control(0)	3	0.00
Sample I	5	16.8 \pm 6.2**
Sample II	5	42.3 \pm 13.2*

* : Statistically significant from the control value
(* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$)

Sample I : 40% Sagungsan extract 2.5 ml/kg

Sample II : 0.2mg/ml histamine phosphate 5 ml/kg

4. 莎芎散이 平滑筋 小胞體의 Mg^{2+} - Ca^{2+} -ATPase 活性에 미치는 影響

莎芎散이 平滑筋 小胞體의 Mg^{2+} - Ca^{2+} -ATPase 活性度에 미치는 影響을 알아보기 위하여 Ebashi와 Yamanouchi⁴¹⁾ 方法·朴과河⁴⁶⁾의 方法으로 胃에서 Mg^{2+} - Ca^{2+} -ATPase 가 膜性 結合되어 있는 平滑筋 小胞體를 抽出하여 30,000 \times g에서 60分間 遠沈시킨 pellet 를 固定 染色하여 60,000 \times 電子顯微鏡으로 觀察하여 보았을때, 平滑筋 小胞體는 mitochondria가 汚染되지 않은 狀態로 抽出分離되었다.

이 平滑筋 小胞體에 Mg^{2+} - Ca^{2+} -ATPase의 存在與否를 確認하기 위하여 30,000 \times g에서 60分間 遠沈시킨 pellet를 Laemli方法⁴²⁾ 으로 10% SDS- polyacryl amide gield을 使用하여 電氣泳動한 結果, 5가지의 標準 蛋白質과 相對적으로 移動距離를 維持하면서 電氣泳動되었다.

電氣泳動의 結果를 semilog graph에 移動速度와 分子量을 對比시켜 Mg^{2+} - Ca^{2+} -ATPase 의 分子量을 測定한 結果 약 100,000 dalton으로 나타났다(Fig. 1).

이러한 分子量을 가지고 있는 酵素의 活性度를 Nakamura⁴⁴⁾ 方法으로 測定한 結果, 反應 時間에 따라(0~25分) 酵素의 活性度는 0부터 700 Pi μ moles/min/mg protein 으로 나타났

으며, 이런 活性度가 mitochondria의 Mg^{2+} - Ca^{2+} -ATPase가 包含되어 나타나는 것인지를 알아보기 위하여 G-strophanthin을 添加하여 酵素의 活性를 測定하여 보아도 活性度 曲線에는 別다른 變化를 보이지 않아 純粹한 平滑筋 小胞體의 膜性 結合 Mg^{2+} - Ca^{2+} -ATPase 의 抽出로 볼 수 있다(Fig. 2).

莎芎散이 平滑筋 小胞體의 Mg^{2+} - Ca^{2+} -ATPase 活性度에 미치는 影響을 알아보기 위하여 莎芎散 單一藥材 및 複合藥材의 最終濃度를 0.01, 0.1, 1, 2, 4%로 하여 反應液에 各各 稀釋시켜 놓고, 酵素의 最終濃度를 0.2 mg/ml로 하여 37 $^{\circ}$ C에서 10分間 反應시켜 酵素의 活性를 測定하여 본 結果, 莎芎散 香附子 川芎은 多같이 平滑筋 小胞體의 Mg^{2+} - Ca^{2+} -ATPase 活性를 促進 하였으며, 促進度는 莎芎散 > 川芎 > 香附子의 순으로 나타났다. 또한 香附子 川芎은 酵素의 活性를 促進하는데 上昇作用을 하는 것으로 나타났다(Table 4, Fig. 3).

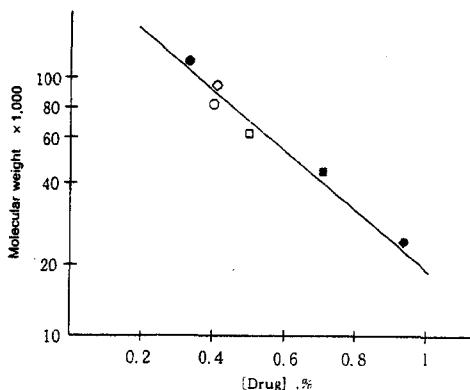


Fig. 1 Comparison of the molecular weight of the six different proteins. β -galactosidase (●), phosphorylase (○), Mg^{2+} - Ca^{2+} -ATPase (◇), bovine albumin(□), egg albumin(■), and carbonic anhydrase(◆). The electrophoresis was carried out at 10% gel.

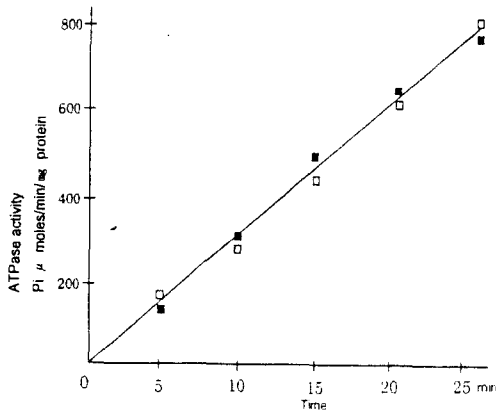


Fig. 2 Time course reaction of the ATPase activity. The reaction medium consisted of 20mM tris-maleate buffer(pH 6.8), 50mMKCl, 4mM MgCl₂, 0.1mM CaCl₂, 2mM ATP, and 0.2 mg/ml protein. The reaction was carried out in the absence of G-strophanthin(□) and in the presence of G-strophanthin(■) at the various time as indicated in the figure. Each point represents an average of three determinations.

Table 4. Effects of Sagungsan, Chungung and Hyangbuja on the Mg²⁺-Ca²⁺-ATPase activities of the gastric sarcoplasmic reticulum isolated from rabbit stomach muscle.

	Hyangbuja		Chungung		Sagungsan	
0	550	100	554	100	552 ± 12.5	100
0.01	567	103	587	106	634.8 ± 18	115
0.1	588.5	107	603.8	109	678.9 ± 21.3	123
1	605	110	626	113	723 ± 12.15	131
2	616	112	631.6	114	789.4 ± 15.7	143
4	594	108	576	104	662.4 ± 11.5	120

◆ : Mg²⁺-Ca²⁺-ATPase activities are expressed in Pi μ moles/min/mg protein.
: Enzyme activities

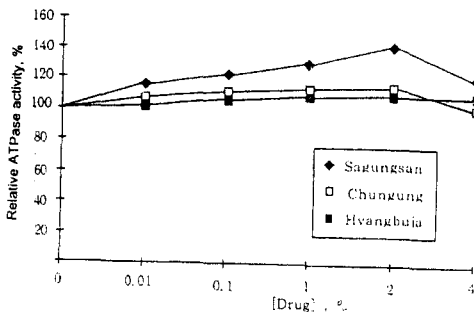


Fig. 3 Effects of Sagungsan, Chungung, and Hyangbuja on the Mg²⁺-Ca²⁺-ATPase activities of gastric sarco-plasmic reticulum isolated from rabbit stomach smooth muscle. Each point represents an average of three experiments.

5. 莎芎散이 肝의 total ATPase 活性에 미치는 影響

莎芎散이 人體器官 중 代謝作用이 가장 活潑한 肝에 미치는 影響을 알아보기 위하여 肝細胞의 total ATPase 活性을 測定하였다.

이때 香附子와 川芎 및 莎芎散의 反應液 最終濃度를 0, 0.01, 0.1, 1, 2, 4%로하여 酵素의 活性度를 測定하여 본 結果 肝의 total ATPase 活性은 香附子에 의하여 阻害 現象이 나타나고, 川芎과 莎芎散에 의하여 活性化 되었다. 특히 川芎은 酵素의 活性을 促進시키고 香附子는 阻害시키나 두가지가 複合된 莎芎散에서는 上鎖現象이 나타나 total ATPase 에는 多様な ATP-ase가 存在함을 立證시켜 주고 있으며, 全般的으로 total ATPase활성은 促進되었다(Table 5, Fig.4).

Table 5. Effects of Sagungsan, Chungung, and Hyangbuja extract on the Total ATPase activities of the hepatic cell free system prepared with rabbit liver.

	Hyangbuja		Chungung		Sagungsan	
0	648	100	653	100	645	100
0.01	635	98	705	108	774	120
0.1	583	90	718	110	806	125
1	570	88	718	110	858	133

◆ : Total ATPase activities are expressed in Pi μ moles/min/mg protein.
each value represents an average of three experiments.
: Enzyme activities.

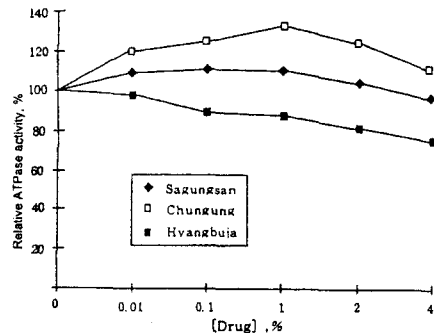


Fig. 4 Effects of Sagungsan, Chungung and Hyangbuja extract on the total ATPase activities of the hepatic cell free system prepared from rabbit liver. Each point represents an average of three experiments.

6. 莎芎散이 心筋 小胞體의 Mg^{2+} - Ca^{2+} -ATPase 活性에 미치는 影響

莎芎散이 心筋의 收縮과 弛緩을 調節하는 心筋 小胞體의 Mg^{2+} - Ca^{2+} -ATPase 活性에 미치는 影響을 알아보기 위하여, 莎芎散의 最終 反應濃度를 0, 0.01, 0.1, 1, 2, 4%로 하여 酵素의 活性을 測定하여 본 結果, 莎芎散 香附子 川芎은 모두 心筋 小胞體의 Mg^{2+} - Ca^{2+} -ATPase 活性을 抑制 하였으며, 抑制度는 莎芎散 > 川芎 > 香附子 순으로 나타났다. 또한 香附子와 川芎은 酵素의 活性을 抑制하는데 上昇作用을 하는 것으로 나타났다(Table 6, Fig. 5).

Table 6. Effects of *Sagungsan*, *Chungung* and *Hyangbuja* extract on the Mg^{2+} - Ca^{2+} -ATPase activities of the cardiac sarcoplasmic reticulum isolated from rabbit cardiac muscle.

	Hyangbuja		Chungung		Sagungsan	
0	532	100	530	100	550	100
0.01	505	95	466	88	451	82
0.1	568	88	408	77	385	70
1	450	85	371	70	308	56
2	420	79	323	61	225	50
4	430	81	318	60	220	40

♣ : Mg^{2+} - Ca^{2+} -ATPase activities are expressed in μ moles/min/mg protein.
: Enzyme activity

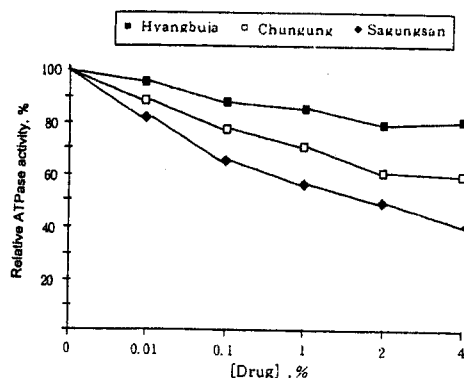


Fig. 5 Effects of *Sagungsan*, *Chungung* and *Hyangbuja* extract on the Mg^{2+} - Ca^{2+} -ATPase activities of the cardiac sarcoplasmic reticulum isolated from rabbit cardiac muscle. Each point represents an average of three experiments.

이와같이 莎芎散이 心筋 小胞體의 Mg^{2+} - Ca^{2+} -ATPase 活性을 抑制하는 것은 心筋의 筋漿속에 있는 Ca^{2+} 을 心筋 小胞體로의 能動 輸送을 抑制하여 心筋의 收縮을 促進하는 것으로 推定되었다. 이것을 證明하기 위하여 莎芎散이 ATPase 酵素分子와 ATP 基質 分子間的 親和力에 미치는 影響을 알아보았다. ATPase 濃度를 각각 1, 2, 4mM로 稀釋시켜, 0.25, 0.5, 1% 濃度의 莎芎散을 反應시켜 Lineweaver-Burk plot를 作成하여 보았다 (Fig. 6).

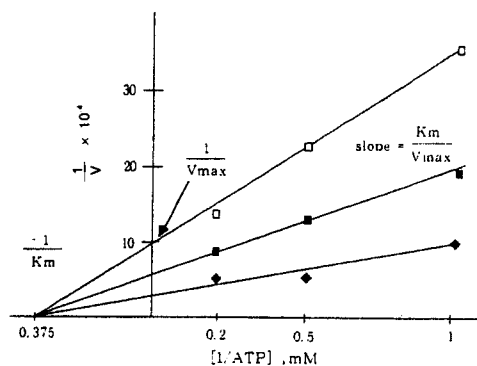


Fig. 6 Lineweaver-Burk plot for measuring the K_m value of Mg^{2+} - Ca^{2+} -ATPase activity at the various concentrations of *Sagungsan* and ATP.

The reaction medium consisted of 20mM tris-maleate buffer (pH 6.8), 50 mM KCl, 4mM $MgCl_2$, 0.1mM $CaCl_2$, and 0.2 mg protein/ml. The reaction was carried out at 37°C for 10 minutes. The concentrations of ATP were 1, 2 and 4mM, and the concentrations of *Sagungsan* were 0% (control) (◆), 0.1% (■) and 1%(□). Each point represents an average of three experiments.

그 結果 $1/K_m$ 값은 0.375에 收斂되었으므로 莎芎散 成分은 心筋 小胞體의 Mg^{2+} - Ca^{2+} -ATPase를 非競爭的 可逆反應으로 沮害作用한다는 것을 알 수 있다.

Lineweaver-Burk plot는 다음과 같은 等式에 의하여 作成하였다.

$$\frac{1}{V} = \frac{K_m}{V_{max}} \cdot \frac{1}{[ATP]} + \frac{1}{V_{max}}$$

위의 식에서 기울기는 K_m/V_{max} 이고 Y축

과의 交叉點은 $1/V_{max}$ 이다. 따라서 莎芎散의 濃度가 增加할수록 기울기와 Y축과의 交叉點은 점점 增加하여 $1/K_m$ 이 0.375에 收斂하게 되었고 K_m 의 값은 2.66이었다.

7. 莎芎散이 家兔의 頭蓋內壓과 血壓에 미치는 影響

1) 對照群에서 頭蓋內壓 上昇에 따른 血壓의 上昇

對照群에서 infusion pump를 통하여 分當 0.054 ml의 速度로 生理食鹽水를 加壓用 ポンプ에 投入하면 그 壓力이 記錄用 ポンプ에 傳達되어 時間이 지남에 따라 頭蓋內壓이 上昇되었다(Fig. 7).

對照群에서 頭蓋內壓은 5분부터 점점 上昇하여 20분까지 서서히 增加되어, 0分에서 25 ± 25 mmHg이었던 것이, 15분과 20분이 지나면서 각각 90 ± 7.3 mmHg와 105 ± 7.4 mmHg로 有意性있게 增加하였다(Table 7).

한편 對照群에서 頭蓋內壓이 上昇함에 따라 血壓도 上昇하였는데 0分에서 血壓이 120 ± 7.3 mmHg이었던 것이 15분과 20분이 지나면서 血壓은 각각 150 ± 6.8 mmHg와 160 ± 7.2 mmHg로 有意性 있게 上昇하였다(Table 7).

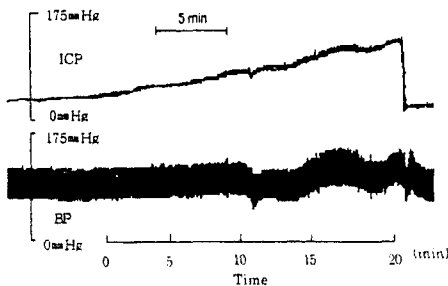


Fig. 7 Changes of intracranial pressure(ICP) and arterial blood pressure(BP) by infusing saline into the balloon at the speed of 0.054 ml/min in anesthetic rabbits. Infusion started at 0 minute and stopped at 20 minutes.

Table 7. Increase of BP and ICP following to the infusion of saline in control rabbits.

	BP(mmHg)	Changes	ICP(mmHg)	Changes
0	120 ± 7.3	75	25 ± 2.5	20
5	128 ± 6.5	80	35 ± 2.7	30.4
10	$130 \pm 3.7^*$	81	$65 \pm 5.6^*$	56.5
15	$150 \pm 6.8^*$	93.7	$90 \pm 7.3^{**}$	79.2
20	$160 \pm 7.2^*$	100	$105 \pm 7.4^*$	100

Each pressure value was derived from the Fig. 1. The values were calculated by meaning the diastolic and systolic pressures.

Statically significant from the control value.(0 min)

(* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$)

頭蓋內壓과 血壓의 上昇比를 比較 杆槓歐泄위하여 20分에서의 血壓과 頭蓋內壓을 各各 100%로 하였을때, 頭蓋內壓의 上昇은 0分에 20%이었던것이 20分후에 100%로 급격히 上昇하였고, 血壓도 0分에 75%이었던 것이 20分후에 100%로 緩慢히 上昇하였다(Fig. 8).

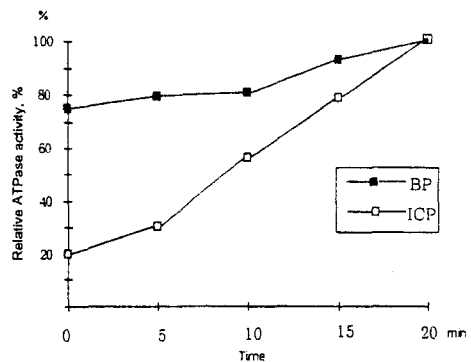


Fig. 8. Percent changes of intracranial blood pressure (ICP) and response of arterial blood pressure(BP) in anesthetic rabbits.

2) 莎芎散이 頭蓋內壓과 血壓에 미치는 影響

莎芎散이 頭蓋內壓과 血壓에 미치는 影響을 알아보기 위하여 infusion pump를 통하여 加壓시키면서 40% 莎芎散 1ml/kg을 耳靜脈에 注射하고 頭蓋內壓과 血壓을 測定하였다(Fig. 9).

그 結果 0分에서 頭蓋內壓은 20 ± 2.1 mmHg

· 血壓는 $100 \pm 6.4 \text{ mmHg}$ 로 나타났으며, 15분과 20分後에 頭蓋內壓은 $50 \pm 5.1 \text{ mmHg}$ 와 $110 \pm 6.5 \text{ mmHg}$ 血壓은 $110 \pm 8.2 \text{ mmHg}$ 와 $165 \pm 6.3 \text{ mmHg}$ 로 對照群에 비하여 有意性 있게 上昇이 抑制되었다(Table 8).

莎芎散에 의한 血壓抑制度와 頭蓋內壓抑制度を 알아보기 위하여 生理食鹽水만 處理하여 頭蓋內壓과 血壓의 上昇을 測定한 對照群(Table 7)과, 莎芎散을 處理하여 頭蓋內壓과 血壓의 上昇을 測定한 實驗群(Table 8)을 對比시켜본 結果, 0分에서 頭蓋內壓의 抑制度가 20%였으며, 10分에서 61.6%로 가장 높았고, 15分과 20分이 經過하면서 44.5%와 37.5%로 抑制되었다(Fig. 10).

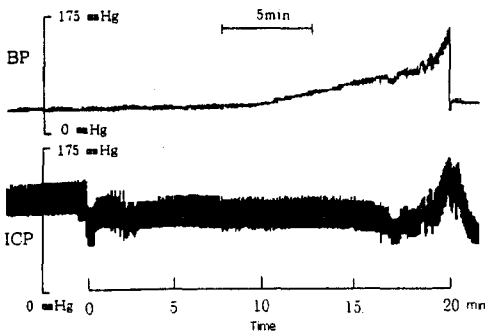


Fig. 9. Effects of *Sagungsan* on the ICP and BP by infusing saline into the balloon at the speed of 0.054 ml/min in the anesthetic rabbits. Infusion started at 0 min. and stopped at 20 minutes *Sagungsan* was injected at 0 minute.

Table 8. Increase of BP and ICP following to the infusion of *Sagungsan* in rabbits.

	BP		ICP	
0	100 ± 6.4	60.6	20 ± 2.1	18.1
5	103 ± 7.2	63	20 ± 5.2	18.1
10	105 ± 6.2	64	25 ± 4.2	22.7
15	$110 \pm 8.2^*$	66.6	$50 \pm 5.1^{***}$	45.5
20	$165 \pm 6.3^{**}$	100	$110 \pm 6.5^{**}$	100

Each pressure value was derived from the Fig. 3. The values were calculated by meaning the diastolic and systolic pressures.

* : Statistically significant from the control(0 min)
 (*: $p < 0.05$, **: $P < 0.01$)

한편 血壓抑制度는 0分에 16.7%, 10分에 19.6%, 15分에 26.7%로 점차 抑制되었으나 20分에서 -3%로 血壓이 갑자기 增加하는 現象이 일어났다. 따라서 全般的으로 莎芎散은 血壓과 頭蓋內壓의 上昇을 抑制하는 現象을 가지고 있다(Fig. 10).

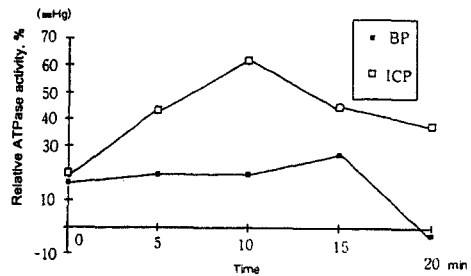


Fig.10 Comparison of degree(%) of blood pressure (BP) inhibition and degree(%) of intracranial pressure (ICP) inhibition.

3) 莎芎散이 自律神經系에 미치는 影響

莎芎散이 頭蓋內壓과 血壓의 上昇을 有意性 있게 抑制시켜, 그 原因을 알아보기 위하여 自律神經 遮斷劑로 前處理하고 10分後에 40% 莎芎散을 耳靜脈에 注入하면서, infusion을 始作하여 頭蓋內壓과 血壓을 測定하였다(Fig. 11).

이렇게 測定한 頭蓋內壓과 血壓을 實驗群으로 하고, 莎芎散만 處理하여 測定한 값을 對照群으로 하였을때, 對照群이나 實驗群의 頭蓋內壓과 血壓은 時間이 經過함에 따라 점점 上昇하였으며, 各 時間에서 對照群에 대한 實驗群의 有意性을 檢證하여 본 結果, β 受容體 遮斷劑인 propranolol 處理群은 全時間에 걸쳐서 頭蓋內壓과 血壓의 上昇에 대한 有意性있는 抑制를 나타내지 않고 있으며, 副交感神經 遮斷劑인 atropine 處理群과 交感神經 α 受容體 遮斷劑인 regitine 處理群에서는 初期(5~10分)에 血壓의 上昇이 有意性있는 抑制를 보여주었으나, 後期(15~20分)에는 有意性이 없었다. 한편 頭蓋內壓은 全時間에 걸쳐 有意性있는 抑制를 나타내지 않았다. 따라

서 莎芎散은 全的으로 自律神經系에 作用하여 頭蓋內壓과 血壓의 上昇을 抑制시킨다고 볼 수 없다.

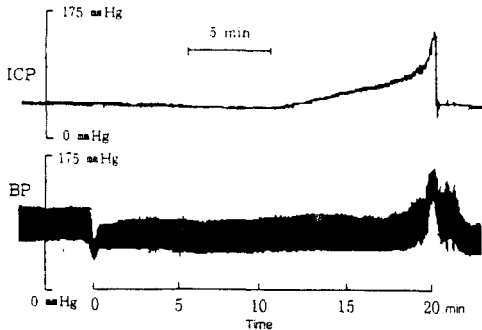


Fig. 11 Effects of *Sagungsan* on the blood pressure(BP) and intracranial pressure (ICP) after treating with atropine at 0 minute in anesthetic rabbits.

8. 莎芎散이 神經細胞의 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ 活性에 미치는 影響

莎芎散이 腦神經에서 抽出한 膜性結合 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ 活性에 미치는 影響을 알아보기 위하여 單一 藥材인 香附子和 川芎 그리고 複合 藥材인 莎芎散의 濃度가 各各 0, 0.01, 0.1, 1, , %되게 反應液에 添加하여, 全 TP-ase 活性을 測定하고 한편 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ ouabain을 添加시킨 反應液의 酵素活性을 測定하여 이 活性 값을 全 ATPase 活性 값에서 除하여 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ 活性度를 測定 하였다(Table 9).

그 結果 莎芎散은 神經細胞의 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ 의 活性度를 抑制하는 作用이 있으며, 抑制度는 莎芎散 > 川芎 > 香附子로 나타났다. 또한 香附子和 川芎은 酵素의 活性을 抑制하는데 上昇作用을 하는것으로 나타났다 (Fig. 12).

Table 9. Effects of *Sagungsan*, *Chungung* and *Hyangbuja* extract on the $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ activities of nerve membrane isolated from rabbit brain cortex

	Hyangbuja		Chungung		Sagungsan	
0	650	100	643.2	100	653	100
0.01	572	88	514.1	80	457	70
0.1	494	76	437.3	68	352	54
1	474.5	73	373.1	58	261	40
2	455	70	327.2	50	248	38
4	431	66	289.4	45	120	23

♣ : $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ are expressed in $\text{Pi } \mu$ moles/min/mg protein.
: Enzyme activities

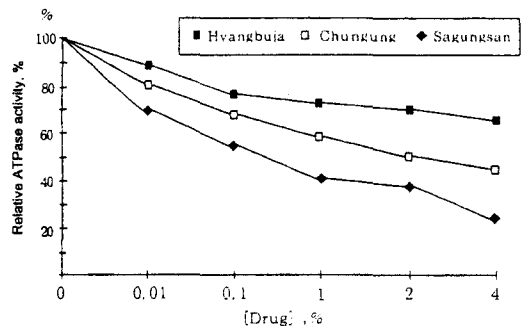


Fig. 12 Effects of *Sagungsan*, *Chungung* and *Hyangbuja* extract on the $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ activities of the nerve membrane isolated from rabbit brain cortex.

Each point represents an average of three experiments.

IV. 考 察

最近 産業構造의 急進的인 變化로 社會生活이 複雜하여 지면서 여러 種類의 stress가 人間의 精神과 身體에 影響을 미쳐 疾患의 樣狀이 變化되어 가고 있는데, 그중 鼻出血은 臨床에서 자주 접할 수 있는 症狀中の 하나로, 이는 鼻腔內疾患 뿐만 아니라 全身疾患으로 인하여 나타나며, 특히 全身疾患에 의한 鼻出血은 高血壓·動脈硬化症 等の 循環器疾患이 大部分의 原因을 차지하고 있다^{17,24,52,57}).

鼻出血은 肺胃肝의 火熱이 熾盛하여 迫血

妄行함으로써 血이 淸道로 넘쳐 鼻腔을 따라서 流出되는 것이 大部分이며, 또한 肝腎陰虛나 氣虛로 血이 常道를 잃어 出血되는 것도 있으므로, 治療는 마땅히 火의 虛實 및 發病臟腑에 根據하여, 實火는 淸熱泄肺 凹礫岫廻淸肝瀉火 等の 涼血止血法을, 虛火는 滋陰降火法을, 氣虛는 益氣攝血法을 使用하고 있다^{8,16,61,74)}.

한편 朱 等^{1,25-7,25)}은 血病에 血藥을 使用하여도 效果가 없는 것은 氣鬱하여 藏血이 되지 않기 때문이라 하여 이때에 涼血散火藥이 아닌 莎芎散으로 行氣和血시켜 止血한다 하였다.

韓醫學의으로 “肝藏血 心行之 人動則 血運於諸經 人靜則 血歸於肝臟”이라하여 肝臟이 血液을 貯藏할 뿐만 아니라 여러가지 生理的變化에 따라서 人體 各部分의 血液量을 調節 하는것 이다^{8,28,61,68)}. 따라서 肝臟血의 機能이 失調되면 人體의 全般的인 活動에 影響을 招來하며 同時에 血液方面의 病變이 發生하게 되는 것으로, 肝藏血의 失調는 “暴怒傷肝則 氣逆而 肝不納血故 血無所歸”라 하여 肝氣鬱結로 氣가 逆上하여 나타난다고 하였다^{6,8,28,61,68)}. 肝氣鬱結이란 氣鬱이라고도 하며, 精神的인 所因에 의하여 氣의 運行이 停滯되어 心情抑鬱 胸部滿悶 脇肋脹痛을 主症으로 하는 것으로^{8,28,61,68)}, 西醫學의으로는 stress에 의하여 腦下垂體와 副腎皮質 hormone의 分泌가 促進되어 血壓上昇 研難措 體溫上昇 喇磷泄等이 나타나는 自律神經系의 失調現象으로 解釋될 수 있다^{8,28,61,77)}.

莎芎散 構成藥物의 效能을 살펴보면, 香附子는 辛·微苦·甘·平하여 理氣解鬱·調經止痛의 效能이 있어 氣病의 總司라 하여 肝氣鬱結로 인한 精神不快·情志抑鬱로 인한 症狀을 治療하였으며, 川芎은 辛·溫하여 開鬱行氣·活血止痛의 效가 있어 예로부터 血中氣藥으로 使用되었다^{47,50)}.

莎芎散의 藥理學的 作用을 살펴보면 香附子는 豚·鼠·家兔·猫·狗 等の 動物實驗에서 平滑筋收縮을 抑制하고, 痛覺域値를 높이며, 炒炭하였을 境遇에는 止血作用이 있다 하였고, 川芎의 揮發油에는 中樞神經抑制作用이 있으며, 水浸液은 大鼠 鵬狗 等の 實驗動物에서 降壓作用을 나타내고, 冠血流量을 增加시켜 血管抵抗을 낮추어 冠狀動脈疾患에 應用될 수 있다 하였다^{47,50)}.

이에 著者는 鼻出血에 使用되는 莎芎散이 自律神經系의 緊張과 異常亢進에 의하여 血管壁의 收縮을 誘發하여 나타날 수 있는 高血壓性 鼻出血에 效果가 있으리라 思慮되어, 이를 實驗的으로 究明하고자 止血時間 및 prothrombin time 測定, 腦壓 및 血壓의 變化, 心筋·平滑筋·肝·神經細胞의 ATPase 活性에 미치는 影響 等を 研究觀察한 바 다음과 같았다.

毛細血管을 穿刺하여 湧出하는 血液이 停止할 때까지의 時間을 出血時間이라고 하는데, 이는 주로 毛細血管壁의 性狀(收縮性·抵抗)과 血小板의 數 및 機能에 左右된다⁶⁹⁾.

莎芎散이 止血에 미치는 影響을 알아보기 위하여 mouse의 꼬리를 切斷하여 꼬리의 出血時間을 測定하였다. 그 結果 對照群에서는 17±5.5秒로 測定되었으며, 莎芎散 15%를 投與한 群에서는 15±9.4秒 였고, 莎芎散 30%를 投與한 群에서는 12±7.3秒로 測定되었다. 따라서 莎芎散은 mouse의 出血時間을 有意性 있게 短縮시켰음을 알 수 있다(Table 1).

어떤 機轉에 의하여 莎芎散이 出血時間을 短縮시키는가를 알아보기 위하여 家兔에서 採血하여 prothrombin Time을 測定하여 보았다.

血漿 prothrombin Time 測定實驗은 被檢血漿에서 Ca^{2+} 과 組織 thrombo-plastin을 添加하여 凝固時間을 測定하는 實驗으로, 外因性 凝固系의 pro-thrombin II, V, VII, X 因子

의 凝固活性을 綜合的으로 檢討하는 方法이다⁶⁹⁾.

組織의 損傷으로 血管 밖으로 流出된 血液은 酵素의 作用으로 血小板이 破壞되면서 thromboplastin이 遊離하여 Ca^{2+} 과 함께 prothrombin을 thrombin으로 變化시키고 thrombin은 fibrinogen을 fibrin으로 變化시켜 血球와 엉겨 血液이 凝固된다^{70,71,73)}.

對照群에서의 prothrombin Time이 6.7±0.7秒인데 반하여, 20% 莎芎散을 耳靜脈에 注射한 實驗群에서는 8.0±0.3秒로 prothrombin Time이 遲延되었고, 40% 莎芎散을 耳靜脈에 注射한 實驗群에서도 8.2±1.21秒로 莎芎散의 濃度에 相關없이 僅少한 差로 prothrombin Time 遲延되었다(Table 2).

이러한 測定值 結果에 따른다면 莎芎散은 prothrombin Time을 비록 1.3~1.5秒 이기는 하나, 血液凝固를 遲延시켜 오히려 止血과는 矛盾된 結果를 얻게 되었다.

이러한 矛盾된 結果를 解決하기 위하여, 莎芎散이 어떻게 出血時間을 短縮시키는가를 알아보기 위하여, 꼬리가 대단히 큰 白鼠를 利用하여 tail volume의 擴張與否를 測定하였다. 만일 白鼠의 꼬리 毛細血管이 莎芎散에 의하여 擴張된다면 tail volume이 增加될 것이기 때문이다.

Warburg micromanometer로 測定한 結果 對照群에서의 tail volume은 0으로 變化가 없었고, 40% 莎芎散 3.5ml/kg을 經口投與한 實驗群에서는 tail volume이 16.8±6.2 μ l로 增加되었다.

白鼠꼬리의 毛細血管이 과연 莎芎散에 의하여 擴張된 것인가를 確認하기 위하여, 毛細血管 擴張을 誘發시키는 histamin을 皮下에 投與하여 tail volume을 測定하여 보았다. 이 境遇에서도 더욱더 容量의 變化를 일으켜 42.3±13.2 μ l 增加시켰다(Table 3). 따라서 莎芎散은 毛細血管 擴張 作用이 있는 것으로

나타났다.

한편 莎芎散이 全身의 血管을 擴張 시키는 가를 알아보기 위하여 平滑筋 小胞體의 $Mg^{2+}-Ca^{2+}-ATPase$ 活性을 測定하여 보았다.

血管이나 毛細血管은 平滑筋으로 構成되어 있어, 平滑筋 小胞體의 $Mg^{2+}-Ca^{2+}-ATPase$ 活性은 筋漿으로부터 Ca^{2+} 을 能動輸送으로 吸收하여 小胞體에 貯藏하기 때문에 平滑筋 小胞體의 $Mg^{2+}-Ca^{2+}-ATPase$ 의 活性이 높으면 血管은 擴張된다. 이러한 現狀을 證明하기 위하여 莎芎散 單一藥材 및 複合藥材의 最終 濃度를 0.01, 0.1, 1, 2, 4%로 하여 酵素의 活性을 測定하여 본 結果, 莎芎散과 香附子 및 川芎은 다같이 平滑筋 小胞體의 $Mg^{2+}-Ca^{2+}-ATPase$ 活性을 促進 하였다(Table 4, Fig. 5).

이러한 結果로 보아 莎芎散은 平滑筋 小胞體의 ATPase를 活性시켜 全身의 血管을 擴張시킨다고 볼 수 있으며, 또한 tail volume의 增加(Table 3)도 毛細血管의 擴張作用으로 볼 수 있다. 따라서 莎芎散이 비록 prothrombin time을 1.2~1.5秒 遲延시켰지만 이는 全身의 血管 擴張效果에 비하여 微弱하기 때문에 止血效果가 나타나는 것으로 思慮된다.

또한 內部臟器로 血液의 흐름이 많아지는 結果도 血管擴張과 마찬가지로 止血시키는 要因中の 하나라고 볼 수 있다. 따라서 內部臟器中 安靜時 心搏出量의 25%의 血液이 循環하고있는 肝의 total ATPase 活性度에 莎芎散이 미치는 影響을 測定하여 보았다.

그 結果 肝의 total ATPase 活性은 香附子에 의하여 沮害現象이 나타났고, 川芎에 의하여 活性化 되었으나 全般的으로 ATPase의 活性이 促進되었다(Table 5). 따라서 莎芎散은 新陳代謝에도 많은 影響을 미친다고 볼 수 있으며, 代謝가 높으면 肝에 血液의 흐름이 많아진다고 할 수 있다.

以上の 實驗은 莎芎散에서 川芎이 和血作

用으로 全身의 機能을 調整하여 血液循環을 順調롭게 하고, 通肝作用으로 血을 肝으로 歸順시켜 血液을 貯藏할 뿐만아니라 여러가지 生理的인 變化에 따라서 人體 各 部分의 血液量을 調節시켜 止血한다는 韓醫學의 理論과 一致하는 것임을 알 수 있다^{8,28,61}).

한편 莎芎散에서 香附子가 開鬱行氣하여 經絡의 火를 除去시킨다 하였는데 血病을 行氣시키는 血病治氣의 方法은 血과 氣는 形態·性質·機能에 있어서 비록 같지 않으나 陰陽互根의 原理에 根據하여 氣有生血·行血·攝血 等の 作用이 있으므로 “先治血者 不求有形之血 而求無形之氣” 라 하여 治血할 때에 單獨으로 治血藥을 使用하지 않고 氣血間의 關係를 調節하여 治療하는 方法으로²⁹ 西醫學的으로 心臟의 收縮을 強化시켜 血의 循環을 促進시킨다는 理論으로 思慮되어 莎芎散이 心筋 收縮과 弛緩을 調節하는 心筋 小胞體에 어떤 影響을 미치는 가를 알아보았다.

그 結果 莎芎散은 心筋 小胞體의 Mg^{2+} - Ca^{2+} -ATPase의 活性을 抑制하였다(Table 6, Fig. 6). 이는 莎芎散이 그 酵素를 抑制하므로 心筋의 筋漿에서 Ca^{2+} 을 心筋小胞體에 能動輸送으로 吸收되는 것을 抑制하여 殘餘 Ca^{2+} 에 의해 心筋의 收縮力을 強化시키는 것을 意味한다.

莎芎散이 어떤 機轉으로 心筋 小胞體의 Mg^{2+} - Ca^{2+} -ATPase의 活性을 抑制하는 가를 알아보기 위하여 Lineweaver-Burk plot를 作成해 본 結果 $K_m(2.66)$ 은 不變하고 V_{max} 값만 變化하여 心筋 小胞體의 ATPase를 非競爭的 可逆反應으로 沮害시켰다(Fig. 8).

한편 莎芎散이 氣鬱로 인한 鼻出血에 使用되는 處方이므로 神經傳導에 미치는 影響을 알아보기 위하여 神經細胞의 Na^+ - K^+ -ATPase 活性에 미치는 影響을 測定하여 보았다(Table 11, Fig. 14). 그 結果 莎芎散은 酵素의 活性度를 抑制시키는 作用이 나타났다. 이

러한 現象은 莎芎散이 神經安靜劑로서 作用하여 氣鬱 즉 stress를 解消시켜준다고 思慮된다.

韓醫學的으로 “肺開竅於鼻 鼻通於腦 血上溢於腦 又行清道 所以從鼻而出” 이라하여 鼻은 腦와 通하고 있으며^{1,2,6,61}, 西醫學的으로 도 全身疾患으로 인한 鼻出血은 高血壓이 大部分의 原因을 차지하고 있고 腦出血에 대한 代償性으로 鼻出血이 發生될 수 있으므로^{12,21,24}, 莎芎散이 腦壓 및 血壓에 미치는 影響을 살펴보았다.

이를 測定하기 위하여 頭蓋骨과 硬膜사이에 풍선을 設置하고 壓力을 가해 가면서 頭蓋內壓과 血壓을 測定하였다(Table 9, Fig. 12). 風선을 통하여 頭蓋內壓을 올려주면 Cushing⁷²의 心臟反射에 의해 當然히 血壓도 上昇한다. 그러나 莎芎散 處理群에서는 頭蓋內壓이나 血壓의 上昇이 抑制되었다. 莎芎散이 어떠한 機轉에 의하여 頭蓋內壓과 血壓의 上昇을 抑制시키는가를 알아보기 위하여 atropine·regitine·propranolol 等 遮斷劑를 利用하여 副交感神經과 交感神經의 α 와 β 受容體를 遮斷한 後 莎芎散을 投與하여 頭蓋內壓과 血壓을 測定하여 보았다. 그 結果 β 受容體遮斷劑인 propranolol 處理群은 全時間에 걸쳐 對照群과 有意性있는 差가 없었고, 副交感神經 遮斷劑인 atropine 處理群과 交感神經 α 受容體 遮斷劑인 regitine 處理群에서는 初期(5~10分)에 아직 研究되지 않은 機轉에 의하여 血壓上昇만 有意性있게 抑制되었다. 그러나 後期에는 有意성이 없는 것으로 보아 全的으로 莎芎散이 自律神經系를 支配하여 頭蓋內壓과 血壓의 上昇을 抑制하지 않는 것으로 思慮된다(Table 10).

莎芎散이 止血에 미치는 影響을 여러가지 實驗을 통하여 實施하여 본 結果 prothrombin과 凝固因子(V, VII, X)에 作用하여 비록 prothrombin time을 약간 遲延시켰으나,

心臟의 收縮을 強化하고, 全身의 毛細血管을 擴張시키며, 內部臟器로 血液의 흐름을 높이고, 腦壓과 血壓을 降下시키며, 神經을 安靜시켜 高血壓性 鼻出血을 治療하는 것으로 思慮된다.

따라서 莎芎散은 高血壓性 鼻出血뿐만 아니라 氣鬱로 인한 血液循環障礙의 諸疾患에 廣範圍하게 活用될 수 있을 것으로 思慮된다.

V. 結 論

本 實驗은 鼻出血에 使用되는 莎芎散의 效能을 實驗적으로 究明하고자 止血時間 및 prothrombin time 測定, 腦壓 및 血壓의 變化, 心筋·平滑筋·肝·神經細胞의 ATPase 活性에 미치는 影響 등을 研究觀察한 바 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 莎芎散은 mouse의 出血時間을 短縮시켰고, 家兔의 prothrombin time을 遲延시켰다.
2. 莎芎散은 白鼠의 tail volume을 擴張시켰다.
3. 莎芎散은 家兔의 頭蓋內壓과 血壓의 上昇을 有意性있게 抑制시켰다.
4. 莎芎散은 atropine 處理群과 regitine 處理群에서 初期에 血壓上昇이 有意性있게 抑制되었다.
5. 莎芎散은 平滑筋 小胞體의 Mg^{2+} - Ca^{2+} -ATPase 活性을 促進시켜 平滑筋을 弛緩시켰다.
6. 莎芎散은 心筋 小胞體의 Mg^{2+} - Ca^{2+} -ATPase 活性을 非競爭的 可逆反應으로 抑制하여 心筋 收縮을 促進하였다.
7. 莎芎散은 肝의 total ATPase 活性을 促進시켜 肝에 血液의 흐름을 增加시켰다.
8. 莎芎散은 神經의 Na^+ - K^+ -ATPase 活性을 抑制하여 神經安靜劑로서 作用하였다.

以上の 結果로 보아 莎芎散이 비록 prothrombin time을 약간 遲延시켰으나, 心臟의 收縮을 強化하여 血流循環을 促進시키며, 全身의 毛細血管을 擴張시키고, 內部臟器로 血液의 흐름을 높여, 血液을 全身으로 分散疏通시키고, 腦壓과 血壓을 降下시키며, 神經을 安靜시켜 高血壓性 鼻出血을 治療하는 것으로 思料된다.

參考文獻

1. 朱震亨: 丹溪心法(丹溪心法附餘), 서울, 大星文化社, pp.407-408, 1982.
2. 李: 編註醫學入門, 서울, 大星文化社, 外集2卷, pp.155-156, 343-344, 1981.
3. 黃道淵: 辨證論治 方藥合編, 서울, 南山堂, p.393, 1987.
4. 申載鏞: 方藥合編解說, 서울, 成輔社, p.235, 1989.
5. 周明新: 醫門寶鑑(II), 서울, 東洋綜合通信教育院, pp.82-83, 1987.
6. 許浚: 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, pp.106-107, 1975.
7. 金永勳: 晴崗醫鑑, 서울, 成輔社, p.350, 1984.
8. 金完熙: 臟腑辨證論治, 서울, 成輔社, p.60, 1988.
9. 中醫研究院編: 中醫症狀鑑別診斷學, 北京, 人民衛生出版社, pp.542-543, 1987.
10. 王德鑑外: 中醫耳鼻喉科學, 上海, 上海科學技術出版社, pp.56-58, 1988.
11. 歐陽錡: 證治概要, 北京, 人民衛生出版社, pp.286-290, 1982.
12. 鄭沙盟: *急則治其標*在鼻 證治, 浙江中醫雜誌, 15(1):14-15, 1991.
13. 宋會都: 血辨治六法, 山東中醫雜誌, 9(6):4-5, 1990.
14. 沈全魚外編著: 血證證治, 北京, 中醫古籍出版社, pp.33-43, 1989.
15. 白洪龍: 常見病症辨證診治概要, 云南, 云南

- 人民出版社, pp.76-78, 1984.
16. 董黎明: 實用中醫內科學, 上海, 上海科學技術出版社, pp.542-545, 1986.
 17. 金基鈴: 鼻出血, 연세대학교 의과대학 이비인후과학교실 논문집, 3: 507-512, 1970.
 18. 김장식: 鼻出血에 대하여, 韓國醫科學, 5(12): 42-45, 1973.
 19. 金龍錫: 鼻出血에 對한 臨床的 觀察, 大韓耳鼻咽喉科學會誌, 14(4):61-67, 1971.
 20. 洪南杓外: 鼻出血에 있어서 輕症 및 重症에 대한 臨床的 比較觀察, 大韓耳鼻咽喉科學會誌, 26(3):625-634, 1983.
 21. 김정원外: 鼻出血에 對한 臨床的 考察, 大韓耳鼻咽喉科學會誌, 18(3):73-77, 1975.
 22. 李在昌: 鼻出血에 對한 臨床的 觀察, 大韓耳鼻咽喉科學會誌, 10(1):47-51, 1967.
 23. 박성준 · 민양기: 鼻出血의 臨床統計的 觀察, 韓國醫科學, 10(4):145-152, 1978.
 24. 엄재옥외: 鼻出血에 관한 臨床統計的 考察, 大韓耳鼻咽喉科學誌, 27(5):384-392, 1984.
 25. 方 廣: 丹溪心法附餘, 서울, 大星文化社, pp.407-408, 1982.
 26. 王顯明: 中醫內科辯證學, 北京, 人民衛生出版社, pp.539-546, 1984.
 27. 張珍玉: 實用中醫基礎理論學, 山東, 山東科學技術出版社, pp.479-481, 1985.
 28. 鄭進機 趙弼衡 譯: 中醫學概論, 서울, 第一社, pp.162-164, 1985.
 29. 許紹雄: 血病治氣與臨床, 浙江, 浙江中醫雜誌, 14(6):19-20, 1990.
 30. 林佩琴: 類證治裁, 臺北, 旋風出版社, p.141, 1978.
 31. 唐容川: 血證論, 臺北, 力行書局有限公司, p.33,63, 1984.
 32. 王玉生: 論*見血休治血*, 山東中醫雜誌, 9(5): 4-6, 1990.
 33. 柳同烈: 歸脾湯 및 備金散 煎湯液이 實驗動物의 止血作用과 摘出子宮筋에 미치는 影響, 圓光大學校 大學院 博士學位論文, 1987.
 34. 李相敏 · 宋炳基 · 具本泓: 旱蓮草의 止血作用에 關한 研究, 慶熙大學校論文集, 5:291-295, 1982.
 35. 鄭京 · 宋炳基 · 具本泓: 五靈脂 및 蒲黃이 mouse의 血漿 Prothrombin Time에 미치는 影響, 慶熙大學校論文集, 2:171-182, 1979.
 36. 柳浩粉: 開鬱四物湯이 實驗動物의 止血作用과 摘出子宮筋 및 血管에 미치는 影響, 大田大學校大學院 碩士學位論文, 1991.
 37. 文泳植: 玄胡索湯 煎湯液이 實驗動物의 鎮痛 · 止血效果와 摘出子宮筋에 미치는 影響, 圓光大學校大學院 碩士學位論文, 1989.
 38. 金哲源: 如聖散 煎湯液이 實驗動物의 止血效果와 摘出子宮筋 · 血管에 미치는 影響, 圓光大學校大學院 碩士學位論文, 1987.
 39. 文炳淳: 星香正氣散이 家兔의 頭蓋內壓 및 血壓에 미치는 影響, 圓光大學校大學院 博士學位論文, 1988.
 40. 李濟赫: 家兔 및 猫에서의 頭蓋內壓亢進에 의한 血壓反應에 關하여, 大韓藥理學雜誌, 13:19 -33, 1977.
 41. Ebashi,S., and I.,Yamanouchi : Calcium acculation and adenosine triphosphatase of relaxing factor, J.Biochem. (Tokyo), 55:504, 1964.
 42. Laemli, U. K.: Cleavages of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4, Nature 227:680-685, 1970.
 43. Lowry, O.H., H.J.Rosebrough,A.L. Farr and R.J. Randall: Protein measurement with the folin phenal reagent, J. Biol. Chem. 193:165-275, 1951.
 44. Nakamura, M. : Colorimetric determination of phosphorus, J.Agr. Chem.(Japan) 24:1-8, 1950.
 45. G. Hornstra, E. christ-Hazelhof, E. Haddeman, F. ten Hoor and D.H. Nugeteren, 1981, prostaglandins, K 21 27
 46. 朴暎淳 · 河斗鳳: 筋小胞體의 ATPase 活性에 미치는 Copper의 影響, 金昌煥 教授 華甲記念論文集, p.129, 1982.
 47. 陳存仁: 圖說漢方醫藥大辭典, 서울, 東都文化社, pp.208-211, 148-151, 1984.

48. 辛民教: 原色臨床本草學, 서울, 南山堂, pp. 249-250, 385-386, 1986.
49. 辛民教外: 漢方臨床應用, 서울, 成輔社, pp. 260-261, 298-301, 1982.
50. 高本劉: 新編中藥大辭典, 臺北, 新文豐出版公司, (上冊), pp.261-264, (中冊) pp.1413-1415, 1982.
51. 吳鞠通: 溫病條辨, 臺北, 旋風出版社, p.188, 1969.
52. 李基性: 鼻出血과 氣象과의 關係에 對한 臨床的 觀察, 大韓耳鼻咽喉科學會誌, 14(3): 31-37, 1971.
53. 醫學教育研修院編: 家庭醫學, 서울, 서울大學校出版部, pp. 839-842, 1987.
54. 醫學教育研修院編: 應急處置, 서울, 서울大學校出版部, pp. 114-117, 1989.
55. David D.D.: Text book of otolaryngology st. Louis, Toronto, London. The C.V. Mosby Co., pp. 189-199, 1982.
56. Ballenger, J.J.: Disease of the nose, Throat, Ear, Head, and Neck. Lea & Febiger, Philadelphia, pp. 100-103, 1985.
57. Pararella, M.M. : Otolaryngology(III), Saunders Co.Philadelphia, London, Toronto, pp. 1994-2007, 1980.
58. 姜尚秀: 奇效四物湯이 家兔의 止血作用에 미치는 影響, 圓光大學校大學院 碩士學位論文, 1984.
59. 權南源·宋炳基·具本泓: 生地黃 및 大가 생쥐의 血漿 prthrombin time에 미치는 影響, 慶熙大學校論文集, 5:259-268, 1982.
60. 宋必正·具本泓: 膠艾四物湯이 생쥐의 prothrombin time에 미치는 影響, 慶熙大學校論文集, 5:281-290, 1982.
61. 鄭遇悅: 韓方病理學, 裡里, 서울공판사, pp.31-32, 42-43, 54-56, 200-202, 1985.
62. 金容熙 外: 鹿茸投與가 白鼠의 血清蛋白質含量 및 prothrombin time에 미치는 影響, 慶熙大學校論文集, 2:61-68, 1979.
63. 王泰錫: 加味益胃升陽湯이 생쥐의 止血作用에 미치는 影響, 四象醫學會誌, 2(1):199-210, 1990.
64. 金聖勳: 清腸湯 및 加味清腸湯이 止血, 消炎, 鎮痛 및 利尿作用에 미치는 影響, 慶熙大學校大學院 碩士學位論文, 1983.
65. 中醫學院編: 中草藥學, 上海, 商務印書館, pp.358-359, 378-379, 1983.
66. 廣東中醫學院編: 中醫方藥學, 廣東, 廣東人民衛生出版社, pp. 482-483, 543-544, 1973.
67. 王浴生: 中藥藥理與應用, 北京, 人民衛生出版社, pp.119-126, 791-793, 1983.
68. 翟明義: 中醫臨床基礎, 河南, 河南出版社, pp.84-85, 1979.
69. 金井泉外: 臨床檢查法提要, 서울, 高文社, pp.290-291, 301-304, 1983.
70. 이상돈 外: 생리학, 서울, 의학문화사, pp. 102-105, 1991.
71. MCNAUGHT ANN B.: Illustration physiology, Churchill Livings-tonen, Edinburgh, London, p.105, 1983.
72. Cushing, H: Concerning a definite regulatory mechanism of the vasomotor center which controls blood pressure during cerebral compression, Bulletin of the Johns Hopkins Hospital, 12:290-292, 1901.
73. 이규범: 임상병리핸드북, 서울, 高文社, p.224, 225, 1992.
74. 宋鷲憑: 中醫病因病機學, 北京, 人民衛生出版社, pp.233-234, 239-240, 1987.
75. 繆希雍: 醫學廣筆記(中國醫學大系)(43), 서울, 驪江出版社, p. 206, 1986.
76. 洪南杓外: 鼻出血에 있어서 輕症 및 重症에 대한 臨床的 比較 觀察, 大韓耳鼻咽喉科學會誌, 26(3):625-634, 1983.
77. 趙洪健: Stress와 노이로제의 漢方療法, 서울, 金剛出版社, (上卷) pp.133-136, (下卷) pp. 2498-2499, 1979.

ABSTRACT

Effects of *Sagungsan* on the Hemostasis, Intracranial Pressure, Blood Pressure and Cardiovascular System in Experimental Animals

Il-Hoe An, Young-soon Park*, Seh-Gil Kim
Dept. of Internal Medicine, College of Oriental Medicine
Dept. of Biology, College of Natural Science*, Wonkwang
University, Iri, Korea

According to the original documents, *Sagungsan* is considered as an effective drug for controlling the hypertensive epistaxis induced by tension of autonomic nerve and its hyperfunction.

The present experiment was designed to understand the effect of *Sagungsan* extract on the hemostatic action, intracranial pressure, blood pressure and cardiovascular system in experimental animals.

And thus the bleeding time, prothrombin time, capillary dilation, blood pressure, intracranial pressure, and enzymatic analysis of the ATPase activities were studied.

The result obtained here were as followings :

1. *Sagungsan* water extract reduced the bleeding time in mouse, and prolonged the prothrombin time in rabbits.
2. The drug extract increased the tail volume by capillary dilation in rats.
3. The drug extract inhibited the increase of intracranial pressure and arterial blood pressure in rabbits.
4. At the early time, the increase of arterial blood pressure by the drug extract significantly inhibited by pretreated atropin and regitine in rabbits.
5. The drug extract relaxed the smooth muscle by stimulating the Mg^{2+} - Ca^{2+} -ATPase activities of gastric sarcoplasmic reticulum isolated from rabbit stomach.
6. The drug extract stimulated the heart contraction by inhibiting the Mg^{2+} - Ca^{2+} -ATPase activities of cardiac sarcoplasmic reticulum isolated from rabbit heart. The inhibitory mechanism was reversible and noncompetitive.
7. The drug extract increased the hepatic blood volume by stimulating the hepatic total ATPase activities and hepatic metabolism.
8. The drug extract acted as a tranquilizer by inhibiting the neural Na^{+} - K^{+} -ATPase activity.

According to the results, *Sagungsan* water extract dilated the capillaries, stimulated the heart beat, and thus increased the blood flow with decreasing the intracranial pressure and blood pressure. These effects stanches the epistaxis collectively.