

## 랫드에서 TCDD 투여에 의해 유도된 생체독성의 고려홍삼 추출물에 의한 억제 효과

최수진\*\*\* · 손형욱\* · 신한재\* · 현학철\* · 이동욱\* · 송용범\* · 이수현\*\*

강동호\*\*\* · 임학섭\*\*\* · 이철원\*\*\* · 문자영\*\*\*#

\*KT&G 중앙연구원, \*\*창원대학교 공과대학 컴퓨터공학전공, \*\*\*창원대학교 자연과학대학 보건의과학과  
(2008년 12월 3일 접수; 2008년 12월 11일 수리)

### Protective Effects of Korean *Panax Ginseng* Extracts against TCDD-induced Toxicities in Rat

Soo Jin Choi\*\*\*, Hyung Ok Sohn\*, Han Jae Shin\*, Hak Cheol Hyun\*, Dong Wook Lee\*, Yong Bum Song\*,  
Soo Hyun Lee\*\*, Hak Seob Lim\*\*\*, Cheol Won Lee\*\*\* and Ja Young Moon\*\*\*#

\*KT&G Research Center, Yusung-gu, Daejeon, 305-345, South Korea

\*\*Division of Computer Engineering, College of Engineering, Changwon National University,

\*\*\*Department of Biochemistry & Health Sciences, College of Natural Sciences, Changwon National University,  
Changwon, Kyungnam 641-773, South Korea

(Received December 3, 2008; Accepted December 11, 2008)

**Abstract :** To achieve a better understanding of protective effects of water extracts of *Panax* ginseng against TCDD-induced toxicities, we monitored physiological and clinical changes in rat for 4 weeks after administrations of each *Panax* Ginseng extract or TCDD, and co-administration of the two materials. For this study, 120 male Sprague-Dawley (SD) rats weighing 190-210 g each (8 weeks old) were divided into four groups: TCDD-administered, co-administered group with TCDD and ginseng extract, ginseng extract-administered, and control group. The TCDD-administered group received single dose of TCDD in a corn oil vehicle (25 µg/kg body weight) by intraperitoneal administration on Day 1. The *Panax* ginseng extracts-administered group received intraperitoneally 100 mg/kg body weight every other day for one month. For the co-administered group with TCDD and ginseng extracts, *Panax* ginseng extracts were intraperitoneally administered to rats at 100 mg/kg body weight every other day for one month after a single intraperitoneal dose of 25 µg of TCDD/kg body weight on Day 1. *Panax* ginseng extracts attenuated the mortality induced by TCDD administration. The extracts also slightly attenuated the TCDD-induced body weight loss. Administration of TCDD alone increased liver weight at 2, 5, and 16 days after administration of TCDD. Administration of *Panax* ginseng extracts rather decreased liver weight through whole the experimental period, but which was statistically insignificant. Administration of TCDD alone at 25 µg/kg body weight increased both serum enzyme activities of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) at 32 days, indicating that liver damage occurred maximally at that time. Ginseng extract administration caused insignificant changes in serum ALT, but gradually decreased in AST as the exposure time increased. Co-administration of TCDD and ginseng extracts caused serum AST activity to significant recovery to normal value at 16 days and 32 days after exposure to TCDD. The extracts also significantly decreased the TCDD-induced ALT activity after 16 days of TCDD administration. These results suggest that *Panax* ginseng extracts may possess a protective effect against TCDD-induced toxicities including hepatotoxicity in rats.

**Key words :** *Panax* Ginseng, TCDD, 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin, urine analysis

## 서 론

#본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
(전화) 055-213-3552  
(E-mail) jymoon@changwon.ac.kr

TCDD는 다이옥신류(polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins) 중  
에서 가장 독성이 강하며, aryl hydrocarbon 수용체에 의해

독성을 매개하는 독성물질이다. TCDD는 매우 높은 지질친화성을 가지므로 쉽게 생체에 흡수되며, 생분해(biodegradation)가 거의 일어나지 않는 물질이기 때문에 생체에 노출되면 지방조직에 축적되며, 먹이사슬을 따라 순환된다. TCDD는 또한 다양한 종류의 생체기작에 대하여 역작용을 유발하는 맹독성인 환경오염물질로서 알려져 있는데, TCDD가 척추동물에 노출되면 성 호르몬, 특히 에스트로겐과 유사한 작용을 하여 내분비계를 혼란시키며, 그 결과 wasting syndrome, multiple site carcinogenicity, 최기형성(teratogenicity), immune suppression, 간독성, 생식기계에 대한 역작용과 관련된 자연 사망률은 물론이며, 내분비계와 신경행동학적 교란과 같은 다양한 종류의 생물학적 및 독성학적 영향을 유발하는 것으로 보고되고 있다.<sup>1,2)</sup> 또한 TCDD가 간, 비장 및 흉선과 같은 생체 기관에도 특징적으로 영향을 미치는 것이 보고되었다.<sup>2)</sup>

고려인삼(*Panax ginseng* C. A. Meyer)은 한국, 중국 및 일본을 포함한 극동아시아 국가에서 수천년 동안 가장 광범위하게 사용되고 있는 약용식물 중의 하나이다. 고려인삼은 우리나라 고유의 천연생약으로 자양강장, 노화억제, 항암, 항동맥경화 등의 각종 약리작용으로 인해 세계적으로 가장 우수한 천연식물로 알려져 있다. 실험동물과 배양세포를 이용한 연구에서 고려인삼 성분은 면역반응을 증강시키며, 항산화 활성, 항돌연변이 활성 및 항종양 활성을 증강시키는 효과는 물론이며,<sup>3-6)</sup> 독성물질로부터 인체를 예방 및 방어하는 효과가 있음이 확인되었다.<sup>7)</sup> 최근에 보고된 역학연구에 의하면 인삼을 섭취하면 환경오염에 의하여 유발되는 암에 대한 위험률이 감소한다는 것을 증명하였다.<sup>8-10)</sup>

TCDD와 같은 환경오염 물질들의 인체에 미치는 독성을 예방 또는 치료하기 위한 천연물질들의 이용연구는 최근에 전 세계적으로 활발히 진행되고 있다. 본 연구팀에서도 고려인삼이 TCDD에 의하여 유도된 cytochrome 1A를 억제함으로써 TCDD의 생체내 독성을 억제하는 기전을 규명하였다.<sup>11)</sup> 따라서 본 연구에서는 TCDD에 의하여 유발되는 생체독성을 억제하는 기전규명을 위한 기초연구로서 고려홍삼 추출물의 투여에 의한 효능을 탐색하였다. 이를 위하여 보통의 독성을 유발할 수 있는 TCDD의 양(25 µg/kg bw)을 일회 투여한 실험동물에 고려홍삼 추출물을 4주동안 병행 투여함으로써 변화되는 TCDD의 생체 내 독성 억제 효능을 임상화학적적으로 분석하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 실험동물의 사육

본 연구에 사용된 흰쥐는 Charles River사로부터 분양 받

아서 본 연구원에서 사육된 Sprague Dawley 계 흰쥐로서 체중이  $200 \pm 10$  g으로 상태가 양호한 웅성만을 선별하여 한 cage에 5마리씩 사육되었으며, 사료와 음수는 자유롭게 섭취하도록 충분한 양을 공급하였다. 동물사육실의 환경은 온도  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ , 습도는 40-60%, 환기는 1시간당 12-15회로 하였으며, 1일 중 12시간은 소등하고 12시간은 점등하였으며, 조명은 200-300 Lux로 하였으며, 외부로부터의 모든 빛은 차단되었다. 실험동물의 사료는 신촌사료(주) 제품의 고형사료(조단백질 20%, 조지방 3%, 조섬유 10%, 조회분 10%, 칼슘 0.6%, 인 0.4% 등의 배합사료)를 사용하였다.

### 2. 시험물질 투여

본 실험에 사용한 고려홍삼 추출물은 KT&G 중앙연구소로부터 공급받았으며, 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD, lot no. 970401R-AC)는 AccuStandard사(New Haven, CT, USA)로부터 구입하였다. 실험동물은 대조군, 인삼투여군, TCDD 투여군, TCDD+인삼 투여군으로 나누었으며, 각 실험군마다 1, 2, 5, 16, 32일 째에 실험동물들의 장기 확보, 혈액학적 및 생화학적 분석이 가능하도록 각각 6마리씩 사육되었다. TCDD 단독투여군은 TCDD(25 µg/kg body weight)를 1회 복강주사하였으며, TCDD와 인삼의 병행투여군은 TCDD를 1회 복강주사한 다음 인삼추출물(100 mg/kg body weight/day)을 30일 동안의 실험기간 동안에 걸쳐서 격일로 복강주사하였다.

### 3. 시료의 관찰 및 검사 항목

**일반증상 및 사망동물의 관찰:** 시험물질을 투여한 모든 동물에 대하여 1일 1회 발육상태 등 외관적 이상 및 임상증상, 사망률 및 이상 징후의 발생여부와 그 정도를 관찰하였다.

**체중변화 측정:** 모든 실험동물에 대하여 시험물질의 투여 개시일로부터 시험 종료일인 32일째 까지 매일 오전 11시에 체중을 측정하였다.

**노 검사:** 모든 실험동물의 노는 시험물질의 투여 개시 후 1일, 7일, 14일, 21일 및 28일 째에 대사 cage를 이용하여 실험군별로 채뇨하였으며, 노 자동분석기(Clinitex 10, USA)을 이용하여 specific gravity, pH, protein 함량, glucose, ketone body, bilirubin, 잠혈 검사(Occult blood), nitrite, urobilinogen을 분석하였다.

**혈액화학적 검사:** 모든 실험동물에 대하여 부검일 직전에 12시간 이상 절식한 후 CO<sub>2</sub> gas로 마취시킨 후 심장으로부터 7-8 ml씩을 채혈하였다. 채취한 혈액은 혈액생화학적 분석을 위하여 혈청분리관에 넣은 후 60분 이내에 원심분리(3,000 rpm, 15 min)하여 혈청을 분리하였으며, 혈청분리 후 -20°C에 보관

하여 30일 이내에 분석하였다. 확보된 혈청에 대하여 alanine transaminase(ALT), aspartate transaminase(AST) 등의 활성을 Pureauto S ALT 시약(Daiichi Pure Chemicals, 일본)과 Pureauto S AST 시약(Daiichi Pure Chemicals, 일본)으로 반응시키면서 Automatic Chemistry Analyzer(HITACHI-7070, Japan)로 측정하였다.

**통계처리:** 모든 실험결과는 평균±표준편차로 나타내었다. 체중변화 및 장기무게는 일원배치분산법(one-way analysis of variance)을 하였으며, 분석결과와 군간 차이가 인정되면 TukeyHSD (honestly significant difference)의 다중비교법으로 분석하였다. 통계학적 분석은 SPSS 12.0 통계 패키지(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였으며, 통계적 유의성 검정수준은  $p < 0.05$ 로 정하였다.

## 결과 및 고찰

### 1. 임상증상, 체중 및 장기무게의 변화에 미치는 영향

TCDD에 의해 유발되는 생체 내 독성을 억제하는 고려홍삼 추출물의 효과를 탐색하기 위하여 TCDD(25 µg/kg bw, 1회 복강투여)와 홍삼추출물(100 mg/kg bw, 격일투여)을 각각 Sp.D계 웅성흰쥐에 단독 또는 병행 복강 투여한 다음 32일 동안에 폐사율과 기타 임상증상을 관찰하였다(Table 1). 대조군과 홍삼추출물 투여군에서는 32일 동안에 특별한 임상증상이 관찰되지 않았으며, 폐사율 역시 관찰되지 않았다. 이와는 달리 TCDD를 1회 단독 투여한 흰쥐에서는 투여 후 첫날에 1수, 7일째에 3수, 그리고 14일 째에 4수가 폐사하였다. TCDD와 홍삼추출물을 병행 투여한 흰쥐군에서는 TCDD를 투여한 지 14일 이후에 한 두 마리씩 폐사하였다. 이러한 결과는 TCDD에 의한 생체내에서의 독성을 홍삼추출물이 강하게 억제하는 효능이 있음을 보여주는 중요한 결과로 해석된다.

TCDD(25 µg/kg bw)의 1회 복강투여와 홍삼추출물의 격일로 32일 동안의 복강투여 시 모든 실험군에서 체중변화를 관찰하였다. 그림 1에서처럼 체중의 변화는 실험 당일차를 제외한 전 실험기간의 실험군들에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다. TCDD의 단독투여에 의한 체중의 증가정도가 대조군 또는 홍삼단독 투여군의 체중증가율에 비하여 상당히 감소하였다. 특히, TCDD를 1회 복강투여한 후 2일 이내에 체중증

가가 감소하기 시작하였으며, 4일 이후부터는 체중증가의 감소현상이 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 뚜렷한 차이를 보였다. TCDD와 홍삼추출물을 병행 투여한 흰쥐에서의 체중증가율 역시 정상군에 비하여 통계적으로 유의한 감소현상을 보였다. 그러나 병행투여 후 2주일 부터는 TCDD 단독 투여에 의해 감소된 체중증가율을 뚜렷이 회복시키는 결과를 나타내었다. 이러한 결과는 홍삼추출물이 TCDD의 생체 내 독성을 억제하는 효과가 있음을 의미하는 것으로 해석된다. 한편, 홍삼추출물을 단독 투여한 실험군에서는 2주를 경과하면서 체중증가율이 대조군에 비하여 감소하는 현상이 확인되었다. 실험동물에서 TCDD에 노출되면 대표적으로 나타나는 증상이 체중감소현상(wasting syndrome)으로 알려져 있다. 이는 TCDD가 포도당 신합성 경로, 지방산 합성, 간과 지방 조직에서 글리코겐이나 지질저장은 물론이며, 혈청 유리지방산과 triglyceride 생성과 같은 에너지대사기전을 방해하여 저혈당증(hypoglycemia) 유발하거나 식욕부진을 유발하기 때문인 것으로 알려져 있다.<sup>12-19)</sup> 본 연구에서 TCDD의 생체 내 독성에 대한 홍삼추출물의 효능은 TCDD에 의한 저혈당증의 억제 또는 식욕회복효능에 기인하는 것으로 추측되지만, 포도당 신합성 기전에 미치는 홍삼추출물의 효능을 평가하는 등 에너지 대사기전과 관련있는 추가적인 연구를 수행하여 증명해야 할 것으로 생각된다.

TCDD를 1회 투여한 흰쥐에 홍삼추출물을 지정된 기간 동안에 지정된 횟수를 복강으로 투여한 후 실험기간별로 변화되는 흰쥐에서의 각 장기들의 무게의 변화를 측정하였다(Table 2). Table 2에서처럼 liver의 무게는 실험 1일차를 제외한 전 실험기간의 실험군들에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다. TCDD를 단독 투여한 실험군에서는 liver의 무게가 TCDD 투여 후 2, 5, 및 16일째에 대조군에 비하여 특이적으로 증가하였으나 통계적으로 유의성이 나타나지 않았다. 한편, 홍삼추출물을 단독 투여한 실험군의 liver의 무게는 대체로 대조군의 liver의 무게에 비하여 다소 감소하는 경향을 보였다. 특히 실험 16일째와 32일째에는 통계적으로 유의하게 감소하였다. TCDD를 단독투여한 실험군의 liver의 무게는 홍삼추출물을 단독투여한 실험군의 liver의 무게에 비하여 통계적으로 유의한 증가를 보였다. TCDD와 홍삼추출물이 병행 투여된 흰쥐 liver의 무게는 TCDD의 단독투여에 의한 liver

**Table 1.** Mortality of SD rats after a single oral administration of TCDD and/or *Panax* ginseng extracts

Group	Control					Ginseng					TCDD					Ginseng+TCDD					
	Day	1	7	14	21	28	1	7	14	21	28	1	7	14	21	28	1	7	14	21	28
Mortality	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	4	0	0	0	0	1	2	1
Clinical Signs	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0

**Table 2.** Effect of intraperitoneal injection of TCDD and/or *Panax* ginseng extracts on organ weights of male Sp.D rat

Organ	Treatment	Experimental Period (Day)				
		1	2	5	16	32
Whole Brain	Control	1.79 ± 0.1	1.73 ± 0.1	1.84 ± 0.1	1.88 ± 0.1	1.98 ± 0.1
	TCDD	1.82 ± 0.1	1.77 ± 0.1	1.84 ± 0.1	1.83 ± 0.1	1.91 ± 0.1
	TCDD+Ginseng	1.80 ± 0.1	1.78 ± 0.1	1.84 ± 0.1	1.84 ± 0.1	1.90 ± 0.1
	Ginseng	1.82 ± 0.1	1.80 ± 0.1	1.83 ± 0.1	1.94 ± 0.1	1.90 ± 0.1
Liver	Control	8.7 ± 0.3	9.4 ± 0.7	10.3 ± 0.6	10.3 ± 1.5	13.6 ± 1.2
	TCDD	8.6 ± 0.7	10.6 ± 0.8 <sup>a</sup>	11.8 ± 0.9 <sup>a</sup>	12.4 ± 1.3	13.8 ± 0.4 <sup>a</sup>
	TCDD+Ginseng	9.3 ± 0.5	10.5 ± 0.7	11.2 ± 1.5 <sup>b</sup>	12.1 ± 1.4	13.1 ± 1.3
	Ginseng	8.5 ± 0.3	8.9 ± 0.8	8.8 ± 1.2	10.5 ± 0.5	11.6 ± 0.6 <sup>c</sup>
Spleen	Control	0.72 ± 0.1	0.72 ± 0.1	0.79 ± 0.1	0.60 ± 0.1	0.67 ± 0.1
	TCDD	0.58 ± 0.1	0.64 ± 0.1	0.75 ± 0.1	0.75 ± 0.1	0.67 ± 0.1
	TCDD+Ginseng	0.58 ± 0.1	0.71 ± 0.1	0.72 ± 0.1	0.81 ± 0.1	0.89 ± 0.1 <sup>d,e</sup>
	Ginseng	0.70 ± 0.1	0.68 ± 0.1	0.66 ± 0.1	0.72 ± 0.1	0.83 ± 0.2
Kidney	Control	2.00 ± 0.1	2.01 ± 0.1	2.09 ± 0.2	2.33 ± 0.3	2.78 ± 0.2
	TCDD	1.87 ± 0.2	1.90 ± 0.1	2.07 ± 0.1	2.12 ± 0.3	2.61 ± 0.1
	TCDD+Ginseng	1.79 ± 0.1	1.87 ± 0.1	1.94 ± 0.2	2.20 ± 0.2	2.59 ± 0.2
	Ginseng	1.83 ± 0.1	1.89 ± 0.2	2.08 ± 0.2	2.38 ± 0.1	2.78 ± 0.2
Testis	Control	2.01 ± 0.1	2.03 ± 0.2	2.29 ± 0.2	2.79 ± 0.2	3.28 ± 0.2
	TCDD	2.11 ± 0.1	2.00 ± 0.1	2.46 ± 0.2	2.90 ± 0.1	3.20 ± 0.1
	TCDD+Ginseng	2.06 ± 0.2	2.37 ± 0.1	2.42 ± 0.1	2.78 ± 0.1	2.92 ± 0.7
	Ginseng	2.15 ± 0.3	2.27 ± 0.2	2.42 ± 0.3	2.69 ± 0.5	3.15 ± 0.1

Note. Values are mean ± S.D of five or six rats for each group

<sup>a</sup>p<0.05, compared to Ginseng group

<sup>b</sup>p<0.05, compared to Ginseng group

<sup>c</sup>p<0.05, compared to Control group

<sup>d</sup>p<0.05, compared to Control group

<sup>e</sup>p<0.05, compared to TCDD group

의 무게에 비하여 미약하게 감소하였으며, 홍삼추출물을 단독 투여한 흰쥐의 liver의 무게와는 5일째 이후에는 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 이 결과는 TCDD의 단독투여에 의하여 증가된 liver의 무게를 정상군 수준으로 회복시키는 홍삼추출물의 효과가 미약하게 나타남을 보여주고 있다. 본 연구 결과에서 홍삼추출물의 투여에 의한 간 무게의 변화는 간으로부터 TCDD의 분해를 촉진하여 TCDD의 간독성을 억제함으로써 간에 미치는 부하를 줄여주었기 때문인 것으로 생각한다.

TCDD를 단독 투여한 흰쥐에서의 Kidney의 무게는 대조군에 비하여 다소 감소하였으나 통계적으로는 유의하지 않았다. TCDD와 홍삼추출물을 병행투여군에서의 kidney의 무게의 변화는 TCDD를 단독 투여한 흰쥐에서의 결과와 차이가 없었다. 홍삼추출물 단독 투여군에서의 kidney의 무게는 실험초기(1-2일)에 대조군에 비하여 다소 감소하는 경향을 보였으나 5일째 부터는 대조군과 같은 수준으로 회복되었다.

Table 2에서처럼 spleen의 무게는 실험 16일차와 32일 차 실험기간의 실험군들 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보였다. Spleen은 TCDD의 단독투여에 의해 2-3일 이내에 일시

적인 감소가 있었으나 노출기간이 경과할수록 대조군 수준으로 회복되었다. TCDD와 홍삼추출물의 병행 투여군에서 spleen의 무게는 대조군에 비하여 투여 후 16일 이후에는 통계적으로 유의하게 증가하였으며, 32일 제에는 TCDD 단독투여군의 spleen의 무게에 비하여도 유의하게 증가하였다. 한편, TCDD와 홍삼추출물의 단독 또는 병행 투여군에서의 뇌와 고환의 무게는 전 실험기간을 통하여 실험군 사이에 유의적인 변화를 보이지 않았다.

## 2. 뇨 분석

TCDD를 1회 단독 투여한 흰쥐와 TCDD를 1회 투여한 흰쥐에 홍삼추출물을 지정된 기간동안 지정횟수를 병행 투여한 흰쥐에서 뇨를 회수하여 생화학적 변화를 측정하였다 (Table 3). Specific gravity는 대조군에서 주령에 상관없이 대체적으로 >1.030 이상의 수준을 유지하였으나 홍삼추출물을 단독 투여한 흰쥐에서는 투여 후 14일부터 specific gravity가 1.02 수준으로 낮아지는 경향이 나타났다. TCDD 단독 투여군에서는 투여 초기에 specific gravity가 1.02 수준으로 감소하는 경향이 있었으나 홍삼추출물을 병행투여했을

**Table 3.** Urine analysis of male rats treated with TCDD and *Panax* ginseng extracts

Group		Control					Ginseng					TCDD				Ginseng+TCDD					
Animals		4	4	2	2	2	4	4	2	2	2	8	8	4	4	4	8	8	4	4	4
Day		1	7	14	21	28	1	7	14	21	28	1	7	14	21	28	1	7	14	21	28
Specific gravity	1.02	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	1	3	4	0	0	0	0	1	2	1
	1.025	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	3	0	1
	>1.03	4	4	2	1	2	3	3	2	1	2	7	5	0	3	3	6	8	0	2	2
pH	6	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	4	1	0	0	0
	6.5	1	3	0	0	0	2	2	0	1	0	5	4	0	0	0	1	5	0	2	2
	7	3	0	2	1	1	2	1	0	0	1	0	4	0	3	3	1	2	0	0	0
	>7.5	0	0	0	1	0	0	0	2	1	1	1	0	4	1	1	2	0	4	2	2
Total Protein (µg/dL)	-	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	30	1	0	1	0	0	2	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2	1	1	0	1
	100	3	2	1	2	1	2	3	2	1	2	3	3	2	2	1	3	5	2	0	1
	>300	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	2	1	2	2	3	3	2	1	4	2
Glucose (g/dL)	-	4	4	2	2	2	4	4	2	2	2	8	8	4	4	4	8	8	4	4	4
	0.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	>0.25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ketones	-	2	1	0	0	0	2	0	0	0	0	7	4	0	0	0	7	1	0	0	0
	±	2	3	1	0	0	2	4	2	0	0	1	4	1	1	0	1	7	3	0	1
	1+	0	0	1	2	2	0	0	0	2	2	0	0	3	3	4	0	0	1	4	3
Bilirubin	-	0	0	2	1	1	0	1	2	1	1	0	0	4	4	4	0	0	4	4	4
	1+	4	4	0	1	1	4	3	0	1	1	8	8	0	0	0	8	8	0	0	0
	1++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Occult blood	-	4	4	2	2	2	4	4	2	2	2	8	8	3	4	4	8	8	4	4	4
	±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Nitrite	-	1	0	1	0	2	1	2	0	1	0	2	1	0	3	3	0	0	1	2	4
	1+	3	4	1	2	0	3	2	2	1	2	6	7	4	1	1	8	8	3	2	0
Urobilinogen (Eu/dL)	0.1	1	0	1	0	0	1	2	1	0	2	0	0	0	0	1	0	0	3	0	1
	1.0	0	1	1	2	2	0	0	1	2	0	3	1	4	4	3	1	0	1	4	3
	2.0	2	2	0	0	0	2	1	0	0	0	2	5	0	0	0	4	5	0	0	0
	>4.0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	3	2	0	0	0	3	3	0	0	0

Protein: -, Negative; ±, Trace. Glucose: -, Negative. Ketones: 1, Negative; ±, 5 (mg/dL); 1+, 10 (mg/dL). Bilirubin: -, Negative; 1+, Trace; 1++, Slight. Occult blood: -, Negative; ±, Trace; 1+, Slight. Nitrite: -, Negative; 1+, Trace.

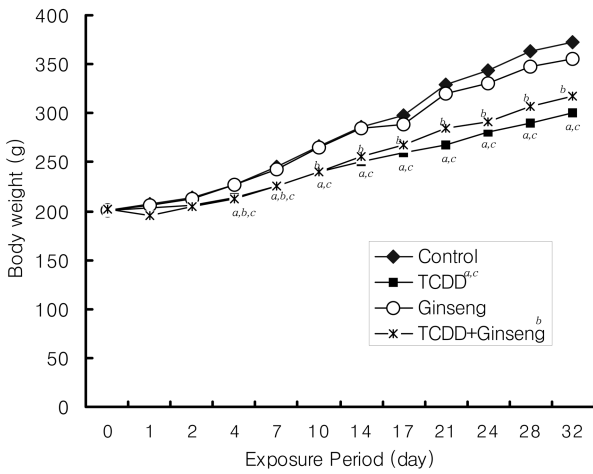
때 1.02 수준으로 감소하는 경향이 14일 이후에 나타났다. Total protein 함량은 대조군에서 전체 실험기간 동안에 100 µg/dL 수준을 유지하였으나, TCDD 단독 투여군과 TCDD와 홍삼추출물의 병행 투여군에서는 300 µg/dL 이상의 함량을 나타내는 개체수가 증가하는 현상을 보였다. 한편, 홍삼추출물 단독 투여군에서는 대조군에서와 비슷한 Total protein 함량의 수준을 나타내었다. 뇨에서 ketone body의 함량은 대조군에서 주령의 증가에 따라 높아지는 경향을 나타내었으나 실험군 간의 차이는 나타나지 않았다. Glucose, ketone, bilirubin, Occult blood, nitrite 및 urobilinogen의 함량은 대조군, TCDD 단독투여군, 홍삼추출물 단독투여군 및 TCDD와 홍삼추출물의 병행 투여군에서 거의 유사하게 나타났으며, pH 값은 주령의 증가에 따라 높아지는 경향이 특징적이었

나 실험군 간의 차이는 나타나지 않았다.

### 3. 혈청 AST, ALT 활성에 미치는 영향

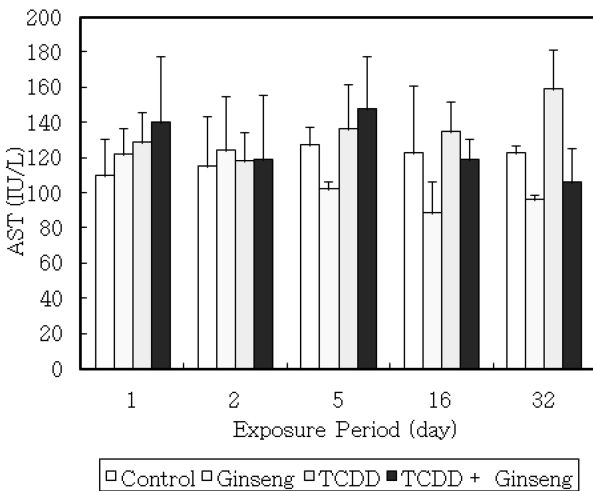
TCDD의 간독성 평가는 실험동물 혈청에서의 ALT와 AST의 활성도를 측정함으로써 간독성을 평가함으로써 확인되었다. 즉, TCDD와 홍삼추출물의 단독 또는 병행투여에 의하여 유발되는 혈액에서의 생화학적 변화를 조사하기 위하여 혈청을 분리한 다음, 이를 자동혈액분석기(Automatic Chemistry Analyzer)를 사용하여 alanine transaminase (ALT)과 aspartate transaminase (AST)의 활성도를 측정하였다.

혈액화학적 검사결과 TCDD의 단독투여에 의한 AST는 대조군에 비하여 전 실험기간에 걸쳐서 전반적으로 높게 나타났으며, 특히 TCDD를 단독 투여한 후 32일 째에 가장 높



**Fig. 1.** Body weight changes in rats administered intraperitoneally with TCDD and/or Ginseng extracts. TCDD and/or ginseng extracts were administered as described in Materials and Methods. Body weight was measured every day for 32 days. Data points on this figure are mean values of body weights (n=10-12). <sup>a</sup>significantly different from the weight of control group, p<0.05.

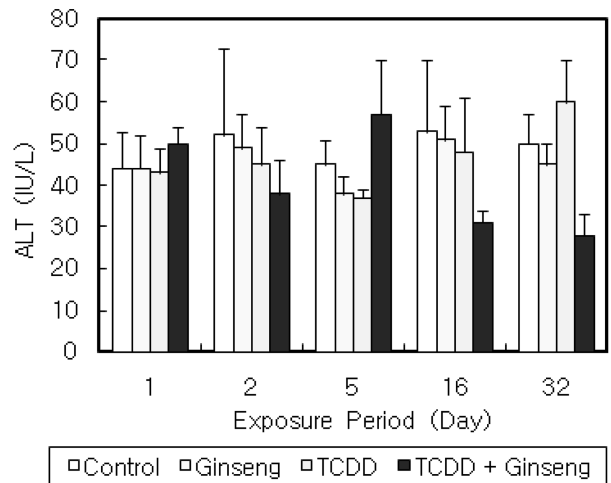
<sup>b</sup>significantly different from the weight of control group, p<0.05.  
<sup>c</sup>significantly different from the weight of Ginseng group, p<0.05.



**Fig. 2.** Effect of TCDD and/or Ginseng extracts on the activity of AST in rat serum. Values are mean ± SD of three rats for each group.

은 AST 값을 나타내었다. 홍삼추출물의 단독 투여에 의한 AST는 TCDD의 단독 투여군과는 대조적으로 오히려 노출기간이 경과할수록 뚜렷하게 감소하였다. 그리고 TCDD의 투여에 의해 증가된 AST는 홍삼추출물을 병행투여 한 지 16일부터 정상 수준으로 회복되었다(Fig. 2). 이러한 AST 활성도의 회복현상은 홍삼추출물이 TCDD에 의해 유도되는 간독성을 억제하는 효과가 있음을 증명하는 좋은 결과로 해석된다.

한편, TCDD를 단독 투여한 다음 32일 동안 ALT의 활성



**Fig. 3.** Effect of exposure to TCDD and/or Ginseng extracts on the activity of ALT in rat serum. Values are mean ± SD of three rats for each group.

을 측정된 결과 16일 까지는 대조군의 ALT 활성과 비슷한 수준이었으나 32일 때에는 대조군에 비하여 상당히 증가하였다. 이에 비하여 TCDD와 홍삼추출물을 병행 투여한 실험군에서는 16일군과 32일군에서 ALT의 활성이 급격히 감소하여 대조군의 ALT 활성보다 낮게 나타났다. 한편, 홍삼을 단독 투여한 실험군에서의 ALT 활성은 32일간의 전 실험기간동안에 대조군의 ALT 활성과 비슷한 수준을 유지하였다(Fig. 3).

### 요 약

TCDD가 실험동물에 노출되었을 때 유발되는 생체독성을 예방 또는 억제할 수 있는 고려홍삼 추출물의 효과를 탐색하였다. 이를 위하여 TCDD(25 µg/kg bw, 1회 투여)와 홍삼추출물(100 mg/kg bw, 격일투여)을 각각 단독 또는 병행 복용 투여한 다음 32일 동안에 체중과 각 장기들의 무게의 변화, 노 분석, 혈액학적 및 혈액화학적 변화를 관찰하였다. TCDD의 단독투여에 의하여 체중의 증가정도가 정상군 또는 홍삼 단독 투여군의 체중증가율에 비하여 상당히 감소하였다. TCDD와 홍삼추출물을 병행 투여한 흰쥐에서의 체중증가율은 TCDD 단독투여에 의해 감소된 체중증가율을 다소 회복시키는 결과를 나타내었다.

TCDD를 단독 투여한 실험군에서는 간의 무게가 TCDD 투여 후 2, 5, 및 16일째에 대조군에 비하여 특이적으로 증가하는 특징을 보였으나, 홍삼추출물을 단독 투여한 실험군에서의 간의 무게는 대조군의 간의 무게에 비하여 다소 감소하였다. TCDD와 홍삼추출물이 병행 투여된 흰쥐에서의 간의 무게의 증가정도는 TCDD를 단독투여한 흰쥐 간의 무게에

비하여 약간 감소하였다. TCDD를 단독투여한 흰쥐에서의 신장(Kidney)의 무게는 대조군에 비하여 다소 감소하였으나 통계적으로는 유의하지 않았다. TCDD와 홍삼추출물을 병행투여한 흰쥐에서의 신장의 무게의 변화는 TCDD를 단독 투여한 흰쥐에서의 결과와 차이가 없었다. 홍삼추출물 단독 투여군에서의 신장의 무게는 실험초기(1-2일)에 대조군에 비하여 다소 감소하는 경향을 보였으나 5일째부터는 대조군과 같은 수준으로 회복되었다. Spleen은 TCDD의 단독투여에 의해 2-3일 이내에 일시적인 감소가 있었으나 노출기간이 증가할수록 대조군 수준으로 회복되었다. 홍삼추출물단독 투여군과 TCDD와 홍삼추출물의 병행투여군에서 spleen의 무게는 대조군에 비하여 투여 후 16일 이후에는 유의적으로 증가하였다. TCDD와 홍삼추출물의 단독 또는 병행 투여군에서의 뇌의 무게는 유의적인 변화를 보이지 않았다.

실험동물 뇨에서의 specific gravity는 대조군에서 주령에 상관없이 대체적으로 1.030 이상의 수준을 유지하였으나 홍삼추출물을 단독 투여한 흰쥐에서는 투여 후 14일부터 specific gravity가 1.02 수준으로 낮아지는 경향이 나타났다. TCDD 단독 투여군에서는 투여 초기에 specific gravity가 1.02 수준으로 감소하는 경향이 있었으나 홍삼추출물을 병행투여했을 때 1.02 수준으로 감소하는 경향이 14일 이후에 나타났다. 실험동물 뇨에서의 Total protein 함량은 대조군에서 전체 실험기간 동안에 100 µg/dL 수준을 유지하였으나, TCDD 단독 투여군과 TCDD와 홍삼추출물의 병행 투여군에서는 300 µg/dL 이상의 함량을 나타내는 개체수가 증가하는 현상을 보였다. 한편, 홍삼추출물 단독 투여군에서는 대조군에서와 비슷한 Total protein 함량의 수준을 나타내었다. 뇨에서 ketone body의 함량은 대조군에서 주령의 증가에 따라 높아지는 경향을 나타내었으나 실험군 간의 차이는 나타나지 않았다. Glucose, ketone, bilirubin, Occult blood, nitrite 및 urobilinogen의 함량은 모든 실험군에서 거의 유사하게 나타났으며, pH 값은 주령의 증가에 따라 높아지는 경향이 특징적이었으나 실험군 간의 차이는 나타나지 않았다.

혈액화학적 검사결과 TCDD의 단독투여에 의한 AST는 대조군에 비하여 전 실험기간에 걸쳐서 전반적으로 높게 나타났으며, 특히 32일 실험군에서 가장 높은 AST 값을 나타내었다. 홍삼추출물의 단독 투여에 의한 AST는 TCDD의 단독 투여군과는 대조적으로 오히려 노출기간이 경과할수록 감소하였다. 그리고 TCDD의 투여에 의해 증가된 AST는 홍삼추출물을 병행투여 한 지 16일부터 정상 수준으로 회복되었다. TCDD를 단독 투여한 흰쥐 혈청 ALT의 활성은 16일까지는 대조군의 ALT 활성과 비슷한 수준이었으나 32일째에는 대조군에 비하여 상당히 증가하였다. 이에 비하여 TCDD와

홍삼추출물을 병행 투여한 실험군에서는 16일군과 32일군에서 ALT의 활성이 급격히 감소하여 대조군의 ALT 활성보다 낮게 나타났다. 홍삼을 단독 투여한 실험군에서의 ALT 활성은 전 실험기간동안에 ALT 활성에 영향을 주지 않았다.

## 감사의 글

이 논문은 2003년도 한국학술진흥재단의 지원사업(KRF2003-005-I00075)에 의하여 수행되었습니다.

## 참고문헌

1. Pohjanvirta, R. and Tuomisto, J.: Short-term toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in laboratory animals: effects, mechanisms, and animal models. *Pharmacol. Rev.*, **46**, 483-549 (1994)
2. Poland, A. and Knutson, J. C.: 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin and related halogenated aromatic hydrocarbons: examination of the mechanism of toxicity. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **22**, 517-554 (1982).
3. Hu, C. and Kitts, D. D.: Free radical scavenging capacity as related to antioxidant activity ginsenoside composition of Asian and North American ginseng extracts. *J. Am. Oil Chemists Society*, **78**, 249-255 (2001).
4. Keum, Y. S., Han, S. S., Chun, K. S., Park, K. K., Park, J. H., Lee, S. K. and Surh, Y. J.: Inhibitory effects of the ginsenoside Rg3 on phorbol ester-induced cyclooxygenase-2 expression, NF- $\kappa$ B activation and tumor promotion. *Mutation Research*, **523-524**, 75-85 (2003).
5. Surh, Y. J., Na, J. Y., Lee, J. Y. and Keum, Y. S.: Molecular mechanisms underlying anti-tumor promoting activities of heat-processed *Panax ginseng* C.A. Meyer. *J. Korean Med. Sci.*, **16**(Suppl.), S38-S41 (2001).
6. Keum, Y. S., Park, K. K., Lee, J. M., Chun, K. S., Park, J. H., Lee, S. K. Kwon, H. and Surh, Y. J.: Antioxidant and anti-tumor promoting activities of the methanol extract of heat-processed ginseng. *Cancer Lett.*, **150**, 41-48 (2000).
7. Lee, F. C., Park, J. K., Kim, E. K., Ko, J. H., Lee, J. S. and Kim, K. Y.: The role of *Panax ginseng* in detoxification of xenobiotics. *Proc. 4th Int. Ginseng Symp.* 21-26 (1984).
8. Yun, T. K., Choi, S. Y. and Yun, H. Y.: Epidemiologic study on cancer prevention by ginseng: are all kinds of cancers preventable by ginseng? *J. Korean Med. Sci.*, **16**(Suppl.), S19-S27 (2001).
9. Yun, T. K.: *Panax ginseng*-a non-organ-specific cancer preventive? *Lancet Oncol.*, **2**, 49-54 (2001).
10. Shin, H. R., Kim, J. Y., Yun, T. K., Morgan, G. and Vainio, H.: The cancer-preventive potential of *Panax ginseng*: a

- review of human and experimental evidence. *Cancer Causes Control*, **11**, 565-576 (2000).
11. Lee, H. C., Hwang, S. G., Lee, Y. G., Sohn, H. O., Lee, D. W., Hwang, S. Y., Kwak, Y. S., Wee, J. J., Joo, W. H., Cho, Y. K. and Moon, J. Y. : In vivo effects of *Panax ginseng* extracts on the cytochrome P450-dependent monooxygenase system in the liver of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin-exposed guinea pig. *Life Sciences* **71**, 759-769 (2002).
  12. Zinkl, J. G., Vos, J. G., Moore, J. A. and Gupta, B. N. : Hematologic and clinical chemistry effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in laboratory animals. *Environ. Health Perspect.* **5**, 111-118 (1973).
  13. Potter, C. L., Sipes, G. L. and Haddock, Russel D. : Hypothyroxinemia and hypothermia in rats in response to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin administration. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **69**, 89-95 (1983).
  14. Christian, B. J., Menahan, L. A. and Peterson, R. E. : Intermediary metabolism of the mature rat following 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin treatment. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **83**, 360-378 (1986).
  15. Gorski, J. R. and Rozman, K. : Dose-response and time course of hypothyroxinemia and hypoinsulinemia and characterization of insulin hypersensitivity in 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD)-treated rats. *Toxicology* **44**, 297-307 (1987).
  16. Gorski, J. R., Weber, L. W. D. and Rozman, K. : Reduced gluconeogenesis in 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD)-treated rats. *Arch. Toxicol.* **64**, 66-71 (1990).
  17. Tuomisto, J. T., Pohjanvirta, R., Unkila, M. and Tuomisto, J. : TCDD-induced anorexia and wasting syndrome in rats: Effects of diet-induced obesity and nutrition. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **62**, 735-742 (1999).
  18. Weber, L. W., Lebofsky, M., Greim, H. and Rozman, K. : Key enzymes of gluconeogenesis are dose-dependently reduced in 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD)-treated rats. *Arch. Toxicol.* **65**, 119-123 (1991).
  19. Weber, L. W., Lebofsky, M., Stahl, B. U., Gorski, J.R., Muzi, G. and Rozman, K. : Reduced activities of key enzymes of gluconeogenesis and possible cause of acute toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) in rats. *Toxicology* **66**, 133-144 (1991).