

芍藥甘草湯의 效能에 관한 연구

이윤석 · 김형창 · 황의현 · 조성균 · 임인규¹ · 한중현^{1*}

원광대학교 한의과대학 약리학교실, 1:원광대학교 한의학전문대학원

Study on the Effect of Jakyakgamcho-tang

Yun Suk Lee, Hyung Chang Kim, Eui Hyun Whang, Sung Kyun Jo, In Gyu Lim¹, Jong Hyun Han^{1*}

Department of Pharmacology, School of Oriental Medicine, Professional Graduate School of Wonkwang University

Paeoniae Radix, Glycyrrhizae Radix and Jakyakgamcho-tang have been used in Oriental Medicine for many centuries as a treatment for various disease. The purpose of the present study is to determine the effect of Paeoniae Radix, Glycyrrhizae Radix and Jakyakgamcho-tang on norepinephrine(NE) induced contraction of isolated rabbit femoral artery. Rabbits (2.0kg, female) were killed by CO₂ exposure and a segment (8-10mm) of the aortic ring from each rabbit was cut into equal segments and mounted 'in pairs' in a tissue bath. Contractile force was measured with force displacement transducers under 1.5g loading tension. The dose of NE which evoked 50% of maximal response (ED₅₀) was obtained from cumulative dose response curves for NE (10⁻⁷~10⁻⁴M). Contractions evoked by NE (ED₅₀) were inhibited significantly by Paeoniae Radix, Glycyrrhizae Radix and Jakyakgamcho-tang. The mean percent inhibition of NE induced contraction was 83.9% (p<0.01) after 150μl/ml Paeoniae Radix, 101.1%(p<0.01) after 150 μl/ml, Glycyrrhizae Radix and 107.3%(p<0.01) after 150μl/ml Jakyakgamcho-tang, Indomethacin slightly but significantly attenuated the inhibitory effects of Paeoniae Radix. Following treatment with indomethacin, the mean percent inhibition caused by 150μl/ml Paeoniae Radix fell to 16.4% in femoral artery induced by NE contraction. Propranolol, ODQ, and L-NNA did not significantly alter the inhibitory effect of Paeoniae Radix. ODQ slightly but significantly attenuated the inhibitory effects of Glycyrrhizae Radix. Following treatment with ODQ, the mean percent inhibition caused by 150μl/ml Glycyrrhizae Radix fell to 13.0% in femoral artery induced by NE contraction. Propranolol, indomethacin and L-NNA did not significantly alter the inhibitory effect of Glycyrrhizae Radix. L-NNA slightly but significantly attenuated the inhibitory effects of Jakyakgamcho-tang. Following treatment with L-NNA, the mean percent inhibition caused by 150μl/ml Jakyakgamcho-tang fell to 13.8% in femoral artery induced by NE contraction. Propranolol, ODQ and indomethacin did not significantly alter the inhibitory effect of Jakyakgamcho-tang. These results indicate that Paeoniae Radix, Glycyrrhizae Radix and Jakyakgamcho-tang can relax NE induced contraction of the isolated rabbit femoral artery, and that this inhibition related to nitric oxide.

Key words : Jakyakgamcho-tang(芍藥甘草湯), Paeoniae Radix, Glycyrrhizae Radix, NE induced contraction

서론

芍藥甘草湯은芍藥과甘草로 구성된處方으로“傷寒脈浮自汗出小便數心煩微惡寒脚攣急……芍藥甘草湯與之其脚則伸”이라고하여痛症 및四肢痛,痙攣,腹痛 등¹⁻¹⁴⁾에 널리活用된處方이다.脚攣急은陰液이不足하여筋脈을滋養하지 못하기 때문에發生하는데筋의痙攣은肝과聯關性이 있어鎮痙,鎮痛作

用을「平肝」概念에包含시키기도하며,西洋醫學的으로는血流循環障礙에 의하여發生된다^{13,15)}.芍藥甘草湯의構成藥物인芍藥은性味が苦·酸,涼하고肝,脾經에入하여柔肝止痛,養血斂陰,平肝抑揚^{12,13,16)}하며解痙,止痛,抗潰瘍,消炎作用등이보고되어있고¹⁷⁾平滑筋과骨格筋의抗痙攣作用과中樞神經에는鎮靜作用이있어鎮痙,鎮痛의效果가있는것으로알려져있으며¹³⁾,甘草는性味が甘,平하며心,脾,胃,肺經에入하여補裨益氣,和中緩急,潤肺止咳,清熱解毒,調和諸藥의效能^{16,22-27)}과解毒,corticoid樣作用,鎮痙,胃酸分泌抑制,祛痰,抗炎症,抗allergy作用등이²⁸⁻³³⁾보고되고있다.이에著者は芍藥과甘草,

* 교신저자 : 한중현, 전북 익산시 신용동 344-2, 원광대학교 한의학전문대학원
 · E-mail : gernie@wonkwang.ac.kr, Tel : 063-850-6842
 · 접수 : 2003/02/12 · 수정 : 2003/03/07 · 채택 : 2003/04/07

이들 藥物로 構成된 芍藥甘草湯이 白鼠의 鼠蹠動脈에 미치는 影響을 觀察하고 個別藥物과 處方의 效能을 比較 檢索하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 동물 및 약재

實驗動物은 體重 2kg내외의 New Zealand White Rabbit를 恒溫 恒濕裝置가 設置된 室內에서 固形飼料, 野菜와 물을 充分히 供給하면서 2週日 以上 實驗室의 環境에 適應시킨 後 使用하였다. 實驗에 使用한 芍藥, 甘草는 圓光大學校 附屬韓方病院에서 購入하여 精選한 다음 使用하였다.

2. 使用試藥

本 實驗에 使用한 試藥은 norepinephrine, propranolol, indomethacin, methylene blue, ODQ, L-NNA 등은 Sigma (U.S.A.) 제품을 使用 하였으며, buffer solution의 試藥은 特級 試藥을 使用하였다.

3. 檢液의 製造

각각의 芍藥, 甘草, 芍藥甘草湯 100g을 3,000ml 環底 플라스크(round bottom flask)에 蒸溜水 2,000ml와 함께 넣은 다음, 120 分間 加熱하여 얻은 煎湯液을 濾過紙로 濾過한 뒤 1,500rpm으로 15분간 遠心分離한 後 rotary vacuun evaporator에 넣어 加壓 濃縮하여 100ml가 되도록 하여 檢液으로 使用하였다.

4. 家兔의 血管에 對한 實驗

體重 2kg 내외의 雄性 家兔를 密閉된 cage에 넣고 CO₂ gas를 注入하여 窒息死시킨 後 鼠蹠動脈을 摘出하여 酸素를 녹인 Krebs's solution에 담근 後 血管에 損傷이 가지 않도록 크기가 2-3mm가 되도록 하여 Magnus 法³⁴⁾에 따라 Krebs's-Henseleit bicarbonate buffer solution (조성:115mM NaCl, 22.0mM NaHCO₃, 4.6mM KCl, 1.0mM NaH₂PO₄, 2.5mM CaCl₂, 1.2mM MgSO₄, 11.0mM glucose)이 들어있는 organ bath에 懸垂하였다. 鼠蹠動脈의 收縮力은 血管의 一端을 isometric transducer에 連結하여 1.5g의 resting tension을 加하였고 筋收縮力은 polygraph (Grass 7E)에 描記하였다. 각 藥物과 處方의 藥理作用 機轉을 알아보기 위해서 norepinephrine, propranolol, indomethacin, methylene blue, ODQ, L-NNA 등을 使用하였다.

5. 統計處理

本 實驗의 統計處理³⁵⁾는 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.

성 적

1. Norepinephrine ED50으로 誘發한 血管收縮에 미치는 芍藥의 效果

鼠蹠動脈에 norepinephrine ED50을 投與하여 收縮한 血管의 收縮力을 100% 收縮力으로 하고, organ bath 내의 芍藥의 濃도가 15, 50, 150 μ l/ml가 되도록 投與하였다. 그 結果 鼠蹠動脈에서는 96.8 \pm 2.3, 86.1 \pm 4.8, 16.1 \pm 3.0 % 收縮力으로 芍藥 濃度の 증가에 따라 有意한 鼠蹠動脈의 弛緩作用을 觀察할 수 있었다(Table 1).

Table 1. Effect of Paeoniae Radix extract on the contractile force of isolated rabbit femoral artery pretreated norepinephrine ED₅₀

Blood Vessel	Femoral Artery(% Contraction)
NE ED50	100.0 \pm 0.0
PR 15(μ l/ml)	96.8 \pm 2.3
50	86.1 \pm 4.8*
100	16.1 \pm 3.0**

Mean values of % contraction with standard error from 6 experiments are given. PR: Paeoniae Radix, NE: Norepinephrine, * : Statistically significant compared with norepinephrine ED₅₀ group(*p<0.05, **p<0.01).

2. Propranolol 前處理에 依한 家兔의 鼠蹠動脈에 대한 芍藥의 效果

芍藥의 NE₅₀ 收縮力 抑制作用에 對한 機轉을 알아보기 위하여 propranolol 10⁻⁷M을 前處理하고, 芍藥의 濃도가 organ bath 內에서 各各 15, 50, 150 μ l/ml가 되도록 投與하였다. 그 結果 propranolol 處理前 96.8 \pm 2.3, 86.1 \pm 4.8, 16.1 \pm 3.0 % 收縮力에서 94.7 \pm 2.6, 82.8 \pm 5.3, 14.5 \pm 3.6 % 收縮力으로 有意한 收縮力의 抑制을 觀察할 수 없었다 (Table 2).

Table 2. Effects of Paeoniae Radix extract on the contractile force of isolated rabbit femoral artery pretreated propranolol 10⁻⁷M

Drug	Control	Propranolol
NE ED ₅₀	100.0 \pm 0.0	100.0 \pm 0.0
PR 15 μ l/ml	96.8 \pm 2.3	94.7 \pm 2.6
50	86.1 \pm 4.8	82.8 \pm 5.3
150	16.1 \pm 3.0	14.5 \pm 3.6

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. PR: Paeoniae Radix, NE: norepinephrine

3. Indomethacin 前處理에 依한 家兔의 鼠蹠動脈에 대한 芍藥의 效果

芍藥의 家兔의 頸動脈에 대한 弛緩作用이 cyclooxygenase 생성과 연관이 있는 지를 알아보기 위하여 cyclooxygenase inhibitor인 indomethacin 10⁻⁷M을 前處理하였다. 그 結果 indomethacin 處理前 96.8 \pm 2.3, 86.1 \pm 4.8, 16.1 \pm 3.0 % 收縮力에서 處理後 91.7 \pm 3.5, 83.0 \pm 5.0, 32.5 \pm 4.2 % 收縮力으로 有意한 收縮力의 抑制을 觀察할 수 있었다 (Table 3).

Table 3. Effects of Paeoniae Radix extract on the contractile force of isolated rabbit femoral artery pretreated indomethacin 10⁻⁷M

Drug	Control	Indomethacin
NE ED ₅₀	100.0 \pm 0.0	100.0 \pm 0.0
PR 15 μ l/ml	96.8 \pm 2.3	91.7 \pm 3.5
50	86.1 \pm 4.8	83.0 \pm 5.0
150	16.1 \pm 3.0	32.5 \pm 4.2*

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. PR: Paeoniae Radix, NE: norepinephrine, *: Statistically significant compared with control group (*: p<0.05).

4. ODQ 前處理에 의한 家兔의 鼠蹊動脈에 대한 芍藥의 效果
 芍藥의 NE ED₅₀ 收縮力 抑制作用의 機轉을 알아보기 위하여 cyclic GMP inhibitor인 ODQ를 前處理하고 芍藥의 濃度가 organ bath內에서 各各 15, 50, 150 μ l/ml가 되도록 投與하여 觀察한 結果, ODQ 處理前 96.8 \pm 2.3, 86.1 \pm 4.8, 16.1 \pm 3.0 % 收縮力에서 處理後 93.0 \pm 3.8, 84.9 \pm 5.2, 13.2 \pm 2.5 % 收縮力으로 有意한 收縮力의 抑制를 觀察할 수 없었다 (Table 4).

Table 4. Effects of Paeoniae Radix extract on the contractile force of isolated rabbit femoral artery pretreated ODQ 10⁻⁷M

Drug	Control	Methylene Blue
NE ED ₅₀	100.0 \pm 0.0	100.0 \pm 0.0
PR 15 μ l/ml	96.8 \pm 2.3	93.0 \pm 3.8
50	86.1 \pm 4.8	84.9 \pm 5.2
150	16.1 \pm 3.0	13.2 \pm 2.5

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. PR: Paeoniae Radix, NE: norepinephrine

5. L-NNA 前處理에 의한 家兔의 鼠蹊動脈에 대한 芍藥의 效果
 芍藥의 NE ED₅₀ 收縮力 抑制作用의 機轉이 nitric oxide의 作用인지를 알아보기 위하여 nitric oxide inhibitor인 L-NNA를 前處理하고 芍藥의 濃度가 organ bath內에서 各各 15, 50, 150 μ l/ml가 되도록 投與하여 觀察한 結果, L-NNA 處理前 96.8 \pm 2.3, 86.1 \pm 4.8, 16.1 \pm 3.0, % 收縮力에서 處理後 87.8 \pm 4.0, 76.1 \pm 6.3, 11.2 \pm 3.4 % 收縮力으로 有意한 收縮力의 抑制를 觀察할 수 없었다 (Table 5).

Table 5. Effects of Paeoniae Radix extract on the contractile force of isolated rabbit femoral artery pretreated L-NNA 10⁻⁷M

Drug	Control	L-NNA
NE ED ₅₀	100.0 \pm 0.0	100.0 \pm 0.0
PR 15 μ l/ml	96.8 \pm 2.3	87.8 \pm 4.0
50	86.1 \pm 4.8	76.1 \pm 6.3
150	16.1 \pm 3.0	11.2 \pm 3.4

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. PR: Paeoniae Radix, NE: norepinephrine

6. Norepinephrine ED₅₀으로 誘發한 血管收縮에 미치는 甘草의 效果

鼠蹊動脈에 norepinephrine ED₅₀을 投與하여 收縮한 血管의 收縮力을 100% 收縮力으로 하고, organ bath 내의 甘草의 濃度가 15, 50, 150 μ l/ml가 되도록 投與하였다. 그 結果 鼠蹊動脈에서는 83.8 \pm 6.3, 48.3 \pm 5.2, -1.1 \pm 1.0 % 收縮力으로 甘草 濃度의 增加에 따라 有意한 鼠蹊動脈의 弛緩作用을 觀察할 수 있었다 (Table 6).

Table 6. Effect of Glycyrrhizae Radix extract on the contractile force of isolated rabbit femoral artery pretreated norepinephrine ED₅₀

Blood Vessel	Femoral Artery(% Contraction)
NE ED ₅₀	100.0 \pm 0.0
GR 15(μ l/ml)	83.3 \pm 6.3*
50	48.3 \pm 5.2**
100	-1.1 \pm 1.0**

Mean values of % contraction with standard error from 6 experiments are given. GR: Glycyrrhizae Radix, NE: Norepinephrine. *: Statistically significant compared with norepinephrine ED50 group(*:p<0.05, **:p<0.01).

7. Propranolol 前處理에 의한 家兔의 鼠蹊動脈에 대한 甘草의 效果

甘草의 NE ED₅₀ 收縮力 抑制作用에 對한 機轉을 알아보기 위하여 propranolol 10⁻⁷M을 前處理하고, 甘草의 濃度가 organ bath內에서 各各 15, 50, 150 μ l/ml가 되도록 投與하였다. 그 結果 propranolol 處理前 83.8 \pm 6.3, 48.3 \pm 5.2, -1.1 \pm 1.0 % 收縮力에서 59.3 \pm 6.2, 20.4 \pm 4.5, 0.5 \pm 0.2 % 收縮力으로 有意한 收縮力의 抑制를 觀察할 수 없었다 (Table 7).

Table 7. Effects of Glycyrrhizae Radix extract on the contractile force of isolated rabbit femoral artery pretreated propranolol 10⁻⁷M

Drug	Control	Propranolol
NE ED ₅₀	100.0 \pm 0.0	100.0 \pm 0.0
GR 15 μ l/ml	83.8 \pm 6.3	59.3 \pm 6.2
50	48.3 \pm 5.2	20.4 \pm 4.5
150	-1.1 \pm 1.0	0.5 \pm 0.2

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. GR: Glycyrrhizae Radix, NE: norepinephrine

8. Indomethacin 前處理에 의한 家兔의 鼠蹊動脈에 대한 甘草의 效果

甘草의 家兔의 頸動脈에 대한 弛緩作用이 cyclooxygenase 생성과 연관이 있는 지를 알아보기 위하여 cyclooxygenase inhibitor인 indomethacin 10⁻⁷M을 前處理하였다. 그 結果 indomethacin 處理前 83.8 \pm 6.3, 48.3 \pm 5.2, -1.1 \pm 1.0 % 收縮力에서 處理後 63.3 \pm 7.2, 33.7 \pm 4.6, 2.2 \pm 1.3 % 收縮力으로 有意한 收縮力의 抑制를 觀察할 수 있었다 (Table 8).

Table 8. Effects of Glycyrrhizae Radix extract on the contractile force of isolated rabbit femoral artery pretreated indomethacin 10⁻⁷M

Drug	Control	Indomethacin
NE ED ₅₀	100.0 \pm 0.0	100.0 \pm 0.0
GR 15 μ l/ml	83.8 \pm 6.3	63.3 \pm 7.2
50	48.3 \pm 5.2	33.7 \pm 4.6
150	-1.1 \pm 1.0	2.2 \pm 1.3

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. GR: Glycyrrhizae Radix, NE: norepinephrine

9. ODQ 前處理에 의한 家兔의 鼠蹊動脈에 대한 甘草의 效果

甘草의 NE ED₅₀ 收縮力 抑制作用의 機轉을 알아보기 위하여 cyclic GMP inhibitor인 ODQ를 前處理하고 甘草의 濃度가 organ bath內에서 各各 15, 50, 150 μ l/ml가 되도록 投與하여 觀察한 結果, ODQ 處理前 83.8 \pm 6.3, 48.3 \pm 5.2, -1.1 \pm 1.0 % 收縮力에서 處理後 87.6 \pm 7.2, 55.1 \pm 5.2, 11.9 \pm 1.8 % 收縮力으로 有意한 收縮力의 抑制를 觀察할 수 있었다 (Table 9).

Table 9. Effects of Glycyrrhizae Radix extract on the contractile force of isolated rabbit femoral artery pretreated ODQ 10⁻⁷M

Drug	Control	Methylene Blue
NE ED ₅₀	100.0 \pm 0.0	100.0 \pm 0.0
GR 15 μ l/ml	83.8 \pm 6.3	78.6 \pm 7.2
50	48.3 \pm 5.2	55.1 \pm 5.2
150	-1.1 \pm 1.0	11.9 \pm 1.8*

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. GR: Glycyrrhizae Radix, NE: norepinephrine. *: Statistically significant compared with control group(*:p<0.05).

10. L-NNA 前處理에 의한 가토의 鼠蹠動脈에 대한 甘草의 效果
 甘草의 NE ED₅₀ 收縮力 抑制作用의 機轉이 nitric oxide의 作用인지를 알아보기 위하여 nitric oxide inhibitor인 L-NNA를 前處理하고 甘草의 濃度가 organ bath內에서 各各 15, 50, 150 μ l/ml가 되도록 投與하여 觀察한 結果, L-NNA 處理前 83.8 \pm 6.3, 48.3 \pm 5.2, -1.1 \pm 1.0, % 收縮力에서 處理後 85.2 \pm 8.1, 48.0 \pm 5.3, -7.3 \pm 2.4 % 收縮力으로 有意한 收縮力의 抑制를 觀察할 수 없었다 (Table 10).

Table 10. Effects of Glycyrrhizae Radix extract on the contractile force of isolated rabbit femoral artery pretreated L-NNA 10⁻⁷M

Drug	Control	L-NNA
NE ED ₅₀	100.0 \pm 0.0	100.0 \pm 0.0
GR 15 μ l/ml	83.8 \pm 6.3	85.2 \pm 8.1
50	48.3 \pm 5.2	48.0 \pm 5.3
150	-1.1 \pm 1.0	-7.32 \pm 2.4

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. GR: Glycyrrhizae Radix, NE: norepinephrine

11. Norepinephrine ED₅₀으로 誘發한 血管收縮에 미치는 芍藥甘草湯의 效果

鼠蹠動脈에 norepinephrine ED₅₀을 投與하여 收縮한 血管의 收縮力을 100% 收縮力으로 하고, organ bath 내의 芍藥甘草湯의 濃度가 15, 50, 150 μ l/ml가 되도록 投與하였다. 그 結果 鼠蹠動脈에서는 82.0 \pm 1.2, 48.0 \pm 2.3, -7.3 \pm 2.4 % 收縮力으로 芍藥甘草湯 濃度의 增加에 따라 有意한 鼠蹠動脈의 弛緩作用을 觀察할 수 있었다(Table 11).

Table 11. Effect of Jakyakgamchotang extract on the contractile force of isolated rabbit femoral artery pretreated norepinephrine ED₅₀

Blood Vessel	Femoral Artery(% Contraction)
NE ED ₅₀	100.0 \pm 0.0
JGT 15(μ l/ml)	80.2 \pm 1.2*
50	48.0 \pm 2.3**
100	-7.3 \pm 2.4**

Mean values of % contraction with standard error from 6 experiments are given. JGT: Jakyakgamchotang, NE: Norepinephrine, * : Statistically significant compared with norepinephrine ED₅₀ group(*p<0.05, **p<0.01).

12. Propranolol 前處理에 의한 家兔의 鼠蹠動脈에 대한 芍藥甘草湯의 效果

芍藥甘草湯의 NE ED₅₀ 收縮力 抑制作用에 對한 機轉을 알아보기 위하여 propranolol 10⁻⁷M을 前處理하고, 芍藥甘草湯의 濃度가 organ bath內에서 各各 15, 50, 150 μ l/ml가 되도록 投與하였다. 그 結果 propranolol 處理前 80.2 \pm 1.2, 48.0 \pm 2.3, -7.3 \pm 2.4 % 收縮力에서 78.1 \pm 5.5, 52.7 \pm 4.6, -10.7 \pm 1.5 % 收縮力으로 有意한 收縮力의 抑制를 觀察할 수 없었다 (Table 12).

Table 12. Effects of Jakyakgamchotang extract on the contractile force of isolated rabbit femoral artery pretreated propranolol 10⁻⁷M

Drug	Control	Propranolol
NE ED ₅₀	100.0 \pm 0.0	100.0 \pm 0.0
JGT 15 μ l/ml	80.2 \pm 1.2	78.1 \pm 5.5
50	48.0 \pm 2.3	52.7 \pm 4.6
150	-7.3 \pm 2.4	-10.7 \pm 1.5

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. JGT: Jakyakgamchotang, NE: norepinephrine.

13. Indomethacin 前處理에 의한 家兔의 鼠蹠動脈에 대한 芍藥甘草湯의 效果

芍藥甘草湯의 家兔의 頸動脈에 대한 弛緩作用이 cyclooxygenase 생성과 연관이 있는 지를 알아보기 위하여 cyclooxygenase inhibitor인 indomethacin 10⁻⁷M을 前處理하였다. 그 結果 indomethacin 處理前 80.2 \pm 1.2, 48.0 \pm 2.3, -7.3 \pm 2.4% 收縮力에서 處理後 91.7 \pm 3.5, 83.0 \pm 5.0, 32.5 \pm 4.2% 收縮力으로 有意한 收縮力의 抑制를 觀察할 수 있었다(Table 13).

Table 13. Effects of Jakyakgamchotang extract on the contractile force of isolated rabbit femoral artery pretreated indomethacin 10⁻⁷M

Drug	Control	Indomethacin
NE ED ₅₀	100.0 \pm 0.0	100.0 \pm 0.0
JTG 15 μ l/ml	80.2 \pm 1.2	70.6 \pm 1.2
50	48.0 \pm 2.3	48.6 \pm 4.2
150	-7.3 \pm 2.4	-4.7 \pm 1.2

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. JGT: Jakyakgamchotang, NE: norepinephrine

14. ODQ 前處理에 의한 가토의 鼠蹠動脈에 대한 芍藥의 效果

芍藥甘草湯의 NE ED₅₀ 收縮力 抑制作用의 機轉을 알아보기 위하여 cyclic GMP inhibitor인 ODQ를 前處理하고 芍藥甘草湯의 濃度가 organ bath內에서 各各 15, 50, 150 μ l/ml가 되도록 投與하여 觀察한 結果, ODQ 處理前 80.2 \pm 1.2, 48.0 \pm 2.3, -7.3 \pm 2.4% 收縮力에서 處理後 83.5 \pm 3.0, 52.4 \pm 3.6, -2.2 \pm 1.2% 收縮力으로 有意한 收縮力의 抑制를 觀察할 수 없었다(Table 14).

Table 14. Effects of Jakyakgamchotang extract on the contractile force of isolated rabbit femoral artery pretreated ODQ 10⁻⁷M

Drug	Control	Methylene Blue
NE ED ₅₀	100.0 \pm 0.0	100.0 \pm 0.0
JGT 15 μ l/ml	80.2 \pm 1.2	83.5 \pm 3.0
50	48.0 \pm 2.3	52.4 \pm 3.6
150	-7.3 \pm 2.4	-2.2 \pm 1.2

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. JGT: Jakyakgamchotang, NE: norepinephrine

15. L-NNA 前處理에 의한 가토의 鼠蹠動脈에 대한 芍藥甘草湯의 效果

芍藥甘草湯의 NE ED₅₀ 收縮力 抑制作用의 機轉이 nitric oxide의 作用인지를 알아보기 위하여 nitric oxide inhibitor인 L-NNA를 前處理하고 芍藥甘草湯의 濃度가 organ bath內에서 各各 15, 50, 150 μ l/ml가 되도록 投與하여 觀察한 結果, L-NNA 處理前 80.2 \pm 1.2, 48.0 \pm 2.3, -7.3 \pm 2.4 % 收縮力에서 處理後 70.9 \pm 3.8, 38.7 \pm 2.3, 6.5 \pm 2.0 % 收縮力으로 有意한 收縮力의 抑制를 觀察할 수 있었다 (Table 15).

Table 15. Effects of Jakyakgamchotang extract on the contractile force of isolated rabbit femoral artery pretreated L-NNA 10⁻⁷M

Drug	Control	L-NNA
NE ED ₅₀	100.0 \pm 0.0	100.0 \pm 0.0
JGT 15 μ l/ml	80.2 \pm 1.2	70.9 \pm 3.8
50	48.0 \pm 2.3	38.7 \pm 2.3
150	-7.3 \pm 2.4	6.5 \pm 2.0*

Mean values of actual contraction with standard error from 6 experiments are given. JGT: Jakyakgamchotang, NE: norepinephrine, * : Statistically significant compared with control group(*p<0.05).

고 찰

처방의 구성은 여러 한약재가 약물의 상호작용에 의해서 약물의 독성을 감소시켜주기도 하고 약물의 효과를 증대하는 작용을 가진다. 芍藥甘草湯은 芍藥과 甘草로 構成되어 있기 때문에 처방과 개별약물의 효능을 쉽게 비교할 수가 있다. 따라서 본 연구에서는 芍藥甘草湯, 芍藥, 甘草의 효능을 가토의 서해동맥을 이용하여 검색하고 이들의 약물의 효능을 비교해보고자 하였다.

鼠蹠動脈에 norepinephrine ED₅₀을 投與하여 收縮한 血管의 收縮力을 100% 收縮力으로 하고, organ bath 내의 芍藥, 甘草, 芍藥甘草湯의 濃도가 15, 50, 150 μ l/ml가 되도록 投與하였다. 芍藥에서는 96.8 \pm 2.3, 86.1 \pm 4.8, 16.1 \pm 3.0 % 收縮力, 甘草에서는 83.8 \pm 6.3, 48.3 \pm 5.2, -1.1 \pm 1.0 % 收縮力, 芍藥甘草湯에서는 82.0 \pm 1.2, 48.0 \pm 2.3, -7.3 \pm 2.4 % 收縮力으로 모든 약물에 의하여 血管의 有意한 弛緩作用을 관찰할 수 있었고 芍藥甘草湯, 甘草, 芍藥의 순서로 弛緩효과가 강하게 나타났다. 甘草와 芍藥의 개별약물의 반응보다는 두 가지 약물이 합쳐진 芍藥甘草湯의 弛緩효과가 강하게 나타남은 약물의 상호작용 중에서 효능을 증대시켜주는 상승작용이 나타난다고 생각된다 (Table 1, 6, 11). 血管을 弛緩시키는 기전을 구명하기 위하여 교감신경 β 수용체 차단제인 propranolol 10⁻⁷M을 前處理한 실험에서는 芍藥은 94.7 \pm 2.6, 82.8 \pm 5.3, 14.5 \pm 3.6 % 收縮力 (Table 2)과 甘草는 59.3 \pm 6.2, 20.4 \pm 4.5, 0.5 \pm 0.2 % 收縮力 (Table 8), 芍藥甘草湯은 78.1 \pm 5.5, 52.7 \pm 4.6, -10.7 \pm 1.5 % 收縮力으로 有意한 收縮力의 變化를 觀察할 수 없었으며 (Table 12) 이들 약물은 교감신경作用과는 무관함을 알 수 있었다.

血管을 弛緩시키는 또 다른 作用은 血管내의 cyclooxygenase 생성과 연관이 있는 지를 알아보기 위하여 cyclooxygenase inhibitor인 indomethacin 10⁻⁷M을 前處理하였다. 그 結果 芍藥에서는 91.7 \pm 3.5, 83.0 \pm 5.0, 32.5 \pm 4.2 % 收縮力으로 有意한 收縮力의 抑制를 觀察할 수 있었으나 (Table 3) 甘草와 芍藥甘草湯 투여군에서는 有意한 變化는 觀察할 수 없었다 (Table 8, 13). 이는 芍藥은 血管내의 cyclooxygenase 생성과 관련이 있는 것으로 생각된다. 血管내의 cyclic GMP의 활성을 觀察한 실험에서는 cyclic GMP inhibitor인 ODQ를 前處理하고 芍藥, 甘草, 芍藥甘草湯을 투여한 바 甘草에서 87.6 \pm 7.2, 55.1 \pm 5.2, 11.9 \pm 1.8 % 收縮力으로 有意한 收縮力의 變化를 觀察할 수 있었다 (Table 4, 9, 14).

芍藥의 NE ED₅₀ 收縮力 抑制作用의 機轉이 nitric oxide의 作用인지를 알아보기 위하여 nitric oxide inhibitor인 L-NNA를 前處理하고 芍藥의 濃도가 organ bath內에서 各各 15, 50, 150 μ l/ml가 되도록 投與하여 觀察한 結果, L-NNA 處理前 96.8 \pm 2.3, 86.1 \pm 4.8, 16.1 \pm 3.0, % 收縮力에서 處理後 87.8 \pm 4.0, 76.1 \pm 6.3, 11.2 \pm 3.4 % 收縮力으로 有意한 收縮力의 抑制를 觀察할 수 없었다 (Table 5).

각 약물의 血管 弛緩효과가 nitric oxide 생성과의 作用인지를 알아보기 위하여 nitric oxide inhibitor인 L-NNA를 前處理하고 芍藥, 甘草, 芍藥甘草湯을 投與한 바, 芍藥과 甘草에서는 收縮力

에 變化를 觀察할 수 없었으나 (Table 5, 10, 15) 芍藥甘草湯에서는 70.9 \pm 3.8, 38.7 \pm 2.3, 6.5 \pm 2.0 % 收縮力으로 有意한 收縮力의 變化를 觀察할 수 있었다 (Table 15).

이상의 結果를 종합하여 보면 개별약물에서 보여준 藥理作用과 처방의 藥理作用이 다름을 알 수가 있었다. 이는 약물의 혼합과 湯劑과정에서 약물의 화학반응이 일어나 또 다른 성분을 만들어 내는 것으로 생각되며 약물의 배오에 많은 연구와 임상적 응용이 기대된다.

결 론

芍藥, 甘草 및 芍藥甘草湯의 效能을 實驗적으로 究明하기 위하여 家兔의 鼠蹠動脈에 norepinephrine으로 誘發한 收縮에 대한 作用을 觀察하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

Norepinephrine ED₅₀으로 誘發한 血管收縮에 芍藥은 弛緩效果를 나타냈고, Propranolol 前處理로 芍藥의 收縮力에 有意한 變化는 觀察할 수 없었으며, Indomethacin 前處理로 芍藥의 收縮力에 有意한 變化를 觀察할 수 있었다. ODQ 前處理에 芍藥의 收縮力에 有意한 變化는 觀察할 수 없었고, L-NNA 前處理에 芍藥의 收縮力에 有意한 變化를 觀察할 수 없었다. Norepinephrine ED₅₀으로 誘發한 血管收縮에 甘草는 弛緩作用을 나타냈다. Propranolol 前處理에 甘草는 有意한 變化를 나타내지 못했고, Indomethacin 前處理에 甘草는 有意한 變化를 나타내지 못했으며, ODQ 前處理에 甘草는 有意한 變化를 觀察하였다. L-NNA 前處理에 甘草는 有意한 變化를 나타내지 못했고, Norepinephrine ED₅₀으로 誘發한 血管收縮에 芍藥甘草湯은 有意한 弛緩作用을 나타냈으며, Propranolol 前處理에 芍藥甘草湯은 有意한 變化는 없었다. Indomethacin 前處理에 芍藥甘草湯은 有意한 變化는 없었고, ODQ 前處理에 芍藥甘草湯은 有意한 變化는 없었으며, L-NNA 前處理에 芍藥甘草湯은 有意한 變化를 觀察하였다.

이상의 實驗結果에서 芍藥甘草湯의 효능은 구성약물보다 강하게 나타났으며 약물의 배오의 원리를 실험적으로 구명할 수 있었다.

감사의 글

이 논문은 2002학년도 원광대학교 교내연구비 지원에 의하여 이루어졌습니다.

참고문헌

1. 金定濟 : 東洋醫學 診療要鑑, 서울, 東洋醫學研究院, p. 293, 1991.
2. 清·汪 庵 : 醫方集解, 서울, 醫道韓國社, pp. 115~116, 1976.
3. 周明新 : 醫門寶鑑, 大邱, 東洋綜合通信教育院出版部, p. 235, 1987.
4. 趙世衡 : 素虛 後世處方學, 서울, 癸丑文化社, pp. 217~219, 1980.

5. 康舜洙 外 : 方劑學, 서울, 癸丑文化社, pp. 97~98, 1991.
6. 成友仁 : 傷寒論闡釋, 서울, 醫聖堂, p. 85, 1994.
7. 蔡仁植 : 傷寒論譯註, 서울, 高文社, p. 498, 1991.
8. 小峰 : 歷代名醫良方注釋, 北京, 科學技術文獻出版社, pp.77~78, 1983.
9. 許浚 : 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, pp. 276, 392, 1994.
10. 江克明 · 包明蕙 : 校訂方劑大辭典, 서울, 醫聖堂, p.386, 1991.
11. 朱甲惠 : 國譯 皇漢醫學 (第2權), 서울, 癸丑文化社, pp. 187~190, 1983.
12. 康秉秀 · 金永坂 : 臨床配合本草學, 서울, 永林社, p. 95, 1994.
13. 康舜洙 : 바른方劑學, 서울, 大星文化社, pp. 67~68, 1996.
14. 陸昌洙 外 : 韓藥의 藥理 · 成分 · 臨床응용, 서울, 癸丑文化社, pp. 695~699, 742~745, 1982.
15. 鄭津牟 : 中醫處方解說 · 臨床應用, 서울, 癸丑文化社, p. 288, 1986.
16. 王浴生 : 中藥藥理與應用, 北京, 人民衛生出版社, pp. 264~277, 1983.
17. 鄒積隆 : 古今藥方縱橫, 北京, 人民衛生出版社, pp. 327~346, 1994.
18. 具本弘 : 臨床應用 新 漢方處方 解說, 서울, 大韓教科書, pp. 483~488, 1985.
19. 김창민 외 : 中藥大辭典, 서울, 정담, pp. 88~103, 1998.
20. 李時珍 : 本草綱目, 北京, 人民衛生出版社, pp. 691~696, 1982.
21. 王筠默, 王恒芬 : 神農本草經校證, 北京, 吉林科學技術出版社, pp. 149~151, 1988.
22. 임진석 : 本經疏證, 서울, 아티전, pp. 43~50, 1998.
23. 徐國鈞 외 : 中國藥材學, 北京, 中國醫藥技術出版社, pp 241~248, 1996.
24. 陸昌洙 외 : 亞細亞本草學, 서울, 癸丑文化社, pp.403~407, 1973.
25. 辛民教 : 臨床本草學, 서울, 永林社, pp. 172~175, 1997.
26. 楊東喜 : 本草備要解析, 서울, 醫聖堂, pp. 18~21, 1969.
27. 凌一揆, 顏正華 : 中藥本草學, 서울, 보건신문사, pp. 642~644, 1979
28. 이태균, 문준전 : 甘草湯의 human immunodeficiency virus-1 억제능에 관한 연구, The journal of Dongguk oriental medicine, 1(1): 209-236, 1992.
29. 조영선, 감락두, 고광호 : 甘草의 분획과 glycyrrhizin이 황소정량의 prostaglandin synthetase 활성에 미치는 효과, Kor. J. Pharmacogn., 17(2): 107-112, 1986.
30. 은재순, 오찬호, 한종현 : 甘草 엑기스가 immobilization stress 부하후 혈중 corticosterone 및 histamine 함량變化에 미치는 影響, Kor. J. Parmacogn., 20(1): 37-42, 1989.
31. Yokozawa, T. Liu, ZW, Chen, CP. : Protective effects of glycyrrhizae radix extract and its compounds in renal hypoxia(ischemia)-reoxygenation (reperfusion) model, Phytomedicine, 6(6): 439-445. 2000.
32. Lin, IH. Hau, DM. You, JS. Huang, HF. Chen, KT. Chiou, YY. : effects of glycyrrhizae and glycyrrhizic acid on cellular immunocompetence in low-dose gamma-ray irradiated mice, Changgen Yi Xue Za Zhi. 22(3): 370-377, 1999.
33. Niwa, K. Hashimoto, M. Morishita, S. Yokohama, Y. Mori, H. Tamaya, T.: Preventive effects of Glycyrrhizae radix extract on estrogen-related endometrial carcinogenesis in mice, Jpn. J. Cancer Res. 90(7): 726-732. 34. 1999.
34. Pflugers Arch, ges. : Physiol. pp. 102, 123, 1904.
35. Snedecor, G. H. and W. G. Cochran : Statistical Methods, 6th ed. Amos. Iowa State Univ., 1967.