J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.
27(2), 344~349(1998)

한국식품영양과학회지

# Scoparone의 간 기능에 대한 영향

조민경 · 최석영† · 홍순명 · 김병삼*

울산대학교 식품영양학과
*울산대학교 생물학과

# Effects of Scoparone on Liver Function

**Min-Kyoung Cho, Suck-Young Choe†, Soon-Myung Hong and Byung-Sam Kim***

*Dept. of Food and Nutrition, and *Dept. of Biology, University of Ulsan, Ulsan 680-749, Korea*

## Abstract

**The purpose of this study was carried out to investigate the effect of scoparone(6,7-dimethoxycoumarin) on liver function. Sprague-Dawley rats were treated with scoparone at a dose of 20mg/kg body weight for 5 days. Hepatic bile flow, liver weight, BSP(bromosulfophthalein) biliary excretion, alanine aminotransferase(ALT) and aspartate aminotransferase(AST) activities, malondialdehyde production and lactate dehydrogenase(LDH) release were assayed. Among them, ALT and AST activities, malondialdehyde production and LDH release were assayed by using primary hepatocyte cultures at a concentration of 0.1mg/ml. Scoparone treatment had no effect on liver weight and hepatic bile flow. Scoparone treatment not only increased BSP biliary excretion, but also recovered the decreased BSP biliary excretion by $CCl_4$. Also scoparone significantly decreased with the increases of ALT and AST activities, malondialdehyde production and LDH release induced by $CCl_4$. These results suggested that scoparone could protect the liver damage by chemicals via promoting the liver excretory function.**

**Key words:** scoparone, liver function, biliary excretion, primary hepatocyte culture

## 서 론

Scoparone(6,7-dimethoxycoumarin)은 인진호, 사철쑥, 약쑥 등의 성분으로 알려져 있는데, 사철쑥은 한방에서 보간약(補肝藥)으로 널리 사용되고 있으며, 최근 사철쑥의 간에 대한 보호작용이 보고되고 있다.

그 밖에 scoparone은 혈압 강하작용(1,2), 이담작용(3), 소염작용(4) 등 다양한 약리작용이 보고되고 있다. 대만의 Huang 등(5,6)은 scoparone이 혈관 이완작용과 면역 억제작용을 보임을 밝혔다.

인진호 추출물로의 연구로 배와 홍(7)은 한국산 인진호의 추출물을 토끼에 투여하여 담즙분비가 현저하게 증가함을 관찰하고, 담즙산의 분비량과 미크로솜 내의 시토크롬 P-450의 활성도가 증가되었다고 보고하였다. 그리고 김(8)은 인진호의 추출물을 흰쥐에 3일간 투여하여 담즙분비량과 $Na^+$, $K^+$-ATPase 활성이 증가함을 관찰하고 인진호는 $Na^+$, $K^+$-ATPase 활성을 증대시켜 결국 담즙산-비의존형 담즙분비를 증대시킨다고 결론지었다. Yamahara 등(9)은 사철쑥의 주성분인 scoparone의 약효 평가에서 현저한 이담효과와 함께 항염, 진통, 이뇨작용이 있음을 보고하였다.

국내에서 scoparone으로의 연구는 Huh 등(10)이 scoparone이 마우스의 sulfotransferase 활성에 미치는 영향을, 김(11)은 쥐 간 epoxide hydrolase 활성에 미치는 영향을 보고하였다. 또한 Huh 등(12)은 scoparone이 아세트아미노펜의 해독기구에 미치는 영향을, 그리고 김과 최(13)는 bromobenzene에 유도된 간 독성에 미치는 scoparone의 보호효과를 보고하였다.

그 밖의 scoparone에 관한 연구로 Mennes 등(14,15)은 scoparone이 부위 선택적으로 탈메틸화 되어 isoscopoletin과 scopoletin을 만드는데, 이들 두 대사물의 생성속도의 비율(isoscopoletin/scopoletin; I/S ratio)은 scoparone의 대사에 있어 여러 시토크롬 P-450 isozyme들의 기여도를 반영한다고 보고하였다. 쥐, 햄스

†To whom all correspondence should be addressed

터, 원숭이, 인간의 1차 간세포 배양에서 scoparone의 대사를 연구하였다. 쥐 간세포는 햄스터와 원숭이 간세포에 비해 scoparone을 7~10배 느리게 대사시킨다. 그러나 이들 세 동물세포의 monolayer 간세포에서는 총 scoparone의 대사의 감소와 더불어 P-450의 손실도 일어난다. 1차 배양시 쥐에서는 나타나지 않지만, 햄스터에서는 I/S 비의 저하가 일어난다.

Mennes 등(15)은 또한 scoparone의 부위선택성 산화적 o-demethylation을 이용하여 쥐와 Syrian golden hamster의 P-450 효소들의 유도작용을 연구하였다. 이 부위선택성 산화적 o-demethylation은 쥐에서 P-450 유도제들의 작용이 서로 다르다는 것을 보여 주는데, 쥐에서 여러 다른 유도제들은 I/S ratio에서의 차이를 보인다.

본 연구는 scoparone이 간 기능에 미치는 영향과 사염화탄소($CCl_4$) 세포독성에 대한 영향을 흰쥐 간과 1차 배양간세포(primary hepatocytes culture)에서 연구하였다. 1차 배양 간세포는 간에 대한 여러 가지 영향에서 훨씬 더 조절이 가능하고 간세포에 대한 영향만을 보다 효과적으로 관찰할 수 있다. 간 기능에 대한 영향으로는 흰쥐에서 간 중량, 담즙분비량, BSP(bromsulphthalein)의 담즙으로의 배설능력에 미치는 영향을 조사하였다. 사염화탄소는 간 괴사 및 지방간을 유발하는 대표적인 간독성물질로 alanine aminotransferase(ALT/GPT) 및 aspartate aminotransferase(AST/GOT) 활성을 크게 증대시킨다. 1차 배양 간세포에서 사염화탄소에 의해 유발되는 ALT 및 AST 활성, 지질과산화 반응, 그리고 lactate dehydrogenase(LDH) 유출 등 세포독성에 미치는 영향을 조사하였다.

## 재료 및 방법

### 실험동물 및 시약

실험용 흰쥐는 본교 사육장에서 사육한 Sprague-Dawley계로 체중 200~300g짜리 암컷을 사용하였으며, 시판 흰쥐용 사료를 사용하였고 물은 자유로이 섭취케 하였다. 실험동물들은 12시간 주/야 환경에서 사육하였다.

흰쥐 암컷 5마리를 1군으로 하여 대조군, 사염화탄소 투여군, scoparone 투여군, 사염화탄소+scoparone 투여군의 4군으로 나누어, scoparone(20mg/kg, in corn *oil*)을 5일간 경구투여하고, 사염화탄소는 실험하기 하루 전에 1ml/kg로 복강주사하였다. 대조군에는 동량의 corn oil을 투여하였다.

Scoparone, collagenase, Waymouth's MB752/1 medium, HBSS(Hanks' balanced salt solution), trypan blue, alanine aminotransferase(ALT/GPT)와 aspartate transaminase(AST/GOT) kit, 그리고 LDH(lactic dehydrogenase) kit No. 340-UV는 Sigma Chemical Co.로부터 구입하였다. BSP는 Hynson, Wescott and Dunning, Inc.(Baltimore, MD, USA)로부터 구입하였다. 그 밖의 시약은 특급시약을 사용하였다.

### 담즙분비량과 BSP의 담즙배설

흰쥐를 urethane(1g/kg, ip)으로 마취한 후 기관(trachea), 대퇴부 정맥, 총담관에 각각 적당한 크기의 PE-tube(PE-200, PE-50, PE-10; Clay Adams, Division of Becton, Dickinson and Company, Parsippany, H. J., USA)를 삽입하였다. 직장(直腸)에 온도계를 삽입하고 telethermometer(Yellow Springs Instrument Co., Yellow Springs, OH, USA)로 체온을 측정하며, 백열등으로 체온을 37°C로 유지하였다. BSP(sulfobromophthalein; 40mg/kg)는 생리식염수에 용해하여 대퇴부 정맥으로 주입하였다.

담즙을 매 10분간 총 60분 동안 채취하였다. 매 10분간 채취한 각 샘플의 담즙분비량은 담즙의 비중을 1.0으로 하여 칭량하여 측정하였다. 담즙 중의 BSP 양은 채취한 담즙(50μl)을 0.1N NaOH를 가해 알칼리로 만든 후 580nm에서 흡광도(Shimazu Model UV-120-2 spectrophotometer, Kyoto, Japan)를 측정하였다.

### 간세포의 분리 및 배양

쥐로부터 간세포의 분리는 Yang 등(16)의 방법에 따라 시행하였다. 쥐를 마취하고 내장들을 왼쪽으로 보내 문맥을 노출시킨 후 18-gauge catheter를 사용하여 삽관하였다. 이어 이를 통해 20ml/min의 속도로 하대정맥(inferior vena cava)을 통해 혈액과 perfusate를 내보냈다. 약 100~150ml의 배지를 통과시킨 후 흉강을 열어 상대정맥을 14-gauge catheter를 사용하여 삽관하고, 하대정맥을 묶었다. 그리고 나서 collagenase(100 units/ml)가 들어 있는 HBSS perfusion buffer를 간을 통과시켰다. 간을 통과한 perfusion buffer는 상대정맥을 통해 나오게 하고 재순환시켰다. 약 100ml의 perfusion buffer로 약 20분간 perfusion을 계속하면 간세포 사이의 콜라겐이 분해되어 간 조직이 느슨하게 된다. 이때 간을 떼어내어 비이커에 담고(약 50ml), 멸균 가위로 조각을 낸 다음 wide-mouth pipette으로 pipetting하여 세포들을 단세포들로 분리시켰다. 세포 현탁액을 250μm nylon mesh로 여과시켜 비이커에 담고, 50ml 원심분리관에 옮겨 50×g에서 4분간 원심분리를 3회

시행하여 parenchymal hepatocyte만을 모았다.

Cell suspension의 viability를 100μl의 suspension과 900μl의 0.4% trypan blue(in 0.9% NaCl)를 섞어 5분간 방치한 후 판별하였다. 또한 샘플을 haemacytometer로 옮겨 viable cell과 nonviable cells을 계수하였다. 염색된 세포(손상 세포)와 염색되지 않은 세포를 inverted microscope(AO, US) 상에서 200× 배율로 계수하여 생존율을 측정하였다. 간으로부터 유리된 parenchymal cell의 총수는 Coulter counter(Particle Data, Inc., Elmhurt, Ill, USA)로 계수하였다.

이 parenchymal hepatocytes suspension을 $1\times10^6$ cells/ml로 WOBA/M2 배지(supplemented with 5% calf serum)에 현탁시켜, 미리 콜라겐(100μg)을 깐 60×15mm plastic petri dish(Falcon)에 3ml씩 옮긴 다음 humidified 5% $CO_2$/95% air incubator(Forma Scientific Co., Marietta, OH, USA)에서 37°C에서 4시간 배양하였다. 4시간이 지나면 건강한 간세포는 모두 배양접시 바닥에 부착하므로 배양 상층액을 신선한 배양액으로 갈아, 부착하지 못하고 손상되거나 죽은 세포를 제거하였다.

### 간세포 배양액의 ALT 활성 및 AST 활성에 대한 영향

분리된 간세포를 4시간 후 새로운 배양액으로 교환하고 사염화탄소(5mg/ml)를 배양액에 직접 처리한 다음 scoparone(0.1mg/ml)을 처리하였다. 이때 scoparone을 DMSO(dimethyl sulfoxide) 용매에 녹여 처리하였다. 다시 24시간이 지난 후 간세포 배양액을 취하여 Sigma No. 59-UV Kit를 사용하여 온도조절 cuvette chamber가 장착된 spectrophotometer(Contron, UVKON 860, Contron, Swiss)로 측정하였다.

### *In vitro* 지질과산화반응

4시간 배양한 후 새로운 배양액으로 교환하여 부착하지 못한 세포들을 제거하고 사염화탄소(5mg/ml)를 직접 배양액에 첨가하였다. 사염화탄소 투여 후 바로 scoparone을 0.1mg/ml로 배양액에 첨가하였다. 간세포에 의한 malondialdehyde(MDA)의 생성을 thiobarbituric acid(TBA) 방법(17)으로 측정하였다. 즉 일정배양기간이 지난 후 배양액 1ml에 10%(w/v) TBA 1ml를 가해 최종 농도가 5% TBA가 되도록 하였다. 원심분리한 후 상징액 1.5ml에 동량의 0.67% TBA를 가해 끓는 물에서 10분간 가열한 후 실온으로 식혔다. 샘플의 흡광도를 맹검과 함께 535nm에서 측정하였다(extinction coeff.= $1.56\times10^5$ $M^{-1}cm^{-1}$)(18).

### LDH(Lactate dehydrogenase) 유출

세포배양 조건 및 투여 조건은 지질과산화반응과 동일하게 하였다. 사염화탄소 처리후 배지 내의 LDH 활성은 일정 시간이 지난 후 100μl의 배지를 취하고, 간세포를 용해하기 위하여 한 샘플에는 Triton X-100을 가한 후 lactic dehydrogenase kit No. 340-UV(Sigma)를 사용하여 Lindstrom 등(19)의 방법으로 측정하였다.

### 통계처리

통계처리는 Student's t-test에 의해 실시하였다.

## 결과 및 고찰

### 간 중량 및 담즙분비량에 대한 영향

Table 1은 각 처리군에서의 체중 및 간 중량과 담즙분비량에 대한 영향을 보여 주고 있다. Table 1에서 보는 바와 같이 scoparone은 간 중량과 담즙분비량에는 별 영향이 없었고, 사염화탄소 처리는 담즙분비량을 크게 저하시켰으나 본 연구에서는 통계적인 유의성은 없었다.

본 연구에서 scoparone 처리로 담즙분비량이 크게 변화하지 않은 것은 이전의 여러 연구자들의 보고와는 상치된 결과이다. 배와 홍(7)은 한국산 인진호의 추출물을 토끼에 투여하여 담즙분비가 현저하게 증가함을 관찰하였다. 그리고 김(8)은 인진호의 추출물을 흰쥐에 3일간 투여하여 담즙분비량과 $Na^+$, $K^+$-ATPase 활성이 증가함을 관찰하고 인진호는 $Na^+$, $K^+$-ATPase 활성을 증대시켜 결국 담즙산-비의존형 담즙분비를 증대시킨다고 주장하였다. 또한 Yamahara 등(9)도 scoparone이 현저한 이담효과가 있음을 보고하였다.

본 연구에서 scoparone 처리로 담즙분비량이 증가하지 않은 이유로는 사용한 동물의 종이 다르고, 암수의 차이 등을 생각해 볼 수 있다.

**Table 1. Effect of scoparone on body weight, liver weight and bile flow in $CCl_4$-treated rats[1)]**

| Treatment | Body weight (g) | Liver weight (% body wt.) | Bile flow (mg/min /g liver) |
|---|---|---|---|
| Control | 213.5±2.60 | 3.89±0.15 | 2.23±0.05 |
| $CCl_4$[2)] | 209.4±1.89 | 3.87±0.14 | 1.96±0.17 |
| Scoparone | 214.4±2.67 | 3.67±0.07 | 2.16±0.11 |
| Scoparone+$CCl_4$[3)] | 219.3±4.27 | 3.80±0.30 | 2.17±0.11 |

[1)]Values are expressed as the mean±SE of 5 rats.
[2)]Treated 1ml/kg of $CCl_4$, ip.
[3)]Fed scoparone(20mg/kg) orally for 5 days before $CCl_4$

### BSP의 담즙배설에 대한 영향

Fig. 1은 주입한 담즙을 통한 BSP 배설에 미치는 scoparone의 영향을 보여 주고 있다. Scoparone은 BSP의 담즙으로의 배설을 크게 증가시켰다. 즉 60분간 배설되는 BSP의 양은 대조군이 58.7%인데 반해, scoparone 투여군은 68.7%로 대조군보다 BSP 배설을 크게 증대시켰다. 이러한 담즙을 통한 BSP 배설 증대 효과는 Fig. 1에서 보는 바와 같이 처음 10분 샘플에서는 대조군보다 다소 낮았으나, 20분, 30분 샘플에서 매우 크게 나타났다. 또한 사염화탄소 처리는 BSP의 담즙으로의 배설을 크게 저하시키는데, scoparone과 사염화탄소를 함께 처리하면 사염화탄소에 의한 BSP의 담즙배설 저하를 대조군 수준 이상으로 증가시켰다. 즉 60분간 배설되는 BSP의 양은 대조군이 58.7%인데 반해, 사염화탄소 투여군은 55.2%로 저하되었다. 그러나 scoparone과 사염화탄소 동시투여시 배설량은 68.0%로 회복되었다. Scoparone 투여가 사염화탄소로 인한 BSP 배설의 감소를 대조군 이상으로 회복시키는 능력은 Fig. 1에서 보는 바와 같이 20분, 30분, 40분 샘플에서 현저하게 나타났다. 이상의 결과는 scoparone이 간의 이물질(異物質) 배설능력을 크게 증대시키며, 사염화탄소에 의해 손상된 간세포의 이물질 배설능력을 회복시킴을 보여준다.

### 배양 간세포의 ALT 및 AST 활성에 대한 영향

간에 대한 alanine aminotransferase(ALT/GPT) 및 aspartate aminotransferase(AST/GOT) 활성에 대한 영향을 간세포 수준에서 알아보기 위하여 1차배양 간세포에서 실험하였다(Table 2). Scoparone은 DMSO에 녹여서 사용하였으며 Table 2에서 보는 바와 같이 DMSO는 간세포에 거의 영향을 미치지 않았다. 또한 scoparone 자체도 간세포에 아무런 영향을 미치지 않았다. 이는 scoparone이 간 자체에는 아무런 해가 없음을 제시하여 준다. Hun 등(12)은 마우스를 이용한 아세트아미노펜의 간독성 보호 연구에서 scoparone이 간의 ALT 및 AST 활성에 아무런 영향을 미치지 않는다고 보고하였다. Table 2에서 보는 바와 같이 사염화탄소투여는 대조군에 비해 배양액 중의 ALT 및 AST 활성을 크게 증가시켰다. Scoparone은 혈청 ALT 및 AST 활성에 대한 사염화탄소의 영향을 크게 감소시켰다. 이상의 결과는 scoparone이 사염화탄소에 의한 간세포 막손상에 보호효과를 발휘할 수 있음을 제시하여 준다.

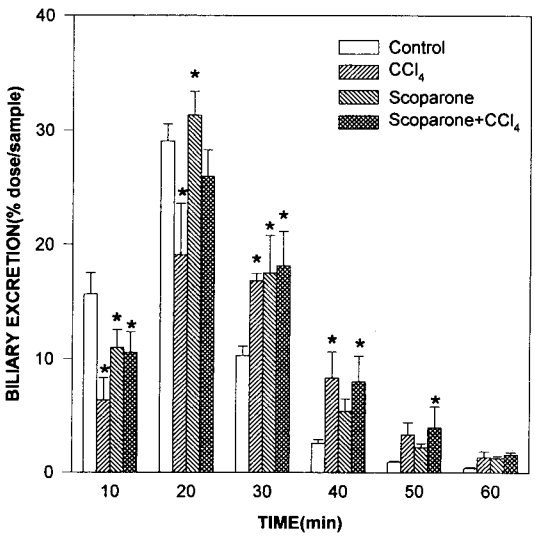


**Fig. 1. Biliary excretion of BSP(sulfobromophthalein) in scoparone and $CCl_4$ treated rats.**
Each bar represents the mean±SE of 5 rats. An asterisk indicates value significantly different from those of the control group($p<0.05$).

### *In vitro* 지질과산화반응에 대한 영향

Fig. 2는 배양간세포에서 시간에 따른 malondialdehyde(MDA) 생성에 미치는 영향을 보여주는데, MDA는 과산화지질의 분해산물이다. 사염화탄소는 초기 활성화 단계에서 $CCl_3$ · 과 Cl · 자유라디칼을 생성하는데, 이 자유라디칼들이 지질과산화반응을 일으켜 세포막을 손상시킨다고 알려져 있다. 배지에 사염화탄소를 가하면 대조군에 비해 MDA 생성이 크게 증대되는데 그것은 배양시간에 따라 증가하였다. 즉, 대조군에서 30분, 60분, 90분 배양한 후 MDA 생성이 0.326, 0.412, 0.617μmole/plate인데 반해 사염화탄소를 처리한 배지에서는 각각 0.779. 1.143, 1.810μmole/plate로 크게 증대되었다.

**Table 2. Effect of scoparone on $CCl_4$-induced alanine aminotransferase(ALT) and aspartate aminotransferase(AST) activities in primary rat hepatocyte cultures[1)]**

| Treatment | ALT activity (unit/ml) | AST activity (unit/ml) |
|---|---|---|
| Control | 31.3±4.6 | 24.2±1.5 |
| DMSO control | 36.8±3.9 | 27.4±3.4 |
| $CCl_4$ | 108.1±0.5 | 64.3±7.8 |
| Scoparone | 30.6±5.5 | 24.7±1.0 |
| Scoparone+$CCl_4$[2)] | 80.3±2.9* | 46.3±2.6* |

[1)]Values are expressed as the mean±SE of hepatocyte cultures from three rats. Triplicate plates were made from each rat for each assay.
[2)]Scoparone(0.1mg/ml) and $CCl_4$(5mg/ml) were added directly to the culture media after 4 hr from the initial plating.
*Values were significantly different from the $CCl_4$-treated group ($p<0.05$).

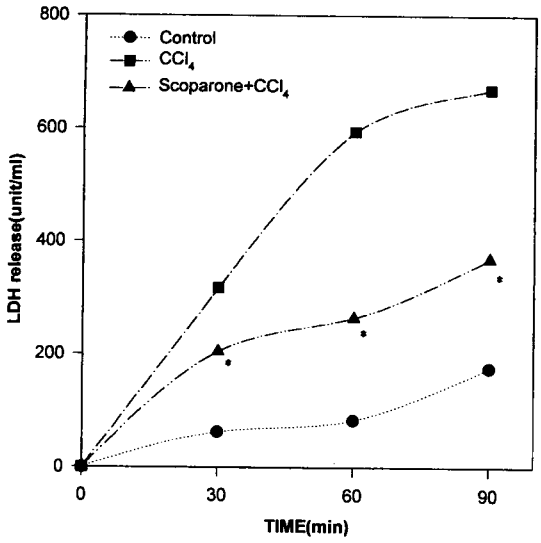


**Fig. 2. Effects of scoparone on $CCl_4$-induced lipid peroxidation in primary cultures of rat hepatocytes.** $CCl_4$(5mg/ml) and scoparone(0.1mg/ml) are added directly to the culture media after 4 hours from the initial plating. Asterisks indicate the significantly different values from the $CCl_4$-treated group($p<0.05$).

그렇지만 scoparone은 사염화탄소에 의해 유발되는 MDA 생성을 대조군 수준까지 억제하지는 못했지만 각각 0.413, 0.714, 1.101μmole/plate로 크게 억제하였다. 이

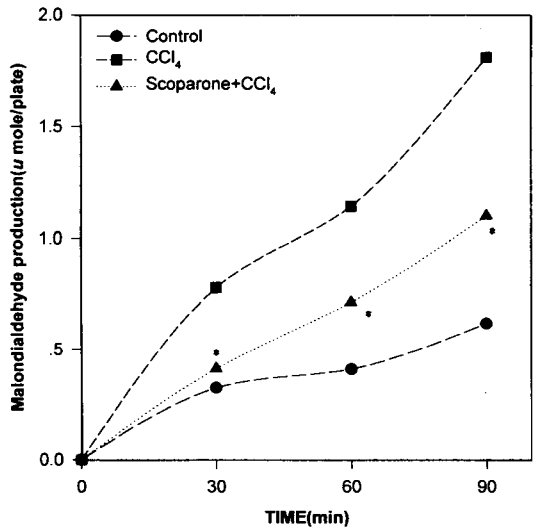


**Fig. 3. Effect of scoparone on $CCl_4$-induced lactate dehydrogenase(LDH) release in primary cultures of rat hepatocytes.**
$CCl_4$(5mg/ml) and scoparone(0.1mg/ml) were added directly to the culture media after 4 hours from the initial plating. Asterisks indicate the significantly different values from the $CCl_4$-treated group($p<0.05$).

상의 결과는 scoparone이 사염화탄소에 의한 간세포 막 손상에 보호효과를 발휘할 수 있음을 제시하여 준다.

### LDH 유출에 대한 영향

배양간세포에서 배지로의 lactate dehydrogenase(LDH)의 유출은 trypan blue의 배제능력 및 cell viability와 상관되어 세포독성을 나타내는 지표로 사용되고 있다(20). 사염화탄소에 의한 세포독성에 대한 scoparone의 영향을 Fig. 3에 나타내었다. Fig. 3에서 보는 바와 같이, 사염화탄소 투여는 배지로의 LDH 유출을 크게 증대시키는데, scoparone은 LDH 유출을 크게 저하시키는 효과를 나타내었다. 즉, 대조군에서 30분, 60분, 90분 배양한 후 LDH 유출량이 62.1, 82.8, 175.0unit/ml인데 반해 사염화탄소를 처리한 배지에서는 각각 316.5. 593.7, 668.8unit/ml로 크게 증대되었다. 그렇지만 scoparone 처리는 사염화탄소에 의한 LDH 유출량의 증대를 대조군 수준까지 억제하지는 못했지만 각각 204.0, 263.8, 368.6unit/ml로 크게 억제하였다. 이상의 결과는 scoparone이 사염화탄소에 의한 간세포 막 손상에 보호효과를 발휘할 수 있음을 제시하여 준다.

## 요 약

본 연구는 scoparone이 간 기능에 어떠한 영향을 미치는지에 관해 흰쥐를 이용한 *in vivo*와 *in vitro* 실험을 하였다. *In vivo* 실험으로는 scoparone(20mg/kg, 5일간)을 경구투여 후 간 괴사 및 지방간을 유발하는 대표적인 물질인 사염화탄소($CCl_4$)를 실험 24시간 전에 복강 주사한 후 간 중량, 간에서 분비되는 담즙분비량과 BSP(sulfobromophthalein)의 담즙으로의 배설능력을 알아보았다. Scoparone은 간 중량에는 별 영향을 미치지 않았다. Scoparone 처리는 담즙분비량의 증가는 나타나지 않았지만, 담즙을 통한 BSP의 배설능력을 대조군보다 크게 증가시켰다. 또한, 사염화탄소에 의한 간손상시 담즙량이 적어질 뿐만 아니라 BSP 배설능력이 저하되는데, scoparone을 경구 투여한 실험 쥐의 경우 보호효과를 나타내었다. *In vitro*에서는 실험 쥐로부터 간세포를 분리하여 실시하였다. 간손상의 지표로 사용되는 혈청 중 alanine aminotransferase(ALT/GPT), aspartate transaminase(AST/GOT) 효소 활성을 측정하였는데, scoparone은 사염화탄소로 독성이 유발된 간세포를 보호하여 간세포 배양액으로 유출되는 ALT, AST 활성을 감소시켰다. 또한 1차 간세포에서 scoparone을 처리한 경우에 시간에 따라서 사염화탄소에 의해 유발되는 지질과산화 반응과 LDH(lactate dehydr-

ogenase) 유출에 미치는 영향을 알아보았다. 사염화탄소는 활성화되면서 자유라디칼을 생성하는데 이 자유라디칼들이 지질과산화 반응을 일으켜 과산화지질의 분해산물인 malondialdehyde(MDA)가 증가하게 된다. LDH의 유출은 세포독성을 나타내는 지표로 사용되는데, 사염화탄소 투여는 배양간세포의 LDH 유출을 크게 증대시켰다. Scoparone 처리시 사염화탄소에 의해 유발되는 MDA 증가와 LDH 유출 증가를 모두 억제하였다. 본 연구에서는 scoparone이 간의 담즙을 통한 이물질 배설능력을 증대시키고, 지질과산화반응과 더불어 세포막 손상에 대해 보호작용이 있음을 알 수 있었다. 그 보호 기작에 관한 보다 광범위한 연구가 필요하다고 생각된다.

## 감사의 글

본 연구는 1996년도 울산대학교 대학학술연구비 지원으로 수행된 것으로 이에 감사를 드립니다.

## 문 헌

1. Thakur, R. S., Bagadia, S. C. and Sharma, M. L. : Hypotensive activity of some dihydroxycoumarins and their congeners. *Experientia*, **34**, 158(1978)
2. Zutshi, U., Rao, P. G., Soni, A. and Atal, C. K. : Absorption, distribution and excretion of scoparone. A potent hypotensive agent. *Indian J. Exp. Biol.*, **16**, 836(1978)
3. Takeda, S. and Aburada, M. : The choleretic mechanism of coumarin compounds and phenolic compounds. *J. Pharmacobio-Dyn.*, **4**, 724(1981)
4. Lao, A., Fujimoto, Y. and Tatsuno, T. : Studies on the constituents of *Artemisia rubripes* Nakai. *Yakagaku Zasshi*, **103**, 696(1983)
5. Huang, H. C., Chu, S. H. and Chao, P. D. L. : Vasorelaxants from Chinese herbs, emodin and scoparone, possess immunosuppresive properties. *European J. Pharmacol.*, **198**, 211(1991)
6. Huang, H. C., Huang, Y. L., Chang, J. H., Chen, C. C. and Lee, Y. T. : Possible mechanism of immunosuppresive effect of scoparone(6,7-dimethoxycoumarin). *European J. Pharmacol.*, **217**, 143(1992)
7. 배영숙, 홍영숙 : 인진호의 담즙분비 기전에 관하여. 이화여대 생활과학연구원논총, **25**, 151(1980)
8. 김주현 : 인진호의 흰쥐 간 조직 내 $Na^+$, $K^+$-ATPase에 대한 영향. 성균관대학교 석사학위논문(1986)
9. Yamahara, J., Matsuda, H., Sawada, T., Mibu, H. and Fujimura, H. : Biological active principles of crude drugs: Pharmacological evaluation of *Artemisia capillaris* flos. *Yakagaku Zasshi*, **102**, 285(1982)
10. Huh, K., Park, J. M., Shin, U. S. and Lee, S. I. : Effect of scoparone on the hepatic sulfotransferase activity in mice. *Arch. Pharm. Res.*, **13**, 51(1990)
11. 김은주 : Scoparone이 rat 간 epoxide hydrolase 활성에 미치는 영향. 석사논문, 경성대학교(1992)
12. Huh, K., Park, J. M. and Chung, J. R. : Protective effect of scoparone against acetaminophen induced liver toxicity in mice. *Korean J. Toxicol.*, **3**, 121(1987)
13. 김은주, 최종원 : Bromobenzene에 유도된 간 독성에 미치는 scoparone의 효과 II. 경성대환경연보, **2**, 85(1992)
14. Mennes, W. C., van Holsteijn, C. W.M., Timmerman, A., Noordhoek, J. and Blaauboer, B. J. : Biotransformation of scoparone used to monitor changes in cytochrome P450 activities in primary hepatocytes cultures derived from rats, hamsters, and monkeys. *Biochem. Pharmacol.*, **41**, 1203(1991)
15. Mennes, W. C., Lucas Luijckx, N. B., Wortelboer, H. M., Noordhoek, J. and Blaauboer, B. J. : Differences in the effects of model inducers of cytochrome P-450 on the biotransformation of scoparone in rat and hamster liver. *Arch. Toxicol.*, **67**, 92(1993)
16. Yang, K. H., Choi, E. J. and Choe, S. Y. : Cytotoxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin on primary cultures of adult rat hepatocytes. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **12**, 183(1983)
17. Bernheim, F., Bernheim, M. L. C. and Wilbur, K. M. : The relationship between thiobarbituric acid and the oxidation product of certain lipids. *J. Biol. Chem.*, **174**, 257(1948).
18. Smith, M. T., Thor, H., Hartzell, P. and Orrenius, S. : The measurement of lipid peroxidation in isolated hepatocytes. *Biochem. Pharmacol.*, **31**, 19(1982)
19. Lindstrom, T. D., Anders, M. W. and Remmer, H. : Effect of phenobarbital and diethylmaleate on carbon tetrachloride toxicity in isolated rat hepatocytes. *Exp. Mol. Pathol.*, **28**, 48(1978)
20. Casini, A., Glorli, M., Hyland, R. J., Serroni, A., Gilfor, D. and Farber, J. L. : Mechanism of cell injury in the killing of cultured hepatocytes by bromobenzene. *J. Biol. Chem.*, **257**, 6721(1982)

(1997년 12월 31일 접수)