

방사선조사 마우스에서 소장암세포 및 조혈세포 생존에 미치는 사물탕 및 사군자탕의 영향

김성호 · 오 현 · 이송은 · 조성기* · 변명우*

전남대학교 수의과대학

*한국원자력연구소 방사선식품공학팀

Effect of Si-Wu-Tang and Si-Jun-Zi-Tang on the Survival of Jejunal Crypt Cells and Hematopoietic Cells in Irradiated Mice

Sung-Ho Kim, Heon Oh, Song-Eun Lee, Sung-Kee Jo* and Myung-Woo Byun*

College of Veterinary Medicine, Chonnam National University

*Department of Food Irradiation, KAERI

Abstract

In order to investigate the radioprotective effect of Si-Wu-Tang (Korean name: Sa-Mul-Tang), a kind of traditional Oriental medicine as a blood-building decoction (Oriental medical concept: Bu-Xie), and Si-Jun-Zi-Tang (Korean name: Sa-Gun-Ja-Tang), one of the widely used Oriental herbal medicines as an energy tonic (Chinese medical concept: Bu-Qi), the jejunal crypt survival, endogenous spleen colony formation, and apoptosis in jejunal crypt cells were observed in irradiated mice. Jejunal crypts were protected by Si-Wu-Tang pretreated both *per os* (2 mg/mL of drinking water for 7 days, $p < 0.05$) and intraperitoneally (1 mg/head, single injection at 24 hours before irradiation). Si-Wu-Tang administration before irradiation (1 mg/head, single injection at 24 hours before irradiation) resulted in an increase of the formation of endogenous spleen colony ($p < 0.005$). The frequency of radiation-induced apoptosis in intestinal crypt cells was also reduced by pretreatment of Si-Wu-Tang ($p < 0.01$). However, the radioprotective effect of Si-Jun-Zi-Tang was not as significant as that of Si-Wu-Tang. These results suggest that Si-Wu-Tang may be a useful radioprotective food, especially since it is a relatively nontoxic natural product.

Key words: Sa-Mul-Tang, Sa-Gun-Ja-Tang, irradiation, crypt, hematopoietic

서 론

방사선 및 방사성 동위원소의 의학적 이용증가, 원자력 시설 이용증대 및 Chernobyl의 melt-down과 같은 핵시설사고의 발생 가능성, 주변지역의 방사성물질에 의한 오염 가능성 및 우주방사선을 비롯한 자연 방사선의 노출증가 등으로 인하여 인체의 방사선에 대한 피폭빈도가 증가할 것이다. 따라서 이에 대한 의료적 안전대책 수립이 시급하다^(1,2). 체내외의 오염측정을 위해서는 간편하고 신속하며 정확한 생물학적 선량측정법과 제염에 대한 긴급 처치제의 개발, 피폭시 생체손상의 예방 및 경감을 위한 방호제의 개발이

필요하다. 방사선에 의한 장애는 중추신경장애(100~300 Gy), 위장관장애(10~30 Gy), 골수장애(4~8 Gy) 및 저선량 장애(1~2 Gy 이하) 등이며 각각은 급성, 지연 또는 유전효과를 나타내게 된다⁽³⁾. 중추신경장애에 의한 사망의 경우 의료적 처치방법은 전혀 없으며 위장관장애를 일으키는 방사선용량 이하에 대한 연구가 주종을 이룬다. 따라서 방사선방호제의 연구도 이들 각 용량별 장애에 대한 종합적 검사가 필요하다.

Thiol 복합체^(4,5), interleukin-1과 같은 면역증강제⁽⁶⁾, tumor necrosis factor⁽⁷⁾, granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)와 같은 조혈증강제^(8,9) 등을 중심으로 한 화학물질 및 생물체제의 방사선장애 경감효과에 대한 연구가 진행되고 있다. WR-2721과 같은 thiol 복합체는 가장 강력한 방사선방호제로 알려져 있으나 유효용량에서 수반되는 강한 독성으로 인하여 사용에

Corresponding author: Sung-Kee Jo, Department of Food Irradiation, Korea Atomic Energy Research Institute, P.O. Box 105, Yusong, Taejeon 305-600, Korea

한계를 나타내며 특히 방사선피폭 전에 처치하여야 하는 단점을 가지고 있다⁽⁶⁾. 면역증강제는 thiol 복합체에 비하여 비교적 독성은 적으나 방사선방호효과 또한 미미하다^(6,7,10). G-CSF는 방사선에 의한 과립구 감소증은 완화시킬 수 있으나 전반적인 정상조직에 대한 효과는 기대할 수 없다^(8,9). 이와 같이 방사선방호제에 대한 연구는 1948년 Patt 등⁽¹¹⁾에 의해 시작된 이래 합성물질에 대한 연구가 주종을 이루었으며 다수의 후보물질이 자체의 심각한 독성에도 불구하고 암의 방사선치료 분야 등에 적용할 목적으로 계속 연구되고 있다^(12,13).

최근 생약과 같은 천연물에 의한 방사선의 생체반응변화에 대한 연구가 관심의 대상이 되고 있으며, 이와 같은 관점에서 생약재의 방사선방호효과도 다수의 연구가 진행되었으나 대부분 한가지 생약재의 효과에 대한 연구가 주를 이룬다^(14,23). 동양의학의 처방이 대부분 합방이라는 측면에서 탕제를 비롯한 복합처방제의 방사선방호효과와 관찰이 필요하며, 특히 다양한 실험방법의 적용 및 형태학적 연구가 미흡한 실정이다.

본 연구에서는 한의학에서 보혈제의 기본처방인 사물탕과 보기제의 기본처방인 사군자탕의 방사선방호효과를 확인하기 위하여 고선량(12 Gy), 중간선량(6.5 Gy) 및 저선량(2 Gy)의 방사선을 마우스에 조사하고 소장염 생존, 조혈세포 생존, apoptosis 유발 등을 관찰하였다.

재료 및 방법

시료제조

한의원인 화제국방의 원방을 적용하여 사물탕의 경우 당귀, 천궁, 백작약, 숙지황을 각각 37.5 g씩 총 150 g, 사군자탕은 인삼, 감초, 복령, 백출을 각각 37.5 g씩 총 150 g을 1500 mL 증류수에 혼합하여 80°C 수조에 8시간 추출하고 고형분을 제거 한 후 감압농축하고 동결건조하여 시료로 사용하였으며, 수율은 사물탕이 22.73%, 사군자탕이 13.73% 였다.

소장염 생존시험

고선량 방사선(10 Gy 이상)에 대한 방호효과 관찰을 위한 실험모델로 적용하였다. 7~10 주령 N:GP (s) 비근교계마우스를 실험동물로 군당 6마리씩 적용하고 실험용 방사선 조사기(Gammacell Elan 3000, Nordion, Canada)를 사용하여 ⁶⁰Co γ 선 12 Gy(선량률: 1090 cGy/min)를 1회 전신조사하였다. 실험군은 정상 및 방사선 조사 대조군, 방사선 조사 전 복강내 시료주사군

으로 하고 마우스 마리당 1 mg의 용량으로 방사선 조사 전 24시간에 1회 주사하였다. 방사선 조사 후 3.5일에 각 실험군 마우스를 희생시켜 소장(공장)부위를 채취하고 Carnoy고정액에 1시간 고정하였다. 각 마우스당 8~10개의 소장편을 통상적 방법에 따라 파라핀포매하여 절편을 제작하였다. 각 마우스당 8개의 종질된 소장표본의 가장자리에 위치하는 소장 염(crypt)의 수를 광학현미경으로 측정하고 실험군별 평균 및 편차를 산정하였다⁽²⁴⁾.

조혈세포 생존측정

중간선량의 방사선(3~8 Gy)에 대한 방호효과 측정을 위한 실험모델로 적용하였다. 7~10 주령 N:GP (s) 비근교계마우스를 실험군 당 9마리씩 사용하여 ⁶⁰Co γ 선 6.5 Gy(선량률: 1090 cGy/min)를 1회 전신조사하였다. 실험군은 정상 및 방사선 조사 대조군, 방사선 조사 전 및 조사 후 시료 경구투여군, 방사선 조사 전 및 조사 후 복강내 주사군으로 하였다. 경구투여군은 음수 mL당 2 mg의 용량으로 방사선 조사 전 1주 또는 조사 후 실험동물 부검시까지 자유롭게 공급하였으며, 복강내 주사군은 마우스 마리당 1 mg의 용량으로 방사선 조사 전 24시간 또는 조사 후 30분에 1회 주사하였다. 방사선 조사 후 9일에 각 실험군 마우스를 희생시키고 체중, 비장 및 흉선의 무게를 측정하였다. 복대동맥에서 혈액을 채취하여 총백혈구수를 측정하고, 대퇴골을 분리한 후 양측 뼈끝을 제거하고 26페이지 바늘이 부착된 주사기를 사용하여 PBS를 관류한 후 단일세포화 한 다음 혈구측정기로 골수세포의 수를 측정하였다. 내재성 비장조혈집락 형성(endogenous spleen colony) 관찰은 비장을 채취하여 Bouin 고정액에 2일간 고정하고 표면에 형성된 조혈 집락을 실체현미경으로 관찰하였다⁽¹⁰⁾.

Apoptosis 측정

저선량 방사선(2 Gy 이하)에 대한 방호효과 측정을 위한 실험모델로 적용하였다. 7~10 주령 N:GP (s) 비근교계마우스를 실험군 당 4마리씩 사용하고 ⁶⁰Co γ 선 2 Gy를 1회 전신조사하였다. 정상대조군, 방사선 조사 대조군, 방사선조사 전 복강내 주사군으로 하였다. 방사선 조사 후 6시간에 각 실험군 마우스를 희생시켜 소장(공장) 부위를 채취하고 Carnoy 고정액에 고정하고, 각 마우스당 8~10개의 소장편을 통상적 방법에 따라 포매하여 절편을 제작하였다. hematoxylin-eosin 염색 및 DNA fragments 측정을 위하여 *in situ* apoptosis detection kit (ApopTag, Oncor)를 사용하여 *in situ* end

labelling (ISEL)을 실시하였다. 간단히 기술하면, 표본 슬라이드에 terminal deoxynucleotidyl transferase를 첨가하므로써 fragmented DNA에 digoxigenin-nucleotides를 부착시키고, anti-digoxigenin-peroxidase antibody를 면역염색법으로 결합시킨 후 diaminobenzidine (Sigma)를 사용하는 통상적 방법으로 peroxidase enzyme 부위를 발색시켰다. 마우스 소장은 실험군 마우스로부터 각 40개씩(군별 총 160개)의 소장움에서 Paneth 세포를 제외한 4번째 세포까지를 기저부(base)로 하여 apoptotic body를 기저부와 전체 소장 움에서 관찰되는 총수로 구분하여 산출하였다. 측정에 사용된 소장 움은 내강이 확연히 나타나는, 정확히 종절된 움만을 선택하여 대물렌즈 100배 하의 광학현미경으로 검정하였다⁽²⁵⁾.

결 과

소장움 생존

정상대조군의 공장단면 주변부의 움수는 평균 157개 였으며, 방사선 단독조사군에서는 38개로 급격히 감소하였다. 방사선조사 전 사물탕투여군에서는 78개로서 평균치를 기준으로한 방사선방호효과는 33.3%였다($p < 0.005$). 반면에 사군자탕 투여군은 27개 로 움의수는 감소하였다(Table 1, Fig. 1).

조혈세포 생존

사물탕 병행투여군에서 내재성 비장집락의 형성은 방사선 조사 대조군에 비하여 방사선조사전 투여군에서 경구투여의 경우 평균 2.86배($p < 0.05$), 복강내주사군의 경우 2.48배($p < 0.05$)로 유의성 있는 증가를



Fig. 1. Photomicrograph of transverse sections of mouse jejunum. (A) 3.5 days after 12 Gy of gamma radiation. About 38 crypts (arrow) can be seen per circumference. $\times 40$. (B) 3.5 days after 12 Gy of gamma radiation treated with I.P. injection of Si-Wu-Tang before irradiation. About 78 crypts can be seen per circumference.

Table 1. Effect of Si-Wu-Tang (Sa-Mul-Tang) and Si-Jun-Zi-Tang (Sa-Gun-Ja-Tang) on intestinal crypt survival in irradiated mice (M \pm SD)

Groups	Crypts per circumference
Untreated control	157.25 \pm 5.05
Irradiation control (12 Gy)	38.48 \pm 4.34
Si-Wu-Tang (1 mg/head, single I.P. at 24 hr before irradiation) + irradiation	77.98 \pm 16.11 ¹⁾
Si-Jun-Zi-Tang (1 mg/head, single I.P. at 24 hr before irradiation) + irradiation	27.40 \pm 6.12

¹⁾ $p < 0.005$ as compared with irradiation control group.

Table 2. Effect of Si-Wu-Tang (Sa-Mul-Tang) on endogenous spleen colonies of irradiated mice at ninth day after irradiation (M \pm SD)

Groups	Number of colony
Irradiation control (6.5 Gy)	3.5 \pm 4
Si-Wu-Tang (2 mg/mL of drinking water, for 7 days) + irradiation	10.0 \pm 7.730 ¹⁾
Si-Wu-Tang (1 mg/head, single I.P. at 24 hr before irradiation) + irradiation	8.667 \pm 5.244 ¹⁾
Irradiation + Si-Wu-Tang (2 mg/mL of drinking water, for 9 days)	4.668 \pm 6.144
Irradiation + Si-Wu-Tang (1 mg/head, single I.P., 30 min after irradiation)	8.625 \pm 5.999

¹⁾ $p < 0.05$ as compared with irradiation control group.

나타냈으며, 방사선 조사 후 투여군에서는 각각 1.33배, 2.46배로 증가의 경향을 나타냈으나 실험방법의 특성상 심한 개체차로 인하여 유의성은 없었다 (Table 2, Fig. 2). 사군자탕 병행투여군에서는 유의성 있는 증가는 관찰되지 않았다 (Table 3). 비장중량, 흉선중량, 총백혈구 및 골수세포의 수는 방사선조사에 따라 급격히 감소하였으며 사물탕 및 사군자탕 투여의 경우 총백혈구수의 개체별 증감 차이는 내재성 비장집락의 형성 정도와 일치하는 경향이었으나 본 실험에 적용된 관찰시점에서 통계적 유의성은 없었다 (Table 4, 5).



Fig. 2. The macroscopic finding of endogenous spleen colony formation. Mice were exposed to whole body irradiation with single dosage of 6.5 Gy. Nine days after the spleens removed and fixed in Bouin's solution.

Apoptosis 유발

Apoptotic cell은 옴의 기저부에 주로 형성되었으며

Table 3. Effect of Si-Jun-Zi-Tang (Sa-Gun-Ja-Tang) on endogenous spleen colonies of irradiated mice at ninth day after irradiation (M±SD)

Groups	Number of colony
Irradiation control (6.5 Gy)	4.268±3.976
Si-Jun-Zi-Tang (2 mg/mL of drinking water, for 7 days) + irradiation	4.814±2.818
Si-Jun-Zi-Tang (1 mg/head, single I.P. at 24 hr before irradiation) + irradiation	6.152±3.606
Irradiation + Si-Jun-Zi-Tang (2 mg/mL of drinking water, for 9 days)	5.282±4.229
Irradiation + Si-Jun-Zi-Tang (1 mg/head, single I.P., 30 min after irradiation)	3.694±2.482

Table 4. Effect of Si-Wu-Tang (Sa-Mul-Tang) on body weight, spleen weight, thymus weight, number of WBC and bone marrow cell of mice irradiated with 6.5 Gy of γ-ray at ninth day after irradiation (M±SD)

Groups	Body weight (g)	Spleen weight (mg/g BW)	Thymus weight (mg/g BW)	Number of WBC (×10 ⁵ /mL)	Number of bone marrow cell (×10 ⁵ /femur)
Untreated control	26.83±1.83	6.8±0.36	1.82±0.51	81.78±19.47	126.45±20.95
Irradiation control	26.19±3.12	1.57±0.32	1.37±0.63	4.66±2.40	7.61±4.82
Si-Wu-Tang ¹⁾ + irradiation	26.54±4.31	1.68±0.31	1.27±0.37	5.44±0.89	8.48±4.47
Si-Wu-Tang ²⁾ + irradiation	25.58±3.88	1.91±0.61	1.37±0.46	3.44±0.41	6.38±3.88
Irradiation + Si-Wu-Tang ³⁾	24.46±2.90	1.57±0.28	1.60±0.46	3.88±0.50	6.32±3.79
Irradiation + Si-Wu-Tang ⁴⁾	24.93±3.96	1.71±0.48	1.79±0.61	3.93±0.37	7.90±4.48

¹⁾Si-Wu-Tang was administered to mice *ad libitum* for 7 days before irradiation as drinking water (2 mg/mL).

²⁾Si-Wu-Tang (1 mg/head) was injected to mice intraperitoneally at 24 hr before irradiation.

³⁾Si-Wu-Tang was administered to mice *ad libitum* for 9 days after irradiation as drinking water (2 mg/mL).

⁴⁾Si-Wu-Tang (1 mg/head) was injected to mice intraperitoneally at 30 min after irradiation.

Table 5. Effect of Si-Jun-Zi-Tang (Sa-Gun-Ja-Tang) on body weight, spleen weight, thymus weight, number of WBC and bone marrow cell of mice irradiated with 6.5 Gy of γ-ray at ninth day after irradiation (M±SD)

Groups	Body weight (g)	Spleen weight (mg/g BW)	Thymus weight (mg/g BW)	Number of WBC (×10 ⁵ /mL)	Number of bone marrow cell (×10 ⁵ /femur)
Untreated control	25.22±1.94	6.39±0.46	1.98±0.48	70.67±17.16	130.5±19.91
Irradiation control	24.17±3.42	2.57±1.09	1.49±0.21	5.25±2.22	3.16±1.24
Si-Jun-Zi-Tang ¹⁾ + irradiation	23.24±3.44	2.16±0.61	1.07±0.22	10.74±11.83	4.13±1.30
Si-Jun-Zi-Tang ²⁾ + irradiation	24.45±4.97	2.51±0.48	1.67±0.45	6.61±4.20	5.30±2.34
Irradiation + Si-Jun-Zi-Tang ³⁾	23.46±4.29	2.57±0.63	1.30±0.85	3.87±2.62	3.95±2.65
Irradiation + Si-Jun-Zi-Tang ⁴⁾	23.92±3.94	2.29±0.84	1.29±0.41	2.36±1.91	4.96±2.54

¹⁾Si-Jun-Zi-Tang was administered to mice *ad libitum* for 7 days before irradiation as drinking water (2 mg/mL).

²⁾Si-Jun-Zi-Tang (1 mg/head) was injected to mice intraperitoneally at 24 hr before irradiation.

³⁾Si-Jun-Zi-Tang was administered to mice *ad libitum* for 9 days after irradiation as drinking water (2 mg/mL).

⁴⁾Si-Jun-Zi-Tang (1 mg/head) was injected to mice intraperitoneally at 30 min after irradiation.

H & E염색상에서 핵염색질과 세포질의 농축 및 산호성 세포질의 특성을 나타냈으며 ISEL염색에서 양성 의 세포 및 apoptotic body가 관찰되었다(Fig. 3). 정상

대조군에서 음당 0.091개가 관찰되었으며 방사선 단독조사군에 비하여 사물탕투여군에서 23.3% 감소되었으며($p<0.01$), 사군자탕투여군에서도 20.2% 감소하였으나 유의성은 없었다(Table 6).



Fig. 3. Intestinal crypts of mice 6 hours after exposure to gamma radiation. (A) Exposure to 2 Gy gamma radiation. Cells exhibiting pyknosis of nuclei (arrow) are seen. H & E staining, $\times 330$. (B) In situ end labelling (ISEL) demonstrating numerous apoptotic nuclei and bodies in the crypts. ISEL, chromogen diaminobenzidine, hematoxylin counterstaining, $\times 330$.

고 찰

화학적 방사선증감제(radiosensitizer) 및 방호제(radioprotector)는 암치료를 위한 방사선 및 화학요법시 함께 적용될 경우 큰 효과를 얻을 수 있을 것이라는 가정하에 과거 수십년간 주요 연구대상이 되어 왔으며, 몇몇 약제들은 임상시험 과정 중에 있기도 하지만 약제 자체의 심각한 독성으로 실제 사용에는 한계를 보이고 있다^(26,27).

한의학에서 보혈제의 기본처방인 사물탕과 보기제의 기본처방인 사군자탕의 방사선방호효과를 관찰하였다. 생약제제에 의한 방사선방호효과는 조절조직 보호 및 회복^(16,18,19,28-32), 면역증강^(14,20,33,34), 약제성분 중 미량원소의 흡수⁽³⁵⁾ 등의 관점에서 연구가 진행되고 있으며, 조절장기의 장해 극복효과에 관한 연구가 주를 이룬다. 단미 즉, 단일생약제에 대한 연구에서는 인삼⁽³⁶⁾을 비롯하여 천궁⁽²¹⁾, 당귀^(17,19), 영지⁽²²⁾, 가시오가피⁽¹⁸⁾, 만삼⁽¹⁴⁾, 자리공⁽²⁰⁾, 황기^(15,23) 및 지황⁽¹⁶⁾의 효과가 보고되었으나 당제를 비롯한 복합처방제에 대한 연구는 대체의학에 대한 관심이 고조되면서 국제적으로 최근 인삼영양탕⁽²⁹⁾, 귀비탕^(34,37), 보중익기탕⁽³⁰⁾, 십전대보탕⁽³¹⁾, 사물탕^(28,35), 사군자탕^(32,33,35) 및 육미지황⁽³⁵⁾ 등의 효과 유무가 단편적으로 보고되고 있다.

사물탕은 보혈에 대한 기본처방으로서 혈액의 내용을 보완하는 숙지황이 주약이고 허혈의 소인을 제거하는 당귀와 백작약을 가하여 보혈작용을 강화시키고 말초혈액 순환장애를 개선하여 혈액의 기능을 강화시키는 천궁을 배합하는 합방으로 알려져 있다. 사군자탕은 보기제의 기본처방으로 인삼(당삼)이 주약이며 보기건비, 삼습이수, 고표지한 작용이 있는 백출과 삼

Table 6. Effect of Si-Wu-Tang (Sa-Mul-Tang) and Si-Jun-Zi-Tang (Sa-Gun-Ja-Tang) on incidence of cell death by apoptosis in crypt of intestine following irradiation (M \pm SD)

Groups	Apoptotic cell per crypt	
	Base	Total
Untreated control	0.071 \pm 0.035	0.091 \pm 0.031
Irradiation control (2 Gy)	4.540 \pm 0.646	5.111 \pm 0.529
Si-Wu-Tang (1 mg/head, single I.P. at 24 hr before irradiation) + irradiation	3.600 \pm 0.184 ¹⁾	3.919 \pm 0.214 ²⁾
Si-Jun-Zi-Tang (1 mg/head, single I.P. at 24 hr before irradiation) + irradiation	3.756 \pm 1.131	4.077 \pm 1.119

¹⁾p<0.05 as compared with irradiation control group.

²⁾p<0.01 as compared with irradiation control group.

습이수, 보중건비의 작용이 있는 복령이 보좌하고 보중익기 작용이 있으면서 각종약물의 작용을 완화시키는 감초가 배합되어 처방된 평보의 방제이다^(38,39).

방사선장해 방호와 관련된 사물탕과 사군자탕의 효과는 사물탕의 경우 Hsu 등⁽²⁶⁾이 방사선에 의한 골수장해 방호효과 연구에서 4 Gy 이하 피폭의 경우 간세포(stem cell)의 방사선에 대한 저항성을 증강시킨다고 하였으나 백혈구에 대한 효과는 경미하다고 하였다. 사군자탕은 Hsu 등⁽³²⁾의 결과에서 5 Gy 이하 선량에서 간세포의 저항성은 증가시키나 마우스에 대한 투여용량은 체중 20 g당 20 mg 이상의 고용량이 필요하다고 하였으며 Tseng 및 Li⁽³³⁾는 사군자탕 및 구성약재 개별 시료를 사용하여 인체 단핵구 조직배양을 통한 시험관내 실험에서 granulocyte-macrophage colony-stimulating factor의 농도가 복령을 제외한 당삼, 감초 및 백출 첨가의 경우 감소되거나 증가되지 않는다고 하였다. Lu 등⁽³⁵⁾은 사물탕, 사군자탕 및 육미지황의 조혈효과 연구에서 사물탕 투여는 소장을 통한 철분, 아연, 구리의 흡수를 촉진하여 기타 약제와 조혈증강 효과에서 차이가 있다고 하였다.

본 연구에서 고선량, 중간선량 및 저선량 방사선을 조사한 실험법을 적용하여 사물탕 및 사군자탕의 효과를 관찰한 바 사물탕의 경우 조혈계 보호기능 및 회복기능을 나타내며, 간세포(stem cell)인 소장용세포에서 apoptosis에 의한 세포사를 감소시키고 고선량에서도 소장용의 생존을 증가시켜 방사선장해에 대한 유의성 있는 방호효과를 나타냈으며, 사군자탕의 경우 저선량 방사선조사에 의한 apoptosis 형성 억제 및 내재성 비장집락 형성증가에 다소의 효과를 나타냈으나 통계적 유의성은 없었다.

본 연구의 결과 사물탕의 방사선방호효과가 확인되었으며 이는 미진한 생약 복합처방제의 효과연구로서의 의의와 함께 독성이 작은 천연물 및 건강식품이라는 관점에서 조혈증진 및 방사선방호 식품으로 적용 가능할 것이며, 추후 각 구성 약재 및 성분의 효과 등에 대한 연구가 계속되어야 할 것으로 사료된다.

요 약

한방 보혈제의 기본처방인 사물탕과 보기제의 기본처방인 사군자탕의 방사선 조사 마우스에서의 방사선 방호 효과를 소장용 생존(고선량 방사선, 12 Gy), 조혈세포 생존(중간선량 방사선, 6.5 Gy), apoptosis 형성(저선량 방사선, 2 Gy) 실험법을 적용하여 관찰하였다. 방사선조사 전 사물탕투여군(경구투여: 음수 mL

당 2 mg씩 7일간, 복강내주사: 마리당 1 mg씩 방사선 조사 24시간전)에서 소장용의 생존이 증가되었으며(방사선대조군: 38.48 ± 4.34 , 복강내 주사군: 77.98 ± 16.11 , $p < 0.005$), endogenous spleen colony의 형성도 높게 나타났고(방사선대조군: 3.5 ± 4 , 경구투여군: 10.0 ± 7.730 , 복강내주사군: 8.667 ± 5.244 , $p < 0.05$), 소장용에서의 apoptotic cell의 발생율은 억제되었다(방사선대조군: 5.111 ± 0.529 , 복강내주사군: 3.919 ± 0.214 , $p < 0.01$). 사군자탕 병행투여군에서는 이상의 실험에서 통계적으로 유의성 있는 효과는 없었다. 이상의 결과는 사물탕이 방사선방호 식품으로 활용될 수 있는 가능성을 제시하였으며, 각 구성약재 및 성분의 효과에 대한 연구가 계속되어야 할 것이다.

감사의 글

이 논문은 1997년도 원자력연구개발 연구비 지원으로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

문 헌

1. IAEA safety series No. 47: *Manual on Early Medical Treatment of Possible Radiation Injury*. IAEA, Vienna, 74 (1978)
2. NCRP report No. 65: *Management of Persons Accidentally Contaminated with Radionuclides*. 77 (1980)
3. Hall, E.J.: *Radiobiology for the Radiologist*, 4th ed., J.B. Lippincott Company, Philadelphia (1994)
4. Milas, L., Hunter, N. Reid, B.O. and Thames, Jr. H.D.: Protective effects of S-2-(3-aminopropylamino) ethylphosphorothioic acid against radiation damage of normal tissues and a fibrosarcoma in mice. *Cancer Res.*, **42**, 1888-1897 (1982)
5. Milas, L., Murray, D., Brock, W.A. and Meyn, R.E.: Radioprotectors in tumor radiotherapy: Factors and settings determining therapeutic ratio. *Pharmacol. Ther.*, **39**, 179-187 (1988)
6. Neta, R., Douches, S. and Oppenheim, J.J.: Interleukin 1 is a radioprotector. *J. Immunol.*, **136**, 2483-2485 (1986)
7. Neta, R.: Role of cytokines in radioprotection. *Pharmacol. Ther.*, **39**, 261-266 (1988)
8. MacVittie, T.J., Monroy, R.L., Patchen, M.L. and Souza, L.M.: Therapeutic use of recombinant human G-CSF (rhG-CSF) in a canine model of sublethal and lethal whole body irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.*, **57**, 723-736 (1990)
9. Robinson, B.E. and Quesenberry, P.S.: Hematopoietic growth factors: Overview and clinical applications. Part II. *Am. J. Med. Sci.*, **300**, 237-244 (1990)
10. Patchen, M.R., MacVittie, T.J., Solberg, B.D., D'Alesandro, M.M. and Brook, L.: Radioprotection by polysaccharides alone and in combination with aminothiols. *Adv. Space Res.*, **12**, 233 (1992)

11. Patt, H., Tyree, M. and Straube, R.L.: Cystein protects against x-irradiation. *Science*, **110**, 213-214 (1949)
12. Sweeney, T.R.: *A survey of compounds from the antiradiation drug development program of the U.S. army medical research & development command*. Walter Reed Army Institute of Research, Washington, D.C. (1979)
13. Kligerman, M.M., Shaw, M.T., Slavid, M. and Yudas, J. M.: Phase I clinical studies with WR2721. *Cancer Clin. Trials*, **3**, 217-221 (1980)
14. Zneg, X.L., Li, X.A. and Zhang, B.Y.: Immunological and hematopoietic effect of *Codonopsis pilosula* on cancer patients during radiotherapy. *Chung Kuo Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih*, **12**, 607-608 (1992)
15. Li, N.Q.: Clinical and experimental study on shen-qi injection with chemotherapy in the treatment of malignant tumor of digestive tract. *Chung Kuo Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih*, **12**, 588-592 (1992)
16. Yuan, Y., Hou, S., Lian, T. and Han, Y.: Studies of *Rehmannia glutinosa* Libosch. f. *hueichingensis* as a blood tonic. *Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih*, **17**, 366-368 (1992)
17. Mei, Q.B., Tao, T.Y. and Cui, B.: Advances in the pharmacological studies of *radix Angelica sinensis* (Oliv) Diels (Chinese Danggui). *Chin. Med. J. Engl.*, **104**, 776-781 (1991)
18. Miyanomae, T. and Frindel, E.: Radioprotection of hemopoiesis conferred by *Acanthopanax senticosus* Harms (Shigoka) administered before or after irradiation. *Exp. Hematol.*, **16**, 801-806 (1988)
19. Wang, Y. and Zhu, B.: The effect of angelica polysaccharide on proliferation and differentiation of hematopoietic progenitor cell. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih*, **76**, 363-366 (1996)
20. Wang, H.B., Zheng, Q.Y., Ju, D.W. and Fang, J.: Effects of *Phytolacca acinosa* polysaccharides II on lymphocyte proliferation and colony stimulating factor production from mice splenocytes *in vitro*. *Yao Hsueh Hsueh Pao*, **28**, 490-493 (1993)
21. Ohta, S., Sakurai, N., Sato, Y., Inoue, T. and Shinoda, M.: Studies on chemical protectors against radiation. XXX. Radioprotective substances of *Cnidii rhizoma*. *Yakugaku Zasshi*, **110**, 746-754 (1990)
22. Hsu, H.Y., Lian, S.L. and Lin, C.C.: Radioprotective effect of *Ganoderma lucidum* (Leyss. ex. Fr.) Karst after X-ray irradiation in mice. *Am. J. Chin. Med.*, **18**, 61-69 (1990)
23. Quan, H.X. and Li, H.S.: Effects of *radix Astragali* on hemopoiesis in irradiated mice. *Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih*, **19**, 741-743 (1994)
24. Potten, C.S.: Interleukin-11 protects the clonogenic stem cell in murine small-intestinal crypts from impairment of their reproductive capacity by radiation. *Int. J. Cancer*, **62**, 356-361 (1995)
25. Wijsmann, J.H., Jonker, R.R., Keijzer, R., Van De Velde, C.J.H., Comeliess, C.J., and Van Dierendonck, J.H.: A new method to detect apoptosis in paraffin section: In situ end-labeling of fragmented DNA. *J. Histochem. Cytochem.*, **41**, 7-12 (1993)
26. Philips, T.L., Wasserman, T.H., Stetz, J. and Brady, L. W.: Clinical trials of hypoxic cell sensitizers. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **8**, 327-334 (1982)
27. Turrisi, A.T., Kligerman, M.M., Glover, D.J., Glick, J. H., Norfleet, L. and Gramkowski, M.: Experience with Phase I trials of WR-2721 preceding radiation therapy. In *Radioprotectors and Anticarcinogens*, Nygaard, O.F. and Simic, M. (ed.), Academic Press Inc, New York 681 (1983)
28. Hsu, H.Y., Ho, Y.H. and Lin, C.C.: Protection of mouse bone marrow by Si-Wu-Tang against whole body irradiation. *J. Ethnopharmacol.*, **52**, 113-117 (1996)
29. Fujii, Y., Imamura, M., Han, M., Hashino, S., Zhu, X., Kobayashi, H., Imai, K., Kasai, M., Sakurada, K. and Miyazaki, T.: Recipient-mediated effect of a traditional Chinese herbal medicine, ren-shen-yang-rong-tang (Japanese name: nunjin-youei-to), on hematopoietic recovery following lethal irradiation and syngeneic bone marrow transplantation. *Int. J. Immunopharmacol.*, **16**, 615-622 (1994)
30. Ikeda, S., Kaneko, M., Kumazawa, Y. and Nishimura, C.: Protective activities of a Chinese medicine, hochu-ekki-to, to impairment of hematopoietic organs and to microbial infection. *Yakugaku Zasshi*, **110**, 682-687 (1990)
31. Ohnishi, Y., Yasumizu, R., Fan, H.X., Liu, J., Takao, Liu F., Komatsu, Y., Hosoya, E., Good, R.A. and Ikehara, S.: Effects of juten-taiho-toh (TJ-48), a traditional Oriental medicine, on hematopoietic recovery from radiation injury in mice. *Exp. Hematol.*, **18**, 18-22 (1990)
32. Hsu, H.Y., Yang, J.J., Lian, S.L., Ho, Y.H. and Lin, C. C.: Recovery of the hematopoietic system by Si-Jun-Zi-Tang in whole body irradiated mice. *J. Ethnopharmacol.*, **54**, 69-75 (1996)
33. Tseng, J. and Li, T.L.: Si-jun-zi-tang regulate granulocyte macrophage colony-stimulating factor secretion by human peripheral blood mononuclear cells. *Am. J. Chin. Med.*, **24**, 45-52 (1996)
34. Hsu, H.Y., Hau, D.M. and Lin C.C.: Effects of kuei-pi-tang on cellular immunocompetence of gamma-irradiated mice. *Am. J. Chin. Med.*, **21**, 151-158 (1993)
35. Lu, G., Yang, M., Shen, Y. and Meng, J.: The absorption of Fe, Zn, Cu in siwu, sijunzi, and Liuwei dihuang decoction by small intestine in rats. *Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih*, **16**, 297-298 (1991)
36. Kim, S.H., Cho, C.K., Yoo, S.Y., Koh, K.H., Yun, H.G. and Kim, T.H.: *In vivo* radioprotective activity of *Panax ginseng* and diethylthiocarbamate. *IN VIVO*, **7**, 467-470 (1993)
37. Hsu, H.Y., Ho, Y.H., Lian, S.L. and Lin, C.C.: Preliminary study on antiradiation effect of kuei-pi-tang. *Am. J. Chin. Med.*, **19**, 275-284 (1991)
38. 한약위원회, 조제지침연구소위원회: 한약조제 지침서 해설, 사단법인 대한약사회 (1995)
39. 약대 한약학 교재연구회: 한약방제학, 도서출판 정담 (1993)