

## 黃芩이 니코틴 중독에 미치는 효과

서영민, 장규태\*, 김장현

동국대학교 한의과대학 소아과학교실, \*경희대학교 한의과대학 소아과학교실

### Effect of *Radix Scutellariae* on Nicotine Addiction

Seo Young Min, Chang Gyu Tae\*, Kim Jang Hyun

Department of Pediatrics, College of Oriental Medicine, Dongguk University

\*Department of Pediatrics, college of Oriental Medicine, Kyunghee University

**Objectives:** The purpose of this study is to investigate the effect of *Radix Scutellariae* on repeated nicotine-induced locomotor activity and c-Fos expression utilizing Fos-like immunohistochemistry method in the nucleus accumbens, and the striatum, one of the major projection areas of the control DA system.

**Methods:** Male Sprague-Dawley rats were divided into untreated(normal), nicotine-treated(control), *Radix Scutellariae*-treated(sample) groups, RS group received *Radix Scutellariae* (100mg/kg, i.p.) 30minutes before injection of nicotine(0.4mg/kg, s.c.) for 7days. Rat were followed withdrawal for 3 days and one challenge for 1day.

**Results:** Systemic challenge with nicotine produced a much larger locomotor activity and expression of c-Fos in the nucleus accumbens and the striatum. Pretreatment with *Radix Scutellariae* decreased in nicotine-induced locomotor activity and c-Fos expression in the core, shell, straitum area.

**Conclusion:** These results demonstrated that reduction in locomotor activity by *Radix Scutellariae* may be mediated by reduction of dopamine release and of postsynaptic neuronal activity in striatum, the nucleus accumbens.

Our results show neurochemical evidence for the biological effects of *Radix Scutellariae* that ultimately may help us to understand how *Radix Scutellariae* can be used to treat nicotine addiction.

**Keywords:** *Radix Scutellariae*, Nicotine, Behavioral sensitization, c-Fos, Addiction

접 수 : 2006년 3월 31일, 채택일자: 2006년 4월 22일

교신저자 : 서영민, 경상북도 경주시 석장동 1090-1 동국대학교 경주한방병원 한방소아과  
(Tel. 053-770-1260, Fax. 053-770-1500, E-mail: min6352@lycos.co.kr)

## I. 緒 論

니코틴은 무색액체의 Alkaloid로 중추 및 말초신경계통을 자극하여 Catecholamine을 분비하고 혈관수축, 혈압상승, 빈맥을 일으킨다<sup>1)</sup>. 니코틴의 중독성은 흡연으로 인한 손실의 중요한 요인으로 1988년 미국 보건성의 보고에서 니코틴을 강력한 중독성 약물로 규정하고 있으며, 최근 니코틴에 의한 신경화학적 변화가 코카인, 암페타민 등 다른 중독성 약물들과 유사함을 제시하는 다수의 연구들이 진행되고 있다<sup>2)</sup>.

청소년기의 흡연은 성인과는 달리 니코틴에 쉽게 중독되어<sup>3)</sup> 신체적 발달을 저해할 뿐 아니라, 근육수행과 지구력에 손상을 주고<sup>4)</sup> 흡연으로 인한 저산소증은 학업에 열중해야 할 청소년의 사고능력과 의욕을 감퇴시키는 결과를 가져온다<sup>5)</sup>.

최근 우리나라는 성인층의 흡연율이 둔화되는 추세와 달리 청소년층의 흡연율은 27.6%로 세계 최고 수준이며<sup>6)</sup>, 흡연자의 흡연진행단계 살펴보면 흡연자의 88%가 만 18세 이전에 습관적인 흡연자로 발전하고 이 중 약 50%가 니코틴 중독증상을 나타내고 있는 것으로 조사되어<sup>7)</sup> 후일 국민보건상 부정적인 영향이 예견되고 있다.

黃芩은 꿀풀과(Labiata)에 속하는 다년생 초본인 *Scutellaria baicalensis* GEORGI의 뿌리를 박피하여 건조한 것<sup>8)</sup>으로 『神農本草經』<sup>9)</sup>에 “味苦平 主諸熱黃疸 腸澼洩利 逐水下血閉 惡瘡疽蝕火瘍”이라고 최초로 문헌에 수록된 이래, 瀉實火, 除濕熱, 止血, 安胎의 효능<sup>10)</sup>이 있어 임상에서 黃連解毒湯, 龍膽瀉肝湯, 牛黃清心丸 등 처방에 사용<sup>11)</sup>되고 중풍, 고혈압, 유행성 뇌척수막염의 치료에 이용되어

은 한약재로 清熱燥濕之劑에 해당한다.

황금에 대한 실험적 연구로 이<sup>12)</sup>는 4-VO로 유발된 흰쥐뇌허혈에 황금이 신경방어효과가 있음을 보고하였고, 김<sup>13)</sup>은 황금약침액이 흰쥐의 간세포내의 항산화 효능이 있음을 보고하였으며, 허<sup>14)</sup>는 황금약침액이 신장조직에서 Oxidant에 의한 세포손상을 방지하는 효능이 있음을 보고하였고, 노<sup>15)</sup>는 고지혈증 랫트를 이용하여 黃芩이 항고지혈 효과가 있음을 보고하였으며, 이<sup>16)</sup>는 황금의 항균특성에 대하여 보고하였고, 박<sup>17)</sup>은 활성산소의 유해작용에 대한 황금성분의 생체보호작용에 효능이 있음을 보고하였으나, 황금의 니코틴 중독에 관한 연구는 아직까지 보고된 바가 없었다. 그러나 황금의 瀉火解毒, 清熱燥濕의 효능<sup>10)</sup>과 약리학적인 진정작용, 항산화작용, 신경세포의 보호작용 등이 약물중독으로 인한 행동적 변동과 중추신경계에 영향을 미칠 것으로 기대할 수 있다.

이에 저자는 니코틴의 반복적 투여로 유도된 니코틴 약물중독 모델에서 행동학적으로 보행성 활동량을 측정하고, 면역조직화학분석법으로 선조체 및 측핵부위의 c-Fos 발현을 관찰하여, 황금이 니코틴 중독으로 인한 행동적 민감화 현상에 미치는 영향에 대하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## II. 實 驗

### 1. 재료

#### 1) 약재

실험에 사용된 黃芩(*Scutellariae Radix*)은 동국대학교 부속한방병원에서 매입한 후 정선

하여 사용하였고, 니코틴(Nicotine, Sigma)은 표준품을 사용하였다.

2) 동물

체중 260~280g의 雄性 Sprague-Dawley 계 흰쥐(삼육동물센터, 한국)를 구입하여, 일주일 동안 실험실 환경(온도 22±3°C, 습도 50±10%)에 적응시킨 후 사용하였다. 실험동물은 각 케이지 당 3~4마리씩 넣어 두었으며, 물과 Rat용 고형사료(삼양유지, 한국)를 자유로이 섭취하도록 하였다.

2. 방법

1) 황금추출물의 제조

황금 200g을 정확히 평량한 후, 85% 메탄올을 사용하여 3회 추출하였으며, 추출물을 감압 농축한 후 그 추출물을 동결건조(-66°C, 10 mmHg)시켜 분말 건조하였다. 건조시켜 얻은 黃芩은 43g으로써, 수득율은 21.5%였다.

2) 실험군 분류

각 군마다 3~6마리씩 배정하여 다음과 같이 3개의 군으로 나누었다. 생리식염수처치군(SAL군, n=3)은 흰쥐에게 생리식염수(1 cc/100g, p.o.)를 7일 동안 투여한 후, 3일 동안의 철회 기간을 거친 다음, 11일째 다시 생리식염수를 재투여 하였고, 생리식염수 처치후 니코틴 처치군(NIC군, n=6)은 흰쥐에게 니코틴(0.4 mg/kg, s.c.) 투여 30분전에 생리식염수(1 cc/100g, p.o.)를 위와 동일한 방법으로 투여하였으며, 황금투여후 니코틴 처치군(RS+NIC군, n=5)은 흰쥐에 니코틴(0.4 mg/kg, s.c.) 투여 30분전에 황금(100mg/kg, i.p.)을 위와 동일한 방법으로 투여하였다.

3) 행동측정장치

실험동물의 보행성 활동량을 측정하기 위하여, Videotracking을 이용하여 S-MART 프로그램(Panlab, Spain)으로 분석하였다. 가로, 세로, 높이가 각각 26×30×45 cm의 크기로 이루어진 검은 색 아크릴 상자에서 실험동물의 움직임을 상자 위에 설치된 Digital camera를 사용하여 Videotracking방법으로 측정하였다. 실험동물의 움직인 거리를 데이터화하여 정량화하였다.

4) 안정시의 보행성 활동량 측정

실험동물을 동물실에서 행동 측정이 가능한 조건인 실험실로 옮겨 집단별로 8개의 활동량 측정상자에 개별적으로 넣었다. 측정상자에서 60분간의 적응시간을 거친 다음, 60분 동안 동물의 안정시 보행성 활동량을 측정하였다.

5) 실험처치 후 보행성 활동량 측정

1시간 동안 안정시의 활동량 측정을 거친 동물은 니코틴(0.4mg/kg, s.c.)을 투여하기 30분전에 황금(100mg/kg, i.p.)을 투여하여 몸 안에서 충분히 한약제재가 흡수되도록 처치한 후 보행성 활동량을 1시간 동안 측정하였다. 이러한 과정을 7일 동안 반복 처치하여 발달단계(development phase)에서의 보행성 활동량을 측정하였으며, 매일 동일한 시간에 한 번 측정하였다. 7일 동안의 발달과정을 거친 동물은 3일 동안의 약물철회 기간(withdrawal phase)을 거친 후, 11일째 동일한 조건에서 니코틴을 재투여하여 행동적 민감화에 따른 검사단계(challenge phase)를 구성하였다.

6) 면역조직화학법(Fos-like immunohistochemistry)

마지막 11일째 행동실험이 끝난 쥐를 Sodi-

um Pentobarbital(80mg/kg, i.p.)로 마취시킨 후, 0.9% Saline 200 ml에 이어 Phosphate buffer로 준비한 4% Formalin용액 1000ml로 심장을 통해 관류하였다. 고정액의 처음 200ml는 5분간, 나머지 800ml는 25분간에 걸쳐 관류하였다. 고정이 끝난 쥐는 뇌를 꺼내 같은 고정액으로 2시간 후고정 시키고, 20% Sucrose가 함유된 Phosphate buffered saline(PBS)에 넣어 4°C에서 보관하였다. 다음날 뇌를 급속 냉동한 후 뇌 조직을 30 $\mu$ m의 크기로 잘랐다. PBS로 조직을 몇 차례 씻고, Fos expression 연구에 가장 널리 사용되는 Primary sheep Fos-antibody(Cambridge Research Biochemicals, Wilmington, DE)에 담그었다. Primary antibody는 0.3% Triton-X100(PBST)에서 2% Normal rabbit serum으로 200배 희석하여 준비하였다. 뇌 조직은 Primary antiserum에 4°C에서 72시간 동안 배양하였다. 그 후 뇌 조직을 PBST로 씻은 다음, 2시간 동안 실온에서 2% Normal rabbit serum을 함유하는 PBST에서 200배로 희석한 biotinylated rabbit anti-sheep serum(Vector Laboratories, Burlingame, CA)에 반응시켰다. 다시 PBST로 씻은 다음, 뇌 조직은 실온에서 1시간 동안 Vectastain Elite ABC reagent(Vector)에 담그어 반응시켰다. PBST로 몇 번 헹군 다음 뇌 조직을 착색제인 Diaminobenzidine을 사용하여 발색시켰다. 발색이 끝난 조직은 Gelatine coated slide에 얹어서 2시간 동안 실온에서 건조시킨 후, Xylene으로 투명화 시켜 Polymount로 봉입하였다. 뇌 조직의 각 부위는 염색성들을 광학현미경으로 관찰하고 사진을 촬영하였다. 뇌의 각 부위의 위치와 명칭은 Paxinos와 Watson의 부도를 참고하였다. 현상된 사진에서 격자(2 $\times$  2cm)를 이용하여 동일한 지역에서 일정한 영역에 반응되어 나타난 염색

성의 정도를 측정하였다.

#### 7) 통계처리

SPSS 프로그램을 이용하여 통계분석을 하였다. 행동 실험결과에 대한 통계분석은 약물 처치 후 60분 동안의 총활동량 혹은 10분 단위당 활동량에서 얻어진 값으로 평가하였으며, 반복 측정법을 이용한 Repeated ANOVA로 분석하였고, 각 집단간의 차이는 Tukey test로 사후검정을 실시하였다. 면역조직화학분석법의 데이터는 Fos 양성반응을 보인 신경세포의 평균치를 계산하여, One-way ANOVA로 분석하였으며, 각 집단간의 차이는 Tukey test로 사후검정을 실시하였다. p 값이 0.05이하인 경우에 유의한 차이가 있는 것으로 인정하였다.

## Ⅲ. 結 果

### 1. 보행성 활동량의 측정 결과

SAL군은 처음 생리식염수를 투여한 1일째의 보행성 활동량이 3449.0 $\pm$ 398.6였으며, 생리식염수를 반복 처치한 후, 7일째의 활동량은 2735.5 $\pm$ 91.1였다. 또한 3일간의 철회기간을 거친 다음, 11일째 생리식염수 재투여시 활동량이 2879.2 $\pm$ 279.6으로 보행성 활동량에 별 차이를 보이지 않았다.

NIC군은 처음 니코틴을 투여한 1일째 5196.9 $\pm$ 389.9이며, 7일 동안 반복되는 니코틴 투여에 의한 보행성 활동량을 측정한 결과, 활동량이 6730.1 $\pm$ 233.7였다. 3일간의 철회 기간을 거친 다음, 11일째 니코틴에 재노출했을 때 보행성 활동량은 7325.2 $\pm$ 507.7으로 행동적 민감화 현

상을 보였다.

NIC+RS군의 경우, 1일째의 보행성 활동량이 4443.9±564.2였으며, 반복적인 황금의 투여 후, 7일째의 활동량은 4300±142.3였으며, 3일간 철회기간을 거친 다음 11일째의 보행성 활동량은 4332.8±220.1으로 반복적으로 니코틴을 투여한 군과 비교하였을 때, 보행성 활동량이 유의적으로 감소하였음을 보여주었다. 그러므로 7일 동안 황금을 투여한 군의 경우 니코틴 군에 비해 보행성 활동량이 유의하게( $P<0.001$ ) 감소하였다(Fig. 1).

3일 동안의 철회기간을 거친 다음, 11일째의 보행성 활동량을 10분 단위로 관찰한 결과, 행동적 민감화 반응을 보이는 니코틴 처치군의 경우, 정상군에 비해 보행성 활동량이 시간에 따른 유의적인 증가를 보였다. 또한 황금 처치군의 경우, 니코틴 처치군에 비해 보행성 활동

량이 유의하게( $P<0.001$ ) 감소하였다(Fig. 2).

## 2. 반복적인 니코틴 투여로 인한 c-Fos expression의 결과

### 1) 각 부위의 광학현미경 사진으로 본 c-Fos의 발현양상

선조체 부위에서는 생리식염수 처치군에 대해 반응하는 신경세포는 거의 없었으나, 니코틴에 반응하는 신경세포는 증가하였다. 황금을 처치하였을 때는 니코틴 투여에 의한 c-Fos의 증가된 발현이 억제되었다(Fig. 3). 측핵의 Core 부위에서는 생리식염수에 대해 반응하는 신경세포는 거의 없었으나, 니코틴에 반응하는 신경세포는 증가하였다. 황금을 처치하였을 때는 니코틴 투여에 의한 c-Fos의 증가된 발현이 억제되었다(Fig. 4). 측핵의 Shell 부위에서

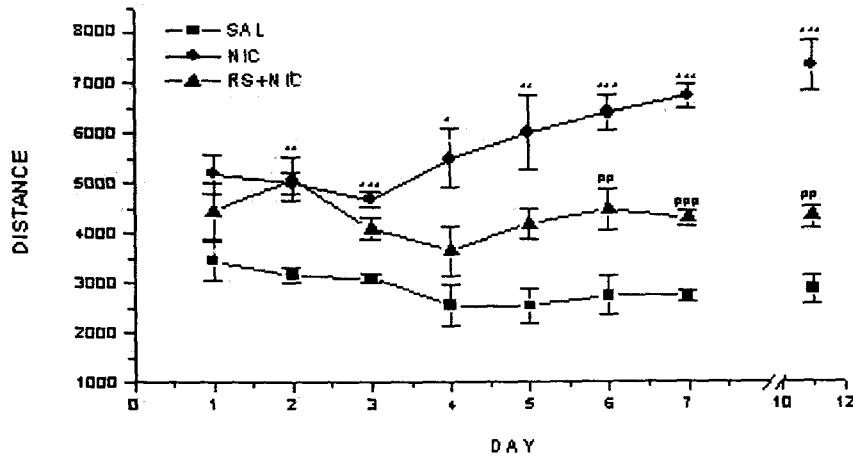


Fig. 1 Effect of RS on locomotor activity in rat treated with repeated nicotine. Results are mean±SEM of the distance. Data were analyzed by repeated-way ANOVA and followed by Tukey test. \*  $P<0.05$ , \*\*  $P<0.01$ , \*\*\*  $P<0.001$  as compared with the corresponding data of SAL ###  $P<0.01$ , ###  $P<0.001$  as compared with the corresponding data of NIC group. SAL group received saline(1cc/100g, p.o.), NIC group injected nicotine(0.4mg/kg, s.c.) after treatment saline, NIC+RS group received Radix Scutellariae(100mg/kg, i.p.) 30min before injection of nicotine for 7days

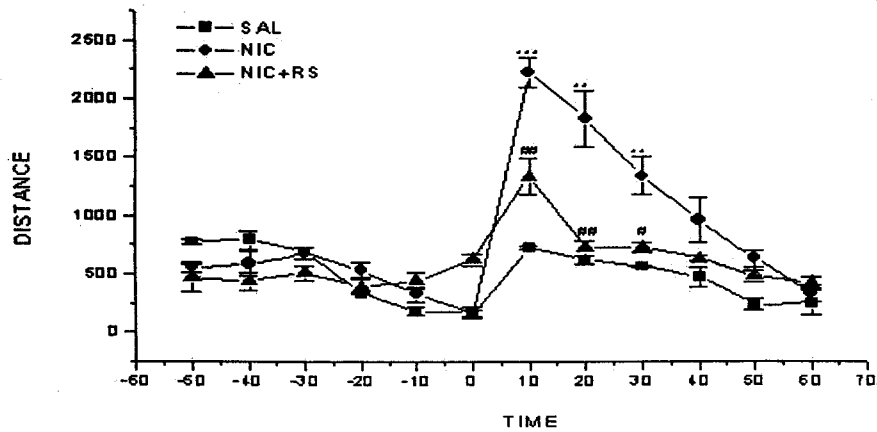


Fig. 2 Effect of RS on locomotor activity tested with a nicotine challenge on day 11. Means( $\pm$ SEM) locomotor activity are shown for 6 consecutive 10 min periods after treatment periods. nicotine injected zero point of time. Data were analyzed by repeated-way ANOVA and followed by Tukey test. \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$  as compared with the corresponding data of SAL #,  $P < 0.05$ , ##  $P < 0.01$ , ###  $P < 0.001$  as compared with the corresponding data of NIC group.

는 생리식염수에 대해 반응하는 신경세포는 거의 없었으나, 니코틴에 반응하는 신경세포는 증가하였다. 황금을 처치하였을 때는 니코틴 투여에 의한 c-Fos의 증가된 발현이 억제되었다(Fig. 5).

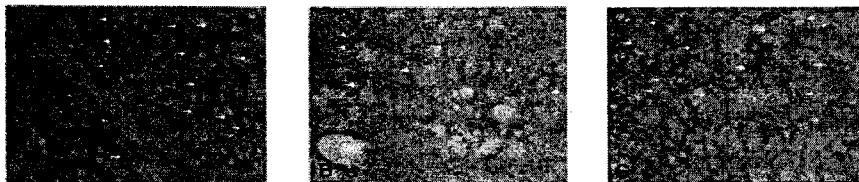


Fig. 3 Photographs showing Fos-like-immunoreactivity neurons in the striatum of SAL(A), NIC(B) and NIC+RS(C). SAL group received saline(1cc/100g, p.o.), NIC group injected nicotine(0.4mg/kg, s.c.) after treatment saline, NIC+RS group received Radix Scutellariae(100mg/kg, i.p.) 30min before injection of nicotine

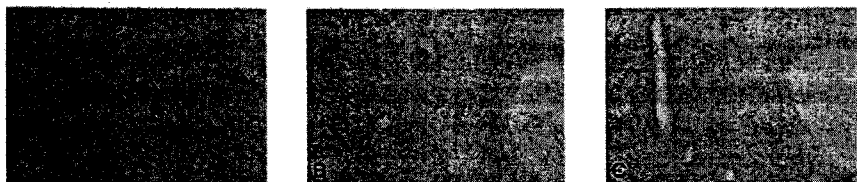


Fig. 4 Photographs showing Fos-like-immunoreactivity neurons in the core of SAL(A), NIC(B) and NIC+RS(C)

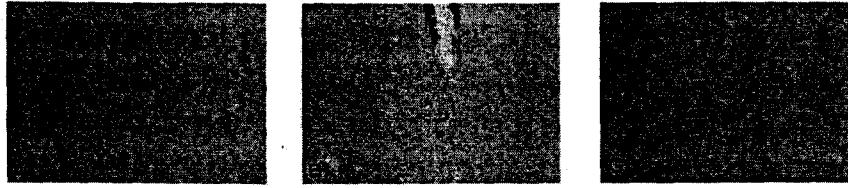


Fig. 5 Photographs showing Fos-like-immunoreactivity neurons in the shell of SAL(A), NIC(B) and NIC+RS(C)

2) 각 부위의 염색세포수로 본 c-Fos의 발현 정도

행동 실험이 끝난 후, 약물 중독과 관련이 있는 부위인 선조체와 측핵에서 c-Fos 발현을 사진과 염색된 세포수로 나타낸 결과를 보면, 선조체 부위에서 SAL군은 4.33±0.41였으며, NIC군은 14.57±1.07였다. NIC+RS군의 경우 9.93±1.78로 NIC군에 비하여 유의하게(P<

0.001) 감소하였다. 측핵의 Core 부위에서는 SAL군은 2.00±0.35였고, NIC군의 경우 12.76±0.64였으며, NIC+RS군의 경우 5.13±0.41로 NIC군에 비하여 유의하게(P<0.001) 감소하였다. 측핵의 Shell 부위에서는 SAL군은 2.56 ±0.42였고, NIC군의 경우 13.86±1.43였으며, NIC + RS군의 경우 9.07±0.79로 NIC군에 비하여 유의하게(P<0.001) 감소하였다(Fig. 6).

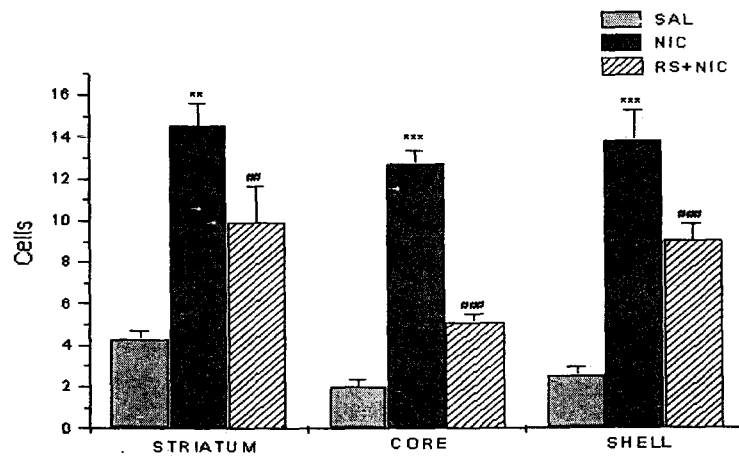


Fig. 6 Expression of c-Fos in striatum, the nucleus accumbens (core, shell) after systemic injection of nicotine in saline or nicotine pretreated rats. Data are presented as the mean (±SEM) of Fos-like immunoreactivity neurons within the rectangular grid over the nucleus accumbens at a 100× magnification (n=3-4 for all groups). Data were analyzed by one-way ANOVA and followed by Tukey test \*\* P<0.01, \*\*\* P<0.001 as compared with the corresponding data of SAL ## P<0.01, ### P<0.001 as compared with the corresponding data on NIC group.

## IV. 考 察

흡연행위는 국제질병분류 제 10판에서 '담배 사용으로 인한 정신 및 행동장애(의존증후군, 금단상태)'로, 미국정신의학회기준 제 4판에서는 '담배관련장애(니코틴의존, 니코틴금단 등)'로 진단 분류<sup>18)</sup>되고, 인체에 치명적이지만 완전히 예방 가능한 가장 중요한 사망원인 가운데 하나로 알려져 있다.

1993년부터 성인 흡연 인구는 감소하고 있으나 청소년 흡연 인구는 늘어나는 추세<sup>19)</sup>로, 1995년 우리나라 흡연율을 연령별로 살펴보면 20세 이후의 연령에서는 모두 30-40%의 흡연율을 보이고, 15-16세 청소년에서는 10.4%의 흡연율을 나타냈는데, 1997년 서울지역을 대상으로 한 연구에서는 14.2%로 나타나 청소년 흡연이 급격히 증가하고 있음을 나타내주고 있다<sup>20)</sup>.

담배의 주요 유독성 성분은 니코틴, 타르, 일산화탄소, 벤조파이렌, 포름알데히드 등 30여종의 화합물로 이루어지는데 그 중 니코틴은 화학물질로써 아편과 같은 수준의 효과를 일으키기 때문에 약학적으로 헤로인이나 코카인 같은 마약으로 분류된다<sup>21)</sup>. 흡연을 통해 흡입된 니코틴의 약 25%가 혈액내로 흡수되어 7~9초내 뇌에 도달하고, 1분내 효과가 절정에 달하며, 반감기는 약 2시간으로 알려져 있다<sup>18)</sup>.

니코틴의 약리작용으로는 중추신경계의 니코틴성 콜린수용체에 작용하여 혈압이 오르고 맥박이 빨라지며, 말초혈관이 수축되고 또한 혈소판의 혈액응고 작용을 증가시켜 혈전증을 일으키기 쉽고, 심근으로 가는 산소를 차단시키며, 골격근, 근신경전달부, 자율신경절을 이완시키는 결과를 초래하지만 그 지속시간이 짧아 지속적인 니코틴 이용을 재촉하게 된다<sup>22)</sup>.

니코틴 중독으로 인한 금단증상은 담배를 계속 찾는 것, 초조, 좌절, 분노, 불안, 집중력 저하, 체중증가, 심박동수의 감소, 식욕감소 등으로 담배를 끊은지 첫 1~3일 사이에 가장 심하고 보통 3~4주 동안 계속되며 일부 개인에서는 6개월이상 지속되기도 한다<sup>23)</sup>. 특히 어린나이에 흡연을 하는 경우 성인기에 시작하는 것보다 니코틴 중독에 깊게 빠질 가능성이 높으며<sup>24)</sup>, 미국의무총감보고서<sup>7)</sup>에 의하면 15세 이전에 흡연을 시작한 사람의 사망률은 그렇지 않은 사람에 비해 현저히 높아진다고 보고한다. 또한 25세 이후에 흡연을 시작한 경우 폐암사망률이 비흡연자의 5.2배인데 반해 15세 이전에 시작한 경우 18.7배 높은 것으로 나타났다.

니코틴 중독을 치료하기 위한 니코틴대체요법은 두뇌에서의 니코틴 결핍을 담배가 아닌 다른 방법으로 예방하면서, 한편으로는 담배의 다른 유해물질인 일산화탄소, 발암물질 등에 대한 노출을 없애는 방법으로 nicotine chewing gum, nicotine transdermal patch 및 nicotine nasal spray 등이 사용되고 있다<sup>25)</sup>. 그러나 현기증, 오심, 구강과 인후의 따가움, 복통 등의 부작용을 가지고 있어 니코틴 대체요법의 이용률은 낮은 편이라고 할 수 있다<sup>26)</sup>. 한편 생약재 및 천연물은 대부분이 식물성으로 여러방면에서 치료제로 사용되고 있는데, 부성분이 공존하기 때문에 효과가 복합적이고, 작용이 지속적이며, 부작용이 적다는 장점을 가지고 있다<sup>10)</sup>.

黃芩은 『神農本草經』<sup>9)</sup>에 “味苦平 主諸熱黃疸 腸澼洩利 逐水 下血閉, 惡瘡疽蝕火瘍”이라고 수록되어 있고, 腐腸, 黃文, 虹勝, 經芩, 印頭, 內虛, 空腸, 元芩, 土金多根 등의 異名으로 불리며<sup>27)</sup>, 性味が 苦寒無毒하여 心, 肺, 膽, 大腸의 四經에 歸經하고, 瀉火解毒, 清熱燥濕, 止瀉安胎하는 효능이 있어 黃



疸, 熱淋, 吐血, 崩漏, 胎動不安, 癰腫 등을 치료하는 임상에서 광범위하게 사용되는 한약재 중의 하나이다<sup>28)</sup>. 황금의 뿌리에는 baicalein, baicalin, wognin, wogonoside, neobaicalein이 함유되어 있고<sup>29)</sup>, 혈당상승작용과 혈압강하작용, 해열작용 등이 밝혀졌으며 항알레르기, 이완작용, 모세혈관 투과성 억제작용, 항염증작용, 지질대사 개선작용, 해독, 항균작용, 이노작용, 항암작용 등이 보고되었고<sup>30-32)</sup> 이들 약리활성 발현은 flavonoid 성분과 밀접한 관계가 있는 것으로 되어 있다<sup>33)</sup>.

韓醫學에서는 담배를 烟草라 하여, 그 性味는 辛熱하고 藥性은 純陽으로 善行善散하므로 陰滯에 神效하여 瘴痰, 寒毒, 風濕을 몰아내고, 殺蟲의 효과가 있지만, 지나치면 火氣가 肺陰을 손상시켜 喉風, 咽痛, 咳血, 失音證이 심하게 나타날 수 있다고 기록되어 있다<sup>34,35)</sup>. 그러나 흡연으로 인한 니코틴중독과 관련된 직접적 언급은 찾을 수 없어, 한의학에서 말하는 “火”의 개념으로 접근하는 것이 바람직하다고 생각된다. 『內經』 ‘至眞要大論’<sup>36)</sup>에 疾病의 發生機轉으로 “火”에 대한 언급이 많은데 “諸熱瘡癰 皆屬於火”, “諸禁鼓慄 如喪神守 皆屬於火”, “諸逆衝上 皆屬於火” “諸躁狂越, 皆屬於火” “諸病附腫, 疼酸驚駭, 皆屬於火”로 이는 마음이 불안하고 급하며 정신에 이상이 생기어 미친 듯이 뛰어다니는 현상으로 중독성 약물을 반복 처치할 경우 나타나는 행동적인 측면과 매우 유사하다. 이런 관점에서 황금의 瀉火解毒, 清熱燥濕의 효능<sup>10)</sup>과 약리학적인 진정작용, 항산화작용, 신경세포의 보호작용<sup>30-32)</sup> 등이 약물중독으로 인한 행동적 변동과 중추신경계에 영향을 미칠 것으로 기대할 수 있다.

본 실험에서는 반복적인 니코틴 처치로 인한 행동적 민감화현상을 유도하고, 또한 니코

틴 처치 30분전에 황금을 투여하여 3일 동안의 약물철회기간을 거친 후, 행동적 민감화 현상의 발현에 미치는 효과를 보았다. ‘행동적 민감화’란 니코틴을 포함하여 코카인, 암페타민 등의 신경자극성 약물을 반복적, 간헐적으로 처치하면 보행성 활동(locomotor activity)과 상동적 활동(stereotypy activity)이 점진적으로 증가하는 현상으로, 신경계의 비교적 지속적인 영구적인 변화를 수반한다. 이것은 또 약리적으로 구분 가능한 2개의 성분 즉, 점진적으로 활동량의 증가가 유도되는 상태인 민감화 반응의 발달(development)과 일단 유도된 높은 활동량이 비교적 장기간 유지되는 상태인 민감화반응의 발현(expression)으로 구성되어 있다<sup>37-39)</sup>.

약물 중독 모델을 만들기 위하여 7일간 반복적으로 0.4mg/kg의 니코틴을 투여하였다. 생리식염수(saline)를 반복 처치한 군은 처치 후 한시간 동안, 보행성 활동량이 동물의 자발적인 행동을 배제하고는 행동의 변화에 별 차이를 보이지 않았다. 하지만 니코틴에 처음 급성으로 노출되었을 경우, 약물 처치 후, 한 시간 동안 보행성 활동량이 생리식염수를 처치 받은 군보다 급격히 증가하였으며, 약물 중독 모델이 반복적으로 니코틴에 노출된 경우, 생리식염수 처치군과 니코틴 급성 처치군에 비하여 보행성 활동량이 점진적으로 증가함을 보임으로써, 행동적 민감화 현상에서 발달단계가 성공적으로 유도되었음을 보였다. 또한 7일 동안 반복적으로 니코틴에 노출된 후, 3일 동안의 약물 철회 기간을 거친 후, 11일째 같은 용량의 니코틴에 재노출 되었을 경우 발달단계보다 더 높은 수치를 보임으로써 행동적 민감화 현상의 발현단계가 성공적으로 유도됨을 보였다. 이에 대해 7일동안 니코틴을 반복 처치하기 30분 전에 황금을 처치한 군은 11일째 같

은 용량의 니코틴을 제투여 하였을 경우, 보행성 활동량이 유의하게 감소하였다. 이로써 행동적 민감화 발현을 억제하는 현상을 보여줌으로써 한약제재인 황금이 니코틴 약물중독 치료에 효과가 있음을 제시하였다.

일반적으로 중독성 약물에 의한 행동적 민감화 현상을 담당하는 신경학적 근저(neural substrate)는 중추 도파민 신경세포와 그 표적 영역인 측핵과 선조체로 알려져 있으며 니코틴에 의한 행동적 민감화 현상도 이 두 시스템, 특히 복측피개야(ventral tegmental area)에서 기시하여 측핵과 후관(olfactory tubercle)내의 표적부위에 종지하는 중뇌변연도파민계에 의해 주로 매개된다. 특히 측핵은 각각 다른 기능을 수행하는 두 개의 주요한 부위로 나뉘는데, 해부학적으로 shell부위는 변연계의 주요기능을 담당하고 있으며, 복내측 선조체와 관련되어 약물탐닉의 motive에 영향을 주고 있고, core부위는 운동성 기능을 조절하며, 배외측선조체와 관련되어 있다<sup>40-41)</sup>.

최근 행동적 민감화 현상을 매개하는 신경의 활성도를 측정하기 위해 면역조직화학적 방법을 이용하여 proto-oncogene인 c-Fos의 발현의 정도를 이용하고 있고, 여러 연구결과들을 보면, 니코틴 주입이 측핵, 선조체, 전두엽 등의 도파민성 신경세포의 투사부위에서 c-Fos발현의 증가를 야기시켰다<sup>42-44)</sup>. 이에 니코틴의 반복처치로 유발된 행동적 민감화로 인한 실험동물의 뇌에 있어서 c-Fos의 변화를 관찰하고자 도파민 방출부위인 선조체 및 측핵에서 면역조직화학적 분석법을 이용한 c-Fos 염색으로 신경학적 활성도를 확인하여 황금이 니코틴의 행동적 민감화 현상을 억제시키는지 살펴보았다. c-Fos는 생리식염수 처치군에 비해서 니코틴 반복 처치군의 striatum, core, shell 부위에서 모두 유의한 증가를 보였고, 니코틴 처치

전 황금 처치군에서의 c-Fos는 유의하게 감소되었다. 이는 니코틴을 반복처치함으로써 행동적 민감화로 인한 도파민 방출과 관련된 기전을 통하여 황금이 c-Fos의 발현을 유의적으로 억제할 수 있음을 보여준다.

이상의 결과에서 생약제재인 황금은 반복적인 니코틴 투여로 인한 약물 중독 모델에서 보행성 활동량을 감소시키고, 신경활성 지표인 c-Fos 활성을 감소시키므로, 약물중독을 억제시키는 효과를 보여주었다. 이로써 황금은 니코틴 중독 치료제로서의 가능성을 시사한다.

## V. 結 論

반복적인 니코틴 투여로 유도된 니코틴 중독 모델에서 행동적 민감화 현상에 대한 黃芩의 효과를 알아보기 위하여 행동학적인 방법으로 보행성 활동량을 측정하였고 면역조직화학적 분석법을 이용하여 선조체와 측핵에서 신경활성지표로 사용되는 c-Fos의 발현을 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 7일 동안 반복적인 니코틴(0.4mg/kg, s.c.) 투여로 인하여 행동적 민감화의 단계인 발달의 단계를 성공적으로 유도하였으며, 3일동안의 철회기간을 거친 후, 11일째 니코틴에 재노출시 발현의 단계를 성공적으로 유도하였다.
2. 黃芩은 반복적인 니코틴으로 인한 행동학적 민감화 현상에서 보행성 활동량을 유의하게 감소시켰다.
3. 黃芩은 니코틴 중독과 관련이 있는 부위인 선조체, 측핵에서 c-Fos의 발현을 유

의하게 억제하였다.

이상의 결과에서 黃芩은 반복적인 니코틴 투여로 인한 약물 중독 모델에서 보행성 활동량을 감소시키고, 신경활성을 감소시키므로 니코틴중독 치료제로서의 가능성을 시사한다.

### 參考文獻

1. Goodman L.S., Gilman A.G., Gilman A. The pharmacological basis of therapeutic (7th ed). New York:Macmillan. 1985:198.
2. 김상은, 심인섭, 정준기, 이명철. 인삼사포닌이 흰쥐 측핵과 선조체에서 니코틴에 의한 도파민 유리에 미치는 효과. 대한핵의학회지. 2002;36(5):277.
3. Surgeon General's Report. Preventing Tobacco Use Among Young People. 1994:78.
4. Centers for Disease Control and prevention. Guidelines for school health programs to prevent tobacco use and addiction, Journal of School Health. 1994;64(9):353-63.
5. 한국청소년개발원. 청소년 문제 어디서 어떻게 지도하나. 서울:한국청소년개발원. 1998:48.
6. 임영식, 이장한, 김선일, 함진선. 청소년의 흡연행동(성격유형, 흡연동기, 갈망, 니코틴 의존). 청소년학연구. 2003;10(1):462.
7. USDHHS(US. Dept of Health and Human Service). Reducing the Health Consequence of Smoking(A Report of the Surgeon general). DHHS publication Na. 1989.
8. 지형준, 이상인, 안덕균. 한약규격주해. 2 판. 서울:한국메디칼인텍스사. 1998:686-8.
9. 孫聖衍 撰. 神農本草經. 臺北:文光圖書有限公司. 1982:149-50.
10. 전국한의학대학교 본초학교수. 本草學. 서울:永林社. 1992:19:178.
11. 김동찬, 노승현, 이상인, 이영중, 주영승. 方劑學. 서울:영림사. 1990:111-113,263-4.
12. 이경철, 임강현, 김영옥, 김선려, 안덕균, 박호균, 김호철. 황금의 4-VO로 유발된 흰쥐뇌허혈에 대한 신경방어효과. 대한본초학회지. 1999;14(2):58-62.
13. 김성원, 도원석, 김갑성. 황금약침액의 흰쥐 간세포내 항산화 효능에 관한 연구. 대한침구학회지. 1999;16(1):48-98.
14. 허경미, 송춘. 황금약침액이 신장조직에서 Oxidant에 의한 세포손상에 미치는 영향. 대한침구학회지. 2001;18(2):115-123.
15. 노환성, 고우경, 김운자, 박건구, 조영환, 박형섭. 고지혈증 랫트를 이용한 황금 황련 대황의 항고지혈 효과. 약제학회지. 1996;26(3):36-48.
16. 이영현. 황금추출물의 성상과 항균특성. 경북의대잡지. 1974;15(2):21-30.
17. 박수남, 홍장후, 박민경. 활성산소의 유해작용에 대한 황금성분의 생체보호작용에 관한 연구. 서울산업대학교논문집. 1997;45:35-49.
18. 정상근, 확익근. 흡연의 정신의학적 고찰. 중독정신의학. 1997;1(1):5-13.
19. 이윤지, 이정애. 광주지역 남자 중, 고등

- 학생의 흡연실태와 흡연관련요인. 예방 의학회지. 1993;26(3):79-87.
20. 한국보건사회연구원. 서울시민 건강증진 목표설정 및 전략개발. 서울:한국보건사회연구원, 1998.
  21. World Health Organization(WHO). Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic Geneva. 1998.
  22. 한국마약퇴치운동본부. 집중연구 담배 마약없는 밝은사회. 마약퇴치운동본부. 1996:58-61.
  23. Hughes JR. Tobacco withdrawal in self-quitters. J consult Clin psychol. 1992:697-8.
  24. 박명운. 청소년흡연실태와 대책. 한국학교보건학회지. 1992;5(2):24-32.
  25. 유태우, 신호철, 최환석, 이정권, 김영식, 조홍준, 허봉렬. 니코틴패치의 금연효과에 대한 대기관 임상실험, 가정의학회지. 2003;14(4):207.
  26. Hughes JR, Miller SA. Nicotine gums to help stop smoking. JAMA. 1984; 252:2855-8.
  27. 김창민, 신민교, 안덕균, 이경순. 중국대사전. 서울:정담. 1998:6448.
  28. 신민교. 원색임상본초학. 서울:영림사. 1991:308-9.
  29. 이영종. 황금의 채취시기에 따른 성분정량과 효능에 관한 연구. 서울:경희대학교. 1986.
  30. Morimoto S, Tateishi N, Matsuda T. Novel hydrogen peroxide metabolism in suspension cells of *Scutellaria baicalensis* Georgi, J. Biol. Chem. 1992;273:12606-11.
  31. Tang & G. Eiesenbrand. Chinese drugs of plant origin. Verlin:Springer-Verlag. 1992:361-71.
  32. Gao Z, Huang K, Yang X, Xu G. Free radical scavenging and antioxidant activities of flavonoids extracted from the radix of *Scutellaria baicalensis* Georgi. Biochim Biophys Acta. 1999;1472:643-50.
  33. 이재성, 우은란, 김남혁. 황금의 주요 성분의 정성 및 정량분석에 관한 연구. analytical science & technology. 1997; 10(2):92.
  34. 黃度淵. 方藥合編. 서울:남산당. 1990: 180-1.
  35. 康命吉. 濟衆新編. 서울:여강출판사. 1992:158.
  36. 楊維傑. 黃帝內經譯解(素門). 서울:성보사. 1980:661-3.
  37. Robinson TE, and Baker TB. Enduring changes in brain and behavior produced by chronic amphetamine administration a review and evaluation of animal model of amphetamine psychosis. Brain Res Rev. 1986;11:157-98.
  38. Panagis G, Nisell M, Nomikos GG, Chergui K, Svensson TH. Nicotine injections into the ventral tegmental area increase locomotion and Fos-like immunoreactivity in the nucleus accumbens of the rats. Vram Res. 1996;730(1-2):133-42.
  39. Segal DS, Greyer MA, Schuckit MA: Stimulant-induced psychosis an evaluation of animal methods, Essays Neurochem Neuropharmacol, 1981;5:

- 95-129.
40. Reavill C, Stolerman IP. Locomotor activity in rats after administration of nicotine agonists intracerebrally. *Br J Pharmacol.* 1990;99:273-80.
  41. Vale AL, Balfour DJK. Studies on the role of brain dopamine system in the psychostimulant response to nicotine. *Br J Pharmacol.* 1988;94:373.
  42. Einhorn, L.C., Johansen, D.A. & White, F.J. Electrophysiological effect of cocaine in the mesoaccumbens dopamine system studies in the ventral tegmental area. *J Neurosci.* 1988;8(1): 100-12.
  43. Kiba H, Jayaraman A. Nicotine induced c-fos expression in the striatum is mediated mostly by dopamine system in the psychostimulant response to nicotine. *Br J Pharmacol.* 1988;94:373.
  44. Mathueu-Kia AM, Pages C, Besson MJ. Inducibility of c-Fos protein in visuo-motor system and limbic structures after acute and repeated administration of nicotine in the rat. *Synapse.* 1998;29(4):343-54.