

寶豆의 修治法에 따른 毒性 및 消化器系에 미치는 影響

조유경, 김진성, 윤상협, 류봉하, 류기원

경희대학교 한의과대학 비계내과학교실

The Effects of Strychni Ignatii Semen on Toxicity Levels and Gastrointestinal Tract

Yu-kyung Cho, Jin-Sung Kim, Sang-hyub Yoon, Bong-Ha Ryu, Ki-Won Ryu

Department of 3rd Internal Medicine, Oriental Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

Objective : These experiments were designed to investigate the effects of Strychni Ignatii Semen on the gastrointestinal system and declining of toxicity. About experiments of acute toxicity, I investigated the quantity of Strychni ($C_{21}H_{22}N_2O_2$) and LD_{50} .

In order to study the effects on gastrointestinal tract, I investigated the changes of gastric juice, discharging level of pepsin, inhibiting effects of ulceration, and transporting of intestine.

Methods :

Sample I : No making Strychni Ignatii Semen

Sample II : Depositing for three days in water and then dry it.

Sample III : Depositing for one hour in sesame oil and burn it.

The results were as follows :

1. The average values of Strychnine decreased in Sample III.
2. The levels of LD_{50} increased in Sample III by about 70%.
3. In Sample III, inhibiting effects of ulceration and discharging level of pepsin were great.
4. In the level of gastric juice decreased in Sample I,II,III.
5. The transporting ability of large intestine elevated in Sample I,II,III.

According to the results, making Strychni Ignatii Semen, especially Sample 3, toxicity decreased and has good effects on the gastrointestinal system.

Key Words : Strychni Ignatii Semen, toxicity, gastrointestinal system.

I. 緒 論

보두(寶豆, Strychni ignatii Semen)의 異名은 여송과(呂宋果)이며 馬錢科(Loganiaceae)에 屬하는 常綠灌木인 보두나무(Strychni ignatii ignatgius)의 種子를 말하는 것^{1,2}으로 清代 趙의 <本草綱目拾遺>에 처음 記載되어 있는 藥材이다.

寶豆의 性味는 溫苦而有 大毒^{1,2,4,6}하며

歸經은 心胃肝經¹ 또는 脾胃經⁶으로 入한다고 알려져 있으며 그 主治는 趙의 <本草綱目拾遺>에 “治腹痛 瀉痢, 瘧疾, 蟲積, 刀傷出血, 蜈蚣咬傷”이라 하였고, 黃⁷은 寶豆溫毒治喉痺 蛔痛 蟲傷病 瘧痢이라 하였으며, 근래 와서는 清熱 殺蟲, 止血解毒, 消腫止痛, 鎮痛鎮痙하여 咽喉麻痺, 蛔腹痛, 瘧疾, 痢疾, 急慢性胃炎 등에 사용한다^{1,3}고 하였고, 外用劑로는 刀割傷의 血漏患處에 갈아서 바르면

止血止痛의 효과가 있다^{4,5}고 하여 近來 臨床에서는 修治法에 따라 抗癌治療나 鎮痛劑 등으로도 사용하고 있다. 寶豆의 定量은 乾燥한 것에서 strychnine($C_{21}H_{22}N_2O_2$)이 0.1% 이상 含有된 것^{1,3,5}을 기준으로 하고 이 物質은 寶豆의 猛毒性의 主成分으로 그 常用量이 매우 制限되어 있는데 黃은 “壯者二分 老弱一分 或 二厘而止 孕婦禁服(俗方)”로 用量을 制限해 놓았으며 대체로 1日 用量으로 0.3-0.6g 程度 服用하며 老弱者나 妊婦는 禁忌藥이다.

寶豆를 利用한 實驗論文으로는 鄭의 手拈散과 寶豆의 併用投與가 暈厥의 胃

腸管에 미치는 影響, 金⁹의 烏貝散과 寶豆의 併用投與가 胃腸管에 미치는 影響 등이 있었으나 이는 併用投與에 대한 實驗이었고, 寶豆 單味が 胃腸管에 미치는 影響에 대한 實驗은 찾을 수가 없었다.

이에 著者는 寶豆 單味の 修治法에 따른 毒性 成分의 輕減 程度와, 흰쥐에 經口投與하여 胃腸管에 미치는 影響을 修治에 따라 어떠한 차이가 있는지 알아보고자 急性毒性에 대한 作用, 幽門結紮潰瘍에 대한 作用, indomethacin 潰瘍에 대한 作用, 胃液分泌에 대한 作用 및 大小腸輸送能에 대한 作用 등을 實驗 觀察하여 有意성이 있는 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 實驗

1. 材料 및 動物

1) 材料

本 實驗에서 使用한 寶豆(Strychnos ignatii Bergius)는 市中에서 購入하여 嚴選한 것을 使用하였으며 修治方法은 다음과 같이 實施하였다. 卽, 水浸한 寶豆(Sample-Ⅱ)는 寶豆 500g을 取하여 3日間 물에 沈漬시켜 붉은 물이 완전히 除去된 후 切斷하고 이를 乾燥하여 使用하였다. 또한 寶豆炭(Sample-Ⅲ)은 寶豆 500g을 取하여 참기름에 1시간 담갔다가 常法^{2,8,9}에 따라 gas burner에서 炭하였으며 이를 破碎한 후 乾燥하여 使用하였다. 한편 修治하지 않은 寶豆를 Sample-Ⅰ로 하였다.

2) 檢液의 調製

上記 方法에 準하여 修治한 寶豆 및 生寶豆 各各 300g을 취하여 常法에 따라 蒸溜水를 加하여 2시간씩 加熱抽出하고 減壓吸引濾過한 濾液을 固形分이 약 30%가 되도록 減壓濃縮한 후 凍結

乾燥器에 乾燥하여 各各 凍結乾燥物 Sample-Ⅰ 115.0g, Sample-Ⅱ 174.0g, Sample-Ⅲ 142.7g을 얻어 必要로 하는 濃度로 稀釋하여 使用하였다.

3) 實驗動物

本 實驗에 使用한 動物은 中央動物飼育場에서 供給받은 ICR계 體重 18~24g의 雄性 생쥐 및 Sprague-Dawley계 體重 180~220g의 雄性 흰쥐를 使用하였으며 飼料는 三養油脂飼料(株)의 固形飼料로 飼育하고 물은 충분히 供給하면서 2週間 實驗室 環境에 適應시킨 후 使用하였다. 實驗은 특별히 明示하지 않는 한 24±2℃에서 實施하였다.

2. 方法

1) 寶豆 및 修治 寶豆中 strychnine 含量試驗

寶豆 및 修治 寶豆中 strychnine의 定量은 大韓藥典³ 호미카(Nux Vomica)項에 準하여 實施하였다. 卽, 各 檢液을 粉碎機로 粉碎한 가루 5.0g을 정밀히 달아 150ml의 유리마개 플라스크에 넣은 다음 에텔·클로로포름혼합액(3:1) 50ml를 넣어 흔들어서 섞고 2분간 放置한 후 여기에 강암모니아수 3ml를 넣고 마개를 하여 가끔 가볍게 흔들어서 섞으면서 1시간 放置하고 하룻밤 冷所에 定置하였다. 그 다음 다시 15分間 흔들어서 다음 脫脂綿을 써서 濾過하고 다시 에텔·클로로포름(3:1) 20ml씩으로 2번 씻고 濾液 및 씻은 液을 合하여 水浴上에서 加溫하여 30ml로 만들고 묽은 黃酸 30ml를 넣어 잘 흔들어서 섞으면서 다시 水浴上에서 에텔 및 클로로포름의 냄새가 나지 않을 때까지 加溫하였다. 이를 다시 식힌 다음 濾過하여 殘留物을 물 5ml씩으로 2回 씻었다. 濾液 및 洗液을 合하여 이에 암모니아 시액을

넣어서 알카리성으로 하고 클로로포름 50ml로 1回 및 20ml씩으로 5回 抽出하였다. 모든 클로로포름 抽出液을 合하여 水浴上에서 蒸發乾燥하여 TLC用 檢體로 하였다. 이 蒸發 殘留物에 클로로포름 5ml를 정확히 加하여 溶解시킨 후 TLC用 檢液으로 다음의 TLC densitometry法에 따라 檢體中의 strychnine의 含量을 算出하였다. 標準品 10mg을 정밀하게 달아 클로로포름 5ml를 정확히 加하여 溶解시킨 것을 標準液으로 하였다.

즉 Pre-Coated silica gel 60F254 plate (E. Merck Co.)에 各 檢液 20μl 및 標準品 20μl 씩 spot하고 展開溶媒 클로로포름 : 메탄올 : 물 (90:35:1)을 利用하여 常法에 따라 전개시켰다. 이 plate를 충분히 乾燥시킨 다음 Zig-zag TLC scanner (Shimadzu Co.)를 利用하여 λR 250nm에서 scanning하여 標準液의 peak area로부터 檢體中 strychnine含量을 算出하였다.

2) 急性毒性에 대한 作用

食品醫藥品 安全廳 例規의 規定에 따라 各 檢液을 豫備實驗結果 100% 死亡하는 動物의 容量을 求하여 檢液 Sample-Ⅰ 投與群 및 Sample-Ⅱ 投與群은 20mg/kg에서 80mg/kg까지 10mg의 差異로 6群으로 나누었으며, Sample-Ⅲ 투여군은 110mg/kg에서 250mg/kg까지 30mg의 間隔으로 6群으로 나누었다. 1群을 생쥐 各 7마리로 하여 檢液을 1回 經口投與하고 2週間 每日 臨床症狀를 觀察記錄하여 死亡하는 動物로부터 Berhens-Karber法에 따라 LD₅₀을 算出하였다¹⁰.

3) 消化器系에 대한 作用

(1) 幽門結紮潰瘍에 대한 作用

48시간 絶食(물은 자유롭게 섭취할 수 있도록 함)시킨 흰쥐 6마리를 1群으로 하여 Shay 등^{11,12}의 方法에 準하여 幽門을 常法에 따라 結紮하였다. 絶食 絶水下에서 結紮 18時間 後에 ether 麻醉下에서 常法에 따라 胃를 摘出하였다. 胃를 大彎側에 따라 切開하여 全胃部에 發生하는 潰瘍의 程度를 Adami 등¹³의 方法에 따라 ulcer index로서 評價하였다. 檢液 Sample-I, Sample-II 및 Sample-III를 10mg/kg의 用量으로 各各 結紮 直後 十二指腸內로 投與하여 胃潰瘍 發生抑制作用을 比較觀察하였다.

Adami의 潰瘍指數¹³는 다음과 같다.

0: 病變이 없는 것

1: 出血 또는 糜爛

2: 1~5個의 小潰瘍(直徑 3mm以下)

3: 6個 以上の 小潰瘍 또는 大潰瘍 1個(直徑 3mm以上)

4: 2個 以上の 大潰瘍

5: 穿孔性 潰瘍

(2) Indomethacin 潰瘍에 대한 作用

24時間 絶食시킨 흰쥐 6마리를 1群으로 하여 Indomethacin 25 mg/kg (10% Tween 80을 加해서 生理食鹽水로 懸濁시킴)을 皮下注射하고 7時間 後에 ether 麻醉下에서 常法에 따라 胃를 摘出하여 1% formalin 溶液으로 固定시킨 後 全胃部에 發生한 胃損傷部의 길이(mm)의 總和를 潰瘍指數로 하였다. 檢液 Sample-I, Sample-II 및 Sample-III를 10mg/kg의 用量으로 各各 indomethacin 投與 1時間 前에 經口投與하여 比較觀察하였다.

(3) 胃液分泌에 대한 作用

24時間 絶食(물은 자유롭게 섭취할 수 있도록 함)시킨 흰쥐 6마리를 1群으로 하여 Shay 등¹²의 方法에 準하여 幽門을 結紮한 後 7時間동안 貯留된 胃液에 대하여 ether 麻醉下에서 常法에 따라 胃液을 採取하여 遠心分離(3,000 rpm, 10分間)후 그 上清液에 대하여 胃液分泌量, pH, 遊離酸度 및 總酸度(Tofler 試藥, phenolphthalein 試藥을 指示藥으로 하여 0.01 N NaOH 溶液으로 適定하여 算出함) 및 pepsin 活性度(Anson의 Hemoglobin법^{15,16}에 準하여 測定함)를 測定하였다. 檢液 Sample-I, Sample-II 및 Sample-III를 10mg/kg의 用量으로 各各 幽門結紮 直後 腹腔內로 投與하여 比較觀察하였다.

(4) 腸管輸送能에 대한 作用

① 小腸輸送能에 대한 作用

16時間 絶食시킨 생쥐 6마리를 1群으로 하여 檢液을 經口投與하고 30分後에 25% BaSO₄ 懸濁液 0.2 ml/mouse 씩 經口投與하였다. BaSO₄ 懸濁液 投與 20分後에 생쥐를 常法에 따라 開腹하여 小腸을 摘出하고 아래 식에 따라 BaSO₄ 懸濁液의 移動率을 算出하였다. 檢液 Sample-I, Sample-II 및 Sample-III 各各 10mg/kg을 各各 經口投與하여 比較觀察하였다.

移動率(%)=

$$\frac{\text{BaSO}_4 \text{移動距離}}{\text{胃 幽門部位로부터 盲腸口까지의 距離}} \times 100$$

② 大腸輸送能에 대한 作用

Ishi, Y. 등의 方法¹⁷에 準하였다. 즉 檢液 投與 1時間 前부터 濾紙위에 放置하여 下痢를 일으키지 않는 생쥐만을 選別하여 6마리를 1群으로 하였다. 檢液을 各各 經口投與하고 30分後에 25% BaSO₄ 懸濁液 0.1ml/10g을 經口投與하여 BaSO₄가 糞便으로 나올 때까지의 時間을 測定하였다. 檢液 Sample-I, Sample-II 및 Sample-III 各各 10mg/kg을 經口投與하여 比較觀察하였다.

檢液 Sample-I, Sample-II 및 Sample-III 各各 10mg/kg을 經口投與하여 比較觀察하였다.

III. 實驗成績

1. 寶豆 및 修治 寶豆中 strychnine 含量

寶豆의 修治方法에 따른 重量變化를 살펴보면, 寶豆 500g을 물에 沈漬시켜 修治한 경우 460g으로 약 8%의 loss를 보였고, 참기름으로 修治한 경우에는 412g으로 약 17.6%의 loss를 나타내었다. 또한 이들 修治하지 않은 寶豆와 修治한 寶豆의 抽出物 量을 比較하여 보면 修治하지 않은 寶豆는 23.0%, 물에 沈漬한 경우에는 3.5%, 참기름에 炭한 寶豆는 28.5%를 나타내어 水浸한 경우에는 물에 可溶性인 成分이 상당히 損失되어 抽出率이 낮은 것으로 생각된다. 반면에 참기름으로 修治한 寶豆의 경우에는 修治하지 않은 寶豆에 比하여 相對적으로 높은 抽出率을 보여 이는 加熱過程에서 寶豆中에 含有된 一部의 물에 難溶性 物質이 可溶性으로 變換되는 것으로 생각된다.

修治하지 않은 寶豆 Sample-I의 strychnine 含量은 1.15±0.056g/100g, Sample-II에서는 0.49±0.037g/100g, Sample-III에서는 0.27±0.036g/100g 이었다. 따라서 修治를 함으로써 寶豆에 含有된 strychnine의 含量이 減少되며, 修治方法에 따라 含量도 差를 알 수 있었다(Table I).

2. 寶豆 및 修治 寶豆의 急性毒性

寶豆는 劇藥으로 投藥에 注意를 要하는 韓藥 中의 하나이다. 따라서, 그 極量이 1回 0.1g으로 알려져 있어 修治에

다른 檢液을 投與한 생쥐의 LD₅₀을 求할 수 있었다. 反面에 Sample-III의 하였다. 그 結果 Sample-I의 LD₅₀은 42.1 mg/kg, Sample-II의 LD₅₀은 45.4 mg/kg으로 多少 增加하는 傾向을 觀察할 수 있었다. 反面에 Sample-III의 LD₅₀은 175.0 mg/kg으로 약 3배의 上 升을 보여 毒性이 減少됨을 알 수 있었다(Table II).

Table 1. Contents of strychnine in *Strychni ignatii Semen* and Processed *Strychni ignatii Semen* in Mice

Groups	Contents of strychnine(g/100g)	Decrease(%)
Sample-I	1.15±0.056*	-
Sample- II	0.49±0.037	-57.4
Sample- III	0.27±0.036	-76.5

* : Mean±Standard error
 Sample-I : Unprocessed *Strychni ignatii Semen*.
 Sample- II : *Strychni ignatii Semen* processed by hot water.
 Sample- III : *Strychni ignatii Semen* processed by heat with sesame oil.

Table 2. LD₅₀ of *Strychni ignatii Semen* and Processed *Strychni ignatii Semen* in Mice

Groups	No. of Animals	LD ₅₀ (mg/kg)	Increment(%)
Sample-I	7	42.1	-
Sample- II	7	45.4	7.8
Sample- III	7	175.0	315.7

Sample-I : Unprocessed *Strychni ignatii Semen*.
 Sample- II : *Strychni ignatii Semen* processed by hot water.
 Sample- III : *Strychni ignatii Semen* processed by heat with sesame oil.

Table 3. Effects of *Strychni ignatii Semen* and Processed *Strychni ignatii Semen* on Gastric Ulcer in Shay Rat

Groups	Dose(mg/kg, i.d.)	No. of Animals	Ulcer Index	Inhibition(%)
Control	-	6	3.33±0.33*	-
Sample- I	10	6	2.83±0.48	15.0
Sample- II	10	6	2.83±0.40	15.0
Sample- III	10	6	2.16±0.31†	35.1

* : Mean±Standard error.
 Sample-I : Unprocessed *Strychni ignatii Semen*.
 Sample- II : *Strychni ignatii Semen* processed by hot water.
 Sample- III : *Strychni ignatii Semen* processed by heat with sesame oil.
 † : Statistically significant compared with control data. p<0.05

Table 4. Effect of *Strychni ignatii Semen* and Processed *Strychni ignatii Semen* on Gastric Ulcer Induced by Indomethacin in Rats

Groups	Dose(mg/kg, p.o.)	No. of Animals	Ulcer Index(mm)	Inhibition(%)
Control	-	6	37.2±1.44*	-
Sample- I	10	6	22.5±1.50†	39.5
Sample- II	10	6	39.8±2.10	-
Sample- III	10	6	22.3±2.06†	40.1

* : Mean±Standard error.
 Sample-I : Unprocessed *Strychni ignatii Semen*.
 Sample- II : *Strychni ignatii Semen* processed by hot water.
 Sample- III : *Strychni ignatii Semen* processed by heat with sesame oil.
 † : Statistically significant compared with control data. p<0.001

3. 消化器系에 대한 效果

1) 幽門結紮 潰瘍發生에 대한 抑制效果

Shay 등의 方法^{12,18}에 따라 幽門을 結紮하고 貯留된 胃液의 自己消化에 의하여 發生되는 胃潰瘍에 대한 檢液의 潰瘍發生 抑制效果는 生理食鹽水만을 投與한 對照群의 潰瘍指數 3.33±0.33에 比하여 檢液인 修治 Sample-I 및 Sample-II를 각각 10 mg/kg 投與한 實驗群에서는 各各 潰瘍指數가 2.83±0.48과 2.83±0.40으로 多少 對照群에 比하여 抑制하는 傾向을 보이니 統計的으로 有意差는 認定되지 않았다. 反面에 Sample-III 10 mg/kg 投與群은 2.16±0.31의 潰瘍指數로 p<0.05의 有意한 潰瘍預防效果가 認定되었다(Table III).

2) Indomethacin 潰瘍發生에 대한 抑制效果

Indomethacin 投與로 誘發된 潰瘍에 대한 檢液의 效果를 檢討한 結果, 生理食鹽水만을 投與한 對照群은 37.2±1.44의 潰瘍指數에 比하여 檢液인 Sample-I 및 Sample-III 投與群은 각각 22.5±1.50과 22.3±2.06의 潰瘍指數로 p<0.001의 有意한 潰瘍抑制效果를 觀察할 수 있었다. 反面에 Sample-II 投與群에서는 39.8±2.10 潰瘍指數로 對照群에 比하여 별다른 影響을 주지 못하였다(Table IV).

3) 胃液分泌에 대한 效果

Shay의 幽門結紮法^{12,18}에 따라 胃를 結紮하여 7時間동안 貯留된 胃液分泌量에 미치는 檢液의 效果를 보면, 胃液分泌量에 대하여 生理食鹽水만을 投與한 對照群의 胃液分泌量 4.48±0.26ml/100g에 比하여 Sample-I 및 Sample-II 投與群에서는 各各 3.98±

Table 5. Effect of *Strychni ignatii* Semen and Processed *Strychni ignatii* Semen on Gastric Juice Secretion in Shay Rats

Groups	Dose(mg/kg, p.o.)	No. of Animals	Volume(ml/100g)	Inhibition(%)
Control	—	6	4.48±0.26*	—
Sample- I	10	6	3.98±0.14	11.2
Sample- II	10	6	4.12±0.19	8.0
Sample- III	10	6	3.27±0.15†	27.0

* : Mean±Standard error.
 Sample-I : Unprocessed *Strychni ignatii* Semen.
 Sample- II : *Strychni ignatii* Semen processed by hot water.
 Sample- III : *Strychni ignatii* Semen processed by heat with sesame oil.
 † : Statistically significant compared with control data. p<0.001

Table 6. Effect of *Strychni ignatii* Semen and Processed *Strychni ignatii* Semen on Gastric Acidity in Shay Rats

Groups	Dose(mg/kg, p.o.)	No. of Animals	Free acidity(μEq/ml)	Total acidity(μEq/ml)
Control	—	6	54.5±4.99	98.8±3.76*
Sample- I	10	6	50.0±3.97	72.7±2.23†
Sample- II	10	6	47.2±3.37	83.3±3.09†
Sample- III	10	6	49.5±2.42	75.5±2.42†

* : Mean±Standard error.
 Sample-I : Unprocessed *Strychni ignatii* Semen.
 Sample- II : *Strychni ignatii* Semen processed by hot water.
 Sample- III : *Strychni ignatii* Semen processed by heat with sesame oil.
 † : Statistically significant compared with control data. p<0.01
 ‡ : Statistically significant compared with control data. p<0.001

Table 7. Effect of *Strychni ignatii* Semen and Processed *Strychni ignatii* Semen on Pepsin Output in Shay Rats

Groups	Dose(mg/kg, p.o.)	No. of Animals	Pepsin output(mg/ml/hr)	Inhibition(%)
Control	—	6	22.2±1.25*	—
Sample- I	10	6	19.9±0.83	10.4
Sample- II	10	6	20.0±1.23	9.9
Sample- III	10	6	18.0±0.86†	18.9

* : Mean±Standard error.
 Sample-I : Unprocessed *Strychni ignatii* Semen.
 Sample- II : *Strychni ignatii* Semen processed by hot water.
 Sample- III : *Strychni ignatii* Semen processed by heat with sesame oil.
 † : Statistically significant compared with control data. p<0.05

0.14ml/100g과 4.12±0.19ml/100g으로 對照群에 比하여 多少 抑制하는 傾向을 보이니 統計的으로 有意差는 認定되지 않았다. 反面에 Sample-III 投與群은 3.27±0.15ml/100g으로 對照群에 比하여 p<0.001의 有意한 胃液分泌 抑制效果를 觀察할 수 있었다(Table V).

4) 酸도에 미치는 效果

Shay의 幽門結紮法^{12,18}에 따라 胃를 結紮하여 7時間동안 貯留된 胃液으로 分泌한 遊離酸度 및 總酸도에 미치는 檢液의 效果를 보면 生理食鹽水만을 處置한 對照群에서의 遊離酸도는 54.5±4.99μEq/ml로 檢液인 Sample-I, Sample-II, Sample-III 投與群은 減少

시키는 傾向을 보이니 統計的으로 有意差는 認定되지 않았다. 總酸도에 대하여 對照群에서는 98.8±3.76μEq/ml이었으며 檢液인 Sample-I, Sample-II, Sample-III 投與群에서 各各 72.7±2.23μEq/ml, 83.3±3.09μEq/ml 및 75.5±2.42μEq/ml의 結果가 나와 對照群에 比하여 有意性이 있는 減少效果를 觀察할 수 있었다(Table VI).

5) Pepsin 排出量에 미치는 效果

Shay의 幽門結紮法^{12,18}에 따라 胃를 結紮하여 7時間동안 貯留된 胃液으로 分泌한 pepsin의 排出量에 미치는 檢液의 效果를 보면 生理食鹽水만을 處置한 對照群에서의 pepsin 排出量 22.2±1.25 mg/ml/hr인데 比하여 檢液인 Sample-I 및 Sample-II 投與群에서는 對照群에 比하여 모두 多少 抑制하는 傾向을 보였으나 有意性은 없었다. Sample-III 10 mg/kg 投與群에서는 18.0±0.86 mg/ml/hr.으로 p<0.05의 有意한 pepsin 排出量 抑制效果를 보여 주었다(Table VII).

6) 小腸輸送能에 대한 效果

생쥐의 BaSO₄ 懸濁液을 經口投與한 후 常法에 따라 腸管을 摘出하여 BaSO₄ 懸濁液의 腸管輸送距離를 測定하여 腸管輸送能으로 하였다. 生理食鹽水만을 投與한 對照群의 BaSO₄ 移動率은 40.2±2.02%를 나타냈으며 檢液인 Sample-I 및 Sample-III 投與群은 各各 31.6±3.01%와 30.7±2.78%로 나타나 p<0.05의 有意性이 있는 小腸輸送能 抑制效果를 나타내었으며, Sample-II 投與群에서는 39.9±3.98%로 별다른 影響을 미치지 못함을 알 수 있었다(Table VIII).

Table 8. Effect of *Strychni ignatii* Semen and Processed *Strychni ignatii* Semen on Barium sulfate Transport in the Small Intestine of Mice

Groups	Dose(mg/kg, p.o.)	No. of Animals	Transport Ratio(%)	Increment(%)
Control	—	6	40.2±2.02'	—
Sample-I	10	6	31.6±3.01'	21.4
Sample-II	10	6	39.9±3.98	0.7
Sample-III	10	6	30.7±2.78'	23.6

* : Mean±Standard error.

Sample-I : Unprocessed *Strychni ignatii* Semen.

Sample-II : *Strychni ignatii* Semen processed by hot water.

Sample-III : *Strychni ignatii* Semen processed by heat with sesame oil.

† : Statistically significant compared with control data. p<0.05

Table 9. Effect of *Strychni ignatii* Semen and Processed *Strychni ignatii* Semen on Barium sulfate Transport in the Large Intestine of Mice

Groups	Dose(mg/kg, p.o.)	No. of Animals	Transport Time(min)	Inhibition(%)
Control	—	6	291.7±16.67'	—
Sample-I	10	6	349.3±8.12'	19.7
Sample-II	10	6	364.8±12.14'	25.1
Sample-III	10	6	367.3±11.23'	25.9

* : Mean±Standard error.

Sample-I : Unprocessed *Strychni ignatii* Semen.

Sample-II : *Strychni ignatii* Semen processed by hot water.

Sample-III : *Strychni ignatii* Semen processed by heat with sesame oil.

† : Statistically significant compared with control data. p<0.05

‡ : Statistically significant compared with control data. p<0.01

7) 大腸輸送能에 대한 效果

BaSO₄ 懸濁液을 經口投與한 後 생쥐의 糞便 中에 排泄되는 BaSO₄ 懸濁液이 보일 때까지의 時間을 測定하여 大腸輸送能으로 하여 檢液의 效果를 보면 生理食鹽水만을 投與한 對照群의 大腸輸送時間은 291.7±16.67分이었으며 檢液인 Sample-I, Sample-II 및 Sample-III을 投與한 結果 各各 349.3±8.12分, 364.8±12.14分 및 367.3±11.23分으로 對照群에 比하여 有意한 大腸輸送能 抑制效果를 觀察할 수 있었다(Table IX).

IV. 考 察

보두(寶豆, *Strychni ignatii semen*)는 一名 呂宋果라고 불리우며 馬錢科(Loganiaceae)에 속하는 常綠灌木인

보두나무(*Strychni ignatii ignatgius*)의 種子를 말하는 것^{1,2,3,5,6,19}으로 清代 趙⁴의 <本草綱目拾遺>에 처음 記載되어 있고 性이 大毒하여 利用에 注意를 要하는 藥材 中의 하나이다.

寶豆의 性味는 溫苦而有 大毒하며 이 는 寶豆定量的 基本이 되는 物質인 strychnine(C₂₁H₂₂N₂O₂, 乾燥한 寶豆에서 抽出하여 0.1% 以上 含有된 것을 基準으로 함)에 基因한 것이다^{1,3,5}.

歸經은 心胃肝經 또는 脾胃經으로 入한다^{1,6}고 알려져 있으며, 그 主治는 趙⁴의 <本草綱目拾遺>에 “治腹痛瀉痢, 瘧疾, 蟲積, 刀傷出血, 蜈蚣咬傷”으로 瘧痢, 腹痛, 瀉痢, 蛔蟲, 疳積, 疫疾, 中風昏倒, 蛇蜈蚣咬傷, 難產 등에 應用하였고, 黃⁷은 “寶豆溫毒 治喉痺 蛔痛 蟲傷 病瘡痢”이라 하였으며, 申⁸은 鎮痛, 鎮痙하고 咽喉麻痺, 蛔腹痛, 瘧疾, 痢疾, 急

慢性胃炎 등의 治療에 使用한다고 하였다. 또한, 歸經으로 入脾胃肝經하여 消化器系에 대한 作用을 하면서도 그 性味가 溫苦而有 大毒하여 주로 清熱殺蟲, 止血解毒, 消腫止痛 등의 效能^{2,4,6}을 가지기 때문에 近來 臨床에서는 修治法에 따라 消化器系의 抗癌治療나 鎮痛劑 등으로도 活用하고 있다². 이 밖에 外用劑로도 使用하여 刀割傷의 血漏患處에 갈아서 바르면 止血止痛의 效果가 있다¹⁹고 한다.

寶豆의 胃腸管에 미치는 影響에 關하여 直接的으로 研究한 論文은 현재까지 없었으며 鄭⁸의 手拈散과 寶豆의 併用投與가 흰쥐의 胃腸管에 미치는 影響과 金⁹의 烏貝散과 寶豆의 併用投與가 胃腸管에 미치는 影響 등의 두 論文에서 寶豆의 神經興奮, 鎮痛, 抗真菌 등의 效能²⁰으로 인해 手拈散과 烏貝散의 胃腸管의 制酸, 鎮痛, 鎮痙 등의 效能^{8,9}을 增大시킬 수 있음을 알 수 있었다.

寶豆는 生用으로 쓰기보다는 그 猛毒性的의 副作用(中樞神經을 興奮시키거나 全身筋肉의 強直과 痙攣을 일으킬 수도 있음²¹)을 줄이고 效果를 增大시키기 위해 常用量이 매우 制限되어 있으면서 同時에 使用에 있어서 대부분 修治한 寶豆를 利用한다. 이에 黃⁷은 “壯者二三分 老弱一分 或 二厘而止 孕婦禁服(俗方)”으로 用量을 制限해 놓았으며, 대체로 1日 用量으로 0.3-0.6g 정도 服用하며 老弱者나 妊婦는 禁忌藥이다^{1,2,19}.

修治法은 毒性을 가진 藥物의 偏性함을 弱화시켜 그 副作用을 最小化하면서도 藥物의 效能을 增大시키는 目的^{21,22}을 가지고 있는데 寶豆의 臨床上 使用에서는 주로 참기름에 炭하거나 醋炒하거나 물에 沈漬시켜 乾燥하는 方法² 등이 活用되고 있다.

따라서, 寶豆의 修治에 따른 毒性的의

減毒, 毒性成分인 strychnine의 含量變化와 消化器系에 대한 作用을 검토하고 자 實驗部에 記述한 方法에 따라 얻은 檢液에 대하여 基礎藥物學的 側面에서 實驗한 結果를 考察하여 보고자 한다.

寶豆의 修治에 關한 方法으로는 寶豆를 물에 沈漬시켜 沸은 물이 없어질 때까지 약 3日間 담갔다가 이를 切斷하여 乾燥하는 方法과 또 다른 한 方法으로는 참기름에 1時間 정도 담갔다가 이를 炭하는 方法이다. 따라서 이 두 가지의 修治를 行한 檢體를 利用하여 修治하지 않은 檢體와 比較 檢討하였다.

一次의 寶豆의 毒性比較를 위하여 우선 修治에 따른 成分의 變化를 檢討하고자 하였다. 寶豆에는 猛毒性成分으로 알려져 있는 strychnine이 약 1.0% 이상 함유된 것으로 報告되고 있으며 strychnine은 中樞性 興奮作用이 매우 強力하여 脊椎性 痙攣을 誘發시키는 藥物로도 알려져 있으며, 寶豆 以外에 馬錢子 등에도 含有되어져 있는 알칼로이드 成分이다²³. 따라서 修治에 의한 strychnine 含量의 變化를 살펴본 바, 本 實驗에서 使用한 修治하지 않은 寶豆인 Sample-I에는 약 1.15% 정도 含有되어 있음을 알 수 있었으며 물에 沈漬시켜 修治를 行한 寶豆인 Sample-II에서는 0.49%로 약 57.4% 減少시킴을 알 수 있었고, 참기름에 炭한 寶豆인 Sample-III에서는 0.27%로 약 76.5% 減少시킴을 알 수 있었다(Table I).

따라서, 修治에 의하여 寶豆에 含有되어 있는 猛毒性成分인 strychnine의 含量이 減少됨을 알 수 있었다. 이는 생쥐를 利用하여 急性毒性을 檢討하였다. 急性毒性의 指標로 LD₅₀을 算出한 바 Sample-I은 42.1mg/kg이었으며 修治를 行한 Sample-II는 45.4mg/kg으로 修治를 行하지 않은 寶豆에 比하여 약

간 LD₅₀가 增加되나 Sample-III는 175.0mg/kg으로 약 315.7%의 上升을 보여 주어 減毒됨을 알 수 있었다 (Table II).

寶豆는 臨床에서 消化器系 疾患에 多用되고 있으므로 修治에 의한 消化性 潰瘍에 대한 預防效果 및 小腸과 大腸 輸送能에 대한 影響을 檢討하였다. 消化性 潰瘍의 病因과 病態에 關해서는 胃液에 의한 胃粘膜 消化說과 機能的 神經痙攣性 血管說 등 여러 學說이 제창되어 왔으며, 일반적으로 攻擊因子와 防禦因子의 不均衡에 의해 發生한다고 알려져 있으며 가장 強力한 攻擊因子로는 胃酸이고 防禦因子로는 胃液分泌, 중탄산이온의 分泌, 胃粘膜 血流, 內因性 prostaglandin 등이 關與하는 것으로 알려져 있다^{18,23-25}.

修治에 따른 寶豆의 消化性 潰瘍에 대한 作用을 檢討하기 위하여 먼저 胃內에 貯留된 胃液의 自己消化作用에 의한 胃潰瘍이 發生된다고 알려진 Shay의 幽門結紮潰瘍에 대한 作用 및 胃液分泌에 대한 作用을 檢討하였다. 各 檢液 濃度는 非致死量인 10mg/kg을 利用하였으며, 幽門結紮潰瘍에 대하여 참기름에 炭하여 修治한 寶豆인 Sample-III 投與群에서 對照群에 比하여 35.1%의 有意한 潰瘍發生 抑制效果가 認定되었으며, 修治하지 않은 寶豆인 Sample-I 및 물에 沈漬시켜 乾燥시킨 寶豆인 Sample-II 投與群에서는 抑制시키는 傾向을 보여 주었으나 有意성은 認定되지 않았다(Table III).

胃潰瘍 發生原因의 하나로 胃粘膜內 prostaglandins(PGs)含量的 缺如에 의한 것으로 알려져 있으며, 이 潰瘍病態 모델의 誘發劑로서 indomethacin을 利用하였다^{26,27}. PGs는 arachidonic acid에서 酵素의 觸媒로 合成되며 胃腸管

系統을 비롯한 全身 各種 臟器 즉 中樞神經, 副腎, 腎臟 등에 널리 存在하여 여러 生體機能에 關與하고 있다. PGs는 여러 神經性, 호르몬性 혹은 局所性 刺戟에 의하여 陰性 되먹이 機轉(negative feedback mechanism)으로 胃粘膜內로 分泌되어 胃酸 分泌에 關與하며 이중 E 및 A系列 化合物은 주로 胃粘膜 生成과 潰瘍誘發物質(ulcerogens)로 誘導되는 實驗的 潰瘍을 防止하며 胃酸分泌도 강하게 抑制하는 것으로 알려져 있다²⁷⁻²⁹. 특히, indomethacin은 cyclooxygenase를 抑制하여 胃粘膜內 PGs 含量을 低下시키고 胃運動을 充進시켜 潰瘍을 發生시키는 것으로 알려져 있어 indomethacin 投與로 誘發된 潰瘍에 대하여 修治하지 않은 Sample-I 및 참기름에 炭한 Sample-III 投與群에서 各 對照群에 比하여 39.5%와 40.1%의 有意한 潰瘍發生抑制效果가 認定되었으며, 물에 沈漬하여 乾燥시킨 Sample-II 投與群에서는 별다른 影響을 주지 못하였다 (Table IV).

또한 Shay Rat에서 7時間 貯留된 胃液의 分泌量에 대한 作用은 참기름에 炭한 寶豆인 Sample-III 投與群에서 對照群에 比하여 27.0%의 有意한 胃液分泌量 抑制效果가 認定되었고 修治하지 않은 寶豆인 Sample-I 및 물에 沈漬시켜 乾燥한 寶豆인 Sample-II 投與群에서는 다소 抑制하는 傾向을 보이나 統計적으로 有意差는 認定되지 못하였다 (Table V). 그리고 分泌된 胃液中의 遊離酸度에 대해서는 檢液 投與群 모두에서 별다른 影響을 주지 못하였으나 總酸度에 대해서는 修治하지 않은 寶豆인 Sample-I, 물에 沈漬시켜 乾燥시킨 寶豆인 Sample-II 및 참기름에 炭한 寶豆인 Sample-III 投與群에서 모두 有意한

總酸度 排出抑制效果가 認定됨을 알 수 있었다(Table VI). 胃液 中の pepsin 排出量에 대해서는 참기름에 炭한 Sample-III 投與群에서 對照群에 比하여 18.9%의 有意한 抑制效果가 認定되었다(Table VII). 따라서, 참기름에 炭한 Sample-III의 胃潰瘍 發生抑制效果의 一部는 貯留된 胃液分泌量의 減少效果, 酸度減少效果 및 pepsin 排出의 抑制 및 PGs 합성 촉진효과에 基因하는 것으로 思料되며 앞으로 계속 檢討하고자 한다.

消化器系의 腸管輸送能에 대한 效果를 檢討하기 위하여 생쥐의 小腸輸送能에 대한 效果와 大腸輸送能을 檢討하였다. 小腸輸送能은 생쥐에 BaSO₄ 懸濁液을 經口投與한 후 常法에 따라 開腹하여 BaSO₄ 懸濁液의 이동거리로부터 小腸輸送能을 算出하였다. 修治하지 않은 Sample-I 및 참기름에 炭한 Sample-III 投與群에서는 對照群에 比하여 各各 21.4%와 23.6%의 有意한 小腸輸送能 抑制效果가 認定되었으나 反面에 물에 沈漬시켜 乾燥한 Sample-II 投與群에서는 別다른 影響을 주지 못하였다(Table VIII). 大腸輸送能 역시 BaSO₄ 懸濁液을 經口投與한 후 생쥐의 糞便으로 BaSO₄가 排泄되는 時間으로 測定하였으며 檢液 Sample-I, Sample-II 및 Sample-III 投與群에서는 對照群에 比하여 各各 19.7%, 25.1% 및 25.9%의 有意한 大腸輸送能 抑制效果를 觀察할 수 있었다(Table IX).

以上の 實驗結果로부터 寶豆는 修治에 의하여 毒性이 減少됨을 알 수 있었으며, 특히 寶豆에 含有되어 있는 猛毒性 알칼로이드인 strychnine의 含量이 減少되었으며 LD₅₀치도 增加되어 修治에 의한 寶豆의 利用은 매우 有用한 것으로 思料된다.

또한 참기름으로 炭하여 修治한 檢液 Sample-III는 幽門結紮潰瘍과 indomethacin으로 誘發된 潰瘍에 대하여 有意한 抑制效果가 認定되었으며 幽門結紮에 의하여 貯留된 胃液分泌量 및 酸度の 減少와 pepsin排出의 抑制 및 PGs 합성 촉진효과가 寶豆의 潰瘍發生 抑制效果에의 作用機轉의 一部로 생각되며 앞으로 계속 檢討하고자 한다. 그리고 小腸 및 大腸輸送能에 대하여 檢液 Sample-III 投與群에서 有意한 抑制效果를 보여 주었다.

이러한 實驗結果로 미루어 볼 때 寶豆의 修治는 물에 沈漬하여 可溶性 物質을 除去하는 方法보다는 참기름에 炭하여 使用하는 修治方法이 安全性(safety)의 側面과 藥效와의 相關性 등으로 미루어 보아 타당한 것으로 思料되며, 앞으로 修治에 의한 寶豆 成分의 chemical transformation과 藥效의 作用機轉 등에 關하여 계속 研究가 必要하리라 思料된다.

V. 結 論

寶豆의 修治法에 따른 毒性의 變化와 消化器系에 미치는 影響에 대한 實驗을 하기 위하여, 寶豆를 세 群으로 나누어, 修治하지 않은 寶豆 投與群을 sample I, 3日間 물에 沈漬시켜 붉은 물을 除去한 뒤 乾燥시킨 寶豆 投與群을 sample II, 常法에 따라 참기름에 1시간 담갔다가 炭한 寶豆 投與群을 sample III로 하였다.

먼저 急性毒性에 關한 實驗으로는 寶豆 中 strychnine(C₂₁H₂₂N₂O₂)의 含量을 基準으로 하여 修治에 따른 定量의 變化와 LD₅₀을 觀察하고, 消化器系에 關한 實驗으로 幽門結紮 潰瘍, Indomethacin 潰瘍, 胃液分泌에 대한 效果,

大小腸輸送能에 대한 效果 등을 各各 觀察한 바 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 寶豆의 修治에 따른 strychnine 成分의 變化를 檢討해 보면, sample I 에서는 1.15±0.056g(sample 100g당)가 함유되어 있으며, sample II 에서는 0.49±0.037g(sample 100g당)으로 57.4%의 降감을 보이고, sample III 에서는 0.27±0.036g(sample 100g당)으로 76.5%의 減少가 觀察되었다.

2. 寶豆 및 修治寶豆의 急性毒性의 實驗에서의 LD₅₀은 sample I 에서는 42.1mg/kg인데 比하여 sample II 에서는 45.4mg/kg으로 別 變化가 없었으나, sample III 에서는 175.0 mg/kg으로 약 3배 程度의 減毒을 볼 수 있었다.

3. 幽門結紮潰瘍의 發生抑制 效果에 대해서 生理食鹽水만 投與한 對照群에 比하여 sample III 의 投與群에서 35.1%의 유의한 潰瘍發生 抑制效果가 나타나 p<0.05 의 有意성이 있는 抑制效果를 나타내었다.

4. Indomethacin 誘發潰瘍의 抑制效果에 대해서 sample I 과 sample III 에서는 各各 39.5%와 40.1%로 p<0.001 의 有意한 潰瘍抑制效果를 나타내었고 sample II 에서는 別다른 影響을 주지 못하였다.

5. 胃液分泌에 대한 影響으로 sample I 과 sample II 에서는 對照群에 비해 다소 抑制하는 傾向을 보이나 有意성은 認定되지 않았고 sample III 에서는 p<0.001의 有意한 胃液分泌 抑制效果를 나타내었다.

6. 胃液中 遊離酸도에 대해서는 檢液 投與群 모두에서 別다른 影響을 주지 못하였고, 總酸도에 대해서는 對照群에 비해 sample I, sample III 에서는 p<0.001의 有意성이 있는 減少效果를 보였고 sample II 에서는 p<0.01 의 有

의성을 나타내었다.

7. Pepsin 排出量에 대해서 sample I 과 sample II 는 다소 抑制하는 傾向을 보이나 有意성이 없었고, sample III 에서 對照群에 비해 18.9% 의 有意한 抑制效果로 $p < 0.05$ 의 有意성을 나타내었다.

8. 小腸輸送能에 關한 實驗으로는 sample I 과 sample III 에서는 各各 21.4%와 23.6% 의 有意한 效果를 나타내어 $p < 0.05$ 의 有意성을 나타내었으나 sample II 에서는 有意한 影響을 주지 못하였다.

9. 大腸輸送能에 關한 實驗으로는 sample I 에서 19.7%로 $p < 0.05$ 의 有意한 效果를 나타내었고, sample II , sample III 에서 各各 25.1%, 25.9%로 $p < 0.001$ 의 有意성을 나타내었다.

參考文獻

1. 金在佺. 原色天然藥物大辭典. 서울:杏林出版;1984, p.215
2. 申佶求. 申氏本草. 서울:壽文社;1988, p.705
3. 韓國藥學大學協議會 藥典分科學會 編著. 大韓藥典 제 4改定 제 1·2부. 서울:文聖社;1982, p.834
4. 趙學敏. 本草綱目拾遺. 北京:人民衛生出版社;1982, pp.307~308
5. 江英新醫學院 編著. 中藥大辭典. 上海:上海科學技術出版社;1986, pp.883~884
6. 再先德 主編. 中華藥海. 北京:哈爾濱 출판사;1993, p.1204
7. 黃度淵. 方藥台編. 서울:南山堂;1992, p.245
8. 鄭仁柔. 手拈散과 寶豆의 併用投與가 흰 쥐의 胃腸管에 미치는 影響. 서울:東國大

大學院;1988

9. 金泰運 등. 烏貝散과 寶豆의 併用投與가 胃腸管에 미치는 影響. 大韓韓方內科學會誌 1994;15(2):27~35
10. 高木敬次, 小澤光. 藥物學實驗. 東京:南山堂;1970, p.197
11. 久保道德, 野上眞里, 西村ゆみ, 森浦俊次, 有地 滋. 生藥の基源·修治·品質に關する 研究 (第 1報). 日藥學雜誌 1983;103(4):442.
12. Shay H, Kormarov SA, Fels SS, Meranze D, Gruenstein M and Sipler H. A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. *Gastroenterology* 1945;5:43
13. Adami E, Marrazzi-Uberti E and Turba C. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 1964;113:143.
14. 齊藤寛子, 今西健一, 岡部 進. Aloe抽出成分 Aloctinのラットの胃液分泌及び各種實驗胃損傷に對する效果. 日藥學雜誌 1989;109:335.
15. Anson ML. The estimation of catechin with hemoglobin and the partial purification of catechin. *J. Gem. Physiol.* 1938;21:79.
16. Bergmeyer HV. *Method of Enzymatic Analysis*, Vol. 1. Academic Press;1974, p. 1046
17. Y. Ishi, H. Tanizawa and Y. Takino. *Studies of Aloe. II. Mechanism of Cathartic Effect. YAKUGAKU ZASSHI* 1998;108(9):904.
18. Shay H and Sun DCH. Etiology and pathology of gastric and duodenal ulcer in *Gastroenterlogy*. Philadelphia, London, Toronto:H. L. Bochus, W. B. Saunders Co;1963, pp.420~465
19. 李文端, 李秋貴. 中藥別名辭典. 北京:中國科學技術出版社;1990, pp.334~335
20. 中山醫藥院 編. 漢藥의 臨床應用. 東京:醫齒藥出版株式會社;1983, p.508
21. 李正遠 등. 韓藥炮製와 應用. 서울:永林社;1991, pp.298~299
22. 全國韓醫科大學 本草學教室 共著. 本草學. 서울:永林社;1991, pp.79~118
23. 高麗醫學 編輯部. 消化器 疾患. 서울:高麗醫學;1995, pp.97~104
24. 金正鎮. 生理學. 서울:高文社;1993, pp.175~201
25. 全國韓醫科大學 脾系內科學教室 共著. 脾系內科學. 서울:그린문화사;1991, pp.168~171
26. Whittle BJR. Mechanism underlying gastric mucosal damage induced by indomethacin and bile-salts, and the actions of prostaglandins. *Br. J. Pharmacol.* 1977;60:455.
27. Wilson DE, Philips C. and Levine RA. Inhibition of gastric secretion in man by prostaglandin A. *Gastroenterology* 1971;61:201.
28. 조태순, 이선미, 함원훈, 이병무, 김경례, 지상철 등. 프로스타글란딘 유도체의 합성과 그의 생물학적 활성에 관한 연구. II. 위궤양과 위산분비에 대한 프로스타글란딘 유도체의 효과. *응용약물학회지* 1995;3:72.
29. Dozois RR and Thompson CJ. Release of prostaglandins in canine gastric secretion in response to graded pentagastrin stimulation. *Br. J. Pharmacol.* 1974;52:1519.