

사향소합원 및 우황포룡환의 약효 연구

이 은 방 · 한 용 남

서울대학교 생약연구소

Pharmacological Actions of the Combined Preparations, “Sahyangsohap-won” and “Woohwangporyong-hwan”

Eun Bang Lee and Yong Nam Han

Natural Products Research Institute, Seoul National University, Seoul 110, Korea

Abstract—The combined preparations of the traditional Korean prescriptions, Sahyangsohap-won (A1) and Woohwangporyong-hwan (B1) were evaluated on pharmacological actions in rats and mice, in parallel with the preparations of their modified prescriptions (A2 and B2). The acute toxicities of the four preparations were very low of which LD₅₀ values were more than 4g/kg, p.o. and no systematic symptoms were found at the doses. All the preparations showed sedative action by prolongation of sleeping time induced with hexobarbital sodium. The action was more potent in the modified preparations than in the original ones. All the preparations had no anticonvulsant action both in chemoshock seizures induced by pentetrazole and strychnine and in electroshock seizure. In rat fundus preparation, A1 and A2 elicited strong contraction at the concentration of 1×10^{-3} g/ml in bath, whereas B1 and B2 did neither contraction nor relaxation at the same concentration. The four preparations had no inhibitory effect against acetylcholine induced spasm. In rat intestinal preparation, the four preparations exhibited neither contraction nor relaxation. However, A1 and A2 had antagonistic effect against spasm at the concentration of 1×10^{-3} g/ml. Single administration of each preparation at the dose of 0.24g/kg, p.o. stimulated the secretion of pepsin in rat stomach without inciting the secretion of gastric juice. Their stimulating actions were more marked in B1 and B2 than in A1 and A2, and were more promptly exhibited in the modified preparations (A2 and B2). Accelerating action of bile secretion by single administration of each preparation was found at the dose of 0.24g/kg, p.o. in rats. All the preparations except A2 also stimulated the secretion of bile acid.

Keywords—Sahyangsohap-won · woohwangporyong-hwan · sedative · anticonvulsion · spasm · gastric juice · pepsin activity · bile secretion

사향소합원은 동의보감에 수록된 처방의 변방으로 사향, 사인, 당목향 등 25종의 생약으로 구성된 복합제제이다(Table 1). 이 제제의 원료중의 하나인 사향은 사향노루로부터 채취한

동물성 생약이다. 사향노루는 희귀동물로 이 동물의 보호라는 측면에서 사향소합원의 기존 처방이 갖는 효능을 그대로 유지하면서 사향을 폐 새로운 처방의 사향소합원 제제가 요구되고 있

Table I. The prescriptions of "Sahyangsohap-won" A1 and A2

Materials	A1 (mg/ pill)	A2 (mg/ pill)
사향 Moschus	0.9	—
골피 Aurantii nobilis Pericarpium	30	30
반하 Pinelliae Tuber	10	10
양강 Alpiniae Rhizoma	30	30
후추 Piperis nigri Fructus	20	20
향부자 Cyperi Rhizoma	30	30
인삼 Ginseng Radix	10	10
계피 Cinnamomi Cortex	100	100
사인 Amomi Semen	100	100
감초 Glycyrrhizae Radix	10	10
지실 Ponciri Fructus	10	—
유향 Olibanum	—	10
후박 Machili Cortex	10	10
소합유 Styrax Liquidus	10	15
초과 Amomi tsao-ko Fructus	10	10
필발 Piperis Longi Fructus	30	30
건강 Zingiberis Rhizoma	100	100
빈랑 Arecae Semen	10	10
용뇌 Borneolnm	5	21
초두구 Alpiniae Katsumadai Semen	20	10
백출 Atractylodis Rhizoma Alba	20	20
육두구 Myristicae Semen	10	10
정향 Cariophylli Flos	20	20
신곡 Massa Medicata Fermentata	10	10
맥아 Hordei Fructus Germinatus	10	10
당복향 Saussureae Radix	100	100
Total	716	726

다. 새로운 처방은 사향을 뺀 대신 용뇌, 소합유가 증량되었고 초두구를 감량하였으며 지실 대신 유향이 첨가된 것으로(Table I), 일부 한방병원에서 사용되고 있다. 본 연구에서는 기존의 사향소합원(A1)과 새로운 사향소합원(A2)의 약효를 비교하고자 하였다.

우황포통환은 동의보감에 수록된 처방의 변방으로 우황, 우담남성, 백출 등 13종의 생약으로 구성된 복합제제이다(Table II). 이 제제의 원료중 석용황, 주사는 각각 As_2O_3 , HgS를 주성분으로 하는 광물성 생약이다. 이들은 중금속으

Table II. The prescriptions of "Woohwangporyong-hwan" B1 and B2

Materials	B1 (mg/ pill)	B2 (mg/ pill)
패모 Fritillariae Bulbus	20	20
우담남성 Arisaematis Rhizoma	30.7	30.7
후박 Succinum	13	13
석용황 Realgar	13	—
조구등 Uncariae Ramulus et Uncus	1.3	19
사향 Moschus	0.13	0.13
백출 Atractylodis Rhizoma alba	20	20
천축황 Bambusae Concretio Silicea	13	19
백두구 Amomi Cardamomi Fructus	13	4
감초 Glycyrrhizae Radix	20	8
우황 Bezoar Bovis	0.85	0.85
주사 Cinnabaris	0.85	—
백강잔 Ecmbycis Corpus	6.3	6.3
Total	152.03	140.98

로, 연용시 중독의 우려가 매우 큰 생약이므로 이들을 제거한 새로운 우황포통환 제제가 개발되어야 할 것이다. 새로운 처방의 우황포통환은 석용황, 주사를 제거한 대신 조구등의 함량을 크게 증가시켰으며, 천축황도 증량된 것이며, 반면 백두구, 감초는 감량된 제제로서(Table II) 현재 일부 한방병원에서 사용되고 있다. 본 연구에서는 기존의 우황포통환(B1)과 새로운 우황포통환(B2)의 약효를 평가하여 비교하고자 하였다.

기존 사향소합원의 효능, 효과는 객관, 토사, 식적, 식상, 소화불량, 주체, 급체, 일체 기질 등으로 주로 소화기계의 질환에 사용되고 있다. 한편 우황포통환은 급경풍, 만경풍, 만비풍, 청변, 구토, 설사, 유체, 토유, 신열, 식상, 소화불량, 간기 등에 효능, 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 이러한 효능으로 보아, 우황포통환은 진정, 소화 촉진작용이 기대되고 있다.

그러므로 본 연구에서는 이들 제제들에 대해 LD₅₀, 진정작용, 펠신분비작용, 담즙분비작용, 장 연동운동 등에 관하여 약효를 평가하여 몇가지 결과를 얻었기에 보고하고자 한다.

실험 재료 및 방법

실험재료

본 실험에 사용된 생약복합제제의 처방은 시판되고 있는 조선무약합자회사 제품의 사향소합원(A1) 및 그 변경처방(A2), 우황포통환(B1) 및 그 변경처방(B2)으로 Table I, II 각각 표시하였다. 각각의 생약을 분석하여 고운 분말로 하고 Table I, II에서의 같이 혼합한 것을 사용하였다.

실험동물 및 검체의 조제

실험동물로서 마우스는 체중 20~24그램의 dd계 숫컷, 흰쥐는 체중 150~180그램의 Sprague-Dawley계 숫컷을 같은 조건 및 사료로서 일주일 이상 사육한 것을 사용하였다. 검체는 1% CMC용액에 현탁시켜서 사용하였다. 이들 용액은 동물에 경구투여 직전에 조제하였으며 대조군은 1% CMC 용액을 투여하였다.

실험방법

1. 급성독성

검체를 체중 kg당 4,000mg을 경구투여하고 72시간만의 생사여부 및 행동이상 여부를 관찰하였다.

2. 진정작용

검체가 hexobarbital sodium투여로 인한 수면 효과에 대하여 연장 여부를 실험하였다. 수면시간은 경향반사의 소실 시간으로 하였다. 검체를 마우스 체중 kg당 2,000mg을 경구투여하고 30분 후에 hexobarbital sodium 50mg/kg을 복강내 주사하여 얻어진 수면시간을 대조군과 비교하였다. 각 군의 동물수는 10마리로 하였고 대조군에는 1% CMC용액을 경구투여하였다. 대조 약물인 chlorpromazine 15mg/kg을 사용하였다.

3. 할 경련작용

1) Pentetrazole유발 경련의 억제작용

10마리의 마우스를 1군으로 하여 검체를 경구투여하고 1시간 후에 Swinyard 등의¹⁾ 방법에 따라 연수 흥분약인 pentetrazole 85mg/kg을 피하 주사하고 1시간 동안 경련 유발의 유무를 관찰하였다. 관찰은 발생된 간대성 경련이 5초 이상 지속될때를 경련 유발로 판시하였다. 대조 약물

로서는 phenobarbital sodium 60mg/kg을 사용하였고 검체는 체중 kg당 2,000mg/kg을 사용하였다.

2) Strychnine유발 경련의 억제작용

5마리의 마우스를 1군으로 하여 검체를 경구투여하고 1시간 후에 Araki 등²⁾의 방법에 따라 척수 흥분약인 strychnine nitrate 1.5mg/kg을 피하 주사한 후 30분 동안 강직성 경련에 의한 사망수를 계수하였다. 대조 약물로서는 phenobarbital sodium 50mg/kg을 사용하고 검체 투여량은 체중 kg당 2,000mg으로 하였다.

3) 전기경련의 억제작용

10마리의 마우스를 1군으로 하여 검체를 경구투여하고 1시간 후에 Woodbury 등³⁾의 방법을 변경하여 100V, 0.3sec간 마우스의 두눈에 통전하였을 때 나타나는 강직성 경련의 억제여부를 검토하였다. 대조약물로서는 diphenylhydantoin 40mg/kg을 사용하였고 검체투여량은 체중 kg당 1,000mg 및 2,000mg의 두 용량으로 하였다.

4. 흰쥐의 적출장관에 대한 실험

1) 전위(前胃)절편에 대한 실험

흰쥐의 위를 적출하여 Vane의 방법에⁴⁾ 따라 전위 절편의 표본을 만들고 Krebs용액에 현수하고 physiograph(Narco Co.)를 이용하여 반응을 기록하였다. 실험중에 영양액은 32°C의 온도로 하고, 이액에 95% O₂와 5% CO₂를 계속 주입하였다. 검체를 주입하므로써 전위 절편에 작용하는 직접적인 수축 혹은 이완의 여부와 acetylcholine에 의한 수축의 길항여부에 관하여 실험하였다.

2) 회장 절편에 대한 실험

상법에 따라 길이 2~3cm의 회장 절편의 표본을 만들고 Krebs용액에 온도를 32°C 항온으로 하고 95% O₂ 및 5% CO₂를 주입하면서 실시하였다. 검체에 대한 직접적인 작용과 acetylcholine에 의한 수축에 대하여 길항성이 있는지를 실험하였다. 반응의 기록은 physiograph를 이용하였다.

5. 소화력 시험

1) 위 내용물의 양 및 위액의 pH 측정

180±5g 체중의 흰쥐 5마리를 1군으로 하고 실험개시 전날 밤부터 절식시켰고 물은 자유롭게 섭취하게 하였다. 다음날 아침 사료를 충분히

히 공급하여 한시간 동안 사료를 섭취하도록 하였다. 사료 공급후 1시간에 약물을 경구로 투여하였고 약물 투여후에는 사료를 공급하지 않았다. 약물투여후 1시간(Table X-1) 또는 2시간(Table X-2)에 흰쥐의 위를 절취하였다. 개복하고 수술용 실로 위의 입구 및 출구를 막아버리고 그 부위의 위 아래로 잘라 위를 취하고 위강에 증류수 3ml를 주사하고 위를 좌우로 조용히 흔들어 위 내용물을 혼합하였다. 가위로 위 밑바닥에 구멍을 낸 후 위 내용물을 원심분리관에 모아 원심분리하였다(3,000rpm, 20분) 원심분리관중의 위 내용물의 총 부피 및 상등액의 부피를 측정하여 위 고형물의 부피(총 위 내용물 부피-상등액의 부피)를 계산하였다. 상등액의 pH는 pH meter로 측정하였고, 상등액 중의 펩신 활성을 다음과 같이 측정하였다.

2) 펩신 활성 측정

펩신의 기질로는 시판 탈지유유(skim milk)를 사용하였고 펩신의 활성은 펩신에 의한 응유시간 측정법을 이용하였다.⁵⁾ 기질용액은 0.1M 초산 완충액(pH4.9) 95ml에 0.2M 염화칼슘용액 5ml를 가하고, 이 용액에 탈지분유 20g을 가하여 용해시켜 조제하였다(최종 pH5.7). 이 기질용액 1ml를 시험관에 취하고 0.05M 구연산 완충액(pH 5.0)으로 희석한 위액(5.1.에서의 상등액을 희석) 0.04ml를 가하여 혼합하였다. 즉시 35.5°C의 수욕중에서 흔들어 우유가 응고되어 벽에 부착할때까지의 시간을 측정하였다. 응유시간이 약 3~5분 사이가 될때까지 위액을 희석하여 사용하였다. 펩신 활성 단위는 기질로 사용한 탈지분유 용액 1ml가 1분에 응고되는 활성도를 1응유단위로 표시하였고 위액의 총 펩신활성 및 위액 1ml당 펩신활성으로 각각 나타내었다.

6. 담즙분비 시험

1) 담즙분비량 측정⁶⁾

체중 200±10g의 흰쥐 5마리를 1군으로 하였고, 실험 시작 전날부터 절식시켰다. 이때 물은 자유롭게 섭취하게 하였다. 다음 날 아침에 사료를 공급하고 1시간동안 사료를 먹도록 하였다. 사료공급을 시작한 후 2시간에 약물을 경구로 투여하였고 약물 투여후 1시간 50분에 20%

urethane용액 1ml를 피하주사하여(1g/kg 체중) 마취시키고, 개복한 후 십이지장으로부터 총담관내에 튜브를 삽입하고 동물을 고정하였다. 수술에 의한 영향을 없애기 위해 약 30분간 방치후 담즙을 채취하기 시작하여 분비량을 30분 간격으로 경시적으로 3시간까지 측정하였다. 실험중에는 보온 전구를 사용하여 흰쥐의 체온을 일정하게 유지하였다.

2) 담즙산 농도의 측정

담즙산의 농도는 vanillin-황산법에 의해 측정하였다. 담즙을 증류수로 10배 희석하여 사용하였고 이 검체 1ml에 0.8% vanillin 에탄올 용액 0.4ml를 가하여 혼합하고 어름 수욕상에서 72% (w/w) 황산 용액 5ml를 서서히 가한 후 급격히 흔들어 혼합하였다. 이 혼합액을 60°C에서 60분간 가열하여 발색시키고 실온으로 급격히 냉각시킨 후 540nm에서 흡광도를 측정하였다. 표준품으로 cholic acid를 사용하였다. Cholic acid의 1mg/ml 에탄올 용액을 만들고, 이를 계열희석하여 0.1~1mg/ml 농도로 한 후 이액 1ml를 취하여 위에서와 같은 조작을 동시에 실시하여 검량선을 작성하고 이 검량선으로부터 담즙중의 담즙산을 cholic acid의 양으로 표시하였다. 이 실험에 사용한 vanillin은 시판품을 구입하여 아세톤으로 2회 재결정하여 사용하였다. 본 실험에 사용한 담즙의 검체는 각 실험군마다 30분간격으로 3시간 동안 6회에 걸쳐 채취한 담즙을 합쳐 모아 잘 혼합 후 사용하였다.

실험결과

1. 급성독성

이 실험결과를 Table III에 표시하였다. 즉 4종의 검체 모두가 체중 kg당 4,000mg을 투여하였을때 각 6마리 중 1마리도 사망하지 않았다. 따라서 최소 치사량은 4,000mg/kg이상으로서 급성독성이 매우 약함을 알 수 있다. 이 용량을 투여하였을때 1시간 후에 관찰한 증상으로서 자발운동의 변화, 보행이상, 자율신경증상 등이 나타나지 않았다.

2. 진정작용

Table IV에 표시한 바와 같이 hexobarbital

Table III. Acute toxicities of samples

Preparation	MLD (mg/kg, p.o.)	No. of died / No. of dosed
A1	>4,000	0/6
A2	>4,000	0/6
B1	>4,000	0/6
B2	>4,000	0/6

Table IV. The effect on hexobarbital sleeping time in mice

Preparation	Dose (mg/kg p.o.)	Sleeping time (Min±S.E.)	Increase percent
Control	2,000	7.18±0.61	—
A1	2,000	24.92±1.16**	247.1
A2	2,000	29.91±6.11**	316.6
B1	2,000	14.49±2.91*	101.8
B2	2,000	24.15±2.22**	236.4
Chlorpromazine	15	91.42±5.17**	1,173.3

Hexobarbital sodium (50mg/kg) was given intraperitoneally 30min. before oral dosing.

Significant at * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$.

Table V. Antagonistic action against pentetrazole-induced convulsion in mice

Preparation	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of convulsion / No. of used
Control	—	10/10
A1	2,000	8/10
A2	2,000	9/10
B1	2,000	10/10
B2	2,000	8/10
Phenobarbital-Na	60	0/10*

Subcutaneous pentetrazole (85mg/kg) seizure threshold test.

*Significant at $p < 0.01$ in χ^2 -test.

sodium 60mg/kg에 의한 수면시간을 7.18분인데 반하여 검체 2,000mg/kg 투여로 인한 수면시간은 모두 현저히 연장이 되어 A1 및 A2에서 각각 247.1% 및 316.6%의 연장효과를 나타내고 B1 및 B2의 경우는 각각 101.8% 및 236.4%의 연장효과를 나타내었다. 이들의 연장 효과는 대조군에 비하여 유의성 있는 차이를 나타내었으

Table VI. Antagonistic action against strychnine-induced convulsion in mice

Preparation	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of died / No. of used	Time to death (S.E.)
Control	—	5/5	1.74±0.47
A1	2,000	5/5	2.30±0.38
A2	2,000	5/5	2.67±0.29
B1	2,000	5/5	2.20±0.23
B2	2,000	5/5	1.40±0.28
Phenobarbital-Na	50	0/5*	

Subcutaneous strychnine (1.5mg/kg) mortality test.

*Significantly different from the control group ($p < 0.01$ in χ^2 test)

며 특히 변경처방 검체인 A2 및 B2에서 더욱 현저한 효과를 나타내었다. 대조 약물인 chlorpromazine 15mg/kg에 의하여서는 대조군에 비하여 1173%의 연장 효과를 나타내었다.

3. 항경련영용

1) Pentetrazole 경련의 억제 효과

Phenobarbital sodium 60mg/kg의 투여에 의하여는 Table V에서 보는 바와 같이 사용한 10마리의 마우스 전부에서 경련의 억제 결과를 얻었으나 검체 2,000mg/kg 투여시에 마우스 10마리 중에서 A1에서는 2마리, B2에서는 1마리, 그리고 B2에서는 2마리만이 경련억제 효과가 나타내었으나 이들 결과는 통계적 유의성있는 차이는 아니었다. 검체 B1에서는 전혀 억제작용이 없었다.

2) Strychnine 경련의 억제 작용

이 결과는 Table VI에 표시한 바와 같다. 즉, phenobarbital sodium 50mg/kg 투여로 사용한 5마리가 전부 경련의 억제를 나타냈으나 검체들은 2,000mg/kg 투여했을 때 전혀 억제효과를 나타내지 않았다. 다만 검체 A1, A2, B1에서 경련으로 인한 사망시간의 연장 경향은 나타났다.

3) 전기경련의 억제 작용

이 결과는 Table VII에 표시한 바와 같이, diphenylhydantoin 40mg/kg 투여시에 완전히 길항하는 것을 알 수 있으나, 전 검체에서 1,000 및 2,000mg/kg 투여시에 경련의 억제작용이 나타나지 않았다.

4. 힘쥐의 적출 장관에 대한 실험

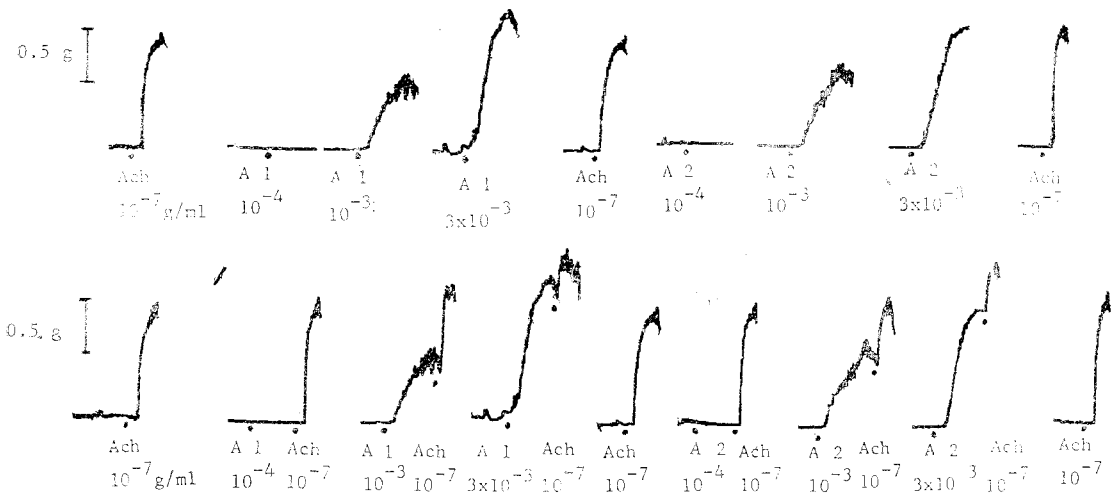


Fig. 1. The effects of samples A1 and A2 on the isolated rat fundus strip

Table VII. Antagonistic action against electroshock seizure in mice

Preparation	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of convul- sion / No. of used
Control	—	10/10
A1	1,000	10/10
	2,000	10/10
A2	1,000	10/10
	2,000	10/10
B1	1,000	10/10
	2,000	10/10
B2	1,000	10/10
	2,000	10/10
Diphenylhydantoin	40	0/10**

Maximal electroshock (100V, 0.3sec) seizure test.
 *Significant at $p < 0.01$ in χ^2 -test.
 **Significant at $p < 0.05$ in χ^2 -test.

1) 전위절편(前胃切片)에 대한 작용

검체 A1은 전위절편에 대하여 10^{-3} g/ml의 농도에서 현저한 수축작용을 나타내었고 3배의 고농도에서는 더욱 강력한 작용을 나타내었다. 또 A2에서도 마찬가지로 10^{-3} g/ml 및 3×10^{-3} g/ml에서 A1과 같은 정도의 수축을 나타냈으며 acetylcholine에 의한 수축에 대하여 검체 A1 및 A2 공히 길항작용이 없었다(Fig. 1). 반면에 B1 및 B2는 10^{-3} g/ml의 농도에서 전위 절편의 수축이나 이완 작용이 없었으며 acetylcholine의 수축

Table VIII. Effect of samples on the isolated rat fundus strip

Sample	Contraction			Antagonism against Ach		
	10^{-4}	10^{-3}	3×10^{-3} (g/ml)	10^{-4}	10^{-3}	3×10^{-3} (g/ml)
A1	—	‡	‡‡	—	—	—
A2	—	‡	‡‡	—	—	—
B1	—	—	NT	—	—	NT
B2	—	—	NT	—	—	NT

a) — No effect, + 0.25g tension, ‡ 0.5g tension, ‡‡ 1g tension, ‡‡‡ 1.5g tension
 b) Ach: Acetylcholine bromide (10^{-7} g/ml)
 c) NT: Not tested

반응에 대하여 길항작용을 나타내지 않았다(Table VIII).

2) 적출소장에 대한 작용

본 결과는 Table IX에 표시하였다. 검체 A1 및 A2 공히 10^{-3} g/ml의 농도에서 적출소장에 직접적인 수축 혹은 이완작용을 나타내지 않았으나 acetylcholine 10^{-7} g/ml에 대하여 두 검체 모두 10^{-3} g/ml의 농도의 전처치시에 길항하였으며 검체 A2는 10^{-4} g/ml의 농도에서 부분적인 길항작용을 나타내었다(Fig. 2). 또 B1 및 B2는 같은 농도의 실험에서 직접적인 수축이나 이완 작용을 나타내지 않았으며 acetylcholine의 수축에도 길항작용이 없었다.

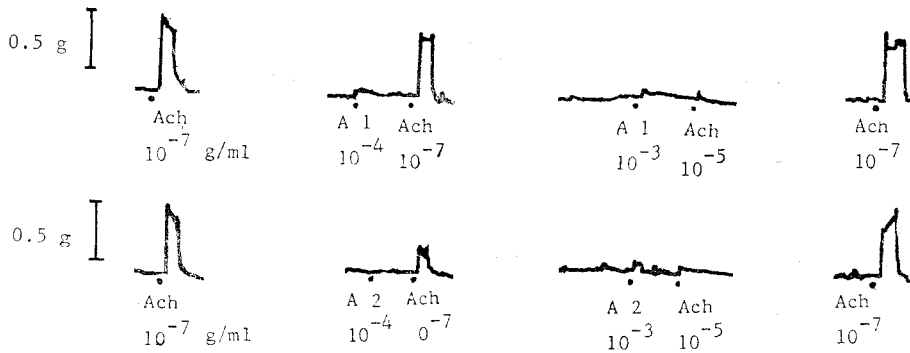


Fig. 2. The effects of samples A1 and A2 on the isolated rat ileum.

5. 소화력 증강 작용

흰쥐의 위액 pH, 펩신활성은 흰쥐가 사료를 먹은 시간에 따라 크게 변화함을 예비실험에 의해 관찰할 수 있었다. 공복일수록 pH는 매우 낮고 펩신활성은 매우 높았으므로 본 실험에서는 약물을 투여하기 전에 사료섭취시간을 엄격히 조절하였다. 약물의 작용을 효과적으로 측정하기 위해 흰쥐를 과식하도록 유도하였다. 즉, 흰쥐를 절야로 굶긴 후 사료를 주므로써 먹이시간을 일정하게 조절하였고 과식하도록 하였다. 사료를 먹인후 1시간에 약물을 1회 경구 투여하였으며 약물 투여 후 1시간 또는 2시간에 위의 내용물양, pH, 펩신활성을 측정하기 위해 위를 절취하였다. 이때 위 내용물은 즉 상태라기보다는 오히려 먹이가 거의 고형상태로서 이 위 내용물을 시험관에 취하기 어려울 뿐만 아니라 원심분리하여 위액도 취하기 어려웠다. 그러므로 위의 입구 및 출구를 막은 후 위강에 증류수 3ml를 주사기로 주입하고 위를 좌우로 조용히 흔들어 위 내용물과 증류수를 혼합한 후 위 내용물을 뽑아내어 본 실험을 실시하였다. 이렇게 하여 얻은 위 내용물은 즉 상태로서 이를 원심분리하여 상등액을 위액으로 대신하였고 잔사를 위내의 음식물로 하였다. 약물을 240mg/kg의 용량으로 경구투여 후 1시간 및 2시간에 얻어진 결과를 Table X의 실험 1 및 2에 각각 나타내었다. 위안의 음식물의 양, 위액의 부피, 위액의 pH는 약물투여후 1시간 또는 2시간에서 모두 대조군에 비해 큰 차이를 찾아볼 수 없었다. 그러나 펩신활성에 있어서는 약물 투여 후 1시

Table IX. Effect of samples on the isolated rat ileum

Sample	Contraction		Antagonism against Ach	
	10 ⁻⁴	10 ⁻³ (g/ml)	10 ⁻⁴	10 ⁻³ (g/ml)
A1	—	—	—	##
A2	—	—	+	##
B1	—	—	—	—
B2	—	—	—	—

a) — No effect, + 0.25g tension, ## 0.5g tension, # 1g tension

b) Ach: Acetylcholine bromide (10⁻⁷ g/ml)

간에 A1, A2, B1, B2군은 대조군에 비해 총 펩신활성의 경우 각각 약 33, 85, 51, 87%의 증가를 보였으며 펩신의 비활성 (specific activity)의 경우 각각 약 48, 91, 45, 93%의 증가를 나타내었다. 이때 A1 이외는 모두 유의성이 있는 결과를 얻었다. 약물투여 후 2시간에 있어서는 A1, A2, B1, B2군은 대조군에 비해 총 펩신활성의 경우 각각 약 72, 54, 143, 96%의 증가를 보였으며 펩신의 비활성의 경우 각각 약 79, 40, 145, 90%의 증가를 보였다. 이때는 B2에서만 유의성이 있는 결과를 얻었다.

6. 담즙분비 촉진 작용

담즙분비는 간기능을 측정하는 중요한 수단중의 하나이면서도 소화력도 아울러 측정할 수 있는 수단중의 하나이기도 한다.

담즙성분은 담즙산, 빌리루빈 등의 유기 음이온, 클레스테롤, 인지질 등의 지질과 무기 음이온 및 물 등으로 구성되어 있다. 이들 중 담즙

Table X. Effects of the preparations on gastric juice secretion in rats (n=5)

Preparations (Dose, mg/kg, po)	Stuffs (ml)	Juice (ml)	pH	Pepsin activity (Increase %) ¹⁾	
				Total Act. Unit	Specific Act. Unit/ml
Experiment 1 ²⁾					
Control(1% CMC)	3.2±1.6	3.0±0.3	4.94±0.66	15.09±5.83	5.11±2.33
A1(240)	3.8±1.3	2.7±0.2	5.07±0.90	20.10±5.21(33.2)	7.55±2.04(47.7)
A2(240)	5.3±1.3	2.9±0.4	4.75±0.41	27.85±6.97(84.6)**	9.77±2.43(91.2)**
B1(240)	4.2±1.8	3.1±0.2	4.62±0.38	22.73±4.45(50.6)***	7.43±1.90(45.4)
B2(240)	5.7±0.7	3.0±0.5	5.08±0.24	28.17±8.01(86.7)**	9.86±3.04(93.0)**
Experiment 2 ³⁾					
Control(1% CMC)	4.4±2.0	3.2±0.2	3.88±0.59	14.31±7.87	4.48±2.52
A1(240)	5.6±1.9	3.1±0.3	4.17±0.53	24.66±8.56(72.3)	8.02±3.02(79.0)
A2(240)	4.2±1.3	3.5±0.4	4.17±0.70	22.00±9.36(53.7)	6.25±2.02(39.5)
B1(240)	4.3±2.1	3.2±0.2	3.97±0.87	34.81±24.55(143.3)	10.98±8.04(145.1)
B2(240)	3.7±1.7	3.3±0.2	4.01±0.73	27.97±7.03(95.5)**	8.52±1.83(90.2)*

1) : One unit of pepsin was defined as casein coagulation activity when gastric juice coagulates one ml of 20% skim milk solution (pH 5.7) at 35.5°C for one minute.

2, 3) : Experiments 1 and 2 were carried out one and two hours after the single oral administration of the preparations, respectively.

*, **, *** : Significantly different from the control group at $p < 0.01$, $p < 0.02$ and $p < 0.05$, respectively.

Table XI. Effects of single oral administration of the preparations and phenobarbital on bile secretion in rats

Preparations	Dose (mg/kg, po)	Bile juice (X) (mg/0.5hr)	Bile acid (Y) (mg/ml bile juice)	XY
Control		357±74	6.70	2,392
Phenobarbital	50	447±120*	5.74	2,566
A1	240	371±82	7.58	2,812
A2	240	393±59**	5.83	2,291
B1	240	385±93**	8.02	3,088
B2	240	436±102*	6.82	2,974

Significantly different from the control group at * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$, respectively.

산은 담즙분비에 가장 크게 영향을 주는 물질로서 중요하다. 그러므로 본 실험에서는 담즙분비량 및 담즙산의 농도를 측정하였다.

담즙분비 촉진제로서 임상에서 이용되고 있는 phenobarbital(PB)과 생약복합제제의 담즙분비작용을 비교 측정한 결과를 Table XI에 나타내었다. A1, A2, B1, B2를 각각 240mg/kg 용량으로 phenobarbital를 50mg/kg 용량으로 사료 공급후 2시간에 1회 경구투여하였고, 약물투여후에 2시간 30분부터 30분간 간격으로 3시간 동안 담즙분비량을 측정하여 평균 분비량으로 나타내었다.

A1, A2, B1, B2 및 PB군은 대조군에 비해 각각 3.9, 10.1, 7.8, 22.1, 25.2% 담즙분비가 증가하였으나 A1군만은 유의성이 없었다. B2는 PB와 거의 같은 정도로 담즙분비를 촉진하였다. 한편 담즙중의 담즙산의 농도는 $PB < A2 < control < B2 < A1 < B1$ 의 순서로 높았으며 B2, A1, B1 투여군이 대조군보다 담즙산 분비를 촉진하였고 B1이 가장 크게 담즙산 분비를 촉진하였다.

고 찰

사향소합원의 급성독성은 매우 약하다. 본 처

방 및 그 변경처방이 모두 hexobarbital sodium으로 유발시킨 수면의 시간을 연장함으로써 진정 작용이 있음을 알 수 있다. 이 처방 및 그 변경처방이 항경련작용을 나타내는 지를 실험한 결과, pentetrazole이나 strychnine으로 유발시킨 chemoshock에 대하여 길항작용이 없으며 전기경련에 대한 길항작용도 인정되지 않았다. 이들 처방은 흰쥐의 전위 절편에 대하여 10^{-3} g/ml의 농도에서 강한 수축작용을 나타냈으며 적출 소장에서는 직접적인 수축 혹은 이완작용을 나타내지 않았으나 10^{-3} g/ml의 농도에서 acetylcholine에 의한 수축효과에 대하여 길항하였다. 실제로 사향소합원이 팍란, 구토, 설사에 사용하고 있는데 전위 절편의 수축작용이나 경련의 억제작용이 있는 사실은 그 효과와 상관관계를 추정할 수 있다. 일반적으로 설사는 장관의 과도 흥분으로 인한 수축, 이완 운동의 항진으로 나타나는 증세인 바, 이들 처방은 과도한 수축운동을 억제하였으므로 이 사실은 설사의 억제 효과와 상관관계가 있는 것으로 추정된다. 특히 변경된 처방은 10^{-4} g/ml의 농도에서도 소장의 경련을 억제하였으므로 이 반응은 원 처방보다도 강한 작용을 나타내었음을 알 수 있었다(Table VII).

우황포통환에 있어서도 급성 독성은 매우 약하다. 이 처방 및 변경처방도 모두 hexobarbital sodium에 의한 수면의 시간을 연장하여 진정 작용이 있음을 알 수 있으며 특히 변경된 처방이 더욱 강하였다. 항 경련작용에 있어서는 pentetrazole이나 strychnine으로 유발시킨 경련에 억제효과가 없었으며 전기경련에 대한 억제 효과도 인정되지 않았다. 우황포통환은 경풍에 유효한 것으로 되어 있는 바, 위의 실험에 근거를 둔 진정작용이 경풍을 해소시키는데 관련성이 있다고 고려할 수 있으나, 항경련효과에 기인하는 것으로는 생각할 수는 없다. 이 처방들이 직접 적출 전위의 절편이나 소장에 있어서는 사용농도에서 직접적인 작용을 나타내지 않았으므로 이 처방이 설사에 유효하지만 직접 장관에 작용하여 효과를 나타내는 것으로 기대할 수는 없고 다른 장기나 중추성 진정효과와의 관련성이 있지 않은지에 관하여는 더욱 연구의 필요성이 있다고 사료된다.

이상의 실험 결과로 보아 사향소합원 및 그 변경 처방은 진정작용과 소장의 경련을 억제하는 효과가 인정되었다. 우황포통환 및 그 변경 처방은 진정작용이 있음이 확인되었다.

소화력 증강에 있어서는 본 실험에 사용한 생약 복합제제투여군은 모두 대조군에 비해 위액의 양, 위액의 pH에 있어 차이가 거의 없으므로 약물투여로 위산과다가 유발되지 않았다. 약물투여로 총 펩신의 증가 경향이 펩신비활성의 증가 경향과 거의 일치하므로 펩신분비를 촉진시켰다고 해석된다.

펩신분비촉진작용은 약물투여 후 1시간의 실험에서 A1보다 A2가 B1보다 B2가 현저히 증가시켰다. 약물투여후 2시간의 실험에서는 A1이 A2보다, B1이 B2보다 펩신분비를 촉진시켰다. 그러므로 A2, B2가 A1, B1보다 속효성이란 생각된다. 또한 B가 A보다 펩신분비를 더 촉진시켰다. 그러므로 사향소합원 A1, A2 및 우황포통환 B1, B2는 1회 경구투여로 위산분비를 증가시키지 않으면서 펩신분비를 촉진하였고, A2 및 B2는 속효성이었다.

담즙분비를 촉진하는 약물 중에는 담즙산 비의존성과 의존성 약물로 구별된다. PB의 담즙분비 촉진작용은 담즙산 비의존성으로 알려져 있으며 PB의 주작용은 Na^+ , K^+ -ATPase활성화에 의한 Na^+ 분비촉진에 기인한 것으로 알려져 있다.⁷⁾ 본 실험에서도 PB는 담즙분비를 현저히 촉진시켰으나 반면에 담즙산농도는 현저히 낮아 문헌의 결과와 같은 데이터를 얻었다.⁶⁾

본 실험에 사용한 생약 복합제제의 담즙분비 촉진작용을 보다 더 잘 파악하기 위하여 담즙분비량(X)와 담즙산 농도(Y)를 곱한 수치(XY)를 상호 비교하여 보았다. 그 결과 다음과 같은 사실을 알 수 있었다.

1) PB는 담즙양을 증가시키지만 담즙산농도는 낮아 담즙분비촉진작용은 대조군에 비해 그다지 강하지 않았다.

2) A1, B1, B2는 담즙 및 담즙산 분비촉진작용이 강하였으며 A2는 담즙분비량은 증가시키나 담즙산 농도가 낮아 담즙산분비 촉진작용은 없었다.

결 론

사향소합원(A1) 및 그 변경치방제제(A2), 우황포동환(B1) 및 그 변경치방제제(B2)의 약효에 관하여 다음과 같은 실험결과를 얻었다.

1. 본 제제들의 최소 치사량은 4g/kg 이상으로서 급성독성이 매우 약하였다.

2. 본 제제들은 2g/kg 용량에서의 hexobarbital에 의한 수면시간을 연장함으로써 진정작용이 있음을 알 수 있었고 변경치방이 더욱 강한 진정작용을 나타내었다.

3. 본 제제들은 pentetrazole, strychnine으로 유발시킨 chemoshock에 대하여 길항작용을 나타내지 않았으며, 전기경련에 대해서도 길항작용이 일정되지 않았다. 그러므로 본 제제들은 항경련작용을 인정할 수 없었다.

4. 흰쥐의 전위(前胃) 절편에 대하여 A1 및 A2는 10^{-3} g/ml 농도에서 강한 수축작용을 나타냈으나 acetylcholine에 의한 경련을 길항하지 않았다, 그러나 B1 및 B2는 이러한 작용을 발견할 수 없었다.

5. 흰쥐의 적출 소장에 대하여 이들 제제는 수축 또는 이완작용을 나타내지 않았으나, A1 및 A2만은 acetylcholine에 의한 경련을 10^{-3} g/ml 농도에서 완전히 길항하였다. 또한 A2는 10^{-4} g/ml 농도에서도 소장의 경련을 억제하였다.

6. 본 제제들은 0.24g/kg 용량에서 위산분비 촉진작용은 없었으나 펩신분비 촉진작용은 강하

였다. 특히 B는 A보다 펩신분비 촉진작용이 강하였다. 또한 변경 치방제제가 펩신분비 촉진작용에 있어 속효성이었다.

7. 본 제제들은 담즙분비량을 증가시키며, 특히 A1, B1, B2는 담즙산분비도 함께 촉진시켰다.

따라서 본 제제들은 급성독성이 거의 없으며, 진정작용, 펩신분비 촉진작용, 담즙분비 촉진작용이 공통적으로 강하였다. 특히 A1, B1 및 B2는 담즙분비 촉진작용, 담즙산분비 촉진작용이 매우 강하지만 A2에서는 담즙분비 촉진작용만 있었다. 반면 A2는 소장의 경련을 강력히 억제하였다.

<1986년 9월 5일 접수 : 10월 26일 수리>

문 헌

1. Swinyard, E.A., Brow, W.C. and Goodman, L.S.: *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **106**, 319(1952)
2. Araki, Y. and Ueoka, S.: *Japan. J. Pharmacol.* **22**, 447(1972).
3. Woodbury, L.A. and Davenport, G.E.: *Arch. Int. Pharmacodyn.* **92**, 97(1952).
4. Vane, J.R.: *Br. J. Pharmacol.* **12**, 344(1957).
5. 臨床検査法提要, 改訂 第28版, p. M-16(1978) 金原出版, 東京.
6. Sudoh, A., Yuasa, S., Umezumi, K. and Saitoh, T.: *Folia Pharmacol. Japon* **87**, 265(1986).
7. Simon, F.R., Sutherland, E. and Accatino, L.: *J. Clin. Invest.* **59**, 849(1977).