

厚朴과 土厚朴의 소장운동에 미치는 영향에 대한 연구

이경진¹, 박근용¹, 박규하¹, 류광현², 김태완³, 함인혜¹, 부영민¹, 최호영^{1*}

1 : 경희대학교 한의과대학 본초학교실, 2 : 경북대학교 약학대학
3 : 경북대학교 수의과대학 생리학교실

The Effects of *Magnoliae officinalis* Cortex and *Machili thunbergii* Cortex on Small Intestinal Motility

Kyungjin Lee¹, Geun-Yong Park¹, Kwang-Hyeon Liu², Tae-Wan Kim³, Inhye Ham¹,
Youngmin Bu¹, Ho-Young Choi^{1*}

1 : Department of Herbology, College of Oriental Medicine, Kyung Hee University
2 : College of Pharmacy and Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Kyungpook National University
3 : Dept. of Physiology, College of Veterinary Medicine Kyungpook National University

ABSTRACT

Objectives : *Magnoliae officinalis* Cortex (MOC) has been used in traditional medicine for digestive diseases in Korea, China and Japan. However, *Machili thunbergii* Cortex (MTC) also has been used as a substitute of MOC in Korea sometimes. Thus, this study was carried out to investigate and compare the effects of MOC and MTC on intestinal motility of isolated small intestinal segments from ICR mouse.

Methods : Changes in motility were recorded *via* isometric transducers connected to a data acquisition system and amplitude, frequency and area under the curve (AUC) of intestinal spontaneous phasic contraction were compared.

Results : The MOC extracts (1~30 μ g/mL) dose-dependently decreased both amplitudes and frequencies of the spontaneous phasic contraction, but not AUC. However, high concentration of MOC (100 μ g/mL) evoked tonic contraction. And it was not inhibited by tetrodotoxin, a sodium channel blocker, and nifedipine, a L-type Ca²⁺ channel antagonist. These results suggested that MOC (100 μ g/mL)-induced tonic contraction is not mediated by nerve or L-type Ca²⁺ channel. On the other hand, the MTC extracts dose-dependently inhibited amplitude and AUC, but not the frequency.

Conclusions : Although both MOC and MTC affected intestinal motility, MOC is more effective on intestinal motility than MTC. And MOC has been used as a traditional medicine for a long time but not MTC. Thus, we suggested that MTC should not be used in Korea as a substitute of MOC and MOC might be useful traditional medicine for gastrointestinal disease. The mechanism of MOC is still remained to elucidate.

Key words : *Magnoliae officinalis* Cortex, *Machili thunbergii* Cortex, small intestine, intestinal motility

서 론

厚朴은 목련과(Magnoliaceae)에 속하는 낙엽교목인 厚朴(川朴, 湖北厚朴) *Magnolia officinalis* Rehd. et Wils.과 凹葉厚朴(溫朴, 溫州厚朴) *M. officinalis* Rehd. et Wils. var. *biloba* Rehd. et Wils.의 수피로 중국 약전¹⁾에 수재되어 있고,

일본약국방²⁾과 대한약전³⁾에는 일본후박(和厚朴) *M. obovata* Thunb의 수피를 건조한 것도 같이 수재하고 있다. 국내에서는 녹나무과(Lauraceae)에 속하는 상록교목인 후박나무 *Machilus thunbergii* Sieb. et Zucc.와 왕후박나무 *Machilus thunbergii* var. *obovata* Nakai의 수피가 일부 厚朴의 대용품으로 사용되고 있으며, 시중에서는 土厚朴이라고 칭하고 있다⁴⁾.

*교신저자 : 최호영. 서울시 동대문구 회기동1 경희대학교 한의과대학 본초학교실.
· Tel : 02-961-9372. · E-mail : hychoi@khu.ac.kr.
· 접수 : 2011년 11월 1일 · 수정 : 2011년 11월 27일 · 채택 : 2011년 12월 16일

厚朴은 〈神農本草經〉⁵⁾ 中品에 『味苦溫 主中風傷寒頭痛寒熱 驚悸 氣血痺 死肌去三蟲』이라 처음 수재되었고, 〈名醫別錄〉⁶⁾에는 『大溫無毒 溫中益氣 消痰下氣 療癰亂急腹痛脹滿 胃中冷逆 胸中嘔不止 洩痢淋露 除驚 去留熱 心煩滿 厚腸胃』라 하였으며, 溫中下氣 散滿止痛 消痰化食의 효능으로 霍亂 嘔吐 腹痛 脹滿 腸鳴 瀉痢 宿食不消 등의 치료에 상용하는 한약재이다.

효능 연구로 한국산 土厚朴은 진통작용이 있으며, 적출 장관에 대해 지속적인 수축을 한다고 Lee 등⁷⁾은 보고하였고 실험동물의 소화관 수축능 억제, 장관의 자동운동 억제작용 및 이완작용, 위액분비 감소, 담즙분비 증가, 항위궤양, 항균효과 등이 있는 것으로 Lee 등⁸⁾은 보고하였다.

厚朴의 주요성분인 magnolol은 비교적 강한 항균작용이 있고, magnolol과 honokiol은 중추성 근이완 작용, 항궤양, 항알러지, 항염증, 항산화 작용이 있다고 張 등⁹⁾이 보고하였다. 厚朴의 수치 전, 후 magnolol 함량은 낮아지지만 시험관 내에서 최종당화산물 생성억제 효능이 증가한다고 Kim 등¹⁰⁾은 보고하였고, 정신병 환자의 정신과 약물에 대한 변비에 厚朴이 효과가 있다고 Li 등¹¹⁾은 보고하였고, 厚朴이 저온조건에서 흰쥐의 담즙분비를 촉진시킨다고 Meng 등¹²⁾이 보고 하였다. 또한 厚朴의 품질과 관련하여 HPLC측정법으로 산지에 따라 magnonol 과 honokiol 함량이 차이가 있었으며, 특히 포제 방법에 따른 magnonol 과 honokiol 함량은 비교적 큰 차이가 있었다고 Feng 등¹³⁾은 보고하였고, 厚朴의 產地에 따른 magnonol 과 honokiol 함량비교에서 湖北 鶴峰産 厚朴에서 가장 높은 함량이 나타나고, 厚朴葉도 함량이 25%된다 고 하여 대용품으로 사용될 수 있다고 Li 등¹⁴⁾이 보고하였다.

土厚朴은 중국과 일본에서는 厚朴으로 사용하고 있지 않으며, 국내에서만 일부 土厚朴을 厚朴의 대용품으로 사용하고 있는 실정이다. 溫中益氣 消痰下氣하는 厚朴의 효능은 소장운동과도 관련되어 있을 것이라는 점에 착안하여, 흰쥐에서 적출한 소장의 운동에 대한 厚朴과 土厚朴의 효능을 비교 연구하여 유의한 결과를 얻었기에 이를 보고하고자 한다.

재료 및 방법

1. 재료 및 시약

厚朴 *M. officinalis*과 후박나무 *Machilus thunbergii*의 건조된 수피(각각 '厚朴' 과 '土厚朴')는 서울 경동시장에서 기원과 산지를 확인하여 구입하였다. 각각의 추출물은 dimethyl sulfoxide (DMSO, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA)에 녹여서 1~100 mM의 stock 용액을 만든 후 실험 전에 희석하여 사용하였다. Magnolol과 honokiol은 Wako Pure Chemical Industries, Ltd. (Tokyo, Japan)에서 구입하였으며, 역시 DMSO에 녹여서 1~100 mM의 stock 용액을 만들어 사용하였다. 배양액내의 최종 DMSO 농도는 0.2%를 넘지 않게 하였다. Tetrodotoxin (TTX, Sigma Chemical Co.)은 증류수에 녹여서 stock 용액을 만들었고, nifedipine (Sigma Chemical Co.)은 DMSO에 녹여서 stock 용액을 만들어 사용하였다. 본 실험에 사용한 Krebs 용액의 조성은 다음과 같다 (mM); NaCl 118, KCl 4.7, KH₂PO₄ 1.2, MgSO₄ 1.2, NaHCO₃ 25, CaCl₂ 2.5, glucose 11, pH 7.4 by HCl.

2. 실험동물 및 평활근 분절의 제작

체중 30~40 g의 ICR 마우스를 암수를 구별하지 않고 사용하였으며, 경추탈골법으로 희생시킨 후 小腸을 분리하였다. 소장은 회맹부에서 약 5 cm 떨어진 부위로부터 1 cm 크기의 분절 (segments)을 2~4개를 만들어 실험에 이용하였다. 이때 Krebs 용액에 혼합가스(95% O₂, 5% CO₂)를 계속 공급하였다.

3. 기록장치의 설계

pH 7.4 로 조정된 Krebs 용액이 담긴 10 mL 용량의 장기 수조의 중앙에 tissue holder를 넣어 고정된 후, 소장 분절의 상단은 등척성 근수축변환기 (FT-03, Grass, USA)에 연결하여 0.5 g의 기본 장력을 가하였다. 이후 1시간 동안 안정화를 시켰으며, 이 기간 동안 약 15분 간격으로 배양액을 교체하였다. 데이터의 기록과 저장은 Powerlab과 소프트웨어 Chart 5.2 (ADInstruments)로 평활근의 수축과 이완을 기록하였다. 장기 수조내의 온도를 35±0.1°C로 일정하게 유지하면서 혼합 가스를 지속적으로 공급하였다.

4. 자료 분석 및 통계

약물을 투여하기 전과 투여 후 각각 30초 동안의 위상성 수축의 크기, 빈도 그리고 Areas under the Curve (AUC)를 측정된 후 각 농도에 따른 변화는 약물 투여 전의 값에 대한 백분율(%)로 계산하여 Mean±S.E.으로 나타내었다. AUC의 경우 약물 투여하기 전의 basal tension 값을 기준으로 삼았다. 유의성 검정은 Student t-test를 사용하여 p<0.05일 때 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 소장 운동에 대한 효능 비교

마우스 소장 분절을 길이방향으로 장기수조에 넣어 縱走筋의 운동을 측정하였을 때 자발적인 위상성 수축을 나타냈다. 이러한 자발적 수축의 크기는 0.29±0.03g이었으며, 분당 43.6±1.9회의 빈도로 나타났다. 자발적인 수축이 안정화 되었을 때, 시료를 농도 (1~100 μg/mL) 누적적인 방법으로 투여하였다.

厚朴은 저농도 (1~30 μg/mL)에서는 농도 의존적으로 마우스 소장의 위상성 수축을 현저하게 억제하였고, 긴장성 수축도 역시 감소되었으며, 고농도(100 μg/mL)에서는 위상성 수축을 완전히 차단하였으나 긴장성 수축은 오히려 증가시켰다(Fig. 1A). 위상성 수축의 크기와 빈도는 모두 厚朴 추출물에 의해 농도 의존적으로 감소되었으며, IC₅₀는 각각 14 μg/mL, 53 μg/mL 이었다(Fig. 1B, C). AUC는 저농도 (1~30 μg/mL)에서는 농도 의존적으로 감소되었으나 고농도 (100 μg/mL)에서는 반대로 증가되는 V자 모습의 반응을 보였다. 厚朴 추출물 30 μg/mL에서는 긴장성 수축이 많이 감소되는 관계로 음의 값 (-8.4±5.4%)을 갖게 되었으며, AUC의 크기가 50%로 감소되는 농도는 14 μg/mL 이었다(Fig. 1D).

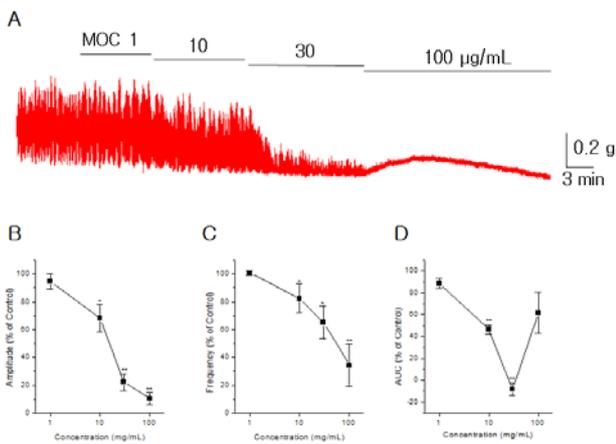


Fig. 1. Effect of *Magnoliae officinalis* Cortex (MOC) on the small intestinal motility. Both amplitude and frequency of the spontaneous phasic contraction were dose-dependently decreased(A-C) by MOC extracts. However, the AUC showed biphasic pattern. At low concentration of MOC extracts (1~30 µg/ml), the AUC was dose-dependently decreased. But, at the high concentration (100 µg/mL), the AUC was increased because the tonic contraction was evoked(D). The results are expressed as mean±S.E. (n=6). *p<0.05, **p<0.01.

土厚朴 추출물 (1~100 µg/mL)은 소장의 운동에 대하여 두 가지 형태의 억제 효과를 나타내었다. 하나는 투여시 일시적으로 위상성 수축의 크기를 감소시키는 초기 억제반응이며, 이어서 완만하게 위상성 수축을 억제시키고 긴장성 수축을 감소시키는 이차 억제반응이다(Fig. 2A). 위상성 수축의 크기는 농도 의존적으로 감소되는 경향을 보였으나 고농도(100 µg/mL)에서도 약 절반 정도 (47.4±6.0%)의 크기가 유지되었다(Fig. 2B). 위상성 수축의 빈도는 유의성 있는 변화가 없었다(Fig. 2C). AUC는 土厚朴 추출물에 의해 농도 의존적으로 감소되었으며 IC₅₀는 63 µg/mL 이었다(Fig. 2D).

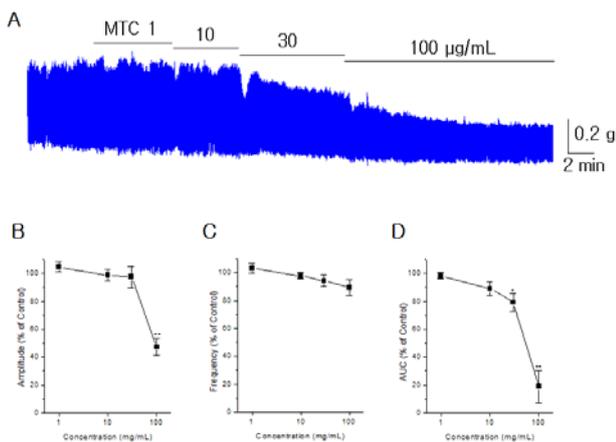


Fig. 2. Effect of *Machili thunbergii* Cortex (MTC) on the small intestinal motility. When the MTC extracts were administered cumulatively (1~100 µg/mL), amplitude, AUC of the spontaneous motility were dose-dependently inhibited (A,B,D) but the frequency did not show significant change(C). The results are expressed as mean±S.E. (n=6). *p<0.05, **p<0.01.

2. 小腸의 운동에 대한 magnol과 honokiol의 작용

厚朴의 주요 성분으로 알려진 magnolol과 honokiol을 농도 누적적으로 투여하였을 때, 낮은 농도 (10⁻⁶~3×10⁻⁵ M)

에서는 마우스 소장의 긴장성 수축과 위상성 수축이 감소되었으나, 고농도(10⁻⁴ M)에서는 위상성 수축이 완전히 억제되었으며, 긴장성 수축은 증가되었다(Fig. 3A, 4A). 이러한 반응은 厚朴 추출물에 의한 반응과 유사하였다.

Magnolol은 마우스 소장의 위상성 수축의 크기와 빈도를 농도 의존적으로 감소시켰다(Fig. 3B, C). magnolol 30 µM에서 긴장성 수축이 많이 감소되는 관계로 AUC는 음의 값 (-6.7±12.5%)을 갖게 되었으며, 전체적으로 V자 양상의 반응을 보였다(Fig. 3D).

Honokiol은 마우스 소장의 위상성 수축의 크기와 빈도를 농도 의존적으로 감소시켰다(Fig. 4B, C). AUC에 대한 honokiol의 반응을 보면, AUC는 저농도 (1~30 µM)에서는 농도 의존적으로 감소되었으나 고농도(100 M)에서는 반대로 증가되는 V자 모습의 반응을 보였다(Fig. 4D).

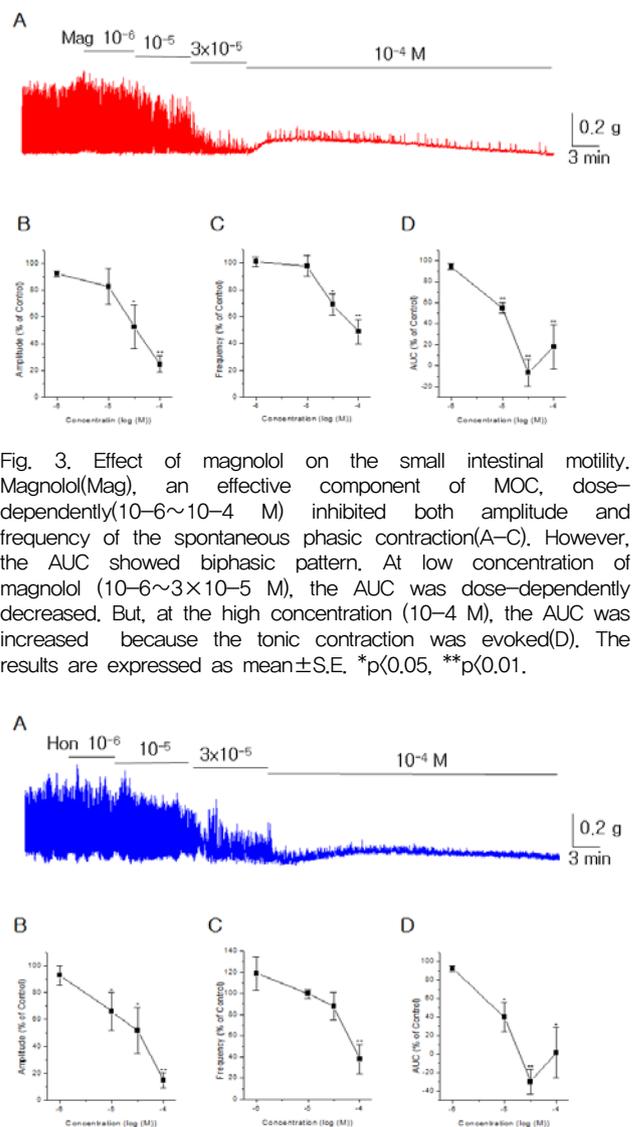


Fig. 3. Effect of magnolol on the small intestinal motility. Magnolol(Mag), an effective component of MOC, dose-dependently(10⁻⁶~10⁻⁴ M) inhibited both amplitude and frequency of the spontaneous phasic contraction(A-C). However, the AUC showed biphasic pattern. At low concentration of magnolol (10⁻⁶~3×10⁻⁵ M), the AUC was dose-dependently decreased. But, at the high concentration (10⁻⁴ M), the AUC was increased because the tonic contraction was evoked(D). The results are expressed as mean±S.E. *p<0.05, **p<0.01.

Fig. 4. Effect of honokiol on the small intestinal motility. Honokiol(Hon), an effective component of MOC, showed similar pattern with MOC and magnolol. Honokiol dose-dependently(10⁻⁶~10⁻⁴ M) inhibited both amplitude and frequency of the spontaneous phasic contraction(A-C). However, the AUC showed biphasic pattern. At low concentration of honokiol(10⁻⁶~3×10⁻⁵ M), the AUC was dose-dependently decreased. But, at the high concentration (10⁻⁴ M), the AUC was increased(D). The results are expressed as mean±S.E. (n=6). *p<0.05, **p<0.01.

3. 厚朴 추출물의 작용에 대한 TTX, nifedine의 효과

마우스 소장에 厚朴 추출물을 고농도 (100 μ g/mL)만 투여하였을 때 초기에는 위상성 수축과 아울러 긴장성 수축이 동시에 감소되다가 이어서 긴장성 수축이 증가되는 양상을 보였다(Fig. 5A). 이러한 반응은 신경전달차단제인 TTX (1 μ M)을 전처지 하였을 경우에도 억제되지 않았다(Fig. 5B). 그리고 근세포 안으로의 칼슘 유입을 차단하는 L-type Ca^{2+} 통로 억제제인 nifedipine (10 μ M)을 전처지한 후 厚朴 추출물 100 μ g/mL를 투여할 경우에도 긴장성 수축의 증가현상은 그대로 나타났다(Fig. 5C).

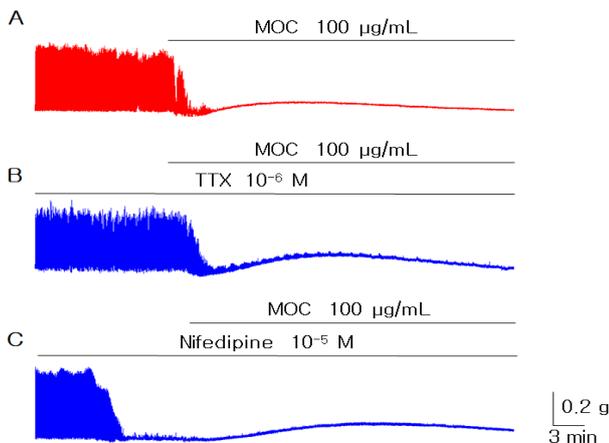


Fig. 5. Effect of TTX and nifedipine on the action of Magnoliae officinalis Cortex (MOC). When MOC was administered at single high dose (100 μ g/mL), both phasic and tonic contractions were decreased initially. Then tonic contraction increased subsequently(A). The tonic contraction induced by high concentration of MOC was not inhibited by TTX(B), a sodium channel blocker, and nifedipine(C), a L-type Ca^{2+} channel antagonist.

고찰

厚朴은 皮肉이 厚하고 質이 朴한데서 유래한 명칭으로, 厚皮, 重皮, 등의 異名이 있으며, 또한 紫赤色으로 味가 辛熱하여 赤朴, 烈朴 등으로 칭하기도 한다. 藥性에 있어 氣는 溫으로 味는 苦辛으로 기재되어 있으며 無毒하다고 하였다¹⁵⁾.

厚朴은 <神農本草經>에서 『主中風傷寒頭痛寒熱 驚悸 氣血痺 死肌去三蟲』이라 하였고⁵⁾, <名醫別錄>에서는 『溫中益氣 消痰下氣 療癰亂急腹痛脹滿 胃中冷逆 胸中嘔不止 洩痢淋露 除驚 去留熱 心煩滿 厚腸胃』라 하였으며⁶⁾, <日華子本草>에서는 『健脾 主反胃癰亂轉筋 冷熱氣 瀉膀胱 泄五臟一切氣 婦人產前產後腹臟不安 調關節 殺腹臟蟲 明耳目』이라 하였으며¹⁶⁾, <本草衍義>에서는 『平胃散中用最調中 能溫脾胃氣 又能走冷氣』라 하였고¹⁶⁾, <本草備要>, <本草從新>에서는 『能瀉實滿 能酸濕滿 治一切客寒犯胃 濕氣浸脾之症 喘咳 瀉痢冷痛』이라 하여^{17,18)} 그 효용이 광범위하다. 厚朴은 특히 癰亂, 區吐, 腹痛, 脹滿 등증에 溫中, 下氣, 散漫, 止痛하는 효능이 있어 平胃散을 비롯한 大承氣湯, 厚朴七物湯, 梔子厚朴湯, 小承氣湯 등에 다용되었다.

厚朴은 4~6월에 15~10년생의 樹幹皮, 根皮, 枝皮를 剝

取하여 코르크층을 제거하고 음건하거나, 筒狀으로 말아서 晒乾하기도 한다. 산지는 중국의 四川, 湖北, 浙江, 江蘇省 등지에 분포하고 또한 福建, 陝西, 甘肅, 貴州, 雲南省 등지에서도 산출되며 많이 재배하고 있다¹⁵⁾.

厚朴은 中風, 傷寒, 頭痛寒熱, 腹部脹滿, 霍亂 및 胃冷證 등을 치료하고 健胃消食, 溫胃通氣 및 항균효과가 있다고 하여 消化不良, 腹部膨滿, 腹痛, 腸炎 및 설사 등의 소화기계 질환과 정신신경계 질환에 平胃散, 養胃湯, 厚朴溫中湯, 半夏厚朴湯 등으로 많은 한방제제에서 사용되고 있다¹⁵⁾. 厚朴은 대부분 중국에서 수입되고 있는 상태이며, 국내산 후박나무의 시장유통량은 재배되는 것이 아니라 채취하는 것으로 잘 파악되어 있지 않다.

본 실험에서 土厚朴 추출물과 厚朴 추출물은 마우스 소장의 자발적 운동에 다소 상이한 반응을 보이는 것을 확인하였다. 土厚朴 추출물은 초기에 일시적인 억제 반응을 보인 후 다시 지속적으로 억제시키는 이차 억제반응을 보였고, 厚朴 추출물은 저농도에서는 농도 의존적으로 위상성 수축과 긴장성 수축을 감소시키다가 고농도에서 긴장성 수축이 증가되는 이상성의 반응을 유발하였다. 이러한 厚朴 추출물의 반응은 주요 성분으로 알려진 magnolol과 honokiol에서도 재현되었다. 厚朴 추출물의 경우 저농도에서의 억제반응이 주된 작용이라고 본다면, 厚朴이나 土厚朴 모두 위장관 운동을 억제하는 것이 주작용이라고 볼수 있으며, 이 경우 AUC를 50%의 크기로 감소시키는 데 필요한 土厚朴과 厚朴 추출물의 양이 각각 62.6, 14 μ g/mL이므로 土厚朴이 厚朴에 비해 소장 운동에 미치는 약리적인 영향력이 작은 것으로 생각되어진다.

胃腸管 運動에 대한 土厚朴과 厚朴의 효능 비교는 家兔摘出腸管에서 Lee 등⁷⁾에 의해 보고된 바가 있으나, 이 실험에서 厚朴과 일본산 和厚朴의 추출물은 적출장관의 자발적 운동을 억제하였고, 아세틸콜린에 의한 수축반응을 감소시켰으나, 土厚朴은 자발적인 운동과 아세틸콜린에 의한 수축에 유의성 있는 영향을 주지 못했다. 그러나 토끼의 소장과 대장 절편에서 土厚朴의 에탄올 추출물은 이들의 자발적인 수축과 아세틸콜린에 의한 수축을 억제하였다는 보고도 있다⁸⁾. 이러한 상충된 결과는 아마도 추출물의 농도차이 때문이라고 생각된다. 본 실험에서도 土厚朴의 추출물은 厚朴에 비해 상대적으로 고농도에서 마우스 소장의 자발적 수축을 억제하였다.

土厚朴 추출물이 마우스 소장의 장관수송능을 억제하였고 고 보고되었으며⁸⁾, 또한 土厚朴이 주된 약재로 들어간 半夏厚朴湯 역시 마우스의 장관수송능을 감소시킨다고 알려졌으나¹⁹⁾, 厚朴의 주된 성분인 magnolol과 honokiol은 기니피그의 장관수송능 증가시킨다고 보고되었다²⁰⁾. 따라서 厚朴과 土厚朴이 장관수송능에 대해서는 상반된 작용을 하는 것으로 생각될 수 있다. 그러나, 이들 실험 모두 농도 의존적인 반응을 보이지는 않고 있으며, magnolol과 honokiol의 경우 장관수송능 뿐만 아니라 胃排出(gastric emptying) 속도도 역시 증가시켰는데, 위배출속도는 약 50% 정도 증가된 반면에 장관수송능은 단지 10% 정도의 증가에 그쳤으므로 위배출속도를 감안하면 과연 장관수송능이 증가되었는가에 대해 확신할 수 없다. 또한 위장관 평활근에 대한 magnolol과 honokiol의 이완작용이 장관수송능의 증가와 관련있을 것으로 추정하였으나, 본 실험의 결과 土厚朴의 추출물 역시 소장 운동에 대해 억제적으로 작용하므로 장관수송능에 대한 厚朴과 土厚朴의

효능비교는 더 많은 보강 실험이 필요할 것으로 생각된다. 또한 고농도의 厚朴 추출물, magnolol, honokiol에 의해서 일어나는 위상성 수축의 억제와 긴장성 수축의 증가가 장관수축능에 관여하는지 아니면 부작용을 유발하는 지에 대한 연구도 필요할 것으로 보인다.

Magnolia속 厚朴의 주요성분으로는 magnolol, honokiol, α -, β -fudesmol, α -, β -pinene, camphen, limonen, magnocurarine, magnoflorine 등이 보고되어 있고, 약리작용으로는 항균, 진경, 건위, 진통, 진정 등이 보고되어 있다¹⁵⁾. 페놀계 물질인 magnolol과 honokiol은 이성질체로서 Magnolia속 厚朴의 주된 생리활성 물질로 알려져 있으며²¹⁾, 보건복지부에서 시행한 한약재 품질표준화 연구사업의 결과에서 厚朴의 지표물질로서 magnolol을 사용하는 것이 타당한 것으로 보고된 바 있다²²⁾.

위장관 운동에 대한 土厚朴 또는 厚朴의 작용기전에 대한 보고는 아직 없다. 그러나 厚朴의 주요 성분인 magnolol과 honokiol은 배양액에 Ca^{2+} 이 없을 경우와 있을 경우 모두에서 아세틸콜린에 의한 기니피그 소장의 수축을 억제하는 것으로 보아 아세틸콜린에 의한 세포내 Ca^{2+} 저장소에서의 Ca^{2+} 유리와 세포외액에 있는 Ca^{2+} 의 세포내 유입에 대해 억제적으로 작용하는 것으로 추정된 바 있다²⁰⁾.

그리고 위장관은 아니지만 magnolol과 honokiol은 랫트의 자궁평활근에서 막전압 의존성 Ca^{2+} 통로를 억제하는 것으로 보고되었으며²³⁾, 돼지 기관 평활근에서는 막전압 의존성 Ca^{2+} 통로를 억제하나 세포내 Ca^{2+} 저장소로부터의 칼슘유리는 유발하지 않는 것으로 추정되었다²⁴⁾. 한편 사람의 기관 평활근 세포에서는 magnolol이 BK_{CA} 통로를 직접 활성화시키는 것으로 보고되었으며²⁵⁾, 이로 인해 세포내로 유입되는 Ca^{2+} 을 감소시킴으로서 사람의 기관 평활근세포를 이완시키는 것으로 생각되고 있다.

본 실험에서 고농도 (100 μ g/mL)의 厚朴 추출물을 마우스 소장에 투여하였을 경우 초기에 위상성 수축의 감소와 긴장성 수축의 감소가 나타난 후 이어서 긴장성 수축의 증가가 유발되는데, 이러한 반응이 Na^+ 통로 차단제인 TTX를 전처리 한 후에도 재현되는 것으로 보아 厚朴 추출물의 작용이 신경을 매개로 일어나는 것은 아니라고 볼 수 있다. 또한 L-type Ca^{2+} 통로 차단제인 nifedipine을 투여하여 위상성 수축과 긴장성 수축이 완전히 억제된 상황에서 고농도 (100 μ g/mL)의 厚朴 추출물을 마우스 소장에 투여하였을 경우에도 긴장성 수축이 증가되는 반응은 계속 나타나는 것으로 보아 고농도 (100 μ g/mL)의 厚朴 추출물에 의한 긴장성 수축의 증가는 세포내로의 Ca^{2+} 유입을 증가시켜서 나타나는 것은 아니라고 생각된다. 따라서 고농도 (100 μ g/mL)의 厚朴 추출물이 세포내 Ca^{2+} 저장소에서 Ca^{2+} 유리를 유발하기 때문으로 생각되나, magnolol과 honokiol이 기니피그 소장에서 아세틸콜린에 의한 세포내 Ca^{2+} 저장소에서의 Ca^{2+} 유리를 억제한다는 보고도 있으므로²⁰⁾, 작용기전에 관해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 저농도에서의 위상성 수축과 긴장성 수축의 감소와 고농도에서의 긴장성 수축의 증가가 나타나는 기전이 같은 경로를 통하는 것인지 아니면 별개의 경로를 통해 유발되는 지에 대해서도 연구가 더 진행되어야 할 것이다.

Magnolol과 honokiol은 랫트 자궁평활근의 위상성 수축의

크기와 빈도를 감소시켰으나 기초장력(basal tone)에는 영향을 주지 않았다고 보고되었으며²³⁾, 돼지의 기관평활근에서도 역시 기초장력에는 영향을 주지 않았다고 보고되었다²⁴⁾. 그러나 본 실험에서는 마우스 소장에 厚朴 추출물, magnolol과 honokiol을 투여하였을 경우 위상성 수축의 크기를 감소시켰을 뿐만 아니라 기초장력도 감소시켰다. 이는 종에 따라 또는 기관(Organ)에 따라 다른 작용 기전을 갖고 있을 가능성을 추정할 수 있다.

土厚朴에 대한 연구는 厚朴에 비해 상대적으로 연구가 많이 되어 있지 않다. 성분으로는 lignans, lignan glycosides, alkaloids, flavonoids 그리고 essential oil 등이 알려져 있으며²⁶⁾, 이들 중 일부는 항산화제로서의 간세포보호기능²⁷⁾, 신경세포보호기능²⁸⁾, 활성화된 대식세포에 의한 nitric oxide 생성억제기능²⁹⁾, Caspase-3의 활성증가³⁰⁾, 암세포 증식억제기능³¹⁾ 등에 대해서 보고된 바가 있다. 그러나 아직 위장관의 기능 또는 평활근 세포에 대한 이들 성분의 효능에 대해서는 아직 보고된 바가 없다.

본 실험에서 土厚朴 추출물에 의해 소장의 위상성 수축이 일시적으로 억제되는 현상이 나타났는데 이는 대표적인 억제성 신경전달물질인 nitric oxide의 작용과 유사하다. 그러나 土厚朴 추출물은 nitric oxide synthase를 억제한다고 알려져 있으므로²⁹⁾ NO 경로가 아닌 다른 경로를 통해 작용한다고 생각된다. 또한 土厚朴은 厚朴의 지표성분인 magnolol이 없는 것으로 알려지고 있으므로³²⁾, 어떠한 성분이 마우스 소장의 운동을 억제하는 지 확인 할 필요가 있다고 생각된다.

결론

溫中益氣 消痰下氣의 목적으로 사용하는 厚朴의 효능이 소장 운동과 관련되어 있을 것이라는 점에 착안하여, 흰쥐에서 적절한 소장 운동에 대한 厚朴의 효능을 연구하고, 土厚朴과 厚朴의 효능을 비교한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 마우스 소장 운동에 대하여 土厚朴은 厚朴과 비교할 때 소장의 운동에 미치는 영향이 상대적으로 작은 것으로 관찰되었다. 厚朴은 위상성 수축을 이완시켰으나, 긴장성 수축을 저농도에서는 억제하고 고농도에서는 오히려 증가시켰다.
2. 厚朴의 주요 성분인 magnolol과 honokiol을 농도 누적적으로 투여하였을 때, 낮은 농도 ($10^{-6} \sim 3 \times 10^{-5}$ M)에서는 마우스 소장의 긴장성 수축과 위상성 수축이 감소되었으나 고농도(10^{-4} M)에서는 위상성 수축이 완전히 억제되었으며 긴장성 수축은 증가되었다.
3. 厚朴 추출물을 고농도 (100 μ g/ml) 투여하였을 때, 초기에는 위상성 수축과 아울러 긴장성 수축이 동시에 감소되다가 이어서 긴장성 수축이 증가되는 양상은 TTX (1 μ M)와 nifedipine (10 μ M)을 전처리하여도 억제되지 않았다.

본 연구에서는 厚朴과 그 주요 활성성분인 magnolol 및

honokiol의 생쥐의 소장 운동에 대한 효능을 검증하였으며, 또한 厚朴과 土厚朴의 생쥐의 소장 운동에 대한 효능 비교를 통하여 두 厚朴 간에 차이가 있음을 밝혔다. 따라서 이러한 연구결과들은 한의학 임상에서 厚朴을 장 질환에 응용하는 좋은 근거가 될 수 있을 것이라 사료되며, 또한 임상에서 마땅히 厚朴과 土厚朴을 구별하여야 함을 제시하는 것이라 사료된다.

감사의 글

본 연구는 2007년도 경희대학교 연구비지원에 의한 결과임 (KHU-20070702).

참고문헌

- Chinese Pharmacopoeia Commission, Pharmacopoeia of the People's Republic of China, 2010 ed, Beijing : China Medical Science Press, 2010 : 235.
- Committee on Japanese Pharmacopoeia, The Japanese Pharmacopoeia, 15th ed, Tokyo : Ministry of Health, Labour and welfare, 2006 : 1315.
- Korea Food & Drug Administration Home page, Korean Pharmacopoeia, 9th edition, 2007, [cited 2011 November 16] Available from : URL : <http://www.kfda.go.kr/herbmed/index.do?nMenuCode=6>
- Lee GS, Kim JH, Choi G, Kang DH, Hwang SY, Jeong SI, Kim HJ, Ju US, A study of morphology and pattern analysis in Magnoliae Cortex, Kor J Herbology, 2008 ; 23(4) : 21-9.
- Anonymous Han, Shennongbencaojing, No. 2, Taipei : Wenguang tushuchuban youxiangongsi, 1990 : 171.
- Naqi, Zhongjiminibieliu(重輯名醫別錄), Taichung : Zhongguoyiyaoxueyuan, 1977 : 74-5.
- Lee SR, Lee SI, Comparison of pharmacological effects of *Magnoliae officinalis*, *Magnolia*, and *Machilus* Barks, Kor J Pharmacogn, 1986 ; 17 : 199-205.
- Lee BJ, Chung MH, Studies on the efficacy of Machili Cortex in the digestive system, Kor J Pharmacogn, 1994, ; 25 : 278-92.
- Zhang YT, Wu H, Progresses in the pharmacology of Magnoliae officinalis Cortex(厚朴药理学研究进展), Chinese Journal of Information on TCM, 2005 ; 12(5) : 96-8.
- Kim JS, Kim HJ, Ko JH, Studies on the processing of herbal medicines (Ⅲ)—HPLC analysis of magnolol and inhibitory effects on the formation of advanced glycation endproducts (AGEs) *in vitro* of unprocessed and processed Magnolia Bark, Kor J Pharmacogn, 2002 ; 33(4) : 308-11.
- Li X, Wang X, Therapeutic effects of *Rhubarb mirabilite* and *Magnolia officinalis* Rehd et Wils in the treatment of constipation in the patients with psychosis, Journal of Nursing Science, 2005 ; 20 : 43-4.
- Meng X, Yin M, Wang X, An initial observation on effect of magnolia on biliation of rats under the low temperature, Beijing Journal of Traditional Chinese Medicine, 2005 ; 24(3) : 180-1.
- Feng J, Wu XN, Yu CH, Fang J, Determination of honokiol and magnolol in different specifications of *Magnolia officinalis* by HPLC, Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2011 ; 29(6) : 1338-9.
- Li HT, Huang NT, Wang R, Investigation on the contents of magnonol and honokiol in the leaf of *Magnolia officinalis* in different areas by TLC scanning method, Lishizhen Medicine and Maieria Medical Research, 2004 ; 15(3) : 141-2.
- Health department and national chinese medicine management office, Zhonghuabencao(中華本草), Shanghai : Shanghai Science Technology Publication, 1999 : 2-880-7, 3-82-3.
- Kou ZS, Bencaoyanyi, Seoul : Uiseongdang, 1994 : 86.
- Wang Y, Bencaobeiyao(本草備要), Taipei : Hongyeshuju, 1994 : 3-12-3.
- Wu YL, Bencacongxin(本草從新), Seoul : Haenglimchulfan, 1989 : 120-3.
- Lee BK, Cho TS, Experimental studies on pharmacological action of the Banhahubagtang, a combined preparation of oriental medicine, Kor J Pharmacogn, 1987 ; 18(1) : 14-25.
- Zhang WW, Li Y, Wang XQ, Tian F, Cao H, Wang MW, Sun QS, Effects of magnolol and honokiol derived from traditional Chinese herbal remedies on gastrointestinal movement, World J Gastroenterol, 2005 ; 11(28) : 4414-8.
- Fujita M, Itokawa H, Sashida Y, Studies on the components of *Magnolia obovata* Thunb. 3, Occurrence of magnolol and honokiol in *M. obovata* and other allied plants, Yakugaku Zasshi, 1973 ; 93(4) : 429-34.
- Bae KH, Kim YH, Won DH, Lee JS, Kang JS, Quality evaluation on Magnoliae Cortex, Yakhak Hoeji, 1997 ; 41(4) : 407-13.
- Lu YC, Chen HH, Ko CH, Lin YR, Chan MH, The mechanism of honokiol-induced and magnolol-induced inhibition on muscle contraction and Ca^{2+} MOCilization in rat uterus, Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2003 ; 368(4) : 262-9.

24. Ko CH, Chen HH, Lin YR, Chan MH. Inhibition of smooth muscle contraction by magnolol and honokiol in porcine trachea. *Planta Med.* 2003 ; 69(6) : 532-6.
25. Wu SN, Chen CC, Li HF, Lo YK, Chen SA, Chiang HT. Stimulation of the BK(Ca) channel in cultured smooth muscle cells of human trachea by magnolol. *Thorax.* 2002 ; 57(1) : 67-74.
26. Li G, Ju HK, Chang HW, Jahng Y, Lee SH, Son JK. Melanin biosynthesis inhibitors from the bark of *Machilus thunbergii*. *Biol Pharm Bull.* 2003 ; 26(7) : 1039-41.
27. Yu YU, Kang SY, Park HY, Sung SH, Lee EJ, Kim SY, Kim YC. Antioxidant lignans from *Machilus thunbergii* protect CCl₄-injured primary cultures of rat hepatocytes. *J Pharm Pharmacol.* 2000 ; 52(9) : 1163-9.
28. Ma CJ, Sung SH, Kim YC. Neuroprotective lignans from the bark of *Machilus thunbergii*. *Planta Med.* 2004 ; 70(1) : 79-80.
29. Kim NY, Ryu JH. Butanolides from *Machilus thunbergii* and their inhibitory activity on nitric oxide synthesis in activated macrophages. *Phytother Res.* 2003 ; 17(4) : 372-5.
30. Park BY, Min BS, Kwon OK, Oh SR, Ahn KS, Kim TJ, Kim DY, Bae K, Lee HK. Increase of caspase-3 activity by lignans from *Machilus thunbergii* in HL-60 cells. *Biol Pharm Bull.* 2004 ; 27(8) : 1305-7.
31. Lee JS, Kim J, Yu YU, Kim YC. Inhibition of phospholipase C γ 1 and cancer cell proliferation by lignans and flavans from *Machilus thunbergii*. *Arch Pharm Res.* 2004 ; 27(10) : 1043-7.
32. Kim IR, Hwang KH, Joo HJ. The studies about cutting, processing, and decocting methods of oriental medicinal plants III : Cortex Magnoliae. *Kor. J. Herbology.* 1999 ; 14(1) : 15-22.