

생약의 修治에 따른 약효연구(제2보) :
知母의 진정, 수면효과 및 장관평활근에 미치는 영향

설수용 · 曹榮煥 · 盧榮洙 · 洪南斗* · 金申圭

경희대학교 약학대학, *경희의료원

(1985년 9월 16일 접수)

Studies on Efficacy of Crude Drug by Processing (II):
Sedative Action, Prolonged Effect of
Sleeping Time and Effects on Ileum-Smooth
Muscle of *Anemarrhenae Rhizoma*

Soo Young Sul, Young Whan Cho, Young Soo Rho, Nam Doo Hong* and Sin Kyu Kim

College of Pharmacy and *Medical Center, Kyung-Hee University

(Received September 16, 1985)

Anemarrhenae Rhizoma has been clinically used as a sedative drug in oriental medicine. We observed the sedative action and effect on the movement of isolated-ileum with each water extract of *Anemarrhenae Rhizoma* (F-I), saline solution treated preparation (F-II) and 25% ethanol treated preparation (F-III).

The results obtained were summarized as follows; 1) Sedative actions were recognized with F-I, F-II and F-III. 2) Prolonged effect of sleeping time was recognized significantly with F-I, F-II and F-III. 3) Each fraction of *Anemarrhenae Rhizoma* showed the released action on the isolated-ileum of the mouse, rat, rabbit and guinea pig, and antagonic action against contraction induced by acetylcholine, barium chloride and histamine. Thus the mechanism in the released action of the smooth muscle was partly considered as the direct dependence of the smooth muscle.

知母는 Liliaceae에 속하는 다년생 초본인 *Anemarrhena asphodeloides* Bunge의 근경으로 淸熱瀉下 滋腎潤燥하는 효능을 갖고 있어 해열, 소염, 진정, 거담, 항당뇨, 이뇨작용을 목적으로 다른 생약과 배합하여 임상에서 널리 응용되고 있는 대표적인 생약중의 하나이다^{1~3)}

저자 등은 생약의 修治에 따른 약효연구의 일환으로 전보⁴⁾에서 酒炒 및 鹽水炒한 知母의 이뇨작용에 관하여 보고한 바 있으며, 본보에서는 知母의 물추출물과 酒炒 및 鹽水炒한 知母의 각 물추출물에 대하여 진정작용, pentobarbital sodium수면시간에 대한 작용 및 적출장

관에 미치는 영향에 대하여 실험동물을 사용하여 기초약물학적 측면에서 비교검토하였다.

실험방법

재료

본 실험에 사용한 재료는 시중에서 구입하여 대한약전 규격⁵⁾에 적합한 것만을 선별하여 사용하였다.

시료의 조제

知母 1kg을 세절로 하여 물로 4시간 가열 환류시켜 4회 추출하여 흡인 여과한 여액을 ro-

tary evaporator에서 감압농축하여 얻은 점조성의 추출물을 시료 F-I으로 하였으며, 知母 1kg을 세절로 하여 생리식염수로 炒한 후 상기 방법에 준하여 조제하여 시료 F-II, 또한 知母 1kg을 세절로 하여 25% ethanol로 炒한 후 상기 방법에 준하여 조제한 것을 시료 F-III로 하였다.

시료의 동정

상기 방법에 의하여 얻은 시료를 상법에 따라 silicagel 60 G를 흡착제로 하고 n-butanol·acetic acid·water 혼합액(12:3:5)을 전개용매로 하여 TLC를 행한 다음 dual wavelength TLC scanner C_s-910 (Shimadzu, Japan)으로 파장 λ_R 700nm, λ_S 450nm에서 scanning한 것을 검체로 하였다. 시료의 scanning한 결과는

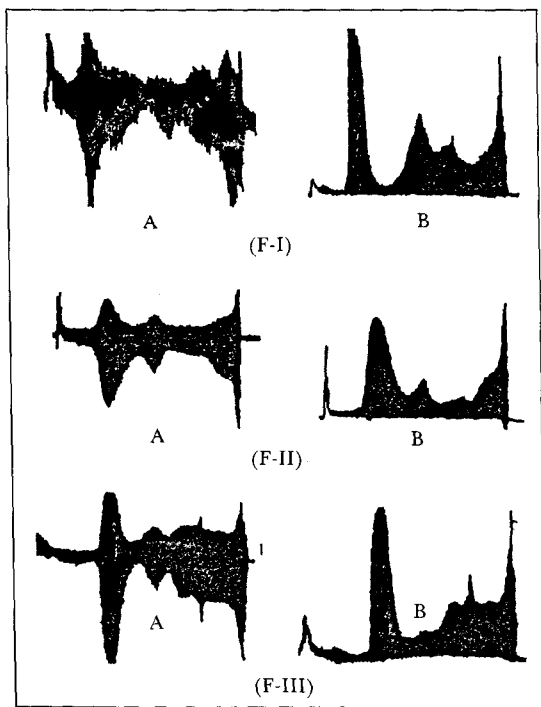


Figure 1—Zig-zag TLC scanning profiles of each fraction of *Anemarrhenae Rhizoma*. Adsorbent; Silicagel 60 G (E. Merck Co.), Solvent; n-BuOH: AcOH: H₂O = 12:3:5. Wavelength; A (S:250nm, R:350nm), B (S:450nm, R:700nm), F-I = water extract of *Anemarrhenae Rhizoma*. F-II = water extract of *Anemarrhenae Rhizoma* parched in physiological saline solution, F-III = water extract of *Anemarrhenae Rhizoma* parched in 25% ethanol.

Fig. 1과 같다.

실험동물

체중 16~22g의 웅성 생쥐, 체중 120~180g의 웅성 흰쥐, 체중 2.5~3.5kg의 웅성 가토, 체중 350~450g의 웅성 guinea pig을 사용하였으며, 고형사료와 물을 충분히 공급하면서 2주간 실험실 환경에 적응시킨 후에 사용하였다.

실험은 특별히 명시하지 않는 한 24±2℃에서 실시하였다.

실험방법

진정작용

자발운동량에 대한 영향: wheel cage법^{9, 10}에 따라 생쥐의 자발운동량을 측정하였다. 미리 5분동안 80~130회 회전운동을 하는 것만 선별하여 사용하였으며, 1군을 10마리로 하여 시료 20, 10, 5 mg/10g을 경구투여한 후 30, 60 및 120분마다 각각 5분간의 자발운동량을 측정하였다. 실험은 오전 10시부터 오후 4시까지 동일한 조건의 어두운 장소에서 실시하였으며, 대조약물로는 chlorpromazine hydrochloride 0.1mg/10g을 사용하였다.

Rotor Rod법^{11, 12}: 직경 30mm, 15rpm의 rotor rod장치(夏日製作所, 일본)를 사용하였다. 미리 회전봉위에 생쥐를 회전방향의 역방향으로 올려 놓고 1분 이상 체류할 수 있는 생쥐를 선별하고 1군을 10마리로 하여 실험하였다. 시료를 20, 10, 5 mg/10g씩 경구투여한 후 30, 60, 90, 120 및 180분에 회전봉 위에 생쥐를 올려 놓고 1분 이내에 낙하하는 경우 진정작용의 발현으로 보고 낙하하는 동물 수로부터 낙하율을 산출하였다. 대조약물로는 chlorpromazine hydrochloride 0.1mg/10g을 사용하였다.

Pentobarbital 수면시간에 미치는 영향^{13~15}

생쥐 1군을 10마리로 하여 pentobarbital sodium 20mg/kg을 복강내 주사하고 正向反射의 소실로부터 正向反射의 출현까지의 시간을 수면시간으로 하였으며 시료 20, 10, 5 mg/10g을 경구투여 60분후에 pentobarbital sodium 20mg/kg을 복강내 주사하여 수면연장시간을 측

정하였다.

적출장관에 대한 작용

Magnus법¹⁶⁾에 따라 생쥐, 흰쥐, 가토, guinea pig을 하룻밤 절식시킨 후 打殺시키고 회장관을 적출하여 상법에 따라 tyrode 액 중에서 95% O₂-5% CO₂ 혼합 gas를 공급하면서 적출장관의 운동을 kymograph매연지위에 묘기시켜 시료의 영향과 acetylcholine, barium chloride 및 histamine과 시료와의 상호작용을 관찰하였다.

실험결과 및 고찰

진정작용

자발운동량에 대한 효과 : wheel cage 법에 의한 생쥐의 자발운동량에 대한 시료의 효과는 Table I에 나타난 바와 같이 F-I 20mg/10g 투여군은 약물투여 30, 60분 후에 유의성 있는 (p<0.01) 자발운동의 감소효과를 나타내었고 F-II, F-III 20mg/10g 투여군은 약물투여 30분 후에 유의성 있는 (p<0.001) 자발운동의 감소효과를 나타내었으며, 대조약물인 chlorpromazine hydrochloride 0.1mg/10g 투여군은 투여 30분후부터 유의성 있는 감소경향 (p<0.001)을 나타내었다. F-I, F-II, F-III 각 5mg /

10g 투여군에서는 자발운동의 억제효과가 인정되지 않았다 (Table I).

Rotor Rod법 : rotor rod법에 의한 시료의 진정효과는 Fig. 2와 같으며 F-I을 각각 20, 10, 5mg/10g 투여한 군은 투여 30분 후부터 지속적으로 진정효과가 나타났으며, F-II를 각각 20, 10, 5mg/10g 투여한 군은 투여 30분에서 진정효과를 나타내었으나, 시간의 경과에 따라 점차 소실되었고, F-III 20mg/10g 투여군은 투여 30분후에 40%의 진정효과를 나타내었으나 곧 소실되었다. 한편 chlorpromazine hydrochloride 0.1mg/10g 투여군은 투여 30분후부터 현저한 진정효과를 나타내었다 (Fig.2).

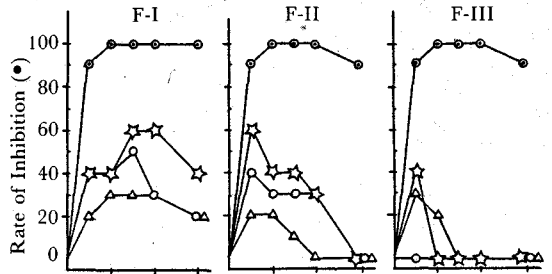


Figure 2— Effects of each fraction of *Anemarrhena Rhizoma* on muscle relaxation in mice. Key: ☆, 20mg/10g; ○, 10mg/10g; △, 5mg/10g, ⊙, chlorpromazine hydrochloride 0.1mg/10g

Table I— Effects of Each Fraction of *Anemarrhena Rhizoma* on the Spontaneous Motor Activity in Mice.

Group	Dose (mg/10g, p.o.)	Number of animals	Spontaneous motor activity (Frequencies / 5 min.)			
			Before	0.5	1	2 (hr)
Control	-	10	90.4 ± 1.80 ^{a)}	101.2 ± 2.50	100.8 ± 5.67	102.6 ± 4.65
F-I	20	10	84.4 ± 1.31	58.4 ± 8.80**	64.4 ± 9.81*	73.2 ± 6.60**
	10	10	94.3 ± 3.43	71.9 ± 7.41**	73.1 ± 4.78**	86.2 ± 5.71
	5	10	100.0 ± 7.57	93.2 ± 7.61	97.8 ± 5.43	112.6 ± 8.41
F-II	20	10	84.6 ± 1.51	76.7 ± 3.56***	83.3 ± 2.80*	88.7 ± 1.08*
	10	10	89.7 ± 2.31	79.1 ± 4.50**	84.4 ± 3.34*	91.3 ± 3.41
	5	10	106.0 ± 8.08	94.2 ± 3.40	97.4 ± 2.98	114.2 ± 7.19
F-III	20	10	90.4 ± 1.43	79.6 ± 2.96***	95.6 ± 6.21	92.8 ± 7.91
	10	10	88.6 ± 2.14	90.8 ± 5.24	88.7 ± 5.10	98.6 ± 3.28
	5	10	82.6 ± 0.83	91.8 ± 4.53	94.8 ± 7.24	84.3 ± 5.43
Chlorpromazine HCl	0.1	10	101.4 ± 6.42	36.8 ± 6.25***	28.4 ± 4.19***	21.6 ± 2.33***

^{a)} Mean ± standard error. *Statistically significant compared with control date. (*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001), F= sample.

수면시간의 연장에 미치는 효과

수면시간의 연장에 대한 실험결과는 Table II에 제시된 바와 같다. pentobarbital sodium 0.2mg/10g으로 수면을 유발시킨데 대하여 F-I, F-II, F-III 각 20mg/10g 투여군은 각각 72.5 ± 2.12 , 46.3 ± 1.68 , 49.5 ± 0.08 분의 수면지속시간을 보여 유의성 있는 ($p < 0.05$) 수면연장효과를 나타내었다. 이상 知母의 진정효과 및 수면효과는 한방 문헌^{2, 4, 8, 17, 18}에 불안 및 불면등에 사용되어 온 점에 대하여 실험적인 뒷받침이 되는 것으로 사료된다.

高木등¹⁹은 pentobarbital sodium의 수면시간을 연장시키는 약물은 진정작용의 중요한 인자라고 밝힌 바 있으며, 시료의 자발운동량 감소효과, rotor rod법에 의한 진정효과, pentobarbital sodium의 수면시간 연장효과 등으로 미루어보아 F-I, F-II, F-III은 중추신경 기능의 억제효과가 있는 것으로 고려되며, 그 중추억제작용은 아직 언급할 수 없으나 앞으로 계속 연구검토되어야 할 과제라고 생각된다. 한편 炒한 知母의 진정효과와 수면연장효과가 炒하지 않은 知母의 효과에 비하여 활성이 감소되는 점으로 보아 知母를 생리식염수 또는 ethanol로 처리하는 과정에서 중추억제효과를 나타내는 활성물질이 유실되었을 것으로 예상된다

Table II—Effects of Each Fraction of *Anemarrhenae Rhizoma* on the Duration of Hypnosis Induced by Pentobarbital Sodium in Mice

Group	Dose (mg/10g, p. o.)	Number of animals	Hypnotic duration (min.)
Control	—	10	28.3 ± 1.66 ^{a)}
F-I	20	10	72.5 ± 2.12 ***
	10	10	39.2 ± 3.57 *
	5	10	33.7 ± 1.81
F-II	20	10	46.3 ± 1.68 ***
	10	10	29.0 ± 4.07
	5	10	26.0 ± 1.50
F-III	20	10	49.5 ± 0.08 ***
	10	10	29.8 ± 0.26
	5	10	26.2 ± 2.30

^{a)} Mean \pm standard error. *Statistically significant compared with control data (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$)

다 (Table II).

적출장관에 대한 효과

적출장관에 대하여 F-I, F-II의 작용은 농

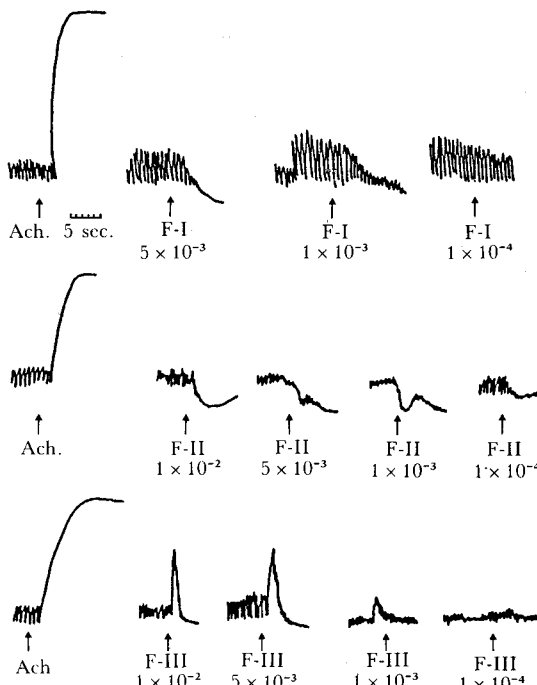


Figure 3—Effects of each fraction of *Anemarrhenae Rhizoma* on the ileum of mice.

Key: Ach. = acetylcholine chloride 1×10^{-7} g/ml, F = sample

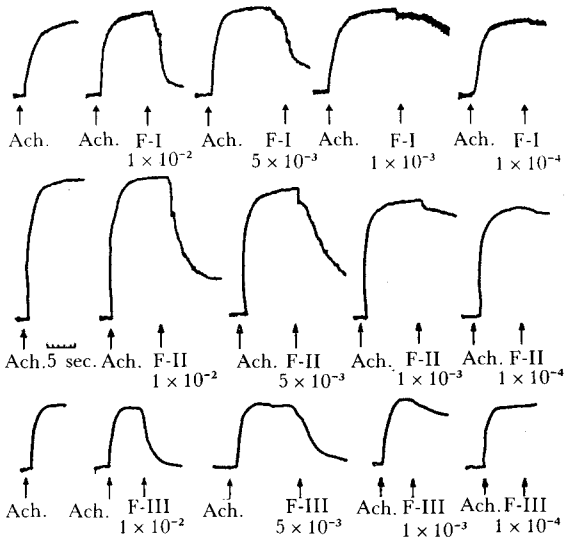


Figure 4—Effects of each fraction of *Anemarrhenae Rhizoma* on the ileum of mice.

Key: Ach. = acetylcholine chloride, 1×10^{-7} g/ml, F = sample.

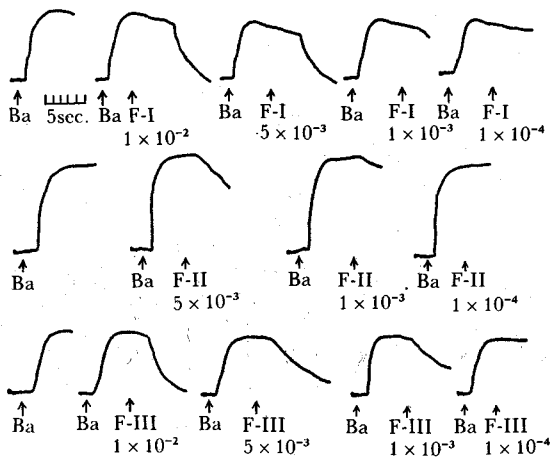


Figure 5—Effects of each fraction of *Anemarrhena Rhizoma* on the ileum of mice.
Key: Ba = barium chloride, 3×10^{-4} g/ml, F = sample.

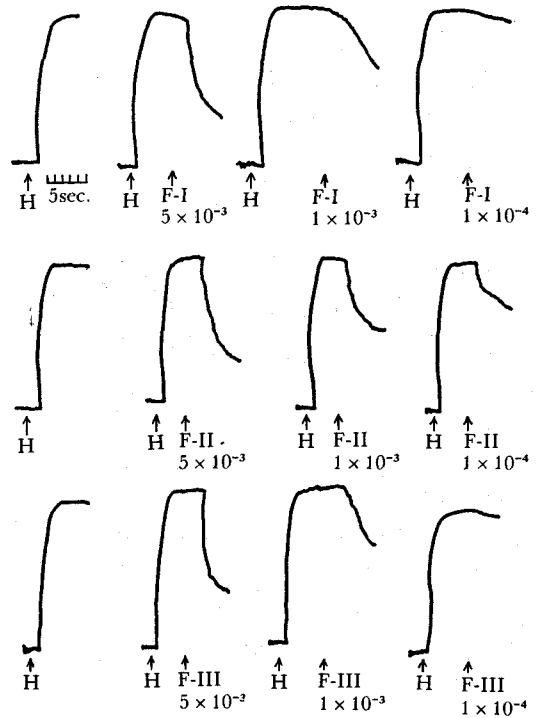


Figure 7—Effects of each fraction of *Anemarrhena Rhizoma* on the ileum of guinea pigs.
Key: H = histamine hydrochloride 1×10^{-5} g/ml, F = sample.

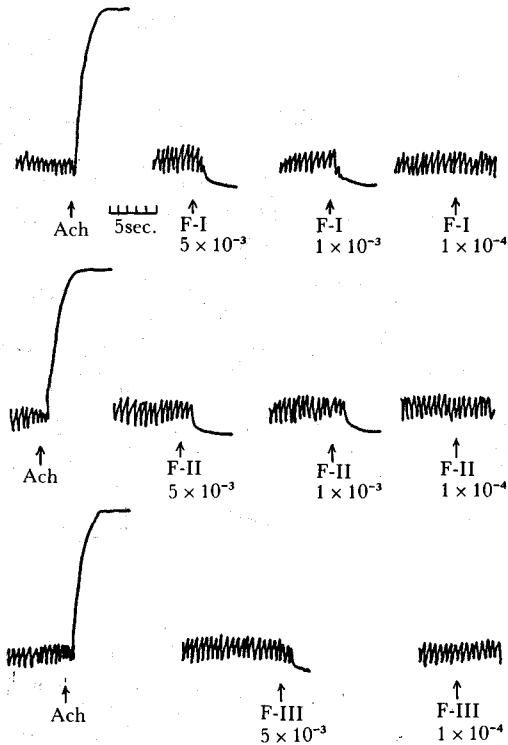


Figure 6—Effects of each fraction of *Anemarrhena Rhizoma* on the ileum of rabbits.
Key: Ach = acetylcholine chloride, 1×10^{-7} g/ml, F = sample.

도의존적으로 이완작용을 나타내었고, F-III 은 농도의존적으로 일과성의 수축후 이완작용을 나

타내었다. acetylcholine 1×10^{-7} g/ml 및 barium chloride 3×10^{-4} g/ml에 의한 수축장관에 대하여 F-I, F-II, F-III를 각각 1×10^{-4} , 1×10^{-3} , 5×10^{-3} , 1×10^{-2} g/ml로 농도를 증가시키에 따라 길항효과를 나타내었다 (Fig. 3, 4, 5).

가토의 적출장관에 대한 시료의 효과는 정상장관에 있어서 F-I, F-II, F-III를 투여한 경우 농도의존적으로 이완작용을 나타내었다 (Fig. 6).

guinea pig 적출장관의 histamine hydrochloride 1×10^{-5} g/ml에 의한 수축에 대하여 F-I, F-II, F-III를 1×10^{-4} , 1×10^{-3} , 5×10^{-3} g/ml로 투여하였을 때 농도의존적으로 길항작용을 나타내었다 (Fig. 7).

鶴見등¹⁹⁾은 acetylcholine, histamine, serotonin 및 barium chloride에 의한 장관수축작용에 대하여 전부 길항작용을 나타내는 경우에는 자율신경계에 관한 것이 아니고 평활근에

대한 직접작용임을 밝힌 바 있다. 따라서 시료의 장관에 대한 억제효과의 기전은 장관평활근의 筋原性 이완작용이 일부 관여되는 것으로 생각된다.

결 론

1. 생쥐의 자발운동량 및 회전봉 낙하시험에서 대조군에 비하여 유의성이 있는 억제효과를 나타내었으며 知母의 물추출물이 酒炒 및 鹽水炒한 검액에 비하여 양호하였으나, 검액 사이의 유의성은 인정되지 않았다.

2. 생쥐의 pentobarbital sodium 수면시간을 유의성 있게 연장시켰으며, 知母의 물추출물이 酒炒 및 鹽水炒한 검액에 비하여 양호한 수면시간 연장효과를 나타내었다.

3. 물추출물, 酒炒 및 鹽水炒 물추출물 모두 생쥐와 가토의 적출회장관의 자동운동을 농도의존적으로 억제시켰으며, 생쥐, 가토 및 guinea pig의 장관평활근에 대하여 筋原性 이완작용이 인정되었다.

문 헌

1) 陸昌洙, 現代本草学, 高文社, p. 386 (1982).
 2) 赤松金芳, 新訂 和漢藥, 医齒藥出版, p. 589 (1970).

3) 보건사회부, 대한약전 (제 4 개정), 세문사 p. 876 (1982).
 4) 許 浚, 国訳 東医宝鑑, 南山堂, p. 580, 713, 733, 966 (1969)
 5) 李甲變, 東洋医藥大典, 杏林書院, p. 530 (1975)
 6) 高木敬次郎等, 和漢藥物学, 南山堂, p. 103 (1982)
 7) 神戸中医学研究会 (訳), 漢藥の臨床応用, 医齒藥出版, p. 75 (1979)
 8) 洪南斗 等, 약제학회지, 15, 73 (1985)
 9) 落合喬 等, 日藥理誌, 78, 347 (1981)
 10) S. Finn, *Jahrgang*, 9, 203 (1959)
 11) 失島孝 等, 日藥理誌, 72, 763 (1976)
 12) 失島孝 等, 日応用藥理誌, 21, 123 (1981)
 13) 高木敬次郎 等, 日藥誌, 88, 879 (1969)
 14) 山原條二, 日藥理誌, 72, 899 (1976)
 15) 洪南斗 等, 생약학회지, 12, 136 (1981)
 16) 高木敬次郎 等, 藥物学実験, 南山堂, p. 94 (1970)
 17) 慶熙医療院 漢方病院, 漢方製劑鮮說集 (第 2 集), 慶信, p. 18, 40, 66, 241, 281, 292, 322 (1983).
 18) 俞孝通, 鄉藥集成方, 杏林書院, p. 617, 640 (1943)
 19) 鶴見介登 等, 日藥理誌, 72, 41 (1976)