J. Biomed. Lab. Sci. 7 (2001) 197-203

Effect of Crude Ginseng Saponin on Clinical Pathological Parameters of the Female Adult Guinea Pigs Exposed to 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin

Seok-Youn Hwang, Jae Joon Wee*,†, Jin-Bae Yang, Tae-Won Song** and Ki-Yeul Nam***

Department of Clinical Pathology, Chungbuk National University Hospital, Cheongju, 361-711, Korea,
*,†*Korea Ginseng & Tobacco Research Institute, Yousong-ku Taejeon, 305-345, Korea,*
**College Oriental Medicine, Graduate School of Taejeon University, Taejeon, 300-716, Korea*

This study was carried out to investigate the effect of crude ginseng saponin (CGS) on clinical pathological parameters in adult female guinea pigs exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD). A total of 80 guinea pigs (800±20 g) were divided into 8 groups: group 1 (normal control group) was given vehicle (corn oil containing small amount of acetone and DMSO) and saline; group 2 (single TCDD-treated) received TCDD (1 μg/kg, *i.p.*) and saline (*i.p.*); groups 3 and 4 were administered CGS at daily *i.p.* doses of 10 and 20 mg/kg for 4 weeks, respectively; groups 5 and 6 were administered CGS (10 and 20 mg/kg, respectively) for 5 weeks starting 1 week before TCDD-exposure; groups 7 and 8 were administered CGS (10 and 20 mg/kg, respectively) for 3 weeks from 1 week after TCDD-exposure. CGS was prepared by Diaion HP-20 adsorption chromatography. Body weight of G2 was significantly decreased from the 2nd week after TCDD-exposure ($p<0.01$). Body weights of the CGS-treated groups were also decreased by TCDD-exposure, but the weight loss was greatly retarded compared with that of G2. Increase in blood glucose, amylase, lipase, total cholesterol, triglyceride, AST and LDL-cholesterol levels by TCDD exposure was significantly attenuated by the CGS-treatment ($p<0.05$). From these results, we found that saponin, the main active ingredient of ginseng, played a protective role against TCDD-induced toxicity in not only male but female guinea pigs.

Key Words: Ginseng saponin, Dioxin, Clinical pathological parameters, Female guinea pig

서 론

환경호르몬 또는 내분비계 교란물질 (endocrine disruptor)이란 체내에서 호르몬의 생산, 분비, 대사, 결합 및 배설 등에 작용하여 교란을 유발하는 외인성 물질을 총칭하며 이들 독성물질은 호르몬 모방작용, 차단작용, 촉발작용 등을 야기한다[15]. 내분비계 장애물질은 종류에 따라 교란하는 호르몬의 종류 및 작용기전이 상이하다. 지금까지 알려진 내분비계 교란물질은 약 130여종에 불과하나 이외에도 수많은 독성물질이 잠재적 위험을 가지고 있다고 알려지고 있다. 이들 화합물은 지용성이 매우 강하며 자연계에서 거의 분해되지 않으므로 생체 지방조직에 축적, 먹이사슬을 통하여 계속 순환된다. 특히, 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD)은 polychlorinated aromatic hydrocarbon계 화합물로서 현재까지 인간에 의하여 합성된 유기화합물 중 독성이 가장 강한 화합물로 알려져 있으며[15], 현재에도 쓰레기 소각장, 자동차 매연, 펄프 제지공장 등에서 계속하여 배출되고 있다. TCDD는 간 독성[20], 암[12], 생식독성[2], 당뇨[3], 고지혈증[1], 체중감소, 성장억제 등 매우 다양한 독성을 유발하는 것으로 보고되고 있다[4,5]. 그러나 지금까지 내분비계 교란물질에 관한 연구는 주로 특정 화합물의 내분비계 교란 유무를 밝히고 나아가 이들 화합물의 독성을 규명하는 시도에 국한되었을 뿐 식품이나 생약재를 이용한 내분비 교란성 화합물의 독성을 방어하고자 하는 시도는 거의 수행된 바 없다.

한편, 고려인삼은 예로부터 강장효과가 탁월한 것으로 알려져 왔으며 현대 과학적으로도 간 기능 개선[7], 면역능 증강[14,19], 당뇨병 개선[13,18], 내분비계 정상화[16], 고지혈증 개선[16], 고환기능 강화[10] 등 다양한 효능이 밝혀지고 있다. 고려인삼의 효능과 다이옥신의 독성 발현 특성을 검토하여 보면 양자는 서로 상반된 특성을 가진다는 점을 알 수 있다. 즉, 다이옥신은 각종 질병을 야기하는 반면 고려인삼은 각종 질병을 예방 혹은 치료한다는 점이다. 홍삼의 유효성분으로는 사포닌, 산성 다당체, 폴리아세틸렌계 화합물 등과 같은 다양한

*논 문 접 수: 2001년 11월 21일
수정재접수: 2001년 12월 20일
†별책 요청 저자: 위재준, (우) 305-345 대전광역시 유성구 신성동 302, 한국인삼연초연구원
Tel: 042-866-5332, Fax: 042-861-1949, e-mail: jjwee@gtr.kgtri.re.kr

성분들이 거론되고 있으나 triterpenoid dammarane계 화합물인 사포닌이 인삼 특이 주요 활성성분으로 인식되고 있다.

고려인삼의 다이옥신-유발 독성 방어효과에 대하여는 이미 보고된 바 있다[8,10]. 그러나 홍삼의 "어떤 성분에 의하여 다이옥신 독성이 방어되는가"와 과연 "수컷 동물에서 나타난 인삼의 방어효과가 성별과 무관하게 암컷 동물에서도 재현성 있게 발현될 수 있을 것인가"에 대하여는 여전히 의문점으로 남아 있다. 따라서 본 연구는 인삼의 주 활성성분인 사포닌의 TCDD-유도 독성에 대한 방어효과를 구명함과 동시에 암컷 기니픽을 사용함으로서 수컷 동물에서 확인된 인삼의 다이옥신 독성 방어효과가 성별에 관계없이 발현된다는 사실을 증명하고자 시도되었다.

재료 및 방법

1. 실험동물의 사육 및 처치

Guinea pigs (female, 800±20 g, Hartley)는 한국 셈타코 (경기도 오산)로부터 구입하였으며 구입 후 7일간 적응시킨 다음 실험에 사용하였다. 사육 조건은 온도 23±1℃, 습도 40~60%, 명암 주기 12시간으로 하였다. 사료는 퓨리나 (주)의 토끼용 고형사료에 비타민 C 대신 배추를 오전, 오후 2회에 걸쳐 충분히 공급하였으며, 식수는 제한 없이 급여하였다. 총 80마리의 동물을 각군 10마리씩, 8개 군으로 실험군을 구성하였다. 즉, G1 (정상대조군), G2 (TCDD-단독투여군, TCDD; 1.0 μg/kg b.w., 1회 복강주사), G3, G4 [홍삼 조사포닌 단독투여군; 10 mg/kg (G3), 20 mg/kg (G4), 5주간 복강주사], G5, G6 [홍삼 조사포닌 전 투여군, TCDD 노출 1주일 전부터 5주간 복강주사; 10 mg/kg (G5), 20 mg/kg (G6)] 및 G7, G8 [홍삼 조사포닌 후 투여군, TCDD 노출 1주일 후부터 3주간 복강주사; 10 mg/kg (G7), 20 mg/kg (G8)]로 구성하였다. TCDD 투여용량은 성숙한 기니픽을 사용하였으므로 LD_{50}로 하였으며 사포닌 투여용량은 인삼에 함유된 조사포닌의 함량을 감안하여 물 추출물 양의 약 1/10로 조절하였다.

2. TCDD의 조제

TCDD는 AccuStandard Inc. (New Haven, CT, USA)로부터 순도 99.1% 이상의 화합물을 구입하였다. TCDD (2 mg)는 미량의 DMSO (50 μl)와 소량의 아세톤 (450 μl)에 녹인 다음 corn oil (4.5 ml)로 희석한 것을 stock solution (400 μg/ml)으로 하였으며, 사용시 TCDD의 최종농도가 2 μg/ml이 되도록 옥수수유로 희석하였다.

3. 홍삼 조사포닌의 조제

홍삼 조사포닌은 한국인삼공사 제조 홍삼 물 추출물 2 kg을 증류수 10리터에 용해한 다음 Diaion HP-20 (Mitsubishi kasei) 10리터에 흡착시킨 후, 증류수와 25% 주정 각각 10리터씩으로 세척하고, 100% 주정 10리터로 용출, 감압 농축함으로써 120 g을 얻었다.

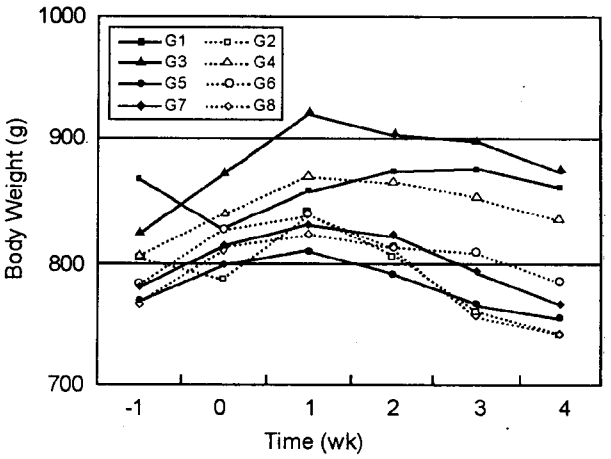

Fig. 1. Effects of CGS on body weights of the TCDD-exposed female adult guinea pigs. Group 1; guinea pigs received vehicle [corn oil (4.5 ml) and small amount of acetone (450 μl) containing dimethylsulfoxide (50 μl) and saline; group 2 (single TCDD-treated) received TCDD (1 μg/kg, *i.p.*) and saline (*p.o.*); group 3 and 4 received crude ginseng saponin (CGS) from Korean red ginseng at daily oral doses of 10 and 20 mg/kg, respectively, and vehicle (*i.p.*) for 4 wks; group 5 and 6 received CGS (10 and 20 mg/kg, respectively) for 5 wks starting 1 wk before TCDD-exposure; group 7 and 8 received (10 and 20 mg/kg, respectively) for 3 wks from 1 wk after TCDD-exposure.

4. 실험기기

혈액학적 검사는 혈액 자동분석기 (Sysmex SE-9000, TOA Medical, Japan)를, 임상화학 검사는 임상화학 자동분석기 (Hitachi-747, Hitachi Medical, Japan)를 사용하여 통상의 임상병리 실험 방법에 준하여 수행하였다.

5. 통계처리

실험 결과는 group test를 수행하여 평균±표준편차 (mean±SD)로 표기하였다. 또한, 정상대조군과 TCDD 단독투여군 및 TCDD 단독투여군과 실험군과의 통계분석은 Student's *t*-test를 사용하였으며, G1 (정상대조군) 혹은 G2 (TCDD-단독투여군) 대비 조사포닌 투여군간의 유의차가 5% 미만일 때 통계적 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결과 및 고찰

1. 체중의 변화

G2의 체중은 TCDD 노출 후 3일째부터 서서히 감소하기 시작하여 7일째에는 792±9.5 g으로 G1 (851±6.1)에 비해 유의하게 낮았으며 28일째는 732±14.5 g으로서 체중이 감소함

Table 1. Effects of CGS on hematological parameters of the TCDD-exposed female adult guinea pigs

Group	RBC ($\times10^6$/mm^3)	WBC ($\times10^3$/mm^3)	Hct (%)	Hb (g/dl)	PLT ($\times10^3$/mm^3)
G1	5.34±0.35	16.9±5.2	43.1±2.9	15.0±0.9	921±151
G2	4.94±0.24‡	14.6±5.0	39.0±1.7‡	13.8±0.4‡	956±167
G3	5.29±0.29	17.3±6.4	42.6±2.9	14.8±0.9	926±101
G4	5.25±0.29	14.5±3.7	42.1±3.1	14.7±1.1†	911±137
G5	5.15±0.23	10.0±3.7*	41.7±2.5*	13.5±0.7	694±100**
G6	5.39±0.23	12.3±3.6	44.1±2.8**	14.3±0.8	622±101**
G7	5.46±0.38	14.6±7.3	44.8±4.1**	14.5±1.2	635±67**
G8	5.25±0.37	10.7±1.0	42.3±2.1**	13.9±0.8	776±100*

Notes as in Fig. 1. Data were obtained from 10 animals for each group and expressed as mean±SD. † and ‡ were $p<0.05$ and $p<0.01$, respectively when compared with G1; * and ** were $p<0.05$ and $p<0.01$, respectively when compared with G2 group. Analyzed by Student's *t*-test. Abbreviation: RBC; red blood cell, WBC; white blood cell, Hct; hematocrit, Hb; hemoglobin, PLT; platelet

은 물론, G1 체중의 80%에 불과하였다 ($p<0.01$, Fig. 1). 한편 홍삼 조사포닌 단독투여군 (G3, G4)의 경우 체중증가는 정상대조군과 유의한 차이가 발견되지 않았으나, G4의 경우 조사포닌 투여 후기에 체중증가가 G3에 비하여 다소 둔화되는 것으로 나타났다 ($p<0.01$). 조사포닌 전 투여군 (G5, G6)의 경우 TCDD 노출로 인해 체중증가가 억제되나 체중감소율은 G2와 비교해 볼 때 현저히 낮았다 ($p<0.01$). 조사포닌 후 투여군 (G7, G8)의 체중 변화는 G2의 체중 변화와 유사한 경향을 나타냈으나 감소율은 비교적 낮았다.

TCDD에 의한 체중감소는 동물의 종과 연령에 따라 다소 차이는 있으나[15], 대부분의 동물에서 체중은 감소한다[4]. 본 실험에서도 TCDD-노출 7일째부터 체중증가가 현저히 둔화되며 14일이 경과한 시점에서는 유의하게 감소하는 경향을 나타냈다. 홍삼 조사포닌 단독투여군은 정상대조군과 비교하여 체중 변화의 유의한 차이는 관찰되지 않았다. TCDD에 노출된 실험군의 경우 조사포닌의 투여에도 불구하고 체중은 감소하나 감소율은 G2에 비하여 유의하게 낮았다. TCDD에 노출된 대부분 동물의 사망할 때 체중감소는 약 50%에 달하는 것으로 알려져 있으며[12], 그 원인으로는 glucose transport의 저하[3], 지방세포에 존재하는 lipoprotein lipase (LPL) 활성저하[1] 등이 알려져 있다. 한편, 홍삼은 지방분해를 억제함으로서 당뇨병 환자의 체중감소를 방어하는 것으로 알려져 있다[13]. 이상의 결과로 보아 홍삼 조사포닌은 지질대사를 개선, 특히 혈청에서 TCDD에 의하여 증가하는 lipase의 활성을 억제함으로써 TCDD-노출로 야기되는 체중감소를 현저히 완화하며, 웅성 기니픽에서와 마찬가지로 조사포닌을 TCDD-노출 전부터 투여하는 것이 노출 후 투여하는 것보다 효과적이라는 사실을 알았다.

2. 혈액상에 미치는 영향

적혈구수는 G1에 비하여 G2에서만 유의하게 감소하였고 ($p<0.01$), 다른 실험군에서는 G2에 비하여 다소 증가하였으나 통계적 유의성은 없었다 (Table 1). Hematocrit의 경우 적혈구수에서와 마찬가지로 G1에 비하여 G2에서 유의하게 낮게 나타난 반면 ($p<0.01$), 홍삼 조사포닌 단독투여군을 제외한 전, 후 투여군 모두에서는 유의하게 증가하였다 ($p<0.05$). Hemoglobin치 역시 G2에서 유의하게 감소하였으나 ($p<0.01$) G2와 실험군간 유의차는 인정되지 않았다.

백혈구수는 TCDD 투여로 감소하는 경향을 나타냈으나 통계적 유의성은 인정되지 않았으며 G5에서 정상대조군 대비 유의한 감소를 나타냈다 ($p<0.05$). 혈소판수의 경우 G2에서 다소 증가하는 경향을 나타낸 반면, 조사포닌 전, 후 투여군 모두에서 G1과 비교하여 유의하게 ($p<0.05$) 낮은 수치를 나타냈다.

TCDD에 노출된 경우 백혈구수 특히, 임파구 및 혈소판수의 감소는 동물 종에 따라 다소 차이는 있으나[15], 일반적으로 감소하는 것으로 보고되고 있다. 그러나 본 실험에서는 실험군간 유의차는 인정되지 않았다. 조사포닌 투여군에서 혈소판 및 백혈구수가 감소하는 현상은 다이옥신-노출 웅성 기니픽에 있어 홍삼 물 추출물의 효과[8]와 상반되는 결과를 나타냈다. 동물은 암수 성별 (내분비계) 및 연령에 따라 독성반응은 물론 생약재에 대한 반응이 다르게 나타날 수 있다고 판단된다. 또한, 인삼 사포닌은 스테로이드 골격을 가지고 있으므로 생리활성은 주로 호르몬 유사작용에 기인할 것으로 사료된다.

본 실험에서는 인삼의 조사포닌만을 사용하였으므로 이와 같이 상반된 결과가 나타난 것은 동물의 성에 따른 차이 혹은 시료 즉, 인삼 추출물과 조사포닌의 차이, 실험동물의 연령 등에 기인한다고 사료되나 이에 대하여는 금후 골수 모세포를 사용한 보다 심도 있는 연구가 필요하리라 사료된다.

Table 2. Effects of CGS on kidney-related parameters and inorganic matters of the TCDD-exposed female adult guinea pigs (Unit: mg/dl)

Group	Cre	BUN	UA	Ca^{2+}	P	Mg
G1	0.5±0.1	32±2.4	2.7±0.7	11.5±0.7	7.0±1.3	4.6±0.2
G2	0.6±0.1‡	36±3.1‡	2.4±0.7	11.1±0.6	6.8±1.1	4.4±0.5
G3	0.5±0.1	28±3.9‡	2.3±0.8	11.3±0.7	7.6±1.4	4.7±0.6
G4	0.5±0.1	30±3.1†	2.9±0.9	11.6±1.1	8.1±1.1	4.8±0.5
G5	0.6±0.1	33±4.9	2.6±0.3	12.0±0.7*	7.0±0.7	4.4±0.6
G6	0.7±0.1	34±5.8	2.6±0.5	12.9±0.9**	8.2±1.1*	4.4±0.5
G7	0.6±0.1	33±3.7*	3.1±0.5*	12.0±0.4**	8.5±1.2**	4.7±0.6
G8	0.6±0.2	29±3.0**	2.8±0.5	11.9±0.7*	7.4±1.2	4.8±0.5

Notes as in Table 1. Abbreviation: Cre; creatinine, BUN; blood urea nitrogen, Mg; magnesium, UA; uric acid, Ca; calcium, P; phosphorus

Table 3. Effects of CGS on pancrea-related parameters of the TCDD-exposed female adult guinea pigs

Group	Glucose (mg/dl)	Amylase (IU/L)	Lipase (IU/L)
G1	124±22	4563±158	16.4±8.6
G2	220±34†	5133±253‡	46.4±7.4‡
G3	148±20	4391±125	3.3±3.0‡
G4	153±26	4477±139‡	4.1±4.5‡
G5	202±30	4629±258*	24.9±7.7**
G6	171±61**	4565±309*	5.4±2.7**
G7	234±40	4475±130	20.4±3.3**
G8	222±54	4525±124**	19.9±2.6**

Notes as in Table 1

3. 신장기능 및 무기이온에 미치는 영향

신장기능을 나타내는 지수 중 creatinine치는 TCDD 투여에 의하여 유의하게 증가하는 것으로 나타났으나 ($p<0.05$), 홍삼 조사포닌 투여는 TCDD에 의하여 야기되는 creatinine치의 증가를 억제하지 못하는 것으로 나타났다 (Table 2). BUN (blood urea nitrogen)에 있어서는 TCDD-노출에 의하여 유의하게 증가하였으며 ($p<0.01$) 조사포닌은 TCDD에 의하여 야기되는 BUN 함량 증가를 억제하나 통계적 유의성은 인정되지 않았다. Uric acid의 경우 TCDD에 의하여 다소 감소하나 유의성은 관찰되지 않았으며 혈중 무기물 함량 역시 TCDD-노출과 무관하게 유의한 변화는 인정되지 않았다.

Kirachi 등에 의하면 TCDD는 간 및 신장에서 심한 조직 손상을 유발하는 것으로 알려져 있다[11]. 또한, Hwang 등의 보고에 의하면 TCDD로 급성 독성을 유도한 6주령 웅성 기니픽의 경우 혈중 BUN 함량이 약 1.8배 증가하며 인삼은 TCDD 투여로 야기되는 혈중 BUN의 함량 증가를 현저히 억제하는 것으로 알려져 있다[8]. 본 실험에서 TCDD에 의한 BUN의 함량 증가는 비교적 경미하였으며 이와 같은 이유는 본 실험의 경우 성숙한 기니픽을 사용하였기 때문이라 사료된다. 신장염에 대한 홍삼의 방어효과는 이미 물 추출물[8], 조사포닌 및 ginsenoside Rg_1 수준에서 동물실험을 통하여 밝혀지고 있다[6]. 그러나, 본 실험에서는 TCDD 노출로 인한 혈중 BUN의 증가가 작았으므로 TCDD-유발 신장 독성에 대한 조사포닌의 방어효과를 관찰할 수 없었다.

4. 췌장 관련 지수에 미치는 영향

잘 알려진 바와 같이 TCDD는 혈중 glucose 함량 (177%)과 amylase (112%) 및 lipase 활성 (282%)을 현저히 증가시켰다 ($p<0.05$, Table 3). 이에 반하여 홍삼 조사포닌은 전반적으로 TCDD에 의하여 야기되는 췌장 기능 관련 지수를 정상화시키는 것으로 나타났다. 즉, 조사포닌을 20 mg/kg를 전 투여한 G6에서는 TCDD에 의한 glucose의 혈중 함량 증가가 억제되는 현상이 관찰되었으며 ($p<0.01$) amylase 활성에 있어서는 G7을 제외한 모든 실험군에서 TCDD에 의한 활성증대가 유의하게 억제되는 것으로 나타났다 ($p<0.05$).

경우에 따라서는 TCDD 처리로 혈당량이 감소하나 이는 음식물 섭취 감소 혹은 간 손상에 의한 gluconeogenesis 기능 저하가 원인이 되기도 한다. Gupta 등은 TCDD에 노출된 guinea pig와 mouse에 있어 혈중 glucose 함량 변화는 일정하지 않으며 그 이유로는 guinea pig와 mouse의 경우 TCDD에 의한 간 손상이 다른 동물에 비하여 경미하기 때문이라고 하였다[5]. 그러나 본 실험에서는 G2군의 혈당치가 정상대조군에 비하여 유의하게 높게 나타났으며 ($p<0.05$), 조사포닌 단독처리군 (G3, G4)에 있어서도 정상대조군에 비해 현저히 증가하였으나 TCDD 단독처리군 (G2) 보다는 낮았다. 또한, TCDD-노출 전 조사포닌을 투여한 실험군 (G5, G6)에서도 혈당의 증가가 유의하게 억제되었으나 유의차는 G6에서만 인정되었다 ($p<0.01$). 다른 실험군에서도 TCDD 노출로 인한 혈당치 상승은 억제되는 경향을 나타냈으나 개체차가 심하여 통계적

Table 4. Effects of CGS on liver-related parameters of the TCDD-exposed female adult guinea pigs

Group	TP (g/dl)	Alb (g/dl)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ-GT (IU/L)
G1	5.9±0.4	3.0±0.2	181±35	80±15	75±14	7.2±3
G2	5.9±0.4	3.0±0.1	209±71‡	62±20‡	97±39	8.0±2
G3	5.9±0.2	3.1±0.1	113±45‡	61±11‡	68±14	12.6±6
G4	5.9±0.4	3.0±0.1	160±50‡	79±27†	68±13	10.0±1
G5	5.8±0.2	3.1±0.1	96±35**	47±9.0	81±17	13.0±7
G6	6.2±0.3	3.2±0.1**	107±48**	52±9.0	76±18	7.2±2
G7	6.0±0.2	3.1±0.1	164±45*	57±14	83±12	9.5±3
G8	6.2±0.4	3.2±0.2	162±50*	63±19	87±13	7.0±1

Notes as in Table 1. Abbreviation: TP; total protein, Ab; albumin, AST; asparate aminotransferase, ALT; alanine aminotransferase, ALP; alkaline phosphatase, γ-GT; gamma-glutamyltransferase

Table 5. Effect of CGS on lipid metabolism of the TCDD-exposed female adult guinea pigs

Group	T. Cho (mg/dl)	T.G. (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	LDL-C (mg/dl)
G1	51±12	65±9.2	2.6±0.7	35±11
G2	82±36‡	244±40‡	2.4±1.1	56±22†
G3	52±12	90±28†	2.8±1.1	31±15
G4	52±9.0	57±30	2.9±0.5	37±11
G5	66±10**	192±70	2.7±1.4	24±11**
G6	88±12	189±62*	2.2±0.4	31±10*
G7	75±13	159±43**	2.0±1.0**	41±16*
G8	120±36*	242±77	3.2±1.8	68±33

Notes as in Table 1. Abbreviations: T. Cho; total cholesterol, T.G.; triglyceride, HDL-C; high density lipoprotein-cholesterol, LDL-C; low.density lipoprotein-cholesterol

인 유의성은 인정되지 않았다.

홍삼 성분은 간세포에서 당 이용을 증가시키는 것으로 보고되고 있다. 즉, 글리코겐 합성 주 조절 효소인 glucokinase의 활성을 증가시켜 혈당과 뇨당을 감소시키며, 또 다른 경로로는 pentose phosphate pathway를 통한 산화과정의 주요 효소 중 하나인 glucose 6-phosphate dehydrogenase의 활성을 증가시킴으로써 혈당을 조절한다는 것이다[19]. 또한, ginsenoside Rb_2는 당뇨 유발물질인 스트렙토조신 (STZ) 처리에 의한 고혈당의 저하, 당뇨증상의 개선, 단백질 합성의 촉진 및 혈장 BUN 저하 등에 개선효과가 있는 것으로 밝혀지고 있다[18].

한편, amylase 활성의 경우 TCDD 처리에 의하여 유의하게 ($p<0.01$) 증가하는 반면, 홍삼 조사포닌 투여군은 TCDD-노출에도 불구하고 정상에 가까운 수치를 나타냈다 ($p<0.05$). 또한, TCDD에 의하여 가장 현저하게 증가하는 lipase 활성 (약 2.8배)은 홍삼 조사포닌을 투여한 모든 실험군에서 TCDD-노출에도 불구하고 거의 정상에 가까운 수치를 나타냈으나 홍삼조사포닌 단독투여군 (G3, G4)과 G6에서는 정상치보다 현저히 낮은 lipase 활성을 나타냈다. 이러한 현상이 홍삼 조사포닌 투여로 인한 췌장의 기능 손상에 기인한다면 췌장 기능 관련 지표인 glucose 함량 및 amylase 활성 역시 악화되어야 한다고 사료된다. 또한, 홍삼 단독투여군에서 lipase 효소활성이 현저하게 저하하게 되면 체지방분해가 억제되어 체중이 증가하여야 하나 이들 실험군의 체중은 정상대조군과 비교하여 유의한 차이가 없었다. 본 실험에서 TCDD 투여로 인한 체중감소는 lipase 효소활성 증가와 깊은 관련이 있으며, TCDD에 의하여 증가되는 lipase 활성이 조사포닌 투여로 억제된다는 사실은 홍삼 조사포닌의 TCDD에 의한 체중감소 억제효과와 상호관련이 있을 것으로 사료된다. 이러한 점들을 고려하여 볼 때 홍삼 조사포닌의 투여는 체내 지방의 분해를 방지하는 반면 지방 흡수를 억제하므로 급격한 체중변화를 억제한다고 사료된다.

이상의 결과는 조사포닌이 TCDD-처리로 인한 췌장 손상을 경감시킨다고 할 수 있겠으나 G3, G4, G6에서 정상치보다 현저히 낮은 lipase 활성을 나타내는 현상에 대하여는 금후

보다 심도 있는 연구가 요구된다 하겠다.

5. 간 기능에 미치는 영향

TCDD-단독투여군에 있어 AST 활성은 약 15% 증가한 반면, ALT에 있어서는 오히려 22.5% 정도 감소한 결과를 보였으며 ($p<0.01$), alkaline phosphatase (ALP)와 gamma-glutamyltransferase (γ-GT) 활성에 있어서는 각각 11%, 30% 정도 증가하나 유의성은 관찰되지 않았다 (Table 4).

TCDD에 의해 간 기능이 손상되면 총 단백질 또는 알부민치가 감소하고 AST, ALT 및 ALP가 상승하며, total bilirubin, direct bilirubin 함량 및 γ-GT 활성 등이 증가한다고 알려져 있다[20]. 본 실험에서는 총 단백질과 알부민에서는 유의한 차이는 발견되지 않았으나, AST, ALT는 G2에서 유의하게 증가하였다 ($p<0.01$). 반면, 홍삼 조사포닌 처리군에 있어서는 TCDD 투여로 증가되는 특히, AST 활성이 현저히 개선된다는 사실을 확인하였다. Guinea pig에 있어서는 다른 동물 종에 비하여 TCDD에 의한 간 독성이 비교적 경미함[15]에도 불구하고 홍삼의 투여는 TCDD-유도 간 독성을 유의하게 방어한다는 사실을 알았다.

홍삼 물 추출물과 사포닌은 간세포에서 단백질 합성을 촉진하며[14], 세포의 분열과 증식을 촉진하는 작용이 있고[17], 간세포의 지질합성 촉진, 지방산, 콜레스테롤의 생합성과 분해대사를 촉진시켜 지질대사를 개선하는 효과가 있다고 보고되고 있다[14]. 고려인삼의 주요 사포닌 성분인 ginsenoside Rg_1은 간세포 특이적 효소인 tyrosine aminotransferase (TAT)의 활성을 촉진시키고, 이는 glucocorticoid receptor와 cAMP의 상호작용에 의하여 발현되는 것으로 알려져 있다[16]. 홍삼 사포닌 분획물은 간의 독성물 대사에 관여하는 epoxide hydratase (EH)와 glutathione transferase 및 EH의 활성을 증가시켜 발암성 물질과 반응성 대사산물의 해독작용을 촉진한다[7]. 따라서, 이상의 결과는 홍삼이 TCDD에 의한 간 상해를 보호하는 효과가 있음을 제시하고 있다.

6. 지질대사에 미치는 영향

TCDD-투여로 인하여 총 콜레스테롤 함량은 1.5배, 중성지질 (TG)은 약 3.8배 그리고 low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)은 1.6배 증가하는 것으로 나타났다 ($p<0.05$, Table 5). 총 콜레스테롤 함량에 있어서는 G8이 G2 보다 높았으나 다른 실험군에서는 전반적으로 G2에 비해 낮은 수치를 나타냈다. 중성지질의 경우 TCDD 노출군에서는 사포닌 투여에도 불구하고 정상대조군에 비하여 현저히 높은 수치를 나타냈으나 G2군에 비하여는 유의하게 낮았다 ($p<0.05$). High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C)은 G7에서 현저히 낮게 나타났으나 다른 실험군에서는 TCDD나 홍삼 사포닌 투여로 인한 유의한 변화는 관찰되지 않았다. 반면, LDL-C는 홍삼 조사포닌의 투여로 인하여 TCDD에 의한 활성증대가 유의하게 억제되었다.

지금까지 보고된 논문이나 저자들의 연구 결과로 보아 TCDD에 노출된 실험동물에서의 고지혈증 유발은 매우 재현성 있게 나타나는 독성반응 중 하나로 사료된다. TCDD는 guinea pig[1], rabbit, rat 등에서 혈중 TG, cholesterol 함량 증가를 야기하며 사람의 경우에도 장기간 노출시 지질대사 이상으로 인한 염소성 여드름이나 고지혈증이 유발된다고 알려져 있다[20].

이에 반하여 인삼 사포닌은 혈중 콜레스테롤 함량 증가 억제 및 배설 촉진, 고콜레스테롤증으로 야기되는 혈관 병변 예방효과가 있으며, 또한 LDL-콜레스테롤의 감소와 HDL-콜레스테롤의 상승으로 동맥경화 지표의 개선효과가 있음이 동물실험을 통하여 밝혀지고 있다[17].

이상의 결과로부터 홍삼 조사포닌은 TCDD-투여로 야기되는 지질대사 이상을 개선하며 이는 홍삼의 간 및 췌장 기능 보호작용에 기인된 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1) Brewster DW and Matsumura F (1989): Differential effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin on adipose tissue lipoprotein lipase activity in the guinea pig, rat, hamster, rabbit and mink. *Comp Biochem Physiol*, **93C:** 49-53.

2) Buu-Hoi NPH, Moore JA and Vos JG (1972): Organism as targets of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) in toxication. *Naturwiss*, **59:** 174-179.

3) Enan E, Lui PCC and Matsumura F (1992): 2,3,7,8-TCDD causes reduction in glucose uptake through glucose transports on the plasma membrane of the guinea pig adipocyte. *J Environ Sci Health*, **B27:** 495-510.

4) Gasiewicz TZ and Neal RA (1979): 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin tissue distribution excretion and effect on clinical chemical parameter in guinea pigs. *Toxicol & Applied Pharmacol*, **51:** 329-339.

5) Gupta BN, Vos IG, Moore JA, Zinkl JG and Bullock BC (1973): Pathologic effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in laboratory animals. *Enviroment Health Perspectives*, **9:** 125-139.

6) Hattori T and Suzuki Y (1991): Studies on antinephritic effect of plant component in rats. *Folia Pharmacol Japan*, **97:** 127-134.

7) Huh K, Jang BS and Park JM (1988): Protective effect of ginseng on bromobenzene-induced hepatotoxicity in mice. *Korea J Ginseng Sci*, **12:** 114-121.

8) Hwang SY, Kim SK, Kim SH, Kwak YS and Jeong YJ

(1999): Effect of Korean red ginseng on clinical chemical parameters in male guinea pigs exposed acutely to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *J Korean Soc Food Sci Nutr*, **28(6):** 1349-1354.

9) Kim SK, Enan E and Matsumura F (1994): Glucose effect of TCDD action on lipoprotein lipase and protein phosphorylation in isolated adipose tissue of guinea pigs. *Toxic Substances J*, **14:** 111-128.

10) Kim W, Hwang S, Lee H, Song H and Kim S (1999): *Panax ginseng* protects the testis against 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin induced testicular damages in guinea pigs. *BJU International*, **83:** 842-849.

11) Kirachi R, Fleischer K, Kamisaka and Arias IM (1975): Effect of TCDD on renal function in the rat. *J Clin Invest*, **55:** 1009-1013.

12) McConnel EE (1980): Acute and chronic toxity, carcinogenesis, reproduction, teratogenesis and mutagenesis in animals. *Elsevier/North-Holland Biomedical Press. New York*, pp 241-266.

13) Okuda H and Yoshida R (1980): Studies on the effect of ginseng components on diabetes mellitus. *Proc. 3rd Int. Ginseng Symp., Seoul Korea*, 53-57.

14) Oura H and Hiai S (1973): Physiological chemistry of ginseng. *Metabolism & Disease*, **10:** 564-570.

15) Poland A and Knutson JC (1982): 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin and related halogenated aromatic hydrocarbons; examination of the mechanism of toxicity. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, **22:** 517-554.

16) Yamamoto M and Uemura T (1980): Endocrinological and metabolic actions of ginseng principles. *Proc. 3rd Int. Ginseng Symp., Seoul Korea*, 115-119.

17) Yamamoto M (1984): Long-term ginseng effects on hyperlipidemia in man with further study of its action on atherogenesis and fatty liver in rats. *Proc. 4th Int. Ginseng Symp., Seoul Korea*, pp 13-20.

18) Yokozawa T, Kobayashi T, Oura H and Kawashima Y (1985): Studies on the mechanism of hypoglycemic activity of ginsenoside Rb_2 on streptozotocin diabetic rats. *Chem Pharm Bull*, **33:** 869-872.

19) Zhang J, Zhang HY, Du WY, Wang DW, Wang BX, Yang M, Jin YL, Gui ZY and Wang Y (1990): Studies on the ginseng polypeptide-decreasing blood sugar and hepatic glycogen. *Korean J Ginseng Sci*, **14:** 285-290.

20) Zinkle JG, Vos JG, Moore JA and Gupta BN (1973): Hematologic and clinical chemistry effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in laboratory animals. *Environmental Health Perspectives*, **9:** 111-118.