

## 生藥複合製劑의 藥効研究(第3報)

强心散의 基礎藥物學的 活性에 對하여

洪 南 斗·金 鍾 禹·鄭 在 赫·崔 乘 基  
慶熙醫療院

### Studies on the Efficacy of Combined Preparation of Crude Drug (III)

Fundamental Research for the Pharmacological Activity of "Kangsim-San"

N. D. HONG, J. W. KIM, C. H. CHEONG and S. G. CHOI  
Kyun-Hee Medical Center

"Kangsim-San" is an added and subtracted prescription of "Cheongsim-Yeonza-Tang" recorded in "*Dongueuy-Soose-Boweon*" from which it has become one of the favorite prescriptions at the Oriental Medical Hospital, Kyung-Hee University. It is described in the book that the "Cheongsim-Yeonza-Tang" can be effective to symptoms relating to fatigue, nocturnal emission, abdominal pain, tongue deviation and palsy, etc. However the "Kangsim-San" has been used for neutotic syndrome, palpitation, insomnia, constipation, dry-mouth, anorexia and arrhythmias and so on, added to the above-mentioned symptoms for the "Cheongsim-Yeonza-Tang" at the hospital.

Nevertheless, the pharmacological research of fundamental basis is not completed so far, and we have attempted experiment on various animals to study the pharmacological effects of the medicine.

The result was proved as follows; The prescription had a considerable effects on the sedation of central nervous system, antipyretic and analgesic action, and vasodilative action.

强心散은 「東醫壽世保元」에 收載되어 있는 清心蓮子湯에 다른 몇가지 生藥을 加減한 것으로 現在 慶熙醫療院 漢方病院에서 오랫동안 臨床的인 經驗을 通하여 널리 使用되고 있는 處方例의 하나이다.

文獻에 의하면<sup>1-3)</sup> 清心蓮子湯은 「和劑局方」의 清心蓮子飲, 「醫學入門」의 歸脾湯과 類似한 處方內容을 가지며 그 適應症으로는 心病症 神經性疾患 및 怔忡症 健忘症 虛勞 夢泄 遺精 高血壓 中風등으로 되어 있다.

强心散은 清心蓮子湯의 適應症外에도 주로 神經性症候群 心悸充進 不眠 便秘 口乾 口苦 上氣 細數脈등의 治療에 臨床적으로 널리 利用되고 있으나 아직 强心散에 대한 基礎的인 藥理學的인 研究가 되어 있지 않을 뿐만 아니라 그 藥効의 作用機轉에 대한 研究報文을 찾아 볼 수 없었으므로 著者등은 强心散의 基礎藥理作用과 臨床治療效果面에서의 連關性 및 妥當性を 檢討하고자 實驗動物을 使用하여 本實驗에 着手하였던 바 若干의 知見을 얻었기에 이에 報告하는 바이다.

## 實 驗

### 가) 材料 및 檢液의 調製

本 實驗에 使用한 材料는 市內 乾材藥房에서 購入하여 大韓藥典 規格에 適合한 것만을 選別한 粗切品을 使用하였다. 檢液은 물로 湯煎한 후 眞空濃縮하여 噴霧乾燥하여 얻은 엑기스粉末을 MeOH로 다시 抽出하여 眞空乾燥한 후 用時 調製하여 使用하였으며 處方內容은 Table I과 같다.

Table I Crud drugs in the "Kangsim-San" prescription

Drug names	(Chinese names)	Quantities(g)
<i>Nelumbo Semen</i>	(蓮子肉)	8.0
<i>Dioscoreae Radix</i>	(山 藥)	4.0
<i>Raphani Semen</i>	(萊服子)	4.0
<i>Ophiopogonis Tuber</i>	(麥門冬)	2.8
<i>Acori Rhizoma</i>	(石菖蒲)	4.0
<i>Asparagi Radix</i>	(天門冬)	1.4
<i>Shizandrae Fructus</i>	(五味子)	1.4
<i>Longanae Arillus</i>	(龍眼肉)	4.0
<i>Zizyphi spinosi Semen</i>	(酸棗仁)	1.2
<i>Biotae orientalis Semen</i>	(柏子仁)	2.8
<i>Scutellariae Radix</i>	(黃 芩)	1.4
<i>Chrysanthemi Felos</i>	(甘 菊)	1.4
<i>Amomi Semen</i>	(砂 仁)	2.8
<i>Platycodi Radix</i>	(桔 梗)	4.0
<i>Amomi cardamomi Semen</i>	(白豆蔻)	1.4

### 나) 試藥 및 實驗動物

實驗에 使用한 試藥은 最純品 및 純品을 使用하였고, 實驗動物로서 생쥐(♂)는 dd系 18~20g, 家兔(♂) 2.5~3.0kg, 개구리(♂)는 25~30g의 것을 使用하였으며 飼料는 一般配合飼料를 使用하였다. 모든 實驗은 20±2°C에서 實施하였다.

### 다) 實驗方法

1) 腸管에 대한 作用 : 생쥐의 回腸管을 使用하여 Magnus法에<sup>4,14)</sup> 의해 檢液의 作用을 觀察하였다.

2) 鎮痛作用 : Whittle法(醋酸法)에<sup>5-7,15)</sup> 따라 생쥐 한 群을 5마리로 하여 0.7%醋酸 0.1ml/10g

를 腹腔內에 注射하여 10分後부터 10分간 發現하는 writhing syndrome의 回數를 觀察하였으며, 檢液은 醋酸을 注射하기 30分前에 各群에 100mg/kg 및 1,000mg/kg씩 經口投與하였다.

3) 鎮靜作用 : Wheel cage法<sup>8,9)</sup>에 의해 생쥐의 自發運動量을 測定하였으며 實驗은 午前 10時부터 午後 4時까지 同一한 條件의 어두운 장소에서 實施하였다. 이때 使用한 생쥐는 時間當 90~110回 廻轉運動하는 것만 選別하여 使用하였다.

4) 體溫에 대한 作用 : 생쥐에 對한 解熱作用을 高木의 方法에<sup>10)</sup> 따라 한 群을 5마리로 하여 Typoid vaccine 0.1ml/10g을 腹腔內에 注射하여 發熱시킨 30分後에 檢液 10mg/10g, 100mg/10g을 各各 投與하고 sulpyrine投與群을 對照群으로 하여 比較觀察하였다. 實驗動物은 實驗 一週日 前부터 體重減少가 없는 것을 使用하였으며 實驗期間에는 數時間 前부터 節食시켜 使用하였다.

家兔에 대한 解熱作用은 家兔 4마리를 한 群으로 하여 上記 생쥐에 對한 實驗과 같이 typhoid vaccine 0.1ml/kg를 耳靜脈에 注射하고 30分後 檢液 80mg/kg, 500mg/kg을 各各 耳靜脈에 注射하여 sulpyrine 80mg/kg 投與群과 比較觀察하였다.

5) 血管灌流實驗 : 蛙後肢 血管灌流法<sup>11)</sup> (Lawen-Trendelenburg法)으로 개구리 腹大動脈으로부터 Ringer液을 灌流시켜 兩側 後肢血管을 거쳐 腹大靜脈으로 排出되는 灌流液量의 變化로 檢液의 血管에 대한 作用을 觀察하였다.

家兔耳介血管灌流法(Krawkow-Pissemski法)<sup>8,11,12)</sup>으로 家兔를 使用하여 Krawkow-Pissemski法에 따라 耳殼動脈으로 灌流시킨 Ringer液이 耳殼靜脈으로 排出되는 適數의 量을 觀察하였다.

6) 血壓 및 呼吸에 대한 作用<sup>11,12,13)</sup> : 家兔를 使用하여 urethane 1.5g/kg을 腹腔內 注射하여 麻醉시킨 후 左側頸動脈에 水銀 壓力計를 연결한 cannular를 插入하고 氣管에 呼吸 tambour와 連結된 cannular를 插入하여 血壓과 呼吸運動을 同時에 kymographing하였다. 이때 血壓과 呼吸 曲線이 一定하게 되었을 때 檢液을 家兔의 耳靜脈에 注射하여 血壓과 呼吸에 대한 運動과 vagotomy後의 變化를 觀察하였다.

實驗結果

1) 腸管에 대한 作用 : 생쥐 回腸管에 檢液  $5 \times 10^{-3} \text{g/ml}$ 를 作用시켰을 때 가장 강한 收縮作用을 나타내고 檢液의 濃度에 따라 收縮力이 低下되는 것을 觀察할 수 있었으며 acetylcholine  $1 \times 10^{-7} \text{g/ml}$ 로 일단 收縮시킨 回腸管에 대해서는 檢液  $1 \times 10^{-1} \text{g/ml}$ 농도에서 약간의 弛緩作用을 나타내며  $1 \times 10^{-1} \text{g/ml}$  농도에서는 강한 弛緩作用을 나타내고 있다(Fig. 1).

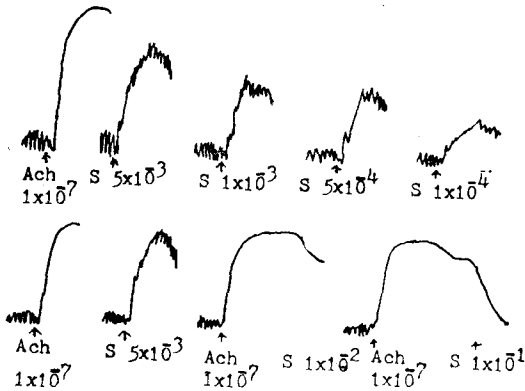


Fig. 1. The effect of "Kangsim-San" extract on the ileum of the mouse. Ach: Acetylcholine (g/ml) S: Sample (g/ml)

2) 鎮痛作用(醋酸法) : 생쥐에 檢液을 投與하지 않고 醋酸을 投與한 群에서는 170회의 writhing syndrom을 나타내었으나 檢液 100mg/kg投與群에서는 90회로서 다소의 抑制를 나타냈고, 1,000mg/kg 抗與群에서는 20회로 強力한 抑制力을 나타내었으며 이때 aminopyrine 100mg/kg 投與群에서는 12회의 writhing syndrom을 나타내었다(Fig. 2).

Tested material	No. of animal	No. of writhing					
		25	50	75	100	125	150
Control	5	170	170	170	170	170	170
Sample 100mg/Kg	5	90	90	90	90	90	90
Sample 1,000mg/Kg	5	20	20	20	20	20	20
Aminopyrine 100mg/Kg	5	12	12	12	12	12	12

Fig. 2. The analgesic effect of "Kangsim-San" extract in mice (Stretching method).

3) 鎮靜作用(Wheel cage法) : 檢液을 投與하지 않은 생쥐 群에서는 時間當 420회 廻轉運動한 反面 檢液 100mg/kg 投與群에서는 310회 廻轉으로 약간의 抑制를 나타냈으며 1,000mg/kg投與群은 108회 廻轉의 抑制力을 나타내었다. 이때 chlorpromazine投與群에서는 時間當 90회 3廻轉運動을 나타내었다(Fig. 3).

Tested material	No. of animal	Locomotor counts/hr				
		100	200	300	400	450
Control	5	420	420	420	420	420
Sample 100mg/Kg	5	310	310	310	310	310
Sample 1,000mg/Kg	5	108	108	108	108	108
Chlorpromazine 10mg/Kg	5	90	90	90	90	90

Fig. 3. The effect of "Kangsim-San" extract on the locomotive function in mice.

4) 體溫에 대한 作用 : 생쥐에 대한 解熱作用은 檢液을 投與하지 않은 對照群에서는 typhoid vaccine에 의한 持續的인 體溫上昇을 나타내는 反面 檢液 10mg/10g投與群과 100mg/10g投與群에서는 뚜렷한 體溫下降作用을 나타내었다(Fig. 4).

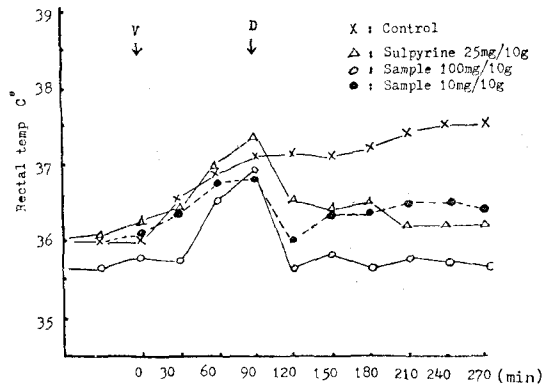


Fig. 4. The antipyretic effect of "Kangsim-San" extract in mice.

또한 家兔에 대한 解熱作用도 생쥐에서의와 마찬가지로 檢液 80mg/kg, 500mg/kg投與群에서 강한 解熱作用을 觀察할 수 있었다(Fig. 5).

5) 血管灌流實驗 : 蛙後肢血管灌流法으로 腹大靜脈으로 流出되는 Ringer液의 滴數를 每分當 35~40滴으로 調節한 후 檢液을 投與하였을 때 檢液의 濃度增加에 따라(0.1, 1.0, 5.0, 10%) 滴

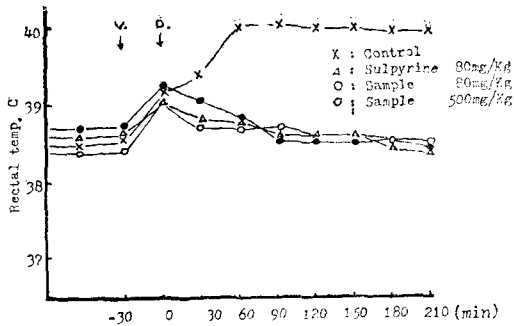


Fig. 5. The antipyretic effect of "Kangsim-San" extract in rabbit.

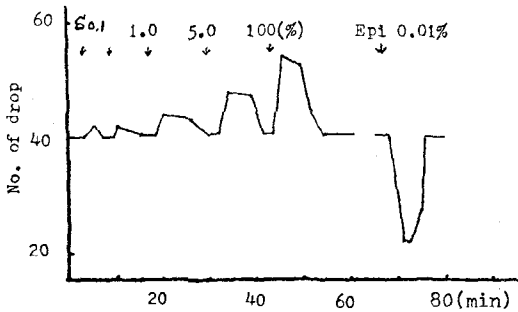


Fig. 6. The effect of "Kangsim-San" extract on the blood vessels of frog. (Läwen-Trendelenburg method)

數의 量이 增加하는 것을 觀察할 수 있었으며 各 濃度의 檢液을 投與하여 3~4分後에 滴數의 量이 最高에 달했으며 10~15分後에 正常으로 因復되었다(Fig. 6).

또한 家兎耳介血管灌流實驗에서도 上記 實驗에서와 마찬가지로 檢液의 濃度增加에 따른 Ringer滴數가 增加되는 것을 觀察할 수 있었다(Fig. 7).

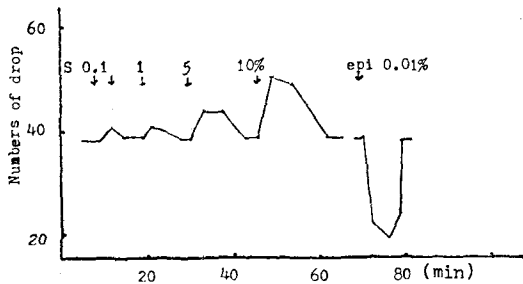


Fig. 7. The effect of "Kangsim-San" extract on the blood vessels of rabbit. (Krawkow-Pissemski method)

6) 血壓 및 呼吸에 대한 效果: 檢液 50mg/kg 에 의해 뚜렷한 血壓下降作用이 나타났으며, 呼吸도 血壓이 下降하면서 一時的인 淺搏頻도가 나타났다가 呼吸이 興奮되었으며 血壓이 正常으로 회복되면서 呼吸도 正常으로 回復되었다. 兩側 頸部 迷走神經을 切斷한 후 檢液을 投與하였을 때 弱한 血壓下降作用이 觀察되었으며 呼吸興奮은 일어나지 않았다(Fig. 8).

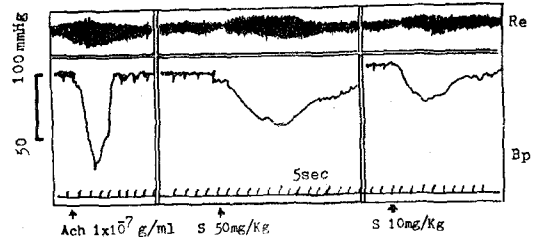


Fig. 8. The effect of "Kangsim-San" extract on the respiration and the blood pressure of rabbit. Ach: Acethyl choline, S: Sample, Re: Respiration, Bp: Blood pressure.

### 結論 및 考察

實驗結果에 따르면 Magnus法에 의하 回腸管에 대한 實驗에서는 檢液의 濃度의 增加에 따라 acetylcholine과 類似한 平滑筋收縮作用을 나타내고 있는 반면 acetylcholine으로 일단 收縮시킨 回腸에 대해서는 反對로 平滑筋弛緩作用을 나타냄으로 미루어 볼때 本實驗에서 作用한 強心散의 檢液은 平滑筋을 收縮시키는 活性成分과 弛緩시키는 活性成分이 複合되어 있는 것으로 思慮되며, Writhing response(醋酸法)에 의한 鎮痛效果에서는 檢液의 濃度差에 따라 aminopyrine 100mg/kg의 鎮痛效果를 100%로 볼때 檢液 100 mg/kg가 50.6%, 1,000mg/kg는 94.8%의 높은 鎮痛效果를 나타내고 있으며, Wheel cage法에 의한 鎮靜效果 實驗에서도 檢液濃度에 따라 chlorpromazine 10mg/kg의 鎮靜效果를 100%로 볼때 檢液 100mg/kg은 33.3%, 1,000mg/kg은 94.6%의 強한 自發運動 失調現象을 보임으로서 中樞神經 抑制效果를 나타내고 있어 高木등에 의한 생쥐 및 家兎의 解熱效果에서도 sulpyrine 25mg/10g과 類似한 解熱效果를 나타냄을 알 수

있었다.

한편 家兔 耳介 및 蛙 後肢動脈의 血管 灌流實驗에서는 檢液에 의해 灌流液量이 顯著히 增加되는 것으로 보아 血管이 擴張됨을 알수 있었으며, 檢液의 濃도가 增加됨으로써 灌流量이 增加함과 동시에 血管의 正常機能 回復時間도 점차적으로 길어짐을 觀察할 수 있었으며, 回腸管에서와는 달리 收縮과 弛緩의 兩面作用이 나타나지 않았다. 家兔 頸靜脈의 血壓實驗에서는 檢液 50mg/kg에서 뚜렷한 血壓降下作用을 나타내었으며 acetylcholine에 比하여 持續性있는 血壓下降을 나타냄으로 미루어 볼때 血管平滑筋의 弛緩으로 인한 血管擴張에 基因되는 것이라 생각된다. 呼吸은 血壓이 떨어지는 순간 一時的인 淺搏頻도가 나타났다가 持續的인 血壓下降 때에는 呼吸興奮狀態를 維持하다가 血壓이 正常으로 因復되면서 呼吸도 正常으로 回復되었다. 또한 兩側 頸部 迷走神經 切斷後에는 약한 血壓下降 효과가 나타나는데 비해 呼吸의 淺搏頻도는 消失됨을 볼때 中樞神經抑制로 血壓下降時의 血壓調整과 呼吸運動에 關與하는 것으로 인정된다.

以上과 같은 結果로 強心散은 15種 生藥의 複合劑로서 多樣的 藥效成分으로 構成作用되었고, 그 作用이 一方的이 아니고 相反되는 作用을 나타내는 成分이 共存하고 있음을 念頭に 둘때 그 作用機轉의 究明은 現在로서는 어렵다고 할 수 있겠으나 慶熙醫療院 漢方病院에서 臨床적으로

널리 使用되고 있다는 事實과, 各種動物에 對한 實驗結果를 綜合하면 中樞性的 鎮痛, 鎮靜, 解熱作用과 血壓調整 및 血管平滑筋 弛緩에 의한 血壓降下作用을 認定할 수 있었다.

<1981년 12월 19일 접수>

### 參 考 文 獻

1. 洪淳用 等(譯): 東醫壽世保元, 第五篇, 344
2. 陳師文: 和劑局方, 卷 5, 15.
3. 柳正基(譯): 醫學入門, 230 (1973)
4. K. Takagi, et al: *Chem. Pharm. Bull.* 4, 444 (1956)
5. Whittle, B.A.: *Brit J. Pharmacol.* 22, 246 (1964)
6. Siegmund, E., et al: *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 95, 729 (1957)
7. 鶴見介登 等: 日藥理誌, 72, 41 (1976)
8. 加藤正秀 等: 應用藥理, 5, 631 (1971)
9. Finn, S.: *Jahrgang.* 9, 203 (1959b)
10. 高木敬次郎 等: 日藥誌, 92, 591 (1972)
11. 高木敬次郎·小澤光: 藥物學實驗, 南山堂 (1970)
12. 田村豊幸: 藥理學實驗法, 協同出版社, 194 (1972)
13. 洪承喆: 釜山大學論文集, 第18輯 (自然科學篇) 97 (1974)
14. K. Takaki, et al: *Chem. Pharm. Bull.*, 6, 716 (1958)
15. R. Koster., et al.: *Federation Proc.*, 18, 412 (1959).