

生藥複合製劑의 藥效研究(第34報)

清心定喘湯이 항히스타민 작용 및 호흡기계에 미치는 영향

洪南斗* · 李京燮 · 金南宰 · 金吉洙 · 郭在旭*

慶熙醫療院, *慶熙大學校 藥學大學

Studies on the Efficacy of Combined Preparation of Crude Drugs(XXXIV).

Effects of Chungsimjeongchun-Tang on the Anti-histamine Action and Respiratory System

Nam Doo Hong*, Kyung Sup Lee, Nam Jae Kim, Kil Soo Kim and Jae Wook Kwak*

Medical Center and *College of Pharmacy, Kyung-Hee University, Seoul 131, Korea

Abstract—In order to investigate experimentally the clinical effects of Chungsimjeongchun-Tang that have been widely used for cardiac asthma, dyspnea and coughs secondary to the apoplexy and cardiac diseases, the water extract of Chungsimjeongchun-Tang was conducted to the effects on the anti-histamine action and respiratory system in mice, guinea-pigs, rabbits and cats. The following results of Chungsimjeongchun-Tang were obtained. Spontaneous motility of the isolated ileum of mice and rabbits was strongly suppressed and contractions of the isolated ileum of mice and guinea-pigs induced by acetylcholine chloride, barium chloride and histamine were remarkably inhibited. Anti-histamine action was noted. Antitussive action on the mechanically irritative cough in cats was recognized. Expectorant action on the leakage of dye in the respiratory tract of rabbits was also shown.

Keywords—Chungsimjeongchun-Tang · smooth muscle relaxation · anti-histamine · antitussive · expectorant · cardiac asthma · dyspnea

近來 産業의 발달과 더불어 發生된 대기오염 등으로 호흡기질환도 날로 增加되고 있는 추세이나 치료면에서 많은 어려운 點을 안고 있다.¹⁾

따라서 이들 호흡기계 질환 치료약물중 生藥複合製劑인 清心定喘湯은 東醫壽世保元에 記載된 清心連子湯과 熱多寒少湯을 加減하여 合方한 處方이다.²⁾ 清心連子湯³⁻⁵⁾은 心臟疾患, 中風, 高血壓等에 應用되고, 熱多寒少湯^{2,4,6)}은 高血壓, 中風, 氣管支炎, 喘息等の 效能을 갖고있어 이들 두 藥物을 合하여 薏苡仁, 桑白皮, 款冬花, 貝母, 杏仁, 白果等을 加한 清心定喘湯은 中風, 心臟疾患에 併發되는 喘息, 咳嗽等に 清心潤肺

開胸之劑로서 慶熙醫療院 韓方病院에서 빈용되고 있는 生藥複合製劑중의 하나이다.⁷⁾

이에 著者等은 生藥複合製劑의 藥效研究 一環으로 韓方文獻의 效能과 臨床的인 效能을 比較檢討하기 위하여 기초약물학적 실험을 행한 바 약간의 知見을 얻었기에 報告하는 바이다.

實 驗

1. 實驗材料 및 實驗動物

1) 實驗材料

本 實驗에서 使用한 材料는 市中에서 구입하

여 임신한 것을 사용하였으며 實驗에 사용한 處方內容은 아래와 같다.

山藥(Dioscoreae Rhizoma)	8.0 g
薏苡仁(Coicis Semen)	8.0 g
葛根(Puerariae Radix).....	6.0 g
杏仁(Armenicae Semen)	6.0 g
乃卜子(Raphani Semen)	4.0 g
麥門冬(Liriopsis Tuber).....	4.0 g
天門冬(Aspargi Radix).....	4.0 g
桑白皮(Mori Radicis Cortex)	4.0 g
欸冬花(Forfarae Flos)	4.0 g
桔梗(Platycodi Radix)	4.0 g
山棗仁(炒)(Zizyphi Spinosi Semen).....	4.0 g
龍眼肉(Longanae Arillus)	4.0 g
五味子(Schizandrae Fructus)	4.0 g
連子肉(Nelumbinis Semen).....	2.4 g
遠志(Polygalae Radix).....	2.4 g
石菖蒲(Acori Rhizoma)	2.4 g
白芷(Angelicae dahuricae Radix).....	2.4 g
升麻(Cimicifugae Rhizoma).....	2.4 g
黃芩(Scutellariae Radix)	2.4 g
貝母(Fritillariae thunbergi Bulbus).....	2.4 g
白果(Ginkgo Semen).....	2.4 g

2) 檢液의 調製

上記 處方 20貼 分量 1,664 g을 細切하여 증류수로 3회 3時間씩 加熱抽出하고 吸引濾過한 濾液을 rotary evaporator로 減壓濃縮하여 粘租性的 抽出物 300 g(收率 18.0%)을 얻어 本實驗에 必要로 하는 濃度로 희석하여 使用하였다.

3) 實驗動物

實驗動物로는 中央動物 ICR系 생쥐(♂) 體重 16~20 g, 모르모트(♂) 體重 300~400 g, 家兎(♂) 體重 2.5~30 kg 및 고양이(♂) 2.0~3.0 kg을 使用하였으며, 飼料은 삼양유지사료(株)의 固形飼料로 사육하였고, 물은 充分히 供給하면서 2週間 實驗室 環境에 順應시킨 後에 使用하였다. 實驗은 特別히 明示하지 않는 限 24±2°에서 實施하였다.

2. 實驗方法

1) 摘出腸管에 對한 作用

Magnus方法⁹⁾에 따라 생쥐, 家兎 및 모르모트를 1夜 絶食(16時間)시킨 後 撲殺하여 回腸管을

摘出하고 切片을 만들어 Tyrode液中에 현수시켜 95% O₂~5% CO₂ 混合 gas를 供給하면서 摘出腸管의 運動을 kymograph 煤煙紙에 묘기시켰다. 檢液의 作用과 拮抗藥 acetylcholine(以下 Ach.), barium chloride(以下 Ba) 및 histamine · 2HCl(以下 His.)에 對한 作用을 比較觀察하였다.

2) 氣管에 對한 作用

모르모트의 氣管을 Takaki等⁹⁾의 方法에 準하여 氣管連鎖標本을 만들어 37° Tyrode液을 함유하는 Magnus 장치에 현수하여 拮抗藥 His.의 作用에 對한 檢液의 變化를 比較觀察하였다.

3) 생쥐의 histamine 致死에 對한 影響

생쥐 1群을 10마리로 하여 檢液 500 mg/kg 및 1,000 mg/kg을 各各 腹腔內投與한 後 1時間에 His. 620 mg/kg을 꼬리정맥내로 注射하여 死亡까지의 時間을 測定하여 死亡時間 延長效果를 比較觀察하였다.¹⁰⁾

4) 생쥐의 histamine 血管透過性 亢進에 對한 影響

생쥐 1群을 5마리로 하여 檢液 500 mg/kg 및 1,500 mg/kg을 各各 經口投與한 後 30분에 0.4% pontamine skyblue(以下 PSB)를 꼬리정맥내로 0.1 ml/10 g씩 注射하고 그 後 15분에 0.5% histamine生理食鹽水液을 0.1 ml/10 g씩 腹腔內投與하고 20分 後에 絞首하였다. 생쥐의 腹腔內를 全量이 10 ml가 되도록 증류수로 씻어내어 滲出한 色素의 量을 570 nm에서 吸光度를 測定하여 算出하였다.^{12,13)}

5) 鎮咳作用

① 氣管瘻管의 作成

藤本의 方法¹⁴⁻¹⁶⁾에 準하였다. 健康한 고양이를 使用하여 麻醉(pentobarbital-Na 30 mg/kg, i.p.)下에서 背位固定시킨 後 前頸部를 除毛, 消毒한 後 輸狀軟骨로 부터 1 cm 尾側으로 正中線上의 皮膚를 원형으로 切開하여 氣管을 露出하였다.

氣管을 直徑 0.6 cm 정도의 크기로 皮膚의 구멍과 一致하도록 切開하였다. 切開部位는 化膿을 防止하기 爲하여 penicillin G 40萬단위를 投與하여 1주일 後 瘡傷을 完全히 치료하여 慢性 氣管瘻管을 作成하여서 實驗에 使用하였다.

② 實驗方法

慢性 氣管瘻管이 形成된 고양이를 pentobarbital-Na 20 mg/kg을 腹腔內 投與하여 輕麻醉하고 背位固定하여 Y字整氣管 cannula를 氣管에 삽입고정하였다. 體外에 있는 cannula 管口의 하나는 고무관으로 水銀 manometer에 연결하여 氣管内壓의 變化를 kymograph 煤煙紙上에 기록할 수 있도록 장치하고 頭部側으로 향한 다른 管口로 부터 기타줄 5번선 先端에 토끼수염 五本을 붙인 刺戟毛를 삽입하여 氣管分枝粘膜炎을 刺戟하여 咳嗽反射를 유발시켰다. 檢液은 大腿靜脈으로 注射하여 5~10分 間격으로 氣管分枝粘膜炎을 刺戟하여 咳嗽反應曲線을 比較藥物 codeine phosphate 1.5 mg/kg 投與群과 比較觀察하였다.

6) 祛痰作用

作野의 方法¹⁷⁾에 準하여 家兔 1群을 5마리로 하여 檢液을 經口投與 2時間 後에 0.6% phenolsulfonphthalein (PSP) 注射液 1 ml/kg을 耳靜脈內로 注射한 30分 後에 瀉血致死시켰다. 常法

에 따라 氣管을 노출하여 氣管 cannula를 삽입 고정하여 고무관으로 주사통과 연결하고, 주사통에는 미리 5% NaHCO₃ 水溶液(38°) 12.5 ml/kg을 넣어놓고 氣管內에 가만히 注入하였다. 10分間 放置한 後 액을 가만히 吸入하고 다시 注入하여 이 操作을 5分 間격으로 4回 반복 즉 30分 後 洗靜液을 시험관에 채취한 다음 24時間 냉소에서 放置하여 3,000 rpm으로 30分間 遠心 分離하여 투명한 赤色의 上清液을 얻어 pH 7.8~8.0으로 補定한 後 545 nm에서 吸光度를 測定하여 色素의 濃度로 부터 氣道分泌量을 推定하였다. 比較藥物로는 ammonium chloride를 使用하였다.

實驗 結果

1) 摘出腸管에 대한 效果

생쥐 摘出回腸管에 대하여 檢液 1×10⁻² g/ml

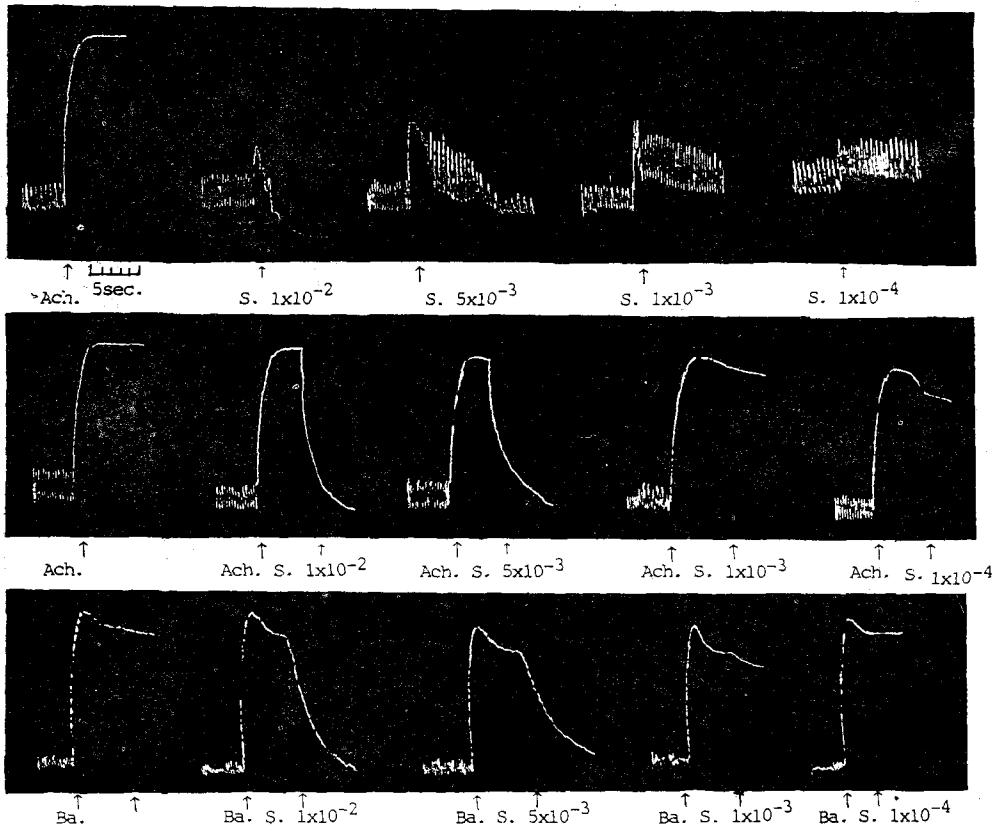


Fig. 1. Effect of Chungsimjeongchuntang on the isolated ileum of mice. (Magnus method)
 Ach.: acetylcholine chloride 1×10⁻⁷ g/ml Ba. : barium chloride 3×10⁻⁴ g/ml.
 S. : sample.

用量에서 一過性的 收縮後에 강한 억제 작용을 나타내었고, Ach. 및 Ba.에 의한 腸管收縮運動에 대하여 檢液 1×10^{-2} g/ml 用量에서 강한拮抗作用을 나타내었으며 檢液의 濃度依存的으로 나타남을 觀察할 수 있었다(Fig. 1). 家兎摘出回腸管의 自動運動에 대하여 檢液 3×10^{-3} g/ml 用量의 적용으로 一過性的 收縮後에 강한弛緩

作用을 나타내었고 5×10^{-3} g/ml, 1×10^{-2} g/ml의 濃度增加에 따라 弛緩效果가 增大됨을 알 수 있었다(Fig. 2). 모르모트摘出回腸管에 대하여 Ach. 및 His의 腸管收縮作用을 檢液 1×10^{-3} g/ml, 5×10^{-3} g/ml 및 1×10^{-2} g/ml의 濃度增加에 따라 抑制作用이 增大됨을 觀察할 수 있었다(Fig. 3).

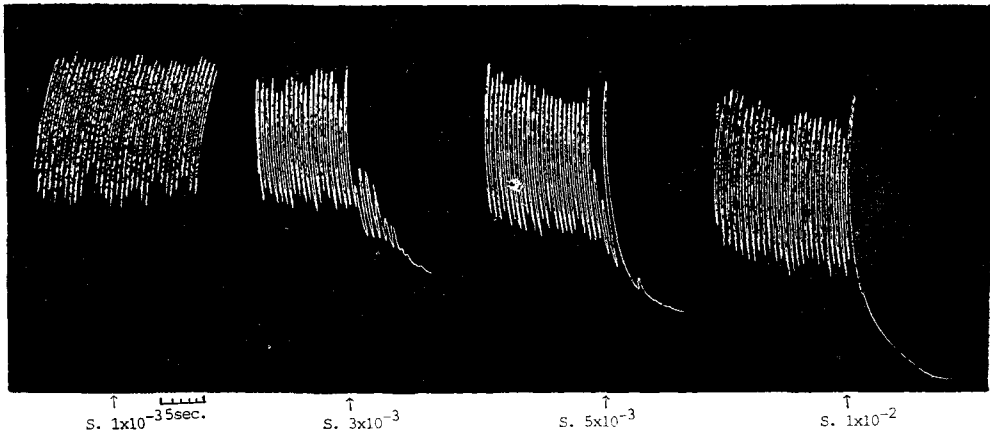


Fig. 2. Effect of Chungsimjeongchuntang on the isolated ileum of rabbits. (Magnus method)
S. : sample (g/ml).

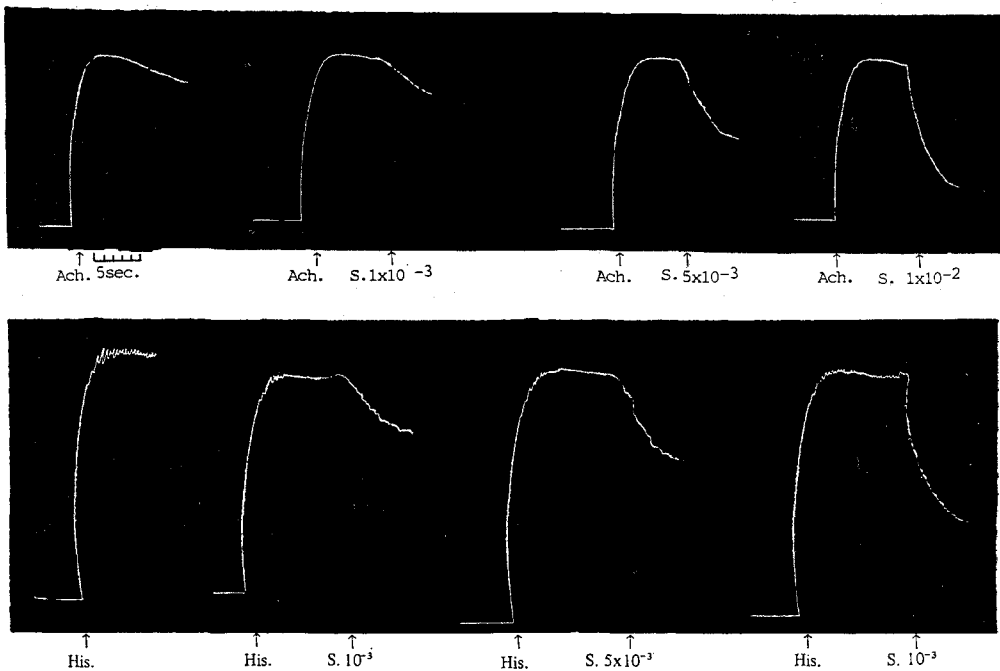


Fig. 3. Effect of Chungsimjeongchuntang on the isolated ileum of guinea-pigs. (Magnus method)
Ach. : acetylcholine chloride 1×10^{-7} g/ml.
His. : histamine 2HCl 1×10^{-5} g/ml.
S. : sample (g/ml)



Fig. 4. Effect of Chungsimjeongchuntang on the tracheal-strip chain of guinea-pigs.

His. : histamine 2HCl 1×10^{-5} g/ml.

S. : sample (g/ml)

2) 氣管에 對한 效果

모르모트氣管連鎖標本을 平滑筋收縮藥인 His. 으로 前處置하여 收縮된 氣管枝平滑筋의 影響을 檢討하였다. His 1×10^{-5} g/ml을 적용하여 收縮作用을 觀察한 後 檢液 1×10^{-3} g/ml, 5×10^{-3} g/ml 및 1×10^{-2} g/ml의 各 用量을 處置하여 1×10^{-2} g/ml用量에서 강한 억제作用을 나타내었다(Fig. 4).

3) 생쥐의 histamine 致死에 對한 效果

His 620 mg/kg을 생쥐의 꼬리정맥내 注射한 對照群은 30.6 ± 0.92 (Sec.)에 死亡하나 檢液 1,500 mg/kg 投與群은 死亡에 이르는 時間이 47.0 ± 2.0 (Sec)로 $p < 0.001$ 의 有意性이 있는 死亡時間 延長효과를 나타내었고 500 mg/kg 投與群은 33.8 ± 1.45 (Sec.)로 별다른 影響을 주지 못하였다.(Table I)

4) 생쥐의 histamine 血管透過性 亢進에 對한 抑制效果

Table II에 提示한 바와 같이 생쥐에 His. 단을 단독투여한 對照群에서는 676 ± 36 μ g/dl로 腹腔內 色素透過性은 현저하게 亢進되었으며, 檢液 1,500 mg/kg 및 500 mg/kg 投與群은 對照群

Table I. Effect of Chungsimjeongchuntang on the histamine shock in mice

Groups	Dose (mg/kg, i. p.)	Number of animals	Time to death (sec.)
Control	—	10	$30.6 \pm 0.92^a)$
Sample I	1,500	10	$47.0 \pm 2.0^{***}$
Sample II	500	10	33.8 ± 1.45

a): Mean \pm standard error.

*: Statistically significant compared with the control data. (** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$)

에 比하여 各各 51.8%, 24.6%의 抑制效果를 나타내었고 통계적으로 有意性이 認定되었다.

5) 鎮咳效果

고양이 氣管粘膜炎의 器械的 刺戟에 依한 咳嗽反應曲線의 振幅에 미치는 作用을 Fig. 5에 表示하였다. 檢液 100 mg/kg 投與群은 檢液投與前에 比하여 檢液投與 5分, 10分에서 各各 60%, 74%의 振幅抑制效果를 나타내었고 10分에서 最大振幅抑制效果를 觀察할 수 있었고 時間이 경과함에 따라 서서히 회복됨을 알 수 있었다. 또한 檢液 50 mg/kg 投與群에서는 별다른 影響을

Table II. Effect of Chungsimjeongchuntang on increased vascular permeability induced by histamine in mice

Groups	Dose (mg/kg, p.o.)	Number of animals	Leakage of dye (μ g/dl)	Inhibitory ratio (%)
Control	—	10	$676 \pm 36^a)$	—
Sample I	1,500	10	$326 \pm 30^{***}$	51.8
Sample II	500	10	$510 \pm 15^{**}$	24.6
Asprin	200	10	$306 \pm 24^{***}$	54.7

a): Mean \pm standard error.

* : Statistically significant compared with the control data. (** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$)

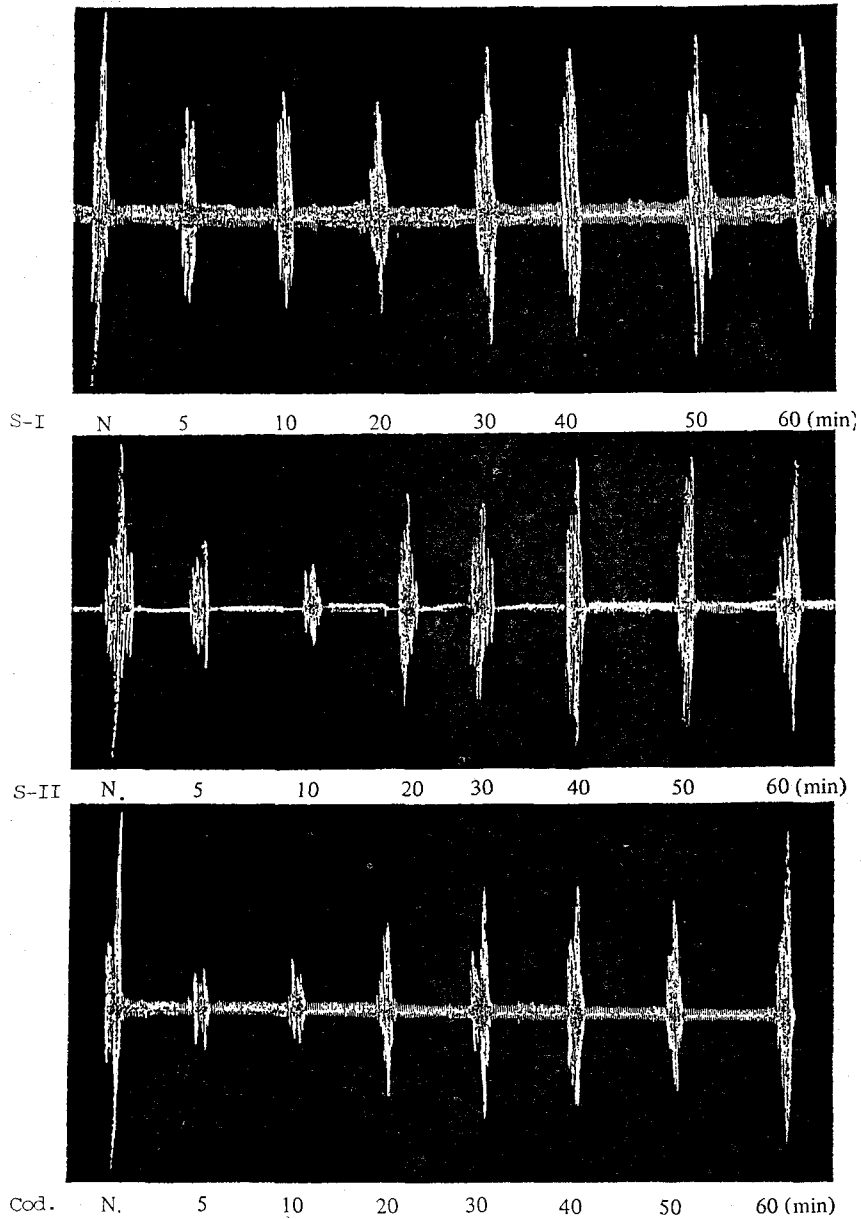


Fig. 5. Effect of Chungsimjeongchuntang on the cough reflex in cats.
 N.: normal, S-I: sample 50 mg/kg(i.v.), S-II: sample 100 mg/kg(i.v.),
 Cod.: codeine phosphate 1.5 mg/kg (i.v.)

주지 못하였으며, 比較藥物 codeine phosphate 1.5 mg/kg 投與群은 5分, 10分 後에 各各 78%, 77%의 강한 振幅抑制效果를 나타냄으로 鎮咳作用이 있음을 알 수 있었다.

6) 祛痰效果

家兎氣道內로 排泄된 PSP量의 變化를 Table

III에 나타내었다. 檢液 500 mg/kg 投與群은 5.06 ± 0.40 ppm, 1,500 mg/kg 投與群은 7.74 ± 0.41 ppm으로 對照群 3.64 ± 0.29 ppm에 比하여 各各 $p < 0.05$ 및 $p < 0.001$ 의 有意性이 있는 氣道內 色素排泄量의 增加를 觀察할 수 있었다.

Table III. Effect of Chungsimjeongchuntang on the amounts of dye excreted into the respiratory tract of rabbits

Groups	Dose (mg/kg, p.o.)	Number of animals	Tracheal excretion of P.S.P. (ppm)	Increase ratio (%)
Control	—	5	3.64±0.29 ^{a)}	—
Sample I	1,500	5	7.74±0.41***	212.6
Sample II	500	5	5.06±0.40*	139.0
Ammonium chloride	200	5	6.92±0.45**	190.1

a): Mean±standard error.

*: Statically significant compared with the control data. (*p<0.05 and ***p<0.001)

考 察

清心定喘湯 물抽出物은 생쥐 및 家兔摘出回腸管的自動運動을 抑制시켰으며, 作用이 지속적으
로 나타내었고, 생쥐 및 모르모트 摘出回腸管에
對하여 腸管收縮藥 Ach. Ba. 및 His.에 依한
收縮效果를 濃度依存的으로 拮抗함을 알 수
있었다.

모르모트 氣管連鎖標本에 對한 作用은 His.으
로 收縮된 氣管平滑筋을 抑制시켰음을 알 수
있었다. 생쥐의 His. 致死에 對한 검액의 作用은
검액투여로 有意성이 있는 死亡時間 延長효과를
나타내었고 또한 His. 投與로 인한 血管透過性
亢進에 對한 有意성이 있는 억제작용이 認定되
었다. 따라서, 검액의 histamine에 對한 作用은
in vitro 實驗에서 모르모트의 回腸管 및 氣管
連鎖標本에 對하여 濃度依存的인 抗 histamine
作用이 인정되었고, *in vivo* 實驗에서 생쥐의
His. 致死에 對한 死亡時間 延長효과와 His. 投與로
인한 血管透過性 亢進에 對한 抑制效果 등이
있는 것으로 보아 검액은 抗 histamine 作用 또는
抗 allergy 樣作用이 있는 것으로 생각된다. 실제
로 清心定喘湯이 咳嗽 喘息 등에 사용되고
있는데 抗 histamine 作用, 腸管平滑筋 弛緩
作用이 있는 사실은 그 效果와의 상관관계를
추정할 수 있다.

고양이 氣道粘膜의 器機的 刺戟에 依한 鎮咳
效果는 검액 靜脈內 100 mg/kg 注射로 10分
以內의 速效性的 鎮咳效果를 나타내었다가
時間이 경과함에 따라 점차 소실됨을 알 수
있었다.

祛痰作用을 조사하기 위하여 家兔氣道內
透過

性 亢進을 利用한 實驗方法을 택하였으며, 검액
1,500 mg/kg 經口投與群에서 對照群에 比하여
212.6%의 色素透過性 亢進을 觀察할 수 있어
祛痰作用이 있음을 認定하였다. 寺田은¹⁸⁾ saponin
을 經口投與하면 咽頭, 喉頭의 粘膜에 作用하여
反射的으로 分泌亢進이 일어난다고 報告한 바
있으며, 검액은 山藥, 麥門冬, 桔梗, 遠志, 石
菖蒲等 主로 saponin 함유 生藥들로 構成되어
있어 이들 藥物의 상호작용에 依한 祛痰效果가
있는 것으로 생각된다.

結 論

清心定喘湯이 臨床에서 活用되고 있는 效果와
漢方文獻의 效能을 究明하고자 實驗을 한 바 다
음과 같은 結論을 얻었다.

1. 清心定喘湯은 생쥐 및 家兔回腸管에 對하여
弛緩性 抑制作用을 나타내었고, 抗 acetylcholine,
抗 barium chloride 作用을 나타내어 腸管
平滑筋의 筋原性 弛緩作用을 나타내었다.

2. 清心定喘湯은 抗 histamine 樣作用이 認定
되었다.

3. 清心定喘湯은 고양이에서 鎮咳效果가 認定
되었다.

4. 清心定喘湯은 家兔에서 氣管分泌亢進에 依
한 祛痰作用을 나타내었다.

따라서 清心定喘湯의 熱水抽出物은 腸管平滑
筋의 筋原性 弛緩作用, 抗 histamine 樣作用, 鎮咳
作用 및 祛痰作用을 나타내었다.

감사의 말씀—本 研究에 소요되는 경비의 一
部는 慶熙醫療院 研究費의 支援으로 이루어졌
으며 이에 감사드립니다.

〈1987년 9월 17일 접수 : 11월 18일 수리〉

文 獻

1. 정남준, 이찬세 : 最新醫學, 20, (1977).
2. 李濟馮 : 東醫壽世保元, 서울,杏林書院, pp. 115-121 (1970).
3. 洪淳用 : 四象醫學原論, 서울, 壽文社, p. 344, (1973).
4. 尹吉榮 : 東醫四象體質學論, 서울, 高文社, pp. 113-361 (1974).
5. 周命新 : 醫學寶鑑, 서울, 杏林書院, p. 142 (1971).
6. 朴寅商 : 東醫四象要訣, 서울, 癸丑文化社, p. 4 (1975).
7. 慶熙醫療院 韓方病院 : 漢方製劑解說集 (第 2 集), 서울, 慶信, p. 198 (1984).
8. 高木敬次郎, 小澤光 : 藥物學實驗, 東京, pp. 94-109 (1970).
9. Keijiro T., Issei T. and Kyo F.: *Chem. Pharm. Bull.* 6, 716 (1958).
10. 藤村一, 鶴見介等, 柳原雅雄, 平松保造, 田村洋平, 清水世安, 兆條雅一, 吉田洋一 : 日藥理誌 78, 279 (1981).
11. 高木敬次郎, 萱岡節子 : 日藥學雜誌 88, 14(1968).
12. Judah J.D. and Willoughby D.A.: *J. Path. Bact.* 83, 567 (1962).
13. 高木敬次郎, 福田英臣, 矢野剋乙 : 日藥學雜誌, 80, 1497 (1960).
14. 藤本 毅 : 日藥理誌 54, 1301 (1958).
15. 津田恭介, 野上壽 : 藥效의 評價, 東京, 地人書館, p. 239 (1972).
16. 作野 廷 : 滿洲醫學誌 33, 779(1940).
17. 寺田文次郎 : 祛痰藥의 濫用 사용법, 東京, 醫學書院 (1951).