

## 지리오갈피나무 葉 新 配糖體 Chiisanoside 의 生物學的 效能

金 昌 種 · 韓 德 龍

中央大學校 藥學大學

(Received April 19, 1980)

Chang Johng Kim and Duk Ryong Hahn .

College of Pharmacy, Chung Ang University, Seoul 151, Korea

### The Biological Activity of a New Glycoside, Chiisanoside from *Acanthopanax chiisanensis* Nakai Leaves

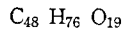
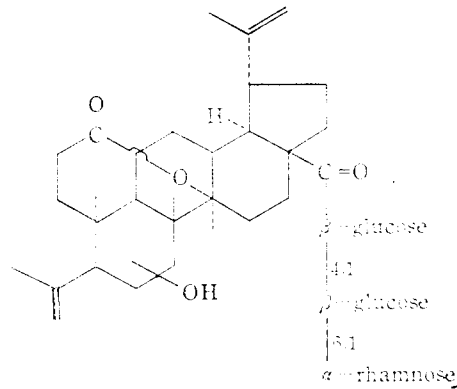
**Abstract**—A new glycoside was isolated from *Acanthopanax chiisanensis* Nakai (*Araliaceae*) leaves and its biological activity was investigated. The new glycoside was tentatively assigned the structure of A-secotriterpenoid glycoside,  $C_{48}H_{76}O_{19}$ , m. p. 208~209° and named chiisanoside.

Chiisanoside exhibited non-toxic effects and significant antihistaminic activity. It was found that chiisanoside showed the antidiabetic activity against epinehrine-and alloxan-induced diabetes, decreased the toxicity of LD<sub>50</sub> by ephedrine hydrochloride and promoted the elimination of chloramphenicol from blood. Chiisanoside also increased the survival rate in rats intoxicated by carbon tetrachloride from death and led to re-establishment of normal enzymatic function. In the histopathological studies, chiisanoside improved fatty degeneration and parenchymal cell necrosis of the liver induced by carbon tetrachloride in rats.

지리오갈피나무 *Acanthopanax chiianensis* Nakai (*Araliaceae*)는 落葉性 濶葉權木이고 分布相은 全南北, 慶南, 忠南, 江原, 咸南北에 널리 自生하고 있는 우리나라 特産植物<sup>1)</sup>중의 하나이다. 우리나라에 분포되어 있는 *Acanthopanax*屬 植物은 9種 3品種의 총 12種<sup>2)</sup>이 全國에 걸쳐 野生하고 있으며, 東洋地域에서는 이들의 根皮나 樹皮를 煎劑나 술을 만들어 神經痛과 中風, 高血壓, 糖尿病, 류머티스 등<sup>3)</sup>에 이용되어 왔다.

五加皮類의 效能實驗은 주로 Brekhman 등<sup>4)</sup>에 의해 이루어졌는데, 그는 주로 eleutheroside의 生物學的效能을 追究한 바 가시오갈피에서 分離한 eleutheroside類는 抗疲勞作用과 抗스트레스作用을 갖는다고 報告하였으며 그 밖의 研究에 의해 五加皮類의 效能은 中樞神經興奮作用<sup>5-8)</sup>과 筋運動促進作用<sup>9-13)</sup>, 代謝促進作用<sup>14-16)</sup>, 環境變化에 대한 適應能(adaptogenic activities)<sup>17-20)</sup>, 抗炎作用<sup>21-23)</sup>, 抗放射能<sup>17, 24)</sup>, 抗 alloxan 誘發糖尿作用<sup>25)</sup>, 解毒作用<sup>26)</sup>, 抗癌作用<sup>27, 28)</sup>, 免疫反應低下能<sup>29)</sup>, 抗류머티스性心臟病作用<sup>30)</sup>, 孵化促進作用<sup>31)</sup>, 蛋白同化作用<sup>32)</sup>, 壽命延長作用<sup>33)</sup> 등이 報告되어 있는 바 지금까지 이러한 五加皮類의 效能試驗은 주로 가시오갈피 *Eleutherococcus senticosus* Max.의 成分과 에탄올액기스 水準에서 施行되어 왔다. 지리오갈피나무 잎의 效能은 韓 등<sup>34)</sup>에 의해 지리오갈피나무 잎에서 抽出分離된 新 配糖體로 생각되는 아래와 같은 化學構造를

가진 A-secotriterpenoid glycoside, chiisanoside 에 대하여 著者が 効能을 檢索한 결과 mouse 에 100mg/kg 經口投與 및 500mg/kg 腹腔注射에서도 無毒性이며 guinea pig 回腸에서 抗 histamine 및 抗 serotonin 作用이 있음이 推定되었다.



The tentatively assigned chemical structure of a new glycoside, chiisanoside from *Acanthopanax chiisanensis* Nakai leaves.

著者は 이런 점에 着眼하여 지리오갈피나무 잎의 配糖體, 에탄올엑기스 및 水浸엑기스에 대한 抗 histamine 作用, 抗糖尿作用, 解毒作用 및 抗肝脂肪變性作用 등의 生物學的 効能實驗을 하여 知見을 얻었기에 報告하는 바이다.

## 實 驗

**實驗 材料—1) 成分의 分離** : 지리오갈피나무 *Acanthopanax chiisanensis* Nakai 를 1977年 8月 下旬 全羅南道 智異山에서 蒐集하여 잎만을 골라 陰乾하여 粗末로 한 것을 사용하여 韓 등<sup>34)</sup>의 方法에 따라 配糖體를 分離하였다.

지리오갈피나무 잎 5kg 을 methanol 7l 로 3時間씩 3회 反復하여 加熱 抽出하고 抽出液을 합하여 減壓下에서 溶媒를 완전히 除去한 후 黑褐色의 시럽狀엑기스 약 500g 을 얻었다. 이 엑기스를 증류수 1l 에 懸濁시켜 ether 로서 數回 振盪하여 충분히 脫脂한 다음 다시 chloroform-methanol 混液(2:1) 1.5l 로 3회 反復 抽出하고 抽出液을 합하여 減壓濃縮시켜 中性 Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> column (5×70cm)에 沈着시키고 chloroform-methanol 混液(4:1)으로 溶出하여 chromatography 를 施行하였다. 溶出液 每 100ml 마다 TLC (Silica gel G, 展開液: chloroform-methanol 混液(4:1), 發色劑: 10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 및 110° 5分)를 實施하여 R<sub>f</sub>=0.14 인 配糖體分劃을 합하여 methanol 에서 再結晶하여 白色結晶性인 지리오갈피나무 잎의 新 配糖體, chiisanoside 4.25g 을 얻었다(收得率: 0.086%) .

**2) 에탄올엑기스 및 水浸엑기스 調製** : 抽出分離한 配糖體와 効能을 比較하기 위하여 지리오갈피나무 잎 1kg 을 ethanol 3.0l 로 3時間씩 3회 反復 抽出하고 減壓下에서 완전히 濃縮하여 乾燥엑기스 100g 을 얻어 이 乾燥엑기스로 10% 水性懸濁液을 調製하여 에탄올엑기스 試料로 하였다.

따로 지리오갈피나무 잎 500g 을 증류수 2l 로 3회 反復 抽出하여 抽出液을 합하고 이를 減

壓下에서 건조시켜 乾燥엑기스 110g을 얻어 이를 10% 水溶液으로 하여 水浸엑기스 試料로 하였다.

에탄올엑기스 및 水浸엑기스에 함유된 chiisanoside의 所在를 確認하기 위하여 TLC를 實施한 結果  $R_f=0.14$ 에서 chiisanoside를 確認할 수 있는 바 에탄올엑기스에는 chiisanoside가 포함되어 있으나 水浸엑기스에는 거의 함유치 않았다.

**生物學的 效能試驗-1) 抗 histamine 作用** : Chiisanoside의 抗 histamine 作用을 測定키 위하여 Harada 法<sup>35)</sup>, Shimomura 法<sup>36)</sup> 및 Parmar 法<sup>37)</sup> 등을 개량한 變法을 이용하여 毛細管透過性을 測定하여 抗 histamine 作用에 관한 效能을 評價하였다. 즉 흰쥐(體重 150~170g) 10마리를 一群으로 하여 實驗群과 對照群, 正常群으로 分類하고 實驗 30分前에 實驗群에는 chiisanoside 10 및 20mg/kg와 에탄올엑기스 및 水浸엑기스 1 및 2g/kg을 각각 經口投與하고 對照群과 正常群에는 生理食鹽液 동일량을 經口投與하였다. 實驗時에 實驗群과 對照群에는 2% Evan's blue 및 1.2mg% histamine hydrochloride 生理食鹽水溶液을 각각 同量 混合한 液을 體重 100g 當 1ml를 尾靜脈에 注射하고 正常群에는 1% Evan's blue 生理食鹽水溶液을 體重 100g 當 1ml를 注射한 지 30分 후 頭部를 強打하여 急死시켰다. 즉시 開腹하고 回腸을 抽出하여 腸內容物을 가능한 한 排出시킨 다음 精確히 1g을 秤量하고 Shimomura 法<sup>36)</sup>에 따라 腸에 漏出된 Evan's blue의 色素量을 定量하여 이것으로서 毛細管 透過性을 判定함으로써 抗 histamine 作用을 測定하였다.

**2) 抗糖尿作用 : a) Epinephrine 誘發糖尿** : 白色家兔(體重 1.5~1.7kg) 10마리를 一群으로 하여 實驗群에는 實驗 30分前에 chiisanoside 10 및 20mg/kg을 각각 經口投與하고 對照群에는 生理食鹽液 동일량을 經口投與하였다. 實驗時에 實驗群 및 對照群 각각에 epinephrine hydrochloride 水溶液 (1:1000) 0.05ml/kg을 耳靜脈에 注射한 후에 0.5, 1, 2, 3 및 4時間에 각각 耳靜脈에서 採血하고 Somogi-Nelson 法<sup>38)</sup>에 의하여 血糖量을 定量하였다.

**b) Alloxan 誘發糖尿** : 白色家兔(體重 1.5~1.7kg) 10마리를 一群으로 하여 實驗群에는 試驗 30分前에 chiisanoside 10 및 20mg/kg을 각각 經口投與하고 對照群에는 生理食鹽液 동일량을 經口投與하였다. 實驗時에 實驗群 및 對照群 각각에 5% alloxan 水溶液 2.6ml/kg을 耳靜脈에 注射한 후 각각 1, 3, 5 및 7日째에 耳靜脈에서 採血하고 Somogi-Nelson 法<sup>38)</sup>에 따라 血糖量을 定量하였다.

**3) 解毒作用 : a) Ephedrine hydrochloride의 LD<sub>50</sub>에 미치는 影響** : mouse(體重 15~17g) 6마리를 一群으로 하여 實驗群에는 實驗 30分前에 chiisanoside 10 및 20mg/kg과 에탄올엑기스 및 水浸엑기스 1 및 2g/kg을 각각 經口投與하고 對照群에는 生理食鹽液 동일량을 經口投與하였다. 實驗時에 實驗群 및 對照群 각각에 0.02% ephedrine hydrochloride 水溶液으로 350, 370, 390, 430 및 450mg/kg을 腹腔注射하고 48時間 후 死亡動物數를 確認하고 Behrens-Kärber 法<sup>39)</sup>에 의하여 ephedrine hydrochloride의 LD<sub>50</sub>을 計算하였다.

**b) Chloramphenicol 血中濃도에 미치는 影響** : 白色家兔(體重 1.5~1.7kg) 10마리를 一群으로 하여 實驗群에는 實驗 30分前에 chiisanoside 10 및 20mg/kg을 각각 經口投與하고 對照群에는 生理食鹽液 동일량을 經口投與하였다. 實驗時에 實驗群 및 對照群 각각에 chloramphenicol 懸濁液 50mg/kg을 大腿筋肉에 注射한 후 1, 2, 3 및 4時間에 耳靜脈에서 採血하고 Levine-Fishbach 法<sup>40)</sup>에 의하여 chloramphenicol의 血中濃度を 測定하고 그 血中濃도로부터 血中消失 半減期( $t_{1/2}$ )를 算定하였다.

4) 抗肝脂肪變性作用: 흰쥐(體重 160~180g) 20마리를 一羣으로 하여 實驗群과 對照群 각각에 carbon tetrachloride-olive oil 混液(1:1)을 體重 kg 當 4ml 을 1日 1回씩 4月間 注射部位를 바꾸어 가면서 皮下注射하여 肝脂肪變性<sup>41)</sup>을 誘發시키고 正常群에는 olive 油 4ml/kg 을 同一方法으로 皮下注射하였다. 實驗時에는 chiisanoside 10 및 20mg/kg 과 에탄올엑기스 및 水浸엑기스 1 및 2g/kg 을 각각 1日 1回씩 5日間 經口投與하고 제 6日에 頭部를 强打하여 急死直前까지 shock 를 준 다음 開腹하여 下大靜脈에서 採血하고 Reitman-Frankel 法<sup>42)</sup>에 의하여 s-GOT 및 s-GPT 活性를 測定하였으며 나아가서는 肝을 摘出하여 秤量하고 10% 中性 formalin 에 고정한 후 5~6 $\mu$  로 切斷하여 통상적인 方法에 의한 hematoxylin-eosin 중복염색 및 PAS 특수염색을 하여 組織病理學的으로 肝病變을 觀察하였다.

### 實驗 結果 및 考察

抗 histamine 作用—毛細管透過性 測定法<sup>35)</sup>으로 抗 histamine 効能實驗을 한 結果는 Table I 에서 보듯이 histamine hydrochloride 6 $\mu$ g/kg 과 Evan's blue 100mg/kg 을 靜脈注射한 對照群에서는 그 漏出量이 382.23 $\mu$ g/g(fresh tissue wt.)이고 正常動物에서는 136.42 $\mu$ g/g 이므로 histamine 投與로 인하여 漏出量이 約 3倍의 增加를 招來하는 反面에 histamine 靜脈注射 30分 前에 chiisanoside 10 및 20mg/kg 을 각각 經口投與한 實驗群에서는 그 漏出量이 각각 342.52 및 246.46 $\mu$ g/g 이어서 對照群에 비하여 각각 10.39 및 35.52%의 漏出減少를 볼 수 있었다. Evan's blue 만을 投與한 正常群의 抗 histamine 作用을 1.0 으로 基準할 때 chiisanoside 10 및 20mg/kg 을 經口投與한 實驗群에서는 각각 0.16 및 0.55의 抗 histamine 作用을 나타내었다.

Table I—Antihistaminic activity of ethanol and water extracts of *Acanthopanax chiisanensis* leaves and its glycoside, chiisanoside in rats

	No. of animals	Dose, mg/kg			Evan's blue content in fresh intestine, $\mu$ g/g	%Inhibition of the dye leakage	Antihistaminic activity
		Chiisano-side oral	Hista-mine i. v.	Evan's blue i. v.			
Normal <sup>a</sup>	10	—	—	100	136.42 $\pm$ 5.52 <sup>c</sup>	64.31	1.00
Control <sup>a</sup>	10	—	0.006	100	382.23 $\pm$ 14.25	—	—
Chiisanoside <sup>b</sup>	10	10	0.006	100	342.52 $\pm$ 13.25*	10.39	0.16
	10	20	0.006	100	246.46 $\pm$ 9.45*	35.52	0.55
EtOH extract <sup>b</sup>	10	1,000	0.006	100	314.47 $\pm$ 12.33*	17.73	0.27
	10	2,000	0.006	100	273.02 $\pm$ 16.45*	28.57	0.44
Water extract <sup>b</sup>	10	1,000	0.006	100	296.60 $\pm$ 14.50*	22.40	0.35
	10	2,000	0.006	100	337.55 $\pm$ 12.25*	11.69	0.18

a. Normal and control groups: received orally 0.9% NaCl.

b. Test groups: received orally chiisanoside or extracts suspended in water 30 min before administration of histamine. c. Mean  $\pm$  S.D.

\*Significant at  $p < 0.01$  vs. control group.

한편 에탄올엑기스 1 및 2g/kg 經口投與時는 각각 0.27 및 0.44 抗 histamine 作用이 認定되었으나, 水浸엑기스 1g/kg 經口投與時는 0.35, 2g/kg 에서는 0.18 로서 그 効能이 投與用量에 比例하지는 않았다.

抗糖尿作用—epinephrine<sup>43)</sup>은 解糖作用을 促進시킬 뿐만 아니라, 骨格筋에서도 解糖作用을 促進한다. Table II에 表示된 바 epinephrine hydrochloride를 體重 kg當 0.05mg을 家兔尾靜脈에 注射한 對照群에서는 epinephrine 注射 30分 후에 그 血糖量이 158.4mg/dl로서 病的으로 高血糖이 誘發되었다가 epinephrine 注射 후 1 및 2時間에는 각각 128.5 및 106.5mg/dl로서 점차 正常으로 回復되는 것을 볼 수 있고 3時間에는 正常으로 되지만, epinephrine 投與 30分前에 chiisanoside 10 및 20mg/kg을 각각 經口投與한 實驗群에서는 30分에 각각 147.2 및 140.5 mg/dl로서 각각 7.3 및 8.8%의 血糖이 低下되었다. 1時間 후에도 거의 같은 pattern으로 下降되다가 2時間 후에 正常으로 回復됨을 볼 수 있다.

Table II—Average blood sugar levels in rabbits induced with epinephrine after oral administration of chiisanoside

Dose mg/kg	Blood sugar, mg/dl						
	Time (hrs.)						
	0	0.5	1	2	3	4	
Control <sup>a</sup>	—	97.9±2.1	158.4±4.1	128.5±4.2	106.5±5.4	97.8±3.7	92.1±2.5 <sup>c</sup>
Chiisanoside <sup>b</sup>	10	98.4±3.2	147.2±3.5**	120.4±3.2**	98.5±4.1**	95.4±4.2	91.2±3.5
	20	97.4±2.4	140.5±2.9**	115.3±3.0**	96.9±3.2**	93.4±2.5*	89.3±4.1*

a. Control: received orally 0.9% NaCl.

b. Test group: received orally chiisanoside suspended in water 30min before induction with a 0.05ml/kg i. v. dose of epinephrine HCl solution (1:1000).

c. Mean±S. D. No. of animals in each group was 10. \*Significant at  $p<0.05$  vs. control group.

\*\*Significant at  $p<0.01$  vs. control group.

한편 腺臟의 Langerhans섬의  $\beta$ -cell을 選擇적으로 壞死시키는 毒物로 알려진 alloxan을 0.13 g/kg을 靜脈에 注射時 Table III에 表示된 바와 같이 對照群에서는 1日째에는 23.5mg/dl로서 低血糖을 보이다가 3日째에는 378.5mg/dl로서 高血糖을 보이며, 5 및 7日에는 각각 240.5 및 194.4mg/dl로서 血糖値가 下降되지만, alloxan 投與 30分前에 chiisanoside 10 및 20mg/kg을 經口投與한 實驗群에서는 3日째에 각각 304.5 및 265.5mg/dl로서 각각 약 20 및 30%의 有意性 있는 血糖低下作用을 나타내었다.

Table III—Average blood sugar levels in rabbits induced with alloxan after oral administration of chiisanoside

Dose mg/kg	Blood sugar, mg/dl					
	Time (days)					
	0	1	3	5	7	
Control <sup>a</sup>	—	96.5±4.1	23.5±3.5	378.5±21.2	240.5±19.5	194.4±20.5 <sup>c</sup>
Chiisanoside <sup>b</sup>	10	97.4±5.4	36.44±.1*	304.5±25.6*	200.5±15.6*	161.5±10.6*
	20	98.1±4.5	45.5±5.5*	265.5±31.5*	170.4±20.3*	145.4±13.1*

a. Control: received orally 0.9% NaCl.

b. Test group: received orally chiisanoside suspended in water 30 min before induction with 2.6ml/kg i. v. doses of 5% alloxan solution.

c. Mean±S. D. No. of animals in each group was 10. \*Significant at  $p<0.05$  vs. control group.

解毒作用—Chiisanoside의 解毒能實驗을 위하여 肝에서 抱合되어 glucuronide로 排泄되는 ephedrine hydrochloride와 chloramphenicol을 選擇하여 각각 ephedrine hydrochloride의 LD<sub>50</sub> 및 chloramphenicol의 血中消失速度에 미치는 影響을 實驗하였다.

Chiisanoside가 ephedrine hydrochloride의 LD<sub>50</sub>에 미치는 影響은 Table IV에서 表示된 바와 같이 對照群의 ephedrine hydrochloride LD<sub>50</sub>은 386.7mg/kg이지만 ephedrine hydrochloride 投與 30分 前에 chiisanoside 10 및 20mg/kg을 經口投與한 實驗群은 각각 403.3mg/kg 및 406.7 mg/kg으로서 ephedrine hydrochloride에 대한 解毒效能을 갖고 있음을 나타내고 있다.

한편 에탄올엑기스 1 및 2g/kg 經口投與時도 각각 396.7 및 403.3mg/kg으로서 對照群보다 ephedrine hydrochloride의 LD<sub>50</sub>을 上昇시켰으나, 水浸엑기스 1g/kg 經口投與時는 ephedrine hydrochloride의 LD<sub>50</sub>이 400.0mg/kg, 2g/kg 投與時는 393.4mg/kg이었다.

Table IV—Effect of ethanol and water extracts of *Acanthopanax chiisanensis* leaves and chiisanoside on LD<sub>50</sub> of ephedrine HCl in mice

	Dose mg/kg	No. of animals	LD <sub>50</sub> <sup>c</sup>
Control <sup>a</sup>	—	6	386.7
Chiisanoside <sup>b</sup>	10	6	403.3
	20	6	406.7
EtOH extract <sup>b</sup>	1,000	6	396.7
	2,000	6	403.3
Water extract <sup>b</sup>	1,000	6	400.0
	2,000	6	393.4

a. Control: received orally 0.9% NaCl.

b. Test group: received orally chiisanoside or extract suspended in water 30 min. before i. p. administration of 0.22% ephedrine HCl solution.

c. LD<sub>50</sub>: calculated by Behrens-Kärber method<sup>39)</sup>

Chiisanoside가 chloramphenicol 血中濃도에 미치는 影響은 chloramphenicol 筋肉注射 30分 前에 chiisanoside 10 및 20mg/kg을 經口投與한 實驗群은 對照群에서보다 chloramphenicol의 血中濃도가 낮아지고 있는 것을 볼 수 있는 데 이러한 chloramphenicol 血中濃도로부터 血中消失

Table V—Changes of elimination half-life( $t_{1/2}$ ) of chloramphenicol after oral administration of chiisanoside

	Oral dose mg/kg	Elimination half-life (hrs.) <sup>c</sup>
Control <sup>a</sup>	—	2.16
Chiisanoside <sup>b</sup>	10	1.70*
	20	1.52*

a. Control: received orally 0.9% NaCl.

b. Test group: received orally chiisanoside suspended in water 30 min before administration of a 50mg/kg i. v. dose of chloramphenicol.

c. Mean ± S. D.

No. of animals in each group was 10.

\*Significant at  $p < 0.01$  vs. control group.

半減期( $t_{1/2}$ )을 計算하여 Table V에 表示하였다. 對照群에서는 chloramphenicol의 血中消失半減期가 2.16時間이었지만, chloramphenicol 投與 30分 前에 chiisanoside 10 및 20mg/kg을 각각 經口投與한 實驗群에서는 각각 1.70 및 1.52時間으로서 chiisanoside 經口投與로 인하여 血中消失半減期( $t_{1/2}$ )가 각각 0.46 및 0.64時間 빨라짐을 나타내고 있다.

抗肝脂肪 變性作用—흰쥐에 carbon tetrachloride-olive oil 混液(1:1)을 體重 kg當 4ml를 1日 1回 4日間 皮下注射하여 肝小葉中心性 壞死와 脂肪變性を 일으킨 후 chiisanoside와 에탄올엑기스 및 水浸엑기스를 1日 1回 5日間 經口投與한 結果 人爲的으로 誘發한 肝의 損傷에 대해 肝臟의 機能 및 組織의 回復을 促進시켜 주었다.

肝機能試驗을 Table VI에 集約한 바와 같이 carbon tetrachloride-olive oil 混液(1:1) 4ml/kg을 1日 1回 4日間 皮下注射한 對照群에서는 s-GOT 및 s-GPT 活性이 각각 177.4 및 66.9 units/dl로 正常群의 75.8 및 31.5units/dl보다 각각 101.6 및 35.4units/dl가 높았지만 carbon tetrachloride 皮下注射 후 chiisanoside 10 및 20mg/kg을 1日 1回 5日間 經口投與한 후의 s-GOT는 각각 126.4 및 96.6units/dl이고, s-GPT는 각각 60.0 및 50.0units/dl로서 對照群보다 低下하여 chiisanoside 20mg/kg 投與가 10mg/kg 投與때보다 効力이 强하였다. 또한 에탄올엑기스와 水浸엑기스 1g/kg 經口投與時는 對照群보다 s-GOT 및 s-GPT가 약간의 低下를 일으키나 에탄올엑기스 2g/kg 經口投與時는 s-GOT 및 s-GPT가 각각 154.2 및 55.5units/dl로서 1g/kg 經口投與時의 157.5 및 62.2units/dl보다 効力이 强하여졌다.

일반적으로 肝實質細胞의 急性壞死 및 脂肪變性으로 인하여 肝肥大와 食慾減少를 招來하여 肝重量/體重比가 增加된다. Table VI에서 보듯이 正常動物에서는 肝重量/體重比가 4.13%이지만, carbon tetrachloride-olive oil 混液(1:1) 4ml/kg을 1日 1回 4日間 皮下注射한 對照群에서는 7.13%로서 正常動物보다 3%의 肝重量/體重比 上昇을 보여 주었다. carbon tetrachloride-olive oil 混液(1:1)을 1日 1回 4日間 皮下注射하고 난 후 chiisanoside 10 및 20mg/kg을 1

Table VI—Effect of ethanol and water extracts of *Acanthopanax chiisanensis* and chiisanoside on enzymatic activities, liver weight and survival rate in rats intoxicated with carbon tetrachloride.

	Dose mg/kg	Enzymatic activities		Liver weight Body weight $\times 100$	Survival rate, %
		Reitman-Frankel s-GOT	unit/dl s-GPT		
Normal	—	75.8 $\pm$ 6.5	31.5 $\pm$ 3.2	4.13 $\pm$ 0.55 <sup>a</sup>	100
Control <sup>a</sup>	—	177.4 $\pm$ 25.4	66.9 $\pm$ 8.4	7.13 $\pm$ 0.45	80
Chiisanoside <sup>b</sup>	10	126.4 $\pm$ 15.5*	60.0 $\pm$ 10.0**	5.55 $\pm$ 0.33*	95
	20	96.6 $\pm$ 14.2*	50.0 $\pm$ 4.2*	5.00 $\pm$ 0.50*	100
EtOH extract <sup>b</sup>	1.000	157.5 $\pm$ 21.3	62.2 $\pm$ 8.5	5.82 $\pm$ 0.54*	90
	2.000	154.2 $\pm$ 20.0*	55.5 $\pm$ 4.2*	5.26 $\pm$ 0.45*	95
Water extract <sup>b</sup>	1.000	148.2 $\pm$ 20.0*	61.5 $\pm$ 4.5**	5.71 $\pm$ 0.40*	90
	2.000	158.5 $\pm$ 19.2**	66.6 $\pm$ 5.5	6.04 $\pm$ 0.55*	70

a. Control group: received orally 0.9% NaCl.

b. Test group: received orally chiisanoside or extracts suspended in water daily for 5 days after intoxication of a 4ml/kg subcutaneous dose of 50% carbon tetrachloride in olive oil daily for 4 days.

c. Mean  $\pm$  S.D. No. of animals in each group was 20.

\*Significant at  $p < 0.01$  vs. control group. \*\*Significant at  $p < 0.05$  vs. control group.



Fig. 1—The liver of normal rat (H & E, ×60).

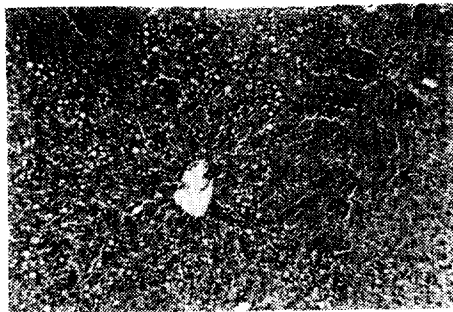


Fig. 2—The liver of control group shows marked degree of centrilobular and midzonal hepatocellular fatty change and necrosis associated with congestion (H & E, ×60).

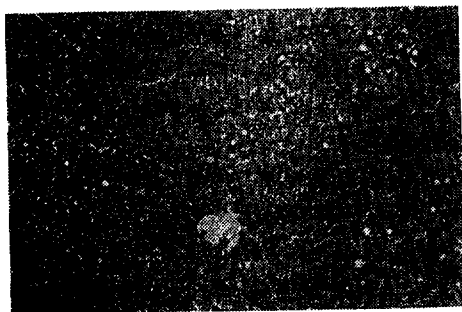


Fig. 3—Changes are similar that of Fig. 2, but slightly improved (H & E, ×60).

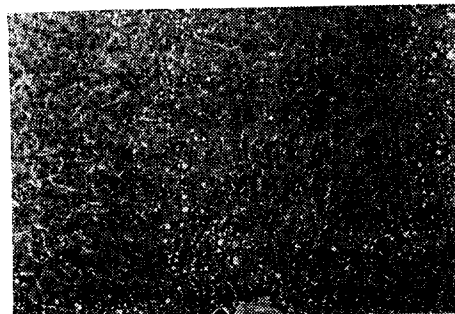


Fig. 4—All pathologic changes are markedly improved (H & E, ×60).

日 1回 5日間 經口投與한 實驗群에서는 각각 5.55 및 5.00%로서 對照群보다 肝重量/體重比가 下降되었다. 生存率도 對照群의 80% 生存보다 *chiisanoside* 10 및 20mg/kg을 1日 1回 5日間 經口投與한 實驗群에서는 각각 95 및 100%로서 生存率을 上昇시켜 주었다.

한편 組織病理學的 實驗 所見은 Table VII과 Fig. 1~8에서 보듯이 carbon tetrachloride-olive oil 混液(1:1) 4ml/kg을 1日 1回 4日間 皮下注射로 誘發된 肝細胞의 脂肪變性을 *chiisanoside* 20mg/kg 投與時는 意義있는 病變의 好轉을 볼 수 있다. Fig. 1은 正常 흰쥐의 肝組織이며 Fig. 2는 carbon tetrachloride-olive oil 混液(1:1)을 4ml/kg 1日 1回씩 4日間 皮下注射하고 *chiisanoside* 投與 대신 生理食鹽液을 經口投與한 對照群으로서 肝小葉中心性 脂肪變性과 壞死, Kupper cell mobilization, 局所的인 炎症細胞浸潤이 顯著하였으나, *chiisanoside* 10mg/kg을 1日 1回씩 5日間 經口投與한 實驗群은 Fig. 3에서 보듯이 組織所見은 對照群과 거의 유사한 所見을 보여 주지만, 肝小葉中心性 壞死가 적어지며 出血은 없었다. 그러나 *chiisanoside* 20mg/kg 經口投與時는 Fig. 4의 組織所見에서 肝細胞의 脂肪變性과 壞死가 顯著히 減少되어 *chiisanoside*가 抗肝脂肪變性 作用이 있음을 알 수 있다. 에탄올엑기스 및 水浸엑기스 1g/kg을 1日 1回 5日間 經口投與時는 Fig. 5와 Fig. 7에서 보듯이 *chiisanoside* 10mg/kg 經口投與時의 組織所見(Fig. 4-3)과 類似하여 抗肝脂肪變性作用은 약간 있으나 에탄올엑기스 2g/kg을 1日 1回 5



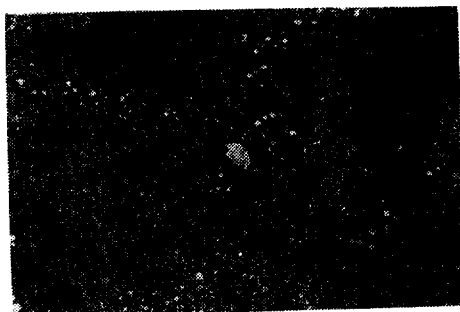


Fig. 5—Changes are similar that of Fig. 3, but centrilobula and midzonal hepatocellular necrosis are moderate in degree (H & E,  $\times 60$ ).

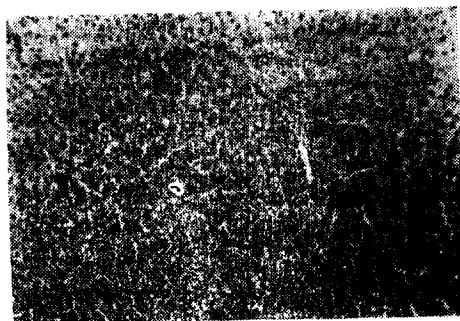


Fig. 6—Pathologic changes reveals good improvement (H & E,  $\times 60$ ).



Fig. 7—Changes are similar that of Fig. 3 (H & E,  $\times 60$ ).

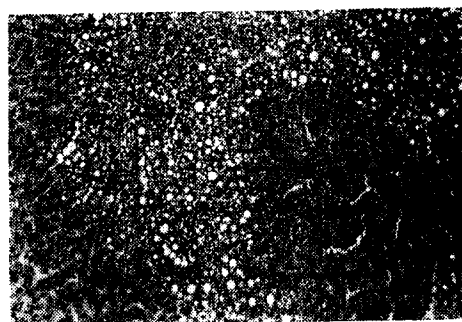


Fig. 8—All pathologic changes are persistent (H & E,  $\times 60$ ).

日間 經口投與時는 Fig. 6에서 보듯이 肝小葉中心性 脂肪變性和 壞死를 현저히 減少시켰다. 이상과 같이 chiisanoside는 carbon tetrachloride로 誘發된 肝의 脂肪變性和 壞死를 回復시켜 주는 効能이 있다.

## 結 論

우리나라 特産物중 하나인 지리오갈피나무 잎에서 單離한 新配糖體를 chiisanoside(觸點: 208~209, 分子式:  $C_{48}H_{76}O_{19}$ )라 命名하고 이의 生物學的 効能을 검색하기 위하여 本식물의 에탄올 및 水浸液기스와 比較실험하여 다음과 같이 抗 histamine 作用 및 抗糖尿作用, 解毒作用, 抗肝脂肪變性作用이 있었다.

1) 정상동물의 抗 histamine 作用을 1.0로 기준할 때 chiisanoside 10 및 20mg/kg 투여시는 각각 0.16 및 0.55이고, 에탄올액기스 1 및 2g/kg 투여시는 각각 0.27 및 0.44이고, 水浸液기스 1 및 2g/kg 투여시는 각각 0.35 및 0.18로서 chiisanoside는 유의성있는 抗 histamine 作用이 있었다.

2) epinephrine 및 alloxan 投與로 誘發된 토끼의 高血糖이 chiisanoside 10 및 20mg/kg 投與時에 유의성있는 抗糖尿作用이 있었다.

**Table VII**—Histopathological changes of the fatty liver after administration of ethanol and water extracts of *Acanthopanax chiisanensis* leaves and chiisanoside in rats

Pathologic changes	Control <sup>a</sup>	Dose, mg/kg					
		Chiisanoside <sup>b</sup>		EtOH extract <sup>b</sup>		water extract <sup>b</sup>	
		10	20	1,000	2,000	1,000	2,000
<b>Hepatocellular degeneration</b>							
Hydrophic, centrilobular	++	++	+	++	++	++	+++
Midzonal and periportal	+	+	+	++	+	+	++
Fatty	+++	+++	++	+++	+	+++	++++
Loss of glycogen	++	++	+	+++	++	++	++
<b>Hepatocellular necrosis</b>							
Centrilobular	+++	++	+	++	+	++	++
Centrilobular & midzonal	++	++	+	+	+	+	+
Focal	+	+	+	+	+	+	+
<b>Congestion</b>							
Central vein	+	+	+	+	+	+	+
Sinusoidal	+	+	+	+	+	+	+
Portal	+	+	+	+	+	+	+
<b>Hemorrhage</b>							
Centrilobular	±	-	-	-	-	-	-
Intralobular	±	-	-	-	-	-	-
<b>Kupper cell mobilization</b>							
	+	+	+	+	+++	+	++
<b>Cholestasis</b>							
	-	-	-	-	-	-	-
<b>Cellular infiltration</b>							
Centrilobular	+	+	+	+	+	+	+
Intralobular scattered	+	+	+	+	+	+	+
Portal	+	+	+	+	+	+	-

- : Absent

+ : Slight in degree

± : Minimal in degree

++ : Moderate in degree

+++ : Marked in degree

++++ : Extensive in degree

a. Control group : received orally 0.9% NaCl.

b. Test group: received orally chiisanoside or extracts suspended in water daily for five days after intoxication of a 4 ml/kg subcutaneous dose of 50% carbon tetrachloride in olive oil daily for four days.

3) Chiisanoside 10 및 20mg/kg 투여로 ephedrine LD<sub>50</sub>이 증가되고, chloramphenicol의 血中消失速度 半減期(t<sub>1/2</sub>)는 단축되었다.

4) CCl<sub>4</sub> 투여로 誘發된 肝의 小葉中心性 壞死와 脂肪變性이 chiisanoside 및 에탄올 엑기스를 각각 10mg 및 2g/kg 투여시 현저히 감소되며, s-GOT 및 s-GPT 活性度, 肝肥大를 감소시켜 주었으며, 生存率을 증가시켜 주었다.

## 文 獻

1. 문교부, 한국중식물도감 제 5권, p. 872 (1965)
2. C. S. Yook, D. H. Lee and Y. K. Seo, *Kor. J. Pharmacog.*, **7**, 179 (1976).
3. 申信求, 申民本草學(各論), 書文社, 서울, p. 277 (1973).
4. I. I. Brekhman and I. V. Dardymov, *Lloydia*, **32** (1), 46(1969)
5. T. F. Marina, *Stimulatory Tsent. Nerv. Sist.*, p. 24(1966).
6. T. M. Zyryanova, *ibid.*, p. 31 (1966).
7. T. F. Marina, *ibid.*, p. 37 (1966).
8. S. A. Hong, C. U. Park and G. B. Shin, *Seoul J. Med.*, **13**, 41(1972)
9. G. I. Feoktistova, *Stimulatory Tsent. Nerv. Sist.*, p. 55 (1966)
10. T. A. Revina and B. Yu. Sal'nik, *ibid.* p. 59 (1966)
11. N. A. Stolyarova, *Fiziol. Zh. SSSR im. I. M. Sechenoua*, **54**, 838(1968)
12. E. A. Dambueva and B. Yu. Sal'nik, *Stimulatory Tsent. Nerv. Sist.*, p. 51 (1966).
13. B. Yu. Sal'nik, *ibid.*, p. 44 (1966).
14. S. A. Brandis and V. N. Pilovitskaya, *Mater. Izuch. Zhen'shenya Drugikh Lek. Sredstv. Dal'nego Vostoka*, No. 7, 141(1966).
15. I. I. Brekhman, and I. V. Dardymov, *Annual Rev. Pharmacol.*, **9**, 419(1969).
16. S. K. Oh and S. A. Hong, *Kor. J. Pharmacol.*, **12**, 103(1976).
17. V. Ya. Rusin, *Mater. Izuch. Zhen'shenya Durgikh Lek. Sredstv. Dal'nego Vostoka*, No. 7, 27 (1966).
18. O. I. Kirillov and I. V. Dardymov, *ibid.*, No. 7, 55(1966).
19. I. V. Dardymov, V. V. Berdyshev, P. P. Golikov and B. A. Fedorets, *ibid.*, No. 7, 133(1966).
20. S. A. Brandis and V. N. Pilovitskaya, *ibid.*, No. 7, 155(1966).
21. P. P. Golikov, *ibid.*, No. 7, 295(1966)
23. C. J. Kim, Program of the 27th Annual Convention of Pharm. Soc. Kor., p. 64(1978).
24. L. F. Tkhor, G. A. Taranenko and Yu. P. Kozlov, *Tr. Mosk. Obshchest. Ispyt. Prir. Otd. Biol.*, **16**, 73 (1966).
25. G. N. Bezdetko, *Mater. Izuch. Zhen'shenya Drugikh Lek. Sredstv. Dal'nego Vostoka*, No. 17, **81** (1966).
26. B. V. Monakhov, *Vop. Onkol.*, **13**(8), 94(1967).
27. K. V. Yaremenko, *Mater. Izuch. Zhen'shenya Drugikh Lek. Sredstv. Dal'nego Vostoka*, No. 7, 109(1966).
28. N. B. Lazarev, and I. I. Brekhman, *Med. Sci. Service, India*, **4**, 9(1967).
29. E. P. Krasnozhenov, *Izv. Sib. Otd. Akad. Nauk SSSR, Ser. Biol. Nauk*, **2**, 139(1970).
30. R. I. Mikunis, V. K. Serkova, and T. A. Shirikova, *Mater. Izuch. Zhen'shenya Drugikh Lek. Sredstv. Dal'nego Vostoka*, No. 7, 227(1966).
31. P. S. Zorikov, T. A. Lyapustina and Yu. D. Frolov, *Deposited Doc. VINITI 732-74*, 38(1974).
32. P. S. Zorikov and T. A. Lyapustina, *ibid.*, **732-74**, 58(1974).
33. V. G. Golotin, G. D. Berdyshev and I. I. Brekhman, The Medicament Treatment in Advanced and Old Age. *USSR Conference*. p. 194 (1967).
34. D. R. Hahn and O. Tanaka, *in press*.

35. M. Harada, M. Takeuchi, T. Fukao and K. Katagiri, *J. Pharmac.*, **23**, 218(1971).
36. K. Shimomura and T. Fukushima, *J. Pharm. Pharmac.*, **24**, 837(1972).
37. N. S. Parmar and M. N. Ghosh, *Indian J. Exp. Biol.*, **15**, 311(1977).
38. A. M. Somogi, *J. Biol. Chem.*, **195**, 19(1952); N. Nelson, *ibid.*, **153**, 375(1944).
39. B. Behrens and G. Kärber, *Arch. Exp. Pathol. Pharmac.*, **177**, 379(1935).
40. J. Levine and H. Fischbach, *Antibiotics and Chemotherapy*, **1**, 59(1951).
41. L. M. Danik, *Russian Pharmacol. and Toxic.*, **39**, 77(1976).
42. S. Reitman and S. Frankel, *Amer. J. Clin. Pathol.*, **28**, 56(1957).
43. E. Geiger, Epinephrine, *Biochem. Zischer.*, **223**, 190(1930).