

## 生藥複合製劑의 藥効研究(第10報)

五拗湯이 中樞神經系 및 腸管에 미치는 影響

洪南斗 · 金鍾禹 · 李珩九 · 金南宰 · 金圭燮\*

慶熙醫療院 · 廣東製藥株式會社\*

### Studies on the Efficacy of Combined Preparation of Crude Drugs (X)

Effect of "Oyo-Tang" on the CNS and Ileum of Mice and Guinea-pigs

N.D. HONG, J.W. KIM, H.K. RHEE, N.J. KIM and K.S. KIM\*

Kyung-Hee Medical Center and Kwang-Dong Pharmaceutical Co. Ltd.\*

In order to investigate the pharmacological action of combined preparation of crude drugs, "Oyo-Tang" were studied. "Oyo-Tang" consist of *Glycyrrhizae Radix*, *Ephedrae Herba*, *Armenicae Semen*, *Platycodi Radix* and *Nepetae Herba*. They have widely been prescribed in Oriental Medicine for controlling of cough, asthma, nasal obstruction, pharyngeal pain and hoarseness. Experimental studies were implemented on analgesic, sedative, anticonvulsive and ileum relaxing actions. The results of the studies were as follows;

Significant anticonvulsive action was recognized by fraction IIII.

Sedative and analgesic actions were noted by fraction I and III.

Relaxing action was shown on the extracted ileum in mice, antagonistic actions were seen on BaCl<sub>2</sub>- induced contraction of the ileum of mice and Histamine-induced contraction of the ileum of guinea-pigs that the relaxing effect of the intestinal smooth muscle was recognized.

### 緒 論

五拗湯은 朱<sup>1)</sup>의 丹溪心法에 처음으로 記載된 것을 許<sup>2)</sup>, 龔<sup>3)</sup>, 李<sup>4)</sup>, 周<sup>5)</sup>, 方<sup>6)</sup>, 廉<sup>7)</sup> 그리고 黃<sup>8)</sup> 등이 이를 引用하여 많은 漢方文獻에 紹介된 處方이다.

本方の 構成藥物로는 麻黃, 杏仁, 甘草, 桔梗 荊芥로 組成되어 있으며, 藥性은 辛若溫하여 發散風寒 瀉肺降氣하는 効能이 있어 風寒咳嗽, 肺氣喘急 鼻塞聲重, 咽痛, 失音 등을 治한다고 記錄되어있다.<sup>2-6)</sup>

또한 李<sup>9)</sup>는 痰嗽에 使用하는 藥物은 杏仁, 甘

草, 桔梗 등이 많이 사용되고, 發散之劑로는 麻黃, 荊芥, 味는 苦, 辛. 性은 溫無毒하며, 歸經은 肺經藥임을 報告하였다. 이러한 生藥, 즉 麻黃, 杏仁, 甘草, 桔梗. 荊芥로 構成된 五拗湯은 그 藥効와 効能이 認定되어 여러 漢方文獻에 收載되었고, 臨床에서도 널리 應用되고 있는 處方이다. 그러나 이들 構成生藥 各各에 對한 成分, 藥理作用 등은 여러 研究者들에 依해서 報告되었으나, 이들 藥物들의 複合劑에 對해서는 아직 實驗的 報文을 찾아 볼 수가 없었다. 따라서 著者 등은 生藥複合劑의 藥効에 關한 研究의 一環으로 五拗湯의 漢方文獻의 効能을 藥理學的 側面에서 實驗的으로 究明하고자 各種 實驗動物을

使用하여 中樞神經系에 對한 作用을 究明하고, 生藥複合劑에 있어서 多種의 成分에 依한 多樣한 活性에 對한 方向性을 追究하고자 五拗湯의 水 抽出物을 基本으로 하고, 메탄올로 分割하여 메탄올可溶部와 不溶部에 대하여 實驗한 結果 몇가지 知見을 얻었기에 報告한다.

### 實 驗

#### 가) 材料 및 動物

1) 材料: 本 實驗에서 使用한 材料는 서울 市中에서 購入하여 嚴選한 것을 使用하였으며 또 한 處方內容은 다음과 같다.

甘草: ( <i>Glycyrrhizae Radix</i> )	6g
麻黃( <i>Ephedrae Herba</i> )	6g
杏仁( <i>Armeniacae Semen</i> )	6g
桔梗( <i>Platycodi Radix</i> )	4g
荊芥( <i>Nepetae Herba</i> )	4g

2) 檢液의 調製: 上記 處方 20貼 分量(520g)을 細切하여 scheme I과 같이 물로 3回 4時間씩 加熱抽出하고 濾過한 濾液을 減壓濃縮하여 粘租性의 抽出物 104.5g(F-I)을 얻었다. 이 抽出物 50g을 取하여 메탄올로 分割하여 메탄올 可溶部와 메탄올 不溶部로 하였으며, 메탄올 不溶部는 乾燥器(silicagel) 中에서 乾燥하여 14.7g(F-II)을 메탄올 可溶部는 다시 凝壓濃縮하여 粘租性의 抽出物 33.1g (F-III)을 얻었다.

檢液은 各 分割 抽出物을 이 實驗에서 必要한 濃度로 稀釋하여 使用하였다.

3) TLC에 依한 檢液同定: 上記 2)에서 얻은 檢液을 常法에 따라 silicagel 60F 254(E. Merck)를 吸着劑로 하고 展開溶媒 n-BuOH; AcOH; H<sub>2</sub>O (12:3:5)를 使用하여 TLC를 行하고 Dual wavelength TLC scanner C.S.-910 (Shimadzu, Japan)으로 波長 λ<sub>s</sub> 250nm, λ<sub>R</sub> 350nm와 λ<sub>s</sub> 350nm, λ<sub>R</sub> 700nm에서 scanning한 檢液의 固有曲線을 各各 A,B로 表示하고 Fig. I에 提示하였다.

4) 動物: 實驗動物은 中央動物 dd系 생쥐(우) 體重 18~24g, 흰쥐(♂) 體重 120~150g, 모르모트(古) 體重 350~450g을 使用하였으며, 飼料는 第一飼料(株)의 固型飼料로 飼育하였고 물은 充分히 供給하면서 2週間 實驗室 環境에 順應시킨

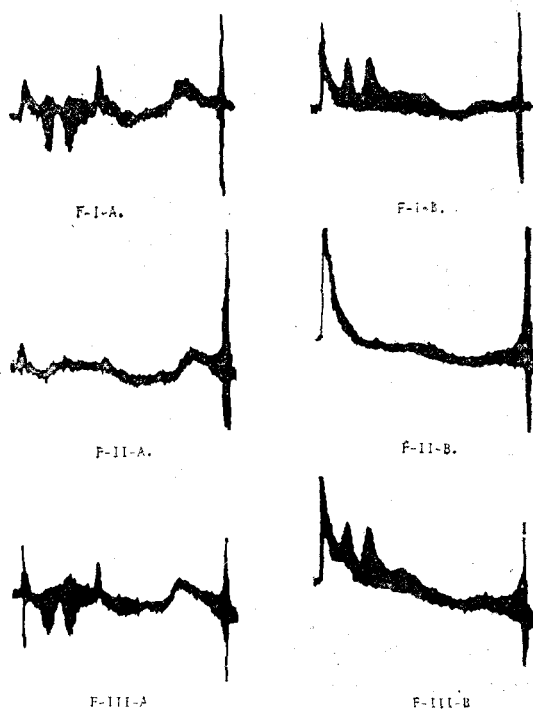
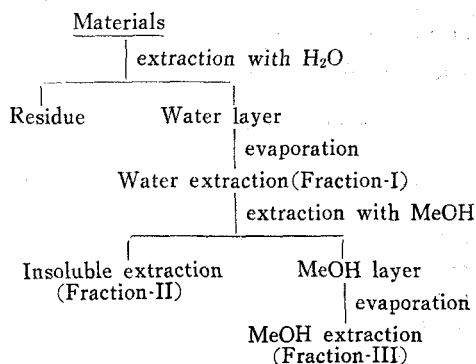


Fig. 1. Zig-zag TLC scanning profiles of "Oyo-Tang". Adsorbent; Silicagel 60F<sup>254</sup>(E. Merck., Co.) Solvent; n-BuOH: AcOH:H<sub>2</sub>O=12:3:5, Time; 3hrs, Temp; 24°C, Wavelength; A: λ<sub>s</sub>; 250nm, λ<sub>R</sub>; 350nm, B: λ<sub>s</sub>; 350nm, λ<sub>R</sub>; 700nm.

後에 使用하였다 實驗은 特別히 明示하지 않는 限 常溫에서 실시하였다.

#### 나) 實驗方法

1) 抗痙攣作用: 抗痙攣作用은 picrotoxin으로 일어나는 痙攣의 抑制를 基準으로 實驗하였다.<sup>10-12)</sup> 생쥐 1群을 10마리로 하여 檢液을 各各



Scheme I. Preriation of samples from "Oyo-Tang"

8.7mg/10g씩 皮下注射한 後 3분만에 picrotoxin 5mg/kg을 皮下注射하고 이것에 依하여 惹起되는 痙攣發現時間과 死亡與否를 觀察하였다.

2) 鎮痛作用 :

i) 醋酸法 : Whittle方法<sup>13)</sup>에 따라 생쥐 1群을 5마리로 하여 檢液을 各各 8.7mg/10g씩 經口投與, 30分 後에 0.7% 醋酸生理食鹽水液 0.1ml/10g을 腹腔內注射하고, 10分後에 10分間의 writhing syndrome의 頻度を 調査하여 aminopyrine 1mg/10g投與群과 比較 觀察하였다.<sup>14,15)</sup>

ii) 後肢加壓法 : Randall-Selitto方法<sup>16)</sup>에 따라 흰쥐 1群을 10마리로 하여 後肢足趾에 5% yeast懸濁液을 0.1ml/Rat씩 皮下注射하여 起炎시킨 4時間後에 正常足 및 炎症足を Basile Analgesy Meter-7200 (Ugo-Basile CO. Italy)으로 加壓하여 實驗動物이 나타내는 疼痛反應을 測定하였다 檢液을 各各 870mg/kg과 aspirin 200mg/kg을 經口投與하고 30, 60, 90, 120, 150分에 各各 疼痛閾値를 測定하였다.<sup>17,18)</sup>

3) 睡眠 延長 時間에 미치는 作用 : 생쥐 1群을 10마리로 하여 pentobarbital sodium 20mg/kg을 腹腔內 投與하고 正向反射의 消失로부터 正向反射 出現까지의 時間을 睡眠時間(min)으로 하였다.<sup>19,20)</sup> 檢液을 各各 8.7mg/10g씩 經口投與 60分 後에 pentobarbital sodium 20mg/kg을 腹腔內 投與하여 睡眠持續時間을 測定하였다.

4) 鎮靜作用 : Rotorrod法<sup>21,22)</sup>에 依하여 測定하였다. 直徑 約 30mm 15 rpm의 Rotor rod裝置 (夏目製作所, 日本)를 利用하여 回轉棒上에 생쥐를 回轉方向과 逆方向에 올려 놓고 1分間 以上 滯留할 수 있는 생쥐를 미리 選別하여 1群을 10마리로 하였다. 檢液을 各各 8.7mg/10g씩 經口投與하고 30, 60, 90, 120 및 150分에 回轉棒上에

생쥐를 올려 놓고 1分以內에 落下하는 경우 鎮靜作用 發現으로 보고 落下한 動物數로 부터 落下率을 算出하였다.

5) 腸管에 對한 作用 Magnus方法<sup>23)</sup>에 따라 생쥐, 모르모트의 回腸管을 使用하여 摘出腸管의 運動을 kymography煤煙紙上에 描記시켜 檢液의 使用과 拮抗藥에 對한 作用을 觀察하였다.

다) 實驗成績

1) 抗痙攣效果 : 생쥐에 picrotoxin을 技與하여 誘發된 痙攣에 對하여 檢液 F-I 8.7mg/10g 技與群에서는 痙攣 發現時間에는 아무런 影響을 주지 못하였으며 死亡時間은  $P < 0.05$ 의 有意성이 認定되었고 檢液 F-II 8.7mg/10g 技與群에서는 痙攣 發現時間과 死亡時間에 아무런 影響을 주지 못하였다. 檢液 F-III 8.7mg/10g 投與群에서는  $P < 0.001$ 의 有意성이 있는 痙攣 發現時間과 死亡時間이 현저히 延長됨을 觀察할 수 있었다(Table I).

2) 鎮痛效果

i) 醋酸法 : 0.7% 醋酸, 生理食鹽水 0.1ml/10g 單獨投與群에서는 194회의 writhing syndrome의 頻도가 있었으나 檢液 F-I, F-II, F-III 各各 8.7mg/10g 投與群에서는 69, 60, 73회의 各各  $P < 0.001$ 인 有意성이 있는 抑制效果를 觀察할 수 있었다. (Table II)

ii) Randall-Selitto法 : Yeast懸濁液 單獨 投與群에서는 生理食鹽水 經口投與 2時間 後에 最低疼痛閾値 降下가 나타났으며, 檢液 F-I 870mg/kg 投與群은 檢液技與 120分에서 약간의 疼痛閾値 上昇을 認定할 수 있었고 檢液 F-II 870mg/kg 投與群에서는 疼痛閾値 上昇을 觀察할 수 없었다. 檢液 F-III 870mg/kg 投與群은 藥物投與 60分 後에 疼痛閾値 上昇을 認定할 수가 있었으며 90分

Table I. Inhibitory effect of "Oyo-Tang" on picrotoxin-induced convulsion in mice

Groups	Dose (mg/10g, s.c.)	Number of animals	Time to convulsion (min.)	Time to death (min.)	P
Control	—	10	11.0 ± 0.69	22.3 ± 0.94 <sup>a)</sup>	—
Fraction-I	8.7	10	13.8 ± 1.32	27.6 ± 1.72	<0.05
Fraction-II	8.7	10	12.2 ± 0.83	22.6 ± 0.84	N.S.
Fraction-III	8.7	10	18.8 ± 1.74	40.9 ± 1.10	<0.001

a); Mean ± standard error.

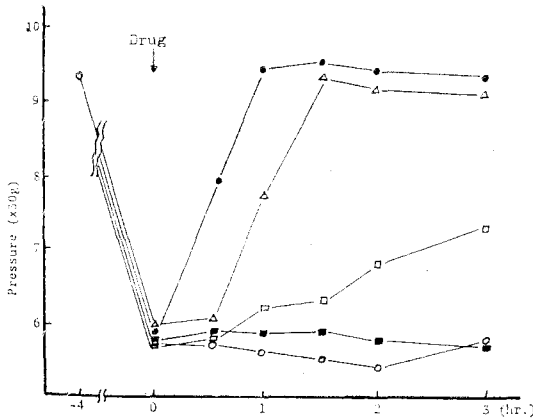
P; Statistically significant compared with control data.

**Table II.** Effect of "Oyo-Tang" on the writhing syndrome in mice

Groups	Dose (mg/10g, P.O.)	Number of animals	Number of writhing syndrome	P
Control	—	5	38.8±1.04 <sup>a)</sup>	—
Fraction-I	8.7	5	13.9±1.15	<0.001
Fraction-II	8.7	5	12.0±0.75	<0.001
Fraction-III	8.7	5	14.6±0.91	<0.001
Aminopyrine	1	5	2.4±0.47	<0.001

a); Mean±standard error.

P; Statistically significant compared with control data.

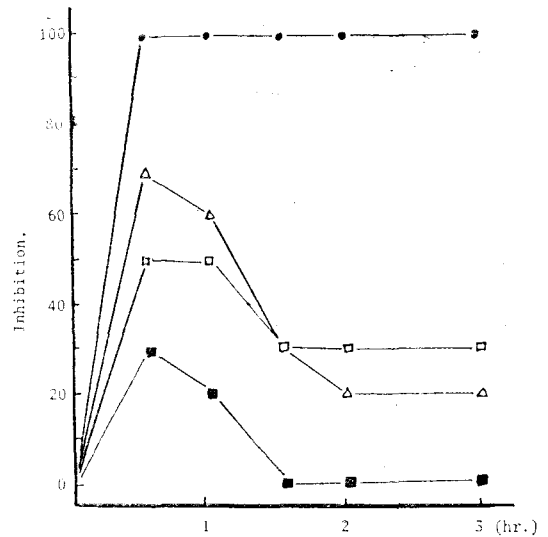


**Fig. 2.** Analgesic Effect of "Oyo-Tang" on pressure pain threshold of rat hind paws

- ; Control (saline)
- ; Fraction-I 870mg/Kg
- ; Fraction-II 870mg/Kg
- △—; Fraction-III 870mg/Kg
- ; Aspirin 200mg/Kg

에 最高度에 達하고 持續的인을 觀察할 수도 있었다. 檢液 F-III의 鎮痛効果는 aspirin 200mg/kg과 類似하였다. (Fig. 2)

3) 睡眠時間에 미치는 影響: Pentobarbital sodium 20mg/kg 單獨 投與群에서는 29.3±1.27 分の 睡眠時間을 나타냈으며 檢液 F-I, F-III



**Fig. 3.** Effect of "Oyo-Tang" on muscle relaxation in mice

- ; Fraction-I 8.7mg/10g
- ; Fraction-II 8.7mg/10g
- △—; Fraction-III 8.7mg/10g
- ; Chlorpromazine HCl 0.1mg/10g

8.7mg/10g 投與群에서는 54.6±1.74, 60.6±1.20 分으로 P<0.001의 有意性이 있는 睡眠時間의 延長効果를 觀察할 수가 있었다. (Table III)

**Table III.** Effect of "Oyo-Tang" on the duration of hypnosis induced by pentobarbital sodium in mice.

Groups	Dose (mg/10g, p.o.)	Number of animals	Hypnotic duration(min.)	P
Control	—	10	29.3±1.27 <sup>a)</sup>	—
Fraction-I	8.7	10	54.6±1.74	<0.001
Fraction-II	8.7	10	34.0±1.20	<0.05
Fraction-III	8.7	10	60.6±1.20	<0.001

a); Mean±standard error.

P; Statistically significant compared with control data.

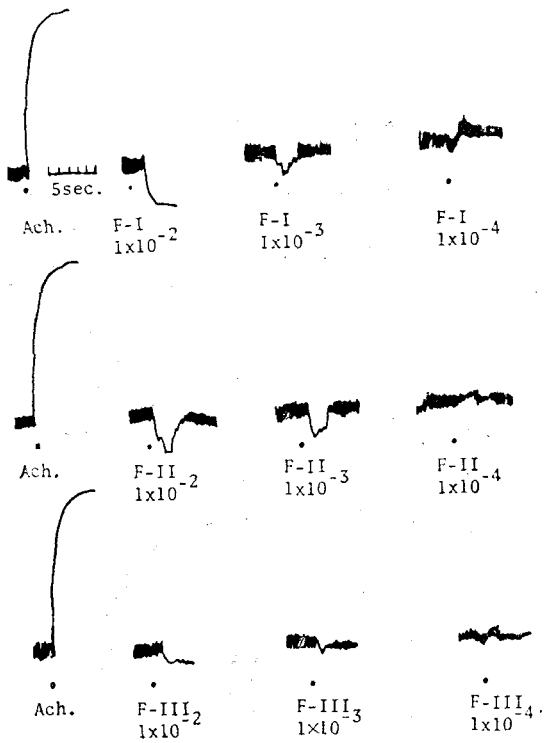


Fig. 4. Effect of "Oyo-Tang" on ileum of mice. Ach.; Acetylcholine  $1 \times 10^{-7}$ g/ml.

4) 鎮靜効果: Rotor rod法에 의하여 檢液을 經口投與 後 3時間동안 落下率을 測定한 바 Chlorpromazine HCl 0.1mg/10g投與群은 藥物投與 30分 後부터 현저한 鎮靜效果를 나타내는 反面

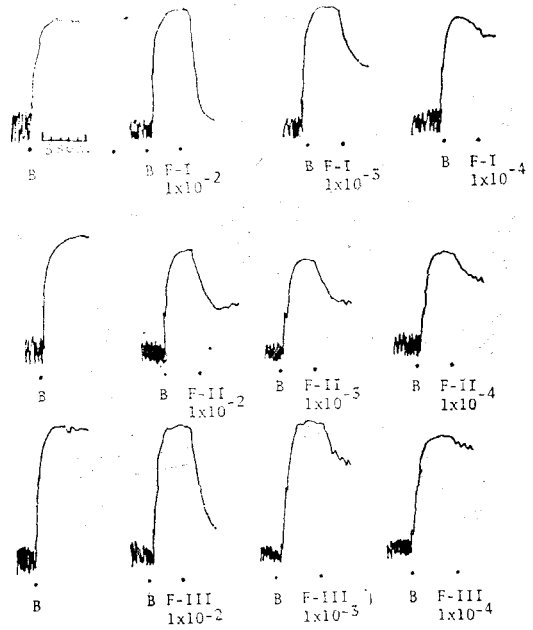


Fig. 5. Effect of "Oyo-Tang" on ileum of mice. B; BaCl<sub>2</sub>  $3 \times 10^{-4}$ g/ml.

檢液 F-III 8.7mg/10g 投與群은 經口投與 30分 後에 最高度를 나타내었고 30分 後부터 持續的으로 나타내었다. 檢液 F-II 8.7mg/10g 投與群은 投與 30分 後에 30%의 鎮靜效果를 나타내었으나 곧 消失되었다. (Fig. 3)

5) 腸管에 對한 效果: 생쥐 摘出回腸에 對하여 檢液 F-I, F-III 各  $1 \times 10^{-2}$ g/ml에서 강한 弛

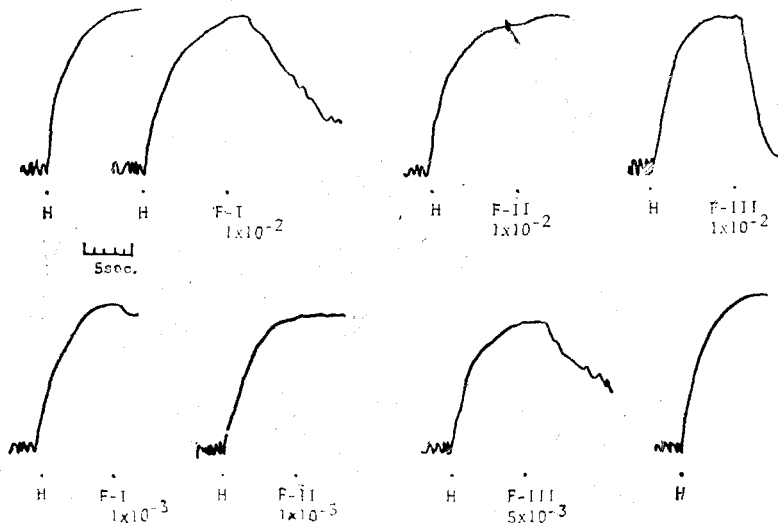


Fig. 6. Effect of "Oyo-Tang" on ileum of guinea-pigs. H; Histamine HCl  $1 \times 10^{-7}$ g/ml.

緩 효과를 나타내었고(Fig. 4), 檢液 F-II  $1 \times 10^{-2} \text{g/ml}$ 에서는 弛緩作用을 나타내었다가 곧 消失되었으며  $\text{BaCl}_2$   $3 \times 10^{-4} \text{g/ml}$ 에 의한 收縮에 對하여 檢液 F-I, F-II, F-III 各各  $1 \times 10^{-4} \text{g/ml}$ ,  $1 \times 10^{-3} \text{g/ml}$ ,  $1 \times 10^{-2} \text{g/ml}$ 의 濃度 增加에 따라 抑制效果가 增加됨을 나타내었다.(Fig. 5) 모르모트 摘出回腸의 histamine HCl  $1 \times 10^{-7} \text{g/ml}$ 에 의한 收縮에 對하여 檢液 F-I, F-III  $1 \times 10^{-2} \text{g/ml}$ 로 강한 抑制作用을 나타내었으며 檢液 F-II  $1 \times 10^{-2} \text{g/ml}$ 處置에 對하여 별다른 效果를 觀察할 수 없었다.(Fig. 6)

### 考察 및 結論

五拗湯의 물抽出物(F-I), 메탄을不溶部(F-II)와 메탄을 可容部(F-III)에 對한 鎮痛, 鎮靜, 鎮痙 및 腸管에 對한 作用을 比較觀察한 바 呼吸咳嗽의 調節中樞인 延髓에 對하여 picrotoxin 5 mg/kg으로 痙攣을 誘發시켜 幹腦性 痙攣 抑制效果를 觀察한 바 檢液 F-I 8.7mg/10g에서  $P < 0.05$ , 檢液 F-III 8.7mg/10g에서는  $P < 0.001$ 의 有意性이 있는 抑制效果가 나타났으나 檢液 F-II에서는 抑制效果가 認定되지 않았다.

醋酸法과 Randall-Selitto法에 의한 鎮痛效果에 對하여 醋酸法은 檢液 모두 8.7mg/10g에서  $P < 0.001$ 의 抑制效果를 나타내었고 Randall-Selitto法の의 壓刺戟法은 檢液 F-III 87mg/100g이 對照藥物인 aspirin 20mg/100g과 類似한 抑制效果를 나타내었다.

Pentobarbital sodium 0.2mg/10g으로 睡眠(29.3±1.27分)을 誘發시킨데 對하여 檢液 F-I, F-III 8.7mg/10g은 54.6±1.74, 60.6±1.20分으로  $P < 0.001$ , 檢液 F-II는 34.0±1.20分으로  $P < 0.05$ 의 有意性이 있는 睡眠時間 延長效果를 나타내었다. 또한 Rotor rod法에 의한 생쥐의 落下率은 檢液 F-I, F-III, 8.7mg/10g 經口投與群에서 鎮靜效果가 認定되었다. 高木<sup>22)</sup> 등은 pentobaxbital의 睡眠時間 延長效果가 있는 藥物은 鎮靜作用의 重要한 因子라고 밝힌 바 있으며 Rotor rod法에 의한 鎮靜效果, 강한 鎮痛效果 및 幹腦性 抗痙攣效果가 있는 것으로 보아 檢液 F-

I, F-III, 分劃抽出物이 中樞性 抑制效果가 강한 것임을 認知할 수 있다.

생쥐 回腸管에 對하여 檢液 F-I, F-III  $1 \times 10^{-2} \text{g/ml}$ 에서 강한 弛緩效果를 나타내었고, 檢液 F-II  $1 \times 10^{-2} \text{g/ml}$ 은 一過性的 弛緩作用을 나타내었다가 消失되었으며,  $\text{BaCl}_2$   $3 \times 10^{-4} \text{g/ml}$ 에 의한 收縮에 對하여 檢液分劃마다 濃度の 增加에 따라 抑制效果를 強하게 나타내었다. 모르모트 摘出回腸管의 histamine HCl  $1 \times 10^{-7} \text{g/ml}$ 에 의한 收縮에 對하여 檢液 F-I, F-III  $1 \times 10^{-2} \text{g/ml}$ 로 강한 抑制作用을 나타내었으나 檢液 F-II  $1 \times 10^{-2} \text{g/ml}$ 에서는 抑制效果가 認定되지 않았다. 鶴見<sup>25)</sup> 등은 acetylcholine, histamine, serotonin 및  $\text{BaCl}_2$ 에 의한 腸管收縮作用에 對하여 全部 拮抗作用을 나타내는 경우에는 自律神經系에 關한 것이 아니고 平滑筋에 對한 直接作用임을 밝힌 바 있다.

以上과 같은 實驗成績을 綜合 考察하면 鎮痛, 鎮靜作用 및 腸管弛緩作用이 있는 것으로 思料된다.

### 謝 辭

本 研究의 一部은 慶熙醫療院의 研究費 支援으로 이루어졌으며 이에 깊은 謝意를 表한다.

(1982년 9월 18일 접수)

### 參 考 文 獻

1. 朱震亨: 丹溪心法 五洲出版社, 230 (1969)
2. 許 浚: 東醫寶鑑 杏林出版社, 468 (1976)
3. 龔廷賢: 萬病回春, 121 (1972)
4. 李 槿: 醫學入門, 東洋綜合通信教育院, 360 (1978)
5. 周命新: 醫門寶鑑, 杏林出版社, 137 (1975)
6. 方 賢: 奇効良方. 商務印書館, 591 (1977)
7. 廉泰煥: 東醫處方大典, 壽文社, 284 (1970)
8. 黃道淵: 方藥合編, 杏林出版社, 145 (1977)
9. 李珩丸: 大韓漢醫學會誌 15, 69 (1978)
10. 洪南斗: 慶熙藥大論文集 5, 27 (1977)
11. 加藤正秀 等: 日應用藥理 5, 631 (1971)
12. Bastian, J.W., Krause, W.E., Ridron, S.A. and

- Erocoli, N.J.; *J. Pharmacol. Exp. Therp.* 127, 123 (1964)
13. Whittle, B.A.; *Brit. J. Pharmacol.*, 22, 246 (1946)
14. Siegmund, E., Cardmus, R. and Lu, G.; *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 95, 729 (1959)
15. Koster, R., Anderson, M. and Debeer, E.T.; *Fed. Proc.*, 18, 412 (1959)
16. Randall, L.D. and Selitto, J.J.; *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 111, 409 (1957)
17. 三坂英一 等：日應用藥理, 21, 753 (1981)
18. Whiter, C.A. and Flataker, L.; *J. Pharmacol. Exptl. Ther.*, 150, 165 (1965)
19. 洪南斗 等：한국생약학회지, 12(3), 136 (1981)
20. 高木敬次郎, 原田正敏：日藥誌 89, 819 (1969)
21. 矢島孝 等：日藥理誌, 72, 763 (1976)
22. 矢島孝 等：日應用藥理, 21(1), 123 (1981)
23. 高木敬次郎・小澤光：藥物學實驗, 南山堂, 94 (1972)
24. 鶴見介登 等：日藥理誌, 72, 41 (1976)