大韓獸醫學會誌(1992) 第32卷 第3號
Korean J. Vet Res (1992) 32(3) : 347~356

사염화탄소에 의한 랫드의 간손상에 미치는 인진호추출물의 영향

1. 혈청내 효소(AST, ALT, LDH)활성도, 지질함량 및 간내 과산화지질함량에 미치는 영향

김 길 수*·박 준 형
경북대학교 수의과대학
중앙케미칼 *

(1992년 4월 27일 접수)

Effect of *Artemisia Iwayomogi* water extract on hepatic injury by carbon tetrachloride in rats

I. Effect on serum AST, ALT, LDH activities, lipid content and liver peroxide content

Kil-soo Kim *, Joon-hyoung Park
Department of Veterinary Medicine, Kyungpook National University
ChoongAng Chemical Co., Ltd *

(Received Apr 27, 1992)

Abstract : In oriental medicine, *Artemisia Iwayomogi*(Compositae) has been used clinically for jaundice, hepatitis, liver cirrhosis etc. The purposes of present study were to examine pharmacological effects of *Artemisia Iwayomogi* water extract(AIWE) on weights of body, liver, kidney, spleen and adrenal, and on biochemical parameters (activities of AST, ALT and LDH, contents of cholesterol and triacylglycerol, and levels of hepatic lipid peroxide) against hepatic injury by carbon tetrachloride(CCl_4) in rats.

The results were as follow;

1. Body weights were reduced by CCl_4. In AIWE pretreatment groups, reduction of body weights was inhibited at 48 hours. Increased liver weights by CCl_4 were reduced in proportion to numbers of treatment of AIWE in AIWE pre- and posttreatment groups. Increased kidney weights by CCl_4 were reduced in AIWE pretreatment groups at 72 hours.

Increased weights of spleen and adrenal by CCl_4 were not affected by AIWE treament.

2. Increased AST activities by CCl_4 were significantly ($p < 0.05$) decreased in AIWE posttreatment groups at 48 and 72 hours. Increased ALT activities by CCl_4 were significantly($p < 0.05$) decreased in AIWE posttreatment groups at 48 hours. Increased LDH activities by CCl_4 were very significantly ($p < 0.01$, $p < 0.001$) decreased in AIWE posttreatment groups at 48 and 72 hours, respectively.

3. Increased cholesterol contents by CCl_4 were significantly ($p < 0.05$) decreased in AIWE posttreatment groups at 24 and 48 hours. Decreased triacylglycerol contents by CCl_4 were significantly ($p < 0.05$) increased in AIWE posttreatment at 48 and 72 hours.

4. Increased hepatic lipid peroxide levels by CCl_4 were significantly ($p < 0.05$, $p < 0.01$) decreased in

AIWE posttreatment groups at 48 and 72 hours, respectively.

In conclusion, AIWE did not affect normal liver function and had property of antioxidant, due to reduced lipid peroxidation by CCl_4. AIWE seems to have hepatoprotective effects rather than direct preventive effects to CCl_4-induced necrotic degeneration of liver cell, cholestasis and damages in metabolism of lipid.

Key words : Artemisia Iwayomogi Water Extract, carbon tetrachloride, hepatotoxicity, lipid peroxidation.

서 론

인진호는 한국, 중국, 일본 등지에서 널리 자생하는 국화과(Compositae)에 속하는 낙엽관목으로 한국 인진호는 더위지기(*Artemisia Iwayomogi*)의 지상부 경엽을 건조한 것으로 옛부터 민간요법에서 간염 및 간경변증의 치료에 많이 사용되어져 왔으며[1,2], 鄕藥集成方 및 本草綱目에 수재된 바로는 인진호가 황달과 기타 간질환의 처방에 대해 이용되고 있다고 하였다.[3,4]

인진호에는 약 0.1~0.23%의 정유성분과 scoparon, coumarin류, chromone류, flavonoid 그리고 caffeic acid 등이 함유되어 있는 것으로 보고되어져 있다.[5,6]

사염화탄소(CCl_4)는 실험적인 간손상을 일으키는 물질로서 위장관이나 호흡기계통을 통하여 체내에 흡수되면 간에 심한 괴사적 변성 및 신장기능장애를 초래한다고 보고되어 있으며[7~10], 사염화탄소로 유발된 간손상에 대한 치료법으로는 항산화제 및 free radical scavenger가 효과가 있다고 하며 그 외에 cysteine, hyperbaric oxygen, furan 화합물, sulfur 함유 화합물, protein A 등의 이용도 보고되어져 있다.[11~16]

한편 한의학에서 인진호를 함유한 복방을 이용한 실험적 보고로는 배[17], 박[18], 김 등[19]이 茵蔯蒿湯을 rat 및 가토에서 사염화탄소 및 thioacetamide로 유발된 간손상에 대한 치료효과를 생화학적으로 관찰한 것외에 다수가 보고되어져 있다.[20~27] 그러나 인진호의 단일생약으로서 간손상에 대한 실험적인 연구보고는 되어있지 않은 실정이며 특히 사염화탄소에 의한 지질과산화에 미치는 영향에 대해서는 찾아볼 수가 없었다.

이에 본 연구는 인진호수용성추출물이 정상 rat의 간기능에 미치는 영향과 사염화탄소에 의한 rat의 간손상에 대한 약리학적 효과를 관찰하고자 하였다. 즉, rat에 사염화탄소의 투여전과 투여후로 인진호수용성추출물을 단기간 투여하여 혈청내 aspartate aminotransferase(AST), alanine aminotransferase(ALT), lactate dehydrogenase(LDH)의 활성도와 cholesterol, triacylglycerol, 과산화지질함량에 미치는 영향을 비교검토하였다.

재료 및 방법

공시동물 : 본 연구에서 공시동물은 실험동물전용 고형사료로 사육한 180~220g의 Sprague Dawley계 웅성 rat를 사용하였으며 모든 약물투여 및 시료채취전 12시간동안 절식절수시켰다.

인진호수용성추출물(*Artemisia Iwayomogi* Water Extract : AIWE)의 조제 : 인진호추출물은 *Artemisia Iwayomogi*에 10배량의 증류수를 가하여 환류냉각하여 3시간 끓인후 냉각 여과하고 잔사에 10배량의 증류수를 가하여 재차 가열 냉각 여과한후 전후 여과액을 혼합하여 rotary evaporator로 농축한 다음 감압건조하여 수득률 18%(w/w)에 해당하는 수용성추출물의 암갈색 분말을 얻었다.

약물투여 및 실험군의 분류 : 본 실험에 사용한 rat는 10마리씩을 한 군으로 하여 16개군으로 나누어 실시하였다(Table 1).

실험동물은 약물투여전 12시간 절식시킨 후 사염화탄소(CCl_4 : olive oil=1 : 3)를 rat의 체중 100g당 0.25㎖를 경구투여하였고, 인진호추출물은 증류수에 용해하여 체중 100g당 9mg/㎖(생약 0.5g/kg에 해당하는 용량)을 경구투여하였다. 생리식염수는 인진호추출물의 투여용량과 같은 용량(1㎖/100g)을 경구투여하였다.

1) 정상군(제1군) : 아무런 처치도 실시하지 않았다.

2) 인진호단독투여군(제2, 3, 4군) : 인진호추출물(9mg/100g)을 일일 1회씩 3일간 투여하였다.

3) 후처치대조군(제5, 7, 9군) : 사염화탄소(0.25㎖/100g) 1회 투여후 생리식염수(1㎖/100g)를 일일 1회씩 3일간 투여하였다.

4) 인진호후처치군(제6, 8, 10군) : 사염화탄소(0.25㎖/100g) 1회 투여후 인진호추출물(9mg/100g)을 일일 1회씩 3일간 투여하였다.

5) 전처치대조군(제11, 13, 15군) : 생리식염수(1㎖/100g)를 일일 1회씩 2일간 (실험개시일은 1시간후 추가투여) 전처치한 후 사염화탄소(0.25㎖/100g)를 시료채취 24시간 전에 1회 투여하였다.

6) 인진호전처치군(제12, 14, 16군) : 인진호추출물

(9mg/100g)을 일일 1회씩 2일간(실험개시일은 1시간후 추가투여)전처치한 후 사염화탄소(0.25㎖/100g)를 시료 채취 24시간 전에 1회 투여하였다.

분석시료의 채취 :

혈청 : 가벼운 ether 마취하에서 rat에 심장천자를 실시하여 혈액 7㎖를 채취하고 3,000rpm에서 30분간 원심분리후 혈청을 분리하여 혈청내 AST, ALT, LDH의 활성도, triacylglycerol, cholesterol 함량측정에 사용하였다.

간장조직의 채취 : 혈액채취후 복부를 절개하여 간장을 채취한 즉시 Wollenberger clamp로 냉동압축시킨 다음 냉동상태에서 Teflon Potter-Elvehjem homogenizer로 분쇄하여 단백질 및 과산화지질함량의 측정에 사용하였다.

장기무게의 평량 : rat의 체중 및 각 장기의 무게는 복부절개후 간장, 신장, 비장, 부신을 차례로 채취하여 생리식염수로 세척한후 수술용 거즈로 수분을 제거하고 즉시 평량하였으며 평량한 무게는 체중 100g에 대한 상대치로 환산하였다.

혈청내 효소활성도 측정 : 혈청내 AST, ALT의 활성도는 Reitman-Frankel법[28]을, LDH의 활성도는 Cabaud-Wroblewski법[29]을 이용하여 측정하였다.

혈청내 triacylglycerol과 cholesterol함량의 측정 : 혈청내 triacylglycerol 함량은 Handel법[30]을, cholesterol 함량은 Liebermann-Burchard 반응직접법[31]을 이용하여 측정하였다.

간내 과산화지질함량의 측정 : 간내 과산화지질함량은 Ohkawa 등이 제시한 방법[32]을 이용하여 측정하였으며 간조직내 단백질의 정량은 Lowry법[33]에 따라서 실시하였다.

본 연구에서 혈청내 AST, ALT, LDH 활성도와 triacylglycerol, cholesterol함량 등은 각 항목의 진단용 kit(영동제약주식회사)를 이용하여 측정하였으며, 통계처리는 Student's t-test를 이용하여 통계학적 유의성을 검정하였다.

결 과

체중 및 장기무게의 변화 : 각 실험군의 체중의 변화는 Fig 1에 나타내었다.

인진호추출물단독투여군에서는 정상군과 거의 차이가 없었으나 후처치대조군과 전처치대조군에서는 정상군에 비하여 체중의 감소를 나타내었는데 인진호추출물 후처치군에서는 사염화탄소에 의한 체중감소를 억제하지 못한 반면 인진호추출물전처치군에서는 체중감소가 억제되는 경향을 나타내었다.

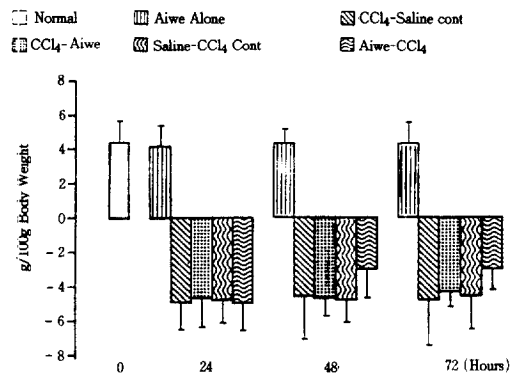

Fig 1. Effect of Artemisia Iwayomogi Water Extract(AIWE) pre- and posttreatment on body weight alterations in CCl_4-intoxicated rats. Vertical lines indicate ± S.E.

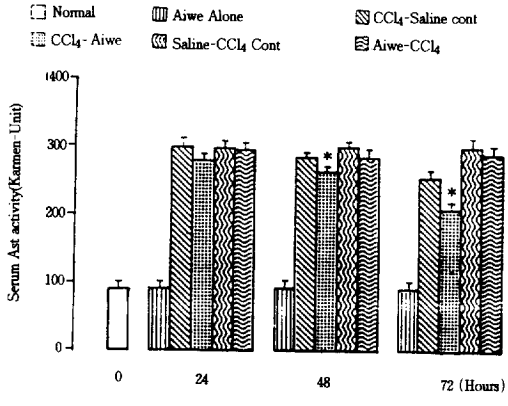

Fig 2. Effect of Artemisia Iwayomogi Water Extract(AIWE) pre- and posttreatment on serum aspartate aminotransferase(AST) activities in CCl_4-intoxicated rats.

Vertical lines indicate ± S.E, Anasterisk indicates value significantly different($p < 0.05$) from CCl_4-saline control

간장, 신장, 비장과 부신무게의 체중 100g에 대한 상대적변동치(g/100g)는 Table 2에 나타낸 바와 같다. 후처치 및 전처치대조군에서는 정상군에 비해 간장의 무게가 증가되었고 인진호추출물후처치 및 전처치군에서는 인진호추출물의 투여일수에 비례하여 간장의 무게가 감소되었다. 신장의 무게는 후처치 및 전처치대조군에서는 정상군에 비하여 신장의 무게가 증가되었으며 인진호추출물전처치군에서는 전처치대조군에 비하여 감소되었다. 비장 및 부신의 무게는 후처치 및 전처치대조군에서 정상군에 비하여 증가되었고, 인진호추출물 후처치 및 전처치군에서는 각각의 대조군에 비하여 오히려 비장의 무게가 더욱 증가되었고 부신의 무게는 거의 영향을 받지 않았다.

Table 1. Experimental design

Groups	Times(hours)					Number of animals
	0	1	24	48	72	
1N	Normal					10
2E	AIWE	Saline	Sacrifice			10
3E	AIWE	Saline	AIWE	Sacrifice		10
4E	AIWE	Saline	AIWE	AIWE	Sacrifice	10
5C	CCl_4	Saline	Sacrifice			10
6E	CCl_4	AIWE	Sacrifice			10
7C	CCl_4	Saline	Saline	Sacrifice		10
8E	CCl_4	AIWE	AIWE	Sacrifice		10
9C	CCl_4	Saline	Saline	Saline	Sacrifice	10
10E	CCl_4	AIWE	AIWE	AIWE	Sacrifice	10
11C	Saline	CCl_4	Sacrifice			10
12E	AIWE	CCl_4	Sacrifice			10
13C	Saline	Saline	CCl_4	Sacrifice		10
14E	AIWE	AIWE	CCl_4	Sacrifice		10
15C	Saline	Saline	Saline	CCl_4	Sacrifice	10
16E	AIWE	AIWE	AIWE	CCl_4	Sacrifice	10

N : Normal control. CCl_4 : Carbon tetrachloride ; 0.25㎖/100g B.W.(CCl_4 : olive oil=1 : 3(v/v) per os).
C : Control. AIWE : Artemisia Iwayomogi Water Extract ; 9mg/100g B.W. per os.
E : Experiment. Saline : 0.9% NaCl solution ; 1㎖/100g B.W. per os.

Table 2. Effects of AIWE pre- and posttreatment on weights of liver, kidney, spleen and adrenal in CCl_4-intoxicated rats

Groups		Hours[a)]	Liver (g/100g B.W)	Kidney (g/100g B.W)	Spleen (g/100g B.W)	Adrenal (g/100g B.W)	Number of animals
Normal	C	0	4.18±0.24	0.75±0.05	0.34±0.03	19.03±1.37	10
AIWE	E	24	4.19±0.19	0.77±0.05	0.35±0.07	20.63±1.90	10
Alone	E	48	4.21±0.34	0.76±0.04	0.36±0.05	19.37±1.36	10
	E	72	4.17±0.15	0.75±0.05	0.37±0.04	21.46±1.99	10
CCl_4-	C	24	4.36±0.35	0.82±0.09	0.37±0.12	21.97±1.92	10
Saline	C	48	4.41±0.18	0.81±0.05	0.38±0.05	23.43±2.28	10
	C	72	4.59±0.27	0.79±0.04	0.42±0.08	25.02±1.46	10
CCl_4-	E	24	4.39±0.30	0.82±0.08	0.37±0.25	24.20±2.59	10
AIWE	E	48	4.38±0.21	0.79±0.04	0.41±0.08	25.61±1.69	10
	E	72	4.37±0.17	0.82±0.06	0.42±0.06	24.13±1.69	10
Saline-	C	24	4.41±0.24	0.80±0.01	0.37±0.05	22.48±2.03	10
CCl_4	C	48	4.35±0.27	0.82±0.06	0.38±0.04	23.42±2.05	10
	C	72	4.33±0.36	0.82±0.04	0.37±0.05	24.12±2.40	10
AIWE-	E	24	4.36±0.33	0.81±0.06	0.37±0.06	24.01±1.26	10
CCl_4	E	48	4.23±0.39	0.81±0.02	0.39±0.06	23.98±1.66	10
	E	72	4.18±0.26	0.78±0.03	0.40±0.08	24.05±1.81	10

Values are means±S.E. CCl_4 : Carbon tetrachloride;0.25㎖/100g B.W.(CCl_4 : olive oil=1 : 3(v/v) per os).
C : Control. Saline : 0.9% NaCl solution;1㎖/100g B.W. per os.
E : Experiment. a) Hours after first administration of CCl_4, AIWE and saline.
AIWE : Artemisia Iwayomogi Water Extract : 9mg/100g B.W. per os.

혈청내 AST, ALT, LDH 활성의 변화 : 각 실험군의 혈청 AST활성(K-unit)의 변화는 Fig 2에 나타내었다.

정상군에 비해 인진호추출물 단독투여군에서는 거의 변화를 나타내지 않았으며 후처치대조군과 전처치대조군에서는 현저히 증가되었는데 인진호추출물후처치군에서는 48, 72시간후 통계학적 유의성이 있는($p<0.05$) 감소를 나타내었고 인진호추출물전처치군에서는 대조군에 비하여 인진호추출물의 전처치의 투여일수에 비례하여 감소되는 경향을 나타내었다.

각 실험군의 혈청 ALT활성(K-unit)의 변화는 Fig 3

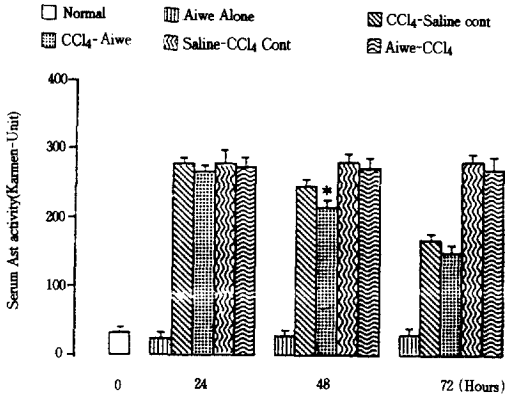

Fig 3. Effect of Artemisia Iwayomogi Water Extract(AIWE) pre- and posttreatment on serum alanine aminotransferase(ALT) activities in CCl_4-intoxicated rats.

Vertical lines indicate±S.E.
An asterisk indicated value significantly different($p<0.05$) from CCl_4-saline control.

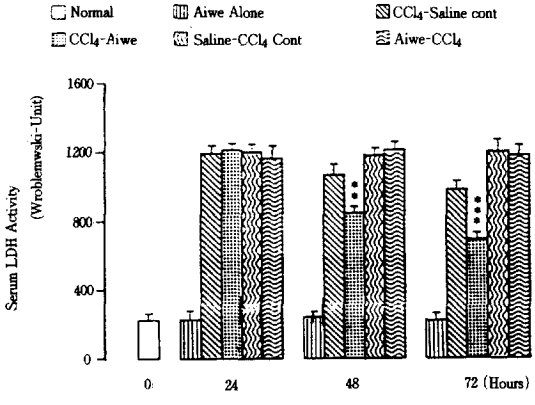

Fig 4. Effect of Artemisia Iwayomogi Water Extract(AIWE) pre- and posttreatment on serum lactate dehydrogenase(LDH) activities in CCl_4-intoxicated rats. Vertical lines indicate±S.E.

Asterisks indicated values significantly different(** : $p<0.01$, *** : $p<0.001$) from CCl_4-saline control.

에 나타내었다.

정상군에 비하여 인진호추출물 단독투여군에서는 거의 변화를 나타내지 않았으며 후처치대조군과 전처치대조군에서는 현저히 증가되었는데 인진호추출물후처치군에서는 48시간후 유의한($p<0.05$) 감소를 나타내었고, 인진호추출물전처치군에서는 72시간후 경미한 감소를 나타내었다.

각 실험군의 혈청 LDH활성(Wroblewski unit/mℓ)의 변화는 Fig 4에 나타내었다.

정상군에 비하여 인진호추출물 단독투여군에서는 경미한 증가를 나타내었으며 후처치대조군과 전처치대조

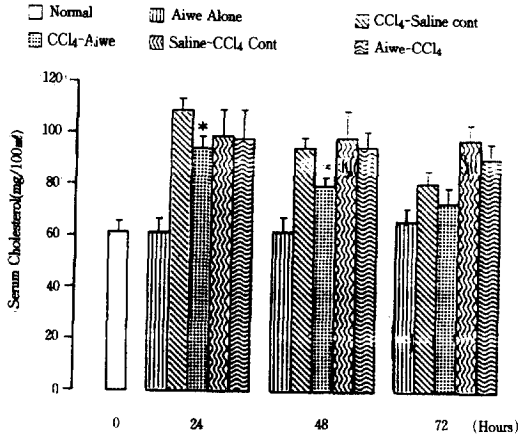

Fig 5. Effect of Artemisia Iwayomogi Water Extract(AIWE) pre- and posttreatment on serum cholesterol contents in CCl_4-intoxicated rats.

Vervicall lines indicate±S.E.
An asterisk indicated value significantly different($p<0.05$) from CCl_4-saline control.

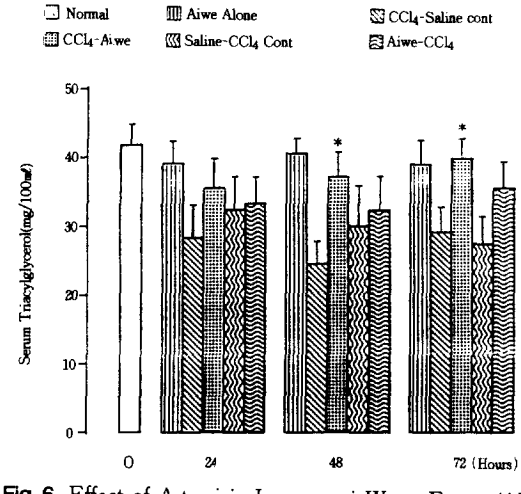

Fig 6. Effect of Artemisia Iwayomogi Water Extract(AIWE) pre- and posttreatment on serum triacylglycerol contents in CCl_4-intoxicated rats.

Vervical lines indicate S.E.
An asterisk indicated value significantly different($p<0.05$) from CCl_4-saline control.

군에서는 급격히 증가되었는데 인진호추출물후처치군에서는 48시간후에 유의하게($p<0.01$) 감소되어 72시간후에는 매우 유의한 ($p<0.001$) 감소를 나타내었다.

혈청내 cholesterol 및 triacylglycerol 함량의 변화 : 각 실험군의 혈청내 cholesterol 함량(mg/100mℓ)의 변화는 Fig 5에 나타낸 바와 같다.

정상군에 비하여 인진호추출물 단독투여군에서는 72시간에서만 다소 증가가 되었으며 후처치대조군에서는 증가되었는데 인진호추출물후처치군은 대조군에 비해 24, 48시간후에 유의하게($p<0.05$) 감소되었다.

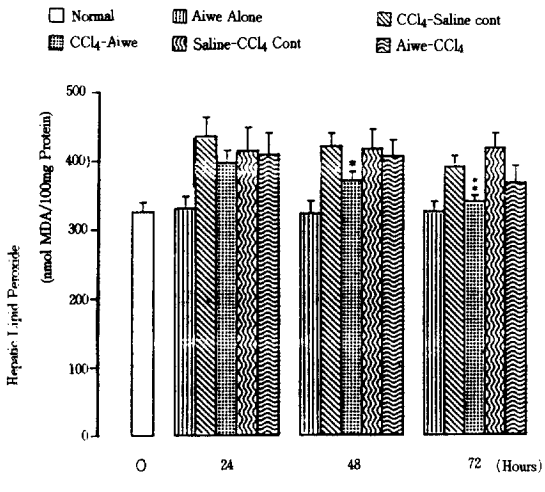

Fig 7. Effect of Artemisia Iwayomogi Water Extract(AIWE) pre- and posttreatment on hepatic lipid peroxide levels in CCl_4-intoxicated rats.

Vervical lines indicate S.E.
Asterisks indicated values significantly different(* : $p<0.05$, ** : $p<0.01$) from CCl_4-saline control.

혈청내 triacylglycerol(mg/100mℓ)함량의 변화는 Fig 6에 나타내었다.

정상군에 비하여 인진호추출물 단독투여군에서는 경미한 감소를 나타내었으며 후처치대조군에서는 감소되었는데 인진호추출물후처치군에서는 48, 72시간후 유의하게($p<0.05$) 증가되어 72시간에서는 거의 정상치에 가까워졌다. 전처치대조군에서는 모든 군에서 함량이 감소되었으며 인진호추출물전처치군에서는 대조군에 비하여 다소 증가되는 경향을 나타내었다.

간내 과산화지질함량의 변화 : 각 실험군의 간내 과산화지질함량(nmol malonic dialdehyde/100mg protein)의 변화는 Fig 7에 나타내었다.

정상군에 비하여 인진호추출물 단독투여군에서는 거의 차이를 나타내지 않았으며 후처치대조군에서는 증가되었는데 인진호추출물 후처치군에서는 48, 72시간후 각각 유의한($p<0.05$, $p<0.01$) 감소를 초래하였다. 전처치대조군에서도 정상군에 비해 증가되었는데 인진호추출물 전처치군에서는 대조군에 비하여 감소되는 경향을 나타내었다.

고 찰

인진호는 오래전부터 식용 및 약용으로 사용되어 왔으며, 민간요법에서 전초를 소염성 이뇨, 황달, 간염 및 간경변증의 치료에 이용하고 있다.[1,2]

사염화탄소(CCl_4)는 Cameron 등[34]이 rat에서 사염화탄소에 의한 간손상을 보고한 이래 실험적인 간손상을 일으키는 화학물질중 가장 대표적인 것으로 간내 endoplasmic reticulum(H-ER)의 비특이성 oxidase계에 의하여 CCl_3 radical로 산화되어 ER막의 polyenoic산을 산화시켜 과산화지질을 형성하기 때문에 ER의 구조를 변하시키고 간기능을 저하시킨다는 보고가 있다.[35~37]

인진호가 포함되어 한의학에서 응용되고 있는 복합처방제를 이용한 실험적 연구로는 여러가지가 보고되어져 있는데, 배[17], 박[18], 김 등[19]은 茵蔯蒿湯을, 조[20], 김과 문[21]은 茵蔯五苓散을, 김과 박[22]은 利腎淸肝健脾湯을, 임[23]은 三物茵蔯蒿湯을, 김과 김[24]은 生肝健脾湯을, 최와 김[25]은 加味地黃湯을 투여하여 rat 및 가토에서 사염화탄소로 유발된 간손상에 대하여 치료 및 간기능의 개선효과가 있다고 하였으며 임 등[26]은 淸肝健脾湯에 인진호의 함량을 증가시킴에 비례하여 간손상의 치료효과가 증진된다는 것을 보고하였다.

이와같이 인진호가 포함된 복합처방에 대한 연구는 다수 보고되어져 있으나 인진호단일생약으로서 간손상에 대한 실험적인 연구는 정과 강[38]이 phnobarbital 및 인진호투여로 사염화탄소에 의한 급성중독성 간경변으로 공포성변성, 지방변화, 괴사성병변에 미치는 인진호 및 인삼의 치료효과에 대한 보고 등이 있으나 인진호가 사염화탄소에 의한 지질과산화에 미치는 영향에 대해서는 찾아 볼 수가 없었다.

본 연구에서 체중 및 장기무게의 변화를 보면 인진호추출물 단독투여로 거의 영향을 받지 않았으나 사염화탄소 투여로 체중의 감소와 간장, 신장, 비장 및 부신의 무게가 증가되었으며 인진호추출물 후처치군에서는 체중감소를 다소 억제시켰으나 인진호추출물 전치군에서는 체중감소의 억제 및 간장의 무게를 감소시켰는데 사염화탄소에 의한 체중감소와 간장무게의 증가는 사염화탄소에 의한 성장장애와 간장내 triacylglycerol, 총 지질, cholesterol의 축적에 의한 간비대 등을 보고한 Lombardi[40], 박과 이[41], Ferreyra 등[42], Sieger 등[43]의 결과와 일치하였고 다른 장기무게의 변화는 사염화탄소의 독성이 다른 장기에도 영향을 미친 것으로 사염화탄소에 의한 체중감소의 억제와 간장무게의 감소효과로 인진호추출물이 사염화탄소에 의하여 억제된 체내의 대사를 항진시킨다는 점과 간내 지질축적의 감소가 초래된다고 생각된다.

간세포의 변성괴사의 혈청내 효소적 지표인 AST, ALT, LDH활성도의 변화는 사염화탄소 투여에 따라 정상군보다 현저히 증가되었는데 인진호추출물 후처치 및 전처치군에서 이들 효소의 감소를 일으키는 점으로 보아 인진호추출물이 사염화탄소로 유발된 간세포 손상을 투여일수, 시간경과에 비례하여 개선시키는 효과가 있

음을 증명해 주고 있다.

혈청지질의 주요성분은 cholesterol, triacylglycerol, 인지질, 유리지방산으로 구성되어 있으며, 간은 cholesterol의 합성과 장간순환에 의한 cholesterol 대사의 주요 장기이며 동시에 지방산으로 부터 triacylglycerol을 합성하고 유리하는 기능을 한다. 혈청 지질대사에 대한 변화에서 혈청 cholesterol에 미치는 영향을 보면 사염화탄소에 의한 cholesterol함량이 증가되었고 인진호추출물 후처치군에서는 사염화탄소에 의한 혈청 cholesterol 함량의 증가가 감소되었다. 사염화탄소에 의한 혈청내 cholesterol 함량의 증가는 간장의 담즙울체와 같은 담도계의 이상으로 담즙으로의 분비가 되지 못하고 역류하거나 담즙산으로의 대사부전으로 증가될 수 있고 간세포내 lysosomal cholesterol esterase의 기능손상으로 인한 이화작용의 저하로 일어날 수 있다는 사실[44]에 관련지울 수 있다.

본 연구에서 인진호추출물은 담즙울체와 같은 담도계의 이상에 효과를 나타내어 사염화탄소에 의한 혈청내 cholesterol 함량의 증가를 억제시킨 것으로 사료된다. 혈청내 triacylglycerol 함량의 변화는 사염화탄소에 의하여 감소되었고, 이러한 감소는 인진호추출물 후처치군에서 현저히 증가되었고 인진호추출물 전처치군에서도 그 대조군에 비하여 증가되었다. 사염화탄소에 의한 혈청내 triacylglycerol 함량의 감소는 사염화탄소에 의하여 간장내 triacylglycerol, cholesterol, 총 지질의 축적을 일으켜서 이에 수반되는 지방간의 형성으로 인하여 혈중으로의 triacylglycerol 분비가 억제된다는 사실을 간접적으로 확인한 것이며 인진호추출물은 간장내 지방의 축적을 감소하여 지방간의 치유 및 triacylglycerol의 혈중으로의 유리를 항진시킨다고 생각되며, 본 연구의 인진호추출물 후처치 및 전처치군에서 각 대조군에 비하여 혈청내 cholesterol 함량이 감소된 반면 triacylglycerol 함량이 증가되는 것과 같은 상반되는 결과는 본 연구에서 정확히 규명할 수 없었으나 사염화탄소가 담즙울체와 간실질장애에 관여하기 때문으로 사료되며 인진호추출물은 이 두가지 기전에 함께 작용하여 간손상을 개선시키는 것으로 보인다. 사염화탄소가 간내 smooth endoplasmic reticulum에서 약물대사계(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate(NADPH)-cytochrome P-450 electron transport chain)에서 대사된다는 점[45]과 동종 조직 용해성 분열이 haloalkane free radicals(trichloromethyl radical, trichloromethylperoxy radical)를 산생하는 사염화탄소의 대사중에 발생된다는 점은 잘 알려져 있으며[37,45] 이러한 free radical은 직접적인 경로로 endoplasmic reticulum내 막단백과 지질에 공유결합하고 간접적인 경로로 막 인지질의 다중불포화 지방산의 과산화 변성을 야기하는데[46,47], 이 과정중 *in vivo*에서 과산화된 지방산의 퇴행성 산생물인 malonic dialdehyde가 증가되며 thiobarbituric acid와의 반응에 의한 malonic dialdehyde 함량의 측정은 지질과산화의 지표로 널리 사용되는 방법으로[48], 비록 사염화탄소 독성의 중요한 기본병변으로 다중불포화지방산의 covalent변경, 교차연쇄와 endoplasmic reticulum의 동화촉진성 효소의 불활성화와 같은 다른 효과가 간주되어진다 해도 지질과산화는 강력한 간친화성물질이나 간세포 독성물질의 연구에 가장 일반적으로 사용된다.[49] 본 연구에서 간내 과산화지질(MDA : malonic dialdehyde)함량은 사염화탄소에 의하여 증가되었고 인진호추출물 후처치 및 전처치군은 각각의 대조군에 비하여 감소되었다. 인진호추출물의 성분중 물에 용출되는 성분은 scopoletin과 caffeic acid 등이 있는데 *Cynara scolymus*(솜엉겅퀴)의 polyphenolic 화합물 특히 caffeic acid와 그 유도체가 항산화특성을 갖고 있어 사염화탄소에 의한 인지질의 산화를 방지한다는 Adzet 등[50]의 보고와 지질과산화 억제기전으로 항산화제와 radical scavanger, microsomal mixed function oxidases의 억제제를 제시한 보고[11]를 근거로 하여 인진호추출물은 사염화탄소 자체의 대사에 미치는 영향보다는 사염화탄소의 체내대사산물인 trichloromethyl radical과 같은 free radical의 작용에 영향을 미침으로써 인진호추출물의 성분중에는 항산화제로서의 작용을 갖고 있는 것으로 사료된다. 본 연구의 결과를 종합하여 보면 인진호추출물은 정상적인 생체의 기능에 특이한 변화를 일으키지 않았으며 사염화탄소에 의하여 유발되는 체중저하, 간장비대와 신장, 비장 및 부신 등의 장기무게의 증가, 혈청내 효소(AST, ALT, LDH)활성도, cholesterol함량의 증가, 혈청내 triacylycerol함량의 감소, 과산화지질 함량의 증가 등의 기능이상을 개선시키는 효과가 있음을 알 수 있었다. 아울러 인진호추출물 후처치군이 인진호추출물 전처치군보다 더욱 우수한 간손상의 개선을 나타낸점으로 보아 인진호추출물이 포함하고 있는 성분중 물에 용출될 수 있는 caffeic acid, esculetin 등과 그 외의 구성요소가 항산화효과를 갖고 사염화탄소의 체내대사산물에 효과를 발휘하여 간기능을 개선시키는 것으로 사료되며 향후 간기능 치료 및 개선효과의 약물로서 개발가능성이 있음을 제시할 수 있다. 그러나 본 연구는 사염화탄소에 의한 급성 간손상의 유발 전후에서 인진호추출물의 단기간 투여가 미치는 영향을 단면적으로 관찰할 수 있었으므로, 앞으로 microsome 수준에서의 항산화효과, radical scavenger로의 역할규명 등 더욱 구체적이고 명확한 작용기전의 규명과

병리조직학적 연구, 다른 분획에서의 유효성분의 분리 및 만성 간질환에서의 효과관찰, 사염화탄소의 다른 용량 및 투여경로에서의 효과관찰, 다른 간손상유발물질에 대한 효과관찰, 다른 실험동물에서의 효과관찰, 현재 임상에서 응용되고 있는 다른 간질환치료제 및 개선제와의 효능비교 등과 같은 연구가 추구되어져야 할 것으로 생각된다.

결 론

본 연구는 인진호수용성추출물(*Artemisia Iwayomogi* Water Extract)이 정상 rat의 간기능에 미치는 영향과 사염화탄소에 의한 간손상에 미치는 약리학적 효과를 관찰하기 위하여 체중과 간장, 신장, 비장 및 부신 등 장기무게에서의 변화와 혈청내 효소(AST, ALT, LDH)활성도와 cholesterol, triacylglycerol 함량, 간내 과산화지질함량에 미치는 영향 등 생화학적 측면에서 관찰하는데 목적이 있으며 그 결과는 다음과 같다.

1. 체중은 사염화탄소에 의하여 감소되었으며 인진호추출물 전처치군에서는 체중감소의 억제경향을 나타내었다. 간장의 무게는 사염화탄소에 의하여 증가되었으며 인진호추출물 후처치 및 전처치군에서는 인진호추출물의 투여일수에 비례하여 감소되었다. 신장의 무게는 사염화탄소에 의하여 증가되었으며 인진호추출물 전처치군에서는 72시간에서 감소되었다. 비장과 부신의 무게는 사염화탄소에 의하여 증가되었고, 인진호추출물의 투여에 의하여 거의 영향을 받지 않았다.

2. 혈청 AST활성은 사염화탄소에 의하여 증가되었으며 인진호추출물 후처치군에서는 48, 72시간에서 유의하게($p<0.05$) 감소되었다. 혈청 ALT활성은 사염화탄소에 의하여 증가되었으며 인진호추출물 후처치군에서는 48시간과 72시간에서 각각 매우 유의한($p<0.01$, $p<0.001$) 감소를 나타내었다. 혈청 LDH활성은 사염화탄소에 의하여 증가되었으며 인진호추출물 후처치군에서는 48, 72시간에서 각각 매우 유의한 ($p<0.01$, $p<0.001$) 감소를 나타내었다.

3. 혈청내 cholesterol함량은 사염화탄소에 의하여 증가되었는데 인진호추출물 후처치군은 24, 48시간에서 유의하게($p<0.05$) 감소되었다. 혈청내 triacylglycerol 함량은 사염화탄소에 의하여 감소되었으며 인진호추출물 후처치군에서는 48, 72시간에서 유의하게($p<0.05$) 증가되었다.

4. 간내 과산화지질함량은 사염화탄소에 의하여 증가되었는데 인진호추출물 후처치군에서는 48, 72시간에서 각각 유의한($p<0.05$, $p<0.01$) 감소를 나타내었다.

결론적으로 인진호추출물은 정상 간기능에 특이한 영향을 미치지 않았으며, 사염화탄소에 의한 간손상에 대한 효과에서 인진호추출물 후처치군이 인진호추출물 전처치군보다 더욱 우수한 간손상의 개선을 나타낸 점으로 보아 인진호추출물이 항산화효과를 갖고 사염화탄소 자체보다는 체내대사산물의 작용에 영향을 미쳐 지질과산화를 억제시킨다고 사료되며, 사염화탄소에 의한 간세포의 변성괴사와 지질대사에서의 간손상을 개선시키는 작용이 있음을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

1. 고경무, 김윤식. 원색한국식물도감. 서울 : 아카데미서적, 1989 ; 331.
2. 臺灣植物誌編輯委員會. Flora of Taiwan Vol. Ⅳ. Taiwan : Epoch Publishing Co. 1978 ; 786~787.
3. 世宗命撰, 鄕藥集成方. 서울 杏林書院 1942 ; 613~623.
4. 李時珍. 本草綱目. 서울 高文社 1973 ; 549~550.
5. 難波恒雄. 原色和漢藥圖鑑(下卷). 東京 保育社 1980 ; 38~41.
6. Hsu HY, Chen YP, Shen SJ, et al. *Oriental Materia Medica*. California : Oriental Healing Arts Institute, 1986 ; 275~277.
7. Chakrabarti S. Influences of organic solvents on the anticoagulant response to warfarin in rats. *Res Commun Pathol Pharmacol* 1986 ; 53(2) : 203~211.
8. Ellenhorn MJ, Barceloux DG. Diagnosis and treatment of human poisoning *Medical Toxicology*. New York : Elsevier, 1988 ; 969~972.
9. Hodgson E, Guthrie FE. *Introduction to Biochemical Toxicology*. 2nd ed. New York : Elsevier, 1982 ; 108~128.
10. Zakim D, Boyer TD. *Hepatology*. A textbook of liver disease. Washington : WB Saunders Co., 1982 ; 724~750.
11. Kim HY, Lee YH, Kim SI. Antihepatotoxic components of Korean ginseng. Effect on lipid peroxidation. *Korean Biochem J* 1987 ; 22(1) : 12~18.
12. Burk RF, Reiter R, Lane JM. Hyperbaric oxygen protection against carbon tetrachloride hepatotoxicity in the rat. *Gastroenterology* 1986 ; 90 : 812~818.
13. Ruprah M, Mant TGK, Flanagan RJ. Acute carbon tetrachloride poisoning in 19 patients. Implications for Diagnosis and Treatment. *Lancet* 1985 ; 1 : 1027~1029.

14. Singh KP, Saxena AK, Zaidi SI, et al. Protection against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity by protein A. *J Appl Toxicol* 1988 ; 8(6) : 407~410.
15. Kim YH, Song DK, Wie MB, et al. Antihepatotoxic effect of methanol extract of atractylodis rhizoma on carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats. *Hallym University Journal* 1989 ; 7 : 123~138.
16. Imaizumi Y, Sugimoto T, Kasai T. Effect of diisopropyl 1, 3-dithiol-2-ylidenemalonate(NKK-105) on fatty liver induced by carbon tetrachloride. *J Toxicol Sci* 1981 ; 7 : 13~18.
17. 배문흥. 茵蔯蒿湯이 CCl_4중독으로 인한 백서간손상의 치료효과에 관한 연구. 경희대학교 대학원논문집 1972 ; 1 : 125~132.
18. 박동원 . 茵蔯蒿湯 투여방법이 CCl_4중독 가토의 간기능에 미치는 효과에 관한 연구. 경의한의대논문집 1979 ; 2 : 109~118.
19. 김정제, 김현재, 안병국 등. 茵蔯蒿湯의 치료효과에 관한 실험적 연구. 경희한의대논문집 1978 ; 1 : 15~18.
20. 조항욱. 茵蔯五苓散이 CCl_4중독으로 인한 백서간손상의 치료효과에 대한 실험적 연구. 경희대학교 대학원논문집 1972.
21. 김광호, 문노전. 茵蔯五苓散의 간질환치료효과에 관한 연구. 경희한의대논문집 1978 ; 1 : 1~8.
22. 김래원, 박헌재. 利腎清肝健脾湯이 사염화탄소 및 승홍중독 백서의 간, 신기능에 미치는 영향. 경희한의대논문집 1981 ; 4 : 89~102.
23. 임정찬. 三物茵蔯蒿湯투여가 사염화탄소중독 간세포손상에 미치는 영향에 관한 실험적연구. 대한한방내과학회잡지 1976 ; 1 : 70~79.
24. 김병운, 김정제, 生肝健脾湯이 간장의 대사와 재생기능에 미치는 영향. 생화학적 및 전자현미경적 연구. 경희한의대논문집 1982 ; 5 : 19~40.
25. 최종백, 김광호. 加味地黃湯이 간손상에 미치는 영향에 관한 연구. 경희한의대논문집 1982 ; 5 : 227~245.
26. 임재훈, 우홍정, 김병운 등. 清肝健脾湯의 인진증량이 백서의 손상간에 미치는 영향. 경희한의대논문집 1980 ; 3 : 213~218.
27. 한덕용. 한국인진성분과 그 유도체에 관한 생물화학적 연구. 대한약학회지 1966 ; 10 : 20~25.
28. Reitman S, Frankel S. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvic transminase activity. *Am J Clin Pathol* 1957 ; 28 : 56~63.
29. Natelson S. *Techniques of Clinical Chemistry*. Springfield Ⅲ. 3rd ed. Charles Thomas Publisher, 1971 ; 449~452.
30. Van Handel E, Zilversmit DB. Micromethod for the direct determination of serum triglyceride. *J Lab Clin Med* 1957 ; 50 : 152~157.
31. Kim E, Goldberg M. Serum cholesterol assay using a stable Liebermann-Burchard reagent. *Clin Chem* 1969 ; 15 : 1171~1179.
32. Ohkawa H, Ohishi N, Tagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissue by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979 ; 95 : 351~358.
33. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, et al. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951 ; 193 : 265~275.
34. Cameron GR, Karunaratne WAE. Carbon tetrachloride cirrhosis in relation to liver regeneration. *J Path et Bact* 1936 ; 42 : 1~7.
35. Cheeseman KH, Albano EF, Tomasi A, et al. Biochemical studies on the metabolic activation of halogenated alkanes. *Environ Health Perspect* 1985 ; 64 : 85~101.
36. Farber JL. Xenobiotics drug metabolism and liver injury. *Monogr Pathol* 1987 : 29 : 43~53.
37. Brattin WJ, Glende EA Jr, Recknagel RO. Pathological mechanisms in carbon tetrachloride hepatotoxicity. *J Free Radic Biol Med* 1985 ; 1(1) : 27~33.
38. 정호석, 강대영. Phenobarbital 및 인진호투여가 사염화탄소에 의한 급성중독성 간병변에 미치는 영향에 관한 병리조직학적 연구. 충남의대잡지 1985 ; 12(1) : 27~36.
39. 박재헌, 신만련, Carbon tetrachloride 독성에 미치는 인진호 및 인삼의 효과. 우석의대잡지 1970 ; 7 (2) : 473~481.
40. Lombardi B. Considerations on the pathogenesis of fatty liver. *Lab Invest* 1966 ; 15 : 1~20.
41. Park KH, Lee JW. Effects of dithiol malonate derivatives on lipid peroxidation of liver microsome induced by CCl_4. *First Korea-Japan Toxicology Symposium* 1987.
42. de Ferreyra EE, Castro JA, Diaz Gomez MI, et al. Prevention and treatment of carbon tetrachloride hepatotoxicity by cysteine. Studies about its mechanis-

m. *Toxicol Appl Pharmacol* 1974 ; 27 : 558~568.
43. Sieger CP, Pauli V, Korb G, et al. Hepatoprotection by malotilate against carbon tetrachloride-alcohol-induced liver fibrosis. *Agents and Action* 1986 ; 18 : 5~6.
44. 강윤세 외 14인. 생화학. 서울 고문사 1989 ; 229~326.
45. Rao KS, Recknagel RO. Early onset of lipoperoxidation in rat liver after carbon tetrachloride administration. *Exp Mol Pathol* 1968 ; 9 : 271~278.
46. Reynolds ES, Moslen MT. Free-radical damage in liver. In : Pryor WA, ed. *Free Radicals in Biology*. Vol. 4. New York : Academic Press, 1980 ; 49~94.
47. Comporti M. Biology of disease. Lipid peroxidation and cellular damage in toxic liver injury. *Lab Invest* 1985 ; 53(6) : 599~623.
48. Hayes AW. *Principles and Methods of Toxicology*. 2nd ed. New York : Raven Press, 1989 ; 599~628.
49. Frank H, Durk H, Thiel D. Fatty acids in liver microsomal lipids of rats exposed to hypoxia, tetrachloromethane, or both. *Biochim Biophys Acta* 1987 ; 922(1) : 54~61.
50. Adzet T, Camarasa J, Laguna JC. Hepatoprotective activity of polyphenolic compounds from *Cynara Scolymus* against CCl_4 toxicity in isolated rat hepatocytes. *J Natural Products* 1987 ; 50(4) : 612~617.