대한약리학잡지 : 제 9권 제 2호
Korean J. of Pharmacology
Volume 9, Number 2, 1973

토복령알코홀추출물이 토끼 적출 십이지장관운동에 미치는 영향

가톨릭의과대학 약리학교실

〈지도 조 규 철 교 수
조 병 헌 부교수〉

이 종 화·김 정 일·송 민 자

=Abstract=

Effect of Chinae Rhizoma on the Motility of Isolated Rabbit Duodenum

Jong Hwa Lee, Chung il Kim and **Min Ja Song**

Department of Pharmacology, Catholic Medical College
Seoul, Korea

(Directed by Prof. Kyu Chul Cho and Assoc. Prof. Byung Heon Cho)

Chinae Rhizoma is dried crude roots and rhizomes obtained from *Smilax china Linne* which belongs to Smilax Genus of Liliaceae Familia, and it has been in wide use as a folk remedy for a long time. But very little systemic studies on its pharmacological actions have been made until now. Furthermore, the effective components except saponin of Chinae Rhizoma have been not known yet.

It came to the attention of the authors that Chinae Rhizoma are used as antidiarrhetics in Chinese herb medicine, therefore they attempted to observe the effects of Chinae Rhizoma Alcoholic Extracts (Chinae Rhizoma Ethanol Extract=CREE, Chinae Rhizoma Methanol Extract=CRME) from *Smilax china Linne* on motility of the isolated rabbit duodenum in this experiment.

The results of the study were as follows:

1. The movement of the isolated rabbit duodenum was slowed down and its tonus was relaxed in proportion to the concentration of Chinae Rhizoma Alcoholic Extracts (CREE & CRME).

2. With a concentration of CREE 10^{-4}g/ml, the contractile effects of acetylcholine 10^{-6}g/ml, pilocarpine 10^{-5}g/ml and physostigmine 10^{-5}g/ml were remarkably blocked in the movement of isolated rabbit duodenum.

3. The contraction of the isolated rabbit duodenum induced by barium chloride 10^{-4}g/ml was significantly inhibited by CREE 10^{-4}g/ml.

4. With the administrations of histamine 10^{-5}g/ml, serotonin 10^{-6}g/ml and prostaglandin A_2 10^{-6} g/ml respectively, contractions were observed in the rabbit duodenum. But, treatment of CREE 10^{-4}g/ml inhibited markedly the tonus and motility of the duodenum pretreated with the above drugs.

5. The effects of CREE and CRME were very much alike in this experiment.

From the above results, it is concluded that the mechanism of action of Chinae Rhizoma on motility of isolated rabbit duodenum was partially due to cholinergic blocking effect.

머 리 말

토복령(土茯苓 : chinae rhizoma)은 Liliaceae Familia (나리科)에 속하는 Smilax屬식물로 청미래덩굴(명감나무 : Smilax china Linne)의 根莖 및 肥大根을 건조시킨 것으로 우리나라의 慶北 및 咸北等地에서 野生되는데, 本品은 그 外形부터 中國輸入品과는 약간 차이가 있다(林, 1964). 토복령은 漢方에서 重要한 生藥으로 사용되는데 그 用途 또한 多目的으로, 黴毒을 治療하는 以外에 利尿, 止瀉, 瘰癧(結核性淋巴腺炎), 瘡毒에 有效하다고 하며 驅梅藥으로도 널리 混用되는데 이의 有效成分은 잘 알려져 있지 않으나 saponin이 約 4% 함유되어 있다고 알려져 있다(李, 1967).

저자는 토복령에 대한 학술적인 실험논문이나 연구보고가 거의 없음을 알고, 이에 대한 연구에 흥미를 느끼어 몇가지 계통적인 일련의 실험을 행하였다. 그 가운데, 토복령이 위장관에 미치는 영향을 검토하고자, 토복령으로부터 여러가지 추출물을 생성하여 토끼의 적출 십이지장관운동에 대한 실험을 관찰하고 이의 기전적 추구를 위하여 수종의 기존 약물들, 즉 acetylcholine, pilocarpine 및 physostigmine 등의 parasympathomimetic drugs, 또 dibenzyline 및 propanolol 등의 adrenergic blocking effect를 나타내는 약물, 그밖에 barium chloride, histamine, serotonin 및 최근에 연구가 활발한 prostaglandin 등과의 상호작용을 검토, 흥미있는 결과를 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

실험재료 및 방법

Ⅰ. 토복령추출물 제조

청미래덩굴(명감나무 : Smilax china L.)의 비대근을 건조, 세절하였으며, 증류수로 토복령의 수용성추출물(Chinae Rhizoma Water Extract : 이후 CRWE로 약기함)을 얻었다. 또한 유기용매성추출물을 얻고자, 세절된 토복령 200 g을 취하여 수지 및 점액성분등을 제거하기 위하여 먼저 석유에텔로 전처치하여 석유에텔에 녹는 성분을 제거, 녹지 않는 부분을 취하여 반용량(½)은 에틸알코홀 1,000 ml로 수회반복용해추출하여 토복령의 에탄올추출물(Chinae Rhizoma Ethanol Extract : 이후 CREE로 약기함)을 얻고, 나머지로 ½) 메틸알코홀 1,000 ml을 가하여 같은 방법으로 추출하여 토복령의 메탄올추출물(Chinae Rhizoma Methanol Extract: 이후 CRME라 약기함)을 각각 약 10 g 정도 얻었다. 이 세가지 추출물 CRWE, CREE 및 CRME을 각각 같은 농도 10^{-4}g/ml로 토끼적출 십이지장관운동에 대한 영향을 관찰하였다.

Ⅱ. 토끼 적출 십이지장관운동에 대한 실험

1) 실험방법

토복령의 3가지 추출물, CRWE, CREE 및 CRME는 각각 사용하기 직전에 Tyrode's 용액에 임의의 농도로 희석 용해하여 사용하였다.

실험동물로는 체중 2 kg 내외의 수토끼를 아침사료를 준 후, 2시간 지난 다음에 失血致死시켜 즉시 십이지장관(duodenum)을 적출하여 Tyrode's 용액으로 장관속의 내용물을 제거, 세척하여 Tyrode's 용액속에 보존하여 즉시 실험에 사용하였다.

실험장치는 Magnus Apparatus 속으로 산소를 공급, 온도를 39°C로 유지시키면서 Magnus bottle 속에 50 ml의 Tyrode's 용액을 일정하게 넣은 후, 적출십이지장관을 약 1.5 cm로 잘라 그의 자동운동을 kymograph (smoked drum)상에 표기하였다. 모든 실험은 적출십이지장관이 정상운동을 일정하게 시작하였을때 부터 행하였으며 모든 세척은 Tyrode's 용액으로 하였다.

2) 사용한 약물

실험약물로는, CRWE, CREE 및 CRME를 여러 농도에서 예비실험을 행한 결과, 3가지 추출물이 그 농도에 따라 유사한 반응양상을 보임을 관찰한 후, 대표로 CREE로만 여러가지 실험을 행하였다. 즉 CREE를 10^{-5}g/ml, 5×10^{-5}g/ml, 10^{-4}g/ml 및 5×10^{-4}g/ml 등 4가지 농도에서 정상운동을 하는 적출십이지장관에 대한 영향을 관찰하고, 이어 중간 농도인 CREE 10^{-4}g/ml로 여러가지 비교약물들과 상호작용을 관찰하였다.

즉 acetylcholine 10^{-6}g/ml, pilocarpine 10^{-5}g/ml, physostigmine 10^{-5}g/ml, dibenzyline 10^{-4}g/ml, propranolol 10^{-4}g/ml, barium chloride 10^{-4}g/ml, histamine 10^{-5}g/ml, serotonin 10^{-6}g/ml 및 prostaglandin A_2 10^{-6}g/ml 등의 수종의 약물로 CREE 10^{-4}g/ml가 적출십이지장관에 미치는 영향의 기전적 추구를 행하였다.

실 험 성 적

Ⅰ. 토복령추출물의 적출십이지장관 운동에 대한 영향

토복령에틸알코홀추출물(이후 CREE로 약기함)은 다른 용매추출물(CRWE 및 CRME)들과 함께 적출

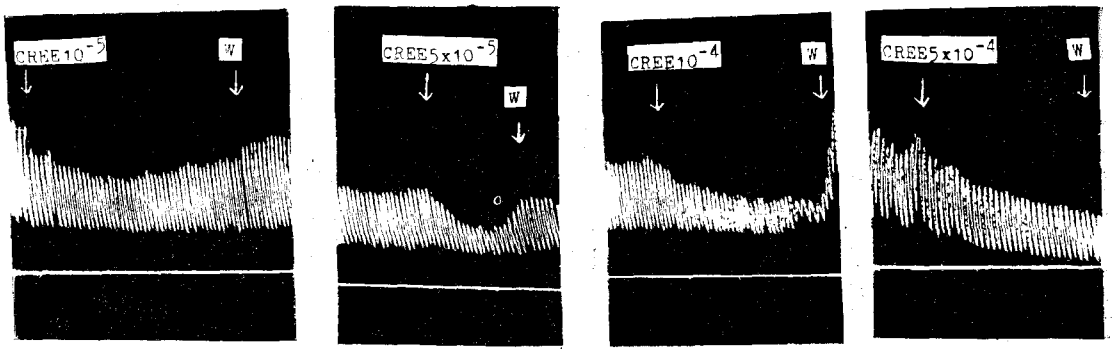

Fig. 1. Dose responses of CREE (Chinae Rhizoma Ethanol Extract) on motility of isolated rabbit duodenum

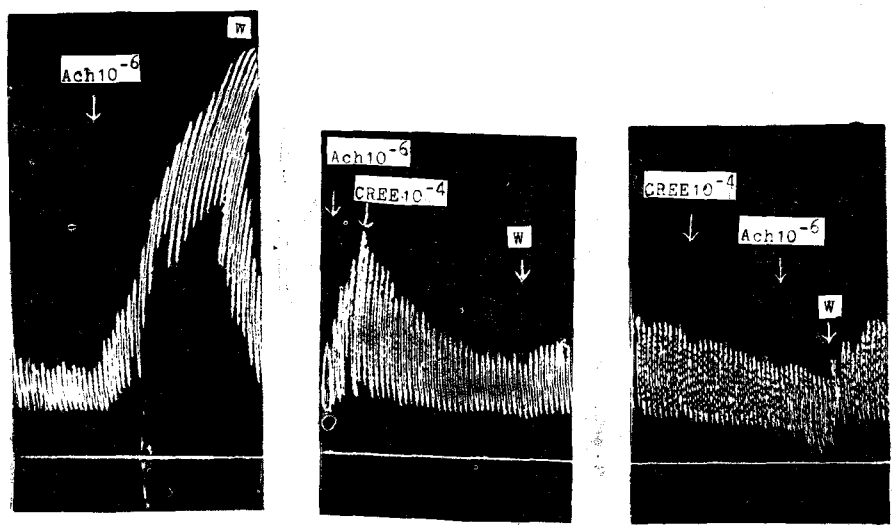

Fig. 2. Effect of CREE on motility of isolated rabbit duodenum treated with acetylcholine (10^{-6}g/ml).

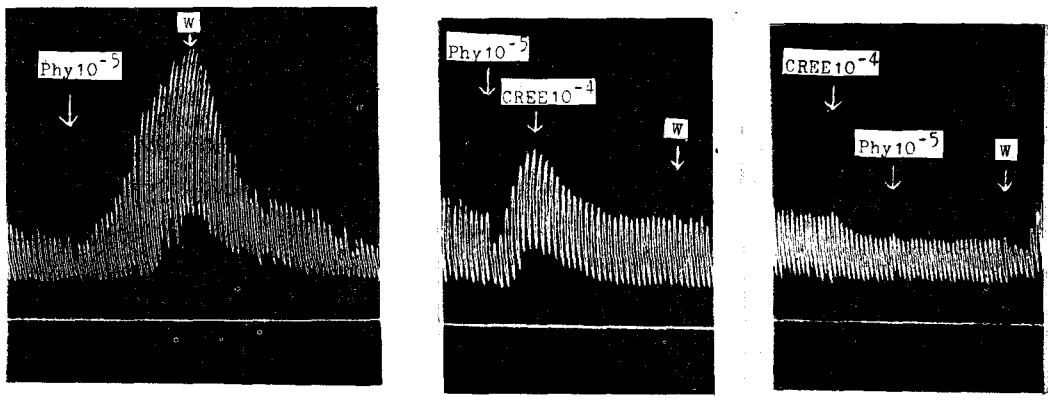

Fig. 3. Effect of CREE on motiliy of isolated rabbit duodenum treated with physostigmine (10^{-5}g/ml.)

십이지장관운동을 저하시켰으며 (Fig. 10 참조), 그 이완작용의 강도는 용량에 비례하였다(Fig. 1. 참조).

Ⅱ. 다른 약물과의 상호작용

1) acetylcholine 과의 상호작용

acetylcholine 10^{-6}g/ml 투여로 급격히 수축된 적출십이지장관운동은 CREE 10^{-4}g/ml 투여로 의의있게 저하되었으며, 또한 CREE 10^{-4}g/ml 투여로 이완된 십이지장관은 acetylcholine 10^{-6}g/ml 를 투여하여도 수축 됨이 없이 이완된 상태를 유지하였다(Fig. 2. 참조).

2) physostigmine 의 영향

CREE 10^{-4}g/ml 투여로 이완된 십이지장관운동은 physostigmine 10^{-5}g/ml 를 투여하여도 tonus 의 증가가 없었고, 또 physostigmine 10^{-5}g/ml 전처치로 수축된 적출십이지장관은 CREE 10^{-4}g/ml 투여로 현저히 이완되었다(Fig. 3.).

3) pilocarpine 에 대한 영향

pilocarpine 10^{-5}g/ml 투여로 tonus 가 증가된 적출십이지장관은 CREE 10^{-4}g/ml 투여로 의의있게 억제되었으며, CREE 10^{-4}g/ml 로 이완된 적출십이지장관운동은 pilocarpine 10^{-5}g/ml 을 투여하여도 수축되지 못하고 그대로 이완된 상태를 유지하였다(Fig. 4. 참조)

4) barium chloride 와의 상호작용

barium chloride 10^{-4}g/ml 로 현저히 수축된 십이지장관운동은 CREE 10^{-4}g/ml 투여로 현저하게 저하되었으며, CREE 10^{-4}g/ml 의 투여로 이완된 십이지장관운동은 barium chloride 10^{-4}g/ml 로도 아무런 영향을 받음이 없이 그대로 이완된 상태를 유지하였다(Fig. 5. 참조).

5) dibenzyline 및 propranolol 의 병합투여에 대한 반응

dibenzyline 10^{-4}g/ml 및 propranolol 10^{-4}g/ml 을 동시에 전처치하여 epinephrine 10^{-6}g/ml 를 투여하여 적출십이지장관운동을 관찰하였으며, 같은 방법으로 dibenzyline 10^{-4}g/ml 및 propranolol 10^{-4}g/ml 의 동시 전처치한 후 CREE 10^{-4}g/ml 을 투여하면 epinephrine

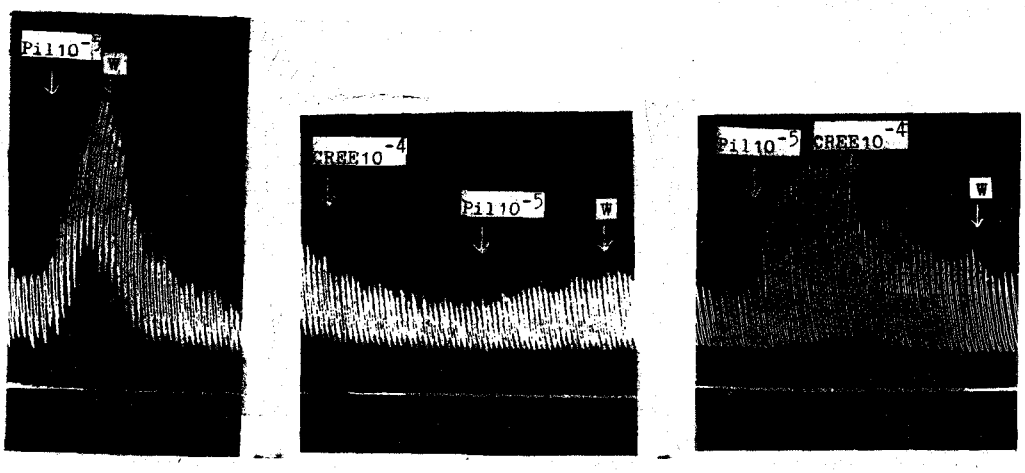

Fig. 4. Effect of CREE on motility of isolated rabbit duodenum treated with pilocarpine (10^{-5}g/ml).

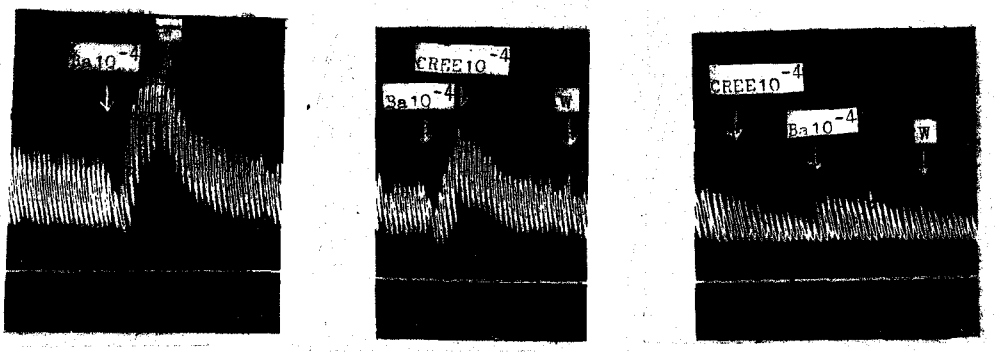

Fig. 5. Effect of CREE on motility of isolated rabbit duodenum treated wiht barium chloride (10^{-4}g/ml).

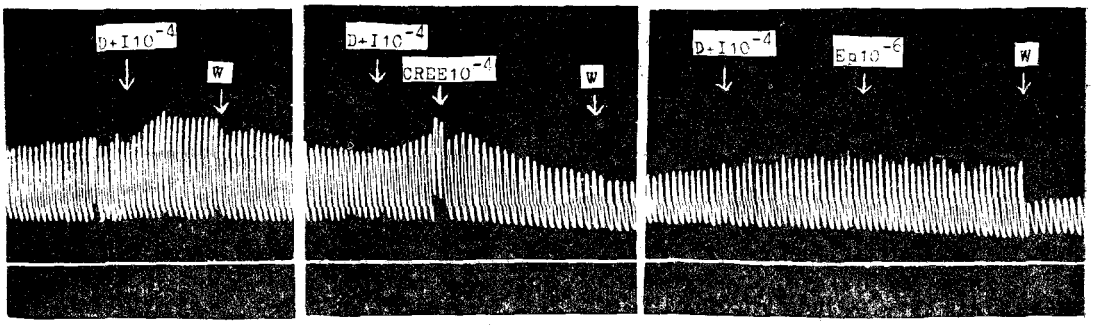

Fig. 6. Effect of CREE on motility of isolated rabbit duodenum with dibenzyline(10^{-4}g/ml) and propranolol (10^{-4}g/ml) combined treatment.

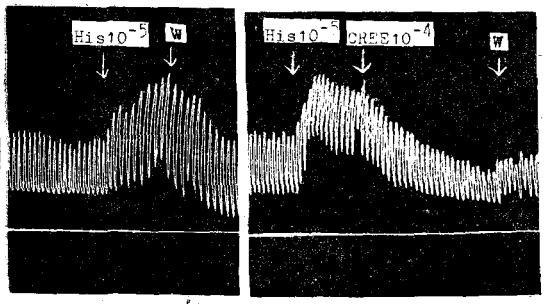

Fig. 7. Effect of CREE on motility of isolated rabbit duodenum treated with histamine(10^{-5}g/ml).

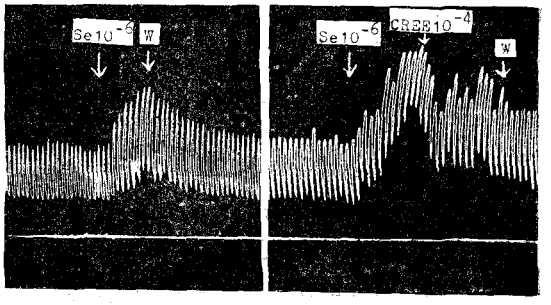

Fig. 8. Effect of CREE on motility of isolated rabbit duodenum treated with serotonin (10^{-6} g/ml).

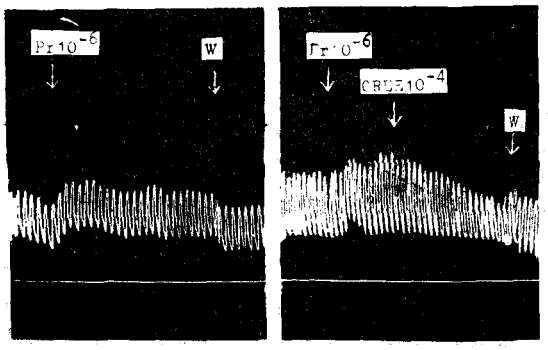

Fig 9. Effect of CREE on motility of isolated rabbit duodenum treated with prostaglandin A_2 (10^{-6}g/ml).

과는 그 반응 양상을 달리하여, CREE 자체의 반응인 이완작용을 계속 나타내었다(Fig. 6. 참조).

6) histamine에 대한 영향

histamine 10^{-6}g/ml 투여로 수축된 적출십이지장관은 CREE 10^{-4}g/ml 투여로 의의있게 이완되었으며, CREE 10^{-4}g/ml 투여로 이완된 적출십이지장관운동은 histamine 10^{-5}g/ml을 투여하여도 별다른 영향을 받지 않고 그대로 저하된 상태를 유지하였다(Fig. 7. 참조)

7) serotonin에 대한 영향

CREE 10^{-4}g/ml로 저하된 십이지장관운동은 serotonin 10^{-6}g/ml 전처치로도 아무런 영향을 받지않았다(Fig. 8. 참조).

8) prostaglandin과의 관계

prostaglandin A_2 10^{-6}g/ml 투여로 수축된 십이지장관은 CREE 10^{-4}g/ml 투여로 의의있게 이완되었다(Fig. 9. 참조).

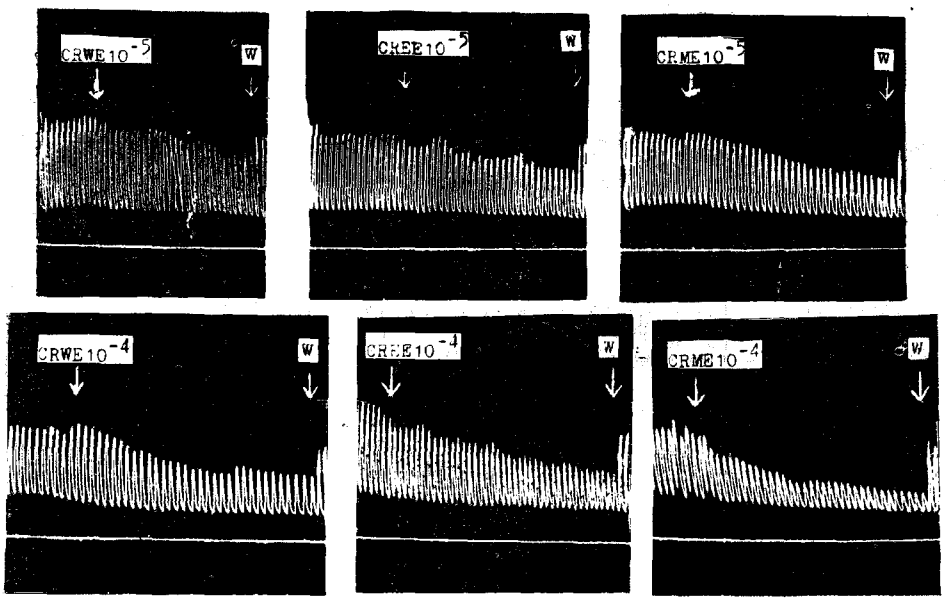

Fig. 10. Comparison of the effect of Chinae Rhizoma Extracts(CRWE, CREE & CRME) on motility of *isolated rabbit duodenum.*

고 찰

토복령(土茯苓 : Chinae Rhizoma)는 Smilax 屬에 屬하는 청미래덩굴의 근경을 건조시킨 것으로 saponin이 주요 성분으로 되어 있다. 일반적으로 saponin에는 두 종류로 크게 분류되는데, 그것은 triterpenoid 系 saponin과 steroid 系 saponin이다. Smilax 속 식물들에 공통적으로 함유되어 있는 配糖體는 saponin glycoside 로서 smilonin, sarsasaponin 및 smilacin 등의 triterpenoid 계 saponin과 그밖에 구조가 정확히 밝혀지지 않은 수종의 steroid계 saponin이 함께 함유되어 있다(Edward, 1961).

이들은 가수분해되어 당류와 aglycone으로 분리되는데, 토복령에 함유되어 있다고 생각되는 aglycone으로는 sarsasapogenin 및 smilagenin 외에 수종이다.

널리 알려진 사실로, saponin은 그 毒性이 강한 성분으로 粘膜에 대한 강한 자극, 또한 대량내복으로 구토를 야기시키며 소량으로는 기관지분비액의 분비촉진작용이 있어 去痰劑로도 사용되며, 赤血球파괴작용으로 용혈작용을 일으키는등 saponin의 종류와 용량에 따라 여러가지 약물반응이 있다(李, 1964).

triterpenoid계 saponin은 $\begin{matrix}CH_3\\CH_2\end{matrix}\!\!\rangle\!\!-CH_2-CH_2-CH_2-$ radical이 6개 결합되어 picene 核을 이루며 이것이 기본인 多環性化合物인데, C_2위치에 hydroxy radical이, C_{17}위치에 carboxyl radical이 있다. 또 한편 steroid계 saponin에는 cyclo-pentanoperhydrophenanthrene 핵을 함유하는데, C_3위치에 β-hydroxy radical 및 C_{25}위치에 methyl radical이 있고, 특히 C_{25}의 methyl radical의 위치에 따라 iso 형과 normal 형으로 나뉘어지며 이들은 모두 쉽게 산화되어 C_{25}에 $-CH_2CH_2\,\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}}-CH_2OH$ radical을 부가하게 된다.

이들 성분의 특별한 약리작용은 자세히 밝혀져 있지 않으나, sarsasapogenin과 smilagenin 및 그밖의 다른 aglycone 과의 복합으로 토복령의 작용을 나타내는 것 같다. sarsasapogenin 및 smilagenin 들의 측쇄에 붙은 radical이나 구조를 이루는 기본 radical 들이 quaternary 또는 tertiary anticholinergic drug 과 일련성이 있지만 다만 -N을 함유하지 않은 것만이 다르다. (Ingelfinger, 1963) 이들의 기전적추구로, parasympathomimetic effect를 나타내는 acetylcholine, pilocarpine 및 physostigmine 과의 상호작용을 관찰한 결과, atropine 과 유사한 cholinergic blocking effect를 나타냄을 발견하였으며, α 및 β-adrenergic blockade인 phenoxybenzamine (dibenzyline) 및 propranolol 전처치로 sympathomimetic effect를 관찰한 결과, epinephrine 과는 상이함을 알았다. 또한 직접 평활근에 작용하는 barium chloride와 서로 의의있는 차단작용을 관찰하였으며, histamine, serotonin 및 prostaglandin 등과도 서로 차단작용을 현저하게 나타내었다. 이와같은 일련

의 실험으로 그 기전을 논하기는 곤란하지만, 토복령의 성분과 구조를 연결지어 생각하면, 일부는 anti cholnergic effect와 antihistaminic effect가 관여되어 적출 십이지장관운동이 이완된 것으로 간주된다. 이 실험은 앞으로 계속 연구 추구할 예정이며 아울러 기전적 추구도 흥미있는 것으로 사료된다.

맺 음 말

토복령에틸알코홀추출물(CREE)이 토끼적출 십이지장관운동에 미치는 영향을 관찰하고, 기전적 추구를 목적으로 다른 약물과의 상호작용을 검토한 결과는 아래와 같다.

1. 토복령으로부터 생성한 3가지 추출물 CRWE, CRME 및 CREE는 적출 십이지장관에 대하여 모두 이완작용을 보였으며 용량에 비례하여 이완작용 역시 비례하였으며, 3가지 추출물은 서로 매우 유사한 반응양상을 보였다.

2. acetylcholine 10^{-6}g/ml, physostigmine 10^{-5}g/ml 및 pilocarpine 10^{-5}g/ml의 전처치 또는 후처치로 수축된 적출십이지장관은 CREE 10^{-4}g/ml 후처치 또는 전처치로 의의있게 억제되었다.

3. barium chloride 10^{-4}g/ml 투여로 수축작용을 나타낸 십이지장관은 CREE 10^{-4}g/ml 투여로 억제를 나타내었다.

4. histamine 10^{-5}g/ml, serotonin 10^{-6}g/ml 및 prostaglandin A_2 10^{-6}g/ml 투여로 수축된 십이지장관은 CREE 10^{-4}g/ml 투여로 의의있게 이완되었다.

5. dibenzyline 및 propranolol 전처치한 후 CREE 10^{-4}g/ml을 투여해도 적출십이지장관은 자체의 이완작용을 보였다.

위와같은 여러 실험결과를 종합하여 생각하면, 토복령이 적출 십이지장관에 대하여 이완작용을 나타낸 것은, 그 기전의 일부가 anticholinergic effect와 antihistaminic effect일 것으로 간주되며, 그밖에 direct effect, antiserotonin effect도 약간 관여되나, adrenergic effect는 별로 관여되지 않는 것 같다.

인 용 문 헌

Ahlquist, R.P. & Levy, B.: *Adrenergic receptive mechanism of canine ileum, J. Pharmacol. 129 :146, 1959.*

Bergström, S. & Samuelsson, B.: *Prostaglandins. Ann. Rev. Biochem., 34:101, 1965.*

Edward, P.C.: *Saponin glycosides, Pharmacognosy, 4th. 129-132, 1961.*

Erspamer, V.: *Pharmacology of indolealkylamines. Pharmacol. Rev., 6:425, 1954.*

Haverback, B.J. & Wirtschafter, S.K.: *The gastrointestinal tract and naturally occurring pharmacologically active amines. Advances. Pharmacol., 1:309, 1962.*

Horton, E.W.: *Hypotheses on physiological roles of prostaglandins. Physiol. Rev. 49:122, 1969.*

Ingelfinger, F.J.: *Anticholinergic therapy of gastrointestinal disorders. New Eng. J. Med., 268: 1454, 1963.*

Kahlson, G. & Rosengren, E.: *Histamine, Ann. Rev. Pharmacol. 5:305, 1965.*

刈米達天 & 木村雄四郎：サポニン, 和漢藥用植物. 東京, 廣川書店. *1964.*

李敏載：配糖體, 藥用植物學(總論). *p.48, 1964.*

李善宙：土茯苓, 生藥學. *p.26, 1967.*

林基興：청미래덩굴 (명감나무), 藥用植物學(各論). *p.67, 1964.*

官道悅男：サポニン, 最新植物成分研究法. 廣川書店, *273-300, 1969.*

Milton, A.S. & Wendlandt, S.: *Effects on body temperature of prostaglandins of the A. E. and F series on injection into the third ventricle of unanesthetized cats and rabbits. J. Physiol., 218:325, 1971.*

Page, I.H.: *Serotonin (5-hydroxytryptamine). Physiol. Rev. 34:563, 1954.*

Ramwell, P.W., Shaw, J.E., Corey, E.J. & Anderson, N.: *Biological activity of synthetic prostaglandins. Nature, 221:1251, 1969.*

Ramwell, P.W., Shaw, J.E. & editors: *Prostaglandins. Ann. N.Y. Acad. Sci., 180, 1971.*

Thesleff, S. & Quastel, D.M.J.: *Neuromuscular pharmacology. Ann. Rev. Pharmacol. 5:263, 1965.*

Van Arsdel, P.P. & Beall, G.N.: *The metabolism and functions of histamine. Arch. Intern. Med., 106:192, 1960.*