

茵陳蒿의 열수 및 메탄올, 에테르, 부탄올 추출물이 CCl₄유발에 의한 肝毒性 抑制에 미치는 영향

이채중, 김형환, 김종대*, 김철호**

* 동국대학교 한의과대학 내과학교실, **동국대학교 한의과대학 생화학교실

Effects of Artemisiae Capillaris Fructus on Experimental Liver Damage by CCl₄

Chea-jung Lee, Hwan-hyoung Kim, Jong-dea Kim*, Cheol-ho Kim**

Dept. of Oriental Medicine, Biochemistry and molecular biology, Dongguk University, Seoul, Korea

Objective : To investigate the effects of Artemisiae Capillaris Fructus on liver injury induced CCl₄.

Method : Carbon tetrachloride-induced hepatic injury in CCl₄-treated rats caused changes in the glutamic oxaloacetic transaminase(GOT), glutamic pyruvic transaminase(GPT) and alkaline phosphatase(ALP) activities in the serum.

Result : The Methanol extract of the Artemisiae Capillaris Fructus was found to protect the rats against such changes significantly. Protective activities were shown to be present in ether-soluble and buthanol-soluble fractions prepared from the above methanol extract.

Conclusion : we have examined the detoxifying effect, one of several medicinal effects of Artemisiae Capillaris Fructus, on liver disorder experimentally induced by CCl₄, as an animal model of liver disorder.

Key Word : ALP, GOT, GPT, CCl₄

1. 緒 論

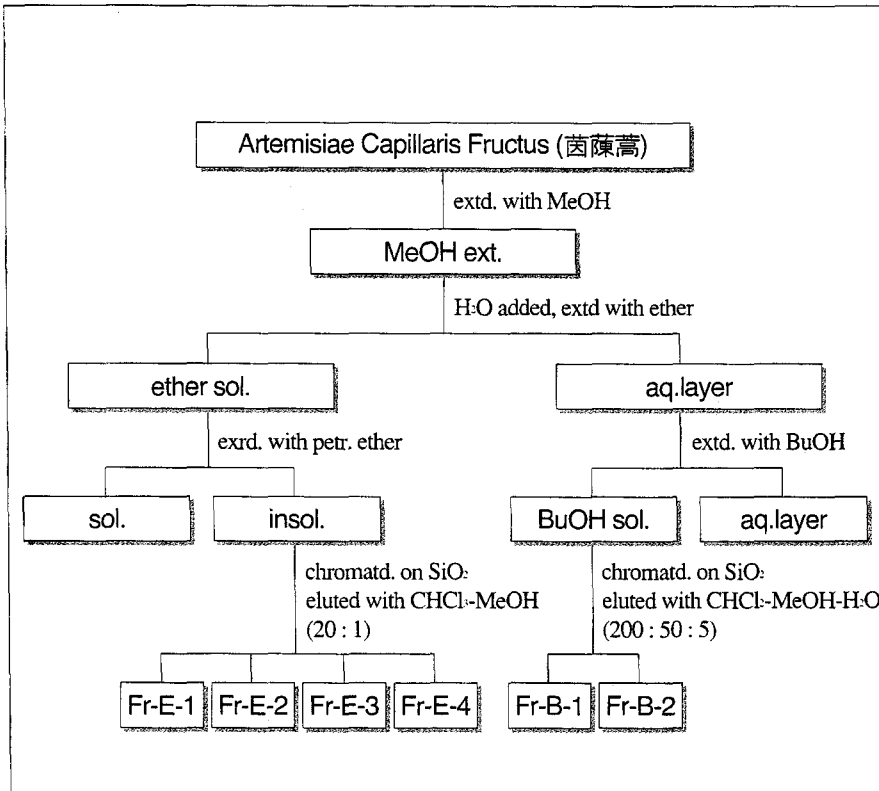
肝臟障害에 대하여 임상적으로 효과가 인정되는 약물은 소수에 불과하므로 현재까지 肝臟障害에 대한 유효한 약물 탐색이 많은 연구자에 의해 이루어지고 있다. 肝障害에 대한 유효한 약물의 탐색 방법으로 여러 방법이 있으나 가장 많이 사용되는 것이 사염화탄소(CCl₄)에 의한 肝實質 障害에 기인하는 혈청중의 GOT, GPT의 급격한 증가에 대한 방어 효과를 지표로 한 방법이 있다¹⁾.

CCl₄처리로 유발되는 肝實質 障害는 간질환의 동물모델로서 널리 사용되지만

조직학적으로는 바이러스 등에 의해 유발되는 사람의 간염(liver inflammation)과는 상당한 차이가 있는 것으로 알려져 있다²⁾. 따라서, 인체에 응용하는 데는 다소 논쟁이 있으나, CCl₄처리로 유발되는 肝實質 障害는 간의 미크로솜에 부착되어 있는 미크로솜(microsome)계 대사효소(metabolic enzyme)들에 의해 CCl₃-자유기의 생성 때문인 것으로 보인다³⁾. 이 CCl₃-자유기는 carbonyl 유도체를 형성하는 단백질들의 ε-아미노기 또는 SH기와 결합하게 되며 결과적으로 세포의 활성을 강하게 저해하게 되는 것이다^{2,3)}. 이러한 CCl₃-자유기는

세포막의 형태변화와 기능변화를 유발시키는 膜脂質(membrane lipid)의 과산화(peroxidation)를 유발하는 것으로도 알려져 있다³⁾. 따라서, CCl₄처리로 유발되는 肝實質 障害에 대한 보호효과 시험은 일반적으로 약물의 간보호 활성(liver-protective action)이나 해독효과(detoxifying effect)를 의미한다고 할 수 있다⁴⁾.

본 연구는 肝炎, 脂肪肝, 肝硬化, 및 肝癌 등에 의한 肝障害에 대해 보호 및 개선효과가 인정되는 전통 천연생약인 쑥과의 인진호(Artemisiae Capillaris Fructus, 茵陳蒿)의 열수 및 메탄올, 에테르, 부탄올 추출물에 관한 것이다. 생약제제에서의 CCl₄처리로 유발되는 肝實質 障害에 대한 보호효과 물질에는



Scheme 1.

주로 thiol 화합물⁴⁾, disulfide 화합물⁵⁾, sesuquiterpenoid⁶⁾ 및 glycyrrhizic acid^{7,8,9)}가 있다는 사실을 고려할 때, 본茵陳蒿 抽出物의 간보호 약리 효과를 주는 주요성분으로 상기의 성분들이 포함되어 있을 것¹⁰⁾으로 사료되며 이에 著者는茵陳蒿의 열수, 메탄올, 에테르 및 부탄올추출 분획이 CCl₄처리로 유발되는 肝實質 障害에 대한 보호효과가 있음을 증명하고 이를 이용한 肝機能 개선제로서의 응용가능성에 관한 유의한 결과를 보고하는 바이다.

II. 實驗材料 및 方法

1. 材料

동국대학교 경주 한방병원에서 구입한 건조茵陳蒿 1kg을 세절하여, 2500 ml의 증류수와 함께 6시간 가열 추출한 뒤, 가재를 이용하여 찌꺼기를 거른 뒤,

동결건조기를 이용하여 총 265g의 분말로 하여 사용하였다.

2. 方法

1) 유기용매에 의한 분획방법

茵陳열수추출물을 메탄올(methanol ; MeOH)추출을 위하여, 메탄올(MeOH)로 8시간씩 8회 온침하고 추출액을 감압하에서 농축 건조하여 메탄올 엑기스(추출물)를 243g 얻는다. 이 추출물을 <Scheme 1>에 나타낸 듯이 분획한다. 즉, 메탄올 추출물을 열수 2리터를 더하여 현탁시키고 냉각한 후 1리터의 에테르(ether)로 5회, 다음에 1리터의 부탄올(buthanol ; BuOH)로 3회 추출하여 에테르(ether)가용분획 32g, 부탄올(BuOH)가용분획 104g을 얻었다. 나머지 수층은 반으로 감압 농축한 뒤 동결건조시켜 갈색의 분말 34g을 얻었다. 에테르 가용분획(32g)은 석유에테르

(petroleum ether) 100ml로 3회 냉침시켜 가용분획(soluble fraction, 14g)과 불용분획(insoluble fraction, 16g)으로 나누었다. 석유에테르 불용분획중에서 10g을 실리카젤 크로마토그래피(500g, Silicagel 60, 70-250mesh, Merck)로 전개하여 CHCl₃-MeOH (20 : 1)로 용출하여 5개의 분획(분획E-1 : 4g ; 분획E-2 : 3g ; 분획E-3 : 1.3g ; 분획E-4 : 1.0g ; 분획E-5 : 0.8g)을 얻는다.

상기에서 활성이 확인된 부탄올(BuOH)가용분획(104g)은 실리카젤 크로마토그래피(500g, Silica gel 60, 70-250 mesh, Merck)에서 CHCl₃-MeOH-H₂O(200 : 50 : 5)로 용출하여 2개의 분획(분획B-1 : 52g ; 분획B-2 : 32g)을 얻는다.

肝障害에 대한 효과를 검정하기 위하여, 실험동물(Wistar계 수컷 랫트)을 한국과학기술연구원 부설 생명공학연구소 유전자원센터에서 구입하여 4일간 예비 사육한 후 생후 7주에, 체중 180-200g의 것을 골라 1군 5마리씩 사용하였다. 사료(한국실험동물제품)는 자유 섭취시키지만 CCl₄처리전 24시간과 처리 후 채혈까지의 24시간 총계 48시간은 절식시키고 다만 음료수는 채혈시까지 자유로 섭취시킨다.

2) 사염화탄소처리에 의한 肝實質障害 유발

시약 CCl₄(Wako Pure Chemical. Co, Tokyo, Japan)와 시스테아민(2-aminoethanethiol-HCl ; Wako Pure Chemical. Co, Tokyo, Japan)은 수입하여 사용하였다. CCl₄ 肝障害는 CCl₄ 투여량이 0.5mg/kg 이 되도록 20% olive기름 용액으로서 24시간 절식시킨 랫트의 복강내에 주사한다.

3) 肝障害 검정을 위한 간세포누출효

소활성 측정

실험동물의 혈청의 효소측정은 CCl₄ 처리 24시간 후에 랫트를 에테르(ether) 마취하에서 개복하여 복부하행 대정맥으로부터 약 4 ml를 채혈하고 혈청을 얻는다. 혈청성분의 측정법으로서 S-GOT(serum glutamic oxaloacetic transaminase)와 S-GPT(serum glutamic pyruvic transaminase)는 Reitman-Frankel법으로 측정하였으며 Karmen 단위로 표시하였다. S-ALP(serum alkaline phosphatase)는 Kind-King방법의 변법을 사용하며, King-Armstrong 단위로 표시한다.

또한, 肝障害 보호효과의 표시는 랫트 1군에 5마리로하여 무처리의 정상군, CCl₄ 肝障害는 CCl₄처리군, 약물투여 + CCl₄처리군의 각각에 대하여 CCl₄처리 24시간후의 혈청 성분을 측정하여 보호효과(protective potency)를 다음과 같이 산출한다.

$$\text{보호효과(\%)} = \frac{\text{CCl}_4\text{처리군} - (\text{약물} + \text{CCl}_4)\text{처리군}}{\text{CCl}_4\text{처리군} - \text{정상군}} \times 100$$

측정결과는 Student's t-test에 의한 효과유무로 검정하였다.

III. 實驗成績

1. 茵陳蒿 추출물의 분획

인진호 추출물을 <Scheme 1>에 나타낸 듯이 분획하였다. 즉, 메탄올 추출물에서 에테르(ether), 부탄올(buthanol ; BuOH)분획후, 에테르(ether) 가용분획 32g, 부탄올(BuOH) 가용분획 104g을 얻었다. 나머지 수층은 반으로 減壓濃出한 뒤 동결건조시켜 갈색분말 34g을 얻었다. 에테르 가용분획(32g)은 석유에테르(petroleum ether) 가용분획(14g)과 불용분획(16g)으로 나누었으며 석유

에테르 불용분획중은 실리카젤 크로마토그래피로 5개의 분획(분획E-1 : 4g ; 분획E-2 : 3g ; 분획E-3 : 1.3g ; 분획E-4 : 1.0g ; 분획E-5 : 0.8g)을 얻었다. 또한, 부탄올(BuOH)가용분획은 실리카젤 크로마토그래피로 2개의 분획(분획B-1 : 52g ; 분획B-2 : 32g)을 얻었다.

2. 열수추출물의 독성 및 간계 혈중 누출효소에 대한 영향

상기에서 추출된 茵陳蒿의 열수 추출물에 대한 독성검사와 간세포계 효소에 미치는 영향을 검토하였다. 무처리군의 정상 랫트(1군 5마리)에 대한 열수추출물의 복강내 투여에 의한 치사량을 구하였으나 950mg/kg의 투여량까지 5

일간 영향을 미치지 않았다. 또한 950 mg/kg의 복강내투여 24시간후의 S-GOT, S-GPT, S-ALP 에는 영향을 미치지 않았다(table 1-3).

3. 茵陳蒿의 메탄올추출물의 세포 독성 및 혈중누출효소에 대한 영향

상기 방법으로 제조된 메탄올추출물에 대한 독성과 간세포에 대한 영향을 검정하기 위하여, 무처리군의 정상 랫트(1군 5마리)에 대한 메탄올추출물의 복강내투여에 의한 치사량을 구하였으나 500mg/kg의 투여량까지 5일 동안 사망이 보이지 않았다. 또한 500mg/kg의 복강내투여 24시간후의 S-GOT, S-GPT,

Table 1. Effects of crude water-extracts obtained from Artemisiae Capillaris Fructus on hepatic enzyme of S-GOT

	Dose(mg/kg)	Time(h)	Activity(%) S-GOT ^a
Normal (control)			100
Crude hot water-extracts	500	1	101.4±8.1
		6	98.7±5.2
		12	99.4±7.5
		24	103.2±6.3
	1,000	1	102.2±3.3
		6	99.3±7.3
		12	104.7±10.2
		24	98.4±8.7

^a3 different experiment using 5 rats(±S.E)

Table 2. Effects of crude water-extracts obtained from Artemisiae Capillaris Fructus on hepatic enzyme of S-GPT

	Dose(mg/kg)	Time(h)	S-GPT activity(%)
Normal (normal)			100
Crude hot water-extracts	500	1	100.6±6.2
		6	105.3±5.3
		12	105.3±3.7
		24	96.5±7.3
	1,000	1	101.2±4.8
		6	109.3±8.8
		12	105.2±7.4
		24	106.4±8.1

^a3 different experiment using 5 rats(±S.E)

Table 3. Effects of hot water-extracts obtained from *Artemisiae Capillaris Fructus* on hepatic enzyme of S-ALP

	Dose(mg/kg)	Time(h)	S-ALP activity(%)
Normal (control)			100
Crude hot water-extracts	500	1	98.3±5.2
		6	101.5±3.3
		12	109.5±9.6
		24	103.3±8.6
	1,000	1	100.5±8.6
		6	105.8±12.1
		12	98.6±8.7
		24	105.2±9.4

*3 different experiment using 5 rats (±S.E)

Table 4. Effects of methanol-extracts obtained from *Artemisiae Capillaris Fructus* on hepatic cytotoxicity and hepatic enzymes

	Dose(mg/kg)	Time(h)	Activity(%)		
			S-GOT ^a	S-GPT	S-ALP
Normal(control)			100	100	100
Methanol crude extracts	500	1	106.1±9.6	103.3±6.6	99.6±8.6
		6	99.9±6.8	102.2±3.7	106.3±6.2
		12	104.5±7.7	107.8±9.6	104.6±8.8
		24	105.7±8.4	99.4±8.4	106.5±9.5

*3 different experiment using 5 rats(±S.E) after 24h

Table 5. Protective effects of methanol-extracts obtained from *Artemisiae Capillaris Fructus* on CCl₄-induced hepatic cytotoxicity

	Dose(mg/kg)	Time(h)	Protective potency(%)		
			S-GOT ^a	S-GPT	S-ALP
Cysteamine		1	81.4±4.7**	65.4±7.6*	60.4±5.7**
Methanol extracts	500	1	72.5±6.8*	67.8±6.9*	74.9±6.9*
		6	73.7±8.4*	68.7±8.4*	73.7±7.9*
	300	1	72.4±7.3*	68.3±7.9*	59.6±5.7**
		6	74.3±7.9*	69.3±7.8*	60.4±6.3**

*3 different experiment using 5 rats(±S.E) after 24 h of CCl₄-treatment * p<0.01, ** p<0.001

S-ALP에는 영향을 미치지 않았다 (table 4).

4.茵陳蒿의 메탄올추출물의 랫트의 CCl₄처리로 유발되는 肝實質 障害 보호효과

茵陳蒿의 메탄올추출물을 CCl₄처리 전 30분에 투여한 경우, CCl₄처리에 의해 나타나는 S-GOT, S-GPT, S-ALP

의 변화에 대해서 메탄올추출물은 500, 300mg/kg 각각의 투여량에 대해 肝障害 보호효과 실험의 표준물질로서 비교한 시스테아민(cysteamine)에 필적하는 강한 보호효과를 나타냈다.

랫트의 CCl₄처리로 유발되는 肝實質 障害로 생각되는 S-GOT, S-GPT, S-ALP의 혈중누출에 대하여 시스테아민이 강한 보호효과가 있다고 알려져 있

으나 본 실시 예의 결과는 茵陳蒿의 메탄올추출물의 투여가 시스테아민과 같은 肝實質障害 보호물질을 포함하고 있다는 것으로 확인하고 있다. 또한, 茵陳蒿의 메탄올추출물의 투여량이 500mg/kg 과 300mg/kg 에서도 동등한 보호효과가 있다는 것은 그 효과가 上限値에 있다고 판단되어 이후의 측정은 300mg/kg이하의 용량으로 하였다 (table 5).

5.茵陳蒿의 메탄올추출물의 에테르, BuOH에 의한 분획의 肝障害 보호효과

상기의 실시 예에서 메탄올추출물에서 강한 肝障害 보호효과가 인정되므로 에테르, BuOH의 각 가용 분획과 잔존수(물) 가용분획을 얻었다. 각 분획에 대한 보호효과를 조사한 결과 에테르 가용분획과 BuOH 가용분획에 유의한 효과가 인정되고 수가용분획은 효과가 인정되지 않았다(table 6).

6.茵陳蒿의 에테르(ether) 가용 분획에 대한 유효성분의 분획

상기 실시 예에서 얻은 에테르(ether) 가용분획을 석유 에테르(petroleum ether)추출액은 석유에테르 불용분획에서 보호효과가 인정되어(table 4), 실리카겔 로마토그래피(silica gel chromatography)를 실시하여 CHCl₃-MeOH (20 : 1)로 용출하여 극성이 작은 분획부터 순차적으로 분획-E-1, 분획-E-2, 분획-E-3, 분획-E-4, 분획-E-5로 나누었다. 이들의 보호효과를 비교한 결과 분획-E-2에 가장 강한 활성이 인정되었다 (table 7).

7. 부탄올(BuOH) 가용분획의 유효성분 분획

상기 실시예에서 얻은 BuOH가용분 chromatography)를 실시하여 CHCl₃-
 획을 실리카젤 크로마토그래피(silica gel MeOH-H₂O(200 : 50 : 5)로 용출하

Table 6. Protective effects of ether and buthanol fractions of methanol-extracts obtained from Artemisiae Capillaris Fructus on CCl₄-induced hepatic cytotoxicity

	Dose(mg/kg)	Time(h)	Protective potency(%)		
			S-GOT ^a	S-GPT	S-ALP
Methanol extracts	500	1	72.5±6.8*	67.8±6.9*	74.9±6.9*
		6	73.7±8.4*	68.7±8.4*	73.7±7.9*
Ether-soluble fraction	300	1	78.5±8.4**	71.2±6.7*	76.7±8.1**
		6	77.6±9.2*	70.6±8.2*	67.5±7.2*
Buthanol-soluble fraction	300	1	45.4±5.5*	36.4±4.6	55.4±4.8*
		6	46.7±4.6	35.6±4.3	56.7±5.3*
H ₂ O fraction	300	1	12.6±1.5	8.5±1.1	18.4±1.7
		6	13.4±1.4	12.7±1.6	18.6±2.1

^a3 different experiment using 5 rats(±S.E) after 24 h of CCl₄-treatment * p<0.01, ** p<0.001

Table 7. Protective effects of fractions obtained by Silica gel chromatography of ether-soluble fraction on CCl₄-induced hepatic cytotoxicity

	Dose(mg/kg)	Time(h)	Protective potency(%)		
			S-GOT ^a	S-GPT	S-ALP
Petroleum ether-soluble fraction	100	1	12.3±1.3	-6.1±0.5	21.2±2.1
		6	9.2±1.2	8.3±1.1	22.2±3.7
Petroleum ether-insoluble fraction	100	1	46.6±5.3*	34.2±3.2	26.4±4.3
		6	51.2±7.4*	28.5±3.6	32.4±3.5
Fraction-E-1	100	1	5.1±0.8	-45.4±0.9	5.2±0.5
		6	6.4±0.7	-48.4±0.6	7.4±0.7
Fraction-E-2	100	1	55.1±6.8*	54±4.9*	65.2±7.5*
		6	56.4±8.7*	47.4±5.6*	87.4±8.7*
Fraction-E-3	100	1	-5.6±0.8	15.7±1.9	25.3±2.5
		6	2.2±0.3	14.6±1.5	27.4±2.3
Fraction-E-4	100	1	25.1±2.5	5.2±2.9	11.4±2.2
		6	22.2±2.4	12.2±4.5	13.2±2.1
Fraction-E-5	100	1	-5.6±0.7	15.7±1.9	35.2±5.4
		6	-2.3±0.8	14.6±1.5	36.7±3.7

^a3 different experiment using 5 rats(±S.E) after 24h of CCl₄-treatment * p<0.01, ** p<0.001

Table 8. Protective effects of fractions obtained by Silica gel chromatography of buthanol-soluble fraction on CCl₄-induced hepatic cytotoxicity

	Dose(mg/kg)	Time(h)	Protective potency(%)		
			S-GOT ^a	S-GPT	S-ALP
BuOH-soluble fraction					
Fraction-B-1	100	1	15.5±1.5	25.6±3.5	2.2±0.4
		6	12.6±1.3	28.3±2.5	3.5±0.5
Fraction-B-2	100	1	76.4±8.7*	86.9±9.8**	62.3±7.3*
		6	77.3±7.9*	93.2±9.4**	65.3±6.5*

^a3 different experiment using 5 rats(±S.E) after 24h of CCl₄-treatment * p<0.01, ** p<0.001

여 극성이 작은 분획부터 순차적으로 분획-B-1, 분획-B-2로 나누었다. 이들의 보호효과를 비교한 결과 분획-B-2에 가장 강한 활성이 인정되었다(table 8).

IV. 考 察

肝은 각종 대사기능을 수행하는 중추 기관으로 바이러스, 중독성 약물, 알코올 등으로 인해 肝障碍가 유발될 수 있다. 우리 나라는 B형 肝炎 바이러스의 보균자가 성인의 약 10%에 이르는 것으로 미루어 볼 때 慢性 肝疾患에 대한 보다 효과적인 치료법이 요구되는 실정이다¹³⁾.

韓醫學에서는 疫毒, 勞倦傷, 黃疸, 脇痛, 積聚, 鼓脹 등이 간질환의 범주에 속하며 원인으로서는 濕熱, 飲食不節, 勞逸失常, 情志因素, 感受疫癘之氣 등이 있으며 『素問, 六元正紀大論』에서 “溽暑濕熱相搏 爭于左之上 民病黃疸而爲臃腫” 이라 하였고¹⁴⁾ 『傷寒論』에서 “傷寒汗已 身目爲黃 所以然者 以寒濕在裏不解故也..” 라 하였으며¹⁵⁾ 『金匱要略』에서는 “黃家所得從濕得之” 라고 하여 黃疸의 原因이 濕熱과 관련이 있고 특히 濕을 중요시하고 이에 清熱利濕을 위주로 하여 小便排出에 치료의 主眼點을 두었다¹⁶⁾. 『諸病源候論』에서는 “脾胃有熱 穀氣鬱蒸 因爲熱毒所加 故卒然發黃 心滿氣喘 命在頃刻 故云急黃也” 라고 하여 濕熱이 熱毒으로 轉歸하여 原因이 되었다¹⁷⁾ 『丹溪心法』에서는 “疸不用分其五 同是濕熱” 이라고하여 濕熱을 강조하였다¹⁸⁾.

肝臟의 기능중 해독작용은 체내외에서 생성되거나 유입되어 온 有毒性 산물들이 대부분 脂溶性이므로 이를 肝에서 水溶性으로 바꾸어 주로 소변의 형태로 배출하도록 하는 역할이다. 이는 두 가지 형태로 작용되는데 첫째는 cytochrome P-450계를 주로 이용한

이물질 처리방안이고, 둘째는 肝組織의 고유기능 중의 하나인 bilirubin 대사이 다. 즉, 茵陳은 손상된 간장의 해독작용을 강화시켜 손상된 肝을 회복시키는 것으로 볼 수 있다¹³⁾.

본 연구에서는 이와 같은 인체의 肝疾患을 배경으로 우리나라에서 전통적으로 한방의료 및 민족의학적 분야에 주로 쓰이는 茵陳蒿(Artemisiae Capillaris Fructus, 茵陳蒿) 추출물에서 肝障害 및 염증억제 활성을 가지는 조성물, 분획 및 특성규명을 수행하였다. 茵陳은 菊花科에 속한 다년생 초목인 사철쭉의 전초를 건조한 것으로 異名은 茵陳蒿, 馬先, 綿茵陳 등이 있고 肝, 膽, 脾, 膀胱經에 入하여 脾胃濕熱鬱結을 제거하고 發汗利水하므로 黃疸 傷寒時疾 狂熱 瘧瘧頭痛 頭旋 등의 치료에 응용되고 있다^{19,20,21,22)}. 茵陳은 氣味가 味苦微寒하여 濕熱을 淸淨하고 利痰하며 補肝작용이 있어 慢性性 肝炎과 膽道疾患에 이용되고 있으며 혈청 지질강화작용이 있어 高脂血症에도 활용하고 있다^{23,26)}.

游 등은 病毒性 肝炎의 原因 중 濕을 중요시하여 祛濕을 하는 방법으로 表散 發汗法, 淸熱祛濕法, 淸熱瀉實法, 溫陽滲濕法, 攻下逐水法 등으로 분류하여 임상에 응용하였다²⁷⁾. 肝膽濕熱型 肝疾患에는 淸利肝膽濕熱과 解毒하는 治法이 주로 應用되며^{28,29)} 安 등은 藥物實驗에서 茵陳은 解熱, 利膽, 항바이러스, 脂質降下, 降壓作用이 있다고 하였다³⁰⁾. 또한 茵陳은 解熱 및 強壓, 利尿, 抗微生物作用 등이 있으며 간염예방에도 우수한 효능이 있어 간염환자가 있는 가정이나 이웃에서 예방약으로 복용하면 좋다고 보고되었다^{31,32)}.

이에 茵陳이 간질환의 치료효과를 더욱 높일 수 있다는 점에 着眼하여 여러 가지 방법으로 茵陳을 추출하여 각각의

효능의 정도를 실험하였다. 茵陳의 각 추출물이 CCl₄中毒으로 유발되는 흰쥐의 간손상에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 GOT, GPT, ALP, LDH의 활성도를 측정하였다. 본 연구는 肝炎, 脂肪肝, 肝硬化, 및 肝癌 등에 의한 肝障害에 대해 보호 및 개선효과가 인정되는 전통 천연생약인 蓍科의 茵陳蒿(Artemisiae Capillaris Fructus, 茵陳蒿)의 열수 및 메탄올, 에테르, 부탄올 추출물에 관한 것이다. 茵陳蒿의 열수추출물과 메탄올(methanol : MeOH)추출물, 에테르(ether)추출물, 부탄올추출물(buthanol : BuOH), 에테르 가용분획의 석유에테르(petroleum ether)분획, 석유에테르 불용분획의 실리카젤 크로마토그래피로 분획을 얻었다. 또한, 부탄올 가용분획을 실리카젤 크로마토그래피로 분획1과 분획2를 얻었으며 간보호 효과는 주로 분획-B-2에서 강하게 인정되었다. 즉, 인진호에는 CCl₄ 간장해에 의한 S-GOT, S-GPT, S-ALP의 증가를 억제하는 활성이 있으며, MeOH추출물의 에테르 가용분획과, BuOH 가용분획에 주로 존재하였다.

한편, 독성검사와 간세포계 효소에 대해서는 950 mg/kg의 투여량까지 안전하였으며 복강내 투여후 S-GOT, S-GPT, S-ALP 에는 영향을 미치지 않았다. 또한, 메탄올추출물의 경우 500 mg/kg의 투여량까지 안전하였으며 복강내 투여에 의한 S-GOT, S-GPT, S-ALP 에는 영향이 없었다. 메탄올추출물을 CCl₄에 의한 S-GOT, S-GPT, S-ALP 변화에 대해 500, 300mg/kg 각각의 투여량에서 간장해 보호효과 관련 실험이 Table에서 나타난 것과 같이 시스테아민(cyateamine)에 유사한 보호효과를 나타냈다. 랫트의 CCl₄치리로 유발되는 간실질장해로 생각되는 S-GOT, S-GPT, S-ALP의 혈중 누출에 대하여 시

스테아민이 강한 보호효과가 있다고 알려져 있으나 茵陳蒿의 메탄올추출물의 투여가 시스테아민과 같은 간실질장해 보호물질을 포함하고 있다는 것으로 확인하고 있다. 또한, 茵陳蒿의 메탄올추출물의 투여량이 500mg/kg 과 300mg/kg 에서도 동등한 보호효과가 있었다.

CCl₄치리로 유발되는 간실질장해는 간질환의 동물모델로서 널리 사용되지만 조직학적으로는 바이러스등에 의해 유발되는 사람의 간염(liver inflammation)과는 상당한 차이가 있으며³⁾, 이는 CCl₄치리로 유발되는 간실질장해는 간의 미크로솜에 부착되어 있는 미크로솜(microsome)계 대사효소(metabolic enzyme)들에 의해 CCl₄-자유기의 생성 때문이다. 이 CCl₄-자유기는 carbonyl 유도체를 형성하는 단백질들의 ε-아미노기 또는 SH기와 결합하여 세포활성을 강하게 저해한다. 즉, 세포막의 형태변화와 기능변화를 유발시키는 막지질(membrane lipid)의 과산화(peroxidation)를 유발하는 것으로도 알려져 있으며³⁾, CCl₄유발 간실질 장해에 대한 보호효과는 간기능 보호활성(liver-protective action)이나 해독효과(detoxifying effect)를 의미한다. 따라서, 茵陳蒿의 메탄올추출물, 에테르 및 부탄올추출 분획이 CCl₄치리로 유발되는 간실질 장해에 대한 보호효과가 있음을 증명하였으며 간기능 개선제로서 가능성을 제시하였다. 한방제제에서의 CCl₄치리로 유발되는 간실질 장해에 대한 보호효과 물질에는 thiol 화합물⁴⁾, disulfide 화합물⁵⁾, sesuquiterpenoid⁶⁾ 및 glycyrrhizic acid^{7,8,9)}가 알려져 있으나 茵陳蒿에는 유사한 약리효과를 주는 주요성분으로 상기의 성분들이 포함되어 있을 것으로 사료된다.

결론적으로 전통적으로 간질환치료에

사용되는 쑥과의 인진호(Artemisiae Capillaris Fructus : 茵陳蒿) 추출물을 이용한 간질환 개선제 및 보호제로서 특이적이고 탁월한 기능을 가지는 열수 조추출물, 유기용매인 메탄올, 에테르, 및 부탄올 추출분획의 제조방법에 관한 것으로서 경구투여로 간질환 장애의 보호, 개선 및 치료를 가능하게 한다. 즉, 본 약학적 조성물을 간기능 관련질환인 지방간, 肝炎疾患, 바이러스성 간질환, 알콜성 간질환 등의 치료제로서 이용가능성이 기대된다. 따라서, CCl₄처리로 유발되는 간질환 장애에 대한 보호효과 시험은 일반적으로 약물의 간보호 활성(liver-protective action)이나 해독효과(detoxifying effect)를 의미한다고 할 수 있다.

이상의 결과로부터 茵陳蒿에 랫트의 CCl₄처리 肝障害에 의해 S-GOT, S-GPT, S-ALP의 혈중증가를 유의성 있게 보호하는 활성이 있으며, MeOH추출물의 에테르 가용분획과, BuOH 가용분획에 활성이 강한 것으로 확인되었다.

V. 結 論

1. 茵陳蒿(Artemisiae Capillaris Fructus, 茵陳蒿) 열수 抽出物은 肝障害 保護活性을 가지며, 이를 더 세분획한 메탄올 추출물, 에테르 가용분획 抽出物, 부탄올 가용분획 抽出物, 석유에테르 불용분획 抽出物에서 강한 肝障害 保護活性을 갖는다.

2. 茵陳蒿의 에테르 가용분획 抽出物을 실리카젤 크로마토그래피로 세분획한 용출물질과 부탄올 가용분획 抽出物의 실리카젤 크로마토그래피 분획물질이 실질적인 肝障害 保護活性을 갖는 것으로 사료되었다.

VI. 參考文獻

1. Komiya T, Tsukui M, Oshio H. Studies on "Inchinko." I. Capillarisin, a new choleric substance. *Yakugaku Zasshi* 1976 ; 96 : 841-854.
2. Okuno I, Uchida K, Nakamura M, Sakurawi K. Studies on choleric constituents in Artemisia capillaris THUNB. *Chem Pharmacol Bull* 1988 ; 36 : 769-775
3. Yamahara J, Kobayashi G, Matsuda H, Kaayama T, Fujimura H. Vascular dilatory action of Artemisia capillaris bud extracts and their active constituent. *J Ethnopharmacol* 1989 ; 26 : 129-136
4. Yamahara J, Kobayashi G, Matsuda H, Iwamoto M, Fujimura H. Vascular dilatory action of the Chinese crude drug II. Effects of scoparone on calcium mobilization. *Chem Pharmacol Bull* 1989 ; 37 : 485-489.
5. Yamahara J, Kobayashi G, matsuda H, Katayama T, Fujimura H. The effect of scoparone, a coumarin derivative isolated from the Chinese crude drug Artemisiae capillaris flos, on the heart. *Chem Pharmacol Bull* 1989 ; 37 : 1297-1299.
6. Imai K. Studies on the essential oil of Artemisia capillaris Thunb. III. Antifungal activity of the essential oil. (3). Structure of antifungal principles, capillin. *Yakugaku Zasshi* 1957 ; 76 : 405-408
7. Kiso Y, Sasaki K, Oshima Y, Hikino H. Liver-protective drugs. 5. Validity of the oriental medicines. Part 42. Structure of arcapillin, an antihepatotoxic principle of Artemisia capillaris herbs. *Heterocycles* 1982 ; 19 : 1615-1617
8. Akahori A, Kagawa K, Okuno I. Determination of scoparone, capillarin and capillin in the crude drug "Inchinko." *Shoyakugaku Zasshi* 1978 ; 32 : 177-184
9. Miyazawa M, kameoka H. The essential oil of Artemisia capillaris. *Phytochemistry* 1977 ; 16 : 1054-1057
10. 김철호, 김종대, 박원환, 진연호, 정성욱,

대한민국 특허(특허출원번호 99-17755호). 1999. 3. 6.

11. Okuno I, Kagawa K, Noro Y, Namba T. Pharmacognostical studies on the crude drug Inchinko in Japan(VI). Seasonal variation in chemical constituents of Artemisia capillaris THUNB. *Shoyakugaku Zasshi* 1989 ; 37 : 199-203
12. Wang X, Saito K, Kano Y. On the evaluation of the preparation of Chinese medicinal prescripts. VII. HPLC analysis of the componests in Inchinkoto and Inchingoreisan. *Shoyakugaku Zasshi* 1993 ; 47 : 243-248
13. 전국한의과대학 肝系內科學教授 : 간계내 과학, 동양의학연구원출판부, 서울, 1989 ; 71-84, 182-184
14. 王琦 : 黃帝內經素問今釋, 成輔社, 서울, 1983 ; 57, 130-132
15. 張仲景 : 仲景全書, 集文書局, 臺北, 中華 72년 ; 394-395
16. 李克光 主編 : 金 要略譯釋, 上海科學技術出版社, 上海, 1995 ; 484-511
17. 巢元方 : 諸病源候論, 人民衛生出版社, 北京, 1983 ; 385-404
18. 朱震亨 : 丹溪心法心要, 山東科學技術出版社, 1985 ; 65-67
19. 黃宮繡 : 本草求真, 宏業書局, 1987 ; 151 ; 99
20. 陳嘉謨 : 本草蒙筌, 人民衛生出版社, 1988 ; 127 ; 56
21. 唐慎微 : 證類本草, 華夏出版社, 1993 ; 205
22. 孫星衍 編註 : 神農本草經, 文光圖書有限公司印行, 1979 ; 81
23. 金光湖, 文濬典 : 茵陳五 散의 간질환 치료효과에 관한 연구, 慶熙大學校論文集, 1978 ; 1 : 1-8
24. 金秉雲, 崔榮植, 金德鎬, 禹弘植 : 血液流變과 증풍유발에 관한 고찰, 서울, 大韓韓醫學會誌, 1988 ; 9(2) : 87-97
25. 金定濟, 金賢濟, 安秉國, 洪元植, 金完熙, 李尙仁 : 茵陳五 散의 치료효과에 관한 실험적 연구, 慶熙大學校論文集, 1978 ; 1 : 15-18
26. 朴東源 : 茵陳蒿湯 투여방법이 CCl₄중독 및 家兔의 간기능에 미치는 영향, 慶熙大學校 大學院, 1977 ; 2 : 32-43
27. 游建閔, 周建 : 淺淡濕與病毒性肝炎, 浙江中醫學院學報, 1994 ; 18(2) : 10-11
28. 金永勳 : 晴崗醫鑑, 新光文化社, 1990 ;

205

29. 王壽生：肝硬化腹水辨治一得，上海中醫藥雜誌，1982；23
30. 安德均，李尙仁，辛民教，盧昇鉉，李暎鍾，

金先熙：漢藥臨床應用，서울，成輔社，1982；79, 105, 177

31. 新文豐出版公司編：新編中藥大辭典，臺北，新文豐出版社，中華70年；566-571，

1593-1596, 2525

32. 陳存仁：圖設韓方醫藥大辭典，서울，東都文化社，1984；125-129, 277