시호추출물이 간장기능 회복에 미치는 영향

이 은*, 임상철[1)]

상지대학교 생명산업학과, 상지대학교 자원식물학과[1)]

Effect of Siho (*Bupleurum falcatum* L.) Extracts on Liver Function in CCl_4 Intoxicated rats

Eun Lee, Sang-Cheol Lim[1)]

Dept. of Bioindustry and technology, Sangji University, Wonju, 220-702, Korea

[1)]Botanical resources, Sangji University, Wonju, 220-702, Korea

ABSTRACT

Effect of Siho (*Bupleurum falcatum* L.) extracts on liver function were investigated in CCl4 intoxicated rats. Plasma α-fetoprotein and total protein concentration showed a tendency to decrease in Siho extracts groups. However plasma albumin concentration showed no significantly different in all treatment groups. Activities of plasma asparate aminotransferase and alanine aminotransferase in Siho extracts groups showed a lower values than control group. Alkan phosphatase and lactate dehydrogenase activities showed a tendency to decrease in Siho extracts groups. However γ-glutamyl transferase activity showed no significantly different in all treatment groups. Concentration of plasma triglyceride and total cholesterol showed no significantly different in all treatment groups.

Key words : ALT, AST, α-fetoprotein, liver function, Siho (*Bupleurum falcatum* L.),

서론

肝腸은 營養素 代謝의 중심적 역할을 하는 臟器이다. 따라서 肝腸機能의 異常은 生體內 영양소 대사에 직접적으로 影響을 주어 생체기능에 이상을 주는 각종 후속 疾患을 惹起한다(Berg and Johnsson, 1973; De Carli and Liber, 1967; Liver, 1988; Liver and De Carli, 1974). 肝腸疾患으로 흔히 지방간, 간염, 간경변, 간성뇌증 및 간성혼수 등을 말할 수 있으나 이러한 모든 증상은 肝腸細胞의 損傷에 의한 간장기능의 이상과 相關된다(Liver 등, 1967; Mezey, 1980; Sherock, 1993; Simko, 1993). 現代人의 食生活과 社會的 環境은 肝腸疾患을 惹起하는 여러 要因들에 둘러 쌓여 있으며, 간장질환은 靑長年層의 社會活動에 막대한 損失을 가져다준다. 따라서 肝腸疾患을 豫防 및 治療하는 적극적인 方法이 절실히 필요하다. 실제 臨床現場에서는 바이러스성 감염증에 대한 예방 및 치료기법이 주로 응용되고 있으나, 榮養의 不均

*교신저자 : E-mail : elee@sangji.ac.kr

衝 혹은 毒劇物에 의한 각종 간장질환의 예방 및 치료기법은 보다 더 많은 연구가 필요하다. 柴胡(*Bupleurum falcatum* L.)는 異名으로 자호, 산채, 시초 등(江蘇新醫學院, 1978; 문, 1991)으로 부르고, 산형과(Umbelliferae)에 속한 다년생 목초로 한방에서 性은 微寒無毒하고 味는 苦하며 肝, 膽, 胃經으로 歸經하여 效能主治는 和解退熱, 消肝解鬱, 口苦耳聾 寒熱往來, 胸滿脇痛, 嘔吐心煩, 頭痛目眩한다고 하였으며(신, 1972; 전국한의대본초교실, 1997; 이, 1997; 이, 1975), 小柴胡湯과 大柴胡湯 그리고 東醫寶鑑(許俊, 1981)의 柴胡淸肝湯과 肥氣丸 등으로 널리 활용되었다. 또한 柴胡를 이용한 최근 연구에서 肝保護, 解熱 , 消炎 및 鎭痛에 柴胡가 효과적인 것으로 보고되었으며, 특히 損傷된 肝腸細胞의 回復과 간장기능 증진에 효과적이었다(김, 1980; 이, 1996; 이, 1995; 최, 1982; 細野史良a,b, 1982). 이러한 여러 硏究結果를 미루어 보면 柴胡에 內在하고 있는 어떤 物質이 損傷된 肝細胞의 回復과 기능 증진에 관여하고 있을 가능성을 示唆해 준다. 그러나 현재까지의 여러 연구들은 대부분이 複合處方에 의해 수행된 실험이거나 그 기능을 檢討하는 水準으로 進行되었기에 柴胡自體에 內在하고 있는 機能性 物質에 대한 정보는 아직 未詳하다. 따라서 本 硏究는 柴胡內에 存在하는 肝腸細胞回復과 기능증진에 影響을 줄 수 있는 기능성 물질의 所在를 探索하기 위한 기초연구의 일차 실험으로 CCl_4에 의해 肝腸을 損傷시킨 흰쥐에게 MeOH 柴胡抽出物을 수준을 달리하여 급여한 후 간손상 치유 및 기능회복에 미치는 영향을 처리군 간에 비교, 검토했다.

재료 및 방법

1. 실험동물, 식이 및 실험군

平均體重이 215.35±2.11g인 Sprague-Dawely계의 숫컷 40두를 일주일간 試驗食餌(Table 1) 및 環境에 適應시킨 후 정상군, 대조군(CCl_4 처리), 처리1군(CCl_4 처리 + 100mg/Kg시호추출물, T_I) 및 처리2군(CCl_4 처리 +200mg/Kg 시호추출물,T_{II})의 4군으로 나누고, 각 처리군 당 10두씩 평균체중이 유사하게 임의 배치했다. 食餌와 물은 4주간의 실험기간동안 전 처리군 모두 자유섭취하게 하였으며, 시호추출물은 6일간의 CCl_4처리 후, 매일 오전 10시에 처리량에 따라 존대를 이용하여 경구투여했다.

Table1. Composition of experimental diets

Ingredients	Composition(%)
Sugar	50.00
Corn starch	12.00
Casein	20.00
Corn oil	8.00
Cellulose	5.00
AIN-76 Miner mix.	3.50
AIN-76 Vitanin mix.	1.00
DL-methionine	0.30
Choline chloride	0.20
Total	100.00

AIN-76 Mineral mix(g/kg) : $CaHPO_4$ 500, NaCl 74, K citrate monohydrate 220, $K2SO_4$ 52, MgO 24, Mn carbohydrate 3.5, Fe citrate 6.0, Zn cabonate 1.6, Cu Carbonate 0.3, KIO_3 0.01, $Na_2SeO_3.5H_2O$ 0.01,$CrK(SO_4)_2.12H_2O$ 0.55, Sucrose 118

AIN-76 Vitamin mix(g/kg) : thiamin.HCl 0.6, riboflavin 0.6, pyridoxine.HCl 0.7, nicotinic acid 3, D-calcium pantothenate 1.6, folic acid 0.2, D-biotin 0.02, cyanocobalamin 0.001, retinyl palmitate 0.8 (500,000iu/g), DL-α-tocopheryl acetate 20(250IU/g), cholecalferol 0.00025, menaquinone 0.005.

2. 시호추출물

시중 건재약방에서 구입한 시호를 연구실에서 양질의 것을 엄선하여 2cm정도로 細切하고, 건조중량 500g의 시호를 적량으로 나누어 수조상에서 냉각수 환류하에 5시간씩 3회추출하고, 여과, 감압농축하여 MeOH ext. 120g을 만들었다.

3. CCl_4처리

정상군을 제외한 대조군과 처리1 및 2군들은 시

Table 2. Effects of *Bupleurum falcatum* L. *ext.* on plasma AFP, total protein and albumin concentration in rat injured CCl_4 solution

Treatment	AFP(ng/ml)	Total protein(g/dl)	Albumin(g/dl)
Ⅰ	1.77 ± 0.25[a]	6.04 ± 0.27[a]	3.99 ± 0.05[b]
Ⅱ	3.91 ± 0.17[c]	7.21 ± 0.19[b]	3.15 ± 0.08[a]
Ⅲ	2.83 ± 0.19[b]	6.93 ± 0.24[b]	2.98 ± 0.05[a]
Ⅳ	2.03 ± 0.19[a]	6.35 ± 0.22[a]	3.27 ± 0.07[a]

a,b,c: Means in the same row with different superscripts are significantly different ($P<0.05$). Ⅰ: Normal group, Ⅱ: Control group(CCl_4), Ⅲ: 100mg *Bupleuri Radix ext.* group (CCl_4 +100mg/200g *Bupleuri Radix ext.*), Ⅳ: 200mg *Bupleuri Radix ext.* group (CCl_4 + 200mg/200g *Bupleuri Radix ext.*).

판. Conc. CCl_4 와 Olive oil을 1:3으로 희석한 용액을 0.5ml/200g, B.W. 수준에서 격일로 3회 존대를 이용하여 경구투여했다.

4. 채혈 및 시료분석

채혈은 실험종료 12시간 전에 급여사료를 중단, 절식한 상태에서 심장천자법에 의해 약 5-6ml을 채혈, 공시했다. 혈청 AFP(α-Fetoprotein), Total protein, Albumin, ALP(Alkan phosphatase), AST(Asparate Aminotransferase), ALT(Alanine Aminotransferase), γ-GT(γ-Glutamyl transferase), Triglyceride, Total cholesterol, LDH(Lactate Dehydrogenase)의 활성측정은 혈액자동분석기(Boeheringer Manheim, 독일)에 의해 측정했다.

5. 통계분석

실험결과는 SPSS package를 이용하여 one-way ANOVA검정을 수행하였으며, 각 처리군간의 유의성 검정은 Duncan' s multiple range test에 의해 $p<0.05$ 수준에서 실시했다.

결과 및 고찰

각 처리군 별 혈장 AFP, Total protein 및 Albumin의 농도를 Table 2에 나타내었다. AFP의 농도는 전 처리군에서 1.77 ng/ml에서 3.91ng/ml의 변동범위를 보여주었으며, 대조군이 가장 높은 수치를 보여주었고, 柴胡抽出物을 처리한 군들은 下落하는 傾向을 보여주었다. 血漿 AFP濃度의 增加는 肝腸 細胞의 염증유발이나 이상을 의미한다(이삼열, 1991). 본 실험의 결과에서는 대조군이 가장 높은 數値를 보여, CCl_4처리에 의해 肝腸細胞의 損傷이 있었음을 示唆해 준다. 또한 AFP의 농도가 시호추출물 첨가군에서 감소하는 경향을 보여 損傷된 肝腸細胞의 回復에 柴胡에 內在하는 어떤 物質이 影響을 주었음을 示唆해 주었다. 血漿內 Total protein량과 Albumin의 량은 肝腸 機能의 異狀 有無를 판단할 수 있는 指標로 利用된다(이, 1991). CCl_4 처리에 의해 Total protein은 增加하고, Albumin의 량은 減少하였다. 이러한 結果는 肝腸의 損傷으로 인해 간장기능에 이상이 있음을 立證해 주는 結果이며, 柴胡抽出物의 添加에 의해 Total protein의 량은 減少하는 傾向을 보여 肝損傷 치유에 肯定的인 결과를 보여주었다. 그러나 Albumin의 농도는 시호첨가에 따른 일정한 傾向을 보여주지 않았다. 이러한 결과는 Albumin이 간장에서 생산된다는 점을 考慮해 볼 때 간장세포의 損傷이 어느 정도 進展되어도 肝腸機能은 간장세포의 손상 수준과 일치하지 않을 수 있음을 시사해 준다. Table 3은 각 처리군 별 혈중 AST와 ALT의 酵素活性値를 나타내었다. 이들 두 효소는 세포질과 미토콘드리아에 존재하며, 혈중농도의 증가는 세포의 파괴로 세포막과 미토콘드리아막의 透過性이 亢進된데 起因한다. CCl_4처리군 모두가 정상군 보다 높은 수치를 보여주어 간장세포의 손상이 확연함을 보여주었다. 그러나 시호처리군들은 두가지 효소 모두

Table 3 Effects of *Bupleurum falcatum* L. *ext.* on plasma AST and ALT in rat injured CCl_4 solution

Treatment	AST(U/L)	ALT(U/L)
Ⅰ	68.27 ± 11.44[a]	44.76 ± 3.58[a]
Ⅱ	141.52 ± 8.35[c]	103.58 ± 7.51[c]
Ⅲ	110.41 ± 10.72[b]	84.66 ± 5.08[b]
Ⅳ	106.96 ± 10.56[b]	87.39 ± 5.77[b]

a,b,c: Means in the same row with different superscripts are significantly different (P<0.05). Ⅰ: Normal group, Ⅱ: Control group(CCl_4), Ⅲ: 100mg *Bupleuri Radix ext.* group (CCl_4 +100mg/200g *Bupleuri Radix ext.*), Ⅳ: 200mg *Bupleuri Radix ext.* group (CCl_4 + 200mg/200g *Bupleuri* Radix ext.).

Table 4 Effects of *Bupleurum falcatum* L. *ext.* on plasma ALP, γ-GT and LDH in rat injured CCl_4 solution

Treatment	ALP(U/L)	γ-GT(U/L)	LDH(U/L)
Ⅰ	152.73 ± 11.86[a]	2.31 ± 0.05NS	278.43 ± 17.29[a]
Ⅱ	247.55 ± 17.24[c]	2.07 ± 0.08NS	2173.66 ± 52.97[d]
Ⅲ	209.17 ± 12.59[b]	1.87 ± 0.05NS	1410.92 ± 37.58[b]
Ⅳ	192.33 ± 12.73[b]	2.11 ± 0.07NS	1648.44 ± 49.75[c]

a,b,c,d: Means in the same row with different superscripts are significantly different (P<0.05). Ⅰ: Normal group, Ⅱ: Control group(CCl_4), Ⅲ: 100mg *Bupleuri Radix ext.* group (CCl_4 +100mg/200g *Bupleuri Radix ext.*), Ⅳ: 200mg *Bupleuri Radix ext.* group (CCl_4 + 200mg/200g *Bupleuri Radix ext.*).

NS: Not significantly different (P < 0.05).

태조군 보다 낮은 활성치를 보여 損傷된 간장세포가 점진적으로 回復되고 있음을 시사했다. Table 4에 ALP, γ-GT 및 LDH의 生物學的 數値를 나타내었다. ALP의 활성치는 간장의 膽道系에 이상이 있을 경우 增加한다(이, 1991). 본 실험의 결과에서도 CCl_4 처리군 모두가 정상군 보다 높은 수치를 보여 간장 담도계에 이상이 있음을 시사했다. 그러나 柴胡 처리군들은 대조군 보다 낮은 수치를 보여 膽道系에 肯定的인 結果를 보여주었다. γ-GT는 대부분의 간장질환에서 增加하는 傾向을 보이고, 특히 慢性 알코올 중독의 경우에 많이 증가한다(이, 1991). 본 실험의 결과에서는 정상군을 비롯한 전 처리군 모두에서 일정한 變動傾向을 볼 수 없어서 추후 體系的인 檢討가 필요함을 認識시켜 주었다. LDH의 효소활성치는 生體內 解糖作用에 관여하는 효소로 간장기능에 이상이 있을 경우 증가한다. 본 실험의 결과에서는 CCl_4 처리에 의해 상당한 수준으로 그 활성치가 증가하였으나, 시호처리군에서는 대조군 보다 낮은 수치를 보여 시호가 간장의 解糖機"熾° 肯定的인 효과를 나타냄을 示唆해 주었다. Table 5는 각 처리군 별 Total cholesterol량과 Triglyceride량의 變動値를 나타내었다. 生體內 脂質代謝의 主要臟器는 肝腸으로 肝腸의 기능에 이상이 있을 경우 특히 Triglyceride와 cholesterol의 血中量이 이상적으로 增加한다. 특히 膽道의 이상으로 인해 Bile acid의 排出에 문제가 생겼을 경우에 前驅物質인 cholesterol량이 增加한다(이, 1991). 본 실험의 結果에서는 cholesterol의 경우에는 CCl_4 처리군 모두가 增加하는 傾向이었으나 정상군과 有意한 差異는 아니었으며, Triglyceride濃度 또한 전 처리군간에 有意한 差異를 보여주지 않았다. 이러한 結果는 肝腸 損傷의 範圍 및 정도에 따라 특정 간장기능은 정상적으로 유지되거나, 간장기능의 저하 수준이 달라질 수 있음을 示唆해 준다.

적요

柴胡內에 存在하는 肝腸機能增進에 효과적인 機能性 物質의 所在를 探索하기 위한 기초연구의 일차 실험으로 CCl_4에 의해 肝腸을 損傷시킨 흰쥐에게 MeOH 시호추출물을 水準을 달리하여 급여한 후 간손상 치유 및 기능회복에 미치는 影響을 처리군 간에 比較, 檢討했다. 그 결과, 혈중 AFP 및 Total protein량은 시호추출물처리에 의해 減少했다. 그러나 血中 Albumin의 농도는 일정한 경향을 보여주지 않았다. 혈중 AST와 ALT의 活性値는 柴胡처리군에서 下落하였다. 血中 ALP와 LDH의 活性値는 柴胡添加群에서 減少했다. 그러나 γ-GT의 活性値는 처리군간에 일정한 경향을 나타내지 않았다. 血中 Total cholesterol과 Triglyceride량은 전 처리군에서 有意한 差異를 보여주지 않았다.

사사

본 연구는 2002년도 상지대학교 학술연구비 지원에 의해 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

인용문헌

Berg, B., B.G. Johnsson. 1973. Effects on parameters of liver function, plasma lipid concentration and lipoprotein patterns. Acta Med Scand suppl 552 : 13-19

De Carli L.M., C.S. Lieber. 1967. Fatty liver in the rat after prolonged intake of ethanol with a nutritionally adequate new liquid diet. J Nutr 91 : 331-336

Liver C.S. 1988. Biochemical and molecular basis of alcohol induced injury to liver and other tissues. N Eng J Med 319 : 1639-1650.

Lieber C.S., L. M. De Carli. 1974. An experimental model of alcohol feeding and liver injury in the baboon. J Med Prim 3 : 153- 163

Lieber C.S., A. L. Norton, L. Feinman, L. M. Decarli. 1967. Difference in hepartic metabolism of long and medium chain fatty acid : The role of fatty acid chain length in the production of the alcoholic fatty acid. The J of clin Inr. 46(9):120-129

Mezey E. 1980. Alcoholic liver disease : Roles of alcohol and Metabolism. Am J Clin Nutr 33 : 2709-2781

Sherock S. 1993. Disease of the liver and bilisry system. 8th ed. Blackwell, Oxford. p 370-389.

Simko V., A. M. Connell, B. Banks. 1982. Nutritional status in alcoholics without liver disease. Amer J Clin Nutr 35: 197-203

細野史良a. 1982. 肝臟病の韓方治療處方′ 生理學雜誌, 20: 5-8

細野史良b. 1982. 韓方醫學十講, 東京, 創元社, 98-112

江蘇新醫學院編. 1978. 中藥大事典(下冊), 香港, 商務印書館, 1832-1837

김덕호. 1980. 시호청간탕이 CCl_4중독 백서의 간손상에 미치는 영향. 경희대학교대학원

문관심. 1991. 약초의 성분과 이용(일월건강 17), 서울, 일월서각, 435-439

신길구. 1972. 신씨본초학 각론, 서울, 수문사, 228-236

장계빈. 1988. 경악전서, 서울, 대성문화사, 475-483

전국한의과대학본초학교실. 1997. 본초학. 서울, 영림사. 149-150

이삼열. 1991. 임상병리해석법, 서울, 연세대학교출판부, 49, 61-63

이상인. 1997. 본초학. 서울, 서화당, 198-200

이재복. 1996. 시호사물탕이 CCl_4로 유발된 백서의 간손상에 미치는 영향. 상지대학교대학원

이선희. 1995. 시호계지탕이 CCl_4로 유발된 백서의 간손상에 미치는 영향, 상지대학교대학원

이시진. 1975. 본초강목, 서울, 고문사, 67-75

최상호. 1982. 소시호탕 및 시령이 CCl_4에 의한 쥐 간손상에 미치는 치료효과의 비교 연구, 원광대학교 대학원

허준. 1981. 동의보감, 잡병편, 서울, 대성문화사,
159, 174, 262

(접수일 2004. 9. 01)
(수락일 2004. 9. 30)