

익모초(*Leonurus sibiricus*)가 자궁운동에 미치는 영향

박석천 · 나호민 · 배영훈 · 조징 · 니창수* · 김정삼* · L. Wilson, Jr.**

조선대학교 의과대학 생물학교실

The Effect of *Leonurus sibiricus* on Uterine Activity

Pak, S. C., H. M. Na, Y. H. Bai, C. Cho, C. S. Na*, J. S. Kim* and L. Wilson Jr.**

Research Division of Biological Science, College of Medicine, Chosun University,
Kwangju 501-759, Korea

SUMMARY

This study was undertaken to illustrate the uterotonic effect of *Leonurus sibiricus*. It was dissolved in sterile water and several different dosages were administered both *in vitro* and *in vivo* study. Rat uterine tissue for *in vitro* bioassay was obtained from estrous rat. From the low to high dosages of *Leonurus sibiricus* were tried and each uterine contraction was recorded and integrated. Anesthetized estrous rat for *in vivo* study was cannulated into the jugular vein for infusion of the compound. Another cannula with a balloon tipped and water filled was inserted into the uterus to measure uterine activity. While the uterine tissue did not respond to low dosage of compound, high dosage of compound stimulated the tissue to contract less than 1 minute with low amplitude. *In vivo* rat uterus showed a certain, consistent pattern of contractions which was initial relaxation and followed by prolonged and increased amplitude of contractions. It also caused a short breathing stop which might be due to acute acidosis.

Key words: *Leonurus sibiricus*, uterotonic effect, leonurine, oxytocin

I. 서 론

익모초(*Leonurus sibiricus* L.)는 꿀풀과(Labiatae)에 속하는 2년생 초본으로 약간 쓰고 매운 맛이 나며 혈액순환촉진, 통경, 어혈제기, 부종제기, 긴 위, 강장, 강정 등의 한방적 효능이 있다(이 등, 1982; 강소신의학원, 1994). 익모초의 성분으로는 leonurine, leonurinine, leonuridine, stachydrine, lauric acid, linolenic acid, oleic acid 등이 알려져있다(이 등, 1982; 진, 1994). Leonurine은 중추신경계에 대

하여 처음에는 흥분, 나중에는 마비를 초래하며, 말초 신경계에 대해서는 가토의 직출자궁에 대하여 긴장성 증가 및 자궁운동을 촉진하며, 또한 이뇨작용이 있음이 보고되고 있다(강소신의학원, 1994).

익모초에 관한 연구로는 서·이(1986)는 익모초 녹즙이 휘취의 위액분비를 촉진시키며, 서 등(1987)은 익모초 녹즙이 가토의 간장장애회복 및 고혈당저하에 효과가 있음을 보고하였다. Nagasawa 등(1992)은 이온교환수지법에 의하여 제조된 익모초를 mouse 지방종양에 투여한 결과 종양생장의 억제효과를 보았다고 하였다. 신(1984)은 익모초 정유를 mouse에 투여

* 동신대학교 한의과대학 한의학과(Dept. of Oriental Medicine, College of Medicine, Dongshin University, Naju 520-714, Korea)

** Dept. of Obstetrics & Gynecology, Univ. of Illinois at Chicago, U. S. A.

한 결과 이뇨작용이 현저함을 보고하였으나 가토 자궁에 대하여서는 자궁운동의 감소와 자궁이완의 경향을 나타냈다고 보고하였다. 앞의 신(1984)의 보고와는 다르게 한의학의 고전인 본초강목(진, 1994)에서 익모초는 “혈액순환을 촉진하고 이혈을 제거하며, 월경 조절과 해독작용이 있으며, 임신하혈이나 분만지체, 후산지체에 사용한다.”고 언급되어 있으므로 양방 생리학적인 면에서 고찰할 때 익모초는 자궁운동을 촉진시키는 효과가 있다.

이에 저자들은 한방 부인과 약물로 사용되는 익모초의 효능에 대하여 보다 객관적인 결과를 얻기 위한 목적으로 익모초 전탕액을 추출하여 익모초용액을 조제하였다. 이 용액을 rat에 *in vitro*와 *in vivo* 상태로 나누어 투여하였으며 투여량에 따라 반응하는 자궁운동을 polygraph를 이용하여 관찰하였다.

II. 재료 및 방법

1. 실험재료

1) 실험동물

실험에 사용된 모든 실험동물(N=8)은 체중 195~230g 되는 Sprague-Dawley계 virgin 암컷 rat를 사용하였다. 자연조명시설(14시간 light, 10시간 dark)이 되어있는 사육실에서 고정사료와 물을 충분히 공급하였으며, 매 실험일 아침 vaginal smear에 의해 발정이 확인된 흰쥐를 사용하였다.

2) 익모초 시료 제조

6월 말경에 야생 익모초 생초를 채취하고 읍건하여 건조한 후 건조중량 37.5g을 삼각플라스크에 넣고 여기에 증류수 750ml을 채워 가열하였으며, 유효성분이 증발되는 것을 방지하기 위하여 냉각수로 환류하면서 4시간 전탕을 시행하였다. 전탕후 여과지로 잔사를 여별하여 550ml의 익모초 추출액을 얻었으며 이를 10,000rpm으로 10분간 원심분리하여 침전물을 여별하였다. 여과액을 rotary evaporator(Buchi, Netherland)로 감압농축하여 수분을 최대한 증발시킨 농축액을 채취하였으며, 이를 동결건조기(Eyela, Japan)로 건조하였다. 건조된 시료의 양은 7.5g이었다.

2. 실험방법

1) *In vitro* 실험(Pak 등, 1994)

자연발정상태의 rat(N=4)에서 얻은 uterine horn이 실험에 사용하였다. 자궁조직은 10ml 크기의 organ bath에 수직으로 mount하였다. Organ bath에는 pH 7.4인 van Dyke-Hastings solution을 넣었으며, 이 buffer에 95% 산소와 5% 이산화탄소를 공급하면서 온도는 37°C로 유지하였다. 자궁수축활동은 force-displacement transducer FTO3(Grass Instruments, Quincy, MA)와 model 79 Grass Polygraph (Quincy, MA)를 사용하여 측정하였다. 익모초는 sterile water를 사용하여 용해시켰으며, 50mg/ml의 stock solution을 가지고 여러 가지 dosage를 organ bath에 적용하여 그 uterotonic effect를 측정하였다. 익모초용액 투입후 1분 동안 자궁수축은 integration되었고 곧 바로 organ bath는 수세하였다.

2) *In vivo* 실험(Fejgin 등, 1994)

In vivo 실험에 사용된 모든 rat(N=4)들은 chloral hydrate(500mg/kg)로 복강내주사를 실시 마취시켰다. 실험에 쓰인 익모초용액을 주입하기 위한 하나의 polyethylene cannula(PE-50)는 목정맥에, 그리고 자궁수축상태를 측정하기 위한 또 다른 하나의 cannula(PE-50)는 끝에 balloon을 달고 그 안에는 물을 채워 자궁속에 넣었다. 자궁내 압력변화는 Gould P23 ID pressure transducer와 polygraph(Grass Instruments)를 이용하여 측정하였다. *In vitro*에서와 마찬가지로 익모초는 sterile water에 용해시켜 만든 50mg/ml의 stock solution을 가지고 원하는 dosage를 목정맥을 통해 bolus injection으로 투여하였다.

III. 결 과

1. *In vitro* 자궁수축

익모초를 낮은 dosage부터 높은 dosage까지(100 μ g~20mg of stock) 투여하였을 때 발정된 흰쥐 자궁은 10mg이하의 dosage에서는 전혀 수축현상을 보이지 않았다. 물론 각 자궁조직은 oxytocin(Calbio-

chem, La Jolla, CA)의 투여로 인해 그 반응을 확인하였고 spontaneous uterine contraction이 없어졌을 때에만 익모초의 다른 dosage투여를 시도하였다. 기록지에 나타난 바와 같이 발정된 흰쥐에서 채취한 자궁조직을 사용할 때, 실험 시작 이후 30분 정도 지나면 거의 spontaneous uterine contraction이 사라졌다. Oxytocin에 의한 수축과는 비교할 수 없을 정도로 익모초 10, 12.5, 15 그리고 20mg에서 매우 낮은 amplitude의 짧은 1분 이내의 수축이 일어나는 것을 관찰할 수 있었다. 투여량이 증가될수록 integration 또한 증가되는 추세였다(Fig. 1).

2. In vivo 자궁수축

흰쥐 자궁속에서 생기는 압력의 변화가 끝이 balloon으로 된 cannula와 transducer를 이용하여 연결된 polygraph에서는 수축과 이완의 상태를 나타냈다.

기록이 시작되자마자 small amplitude의 spontaneous contraction이 계속되었으며 oxytocin(40mU)을 주입하였을 경우는 약 2분 동안 그 효과가 나타나는 것을 볼 수 있었다. 익모초 1mg이 주입되었을 때 계속되던 수축의 amplitude가 낮아졌으며, 5mg에서는 자궁이완현상이 관찰되었고 10mg에서는 이 현상이 현저하였다. 그러나 두가지 경우(5, 10mg) 모두 4~5분 후부터 자궁은 다시 수축상태로 되면서 amplitude도 더불어 증가되는 양상을 보였다. 특히 주목할 만한 것은 20mg의 익모초가 주입되었을 때, 목정맥을 통하여 20mg의 익모초가 주입되는 순간 흰쥐는 short cardiac stop현상을 보여 짧게는 2분, 길게는 6분 동안 어떠한 자궁활동의 기록도 보이지 않았다. 그 이후에는 5, 10mg에서와 같이 자궁활동이 다시 시작되면서 amplitude는 점차 증가하였다(Fig. 2).

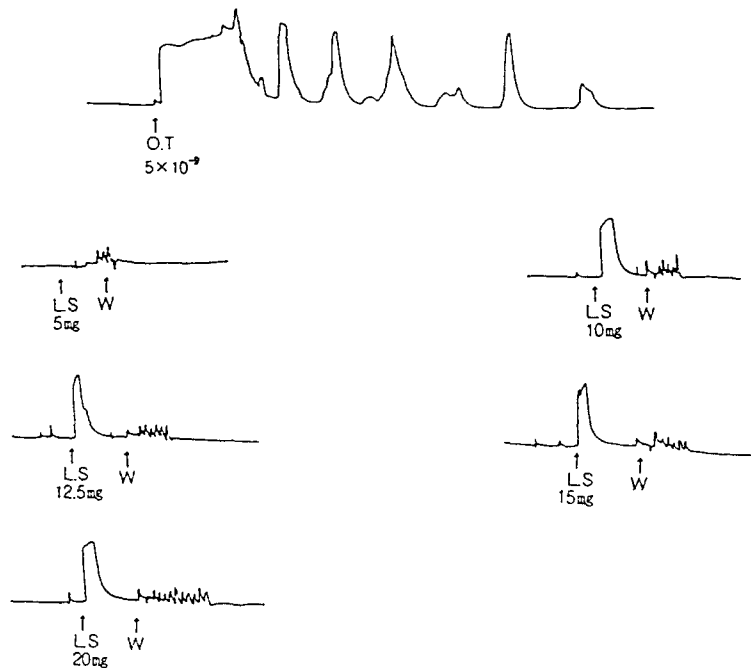


Fig. 1. The representative uterine contractions from *in vitro* study. Uterine tissue from the estrous rat showed some spontaneous contractions but they normally disappeared within half an hour. Oxytocin (5×10^{-9}) was administered to test the response of tissue. Different dosages of *Leonurus sibiricus* were tried and each contraction was recorded and integrated for one minute and organ bath was washed immediately. O. T: oxytocin, L. S: *Leonurus sibiricus*, W: washing of three times.

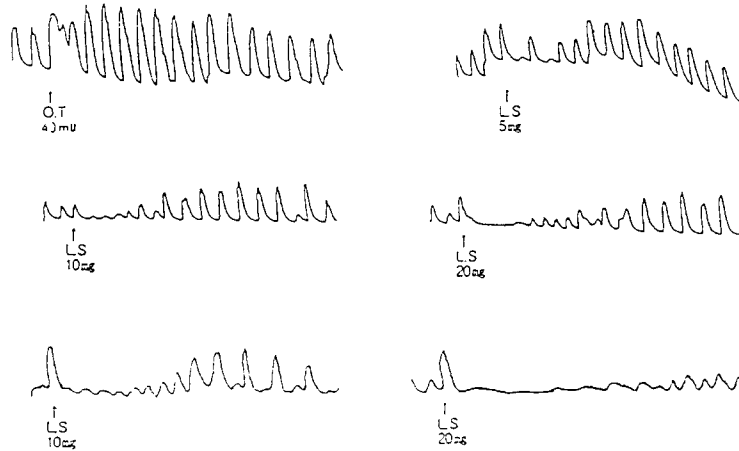


Fig. 2. The representative uterine contractions from *in vivo* study. Continuous high frequency with small amplitude of spontaneous contractions are typical of *in vivo* rat uterus. 40mU of oxytocin was applied to check the responsiveness of uterus. From the each dosage of *Leonurus sibiricus* the uterus demonstrated initial relaxation which was followed by gradual, prolonged increased amplitude of contractions. At 20mg of dosage, the rat was under the stress of short cardiac stop which was soon recovered. O.T: oxytocin, L.S: *Leonurus sibiricus*.

IV. 고찰

익모초는 한방 부인과의 상용약으로 산후에 자궁수축력이 약하여 자궁출혈, 대하, 복부팽만 등의 증상이 발생될 때 자궁수축작용을 촉진할 목적으로 사용한다. 기운과 혈액순환의 불순과 어혈로 인한 월경통이나 기운과 혈액의 결핍으로 인한 부인의 불임증에 사용하며, 또한 이뇨작용이 있어 부종치료로 사용되고 있는 약물이다(이 등, 1982; 왕, 1983; 진, 1994).

익모초의 주성분 중 leonurine이 자궁수축작용을 일으키는 것으로 알려져 있다(이 등, 1982; 왕, 1983; 강소신의학원, 1994; 진, 1994). 익모초의 자궁수축운동에 대한 여러 보고들(Kong 등, 1974; Kong 등, 1976)은 leonurine 성분을 분리하여 연구하였다. 이 연구에서는 익모초를 전탕하여 순수하게 정제한 용액을 사용하였기 때문에 높은 dosage에서 uterotonic effect를 보인 것에 유념할 필요가 있다. 실제로 leonurine만을 가지고 *in vitro* 실험을 하였을 경우 0.2 μ g/ml의 낮은 dosage로 자궁수축을 발견할 수 있었다

(Kong 등, 1976).

이 연구의 그림들을 이해하고 해석하는데 몇 가지 유의점이 있다.

첫째, 이 실험과 같이 익모초 자체를 그대로 사용하였을 경우 익모초를 어느 시기에 채취하였는가는 고려의 대상이 되어야 한다. 왜냐하면 주요성분인 leonurine의 양은 익모초 자체에는 leonurine함량이 극히 미량이며, 그 함량은 길질초기에 가장 많고 개화직전기에 가장 적기 때문이다(Tang 등, 1992).

둘째, *in vitro* 실험에 사용된 van Dyke-Hastings solution에는 0.5mmol/L의 magnesium이 들어 있는데, 이것은 *in vitro*에서의 oxytocic activity가 *in vivo*의 결과와 잘 연관된다는 점에 착안하였기 때문이며(Chan and Kelly, 1967), 이 결과들을 보다 잘 이해하기 위해서는 magnesium이 첨가되지 않은 buffer를 사용하여 더 많은 bioassay를 시행할 필요성이 제기된다.

셋째, 높은 dosage에서 흰쥐의 자궁이 수축현상을 보였기 때문에 높은 stock solution을 만들어 10ml 크기의 organ bath에 들어가는 각 dosage의 양이 최소

가 되도록 해야 한다. 그렇게 함으로써 bioassay 기간 동안 37°C의 온도하에서 계속 95% O₂ / 5% CO₂가 공급되면서 유지되는 pH 7.4에 어떤 영향이 없게 된다. pH가 변한 상태에서 얻은 어떤 자궁수축현상도 실제로는 무의미하기 때문이다.

*In vivo*에서 몇 가지 특이한 점이 나타났다.

첫째, 5mg과 10mg이 주입되었을 때 처음 몇 분간은 낮은 amplitude의 약간의 이완현상을 보이고, 그 다음부터는 amplitude가 점점 커지는 prolonged stimulatory action을 보였다. 이 같은 initial inhibitory effect현상에 대하여 Kong 등(1974)도 가토의 창자를 이용하여 관찰하였음을 보고하고 있다.

둘째, 20mg에서 심장이 멈추는 short cardiac stop현상이 나타났는데, 이 현상은 이미 다른 연구와 유사하다(Fejgin 등, 1994). 이 실험의 *in vivo*연구에서 흰쥐의 심박수를 측정하지 않았으며 자궁의 수축운동이 곧 원상회복되었기 때문에 완전한 cardiac arrest현상보다는 shallow breathing stop현상이라 하는 것이 적합한 표현이라 할 수 있다. 익모초의 주성분인 leonurine이 rat와 mouse에게 복강내주사를 통하여 주입되었을 때 그 독성은 이미 증명되었다(Kong 등, 1994). 익모초를 복용한 사람으로부터 어떠한 부작용이 있다는 보고는 아직 없으나, 이 연구에서 rat가 보인 short breathing stop은 20mg의 복정백주사로 인한 acute acidosis가 그 원인이라고 추정한다. 확실한 cardiac arrest현상의 출현 여부를 규명하기 위해서는 *in vivo* 상태에서 투여량에 따라서 rat에게 미치는 혈압과 심장운동상태 등에 관하여 더 많은 연구가 필요하다.

이상의 결과에서 익모초는 자궁운동에 유효하게 영향을 미침을 관찰할 수 있었다. 이는 익모초가 한방부인과적 여러 효능과 밀접한 연관이 있는 것으로 자궁운동을 촉진시킬 필요가 있는 경우에 유용하게 활용할 수 있으리라 사려된다. 또한 익모초의 투여량과 독성에 대한 지속적인 연구가 요망된다.

V. 적 요

본 연구는 한방에서 상용하고 있는 익모초(*Leonurus sibiricus* L.)가 자궁수축운동에 영향을 끼치는가를 연구하였다. 조제한 익모초용액을 발정된 흰쥐에

투여하여 *in vitro*연구와 *in vivo*연구를 수행하였다. *In vitro*에서는 절단채취한 자궁조직운동과 *in vivo*에서는 자궁운동을 각각 polygraph로 기록하였다. *In vitro*연구에서 익모초용액투여시 소량의 경우 반응이 나타나지 않았으며 다량의 경우 낮은 amplitude의 1분 이내의 수축이 있었다. *In vivo*연구에서 최초의 이완상태에 이어 일정한 amplitude와 지속적인 수축운동이 있었다. 따라서 익모초가 자궁운동에 미치는 영향에 대하여 *in vivo*와 *in vitro*실험을 한 결과에서 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. *In vitro*상태에서 rat 자궁의 조직은 10mg이상의 높은 투여량에서 자궁수축을 보였다. 자궁수축은 낮은 amplitude와 1분 이내의 짧은 시간의 수축을 보였다. 익모초의 투여량이 증가될 수 있도록 수축 integration이 증가되는 추세였다.
2. *In vivo*상태에서 익모초 주입후 자궁수축의 형태가 initial relaxation에서 나중에는 prolonged stimulation으로 바뀌는 것을 관찰하였으며, 특히 20mg에서는 일시적인 breathing stop현상이 주입시마다 일어났다.

이상의 결과로 보아 익모초가 자궁수축작용을 나타냄을 확인할 수 있었으며, 자궁수축효과를 위한 익모초 투여량에 대하여 지속적인 연구가 필요하리라 사려된다.

사 사

이 논문은 1995년도 조선대학교 학술논문연구비의 지원(일부)을 받아 연구되었음.

VI. 인용문헌

1. 강소신의학원. 1994. 교정중약대사전(중). 서울, 의성당, pp. 1553-1556.
2. 서화중, 이명렬. 1986. 익모초 녹즙이 흰쥐의 위액 분비기능에 미치는 영향. 한국영양식량학회지. 15(4): 47-50.
3. 서화중, 국현숙, 이명렬. 1987. 익모초 녹즙이 가토의 간장장애 및 고혈당에 미치는 영향. 한국영양식량학회지. 16(1): 22-28.
4. 신순희. 1984. 익모초의 약효 성분에 관한 연구.

- 생약학회지. 15(2): 104-107.
5. 왕육생. 1983. 중약약리와 응용. 북경, 인민위생출판사, pp. 916-921.
 6. 이상인, 안택균, 신민교. 1982. 환약임상응용. 서울, 정보사, pp. 311-313.
 7. 진귀정. 1994. 본초강목 통석. 북경, 학원출판사, pp. 757-763.
 8. Chan, W. Y. and N. Kelly. 1967. A pharmacologic analysis on the significance of the chemical functional groups of oxytocin to its oxytocic and on the effect of magnesium on the *in vitro* and *in vivo* oxytocic activity of neurohypophyseal hormones. J. Pharm. and Exp. Therapeutics, 156: 150-158.
 9. Fejgin, M. D., S. C. Pak, C. Warnell, G. Flouret, M. T. Parsons and L. Wilson, Jr. 1994. Oxytocin antagonist inhibitory effect on the rat and baboon uterus may be overcome by prostaglandins. Am. J. Obstet. Gynecol., 171 : 1076-1080.
 10. Kong, Y. C., S. Y. Hu, J. C. Hwang, S. H. H. Chan and H. W. Yeung. 1974. Studies on I-muts'ao-an introductory report. J. Chinese University of Hong Kong. 2: 345-364.
 11. Kong, Y. C., H. W. Yeung, Y. N. Cheung, N. Phil, J. C. Hwang, Y. W. Chan, Y. P. Law and C. H. Yeung. 1976. Isolation of the uterotonic principle from *Leonurus artemisia*, the chinese motherwort. Am. J. Chinese Med. 4: 373-382.
 12. Nagasawa, H., H. Inatomi, M. Suzuki and T. Mori. 1992. Further study on the effects of motherwort (*Leonurus sibiricus* L.) on preneoplastic and neoplastic mammary gland in multiparous GR/A mice. Anticancer Res. 12(1): 141-143.
 13. Pak, S. C., D. Bertoncini, W. Meyer, D. Scaunas, G. Flouret and L. Wilson, Jr. 1994. Comparison of binding affinity of oxytocin antagonists to human and rat uterine oxytocin receptors and their correlation to the rat uterine oxytocic bioassay. Biol. Reprod. 51: 1140-1144.
 14. Tang, W. and G. Eisenbrand. 1992. Chinese Drugs of Plant Origin. Berlin, Springer-Verlag, pp. 607-608.