

## Carrageenan 유발 족부종에 미치는 종대황 스틸벤 유도체의 효과

고성권 · 신차균<sup>1</sup> · 이학성<sup>1</sup> · 한성태<sup>1</sup> · 양병욱<sup>1</sup> · 임병옥 · 정성현<sup>2\*</sup>  
중앙대학교 인삼산업연구센터, <sup>1</sup>중앙대학교 생명공학과, <sup>2</sup>경희대학교 약학대학

### Effect of Stilbene Derivatives from *Rheum undulatum* on Carrageenan-Induced Acute Edema in Rats

Sung Kwon Ko, Cha Gyun Shin<sup>1</sup>, Hak Sung Lee<sup>1</sup>, Sung Tai Han<sup>1</sup>, Byung Wook Yang<sup>1</sup>,  
Byung Ok Im, and Sung Hyun Chung<sup>2\*</sup>

Korea Ginseng Institute, Chung-Ang University, Ansong 456-756, Korea

<sup>1</sup>Dept. of Biotechnology, Chung-Ang University, Ansong 456-756, Korea

<sup>2</sup>School of Pharmacy, Kyung-Hee University, Seoul 130-701, Korea

**Abstract** – In order to examine the anti-ohyul (anti-thrombosis, anti-inflammatory) activity of rhubarb, we investigated the effects of stilbene derivatives obtained from rhizomes of *Rheum undulatum* on the carrageenan-induced hind paw edema in rats. Administration of stilbene aglycon (rhapontigenin) at doses of 50 and 100 mg/kg exhibited the anti-edema effect in dose dependent manner and stilbene glycosides (rhaponticin, piceatannol-3'-O-β-D-glucopyranoside) at a dose of 100 mg/kg also showed inhibitory effect on the carrageenan-induced edema. These inhibitory effects may ascribed, at least in part, to the anti-ohyul activity of rhubarb.

**Key words** – Carrageenan, *Rheum undulatum*, stilbene derivatives, rhapontigenin, rhaponticin, piceatannol-3'-O-β-D-glucopyranoside

대황은 동양에서 가장 오래된 본초서인 신농본초경에 어혈, 혈폐, 황달, 복통, 실열, 변폐 등이 효능으로 기술된 이래로 오늘날까지 중요한 한약재로 사용되어 왔고, 서양에도 고대 그리스의 의학자인 Dioscorides의 『De Materia Medica』에도 신경통, 천식, 변비 등이 효능으로 기록되어 있다. 동양과 서양의 의서에 명시된 효능을 현대의약학적으로 해석하면, 소염, 해열, 혈전, 진정, 변비, 하리 등에 사용하였던 한약으로 사료된다.<sup>1)</sup>

한편, 대황의 주요한 한방처방으로, 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>

대황에 대한 지금까지의 약리학적 연구로는 금문계 대황으로서 사하활성<sup>3)</sup>을 중심으로 질소대사 개선에 관한 연구,<sup>4)</sup>

신 질환 개선에 관한 연구,<sup>5)</sup> 항진통작용에 관한 연구<sup>6)</sup> 등이 보고되어 있다. 토대황계 대황은 진경작용에 관한 연구,<sup>7)</sup> 항종양작용에 관한 연구,<sup>8)</sup> 항알러지, 항염증에 관한 연구,<sup>9)</sup> 항보체활성에 관한 연구<sup>10)</sup> 등이 보고되어 있다.

한편, 대황의 구어혈작용에 대한 연구로서 종대황 엑스와 대황 stilbene 유도체가 대조약물인 aspirin보다 저 농도에서 혈소판응집을 강력히 억제<sup>11)</sup>하였고, 항알러지 작용<sup>12)</sup>도 나타낸다고 보고하였다.

이상과 같이 대황 및 stilbene 유도체에 대한 여러 약리활성 연구가 실시되었으나, 대황의 구어혈작용연구의 일환으로 항염증작용에 대한 종대황엑스의 활성연구는 이루어졌으나, 성분 수준의 연구가 진행되지 않았음에 착안하여 종대황 스틸벤 유도체의 carrageenan 유발 족부종에 미치는 영향을 검토하고자 한다.

#### 재료 및 방법

실험재료 및 기기 – 종대황(*Rheum undulatum*)은 2001년

\*교신저자(E-mail) : suchung@khu.ac.kr  
(FAX) : 02-966-3885

5월 경상북도 경산지방에서 재배하는 생대황 근경(표본번호 RU-1)을 채취하였고, 표본은 중앙대학교 인삼산업연구센터에 보관하였다. 시약은 carrageenan(東京化成), 기기는 IR (Bruker IFS48 FT-IR), UV(Varian Cary-3 spectrophotometer), <sup>1</sup>H-NMR, C<sup>13</sup>-NMR(Varian, Gemini 2000, 300 MHz, Bruker AMX-500, 500 MHz spectrometer), Mass spectrum(GC-MS/MS-DS, TSQ 700, Autospec Micromass mass spectrometer)를 사용하였다.

**엑스의 조제 및 성분분리** - 종대황의 건조 근경 500 g을 열수에 2시간씩 2회 반복 추출하고, 감압 농축 후 동결 건조하여 수엑스 197 g을 얻었고(수율 39.4%), 수엑스를 Sephadex LH-20 column으로 chromatography를 실시, 용매 MeOH을 증량시키며 100% H<sub>2</sub>O로부터 100% MeOH 순으로 용출시켜 fraction 1 (82.5 g), 2 (30.0 g), 3 (8.0 g), 4 (8.3 g)를 분획하였다. 얻어진 fraction 4를 silica gel column을 사용(전개용매, hexane:ethylacetate = 1:1)하여 스틸벤 어글리콘(rhapontigenin-1.48 g)를 분리하였으며 fraction 1을 O.D.S column을 사용(전개용매, MeOH:H<sub>2</sub>O = 70:30)하여 스틸벤 배당체(rhaponticin-5.43 g, piceatannol-3'-O-β-D-glucopyranoside-4.51 g)을 분리하였고, 기기분석(<sup>1</sup>H-NMR, C<sup>13</sup>-NMR, Mass, IR, UV)적 방법에 의해서 확인 동정하였으며,<sup>13)</sup> 그 화학구조는 Fig. 1에 표시하였다.

**Carrageenan 유발 족부종 시험** - Wistar계 음성 rat(150-170 g)의 오른쪽 발바닥 피하에 1% carrageenan 생리식염액 100 μl/rat을 주사하고, 발생한 족부종을 수용적법으로 carrageenan 주사 1시간 후 및 2, 3, 4, 5시간 후에 plethymometer (Ugo Basile, Italy)를 이용하여 측정하고, 부종률을 아래의 공식으로 구하였다. 한편 피검체 및 indomethacin (0.2% CMC·Na에 현탁)은 carrageenan 주사 1시간 전에 경구 투여하였다.

$$\text{부종증가율} = (V_t - V_n) / V_n \times 100$$

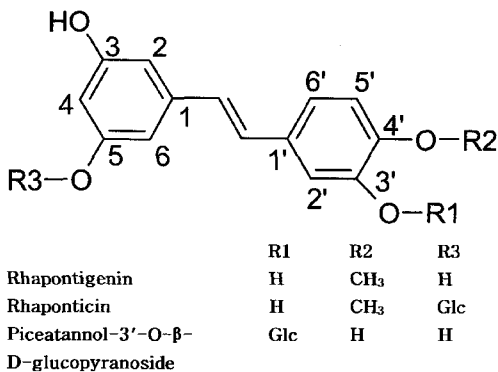


Fig. 1. Structures of stilbene derivatives from *Rheum undulatum*.

V<sub>t</sub>=매시간대별 족 부피, V<sub>n</sub>=0 time의 족 부피(carrageenan 주사 직전)

$$\text{부종억제율}(\%) = (\text{대조군의 부종증가율} - \text{처리군의 부종증가율}) / \text{대조군의 부종증가율} \times 100$$

### 결과 및 고찰

대황의 구어혈작용에 대한 약효해명을 위하여 종대황 스틸벤 유도체의 건조 근경을 열수로 2시간씩 2회 반복 추출하고, 감압 농축 후 동결 건조하여 수엑스를 얻었고, 수엑스를 Sephadex LH-20 column으로 chromatography를 실시하여 분획하였다. 얻어진 분획중 스틸벤 비당체를 다량 함유한 분획을 Silica gel column을 이용해서 스틸벤 비당체(rhapontigenin-1.48 g)를 분리하였고, 스틸벤 배당체를 다량 함유한 분획을 O.D.S column을 사용하여 스틸벤 배당체(rhaponticin-5.43 g, piceatannol-3'-O-β-D-glucopyranoside-4.51 g)을 분리하였다.

종대황으로부터 분리한 3종의 스틸벤 유도체를 대상으로 급성 염증 약리실험모델인 carrageenan 유발 족부종에 미치는 영향을 검토하였다.

그 결과 Table I에서 보는바와 같이 스틸벤 비당체인 rhapontigenin의 경우에 carrageenan액을 rat 오른쪽 발바닥 피하에 주사할 경우 4시간 후에 64.4%의 최대 부종률을 나타낸 반면, rhapontigenin은 50, 100 mg/kg의 용량에서 1-5시간 후에 용량의존적으로 유의성 있는 부종억제 효과를 확인할 수 있었고(100 mg/kg의 경우 5시간에 46%의 부종억제율을 나타냄), 양성대조약물인 indomethacin은 10 mg/kg의 용량에서 1-5시간 후의 부종률에서 탁월한 부종 억제 활성을 확인할 수 있었다.

더욱이, 스틸벤 배당체인 piceatannol-3'-O-β-D-glucopyranoside와 rhaponticin의 경우에서도 Table II에서 보는바와 같이 carrageenan액 주사 4시간 후에 63.3%의 최대 부종률을 나타내었고, piceatannol-3'-O-β-D-glucopyranoside 100 mg/kg의 용량에서 1-5시간 후의 부종률에서 유의성 있는 부종억제 효과를 확인할 수 있었으며(4 및 5시간에 21%의 부종억제율을 나타냄), 50 mg/kg의 용량에서 4시간 후의 부종률에서 유의성 있는 부종억제 효과를 확인할 수 있었다. 또한, rhaponticin은 100 mg/kg의 용량에서 2-4시간 후의 부종률에서 유의성 있는 부종억제 효과를 확인할 수 있었으며(3시간 후에 19%의 최대 부종억제율을 나타냄), 양성대조약물인 indomethacin은 10 mg/kg의 용량에서 2-5시간 후의 부종률에서 유의성 있는 부종억제 효과를 확인할 수 있었다.

이와 같은 결과를 검토해 볼 때, 스틸벤 비당체인 rhaponti-

**Table I.** Effects of rhapontigenin from *Rheum undulatum* and indomethacin on carrageenan-induced edema in rat hind paw

Treatment	Dose (mg/kg)	Swelling (%)				
		1	2	3	4	5 (h)
Control	-	27.8 ± 1.4	56.2 ± 3.1	59.1 ± 1.9	64.4 ± 1.7	55.3 ± 2.2
Rhapontigenin	50	17.9 ± 1.4**	41.3 ± 2.0**	46.2 ± 2.6**	50.7 ± 2.6**	39.8 ± 2.7**
	100	14.1 ± 2.4**	31.1 ± 2.2**	37.5 ± 2.7**	40.6 ± 2.2**	30.0 ± 2.2**
Indomethacin	10	11.3 ± 1.1**	24.2 ± 2.3**	23.8 ± 2.8**	25.9 ± 4.0**	23.3 ± 4.3**

Compared with the control group, \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ . n = 6-7

**Table II.** Effects of stilbene glycosides from *Rheum undulatum* and indomethacin on carrageenan-induced edema in rat hind paw

Treatment	Dose (mg/kg)	Swelling (%)				
		1	2	3	4	5 (h)
Control	-	28.3 ± 1.7	46.7 ± 2.3	56.7 ± 1.2	63.3 ± 2.1	61.7 ± 1.9
Piceatannol-3'-O-β-D-glucopyranoside	50	25.8 ± 2.6	41.6 ± 3.1	55.9 ± 2.2	55.5 ± 2.4*	54.1 ± 1.8
	100	20.1 ± 1.7**	38.7 ± 2.6*	47.8 ± 2.9*	50.2 ± 2.7**	48.8 ± 2.8**
Rhaponticin	50	23.5 ± 1.5	42.1 ± 1.8	50.7 ± 2.6	57.4 ± 2.4	56.5 ± 3.2
	100	23.2 ± 1.6	36.2 ± 3.8*	45.9 ± 3.0**	53.1 ± 2.7*	55.9 ± 2.4
Indomethacin	10	23.7 ± 1.0	26.1 ± 2.0**	31.3 ± 2.4**	35.7 ± 3.1**	42.1 ± 3.3**

Compared with the control group, \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ . n = 6-7

genin 50, 100 mg/kg과 스틸벤 배당체인 piceatannol-3'-O-β-D-glucopyranoside 100 mg/kg의 용량에서 carrageenan액 주사 1시간 후에 부종억제 효과를 나타낸 것으로 보아 스틸벤 유도체가 histamine, serotonin, bradykinin과 같은 chemical mediator가 관여하는 급성 염증기전에 관여하고 있음을 확인할 수 있었으며, 스틸벤 비당체인 rhapontigenin 50, 100 mg/kg과 스틸벤 배당체인 piceatannol-3'-O-β-D-glucopyranoside과 rhaponticin 100 mg/kg의 용량에서 carrageenan액 주사 3시간 후에 부종억제 효과를 나타내므로 스틸벤 유도체가 prostaglandin 산생계의 염증 기전에 관여하고 있음을 확인할 수 있었다. 또한 같은 용량에서 스틸벤 배당체보다는 비당체가 2배 가량 우수한 항염작용을 나타내는 것으로 보아 이들 배당체들이 장에서 가수분해 된 후 보다 활성이 높은 대사체로 작용을 나타내는 것이 아닌가 사료된다.

이러한 결과는 종대황 스틸벤 유도체가 cyclooxygenase를 저해한다고 하는 보고<sup>14)</sup>를 뒷받침하는 결과라고 판단되며, 향후 chemical mediator와 prostaglandin 산생계에 대한 염증기전에 관계하는 실험연구를 실시하여 종대황 스틸벤 유도체의 항염증 작용을 체계적으로 확인할 필요가 있다고 사료되고, 항염증 항혈전 신약개발의 기초 자료로 하고자 한다.

## 결 론

대황 스틸벤 유도체(rhapontigenin, piceatannol-3'-O-β-D-glucopyranoside, rhaponticin)는 carrageenan 유발 족부종을

효과적으로 억제한다는 것을 확인할 수 있었다. 이와 같은 결과는 대황의 구어혈작용의 약효 해명과 종대황 스틸벤 유도체의 항염증작용의 일부분에 기여하는 결과라고 사료된다.

## 사 사

본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업(과제고유번호: 01-PJ2-PG3-21601-0012)의 지원에 의해 수행되었으며, 이에 감사를 드립니다.

## 인용문헌

1. 難波恒雄(1993) 和漢藥百科圖鑑(I), 16-20. 保育社, 大阪.
2. 谿 忠人(1992) 漢方藥の藥能と藥理, 143-144. 南山堂, 東京.
3. Miyamoto, M., Imai, S., Shinohara, M., and Fusioka, S. (1967) Studies on the purgative substance I, isolation of senoside A, one of the most active principles from rhubarbs. *Yakugaku Zasshi* **87**: 1040-1043.
4. Shibutani, S., Nagasawa, T., and Oura, H. (1980) Effect of rhubarb (*Rhei Rhizoma*) extract on urea nitrogen and amino acid metabolism after the administration. *Yakugaku Zasshi* **100**: 434-442.
5. Yokozawa, T., Zheng, P. D., and Oura, H. (1983) Effect of extract from *Rhei Rhizoma* on adenine-induced renal failure in rats. *Chem. Pharm. Bull.* **31**: 2762-2768.
6. Darias, V. (1987) Analgesic activity of some phenolic components in rhubarb. II *Farmaco* (Ed., Sci.) **33**: 460-465.

7. Chandhari, M., Jain, G. K., Sarin, J. P., and Khanna, N. M. (1983) Spasmolytic principle from *Rheum webbianum*. *Indian Journal of Chemistry* **22**: 1163-1164.
8. Ryu, S. Y., Choi, S. U., Lee, C. O., Lee, S. H., Ahn, J. W., and Zee, O. P. (1994) Antitumor activity of some phenolic components in plants. *Arch. Pharm. Res.* **17**: 42-44.
9. Kubo, M., Ko, S. K., Harima, S., Matsuda, H., and Kim, I. H. (1997) Study on anti-Oketsu activity of rhubarb I. Pharmacological efficacy of rhubarb (*Rheum undulatum* L.) cultivated in Korea. *Journal of Traditional Medicines* **14**: 237-244.
10. Oh, S. R., Rhu, S. Y., Park, S. H., Jung, K. Y., Lee, I. S., An, K. S., Lee, J. J., and Lee, H. K. (1998) Anticomplementary activity of stilbenes from medicinal plants. *Arch. Pharm. Res.* **21**: 703-706.
11. Ko, S. K., Lee, S. M., and Whang, W. K. (1999) Anti-platelet aggregation activity of stilbene derivatives from *Rheum undulatum*. *Arch. Pharm. Res.* **22**: 401-403.
12. Matsuda, H., Tomohiro, N., Hiraba, K., Harima, S., Ko, S. K., Matsuo, K., Yoshikawa, M., and Kubo, M. (2001) Study on anti-Oketsu activity of Rhubarb . Anti-allergic effects of stilbene components from Rhei undulati Rhizoma. (dried Rhizome of *Rheum undulatum* cultivated in Korea) *Biol. Pharm. Bull.* **24**: 264-267.
13. Ko, S. K., Whang, W. K., and Kim, I. H. (1998) Stilbene compounds from cultivated Korean Rhubarb Rhizomes. *Yakhak Hoeji* **42**: 1-4.
14. Ko, S. K., Lee, C. R., Lee, H. S., Kim, H., Baek, K. H., Tokuoka, K., and Chung, S. H. (2003) Inhibitory effects of stilbene derivatives from *Rheum undulatum* on cyclooxygenase activity. *Kor. J. Pharmacogn.* **34**: 25-27.

(2004년 4월 27일 접수)