

## 連翹추출물의 一般 藥理作用

李 殷 芳 · 琴 惠 晶

서울대학교 生藥研究所

### Pharmacological Studies on Forsythiae Fructus

Eun Bang Lee and Hye Jeong Keum

Natural Products Research Institute, Seoul National University, Seoul 110-460, Korea

**Abstract**—The *Forsythiae fructus* is described to be used as an antiinflammatory drug, diuretics, antidotes and antibacterials in oriental literatures. In order to investigate the efficacy of *Forsythiae viridissima* (Oleaceae), the methanol extract and its fractions have been evaluated for the acute toxicity, antiinflammatory, analgesic and spasmolytic action in animals. The methanol extract of *Forsythiae fructus* was found to have significant antiinflammatory activity in the acute and subacute antiinflammatory model in rats, but have no analgesic action. Furthermore, through fractionation procedure, it was found that the active components were easily soluble in chloroform and butanol. It is also noted that the extracts had spasmolytic activities in the rat fundus and uterus and had low acute toxicity in mice.

**Keywords**—*Forsythiae fructus* · Oleaceae · MeOH extract · CHCl<sub>3</sub> fraction · BuOH fraction · anticarrageenin effect · Inhibition of leucocyte emigration · spasmolytic action · acute toxicity

連翹는 물푸레나무과(木犀科, Oleaceae)에 속하는 개나리의 과실로써 神農本草經에 기재되어 있으며 한방에서 消炎, 利尿, 排膿解毒藥, 임파선염, 消腫 및 월경불순등에 응용되어 온 생약이다.<sup>1-4)</sup>

連翹의 종류는 중국연교(*Forsythia viridissima* Lindle), 일본연교(*Forsythia suspensa* Vahl), 한국연교(*Forsythia koreana* Nakai)로 대별된다. *F. koreana*는 *F. viridissima* Lindle var. *koreana* Nakai란 학명으로 사용하기도 하며 한연교라고도 불리우고 있다. *F. viridissima*는 의성개나리 또는 금중화라고도 하는데 우리나라 일부와 중국의 浙江, 福建省등지에서 자생한다.

연교에 함유되어 있는 성분에는 lignan류(*phillygenin*, *pinosresinol*, *arctigenin*, *mataire-*

*sinol*), lignan glucoside류(*phillyrin*, *pinosresinol-β-D-glucoside*, *arctin*, *matairesinoside*), flavonoid(*rutin*) 및 3,4-dihydroxyphenethyl alcohol의 *caffeoyl glycoside*류(*forsythiaside*, *acteoside*, *suspensaside* 및 *β-hydroxyacteoside*)가 있으며, Kitagawa<sup>5)</sup> 및 Mariko<sup>6)</sup> 등에 의하면 이들 성분의 함량과 분포정도는 3가지 연교에서 다르다고 보고되었다. 즉 *phillygenin*, *pinosresinol*, *phillyrin* 및 *pinosresinol-β-D-glucoside*는 중국연교에 없고, *arctigenin*, *matairesinol* *arctin* 및 *matairesinoside*는 일본연교에 없으며, 3,4-dihydroxyphenethyl alcohol의 *caffeoyl glycoside*류는 한국연교에 함유되어 있지 않다.

이 성분들 중에서 Nishibe<sup>7)</sup> 등은 *phillyrin*이 혈압강화작용이 있다고 보고하였으며, Taki-

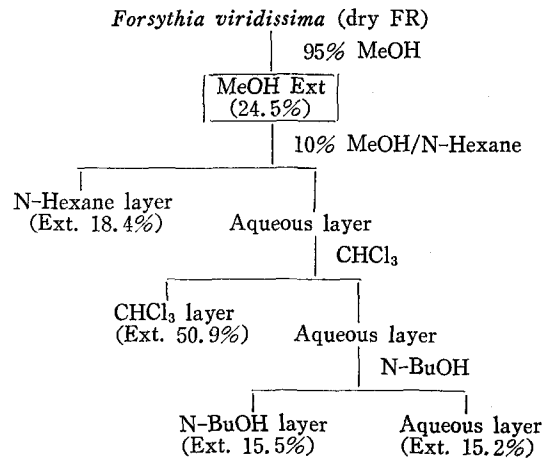
zawa<sup>8)</sup> 등은 항산화작용이 있는 세가지 페놀성 화합물을 분리하였으며 또한 Endo<sup>9,10)</sup> 등과 Nishibe<sup>11,12)</sup> 등은 forsythoside B, C 및 D와 suspensaside가 항균작용이 있음을 분리 보고하였다. Nikaido<sup>13)</sup> 등은 pinoresinol과 pinoresinol-β-D-glucoside가 *in vitro*에서 cyclic AMP-phosphodiesterase 활성을 억제시키며, Sih<sup>14)</sup> 등은 이 두 성분이 혈압강화작용도 있음을 보고하였다. 또한 *F. suspensa*는 연수의 催吐 化學受容領域을 억제하여 鎮吐作用<sup>15)</sup>이 있고, 果皮에는 oleanolic acid가 함유되어 있으며, 強心, 利尿作用도 있다고 보고되어 있다.<sup>16)</sup> 그리고 중국의 임상보고에 따르면 急性腎炎, 紫斑病, 肺膿腫 網膜出血에 유효하다고 보고하였다.<sup>3)</sup> 그러나 이들 대부분의 보고는 *F. suspensa*에 관한 약리학적 보고였으며, *F. viridissima*에 대한 보고는 거의 없었으므로 著者는 현재 국내에서 시판되고 있는 *F. viridissima* 엑기스에 대한 약리학적 실험을 하였다. 즉 急性毒性 抗炎症, 鎮痛作用과 장관 및 자궁에 미치는 영향을 실험하여 그 결과를 보고하고자 한다.

## 實驗材料 및 方法

### 1. 實驗材料 및 實驗動物

#### 1) 材料生藥, 抽出 및 試料調製

서울 市內 건재약방에서 시판되고 있는 *F. viridissima*의 과실을 구입하여 이를 분쇄하고 scheme I 과 같이 추출, 분획하고 각각을 감압 농축하여 試料로 하였다. 즉 95% MeOH로 추출하여 얻은 methanol 엑기스를 hexane층과 물층으로 나누고, 물층을 다시 chloroform 층과 물층으로, 이 물층을 다시 butanol 층과 물층으로 나누어서 각층을 감압농축하여 엑기스로 하였으며 이 중에서 methanol엑기스, butanol 엑기스와 물엑기스는 1% sod. carboxymethyl cellulose 용액에 현탁시켜 걸액으로 사용하였고, hexane 엑기스와 chloroform엑기스는 물에 녹지 않아 Simonelli<sup>17)</sup> 등의 방법에 따라 polyvinyl pyrrolidone(PVP) 공침화합물을 만들어 사용했다. 즉, chloroform 엑기스 1 part와 PVP 3 part 를, hexane 엑기스인 경우 엑기스 1 part와 PVP



Scheme 1. Extraction and fractionation of Forsythiae fructus.

4 part를 각각 methanol에 용해시킨 후 이들 용액을 혼합하여 저온에서 반응시킨 후 감압건조하여 공침화합물로 만든다음 1% sod. carboxymethyl cellulose 용액에 현탁시켜 사용했다.

#### 2) 試藥 및 器機

실험에 사용한 시약은 sodium carboxymethyl cellulose(CMC) (Junsei Chemical Co., Japan), carrageenin (Cofenhagen Pectin Factory, Denmark), hydrocortisone (Merck Chem. Co., Germany), aspirin(Young-Jin Pharm. Co., Korea), dry yeast (Sam-Il Pharm. Co., Korea), acetylcholine bromide, serotonin creatinine sulfate, β-estradiol-3-benzoate (Sigma Co.), oxytocin ample (Dae-Han Choong Wae Pharm. Co., Korea)과 aminopyrine(Il-Yang Pharm. Co., Korea)등을 사용했으며 기타시약은 특급시약을 사용했다. 실험에 사용한 기기는 physiograph (MK-IV, Narco Biosystem Co., U.S.A), programmed electrophygmanometer(Narco Biosystem Co., U.S.A.) 진통실험장치 및 phlethysmometer(자체제작) 등을 사용하였다.

#### 3) 實驗動物

dd系 수컷마우스와 Sprague-Dawley系 흰쥐를 동일한 조건하에서 2주이상 사육하여 안정시킨 후 室溫 20±2°에서 실험하였고, 따로 언급이 없는 한 고형사료(삼양사료) 및 물을 충분히 공급하였다.

#### 2. 實驗方法

### 1) 急性毒性

체중 약 20 g인 수컷마우스 6마리를 1群으로 하여 검액을 경구 및 복강주사한후 행동의 이상 유무를 관찰하고 72시간까지의 사망수를 계산하여 급성독성을 관찰하였다.<sup>18)</sup>

### 2) 抗炎症作用

#### ① Carrageenin에 의한 足浮腫法

체중 150~180 g의 수컷흰쥐 6마리를 1群으로 하여 Winter<sup>19)</sup>의 방법에 따라 실시하였다. 즉 검액을 경구투여한후 30분에 1.2% carrageenin 생리식염액 0.1 ml/rat를 뒷발바닥 皮下에 주사하여 浮腫을 야기시켰다. 검액주사전의 발의 용적을 기준으로 검액투여후 1시간마다 5번 측정하여 그 增加率을 계산하였다.

$$\text{浮腫增加率} = \frac{(V_t - V_n) \times 100}{V_n}$$

Vt : carrageenin 주입후 일정시간후의 발의 용적

Vn : carrageenin 주입 직전의 용적

#### ② 白血球 遊走 抑制作用

체중 약 140 g인 수컷흰쥐 6마리를 1群으로 하여 Ishikawa<sup>20)</sup> 등의 방법에 따라 실시하였다. 즉, 등쪽의 털을 직경 약 5 cm의 원형으로 깎고, 그 피하에 공기 5 ml를 주입하여 24시간 후에 그 공기주머니속에 2% sod. CMC 용액에 현탁시킨 검액을 37°로 加溫하여 각각 5 ml씩 주입하였다. 검액주입 6시간 후에 ether로 마취하여 치사시킨 다음 CMC내 液을 0.2 ml씩 채취하였다. 채취액 0.05 ml에 Türk시액 0.45 ml를 가하고 혼합하여 약 5분간 염색시킨후 hemocytometer를 이용하여 400배 현미경하에서 백혈구수를 計數하였다.

### 3) 鎮痛作用

체중 약 20 g인 수컷마우스 6마리를 1群으로 하여 李<sup>21)</sup> 등의 방법에 따라 실시하였다. 즉, 20% yeast-saline용액 0.1 ml/mouse을 꼬리의 일정한 부위에 皮下주사하고 1시간 후에 검액을 경구투여한 후 1시간마다 3회 압력을 측정하였다. 반응의 지표로는 electrospgymomanometer로 일정속도의 압력(20 mmHg/sec.)을 일정한 높이에서 꼬리의 염증유발 부위에 가하여 머리를 꼬

리쪽으로 돌려 통각반응을 일으킬때의 압력을 physiograph로 기록하였다. 대조약물로는 aminopyrine을 사용하였다.

### 4) 摘出 藏器에 대한 作用

체중 150~250 g의 수컷흰쥐를 하룻밤 절식시킨후 단두치사시켜 Vane<sup>22)</sup>의 방법에 따라 胃를 적출하여 前胃의 절편을 만들어서 표본으로 하였고, 자궁의 표본은 발정기상태인 흰쥐를 선택하여  $\beta$ -estradiol-3-benzoate 0.5 mg/rat를 근육내주사하고 18시간 후에 단두치사시켜 표본을 만들었다. 실험중 수온은 30 $\pm$ 1°로 하였고, 영양액은 Locke-Ringer 용액을 사용했고, 주입 혼합가스는 O<sub>2</sub>(95%)와 CO<sub>2</sub>(5%)인 것을 사용하였다. 검액의 표본에 대한 직접작용과, acetylcholine(이하 Ach.) serotonin(이하 5-HT), oxytocin(이하 Oxy.)의 수축작용에 대한 길항작용을 관찰하였다.

## 實驗結果

### 1) 急性毒性

연교 methanol엑기스 4,000 mg/kg을 경구투여시 6마리 모두 생존하여 최소치사량이 4,000 mg/kg이상이었고, 복강주사시는 3,000 mg/kg에서 6마리 모두 생존하여 최소치사량이 3,000 mg/kg이상으로 나타나 독성이 매우 약함을 알 수 있었다. (Table I) 이때 자발운동 등 이상행동은 관찰할 수 없었다.

### 2) 抗炎症作用

#### ① Carrageenin에 의한 足浮腫法

연교 methanol 엑기스 370 mg/kg투여군은 대조군에 비하여 浮腫抑制效果가 없었으며, methanol 엑기스 1,120 mg/kg 투여군은 투여후 1,

Table I—Acute toxicity of methanol extract of Forsythiae fructus in mice

Animal	Administration route	No. of animals	MLD (mg/kg)
Mouse	p.o.	6	>4,000
Mouse	i.p.	6	>3,000

The time for observing death was 72hr. after dosing.

**Table II**—The antiinflammatory effect of methanol extract of *Forsythiae fructus* on carrageenin induced paw edema in rats

Sample	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	Increased percent of paw volume ( $\bar{M} \pm S.E.$ )				
			1	2	3	4	5 (hr. after p.o.)
1% Sod. CMC	—	6	27.5±2.15	26.5±1.11	43.6±5.47	46.9±4.18	49.2±3.91
MeOH ext.	370	6	19.2±4.36	26.4±4.48	35.3±5.33	49.8±3.96	47.4±4.08
	1,120	6	17.0±4.05*	21.0±2.88	26.5±3.93*	35.7±4.66	32.1±5.11*
Hydrocortisone	100	6	15.4±2.76**	17.3±1.88**	22.4±2.14**	24.6±4.67**	19.1±3.76**

Significantly different from the control group at \* $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ , and \*\*\* $p < 0.001$

3, 및 5시간 대에서 대조군에 비하여 각 38.2%, 39.2% 및 34.8%의 有意性을 나타냈다( $p < 0.05$ ) (Table II).

### ② 白血球 遊走 抑制作用

methanol 엑기스 주입후 6시간에 백혈구수를 계산한 결과 연교 methanol 엑기스 20 mg/rat 투여군은 대조군에 비하여 48.7%의 有意的인 백혈구 유주억제작용을 나타냈고( $p < 0.001$ ), 연교 methanol 엑기스 60 mg/rat 투여군은 대조군에 비해 81.3%의 有의적인 백혈구유주 억제작용을 나타내( $p < 0.001$ ) 70.4%의 억제효과를 나타낸 aspirin 20 mg/rat 투여군보다 더 강력한 효과를 나타냈다(Table III).

이상에서의 실험결과로 연교 methanol 엑기스는 carrageenin에 의한 부종억제효과와 백혈구유주 억제효과를 인정할 수 있었으며, 독성도 매우 약한 생약임을 알 수 있었다. 따라서 이것을 좀 더 성분과 연관시키고자 연교 methanol 엑기스를 scheme 1과 같이 분획하여 얻은 각 층의

**Table III**—The effect of methanol extract of *Forsythiae fructus* on leucocyte emigration in CMC-pouch of rats

Sample	Dose (mg/rat, s.c.)	No. of leucocyte/ mm <sup>3</sup> of pouch fluid ( $\bar{M} \pm S.E.$ )	Inhibition (%)
2% Sod. CMC	—	12,097±1,666	—
MeOH ext.	20	3,817±360**	48.7
	60	2,267±285**	81.3
Aspirin	20	3,583±883**	70.4

\*\* Significantly different from the control group at  $p < 0.001$ .

엑기스를 실험한 결과, chloroform 엑기스 1,720 mg/kg 투여군은 검액투여후 1과 3시간대에서 대조군에 비해 각각 65.3%, 51.4%의 有意性있는 부종억제효과를 나타냈다( $p < 0.05$ ). butanol 엑기스 530 mg/kg 투여군은 검액투여후 3시간에 대조군에 비하여 58.3%의 有意性 있는 부종억제효과를 나타냈다( $p < 0.01$ ). hexane 엑기스

**Table IV**—The antiinflammatory effects of the fractions of *Forsythiae fructus* on carrageenin induced paw edema in rats

Sample	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	Increased percent of paw volume ( $\bar{M} \pm S.E.$ )			
			1	2	3	4 (hr. after p.o.)
1% sod. CMC	—	6	40.0±8.15	50.5±9.77	58.0±8.19	35.3±7.77
Hex. fr.	620	6	29.9±6.53	39.0±9.93	43.1±13.2	33.4±10.81
CHCl <sub>3</sub> fr.	1,720	6	13.9±3.50*	30.6±8.60	28.2±6.18*	29.9±9.89
BuOH. fr.	530	6	20.7±3.16	31.3±6.64	24.2±5.25**	32.4±5.73
Aqu. fr.	510	6	28.8±8.36	41.2±8.61	50.5±9.94	41.1±7.72
Hydrocortisone	100	6	23.2±3.49	24.1±4.78*	23.2±6.13**	31.3±5.88

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

**Table V**—The analgesic effect of the methanol extract of *Forsythiae fructus* on the pain reaction threshold in mouse tail

Sample	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	Pain reaction threshold (mmHg: $\bar{M} \pm S.E.$ )		
			1	2	3(hr.)
1% Sod. CMC	—	6	151.8 $\pm$ 22.8	169.7 $\pm$ 22.30	155.3 $\pm$ 19.51
MeOH ext.	300	6	190.8 $\pm$ 23.66	170.4 $\pm$ 20.11	152.2 $\pm$ 20.58
	900	6	222.5 $\pm$ 27.44	175.0 $\pm$ 16.96	165.0 $\pm$ 26.69
Aminopyrine	200	6	242.5 $\pm$ 25.94*	241.7 $\pm$ 17.26*	209.2 $\pm$ 28.88

\* Significantly different from the control group at  $p < 0.05$ .

620 mg/kg 투여군은 대조군에 비해 약간의 부종 억제 경향을 나타냈으나, 유의성은 없었으며 물 엑기스 510 mg/kg 투여군에서는 대조군과 거의 유사하였다 (Table IV). 이때 검액 투여용량은 methanol 엑기스로 실험하였을 때 1, 120 mg/kg 투여시 효과를 나타냈으므로 이 용량을 기준으로 각 층에서 얻은 엑기스의 수득율에 따라 비례적으로 계산하여 얻은 양이다.

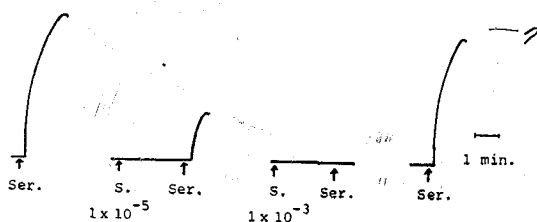
### 3) 鎮痛作用

연교 methanol 엑기스 300 mg/kg, 900 mg/kg 투여군에서는 검액투여후 1시간에 대조군에 비해서 용량증가에 따라 동통역치가 상승하는 경향이 있었으나 유의성을 나타내지는 않았다. 대조약물인 aminopyrine 투여군에서는 투여후 60분에 59.7%, 120분에 42.4%의 유의성 있는 진통효과를 나타냈다 ( $p < 0.05$ ) (Table V).

### 4) 抽出 臟器에 대한 作用

연교 methanol 엑기스의 前胃切片에 미치는 영향은 그림 1과 같다.

즉, 연교 methanol 엑기스는 serotonin의 수축작용에 대해 농도가 증가함에 따라 길항정도



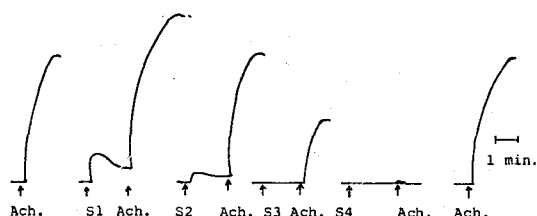
Ser. : Serotonin creatine sulfate ( $1 \times 10^{-6}$  g/ml)  
S. : MeOH extract of *Forsythiae fructus* (g/ml)

**Fig. 1.** Effects of MeOH extracts of *Forsythiae fructus* on the isolated rat fundus.

가 커졌으며, 이 엑기스  $1 \times 10^{-3}$  g/ml 농도에서는 serotonin  $1 \times 10^{-6}$  g/ml에 의한 수축작용을 완전히 길항하였다.

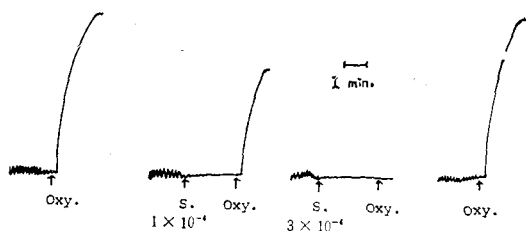
연교 methanol 엑기스를 scheme 1과 같이 분획하여 얻은 각층의 엑기스가 前胃切片에 미치는 작용은 그림 2와 같다. 즉, hexane 엑기스, butanol 엑기스, chloroform 엑기스를 각각  $1 \times 10^{-3}$  g/ml로 표본에 직접 적용했을 때 acetylcholine에 의한 수축작용을 길항시켰으며, 특히 chloroform 엑기스  $1 \times 10^{-3}$  g/ml은 acetylcholine  $1 \times 10^{-8}$  g/ml에 의한 수축작용을 완전히 길항시켰다. 그러나 물 엑기스  $1 \times 10^{-3}$  g/ml은 표본에 대해 약간의 자체수축을 일으켰으며, acetylcholine에 대해 길항작용을 나타내지 않았다.

연교 methanol 엑기스가 자궁에 미치는 영향은 그림 3과 같다. 즉, methanol 엑기스를 표본에 직접 적용시켰을 때 자궁표본의 자발운동이 억제되었으며, oxytocin의 수축작용에 길항하



ACh. : Acetylcholine chloride ( $1 \times 10^{-8}$  g/ml)  
S1 : Aqueous fr. of *Forsythiae fructus* ( $1 \times 10^{-3}$  g/ml)  
S2 : BuOH fr. of *Forsythiae fructus* ( $1 \times 10^{-3}$  g/ml)  
S3 : Hexane fr. of *Forsythiae fructus* ( $1 \times 10^{-3}$  g/ml)  
S4 :  $\text{CHCl}_3$  fr. of *Forsythiae fructus* ( $1 \times 10^{-3}$  g/ml)

**Fig. 2.** The Effects of the fractions of *Forsythiae fructus* on the isolated rat fundus.



Oxy. : Oxytocin ( $1 \times 10^{-5}$  I.U./ml).

S. : MeOH extract of *Forsythiae fructus* (g/ml.)

Fig. 3. The effects of the extract of *Forsythiae fructus* on estrogenized rat uterus.

였다. 특히 이 엑기스  $3 \times 10^{-4}$  g/ml 농도에서는 oxytocin  $1 \times 10^{-3}$  I.U./ml로 인한 수축이 완전 길항되었다.

## 考 察

연교는 한방에서 소염, 이뇨, 해독작용 등에 응용되어 왔으며 실제로 그 소염작용에 대해 실험한 결과 연교가 급성염증에 대해 유효하다는 결과를 얻었으며 매우 독성이 약한 것으로 나타났다.

생체가 외부자극에 의해 염증을 유발했을 때 histamine, serotonin, kinins, protease 및 prostaglandin류 같은 chemical mediator가 유리되어 혈관내피세포를 변화시켜 血管擴張, 血管透過性亢進<sup>23)</sup> 및 白血球 遊走<sup>24)</sup> 등이 일어난다. Vinegar<sup>25)</sup>, Arakawa<sup>26)</sup> 등에 의하면 carrageenin 부종에 관여하는 chemical mediator는 carrageenin 주사 후 1시간까지가 histamine과 serotonin이고, 2.5시간까지가 kinin류이며 2.5시간 이후가 prostaglandin류라 보고하였다. 또한 Naik<sup>27)</sup> 등은 carrageenin에 의한 염증 발생시 carrageenin 투여 후 3~6시간(PG phase)에서 carrageenin edema fluid중 cyclic AMP-phosphodiesterase (c-AMP PDE) 활성이 증가하여 cyclic AMP 양이 감소하고 이에 병행하여 백혈구유주도 증가하므로 항염증약은 cyclic AMP-phosphodiesterase 활성을 감소함으로써 cyclic AMP 양이 증가되고 또한 혈관투과성이 억제되어 백혈구유주도 감소된다고 보고한 바 있다.

carrageenin 부종실험 결과로부터 연교 MeOH 엑기스 1,120 mg/kg는 histamine, serotonin 및 prostaglandin을 길항하는 것으로 나타났으며 methanol엑기스를 분획하여 실험한 결과, hexane 620 mg/kg에서 부종억제경향과 chloroform층 1,720 mg/kg투여 후 1,3시간에, butanol 층 530 mg/kg투여 후 3시간에서 각각 얻어진 현저한 부종억제효과는 Naik<sup>27)</sup> 등이 보고한 바 있는 cyclic AMP-phosphodiesterase 활성화와 연관시켜 추정할 수 있다. 즉, 연교성분 중 lignan류인 pinosresinol과 lignan glucoside인 pinosresinol- $\beta$ -D-glucoside가 cyclic AMP-phosphodiesterase 활성을 억제하는 주요성분이며 flavonoid류인 rutin은 흰쥐의 histamine, ovalbumine, serotonin, formalin, polyvinylpyrrolidone으로 야기된 足浮腫을 억제한다고 보고된 바 있다.<sup>28)</sup> 이어서 Kitagawa<sup>5)</sup> 등이 lignan류는 hexane층으로, lignan glucosides는 chloroform층으로, flavonoid류는 butanol층으로 분리시켜 연교의 페놀성 성분의 분포를 밝힌 바 있다. 따라서 hexane층의 부종억제경향과 chloroform층과 butanol층에서의 prostaglandin phase에서 부종억제효과를 나타냈다. 그러나 *F. viridissima*의 성분중에는 rutin은 있으나 pinosresinol이나 pinosresinol- $\beta$ -D-glucoside는 함유되어 있지 않다고 보고되었다.

이 밖에도 prostaglandin phase에서 부종억제효과는 superoxide anion과 관련시켜 생각해 볼 수 있다. 즉, Yoshimoto<sup>29)</sup> 등은 arachidonic acid에서 prostaglandin류가 합성될 때 superoxide anion을 필요로 한다고 보고했고 Oyanagui<sup>30)</sup> 등은 bovine superoxide dismutase를 흰쥐에 정맥 주사하여 superoxide radical을 hydrogen peroxide 형성에 소비하는 경우 prostaglandin이 억제되어 prostaglandin phase에서 carrageenin으로 야기되는 부종이 억제됨을 보고하였고 Takizawa<sup>8)</sup> 등은 연교성분 중 항산화작용이 있는 페놀성물질을 분리한 바가 있는 것으로 미루어 볼 때 연교 엑기스의 prostaglandin phase에서의 부종억제효과는 이들 보고로 뒷받침 될 수 있다.

急性炎症 모델의 일종인 백혈구유주실험에서 백혈구는 염증발생에 관계하는 chemical media-

tor에 의해 모세혈관이 확장되어 혈류가 느려지게 되면 모세혈관이나 세정맥의 외막세포 부착부의 내피세포 틈사이로 유주하게 된다. 이 때 관여하는 체내 생성물질로는 bradykinin, lymph node permeability factor (L-NPF), c-reactive protein이 있으며, 국소에 유주된 백혈구는 이물질에 대해 식작용을 일으키는 동시에 백혈구내의 lysosome이 degranulation되어 이들 과정에서 lysosomal enzyme인 alkaline 및 acid phosphatase, ribonuclease,  $\beta$ -glucuronidase, cathepsin G, collagenase, aryl-sulfatase, elastase 및 superoxide radical이 백혈구 주변조직으로 유리되어 조직의 섬유소 등을 용해하게 된다.<sup>31-33)</sup> 따라서 염증부위로의 백혈구유주 억제정도를 실험함으로써 소염활성과의 관계를 설명할 수 있다.

연교 methanol엑기스 20 mg/kg, 60 mg/kg 에서 유의성 있는 백혈구의 감소를 얻었으며 이것은 Di Rosa<sup>34)</sup> 등이 보고한 carrageenin 주사 후 2.5시간 이후 즉, prostaglandin phase의 부종억제는 백혈구유주를 억제하는 작용과 연관성이 있다는 것과 일치하며 또한 rutin성분은 모세혈관벽을 강화시켜 혈과투과성 감소로 백혈구가 혈관벽을 투과하여 유주되는 것을 막아주며 백혈구수가 감소하는 것은 cyclic AMP-phosphodiesterase 활성이 억제되는 현상과 연관시킬 수 있다.

연교 methanol 엑기스는 용량증가에 따라 동통억치를 상승시켰으나 유의성은 없었으며, 투여할 수 있는 최대량에서 독성은 거의 없었다.

이상에서 언급한 바와같이 *F. viridissima* methanol엑기스의 항염증작용이 인정되었다. methanol 엑기스를 분획하여 그 수득율에 비례적으로 약효실험을 실시한 결과 butanol 층에서 제일 강력하게 나타났고 chloroform층이 다음으로 강한 작용을 나타냈으며 이 사실로 유효성분이 butanol층에 많이 이행됨을 알 수 있었다. 그리고 이것은 rutin과 기타의 물질에 기인되는 것이라 생각된다.

## 結 論

한국에서 연교(*Forsythiae fructus*)로서 供用

되고 있는 것 중에서 *F. viridissima* 엑기스에 대하여 急性毒性, 抗炎症效果, 鎮痛作用 및 摘出臟器에 대한 영향을 검토한 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 급성독성실험에서 연교 methanol 엑기스의 마우스에 대한 최소치사량은 경구투여한 경우는 4,000 mg/kg 이상이고, 복강주사인 경우는 3,000 mg/kg 이상으로서 독성이 약했다.

2. carrageenin 부종실험에서 연교 methanol 엑기스 1,120 mg/kg, chloroform엑기스 1,720 mg/kg, butanol엑기스 530 mg/kg 경구투여시 모두 carrageenin 에 의한 부종억제 효과가 인정되었다.

3. 백혈구유주실험에서 연교 methanol엑기스 20 mg/rat, 60 mg/rat 피하주사시 흰쥐에 대한 백혈구유주 억제 작용이 인정되었다.

4. 진통작용 실험에서 연교 methanol엑기스 300 mg/kg, 900 mg/kg 경구투여시 마우스에 대한 진통작용 경향은 있었으나, 유의성은 인정되지 않았다.

5. 연교 엑기스의 前胃 切片에 대한 작용에서 methanol 엑기스  $1 \times 10^{-3}$  g/ml는 serotonin  $1 \times 10^{-6}$  g/ml로 인한 수축작용을 완전길항했으며, 이 methanol 엑기스를 분획하여 얻은 hexane 엑기스, butanol엑기스, chloroform엑기스는 각각  $1 \times 10^{-3}$  g/ml 농도에서 acetylcholine  $1 \times 10^{-8}$  g/ml에 대한 수축작용을 길항하였으나 물 엑기스는  $1 \times 10^{-3}$  g/ml에서 표본을 수축시켰으며, acetylcholine  $1 \times 10^{-8}$  g/ml에 대해 길항을 나타내지 않았다.

6. 자궁표본에 대한 실험에서 연교 methanol 엑기스는 oxytocin 수축작용을 길항하였고 표본의 자발운동을 억제 하였으며, 엑기스  $3 \times 10^{-4}$  g/ml 농도에서는 oxytocin  $1 \times 10^{-5}$  I.U./ml에 의한 수축을 완전길항하였다.

이상의 결과로 보아 연교 methanol엑기스는 급성염증에 대해 유의성 있는 항염증효과를 인정할 수 있었으며, 또한 methanol엑기스를 분획하여 실험한 결과, 소염효과가 있는 활성성분이 chloroform층과 butanol층으로 쉽게 이행되는 것임을 알 수 있었다. 연교 엑기스는 前胃 切片과 자궁표본에 대한 acetylcholine, serotonin,

oxytocin의 수축작용에 대해 길항하는 것을 알 수 있었다.

〈1988년 10월 2일 접수 : 11월 1일 수리〉

감사의 말씀—본 연구수행은 전 同德女大 故 洪性旭 박사님의 指導에 의하여 이루어졌기에 본 논문을 그분의 영전에 받치는 바이다.

## 文 獻

1. 刈米達夫 : 和漢生藥 p. 80 (1974).
2. 中葯葯理及應用, 人民口生版社, p. 515 (1981).
3. 中藥大辭典, 小學館, p. 5610 (1985).
4. 陸昌洙 : 韓國藥品植物資源圖鑑, 進明出版社, p. 309 (1981).
5. Kitagawa, S., Hisada, S. and Nishibe, S.: *Phytochem.* **23**, 1635 (1984).
6. Mariko, C., Tsukamoto, H., Hisada, S. and Nishibe, S.: *Shoyakugaku Zasshi* **33**, 150 (1979).
7. Nishibe, S. and Narita, T.: *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **61**, 624 (1986).
8. Takizawa, Y., Suzuki, E. and Mitschash, T.: *Tokyo Gakugei Daigaku Kiyo, Dai-4-bumon* **33**, 119 (1981).
9. Endo, K., Takahashi, K., Abe, T. and Hikino, H.: *Heterocycles* **19**, 261 (1982).
10. Endo, K. and Hikino, H.: *Heterocycles* **19**, 2033 (1982).
11. Nishibe, S., Okabe, K., Tsukamoto, H., Baku-shima, A. and Hisada, S.: *Chem. Pharm. Bull.* **30**, 1048 (1982).
12. Nishibe, S., Okabe, K., Tsukamoto, H., Saku-shima, A., Hisada, S., Baba, H. and Akisada, T.: *Chem. Pharm. Bull.* **30**, 4548 (1982).
13. Nikaido, T., Ohmoto, T., Kinoshita, T., San-kawa, U., Nishibe, S. and Hisada, S.: *Chem. Pharm. Bull.* **29**, 3586 (1981).
14. Sih, C.J., Ravikumar, P.R., Huang, Fu-Chin, Buckner, C. and Whitelock, H. Jr.: *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 5412 (1976).
15. 中藥大辭典 小學館編 p. 2746 (1985).
16. 村上 誠懿 : 藥學雜誌, **77**, 437 (1957).
17. Simonelli, A.P., Mehta, S.C. and Higuchi, W.I.: *J. Pharm. Sci.* **58**, 538 (1969).
18. 李殷芳 : 藥學雜誌 **92**, 951 (1972).
19. Winter, C.A. Risley, E.A. and Nuss, G.W.: *J. Pharmacol.* **17**, 379 (1965).
20. 石川 浩 : 藥學雜誌 **88**, 1492 (1968).
21. 李殷芳, 柳玟相 : 第33回 大韓藥學會 學術大會抄錄集 p. 91 (1984).
22. Vane, J.R.: *Br. J. Pharmacol.* **12**, 344 (1957).
23. 藥效의 評價(1) 藥理試驗法(上), 地人書館, 東京, p. 283-297 (1971).
24. Lewis, G.P.: *Nature* **192**, 596 (1961).
25. Vinegar, R., Schreiber, W. and Hugo, R.: *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **166**, 96 (1968).
26. Arakawa, Y. and Wada, O.: *Biochem. and Biophys. Res. Comm.* **125**, 59 (1984).
27. Naik, S.R.: *Eur. J. Pharmacol.* **104**, 253 (1984).
28. 中藥大辭典, 小學館東京, p. 196 (1985).
29. Yoshimoto, A., Ito, H. and Tomita, K.: *J. Biochem. (Tokyo)* **68**, 487 (1970).
30. Oyanagui, Y.: *Biochem. Pharmacol.* **12**, 1465 (1976).
31. 水島裕 : 炎症斗 抗炎症劑, 南江堂, 東京, p. 1 (1968).
32. Frank, J. D. and David, W. F. (Ed.): *The Biology of Immunologic Disease* H.P. Publishing Co., Inc. New York, p. 139 (1983).
33. Samuelsson, P.W., Ramwe and R. Paoletti (Ed.): *Advances in Prostaglandins and Thromboxane Research* **Vol. 8**, p. 1647 (1980).
34. Di Rosa, M., Giroud, J.P. and Willoughby, D.A.: *J. Path.* **104**, 15 (1971).