

人蔘製劑의 一般藥理에 關한 研究

申 祥 澈 · 韓 秉 勳*

一洋藥品 中央研究室 · 서울大學校 生藥研究所

General Pharmacological Action of Ginseng Preparation

Sang-Chul Shin and Byung-Hoon Han*

(Received May, 14, 1984)

A ginseng preparation (GP) consisting of ginseng ex., lycium fructus ex., four kinds of vitamins and caffeine was evaluated for acute toxicity and general pharmacology. Average lethal doses (LD_{50}) of GP in male mice were 2,988mg/kg (i.p.) and more than 3g/kg (p.o.). In dosage of 300 and 900mg/kg (p.o.) showed no analgesic activity in both tests of the writhing method induced by acetic acid and of tail pressure method and no effect on the pentetrazole-induced convulsion. However, it appeared to have a hypothermic action only in dose of 900mg/kg. The duration of hypnosis induced by hexobarbital sodium in mice was shortened by GP, being probably due to caffeine. GP produced no marked contraction of isolated ileum and uterus in high concentrations of up to 1×10^{-3} g/ml. These results suggested that GP did not show any considerable central nervous depressant activity and exhibited very weak acute toxicity in mice.

인삼의 유효성분^{1,2)}과 그 독성 및 일반약리^{3,4)}에 관한 연구보문은 다수 발표되어 있으나 이를 주성분으로 한 인삼제제에 관한 것은 드물며, 특히 소비성이 높은 인삼제제 시판품을 연용시 초래될 수 있는 부작용에 관한 연구보문은 찾아보기 힘들다. 그런데 전보⁵⁾에서 언급한 바와 같이 인삼제제는 遊泳시간의 측정에 의한 항피로효과 실험에서 양호한 작용을 나타냈으며 또 에탄올 급성중독에 의해 야기된 과산화지질의 생성을 억제하여 간장보호 효과를 나타내었다. 여기서는 연용이 가능한 인삼제제의 부작용을 알아내기 위해 급성독성 및 일반약리작용을 검색함으로써 인삼제제의 안전성 여부를 추구하고자 하였다. 일반약리작용으로는

Il-Yang Pharm. Ind. Co., Ltd

*Natural Products Research Institute, Seoul National University

진통작용, 체온강하작용, 최면에 미치는 효과, pentetrazole경련에 대한 작용, 적출 장관에 미치는 효과 등을 검토하였다. 이 실험의 결과 인삼제제는 거의 무독한 약물로 판정되었기에 보고하고자 한다.

실 험 방 법

인삼제제의 시료조제—본 연구에 사용한 인삼제제는 시판품 중의 하나를 선택하였으며 그 조성을 Table I에 표시하였다. 인삼엑기스 및 구기자엑기스는 유동엑기스를 실험실에서 제조하였으며 비타민류 및 카페인인 대한약전 규격품을 사용하였다.

동물실험을 위한 인삼제제의 투여用量—인삼제제의 부작용을 쉽게 알아보기 위하여는 동물에 높은 농도로 투여해야 나타날 수 있으리라 기대하여 Table I의 Ginseng preparation 처방량 50배의 농도에 해당하도록 2ml의 물에 용해시킨 것을 Ginseng preparation으로 하였다. 이하 본 연구에서의 시료의 양은 ginseng preparation (Table I)의 복합성분으로서의 mg을 나타낸다.

실험동물—체중 15~24g의 dd계 웅성 마우스, 및 체중 200g 내외의 Sprague Dawley계 흰 쥐를 사용하였으며 동물은 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 의 실험실에서 2주 이상 환경적응시켜 사용하였다.

급성독성실험—마우스 4마리를 1군으로 하여 경구 또는 복강주사한 후 72시간 관찰하여 사망수를 측정함으로써 독성을 검토하였다. 복강주사시의 LD_{50} 을 측정하는 데는 up and down method⁶⁾를 사용하였다.

진통작용실험—초산법은 마우스 8마리를 1군으로 하고 Whittle의 방법⁷⁾에 따라 인삼제제 300, 900mg/kg을 경구투여하고 30분 후 0.7% 초산용액을 0.2ml/20g 복강주사하였다. 복강주사한 10분 후부터 10분동안 일어나는 writhing syndrome의 빈도를 측정하였다. 이 때 control군에는 생리식염수를 경구주사하였고, 검체의 효과를 aspirin 100mg/kg 투여군과 비교하였다.

미정압 자극법은 Hesse⁸⁾의 방법에 따라 마우스 8마리를 1군으로 하고 미근부, 항문 점

Table I—Ingredients of ginseng preparation

Ginseng fluid ex.	450mg
Lycium fructus fluid ex.	300mg
Pyridoxine HCl	3mg
Riboflavine	2mg
Nicotinamide	10mg
Ca-pantothenate	10mg
Caffein hydrous	30mg
Distilled water	ad.

to make 100ml

막의 일정부위에 일정압을 갖는 동맥갑자를 적용하여 3초 이내에 갑자를 무는 반응을 지표로 하였다. 인삼제제 시료를 경구투여하고 15분 후에 나타나는 상기의 반응을 대조군과 비교하였다.

체온강하작용실험—마우스 8마리를 1군으로 하고 실온에서 digital식 전자체온계로 직장의 온도를 측정하고 인삼제제 시료의 각 용량을 경구투여한 후 30~60분 간격으로 4시간동안 직장온도를 측정하였으며 이것을 해열제 aminopyrine 200mg/kg 경구투여군과 비교하였다.

Hexobarbital-Na에 의한 최면작용에 미치는 효과—마우스 6마리를 1군으로 하고 인삼제제 300, 900mg/kg을 각각 경구투여하고 1시간 후에 hexobarbital-Na 50mg/kg을 복강주사하여 나타나는 정향반사가 소실되는 시간부터 회복되는 시간까지를 수면시간으로 하였다.

Pentetrazole경련에 대한 작용—pentetrazole 85mg/kg을 마우스에 피하주사하여 일어나는 경련에 대한 인삼제제의 억제작용을 Swinyard의 방법⁹⁾에 따라 관찰하였다. 인삼제제 300, 900mg/kg을 각각 경구투여하고 1시간 후에 pentetrazole을 피하주사하여 경련의 억제 여부를 관찰하였으며 대조약물로 chlormezanone 15mg/kg을 경구투여하였다.

적출 장관에 대한 실험—적출 회장 및 미입신 흰쥐의 자궁에 대하여 수축작용시험을 실시하였다. 영양액은 Locke-Ringer 용액을 사용하고 수욕의 온도는 37°C로 하였다.

결과 및 고찰

급성독성—Table II에 나타난 바와 같이 인삼제제의 급성독성은 극히 적은 것으로 나타났으며 단지 인삼제제의 大用量을 복강투여시는 독성을 나타내었다. 즉 마우스에 1, 2, 3g/kg을 경구투여시 사망한 것은 한 마리도 없었고, 복강투여시의 LD₅₀은 up and down method에 따라 계산한 결과 2,988mg/kg 곧 179.28g/60kg이었다. 즉 이 양은 인삼제제 Table I 처방의 약 223배에 해당하는 양으로서 이로 보아 ginseng preparation의 급성독성은 극히 미약하다고 하겠다.

Table II—Acute toxicity of ginseng preparation

Species	Administration route	LD ₅₀ (mg/kg)
mouse	p. o.	3,000<
mouse	i. p.	2,988 ^{a)}

a) up and down method

진통작용—초산법에서 0.7% 초산 0.2ml/20g을 투여한 마우스에서는 17.25회의 writhing syndrome을 나타내었으나 인삼제제 300, 900mg/kg을 경구투여한 군에서는 각각 20.99, 18.44%의 억제율을 보였다. 그러나 control군과의 통계처리에서 유의성을 찾아볼 수 없었고 aspirin 100mg/kg을 경구투여한 군에서는 유의성을 나타내었다.

Table III—Antiwrithing effect of ginseng preparation

Treatment	Dose(mg/kg, p. o.)	No. of animals	Number of writhing	Inhibition(%)
control	—	8	17.25±2.45	
GP	300	8	13.63±3.23	20.99
GP	900	8	14.00±2.28	18.84
aspirin	100	8	3.50±1.01*	79.71

* p<0.01

미정압 자극법—Table IV에서 보는 바와 같이 인삼제제 300, 900mg/kg을 투여하였을 때 진통작용은 인정할 수 없었으며 aminopyrine 200mg/kg 투여의 경우에는 control군에 비하여 통계학적 유의성을 보였다.

Table IV—Analgesic effect of ginseng preparation

Treatment	Dose(mg/kg, p. o.)	No. of animals	No. of animals responded
control	—	6	0
GP	300	6	1
GP	900	6	0
Aminopyrine	200	6	3*

* p<0.05 in χ^2 -test

체온강하작용—마우스의 질대 직강온도 측정에 따른 인삼제제 300, 900mg/kg 투여시의 체온강하작용을 Table V에 나타내었다. 인삼제제 300mg/kg을 경구투여한 군에서는 체온강하작용을 나타내지 않았으며, 단지 900mg/kg을 경구투여했을 때 약간의 작용을 나타냈는데 작용의 유의성은 인정할 수 없었다.

Table V—Hypothermic effect of ginseng preparation

Treatment	Dose (mg/kg, p. o.)	No. of animals	Rectal temp. (°C, Mean±S. E.)						
			-0.5	0.5	1	1.5	2	3	4hr
control	—	8	37.48 ±0.20	37.46 ±0.30	37.44 ±0.14	37.08 ±0.31	37.01 ±0.24	36.93 ±0.21	36.81 ±0.17
GP	300	8	37.79 ±0.13	37.91 ±0.19	37.91 ±0.19	37.86 ±0.15	38.15 ±0.07	37.36 ±0.25	37.51 ±0.11
GP	900	8	37.56 ±0.30	36.85 ±0.18	46.91 ±0.26	36.75 ±0.28	36.61 ±0.30	36.14 ±0.41	36.41 ±0.33
aminopyrine	200	8	37.31 ±0.22	35.89 ±0.41	35.51 ±0.22	35.78 ±0.22	36.17 ±0.23	36.5 ±0.40	36.85 ±0.32

Hexobarbital-Na의 최면작용에의 영향—Hexobarbital-Na의 복강투여에 따른 최면효과를 control과 인삼제제 투여군을 비교하였다(Table VI). 인삼제제 투여군은 control군에 비

Table VI—Potentiating activity of ginseng preparation on hexobarbital-Na induced hypnosis

Treatment	Dose (mg/kg, p. o.)	No. of animals	Sleeping time	Potentiate of Hexb.-Na hypnosis (decrease%)
control	—	6	27.58±1.64	—
GP	300	6	13.16±3.27*	52.28
GP	900	6	3.95±0.87**	85.68

*p<0.01 **p<0.001

해 50~90% 정도의 수면시간의 감소를 나타내었다. 이는 인삼제제에 함유된 카페인에 의한 수면시간의 단축효과로 사료된다.

Pentetrazole경련에 대한 길항작용—Chlormezanone 15mg/kg을 투여한 군 20마리중에서 11마리가 경련을 억제하였으나, 인삼제제 300mg/kg은 물론 900mg/kg 용량에서도 경련의 억제를 전혀 인정할 수 없었다(Table VII).

Table VII—Effect on the pentetrazole induced convulsion of ginseng preparation

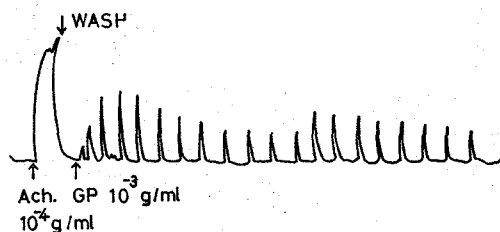
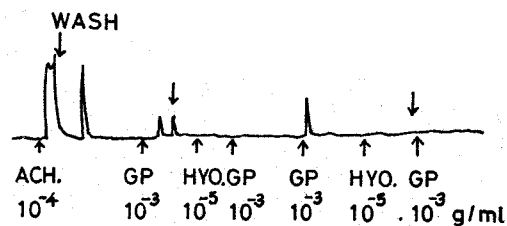
Treatment	Dose (mg/kg, p. o.)	No. of animals	No. of protection
control	—	20	0
GP	300	20	0
GP	900	20	1
chlormezanone	15	20	11*

*p<0.01 in χ^2 -test

적출장관에 미치는 영향—적출회장에서는 인삼제제 1×10^{-3} g/ml의 농도에 의하여 200mg 정도의 tension의 저하를 나타내었으나 acetylcholine의 수축작용에 대하여 1×10^{-3} g/ml의 인삼제제는 아무런 길항작용을 나타내지 않았다.

적출자궁에 대하여 인삼제제는 1×10^{-3} g/ml의 농도에서 주기적인 수축작용을 나타내었다 (Figure 1).

이 규칙적인 수축작용은 diphenhydramine에 의하여 길항되지 않았으나 hyoscyamine 10^{-5} g/ml의 전처치에 의하여 완전히 길항되었다(Figure 2).

**Figure 1**—Physiogram of uterotonic effect of ginseng preparation.**Figure 2**—Physiogram of uterotonic activity of ginseng preparation.

결 론

본 연구에서 사용한 인삼제제의 급성독성 및 일반약리의 결과는 다음과 같다.

1. 인삼제제의 급성독성은 마우스에 경구투여시 LD₅₀은 3g/kg 이상이었고 복강투여시의 LD₅₀은 2,988mg/kg이었다.
2. 인삼제제는 초산법 및 미정압자극법에 의한 통증을 억제하지 못하였으며 정상체온에도 역시 영향을 미치지 않았다.
3. 인삼제제중의 카페인에 의하여 수면시간이 단축되었다.
4. Pentetrazole에 의한 경련에 아무런 영향을 미치지 않았다.
5. 적출회장에서 약간의 평활근 이완작용을 나타내었으며, 적출자궁에서 주기적인 수축작용을 나타내었다.

문 헌

- 1) M. Fujita, H. Itokawa and S. Shibata, *Yakugaku Zasshi*, **82**, 1634 (1962)
- 2) S. Shibata, *Farumashia*, **7**, 392 (1971)
- 3) I.I. Brekhmann and I.V. Darpymov, *Annu. Rev. Pharmacol.*, **9**, 419 (1969)
- 4) M. Yamada, *Fol. Pharmacol. Jap.*, **52**, 390 (1955)
- 5) B.H. Han, M.H. park and S.C. Shin, *Kor. J. Pharmacog.*, **15**, 87 (1984)
- 6) R.O. Recknage and E.A. Glende Jr., *CRC Crit. Rev. Toxicol.*, **2**, 263 (1973)
- 7) B.A. Whittle, *Brit. J. Pharmacol.*, **22**, 246 (1964)
- 8) E. Hesse, *Arch. Exp. Pathol. u. Pharmacol.*, **158**, 233 (1930)
- 9) E.A. Swinyard, W.C. Brow and L.S. Goodmann, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **106**, 319 (1952)