

연명피 사포닌의 독성 및 용혈작용

박 은 회

숙명여자대학교 약학대학

(Received January 24, 1995)

Toxicity and Hemolytic Activity of Saponin Isolated from *Sapindus mukorossi*

Eun-Hee Park

College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 140-742, Korea

Abstract—Saponin isolated from *Sapindus mukorossi* Gaertn has been shown to contain a strong anti-inflammatory activity. In this study, several pharmacological properties such as acute toxicity, local irritation and hemolytic activity of Sapindus saponin and its genin component, hederagenin, were examined. The acute toxicity of Sapindus saponin was very low. Estimated from the LD₅₀ values, it showed much weaker toxicity in oral administration than in intraperitoneal injection. Hederagenin gave a very high LD₅₀ value even in intraperitoneal injection. Sapindus saponin showed a potent local irritation after topical application, whereas hederagenin did a very weak local irritation. Sapindus saponin also gave a high hemolytic activity.

Keywords □ *Sapindus mukorossi*, saponin, LD₅₀, hemolytic activity, local irritation.

연명피는 무환자나무 (*Sapindus mukorossi* Gaertn)의 과피로서, 다량의 사포닌(saponin)을 함유하고 있다고 알려지고 있다. 근래 사포닌 성분을 포함하는 여러가지 천연물의 약리효능은 다양하게 보고되어 있다. 길경 사포닌은 강한 항염증작용을 갖고 있음이 확인된 바 있으나, 사포닌의 일반적인 부작용으로 사료되는 국소자극작용과 용혈작용도 강하다고 보고되었다.^{1), 2)} 시호 사포닌인 saikoside는 급성염증의 실험 모델인 carrageenin 부종을 억제하며, 그 genin 성분인 saikogenin A도 항염증작용을 갖고 있으나 saikoside에 비하여 국소자극작용과 급성독성은 약한 것으로 보고된 바 있다.³⁾ 이들 사포닌의 구조상 공통점은 치환된 5환성의 oleanane계 triterpene을 그 genin성분으로 포함하고 있는 것이다.

저자 등은 시호 및 길경사포닌과 구조적 유사성을 갖고 있는 연명피 사포닌과 그 genin성분인 hederagenin의 염증에 대한 영향을 검토한 바, 연명피 사포닌은 여러가지 실험적 염증모델에서 항염증작용이 인정되었으나, genin성분인 hederagenin은 유의한

효과가 나타나지 않은 것을 보고한 바 있다.⁴⁾ 그러나, 현재까지 연명피 사포닌의 다른 약리학적 효과에 관하여는 보고된 바가 없는 실정이다. 본 연구에서는 연명피 사포닌의 급성 독성, 국소자극작용 및 용혈작용을 검토하여, 그 genin성분인 hederagenin의 효과와 비교하였다.

실험방법

사용약물—연명피 사포닌과 그 genin 성분인 hederagenin은 일본 동경대학 약학부 생약학교실에서 정제된 것들을 입수하여 사용하였다. 비교약물로 사용된 사포닌은 Merck사에서 구입하였다. 본 연구에 사용된 pontamine sky blue, carboxymethyl cellulose(CMC), NaCl, sodium, citrate, glucose, NaH₂PO₄, Na₂HPO₄ 등의 시약들은 특급이나 그에 준하는 것들을 구입하여 사용하였다.

실험동물—체중 20~24g의 ddY계 수컷 생쥐와 체중 약 2.5Kg의 수컷 토끼가 사용되었다. 동물은 운

도와 습도가 조절된 사육실에서 일주일이상 적응시킨 다음 외견상 건강한 것들을 선택하여 사용하였다. 사육기간 동안 먹이와 물은 자유로이 취하게 하였다.

급성독성—체중 20~24 g의 ddY계 수컷 생쥐를 1군 10마리로 하여 5단계의 용량을 경구 또는 복강내 투여 하였다. 투여 후의 일반증상을 관찰하고, 24시간 후의 치사 수에서 Litchfield-Wilcoxon법⁵⁾에 의하여 LD₅₀를 산출하였다.

국소자극작용—체중 20~24 g의 ddY계 수컷 생쥐 1군 8마리로 하여, Whittle등⁶⁾의 방법에 따라서 시행 하였다. 즉, 4% pontamine sky blue 수용액 0.1 ml/10 g을 정맥내 투여하고 10분후에 피검약 0.1 ml/10 g을 복강내 투여 하였다. 다시 20분후에 복강내에 누출된 색소를 씻어내어, 590 nm의 파장에서 흡광도를 측정하였다. 분광광도계는 Hitachi 124 spectrophotometer를 사용하였다. 대조로서는 용매인 1% CMC saline 용액 0.1 ml/10 g을 복강내 투여하고, 또 활성 대조약물로서는 0.6% acetic acid 용액 (0.1 ml/10 g, i.p.)을 투여하였다.

용혈 시험—체중 약 2.5 Kg인 수컷 토끼의 귀정맥에서 채혈하여, Fujita⁷⁾등의 방법에 따라, 용혈지수 (hemolytic index, H.I.)를 구하였다. 용혈지수는 2% 혈구부유액에 대하여, 완전용혈을 일으키고 있는 최소농도의 검체의 시험관에 있어서, 그 검체의 최대 희석비율로 나타내었다.

$$H.I. = \frac{V}{P/100 \times S}$$

V: 시험관내의 전 용량

P: 검액중의 검체농도(%)

S: 사용한 검액량

대조 약물로는 시판 사포닌(Merck사)을 사용하였다.

결과 및 고찰

급성 독성—연명피 사포닌의 급성 독성은 복강내 투여에 의해 강하게 나타나나, 경구투여에서는 상당히 감소되었다. 즉, 복강내 투여한 때의 연명피 사포닌의 LD₅₀는 81.3 mg/kg인 것에 반하여 경구투여한 때의 LD₅₀는 2821 mg/kg 이상으로서, 투여경로에 의해 LD₅₀에 큰 차이가 있는 것을 알 수 있었다. 이때,

Table I—Acute toxicities of Sapindus saponin and hederagenin in mice

compounds	LD ₅₀ mg/kg		LD ₅₀ (p.o.)/LD ₅₀ (i.p.)
	p. o.	i. p.	
Sapindus saponin	>2821	81(92-71) ^{a)}	>35
hederagenin	-	>2000	

^{a)} Litchfield-Wilcoxon method

Numbers in parenthesis indicate the 95% confidence limits.

LD₅₀ p.o./LD₅₀ i.p 로 나타낸 급성독성의 비는 35 이 상이었다. 한편 hederagenin의 급성독성은 사포닌체에 비하여 상당히 약하고, 복강내 투여한 때에도 그 LD₅₀가 2,000 mg/kg 이상이었다(Table I). 급성독성 증상으로는 진정상태를 나타내고, 운동억제, 호흡완만 등을 나타내었다. 24시간후에도 생존하여 있는 동물은 거의 약물투여 전의 상태로 회복하였다.

국소자극작용—0.5%, 1% 연명피 사포닌(0.1 ml/10 g i.p.) 투여군은 대조군인 1% CMC saline 용액 (0.1 mg/10 g i.p.) 투여군에 비하여 현저한 색소누출 증가 작용을 나타내었다. 한편, 1% hederagenin (0.1 mg/10 g i.p.) 투여군은 연명피 사포닌투여군에 비하면 약하나, 대조군에 비교하면 유의한 색소누출 증가를 나타내었다(p<0.01). 그러나, 대조약물인 0.6% acetic acid(0.1 ml/10 g i.p.) 투여군보다는 색소누출이 적었다. 비교를 위해 시행한 0.6% acetic acid(0.1 ml/10 g i.p.) 투여군은 대조군에 비하여 현저한 (p<0.01) 색소누출증가를 나타내었다(Fig. 1). 이러한 결과에서 연명피 사포닌은 강한 국소자극작용을 가졌으며 그 정도는 hederagenin보다 약 6배나 컸고, 사포닌체와 계닌체의 작용이 서로 상이함을 알 수 있었다.

용혈작용—연명피 사포닌의 용혈지수는 44,444이며, 대조약물인 Merck사 사포닌의 용혈지수는 30,769로서 연명피 사포닌의 용혈작용은 Merck사 사포닌보다 약 1.4배 강하였다(Table II). 이 실험결과에서, 연명피 사포닌에서도 사포닌의 일반적인 부작용으로서 문제되고 있는 용혈작용을 인정할 수 있었다. 본 실험에서는 혈액 채취가 용이한 토끼의 혈액을 사용하여 연명피의 용혈작용을 확인하였으나 이 결과는 흰쥐 등 다른 동물의 혈액에도 적용될 수 있다고 사료된다. 그러나, 혈액이 채취된 동물에 따라서는 연명피 사포닌이 그 용혈작용을 나타내는 정도에 있어서

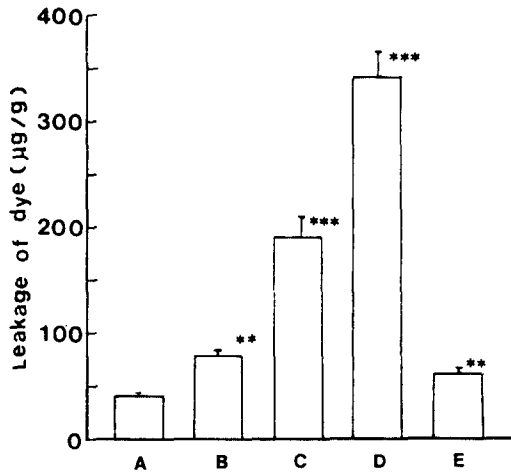


Fig. 1—Irritative activity of *Sapindus saponin* and *hederagenin* in peritoneal cavity of mice. Each column represents the mean value obtained from eight mice. A : 1.0% CMC saline, B : 0.6% acetic acid, C : 0.5% *Sapindus saponin*, D : 1.0% *Sapindus saponin*, E : 1.0% *hederagenin*, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

Table II—Hemolytic activity of *Sapindus saponin*

Substances	Hemolytic index ^{a)}
<i>Sapindus saponin</i>	44,444 ± 887
<i>Saponin (Merck)</i>	30,769 ± 653
<i>Sapindus saponin/ saponin (Merck)</i>	1.4

^{a)} Measurement of hemolytic index was repeated ten times and its mean ± S.E. was calculated.

다소 차이를 줄 가능성도 있을 것이다.

본 연구는 저자들에 의하여 소염작용이 증명된⁴⁾ 연명피 사포닌과 그 genin체인 *hederagenin*의 급성독성, 국소자극작용 및 용혈작용 등의 기초약리학적 연구에 관한 지견이다. 연명피 사포닌의 급성독성은 복강내 투여보다 경구 투여한 경우가 현저하게 컸다. 즉, 연명피 사포닌의 독성은 경구 투여가 비경구 투여한 것보다 상당히 약한 것을 알 수 있었다. 그 genin성분인 *hederagenin*의 독성은 더욱 미약하였다. 이 결과는 genin 성분에 결합된 당성분이 그 독성을 증가시킬 수 있는 것을 시사해 주었다. 연명피 사포닌은 일반 사포닌에 공통된 성질로 사료되는 국소자극작용을 나타내었으나, 대조적으로 그 genin성분인

*hederagenin*은 국소자극작용이 매우 미약하였다. 급성독성의 경우에서처럼, 당성분이 결합됨으로써 부작용의 일종인 국소자극작용도 커지는 것으로 관찰되었다. 또, 연명피 사포닌은 사포닌의 일반적인 성질인 용혈작용도 나타나는 것이 관찰되었다. genin 성분인 *hederagenin*은 급성독성이나 국소자극작용 등 부작용이 현저히 낮았으나, 그 소염효과도 매우 약하였기 때문에⁴⁾ *hederagenin*의 이용성은 현재로서는 희박하다고 하겠다. 따라서, 이후에는 연명피 사포닌 유도체의 합성 등으로 소염효과는 증강되나, 국소자극작용이나 용혈작용 등의 부작용이 현저히 경감된 것을 검색할 필요가 있다고 사료된다.

감사의 말씀

이 연구에 소요된 경비의 일부는 숙명여자대학교 교비연구비의 지원에 의해 충당되었으며 이에 감사드립니다.

문헌

- 1) Takagi, K. and Lee, E.B. : Pharmacological studies on platycodon grandiflorum A. DC. I. Acute toxicity and central depressant activity of crude platycodin. *Yakugaku Zasshi* **92**, 951 (1972)
- 2) Tagaki, K. and Lee, E.B. : Pharmacological studies on platycodon grandiflorum A. DC. II. Anti-inflammatory activity of crude platycodin, its activities on isolated organs and other pharmacological activities. *Yakugaku Zasshi* **92**, 961 (1972)
- 3) Shibata, M., Yoshida, R., Motohashi, S. and Fukushima, M. : Pharmacological studies on *Bupleurum falcatum* L.IV. Some pharmacological effects of crude saikogenin A and syrupy residue. *Yakugaku Zasshi* **93**, 1660(1973)
- 4) Takagi, K., Park, E.H. and Kato, H. : Anti-inflammatory activities of *hederagenin* and crude saponin isolated from *Sapindus mukorossi* GAERTN. *Chem. Pharm. Bull.* **28**, 1183 (1980)
- 5) Litchfield, J.T. and Wilcoxon, F, Jr. : A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **96**, 99 (1949)
- 6) Whittle, B.A. : The use of changes of capillary pe-

meability in mice to distinguish between narcotic and nonnarcotic analgesics. *Brit. J. Pharmacol.* **22**, 246 (1964)

7) Fujita, M. and Nishimoto, K. : On the biological assay of Japanese senega. *Yakugaku Zasshi* **72**, 1645 (1952)