

# 흰쥐에서 사염화 탄소로 유도된 간독성에 미치는 더위지기 추출물의 영향 - II. 더위지기 추출물의 투여용량이 사염화 탄소 독성에 미치는 효과

권진욱\*, 이규승<sup>1</sup>

국립수의과학검역원, <sup>1</sup>충남대학교 농화학과

## Effects of an Extract from *A. gmelini* Weber on Hepatotoxicity Induced by CCl<sub>4</sub> in Rats - II. Some Dosage Effects of an Extract from *A. gmelini* on Hepatotoxicity Induced by CCl<sub>4</sub> in Rats

Jin-Wook Kwon\* and Kyu-Seung Lee<sup>1</sup>

National Veterinary Research & Quarantine Service Busan Regional Office 620-2, Amnam-dong, Seo-gu, Busan, 620-030, Korea; <sup>1</sup>Department of Agricultural Chemistry, Chungnam National University 220 Gung-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-764, Korea

### ABSTRACT

To investigate effects of *A. gmelini* on the 14-day CCl<sub>4</sub> induced hepatotoxicity, extracts were prepared in 3 ml saline at the dose of 50, 500, 5,000 mg/kg b.w. to administer orally everyday and same concentration (1 : 9, CCl<sub>4</sub> : olive oil v/v) of CCl<sub>4</sub> administered intraperitoneally with 2.5 ml/kg b.w. On the 7th day, hemanalysis showed following recovery values; AST 9.9~64.6%, ALT 36.9~71.9%, ALP 75.3~93.7%, BUN 53.8~59.7%, TBIL 60.4~100.0<%, TCHO 77.7~100.0<%, and TG 60.4~100.0<%. Even if, 14-day CCl<sub>4</sub> induced hepatotoxicity recovery was found to depend on doses of extract, and recovery values of each treatment were AST 13.8~56.4%, ALT 15.7~68.0%, ALP 53.4~84.4%, BUN 76.9~100.0<%, TBIL 60.4~100.0<%, TCHO 82.6~99.3<%, and TG 56.7~99.7%. By histological examination of liver, hydropic degeneration, fatty change, lipid accumulation and necrosis were also recovered.

**Key words** : *A. gmelini* extract, CCl<sub>4</sub> induced hepatotoxicity, lipid peroxidation

### 서 론

사염화탄소(CCl<sub>4</sub>)는 실험적 간손상을 일으키는 대표적인 화학물질이지만 간 독성유발의 메커니즘이 완전하게 밝혀져 있지 않다. Cheeseman

등(Cheeseman *et al.*, 1985)이 사염화탄소가 체내 대사과정에서 carbon-chlorine 결합이 분열되어 ·CCl<sub>3</sub> 라디칼(trichloromethyl radical)을 생성한다는 것을 발표한 이래 Coleman 등(Coleman *et al.*, 1988)이 사염화탄소에 의한 간 독성은 대사 중간물질에 의한 것이라고 보고하였다. 즉, 사염화탄소는 활면소포체(smooth endoplasmic reticulum)의 NADPH-oxygenase에 의해 ·CCl<sub>3</sub>와 같은 자유라

\* To whom correspondence should be addressed.

Tel: 051-603-0650, E-mail: jinwook@nvrqs.go.kr

디칼로 산화되어 간장 마이크로솜(microsome)의 막단백 thiol기와 강하게 결합하여 막의 지질과산화 촉진함으로써 간에서의 단백질합성억제, glycogen 및 ATP량의 감소, 지질 함량 증대와 막투과성 변화에 의한 혈중 AST, ALT, LDH활성 증가를 일으키고 조직학적으로는 간세포의 지방변성, 괴사 및 섬유화 등을 일으키는 것으로 알려져 있다(Recknagel *et al.*, 1973; Comporti, 1985; Recknagel, 1983; Timbrell, 1993). 한편, 사염화탄소로 유도된 몇몇 간 독성 모델에 있어서 간 독성 발현은 산소 분압이 낮은 중심정맥부위에서는 주로 지방변성을 유도하며, 산소분압이 높은 문정맥 부위에서는 cytochrome P450에 의해 대사된  $\cdot\text{CCl}_3$  유리기가 빠른 속도로 반응성이 높은  $\text{Cl}_3\text{CO}_2\cdot$  라디칼(trichloromethylperoxy radical)로 전환되어 직접세포막을 공격하는 것으로 알려져 있고(Fig. 1) (Forni *et al.*, 1983; Burk *et al.*, 1984; Badr *et al.*, 1986, Ganey *et al.*, 1988; Badr *et al.*, 1989; Hodgson *et al.*, 1997) 사염화 탄소의 대사산물을 ESR (electron spin resonance spectroscopy) 연구를 통해 최종대사산물이  $\text{CO}_2$ 와 superoxide 자유라디칼( $\cdot\text{O}_2^-$ )임이 보고된 바 있다(Connor *et al.*, 1986). 전보의 연구 결과 사염화탄소 독성유발 심화수준에 따른 더위지기 메탄올추출물의 회복효과가 重症의 농도라 판단되는 사염화탄소 농도 5:5 ( $\text{CCl}_4$ : olive oil, v/v)의 수준에서도 충분히 인정되었다, 따라서 본 연구는 전보의 연구 결과를 바탕으로 더위지기 추출물 농도에 따른 효과를 명확하게 조사코자 하였는데, 전보의 연구 결과 2주간 사염화탄소 1:9 ( $\text{CCl}_4$ : olive oil, v/v)의 독성의 유발정도도 혈액생화학적으로나 조직학적으로 충분히 심화된 수준이라 판단되어 본 실험에서는 사염화탄소의 투여농도를

1:9 ( $\text{CCl}_4$ : olive oil, v/v)로 동일하게 처리하고 더위지기 메탄올 추출물을 50, 500, 5,000 mg/kg b.w.로 용량을 달리하였을 경우의 회복 효과를 조사하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 실험식물 및 추출물의 조제

*A. gmelini*는 1996년 7월과 8월에 대전시 대덕구 신탄진 갑천 주변에서 각각 채취한 것을 1주간 음지풍건하여 실험에 이용하였으며, *A. gmelini* 일정한량을 methanol로 3시간씩 2회 환류 추출(수율 23%)하였으며, 추출물의 균질성 및 안정성을 위하여 대량 추출 후 건조하여 초저온냉동고에 분취 보관하며 동물실험에 사용하였다.

### 2. 실험동물

실험동물은 4주령의 Spraque-Dawley계 흰쥐 수컷을 삼육실험동물육종연구소(주)에서 구입하여, 충남대학교 수의과대학 수의약리학 교실의 온도( $20 \pm 2^\circ\text{C}$ )와 광주기(6~18시)가 자동으로 조절되는 동물사육장에서 1주간 순화시킨 후 사용하였으며 사육기간 중 물과 먹이는 제한없이 공급하였고, 먹이는 삼양유지사료(주)의 고품사료를 이용하였다.

### 3. 시약

분획 조제 및 동물투여에 이용된 용매는 B & J의 HPLC용 용매를, olive oil은 Sigma 사의 특급 시약을, 혈청 중 각종 효소분석에는 아산제약(주)

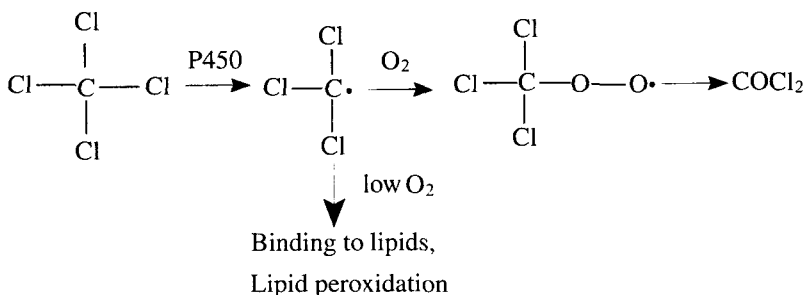


Fig. 1. Metabolism of carbon tetrachloride and formation of reactive metabolites (Hodgson *et al.*, 1997).

**Table 1.** Experimental scheme for the recovery effect of different doses of *A. gmelini* Weber on the CCl<sub>4</sub> induced hepatotoxicity in rats

Day Treatment	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Normal							sacrifice								
Vehicle (1:9)*	olive oil	olive oil	olive oil	olive oil	olive oil	olive oil	olive oil sacrifice	olive oil	olive oil	olive oil	olive oil	olive oil	olive oil	sacrifice	
A. Extract 50 mg/kg b.w.	A.E. →							A.E. →							
A. Extract 500 mg/kg b.w.															
A. Extract 5,000 mg/kg b.w.															
CCl <sub>4</sub> (1:9)	CCl <sub>4</sub>	CCl <sub>4</sub>	CCl <sub>4</sub>	CCl <sub>4</sub>	CCl <sub>4</sub>	CCl <sub>4</sub>	CCl <sub>4</sub> & sacrifice	CCl <sub>4</sub>	CCl <sub>4</sub>	CCl <sub>4</sub>	CCl <sub>4</sub>	CCl <sub>4</sub>	CCl <sub>4</sub>		
CCl <sub>4</sub> (1:9)+ A. Extract 50 mg/kg b.w.							A.E + CCl <sub>4</sub> sacrifice	A.E.	A.E. + CCl <sub>4</sub>	A.E.	A.E. + CCl <sub>4</sub>	A.E.	A.E. + CCl <sub>4</sub>		
CCl <sub>4</sub> (1:9)+ A. Extract 500 mg/kg b.w.	A.E. + CCl <sub>4</sub>	A.E.	A.E. + CCl <sub>4</sub>	A.E.	A.E. + CCl <sub>4</sub>	A.E.		A.E.	A.E. + CCl <sub>4</sub>	A.E.	A.E. + CCl <sub>4</sub>	A.E.	A.E. + CCl <sub>4</sub>		
CCl <sub>4</sub> (1:9)+ A. Extract 5,000 mg/kg b.w.															

\* : Mixing ratio (v/v) of CCl<sub>4</sub> and olive oil are indicated in the parenthesis.

\*\* : Extracts were prepared in 3 ml saline at the dose of 50, 500, 5,000 mg/kg b.w. to administer orally everyday. Same concentration of CCl<sub>4</sub> administered intraperitoneally with 2.5 ml/kg b.w. When CCl<sub>4</sub> and A. Extract were administered on the same day, A. Extract were administered 1 hour later than CCl<sub>4</sub> treatment.

의 kit시약을 사용하였다.

**4. 동물실험**

각 실험군은 동일 주령이며 체중의 차이가 적은 동물로 최종 실험단계 마다 10마리씩이 되게 선정하였으며, 전보의 사염화탄소 독성유발 심화수준에 대한 *A. gmelini* Weber 추출물의 회복효과 실험 결과를 바탕으로 사염화탄소 독성 유발농도를 사염화탄소(1:9 v/v, CCl<sub>4</sub>:olive oil)로 고정하고 14일 동안 실험을 수행하였다. Table 1과 같이 사염화탄소(1:9 v/v, CCl<sub>4</sub>:olive oil)는 2.5 ml/kg b.w.를 1일 간격으로 복강 투여하였으며, 더위지기 추출물은 각각 50, 500, 5,000 mg/kg b.w.를 3 ml의 용량이 되게 생리적식염수에 녹여 경구 투여하였고, 사염화탄소 병용 투여시는 사염화탄소 투여 1시간 후에 더위지기 추출물을 투여하여 14일

동안 실험하였다.

**5. 혈액 채취 및 혈액생화학적 검사(Benedetto and Slater, 1987)**

실험에 이용된 흰쥐는 마취제를 사용하지 않고 심장으로부터 직접 채혈하였으며, 혈액생화학적 검사는 채혈 후 40분 이내에 3,000 rpm으로 10분간 원심분리를 실시한 후 분리된 혈청은 저온냉동고(-80°C)에 보관하여 혈액자동분석장치를 이용하여 측정하였다. 혈액생화학적 검사의 방법과 단위는 Table 2와 같다.

**6. 간장의 조직 병리학적 변화(강호석 외, 1993)**

실험에 이용된 흰쥐 간장의 조직병변을 관찰하기 위하여 간을 적출한 후 즉시 일부를 채취하고 약 10%의 중성 formalin에 고정한 후 간 조직을

**Table 2.** Methods of serum chemistry

Items	Full name	Units	Methods
AST	Aspartate aminotransferase	IU/L	UV rate
ALT	Alanine aminotransferase	IU/L	UV rate
ALP	Alkaline phosphatase	IU/L	P-Npp
BUN	Blood urea nitrogen	mg/dl	Urease-UV
TCHO	Total cholesterol	mg/dl	Enzyme
TG	Triglyceride	mg/dl	GPO enzyme
TBIL	Total bilirubin	mg/dl	Jendrassic -Cleghom

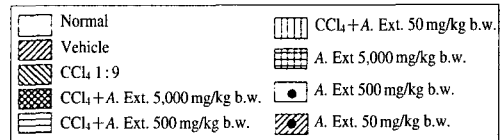
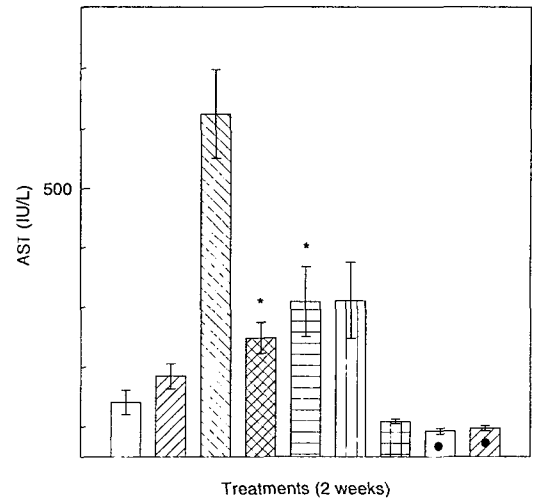
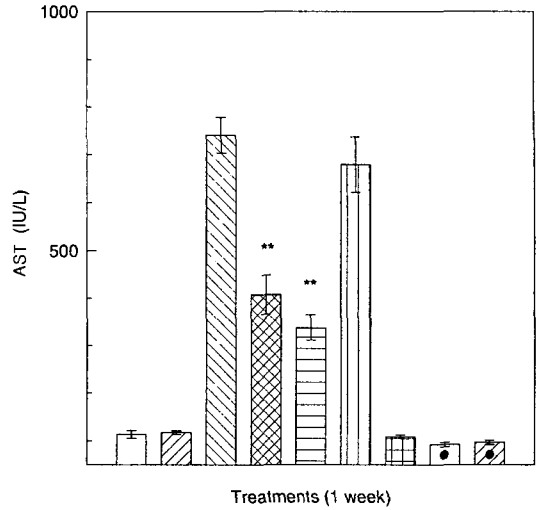
3 mm 정도의 두께로 트리밍하여 파라핀 절편을 만들고, 미세박편 slide를 제조한 후 hematoxylin-eosin 염색을 하여 광학현미경(100×)으로 병리조직학적인 변화를 관찰하였다.

**결과 및 고찰**

**1. 혈액 생화학적 검사 및 병리조직학적 검사를 통한 추출물의 효과**

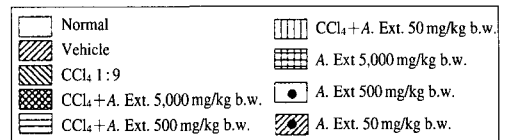
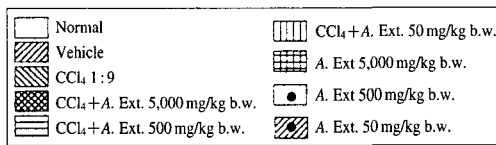
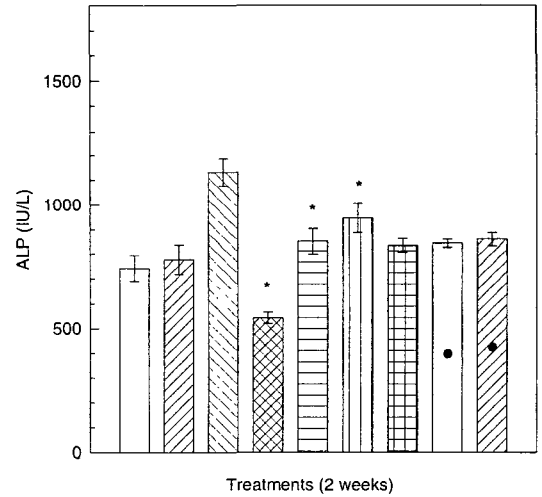
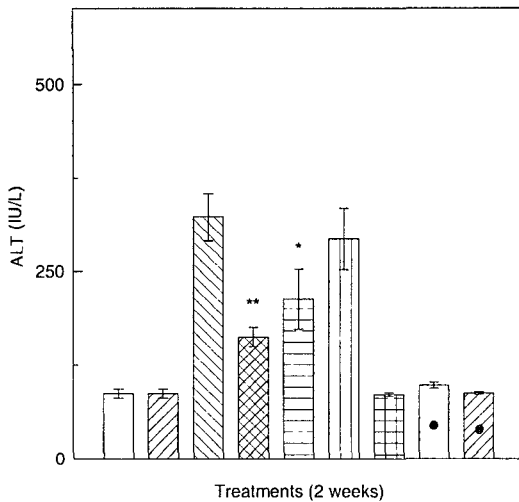
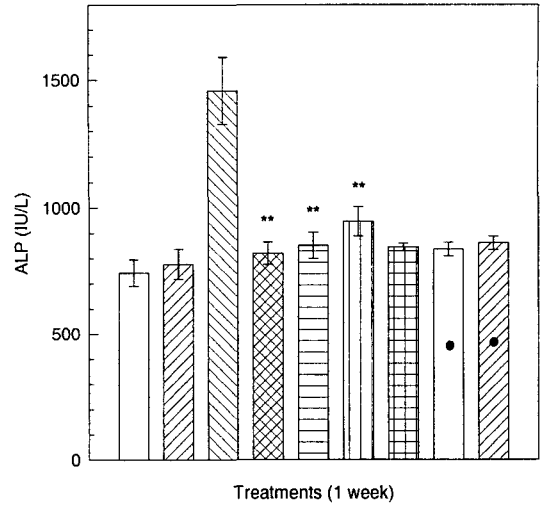
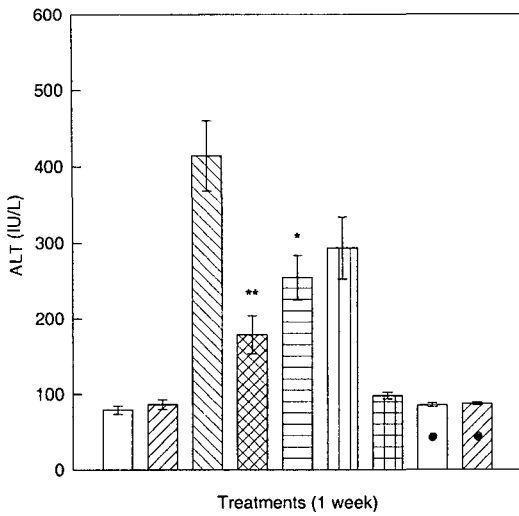
더위지기 추출물 농도가 사염화탄소로 유도된 독성에 미치는 영향을 조사코자 Table 1의 처리 방법에 따라 사염화탄소의 투여농도를 1:9(CCl<sub>4</sub>: olive oil, v/v)로 동일하게 처리하고 더위지기 메탄을 추출물을 50, 500, 5,000 mg/kg b.w.로 용량을 달리 하였을 경우의 회복 효과를 조사하였다. 각 처리군에 대한 혈액생화학적인 조사결과를 Figs. 2-8에 나타내었으며, 이들의 결과를 토대로 더위지기 추출물의 투여 농도에 따른 회복효과를 recovery value로 나타내어 Table 3, 4에 요약하였다.

실험 결과 동일농도와 동일기간, 동일주령의 흰 쥐였음에도 불구하고 전보의 결과와 비교시 사염화탄소 1:9의 투여군에서 AST와 ALT는 1.5배 정도의 차이를 나타내어 독성의 정도가 낮게 유발되었으나, AST, ALT를 제외한 혈액생화학 조사 항목 모두 사염화탄소 독성유발 심화수준에 대한 더위지기 메탄을 추출물의 회복효과 실험과 유사한 수치를 나타내었고, 2주차의 경우는 독성의 유발 수준이 모든 항목에서 동일한 수준으로 확인되었다. 동일 농도(CCl<sub>4</sub>: olive oil = 1:9, v/v)의 사염화탄소 독성에 대한 각각의 혈액생화학적 효소 활성치 및 함량에 대한 회복효과는 모든 항목에



**Fig. 2.** Effect of the 1 and 2-week administration of *A. gmelini* extract on the CCl<sub>4</sub>-induced elevation of serum AST activities in rats. Each bar presents the mean AST activity ± S.E. of eight animals. \*p < 0.05, \*\*p < 0.01 vs each CCl<sub>4</sub> groups.

대해 용량의존적인 결과를 나타내지는 않았다. 1주차의 경우에는 ALT, triglyceride를 제외한 항목에서는 더위지기 500 mg/kg b.w. 투여군이 5,000

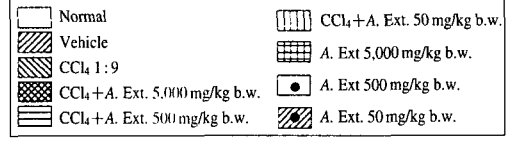
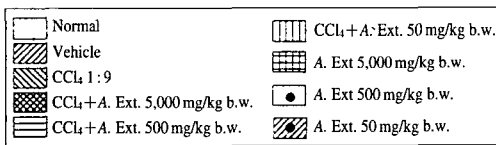
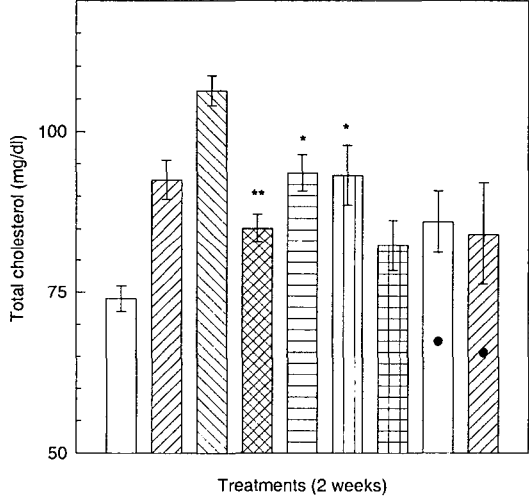
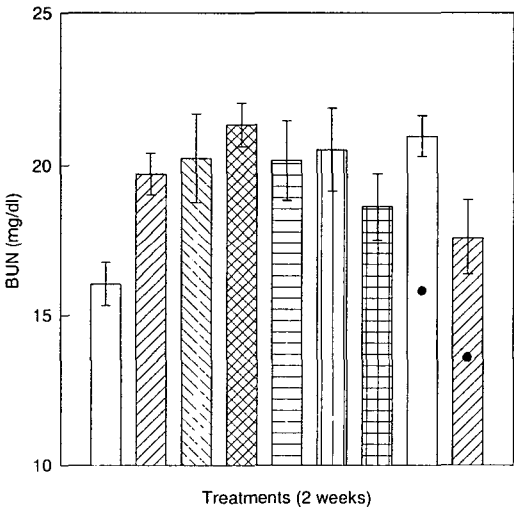
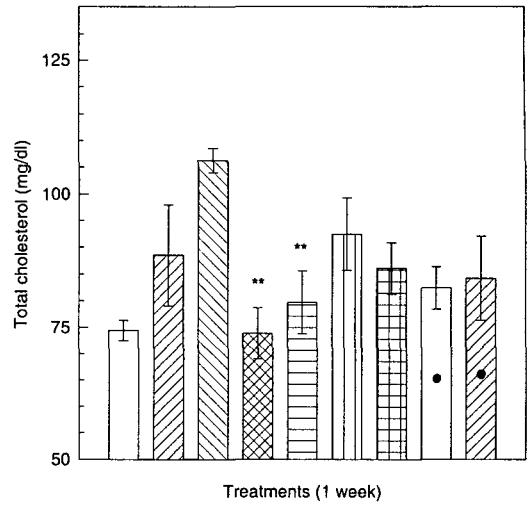
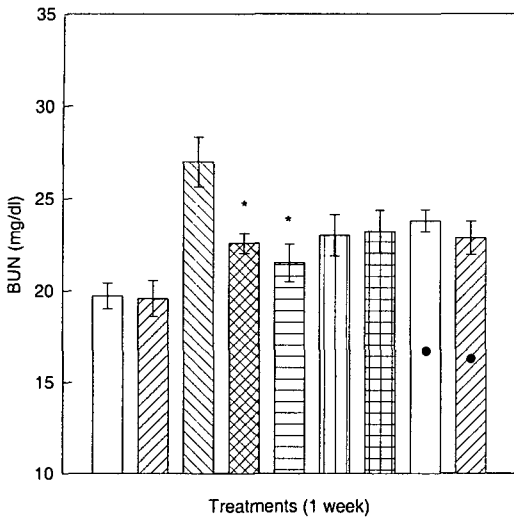


**Fig. 3.** Effect of the 1 and 2-week administration of *A. gmelini* extract on the CCl<sub>4</sub>-induced elevation of serum ALT activities in rats. Each bar presents the mean ALT activity ± S.E. of eight animals. \*p < 0.05, \*\*p < 0.01 vs each CCl<sub>4</sub> groups.

**Fig. 4.** Effect of the 1 and 2-week administration of *A. gmelini* extract on the CCl<sub>4</sub>-induced elevation of serum ALP activities in rats. Each bar presents the mean ALP activity ± S.E. of eight animals. \*p < 0.05, \*\*p < 0.01 vs each CCl<sub>4</sub> groups.

mg/kg b.w. 투여군에 비해 다소 우수한 회복효과를 나타내 주고 있었으나, 2주차의 경우에는 이와는 달리 용량의존적인 회복을 관찰할 수 있었

다. 그러나 Figs. 2-8, Table 3-4의 결과에서 알 수 있듯이 사염화탄소로 유도된 간독성이 더위지기 추출물의 투여 용량 5,000과 500 mg/kg b.w. 투여

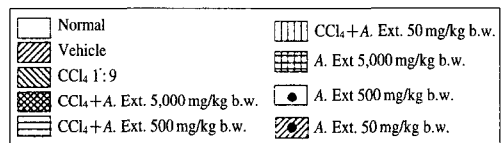
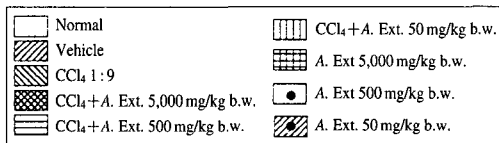
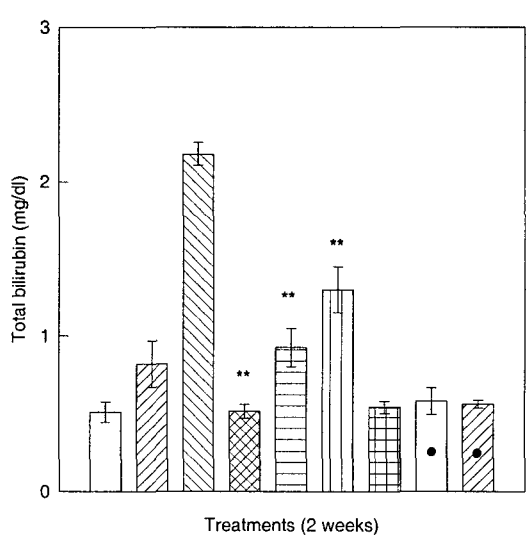
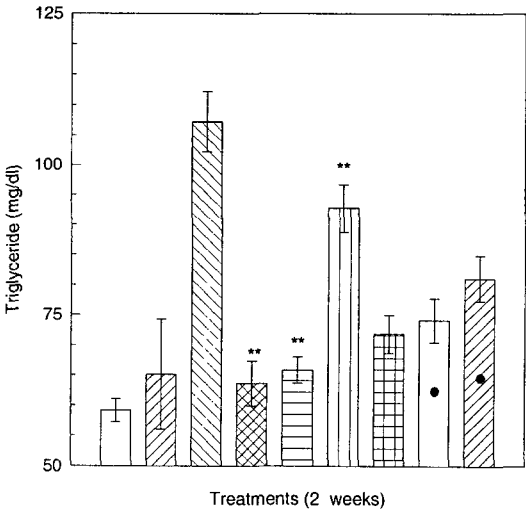
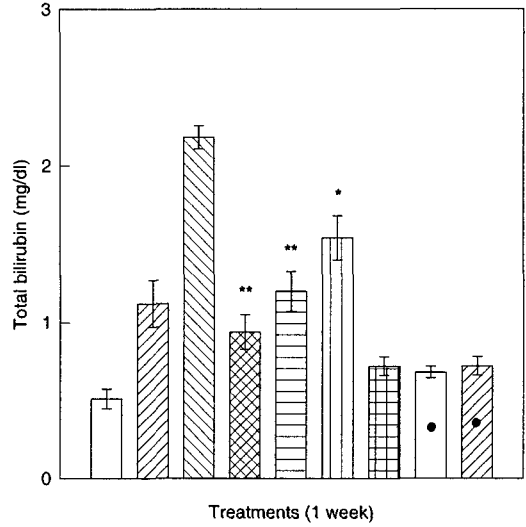
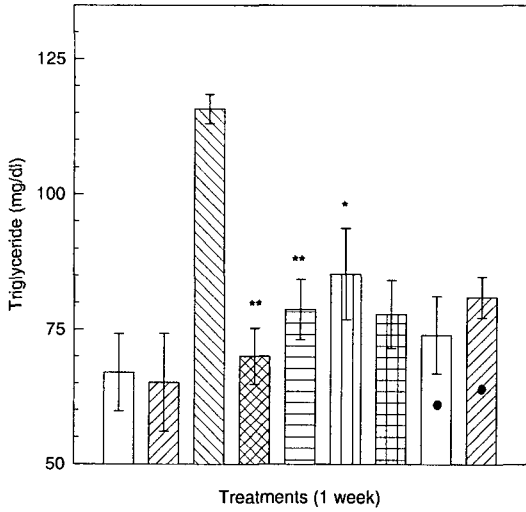


**Fig. 5.** Effect of the 1-week administration of *A. gmelini* extract on the CCl<sub>4</sub>-induced elevation of serum BUN contents in rats. Each bar presents the mean BUN contents ± S.E. of eight animals. \*p < 0.05, \*\*p < 0.01 vs each CCl<sub>4</sub> groups.

**Fig. 6.** Effect of the 1 and 2-week administration of *A. gmelini* extract on the CCl<sub>4</sub>-induced elevation of serum TCHO contents in rats. Each bar presents the mean TCHO content ± S.E. of eight animals. \*p < 0.05, \*\*p < 0.01 vs each CCl<sub>4</sub> groups.

에서 유의성있는 AST, ALT, ALP, BUN, TCHO, TG, TBIL의 감소를 하였다는 사실은 사염화탄소를 2주 투여하여 유발된 간독성임에도 더위지기

는 뚜렷한 개선효과를 가지고 있음을 인정할 수 있었다. 간 조직 병리검사의 결과(Photo 1-4)를 통해서



**Fig. 7.** Effect of the 1 and 2-week administration of *A. gmelini* extract on the CCl<sub>4</sub>-induced elevation of serum triglyceride contents in rats. Each bar presents the mean triglyceride content  $\pm$  S.E. of eight animals. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  vs each CCl<sub>4</sub> groups.

**Fig. 8.** Effect of the 1 and 2-week administration of *A. gmelini* extract on the CCl<sub>4</sub>-induced elevation of serum TBIL contents in rats. Each bar presents the mean TBIL content  $\pm$  S.E. of eight animals. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  vs each CCl<sub>4</sub> groups.

도 더위지기 추출물의 간독성 회복효과를 확인할 수 있었는데, 사염화탄소 단독투여군에 비해 더위지기 추출물의 투여군이 병리조직학적으로도 용

량 의존적으로 회복되는 것이 확인되었다. 화학물질에 의해 유발된 간 손상의 형태(종류)

**Table 3.** Recovery value for different doses of *A. gmelini* on the 1-week CCl<sub>4</sub> induced hepatotoxicity (Unit: %)

	AST	ALT	ALP	BUN	TCHO	TG	TBIL
CCl <sub>4</sub> (1:9)* + A. Extract** 5,000 mg/kg b.w.	53.52	71.86	93.72	59.72	100<	90.30	100<
CCl <sub>4</sub> (1:9)* + A. Extract** 500 mg/kg b.w.	64.64	48.83	89.21	74.05	100<	73.12	92.45
CCl <sub>4</sub> (1:9)* + A. Extract** 50 mg/kg b.w.	9.89	36.90	75.27	53.78	77.70	60.24	60.37

\* : Mixing ratio (v/v) of CCl<sub>4</sub> and olive oil are indicated in the parenthesis.

\*\* : Extracts were prepared in 3 ml saline at the dose of 50, 500, 5,000 mg/kg b.w. to administer orally everyday. Same concentration of CCl<sub>4</sub> administered intraperitoneally with 2.5 ml/kg b.w. When CCl<sub>4</sub> and A. Extract were administrated on the same day, A. Extract were administered 1 hour later than CCl<sub>4</sub> treatment.

**Table 4.** Recovery value for different doses of *A. gmelini* on the 2-week CCl<sub>4</sub> induced hepatotoxicity (Unit: %)

	AST	ALT	ALP	BUN	TCHO	TG	TBIL
CCl <sub>4</sub> (1:9)* + A. Extract ** 5,000 mg/kg b.w.	56.38	68.04	84.43	100<	99.27	99.69	100<
CCl <sub>4</sub> (1:9)* + A. Extract** 500 mg/kg b.w.	39.98	29.01	78.47	80.17	85.13	91.80	87.55
CCl <sub>4</sub> (1:9)* + A. Extract** 50 mg/kg b.w.	13.79	15.71	53.44	76.85	82.56	56.72	60.37

\* : Mixing ratio (v/v) of CCl<sub>4</sub> and olive oil are indicated in the parenthesis.

\*\* : Extracts were prepared in 3 ml saline at the dose of 50, 500, 5,000 mg/kg b.w. to administer orally everyday. Same concentration of CCl<sub>4</sub> administered intraperitoneally with 2.5 ml/kg b.w. When CCl<sub>4</sub> and A. Extract were administrated on the same day, A. Extract were administered 1 hour later than CCl<sub>4</sub> treatment.

및 간 손상을 일으키는 화학물질에 대한 분류방법은 다양하다. 형태학적으로도 화학물질 유발 간 손상은 여러가지로 나타날 수 있는데 급성효과는 지방의 축적 (steatosis)과 퇴화과정 (degenerative process)에서 일어나는 세포의 괴사가 있으며, 괴사과정은 격리된 실질세포소군 또는 일련의 세포군 (예: 소엽중앙, 중엽 혹은 문맥주변의 세포군)과, 실제로 간엽안의 모든 세포에서도 나타날 수도 있다고 보고되어 있다 (Philips *et al.*, 1986). 간의 급성손상은 괴사와 지방 축적을 수반하는데 이 과정 중 국지적인 지방의 축적이 일반적인 현상이지만 경우에 따라서는 간 전체로 확산될 수도 있다. 이와 같은 현상만이 간 손상을 의미하는 것은 아니며, 황달의 원인인 담즙과 bilirubin의 분비 감소와 중지도 간 손상의 지표로 알려져 있다

(Plaa *et al.*, 1976; Zimmerman, 1978; Oelberg *et al.*, 1986). 특히, 사염화탄소는 간세포의 막투과성을 변화시키는데, 이로 인해 혈장내 aminotransferase, lactic acid dehydrogenase 등의 효소활성이 증가되며, ALT의 활성도는 사염화탄소와 같은 간 독성 물질들이 체내로 들어가면 24시간 이내에 상승되며, 상승률은 간세포의 괴사와 밀접한 상관관계가 있다고 알려져 있다. 한편, Plaa (Plaa, 1968; Plaa *et al.*, 1976)는 담관결찰과 사염화탄소의 투여 (1 ml/kg, P.O.)에 따라 ALP의 활성이 각각 약 6.3배, 1.7배 이상 증가하였으며, bilirubin의 경우 약 19배와 2배 이상으로 증가함을 확인하였는데, 이런 이유로 ALP 활성과 bilirubin의 양은 폐색질환의 검출에 주요 임상적 지표로 이용되고 있다. 혈장내 BUN은 위장관에서 흡수된 amino acid의 분해



에 의한 암모니아가 주 source로서 인간의 경우 혈압강하, 탈수, 쇼크에 의해 변화하는 것으로 알려져 있으며, acetoaminophen, 제산제, amyl nitrate, 비소, 카드뮴, 사염화탄소 등의 노출에 의해 증가하는 것으로 알려져 있다(Duncan and Prasse, 1986).

이상의 연구결과 사염화탄소로 유도된 간 독성의 경우 1주에 비해 2주간의 연속적인 유발이 흰 쥐 혈청내 AST, ALT, ALP, TCHO, TG, TBIL, BUN을 증가시켰으며, 더위지기 추출물의 투여에 의해 비록 정상군에 비해 각각의 효소치와 성분 함량은 높지만 회복됨을 확인할 수 있었고 특히, 더위지기의 투여용량에 따른 치료효과에서 500 mg/kg b.w의 수준에서도 치료효과를 충분히 인정할 수 있었다. 아울러 ALP와 bilirubin의 감소는 더위지기의 이담작용을 뚜렷하게 나타내어 주는 것으로 이를 통해 더위지기 추출물이 bilirubin의 생성 및 컨쥬게이션(conjugation)을 포함한 대사에도 영향을 미칠것으로 생각된다.

특히, 간 장애 유발군에 더위지기를 투여한 각각의 실험군이 정상수준에 비해 혈청내 효소활성과 triglyceride나 TCHO, BUN, TBIL이 다소 높은 것은 14일간 격일의 사염화탄소투여를 통해 독성 유발의 수준이 매우 높은 데 기인하는 것으로 판단된다. 따라서 본 실험에 이용된 가장 낮은 유발 농도인 1:9 (v/v, CCl<sub>4</sub>: olive oil, 2.5 ml/kg. b.w. P.O and I.P.) 수준보다 더 낮은 농도로 장기간의 투여에 의한 실험이 행해질 경우, 더위지기의 간독성 회복효과가 좀 더 명확하게 조사될 수 있을 것이라 생각된다. 그러나, 장기간 약제의 강제 투여에 따른 실험동물의 스트레스와 이에 따른 개체간의 차이와 같은 실험상의 문제점을 고려한다면 실제 2주 이상의 실험은 실험동물과 실험자 모두에게 합리적인 방법은 아닐 것이라 판단된다.

## 결 론

더위지기 추출물의 투여농도에 따른 회복효과를 조사하기 위해 사염화탄소 농도를 1:9 (CCl<sub>4</sub>: olive oil, v/v)로 2주간 투여하고, 추출물을 50, 500, 5,000 mg/kg b.w.로 매일 투여하였다. 실험 7일차에 AST는 9.89~64.64%, ALT 36.90~71.86%, ALP 75.27~93.72%, BUN 53.78~59.72%, TBIL은

60.37~100<%의 회복을 나타냈고, TCHO는 77.70~100<%, TG는 60.37~100<%의 회복을 나타냈다. 실험 2주차 AST는 13.79~56.38%, ALT 15.71~68.04%, ALP 53.44~84.43%, BUN 76.85~100<%, TBIL은 60.37~100<%의 회복효과를 나타냈으며, TCHO는 82.56~99.27%, TG는 56.72~99.69%의 회복을 나타내어 2주간의 연속적인 사염화탄소 투여에도 불구하고 추출물의 회복효과가 인정되었다. 2주차에 희생된 rat의 간 조직 병리 검사 결과 사염화탄소의 투여에 따른 수포성 변성과 지방변성 그리고 괴사는 더위지기 추출물에 의해 농도 의존적으로 회복되었다.

## 참 고 문 헌

- 강호석외 15인 공저. 조직학, 고문사, 1993; 서울.
- Badr MZ, Belinsky SA, Kauffman FC and Thurman RG. Mechanism of hepatotoxicity to peripotal regions of the liver lobule due to allyl alcohol; Role of oxygen and lipid peroxidation, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1993; 238(3): 1138-1142.
- Badr MZ, Ganey PE, Yoshihara H, Kauffman FC and Thurman RG. Hepatotoxicity of menadione predominates in oxygen-rich zone of liver lobule, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1989; 248(3): 1317-1322.
- Benedetto C and Slater TF. Tissue Sampling and Preparation, in *Prostaglanins and Related Substance*, IRL Press, 1987; 29, Oxford, Washington DC.
- Burk RF, Lane JM and Patel K. Relationship of oxygen and glutathion in protection against CCl<sub>4</sub> induced hepatic microsomal lipid peroxidation and covalent binding in the rat., *J. Clin. Invest.*, 1984; 74: 1996-2001.
- Cheeseman KH, Albano EF, Tomai A *et al.* Biochemical studies on the metabolic activation of halogenated alkanes, *Environ Health Perspect*, 1985; 64: 85-101.
- Coleman JB, Condie LW, Lamb RG. The role of CCl<sub>4</sub> bio-transformation in the activation of hepatocyte phospholipase C *in vivo* and *in vitro*, *Toxicol Appl Pharmacol*, 1988; 95: 208-219.
- Comporti M. Biology of Disease: Lipid peroxidation and cellular damage in toxic liver injury, *Lab Invest*, 1985; 53(6): 599-623.
- Connor HD, Thurman RG, Galizi MD and Mason RP. The formation of novel free radical metabolite from CCl<sub>4</sub> in the perfused rat liver and *in vivo* *J. Biol. Chem.* 1986; 261(10): 4542-4548.

- Duncan JR and Prasse KW. *Verterinary Clinical Medicine-Clinical Pathology*, 1986; 2nd ed., 1-285. Iowa State University Press, Ames, IA.
- Forni IG, Packer JE, Salter TF and Wilson RL. Reaction of the trichloromethyl and halothane-derived peroxy radicals with unsaturated fatty acids, *Chem. Biol. Interact.*, 1983; 45 : 171-177.
- Ganey PE, Kauffman FC and Thurman RG. Oxygen dependent hepatotoxicity due to doxorubicin, *Mol. Pharmacol.*, 1988; 134 : 695-701.
- Hodgson E and PE Levi A *Textbook of Modern Toxicology* (2nd ed), Appleton & Lange, 1997; 203-205, East Norwalk, Conneticut, USA.
- Oelberg DG and Lester R. Cellular mechanisms of cholestasis, *Annu. Rev. Med.*, 1986; 37 : 297-317.
- Philips MJ, Poucell S and Oda M. Mechanisms of cholestasis, *Lab. Invest.*, 1986; 54 : 593-608.
- Plaa GL. Evaluation of liver function methodology. In *Selected Pharmacology Testing Methods, Medical Research Series, Vol.III*, edited by A. Burger, 1968; 255-288, Marcel Dekker, New York.
- Plaa GL and Priestly BG. Intrahepatic cholestasis induced by drugs and chemicals, *Pharmacol. Rev.*, 1976; 28 : 207-273.
- Recknagel RO, Glende EA. Carbon tetrachloride hepatotoxicity: an example of lethal cleavage, *CRC Crit Rev Toxicol*, 1973; 2 : 263-297.
- Recknagel RO. A new direction in the study of carbon tetrachloride hepatotoxicity, *Life Science*, 1983; 33(5) : 401-408.
- Timbrell JA. Biotransformation of Xenobiotics, In: Ballantyne, B., Marrs, T., Tuner, P. ed., *General & Applied Toxicology*, 1993; Vol 1. Wimbledon: M Stockton Press, 112.
- Zimmerman HJ. *Hepatotoxicity*, Appleton-Century-Crofts, 1978; 198, New York.

### Legends for Photos

- Photo 1.** Microphotograph of the rat liver treated with 2.5 ml/kg b.w of CCl<sub>4</sub> 1 : 9 (v/v, CCl<sub>4</sub> : olive oil, i.p.) for 2 weeks. Hematoxylin-eosin stain; × 100: Hydropic degeneration, fatty change, lipid accumulation and necrosis are demonstrated.
- Photo 2.** Microphotograph of the rat liver treated with 2.5 ml/kg b.w of CCl<sub>4</sub> 1 : 9 (v/v, CCl<sub>4</sub> : olive oil, i.p.)+5,000 mg/kg b.w. extract of *A. gmelini* (p.o.) for 2 weeks. Hematoxylin-eosin stain; × 100: Necrosis and inflammatory cell infiltration are demonstrated.
- Photo 3.** Microphotograph of the rat liver treated with 2.5 ml/kg b.w of CCl<sub>4</sub> 1 : 9 (v/v, CCl<sub>4</sub> : olive oil, i.p.)+500 mg/kg b.w. extract of *A. gmelini* (p.o) for 2 weeks. Hematoxylin-eosin stain; × 100: Hydropic degeneration, fatty change, lipid accumulation and necrosis are demonstrated.
- Photo 4.** Microphotograph of the rat liver treated with 2.5 ml/kg b.w of CCl<sub>4</sub> 1 : 9 (v/v, CCl<sub>4</sub> : olive oil, i.p.)+50 mg/kg b.w. extract of *A. gmelini* (p.o) for 2 weeks. Hematoxylin-eosin stain; × 100: hydropic degeneration, fatty change, and necrosis are demonstrated.

