

느릅나무 수피 엑스가 흰쥐의 위염, 위궤양 및 발부종에 미치는 영향

이은방* · 김옥경 · 정춘식* · 정기화*
서울대학교 천연물과학연구소, *덕성여자대학교 약학대학
(Received September 27, 1995)

The Influence of Methanol Extract of *Ulmus davidiana* var. *japonica* Cortex on Gastric Erosion and Ulcer and Paw Edema in Rats

Eun Bang Lee*, Ok Kyung Kim, Chun Sik Jung* and Ki Hwa Jung*
Natural Products Research Institute, Seoul National University, Seoul 110-460, Korea
*College of Pharmacy, Duksung Women's University, Seoul 132-714, Korea

Abstract—The bark of *Ulmus davidiana* var. *japonica*(Ulmaceae) has been described in traditional books to have diuretic and laxative actions, to ameliorate edematous disease, and to be used in insomnia and gastrointestinal disorders. Thus this study was carried out to elucidate some of the pharmacological activities of the plant extracts. The results obtained in this experiment indicated that its methanol extract elicited remarkable inhibition of HCl · ethanol induced gastric lesion, Shay ulceration and gastric secretion. However, it showed no anti-inflammatory action. The acute toxicity of the extract was low, that is, the minimum lethal dose was more than 2000 mg/kg by oral administration in mice. The systematic fractionation of the methanol extract by hexane, ether, ethylacetate and butanol resulted in potent prevention of gastric erosion in butanol and water fractions.

Keywords □ *Ulmus davidiana* var. *japonica*, HCl-ethanol induced gastric lesion, Shay ulceration, Gastric secretion, Anti inflammatory action.

느릅나무(*Ulmus davidiana* var. *japonica*)는 느릅나무과(Ulmaceae)에 속하며 건조한 수피를 유피(榆皮) 또는 유백피(榆白皮)라 한다.^{1,2)} 이 느릅나무는 낙엽성 활엽교목으로 높이 30 m에 달하며 잎은 광란형 또는 타원형으로 밑은 썸기모양이고 길이는 3~12 cm로서 끝은 뾰족하며 톱니가 있다. 전국산야에 자생하며 지리적으로 일본, 중국, 만주에 분포한다. 이 유백피는 다량의 점액을 함유하고 있어 완하제로 쓰이며 한방에서는 치습(治濕), 자수보제(滋水補劑), 이뇨(利尿), 소종독(消腫毒)에 내복한다.^{3,4)} 느릅나무에 관한 연구는 잎의 기본 성분에 관한 연구, 표백효과에 관한 연구, 분화된

목질부와 살아있는 수피의 대사작용에 관한 연구가 행해졌고, 심재 추출물의 정량분석, 효소에 의한 가수분해, 셀룰로오스의 결정구조 연구 등이 보고되어 있다.⁵⁾

느릅나무는 민간에서 위염이나 위궤양 치료제로 널리 쓰이고 있다.⁶⁾ 이에 저자는 이 생약의 민간적 응용인 위염 및 위궤양에 대한 유효성과 한방적 응용인 소종독에 대한 유효성을 목표로 하여 실험을 실시하였다.

실험방법

재료 - 실험에 사용된 유백피는 6월에 진주에서 채집한 느릅나무의 수피(275 g)를 세절하여 95% 메탄올로 3~5시간 동안 수욕상에서 가열, 추출한 여액을 감압 농축하고, 건조시킨 고휘엑스(40 g)를 실험 재료로

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-740-8917 (팩스) 02-764-7497

하였다.

시약 및 기기 - 실험에 사용된 시약 중 carrageenan은 Cofenhagen Pectin Factory(Denmark)의 것을, sodium carboxymethylcellulose(CMC)는 Junsei Chemical Co.(Japan)의 것을 사용하였다. cimetidine은 중의제약의 주사액(에취-투 주, 200 mg/2ml)을, mefenamic acid는 유한양행의 폰탈 캡셀(250 mg/caps)을, aluminum phosphate는 보령제약의 Gelfos를 구입하여 사용하였다. 기타 시약은 시판특급 및 1급시약을 사용하였으며, 검액의 조제는 0.9% 식염수 혹은 1% CMC 용액에 현탁하여 투여하였다. 실험기기로서는 흰쥐의 발부종 측정에 plethysmometer(Ugo Basile, Italy)를 사용하였고, 원심분리기는 Du Pont Instrument의 Sorvall RT 6000을 사용하였다.

실험 동물 - 체중 20~30 g의 ddY계 수컷 생쥐와 체중 150~180 g의 Sprague-Dawley계 흰쥐를 20±2°C에서 2주 이상 사육하여 적응시킨 후 실험에 사용하였고, 따로 언급이 없는 한 고형사료(삼양사료)와 물을 충분히 공급하였다.

분획물의 제조 - 메탄올로 추출하여 얻은 고형엑스(40 g)를 소량의 메탄올로 녹여서 hexan-물로 용해하고 방치하여 hexan층을 모으고, 물층을 3~4회 hexan으로 추출하여, 위의 hexan층과 합하여 농축, 건조시켰다. (3.35 g) 남은 물층은 에테르로 상기와 같이 3~4회 추출하여 농축, 건조하여 에테르분획(1.8 g)을 얻었고, 다시 물층을 에틸아세테이트로 위와 같이 추출, 건조, 농축하여 에틸아세테이트분획(2.7 g)을 얻었고, 남은 물층은 다시 부탄올로 추출하여 부탄올분획(16.2 g)을 얻었고, 나머지 물층도 농축, 건조하여 물분획(12.5 g)을 얻었다. 염산·에탄올 유발 위손상 실험에서 이들 분획물의 용량은 이들의 수율에 비례해서 투여하여 실시하였다.

염산·에탄올 위손상에 대한 실험 - 체중 약 150~180 g의 수컷 흰쥐 6마리를 1군으로 하여, 24시간 이상 절식시킨 후, Mizui 등⁷⁾의 방법으로 실험하였다. 즉, 검체를 경구투여하고 30분 후에 염산·에탄올 용액(60% 에탄올에 150 mM HCl함유) 1 ml씩을 경구투여하고, 절수, 절식하에서 1시간 방치한 다음, 에테르로 치사시켜 위를 적출하고 2% 포르말린용액으로 위를 고정된 5분 후에 대만부를 절개하여 발생된 손상면적을 10배율의 현미경 하에서 눈금이 있는 접안렌즈를 사용하여 그 총화를 산출했다. 대조약물로는 cimetidine 혹

은 aluminum phosphate를 사용하였다.

Shay 궤양에 대한 실험 - 체중 약 150~180 g의 수컷 흰쥐 6마리를 1군으로 하여, 28시간 절식시키고, 유문결찰한 후 위손상을 Shay 등⁸⁾의 방법을 이용하여 검토하였다. 즉, 흰쥐를 에테르마취하에 개복하고, 유문을 결찰하여 검체 300 및 1000 mg/kg을 십이지장으로 주입하였다. 18시간이 지난 후 흰쥐를 에테르로 치사시켜 식도부위를 묶은 다음, 2% 포르말린 10 ml씩을 위내에 주입하여 고정시키고, 대만부쪽을 절개하여 발생된 궤양면적의 총화를 산출하였다. 위액의 pH도 측정하였다. 대조약물로 cimetidine을 사용하였다. 실험결과와는 다음과 같이 궤양 유발 억제 정도를 계산하였다.

궤양억제율(%)=

$$\frac{\text{궤양지수(대조군)} - \text{궤양지수(약물투여군)}}{\text{궤양지수(대조군)}} \times 100$$

위액분비에 대한 실험 - 체중 약 150~180 g의 흰쥐를 수컷 흰쥐 6마리를 1군으로 하여, 28시간 절식시킨 후 유문을 결찰하고, 위액 분비량을 Shay 등⁸⁾의 방법으로 측정하였다. 즉, 흰쥐를 에테르로 마취하여 개복하고, 유문부를 결찰한 후 검체 300 및 1000 mg/kg을 십이지장내로 즉시 주입한 다음 4시간 후에 에테르로 치사시켜 위를 적출하고 위액을 채취했다. 위액을 3000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 위액량(ml), pH 및 산도를 측정하였다. 산도는 0.1 N-NaOH로 phenol red를 지시약으로 하여 적정하였다. 대조약물로는 cimetidine을 사용하였다.

소염작용 실험 - Winter 등⁹⁾의 방법에 따라 carrageenan 부종 억제 실험을 하였다. 먼저 흰쥐의 발의 용적을 plethysmometer로 측정한다. 후 검체 300 및 1000 mg/kg을 경구투여하고, 30분 후에 흰쥐의 발바닥에 1% carrageenan-saline을 0.1 ml씩 피하주사하여 부종을 유발시키고, 1시간 간격으로 5회에 걸쳐 부종의 용적을 측정한다. 후, 검체 주사전의 용적을 표준으로 하여 그 증가율을 아래의 식에 따라서 부종억제의 정도를 계산하였다. 대조약물로는 mefenamic acid 100 mg/kg을 사용하였다.

$$\text{부종 증가율}(E) = \frac{V_t - V_n}{V_n} \times 100$$

Vt : carrageenan주사 후 일정시간 후의 발의 용적
Vn : carrageenan주사 직전의 발의 용적

Table I—The effect of *Ulmus davidiana* var. *japonica* extract on HCl · ethanol induced gastric lesion in rats

Treatment	Dose (mg/kg, po)	No. of animals	Lesion index (mm ² , M±S.E.)	Inhibition (%)
Control	-	6	68.3±21.0	-
MeOH ext.	300	6	47.4±16.9	30.6
	1000	6	0.3± 0.3**	99.5
Cimetidine	100	6	2.8± 4.1*	81.3

Significantly different from the control group (*: P<0.05, **: P<0.01)

Table II—The effect of fractions of *Ulmus davidiana* var. *japonica* cortex extract on HCl · ethanol induced gastric lesion in rats

Treatment	Dose (mg/kg, po)	No. of animals	Lesion index (nm ² , M±S.E.)	Inhibition (%)
Control	-	7	51.9±11.7	-
Hexane fr.	275	7	37.7±15.5	27.4
Ether fr.	148	7	29.3±13.6	43.5
EtOAc fr.	222	7	26.7± 8.2	48.6
BuOH fr.	1330	7	7.3± 3.1*	85.9
B ₂ O fr.	1026	7	3.9± 2.1*	92.5
Aluminum phosphate	1100	7	8.0± 4.2*	84.6

Significantly different from the control group (*: P<0.01)

Table III—The effect of *Ulmus davidiana* var. *japonica* cortex extract on gastric ulceration in pylorus-ligated rats

Treatment	Dose (mg/kg, id)	No. of animals	pH	Lesion index (mm ² , M±S.E.)	Inhibition (%)
Control	-	3(3)	4.1±0.8	80.3±34.0	-
MeOH ext.	300	5(1)	2.7±0.6	36.8±10.8	54.2
	1000	6	2.7±0.3	29.2± 9.2*	63.6
Cimetidine	100	6	2.3±0.3	21.9± 4.6**	72.7

Significantly different from the control group (*: P<0.05, **p<0.01)

The figures in parentheses indicate the number of died animals.

급성독성 - 체중 20~30 g인 수컷 생쥐 6마리를 1군으로 하여, 검액을 경구투여한 후 행동의 이상유무를 관찰하고, 72시간까지의 사망수를 측정함으로써 급성독성을 관찰하였다.

통계처리 - 실험결과는 Student's *t*-test를 이용하여 처리하고, *p*값이 0.05 이하일때를 통계적으로 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

염산·에탄올 위손상에 대한 작용 - 흰쥐에 검체를 경구투여하여 염산·에탄올 위손상에 대한 방어작용 실험의 결과는 Table I과 같다. Table I에서 메탄올 엑스 300 mg/kg을 경구투여했을 때에는 유의적인 억제 효과가 없었으나, 1000 mg/kg을 경구투여했을 때에는 위손상 지수를 99.5%나 감소시켜 유의성있는 억제를 나타내었고, cimetidine 100 mg/kg 경구투여시 보다 더 좋은

효과를 보였다. Table I의 결과를 토대로 메탄올층을 다시 헥산, 에테르, 에틸아세테이트, 부탄올로 분획하여 얻은 각 층을 가지고 염산·에탄올 위손상 실험을 한 결과는 Table II에 나타난 바와 같다. 즉, 각 층 중에서 부탄올층 및 물층에서 위손상 지수를 유의성있게 감소시켰으며, 부탄올층에서 85.9%, 물층에서 92.5%의 강력한 위손상 억제효과를 나타내었다. 이때에 각 분획물은 메탄올분획에서부터 얻은 수득물에 비해서 투여하여 실험을 실시하였으므로, 메탄올분획에서의 작용은 부탄올 및 물의 가용성 성분들에 의하여 작용이 나타남을 알 수 있었다.

Shay 궤양에 대한 작용 - Shay 궤양에 대한 실험결과는 Table III과 같다. 대조군으로 사용한 흰쥐 6마리 중에서 3마리가 천공으로 사망하였고, 검체 300 mg/kg 투여군에서는 1마리가 사망하였으며 1000 mg/kg 투여시에는 천공의 예가 없는 바, 본 검체로 인하여 천공된 동물의 수가 감소 되었음을 알 수 있었다.

Table IV— The effect of *Ulmus davidiana* var. *japonica* cortex extract on gastric secretion in pylorus-ligated rats

Treatment	Dose (mg/kg, <i>id</i>)	No. of animals	pH	Juice volume (ml/4 hrs)	Acid output (mEq/4 hrs)
Control	-	7	1.3±0.03	5.4±0.6	465.2± 6.25
MeOH ext.	300	7	1.4±0.02	5.2±0.3	476.5±53.2
	1000	7	1.7±0.05	3.2±0.5*	235.6±27.2**
Cimetidine	100	7	2.1±0.19	2.7±0.4**	121.2±21.3**

Significantly different from the control group (*: P<0.05, **: P<0.01)

Table V— The effect of *Ulmus davidiana* var. *japonica* cortex extract on carrageenan-induced edema in rat paw

Treatment	Dose (mg/kg, <i>po</i>)	No. of animals	Increase percentage (M±S.E.)				
			1	2	3	4	5 hr
Control	-	6	14.1±3.1	33.3± 5.7	39.6±2.2	46.2± 2.2	49.6±7.0
MeOH ext.	300	6	20.9±5.0	31.0± 4.9	34.8±5.4	40.3± 6.7	42.4±7.9
	1000	6	20.8±5.1	38.4±10.6	43.7±9.7	42.6±40.1	39.0±8.1
Mefenamic acid	100	6	8.3±1.4	17.7± 2.2*	19.2±3.5*	24.9± 4.3**	26.2±4.4*

Significantly different from the control group (*: <0.05, **: P<0.01)

Table IV— Acute toxicity of methanol extract of *Ulmus davidiana* var. *japonica* cortex

Animal	Sex	No. died/No. treated	Minimum LD (mg/kg, <i>po</i>)
Mice	male	0/6	>200

또 레양지수가 현저히 억제되었음을 볼 수 있으며 1000 mg/kg을 투여하였을 때는 63.6%의 억제로서 대조군에 비하여 유의성 있는 차이가 인정되었다. cimetidine 100 mg/kg 투여시에는 72.7%의 유의성 있는 억제이었다.

위액분비에 대한 작용 - 흰쥐를 유문결찰한 후 채취한 위액에 대한 실험결과는 Table IV와 같다. 검체 300 및 1000 mg/kg을 경구투여시 pH의 영향은 나타나지 않았고, 위액분비량과 산배출은 검체 1000 mg/kg 투여시 유의성있는 감소를 나타내었다. 대조약물인 cimetidine 투여시에도 유의성있는 억제를 나타내었고 본 검체보다 더 강하였다.

소염작용 - carrageenan으로 유발시킨 부종에 대한 억제효과에 대한 실험결과는 Table V와 같다. 검체 300 및 1000 mg/kg 투여군에서 carrageenan 주사 후 각시간에서 부종을 억제하지 못하였다. 반면 mefenamic acid 100 mg/kg 투여군은 carrageenan 주사 후 4, 5시간에서 유의성있는 억제 효과가 나타났다.

급성독성 - 검체 투여 후 72시간까지의 사망수를 급성독성 실험의 결과는 Table VI과 같다. 검체 2000 mg/kg를 수컷 생쥐에 경구투여시 6마리 중 1마리도 사망하지 않아 이 검체의 최소 치사량은 2000 mg/kg이

상으로 나타났고, 이때 동물의 행동이상도 전연 관찰할 수 없었다.

고 찰

우리나라 한약(생약)규격집에서는 *Ulmus macrocarpa* Hance의 수피를 유백피라 하고¹⁰⁾, 일본에서는 *Ulmus davidiana* var. *japonica*의 수피를 유백피라고 하고²⁾ 중국에서는 *Ulmus pumila* L.의 주피(周皮)를 제거한 수피나 근피를 유백피라 한다.⁴⁾ 이러한 3가지 학명의 유백피에 대한 실험적 유효성에 관한 연구는 하나도 찾아 볼 수 없었다. 본 실험에서 유백피의 메탄올 엑스는 염산·에탄올 유발 위염을 1000 mg/kg의 경구투여에서 유의성 있는 억제작용을 나타내었고, 유문결찰시의 위액분비 및 산분비도 유의성 있는 억제작용을 나타내었고, 또, Shay 레양 실험에서 1000 mg/kg을 경구투여시에 63.6%의 레양지수 감소 효과를 나타내었다. 이상의 결과는 이 유백피의 메탄올 엑스가 실험적 위염 및 위레양의 현저한 억제작용이 있으며, 그 기전의 일부는 위액분비 억제작용과 관련이 있는 것임을 알 수 있었다. 이 엑스를 용매에 의한 계통적 분획에서 물분획이 염산·에탄올로 유발시킨 위염에서 가장 강력한 억제작용이 있는 바, 실제로 유백피에는 많은 점액질이 함유되어 있고, 이는 물에 가장 잘 녹는 물질이므로 이 물층에서 가장 강력한 효능을 나타낸 것은 점액질의 역할이 큰 것으로 추정되는 바이다.

문헌

- 1) 김일혁 외: 약품식물학 각론, 개정판, 한국 학습교재사, 서울 p. 13 (1982).
- 2) Mibashi, H.: Illustrated Medicinal Plants of the World in Color, Kokuryukan Co. Ltd., Tokyo, p. 19 (1988).
- 3) 육창수: 한국약품식물자원도감, 진명출판사, 서울, p. 77 (1981).
- 4) 상해과학기술출판사 소학관편: 중약대사전, 제4권, (주)소학관, 동경, p. 2592 (1985).
- 5) 채영복 등: 한국화학연구소, 한국유용자원총람, 서울, p. 949 (1988).
- 6) 문화방송편저: 한국민간요법대전, 금박출판사, 서울, p. 57 (1987).
- 7) Mizui, T. and Doteuchi, M.: Effect of polyamines on acidified HCl · ethanol induced gastric lesion in rats. *Japan. J. Pharmacol.* **33**, 939 (1983).
- 8) Shay, H., Komarov, S. A., Fels, S. S., Merance, D., Gruenstein, M. and Siplet, H.: A simple method for the uniform production of gastric ulceration in rats, *Gastroenterology* **5**, 43 (1945).
- 9) Winter, C. A., Risley, E. A. and Nuss, G. W.: Carrageenan-induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **111**, 544 (1962).
- 10) 지형준, 이상민 편저: 대한 약전외 한약(생약)규격집 주해, 한국메디칼 인덱스사, 서울 p. 295 (1988).