

Dimethyl-esculetin^o Carbon-tetrachloride 부하가토혈청 Transaminase 활성도에 미치는 영향

李 敦 日

조선대학교 약학대학

The Effect of Dimethyl-esculetin on the Serum Transaminase Activity
of Rabbit Pretreated with Carbon-tetrachloride

Ton Il LEE

College of Pharmacy, Choseun University, Kwang-joo, Korea

Antihepatotoxic effect of dimethyl-esculetin, the major constituent of herbal drug *Artemisia capillaris* THUNBERG (Compositae) which has long been used as folk medicine for gall stone and hepatitis in Asian country (China and Japan, except Korea) was investigated on the rabbit intoxicated with carbon-tetrachloride. Ten rabbits were divided into two parts, group A and B in five each. The group A was injected with carbon-tetrachloride, 0.1mL per kg at beginning of the experiments for control. The group B was injected with carbon-tetrachloride soon after 7 days treatment of dimethyl-esculetin, 30mg per day. The results obtained in this experiment were as follows.: 1) Antihepatotoxic activity of dimethyl esuletin on the rabbits intoxicated with carbon tetrachloride has shown the serum glutamic oxaloacetic transaminase activity and serum glutamic pyruvic transaminase activity decreased respectively. 2) The component of *Artemisia capillaris*, dimethyl-esculetin, has shown remarkable antihepatotoxic effect.

서 론

생체내에서 중요한 기능을 영위하는 간장은 여러 유해물질에 의해 장해를 초래하기 쉽다. 이러한 장해를誘發시킬 수 있는 인위적 또는 천산물이 수다하지만 그 중에서도 carbon-tetrachloride, α -amanitin, thioacetamide 등이 전형적인 肝 장해를 유기시키기 때문에 인위적인 간손상실험에는 이들 물질이 응용되고 그 중에서도 carbon tetrachloride(이하 CT로 약칭함)가 가장 보편적으로 이용되고 있다.

CT는 인체에 투여되면 흡수되어 肝에 脂肪變性을 초래케 한다고 SOLLMAN¹⁾이 지적하였고 HOFFMAN²⁾, LAEQUET³⁾, CAMERON⁴⁾, STOWELL⁵⁾ T.F.SLATER⁶⁾ RENE⁷⁾ 등 여러 연구자들에 의해 다변적인 검토가 이루어졌다.

즉 이들은 CT 1회 주사에 의해 24시간이 경과되면 肝의 小葉 및 中心帶에 심한 壞死性病變이 오기는 하나 그후 주사를 반복치 않으면 주사후 1주일이 경과하

면 병적인 壞死는 消退하고 원상으로 회복된다고 하였다. 최근 T.F. SLATE는 rat liver microsome과 promethazin과의 상관성에 대해 논급하고 있다.

한편 肝의 손상 또는 병변과 혈청 transaminase 활성도의 항진과는 상관성이 있다고 KARMEN⁸⁾ WROBLESKY⁹⁾ 등이 발표한 바 있으며 이와 관련된 최근의 것으로는 MITIN¹⁰⁾의 연구가 있다.

이와 같이 간손상에 깊은 영향을 주는 CT중독에 유효한 약물은 NEALE¹¹⁾에 의해 豚肝이 지목되었고 CANTARROW¹²⁾ 등은 calcium 鹽을 지목하였으며 CHANDLER¹³⁾ 등은 sodium citrate가 CT 중독을 감소시킨다고 하였다.

한편 천연성물질로서 肝에 보호적으로 작용하는 약물에 대한 연구로서 HAHN¹⁴⁾은 *Silybum marianum*의 성분인 silymarin이 CT나 α -amanitin 또는 thioacetamide에 의해 유발되는 liver damage에 antagonize하게 작용한다고 발표하였고 申等^{15~17)}은 人蔘엑기스의 장기

투여가 CT 증독에 대해 유효하다고 최근에 보고한 바 있다.

한편 종래 아시아 각국에서 응용되어 오던 膽管 및 肝疾患民間藥으로서 일본이나 중국¹⁸⁾에서는 茵陳으로 사철쑥 *Artemisia capillaris* THUNBERG의 전초를 사용하고 있으나 유독 우리나라만은 더욱지기 *Artemisia messer-schmidtiana* BESSER var. *viridis* BESSER를 쓰고 있다. 중국 茵陳에 대해서는 滇江 등^{19~20)}과 湯川²¹⁾에 의해 esculetin 6,7-dimethylether이 분리되었고 이것이 膽汁分泌 촉진효과 유효물질임을 밝혔으며 또 太田²²⁾은 臺灣產에서 capillaretin을 분리하였고 HAHN^{23~25)}은 뒤의 우리나라산 茵陳에서 esculetin 6-methylether와 esculetin 7-methylether를 분리하여 膽汁分泌 촉진효과 물질임을 구명하였을 뿐 아니라 각종 coumarin 유도체 및 그들의 생합성 선구체성분에 관해서도 생화학적인 연구를 수행하였다.

따라서 이들 일련의 연구에 의해 esculetin 유도체들이 膽汁의 분비를 촉진시킨다는 사실이捕捉되고 이러한 생물학적 효과가 진행되는 어떤 과정이 CT에 의해 유기되는 간장장애에 대해서 antihepatotoxic activity에 관련하리라는 추측 아래 CT 증독에 의해 항진되는 혈청 transaminase의 활성도를 지표로 하여 본 연구를 시행하였다.

실 험

공시동물

일정한 飼料로써 정확히 1주일 사육한 1.8~2.9kg의 건강한 흰색 家兔를 성별없이 공시하였다.

실험방법

본 실험에서는 동물을 2군으로 나누어 대조군과 시험군으로 하고 시험군은 먼저 dimethyl-esculetin 30mg을 CT 투여 1주일전부터 경구투여한 전처치군으로 하였으며 dimethyl-esculetin이 CT에 의한 간장해에 대해 방어효과를 보기 위하여 dimethyl-esculetin 전처치 가토군과 대조군의 혈청 transaminase활성도를 각각 측정하여 비교하였다.

Serum transaminase 활성도 측정——가토혈청 내의 serum glutamic oxaloacetic transaminase(이하 S-GOT)와 serum glutamic pyruvic transaminase(이하 S-GPT)의 활성도를 분리 측정하였고 그 실험은 가토에서의 heart puncture에 의해 채혈하여 3시간이내에 혈청을 분리하여 REITMAN-FRANKEL 법²⁶⁾에 의하여 transaminase activity를 측정하여 Karmen unit로 환산하였다.

시약——Merck 및 Kishida제품을 사용하였고 dimethylesculetin은 esculin(Merck)을 가수분해하여 escu-

letin을 얻고 이를 상법에 의하여 methylation시킨 다음 60%알코올에서 3회 재결정하여 m.p. 146°의 순 침상정을 얻어 사용하였고 실험치는 Nephro-Colorimeter model 9로 비색측정하였다.

동물처리——작군 5마리로 하고 95% CT를 0.10ml/kg을 근육내에 주사하고 transaminase 활성도 측정의先例에 의거하여 12시간, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 7일만에 채혈, transaminase 활성도를 측정하여 대조군의 값으로 하였고 주사후 3~6시간 경과된 혈액에서는有意差가 발현되지 않으므로 의의가 없어 본실험에서는 이를 疏外하였으며 한편 시험군은 dimethyl-esculetin 30mg을 각각 포화증탄산소다액 20ml에 녹여 catheter를 통하여 1일 1회씩 7일간 경구투여하고 7일째 투여 2시간후에 CT 0.10ml/kg을 근육내주사하여 12시간, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일 7일에 채혈하여 transaminase 활성도를 측정하였다.

위와 같이 채혈한 가토 혈액을 혈청분리후 2분하여 S-GPT와 S-GOT를 측정하는데 사용하였다.

실험 결과

1. S-GOT 활성도의 변화

CT 단독투여한 대조군의 S-GOT 활성도——실험부에서 기술한 방법에 의하여 얻어진 실험결과인 S-GOT 활성도는 각각 140 ± 8.2 , 315 ± 27.2 , 312 ± 12.2 , 190 ± 18 , 140 ± 12 , 105 ± 17 , 51.2 ± 4.2 units 이었고 3일을 peak로 점차 회복되어 7일이면 正常值인 60.4 ± 5.4 units로 회복한다.

Dimethyl-esculetin 투여 시험군에 있어서 S-GOT의 변화——Dimethyl-esculetin 30mg pretreated group에 있어서 S-GOT의 활성도를 측정하였던바 각각 119 ± 16 , 297 ± 14.8 , 257 ± 23 , 118 ± 19.5 , 98 ± 15 , 73 ± 18.1 , 41 ± 14 units 이어서 대조시험군에 비하여 각각 11.5 , 7.3 , 12.4 , 37.9 , 30.0 , 30.5 , 20.0% 가 감소되어 있음을 확인하였다. 대조군과 시험군에 있어서 S-GOT 활성도의 변화의 비교는 Fig.1과 같다.

2. S-GPT 활성도의 변화

CT 단독투여대조군의 S-GPT 활성도——실험부에서 기술한 방법에 의하여 얻어진 실험결과에 있어서 S-GPT 활성도는 각각 160 ± 21 , 340 ± 12 , 375 ± 15 , 330 ± 12 , 270 ± 12 , 225 ± 18.2 , 150 ± 17 units로서 정상 가토의 S-GPT 활성도 51 ± 4.6 units에 비해서 현저히 증가한 것을 볼 수 있고 3일이후부터는 서서히 정상값으로 회복되어 9일이후면 완전히 복귀된다.

Dimethyl-esculetin 30mg 1일 1회 투여한 시험군의 S-GPT 활성도 변화——Dimethyl-eculetin 30mg

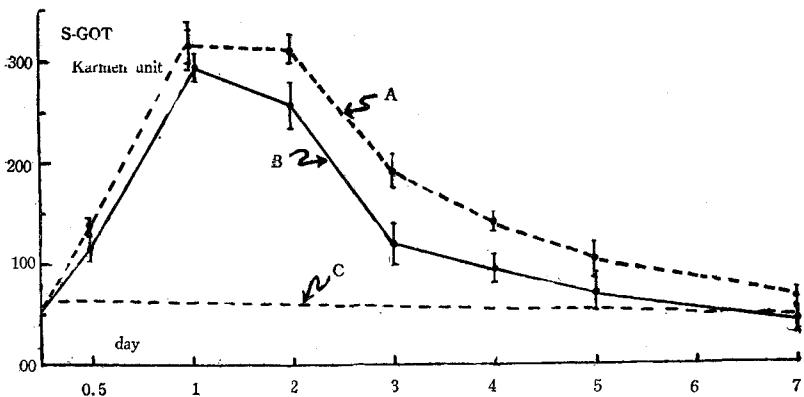


Fig. 1. The effect of CCl_4 on the rabbit S-GOT activity and pretreated with dimethyl-esculetin.

A: CCl_4 control, B: CCl_4 with dimethyl-esculetin,

C: normal rabbit S-GOT activity = 60.4 ± 5.4 units

pretreated group에 있어서의 S-GPT 활성도를 측정한 바
각각 160 ± 12 , 310 ± 18 , 328 ± 24 , 290 ± 15 , 250 ± 17 ,
 175 ± 8.7 , 125 ± 17 units로서 대조군에 비해 6.3, 7.8,

10.7, 12.0, 7.0, 21.8, 16.7%가 감소하였으며 그 결과는 Fig. 2 와 같다.

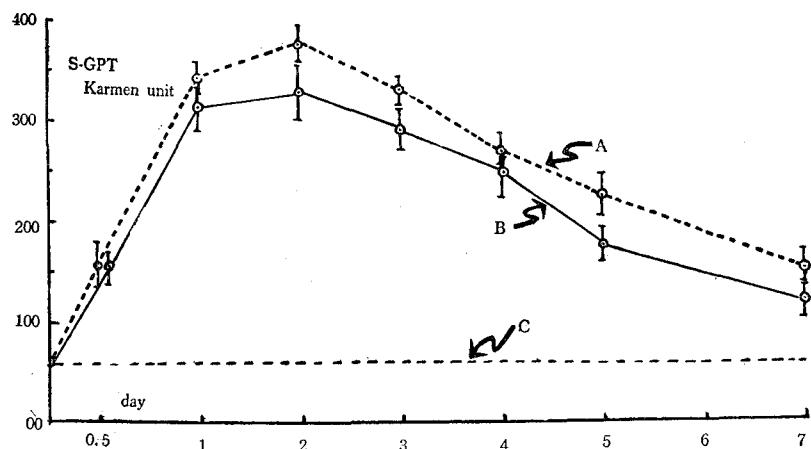


Fig. 2. The effect of CCl_4 on the rabbit S-GPT activity of pretreated with dimethyl-esculetin.

A: CCl_4 control, B: CCl_4 with dimethyl-esculetin,

C: normal rabbit S-GPT activity = 51 ± 4.6 units

결론

Artemisia capillaris 성분인 dimethyl-esculetin은 30mg 투여에 있어서 carbon-tetrachloride 부하 쥐 serum glutamic oxaloacetic transaminase 활성을 유의성 있게 저하시킴을 확인하였다.

Dimethyl-esculetin 30mg을 carbon-tetrachloride 부하 7일전 투여에 있어서 쥐 serum glutamic pyruvic transaminase 활성을 유의성 있게 저하시킨다.

부전해를 방어함에 있어서 *Artemisia capillaris* 성분인 dimethyl-esculetin은 30mg 투여에 있어서 유익함이 인정된다.

<1970. 11. 10. 접수>

문 현

- 1) SOLLMAN, T.: *A Manual of Pharmacology 6th Ed.* 216 (1944)
- 2) HOFFMAN, J., et al.: *A.M.A. Arch. Patho.* 59, 429 (1955)
- 3) LACQUET A.M.: *A.M.A. Arch. Patho.* 14, 164 (1932)
- 4) CAMERON, et al.: *J.Patho., Bact.*, 42, 1 (1936)
- 5) STOWELL, R.E. et al.: *A.M.A. Arch. Patho.* 50, 519 (1950)
- 6) SLATER T.F., et al.: *B.J.* 111, 317 (1969)
- 7) RENE, FABRE, et al.: *Toxicological studies on carbon tetrachloride proc. Intern. Congr. Occupational health 13th N.Y.*, 686 (1961)
- 8) KARMEN A., et al.: *J. Clin. Invest.*, 34, 126 (1955)
- 9) WROBLWSKY, F., et al.: *Ann. Inst. Med.*, 43, 345 (1955)
- 10) MMITIN, VLADIMIR, et al.: *Vet. Arch.*, 39 (cit, C. A. 71 2059/n) (1959)
- 11) NEALE, R.C., et al.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 34, 319 (1936)
- 12) CANTAROW A., et al.: *J. Pharm. Exp. Therap.*, 63, 153 (1938)
- 13) CHANDLER, A.C., et al.: *Indian J. Med. Res.*, 14, 219 (1926)
- 14) HAHN, D. et al.: *Arzneim. Forsch.*, 18, 698 (1968)
- 15) 申萬鍊等: 友石大雜誌 5, 209 (1968)
- 16) 申萬鍊等: *ibid.* 6, 133 (1969)
- 17) 申萬鍊等: *ibid.* 6, 137 (1969)
- 18) 大衆書局 刊 古今中藥集成 282 (1957)
- 19) 濱江: 日農化 6, 600 (1930)
- 20) 濱江: 日農化 6, 1003 (1930)
- 21) 湯川 馨: 實驗消化器病學 3, 139 (1930)
- 22) 大田: 日藥誌 66, 11 (1946)
- 23) 韓: 藥學會誌 10, 20 (1966)
- 24) HAHN: *ibid.* 10, 25 (1966)
- 25) HAHN: *ibid.* 13, 67 (1969)
- 26) 山島, 高橋: 血液定量検査法, 最新醫學 18, 2861 (1963)