

패랭이꽃 N-Butanol 추출물의 자궁수축작용에 관한 연구

허 근 · 류항목* · 이상일** · 박종민 · 송재웅 · 신억섭

영남대학교 약학대학 · *국립보건안전연구원 생식독성과 · **계명실업전문대학 식품영양학과

Studies on the Uterotonic Action of N-Butanol Extracts from Dianthi Herba

Keun Huh, Hang-Mook Ryu,* Sang-Il Lee,**

Jong-Min Park, Jae-Woong Song and Uk-Seob Shin

College of Pharmacy, Yeungnam University, Gyeongsan 713-800,

*National Institute Safety Research Division of Reproductive Toxicology, Seoul 122-029 and

**Department of Food and Nutrition, Keimyung Junior College, Taegu 705-037, Korea.

Abstract—The present studies were investigated to find out the uterus contractive components and action mechanism of contractive components. We observed that the contractive components of Dianthi Herba were extracted with methanol and dissolved in butanol. The butanol extract of Dianthi Herba increased uterus contractility, and fraction 2 obtained from butanol extract was more powerful than other fractions. This action was not blocked by atropine, papaverine, prazosin, propranolol, chlorpheniramine, methysergide and diltiazem *in vitro*.

Keywords—Dianthi Herba · atropine · papaverine · diltiazem · uterus contraction

패랭이꽃(*Dianthus sinensis* L.)은 석죽과(Cariophyllaceae)에 속하는 다년생초본으로 우리나라 산과 들에 널리 자생하는 약용식물이다.

오래전부터 패랭이꽃의 전초는 구맥(瞿麥)이라하여 이뇨, 통경 등의 목적으로 한방과 민간에서 사용되어지고 있으나 임부에게는 낙태의 위험이 있다하여 사용을 금하고 있다.¹⁻⁵⁾

임신유지 및 낙태현상은 자궁근의 수축운동상태와 밀접한 관계가 있으므로 자궁수축운동에 패랭이꽃 성분이 어떤 영향을 주는가를 관찰하기 위하여 여러가지 용매로 처리한 각 추출물을 소재로 검토하였을 때 패랭이꽃의 뿌리를 제외한 모든 부위의 methanol 추출물에서 자궁수축작용이 관찰되었으며 이 성분은 N-butanol에 용출되어짐을 본 연구진은 이미 발표한 바 있다.⁶⁾ 이 연구에서는 패랭이꽃의 자궁수축성분을 더 추출하고 그 작용기전을 구명하고자 시도하였다.

실험재료 및 방법

1. 재 료

패랭이꽃은 시중에서 구입 또는 성주금수지역에서 직접채취하여 그늘에서 건조시켜 사용하였다. 생약추출용 유기용매는 재증류하여 사용하였으며 생리활성실험에 사용한 시약은 I급 내지는 특급품이었다. 자궁수축 hormone인 oxytocin은 중의제약, atropine methyl bromide는 Tokyokasei, histamine은 Sigma사의 것을, prostaglandin F_{2α}는 오노약품(일본), serotonin은 Daiichi pure chemicals, methysergide는 Sandoz사의 제품을 사용하였다.

2. 실험 동물

본 대학 동물사에서 일정한 조건으로 사육한 200 g 내외의 자성 Sprague-Dawley계 rat를 사

용하였다.

3. 적출자궁에 대한 실험

Rat의 목을 잘라 도살시킨 다음 복부를 절개한 후 자궁을 적출하여 길이 약 2 cm 정도의 절편을 만들어 Magnus 방법⁷⁾을 약간 변경하여 실시하였다. 즉 용량 20 ml의 carbogen(95%O₂+5%CO₂) 포화영양액이 담긴 bath 내에 현수하고 heart/muscle transducer에 연결하여 그 운동상태를 Harvard Biograph (Model No. 2120) 상에 표기하면서 약물의 반응상태를 관찰하였다.

영양액은 carbogen으로 포화시킨 Locke-Ringer 액을 사용하였으며 bath 내의 온도는 37°로 유지하였다. 약물의 첨가는 1 ml 주사기로 bath 내에 가하였으며 약물에 대한 반응을 관찰한 후에는 영양액으로 bath 내를 충분히 세척한 후 실험을 행하였다.

4. 자궁수축 성분상 추적

1) 패랭이꽃의 성분상 추적은 일반적으로 널리 이용되어지는 saponin 분획 추출법인 Shibata 등⁸⁾의 방법에 준해 패랭이꽃 전초를 80% methanol로 12시간씩 2회 추출하여 여과한 여액을 감압농축시켜 methanol ext.를 얻고 여기에 증류수를 가하여 수용액으로 한 후에 ether를 가해 수층과 ether층을 얻었다. 수층에 다시 N-butanol을 가해 수층과 N-butanol층으로 나누고 이들 분획 각각을 감압농축하여 ether, 물, N-

butanol 추출물을 얻었다. N-butanol 추출물을 소량의 methanol에 녹여 다량(약 20배)의 ether에 부어 이때 생긴 침전물을 여과하여 갈색의 powder를 얻었으며 이 N-butanol 추출물중에 함유되어 있는 자궁수축성분을 분리할 목적으로 CHCl₃ : MeOH : H₂O(6 : 4 : 1)의 용매로 silicagel column chromatography를 하여 fraction (F.) 1, 2, 3, 4, 5를 각각 얻었으며 Chart 1에 그 개요를 나타내었다.

2) N-butanol 추출물과 각분획의 TLC

패랭이꽃 N-butanol 추출물과 이 butanol 추출물을 silicagel column chromatography하여 얻은 fraction 1, 2, 3, 4, 5를 CHCl₃ : MeOH : H₂O (6 : 4 : 1) 용매로 thin layer chromatography하여 Fig. 1.에 나타내었다.

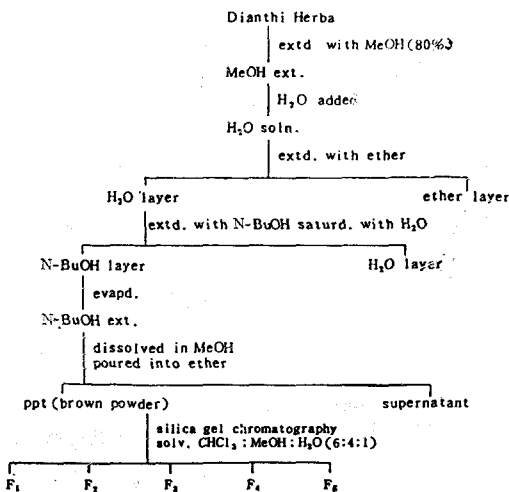


Chart 1. Fractionation of Dianthi Herba

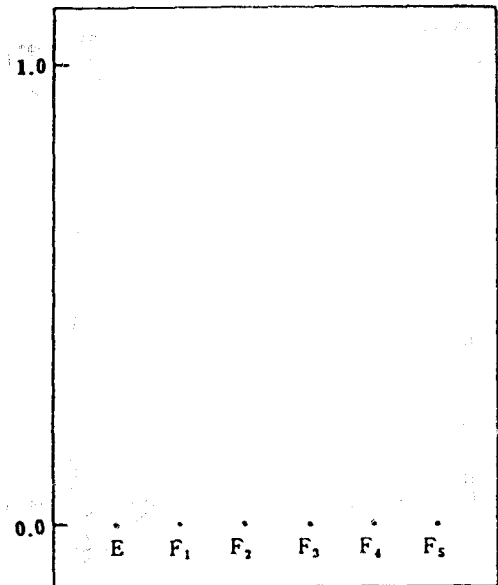


Fig. 1. Thin-layer chromatograms of N-BuOH ext. (E) and each fraction. Solvent; CHCl₃ : MeOH : H₂O=6 : 4 : 1

실험 결과

1) 적출자궁운동에 미치는 각 분획의 영향
패랭이꽃 butanol 추출물을 silicagel column chromatography하여 5개의 분획으로 나누고 각 분획에 대한 적출자궁운동에 미치는 영향을 검토한 성적이 Fig. 2이다.

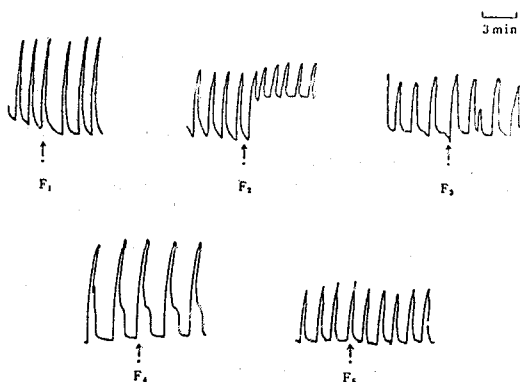


Fig. 2. Comparison of each fraction (1×10^{-4} g/ml) of N-BuOH extract on uterine contraction in rats.

그림에서 알 수 있는 것처럼 F_1 , F_3 , F_4 와 F_5 는 bath내에 1×10^{-4} g/ml되게 첨가하였을 때 자궁수축력에는 별다른 영향을 관찰할 수 없었다. 그러나 F_2 를 동량첨가한 실험에서는 자궁수축력이 약 1.8배정도로 현저하게 증가됨을 알 수 있었다.

2) 내인성 자궁수축인자와 fraction 2의 작용비교

체내에서 자궁근수축작용을 일으키는 여러가

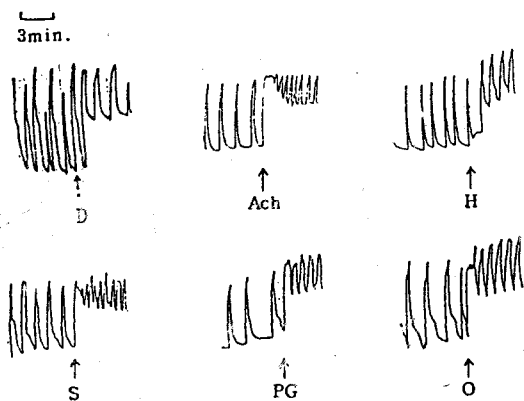


Fig. 3. Comparison of Dianthi herba-butanol extract, acetylcholine, histamine, serotonin, prostaglandin $F_{2\alpha}$ and oxytocin on the isolated uterus.

D; 6×10^{-4} g/ml of Dianthi herba-butanol extract, Ach; 5×10^{-7} g/ml of acetylcholine, H; 1×10^{-4} g/ml of histamine, S; 5×10^{-7} g/ml of serotonin, PG; 5×10^{-8} g/ml of prostaglandin $F_{2\alpha}$, O; 5×10^{-4} unit/ml of oxytocin.

지 인자중에서 중요한 물질로는 부교감신경전달물질인 acetylcholine⁹⁾과 autacoid인 histamine,¹⁰⁾ serotonin¹¹⁾ 및 prostaglandin¹²⁾과 hormone인 oxytocin¹³⁾을 들 수 있으므로 이들 물질의 자궁근수축작용과 패랭이꽃 fraction 2의 작용을 비교검토한 성적이 Fig. 3과 같다.

그림에서 알 수 있는 것처럼 패랭이꽃 fraction 2 1×10^{-4} g/ml의 자궁수축작용은 histamine 1×10^{-4} g/ml, prostaglandin $F_{2\alpha}$ 5×10^{-8} g/ml, oxytocin 1×10^{-3} unit/ml가 각각 나타내는 자궁근수축향진작용과 거의 대등한 정도의 자궁수축작용을 관찰할 수 있었다.

3) 적출자궁운동에 미치는 fraction

2와 자율신경계와의 관계

자율신경전달물질과 패랭이꽃 fraction 2의 자궁수축작용을 비교한 것이 Fig. 4이다.

부교감신경전달물질인 acetylcholine (1×10^{-6} g/ml)은 강력한 자궁수축작용⁹⁾을 나타내지만 atropine (1×10^{-6} g/ml) 존재하에서는 그 작용이 억제되었으며 패랭이꽃 fraction 2 (1×10^{-4} g/ml)의 자궁수축작용은 atropine 존재와는 무관하게 자궁수축향진작용을 나타내었다.

또한 교감신경계의 α_1 및 β receptor blocker인 prazosin (1×10^{-5} g/ml)이나 propranolol (1×10^{-5} g/ml)을 전처리한 후 패랭이꽃 fraction 2

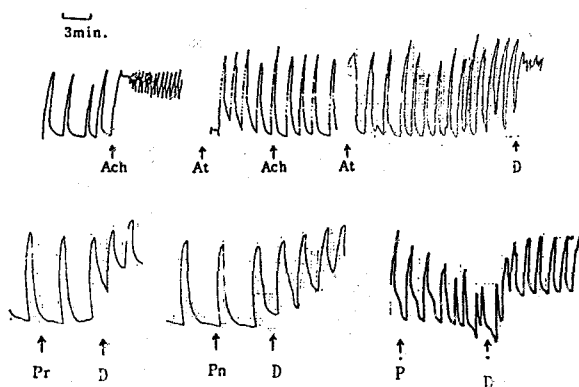


Fig. 4. Effect of atropine, prazosin, propranolol and papaverine on the isolated uterus to Dianthi herba-fraction 2.

Ach; 10^{-6} g/ml of acetylcholine, At; response in the presence of atropine (10^{-6} g/ml), Pr; 10^{-5} g/ml of prazosin, Pn; 10^{-5} g/ml of propranolol, P; 5×10^{-6} g/ml of papaverine, D; 1×10^{-4} g/ml of Dianthi herba-fraction 2.

(1×10^{-4} g/ml)를 첨가하였을 때도 자궁수축항진 작용을 관찰할 수 있었다. 그리고 직접 평활근을 이완시키는 약물인 papaverine(5×10^{-6} g/ml)을 첨가하여 자궁을 이완시킨 상태에서 패랭이꽃 fraction 2(1×10^{-4} g/ml)를 첨가하였을 때도 자궁수축력이 증가됨을 알 수 있었다.

4) Fraction 2와 autacoid와의 관계

패랭이꽃 fraction 2와 autacoid인 histamine, serotonin의 자궁수축작용을 비교검토한 성적이 Fig. 5와 같다.

Magnus 관내에 histamine¹⁰⁾ (1×10^{-4} g/ml), serotonin¹¹⁾ (5×10^{-7} g/ml)을 첨가할 때 현저한 자궁수축작용이 나타나지만 histamine H₁-antagonist인 chlorpheniramine(1×10^{-5} g/ml), 항serotonin약인 methysergide(1×10^{-6} g/ml)를 전처리한 상태에서는 자궁수축작용이 나타나지 않았다. 그러나 패랭이꽃 fraction 2(1×10^{-4} g/ml)의 자궁수축항진작용은 chlorpheniramine 및 methysergide 존재하에서도 나타남을 알 수 있었다.

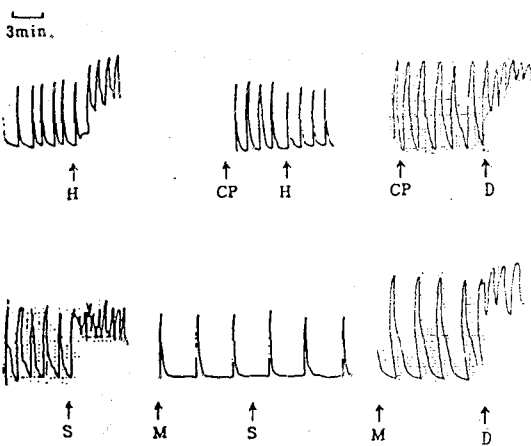


Fig. 5. Effect of chlorpheniramine and methysergide on the isolated uterus to Dianthi herba-fraction 2.

H; 10^{-4} g/ml of histamine, CP; response in the presence of chlorpheniramine(10^{-5} g/ml), S; 5×10^{-7} g/ml of serotonin, M; response in the presence of methysergide(1×10^{-6} g/ml), D; 1×10^{-4} g/ml of Dianthi herba-fraction 2

5) Fraction 2의 자궁수축작용과 Ca⁺ channel과의 관계

Ca⁺은 근육수축에 필수불가결한 물질¹⁴⁾로 알

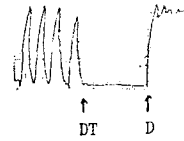


Fig. 6. Effect of diltiazem on the response of the isolated uterus to Dianthi herba-fraction 2. DT; 1×10^{-6} g/ml of diltiazem, D; 1×10^{-4} g/ml of Dianthi herba-fraction 2.

려져 있으므로 패랭이꽃 fraction 2의 자궁수축 작용을 slow inward Ca⁺ channel과 관련지어 관찰한 성적이 Fig. 6과 같다.

그림에서 볼 수 있듯이 Ca⁺ channel antagonist인 diltiazem(1×10^{-6} g/ml) 전처리하에서도 패랭이꽃 fraction 2(1×10^{-4} g/ml)의 자궁수축항진 작용이 나타남을 알 수 있었다.

고 찰

패랭이꽃은 이노 및 통경약으로 한방과 민간에서 쓰이고 있으나 임부에 사용할 경우 유산을 일으키는 경우가 있음¹⁻⁵⁾을 고려하여 패랭이꽃 성분중에서 자궁근수축항진작용이 있는 물질을 분리코저 검색하였을 때 이 성분이 N-butanol층으로 이행되어짐을 알았다. 패랭이꽃의 N-butanol 추출물중에 함유되어 있는 자궁근수축성물질을 추적코저 N-butanol 추출물을 다시 silicagel column chromatography하였을 때 다섯개의 분획을 얻었으며 이때 얻은 각 fraction으로 적출자궁근수축운동에 미치는 영향을 관찰하였을 때 fraction 2에서만 유의성 있는 자궁근수축운동항진작용이 관찰되었을 뿐 다른 분획에서는 별다른 영향을 보이지 않았다. 이와 같은 실험성적으로 보아 패랭이꽃중의 적출자궁근수축항진성분은 methanol에 용출되며 이것은 수층으로 옮겨져 다시 N-butanol층으로 이행되어지는데 이것을 silicagel column chromatography하였을 때 fraction 2에 함유되어짐을 알 수 있었다. 적출자궁근수축작용을 생체내에 존재하는 내인성자궁수축물질들의 작용과 비교관찰한 실험에서 패랭이꽃 fraction 2 분획을 Magnus 관내에 1×10^{-4} g/ml되게 첨가하였을 때의 자궁근

수축운동항진효과는 prostaglandin $F_{2\alpha}$ ¹²⁾ 5×10^{-8} g/ml 및 자궁근수축성 분만촉진 hormone인 oxytocin¹³⁾ 10^{-3} unit/ml의 자궁근수축작용에 상응될 정도의 강력한 수축작용이 관찰되었다. prostaglandin 유도체들은 분만촉진유도¹⁵⁾ 및 산욕기의 자궁복고의 목적으로 이용되어짐¹⁶⁾을 고려할 때 패랭이꽃의 자궁수축성분을 분리하여 의약품으로 활용할 수 있을 가능성을 제시하고 있다고 본다. 패랭이꽃 성분의 자궁근수축작용의 기전을 관찰할 목적으로 acetylcholine⁹⁾, nor-epinephrine 등 자율신경계 neurotransmitter 및 이들의 antagonist와의 관계를 검토하였을 때 패랭이꽃의 자궁근수축작용은 자율신경계의 작용이 개입하여 나타나는 것이 아님을 알 수 있었다. 한편 평활근에 직접 작용하여 수축력을 약화시켜 자궁근의 이완상태를 초래하는 papaverine을 전처리하고 패랭이꽃 fraction 2를 첨가해도 강력한 수축효과가 나타나는 것으로 보아 papaverine의 작용¹⁷⁾과도 관련지어 설명할 수 없었다.

Histamine의 작용¹⁰⁾과 비교한 실험에서 histamine H_1 blocker인 chlorpheniramine의 존재하에 패랭이꽃 fraction 2를 첨가하였을 때도 현저한 자궁수축현상이 나타났으므로 histamine의 작용과도 다른 양상의 자궁수축작용임을 알 수 있었다.

5-hydroxytryptamine(serotonin)도 자궁근을 수축시키는 autacoid¹¹⁾이므로 이 물질의 antagonist인 methysergide를 전처리한 후 패랭이꽃 fraction 2를 첨가한 상태에서도 자궁수축작용이 나타났으므로 이 autacoid의 작용과도 상관성이 없을 것으로 생각된다. 뿐만 아니라 근육수축작용에 필수불가결한 인자인 calcium ion¹⁴⁾의 유입 과정을 선택적으로 차단함으로써 골격 및 평활근의 수축을 억제하는 calcium antagonist를 전처리한 후에 패랭이꽃 성분(butanol-fraction 2)을 첨가하였을 때도 현저한 자궁근수축작용이 나타나는 것으로 보아 패랭이꽃의 자궁근수축작용은 calcium ion의 influx 및 mobilization 등 calcium ion의 개입으로 나타나는 것이 아님을 알 수 있었다.

이상의 실험결과를 종합하여 볼 때 패랭이꽃 성분중에는 자궁근을 수축시키는 물질이 함유되

어 있음을 확인할 수 있었다. 자궁근수축기전에 대해서는 검토되었으나 확실한 기전을 규명할 수 없었다. 이 물질의 자궁근수축작용은 신경전달물질이나 sodium ion의 permeability를 증진시켜 action potential을 유도하는 과정과도 결부시켜 그 작용기전을 설명할 수 없으므로 계속적인 연구로 규명해야 할 과제로 남아있다.

또한 이 패랭이꽃의 자궁근수축성분의 독성에 대한 연구실험도 결들여 실행함으로써 독성 내지는 임상 사용시와 안전성문제도 검토되어야 하며 어떤 방법으로 인체에 적용시킬 것인가에 대한 제형개발에도 관심을 갖고 연구를 병행하여야 될 것으로 생각되어 이 점에 대해서도 연구계획을 구상하는 중에 있다.

감사의 말씀 : 이 논문은 1986년도 문교부 자유과제 학술연구조성비에 의하여 수행되었으며 이에 감사를 드립니다.

<1988년 10월 4일 접수 : 11월 30일 수리>

문 헌

1. 難波恒雄 : 藥이 되는 植物, p.46, 保育社(1972).
2. 이창복 : 대한식물도감, p.331-333, 향문사(1980).
3. 허 준 : 동의보감(1610).
4. 황필수 : 방약합편(1885).
5. 陳存仁 : 中國藥學大典, p.103, 講談社(1982).
6. 허 근 : 패랭이꽃의 피인성분에 관한 연구, 문교부 자유과제 학술연구보고서(1986).
7. Magnus: *Pflüger's Archiv.* 102, 123(1904).
8. Shibata S., Tanaka O., and Sato M.: *Chem. Pharm. Bull.* 14, 595 (1966).
9. Lalanne, C., Mironneau, C., Mironneau, J. and Savineau, J. P.: *Br. J. Pharmacol.* 81, 317 (1984).
10. Ash, A.S.F. and Schild, H.O.: *Br. J. Pharmacol.* 27, 427(1966).
11. Ichida, S., Oda, Y., Tokunaga, H., Hayashi, T., Murakami, T. and Kita, T.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 229, 244(1983).
12. Vane, J.R. and Williams, K.I., *Br. J. Pharmacol.* 48, 629(1973).
13. Dubin, N.H., Ghodgaonkar, R.B. and King, T.M.: *Endocrinol.* 105, 47(1979).

14. Bolton, T.B.: *Physiol. Rev.* 59, 606(1979).
15. Retnam, S.S., Khew, K.S., Chen, C.: *Aust. N.Z.J. Obstet. Gynaecol.* 14, 26(1974).
16. Pritchard-MacDonald: Williams Obstetrics, Ed. 15, Appleton-Century-Crofts, New York, 344, 622 (1976).
17. Gliman, A.S., Goodman, L.S., Rall, T.W. and Murad, F.: The pharmacological basis of therapeutics, 7th edition, Macmillan publishing Co. Inc. New York, p. 823(1985).