

홍삼유출액으로부터 분리한 조사포닌이 TCDD (2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin)로 급성독성을 유도한 흰쥐의 혈액 생화학지수에 미치는 영향

곽이성 · 경종수 · 송용범 · 위재준 · 박종대[#]

KT&G 중앙연구원 인삼연구소

(2006년 3월 9일 접수, 2006년 3월15일 수리)

Effect of Crude saponin from Red-ginseng efflux on Blood biochemical parameters in Rats Acutely Exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)

Yi-Seong Kwak, Jong-Soo Kyung, Young-Bum Song, Jae-Joon Wee and Jong-Dae Park[#]

KT&G Central Research Institute., Taejon 305-805, Korea

(Received March 9, 2006; Accepted March March 15, 2006)

Abstracts : This study was carried out to investigate the protective effect of crude saponin from red ginseng efflux (RGE-CS) on biochemical parameters in male rats acutely exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). Forty male rats (200 ± 20 g) were divided into 4 groups. Normal control group (NC) received vehicle and saline; only TCDD-treated group (TT) received TCDD (5 µg/kg, single dose) intraperitoneally; RGE-CS 20 received 20 mg/kg of crude saponin *i.p.* for 4 weeks from 1 week before TCDD-exposure; RGE-CS 40 also received 40 mg/kg of crude saponin *i.p.* for 4 weeks from 1 week before TCDD-exposure. Body weight of TT group was significantly decreased after TCDD-exposure. However, body weight of crude saponin groups increased throughout the experimental period, although the increasing rate was slower than that of NC group. Decrease in body weight was not observed during the experimental period in RGE-CS 40. Increases in triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein (LDL), AST, ALT and Fe²⁺ levels by TCDD intoxication were significantly attenuated by the RGE-CS treatment. Decrease in glucose, amylase, lactate dehydrogenase (LDH) and creatinine kinase (CK) by TCDD also were inhibited by the RGE-CS. These results suggest that saponin from red-ginseng efflux might be a useful protective agent against TCDD, an endocrine disruptor.

Key words : TCDD, Crude saponin, Red ginseng efflux, Serum biochemical parameter.

서 론

TCDD (2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-dioxin)는 현재까지 인간에 의해 합성된 화합물 중 가장 독성이 강한 화합물로 알려져 있다. TCDD는 본래 고엽제나 제초제인 2,4-dichlorophenoxyacetic acid 및 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid (일명 Agent orange)의 유기합성 과정 중 극미량 생성되는 불순물인데, 동·식물 내분비계를 교란시킨다는 사실이 밝혀진 이후로 일명 「환경호르몬」으로 널리 알려져 있다. 이러한

환경호르몬은 쓰레기 소각장, 자동차 매연, 펄프 제지공장 등에서 배출되고 있으며, 자연계에서 거의 분해되지 않고 먹이사슬 (food chain)을 타고 계속 순환되는 특징을 가지고 있으므로 인간에게도 축적되어 큰 문제를 야기하고 있다.¹⁾

1999년 일본의 테이큐 의과대학은 건강한 20 대 청년 34 명을 대상으로 WHO 기준에 적합한 정자를 보유한 사람을 조사한 결과 여기에 만족하는 사람은 1 인에 불과하였다는 충격적인 역학보고서를 발표한 바 있다.^{1,2)} TCDD는 이와 같이 생식독성 이외에도 여러 가지 독성을 나타낸다고 알려져 있는데 한 가지 특정 장기에 작용하여 독성을 나타내는 것이 아니고, 간 독성, 암, 당뇨, 고지혈증, 체중감소, 성장억제 등 매우 다양한 독성을 유발하는 것으로 보고되고 있다.³⁻⁹⁾

[#]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 042-866-5534; (팩스) 042-861-1949
(E-mail) jdpark@ktng.com

한편, 고려인삼은 예로부터 7 가지의 주요한 효능(七效說)을 가지고 있다고 알려져 왔으며, 이중 탁독합창(託毒合瘡)은 체내의 독을 제거하고, 중기를 삭히는 제독 및 생체저항력 증진효과가 탁월하다고 알려져 있다. 현대에서도 여러 논문에서 고려인삼은 생체를 방어하며, 독성물질에 대한 간 상해 방어, 당뇨병 및 고지혈증 예방, 면역기능 증진 등과 같이 독성물질에 대한 탁월한 약리효능을 나타낸다고 보고되어 왔다.¹⁰⁻¹³⁾ 이러한 사실에 근거하여 Hwang 등¹¹⁾과 Kim 등^{14,18)}은 이미 TCDD로 독성을 유발한 기니피크 (guinea pig) 및 랫드 (rat)에 대한 고려인삼 추출물 및 사포닌성분의 예방효과를 보고한 바 있다.

본 연구는 홍삼을 제조하는 과정 중 생성된 홍삼유출액의 유용성을 확보하기 위한 연구의 일환으로 TCDD-유도 급성독성에 대한 홍삼유출액으로부터 분리한 조사포닌의 효과를 조사하여 그 결과를 보고하고자 한다.

재료 및 방법

실험동물

실험에 사용한 랫드 (S.D. rat, male, 200±20 g)는 삼육실험동물 (경기도, 오산)로부터 구입하여 3일 동안 순화시킨 후 각각당 10 마리씩, 4군 (총 40 마리)으로 나누어 실험에 사용하였다. 실험동물의 사육조건은 온도: 23±1, 습도: 40~60%, 명암 주기: 12 시간의 조건으로 하였다. 사료는 고휘사료 (주식회사 퓨리나)를 제공하였고, 식수는 제한 없이 공급하였다.

홍삼유출액으로부터 조사포닌의 분리

홍삼유출액 분리 조사포닌은 Diaion HP-20 수지 흡착방법에 의해 Kwak 등¹⁵⁾에 의해 2001년도에 분리하여 KT&G 중앙연구원 (대전)에 보관중인 사포닌 시료를 본 실험에 사용하였다.

TCDD의 조제 및 조사포닌 투여

TCDD는 AccuStandard Inc. (New Haven, CT, USA)으로부터 순도 >99.1% (Gas chromatography 분석)를 구입하여 Kim 등¹⁴⁾의 방법에 준해 TCDD (2 mg)를 미량의 DMSO (50 µl)와 소량의 acetone (450 µl)에 녹인 다음 4.5 ml의 corn oil (Sigma Co.)로 희석하여 사용하였다. 또한 실험동물에 조사포닌 및 TCDD의 투여는 Kim 등^{14,18)}의 방법에 준해 실행하였다 (Fig. 1). Fig. 1에 나타낸 바와 같이 정상대조군에는 TCDD의 운반체 (미량의 DMSO와 소량의 acetone)를 함유한 대두유를, TCDD 단독투여군 (TT군)에 대해서는 TCDD

(5.0 µg/kg, single dose, *i.p.*)와 생리식염수를 복강주사하였다. 한편, 홍삼유출액으로부터 분리된 조사포닌 20 및 40 mg/kg 투여군 (RGE-CS 20 및 40)은 TCDD 투여 1 주일 전부터 3 주간 총 4 주 동안 조사포닌을 각각 20 mg/kg 및 40 mg/kg의 용량으로 복강주사하였으며, 주사액의 부피는 200 µl로 하였다.

체중변화 및 장기무게 측정

실험군의 체중은 1 주일 간격으로 총 4 주 동안 오후 2시 경에 측정하였으며, 결과는 평균 ± 표준편차 값으로 표시하였다. 장기무게는 쥐를 도살하여 개복한 후 각각의 장기를 분리하여 saline에서 충분히 혈액을 제거하고 물기를 제거한 다음 무게 (wet base%)를 측정하였다.

혈액 생화학지수 측정

혈액학적 검사를 위해서는 혈액자동분석기 (Hitachi 7020 및 Sysmex NE-8000, Japan) 및 혈액임상화학 자동분석기 (Hitachi 7150, Japan)를 사용하여 일반적 혈액 임상화학 분석방법에 준하여 분석하였다.

통계분석

실험결과는 mean ± SD로 표기하였으며 각 실험군간 비교는 paired Student's *t*-test를 사용하여 통계분석하였으며, *p*

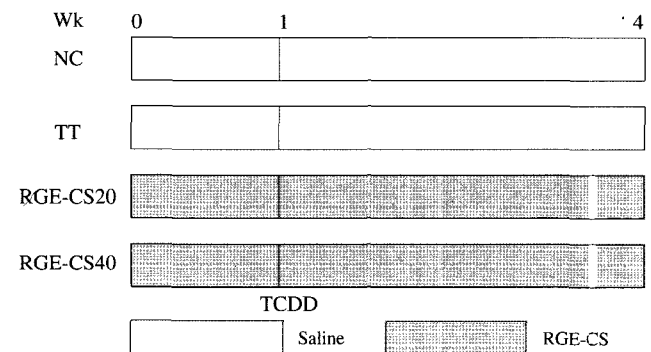


Fig. 1. Protocol for the treatment of TCDD and crude saponin from red-ginseng efflux (RGE-CS)

Note : Normal control (NC group) rats received vehicle (corn oil and small amount of acetone containing trace amount of dimethylsulfoxide) and saline. TCDD-treated (TT group) rats received TCDD and saline. Crude saponin from red-ginseng efflux (RGE-CS) was *i.p.* administered TCDD-exposure in doses of 20 mg/kg (RGE-CS20 group) and 40 mg/kg (RGE-CS40 group) before 1 week at a single dose of 5 µg /kg.b.w. Each group consists of 10 male rats. TCDD was injected (*i.p.*) after 1 week of RGE-CS treatment. Crude saponin from red ginseng efflux (RGE-CS) was administered *i.p.* at daily dose of 20 or 40 mg/kg for total 4 weeks.

값이 5% 및 1% 미만일 경우 통계적으로 유의성이 있다고 표기하였다.

결과 및 고찰

체중변화에 미치는 효과

Fig. 2에서 보는 바와 같이 TCDD만을 단독으로 투여한 TT군은 TCDD 투여 후부터 체중이 감소하기 시작하여 4 주 후에는 초기 체중 200 ± 20 g에서 약 100 g으로 급격한 체중 감소를 일으켰다. 반면 홍삼 유출액으로부터 분리된 조사포닌을 투여한 RGE-CS20 및 RGE-CS-40에 있어서는 TT군에 비해 완만한 체중감소 현상을 나타내었다. 아울러 조사포닌 용량 RGE-CS 40군은 RGE-CS 20군보다 더욱 완만한 체중 감소를 나타내었다. 이러한 사실은 조사포닌이 TCDD의 독성에 의한 랫드의 체중감소를 용량 의존적으로 억제한다는 것을 시사한다 하겠다.

TCDD 투여 시 체중감소는 외형적으로 가장 현저하게 나타나는 현상으로 실험동물에 1 회 극미량 ($1.0 \mu\text{g}/\text{kg}, \text{b.w.}$)을 주사하여도 성장기 동물의 체중이 거의 증가하지 않는 특징을 나타낸다. 또한 시간이 경과할수록 체중은 오히려 감소하여 결국 죽음에 이르게 된다고 알려져 있다. 본 실험에서도 TCDD 단독투여군의 체중은 사육기간이 증가할수록 현저히 감소하였다. TCDD에 대한 감수성은 동물의 종에 따라 차이가 있으나,⁸⁾ 일반적으로 TCDD에 노출된 동물의 사망 시 체중은 정상동물의 약 50%에 달하며,¹⁶⁾ 그 원인으로는 glucose transport 저하,⁶⁾ 지방세포 (adipocyte)에 존재하는 LPL (lipoprotein lipase)의 활성저하 등이 알려져 있다.¹⁷⁾ 또한 LPL의 활성저하는 protein kinase C, tyrosine kinase 등과 같은 각종 protein kinase activity의 활성증가에 기인하는 것으로 보고되고 있다.⁶⁾ 반면 홍삼은 lypolysis를 억제함으로써 당뇨병 환자의 체중감소를 억제하고 지방합성을 촉진하는 것으로 알려져 있다.¹²⁾ Hwang 등¹⁾은 홍삼물추출물이 TCDD에 의한 체중감소를 억제한다는 사실을 보고한 바 있으며, Kim 등¹⁸⁾은 홍삼물추출물 중에서 체중감소를 억제하는 활성성분

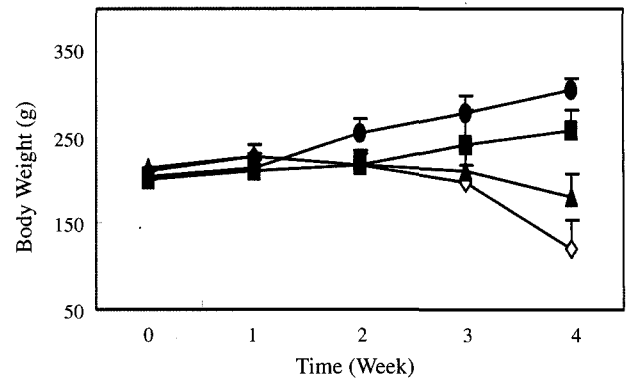


Fig. 2. Effect of crude saponin from red ginseng efflux (RGE-CS) on body weight changes in male rats exposed to TCDD

Note on group designations are the same as in Fig. 1. -●-: NC, -◇-: TT, -▲-: RGE-CS20, -■-: RGE-CS40.

은 사포닌이라는 사실을 랫드를 이용한 실험을 통해 보고한 바 있다. 본 실험에서도 홍삼유출액에서 분리한 사포닌이 TCDD에 의한 체중감소를 억제하는 것으로 나타났다. 이는 홍삼유출액 분리 사포닌이 홍삼추출물에서 분리한 사포닌과 사포닌 패턴 및 함량 면에서 거의 동일하다는 사실¹⁵⁾을 고려하면, 홍삼의 TCDD 체중감소 독성억제 작용의 주요한 활성성분은 사포닌 성분일 것으로 추정해 볼 수 있겠다.

장기무게에 미치는 영향

정상군에 비해 TCDD 투여군(TT군)의 고환 (testis)의 무게는 정상군의 $3.5 \pm 0.4\text{g}$ 에서 2.9 ± 0.6 g으로 정상군대비 17.1% 감소하였다($p < 0.05$). (Table 1). 그러나 홍삼유출액 조사포닌 20 mg/kg 및 40 mg/kg (RGE-CS20, -40) 투여시 무게는 각각 $3.2 \pm 0.3\text{g}$ 및 3.7 ± 0.2 g으로 TCDD 단독투여군 (TT군) 대비 10.3%, 27.6% 증가하는 경향을 나타내었다. Kim 등¹⁴⁾은 TCDD 투여는 생식기에 가장 큰 영향을 미쳐 testis의 무게를 감소시키며, 고려홍삼 물추출물은 TCDD에 의한 이러한 생식기 피해를 경감시킨다고 보고한 바 있다. 또한 Kim 등¹⁸⁾은 홍삼 물추출물로부터 조사포닌을 분리하여

Table 1. Effect of crude saponin from red ginseng efflux (RGE-CS) on organ weights in male rats exposed to TCDD.

Group	organ weight (g)			
	Testis	Liver	Kidney	Spleen
NC	3.5 ± 0.4	11.1 ± 0.8	2.3 ± 0.3	0.9 ± 0.2
TT	$2.9 \pm 0.6^*$	$7.9 \pm 1.9^{**}$	2.1 ± 0.2	$0.5 \pm 0.1^{**}$
RGE-CS20	3.2 ± 0.3	$7.9 \pm 1.9^{**}$	1.9 ± 0.1	0.5 ± 0.2
RGE-CS40	$3.7 \pm 0.2^\#$	$11.8 \pm 1.5^{*,\#}$	2.0 ± 0.1	0.6 ± 0.1

*, ** $p < 0.05$, $p < 0.01$ vs NC group. #, ## $p < 0.05$, $p < 0.01$ vs TT group. Note on group designations are the same as in Fig. 1. The values are expressed as mean \pm S.D.

이것을 이용하여 실험한 결과 조사포닌이 TCDD에 의해 감소된 고환무게를 회복시킨다고 보고한 바 있다. 본 실험에서도 홍삼 유출액으로부터 분리된 조사포닌이 감소된 고환무게를 회복시키는 경향을 나타내었다. 본 실험의 결과도 홍삼으로부터 분리된 조사포닌과 유사한 결과이므로 추후 TCDD와 같은 환경호르몬에 의한 생식독성을 방어하는 하나의 성분으로 사용할 가능성도 생각해 볼 수 있겠다.

한편, Table 1에 나타낸 바와 같이 간 무게는 정상군의 11.1 ± 0.8 g에서 TCDD 투여시 7.9 ± 1.9 g으로 28.8% 억제되었고, RGE-CS 40군의 간 무게는 11.8 ± 1.5 g으로 정상군 수준으로 회복되는 경향을 나타내었다($p < 0.01$). 그러나 신장(kidney) 및 비장(spleen)의 무게는 TCDD 투여군과 시료 투여군 간에 유의적 차이가 관찰되지 않았다.

혈액 생화학적 지수에 미치는 영향

백혈구 수는 TCDD 투여에 의해 2.5 배 증가하였고 RGE-CS 투여에 의해 TCDD 단독투여군(TT군) 대비 각각 63.5%, 69.0% 억제되었으나 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Table 2). TT군의 적혈구수는 정상대조군에 비해 24.6% 증가하였으며 RGE-CS 20의 경우는 유의한 차이가 관찰되지 않았으나 RGE-CS 40은 TT군 대비 16.0%의 유의적인 억제율($p < 0.05$)을 나타내었다. Hematocrit 치는 조사포닌 투여에 의해 유의적 변화가 관찰되지 않았다. 한편 혈소판(platelet) 수는 정상군 대비 61.9% 감소($p < 0.01$) 하였

으나 RGE-CS 20군의 경우는 감소된 혈소판수를 대조군(TT군)대비 75.0% 증가시켰고, RGE-CS 40군은 128.2%의 유의적 증가율($p < 0.05$)을 나타내었다. TCDD는 조혈장기에 작용하여 혈소판 및 백혈구 생성장애를 야기시킨다고 알려져 있다.^{1,14,18} Hwang 등¹⁾은 웅성 기니픽을 이용한 실험결과 TCDD의 투여 시 감소된 혈소판수를 홍삼물추출물은 유의적으로 경감시킨다고 보고한 바 있다. 랫드를 사용한 본 실험에서도 TCDD에 의해 감소된 혈소판수를 조사포닌은 용량 의존적으로 현저히 회복시켰다.

체지방 관련 생화학지수에 미치는 영향

TCDD의 투여는 guinea pig에 있어 혈중 중성지방(triglyceride, TG) 및 총콜레스테롤(total cholesterol, TC)의 현저한 증가를 초래한다고 보고된 바 있다.¹⁴⁾ 본 실험의 랫드를 이용한 본 실험에서도 혈청 TG 함량은 정상군(NC)의 72.4 ± 18.5 mg/dl에서 91.7 ± 23.7 mg/dl로 26.7% 증가하였고, TC의 경우도 정상군의 49.3 ± 6.4 mg/dl에서 113.7 ± 58.2 mg/dl로 130.6% 증가하였다(Table 3). TCDD 독성유도 시 모든 동물에서 공통적으로 나타나는 특징 중의 하나가 고지혈증(hyperlipidemia)이며, 실험동물의 혈청에서 TG, TC의 함량이 증가한다고 보고된 바 있다.^{16,19)}

한편 인삼사포닌 성분은 혈중 콜레스테롤 저하²⁰⁾와 고콜레스테롤증으로 야기되는 혈관의 병변을 예방하는 효과가 있다는 것이 알려진 바 있다.²¹⁾ 본 실험에서도 홍삼유출액으로부터

Table 2. Effect of crude saponin from red ginseng efflux (RGE-CS) on blood biochemical parameters in male rats exposed to TCDD.

Group	WBC ^{a)} ($10^3/\mu\text{l}$)	RBC ^{b)} ($10^6/\mu\text{l}$)	HCT ^{c)} (%)	PLT ^{d)} ($10^3/\mu\text{l}$)
NC	9.3 ± 3.3	6.5 ± 1.9	32.8 ± 9.4	732.3 ± 203.1
TT	32.9 ± 3.4	8.1 ± 0.9	41.5 ± 4.0	$279.3 \pm 134.1^{**}$
RGE-CS20	12.0 ± 2.9	8.4 ± 1.5	42.3 ± 3.9	489.0 ± 102.2
RGE-CS40	10.2 ± 3.2	$6.8 \pm 0.6^{\#}$	40.7 ± 2.5	$637.4 \pm 82.9^{\#\#}$

*, ** $p < 0.05$, $p < 0.01$ vs NC group. # $p < 0.05$ vs TT group. Note on group designations are the same as in Fig. 1. WBC^{a)}: white blood cell, RBC^{b)}: red blood cell, HCT^{c)}: hematocrit, PLT^{d)}: platelet. The values are expressed as mean \pm S.D.

Table 3. Effect of crude saponin from red ginseng efflux (RGE-CS) on parameters related to lipid and glucose metabolism in male rats exposed to TCDD.

Group	Triglyceride (mg/dl)	T.C. ^{a)} (mg/dl)	LDL-C ^{b)} (mg/dl)	HDL-C ^{c)} (mg/dl)	Glucose (mg/dl)	Amylase (IU/L)
NC	72.4 ± 18.5	49.3 ± 6.4	4.9 ± 1.5	36.1 ± 5.4	164.5 ± 18.9	$5,118.0 \pm 454.0$
TT	91.7 ± 23.7	$113.7 \pm 58.2^{**}$	44.8 ± 5.3	42.0 ± 18.7	$93.3 \pm 36.0^{**}$	$2,724.8 \pm 458.7^*$
RGE-CS20	90.0 ± 39.0	115.3 ± 46.7	42.7 ± 4.8	44.0 ± 12.5	94.0 ± 13.7	$2,635.0 \pm 161.8$
RGE-CS40	74.8 ± 18.1	$59.5 \pm 19.5^{\#}$	41.5 ± 5.0	43.5 ± 10.0	$140.8 \pm 17.5^{\#}$	$4,703.8 \pm 146.0^{\#}$

Note on group designations are the same as in Fig. 1. T.C.^{a)}: total cholesterol, LDL-C^{b)}: low density lipoprotein cholesterol, HDL-C^{c)}: high density lipoprotein cholesterol. The values are expressed as mean \pm S.D.

터 분리한 조사포닌은 RGE-CS 20에서는 큰 변화가 관찰되지 않았으나 KRG-CS 40에서는 TG의 경우는 74.8 ± 18.1 mg/dl로 정상군의 72.4 ± 18.5 mg/dl과 유사한 수치를 나타내었고, TC의 경우도 59.5 ± 19.5 mg/dl로 대조군 (TT) 군 대비 47.7% 감소되어 정상군의 49.3 ± 6.4 mg/dl과 가깝게 회복되는 경향을 나타내었다 ($p < 0.05$). 인삼사포닌의 작용 기전은 간장내 콜레스테롤 대사항진과 이들 콜레스테롤 운반물질 수용체 (LDL-cholesterol receptor)의 활성화작용²¹⁾ 및 혈중 지단백질 가수분해효소 (LPL) 활성화 증가 작용이 있는 것으로 알려져 있다.²²⁾

LDL-콜레스테롤의 함량은 정상군의 4.9 ± 1.5 mg/dl에서 대조군 (TT군)은 44.8 ± 5.3 mg/dl로 급속하게 증가하였고, HDL-콜레스테롤의 함량도 정상군의 36.1 ± 4.4 mg/dl에서 42.0 ± 18.7 mg/dl로 증가하였으나 조사포닌의 투여군에서는 대조군과 유의적인 차이가 관찰되지 않았다. 또한 혈당은 Table 3에 나타난 바와 같이 정상군에 비해 대조군 (TT)은 유의하게 혈당이 감소하였으며, RGE-CS 20군에서는 유의적 차이가 없었다. 그러나 RGE-CS 40군에서는 감소된 혈당이 유의적으로 증가되어 TCDD에 의한 혈당감소를 억제하였다. 혈청 amylase의 경우도 대조군 (TT)은 감소한 반면, 조사포닌 투여군 40 mg/kg 투여군은 활성감소를 유의적으로 억제하였다 ($p < 0.05$).

신장 기능 및 심장기능관련 생화학 지수에 미치는 영향

TCDD 투여에 의해 요소질소 (blood urea nitrogen, BUN)

를 제외하고 신장관련 생화학지수인 uric acid(UA)와 creatinine (CRE)은 모두 감소하는 것으로 나타났다 (Table 4).

신장은 생체의 대사과정에서 생긴 불필요한 노폐물을 체외로 배설시키고, 체액의 전해질 및 pH 조절을 통하여 신체의 항상성을 유지시키는 중요한 역할을 담당하고 있다. 신장독성을 일으키는 물질은 매우 다양하며, 그 독성의 양상 역시 동물에 따라 차이가 있다고 알려져 있다.¹⁾ 아직 명확하게 그 기전이 밝혀지지는 않았으나 신장이 독성물질의 표적이 되는 것은 노폐물을 여과하는 과정에서 혈액에 함유된 독성물질에 그 만큼 노출될 기회가 높고 일시적으로 저장되는 동안 독성물질의 농축이 일어나기 때문이라고 사료된다. 한편 TCDD는 지방조직에 침착되는 특성을 가지고 있으므로 지방조직에 둘러싸여 있는 신장이 다이옥신에 의하여 심하게 손상을 받는 것으로 사료된다. 만성신부전 실험모델을 이용한 실험에서 고려홍삼의 물추출물 및 사포닌 성분은 신장기능과 관련된 각종 임상화학적 지수의 악화를 개선시킨다고 보고하였고, 인삼의 이러한 효과는 인삼사포닌이 신혈류량을 증가시키는 작용에 기인한다고 보고된 바 있다.²⁴⁾ 본 실험결과에서도 홍삼조사포닌은 TCDD에 의해 야기되는 신장독성을 경감시키는 작용이 있다고 추론해 볼 수 있겠다.

심장관련 생화학지수인 CK의 활성도 TCDD 투여에 의해 감소되었으나 조사포닌 투여에 의해 유의적인 변화는 관찰되지 않았다. LDH (lactate dehydrogenase) 활성은 정상군의 $1,026.3 \pm 147.1$ IU/L에서 대조군 (TT)의 819.8 ± 126.3 IU/L로 정상군대비 20.1% 감소하였다. 조사포닌 20 mg/kg 투여

Table 4. Effect of crude saponin from red ginseng efflux (RGE-CS) on parameters related to cardiac and renal function in male rats exposed to TCDD.

Group	LDH ^{a)} (IU/L)	CK ^{b)} (IU/L)	CRE ^{c)} (mg/dl)	BUN ^{d)} (mg/dl)	UA ^{e)} (mg/dl)
NC	$1,026.3 \pm 147.1$	246.0 ± 97.0	0.6 ± 0.1	21.3 ± 1.9	2.0 ± 0.3
TT	819.8 ± 126.3	$78.3 \pm 17.8^{**}$	$0.4 \pm 0.2^{**}$	25.3 ± 6.1	1.6 ± 0.7
RGE-CS20	813.2 ± 186.4	$79.2 \pm 12.8^{**}$	0.3 ± 0.1	23.2 ± 1.2	1.9 ± 0.3
RGE-CS40	$928.5 \pm 113.2^{\#}$	80.5 ± 25.3	0.4 ± 0.1	20.0 ± 2.4	1.6 ± 0.3

*, ** $p < 0.05$, $p < 0.01$ vs NC group. # $p < 0.05$ vs TT group. Note on group¹⁾ designations are the same as in Fig. 1. The values are expressed as mean \pm S.D. LDH^{a)}: lactate dehydrogenase, CK^{b)}: creatinine kinase, CRE^{c)}: creatinine, BUN^{d)}: blood urea nitrogen, UA^{e)}: uric acid.

Table 5. Effect of crude saponin from red ginseng efflux (RGE-CS) on inorganic ions of blood in male rats exposed to TCDD.

Group	Ca ²⁺ (mg/dl)	P ⁵⁺ (mg/dl)	Fe ²⁺ (mg/dl)	TIBC ^{a)} (mg/dl)
NC	15.9 ± 2.0	16.2 ± 2.3	97.4 ± 24.9	662.1 ± 76.0
TT	$13.5 \pm 1.3^*$	$10.6 \pm 3.1^*$	$282.6 \pm 62.5^{**}$	599.2 ± 130.4
RGE20	14.8 ± 0.7	10.1 ± 0.9	237.0 ± 114.1	651.0 ± 139.8
RGE40	$15.8 \pm 1.4^{\#}$	$15.1 \pm 1.1^{\#}$	194.7 ± 34.8	657.2 ± 30.9

Note on group designations are the same as in Fig.1. The values are expressed as mean \pm S.D. TIBC^{a)}: total iron binding capacity.

Table 6. Effect of crude saponin from red ginseng efflux (RGE-CS) on parameters related to liver function in male rats exposed to TCDD

Group	TP ^{a)} (g/dl)	Albumin (g/dl)	AST ^{b)} (IU/L)	ALT ^{c)} (IU/L)	ALP ^{d)} (IU/L)
NC	8.1±0.3	3.4±0.2	132.8±17.1	148.1±25.1	368.8±112.2
TT	7.0±1.5	4.3±2.2	616.3±80.5**	166.8±39.3	376.0±155.1
RGE-CS20	7.8±0.4	3.3±0.2	420.5±68.2 [#]	158.8±30.0*	367.5±110.0
RGE-CS40	7.8±0.3	3.2±0.2	244.0±52.4 [#]	147.7±48.1	370.8±112.3

*, ** p<0.05, p<0.01 vs NC group. # p<0.05 vs TT group. Note on group designations are the same as in Fig. 1. The values are expressed as mean±S.D. TP^{a)}: total protein, AST^{b)}: aspartate transferase, ALT^{c)}: alanine amino-transferase, ALP^{d)}: alkaline phosphatase.

군의 경우는 큰 변화가 관찰되지 않았지만 40 mg/kg 투여군의 경우에는 928.5±113.2 IU/L로 대조군 대비 13.2% 유의적으로 (p<0.05) 회복되는 것으로 나타났다.

TCDD가 투여된 랫드의 혈중 무기질 함량은 Ca²⁺, P⁵⁺, TIBC (total iron binding capacity) 함량은 약간 감소하는 경향을 나타내었지만 조사포닌 투여는 모두 회복시키는 것으로 나타났다 (Table 5). 한편 Fe²⁺ 함량은 TCDD 투여 시 정상군 (NC)의 97.4±24.9 mg/dl에서 282.6±62.5 mg/dl로 190.1% 증가되는 것으로 나타났다. 조사포닌 투여군 (RGE-CS20, RGE-CS40)은 각각 237.0±114.1, 194.7±34.8 mg/dl로 증가된 함량을 억제하였다. TCDD 투여된 실험동물의 혈중 Fe 함량은 급격히 증가되었으나 홍삼물추출물 및 사포닌의 투여는 억제시킨다고 보고된 바 있다.^{14,18)} 본 실험에서도 유사한 결과가 관찰되었으나 자세한 기전은 추후 계속적인 연구가 필요하다 하겠다.

간기능 관련 생화학지수에 미치는 영향

Total protein (TP)과 albumin, alkaline phosphatase (ALP)의 경우 시험군간 큰 차이는 관찰되지 않았으나 AST 활성의 경우 정상군은 132.8±17.1 IU/L에서 TT군은 616.3±80.5 IU/L로 정상군 대비 364.1%로 크게 증가하였다 (Table 6). 그러나 RGE-CS20 및 RGE-CS40은 TCDD 노출에도 불구하고 각각 420.5±68.2 및 244.0±52.4 IU/L으로 대조군 대비 31.8%, 60.4% 억제하였다 (p<0.05). ALT 활성의 경우도 TCDD 투여시 정상군에 비해 12.6% 증가하였으나 AST에 비해서는 큰 폭의 변화는 아니었고, 조사포닌 투여군의 경우 증가된 활성을 억제하는 것으로 나타났으나 통계적 유의성은 관찰되지 않았다.

고려인삼의 물추출물과 사포닌 성분은 각종 간독성 물질로 유도되는 간의 기능적 및 조직병리학적 병변을 현저히 개선시키고,²⁴⁾ CCl₄ 및 galactosamine 같은 독성물질의 투여로 저하된 단백질 합성을 개선시키며, 간세포의 독성을 방어하는 등 간 상해 보호효과를 나타낸다고 알려져 있다.¹⁰⁾ Hwang 등¹⁾은 guinea pig을 이용한 실험결과 홍삼물추출물이 TCDD

에 의해 손상된 간기능 활성을 회복시킨다고 보고한 바 있는데, 홍삼조사포닌을 이용한 본 실험에서도 이와 유사하게 손상된 간기능을 활성화시키는 것으로 나타났다.

요 약

본 연구는 랫드에서 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo--dioxin (TCDD)로 유도된 급성독성에 대한 홍삼유출액으로부터 분리한 조사포닌의 방어효과를 조사하기 위해 수행되었다. 40 마리의 웅성 랫드를 4 군으로 나누어 정상군에 대해서는 TCDD의 운반체를, TCDD 단독투여군 (TT)에게는 TCDD (5 µg/ml)와 생리식염수를 1 회 복강주사하였다. 한편, 조사포닌 투여군 (RGE-CS20, RGE-CS40)은 조사포닌을 각각 20 및 40 mg/kg, b.w./day의 용량으로 TCDD 투여 1 주 전부터 총 4 주간 복강주사하였다. TCDD 단독투여군의 처치는 TCDD 투여 1 주째부터 유의하게 감소한 반면, 조사포닌 투여군은 TCDD 단독투여군에 비해 완만해지는 하지만 유의하게 증가하여 체중감소가 억제되었다. 조사포닌 투여군은 TCDD 독성에 의해 증가한 TG, TC, LDL, AST, ALT, Fe²⁺ 함량은 감소시켰고, TCDD 독성에 의해 감소된 glucose, amylase, LDH, CK 활성을 증가시켜 혈액 임상화학지수를 유의하게 개선시키는 것으로 나타났다. 이상의 결과로부터 홍삼유출액으로부터 분리한 조사포닌은 TCDD에 의해 유도된 체중감소와 장기 기능저하에 대해서 현저한 방어효과를 나타낸다는 사실을 알 수 있었다.

인용문헌

- 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--dioxin. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* **28**(6), 1349-1354 (1999).
- Shio, S. and Takahashi, U. : 最近の日本人の精液性状. *フルマシア* **35**, 224-228 (1999).

3. Matsumura, F., Brewster, D.W., Madhuker, B.V. and Bombick, D.W. : Alteration of rat hepatic plasma membrane function by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo--dioxin (TCDD). *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* **13**, 509-515 (1984).
4. Breslin, P. : Propionate motality study of US army and US marine crops veterans of Vietnam war. *J. Occup. Med.* **30**, 412-419 (1988).
5. Ann Aschongru Richard Monson, R. : Paterenal military service in Vietnam and the risk of lactate adverse pregnancy outcome. *Am. J. Public Health.* **80**, 1218-1224 (1990).
6. Ehan, E., Lui, P.C. and Matsumura, F. : 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (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 (1992).
7. Cabin, H.S. and Roberts, W.C. : Relation of serum total cholesterol and triglyceride levels to the amount and extent of coronary arterial lwvels to the amount and extent and extent of coronary arterial narrowing by the atherosclerotic plaque in coronary heart disease. *Am. J. Med.* **73**, 227-234 (1982).
8. Poland, A. and Knutson, J.C. : 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo--dioxin and related halogenated aromatic hydrocarbons; examination of the mechanism of toxicity. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **22**, 517-554 (1982).
9. Brewster, D.W. and Matsumura, F. : 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 (1989).
10. Song, J.H., Park, M.J., Kim, E. and Kim, Y.C. : Effect of Panax ginseng on galactosamine induced cytotoxicity in primary cultured rat hepatocytes. *Yahak Hoeji.* **34**, 341-347 (1990).
11. Yokozawa, T., Kobayashi, T., Oura, H. and Kawashima, Y. : Studies on the mechanism of hypoglycemic activity of ginsenoside-Rb² on streptozotocine diabetic rats. *Chem. Pharm. Bull.* **33**, 869-872 (1985).
12. Okuda, H. and Yoshida, R. : Studies on the effect of ginseng components on diabetes mellitus. Pro. 3rd Int. Ginseng Symp. Korea Ginseng and Tobacco Research Institute, Korea, pp. 53-57 (1980).
13. Yamamoto, M. and Uemura, T. : Endocrinological and metabolic actions of ginseng principles. Pro. 3rd Int. Ginseng Symp. Korea Ginseng and Tobacco Research Institute, Korea, pp. 115-119 (1980).
14. Kim, W., Hwang, H., Lee, H., Song, H. and Kim, S. : Panax ginseng protects the testis against 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo--dioxin induced testicular damage in guinea pigs. *BJU International.* **83**, 842-849 (1999).
15. 곽이성, 경중수, 김시관, 위재준 : 홍삼유출액으로부터 Diaion HP-20 수지흡착법에 의한 조사포닌의 분리. 한국식품영양과학회지. **30**(1), 1-5 (2001).
16. McConnel, C.E. : Acute and chronic toxicity, carcinogenesis, reproduction, teratogenesis and mutagenesis in animals. Elsevier/North-Holland Biochemical Press, New York, pp. 241-266 (1980).
17. Brewster, D.W. and Matsumura, F. : 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo--dioxin reduces lipoprotein lipase activity in the adipose tissue of the guinea pig. *Bioch. Bio. Res. Commun.* **122**, 810-817 (1984).
18. Kim, S.K., Hwang, S.Y., Wee, J.J., Kwak, Y.S., Kyung, J.S. and Nam K.Y. : Protective effect of crude saponin from Korean red ginseng on Dioxin-induced testicular toxicity. *The Ginseng Review*, No.28, 70-77 (2000).
19. Bombick, D.W., Matsumura, F. and Madhukar, B.V. : 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo- -dioxin causes reduction in the low density lipoprotein (LDL) receptor activities in the hepatic membrane of the guinea pig and rat. *Biochem. Biophy. Res. Commun.* **118**, 548-554 (1984).
20. Yamamoto, M. : Long-term ginseng effects on hyperlipidemia in man with further study of its action on atherogenesis and fatty liver in rats. Pro. 4th Int. Ginseng Symp. Korea Ginseng and Tobacco Research Institute, Korea, pp.13-20 (1984).
21. Joo, C.N. and Lee, H.B. : Effect of ginseng saponin on LDL receptor biosynthesis. Pro. 5th Int. Ginseng Symp. Korea Ginseng and Tobacco Research Institute, Korea, pp. 47-53 (1988).
22. Yun, S.H. and Joo, C.N. : Study on the preventive effect of ginsenoside against hypercholesterolemia and its mechanism. *Korean J. Ginseng Sci.* **17**, 1-2 (1993).
23. Hattory, T. and Suzuki, Y. : Studies on antinephritic effect of plant component in rats. *Folia Pharmacol. Japan.* **97**, 127-134 (1991).
24. Han, D.R. : Pharmaco-biological action of ginsenoside Rb₁ and Re. Pro. 2nd Int. Ginseng Symp. Korea Ginseng and Tobacco Research Institute, Korea, pp.135-140 (1978).