

인삼노두 Butanol 분획물의 일반약리작용

정춘식* · 서인옥 · 현진이¹ · 조성익²

¹덕성여자대학교 약학대학, ²아주대학교 의과대학 약리학교실

General Pharmacology of Head of *Panax ginseng* Butanol Fraction

Choon Sik Jeong, In Ok Suh, Jin Ee Hyun¹ and Sung Ig Cho²

¹College of Pharmacy, Duksung Women's University, Seoul 132-714

²Dept. of Pharmacology, School of Medicine, Ajou University, Suwon 442-749

Abstract – Previously, we have reported that the butanol fraction of the head of *Panax ginseng* had significant gastroprotective activity on gastritis and gastric ulcer models of rats. Considering the safety of the fraction for development of new anti-ulcerative agent or food supplement, general pharmacological study was carried on. The fraction was revealed that have no influence on spontaneous activity, phenobarbital-induced sleeping time, rotarod test, body temperature, gastro-intestinal motility, respiration and blood pressure. The fraction showed weak analgesic action in writhing syndrome and did not show any sign of acute toxicity in mice.

Key words – Butanol fraction of the head of *Panax ginseng*, acute toxicity, general pharmacology

인삼(*Panax ginseng* C. A. Meyer)은 중초약학(中草藥學)에서 원기를 크게 보하고 폐를 튼튼하게 하며, 비장(脾臟)을 좋게하고 심장을 편안하게 해 준다고 했으며, 신농본초경(神農本草經)에 인삼은 오장(五臟) 즉 간심장, 폐장, 신장, 비장의 양기(陽氣)를 돋구어 주는 주약으로 사용하고, 정신을 안정시키고, 오부로 진입하는 병사(病邪)를 제거하여 주며, 눈을 밝게하고 지혜롭게 하고, 오래 복용하면 몸이 가벼워지고 장수한다고 하였다. 동의보감에서는 비교적 광범위하게 인삼의 효능을 설명하고 있으며, 오늘날에도 이를 근거로 인삼이 각종 임상증상에 활용되고 있다. 인삼노두는 인삼의 머리부분으로서 생장년수를 알 수 있으며 기맥을 상행시키는 효과가 있어 허인에 유용하다고 기재되어 있다.¹⁾

전보에서 인삼노두 메탄올 추출물 및 부탄올 분획물이 흰쥐의 실험적 위손상 및 궤양에 억제작용이 있음을 보고하였으며,^{2,3)} 본보에서는 인삼 노두 부탄올 분획물의 기능성식품 혹은 건강보조식품에 대한 응용 및 특허출원(제 2002-6070호: ‘인삼노두 추출물 및 이를 포함하는 항위염제 및 항위궤양제로의 용도’) 과정의 일환으로써 일반약리작용에 대한 시험을 실시하였다. 즉, 인삼노두 부탄올 분획물의 급성독성과 중추신경계 및 행동에 미치는 영향, 초산으로 유

발한 writhing 반응, 정상체온, 장관 수송능, 혈압 및 호흡에 미치는 영향에 대한 시험 등 수중 프로파일의 약리작용을 추구하여 항위염 및 위궤양작용 이외의 어떠한 효능이 있는지의 여부를 확인함으로써, 약용식물자원의 안전성 평가 및 본 부탄올 분획물로부터 순수물질 분리를 시도함에 있어서 참고자료로 삼고자 신약개발에 필요요건 중의 하나인 일반약리시험을 실시하여 보고하는 바이다.

실험재료 및 방법

시약 및 기기 – Ethanol, acetic acid, ether(Duksan pharmaceutical Co., Korea) 및 acetylcholine, charcoal, atropine sulfate, aspirin, cimetidine, chlorpromazine, aminopyrine, epinephrine, phenobarbital(Sigma Chem. Co.) 등을 사용하였으며, 기타 시약 및 추출용매는 시판 1급을 사용하였으며 용액의 제조는 증류수를 용매로 사용하였다. 기기로서 자발운동 측정용 activity cage와 Rotarod 장치는 Ugo Basile사의 제품, 디지털 체온계는 Summit SDT 150(-40°C~150°C)의 제품을, 호흡 및 혈압측정에는 Narco Biosystems의 physiograph(MK-IV)를 사용하였다.

실험동물 – 체중 150~190 g, 5~6주령의 Sprague-Dawley 계 수컷 흰쥐와 체중 20~25 g 정도의 5~6주령 ICR계 수컷

*교신저자(E-mail) : choonsik@center.duksung.ac.kr

생쥐 및 토끼를 삼육실험동물연구소(주)에서 공급받아 실내 온도 $21 \pm 2^\circ\text{C}$ 에서 2주 이상 사육하여 적응시킨 후 실험에 사용하였고, 따로 언급이 없는 한 고히사료(삼양사료) 및 물을 충분히 공급하였다.

노두의 추출, 분획 및 검체 조제 - 실험에 사용된 인삼 노두는 경동시장에서 구입한 후 세정, 건조하여 사용하였다. 노두를 세절하여 70% 메탄올로 환류장치를 한 용기에서 5시간 4회 수욕상에서 추출한 후 여과하고, 여액을 감압 농축하여 동결건조하였다. 추출물의 분획은 대상엑스를 소량의 메탄올로 녹여서 헥산, 클로로포름 및 부탄올로 계통적으로 분획하고 그 활성을 확인하였다. 이 중 활성이 확인된 부탄올 분획물을 검체로 사용하였으며, 전보에서 수행한 실험 결과에서 좋은 효과를 나타낸 500 mg/kg의 단일 용량으로 생리식염수에 녹여 동물에 경구투여하였다.

중추신경계 및 행동에 미치는 영향

1) **자발운동에 미치는 영향** - 생쥐에 검체 1,000 및 2,000 mg/kg을 경구투여한 다음, 일정시간 후에 실험용 관찰케이지에 넣어 관찰하였다. 대조군에는 생리식염수를 투여하였으며, 관찰방법은 주로 Irwin⁴⁾의 방법에 준하였고 약간 개변하여 실시하였다.

2) **Phenobarbital로 유발한 수면시간에 미치는 영향** - Kato 등⁵⁾의 방법에 따라 생쥐 10마리를 1군으로 하여 노두 500 mg/kg을 경구투여하고 1시간 후, phenobarbital 50 mg/kg을 복강 내에 주사한 다음 정향반사가 소실된 때부터 회복될 때까지를 수면시간으로 하였다. 대조약물로 chlorpromazine · HCl 4 mg/kg을 투여하였다.

3) **Rotarod 시험** - Dunham 등의 방법⁶⁾에 따라 생쥐 10마리를 1군으로 하여 직경 1 inch의 회전봉에 1분에 12회전하는 rotarod 장치를 사용하였으며, 실험 전날 2분 이상 낙하하지 않는 생쥐를 미리 선발 하였다. 노두 500 mg/kg을 경구투여 한 후 0.5, 1, 2, 4시간 후 rotarod 시험을 실시하여 2분 내에 낙하하는 생쥐를 계수하였다. 대조약물로 chlorpromazine · HCl 4 mg/kg을 경구 투여하였다.

진통작용 시험 - 생쥐에 노두 500 mg/kg을 경구투여하고, 30분 후에 Koster 등의 방법⁷⁾에 의해 0.7% 초산-생리식염액 0.1 ml/10 g을 복강내 주사한 다음 10분에서 20분 사이의 writhing 증상의 발생수를 계수하였다. 대조약물로는 aspirin 200 mg/kg을 경구투여 하였다.

정상 체온에 미치는 영향 - 흰쥐를 1군당 6마리로 하여 노두 부탄올 분획물 500 mg/kg을 경구투여하기 15분전에 기초체온을 측정하고 경구 투여 후, 30분, 1시간, 2시간, 3시간에 흰쥐용 직장수은체온계로 체온을 측정하였다. 양성 대조물질로 aminopyrine 70 mg/kg을 사용하였다.

장관 수송능에 대한 영향 - 24시간 절식시킨 생쥐를 사용하여 Takemori 등⁸⁾의 방법에 따라 실시하였다. 즉, 생쥐에 노두 부탄올 분획물 500 mg/kg을 경구투여하고 30분 후에 지표로서 charcoal meal(0.5% CMC에 용해)을 0.1 ml/kg (B.W.)씩 경구투여하였다. 투여 30분 후에 생쥐를 치사시켜 소장을 적출하고 유문부에서 맹장입구까지의 이송율을 측정하여 백분율로 환산표시하였으며, 대조약물로는 atropine sulfate 10 mg/kg을 사용하였다.

*탄소 이동률(%) = charcoal meal의 장관내 이동 거리 / 유문부에서 회맹부까지의 길이 × 100

혈압 및 호흡에 대한 영향 - 체중 2 kg 내외의 수컷 토끼에 urethane-saline 용액 2,000 mg/kg을 피하주사하여 마취시킨 후 bellow pneumograph를 이용하여 호흡심도의 변동을 관찰하였고, 동시에 경동맥에 삽입된 cannula를 통한 혈압의 변동을 blood pressure transducer(P-1000B, Narco Bio-system Inc.)를 이용하여 기록 관찰하였다. 검체 및 약물은 1회 0.2 ml/kg의 양으로 투여하였다.

급성독성 - 급성독성실험은 생쥐 12마리를 1군으로 하여 검체 5,000 mg/kg을 경구투여한 후, 72시간까지의 사망수 및 행동이상의 유무를 측정하여 급성독성을 관찰하였다.

통계처리 - 모든 실험 결과는 평균치와 표준오차를 계산하고, 각 군간의 차이는 Student's *t*-test를 사용하여 p값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

결 과

노두의 유기용매 추출물 및 분획물의 수득률 - 노두 10 g을 메탄올로 추출하여 메탄올 추출물 2,616 g을 얻었다. 이를 헥산, 클로로포름, 부탄올 및 물 가용부로 분획하여 각각 120 g(4.6%), 220 g(8.4%), 923 g(35.3%) 및 1,352 g(51.7%)를 얻었다. 여기서 부탄올과 물 분획물의 수율이 많은 것으로 보아 극성이 높은 용매로 많이 이행되었음을 알 수 있다(Fig. 1).

중추신경계 및 행동에 대한 작용

1) **자발운동에 미치는 영향** - 노두 부탄올 분획물 1,000 및 2,000 mg/kg을 투여하였을 때, 대조군과 비교하여 자발운동과 같은 운동성의 변화를 나타내지 않았다(Table I).

2) **Phenobarbital로 유발한 수면시간에 미치는 영향** - 노두 부탄올 분획물이 phenobarbital 수면시간에 미치는 영향은 Table II와 같다. 노두 부탄올 분획물을 투여한 경우

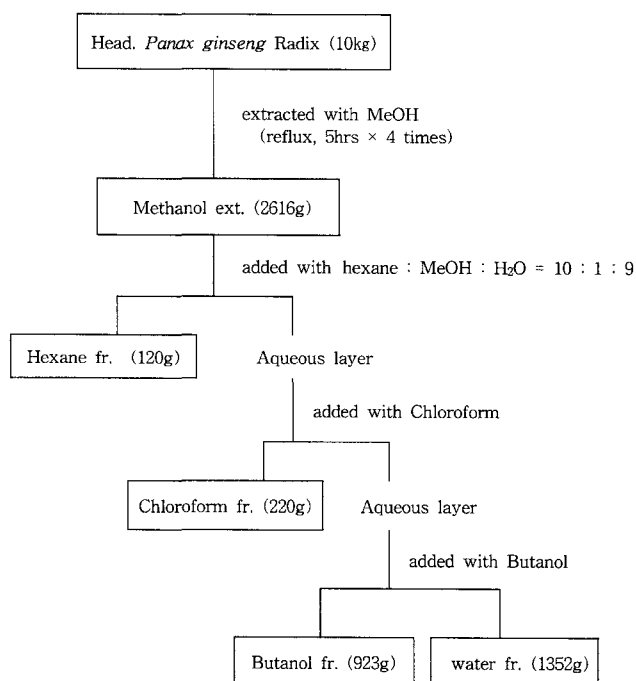


Fig. 1. Extraction and fractionation of head of *Panax ginseng*.

Table I. Effect of head of *Panax ginseng* butanol fraction on behaviour of mice

Behaviour Profile	Score		
	Dose (mg/kg)		
	1,000	2,000	
1. Awareness (-4~4)	alterness	0	0
	visual placing	0	0
	passivity	0	0
	stereotypy	0	0
	traction test	0	0
2. Mood (-4~4)	grooming	0	0
	vocalization	0	0
	irritability	0	0
3. Motor activity (-4~4)	spontaneous movement	0	0
	touch response	0	0
	pain response	0	0

The figures in parentheses represent score range. (n=12)

수면시간이 약간 감소하였으나, 통계적인 유의성은 없었다. 대조약물인 chlorpromazine · HCl을 경구투여한 경우 대조군보다 약 1.2배 정도의 수면시간을 연장시켜 통계학적인 유의성을 나타냈다.

3) Rotarod 시험 - 노두 부탄을 분획물을 투여한 뒤 rotarod에서 떨어지는 생쥐를 관찰한 결과, chlorpromazine

Table II. Effect of head of *Panax ginseng* butanol fraction on phenobarbital-induced sleeping time

Treatment	Dose (mg/kg p.o.)	No. of mice	Sleeping time
Saline	-	10	85.6 ± 1.6
BuOH fr.	500	10	67.0 ± 29.2
Chlorpromazine	4	10	104.3 ± 18.2*

The values are expressed as mean ± S.D.

*P<0.05, significantly different from the saline treated group

Table III. Effect of head of *Panax ginseng* butanol fraction on rotarod test

Treatment	Dose (mg/kg p.o.)	No. of mice	No. of mice dropped			
			0.5 hr	1 hr	2 hr	4 hr
Saline	-	10	2	1	1	1
BuOH fr.	500	10	0	0	1	1
Chlorpromazine	4	10	9	9	10	9

Table IV. Effect of head of *Panax ginseng* butanol fraction on acetic acid-induced writhing syndrome

Group	Dose (mg/kg p.o.)	No. of mice	No. of writhing
Control	-	10	35.3 ± 18.5
BuOH fr.	500	10	24.0 ± 16.4
Aspirin	200	10	4.5 ± 1.4*

The values are expressed as mean ± S.D.

*P<0.005, significantly different from the saline treated group

Table V. Effect of head of *Panax ginseng* butanol fraction on body temperature

Treatment	Dose (mg/kg p.o.)	No. of rats	Body Temperature
Saline	-	6	36.7 ± 0.27
BuOH fr.	500	6	36.6 ± 0.42
Aminopyrine	70	6	36.2 ± 0.28*

The values are expressed as mean ± S.D.

*P<0.05 compared to the saline treated group

Table VI. Effect of head of *Panax ginseng* butanol fraction on intestinal transport of charcoal meal

Treatment	Dose (mg/kg p.o.)	No. of mice	Propulsion (%) (Mean S.D.)
Saline	-	10	81.5 ± 10.6
BuOH fr.	500	10	76.9 ± 7.5
Atropine Sulfate	10	10	54.9 ± 10.3

투여군에서는 약 90%의 운동실조가 나타났으나, 노두 부탄을 분획물 투여군에서는 식염수 투여군과 비교하였을 때 차

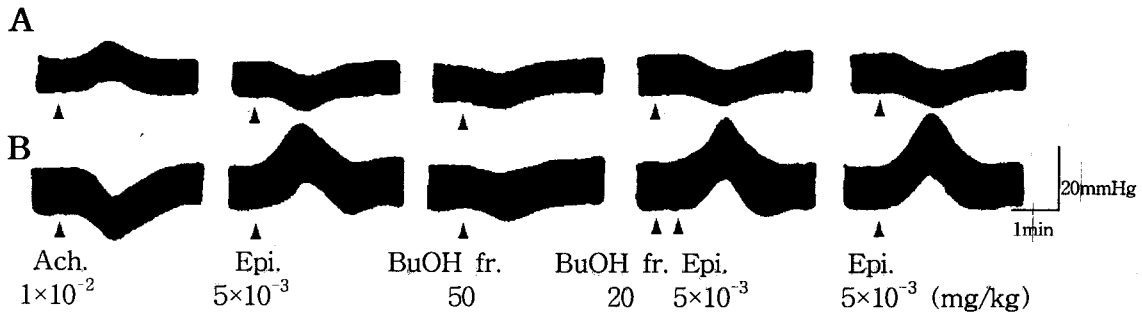


Fig. 2. Effect of head of *Panax ginseng* butanol fraction on respiration and blood pressure of rabbits (n=3). A: respiration, B: blood pressure.

이를 보이지 않았다(Table III).

진통시험 - 통증억제작용에 대한 실험결과는 Table IV과 같다. 본 실험에서 대조군은 약 35회의 writhing 증상을 일으켰고, 노두 부탄올 분획물 투여군은 약 30%의 억제현상을 나타냈으며, 통계학적인 유의성은 없었다. 양성 대조물질로 사용한 aspirin 투여군은 약 89%의 억제현상을 보여 통계적인 유의성을 나타내었다.

정상체온에 미치는 영향 - Table V은 노두 부탄올 분획물이 체온에 미치는 영향을 관찰한 것이다. 노두 부탄올 분획물 투여군은 식염수 투여군에 비교할 때 체온에 미치는 영향이 없었다. 양성대조물질로 사용한 aminopyrine 투여군은 유의성있는 체온 감소효과를 나타내었다.

장관수송능에 대한 영향 - Table VI는 생쥐에서 장관수송에 대한 노두 부탄올 분획물의 영향을 관찰한 것이다. 생리식염수 투여군은 표식화합물 투여 30분 후에 소장전체의 81.5%까지 진행하였으며, 노두 부탄올 분획물 투여군은 76.9%까지의 진행을 보여 장관수송능에 거의 영향을 미치지 않았다.

혈압 및 호흡에 대한 영향 - 토끼의 혈압 및 호흡을 physiograph로 관찰한 결과를 Fig. 2에 나타내었다. Acetylcholine 10 μm/kg 및 epinephrine 5 μg/kg 투여시 일시적으로 호흡과 혈압에 변화가 있었던 것에 비하여, 노두 부탄올 분획물 50 및 20 mg/kg의 정맥주사 용량에서는 고농도임에도 불구하고 영향을 주지 않았다.

급성독성 - 검체 투여 후 72시간까지의 사망수를 관찰한 급성독성 실험의 결과로, 검체 5,000 mg/kg을 생쥐에 경구 투여시 12마리 중 1마리도 사망하지 않아 이 검체의 경구 투여시 최소치사량은 5,000 mg/kg 이상이었음을 알 수 있었고, 이때 동물의 행동이상 역시 관측되지 않았다.

고찰 및 결론

인삼노두 부탄올 분획물의 일반약리 및 급성독성시험 결

과, 1,000 및 2,000 mg/kg의 경구투여 용량에서 생쥐의 일반 행동에 대하여 대조군과 어떠한 차이도 나타내지 않았다. 유효농도인 500 mg/kg에서 중추신경계에 대한 작용으로써 phenobarbital sodium으로 유발한 수면시간의 변화 및 rotarod위에서의 균형 상실을 나타내지 않았다. 본 분획물은 정상체온의 변화와 장관수송능에 대해서 대조군과 비교하여 차이가 보이지 않았으며, 고농도의 정맥투여에도 불구하고 토끼의 호흡수와 혈압에 영향을 주지 않았다. 또한 초산으로 유발한 writhing 반응에 대한 시험에서 유의성 있는 억제 는 보이지 않았으나 약간의 진통작용이 있음을 확인하였고, 급성독성을 검토한 결과 경구투여시 최소 치사량은 5,000 mg/kg이상이었다. 결론적으로, 일반 약리학적인 면에서 보았을 때 본 분획물은 본 분획물의 부작용 유발 가능성의 면을 고려할 때 임상실험상 부작용은 발현되지 않을 것으로 예측되므로 제품으로의 응용을 시도하여도 좋다고 생각된다.

사 사

본 연구는 과학재단 목적기초연구지원사업(R04-2000-00056) 지원으로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

인용문헌

1. 허 준(1989), 동의보감, 남산당 편, 서울
2. Jeong, C. S., Jung, K. H., Lee, E. B. (1996) Antigastric and antiulcer actions of the extract of head of *Panax Ginseng* Radix. *Kor. J. Pharmacogn.* 27(4): 295-300.
3. Jeong C. S. (2002) Effect of butanol fraction of *Panax ginseng* head on gastric lesion and ulcer. *Arch. Pharm. Res.* 25(1): 61-65.
4. Irwin, S. (1968) Comprehensive observational assessment: 1a. A systematic quantitative procedure for assessing the behavioral physiologic state of the mouse. *Phychophar-*

- macologia* **12**: 222-257.
5. Kato, H., Susuki, S., Nakao, K., Lee, E. B. and Takagi, K. (1973) Vasodilating effect of *Crude platycodin* in anesthetized dog. *Jpn. J. Pharmacol.* **23**: 709.
 6. Dunham, N. W., Miya, T. S. and Edwards, C. D. (1957) Pharmacological activity of a series of basic esters of mono- and dialkyl malonic acid. *J. Am. Pharmacol. Assoc.* **46**: 208.
 7. Koster, R., Anderson, M. and Beer, E. J. (1959) Acetic acid for Anafesic and screening. *Fed Proc.* **18**: 412.
 8. Takemori, A. E., Kupferberg, H. T. and Miller, J. W. (1969) Quantitative studies of antagonism of morphine by nalorphine and naloxone. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **169**: 39-45.

(2002년 5월 1일 접수)