

## 片黃精의 血糖降下作用 및 經口血糖降下劑와의 相互作用에 關한 研究

李琬夏 · 智雄吉 · 安泰洪

成均館大學校 藥學大學

### Study on Hypoglycemic Effect of *Polygonatum officinale* All. Extracts and Its Interaction with Oral Hypoglycemic Agents

Wan Ha Lee, Ung Kil Jee, and Tae Hong Ahn\*

(Received February 4, 1982)

The experimental study have showed that the *Polygonatum officinale* All. contains diosgenin and  $\beta$ -sitosterol as active components. Even though many experimental studies were reported, still there are many unknown actions of components from the plant. The purpose of this study was to elucidate the mechanism of hypoglycemic action of ether extract of *Polygonatum officinale*. The hypoglycemic effect of the ether extract was tested in hyperglycemic rats induced experimentally. The effect on plasma free fatty acid and the acute toxicity were also examined by using mouse. The hypoglycemic effect of the ether extract was compared with other oral hypoglycemic agents such as chlorpropamide and buformin.

The ether extract of *Polygonatum officinale* showed a marked hypoglycemic effect by 1 hour after oral administration in hyperglycemic rats and rabbits but the ethanol extract did not exhibit the hypoglycemic effect. The hypoglycemic effect of the ether extract was potentiated by chlorpropamide while buformin was weak.

片黃精 *Polygonatum officinale* All. (以下 *P. officinale*라 칭함)은 *Liliaceae*에 속하며  
동글레라고 하는 植物로서 우리나라 전역에 自生하고 있으며 本屬의 植物들을 총칭하여 그  
根莖을 黃精이라 하여 止消渴, 滋養強壯劑, 病後虛弱者, 補中益氣, 止寒熱 등에 많이 쓰이며  
우리나라에서는 18種이나 分布되어 있는 것으로 알려져 있다<sup>1-3)</sup>.

\* College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University

이 植物의 成分 및 藥理作用 機轉에 관하여 활발히 研究開發되어 왔으나 藥理作用에 관해서는 *P. odoratum*과 *P. multiflorum*은 血糖降下作用이 있음이 발표되었고 그 本體와 機轉을 규명하지 않았으며<sup>5)</sup> 金은<sup>6)</sup> *P. rubstum*이 약간의 血糖降下作用이 있음을 밝히고  $\beta$ -sitosterol, stigmasterol, diosgenin 成分을 發表한 바 있다.

한편 *P. officinale*의 成分研究로는 diosgenin과  $\beta$ -sitosterol이 검출되었으며<sup>4)</sup> 이에 대한 血糖降下作用 및 그 機轉을 규명하고자 한다.

家兎의 糖處理能力 및 摘出臍藏에서의 糖處理能力試驗, mouse의 痙攣 및 急性毒性試驗과 rat의 F.F.A.試驗 및 糖處理能力試驗을 하여 *P. officinale*의 血糖降下作用을 실험하였으며, 현재 臨床에서 많이 쓰이고 있는 經口血糖降下劑인 sulfonylurea系 藥物인 chlorpropamide와 作用機轉이 다른 藥物로서 buformin과 *P. officinale* 抽出物과의 相互關係를 實驗하였던 바 有意한 結果를 얻었으므로 報告한다.

## 實 驗 方 法

材料——片黃精: 경기도 가평 지배지에서 구입하여 정확한 감정을 받은 *P. officinale* 根莖을 水洗하여 陰乾시킨 것을 사용하였다. 精 *P. officinale*(市販品), chlorpropamide(한국 Pfizer), buformin-HCl(小林化工)

實驗動物——토끼: 체중 1.8~2.0kg의 家兎를 고형사료로 7일간 사육실 실온  $20\pm 3^{\circ}\text{C}$ , 상대습도 50~70%에서 사육하고 물은 자유 급수하였으며 실험전 20시간 절식시켜 사용.

Mouse: 20g 내외의 mouse를 사용하기전 24시간 절식시키고 給水는 계속하여 주면서 5시간동안 항온 사육상자에서  $30\pm 3^{\circ}\text{C}$ 를 유지시켜 준 다음 실험에 사용.

Rat: 체중 100~130g rat를 실험전 24시간 절식시켜 4~5시간 항온 사육상자에서  $32\pm 2^{\circ}\text{C}$ 로 한 다음 실험에 사용.

F.F.A.用 rat: 체중 100g 전후의 rat를 다음 처방과 같이 특별히 조제한 사료(적당량 물에 섞어 固型狀으로 하여)로 10일간 사육한다.

사료처방: dry yeast(1g), dry skim milk(6g), casein(1.2g), cod liver oil(0.12g), salad oil(1g), salt mixture(0.4g).

salt mixture는 다음과 같다.  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ (13.58%), Ca-lactate(32.70%), Fe-citrate(2.97%),  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (13.70%),  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ (23.98%),  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (8.72%), NaCl(4.35%).

동물사육실 온도는  $22\pm 5^{\circ}\text{C}$ , 상대습도 50~70%, 自由給水로 하고 실험개시 24시간 전에 절식시키고 給水를 계속하며 5시간동안 항온 사육상자에서  $32\pm 3^{\circ}\text{C}$ 로 유지시켜 준 다음 실험에 사용하였다.

抽出方法——*P. officinale* ether ex.: 재배품 *P. officinale*의 根莖을 陰乾시킨 뒤 粗末 2kg을 朝比奈式 自動抽出器에 넣고 ether 4l를 넣어 ether 추출액이 거의 무색이 될 때까지 추출한 다음 다시 ether 2l로 계속 추출하고 또 잔사를 ether 1l로 추출하여 ether 가용성분을 완전히 추출한 다음 rotary evaporator에서 감압 농축시켜 ether ex. 약 10g(0.5%)을 얻었다(以下 ex. 1.).

*P. officinale* ethanol ex.: ex. 1을 추출하고 남은 잔사에 ethanol 2l를 넣고 24시간

추출한 다음 다시 ethanol 1l로 추출하여 추출액을 감압 농축시켜 ethanol ex. 323g(16.15%)을 얻었다(以下 ex. 2.).

*P. officinale* ether ex. : 市中에 流通되는 片黃精 2kg을 粗末로 하여 ether ex. 추출방법에 따라 ether로 抽出하여 ether ex. 13.2g(0.66%)을 얻었다(以下 ex. 3.).

전 *P. officinale*의 ethanol ex. : ex.3의 잔사에 ethanol을 가하여 ii)와 같이 처리하여 ethanol ex. 44.5g(2.23%)을 얻었다(以下 ex. 4.).

토끼 糖處理能力試驗——實驗動物의 前處理 : 기초혈당치가 150~170mg/dl인 家兔 5마리씩을 1군으로 하여 대조군 ④는 20% glucose 5ml/kg씩 귀정맥에 주사하고 10분, 1, 2, 3, 4, 5시간까지 매 시간마다 채혈하여 혈당을 측정하였고, 대조군 ⑤는 20% glucose 5ml/kg을 귀정맥에 주사하고 즉시 *l*-epinephrine 0.1mg/kg을 정맥주사하고 역시 10분, 1, 2, 3, 4, 5시간까지 매 시간 채혈하여 혈당을 측정하였으며, ⑥군은 20% glucose 5ml/kg과 *l*-epinephrine 0.1mg/kg을 정맥주사한 다음 ex.1. 50mg/kg을 경구 투여하였고, ⑦군은 ex.3. 50mg/kg을 경구 투여하였고, ⑧군은 ex.2. 50mg/kg을 경구 투여하였고, ⑨군은 ex.4. 50mg/kg을 경구 투여하고 대조군 ④와 같은 방법으로 혈당을 측정하였다(Table I).

Table I—Experimental Groups of Rabbit Administered *P. officinale*

Groups	Composition
④	20% Glucose 5ml/kg
⑤	20% Glucose 5ml/kg+ <i>l</i> -Epinephrine 0.1mg/kg
⑥	20% Glucose 5ml/kg+ <i>l</i> -Epinephrine 0.1mg/kg+Crude Ether Ex. 50mg/kg
⑦	20% Glucose 5ml/kg+ <i>l</i> -Epinephrine 0.1mg/kg+teaming Ether Ex. 50mg/kg
⑧	20% Glucose 5ml/kg+ <i>l</i> -Epinephrine 0.1mg/kg+Crude Ethanol Ex. 50mg/kg
⑨	20% Glucose 5ml/kg+ <i>l</i> -Epinephrine 0.1mg/kg+Steaming Ethanol Ex. 50mg/kg

血糖測定方法 : 血糖測定은 rapid blood analyzer를 사용하는 효소법<sup>7)</sup>을 이용하여, 원심분리한 혈청 0.02ml를 취하여 혈청중의 glucose를 glucose-oxidase로 산화시켜 glucuronic acid와 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>를 정량적으로 생성시킨 다음, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>를 peroxidase의 존재하에 4-aminoantipyrine과 발색액중의 phenol이 산화, 축합됨으로써 생성되는 적색 quinone을 rapid blood analyzer로 비색 측정하였다.

急性毒性試驗——Ex. 3의 12g을 arabia gum 10g과 잘 혼합한 후 물을 소량씩 가하여 전량을 60ml로 하여 주사액으로 하였다(20w/v%).

위의 주사액을 사용하여 mouse 1군을 10마리씩으로 하여 Behrens법<sup>23)</sup>에 따라 急性毒性試驗을 하였다.

Mouse 痙攣試驗——주사액은 ex. 3g, 10g과 arabia gum 10g에 물을 소량씩 가하면서 잘 혼합하여 전체량을 100ml로 만들었다(10w/v%). 대조군(1군 10마리)에 20% glucose 0.1ml/20g을 복강내 주사한 다음, 30분 후에 주사액을 복강내 주사하고, 실험군(1군 10마리)은 glucose를 투여하지 않고 주사액만 같은 양으로 복강내에 주사하여 죽기 전에 일어나는 경련 상태를 각각의 양에 따라 경련하는 mouse의 수로 관찰하였다.

Rat의 F.F.A.試驗——血清中 F.F.A.測定 : 각 실험군은 5마리씩으로 하여 F.F.A. 용 rat 藥物(ex. 3.)을 투여하기 前과 투여 後 1, 2, 3, 4, 5시간까지 매 시간마다 無麻酔下에서 開腹하

여 腹部大動脈에서 5ml 注射器로 혈액을 채혈하였다.

혈액을 30분 靜置한 후 20분간 2000rpm에서 원심분리시키고 血清 0.2ml를 취하여 Itaya & Ui 방법<sup>14)</sup>을 이용하여 phosphate buffer soln. (pH 6.2) 2ml에 넣어 잘 혼합하고 여기에  $\text{CHCl}_3$  6ml를 넣어 90초간 흔든 다음 원심분리하여  $\text{CHCl}_3$ 층 5ml를 취하여 여기에 *Cu-triethanolamine soln.* 3ml를 넣고 30분간 진탕한 다음 원심분리하여 착색된  $\text{CHCl}_3$ 층에 1% sod. diethyldithiocarbamate 3滴을 넣어 440nm에서 비색 정량하였다.

**血清中 Cholesterol 測定**—rapid blood analyzer를 사용하여 Libermann-Buchard 반응을 이용한 Zurkowski method<sup>15)</sup>로 남은 血清 0.1ml를 취하여 cholesterol reagent를 37°C에서 5분간 가온한 다음, 여기에 혈청을 넣고 15분간 37°C에서 물색시킨 다음 冷水에서 3분간 냉각하여 측정한다.

**Rat의 Epinephrine 過血糖試驗**—대조군(1군 5마리)에 *l*-epinephrine 0.1mg/100g을 피하 주사하고 즉시 20% glucose 1ml/100g을 복강내 주사하여 1, 2, 3, 4, 5시간까지 매 시간마다 無麻醉下에 開腹하여 腹部大動脈에서 채혈하여 원심분리한 다음 家兎의 血糖測定方法과 같이 rapid blood analyzer를 사용하여 血糖을 측정하였고 역시 같은 방법으로 *l*-epinephrine과 glucose를 투여하고 즉시 ex. 3의 10% 乳液을 0.2ml/100g을 경구 투여하여 대조군과 같이 血糖을 測定하였다.

**臍臟摘出 家兎의 糖處理能力試驗**—臍臟을 적출한 家兎에 대조군(1군 5마리)으로 20% glucose 5ml/kg과 *l*-epinephrine 0.1mg/kg을 귀정맥에 주사하고 30분, 1, 2, 3, 4, 5시간까지 매시간 채혈하여 血糖을 같은 방법으로 측정하고 또한 실험군(1군 5마리)에는 대조군과 같이 처리한 다음 ex. 3을 경구 투여하여 血糖을 측정하였다.

**經口血糖降下劑와의 相互作用**—각군을 家兎 7마리씩 하여 ①군은 20% glucose 5ml/kg와 *l*-epinephrine 0.1mg/kg을 귀정맥에 주사하였고, ②군은 ①와 같이 처리한 家兎에 chorpropamide 100mg/kg을, ③군은 ①와 같이 처리한 家兎에 chlorpropamide 100mg/kg과 ex. 3을 50mg/kg 동시에, ④군은 ①와 같이 처리한 家兎에 buformine-HCl 25mg/kg을, ⑤군은 ①와 같이 처리한 家兎에 buformine-HCl 25mg/kg과 ex. 3을 50mg/kg 동시에 경구 투여하여 혈당을 測定하였다.

## 結果 및 考察

**Extract의 收得量**—Ether ex. 수득량(ex. 1 ; 0.5%, ex. 3 ; 0.66%)은 ethanol ex. (ex. 2 ; 16.15%, ex. 4 ; 2.23%) 보다 매우 적었으며 전 *P. officinale* ether ex. (ex. 3)의 수득량은 재배 *P. officinale*(ex. 1) 보다 1.3배였으며 반면에 ethanol ex. 에서는 ex. 2, ex. 4 보다 7.2배의 수득량을 나타내었다.

**토끼의 糖處理能力試驗**—glucose를 투여한 후 *l*-epinephrine으로 처리(②군)하여 過血糖 상태로 만든 다음 ex. 1, ex. 2, ex. 3과 ex. 4를 경구 투여하여서(③④⑤⑥군) 혈당강하작용을 검토한 결과 혈당강하작용은 대조군인 ②에 비하여 ③군과 ④군에서는 1시간부터 나타나 2시간까지 有意한 血糖降下를 보였으며( $P < 0.1$ ,  $P < 0.05$ ) 3시간에는 정상혈당치로 되었고( $P < 0.1$ ) ⑤군 및 ⑥군은 ②군과 비슷한 혈당강하곡선을 나타낸 것으로 보아 ether로 처리한 잔사에 ethanol로 추출한 ex. 중에는 혈당강하작용이 나타나지 않은 것으로 생각되며 ether 可溶成分인 것으로 사료된다(Table III, Fig. 1).

이들을 吉田 등의 血糖降下判定基準<sup>15, 16)</sup>에 따라 검토한 결과(Table II) ㉔㉕군은 1, 2시간

**Table II**—Effect of *P. officinale* Extracts on Hypoglycemic Effectiveness by Yoshida Method

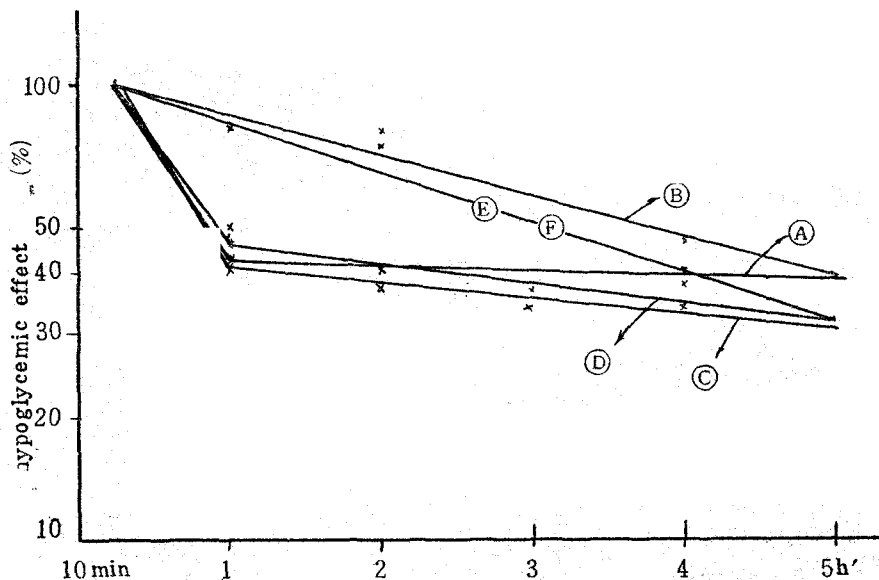
Groups	Hypoglycemic Effect	
	1 Hours' Judgment(%)	2 Hours' Judgment(%)
㉔ Group	62.4 (++)	73.5 (++)
㉕ Group	53.3 (++)	73.7 (++)
㉖ Group	-6.2 (-)	0.2 (-)
㉗ Group	-8.7 (-)	-8.8 (-)

Yoshida formular ;

$$\% = \frac{\text{before blood sugar} - \text{after blood sugar}}{\text{before blood sugar} - 120} \times 100$$

In this experiments, before blood sugar values are 1hr or 2hr's values of ㉖ group, while 1hr or 2hr's values of ㉔, ㉕, ㉖ and ㉗ groups as after blood sugar values.

The principle of judgment for the results of the calculations are 25% >, (-); 25~50%, (+); 50~75%, (++) ; 75% <, (+++).



**Figure 1**—Hypoglycemic effect of *P. officinale*. extracts in epinephrine controlled rabbits.

Key : ㉔, glucose only I.V. ; ㉕, glucose+epinephrine I.V. ; ㉖, ㉖+crude *P. officinale* ether ex. P.O. ; ㉗, ㉖+steaming *P. officinale* ether ex. P.O. ; ㉘, ㉖+crude *P. officinale* ethanol ex. P.O. ; ㉙, ㉖+steaming *P. officinale* ethanal ex. P.O.

에서 전부 (++)의 판정으로 혈당강하효능이 우수한 것으로 나타났으며 ㉔㉕군은 (-)로 血糖降下효과가 나타나지 않았으므로 ethanol ex.에 대하여는 그 이하 실험을 행하지 않았다.

Ether ex.도 재배한 것(㉔)과 전(㉕) 것의 효능이 비슷하였으므로 동일하게 취급하였다.

이들 재배 *P. officinale* ether ex.는 50mg/kg을 투여한 것인데 이는 生藥 10g에 대응하는 양으로 生藥 10g/kg이고 전 *P. officinale* ether ex.는 전 *P. officinale*로 7.6g에 해당하는 양이다.

이것으로 보아 재배 *P. officinale*는 生藥(10g/kg)으로써 1시간 혈당강하율이 62.4%이고 전 *P. officinale*는 전 상태의 生藥(7.6g/kg)으로 53.3%로 같은 양의 生藥으로 환산하면 그 作用은 비슷하다고 볼 수 있다. 이들의 血糖降下值를 10분 때의 血糖值를 100%로 하여 각 시간의 血糖值를 %로 환산해서 semi log graph에 plot해서 血糖值의 변화를 관찰해 보면 (Fig. 1) ㉔㉕군은 대조군 ㉒와 같았으며 ether ex. ㉔㉕군들은 glucose 단독투여군인 ㉑군의 自然血糖降下현상과 같은 양상을 나타낸 것을 알 수 있다.

Insulin과 *l*-epinephrine은 혈당에 대하여 生理的으로 拮抗作用을 갖고 있는데 ether ex.의 위와 같은 혈당강하작용에서는 insulin과 유사한 양상을 보였다.

**Rat의 Epinephrine 過血糖試驗**—Rat에 규정량의 glucose를 복강내에 주사하고 *l*-epinephrine은 皮下注射하여 腹部大動脈에서 採血하여 血糖의 變化를 검토하여 control group으로 하고, 한편 同一 條件에서 10% ether ex. 乳液을 경구 투여하여 血糖의 變化를 每時間測定하여 control group과 비교한 결과 Table III과 같다.

Table III—Hypoglycemic Comparison of Epinephrine Controlled Group and *P. officinale* Ether Extract Administered Orally in Rats

Groups	Time (hrs)				
	1	2	3	4	5
Control Group	492.3 ±28.2	404.3 ±17.1	390.5 ±24.9	253.5 ±14.7	180.7 ±2.4
Ex. Administered Group	485.0 ±7.3	359.0 ±27.3	270.5* ±2.7	208.7* ±19.7	156.0 ±7.8

\* P<0.05

\* P<0.01

Mean values from 6 rats (mg/dl) ±S.E.

**Mouse 急性毒性試驗**—ether ex.를 20% 乳液으로 하여 복강내에 주사하고 24시간까지의 致死率을 측정 (Table IV)한 다음 Behrens法<sup>17)</sup>에 의하여 산출한 결과 10g/kg으로서 매우 안전한 extract로 사료되며 이를 生藥으로 환산하면 전 *P. officinale*로서 1.5kg/kg에 해당하는 양이다.

**Mouse의 痙攣試驗**—ether ex를 10% 乳液으로 하여 mouse의 복강내에 주사하고 急性毒性試驗방법으로 처리한 다음 이와 병행하여 glucose 일정량을 前處置하고 같은 方法으로 시험하여 서로 비교하였을 때 兩者の 成績의 差가 있으면 陽性, 差가 없으면 陰性으로 판정하였다<sup>10)</sup>.

Insulin과 같은 약물은 強陽性으로 判定이 되나 sulfonylurea나 biguanide系의 약물은 陽性으로 나타나지 않는다. 이는 이들 약물에 의하여 低血糖을 일으키지 않는다는 판정이 될 수 있다.

이와 같이 약물의 특이성을 관찰하고 실험한 결과 glucose를 투여하지 않은 群보다 1시간

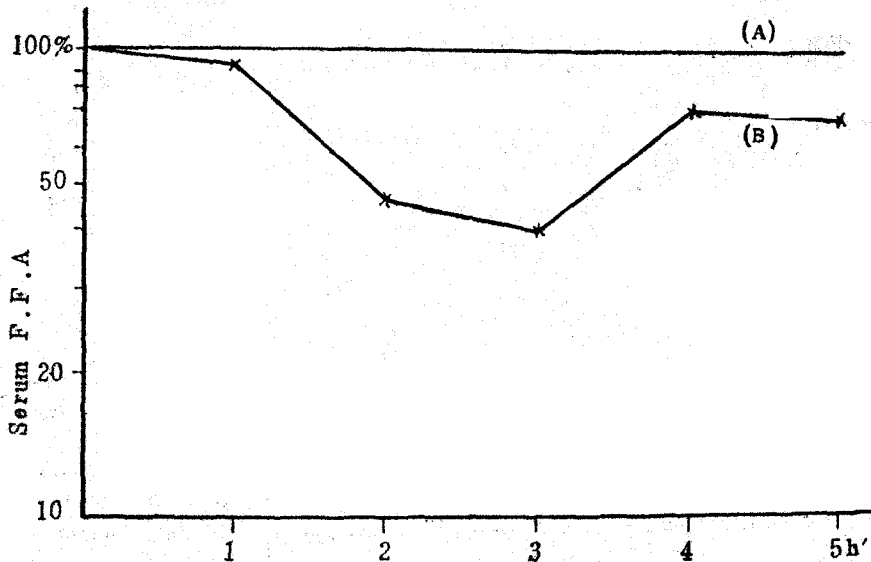
Table V—Acute Toxicological Test of *P. officinale* Ether Extract under Peritoneal Injection in Mouse

20% Ether Extract, ml/20g Administered	Result	
	Live	Death
Control	10	0
0.25	9	1
0.5	10	0
0.75	8	2
1.0	4	6
1.5	1	9
2.0	0	10

가까이에서 미미한 경련을 일으켰으나 그 이후부터는 같은 양상을 나타낸 것으로 보아 ether ex.의 低血糖에 의한 경련상태는 나타나지 않는 것으로 보인다. 이로 머루어 보아 일반적인 치료제인 sulfonylurea와 같은 양상인 것으로 생각된다.

**Rat의 F.F.A. 試驗**—F.F.A. 動向: 일정한 환경조건에서의 飼育前과 後의 rat의 F.F.A. 値는 平均  $0.086\mu\text{Eq/ml}$ 로 동일한 수치를 보였으며 ether ex. 투여 후의 결과는 1시간에  $0.084\mu\text{Eq/ml}$ 이었으며 2시간에는 급격히 저하하여  $0.04\mu\text{Eq/ml}$ , 3시간은  $0.035\mu\text{Eq/ml}$ 였으나 4시간에는 다시上昇하여  $0.61\mu\text{Eq/ml}$ , 5시간 때는  $0.057\mu\text{Eq/ml}$ 를 나타내었다.

이것은 ether ex.의 작용이 3시간에서 최대로 나타난 다음 그 이후는 서서히 배설되어 용기능이 감퇴되어 일어나는 현상으로 추측된다.

Figure 2—Effect of *P. officinale* ether extract on F.F.A. of serum of abdominal aorta in hyperglycemic rat.

Key: (A), control; (B), ether ex. orally administered.

特別飼育條件下에서 10일간 飼育하여 過血糖을 일으킨 rat에서 ether ex. 투여직전에 採血한 血糖値를 100%로 해서 ether ex.를 투여한 후 各時間마다 增減을 %로 계산하여 graph에 plot할 때 그 曲線과 투여전을 100%로 한 橫軸과의 사이의 面積을 산출해서<sup>10)</sup> 無投與對照群의 面積差가 10~100%면 (0), 100~200%면 (+), 200% 이상이면 (++)로 判定하면 이는 (0)의 범위로서 non effect로 判定된다(Fig. 2).

이와 같은 결과는 sulfonilurea系의 tolbutamide, acetohexamide와 같은 양상을 나타내는 것으로 보아 ether ex.도 역시 sulfonilurea系와 같은 機轉을 갖는다고 생각된다.

Cholesterol動向: 一定한 飼育條件에서 사육한 rat의 腹部大動脈에서 採血한 血液의 cholesterol値는 ether ex. 투여전 cholesterol 平均値 165mg/dl이었다.

ether ex. 투여 후 1시간에 cholesterol値는 168mg/dl, 2시간에는 149mg/dl, 3시간에는 165mg/dl, 4시간에는 165mg/dl, 5시간에는 143mg/dl로서 有意한 差를 나타내지 않았다.

따라서 ether ex.는 一定條件에서 사육한 rat의 cholesterol値를 低下시키는데는 특별한 影響을 주지 않는 것으로 생각된다.

各 시간의 血糖値를 semi log graph에 plot하여 血糖降下變化를 比較하여 보면, ether ex.를 투여한후 2시간까지는 약간의 差가 있었으나 3시간부터 현저한 血糖降下를 일으켜 앞에서의 家兎에서의 血糖降下 判定基準(Yoshida method)을 利用하여 보면 3시간에서는 44.4%이고 4시간 때는 33.5%로서 이때의 血糖降下 效能判定은 (+)로 내릴 수 있었다(Fig. 3).

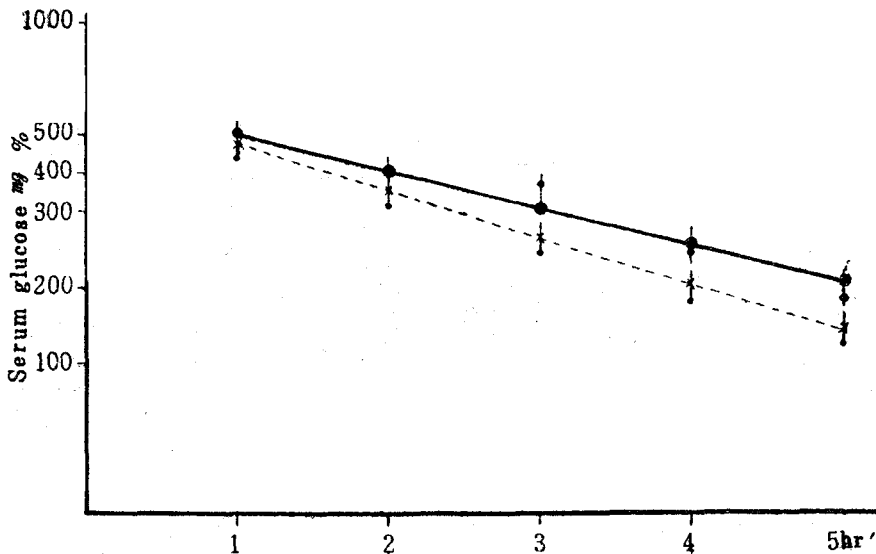


Figure 3—The comparison of hypoglycemic pattern for *P. officinale* ether ex. group and control group in rat.

Key: —●—●—, control group; —x—x—, extract administered group

그러므로 ether ex.의 血糖降下作用이 有意性이 있다고 생각된다.

降糖摘出家兎의 糖處理能力試驗——대조군과 실험군의 血糖降下値를 측정한 결과(Fig. 4) 대조군 및 실험군의 血糖降下 速度가 같은 정도로 下降하는 경향을 나타냈다.



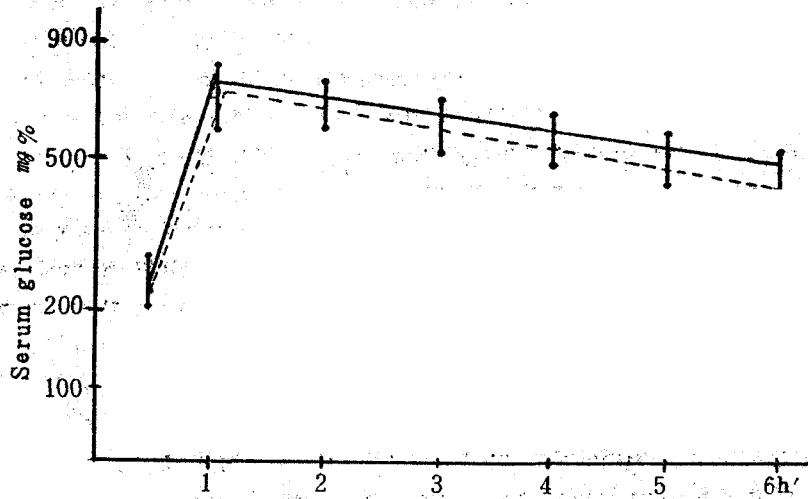


Figure 4—The pattern of hypoglycemic action with *P. officinale* ether ex. by steaming in rabbits of isolated pancreas.

Control group; ..... ether extract orally administered p. o. group

아러한 점으로 보아 ether ex.는 sulfonylurea의 작용기전인 췌장의  $\beta$ 細胞 자극에 의한 insulin 분비로서 血糖降下作用을 일으키는 것으로 추측된다.

위 실험결과를 종합검토하면 家兔의 糖處理能力試驗에서 *P. officinale*의 ether ex.에서 血糖降下作用이 認知되며 rat의 *l*-epinephrine 過血糖試驗에서도 보여졌다.

아울러 ether ex.의  $LD_{50}$ 値는 10g/kg으로서 매우 안전한 生藥으로 생각된다.

또한 mouse의 경련시험에서 사망하기 前 1~2시간 경련상태를 나타내었으나 본 실험의 판정으로는 低血糖의 原因에 의한 현상이 아닌 것으로 보인다.

그리고 rat의 F.F.A.試驗에서 일반적으로 過血糖상태에서 血中에 F.F.A.數値가 上昇하게 되나 insulin에 의하여 F.F.A.의 血中濃度를 억제시키는 것으로서 ether ex.는 약간은 억제되었으나 insulin과 같은 뚜렷한 억제작용이 없었고 판정상 F.F.A.値에는 영향이 없는 것으로 나타났으며 cholesterol値에도 변화를 주지 않았다.

또한 胰臟摘出家兔에서도 藥物의 血糖降下作用이 나타나지 않은 것으로 보아 *P. officinale* ether ex.는 胰性血糖降下作用이 있는 것으로 추정할 수 있다.

**經口血糖降下劑와의 相互作用**—sulfonylurea系統의 藥物들을 胰臟의  $\beta$ 細胞의 insulin分泌를 자극하는 것으로 insuline分泌의 促進,  $\beta$ 顆粒細胞(貯藏 insuline)로부터의 insulin放出, insulin前驅物質의 生活化, 血流增加에 의한 insuline의 循環系로의 流入增加 등이 主된 作用機轉이고 胰外性作用도 약간 認知되나 主作用은 胰性作用에 의한 것이며<sup>17)</sup> 이에 반하여 biguanide系의 藥物들은 胰臟에 대한 依存性이 적고 주로 胰外作用이며 이들도 또한 insulin分泌에 관계된 報告도 있으나 正常 mouse의 肝의 glycogen과 酵素活性變動에 있어서 肝 glycogen의 低下를 나타낸 것은 insulin과 sulfonylurea의 機轉이 다른 것으로 報告되었으며<sup>18)</sup> 末肝의 糖利用을 促進하고 肝으로부터의 糖放出이 增加됨이 認知되었다<sup>19)</sup>.

그러나 糖尿病患者에 따라서 2次疾患인 脂肪肝이나 血管障害는 解決해야 할 課題로 볼 수 있으므로 이러한 醫藥品의 經口投與量을 調節檢討하고자 chlorpropamide 및 buformin과의 相互作用을 검토한 바 Table IV과 같다.

**Table V**—Interaction of *P. officinale* Ether Extract and Oral Hypoglycemic Agents in Hyperglycemic Rabbits

Before Ext. Administered Groups	After Extract Administered(hours)						
	10min	1	2	3	4	5	
Ⓐ	158.6±9.35	457.2±15.76	360.5±12.73	339.1±10.80	230.6±12.35	197.6±2.11	160.1± 7.33
Ⓑ	160.3±7.21	456.5±10.98	284.7± 7.37	233.3±13.70	207.6± 7.48	189.6±5.04	181.0± 3.85
Ⓒ	155.4±5.42	432.2±11.32	311.3± 9.54	255.6± 7.82	158.9±10.33	98.4±8.21	93.1± 7.60
Ⓓ	162.6±8.56	496.4±14.43	365.3± 7.86	238.9±12.40	181.7± 5.72	174.0±8.21	173.4± 7.88
Ⓔ	164.7±7.96	488.3±12.32	390.6±10.53	274.8± 9.42	192.8± 7.52	157.0±9.43	152.3±10.21

\* : P<0.05      \* : P<0.01      mean values from 7 rabbits±S.E.

Key : Ⓐ, glucose+/-epinephrine I. V. ; Ⓑ, Ⓐ+chlorpropamide 100mg/kg P.O. ;  
 Ⓒ, Ⓐ+chlorpropamide 100mg/kg+ether ex. 50mg/kg P.O. ; Ⓓ, Ⓐ+buformin 25mg/kg P.O. ; Ⓔ, Ⓐ+buformin 25mg/kg+ether ex. 50mg/kg P.O.

이들의 各時間別 血糖値를 10분때를 100%로 하여 semi log graph에 plot하여 血糖降下變化를 비교하여 보면(Fig.6) chlorpropamide와 buformin을 單獨으로 투여했을 때 chlorpropamide(Ⓑ군)는 投與後 4時間후에 正常値로 되었고 buformin(Ⓓ군)은 3시간만에 正常血糖値로 되었다.

그러나 여기에 ether ex.를 각각 일정한 양을 添加하여 血糖降下의 變化를 檢討한 결과 한 가지 특징적인 것은 chlorpropamide는 單獨으로 투여하였을 때(Ⓑ군)는 正常血糖値 이하로 떨어지는 低血糖症勢를 나타내지 않았으나 ether ex.를 함께 投與했을 때(Ⓒ군)는 4시간 때에는 正常値보다 더 떨어져서 投與前血糖値의 약 1/2로 떨어지는 低血糖症勢를 나타낸 것이 特徵의이며 buformin과 ether ex. 동시투여군(Ⓔ군)에서도 역시 3시간까지는 큰 差異點이 없었으나 4,5시간에서는 chlorpropamide와 ether ex.군에 비하면 낮은 比率이지만 單獨投與時보다는 좀 떨어지는 현상을 나타내었다.

### 結 論

이상과 같은 實驗에서 *P. officinale* All.의 추출물의 혈당강하작용 및 경구혈당강하제와의 相互作用에 관한 결과는

1. *P. officinale* All.의 ether ex.는 家兎의 糖處理能力試驗과 rat의 epinephrine 過血糖試驗에서 經口投與後 1時間에서부터 현저한 血糖降下作用이 나타났다.

2. *P. officinale* All.의 ether ex. 잔사를 다시 ethanol로 抽出한 ethanol ex.는 血糖降下作用이 없는 것으로 나타났다.

3. 特殊飼育된 過血糖 rat의 血中 F.F.A.値와 cholesterol値에는 ether ex.가 영향을 주지 않았다.

3. Ether ex.와 經口血糖降下劑와의 相互作用은 chlorpropamide와는 4,5시간에서 정상 血糖치의 약 1/2까지 현저한 血糖강하를 나타내었고 buformin은 單獨 투여 때보다 血糖강하를 좀 더 일으켰다.

## 文 獻

- 1) 鄭台鉉, 韓國植物圖鑑(下), 947 (1956).
- 2) 李時珍, 本草綱目(高文社); 417~420 (1973).
- 3) T. Nakai, The vascular plants indigenous to Korea, arranged in a new natural order, 142 (1952).
- 4) T. Okunish, A. Akahori, F. Yasuda, Y. Takeuchi, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 575~579 (1975).
- 5) D. Steingger, R. Hanssel, *Lehrbuch der Pharmakognosie*, 448 (1972),
- 6) 金正圭, 李容柱, *Korea J. Pharmacog.*, **11**(2), 69~74 (1980).
- 7) 藤井達三, 小延鑑一, 臨床化學入門(廣川書店) 233.
- 8) 柴田進, 佐々木匡秀, 超微量定量法(金芳堂) 134, (1967).
- 9) 麻生芳郎, 大森義仁編, 高橋忠雄, 藥の代謝(基礎と臨床)(廣川書店), 296 (1971).
- 10) 野上壽, 津田, 藥効の評價 I (地人書館).
- 11) J.M. Feldman, H.E. Lebovitz, *Arch. Inter. Med.*, **123**, 314 (1969).
- 12) R.E. Bolinger, W.P. McKee, J.W. Davis, *Metabolism*, **9**, 30 (1960)
- 13) G.L. Seale, S. Schilling, D. Porte, *Diabetes*, **15**, 173 (1966)
- 14) K. Itaya, M. Ui, *J. Lipid Res.*, **6**, 16 (1965).
- 15) 吉田, 日木臨床 **24**, 1470 (1966).
- 16) T.I. Cadavid, J.C. Suarez, *J. Natur. Product*, **43**, 559~563 (1980).
- 17) B. Behrens, *Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, **140**, 237 (1929).
- 18) J.L. Juniem, J. Brohon, M.G. Aume, J. Sterne, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **241**, 165~176 (1979).