

생약재 추출물의 nicotine 및 dioxin 해독효과

박기문 · 황진국 · 신경민 · 김현석¹ · 송재환*

성균관대학교 생명공학부, ¹(주)성균바이오테크

Detoxicating Effects of Oriental Herb Extract Mixtures on Nicotine and Dioxin

Ki-Moon Park, Jin-Kook Hwang, Kyoung-Min Shin, Hyun-Suck Kim¹ and Jae-Hwan Song*

Faculty of Life Science and Technology, Sungkyunkwan University
¹SungkyunBiotech Co.

In this report, we investigated the detoxication effects of *Saururus chinensis*, *Geranium nepalense*, *Lonicera japonica*, *Cassia obtusifolia*, *Glycyrrhiza uralensis*, or their mixtures by employing acute toxicity tests for nicotine and dioxin. When fatal doses ($LD_{100} = 42 \text{ mg/kg}$) of nicotine were injected into the abdominal cavities of ICR mice, those treated with OHEM showed delayed paralysis, half the duration of hyperactivity, and a 73 % survival rate. The results revealed the strong detoxicating effects of the mixtures. We also measured the amount of the degradation product of nicotine and cotinine in humans. Consumption of OHEM promoted (be more specific) the metabolic pathways of nicotine, increasing continine excretion by 1.5 times. As a result the amount of cotinine in urine was reduced to less than 5% after treatment with OHEM. In order to test the toxicity of dioxin, we used TcnN(SD)BR rats exposed to TCDD. While TCDD treatment reduced the blood levels of hemoglobin and platelet, OHEM consumption relieved these effects and, furthermore, helped to recover the number of platelet to the normal level ($p < 0.05$). Moreover, neutrophils (%) and monocytes (%), which were reduced by the injection of TCDD, recovered to normal levels upon treatment with OHEM. The amount albumin reduced by TCDD ($p < 0.05$) normalized, while the activities of GOT and GTP increased by TCDD were reduced. Increases in total cholesterol and neutral fatty acids induced by TCDD were also reduced by OHEM injection ($p < 0.05$). In the kidney, TCDD-induced rises in creatinine were suppressed by OHEM treatment, while decreases in iron levels from TCDD were raised to normal. The treatment of TCDD had more toxic effects in the blood and pancreas than on the liver, kidney and heart. On the other hand, the detoxication of OHEM had significant effects on the liver and pancreas. The normalization by OHEM of various clinical abnormalities induced by TCDD demonstrates the detoxicating effect of OHEM that ameliorates systemic metabolism not properly functioning.

Key words: dioxin, nicotine, TCDD, detoxication, cotinine

서 론

인체에 관련된 유해물질로는 외부로부터 섭취되는 약물 및 식품 유래의 독성 물질, 미생물, 오염된 공기, 식수 등과 체내 대사 과정 중 발생하는 과산화물 및 free radical, 장내 유해 미생물이 생성하는 독소 등이 있다. 그리고, 외부환경과 체내 상호작용으로 발생하는 유해물질로는 마이크로파 및 초음파, 전자파, 소음, 자외선, 방사선 등에 의해 인체의 고유 진동수가 간섭을 받아, 신경계의 이상을 초래하며 내분비계에 이상

을 일으켜 세포의 돌연변이 유발 및 유해물질의 생성으로 신진대사에 영향을 미치는 것이 알려져 있다⁽¹⁾. 이와 같이 현대 사회가 각종 유해물질에 의해 광범위하게 오염됨에 따라 인체의 면역력이 저하되어 건강한 삶을 영위할 수 있는 기회가 적어지고 있으며, 가장 대표적인 유해물질로는 흡연 관련 물질 및 폐기물 소각 시에 발생하는 환경호르몬 등이 있다.

담배의 대표적인 유해물질인 nicotine은 폐암 유발물질인 nitrosamine-4(methyl nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone(NNK)의 전구체로서 강력한 환경독소이며 급성독성의 증상으로는 동공축소, 시야흔탁, 구토, 호흡곤란, 타액과 호흡기관에 분비물 증가, 심장 박동수 감소 등을 유발하며, 만성중독의 경우 체내에 축적되어 각종 순환계 질환을 유발한다^(2,4). Dioxin은 생식 및 신경 독성, 발암을 유발하는 물질로 인류가 만든 최악의 독극물로서, 할로겐화 방향족 탄화수소와 같은 작용에 의해 독성을 나타내며, 가장 강력한 dioxin으로 알려진

*Corresponding author : Jae-Hwan Song, Faculty of Life Science and Technology, Sungkyunkwan University, 300 Chunchun-dong, Jangan-gu, Suwon, Kyunggi-do 440-746, Korea
 Tel: 82-31-290-7807
 Fax: 82-31-290-7816
 E-mail: jso678@yahoo.co.kr

2,3,7,8-tetrachloro-dibenzo-*p*-dioxin(TCDD)는 고염제의 주성분으로 최근에는 내분비 교란성 화합물, 즉 환경 호르몬으로 알려져 있다⁽⁶⁾. TCDD는 펄프 표백과정, 산불, 쓰레기 소각, 자동차 배기가스, 흡연 그리고 그 외 연소과정에서 발생하는 polyhalogenated aromatic hydrocarbon으로 체내 반감기가 11년이고, 800~850°C에서 열분해 된다. TCDD는 소화관, 호흡기 및 피부를 통하여 체내에 흡수된 후 세포막을 통과하여 세포질에 존재하는 aromatic hydrocarbon receptor와 heat shock protein의 도움으로 세포핵에 도달하고 핵 내에서 DNA에 작용하여 새로운 enzyme을 생성시켜 체중감소, 면역기능 억제, 피부독성 유발, 출산장애, 간 기능과 지질대사 이상, 발암 등의 독성작용을 유발하는 내분비계 장애물질이다^(6,7). Nicotine 및 TCDD에 대한 독성감소 연구로는 녹차 추출물이 폐암이 유도된 mouse의 암 발생을 억제하고, NNK에 의한 폐암발생을 억제하는 작용이 있으며, nicotine의 환경 호르몬이나 각종 중금속의 독성을 제거하는데 탁월한 효능이 있다고 보고하였다^(8,9). 또한, 녹차 추출물 및 녹차 추출물을 함유하는 식물추출 혼합물이 nicotine의 분해력을 증가시키는 것으로 알려져 있다^(10,11). 그리고 TCDD 및 유사 화합물들의 생화학적 반응은 간의 microsome에 존재하는 cytochrome P450 complex의 합성 증가에 관한 것이며, TCDD에 대한 독성발현기전을 oxidative stress 유발에 의한 것으로 생각하고 이에 관심을 가지고 많은 연구가 진행 중이다^(12,13).

한편, 흑두(*Glycine max* Merrill) 및 감초(*Glycyrrhiza uralensis*) 추출물의 혼합 사용은 carbamate 중독에 대한 해독 및 방어효과가 있으며, 금은화(*Lonicerae flos*)와 포공령(*Taraxacum mongolicum*) 추출물의 혼합 사용은 항염증 효과가 탁월한 것으로 보고 되었다. 또한, 자연민간요법 및 한의학에서 삼백초(*Saururus chinensis*)는 결명자(*Cassia obtusifolia*)와 함께 사용하면 이뇨 및 해독에 뛰어난 효과가 있는 것으로 알려져 있다⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. 따라서, 본 연구에서는 약용식물 중에 해독기능이 있다고 전해지는 삼백초(*Saururus chinensis*) 및 감초(*Glycyrrhiza uralensis*)를 포함한 6종의 생약제 추출물을 혼합 사용하여, nicotine 및 dioxin(TCDD)에 대한 급성독성 시험을 통해 그 해독효과를 확인하여 식품소재로서의 활용 및 응용 가능성을 검토하였다.

재료 및 방법

재료

삼백초(*Saururus chinensis*) 및 흑두(*Glycine max* Merrill), 금은화(*Lonicerae flos*), 포공령(*Taraxacum mongolicum*), 감초(*Glycyrrhiza uralensis*), 결명자(*Cassia obtusifolia*)를 2002년 8월 경동시장에서 구매하여 각 500g을 세절한 후 생약제 별로 40% 에탄올 10L를 첨가한 후 40°C에서 48시간 동안 환류 추출하였다. 추출액은 40°C에서 고형분 함량 25% 까지 감압농축 한 후 동결건조 하였으며 각각의 추출물을 동량 혼합하여 제조한 생약제 추출물 혼합분말(oriental herb extract mixtures, OHEM)을 실험에 사용하였다.

Nicotine 급성독성

체중 약 12±2g의 3주령 수컷 ICR mouse(샘타코, 경기도

오산시) 22마리를 처리군 별로 11마리씩으로 나누어 1주일 간 사육 환경에 적응 시킨 후 실험에 사용하였다. 실험동물의 사육은 온도 22±1°C, 습도 55±5%, 환기회수 12회/일, 명암주기 12시간/일(아침 8시 점등, 밤 8시 소등)로 설정된 환경에서 cage당 1마리씩 수용하였으며 사료는 mouse용 분말사료(샘타코, Sam#31)를 물과 함께 섭취시켰다. OHEM투여군은 사료 1일 섭취량 약 4g의 10%에 해당하는 400mg의 OHEM을 첨가하여 4주령부터 1주간 급여하였으며, 대조군은 동량의 분말 사료를 급여하였다. 예비실험으로 대조군 mouse에 대한 nicotine의 치사량을 결정하였으며, 본 실험에서 사용한 nicotine tartarate salt(Sigma No. N5260) 중 순수 nicotine으로 42 mg/kg을 0.9% 생리식염수에 용해한 후 0.45 µL syringe filter로 여과하여 사용하였다. 시험사료를 1주간 급여 후 5주령 마우스 복강 내 nicotine을 투여한 후 마비 개시 시간, 발작 개시 및 종료시간 그리고 사망하기 까지 시간을 측정하였다.

Nicotine 해독

인체에서 nicotine 해독효과를 확인하기 위해 OHEM 1일 섭취량이 1,000 mg 함유된 tablet을 제조 하였으며, 피시험자는 하루 평균 흡연량이 1갑 이상인 20~30세 남자 11명을 대상으로 하였다. 피시험자는 노 채취와 동시에 tablet을 복용하였으며, 복용 3일째 그리고 1주 간격으로 오전 10시에 뇨를 채취하여 약 1달간 뇨 중 cotinine을 정량함으로써 복용 전 및 복용후의 nicotine 변화를 확인하였다. Nicotine은 반감기가 30~60분으로 반감기가 15시간인 cotinine에 비해 매우 불안정하기 때문에 분석오차를 줄일 수 있는 뇨 중 cotinine량을 분석하여 nicotine의 해독력을 추정하였으며⁽¹⁷⁾, Statistix를 이용하여 C.I(Confidence interval)을 구하여 95% 신뢰한계에서 비교하였다⁽¹⁸⁾.

Cotinine 정량⁽¹⁹⁾

채취한 뇨를 450×g로 10분 원심분리한 후 상등액 200 µL를 microtube에 넣고 4 M sodium acetate buffer(pH 4.7) 100 µL, 1.5 M potassium cyanate 40 µL, 0.4 M chloramine-T 40 µL, 50%(v/v) acetonitrile로 제조한 78 mM barbituric acid 200 µL을 순서대로 첨가한 후 10초 동안 혼합하였다. 이 혼합물을 상온에서 15분간 반응시키고, 1 M sodium metabisulphite 40 µL로 반응을 중지시킨 후 490 nm에서 흡광도를 측정하여 cotinine을 정량하였다.

Dioxin 급성독성

체중 약 200±20g의 3주령의 rat 수컷 TcnN(SD)BR Rat(샘타코, 경기도 오산시) 40두를 구입하여 각 군당 8마리씩으로 나누어 7일간 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 실험동물의 사육은 온도 22±1°C, 습도 55±10%, 환기회수 12회/일, 명암주기 12시간/일(오전 8시 점등, 오후 8시 소등)로 설정된 환경에서 rat cage 당 1마리씩 군사하였으며 사료는 rat용 고형사료를 물과 함께 자유롭게 섭취시켰다. Dioxin은 TCDD (AccuStandard Co., USA)를 사용하였으며, TCDD 1mg을 25 µL DMSO와 acetone 225 µL에 녹인 후 2.25 mL의 옥배유에 희석하여 사용하였고, OHEM은 400 mg/kg/day 농도로

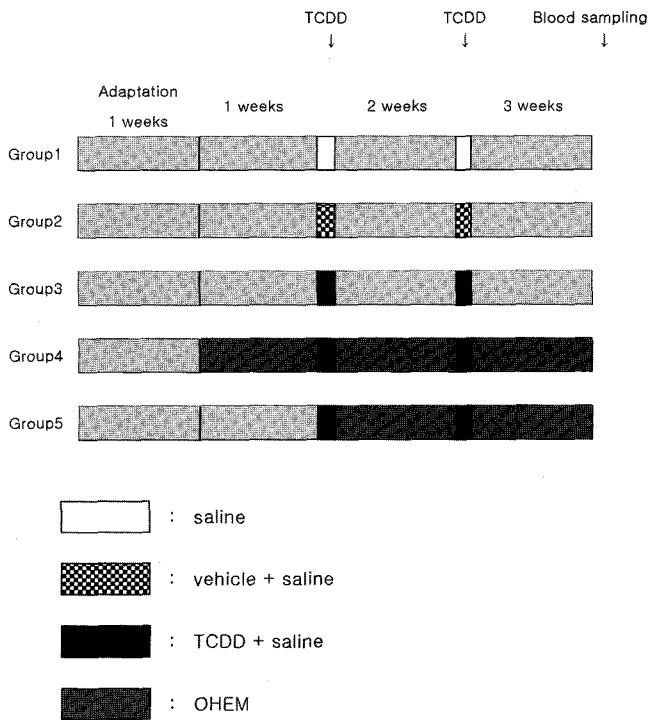


Fig. 1. Protocol for the treatment of OHEM and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) for acute toxicity test of dioxin.

증류수에 용해한 후 경구 투여하였다. 즉, Fig. 1과 같이 group 1(blank)은 생리식염수(0.4 mL)를, group 2(정상 대조군)는 acetone 및 DMSO, 옥배유가 함유된 vehicle을, Group 3(TCDD 단독투여군)은 TCDD(5.0 µg/kg) 및 생리식염수를 0.4 mL 복강 주사하였다. Group 4(OHEM 전투여군)에 대하여는 TCDD 1차 복강 주사 7일 전부터 시험물질을 경구 투여하였고, group 5(OHEM 동시투여군) TCDD 1차 복강주사와 동시에 OHEM을 경구 투여하였으며, 주사량은 다른 군과 동일하게 0.4 mL로 하였다. 생리식염수 및 TCDD 주사는 1주 간격으로 2회에 걸쳐 투여하였으며, 2차 복강 주사 1주일 후 rat을 ethyl ether로 마취시키고 심장에서 전혈한 후 삼광의료재단에 의뢰하여 혈액 및 간, 췌장, 신장, 심장 기능에 대한 임상수치를 분석하였으며, Statistix를 이용하여 각 군간에 ANOVA로 p<0.05수준에서 최소 유의차 검정(least significant difference test, LSD)을 하였다(18).

결과 및 고찰

Nicotine 급성독성

OHEM에 대한 mouse 급성 독성시험은 1주일 동안 400 mg/day의 OHEM을 분말 사료와 함께 투여한 처리군과 동량의 분말사료만 투여한 대조군을 대상으로 하였다. 예비실험에서 얻은 nicotine 치사량인 42 mg/kg을 체중별로 조정하여 복강 주사한 후 마비 발생시간, 발작 시작 및 종료시간 그리고 사망하기까지 소요 시간을 Table 1에 나타내었다. 수용성인 nicotine은 복강 내로 투여되면 바로 체내로 흡수될 정도로 독성이 강하여 신경세포막의 수용체에 반응 하여 혈압상승, 골

격근섬유 경련유발, 발작으로 인한 구강 내 마비 등을 일으키는 것으로 알려져 있다(20). Nicotine 급성독성에 따라 초기에 발생하는 마비 개시시간은 대조군의 경우 평균 55초, OHEM 투여군은 2분 20초로 생약제의 섭취가 마비 개시시간을 2배 이상 지연시키는 것으로 밝혀졌다. 발작 개시 및 완료 시간에 있어서는 대조군의 경우 1분 26초에서 3분 39초로 2분 13초 동안 발작 증상을 나타냈으나, OHEM 투여군의 경우 3분 13초에서 4분 23초로 1분 10초간 발작 증상을 나타냈다. 또한, 마비 개시시간에서 발작 개시까지의 소요시간 역시 대조군의 경우 31초, OHEM 처리군은 53초로 대조군에 비해 연장됨을 알 수 있었다. 그리고 대조군의 경우 11마리 중 9마리가 발작이 정지한 후 평균 4분 6초간 coma 상태에 있다가 사망하여 nicotine 주사 후 7분 45초만에 사망하는 것으로 나타났으며, 2마리는 회복하였다. 반면, OHEM 투여군은 11마리 중 3마리는 발작 정지 후 1분만에 사망하였으나 나머지 8마리는 회복되었다. 이상과 같이 해독력이 있는 것으로 알려진 생약제 추출물 혼합물 OHEM을 급여한 mouse에 치사량의 nicotine을 주사 한 급성독성 실험에서 대조군에 비해 마비 발생 및 발작 개시 시간의 지연, 발작 지속시간의 단축, 그리고 nicotine 치사량 주사에 따른 생존율이 18%에서 73%로 증가하는 것으로 나타났다. OHEM에 포함된 금은화 및 그 밖의 생약제 추출물에는 iridoid glucosides와 polyphenolic compounds를 다량 함유하고 있어 nicotine이 cotinine으로 분해되는 것을 촉진 시킴으로서 골격근섬유의 경련, 발작 등으로 유발되는 마비 증상을 완화시켜 nicotine에 의한 사망률을 크게 감소시킨 것으로 사료된다. 따라서, OHEM는 nicotine에 대해 해독력이 강한 물질이 함유되어 있어 기능성 식품의 소재로서 활용 가능성을 확인하였다(21,22).

Nicotine 해독

흡연은 직접 또는 담배 연기를 통해서 많은 위해성 물질을 유입시키며, 특히 이러한 위해성 물질 중 nicotine은 체내 대사에 의해 NNK 등의 발암 물질을 생성하는 전구체로 이용된다. 최근의 보고에서 nicotine의 주 대사 산물인 cotinine은 안정한 물질임과 동시에 NNK의 활성 및 형성을 억제하는 것으로 알려져 있다(23). OHEM에 대한 nicotine분해효능을 검정하기 위해서 standard cotinine으로 검량선을 작성한 결과 y = 0.0009x + 0.1344(R² = 0.992)의 직선방정식을 얻을 수 있었다. 피시험자의 뇨에서 cotinine을 정량하여 뇨에 포함되어 배출되는 cotinine의 성향을 Fig. 2에 나타내었다. 피시험자들이 OHEM 함유 정제를 먹기 전에 채취한 0일째 시료에서는 평균 197.4±54.9 µM로 높은 cotinine 배설 양상을 보였으며, 섭취 후 3일째에는 302.9±150.4 µM로 배설량이 급격히 증가하는 경향을 나타냈다. 7일째에서는 cotinine배설량이 급격히 감소하여 27.6±48.5 µM로 나타났으며 14일째 약간 상승하다가 21일 후 부터는 10 µM 이하로 점차 안정된 배출성향을 나타냄을 알 수 있었다. Kyung 등(10)의 보고에 의하면 in vitro에서 녹차 추출물에 의한 nicotine의 분해촉진 결과 cotinine 생성율이 현격히 증가하는 것으로 나타나 녹차 추출물이 nicotine 분해를 촉진하는 가능성이 있음을 확인하였다. 또한, 녹차 및 상엽, 은행, 진피, 감초, 사과, 레몬 추출물 혼합제제에 대한 nicotine 분해 임상실험에서는 30분 간격으로 3

Table 1. Protective role of OHEM on mice¹⁾ treated with a lethal dose of nicotine (42 mg/kg)

	No.	Paralytic stage	Paroxysmal period		Death time
			Initiation	Termination	
Control group	1	1'07" ²⁾	2'34"	3'59"	8'37"
	2	1'44"	3'34"	4'12"	8'32"
	3	44"	51"	3'20"	3'20"
	4	54"	1'00"	4'17"	6'25"
	5	33"	43"	2'21"	alive
	6	1'02"	1'36"	4'41"	10'58"
	7	56"	1'06"	4'03"	12'30"
	8	55"	1'49"	5'12"	13'42"
	9	51"	55"	3'27"	3'27"
	10	43"	48"	2'32"	2'32"
	11	38"	48"	2'26"	alive
		Mean	55"	1'26"	3'39"
95% CI ³⁾	Lo 95% CI	42"	49"	3'02"	4'38"
	Up 95% CI	1'08"	2'02"	4'16"	10'57"
OHEM group	1	1'32"	1'48"	2'51"	alive
	2	1'55"	2'41"	4'23"	5'01"
	3	3'45"	4'09"	5'42"	alive
	4	2'58"	4'50"	6'02"	alive
	5	3'55"	4'45"	5'03"	5'35"
	6	3'15"	3'30"	4'12"	alive
	7	52"	1'23"	2'32"	2'39"
	8	2'25"	2'48"	3'25"	alive
	9	2'46"	3'25"	4'31"	alive
	10	2'47"	3'12"	4'34"	alive
	11	2'32"	2'58"	3'17"	alive
		Mean	2'20"	3'13"	4'23"
95% CI	Lo 95% CI	1'59"	2'29"	3'38"	
	Up 95% CI	2'36"	3'57"	5'08"	

¹⁾Weight of control and OHEM group were 27.80 ± 0.98 and 26.12 ± 1.54 g, respectively.

²⁾1'07": 1 min 7 sec. ³⁾CI: Confidence interval.

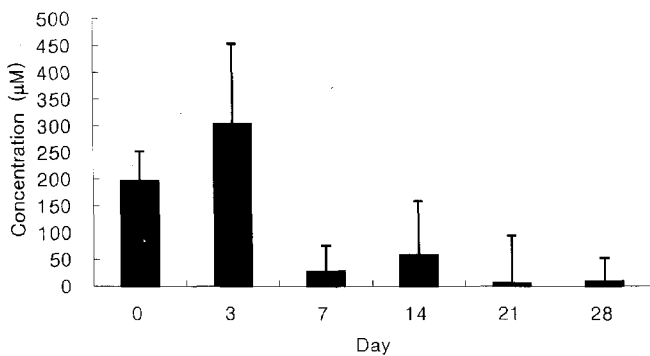


Fig. 2. Periodical comparisons of cotinine in urine of men (n=11) treated with tablets made of OHEM.

회 채취한 뇨에서 물만을 음용한 대조군보다 추출물 혼합제재를 음용한 투여군의 경우 cotinine 배출량이 평균 20 µM 더 배출되어 식물추출 혼합제재가 체내에서 nicotine을 cotinine으로 분해하는 촉진제로 작용하거나 nicotine이 nitrosamine류로 전환되는 것을 억제하여 상대적으로 cotinine으로 변환

되는 양이 증가하기 때문이라고 하였다⁽¹¹⁾. 본 실험 결과, OHEM 섭취 1주일 동안은 흡연으로 인해 일정수준 이상으로 유지되던 혈 중 nicotine의 분해를 촉진시켜 뇨 중 cotinine 배설량이 증가되었으며, 1주일 경과 후부터는 측정된 혈중 니코틴 농도의 저하로 인하여 뇨중 cotinine 함량이 OHEM 섭취 전에 비해 5% 이하의 수준으로 감소된 것으로 나타나 강력한 nicotine 배출 및 해독력이 있음을 알 수 있었다.

Dioxin 급성독성

TCDD로 급성독성을 유도한 rat 혈액의 임상 화학적 지수에 OHEM 급여가 미치는 영향을 실험한 결과는 Table 2와 같다. 즉, 백혈구수의 경우 saline만을 투여한 group 1에 비해 TCDD를 투여한 group 3에서는 46% 감소하였으며 group 4 및 5에서도 감소하는 것으로 나타났다(p<0.05). 적혈구수의 경우 group 1에 대해 TCDD를 투여한 모든 군에서 유의차는 없었으나 약간의 감소현상을 나타내, TCDD 급성독성 유발한 기니피그에서 TCDD 투여로 적혈구 및 백혈구 수가 증가하였다는 보고와는 다른 경향을 나타내었다⁽²⁴⁾.

Hemoglobin 농도의 경우 group 1에 비해 TCDD 단독 투

Table 2. Effects of OHEM on clinical and chemical parameters of blood of TCDD-exposed male rats

Clinical chemical parameters	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5
	Saline	Vehicle	TCDD	OHEM & TCDD	TCDD & OHEM
WBC (10 ³ /mm ³): White blood cell	7.18 ± 1.19 ^{1)a}	8.10 ± 0.91 ^a	3.88 ± 0.67 ^b	4.35 ± 1.16 ^b	3.23 ± 0.91 ^b
RBC (10 ⁶ /mm ³): Red blood cell	8.85 ± 0.55 ^a	8.00 ± 0.43 ^{ab}	7.27 ± 1.15 ^b	7.39 ± 0.42 ^b	7.79 ± 0.37 ^{ab}
Hb (g/dL): Hemoglobin	17.75 ± 1.21	16.68 ± 0.41	14.93 ± 2.56	15.08 ± 0.75	16.10 ± 0.93
HT (%): Hematocrit	51.78 ± 3.74 ^a	47.08 ± 1.55 ^b	46.38 ± 1.35 ^{bc}	42.48 ± 2.28 ^c	45.27 ± 2.32 ^{bc}
MCV (μL): Mean corpuscular volume	58.75 ± 1.64	58.75 ± 1.48	56.75 ± 1.64	57.50 ± 1.50	57.75 ± 2.06
MCH (pg): Mean corpuscular hemoglobin	20.03 ± 0.24 ^a	20.85 ± 0.67 ^b	20.43 ± 0.36 ^{ab}	20.38 ± 0.43 ^{ab}	20.80 ± 0.37 ^b
MCHC (g/dL): Mean corpuscular hemoglobin conc.	34.25 ± 0.71 ^a	35.40 ± 0.32 ^b	36.08 ± 0.36 ^b	35.45 ± 0.44 ^b	35.50 ± 0.55 ^b
PLT (10 ³ /mm ³): Platelet	697.8 ± 54.0 ^{bc}	809.8 ± 42.9 ^a	612.5 ± 38.4 ^c	689.8 ± 80.4 ^{bc}	701.3 ± 15.3 ^b
Neutrophil Seg (%)	9.75 ± 2.59 ^{ab}	8.75 ± 2.38 ^{ab}	7.00 ± 0.71 ^b	6.25 ± 2.17 ^b	8.75 ± 2.63 ^a
Lymphocyte (%)	78.25 ± 2.59 ^a	80.25 ± 8.07 ^a	82.50 ± 2.29 ^b	89.25 ± 1.92 ^{ab}	82.00 ± 8.29 ^{ab}
Monocyte (%)	14.25 ± 4.82 ^a	7.50 ± 1.80 ^{bc}	10.50 ± 1.66 ^{ab}	14.25 ± 2.17 ^a	13.00 ± 2.16 ^a

¹⁾Mean ± SD.^{a,b,c}Different letters within a rows indicate significant differences between mean values (p<0.05).**Table 3. Effects of OHEM on clinical and chemical parameters of liver of TCDD-exposed male rats**

Clinical chemical parameters	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5
	Saline	Vehicle	TCDD	OHEM & TCDD	TCDD & OHEM
TP (g/dL): Total protein	6.53 ± 0.28 ¹⁾	6.78 ± 0.25	6.68 ± 0.40	6.43 ± 0.27	6.68 ± 0.05
ALB (g/dL): Albumin	4.30 ± 0.17 ^{ab}	4.38 ± 0.04 ^a	4.10 ± 0.10 ^c	4.18 ± 0.11 ^{bc}	4.28 ± 0.05 ^{abc}
SGOT (U/L): Serum glutamate oxaloacetate transferase	155.0 ± 17.0 ^{ab}	142.0 ± 44.7 ^b	190.8 ± 27.3 ^a	119.8 ± 21.0 ^b	113.00 ± 14.72 ^b
SGPT (U/L): Serum glutamate pyruvate transferase	36.50 ± 2.60 ^{ab}	42.75 ± 3.77 ^a	37.75 ± 5.21 ^{ab}	35.25 ± 5.58 ^b	33.50 ± 1.73 ^b
SALP (U/L): Alkaline phosphatase	443.5 ± 25.1 ^c	438.5 ± 20.4 ^c	582.5 ± 24.8 ^a	524.8 ± 19.0 ^b	454.25 ± 36.11 ^c

¹⁾Mean ± SD.^{a,b,c}Different letters within a rows indicate significant differences between mean values (p<0.05).

여군의 경우 유의차는 없었으나 감소하였고, OHEM를 전투여한 group 4 및 동시 투여한 group 5에서는 hemoglobin 의 감소폭을 일부 완화시키는 것으로 나타났다. 혈소판의 수는 TCDD의 투여로 감소하나 OHEM투여가 유의차 있게 정상치에 근접하게 회복시키는 결과를 보여주었다(p<0.05). 이것은 TCDD급성독성 실험에서 홍삼 추출물의 투여⁽²⁴⁾에 의한 혈소판 수의 회복 현상과 유사하게 나타났으며 이러한 결과로 볼 때 TCDD 투여는 혈소판 및 백혈구 생성장애 물질임을 확인할 수 있었다.

그리고 빈혈에 관계된 hematocrit(적혈구 용적율)은 group 2에서 알 수 있듯이 DMSO 및 acetone의 vehicle 투여로 유의차 있게 hematocrit을 낮추는 것으로 나타났으며, TCDD의 모든 투여군에서도 유의차 있게 감소하는 것으로 나타났다. 또한 적혈구 평균용적(MCV)은 처리구간 유의차가 없었으며, 평균 적혈구혈색소량 (MCH)의 경우 vehicle이나 TCDD를 처리한 군에서 일부 증가하였으며, 평균 적혈구 혈색소농도 (MCHC)는 group 1에 비해 나머지 처리군에서 유의차 있게 증가하여 vehicle이나 TCDD의 투여가 빈혈 발생에도 영향을 미치는 것으로 나타났으며 OHEM의 투여가 유의차는 없었으나 MCHC의 상승을 일부 저지하는 것으로 밝혀졌다. 그

밖에 neutrophil seg(%) 및 lymphocyte(%), monocyte(%)은 급만성 염증, 백혈병, 알레르기성 질환, 조혈세포 장애 등 면역에 관련된 혈액생화학적 지수로서 neutrophil seg(%)는 TCDD 투여로 감소하였지만 OHEM의 동시 투여가 유의차 있게 vehicle 처리군인 group 2수준으로 면역력을 회복시키는 것으로 나타났고, lymphocyte(%)는 TCDD의 모든 투여군에서 유의차 있게 증가하는 것으로 나타났다. Monocyte(%) 역시 TCDD 투여군인 group 3에서 감소하였으나, OHEM를 투여한 group 4 및 5에서 group 1과 동일한 수준으로 회복됨을 알 수 있었다.

간 기능에 관련하여 Table 3과 같이 혈중 단백질 함량은 모든 시험군에서 유의차가 없었으며, 알부민 함량은 TCDD 투여에 의해 유의차(p<0.05)있게 감소 하였으나, OHEM의 투여로 대조군인 group 1과 유사한 수치로 회복되었다. 또한, GOT 활성은 group 1에 비해 TCDD 투여 시 유의적으로 증가하였으나, OHEM 투여로 유의차 있게 억제됨을 알 수 있었고, GPT 활성은 TCDD 투여로 소폭 증가하였으나 OHEM의 투여로 활성을 저하시키는 것으로 나타났다. Alkaline phosphatase 역시 TCDD 투여로 유의차 있게 증가하였으나, OHEM의 전투여 및 동시 투여로 group 1 수준으로 유의차

Table 4. Effects of OHEM on clinical and chemical parameters of pancreas of TCDD-exposed male rats

Clinical chemical parameters	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5
	Saline	Vehicle	TCDD	OHEM & TCDD	TCDD & OHEM
SCHO (mg/dL): Total cholesterol	72.25 ± 3.70 ^{1)d}	76.50 ± 8.56 ^{cd}	103.75 ± 12.58 ^a	92.25 ± 2.86 ^{ab}	85.25 ± 4.03 ^{bc}
STG (mg/dL): Triglyceride	83.25 ± 8.04 ^b	103.00 ± 7.3 ^{ab}	105.75 ± 16.51 ^{ab}	95.50 ± 4.27 ^b	98.00 ± 6.08 ^{ab}
SHDL-C (mg/dL): High density lipoprotein cholesterol	30.20 ± 3.38 ^c	28.45 ± 2.22 ^c	44.20 ± 2.98 ^a	35.95 ± 3.53 ^b	32.04 ± 2.45 ^{bc}
Lipase (U/L)	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
Amylase (IU/L)	2293.5 ± 135.4	2264.8 ± 77.2	2151.3 ± 105.2	2230.0 ± 231.3	2218.3 ± 225.4

¹⁾Mean ± SD.

^{a,b,c,d}Different letters within a rows indicate significant differences between mean values (p<0.05).

Table 5. Effects of OHEM on clinical and chemical parameters of kidney of TCDD-exposed male rats

Clinical chemical parameters	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5
	Saline	Vehicle	TCDD	OHEM & TCDD	TCDD & OHEM
SBUN (mg/dL): Blood urea nitrogen	18.68 ± 1.38 ¹⁾	17.85 ± 2.00	18.30 ± 1.64	16.58 ± 1.04	18.85 ± 0.65
SCRE (mg/dL): Creatinine	0.20 ± 0.12 ^b	0.43 ± 0.11 ^{ab}	0.53 ± 0.23 ^a	0.43 ± 0.15 ^{ab}	0.43 ± 0.13 ^{ab}
UA (mg/dL): Uric acid	1.53 ± 0.91	2.10 ± 1.22	2.15 ± 0.79	0.95 ± 0.25	1.28 ± 0.50
Calcium (mg/dL)	9.38 ± 0.55	9.88 ± 0.26	9.68 ± 0.33	9.63 ± 0.31	9.63 ± 0.45
Phosphorus (mg/dL)	8.25 ± 0.21	8.40 ± 0.57	8.58 ± 0.61	8.85 ± 0.38	8.65 ± 0.40
Iron (µg/dL)	206.3 ± 20.5 ^{bc}	198.5 ± 12.9 ^{cd}	172.0 ± 9.5 ^d	225.5 ± 18.6 ^{ab}	244.3 ± 14.1 ^a

¹⁾Mean ± SD.

^{a,b,c,d}Different letters within a rows indicate significant differences between mean values (p<0.05).

있게 회복되었다. TCDD에 대한 마우스의 간 독성 실험에서 TCDD 단독투여군의 경우 외관상으로 정상적이었고, TCDD 투여 후 2주 동안 체중은 처리군별 유의차가 나타나지 않았으나, 부검시 간은 퇴색되어 황갈색으로 보였고, 비대하였으며, 많은 점상 괴사소가 관찰되었다. 그러나 OHEM 투여군의 경우 group 1에 비해 색상은 퇴색되었지만, 점상 괴사소는 거의 존재하지 않는 것으로 관찰되어, 응담의 병용 투여에 의해 TCDD에 대한 간의 점상 괴사소를 현저히 감소시켰다는 결과와 유사하였다⁽²⁷⁾. 또한, TCDD 급성독성을 유발한 기니피그에 대한 홍삼 투여 결과 알부민 및 총 단백질량의 변화가 없는 것으로 나타나 본 실험과 차이가 났으며, GOT, GPT, alkaline phosphatase는 TCDD 투여로 증가하고 홍삼의 투여로 대조군에 가깝게 회복시켜 간 독성을 경감시키는 것으로 알려져 있어 본 실험에 사용한 OHEM 역시 간 독성을 현저하게 경감시키는 것으로 밝혀졌다⁽²⁴⁾.

모든 동물에 있어 dioxin 즉, TCDD의 투여는 혈중 총콜레스테롤 및 중성지방의 함량을 증가시키는 것으로 알려져 있다⁽²⁵⁾. Table 4는 체중에 대한 TCDD의 영향을 분석한 것으로 총콜레스테롤 함량은 TCDD투여군 모두 유의적으로 증가하였으며, OHEM의 투여가TCDD에 의한 총 콜레스테롤 수치를 group 1 수준으로 회복시키지는 못하였으나 유의차 있게 70% 정도 회복시키는 것으로 나타났다(p<0.05). 혈중 중성지방의 경우 vehicle 또는 TCDD 투여로 유의차 있게 증가하는 것으로 나타났으나, OHEM투여가 TCDD에 의해 증가하는 중성지방을 약 50% 감소시키는 것으로 나타났다. 또한, HDL 콜레스테롤은 TCDD 단독투여시 group 1에 비해 유의차 있게 증가 하였으나 OHEM의 전투여 및 동시투여로 group 1 수준으로 저하되었다. 이러한 경향은 TCDD 급성독

성을 유발한 기니피그의 홍삼의 효과에 대한 연구와 유사한 경향을 나타냄을 알 수 있었다⁽²⁴⁾. 그밖에 lipase 및 amylase는 처리구간 차이가 거의 없는 것으로 나타났다.

TCDD 투여에 따른 신장 관련 혈액학적 지수변화는 Table 5와 같이 blood urea nitrogen은 모든 처리군에서 거의 차이가 없었으며, creatinine의 경우 TCDD만을 투여한 group 3에서 0.53±0.23으로 group 1에 비해 유의차 있게 증가하였으나, OHEM 투여군인 group 4 및 5의 경우 vehicle 투여군과 동일한 수치를 나타내 TCDD에 의한 증가를 억제한 것으로 나타났다. Uric acid 농도는 처리군간 유의차는 없었으나 vehicle 및 TCDD 투여군에서 증가하였으며 OHEM투여로 감소하는 경향을 나타냈다. 그리고, 칼슘 및 인 함량에는 처리군 별 변화가 없었으나 혈중 철 함량은 TCDD 투여로 유의차 있게 감소하였으나 OHEM 전투여(group 4) 및 동시투여(group 5)가 정상 수준 이상으로 완전히 회복시킴을 알 수 있었다. 신장은 노폐물 배설 및 체액 조절을 통한 항상성 유지, 그리고 호르몬 관련 내분비 기능을 담당하고 있어 혈류량이 많으며, 노폐물을 여과시키는 과정에서 혈액에 함유된 독성물질에 노출될 기회가 높고 일시적으로 저장되는 동안 독성물질의 농축이 일어나 독성물질의 표적이 된다고 하였으며⁽²⁸⁾, 지방조직에 싸여 있기 때문에 지방조직에 침착되는 TCDD에 의한 손상으로 이러한 결과가 나타났으리라 판단된다.

심장과 관련된 혈액화학적 지수에서 Table 6에 보인 바와 같이 간질환 및 심근, 골격근의 피로도 등을 판별하는 수치인 lactate dehydrogenase의 경우 TCDD 투여가 거의 영향을 미치지 못하였으나, OHEM의 전투여 및 동시투여시 대조군보다 더 낮은 수치를 나타내, 근육 피로도 감소 및 지구력의

Table 6. Effects of OHEM on clinical and chemical parameters of heart of TCDD-exposed male rats

Clinical chemical parameters	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5
	Saline	Vehicle	TCDD	Mix & TCDD	TCDD & Mix
LDH (U/L): Lactate dehydrogenase	1929.8 ± 77.7 ^{1)a}	1857.8 ± 154.3 ^{ab}	1950.5 ± 85.7 ^a	1633.3 ± 214.0 ^{bc}	1600.8 ± 156.8 ^c
CPK (IU/L): Creatine phosphokinase	829.0 ± 136.6 ^a	699.3 ± 81.6 ^a	509.5 ± 49.0 ^b	527.3 ± 107.9 ^b	520.8 ± 67.6 ^b
CK-MB (U/L): CPK/muscle-brain	1771.0 ± 347.3 ^a	1685.3 ± 160.8 ^a	1136.5 ± 85.7 ^b	981.3 ± 108.2 ^b	1050.5 ± 75.8 ^b

¹⁾Mean ± SD.^{a,b,c}Different letters within a rows indicate significant differences between mean values (p<0.05).

증가 등에 긍정적인 영향을 미친 것으로 판단된다. Creatine phosphokinase(CPK)는 ATP의 고갈로부터 형성된 ADP를 가인산 분해시킴으로서 근수축 중 충분한 ATP 수준을 유지할 수 있도록 조절해주는 효소로 TCDD의 투여로 인하여 정상군에 비해 유의차 있게 67% 감소하였고, OHEM의 전투여 및 동시투여는 영향을 거의 미치지 못하는 것으로 나타났다. 또한, muscle-brain에서 CPK의 수치인 CK-MB도 CPK와 마찬가지로 TCDD의 투여로 인하여 정상군에 비해 유의차 있게 감소하지만, OHEM의 전투여 및 동시투여는 영향을 거의 미치지 못하는 것으로 나타났다. CPK 및 CK-MB의 이러한 성향은 생체교란 물질로서 작용하는 환경호르몬인 TCDD가 CPK의 활성을 교란시켜 심근 및 다른 근육에 충분한 에너지를 공급하지 못하게 함으로서 근육의 피로를 증가시키고 운동성을 저하시키는 것으로 생각된다.

이러한 결과로 볼 때 TCDD가 주로 대사되는 기관이 다르고 각 기관에 나타나는 독성이 기관에 따라 차이가 있어서 OHEM의 독성경감 작용이 조직들간에 다르게 나타난 것으로 생각된다. 이러한 양상은 독성 화학물질이나 약물의 대사과정이 대부분 간에서 이루어지며, 신장, 장관 및 피부에서 일어나는 반응도 약물해독 및 발암전구물질의 압 발생과정에 중요한 역할을 담당한다는 보고와 일맥 상통하는 것으로 판단된다⁽²⁹⁾.

한편, 예비 실험에서 각각의 한약재 추출물의 독성 경감작용에 대한 효과는 어느 정도 확인되었으나 이들 추출물을 혼합하여 사용할 경우보다는 낮게 나타나 이러한 독성 경감 작용은 단일 추출물의 사용보다 혼합하여 사용할 경우 상승효과가 있는 것을 알 수 있었다. 이와 같이 혈액의 임상화학지수의 변화로 볼 때 TCDD 투여는 혈액과 체장에 대한 독성작용이 간, 신장 및 심장에 대한 작용에 비해 훨씬 두드러지게 나타났으며, OHEM에 의한 독성 경감작용은 간 및 체장에서 두드러졌고, TCDD 투여로 인한 임상 지수의 변화를 정상수치에 가깝게 회복시키는 것으로 나타나 체내대사 및 기능장애를 일부 회복시키는 물질임을 확인할 수 있었다. 향후 혈액에 대한 독성에 관련하여 골수검사도 필요할 것으로 사료되며, 이 밖에 약물의 대사 및 해독에 관련있는 조직인 장관 및 피부조직 등에 대해서도 OHEM의 독성 경감효과에 대한 연구를 진행하여 보다 명확한 OHEM의 독성 경감작용의 확인이 필요하다고 생각된다. 또한, OHEM의 어떠한 성분들이 상승효과를 일으켜 독성 경감 효과를 나타내는지에 대한 연구 및 그에 따른 생리학적 영향에 대한 메커니즘 분석이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

삼백초 및 포공령, 흑두, 금은화, 결명자, 감초 추출물 혼합물(Oriental herb extracts mixture, OHEM)의 해독효과를 확인하고자 nicotine 및 dioxin에 대한 급성독성시험을 하였다. 치사량(42 mg/kg)의 nicotine을 ICR mouse에 복강주사 하였을 때 OHEM 투여군은 대조군에 비해 마비 개시시간이 2배 이상 지연되었으며, 발작 지속 시간은 1/2로 감소하였고 생존율은 73%로 나타나 해독효과가 강한 것으로 밝혀졌다. 인체를 대상으로 nicotine분해 물질인 뇨중 cotinine배설량을 측정할 결과 OHEM의 섭취가 혈 중 nicotine 분해를 촉진시켜 초기 뇨 중 cotinine 배설량을 1.5배까지 증가시킨 후 뇨 중 cotinine 함량을 OHEM 섭취전의 5% 이하로 감소시켰다. TCDD로 급성독성을 유도한 rat 혈액의 임상 화학적 지수에 hemoglobin의 경우 OHEM의 섭취가 TCDD 투여에 따른 감소 완화시키는 것으로 나타났으며, 혈소판의 경우 TCDD에 의한 감소를 OHEM 투여가 정상수준으로 회복시켰다 (p<0.05). Neutrophil seg(%) 및 monocyte(%)은 TCDD 투여로 감소하였으나 OHEM의 투여로 정상수준으로 회복되었다. 알부민 함량은 TCDD 투여에 의해 감소(p<0.05) 하였으나, OHEM 투여로 정상 수치로 회복하였으며 또한, GOT 및 GPT 활성 역시 TCDD 투여로 증가하였으나, OHEM 투여로 활성을 저하시키는 것으로 나타났다. 총콜레스테롤 및 혈중 중성지질 함량은 TCDD투여군 모두 유의적으로 증가 하였으며, OHEM의 투여가 TCDD에 의한 총 콜레스테롤 및 중성지질 수준을 유의차 있게 회복시켰다(p<0.05). 신장 기능에 관련된 creatinine은 OHEM 투여에 의해 TCDD에 의한 증가를 억제 하였으며 철 함량은 TCDD 투여로 유의차 있게 감소하였으나 OHEM 투여로 정상 수준으로 회복되었다. TCDD 투여는 혈액과 체장에 대한 독성작용이 간, 신장 및 심장에 대한 작용에 비해 훨씬 강하게 나타났으며, OHEM에 의한 독성 경감작용은 간 및 체장에서 효과적으로 나타났다. OHEM의 투여가 TCDD에 의한 임상 지수의 변화를 정상수치에 가깝게 회복 시키는 것으로 나타나 체내대사 및 기능장애를 일부 회복시키는 물질임을 확인할 수 있었다.

문 헌

1. Kwon, Y.T. Environmental contamination and human exposure by dioxin-like compounds. Res. Inst. Eng. Technol. 15: 851-867 (1998)
2. Brunteman, K.D., Prokopezkyk, B., Djordjevic, M.V. and Hoff-

- mann, D. Formation and analysis of tobacco-specific N-nitrosamines. *J. Natl. Cancer Inst.* 89: 868-873 (1996)
3. Carmella, S.G., Borukhova, A., Akerkar, S.A. and Hecht, S.S. Analysis of human urine for pyridine-N-oxidemetabolites of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone, a tobacco-specific lung carcinogen. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 6: 113-120 (1997)
 4. Wynder, E.L. and Muscat, J.E. The changing epidemiology of smoking and lung cancer histology. *Environ. Health Perspect.* 8: 143-148 (1995)
 5. Poland, A. and Knutson, J.C. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin and related halogenated aromatic hydrocarbons; examination of the mechanism of toxicology. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 22: 517-554 (1982)
 6. Safe, S.H. Comparative toxicology and mechanism of action of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 26: 371-399 (1986)
 7. Gelboin, H.V. Benzo(a)pyrene metabolism, activation and carcinogenesis: Role and regulation of mixed-function oxidases and related enzymes. *Physiol. Rev.* 60: 1107-1166 (1980)
 8. Chung, F.L. The prevention of lung cancer induced by a tobacco-specific carcinogen in rodents by green and black tea. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 220: 244-248 (1999)
 9. Fujiki, H., Suganuma, M., Okabe, S., Sueoka, N., Komori, A., Sueoka, E., Kozu, T., Tada, Y., Suga, K., Imai, K. and Nakachi, K. Cancer inhibition by green tea. *Mutat. Res.* 18: 307-310 (1998)
 10. Kyung, Y.J. and Lee, D.H. Enhanced conversion to cotinine from nicotine by green tea extract. *Korean J. Environ. Agric.* 19: 147-153 (2000)
 11. Kim, J.H., Lee, D.H., Cho, H.J. and Jeong, J.M. Effects of phyto-extract mixture on the nicotine decomposition. *J. Food Hyg. Saf.* 17: 8-14 (2002)
 12. Kitchin, K.T. and Woods, J.S. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin effect on hepatic microsomal cytochromes p448-mediated activities. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 47: 537-546 (1979)
 13. Mohammadpour, H., Murray, W.J. and Stohs, S.J. 2,3,7,8-Tetrachloro-dibenzo-*p*-dioxin(2,3,7,8-TCDD)-induced lipid peroxidation in genetically responsive and non-responsive mice. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 17: 645-650 (1988)
 14. Shin, I.S., Min, K.J. and Kang, H.Y. A study on the preventive effect of extract of *Glycyrrhizae Radix* and *Glycine semen* on NAC intoxication. *Korean J. Env. Health Soc.* 19: 61-68 (1993)
 15. Hong, S.J., Choi, E.G., Lim, H.S., Shon, J.B. and Jeong, S.S. Effect of herbal dentifrice on dental plaque and gingivitis. *J. Korean Acad. Dental Health* 25: 347-355 (2001)
 16. Lee, S.I. and Ahn, D.K. Traditional Treatment of Oriental Medicine, pp. 970-983. Kyunghee University Press, Seoul, Korea (1994)
 17. Peach, H., Ellard, G.A., Jenner, P.J. and Morris, R.W. A simple inexpensive urine test of smoking. *Thorax* 40: 351-357 (1985)
 18. Statistix. Statistix for Windows. User's Manual. Analytical Software, USA (1996)
 19. Barlow, R.D., Thompson, P.A. and Stone, R.B. Simultaneous determination of nicotine, cotinine and five additional nicotine metabolite in the urine of smokers using pre-column derivatisation and HPLC. *J. Chromatogr.* 419: 375-380 (1987)
 20. Craig, C.R. and Stizel, R.E. Modern Pharmacology. 4th ed. Little Brown, USA (1994)
 21. Kawai, H., Kuroyanagi, M. and Ueno, A. Iridoid glucosides from *Lonicera japonica* Thunb. *Chem. Pharm. Bull.* 36: 3664-3666 (1988)
 22. Chang, W.C. and Hsu, F.L. Inhibition of platelet activation and endothelial cell injury by polyphenolic compounds isolated from *Lonicera japonica* Thunb. *Prost. Leuk. Essential Fatty Acids* 45: 307-312 (1992)
 23. Trushin, N. and Hecht, S.S. Stereoselective metabolism of nicotine tobacco-specific N-nitrosamines to 4-hydroxy-4-(3-pyridyl) butanoic acid in rats. *Chem. Res. Toxicol.* 12: 163-171 (1998)
 24. Hwang, S.Y., Kim, S.K., Kim, S.H., Kwak, Y.S. and Jeong, Y.J. 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: 1349-1354 (1999)
 25. Brewster, D.W. and Matsumura, F. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin reduces lipoprotein lipase activity in the adipose tissue of the guineapig. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 122: 810-817 (1989)
 26. Kim, W., Hwang, S.Y., Lee, H., Song, H. and Kim, S. Panax ginseng protects the testis against 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin induced testicular damage in guinea pigs. *BJU Int.* 83: 842-849 (1999)
 27. Zhang, H.S., Nam, S.H. and Kang, J.K. Protective effects of bear bile against hepatotoxicity induced by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) in mice. *Korean J. Pharmacogn.* 32: 121-127 (2001)
 28. Hwang, S.Y., Yang, J.B., Chang, C.S., Lee, Y.C. and Lee, H.Y. Protective effect of cornu parvum extract on toxicity induced by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in rat. *Korea J. Oriental Physiol. Pathol.* 16: 647-679 (2002)
 29. Vecchini, F., Mace, K., Magdalou, J., Mahe, Y., Bernard, B.A. and Shroot, B. Constitutive and inducible expression of drug metabolizing enzymes in cultured human keratinocytes. *Br. J. Dermatol.* 132: 14-21 (1995)

(2003년 6월 26일 접수; 2003년 8월 13일 채택)