

흰쥐에서 사염화 탄소로 유도된 간독성에 미치는 더위지기 추출물의 영향 - I. 사염화탄소 독성유발 심화 수준에 대한 더위지기 추출물의 회복효과

권진욱*, 이규승¹

국립수의과학검역원, ¹충남대학교 농화학과

Effects of an Extract from *A. gmelini* Weber on Hepatotoxicity Induced by CCl₄ in Rats - I. Effects of an Extract from *A. gmelini* on Hepatotoxicity Induced by Different Levels of CCl₄

Jin-Wook Kwon* and Kyu-Seung Lee¹

National Veterinary Research & Quarantine Service Busan Regional Office 620-2,
Amnam-dong, Seo-gu, Busan, 620-030, Korea; ¹Department of Agricultural Chemistry,
Chungnam National University 220 Gung-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-764, Korea

ABSTRACT

To investigate effects of *A. gmelini* on the 14-day CCl₄ induced hepatotoxicity, extracts were prepared in 3 ml saline at the dose of 5,000 mg/kg b.w. to administer orally once daily. Each concentration (5 : 5, 2.5 : 7.5, 1 : 9, CCl₄ : olive oil v/v) of CCl₄ was orally administered with 2.5 ml/kg b.w., During the experiment, halves of the rats were sacrificed every 7 day and hemanalysis was done. On the 7th day, hemanalysis showed following recovery values; AST 52.6~61.4%, ALT 55.9~86.1%, ALP 46.0~70.9%, BUN 75.7~100.0% < %, TBIL 55.2~96.1%, TCHO 38.0~63.7%, and TG 55.2~96.1%. On the 14th day, recovery values of each treatment were GOT 37.7~43.1%, GPT 19.8~45.9%, ALP 58.1~95.9%, BUN 57.6~100.0% < %, TBIL 78.6~100.0% < %, TCHO 56.9~100.0% < %, and TG 10.0~51.2%. By histological examination of liver, hydropic degeneration, fatty change, lipid accumulation and necrosis were also recovered by administration of *A. gmelini* extract.

Key words : *A. gmelini* extract, CCl₄ induced hepatotoxicity, lipid peroxidation

서 론

국내에서 자생하고 있는 쑥속(*Artemisia* species)은 30여종으로 알려져 있으나, 식물 분류학적 방

식에 따른 학명, 우리 나라 고유의 식물명, 동일학명을 사용하면서도 분류체계와 불일치하는 이명을 고려하면 약 40여종에 이를 것으로 추정된다(정태현, 1955; 이춘영 등, 1965; 이창복, 1979; 신길구, 1987; 농촌진흥청, 1990; 문관심, 1991; 전국한 의과대학 본초학 교실, 1991; Lee, 1996). 우리 나라의本草史 중 약에 관한 문헌이 제일 먼저 나

* To whom correspondence should be addressed.

Tel: 051-603-0650, E-mail: jinwook@nvrqs.go.kr

오는 檀君神話의 경우, 삼국유사에 古記를 인용하여 桓雄天王이 熊과 虎를 人身으로 화하기 위하여 ‘靈艾一炷’와 ‘蒜二十枚’를 내려주었다는 기록을 통해 本草 개념에서 썩은 상당히 오래된 것임을 알 수 있다. 우리 나라의 本草學이 韓醫보다는 中醫를 바탕으로 하였기에 우리 나라에서 자생하지 않는 약재에 대해서 대응할 수 있는 韓藥材를 모색하는 과정에서(전국한의과대학 본초학 교수, 1991) 약재의 성분과 성상 뿐만 아니라 분류학적 측면에서도 혼란과 이견을 가져왔다. 따라서 천연물 연구자들에게는 여러 연구자들에 의해 달리 명명되어진 학명 또는 鄉名 등이 다음으로 인해 연구의 혼란을 야기하였으며, 韓醫師의 처방에 있어서도 다른 이름을 가진 두 약재를 동일하게 취급하거나, 오용하게 되었다. 일제치하에서 우리 민족의학이 담보하는 가운데, 1930년대에 일인이 著作한 和漢藥考가 함유 성분을 열거하는 방법에 의해 본초학을 정리함으로써 일본인들의 본초에 대한 정리체계를 따라가게 되었다. 이는 당시의 藥種商試驗 준비서인 鮮漢藥物學이 和漢藥考를 모방하여 출간되었던 것으로도 충분히 알 수 있다(신길구, 1987; 전국한의과대학 본초학 교수, 1991). 따라서 한약재로 사용되는 동일학명의 식물에 대해 서로 다른 기록이 산재하게 되었고, 특히 약리 및 천연물화학의 측면에서 약재의 성분에 관한 연구는 우리 고유의 식물이 다른 학명으로 기재된 내용을 참고로 하는 경우가 많아 실제 지표성분이나 약리성분의 분석 및 정제에 많은 오류가 일어나게 되었다. 이러한 오류는 본 연구자의 연구대상 약재인 더위지기 (*Artemisia gmelini* Weber)에서도 나타난다.

우리나라에서 더위지기는 茵陳蒿의 기원식물로 알려진 사철쭉과 혼용되고 있는데 실제 우리나라에서 발간된 여러 식물도감(정태현, 1955; 이춘영 등, 1965; 이창복, 1979; 문관심, 1991; Lee, 1996)에서도 동일한 현상을 발견할 수 있다. 즉, *Artemisia capillaris* Thunb.와 *A. gmelini*라는 서로 다른 두 식물을 동일하게 취급하게 된 것이다. 이러한 현상은 鄉名을 통해서만 나타나는 것이 아니라, 명명자의 명명우선 순위에 기인하는 異名에 의해서도 확인될 수 있다. 그러한 예로서 *Artemisia scoparia* Waldstein et Kitaibel의 경우 모두 *A. capillaris*라는 이명을 갖기 때문에 두 식물을 동일 종으로 간주

할 수 있다. 따라서 본 실험에서 이용한 더위지기 와 연관된 많은 참고문헌 중 약리 및 효능성분 등에 관한 연구가 *A. capillaris*일 수도 있고, *A. gmelini*일 수도 있다는 오류를 지적할 수 있다. 국외의 문헌은 차치하고서라도 국내의 학자가 연구 발표한 茵陳蒿와 관련된 문헌들이 상기의 2종의 식물중 어떤 것을 실험재료로 이용하였는지 단정하기가 어렵다.

古文獻을 통해 나타난 茵陳의 약리와 효능을 살펴보면, 허준이 동의보감(허준, 1971)에서 인용한 중국의 柯逢時의 저서인 大觀本草에서는 “茵陳은 味가 苦平하고 微寒無毒하며, 風濕寒熱과 熱結黃疸을 主治한다. 身發黃과 小便不利를 治하며, 除頭熱하고 去伏痲하니 久服하면 輕身益氣 耐老한다.”하였으며, 醫學入門(이정, 1975)에는 “茵陳은 濕熱黃利不便 章癰 頭目痛 伏癰 痰滯를 治한다.”하여 茵陳이 肝의 代謝機能을 亢進시키며 담즙분비액을 增加시키고 解熱利尿作用이 있다는 사실을 뒷받침하고 있다. 우리나라에서의 연구는 자생하는 썩속 중 茵陳蒿 또는 茵陳에 국한되어 있으며 나아가 茵陳이 *A. capillaris* 또는 *A. gmelini*인지 정확히 알 수 없는 실정이다. 본 연구자가 1995년에 실시하였던 인진호(*A. capillaris*) 추출물의 흰쥐 간장내 효소활성에 미치는 영향에 대한 연구(권진욱, 1995)도 학명에 대한 문제가 있음을 뒤늦게 발견하여 대한약전 생약규격집에 준하여 *Artemisiae Capillaris* Herba의 생약명으로 발표한 바 있으며, 이후 계속된 연구 과정 중 실험에 이용한 식물의 학명이 *A. gmelini*임을 분류학자의 견해와 식물도감(정치현, 1955; 이춘령 등, 1965; 이창복, 1979; 문관심, 1991; Lee, 1996)을 통하여 확인하였다. 그 연구에서 *A. gmelini* 메탄올 추출물의 흰쥐에 대한 급성경구독성(LD₅₀)이 5,000 mg/kg b.w. 이상이었으며, 사염화탄소로 유발된 간 손상에 용량의존적으로 효과가 있음을 확인 할 수 있었다. 한편 이 메탄올 추출물이 체내 외부독성물질의 생체내대사와 밀접한 관련이 있는 cytochrome P450 dependent-monoxygenase, esterase, GST 등의 효소활성에 미치는 영향과 외부독성물질로서 농약인 heptachlor와 aldrin을 기질로 이용하여 이들의 대사산물인 heptachlor epoxide 및 dieldrine의 생성을 조사함으로써 메탄올 추출물의 효능을 약물속도론적인 관점에서 확인한 바 있었

다. 이러한 결과를 바탕으로 본 연구는 사염화탄소를 2주 동안 투여하여 유도된 간장질환 심화수준에 대한 *A. gmelini* 메탄올 추출물의 회복효과를 지질과산화물 중심으로 살펴보고자 하였다.

재료 및 방법

1. 실험식물 및 추출물의 조제

*A. gmelini*는 1996년 7월과 8월에 대전시 대덕구 신탄진 갑천 주변에서 각각 채취한 것을 1주간 음지풍건하여 실험에 이용하였으며, *A. gmelini* 일정량을 methanol로 3시간씩 2회 환류 추출(수율 23%) 하였으며, 추출물의 균질성 및 안정성을 위하여 대량 추출 후 건고하여 초저온 냉동고에 분취 보관하며 동물실험에 사용하였다.

2. 실험동물

실험동물은 4주령의 Sprague-Dawley계 흰쥐

수컷을 삼육실험동물육종연구소(주)에서 구입하여, 충남대학교 수의과대학 수의약리학 교실의 온도(20±2°C)와 광주기(6~18시)가 자동으로 조절되는 동물사육장에서 1주간 순화시킨 후 사용하였으며 사육기간 중 물과 먹이는 제한 없이 공급하였고, 먹이는 삼양유지사료(주)의 고품사료를 이용하였다.

3. 시약

분획 조제 및 동물투여에 이용된 용매는 B & J의 HPLC용 용매를, olive oil은 Sigma 사의 특급 시약을, 혈청 중 각종 효소분석에는 아산제약(주)의 kit시약을 사용하였다.

4. 동물실험

사염화탄소에 의한 간독성의 유발(사염화탄소 투여용량)은 예비실험을 통해 실험동물의 치사를 막고 병리학적 차이가 정량화 되는 농도로 구분

Table 1. Experimental scheme for the recovery effect of *A. gmelini* on the 14-day CCl₄ induced hepatotoxicity in rats

Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Normal							sacrifice							
Vehicle (1:9)*														
Vehicle (2.5:7.5)*	olive oil		olive oil		olive oil		olive oil		olive oil		olive oil		olive oil	
Vehicle (5:5)*														
A. Extract**	A.E. →						A. E. & sacrifice	A. E. →						
CCl ₄ (1:9)														
CCl ₄ (2.5:7.5)	CCl ₄		CCl ₄		CCl ₄		CCl ₄ & sacrifice		CCl ₄		CCl ₄		CCl ₄	
CCl ₄ (5:5)														
CCl ₄ (1:9)+ A. Extract														
CCl ₄ (2.5:7.5)+ A. Extract	A.E. + CCl ₄	A.E.	A.E. + CCl ₄	A.E.	A.E. + CCl ₄	A.E.	A.E. + CCl ₄	A.E.	A.E. + CCl ₄	A.E.	A.E. + CCl ₄	A.E.	A.E. + CCl ₄	
CCl ₄ (5:5)+ A. Extract														

sacrifice

* : Mixing ratio (v/v) of CCl₄ and olive oil are indicated in the parenthesis.

** : Extracts were prepared in 3 ml saline at the dose of 5,000 mg/kg b.w. to administer orally everyday. Each concentration of CCl₄ was orally administered with 2.5 ml/kg b.w. When CCl₄ and A. Extract were administered on the same day, A. Extract were administered 1 hour later than CCl₄ treatment.

하여 결정하였고, 각 실험군은 동일 주령이며 체중의 차이가 적은 동물로 최종 실험단계 마다 10 마리씩이 되게 선정하였다. 독성 유발은 사염화탄소의 투여 농도에 따라 重症, 中症, 輕症의 수준으로 나누었는데, Table 1과 같이 사염화탄소를 2.5 ml/kg b.w.씩 1일 간격으로, *A. gmelini* 추출물 또한 매일 5,000 mg/kg b.w.를 3 ml의 용량이 되게 saline에 녹여 경구용 주사침(sonde)을 사용하여 구강 투여하였고, 사염화탄소와의 병용 투여시는 사염화탄소 투여 1시간 후에 추출물을 투여하여 14일 동안 실험하였다. 한편, 실험기간 중 7일째에 절반의 rat를 희생시켜 혈액생화학검사를 실시하였는데, 희생전 12시간 동안은 절식시키고 물만 공급하였다. 아울러, vehicle 대조군 또한 각 용량에 해당되는 군을 두어 실시하였다.

5. 혈액 채취 및 혈액생화학적 검사(Benedetto and Slater, 1987)

실험에 이용된 흰쥐는 마취제를 사용하지 않고 심장으로부터 직접 채혈하였으며, 혈액생화학적 검사는 채혈 후 40분 이내에 3,000 rpm으로 10분간 원심분리를 실시한 후 분리된 혈청은 저온냉동고(-80°C)에 보관하여 혈액자동분석장치를 이용하여 측정하였다. 혈액생화학적 검사의 방법과 단위는 Table 2와 같다.

6. 간장의 조직 병리학적 변화(강호석 등, 1993)

실험에 이용된 흰쥐 간장의 조직병변을 관찰하기 위하여 간을 적출한 후 즉시 일부를 채취하고 약 10%의 중성 formalin에 고정한 후 간 조직을 3 mm 정도의 두께로 트리밍하여 파라핀 절편을 만들고, 미세박편 slide를 제조한 후 hematoxylin-eosin 염색을 하여 광학현미경(100×)으로 병리조

직학적인 변화를 관찰하였다.

결과 및 고찰

1. 혈액 생화학적 검사를 통한 추출물의 효과

사염화탄소 독성유발 심화수준에 대한 더위지기(*A. gmelini*) 메탄올 추출물의 회복효과를 조사코자 Table 1의 처리에 각각의 간 독성 심화정도를 重症, 中症, 輕症으로 나누고, 더위지기 메탄올 추출물을 5,000 mg/kg b.w.로 경구 투여하여 실험기간인 14일 동안 실시한 혈액 생화학검사 결과를 Fig. 1-Fig. 7에 나타내었다. 실험 기간 7일동안 AST의 경우 정상군이 128.21 ± 10.79 (IU/L) 수준이었으나 vehicle 대조군의 경우 olive oil의 투여가 많은 1:9의 처리군의 경우 1.15배 높았으며, vehicle로 투여된 군에 비해 동량의 사염화탄소 투여군은 각각 7.7, 7.9배, 10.6배의 높은 AST 수치를 보였고 *A. gmelini* 추출물 투여에 의해 각각 2.1배, 1.85배, 2.09배 수준으로 감소되는 결과($p < 0.05$)를 나타내었다(Fig. 1).

ALT의 경우 정상군이 74.82 ± 7.93 (IU/L) 수준인데 반해, 사염화탄소 투여군은 동량의 vehicle대조군에 비해 8.85배, 11.6배, 15.24배 수준까지 증가하였으며, 더위지기 추출물의 투여에 의해 각각 3.78배, 2.08배, 2.09배 감소하였다(Fig. 2).

ALP의 경우 정상군이 550.31 ± 13.92 (IU/L) 수준이었으며, 사염화탄소 투여군은 2.24배, 2.45배, 2.33배 감소하였다(Fig. 3). Table 3은 혈액생화학검사를 통하여 더위지기 추출물에 의한 각 처리군의 7일 동안의 회복효과를 recovery value로 나타낸 것으로 사염화탄소 독성유발 농도가 높을수록 AST, ALT를 비롯한 모든 분석항목에서 낮은 회복을 나타냈지만, 더위지기 추출물의 효과는 인정할 수 있었다. 특히, 사염화탄소에 의한 重症의 독성 수준에서도 TG는 100% 이상의 회복을 나타내어 더위지기 추출물이 혈중 지질의 농도를 현격히 정상화 시켰음이 확인되었다.

사염화탄소의 독성발현은 $\cdot CCl_3$ 와 같은 자유라디칼이 생성되어 간장 microsome의 막 단백질의 thiol기에 강하게 결합됨으로써 지질과산화 촉진, 단백질합성억제, glycogen 및 ATP 함량 감소, 지질합량증가와 막투과성 변화를 야기시켜 AST,

Table 2. Methods of serum chemistry

Items	Full name	Units	Methods
AST	aspartate aminotransferase	IU/L	UV rate
ALT	alanine aminotransferase	IU/L	UV rate
ALP	alkaline phosphatase	IU/L	P-Npp
BUN	blood urea nitrogen	mg/dl	Urease-UV
TCHO	total cholesterol	mg/dl	Enzyme
TG	triglyceride	mg/dl	GPO enzyme
TBIL	total bilirubin	mg/dl	Jendrassic-Cleghorn

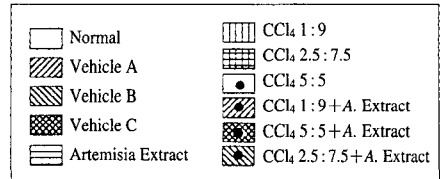
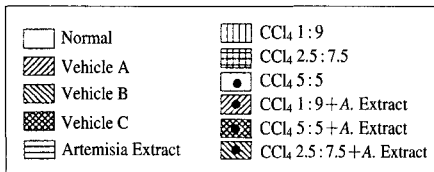
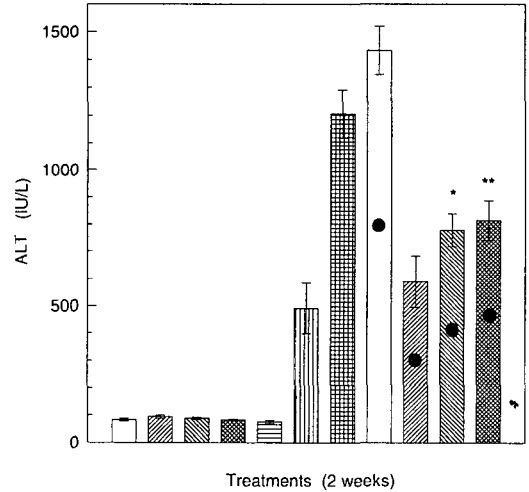
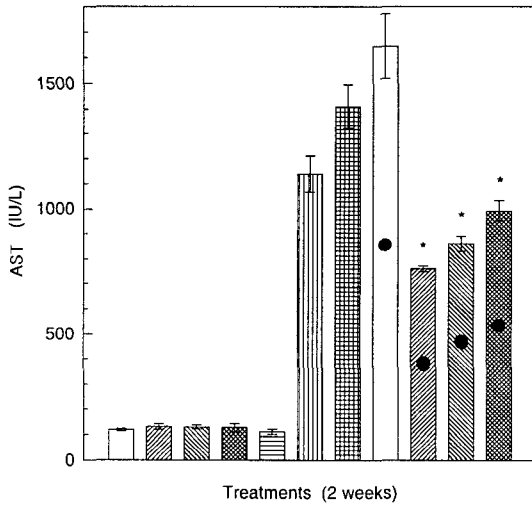
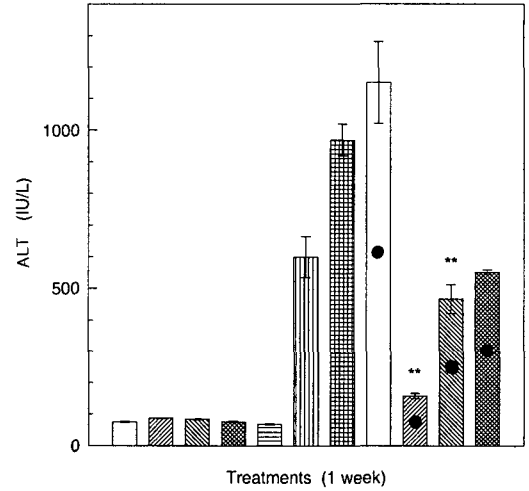
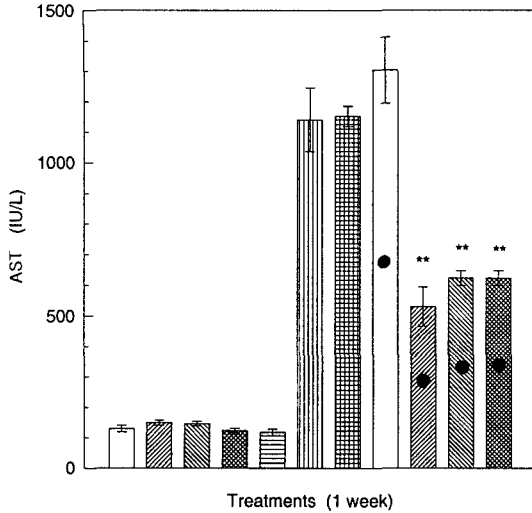


Fig. 1. Effect of the 1 and 2-week administration of *A. gmelini* extract on the CCl₄-induced elevation of serum AST activities in rats. Each bar presents the mean AST activity ± S.E. of eight animals. *p < 0.05, **p < 0.01 vs each CCl₄ groups.

Fig. 2. Effect of the 1 and 2-week administration of *A. gmelini* extract on the CCl₄-induced elevation of serum ALT activities in rats. Each bar presents the mean ALT activity ± S.E. of eight animals. *p < 0.05, **p < 0.01 vs each CCl₄ groups.

ALT, LDH 활성의 증가와 간세포의 지방변성, 피사, 섬유화를 일으키는 것으로 알려져 있다(Recknagel

et al., 1973; Recknagel, 1983; Comporti, 1985; Timbrell, 1993). 특히, 지질과산화와 관련하여 사업 화탄소는 간장 실질세포에서 triglyceride의 합성

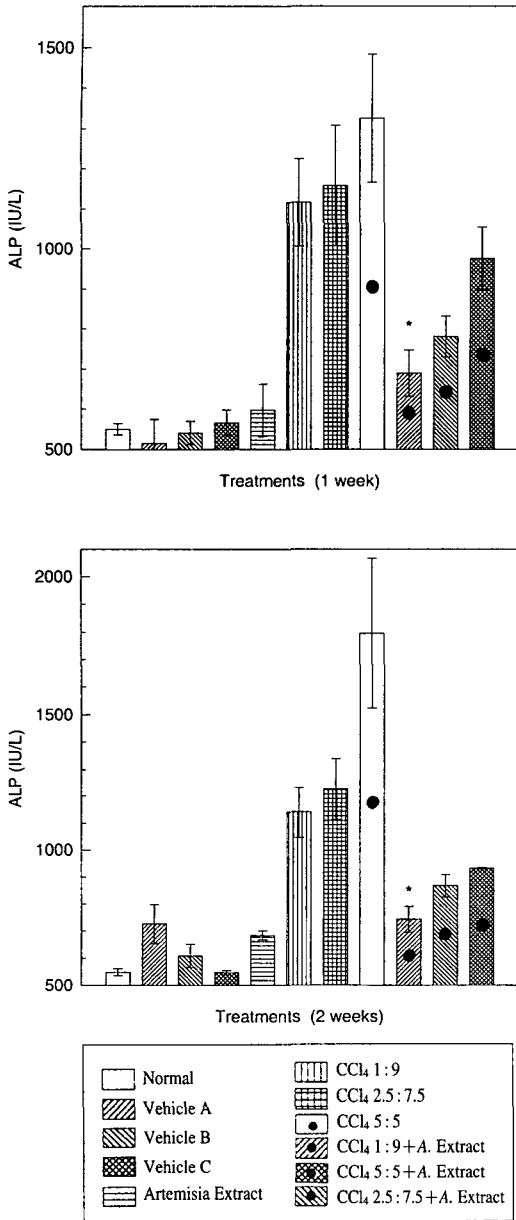


Fig. 3. Effect of the 1 and 2-week administration of *A. gmelini* extract on the CCl₄-induced elevation of serum ALP activities in rats. Each bar presents the mean ALP activity \pm S.E. of eight animals. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs each CCl₄ groups.

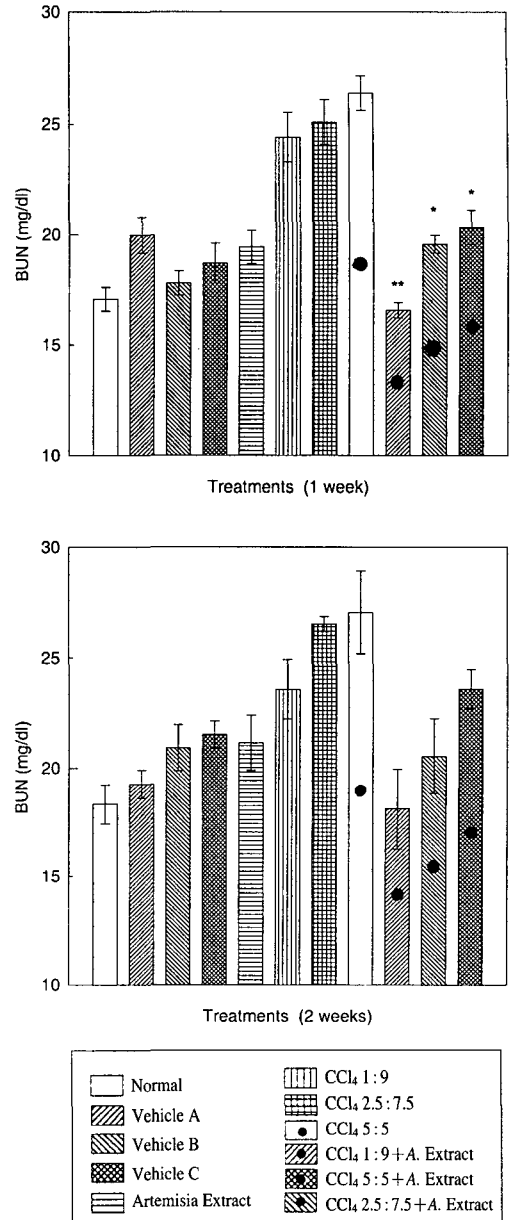


Fig. 4. Effect of the 1 and 2-week administration of *A. gmelini* extract on the CCl₄-induced elevation of serum BUN contents in rats. Each bar presents the mean BUN contents \pm S.E. of eight animals. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs each CCl₄ groups.

과 체순환으로 유리가 균형을 이루지 못하여 일어나는 것으로 설명되고 있다(Enrico *et al.*, 1979). 간세포내의 triglyceride의 축적은 혈장지질과 혈

장지단백의 감소와 병행되며 절식시킨 흰쥐의 혈장 triglyceride 농도는 사염화탄소 노출 후 30분 이내에 정상치의 거의 반으로 감소되고 노출 후 2

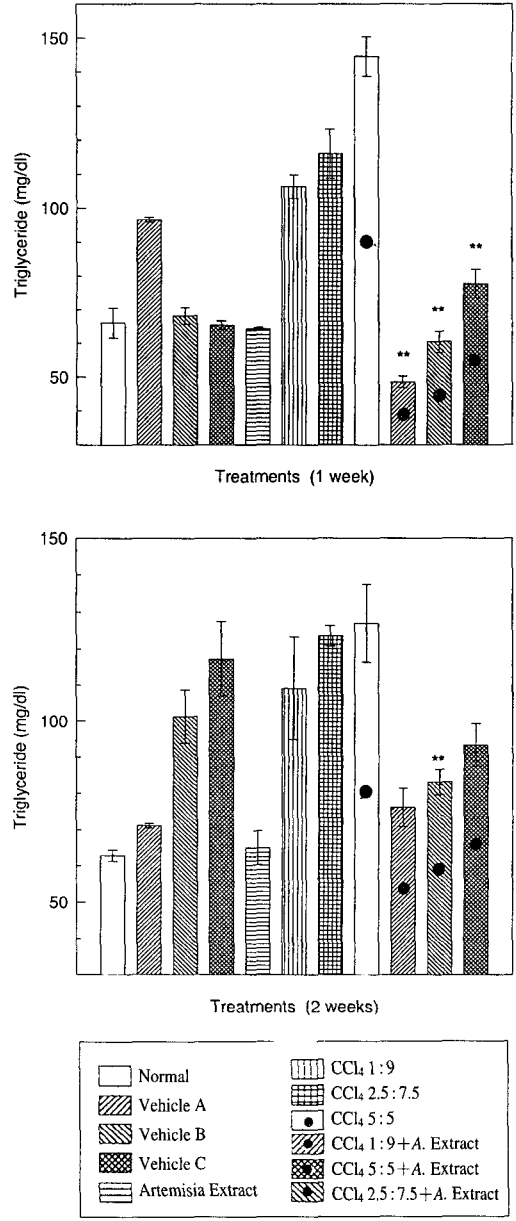
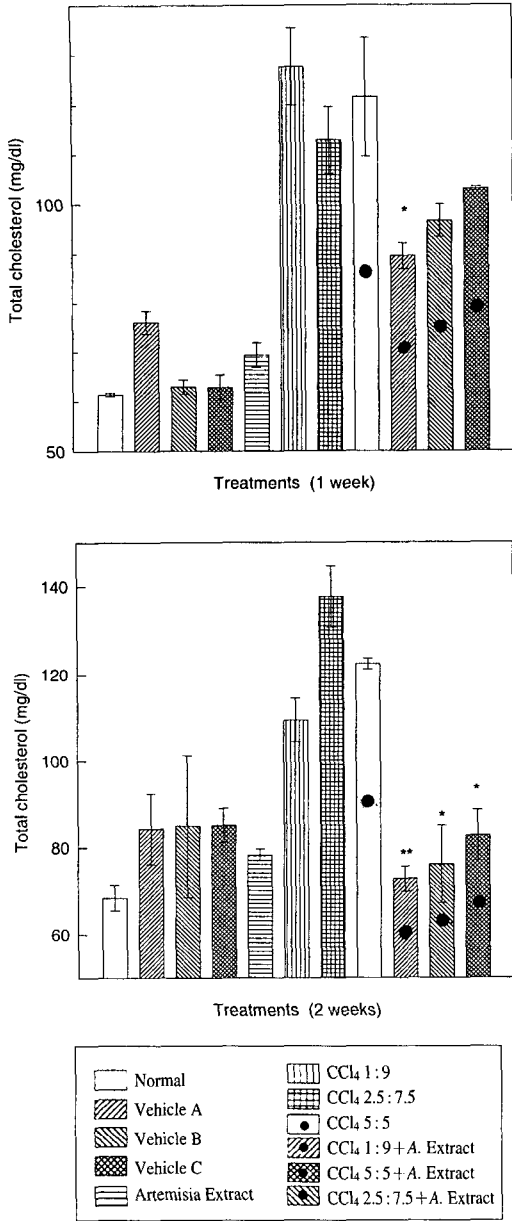


Fig. 5. Effect of the 1 and 2-week administration of *A. gmelini* extract on the CCl₄-induced elevation of serum TCHO contents in rats. Each bar presents the mean TCHO content \pm S.E. of eight animals. *p < 0.05, **p < 0.01 vs each CCl₄ groups.

Fig. 6. Effect of the 1 and 2-week administration of *A. gmelini* extract on the CCl₄-induced elevation of serum triglyceride contents in rats. Each bar presents the mean triglyceride content \pm S.E. of eight animals. *p < 0.05, **p < 0.01 vs each CCl₄ groups.

시간째부터 간에 비정상적으로 triglyceride가 축적하기 시작한다고 하였다(Lacquet, 1932; Cameron et al., 1936; Windholz, 1983; Doull, 1984; Gilman,

1985). 동물의 혈장 지질은 triglyceride, cholesterol, phospholipid 및 free fatty acid로 구성되어 있으며

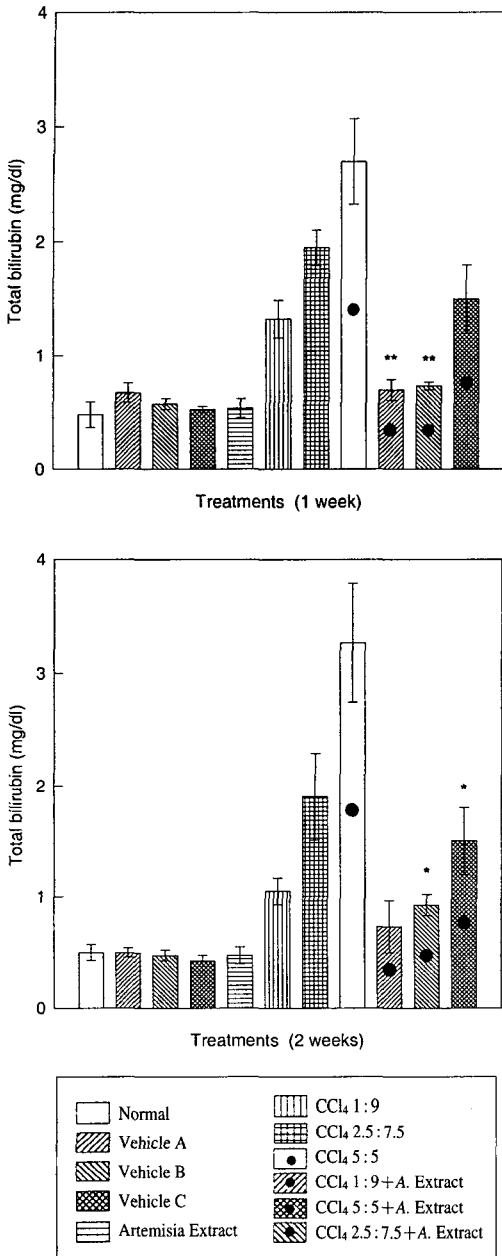


Fig. 7. Effect of the 1 and 2-week administration of *A. gmelini* extract on the CCl₄-induced elevation of serum TBIL contents in rats. Each bar presents the mean TBIL content ± S.E. of eight animals. *p < 0.05, **p < 0.01 vs each CCl₄ groups.

이라는 특수한 단백질과 결합하여 lipoprotein의 형태로 운반된다. 고지질병, 高cholesterol血症과 동맥경화증은 이들 lipoprotein의 과다 축적으로 인한 것이다(이상구, 1975; 송종우, 1982). 본 연구 결과에서 더위지기 추출물의 투여가 AST, ALT 등 혈청 효소활성치의 정상화보다 triglyceride, total cholesterol 등 지질함량이 회복되는 것이 확연함을 확인하였는데 (Table 3과 4), 사염화탄소의 주된 독성 발현 기작이 지질과산화임과 관련시켜 볼 때 더위지기 추출물의 주된 회복효과는 지방의 축적과 관련되어 간내 축적된 지질의 분해를 촉진하는 것으로 판단된다.

아울러 BUN 및 bilirubin에 대한 감소의 결과는 사염화탄소로 유도된 간독성으로 인한 체내 독성 물질의 축적이 동물의 전반적인 건강상태의 개선에 기인하는 것으로 생각된다.

더위지기과 관련된 가장 대표적인 식물종인 인진호(사철쭉)가 복합처방된茵陳蒿湯,茵陳五苓散,三物茵陳蒿,生肝建脾湯 등이 간손상의 치료 및 간기능개선에 사용되고 있으며(김정제 등, 1978; 박동원, 1979; 배영숙, 1980), 인진호 단일 생약으로서 간손상에 대한 실험적인 연구를 살펴보면 김과 박(김길수와 박준형, 1992, 1994)이 인진호의 수용성 추출물을 이용하여 사염화탄소로 유발시킨 간 손상에 대해서 항산화, 이담, 간세포재생 및 손상방지효과가 있다고 보고하였으며, 정과강(정호석과 강대영, 1985)이 인진호투여로 사염화탄소에 의한 급성 중독성 간경변으로 공포성 변성, 지방변화, 괴사성 병변에 미치는 개선효과를 병리조직학적으로 관찰한 바 있다. 정과강(정호석과 강대영, 1985)은 이 논문에서 간기능 개선 효과를 나타내는 인진호의 성분이 scoparon, flavonoid, capillarisin, 6, 7-dimethylesculetin 등으로 추정하였으나 이들 개별성분을 투여하여 얻은 효과의 합보다 인진호전초의 효과가 우수하였다는 흥미로운 보고를 하고 있다. 따라서 본 연구도 효능 성분에 대한 조사와 분석이 필요하리라 판단된다.

Table 3과 4에 나타난 회복효과를 보면 사염화탄소로 유도된 간장 독성이 더위지기 추출물의 투여에 의해 AST, ALT, ALP, BUN, TCHO, TG, TBIL의 수준을 정상수준에 가깝도록 감소시켰고 특히, 2주간의 지속적인 사염화탄소의 투여에도 불구하고 회복효과는 인정되었다. 특히 일주일마

(한홍표 등, 1991), 이들 지질은 물에 불용성이므로 단독으로 혈청내에 용해되지 않고 apoprotein

Table 3. Recovery value for *A. gmelini* on the 1-week CCl₄ induced hepatotoxicity Unit: %

	AST	ALT	ALP	BUN	TCHO	TG	TBIL
CCl ₄ (1:9)*+ A. Extract**	61.40	86.12	70.95	100<	63.72	100<	96.11
CCl ₄ (2.5:7.5)*+ A. Extract**	52.58	56.88	61.03	75.71	42.64	100<	88.49
CCl ₄ (5:5)*+ A. Extract**	57.65	55.88	46.03	78.76	38.00	84.58	55.17

* : Mixing ratio (v/v) of CCl₄ and olive oil are indicated in the parenthesis.

** : Extracts were prepared in 3 ml saline at the dose of 5,000 mg/kg b.w. to administer orally everyday. Each concentration of CCl₄ was administered P.O. with 2.5 ml/kg b.w. When CCl₄ and A. Extract were administered on the same day, A. Extract were administered 1 hour later than CCl₄ treatment.

$$\text{Recovery value (\%)} = \frac{\text{CCl}_4 \text{ group} - (\text{A. Extract} + \text{CCl}_4 \text{ group})}{\text{CCl}_4 \text{ group} - \text{Vehicle control}} \times 100$$

Table 4. Recovery value for *A. gmelini* on the 2-week CCl₄ induced hepatotoxicity Unit: %

	GOT	GPT	ALP	BUN	TCHO	TG	TBIL
CCl ₄ (1:9)*+ A. Extract**	37.74	19.78	95.86	57.61	100<	51.21	100<
CCl ₄ (2.5:7.5)*+ A. Extract**	42.90	38.34	58.06	66.43	100<	18.04	91.72
CCl ₄ (5:5)*+ A. Extract**	43.12	45.92	69.18	100<	56.89	9.96	78.61

* : Mixing ratio (v/v) of CCl₄ and olive oil are indicated in the parenthesis.

** : Extracts were prepared in 3 ml saline at the dose of 5,000 mg/kg b.w. to administer orally everyday. Each concentration of CCl₄ was administered intraperitoneally with 2.5 ml/kg b.w. When CCl₄ and A. Extract were administered on the same day, A. Extract were administered 1 hour later than CCl₄ treatment.

다 2차례로 나누어 희생된 흰쥐의 혈액생화학적 검사의 결과 중 AST, ALT, BUN의 경우 1주치의 결과에 비해 회복되는 수준이 낮았지만, total cholesterol의 경우 重症의 유발농도인 CCl₄:olive oil (5:5)의 사염화탄소 투여농도를 제외한 전 시험군에서 정상 수준이었다.

2. 조직 병리학적 변화

더위지기 추출물의 투여에 따른 간독성의 회복은 실제 간 조직을 10% 포르말린 중성액에 고정하여 조직병리를 검사한 결과에서 확인되었다 (Photo 1-9). 특히, olive oil을 vehicle로 이용한 군에서 혈액생화학적 검사에서 다소 높은 혈액효소치를 나타내었으나 조직병리표본에서 이상 소견이 관찰되지는 않았다.

간 조직의 구조에 있어 간실질 (parenchyma)은 간장의 구조적 단위로서 기능적 단위인 무수히

많은 소엽으로 이루어져 있는데, 원주모양을 한 이들 소엽은 그 세로축을 따라 중앙에 위치하는 중심정맥에 의해 관통되어 있다. 따라서 소엽은 가로로 절단되었을 때 절단면에서 중심정맥이 소엽의 거의 중앙에 있게 된다. 정상적인 간을 나타내는 Photo 1에서 볼 수 있는 바와 같이 중심정맥 (central vein, A)은 비교적 둥근 모형으로 나타나며, 간세포판 (liver cell lobule, B)은 중심정맥에서 방사하는 索狀으로 나타나는데, 간세포판은 세포 한 개의 두께이지만 분지하거나 서로 문합하는 부위에서는 한 개 또는 그 이상의 세포 두께를 보인다. 동모양혈관 (sinusoid, C)은 간세포판 사이에서 밝은 부분으로 나타난다. 이러한 일반적인 설명에 적합한 간소엽의 경계는 Photo 1에서와 같이 점선으로 표시되어 있다. 소엽의 한계는 문맥관 (portal canal, D)에 의해서 부분적으로 경계된다. 이들 문맥관은 문맥 (portal vein, E)의 가지들과 간동맥 (hepatic artery, F), 담관 (bile duct, G), 림프

관 및 신경이 지나가는 결합조직 중격(connective tissue septa)이다(강호석 등, 1993). 따라서 photo 2의 olive oil vehicle의 2주간의 투여는 photo 1의 정상간과 큰 차이없는 것으로 나타났으며 혈액생화학적인 조사결과에서도 특별한 이상이 확인된 바 없었다. 더위지기 추출물만의 투여에 있어서도 조직학적(photo 3)으로나 혈액생화학적으로나 정상임을 확인할 수 있었다. photo 4-6은 사염화탄소 투여에 따른 2주간의 간조직 병변의 생성 및 변화를 나타낸것으로 사염화탄소의 농도가 높아짐에 따라 수포성변성(hydropic degeneration)과 지방변성 및 괴사의 정도가 심화됨을 확인할 수 있었으며, 더위지기 추출물을 투여하는 경우 각 농도의 사염화탄소 투여군에 비해 그 정도가 감소되는 회복효과를 인정할 수 있었다. 이상의 병리 조직학적인 소견을 종합하면 사염화 탄소에 의해 손상된 조직은 지방의 축적 및 괴사, 그리고 水疱性 變性등의 병변이 관찰되었지만, 그 생성 정도는 사염화탄소의 농도가 높을수록 심화되었다. 사염화탄소와 더위지기 추출물을 병용투여 하는 경우에는 병리조직학적으로 볼 때 회복의 징후를 볼 수 있었으며, 회복의 정도는 저농도 사염화탄소 처리군에서 더욱 확실하게 나타났다.

결 론

사염화탄소로 흰쥐의 간 독성을 重症(CCl_4 : olive oil, 5:5 v/v), 中症(CCl_4 : olive oil, 2.5:7.5 v/v), 輕症(CCl_4 : olive oil, 1:9 v/v) 수준으로 나누어 2주간 유발시키면서, 더위지기 메탄올 추출물 5,000 mg/kg b.w.을 매일 투여하여 7일째 절반의 rat를 희생시켜 혈액생화학적 검사를 실시한 결과 GOT는 52.58~61.40%, GPT 55.88~86.12%, ALP 46.03~70.95%, BUN 75.71~100%, TBIL은 55.17~96.11%의 회복을 나타냈으며, TCHO는 38.00~63.72%, TG는 55.17~96.11%의 회복을 나타냈다. 2주차의 경우 GOT 37.74~43.12%, GPT 19.78~45.92%, ALP 58.06~95.86%, BUN 57.61~100%, TBIL은 78.61~100%의 회복효과를 TCHO는 56.89~100%, TG는 9.96~51.21%의 회복효과를 나타냈다. 한편, 간 독성 유발 2주차 rat의 간 조직병리 검사 결과 사염화탄소의 농도

가 높아짐에 따라 수포성 변성과 지방변성 그리고 괴사의 정도가 심화됨을 확인할 수 있었고 더위지기 추출물의 투여는 각 농도의 사염화탄소 대조군에 비해 장애의 정도가 감소되었는데, 저농도의 사염화탄소 투여군에서 더위지기 추출물의 투여로 빠른 회복을 나타냈으며, 이러한 결과는 혈액생화학 검사 결과와 일치하였다.

참 고 문 헌

- 강호석 외 15인 공저. 조직학, 고문사, 1993; 서울.
권진욱. 흰쥐의 간장내 효소활성에 미치는 인진호(*Artemisia Capillaris* Herba.)추출물영향, 충남대학교 대학원 석사학위논문, 1995.
김길수, 박준형. 사염화탄소에 의한 랫드의 간손상에 미치는 인진호 추출물의 영향. I. 혈청내 효소(AST, ALT, LDH)활성도, 지질함량 및 간내 과산화지질함량에 미치는 영향, 대한수의학회지, 1992; 32(3): 347-356.
김길수, 박준형. 사염화탄소에 의한 랫드의 간손상에 미치는 인진호 추출물의 영향. II. 혈청내 효소(ALP, LAP)활성도, 단백, bilirubin함량 및 간내 glycogen함량에 미치는 영향, 대한수의학회지, 1992; 32(3): 357-364.
김길수, 박준형. 사염화탄소에 의한 랫드의 간손상에 미치는 인진호메타놀추출물의 억제효과, 대한수의학회지, 1994; 34(3): 619-626.
김정제, 김현재, 안병국. 인진호탕의 치료효과에 관한 실험적연구, 경희대 한의대 논문집, 1978; 8(1): 15-18.
농촌진흥청. 표준영농교본, 1990; 산채류재배, 88-93.
문관심. 약초의 성분과 리용, 일월서각, 1991; 595-602, 서울.
박동원. 인진호탕 투여방법이 CCl_4 중독 가토의 간기능에 미치는 효과에 관한 연구, 경희한의대 논문집, 1979; 2: 109-118.
배영숙, 홍영숙. 인진호의 담즙분비 기전에 관하여, 한국 생활과학연구원 논총, 1980; 25: 151-160.
신길구. 신씨본초학, 수문사, 1987; 661-662, 서울.
송중우. 高脂血病에 대한 Benzafibrate의 치료효과, 대한 순환기학회잡지, 1982; 12(2): 217-224.
이상구. 뇌졸중에서의 혈청지질에 관한 연구, 대한순환기학회잡지, 1975; 3(2): 15-34.
이 정. 醫學入門, 裕昌德書店, 1975; 196, 서울.
이창복. 대한식물도감, 鄉文社, 1979; 756-759, 서울.
이춘령, 안학수. 韓國植物名鑑, 范學社 1965; 227-230, 서울.
전국한과대학 본초학교수 共編. 本草學, 永林社, 1991;

- 19-59, 서울.
- 정태현. 韓國植物圖鑑 (下卷本草部), 新誌社, 1955; 651-671, 서울.
- 정호석, 강대영. Phenobarbital 및 인진호 투여가 사염화탄소에 의한 급성 중독성 간경변에 미치는 영향에 관한 병리조직학적연구, 충남의대잡지, 1985; 12(1): 27-36.
- 한홍표, 이정길, 이창우. 개정수의입상병리, 기전연구사, 1991; 271-276, 서울.
- 허 준. 東醫寶鑑, 南山堂, 1971; 512, 서울.
- Benedetto C and Slater TF. Tissue Sampling and Preparation, in Prostaglanins and Related Substance, IRL Press, 1987; 29, Oxford, Washington DC.
- Cameron GR and Karunaratne WAE. Carbon tetrachloride cirrhosis in relation to liver regeneration, J. Path. Bact., 1936; 42: 1.
- Comporti M. Biology of Disease : Lipid peroxidation and cellular damage in toxic liver injury, Lab Invest, 1985; 53(6): 599-623.
- Doull J. Carbon tetrachloride, Casarett and Doull's toxicology, 2nd ed., Macmillan publishing Co., 1984; 472-474, New York.
- Enrico G and Albano E. Effects of carbone tetrachloride on isolated rat hepatocytes; Inhibition of protein and lipoprotein secretion, Biochem. J., 1979; 178: 500-512.
- Gilman G. Carbon tetrachloride, In the Pharmacological Basis of Therapeutics, 7th ed., Macmillan Publishing Co., 1985; 1635-1636, New York.
- Lacquet AM. Experimental pathology of liver, VIII. Effect of carbon tetrachloride on normal and restored liver after partial hepatectomy, Arch. Path., 1932; 14: 164.
- Lee Woo-Tchul. Lineamenta Florae Korea, Academy Publishing Co., 1996; 1082-1098, Seoul.
- Recknagel RO and Glende EA. Carbon tetrachloride hepatotoxicity: an example of lethal cleavage, CRC Crit Rev Toxicol 1973; 2: 263-297.
- Recknagel RO. A new direction in the study of carbon tetrachloride hepatotoxicity, Life Science, 1983; 33(5): 401-408.
- Timbrell JA. Biotransformation of Xenobiotics, In : Ballantyne, B., Marrs, T., Tuner, P. ed., General & Applied Toxicology, 1993; Vol. 1. Wimbledon: M Stockton Press, 112.
- Windholz M. Carbon tetrachloride, 1983; The Merck Index, 11th ed., Merck & Co., Rahway, N. J., 253, USA.

Legends for Photos

- Photo 1.** Microphotograph of normal rat liver (Hematoxylin–eosin stain; $\times 100$).
A: central vein, B: liver cell lobule, C: sinusoid, D: portal canal, E: portal vein, F: hepatic artery, G: bile duct
- Photo 2.** Microphotograph of the rat liver treated olive oil for 2 weeks (p.o.).
Hematoxylin–eosin stain; $\times 100$: Same as in normal.
- Photo 3.** Microphotograph of the rat liver treated with 5,000 mg/kg b.w.
Extract of *A. gmelini* (p.o) for 2 weeks. Hematoxylin–eosin stain; $\times 100$: Same as in normal.
- Photo 4.** Microphotograph of the rat liver treated with 2.5 ml/kg b.w of CCl₄ 1 : 9 (v/v, CCl₄ : olive oil, p.o.) for 2 weeks.
Hematoxylin–eosin stain; $\times 100$: Hydropic degeneration, fatty change, lipid accumulation and necrosis are demonstrated.
- Photo 5.** Microphotograph of the rat liver treated with 2.5 ml/kg b.w of CCl₄ 2.5 : 7.5 (v/v, CCl₄ : olive oil, p.o) for 2 weeks.
Hematoxylin–eosin stain; $\times 100$: Hydropic degeneration, fatty change, lipid accumulation and necrosis are more severe in comparison with photo 4.
- Photo 6.** Microphotograph of the rat liver treated with 2.5 ml/kg b.w of CCl₄ 5 : 5 (v/v, CCl₄ : olive oil, p.o) for 2 weeks.
Hematoxylin–eosin stain; $\times 100$: Hydropic degeneration, fatty change, lipid accumulation and necrosis are more severe in comparison with photo 5.
- Photo 7.** Microphotograph of the rat liver treated with 2.5 ml/kg b.w of CCl₄ 1 : 9 (v/v, CCl₄ : olive oil, p.o.)+5,000 mg/kg b.w. extract of *A. gmelini* (p.o) for 2 weeks. Hematoxylin–eosin stain; $\times 100$: Hydropic degeneration, fatty change, lipid accumulation and necrosis are less severe in comparison with photo 4.
- Photo 8.** Microphotograph of the rat liver treated with 2.5 ml/kg b.w of CCl₄ 2.5 : 7.5 (v/v, CCl₄ : olive oil, p.o.)+5,000 mg/kg b.w. extract of *A. gmelini* (p.o) for 2 weeks. Hematoxylin–eosin stain; $\times 100$: Hydropic degeneration, fatty change, lipid accumulation and necrosis are less severe in comparison with photo 5.
- Photo 9.** Microphotograph of the rat liver treated with 2.5 ml/kg b.w of CCl₄ 5 : 5 (v/v, CCl₄ : olive oil, p.o.)+5,000 mg/kg b.w. extract of *A. gmelini* (p.o) for 2 weeks. Hematoxylin–eosin stain; $\times 100$: Hydropic degeneration, fatty change, lipid accumulation and necrosis are less severe in comparison with photo 6.

