

감나무의 Ethanol 抽出液이 剔出家兔 腸管運動에 미치는 影響

漢陽大學校 醫科大學 生理學教室

李永培 · 辛弘基 · 金基淳

=Abstract=

Effect of Ethanol Extract of Diospyros Kaki Thunberg on the Motility of Isolated Rabbit Duodenum

Young Bae Lee, Hong Kee Shin, and Kee Soon Kim

Department of Physiology, School of Medicine Han Yang University, Seoul Korea

Diospyros Kaki Thunberg is the species of persimmon tree that grows in Korea. Although its fresh or dried fruits are often served as a desert, it has little been known if persimmon tree has any specific pharmacological action.

The leaves and branches of persimmon tree has long been used as folk remedies for palsy and frostbite in the southern part of Korea and it is also in use for the treatment of hiccup and nocturnal enuresis in chinese herbal medicine.

Recently it was reported that an intravenous administration of Diospyros Kaki Thunberg ethanol extract (KTEE) into the animals lowered arterial blood pressure. Lee concluded from his study on the mechanism of depressor action of KTEE that at least a part of depressor response he observed was caused by acetylcholine-like action of KTEE.

On the other hand little study has been made on the effect of KTEE on the motility of isolated animal intestines. Therefore the present study was undertaken to investigate effect of KTEE and the mechanism of its action on the motility of isolated rabbit duodenum.

Ethanol extract of Diospyros Kaki Thunberg was prepared by boiling 1 kg of dried branches of persimmon tree in 1 liter of ethanol and the motility of isolated rabbit duodenum was recorded on physiograph by means of force transducer connected with Magnus apparatus.

Doses of KTEE used were 5×10^{-4} gm/ml, 1×10^{-3} gm/ml, and 2×10^{-3} gm/ml. And the isolated duodenum was separately pretreated with acetylcholine (5×10^{-7} gm/ml), pilocarpine (2.5×10^{-6} gm/ml), histamine (5×10^{-6} gm/ml) and barium chloride (2.5×10^{-5} gm/ml) in order to find out interactions of these drugs with KTEE.

The results obtained are as follows:

1. At doses of 5×10^{-4} gm/ml and 1×10^{-3} gm/ml KTEE reduced contractions of isolated duodenum, while tonus as well as contaction of duodenum were depressed with 2×10^{-3} gm/ml of KTEE.
2. Since the inhibitory effect of KTEE on the intestinal motility was not blocked by pretreatment with acetylcholine, pilocarpine, and barium chloride, it was strongly suggested that the inhibitory action of KTEE on intestinal motility is mainly caused by its antihistamine effect.

3. It is also concluded that the principal substance of KTEE responsible for inhibition of intestinal motility may also have a vasodilating activity and would not be an acetylcholine-like substance in case it is same substance as that cause depressor responses.

서 론

감나무는 우리나라를 위시하여 일본 및 중국등지에 주로 분포하고 있는 동양고유의 과수로서 특히 우리나라에서 재배 또는 자생하고 있는 종은 *Diospyros Kaki Thunberg* 인데¹⁾ 이 과수목이나 그 과일의 성분이 약제로서의 효능이 있는지에 관하여는 최근에 이르기까지 별로 알려진 바가 없었다.

오래전 부터 우리나라의 일부 남부지방에서는 감나무차나 미숙과를 혈압강화제나 수렴제로서 또는 동상에방이나 중풍치료제로서 유효하다는 민간요법이 전하여 오고 있으며, 한편 한방에서는 감꼭지, 시재(柿蒂)를 야노증 및 딸국질 치료제로 타약제와 혼합처방하는 정도이다.

감나무나 감에 포함되어 있는 모든 성분이 완전히 밝혀져 있는 것은 아니나 지금까지 알려진 비교적 특이한 성분으로서서는 oleanol, triterpene, carboxylic acid 및 탄닌산과 유사한 shibuol 등을²⁾ 들수있다.

최근에 감나무의 성분이 흰쥐의 혈압을 하강시키나 심장의 기능에는 아무런 영향을 미치지 않는다는 연구결과가³⁾ 보고 되었으며, 한편 李는⁴⁾ 자율신경차단제 및 항 histamine 제로 전치치한 동물에 감나무의 수용액, ethanol 추출액, 및 결정성분을 투여하여 이들 성분에 의한 혈압하강기전을 규명하기 위한 연구에서 atropine 전치치에 의해 감압반응이 다소 감소됨을 관찰하고 감압반응의 일부는 적어도 acetylcholine 과 유사한 기전에 의하여 일어난다고 주장하였다.

그러나 아직까지 감나무의 성분이 동물의 장관운동에 어떠한 영향을 미치는지에 관한 연구보고는 거의 없는 실정이다. 고로 본 연구는 감나무의 성분이 동물의 적출장관운동에 미치는 영향과 그 작용기전을 규명함과 아울러 혈압하강을 유발하는 물질이 acetylcholine 성 물질인가를 확인하고자 시행되었다.

실험재료 및 방법

1). 감나무의 ethanol 추출액의 제조

서울근교에서 채취한 감나무의 가지를 잘게 잘라서

건조시킨후 감나무 1 kg 에 ethanol 1 liter 를 가하여 30-분간 끓인후 이 액을 여과하여 다시 가운, 농축하면 흑갈색의 분말이 얻어지는데, 이 분말을 생리식염수로 회석하여 각종농도의 감나무의 ethanol 추출액, (*Diospyros Kaki Thunberg ethanol extract, KTEE*)을 만들었다.

2). 토끼 적출십이지장관운동에 대한 실험

실험동물로서 체중 2 kg 내외의 토끼 15마리를 사용하였으며, 아침사료를 주고 2시간이 지난후 동물을 실험할 처사하여 즉시 십이지장을 적출하여 Tyrode 용액으로 장관내용물을 세척, 제거한후 일단 Tyrode 용액속에 보존하였다.

실험장치로는 Magnus apparatus 를 사용하였는데 Magnus bottle 내에 100 ml 의 Tyrode 용액을 넣은후 용액의 온도를 38°C 로 유지시키면서 계속 산소를 공급하였다.

적출십이지장의 장관운동은 Tyrode 용액에 보존하였던 적출십이지장을 약 3 cm 의 길이로 잘라 Magnus apparatus 에 고정한후 Grass 회사제 FTO3C Force-transducer 를 통하여 polygraph 상에 기록하였다. 먼저 KTEE 를 5×10^{-4} gm/ml, 1×10^{-3} gm/ml, 및 2×10^{-3} gm/ml 의 농도로 투여하여 정상장관운동에 미치는 영향을 관찰하고 이어 몇가지 약물들과의 상호작용을 관찰하기 위하여 KTEE 를 1×10^{-3} gm/ml 의 농도로 투여하기 전후에 acetylcholine (5×10^{-7} gm/ml), pilocarpine (2.5×10^{-6} gm/ml), histamine (5×10^{-6} gm/ml) 및 barium chloride (2.5×10^{-5} gm/ml) 를 각각 투여한 후 적출십이지장의 장관운동을 기록하여 서로 비교하였다.

실험결과

1) 감나무의 ethanol 추출액이 십이지장관운동에 대한 영향

각종 농도의 감나무 ethanol 추출액은 다같이 십이지장관운동의 수축력을 저하시켰으며 수축력 저하의 정도는 투여 KTEE 의 용량에 비례하였다. 한편 KTEE 는 5×10^{-4} gm/ml 및 1×10^{-3} gm/ml 의 용량에서는 근긴장(Tonus)에는 아무런 영향을 미치지 않았으나 $2 \times$

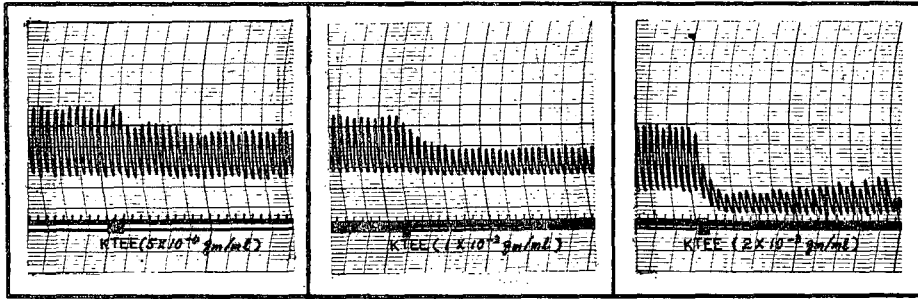


Fig. 1. Effect of different dosage of KTEE on the motility of isolated rabbit duodenum.

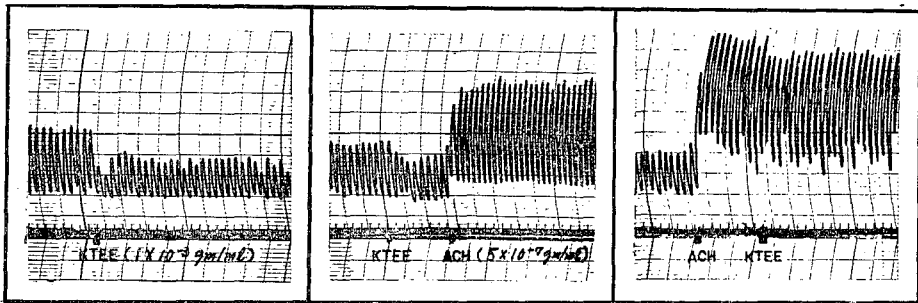


Fig. 2. Effect of KTEE on the motility of isolated rabbit duodenum treated with acetylcholine.

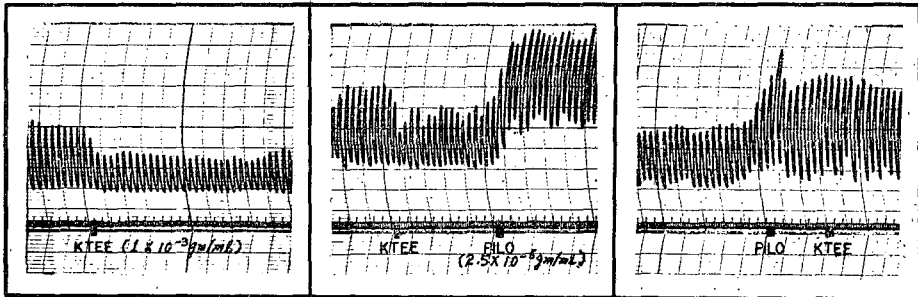


Fig. 3. Effect of KTEE on the motility of isolated rabbit duodenum treated with pilocarpine.

10^{-3} gm/ml의 용량에서는 현저한 근긴장의 감소를 일으켰다(Fig. 1 참조).

2) KTEE와 다른 약물과의 상호작용

가) Acetylcholine과의 상호작용

Acetylcholine (5×10^{-7} gm/ml)에 의하여 현저히 증가된 장관의 수축력과 긴장은 KTEE (1×10^{-3} gm/ml)의 투여에 의하여 영향을 받지 않았으며, 한편 KTEE 투여에 의하여 약화된 수축력은 acetylcholine에 의하여 정상치 이상으로 증가하였을 뿐만 아니라 근긴장은 상

당히 증가하였다(Fig. 2 참조).

나) pilocarpine과의 상호작용

parasympathomimetic drug의 일종인 pilocarpine (2.5×10^{-6} gm/ml)에 의하여 항진된 장관수축력이나 근긴장은 KTEE (1×10^{-3} gm/ml)의 투여에 의하여서는 별 영향을 받지 아니하였다. 한편 KTEE에 의하여 저하된 수축력은 pilocarpine 투여에 의하여 정상수준 이상으로 증가되었을 뿐만 아니라 근긴장도 증가하였다(Fig. 3 참조).

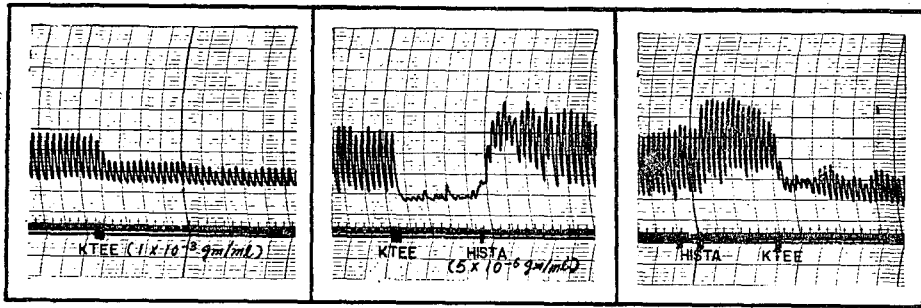


Fig. 4. Effect of KTEE on the motility of isolated rabbit duodenum treated with histamine.

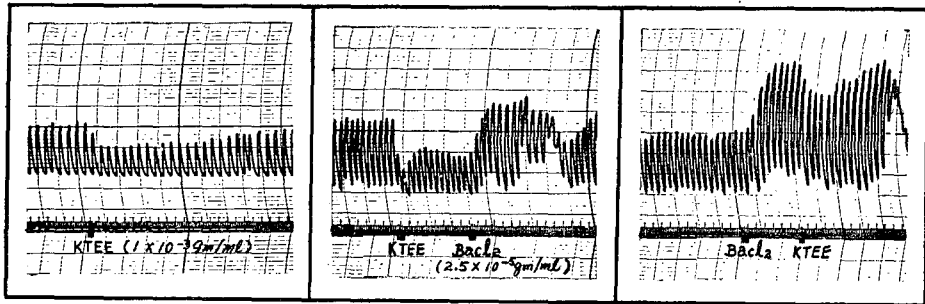


Fig. 5. Effect of KTEE on the motility of isolated rabbit duodenum treated with barium chloride.

다) Histamine 과의 상호작용

Histamine ($5 \times 10^{-6} \text{ gm/ml}$)에 의하여 증가된 수축력이나 근긴장은 KTEE ($1 \times 10^{-3} \text{ gm/ml}$)의 투여에 의하여 현저히 저하되었다. 또한 KTEE 투여에 의하여 감소된 수축력 및 근긴장은 histamine 투여에 의하여 증가되나 그 증가속도는 둔화되었다(Fig. 4 참조). 이상의 반응으로 보아 KTEE는 현저한 antihistamine effect가 있음을 알수 있었다.

라) Barium chloride 와의 상호작용

Barium chloride ($2.5 \times 10^{-5} \text{ gm/ml}$)에 의하여 항진된 십이지장의 수축력이나 근긴장은 KTEE ($1 \times 10^{-3} \text{ gm/ml}$)의 투여에 의하여 별 영향을 받지 아니하였고, 한편 KTEE에 의하여 약화된 수축력과 근긴장은 barium chloride의 투여에 의하여 정상수준 이상으로 증가됨을 볼 수 있었다(Fig. 5 참조).

고 찰

포유동물 소장의 율동적 수축운동이나 긴장(Tonus)은 장관평활근 고유 특성의 특성, 즉 중주근층에서 기시한다고 믿어지는 자발적인 pacemaker 생성에 의하여 일어남은 주지의 사실이다.

이러한 장관운동을 조절하거나 영향을 미치는 요인에는 여러가지가 있겠으나 그중 주요한 몇가지를 열거해 본다면 온도, 대사량, 여러가지 약물, 내재신경총 및 외래(자율)신경을 들수있다. 일반적으로 장관계에 분포한 교감신경은 그 말단에서 norepinephrine을 유리하므로써 장관운동을 억제하며, 부교감신경은 acetylcholine을 유리하여 장관운동을 촉진시킨다는 것이 통념이 되어 있으나 비 catecholamine 성의 전도물질이 교감신경의 말단에서 분비된다는 주장도^(5,6,7) 있으며 교감신경의 흥분에 의하여 장관의 운동이 오히려 항진된다는 보고도^(8,9) 있다.

신생가토의 장관에 대한 연구에서 鄭은⁽⁸⁾ sympathomimetic amine의 투여에 의하여 수축반응이 일어난다고 하였으며, Burn은⁽⁹⁾ 혈관주위신경의 전기적 자극에 의한 장관수축 반응을 교감신경말단에서 acetylcholine이 유리되기 때문이라고 주장하였다. 이러한 교감신경 자극이나 norepinephrine 투여에 의한 장관수축 반응에 대하여서는 교감신경말단에서 norepinephrine과 acetylcholine이 동시에 유리되기 때문이라는 설명도⁽¹⁰⁾ 있으며, 또한 흥분과전달물질로서 지금까지 알려져 있지않은 제 3의 물질이 존재한다는 주장도⁽¹¹⁾ 있다 한편 장관운동 및 긴장에 영향을 미치는 약물로는 여

터가지가 알려져 있는데 일반적으로 이러한 약물의 작용기전을 설명하기 위하여서는 특정약물에만 결합하므로써 그 작용을 나타내는 수용기(receptor)들이 존재한다고 믿어지고 있으며 이러한 수용기가 존재하는 부위로는 장관근세포, 신경절, 절전 및 절후신경섬유 및 내재신경총등이 지목되고 있다. 이러한 약물에 대한 대표적인 수용기를 들어 본다면 muscurinic cholinergic receptor, nicotinic cholinergic receptor, alpha-adrenergic receptor, beta-adrenergic receptor, histamine receptor 및 serotonin receptor 등이 있으며, angiotensin, vasopressin 및 papaverine 등의 수용기가 알려져 있지않은 약물들은 수용기가 알려진 물질의 분비를 영향하므로써 간접적으로 작용한다고 믿어진다

본 실험에서 KTEE 5×10^{-4} gm/ml 및 1×10^{-3} gm/ml의 용량에서 가토 십이지장관의 수축력을 현저히 감소시켰으며, 특히 2×10^{-3} gm/ml의 용량에서는 수축력뿐만 아니라 근긴장도 감소하였다.

李는⁴⁾ 흰쥐에서 감나무성분에 의한 혈압하강반응이 atropine 전처치로 다소 감소됨은 감나무성분의 acetylcholine 과 유사한 작용기전에 의한다고 시사하였는데 이것은 감압반응 유발성분이 혈관벽의 muscurinic cholinergic receptor 와 결합함을 암시한다. KTEE에 의하여 장관운동이 억제된다는 본실험의 결과는 KTEE 성분중 장관운동에 영향을 미치는 성분이 혈압하강을 일으키는 성분과는 상이하기 때문이거나, 그렇지 않고 두반응이 동일성분에 의하여 일어난것 이라면 李가⁴⁾ 주장한 혈압하강을 일으키는 성분이 acetylcholine 과 유사한 성분이 아님을 의미한다.

한편 KTEE에 의한 장관운동 억제작용이 일어나는 기전을 알고저 acetylcholine, pilocarpine, histamine, 및 barium chloride 와의 상호작용을 비교하였던바 histamine에 의한 반응만이 KTEE에 의하여 억제된다는 사실은 장관운동억제는 주로 KTEE의 antihistamine effect에 인기됨을 알수 있다. 본 실험의 결과로부터 감압반응이나 장관운동억제성분이 동일한 것인지 또는 이 성분의 본체가 무엇인지를 명확히 말할수는 없으나 현재까지 알려진 지견으로 부터 가장 가능성이 있는 물질로서 shibuol 이나 tannin을 지목해 볼수가 있다. 金동¹²⁾은 가토에서 도토리의 ethanol 추출액과 tannin을 정맥내로 투여하여 현저한 감압반응이 있음을 보고하 바 있다.

Tannin은 수렴제로서 뿐만아니라 한때는 지사제로서도 쓰였으나 강한 간독성 때문에 지금은 거의 쓰이지 않고 있는 실정이다. 또한 tannin은 일반적으로 장

관내에서도 장관점막층의 단백질을 침전시켜 tannin-protein 층을 형성하므로써 세포내로의 흡수가 용이하지 않은것으로 생각되나 본 실험의 결과로 볼때 감나무의 성분중 장관운동을 억제하는 성분이 tannin이라면 이것이 장관세포내로 충분히 흡수될수 있었음을 알수있다.

결 론

감나무의 성분이 동물의 장관운동에 미치는 영향과 그 작용기전을 추구하고 아울러 혈압하강을 일으키는 물질이 acetylcholine 성 인가를 알고저 KTEE를 acetylcholine, pilocarpine, histamine, 및 barium chloride 등의 처치 전후에 투여하여 장관운동에 미치는 상호작용을 비교, 관찰하였던바 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. KTEE 5×10^{-4} gm/ml 및 1×10^{-3} gm/ml의 용량에서 적출가토십이지장의 수축을 현저히 억제하였고, 2×10^{-3} gm/ml의 용량에서는 수축력뿐만 아니라 근긴장도 감소시켰다.

2. Acetylcholine (5×10^{-7} gm/ml), pilocarpine (2.5×10^{-6} gm/ml), histamine (5×10^{-6} gm/ml), 및 barium chloride (2.5×10^{-5} gm/ml)의 처치후 KTEE를 투여하였던바 단지 histamine에 의하여 항진된 장관운동만이 현저히 억제되었다.

그러므로 KTEE에 의한 장관운동 억제작용은 주로 antihistamine effect에 의한을 알수 있었다.

3. KTEE의 성분중 장관운동 억제작용을 일으키는 성분은 vasodilator로서의 가능성을 시인할 수가 있을 뿐만 아니라 혈압하강성분과 동일한 경우 적어도 acetylcholine 성 물질은 아닐것으로 사료된다.

4. 본 실험의 결과로부터 장관운동 억제물질의 본체를 단정할수는 없겠으나 만약 tannin이나 이와 유사한 성분인 경우 이러한 물질이 장관세포내로 충분히 흡수될 수 있는 가능성을 시사한다.

인 용 문 헌

- 1) 정태현 : 한국식물도감(上), p. 406, (1953)
- 2) 伊勢田駿, 柳不一愛, *On the triterpenic acids from the calyx of Japanese Persimmon*, 藥學新報, 75:230-231, (1955).
- 3) 笹川善三, 刈米達夫, 木材雄四郎, 最新和漢藥用植物, 廣州書店. p.p. 113-114 (1956)

- 4) 이정익, 감나무성분의 결정화 및 환취혈압에 대한 작용, 카톨릭대학 의학부 논문집, 22:139-146, (1972).
- 5) Burnstock, G., G. Campbell, and M.J. Rand, *The inhibitory innervation of the taenia of the guinea-pig caecum*, *J. physiol. (London)*, 182:504-526, (1966)
- 6) Burnstock, G. and M.E. Holdman, *Effect of drugs on smooth muscle*, *Ann. Rev. pharmacol.*, 6:129, (1966)
- 7) Bucknell, A., *Effects of direct and indirect-stimulation on isolated colon*, *J. physiol. (London)*, 177:58-59, (1965).
- 8) 鄭瑀甲, *Sympathomimetic amines* 의 新生家兔 腸片에 미치는 영향. 전남의대잡지, 7:173-180, (1970).
- 9) Burn, J. H., *The development of the adrenergic fiber*, *Brit. J. pharmacol.* 32:575-582, (1968).
- 10) 白永鴻, 新生家兔腸管의 血管周圍神經刺戟效果, 전남대학교 대학원 석사 논문집. (1971)
- 11) 申金植, 닭 小腸의 交感神經支配에 관한 연구. 전남의대잡지, 11(2):425-424, (1974).
- 12) 金基淳, 李永培, 辛弘基, 도토리 乙anol 추출액 및 *tannic acid*에 의한 감압반응에 대한 연구 제28차 대한생리학회 학술대회 발표(미출판) (1976)