

## 대황류생약의 혈소판응집억제작용

고성권<sup>†</sup> · 이승목\* · 황완균  
중앙대학교 약학대학, \*일양약품 중앙연구소  
(Received March 10, 1999)

### Effects of Rheum Plants on Blood Platelet Aggregation

Sung Kwon Ko, Seung Mok Lee\* and Wan Kyunn Whang  
College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea  
Ilyang Central Research Institute, Kiheung 449-900, Korea\*

**Abstract**—In order to clarify the anti-Ohyul activity of rhubarb, we investigated the effects of water extract from rhizomes of four different rhubarb on blood platelet aggregation induced by arachidonic acid, ADP, collagen and PAF *in vitro*. The cultivated Korean rhubarb rhizomes (*Rheum undulatum*) exhibited the most potent inhibitory action on the aggregation induced by arachidonic acid and also among the four fractions, stilbene components containing part showed strong inhibitory action. These inhibitory effect may partially contributed to anti-Ohyul activity of rhubarb.

**Keywords** □ Platelet aggregation, *Rheum undulatum*, cultivated Korean rhubarb rhizomes, stilbene components.

대황은 동양뿐만 아니라 서양에서도 오래 전부터 자주 써오던 한약으로, 동양의 의서 및 본초서인 「神農本草經」, 「名醫別錄」, 「本草綱目」, 「東醫寶鑑」에 어혈, 혈폐, 황달, 복통, 실열, 변폐 등이 효능으로 기술되어 있고 서양에도 고대 그리스의 의학자인 Dioscorides의 「De Materia Medica」에도 신경통, 천식, 변비 등이 효능으로 기록되어 있다. 동양과 서양의 의서의 효능을 현대의약학적으로 해석하면, 소염, 해열, 혈진, 진정, 변비, 하리 등에 사용하였던 생약으로 보여진다.<sup>1)</sup>

한편, 대황의 주요한 한방처방을 검토해보면, 大黃牡丹皮湯, 桃核承氣湯은 어혈, 염증에, 三黃瀉心湯, 大柴胡湯은 해열, 진정, 진통, 염증에, 大承氣湯은 변비에, 通導散은 어혈, 아토피성 피부염 등에, 현대임상에도 응용되어지고 있다. 따라서 대황은 오래 전부터 사하제 뿐만 아니라, 혈조어혈에 쓰던 중요한 한약임을 알 수 있다.<sup>2)</sup>

대황의 분류 및 지금까지의 약리학적 연구로는 Pal-

matum계 대황은 중국의 사천성, 청해성, 감숙성의 고산대에서 자생하는 *Rheum palmatum*, *Rheum tanguticum*, *Rheum officinale*와 백두산 주변 고산대에서 야생하는 *Rheum coreanum* 즉 장군풀을 기원으로 하는 대황으로서 사하활성<sup>3)</sup>을 중심으로 질소대사 개선에 관한 연구,<sup>4)</sup> 신질환 개선에 관한 연구,<sup>5)</sup> 항정신작용에 관한 연구,<sup>6)</sup> 항균작용에 관한 연구,<sup>7)</sup> 진통작용에 관한 연구<sup>8)</sup> 등이 보고되어있다.

Rhaponticum계 대황은 한국의 충청, 강원, 경북 등의 저지대에서 재배하는 *Rheum undulatum* 즉 종대황과 *Rheum rhaponticum*, *Rheum emodi*, *Rheum webbianum*, *Rheum franzenbachii* 등을 기원으로 하는 대황으로서 진경작용에 관한 연구,<sup>9)</sup> 항종양작용에 관한 연구,<sup>10)</sup> 항알러지, 항염증에 관한 연구,<sup>11)</sup> 항보체활성에 관한 연구<sup>12)</sup> 등이 보고되어있다.

이상과 같이 Palmatum계 및 Rhaponticum계에 대한 여러 약리활성 연구가 실시되었으나, 구어혈작용에 대한 약리연구가 없음에 착안하여 대황의 구어혈작용에 대한 체계적인 연구와 나아가서 우리 나라에서 재배되

<sup>†</sup> 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
(전화) 02-820-5611 (팩스) 02-820-5595



Fig. 1 — Four rhubarb rhizomes used in experiments.

고있는 천연물자원의 개발적인 측면에서 한국산 재배 대황의 항혈전작용 연구의 일환으로 혈소판응집 억제 작용실험을 실시하였다.

### 실험방법

**실험재료 및 기기** - 한국산 재배대황(*Rheum undulatum*)은 1996년 5월 충청북도 청주시방에서 재배하는 생대황 근경을 채취하였고, 중국산 대황[감속성산 금문대황(*Rheum palmatum*), 사천성산 대황(*Rheum officinale*), 광동성산 대황(*Rheum officinale*)]은 일본 오사카 소재 일본분말주식회사로부터 구입하여 식물형태학적 검정을 거쳐 세절하여 사용하였다. 기기는 whole blood aggregometer(Chrono-log corporation)를 사용하였다.

**시약** - 혈소판응집제로서 arachidonic acid(Sigma), collagen(Chrono-log), ADP(Sigma), PAF(Sigma)를 사용하였다.

**엑스의 조제 및 분획** - 한국산 재배대황과 3종의 중국산 대황의 건조근경 120 g을 정제수로 2시간씩 2회 반복 추출하고, 감압농축후 동결건조하여 water 엑스를 얻었고, 한국산 재배대황 water 엑스 50 g을 Sephadex LH-20 column으로 chromatography를 실시, 용매 MeOH을 증량시키며 100% H<sub>2</sub>O로부터 100% MeOH순으로 용출시켜 fraction 1(25.8 g), 2(3.2 g), 3(8.0 g), 4(8.3 g)를 분획하였다.

**혈소판응집억제 활성의 측정** - 토끼(Newzealand white rabbit)를 pentobarbital sod. (30~40 mg marginal ear vein, *i.v*)로 마취시키고 경동맥으로부터

채혈한 혈액에 trisodium citrate(3.8%)을 1/10량 가하여, 1200 rpm으로 10분간 원심분리하여 상층을 다혈소판혈장(PRP)으로 하였다. 그리고 하층을 3000 rpm으로 30분간 원심분리하여 그 상층을 결핍혈소판혈장(PPP)으로 취했다.

혈소판응집 억제실험은 Born<sup>13)</sup>의 방법에 준해서 aggregometer(Chrono-Log corporation사)를 사용하여 측정하였다. 부속의 큐벳에 PRP를 315  $\mu$ l를 분주하고, 37°C, 1200 rpm으로 3분간 보온교반한후 sample 또는 control을 5  $\mu$ l 첨가하였다. 그리고 3분간 응집제 (arachidonic acid 100  $\mu$ M, collagen 10  $\mu$ g/ml, ADP 20  $\mu$ M, PAF 2 ng/ml)를 10  $\mu$ l 첨가하였다. 측정은 혈소판응집에 따라 발생하는 PRP의 흡광도의 변화를 경시적으로 기록하였다. 혈소판응집에 대한 sample의 억제작용은 control첨가시의 최대응집에 대한 sample첨가시의 최대응집의 비로부터 sample의 억제율을 구했다.

$$\text{억제율(\%)} = \left( 1 - \frac{\text{sample의 최대응집}}{\text{control의 최대응집}} \right) \times 100$$

### 결과 및 고찰

4종의 대황류 생약의 arachidonic acid, collagen, ADP, PAF에 의한 혈소판응집억제 실험에서 한국산 재배대황(*Rheum undulatum*)의 water 엑스가 arachidonic acid에 의한 혈소판응집을 250  $\mu$ g/ml의 용량에서 100%의 강한 억제작용을 나타냈으나, collagen, ADP, PAF에 의한 혈소판응집에서는 억제작용을 나타내지 않았다. 또한, 중국산 대황인 광동성산 대황(*Rheum officinale*), 감속성산 금문대황(*Rheum palmatum*), 사천성산 대황(*Rheum officinale*)의 water 엑스는 arachidonic acid, collagen, ADP, PAF에 의한 혈소판응집을 어느것도 억제하지 못했다. 그러나 대조약물인 aspirin은 arachidonic acid에 의한 혈소판응집을 0.1 mM의 용량에서 90%의 강한 억제작용을 나타냈다. 따라서 한국산 재배대황(*Rheum undulatum*) water 엑스의 혈소판응집 억제작용에는 arachidonic acid cascade대사계가 관여하는 것으로 추정할수 있었다.

이와 같이 한국산 재배대황(*Rheum undulatum*)이 중국산 대황보다 강력하게 arachidonic acid에 의한 혈소판응집 억제작용을 나타냈다. 한국산 재배대황(*Rheum*

**Table I**—Effects of various rhubarb rhizomes and aspirin on PAF, arachidonic acid, ADP, collagen-induced blood platelet aggregation

Treatment	Conc.	PAF (2 ng/ml)		Arachidonic acid (100 µM)		ADP (20 µM)		Collagen (10 µg/ml)	
		A	B	A	B	A	B	A	B
Control		57±2.1		49±2.5		55±1.0		73±1.2	
한국산대황 (µg/ml)	100	69±2.1	-21	36±1.1	27	45±1.1	18	70±1.6	4
	250	68±2.1	-19	0	100	49±1.6	11	64±1.1	12
광동산대황 (µg/ml)	100	62±1.6	-9	62±1.8	-27	51±2.3	7	64±2.0	12
	250	59±1.8	-4	33±5.0	33	48±1.8	13	64±2.0	12
Control		57±2.5		50±2.3		30±2.3		57±1.0	
감속산대황 (µg/ml)	100	53±1.0	7	49±2.5	2	34±1.1	-13	61±2.8	-7
	250	56±2.8	2	48±2.7	4	29±1.0	3	51±1.6	11
사천산대황 (µg/ml)	100	52±2.1	9	52±2.7	-4	34±1.6	-13	57±2.3	0
	250	53±2.7	7	48±2.1	4	26±1.0	13	52±3.0	9
Aspirin (mM)	0.01							56±3.0	2
	0.025							33±3.0	42
	0.05	54±3.4	5	11±3.0	78				
	0.1	53±4.8	7	5±1.8	90	32±1.4	-7		
	0.2					30±1.4	0		

Each value represents the mean±S.E. of 4 experiments.  
A: Aggregation (%), B: Inhibition (%).

**Table II**—Effects of fraction from cultivated Korean rhubarb rhizomes on arachidonic acid and collagen-induced blood platelet aggregation

Treatment	Conc. (µg/ml)	Arachidonic acid (100 µM)		Collagen (10 µg/ml)	
		Aggregation (%)	Inhibition (%)	Aggregation (%)	Inhibition (%)
Control		50±2.3		57±1.1	
F1 fraction	100	49±1.4	2	59±5.0	-4
	250	50±3.4	0	51±2.1	11
F2 fraction	100	56±4.1	-12	61±5.0	-7
	250	50±3.2	0	56±4.4	2
Control		64±3.5		64±3.9	
F3 fraction	50	52±2.3	19	52±3.4	19
	100	44±1.1	31	46±1.6	28
	250	29±1.4	55	34±2.1	47
	500			13±1.8	80
F4 fraction	0.1	51±3.4	20		
	0.4	0	100		
	1.6	0	100		
	100			55±3.5	14
	250			31±1.0	52
	500			0	100

Each value represents the mean±S.E. of 4 experiments.

*undulatum*)의 혈소판응집 억제활성분획을 탐색할 목적으로, 각 분획을 대상으로 실시한 혈소판응집 억제실험에서 stilbene유도체를 다량 함유한 fraction 4 (F4)가 arachidonic acid에 의한 혈소판응집을 0.4 µg/ml의 용량에서 100%의 강한 억제작용을 나타냈으며, col-

lagen에 의한 혈소판응집에서 250 µg/ml의 용량에서 52%의 억제작용을 나타냈다. 또한 anthraquinone을 다량 함유하고 stilbene을 소량 함유하고 있는 fraction 3 (F3)가 arachidonic acid에 의한 혈소판응집을 250 µg/ml의 용량에서 55%의 억제작용을 나타냈으며,

collagen에 의한 혈소판응집에서 500 µg/ml의 용량에서 80%의 억제작용을 나타냈다.

이와 같은 결과는 한국산 재배대황 water엑스와 stilbene유도체를 다량 함유하고 있는 분획이 강력한 혈소판 응집억제작용을 갖는다는 것을 확인 할 수 있었다.

## 결 론

대황는 정품대황으로 금문계(Palmatum계)인 *Rheum palmatum*, *Rheum tanguticum*, *Rheum officinale*를 사용하고 있고, 비정품대황으로 토대황계(Rhaponticum계)인 *Rheum undulatum*, *Rheum franzenbachii*를 대용품으로 사용하여 왔으나, 대황의 구어혈작용에 대한 약효해명적 차원에서 실시한 금문 대황류 생약의 혈소판 응집억제실험에서 비정품대황인 한국산 재배대황(*Rheum undulatum*)이 정품대황인 중국산 대황보다 강력한 혈소판응집 억제작용을 나타내므로서, 구어혈작용에 사용하는 경우에는 토대황계 대황이 금문계대황보다 좋은 효과를 기대할 수 있으며, 특히 우리 나라에서는 저지대에서 재배가 가능하고 자원적으로 풍부하므로 새로운 생약자원으로의 이용이 충분하다. 또한 stilbene유도체를 다량 함유한 분획이 강한 억제작용을 나타내므로서 토대황계의 특징적인 성분인 stilbene유도체가 한국산 재배대황의 혈소판 응집억제작용의 유효성분으로 생각되며, 이와 같은 결과는 대황의 구어혈작용의 약효해명에 일부 기여하는 것이라고 생각한다.

## 문 헌

- 1) 難波恒雄 : 和漢藥百科圖鑑(I), 保育社, p. 16 (1993).
- 2) 谿 忠人 : 漢方藥의藥能と藥理, 南山堂, p. 143 (1992).
- 3) Miyamoto, M., Imai, S., Shinohara, M., Fusio-ka, S. : Studies on the purgative substance I,

isolation of sennoside A, one of the most active principles from rhubarbs. *Yakugaku Zasshi* **87**(9), 1040 (1967).

- 4) Shibutani, S., Nagasawa, T., Oura, H. : Effect of rhubarb (*Rhei Rhizoma*) extract on urea nitrogen and amino acid metabolism after the administration. *Yakugaku Zasshi* **100**(4), 434 (1980).
- 5) Yokozawa, T., Zheng, P. D., Oura, H. : Effect of extract from *Rhei Rhizoma* on adenine-induced renal failure in rats. *Chem. Pharm. Bull.* **31**(8), 2762 (1983).
- 6) 植木昭和 : 대황성분 RG-tannin의 항정신작용. 和漢醫藥學會誌 **2**, 502 (1985).
- 7) 春田良典 : 和漢藥 symposium. **16**, 1 (1983).
- 8) Darias, V. : Analgesic activity of some phenolic components in rhubarb. II *Farmaco* (Ed, Sci.) **33**, 460 (1987).
- 9) Chandhari, M., Jain, G. K., Sarin, J. P., Khanna, N. M. : Spasmolytic principle from *Rheum webbianum*. *Indian Journal of Chemistry* **22B**, 1163 (1983).
- 10) Ryu, S. Y., Choi, S. U., Lee, C. O., Lee, S. H., Ahn, J. W and Zee, O. P. : Antitumor activity of some phenolic components in plants. *Arch. Pharm. Res.* **17**(1), 42 (1994)
- 11) Kubo, M., Ko, S. K., Harima, S., Matsuda, H., Kim, I. H. : Study on anti-Oketsu activity of rhubarb I. Pharmacological efficacy of rhubarb (*Rheum undulatum* L.) cultivated in Korea. *Journal of Traditional Medicines* **14**, 237 (1997).
- 12) Oh, S. R., Rhu, S. Y., Park, S. H., Jung, K. Y., Lee, I. S., An, K. S., Lee, J. J., Lee, H. K. : Anticomplementary activity of stilbenes from medicinal plants. *Arch. Pharm. Res.* **21**(6), 703 (1998).
- 13) Born, G. V. R., Cross, M. J. : *J. Physiol.* **168**, 178 (1963).