

# 酸棗仁과 Lithium Salt가 家兔 血清 Ceruloplasmin에 미치는 影響

金 成 鎬  
朝鮮大學校 藥學大學

## Effects of *Zizyphi spinosi* Semen and Lithium Salt on the Serum Ceruloplasmin in Rabbits

Sung Ho KIM

College of Pharmacy, Cho Sun University, Gwang ju, Korea

The effects of the ether extract of *Zizyphi spinosi* semen and lithium chloride on the serum ceruloplasmin level in blood of rabbits were examined. An oral dose 1gm/kg/day of the ether extract and oral dose of lithium chloride 1 Meq/kg/day with 1gm/kg/day of the ether extract were administered respectively to rabbits for eight days. The results are:

- 1) Serum ceruloplasmin level in blood of the rabbits treated with the ether extract was higher than that of the control group.
- 2) The level of the rabbits treated with both the ether extract and lithium chloride was higher than that of the control.
- 3) The administration of lithium chloride alone also increased ceruloplasmin blood level.

### 서 론

酸棗仁은 鼠李科(*Rhamnaceae*)에 屬하는 *Zizyphus vulgaris* LAMARK var. *spinosa* BUNGE의 種子로서 漢方에서 古來로 神經 強壯劑로서 不眠症 및 精神不安에 그리고 健胃劑로 널리 使用되고 있으며 우리나라에서는 全北 金山寺 부근에서 약간 재배되며 대부분 수입하고 있다.

本 植物의 成分에 대한 研究로서는 陸<sup>1)</sup>은 糖類를, 川口 및 金<sup>2)</sup>은 酸棗仁의 에테르 可溶部에서 betuline, betulinic acid 및 脂肪酸과 sitosterol 등을 分離하였고 Barose 등<sup>3)</sup>은 cardiorespiratory activity를 觀察하였으며 金은<sup>4)</sup> 에테르 抽出物에서 얻은 鹽基性 物質이 major tranquilizer 系의 作用을 갖는다 하였고 또한 水溶性 鹽基性 物質이 chlorpromazine과 類似한 効能이 있다고 하였다. 한편 lithium은 或種의 海産物, 動物乳 및 人體 뿐만 아니라 動物組織 等에도 存在하나 人體中에는 存在치 않는다. GARROD<sup>5)</sup>가 처음으로 lithium 鹽을 痛風, rheum-

atic gout, urinary calculi의 治療에 使用하였음을 始初로 하여 利尿作用, 催眠作用, 抗경련작용을 가지고 있다고 하였고 또한 躁病(mania)의 症狀을 改善한다고 報告하였다<sup>6)</sup>. Lithium鹽은 chlorpromazine, reserpine 등이 應用되기 훨씬전에 精神系 藥物로서 처음 應用이 試圖되었다. 躁病과 hypomania의 治療作用을 갖는 同時에 mania와 depressive relapse를 防止한다고 한다<sup>7)</sup>. 그러나 lithium이나 그 鹽이 有效하기는 하나 그 作用機轉은 아직 밝혀져 있지 않다. 그러나 BROSTKIN과 그의 研究者<sup>8)</sup>는 acetylcholine의 加水分解에 作用한다 하였고 BERES와 그의 研究者<sup>9)</sup>는 goitrogenic과 antithyroid에 대한 作用을 나타낸다고 하였으며 DEFEUDITH<sup>10)</sup>, HOSKOVE<sup>11)</sup>, GERSHON<sup>12)</sup> 등은 쥐 腦中에 있어서 lithium chloride가 norepinephrine代謝에 미치는 影響을 관찰하여 脫 amino化의 代謝率을 높이는 反面 norepinephrine의 減소를 招來한다 하였다. DEBERNARDI<sup>13)</sup> 등은 ribosome synthesis와 蛋白質水解物의 結合을 억제한다고 報告하였다. 또 CORRODI 등은<sup>14)</sup> 長期間 lithium salt로 處置하면 쥐에서 tyrosine의 hydr-

oxylase inhibitor 投與로 腦에서 norepinephrine 감소에 變化를 주지 않으며 tryptophan hydroxylase inhibitor를 投與했을 때는 serotonin nerve terminal의 serotonin量은 감소를 나타낸다는 多數의 報告가 있다.

酸棗仁과 lithium salt가 精神神經系에 作用을 가지고 있으나 神經疾患에 使用하여 온 이 藥이 精神神經과 깊은 關聯을 갖고 있는 serum ceruloplasmin에 대한 報告가 아직 없다.

著者は 이點에 着眼하여 酸棗仁 에틸엑기스와 lithium chloride가 serum ceruloplasmin에 미치는 影響을 RAVIN法<sup>15)</sup>과 SAUNDERMAN<sup>16)</sup>法에 依하여 그 有意性을 파악하였기에 그 結果를 報告하는 바이다.

## 실 험

### 1. 실험 동물

體重 1.8~2.0kg의 白色 健康家兔를 암수 區別없이 實驗前 1週日間 一定한 飼料로 飼育하여 供試하였다.

### 2. 藥物的 調製 및 投與

1) 酸棗仁 에틸엑기스 調製 市販 酸棗仁을 入手하여 比較的 그 起源이 明白한 것만을 識別하여 本 實驗의 供試材料로 하였다.

乾燥한 酸棗仁 1kg을 粉碎하여 에틸로 3回 반복 抽出하여 얻은 黃色의 抽出物을 合쳐서 濃縮하여 31.8g의 에틸엑기스를 얻어 本實驗의 供試材料로 하였다.

#### 2) 藥物的 投與

藥物 A: 酸棗仁 에틸엑기스 1gm/kg을 直接 經口投與하였다.

藥物 B: 酸棗仁 에틸엑기스 1gm/kg과 lithium chloride 1Meq/kg을 直接 經口 投與하였다.

藥物 C: Lithium chloride는 VIRGINA<sup>17)</sup>가 實驗時 使用한 量을 供試量으로 하였으며 1Meq/kg로 하여 直接 經口 投與하였다.

### 3. 動物 實驗

血清 ceruloplasmin을 定量하기 위해서 RAVIN法 등을 應用하였으며 對比實驗을 爲하여 實驗動物을 다음과 같이 區分하였다.

實驗動物은 1, 2, 3, 4群으로 나누고 各群마다 5마리씩 供試하였다.

第 1 群 : 正常群(對照群)

第 2 群 : 藥物 A 投與群

第 3 群 : 藥物 B 投與群

### 第 4 群 : 藥物 C 投與群

以上과 같이 4群으로 區分하고 第一群은 固定飼料로 飼育을 계속한 후 實驗群과 比較 實驗하였으며 各群實驗動物은 耳靜脈採血法에 依하여 約 2ml씩 採血하여 30分 後에 血清을 遠心分離後 本實驗에 使用하였다.

### 4. 血清中 Ceruloplasmin 測定

a) 試藥: i) 0.5% *p*-phenylenediamine dihydrochloride. *p*-phenylenediaminedihydrochloride (Merck製)을 實驗에 使用하기 前 再結晶하여 使用하였으며 0.5g의 *p*-phenylenediaminedichloride에 蒸溜水를 加하여 全量 100ml로 한다.

ii) 0.4M sodium acetate buffer solution.

0.4 M sodium acetate 100ml에 0.4 M acetic acid 150ml을 加하여 pH5.0로 調整하여 4°C에서 保存한다.

iii) 0.5% sodium azide solution.

0.5g sodium azide에 蒸溜水를 加하여 全量 100ml로 하였다(室溫保存).

b) 實驗 操作: 血清 0.1ml를 正確히 30ml 시험관에 取한 다음 enzyme-inhibited control에 0.5% sodium azide 1ml을 加하여, 各 시험관에 주의하면서 buffer solution 8ml와 0.5% 基質 溶液 1ml을 加한 後 차광하에서 1時間 동안 37°C에서 배양後 反應을 停止시키기 위해서 0.5% sodium azide 1ml을 加하여 4°~10°C 冷暗室에 30分間 방치시키고 Spectronic 20로서 그 吸光度를 波長 530m $\mu$ 에서 測定하여 計算하였다.

## 실험 결과

### 家兔 血清中 Ceruloplasmin量에 미치는 影響.

以上の 實驗方法에 依해서 얻은 結果는 다음 Table I, II 및 III과 같은데 이를 詳述하면 다음과 같다.

#### 1. *Zizyphus Semen* 에틸엑기스 單獨 投與時:

5마리 家兔에 *Zizyphus* 엑기스 1g/kg을 每日 一回 經口投與한 後 3時間, 6時間, 12時間, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8日에 測定한 血清 ceruloplasmin은 Table I과 같으며 正常家兔에 比하여 155.8%, 119.5%, 162.3%, 170.1%, 198.7%, 320.8%, 302.5%, 505.2%, 336.4%, 252.0%, 277.9%의 繼續的인 增加를 나타내었다. 藥物 投與群은 control群에 比해 -2.18%, -22.4%, 162.3%, 112.0%, 102.0%, 163.6%, 193.0%, 214.9%, 199.4%, 107.2%, 117.6%가 增加하고 있으며 藥物 投與後 12時間後부터 統計學的으로 有意性을 나타내고 있다(Table I).

Table I. Effect of *Zizyphi spinosi* Semen Ether-extract on the Serum Ceruloplasmin in Rabbits.

Time	Animal	<i>Zizyphi spinosi</i> semen Et <sub>2</sub> O. Ext. adm. for 8 days.	
	Control group.	(mg/ml)	Increase (%)
0		0.079±0.014 <sup>a)</sup>	0.077±0.021
3 hrs.		0.136±0.010	0.120±0.036 -2.18
6		0.105±0.022	0.092±0.022 -22.4
12		0.077±0.011	0.125±0.022 162.3
1 day		0.111±0.035	0.131±0.038 112.0
2		0.150±0.041	0.153±0.019 102.0
3		0.151±0.007	0.247±0.012 163.6
4		0.157±0.025	0.303±0.088 193.0
5		0.181±0.007	0.389±0.023 214.9
6		0.180±0.041	0.359±0.021 199.4
7		0.181±0.060	0.194±0.020 107.2
8		0.182±0.064	0.214±0.010 117.6

Number of animal: 5 rabbits in each group.  
a) Mean±S.D.

2. *Zizyphus* 에틸엑기스와 lithium chloride 同時投與:  
5마리 家兎에 *Zizyphus* 에틸엑기스 1g/kg과 lithium chloride 1Meq/kg씩을 同時에 每日 1回 經口投與한 後에 3時間, 6時間, 12時間, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8日에 測定한 血清 ceruloplasmin은 Table II와 같으며 正常 家兎에 比해서 192.0%, 140.6%, 148.6%, 148.4%, 148.4%, 235.9%, 550.0%, 575.%, 680.0%, 622.0%, 431.0%, 470.3%가 增加하였으며 control群에 比해서 는 -9.6%, -14.3%, 123.4%, -14.4%, 100.7%, 233.1%, 235.0%, 240.3%, 221.1%, 152.5%, 165.4 %가 增加하였으며 藥物 投與後 3時間 및 2日부터 8日까지는 統計學的으로 有意性을 나타내고 있다 (Table 1).

3. Lithium chloride 單獨 投與:

5마리 家兎에 lithium chloride 1Meq/kg씩 每日 1回 經口投與한 後에 3時間, 6時間, 12時間, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8日에 測定한 血清 ceruloplasmin은 各各 Table III과 같으며 正常家兎에 比해서 255.2%, -6.0%, 131.3%, 152.2%, 228.4%, 270.1%, 461.2%, 659.7%, 446.3%, 337.3%, 401.5%가 增加하였고 control群에 比하여 125.7%, -40.0%, 114.3%, -8.2%, 102.0%, 119.9%, 193.4%, 188.9%, 124.9%, 147.8%가 增加 하였으며 6時間, 1日을 除外하고는 統計學的으로 有意

Table II. Effect of *Zizyphi spinosi* Semen Ether-extract—Lithium Chloride on the Serum Ceruloplasmin in Rabbits.

Time	Animal	Control group.	<i>Zizyphi spinosi</i> semen Ether- Ext and lithium chloride adm. for 8 days
		(mg/ml)	Increase (%)
0		0.079±0.014 <sup>a)</sup>	0.064±0.013
3hrs.		0.136±0.010	0.123±0.036 -9.6
6		0.105±0.022	0.090±0.035 -14.3
12		0.077±0.011	0.095±0.006 123.4
1day		0.111±0.035	0.095±0.006 -14.4
2		0.151±0.014	0.151±0.014 100.7
3		0.151±0.007	0.352±0.042 233.1
4		0.157±0.025	0.368±0.021 235.0
5		0.181±0.007	0.435±0.076 240.3
6		0.180±0.041	0.398±0.006 221.1
7		0.181±0.060	0.276±0.034 152.5
8		0.182±0.064	0.301±0.073 165.4

Number of animal: 5 rabbits in each group.  
a) Mean±S.D.

性을 나타내고 있다 (Table III).

Table III. Effect of Lithium Chloride on the Serum Ceruloplasmin in Rabbits.

Time	Animal	Control group.	Lithium chloride adm. for 8 days.
		(mg/ml)	Increase (%)
0		0.079±0.014 <sup>a)</sup>	0.067±0.016
3 hrs		0.136±0.010	0.171±0.020 125.7
6		0.105±0.022	0.063±0.012 -40.0
12		0.077±0.011	0.880±0.008 114.3
1 day		0.111±0.035	0.102±0.002 -8.2
2		0.150±0.041	0.153±0.008 102.0
3		0.151±0.007	0.181±0.015 119.9
4		0.157±0.025	0.291±0.057 193.4
5		0.181±0.007	0.342±0.029 188.9
6		0.180±0.041	0.299±0.016 166.1
7		0.181±0.060	0.226±0.037 124.9
8		0.182±0.064	0.269±0.005 147.8

Number of animal: 5 rabbits in each group.  
a) Mean±S.D.

## 고 찰

*Zizyphi spinosi* semen은 漢方에서 古來로부터 神經 強壯劑로 널리 使用되어 왔으며 金<sup>4)</sup>은 *Zizyphi spinosi* semen의 水溶性 鹽基性 成分이 鎮靜 및 向神經作用을 發表하였고 lithium chloride는 1949年頃부터 psychotropic 藥物로 使用하였으<sup>18)</sup> 肝臟障害,<sup>19)</sup> 妊産婦,<sup>20)</sup> 腎臟 炎,<sup>21)</sup> 特히 active major psychosis에 있어서는 serum ceruloplasmin量과 關係를 가지고 있으며<sup>22-24)</sup> steroid 系 hormone은 serum ceruloplasmin量이 增加한다.

著者は 精神系 藥物인 *Zizyphi spinosi* semen과 lithium chloride에 의한 serum ceruloplasmin量을 比較 觀察하였으며 이때 實驗動物의 體重 감소 및 외부형태학 적인 變化 등을 볼 수가 없었다.

血清 ceruloplasmin에 있어서 酸棗仁群은 藥物投與後 12時間부터 繼續的인 增加를 나타냈고 lithium chloride群만이 藥物投與後 3時間에 급속한 상승을 나타냈다. Control群에 比해서 各藥物群이 전부 serum ceruloplasmin은 增加를 나타냈다. 따라서 serum ceruloplasmin量에 정도의 差는 있으나 모두 增加하는 效果를 나타냄으로서 肝臟內에서 ceruloplasmin 生合成을 促進시키는 것으로 思料된다.

## 결 론

神經系疾患에 使用하여온 酸棗仁과 lithium chloride가 精神神經과 깊은 關係를 갖는 血清 ceruloplasmin에 對한 效果를 觀察한 바 다음과 같은 結論을 얻었다.

1) *Zizyphus* 에텔엑기스의 每日 經口投與로 血清 ceruloplasmin量이 增加하였다.

2) *Zizyphus* 에텔엑기스와 lithium chloride同時 經口 投與하면 血清 ceruloplasmin은 增加를 나타냈다.

3) Lithium chloride의 每日 經口投與가 血清 ceruloplasmin을 增加시켰다.

위와 같이 供試藥物이 精神神經系에 關聯된 ceruloplasmin量 增加를 本 實驗에서 確認하였으나 그 機轉에 對해서는 次後 繼續하여 追究하게 될 것이다.

〈1976. 4. 4 접수〉

## 문 헌

- 1) 陸昌洙 : *Kor. J. Pharmacog.*, 3, 27 (1972).
- 2) 川口利一 : 藥學, 60, 347 and 595 (1940).

- 3) BARROS, G.: *J. pharm. pharmacol.*, 22, 116 (1970).
- 4) 金應贊 : *J. Pharm. Soc. Korea*, 15, 53 (1971).
- 5) GARROD, A.B.: "Gout and Rheumatic Gout," London, Walton & Maberly, (1859).
- 6) SQUIRE, P.W.: "Companion to the British Pharmacopoeia," 9th ed. J. & A. Churchill, Ltd. London, (1916).
- 7) GERSHON, M.B.: *Clin. Pharmacol. Therap.*, 2, 168. (1970).
- 8) BRESTKIN, A.P. and IVANOVA, L.A.: *Biokhimiya.*, 35, 652 (1970).
- 9) BERENS, S.C, Wolff, John Bruno, Murphy and Dennis, L.: *Endocrinol.*, 87, 1085 (1970).
- 10) DEFEUDITH, F.V. and DELGADO, J.M.R.: *Nature.*, 225 (1970). [C.A.: 72, 119896, (1970)]
- 11) HASKOVEC, L.: *C.A.* 71, (1970).
- 12) Samuel GERSHON, M.B.: *Pharmacol. Therap.*, 2, 160 (1970).
- 13) DEBERNADRI, F.: *Experientia*, 25, 211 (1968).
- 14) CORRDI, H, Kjell, F. and Shou, M.: *Life Science.*, 8, 643 (1969).
- 15) RAVIN, H.A.: *J. Lab. Clin. Med.*, 161 (1961).
- 16) SAUNDERMAN, F.W.: *Clin. Chem.*, 16, 903 (1970).
- 17) VIRGINIA, D.: *Am. J. Physiol.*, 163, 633 (1950).
- 18) DIDING, N., JAN-OTTO OTTOSSON and Shou, M.: "Lithium in Phychiatry," *Acta Psychiatrica Scand.*, Suppl. 207, Munksogaard Copenhagen (1969).
- 19) WALSH, J.M. and BRIGGS, J.: *Lancet*, 3, 263 (1963).
- 20) MARKOWITZ, H, Gubler, C.J., Mahoney, J.P., Cartwright, G.E., and Wintrobe, M. M.: *J. Clin. Invest.*, 34, 1498 (1955).
- 21) RICHTERICH, R., Gautier, E., Stihart, H., and Rossi, E.: *Helv. Paediat. Acta.*, 15, 424 (1960).
- 22) AKERFELDT, S.: *Science*, 125, 17 (1957).
- 23) HORWITT, M.K., Meyer, B.J., Meyer, A.C., Harvey, C.C. and Haffron, D.: *Arch. Neurol. Psychiat.*, 78, 275 (1957).
- 24) FRANK, M.D. and WUITMAN, R.J.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 97, 478 (1958).