

## 산조인의 중추신경 및 심혈관계에 대한 약리작용

연세대학교 의과대학 약리학교실

안영수 · 김경환 · 조태순 · 김원준 · 홍사석

= Abstract =

### Pharmacological Studies of Zizyphus Seed Extract on Central Nervous System and Blood Pressure

Y.S. Ahn, K.H. Kim, T.S. Cho, W.J. Kim and S.S. Hong

*Department of Pharmacology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Zizyphus seed (*Zizyphus vulgaris* Lamark var. *Spinosa* Bunge) has long been used as hypnotics and sedatives in oriental medicine, and it is reported that the Zizyphus seed elicited a variety of pharmacologic actions besides CNS depression.

Present study was undertaken to investigate the effects of Zizyphus seed on the central nervous system and on the blood pressure. The effect of Zizyphus seed on the central nervous system was measured by the influence of thiopental sleeping time and by inhibition of chemical convulsion (strychnine and pentylenetetrazol induced). Blood pressure changes by Zizyphus extract and its mode of action were investigated.

The ground Zizyphus seed was extracted with hexane and methanol, consecutively and the supernatants were discarded. The precipitate was re-extracted with distilled water and the supernatant was evaporated to a dark-brownish sticky liquid, which was used as Zizyphus seed extract in this study after dissolving in saline prior to experiment.

The results are as follows.

- 1) Zizyphus seed extract caused marked prolongation of the thiopental sleeping time in mice.
- 2) The chemical convulsion by strychnine and pentylenetetrazol, and the mortality by them in chicks were not affected by pretreatment of Zizyphus seed extract.
- 3) Zizyphus seed extract produced transient fall of blood pressure in the cat, and this hypotensive effect was blocked partially by atropine but not affected by bilateral vagotomy and/or hexamethonium, nor propranolol and, chlorpheniramine and/or cimetidine.

With the above results, it may be suggested that the water extract of Zizyphus seeds contains components producing CNS depression and hypotension. Furthermore it is felt that the cholinergic effect, but not the adrenergic or histaminergic, is partly responsible for the hypotensive effect of Zizyphus seed extract.

\* 이 논문은 1979년 및 1980년도 연세대학교 의과대학 교수연구비의 일부보조로 이루어졌음.

## 서 론

산조인(酸棗仁, Zizyphus seed)은 우리나라를 비롯한 동남아시아에 광범위하게 분포된 땃대추나무(Zizyphus vulgaris Lamark var. Spinosus Bunge) 열매의 씨로서, 예로부터 신경안정작용이 있다고 하여 불면증 치료에 사용되어 왔다.

산조인의 유효성분은 Kawaguchi 및 Kim(1940 a, b)이 betulinic acid를 분리한 이래 betulin, 지방유 및 sitosterol 등(刈米達夫, 1975)이 함유되어 있음이 밝혀졌고 Kawai 등(1974)은 산조인의 saponin에서 sapogenin을 순수 분리하였으며 최근에 saponin jujuboside a와 b의 구조까지 알려졌다(Otsuda, 1978).

한편 Barros 등(1970)은 Brazil산 식물 45종에 대한 약리학적 검색에서 산조인과 유사한 Zizyphus joazeiro 및 Zizyphus undurata가 혈압하강, 심근수축 항진 및 수종의 평활근 흥분작용을 나타냄을 보고하였으며 더 나아가 Watanabe 등(1973)은 산조인 각 분획의 심혈관계작용, 소염 및 진통작용, 진정작용 등을 보고한 바 있다. 본 교실에서도 산조인 알콜추출물의 심장에 대한 약리작용을 검색하여 심근억압작용과 심실부정박동에 대한 저지작용등을 보고한 바 있다(조등 1976).

따라서 본 실험에서는 한국산 산조인의 심혈관계 및 중추신경계에 대한 효과, 특히 심혈관계 효과에 대한 작용기전을 규명코저 하였다.

## 실험재료 및 방법

### A) 실험재료

시중 한약전제상에서 구입한 산조인(Zizyphus seed)을 분말로 만든 다음 hexane으로 가열 추출하여 침전을 여과한 후 그 침전을 다시 methanol로 가열 추출하여 침전을 분리하였다. 이 침전에 물을 가하여 가열한 다음 여과하여 증발시키므로 진한 갈색의 추출물을 얻었다. 이렇게 얻어진 추출물은 냉장보관하면서 실험 직전 saline에 녹여 사용하였다.

### B) 실험방법

#### (1) Thiopental 수면시간에 대한 실험

체중 약 20g의 생쥐에 산조인 추출액 3g/kg 혹은 6g/kg을 복강내로 주사하였으며 대조군은 동량의 saline을 투여하였다. 산조인을 주사하여 30분이 지난

후 주위 자극이 없는 상태에서 thiopental sodium 30 혹은 50 mg/kg을 복강내 주사하였으며 수면시간은 정좌반사(righting reflex)가 소실된 때부터 회복될 때까지의 시간으로 하였다.

#### (2) 경련발작에 대한 실험

부화한지 3~5일이 지난 30g 내외의 숫병아리를 사용하였으며 경련발작은 strychnine 2 mg/kg 혹은 pentylenetetrazol 100 또는 200 mg/kg을 복강내 주사하여 유발시켰으며, 약물주입후 10분, 60분 및 180분에 경련 및 사망유무를 관찰하였다. 산조인 추출물은 경련유발약물 투여 30분전에 3g/kg씩 복강내로 주사하였으며 대조군은 동량의 saline을 주사하였다.

#### (3) 혈압에 대한 실험

체중 약 2.5 kg 되는 고양이를 암수구별없이 사용하여 secobarbital sodium 30 mg/kg으로 마취시키고 고정맥을 분리하여 약물주입로로 사용하였으며, 기관을 절개하여 respirator(Narco V 5 KG)에 연결하여 인공적으로 호흡시켰다. 좌측 경동맥을 분리하여 pressure transducer(Statham P23AC)에 연결한 후 Polygraph(Grass Model 7)에 혈압곡선을 그렸으며 다시 tachograph preamplifier(Grass Model 7P4 C)에 연결하여 박동수의 변화도 동시에 묘사하였다.

## 실험성적

### 1) Thiopental 수면시간에 대한 실험

생쥐에 thiopental sodium 30 mg/kg을 복강내주사하면 대조군에서 10예중 6예에서만 수면을 보였으며, 수면시간도 평균 5분으로 짧았으나, 산조인 투여군에서는 전 실험예에서 수면을 나타냈고 평균 수면시간도 3g/kg 투여군에서는 2시간, 6g/kg 투여군에서는 3시간 이상으로 현저히 연장되었다. Thiopental sodium을 50 mg/kg 투여한 실험군에서도 대조군의 평균 수면시간이 2시간 16분에 비하여 산조인 3 또는 6g/kg 투여군에서는 각각 5시간 5분 또는 5시간 18분으로 현저히 연장되었다(표 1, 그림 1).

### 2) 경련발작에 대한 실험

병아리에 strychnine 2 mg/kg 투여로 전형적인 강직성 경련이 유발되었고 pentylenetetrazol 100 또는 200 mg/kg 투여로는 간대성 경련이 유발되었다. Strychnine 혹은 pentylenetetrazol 100 또는 200 mg/kg을 투여하면 10분이내에 각각 10예중 8예, 8예중 4예, 또는 10예중 8예가 심한 경련발작을 일으키며 시간이

**Table 1.** Effects of Zizyphus extract on the thiopental sleeping time in mice.

Pretreatment <sup>†</sup>	Thiopental Sleeping Time(Hours)	
	30 mg/kg <sup>†</sup>	50 mg/kg <sup>†</sup>
Saline	0.08±0.036(10)	2.28±0.793(10)
Zizyphus Ext. 3 g/kg	**2.01±0.252(10)	*5.09±0.562( 7)
Zizyphus Ext. 6 g/kg	Over 3 hrs(10)	*5.31±0.432( 9)

Values are means±S.E, and the number of mice is in parenthesis.

<sup>†</sup>Drugs were given i.p. 30 minutes prior to thiopental sodium.

<sup>†</sup>Doses of thiopental sodium

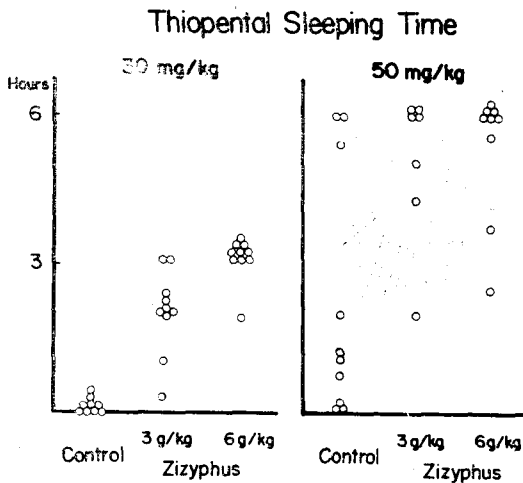
\*p<0.05 \*\*p<0.001

**Table 2.** The effects of Zizyphus extract on the strychnine- or pentylenetetrazol-induced convulsion in chicks.

Convulsants <sup>†</sup>	Dose mg/kg	No. of chicks	No. Convulsing					
			Control			Zizyphus Ext. (3g/kg)		
			10	60	180 min	10	60	180 min
Strychnine	2	10	7	5(1)	2(1)	7	7	3(1)
Pentylenetetrazol	100	8	4	4	1	5	5	2(1)
	200	10	8(1)	6(2)	6(1)	8(1)	6(3)	5(1)

The number died is in parenthesis.

<sup>†</sup>Drugs were given i.p. 30 minutes after pretreatment with Zizyphus extract or saline



**Fig. 1.** Effect of Zizyphus extract on the thiopental sleeping time in mice.

경과함에 따라 그 경련정도 및 경련동물수는 점차 감소하나 3시간후에도 계속 경련을 보이는 예도 있었다.

경련독으로 인한 사망율은 3시간동안에 strychnine 투여군이 20%, pentylenetetrazol 200 mg/kg 투여군이 40%이었다. 한편 산조인은 strychnine 및 pentylenetetrazol에 의한 경련발작 및 사망율에 아무런 변동을 주지 못하였다(표 2).

### 3) 혈압에 대한 실험

마취한 고양이에 산조인을 3, 10, 30 mg/kg 을 투여하면 용량에 따라 일시적인 혈압하강을 일으키며 100 mg/kg 투여로는 심한 혈압하강이 오랫동안 지속되었다. 그러나 심박동수는 거의 변동이 없거나 일시적으로 약간 감소후 상승을 나타내었다(그림 2). 이러한 혈압반응은 atropine 으로 부분봉쇄되어 산조인 10 mg/kg에 의한 변동은 atropine 1 mg/kg 투여로, 산조인 30 mg/kg에 의한 혈압하강은 atropine 5 mg/kg 처치로 완전봉쇄되었다(그림 3). 그러나 산조인의 혈압하강작용은 미주신경 절단, hexamethonium(10 mg/kg), 혹은 propranolol(1 mg/kg)전처치로는 전혀 영향받지 아니하였다(그림 4). 또한 chlorpheniramine 2 mg/kg 혹은 cimetidine 10 mg/kg 로도 산조인 작용은 변동되지 않았다.

고찰

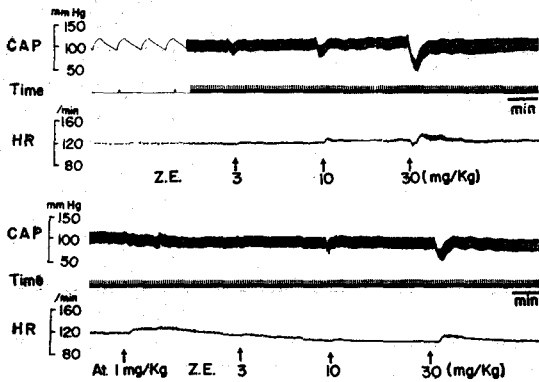


Fig. 2. Changes of blood pressure and heart rate by Zizyphus extract (Z.E.) and the effects of atropine (At.) on them in cats (CAP: carotid artery pressure, HR: heart rate).

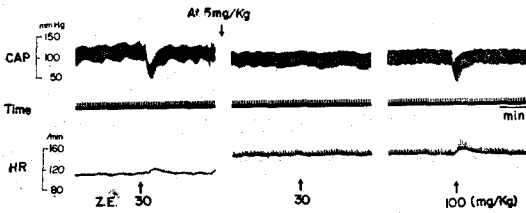


Fig. 3. Effect of large dose of atropine (At.) on the hypotensive action of Zizyphus extract (Z.E.) in cat (CAP: carotid artery pressure, HR: heart rate).

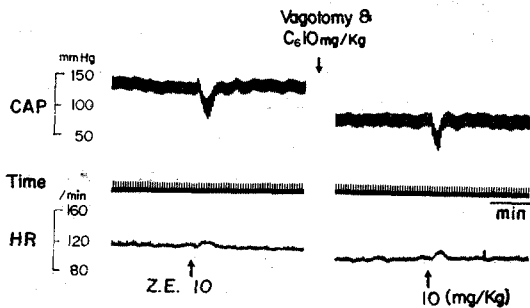


Fig. 4. Effect of vagotomy and hexamethonium (C<sub>6</sub>) on the hypotensive action of Zizyphus extract (Z.E.) in cat (CAP: carotid artery pressure, HR: heart rate).

산조인은 예로부터 신경안정작용이 있다하여 불면증 치료에 사용되어 왔으며 Watanabe 등(1973)은 수용성 뿐 아니라 지용성추출물의 모든 분획에서 중추신경 억압효과를 관찰하였고, 특히 hexobarbital 수면작용은 수용성 분획투여로 심하게 증강되었다고 하였다. 이같은 보고로 보아 한국산 산조인에서도 중추신경을 억압하는 성분이 존재하리라고 쉽게 추측할 수 있으며, 본 실험에서 산조인의 물 추출물이 생쥐의 thiopental 수면시간을 현저히 연장시키는 이러한 추측을 입증하는 결과라 하겠다. 한편 이와같은 중추신경 억압효과 외에도 항경련발작효과를 나타내는지를 관찰하였으나 병아리를 사용한 실험 결과로 산조인은 strychnine 혹은 pentylenetetrazol 유발 경련에 아무런 영향을 주지 않아 항경련효과는 없음을 알 수 있었다.

일반적으로 산조인은 심장병 특히 심계항진에 유효한 생약이라 기록되어 있고(禹等, 1974, 金, 1975) 또한 민간요법으로 사용되고 있다(李, 1975). Barros 등(1970)은 Brazil 산의 산조인과 유사한 Zizyphus joazeiro의 나무껍질을 물 혹은 에탄올로 추출한 추출물은 두꺼비 심장에 대하여선 흥분효과를 나타내나 고양이 혈압은 하강시키며, Zizyphus undulata의 물 추출물은 두꺼비 심장 및 고양이 혈압에 대하여 모두 억압작용을 보인다고 보고하고, 그후 Watanabe 등(1973)은 산조인을 수용성 및 불용성의 여러 분획으로 분리하여 각 분획의 실험관계에 대한 효과를 광범위하게 검색한 결과 원주에서 수용성분획은 혈압을 하강시키고, 불용성 분획은 오히려 상승시킴을 보고하였다. 본 실험에 사용된 산조인 추출액은 일단 N-hexane 및 methanol로 추출되는 성분을 제거시킨 후 남은 침전물을 물로 추출한 수용성 추출물로서 고양이 혈압에 대하여서 투여량에 따라 일시적인 혈압의 하강현상이 강하게 나타나서 Watanabe 등(1973)의 결과와 일치한다. 그러나 심박동수에 대하여는 약간의 감소후 증가를 보이며, 이 심박동수 증가현상은 propranolol 처치로 없어짐을 보아 혈압하강에 의한 반사 작용으로 생각되며 이러한 결과는 산조인의 박동수에 대한 효과가 미약하나마 억압성일 것으로 추측된다.

산조인의 혈압하강 작용의 기전을 본 실험에서는 수종의 약물을 이용하여 추구해 보고져 하였다. 우선 부교감신경성영향을 관찰하기 위하여 atropine 을 전처치하였던 바 소량의 산조인에 의한 혈압하강은 분쇄되어

acetylcholine 양 작용이 있음을 알 수 있었다. 산조인의 이러한 코린성효과는 미주신경을 절단하거나 신경절이 완전히 봉쇄되는 농도의 hexamethonium (10 mg/kg, Sybertz 등, 1981)을 전처치하거나 혹은 둘을 동시에 병용시행하여도 아무 변동이 없으므로 보아 산조인의 혈압하강작용이 중추신경계에 의한 간접효과라고는 볼 수 없고 수용체에 대한 직접효과로 이해되어야 하겠다. 그러나 대량의 산조인에 의한 혈압하강에 대하여는 atropine 을 대량치치하더라도 부분봉쇄만을 나타냄을 보아 코린성외에 다른 인자가 관여될 것으로 추측된다.

Ahlquist(1948)가 교감신경 수용체를  $\alpha$  및  $\beta$ 로 구분한 이래  $\beta$ -수용체는 다시  $\beta_1$  및  $\beta_2$ 로 세분되어 심장에 대한 흥분효과는  $\beta_1$ -수용체, 혈관 및 기관지 이완효과는  $\beta_2$ -수용체의 활성으로 이루어짐이 밝혀졌으며 (Lard 등, 1967 a, 1967b) 따라서 혈관의  $\beta$ -수용체가 흥분되면 혈압이 하강할 것이다. 본 실험에서 산조인에 의한 혈압하강작용이  $\beta$ -수용체 봉쇄약물인 propranolol에 의해 전혀 봉쇄되지 않음을 보아 산조인은  $\beta$ -수용체 흥분작용이 없음을 알 수 있었다.

한편 본교실에서 (조등, 1976) 심장에 대한 산조인의 효과를 검색한 바 알콜추출물이 심장억압 및 부정맥 억제작용이 있고 또한 심근 불응기 연장효과도 있어 약한  $\beta$ -수용체 봉쇄효과를 가질 가능성을 시사한 바 있다.  $\beta$ -수용체 봉쇄약물은 오래전부터 고혈압치료에 사용되어 왔으며 이는 복잡적 기전에 의해 나타난다고 한다 (Scriabine, 1979). 따라서  $\beta$ -수용체 봉쇄효과가 산조인의 혈압하강을 유발하는 인자가 될 수 있으나 본 실험에서는  $\beta$ -수용체 봉쇄작용의 유무를 확인하지 못하였다.

Histamine 은 혈압을 하강시키는 물질로서 mepyramine 등의 고전적 항 histamine 제제로 혈압하강이 부분적으로 감약됨이 알려져 왔고 (Folkow, 1948), Black 등(1972)이 burimamide 를 이용하여  $H_2$ -수용체의 존재를 밝힘으로서 비로서 2종의 histamine 수용체가 확인되었으며, 혈관에 대한 이완작용 및 혈압하강작용은 두가지 수용체가 모두 관여함으로써 나타남이 밝혀졌다 (Powell 및 Brody, 1976). 그러므로 본 실험에서도 산조인의 효과에 histamine 이 관여하는지의 여부를  $H_1$ -수용체 봉쇄약물인 chlorpheniramine 및  $H_2$ -수용체 봉쇄약물인 cimetidine 을 사용하여 관찰하였으나 histamine 과는 아무 관련없음을 알 수 있었다.

Watanabe 등(1973)은 산조인이 papaverine 양 작용으로 직접 평활근을 이완시킨다고 주장하였고, 본 실험

에 사용된 추출물도 이러한 작용이 있을 것으로 추측되나 앞으로 확인하여야 할 과제이며, 더불어 혈압하강을 초래하는 다른 인자들과의 관계도 같이 추구해야 할 것으로 생각된다. 이러한 것은 산조인의 여러 성분을 더 순수히 분리함으로써 확실시 될 것으로 생각된다.

## 결 론

산조인을 N-hexane 및 methanol 로 추출되는 성분을 제거하고 남은 침전을 물로 다시 추출하여 얻어진 수용성 추출물을 사용하여 중추신경계 및 혈압에 대한 작용을 약리적으로 검색하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 산조인은 생쥐에서 thiopental sodium 에 의한 수면시간을 현저히 연장시켰다.

2) 병아리에서 strychnine 혹은 pentylenetetrazol 유발 경련 발작 및 치사율에 산조인은 아무런 영향을 주지 못하였다.

3) 고양이에 산조인을 정맥주사하면 일시적인 혈압하강을 보이며, 이 혈압하강은 atropine 처치로 부분봉쇄되나 미주신경절단이나 hexamethonium 처치로는 전혀 영향이 없었다. 또한 propranolol, chlorpheniramine 혹은 cimetidine 등의 처치로도 산조인에 의한 혈압하강에 아무 영향을 주지 못하였다.

이상의 실험성적으로 보아 산조인의 수용성 추출물에는 중추신경억압 및 혈압하강 유발성분이 존재하며 혈압하강은 부분적으로 부교감신경성 수용체를 경유하여 나타남을 알 수 있었다.

## REFERENCES

- 1) Ahlquist, R.P.: *A study of adrenergic receptors. Am. J. Physiol.*, 153:386-600, 1948.
- 2) Barros, G.G., Matos, F.J.A., Vieira, J.E.V., Sousa, M.P. and Medeiros, M.C.: *Pharmacological screening of some Brazilian plants. J. Pharm. Pharmacol.*, 22:116-122, 1970.
- 3) Black, J.W., Duncan, W.A.M., Duran, C.J., Ganellin, C.R. and Parsons, L.M.: *Definition and antagonism of histamine  $H_2$ -receptors. Nature*, 236:385-390, 1972.
- 4) 趙台淳, 盧在烈, 洪思爽: 산조인의 심장에 대한 약리작용. *대한약리학잡지*, 12:13-19, 1976.

- 5) Folkow, B., Haeger, K. and Kahlson, G.: *Observation on reactive hyperemia as related to histamine, on drugs antagonizing vasodilation induced by histamine and on vasodilator properties of adenosine triphosphate. Acta. Physiol. Scand., 15:264-278, 1948.*
- 6) Kawaguchi, R. and Kim, K.W.: *Constituents of the seeds of Zizyphus vulgaris Lamark var. Spinosus Bunge. J. Pharm. Soc. Jap., 60:343, 1940a.*
- 7) Kawaguchi, R. and Kim, K.W.: *The constituents of Zizyphus vulgaris Lamark var. Spinosus Bunge(II) J. Pharm. Soc. Jap. 60:595, 1940b.*
- 8) Kawai, K., Akiyama, T., Ogihara, Y. and Shibata, N.: *Chemical studies on the oriental plant drugs XXXVIII. A new saponin in the saponins of Zizyphus jujuba, Hovenia dulcis and Bacopa monniera. Phytochemistry, 13: 2829, 1974.*
- 9) 金最壽: 標準本草學, p.209, 進明出版社, 서울, 1975.
- 10) Lands, A.M., Arnold, A., McAuliff, J.P., Luduena, F.P. and Brown T.J. Jr.: *Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. Nature, 214:597-598, 1967a.*
- 11) Lands, A.M., Luduena, F.P. and Buzzo, H.J.: *Differentiation of receptors responsive to isoproterenol. Life Sci., 6:2241-2249, 1967b.*
- 12) 李炫石: 民間藥, p.102, 癸丑文化社, 서울, 1975.
- 13) Otsuka, H., Akiyama, T., Kawai, K., Shibata, S., Inous, O. and Ogihara, Y.: *The structure of jujubosides A and B, the saponins isolated from the seeds of Zizyphus jujuba. Phytochemistry, 17:1349, 1978.*
- 14) Powell, J.R. and Brody, M.J.: *Identification and specific blockade of two receptors for histamine in the cardiovascular system. J. Pharmacol. Exp. Ther., 196:1-4, 1976.*
- 15) Scriabine, A.:  *$\beta$ -Adrenoceptor blocking drugs in hypertension. Ann. Rev. Pharmacol., 19: 269-284, 1979.*
- 16) Sybertz, E.J., Sabin, C.S., Pula, K.K., Vliet, G.V., Glennon, J., Gold, E.H. and Baum, T.: *Alpha and beta adrenoceptor blocking properties of labetalol and its R, R-isomer, SCH 19927. J. Pharmacol. Exp. Ther., 218:435-443, 1981.*
- 17) Watanabe, I., Saito, H. and Takagi, K.: *Pharmacological studies of Zizyphus seeds. Japan J. Pharmacol., 23:563-571, 1973.*
- 18) 禹鍾學 外14人: 적용해설 대한약전 제 2개정 제 2부, p.113, 文聖社, 서울, 1974.
- 19) 刈利達夫: 和漢藥用植物, p.129, 廣川書店, 東京, 1975.