

Sanjoinine-A의 중추신경계작용 및 일반약리작용

박찬웅 · 김용식 · 한병훈* · 박종완 · 장인진 · 최정윤 · 정동복 · 이운송 · 김명석
서울대학교의과대학, 약리학교실 *서울대학교 천연물과학연구소

General Pharmacology of Sanjoinine-A

Chan-Woong Park, Yong-Sik Kim, Byung-Hoon Han, Jong-Wan Park, In-Jin Jang,
Jeong-Yun Choi, Dong-Bok Chung, Yun-Song Lee and Myung-Suk Kim.

Department of Pharmacology, College of Medicine and Institute of Natural Products,
Seoul National University, Seoul 110-799, Korea

(Received June 26, 1996)

(Accepted August 10, 1996)

ABSTRACT : The effects of Sanjoinine-A, an alkaloid isolated from *Zizyphus spinosus semens*, on central nervous system and general pharmacology were studied. In summary, Sanjoinine-A depress the spontaneous locomotor activity without motor incoordination and it has slight analgesic effect. Those effects are qualitatively similar to that of diazepam but its potency is much lower than diazepam(20 times). Sanjoinine-A does not depress the electric or pentylenetetrazole induced convulsion. Those effects are dissimilar with that of diazepam. Sanjoinine-A slightly depress the spontaneous or acetylcholine induced motility of smooth muscles but degree of depressant effect was variable to tissues. Sanjoinine-A does not show any effects on digestive system, blood, kidney fuction and neural ganglion.

Key Words : Sanjoinine-A, General pharmacology, Animal

I. 서 론

산조인(酸棗仁)은 갈매나무과(Rhamnaceae)에 속하는 뿔대추나무(*Zizyphus vulgaris* Lamark var. *spinosus* Bunge)의 씨이다. 이것은 오래전부터 한방에서 자양, 강장, 진정약으로서 신경쇠약, 불면증, 심계항진, 번민 등에 이용되어 왔다(유시명, 한대석, 1962).

근래에도 산조인의 수면작용(Kawaguchi and Kim, 1940), 진정 및 향정신작용(김응찬 1971), 진정작용, 진통작용, 소염작용(Watanabe 등 1973), 항부정맥작용(조태순 등 1976), 혈압강하작용(안영수 등 1982)등을 약리학적으로 검토하여 보고한 바 있다.

한편, 산조인의 성분은 Saponin 성분으로 Jujuboside A와 B, flavonoid 성분으로 Swertisin, Spinosin 등이 진정작용의 주성분으로 분리 보고한 바 있으나 한병훈등(1989)은 alkaloid 성분으로 Sanjoinine-A,B,C,D 등, Daechuikaloid-A,C,E 등, Daechuine-S₁, S₂ 등을 분리 보고한 바 있다.

본 논문에서는 Sanjoinine-A의 진정작용을 비롯한 중추신경계 작용을 구체적으로 검토하고 아울러 기타 조직장기에 대한 일반 약리 작용을 검토하였다.

II. 연구방법 및 재료

1. 시험물질

1) Sanjoinine-A

Sanjoinine-A는 서울대학교 천연물과학연구소에서 분리 정제한 것을 공급받았다. 정맥내 투여의 경우, Sanjoinine-A을 0.9% 생리 식염수에 녹여서 사용했고, 적출장기 실험에서는 증류수에 녹여서 사용했다. 모든 약품과 시약은 특급(reagent grade)의 것을 사용했다.

2. 실험동물

실험 동물로는 체중 25 g 내외, 연령 6내지 8주의 수컷 ICR mouse, 체중 170-280 g의 SD계 수컷 rats, 적출

본 연구는 과학기술처 선도기술개발사업 중 정신신경 안정제개발 사업의 연구비지원으로 수행되었다.

자극의 자발운동에 미치는 영향을 보기위한 체중 251-367 g의 SD계 암컷 rats, 체중 1.5-2.7 kg의 수컷 rabbits, 체중 10-12 kg의 수컷 dog를 사용하였다.

3. 중추신경계에 미치는 영향

1) 자발 운동량에 미치는 영향

체중 19-29 g의 4주된 ICR계 수컷 mouse를 사용 5마리를 1군으로 해서 실험했다. Sanjoinine-A을 복강 주사하고 30분뒤 자발 운동량 측정장치(UGO BASILE TYPE 7402)를 사용하여 10분 간격으로 2시간 동안 측정하였다.

2) 운동기능에 미치는 영향

(1) 현수법

수평의 직경 3 mm의 금속봉에 앞다리로 5초 이상 매달릴 수 있는 체중 21-27 g의 4주된 ICR계 수컷 mouse를 골라 1군 5마리로 실험했다. Sanjoinine-A을 정맥내에 투여하고 15분, 30분, 60분 및 120분 후에 금속봉에 매달리게 해서 5초이상 매달릴 수 있는 경우를 작용없음이라고 판정하였다.

(2) 경사판법

40도 경사진 젯빛 유리판위에 5초이상 정지해 있을 수 있는 체중 21-27 g의 4주된 ICR계 수컷 mouse를 골라 1군 5마리로 해서 실험했다. 피험약을 정맥내에 투여후 15분 30분 60분 및 120분에 경사진 유리판에 놓아 5초이상 정지할 수 있는 경우를 작용없음이라고 판정하였다.

(3) 회전봉 법

Dunham and Miya(J. Am. Pharm. Ass., 46:208, 1957)의 방법에 준한다. 체중 23-28 g의 4주된 ICR계 수컷 mouse를 사용하여 전봉(轉棒, 직경 3 cm, 대분 6회전) 위에 올려놓고 2분이상 떨어지지 않는 동물을 골라 1군 5마리로 해서 실험했다. 피험약을 정맥내에 투여하고 15분, 30분, 60분 및 120분후에 회전봉위에 올려놓고 낙하할 때까지의 시간을 측정한다. 역시 4분이상 떨어지지 않았던 경우를 작용없음이라고 판정하였다.

3) 수면 시간에 미치는 영향

체중 21-25 g의 4주된 ICR계 수컷 mouse를 사용, 1군 5마리로 해서 실험한다. Diazepam 투여 15분, Sanjoinine-A 투여 30분 후에 thiopental sodium 30 mg/kg 을 복강 주사하여 righting reflex(정향 반사: 쥐를 supine position으로 하면 상체를 일으키면서 돌림)의 소

실에서 회복까지의 시간을 측정하였다.

4) 항경련 작용

(1) 최대 전격 경련

체중 22-25 g의 4주된 ICR계 수컷 mouse를 사용 1군 5마리로해서 실험했다. 전기자극을 가한 후 발생하는 tonic convulsion 의 지속시간을 측정하였다. 전기자극을 100 Hz 5ms of duration, 5ms of delay 80V 의 직류전류파를 500msec 동안 single train 방식으로 가하였다.

(2) Pentylenetetrazol 경련

체중 23-28 g의 4주된 ICR계 수컷 mouse를 사용, 1군 5마리로 실험한다. 피험약을 정맥내에 투여하고 15분 후에 pentylenetetrazol 30 mg/kg을 복강내에 투여해서 생기는 간대성 경련과 강직성 경련의 발현률 및 발현까지의 시간을 측정하였다.

5) 체온에 미치는 영향

체중 21-27 g의 4주된 ICR계 수컷 mouse로 실험했다. 피험약을 정맥내에 투여하고 15분, 30분, 60분 및 120분후에 온도계(상영측기 MAG III-219)로 직장온도를 측정하였다.

6) 진통작용

체중 21-26 g의 4주된 ICR계 수컷 mouse를 사용 1군 5마리로 해서 실험했다. 피험약을 정맥내에 투여하고 10분후에 0.7% 초산 0.2 ml/10 g을 복강내에 투여하였다. 초산투여 5분후부터 10분간의 writhing 회수를 측정하였다.

7) 뇌파에 미치는 영향

체중 2.3-2.9 kg의 일본 백색종 수컷 토끼를 사용, 1군 3마리로 해서 실험했다. 에텔 마취하에서 기관 캐놀라를 삽입한 후 gallamine 6 mg/kg을 투여하여 움직이지 못하게 하고 인공호흡을 시키면서 뇌정위 고정장치에 고정한 후 우전두엽경막상(右前頭葉硬膜上)(A : 2, L : 2)에 쌍극 은선 전극을 부착하여 피질뇌파를 기록하였다. 또 동심원전극(MT 기연)을 Sawyer 등의 뇌도선(腦圖繕)(J. Comp. Neurol. 101 : 801, 1954)에 따라 해마(A : -5.0, L : 4.0, H : 5.5) 편도핵(A : 2.0, L : 6.0, H : -5.0) 및 중뇌망양체(A : -8.0, L : 3.0, H : -2.0)에 찢러넣고 심부뇌파를 기록한다. 뇌파의 기록은 마취에서 회복된 후 3시간 뒤부터 실시하였다. Sanjoinine-A을 20 mg/kg되게 복강내 주입한 후 1시간 동안 관찰하였다.

4. 평활근에 미치는 영향

1) 적출 평활근

(1) 적출회장

체중 220-250 g의 수컷 rat를 1군 3마리씩 사용했다. rat의 회장을 적출해서 95% 산소 +5% 이산화탄소 혼합가스를 통풍시킨 액을 36°C도의 Krebs-Hanseleit액 속에 매달다. 2 g의 안정장력하에 등장성 transducer를 통하여 기록장치 (Harvard universal oscillograph)위에 기록했다. Sanjoinine-A이 적출회장의 안정장력하에서 자발운동과 acetylcholine에 의한 수축 반응에 미치는 영향을 검토하였다.

(2) 적출자궁

체중 251-271 g의 12주된 SD계 암컷의 발정기 rats 및 체중 307-367 g의 14-15주된 SD계 임신 10-12일된 암컷 rats를 1군 3마리씩 사용했다. rat의 자궁을 꺼내, 100% 산소가스를 통풍시킨 액은 37°C의 Locke-Ringer 액중에 매달아 자궁의 자동운동을 기록하였다. 기록은 rats의 회장실험에 준해서 실시하였다.

(3) 적출수정관

체중 220-250 g의 수컷 rat를 1군 3마리씩 사용했다. Rats의 수정관을 꺼내, 95% 산소 +5% 이산화탄소 혼합가스를 통풍시킨 액은 32°C의 Tyrode 액중에 매달아 rats 회장 실험에 준해서 기록하였다. Sanjoinine-A 단독의 영향과 norepinephrine 10^{-5} M에 의한 수축반응에 미치는 영향을 검토하였다.

(4) 적출기관(摘出氣管)

체중 220-250 g의 수컷 rats를 1군 3마리씩 사용했다. Rats의 기관을 적출하여 輪狀切片을 연결해서 고리모양(침狀)표본을 만든다. 기록은 rats의 회장 실험에 준했고 액은 30°C에서 실험했다. Sanjoinine-A 단독의 영향과 acetylcholine 10^{-6} M에 유도된 수축 반응에 미치는 영향을 검토하였다.

(5) 적출혈관

체중 220-250 g의 수컷 rats를 1군 3마리씩 사용했다. Rats의 하행대동맥을 꺼내 나선상표본을 만든다. 기록은 rats 회장의 실험에 준해서 액은 37°C에서 실험했다. Sanjoinine-A 단독의 영향과 norepinephrine 10^{-5} M에 의한 수축반응에 미치는 영향을 검토하였다.

5. 호흡 순환기계에 미치는 영향

1) 흰쥐 적출심방에 대한 영향

체중 200 g 내외의 SD계 흰쥐를 경추탈골로 희생시킨다음 즉시 심장을 떼어낸 후 95% O₂-5% CO₂ 혼합가

스로 포화시킨 냉 Krebs-Henseleit 용액속에서 좌심방을 분리, 적출하였다. 95% O₂-5% CO₂ 혼합가스로 산소를 공급하고 30°C를 유지한 Krebs-Henseleit 완충용액(pH 7.4)이 담겨있는 magnus organ chamber(10 ml)에 적출 좌심방의 하단을 고정하고 상단을 isometric force transducer에 연결한 다음 전기자극(1 Hz, 2 msec, Grass S48 Stimulator)에 의한 수축을 physiograph (Grass 79E)에 기록하였다. 안정장력 0.5-1.0 g 조건에서 전기자극에 의한 수축장력 발생이 일정하게 되었을 때 생리식염수에 용해한 Sanjoinine-A를 organ chamber내의 농도가 1, 10, 100 및 1000 μM이 되도록 첨가하였다. Sanjoinine-A의 각 첨가농도에서 수축반응이 평형을 이룰 때까지 수축장력을 기록하여 용량-반응관계를 검토하였다.

2) 토끼의 혈압, 심전도 심박수 및 상완동맥 혈류량에 미치는 영향

체중 2 kg 내외의 건강한 웅성 New Zealand white 토끼를 pentobarbital Na(20 mg/kg, IP) 로 마취한 후 경동맥과 대퇴동맥을 노출시켰다. 대퇴동맥에 카놀라를 삽입한다음 pressure transducer(Statham P23) 와 physiograph (Grass, Model 79E)를 이용하여 혈압을 기록하고, 경동맥에는 전자혈류계를 장치하여 혈류를 측정하였다. Standard limb lead 2로 전극을 장치하여 심전도를 기록하고 심박수를 측정하였다. Sanjoinine-A 은 생리식염수에 8 mg/ml 농도로 용해하여 이각정맥을 통하여 0.5 ml/min의 속도로 주입하였다.

3) 개의 혈압, 심전도 및 심박수에 미치는 영향

체중 7.0-8.0 kg의 6개월된 수컷 비글개를 1군 3마리 사용한다. Pentobarbital 30 mg/kg을 정맥내에 투여해 마취시킨 뒤 배위에 고정한다. 혈압은 右總頸동맥에 부착한 카놀라에서 압력 transducer (동양 볼드윈, mpu-0, 5-290-0-111)을 끼워서, 심전도는 표준 4지 제 II 유도법으로 심박수는 심전도의 R파 또는 혈압맥파로 움직여서 순시심박계를 끼워서 각각 측정해 폴리그래프 위에 기록하였다. 관찰은 피험약을 우대퇴정맥에 투여한 뒤 1시간동안 실시했다.

4) 말초혈관 관류에 미치는 영향

체중 2 kg내외의 건강한 웅성 New Zealand white 수컷 토끼 pentobarbital Na(20 mg/kg, IP)로 마취한 후 heparin 5,000 unit/kg를 복강내에 주사하여 혈액응고를 억제하였다. 귀바퀴 시작 부분부터 귀를 절단하여 찬 Locke액이 담긴 비이커에 넣었다. Locke액을 주입하여

귀바퀴혈관내의 혈액을 모두 제거한 후, 동맥에 24계이지 카테터를 삽입하여 Locke액을 관류시켰다. 이때 Locke액의 관류 높이를 65 cmH₂O로 일정하게 유지하면서 액량을 조절해 정맥에서 떨어지는 1 분간의 방울수가 28이 되도록 하였다. Sanjoinine-A 을 cannula에 0.2 ml/shot로 주입하고 10분동안의 관류액 방울수를 측정했다.

5) 호흡에 미치는 영향

체중 2.0 kg내외의 백색토끼를 pentobarbital 30 mg/kg 로 마취한 후 Sanjoinine-Aine-A을 이각정맥으로 투여한 5분후에 5분동안 가슴 부위를 cuff로 감고 respiration transducer에 연결해 physiography(Grass)로 호흡을 관찰하였다.

6. 소화기계에 미치는 영향

1) Charcoal 수송능에 미치는 영향

20시간 절식시킨 체중 18-21 g의 4주된 ICR계 수컷 마우스를 사용 1군 5마리로 해서 실험했다. Sanjoinine-A은 정맥내에 투여하고 15분후에 charcoal meal(5% charcoal 10% 아라비아고무 유제)을 0.1 ml/10 g 경구 투여한다. Charcoal meal 투여 20분후에 도살하여 장관을 꺼내 소장 전길이에 대한 charcoal meal의 앞쪽 끝 부분(선단부)으로의 이동률을 측정하였다.

2) 위액분비에 미치는 영향

24시간 굶긴 체중 197-229 g의 7주된 SD계 수컷 rats를 사용 1군 5마리로 해서 실험했다. rats를 에텔 마취시킨 상태에서 개복하여 Shay(Gastroenterology, 26: 906, 1954) 등의 방법에 준해서 위의 유문 부분을 결찰 폐복한 후 즉시 Sanjoinine-A을 정맥내에 투여하였다. 4시간 후에 도살해서 위를 꺼내 위액분비량, pH 및 총산도를 측정했다. pH는 pH미터(TOA HM-60S), 총산도는 phenolphthalein을 지시약으로 해서 1/50 N 수산화 나트륨 용액으로 적정하여 산출했다.

7. 혈액에 미치는 영향

1) 전혈응고능

체중 2.5-3.5 kg의 일본 백색종 수컷 토끼를 사용해서 1군 5마리로 해서 실험하였다. Lee-White법에 따라 각농도의 Sanjoinine-A 0.1 ml/을 37°의 항온조에 설치한 시험관에 넣어, 이것에 심장채혈한 토끼 혈액 1 ml을 넣었다. 이 시험관을 30초마다 기울여봐서 응고까

지의 시간을 조사했다.

2) 용혈작용

체중 2.5-2.8 kg의 일본 백색종 수컷 토끼를 사용해서 1군 3마리로 실험했다. 심장채혈해 헤파린 처리한 혈액 1 ml에서 원심분리한 적혈구를 10배의 생리식염액에 현탁시켜 적혈구 표본으로 한다. 적혈구 표본 0.25 ml에 각 농도의 Sanjoinine-A 0.25 ml/을 넣어 37°에서 15분간, 이어서 실온에서 45분간 놓아두었다. 다음 이것을 2500 rpm으로 2분간 원심분리하고 상층의 540 nm에서의 흡광도를 측정해서 용혈도의 지표로 하였다. 증류수에 의한 완전 용혈을 용혈도 100으로 했다.

3) Prothrombin 시간

체중 215-245 g의 7주된 SD계 수컷 rats를 사용, 1군 5마리로 실험했다. 피험약을 정맥내에 투여한 15분 후에 에텔마취를 해서 대퇴동맥에서, 구연산 나트륨으로 처리한 시험관에 채혈을 하고, 혈장을 분리하였다. 혈장 0.1 ml/를 37°C의 항온조내에 설치한 시험관에 넣어 이것에 thromboplastin 액 0.2 ml/을 넣어 흔들어 섞어 fibrin 막이 형성될 때 까지의 시간을 측정했다.

4) 칼슘재가 응고시간

체중 215-245 g의 7주된 SD계 수컷 rat을 사용 1군 5마리로 실험했다. 프로트롬빈 시간의 실험에 준해서 혈장을 분리하고, 혈장 0.2 ml/을 37°C의 항온조 내에 설치한 시험관에 넣고 이것에 0.025 M 염화칼슘용액을 0.2 ml/ 넣어 10초마다 흔들면서 피브리린 막이 형성될 때까지의 시간을 측정했다.

8. 기타 약리작용

1) 신기능에 미치는 영향

Beagle 견 3마리(체중: 10-12 kg)를 pentobarbital 30 mg/kg으로 마취를 유도한 후 2.3 mg/kg/hr로 점적하여 마취상태를 유지하였다. 혈압의 지속적 관찰과 채혈을 위해 대퇴동맥에 카테터를 삽입하고 pressure transducer를 연결하였다. 뇨 채취를 위해 Foley 카테터를 삽입하였다. 사구체여과율과 신혈류량의 변화와 PAH (paraamino hippuric acid)의 신청소율 측정을 위해 inulin 90 mg/kg과 PAH 9 mg/kg을 각각 정맥으로 bolus로 투여한 다음 inulin 3 mg/ml, PAH 1 mg/ml의 생리식염수 용액을 분당 3 ml의 속도로 infusion pump (Imed)를 이용하여 점적하였다. 혈액과 소변 중의 inulin 농도는 White 등의 방법으로 측정하였으며 PAH

는 Bratton 등의 방법으로 측정하였다. (White and Samson 1954, Bratton and Marshall 1939) 신장의 전해질 분비, 농축능의 변화를 관찰하기 위하여 혈액과 뇨에서 Na, K, Cl의 농도를 측정하였다.

Sanjoinine-A 투여전 120분 동안 뇨와 중간시간의 채혈로 대조기의 신기능을 측정하였고 sanjoin 5 mg/kg를 정맥주입 후 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4시간의 간격으로 각각 신기능을 측정하였다.

2) 백서의 혈액화학검사치에 미치는 영향

16시간 이상 금식시킨 20마리의 SD rats를 대조군, Sanjoinine-A 5 mg, 10 mg, 20 mg 투여군으로 나누어 실험하였다. Sanjoinine-A을 꼬리정맥부에 투여 15분 후에 테르 마취 하에서 전혈을 채취하여 원심분리 후, Glucose-E-Kit (YoungDong Pharm., Korea)를 사용하여 혈청내 혈당치를 측정하였으며, NEFAzyme-s (Eiken chemical, Japan)을 사용하여 혈청내 유리지방산치를 측정하였다. 혈청내 Lactate치는 lactate dehydrogenase(LDH)로 산화시킨 후 luminometer를 사용하여 측정하였다.

3) 간기능에 미치는 작용

체중 234-274 g의 7주된 SD계 수컷 rats를 사용 1군 5마리로 해서 실험했다. Sanjoinine-A을 정맥내에 투여하고 15분 후에 3 sulfobromophthalein(BSP) 50 mg/kg을 꼬리정맥에 투여하고, 15분후에 채혈하였다. BSP는 수산화 나트륨 용액으로 실온에서 발색시켜 혈청중 BSP 농도를 575 nm에 비색정량해서 간기능의 지표로 하였다.

4) 면역억제 작용

체중 24-33 g의 4주된 ICR계 수컷 mouse를 사용, 1군 5마리로 해서 실험했다. Sheep RBC 4X10⁸개를 mouse 정맥내에 투여해 감작하고, sanjoin은 감작 1일 후에 정맥내 투여 하였다. 감작 4일후 비장을 꺼내 Cunningham and Szenberg의 방법에 따라 hemolytic plaque forming cell(HPFC) 수를 측정하였고 19S 항체 생산능에 대한 면역억제 효과를 검토하였다.

5) 항 염증작용

체중 146-181 g의 5주된 SD계 수컷 rats를 사용, 1군 5마리로 해서 실험했다. 피험약을 정맥내에 투여한 15분후에 1% carrageenin 0.1 ml을 좌측뒷발의 발바닥 피하에 투여하고 이후 1시간마다 5시간 후까지 뒷발의 용적을 측정하고 carrageenin 투여전의 용적에서 부종률을 산출하였다.

6) 신경 근접합부에 미치는 영향

체중 2.3-2.8 kg의 일본 백색종 수컷 토끼를 사용 1군 3마리로 실험하였다. 토끼에 urethane 1.5 g/kg을 복강내 투여해 마취시켜 좌측 전경골근(前脛骨筋) 및 좌골신경을 노출시켰다. 좌골신경 절단 후 그 말초쪽에 백금전극을 설치하고 전기자극장치(MEC, ME 6011)을 이용해 단형파(矩形波)자극(0.1 Hz, 2 msec, 초 최대전압)을 주어 야기되는 전경골근의 수축을 FD pickup(일본광전 SB-1T)를 끼워서 폴리그래프(상영측기 180 system)위에 기록했다. 관찰은 피험약을 대퇴정맥내에 투여한 후 1시간 실시했다.

9. 통계학적 처리

유의차 검정은 3군이상의 검정에는 Dunnett형의 t 검정, 2군간의 비교에는 student의 t 검정을 사용한다. 또 발현률에 관한 비교는 χ^2 검정을 사용한다.

III. 결 과

1. 중추신경계에 미치는 영향

1) 자발 운동량에 미치는 영향

Sanjoinine-A을 복강내 투여한 경우 자발적인 운동량이 현저히 감소되었으며 diazepam에서도 같은 결과를 볼 수 있었다(Fig. 1).

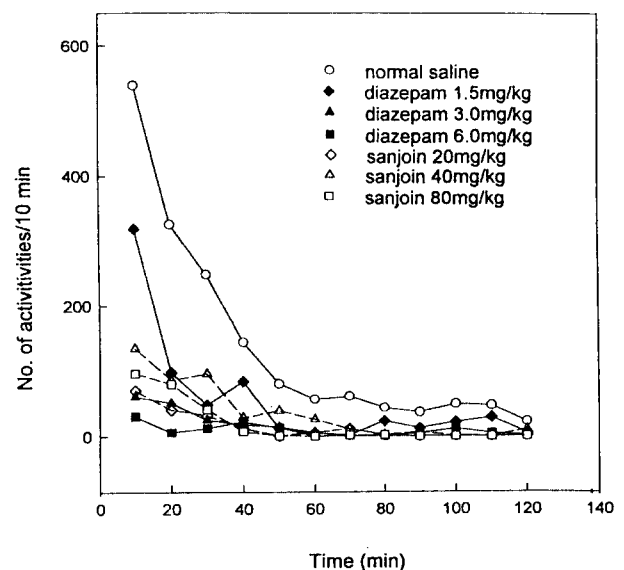


Fig. 1. The effects of Sanjoinine-A and diazepam on spontaneous locomotor activity. Activities were measured for 2 hours at a 10 min. interval and 30 min. after injection of drugs using UGD BASILE TYPE 7402 activity cage.

Table 1. Visual placing of forelimbs of mice treated with normal saline, diazepam and Sanjoinine-A(Sanjoin)

Time (min)	Normal Salline	Sanjoin 20 mg/kg	Sanjoin 40 mg/kg	Sanjoin 60 mg/kg	Diazepam 1.5 mg/kg	Diazepam 3.0 mg/kg	Diazepam 6.0 mg/kg
15 min	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	1/5
30 min	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	3/5	2/5
60 min	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5	4/5
120 min	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5

Table 2. Holding reflex of mice treated with normal saline, diazepam and Sanjoinine-A(Sanjoin)

Time (min)	Normal Salline	Sanjoin 20 mg/kg	Sanjoin 40 mg/kg	Sanjoin 60 mg/kg	Diazepam 1.5 mg/kg	Diazepam 3.0 mg/kg	Diazepam 6.0 mg/kg
15 min	5/5	5/5	5/5	4/5	2/5	1/5	0/5
30 min	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	1/5	0/5
60 min	5/5	4/5	5/5	5/5	2/5	2/5	1/5
120 min	5/5	4/5	5/5	5/5	3/5	3/5	3/5

Table 3. Results of tilted platform test of mice treated with normal saline, diazepam and Sanjoinine-A. Indicated values are incidence of reflex (+) mice in each condition

Time (min)	Normal Salline	Sanjoin 20 mg/kg	Sanjoin 40 mg/kg	Sanjoin 60 mg/kg	Diazepam 1.5 mg/kg	Diazepam 3.0 mg/kg	Diazepam 6.0 mg/kg
15 min	6/6	6/6	5/6	3/6	3/6	5/6	1/6
30 min	5/6	5/6	5/6	5/6	4/6	3/6	2/6
60 min	5/6	3/6	6/6	4/6	3/6	3/6	2/6
120 min	6/6	6/6	6/6	5/6	5/6	4/6	4/6

Table 4. Treadmill tests of mice treated with normal saline, diazepam and Sanjoinine-A(Sanjoin)

	Normal Salline	Sanjoin 20 mg/kg	Sanjoin 40 mg/kg	Sanjoin 80 mg/kg	Diazepam 1.5 mg/kg	Diazepam 3.0 mg/kg	Diazepam 6.0 mg/kg
15 min	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	1/5
30 min	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	3/5	2/5
60 min	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5	4/5
120 min	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5

Table 5. Pentothal sleeping time of mice treated with normal saline, diazepam and Sanjoinine-A(Sanjoin). Each value denotes duration of sleep standard of error

	Normal Salline	Sanjoin 20 mg/kg	Sanjoin 40 mg/kg	Sanjoin 80 mg/kg	Diazepam 1.5 mg/kg	Diazepam 3.0 mg/kg	Diazepam 6.0 mg/kg
Duration (min)	50.0±1.0	68.3±6.0	73.8±5.9	81.0±3.4	182.8±1.6	213.3±10.8	269.0±29.1

2) 운동기능에 미치는 영향

(1) 현수법

Innate reflex의 하나인 visual placing과 holding reflex를 관찰한 결과 sanjoin에 의해 이들 reflex는 거의 억제되지 않음을 보였다. 한편 diazepam은 고농도에서 (6 mg/kg) 이들 reflex가 억제되었으나 시간이 경과한 후 회복됨을 볼 수 있었다(Table 1, 2)

(2) 경사판법

Sanjoinine-A을 복강내 투여한 후 경사판법에서 시행한 결과에서도 산조인 고농도 80 mg/kg에서 test 초기에 억제되는 양상을 보였으나 120분에서는 거의 회복되었다. 그러나 diazepam은 경사판법 시험에서 reflex가 현저히 억제되었고 억제기간도 오래 지속되었

다(Table 3).

(3) 회전봉법

산조인을 복강내 주사하고 treadmill test를 측정한 결과 용량에 따라 감소되는 경향을 보였으나, 대조군과 큰 차이를 보이지 않았다. 한편 diazepam은 treadmill 반응을 현저히 감소시키고, 용량비로 보아 sanjoin 보다 20-30배 이상 강력함을 알 수 있었다(Table 4).

3) 수면 시간에 미치는 영향

Pentothal sodium에 의한 수면시간은 sanjoin의 경우 대조군보다는 다소 증가하는 양상을 보였다. 그 효과가 diazepam에 비하여 매우 낮았다(Table 5).

Table 6. Electroconvulsive shock of mice treated with normal saline, diazepam and sanjoinine-A(Sanjoin). Each value (mean standard error) denotes duration of tonic convulsion after electrical shock

	Normal Salline	Sanjoin 20 mg/kg	Sanjoin 40 mg/kg	Sanjoin 80 mg/kg	Diazepam 1.5 mg/kg	Diazepam 3.0 mg/kg	Diazepam 6.0 mg/kg
Duration (sec)	14.6±1.2	13.0±1.1	14.8±2.7	12.5±0.5	7.2±3.1	7.0±2.2	2.7±1.70

Table 7. Pentylene-tetrazole-induced convulsion of mice treated with normal saline, diazepam and sanjoinine-A(Sanjoin). Each value denotes elapse time to tonic convulsion afer intraperitoneal injection of pentylene-tetrazole

	Normal Salline	Sanjoin 20 mg/kg	Sanjoin 40 mg/kg	Sanjoin 80 mg/kg	Diazepam 1.5 mg/kg	Diazepam 3.0 mg/kg	Diazepam 6.0 mg/kg
Elapse time(sec)	1.66±0.23	1.09±0.15	0.85±0.04	1.68±0.30	3.02±0.34	5.03±0.68	12.47

Table 8. Analgetic effects of diazepam and Sanjoinine-A on miceirritated with intraperitoneal injection of acetic acid. Each value denotes duration of sleep (mean standard of error).

	Normal Salline	Sanjoin 20 mg/kg	Sanjoin 40 mg/kg	Sanjoin 80 mg/kg	Diazepam 1.5 mg/kg	Diazepam 3.0 mg/kg	Diazepam 6.0 mg/kg
Duration (sec)	1.75±1.6	13.5±2.6	15.8±1.8	4.2±1.4	20.2±2.8	13.3±2.9	5.2±1.9

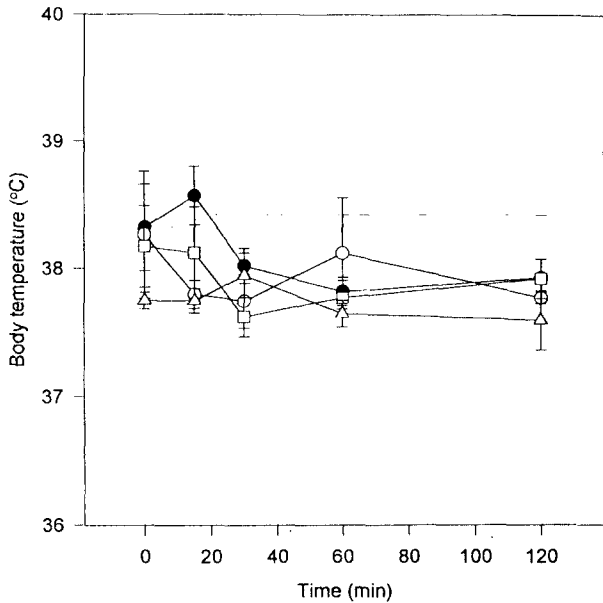


Fig. 2. The effect of Sanjoinine-A on body temperature. Rectal temperature was measured by inserting a thermistor type thermometer into the rectum. □; control, △; Sanjoinine-A 5 mg/kg, ●; 10 mg/kg, ○; 25 mg/kg.

4) 항경련 작용

(1) 최대 전격 경련

전기자극에 의한 경련의 기간은 대조군에 비해 sanjoinine-A에서는 큰 차이를 볼 수 없었다. 한편 diazepam에서는 현저히 감소됨을 볼 수 있었다 (Table 6).

(2) Penterazol 경련

또한 pentylene-tetrazole에 의한 경련실험에 있어서도 sanjoin은 의미있는 효과를 나타내지 못하였으나, diazepam의 경우 경련발작이 나타나는 시간이 농도의존

적으로 증가됨을 알 수 있었다(Table 7).

5) 체온에 미치는 영향

Sanjoinine-A 5, 10, 20 mg/kg 투여가 mouse의 직장 온도에 영향을 미치지 않았다(Fig. 2).

6) 진통작용

Sanjoinine-A은 80 mg/kg에서 진통효과를 볼 수 있었으나 diazepam과는 달리 40 mg/kg까지의 농도에서는 진통효과가 미약하였다(Table 8).

7) 뇌파에 미치는 양향

Sanjoinine-A 20 mg/kg 투여가 토끼에 있어서 두정부와 좌측후두부에 전극을 부착하여 얻은 피질뇌파에 영향을 미치지 않았다(Fig. 3).

8) 산조인 알칼로이드 de-estered form이 spontaneous motor activity에 미치는 영향

실험용 mouse를 자발운동 측정장치에 넣으면 초기에는 Explorative behavior 때문에 활발하게 움직이다가 시간이 지나면 새로운 환경에 적응되어 차차 활동이 줄어들게 된다. 신경안정작용이 있다면 초기의 Explorative behavior가 많이 줄어들어 처음부터 활동이 감소되어 나타난다. 그러나 Fig. 6에서 보듯이 sanjoin 알칼로이드 Ah de-ester 10 mg/kg를 정맥내 주사했을 때에도 생리식염수만을 단독주사했을 때와 크게 차이가 없는 초기의 자발운동을 보이고 시간에 따른 변화 양상에서 도 뚜렷한 차이가 관찰되지 않았다. 따라서 sanjoin 알칼로이드 Ah de-ester형태는 진정작용이 없음을 알 수 있었다(Fig. 4).

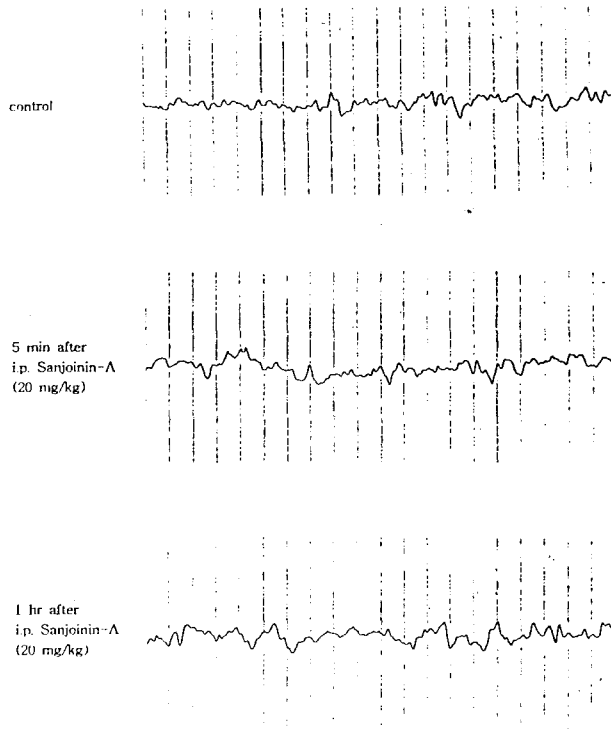


Fig. 3. The effect of Sanjoinine-A on electroencephalogram of anesthetized rabbits. Electroencephalograms were recorded for 1 hour under anesthesia with ether.

2. 평활근에 미치는 영향

1) 적출 평활근

(1) 적출회장

Sanjoinine-A을 투여했을때 rat의 회장의 자발 운동에는 별다른 영향을 미치지 않았으나 acetylene choline에 의하여 유도된 수축을 용량의존적으로 감소시켰다(Fig. 4).

(2) 적출자궁

Sanjoinine-A은 발정기의 rats에 있어서는 적출자궁의 자발운동을 용량의존적으로 감소시켰으나 임신한 rat에 있어서는 어느 정도 적출자궁의 자발운동을 감소시켰으나 그 감소 정도는 임신한 rat에 있어서 더 적었다(Fig. 5).

(3) 적출 수정관

Sanjoinine-A은 rats의 적출 수정관의 resting tone 및 acetylcholine에 의해 유도된 수축에 영향을 미치지 않았다(Fig. 6).

(4) 적출기관(摘出氣管)

Sanjoinine-A은 rats의 적출 기관의 resting tone 및 acetylcholine에 의해 유도된 수축에 거의 영향을 미치지 않았다(Fig. 7).

(5) 적출 혈관

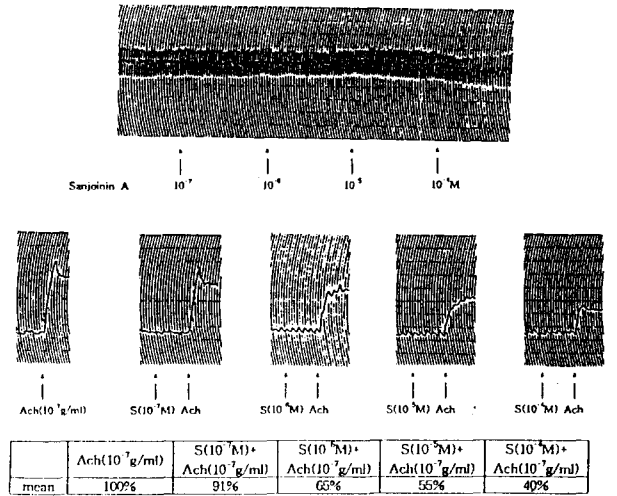
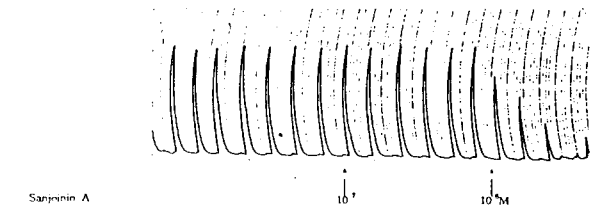


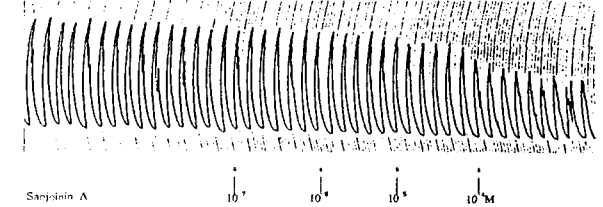
Fig. 4. The effect of Sanjoinine-A on spontaneous and acetylcholine induced contractile movement of isolated rat ileum.

Nonpregnant Uterus



	control	S(10 ⁻⁷ M)	S(10 ⁻⁶ M)	S(10 ⁻⁵ M)	S(10 ⁻⁴ M)
mean	100%	88%	26%	17%	9%

Pregnant Uterus



	control	S(10 ⁻⁷ M)	S(10 ⁻⁶ M)	S(10 ⁻⁵ M)	S(10 ⁻⁴ M)
mean	100%	98%	98%	95%	89%

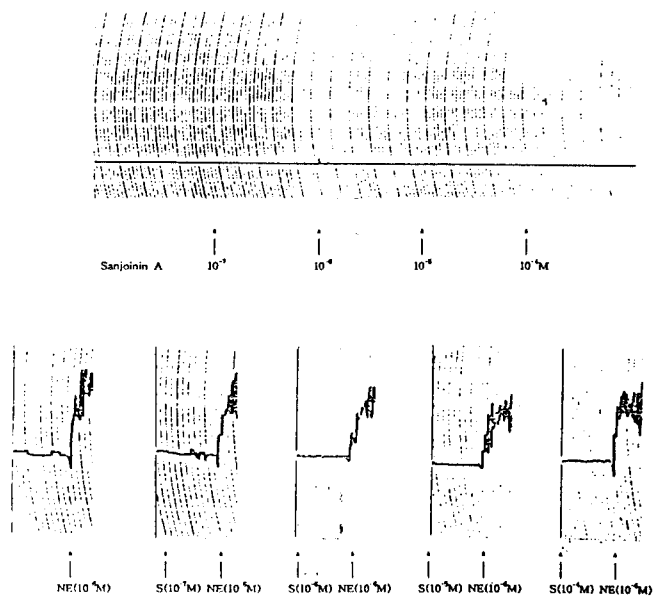
Fig. 5. The effect of Sanjoinine-A on pregnant or non-pregnant uterus of rat. The spontaneous contractility was measured using isotonic transducer.

Sanjoinine-A은 rats의 복부 대동맥의 resting tone 및 acetylcholine에 의해 유도된 수축에 거의 영향을 미치지 않았다(Fig. 8).

3. 호흡 순환기계에 미치는 영향

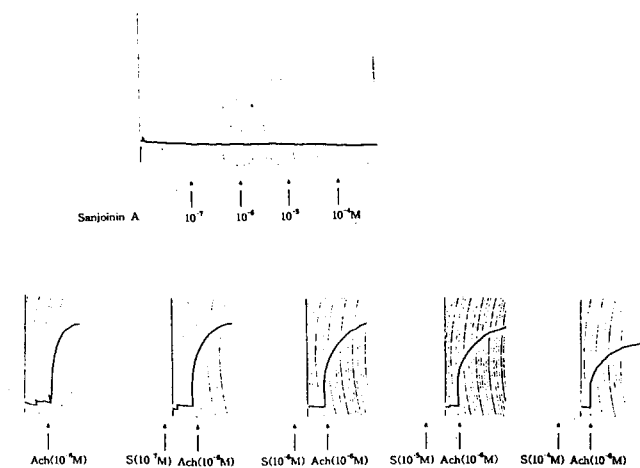
1) 흰쥐 적출심방에 대한 영향

흰쥐 적출 좌심방의 전기자극에 의한 수축반응에 이



	NE(10 ⁻⁵ M)	S(10 ⁻⁷ M)+ NE(10 ⁻⁵ M)	S(10 ⁻⁶ M)+ NE(10 ⁻⁵ M)	S(10 ⁻⁵ M)+ NE(10 ⁻⁵ M)	S(10 ⁻⁴ M)+ NE(10 ⁻⁵ M)
mean	100%	99%	92%	110%	105%

Fig. 6. The effects of Sanjoinine-A on resting tonus and norepinephrine induced contractile response of isolated rat vas deference. S: Sanjoinine-A, NE: norepinephrine.



	Ach(10 ⁻⁶ M)	S(10 ⁻⁷ M)+ Ach(10 ⁻⁶ M)	S(10 ⁻⁶ M)+ Ach(10 ⁻⁶ M)	S(10 ⁻⁵ M)+ Ach(10 ⁻⁶ M)	S(10 ⁻⁴ M)+ Ach(10 ⁻⁶ M)
mean	100%	102%	98%	96%	85%

Fig. 7. The effects of Sanjoinine-A on resting tonus and acetylcholine induced contractile response of isolated rat trachea. S: Sanjoinine-A, Ach: acetylcholine.

어서 Sanjoinine-A는 안정장력은 변화시키지 않고 수축장력 발생을 증가시켰으며(Fig. 12), 이는 첨가 농도에 의존적이었다. 즉 Fig. 12에서와 같이 Sanjoinine-

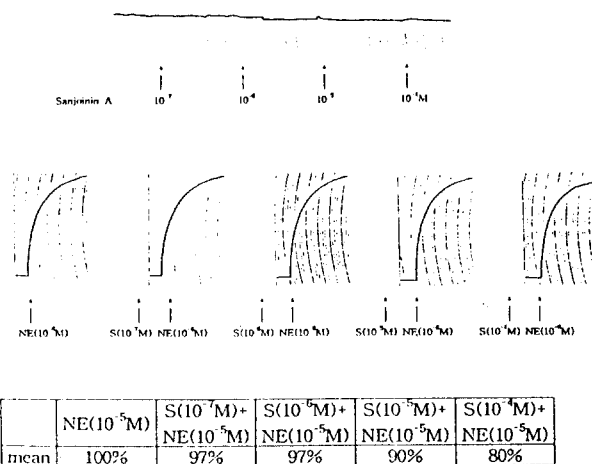


Fig. 8. The effects of Sanjoinine-A on resting tonus and norepinephrine induced contractile response of isolated rat aorta. S: Sanjoinine-A, NE: norepinephrine.

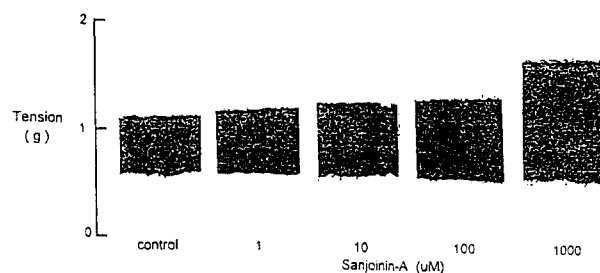


Fig. 9. The effects of Sanjoinine-A on the contractility of isolated left auricle of rat. The contractility was recorded using isometric force transducer under electric stimulation by Grass S 48 stimulator (1 Hz, 2 msec).

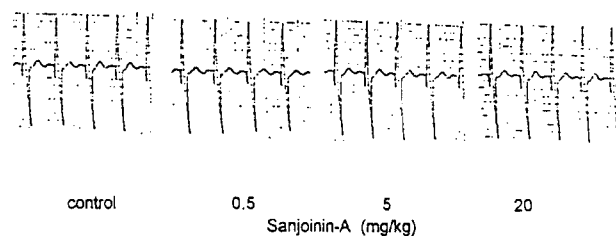


Fig. 10. The effects of Sanjoinine-A on electrocardiogram of anesthetized rabbit.

Ain-A의 첨가 농도가 1, 10, 100 및 1000 µM로 증가함에 따라 각각 대조장력에 비하여 5, 8, 30 및 90%의 수축장력 증가를 보였다(Fig. 9).

2) 토끼의 혈압, 심전도 심박수 및 상완동맥 혈류량에 미치는 영향

Sanjoinine-A를 투입하고 혈압, 심박동수, 상완동맥 혈류량 및 심전도에 미치는 영향을 1시간 동안 관찰하였으나

Table 9. Effect of sanjoinine-A on blood pressure, carotid blood and heart rate of anesthetized rabbits

		Sanjoinine mg/kg			
		0	0.5	5	20
Blood oressure, mmmHg	systolic	105 ± 20	105 ± 22	108 ± 23	108 ± 22
	diastolic	68 ± 13	65 ± 14	68 ± 14	69 ± 14
	mean	86 ± 17	85 ± 18	88 ± 18	89 ± 18
Blood flow, ml/min		7.6 ± 2.1	8.8 ± 2.3	10.2 ± 2.7	10.0 ± 3.4
Heart rate, beats/min		123 ± 1.6	124 ± 2.8	124 ± 2.9	122 ± 2.2

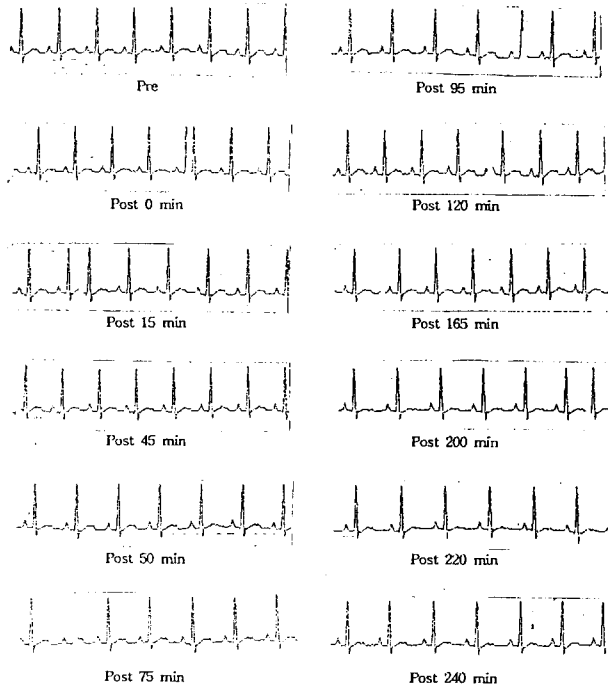


Fig. 11. The effect of Sanjoinine-A on electrocardiogram of anesthetized dog ECG was recorded for 2 hours after injection of 5 mg/kg Sanjoinine-A.

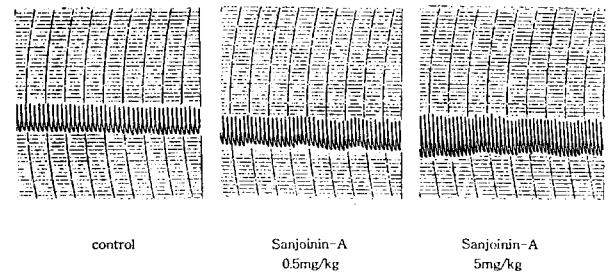
Table 10. Effect of Sanjoinine on blood pressure of heart rate of anesthetized dog

time(min)	pulse(min)	systolic pressure(mmHg)	diastolic pressure(mmHg)
Pre	169(153-18)	200(187-212)	120(114-131)
Post 0	161(149-18)	204(185-224)	120(114-130)
17	164(151-18)	195(179-205)	120(113-130)
45	159(141-18)	199(186-208)	115(104-130)
50	166(145-19)	209(201-214)	119(108-134)
55	166(145-19)	203(190-217)	123(114-132)
75	164(141-20)	202(185-217)	122(116-129)
97	166(141-21)	206(197-212)	123(118-129)
120	163(150-18)	207(199-211)	122(114-130)
165	156(146-17)	207(196-225)	124(115-129)
200	158(144-17)	202(186-215)	123(118-122)
220	161(146-18)	202(190-214)	124(116-127)
240	164(147-18)	205(194-220)	122(120-124)

유의적인 영향을 보이지 않았다(Fig. 10, Table 9).

Table 11. Effect of Sanjoinine-A on blood flow of isolated rabbit ear

	control	sanjoin (10 ⁻⁷ M)	sanjoin (10 ⁻⁶ M)
mean	100%	90.0%	80.3%



	control	Sanjoinine-A (0.5mg/kg)	Sanjoinine-A (5mg/kg)
mean	100%	115%	120%

Fig. 12. The effect of Sanjoinine-A on respiration rate of anesthetized rabbit. The respiration rate was recorded using chest cuff connected to respiration transducer.

3) 개의 혈압, 심전도 및 심박수에 미치는 영향

Sanjoinine-A 투여에 의한 개의 심전도는 유의한 변화 양상을 보이지 않았으며 개의 혈압, 맥박도 20% 이하의 변동을 보였고 유의한 변화 양상을 보이지는 않았다(Fig. 11, Table 10).

4) 말초혈관 관류에 미치는 영향

Sanjoinine-A은 각 농도에서 토끼 귀의 말초혈관 관류에 유의적인 영향을 주지 않았다(Table 11).

5) 호흡에 미치는 영향

Sanjoinine-A은 농도에 의존적으로 호흡수를 증가시켰으나 그 정도는 크지 않았다(Fig. 12).

4. 소화기계 에 미치는 영향

1) Charcoal 수송능에 미치는 영향

구강 투여한 탄소분말의 수송속도에 Sanjoinine-A은 유의적인 영향을 주지 않았다(Table 12).

2) 위액분비에 미치는 영향
4시간 동안 위액을 모아 분비량, pH, 총산도를 측정
한 결과 Sanjoinine-A은 각 농도에서 위액 분비에 유의
적인 영향을 주지 않았다(Table 13).

5. 혈액에 미치는 영향

1) 전혈응고능

대조군의 전혈응고시간은 각 동물에서 90-750초로

Table 12. Effect of Sanjoinine on puopulsion of charcoal meal in the small intestine of mice

Drug	Propulsion of charcoal meal(%)
Control	51.2±2.6 ^{a)}
Sanjoinine 5 ml/kg	46.7±4.8
Sanjoinine 10 ml/kg	52.2±4.0
Sanjoinine 20 ml/kg	47.7±2.4

Table 13. Effect of Sanjoinine-A on gastric secretion in pylorus ligated rats

Drug	Volume (ml/100 g)	pH	Total acid (mEq/100 g)
Control	2.41±0.34	1.71±0.09	0.20±0.03 ^{a)}
Sanjoin 5 ml/kg	2.19±0.30	1.70±0.03	0.18±0.02
Sanjoin 10 ml/kg	2.10±0.48	1.98±0.10	0.20±0.02
Sanjoin 20 ml/kg	1.76±0.28	1.99±0.10	0.16±0.02

^{a)}Each value represents the mean ± S.E

Table 14. Effect of Sanjoinine-A on whole blood coagulation time

	Ctrl	10 ⁻⁵ M	3×10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁴ M	3×10 ⁻⁴ M
1	90	150 (167%)	150 (167%)	180 (200%)	180 (200%)
2	750	780 (104%)	780 (104)	600 (80%)	750 (100%)
3	240	300 (125%)	210 (88%)	240 (100%)	210 (88%)
4	600	630 (105%)	540 (90%)	510 (85%)	540 (90%)
5	690	660 (96%)	600 (87%)	450 (65%)	420 (61%)
mean ± S.D	474±292	504±266 (119.4%)	455±268 (107.2%)	396±179 (106%)	420±237 (107.8%)

Table 15. Effect of Sanjoinine-A on hemolysis

	Ctrl (DW)	Saline	10 ⁻³ M	3×10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁴ M	3×10 ⁻⁴ M
1	1.75	0.17	0.22	0.20	0.20	0.24
2	1.63	0.17	0.21	0.20	0.18	0.22
3	1.57	0.12	0.18	0.10	0.16	0.22
4	1.41	0.18	0.17	0.16	0.17	0.20
5	1.24	0.21	0.17	0.17	0.11	0.20
mean ± S.D	1.52±0.18	0.17±0.03	0.19±0.02	0.17±0.04	0.16±0.03	0.22±0.02

Table 16. Prothrombin time (second) in rats treated with Sanjoinine-A

	Control	5 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg
1	13	13	12	13
2	13	14	13	13
3	12	13	14	12
4	13	12	12	12
5	11	11	12	12
mean ± S.D	12.4±0.40	12.6±0.51	12.6±0.40	12.4±0.24

다양하였다. 그러나 각각의 대조군에서 토끼전혈에 Sanjoinine-A을 첨가한 경우 전혈응고시간은 대조군과 비교하여 차이가 없었다(Table 14).

2) 용혈작용

Sanjoinine-A 은 각 농도에서 용혈에 영향을 미치지 않았다(Table 15).

3) Prothrombin 시간

Sanjoinine-A 5, 10, 20 mg/kg용량 투여시 prothrombin time에 영향을 미치지 않았다(Table 16).

4) Ca 재가 응고시간

Sanjoinine-A 5, 10, 20 mg/kg용량 투여시 칼슘재가 응고시간에 영향을 미치지 않았다(Table 17).

6. 기타 약리작용

1) 신기능에 미치는 영향

혈장 중 Na, K, Cl 농도의 변화도 인정되지 않았으며 Na의 경우 시간에 따른 농도의 감소양상이 나타났으나 모두 정상범위 내였으며 통계적 차이는 인정되지 않았다. 이들 전해질의 소변배설량으로써 계산한 신장 전해질 재흡수율은 Na, K, Cl 모두에서 약물투여에 상관없이 99.9% 이상으로 정상적인 재흡수를 나타내었다. 뇨량, 사구체여과율, renal plasma flow로 관찰한 신기능은 산조인 투여로 인한 변화를 보이지 않았다(Table 18, 19).

2) 백서의 혈액화학검사에 미치는 영향

Table 17. Recalcification time (second) in rats treated with Sanjoinine-A

	Control	5 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg
1	75	138	95	145
2	130	90	120	120
3	142	170	170	175
4	155	110	95	90
5	145	115	115	105
mean ± S.D	129.4 ± 14.2	124.6 ± 13.7	119 ± 13.7	127 ± 15.0

Table 18. Effect of Sanjoinine-A on plasma concentration of Na, K, and Cl

time (min)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
Pre	153 (142-164)	3.6 (3.4-3.7)	105 (96-122)
Post 15	153 (141-169)	3.8 (3.4-4.0)	108 (104-113)
45	148 (137-163)	3.6 (3.4-3.8)	112 (108-114)
75	141 (132-155)	3.4 (3.0-3.8)	109 (100-118)
105	140 (133-147)	3.6 (3.2-3.8)	106 (100-114)
150	139 (126-153)	3.8 (3.4-4.2)	109 (95-126)
210	138 (135-140)	3.5 (3.3-3.7)	102 (78-114)

Table 19. Effect of Sanjoinine-A on Urine volume, inulin clearance and PAH clearance

	time (min)	Urine (ml)	Inuline Clr (ml/min)	PAH Clr (ml/min)
Pre	120	98 (30-146)	41.8 (29.5-55.9)	163.0 (98.1-201.5)
Post-30	30	68 (42-100)	39.9 (30.8-49.8)	176.0 (78.1-269.40)
30-60	30	97 (38-200)	37.7 (29.2-53.1)	187.9 (91.4-314.5)
60-90	30	73 (41-92)	55.6 (24.1-79.6)	124.2 (79.1-178.8)
90-120	30	93 (28-170)	49.5 (32.4-65.2)	182.3 (98.4-337.9)
120-180	60	120 (42-170)	24.3 (16.5-34.1)	142.7 (92.1-206.8)

Table 20. Effect of Sanjoinine-A on blood concentration of NEFA, glucose and lactate

Group	NEFA (μEq/L)	Glucose (mg/100 ml)	Lactate (mM)
Control	591.3 (467.5-778.2)	146.6 (119.0-198.2)	24.3 (10.5-44)
Sanjoin 5 mg	485.3 (243.9-671.8)	96 (75.2-114.7)	24.3 (7.6-23)
Sanjoin 10 mg	559.5 (461.8-693.1)	146.8 (101.1-198.5)	32.7 (20-41)
Sanjoin 20 mg	685.6 (540.4-882.3)	137.4 (108.5-158.6)	18.8 (8.2-30.5)

각 실험군에서 유리지방산, 혈당치 및 유산은 Sanjoinine-A투여에 의해 유의한 변화를 보이지 않았다 (Table 20).

3) 간기능에 미치는 작용

Sanjoinine-A 각 농도에서 BSP의 소실속도에 유의적인 영향을 주지 않았다(Table 21).

4) 면역억제 작용

Sanjoinine-A 6.25 12.5 mg/kg 에서 용혈성 반점을 형성을 증가시켰지만 대조군에 비해서 현저하게 증가시키지는 않았지만 25.0 mg/kg 에서는 약간의 면역억제 작용을 나타냈다(Table 22).

5) 항 염증작용

Sanjoinine-A 각 농도에서 1% carrageenin에 의해 유도된 염증에 유의적인 영향을 미치지 않았다 (Fig. 13).

6) 신경 근접합부에 미치는 영향

Sanjoinine-A은 각 농도에서 좌골신경의 전기 자극에 의해 유도된 전경골근의 수축에 영향을 미치지 않았다(Fig. 14).

Table 21. Effect of Sanjoinine-A on bromosulphophthalein (BSP) test in rats

Drug	Serum BSP (mg/dl)
Control	3.03 ± 0.26 ^{a)}
Sanjoin 5 ml/kg	2.79 ± 0.30
Sanjoin 10 ml/kg	3.12 ± 0.28
Sanjoin 20 ml/kg	3.26 ± 0.28

^{a)}Each value represents the mean ± S.E

Table 22. Effect of Sanjoinine-A on immunosuppressive action

Conc. (mg/kg)	PFC (cell/2 × 10 ⁶ cell)	mean ± S.D
0.00	554, 780, 748, 668, 763	708.50 ± 80.68
6.25	1156, 1168, 1052, 1120, 792, 884	1028.67 ± 155.85
12.50	1464, 1528, 1248, 1141, 1152, 1240, 1172, 1144	1261.50 ± 151.32
25.00	1500, 1062, 1680, 1464, 1312, 1536, 1172, 1280, 1120, 1240	1323.20 ± 196.44

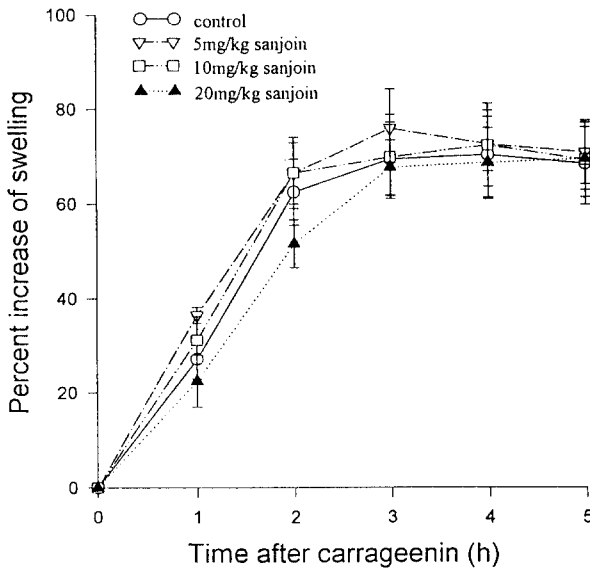


Fig. 13. The effect of Sanjoinine-A on swelling of rat hindpaw induced by carrageenin. Carrageenin(0.1 ml) was injected subcutaneously into hindpaw and test drug was administered intravenously. The volume of hindpaw was measured 15 min. after drug injection for 5 hours.

IV 고 찰

산조인의 진정작용에 관하여는 일찍이 동의보감(東醫寶鑑)을 비롯하여 많은 연구자들에 의하여 보고된 바 있다. 최근 한병훈등(1985)은 미량으로 진정작용을 나타내는 alkaloid성분이 산조인에 존재함을 확인하고 이를 분리정제하여 Sanjoinine A, B, C 등으로 보고한 바 있다.

안영수등(1982)은 산조인을 hexane과 methanol로 처리 추출하여 얻어진 추출물을 가지고 생쥐의 thiopental수면시간과 병아리의 strychnine 및 pentylenetetrazol 경련발작 그리고 고양이의 혈압에 대한 효과를 검토하고 산조인의 수용성 추출물에는 중추신경억압 및 혈압하강 유발성분이 존재할 것이라고 주장하고 혈압하강 효과는 부분적으로 부교감신경계 수용체를 경유할 것이라고 보고하였다.

조태순등(1976)은 산조인을 70%알콜로 추출하고 이것의 물에 용해되는 부분을 이용하여 심장의 수축력과 박동 그리고 혈압에 대한 작용을 검토하고 산조인의 알콜추출물은 심장의 수축력과 박동을 억제하며 항부정맥 효과가 있음을 관찰하였다.

김용찬(1971)은 산조인의 수용성 염기성 추출물을 이용하여 동물의 개야탐색행동, 조건반사행동에 대한 효과를 분석한 결과 산조인에는 Chlorpromazine과 유사한 정은 작용을 나타내는 성분이 있다고 보고하였다.

본 연구 결과를 종합해보면 중추신경계에 대한 Sanjoinine-A의 효과는 spontaneous locomotor activity를 억제하고 일부 analgesic effect를 나타냄을 알 수 있었다. 또한 동물의 공격성 행동에 대한 효과는 social interest가 현저히 감소되고 inactivity가 현저히 증가되는 양상을 보였다. 이러한 현상을 diazepam과 비슷한 결과를 보였으나 효능면에서 보면 20배 이상 활성이 낮은 것으로 보였다. 그외에도 diazepam에서 유의하게 나타나는 전기충격, pentylenetetrazole, sleeping time, reflex의 억제가 sanjoin에서는 나타나지 않았다. 이들 결과로 미루어 보면 sanjoin은 diazepam과는 다른 양상 또는 다른 기전을 통해 중추신경계 억제효과를 나타낼 수 있을 것으로 생각되고 sanjoin이 평활근의 자발적인

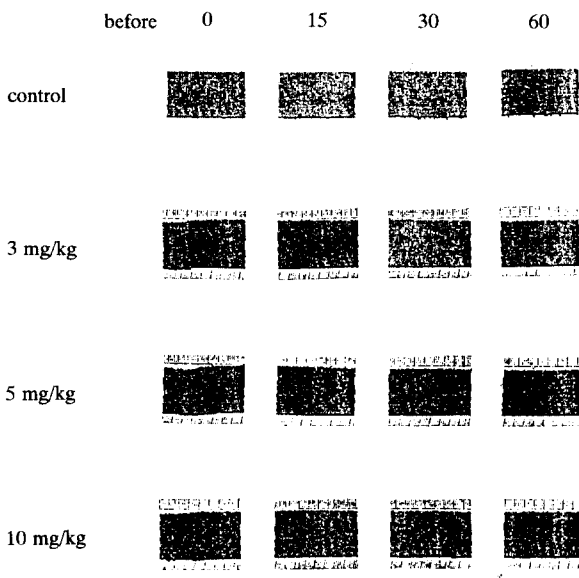


Fig. 14. The effect of Sanjoinine-A on tibiaria anterior twitch response induced by sciatic nerve stimulation in anesthetized rabbit. Supramaximal intensity of electric stimulation was administered on sciatic nerve at the frequency of 0.1 Hz and the duration of 2 msec.

운동과 acetylcholine에 의해 유도된 수축을 감소시키는 이유는 칼슘결합 단백질인 calmodulin과 특이적으로 결합하여 Ca^{+2} -ATPase를 저해함이라 생각된다. 그러나 그 감소치는 평활근마다 차이를 보였고 그 감소치는 가장 높은 농도인 $10^{-4}M$ 에서만 의미있는 값을 나타냈었고 나머지 낮은 농도에서는 평활근에 거의 영향을 미치지 않았고 또한 소화기계, 혈액, 신기능, 신경절, 급성독성 실험등에서도 영향을 나타내지 않았음으로 임상적으로 신경안정제로 쓸 수 있는 가능성이 충분하다고 생각된다 그러나 그 효과면에서는 기존의 신경안정제 보다 효과가 낮은 것으로 사료된다.

참고문헌

- 김응찬(1971): 산조인의 진정 및 항정신작용에 관한 연구. 약학회지 **15**, 53-63.
- 안영수, 김경환, 조태순, 김원준, 홍사석(1982): 산조인의 중추신경 및 심혈관계에 대한 약리작용. 대한약리학잡지 **18**, 17-22.
- 유시명, 한대석 (1962): 본초학, 동명사, pp. 192-193.
- 조태순, 노재엽, 홍사석(1976): 산조인의 심장에 대한 약리작용, 대한약리학잡지 **12**(2), 13-19.
- Bratton, A.C and Marshall, E.K. Jr. (1939): A new coupling component for sulfanilamide determination. *J. Biol. Chem.*, **128**, 537-550.
- Cunningham, A.J. and Szenberg, A. (1968): Further improvement in the plaque technique for detecting single antibody forming cells. *Immunology*, **14**, 599-600.
- Han, B.H., Park, M.H. and Park, J.H. (1985): Studies on the sedative alkaloids from *Zizyphus spinosus* semens. *Korean J. Pharmacog.*, **16**, 233-238.
- Han, B.H., Park, M.H. and Park, J.H. (1989): Chemical and Pharmacological studies on sedative cyclopeptide alkaloids in some Rhamnaceae plants. *Pure and Appl. Chem.*, **61**, 443-448.
- Kawaguchi, R. and Kim, K.W. (1940): The constituents of *Zizyphus Vulgaris* Lamark var. *spinosus* Bunge(II), *J. Pharm. Soc. Jap.*, **60**, 595.
- Shibata, M. and fuknshina, M. (1975): Acute toxicity and sedative action of *Zizyphus* seeds. *Yakugaku-Zasshi*, **95**, 465-469.
- Watanabe, I., Saito, H. and Takagi, K. (1973): Pharmacological studies of *Zizyphus* seeds. *Japanese J. Pharmacol.*, **23**, 563-571.
- White, R.P. and Samson, F.E. Jr. (1954): Determination of inulin in plasma and urine by use of anthrone. *J. Lab. Clin. Med.*, **43**, 475-478.