

# 天然物化學에서 보는 東醫藥

安丙浚\*

## ABSTRACT

### The Oriental Materia Medica in viewpoint of natural products chem

Byung Zun Ahn, Pharmacy College, Choongnam University, Korea

There are the Seven Effect of Drugs and unique processing methods in Chinese traditional medicine. The Seven Effects are single effect(單行), additive effect(相加, 相須), synergic effect(上乘, 相使), antagonistic effect(相畏, 拮抗), inhibitory effect(相惡), neutralizing effect(相殺) and opposite effect(相反). We are interested in synergic effects of some drugs and components ; Addition of OLDENLANDIA DIFFUSA to Kilkyungtang combination enhanced the cytotoxic activity of Kilkyungtang against A549 and B16-Fo cells by 20% and 50%, respectively. The Oldenlandia-added kilkyungtang also potentiated the cytotoxicities of mitomycin and 5-fluorouracil. ar-turmerone, isolated from the root of Curcuma longa, potentiated the cytotoxic activity of sesquiphellandrene(isolated from the same root), aurapten(isolated from Aurantii semen) or cyclophosphamide by 10 times.

The purpose of the processing(修治) of Chinese drugs is to remove unusable parts of plants and to eliminate toxicities as well as to produce new active components in drugs. On a occasion of study on the anthelmintic drugs against the chinese fluke(Clonorchis sinensis, 肝디스토마), we have observed that the processed mume fruit(烏梅) possessed a very very potent clonorchicidal effect, while the methanol extract of the non-processed fruit inactive. The active component was isolated from the processed mume and identified as 5-hydroxymethylfurfuryl aldehyde. This substance does not occur in the immature fruit and was found only in the processed one. We have heated the immature fruit in an oven at 90°C for 52 hrs and found that the heated fruit came clonorchicidal. As demonstrated in these and other examples cited in this presentation, the natural products chemistry is contributory to unveiling the drug effect ensued from the processing and the synergic effect of Oriental medical drug combinations, and to rationalization or modernization of the traditional medicine.

---

\* 忠南大學校 藥學大學

## 1. 서 론

일반적으로 보면 전통의약은 역사가 오래된 나라 일수록 그 뿌리가 깊다. 중국, 한국, 인도, 에짚트, 유럽제국이 그러하며, 미국과 같이 짧은 역사의 나라들은 전통의약이 성행할 역사적 배경을 갖고있지 않다.

특히 중국의 전통의약은 세계에서 가장 긴 역사를 갖고 있다. 그럼으로 중국인들은 전통 약 분야에서 이론적으로나 세계에서 가장 많은 경험을 갖고 있다. 中醫藥의 理論은 陰陽五行說에 기초하고 있으나 歷史的으로 보아 그 내용과 해석의 可變性으로 인하여 이를 정확히 적용하기란 매우 힘든 것으로 알려져 있다.

본 발표에서는 이들 중의약이론 및 실제로부터 얻어진 결과중 극히 일부분에 한하여 논하고 중의약의 경험의 타당성을 밝혀 보려한다. 중국은 한국, 일본등에서도 성행하고 있는것으로 그 명명을 Hong-Yen Hsu등(1)의 책명을 따라 東醫藥物(Oriental Medical Medica)로 하는 것이 더 적합하다고 생각된다. 서양식 방법론으로 중의약자재를 연구하기란 어렵다. 적어도 중의약의 의미를 서양식 분석적 사고 방식으로 성급하게 해결할 수는 없는 것으로 생각된다. 중의약물의 연구에 접근하기 어려운 점은 서양식 분석적 사고 방식에 맞은 기준 설정이 매우 어렵다는 것이다. 한약한첩을 다려 먹었더니 신경통이 나왔다고 말하고는 있으나 그약이 이미 잘 알려져 있는 시중의 어떤 신경통약의 효과에 비교하는 임상연구는 없다. 이는 내과영역으로 들어 가면 더 어렵고 더 모호해진다. 또한편으로는 용어에 내재하는 의미가 서로 다르다는 것이다. 예컨데 해열제라고 하면 현대식으로 antipyretics라고 부르고 이는 실제 온도계상의 열이 내려가는 약제를 의미하나, 중의약에서 淸熱

藥(febrifuges)이라고 그 적용범위가 매우 넓다. 온도계를 측정하기 힘든 裏熱은 이 범주에 속한다. 또한 열병의 병인에 따라 약물을 달리 쓴다. 거의 모든 약학용어의 의미가 다르다. 그럼으로 중의약물의 개념을 고수하면서 해열제를 개발하려면 매우 혼잡스러움을 알 수 있다.

그럼에도 천연물화학자로서 중의약물에 가장 접근하기 좋은 부분이 있는 바 이는 修治法과 相乘作用이라 생각된다.

修治는 그야말로 實際的, 經驗的 產物으로써 이론적 뒷받침이 없이 천연물화학의 방법론 만으로도 그 의미를 밝혀낼 수가 있다. 중의약에서 수치의 방법은 수없이 많다. 그중 물에 의한 수치법과 불에 의한 수치법에 관하여 논하고자한다.

相乘作用 또는 相加作用은 중의약 處方構成과 藥作用에 중요한 역할을 하고 있다. 위에서 언급한 바 중의약의 상승작용의 관찰은 보다 용이 할 것으로 기대된다. 예컨데 살세포성 처방이 있다고 생각하자. 처방을 분해하여 살세포성 약재를 찾아내고, 또한편으로는 이들약재의 세포독성을 증강시키는 약재를 처방중에서 찾는 것이다. 이 경우 세포독성 약재의 작용강도가 기준이 되기 때문에 상승약재로 부터 연구 결과를 낼 가능성이 높다. 기존 처방에 상승작용을 하는 약재를 보완하는 경우에도 기존 처방자체가 기준이 될것으로 효과의 차이를 관찰하기가 쉬워질 것이다.

본 발표에서는 중의약처방에 대하여 또는 單味생약내에서의 상승작용과 수치에 따른 약재의 작용변화에 대한 연구내용 몇가지를 소개하고자 한다.

## 2. 修治에 의한 毒性低下效果

## 2-1. 부자의 경우

附子類는 부정맥에 효과, 진통작용, 소염작용등 좋은 약작용을 보이는 약제이나

그의 猛毒性으로 인하여 그 사용이 제한을 받고 있다. 예컨대 독성성분중의 하나인 aconitine은 생쥐에 대하여 0.5mg/kg의 LD50 값을 보이는 것으로 맹독성임을 알 수 있다. 부자의 독성을 감소시키기 위한 수치법은 예로 부터 여러가지로 개발되어 있다. 그 중 가장 간단한 방법은 열에 의한 수치법으로 이에 관하여 소개하고자한다. 부자의 주작용물질인 aconitine은 acetyl기, benzoyl기, 그리고 cycloalkane 환에 oxy기가 여러개 결합되어 있다. 열이나 산, 알칼리에 매우 민감할 것으로 기대된다. Hikino등은 일본부자의 열처리에서 수분함량의 영향을 관찰하였는데 물의 함량이 증가 할수록 에스터의 가수분해는 잘 일어났음을 발견하였다. Table 1중 A.japo-1은 건조뿌리를 100°C에서, A.japo-2는 수분 함량이 20%, A.japo-3는 물함량이 4배인 조건에서 가열하였을 경우 알칼로이드의 변화를 본 것이다. 물 함량이 4배가 되게하고 4시간 가열하면 aconitine 및 mesaconitine의 함량은 4분의 1로 줄어들고, 대신 독성이 적은 benzoylaconine과 benaoylmesaconine의 함량이 4배 감소함을 보고하고있다. 또한 역시 acetyl 및 benzoyl에스터인 hypaconitine도 열처리후 그 함량이 반으로 감소하는 반면, 그 분해산물인 benzoylhypaconine은 2배로 증가하였다. 열처리후 일본부자 자체의 독성도 현저히 감소하였다고 보고하고 있다.

또한 박신영등은 시중 여러가지 부자를 120, 1.2 파운드 압력하에서 1시간 가열하여 그 알칼로이드함량을 측정할 때 Table 2과 같다. 건부자의 경우 mesaconitine평균함량 51%에서 열처리 후에는 10%로 줄고, 대신 그 분해산물인 benzoylmesaconine은 10%에서 53%로 증가하고, 또 aconitine은 19%에서 7%로 감소하였다.

Hikino의 결과와 박신영의 결과는 대체로 같다. 이들 화학적변화는 Scheme 1에

식으로 표시 하였다.

윤혜숙등은 마이크로파를 사용하여 부자를 수치하는 방법을 개발하였다. 그들은 건조부자에 물을 가하고 부역용 전자오븐에서 10분동안 照射하였던 바, 건조부자중 98 $\mu$ g/g 함유되어 있는 aconitine은 39 $\mu$ g/g으로 감소하였으며, mesaconitine은 162 $\mu$ g/g에서 73 $\mu$ g/g으로 감소하였음을 보고하였다. 그들은 이 감소된 함량은 시중의 가공부자와 차이가 없었으며, 짧은 시간내에 수치가 되는 것이 본 방법의 장점이라고 결론지었다.

그러나 microwave에 의한 성분의 감소는 관찰하였으나 생성된 성분에 관한 언급이 없다. Microwave가 에스터등의 가수분해 반응을 촉매하고 있음으로 단순열처리로 생성된 알칼로이드와 성질이 다른 물질이 생성될 수도 있을 것이다.

위의 예들에서 보는 바와 같이 천연물의 품질관리 기술, 천연물화학적 방법론의 개발 및 응용은 부자의 실용화에 크게 기여하고 있음을 알 수 있다.

### 3. 처방자체가 수치법인 경우

#### 3-1. 감초와 berberine 함유처방

Noguchi등은 甘草와 黃連을 함유하는 탕액은 고미의 감소 및 항균작용이 소실됨을 관찰하였다. 이는 감초의 감초산과 황련의 항균성분인 berberine류가 반응하여 水難溶性의 berberine glycyrrhizinate가 형성되고 여과시 제거되기 때문인 것이라 하였다. 황련, 황백을 함유하는 처방이 항균성을 목표로 한다면 감초의 사용은 약가의 저하 또는 소실을 유발하게 될 것이지만, 다른 약효를 기대하는 경우에는 오히려 과량의 berberine류를 제거하는 해독제로써의 역할을 한다고 보아야 할 것이다.

## 4. 수치에 의한 작용물질의 생성

## 4-1. 오매의 구충작용

全國韓方醫學 綜合研究會가 발간한 韓方經驗確囊에 보면 崔選甲과 李在春은 각각 그들의 蛔蟲구제처방에 烏梅를 사용하고 있다. 본인등은 肝디스토마 구제약물을 발견하기 위하여 223여종의 생약을 수집하여 스크리닝한 바 있다. 이때 生藥選擇의 優先順位를 한방에서 흔히 사용하는 구충약에 두었다. 이 스크리닝에서 烏梅의 메탄올 추출물이 肝디스토마의 幼蟲에 대하여 강력한 구충력을 나타냄을 발견하였다. 메탄올 추출물을 가한다음 석유에테르, 에테르, 초산에칠로 차례로 추출하여 3종의 용매분획을 제조하였다. 추출 후 남은 물층도 건조하여 물분획으로 하였으며, 이들 각 분획을 간디스토마의 被囊幼蟲을 奪囊시킨 탈낭유충과 접촉시켰다. 그 결과를 Table 3에 나타내었다. 이중 가장 강한 살충효과를 보이는 에테르 분획을 다량 만들어 물질분리를 시작하였다. 분리의 각 단계마다 실층실험을 행하여 작용물질의 행방을 추적하였다. 그 과정을 그림 2에 나타내었다. 이렇게하여 얻은 활성물질의 구조는 NMR등 일반적 분광학적방법으로 동정한 바 5-hydroxymethyl-2-furfuryl-aldehyde이었음을 알게되었다. 이 물질을 사용하여 간디스토마에 걸린 토끼의 간으로 부터 분리한 간디스토마 成蟲에 대한 살충효과를 관찰하였는데 그 결과는 Table 4에 나타내었다. 컨트롤 그룹이 72시간 이상 살아있는데에 비하여 이물질 1mg/ml의 농도에서는 10분 이내에 모든 성충이 모두 죽었다.

오매는 완전 성숙하기 이전의 매실을 훈연하여 검게 태운 제제이다. 수치전후의 성분화적인 차이를 보기 위하여 매실을 실험실오븐에 넣고 100°C에서 52시간 가열한 후 메탄올로 추출하고 HPLC를 행하

여 매실자체의 메탄올 추출물의 그것과 비교하였다. 그림 5에서 보는 바와 같이 청매의 메탄올 추출물중에는 흔적양의 5-hydroxymethylfurfural이 함유되어 있으나, 열처리한 매실에서는 이 물질이 다량 생성되어 있음을 볼 수 있다. 이 물질은 葡萄糖에 산을 가하고 가열하면 생성되는데 사실은 이미 오래전에 알려진 사실이다. 매실중에 구연산을 비롯하여 많은 양의 강도높은 유기산이 함유되어 있음은 잘 알려져 있다. 매실내에 존재하는 유기산과 포도당이 열에 의하여 Haworth반응을 하여 살충성 물질이 생성된 것임에 틀림이 없다.

이 결과는 수치를 함으로써 약재내에서 작용물질이 생성되는 좋은 예가 된다.

## 4-2. 산조인의 신경안정작용

中藥大辭典(江蘇醫學院 編:1977)중 酸棗仁항(5292번)의 泡制방법을 보면 깨끗한 산조인을 쇠술에 넣고 약한 불로 미황색이 될때까지 가열한 것을 炒산조인, 강한 불로 검게 될때까지 구운 것을 焦산조인이라 하였다. 功用主治란과 名家論述란을 보면 일반적으로 炒 또는 焦산조인은 心煩而不得眠등 보다 강한 수면효과를 요하는 증상과 傷寒虛煩多汗, 虛人盜汗등 강한 진정효과를 요하는 증상에 사용한다고 쓰여 있다.

韓등(1982)은 산조인으로 부터 새로운 peptide성 알칼로이드를 분리하여 그 구조를 밝혔으며, 또한 이들물질이 산조인의 수면진정작용의 주역의 성분임을 알았다. 그들은 修治과정중 약효의 상승 또는 신생은 이들 알칼로이드와 관계될 것으로 생각하고 알칼로이드 자체에 대하여 수치를 적용하였다. 즉 생쥐에 대한 hexobabital의 수면작용을 최대로 연장하는 sanjoinine A를 200°C로 가열하였던바 새로운 알칼로이드인 sanjoinine ah1이 생성됨을 밝혔고

그 구조를 세밀히 분석한 결과 sanjoinine ah1은 sanjoinine A[S-(-)형]의 하나의 광학이성체[R-(+)형]임을 밝혔다. 이 인조 알칼로이드 생성이 약효증강과 직결되리라 생각하고 수명연장효과를 측정하였는데 그 결과는 Table 5에 나타내었다. 두 번의 실험 전체를 조합하여 보면 1mg/kg 저농도 투여시에는 그 수명연장효과가 뚜렷하나 고농도에서는 별차이를 볼수 없다. 또한 그들은 산조인의 수면 진정효과성분인 Nornuciferin도 열반응에 의해서 lysicamidine으로 산화되는 것을 확인하는데 이변화로 인하여 작용이 증강되지는 않았다.(Table 5)

### 5. 상승작용

여기서 말하는 상승작용에는 상가작용의 개념이 포함된다.

#### 5-1. 백화사설초가미 길경탕의 세포독성 (김성훈등:1995)

醫學正傳(X 博: 1986)에서는 桔梗湯은 폐암의 초기에 사용된다.(박병훈) 김등은 (金聖勳:1995) 중국에서 전통적으로 암의 치료에 사용되고 있고 현재 한국내에서도 점차 그 사용빈도가 높아지고 있는 白花蛇舌草(Oldenlandia diffusa)를 위의 길경탕에 배합하여 소위 백화사설초 가미 길경탕을 구성하였다(Table 6). 또한 消腫효과를 갖고 있고 肺癰에 사용하고 있는 것으로 되어 있는 魚腥草를 배합한 어성초 가미 길경탕을 구성하였다. 기본처방인 길경탕 총량 58.4g에 백화사설초 6g 또는 어성초 6g을 배합하여 총량 64.4g인 가미 길경탕을 만들었다. 이를 후라스크에서 물 1리터와 같이 2시간 동안 다린다음 여과하고 여액은 진공증류기로 농축한 다음 농축액은 동결건조하여 사용하였다. 그림 6에는 길경탕(KKT), 어성초가미 길경탕

(KKT-I), 백화사설초 가미 길경탕(KKT-II)의 A549세포에 대한 세포독성을 비교하였다. 그림에서 볼수 있듯이 A549세포에 대하여 KKT는 control에 비하여 15%, KKT-I은 20%, KKT-II는 30%의 세포독성을 나타낸다. KKT를 기준으로 할때 같은 농도에서 KKT-I은 5%, KKT-II는 15%의 세포독성 증강효과를 보이고 있다. 백화사설초 배합량이 9%이고 세포독성 증가는 15%이다.

한편 이들 湯製의 B16-F0 흑색종세포에 대한 세포독성을 비교하였다.

그림 7에 그 결과를 표시하였다. 10<sup>3</sup> g/ml의 농도에서 KKT자체는 control에 비하여 각각 20%, KKT-I은 30%, KKT-II는 52%의 세포독성을 보이고 있으며, KKT에 비하여 KKT-I은 10%, KKT-II는 30%세포독성을 증강시키고 있다. B16-F0세포에 대하여는 어성초, 백화사설초 모두 세포중독 상승효과를 보이고 있으나, 백화사설초의 효과가 현저히 크다.

결론적으로 백화사설초 또는 어성초의 배합은 길경탕의 암세포에 대한 세포독성을 증가시키고 있으며 앞으로 동물실험, 독성연구등 계속연구의 필요성이 있다고 생각된다. 또한 백화사설초의 세포독성물질 또는 세포독성증강물질의 구조와 성질을 알아내어 이 효과를 과학적으로 설명하여야 할 것이다.

#### 5-2. 홍삼의 항암제의 세포독성 상승작용(안병준등:19xx)

發表者등은 인삼의 에테르분획에서 암세포주에 대하여 강력한 세포독성을 갖는 panaxydol등 polyacetylene 9종을 분리하고 구조와 작용간의 관계를 규명한 바 있다(Ahn et.al:1985, 1988a, 1988b, 1988c, 1989a, 1989b, 1989c). 이들 성분들은 그 성질과 용량등에 따라서 기지 세포독성물질에 대하여 相加 또는 相乘作用을 발휘

할 수 있을 것으로 기대된다. 본인등은 임상에서 사용하거 있는 항암제인 adriamycin, 5-fluorouracil, mitomycin C, Tamoxifen을 선택, 홍삼과 홍삼으로 부터 분리된 polyacetylene성분이 이들 항암제의 세포독성에 대하여 상가 또는 상승작용을 발휘하는지를 알아보고저 하였다. 실험결과 다음과 같은 지견을 얻었다. 1).그림 8에 볼수 있는 바와 같이 홍삼의 석유에테르 추출물은 A549세포에 대한 5-fluorouracil의 세포독성을 각각 33% 및 36%, 그리고 순수분리한 panaxyne은 29% 증강시켰다. 또 panaxyne과 panaxytriol은 SK-OV-3세포에 대한 5-fluorouracil의 세포독성을 각각 23%, 22%증강시켰고, 2). 그림 9에 나타난 바와 같이 홍삼의 석유에테르 추출물과 에테르추출물은 SK-OV-3세포에 대한 adriamycin의 세포독성을 각각 27%, 29%, 순수분리한 panaxydol은 22%증강시켰고, 3). 홍삼의 석유에테르 추출물과 panaxytriol은 A549세포에 대한 tamoxifen의 세포독성을 각각 46%, 27% 증강시켰고(그림 10), 4). 에테르 추출물과 panaxydol은 SK-OV-3세포에 대한 tamoxifen의 세포독성을 각각 20%, 17% 증강시켰으며(그림 11), 5). Panaxyne, panaxydol, panaxytriol은 A549세포에 대한 mitomycin C의 세포독성을 각각 20%, 18%, 28%증강시켰다(그림 12).

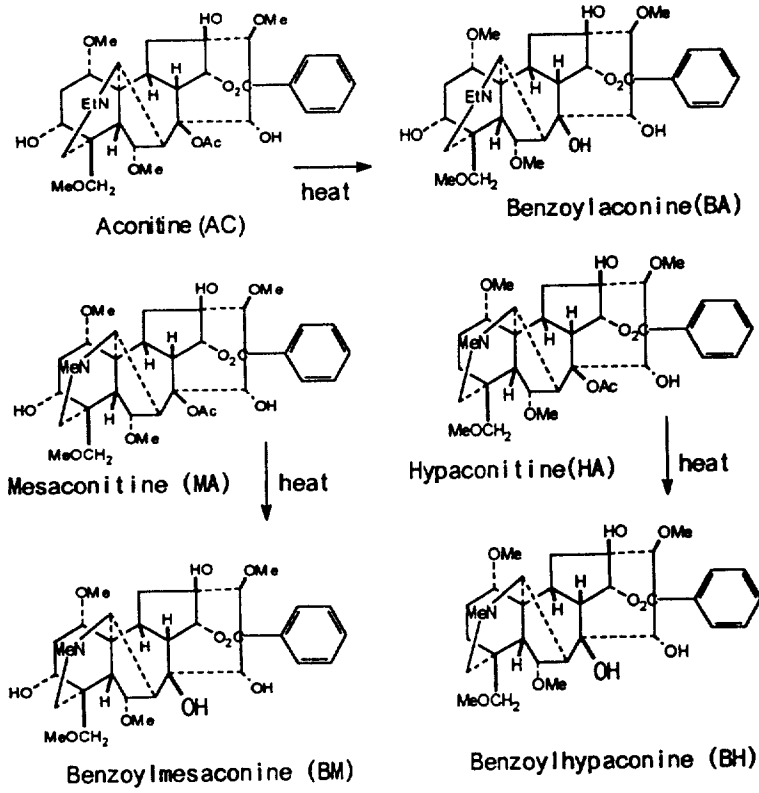
이들중 가장 증강효과가 좋은 것은 홍삼의 석유에테르 추출물의 A549세포에 대한 tamoxifen의 효과였다. Tamoxifen의 항암작용은 세포막의 투과성과 밀접한 관계가 있는 것을 고려하면 오히려 tamoxifen이 석유에테르 추출물의 세포독성을 증강시킨다고 보아도 좋을 것이다.

5-3. 鬱芩의 세포독성 상승물질(Ahn et.al;1989, 이운영, 안병준;1991)

鬱芩(*Curcuma domestica*)에 함유되어

있는 curcumol 및 curdione은 S-180세포를 이식한 흰쥐의 수명연장효과가 있는 것으로 보고되고 있다(Line et.al.;1985). 발표자들은 울금의 항암성물질을 체계적으로 연구하기 위하여 물질을 분리하던 중, 분리과정이 진행됨에 따라 분획물들의 L1210세포에 대한 세포독성이 급격히 감소함을 발견하였다(Scheme 2). 칼럼분획들을 각각 합쳐보았더니 Fr-II가 그 자체는 세포독성을 나타내지 않으면서 Fr-IV, Fr-III, Fr-1b의 세포독성을 증강시키고 있다는 사실을 관찰하였다(Table 7). Fr-III은 L1210세포에 대한 ED<sub>50</sub>값이 6.8  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이나 Fr-II와 혼합하면 거의 2배로 세포독성이 강해진다. 이 사실로 미루어 보아 Fr-II중에는 세포독성 증강물질이 함유되었음을 짐작할 수 있다.

Fr-II로 부터 해당물질을 분리하여 구조결정을 하였더니 이미 itokaxa등(1985)에 의하여 분리된 바 있는 ar-turmerone이었다. Fr-1b로 부터는 세포독성이 약한  $\beta$ -sesquiphellandrene을 분리하였다. ar-turmerone은  $\beta$ -sesquiphellandrene의 세포독성을 최고 4배 증강시키고 있다(Table 8). Table 8에는 본 실험실에서 분리한 세포독성 천연물 및 쉽게 구입할 수 있는 항암제 몇가지의 L1210세포에 대한 ar-turmerone의 세포독성 증강효과를 나타내었다. Compound III도 울금에서 분리된 일종의 sesquiterpene인데 ar-turmerone첨가에 의해 4배정도 세포독성이 증강되었다. 이물질은 지질의 항암성분인 aurapten의 세포독성을 8배정도 상승시키고있다. 합성항암제인 MeCCNU와 cyclophosphamide의 세포독성을 모두 10배 상승시키고 있다. ar-turmerone이 동일한 식물에 함유되어 있는 세포독성물질들로 하여금 세포독성을 유효세포독성 범위까지 상승시킨다는 것은 동의약의 측면에서나 생약학적인 측면에서 매우 중요한 일이며 생약의 품



Scheme 1. Structural change of toxic alkaloids of aconite tuber by heat treatment

Table 1. Change of Alkaloid Composition and Acute Toxicity of Aconite Roots during Heating(Hikino et al. Yakugaku Zasshi 1977)

Drugs	Heat(hr)	Alkaloids(%)				
		HA	MA+AC	BH	BM+BA	LD <sub>50</sub>
A.japo-1	0	0.11	0.22	0.03	0.06	0.09
	1	0.12	0.16	0.04	0.08	0.18
	2	0.11	0.13	0.05	0.10	0.51
	4	0.10	0.07	0.09	0.16	0.99
A.japo-2	0	0.11	0.22	0.03	0.06	0.09
	1	0.11	0.13	0.04	0.07	0.21
	2	0.11	0.11	0.06	0.15	0.68
	4	0.10	0.09	0.08	0.16	1.3
A.japo-3	0	0.12	0.19	0.04	0.06	0.11
	0.5	0.10	0.10	0.04	0.15	1.1
	1	0.09	0.10	0.06	0.20	1.6
	2	0.07	0.08	0.07	0.24	>10
	4	0.06	0.05	0.08	0.25	>10

A.japo-1; dried raw root was heated at 100 C° for the time course mentioned in Table, A.japo-2; dried root was heated with 20% water under the same conditions, A.japo-3; dried root was heated with 4 fold water under the same conditions, HA;hypoaconitine, MA; mesaconitine, AC; aconitine, BH; benzoylhypaconine, BM; benzoylmesaconine, BA; benzoylaconine.

#### Result;

By A. japo-3, HA tranformed to BH and MA/AC to BM/BA



Table 2. Contents of diterpene alkaloids of various Aconiti Tubers (raw and processed) by HPLC( $\mu\text{g}\%$ )  
(박영신등:1989)

Aconiti Tubers	MA <sup>b</sup>	AC	BM	BH	SUM <sup>e</sup>
Dried bu-ja	51.6(61.4) <sup>d</sup>	19.2(22.9)	10.4(12.4)	2.8 (3.3)	84.0
Dried bu-ja	10.8(13.3)	7.1 (8.8)	53.3(60.1)	9.5(11.7)	80.9
Dried O-du	31.4(51.0)	10.0(16.2)	11.6(18.8)	8.6(14.0)	61.6
Dried O-du(H) <sup>c</sup>	20.6(26.7)	5.0 (6.5)	34.8(45.1)	16.8(21.8)	77.2
Kyong-po bu-ja	13.8(30.8)	15.0(33.5)	10.4(23.2)	5.6(12.5)	44.8
Kyong-po bu-ja(H)	4.9(14.7)	3.8(11.4)	15.6(46.8)	9.0(27.0)	33.3

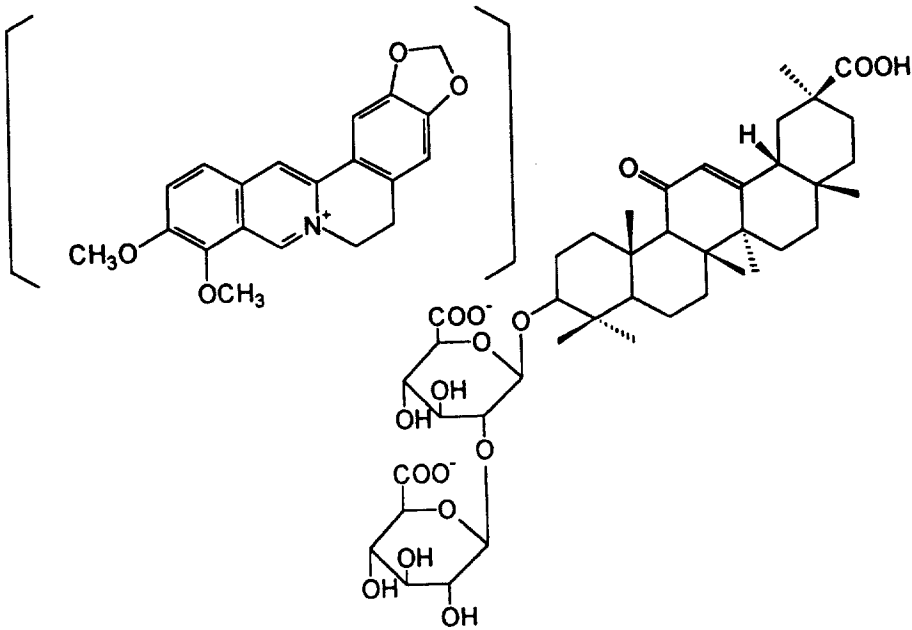


Fig.1. Berberine glycyrrhizinate

釜山崔還甲

主治 蛔虫

處方

加味練陳湯

苦練根 七錢

檳榔 使君子肉 龍眠肉

山查 各二錢

陳皮 半夏 赤茯苓 大黃 各一錢五分

甘草 五分

烏梅 二介

桃仁 十五粒

限三貼

釜山李在春

主治

蛔虫腹痛 一切腸虫

處方

練陳湯

苦練根 五錢

陳皮 半夏 干製

赤茯苓 山查

肉神曲 炒 檳榔 使君子 烏梅 川椒 去目各一錢 甘草 五分

水煎半溫服大人一貼 十才二回分服 五才三回分服 二三貼

Table 3. Wornicidal effect of the solvent fractions on the liberated metacercaria of *Clonorchis sinensis* in vitro(안 병준등: 1985,1986)

Fractions	First disappearance of oral sucker movement	Death of all the worms
Control	-	> 72 hr
Petroleum ether fraction	-	> 10 min
Ethyl ether fraction	10 sec	1 min
Ethyl acetate fraction	1 min	2 min
Water fraction	2 min	4 min

Control : Physiological saline was used for control.

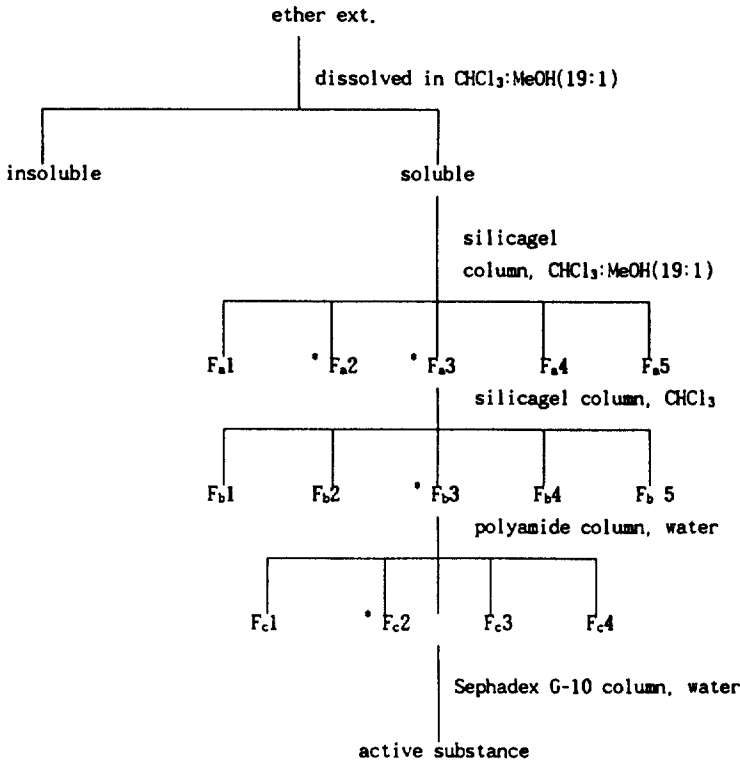
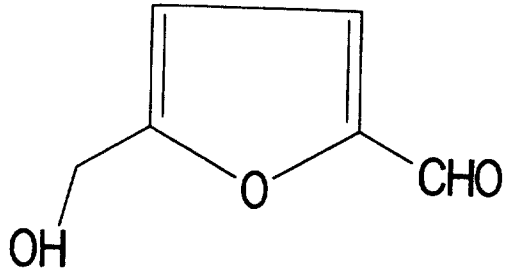


Fig. 2. Isolation of the active substance from the ether extract.



5-Hydroxymethylfurfural

Table 4. Wormicidal effect of the active substance on the adult of *Clonorchis sinensis* in vitro  
(안 병 준동: 1985, 1986)

Status of adult worm	Active substance( 1mg/ml)	Control
First appearance of convulsion	2 min	-
Death of all the worms	10 min	72 hr
Body relaxation after death	Yes	No

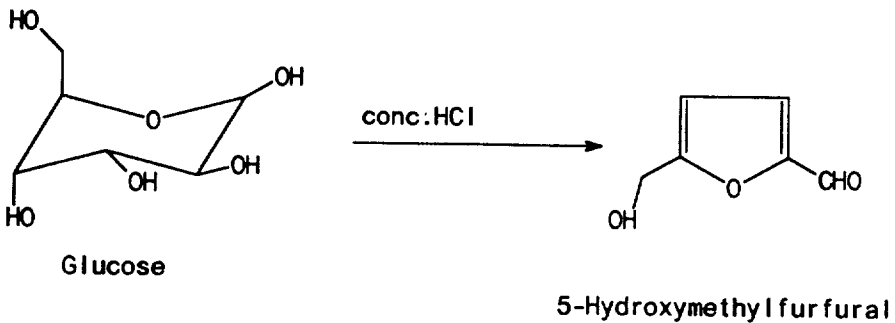
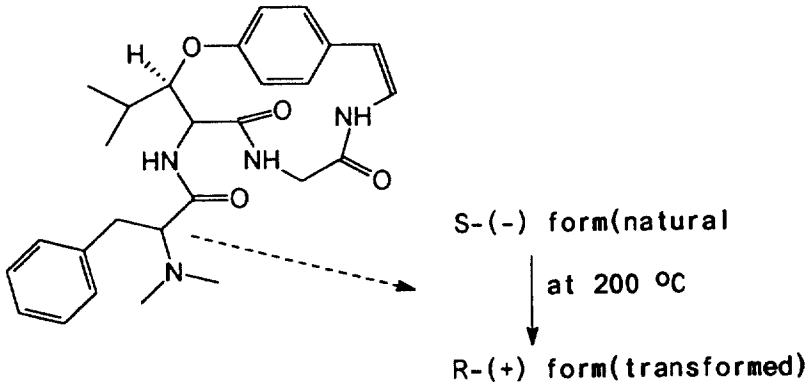


Fig.3. Transformation of glucose to 5-Hydroxymethylfurfural  
(Haworth et.al.; J.Chem.Soc 1944)

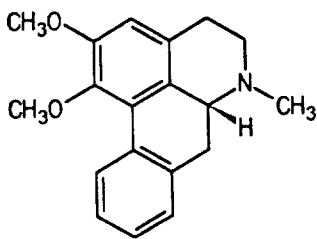
Table 5. Effects of Sanjoinine-A and -Ah1, Normuciferine and lysicamine on Hexobarbital-induced Sleeping Time of Mice(Han et.al.;Pure & Appl.Chem. 1989)



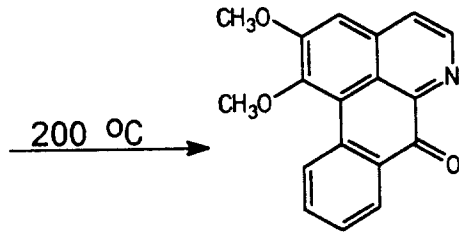
control	sanjoinine-A			sanjoinine-Ah1		
	1mg	3mg	10mg/kg	1mg	3mg	10mg
18.3 min	26	30		32	33	
11		25	45		39	46

control	Normuciferine		lysicamine	
29		46		44

Mean values, n=7



(-)-Nuciferine



Lysicamine

Table 6. Precicription of Kilkyungtang(KKT)

韓藥	生藥名	重量(g)
桔 梗	<i>Platycodi Radix</i>	8.0
貝 母	<i>Fritillaria Cirrhosae Bulbus</i>	8.0
當 歸	<i>Angelicae Gigantis Radix</i>	6.4
☒ 薑 仁	<i>Trichosanthis Fructus</i>	6.4
枳 殼	<i>Aurantii Fructus</i>	4.0
薏 苡 仁	<i>Coicis Semen</i>	6.4
桑 白 皮	<i>Mori Cortex</i>	4.0
防 己	<i>Stephaniae Tetrandrae Radix</i>	4.0
甘 草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	2.4
黃 ☒	<i>Astragali Radix</i>	4.0
杏 仁	<i>Armeniaca Amarum Semen</i>	2.4
百 合	<i>Lilii Bulbus</i>	2.4
Total amount		58.4

\*\* KKT-I;KKT 加 魚腥草(Houttuyniae Herba) 8g

\*\* KKT-II;KKT 加 白花蛇舌草(Oldenlandiae diffusae Herba) 8

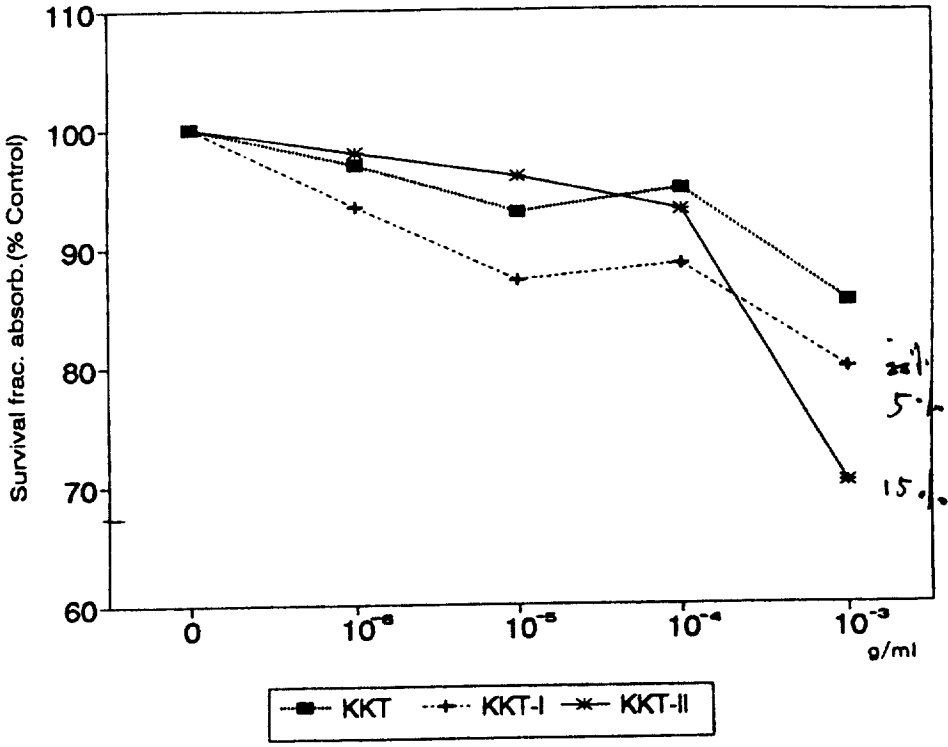


Fig. 7. Antitumor effects of KKT, KKT-I and KKT-II on A549 cell

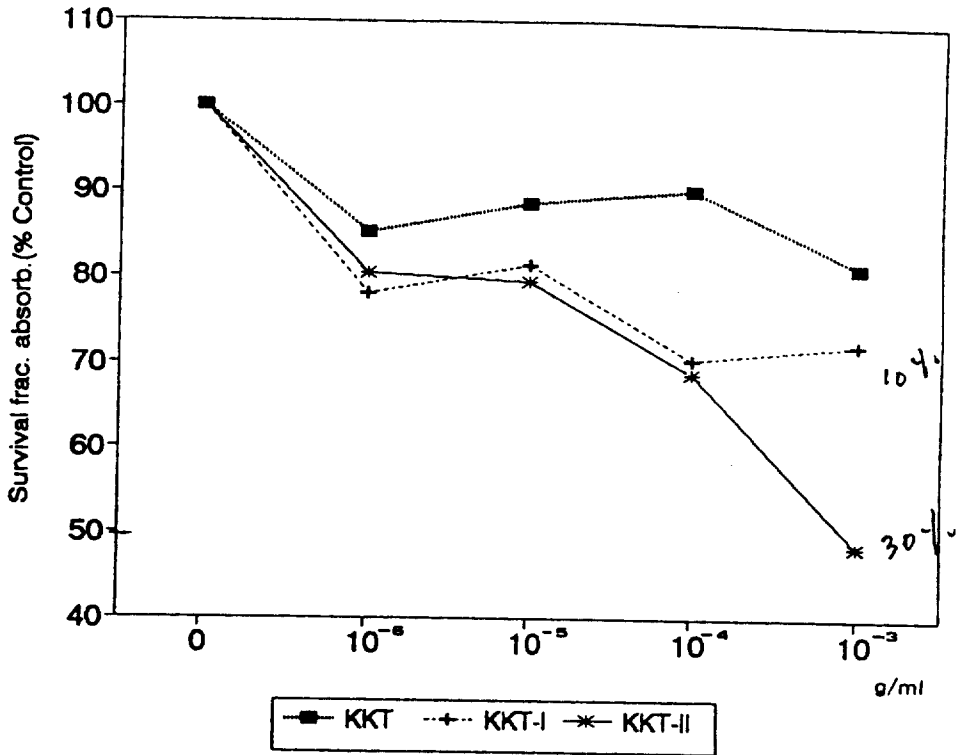


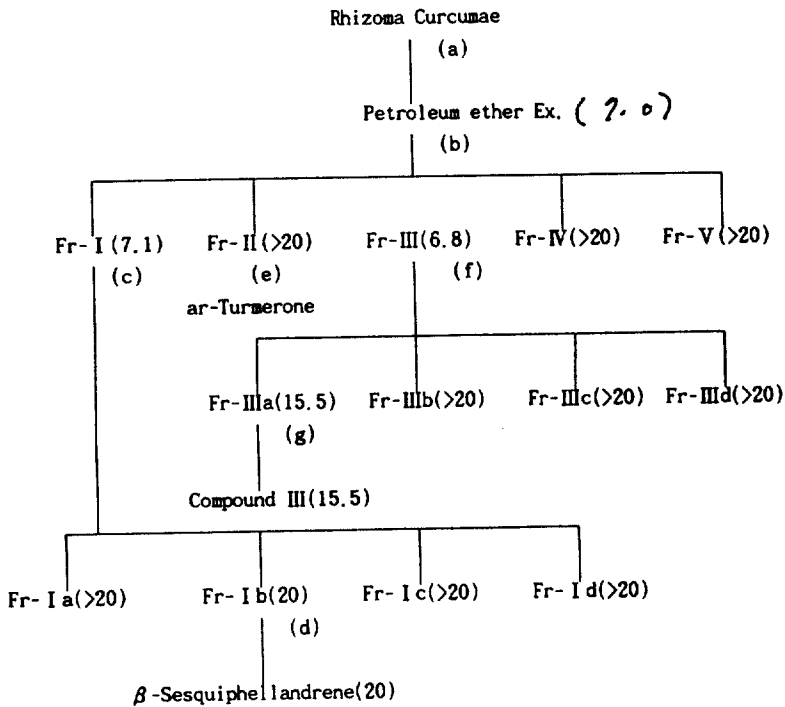
Fig. 6. Antitumor effects of KKT, KKT-I and KKT-II on B16-F<sub>0</sub> melanoma cell

Table. Cytotoxicity Enhancement of Red Ginseng Extracts and Polyacetylenes on A549 and SK-OV-3 Cell Lines

agents	cells	petr.ex	eth.ex	pn	pd	pt
5-FU	A549	33%	36	29	-	-
	SKOV-3	-	-	23	-	22
ADR	A549	-	-	-	-	-
	SKOV-3	27	29	-	22	-
TMX	A549	46	-	-	-	27
	SKOV-3	-	20	-	17	-



平消丹(평소단)  
 枳殼 30g 乾漆(炒) 6g 五靈脂 15g 鬱金 18g  
 白礬 18g 仙鶴草 18g 消石 18g 製馬錢子 12g



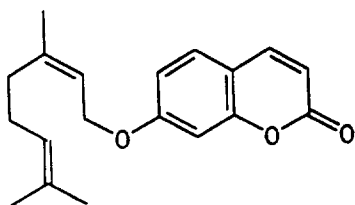
Scheme 2. Isolation of the cytotoxic principles from Rhizoma Curcumae. ED50 values( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) are in parenthesis.  
 (a): extracted with petroleum ether for 72 hrs. (b): chromatography on silicagel column(SC), benzene/acetone(1:0-3%, gradient), (c): chromatography on SC, n-hexane/acetone(1:0-1%, gradient), (d): chromatography on SC, benzene, (f): chromatography on SC, cyclohexane/ethylacetate(98:2), (g) chromatography on SC, n-hexane/acetone(98:2).

Table 7. Cytotoxicity enhancement of the fractions by Fr-II (ED<sub>50</sub>>20)

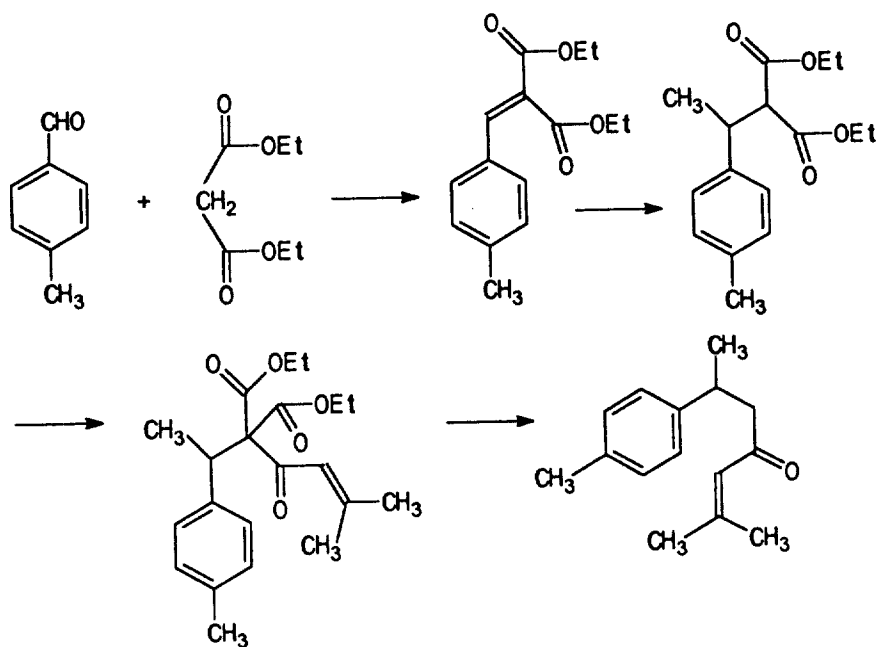
Fractions	ED <sub>50</sub> ( $\mu$ g/ml)	Fractions	ED <sub>50</sub> ( $\mu$ g/ml)
Fr-III	6.8	Fr-IV	> 20
Fr-V	> 20	Fr-Ia	> 20
Fr-Ib	20	Fr-Ic	> 20
Fr-Id	> 20	Fr-II+Fr-III	3.5
Fr-II+Fr-IV	17.8	Fr-II+Fr-V	> 20
Fr-II+Fr-Ia	> 20	Fr-II+Fr-Ib	7.3
Fr-II+Fr-Ic	> 20	Fr-II+Fr-Id	> 20

Table 8. Enhancement of the cytotoxic activity of some cytotoxic substance by ar-turmerone.

Compounds	Mol ratio <sup>a</sup>					
	3 : 1	2 : 1	1 : 1	1 : 2	1 : 3	0 : 1
$\beta$ -Sesquiphellandrene	4.9	5.1	5.2	8.2	8.5	20.0
Compound III	-	3.9	6.6	7.1	-	15.1
Aurapten	-	2.8	1.6	1.2	-	10.1
Skullkapflavone II	-	2.4	4.8	3.7	-	3.8
Panaxydol	-	0.031	0.028	0.03	-	0.03
Acetylshikonin	-	0.09	0.09	0.12	-	0.10
MeCCNU	-	0.71	0.28	0.48	-	2.81
Cisplatin	-	0.16	0.14	0.15	-	0.15
Mitomycin-C	-	0.11	0.12	0.09	-	0.10
Cyclophosphamide	-	1.31	1.81	1.73	-	12.7
5-Fluorouracil	-	0.08	0.09	-	-	0.15
Mephalane	-	0.15	0.15	0.14	-	0.31
Adriamycin	-	0.01	0.01	-	-	0.009



Auraptene, cytotoxic principle from *Poncirus trifoliata*



Synthesis of racemic ar-Turmerone(simplified)

질관리등에 유의할 필요가 있다고 본다. 보다 중요한 것은 타 생약의 성분에 대하여 상승작용을 하는 것이다. 賈xx(1979)의 單行本 癌瘤防治研究에 보면 平消丹이라는 처방이 거의 모든 암종의 기본처방이 되어있다. 이 처방의 구성을 보면 枳殼, 乾漆, 五靈脂, 鬱芩, 白礬, 仙鶴草, 消石, 製馬鐵子로 되어있다. Aurapen함유 약재인 지각과 ar-turmerone함유 약재인 울금이 동시에 들어 있다는 것은 우연만은 아니라고 본다.

또 한편으로 ar-turmerone은 vinca alkaloid중 vinblastine의 HL-60및 KG-1 세포에 대한 세포독성을 각각 8.6배, 6배 증강시키고 있다. 이와같이 ar-turmerone은 식물성분의 세포독성을 증강시키는 빈도 많은 것으로 보아 동의약 지향적 작용을 하고 있으며, 항암제 처방구성에 활용할 구 있도록 보다 많은 연구를 해야 할 것이다. ar-turmerone은 합성 항암제의 세포독성을 등상시키고 있어서 항암제의 보조제로서의 역할도 기대된다.

## 결 언

1. Itokawa,h. Hirayama,H. Funakoshi,K. : Chem. Pharm. Bull. 33, 3484(1895)
2. Line, E.J. and Li,W.L. : Anticancer chinese drugs : structure-activity relationships. Advances in Chinese Medical Reserch, ed. by H.M.Chang et.al., 1985, pp435.
3. HSU : Oriental Materia Medica, a coccise dictionary, 출판사, 연도
4. 崔選甲 : 韓方經驗確囊, 全國韓方 綜合研究會, pp104, 戊戌年
5. 李在春 : 위와 동일함
6. 賈NN : 癌瘤防治研究, 韓醫藥情報社 企劃編著, 1979년
7. Han, B. H. PARK, M. H. ,Park, J. I. : Chemical and phamacological studies on

sedative cyclopeptide alkaloides in some Rhamnaceae plants. Pure & Appl. Chem. 6, 443-448(1989).

8. Rhee, J.K., Woo, K.J., Baek, B.K. and Ahn, B.Z. : Screening of wormicidal chinese raw drugs on Clonorchis sinensis. Am. J.chinese.Med., 10, 277-283(1981)

9. 광영실, 류성호, 백병걸, 이재구, 안병준 : 烏梅의 肝디스토마 살충물질에 관한 연구, 약학회지 29, 32(1985)

10. Haworth, W,N. and Jones, W.G.:The conversion of surcrose into furan compounds. Part I. 5-Hydroxymethylfurfural dehyde and some derivatives. J.Chem.Soc., 1944, 667

11. Noguchi, M., Kubo, M., Hayasgi, T., and Ono,M. : Shoyakugaku Zasshi 32, 104-110(1978a)

12. Noguchi, M. : Chem. Pharm. Bull. 26, 2624-2629(1978b)

13. Noguchi, M., Kubo, M., and Maka, Y. : Yakugaku Zasshi 98, 923-928(19 78d)

14. Noguchi, M. and Hasimoto, Y. : Shoyakugaku Zasshi 37, 56-61(1983)

15. Dong, Y.L., Chen, W.Z., Ding, G.S. : Comparison of arrhythmic effects of aconitine and its 5 analogs. Acta Pharmacol.Sin 2, 173-176(1981)

16. 박신영, 정보섭, 이형규, 이현선, 유종현 : 無毒附子の 제조에 관한 연구. 생약학회지 20, 25-31(1989)

17. 유혜숙, 유경숙, 이숙연, 이연희, 광의중, 김기협 : 마이크로파를 이용한 새로운 수치방법

18. 김성훈, 李光湖의 박사논문 “桔梗湯, 加味桔梗湯이 폐암주, 면역세포 및 조직변화에 미치는 영향. 대전대학교대학원. 1995

19. 안병준, 이유희, 김신일 : 홍삼으로부터 암세포독성증강물질의 분리.. 대한아

학회지 24, 759-806(1992)

20. 中藥大辭典 : 江蘇醫學院 編, 上海科學技術出版社. 1977. pp2534

21. 안병준, 1988-1989(유희문헌 15-20번)

22. 이윤영, 유관희, 김상용, 안병준 : 백혈병 세포주에 대한 ar-turmerone, 자근 및 황금추출물에 의한 항암제의 세포독성 증강효과. 약학회지 35. 203-215 (1991)

23. 안병준, 이재구 : 간디스토마에 작용하는 천연물 및 유사체. 약학회지 30. 253-265(1986)