

人蔘이 肝의 藥物 代謝 酵素에 미치는 影響

金 洛 斗

서울대학교 藥學大學

(Received February 3, 1984)

Nak Doo Kim

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151, Korea

Effects of Ginseng on the Drug Metabolizing Enzymes

Abstract—The paper aimed to review the influences of ginseng on the metabolism of foreign substances and on the activity of hepatic drug metabolizing enzyme system in mouse or rat liver. It has been known that ginseng components reduces the mortality rates and the toxic effects induced by foreign materials. Chronic pretreatment of mouse or rat with ginseng extract fractions or saponin caused the increase in the metabolism of foreign materials and the activity of drug metabolizing enzymes, such as cytochrome P₄₅₀, NADPH cytochrome C reductase and glucuronyl S—transferase in liver. Thus, it may be concluded that decrease in toxic effect of foreign substances by ginseng pretreatment may be partly related to the induction of drug metabolizing enzymes in liver.

藥物과 藥物 代謝 酵素

우리 환경에는 약품, 식품첨가물, 실시제 또는 염색물질등 약 400만종의 합성물질이 있으며 FDA의 보고에 의하면 현재 63,000의 化學物質이 사용되고있다고 한다. 이들 物質은 水溶性이 아니므로 體內에서 약물대사효소에 의해 化學的變化를 받아 水溶性物質로 變化되어 體外로 배설된다. 이 變化는 주로 肝과 기타 肺, 腎臟, 皮膚, 胃腸管등에서도 일부 이루어지고 있다.

환경물질의 生體內 變化는 phase I(酸化, 環元, 加水分解) 및 phase II(抱合)으로 대사된다. Phase I反應의 대부분은 microsomes의 mono-oxygenase system으로 대사된다.¹⁾ Mono-oxygenase system의 terminal enzyme인 cytochrome P₄₅₀은 hemoprotein으로 hydrophobic substrate와 우선적으로 結合하여 水溶性인 水酸化 化合物을 生成하거나²⁾ 中間體인 reactive intermediate를 生成한다. 이 cytochrome P₄₅₀의 효소 活性은 광범위하며 여러형태의 isozyme이 알려져 있다. 적어도 cytochrome P₄₅₀에는 7종의 isozyme이 있으며 phase II대사에 관여하는 효소인 glutathione-S-transferase는 7종, sulfotransferase는 5종, 2종의 glucuronyl-transferase가 알려져 있다.

주로 cytochrome P₄₅₀에 의해 生成되는 reactive intermediate에는 epoxides, carbonium ion 및 nitrenium ion등의 electrophils와 chloroform등에서 由來되는 free radical등 2종류가 있다.³⁾

Acetaminophen과 furosemide가 hepatic necrosis를 이끄는것은 reactive intermediate가 肝에서 共有結合하여 조직을 파괴하기 때문이며 chloroform은 cytochrome P₄₅₀에 의해 환원반응을 거쳐 toxic compound인 CCl₃을 生成한다. CCl₃자체는 무독하나 이것이 lipid peroxidation을 유발하고 그후 세포성분이 파괴된다. 이 장애로 cytochrome P₄₅₀자체가 파괴된다. 또 conjugating

enzyme에依해서도人體에 유해한 독성물질을生成하는例도 보고되고 있다. Isoniazid의 acetyl化 결과 세포독이 있는 N-acetylhydrazine이生成된다고 한다.

1954年 Brown, Miller 및 Miller등은 polycyclic hydrocarbon을 前處理한 흰쥐와 마우스에서 肝細胞 microsomal fraction의 약물대사작용이 증가하는現象을 관찰하였으며 그후 phenobarbital⁴⁾ 및 3-methylcholanthrene등 많은 약물들이 肝細胞의 microsomal 약물대사효소를 유도함이 보고되었다.⁵⁻⁷⁾ 또한 SKF-525A(β -diethylaminoethyl-diphenyl-propylacetate)가 microsome酵素를 抑制함은 잘 알려져 있는事實이다.

人蔘과 藥物 代謝

人蔘이 外來物質의 生體內 代謝에 關係함을 示唆한 報文은 1970年代 後半에 처음 발표되었고 그以前에는 人蔘이 藥物의 毒作用의 出現을 抑制하고, 致死量에 依한 動物의 生存時間을 延長시키거나 또는 動物에서의 藥物時間을 短縮 또는 延長시킨다는 報告가 있었을 뿐이었다.

文(1964)⁸⁾은 人蔘에 탄올엑기스를 투여한 개구리에 痙攣誘發藥物인 metrazol과 picrotoxin을 투여하고 경련발작을 관찰한 결과 人蔘은 이들 藥物에 依한 경련발작을 억제한다고 하였다. 李(1965)⁹⁾은 人蔘에 탄올엑기스가 흰쥐의 strychnine주사에 依한 경련발작의 역치를 상승시켰다고 보고하고 있다. 甝(1969)¹⁰⁾은 人蔘의 에탄올 엑기스와 여기서 분리한 各分劃이 마우스의 nembutal에 依한 수면시간에 미치는 효과를 관찰한 實驗에서 人蔘투여가 少量(10mg/kg)인 경우 nembutal에 依한 수면효과가 단축되었으며 大量(50mg/kg)에서는 오히려 수면시간이 연장되었다고 하였다. 또, 이들은 metrazol과 cocaine에 依한 發作을 관찰한 實驗에서 人蔘을 少量투여하면 이들 藥物에 依한 경련발작의 發現時間 또는 死亡에 소요되는 시간이 연장됨을 관찰하였다. 이들은 이러한 작용이 약물대사효소의 촉매작용에 依할 것이라는 言及은 없었고 中樞神經系에 依한 效果일 것이라고 示唆하였다. 또한, 人蔘이 오래전 부터 ethanol에 對한 해독 효과가 있는것으로 알려져왔고 여러가지 實驗에 依해 證明이 되고있다.

朱(1978)¹¹⁾는 人蔘 saponin이 ethanol酸化에 미치는 效果를 *in vitro*에서 관찰하였다. 즉, 시험관 buffer용액에 ¹⁴C-ethanol, 간의 cytosol fraction과 人蔘 saponin($1.4 \times 10^{-4}\%$)存在下에서 incubation하였을때 C¹⁴-ethanol이 acetate로 incorporation된 isotope는 0.242 μ atom이었으며 control에서는 0.169 μ atom로서 人蔘이 ADH 및 ALDH의 活性을 증가시킨다고 하였다. 또는 흰쥐 肝의 microsomal ethanol oxidation system을 使用한 實驗에서도 saponin存在下에서 ethanol의 酸化가 촉진됨을 보고하였다.

人蔘과 肝細胞의 藥物代謝酵素 活性도와를 연관시켜 발표한 최초의 논문은 林等¹²⁾의 논문으로서 人蔘이 RNA, DNA의 生合成 및 生體內 蛋白 生合成을 증가시킨다는 Hiai(1971)¹³⁾, Oura(1971)¹⁴⁾ 및 Han(1973)¹⁵⁾의 보고를 근거로 이러한 蛋白 生合成 促進現象은 人蔘이 肝臟에서 物質代謝에 關係하는 酵素들의 生合成도 促進할수 있을 것으로 推定하고 毒性物質에 對한 人蔘의 解毒作用이 肝細胞약물대사효소의 生合成내지는 그 活成도가 人蔘에 依하여 증가할수 있을것으로 생각하였다. 이러한 觀點에서 肝細胞 microsomal 약물대사효소의 觸媒作用에 依하여 酸化反應을 거처 代謝되는 zoxazolamine과 pentobarbital의 代謝에 대한 人蔘의 作用을 관찰하므로써 肝 microsomal 약물대사효소의 活性에 미치는 影響을 관찰하였다.

人蔘 saponin 10mg/kg 및 100mg/kg을 7일동안 복강주사하여 前處理한 C₃H₁系 純種마우스의 肝臟 9,000×g 상등액에서 microsomal酵素에 依한 pentobarbital 및 zoxazolamine代謝率을 *in vitro*

및 *in vivo*에서測定하였으며 아울러 生體內에서의 pentobarbital 睡眠時間과 zoxazolamine 마비 시간도測定하였다. 人蔘 saponin의 前處理는 肝臟 9000×g 상등액에 依한 zoxazolamine의 代謝率을 증가시켰으며 또한 *in vivo*에서 zoxazolamine마비시간도 단축시켰다. 한편 pentobarbital의 9,000×g 상등액에 依한 代謝率은 人蔘 saponin에 依해서 영향을 받지 않았으나 *in vivo*에서의 pentobarbital 수면시간은 약간 短縮되는 경향을 보였다. 以上の 결과에서 林等은 人蔘 saponin은 polycyclic hydrocarbon의 microsomal 酵素 inducer에서와 같이 부분적으로 microsomal 약물대사 酵素의 活性度를 증가시키는 것으로 생각하였다. Hahn¹⁶⁾도 外部에서 投與한 異物이 生體內에서 人蔘에 의해 代謝速度에 어떤 영향을 받을것인지에 대해 着案하여 acetaminophen과 phenacetin을 擇하고 이 合成物質이 어떠한 代謝速度를 가지며 人蔘配糖體 ginsenoside Rg complex를 一定量 投與했을 경우 어떻게 代謝速度에 變化를 주는가를 검토하였다. 家兎를 實驗動物로 하고 人蔘 投與群에 對해서는 12.5mg/kg의 ginsenoside Rg complex를 경구투여하고 phenacetin은 200mg/kg은 복강내주사하였다. 이 實驗결과 人蔘配糖體를 투여한 2시간 뒤에 phenacetin을 投與했을 때 phenacetin의 代謝速度가 빨라졌다고 하였다. 또한 aminophylline을 使用한 實驗에서도 人蔘配糖體로 Rb₁, Rg₁ 및 Rc를 각각 5mg/kg 투여하고 對照群에는 aminophylline 10mg/kg을 투여하였을 때 aminophylline은 人蔘配糖體를 투여한 3시간후에 對照群에 比해서 血中濃度가 低下하였으며 Rg₁, Re 및 Rb₁의 순으로 血中濃도가 낮았으며 즉, 人蔘배당체의 종류에 따라 대사율에 差異가 있었다.

以上の 研究結果는 人蔘으로 前處理한 動物에 약물을 투여하고 血中의 약물 농도의 變化를 측정함으로써 간접적으로 人蔘에 의한 효소활성을 검토한 것임으로 李等은 직접법으로 人蔘을 실험동물에 만성적으로 투여한후 肝을 적출해서 肝 microsomal 分割에서의 酵素의 活性의 變化를 측정하였다. 李等¹⁷⁾은 人蔘 methanol액기스(100mg/kg)을 Sprague Dawley 흰쥐에 7日間以上 경구적으로 투여한후 肝의 약물대사효소의 含量變化를測定하였다. 即 cytochrome P₄₅₀과 NADPH cytochrome C reductase의 含量變化를測定하였다. Cytochrome P₄₅₀ 및 NADPH cytochrome C reductase의 含量이 人蔘 methanol로 21.9% 및 16.6% 有意性있는 증가를 나타냈다. 人蔘과 phenobarbital의 並用은 相乘作用이 있음을 보임으로써 人蔘 methanol extract는 만성투여로 흰쥐에서 약물대사효소유도효과가 있음을 示唆하고 있다. 또한 李等은 人蔘은 cytochrome P₄₅₀ 및 NADPH cytochrome C reductase活性을 모두 增加시키는 것으로 보아 phenobarbital type인 것으로 推定된다고 하였다.¹⁸⁾ 이러한 人蔘의 효소유도효과는 임상적으로 並用藥物的 效果 및 毒性을 弱화시키거나 또는 外來物質의 酸化反應中 生成되는 reactive intermediate가 有害反應을 일으킬 可能性도 배제할수 없다.

Glutathione S-transferase는 生體에 對한 異物質 즉 藥物學的 活性物質이나 또는 強力한 alkyl 化劑등 xenobiotics의 生體內 代謝에 重要 役割을 하고 있다. 金等¹⁹⁾은 人蔘 methanol액기스(100 mg/kg)의 分割이 흰쥐 또는 마우스의 肝 glutathione S-transferase 活性에 미치는 影響을 관찰한 結果 人蔘 methanol액기와 이 액기스에서 얻은 ether分割을 10日間 경구 투여할 때 glutathione S-transferase活性이 13내지 17% 증가하였으나 methanol 액기스의 butanol분획은 glutathione S-transferase活性에 영향을 미치지 않았다고 하였다. 化學的 發癌物質²⁰⁾에 依한 發癌機轉을 보면 化學的 發癌物質 大部分이 體內에서 代謝되어 活性化 형태인 親電子化合物²¹⁻²³⁾을 形成하며 이것은 세포내 DNA,^{24, 25)} RNA 및 蛋白質등과 같은 巨大分子의 nucleophilic site에 共有結合하여 發癌 또는 돌연변이등을 일으킨다.²⁶⁾ 體內代謝物인 親電子化合物들은 또한 glutathione S-transferase

에 의해 抱合體를 形成하며 이는 mercapturic acid로 되어 신속하게 체내에서 배설된다. 金²⁷⁾, 李²⁸⁾ 및 黃等²⁹⁾은 마우스 백혈병 임파마세포(L5178Y)에 대해 人蔘의 석유에틸분획을 첨가할때 암세포 증식시간이 2배로 연장되었으며 HeLa세포나 복수육종세포(sarcoma)에 對해서도 L5178Y 세포에 비해 각각 人蔘을 8배, 6.5배량을 투여시 비슷한 效果를 나타낸다고 하여 人蔘엑기스엔 암세포에 대해서 直接的인 成長抑制 내지 사멸시키는 成分이 含有되어 있으며 그 成分은 사포닌이 아닌 지용성 성분이라고 하였다. 韓等³⁰⁾은 人蔘의 ether 분획에 抗酸化性 物質이 存在하고 있음을 보고 하였으며 Wattenburg³¹⁾는 抗酸化劑가 化學的 發癌物質에 의한 腫瘍生成을 감소시킨다고 보고하였다. Weisburger等³²⁾, Grantham³³⁾ 등, Ulland³⁴⁾ 등도 抗酸化性 物質이 glutathione S-transferase 活性을 증가시킴으로서 腫瘍生成이 감소됨을 발표하였다. 또한 Benson 등³⁵⁻³⁶⁾은 抗酸化性 物質인 BHA에 의해서 glutathione S-transferase 活性이 증가되었으며 benzopyrene의 變異誘發代謝物質이 감소됨을 관찰하였다.

이상의 결과를 종합하여 볼때 人蔘의 ether 분획이 glutathione S-transferase 活性을 증가시키며 또한 人蔘의 ether 및 석유에틸분획이 함양효과가 있는 것으로 보아 人蔘의 制癌作用의 一部機轉은 肝의 glutathione S-transferase 활성 증가에 基因하는 것이 아닌가 추측된다. 秦等³⁷⁾은 Sprague-Dawley系 흰쥐에 人蔘엑기스를 11日間 經口投與했을때 UDP-glucuronyl-transferase 活性에는 별 영향이 없었다고 報告함으로써 人蔘成分은 모든 酵素 또는 藥物代謝酵素에 對해서 nonspecific하게 증가시키는 것은 아닌것으로 思料된다.

結 論

人蔘은 外來物質에 의한 毒性效果를 弱화시키는 作用이 있으며 이 作用의 一部는 人蔘이 肝의 藥物代謝酵素를 誘導하여 外來物質의 酸化 또는 抱合反應을 促進하기 때문인 것으로 思料된다.

文 獻

1. R. Sato and T. Omura, *Cytochrome P-450*, Kudansha, Tokyo and Academic Press, New York (1978).
2. A. Aitio (ed), *Conjugation Reactions in Drug Biotransformation*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam (1978).
3. D.J. Jollow, J.J. Kocsis, R. Snyder and H. Vainio (eds), *Biological Reactive Intermediates, Formation, Toxicity and Inactivation*, Plenum Press, New York and London (1977).
4. A.H. Conney, C. Davison, R. Gastel and J.J. Burns, Adaptive increase in drug metabolizing enzymes induced by phenobarbital and other drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 130, 1 (1960).
5. R.R. Brown, J.A. Miller, and E.C. Miller, The metabolism of methylated aminoazo dyes. IV. Dietary factors enhancing demethylation *in vitro*. *J. Biol. Chem.* 209, 211 (1954).
6. A.H. Conney, E.C. Miller and J.A. Miller, The metabolism of methylated aminoazo dyes. V., Evidence for induction of enzyme synthesis in the rat by 3-methylcholanthrene. *Canar Res.* 16, 450 (1956).
7. A.H. Conney, E.C. Miller, and J.A. Miller, Substrate induced synthesis and other properties of benzopyrene hydroxylase in rat liver. *J. Biol. Chem.* 228, 753 (1957).
8. Y.B. Moon, Influence of *Panax ginseng* and chlorpromazine on metrazol and picrotoxin convulsion, *Chunnam Uidae Chapchi* 1, 31 (1964).
9. 김동준, 최현, *중앙의학* 9, (1965).
10. J.S. Oh, C.W. Park and D.Y. Moon, Effects of *Panax ginseng* on the central nervous system, *Korean*

- J. Pharmacol.* 5, 23 (1969).
11. 주충노, *Proceedings of the 2nd International Ginseng Symposium*, Korea Ginseng Research Institute, Seoul, Korea (1978).
 12. 임명규, 김명석, 정명희, 人蔘이 肝細胞藥物代謝酵素活性도에 미치는 影響, 서울의대잡지 17, 56(1976).
 13. S. Hiai, H. Oura, K. Tsukada, and Y. Hirai, Stimulating effect of *Panax ginseng* extract on RNA polymerase activity in rat liver nucleus. *Chem. Pharm. Bull.* 19, 1656 (1971).
 14. H. Oura, S. Hiai, S. Nakashima, and K. Tsukada, Stimulating of the root of *Panax ginseng* on the incorporation of labeled precursors into rat liver DNA. *Chem. Pharm. Bull.* 19, 453 (1971).
 15. B.H. Han, C.H. Kim, and Y.N. Han, Stimulating effect of *Panax* saponins on the C¹⁴ leucine incorporation. *Korean Biochem. J.* 6, 63, (1973).
 16. 한덕룡, *International Gerontological Symposium* pp.57-63, Singapore. (1978).
 17. 李泰廈, 金洛斗, 人蔘이 白鼠 肝藥物代謝酵素에 미치는 效果. 약학회지 25, 145 (1981).
 18. A.S. Kenneth, P.C. Gary, C.F. George and F. Nelson, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 23, 171 (1972).
 19. 金洛斗, 金承禧, 金信根, 人蔘이 肝 glutathione S-transferase 活性에 미치는 效果. 약학회지 25, 153 (1981).
 20. W. Haenzel, and M. Kurihara, *J. Nat. Cancer Inst.* 40, 43 (1968).
 21. J.F. Waterfall and P. Sims, *Biochem. J.* 128, 265 (1972).
 22. P. Sims and P.L. Grover, *Advan. Cancer Res.* 20, 165 (1974).
 23. D.J. Jollow, J.R. Mitchell, N. Zampaglione and J.R. Gillette, *Pharmacology* 11, 151 (1974).
 24. C. Heidelberger, *Ann. Rev. Biochem.* 44, 79 (1975).
 25. H.C. Pitot, *Progress in Liver Diseases*, Vol. 3, edited by P.H. Popper and F. Schaffner, pp. 77 (1970).
 26. E.K. Weisburger, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 18, 395 (1978).
 27. I.J. Kim and H.H. Kim, *Katorik Uihakpu Nonmun Jip* 16, 161 (1969).
 28. K D. Lee and R.P. Huemer, *Jap. J. Pharmacol.*, 12, 299 (1971).
 29. W.I. Hwang, 研報(전매기술연구소) 16, 165 (1976).
 30. B.H. Han, M.H. Park, L.K. Woo and W.S. Woo, Studies on the antioxidant compounds of Korean ginseng, *The 2nd International Ginseng Symposium* (1978).
 31. L.W. Wattenberg, *J. Natl. Cancer Inst.* 52, 1583 (1974).
 32. E.K. Weisberger, R.P. Evans and M.L. Wenk, *Food Cosmet. Toxicol.* 15, 139 (1977).
 33. P.H. Grantham, J.H. Weisburger and E.K. Weisberger, *Food Cosmet. Toxicol.* 11, 209 (1973).
 34. B.M. Ulland, J.H. Weisburger, R.S. Yamamoto and E.K. Weisberger, *Food Cosmet Toxicol.* 11, 199 (1973).
 35. Y.N. Cha, F. Mantz and E. Bueding, *Cancer Res.*, 38, 4494 (1978).
 36. 秦利培, 金洛斗, 白鼠에 人蔘投與時 肝의 microsomal UDP-Glucuronyltransferase活性에 미치는 效果, 서울大學校 藥學論文集 7, 13 (1982).