

사염화탄소로 유발한 흰쥐의 간독성에 대한 Silymarin과 Biphenyl Dimethylene Dicarboxylate 및 그 혼합 투여시의 억제 효과

이은방*, 김옥경¹

서울대학교 천연물과학연구소, ¹대진대학교 이공대학

Protective Effects of Silymarin and Biphenyl Dimethylene Dicarboxylate and Their Combined Doses on Hepatotoxicity of Rats Induced by Carbon Tetrachloride

Eun Bang Lee* and Ock Kyung Kim¹

Natural Products Research Institute, Seoul National University, Seoul 110-460 and

¹College of Science and Technology, Daegin University, Pocheon-Gun, Kyeonggi-Do, 487-800, Korea

Abstract – The increased AST and ALT activities of rat serum disturbed by CCl₄-intoxication were significantly inhibited by silymarin and biphenyl dimethylene dicarboxylate at the oral doses of 150 and 5 mg/kg, respectively. The combined administration of the drugs showed remarkable inhibition of the enzyme activities. This fact may suggest that the two drugs have potentiative action in this experiment.

Key words – Silymarin, biphenyl dimethylene dicarboxylate (DDB); antihepatotoxic action; potentiative action; CCl₄-intoxication; rat.

Silymarin은 영경귀의 일종인 *Silybum marianum*(국화과)의 과실에서 분리한 flavonolignan 류로서 Shriewer와 그 밖의 많은 연구자에 의하여 실험 동물의 화학적 간독성에 현저한 해독작용이 있음을 보고하였고,¹⁾ 임상적으로도 유효하여 현재 간장염, 간경화, 간 기능 손상 등에 처방되고 있다.

또 DDB(biphenyl dimethyl dicarboxylate, 또는 dimethyl-4,4-dimethoxy-5,6,5',6'-dimethylene dioxybiphenyl-2,2'-carboxylate)는 Schisandrin C의 합성 중간체로써, Liu 등²⁾이 간보호작용이 있음을 처음으로 보고하였고 임상적으로 유효성이 인정된 물질로서 중국에서 개발된 간장 약이며 한국에서 만성 활동성 간질환 환자에게 투여

하였을 때 혈청 생화학적인 개선 효과가 있다고 보고 되었고,³⁾ 현재 임상에서 처방되고 있는 약물이며 silymarin보다 적은 양에서 유효한 것으로 되어 있다.

본 연구에서는 이 silymarin과 DDB의 효능에 관하여 실험하고 이 두 물질의 병용 투여시의 영향에 관하여는 전혀 연구된 바가 없으므로 이들 두 약물이 간 독성 흰쥐에 병용투여 하였을 때의 효과를 추구코저 하였다. 여기서 간 독성은 사염화탄소의 투여로서 유발시키고 측정 한 지표는 혈청중의 alanine aminotransferase(ALT)와 aspartate aminotransferase(AST)의 활성으로 하였다.

재료 및 방법

실험재료, 시료 및 실험동물 – Silymarin은 부광

*교신저자 : Fax 02-764-7497

약품(주)에서 공급받았으며 DDB는 코러스제약(주)의 것을 사용하였다. 각 약물들은 0.5% CMC에 현탁하여 사용하였으며 ALT 측정용 kit는 영동제약(주)의 것을 사용하였고, 기타 시약은 1급품을 사용하였다. 실험동물은 Sprague-Dawley계 웅성 흰쥐(체중 200~230 g)를 일주일 이상 23~25°C의 동물실에서 적응시켜 사용하였고, 물은 자유로이 공급하였다.

실험방법 - 간장장애는 Rao 등의 방법⁴⁾을 개변하여 실시하였다. 즉, 흰쥐에 CCl₄ 0.22 ml/kg(CCl₄: Olive oil=1:4(v/v)로 1.1 ml/kg)씩 복강내 투여하여 급성 간장해를 유발시켰다. 약물투여는 CCl₄를 주사하기 18시간 전, 30분 전 및 CCl₄ 주사 6시간 후에 경구로 투여하였다. CCl₄주사 24시간 후에 흰쥐를 ether마취하에서 심장에서 채혈한 뒤, 혈병을 제거하고 3000 rpm에서 15분간 원심분리시켜서 혈청을 얻었다. 이 혈청에서 Reitman 및 Frankel의 방법⁵⁾에 따라서 AST 및 ALT의 활성을 kit를 사용하여 측정하였다.

결 과

이 결과는 Table I에 표시하였다. 즉 CCl₄ 투여시에 정상군에 비하여 혈청 AST활성은 3.5배 정도 증가하였고 ALT 활성은 20배 이상 증가하였는데 silymarin 150 mg/Kg을 경구투여함으로써 AST활성은 약 9% 감소하여 유의성 있는 저하를 보였으며 ALT활성은 약 23%의 유의성 있는 감소를 나타내었다. 반면에 DDB는 3 mg/kg의 적은 용량에서도

AST, ALT활성에 있어서 유의성있는 저하를 나타내었다. 따라서 silymarin 150 mg/kg과 DDB 3 mg/kg을 병용투여시에는 감소율이 더욱 컸음을 알 수 있었다. 즉, AST 활성이 silymarin 150 mg/kg 투여시에는 9% 감소되었고 DDB 3 mg/kg 투여시에는 11% 정도 감소되었으나 이들의 병용투여로서 16% 정도의 감소율을 나타내었다. 반면, ALT활성은 silymarin투여의 경우에는 23%, DDB의 투여시에는 46% 감소되었으나, 이들의 병용투여시에는 61%나 감소되어서 병용투여로 인한 작용의 증강을 확인할 수 있었다.

고찰 및 결론

CCl₄를 흰쥐의 복강에 투여시 Rao 등⁴⁾은 0.1 ml/mg의 용량이 준독성을 나타내고 2.5 ml/kg의 용량에서 혈청이 AST 및 ALT 활성이 48시간 동안 현저히 증가하였는데 저자 등은 0.22ml/kg의 복강내투여가 적당함을 예비 실험적으로 확인하였다.

Silymarin은 lipid peroxide의 강력한 억제효과가 있으며 세포막을 안정화시켜서 각종 간독성 물질에 대하여 억제효과가 있으며 특히 간세포핵에서의 RNA의 생합성 촉진에 의하여 이루어진다고 보고되어 있다.¹⁾ 또 DDB는 CCl₄ 및 galactosamine유발 간독성에 유효함이 입증되었고 특히 유리 리보솜 단백질의 합성을 증가시키는 기전임이 알려져 있다.⁶⁾

본 실험에 있어서 AST의 활성이 silymarin과 DDB의 단일투여시 보다 혼합 투여시에 더 현저한 활성의 저해를 보였고 ALT의 활성에서도 혼합 투여

Table I. The effects of silymarin, DDB and their combined dose on the serum AST and ALT activities in rats intoxicated with CCl₄

Treatment		No. of animals	AST activity		ALT activity	
Intoxication	Drug(mg/kg)		u/ml(M±S.E.)	%	u/ml(M±S.E.)	%
none	-	8	304.24±20.46	-	34.58±7.21	-
CCl ₄	-	8	1188.41±25.63 [#]	100.00	742.70±37.51 [#]	100.00
CCl ₄	Silymarin 150	8	1085.15±30.13*	91.31	573.30±40.75**	77.19
CCl ₄	DDB 3	8	1053.89±26.61**	88.68	401.09±69.00**	54.00
CCl ₄	DDB 10	8	1036.73±30.09**	87.24	318.42±48.44**	42.87
CCl ₄	Silymarin 150 +DDB 3	8	997.89±35.68**	83.97	292.55±37.80**	39.39

[#]: Significantly different from the intact group (#p<0.001). *: Significantly different from the control group (*p<0.05, **p<0.01). Each sample was given p.o. 18 hr and 30 min before, and 6 hr after the administration of CCl₄ (0.22 ml/kg, i.p.).

시에 더욱 현저한 저해를 보였으므로 혼합투여가 간장해의 억제작용을 증강하는 것으로 나타났다.

인용문헌

1. Shriewer, H., Kastrup, W., Wiemann, W. and Rauen, H. M. (1975). The antihepatotoxic effect of silymarin on lipid metabolism in the rat disturbed by phalloidine intoxication. *Arzneim-Forsch.* 25: 188-94.
2. Liu, G. T., Wang, T-T., Bao, T. T., Wei, H. L. and Song, Y. (1979). A comparison of the protective action of biphenyl dimethylene dicarboxylate, trans-stilbene, alcoholic extracts of *Fructus Schizandrae* and *Ganoderma* against experimental liver injury in mice. *Acta Pharm. Sinica* 14: 598-604.
3. 이효석, 김용태, 정현채, 윤용범, 송인성, 김정룡. (1991). 만성활동성 간질환 환자에서 biphenyl dimethylene dicarboxylate의 혈청 alanine amino transferase치 저하효과에 관한 전향적 무작위 선정 대조 연구. *대한내과학회잡지* 40: 172-178.
4. Rao, V. C. and Mehendale, H. M. (1991). Colchicine antimiosis abolishes CCl₄ autoprotection. *Toxicol. Pathol.* 19: 597-606.
5. Reitman, S. and Frankel, S. (1957). A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvic transaminase. *Am. J. Clin. Pathol.* 28: 56-63.
6. Fu, T. and Liu, G. (1992). Protective effects of dimethyl-4, 4'-dimethoxy-5,6,5', 6'-dimethylene dioxybiphenyl-2, 2'-dicarboxylate on damage of isolated rat hepatocytes induced by CCl₄ and D-galactosamine. *Biomed. Environ. Sci.* 5: 185-194.

(1998년 3월 28일 접수)