

## 인삼사포닌의 흡수 및 배설에 관한 연구

한병훈 · 박만기\* · 이은실

서울대학교 생약연구소, \*서울대학교 약학대학  
(1991년 8월 20일 접수)

## Studies on the Absorption and Excretion of Ginsenosides

Byung Hoon Han, Man Ki Park\* and Eun Sil Lee

*Natural Products Research Institute, Seoul, Korea*

*\*College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul, Korea*

(Received August 20, 1991)

**Abstract**□The metabolic fate of ginsenosides including gastrointestinal absorption, organ distribution, excretion and metabolism in liver was investigated by tracer studies using the radio-labeled ginsenosides.  $^3\text{H}$ -ginsenosides were shown to be absorbed from the mouse digestive tract and then to be excreted rapidly into urine and/or bile. Bile juice was concluded to play a significant role in absorption of ginsenosides. The total concentration of radioactivity persisted in tissues 24 hrs after oral administration was less than 1.3% of the administered dose and  $\text{Rb}_1$  showed the highest value. The concentrations of radioactivity were relatively high in the liver and kidney. After administration of  $\text{Rb}_1$  radioactivity was detected in the brain. After oral administration of  $^3\text{H}$ -ginsenosides, major component excreted into urine was found to be the intact ginsenosides and decomposed and/or metabolized products were found in GIT in the case of  $\text{Rb}_1$ .  $^3\text{H}$ -ginsenoside  $\text{Rb}_1$  was shown to be metabolized in the liver and the metabolite was suggested to be an acylated compound of  $\text{Rb}_1$  by a certain organic acid.

**Keywords**□Radio-labeled ginsenosides, absorption, excretion, distribution and metabolism of ginsenosides

### 서 론

인삼의 dammarane계 사포닌 성분에 대하여는 각종 약리학적 연구, 생화학적 연구 및 화학적 연구가 국내외 다수의 연구실에서 광범위하게 수행되어 왔다. 그러나 이 성분을 인삼의 유효성분으로 받아들이기 전에 먼저 검토되어야 할 이 성분의 대사에 관한 연구는 Han 등<sup>1)</sup>의 인삼사포닌에 대한 표지화합물을 이용한 기초적 연구와 Joo<sup>2)</sup>에 의한 자료, Han, 성충기, U. Sankawa에 의한 RIA를 이용한 공동연구,<sup>3)</sup> Han 등<sup>4)</sup>에 의한 위분해산물에 대한 화학적 연구, Tanizawa 등<sup>5)</sup>의 연구 정도로 많지 않으며 아직 자세히 밝혀지지 않은 실정이다.

인삼사포닌의 흡수, 배설 및 대사 등의 약물동력학적 자료에 바탕을 두고 인삼사포닌의 생물활성 data를 고찰하는 것이 필요한 것으로 생각되어 본 연구에서는 인삼사포닌들 중 protopanaxadiol계와 protopanaxatriol계를 대표하는 의미에서 Han 등<sup>6)</sup>의 방법으로 합성된  $^3\text{H}$ -Ginsenoside  $\text{Rb}_1$ ,  $\text{Re}$  및  $\text{Rg}_1$ 를 이용하여 경구흡수 및 배설, 각 조직 중의 분포, 간 대사 등에 관한 실험을 행하였다.

인삼사포닌의 protopanaxadiol, triol계 사포닌들이 중추신경계에 흥분 또는 억제작용이 있다고 보고되어 있는 바 중요한 의미를 지닐 것으로 생각되는 이의 투여 후의 뇌 조직중 분포, 간대사의 추적 및 약물동력학적 측면의 연구를 통하여 앞으로의 인삼사포

닌에 대한 연구 및 고찰에 참고가 될 자료를 얻었으므로 보고하고자 한다.

## 재료 및 방법

### 1. 시약 및 기기

방사능 측정시약으로 사용한 dioxane base scintillant는 PPO 10g, POPOP 80 mg, naphthalene 80g을 dioxane 88%, MeOH 10%, ethylene glycol 2%의 혼합용매 1L에 녹인 것이며 이에 사용된 시약 및 이외에 실험중 사용된 시약은 모두 일급품 이었다. 방사능은 Packard TRI-CARB 4530 Liquid Scintillation Counter로 측정하였고 생체조직시료는 Model B 306 TRI-CARB Sample Oxidizer로 산화하였으며 Radiochromatogram의 방사능 물질의 peak는 Berthold Radiochromatogram Scanner로 확인하였다.

### 2. 실험동물

체중이 20~25g인 dd계 혹은 ICR계 웅성 mouse와 140~170g의 Sprague-Dawley계 웅성 흰쥐를 사용하였다.

### 3. 시료

Han과 Woo 등이 개발하여 보고한 바 있는 합성 경로를 거쳐 구조중 11번과 13번 탄소의 수소가 tritium으로 치환된 표지 인삼사포닌을 사용하였다.

### 4. 실험방법

**인삼사포닌의 뇨배설 및 위장관 잔량 측정 :** 5시간 절식시킨 mouse에  $^3\text{H}$ -ginsenoside Rb<sub>1</sub>, Re, Rg<sub>1</sub>, Reprosapogenin 42~6  $\mu\text{Ci}$ 에 해당하는 0.2~0.5 mg을 20% EtOH-생리식염수 용액 300~400  $\mu\text{l}$ 로 하여 각각 경구투여하고 24시간 채뇨하였다. 위장관 내용물은 methanol로 추출하고 뇨의 경우와 같이 dioxane base scintillant를 가하고 방사능을 측정하였다. dpm은 기지의 T<sub>2</sub>O를 첨가한 후 방사능을 측정함으로써 구하였다.

**인삼사포닌의 담즙배설 실험 :** 흰쥐에 증류수에 녹인 urethane을 1.5 g/kg 피하주사하여 마취시키고 개복하여 담도에 polyethylene tube로 cannulation하였다. 꼬리정맥을 통한  $^3\text{H}$ -ginsenoside Rg<sub>1</sub>의 정맥투여 또는 주사에 의한 위내 주입 후 일정시간 간격으로 vial을 바꿔가며 담즙을 취하였다.

**각 조직중 분포주사 :** Mouse를 5시간 절식시키고  $^3\text{H}$ -ginsenoside Rb<sub>1</sub>, Re, Rg<sub>1</sub> 4~6  $\mu\text{Ci}$ 에 해당하는 0.

4~0.5 mg을 20% EtOH-생리식염수 용액 300~400  $\mu\text{l}$ 로 하여 경구투여하고 24시간 후 심장으로부터 285  $\mu\text{l}$ 씩 채혈하고 ether 마취로 희생시킨 후 각 장기를 절취하여 평량하고 그중 습윤중량 100 mg을 평량하여 1일간 건조 후 sample oxidizer로 30초간 완전연소시키고 dioxane base scintillant를 가해 방사능을 측정하였다.

**Radiochromatogram의 작성 :**  $^3\text{H}$ -ginsenoside의 경구투여후 취한 mouse의 뇨와 위장관 내용물을 n-BuOH로 추출하고 butanol 이행부와 수층의 방사능을 측정, 비교하였다. Butanol층은 질소기류로 용매를 날려 보내고 methanol 용액으로 하여  $^3\text{H}$ -ginsenoside Rb<sub>1</sub>의 경우는 CHCl<sub>3</sub> : MeOH : H<sub>2</sub>O = 15 : 10 : 2.5, Rg<sub>1</sub>의 경우에는 75 : 25 : 2.5의 용매에서 cold Rb<sub>1</sub>, Rg<sub>1</sub> 및 이들의 prosapogenin과 같이 silica gel plate에 TLC하여 I<sub>2</sub> 증기로 위치를 확인하고 plate를 7~8개 부분으로 나누어 끊어 모아 methanol 1 ml를 가하여 추출하고 dioxane base scintillant를 가해 방사능을 측정하였다. 또한 같은 방법으로 TLC한 후 radiochromatogram scanner로 방사능 물질의 peak를 확인하였다.

$^3\text{H}$ -ginsenoside Rb<sub>1</sub>의 경구투여후 취한 간 homogenate에는 methanol 추출하고 용매를 날려 보낸 후 물과 butanol을 가해 층분리하고 butanol 이행부에 대해 뇨, 위장관 내용물에서와 같은 방법으로 radiochromatogram을 작성하였다. 또한 mouse 2마리의 간을 취하여 pH 7.0의 phosphate buffered saline (PBS) 10 ml를 가하고 homogenize한 후  $^3\text{H}$ -ginsenoside Rb<sub>1</sub> 0.24  $\mu\text{Ci}$ 를 가하고 37.5°C 수욕에서 24시간 동안 진동시키며 incubation하였다. 이 homogenate를 원심분리로 층분리하며 얻은 butanol 이행부와 이 butanol이행부를 1% NaOH 5 ml로 검화시킨 후 다시 얻은 butanol이행부를 역시 위에서와 같은 방법으로 TLC하고 radiochromatogram scanning하였다.

## 결과 및 고찰

### 1. 인삼사포닌의 뇨배설 및 위장관 잔량 측정

$^3\text{H}$ -ginsenoside를 mouse에 경구투여후 24시간 취한 뇨중 방사능과 24시간 후 위장관내 존재하는 방사능 총량의 투여한 방사능물질 총량에 대한 백분비

**Table 1.** Radioactivities in urine and GIT

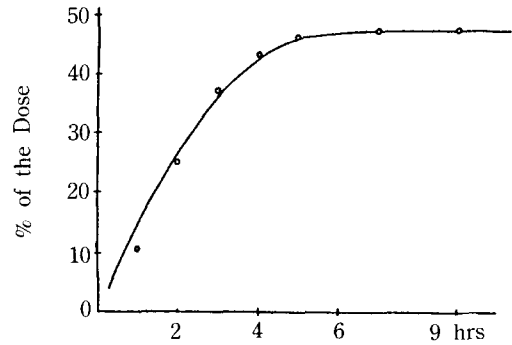
	Dose	*Urinary excretion (%)	*GIT (%)
$^3\text{H-Rb}_1$	4.37 $\mu\text{Ci}/0.36$ mg	78.9	5.7
$^3\text{H-Re}$	5.50 $\mu\text{Ci}/0.46$ mg	68.0	22.1
$^3\text{H-Rg}_1$	3.94 $\mu\text{Ci}/0.44$ mg	49.2	41.7
$^3\text{H-Re}$	3.83 $\mu\text{Ci}/0.24$ mg	24.8	54.1
prosapogenin			

\* Urine was collected for 24 hrs and GIT was harvested 24 hrs after oral administration of  $^3\text{H-ginsenosides}$  to mice

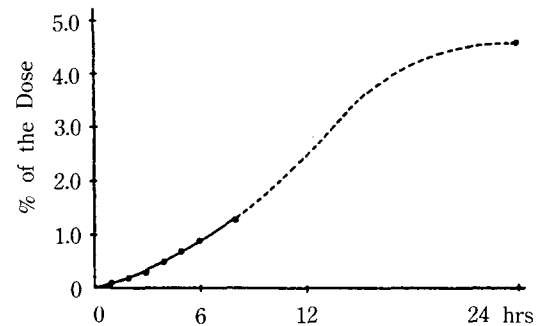
을 Table 1에 나타내었다. 이 결과는 각각 동물 4마리에 대한 평균치이다. 투여량은 인삼으로 환산하면 체중 60 kg의 사람에 대하여 약 30~40g에 해당하므로 인삼의 최대 1회 투여량 정도에 달한다. 이 결과에서 인삼사포닌은 종류에 따라 비율에 차이가 있으나 대체로 잘 흡수되어 뇨로 많이 배설됨을 알 수 있다. 또한 뇨배설 비율은 사포닌 구조중의 당의 수가 증가함에 따라 증가하는 경향을 관찰할 수 있다. 위장관에 존재하는 방사능은 흡수되지 않은 채 잔류하는 것인지 흡수되었다가 담즙으로 배설된 것이 포함되었는지를 알아보기 위해 다음으로 담즙배설 실험을 하였다.

## 2. 담즙배설 실험

$^3\text{H-Rg}_1$ 을 흰쥐에 정맥투여한 후 담즙으로의 배설 경과는 Fig. 1과 같다. 투여량의 약 48%가 담즙을 통해 배설되고 투여후 5시간 이내에 배설이 거의 완료된 결과로부터 일단 흡수된 인삼사포닌중 상당량이 담즙을 통해 신속히 배설되어 장관으로 흘러들어 가리라고 예상된다. 또한 담즙배설 실험 후 동물을 희생시키고 측정된 위장관 내 방사능량은 투여량의 0.2%로써 장분비에 의한 위장관 내로의 이동은 거의 미약한 것으로 나타났다. Fig. 2는  $^3\text{H-Rg}_1$ 을 경구투여와 같은 효과를 위해 주사에 의해 흰쥐의 위에 주입하고 담즙을 통한 배설을 측정된 결과이다. 24시간 동안의 담즙을 통한 총배설량은 투여량의 4.6%이고 이 때 24시간 동안의 뇨배설은 투여량의 3.3%, 위장관내 잔류는 89.8%로써 Table 1의 결과에 비해 격감한 흡수율을 보이는데 이것은 담도에 cannulation을 하여 담즙을 빼내었으므로 장관이 무담즙 상태가 되었기에 초래된 것으로 보이며 이러한 실험결과들로부터 담즙이 인삼사포닌의 흡수에 큰 역할을 하는



**Fig. 1.** Cumulative excretion of radioactivity into bile after I.V. injection of  $^3\text{H-Rg}_1$  to rats (Dose: 6.85  $\mu\text{Ci}/0.73$  mg  $\text{Rg}_1$ ).



**Fig. 2.** Cumulative excretion of radioactivity into bile after oral administration of  $^3\text{H-Rg}_1$  to rats (13.2  $\mu\text{Ci}/14.6$  mg).

\*Urinary excretion for 24 hrs: 3.3% of the Dose.

GIT remained after 24 hrs: 89.8% of the Dose.

것으로 사료된다. 또한 담즙분비가 불량한 동물의 경우 경구흡수가 불량할 것임이 예측되었다. Tanizawa 등<sup>5)</sup>이 행한 실험에서는 이러한 담즙의 영향을 고려하지 않은 것으로 보인다.

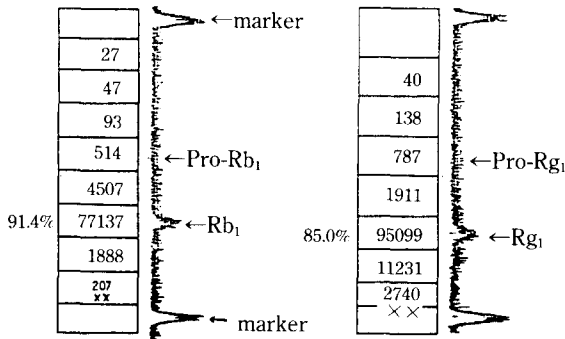
## 3. 각 조직중의 분포

$^3\text{H-ginsenoside}$ 를 mouse에 경구투여한 후 각 조직중의 분포 조사결과는 Table 2와 같다. 인삼사포닌 혹은 그 대사물은 간, 신장에 많이 분포하며  $\text{Rb}_1$ 의 경우 뇌에도 소량 분포하는 것으로 나타났다.  $^3\text{H-Rb}_1$  투여후의 조직 총분포량이 약 1.3%로써 가장 높는데 이것은 *in vitro*의 binding study 결과  $\text{Rb}_1$ 의 세포내 고분자 성분과의 결합력이 Re,  $\text{Rg}_1$ 보다 크게 나타났다고 보고된 Han의 data와 잘 부합되고 있다.

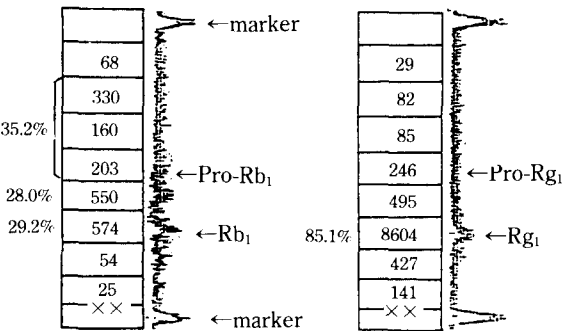
## 4. $^3\text{H-ginsenoside}$ 경구투여후의 뇨 및 위장관 내

**Table 2.** Organ distribution of radioactivity 24 hrs after oral administration of <sup>3</sup>H-ginsenosides

	<sup>3</sup> H-Rb <sub>1</sub>			<sup>3</sup> H-Re			<sup>3</sup> H-Rg <sub>1</sub>		
	dpm/100 mg Tissue	dpm /organ	% of the Dose	dpm/100 mg Tissue	dpm /organ	% of the Dose	dpm/100 mg Tissue	dpm /organ	% of the Dose
Brain	1036	3522	3.6 × 10 <sup>-2</sup>	N.D			N.D		
Lung	2616	4447	4.6 × 10 <sup>-2</sup>	N.D			N.D		
Heart	1048	1362	1.4 × 10 <sup>-2</sup>	N.D			N.D		
Liver	4918	87540	9.0 × 10 <sup>-1</sup>	442	5127	4.2 × 10 <sup>-2</sup>	556	7006	8.0 × 10 <sup>-2</sup>
Spleen	1777	1955	2.0 × 10 <sup>-2</sup>	246	172	1.4 × 10 <sup>-3</sup>	ND		
Kidney	5655	23751	2.5 × 10 <sup>-1</sup>	754	2036	1.7 × 10 <sup>-2</sup>	477	1431	1.0 × 10 <sup>-2</sup>
Muscle	482			N.D			N.D		
Blood	2894/200 μl			218/200 μl			N.D		



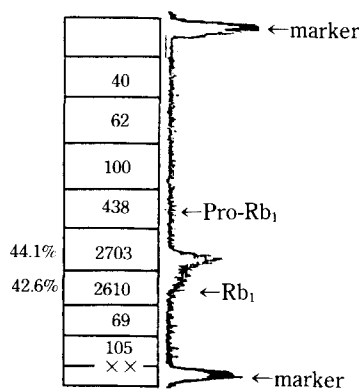
**Fig. 3.** Radiochromatograms of urinary excretion products of <sup>3</sup>H-ginsenoside Rb<sub>1</sub> and Rg<sub>1</sub>.



**Fig. 4.** Radiochromatograms of GIT remained products 24 hrs after oral administration.

**용물의 radiochromatogram**

<sup>3</sup>H-Rb<sub>1</sub>와 Rg<sub>1</sub>을 mouse에 경구투여한 후 취한 뇨와 위장관 추출물을 butanol로 추출한 후 butanol층을 TLC한 결과를 Fig. 3, 4에 표시하였다. Rb<sub>1</sub>의 경우 뇨중 방사능의 94.2%, 위장관 추출물중 방사능의 94.0%가 butanol층에 이행되었다. TLC후 plate의 방



**Fig. 5.** Radiochromatogram of liver homogenate 24 hrs after oral administration <sup>3</sup>H-ginsenoside Rb<sub>1</sub>.

사능측정 결과 뇨중으로는 거의 무변화 상태로 배설되고 위장관 내에서는 무변화 상태보다는 분해물로 보이는 대사물이 더 많이 존재하고 있는 것으로 나타났다. 분해산물로 보이는 물질들이 뇨중에서는 검출되지 않고 위장관에서만 검출되는 것은 분해산물의 흡수가 불량한 것인지 또는 무변화 상태의 물질과 분해산물의 배설경로가 다른 것인지는 분명치 않다. <sup>3</sup>H-Rg<sub>1</sub>의 경우는 뇨중 방사능의 97.8%, 위장관 추출물중 방사능의 95.8%가 butanol층으로 이행하였고 TLC한 결과 뇨중, 위장관내에 거의 무변화 상태의 Rg<sub>1</sub>으로 존재하였다.

**5. 인삼사포닌의 간대사**

간 조직중의 분포율이 가장 큰 Rb<sub>1</sub>을 택하여 mouse에 4.37 μCi/0.36 mg을 경구투여하고 24시간 후 간을 취하여 homogenate로 한 후 butanol추출액을 TLC하고 plate을 나누어 방사능을 측정한 결과와

mouse 2마리의 간을 취하여 PBS를 가하고 homogenate로 만든 후  $^3\text{H-Rb}_1$ 을 0.24  $\mu\text{Ci}$  가하고 37.5°C에서 2시간 incubation한 후 butanol 추출액을 TLC한 것을 방사능 scanning한 결과를 Fig. 5에 표시하였다. 이때 간 homogenate중 방사능의 butanol 이행율은 97.1%였다. 이들 둘의 결과는 일치되어  $\text{Rb}_1$ 보다 조금 큰 Rf치를 갖는 방사능 물질이 존재함을 보여주고 있다.  $\text{Rb}_1$ 이 간 대사를 받아 생성한 대사물질인 것으로 추정되는 이 물질은 검화후에는  $\text{Rb}_1$ 의 위치로 복귀하는 현상을 보여  $\text{Rb}_1$ 의 구조에 어떤 종류의 유기산에 의하여 acylation된 구조일 것으로 추측된다.

### 要 約

인삼사포닌은 종류에 따라 차이가 있으나 대체로 흡수가 잘 되었고 무담즙 상태에서는 흡수가 매우 불량하였으며 흡수된 사포닌은 뇨와 담즙을 통해 속히 배설되었다. 인삼사포닌은 경구투여후 간, 신장 등 대사 및 배설과 관련된 기관에 비교적 많은 양이 분포하였으며  $\text{Rb}_1$ 의 경우 뇌에도 소량이 분포하였고 조직 총잔류량은 투여량의 1.3%에 불과하였으며 실험대상 인삼사포닌중  $\text{Rb}_1$ 의 잔류율이 가장 높았다. 인삼사포닌의 경구투여후 뇨중에는 주로 미분해 상

태의 물질이 배설되었고 위장관에서는  $\text{Rb}_1$ 의 경우 위산분해 또는 대사산물이 존재하였다. 인삼사포닌  $\text{Rb}_1$ 은 간에서 대사를 받는 것으로 보이며 대사산물로 추측되는 물질은  $\text{Rb}_1$ 이 어떤 종류의 유기산에 의하여 acylation된 구조임이 시사되었다.

### 인용문헌

1. Han, B.H. and Chang, I.M., *Korean J. Ginseng Science*, **2**(1), 17-33 (1977).
2. Joo, C.N., Koo, J.H., Lee, H.B., Yoon, J.B. and Byun, Y.S., *Korean Biochem. J.*, **15**(3), 189-199 (1982).
3. 성충기 박사학위 논문(1982) 약용 인삼사포닌, Ginsenoside  $\text{Rg}_1$ 의 RIA법의 개발과 그 응용에 관한 연구.
4. Han, B.H., Park, M.H., Han, Y.N., Woo, L.K., U. Sankawa and O.Tanaka *Planta Medica*, **44**, 146 (1982).
5. T. Odani, H. Tanizawa and Y. Takino  
*Chem. Pharm. Bull.*, **31**(1), 292-298 (1983).  
*Chem. Pharm. Bull.*, **31**(3), 1059-1066 (1983).  
*Chem. Pharm. Bull.*, **31**(10), 3691-3697 (1983).
6. Han, B.H. and Woo, L.K., *Arch. Pharm. Res.*, **1**(1), 27-31 (1978).