

少腹逐瘀湯이 흰쥐의 적출 자궁에 미치는 영향

동신대학교 한의과대학 부인과학교실

양승정, 진천식

ABSTRACT

A Study on the Effects of *Sobokchukeo-Tang* on the Isolated Uterine Muscle of Rats

Seung-Jeong Yang, Cheon-Sik Jin
Dept. of Oriental Gynecology, College of Oriental Medicine,
Dong Shin University

Purpose : This study was carried out to investigate the relaxational response to the water extract of Sobokchukeo-Tang(SCT) in isolated uterine muscle in rats.

Methods : Segments of uterine muscle obtained from female rats immediately after delivery were mounted in organ baths superfused on a polygraph. The effects of SCT on the tension of potassium induced contracture were studied in rat uterine smooth muscles. All experiments were performed in Krebs-Henseit solution which was aerated with 100% oxygen and kept at 37°C.

Results : KCl did not produce contraction in calcium-free solution, but CaCl₂ induced concentration-dependent contraction after depolarizing with KCl. SCT inhibited the tonic contraction of uterine muscle as dose dependent manner. And when SCT was pretreated in calcium-free medium, it showed more powerful relaxational effect. The effect of 10mg/ml concentration of SCT was equal to that of 9nM and 70nM of nifedipine and verapamil and the relaxational effect of SCT on rat uterine muscle can be assumed to be concerned with the action of cyclic AMP. But the action mechanism of relaxation on the rat uterine muscles were concerned with the calcium channel.

Conclusion : From this study we could suggest that the relaxational effect of SCT on uterine muscle be available to preventing and curing dysmenorrhea.

Key words : *Sobokchukeo-Tang*, isolated uterine muscle in rats, calcium channel, dysmenorrhea

I. 서 론

少腹逐瘀湯은 王¹⁾의 <醫林改錯>에 최초로 기재되어 “治小腹積塊疼痛，或有積塊不疼痛，或疼痛而無積塊，或少腹脹滿，或經血見時，先腰痠少腹脹，或經血一月見三五次，接連不斷，斷而又來，其色或紫或黑或塊或崩漏，兼少腹疼痛，或粉紅兼白帶。”를 치료할 목적으로立方되었다.

少腹逐瘀湯은 小茴香, 乾薑, 玄胡索, 没藥, 當歸, 川芎, 肉桂, 赤芍藥, 蒲黃, 五靈脂 등의 약물로 이루어져 溫裏祛寒, 活血化瘀, 止痛의 효능이 있어²⁻⁶⁾, 여성의 少腹에 寒滯瘀積하거나 衝任虛寒으로 瘀血이 內阻하여 血이 歸經하지 못해서 발생하는 月經困難症, 不正性器出血, 冷症, 不妊症, 子宮筋腫 등의 痘症을 치료한다^{7,8)}.

월경통은 痛經, 經行腹痛, 월경곤란증이라고도 하며, 월경기나 월경 전후에 주로 하복부 통증, 허리 통증 이외에도 오심, 구토, 어지러움, 설사, 두통, 신경과민 등의 나타나는 증상들을 모두 포함하는 병증이다. 월경통의 痘機는 氣滯血瘀, 寒濕凝滯, 氣血虛弱, 肝腎虛弱 등으로 大別 할 수 있으며 行氣, 活血, 散寒, 清熱, 補虛, 鴻實 등의 치법이 활용되는데, 이 중 寒濕凝滯型의 경우에 있어서 少腹逐瘀湯이 활용되고 있다⁹⁻¹⁰⁾.

서양의학적으로 월경통은 자궁근의 수축에 의한 경우에 프로스타글란дин과 관련하여 프로게스테론의 영향하에서 분비기의 자궁내막으로부터 PG F2 α가 합성되어 자궁 근육의 수축을 일으키고 혈관을 수축하여 수축경련과 동통을 일으키게 된다^{11,12)}.

少腹逐瘀湯을 이용한 연구로는 朴 등¹³⁾이 抗血栓 및 消炎, 鎮痛이 있음을, 신

등¹⁴⁾이 抗癌效果가 있음을, 金 등¹⁵⁾, 이 등¹⁶⁾이 子宮細胞株의 成長抑制가 있음을 보고하였으나 少腹逐瘀湯과 자궁근과 연결된 연구 보고는 접하지 못하였다.

이에 저자는 寒濕凝滯로 인하여 발생하는 월경통에 응용되고 있는 少腹逐瘀湯의 효능이 어떤 기전에 의한 것인지를究明하고자, 적출 자궁근의 자발적 수축, K⁺ 경축에서 위상성 수축, K⁺ 경축에서 긴장성 수축, CaCl₂ 농도별 처리, Ca²⁺-free KHS에서의 영향, Ca²⁺의 이동에 미치는 영향 등을 관찰하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 재료 및 방법

1. 재료

1) 동물

실험 동물은 체중 200g 정도의 임신경험이 없는 암컷 Sprague-Dawley계 흰쥐(대한실험동물센터, Korea)를 사용하였으며, 2주 이상 실험실 환경에 적응시킨 동안 고형사료(삼양 배합사료 실험동물용, 삼양유지사료, Korea)와 물을 충분히 공급하면서, 2주 이상 실험실 환경(온도, 22±2°C; 밤/낮, 12hrs)에 적응시킨 후 사용하였다. 실험에 사용하기 24시간 전에 17-β-estradiol을 100μg/kg로 피하 주사하였다.

2) 약제

본 실험에 사용한 少腹逐瘀湯의 구성은 古今醫方에 준하였으며¹⁷⁾, 사용한 약재들은 동신대학교 부속 한방병원에서 구입·정선하여 사용하였고, 1첩의 구성과 대용은 다음과 같다(Table 1).

3) 시약 및 기기

실험에 사용한 시약은 nifedipine, verapamil, NaCl, KCl, NaH₂PO₄,

$MgSO_4$, $CaCl_2$, $NaHCO_3$, glucose 등은 Sigma(co. U.S.A.)의 제품을 사용하였고, 기타 시약들도 특급 제품을 사용하였다.

기기는 환류추출기(Tops, Korea), 감압 농축기(Tokyo Rikakikai, Japan), 동결건조기(Samwon, Korea), pH meter(inoLab, Germany), 저온냉동고(Samsung, Korea), force-displacement transducer가 장착된 polygraph(Grass instrument Co., U.S.A.) 등을 사용하였다.

Table 1. Prescription of Sobokchukeo-Tang(SCT).

韓藥名	學名	重量(g)
當歸	<i>Angelica gigas</i>	9
蒲黃	<i>Typha orientalis</i>	9
五靈脂	<i>Trogopterus xanthipes</i>	6
赤芍藥	<i>Paeonia lactiflora</i>	6
川芎	<i>Cnidium officinale</i>	6
沒藥	<i>Commiphora myrrha</i>	6
玄胡索	<i>Corydalis turtschaninovii</i>	3
乾薑	<i>Zingiberis officinale</i>	3
桂心	<i>Cinnamomum cassia</i>	3
小茴香	<i>Foeniculum vulgare</i>	6
Total Amount		57

2. 方法²⁰⁻²⁸⁾

1) 약재의 추출

少腹逐瘀湯 2첩에 해당하는 약재 114g에 증류수 1,500ml을 가하여 환류추출기로 2시간 동안 전탕한 후 여과하고 상층액을 감압 농축하고 24시간 동결건조기에서 추출물 15.2g(수득율 13.3%)을 얻었다. 少腹逐瘀湯 추출물(SCT)을 사용치 않을 때는 냉동 보관해 두었다가 실험 직전에 필요한 농도에 맞춰 희석하여 신선하게 사용하였다.

2) 생리 영양액의 제조

적출된 자궁 평활근의 정상적인 유지를 위한 생리 영양액(Krebs-Henseleit

solution, KHS)의 기본적인 조성은 $NaCl$ 130mM, KCl 4.7mM, NaH_2PO_4 1.18mM, $MgSO_4$ 1.17mM, $CaCl_2$ 1.6mM, $NaHCO_3$ 14.9mM, 그리고 glucose 5.5mM이고, pH는 7.4로 유지하였다.

3) 적출 자궁 절편의 제작

암컷 흰쥐를 경추 탈구로 희생시킨 후 즉시 복부를 중앙 절개하여 자궁을 분리 적출하였다. 기타의 구체적인 실험은 Briggs 등¹⁸⁻¹⁹⁾의 방법에 준하였다. 적출된 자궁 조직을 4°C의 산소가 포화된 KHS에 넣고 안과용 미세 가위와 편셋을 이용하여 조직을 손상하지 않도록 주의하여 주위의 결합조직을 제거한 후 근육조직의 양 끝을 결찰하여 등근 모양의 자궁 절편을 만들었다. 자궁 절편의 내막을 면봉으로 긁고 3mm×10mm의 절편으로 잘라 사용하였다. 자궁 절편의 한쪽 끝은 50ml의 KHS가 함유되어 있는 이중벽 초자체인 조직 배양기(organ chamber)에 넣고 L자형 스테인레스 고리를 이용하여 장력 변환기(Grass FT-03)에 고정시켜 polygraph로 수축 및 이완 운동 곡선을 묘사하여 장력의 변화를 측정하였다.

4) 적출 자궁근 절편의 수축력 측정

이중벽 사이를 보온된 물로 계속 순환 시켜 배양기 내의 KHS를 37°C로 계속 유지시키고 95% 산소와 5% 탄소의 혼합 기체를 계속 공급하였다. 필요에 따라서는 실험 시작 전 2 시간 동안 1g의 기초 장력을 주어 평형시킨 후 안정된 후 실험을 시작하였으며, 여기에 각 약물을 투여하여 나타나는 장력의 변화를 관찰하였다.

자궁근의 수축력을 측정하기 위하여 95% O_2 가 공급되고 온도가 37°C가 유지되며, 20ml의 KHS가 담긴 배양기의 바닥

에 장치된 고리에 적출 자궁근의 한쪽 부분을 걸고, 다른 쪽 부분은 force-displacement transducer에 매달아 그 결과를 생리기록계에 기록하였다. 실험을 진행하는 동안 매 15분마다 신선한 KHS를 바꿔주었다.

5) Ca^{2+} 이동의 측정

배양액으로부터 자궁근으로 이동된 Ca^{2+} 의 양을 측정하기 위하여 수축력 실험에서와 같은 조건으로 만든 근육 절편을 위와 같은 조성의 KHS에서 평형시킨 후, 각 조건의 용액에서 3분간 배양하였다. 이후 조직을 꺼내어 45분간 Ca^{2+} 이 없고 2mM의 EGTA를 포함한 냉각된 KHS에 넣어 세포 외부의 Ca^{2+} 을 제거한 다음 조직의 물기를 제거하고 무게를 달았다. 이후 분쇄기로 조직은 중류수에서 마쇄한 다음 Ca 측정용 킷(아산제약, 한국)을 이용하여 조직 내 Ca 농도를 측정하였다.

3. 통계처리

실험 자료에 대한 통계적 분석은 통계 패키지인 SAS (The SAS System for Windows, ver. 6.12, SAS Institute, U.S.A.)를 이용하였다. 실험 성적은 평균 \pm 표준오차(mean \pm S.E.)로 나타내었으며, 각 실험군 간 평균의 차이를 검정할 때

에는 Student's t-test로 검정하여 p-값이 0.05 미만일 때 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

III. 성 적

1. K^+ 경축에 대한 세포 외 Ca^{2+} 의 영향 확인

대부분의 평활근에서 세포 외 K^+ 농도를 높이면 막전압의 탈분극이 지속되면 서 이른바 K^+ -경축이 나타난다(Evans DHL, 1958)(Urakawa N, 1964)(Imai S, 1967). 자궁 조직 절편에서의 K^+ 경축과 이에 대한 세포 외 Ca^{2+} 의 효과를 80mM KCl에 의한 K^+ 경축의 장력을 관찰하였다.

세포 외 Ca^{2+} 이 존재하는 경우에서의 경축 장력은 비교적 잘 유지되었으나, 1mM 농도의 EGTA를 이용해 배양액에서의 Ca^{2+} 를 제거한 상태에서 K^+ 경축을 유발하였을 때 10mg 무게의 자궁 조직에서 0.5g 정도의 경축 장력을 보였으며 이 때의 장력은 잘 유지되지 못하였다. 경축 장력이 소실된 후 1, 5, 10, 20mM 농도의 Ca^{2+} 를 더하자 다시 장력이 발생하여 잘 유지되었고 그 크기는 Ca^{2+} 농도가 높아짐에 따라 커졌다(Fig. 1).

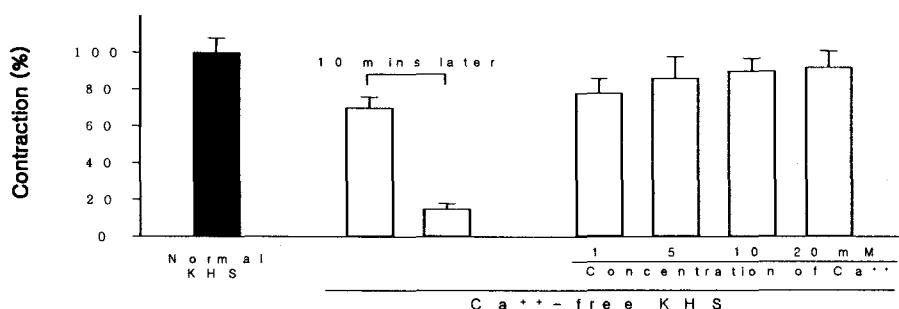


Fig. 1. Effects of external Ca^{2+} on the potassium contracture in rat uterine strips. The contracture was induced by 80mM KCl and various concentrations of Ca^{2+} were applied to Ca^{2+} -free KHS.

2. 적출 자궁근의 자발적 수축에 미치는 SCT의 영향

자발적으로 수축하고 있는 자궁근 조직에 SCT를 가하면 잠시 수축이 지연된 후 자발적 수축이 지속되나 그 크기는

농도가 높아짐에 따라 점차 감소하여 20mg/ml 농도에서는 거의 수축이 줄어들었다(Fig. 2A). 이에 비해 수축의 빈도에 있어서는 SCT가 거의 영향을 미치지 못하였다(Fig. 2B)

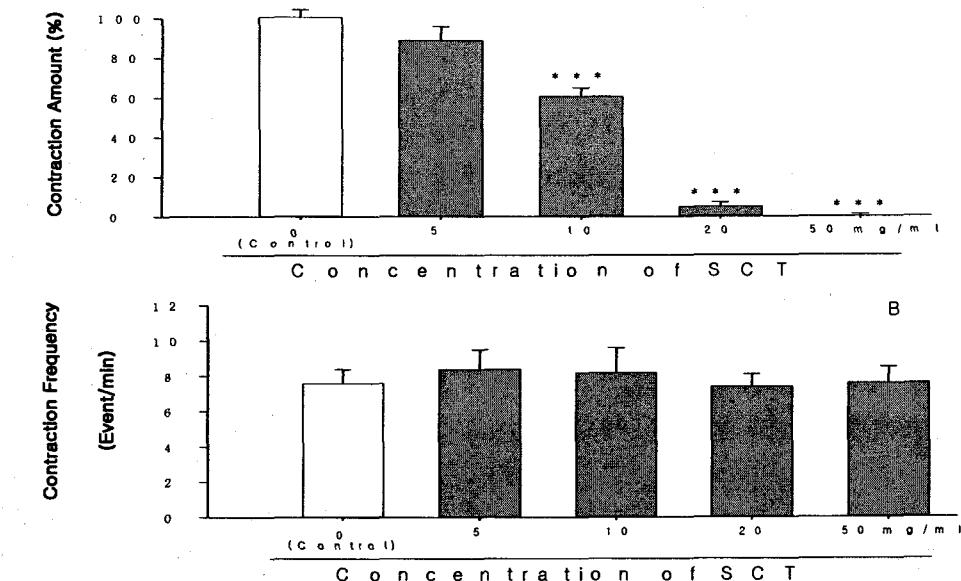


Fig. 2. Effect of SCT on the phasic contraction of spontaneously contracting rat uterine strips.

*: Significantly different when compared with control. (***, p<0.001)

3. K⁺ 경축에서 위상성 수축에 대한 SCT의 영향

적출 자궁근을 배양하고 있는 정상 KHS에 여러 농도의 SCT를 포함하고 있

는 80mM KCl 용액으로 교환하여 K⁺ 경축을 유발하였을 때 위상성 수축은 감소하는 경향을 보였지만 크기에 있어서는 거의 변화가 없었다(Fig. 3).



Fig. 3. Effect of SCT on the potassium contracture. SCT suppresses the phasic contraction and the decaying rate was increased in accordance with the increasement of SCT concentration.

4. K⁺ 경축에서 긴장성 수축에 대한 SCT의 영향

긴장성 수축에 대한 SCT의 영향을 관찰하기 위해 미리 80mM KCl 용액에 의한 K⁺ 경축을 일으켜 유지되고 있던

긴장성 수축 부분에 여러 농도의 SCT를 첨가하면서 관찰한 결과 SCT 농도의 증가에 따라 장력의 크기는 줄어드는 결과를 보였다(Fig. 4).

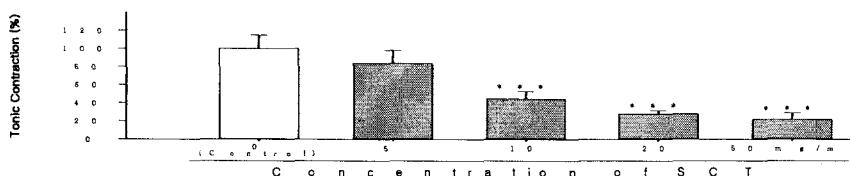


Fig. 4. Effect of SCT on the tonic contraction of potassium contracture. SCT suppresses the tonic contraction dose dependently.

* : Significantly different when compared with control. (***, p<0.001)

5. CaCl₂ 농도별 처리에 따른 SCT의 영향

KHS에 CaCl₂를 0.1, 1, 10mM 농도로 전처치한 후 80mM KCl과 10mg/ml 농

도의 SCT를 처리하였을 경우 적출 자궁근의 장력 변화를 관찰하였다. 그 결과 Ca²⁺ 농도에 따라 적출 자궁근의 수축력이 증가하였다(Fig. 5).

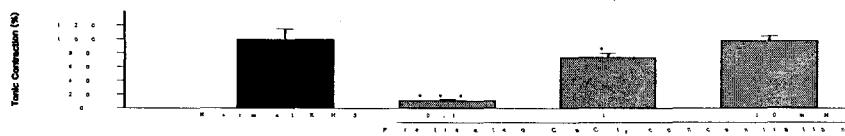


Fig. 5. Effect of external calcium on the potassium contracture suppressed with Ca²⁺-free or 10mg/ml SCT, 80mM KCl KHS. When suppressed with Ca²⁺-free solution addition of Ca developed contracture rapidly but in the case of suppression with SCT, addition of Ca induced slightly small tension.

* : Significantly different when compared with normal KHS. (*, p<0.05; ***, p<0.001)

6. Ca²⁺-free KHS에서 SCT 전처치의 영향

Ca²⁺-free KHS에 SCT를 전처치하고 난 후 CaCl₂를 0.1, 1, 10mM 농도로 배

양액에 처치했을 경우 적출 자궁근의 장력 변화를 관찰하였다. 그 결과 Ca²⁺의 농도에 따라 적출 자궁근의 수축력이 증가하였다(Fig. 6).

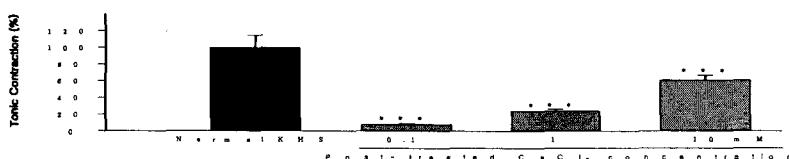


Fig. 6. Effect of substituting the bath with Ca²⁺-free, 80mM KCl KHS on the contracture tension in rat uterine strips of which intracellular Ca storage site were preloaded with high external Ca.

* : Significantly different when compared with normal KHS. (***, p<0.001)

7. 긴장성 수축에 대한 nifedipine과 verapamil의 영향

80mM 농도의 KCl에 의해 유도된 경축에 1~60nM 농도의 nifedipine과 10nM~0.6μM 농도의 verapamil을 처리하여 적출 자궁근의 장력 변화를 관찰하

였다. 두 가지 약물 모두에서 농도 의존적인 이완 효과가 나타났다(Fig. 7). 위와 같은 실험에서 IC₅₀은 nifedipine의 경우 약 9nM, verapamil의 경우는 약 70nM 정도로 나타났다.

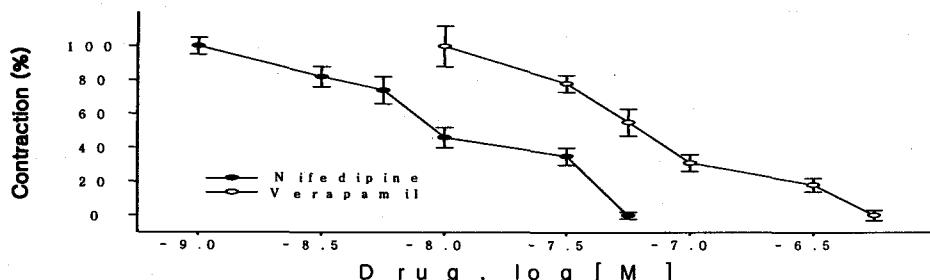


Fig. 7. Effects of nifedipine and verapamil on 80mM KCl induced tonic contraction in isolated rat uterine strips. The vertical bars represent the standard errors.

8. SCT의 이완 효과에 대한 TPCK의 영향

L-1-tosylamide-2-phenylethyl chloromethyl ketone(TPCK)는 cyclic AMP 의존형 protein kinase로 본 연구에서는 80mM KCl을 투여하기 10분전에 TPCK 5

μM을 배양액에 전처치하였다. TPCK 전처치는 KCl에 의한 긴장성 수축에 아무런 영향을 미치지 않았다.

TPCK 전처치는 SCT를 투여하였을 경우의 이완을 억제시키는 경향을 보였다(Fig. 8).

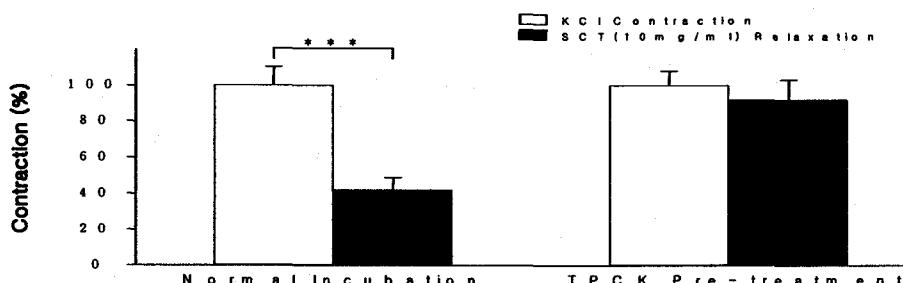


Fig. 8. Effect of the inhibitor of cyclic AMP-dependent protein kinase TPCK on relaxation produced by SCT in tonic contraction induced by 80mM KCl in rat uterine strips.

* : Significantly different when compared. (***, p<0.001)

9. Ca^{2+} 의 이동에 미치는 SCT의 영향

Ca^{2+} 배양된 자궁근에서의 Ca^{2+} 농도

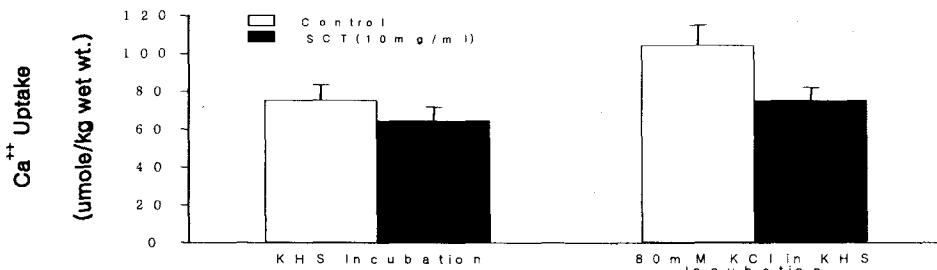


Fig. 9. Effect of SCT on the Ca^{2+} uptake of rat uterine strips in KHS and 80mM concentration of KCl.

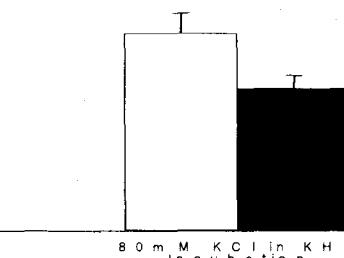
IV. 考 察

少腹逐瘀湯은 王¹⁾의 <醫林改錯>에 최초로 기재되어 “治小腹積塊疼痛，或有積塊不疼痛，或疼痛而無積塊，或少腹脹滿，或經血見時，先腰痠少腹脹，或經血一月見三五次，接連不斷，斷而又來，其色或紫或黑或塊或崩漏，兼少腹疼痛，或粉紅兼白帶。”를 치료할 목적으로立方되었다.

少腹逐瘀湯을 구성하는 약물의 약성과 효능을 살펴보면 當歸는 味甘辛하고 性溫하며 補血和血·調經止痛하고, 赤芍藥은 味苦하고 性微寒하며 活血去瘀하고, 川芎은 味辛하고 性溫하며 活血行氣·止痛하고, 蒲黃은 味甘하고 性平하며 活血去瘀하고, 五靈脂은 味鹹하고 性溫하며 去瘀止痛하고, 没藥은 味苦하고 性平하여 活血去瘀止痛하며, 玄胡索은 味辛苦하고 性溫하며 活血去瘀·止痛하고 肉桂는 味甘辛하고 性熱하며 溫中補陽·散寒止痛하고, 乾薑은 味辛하고 性熱하며 溫中回陽하고, 小茴香은 味辛하고 性溫하며 理氣止痛한다²⁹⁾.

이상을 종합해보면 少腹逐瘀湯은 溫經

를 측정하여 SCT의 작용을 확인한 결과 SCT는 80mM KCl에 의해 증가된 Ca^{2+} 를 억제하였다(Fig. 9).



散寒의 肉桂, 乾薑, 小茴香, 養血活血行瘀의 當歸, 川芎, 赤芍藥, 化瘀止痛의 玄胡索, 五靈脂, 蒲黃, 没藥으로 구성되어 있으며, 少腹逐瘀湯은 活血去瘀, 溫經止痛시키는 처방임을 알 수 있다⁶⁾.

월경통은 月經期 혹은 經行前後에 小腹 및 腰部의 疼痛이 나타나 때로는 甚하여 참기 어려운 것으로 成熟期 여성에서 頻發하여 개인의 불편뿐만 아니라 사회적인 손실도 가져오는 病證이다. 歷代文獻에서 ‘痛經’, ‘經前腹痛’, ‘經行腹痛’, ‘月水來腹痛’, ‘經後腹痛’ 등의 명칭으로 언급되었으며, 주로 월경 3-5일전부터 월경전 및 월경기간중에 나타난다. 여성은 월경 기간 혹은 그 전후로 생리적 변화가 빠르며 정신적 인자, 체질의 쇠약, 六淫 등에 영향을 많이 받게 된다³⁰⁻³⁵⁾.

月經痛을 일으키는 病因으로 瘀血, 補虛弱, 思慮와 鬱怒 등의 内因과 風冷, 寒邪, 寒濕, 濕熱 等의 外因으로 나눌 수 있다. 이러한 병인이 疼痛의 發生時期에 따라 常時, 經前, 經後로 구분되어 虛實에 따라 不通則痛과 不榮則痛으로 나눌 수 있는데, 이는 각각 氣滯血瘀, 寒濕凝

滯, 濕熱下注, 氣血虛弱, 肝腎虛損 등으로 나뉘어지는데, 치료원칙은 衝任氣血을 조화시키는 것으로 경우에 따라 行氣, 活血, 散寒, 清熱, 補虛, 獨實 등을證에 맞추어 활용한다³⁶⁻⁴⁰⁾.

원인 중 寒濕凝滯型의 경우에 있어서 증상으로는 월경전 혹은 월경기에 아랫배가 차고 아프며 허리까지 아프고, 덥게 하면 통증이 완화된다. 간혹 월경량은 적고 월경색은 黑滯하며 혈괴가 있다. 간혹 월경기간이 연장되기도 한다. 안색이 靑白하고, 사지에 濕氣가 없으며, 찬 것을 싫어하면서 몸이 아픈 등의 증상이 있다. 舌은 淡黯하고, 苔는 白滑하며, 脈은 沉緊하게 나타나며, 少腹逐瘀湯을 사용하여 치료한다⁹⁾.

서양의학적으로 월경통의 원인으로 프로스타글란딘의 자궁근 활성요인설로 자궁내막으로부터 프로스타글란딘이 합성되어 자궁근육의 수축을 일으키고 혈관을 수축하여 수축경련과 동통을 유발한다는 설 외에 속발성월경통과 프로스타글란딘 요인설, 내분비 요인설, 해부학적 요인설, 정신적 요인설, 기질적 병변설이 있다. 그 중 월경통이 자궁근의 수축에 의한 경우에는 프로스타글란딘과 관련하여 프로게스테론의 영향하에서 분비기의 자궁내막으로부터 PG F2 α 가 합성되어 자궁 근육의 수축을 일으키고 혈관을 수축하여 수축경련과 동통을 일으키게 된다^{11,12)}.

본 연구에서는 少腹逐瘀湯을 이용하여 흰쥐의 적출 자궁에 대한 영향을 조사하여 월경통을 비롯한 자궁과 관련된 질환에 사용될 수 있는지를 검토하여 보았다.

少腹逐瘀湯이 瘀血로 인한 여러 병증의 치료에 多用될 수 있음을 지금까지의

많은 임상가들의 경험을 통해서도 확인된 바 있다. 그러나 少腹逐瘀湯에 관한 한의학에서의 실험을 통한 연구 결과는朴 등¹³⁾이 carrageenin으로 인한 부종 억제 효과와 醋酸에 의한 통증의 진통 효과 등을 관찰하여 瘀血을 해소시키는 효과가 있음을 보고하였고, 金 등^{15), 李 등¹⁶⁾이 子宮細胞株의 成長抑制에 관한 연구를 통해 정상 子宮細胞株에 비해 子宮筋腫細胞株 및 子宮癌細胞株에서 더 효과적으로 세포의 성장을 억제 및 생존율 저하시킨다는 결과를 발표하였다.}

위와 같이 瘀血과 관련되는 질환에 사용할 수 있다는 연구 결과로 미루어 瘀血에 의한 자궁 질환에 대해 少腹逐瘀湯이 효과적으로 사용될 수 있을 것으로 생각되어 본 연구를 시작하게 되었으며, 그 결과 자궁을 이완시키는 효능과 그 기전을 확인할 수 있었다.

일반적으로 평활근 세포에서 세포 외액의 K⁺ 농도를 높여주면 심장근이나 골격근에서와 같이 세포막이 탈분극 되면서 지속성 수축인 경축이 나타난다¹⁸⁻²¹⁾. 평활근의 K⁺ 경축을 일으키기 위해 동원되는 Ca²⁺의 공급원으로는 세포 외 Ca²⁺ 유입과 세포내 저장고로부터 유리되는 Ca²⁺ 두 가지를 들 수 있으며²²⁾ 저자에 따라서는 위상성 부분은 세포 내 저장고로부터 유리된 Ca²⁺, 긴장성 부분은 세포 외로부터 유리된 Ca²⁺에 의한다 하고²³⁾ 또는 긴장성 부분이 세포내 저장고에서 유리된 Ca²⁺에 의존한다 하였다²⁰⁾. 이에 대해 한 등²¹⁾은 위상성 수축에 필요한 Ca²⁺의 일부는 세포내 저장고에서 유리되나 긴장성 수축은 세포 외액 Ca²⁺의 유입에 의존함을 보였다. 그러므로 자궁근의 수축에는 세포 외로부터의 Ca²⁺의 유입이

주요하게 작용함을 알 수 있다.

少腹逐瘀湯은 자발적으로 수축하고 있는 자궁근 조직에 대하여 수축의 빈도에는 영향을 미치지 못하였으나 수축의 크기에 대해서는 少腹逐瘀湯의 농도가 증가함에 따라 자발적 수축의 크기는 줄어들었다(Fig. 2). 80mM KCl에 의한 K^+ 경축을 유발하였을 때 위상성 수축에 대해서는 少腹逐瘀湯이 거의 영향을 미치지 못하였으나(Fig. 3) 긴장성 수축에 있어서는 여러 농도의 少腹逐瘀湯을 첨가하면서 관찰한 결과 농도의 증가에 따라 장력의 크기는 줄어드는 결과를 보였다 (Fig. 4). 이러한 결과는 근육의 수축과 이완이 근장 내 Ca^{2+} 농도에 의해 결정된다고 보면 장력의 감소는 근장 내 Ca^{2+} 농도 저하를 의미한다. 이처럼 근장 내 Ca^{2+} 농도가 저하될 가능성은 세포 밖에서의 유입 저하나 세포 내 저장고로부터의 유리 저하 혹은 세포 내 저장고에서의 흡수 촉진을 들 수 있다.

세포 외액에서의 Ca^{2+} 농도에 따른 적출 자궁근의 수축력은 Fig. 5에서와 같이 농도 의존적으로 증가하였고 Ca^{2+} 이 없는 KHS에서 少腹逐瘀湯을 전처치 하고 이후에 Ca^{2+} 를 0.1, 1, 10mM 농도로 배양액에 처치했을 경우에는 Ca^{2+} 의 농도에 따라 적출 자궁근의 수축력이 증가하기는 하였으나(Fig. 6) Fig. 5에서와 같은 뚜렷한 증가의 양상은 보이지 못하였다. 이러한 결과로 인해 少腹逐瘀湯은 Ca^{2+} 이 외부로부터 자궁근으로 유입되는 것을 억제하는 효과가 있음을 추정할 수 있게 한다.

이러한 효과의 정도를 객관적으로 평가하기 위해 칼슘 길항제²⁰⁾인 nifedipine과 verapamil의 효과와 비교하여 보았다. 칼슘 길항제는 평활근 세포의 칼슘 흡수

를 방해하는 작용을 한다. 긴장성 수축에 대한 nifedipine과 verapamil의 작용을 확인하기 위해 80mM 농도의 KCl에 의해 유도된 경축에서 nifedipine과 verapamil의 IC_{50} 은 각각 약 9nM와 70nM 정도로 나타났으며(Fig. 7) 이는 少腹逐瘀湯의 농도 10mg/ml와 유사한 작용에 해당된다.

少腹逐瘀湯의 작용이 cyclic AMP와 관련이 있는지를 확인하기 위하여 TPCK를 전처치하여 긴장성 수축의 변화를 살펴보았다. TPCK는 cyclic AMP 의존형 protein kinase로 5μM을 배양액에 전처치하였다. 그 결과 KCl에 의한 긴장성 수축에 아무런 영향을 미치지 않았으며, 少腹逐瘀湯을 투여하였을 경우의 이완을 억제시키는 경향을 보였다(Fig. 8). 따라서 少腹逐瘀湯의 자궁근 이완 기전에 cyclic AMP가 관여함을 알 수 있다. Cyclic AMP는 대체적으로 아드레날린성 β -receptor 홍분 약물인 catecholamine 등에 의한 평활근 이완의 작용 인자로 인정되고 있다²⁵⁾.

이상의 내용들을 종합하면 少腹逐瘀湯이 어떤 특정 수축 물질이나 수용체와의 작용을 방해하거나, 혹은 직접 억제성 수용체와의 작용보다는 비특이적으로 Ca^{2+} 의 이동에 영향을 미쳐 억제 작용을 나타내는 것으로 추정할 수 있다. 따라서 이를 확인하기 위하여 Ca^{2+} 배양된 자궁근에서의 Ca^{2+} 농도를 측정하여 少腹逐瘀湯의 작용을 확인한 결과 KCl에 의해 증가된 Ca^{2+} 를 억제하였다(Fig. 9).

위에서 설명한 결과들만으로는 평활근에 나타나는 少腹逐瘀湯의 효과를 적절히 설명하기에는 어려움이 많으며, 실제 이를 뒷받침할 만한 증거도 충분하지 못

하다. BaCl_2 는 많은 조직에서 Ca^{2+} 과 같은 통로를 통해 유입되어 Ca^{2+} 을 대치하는 효과가 있는 것으로 보고되고 있어²⁶⁻²⁸⁾ 少腹逐瘀湯이 Ca^{2+} 의 유입과 같은 기전으로 BaCl_2 에 의한 수축에서 나타난 少腹逐瘀湯의 경쟁적 억제 양상도 설명이 가능하다.

또한 고농도 KCl로 탈분극 시킨 자궁 근에서 외부 Ca^{2+} 유입에 의한 수축이 少腹逐瘀湯에 의해 경쟁적으로 억제되는 것으로 보아 少腹逐瘀湯의 작용이 Ca^{2+} 의 이동에 직접 영향을 미쳐 억제효과를 나타냄을 암시하고 있고, 또한 실제 Ca^{2+} 의 유입에 少腹逐瘀湯이 직접 억제 작용을 나타냄으로서 少腹逐瘀湯의 억제효과가 특정 수용체에 대한 작용보다는 Ca^{2+} 채널에 직접 작용함으로써 나타날 가능성 을 시사해 준다.

이상의 결과들로 미루어 少腹逐瘀湯이 흰쥐의 자궁근에서 나타내는 수축 억제 작용은 세포막을 통한 Ca^{2+} 의 이동을 직접 억제하여 나타나는 것으로 생각된다.

V. 結 論

少腹逐瘀湯이 흰쥐의 적출 자궁근에 미치는 기전을究明하고자, 적출 자궁근의 자발적 수축, K^+ 경축에서 위상성 수축, K^+ 경축에서 긴장성 수축, CaCl_2 농도별 처리, Ca^{2+} -free KHS에서의 영향, Ca^{2+} 의 이동에 미치는 영향 등을 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 少腹逐瘀湯은 자발적으로 수축하고 있는 자궁근 조직에 대하여 수축의 빈도에는 영향을 미치지 못하였으나, 농도의 증가에 따라 자발적 수축의 크기는 줄어들었다.

2. KCl에 의한 K^+ 경축을 유발하였을 때 위상성 수축에 대해서는 少腹逐瘀湯이 거의 영향을 미치지 못하였으나 긴장성 수축에 있어서는 농도의 증가에 따라 장력의 유의성있게 감소하였다.
3. 세포 외액에서의 Ca^{2+} 농도에 따른 적출 자궁근의 수축력은 少腹逐瘀湯의 농도에 의존하여 증가하였으나, 少腹逐瘀湯을 전처치한 경우에는 Ca^{2+} 를 여러 농도로 배양액에 처치했을 경우에 수축력이 증가하기는 하였으나 유의성이 없었다.
4. KCl에 의해 유도된 경축에서 10mg/ml 농도의 少腹逐瘀湯의 적출 자궁근 이완 효과는 약 9nM과 70nM의 nifedipine과 verapamil의 효과에 해당하였다.
5. 少腹逐瘀湯의 자궁근 이완 기전에 cyclic AMP가 관여하는 것으로 생각되나, 아드레날린성 β -receptor와 직접적인 관계는 없는 것으로 생각된다.
6. 少腹逐瘀湯은 자궁의 이완에 BaCl_2 와 경쟁적 억제 작용을 나타내었다.
7. 少腹逐瘀湯이 자궁근 수축에서 나타내는 억제 효과는 Ca^{2+} 채널에 직접 작용함으로써 나타날 가능성 높은 것으로 생각된다.

□ 투 고 일 : 2005년 07월 25일

□ 심 사 일 : 2005년 08월 01일

□ 심사완료일 : 2005년 08월 10일

參考文獻

1. 王勳臣. 醫林改錯. 서울: 一中社. 1992; 107-109.
2. 羅元愷. 中醫婦科學. 上海:上海科學技術出版社. 1986; 31, 54-56.
3. 孫久齡. 婦科證治. 河北:河北人民衛生出版社. 1983; 76-79.
4. 劉元鵬. 婦科治驗. 湖北:湖北科學技術出版社. 1985; 273-274.
5. 梁恒茂, 張文閣. 實用中醫婦科方劑學. 陝西:陝西科學技術出版社. 1988; 58.
6. 夏桂成. 實用婦科方劑學. 北京: 人民衛生出版社. 1997; 180-181.
7. 彭懷. 中醫方劑大辭典. 北京: 人民衛生出版社. 1994; 445.
8. 白剛, 肖洪. 中藥方劑研究與應用大全. 北京: 新華出版社. 1995; 167-168.
9. 한의부인과학 편찬위원회. 韓醫婦人科學(上). 서울: 도서출판 정담. 2001; 177-182.
10. 王永炎, 王耀廷. 今日中醫婦科. 北京: 人民衛生出版社. 2000; 92-140.
11. 대한산부인과학회. 부인과학 제3판. 서울: 도서출판 칼빈서적. 1997; 229-255.
12. 최유덕 편. 새임상 부인과학. 서울: 고려의학. 2001; 145-156.
13. 朴炳烈, 李相洙. 少腹逐瘀湯의 抗血栓 및 消炎, 鎮痛에 미치는 影響. 大韓韓方婦人科學會誌. 1996; 9(1): 81-96.
14. 신원웅, 최주선, 길재호. 少腹逐瘀湯과 加味少腹逐瘀湯의 抗癌活性에 미치는 영향. 大韓韓醫學會誌. 2001; 22(2): 22-30.
15. 金敏娥, 白承嬉, 崔圭東. 少腹逐瘀湯의 子宮細胞株의 成長抑制에 미치는 影響. 大韓韓方婦人科學會誌. 2000; 13(2): 186-200.
16. 李榮林, 白承嬉. 少腹逐瘀湯의 子宮筋腫細胞의 成長抑制와 MAP Kinase 活性 및 Cell Apoptosis에 미치는 影響. 大韓韓方婦人科學會誌. 2003; 16(2): 1-17.
17. 楊溫祥, 劉翠榮. 古今醫方. 河南: 河南科學技術出版社. 1961; 184.
18. Briggs AH. Calcium movement during potassium contracture in isolated rabbit aortic strip. Am J Physiol. 1962; 203: 849-852.
19. Evans DHL, Schild HO and Thesleff S. Effects of drugs on depolarized plain muscle. J physiol. 1958; 143: 474-485.
20. Imai S and Takeda K. Actions of calcium and certain multivalent cations on potassium contracture of guinea pig's taenia coli. J. Physiol. 1967; 190: 155-169.
21. Urakawa N and Holland WC. Ca^{45} Uptake and tissue calcium in K-induced phasic and tonic contraction in taenia coli. Am. J. Physiol. 1964; 207: 873-876.
22. Kuriyama H. Excitation-contraction coupling in various visceral smooth muscles. In: Smooth Muscle; An assessment of current knowledge. Edward Arnold. 1981.
23. 한종설, 이재현. 흰쥐 자궁근의 K-경축에 미치는 Caffein 및 Carbachol의 영향. 大韓產婦會誌. 1984; 27(10): 1316 -1326.

24. Milena RK and Tsanko SS. Effect of nifedipine, verapamil and diltiazem on the enzyme-inducing activity of phenobarbital and beta-naphthoflavone. General Pharmacology: The Vascular System. 1995; 26(1): 225-228.
25. 이창업, 권종국 등. 가토 적출 자궁근의 운동성에 관한 연구. Korean J Vet Res. 1982; 22(1): 1-7.
26. Daniel EE. On the roles of calcium, strontium and barium in contraction and excitability of rat uterine muscle. Arch Int Pharmacodyn. 1963; 146: 298.
27. Douglas WW, Rubin RP. Stimulant action of barium on the adrenal medulla. Nature. 1964; 203: 305.
28. Weiss B and Hait WN. Selective cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibitors as potential therapeutic agents. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1977; 17: 441.
29. 李尙仁 등. 漢藥臨床應用. 서울: 成輔社. 1993; 230, 232, 237, 277, 299, 308, 317, 327, 337, 399.
30. 羅元愷. 實用中醫婦科學. 上海: 上海科學技術出版社. 1994; 71-76.
31. 張景岳 編著. 景岳全書(下). 서울: 大星文化社. 1992; 8-10.
32. 吳謙 等編. 醫宗金鑑(下). 北京: 人民衛生出版社. 1982; 11, 16-17.
33. 蕭壠 著. 女科經綸. 北京: 中國中醫藥出版社. 1997; 9-10.
34. 武之望 輯著. 濟陰綱目. 서울: 大城出版社. 1997; 9-11.
35. 葉天士 原著. 新編傅青主男女科 葉天士女科. 서울: 大星文化社. 1992; 198-199.
36. 羅元愷 主編. 中醫婦科學. 北京: 人民衛生出版社. 1995; 103-112.
37. 邵福華 主編. 中西醫婦科臨證指南. 北京: 中國中醫藥出版社. 1994; 291-304.
38. 陳貴延 楊思澎 主編. 實用中西醫結合診斷治療學(上冊). 서울: 一中社. 1992; 1009-1013.
39. 曾立崑 彭叔余 著. 婦兒科疑難病的中醫治療. 北京: 人民軍醫出版社. 1996; 1-6
40. 郭志強等 主編. 中醫婦科臨床手冊. 北京: 人民衛生出版社. 1996; 120-125.