

羌活이 家兔 血管平滑筋의 緊張性 調節에 미치는 影響

張奎台*·金璋顯**

*東國大學校 韓醫學大學 小兒科專攻

**東國大學校 韓醫科大學

ABSTRACT

The Effect of Notopterygii Rhizoma on the Carotid Arterial Tension in Rabbit

Gyu-Tae Chang · Jang-Hyun Kim*

*Dept. of Pediatrics, College of Oriental Medicine,
Dongguk University, Seoul, Korea

The purpose of this study was to analyze the effect of Notopterygii Rhizoma on the blood pressure, heart rate and to define the mechanism of Notopterygii Rhizoma-induced relaxation in rabbit common carotid arterial contracted by agonists.

Method : In order to explore the effect of Notopterygii Rhizoma on the blood pressure and heart rate, Notopterygii Rhizoma extract was injected in vein of rabbit ear. In order to investigate the effect of Notopterygii Rhizoma on norepinephrine(NE)-induced contracted rabbit carotid arterial strips, transverse strips with intact or damaged endothelium were used for the experiment using organ bath.

To analyze the mechanism of Notopterygii Rhizoma-induced relaxation, Notopterygii Rhizoma extract infused into NE-induced contracted strips induced by agonists after treatment of methylene blue, propranolol, ouabain and it infused into serotonin, potassium chloride-induced contracted strips.

Result : The blood pressure was significantly decreased by Notopterygii Rhizoma, but heart rate was insignificantly. In addition, Notopterygii Rhizoma significantly relaxed the norepinephrine, serotonin, potassium-induced contracted strips with intact endothelium or damaged endothelium. The relaxing effect of Notopterygii Rhizoma in NE-induced contracted strips with damaged endothelium by pretreatment of methylene blue, propranolol was not changed, but Ouabain was significantly decreased.

Conclusion : These results were shown that Notopterygii Rhizoma affected the NE-induced contracted smooth muscle without the participation of endothelium, and demonstrated that the mechanism of Notopterygii Rhizoma-induced relaxation was the obstruction of receptor-operated Ca^{2+} channel.

Key word : Arterial tension, Arterial smooth muscle, Blood pressure, Hypertension, Endothelium

I. 緒論

血液의 運行은 “心主血脈”, “肝藏血”, “脾統血” 등의 內臟機能이 相互結合하여 調和를 維持하므로 정상적으로 이루어지게 되며, 특히 肝은 血液을 貯藏하고 血流量을 조절하는 “藏血”의 기능으로 血液循環에 있어서 일정한 影響을 미친다³⁾. 血流量의 調節은 休식, 수면 등 안정상태에서 血液의 要求量이 상대적으로 감소하게 되어 肝

으로 回流하여 貯藏되고, 활동시에는 需要에 따라 肝氣의 疏泄과 心氣의 推动作用에 의하여 臟腑經絡으로 運行되어 血液을 供給하게 된다^{3,11)}.

한편 血液의 運行과 깊은 관련이 있는 血管의 緊張性 調節은 血管內部の 平滑筋이라는 구조에 의해 좌우되며, 이 平滑筋은 자체에 분포하는 자율신경계의 作用⁴⁾, norepinephrine, serotonin, angiotensin II를 비롯한 혈관활성물질에 대한 血管平滑筋의 반응성³⁸⁾, 혈관내피세포에서 유리되는 혈관수축

인자와 혈관이완인자에 의한 作用^{10,45,48,51)}에 따라 조절되는 것으로 알려져 있으며, 平滑筋의 수축으로 血管의 內徑을 변화시킴으로써 즉 血管運動을 통하여 血壓, 循環 血液量의 동원, 또는 血流의 분포 등에 변화를 가져올 수 있다¹⁾.

이러한 생리적 作用은 血壓의 變化에 대응하지 못할 경우에 病的인 高血壓을 유발하게 되는 중요한 要因⁴⁵⁾이 되며, 高血壓의 初期와 進行된 高血壓의 대부분에서 말초혈관의 저항이 증가한 상태가 유지되는 특징^{10,45)}을 볼 때 血管의 緊張性 調節은 血壓의 조절에 중요한 要因이 된다.

血管의 緊張性 調節에 관한 실험연구로 孟 등¹⁵⁾은 龍膽瀉肝湯이 家兔 收縮 血管의 弛緩에 유의하게 作用함을 보고하였고, 金¹⁴⁾은 稀筵이 家兔의 血管에 유의한 弛緩效果을 가지며 이에 대한 作用機轉은 內皮細胞性 弛緩因子에 의한 것임을 報告하였으나, 瀉肝氣·搜肝風²⁸⁾, 調暢血脈·通暢血脈³¹⁾하는 羌活을 이용한 血管의 緊張性 調節에 관한 연구는 접할 수가 없었다.

이에 저자는 羌活이 家兔의 血壓과 心搏動數에 미치는 영향을 관찰하고, 血管의 緊張性 調節에 대한 作用機轉을 규명하고자 家兔의 血管을 적출하여 제작한 실험절편으로 변화를 관찰한 바 有意性있는 結果를 얻었기에 이를 보고하는 바이다.

II. 實驗

1. 材料

1) 藥材

본 실험에 사용한 羌活(Notopterygii Rhizoma)은 東國大學校 附屬 韓方病院에서 매입한 후 정선하여 사용하였다.

2) 動物

體重 2 kg 內外의 건강한 家兔를 固形飼料(삼양유지<주>, 소형동물용)와 물을 충분히 공급하면서 10 일이상 실험실 환경에 적응시킨 후 암수 구분없이 사용하였다.

2. 方法

1) 檢液의 製造

羌活(Notopterygii Rhizoma) 200 g을 round flask에 넣고 증류수 1000 ml을 가하여 heating mantle에서 냉각기를 부착하고 2 시간 동안 가열 추출한 다음, 여과한 餘液을 rotary evaporator로 減壓 濃縮하여 100 ml이 되게 한 후 檢液으로 사용하였다.

2) 血壓 및 心搏動數 測定

家兔 5마리에 urethane 2 g/kg을 복강주사하여 마취시킨 후 고정대에 사지를 걸찰하고, 頸部를 절개하여 총경

동맥(common carotid artery)을 손상이 가지 않도록 노출시킨 다음 생리식염수와 heparin으로 채워진 catheter를 경동맥과 pressure transducer에 연결하고 검액 0.5 ml을 耳靜脈에 주입하여 physiography(Grass, USA)상에서 血壓과 心搏動數의 변화를 측정하였다.

3) 實驗切片 製作

실험용 절편은 家兎를 chloral hydrate로 마취한 다음 총경동맥(common carotid artery)을 摘出한 후, 실온에서 95%의 O₂와 5%의 CO₂로 포화된 modified Krebs-Ringer Bicarbonate 용액(NaCl 125.4, KCl 4.9, CaCl₂ 2.8, MgSO₄ 1.2, KH₂PO₄ 1.2, NaHCO₃ 15.8, Glucose 12.2 mM, pH7.3)내에서 혈관 주위조직을 깨끗이 박리하여 길이 2 mm 정도의 環形 절편을 만들었으며, 내피세포(endothelial cell)가 존재하는 혈관과 슝뭉치로 문질러 내피세포를 제거한 혈관으로 구분하였다.

제작된 실험절편은 norepinephrine(NE) 10 μ M과 serotonin 10 μ M 및 potassium chloride(KCl) 60 mM을 투여하여 혈관의 수축을 유발시켜 실험용 절편으로 사용하였다.

4) 組織標本 製作

실험용 절편을 10% NBF 용액에 실온에서 24 시간 동안 고정하여 통상적인 방법으로 paraffin에 포매하고 5 μ m 두께로 연속절편을 만들었다. 연속절편을 hematoxylin과 eosin으로 염색하고 표본을 제작하여 광학현미경하에서

관찰하였다(Fig. 1).

5) 測定前 實驗切片의 處理

실험절편은 95%의 O₂와 5%의 CO₂로 포화된 37 $^{\circ}$ C의 modified Krebs-Ringer Bicarbonate 용액이 4 ml/min의 속도로 흐르고 있는 organ bath(용량 1.5 ml)에 옮겨 L자형 stainless steel을 이용하여 수축고정기와 근수축변환기를 연결하고 1 시간 회복시킨 다음 피동장력이 1.0 g이 되게 절편의 길이를 늘려 주고, 다시 1 시간 회복시킨 다음 측정에 사용하였으며 실험 사이에는 1 시간의 회복시간을 두었다(Fig. 2).

6) 等張性 收縮 測定

等張性 收縮은 羌活 檢液 1 μ l/ml, 3 μ l/ml, 10 μ l/ml, 30 μ l/ml을 각각 8 개와 NE-수축혈관에 투여하여 농도에 따른 변화를 측정하였고, 수축혈관의 아완작용에 대한 羌活의 작용기전을 밝히기 위하여 propranolol, methylene blue(MB), ouabain을 전처치한 8 개와 전처치하지 않은 8 개의 NE-수축혈관과 serotonin 10 μ M 및 potassium chloride(KCl) 60 mM을 투여한 내피세포가 존재하는 8 개와 존재하지 않은 8 개의 수축혈관에 가장 성적이 우수한 羌活 檢液인 30 μ l/ml를 선택하여 투여한 후 변화를 physiograph(Grass, USA)에서 측정하였다.

7) 統計

성적은 실제 수축의 크기와 최대 수축에 대한 백분율을 평균과 표준편차

로 나타내었다. Group들 간의 비교는 sigma plot을 이용하여 unpaired t-test를 하였고 有意性은 $P < 0.05$ 로 판정하였다.

Fig. 1. Histologic section of rabbit common carotid arterial strip with intact endothelium(upper) or damaged endothelium(lower). An arterial strip with intact endothelium was observed endothelial cell(arrow) in tunica intima.

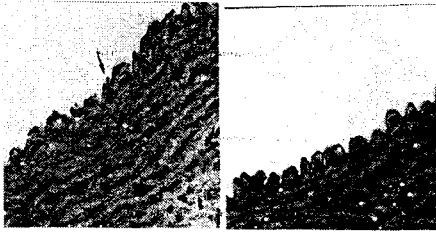
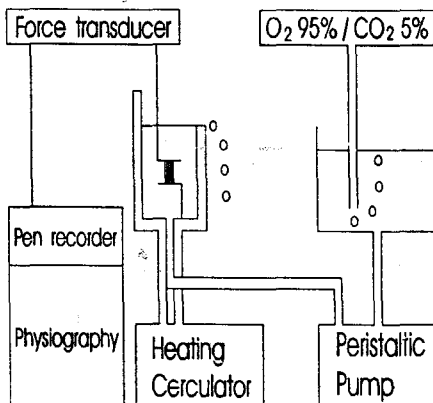


Fig. 2. A schematic representation of the 1.5 ml organ bath and isometric contraction recording system.



III. 成績

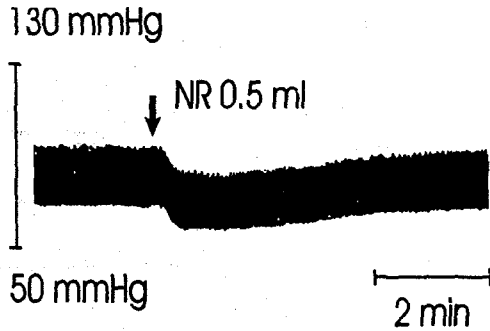
1. 血壓과 心搏動數에 미치는 影響

정상 家兔에 있어서 羌活 檢液의 투여로 血壓은 Systolic의 경우 93.0 ± 5.3 mmHg에서 76.4 ± 10.9 mmHg($P < 0.01$), Diastolic의 경우 76.1 ± 7.1 mmHg에서 60.5 ± 12.1 mmHg($P < 0.05$), 평균 84.5 ± 5.8 mmHg에서 68.5 ± 10.8 mmHg($P < 0.05$)로 有意性있게 하강되었으나, 心搏動數는 有意性있는 변화를 보이지 않았다(Table I, Fig. 3).

Table I. Effects of Notopterygii Rhizoma extract on the blood pressure or heart rate in rabbits. Values are mean \pm SD(n=5). * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, as compared with Normal. NR, Notopterygii Rhizoma extract(0.5 ml).

Group	Blood Pressure (mmHg)			Heart Rate (beat/min)
	Systolic	Diastolic	Mean	
Normal	93.0 ± 5.3	76.1 ± 7.1	84.5 ± 5.8	322 ± 24
NR	$76.4 \pm 0.9^{**}$	$60.5 \pm 12.1^*$	$68.5 \pm 10.8^*$	310 ± 20

Fig. 3. Representative recordings of the effects of Notopterygii Rhizoma extract on the blood pressure. NR, Notopterygii Rhizoma extract.



2. NE-수축혈관에 미치는 영향

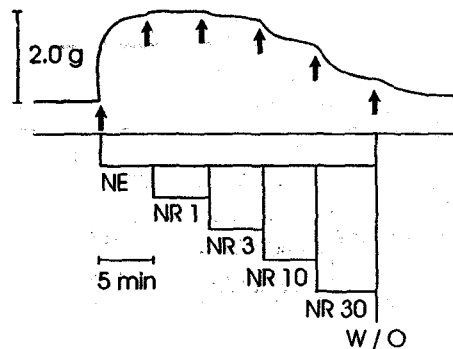
실험절편에 NE 10 μ M을 투여하여 2.07 ± 0.36 g의 수축을 유발시킨 후 羌活 檢液을 1 μ l/ml, 3 μ l/ml, 10 μ l/ml 및 30 μ l/ml씩 농도별로 투여한 결과 각각 2.19 ± 0.34 g, 1.98 ± 0.34 g, 1.29 ± 0.30 g 및 0.48 ± 0.23 g으로 변화하였고, 특히 檢液의 농도 10 μ l/ml에서 35.1%, 30 μ l/ml에서 75.5%의 有意性($P < 0.01$)있는 이완효과를 나타내었다(Table II, Fig. 4).

Table II. Effects of Notopterygii Rhizoma extract on NE-induced contraction of rabbit common carotid arterial smooth muscle with intact endothelium. Values are mean \pm SD(n=8). Percentages are referred to

NE levels. ** $P < 0.01$, as compared with NE. NE, norepinephrine(10 μ M); NR, Notopterygii Rhizoma extract.

Treatment	Contraction (g)	Contraction (%)
NE	2.07 ± 0.36	100
NE + NR 1 μ l/ml	2.19 ± 0.34	106.4 ± 6.9
NE + NR 3 μ l/ml	1.98 ± 0.34	96.4 ± 9.0
NE + NR 10 μ l/ml	1.29 ± 0.30 **	64.9 ± 7.9 **
NE + NR 30 μ l/ml	0.48 ± 0.23 **	24.5 ± 10.7 **

Fig. 4. Representative recordings of the effects of Notopterygii Rhizoma extract on NE-induced contraction of rabbit common carotid arterial smooth muscle with intact endothelium. NE, norepinephrine(10 μ M); NR, Notopterygii Rhizoma extract(μ l/ml); W/O, wash out, change of bath medium with a solution to which no drug is applied.



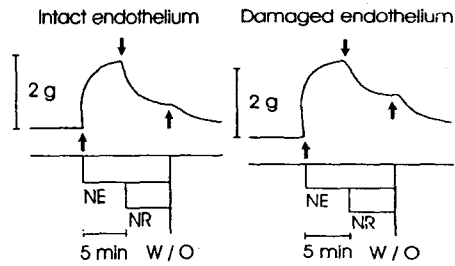
3. 혈관이완효과에 미치는 내피세포의 역할

내피세포가 존재하는 실험절편과 내피세포를 제거한 실험절편에 NE 10 μ M을 투여하여 1.97 \pm 0.16 g, 2.20 \pm 0.14 g의 수축을 유발시킨 후 羌活 檢液 30 μ l/ml을 투여한 결과 각각 0.90 \pm 0.16 g, 1.21 \pm 0.09 g의 有意性(P<0.01)있는 이완효과를 나타내었으나, 내피세포를 제거한 실험군(54.8 \pm 2.2%)은 내피세포가 존재하는 실험군(45.5 \pm 6.9%)에 비하여 이완효과가 有意性(P<0.01)있게 감소되었다(Table III, Fig. 5).

Table III. Effects of Notopterygii Rhizoma extract on NE-induced contraction of rabbit common carotid arterial smooth muscle with intact endothelium or damaged endothelium. Values are mean \pm SD(n=8). Percentages are referred to NE levels. ** P<0.01, as compared with NE. # P<0.01, as compared with intact endothelium. NE, norepinephrine(10 μ M); NR, Notopterygii Rhizoma extract(30 μ l/ml).

Treatment	Intact endothelium		Damaged endothelium	
	Contraction (g)	%	Contraction (g)	%
NE	1.97 \pm 0.16	100	2.20 \pm 0.14	100
NE + NR	0.90 \pm 0.16**	45.5 \pm 6.9	1.21 \pm 0.09**	54.8 \pm 2.2#

Fig. 5. Representative recordings of the effects of Notopterygii Rhizoma extract on NE-induced contraction of rabbit common carotid arterial smooth muscle with intact endothelium or damaged endothelium. NE, norepinephrine(10 μ M); NR, Notopterygii Rhizoma extract(30 μ l/ml); W/O, wash out, change of bath medium with a solution to which no drug is applied.



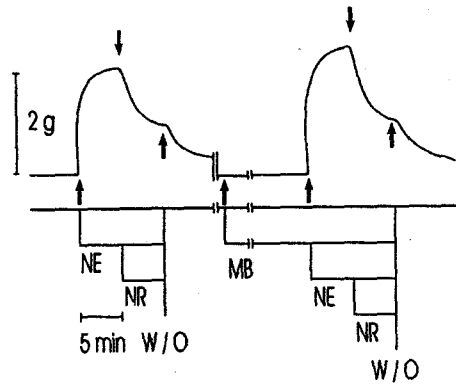
4. MB 처치 후 NE-수축혈관에 미치는 影響

혈관이완효과에 미치는 cyclic GMP의 影響을 측정하고자 내피세포를 제거하고 MB 10 μ M로 15 분간 전처리하지 않은 실험절편과 전처리한 실험절편에 NE 10 μ M을 투여하여 2.33 \pm 0.23 g, 2.82 \pm 0.27 g의 수축을 유발시킨 후 羌活 檢液 30 μ l/ml을 투여한 결과 각각 1.34 \pm 0.17 g, 1.35 \pm 0.15 g의 有意性(P<0.01)있는 이완효과를 나타내었으며, 두 실험군 사이에 유의한 차이는 없었다(Table IV, Fig. 6).

Table IV. Effects of Notopterygii Rhizoma extract on NE-induced contraction of rabbit common carotid arterial smooth muscle with damaged endothelium pretreated with MB. Values are mean \pm SD(n=8). Percentages are referred to NE levels. ** P<0.01, as compared with NE. MB, methylene blue(10 μ M); NE, norepinephrine(10 μ M); NR, Notopterygii Rhizoma extract(30 μ l/ml).

Treatment	Non-treatment of MB.		Treatment of MB	
	Contraction(g)	%	Contraction(g)	%
NE	2.33 \pm 0.23	100	2.82 \pm 0.27	100
NE + NR	1.34 \pm 0.17**	57.2 \pm 3.6	1.35 \pm 0.15**	48.1 \pm 3.4

Fig. 6. Representative recordings of the effects of Notopterygii Rhizoma extract on NE-induced contraction of rabbit common carotid arterial smooth muscle with damaged endothelium pretreated with MB. MB, methylene blue(10 μ M); NE, norepinephrine(10 μ M); NR, Notopterygii Rhizoma extract(30 μ l/ml), W/O, wash out, change of bath medium with a solution to which no drug is applied.



5. Propranolol 처치 후 NE-수축혈관에 미치는 影響

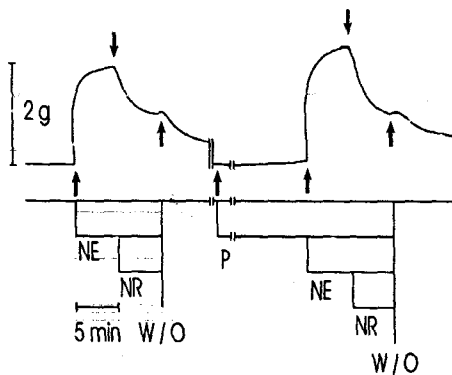
혈관이완효과에 미치는 교감신경의 β -receptor의 影響을 측정하고자 내피세포를 제거하고 propranolol 10 μ M로 15 분간 전처리하지 않은 실험절편과 전처리한 실험절편에 NE 10 μ M을 투여하여 2.34 ± 0.36 g, 2.64 ± 0.43 g, 의 수축을 유발시킨 후 羌活檢液 30 μ l/ml을 투여한 결과 각각 0.99 ± 0.26 g, 0.85 ± 0.28 g의 有意性 (P<0.01)있는 이완효과를 나타내었으며, 두 실험군 사이에 유의한 차이는 없었다(Table V, Fig. 7).

Table V. Effects of Notopterygii Rhizoma extract on NE-induced contraction of rabbit common carotid arterial smooth muscle with damaged endothelium pretreated with propranolol. Values are mean \pm SD(n=8). Percentages are referred to NE levels. ** P<0.01, as compared with NE. P, prop

ranolol(10 μ M); NE, norepinephrine (10 μ M); NR, Notopterygii Rhizoma extract(30 μ l/ml).

Treatment	Non-treatment of P		Treatment of P	
	Contraction (g)	%	Contraction (g)	%
NE	2.34 ± 0.36	100	2.64 ± 0.43	100
NE + NR	0.99 $\pm 0.26^{**}$	42.1 ± 9.8	0.85 $\pm 0.28^{**}$	31.7 ± 8.3

Fig. 7. Representative recordings of the effects of Notopterygii Rhizoma extract on NE-induced contraction of rabbit common carotid arterial smooth muscle with damaged endothelium pretreated with propranolol. P, propranolol(10 μ M); NE, norepinephrine(10 μ M); NR, Notopterygii Rhizoma extract(30 μ l/ml); W/O, wash out, change of bath medium with a solution to which no drug is applied



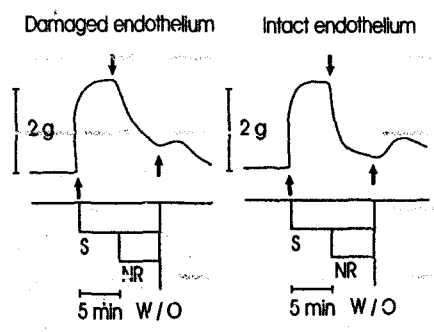
6. Serotonin-수축혈관에 미치는 影響

혈관이완효과에 있어 NE receptor가 차단된 것에 의한 것인지를 측정하고자 내피세포가 존재하는 실험절편과 내피세포를 제거한 실험절편에 serotonin 10 μ M을 투여하여 2.16 ± 0.31 g, 2.23 ± 0.15 g의 수축을 유발시킨 후 羌活 檢液 30 μ l/ml을 투여한 결과 각각 0.39 ± 0.15 g, 0.63 ± 0.06 g의 有意性($P < 0.01$)있는 이완효과를 나타내었으나, 내피세포를 제거한 실험군(28.3 ± 4.1 %)은 내피세포가 존재하는 실험군(17.8 ± 5.0 %)에 비하여 이완효과가 有意性($P < 0.01$)있게 감소되었다(Table VI, Fig. 8).

Table VI. Effects of Notopterygii Rhizoma extract on serotonin-induced contraction of rabbit common carotid arterial smooth muscle with intact endothelium or damaged endothelium. Values are mean \pm SD(n=8). Percentages are referred to serotonin level s. ** $P < 0.01$, as compared with serotonin. ## $P < 0.01$, as compared with intact endothelium. S, serotonin(10 μ M); NR, Notopterygii Rhizoma extract(30 μ l/ml).

Treatment	Intact endothelium		Damaged endothelium	
	Contracti on (g)	%	Contracti on (g)	%
S	2.16 ±0.31	100	2.23 ±0.15	100
S + NR	0.39 ±0.15**	17.8 ±5.0	0.63 ±0.06**	28.3 ±4.1**

Fig. 8. Representative recordings of the effects of Notopterygii Rhizoma extract on serotonin-induced rabbit common carotid arterial smooth muscle with intact endothelium or damaged endothelium. S, serotonin(10 μ M); NR, Notopterygii Rhizoma extract(30 μ l/ml); W/O, wash out, change of bath medium with a solution to which no drug is applied.



7. KCl-수축혈관에 미치는 影 響

내피세포가 존재하는 실험절편과 내피세포를 제거한 실험절편에 KCl 60

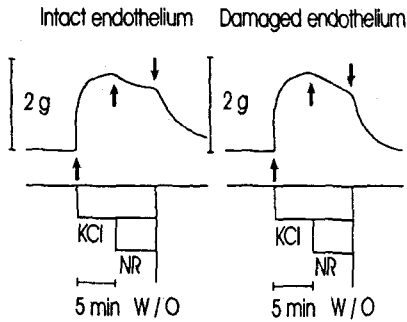
mM을 투여하여 1.72±0.20 g, 1.69±0.21 g의 수축을 유발시킨 후 羌活 檢液 30 μ l/ml을 투여한 결과 각각 1.26±0.31 g, 1.30±0.25 g의 有意性 (P<0.01)있는 이완효과를 나타내었으며, 두 실험군 사이에 유의한 차이는 없었다(Table VII, Fig. 9).

Table VII. Effects of Notopterygii Rhizoma extract on KCl-induced contraction of rabbit common carotid arterial smooth muscle with intact endothelium or damaged endothelium. Values are mean \pm SD(n=8). Percentages are referred to KCl levels. * P<0.01, as compared with KCl. KCl, potassium chloride(60 mM); NR, Notopterygii Rhizoma extract(30 μ l/ml).

Treatment	Intact endothelium		Damaged endothelium	
	Contracti on (g)	%	Contracti on (g)	%
KCl	1.72 ±0.20	100	1.69 ±0.21	100
KCl + NR	1.26 ±0.31*	72.0 ±11.7	1.30 ±0.25*	76.9 ±7.4

Fig. 9. Representative recordings of the effects of Notopterygii Rhizoma extract on KCl-induced rabbit common carotid arterial smooth muscle with intact endothelium or damaged endothelium. KCl, potassium chloride(60 mM); NR, Notopterygii Rhizoma extract(30 μ l/ml); W/O, wash out, chang

e of bath medium with a solution to which no drug is applied.



8. Ouabain 처치 후 NE-수축 혈관에 미치는 影響

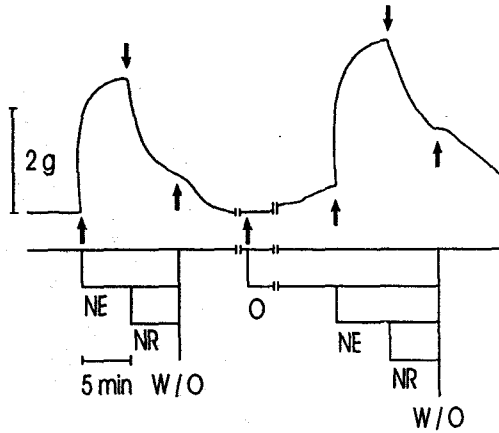
혈관이완효과에 미치는 Na^+-K^+ pump의 影響을 측정하고자 내피세포를 제거하고 ouabain $10 \mu M$ 로 15분간 전처치하지 않은 실험절편과 전처치한 실험절편에 NE $10 \mu M$ 을 투여하여 $2.41 \pm 0.33 g$, $2.81 \pm 0.48 g$ 의 수축을 유발시킨 후 羌活 檢液 $30 \mu l/ml$ 을 투여한 결과 각각 $1.42 \pm 0.34 g$, $0.80 \pm 0.19 g$ 의 有意性($P < 0.01$)있는 이완효과를 나타내었으나, ouabain으로 전처치한 실험군($50.1 \pm 6.0 \%$)은 전처치를 하지 않은 실험군($33.6 \pm 8.9 \%$)에 비하여 有意性($P < 0.01$)있게 이완효과가 억제되었다(Table VIII, Fig. 10).

Table VIII. Effects of Notopterygii Rhizoma extract on NE-induced contraction of rabbit common carotid arterial smooth muscle with damaged endothelium pretreated with ouabain. Val

ues are mean \pm SD($n=8$). Percentages are referred to NE levels. ** $P < 0.01$, as compared with NE. ## $P < 0.01$, as compared with non-treatment of ouabain. O, ouabain($10 \mu M$); NE, norepinephrine($10 \mu M$); NR, Notopterygii Rhizoma extract($30 \mu l/ml$).

Treatment	Non-treatment of O		Treatment of O	
	Contraction (g)	%	Contraction (g)	%
NE	2.41 ± 0.33	100	2.81 ± 0.48	100
NE + NR	$0.80 \pm 0.19^{**}$	33.6 ± 8.9	$1.42 \pm 0.34^{**}$	$50.1 \pm 6.0^{##}$

Fig. 10. Representative recordings of the effects of Notopterygii Rhizoma extract on NE-induced contraction of rabbit common carotid arterial smooth muscle with damaged endothelium pretreated with ouabain. O, ouabain($10 \mu M$); NE, norepinephrine($10 \mu M$); NR, Notopterygii Rhizoma extract($30 \mu l/ml$); W/O, wash out, change of bath medium with a solution to which no drug is applied.



IV. 考察

血液의 運行은 “心主血脈”, “肝藏血”, “脾統血” 등의 內臟機能이 相互結合하여 調和를 維持하므로 정상적으로 이루어지게 되며, 특히 肝은 血液을 貯藏하고 血流量을 조절하는 “藏血”의 기능으로 血液循環에 있어서 일정한 影響을 미친다³⁾. 血流量의 조절은 휴식, 수면 등 안정상태에서 血液의 要求量이 상대적으로 감소하게 되어 肝으로 回流하여 貯藏되고, 활동시에는 需要에 따라 肝氣의 疏泄과 心氣의 推动作用에 의하여 臟腑經絡으로 運行되어 血液을 供給하게 된다^{3,11)}.

따라서 血液循環의 障礙를 유발하는 병태생리는 주로 肝, 心과 연계되어 나타나며, 肝風內動, 肝陽上亢, 肝腎陰虛, 心氣虛, 心陽虛, 心血虛, 心陰虛 및 心火上炎 등의 증후에서 찾아볼 수 있다.

특히 肝은 條達, 疏泄하는 생리특성을 갖추고 있어 이 機能이 失調되면 肝火上炎, 肝風內動의 병태를 유발하여 頭痛, 眩暈, 目赤, 脇肋脹滿, 胸滿, 躁急易怒, 肢體麻木, 口眼喎斜, 半身不遂, 言語不利, 脈弦하게 된다^{3,25)}.

아울러 “肝腎同源”이라는 단어의 의미에서 보듯이 肝과 腎의 관계는 밀접하며 肝陰은 腎陰의 滋養을 받아 생리 기능을 발휘하므로 腎陰의 不足은 肝陰이 不足하게 되는 결과를 초래하고 肝腎의 陰虛로 陽氣를 수렴하지 못하면 肝陽이 上亢하여 頭痛, 眩暈, 肢體麻木, 筋脈拘攣 등의 증상이 나타난다^{3,25)}.

따라서 血液運行의 障礙는 주로 肝氣의 極盛이나 陰血의 不足으로 발생하는 肝火上炎, 肝陽上亢, 肝風內動에 의하여 頭痛, 眩暈, 口眼喎斜, 卒然昏倒, 半身不遂, 精神昏迷, 言語不利 등의 병증이 나타나고, 이러한 병증은 西洋醫學의 高血壓에서 수반되는 諸症狀과 많은 相關性을 갖고 있다^{13,30,32)}.

高血壓은 動脈血壓이 높은 것을 총칭하는 말로 腦血管系 壓力上升에 의하여 頭痛, 不安感, 眩氣症, 腦卒中을 일으키거나 心肺機能의 低下로 呼吸困難, 心悸亢進의 原因이 되고, 冠狀動脈疾患에 의한 胸痛 등의 합병증을 나타낸다^{6,37)}.

心搏動數나 心臟의 收縮力 및 高血壓에서 나타나는 말초혈관의 저항은 肝陽上亢, 肝風內動, 肝火上炎 및 肝腎陰虛에 의한 氣血循環의 不調에 인한 병리적 증상과 유관하며 肝陽上亢이나 肝腎陰虛는 陰血의 損傷으로 火熱의

病邪를 유발하게 되고 이로써 陽氣가 亢盛하게 되면 頭痛, 眩暈, 肢體麻木, 心煩不安, 不眠, 卒然昏倒, 易怒 등의 증상을 나타내고 肝陽의 過亢變動으로 인한 熱極生風의 병태는 頸項強直, 抽搐, 神志昏迷, 舌強不語, 口眼喎斜, 半身麻痺, 脈弦數 등 증상을 나타낸다²⁵⁾.

이의 治療에는 主訴症을 근거로 하여 辨證的인 방법에 의존하여 왔는데 주로 涼肝, 清熱, 熄風, 滋陰의 治法과 이에 상응하는 藥物을 응용한다^{5,8,27)}.

羌活은 辛苦하고 溫한 性味를 가지고, 膀胱·肝·腎經으로 歸經하여 散表寒, 祛風濕, 利關節하는 효능이 있어 感冒風寒, 頭痛無汗, 風寒濕痺, 項強筋急, 骨節酸痛, 風水浮腫, 癰疽瘡毒 등에 적용²⁾되고, 瀉肝氣, 搜肝風하는 효능으로 小無不入, 大無不通하여 風濕相搏을 치료²⁸⁾하며, 解熱·發汗·鎮痛作用, 結核菌의 성장을 억제하는 抗菌作用^{9,21)}이 있고, 調暢血脈·通暢血脈하는 효능³¹⁾도 가지고 있는 것으로 알려져 있으며, 약리 및 실험연구로는 抗菌·抗炎症·鎮痛效果, 血液 및 血管改善效果³⁴⁾, coumarin류의 약리작용으로서 oxypeucedanin 및 isoimperatorin의 흰쥐의 自發운동 抑制作用²⁰⁾, 家兔에 있어서 oxypeucedanin의 腸管運動興奮, 血壓降下 및 子宮運動 抑制作用과 isoimperatorin의 血壓上升 및 呼吸興奮作用²³⁾, 羌活水鉞이 鎮痛 및 血清 Cholinesterase 활성의 증가¹⁹⁾를 나타내는 것으로 報告된 바 있다.

한편 血液의 運行과 깊은 관련이 있는 血管의 緊張性 調節은 血管內部的 平滑筋이라는 구조에 의해 좌우되며,

이 平滑筋은 血管의 直徑을 變化하기 위하여 收縮하거나 弛緩할 수 있으므로 身體의 여러 部位에서 繼續적으로 變化하는 要求에 대응하기 위하여 그리고 정상적인 血壓을 維持하기 위하여 血液의 적절한 분배를 하게 한다^{1,7)}.

순환계통에서 血流의 저항을 제일 크게 받는 곳은 小動脈이며 저항이 크다는 것은 血壓下降을 제일 크게 일으킬 수 있는 것을 의미하며 이는 자율신경계의 지배를 받는 平滑근층이 두껍고 따라서 저항이 쉽게 증가할수 있는 가능성이 있다는 것 외에 Poiseuille's 법칙을 응용하여 각 血管의 血壓下降比率를 비교하면 물리적으로 가장 큰 壓力下降이 일어난다는 것을 알 수 있다¹⁾.

平滑筋의 수축으로 血管의 內徑을 변화시킴으로써 즉 血管運動을 통하여 血壓, 循環 血液量의 동원, 또는 血流의 분포 등에 변화를 가져올수 있으며¹⁾, 이러한 생리적 작용은 血壓의 변화에 대응하지 못할 경우 高血壓이 유발하게 되는 중요한 要因⁴⁵⁾이 되며 高血壓의 初期와 진행된 高血壓의 대부분에서 말초혈관의 저항이 증가한 상태가 유지되는 특징¹⁰⁾을 볼 때 血管의 緊張性 調節은 血壓의 調節에 중요한 要因이 된다.

血壓의 調節은 자율신경계, 내분비계, 순환기계 등이 관여하는데 短期的인 調節은 심혈관중추를 거치는 자율신경 반사로 심박출량과 혈류저항을 통하여 動脈의 血壓을 調節하고 長期的인 調節은 뇌하수체-부신피질 기전을 포함

한 수분과 Na⁺배설의調節에 의한다⁴⁾.
 血管의 緊張性調節은 血管平滑筋에 분포하는 자율신경계의 작용⁴⁾ 즉 교감신경의 α -receptor를 통한 수축작용과 β -receptor를 통한 이완작용^{38,42)}, norepinephrine, serotonin, angiotensin II를 비롯한 혈관활성물질에 대한 血管平滑筋의 반응성³⁸⁾, 혈관내피세포에서 유리되는 혈관수축인자와 혈관이완인자에 의한 작용^{10,45,48,51)}에 따라調節되며 내피세포에서 유리되는 혈관인자는 내피세포성 의존성이완인자^{43,46)}, 내피세포 의존성 과분극인자^{33,35,47)} 및 prostacyclin⁵⁰⁾ 등이 알려져 있다.

血流量的調節은 휴식, 수면 등 안정 상태에서 血液의 要求量이 상대적으로 감소하게 되어 肝으로 回流하여 貯藏되고, 활동시에는 需要에 따라 肝氣의 疏泄과 心氣의 推动作用에 의하여 臟腑經絡으로 運行되어 血液을 供給하므로^{3,11)} 肝의 藏血·疏泄機能과 心의 推动作用은 血管의 수축과 이완에 관여할 것으로 생각되며, 특히 본태성 고혈압의 경우 말초혈관이 수축되는⁴⁾ 병태생리를 風의 變動으로 經脈에 침습하여 유발되는 血行障礙^{24,26,29)}와 결부시켜 볼 때, 羌活은 瀉肝氣·搜肝風하여 小無不入, 大無不通하고²⁸⁾, 調暢血脈·通暢血脈하는 작용³¹⁾으로 血壓의 降下作用과 血管의 緊張性調節에 影響을 미칠 것으로 생각된다.

血管平滑筋의 緊張性調節에 관한 실험연구에 있어서 龍膽瀉肝湯¹⁵⁾, 豨薟¹⁴⁾이 家兔의 血管에 유의한 이완효과를 가지고 있다는 보고는 있으나, 羌活의 血管 緊張性調節에 관한 연구는 접할

수가 없는데 본 실험은 羌活이 家兔의 血壓과 心搏動數에 미치는 영향을 관찰하고, 血管의 緊張性調節에 대한 作用機轉을 규명하고자 家兔의 血管을 적출하여 제작한 실험절편으로 변화를 관찰하였다.

본 실험에서 羌活이 家兔의 血壓과 心搏動數에 미치는 影響을 관찰한바, 血壓은 평균 84.5±5.8 mmHg에서 68.5±10.8 mmHg로 有意性(P<0.05)있게 下降되었으나, 心搏動數는 有意性 있는 변화를 보이지 않았다. 또한 NE으로 혈관을 수축시킨 후 羌活 檢液을 투여하여 羌活이 수축혈관에 미치는 影響을 관찰한 바, 농도가 1 μ l/ml와 3 μ l/ml에서는 有意性 있는 이완효과를 나타내지 않았으나, 10 μ l/ml에서 35.1%, 30 μ l/ml에서 75.5%의 有意性(P<0.01) 있는 이완효과를 나타낸 것으로 보아 일정 농도 이상의 羌活이 有意한 이완효과를 가진 것으로 보이며 羌活은 심박출량보다는 血管의 緊張性調節에 관여하여 血壓降下 작용을 나타낸다는 것을 알 수 있었다.

血管의 緊張性調節에 대한 작용기전을 규명하고자 羌活 檢液을 내피세포가 존재하는 NE-수축혈관과 내피세포가 존재하지 않는 NE-수축혈관에서 투여한 결과 모두 有意性(P<0.01) 있는 이완효과를 나타낸 것으로 보아 혈관내피세포에서 분비되는 혈관이완인자에 의한調節과는 관계가 적은 것으로 생각된다.

MB는 nitric oxide가 血管平滑筋內로 확산되어 soluble guanylate cyclase를 cyclic GMP로 전환 시키는 과정

에 작용하여 cyclic GMP의 형성을 차단하므로 평활근이완이 유발되는 것을 억제하는 효과를 나타내므로^{1,42,40,41,49)}, MB의 전처치로 이완효과가 변화하지 않은 것은 羌活이 세포평활근에서의 cyclic GMP의 형성을 차단하는 기전에는 작용하지 않는다는 것을 알 수 있다.

propranolol은 不整脈, 狹心症 및 高血壓 治療에 사용되는 藥物로 혈중에서 80-90%의 단백질합을 하는 교감신경 β -receptor 차단제이므로^{12,36,44)}, propranolol의 전처치로 이완효과가 변화하지 않은 것은 羌活이 교감신경 β -receptor의 경로를 차단하는 기전에는 작용하지 않는다는 것을 알 수 있다.

norepinephrine, serotonin, angiotensin II를 비롯한 혈관활성물질들은 혈관평활근의 반응성을 가지며³⁸⁾, 특히 serotonin은 혈관평활근에 대한 직접작용을 하거나 교감신경 말단에 작용하여 NE의 분비에 영향을 미치는 간접작용을 하거나 직접작용과 간접작용이 동시에 관여한다고 알려져 왔다^{22,36,39)}. 따라서 serotonin으로 수축된 혈관에 대하여 내피세포를 제거한 실험군이 존재하는 실험군에 비하여 이완효과가 有意性($P<0.01$)있게 감소되었지만, 두 실험군에서 有意性있는 이완효과를 나타낸 것으로 보아 羌活이 NE receptor를 차단하는 기전에는 작용하지 않는다는 것을 알 수 있다.

KCl을 이용하여 K^+ 의 농도를 증가시켜서 막전압 경사에 의하여 Ca^{2+} 을 平滑筋 内部로 유입시켜서 血管을 수축

시키게 되므로^{16,18)}, KCl로 수축된 혈관에 대하여 이완효과가 NE-수축혈관에 비해 현저하지 못하고, 내피세포의 존재유무에 관계없이 이완효과가 변화하지 않은 것은 羌活이 voltage-operated Ca^{2+} channel^{17,18)}를 차단하는 기전에는 작용하지 않는다는 것을 알 수 있다.

ouabain은 Na^+-K^+ pump의 억제제로 능동적인 Ca^{2+} 의 유입을 억제하게 되므로¹⁶⁾, ouabain의 전처치로 이완효과가 억제된 것은 羌活이 receptor-operated Ca^{2+} channel^{17,18)}의 차단을 통하여 이완효과가 나타나는 것을 의미한다.

이상의 실험결과로 보아 羌活은 혈관내피세포에서 분비되는 혈관이완인자와는 관계없이 血管平滑筋에 직접 작용하여 receptor-operated Ca^{2+} channel의 차단을 통하여 혈관이완효과를 나타내는 것으로 생각된다.

이러한 羌活의 작용기전은 辛味로 風을 發散시키고 苦味로 熱을 除去하는 藥性を 통하여 肝氣를 瀉하고 肝風을 除去함으로서 小無不入, 大無不通하여 血脈을 調暢·通暢하는 약리작용이 血管平滑筋에 직접 작용하여 수축혈관을 이완시킨 것으로 보이며, 羌活은 血管의 수축과 관련된 高血壓, 中風 및 中風前兆症 등에 유효할 것으로 생각된다.

실험시 평활근세포의 Ca^{2+} 출입량의 측정이 요구되고, 羌活의 심장자체 기능에 미치는 영향의 평가와 여러 투여 방법의 변화에 따른 효과 등 더 많은 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

V. 結論

羌活이 家兔의 血壓과 心搏動數에 미치는 影響과 血管 緊張性 調節의 作用 機轉을 규명하기 위하여 血管을 적출하여 제작한 실험절편으로 변화를 관찰한 바, 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 羌活은 정상 家兔의 血壓에 대하여 有意性있는 降壓효과를 나타내었다.
2. 羌活은 내피세포가 존재하는 NE-, KCl-, serotonin-수축혈관과 내피세포가 제거된 NE-, KCl-, serotonin-수축혈관에서 모두 有意性있는 이완효과를 나타내었으며, NE-, serotonin-수축혈관에서는 내피세포가 존재하는 경우에 비하여 내피세포가 제거된 경우 이완효과가 有意性있게 감소되었다.
3. 羌活의 수축혈관에 대한 이완효과는 methylene blue와 propranolol의 전처치에 影響을 받지 않았고, ouabain의 전처치에서는 有意性있게 감소되었다.

參考文獻

1. 姜斗熙: 生理學, 서울, 新光出版社, 8 : 32~39, 56~64, 80~87, 96~98, 1988.
2. 康秉秀 등: 本草學, 서울, 永林社, p. 128~129, 1991.
3. 金完熙, 崔達永: 臟腑辨證論治, 서울, 成輔社, pp. 58-59, 160~165, 1990.
4. 金祐謙: 血液·心臟·循環, 서울, 생명의 이치, p. 190, 1991.
5. 金定濟: 診療要鑑(下), 서울, 東洋醫學研究院, pp. 321~322, 1991.
6. 서울대학교 의과대학: 심장학, 서울, 서울대학교 출판부, pp. 207~211, 1987.
7. 신문규, 이한기: 그림으로 보는 생리학, 서울, 현문사, pp. 107~109, 1995.
8. 安載福: 東醫診療大全, 서울, 書苑堂, pp. 90~93, 1992.
9. 李尙仁 등: 漢藥臨床應用, 서울, 成輔社, pp. 52~53, 1982.
10. 이우주, 홍사석: 약리학강의, 서울, 의학문화사, p. 395, 1993.
11. 洪元植: 精校黃帝內經素問, 서울, 東洋醫學研究院 出版部, p. 36, 39, 57, 127, 216, 1985.
12. 고숙영: Propranolol 전처리 가토에서 Theophylline 동태학적 연구, 조선대학교 대학원 약학과, 1990.
13. 金完熙: 高血壓治療의 辨證에 關한 研究, 大韓韓醫學會誌, 3(2) : 3~13, 1982.

14. 金昊顯：稀筵이 家兔의 血管內皮細胞性 弛緩因子에 미치는 影響, 東國大學校 大學院 韓醫學科, 1996.
15. 孟仙淑, 申興默, 金吉萱：龍膽瀉肝湯이 家兔 血管平滑筋의 緊張性 調節에 미치는 影響, 東醫生理學會誌, 11(2) : 45~54, 1996.
16. 박대식：내피세포 의존성 혈관이완에 대한 Na^+-K^+ pump의 영향, 서울대학교 대학원 의학과 생리학전공, 1991.
17. 서석효：세포의 Ca^{2+} 와 Ca 길항제들이 내피세포성 이완인자의 분비에 미치는 영향, 동국의학, 2 : 25~35, 1994.
18. 서석효： CO_2 과 저분극 유발인자들이 내피세포의존성 과분극과 내피세포성 이완인자의 분비 및 작용에 미치는 영향, 서울대학교 대학원 의학과 생리학전공, 1993.
19. 申相習：羌活水鍼이 鎮痛 및 血清 Cholinesterase 活性에 미치는 影響, 大邱韓醫科大學 大學院, 1986.
20. 신현식, 김학성 등：羌活성분이 mouse자발운동에 미치는 영향, College of Pharmacy, Chungbuk University, 1973.
21. 尹永錫：韓國産 羌活의 品質評價 方法에 관한 研究, 慶熙大學校 大學院, 1989.
22. 이우영：Serotonin에 의한 가토 신동맥 평활근 수축기전, 충남대학교 대학원 의학과 생리학 전공, 1989.
23. 지형준, 김학성：한국산 산형식물의 성분연구(IX), Isoimperatorin 및 Oxypeucedanin의 일반약리작용, Journal of the pharmaceutical Society of Korea, 14 : 21~27, 1970.
24. 黃寅秀：風의 生理學的 認識, 大韓韓醫學會誌, 11(2): 170~179, 1990.
25. 盛增秀, 王琦：臟象概說, 上海, 上海科學技術出版社, pp. 123~133, 1980.
26. 楊維傑：黃帝內經素問譯解, 서울, 成輔社, p. 96, 633, pp. 662~663, 1980.
27. 虞搏：醫學正傳, 서울, 成輔社, p. 31, 1986.
28. 吳儀洛：本草從新, 서울, 杏林書院, p 13~14, 1982.
29. 張隱庵：黃帝內經素問集注, 上海, 上海科學技術出版社, p. 45, 1991.
30. 趙光勝：高血壓, 上海, 上海科學記述文獻出版社, pp. 123~125, 1991.
31. 肖森茂, 彭永開：百家配伍用藥經驗采薺, 北京, 中國中醫藥出版社, p p. 35~37, 1992.
32. 何紹奇：現代中醫內科學, 北京, 中國醫藥科技出版社, pp. 263~268, 1991.
33. Bolton, T. B., Lang, R. J., Takewaki, T.: Mechanisms of action of noradrenaline and carbachol on smooth muscle of guinea-pig anterior mesenteric artery, J. Physiol., 351 : 549~572,

- 1984.
34. C. M. Kim, M. Y. Heo, H. P. Kim, K. S. Sin and P. Pachaly: Pharmacological Activities of Water Extracts of Umbelliferae Plants, Arch, Pharm. Res., 14(1) : 87-92, 1991.
 35. Feletou, M., Vanhoutte, P. M.: Endothelium-dependent hyperpolarization of canine coronary smooth muscle, Br. J. Pharmacol., 93(3) : 515-524, 1988.
 36. Gilman, A. G., Goodman, L. S., Rall, T. W., and Murad, F.: The pharmacological basis of therapeutics, 7th ed., Macmillan pub. co., N. Y., pp. 605-640, 1985.
 37. Gross, F., Robertson, J. I. S.: Arterial Hypertension, G. K. Hall & Co., 5 : 1-6, 1980.
 38. Guyton, A. C.: Medical Physiology, W. B. Saunders Company, 20 : 230-243, 1986.
 39. Haddy, F. j.: Serotonin and vascular system, Angiology, 11 : 21-37, 1960.
 40. Ignarro, L. J.: Biological actions and properties of endothelium-derived nitric oxide formed and released from artery and vein, Circ. Res., 65(1) : 1-21, 1989.
 41. Ignarro, L. J.: Harbison, R. G., Wood, K. S., Kadowitz, P. J., Activation of purified soluble guanylate cyclase by endothelium-derived relaxing factor from intrapulmonary artery and vein : stimulation by Pharmacology and Experimental Therapeutics, 237 : 893-900, 1986.
 42. Levi, R.: Therapies for perioperative hypertension ; Pharmacodynamic considerations, Acta. Anaesthesiol. Scand. Suppl., 37(99) : 16-19, 1993.
 43. Palmer, R. M. J., Ferrige, A. G., Moncada, S.: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature, 327 : 524-526, 1987.
 44. Paterson, J. W., Conolly, M. E., Hayes, A. and Cooper, R. G.: The pharmacodynamics and metabolism of propranolol in man, Pharmacologia Clinica, 2 : 127, 1970.
 45. Randall, M. D., Griffith, T. M.: EDRF plays central role in collateral flow after arterial occlusion in rabbit ear, Am. J. Physiol., 263 : H752-H760, 1992.
 46. Rapoport, R. M., Murad, F.: Agonist-induced endothelium-dependent relaxation in rat thoracic aorta may be mediated through cGMP, Circ. Res., 52(3) : 352-357, 1983.
 47. Suzuki, H., Chen, G., Yamamoto

- to, Y., Miwa, K.: Nitroarginine -sensitive and -insensitive components of the endothelium-dependent relaxation in the guinea-pig carotid, *J. Physiol.*, 264 : H1139~H1145, 1993.
48. Vanhoutte, P. M., Houston, D. S.: Platelets, endothelium, and vasospasm, *Circulation*, 72(4) : 728~734, 1985.
49. Vanhoutte, P. M., Rubanyi, G. M., Miller, V. M., Houton, D. S.: Modulation of vascular smooth muscle contraction by the endothelium, *Ann. Rev. Physiol.*, 48: 307~320, 1986.
50. Voet, D., Voet, J. G.: *Biochemistry*, John Willey & Sons, pp. 655~662, 1990.
51. White, D. G., Drew, G. M., Gurdin, J. M., Penny, D. M., Roach, A. G., Watts, I. S.: The effect of NG-nitro-L-arginine methyl ester upon basal blood flow and endothelium-dependent vasodilatation in the dog hindlimb, *Br. J. Pharmacol.*, 108(3) : 763~768, 1993.