

韓國產 夏枯草類의 藥物學的 研究(II)

中樞神經 및 利尿作用에 대하여

高 仁 玟 · 劉 承 兆 · 李 殷 芳*

成均館大學校 藥學大學 · *서울大學校 生藥研究所

Pharmacological Studies on *Prunellae Herba* and *Thesii Herba* (II)

On Central Nervous and Diuretic Actions

In Ja Ko, Seung Jo Yoo and Eun Bang Lee*

College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University, Suwon 170 and

*Natural Products Research Institute, Seoul National University, Seoul 110, Korea

Abstract—This study is an attempt to investigate the effects of the water extracts of the whole plants of *Prunella vulgaris* (Labiatae) and *Thesii chinense* (Santalaceae) on the acute toxicity, the activities on central nervous system and the diuretic action. The acute toxicities shown by LD₅₀ were estimated to be more than 3000 mg/kg p.o. and 1,000 mg/kg s.c. in the extracts of *Prunellae Herba* and *Thesii Herba*, respectively, in mice. The extracts at a dose of 2,000 mg/kg p.o. did not show any activities on central nervous system, *i.e.*, sedative, analgesic, hypothermic and anticonvulsant actions. The urination in rats was increased by 45.5% and 57.6% when 100mg/kg of each of the extracts were given orally. The results obtained revealed that the water extracts possessed weak diuretic actions without any of central nervous system activities. Furthermore, it is considered that the potassium in the extract may play a role in the diuretic action.

Keywords—*Prunellae Herba* · *Thesii Herba* · diuresis · central nervous system activity · acute toxicity

前報¹⁾에서 花夏枯草 및 土夏枯草의 물엿기스가 carrageenin 浮腫의 抑制作用 및 adjuvant誘發關節炎에 抑制作用이 있으며 白血球遊走 抑制作用이 없다는 것을 보고하였다. 本報에서는 이 두 生藥엿기스의 急性毒性, 利尿作用 및 中樞神經系에 대한 作用을 檢討하였다.

實驗 材料 및 方法

1. 實驗材料 및 實驗動物

1) 試料의 調製

試料는 前報¹⁾와 同一하게 처리하여 조제하였다

2) 試藥 및 器機

Strychnine nitrate는 Shionogi Pharm. Co. (Japan), pentetrazole은 Tokyo Kasei Co. (Japan), hexobarbital은 Teigoku Kagaku Shogyo Co. (Japan), piperine은 Sigma Co. (U.S.A.)의 제품을 사용하였고 기타 藥物은 藥典品을 사용하였으며 CMC현탁액은 0.9% NaCl 용액에 1%로 현탁시키어 사용하였다. 使用器機로서 atomic absorption는 spectrophotometer Instrumentation Lab.의 것을, electroshock장치는 Woodbury and Davenport의 장치를²⁾, rotarod장치는 Dunham등³⁾의 기기를 사용하였다.

3) 實驗動物

dd系 마우스 숫컷과 Sprague-Dawley系 흰쥐의 숫컷을 동일한 조건하에서 2주간 사육한 후 室溫 $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ 에서 실험하였다.

2. 實驗方法

1) 急性毒性

體重 17~22g인 7마리의 마우스를 1群으로 하여 藥液을 經口 및 皮下注射하고 72時間까지의 死亡數를 測定하여 急性毒性을 관찰하였다.

2) 中樞神經에 대한 作用

(1) 鎮靜作用

① Hexobarbital Sodium 睡眠時間에 미치는 影響

體重 17~22g의 7마리의 마우스를 1群으로 하여 藥液을 經口投與한 뒤, 1時間 後에 hexobarbital-Na 50mg/kg을 腹腔內注射하고 正向反射가 消失될 때로부터 回復될 때까지의 時間을 睡眠時間으로 하였다.

② Rotarod 시험

Dunham and Miya의 方法³⁾에 따라 直径 4cm의 回轉棒이 1분에 10회전 하도록 장치를 만들어 使用하였다.

이 回轉棒에서 1分以上 떨어지지 않고 걸디는 마우스를 따로 골라내어 3회 반복훈련을 시킨 다음, 그 10마리를 1群으로 하여 藥液을 經口投與하고 1시간 後에 rotarod test를 실시하였을 때 1分 以內에 떨어지는 마우스 數를 觀察하였다. 實驗은 2회 반복실시하여 정확성을 기하였다.

(2) 體溫下降作用

$22\pm 2^{\circ}\text{C}$ 의 溫度에서 6마리의 마우스를 1群으로 하여 digital전자체온계로 藥液을 經口投與한 30, 60, 90, 120, 180, 240分後의 直장온도를 測定하여 對照群과 比較하였다.

(3) 鎮痛作用

體重 17~22g의 마우스 6마리를 1群으로 하여 李等⁴⁾의 方法에 따라 實驗하였다. 즉 20% yeast를 꼬리에 皮下注射하고 1時間後에 藥液을 經口投與하였다. 經口投與後 1時間, 2時間, 3時間, 동안 꼬리에 압력을 加하여 머리를 돌려 通覺反應을 일으키는 것을 지표로 하여 그때의 압력을 測定하였다.

對照藥物로는 aminopyrine을 使用하였다.

(4) 抗痙攣作用

① 抗 pentetrazole痙攣作用

體重 17~22g의 7마리의 마우스를 1群으로 하여 藥液을 經口投與하고 1時間後에 Swinyard等⁵⁾의 方法에 따라 延髓興奮劑로서 pentetrazole 85mg/kg을 皮下注射하고 1時間동안 間代性痙攣의 有無를 觀察하였다. 이때 發生된 痙攣이 5초以上 지속될때 間代性痙攣을 일으키는 것으로 判定하였다.

② 抗 strychnine 痙攣作用

體重 17~22g의 7마리의 마우스를 1群으로 하여 藥液을 經口投與하고 1時間 後에 Araki等⁶⁾의 方法에 따라 脊髓興奮劑로서 strychnine nitrate 1.5mg/kg을 皮下注射한 後 30分동안 強直性痙攣에 의한 死亡數를 測定하였다.

③ 抗電氣痙攣作用

體重 17~22g의 마우스 7마리를 1群으로 하여 藥液을 經口投與하고 1時間 後에 Woodbury and Davenport方法⁷⁾에 따라 50mA, 60 cycle의 電流를 0.2초간 두 눈에 通電하였을 때 일어나는 強直性伸展性痙攣을 지표로 痙攣抑制效果를 判定하였다.

3) 利尿作用

體重 170~210g의 雄性 흰쥐 12마리를 1群으로 하여 Cummings等⁷⁾의 方法에 따라 실시하였다. 즉 花夏枯草의 물엿기스 및 메탄올엿기스를 經口投與하고 5時間과 24時間後에 各各의 尿量을 測定하였다. 對照藥物로는 hydrochlorothiazide를 使用하였다.

4) 試料중 칼리움의 定量

花夏枯草의 물엿기스와 메탄올엿기스 및 土夏枯草의 물엿기스와 메탄올엿기스를 각각 一定量씩 取하여 습식분해법으로 전처리하고 원자흡광분광계(wave length; 776.5nm, spectral band pass; 1, lamp current mA; 7, fuel and support; acetylene and air)를 使用하여 試料中の 칼리움을 定量 하였다.

結果 및 考察

1) 急性毒性

花夏枯草의 물엿기스 3,000mg/kg經口投與時

Table I. Acute toxicities of water extracts of *Prunellae* and *Thesii Herba* in mice

Extract	Dose (mg/kg)	Route of administration	No. died/No. treat.	LD ₅₀ (mg/kg)
Prunellae ext.	3,000	p.o.	1/7	>3,000
	1,000	s.c.	1/7	>1,000
Thesii ext.	3,000	p.o.	0/7	>3,000
	1,000	s.c.	0/7	>1,000

The time for observation was 72 hra. after dosing.

7마리중에 1마리가 死亡하여 LD₅₀은 3,000 mg/kg以上으로 나타났고 皮下注射時는 1,000mg/kg에서 7마리中에 1마리가 死亡하여 1,000mg/kg以上이었다.

土夏枯草의 물엿기스 3,000mg/kg을 經口投與時 7마리 모두 生存하여 LD₅₀이 3,000mg/kg以

上이었고 皮下注射時는 1,000mg/kg에서 7마리 모두 生存하여 LD₅₀은 1,000mg/kg以上으로 나타났다(Table I).

2) 中樞神經에 대한 作用

夏枯草의 물엿기스의 鎮靜, 正常體溫下降, 鎮痛作用, 抗痙攣에 관한 結果의 要約은 Table IV

Table IV. The effect of water extracts of *Prunellae* and *Thesii Herba* on central nervous system in mice

Activity	Method	Dose(mg/kg, p.o.)		Response*	
		Prunellae	Thesii	Prunellae	Thesii
I. Anticonvulsant	1. Pentetrazole shock	1,000	1,000	—	—
		2,000	2,000	—	—
	2. strychnine shock	1,000	1,000	—	—
		2,000	2,000	—	—
	3. maximal electroshock	1,000	1,000	—	—
		2,000	2,000	—	—
II. Sedative	1. hexobarbital-Na sleeping time	1,000	1,000	—	—
		2,000	2,000	+	—
	2. rotarod	1,000	1,000	—	—
		2,000	2,000	—	—
III. Hypothermic	1. rectal temperature	1,000	1,000	—	—
		2,000	2,000	+	—
IV. Analgesic	1. tail pressure	2,000	2,000	—	—

* Significant difference at $p < 0.05$ was shown to be positive.

Table V. The effect of water extracts of *Prunellae* and *Thesii Herba* on hexobarbital induced sleeping time of mice

Sample	Dose(mg/kg, p.o.)	No. of animals	Sleeping time(min)
Control	—	7	33.1±2.19
Prunellae ext.	1,000	7	38.3±2.23
	2,000	7	24.8±2.98* (25.1%)
Thesii ext.	1,000	7	25.8±4.21
	2,000	7	33.2±5.60
Chlorpromazine	3.5	7	65.6±9.43** (98.2%)

* Significantly different from the control group ($p < 0.05$)

** Significantly different from the control group ($p < 0.01$)

Table VI. Hypothermic effects of water extract of *Prunellae* and *Thesii Herba* in mice

Sample	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	Rectal temperature(°C.M±S.E.)						
			-0.5	0.5	1	1.5	2	3	4hr.
Control	—	7	38.2±0.14	37.2±0.26	37.4±0.17	37.3±0.09	37.3±0.13	37.2±0.16	37.1±0.15
<i>Prunellae</i> ext.	1,000	7	38.4±0.17	37.1±0.21	37.3±0.15	37.4±0.12	37.3±0.17	37.3±0.16	37.6±0.12
	2,000	7	38.3±0.13	36.4±0.39	36.7±0.53*	37.0±0.40	36.9±0.36	37.4±0.25	37.8±0.08
<i>Thesii</i> ext.	1,000	6	37.9±0.25	36.6±0.25	36.8±0.23	37.0±0.35	37.0±0.20	37.0±0.22	37.2±0.14
	2,000	7	38.0±0.22	36.4±0.40	37.0±0.18	36.9±0.28	37.1±0.19	37.4±0.18	37.2±0.21
Aminopyrine	200	7	38.5±0.11	34.5±0.16**	36.0±0.23**	36.9±0.17	37.0±0.19	37.2±0.48	37.7±0.20

* Significantly different from the control group (p<0.05)

** Significantly different from the control group (p<0.01)

에 표시한 바와 같다. 實驗結果가 對照群에 비하여 有意性있는 차이가 있을 때를 作用 陽性으로 하고 有意性인 差異가 없을 때를 作用 陰性으로 표시한 것이다. 抗痙攣作用에 있어서 花夏枯草 및 土夏枯草의 물엿기스 각각의 용량에서 抗痙攣作用을 나타내지 않았으며 鎮痛作用에 있어서 上記 用量의 投與時 痛症을 抑制하지 못하였다. 鎮靜作用에 있어서 花夏枯草의 물엿기스 2,000mg/kg 投與群은 有意性있는 睡眠時間의 단축을 보였다. (Table V)

또한 正常體溫 下降作用 實驗에서는 花夏枯草 2,000mg/kg 投與群에서 投與한 60分後에 有意

性 있는 體溫下降作用을 나타냈다. (Table VI)

3) 利尿作用

花夏枯草의 물엿기스 1,000mg/kg 投與群에서는 對照群에 비해서 增加率 45.5%의 利尿作用이 있었으나 有意性은 없었고 土夏枯草의 물엿기스 1,000mg/kg 投與群에서는 對照群에 비해서 增加率 57.6%의 利尿效果가 인정되어 有意性을 나타내었다. (Table. II)

4) 試料중 칼리움의 含量

花夏枯草의 물엿기스량은 17.13%이고 물엿기스중의 칼리움량은 9.59%, 건조한 植物體中の 칼리움량은 1.64%이었다.

Table II. Diuretic effect of water extracts of *Prunellae* and *Thesii Herba* in rats

Sample	No. of animals	Dose (mg/kg, p.o.)	Urine	Volume(ml, Mean±S.E.)
			0-5hrs	5-24hrs.
Control	12	—	3.3±0.5	9.9±0.8
<i>Prunellae</i> ext.	12	1,000	4.8±0.8 (45.5%)	9.9±1.1
<i>Thesii</i> ext.	12	1,000	5.2±0.5* (57.6%)	8.4±1.1
Hydrochlorothiazide	12	10	9.2±1.3**(78.8%)	8.7±1.0

* Significantly different from the control group (p<0.05)

** Significantly different from the control group (p<0.01)

Table X. Potassium contents in the extracts of *Prunellae* and *Thesii Herba*

Plant ext.	Solvent	Ext. yield(%)	K ⁺ /Ext.(%)	K ⁺ /dry plant(%)
<i>Prunellae</i> ext.	MeOH·marc·H ₂ O	6.00	9.14	0.55
	H ₂ O	17.13	9.59	1.64
<i>Thesii</i> ext.	MeOH·marc·H ₂ O	10.04	13.54	1.36
	H ₂ O	17.37	11.82	2.05

花夏枯草의 메탄올 추출잔사의 물엿기스량은 6.0%이고, 메탄올추출잔사의 물엿기스중의 칼리움량은 9.14%, 건조한 植物體중의 칼리움량은 0.55%이었다.

土夏枯草의 물엿기스의량은 17.37%이었고 물엿기스중의 칼리움량은 11.82%, 건조한 植物體中에는 2.05%의 칼리움이 함유되어 있었다.

土夏枯草의 메탄올 추출잔사의 물엿기스량은 10.04%이고, 이 엿기스중의 칼리움량은 13.54%, 건조한 植物體中에는 1.36%의 칼리움이 함유되어 있었다. (Table X)

花夏枯草의 물엿기스는 1,000mg/kg 用量에서 對照群에 比해서 45.5%의 利尿作用이 있었으나 有意性은 없었다.

朴等⁸⁾은 花夏枯草의 물엿기스 100mg/kg을 마우스에 皮下注射했을 때 114.3%의 利尿效果가 있었다고 報告하고 있다. 또한 菽庭⁹⁾ 등은 花夏枯草를 포함한 利尿生藥 33種에 對하여 利尿作用이 인정되지 않았다고 報告하였다. 그러나 土夏枯草의 물엿기스는 1,000mg/kg에서 對照群에 比해서 57.6%의 利尿作用으로 有意性있는 抑制作用을 나타내었다(Table II). 이들 利尿作用은 K⁺의 관련성을 고려할 수 있다.

이것으로 本 實驗結果와 他 報告^{8,9)}와 若干의 差가 있었는데 이것은 實驗溫度, 實驗動物, 藥物의 投與方法 및 投與量, 實驗時期 等の 差에 따른 利尿效果의 差를 代辯하는 것으로 생각된다.

利尿作用을 갖는 藥物과 細胞增殖에 抑制的으로 作用하는 藥物 등이 實驗的 炎症의 發生을 抑制한다는 報告¹⁰⁾도 있으며 Silvestrini¹¹⁾에 의해 chlorothiazide 20mg/kg을 皮下注射하였을 때 carrageenin edema에 對한 浮腫抑制作用이 있음이 報告되었기 때문에 利尿作用과 抗炎症作用과의 상관 관계도 고려할 수 있다.

花夏枯草와 土夏枯草는 모두 抗痙攣作用, 鎮靜作用, 體溫下降作用, 鎮痛作用 等の 中樞神經系에는 거의 影響을 미치지 않았으며 投與할 수 있는 최대량에서 毒性도 거의 없었다.

花夏枯草와 土夏枯草는 利尿作用, 抗炎症作用이 인정되었으며 急性 및 慢性炎症에는 花夏枯草, 利尿作用은 土夏枯草가 더욱 좋은 效果가

있었으며 利尿作用 및 抗炎症作用은 花夏枯草와 土夏枯草中에 함유되어 있는 칼리움염과 이들의 물엿기스중의 미지의 물질에 기인되는 것이라 생각된다.

結 論

한국에서 夏枯草로써 供用되고 있는 花夏枯草와 土夏枯草의 엿기스에 對하여 利尿效果 및 中樞神經系에 對한 影響을 검토한 바 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 花夏枯草의 물엿기스의 마우스에 대한 LD₅₀은 經口投與時 3,000mg/kg 以上이고 皮下注射時에는 1,000mg/kg 以上이었으며 土夏枯草의 물엿기스는 經口投與時 3,000mg/kg 以上이고, 皮下注射時에는 1,000mg/kg 以上이었다.

2. 花夏枯草의 물엿기스는 흰쥐에 대하여 45.5%의 尿量增加를 나타냈으며 土夏枯草의 물엿기스는 57.6%의 尿量增加를 나타냈다.

3. 花夏枯草 및 土夏枯草의 물엿기스는 마우스에 對한 鎮靜作用, 鎮痛作用, 抗痙攣作用이 인정되지 않았다.

4. 花夏枯草의 물엿기스는 마우스에 대한 體溫下降作用이 인정되었으나 土夏枯草의 물엿기스는 마우스에 대한 體溫下降作用이 인정되지 않았다.

〈1986년 5월 10일 접수 : 7월 15일 수리〉

文 獻

1. 高仁玟, 劉承兆, 李殷芳 : 生藥學會誌, 17, 232 (1986)
2. Woodbury, L.A. and Davenport, V.D.: *Arch. intern. Pharmawdyn.* 92, 97(1952).
3. Dunham, N.M. and Miya, T.S.: *J. Am. Pharm. Assoc. (Sci. Ed.)*, 46, 208(1957).
4. 李殷芳, 柳玫相 : 第33回 大韓藥學會 學術大會 抄錄集, p.91 (1984).
5. Swinyard, E.A., Brown, W.C. and Goodman, C.S.: *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 106, 319 (1952)
6. Araki, Y. and Veki, S.: *Japan. J. Pharmacol.* 22, 447 (1972).

7. Cummings, J.R., Haynes, J.D., Lipchuck, L.M. and Ronsberg, M.A.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **128**, 414 (1960).
8. 安榮蘭, 金學成, 朴正燮: 生藥學會誌, **9**, 99(1978)
9. 萩庭丈壽, 原田正敏: 生藥學雜誌, **17**, 6(1963)
10. 津田恭介, 野上 壽: 藥效의 評價(1), 地人書店, p. 225(1969)
11. Silvestrini, B.: In *Proceedings, an international symposium on nonsteroidal antiinflammatory drugs*, Milan, (1964) p.180, ICS 82, Excerpta Medica, Amsterdam,