

白首烏 엑스의 마우스 급성毒性 및 흰쥐 亞急性毒性에 미치는 影響

鄭 銀 津 · 李 炳 柱 · 丁 明 鉉
조선대학교 약학대학

Effect of *Cynanchi wilfordii* Radix Extract on the Acute Toxicity in Mice and Subacute Toxicity in Rats

Eun Jin Chung, Byung Joo Lee and Myung Hyun Chung
College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea

Abstract—This study was attempted to investigate the acute toxicity in mice, the subacute toxicity in rats of *Cynanchi wilfordii* Radix extract, the effect on transaminase activities, hematological parameters, leukocyte parameters in serum of subacute-toxicated rats. In acute toxicity test, the death rate was not observed in 50, 100, 200, 300 mg/kg(i.p.), one tenths to two tenths in 300, 500, 1000, 1500 mg/kg(p.o.) for two weeks. In subacute test, rats were all died in 300 mg/kg(p.o.) during 4 weeks, in 500, 1000 mg/kg(p.o.) during three weeks. The cause of death believed to be stomach ulcer. The activities of S-GOT and S-GPT were significantly increased in all sample-treated groups, when compared with the normal groups. A number of WBC and neutrophil belong to hematological parameter were significantly increased, lymphocyte was decreased in all sample-treated group, when compared with normal group. The hemolytic action on water extract, saponin and alcohol extract showed very low activities.

Keywords—*Cynanchi wilfordii* · acute and subacute toxicity · transaminase activities · hematological parameters · leukocyte parameters · death rate · hemolytic action

白首烏는 中國의 醫藥書인 中藥志¹⁾ 및 中藥大辭典²⁾에 收錄된 生藥으로써 一名 牛皮消 白何首烏라고 稱한다.

이 藥의 分布는 韓國을 비롯하여 中國, 日本 各地의 山野에 生長하고 있는 多年生의 蔓性宿根 草本이며 肥厚하고 多肉質 塊根을 藥材로 한다.

韓國의 分布³⁾는 濟州, 全南, 慶南을 비롯하여 全國에 野生하고 있으며 最近에 栽培가 盛行되어 市中에는 栽培品과 自然産이 高價로 去來되고 있다.

이들 本草書에 의하면 白首烏는 古來로부터

滋養, 強壯, 補血, 益精 및 早期白髮의 예방 등의 藥効가 있다고 하여 何首烏(*Polygoni multiflori* Radix)와 더불어 特히 民間藥으로 많이 利用되고 있다.

中藥志의 白首烏¹⁾에 대한 記載는 다음과 같다.
〈性味〉 味苦 甘澁 性微溫 無毒, 〈功用主治〉 滋養, 強壯 補血藥 并能收斂精氣 烏須黑髮 治久病虛弱 貧血 須髮早白 慢性風痺 腰膝酸軟 性神經衰弱 痔瘡腸出血 潰瘍久不收口 鮮的并有 潤腸通便的作用 适用于 老人便秘

白首烏의 起源 植物¹⁻³⁾은 박주가리科 *Asclepi-*

adaccae의 *Cynanchum*屬 식물의 肥大塊根으로서 1) 隔山牛皮消 *Cynanchum wilfordii* Hemsley 은 조롱, 2) 牛皮消 *C. volubile* Hemsley 큰조롱, 3) 耳吐牛皮消 *C. auriculatum* Royle et Wight, 4) 戟葉牛皮消 *C. bungei* Decne. 大根牛皮消, 5) 生馬牛皮消 *C. maximowiczii* Pobed. 등이 藥用되고 있으며 本實驗에 使用한 白首烏는 韓國 自然產의 *Cynanchum wilfordii* Hemsley 은조롱 이었다.

白首烏의 成分¹¹⁾은 磷脂成分으로 phosphatidyl choline, phosphatidylethanol amine, phosphatidyl inositol 등과 steroidal glycoside로써 wilfoside 등과 이들의 aglycone으로 sarcostin, deacylcynanchogenin, deacylmetaplexigenin, kidjoranin, caudatin, penupogenin, wilforine 등이 있으며, 이들의 sugar로서 wilforbiose, *d*- and *l*-cymarose, *l*-diginose 등이 報告되고 있으며, 이들 steroidal glycoside를 cynanchotoxin⁴⁾이라고도 한다. 其他 cinnamic acid, cynanchol, benzophenone 등이 報告되고 있다.

白首烏에 대한 研究는 1966年 日本의 Mitsuhashi 등⁵⁻⁷⁾이 steroid계 成分인 sarcostin, deacylcynanchogenin, wilforine, caudatin 등을 報告하였고, 1984~1985년에 Hayashi 등은⁸⁻¹²⁾ steroidal glycoside인 wilfoside와 그의 各種 sugar인 wilforbiose, *d*- and *l*-cymarose, *l*-diginose 등을 報告하였다. 이어서 1989년에 中國의 Gong 등¹³⁾은 benzophenone을 報告한 바 있다. 또한 白首烏의 藥効에 대한 研究는 1986年 中國의 Gu 등¹⁵⁾이 immunosuppressive inhibition에 대하여, 1988년에 中國의 Zhu 등¹⁴⁾이 interleukin과 lymphocyte 增加에 대하여 報告하였을 뿐 國內外的으로 研究가 未洽한 실정이다.

그리고 白首烏와 何首烏는 起源植物이 다르고 有效成分계도 何首烏는 anthraquinone 유도체 및 stilbene유도체로 白首烏와는 전혀 다른 것이다. 이런 藥材를 本草綱目¹⁶⁾은 赤者雄, 白者雌라고 하여 共用하고 있으며 이들 本草書 등은 同効藥材로 記錄되고 있다. 特히 白首烏는 強壯, 補益效果가 좋다하여 何首烏보다 高價로 去來되고 있다.

따라서 著者 등은 前研究(白首烏가 백서의 실

험적 高脂血症에 미치는 영향)에서 실험기간중 백서의 식이거부, 체중감소, 높은 死亡率을 認知한바 있어 白首烏의 藥効研究와 더불어 毒性을 研究하고자 白首烏의 엑스에 대한 mouse acute toxicity, mouse의 體重變動, rat의 subacute toxicity, rat의 體重變動, subacute toxicity 실험, rat의 血清 transaminase activities, rat의 hematological parameters, leukocyte parameters를 測定 및 관찰 比較하였으며, rat를 解剖하여 病理學的 變化를 관찰하였고, 試料의 浸液 및 엑스에 대한 hemolytic index를 測定하여 遠志와 比較하였다.

以上の 실험에서 白首烏의 有毒性에 대하여 有意性있는 結果를 얻었으므로 이를 報告하는 바이다.

實驗材料 및 方法

實驗材料—本 實驗에 使用한 白首烏는 1991年 4月 中旬에 光州直轄市 大仁市場에서 購入한 自然產의 生根으로 비교적 큰것을 골라 表皮를 除去하고 切斷하여 乾燥후 使用하였다.

試料엑스의 抽出—乾燥한 白首烏 1,200 g을 細切하여 粗末로 하고 ethanol과 물(7:3)의 混液을 加하여 2時間씩 3回 加熱抽出하고 減壓濃縮하여 軟凋 엑스를 얻었다.

이를 desiccator에서 방치하여 乾燥시켰다. 엑스의 收得量은 290.8 g이었다.

試料의 調製—Mouse 急性毒性 試驗에 使用한 經口用試料는 엑스 一定量을 取하여 증류수에 용해하고, 0.5% C.M.C.(carboxymethyl cellulose)로 현탁시켜 滅菌 조제하고 腹腔用試料는 saline에 용해하여 滅菌조제 하였다.

또한 急性毒性試驗에 使用한 試料는 一回 투여량인 0.2 ml에 mouse 體重 kg 당 엑스 50, 100, 200, 300, 500, 1,000, 1,500 mg이 함유되도록 saline 또는 증류수에 용해하여 조제하였다.

亞急性毒性 試驗에 使用한 試料는 一回 투여량인 1 ml에 rat 體重 kg 당 300, 500, 1,000 mg이 함유되도록 증류수에 용해하여 조제하였다.

實驗動物—急性毒性試驗에 使用한 mouse는 ddD系로 體重 18~20 g의 健康한 雄性을 골라서

사용하였으며, 亞急性毒性試驗에 사용한 rat는 S-D系로서 體重 300~355 g의 건강한 雄性을 골라서 사용하였다.

Mouse를 사육한 飼料는 육추용 분말사료였으며, rat의 飼料는 덩어리로 만든 「제일사료」로 사용하였다.

Mouse 急性毒性 試驗—Mouse 시험군을 8群으로 나누어 4群은 mouse 體重 kg 당 試料 50, 100, 200, 300 mg을 각각 腹腔內에 투여하였으며 다른 4群은 mouse 體重 kg 당 300, 500, 1,000, 1,500 mg을 經口投與하였다.

實驗 1群의 mouse數는 10마리였으며 1日 1回씩 14일간 투여하여 每日 각 실험군에 대하여 飼料섭취량, 一般의인 동태, 致死數를 관찰하여 致死所要日數와 致死率을 調査하였다.

또한 全 실험群에 대하여 每 주 1회씩 週別 體重을 측정하여 體重변동률을 調査하였다.

흰쥐 亞急性毒性 試驗—Rat 實驗群을 3群으로 나누어 rat 體重 kg 당 試料 300, 500, 1,000 mg를 각각 經口投與하였다. 實驗 1群의 rat數는 6마리였으며 1日 1回씩 4週間을 目標로 投與하여 每日 각 실험군에 대하여 飼料攝取量, 一般의인 동태, 致死數를 관찰하여 致死所要日數와 致死率을 조사하였다. 또한 全實驗群에 대하여 每週 1회씩 週別體重을 測定하여 體重變動率을 조사하였다.

血清生化學的 檢査

(1) 採血 및 血清分離: 試料를 最終투여하고 다음날 rat를 ether로 마취시키고 頸動脈을 切斷하여 採血하고 3,000 rpm에서 15分間 遠心分離한 血清을 實驗에 사용하였다.

(2) 血清中の 酵素活性度の 측정: 血清中の GOT, GPT 活性度の 측정은 Reitman-Frankel의 法에 의하여 505 nm에서 吸光度를 측정하였다.

血液學的 檢査¹⁷⁾—試料를 最終투여하고 다음날 rat를 ether로 마취시키고, 頸동맥을 절단하여 採血하고 赤血球數, 白血球數, hemoglobin치 (Sahli法) 및 白血球百分率을 측정하였다.

解剖病理學的 檢査—試料를 最終投與하고 다음날 rat의 體重을 측정한 후 採血하고 이를 解剖하여 肝臟 및 脾臟의 濕性장기의 重量을 측정

하였다. 또한 盲, 小腸 및 大腸의 異常有無를 관찰하였으며, 胃를 摘取하여 切斷하고 胃粘膜 粘膜炎下組織 筋肉層 및 漿膜의 病變의 상태를 肉眼的으로 檢査하였다.

溶血試驗(草味, 末永法²²⁾)

(1) 浸液의 調製: 白首烏의 粗末 10 g(또는 試料 Ex. 10 g)에 증류수를 加하여 水浴上에서 浸出하고 반복하여 數回 浸出하여 浸液을 合하고 水浴上에서 減壓濃縮하여 전체容量을 100 ml로 하였다. 이 浸液 100분에 대하여 0.85 g NaCl을 加한후 1% Na₂CO₃로 中和하였다.

(2) 2% 血球浮遊液: 家兎의 血液 4g을 멸균 petri dish에 받아 fibrin을 제거한 후 遠心분리기를 써서 生理식염수로 2~3回 씻고 血球를 받아 生理식염수 200 ml에 浮遊시켰다.

(3) 試驗方法: 內徑이 15 mm의 test tube 6個에 上記 試料의 浸液을 각 0.05, 0.04, 0.03, 0.02, 0.01, 0 ml씩을 또한 각 0.25, 0.20, 0.15, 0.10, 0.05, 0 ml씩을 分取하고 各管에 生理식염수를 加하여 全量을 5 ml로 하였다. 다음에 各 test tube에 上記 血球浮遊液을 5 ml씩 加하여 全量 10 ml로 하고, 즉시 가볍게 흔들어 混合하고 24時間 실온에서 방치한 후 불투명한 색이 투명하게 변한 最後의 test tube를 선택하여 그의 稀釋度를 溶血指數로 하였다.

實驗 結果

Mouse 急性毒性

Mouse에 대한 白首烏엑스의 急性毒性은 試群投與 1日부터 14日까지 每日 1回 試料 50, 100, 200, 300 mg/kg b.w. 腹腔內투여에서 死亡한 例가 없었으며, 試料 300, 500, 1,000, 1,500 mg/kg b.w. 經口投與에서 死亡率이 500 mg/kg b.w. 투여에서 20%(2/10), 1,000 mg/kg b.w. 투여에서 10%(1/10)였으며 이들은 모두 7~8일간 투여에서 死亡하였다(Table I).

Mouse에 대한 體重變動

Mouse에 대한 試料엑스의 急性毒性은 試料 투여 1日부터 14日까지 每日 1回 50 mg/kg 腹腔內투여에서 體重은 26.6~28.80 g로 試料투여전 의 體重 20.6 g에 比較하여 22.56~28.47% 增

Table I. The acute toxicity of *Cynanchi wilfordii* Radix extract in mice

The death rate of mice																	
Admin. route	Dose (mg/kg)	No. of animals	Administration days														Lethality (died/uses)
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
i.p.	50	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/10
	100	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/10
	200	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/10
	300	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/10
p.o.	300	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/10
	500	10	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	2/10
	1,000	10	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1/10
	1,500	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/10

i.p.: intraperitoneal administration, p.o.: oral administration.

Table II. Effect of *Cynanchi wilfordii* Radix extract on body weight in mouse

(g unit)

Admin. route	Dose (mg/kg/day)	No. of weeks	No. of animals											Average V.
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
	before Admin.	—	21	20	21	20	19	22	20	21	22	20	20.60	
i.p.	50	1	28	26	25	30	26	28	28	29	21*	25	26.60	
		2	30	30	28	31	28	28	30	30	25	28	28.80	
		3	25	26	26	26	24	25	26	29	22*	28	25.7	
	100	1	23	28	29	25	30	30	20*	25	30	23	26.3	
		2	23	27	25	28	31	26	20*	27	29	20*	25.5	
		3	22*	30	30	30	32	29	27	29	28	26	28.3	
	200	1	25	25	26	28	25	24	25	23	19*	24	24.4	
		2	24	25	28	28	27	30	25	26	26	26	26.5	
		3	29	29	22*	30	23	25	22*	25	27	—	25.78	
p.o.	300	1	20*	29	25	28	29	26	30	29	26	24	26.6	
		2	19*	28	25	27	30	30	27	26	26	30	26.8	
		3	26	30	25	28	27	29	30	26	—	—	27.62	
	500	1	28	24	26	19*	28	15*	24	27	—	—	23.88	
		2	31	29	28	20*	30	24	29	27	—	—	27.28	
		3	30	25	27	22*	30	16*	27	—	—	—	25.28	
	1,000	1	29	24	25	30	21*	25	24	19*	19*	—	24.00	
		2	27	22*	25	31	21*	26	30	21*	25	31	25.50	
		3	28	22*	25	30	17*	30	—	22*	25	—	24.86	

* not increased of body weight (g unit).

가되었으며, 試料을 中止한 3週日째에는 25.7 g (19.85%)로 2주째보다 약간 감소하였다.

試料 100 mg/kg 腹腔內투여에서 體重은 25.5 ~ 26.3 g로 19.22~21.67% 증가되었으며, 試料을 中止한 3週日째에도 28.3g으로 27.21% 增加하였다.

試料 200 mg/kg 腹腔內투여에서는 體重在 24.3 ~ 26.5 g로 15.57~22.26%가 增加되었다. 또한 3週日동안에 體重이 增加되지 않은 mouse수는 50 mg/kg투여에서 1/10마리, 100 mg/kg투여에서 3/10마리, 200 mg/kg 투여에서 2/10마리였다. 그리고 試料 300 mg/kg 경구투여에서 體重은 26.6~26.8 g로 試料投與前的 體重에 比較하여 22.56~23.13% 增加되었으며 試料을 中止한 3週日째도 27.62 g로 25.42% 增加하였다.

試料 500 mg/kg 經口投與에서 體重은 23.88~27.28 g으로 13.74~24.49% 增加되었으며 試料을 中止한 3週日째는 24.86 g로 17.14% 增加되었다. 따라서 3週日 동안에 體重이 增加되지 않은 mouse수는 300 mg/kg 투여에서 1/10마리, 500 mg/kg 투여에서 2/10마리, 1,000 mg/kg 투여에서 4/10마리였다(Table II).

흰쥐 亞急性毒性

Rat에 대한 試料엑스의 亞急性毒性은 試料投與 1日부터 26일까지 4週間 試料 300, 500, 1,000 mg/kg 경구투여에서 全 試驗群의 致死率은 100%였다.

試料 300 mg/kg 투여는 12日째 부터 사망하기 시작하여 16, 17, 23, 26日째 걸쳐 모두 死亡하였으며, 試料 500 mg/kg 투여는 투여 11日째부터 50%가 死亡하였고 12, 15, 18日째에 걸쳐 모두 死亡하였다.

試料 1,000 mg/kg 투여도 12日째부터 死亡하기 시작하여 18, 20~22日째까지 모두 사망하였다.

따라서 rat 亞急性毒性의 死亡狀況은 500 mg/kg 투여는 18일째, 1,000 mg/kg 투여는 22일째, 300 mg/kg 투여는 26일째 모두 사망하였다(Table III).

흰쥐에 대한 體重變動

Rat에 대한 試料엑스의 亞急性毒性 試驗에서 試料投與 1週日째부터 4週日째(26日)까지의 體重變動狀況을 週別로 측정하였다.

試料 300 mg/kg 투여에서 투여전의 rat의 平均體重은 303.33 g였으며 試料投與 1週, 2週째 平均체중은 각각 289.50, 275.0 g로 각각 4.56%, 9.34%가 감소되었으며 3週째는 304.0 g로 별變動이 없었으며 4週째는 모두 死亡하였다.

따라서 本實驗群은 3週동안 實驗動物의 50%가 15.00~35.48%의 體重減少를 나타냈다.

試料 500 mg/kg 투여에서 투여전 rat의 平均體重은 323.33 g였으며 試料投與 1週, 2週째 平均體重은 각각 305.0, 293.67 g로 각각 5.67%, 9.17%가 감소되었으며 3週째는 모두 死亡하였다. 따라서 本實驗群은 3週동안 實驗動物의 66.67%(4/6)가 9.37~17.58%의 體重減少를 나타냈다. 試料 1,000 mg/kg 투여에서 투여前的 rat 平均體重은 346.67 g였으며 試料投與 1週, 2週, 3週째의 平均체중은 각각 335.83, 313.33, 252.5 g로 각각 3.13%, 9.62%, 27.62%가 감소되었으며 3週째 모두 死亡하였다. 따라서 本實驗群은 3週동안 實驗動物의 83.33%(5/6)가 16.72~34.37%의 體重減少를 나타냈다(Table IV).

Table III. The subacute toxicity of *Cynanchi wilfordii* Radix extract in rats

		The death rate of rats																	
Admin. route	Dose (mg/kg)	No. of animals	Administration days														Lethality died/uses		
			11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24		25	26
p.o.	300	6	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	2	0	0	1	6/6
	500	6	3	1	0	0	1	0	0	1	—	—	—	—	—	—	—	—	6/6
	1,000	6	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1	2	—	—	—	—	6/6

p.o.; oral administration.

Table IV. Effect of *Cynanchi wilfordii* Radix extract on body weight in rats

Admin. route	Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Body weight(g)				
			Before Admin.	After administration for weeks			
				1	2	3	4
p.o.	300	1	300	300	310	320	346
		2	300	290	300	325	—
		3	310	285	200*	—	—
		4	310	295	285	250*	—
		5	300	297	300	321	—
		6	300	270	255*	—	—
		average v.	303.33	289.5	275.0	304.0	—
	500	1	320	295	290	275*	—
		2	320	325	290*	—	—
		3	330	320	320	—	—
		4	330	300	272*	—	—
		5	320	285*	—	—	—
		6	320	305	—	—	—
		average v.	323.33	305.0	293.67	275.0	—
	1,000	1	350	340	365	—	—
		2	350	355	340	265*	—
		3	335	300	300	233*	—
		4	335	340	285	279*	—
		5	355	330	250*	—	—
		6	355	350	340	233*	—
		average v.	346.67	335.83	313.33	252.5	—

Table V. Effect of *Cynanchi wilfordii* Radix extract on S-GOT and S-GPT activities in rats(mg/dl)

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	Time course of S-GOT and S-GPT activities	
			GOT	GPT
Normal	—	6	109.50±10.20 ^{a)}	40.25±2.40
Sample I	300	3(3d.)	173.33±11.22*	94.93±4.50*
Sample II	500	2(4d.)	191.15±10.25*	134.90±10.30*
Sample III	1,000	3(3d.)	205.33±12.24*	154.50±12.20*

^{a)} Mean±Standard error, Normal; water 1ml/head p.o.

Method; Reitman-Frankel, Reagent kit; Eiken Chemical Co.

* Statistical significance; p<0.05, d; death.

血清中 transaminase 活性度

Rat의 亞急性毒性試驗에서 試料엑스의 4週간 투여에서 모두 사망하였으나 死亡전에 採血하여 血清中 GOT, GPT치를 측정하여 정상군과 비교하였다.

정상군의 S-GOT치는 109.50±10.20이었고 試料 300 mg/kg 투여에서는 173.33±11.22로 정상군과 비교하여 58.29% 상승하였으며 500 mg/kg 투여는 191.15±10.25로 74.57%가上昇하였고, 1,000 mg/kg 투여에서는 205.33±12.24로 87.52

%가 크게上昇하였다. 또한 정상군의 S-GPT치는 40.25 ± 2.40 이었으며 試料 300 mg/kg 투여는 94.93 ± 4.50 으로 정상군치와 비교하여 135.85%가 상승하였고, 500 mg/kg 투여는 134.90 ± 10.30 로 235.16%가 상승하였으며 1,000 mg/kg 투여는 154.50 ± 12.20 으로 283.85%가 크게 상승하였다(Table V).

Hematological parameters

試料의 4週間투여에서 rat가 死亡하기전에 採血하여 혈액학적 검사를 실시하였다. 정상군의 평균적혈구(RBC)數는 $880.7 \pm 15.5 \times 10^4/\text{mm}^3$ 였으며 試料 300, 500, 1,000 mg/kg를 투여한 rat의 赤血球數는 $857.5 \pm 19.8 \times 10^4/\text{mm}^3$, $847.0 \pm 18.0 \times 10^4/\text{mm}^3$, $768.0 \pm 23.3 \times 10^4/\text{mm}^3$ 으로 정상군과 비교할 때 試料투여량에 비례하여 약간씩 減少되었다. 또한 정상군의 平均血中 hemoglobin치는 14.2 ± 0.5 g/dl이고 試料 300, 500, 1,000 mg/kg를 투여한 rat의 hemoglobin치는 13.0 ± 0.3 , 16.2 ± 0.2 , 16.2 ± 0.3 g/dl로 500, 1,000 mg/kg 투여에서 약간씩 상승되었다. 그리고 정상군의 平均白血球(WBC)數는 $133.0 \pm 20.3 \times 10^2/\text{mm}^3$ 이었으며 試料 300, 500, 1,000 mg/kg를 투여한 各群의 WBC數는 $155.0 \pm 11.5 \times 10^2/\text{mm}^3$, $172.0 \pm 25.6 \times 10^2/\text{mm}^3$, $175.6 \pm 12.4 \times 10^2/\text{mm}^3$ 으로 試料투여량에 비례하여 각각 16.54%, 29.32%, 32.03%씩 增加하였다.

따라서 白血球百分率을 측정한 結果 정상군의 leukocyte parameter로 neutrophil은 $17.8 \pm 2.7\%$ 였으며 試料 300, 500, 1,000 mg/kg 투여에서 각각 $45.0 \pm 5.2\%$, $46.0 \pm 4.2\%$, $47.0 \pm 2.4\%$

로 정상군과 비교하여 $152.81 \sim 164.04\%$ 가 增加되었으며, 정상군의 lymphocyte는 $76.2 \pm 2.4\%$ 였고 試料 300, 500, 1,000 mg/kg 투여에서 각각 $46.0 \pm 2.7\%$, $46.5 \pm 3.2\%$, $45.2 \pm 4.2\%$ 로 정상군과 비교하여 $38.98 \sim 40.68\%$ 가 감소되었다.

또한 정상군의 basophil은 $3.0 \pm 0.6\%$ 이고 試料 300, 500, 1,000 mg/kg 투여에서 각각 $7.0 \pm 0.5\%$, $6.0 \pm 0.4\%$, $6.0 \pm 0.4\%$ 로 정상군과 비교할 때 $100 \sim 133.33\%$ 가 增加되었다(Table VI).

解剖病理學的 變化

Rat의 亞急性毒性的 全試驗群에서 rat가 死亡하기전에 海부하여 採血하고 liver 및 spleen의 濕性장기를 淸탕해 보았다.

정상군의 liver weight는 2.83 ± 0.12 g/b.w.였으며 試料를 투여한 群의 liver weight는 3.158 ± 0.20 g/b.w.으로서 11.59% 정도 增加되었으며 그들 중에서도 試料 300 mg/kg 투여에서 3.27 ± 0.20 , 4.02 ± 0.20 g/b.w.으로 15.55%, 42.05%가 增加된 경우도 있었다. 그리고 정상군의 spleen weight는 0.20 ± 0.01 g/b.w.였으며 試料투여군의 spleen weight는 0.29 ± 0.02 g/b.w.로써 정상군에 비교하여 45.0%가 增加되었으며 300 mg/kg 투여에서 0.38 ± 0.02 , 0.48 ± 0.03 g/b.w.으로 크게 增加한 경우도 있었다.

그리고 liver의 血色은 약간 不良한 편이었다.

또한 rat의 胃를 摘取하고 解剖하여 관찰한 試料投與群은 胃粘膜 粘膜炎 組織 및 筋肉層이 浸蝕되어 거의 없어지고 漿膜만이 膨大해 있었으며 먹은 飼料가 가득히 정체되어 있었다.

Table VI. Hematological parameters in rats

Age (weeks)	Sex	Dose (mg/kg p.o.)	No. of animals	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hemo. (g/dl)	WBC ($\times 10^2/\text{mm}^3$)	Leukocyte parameters(%)				
							Neut.	Lymp.	Mono.	Eos.	Baso.
8	Males	Normal	6	880.7 ± 15.5	14.2 ± 0.5	133.0 ± 20.3	17.8 ± 2.7	76.2 ± 2.4	2.0 ± 0.6	1.0 ± 0.2	3.0 ± 0.6
8	"	300	3(3d.)	857.5 ± 19.8	13.0 ± 0.3	155.0 ± 11.5	45.0 ± 5.2	46.0 ± 2.2	1.0 ± 0.5	1.0 ± 0.3	7.0 ± 0.5
8	"	500	2(4d.)	847.0 ± 18.0	16.2 ± 0.2	172.0 ± 25.6	46.0 ± 4.2	46.5 ± 3.2	0.7 ± 0.3	0.8 ± 0.2	6.0 ± 0.4
8	"	1,000	3(3d.)	768.0 ± 23.3	16.2 ± 0.3	175.6 ± 12.4	47.0 ± 2.4	45.2 ± 4.2	0.8 ± 0.2	1.0 ± 0.2	6.0 ± 0.4

• Neut.: Neutrophil
Eos.: Eosinophil

Lymp.: Lymphocyte
Baso.: Basophil

Mono.: Monocyte
Hemo.: Hemoglobin

溶血指數

家兎血液의 赤血球에 대한 溶血試驗으로 비교 試料 遠志(Polygalae Radix) 10% 浸液의 溶血指數(hemolytic index) 3,333.33에 대하여 白首烏 10% 浸液의 溶血指數는 666.67이였으며, 白首烏 엑스(70% ethanol, methanol) 10% 용액의 溶血指數는 5,000.0이였다.

考 察

白首烏엑스의 mouse에 대한 急性毒性은 試料投與 2週日동안 腹腔投與에서는 試料 300 mg/kg까지 死亡한 例가 없었으며, 試料投與 終了 후 1週日까지도 死亡한 例가 없었다. 그리고 經口投與에서는 試料投與 始作 200 mg/kg 2週日간 投與에서 6日, 8日째 1/10마리씩 死亡하였으며 1,000 mg/kg 投與에서도 6日째 1/10마리 死亡하였으나, 300, 1,500 mg/kg 投與에서는 한마리도 死亡한 例가 없었다.

試料 經口投與 終了后 1週日간 飼育에서 300 mg/kg 投與에서 2/10마리, 500, 1,000 mg/kg 投與에서 1/10마리씩 追加하여 死亡하므로써 經口投與한 mouse는 3週日째 死亡率은 300 mg/kg 投與에서 2/10마리, 500 mg/kg 投與에서 3/10마리, 1,000 mg/kg 投與에서 2/10마리였다.

Mouse에 대한 體重變化는 試料 腹腔投與 2週日동안 試料投與 前의 體重에 比較하여 50 mg/kg 投與는 22.56~28.47% 增加하였고, 試料를 中止한 3週日째에는 19.85%로 약간 減少되었다.

試料 100 mg/kg 投與는 19.22~21.67% 增加하였고, 試料를 中止한 3週日째에도 27.21%로 더욱 增加되었다. 또한 試料 200 mg/kg 投與에서는 2週日째 15.57~22.26% 增加되었으며, 3週日째는 2주째보다 약간 減少되었다. 그리고 3週日간 體重이 全然 增加되지 않은 mouse數는 50 mg/kg 投與에서 1/10마리, 100 mg/kg 投與에서 3/10마리, 200 mg/kg 投與에서 2/10마리로써 전체적으로 10~30%에 달했다. 그리고 mouse에 대한 經口投與 2週日동안 試料投與 前의 體重에 比較하여 300 mg/kg 投與는 22.56~23.13% 增加하였고, 試料를 中止한 3週日째에는 25.42% 增加되었다. 試料 500 mg/kg 投與는 13.74~24.49

% 增加되었으며, 試料를 中止한 3週日째에는 18.51% 增加로 약간 減少되었다.

試料 1,000 mg/kg 投與는 14.17~19.22% 增加되었고, 試料를 中止한 3週日째는 17.14% 增加로 약간 減少되었다.

따라서 經口投與 3週日동안 體重이 全然 增加되지 않은 mouse數는 500, 1,000 mg/kg 投與에서 30~40%에 이른다. 以上에서와 같이 mouse에 대한 急性毒性和 體重變動을 比較 考察할 때 試料 50, 100, 200, 300 mg/kg 2週日간 腹腔投與에서는 死亡한 例가 없었으나 3週日동안 體重의 變動은 100, 200 mg/kg 投與群에서 30%가 體重이 全然 增加되지 못하였다. 또한 經口投與에서는 試料 500, 1,000 mg/kg 投與에서 死亡率이 10~20%였으며, 3週日동안 體重變動은 500, 1,000 mg/kg 投與에서 mouse의 20~30%가 體重이 全然 增加되지 못하였다. 따라서 mouse 腹腔 및 經口投與 期間中 飼料의 食餌상태, 運動狀態 등은 별다른 이상을 발견하지 못하였으나, mouse에 대한 急性毒性和 體重變動에 대한 영향은 유의성 있는 毒性이 있었다고 認定된다.

흰쥐에 대한 亞急性毒性은 試料의 經口投與 5日째부터 食餌減少와 식사거부 현상이 나타났고, 神經質的인 發作이 계속되는 例가 많았으며, 試料投與 1週日 후에는 食餌 섭취가 1/2, 3週日 후에는 2/3 以上으로 減少되었다.

그리고 흰쥐의 動態는 움추리는 例가 많았다.

試料投與 4週日동안 300 mg/kg 投與群은 12日째부터 死亡하기 始作하여 26日째까지 100% 死亡하였으며, 500 mg/kg 投與群은 11日째부터 50%가 死亡하기 始作하여 18日까지 100% 死亡하였고, 1,000 mg/kg 投與는 12日째부터 死亡하기 始作하여 22日째까지 100% 死亡하였다. 따라서 흰쥐에 대한 亞急性毒性은 試料投與 18~26日째까지 100% 死亡한 結果로 보아 至大한 毒性을 立證하여 주었다. 흰쥐에 대한 體重變動狀況은 試料經口投與 1~2週日동안 試料投與 前의 흰쥐 體重에 比較하여 300 mg/kg 投與에서는 4.56~9.34%가 減少되었으며, 이 실험群은 3週日동안 흰쥐들의 50%가 15.0~35.48%의 體重減少를 나타냈다. 試料 500 mg/kg 投與群은 5.67~9.17%의 體重減少를 나타냈으며 이 실험群은

3週日동안 흰쥐들의 66.67%가 9.37~17.58%의 體重減少를 나타냈다. 試料 1,000 mg/kg 投與群은 2~3週日동안 9.62~27.62%의 平均體重減少를 나타냈으며, 이 실험群은 3週日동안 실험동물의 83.33%가 16.72~34.37%의 體重減少를 나타냈다.

以上과 같이 흰쥐에 대한 亞急性毒性和 體重變動을 比較 考察할 때, 試料 投與 18~26日동안 100%가 死亡하는 至大한 毒性을 나타냈으며, 體重變動率도 2~3週日동안 300 mg/kg 投與群에서 실험동물의 50%가 15.0~35.48%의 體重減少를, 500 mg/kg 投與群에서 실험동물의 66.67%가 9.37~17.58%의 體重減少를 나타냈으며, 1,000 mg/kg 投與群에서는 실험동물의 83.33%가 16.72~34.37%의 體重減少를 나타냈다. 따라서 흰쥐가 正常 食餌를 못하였고, 胃腸障害 등의 毒性이 至大하다는 것을 立證해 주었다. 흰쥐 亞急性毒性的 血清中 transaminase 活性度에 대하여 S-GOT值에 미치는 영향은 試料 300 mg/kg, 2~3週日間 投與에서 正常群值와 比較하여 58.29%가 上昇하였으며, 500 mg/kg 投與에서는 74.57%가 上昇하였고, 1,000 mg/kg 投與에서는 87.52%가 上昇하였다.

또한 S-GPT值에 미치는 영향은 試料 300mg/kg 投與에서 正常群과 比較하여 135.85%가 上昇하였고, 500 mg/kg 投與에서는 235.16%, 1,000 mg/kg 投與에서는 283.85%가 上昇하였다. 以上の 結果를 보아 흰쥐 血清中의 transaminase 活性度인 GOT, GPT值는 正常群과 比較할 때, 현저하게 上昇되므로써 死亡케 하며, 毒性이 至大함을 立證해 주고 있다.

血液學的檢査로 試料投與한 흰쥐 실험군의 血液에 대하여 赤血球數(RBC), 白血球數(WBC), hemoglobin值 및 白血球百分率을 測定한바 血液學的 變化를 認知하였다.

即 赤血球數는 正常群과 比較할 때 試料 500, 1,000 mg/kg 投與에서 3.75~12.73%의 약간 減少 현상이 나타났으며, 白血球數는 正常群과 比較하여 300, 500, 1,000 mg/kg 投與에서 16.54~32.03%가 增加되었다. 血中 hemoglobin值도 正常群보다 약간 上昇하였다.

그리고 白血球百分率에 있어서 正常群과 比較

하여, neutrophil은 152.81~164.04%가 增加하는 반면, lymphocyte는 38.98~40.68%가 減少되었고, basophil은 100.0~133.33%가 增加되는 현상이 測定되었다.

위에서와 같은 血液學的 檢査結果로 試料의 投與는 血液中の erythrocyte parameter와 leukocyte parameter에 현저한 變化가 일어난다는 것을 認知할 수 있었다.

흰쥐의 亞急性毒性에서 흰쥐를 解剖하여 各臟器에 대한 病理學的 病變을 관찰한 結果, liver의 血色은 약간 不良한 편이었으며, liver weight는 正常群에 比較하여 平均 11.59% 增加하였으며, 그중 몇마리는 15.55~42.05%까지 增加된 例도 있었다. 또한 spleen weight는 平均 45.0%가 增加되었으며, 그중 몇마리는 크게 增加된 例도 있었다. 특히, 死因과 관계가 깊은 것은 胃로써, 먹은 飼料가 小腸으로 내려가지 못하고, 가득히 停滯되어 크게 膨脹되어 있었으며, 胃를 摘取, 解剖하여 觀察한 結果, 胃粘膜, 粘膜下組織 및 筋肉層이 浸蝕되어 많이 없어지고, 漿膜만이 膨大하여 있었다.

따라서 本 試料에는 胃腸에 침해를 주는 成分이 있을 것이며, 死因은 胃腸障害일 것이라고 思料된다.

試料 浸液과 엑스에 대하여 溶血의 毒性을 찾기 위해 家兎血液으로 溶血指數를 測定해 본바, 白首烏 10% 浸液의 溶血指數(hemolytic index)는 666.67로 遠志根 3333.33에 比較하여 20% 정도였으며, ethanol 및 methanol 엑스에 대한 溶血指數도 5,000으로 比較的 낮은 수치였다.

兼하여, 試料에 대하여 alkaloid 成分의 有無를 확인하기 위하여 Mayer reagent 및 Dragendorff reagent에 의한 反應을 실시하였으나, negative였으며, 또한 saponin의 foaming reaction에 강한 positive, Liebermann reaction에 positive을 나타냄으로써 steroidal glycoside 및 saponin 생약임을 認定할 수 있었다.

何首烏와 白首烏에 대하여 漢方文獻을 살펴보면 日本의 赤松金芳의 和漢藥에서는 何首烏 (*Polygonum multiflorum* Thumb.)와 白首烏 (*Cynanchum wilfordii* Hemsl.)를 同効 生藥으로

記載하였으며, 白首烏에 屬하는 牛皮消(*Cynanchum caudatum* Max.)는 創傷, 腫痛 및 脚氣에 人蔘調榮湯으로 處方된다고 記錄되어 있다. 또한 *Cynanchum* 屬의 毒性에 대하여 和漢藥 및 日本의 岩川 克輝 氏는 steroidal glycoside를 cynanchotoxin으로 稱하고 이는 picrotoxin계의 痙攣毒이 있음을 일찌기 報告한 바 있다.

또한 中國의 Hsu 등의 *Oriental Materia Medica*²¹⁾에도 何首烏와 白首烏를 同効生藥으로 收錄되어 있으며, 中國의 陳存仁 氏의 漢方醫藥大事典¹⁹⁾에는 何首烏(*Polygonum multiflorum*)을 優劣藥, 大根牛皮消(*Cynanchum bungei*)를 良品藥으로 分類하여 同効生藥으로 收錄하였다. 中國 古代의 李時珍의 本草綱目¹⁶⁾은 中藥志와 더불어 何首烏에는 赤者雄, 白者雌이며 雌雄을 并用하고, 赤者入血分, 白者入氣分하여 赤白合用이면 氣血을 交培된다고 하였다. 또한 本草綱目¹⁶⁾과 中藥志에는 何首烏 및 白首烏를 滋養, 強壯, 補血, 補益藥으로 處方된다고 하였으며, 本草綱目的 七寶美髮丹의 處方에도 赤白何首烏를 米泔水浸하여 쓰면 烏髮, 壯筋骨, 固精氣 및 延年한다고 하였다. 따라서 本草綱目¹⁶⁾은 修治法으로 米泔浸, 九蒸九曝, 砲制法 등이 收錄되었다.

以上에서와 같이 何首烏와 白首烏는 起源植物이 다르고 有効成分系도 전혀 다른 생약이며, 特히 白首烏는 本 實驗에서와 같이 毒性이 至大한 藥材인 것이다.

古代 漢方文獻에서 同効系 藥材로서 滋養, 強壯, 補血, 補益, 延年の 藥으로 處方되고, 民間藥으로도 많이 愛用되고 있다는 것은 大端히 위험한 일이 아닐 수 없다.

앞으로 白首烏에 대한 藥用은 더욱 주의깊게 檢討되어야 할 것이며 毒性成分에 대하여도 더욱 研究하여 규명하고, 何首烏와 白首烏가 同効藥材로 取扱되어서는 절대 안될 것으로 確信하는 바이다.

結 論

白首烏엑스에 대한 mouse의 急性毒性, mouse의 體重變動, 흰쥐의 亞急性毒性 및 흰쥐의 體

重變動, 그리고 亞急性毒性 실험의 흰쥐의 血清中 transaminase activity, 흰쥐의 hematological parameter, leukocyte parameter를 測定 및 관찰比較하고, 흰쥐를 解剖하여 病理학적인 所見과 試料의 浸液 및 엑스에 대한 溶血指數에 대한 研究結果는 다음과 같다.

Mouse 急性毒性

1) 試料 50, 100, 200, 300 mg/kg i.p. 2주간 투여에서 死亡한 예가 없으며 300, 500, 1,000, 1,500 mg/kg p.o. 2주간 투여에서 death rate는 1/10~2/10이었다.

2) Mouse 체중변동은 試料 100, 200 mg/kg i.p. 2주간 투여에서 體重減少는 1/10~2/10마리이며, 300, 500, 1,000 mg/kg p.o.에서는 2/10~3/10마리가 減少되고 모두 增加되었다.

Rat 亞急性毒性

1) 試料 投與 5일째부터 식이감소, 식이거부, 신경질적, 1주일 후에 식이섭취 1/2로 감소, 움추림.

2) 2주일 후면 體重이 10~30% 감소, 死亡시작, 500, 1,000 mg/kg 투여군은 3주내에, 300 mg/kg 투여군은 4주내에 모두 死亡하였다.

3) 死亡의 主원인은 胃粘膜(Tunica mucosa), 粘膜 下組織(Tela submucosa), 筋肉層(Tunica muscularis)이 潰瘍(ulcer)에 의해서 없어지고 漿膜(Runica serosa)만이 팽대해 있었다.

4) Rat의 serum transaminase activity, S-GOT, S-GPT値는 normal치에 比較하여, 試料 투여량에 比例하여 크게 上昇하였다.

5) Hematological parameter로 WBC數가 현저하게 增加되었으며, lymphocyte數가 減少되고, neutrophil數가 현저하게 增加되었다.

Hemolytic index

1) 試料 saponin 成分에 대한 hemolytic index는 遠志 10% 용액 3333.33에 대하여 白首烏 10% 용액은 666.67이며, 白首烏 alcohol extract의 hemolytic index는 5,000.0이었다.

감사의 말씀—本 研究를 進行하는데 있어 협조하여 주신 조대병원 임상병리과 문대수 교수님, 박내과 병리검사실 이철호 선생님, 그리고 實驗 進行에 手酷하여 주신 朝大藥大, 전차열, 오형수, 위성운 군과 박미향, 이미영, 김진희 양에

게 진심으로 감사를 드리는 바입니다.

〈1993년 3월 24일 접수 : 4월 9일 수리〉

文 獻

1. 中國醫學科學院 葯物研究所 : 中葯志, 人民衛生出版社, 北京, p. 328 (1979).
2. 江蘇新醫學院 : 中葯大辭典上冊, 上海科學技術出版社, p. 732 (1978).
3. 鄭台鉉 : 한국식물도감, 敎育社, 서울, p. 511 (1972).
4. 赤松金芳 : 和漢藥, 日本 醫齒藥出版社, p. 143, p. 491 (1970).
5. Mitsuhashi, H., Sakarai, K. and Nomura, T.: *Chem. Pharm. Bull.* 14, 712(1966).
6. Mitsuhashi, H. and Hayashi, K.: *Chem. Pharm. Bull.* 20, 2065(1972).
7. Mitsuhashi, H. and Hayashi, K.: *Chem. Pharm. Bull.* 23, 139(1975).
8. Hayashi, K. and Nakagawa, T.: *Tennen Yuki Kagobutsu Torokai Koen Yoshishu* 26, 204 (1983).
9. Tsukamoto, S. and Hayashi, K.: *Tetrahedron Lett.* 3595(1984).
10. Tsukamoto, S. and Hayashi, K.: *Tetrahedron Lett.* 927(1985).
11. Tsukamoto, S. and Hayashi, K.: *Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu* 27, 529 (1985).
12. Tsukamoto, S. and Hayashi, K.: *Chem. Pharm. Bull.* 33, 2294(1985).
13. Gong, S.S., Liu, C.D., Liu, S.L., Du, Y.R., Kang, W. and Dong, X.Q.: *China, Yaoxue Xuebao* 23, 276(1988).
14. Zhu, L., Zhang, P. and Gong, S.: *China Zhongguo Mianyixue Zazhi* 4, 291(1988).
15. Gu, L., Gong, S., Jao, J., Liu, C., Zhang, L. and Zhong, Y.: *China Zhong Yao Tangbao* 1, 690(1986).
16. 李時珍 : 本草綱目, 文友書店, 臺北, p. 746(民國 54).
17. 李三悅, 鄭允燮 : 臨床病理檢査法, 延世大 出版部, pp. 71-111(1979).
18. Fox, J.G., Cohen, B.J. and Loew, F.M.: *Laboratory Animal Medicine*, New York, Academic Press Inc., pp. 91-99 (1984).
19. 陳存仁 : 漢方醫藥大事典 Ⅲ卷, 東都文化社, 서울, p. 126(1984).
20. 岩川克輝 : 「Cynanchotoxin」 東京醫, p. 26, 359 (1912).
21. Hsu, H.Y., Chen, Y.P. Shen, S.J., Hsu, C.S., Chen, C.C. and Chang, H.C.: *Oriental Materia Medica*, Oriental Healing Arts Institute, Taiwan, p. 547 (1986).
22. 山口 : 植物成分分析法, 東京南江堂(1), p. 233 (1959).