

## 生藥複合劑의 藥効研究 (第 4 報)

黃連解毒湯의 中樞神經系 作用에 對하여

洪南斗·金鍾禹·杜鎬京·金南宰  
慶熙醫療院

### Studies on the Efficacy of Combined Preparations of Crude Drugs (IV)

Effect of "Whangryonhaedok-Tang" on the Central Nervous System

N. D. HONG, J. W. KIM, H. K. DOO and N. J. KIM

Kyung-Hee Medical Center

In order to investigate the pharmacological action of combined preparation of crude drugs, "Whangryonhaedok-Tang" were studied. Pharmacological studies of the water extract, methanol insoluble fraction and methanol soluble fraction obtained from "Whangryonhaedok-Tang" were conducted. The results of this investigation were summarized as follows;

Central convulsions induced by strychnine, picrotoxine and caffeine were depressed in mice. Analgesic effect was observed in mice and rats. Antipyretic effect was observed in rats and rabbits. Sedative effect was observed.

黃連解毒湯은 東醫寶鑑<sup>1)</sup> 및 方藥合編<sup>2)</sup>에 收錄되어 있는 生藥複合劑로서 黃芩, 黃連, 黃栢, 梔子로 構成되어져 있으며 이들 構成生藥<sup>3,4)</sup>에 對하여 漢方文獻에 依한 藥性과 効能을 區分하여 대체로 藥性이 大若大寒하여 清熱, 瀉下, 解毒, 清火濕熱의 効能으로 組成되어져 있다. 黃芩은 肺火를 瀉하고 黃連은 心臟, 胃臟, 脾臟等を 瀉하고 黃栢은 腎, 膀胱을 瀉하며 梔子は 肺臟, 小腸, 大腸等を 瀉하므로 諸熱邪를 去하는 強力한 瀉下, 解毒 및 清火濕熱의 效果가 있는 것으로 記錄되어져 있으며<sup>2)</sup> 臨床에서는 諸實熱證, 濕熱 黃疸, 熱性諸病, 煩渴, 不眠, 熱性吐血, 頭痛, 皮膚病等に 常用되어지고 있다.

그러나 이와같은 文獻의 効能이 實驗에 依한 研究報文은 별로 찾아볼 수 없었고 다만 崔<sup>5)</sup>가 黃連解毒湯 煎液의 thioacetamide 毒性으로 因한 代謝障害에 미치는 效果에 對한 實驗의 研

究報告와 鄭<sup>6)</sup>이 黃連解毒湯의 기스가 家兔의 體溫 및 血壓에 미치는 영향에 對하여 報告가 있었을 뿐이다.

著者等은 黃連解毒湯에 對하여 漢方의 文獻的 効能을 藥理學的인 側面에서 區分하여 불대 解熱, 鎮痛, 鎮痙, 精神神經安定, 解毒, 抗菌作用 등으로 豫見할 수 있으므로 그 作用을 追究하고 또한 黃連解毒湯의 構成生藥이 上焦를 瀉하는 藥物로 構成되어 있으나 黃栢만은 下焦를 瀉하는 藥物이란 漢方文獻의 記錄에 對하여 黃連解毒湯 處方構成의 相互關係를 究明하고자 下焦의 瀉下之劑인 黃栢을 除한 去黃栢黃連解毒湯과의 作用性을 比較 觀察하고, 生藥複合劑에 있어서 多種의 成分에 依한 多樣한 活性에 대하여 그 方向性을 追究하고자 黃連解毒湯의 水 抽出物을 基本으로 하여 methanol 分割部에 對하여 各種實驗動物을 使用 實驗한 結果 몇가지 知見을 얻었

기에 報告한다.

### 實 驗

#### 가) 實驗材料 및 實驗動物

1) 實驗材料: 本 實驗에서 使用한 藥材는 서울市內 乾材藥房에서 購入한 材料中 揀選한 것을 使用하였으며 本 實驗에서 使用한 方劑의 處方은 黃連(*Coptidis Rhizoma*) 4g, 黃芩(*Scutellariae Radix*) 4g, 黃柏(*Phellodendri Cortex*) 4g, 梔子(*Gardenia Fructus*) 4g이고 去 黃柏한 試料는 黃連(*Coptidis Rhizoma*) 4g, 黃芩(*Scutellariae Radix*) 4g, 梔子(*Gardeniae Fructus*) 4g만을 使用하였다.

2) 檢液의 調製: 上記 處方 各各 10貼分量 160g, 120g을 細切하여 물로 3回 4時間 加熱 抽

出하고 吸入濾過한 濾液을 減壓蒸溜하여 粘稠性의 抽出物 S-I으로 하였다. 이 抽出物 一部를 取하여 MeOH로 分割抽出하여 MeOH 不溶部와 MeOH 可溶部로 하였으며 MeOH不溶部는 乾燥器中에서 乾燥하여 S-II로, MeOH 可溶部는 濃縮하여 S-III로 하였다. 檢液은 各 分割 抽出物을 本 實驗에서 必要한 濃度로 稀釋하여 使用하였다.

3) 檢液의 同定: 各 檢液을 전개용매에 溶解시켜 常法에 따라 Silicagel 60F<sub>254</sub>를 吸着劑로 하고 展開溶媒 n-BuOH : AcOH : HOH (12 : 3 : 5)를 使用하여 TLC를 行하고 Dual-wavelength TLC scanner CS-910(Shimadzu)로 λ<sub>R</sub> 350nm, λ<sub>S</sub> 250nm 波長에서 scanning한 檢液의 固有曲線은 Fig. 1과 같다.

4) 實驗動物: 實驗動物은 中央動物 DD系 마

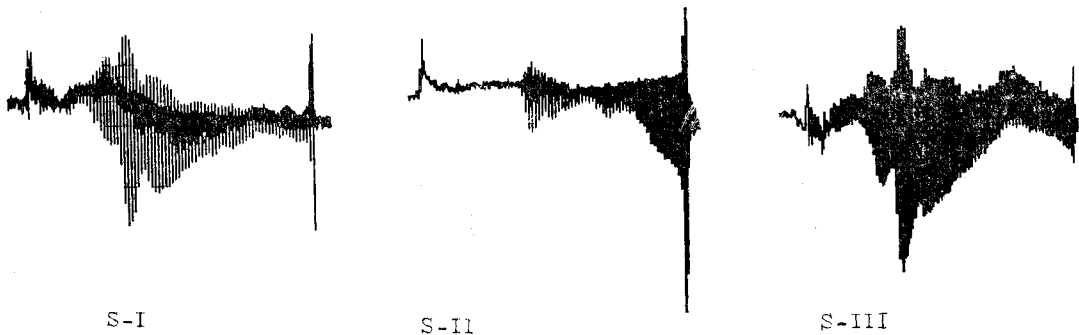


Fig. 1. Zig-zag TLC scanning profiles of "Whangryonhaedok-Tang  
Adsorbent: Silicagel 60F<sub>254</sub> (E. Merck), Temp.: 25°C  
Solvent: n-BuOH : AcOH : HOH=12 : 3 : 5, λ<sub>R</sub>: 350nm, λ<sub>S</sub>: 250nm.

우스(우) 體重 18~24g, 家兔(公) 體重 2.0~2.5 kg, 흰쥐(우) 體重 120~150g을 使用하였으며, 飼料는 特別히 明示하지 않는 한 제일사료(株)의 固形飼料로 飼育하였고 물은 충분히 供給하면서 2週間 實驗環境에 順應시킨 후에 使用하였다. 動物實驗은 特別히 明示하지 않는 한 24± 2°C에서 實施하였다.

#### 나) 實驗方法

##### 1) 抗痙攣作用

항경련作用은 strychnine, picrotorine, caffeine으로 야기되는 경련의 抑制를 기준으로 하였다.<sup>7-9)</sup>

i) Anti-strychnine 作用: 마우스 1群을 5匹로 하여 檢液을 各各 30mg/10g씩 皮下注射한後 3分만에 strychnine nitrate 0.9mg/kg을 皮下注射하고 이것에 依하여 야기되는 간직성경련 發現時間과 死亡與否를 관찰하였다.

ii) Anti-picrotoxine作用: 上記 i)과 同一한 方法으로 檢液을 皮下注射한後 3分만에 picrotoxine 5mg/kg을 皮下注射하여 이것에 依하여 야기되는 간대성경련 발현시간과 사망여부를 관찰하였다.

iii) Anti-caffeine作用: 마우스 1群을 5匹로 하여 檢液을 各各 30mg/10g씩 經口投與 40分後

에 caffeine 280mg/kg을 복강내注射하여 이것에 의하여 야기되는 경련발현시간과 사망여부를 관찰하였다.

## 2) 鎮痛作用

i) 醋酸法: Whittle 方法<sup>10)</sup>에 따라 마우스 1群을 5匹로 하여 實驗溫度를 34°C로 하고 檢液을 各各 30mg/10g씩 經口投與 30分 後에 0.7% 醋酸 0.1ml/10g을 腹腔내注射하고 10分 後 10分間의 writhing syndrome의 빈도를 調査하여 對照藥物 aminopyrine 1mg/10g 투여군과 比較觀察하였다.<sup>11,12)</sup>

ii) 後肢加壓法: Randall-Selitto 方法<sup>13)</sup>에 따라 흰쥐 1群을 5匹로 하여 檢液을 各各 300mg/100g 및 對照藥物 aspirin 20mg/100g을 經口投與 1時間 後에 신선한 卵白(egg white)를 實驗動物 後肢足趾에 0.05ml씩 皮下注射하고 5時間 동안 경시적으로 Basile analgesy-meter 7200(Ugo Basile Co., Italy)를 使用하여 흰쥐가 squeak를 낼 때를 終末點으로 하여 억제를 測定하였다.<sup>14-16)</sup>

## 3) 體溫에 對한 作用

i) Rat에 對한 解熱作用: 高木等<sup>14,17)</sup>의 方法에 따라 Rat 1群을 5匹로 하여 Typhoid Vaccine 0.05ml/100g을 尾靜脈에注射하고 90分 後에 檢液을 各各 100, 10mg/100g씩 經口投與하고 30~60分 간격으로 4時間 동안 경시적으로 直腸溫度를 測定하였으며 aminopyrine 10mg/100g 경구투여군과 비교 관찰하였다.

ii) 家兎에 對한 解熱作用: 高木等<sup>17,18)</sup>의 方法에 따라 家兎 1群을 4匹로 하여 typhoid vaccine 0.08ml/kg을 耳靜脈에注射하고 90分 後 檢液을 各各 300mg/kg씩 經口投與하고 30~60分 간격으로 4時間 동안 經時的으로 直腸溫度를 測定하였으며 aminopyrine 30mg/kg 經口投與群과 비교 관찰하였다.

## 4) Pentobarbital Sodium 睡眠時間에

### 미치는 作用

마우스 1群을 5匹로 하여 pentobarbital sodium 20mg/kg을 腹腔내注射하고 正向反射의 消失로부터 正向反射 出現까지의 時間을 睡眠時間으로 하였다. 검액 30mg/10g을 各各 經口投與 60分 後에 pentobarbital sodium 20mg/kg을 복강내

주사하여 수면지속 시간을 測定하였다.<sup>19,20)</sup>

## 實驗成績

### 1. 抗痙攣效果

i) Anti-strychnine 效果는 strychnine nitrate 0.9mg/kg을 投與한 마우스에서는 거의 死亡하였으며 檢液 S-III 30mg/10g 投與群에서는 痙攣發現時間 및 死亡時間에서  $p < 0.01$ 의 有意性에 認定되었으며 死亡率에 미치는 영향은 없었고, 檢液 S-I, S-II 30mg/10g 投與群은 痙攣發現時間 및 死亡時間 抑制의 영향은 없었다(Table I).

ii) Anti-picotoxine 效果는 picotoxine 5mg/kg을 投與한 마우스에서는 거의 死亡하였으며 檢液 S-III 30mg/10g 投與群에서 痙攣發現時間에서는  $p < 0.05$ 의 有意성이 認定되었으며 死亡時間에는 아무런 영향이 없었고 S-I, S-II 30mg/10g 投與群은 이들 作用의 억제는 없었다(Table II).

iii) Anti-caffeinee 效果는 caffeine 280mg/kg을 投與한 마우스에서는 거의 死亡하였으며 檢液 S-III 30mg/10g 投與群에서 痙攣發現時間에서  $p < 0.01$ 의 有意성이 認定되었으나 死亡時間에는 아무런 영향을 주지 못하였고, S-I, S-II 30mg/10g 投與群은 경련발현시간 및 사망시간 억제의 영향은 없었다(Table III).

### 2. 鎮痛效果

i) 醋酸法에 있어서는 Fig. 2에서와 같이 0.7% 醋酸 0.1ml/10g을 投與群에서는 153회의 writhing syndrome이 있었으나 檢液 S-I 30mg/10g, 97回 36.6%, S-II 30mg/10g 106回 30.7%, S-III 30mg/10g 75回 50.9%로 對照群 13回 91.5%에 比하여 抑制效果로 나타내었다.

ii) 後肢加壓法에 있어서는 Fig. 3에서와 같이 Randall-Selitto 方法에 따라 egg white를 後肢足趾에 0.05ml를 投與한 對照群에 比하여 檢液 S-III 300mg/100g 投與群이 2~3 時間에서 aspirin과 類似한 閾値上昇이 認定되었으며, 檢液 S-I 300mg/100mg 投與群에서는 1~2 時間에서 效果가 認定되었고, S-II 300mg/100g은 2時間부터

**Table I.** Inhibitory effect of "Whangryonhaedok-Tang" on strychnine-nitrate induced convulsion in mice.

Compound	Dose(S.C.) (mg/10g)	Number of animals	Number of tonic convulsion	Number of death	Number of survival	Mean time to tonic convulsion	Mean time to death (min.)
Control	—	5	5	5	0	6.4±1.1	6.8±1.1
Sample I	30	5	5	5	0	9.6±2.2	16.2±5.4
Sample II	30	5	5	5	0	6.4±1.0	8.9±2.1
Sample III	30	5	5	5	0	45.2±5.5**	46.0±6.2**

Mean value±Standard error; Significant: \*\*: p<0.01.

**Table II.** Inhibitory effect of "Whangryonhaedok-Tang" on picrotoxin induced convulsion in mice.

Compound	Dose(S.C.) (mg/10g)	Number of animals	Number of clonic convulsion	Number of death	Number of survival	Mean time to clonic convulsion	Mean time to death (min.)
Control	—	5	5	5	0	10.7±1.4	21.8±3.6
Sample I	30	5	5	5	0	11.3±1.0	25.3±5.2
Sample II	30	5	5	5	0	9.5±1.2	18.3±2.6
Sample III	30	5	5	5	0	13.5±1.7*	17.0±1.6

Mean value±Standard error; Significant: \*: p<0.05.

**Table III.** Inhibitory effect of "Whangryonhaedok-Tang" on caffeine induced convulsion in mice.

Compound	Dose(P.O.) mg/10g	Number of animals	Number of central convulsion	Number of death	Number of survival	Mean time to central convulsion	Mean time to death (min.)
Control	—	5	5	5	0	3.0±1.2	16.0±3.1
Sample I	30	5	5	4	1	3.7±0.8	9.8±1.7
Sample II	30	5	5	4	1	3.1±0.8	18.3±5.3
Sample III	30	5	5	4	1	9.0±0.2**	12.6±4.3

Mean value±Standard error; Significant: \*\*: p<0.01.

**Table IV.** Effect of "Whangryonhaedok-Tang" on duration of anesthesia induced by pentobarbital sodium in mice.

Compound	Dose(P.O.) (mg/10g)	Number of animals	Beginning time on anesthesia(min.)	Anesthesia time (min.)
Control	—	5	3.0±0.2	26.7±2.2
Sample I	30	5	3.3±0.6	59.0±17.3**
Sample II	30	5	3.0±0.3	34.4±2.4
Sample III	30	5	3.0±0.2	68.3±8.0**

Mean value±Standard error; Significant: \*\*: p<0.01.

Compound	Dose(P.O.) (mg/10g)	No. of animals	Number of writhing syndromes		
			50	100	150
Control	-	5	[Bar chart showing high number of syndromes]		
Sample I	30	5	[Bar chart showing moderate reduction]		
Sample II	30	5	[Bar chart showing moderate reduction]		
Sample III	30	5	[Bar chart showing moderate reduction]		
Aminopyrine	1	5	[Bar chart showing low number of syndromes]		

Fig. 2. Analgesic effect of "Whangryonhaedok-Tang" on writhing syndrome of mice.

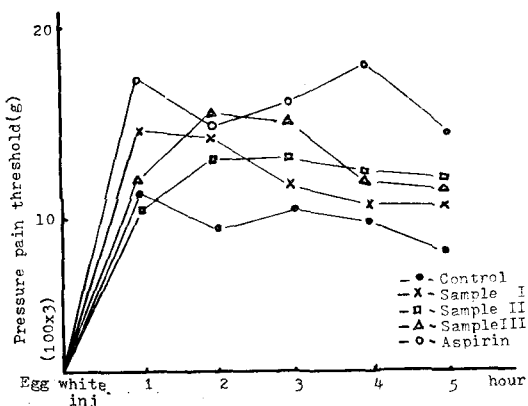


Fig. 3. Analgesic effect of "Whangryonhaedok-Tang" on the pressure pain threshold to the rat hind paws. (Randall-Selitto method)

Each sample dose is 300mg/100g  
Aspirin dose is 20 mg/100g

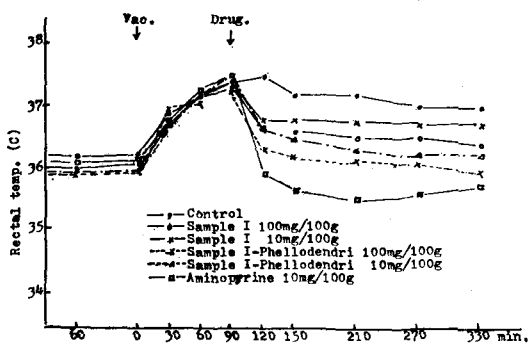


Fig. 4. Antipyretic effect of "Whangryonhaedok-Tang" on the typhoid vaccine febrile rats.

약간 閾値上昇을 나타냈다.

3. 體溫에 對한 效果

i) 흰쥐에 對한 解熱效果는 typhoid vaccine 0.05ml/100g을 投與한 對照群에 對하여 檢液

S-I 10mg/100g 보다 S-I 100mg/100g 濃度의 增加에 따라 解熱效果가 强하게 나타냈으며 黃連解毒湯 處方에서 黃栢을 除한 檢液群은 黃連解毒湯보다 解熱作用이 强한 것으로 나타났다 (Fig. 4).

2) 家兎에 對한 解熱效果는 Fig. 5에서 나타낸 것과 같이 家兎에 typhoid vaccine 0.08ml/kg을 投與한 對照群에 比하여 檢液 S-III 300mg/kg은 若干의 解熱效果가 認定되었으며, 檢液 S-I, S-II는 顯저한 解熱效果를 나타냈고, 黃連解毒湯에서 黃栢을 除한 檢液은 檢液 S-II의 强한 解熱效果와 類似한 效果를 나타내었다.

4. Pentobarbital Sodium 睡眠時間에 미치는 效果

마우스에 pentobarbital sodium을 投與한 對照群은 26.7分 睡眠延長時間에 比하여 檢液 S-II 30mg/10g에서는 34.4分으로 有意性이 認定되지 않았으며 S-I, S-III 各 30mg/10g에서 59, 68.3分로  $p < 0.01$ 의 有意性이 認定되었다 (Table IV).

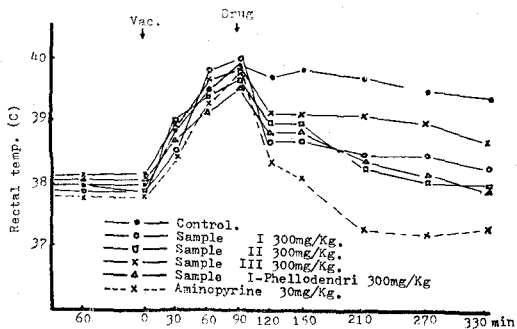


Fig. 5. Antipyretic effect of "Whangryonhaedok-Tang" on the typhoid vaccine febrile rabbits.

### 考察 및 結論

黃連解毒湯에 對한 中樞神經抑制 效果를 觀察하기 爲하여 各 中樞性器管에 痙攣을 誘發시켜 抑制效果를 確認하였다.

Strychnine nitrate에 依한 척추성경련은 檢液 S-III 30mg/10g에서 死亡率에는 影響을 미치지 못하였으나 경련의 發現時間 및 死亡時間에 對하여  $p < 0.01$ 의 抑制의 有意性을 나타냈고, picrotoxine에 依한 간대성경련에 對해서는 檢液 S-III 30mg/10g에서 단지 경련발현시간 및 死亡時間에  $p < 0.05$ 의 抑制效果가 있을 뿐 死亡率에는 影響이 없었다. Caffeine에 依한 大腦皮質性 痙攣에 對하여 檢液 S-III 30mg/10g에서 경련발현시간 및 사망시간에 有意한 抑制效果를 나타내었다. 黃連解毒湯 檢液 S-III 部分에서만 痙攣에 抑制效果가 認定된 것은 有效性物質의 高濃度 精製로 思慮된다.

醋酸法을 利用하여 마우스의 writhing syndrome의 抑制效果에 依한 鎮痛作用은 對照群 aminopyrine의 91.5% 抑制效果를 나타낸 데 비하여 S-III에서는 50.9%의 抑制效果를 나타내었고 Randall-Selitto 法에 依한 後肢加壓 實驗에서 檢液 S-III가 현저한 鎮痛效果를 나타내었으며 對照群 aspirin 20mg/100g과 類似한 作用이 認定되었다.

黃連解毒湯에서 下焦의 瀉熱主劑인 黃栢을 除한 去黃栢黃連解毒湯과 作用性을 觀察하고자 흰 쥐에 typhoid vaccine으로 發熱을 誘發시켜 解熱作用을 試圖한 바 黃連解毒湯 檢液 S-I 100 mg/100g의 높은 濃度에 比하여 去黃栢黃連解毒湯 10mg/100g인 低濃度에서 解熱效果가 강한 것으로 나타났으며 또한 家兎에 對한 解熱試驗에서도 黃連解毒湯보다도 去黃栢黃連解毒湯의 解熱效果가 강한 것으로 미루어 方劑中 黃栢의 作用에 對하여 研究되어져야 할 것으로 思慮된다.

Pentobarbital sodium의 수면시간연장은 檢液 S-I, S-III 30mg/10g에서  $p < 0.01$ 의 有意성이 있는 수면시간연장 效果를 나타내고 있다. 高木

<sup>19)</sup>등은 pentobarbital sodium등의 수면시간을 연장하는 藥物은 鎮靜作用의 重要한 因子라고 밝힌 바 있으며 黃連解毒湯이 鎮痛作用, 解熱作用, 抗痙攣作用 등의 結果로 보아 鎮靜作用을 確認할 수가 있었다.

以上과 같은 實驗成績을 綜合考察하면 中樞性 痙攣抑制作用, 解熱鎮痛作用, 鎮靜作用이 있는 것으로 생각된다.

〈1982년 2월 3일 접수〉

### 參考文獻

1. 許 浚: 東醫寶鑑, 426, 臺灣東方書店 (1956)
2. 陸昌洙: 現代方藥合編, 346, 癸丑文化社 (1976)
3. 上海中醫學院: 方劑學, 39, 商務印書館 (1977)
4. 矢數道明: 漢方後世要方解説 38, 醫學の日本社 (1960)
5. 崔大善: 慶熙大學校 大學院 漢醫學碩士學位論文 (1974)
6. 鄭遇悅: 慶熙大學校 大學院 漢醫學碩士學位論文 (1975)
7. 洪南斗: 慶熙藥大論文集 5, 27 (1977)
8. 加藤正秀, 上野順一, 倉賢一, 林直樹: 日應用藥理, 5, 631 (1971)
9. Bastian, J.W., Krause, W.E., Ridrom, S.A. and Ercoli, N.: *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 127, 75 (1959)
10. Whittle, B.A.: *Brit. J. Pharmacol.* 22, 246 (1949)
11. Korster, R., Anderson, M. and Debeer, E.J.: *Fed. Proc.* 18, 412 (1959)
12. Sigmund, E., Cardomus, R. and Lu, G.: *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 95, 729 (1959)
13. Randall, L.O. and Selitto, J. J.: *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 111, 408 (1957)
14. 高木敬次郎 等: 日藥理誌 67, 514 (1971)
15. 野上壽 等: 藥效의 評價(1) 19, 地人書館 (1972)
16. Winter, C.A.: *J. Pharmacol. Exp. Therp.* 150, 165 (1965)
17. 高木敬次郎, 小澤 光: 藥物學實驗, 59 南山堂 (1970)
18. 高木敬次郎, 李殷芳: 日藥誌, 92, 951 (1972)
19. 高木敬次郎, 原田正敏: 日藥誌, 88, 879 (1969)
20. 山原條三: 日藥理誌, 72, 899 (1976)