

## 馬兜鈴이 血管 平滑筋에 미치는 影響

김형창\* · 류도곤\*\* · 한종현\* · 이호섭\*\*

### Effects of *Fructus Aristolochiae* on the Vascular Smooth Muscle

Hyung-Chang Kim\* · Do-Gon Ryu\*\* · Jong-Hyun Han\* · Ho-Sub Lee\*\*

\*Dept. of Pharmacology, \*\*Dept. of Physiology,  
College of Oriental Medicine, Wonkwang University

#### Abstract

*Fructus Aristolochiae* has been used in Korea for many centuries as a treatment for various disease.

The purpose of the present study is to determine the effect of *Fructus Aristolochiae* on norepinephrine(NE) induced blood vessel contraction in rabbits. Rabbit(2 kg, male) were killed by CO<sub>2</sub> exposure and a segment (8-10mm) of each rabbit was cut into equal segments and mounted in a tissue bath. Contractile force was measured with force displacement transducers under 2-3 g loading tension. The dose of norepinephrine(NE) which evoked 50% of maximal response (ED<sub>50</sub>) was obtained from cumulative dose response curves for NE (10<sup>-6</sup>~10<sup>-3</sup>M).

Contractions evoked by NE (ED<sub>50</sub>) were inhibited significantly by *Fructus Aristolochiae* in abdominal aorta and femoral artery.

*Fructus Aristolochiae* inhibited the relaxation pretreated propranolol and L-NNA in femoral artery.

But *Fructus Aristolochiae* did not effect the relaxation pretreated ODQ in femoral artery and abdominal aorta.

These results indicate that *Fructus Aristolochiae* can relax NE induced contraction of rabbit blood vessel selectively, and that this relaxation relates to nitric oxide synthesis and sympathetic action.

#### I. 緒 論

馬兜鈴은 馬兜鈴科(취방울과: Aristolochiaceae)에 속한 다년생 纏繞 혹은 葡萄狀 細弱草本인 취방울의 성숙한 과실이다. 馬兜鈴의 性味는 苦寒無毒하고 歸經은 肺經인 藥材이다<sup>1)</sup>.

馬兜鈴의 性味가 苦寒하여 泄降하는 성질이

있기 때문에 泄熱降氣의 效가 있고 淸肺止咳, 降氣平喘 등의 作用을 하여 肺熱咳嗽, 痰壅氣促, 肺虛久咳, 痰中帶血 등의 證을 다스린다.

이와 같은 效能이 있는 馬兜鈴에 대한 각종 血管에 미치는 效果를 觀察하고자 norepinephrine으로 복부대동맥과 대퇴동맥에 收縮을 誘發하여 유의한 結果를 얻어 報告하는 바이다.

Key Words : *Fructus Aristolochiae*, Nitric oxide synthesis, Sympathetic action

\* : 원광대학교 한의과대학 약리학교실

\*\* : 원광대학교 한의과대학 생리학교실

본 연구는 1999년도 한국과학재단, 전라북도청 후원 원광대학교 의약자원연구센터의 연구지원(98-16-03-03-A-3)에 의하여 이루어졌으며 이에 깊이 감사드립니다.

## II. 材料 및 方法

### 1. 실험동물 및 재료

#### 1) 동물

체중 2 kg 内外의 rabbit(Newzealand White)를 실험실 환경에 2주일 이상 사료와 야채를 충분히 공급하면서 적응시킨 후 실험에 사용하였다.

#### 2) 약재

본 실험에 사용한 馬兜鈴은 원광대학교 부속 한방병원에서 구입 후 정선하여 사용하였다.

### 2. 방법

#### 1) 검액의 제조

馬兜鈴 300g을 3,000ml 환저 플라스크(round bottom flask)에 증류수 1,000ml와 함께 넣은 다음, 120분간 가열하여 얻은 전탕액을 여과지로 여과한 뒤 10,000 rpm으로 30분간 원심분리한 후 rotary vacuum evaporator에 넣어 감압 농축하여 갈색분말을 얻어 시료로 사용하였으며 필요에 따라 증류수에 녹여 검액으로 사용하였다.

#### 2) Rabbit의 혈관에 대한 실험

Rabbit에 이산화탄소 gas를 흡입시켜 질식사시킨 후 각 혈관을 적출하여 혈관에 손상이 가지 않도록 절취한 후 사용하였다. 각 혈관의 길이는 4~5mm가 되게 하여 Magnus 법<sup>2)</sup>에 따라 Krebs-Henseleit bicarbonate buffer solution (조성 : 118mM NaCl, 27.2mM NaHCO<sub>3</sub>, 4.8mM KCl, 1.0mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1.8mM CaCl<sub>2</sub>, 12.1mM MgSO<sub>4</sub> 및 11.1mM glucose)이 들어 있는 organ bath에 현수하였다.

혈관의 수축력은 혈관의 일단을 isometric transducer에 연결하여 2.0g의 resting tension을 가하였고<sup>5)</sup>, 근수축력은 physiograph(Grass, U.S.A.)에 표기하였다.

### 3) 통계처리

본 실험의 통계처리<sup>4)</sup>는 student's paired and/or unpaired t-test에 의하였으며, p-value가 최소한 0.05의 값을 보이는 경우 유의한 차이의 한계로 삼았다.

### 4) 사용시약

본 실험에 사용한 시약은 norepinephrine, ODQ, L-NNA는 Sigma (U.S.A.) 제품을 사용하였으며, buffer solution을 만든 시약은 고급 시약을 사용하였다.

## II. 實驗成績

### [대퇴동맥에 미치는 영향]

#### 1. Norepinephrine ED<sub>50</sub>의 혈관수축에 미치는 馬兜鈴의 효과

Norepinephrine ED<sub>50</sub>을 투여하여 수축한 혈관의 수축력을 100 %수축력으로 하고 organ bath 내의 馬兜鈴의 농도가 0.1, 0.3, 1.5, 3.0 mg/ml가 되게 투여하였다. 그 결과 96.1±3.0, 88.5±4.2, 72.8±5.8, 53.7±5.4 %수축력으로 유의한 혈관의 이완작용을 관찰할 수 있었다 (Table I).

Table I. Effects of *Fructus Aristolochiae* extract on the contractile force of isolated abdominal aorta and femoral artery in rabbits pretreated norepinephrine ED<sub>50</sub> % contraction

Blood Vessel	Abdominal Aorta	
	Drug(mg/ml)	Control(NE)
0.1	97.3 ± 2.8	96.1 ± 3.0
0.3	93.8 ± 3.6	88.5 ± 4.2
1.0	91.0 ± 4.2	72.8 ± 5.8*
3.0	73.0 ± 5.5	53.7 ± 5.4*

Mean values of % contraction with standard error from 6 experiments are given. FA: *Fructus Aristolochiae*, NE: Norepinephrine ; Statistically significant compared with norepinephrine ED<sub>50</sub> group ( : p<0.05)

## 2. Propranolol 전처리에 의한 馬兜鈴의 효과

馬兜鈴의 이완작용의 기전을 알아보기 위하여 propranolol을 전처치하고 馬兜鈴의 수축력을 관찰하였다. 그 결과 propranolol 처리전 96.1±3.0, 88.5±4.2, 72.8±5.8, 53.7±5.4 %의 수축력에서 97.2±3.0, 90.4±4.3, 80.5±4.2, 64.8±4.4 %수축력으로 유의한 혈관의 수축력의 변화를 관찰할 수 있었다(Table II).

Table II. Effects of *Fructus Aristolochiae* extract on the contractile force of isolated abdominal aorta and femoral artery in rabbits pretreated propranolol

Blood Vessel	Abdominal Aorta	
	FA(mg/ml)	% contraction
0.1	96.1 ± 3.0	97.2 ± 3.0
0.3	88.5 ± 4.2	90.4 ± 4.3
1.0	72.8 ± 5.8	80.5 ± 4.2
3.0	53.7 ± 5.4	64.8 ± 4.4*

Mean values of % contraction with standard error from 6 experiments are given. FA:*Fructus Aristolochiae*, NE: Norepinephrine ; Statistically significant compared with norepinephrine ED<sub>50</sub> group(ˆ: p<0.05)

## 3. ODQ 전처리에 의한 馬兜鈴의 효과

馬兜鈴의 이완작용의 기전을 알아보기 위하여 ODQ를 전처치하고 馬兜鈴의 수축력을 관찰하였다. 그 결과 ODQ 처리전 96.1±3.0, 88.5±4.2, 72.8±5.8, 53.7±5.4 %의 수축력에서 95.4±3.2, 87.0±4.3, 71.1±4.0, 53.3±4.8 %수축력으로 유의한 혈관의 수축작용을 관찰할 수 없었다(Table III).

## 4. L-NNA 전처리에 의한 馬兜鈴의 효과

馬兜鈴의 이완작용의 기전을 알아보기 위하여 L-NNA를 전처치하고 馬兜鈴의 수축력을 관찰하였다. 그 결과 L-NNA 처리전 96.1±3.0,

Table III. Effects of *Fructus Aristolochiae* extract on the contractile force of isolated abdominal aorta and femoral artery in rabbits pretreated ODQ

Blood Vessel	Abdominal Aorta	
	FA(mg/ml)	% contraction
0.1	96.1 ± 3.0	95.4 ± 3.2
0.3	88.5 ± 4.2	87.0 ± 4.3
1.0	72.8 ± 5.8	71.1 ± 4.0
3.0	53.7 ± 5.4	53.3 ± 4.8

Mean values of % contraction with standard error from 6 experiments are given. FA:*Fructus Aristolochiae*, NE: Norepinephrine ; Statistically significant compared with norepinephrine ED<sub>50</sub> group(ˆ: p<0.05)

88.5±4.2, 72.8±5.8, 53.7±5.4 %의 수축력에서 98.0±3.2, 92.5±3.0, 81.4±3.4, 72.6±3.6 %수축력으로 유의한 혈관의 수축작용을 관찰할 수 있었다(Table IV).

Table IV. Effects of *Fructus Aristolochiae* extract on the contractile force of isolated abdominal aorta and femoral artery in rabbits pretreated L-NNA

Blood Vessel	Abdominal Aorta	
	FA(mg/ml)	% contraction
0.1	96.1 ± 3.0	98.0 ± 3.2
0.3	88.5 ± 4.2	92.5 ± 3.0
1.0	72.8 ± 5.8	81.4 ± 3.4
3.0	53.7 ± 5.4	72.6 ± 3.6*

Mean values of % contraction with standard error from 6 experiments are given. FA:*Fructus Aristolochiae*, NE: Norepinephrine ; Statistically significant compared with norepinephrine ED<sub>50</sub> group(ˆ: p<0.05)

## [복부동맥에 미치는 영향]

## 5. Norepinephrine ED<sub>50</sub>의 혈관수축에 미치는 馬兜鈴의 효과

Norepinephrine ED<sub>50</sub>을 투여하여 수축한 혈관의 수축력을 100 %수축력으로 하고 organ bath 내의 馬兜鈴의 농도가 0.1, 0.3, 1.5, 3.0 mg/ml가 되게 투여하였다. 그 결과 100.2±2.0, 94.0±3.3, 69.8±4.5, 42.3±3.8 %수축력으로 유의한 혈관의 이완작용을 관찰할 수 있었다(Table V).

Table V. Effects of *Fructus Aristolochiae* extract on the contractile force of isolated abdominal aorta and femoral artery in rabbits pretreated norepinephrine ED<sub>50</sub>

Blood Vessel	Femoral Artery	
	FA(mg/ml)	FA
0.1	99.5 ± 1.8	100.2 ± 2.0
0.3	97.8 ± 3.5	94.0 ± 3.3
1.0	73.8 ± 4.6	69.8 ± 4.5
3.0	56.2 ± 4.0	42.3 ± 3.8*

Mean values of % contraction with standard error from 6 experiments are given. FA:*Fructus Aristolochiae*, NE: Norepinephrine ; Statistically significant compared with norepinephrine ED<sub>50</sub> group(: p<0.05)

## 6. Propranolol 전처리에 의한 馬兜鈴의 효과

馬兜鈴의 이완작용의 기전을 알아보기 위하여 propranolol을 전처치하고 馬兜鈴의 수축력을 관찰하였다. 그 결과 100.2±2.0, 94.0±3.3, 69.8±4.5, 42.3±3.8 %수축력에서 96.4±3.0, 88.7±3.6, 62.3±4.0, 36.7±3.8 %로 유의한 혈관의 이완작용을 관찰할 수 없었다(Table VI).

## 7. ODQ 전처리에 의한 馬兜鈴의 효과

馬兜鈴의 이완작용의 기전을 알아보기 위하여 ODQ를 전처치하고 馬兜鈴의 수축력을 관찰하였다. 그 결과 ODQ 처리전 100.2±2.0, 94.0±3.3, 69.8±4.5, 42.3±3.8 %의 수축력에서 99.4±1.5, 95.5±2.2, 72.3±4.6, 46.8±4.3 %수축력으로 유의한 혈관의 이완작용을 관찰

Table VI. Effects of *Fructus Aristolochiae* extract on the contractile force of isolated abdominal aorta and femoral artery in rabbits pretreated propranolol

Blood Vessel	Femoral Artery	
	FA(mg/ml)	Propranolol
0.1	100.2 ± 2.0	96.4 ± 3.0
0.3	94.0 ± 3.3	88.7 ± 3.6
1.0	69.8 ± 4.5	62.3 ± 4.0
3.0	42.3 ± 3.8	36.7 ± 3.8

Mean values of % contraction with standard error from 6 experiments are given. FA:*Fructus Aristolochiae*, NE: Norepinephrine ; Statistically significant compared with norepinephrine ED<sub>50</sub> group(: p<0.05)

할 수 없었다(Table VII).

Table VII. Effects of *Fructus Aristolochiae* extract on the contractile force of isolated abdominal aorta and femoral artery in rabbits pretreated ODQ

Blood Vessel	Femoral Artery	
	FA(mg/ml)	ODQ
0.1	100.2 ± 2.0	99.4 ± 1.5
0.3	94.0 ± 3.3	95.5 ± 2.2
1.0	69.8 ± 4.5	72.3 ± 4.6
3.0	42.3 ± 3.8	46.8 ± 4.3

Mean values of % contraction with standard error from 6 experiments are given. FA:*Fructus Aristolochiae*, NE: Norepinephrine ; Statistically significant compared with norepinephrine ED<sub>50</sub> group(: p<0.05)

## 8. L-NNA 전처리에 의한 馬兜鈴의 효과

馬兜鈴의 이완작용의 기전을 알아보기 위하여 L-NNA을 전처치하고 馬兜鈴의 수축력을 관찰하였다. 그 결과 L-NNA 100.2±2.0, 94.0±3.3, 69.8±4.5, 42.3±3.8 %의 수축력에서 97.3±2.2, 94.6±3.0, 70.0±4.1, 44.6±4.0%

수축력으로 유의한 혈관의 이완작용을 관찰할 수 없었다(Table VIII).

Table VIII. Effects of *Fructus Aristolochiae* extract on the contractile force of isolated abdominal aorta and femoral artery in rabbits pretreated norepinephrine ED<sub>50</sub> % contraction

Blood Vessel FA(mg/ml)	Femoral Artery	
	Control(NE)	L-NNA
0.1	100.2 ± 2.0	97.3 ± 2.2
0.3	94.0 ± 3.3	94.6 ± 3.0
1.0	69.8 ± 4.5	70.0 ± 4.1
3.0	42.3 ± 3.8	44.6 ± 4.0

Mean values of % contraction with standard error from 6 experiments are given. FA: *Fructus Aristolochiae*, NE: Norepinephrine; Statistically significant compared with norepinephrine ED<sub>50</sub> group (p<0.05)

#### IV. 考 察

馬兜鈴은 馬兜鈴科(취방울과: Aristolochiaceae)에 속한 다년생 纏繞 혹은 葡萄狀 細弱草本인 취방울의 成熟한 果實이며 性味는 苦寒無毒하고 歸經은 肺經인 藥材이다<sup>1)</sup>.

馬兜鈴의 性味가 苦寒하여 泄降하는 性質이 있기 때문에 泄熱降氣의 效가 있고 清肺止咳, 降氣平喘 등의 作用을 하여 肺熱咳嗽, 痰壅氣促, 肺虛久咳, 痰中帶血 등의 證을 다스린다.

臨床的으로 肺熱咳嗽, 痰壅氣促 등의 證을 다스릴 경우에는 枇杷葉, 前胡 등의 藥物을 配合하며, 肺虛久咳인 경우에는 沙蔘, 麥門冬, 紫菀 등의 藥物을 配合하여 應用하고, 痰中帶血의 경우에는 阿膠, 白芨 등의 藥物을 配合하여 應用하기도 한다.

馬兜鈴의 成分은 aristolochine, magnoflorine, aristochic acid 등으로 藥理作用으로는 祛痰作用, 氣管支平滑筋에 대한 弛緩作用, 抗菌作用, 抗癌 및 신장의 사구체 투과능력을 감소시킨다는 보고<sup>5,12)</sup>가 있다.

이와 같은 效能이 있는 馬兜鈴에 대한 각종

血管에 미치는 效果를 觀察하고자 norepinephrine으로 대퇴동맥과 복부대동맥에 收縮을 誘發하여 效果를 觀察하였다.

馬兜鈴의 대퇴동맥에 미치는 影響을 觀察하기 위하여 norepinephrine ED<sub>50</sub>을 투여하여 유발한 대퇴동맥 혈관의 수축력을 100 %수축력으로 하고 organ bath 내의 馬兜鈴의 농도가 0.1, 0.3, 1.5, 3.0 mg/ml가 되게 투여하였다. 그 결과 96.1±3.0, 88.5±4.2, 72.8±5.8, 53.7±5.4 %수축력으로 농도의 증가에 따라 유의한 혈관의 이완작용을 관찰할 수 있었다(Table I).

위와 같은 馬兜鈴의 대퇴동맥 이완작용의 기전을 알아보기 위하여 교감신경β-수용체 차단제인 propranolol을 전처리하고 馬兜鈴의 수축력을 관찰한 바, propranolol 처리전 96.1±3.0, 88.5±4.2, 72.8±5.8, 53.7±5.4 %수축력에서 97.2±3.0, 90.4±4.3, 80.5±4.2, 64.8±4.4 %수축력으로 유의한 혈관 이완의 억제를 관찰할 수 있었다(Table II).

혈관이완작용은 guanylyl cyclase에 의해서도 비롯되는 바 이에 대한 기전을 알아보기 위하여 이의 inhibitor인 ODQ를 전처리하고 馬兜鈴의 수축력을 관찰하였다. 그 결과 ODQ 처리전 96.1±3.0, 88.5±4.2, 72.8±5.8, 53.7±5.4 %의 수축력에서 95.4±3.2, 87.0±4.3, 71.1±4.0, 53.3±4.8 %수축력으로 유의한 혈관의 수축작용을 관찰할 수 없었으나(Table III), nitric oxidase inhibitor(NO)인 L-NNA을 전처리하고 馬兜鈴의 수축력을 관찰한 바, L-NNA 처리전 96.1±3.0, 88.5±4.2, 72.8±5.8, 53.7±5.4 %의 수축력에서 98.0±3.2, 92.5±3.0, 81.4±3.4, 72.6±3.6 %수축력으로 유의한 혈관의 수축작용을 관찰할 수 있었다(Table IV). 이와 같은 실험결과는 馬兜鈴의 대퇴동맥 이완작용이 교감신경계에 대한 작용과 NO합성과 연관이 있는 것으로 생각된다.

복부동맥에서는 마찬가지로 馬兜鈴의 농도가 0.1, 0.3, 1.5, 3.0 mg/ml로 증가됨에 따라 100.2±2.0, 94.0±3.3, 69.8±4.5, 42.3±3.8 %수축력으로 유의한 혈관의 이완작용을 관찰할

수 있었다(Table V).

馬兜鈴의 복부동맥 이완작용의 기전을 알아보기 위하여 propranolol을 전처치한 바, 100.2 ± 2.0, 94.0 ± 3.3, 69.8 ± 4.5, 42.3 ± 3.8 %수축력에서 96.4 ± 3.0, 88.7 ± 3.6, 62.3 ± 4.0, 36.7 ± 3.8 %로 유의한 혈관의 이완작용을 관찰할 수 없었으며(Table VI), ODQ를 전처치하고 경우에 있어서도 ODQ 처리전 100.2 ± 2.0, 94.0 ± 3.3, 69.8 ± 4.5, 42.3 ± 3.8 %수축력에서 99.4 ± 1.5, 95.5 ± 2.2, 72.3 ± 4.6, 46.8 ± 4.3 %수축력으로(Table VII), L-NNA 전처치에서도 100.2 ± 2.0, 94.0 ± 3.3, 69.8 ± 4.5, 42.3 ± 3.8 %의 수축력에서 97.3 ± 2.2, 94.6 ± 3.0, 70.0 ± 4.1, 44.6 ± 4.0 %수축력으로 유의한 혈관의 이완작용을 관찰할 수 없었다(Table VIII). 이는 馬兜鈴의 복부동맥의 이완작용의 기전은 더욱 추구되어야 할 것으로 사료된다.

현재 개발되고 있는 많은 의약품들은 약물의 효능이 우수하더라도 작용이 광범위하게 나타나기 때문에 부작용도 많게 된다. 따라서 효능이 좋은 약물일수록 선택적으로 작용을 나타내는 좋은 치료효과와 부작용을 줄일 수 있는 약물이라고 할 수 있다.

또한 실험 결과에서 얻어진 약물의 우수한 효능에 대하여서는 다양한 용매에 의한 추출과 분획별 추출로서 얻어진 물질에 대한 연구를 지속적으로 수행하면서 새로운 물질의 개발도 기대할 수 있다고 본다.

## V. 結 論

馬兜鈴의 혈관에 대한 작용을 알아보고자 norepinephrine으로 수축한 복부동맥, 대퇴동맥에 미치는 영향을 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 馬兜鈴은 대퇴동맥과 복부동맥을 이완시켰다.

2. Propranolol과 L-NNA 전처리로 馬兜鈴의 대퇴동맥에 대한 이완작용이 억제되었다.
3. ODQ 전처리로 馬兜鈴의 대퇴동맥의 수축력에 유의한 변화는 관찰할 수 없었다.
4. Propranolol, L-NNA 및 ODQ 전처리로 馬兜鈴의 복부동맥의 수축력에 유의한 변화는 관찰할 수 없었다.

이상으로 보아 馬兜鈴의 대퇴동맥에 대한 작용은 교감신경계와 nitric oxide와 연관이 있는 것으로 사료된다.

## 參 考 文 獻

1. 신민교 : 원색임상분초학, 서울, 영림출판사, pp. 647-648, 1994.
2. Pflugers Arch, ges. : Physiol. p. 102, 123, 1904.
3. 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.
4. Snedecor, G. H. and W. G. Cochran : Statistical Methods, 6th ed. Amos. Iowa State Univ, 1967.
5. 고응두 : 중화의학잡지, 42 (10):959, 1956.
6. 강소신의학원 : 중약대사전 상책 p. 294, 상해인민출판사, 1977.
7. 주안편 : 중약의 약리와 응용 p.165, 인민위생출판사, 1958.
8. 조인열 등 : 중화피부과잡지, (4):288, 1957.
9. 중국인미병원 : 의학자료회편, (2-3):22, 1975.
10. 상해시의약공사: 중초약동태, (5): 4,1978.
11. 왕곡생 등 : 중약약리와 응용, pp.140-142, 1981.