

## 氣管支 平滑筋에 미치는 黃連의 效果

원광대학교 한의과대학 · 원광대학교 의약자원센터  
오광수 · 한중현

### I. 緒論

黃連은 毛茛科(미나리아재비과; Ranunculaceae)에 屬한 多年生草本인 黃連 및 同屬 近緣植物의 根莖이다. 秋季에 採取하여 根莖과 鬚根을 除去하고 藥材로 使用한다<sup>1)</sup>.

黃連의 性味는 苦寒無毒하며 歸經은 心, 肝, 胃, 大腸經으로 淸熱燥濕, 淸心除煩, 瀉火解毒의 效能으로 嘔吐, 瀉痢, 痔瘡, 心熱神煩, 神昏, 謔語, 火毒癰瘍, 耳目腫痛, 口舌生瘡 등의 證을 다스리는데 應用되어져 왔다<sup>2)</sup>.

黃連은 이소퀴놀린系 4級 鹽基인 알칼로이드인 berberine을 主成分으로하며 coptinine, palmatine, jateorrhizine, worenine, magnoflorine 등을 含有한다. 酸性物質로서는 ferulic acid가 存在한다<sup>3)</sup>. 藥理作用으로는 中樞作用<sup>4,5)</sup>, 循環器系에 대한 作用<sup>6,7)</sup>, 運動系·骨格筋作用<sup>8)</sup>, 殺菌作用<sup>9)</sup>, 止瀉作用<sup>10)</sup>, 胃液分泌促進作用<sup>11)</sup>, 抗消化性潰瘍作用<sup>12)</sup>, 抗炎症作用<sup>13,14)</sup> 등의 作用이 報告되어 있다.

이에 본 研究에서는 黃連의 氣管支 平滑筋에 대한 效能을 觀察하여 有意한 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

### II. 材料 및 方法

#### 1. 實驗動物 및 材料

1) 動物  
體重 500g 雄性 guinea pig와 250g 내외의 rat를 使用前 2週日 以上 實驗室에서 飼料와 野菜를 充分히 供給하면서 實驗室 環境에 適應시킨 後 實驗에 使用하였다.

#### 2) 藥材

本 實驗에 黃連은 圓光大學校 附屬 韓方病院에서 購入後 精選하여 使用하였다.

#### 2. 方法

##### 1) 檢液의 製造

黃連 100g을 3,000ml 環底 플라스크(round bottom flask)에 蒸溜水 1,000ml와 함께 넣은 다음, 120分間 加熱하여 얻은 煎湯液을 濾過紙로 濾過한 뒤 10,000rpm으로 30분간 遠心分離한 後 rotary vacuum evaporator에 넣어 減壓濃縮하여 褐色粉末을 얻어 試料로 使用하였으며 必要에 따라 saline에 녹여 檢液으로 使用하였다.

##### 2) Guinea pig의 氣管支平滑筋에 對한 實驗

\* 본 연구는 1997년도 원광대학교 교비지원에 의하여 이루어짐.

Guinea pig에 이산화탄소 gas를 注入하여 窒息死시킨 後 氣管을 摘出하여 氣管支平滑筋에 損傷이 가지 않도록 切取한 後, 氣管支의 크기가 4-5mm가 되게 하여 Magnus法<sup>15)</sup>에 따라 Krebs-Henseleit bicarbonate buffer solution(組成 : 118 mM NaCl, 27.2 mM NaHCO<sub>3</sub>, 4.8 mM KCl, 1.0 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1.8 mM CaCl<sub>2</sub>, 12.1 mM MgSO<sub>4</sub> 및 11.1 mM glucose)이 들어 있는 organ bath에 懸垂하였다.

氣管支의 收縮力은 氣管支의 一端을 isometric transducer에 連結하여 0.5g의 resting tension을 加하였고<sup>16)</sup>, 筋收縮力은 physiograph (Grass, USA)에 描記하였다. 藥物은 10分 間隔으로 處理하여 藥物의 效果를 觀察하였다.

### 3) 統計處理

本實驗의 統計處理<sup>17)</sup>은 student's paired and/or unpaired t-test에 依하였으며, p-value가 最少한 0.05의 값을 보이는 경우 有意한 差異의 限界로 삼았다.

### 4) 使用試藥

Histamine	(Sigma U.S.A.)
Propranolol	(Sigma U.S.A.)
Indomethacin	(Sigma U.S.A.)
Methylene blue	(Sigma U.S.A.)

## III. 成績

### (I) Guinea pig의 氣管支平滑筋에 미치는 黃連의 效果

1. 氣管支平滑筋에 미치는 histamine의 收縮效果

Guinea pig에 있어서 氣管支平滑筋에 對한 黃連의 效果를 살펴보고자 histamine의 中間有

效量(ED<sub>50</sub>)을 求하기 爲하여 histamine의 濃度가 organ bath內에서 10<sup>-7</sup>에서 10<sup>-4</sup>M을 各各 處理한 結果, 10<sup>-6</sup>M에서 約 50%의 收縮力을 보였으므로 histamine의 ED<sub>50</sub>로 guinea pig의 氣管支平滑筋을 收縮한 後 實驗에 任하였다 (Table I).

Table I. Dose-response of histamine on the trachea smooth muscle in guinea pigs

Histamine	% Contraction
10 <sup>-7</sup>	11.8 ± 1.3
3x10 <sup>-7</sup>	32.6 ± 3.4
10 <sup>-6</sup>	52.8 ± 5.2
3x10 <sup>-6</sup>	72.7 ± 6.4
10 <sup>-5</sup>	91.3 ± 4.2
3x10 <sup>-5</sup>	96.0 ± 2.5
10 <sup>-4</sup>	100.0 ± 0.0

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given.

2. Histamine ED<sub>50</sub>에 依한 氣管支收縮에 미치는 黃連의 效果

Guinea pig의 氣管支平滑筋에 histamine ED<sub>50</sub>을 投與하면 18.7±1.6mm(100%의 收縮力)의 收縮作用을 觀察할 수 있었다. Histamine ED<sub>50</sub>으로 收縮을 誘發시킨 狀態에서 黃連의 濃度가 organ bath內에서 各各 0.5, 1.5, 5.0 mg/ml가 되게 投與한 結果 濃度の 增加에 따라 16.8±1.6(89.8), 12.5±1.0(66.8) 및 5.7±0.4(30.5)mm(%)로 收縮力의 有意한 氣管支平滑筋의 弛緩效果를 나타냈다(Table II).

Table II. Effects of Rhizoma Coptidis extract on the contractile force of isolated guinea pig and rat trachea smooth muscle pretreated histamine ED<sub>50</sub>

Drug	Actual Contraction(mm)	%Contraction
HIS ED <sub>50</sub>	18.7 ± 1.6	100.0
RC 0.5mg/ml	16.8 ± 1.6	89.8
1.5	12.5 ± 1.0*	66.8
5.0	5.7 ± 0.4**	30.5

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. RC:Rhizoma Coptidis, HIS:Histamine, \*;Statistically significant compared with HIS ED<sub>50</sub> group(\*:p<0.05, \*\*: p<0.01)

### 3. 黃連 處理에 依한 histamine의 氣管支 收縮效果

黃連의 histamine ED<sub>50</sub> 對한 抑制作用이 histamine 수용체와의 聯關性이 있는지를 알아보기 爲하여 黃連을 organ bath에서의 濃度가 1.5mg/ml가 되게 한 다음 histamine 10<sup>-7</sup>, 10<sup>-6</sup>, 10<sup>-5</sup>, 10<sup>-4</sup>M을 處理하여 收縮作用을 觀察하였다. 그 結果 黃連 處理前 11.2±1.1, 53.5±3.8, 92.8±4.4, 100.0±0.0%의 收縮에서 處理後 8.2±0.9, 47.6±4.6, 86.2±3.8, 96.5±2.3%의 收縮으로 有意한 變化는 觀察할 수 없었다(Table III).

Table III. Effects of histamine on the contractile force of isolated guinea pig tracheal smooth muscle pretreated Rhizoma Coptidis extract 1.5mg/ml

Drug	Control(%)	RC 1.5mg/ml
HIS 10 <sup>-7</sup>	11.2±1.1	8.2±0.9
HIS 10 <sup>-6</sup>	53.5±3.8	47.6±4.6
HIS 10 <sup>-5</sup>	92.8±4.4	86.2±3.8
HIS 10 <sup>-4</sup>	100.0±0.0	96.5±2.3

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. RC:Rhizoma Coptidis, HIS:histamine.

### 4. Propranolol 前處理에 依한 黃連의 氣管支 收縮效果

Histamine ED<sub>50</sub> 收縮力은 18.0±1.8mm(100.0%收縮力)의 收縮을 보였으며 黃連의 histamine 收縮力 抑制作用의 機轉을 追究하고자, 먼저 β-adrenergic receptor blocking agent인 propranolol 10<sup>-7</sup>M을 前處理하고, 黃連의 濃度가 organ bath內에서 각각 0.5, 1.5, 5.0mg/ml가 되게 投與하였다. 그 結果 propranolol 處理前 16.5±1.6(91.7), 12.8±1.3(71.1), 7.3±0.6(40.6)mm(%)에서 propranolol 處理後 16.9±1.6(93.9), 13.2±1.0(73.3), 7.5±0.6(41.7)mm(%)로 有意한 收縮力 抑制의 回復를 觀察할 수 없었다(Table IV).

Table IV. Effects of Rhizoma Coptidis extract on the contractile force of isolated guinea pig trachea smooth muscle pretreated propranolol 10<sup>-7</sup> M

Drug	Control	Propranolol
HIS ED <sub>50</sub>	18.0±1.8	
RC 0.5mg/ml	16.5±1.6(91.7)	16.9±1.6(93.9)
1.5	12.8±1.3(71.1)	13.2±1.0(73.3)
5.0	7.3±0.6(40.6)	7.5±0.6(41.7)

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. RC:Rhizoma Coptidis, HIS:Histamine.

### 5. Indomethacin 前處置에 依한 黃連의 氣管支 收縮效果

黃連의 histamine ED<sub>50</sub>에 對한 收縮力 抑制

작용의 機轉이 cyclooxygenase inhibitor인 indomethacin과의 關聯性을 追究하고자 indomethacin  $10^{-7}$ M을 前處置하였다. Histamine  $ED_{50}$ 의 收縮力은  $17.8 \pm 1.8(100.0\%$  收縮力)이었으며, 黃連의 濃度가 organ bath內에서 各各 0.5, 1.5, 5.0mg/ml가 되게 投與한 結果는  $15.4 \pm 1.5(86.5)$ ,  $13.6 \pm 1.2(76.4)$ ,  $6.5 \pm 0.6(36.5)$ mm(%)에서 indomethacin 處理後  $16.3 \pm 1.6(91.6)$ ,  $15.5 \pm 1.5(87.1)$ ,  $8.6 \pm 1.0(48.3)$ mm(%)로 indomethacin 處理로 黃連의 有意한 收縮의 變化를 觀察할 수 있었다(Table V).

Table V. Effects of Rhizoma Coptidis extract on the contractile force of isolated guinea pig trachea smooth muscle pretreated indomethacin  $10^{-7}$  M

Drug	Control	Indomethacin
HIS $ED_{50}$	$17.8 \pm 1.8$	
RC 0.5mg/ml	$15.4 \pm 1.5(86.5)$	$16.3 \pm 1.6(91.6)$
1.5	$13.6 \pm 1.2(76.4)$	$15.5 \pm 1.5(87.1)^*$
5.0	$6.5 \pm 0.6(36.5)$	$8.6 \pm 1.0(48.3)^*$

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. RC:Rhizoma Coptidis, HIS:Histamine. \*;Statistically significant compared with indomethacin  $10^{-7}$  M group(\*:p<0.05).

#### 6. Methylene blue 前處理에 의한 黃連의 氣管支 收縮效果

氣管支平滑筋의 收縮作用이 cyclic AMP와도 關聯이 있으므로, cyclic AMP inhibitor인 methylene blue를 前處理하고 黃連의 histamine  $ED_{50}$  收縮力 抑制作用을 觀察하였다. Histamine  $ED_{50}$  收縮力은  $19.2 \pm 2.0$ mm(100.0 %收縮力)이었다.

黃連의 濃度가 organ bath內에서 各各 0.5,

1.5, 5.0mg/ml가 되게 投與하여 觀察한 바,  $17.6 \pm 1.8(91.7)$ ,  $15.2 \pm 1.5(79.2)$ ,  $8.3 \pm 0.7(43.2)$ mm(%)에서 methylene blue 處理後  $18.3 \pm 1.6(95.3)$ ,  $16.9 \pm 1.6(88.0)$ ,  $10.1 \pm 0.9(52.6)$ mm(%)로 有意한 收縮力의 變化를 觀察할 수 없었다(Table VI).

Table VI. Effects of Rhizoma Coptidis extract on the contractile force of isolated guinea pig trachea smooth muscle pretreated methylene blue  $10^{-7}$  M

Drug	Control	Methylene Blue
HIS $ED_{50}$	$19.2 \pm 2.0$	
RC 0.5mg/ml	$17.6 \pm 1.8(91.7)$	$18.3 \pm 1.6(95.3)$
1.5	$15.2 \pm 1.5(79.2)$	$16.9 \pm 1.6(88.0)$
5.0	$8.3 \pm 0.7(43.2)$	$10.1 \pm 0.9(52.6)$

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. RC:Rhizoma Coptidis, HIS:Histamine,

#### (II) Rat의 氣管支平滑筋에 미치는 黃連의 效果

##### 1. 氣管支平滑筋에 미치는 histamine의 收縮效果

Rat에 있어서 氣管支平滑筋에 對한 黃連의 效果를 살펴보고자 histamine의 中間有效量( $ED_{50}$ )을 求하기 爲하여 histamine의 濃度가 organ bath內에서  $10^{-7}$ 에서  $10^{-4}$ M을 各各 處理한 結果,  $3 \times 10^{-6}$ M에서 約 50%의 收縮力을 보였으므로 histamine의  $ED_{50}$ 로 guinea pig의 氣管支平滑筋을 收縮한 후 實驗에 任하였다 (Table I).

Table VII. Dose-response of histamine on the trachea smooth muscle in rats

Histamine	% Contraction
$10^{-7}$	5.4 ± 0.7
$3 \times 10^{-7}$	13.7 ± 1.2
$10^{-6}$	32.8 ± 3.3
$3 \times 10^{-6}$	54.2 ± 4.2
$10^{-5}$	77.3 ± 5.6
$3 \times 10^{-5}$	92.6 ± 3.8
$10^{-4}$	100.0 ± 0.0

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given.

2. Histamine ED<sub>50</sub>에 의한 氣管支收縮에 미치는 黃連의 效果

Rat의 氣管支平滑筋에 histamine ED<sub>50</sub>을 投與하면 15.8±1.5mm(100%의 收縮力)의 收縮作用을 觀察할 수 있었다. Histamine ED<sub>50</sub>으로 收縮을 誘發시킨 狀態에서 黃連의 濃도가 organ bath內에서 各各 0.5, 1.5, 5.0 mg/ml가 되게 投與한 結果 濃度の 增加에 따라 14.2±1.4(89.9), 11.8±1.2(74.7) 및 5.4±0.4(34.2)mm(%)로 收縮力의 有意한 氣管支平滑筋의 弛緩效果를 나타냈다(Table VIII).

Table VIII. Effects of Rhizoma Coptidis extract on the contractile force of isolated rat trachea smooth muscle pretreated histamine ED<sub>50</sub>

Drug	Actual Contraction(mm)	% Contraction
HIS ED <sub>50</sub>	15.8±1.5	100.0
RC 0.5mg/ml	4.2±1.4	89.9
1.5	11.8±1.2*	74.7
5.0	5.4±0.4**	34.2

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. RC:Rhizoma Coptidis, HIS:Histamine. \*:Statistically significant compared with HIS ED<sub>50</sub> group (\*:p<0.05, \*\*: p<0.01).

3. 黃連 處理에 의한 histamine의 氣管支 收縮效果

黃連의 histamine ED<sub>50</sub> 對한 抑制作用이 histamine 수용체와의 聯關性이 있는지를 알아 보기 爲하여 黃連을 organ bath에서의 濃도가 1.5mg/ml가 되게 한 다음 histamine  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-4}$ M을 處理하여 收縮作用을 觀察하였다. 그 結果 黃連 處理前 6.8±0.6, 33.5±3.0, 82.3±4.9, 100.0±0.0%의 收縮에서 處理後 4.8±0.6, 28.8±3.0, 76.4±5.2, 96.5±2.7%의 收縮으로 有意한 變化는 觀察할 수 없었다(Table IX).

Table IX. Effects of histamine on the contractile force of isolated rat trachea smooth muscle pretreated Rhizoma Coptidis extract 1.5mg/ml

Drug	Control(%)	RC 1.5mg/ml
HIS $10^{-7}$	6.8±0.6	4.8±0.6
HIS $10^{-6}$	33.5±3.0	28.8±3.0
HIS $10^{-5}$	82.3±4.9	76.4±5.2
HIS $10^{-4}$	100.0±0.0	96.5±2.7

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. RC:Rhizoma Coptidis, HIS:histamine.

4. Propranolol 前處理에 의한 黃連의 氣管支 收縮效果

Histamine ED<sub>50</sub> 收縮力은 14.9±1.5mm(100.0% 收縮力)의 收縮을 보였으며 黃連의 histamine 收縮力 抑制作用의 機轉을 追究하고자, 먼저 β-adrenergic receptor blocking agent인 propranolol 10<sup>-7</sup>M을 前處理하고, 黃連의 濃度가 organ bath內에서 각각 0.5, 1.5, 5.0mg/ml가 되게 投與하였다. 그 結果 propranolol 處理前 12.6±1.2(84.6), 9.1±0.8(61.1), 6.3±0.4(42.3)mm(%)에서 propranolol 處理後 13.0±1.3(87.2), 10.8±1.0(72.5), 7.5±0.6(50.3)mm(%)로 有意한 收縮力 抑制의 回復를 觀察할 수 없었다(Table X).

Table X. Effects of Rhizoma Coptidis extract on the contractile force of isolated rat trachea smooth muscle pretreated propranolol 10<sup>-7</sup> M

Drug	Control	Propranolol
HIS ED <sub>50</sub>	14.9±1.5	
RC 0.5mg/ml	12.6±1.2(84.6)	13.0±1.3(87.2)
1.5	9.1±0.8(61.1)	10.8±1.0(72.5)
5.0	6.3±0.4(42.3)	7.5±0.6(50.3)

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. RC:Rhizoma Coptidis, HIS:Histamine.

#### 5. Indomethacin 前處置에 의한 黃連의 氣管支 收縮效果

黃連의 histamine ED<sub>50</sub>에 對한 收縮力 抑制作用의 機轉이 cyclooxygenase inhibitor인 indomethacin과의 關聯性을 追究하고자 indomethacin 10<sup>-7</sup>M을 前處置하였다. Histamine ED<sub>50</sub>의 收縮力은 15.4±1.6(100.0% 收縮力)이었으며, 黃連의 濃度가 organ bath內에서 各各 0.5, 1.5, 5.0mg/ml가 되게 投與한 結果는 14.0±1.0(90.9), 10.6±1.0(68.8), 6.8±

0.4(44.1)mm(%)에서 indomethacin 處理後 14.8±1.3(96.1), 12.3±1.0(79.9), 9.2±0.6(53.2)mm(%)로 indomethacin 處理로 黃連의 有意한 收縮의 變化를 觀察할 수 있었다 (Table XI).

Table XI. Effects of Rhizoma Coptidis extract on the contractile force of isolated rat trachea smooth muscle pretreated indomethacin 10<sup>-7</sup> M

Drug	Control	Indomethacin
HIS ED <sub>50</sub>	15.4±1.6	
RC 0.5mg/ml	14.0±1.0(90.9)	14.8±1.3(96.1)
1.5	10.6±1.0(68.8)	12.3±1.0(79.9)*
5.0	6.8±0.4(44.1)	9.2±0.6(53.2)*

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. RC:Rhizoma Coptidis, HIS:Histamine. \*:Statistically significant compared with indomethacin 10<sup>-7</sup> M group(\*:p<0.05).

#### 6. Methylene blue 前處理에 의한 黃連의 氣管支 收縮效果

氣管支平滑筋의 收縮作用이 cyclic AMP와도 關聯이 있으므로, cyclic AMP inhibitor인 methylene blue를 前處理하고 黃連의 histamine ED<sub>50</sub> 收縮力 抑制作用을 觀察하였다. Histamine ED<sub>50</sub> 收縮力은 14.8±1.4mm(100.0% 收縮力)이었다.

黃連의 濃度가 organ bath內에서 各各 0.5, 1.5, 5.0mg/ml가 되게 投與하여 觀察한 바, 12.6±1.0(85.1), 8.7±0.6(58.8), 6.5±0.3(43.9)mm(%)에서 methylene blue 處理後 13.1±1.3(88.5), 9.4±0.9(63.5), 7.3±0.7(49.3)mm(%)로 有意한 收縮力의 變化를 觀察할 수 없었다(Table XII).

Table XII. Effects of Rhizoma Coptidis extract on the contractile force of isolated rat trachea smooth muscle pretreated methylene blue  $10^{-7}$  M

Drug	Control	Methylene Blue
HIS ED <sub>50</sub>	14.8±1.4	
RC 0.5mg/ml	12.6±1.0(85.1)	13.1±1.3(88.5)
1.5	8.7±0.6(58.8)	9.4±0.9(63.5)
5.0	6.5±0.3(43.9)	7.3±0.7(49.3)

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. RC:Rhizoma Coptidis, HIS:Histamine .

#### IV. 考察

咳嗽는 呼吸器 疾患중 呼吸困難을 隨伴하는 症狀으로 韓醫學에서는 咳嗽의 區分을 “咳謂 無痰而有聲, 肺氣傷而不清也 ; 嗽謂無聲而有痰, 脾濕動而生痰也 ; 咳嗽是有聲有痰, 因傷肺氣, 復動脾濕也”<sup>18-22)</sup> 라 하였다.

西洋醫學에서 咳嗽는 口腔에서부터 末端 細 氣管支에 이르기까지 氣道에 障礙가 생기거나 氣管支炎, 喘息, allergy, 氣道閉塞, 肺氣腫 등의 呼吸器疾患과 鬱血性心不全, 僧帽瓣疾患, 中耳炎, 橫膈膜下の 刺戟 等에 의해서도 症狀이 나타나기도 한다<sup>24)</sup>.

氣管支에는 自律神經에 의하여 調節되는 平滑筋이 分布되어 있으며, 副交感神經의 興奮으로 인한 histamine 遊離에 의해 收縮된다.

Histamine은 주로 血管 및 氣管支나 腸管平滑筋, 胃酸分泌腺, 心臟, 副腎髓質 等に 強力한 作用을 하는 物質이며, 氣管支나 腸管平滑筋에 대해 가장 強力한 收縮作用을 하며, 特히 guinea pig의 氣管支에서는 微量에 의해서도 過敏反應이 銳敏하게 일어난다<sup>23)</sup>.

또한, histamine은 過敏性이나 allergy에 關聯되어 있음을 Dale, Laidlaw와 Lewis등의 實驗과 報告에서 알 수 있으며, 抗原-抗體 反應시 histamine이 遊離됨을 認識함으로써, histamine이 過敏性 反應에 關與한다는 것도 확실하다<sup>13)</sup>.

이에 著者는 histamine 遊離에 의한 氣管支 收縮과의 關係를 살펴보기 위하여, guinea pig의 氣管支 平滑筋을 摘出하여 histamine으로 氣管支 平滑筋을 收縮시킨 후 黃連을 投與하여 그 結果를 觀察하였다.

著者는 氣管支平滑筋에 對한 黃連의 效果를 觀察하고자 histamine의 中間有效量(ED<sub>50</sub>)을 求하기 위하여 histamine의 濃度가 organ bath內에서 各各  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-4}$  M이 되도록 投與한 結果,  $10^{-6}$ M에서 約 50%의 收縮力을 보여 상기의 濃度를 histamine의 ED<sub>50</sub>으로 使用하였다.

Histamine ED<sub>50</sub>에 依한 氣管支收縮시킨 狀態에서 黃連을 低濃度에서 高濃度로 藥物을 投與한 結果 高濃度에서 histamine ED<sub>50</sub> 收縮力의 有意한 氣管支平滑筋 抑制效果를 나타냈다.

이와같은 黃連에 依한 histamine의 氣管支 收縮抑制作用이 histamine 수용체를 차단하는 영향이 있는지를 알아보기 위하여 黃連을 前處理하고 histamine의 dose-response의 變化를 살펴본 바, 黃連의 處理 前後에 有意한 變化를 觀察할 수 없었다. 이는 黃連가 histamine 受容體와 無關함을 말해준다.

氣管支平滑筋의 弛緩作用은 交感神經系의  $\beta$ -收容體에 對한 作用으로 나타남은 알려진 事實이다<sup>25-27)</sup>. 이에 黃連의 histamine 收縮抑制作用이  $\beta$ -adrenegic receptor의 作用인지를 알아보기 爲하여 adrenegic blocking agent인 propranolol로 前處置한 後에 黃連을 投與한 結果, 有意한 收縮抑制作用의 回復을 관찰할 수 없었다. 이는 黃連의 效能이 交感神經系와

無關함을 말해준다.

또한, 氣管支의 收縮作用은 arachidonic acid가 cyclooxygenase와 lipooxygenase에 의하여代謝되어서, bronchodilator인 prostaglandin E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)와 bronchoconstrictor인 leukotriene C<sub>4</sub>(LTC<sub>4</sub>), LTD<sub>4</sub>가 生成되어 各各의 作用을 나타낸다<sup>28-31)</sup>. 이에 黃連의 氣管支收縮 抑制作用이 prostaglandin E<sub>2</sub>의 作用인지를 알아보기爲하여 cyclooxygenase pathway를 indomethacin으로 inhibition하여 PGE<sub>2</sub>의 合成을 遮斷하였다<sup>32,33)</sup>. Indomethacin을 前處置하고 黃連의 收縮抑制作用을 觀察한 바 有意한 收縮抑制作用의 回復을 관찰할 수 있었다. 이는 黃連가 prostaglandin의 合成과 有關함을 보여준다.

또한 黃連의 收縮 抑制作用이 근육의 cyclic AMP의 활성화에 의한 作用인지를 觀察하고자 guanylate cyclase inhibitor인 methylene blue를 前處置하고 黃連의 收縮力 抑制作用을 觀察한 바, 有意한 收縮力의 變化를 觀察할 수 없었다. 이는 黃連의 기관지근의 이완작용이 근육의 cyclic AMP의 활성화에 영향이 없음을 알 수 있다.

以上の 實驗 結果로 볼때 黃連의 氣管支 平滑筋 弛緩作用은 prostaglandin의 生合成과 關係가 있음을 示唆하며 앞으로 成分에 대한 研究를 통하여 有效物質의 開發을 期待해 본다.

## V. 結 論

黃連의 效能을 實驗적으로 究明하기 爲하여 guinea pig의 氣管支平滑筋을 histamine으로 收縮시킨 後 收縮力 抑制作用을 觀察하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 黃連 投與로 histamine으로 誘發한 guinea pig의 氣管支平滑筋의 收縮力이 有意

하게 抑制되었다.

2. 黃連을 前處理로 histamine의 dose-response에 有意한 變化는 觀察할 수 없었다.

3. Propranolol 前處理로 黃連의 histamine 收縮力 抑制作用에 有意한 變化는 觀察할 수 없었다.

4. Indomethacin 前處理로 黃連의 histamine 收縮力 抑制作用에 有意한 變化를 觀察할 수 있었다.

5. Methylene blue 前處理로 黃連의 histamine 收縮力 抑制作用에 有意한 變化를 觀察할 수 없었다.



## 參考文獻

1. 辛民教 : 臨床本草學, 南山堂, p.310-312, 1986
2. 全國韓醫科大學 本草學教授 공저 : 본초학, 도서출판 영림사, 1994.
3. 和漢藥物學 : 高木敬次郎, 남산당, 1996.
4. 山原條二 : Berberine型 알칼로이드의 行動藥理學的 研究 (第1報) 黃連 및 그의 含有成分의 中樞抑制作用, 日藥理誌 72, 899-908, 1976.
5. 山原條二:同上(第2報) Tetrahydroberberine 및 그의 關聯化合物의 中樞 抑制作用, 日藥理誌 72, 909-927, 1976.
6. 內炭精一 : 베르베린의 藥理作用 知見 補遺, 日藥理誌 53, 63-74, 1957.
7. H. Fukuda, K. Watanabe, Y. Kudo : Some Observations on the Cardiovascular Effects of 9-Substituted Berberines, Chem. Pharm. Bull. 18. 1299-1304, 1970.
8. 島本暉郎, 內炭精一, 井上邦夫 : Berberine의 抗 curare 作用, 日藥理誌 53, 75-80, 1957.
9. 桑野重昭 : 黃連 및 그 成分의 藥理, 生藥學 雜誌, 24, 1-5, 1970.
10. E. A. Swabb, Y. H. Tai, L. Jordan : Reversal of cholera toxin-induced secretion in rat ileum by luminal berberine, Am. J. Physiol. 241, G248-252, 1981.
11. 赤松金芳 : 和漢藥, p.455, 醫齒藥出版, 東京, 1969.
12. 渡邊和夫, 渡邊裕司, 後藤義明 : 實驗的胃潰瘍에 대한 和漢藥 處方의 效果, 和漢藥 심포지움 記錄, 9, 51-57, 1975.
13. 澤田德之助, 山原條二 : 生物試驗法에 의한 和漢藥의 品質評價, 和漢藥심포 지움, 9, 121-126, 1975.
14. 藤村一, 澤田德之助, 後藤 實 : 生藥 및 植物成分의 抗炎症 스크리닝, 藥誌, 90, 782-783, 1970.
15. Pflügers Arch, ges. : Physiol. p.102, 123, 1904.
16. N.Chand, W.Diamantis and R.D.Sofia : The obligatory role of calcium in the development of antigen-induced airway hyperreactivity to cold provocation in the rat isolated trachea, Br.J.Pharmac. 91:17-22, 1987.
17. Snedecor, G.H. and W.G. Cochran : Statistical Methods, 6th ed. Amos.Iowa State Univ., 1967.
18. 張馬合註 : 黃帝內經, 台聯國風出版社, 台北, pp.42, 269-271, 1984
19. 朱震亨 : 丹溪心法附餘, 大星文化社, 서울, p.238, 1982.
20. 李 挺 : 醫學入門, 大星文化社, 서울, 外集卷二, pp.62-67, 258-261, 1981.
21. 上海中醫學院 : 中醫內科學, 商務印書館, 香港, pp.10-13, 1975.
22. 李聰甫 : 傳統老年醫學, 湖南科學技術出版社, 湖南, p.329, 1988.
23. 李宇柱 : 藥理學講義, 서울, 鮮一文化社, pp.293-297, 1984.
24. Alfred Goodman Gilman : The Pharmacological Basic of Therapeutics, New York Macmillan Publishing CO. Inc. p.612, 1980.
25. Krupp Chatton Werdegar : Current Medical Diagnosis and Treatment, California Lange Medical Publication, p.124-130. 1984.
26. Lynette B. Fernandes, Darryl A. Knight, Paul J. Rigby, Domenico spina, James W. Paterson, and Roy G. Goldie :  $\beta$ -Adrenoceptor desensitization in guinea-pig isolated trachea, Eur. J. of

- Pharmacol., 157 : 135-145, 1988.
27. Abbraccio, M. P., I. Daffonchio and C. Omini, Arachidonic acid metabolites and lung  $\beta$ -adrenoceptor desensitization. Pharmacol. Res. Commun., 18:93, 1986.
  28. Berti. F. L. Daffonchio, G. C. Folco, C. Omini and T. Vigano : Desensitization of  $\beta$ -adrenoceptor in guinea-pig trachea : A prostaglandin mediated phenomenon, J. Aulon. pharmacol, 2:247. 1982.
  29. John F. Burka : Pharmacological modulation of responses guinea-pig airways contracted with arachidonic acid Br. J. Pharmacol., 85:421-425, 1985.
  30. Burka, J. F., Ali, M., Mcdonald, J. W. D & Paterson, N. A. M. Immunological and non-immunological synthesis and release of prostaglandines and thromboxanes from isolated guinea-pig trachea, Prostaglandins, 22:683-691, 1981.
  31. Burka. J. F. & Saad. M. H. : Mediators of arachidonic acid-induced contraction of indomethacine-treated guinea-pig airways : Leukotrienes C4 and D4, Br. J. Pharmac., 81 : 465-473, 1984.
  32. Burka J. F. & Saad M. H. : Metabolism of arachidonic acid by 5-lipoxygenase in guinea-pig lung, Prostaglandins, 28 : 609-610, 1984.
  33. O'Byrne P.M., Watlters E.H., Gold B.D., Aizawa H.A., Fabbri L.M., Alpert S.E., Nadel J.A., and Holtzman M.J.: Neutrophil depletion inhibits airway hyperresponsiveness induced by ozone exposure. Am. Rev. Respir. Dis. 130 : 214 - 219, 1986.

ABSTRACT

**Rhizoma Coptidis INHIBITS HISTAMINE-INDUCED CONTRACTILE RESPONSES OF AIRWAY SMOOTH MUSCLE**

O, Kwang-Soo, Han Jong-Hyun

College of Oriental Medicine, Wonkwang University  
Medicinal Resources Research Center of Wonkwang University

Rhizoma Coptidis, a traditional herb medicine, has been used in Korea and China for many centuries as a treatment for many disease. The purpose of the present study was to determine the effect of Rhizoma Coptidis on histamine-induced tracheal smooth muscle contraction in guinea pigs and rats. Guinea pigs(500g, male) and rats(250g, male) were killed by CO<sub>2</sub> exposure and a segment (8-10mm) of the thoracic trachea from each guinea pig was cut into equal segments and mounted 'in pairs' in a tissue bath. Contractile force was measured with force displacement transducers under 0.5g loading tension. The dose of histamine which evoked 50% of maximal response (ED<sub>50</sub>) was obtained from cumulative dose response curves for histamine (10<sup>-7</sup>-10<sup>-3</sup>M). Contractions evoked by histamine(ED<sub>50</sub>) were inhibited significantly by Rhizoma Coptidis.

The mean percent inhibition was 33.2% after 1.5mg/ml Rhizoma Coptidis, and 69.5% after 5.0mg/ml Rhizoma Coptidis in guinea pigs, and the mean percent inhibition was 25.3% after 1.5mg/ml Rhizoma Coptidis, and 65.8% after 5.0mg/ml Rhizoma Coptidis in rats. Indomethacin (10<sup>-7</sup>M) slightly but significantly attenuated the inhibitory effects of Rhizoma Coptidis. But propranolol and methylene blue (10<sup>-7</sup>M) did not significantly alter the inhibitory effect of Rhizoma Coptidis. These results indicate that Rhizoma Coptidis can relax histamine-induced contraction of guinea pig and rat tracheal smooth muscle, and that this inhibition involves, in part, cyclooxygenase inhibitor.