

Carbon Tetrachloride로 유발된 Rat의 간장과 신장 손상시 헛개나무 추출액의 치료효과

김홍태* · 김대동** · 구세광*** · 김주완 · 임미경**** · 오태호 · 이근우¹

*부산광역시 보건환경연구원, **구미 가나동물병원, ***대구한의대학교 한의과대학,
****경북대학교 생활과학대학, 경북대학교 수의과대학

(게재승인: 2010년 10월 11일)

Therapeutic Effects of *Hovenia Dulcis Thunb* Extract on CCl₄ Induced Liver and Kidney Damage in Rats

Hong-Tae Kim*, Dae-Dong Kim**, Sae-Kwang Ku***, Ju-Wan Kim,
Mee-Kyung Lim****, Tae-Ho Oh and Keun-Woo Lee¹

College of Veterinary Medicine, Kyungpook National University, Daegu 702-701, Korea

*Busan Metropolitan City Institute of Health and Environment, Busan 616-810, Korea

**Gana Animal Clinic, Gumi 730-011, Korea

***College of Oriental Medicine, Daegu Haany University, Gyeongsan 712-715, Korea

****College of Human Ecology, Kyungpook National University, Daegu 702-701, Korea

Abstract : *Hovenia dulcis Thunb* (HDT) has been known folk medicine and has been used as therapeutic drug in the treatment of liver disease. Also it has been used as a detoxifying agents for alcoholic poisoning and promoting diuresis. However, there has not been any study on therapeutic effect of *Hovenia dulcis* extract on CCl₄ induced liver and kidney damage in rats. In this study, we report on therapeutic effects of *Hovenia dulcis* extract on CCl₄ induced liver and kidney damage in rats. Rats were divided into four groups of eighteen animals. Control group (DW) was administrated with distilled water 2.5 mL/kg per peritoneal administration and then CCl₄ group (CCI) was administrated CCl₄ 2.5 mL/kg per peritoneal administration, CCl₄+HDT extract group (CCl₄+HDT) was administrated HDT extract (100 mg/kg) after CCl₄ 2.5 mL/kg administration, CCl₄+Silymarin group (CCl₄+Sily) was administrated Silymarin (50 mg/kg) after CCl₄ 2.5 mL/kg administration. The complete blood cell (CBC) count of RBC, WBC, PCV, Hb, MCH, MCV, MCHC and blood chemistry profile of AST, ALT, GGT, ALP, Total choloesterol, Tryglyceride, Total bilirubin, Amylase, Glucose, BUN, Creatinine, Lipase and pathologic changes were observed for 7 days after administration of D.W., CCl₄, CCl₄+HDT extract, CCl₄+Silymarin. The results are as follows : 1. RBC and PCV were significantly (p<0.01) increased in all groups compared to D.W. but hemoglobin, MCH, MCV and MCHC were not showed significant difference during experimental periods. 2. AST, ALT, T-cholesterol, T-bilirubin, TG were significantly (p<0.05) increased in all groups on day 3 compared to D.W. and were normal on day 7. 3. ALP was significantly (p<0.05) decreased in CCl₄+HDT group on day 3 but Amylase was not showed significant difference during experimental periods. 4. BUN was significantly (p<0.05) increased in CCl₄ group on day 7, but CCl₄+HDT group and CCl₄+Sily group were normal. Creatininie was significantly (p<0.05) increased in CCl₄ group on day 3 and normal on day 7 but CCl₄+HDT group and CCl₄+Sily group were not showed significant difference during experimental periods.

Key words : *Hovenia dulcis*, extract, therapeutic effect, liver, kidney, rat.

서 론

헛개나무(*Hovenia dulcis Thunb*)는 지구자 나무 또는 괴조, 호깨나무, 호로깨나무라고도 하며 갈매나무과의 낙엽활엽

교목으로서 우리나라 중부이남 표고 50~800 m에서 자라며 일본과 중국에도 분포한다. 또한 헛개나무는 우리나라 산야에서 자생 또는 재배되고 있는 식물로 분초강목에 따르면 열매는 갈색으로 은은한 향기 및 단맛을 함유하고 있고 목재는 건축재나 가구재, 약기재, 조각재 등으로 널리 사용된다고 알려져 있다(44). 한방에서는 예로부터 숙취해소, 구토, 구갈, 대소변불통, 류마티즘 및 사지마비의 치료에 사용되어 오고 있

¹Corresponding author.
E-mail : kwolee@knu.ac.kr

으며(41,42), 특히 열매는 주독해소, 이뇨의 증진효과(17,29)가 탁월하다고 전해지고 있다.

최근의 연구결과에 따르면 헛개나무에 함유된 간독소 해독 물질로는 ampelopsin(4)이, antisweet 물질로 hodulose, jujuboside(38) 등이 보고되어 있으며, 지금까지 헛개나무 열매에 관한 연구는 다양한 생물학적 기능과 조성(34,35,36, 37,39) 이외 간 보호작용(6,16,37), 항산화(10,33), 항미생물(10,33), 항암(8,20), 항돌연변이(8), 항균(3), 항미(34,35), 항당뇨(14), 저지혈증(8), 항고혈압(21), 알콜 해독작용(1,8,13, 15,20) 등이 보고되어 있다. Hase 등(6)은 간 손상시 CCl₄와 D-Galatosamine/Lipopoly-saccharide 단독투여 군에서 간 손상 효소 활성치는 헛개나무 메탄올 추출물과 열수 추출물이 감소시키고, 열수 추출물보다는 메탄올 추출물이 더 감소시키는 간 보호 작용에 관하여 보고하였고, Yoshikawa 등(34, 35,36,37,39)은 간 보호 작용 및 histamine 분비억제 효과, 알콜의 근육이완 작용 억제효과 등에 관하여 보고하였으며, 임 등(22)은 에탄올을 10일간 투여한 쥐에서 직선 수로실험과 T-미로실험을 한 결과, 학습에 의하여 목표점 도달 소요시간이 유의성 있게 단축되고 대조군은 기억력 쇠퇴로 인하여 학습능력이 현저히 감소하나 헛개나무 열수 추출물을 계속 투여한 군에서는 에탄올 중독으로 저하된 학습능력에 유의성 있는 회복을 나타내어 헛개나무의 학습효과 증진 효능이 있다고 보고하였다.

사염화탄소(CCl₄)는 cytochrome P-450에 의해 CCl₄가 자유기 CCl₃로 변화됨으로써 지질과산화와 단백질 변성으로 세포내의 Ca²⁺가 상승하며 이로 인한 GSH와 ATP의 고갈로 인하여 결국 세포사를 초래한다고 알려져 있다(18,23,32). 사염화탄소의 체내 흡수는 주로 소장벽에서 이루어지며(27), 배설은 주로 폐(2,24) 및 요와 분을 통하여 배설이 되며, 반감기는 약 24시간으로 알려져 있다(2).

강 등(40)은 CCl₄ 투여가 쥐의 간 기능에 미치는 영향에서 corn oil과 1:4의 비율로 CCl₄를 복강 내에 0.01 mL/100 g 투여로 아주 낮은 투여량에서는 투여 후 2시간 이후의 변화는 뚜렷하지 않았고, 신장기능장애도 없는 것으로 보고하였으며, 장과 최(43)는 CCl₄에 의한 신장 손상에서 CCl₄ 희석액을 0.2 mL/100 g을 복강에 투여시 BUN 효소치는 강 등(40)의 보고와 같이 2시간 후에 변화가 나타났고, 24시간 후에는 경미하지만 가장 높았다고 보고하였다. 또 creatinine 효소치는 투여 후 2시간에 증가를 나타내어 12시간 후에 최고치를 나타내었고 CCl₄에 의한 신장 세포는 근위곡세뇨관 상피세포에 국한되었으며 세포내 소기관중 먼저사립체가 손상되고 이어서 내형질망이 손상되었다고 보고하였다.

이상과 같이 헛개나무의 조성과 생리기능에 관하여 지금까지 많은 연구가 수행되었으나 사염화탄소(CCl₄) 투여로 유발된 간 손상 및 신장 손상시 헛개나무 열수 추출물의 치료효과에 대한 연구는 이루어져 있지 않은 실정이다.

따라서 본 연구에서는 헛개나무 열수 추출액이 rat에서 사염화탄소(CCl₄)투여로 유발된 급성 간 손상 및 신장 손상의 치료효과를 혈액학적, 혈액생화학적 측면에서 확인하고자

본 실험을 실시하였다.

재료 및 방법

실험동물

실험동물로는 생후 7주령의 평균체중 200 g인 수컷 SD Rat 72두(오리엔트, 대전)를 사용하였고, 7일간 환경적응(22 ± 1°C, 습도 60 ± 5%, 빛 08:00-20:00)을 시켰으며 사료와 음수는 자유 급식하였다.

헛개나무 추출물의 조제

대구광역시 약령시장내 한약 건재상에서 구입한 헛개나무 열매를 음건하여 추출 수율을 향상시키기 위하여 분쇄기로 분쇄하여 사용하였다. 헛개나무 열매 분쇄물 100 g에 증류수 1 L를 혼합하여 37°C 항온수조에서 진탕(140 rpm, 4 hrs)한 후 이를 원심분리(4°C, 3000 rpm, 20 mins)한 후 여과(No. 2 filter paper)하여 회전진공 농축기에서 농축하여 얻은 추출물을 동결건조하여 냉동보관하였으며 실험 전에 증류수에 녹여 사용하였다.

투여방법

사염화탄소(CCl₄)와 olive oil을 1:1로 희석한 후 2.5 mL/kg를 1회 복강 투여하였다. 실험군으로는 증류수 2.5 mL/kg를 투여한 DW군(정상 대조군), 사염화탄소(CCl₄) 2.5 mL/kg를 투여한 CCl₄군, 사염화탄소(CCl₄) 2.5 mL/kg 투여 12시간 후 헛개나무 열수 추출물 100 mL/kg 투여한 CCl₄+HDT군, CCl₄ 2.5 mL/kg 투여 12시간 후 Silymarin® 50 mL/kg를 투여한 CCl₄+Sily군으로 분군하였으며, 각 군당 18두의 rat를 사용하였다.

혈액채취

채혈은 복강대동맥에서 실시하였으며, 투여 후 1, 3, 7일에 각 군당 6두씩 채혈하였다. 채혈한 혈액은 2Na-EDTA가 35 µL 함유된 eppendorf tube에 1.5 mL씩 분주하여 즉시 검사하였다.

검사 항목 및 분석 방법

혈액학적 검사

총 적혈구 수(RBC), 총 백혈구 수(WBC)는 Neubauer 혈구계산판을 사용하였고, Hemoglobin(Hb)은 Hemocue®(Hb Concentration analyzer)를 이용하였고, 혈구용적(PCV)은 Microhematocrit법을 이용하였으며, 상기의 결과를 이용하여 MCV, MCH, MCHC를 계산하였다.

혈액생화학적 검사

AST, ALT, GGT, ALP, Total cholesterol, Triglyce-ride, Total bilirubin, Amylase, Glucose, BUN, Creatinine은 dry chemistry analyzer (Spotchem™ SP-4410®, Kyoto Daiichi kagaku Co., Ltd. Japan) 기기를 사용하여 측정하였다.

통계학적 분석

실험결과 각 군간의 유의성은 Student's *t*-test로 유의성($p < 0.01, p < 0.05$)을 검정하였다.

결 과

**혈액학적 및 혈액생화학적 변화
총 적혈구 수 및 혈구용적의 변화**

RBC와 PCV의 변화는 전 실험군에서 정상 대조군에 비하여 유의한 증가 경향을 나타내었으나($p < 0.01$), ($p < 0.05$), 이러한 변화는 정상 범위 내에서의 변화로 나타났다(Fig 1, Fig 2).

혈색소 농도의 변화 및 MCH, MCV, MCHC의 변화

Hb, MCH, MCV, MCHC의 수치는 전 실험군에서 실험 기간동안 유의한 변화가 인정되지 않았다.

혈액생화학적 변화

(1) Aspartate aminotransferase (AST) 및 Alanine aminotransferase (ALT), Total cholesterol, Total bilirubin, Triglyceride 활성치의 변화

AST 활성치는 실험 3일째 정상 대조군(68 IU/L)에 비하여 CCl₄군은 7647 IU/L, CCl₄+HDT군은 6670 IU/L, CCl₄+Sily

군은 5000 IU/L로 현저한 증가를 나타낸 후($p < 0.05$) 7일째 정상 수치로 환원되었다(Fig 3).

ALT 활성치는 실험 3일째 정상 대조군(33 IU/L)에 비하여 CCl₄군은 2622 IU/L, CCl₄+HDT군은 2118 IU/L, CCl₄+Sily군은 533 IU/L로 현저한 증가를 나타낸 후($p < 0.05$), 7일째 정상 수치로 환원되었다(Fig 4).

T-Chol 활성치는 실험 3일째 정상 대조군(62 mg/dl)에 비하여 CCl₄군은 269 mg/dl, CCl₄+HDT군은 161 mg/dl, CCl₄+Sily군은 119 mg/dl로 현저한 증가를 나타낸 후($p < 0.05$) 7일째 정상 수치로 환원되었다(Fig 5).

T-Bil 활성치는 실험 3일째 정상 대조군(0.2 mg/dl)에 비하여 CCl₄군은 1.5 mg/dl, CCl₄+HDT군은 1.3 mg/dl, CCl₄+Sily군은 0.8 mg/dl로 현저한 증가를 나타낸 후($p < 0.01$) 7일째 정상 수치로 환원되었다(Fig 6).

TG 활성치는 실험 3일째 정상 대조군(177 mg/dl)에 비하여 CCl₄군은 324 mg/dl, CCl₄+HDT군은 236 mg/dl, CCl₄+Sily군은 259 mg/dl로 현저한 증가를 나타낸 후($p < 0.05$) 7일째 정상 수치로 환원되었다(Fig 7).

(2) Alkaline phosphatase (ALP) 활성치의 변화

ALP 활성치는 실험 3일째 정상 대조군(165 IU/L)에 비하여 CCl₄+HDT군은 120 IU/L로 유의한 감소가 나타났다($p < 0.05$) (Fig 8).

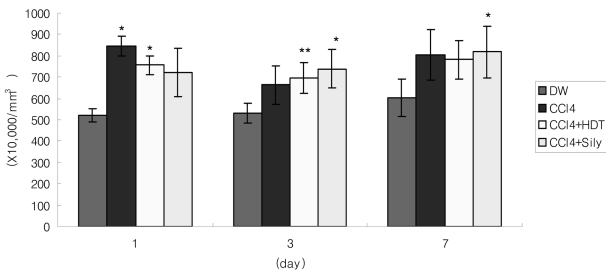


Fig 1. Changes of RBC levels in DW group, CCl₄ group, CCl₄+HDT group, CCl₄+Sily group of rats. Data represent mean ± SD (n = 6).

*: means significant ($p < 0.05$), **: means significant ($p < 0.01$) difference compared to DW group by student's t test.

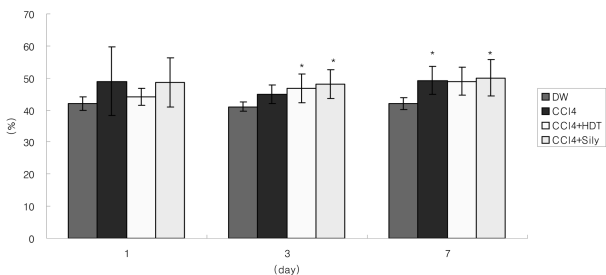


Fig 2. Changes of PCV levels in DW group, CCl₄ group, CCl₄+HDT group, CCl₄+Sily group of rats. Data represent mean ± SD (n = 6).

*: means significant ($p < 0.05$) difference compared to DW group by student's t test.

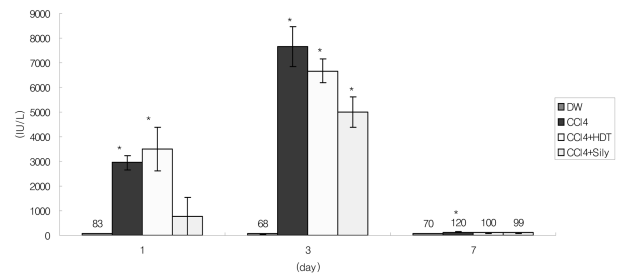


Fig 3. Changes of Aspartate aminotransferase (AST) levels in DW group, CCl₄ group, CCl₄+HDT group, CCl₄+Sily group of rats. Data represent mean ± SD (n = 6).

*: means significant ($p < 0.05$) difference compared to DW group by student's t test.

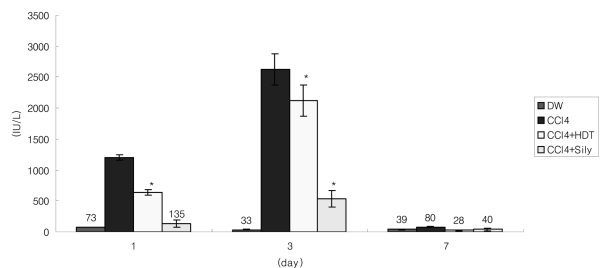


Fig 4. Changes of Alanine aminotransferase (ALT) levels in DW group, CCl₄ group, CCl₄+HDT group, CCl₄+Sily group of rats. Data represent mean ± SD (n = 6).

*: means significant ($p < 0.05$) difference compared to DW group by student's t test.

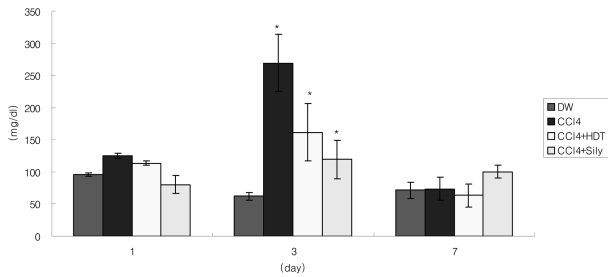


Fig 5. Changes of Total cholesterol levels in DW group, CCl₄ group, CCl₄+HDT group, CCl₄+Sily group of rats. Data represent mean \pm SD (n = 6).

*: means significant (p < 0.05) difference compared to DW group by student's t test.

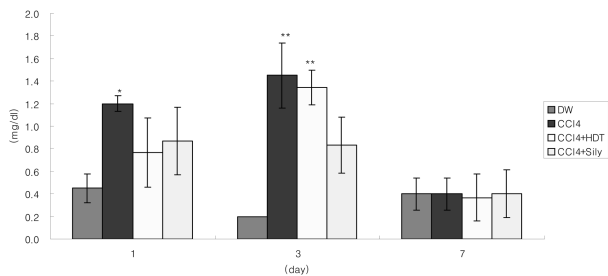


Fig 6. Changes of Total bilirubin levels in DW group, CCl₄ group, CCl₄+HDT group, CCl₄+Sily group of rats. Data represent mean \pm SD (n = 6).

*: means significant (p < 0.05), **: means significant (p < 0.01) difference compared to DW group by student's t test.

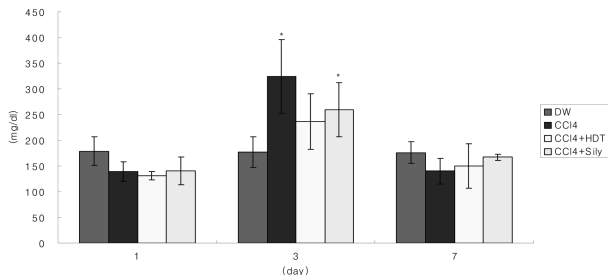


Fig 7. Changes of Triglyceride levels in DW group, CCl₄ group, CCl₄+HDT group, CCl₄+Sily group of rats. Data represent mean \pm SD (n = 6).

*: means significant (p < 0.05) difference compared to DW group by student's t test.

(3) Amylase 활성치의 변화

Amylase 활성치는 전 실험기간 동안 유의한 변화를 나타내지 않았다(Fig 9).

(4) Blood urea nitrogen (BUN) 활성치의 변화

BUN 활성치는 실험 7일째 정상 대조군(19 mg/dl)에 비하여 CCl₄군은 30 mg/dl로 유의한 증가를 나타낸(p < 0.05) 반면 CCl₄+HDT군은 17 mg/dl, CCl₄+Sily군은 18 mg/dl로 정상수치를 나타내었다(Fig 10).

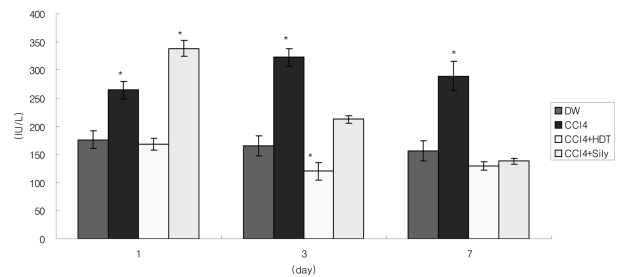


Fig 8. Changes of Alkaline phosphatase (ALP) levels in DW group, CCl₄ group, CCl₄+HDT group, CCl₄+Sily group of rats. Data represent mean \pm SD (n = 6).

*: means significant (p < 0.05) difference compared to DW group by student's t test.

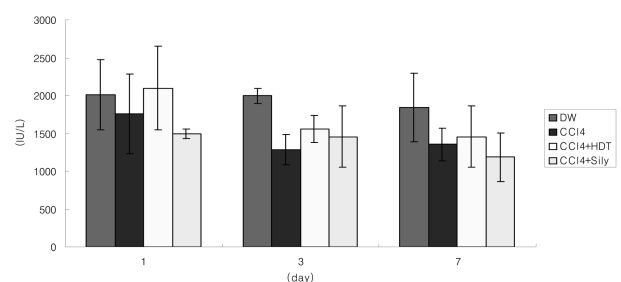


Fig 9. Changes of Amylase concentration levels in DW group, CCl₄ group, CCl₄+HDT group, CCl₄+Sily group of rats. Data represent mean \pm SD (n = 6).

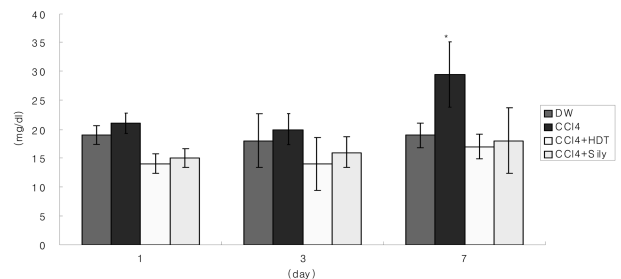


Fig 10. Changes of Blood urea nitrogen (BUN) levels in DW group, CCl₄ group, CCl₄+HDT group, CCl₄+Sily group of rats. Data represent mean \pm SD (n = 6).

*: means significant (p < 0.05) difference compared to DW group by student's t test.

(5) Creatinine (Cre) 활성치의 변화

Cre 활성치는 실험 3일째 정상 대조군(0.7 mg/dl)에 비하여 CCl₄군은 1.2 mg/dl로 유의한 증가를 나타낸 후(p < 0.05) 7일째 정상수치를 나타낸 반면, CCl₄+HDT군과 CCl₄+Sily군에서는 전 실험기간동안 유의한 변화가 나타나지 않았다(Fig 11).

고 찰

본 실험에서는 헛개나무 열수 추출물이 rat에서 CCl₄투여로 유발된 간장 손상 및 신장 손상 시 그 치료효과 유무를

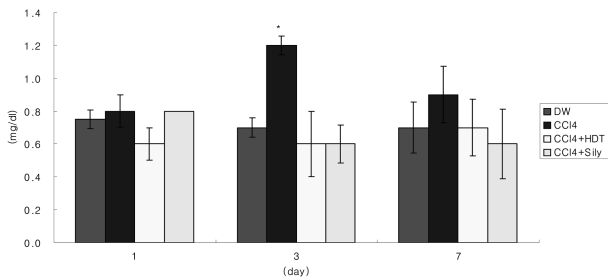


Fig 11. Changes of Creatinine (Cre) levels in DW group, CCl₄ group, CCl₄+HDT group, CCl₄+Sily group of rats. Data represent mean \pm SD (n = 6).

*: means significant ($p < 0.05$) difference compared to DW group by student's t test.

확인하고자 rat에 사염화탄소 2.5 mg/kg을 복강 투여하여 급성 간 및 신장 손상을 유발한 후 사염화탄소 투여 12시간 후에 헛개나무 열수 추출물 100 mg/kg과 실리마린 50 mg/kg을 투여하고, 1일, 3일 및 7일째에 혈액학적, 혈액생화학적 검사를 실시하였다.

RBC와 PCV 수치는 전 실험군에서 실험기간동안 정상 대조군에 비하여 유의한 증가 경향을 나타내었으나($p < 0.01$, $p < 0.05$), 이러한 변화는 정상 범위 내에서의 변화로 나타났다. 따라서 CCl₄투여로 인해 3개의 실험군 모두 RBC와 PCV 수치가 증가하는 경향을 나타내었지만 서로 간의 큰 차이점은 관찰되지 않았다. 한편 Hb, MCH, MCV 및 MCHC 수치는 전 실험군에서 실험기간동안 유의한 변화가 인정되지 않았다.

AST와 ALT는 생체내 TCA 회로에 있어서 대사산물과 아미노산 사이에서 아미노 전이를 조절하는 효소로서 간장, 신장, 심장 등에 많이 분포되어 있는 반면, 혈중에서는 활성치가 낮은 것으로 알려져 있다. 또한 이들 효소는 간질환에 유발될 경우 간 손상으로 인한 간세포의 괴사와 간 조직의 파괴가 진행됨에 따라 transaminase가 혈중으로 유리되어 AST 및 ALT 활성치가 증가되기 때문에 간 손상 시 판단 지표로 이용되고 있다(5,26).

CCl₄를 투여한 mice에서는 ALT, AST 효소치가 현저히 증가되며(28,37), Hase 등(6)은 헛개나무 메탄올 추출물이 CCl₄와 D-Glactosamine/Lipopoly-saccharide가 유발한 급성 간 손상 시 ALT 수치 증가를 막아 간 보호작용이 있다고 보고하였고, Yoshikawa 등(37)도 헛개나무 메탄올 추출물과 Hovenitin이 mice에서 CCl₄와 D-Glactosamine/Lipopoly-saccharide로 유발된 급성 간 손상 시 혈청 ALT와 AST 수치 증가를 막는다고 보고하였다. 본 연구에서도 헛개나무 열수 추출물이 CCl₄투여로 유발된 급성 간 및 신장 손상에 AST, ALT 효소치의 현저한 감소를 나타내며 이러한 결과는 지금까지의 보고와 일치하는 결과로 생각된다.

실험 1일째 CCl₄를 투여하지 않고 증류수만을 투여한 정상 대조군에 비하여 CCl₄군, CCl₄+HDT군, CCl₄+Sily군에서 AST, ALT, T-cholesterol, T-bilirubin, TG의 활성치가 증가하기 시작한 것은 간과 신장세포가 손상되기 시작했다는 것을

의미하고 특히 AST, ALT, T-cholesterol, T-bilirubin, TG 활성치는 실험 3일째 정상 대조군에 비하여 CCl₄군, CCl₄+HDT군, CCl₄+Sily군에서 현저한 증가를 나타내었는데($p < 0.05$) 이러한 경향은 간과 신장 손상 정도가 CCl₄군에서 가장 높은 것으로 판단되며 AST, ALT, T-cholesterol, T-bilirubin 활성치의 경우 CCl₄군에 비해서 CCl₄+HDT군과 CCl₄+Sily군에서는 현저한 감소를 나타내었으며 CCl₄+HDT군은 CCl₄+Sily군에 비하여서는 효과가 낮았으나 CCl₄군에 비하여서는 유의한 감소를 나타낸 점과 TG 활성치의 경우 CCl₄군에 비해서 CCl₄+HDT군과 CCl₄+Sily군에서는 현저한 감소를 나타내었으며 특히 CCl₄+HDT군은 CCl₄군과 CCl₄+Sily군에 비하여 감소경향을 나타내었으나 모든 실험군에서 실험 7일째에 정상 수치로 환원되었다. 이러한 결과를 통해 CCl₄투여로 유발된 급성 간 및 신장 손상 시 헛개나무 열수 추출물 투여에 의하여 실험 3일째 AST, ALT, T-cholesterol, T-bilirubin, TG 활성치의 현저한 감소가 나타난 것은 손상 초기에 헛개나무 열수 추출물의 치료효과가 있는 것으로 사료된다.

사염화탄소는 cytochrome P-450에서 독성이 강한 대사산물로 되어 지방의 변성과 괴사를 유발하고, 세포 내에서 자유기는 간세포벽에 손상을 미친다고 알려져 있다. 이러한 효과는 간세포가 전체적으로 손상 받을 때 면역세포들 즉, Kupffer cells과 cytokines에 의해서 염증성 cytokine을 생성함으로써 유발된다고 알려져있다(18,23,32).

Weber 등(32)은 CCl₄투여로 인한 간장의 손상 시 간의 회복능력에는 연령이 중요한 역할을 한다고 보고하였는데 이는 독성으로 작용하는 cytochrome P-450 함량이 낮고, 높은 유사분열의 수치와 높은 재생력으로 인한 것이며 따라서 나이가 든 동물이 훨씬 더 민감하다고 알려져 있다.

간은 정상 구조에 손상을 받으면 간 특성 효소인 AST, ALT, ALP수치가 증가하는데 이 효소들은 세포질에 위치하고 세포 손상 시 혈액에 방출된다. ALP와 GGT는 담관과 간세포의 sinusoid membrane이 정상일 경우 변화가 없으므로, ALP와 GGT는 간세포 손상 시 소량이 방출된다고 알려져 있다(30). Kim(16)은 rat에서 CCl₄로 유발된 간 독성시 헛개나무의 다양한 fraction들이 혈청 AST, ALT, LDH, ALP, GGT, bilirubin, cholesterol, tryglyceride 효소치 증가를 막는다고 보고하였다.

ALP 활성치는 실험 3일째 정상 대조군에 비하여 CCl₄군에서 현저한 증가를 나타내었지만($p < 0.05$) CCl₄+HDT군에서는 현저한 감소를 나타낸 바($p < 0.05$) 이러한 경향은 간과 신장 손상에 의해 CCl₄군과 CCl₄+Sily군에서 증가한 것으로 판단되며 CCl₄+HDT군이 CCl₄군과 CCl₄+Sily군에 비해서 훨씬 낮게 나타낸 점이 주목할 만한 것으로 판단된다. 한편 CCl₄군과 달리 CCl₄+HDT군과 CCl₄+Sily군은 실험 7일째에 정상 수치로 환원되었다.

이러한 결과를 통해 CCl₄투여로 유발된 급성 간 및 신장 손상 시 헛개나무 열수 추출물 투여에 따라 실험 3일째 ALP 활성치의 현저한 감소가 나타난 것은 손상 초기에 헛개나무

열수 추출물의 치료효과가 있는 것으로 사료된다.

Amylase, GGT, Lipase 활성치는 전 실험 기간동안 유의한 변화를 나타내지 않았다.

BUN 활성치는 실험 7일째 정상 대조군에 비하여 CCl_4 군에서 현저한 증가를 나타낸($p < 0.05$) 반면, $CCl_4 + HDT$ 군과 $CCl_4 + Sily$ 군에서는 전 실험기간동안 정상수치를 나타내었다. 이러한 결과에서도 CCl_4 투여로 유발된 급성 간 및 신장 손상을 시 헛개나무 열수 추출물 투여에 따라 전 실험기간동안 BUN 활성치의 감소가 나타난 것 역시 신장의 손상 초기에 헛개나무 열수 추출물이 치료효과가 있는 것으로 사료된다.

이러한 결과는 장 등(43)이 보고한 CCl_4 투여 24시간 후에 BUN 활성치가 최고치로 나타난 것과 유사한 경향을 나타내었다. 따라서 헛개나무 열수 추출물이 BUN 효소치를 감소시키는 것으로 사료된다.

Cre 활성치는 실험 3일째 정상 대조군에 비하여 CCl_4 군에서 유의한 증가를 나타낸 후($p < 0.05$) 7일째 정상수치를 나타낸 반면, $CCl_4 + HDT$ 군과 $CCl_4 + Sily$ 군에서는 전 실험기간동안 유의한 변화가 나타나지 않았다. 이러한 결과에서도 CCl_4 투여로 유발된 급성 간 및 신장 손상을 시 헛개나무 열수 추출물 투여에 의하여 전 실험기간동안 Cre 활성치의 감소가 나타난 것 역시 신장 손상을 초기에 헛개나무 열수 추출물이 치료효과가 있는 것으로 사료된다.

장 등(43)의 보고에 의하면 CCl_4 투여 후 12시간째에 Cre 활성치가 최고치를 나타낸 것과 비교하여, 본 실험에서 CCl_4 단독 투여군에 비하여 $CCl_4 + HDT$ 군이 감소효과가 있는 것으로 나타난 바 헛개나무 열수 추출물이 Cre 효소치를 감소시키는 것으로 사료된다.

이상에서와 같이 본 연구에서 헛개나무 열수 추출물이 CCl_4 투여로 유발된 급성 간 및 신장 손상을 시 Silymarin과 유사하게 간 세포 변성과 신장 세포 변성을 초기에 감소시켜 치유하는 치료효과가 있는 결과를 혈액생화학적 측면에서 확인하였다.

그러나 헛개나무 열수 추출물이 사염화탄소(CCl_4)투여로 유발된 급성 간 손상 및 신장 손상을 시 치료효과를 나타내는 유효 성분(정확한 약효 성분)들에 대한 동정, 생리활성 평가, 작용 기전 및 치료 기전에 관한 규명 등이 계속 연구되어야 할 것으로 사료된다.

결 론

헛개나무는 예로부터 전통약제로서 숙취해소, 구토, 구갈, 주독해소, 이뇨작용 및 간 독소 해독 물질로 민간 의약으로 광범위하게 사용되어 왔으며, 그 다양한 기능성과 생리효과를 바탕으로 각 분야에서 다양하게 연구되어 오고 있다. 그러나 rat에서 사염화탄소 투여로 유발되는 급성 간 및 신장 손상에 대하여 헛개나무 열수 추출물의 투여가 어떠한 치료효과를 나타내는지에 관해서는 아직 보고되어 있지 않다.

따라서 본 연구에서는 건강한 rat에서 사염화탄소 투여 후 헛개나무 열수 추출물의 투여가 급성 간 및 신장 손상을 시

어떤 치료 효과가 있는지를 알아보고자 혈액학적, 혈액생화학적 검사를 실시하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. RBC와 PCV 수치는 전 실험군에서 실험기간동안 정상 대조군에 비하여 유의한 증가 경향을 나타내었으나($p < 0.01$, $p < 0.05$), 이러한 변화는 정상 범위 내에서의 변화로 나타났다.

2. AST, ALT, T-cholesterol, T-bilirubin, TG 활성치는 실험 3일째 정상 대조군에 비하여 CCl_4 군, 헛개나무 추출액 투여군, Silymarin 투여군에서 현저한 증가를 나타낸 후($p < 0.05$) 3개군 모두 실험 7일째에 정상 수치로 환원되었다.

3. ALP 활성치는 실험 3일째 정상 대조군에 비하여 CCl_4 군에서 현저한 증가를 나타내었지만($p < 0.05$) 헛개나무 추출액 투여군에서는 실험 3일째에 정상 대조군에 비하여 유의한 감소를 나타내었다($p < 0.05$).

4. BUN 활성치는 실험 7일째 정상 대조군에 비하여 CCl_4 단독 투여군에서 현저한 증가를 나타낸($p < 0.05$) 반면 헛개나무 추출액과 Silymarin 투여군에서는 전 실험기간동안 정상수치를 나타내었다. Creatinine 활성치 역시 실험 3일째 정상 대조군에 비하여 CCl_4 단독 투여군에서 실험 3일째에 현저한 증가를 나타낸 후($p < 0.05$) 실험 7일째에 정상 수치로 환원되었으나, 헛개나무 추출액 및 Silymarin 투여군에서는 전 실험기간동안 유의한 변화가 나타나지 않았다.

참 고 문 헌

1. An SW, Kim YG, Kim MH, Lee BI, Lee SH, Kwon HI, Hwang B, Lee HY. Comparison of hepatic detoxification activity and reducing serum alcohol concentration of *Hovenia dulcis* THUNB and *Alnus japonica* Steub. Korean J Medicinal Crop Sci 1999; 7: 263-268.
2. ATSDR. Carbon tetrachloride toxicity. American Family Physician 1992; 46: 1199-1207.
3. Choi YJ, Lee HJ, Lee SS, Choi DH. Studies on biological activity of wood extractives (X): antifungal compounds of *Hovenia dulcis*. Mokchae Konghak 2003; 31: 1-9.
4. Friedman M. Chemistry, biochemistry and dietary role of potato polyphenols. J. Agric. Food Chem 1997; 45: 1523-1540.
5. Gabriel LP, William RH. Principles and methods of toxicology. Raban Press, New York 1982: 407-445.
6. Hase K, Ohsugi M, Xiong Q, Basnet P, Kadota S, Namba T. Hepatoprotective effect of *Hovenia dulcis* THUNB. on experimental liver injuries induced by carbon tetrachloride or D-galactosamine/lipopoly-saccharide. Biol Pharm Bull 1997; 20: 381-385.
7. Hetts SW. To die or not to die: an overview of apoptosis and its role in disease. JAMA 1998; 279: 300-307.
8. Hong YL, Kim MH, Ahn C, Lee HY, Kim JD. Studies on the biological activities of the extracts from *Hovenia dulcis* Thunb. J Agr Sci 2000; 11: 1-11.
9. HSDB. Hazardous substances data bank. Online database produced by the national library of medicine. carbon tetrachloride. 2000.
10. Hwang EJ, Kwon HC, Jung CM, Moon HI, Kim SY, Zee

- OP, Lee KR. Characterization of Polysaccharides from *Artemisia capillaris* and *Artemisia sylvatica*. *Yakhak Hoeji* 1999; 43: 423-428.
11. IARC. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic. Risk of chemicals to humans. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. Lyon, France 1999; 71: 1589-1999.
 12. Janbaz KH, Gilani AH. Evaluation of the protective potential of *Artemisia maritima* extract on acetaminophen and CCl_4 induced liver damage. *J Ethnopharmacol* 1995; 47: 43-47.
 13. Jeon TW, Lee ES, Lee YS, Han OK, Bae JC, Kim KJ, Kim HJ. Eliminatory effect of mixed extract of *Hovenia dulcis* Thunb and *Gastodia Elata* on ethanol-induced hangover in rats. *Korean J Oriental Physiology and Pathology* 2002; 16: 905-910.
 14. Ji Y, Chen S, Zhang K, Wang W. Effects of *Hovenia dulcis* Thunb on blood sugar and hepatic glycogen in diabetic mice. *Zhong Yao Cai* 2002; 25: 190-191.
 15. Kim MH, Chung YT, Lee JH, Park YS, Shin MK, Kim HS, Kim DH, Lee HY. Hepatic detoxification activity and reduction of serum alcohol concentration of *Hovenia dulcis* Thunb from Korea and China. *Korean J Medicinal Crop Sci* 2000; 8: 225-233.
 16. Kim OK. Protective effects of extracts of *Hovenia dulcis* Thunb on hepatotoxicity in carbon tetrachloride intoxicated rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 2001; 30: 1260-1265.
 17. Kim TJ. *Korean Resources Plants*. 1st ed. Seoul: Seoul National University Press. 1996: 72, 260.
 18. Klaassen CD. Toxic responses of the liver. In: Casarett & Doull's *Toxicology: The basic science of poisons*, 5th ed. New York: McGraw-Hill. 1996: 403-416.
 19. Kwak SD, Yang JH, Koh PO, Seo DL, Kang CB. Study on morphological changes and TUNEL reaction of apoptotic cells in mouse liver by apoptosis induction. *J Biomed Lab Sci* 2002; 8: 179-184.
 20. Lee MK, Kim YG, An SW, Kim MH, Lee JH, Lee HY. Biological activities of *Hovenia dulcis* THUNB. *Korean J Medicinal Crop Sci* 1999; 7: 185-192.
 21. Lee SE, Bang JK, Seong NS. Inhibitory activity on angiotensin converting enzyme and antioxidant activity of *Hovenia dulcis* Thunb cortex extract. *Korean J Medicinal Crop Sci* 2004; 12: 79-84.
 22. Lim JP, Cui X, Song JM. Effect of fruits of *Hovenia dulcis* Thunb on learning ability of ethanol-induced rats. *Korean J Medicinal Crop Sci* 2003; 11: 232-235.
 23. McCay PB, Lai EK, Poyer JL, DuBose CM, Janzen EG. Oxygen- and carbon- centered free radical formation during carbon tetrachloride metabolism. Observation of lipid radicals in vivo and in vitro. *J Biol Model. Critical reviews in Toxicology*. 2003; 33: 105-136.
 24. McCollister, Beamer W, Atchinson G. The absorption, distribution and elimination of radioactive carbon tetrachloride by monkeys upon exposure to low vapor concentrations. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 102: 112-124.
 25. Park GS, Kim HH. Some functional properties of extracts from leaf and fruit stalk of *Hovenia dulcis*. *Korean J Postharvest Sci Technol* 2000; 7: 291-296.
 26. Reitman S, Flankel S. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvic transaminase. *Am J* 1992; 40: 2287-2291.
 27. Robbins B. The absorption, distribution and excretion of carbon tetrachloride in dogs under various conditions. *J Pharm Exp Ther* 1987; 37: 203-216.
 28. Salminen WF Jr, Voellmy R, Roberts SM. Protection against hepatotoxicity by a single dose of amphetamine: the potential role of heat shock protein induction. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; 147: 247-258.
 29. Sanghachulbu. *Jungyakdesajon*. 1st ed. Sanghae: Sanghae science pub. 1985: 413-415.
 30. Smith AF, Beckett GJ, Walker SW, Rae PWH. Liver function test. In: *lecture notes on clinical biochemistry*, 6th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1998: 113.
 31. Venkateswaran S, Pari L, Viswanathan P, Menon VP. Protective effect of Livex, a herbal formulation against erythromycin estolate induced hepatotoxicity in rats. *J Ethnopharmacol* 1997; 57: 161-167.
 32. Weber LWD, Boll M, Stampfl A. Hepatotoxicity and mechanism of action of Haloalkanes: carbon tetrachloride as a toxicological model. *Critical reviews in toxicology*. 2003; 33: 105-136.
 33. Yamahara J, Kobayashi G, Matsuda H, Katayama T, Fujimura H. Vascular dilatatory action of *Artemisia capillaris* bud extracts and their active constituent. *J Ethnopharmacol* 1989; 26: 129-136.
 34. Yoshikawa K, Nagai N, Yoshida M, Arihara S. Anti-sweet natural products. VIII. structures of hodulosides VI-X from *Hovenia dulcis* Thunb. var *tamentella* Makino. *Chem Pharm Bull* 1993; 41: 1722-1725.
 35. Yoshikawa K, Tumura S, Yamada K, Arihara S. Antisweet natural products. VII. Hodulosides I, II, III, IV and V from the leaves of *Hovenia dulcis* Thunb. *Chem Pharm Bull* 1992; 40: 2287-2291.
 36. Yoshikawa M, Murakami T, Ueda T, Matsuda H, Yamahara J, Murakami N. Bioactive saponins and glycosides. IV. four methyl-migrated 16, 17-seco-dammarane triterpene glycosides from Chinese natural medicine, *hoveniae semen seu fructus*, the seeds and fruit of *Hovenia dulcis* THUNB: absolute stereostructures and inhibitory activity on histamine release of hovenidulciosides A1, A2, B1, and B2. *Chem Pharm Bull* 1996; 44: 1736-1743.
 37. Yoshikawa M, Murakami T, Ueda T, Yoshizumi S, Ninomiya K, Murakami N, Matsuda H, Saito M, Fujii W, Tanaka T, Yamahara J. Bioactive constituents of Chinese natural medicines. III. absolute stereostructures of new dihydroflavonols, hovenitins I, II, and III, isolated from *hoveniae semen seu fructus*, the seed and fruit of *Hovenia dulcis* THUNB. (Rhamnaceae): inhibitory effect on alcohol-induced muscular relaxation and hepatoprotective activity. *Yakugaku Zasshi* 1997; 117: 108-118.
 38. Yoshikawa M, Tumura S, Yamada K and Arihara T. Antisweet natural products. 7. Hodulosides I, II, III, IV and V from the leaves of *Hovenia dulcis* Thunb. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 1992; 40: 2287-2291.

39. Yoshikawa M, Ueda T, Muraoka O, Aoyama H, Matsuda H, Shimoda H, Yamahara J, Murakami N. Absolute stereostructures of hovenidulcosides A1 and A2, bioactive novel triterpene glycosides from hoveniae semen seu fructus, the seeds and fruit of *Hovenia dulcis* Thunb. *Chem Pharm Bull* 1995; 43: 532-534.
40. 강정부, 이은석, 허주영. 사염화탄소의 투여가 쥐의 간 기능에 미치는 영향 1. 임상증상 및 혈액화학치. *한국임상수의학회지* 1997; 14: 268-272.
41. 박후연 외. 두산 세계 대백과사전. 제일출판사 1989: 105.
42. 안상욱, 김영길, 김민희, 이병익, 이상호, 권혁일, 황백, 이현용. 헛개나무와 오리나무 추출물의 간 해독작용 및 체내 알콜 분해능 비교. *한국약용작물학회지* 1999; 7: 263-268.
43. 장양욱, 최호열. 사염화탄소에 의한 신장 손상 - 기능적, 조직학적 및 효소 조직화학적 변화에 관한 연구 - 전북의대 논문집 1983; 7: 85-96.
44. 최웅, 신동화, 장영상, 신재익. 식물성 천연 항산화물질의 검색과 그 항산화력의 비교. *한국식품과학회지* 1992; 24: 142.