J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.
25(5), 839~845(1996)

한국식품영양과학회지

대추 메탄올 추출물이 사염화탄소투여에 의한 흰쥐의 간 세포독성에 미치는 영향

나현숙 · 김경수 · 이명렬†

조선대학교 식품영양학과

Effect of Jujube Methanol Extract on the Hepatotoxicity in CCl_4-Treated Rats

Hyun-Suk Na, Kyung-Soo Kim and Myung-Yul Lee†

Dept. of Food and Nutrition, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea

Abstract

To investigate effects of Jujube methanol extract on the carbon tetrachloride-induced liver damage in rats, experimental animals were divided into 4 groups; control group(CON), Jujube methanol extract-treated group(JME), CCl_4- treated groups(CCl), and Jujube methanol extract and CCl_4- treated group (JMC). Each group was sacrificed after 2 or 4week feeding and determined the activities of serum transaminase(GOT, GPT) and hepatic xanthine oxidase, superoxide dismutase(SOD), catalase and glutathione peroxidase(GSH-Px), and hepatic contents of thiobarbituric acid-reactants(TBARS) and glutathione in liver. The activities of sGOT and sGPT, and the hepatic content of TBARS after CCl_4-treatment were markedly increased, compared to CON, but those levels were significantly decreased by the pretreatment of Jujube methanol extract, especially in sGOT after 2 and 4 week and TBARS after 4week, respectively. Xanthine oxidase activity was increased by CCl_4- treatment as compared to CON, but it was also inhibited by the pretreatment of Jujube methanol extract for 2 and 4 week. The activities of SOD, catalase and GSH-Px were elevated by CCl_4-treatment, compared to CON, but those elevated activities were showed significant decreasing effect by pretreatment of Jujube methanol extract after 2 and 4week as compared to CON, however, hepatic catalase activity was not affected significantly. These results suggest that Jujube methanol extract is believed to be a possible protective effect for the carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats.

Key words: Jujube methanol extract, hepatotoxicity, glutathione peroxidase, carbon tetrachloride

서 론

대추나무(*Ziziphus jujube* Mill.)는 갈매나무과(Rhamnaceae)에 속하는 낙엽 활엽 교목이며 유럽 남부, 아세아 남부 및 동부가 원산지로 한국, 중국, 일본에 고루 분포하고 있으며, 사용부위는 성숙한 과실(Ziziphi Fructus)이다(1-4). 대추는 수천년 동안 한방에서 생약으로 소화, 완화, 강장약으로 사용되어 왔고, 민간에서는 잘 익은 대추를 말렸다가 달여 먹으면 열을 내리게 하고 변을 묽게 하여 변비를 없애며 기침도 멎게 하는 것으로 알려져 있으며, 생식하면 각성작용이 있고 볶은 것은 최면작용이 있다고 한다(5). 대추 음식으로는 대추 미음, 대추 인절미, 대추 煎餠, 대추炒, 약밥, 대추죽 등이 있고, 요즈음 시장에 소개되고 있는 대추가공제품인 대추음료, 액상대추차, 과립 대추차, 대추과당, 대추시럽(6) 등 여러가지 식품 형태로 보급되어 가고 있는 추세이다.

대추의 약리작용으로는 항 알레르기작용, 근수축력 증강작용, 간보호작용이 알려져 있고(7), 이 밖에도 신경과민, 불면증, 이뇨, 천식, 빈혈 등에 좋은 약효가 있는 것으로 알려져 있지만 약효에 대한 실험적 연구는 아주 미진한 편이었으나, 최근 대추 메탄올 추출물이 benzo(a)pyrene에 의해 유도된 간기능 장해에 미치는 영향을 실험한 결과 혈청과 간조직 중의 효소 활성도

†To whom all correspondence should be addressed

(GOT, GPT, LDH) 및 지질 함량에 유효한 효과를 나타낸다(8)고 알려지고 있어 대추 성분이 조직의 손상에도 유효할 것이라는 생각을 갖게 된다.

한편, 사염화탄소(carbon tetrachloride)는 간독성을 유발하는 산업장 유해물질의 일종으로 간장 독작용의 작용기전은 확연히 규명되어 있지 않으나 생체 세포막내의 smooth endoplasmic reticulum의 복합산화기구에 의하여 reactive metabolite인 trichloromethyl free radical(· CCl_3)로 대사되거나 혹은 · CCl_3가 O_2와 반응하여 생성된 trichloromethylperoxy free radical(Cl_3COO ·)로 산화되어 세포막의 polyunsaturated fatty acid를 과산화시킴으로써 막의 구조와 기능을 파괴한다고 보고되어 있다(9-15). 일반적으로 생체조직 세포의 손상은 생체막 구성성분인 polyunsaturated fatty acid의 과산화가 그 한가지 요인(16)으로 지적되고 있는데, 지질의 과산화는 생체 외적인 요인 뿐만 아니라 내적인 요인(oxygen free radical generating system)(17,18)에 의하여 생성된 oxygen free radical($^1O_2$, O_2 · OH · H_2O_2)(42-44)들 때문에 야기되며, 세포의 성분이나 기질, 특히 불포화지방산이 다량 존재하는 생체막에 연쇄적인 과산화적 손상을 입힌다. 또한 생체는 free radical의 독작용을 저지시켜주는 free radical scavenging system(19)이 존재하고 있어 여러가지 손상으로부터 보호 받고 있다. 그러나 어떠한 원인에 의해 free radical generating system과 scavenging system 사이의 불균형이 초래되어질 때에는 조직 손상, 발암, 염증, 성인병 및 노화 등과 같은 여러가지 독작용이 유발(20)된다고 한다.

이에 본 연구에서는 간질환 또는 보간에 유효한 천연물을 개발하기 위한 실험으로 대추 메탄올 추출물이 사염화탄소에 의해 유발된 간손상에 대한 영향을 검토코자 하였다.

재료 및 방법

시료의 조제 및 실험동물 처치

대추는 시중에서 생과를 구입 후 2주간 천일 건조하여 씨를 발라내고 세절하여 메탄올로 추출한 후 여과한 다음, 추출여액을 감압 농축하여 메탄올 추출물을 얻었으며, 이 추출물을 소량의 증류수로 용해시킨 후, 증류수를 포화시킨 ethylether를 가해 지용성 성분을 제거하였다. 예비실험을 토대로 실험 동물 체중 kg당 대추 메탄올 추출물의 양이 200mg이 되도록 생리식염수에 조제하여 흰쥐에 경구투여하였다.

동물은 체중이 80g 내외되는 외견상 건강한 Sprague-Dawley계 웅성 흰쥐를 2주간 일정 조건(20±2°C, 채광 12hr 주기)에서 기초사료(제일사료)와 물을 충분히 공급하면서 적응시킨 후 4군으로 하여 2 및 4주간 대추 메탄올 추출물을 체중 kg당 200mg을 경구 투여하였다 (Table 1). 급성 간손상의 유도는 50% 사염화탄소(olive oil과 동량 혼합액)를 체중 kg당 1.0ml씩 1일 간격으로 2회 복강내로 투여하여 야기시켰으며, 각 군의 대조군에는 동량의 olive oil을 동일한 방법으로 투여하였다. 실험동물은 처치 전 18시간 동안 물만주고 금식시켰으며, 마지막 사염화탄소 투여 24시간 후 에테르 마취하에 복부대동맥으로부터 혈액을 채취하여 원심분리한 다음 혈청은 GOT 및 GPT의 측정에 사용하였으며 간은 0.25M sucrose로 간을 관류하여 혈액을 제거한 후 적출하였다.

Table 1. Experimental diet composition

Group	Diet composition
CON	basal diet
JME	basal diet + JME
CCL	basal diet + CCl_4
JMC	basal diet + JME + CCl_4

JME: Jujube methanol extract(200mg/kg, b.w./day, p.o.)
CCL: CCl_4(50%, 1.0ml/kg, i.p.) for 2 days
JMC: Jujube methanol extract(200mg/kg, b.w./day, p.o.) and CCl_4(50%, 1.0ml/kg, i.p.) for 2 days

효소시료의 조제 및 효소의 활성의 측정

간 조직 g당 4배량의 0.25M sucrose용액을 가하여 ultra turax homogenizer(10,000×g, 2분)로 마쇄하였다. 이 마쇄균질액을 600×g에서 10분간 원심분리하여 상층액을 mitochondria 분획으로 얻었고, 그 상층액의 일부를 다시 10,000×g에서 20분 동안 원심분리하여 상층액을 postmitochondrial 분획으로 얻었다. Postmitochondria 분획은 xanthine oxidase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase 활성 측정의 효소원으로, mitochondria 분획은 catalase 활성 측정의 효소원으로 사용하였다. Superoxide dismutase(SOD) 활성도는 Crapo법(21), catalase 활성도는 Abei법(22) 및 지질과산화도는 Buege와 Aust 등의 TBA법(23), glutathione peroxidase 활성도는 Flohe법(24), glutathione 함량 측정은 Tietze법(25)으로 측정하였다. 혈청 중의 GOT 및 GPT 활성은 Reitman and Frankel의 방법(26)에 따라 조제된 kit 시약을 사용하여 측정하였다.

단백질의 정량 및 실험결과의 처리

단백질의 정량은 Lowry 등의 방법(27)에 의하여 측

정하였으며, 이상의 실험결과는 Students' t-test에 의하여 검정하였다.

결과 및 고찰

혈청중 GOT 및 GPT의 활성

2주간 대추 메탄올 추출물 투여군의 혈청 GOT 활성도는 대조군과 유사하였으나, 사염화탄소 투여군은 대조군에 비하여 유의성있는 증가를 나타냈다($p<0.01$). 대추 메탄올 추출물을 투여한 후 사염화탄소를 투여한 군은 대조군에 비해 증가되었으나 사염화탄소 단독 투여군 보다는 유의성있게 감소되었다($p<0.05$). 4주에서 대추 메탄올 추출물 투여군은 대조군 보다는 다소 증가되었으나 유의성은 없었다. 대추 메탄올 추출물을 투여한 후 사염화탄소 투여군은 대조군에 비해 증가되었으나 사염화탄소 단독 투여군 보다는 유의성있게 감소되었다($p<0.01$)(Table 2).

혈청 중 GPT 활성도는 2주에서 대추 메탄올 추출물 투여군은 대조군과 별다른 차이를 보이지 않았으나, 사염화탄소 투여군은 대조군에 비하여 현저한 증가를 보였다($p<0.01$). 대추 메탄올 추출물을 투여한 후 사염화탄소를 투여한 군은 사염화탄소 단독 투여군 보다는 큰폭으로 감소되었으나 통계적인 유의성은 없었다. 4주간 GPT 활성도 변화에서 대추 메탄올 추출물을 투여한 후 사염화탄소를 투여한 군은 사염화탄소 단독 투여군 보다는 감소되었으나 유의성있는 감소를 나타내지 않았다.

간조직 손상의 지표로 이용되고 있는(28,29) GOT 및 GPT의 활성이 사염화탄소를 투여하였을 때 상승되었으며 이러한 작용은 급성 간손상시 그 활성도가 혈청 중에서 증가한다는 윤의 보고(30)와 일치한다. 대추 메탄올 추출물을 전처치하므로써 사염화탄소에 의하여 증가된 혈중 GOT활성이 억제된 결과로 보아 대추 메탄올 추출물이 사염화탄소에 의한 간 세포 손상을 회복시키는 효과를 나타냄을 시사해주고있다.

간 조직중의 lipid peroxide 함량

2주 후 사염화탄소 투여군의 TBA 반응성 산물량은 대조군에 비하여 증가되었으며($p<0.01$), 2주간 대추 메탄올 추출물을 투여한 후 사염화탄소를 투여한 군은

Table 2. Effects of Jujube methanol extract on the activities of serum glutamic-oxaloacetic transaminase(sGOT) and glutamic-pyruvic transaminase(sGPT) in carbon tetrachloride treated rats

Enzyme activities (U/100ml serum)	2 week				4 week			
	CON[1)]	JME	CCL	JMC	CON	JME	CCL	JMC
GOT	58.86 ±12.92	60.99 ±10.61	434.39**[a] ±36.11	249.42*[b] ±16.61	58.86 ±12.92	70.03 ±7.97	434.39**[a] ±36.11	117.99**[b] ±14.90
GPT	59.15 ±4.51	58.40 ±4.34	315.36**[a] ±38.19	229.37 ±35.09	59.15 ±4.51	67.84 ±12.41	315.36**[a] ±35.09	228.07 ±35.41

[1)]See the legend of Table 1
Carbon tetrachloride(50%, 1.0ml/kg i.p.) and Jujube methanol extract(200mg/kg,b.w p.o.) were administered to rats After the designated time, rats were sacrificed and enzymes activities were determined by the enzymatic methods described in materials and methods
Values are mean±S.E. of 6 rats
**[a]$p<0.01$ vs control group, *[b]$p<0.05$ and **[b]$p<0.0.1$ vs CCl_4 treated group

Table 3. Effects of Jujube methanol extract on the contents of thiobarbituric acid(TBA)reactants in carbon tetrachloride treated rat liver

Groups	TBA-reactants(nM/mg protein)	
	2 week	4 week
CON[1)]	7.70±0.95	7.70±0.95
JME	9.27±0.96	9.87±0.82
CCL	12.60±1.89**[a]	12.60±1.89**[a]
JMC	11.35±1.60	9.50±0.62*[b]

[1)]See the legend of Table 1
Carbon terachloride(50%, 1.0ml/kg i.p.) and Jujube methanol extract(200mg/kg, b.w p.o.) were administered to rats After the designated time, rats were sacrificed and the contents of TBA-reactants were determined by the methods described in materials and methods
Values are mean±S.E. of 6 rats
**[a]$p<0.01$ vs control group, and *[b]$p<0.05$ vs CCl_4 treated group

사염화탄소 단독 투여군에 비하여 감소는 되었으나 유의성은 없었다(Table 3). 4주에서 대추 메탄올 추출물을 투여한 후 사염화탄소를 투여한 군은 대조군에 비하여 증가되었으나 사염화탄소 단독 투여군 보다는 유의성있게 감소하였다($p<0.05$). 2주와 4주에서 대추 메탄올 추출물 투여군은 대조군에 비해 다소 증가되었으나 유의성있는 증가는 아니였다. 사염화탄소를 투여하므로써 간조직 과산화지질의 함량이 대조군에 비해 현저하게 상승한 것은 허 등(31)의 연구와 일치하며, 이는 사염화탄소와 같은 xenobiotics의 대사시 약물대사 효소계로부터 생성된 여러 free radical 들이 지질과산화를 증가시켰다는 보고(32)와도 일치하였다. 대추 메탄올 추출물을 미리 투여하므로써 TBA 반응성 산물량이 2주, 4주 모두 감소하였으나 4주에서만 유의성을 보인 것은 대추 메탄올 추출물의 장기간 투여가 사염화탄소에 의한 체내의 대사산물인 trichloromethyl radical과 같은 free radical의 작용에 영향을 더 많이 미쳐 이 free radical 생성을 억제하여 사염화탄소로부터 유도된 간조직 손상에 보호작용이 더욱 우수한 것으로 생각되어진다.

간조직중의 항산화효소활성

2, 4주 후 백서의 간 xanthine oxidase 활성도에서 대추 메탄올 추출물 투여군은 대조군에 비해 별다른 영향은 없었으나, 사염화탄소 투여군은 대조군에 비하여 큰 폭의 증가를 나타냈다($p<0.01$). 대추 메탄올 추출물을 투여한 후 사염화탄소를 투여한 군은 사염화탄소 단독 투여군에 비해 증가된 xanthine oxidase 활성도를 유의성있게 감소시켰다($p<0.05$)(Table 4).

이상 실험결과와 문헌상의 지견을 종합하여 볼 때 2, 4주 후 사염화탄소 단독 투여군의 간 xanthine oxidase 활성도가 대조군에 비해 약 50% 상승한 것은 사염화탄소 투여로 인한 급성 간손상시 xanthine oxidase 활성이 증가(33-38)된다는 보고와 일치하며, 급성 간손상시 간세포의 괴사로 인하여 핵의 분해가 초래(39)된다고 한 것과 실험동물에 사염화탄소 투여시 간조직의 ATP가 감소된다는 Smuckler와 Koplitz(40)의 연구를 뒷받침으로 간 손상시 ATP 감소는 일련의 purine체 분해 대사를 촉진시키므로서 purine체 최종 분해 과정에 관여하여 xanthine oxidase의 활성이 높게 나타난 것으로 생각되어진다. Xanthine oxidase의 활성이 대추 메탄올 추출물에 의해 억제된 실험 결과는 oxygen free radical의 생성을 억제시켜줌을 시사해 주고 있으며, 이로 인하여 사염화탄소에 의한 간손상을 어느 정도 회복해 줄 것으로 사료된다.

2, 4주의 사염화탄소 단독투여군의 SOD 활성도는 대조군에 비해 유의한 증가를 보였고($p<0.05$), 대추 메탄올 추출물을 투여한 후 사염화탄소를 투여한 군은 사염화탄소 단독 투여군 보다 4주 후만 유의한 감소 효과를 보였다($p<0.05$). SOD는 superoxide anion을 과산화수소로 전환시키는 효소(41)로서 생체내 해독 체계 중 하나이다. 사염화탄소 단독 투여군의 SOD 활성도가 대조군에 비해 2주, 4주에서 모두 증가한 것은 사염화탄소 투여로 생성된 활성산소($O_2 \cdot$)를 소거시킬려는 생리 적응 현상으로 보여진다. 대추 메탄올 추출물을 투여한 후 사염화탄소를 투여한 군이 사염화탄소 단독 투여

Table 4. Effects of Jujube methanol extract on the activities of xanthine oxidase, superoxide dimutase(SOD), catalase and glutathione peroxidase(GSH-Px) in carbon tetrachloride treated rat liver

Enzyme activity	2 week				4 week			
	CON[1)]	JME	CCL	JMC	CON	JME	CCL	JMC
Xanthine oxidase[2)]	0.17 ±0.03	0.18 ±0.04	0.38^{**a} ±0.04	0.24^{*b} ±0.03	0.17 ±0.03	0.14 ±0.02	0.38^{**a} ±0.04	0.24^{*b} ±0.04
SOD[3)]	61.13 ±4.75	47.76 ±7.28	101.43^{*a} ±7.22	80.24 ±9.16	61.13 ±4.75	49.07 ±2.67	101.43^{*a} ±7.22	76.90^{*b} ±5.75
Catalase[4)]	1671.16 ±240.64	1506.25 ±268.92	3848.63^{**a} ±438.68	2820.85 ±201.01	1671.16 ±240.64	1477.95 ±422.65	3848.63^{**a} ±438.68	3349.83 ±360.93
GSH-Px[5)]	120.20 ±8.90	113.20 ±16.20	221.80^{**a} ±15.90	110.80^{**b} ±12.80	120.20 ±8.90	102.80 ±13.20	221.80^{**a} ±15.90	110.00^{**b} ±12.40

[1)]See the legend of Table 1
Carbon tetrachloride(50%, 1.0ml/kg,i.p.) and Jujube methanol extract(200mg/kg, b.w, p.o.) were administered to rats After the designated time, rats were sacrificed and enzymes activity were determined by enzymatic methods described in materials and methods
Values are mean±S.E. of 6 rats
[2)]Formed uric acid nmoles/min/mg protein, [3)]μ moles/min/mg protein
[4)]Decreased H_2O_2 μ moles/min/mg protein, [5)]Decreased NADPH μ moles/min/mg protein
$^{**a}p<0.01$, $^{*a}p<0.05$ vs control group, and $^{*b}p<0.05$, $^{**b}p<0.01$ vs CCl_4 treated group

Table 5. Effects of Jujube methanol extract on the content of glutathione in carbon tetrachloride treated rat liver

Content	2 week				4 week			
	CON[1)]	JME	CCL	JMC	CON	JME	CCL	JMC
Glutathione[2)]	74.93 ±6.61	63.94 ±6.25	38.10**[a] ±3.19	55.51*[b] ±4.94	74.93 ±6.61	70.97 ±8.32	38.10**[a] ±3.19	52.39*[b] ±1.41

[1)]See the legend of Table 1
Carbon tetrachloride(50%, 1.oml/kg,i.p.) and Jujube methanol extract(200mg/kg,b.w,p.o.) were administered to rats After the designated time, rats were sacrificed and the content of glutathione was determined by the methods described in materials and methods
Values are mean±S.E. of 6 rats
[2)]uM/g liver
**[a]$p<0.01$ vs control group, and *[b]$p<0.05$ vs CCl_4 treated group

군 보다 4주 후에서만 통계적으로 유의한 감소를 보인 것은 대추 메탄올 추출물 투여기간이 늘어남에 따라 활성산소 생성이 어느 정도 억제된 것으로 생각된다.

2, 4주 후의 사염화탄소 단독 투여군의 catalase 활성도는 대조군에 비해 현저하게 유의한 증가를 나타냈으며($p<0.01$), 대추 메탄올 추출물을 투여한 후 사염화탄소를 투여한 군은 사염화탄소 단독 투여군 보다 감소되었으나 통계적 유의성은 없었다. Catalase는 간에 가장 많이 존재하며(42), 체내에서 지방의 자동산화 및 유기물의 산화로 생긴 H_2O_2를 분해하여 무독화시키는(43) free radical scavenging 효소 중 하나이다. 본 실험성적으로 보아 사염화탄소에 의해 catalase 활성도가 증가한 것은 H_2O_2와 같은 free radical이 사염화탄소 투여로 인해 생성되는 것으로 볼 수 있으며, 대추 메탄올 추출물 투여군에서 catalase 활성도의 감소가 유의성 있게 일어나지 않은 것은 사염화탄소에 의한 간손상이 매우 심했음을 알 수 있다. Catalase는 수소의 농도가 높을 때 주로 작용하므로 간손상에 대한 약간의 차이는 catalase 활성도에 영향을 주지 못하기 때문으로 사료된다.

2, 4주 후 사염화탄소 단독 투여군의 GSH-Px 활성도는 대조군에 비해 현저한 증가를 보였고($p<0.01$), 대추 메탄올 추출물을 투여한 후 사염화탄소를 투여한 군은 사염화탄소 단독 투여군에 비하여 각각 통계적으로 유의한 감소를 보였다($p<0.01$). GSH-Px는 체내에 존재하는 항산화제인 glutathione(GSH)을 기질로 하여 H_2O를 처리하는 효소로서 catalase와 기능은 같으나 생체내 분포부위가 다르다(44). 2, 4주 후의 사염화탄소 단독 투여군이 대조군에 비해 유의한 증가를 보인것은 사염화탄소에 의한 간 독성 작용에 의해 과산화수소의 생성으로 glutathione peroxidase의 활성이 활발해진 것으로 생각되어지며, 대추 메탄올 추출물을 투여한 후 사염화탄소를 투여한 군이 사염화탄소 단독 투여군 보다 통계학적으로 유의한 감소를 보인 것은 대추 메탄올 추출물이 사염화탄소에 의한 free radical의 생성율을 저하시켰기 때문으로 사료된다.

간 조직 중 glutathione 함량

2, 4주 후 사염화탄소 단독 투여군의 glutathione 함량은 대조군에 비해 현저히 감소되었고($p<0.01$), 대추 메탄올 추출물을 투여한 후 사염화탄소를 투여한 군은 사염화탄소 단독 투여군 보다 유의한 증가를 보였다($p<0.05$). 간에서 glutathione은 여러가지 해독반응, GSH-Px에 의한 과산화지질의 환원반응, 단백질이나 DNA의 합성, amino acid의 이동반응 및 thiol기의 저장 등과 같이 생물학적으로 중요한 여러가지 반응에 직접 관여한다(45). 따라서 GSH-Px 효소활성이 충분하더라도 GSH량이 저하되면 세포내 과산화수소가 완전히 제거되지 못하므로 소량의 과산화수소가 존재하여 여러 반응에 관여하기도 한다(45). 본 실험에서 간 glutathione 함량이 사염화탄소 단독투여로 대조군에 비해 감소되었는데, 이는 GSH를 기질로 사용하여 과산화수소를 제거하는 GSH-Px의 소모에 의해 GSH이 소모되므로써 감소된 것으로 보여진다. 또한 대추 메탄올 추출물 투여로 생성된 과산화수소량이 적어 GSH-Px의 소모가 줄어들므로써 GSH의 소모량도 감소되어 GSH 함량이 사염화탄소 단독 투여군 보다 증가하여 나타나는 것으로 사료되어진다.

이상 실험에서 사염화탄소를 투여하였을 때 혈청중 GPT, GOT의 활성이 증가되고 간조직 과산화지질의 함량이 상승되었으며, 유리기 생성계인 xanthine oxidase의 활성도가 증가되었음은 간세포에 손상이 유발되었음을 나타내는 것으로 생각되고, 대추 메탄올 추출물을 투여한 후 사염화탄소를 투여한 경우에는 대추 메탄올 추출물 성분이 xanthine oxidase의 활성을 저하시켜, 이로 인하여 oxygen free radical 생성율을 감소시킬 뿐만 아니라 free radical 해독 효소인 SOD,

catalase 및 GSH-Px의 활성도가 free radical 생성 감소로 떨어졌음을 볼 수 있었는데 이는 대추 메탄올 추출물이 간보호 기능을 할 수 있을 것으로 사료되어진다.

요 약

대추 메탄올 추출물이 사염화탄소에 의한 흰쥐의 간손상에 미치는 영향을 알아보기 위하여 대조군, 대추메탄올 추출물 투여군, 사염화탄소 투여군 및 대추 메탄올 추출물을 투여한 후 사염화탄소를 투여한 군으로 나눠, 2, 4주간 사육하여 혈청 중의 transaminase (GOT 및 GPT), 간 중의 lipid peroxide량, glutathione 함량, xanthine oxidase, SOD, catalase, GSH-Px 등의 활성도의 변화를 관찰하였다. 사염화탄소(50%, 1.0ml/kg) 투여군의 혈청 중 GOT 및 GPT의 활성도, 간중 TBA 반응성 산물량은 2, 4주에서 대조군에 비하여 현저히 증가되었으나, 대추 메탄올 추출물을 투여한 후 사염화탄소를 투여할 때 GOT의 경우 2, 4주에서, 간 중 TBA 반응성 산물량은 4주에서 사염화탄소 투여군에 비하여 유의성있는 감소효과를 보였다. 유리기 생성계 효소인 xanthine oxidase 활성도에서, 사염화탄소 투여군은 대조군에 비하여 현저한 증가를 보였으나, 대추 메탄올 추출물을 투여한 후 사염화탄소를 투여한 군에서는 감소되었다. 유리기 해독계 효소인 SOD, catalase 및 GSH-Px의 활성도도 사염화탄소 투여로 모두 증가되었으나, 대추 메탄올 추출물을 투여한 후 사염화탄소 투여로 SOD는 4주에서, GSH-Px는 2, 4주에서 대조군에 비하여 유의한 감소효과를 나타냈으며, catalase는 투여기간에 따라 감소는 되었으나 유의성은 보이지 않았다. 이상의 실험결과에서, 사염화탄소 투여로 혈청 및 간 중의 각종 효소 활성도 및 지질과산화물량이 증가되었는데 이는 사염화탄소가 간 중의 효소계 및 간세포의 microsome을 심하게 손상시켰음을 알 수 있으며, 대추 메탄올 추출물을 전처리하므로써 사염화탄소에 의하여 현저히 증가된 각종 효소활성도 및 지질과산화물량이 감소되었는데, 이는 대추 메탄올 추출물이 간세포의 괴사와 효소의 유출을 저해하고 간의 저항력 및 간기능을 유지시키므로써 간 보호작용을 할 수 있을 것으로 사료된다.

감사의 글

이 논문은 1995년도 조선대학교 교내학술연구비지원에 의하여 연구되었으며 이에 깊이 감사드립니다.

문 헌

1. 陸昌洙 : 原色韓國藥用植物圖鑑. 아카데미서적출판사, p.342(1989)
2. Douglas, M. and Considine, P. E. : Foods and production encyclopedia. Van Nostrand Reinhold Company, New York, p.1047(1982)
3. 백승언, 민두식 : 우량 대추나무의 선발 증식 및 가공시험. 문교부 연구보고서(1969)
4. 任慶淋 : 特用樹植培學. 鄕文社, p.177(1976)
5. 유태종 : 식품보감. 문운당, p.88(1989)
6. 박용곤 : 대추의 성분특성과 가공제품 개발. 식품기술(KOR), Vol. 6, p.32(1993)
7. 육창수, 심재호, 류기욱, 김형근, 남준용 : 한약학 II. 광명출판사, p.394(1992)
8. Lee, Y. G. and Cho, S. Y. : Effect of Jujube methanol extract on benzo(a)pyrene induced hepatotoxicity. *J. Korean Soc. Food Nutr.*, **24**, 127(1995)
9. Matsubara, T., Mori, S., Touchi, A., Masuda, Y. and Takeuchi, Y. : Carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats, evidence for different susceptibilities of rat liver lobes. *Jpn. J. Pharmacol.*, **33**, 435(1983)
10. Doull J. : Carbon tetrachloride, Casarett and Doull's Toxicology. 2nd Ed., Macmillan Publishing Co., New York, p.472(1984)
11. Recknagel, R. O. and Glende, E. A. : Carbon tetrachloride hepatotoxicity. *Pharmacol. Rev.*, **19**, 145(1967)
12. Calvert, D. N. and Brody, T. M. : Role of sympathetic nervous system in CCl_4 hepatotoxicity. *Am. J. Physiol.*, **198**, 669(1960)
13. Recknagel, R. O. : Biochemical changes in carbon tetrachloride fatty liver, Separation of fatty changes from mitochondrial degeneration. *J. Biol. Chem.*, **234**, 1052(1959)
14. Heimberg, M. : Lipoprotein & lipid transport by livers from normal and CCl_4-poisoning animals. *Am. J. Physiol.*, **209**, 1053(1965)
15. Tappel, A. L. : Lipid peroxidation damage to cell components. *Fed. Proc.*, **32**, 1870(1973)
16. Curtis, M. T., Gilfor, D. and Farber, J. L. : Lipid peroxidation increased the molecular order of microsomal membranes. *Arch. Biochem. Biophys.*, **235**, 644(1984)
17. Grangel, D. N. and Parks, D. A. : Role of oxygen radical in the pathogenesis of intestinal ischemia. *The Physiologist*, **26**, 159(1983)
18. Misra, H. and Fridovich, I. : The generation of superoxide radical during the autooxidation of hemoglobin. *J. Biol. Chem.*, **247**, 6960(1972)
19. Fried, R. : Enzymatic and nonenzymatic assay of superoxide dismutase. *Biochemie*, **57**, 657(1957)
20. Leibovitz, B. E. and Siegel, B. V. : Aspects of free radical reaction in biological system. *Aging. J. Gerontol.*, **35**, 45(1980)
21. Crapo, C. H., McCord, J. M. and Fridovich, I. : Preparation and assay of superoxide dismutase, methods enzymol. Fleischer, S. and Packer, L.(eds.), Academic Press, New York, p.382(1978)
22. Aebi, H. : Catalase methods of enzymatic analysis. Bergmeyer HU, Bergmeyer, J. and GraB1 M, Eds, 3rd

Ed, Verlag. Chemie., 3, p.273(1983)
23. Buege, J. A. and Aust, S. D. : Microsomal lipid peroxidation. In "*Methods enzymol*" Packer, L.(ed.), New York, Academic Press, Inc., p.302(1978)
24. Flohe, L., Wolfgng, A. and Gunzler, W.A. : Assay of glutathione peroxidase. In "*Methods in enzymatic analysis*" Packer, L.(ed.), New York, Academic Press, Inc., **105**, p.114(1984)
25. Tietze, F. : Enzymatic method for quantitative determination of nanogram amouts of total and oxidized glutathione : applications to mammalian blood and other tissues. *Anal. Biochem.*, **27**, 502(1969)
26. Reitman, S. and Frankel, S. : A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxaloacetic and pyruvic transaminase. *Am. J. Clin. Pathol.*, **28**, 56(1957)
27. Lowry, C. H., Resenbrough, N. J., Farr, A. L. and Randall, R. J. : Protein measurement with folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, **193**, 256(1951)
28. Zimmerman, H. J. : Chemical hepatic injury and its detection. In "*Toxicology of the liver*" Plaa, G. l. and Hewitt, W. R.(eds.), Raven Press, 22, p.1(1981)
29. Wroblewski, F. and La Due, J. S. : Serum glutamic-pyruvic transaminase in cardiac and hepatic disease. *Proc. Exp. Biol. Med.*, **91**, 569(1956)
30. 윤종국 : 흰쥐의 사염화탄소에 간손상시 actinomycin D 및 prednisolone이 혈청 xanthine oxidase 활성에 미치는 영향. 연구논집(계명대학교 기초과학 연구소), **7**, 113(1988)
31. 허린수, 최연식, 도재철, 정정원 : Vitamin E 투여가 사염화탄소로 간손상을 유발시킨 흰쥐의 체내 생화학적 조성에 미치는 영향. 한국노화학회지, **2**, 95(1992)
32. Recknagel, R. O., Glende, E. A. and Hruszkewyez, A. M. : Chemical mechanisms in carbon tetrachloride toxicity. In "*Free radicals in biology*" Pryor, W. A. (ed.), Academic Press, New York, p.97(1977)
34. 윤종국 : 사염화탄소를 투여한 흰쥐에서의 간장 및 혈청 xanthine oxidase 활성변동. 과학논문집(계명대학교 생활과학연구소), **6**, 75(1980)
35. Rowe, P. B. and Wyngaarden, J. B. : The mechanism of dietary alteration in rat hepatic xanthine oxidase levels. *J. Biol. Chem.*, **241**, 5571(1966)
36. Rajagopalan, K. V. : Xanthine oxidase and aldehyde oxidase in enzymatic basis of detoxication. Jakoby, W. B.(ed.), Vo. 1, Academic Press, N.Y., p.295(1980)
37. Tubaro, E., Banci, F., Looti, B. and Gorce, C. : Xanthine oxidase activation in animal liver during infectious processes. *Arzneimittel-Forschung*, **26**, 2185(1976)
38. 윤종국, 이상일, 신중규 : 식이성 단백질 함량에 따른 흰쥐에 사염화탄소가 xanthine oxidase 활성에 미치는 영향. 한국식량학회지, **20**, 527(1991)
39. Robbins, S. L. and Kumar, V. K. : Basic pathology. Saunders, New York, p.14(1987)
40. Smuckler, E. A. and Koplitz, M. : The effects of carbon tetrachloride and ethionine on RNA synthesis in vivo and in isolated rat liver nuclei. *Arch. Biochem. Biophys.*, **132**, 62(1969)
41. Halliwell, B. and Gutterridge, J. M. C. : Roles of free radicals and catalytic metal ions in human disease. An overview, Methods enzymology, Fleischer, S. and Packer, L.(eds.), Academic Press, Inc. New York, **186**, 1(1990)
42. Sharma, G., Nath, R. and Gill, K. D. : Effect of ethanol on Cd-induced lipid peroxidation and antioxidant enzymes in rat liver. *Biochemical Pharmacology.*, **42**, 89(1991)
43. Sunde, R. A. and Hoekstra, W. G. : Structure, synthesis and function of glutathione peroxidase. *Nutr. Rev.*, **38**, 269(1990)
44. Aykac, G. : The effect of chronic ethanol ingestion on hepatic lipid peroxide, glutathione, glutathione peroxidase and glutathione transferase in rats. *Toxicol.*, **35**, 71 (1985)
45. Meister, A. and Anderson, M. E. : Glutathione. *Annu. Rev. Biochem.*, **52**, 711(1983)

(1996년 7월 23일 접수)