

馬兜鈴의 흰쥐 肝炎 抑制 效果에 關한 實驗的 研究

朴鎬煥* · 丁奎萬**

* 京畿道 九里市 曉星韓醫院

** 慶熙大學校 韓醫科大學

ABSTRACT

Inhibitory effects of Maduryung(Aristolochiae Fructus) on alcohol, acetaminophen and galactosamine induced hepatitis in rats

Park, Ho-Hwan, O.M.D.

Jeong, Gyu-Mahn, O.M.D., Ph.D.

Maduryung Extract, one of herbal medicine was tested for inhibitory effect to alcohol, acetaminophen and d-galactosamine induced hepatitis in rats.

The results were as follows.

1. Increased serum GOT, GPT levels by alcohol were significantly decreased by Maduryung extract.($p < 0.01$)
2. Maduryung extract decreased GOT value in acetaminophen induced hepatitis and this effect may be due to increase of GSH level in liver tissue.($p < 0.05$)

3. Repeat administration of Maduryung extract showed inhibitory effect on s-GOT, s-GPT levels in d-galactosamine induced hepatitis. ($p < 0.05$)

According to the above results, it seems that Maduryung could be use as drug for alcohol or drug induced hepatitis treatment.

I. 緒 論

馬兜鈴은 孫²⁷⁾의 <千金方>에 最初로 수록되어 腹水를 치료하는데 사용되었으며 性은 寒하고 味는 苦微辛하여 寒은 淸肺熱하고 苦辛은 降肺氣한다.²⁵⁾ 錢²⁶⁾을 비롯한 많은 醫家들^{9,13,14,15,18,19,20,21,22,23,24,25)}은 대부분 肺熱咳嗽 哮喘에 빈번히 사용하였다.

馬兜鈴은 肝疾患에 주로 쓰이는 茵陳과 비슷한 性味를 가지며⁵⁾ 腹水를 치료하였다는 記錄²⁷⁾에 착안하여 肝疾患에 효과가 있을것으로 보고 실험에 임하게 되었다.

근래에는 食생활이 풍부해지면서 肥滿이나 高血壓, 糖尿病, 動脈硬化, 脂肪肝등이 점차 증가하고 있어 사회 문제로 대두된다. 또한 B型 肝炎 뿐만아니라 C型 肝炎 바이러스 保菌率이 높은 우리나라에서는 肝臟病 治療藥에 대한 연구개발이 요구되고 있다.^{1,8,16)}

肝疾患에 대한 한의학적 연구로 金³⁾은 生肝健脾湯이 B型 肝炎에 肝改善 效果를, 趙¹⁷⁾는 白鼠의 肝을 CCl₄로 손상시키고 茵陳五苓散을 투여하여 細胞質 및 核의 再生性이 현저함을, 禹¹²⁾는 茵陳五苓散과 茵陳增量한 構成方이 흰쥐 肝損傷

에 미치는 영향을, 朴¹⁰⁾은 茵陳五苓散이 galactosamine 유발에 의한 흰쥐 肝細胞에 過酸化 脂質 形成을 抑制 시켰다고 보고하였다. 이외에 韓藥의 肝障礙에 대한 報告로는 南⁷⁾이 靈砂의 肝機能에 미치는 影響을 실험하여 유의성있는 肝損傷을, 김²⁹⁾은 常用處方에서 장기간 교환 투여가 肝機能에 미치는 영향에 관한 고찰에서 常用 複合 韓藥 煎湯液이 연속 7일 투약 후에 肝機能에 영향을 미친다고 보고하였으나 馬兜鈴의 肝에 대한 실험적 연구는 아직 접해 보지 못하였다.

이에 著者는 馬兜鈴의 肝機能에 미치는 효과를 관찰하고자 알콜성 肝炎, 약물에 의한 肝炎, 바이러스성 肝炎의 3가지 類型을 대상으로 肝炎 抑制 效果를 살펴본 결과 몇가지 知見을 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 實 驗

I. 動物 및 材料

1) 動物

사용한 동물은 국립 안전 연구원에서 분양받은 200g 전후(200±20)의 SD系 흰쥐(雌性)을 사용하였으며 희생시키기 24시간 前부터 絶食시켰다. 血液은 흰쥐를 에테르로 마취시킨 뒤 심장 채혈 후 門

靜脈을 통해 생리 식염수로 세척하여 肝組織內的 血液을 제거하였다.

2) 材料

실험에 사용한 藥材는 경희의료원 한방병원 약제과에서 구입 정선한 馬兜鈴 (Aristolochiae Fructus)을 사용 하였다.

2. 方法

1) 검액 조제

馬兜鈴 300g을 5000ml round flask에 넣고, 3000ml의 증류수를 가하여 냉각기를 부착하고 직화상에서 3시간 가열 전탕한 후 여과포로 여과한 여액을 rotary evaporator로 감압 농축한 후 40°C 감압 건조기에서 완전 건조시켜 마두령 건조액기스 98g을 얻었다.

2) s-GOT, s-GPT 의 측정

心臟으로 부터 혈액을 채혈하여 실온에서 30분간 방치한 후 3000rpm에서 10분간 원심분리하여 상등액인 혈청을 분리하였다.

기질용액 1.0cc를 시험관에 취해 37°C에서 2~3 분간 preincubation 시켰다. 혈청 0.2cc를 취해서 넣고 37°C에서 GOT의 경우 60분, GPT의 경우 30분간을 incubation하였다. 2,4-DNPH 1.0ml를 넣고 상온에서 20분간 방치하였다. 0.4N NaOH 10.0ml을 넣고 진탕한 후 505nm에서 UV 흡광도를 측정한다. 대조액은 증류수와 혈청을 섞어 사용하였다.

3) 肝組織中 MDA의 측정 41,42)

검액의 조제는 생리식염수로 혈액을 세

척한 肝組織 一部를 정량하여 무게의 다섯배에 해당하는 인산 완충 용액을 넣고 40°C에서 균질화시켰다. 조제된 시료 0.5ml와 10% SDS 0.4ml를 cap tube에 넣고 37°C 水浴上에서 30분간 가용화시켰다. 0.1N HCl 2ml와 0.67% TBA 액을 넣고 혼합한 후 heating water bath 상에서 50분간 가열하였다. 얼음수욕상에서 반응을 중지시키고 TBA pigment를 5ml의 butanol로 추출하였다. 3000rpm에서 10분간 원심분리한 후 butanol층을 취하였다. 535nm에서 흡광도를 측정하였다. 空試驗은 지질을 제외한 모든 시약을 함유하고 동일한 반응과정을 거친 것으로 하였다.

4) 총-SH, 비단백결합성-SH, Glutathione의 측정⁴⁰⁾

(1) 총-SH의 측정

0.2 M Tris buffer (pH 8.2) 1ml, 0.01 M DTNB 0.1ml, methanol 4ml를 취한 후 여기에 균질액 0.1ml를 취하여 24°C에서 15분간 방치하였다. 이것을 4000 rpm, 30분간 원심분리한 후 상등액을 412nm에서 흡광도를 측정하였다.

(2) 비단백결합성-SH의 측정

Savile法³⁷⁾에 의해서 측정했으며 균질액에 동량의 10% trichloroacetic acid 용액을 가하여 원심분리한 상등액을 시료로 하였다. 시료 0.1ml 에 0.01M NaNO₂ 1vol 과 0.2N H₂SO₄ 9vol을 혼합조제하여 0.5ml를 가한 다음 5분간 방치시켰다. 0.5% sulfamic acid ammonium 수용액 0.2ml를 가하여 강하게 혼화한 후 1% HgCl₂ 1vol과 3.4% sulfanilamide/0.4N HCl 9vol 혼

합을 1ml를 가하였다. 그리고 0.N-1-naphthyl-etylenediamine /0.4 HCl 용액 1ml를 가하고 5분 후 540nm에서 흡광도를 측정하였다. 표준용액으로서 125 μ g glutathione 용액을 사용하였다.

(3) Glutathione의 측정

Gaitonide法³⁸⁾에 의해 cystein의 量을 측정하여 비단백결합성-SH의 量에서 cystein-SH의 量을 빼어 산출하였다. 균질액에 10% trichloroacetic acid를 동량을 가한 후 원심 분리하여 상등액을 0.5ml 취하고 여기에 빙초산 0.5ml, ninhydrin 시약 (250mg ninhydrin /빙초산 6ml+c-HCl 4ml) 을 조제하여 0.5ml가하였다. 이를 10분간 끓인 다음 즉시 冷水에서 冷却하여 ethanol 3ml를 가한 즉시 560nm에서 흡광도를 측정하였다.

5) 통계 처리 방법

각 군간의 유의성 검정을 위해 student's t-test를 실시하였고 P값이 0.05이하인 경우 유의성이 있는 것으로 인정하였다.

III. 結 果

1. 알콜성 肝炎에 대한 效果

200g전후의 SD系 rat을 3마리를 1군으로 하여 saline투여군, ethanol 단독 투여군, 馬兜鈴 엑기스(MDR) 100mg/kg 병용 투여군, 500mg/kg 병용 투여군의 4군으로 나누어 실험하였다.

알콜과 MDR의 투여 방법은 Fig. 1과

같다. 알콜 단독 투여(50% ethanol 1ml/kg) 2일후 혈청을 분리하여 s-GOT, s-GPT를 측정하였으며 ethanol투여 24시간전에 MDR을 투여한 結果는 Table I.과 같다. Saline 투여군에 있어서는 s-GPT치가 18 \pm 2.0, s-GOT치가 23 \pm 2.4였다. Ethanol 투여군에 있어서는 s-GPT치가 51 \pm 2.9, s-GOT치가 105 \pm 6.3로 나타났다.

MDR 100mg/kg 병용 투여군에 있어서는 s-GPT가 48 \pm 3.3, s-GOT가 100 \pm 7.2으로 나타나 ethanol에 의한 간독성이 변함없는 것을 알 수 있었다. MDR 500mg/kg 병용 투여군에 있어서는 s-GPT가 22 \pm 4.0, s-GOT가 72 \pm 3.8로 s-GPT치는 정상이었으나 s-GOT치는 ethanol 단독 투여군에 비해서는 저하되어 있었으나 정상치보다는 여전히 높았다.

Ethanol 투여 24시간전, 48시간전 2회에 걸쳐 MDR을 투여한(Fig. 2) 후 ethanol을 투여한 結果는 Table 2와 같다. Ethanol 투여군에 있어서는 s-GPT치가 81 \pm 4.0, s-GOT치가 111 \pm 3.7이었으며 MDR 100mg/kg 병용 투여군에 있어서는 s-GPT가 49 \pm 2.6, s-GOT가 82 \pm 5.5로 감소되어 있었다.

또한, MDR 500mg/kg 병용 투여군에 있어서는 s-GPT가 29 \pm 1.1, s-GOT가 53 \pm 1.1으로 s-GPT는 정상치, s-GOT는 정상의 한계치인 40보다 약간 높은 수치를 보였다. MDR을 2회 투여한 경우에는 농도 의존적으로 肝毒性 抑制가 나타났다.

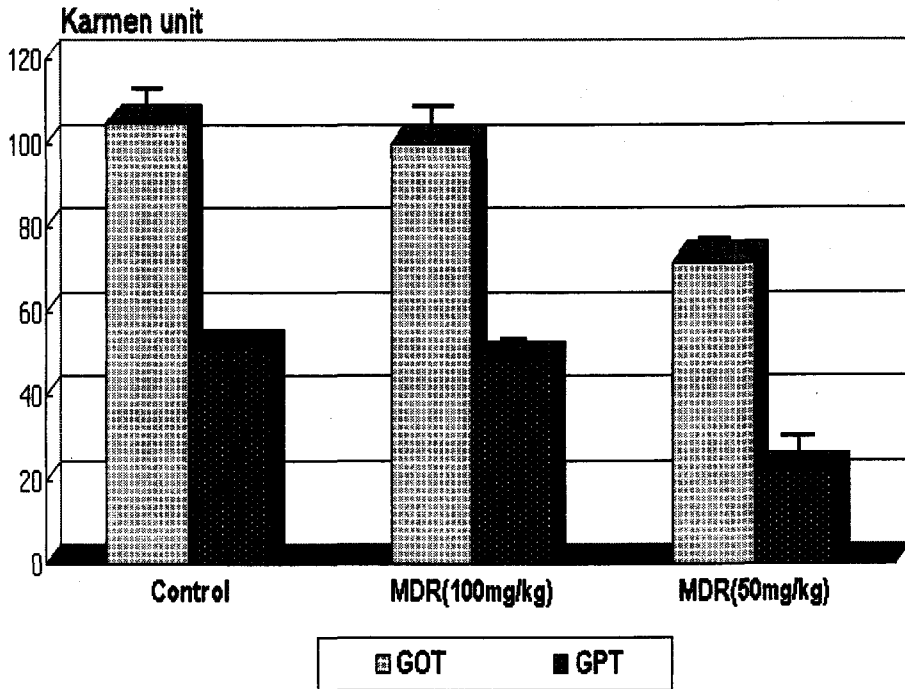


Table 2. Inhibitory Effect of MDR on Ethanol induced Hepatitis

	s-GOT	s-GPT
Control	111 ± 3.7	81 ± 4.0
MDR(100mg/kg)	82 ± 5.5*	49 ± 2.6*
MDR(500mg/kg)	53 ± 1.1*	29 ± 1.1*

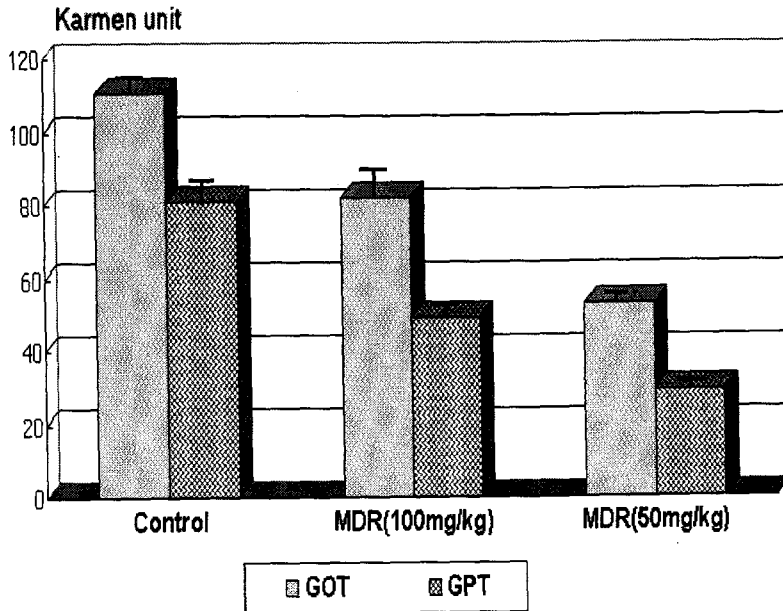
Each value represents the mean ± SE of 3 animals.

Control: Ethanol injected group

MDR(100mg/kg): Extract of MDR 100mg/kg treated group

MDR(500mg/kg): Extract of MDR 500mg/kg treated group

* : P < 0.01 stastically significant vs. Control group.



2. Acetaminophen에 의 한 肝炎의 抑制 效果

Acetaminophen(AAP)은 解熱劑와 鎮痛劑로 널리 사용되는 약물로서 상용량에 서는 안전하고 독성이 없는 약물로 알려 져 있다. 그러나 過量を 복용하거나 알콜 중독 환자에게 상용량을 투여했을 경우 또는 다른 일부 약물과 병용 투여 할 경 우에도 肝 및 腎臟에 急性 毒性을 유발 하여 세포 괴사를 일으킬 수가 있다.

Acetaminophen은 주로 간에서 glucuro nide 포함과 sulfate 포함으로 대사되 어 배설되며, 소량만이 간 cytochrome P450에 의해 대사되어 중간 대사체인 N-acetyl-p-benzoquinoneimine(NAPQI) 로 되고 이는 반응성이 강한 물질로서 肝細胞의 단백질등 거대 분자와 共有 結 합을 하여 괴사를 일으킨다.(Fig. 3) Cytochrome P450에 의해 酸化된 acet aminophen은 肝에 존재하는 glutathione

(GSH)과 GSH 포함체를 형성하여 독성 을 잃고 대사된다. 따라서 과량의 acet aminophen을 투여했을 경우 肝의 GSH 가 고갈되어 毒性을 유발하게 된다.

Acetaminophen을 腹腔內로 750mg/kg투 여한 SD系 흰쥐에 대하여 24시간후 심 장채혈하고 肝毒性 지표로서 GOT,GPT 를 측정하였다. MDR은 500mg/kg을 주 사용 존대를 이용하여 경구로 2회 투여 하였다.(Fig. 4) 그 結果 Table 3에서 보 는바와 같이 acetaminophen 단독 투여군 에 있어서는 GPT가 72 ± 6.7 , GOT가 305 ± 39.2 로 나타났으며 MDR 투여군에 있어서는 GPT가 50 ± 8.6 GOT가 114 ± 26.3 으로 나타났다. Saline을 투여한 정상 군에 비하여 GPT, GOT양쪽모두 높게 나타났으나 acetaminophen 단독 투여군 에 비하여 GOT는 유의성있는 감소를 보 였으며 GPT는 감소하였으나 유의성은 인정되지 않았다.

Acetaminophen은 간에있어 GSH 를 고

갈시킴으로서 간조직내에 대사과정에서 생성된 radical의 제거가 불가능하게 되고 간조직 세포의 지질과산화가 촉진된다.

지질과산화는 肝세포막의 파괴를 가져오며 최종적으로는 malondialdehyde (MDA)를 생성하게된다. Acetaminophen에 의한 간조직내의 지질과산화정도를 본결과는 Table 4와 같다.

Saline만을 투여한 대조군에 있어서는 간조직 g당 $0.09 \pm 0.02 \mu\text{g}$ 의 MDA가 생성된데 반하여 acetaminophen을 투여한 경우에는 $1.09 \pm 0.23 \mu\text{g}$ 으로 10배 이상의 증가가 나타났다. MDR을 전투여한 경우에는 $0.96 \pm 0.19 \mu\text{g}$ 로 약간의 MDA생성 감소가 나타났다.

Acetaminophen에 의한 GSH감소가 MDA생성의 주원인이 된다는 보고에 준하여 MDR투여에 따른 간조직내에 GSH의 변화를 측정하였다.(Table 5, Fig. 5)

Acetaminophen 투여에 의해 GSH는 1.98 ± 0.28 즉 정상치의 1/3정도로 감소되어 있었으며 MDR투여에 의해 3.6 ± 0.40 으로 거의 2배 가까운 수치로 회복되어 있음을 알 수 있었다.

Acetaminophen 투여에 의한 세포내에 GSH를 포함한 SH화합물의 양적 변화를 보았다. 조직내의 총SH는 단백 결합성 SH와 비단백 결합성-SH로 나눌수 있으며 비단백 결합성-SH는 다시 GSH와 cystein으로 구분할 수 있다. Acetaminophen투여에 의해 총SH는 45.4 ± 1.35 로

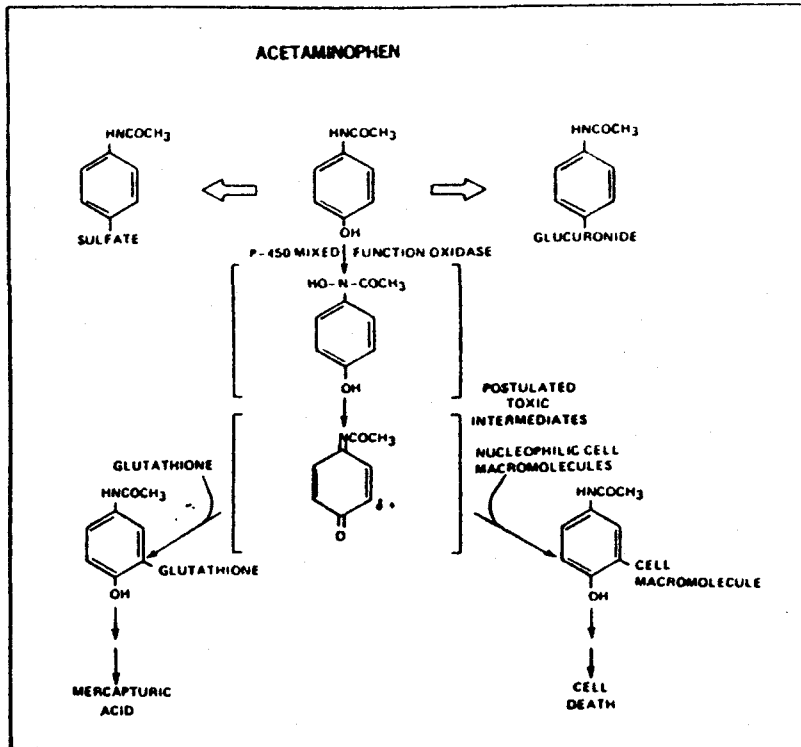


Fig. 3. Main metabolic pathway of acetaminophen in human body.

부터 31.1 ± 1.32 로 저하되어 있었으며 단백질결합성SH는 24.2 ± 1.17 에서 15.1 ± 1.72 로 감소되어 있었다. 비단백 결합성-SH에 있어서는 cystein의 경우는 정상치와 별 차이가 없었으나 GSH의 경우 1/3로 감소되어 있었다.

MDR을 전투여한 경우 total-SH는 acetaminophen 단독 투여군과 별 차이가 없

었으나 단백질결합성-SH는 15.1 ± 1.72 에서 18.9 ± 1.44 로 정상치로의 회복을 보였으며 비단백 결합성-SH에 있어서는 cystein치는 약간 감소된 반면 GSH의 증가가 뚜렷하게 나타나 간염발생에 의한 조직의 섬유화가 억제되며 GSH의 고갈이 해소되고 있음을 알 수 있었다.(Table 5)

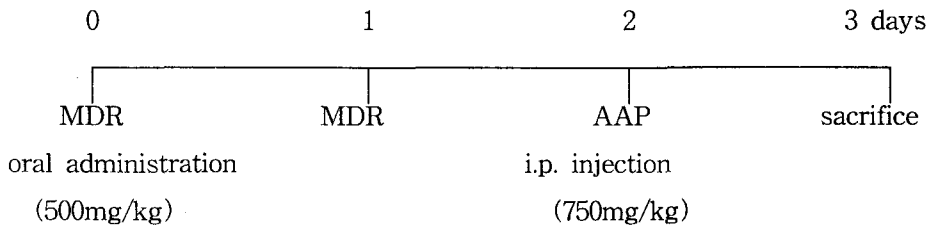


Fig. 4. Administration schedule of MDR and AAP.

Table 3. Inhibitory Effect of MDR on AAP induced Hepatitis

	s-GOT	s-GPT
Control	305 ± 39.2	72 ± 6.7
MDR	$114 \pm 26.3^*$	50 ± 8.6

Each value represents the mean \pm SE of 5 animals.

Control: AAP injected group

MDR: Extract of MDR 500mg/kg treated group

* : P < 0.05 statically significant vs. Control group.

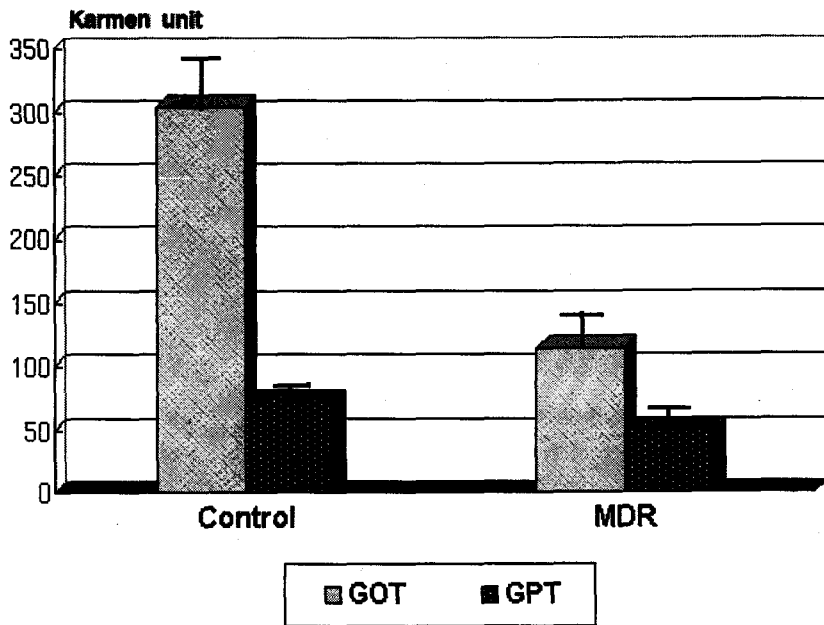


Table 4. Inhibitory Effect of MDR on AAP induced Lipidperoxidation in Liver Tissue

	MDA($\mu\text{g/g}$ tissue)
Normal	0.09 ± 0.02
Control	1.09 ± 0.23
MDR	0.96 ± 0.19

Each value represents the mean \pm SE of 5 animals.

Control: AAP injected group

MDR: Extract of MDR 500mg/kg treated group

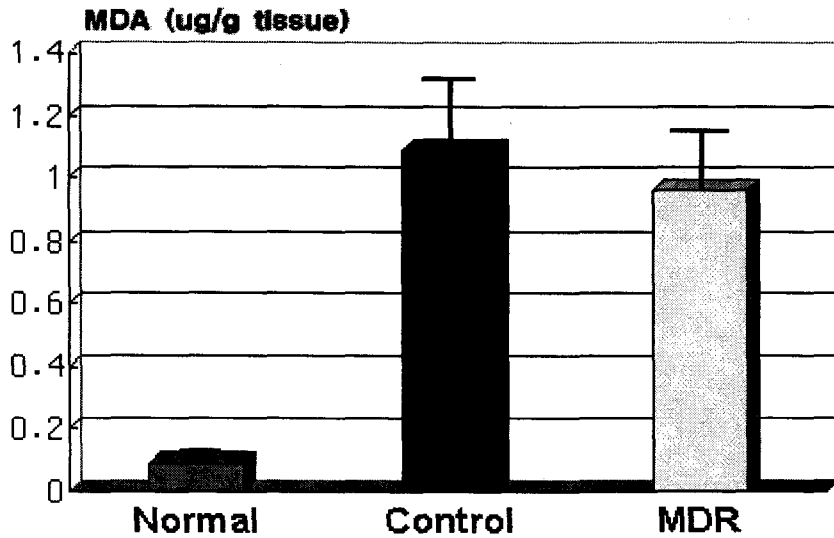


Table 5. Protection Effect of MDR on Cellular SH Compounds in AAP injected Rat Liver

	Total-SH ($\mu\text{g/g}$ tissue)	Protein bound-SH ($\mu\text{g/g}$ tissue)	GSH ($\mu\text{g/g}$ tissue)	Cystein ($\mu\text{g/g}$ tissue)
Normal	45.4 ± 1.35	24.2 ± 1.17	5.3 ± 0.76	15.9 ± 1.16
Control	31.1 ± 1.32	15.1 ± 1.72	2.0 ± 0.28	14.0 ± 0.84
MDR	31.5 ± 1.14	18.9 ± 1.44	$3.6 \pm 0.04^*$	9.0 ± 0.63

Each value represents the mean \pm SE of 5 animals.

Normal: Non-treated group

Control: AAP injected group

MDR: Extract of MDR 500mg/kg treated group

* : $P < 0.01$ stastically significant vs. Control group.

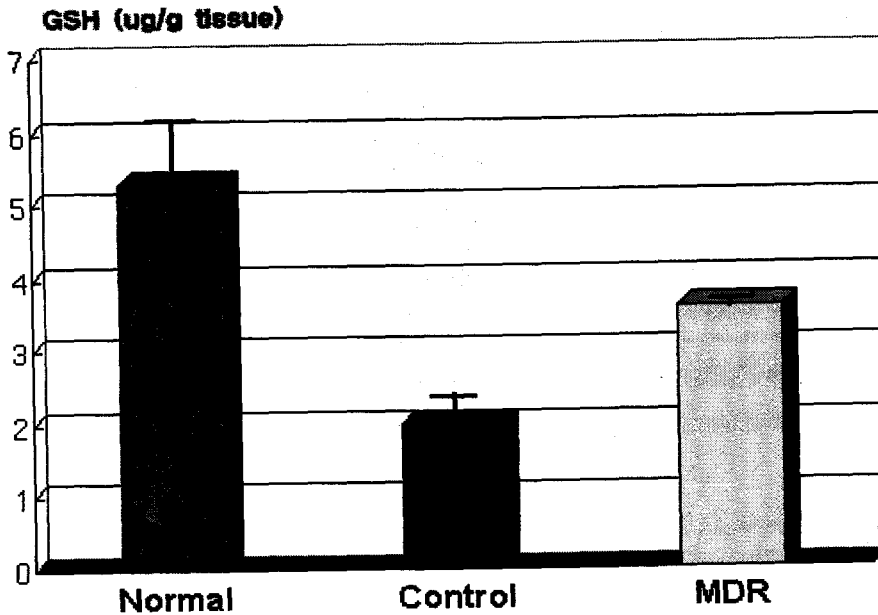


Fig. 5. Inhibitory effect of MDR on actaminophen induced glutathione depletion in liver tissue.

3. 바이러스성 간염에 대한 억제효과

D-galactosamine은 바이러스성 간염을 유발시키는 실험모델에 최근 사용되어지고 있는 화합물이다. 바이러스성 간염은 바이러스 자체가 간세포를 죽이기보다는 바이러스를 인식한 면역세포 즉 macrophage, lymphocyte의 세포 상해 작용에 의해 간손상을 가져온다.

바이러스성 간염을 유발시키기 위하여 500mg/kg의 d-galactosamine을 복강투여 하였으며 24시간후 간독성 지표로 독성의 유발상태를 파악하였다.

MDR은 d-galactosamine투여 1시간전에 경구 투여하였다.(Fig. 6)

D-galactosamine 투여에 의해 GPT는 25 ± 1.7 , GOT는 103 ± 5.2 으로 나타나 GOT치 증가형의 肝炎이 유발된 것을 알 수 있었다. MDR 500mg/kg을 투여한 경우에는 GPT 20 ± 1.2 , GOT 97 ± 4.3 로 d-galactosamine 단독투여군과 별차이를 보이지 않았다.

MDR 2500mg/kg 을 투여한 경우에는 GPT 56 ± 2.1 , GOT 140 ± 4.5 으로 오히려 肝毒性이 더욱 크게 나타나는 것을 알 수 있었다.

또한, MDR 500mg/kg을 하루 간격으로 2회에 걸쳐 중복 투여한 뒤 d-galactosamine 500mg/kg으로 바이러스성 간염을 유도했을 때의 억제 효과를 비교하여 보았다.(Fig 7) Table. 7에서 보는 바와

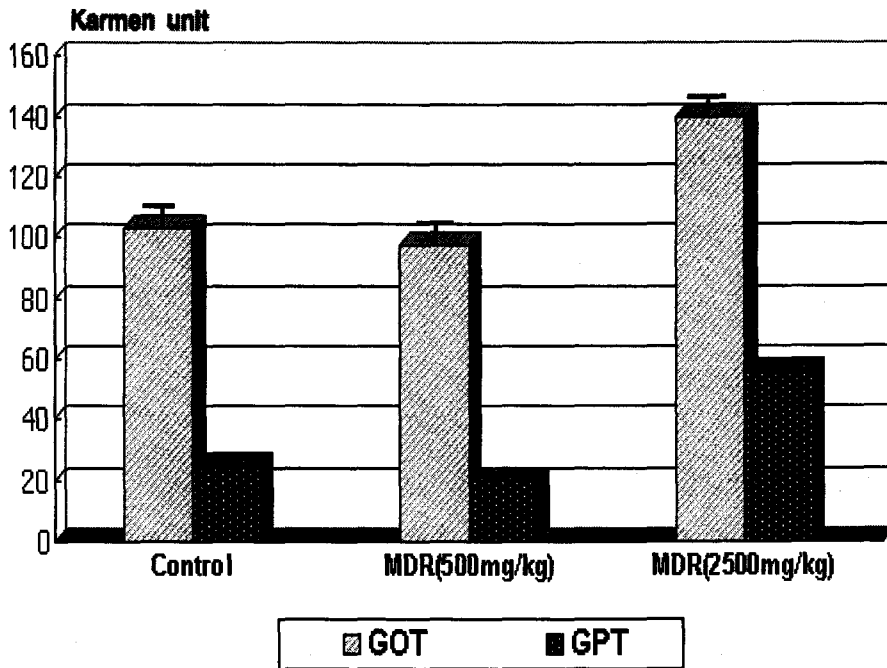


Table 7. Inhibitory Effect of MDR on Galactosamine induced Hepatitis

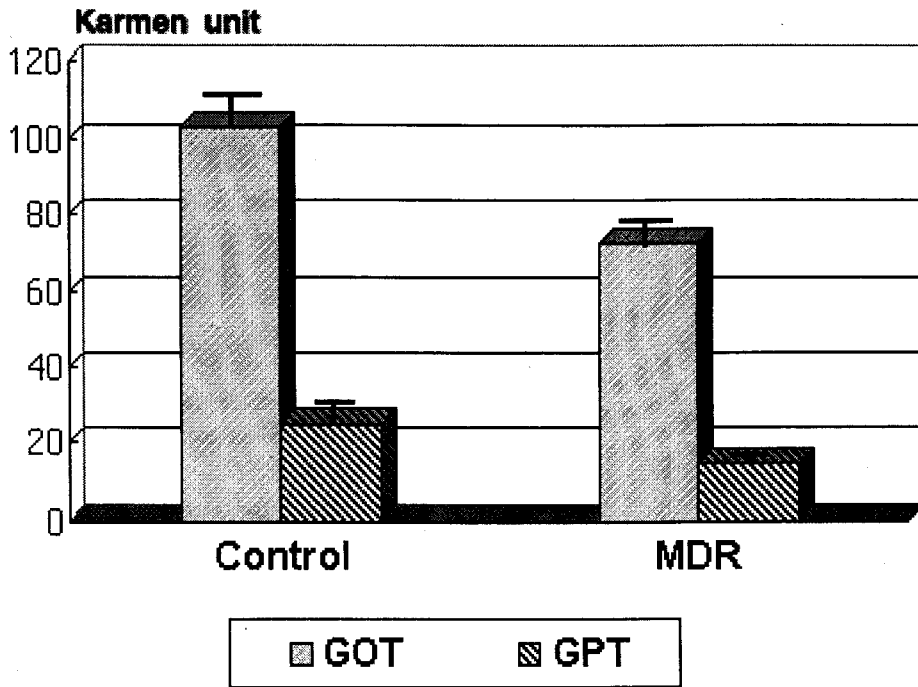
	s-GOT	s-GPT
Control	103±6.7	25±2.3
MDR	72±5.4*	15±1.8*

Each value represents the mean±SE of 3 animals.

Control: Galactosamine injected group

MDR: Extract of MDR 500mg/kg treated group

* : P < 0.05 statically significant vs. Control group.



IV. 考 察

馬兜鈴의 문헌기록은 唐代 孫²⁷⁾의 <千金方>에 “久水腹肚 如大鼓者 水煎馬兜鈴 服之”라 하여 馬兜鈴에 대한 최초의 記錄이 있다. 錢²⁶⁾은 馬兜鈴이 포함된 阿膠散을 小兒 咳嗽을 치료하는데 사용하였다.

馬兜鈴은 馬兜鈴科(귀방울과 Aristolochiaceae)에 속한 다년생 蔓草인 北馬兜鈴(Aristolochia contorta bunge), 馬兜鈴(A. debilis Sieb.) 등의 成熟한 果實을 건조한 것이다. 葉柄은 길고 三角狀의 卵形이며 葉脚은 深心臟形으로 10cm내외이며 7-8월에 開花한다. 果實은 구형이고 여섯개

의 溝가 나 있으며 暗褐色을 띠하여 6편으로 開裂하고 그 안에 편평한 난원형의 種子가 포함되어 있다. 주요 성분은 aristolochic acid 와 aristolochinic acid가 있다.¹³⁾

馬兜鈴은 肺의 형상을 닮아서 肺經에 入하고 味苦微辛하여 清肺 降氣 平喘하고, 肺主通調水道 하므로 腹水를 치료하게 된다.²⁵⁾

그러나 인체에 있어서 가장 빈번히 炎症이 일어나는 臟器중의 하나인 肝에서의 약리 효과에 대해서는 접해보지 못하였다. 孫²⁷⁾이 <千金方>에서 腹水를 치료하였다고 기록된 것으로 보아서 唐이전에는 腹水에 많이 사용하였던것 같다. 腹水는 주로 肝硬化, 肝癌 末期등에서 흔히 관찰할 수 있다. 韓醫學에서 肝疾患은 黃疸, 積聚, 脹滿, 勞倦傷, 酒傷證등에서 肝

疾患과 관련된 症狀을 찾을 수가 있다.³⁾

경제 성장과 함께 사회 구조가 복잡해지면서 매년 일인당 알콜 소비량이 증가하고 있으며 최근에는 여성과 청년층에서 음주인구가 증가하고 있어 알콜성 肝疾患이 증가할 가능성이 높다. 또한 B형 C형 간염 보균율이 높은 우리 나라에서 각종 약물로 인한 肝障礙의 위험성이 높은 실정이다. 따라서 모든 處方에 있어서 肝障礙 유무를 충분히 고려해 藥物을 선택해야 한다.

肝炎은 바이러스, 藥物, 알콜, 자가 면역 등 많은 原因이 있으나 알콜, 바이러스에 의한 것이 대부분이며 肝硬變을 거쳐 肝癌으로 이행되는 등 질병으로 死亡의 큰 原因이 되고 있다.

일단 肝炎이 진행되면 혈청 중 GOT, GPT는 정상인의 약 4배 정도로 증가하게 되며 빌리루빈치의 상승과 黃疸을 나타내게 된다.

현재 肝炎 치료 처방으로 임상에서 사용되는 것으로는 生肝湯, 生肝健脾湯, 茵陳五苓散 등이 있다. 양약으로는 steroid 제, colchicine, penicillamine, silymarin, melotilate 등이 있으나 치료제라기 보다는 증상을 완화시키거나 개선시키는 효과를 가지므로 보다 강한 치료제를 개발하거나 찾아낼 필요가 있다.

實驗的 肝炎의 誘發方法은 세 가지 類型이 있으며 가장 일반적으로 사용해진 것은 알콜 투여에 의한 알콜성 肝炎이다. 최근에는 해열 진통제인 acetaminophen에 의한 GSH 고갈에 의한 肝炎 및 d-galactosamine 투여에 의한 바이러스성 肝炎 모델이 개발되어 藥效 檢索에 사용되어 지고 있다.^{43,44)}

실제 馬兜鈴은 알콜투여에 의한 肝毒性

지표 수치 즉 GOT, GPT치를 현저하게 저하시켰으며 현재 임상적으로 사용되어지고 있는 silymarin과 비슷한 정도의 肝保護 效果를 나타내었다. 해부를 했을 경우에도 알콜에 의한 脂肪肝도 개선이 되어 肝組織 주위에 붙어 있는 하얀 脂肪 덩어리들이 馬兜鈴 투여에 의해 생성되지 않는 것을 볼 수 있었다. 또한 馬兜鈴은 acetaminophen 투여에 의해 유도되는 肝炎에 대해서도 抑制 效果를 보였다. Acetaminophen은 생체내 대사과정에서 반응성이 강한 radical로 변하며 이 radical이 GSH와 결합하여 배설되면 문제가 없으나 지속적인 GSH소비에 의해 고갈상태가 되면 肝細胞內 고분자 물질과 결합하여 세포 속성을 나타내고 肝조직의 괴사, 궤양까지도 일으키게 된다.⁴³⁾

馬兜鈴은 acetaminophen에 의한 肝毒性 발생지표인 GOT 수치를 유의성있게 떨어뜨렸으며 肝組織 중의 GSH량도 정상치에 가깝게 회복시킨 것을 알 수 있었다. GSH수치의 증가는 세포내 고분자 물질과 acetaminophen radical의 반응 가능성을 떨어뜨리고 있다는 증거가 되므로 肝毒性 抑制의 중요한 원인이 된다 하겠다.

또한, 肝에 炎症이 생성됨으로 인하여 조직이 손상되면 이를 복구하는 과정에서 섬유화 즉 단단한 결합 조직의 생성이 증가하게 되는데, 이는 cystein 증가 및 새로운 단백질의 생성 증가라는 형태로 나타나게 된다.

실제 acetaminophen 투여시 肝조직내 총-SH의 量的인 감소가 있었으나 cystein의 量은 변화가 없었으며 이는 肝組織의 섬유화가 일어났음을 뜻한다고 할 수 있다. acetaminophen의 肝毒性을 抑

제하기 위해 馬兜鈴을 투여한 경우에는 cystein의 減少가 두드러졌으며 반면에 GSH 치가 정상에 가깝게 회복되어 肝纖維化가 抑制되고 肝細胞가 acetaminophen 대사체로 부터 보호 받고 있다는 사실을 확인 할 수 있었다.

바이러스性 肝炎 모델인 d - galactosamine 투여에 대하여는 고농도 투여시에도 효과가 전혀 없었으며 오히려 肝毒性이 더 커지는 것을 볼 수 있었다. 이는 肝組織에 보호 效果를 나타내지 않으면서 肝 대사에 부담만 주기 때문인 것으로 생각되어 진다. 또한 하루 간격으로 2회 반복 투여하였을때 유의성있는 GOT, GPT의 감소가 나타나 바이러스성 간염 모델에서는 약간의 유효성이 있는 것을 알 수 있었다. d-galactosamine은 알콜, acetaminophen과는 달리 면역세포 자극에 의한 간염발생이 그 주된 원인이므로 馬兜鈴 엑기스의 免疫 細胞에 대한 效果는 그리 강한것 같지 않으며 오히려 細胞 保護 성분인 GSH의 生成 增加와 관련이 있는 것으로 추측된다.

본 실험 연구 結果 馬兜鈴은 알콜 및 acetaminophen 유발로인한 간염에 유의성 있는 效果를 보였으며 바이러스성 肝炎에서는 약간의 效果가 있는 것으로 나타났다. 또한 바이러스성 肝炎에서 過量 투여시 肝毒性이 증가 되었다. 앞으로 馬兜鈴을 가미한 복합제에 대한 연구와 다른 약물과의 비교 연구가 되어야 할 것으로 思料된다.

성 肝炎, acetaminophen으로 유발시킨 肝炎, d-galactosamine으로 유발시킨 肝炎에 대한 抑制 效果를 본 결과 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 馬兜鈴 엑기스를 투여한 결과 알콜성 肝炎으로 인한 혈청 GOT, GPT치의上昇이 현저히 抑制되었다.($p < 0.01$)
2. 馬兜鈴 엑기스는 acetaminophen에 의해 유도되는 肝炎에 대해서도 혈중 GOT 치가 유의성있게 감소하였으며 GPT는 감소하였으나 유의성은 없었다. 이 억제 는 간 조직내 GSH의 증가에 기인하는 것으로 思料된다.($P < 0.05$)
3. 馬兜鈴 엑기스는 d-galactosamine에 의해 유도되는 바이러스성 肝炎에 있어서 중복 투여군에서만 혈중 GOT, GPT 치의 上昇 抑制 效果가 있었다.($p < 0.05$)

이상의 結果에서 馬兜鈴은 알콜, acetaminophen 유발 肝炎에 유의성 있는 效果를 나타내, 藥物이나 알콜로 인한 肝炎에 사용될 수 있을 것으로 思料된다.

V. 結 論

馬兜鈴 엑기스에 대하여 흰쥐의 알콜

参 考 文 獻

1. 金秉雲 外: 肝系內科學, 東洋醫學研究院, 서울, 230~1, 1989.
2. 金永勳: 晴崗醫鑑, 成輔社, 서울, 131, 1988.
3. 朴炳昆: 漢方臨床四十年, 大光文化社, 서울, 647~8, 1988.
4. 辛民教: 臨床本草學, 永林出版社, 서울, 647~8, 1988.
5. 李尚仁: 本草學, 修書院, 서울, 331, 1981.
6. 李尚仁外: 漢方臨床應用, 成輔社, 서울, 536~7, 1982.
7. 丁奎萬: 東醫小兒科學, 杏林出版, 서울, 642,728., 1985.
8. 崔奎憲: 小兒醫方, 廣學書浦, 서울, 106, 1912.
9. 蔡仁植: 漢方臨床學, 大成文化社, 서울, 637, 1987.
10. 許俊: 東醫寶鑑, 南山堂, 서울, 473~84, 1981.
11. 김경희 外: 한국인 non-A, non-B 간 질환에서 C형 간염 바이러스 항체 (anti-HCV)의 검출에 관한연구, 대한내과학잡지, 39 : 148~53, 1990.
12. 김동웅 外: 상용처방의 장기간 교환 투여가 간 기능에 미치는 영향에 관한 고찰, 대한한의학회지, 26 : 245~53, 1993.
13. 金秉雲 外: 生肝健脾湯을 이용한 慢性肝炎의 治療, 東洋醫學 15 : 9~24, 1980.
14. 金秉雲 外: 生肝健脾湯이 肝臟의 代謝와 再生機能에 미치는 影響, 東洋醫學 22:32~57, 1982.
15. 남상경 外: 靈砂法製 回數에 따른 흰 쥐 血清中 水銀濃度 및 肝 腎機能에 미치는 影響, 大韓韓醫學會誌, 25 : 231~45, 1993.
16. 심상군 外: 각종 간질환에서의 C형 간염 바이러스 항체 양성률에 관한 연구, 대한 내과학회 잡지, 42 : 458~63, 1992.
17. 朴亨圭: 茵陳五苓散이 急性 Alcohol, 高脂肪食 및 Galactosamine 中毒 白鼠의 肝損傷에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院 學位論文, 1993.
18. 禹弘楨: 茵陳五苓散과 茵陳增量한 構成方이 흰쥐 肝損傷에 미치는 影響, 大韓韓醫學會誌, 23 : 234~41, 1992.
19. 정규원 外: 한국인 수혈후 간염가 만성 간질환 환자에서의 C형 간염 바이러스 감염 동태(제1보), 대한내과학회잡지, 38 : 750~2, 1990.
20. 趙恒旭: 茵陳五苓散이 CCl4 中毒으로 인한 白鼠 肝損傷의 治療 效果에 대한 實驗的 研究, 慶熙大學校 論文集, 1972.
21. 上海中醫學院: 中草藥學, 商務印書館, 香港, 495, 1983.
22. 葉桔泉: 本草鉤沈, 中國醫藥科技出版社, 北京, 48~9, 1988.
23. 吳儀洛: 本草從新, 杏林出版, 서울, 83, 1989.
24. 汪昂: 本草備要, 文光圖書有限公司, 臺北, 17, 1977.
25. 李時珍: 本草綱目, 高文社, 서울, 726~7, 1983.
26. 錢乙: 小兒藥證直訣(下), 癸丑文化社, 서울, 3, 1974.
27. 孫思邈: 備急千金要方, 人民衛生出版

- 社, 北京, 384~5, 1982.
28. 戸田 隆, 助川義寛: アルコール性肝障害とSH基化合物の影響に関する研究. アルコールと薬物依存, 22 : 176~92, 1987.
 29. Osamu, I. : Lipid peroxidation and Nutrition, Japanese Society of Nutrition and Food Science, Tokyo, 143~214, 1986
 30. Yamamoto, K., N. and Ogawa, K. : Ultrastructural and ultracytochemical studies on the prevention of D-galactosamine induced hepatic dysfunction. Recent Advances in Traditional Medicine in East Asia, ed. by Oda, T. et al., Excerpta Medica, Tokyo, 261~8, 1985.
 31. Abe, H., Odashima, S. and Arichi, S. : The effect of saikosaponins on biological membranes. Planta Med., 34, 287~90, 1978.
 32. Araki, N. et al. : Preventive and curative effects of Xiao-Chai-Hu-Tang on D-galactosamine induced injury of rat. J. Electronmicrosc., 35 : 3573~4, 1986.
 33. Chance, B. and Maehly, A. C. : Assay of Catalase and Peroxidase. Vol. II, Academic Press, 764~75, 1955.
 34. Diluzio, N. R. and Hartman, A. D. : Role of lipid peroxidation in the pathogenesis of the ethanol induced fatty liver. Fed. Proc., 26 : 1436~42, 1967.
 35. D. J. Jollow, S. Roberts, V. Price, and C. Smith : Biochemical basis for dose response relationships in re-active intermediate toxicity. In "Biological Reactive Intermediates. II. Chemical Mechanisms and Biological Effects "(R. Snyder, D. V. Parke, J. J. Kocois, G. Gibson, and D. J. Jollow, eds.), 99~113. Plenum Press, New York, 1982.
 36. E.A.Lock and J.Ishmael: Hepatic and renal nonprotein sulfhydryl concentration following toxic doses of hexachloro-1,3-butadiene in the rat. Toxicol. Appl. Pharmacol. 57, 79~87., 1981.
 37. Higash, T. : Critical review on the determination of glutathion in biological reperation Proteins Neucleic Acid and Enzyme, 33 : 1370, 1988.
 38. Gaitonide, M. K. : A Spectrophotometric method for the direct determination of cyteine in the presence of a the naturally occurring amino acid, Biochemistry, J, 104,627, 1967.
 39. G. B. Corcoran, J. R. Mitchell, Y. N. Vaishnav, and E.C.Horning : Evidence that acetaminophen and N-hydroxyaceta minophen form a common arylating intermediate, N-acetyl-p-benzo-quinone imine. Mol. Pharmacol. 18, 536~42., 1980.
 40. Griffith, O.W. : Determination of glutathion and glutathion disulfide using glutathione reductase and vinyl pyridine. Anal. Biochem., 106, 207~12, 1980.
 41. J. A. Hinson : Biochemical toxicology of acetaminophen. In "Reviews in

- biochemical Toxicology", 103~9.
Elsevier /North Holand,New york,
1982.
42. J. Hogrbeg, and A. Kristoferson : A correlation between glutathion levels and cellular damage in isolated hepatocytes. Eur. J. Biochem., 74, 77., 1977.
 43. Oyanagui, Y. : Reevaluation of assay methods and establishment of kit for superoxide dismutase activity. Anal. Biochem., 42, 290., 1948.
 44. Yamamoto, K., N. and Ogawa, K. : Ultrastructural and ultracytochemical and ultracytochemical examination on the effects of preadministration of Xiao-Chai-Hu--Tang on hepatic disorders induced by D-galactosamine HCL.Acta Histochem., 18 : 403~18, 1985.
 45. Z. Gregus, CMadhu, and C. D. Klaassen : Jpecies variations in biliary and urinary excretion of aceta minophen metabolites. Toxicologist 7 : 464., 1987.