

생쥐에서 5-Hydroxytryptophan에 의한 설사에 대한 각종 전통 생약 추출물의 억제효과

유재선 · 정전섭* · 이태희** · 손건호*** · 서홍원 · 송동근 · 김영희
한림대학교 의과대학 약리학교실, 천연의약연구소, *삼천당제약 중앙연구소,
경원대학교 한의과대학, *안동대학교 식품영양학과

Inhibitory Effects of Extracts from Traditional Herbal Drugs on 5-Hydroxytryptophan-Induced Diarrhea in Mice

Jae Sun Yoo, Jun Sub Jung*, Tae Hee Lee**, Kun Ho Son***, Hong Won Suh,
Dong Keun Song and Yung Hi Kim

Department of Pharmacology, College of Medicine, Institute of Natural Medicine, Hallym University,
Chunchon 200-702, *Sam-Chun-Dang Pharm. Co. Research Institute, Chunchon 200-160,
Oriental Medical College, Kyungwon University, Seongnam 461-701, *Department of Food and
Nutrition, Andong National University, Andong 760-749, Korea

Abstract—To find serotonin(5-hydroxytryptamine, 5-HT)-antagonizing activities in traditional herbal drugs, crude extracts from 66 kinds of traditional herbal drugs were randomly screened for inhibitory effects on 5-hydroxytryptophan(HTP)-induced diarrhea in mice. Intraperitoneal injection of 5-HTP(2.5 mg/kg) induced diarrhea in 92% of mice, when observed from 10 to 15 min after injection. Crude extracts(2 g/kg) from 66 kinds of traditional herbal drugs were orally pretreated for 1 h before 5-HTP injection. Of the 66 herbal drugs screened, Ephedrae Herba(麻黃), Cimicifugae Rhizoma(升麻), Anisi stellati Fructus(八角茴香), Aurantii Fructus(枳實), Polygalae Radix(遠志) showed the most potent inhibiting activities against 5-HTP(2.5 mg/kg)-induced diarrhea in mice. There are at least 3 possible mechanisms that would be responsible for the inhibitory effect of crude extracts on 5-HTP-induced diarrhea; 1) crude extract-induced inhibition of the activity of aromatic aminoacid decarboxylase catalyzing the conversion of 5-HTP to 5-HT, 2) crude extract-induced blockade of 5-HT receptor(s) in the gastrointestinal tract responsible for 5-HTP-induced diarrhea, 3) crude extract-induced inhibition of gastrointestinal activity, irrespective of 5-HT system. The exact mechanisms and molecules, responsible for the inhibitory effect of crude extracts on 5-HTP-induced diarrhea remain to be clarified.

Keywords—mice · 5-hydroxytryptophan-induced diarrhea · traditional herbal drugs · crude extracts

세로토닌(5-hydroxytryptamine, 5-HT)은 체내에서 식이, 수면, 생식, 생체리듬, 신경내분비조절 등의 매우 다양한 작용을 하고있다.¹⁾ 세로토닌 길항제의 임상적 이용으로서는 최근에 5-HT₃

수용체에 대한 길항제로 ondansetron이 개발되어 악성종양에 대한 화학요법시 발생하는 부작용인 구토의 억제제로서 사용되고 있으며,²⁾ 그외에도 세로토닌 길항제는 통증, 불안, 우울증, 정신분열증, 치매, 약물남용 등의 치료에 유용할 것이라고 주장되고 있다.³⁾ 본 연구에서는 전통 생약들 중에서 경구로 투여시 세로토닌 길항작용이 있는 식물이 있는지를 검색하고자 하였다.

검색 모델로서는 5-hydroxytryptophan(5-HTP)에 의한 설사 유발 억제효과를 살펴보았다. 즉, 세로토닌의 전구체인 5-HTP를 실험동물에게 주사하면, 이는 곧 체내에서 aromatic aminoacid decarboxylase에 의해 세로토닌으로 전환되며 이 세로토닌은 장관운동을 강력하게 자극하므로 동물은 설사를 하게 된다.⁴⁾ 본 연구에서는 이 반응을 이용하여 생약 추출물을 생쥐에게 경구로 먼저 투여한 다음, 5-HTP의 복강내 주사로 인한 설사가 투여된 생약에 의해 방지되는지를 검색하였다.

실험방법

생약의 추출 - 검색에 사용한 총 66가지의 생약(Table 1)은 춘천시내의 건재한약방에서 구입하였다. 검색에 사용한 대부분의 생약의 조추출물은 강 등⁵⁾의 방법으로 80% methanol 추출물을 제조하여 사용하였으나, 본 실험실에서 보유하고 있던 기존의 여러 생약의 다양한 조추출물(crude extracts)도 무작위 검색(random screening)의 차원에서 함께 검색하였다. 즉, 강활을 포함한 15종은 물추출물을 사용하였고, 맥문동을 포함한 6종은 80% methanol 추출물 및 물추출물 모두 사용하였다. 백모근은 50% methanol 추출물을 사용하였으며 지실은 80% ethanol 추출물을 사용하였다.

5-hydroxytryptophan(HTP)의 투여 - 25-30g 정도의 수컷 혹은 암컷 생쥐에게 생약 조추출액(crude extract)을 2 g/kg의 용량으로 경구로 투여하고 1시간 후에 5-HTP를 2.5 mg/kg의 용량으로 복강내 주사한 다음, 10분에서 15분 사이(5분 동안)에 설사의 발생 여부를 관찰하였다. 생약, 조추출액 2 g/kg는 10% dimethylsulfox-

ide(DMSO)를 함유한 증류수에 녹여 500 μ l/25 g의 용적으로 투여하였다. 각 검색 약물당 최소한 4마리의 생쥐를 사용하였다.

결과 및 고찰

생쥐에게 5-HTP를 2.5 mg/kg의 용량으로 복강내 주사하면 92%(총 130마리 중 119마리)에서 설사를 유발하였다. 동일 체적(250 μ l/25 g)의 생리식염수를 복강내 주사하면 12%(총 146마리 중 18마리)에서 설사를 유발하였다. 검색 생약의 조추출물을 2 g/kg의 용량으로 경구로 투여하고 1시간 후에 5-HTP를 투여했을 때, 66종의 생약 중에서 마황, 승마, 팔각회향, 지실, 원지의 조추출물이 가장 현저한 설사억제 활성을 나타내었다(Table 1). 이 중에서 원지 및 팔각회향이 투여된 생쥐는 자발성 운동성이 현저히 감소됨이 관찰되었다.

80% methanol 추출물 및 물추출물 모두 사용한 6종의 생약중에서 정향 및 청피는 80% methanol 추출물에서 상당한 활성을 보였으나, 물추출물에서는 활성이 없었다. 나머지 4종의 생약은 80% methanol 추출물 및 물추출물 모두 동일하게 효과가 없었다.

5-HTP는 체내에 주사하면 체내의 aromatic aminoacid decarboxylase에 의해 신속히 세로토닌(5-hydroxytryptamine)으로 전환되며, 이 세로토닌이 장관운동을 강력하게 자극함으로써 설사를 초래하게 된다. 5-Hydroxytryptophan 투여로 인한 설사유발이 경구로 투여된 생약추출물에 의해 차단되는지를 알아본 본 검사에 있어서 설사억제효과가 나타날수 있는 기전들로서는 첫째, 5-HTP를 체내에서 세로토닌으로 전환하는 aromatic aminoacid decarboxylase가 차단되거나, 둘째, 장관운동 자극에 관계되는 세로토닌 수용체가 차단되거나, 셋째, 생약 자체가 장관운동을 억제하는 경우 등이 생각될 수 있다.

본 검색결과, 가장 활성이 강한 생약중 하나인 마황은 그 성분 중 ephedrine 등의 교감신경유사물질(symptomimetics)의 활성으로 장관운동을 억제하여 5-HTP에 의한 설사반응이 억제되었을 가능성이 높다고 생각된다. 한편, 원지는

Table 1. Inhibitory effects of crude extracts from traditional herbal drugs on 5-hydroxytryptophan(HTP)-induced diarrhea in mice

Herbal drugs	no. of mice with diarrhea /no. of mice used in experiment	% of mice with diarrhea
Normal mice	18/146	12
5-HTP treated control mice	119/130	92
Acori Rhizoma* (석창포, 石菖蒲)	4/4	100
Albiziae Cortex (합환피, 合歡皮)	4/4	100
Alismatis Rhizoma (택사, 澤瀉)	4/4	100
Allii tuberosi Semen (가구자, 家韭子)	4/4	100
Anemarrhenae Rhizoma (지모, 知母)	3/4	75
Angelicae dahuricae Radix (백지, 白芷)	3/4	75
Angelicae gigantis Radix (당귀, 當歸)	12/18	66
Angelicae koreanae Radix* (강활, 羌活)	4/9	44
Anisi stellati Fructus (팔각회향, 八角茴香)	3/14	21
Araliae Radix (독활, 獨活)	10/16	63
Arisaematis Rhizoma (천남성, 天南星)	3/4	75
Asiasari Radix (세신, 細辛)	4/4	100
Atractylodis Rhizoma Alba (백출, 白朮)	3/4	75
Aurantii Fructus** (지실, 枳實)	1/4	25
Bambusae Caulis in Taeniis* (죽여, 竹茹)	7/10	70
Bombyx Batryticatus (백강잠, 白僵蠶)	4/4	100
Bupleuri Radix* (시호, 柴胡)	7/8	88
Caryophylli Flos (정향, 丁香)	5/10	50
Caryophylli Flos* (정향, 丁香)	7/8	88
Cimicifugae Rhizoma (승마, 升麻)	2/10	20
Cinnamomi Ramulus* (계지, 桂枝)	4/4	100
Citri immaturi Pericarpium (청피, 靑皮)	6/10	60
Citri immaturi Pericarpium* (청피, 靑皮)	4/4	100
Cnidii Rhizoma (토천궁, 土川芎)	3/4	75
Codonopsis pilosulae Radix (만삼, 蔓蔘)	4/4	100
Corydalis Tuber (현호색, 玄胡索)	4/4	100
Crataegi Fructus (산사, 山楂)	4/4	100
Cuscutae Semen (토사자, 菟絲子)	3/4	75
Cyperi Rhizoma* (향부자, 香附子)	3/4	75
Dioscoreae Rhizoma (산약, 山藥)	4/4	100
Dioscoreae Rhizoma* (산약, 山藥)	4/4	100
Dipsaci Radix (속단, 續斷)	3/4	75
Ephedrae Herba (마황, 麻黃)	2/10	20
Eucommiae Cortex (두충, 杜仲)	4/4	100
Foeniculi Fructus* (회향, 茴香)	8/10	80
Gastrodiae Rhizoma* (천마, 天麻)	4/4	100
Ginseng Radix (인삼, 人蔘)	3/4	75
Ginseng Radix* (인삼, 人蔘)	3/4	75
Gleditsiae Spina (조각자, 皂角刺)	4/4	100
Imperatae Rhizoma** (백모근, 白茅根)	3/4	75
Kalopanaxii Cortex* (해동피, 海桐皮)	7/10	70

Table 1. Continued

Herbal drugs	no. of mice with diarrhea /no. of mice used in experiment	% of mice with diarrhea
Leonuri Herba (익모초, 益母草)	4/4	100
Ligustici Rhizoma (고본, 藎本)	3/4	75
Ligustri Fructus (여정실, 女貞實)	4/4	100
Linderae Radix (오약, 烏藥)	3/4	85
Liriopis Tuber (맥문동, 麥門冬)	4/4	100
Liriopis Tuber* (맥문동, 麥門冬)	4/4	100
Lumbricus* (구인, 驅蛔)	10/14	71
Magnoliae Cortex (후박, 厚朴)	3/4	75
Menthae Herba (박하, 薄荷)	4/4	100
Morindae officinalis Radix (파극, 巴戟)	4/4	100
Myrrha* (몰약, 沒藥)	5/8	63
Paeoniae Radix (작약, 芍藥)	4/4	100
Phyllostachys Folium (죽엽, 竹葉)	4/4	100
Platycodi Radix (길경, 桔梗)	3/4	75
Pogostemonis Herba* (곽향, 藿香)	3/4	75
Polygalae Radix (원지, 遠志)	7/22	32
Polygonati Rhizoma (황정, 黃精)	4/4	100
Polygoni Radix (하수오, 何首烏)	3/4	75
Polygoni Radix* (하수오, 何首烏)	3/4	75
Ponciri Fructus Immaturus (지각, 枳殼)	4/4	100
Psoraleae Fructus (파고지, 破故紙)	4/4	100
Rehmanniae Radix (숙지황, 熟地黃)	4/4	100
Rubiae Radix (천초, 茜草)	3/4	75
Salviae Radix* (단삼, 丹蔘)	4/4	100
Scrophulariae Radix (현삼, 玄蔘)	4/4	100
Sileris Radix (방풍, 防風)	4/4	100
Sinapis Semen Alba (백개자, 白芥子)	7/8	88
Sinomeni Caulis et Rizoma* (방기, 防己)	3/4	75
Sparganii Rhizoma (삼릉, 三稜)	8/8	100
Vitidis Fructus (만형자, 蔓荊子)	5/10	50
Zedoariae Rhizoma (봉출, 蓬朮)	6/8	75

Crude extracts(2 g/kg, *p.o.*) were administered 1 h before 5-HTP injection(2.5 mg/kg, *i.p.*). All the crude extracts from traditional herbal drugs were 80% methanolic, except the followings; *, H₂O extract; **, 50% methanolic extract; ***, 80% ethanolic extract.

물추출물이 ³[H]-ketanserin을 이용한 radioligand receptor binding 실험에서 세로토닌-2 수용체에 친화력이 있음이 보고된 바 있으며,⁷⁾ 따라서 장관운동 자극에 관계되는 세로토닌 수용체가 차단되어 5-HTP에 의한 설사반응이 억제되었을 가능성이 높다고 사료된다.

본 연구결과에서 유효한 억제활성을 보인 생약

추출물들의 정확한 억제 기전과 그 유효성분은 앞으로 더 규명되어야 할 것으로 사료된다.

감사의 말씀 - 본 연구는 과학기술처 선도기술개발사업중 신동의약품개발의 지원에 의해 수행되었습니다.

<1995년 8월 29일 접수>

참고문헌

1. Cooper, J.R., Bloom, F.E. and Roth, R.H.: The Biochemical Basis of Neuropharmacology, 6th ed., Oxford University Press, New York, U.S.A., p. 338 (1991).
2. Cubeddu, L.X., Hoffman, I.S., Fuenmayor, N.T. and Finn, A.L.: Efficacy of ondansetron (GR38032F) and the role of serotonin in cis-platin-induced nausea and vomiting, *N. Engl. J. Med.*, **322**, 810 (1990).
3. Greenshaw, A.J.: Behavioural pharmacology of 5-HT₃ receptor antagonists: a critical update on therapeutic potential, *Trends Pharmacol. Sci.*, **14**, 265 (1993).
4. Woolley, D.W.: Convenient method for assay in vivo of antimetabolites of serotonin. *Proc. Soc. exp. Biol., N.Y.*, **98**, 367 (1958).
5. 강삼식, 김영호, 김진용, 노동석, 성열익, 성충기, 손건호, 정지형, 최재수: 표준엑스락 표준분획 제조법, 전통약물로부터 신약개발연구법, 서울대학교 천연물과학연구소, 서울, p. 9 (1993).
6. 정인원, 김승열, 김응국: 자연산물 정신병약제의 dopamine-2 및 serotonin-2 수용체 결합, *정신신경의학*, **31**, 856 (1992).