

Bergenin 및 Acetylbergenin의 사염화탄소 유발 간독성에 대한 치료효과

임화경 · 김학성* · 최종원¹
충북대학교 약학대학, ¹경성대학교 약학대학

Therapeutic Effects of Bergenin and Acetylbergenin on Carbon Tetrachloride-Induced Hepatotoxicity in Rats

Hwa-Kyung LIM, Hack-Seang KIM*, Jongwon CHOI¹
College of Pharmacy, Chungbuk National University, Cheongju 361-763, Korea
College of Pharmacy, Kyungsung University, Pusan 608-736, Korea

(Received November 5, 2000; accepted December 5, 2000)

Abstract – Bergenin is a C-glucoside of 4-O-methyl gallic acid that has been isolated from the cortex of *Mallotus japonicus* (Euphorbiaceae). Acetylbergenin was synthesized by acetylation from bergenin to increase lipophilic and physiological activities. The therapeutic effects of bergenin and acetylbergenin were evaluated against carbon tetrachloride (CCl₄)-induced hepatotoxicity in rats. Bergenin and acetylbergenin were administered orally once daily for successive 5 days, after the intraperitoneal injection of a mixture 0.5 ml/kg of CCl₄ in olive oil (1 : 1). The substantially elevated serum enzymatic activities of alanine/aspartate aminotransferase, sorbitol dehydrogenase and γ -glutamyltransferase induced by CCl₄ were restored towards normalization by posttreatment with bergenin and acetylbergenin. Bergenin and acetylbergenin also significantly prevented the elevation of hepatic malondialdehyde formation and depletion of glutathione content induced by CCl₄ in a dose dependent fashion. In addition, the decreased activities of glutathione S-transferase and glutathione reductase were restored towards normalization. These results suggest that therapeutic effects of bergenin and acetylbergenin may be related complex mechanisms that involve prevention of lipid peroxidation and preservation of hepatic GSH. The results of this study clearly indicate that bergenin and acetylbergenin have potent hepatotherapeutic action against CCl₄-induced hepatotoxicity in rats. In addition, acetylbergenin 50 mg/kg showed almost the same levels of hepatoprotective activity as those of bergenin 100 mg/kg, indicating the fact that lipophilic acetylbergenin is more effective in the hepatoprotective action against CCl₄ than bergenin.

Key words □ Bergenin, acetylbergenin, *Mallotus japonicus*, hepatoprotective effects, carbon tetrachloride

예덕나무피(Malloti Cortex)는 예덕나무(*Mallotus japonicus* Mueller Agroviensis, 대극과 Euphorbiaceae)의 수피(樹皮)를 건조한 것이다. 예덕나무피엑스는 현재 정장제로 사용되고 있으며(생약연구회지, 1994; 일본약국방해설서, 1996), 항위궤양작용 및 항염증작용(喜多, 1971)이 있는 것으로 알려져 있다. 독성이 없을 뿐만 아니라 일반약리작용 및 태자에 대한 영향(關田 등, 1979)도 없는 것으로 보고된 바 있다. Bergenin은 예덕나무피엑스의 활성성분으로 항위궤양작용(Okada 등, 1973)외에 항염작용(Swamalakshmi 등, 1984), 항고지혈작용(Jahromi 등, 1992) 등이 있고, 급성, 아급성 및 만성 독성 시험에도 독성(岡田 등, 1975)이 거의 없는 것으로 알려져 있다. 저자 등은 예덕나무피엑스가 사염화탄소 및 갈락토사민으로 유발된 간독성에 보호효과가 있음을

보고하였다(Lim 등, 1999). 예덕나무피엑스의 활성성분인 bergenin은 사염화탄소 및 갈락토사민으로 유발한 일차 배양한 흰쥐의 간세포 독성에 간세포 보호효과가 있다고 보고한 바 있다(Kim 등, 2000; Lim 등, 2000). 한편, 일반적으로 지질용해도가 큰 약물은 세포막을 통해 쉽게 흡수되어 생리적 활성을 증가시키는 것으로 알려져 있다. Acetylbergenin은 지질용해도와 생리적 활성을 증가시키기 위해 예덕나무피엑스로부터 추출된 bergenin을 아세틸화하여 합성한 것이다. 또한 예덕나무피엑스의 성분인 bergenin과 그 유도체인 acetylbergenin이 일차배양한 흰쥐의 간세포에도 간보호 효과가 있음을 밝혔다(Kim 등, 2000). 본 연구는 이들의 간질환 치료제 개발에 대한 일련의 연구로서 예덕나무피엑스의 활성성분인 bergenin 및 그 유도체인 acetylbergenin의 간 보호작용 및 그 기전을 규명하고자 하였다. 흰쥐에 사염화탄소로 독성을 유발시킨 후 bergenin

*To whom correspondence should be addressed.

및 acetylbergenin을 투여하여 혈중의 생화학적 변화 및 간조직의 효소학적인 변동을 통해서 간보호 효과를 측정하였다.

실험방법

실험동물

삼육 실험동물에서 구입한 150 ± 20 g의 Sprague-Dawley 계 흰쥐를 최소한 일주일 이상 본 동물실에서 일정한 조건(온도 : $20 \pm 2^\circ\text{C}$, 습도 : 60%, 명암 : 12시간 light/dark cycle)에서 적응시킨 후 실험에 사용하였으며, 8마리를 한 군으로 하였다.

시료의 제조

예덕나무는 충북 속리산에서 채집하여 충북대 이경순 교수로부터 감정 후 예덕나무피를 음건하고 세절하였다. 건조한 예덕나무피 조말 1kg에 증류수를 10L를 가하고 2시간씩 2회, 3회째에는 5L를 가하고 2시간 $90 \sim 100^\circ\text{C}$ 수욕상에서 가온 추출하고 여과한 다음 여액을 수욕상(60°C)에서 감압농축건조(<10 mmHg)하여 예덕나무피엑스 160 g(16%)을 얻었다(일본약국방외의약품규격, 1993).

Bergenin의 분리

예덕나무피엑스(130 g)를 메탄올에 용해하여 불용성 부분을 여과 제거하고 여액을 감압농축한 후 silica gel column chromatography[chloroform:methanol(4 : 1, v/v)]로 정제한 후 이를 재결정하여 순수한 bergenin(19.5 g; 15%)을 얻었다(Hay and Haynes, 1958).

Acetylbergenin의 합성

Bergenin 10 g을 acetic acid anhydrate 500 ml와 dry pyridine 100 ml에 용해하여 수욕상에서 6시간 반응시키고 여과한 다음 여액을 수욕상에서 감압농축건조한 후 benzene으로 재결정하여 acetylbergenin 12 g을 얻었다(Ramaiah 등, 1979). Bergenin과 acetylbergenin은 10% CMC에 유화시켜 경구로 투여하였다.

시료투여 및 사염화탄소 간독성 유발

실험시작(0시간)과 12시간 후에 CCl_4 를 동량의 올리브유에 용해하여 0.5 ml/kg의 용량으로 복강투여하고 최초 CCl_4 투여 후 24시간부터 bergenin은 50, 100 및 200 mg/kg/day용량으로, acetylbergenin은 25, 50 및 100 mg/kg/day용량으로 5일간 경구투여하였다. Bergenin 및 acetylbergenin을 최종투여 24시간 경과 후에 처치하였다. 실험동물은 실험전 8시간 동안 사료를 제거하고 물만 섭취케 하였다.

효소원조제

흰쥐를 ether로 마취시킨 후 복부를 절개하고 복부 대동맥에서 혈액을 채취하여 혈청을 분리하여 생화학적 측정에 사용하였으며 생리식염수를 관류한 후 채취한 간은 4배량 정도의 인산완충액(pH 7.5)으로 마쇄하여 homogenate를 만들었다. 이 homogenate를 1차 원심분리($600 \times g$, 10분)하여 핵 및 미미쇄분을 제거한 상등액을 2차 원심분리($10,000 \times g$, 20분)하여 mitochondrial fraction을 제거한 후 상등액은 다시 $105,000 \times g$ 로 1시간 원심분리하여 그 상등액(cytosolic fraction)을 효소원으로 사용하였다.

혈액성분의 측정

Alanine/aspartate aminotransferase(ALT/AST)의 활성은 Reitman과 Frankel(1957)의 방법에 따른 kit시약(아산제약)으로 실시하였다. Sorbitol dehydrogenase(SDH)의 활성은 Gerlach(1965)의 방법에 따른 kit시약(Sigma, USA), γ -glutamyltransferase(γ -GT)의 활성은 Szasz(1969)의 방법에 따른 kit시약(아산제약)으로 측정하였다.

간효소활성의 측정

간조직중 glutathione(GSH)과 지질과산화물(malondialdehyde; MDA) 함량 측정은 각각 Ellman법(1959)과 Ohkawa법(1979)에 준하여 측정하였다. Cytosolic fraction중 glutathione S-transferase(GST) 활성 측정은 Habig(1974)등의 방법, glutathione reductase(GR) 활성은 Mize와 Langdon(1962)의 방법에 준하여 측정하였다.

단백질의 정량 및 통계처리

각 효소원 단백질 정량은 bovine serum albumin(Sigma Fr. IV)을 표준품으로 하여 Lowry 등(1951)의 Phenol 시약법에 따랐으며, 실험결과는 평균치 \pm 표준편차로 표시하였고 통계적 유의성은 Duncan's new multiple range test를 이용하였다.

실험결과

ALT 및 AST 활성

ALT 활성은 CCl_4 대조군의 경우 88.9 및 94.4 KA unit/ml을 나타내어 정상군에 비해 약 2.5배 증가하였다. Bergenin 투여군은 50, 100, 200 mg/kg에서 각각 68.6, 71.3, 65.7 KA unit/ml로 CCl_4 대조군에 비해 유의성 있는 억제를 나타내어 39.0%, 33.9%, 44.6%의 CCl_4 유발 간독성에 치료효과를 나타내었다. 또한 acetylbergenin 25, 50, 100 mg/kg을 투여한 군은 각각 73.8, 70.0, 67.1 KA unit/ml로 36.9%, 43.7%, 48.8%의 CCl_4 유발 간독성에 치료효과를 나타내었다(Table I). AST 활성은 CCl_4 대조군은

Table I. Effects of bergenin (B) and acetylbergenin (AB) on alanine/aspartate aminotransferase (ALT/AST), sorbitol dehydrogenase (SDH) and γ -glutamyltransferase (γ -GT) in carbon tetrachloride (CCl₄)-intoxicated rats

Group	ALT ¹⁾	AST ²⁾	SDH ³⁾	γ -GT ⁴⁾
Normal	36.9 ± 5.57 ^a	57.3 ± 7.46 ^a	16.8 ± 2.37 ^a	28.4 ± 4.26 ^a
CCl ₄ control	88.9 ± 6.71 ^b	175.9 ± 20.53 ^b	59.8 ± 6.65 ^b	210.8 ± 20.59 ^b
B50 mg/kg+CCl ₄	68.6 ± 7.34 ^c (39.0%)	94.6 ± 13.98 ^c (68.6%)	30.4 ± 5.03 ^c (68.4%)	100.8 ± 14.98 ^c (60.3%)
B100 mg/kg+CCl ₄	71.3 ± 6.20 ^c (33.9%)	85.5 ± 12.74 ^c (76.2%)	25.4 ± 2.08 ^d (80.0%)	120.9 ± 12.08 ^d (49.3%)
B200 mg/kg+CCl ₄	65.7 ± 8.29 ^c (44.6%)	80.9 ± 13.00 ^c (80.1%)	30.5 ± 3.76 ^c (68.1%)	98.8 ± 15.04 ^c (61.4%)
Normal	38.5 ± 3.49 ^a	55.7 ± 2.78 ^a	18.9 ± 0.67 ^a	26.5 ± 1.72 ^a
CCl ₄ control	94.4 ± 5.05 ^b	176.7 ± 5.47 ^b	67.3 ± 2.55 ^b	218.3 ± 13.50 ^b
AB25 mg/kg+CCl ₄	73.8 ± 5.24 ^c (36.9%)	95.0 ± 4.37 ^{c,d} (67.5%)	44.2 ± 3.65 ^c (47.7%)	105.2 ± 8.94 ^c (59.0%)
AB50 mg/kg+CCl ₄	70.0 ± 6.21 ^{c,d} (43.7%)	98.0 ± 2.62 ^c (65.0%)	43.5 ± 3.07 ^c (49.2%)	98.0 ± 3.87 ^c (62.7%)
AB100 mg/kg+CCl ₄	67.1 ± 3.76 ^d (48.8%)	91.0 ± 5.15 ^d (70.8%)	41.9 ± 2.27 ^c (52.5%)	97.1 ± 3.64 ^c (63.2%)

The data are expressed as a Mean S.D. (n=8). The values in the parenthesis are % of protection that is calculated as 100 (values of CCl₄ control-values of sample)/(values of CCl₄ control-values of normal). The values having the same superscript (a, b, c, d) are not significantly different each other by Duncan's new multiple range test (p<0.05).

Units: ^{1),2)}KA unit/ml, ³⁾U/ml, ⁴⁾mU/ml.

175.9 및 176.7 KA unit/ml을 나타내어 정상군에 비해 약 3배 증가하였고, bergenin 투여군은 50, 100, 200 mg/kg에서 각각 94.6, 85.5, 80.9 KA unit/ml로 68.6%, 76.2%, 80.1%의 치료효과를 보였고, acetylbergenin 25, 50, 100 mg/kg 투여군은 각각 95.0, 98.0, 91.0 KA unit/ml로 67.5%, 65.0%, 70.8%의 CCl₄ 유발 간독성에 치료효과를 나타내었다(Table I).

SDH 및 γ -GT 활성

CCl₄대조군은 SDH의 효소활성이 정상군에 비해 각각 약 3배 증가하여 CCl₄에 의한 간독성을 확인하였고, bergenin 50, 100, 200 mg/kg 투여군과 acetylbergenin 25, 50, 100 mg/kg 투여군은 SDH활성을 유의성 있게 감소시켜 각각 68.4%, 80.0%, 68.1% 및 47.7%, 49.2%, 52.5%까지 간독성에 치료효과를 나타내었다(Table I). CCl₄대조군은 γ -GT의 효소활성이 정상군에 비해 각각 7.5배 증가하여 CCl₄에 의한 간독성을 확인하였고, bergenin 50, 100, 200 mg/kg 투여군과 acetylbergenin 25, 50, 100 mg/kg 투여군은 γ -GT활성을 유의성 있게 감소시켜 각각 60.3%, 49.3%, 61.4% 및 59.0%, 62.7%, 63.2%까지 간독성에 치료효과를 나타내었다(Table I).

지질과산화물 함량

간조직 중 MDA 함량은 CCl₄대조군은 58.8 및 64.4

nmole/g of tissue로 정상군에 비해 약 3배 증가하였다. Bergenin 50, 100, 200 mg/kg 투여군은 31.4, 35.4, 29.6 nmole/g of tissue를 보여 71.2%, 60.8%, 75.8%까지 CCl₄에 의한 간독성에 유의성 있는 치료효과를 나타내었고, acetylbergenin 25, 50, 100 mg/kg 투여군은 32.2, 31.3, 31.0 nmole/g of tissue를 보여 72.7%, 74.7%, 75.4%까지 간독성에 유의성 있는 치료효과를 나타내었다(Table II).

GSH 함량

간조직 중 GSH 함량은 CCl₄대조군은 2.78 및 2.36 mole/g of tissue로 정상군에 비해 약 2.4배 감소하였고, bergenin 50, 100, 200 mg/kg 투여군은 4.37, 4.40, 4.51 mole/g of tissue를 보여 59.6%, 60.7%, 64.8%까지 CCl₄에 의한 간독성에 유의성 있는 치료효과를 나타내었고, acetylbergenin 25, 50, 100 mg/kg 투여군은 4.01, 4.55, 4.67 mole/g of tissue를 보여 51.1%, 67.8%, 71.5%까지 간독성에 유의성 있는 치료효과를 나타내었다(Table II).

GST 및 GR 활성

GST 활성은 CCl₄대조군의 경우 117.7 및 112.1 nmole/min/mg protein을 나타내어 정상군에 비해 약 2배 감소하였다. Bergenin 투여군은 50, 100, 200 mg/kg에서 CCl₄대조군에 비해 유의성 있는 억제를 나타내어 각각 54.7%, 60.3%, 62.6%의 치료효과를 나타내었다. 또한 acetylber-

Table II. Effects of bergenin (B) and acetylbergenin (AB) on levels of malondialdehyde (MDA) and glutathione(GSH), and activities of glutathione S-transferase (GST) and glutathione reductase (GR) in carbon tetrachloride (CCl₄)-intoxicated rats

Group	MDA	GSH	GST	GR
Normal	20.3 ± 4.51 ^a	5.45 ± 0.62 ^a	236.9 ± 21.10 ^a	25.8 ± 2.46 ^a
CCl ₄ control	58.8 ± 7.42 ^b	2.78 ± 0.54 ^b	117.7 ± 15.66 ^b	14.5 ± 1.41 ^b
B50 mg/kg+CCl ₄	31.4 ± 5.59 ^{c,d} (71.2%)	4.37 ± 0.46 ^c (59.6%)	182.9 ± 16.31 ^c (54.7%)	19.8 ± 1.78 ^c (46.9%)
B100 mg/kg+CCl ₄	35.4 ± 6.93 ^c (60.8%)	4.40 ± 0.56 ^c (60.7%)	189.6 ± 16.61 ^c (60.3%)	20.3 ± 1.47 ^c (51.3%)
B200 mg/kg+CCl ₄	29.6 ± 7.75 ^d (75.8%)	4.51 ± 0.38 ^c (64.8%)	192.3 ± 17.52 ^c (62.6%)	21.6 ± 1.42 ^c (62.8%)
Normal	20.1 ± 1.49 ^a	5.59 ± 0.25 ^a	267.2 ± 15.66 ^a	25.9 ± 2.50 ^a
CCl ₄ control	64.4 ± 3.87 ^b	2.36 ± 0.27 ^b	112.1 ± 11.14 ^b	14.1 ± 2.70 ^b
AB25 mg/kg+CCl ₄	32.2 ± 3.13 ^c (72.7%)	4.01 ± 0.34 ^c (51.1%)	209.7 ± 16.75 ^c (62.9%)	20.8 ± 2.03 ^c (56.8%)
AB50 mg/kg+CCl ₄	31.3 ± 1.96 ^c (74.7%)	4.55 ± 0.39 ^d (67.8%)	219.7 ± 10.36 ^c (69.4%)	21.4 ± 2.51 ^c (61.9%)
AB100 mg/kg+CCl ₄	31.0 ± 2.04 ^c (75.4%)	4.67 ± 0.18 ^d (71.5%)	219.3 ± 14.90 ^c (69.1%)	22.5 ± 2.03 ^c (71.2%)

The data are expressed as a Mean S.D. (n=8). The values in the parenthesis are % of protection that is calculated as 100 (values of CCl₄ control-values of sample)/(values of CCl₄ control-values of normal). The values having the same superscript (a, b, c, d) are not significantly different each other by Duncan's new multiple range test (p<0.05).

Units: ¹)nmole/g of tissue, ²)mole/g of tissue, ³)GSH formed nmole/min/mg protein, ⁴)CDNB nmole/min/mg protein

genin 25, 50, 100 mg/kg을 투여한 군은 62.9%, 69.4%, 69.1%의 치료효과를 나타내었다(Table II). GR 활성은 CCl₄대조군은 14.5 및 14.4 nmole/min/mg protein을 나타내어 정상군에 비해 약 2배 감소하였고, bergenin 투여군은 50, 100, 200 mg/kg에서 각각 46.9%, 51.3%, 62.8%의 치료효과를 보였고, acetylbergenin 25, 50, 100 mg/kg 투여군은 각각 56.8%, 61.9%, 71.2%의 CCl₄ 유발 간독성 치료효과를 나타내었다(Table II).

고 찰

ALT, AST, SDH 및 γ -GT는 간질환의 진단에 널리 사용되는 효소로 혈청 중 AST와 ALT는 간독성으로 인해 간세포의 괴사와 간조직의 파괴가 진행됨에 따라 효소가 혈중으로 유리되어 혈장내에서 활성이 증가한다(Plaa and Charbonneau, 1994). 혈청 SDH 및 γ -GT는 간세포의 변성이나 괴사를 반영하는 효소로서 잠재성 간장애의 분류 및 급성 간염 발병의 조기진단에 필수적인 요소로서 간조직 손상시 다량 혈중으로 유출되어 그 활성이 증가되는 것으로 알려져 있다(Asada and Galambos, 1963; Whitfield 등, 1972). 본 연구에서는 CCl₄로 간독성을 유발한 후 bergenin 및 acetylbergenin을 투여하였더니 증가된 효소활성을 모두 유의성 있게 감소시켰다. 이는 간세포의 괴사를 억제함으로써 혈청 중으로 유리된 transaminase를 억제하고, 간조직의 손

상이나 간 세포막을 안정화시켜서 나타나는 결과가 아닌가 생각된다.

CCl₄에 의한 간독성기전은 생체막의 활성소포체에 존재하는 cytochrome P-450 system에 의하여 활성대사물인 trichloromethyl free radical(\cdot CCl₃)로 대사되거나, \cdot CCl₃가 O₂분자와 결합하여 trichloromethyl peroxy radical(\cdot OCCl₃)로 되어 세포막의 불포화지방산을 과산화시킴으로써 막의 구조와 기능을 파괴한다고 하였다(Noll and de Groot, 1984). 한편 이러한 반응성이 높은 radical들은 cytochrome P-450 자체와도 결합하여 소포체내의 이들 효소들을 파괴시킨다(Gravela 등, 1979; Ballantyne 등, 1993).

즉 독성물질 등의 여러 가지 인자에 의하여 생성된 oxygen radical과 반응한 불포화지방산은 불포화지방산의 radical이 되고 산소와 결합하여 hydroperoxide를 생성하며 trien 이상의 불포화지방산은 hydroperoxide, endoperoxide 및 polyperoxide 등과 같은 지질과산화물이 생성되어 malondialdehyde(MDA)로 분해된다. 이에 근거하여(Johansson and Ingelman-Sundberg, 1985; Recknagel 등, 1973; Butler, 1990) 지질과산화의 지표물질인 MDA 생성량을 측정할 결과 bergenin 및 acetylbergenin은 CCl₄대조군에 비해 유의성 있는 감소를 보여 oxygen free radicals 과다생성으로 인한 조직손상을 회복할 수 있다고 사료된다.

간에서의 glutathione은 단백질이나 DNA합성, amino acid의 이동 반응 및 thiol기의 저장 등과 같이 생물학적인

중요한 여러 가지 반응에 직접 관여한다. 여러 가지 해독반응에서 체내에서 일차적으로 산화된 대사물을 포함하는 과정에서 내인성 반응체인 glutathione을 이용하여 체내의 독성물질을 전이 분해시키는 glutathione S-transferase(GST)의 역할을 생각할 수 있다(Chance 등, 1979; Matharoo 등, 1989; Ploemen 등, 1990; Vos and van Bladeren, 1990). 공격성 중간체의 해독화 작용에 관여하는 GST 효소활성은 bergenin 및 acetylbergenin 투여군에서 CCl₄ 대조군에 비해 유의성 있는 증가를 보임으로서 간세포보호작용에 영향을 미치는 것으로 생각된다.

친전자성 물질들과 활성산소 및 과산화지질의 최종 해독 과정에는 필연적으로 glutathione이 요구되며 이 물질의 세포내 함량 유지에는 합성계 효소와 해독반응 후 생성되는 산화형 glutathione의 glutathione reductase가 관여하고 있다. Bergenin 및 acetylbergenin 투여 후 CCl₄에 의한 glutathione의 함량 감소를 경감시키는 기전을 규명할 목적으로 GR의 활성을 측정된 결과 CCl₄ 대조군보다 bergenin 및 acetylbergenin을 후투여함으로써 효소 활성이 현저히 증가되었다. 이상의 결과로 보아 GST의 활성이 CCl₄의 투여로 현저히 억제되던 것이 예덕나무피엑스의 투여로 증가되는 현상은 간 조직중의 glutathione의 함량 변동에 의하여 나타나는 것으로 생각되며 glutathione의 함량의 조절은 GR의 활성변동에 의하여 조절되고 있는 것으로 사료된다.

한편, 본 연구에서는 CCl₄로 유도되는 간독성에 대하여 acetylbergenin이 bergenin보다 상대적으로 높은 치료효과를 나타내었다. 이러한 결과는 지질용해도가 높은 acetylbergenin이 세포막의 인지질을 통해 쉽게 흡수되어 높은 활성을 나타낸다고 생각된다.

이러한 결과를 종합하여 볼 때 bergenin 및 acetylbergenin에 의한 간독성의 치료작용 기전은 glutathione을 매개로 한 해독과정에 관여하는 GST 및 생체내에서 glutathione의 함량 유지에 관여하는 glutathione reductase의 활성 유도작용에 기인되어 나타나는 것으로 생각되며, 이에 의해 유발되는 지질과산화의 생성을 예방할 수 있을 것으로 추측된다. 또한 CCl₄ 유발 간독성에 bergenin 보다는 그 유도체인 acetylbergenin이 더 높은 치료효과가 있었음을 확인할 수 있었다.

참고문헌

Asada, M. and Galambos, R. J. (1963). Sorbitol dehydrogenase and hepatocellular injury: an experimental and clinical study. *Gastroenterology* **44**, 578-587.
 Ballantyne, B., Marrs, T. and Turner, P. (1993). In *General & Applied Toxicology*, Vol. 1, pp. 112, 619-662, Stockton Press, New York.
 Butler, T. C. (1990). Reduction of carbon tetrachloride *in vivo* and reduction of carbon tetrachloride and chloroform in vit

개 by tissues and tissue constituents. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **134**, 311-319.
 Chance, B., Sies, H. and Boveris, A. (1979). Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiol. Rev.* **59**, 527-605.
 Ellman, G. L. (1959). Tissue sulfhydryl group. *Arch. Biochem. Biophys.* **82**, 70-77.
 Gerlach, U. (1965). Sorbitol dehydrogenase. In *Methods of Enzymatic Analysis* (Bergmyer, H.U., Ed), pp. 761-767, Elsevier, New York.
 Gravela, E., Albano, E., Dianzani, M., Poli, G. and Slater, T. (1979). Effects of carbon tetrachloride on isolated rat hepatocytes. *Biochem. J.* **178**, 509-512.
 Habig, W. H., Pabst, M. J. and Jakoby, W. B. (1974). Glutathione S-transferase: The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J. Biol. Chem.* **249**, 7130-7139.
 Hay, J. E. and Haynes, L. J. (1958). Bergenin, a C-glycopyranosyl derivative of 4-O-methylgallic acid. *J. Chem. Soc.* 2231-2238.
 Jahromi, M. A. F., Chansouria, J. P. N. and Ray, A. B. (1992). Hypolipidaemic activity in rats of bergenin, the major constituent of *Flueggea microcarpa*. *Phytother. Res.* **6**, 180-183.
 Johansson, I. and Ingelman-Sundberg, M. (1985). Carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation dependent on an ethanol-inducible form of rabbit liver microsomal cytochrome P-450. *FEBS Letters* **183**, 265-269.
 Kim, H. S., Lim, H. K., Chung, M. W. and Kim, Y. C. (2000a). Antihepatotoxic activity of bergenin, the major constituent of *Mallotus japonicus*, on carbon tetrachloride-intoxicated hepatocytes. *J. Ethnopharmacol.* **69**, 79-83.
 Kim, H. S., Lim, H. K., Lee, K. S., Chung, M. W., Jang, C. G. and Oh, S. (2000b) Protective effects of bergenin derivatives against intoxication of rat hepatocytes by carbon tetrachloride and D-galactosamine. *J. Pharm. Pharmacol.* submitted.
 Klimczak, J., Wisniewska-Knypl, J. M. and Kolakowski, J. (1984). Stimulation of lipid peroxidation and heme oxygenase activity with inhibition of cytochrome P-450 monooxygenase in the liver of rats repeatedly exposed to cadmium. *Toxicology* **32**, 267-276.
 Lim, H. K., Kim, H. S., Choi, H. S. and Choi, J. W. (1999). Protective and therapeutic effects of Malloti Cortex extract on carbon tetrachloride- and galactosamine-induced hepatotoxicity in rats. *J. Appl. Pharmacol.* **7**, 35-43.
 Lim, H. K., Kim, H. S., Chung, M. W. and Kim, Y. C. (2000). Protective effects of bergenin, the major constituent of *Mallotus japonicus*, on D-galactosamine-intoxicated rat hepatocytes. *J. Ethnopharmacol.* **70**, 69-72.
 Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. and Randall, R. J. (1951). Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* **193**, 265-275.
 Matharoo, B., Faulder, G. C. and Strange, R. C. (1989). Alpha, mu and pi glutathione S-transferases: species (*Talpa europaea*) differences in their expression. *Comp. Biochem. Physiol. B* **94**, 343-347.
 Mize, C. E. and Langdon, R. G. (1962). Hepatic glutathione

- reductase: I. Purification and general kinetic properties. *J. Biol. Chem.* **237**, 1589-1595.
- Noll, T. and de Groot, H. (1984). The critical steady-state hypoxic conditions in carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation in rat liver microsomes, *Biochim. Biophys. Acta.* **795**, 356-362.
- Ohkawa, H., Ohishi, N and Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal. Biochem.* **95**, 351-358.
- Okada, T., Suzuki, T., Hasobe, S. and Kisara, K. (1973). Bergenin 1. Antiulcerogenic activities of bergenin. *Nippon Yakurigaku Zasshi-Folia Pharmacologica Japonica* **69**(2), 369-378.
- Plaa, G. L. and Charbonneau, M. (1994). Detection and evaluation of chemically induced liver injury. In *Principles and Methods of Toxicology* (Hayes, A.W., Ed), pp. 839-870, Raven Press., New York.
- Ploemen, J. H., van Ommen, B. and van Bladeren, P. J. (1990). Inhibition of rat and human glutathione S-transferase isoenzymes by ethacrynic acid and its glutathione conjugate. *Biochem. Pharmacol.* **40**, 1631-1635.
- Ramaiah, P. A., Row, L. R., Reddy, D. S., Anjaneyulu, A. S. R., Ward, R. S. and Pelter, A. (1979) Isolation and characterization of bergenin derivatives from *Macaranga peltata*. *J. Chem. Soc.* 2313-2316.
- Recknagel, R. O. and Glende, E. A. Jr. (1973). Carbon tetrachloride hepatotoxicity: an example of lethal cleavage. *CRC Crit. Rev. Toxicol.* **2**, 263-297.
- Reitman, S. and Frankel, S. (1957). A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. *Am. J. Clin. Pathol.* **28**, 56-63.
- Swarnalakshmi, T., Sethuraman M. G., Sulochana, N. and Arivudainambi, R. (1984) A note on the antiinflammatory activity of bergenin *Curr. Sci.*, **53**(17), 917.
- Szasz, G. (1969). A kinetic photometric method for serum γ -glutamyltranspeptidase. *Clin. Chem.* **15**, 124-136.
- Vos, R. M. and van Bladeren, P. J. (1990). Glutathione S-transferase in relation to their role in the biotransformation of xenobiotics. *Chem. Biol. Interact.* **75**, 241-265.
- Whitfield, J. B., Pounder, R. E., Neale, G. and Moss, D. W. (1972). Serum γ -glutamyl traspeptidase activity in liver disease. *Gut* **13**, 702-708.
- 岡田勉 등 (1975). 基礎와 臨床, **9**(5), pp. 96-106, 日本.
- 關田潔 등 (1979). 日本新藥株式會社 資料 P 1-6.
- 생약연구회저 (1994). 현대생약학, pp.185-186, 학명사.
- 일본약국방해설서 (1996). D-4, P 1-3, 광천서림, 일본.
- 일본약국방외의약품규격 (1993). pp. 151-152 약업시보사, 일본.
- 喜多知子 (1971). アカメガシワ(*Mallotus japonicus* Muell. Arg.) の藥理學的研究. 西國醫誌, **27**(1), 61-75.