

매자나무성분이 마우스 수면 및 체온에 미치는 영향

가톨릭대학 의학부 약리학교실
<지도 조 규 철 교 수>
조 조 병 원 부교수

조 선 희 · 김 정 일

=Abstract=

Effects of Berberis koreana Palibin on Sleep Duration and Rectal Temperature in Mouse

Sun Hee Cho and Chung Il Kim

*Department of Pharmacology, Catholic Medical College,
Seoul, Korea*

(Directors; Professor Kyu Chul Cho)
Assoc. Prof. Byung Heon Cho)

Berberis koreana Palibin belonging to Berberidaceae family, a common herb in Korea, has been contained some quantity of Berberine analogue and other ingredients. Authors therefore paid attention to its pharmacological actions and examined the effects on sleep duration and rectal temperature in mouse with crystal (A) from Berberis koreana Palibin in Korean native plans.

The experiment searching for the effect on sleep duration was performed with pretreatment of Berberis koreana Palibin crystal (A) 30 min before the administration of 25 % ethanol, and its crystal were also administered intraperitoneally with the intention to examine the effect on rectal temperature in mouse.

The results of the experiment were as follows;

1. Crystal (A) from Berberis koreana Palibin was made by extraction with ethanol and HCl.
2. Crystal (A) enhanced the hypnotic activity of alcohol in concentrations of 0.1 mg/10 g or 0.15 mg/10 g.
3. Rectal temperatures in mice were significantly reduced with administration of crystal (A) in concentrations of 0.1 mg/10 g or 0.15 mg/10 g.
4. The maximal reduction of rectal temperature and potentiation of the hypnotic activity were observed at 30 min after its administration.

From the above results, it is clear that crystal (A) from Berberis koreana Palibin exerts the potentiation of hypnotic action of alcohol and reduction of rectal temperature in normal mouse. Its pharmacological effects are probably derived from the action upon the central nervous system.

머 리 말

예측을 불허하는 복잡한 기계문명의 발달속에서 기하급수적으로 증가하는 정신신경계통의 질환, 정신신

경안정제나 수면제의 과용 및 남용으로 인한 부작용, 습관성등은 사회의 새로운 문제로 대두되고 있다. 그리하여 독일을 비롯한 구미제국에서는 좀 더 안전한 식물성신경안정제 계통이 활발히 개발되고 있으며 저자들은 이에 발마취 우리나라에 널리 야생되거나 구하

기 쉬운 식물, 또는 우리나라 고유의 생약이나 약용식물 및 민간식물로부터 진정작용이나 수면작용이 있는 식물을 찾는 것도 의의있는 것같이 보여 이러한 식물을 검색중, 한방에서 신경과민증치료에 주로 사용되는 한국산매자나무로부터 결정을 얻어 수면작용 및 체온에 대한 영향을 관찰한 결과, 흥미있는 결과를 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 매자나무성분추출 및 결정화

재료는 경기도 광릉(廣陵) 부근에 야생하는 한국 고유의 식물인 매자나무(*Berberis koreana Palibin*)의 뿌리(radix)를 채취하여 건조한 후 세절하였다. 즉 매자나무 뿌리 1,000 g을 95% ethanol 3,000 ml로 3회 용해 추출한 다음, 농축하여 ethanol성추출물 220 g을 얻었다. 이 추출물을 2배량의 ethanol에 다시 용해한 후 5배량의 증류수를 가하여 희석한 후 석출되는 수지상의 침전물은 여과하여 제거한 후 이 여액을 다시 농축 여기에 소량의 c-HCl을 가하여 산성으로 하여 석출되는 황색침상결정(A)(M.P. 168~170°C) 7 g을 얻었다. 다시 결정(A)을 분리한 여액에 10% KI 용액을 가하여 생긴 침전에 acetone을 가하여 불용인 성분을 제거한 다음, 여기에 다시 10% Na₂S₂O₃ 및 4% NaOH를 가하여 난용성분을 제거한 후 가용성분에 염산을 가하여 산성으로 하여 또다른 황색침상결정(B)를 0.3 g 얻었다.(Fig. 1 참조) 여기서는 황색침상결정(A)로만 실험을 행하였다.

2. 실험동물 및 독성검사

실험동물은 체중 18~23 g의 마우스(RCL-JCL)를 2주일이상 규정사료로 사육한 후에 사용하였다.

먼저 매자나무결정성분의 독성을 알기 위하여, 매자나무결정성분(A)을 생리적 식염수 0.2 ml에 용해하여 마우스 복강내로 주사하였다.

결정(A) 0.15 mg/10 g을 주사하였을 때 마우스 20마리중 2마리가 사지운동이 약간 억제된 듯하다가 약 10분후에 완전히 정상으로 회복되었고, 0.2~0.27 mg/10 g을 투여하였을 때, 주사 직후 상기와 유사한 운동억제가 일어났다가 약 20분경과시 도리어 활발한 운동을 하였으며 약 1시간후부터 점점 정상상태로 돌아가서 약 5시간후에는 완전히 정상으로 회복되었다. 0.3~0.45 mg/10 g을 주사하였을 때 위와 유사한 운동억제상태가 일어났다가 약 23분후부터 완전히 운동이 억제

되어 자극을 가해도 반응이 없었으며 20마리중 12마리가 뒷다리의 마비가 일어났고 복부를 실험대위에서 들지 못하고 Cheyne-stokes型的의 호흡상태가 되다가 약 5시간후에 斃死하였다. Behrens-Kärber 법에 의한 LD₅₀를 계산하면 0.42 mg/10 g이었다.

3. 수면작용 및 직장온도에 대한 실험방법

1) 수면작용에 대한 실험

실험은 크게 3구획으로 나누어 행하였다. 마우스 10~15마리를 한군으로 하여 alcohol 단독 투여군, 매자나무결정 성분(A)투여군 및 alcohol과 매자나무결정 성분(A) 복합 투여군으로 구분하였으며, alcohol 단독 투여군에는 마우스 체중 10 g당 25% 무수 alcohol 0.2 ml를 복강내로 주사하였고, 매자나무결정 성분(A) 투여군에는 마우스 체중 10 g당 결정(A) 0.1 mg 및 0.15 mg을 각각 생리적 식염수 0.2 ml에 용해하여 복강내로 주사하였으며, 복합 투여군에는 마우스 체중 10 g당 25% alcohol 0.2 ml를 복강내로 주사하기 30분 전에 매자나무결정성분(A) 0.1 mg 및 0.15 mg을 생리적 식염수 0.2 ml에 용해하여 복강내로 주사하였다. 깨어있던 마우스가 보행이 불규칙하게 되면서 체위를 옆으로 누였다가 다시 정상상태로 돌아오는 순간까지를 수면지속시간(sleep duration)으로 하여 그시간을 측정하였다.

2) 직장온도에 대한 실험

각군을 마우스 10~15마리로 하여 대조군(생리적 식염수 투여군) 및 매자나무결정성분(A) 투여군으로 나누었다. 대조군에는 마우스 체중 10 g당 생리적 식염수 0.2 ml를 복강내로 주사하였고, 매자나무결정(A) 성분 투여군에는 마우스 체중 10 g당 결정(A) 0.1 mg 및 0.15 mg을 생리적 식염수 0.2 ml에 용해하여 마우스 복강내로 주사하였다. 직장온도는 약물 투여 직전 및 약물 투여 후 15분, 30분, 60분, 120분, 180분, 240분 및 300분 경과시 마다 측정하였다. 직장온도는 needle type의 thermistor (Fenwal Electric Co. GB32-J₂)를 마우스의 직장속 2.5 cm 깊이에 삽입하고, micro-pyrometer로써 측정하였으며, 여기서 얻은 수치를 다시 섭씨(°C)로 환산하였다.

성 적

1) 수면작용

마우스에 alcohol 및 매자나무결정 성분(A)을 투여하였을 때 나타난 수면지속시간은 다음과 같았다.

alcohol (25%) 0.2 ml/10 g 투여군에서 마우스 14마리의 평균 수면지속시간은 31.9±10.37분이었으며, 매자나무결정성분 (A) 투여군중 0.1 mg/10 g 투여군에서는 마우스 12마리의 평균 수면 지속시간은 23.2±7.41분이었고, 0.15 mg/10 g 투여군에서는 마우스 10마리의 평균 수면지속시간은 27.5±9.24분으로서 매자나무결정 (A) 성분 투여군에서는 alcohol 단독 투여군에서보다 낮은 수치를 나타내었으며 더욱 매자나무 결정성분 (A)의 용량에는 별다른 차이를 보이지 않았다. 그러나 병합투여군에 있어, alcohol 및 0.1 mg/10 g의 매자나무결정성분 (A) 병합 투여군에서의 마우스 12마리의 평균 수면지속시간은 57.4±18.21분으로서 alcohol 단독 투여군에 비하여 유의한 증가를 보였으며 ($p < 0.001$), 비교백분율(Comperative percentage)은 179.93%였으며 또한 alcohol 및 0.15 mg/10 g의 매자나무결정성분 (A) 병합 투여군에서는 마우스 12마리의 평균 수면지속시간은 60.3±22.73분으로서 alcohol 단독 투여군에 비하여 유의한 증가를 보였으며 ($p < 0.001$), 비교 백분율은 189.03%이었다(Table I 참조).

Table 1. Effect of Berberis koreana Palibin on sleep duration in mice

Drugs (dose/10g b.w.)	No. of mice	Sleep duration(min)	Comperative percent
Alcohol(25%) 0.2 ml	14	31.9±10.37	100.00
Berberis 0.1 mg	12	23.2± 7.41	—
0.15 mg	10	27.5± 9.24	—
Alcohol+Berberis			
0.1 mg	12	57.4±18.21*	179.93
0.15 mg	12	60.3±22.73*	189.03

Mean±S.D. * $P < 0.001$

Drugs were administered intraperitoneally.

Berberis; Berberis koreana Palibin crystal(A)

Table 2. Effect of Berberis koreana Palibin on rectal temperature in mice

Treatment (dose/10 g b.w.)	No. of mice	Time (min)									
		0	15	30	60	120	180	240	300	next day	
Control (saline)	10	37.3 ±0.41	37.2 ±0.38	37.3 ±0.32	36.8 ±0.37	36.9 ±0.42	37.3 ±0.43	37.4 ±0.38	37.8 ±0.42	37.6 ±0.43	
Berberis 0.1 mg	12	37.4 ±0.41	36.5** ±0.41	34.9** ±0.43	35.0** ±0.52	35.3** ±0.48	35.4** ±0.45	35.4** ±0.43	35.5** ±0.48	37.2 ±0.43	
Berberis 0.15 mg	14	37.2 ±0.42	35.7** ±0.44	33.4** ±0.38	33.6** ±0.42	33.8** ±0.43	33.7** ±0.44	34.2** ±0.38	34.4** ±0.48	36.8* ±0.45	

Mean±S.D. * $P < 0.01$ ** $P < 0.001$

Berberis; Berberis koreana Palibin crystal (A)

Drugs were administered intraperitoneally

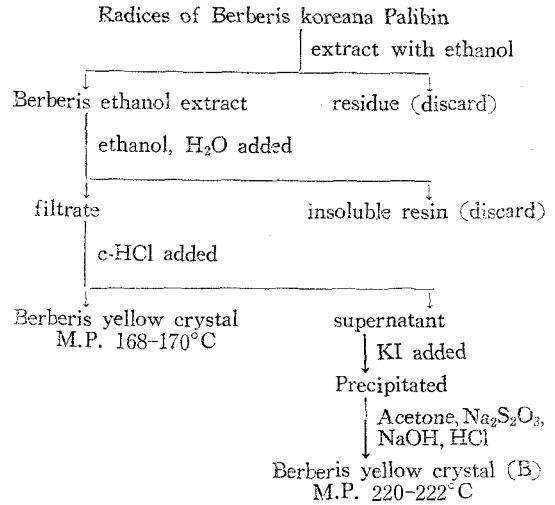


Fig. 1. Crystallization from Berberis koreana Palibin

2) 직장온도

매자나무결정성분(A)의 마우스 직장온도에 대한 실험결과는 아래와 같았다. 즉 매자나무 결정성분 (A) 0.1 mg/10 g 투여군에서의 마우스 직장온도의 변화는, 약물 투여 직전의 마우스 12마리 평균 직장온도는 37.4±0.41°C였으나 약물 투여후 15분, 30분, 60분, 120분, 180분, 240분 및 300분 경과시에 각각 36.5±0.41°C, 34.9±0.43°C, 35.0±0.52°C, 35.3±0.48°C, 35.4±0.45°C, 35.4±0.43°C, 및 35.5±0.48°C로서 감소를 보였으며 특히 약물 투여 후 30분 경과시에는 현저한 감소를 보였고($p < 0.001$), 매자나무결정성분(A) 0.15 mg/10 g 투여군에서는 약물 투여 직전의 마우스 14마리의 평균 직장온도는 37.2±0.42°C였으나 약물 투여 후 15분, 30분, 60분, 120분, 180분, 240분 및 300분 경과시에는 각각 35.7±0.44°C, 33.4±0.38°C, 33.6±

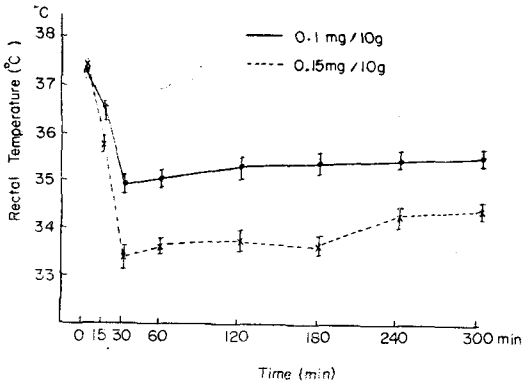


Fig. 2. Changes in rectal temperature in mice treated with crystal from *Berberis koreana* Palibin

0.42°C, 33.8±0.43°C, 33.7±0.44°C, 34.2±0.38°C 및 34.4±0.48°C로서 유의한 감소를 보였는데, 특히 약물투여후 30분 경과시에는 가장 현저한 감소를 보였다($p < 0.001$) (Table 2 및 Fig. 2참조).

실험도중에 약물 투여 후에 죽은 마우스도 있었으나 대부분 실험 다음날에 전부 정상체온에 가까운 체온으로 회복되었다.

고 찰

매자나무 (*Berberis koreana* Palibin)는 매자나무과 (*Berberidaceae*)에 속하는 다년생식물로서 분포지역으로는 주로 강원도, 경기도 및 함경남도(정태현, 1957)이며 그 용도는 주로 민간에서 枝葉을 식용, 약용 및 염료로 사용하거나 그 뿌리를 고미진위약 및 안약으로 사용, 또는 신경계통의 질환에 사용하기도 한다(임기홍, 1961).

최근 *Berberidaceae*에 속하는 식물들에 대하여 여러 관점에서 널리 연구되어 있으며, 그 연구 방향은 주로 respiratory 및 circulatory system에 대한 작용, 또는 central nervous system에 대한 작용등이다. 한국산 매자나무에는 약 0.9%정도의 berberine analogue가 함유되어 있으며(高瀨, 1935), 그밖에 아직 뚜렷히 밝혀지지 않은 약간의 다른 성분이 함유되어 있다. 유효성분이라 생각되는 Berberine analogue는 그 화학구조가 narcotine과 매우 흡사하여 흥미가 있을 뿐 아니라 이를 다량 함유한 다른 약용식물들 즉 황련(*Coptis japonica*

Makino: Coptidis Rhizoma) 및 황백(*Phellodendron amurense* Ruprecht: *Phellodendri Cortex*)에는 각각 약 7% 및 1.6%정도의 berberine과 그밖에 상당량의 그의 analogue가 함유되어 있는데, 이들은 주로 한방에서 복통, 소·대장염성 설사, 위장장애로 인한 다뇨증, 구갈 등에 합제로 빈용(頻用)되며 그밖에 각종 중요한 부인병, 婦人漏下, 赤白帶下 및 염증성 부인과제 질환, 출혈성질환등에 중요한 성분으로 사용되어 왔다(조와 이, 1963). 일반적으로 berberine은 그 순수한 분리에 의하여 내복으로는 antimalarial agent, antipyretics, carminative 등으로 사용되고 외용으로는 indolent ulcer에 dressing 용으로 사용된다(Stecher et al., 1972).

저자들의 실험에서 매자나무결정성분(A)은 그 자체에 있어서는 수면작용이 강력하지 않으나 alcohol과 병합투여시 현저한 수면작용을 나타낸 것을 관찰하였다. 일반적으로 alcohol의 수면작용은 중추신경에 대한 마비에 기인하는 것으로서(Goth, 1972) 처음에는 의식과 동작에, 다음에는 호흡과 순환기계로 작용하며(Goodman & Gilman, 1970), 외관으로 나타나는 흥분은 억제증추의 마비에 기인한 것인데(Bevan, 1969) 매자나무결정성분(A)이 alcohol의 수면작용을 증강시킨 것은 주로 중추신경계에 작용하는 것으로 생각된다. 일반적으로 수면은 그 기전이 정확히 밝혀져 있지 않으나 중요한 증추를 연수(Moruzzi, 1960)와 뇌교(Carli & Zanchetti, 1965)로 간주하는 것은 이미 알려진 사실이며 뇌해마(hippocampus)도 수면에 대하여 광범하게 영향을 미치리라는(문영빈과 김철, 1970; 김학렬과 김철, 1972) 것은 알려져 있다. 그러므로 저자들은 확실한 작용부위를 앞으로 계속 추구해 볼 예정이다.

한편, 마우스에서 직장온도를 유의성있게 감소시킨 것을 관찰하였는데, 일반적으로 직장온도는 심부온도(core temperature)로서 이를 조절하는 것은 주로 시상하부라고 알려져 있으며(Ganong, 1971), 매자나무결정성분(A)이 직장온도를 저하시킨 것은 시상하부에 작용하여 나타난 결과로 추측된다. 생체는 심한 외상, 화상, 신경성쇼크, 산소결핍, 기타 전신적 스트레스에 의하여 체온에 변동이 오는데 그 기전은 밝혀져 있지 않으나 일반적으로 경계반응기(stage of alarm reaction) 중 쇼크시기에는 체온이 떨어지고 항쇼크시기(counter-shock stage)에는 체온이 높아지며(Selye, 1950), 또한 쇼크시에 직장온도가 떨어지는 원인의 일부분은 이 시기에 분비되는 epinephrine에 의하여 직장혈관 수축 때문이 아닌가도 추측된다.

위의 결과에 의하면, 매자나무결정성분(A)이 마우

스에서 alcohol의 수면작용을 증강시킨 것과 직장온도를 유의성 있게 저하시킨 결과들은 모두 매자나무의 중추신경에 대한 작용이 있음을 나타낸 실험으로 앞으로 계속 추구해 볼 흥미있는 것으로 간주되며 아울러 매자나무 결정성분(B)으로도 실험을 계속 추구할 예정이다.

맺 음 말

매자나무(Berberis koreana Palibin)로부터 결정 (A)을 얻어 마우스에 대한 수면작용 및 직장온도에 미치는 영향을 관찰한 결과는 다음과 같았다.

1. 매자나무결정 (A) 0.1 mg/10 g 및 0.15 mg/10 g의 단독 투여는 마우스에서 별다른 수면작용을 나타내지 않았지만, alcohol (25%)과 병합투여시에는 현저하게 수면지속시간을 증가하였다($p < 0.001$).

2. 결정 (A) 0.1 mg/10 g 및 0.15 mg/10 g 투여로 현저한 직장온도의 저하를 보였는데, 특히 약물 투여후 30분 경과시 가장 유의성있는 저하를 보였다($p < 0.001$).

이상과 같은 결과에 의하면, 매자나무결정성분(A)은 마우스에서 중추신경계통에 주로 작용하여 수면작용증강 및 직장온도의 저하를 나타낸 것으로 간주된다

인 용 문 헌

Adams, T.: *Body temperature regulation in the normal and cold acclimatized cat. J. Appl. Physiol.*, **18**:772-777, 1963.

Bevan, J.A.: *Alcohol (Ethanol) and Tetraethylthiuram disulfide. In Essentials of Pharmacology*, P. 597-599, New York, Harper & Row, 1969.

Carli, G. & Zanchetti, A.: *A study of pontine lesions suppressing deep sleep in the cat. Arch. Ital.*

Biol., **103**:751-788, 1965.

趙炳憲·李鍾訓: 韓國產 매자나무 成分의 結晶化 및 抗菌作用. 가톨릭대학 의학부 논문집 **7**, p 129-135, 1963.

鄭台鉉: 매자나무(산딸나무). 韓國植物圖鑑(上) p. 44 (87). 서울. 新志社, 1957.

Ganong, W.F.: *Hypothalamus. In review of Medical Physiology*, 5th ed., p. 157-163, Maruzen Asian Edition, 1971.

Goodman, L.S. & Gilman, A.: *Ethyl alcohol. In The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 4th ed., p. 135-145, London, Macmillan, 1970.

Goth, A.: *Ethyl alcohol. In Medical Pharmacology*, 6th, ed., p. 252-257, The C.V. Mosby, Co, 1972.

김학렬, 김철: 뇌해마의 제거가 수면양상에 미치는 영향. 가톨릭대학의학부논문집 **22**, p1-12, 1972.

高 瀨: 植物成分研究 **2** p. 177, 1935.

문영빈·김 철: 해마를 떼어버린 고양이의 수면양상. 가톨릭대학의학부논문집 **19**, p 13-28, 1970.

林基興: 매자나무. 藥用植物學(各論) p.108, 서울, 東明社, 1961.

Moruzzi, G.: *Synchronizing influences of the brain stem and the inhibitory mechanisms underlying the production of sleep by sensory stimulation. In The Moscow Colloquium on Electroencephalography of Higher Nervous Activity. Electenceph. Clin. Neurophysiol. Suppl. No. 13.* ed. Jasper, H.H. & Smirnov, G.D. p. 231-256, Amsterdam, Elsevier, 1960.

Selye, H.: *Stress. A treatise based on the concepts of the general-adaptation-syndrome and the diseases of adaptation.* Montreal, Medical Pub., 1950.