

한국산 梔子 엑스 및 Geniposide의 藥物性 肝障害에 대한 保護效果

金 庚 完 · 丁 明 鉉

朝鮮大學校 藥學大學

Protective Effects of Geniposide and Extract of Korean *Gardeniae Fructus*
—On Hepatic Injury Induced by Toxic Drugs in Rats—

Gyung Wan Kim and Myung Hyun Chung

College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea

Abstract—This study was attempted to investigate the effect of *Gardeniae Fructus* on GOT, GPT, Al.p, LDH activities and level of total cholesterol in serum of CCl₄ and D-galactosamine intoxicated rats, and bile excretion.

The geniposide and extract caused a remarkable decrease of GPT activities, level of total cholesterol in serum of CCl₄ intoxicated rats at EtOH Ex. 300, 500 mg/kg p.o., MeOH Ex. and geniposide 100 mg/kg p.o., and GOT, Al.p activities were significantly decreased compared with control group.

It caused a remarkable decrease of GPT, Al.p, LDH activities in serum of D-galactosamine intoxicated rats, and GOT activities was significantly decreased compared with control group.

The geniposide and extract caused a remarkable increase of bile excretion, when administration of EtOH extract 500 mg/kg p.o., MeOH extract 100 mg/kg i.d., MeOH extract 50 mg and geniposide 50 mg/kg i.v. compared with normal-control group.

Keywords—*Gardeniae Fructus* (*Gardenia jasminoides*) extract • geniposide • s-GOT • s-GPT • s-Al.p • s-LDH • total cholesterol • antihepatotoxic activities • bile excretion

梔子是 神農本草經¹⁾과 本草綱目²⁾에 收錄된 生藥으로 韓國을 비롯하여 中國, 日本에서 많이 栽培生産되고 있으며 別名은 山梔子, 枝子, 炒焦名이라고 한다. 옛 本草書에 의하면 梔子是 清熱解毒利濕消黃 活血止血的 效能이 있다고하여 解熱, 鎮靜, 소염, 항균, 담즙분비, 간장염치료, 이뇨, 지혈 및 타박상의 치료등에 사용되어 왔다.

梔子の 起源植物은 치자나무 *Gardenia jasminoides* Ellis(Rubiaceae)로서 果實을 梔子라하여 藥用한다. 梔子の 成分에 대한 研究로는

Inouye^{6-8,11-14)} 등에 의하여 iridoid계 成分 즉 geniposide, geniposidic acid, 10-acetylgeniposide, genipin 1-β-gentiobioside, gardenoside, shanzhiside, methyl deacetylasperulosidate, gardoside 및 scandoside methyl ester 등이 報告되었으며, 宗定哲二⁹⁾ 등에 의하여 色素成分인 crocin, crocetin과 Nishizawa¹⁰⁾ 등에 의하여 5-lipoxygenase 阻害活性成分인 quinic acid, caffeic acid 및 3-hydroxy-3-methyl glutaric acid 등이 報告되었다.

梔子の藥效研究로는 三浦¹⁵⁾, Yamauchi¹⁶⁾, Miyagoshi 등^{17,25,26)}은 膽汁分泌作用을 報告하였고 Yand 등²⁴⁾은 肝細胞 障害抑制作用을, 前村¹⁸⁾, 張世¹⁹⁾, Kimura²⁰⁾, Gainer²¹⁾ 등은 血清 cholesterol 上昇抑制效果, 血壓降下作用, 血清 및 肝脂質量 減少效果, 實驗的 動脈硬化 豫防效果 등을 각각 報告한바 있다. 特히 Chang²²⁾ 등은 α -naphthylisothiocyanate로 肝中毒을 유발시킨 흰쥐에 대하여 梔子 엑스 및 geniposide 投與에서 肝中毒을 유발시킨 對照群의 S-GOT, S-GPT 値를 현저하게 上昇抑制하여 改善 하였으며 Aburada²³⁾ 등은 choleric action 실험으로 geniposide 1000, 2000 mg/kg의 大量投與를 실시하여 利膽作用을 報告하였다.

著者は 梔子の 藥效를 더욱 研究하여 新藥開發을 目的으로 實驗方法과 試料 및 用量을 변경하여 梔子の 50% EtOH엑스, iridoid계 성분인 geniposide와 crocin계 성분인 MeOH엑스가 흰쥐의 藥物性肝臟中毒과 膽汁分泌作用에 미치는 效果를 研究하였다.

흰쥐에 CCl_4 및 D-galactosamine으로 肝中毒을 유발시키고 試料를 投與하여 흰쥐 血清中の transaminase 活性度인 GOT, GPT, Al.p, LDH 및 total cholesterol 値를 測定比較하였으며, 또한 試料에 대한 膽汁分泌效果를 測定比較하였다. 결하여 흰쥐의 體重, 肝重量 및 脾重量의 變化에 미치는 影響을 測定하여 有意性있는 肝臟保護作用과 膽汁分泌촉진 效果를 究明하여 報告하는 바이다.

實驗材料 및 方法

實驗材料—本 實驗에 사용한 梔子(Gardeniae Fructus, *Gardenia jasminoides* Ellis, Rubiaceae)는 市中 乾材藥方에서 구입한 것으로 品質이 新鮮하고 上品인 것을 使用하였다.

試料의 抽出

(1) 50% EtOH 엑스—梔子粗末을 50% EtOH로 3時間씩 3回 加熱抽出하고 抽出濾液을 減壓濃縮하여 軟澗엑스를 만들고 desiccator에서 건조하였다. 엑스 收得量은 梔子 700.0 g當 118.64 g였다.

(2) MeOH 엑스—梔子粗末을 ethylether로 2日 間씩 2回 浸出하여 脫脂하여 乾燥시키고 MeOH로 1주일간 冷浸하여 濾液을 減壓濃縮하여 軟澗엑스를 만들고 desiccator에서 건조하였다. 엑스 收得量은 梔子 700.0 g當 90.5 g였다.

(3) Geniposide의 抽出分離²²⁾—梔子粗末을 MeOH로 3回 加熱抽出, 抽出液을 濾過하고 濾液을 減壓濃縮하고 이를 증류수에 加熱溶解하여 不溶物을 濾別하고 水溶液을 다시 약간 減壓농축하고, 이 농축액에 EtOAc로 6回 振盪抽出하여 水層을 얻고 이를 *n*-BuOH로 6回 抽出하여 BuOH엑스를 얻었다.

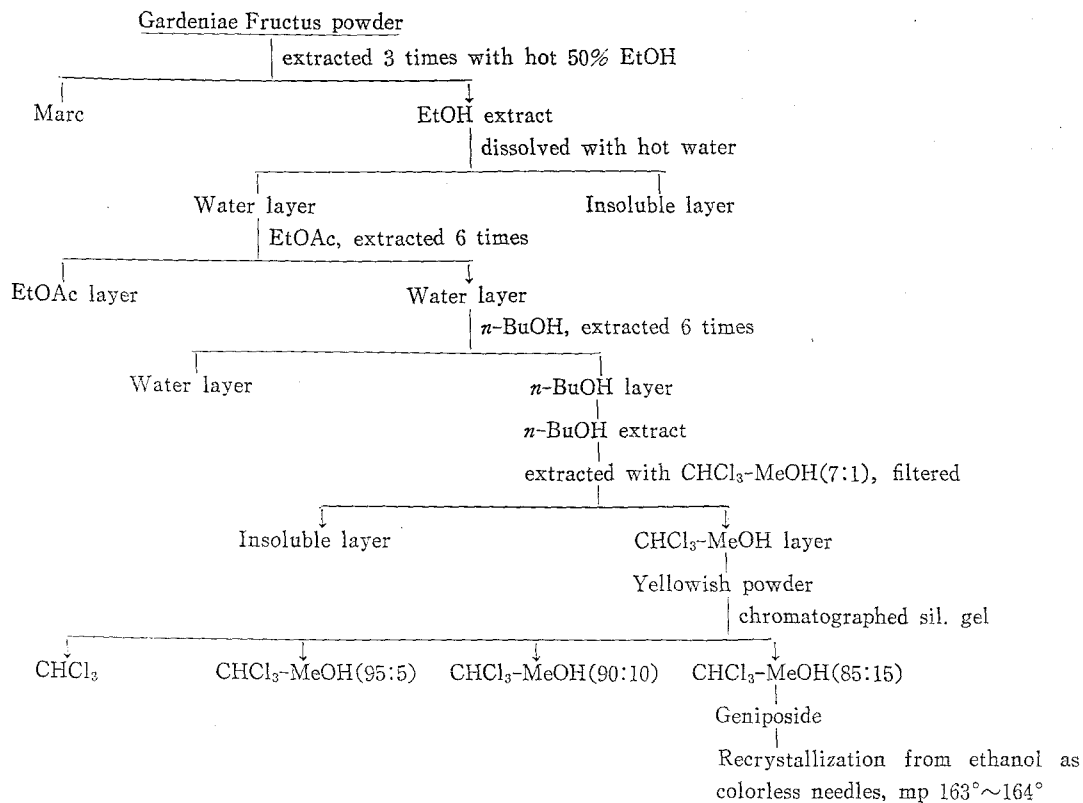
BuOH엑스를 다시 CHCl_3 -MeOH(7:1) 溶液으로 抽出하여 不溶物을 제거하고, CHCl_3 -MeOH 層을 減壓증류하여 黃色粉末을 얻었다. 이 粉末을 silica gel chromatography에서 CHCl_3 -MeOH(85:15)로 展開하여 CHCl_3 -MeOH fraction을 얻었고 이를 EtOH에서 再結晶하여 mp 163.5~164°의 無色針狀晶을 얻었다(Scheme I).

試料의 調製— CCl_4 및 D-galactosamine 中毒에 대한 liver-protective activities의 測定에 使用한 經口用 및 十二指腸투여용 試料는 엑스 一定量을 取하여 증류수에 溶해하고 0.5% CMC로 현탁시켜 滅菌조제하고, bile flow의 測定에 使用한 靜脈用 試料는 saline에 溶해하여 滅菌조제하였다.

試驗動物—本 實驗에 사용한 흰쥐는 S-D계로서 體重 200~250 g의 숫컷을 골라서 使用하였으며 實驗前 3週동안과 實驗期間中에는 同一條件下에서 固型飼料과 물을 자유롭게 공급하였다.

CCl_4 中毒 誘發實驗—흰쥐 6마리를 1群으로 하고 實驗群을 6群으로 나누어 正常群(normal)에는 물을 1 ml씩을 투여하고 對照群(control)에는 물을 투여하면서 CCl_4 [CCl_4 :olive oil(1:1)]을 2日, 3日째에 1日 1回 2日間 1 ml/kg body-weight씩을 흰쥐 右側背部에 皮下注射하고, 試料투여군에는 대조군과 같이 CCl_4 를 투여하면서 試料엑스 100, 300, 500 mg/kg씩과 geniposide 100 mg/kg을 1日 2回씩 4日間 經口投與하였다.

D-Galactosamine 中毒誘發實驗—흰쥐 6마리를 1群으로 하고 實驗群을 6群으로 나누어 正常群(normal)에는 물 1 ml씩을 對照群(control)에



Scheme I. The isolation of geniposide from Gardeniae Fructus

는 물을 投與하면서 3日째는 切食시키고 4日째 물 投與 1時間후에 D-galactosamine 300 mg/kg 을 腹腔內주사 하였다.

試料投與群에는 試料를 投與하면서 3日째 切食시키고 4日째 D-galactosamine을 投與하고 試料액스 100, 300, 500 mg/kg씩과 geniposide 100 mg/kg을 1日 2回 4日間 經口投與하였다.

膽汁分泌作用에 대한 實驗—흰쥐 체중 210~220 g의 6마리를 1群으로하고 手術前 6時間 切食 후 ether로 가볍게 麻醉시키고 pentobarbital-Na (Hanlim Pharm. Co., Ltd., 40 mg/kg, i.p.)로 麻醉시켰다. 흰쥐의 四肢를 固定시킨후 腹壁正中線으로 開腹하고 總膽管에 polyethylene cannula (argyle 23 Ga.)를 插入固定한 후 開腹部를 縫合하여 30分間의 安定期間을 두고, 安定후 30分부터 膽汁採取를 開始하였다. 試料를 十二指腸 및 尾靜脈內에 投與하고, 1, 2, 3, 4 및 5시간째까지의 流出膽汁量을 測定하였으며 對照群에는 saline을 投與하였다. 또한 比較藥物로 ursodeso-

xycholic acid(Kp.) 100 mg/kg i.d.(intraduodenal injection)를 사용하였다. 膽汁의 流量은 micro-cylinder로 測定하였으며 試料投與前 30分의 流出量을 100%로하고 單位時間의 流量에서 다음式에 의하여 流量變動率(百分率)을 算出하였다.

流量變動率

$$\frac{\text{試料投與후의 膽汁의 單位時間의 流出量}}{\text{試料投與前的 膽汁의 單位時間의 流出量}} \times 100$$

採血 및 血清分離—CCl₄로 中毒시킨 흰쥐는 試料를 最終投與한 2日, 4日, 6日 후에, D-galactosamine으로 中毒시킨 흰쥐는 D-galactosamine 投與 24時間 후에 흰쥐를 ether로 麻醉시키고 頸動脈을 切斷하여 採血하고 3000 rpm에서 15分間 遠心分離한 血清을 實驗에 사용하였다.

血清中の 酵素活性度の 測定—血清中の GOT, GPT 活性度の 測定은 Reitman-Frankel 法에 의하여 505 nm에서, Al.p(alkaline phosphatase) 活

性도의測定은 Kind-King法에 의하여 570 nm에서, LDH(lactic acid dehydrogenase) 活性度の測定은 乳酸基質 diaphorase法에 의하여 560 nm에서 吸光度를測定하였다.

血清中の total cholesterol 値의測定—Enzyme 法으로 500 nm에서 吸光度를測定하였다.

흰쥐의 體重, 肝重量 및 脾重量의 秤量—흰쥐의 體重, 肝重量 및 脾重量은 normal群, CCl₄ 및 D-galactosamine로 中毒시킨 control群, CCl₄ 및 試料 投與群, D-galactosamine 및 試料 投與群으로 나누어 採血時에 秤量하였다.

實驗結果

CCl₄ 中毒에 미치는 영향

(1) S-GOT 活性도에 미치는 效果—흰쥐를 CCl₄로 中毒시키면서 試料를 投與한후 血清中の GOT치에 미치는 效果는 正常群(normal)은 20.5±4.22 unit이고, CCl₄로 中毒시킨 對照群(control)의 치는 試料 및 CCl₄ 投與한 2日, 4日, 6日 후에 각각 200.3±5.12(876.83%), 107.5±4.21(424.39%), 107.0±5.32(421.95%)로 크게 上昇되었다. 이에 CCl₄로 中毒시키면서 EtOH 엑스 300, 500 mg/kg에서 300 mg/kg 投與는 100.5±4.82(55.49%), 88.5±3.20(21.39%)이고, 500 mg/kg 投與는 147.0±6.5(29.62%), 71.0±3.40(41.95%)로 對照群과 比較할때 유의

성있게 GOT의 上昇이 抑制되었으며, MeOH 엑스 100 mg/kg 投與는 103.3±4.28(53.39%), 83.5±4.22(27.59%), 88.0±2.10(21.97%)이며, geniposide 100 mg/kg 投與는 111.7±6.42(49.26%), 75.5±5.21(36.78%), 84.0±3.20(26.59%)로서 對照群과 比較할때 유의성있게 GOT의 上昇이 抑制되었다(Table I).

(2) S-GPT 活性도에 미치는 效果—흰쥐를 CCl₄로 中毒시키면서 試料를 投與한 후 血清中の GPT치에 미치는 效果는 正常群은 38.0±2.20 unit이고 CCl₄로 中毒시킨 對照群의 치는 試料 및 CCl₄ 投與한 2日, 4日, 6日 후에 각각 176.5±6.25(364.47%), 66.0±8.40(73.68%), 63.0±5.32(65.79%)로 크게 上昇되었다. 이에 CCl₄로 中毒시키면서, EtOH 엑스 300 mg/kg 投與는 63.5±4.22(81.59%), 48.5±3.25(62.50%), 46.0±3.42(68.0%)이고, 500 mg/kg 投與는 71.7±3.45(75.63%), 46.0±4.30(71.43%), 52.0±1.52(44.0%)로 對照群과 比較할 때 현저하게 GPT의 上昇이 抑制되었으며, MeOH 엑스 100 mg/kg 投與는 47.0±5.20(93.50%), 49.0±2.30(60.71%), 51.5±4.32(46.0%)이며, geniposide 100 mg/kg 投與는 52.7±2.40(89.35%), 57.0±3.52(32.14%), 56.5±2.30(26.0%)로서 對照群과 比較할 때 2日째測定은 현저하게, 4,6日째測定은 유의성있게 GPT의 上昇이 抑制되었다 (Table II).

Table I. Effects of geniposide and Gardeniae Fructus extract on S-GOT activity in rats intoxicated by CCl₄(Karmen units)

Treatment	Dose (mg/kg p.o.)	No. of animals	Time course of serum GOT activity		
			2	4	6(days)
Normal	—	6	20.5±4.22 ^{a)}	—	—
Control(CCl ₄)	—	6	200.3±5.12	107.5±4.21	107.0±5.32
EtOH Ex.	300	6	100.5±4.82**	102.0±4.20	88.5±3.20*
EtOH Ex.	500	6	147.0±6.50*	96.0±2.30	71.0±3.40*
MeOH Ex.	100	6	103.3±4.28**	83.5±4.22*	88.0±2.10*
Geniposide	100	6	111.7±6.42*	75.5±5.21*	84.0±3.20*

^{a)}Mean±standard error, Normal; water 1ml/head p.o.

Control; CCl₄: olive oil(1:1) 1 ml/kg s.c.(for 2 days)

Method; Reitman-Frankel, Reagent Kit; Eiken Chemical Co.

Statistical significance; *p<0.05, **p<0.01

Table II. Effects of geniposide and Gardeniae Fructus extract on S-GPT activity in rats(Karmen units)

Treatment	Dose (mg/kg p.o.)	No. of animals	Time course of serum GPT activity		
			2	4	6(days)
Normal	—	6	38.0±2.20	—	—
Control(CCl ₄)	—	6	176.5±6.25	66.0±8.40	63.0±5.32
EtOH Ex.	300	6	63.5±4.22**	48.5±3.25*	46.0±3.42*
EtOH Ex.	500	6	71.7±3.45**	46.0±4.30*	52.0±1.52*
MeOH Ex.	100	6	47.0±5.20**	49.0±2.30*	51.5±4.32*
Geniposide	100	6	52.7±2.40**	57.0±3.52*	56.5±2.30*

^{a)} Mean±standard error, Normal; water 1 ml/head p.o.

Control; CCl₄; olive oil(1:1) 1 ml/kg s.c.(for 2 days)

Method; Reitman-Frankel, Reagent Kit; Eiken Chemical Co.

Statistical significance; *p<0.05, **p<0.01

(3) 血清中 total cholesterol 치에 미치는 효과—흰쥐를 CCl₄로 중독시키면서 試料를 投與한 후 血清中の total cholesterol치에 미치는 效果는 正常群은 47.9±3.25 mg/dl이고 CCl₄로 中毒시킨 對照群의 치는 試料 및 CCl₄ 投與한 2, 4, 6 日 후에 각각 125.5±5.30(161.73%), 98.5±6.25(105.53%), 97.6±4.32(103.54%)로 크게 上昇되었다. 이에 CCl₄로 中毒시키면서 EtOH 엑스 300 mg/kg 投與는 61.3±2.22(82.85%) 65.7±3.02(64.92%), 62.1±2.20(71.15%)이고 EtOH 엑스 500 mg/kg 投與는 61.3±3.24(82.85%), 53.0±3.23(90.02%), 53.2±3.22(89.43%)로 對照群치와 比較할 때 현저하게 cholesterol의 上昇이 抑制되었으므로, MeOH엑스 100 mg/kg 投與

는 51.4±2.20(95.55%), 49.9±4.20(100.09%), 53.3±4.21(89.33%)이며, geniposide 100 mg/kg 投與는 56.8±3.35(88.59%), 56.8±2.30(82.51%), 52.0±2.20(91.84%)로서 對照群과 比較할 때 2, 4, 6日째 測定 모두 현저하게 cholesterol의 上昇이 抑制되었다(Table III).

(4) S-Alp 活性도에 미치는 效果—흰쥐를 CCl₄로 中毒시키면서 試料를 投與한 후 血清中の Al.p치에 미치는 效果는 正常群은 52.0±4.20 unit이고 CCl₄로 中毒시킨 對照群의 치는 試料 投與한 2, 4, 6日 후에 각각 222.5±10.22(327.88%), 128.0±5.45(146.15%), 110.5±4.32(112.5%)로 크게 上昇되었다. 이에 CCl₄로 中毒시키면서 EtOH엑스 300 mg/kg 投與는 168.6±6.40

Table III. Effects of geniposide and Gardeniae Fructus extract on total cholesterol levels in rats intoxicated by CCl₄(mg/dl)

Treatment	Dose (mg/kg p.o.)	No. of animals	Time course of T-cholesterol levels		
			2	4	6(days)
Normal	—	6	47.9±3.25 ^{a)}	—	—
Control(CCl ₄)	—	6	125.5±5.30	98.5±6.25	97.6±4.32
EtOH Ex.	300	6	61.3±2.22**	65.7±3.02*	62.1±2.20*
EtOH Ex.	500	6	61.3±3.24**	53.0±3.23**	53.2±3.22**
MeOH Ex.	100	6	51.4±2.20**	47.9±4.20**	53.3±4.21**
Geniposide	100	6	56.8±3.35**	56.8±2.30**	52.0±2.20**

^{a)} Mean±standard error, Normal; water 1 ml/head p.o.

Control; CCl₄, 1 ml/kg s.c.(for 2 days)

Method; enzymatic, Reagent Kit; Eiken Chemical Co.

Statistical significance; *p<0.05, **p<0.01

Table IV. Effects of geniposide and Gardeniae Fructus extract on S-Al.p activity in rats intoxicated by CCl₄(King-Armstrong units)

Treatment	Dose (mg/kg p.o.)	No. of animals	Time course of S-Al.p activities		
			2	4	6(days)
Normal	—	6	52.0±4.20 ^{a)}	—	—
Control(CCl ₄)	—	6	222.5±10.22	128.0±5.45	110.5±4.32
EtOH Ex.	300	6	168.6±6.40*	110.2±4.24	91.3±3.60*
EtOH Ex.	500	6	149.8±5.25*	84.2±3.25*	90.2±4.25*
MeOH Ex.	100	6	91.2±4.20**	95.5±4.50*	106.3±5.12
Geniposide	100	6	130.8±5.22*	89.5±5.22*	112.8±4.32

^{a)}Mean±standard error, Normal; water 1 ml/head p.o.

Control; CCl₄, 1 ml/kg s.c.(for 2 days)

Method; kind-king, Reagent Kit; Eiken Chemical Co.

Statistical Significance; *p<0.05, **p<0.01

(31.58%), 91.3±3.60(32.82%)으로 2일, 6일째에測定에서 對照群과 比較할때, 유의성 있게 Al.p의 上昇이 抑制되었으며 EtOH엑스 500 mg/kg投與는 149.8±5.25(42.64%), 84.2±3.25(57.63%), 90.2±4.25(34.70%)로 對照群値와 比較할때 유의성 있게 上昇이 抑制되었다. 그리고 MeOH엑스 100 mg/kg 投與는 91.2±4.20(77.01%), 95.5±4.50(42.76%)이며, geniposide 100 mg/kg投與는 130.8±5.22(53.78%), 89.5±5.22(50.66%), 122.8±4.32로 對照群値와 比較할때 2일, 4일째 測定値는 유의성있게 Al.p의 上昇이 抑制되었다(Table IV).

(5) S-LDH 活性度에 미치는 效果: 흰쥐를

CCl₄로 中毒시키면서 試料를 投與한후 血清中の LDH値에 미치는 效果는 正常群의 値는 1110.5±25.12unit이고 CCl₄로 中毒시킨 對照群의 値는 試料投與 2, 4, 6日후에 각각 2057.2±35.02(85.25%), 1488.5±36.09(34.04%), 1233.2±25.05(11.05%)로 2일, 4日후 測定에서 유의성있게 上昇되었다. 이에 CCl₄로 中毒시키면서 EtOH 엑스 300 mg/kg 投與는 1219.0±22.32(88.54%), 1399.0±21.22(23.68%)이고, 500 mg/kg 投與에서는 1493.5±18.23(59.54%), 1248.5±19.30(63.49%)로, CCl₄ 對照群値와 比較할때 試料投與후 2, 4日째 測定은 유의성있게 LDH의 上昇이 抑制되었으나 6日째에는 영향

Table V. Effects of geniposide and Gardeniae Fructus extract on S-LDH activity in rats intoxicated by CCl₄(Wroblewski units)

Treatment	Dose (mg/kg p.o.)	No. of animals	Time course of S-LDH activity		
			2	4	6(days)
Normal	—	6	1110.5±25.12 ^{a)}	—	—
Control(CCl ₄)	—	6	2057.2±35.02	1488.5±36.09	1233.2±25.05
EtOH Ex.	300	6	1219.0±22.32**	1399.0±21.22*	1254.3±20.15
EtOH Ex.	500	6	1493.5±18.23*	1248.5±19.30*	1275.2±23.02
MeOH Ex.	100	6	1382.3±20.40**	1338.3±31.35*	1348.0±22.06
Geniposide	100	6	1353.5±26.30**	1285.5±20.22*	1360.2±21.33

^{a)}Mean±standard error, Normal; water 1 ml/head p.o.

Control; CCl₄, 1 ml/kg s.c.(for 2 days)

Method; diaphorase, Reagent Kit (Eiken Chemical Co.)

Statistical significance; *p<0.05, **p<0.01

이 없었다. MeOH엑스 100 mg/kg 投與에서는 1382.3±20.40(71.29%), 1338.3±31.35(39.74%)이고, geniposide 100 mg/kg 投與는 1353.5±36.30(74.33%), 1285.5±20.22(53.70%)로, 2日째는 현저하게 4日째는 유의성있게上昇이 抑制되었다(Table V).

D-Galactosamine 中毒에 미치는 영향

흰쥐에 試料를 4日間 投與하면서 D-galactosamine으로 中毒시킨후 흰쥐血清中の GOT, GPT, Al.p, LDH 및 total cholesterol値에 미치는 効果는 다음과 같다.

(1) S-GOT 活性도에 미치는 效果—물을 投與하면서 3日째는 絶食시킨 正常群(Normal)의 値는 92.0±5.22 unit이고 D-galactosamine으로 中毒시킨 對照群(Control)의 値는 205.0±6.3(122.83%)로 크게 上昇되었다. 이에 試料投與群으로 EtOH엑스 300, 500 mg/kg 投與에서 각각 170.5±5.40(30.97%), 167.3±4.25(33.63%). MeOH 엑스 100 mg/kg 投與에서 131.2±5.30(65.49%), geniposide 100 mg/kg 投與에서 170.0±4.35(30.97%)로, D-galactosamine 단독투여의 對照群과 比較하여 모두 有意성있게 GOT의 上昇이 抑制되었다(Table VI).

(2) S-GPT 活性도에 미치는 效果—正常群의 値는 31.3±3.21 unit이고 D-galactosamine으로 中毒시킨 對照群의 値는 144.5±4.62(265.82%)로 크게 上昇되었다. 이에 試料投與群으로 EtOH 엑스 300, 500 mg/kg 投與에서 각각 90.2±3.20

(51.9%), 53.5±2.15(87.14%), MeOH 엑스 100 mg/kg 投與에서 73.5±3.22(67.62%), geniposide 100 mg/kg 投與에서 79.5±3.50(61.90%)로 D-galactosamine 단독투여의 對照群과 比較하여 모두 현저하게 GPT의 上昇이 抑制되었다(Table VI).

(3) S-Al.p 活性도에 미치는 效果—正常群의 値는 92.5±4.20 unit이고 D-galactosamine-Control 群의 値는 167.2±5.30(80.80%)으로 크게 上昇하였다. 이에 試料投與群으로 EtOH엑스 300, 500 mg/kg 投與에서 각각 116.2±4.32(68.27%), 86.8±4.18(107.56%), MeOH엑스 100 mg/kg 投與에서 74.5±5.10(124.03%), geniposide 100 mg/kg 投與에서 97.2±4.50(93.64%)로 D-galactosamine-Control 群과 比較하여 모두 현저하게 Al.p의 上昇이 抑制되었다(Table VI).

(4) S-LDH 活性도에 미치는 效果—正常群의 値는 114.7±10.20 unit이고 D-galactosamine-Control 群의 値는 1460.1±12.50(30.99%)로 약간 上昇되었다. 이에 試料投與群으로 EtOH엑스 300, 500 mg/kg 投與는 각각 1181.5±10.10(80.66%), 1042.1±13.22(121.02%) MeOH엑스 100 mg/kg 投與에서 1177.5±8.33(81.82%)로 D-galactosamine-Control 群과 比較하여 현저하게 LDH의 上昇이 抑制되었으며, geniposide 100 mg/kg 投與는 1344.3±14.20(33.53%)로 有意성있게 LDH의 上昇이 抑制되었다(Table VI).

(5) 血清中 total cholesterol 値에 미치는

Table VI. Effects of geniposide and Gardeniae Fructus extract on S-GOT, S-GPT, S-Al.p, S-LDH activity and total cholesterol level in rats intoxicated by D-galactosamine

Treatment	Dose (mg/kg p.o.)	No. of amin.	GOT (K.U.)	GPT (K.U.)	Al.p (K.A.U.)	LDH (W.U.)	T-Cho. (mg/dl)
Normal	—	6	92.0±5.22 ^{a)}	31.3±3.21	92.5±4.20	114.7±10.20	60.5±4.26
Control	—	6	205.0±6.32	144.5±4.62*	167.2±5.30	1460.1±12.50	28.4±2.50
EtOH Ex.	300	6	170.5±5.40*	90.2±3.20*	116.2±4.32**	1181.5±10.10**	23.0±3.24
EtOH Ex.	500	6	167.3±4.25*	53.5±2.15**	86.8±4.18**	1042.1±13.22**	31.1±2.02
MeOH Ex.	100	6	131.2±5.30**	73.5±3.22**	74.5±5.10**	1177.5±8.33**	23.1±3.23
Geniposide	100	6	170.4±4.35*	79.5±3.50*	97.2±4.50**	1344.3±14.20**	26.0±2.20

^{a)} Mean±standard error, Normal; water 1 ml/head p.o.

Control; D-galactosamine treated group 300 mg/kg i.p.

Sample dose; administration of 2 times a day, mg/kg/for 4 days, p.o.

Statistical significance; *p<0.05, **<0.01

效果—正常群의 値는 60.5±4.26 mg/dl 이고 D-galactosamine-Control群의 値는 28.4±2.5로 크게 低下되었다. 따라서 試料 EtOH엑스 300, 500 mg/kg 投與에서는 각각 23.0±3.24, 31.1±2.02, MeOH 엑스 100 mg/kg 투여에서 23.1±3.23, geniposide 100 mg/kg 투여에서 26.0±2.20으로 試料 投與에서도 cholesterol 値가 Normal值 以下로 모두 현저하게 低下됨으로 測定의 意義가 없었다(Table VI).

膽汁分泌作用에 미치는 영향

試料 EtOH 엑스, MeOH 엑스 geniposide 및 比較藥物 ursodesoxycholic acid(UDCA)의 投與에 있어서 試料投與前의 膽汁의 單位時間(30分)의 流出量과 試料投與後 1~5時間의 膽汁流出量에 대한 流出變動百分率은 Table VII과 같다.

(1) EtOH 엑스의 利膽作用—生理食鹽水を 投與한 Normal-Control 群의 流量變動率은 投與後 1~3時間에 97.62~102.38%이고 4~5時間에서는 95.24~100.0%이었다. 이에 대하여 EtOH 엑스 300 mg/kg i.d. 投與後 1~3時間에서는 102.78~110.19%였고 4~5時間에서는 116.67~125.0%로 약간 增加 되었으며 EtOH 엑스 500 mg/kg i.d. 投與後 1~3時間에서는 110.87~128.26%, 4~5時間에서는 135.25~141.30%로 Normal-Control 値와 比較하여 有意性있게 流出量이 增加되었다.

(2) MeOH 엑스의 利膽作用—MeOH 엑스 100 mg/kg i.d. 投與後 1~3時間에서는 93.75~128.13%였고 4~5時間에서는 131.25~133.33%로 增加되었으며, MeOH 엑스 50 mg/kg iv. 投與後 1~3時間에서는 131.03~141.38%이고, 4~5時間에서는 122.41~124.14%로 Normal-Control 値와 比較할때 有意性있게 流出量이 增加되었다.

(3) Geniposide의 利膽作用—Geniposide 100 mg/kg i.d. 投與後 1~3時間에서는 116.67~117.71%로 약간 增加되었으며 geniposide 50 mg/kg i.v. 投與에서는 1~3時間에 121.67~133.33%, 4~5時間에서는 130.0~131.67%로 Normal-Control 値와 比較하여 有意性있게 流出量이 增加되었다.

(4) Ursodesoxycholic acid의 利膽作用—UDCA 100 mg/kg i.d. 投與後 1~3時間에서는 110.0~134.0%이고 4~5時間에서는 132.0~136.0%로 Normal-Control 値와 比較하여 有意性있게 流出量이 增加됨을 알수가 있었다.

以上의 利膽作用의 結果를 綜合할 때 EtOH 엑스 500 mg/kg i.d.와 MeOH 엑스 100 mg/kg i.d. 및 50 mg/kg i.v., geniposide 50 mg/kg i.v. 投與는 Normal-Control 値와 比較하여 각각 135.25~141.30%, 131.25~133.33%, 131.03~141.38% 및 130.0~133.33%의 流出量增加로 比較藥品 UDCA 投與에서 나타난 132.0~136.0%의 增加

Table VII. Effects of geniposide and Gardeniac Fructus extract on bile flow in rats

Treatment	Dose (mg/kg)	Route	Percentage of bile flow(hr) ^{a)}				
			1	2	3	4	5
Normal Control	—	i.d.	102.38±3.5 ^{a)}	100.00±4.2	97.62±3.7	95.24±3.0	100.00±2.0
EtOH Ex.	300	i.d.	102.78±5.2	106.48±5.7	110.19±4.1	116.67±4.8	125.00±5.1*
EtOH Ex.	500	i.d.	110.87±6.3	119.57±7.2	128.26±5.4*	141.30±8.51*	135.25±6.6*
MeOH Ex.	100	i.d.	93.75±4.2	107.29±5.4	128.13±6.5*	133.33±5.2*	131.25±4.5*
MeOH Ex.	50	i.v.	139.66±5.7*	131.03±4.8*	141.38±5.5*	122.41±4.3*	124.14±6.3*
Geniposide	100	i.d.	110.42±5.8	115.63±5.2	116.67±4.4	116.67±4.0	117.71±4.0
Geniposide	50	i.v.	121.67±4.4*	133.33±6.2*	130.00±5.0*	131.67±5.2*	130.00±3.5*
UDCA	100	i.d.	134.00±3.5*	110.00±5.4	134.00±6.2*	136.00±6.0*	132.00±4.2*

Values are Mean±S.E., Number of rats; 6

a) Percentage of the values to-30-0 min.

Normal control; 0.9% saline 1 ml/head, i.d., 0.5 ml/head i.v.

UDCA; ursodesoxycholic acid(kp.), Statistical significance; *p<0.05

Table VIII-1. Effects of geniposide and Gardeniae Fructus extract on body, liver and spleen weight of rats intoxicated by CCl₄(admini. of sample, after 2 days)

Treatment	Dose (mg/kg p.o.)	No. of animals	Body weight (g)	Liver weight (g/100g b.w.)	Spleen weight (g/100g b.w.)
Normal	—	6	220.2±8.5 ^{a)}	4.01±0.12	0.32±0.02
Control(CCl ₄)	—	6	216.67±7.0	4.88±0.14*	0.44±0.03*
EtOH Ex.	300	6	210.4±4.5	4.31±0.17*	0.41±0.01*
EtOH Ex.	500	6	203.33±9.0	4.65±0.15*	0.48±0.02
MeOH Ex.	100	6	210.5±9.0	4.37±0.13*	0.47±0.03
Geniposide	100	6	206.67±5.2	4.59±0.12*	0.42±0.01

Body weight, before the administration of sample; 220~230.0 g

^{a)}Mean±standard error, Statistical significance; *p<0.05

Table VIII-2. Effects of geniposide and Gardeniae Fructus extract on body, liver and spleen weight of rats intoxicated by CCl₄(admini. of sample, after 4 days)

Treatment	Dose (mg/kg p.o.)	No. of animals	Body weight (g)	Liver weight (g/100g b.w.)	Spleen weight (g/100g b.w.)
Normal	—	6	220.2±8.5 ^{a)}	4.01±0.12	0.32±0.02
Control(CCl ₄)	—	6	207.5±7.5	4.48±0.15*	0.50±0.03*
EtOH Ex.	300	6	225.0±5.4	4.38±0.16*	0.48±0.03
EtOH Ex.	500	6	220.0±5.3	4.30±0.22*	0.52±0.01
MeOH Ex.	100	6	210.2±6.3	4.36±0.26*	0.58±0.03
Geniposide	100	6	220.3±5.2	5.05±0.18	0.50±0.02

Body weight, before the admin. of sample; 220~230.0 g

Statistical significance; *p<0.05

Table VIII-3. Effects of geniposide and Gardeniae Fructus extract on body, liver and spleen weight of rats intoxicated by CCl₄(admini. of sample, after 6 days)

Treatment	Dose (mg/kg p.o.)	No. of animals	Body weight (g)	Liver weight (g/100g b.w.)	Spleen weight (g/100g b.w.)
Normal	—	6	220.2±8.5 ^{a)}	4.01±0.12	0.32±0.02
Control(CCl ₄)	—	6	225.2±9.2	4.75±0.25*	0.53±0.03*
EtOH Ex.	300	6	255.0±7.3	4.76±0.23	0.51±0.02
EtOH Ex.	500	6	205.4±6.5	4.28±0.15*	0.52±0.01
MeOH Ex.	100	6	245.5±7.2	4.34±0.18*	0.45±0.04
Geniposide	100	6	212.5±5.4	4.55±0.23*	0.47±0.02

Body weight, before the admin. of sample; Control G.; 240±5.0 g, EtOH 300 mg G.; 260±5.0 g,

EtOH 500 mg, G.; 210±5.0 g, MeOH 100 mg, G.; 250±5.0 g, Geniposide 100 mg, G.; 220±5.0 g,

Statistical significance; *p<0.05, **p<0.01

率과 對等한 效果가 認定되었다.

흰쥐의 體重, 肝重量 및 脾重量의 變化

(1) CCl₄中毒에 미치는 영향—正常群은 體重 220.2±8.5g에 대하여 肝重量은 4.01±0.12g/100g b.w.이고 脾重量은 0.32±0.02g/100g b.w.

이었다. 이에 CCl₄로 中毒시키고 試料投與 2日 후에 測定한 對照群은 體重 216.67±7.0g에 대하여 肝重量은 4.88±0.14g/100g b.w., 脾重量은 0.44±0.03g/100g b.w.로 正常群과 比較할 때 각각 21.69%, 37.50%가 增加되었다. 이에

CCl₄와 EtOH엑스 300 mg/kg 投與에서는 體重 210.4±4.5 g에 대하여 肝重量은 4.31±0.17 g/100 g b.w., 500 mg/kg 投與에서 體重 203.33±9.0 g에 대하여 肝重量은 4.65±0.15 g/100 g b.w., MeOH엑스 100 mg/kg 投與에서 體重 210.5±9.0 g에 대하여 肝重量은 4.37±0.13 g/100 g b.w., 이며 geniposide 100 mg/kg 投與에서 體重 206.67±5.2 g에 대하여 肝重量 4.59±0.12 g/100 g b.w.로 CCl₄對照群의 肝重量과 比較할때 각각 65.52%, 26.44%, 58.62% 및 33.33%의 有意性 있는 減少를 나타냈다(Table VIII-1).

試料投與 4日후에 測定에서는 Control群은 體重 207.5±7.5 g에 대하여 肝重量 4.48±0.15 g/100 g b.w., 脾重量은 0.50±0.03 g/100 g b.w.로 正常群과 比較할때 각각 11.72%, 56.25%가 增加되었다. 이에 CCl₄와 EtOH엑스 300 mg/kg 投與에서 肝重量은 4.38±0.16 g/100 g b.w., 500 mg/kg 投與에서 肝重量은 4.30±0.22 g/100 g b.w., MeOH 엑스 100 mg/kg 投與에서 肝重量은 4.36±0.26 g/100 g b.w.로 對照群과 比較할때 각각 21.27%, 38.3%, 25.53%의 有意性 있는 減少를 나타냈다(Table VIII-2).

試料投與 6日후 測定에서는 Control群은 體重 225.2±9.2 g에 대하여 肝重量 4.75±0.25 g/100 g b.w., 脾重量은 0.53±0.03 g/100 g b.w.로 Normal群과 比較할때 각각 18.45%, 65.63%가 增加되었다. 이에 CCl₄와 EtOH 엑스 500 mg/kg 投與에서는 肝重量은 4.28±0.15 g/100 g b.w., MeOH 엑스 100 mg/kg 投與에서는 肝重量은

4.34±0.18 g/100 g b.w., geniposide 100 mg/kg 投與에서 肝重量은 4.55±0.23 g/100 g b.w.로 對照群値와 比較할때 각각 63.51%, 55.41%, 및 27.03%의 有意性 있는 減少를 나타냈다. 또한 脾重量의 變化는 MeOH 엑스 100 mg/kg 投與에서 脾重量 0.45±0.04 g/100 g b.w., geniposide 投與에서 脾重量 0.47±0.02 g/100 g b.w.로 각각 38.09%와 28.57%가 減少되었을뿐 增加된 脾重量의 減少에 別로 영향이 없었다(Table VIII-3).

(2) D-Galactosamine 中毒에 미치는 영향— 正常群은 體重 207.5±7.3 g에 대하여 肝重量은 4.03±0.13 g/100 g b.w.이고 脾重量은 0.32±0.01 g/100 g b.w.이었다. D-galactosamine으로 中毒시킨 對照群은 體重 197.5±8.2 g에 대하여 肝重量은 3.51±0.22 g/100 g b.w., 脾重量은 0.40±0.02 g/100 g b.w.로 正常群과 比較할때 肝重量은 14.81%가 減少되고 脾重量은 25.0%가 增加되었다. 따라서 D-galactosamine과 EtOH 엑스 300 mg/kg 投與에서는 體重 180.2±6.5 g에 대하여 肝重量 4.03±0.25 g/100 g b.w., 脾重量 0.36±0.02 g/100 g b.w.로 대조군과 比較하여 肝重量은 100% 增加되었으며, 脾重量은 50.0%가 減少되었다. 500 mg/kg 投與에서는 肝重量은 4.52±0.21 g/100 g b.w., 脾重量은 0.35±0.03 g/100 g b.w.로 對照群과 比較하여 肝重量은 194.23% 增加되었으며 脾重量은 62.5% 減少되었다. 또한 MeOH 엑스 100 mg/kg 投與에서 肝重量은 3.88±0.30 g/100 g b.w., 脾重量은 0.33

Table IX. Effects of geniposide and Gardeniae Fructus extract on body, liver and spleen weight of rats intoxicated by D-galactosamine(admini. of sample, after 1 day)

Treatment	Dose (mg/kg p.o.)	No. of animals	Body weight (g)	Liver weight (g/100g b.w.)	Spleen weight (g/100g b.w.)
Normal	—	6	207.5±7.3 ^{a)}	4.03±0.13	0.32±0.01
Control (D-galactosamine)	—	6	197.5±8.2	3.51±0.22	0.40±0.02
EtOH Ex.	300	6	180.2±6.5	4.03±0.25**	0.36±0.02*
EtOH Ex.	500	6	180.1±5.4	4.52±0.21*	0.35±0.03*
MeOH Ex.	100	6	207.5±7.2	3.88±0.30**	0.33±0.01**
Geniposide	100	6	195.0±5.6	4.02±0.22**	0.32±0.02**

Body weight, before the administration of sample; 200.0±5.0 g

^{a)} Mean±standard error, Statistical significance; *p<0.05, **p<0.01.

±0.01 g/100 g b.w.로 對照群과 比較하여 肝重量은 71.15% 增加되었으며 脾重量은 87.50%가 減少되었다.

Geniposide 100 mg/kg 投與에서도 肝重量은 98.45%가 增加되었고 脾重量은 100% 減少되어 正常群值로 回復하였다. 즉 試料의 投與는 *D*-galactosamine 처리에서 減少된 肝重量은 현저하게 增加시켰으며, 增加된 脾重量을 현저하게 減少시켰다(Table IX).

考 察

梔子是 神農本草經¹⁾에서는 中藥으로 分類하였고 本草綱目²⁾은 五種黃病을 治療하였다. 또한 中國藥學大典³⁾에는 利膽 消黃作用이 優秀하여 急性傳染性肝炎의 治療에 歷代醫師들이 梔子를 君藥으로 사용하였으며 肝臟疾患에 應用되는 임상처방에 茵陳, 柴胡와 더불어 使用頻度가 대단히 높은 生藥이다. 本實驗에서 흰쥐를 CCl_4 로 中毒시키고 梔子엑스 및 geniposide를 投與한후 흰쥐血清中の GOT值는 試料 EtOH Ex. 300 mg/kg p.o. 投與는 CCl_4 -Control군과 比較할때 21.39~55.49%, 500 mg/kg 投與는 12.72~41.95%, MeOH Ex. 100 mg/kg 投與에서는 21.97~53.39%, geniposide 100 mg/kg 投與에서는 26.59~49.26%가 각각 모두 有意性($p < 0.05$)있게 上昇이 抑制되었다. S-GPT值에 미치는 效果는 CCl_4 -Control值와 比較하여 EtOH Ex. 300 mg/kg p.o. 投與는 62.5~81.59%, 500 mg/kg 投與에서는 44.0~75.63%, MeOH Ex. 100 mg/kg 投與는 46.0~93.5% 및 geniposide 100 mg/kg 投與에서는 26.0~89.35%가 각각 2日째는 현저하게 ($p < 0.01$) 4, 6日째는 有意性($p < 0.05$)있게 上昇이 抑制되었다.

Total cholesterol值에 미치는 效果는 CCl_4 -Control군과 比較하여 EtOH Ex. 300 mg/kg 投與에서 64.92~82.85%, 500 mg/kg 投與에서 82.85~90.02%, MeOH Ex. 100 mg/kg 投與는 89.33~100.09% 및 geniposide 100 mg/kg 投與에서는 82.51~91.84%가 각각 2, 4, 6日째 모두 현저하게 ($p < 0.01$) 上昇이 抑制되었다. S-Al.p 值에 미치는 效果는 CCl_4 -Control군과 比較하여

EtOH Ex. 500 mg/kg 投與에서 34.7~57.63%, MeOH Ex. 100 mg/kg 投與는 2日, 4日째에 42.73~77.01%, geniposide 100 mg/kg 投與는 2日, 4日째에 50.66~53.78%가 각각 有意性 있게 ($p < 0.05$) 上昇이 抑制되었다. S-LDH值에 미치는 效果는 CCl_4 -Control군과 比較하여 投與 2日, 4日째에 EtOH Ex. 300 mg/kg 投與에서는 85.54%, 23.68%, 500 mg/kg 投與에서는 59.54%, 63.49%, MeOH Ex. 100 mg/kg 投與에서는 71.29%, 39.81% 및 geniposide 100 mg/kg 투여에서는 74.33%, 53.84%가 각각 2日째는 현저하게 ($p < 0.01$), 4日째는 有意性있게 ($p < 0.05$) 上昇이 抑制되었다.

以上の 結果를 綜合考察할때 CCl_4 中毒에 의한 試料投與의 效果는 S-GOT, S-GPT, S-Al.p, S-LDH 및 total cholesterol值에 있어 CCl_4 -Control군과 比較할 때 모두 有意性 있으나 현저하게 上昇抑制效果를 나타낸다.

또한 흰쥐에 試料를 投與하면서 *D*-galactosamine으로 中毒시킨 후 흰쥐 血清中の GOT值는 *D*-galactosamine-Control군과 比較하여 EtOH Ex. 300~500 mg/kg p.o. 投與에서 각각 30.97%, 33.63%, MeOH Ex. 100 mg/kg 投與에서 65.49%, geniposide 100 mg/kg 投與에서 30.97%가 上昇이 抑制되어 모두 有意性있는 ($p < 0.05$) 改善效果를 나타냈다. S-GPT值에 미치는 效果는 *D*-galactosamine-Control值와 比較하여 EtOH Ex. 300, 500 mg/kg 投與에서 각각 51.99%, 87.14%, MeOH Ex. 100 mg/kg 投與에서 67.62% geniposide 100 mg/kg 投與에서 61.9%가 上昇이 抑制되어 모두 현저하게 ($p < 0.01$) 改善效果를 나타냈으며, S-Al.p值에 미치는 效果는 EtOH Ex. 300, 500 mg/kg 投與에서 각각 63.27%, 107.56%, MeOH Ex. 100 mg/kg 投與에서 124.03%, geniposide 100 mg/kg 投與에서 99.64%가 上昇抑制되어 모두 현저하게 ($p < 0.01$) 改善效果를 나타냈다. 그리고 S-LDH值에 미치는 效果는 *D*-galactosamine-Control군과 비교하여 EtOH Ex. 300, 500 mg/kg 投與에서 각각 80.66%, 121.02%, MeOH Ex. 100 mg/kg 投與는 81.82%가 上昇이 抑制되어 현저한 改善效果를 나타냈으며 geniposide 100 mg/kg 投與에 있어서도 33.53%

의 有意性있는 上昇抑制效果를 나타냈다. 따라서 血清中の total cholesterol 値의 變化는 D-galactosamine의 中毒에 의해서 正常値보다 현저하게 低下되었으며 試料 및 D-galactosamine의 投與에 있어서도 低下된 Control値를 有意性있게 變化시키지 못했다.

以上の 結果를 綜合考察할때 D-galactosamine 中毒에 의한 試料投與의 效果는 Control군과 比較하여 S-GPT, S-Al.p, S-LDH値에 있어서는 모두 현저하게 上昇抑制되어 改善되었으며 S-GOT 値도 有意性있게 上昇抑制效果를 나타냈다.

흰쥐에 대한 膽汁分泌作用의 效果實驗에서 試料投與前의 單位時間의 膽汁流出量(Normal-Control)에 比較하여 EtOH Ex. 500 mg/kg i.d. 投與에서 採取始作후 2, 4, 5時間에서 각각 28.26%, 41.3%, 35.25%, MeOH Ex. 100 mg/kg i.d. 投與에서 採取始作후 2, 4, 5時間에서 각각 28.13%, 33.33%, 31.25%의 有意性있는 分泌增加效果를 나타냈으며, MeOH Ex. 50 mg/kg i.v. 投與는 採取시작후 1, 2, 3, 4, 5時間마다 각각 39.66%, 31.03%, 41.38%, 22.41% 및 24.14%의 有意性있는 分泌增加效果를 나타냈다. 그리고 geniposide 50 mg/kg i.v. 投與에 있어서도 1, 2, 3, 4, 5時間마다 각각 21.67%, 33.33%, 30.0%, 31.67%, 30.0%의 有意性있는 分泌增加效果를 나타냈다. 그러나 EtOH Ex. 300 mg/kg i.d. 投與와 geniposide 100 mg/kg i.d. 投與에 있어서는 전반적으로 特別하게 有意性있는 分泌增加效果가 나타나지 않는것을 알수가 있었다. 따라서 대조약물인 ursodesoxycholic acid 100 mg/kg i.d. 投與는 1, 2, 3, 4, 5時間마다 각각 34.0%, 10.0%, 34.0%, 36.0%, 32.0%의 分泌增加를 볼수 있었다. 以上の 結果를 綜合考察할때 EtOH Ex. 500 mg/kg i.d., MeOH Ex. 100 mg/i.d., MeOH Ex. 50 mg/kg i.v. 投與 및 geniposide 50 mg/kg i.v. 投與의 效果는 ursodesoxycholic acid 100 mg/kg i.d. 投與의 비금가는 效果를 나타냈으며 EtOH Ex. 300 mg/kg i.d.와 geniposide 100 mg/kg i.d. 投與는 有意性이 없었다.

Kamikura¹²⁾ 등은 high sugar diet 投與 흰쥐에 대한 geniposide의 영향에 관한 연구에서 geniposide 100, 300 mg/kg 投與는 上昇된 Con-

trol値에 比較하여 S-GPT, lipid-peroxide値는 $p < 0.05$ 의, S-triglyceride値는 $p < 0.02 \sim 0.001$ 의 有意性 있는 上昇抑制效果를 報告한바 있으며, Chang²²⁾ 등은 rat를 α -naphthyl isothiocyanate 로 中毒시키고 梔子엑스와 geniposide를 投與하여 血中 GPT, GOT 및 bilirubin値를 測定 比較하였다. 즉 50% EtOH Ex. 150 mg/rat 投與에서 Control値에 比較하여 bilirubin値는 $p < 0.05$ 의 有意性있는 上昇抑制와 S-GOT, S-GPT値는 $p < 0.001$ 의 현저한 上昇抑制效果를 얻었으며 geniposide 25 mg/rat p.o. 投與에서 bilirubin, S-GOT, S-GPT値에 대하여 $p < 0.001$ 의 현저한 上昇抑制效果를 報告하였다.

또한 Harada²⁵⁾ 등은 梔子の 藥理的研究에서 geniposide 및 genipin의 膽汁分泌作用을 報告하였다. Genipin(25 mg, 50 mg/kg)은 i.d, p.o, i.v, 投與에서 현저하게 지속적인 담즙분비 증가작용이 있으나 geniposide 및 水 Ex.는 大量(1 g/kg) 투여에서도 膽汁分泌增加作用이 없다고 하였다.

Miyagoshi¹⁷⁾ 등은 iridoid 化合物의 choleric action의 研究報告에서 geniposide는 gastric juice 에서는 안정하나 腸에서 genipin으로 전환되며 gardenoside는 gastric juice에 의해서 deacetylasperulosidic acid methyl ester, scandoside methyl ester로 전환되어 作用한다고 하였으며, 이들 분해성분에 대하여 흰쥐에서 choleric action을 報告하였으나, bile flow(%)가 流出測定 30分에서는 試料 50 mg/kg i.v. 投與에서 130~140%의 分泌增加를 나타냈으나 60분후에는 100% 以下로 감소되었으며, 100 mg/kg 投與에서도 流出測定 30分에서 115~170%의 분비증가를 나타냈으나, 60分 후에는 120% 이하로, 120分 이후는 100% 이하로 減少되었다.

또한 Aburada²³⁾ 등은 梔子の 藥理學的研究에서 geniposide와 genipin의 膽汁分泌作用을 比較한바 geniposide 1000 mg, 2000 mg/kg i.d. 投與에서 6時間동안 測定한 結果 1000 mg/kg 投與는 $p < 0.01$, 2000 mg/kg 投與는 $p < 0.001$ 의 현저한 分泌增加作用의 有意성과 지속적 流出效果가 있으며, genipin 50 mg/kg i.d. 投與도 4時間까지 有意性있게 分泌增加되었다고 報告하였다.

前述한 外國학자들의 研究를 살펴보면 Kimura

등은 geniposide 100, 300 mg/kg 投與에서 Chang 등은 50% EtOH Ex.의 150 mg/rat, geniposide 25 mg/rat 投與에서도 肝臟中毒에 대한 현저한 改善效果를 報告하였으며, 研究方法은 다르지만 研究結果는 著者と 相通된다고 思料되었다. 그리고 Aburada 등은 geniposide와 genipin의 膽汁分泌作用의 研究에서 geniposide 1000, 2000 mg/kg 投與에서 현저하고, 지속성있는 分泌增加作用을 報告한 반면, Harada 등은 geniposide 및 水 Ex.의 大量(1000 mg/kg) 投與에서도 膽汁分泌作用이 없다고 相反된 報告를 하였다. 또한 Miyagoshi 등은 梔子 iridoid의 分解산물에 대한 利膽作用의 研究에서 試料投與후 bile flow(%)가 流出始作 30分에서 130~140% 또는 115~170%의 分泌增加를 나타냈으나 지속되지 못하였고, 60分에서 100% 또는 120% 以下, 120分에서 100% 以下로 감소되는 結果를 報告하여 Aburada 등의 지속적인 分泌增加效果와는 相異한 結果를 報告하기도 하였다.

前述한 結果와 著者の 研究를 綜合할때 梔子の EtOH Ex., MeOH Ex. 및 geniposide는 CCl₄ 및 D-galactosamine 中毒 肝臟障害에 대하여 현저한 改善效果가 있다고 認定되며, 膽汁分泌增加作用에 있어서도 著者の 研究에서는 EtOH Ex. 500 mg/kg i.d., MeOH Ex. 100 mg/kg i.d., 50 mg/kg i.v. 및 geniposide 50 mg/kg i.v.의 少量 投與에 있어서도 ursodesoxycholic acid 100 mg/kg i.d. 投與에 버금가는 현저한 膽汁分泌增加效果가 認定되었다. 따라서 梔子は 肝臟保護, 膽汁分泌增加, 動脈硬化예방 및 高脂血症의 예방 治療 등에 현저한 效果가 認定되므로 EtOH Ex., MeOH Ex., iridoid glycoside 및 分解 aglycon 등의 製劑開發은 新藥開發에 훌륭한 生藥자원인 된다고 思料되는 바이다.

結 論

CCl₄ 및 D-galactosamine의 藥物中毒을 誘發시킨 흰쥐에 梔子엑스 및 geniposide를 投與했을때 흰쥐血清中の 酵素活性度인 GOT, GPT, Al.p 및 LDH值과 total cholesterol值에 대한 영향과 이들 試料에 대한 膽汁分泌作用을 測定比較하고,

또한 試料의 投與에 따른 흰쥐의 體重, 肝重量 및 脾重量의 變化에 대하여 測定한 研究結果는 다음과 같다.

1) CCl₄中毒—CCl₄로 中毒시킨 흰쥐에 梔子 EtOH Ex. 300, 500 mg, MeOH Ex. 및 geniposide 100 mg/kg 經口投與했을때 S-GPT, total cholesterol值는 上昇된 CCl₄-Control值와 比較하여 현저하게 上昇抑制되었다.

또한 S-GOT, S-Al.p 및 S-LDH值는 유의성 있게 上昇抑制되었다. 그리고 肝重量 脾重量의 變化에 있어서 CCl₄-Control에서 上昇된 肝重量 脾重量을 유의성 있게 減少시켰다.

2) D-Galactosamine 中毒—D-Galactosamine으로 中毒시킨 흰쥐에 梔子 EtOH Ex. 300, 500 mg, MeOH Ex. 및 geniposide 100 mg/kg 經口 投與에서 S-GPT, S-Al.p, S-LDH值는 上昇된 D-galactosamine-Control值와 比較하여 현저하게 上昇抑制 되었으며, S-GOT值는 유의성있게 上昇抑制 되었다. 그리고 D-galactosamine처리에서 減少된 肝重量을 현저하게 增加시켰으며 增加된 脾重量을 현저하게 減少시켜 回復시켰다.

3) 膽汁分泌作用—梔子 EtOH Ex. 500 mg, MeOH Ex. 100 mg/kg i.d. 投與와 MeOH Ex. 50 mg, geniposide 50 mg/kg i.v. 投與는 Normal-Control值에 比較하여 현저하게 膽汁이 分泌促進되었으며, EtOH Ex. 300 mg, geniposide 100 mg/kg i.d. 投與도 유의성있게 分泌促進시켰다.

以下の 結果를 綜合할때 梔子 Ex. 및 geniposide는 흰쥐의 藥物性 肝臟中毒에 대하여 현저한 改善 및 保護效果가 있음이 認定되었으며, 膽汁分泌作用에 있어서도 持續적인 分泌增加效果가 현저하게 있음이 立證되었으므로 우수한 肝臟保護 活性 生藥이라고 여기는 바이다.

(1994년 7월 18일 접수 : 9월 22일 수리)

文 獻

1. 韓藥研究小委員會 : 韓藥學, 大韓藥師會, 서울, p. 13 (1986).
2. 李時珍 : 本草綱目, 文友書店, 臺北, p. 1191, 民國 54.
3. 陳存仁 : 漢方醫藥大辭典 I (李尚仁 譯), 東都文化社, 서울, p. 128 (1984).

4. 中國醫學科學院藥物研究所：中藥志，人民衛生出版社，p. 578 (1979).
5. 약전분과회：대한약전 해설 5개정，文聖社，서울，p. 952 (1987).
6. Inouye, H., Saito, S., Taguchi, H. and Endo, T.: *Tetrahedron Letters* 2347 (1969); 3581 (1970); *Chem. Pharm. Bull.* 18, 1066 (1970).
7. Endo, T. and Taguchi, H.: *Chem. Pharm. Bull.* 21, 2684 (1973).
8. Inouye, H., Takeda, Y., Saito, S., Nishimura, H. and Sakuragi, R.: *Yakugaku Zasshi* 94, 577 (1974).
9. 宗定哲二：日藥誌 42, 666 (1922).
10. Nishizawa, M. et al.: *Chem. Pharm. Bull.* 36, 87 (1988).
11. Inouye, H., Takeda, Y. and Nishimura, H.: *Phytochemistry* 13, 2219 (1974).
12. Kamikura, M. and Nakazato, K.: 日食衛誌 26, 150 (1985).
13. Nishizawa, M. and Fujimoto, Y.: *Chem. Pharm. Bull.* 34, 1419 (1986).
14. Takeda, Y., Hishimura, H., Kadota, O. and Inouye, H.: *Chem. Pharm. Bull.* 24, 2644 (1976).
15. 三浦雅美 号：日藥誌 167, 992 (1987).
16. Yamauchi, K. 등： *Planta Med.* 25, 219, 285 (1974); *Ibid.*, 30, 39 (1976).
17. Miyagoshi, M., Amagaya, S. and Ogihara, Y.: *J. Pharmacobio.-Dyn.* 11, 186 (1988).
18. 前村俊一 号：和漢醫藥誌 4, 300 (1987).
19. 張世芳：葯學學報 12, 636 (1965).
20. Kimura, Y., Okuda, H. and Arichi, S.: *Chem. Pharm. Bull.* 30, 4444 (1982).
21. Gainer, J.L. and Jones, J.R.: *Experientia* 31, 548 (1975); 桑野重照：現代東洋醫學 4, 57 (1983).
22. Chang, H.M., Cheng, Y.Y., Chan, Y.S. and Choang, K.F.: *Advances in Chinese Medicinal Material Research*, World Scientific Publ. Co., Singapore, p. 221 (1985).
23. Aburada, M., Takeda, S., Shibata, Y. and Harada, M.: *J. Pharmacobio.-Dyn.* 1, 81 (1978).
24. Yand, L.L. 등：和漢醫藥誌 7, 28 (1990).
25. Harada, M., Tenmyo, N., Aburada, M. and Endo, T.: *Yakugaku Zasshi* 94, 157 (1974).
26. Sasaki, T., Ohta, S., Kamogawa, A. and Shinoda, M.: *Yakugaku Zasshi* 109, 487 (1989).
27. 李布賢：日藥理誌 41, 207(1944); Che, C.T. et al.; *Planta Med.* 32, 18 (1977).