

박동관류 심방모델에서 강심효과를 나타내는 단미 한약재 검색

이윤정^{1,2,3} · 권오정³ · 김혜읍^{1,2} · 남궁승^{1,2,3} · 이재윤² · 유윤조⁴ · 강대길^{1,2,3*}

1: 원광대학교 한의과대학 생리학교실, 2: 원광대학교 한의학전문대학원 천연물개발학,
3: 원광대학교 한방체액조절연구센터, 4: 우석대학교 한의과대학 생리학교실

Screening of Positive Inotropic Effect from Herbal Extracts in Beating Rabbit Atria

Yun Jung Lee^{1,2,3}, Oh Jeong Kwon³, Hye Yoom Kim^{1,2}, Seung Namgung^{1,2,3}, Jae Yun Lee²,
Yun Cho Yu⁴, Dae Gill Kang^{1,2,3*}

1: Department of Physiology, College of Korean Medicine,

2: Department of Herbal Resources, Professional Graduate School of Korean Medicine,

3: Hanbang Body-fluid Research Center, Wonkwang University,

4: Department of Physiology, College of Korean Medicine, Woosuk University

Many medicinal plants have been used for the treatment of edema, jaundice, and gonorrhoea in traditional Oriental medicine. This screening study was designed to search the positive inotropic effects of herbal extracts in beating rabbit atria. Aquarius extracts of twenty six herbs were examined in atrial mechanical dynamics such as pulse pressure and stroke volume and atrial natriuretic peptide (ANP), one of the main hormones involved in the regulation of the body fluid and blood pressure homeostasis in perfused beating rabbit atria. *Sophora flavescens* Ait., *Rheum officinale* Baill., *Acorus gramineus* Sol., *Chelidonium majus* L., *Pulsatilla koreana* Nakai., *Reynoutria japonica* Houtt., *Euphorbia lathyris* L., *Pyrrhosia lingua* (Thunb.) Farwell, *Poncirus trifoliata* Rafin., *Anemarrhena asphodeloides* Bunge, *Kochia scoparia* Schrad. significantly increased stroke volume and pulse pressure. However, those herbal extracts were not induced ANP secretion. We clarified the eleven herbal extracts for the positive inotropic effect independent of ANP secretion in beating rabbit atria. Thus these results provide a beneficial data for the treatment of the impairment of body fluid and blood pressure in traditional Oriental medicine.

keywords : Positive inotropic effect, Atrial dynamics, ANP, Stroke volume, Pulse pressure

서 론

순환계의 중추기관으로서 심장은 주기적인 수축과 이완을 통하여 혈액을 순환시키는 펌프역할을 하고 있다. 장기간 지속되는 심장 판막증, 심장 기형 및 고혈압 등의 원인으로 유발되는 심부전(heart failure)은 생명유지를 위하여 요구되는 양의 혈액을 필수장기에 충분하게 공급하지 못하게 되는 심장기능의 저하 상태를 의미한다^{1,2)}. 이러한 경우 심장에 비정상적인 부하(load)가 장기간 지속되고 심장은 따라서 비대해 지며 조직학적 변화가 동반되는데 이를 심장개조(remodeling)라고 한다³⁾. 과거에는 심부전 치료시 혈액학적 안정과 증상 완화가 주된 초점인데 비하여 최근에는 자의적 생존 연장을 궁극적 목표로 하게 되었다. 그럼에도 불구하고 환자의 치료 수준은 아직 만족하다 할 수 없으며, 심부전의 사망율과

유병율은 아직 높은 상태일 뿐 아니라 환자의 생활의 질이나 증상에 의한 부담도 높은 상태다. 이와 더불어 노령 인구와 관상동맥질환, 고혈압 등 심부전의 원인이 되는 질환의 증가로 인해 심부전의 유병율은 증가하고 있다. 심부전의 치료에 있어서 특히 심근 수축력 향진 약물이 중요한 작용을 일으키는데 그 작용에 따라 Phosphodiesterase 억제제, 교감신경흥분제, 그리고 강심배당체 등 세가지 종류로 분류하고 있다⁴⁾. 심부전 약물치료의 근간으로 사용되어 왔던 전통적인 강심배당체(inotrope)의 경우 혈액학적으로 불안정한 환자에 대해 빠른 임상증상 호전과 혈액학적 안정을 가져올 수 있다는 큰 장점에도 불구하고, 부정맥, 심근허혈 및 심근 산소소모량 증가 등에 연관된 부작용과 사망률 증가로 그 사용에 제한점이 있었다^{5,6)}. 그러므로 더 효과적이고 안정된 치료방법의 개발은 반드시 필요하다고 볼 수 있다.

* Corresponding author

Dae Gill Kang, Department of Physiology, College of Korean Medicine, 460, Iksan-daero, Iksan-si, Jeollabuk-do, Korea

E-mail : dgkang@wku.ac.kr ·Tel : +82-63-850-6933

Received : 2016/01/19 · Revised : 2016/02/16 · Accepted : 2016/02/19

© The Society of Pathology in Korean Medicine, The Physiological Society of Korean Medicine

pISSN 1738-7698 eISSN 2288-2529 http://dx.doi.org/10.15188/kjopp.2016.02.30.1.40

Available online at http://www.hantopic.com/kjopp/KJOPP.htm

심부전의 병태생리학적 이해와 새로운 치료 방향의 모색으로 최근에 가장 관심을 받고 있는 분야는 1980년대 초반부터 제기되기 시작한 신경-호르몬 가설이라 할 수 있다⁷⁾. 이 가설에 따르면 심부전 발생과 진행에서 레닌-안지오텐신-알도스테론과 교감신경계 등의 신경호르몬 등이 중요한 역할을 하여, 이러한 신경호르몬 중계물질들의 억제제들을 사용하게 되면 심부전 진행을 완화시킬 수 있다. 안지오텐신 전환효소 차단제나 베타차단제가 심부전 환자의 사망률이나 재원기간을 단축시키는 것은 신경-호르몬 가설의 좋은 증거라고 할 수 있다. 따라서 이러한 신경호르몬 물질을 차단할 수 있는 새로운 억제제의 개발이 심부전 치료 연구의 한 분야라고 할 수 있겠다. 특히 최근에는 심부전 진행에 이롭게 작용할 수 있는 물질로 심방이노단백호르몬인 ANP (atrial natriuretic peptide) 혹은 BNP (brain natriuretic peptide) 등이 알려져 심부전에서 호르몬 불균형의 중요성이 강조되고 있다⁸⁻¹⁰⁾. 심부전시 심장에서는 ANP가 분비되어 신장을 통한 수분, 염분의 배설을 증가시키고 혈관을 확장시켜 혈관 수축물질에 대한 길항 작용을 한다고 알려져 있다^{11,12)}. 그러나 ANP는 심부전이 진행하거나 심한 경우에는 작용이 감소되는 것으로 알려져 있다⁸⁾. 따라서 연구자들은 심부전시 ANP 분비가 증가되어 있으나 심부전의 진행상태에 따라 혈관수축물질이 증가함으로써 ANP의 작용이 감소될 것으로 가정하였으나 현재까지 정확한 작용기전은 밝혀지지 않았다.

한의학에서는 심부전의 원인을 심양부족으로 인한 기허와 어혈로 보고 있다. 만성 심부전은 여러 종류의 심장질환이 일정 정도로 발전하여, 심근의 수축 기능이 손상을 받아 인체 조직대사수요를 만족시키지 못하여 나타나는 일련의 증상과 체징(體徵)이다^{14,15)}. 임상표현에 근거해 보면 심계, 정충, 천증, 흉비 등의 범주에 속한다. 그 병인 병기는 복잡하나 병위는 심에 있고 폐비신과 관계가 밀접하며 본허표실(本虛標實)증인데, 심비신 3장의 허가 본이 되며 담음 어혈이 표가 된다. 그러므로 본 연구에서는 심근 수축력의 감소를 개선시킬 수 있고 치료 및 안정시간이 지속적일 뿐만 아니라 부작용을 최소화 할 수 있는 천연물 유래 약물을 개발하기 위하여 견우자(牽牛子), 고삼(苦參), 구맥(瞿麥), 대황(大黃), 백미(白微), 석창포(石菖蒲), 차전자(車前子), 강활(羌活), 대복피(大腹皮), 동과자(冬瓜子), 동규자(冬葵子), 마자인(麻子仁), 마편초(馬鞭草), 백굴채(白屈菜), 백두옹(白頭翁), 호장근(虎杖根), 속수자(續隨子), 어성초(魚腥草), 용담(龍膽), 석위(石葦), 익모초(益母草), 지각(枳殼), 지모(知母), 지부자(地附子), 의이인(薏苡仁), 옥리인(郁李仁) 등 통증 감소, 어혈, 이뇨 효능을 가지고 있는 다양한 한약재 추출물들로부터 심근수축력을 향진시킬 수 있는 강심효과 약물들을 탐색하여 보고하고자 한다.

재료 및 방법

1. 추출물의 제조

실험에 사용된 견우자, 고삼, 구맥, 대황, 백미, 석창포, 차전자, 강활, 대복피, 동과자, 동규자, 마자인, 마편초, 백굴채, 백두옹, 호장근, 속수자, 어성초, 용담, 석위, 익모초, 지각, 지모, 지부자, 의이인, 옥리인의 한약재는 원광대학교 한방병원 (익산, 전북)에서 구

입한 후 정선하여 사용하였다. 견우자 (Voucher specimen: HBA171-01), 고삼 (HBA201-01), 구맥 (HBA081-02), 대황 (HBC071-02), 백미 (HBG051), 석창포 (HBG111-01), 차전자 (HBJ101-01), 강활 (HBA191-01), 대복피 (HBC151-01), 동과자 (HBC161-01), 동규자 (HBC171-01), 마자인 (HBE141-01), 마편초 (HBE151-01), 백굴채 (HBF181-01), 백두옹 (HBF161), 호장근 (HBN301-01), 속수자 (HBG141), 어성초 (HBH271), 용담 (HBH261), 석위 (HBG151), 익모초 (HBH211), 지각 (HBI111), 지모 (HBI151), 지부자 (HBJ111), 의이인 (HBH251-02), 옥리인 (HBH241) 등은 원광대학교 한의학전문대학원의 표본실에 보관하였다. 건조되어 있는 상태의 각 한약재 200 g을 분쇄한 후 삼각 플라스크에 1.5 L 증류수를 넣고 냉각기를 설치한 후 120분 간 가열하였다. 추출된 전탕액을 3,000 rpm으로 30분간 원심 분리 후 여과지 (Whatmann No. 3)를 이용하여 여과하였다. 여과된 삼백초 전탕액을 냉동건조기를 이용하여 동결 건조시킨 후 사용 전까지 -70°C에 보관하였다. 상기 기재된 한약재는 Table 1에 나타내었다.

2. 박동관류 심방모형

모든 실험은 원광대학교 동물실험 윤리위원회의 승인을 얻어 시행하였으며, 동물관리 규정을 준수하였다 (WKU10-033). 실험동물은 체중이 1.8 kg정도의 New Zealand White 계 가토를 사용하였다. 가토에 Ketamine-HCl (50 mg/kg, i.v.)를 투여하여 痲痺시킨 직후 開胸하여 출혈시키고 심장을 적출하여 산소가 포함된 34°C의 생리식염수에 옮겨놓고 좌측 심방을 분리 하였다. 박동관류 심방모형은 선행한 연구에서 사용한 방법에 따라 만들었다¹⁶⁾. Polyethylene (PE)관 3개를 심방 내부에 매몰시켜 만든 외경 4 mm의 투명한 cannula를 심방내 2.5 mm 깊이까지 위치하도록 고정하였다. Cannula는 눈금을 새겼으며 내부에는 전기 자극을 할 수 있도록 백금선을 매몰하였다. 내부 PE관 중 하나는 영양액을 심방내로 주입하고 다른 하나는 관류액의 유출을 그리고 또 다른 하나는 심방 내부의 압력을 측정하는데 사용하였다. Cannular로 고정된 심방은 곧바로 34°C의 이중 관류장치에 옮겨 고정하고 전기 자극으로 적당하게 자극하였다 (0.3-0.5 ms, 30-40 V). 관류장치 내에는 관류액과 동일한 조성의 용액 3 mL를 넣어주었고 산소는 관류장치 내부의 silicon관으로 공급하였으며 관류액은 박동주입 펌프(1mL/min)로 계속하여 주입하였다. 관류액은 HEPES 완충액으로서 그 조성은 다음과 같다 (mM): 118 NaCl, 4.7 KCl, 2.5 CaCl₂, 1.2 MgCl₂, 25 NaHCO₃, 10 glucose, 10 HEPES, 그리고 0.1%의 우혈청 알부민 (bovine serum albumin, BSA) 이다 (pH=7.4). 심방 강 내의 압력 변동은 Power Lab/8sp (model ML785, AD Instruments, Australia)를 이용하여 지속적으로 측정하였다. 일회 심방 박출량 (atrial 심방 1회 박출량)은 이완기와 수축기 때 투명한 cannula의 물기둥의 변화를 측정하였다.

3. ANP 방사면역 측정법 (Radioimmunoassay)

관류액의 ANP 농도는 선행한 방법으로 측정하였다^{16,17)}. ANP 항체의 제조는 atriopeptin III (AP III)를 항원으로 사용하여 carbodiimide 방법으로 펩타이드를 소 thyroglobulin과 결합시켜

동량의 Freund's adjuvant와 섞어 6주간 1주 1회씩 가토의 여러 부위에 주사하였다. 채혈은 2주 후부터 하여 그 titer를 결정하며 혈장은 56°C 30분 동안 비 활성화하여 사용하였다. Titer가 결정된 ANP의 항 혈청은 사용에 편리하도록 소량으로 나누어 -70°C에 보관하였다. [¹²⁵I]APⅢ를 제조하기 위한 iodination은 chloramine-T 방법으로 하였다. Sodium phosphate buffer (pH 7.4, 0.5 M) 25 µl가 들어 있는 tube에 5 µg APⅢ와 1 µCi ¹²⁵sodium iodide 10 µl를 넣는다. Iodination 하기 직전에 cholorammin-T(1 mg/ml) 10 µl를 넣은 후 실온에서 40초 동안 혼합하고 30% 알부민 20 µl를 넣어 반응을 정지시킨 후 Sephadex G-25 column으로 분리하였다. Column은 0.1 N acetic acid를 사용하여 0.5 ml/min의 속도로 elution 하였다. Elution buffer는 0.3% 소 혈청 알부민, 0.3% lysozyme과 0.1% glycine을 포함한 0.1 N acetic acid 이며 약 700 µl씩 분획한 직후에 혼합하여 10 µl 속에 들어있는 방사능을 측정하고 iodinated APⅢ의 최고치에 해당하는 분획은 3,000,000 cpm/tube가 되도록 나누어 -20°C에 보관하며 측정 실험관내의 방사능은 10,000 cpm이 되도록 하여 사용하였다. Bound form과 free form의 분리는 charcoal 현탁액으로 하였다. 심방 관류액 혹은 표준물질을 0.1 M Tris-acetate buffer (pH 7.4)에 ANP 항체와 ¹²⁵I가 결합된 ANP (10,000 cpm/100 µl)를 함께 넣은 후 4°C에서 24시간 반응시켰다. 항체와 결합한 ¹²⁵I-ANP와 비결합형 ¹²⁵I-ANP는 charcoal을 이용하여 분리하였으며 γ-카운터를 이용하여 방사능을 측정하였다.

4. 통계처리

실험 결과의 유의성 검증은 실험 결과를 one way ANOVA Bonferroni's multiple-comparison test와 t-test를 통하여 p<0.05 이하인 경우 유의한 차이로 판정하였다.

결 과

본 연구팀은 시중에서 판매되는 한약재 26종 (Table 1)을 구입하여 열수 추출하여 이에 대한 강심효과를 탐색하고자 pulse pressure, stroke volume, 및 ANP 분비를 측정하였다. 박동관류 심방모형에서 동일 실험 시간동안 심방 1회 박출량, 맥압은 안정된 상태를 유지하였다. 각각의 추출물을 투여하여 심방 1회 박출량과 맥압을 분석한 결과, 고삼, 대황, 석창포, 백굴채, 백두옹, 호장근, 속수자, 석위, 지각, 지모, 지부자 등 총 11가지 한약재 추출물이 유의적으로 증가효과를 나타내었다 (p<0.005) (Table 2, 3). 반면 견우자, 구맥, 차전자, 강활, 대복피, 동과자, 동규자, 마자인, 마편초, 용담, 익모초, 의이인, 옥리인 등 총 13가지 한약재 추출물은 심방 1회 박출량과 맥압을 모두 감소시키는 것으로 나타났다. 또한 백미, 어성초 등은 심방 1회 박출량은 증가한 반면 맥압은 감소하는 것으로 나타났다. 가장 강심효과가 우수한 추출물은 대황, 지각, 지부자였고 심방 1회 박출량과 맥압은 대황이 각각 56%, 43%, 지각은 64%, 51%, 지부자는 35%, 108%으로 증가하는 것으로 나타났다.

모든 추출물들은 ANP 분비를 감소시키는 것으로 나타났으며,

감소폭은 심방 1회 박출량과 맥압의 증/감소비율과는 무관하게 나타났다.

Table 1. The list of species of which inotropic effects were investigated.

Scientific name	Korean name	Family	pharmacological name
<i>Pharbitis nil</i> Chois.	견우자	Convolvulaceae	Pharbitidis Semen
<i>Sophora flavescens</i> Ait.	고삼	Leguminosae	Sophorae Radix
<i>Dianthus chinensis</i> L.	구맥	Caryophyllaceae	Dianthi Herba
<i>Rheum officinale</i> Baill	대황	Polygonaceae	Rhei Rhizoma
<i>Cynanchum atratum</i> Bunge	백미	Asclepiadaceae	Cynanchi Atrati Radix
<i>Acorus gramineus</i> Sol.	석창포	Acoraceae	Acori Graminei Rhizoma
<i>Plantago asiatica</i> L.	차전자	Plantaginaceae	Plantaginis Semen
<i>Angelica koreanum</i> Kitagawa	강활	Umbelliferae	Osterici Radix
<i>Areca catechu</i> L.	대복피	Arecaceae	Arecae Pericarpium
<i>Benincasa cerifera</i> Savi	동과자	Cucurbitaceae	Benincasae Semen
<i>Malva verticillata</i> L.	동규자	Malvaceae	Malvae Semen
<i>Cannabis sativa</i> L.	마자인	Cannabinaceae	Cannabis Fructus
<i>Verbena officinalis</i> L.	마편초	Verbenaceae	Verbenae Herba
<i>Chelidonium majus</i> L.	백굴채	Papaveraceae	Chelidonii Herba
<i>Pulsatilla koreana</i> Nakai	백두옹	Ranunculaceae	Pulsatillae Radix
<i>Reynoutria japonica</i> Houtt.	호장근	Polygonaceae	Polygoni Cuspidati Rhizoma
<i>Euphorbia lathyris</i> L.	속수자	Euphorbiaceae	Euphorbiae Lathyridis Semen
<i>Houttuynia cordata</i> Thunb.	어성초	Saururaceae	Houttuyniae Herba
<i>Gentiana scabra</i> Bunge	용담	Gentianaceae	Gentianae Radix
<i>Pyrrosia lingua</i> (Thunb.) Farwell	석위	Polypodiaceae	Pyrrosiae Folium
<i>Leonurus sibiricus</i> L.	익모초	Labiatae	Leonuri Herba
<i>Poncirus trifoliata</i> Rafin.	지각	Rutaceae	Ponciri Fructus Pericarpium
<i>Anemarrhena asphodeloides</i> Bunge	지모	Haemodoraceae	Anemarrhenae Rhizoma
<i>Kochia scoparia</i> Schrad.	지부자	Chenopodiaceae	Kochiae Fructus
<i>Coix lachryma-jobi</i> var. <i>ma-yeun</i> Stapf	의이인	Gramineae	Coicis Semen
<i>Prunus japonica</i> Thunb.	옥리인	Rosaceae	Pruni Japonica Semen

Table 2. Screening of herbal extracts on atrial dynamics and ANP secretion (1)

약재	stroke volume Δ%	pulse pressure Δ%	ANP Δ%
견우자	- 22.41 ± 6.1	- 15.24 ± 4.9	- 56.33 ± 12.3
고삼	+ 5.34 ± 2.3*	+ 12.43 ± 6.6*	- 89.55 ± 8.8
구맥	- 23.43 ± 3.4	- 13.6 ± 3.0	- 74.12 ± 14.5
대황	+ 56.34 ± 3.5**	+ 43.22 ± 7.2**	- 82.3 ± 4.9
백미	+ 8.6 ± 2.5*	- 13.2 ± 3.4	- 42.74 ± 6.8
석창포	+ 15.33 ± 2.9*	+ 7.86 ± 2.43	- 68.7 ± 13.1
차전자	- 15.63 ± 7.8	- 17.74 ± 3.6	- 69.22 ± 11.7
강활	- 21.57 ± 4.8	- 16.94 ± 5.5	- 57.63 ± 8.7
대복피	- 22.86 ± 2.6	- 20.85 ± 5.1	- 55.25 ± 5.4
동과자	- 15.04 ± 8.0	- 12.81 ± 6.6	- 63.36 ± 4.2
동규자	- 17.11 ± 3.6	- 12.76 ± 4.6	- 53.60 ± 4.2
마자인	- 1.27 ± 11.0	- 1.90 ± 12.6	- 68.81 ± 9.5
마편초	- 9.67 ± 5.5	- 7.42 ± 5.4	- 71.74 ± 5.9

Values are mean ± SE (n=6); *p<0.005, **p<0.001 vs. control (compare with values of the last each 2 fraction of control)

Table 3. Screening of herbal extracts on atrial dynamics and ANP secretion (2)

약재	stroke volume $\Delta\%$	pulse pressure $\Delta\%$	ANP $\Delta\%$
백굴채	+ 32.18 \pm 7.4**	+ 33.88 \pm 14.3**	- 67.21 \pm 6.0
백두옹	+ 28.73 \pm 9.7**	+ 35.47 \pm 3.9**	- 26.73 \pm 9.6
호장근	+ 23.58 \pm 14.4**	+ 10.23 \pm 13.2*	- 80.17 \pm 7.0
속수자	+ 42.02 \pm 11.6**	+ 34.87 \pm 6.1**	- 43.68 \pm 3.7
어성초	- 0.27 \pm 1.1	+ 6.31 \pm 2.6*	- 86.58 \pm 4.0
응담	- 10.68 \pm 4.5	- 6.06 \pm 1.8	- 44.18 \pm 6.6
석위	+ 23.58 \pm 14.4**	+ 10.23 \pm 13.2*	- 80.17 \pm 7.0
익모초	- 9.81 \pm 6.5	- 13.56 \pm 4.1	- 78.59 \pm 9.5
지각	+ 64.30 \pm 18.4**	+ 51.07 \pm 2.6**	- 55.85 \pm 8.7
지모	+ 25.32 \pm 14.0**	+ 15.98 \pm 7.3**	- 25.76 \pm 5.7
지부자	+ 35.70 \pm 10.5**	+ 108.55 \pm 27.1**	- 57.73 \pm 12.2
의이인	- 16.72 \pm 2.7	- 12.79 \pm 3.1	- 10.34 \pm 20.1
육리인	- 16.79 \pm 7.1	- 11.53 \pm 2.8	- 24.06 \pm 17.8

고찰

박동관류 심방모형에서 한약재 추출물을 투여하여 심방 1회 박출량과 맥압을 분석한 결과 고삼, 대황, 석창포, 백굴채, 백두옹, 호장근, 속수자, 석위, 지각, 지모, 지부자 등 총 11가지 한약재 추출물이 유의적으로 증가효과를 나타내어 강심효능을 가지고 있는 것으로 확인하였다. 고삼은 차가운 성질에 독이 없고 쓴맛을 가지고 있으며 심, 간, 위, 대장, 방광경 등으로 귀경한다. 청열소습(淸熱燥濕)하고 거풍살충(祛風殺蟲)하며 이뇨의 효능을 가지고 있고 열리(熱痢), 변혈(便血), 황달뇨폐(黃疸尿閉), 적백대하(赤白帶下), 음종음양(陰腫陰痒), 습진, 습창, 피부소양, 개선마풍(疥癬麻風) 등을 치료하는 것으로 알려져 있다¹⁸⁾. 고삼은 여러 종류의 alkaloids를 가지고 있으며 최근 정 등은 BV2 microglial cells에서 TNF- α 생성억제 효과 및 항세균 효과 등을 보고하였다¹⁹⁾. 최근 Zhou 등은 기니아피그에서 고삼의 주요한 alkaloid인 matrine의 positive inotropic effect를 보고하였으며²⁰⁾, 본 연구에서 고삼의 심방 1회 박출량 및 맥압의 증가와 연관되어 있을 것으로 사료된다.

대황은 고(苦), 무독(無毒), 한(寒)의 성질을 가지고 있으며 간, 대장, 비, 심포(心包), 위 등으로 귀경한다. 이관절(利關節), 공하냉적(攻下冷積), 사실열(瀉實熱), 사열독(瀉熱毒), 산어혈(散瘀血) 및 사수(瀉水) 효능을 가지고 있어 주로 어혈 및 수(水)를 빼는 효능이 있다¹⁸⁾. 또한 식농(蝕膿), 파적체(破積滯), 하적체(下積滯)하여 몸안의 비정상적인 물질들을 제거하는 효능도 가지고 있다. 대황에 대한 실험적 연구로는 항혈전²¹⁾, 항암²²⁾, 신경보호효과²³⁾, 고지혈증²⁴⁾, 위점막 보호효과²⁵⁾, 항산화효과²⁶⁾가 있는 것으로 보고되고 있다. 그러므로 본 연구결과에서 보여주는 강심효과와 관련성이 있다고 볼 수 있다.

석창포는 담(痰)이 성하여 정신이 혼미해질 때 담을 제거하고 치료하는 화담개규(化痰開竅) 효능을 가지고 있다¹⁸⁾. β -asarone, caryophyllen, α -humulene, sekishone 등의 성분을 함유하고 있는 석창포는 위장의 이상 발효를 억제하며 동시에 장관 평활근의 경련을 완화하는 작용이 있다고 알려져 있다. 최근 리 등은 NO/cGMP 경로를 통하여 음경해면체 평활근을 이완시키는 효과에 대하여 보고하였으나 세포막 전위 등 세부작용기전은 알려져 있지 않다²⁷⁾.

백굴채는 罂粟科의 다년생 본초인 *Chelidonium majus* Linne의 전초로 기침을 그치게 하며 통증을 진정시키고 독성을 풀어주는 효능을 가지고 있다¹⁸⁾. 이러한 전통적인 효능 이외에도 항염증, 항균, 면역조절, 위보호 및 항괴양, 담즙분비 촉진, 간보호, 항산화, 항암 효능 등의 다양한 효능을 가지고 있다²⁸⁾. 또한 백굴채에서 추출한 각종 alkaloids에 thiophosphoric acid를 합성하여 만든 ukrain이라는 항암제가 개발되었으나 강심효과 및 만성심부전 개선효과를 위한 연구는 보고되어 있지 않다²⁹⁾. 그러므로 백굴채에 의한 강심효과의 세부작용기전에 대한 추후 연구가 필요하다.

백두옹은 미나리아재비과에 속하는 다년생본인 할미꽃의 근이다. 청열해독(淸熱解毒), 설열양혈(泄熱涼血), 양혈지리(涼血止痢), 축악혈(逐惡血), 통어지통(通瘀止痛) 등 주로 혈을 맑게 하여 통증을 멎게 하는 효능을 가지고 있다¹⁸⁾. 주요성분은 anemonin 이다. 이 약의 전초에서 뿌리 부분을 제거하면 digitadis와 유사한 강심작용을 나타낸다고 보고하고 있다³⁰⁾. 또한 혈압을 강하시키고, 심박을 늦추며 심장수축을 강하게 하고 위장운동을 활발히 한다고 확인된 바 있다. 그러므로 본 연구에서 나타난 백두옹의 강심효과와 일치한다고 볼 수 있다.

호장근은 거풍이습(祛風利濕), 산어정통(散瘀定痛), 지해화담(止咳化痰) 등 주로 담 및 어혈을 제거하고 통증을 없애는 효능을 가지고 있다¹⁸⁾. 호장근에서 분리된 emodin이 혈관신생을 억제한다는 보고가 있으며³¹⁾, 호장근은 혈장 콜레스테롤을 저하시키고 심근수축력과 관상동맥혈류량을 증가시키는 효능이 있다고 보고되었다^{32,33)}. 이러한 보고는 본 연구결과의 강심효과와 관련성이 있다고 볼 수 있다.

속수자는 이대소장(利大小腸), 살충(殺蟲)하여 소화기계를 이롭게 하는 효능을 가지고 있으며, 산어(散瘀), 소종(消腫), 이수해독(利水解毒)하여 소변을 잘 나가게 하고 해독하는 효능을 가지고 있다¹⁸⁾. 또한 파징(破癥), 하악체물(下惡滯物)하여 정체되어 있는 몸속 산물을 내려가게하는 효능을 가지고 있다. 속수자의 주성분으로는 euphorbiasteroide가 주로 함유되어 있으며 coumarin 성분의 haphnetin, euphorbertin, esculin 등이 들어있는 것으로 알려져 있다. 김 등은 멜라닌 생성억제물질에 대한 연구를 보고하였고³⁴⁾, 이 등은 HT-29 대장암세포의 활성 억제 결과를 보고하였다³⁵⁾.

석위는 고란초과에 속한 다년생 초본으로性は微寒하고味는甘苦하다. 이수통림(利水通淋), 보오장(補五臟), 설열(泄熱), 익정(益精)하여 정기를 보익하게 하며, 청열제습(淸熱除濕), 청폐(淸肺)뿐만 아니라 이뇨효능도 가지고 있다¹⁸⁾. 임상보고에 따르면 급성 및 만성 신염, 신우신염의 치료에도 이용되었는데, 급성 사구체신염 39례의 치료에 효과가 있었고, 신우신염 20례 중 17례에서 효과가 있었다고 하였다³⁶⁾. 지각은 운향과에 속하는 광굴나무의 성숙한 열매를 말린 것을 사용한다. 울결, 적체된 기를 풀어주는 효능을 가지고 있어 담을 소통시켜 운행시킨다¹⁸⁾. 항산화 및 항염증에 효과가 있다는 보고가 있으며, 최근 박 등은 급성췌장염 마우스 모델에서 보호효과를 보고하였다^{37,38)}. 그러나 석위나 지각에 대한 심근수축력에 관한 연구는 전무하며 본 연구결과를 통해 세부작용기전을 위한 추후 연구가 필요할 것으로 보인다.

지모는 지모과에 속하는 다년생 초본으로 saponin이 그 유효

성분으로 알려져 있으며 sarsasaponin, neogitogenin 등이 확인되었다¹⁸⁾. 약리작용으로는 혈당강하, 해열, 항균, 용혈, 혈압강하 작용, 진정작용, 항암작용 등이 있는 것으로 알려져 있다³⁹⁻⁴¹⁾. 자음강화(滋陰降火), 윤�폐활장(潤肺滑腸), 윤조활장(潤燥滑腸), 청열제변(淸熱除煩)하여 열기로 인해 가슴이 답답한 증상을 다스리는 효능을 가지고 있다⁴²⁾. 강심배당체로 알려진 saponin이 함유되어 있는 지모가 심방 1회 박출량 및 맥압의 증가를 유도한 것은 밀접한 관련이 있을 것으로 사료된다.

지부자는 명아주과에 속한 일년생 초본인 땀싸리의 성숙한 과실을 건조한 것으로 청열이습(淸熱利濕)하여 열을 꺼주고 습사를 제거하는 효능과 거풍지양(祛風止痒)하여 풍(風)을 제거하고 양(痒)을 멈추는 효능을 가지고 있다^{18,42)}. 주로 습진, 소양증, 담마진, 피부부모기증, 알레르기성 피부염 등의 피부질환 치료에 내복하거나 사상자, 백반 등을 배합하여 전탕액으로 세척하는 등 소양성 피부병의 외용제제로 사용되는 약물이다. 화학적 성분으로는 ecdysteroids, saponins 및 alkaloids 등이 보고되었으나 정확한 작용기전에 대한 보고는 없다. 지모와 마찬가지로 saponin 성분이 함유되어 있기 때문에 본 연구결과와 부합하여 강심효과를 나타낼 것으로 사료된다^{43,44)}.

디기탈리스의 약리작용은 Na 펌프의 Na, K-ATPase의 활성을 억제하여 세포 내 Na 농도가 증가함에 따라 Na-Ca 교환에 의해 세포 내의 칼슘 농도가 증가하고 수축장소에 더 많은 칼슘을 전달하여 심근수축력을 증가시킨다. 그리고 전기생리학적 작용으로 심방 및 방실접합부에서 나타나며 미주신경의 흥분도를 증가시킨다. 혈액역학적으로는 심근수축력을 증가시켜서 심박출량을 증가시키고, 상승된 심실확장기말 압력을 감소시킨다^{2,5)}. 치료 적응증은 울혈성 심부전, 빠른 심실반응을 보이는 심방세동, 심방조동 등에 사용한다. 부작용으로는 식욕감퇴, 오심, 구토, 경련, 색각이상, 심실기의 수축, 방실접합부성 부정맥, 완전방실차단을 포함하는 방실차단 등의 부작용이 유발될 수 있다. 이와 같이 생약제에서 출발한 디기탈리스는 과학적으로 규명한 유효성분을 생산하게 되고 임상진료에 사용되고 있다.

본 연구결과에서 강심효과를 나타내는 추출물을 포함한 약제 모두에서 ANP 분비는 감소되는 것으로 나타났다. 최근 권 등은 심조탕 전탕액이 ANP 합성 및 분비를 증가시켜 심방 역동력을 증가시킨다고 보고하였다⁴⁵⁾. 그러나 Cui 등은 산초 열수 추출물이 강심효과를 나타내지만 ANP 분비를 감소시킨다고 보고하여 본 연구결과와 부합한다고 볼 수 있다⁴⁶⁾. 이러한 반전되는 결과는 $\beta 1$ adrenoreceptor 및 calcium 등과 관련되었거나 또는 미지의 작용기전에 관여할 것이라고 보여지나 추후 강심효과와 ANP 분비 감소에 대한 세부적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결론

박동관류 심방모형에서 다음과 같은 한약재 추출물을 투여하여 심방 1회 박출량과 맥압이 유의적으로 증가하는 약물을 검색하였다. 견우자(牽牛子), 고삼(苦參), 구맥(瞿麥), 대황(大黃), 백미(白微), 석창포(石菖蒲), 차전자(車前子), 강활(羌活), 대복피(大腹皮), 동과

자(冬瓜子), 동규자(冬葵子), 마자인(麻子仁), 마편초(馬鞭草), 백굴채(白屈菜), 백두옹(白頭翁), 호장근(虎杖根), 속수자(續隨子), 어성초(魚腥草), 용담(龍膽), 석위(石葦), 익모초(益母草), 지각(枳殼), 지모(知母), 지부자(地附子), 의이인(薏苡仁), 옥리인(郁李仁) 등 총 26개 추출물 중 고삼, 대황, 석창포, 백굴채, 백두옹, 호장근, 속수자, 석위, 지각, 지모, 지부자 등 총 11가지 한약재 추출물이 강심효과를 나타내었다. 그러므로 심근 수축 및 이완의 기능장애로 인한 질환뿐만 아니라 체액 및 심혈관계 항상성 장애로 인한 질환 등에 유용하게 이용될 수 있는 한약재들을 보고하는 바이다.

감사의 글

본 연구는 원광대학교 연구비지원(2014)에 의해 수행되었음.

References

- Swedberg, K. The future: cardiovascular medicine in 10 years. *Heart*. 84 Suppl 1: i48-i49, 2000.
- Francis, G.S. Pathophysiology of chronic heart failure. *Am J Med*. 110 Suppl 7A: 37-46, 2001
- Lee, H.J., Park, K.S., Kim, K.H., Jung, J.M., Kim, J.K., Park, H.J. The Effect of 12-weeks Regular Exercise on CRP and BNP in Chronic Heart Failure. *Korean J Sports Med*. 27(1):76-82, 2009.
- Alpert, N.R., Mulieri L.A., Warshaw D. The failing human heart. *Cardiovasc Res* 54: 1-10, 2002.
- Parissis, J.T., Rafouli-Stergiou, P., Stasinou, V., Psarogiannakopoulos, P., Mebazaa, A. Inotropes in cardiac patients: update 2011. *Curr Opin Crit Care*. 16(5):432-441, 2010.
- Raymer, B., Ebner, D. Small molecule and peptide therapies for chronic heart failure: a patent review (2011 - 2014). *Expert Opin Ther Pat*. 25(10):1175-1190, 2015.
- Opie, L.H. New developments in cardiovascular drugs: heart failure--an informal and personal viewpoint. *Cardiovasc Drugs Ther*. 11(4):519-520, 1997.
- Clerico, A., Iervasi, G., Del Chicca, M.G., Emdin, M., Maffei, S., Nannipieri, M., Sabatino, L., Forini, F., Manfredi, C., Donato, L. Circulating levels of cardiac natriuretic peptides (ANP and BNP) measured by highly sensitive and specific immunoradiometric assays in normal subjects and in patients with different degrees of heart failure. *J Endocrinol Invest*. 21(3):170-179, 1998.
- Yoshimura, M., Yasue, H., Ogawa, H. Pathophysiological significance and clinical application of ANP and BNP in patients with heart failure. *Can J Physiol Pharmacol*.

- 79(8):730-735, 2001.
10. Quan, H.X., Jin, J.Y., Wen, J.F., Cho, K.W. Betal-adrenergic receptor activation decreases ANP release via cAMP-Ca²⁺ signaling in perfused beating rabbit atria. *Life Sci.* 87(7-8):246-253, 2010.
 11. Lee, J.U. Atrial natriuretic peptide attenuates the development of hypertension in 2-kidney, 1-clip goldblatt rats. *Kor J Physiol Pharmacol.* 23: 43-49, 1989.
 12. Tsutamoto, T., Kanamori, T., Wada, A., Kinoshita, M. Uncoupling of atrial natriuretic peptide extraction and cyclic guanosine monophosphate production in the pulmonary circulation in patients with severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 20: 541-546, 1992.
 13. Macheret, F., Heublein, D., Costello-Boerrigter, L.C., Boerrigter, G., McKie, P., Bellavia, D., et al. Human hypertension is characterized by a lack of activation of the antihypertensive cardiac hormones ANP and BNP. *J Am Coll Cardiol.* 60(16):1558-1565, 2012.
 14. Kim, H.K., Jo, K.H., Lee, W.C., Kim, Y.S., Bhae, H.S., Lee, K.S., Goo, B.H. The oriental medical study to the causes and symptoms of heart failure. *Korean J Orient Int Med.* 11(1):61-75, 1990.
 15. Kim, D.H., Bae, E.J., Park, S.U., Yoon, S.W., Ko, C.N., Rheu, K.H. A case report of improvement of glomerular filtration rate and anemia in chronic renal failure through herbal medication. *Korean J Orient Int Med.* 26(2):498-505, 2005.
 16. Cho, K.W., Kim, S.H., Kim, C.H., Seul, K.H. Mechanical basis of ANP secretion in beating atria: atrial pulse pressure and ECF translocation. *Am J Physiol* 268: 1129-1136, 1995.
 17. Cho, K.W., Seul, K.H., Kim, S.H., Seul, K.M., Koh, G.Y. Atrial pressure, distension, and pacing frequency in ANP secretion in isolated perfused rabbit atria. *Am J Physiol.* 260(1 Pt 2):R39-46, 1991.
 18. Ju, Y.S. *Ungok Herbology.* Woosuk, 2013.
 19. Kim, S.C., Han, M.Y., Park, H.J., Jung, K.H. ERK mediated suppressive effects of *Sophora flavescens* on TNF- α production in BV2 microglial cells. *Kor J Herbology.* 22(22):147-153, 2007.
 20. Zhou, Y., Xu, W., Han, R., et al. Matrine inhibits pacing induced atrial fibrillation by modulating IKM3 and ICa-L. *Int J Biol Sci.* 8(1):150-158, 2012.
 21. He, Z.H., He, M.F., Ma, S.C., But, P.P. Anti-angiogenic effects of rhubarb and its anthraquinone derivatives. *J Ethnopharmacol.* 121(2):313-317, 2009.
 22. Huang, Q., Lu, G., Shen, H.M., Chung, M.C., Ong, C.N. Anti-cancer properties of anthraquinones from rhubarb. *Med Res Rev.* 27(5):609-630, 2007.
 23. Myung, S.H., Kim, Y.S. Anti-Oxidative and Neuroprotective Effects of Rhei Rhizoma on BV-2 microglia cells and hippocampal neurons. *Korean J Orient Physiol Pathol.* 19(3):647-655, 2005.
 24. Son, Y.J., Kim, Y.S., Lee, Y.J. The Effects of Rheipalmati radix and Rhei undulati Radix on the blood lipids and enzymes of hypercholesterolic rats. *Kor J Herbol.* 14(1):61-68, 1999.
 25. Kim, B.H. Effects of Rhei rhizoma on gastric ulcer in sprague-dawley rats. *Korean J Orient Physiol Pathol.* 5(1):71-77, 2011.
 26. Yokozawa, T., Chen, C.P., Tanaka, T. Direct scavenging of nitric oxide by traditional crude drugs. *Phytomedicine.* 6(6):453-463, 2000.
 27. Li, X., Kim, H.T., Lee, J.Y., Lee, Y.J., Shin, H.K., Kang, D.G., Lee, H.S. Effect of *Acorus gramineus* on the relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. *J Physiol & Pathol Korean Med.* 25(5):863-869, 2011.
 28. Gilca, M., Gaman, L., Panait, E., Stoian, I., Atanasiu, V. *Chelidonium majus*-an integrative review: traditional knowledge versus modern findings. *Forsch Komplementmed.* 17(5):241-248, 2010.
 29. Jang, S.B., Yoo, D.Y. Effects of *Chelidonium majus* extract on apoptosis induction of MDA-MB-231 human breast cancer cells. *J Korean Obstet Gynecol.* 28(2):15-25, 2015.
 30. Park, S.J., Song, H.J. Anti-inflammatory effect of extract of *Pulsatilla koreana* NAKAI in LPS-stimulated murine peritoneal macrophage. *Krf. J. Herbology.* 22(1):111-117, 2007.
 31. Lee, T.K., Kim, J.H., So, J.N. Emodin from *Polygonum cuspidatum* showed angiogenesis inhibiting activity in vitro. *J. Korean Soc. Agric. Chem. Biotechnol.* 46(1):50-54, 2003.
 32. Yang, W.K., Sung, Y.Y., Kim, H.K. Antithrombotic effect and antiplatelet activity of *Polygonum cuspidatum* extract. *J Korean Soc Food Sci Nutr.* 41(2):168-173, 2012.
 33. Kim, D.J., Kim, H.H., Ko, H.. Endothelium Dependent Vasorelaxant effect of aqueous extract of *Polygoni cuspidatae Radix* on arterial contraction in rabbit. *Korean J. Oriental Physiology & Pathology* 22(1):131-136, 2008.
 34. Kim, C.T., Jung, M.H., Kim, H.S., Kim, H.J., Kang, S.J., Kang, S.H. Inhibitors of melanogenesis from *Euphorbiae lathyridis Semen*. *Kor. J. Pharmacognosy.* 31: 168-171, 2000.

35. Park, Y.K. Effects of *Euphorbiae lathyridis* Semen on cell apoptosis in HT-29 human colon cancer cells. *Kor. J. Herbology*. 22(2):65-72, 2007.
36. Kim, C.M., Shin, M.K., Ahn, D.K., et al. The encyclopedia of oriental herbal medicine. Seoul : Jungdam Publishing Co. 2004 : 2293.
37. Kim, S.J., Pakr, S.K. Antioxidative and anti-inflammatory effects of *Auranti Fructus*. *Immaturus pharmacopuncture Korean J acupuncture*. 27(2):13-24, 2010.
38. Park, K.C., Bae, G.S., Choi, S.B., Jo, I.J., Gwak, T.S., Lee, G.S., Park, S.J., Song, H.J. Protective effect of *Poncirus trifoliata* and *Citrus aurantium* extract on acute pancreatitis in mice model. *Korean J acupuncture*. 27(5):9-14, 2012.
39. Jeong, K.K., Kang, H., Myung, E.G., Shim,B.S., Kim, S.H., Choi, S.H., Ahn, K.S. Anti-inflammatory Effect of *Anemarrhenae Rhizoma* on Collagen Induced Arthritis - a Model for Rheumatoid arthritis in DBA/1J mice and cytokine production in Raw 264.7 cells. *Korean J. Oriental Physiology & Pathology* 22(6):1416-1422, 2008.
40. Doh, E.S. Antifungal activity and identification of antifungal substances of *Anemarrhena asphodeloides* Extract. *J Nature Science, Joongbu Univ*. 8(1):59-70, 1999.
41. Lee, S.H., Ryu S.Y., Choi S.U., No Z.S., Kim S.K., Lee C.O., Ahn J.W. Antitumor agent from the *Rhizopme of anemarrabena asphodeloides*. *Kor J pharmacogn*. 26(1):47-50, 1995.
42. Shin, M.G. *Clinical Traditional Herbology*. Seoul, Younglimsa. 2002.
43. Kubo, M., Matsuda, H., Dai, Y., Ido, Y., Yoshikawa, M. Study on *Kochiae Fructus*. I. Antipruritogenic effect of 70% ethanol extract from *kochiae fructus* and its active component. *Yakugaku Zasshi*. 117(4):193-201, 1997.
44. Kim, J.S., Han, J.B., Whang, W.W., Min, B.I. Effects of *Kochiae fructus* on histamine-induced Itch, erythema and wheal responses in normal healthy adults. *J Korean Oriental Med*. 24(1):133-140, 2003.
45. Kwon, O.J., Oh, H.C., Lee, Y.J., Kim, H.Y., Tan, R., Kang, D.G., Lee, H.S. *Sibjotang* increases atrial natriuretic peptide secretion in beating rabbit atria. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015: 268643, 2015.
46. Cui, H.Z., Choi, H.R., Choi, D.H., Cho, K.W., Kang, D.G., Lee, H.S. Aqueous extract of *Zanthoxylum schinifolium* elicits contractile and secretory responses via beta1-adrenoceptor activation in beating rabbit atria. *J Ethnopharmacol*. 126(2):300-307, 2009.