

랫드에서 한방 혼합 추출물이 Ethanol의 약물동태학적 거동에 미치는 영향

전태원¹ · 이은실¹ · 이영선¹ · 한옥경¹ · 김현영³ · 김광중² · 김효정^{1,2*}

1: (재)경북테크노파크 경산대학교 한방생명자원특화센터 효능검증원, 2: 경산대학교 한의과대학, 3: (주)사이클로젠

Effect of Mixed Extract for Elimination of Hangover on Ethanol Pharmacokinetics in Rats

Tae Won Jeon¹, Eun Sil Lee¹, Young Sun Lee¹, Ok Kyung Han¹,
Hyun Young Kim³, Kwang Joong Kim², Hyo Jung Kim^{1,2*}

1: Efficacy and Safety Research Center for Traditional Oriental Medicines, Life Resources Center of Oriental Medicine, Kyungsan University, Kyongbuk Technopark, 2: College of Oriental Medicine, Kyungsan University, 3: CycloGen Co., LTD., Seoul

To investigate an efficacy of mixed extract with *Ginseng radix*, *Puerariae lobata*, *Puerariae radix*, *Rubi pructus*, *Corni pructus*, *Hoelen*, Dried orange peel and *Parvum cornus cervi* etc., on the hangover elimination, 12 hr-fasted male Sprague-Dawley rats weighing 150-200 g were given mixed extract (5 mL/kg, p.o.) and administered ethanol at a dose of 3 g/kg bw (25% in distilled water) orally 30 min postdosing. Blood was collected from caudal artery at 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, and 12hr and then the animals were sacrificed at 24hr after the ethanol treatment. In these experiments, liver function indices, such as alanine aminotransferase and alkaline phosphatase activities, showed unaltered results in all treated groups compared with the normal group. The pharmacokinetics of ethanol after oral administration of mixed extract were also evaluated. From 0 min to 12hr, the administration of mixed extract showed 14% reduction of the area under the serum concentrations-versus-time curves (AUC) compared with the control group. The activities of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase measured at 24hr postdosing were also not altered by the administration of mixed extract compared with the control group. These studies demonstrate that oral administration of mixed extract, prepared by traditional prescription, decreases the ethanol concentration in serum and reduces AUC, suggesting that the mixed extract is effective for elimination of ethanol-induced hangover.

Key words : Hangover, ethanol, AUC, pharmacokinetics, alcohol dehydrogenase, aldehyde dehydrogenase

서 론

우리나라에서는 1980년대 이후 경제성장과 함께 알콜의 소비량이 급격히 증가하였다¹⁾. 조세 징수 통계에 의하면 1993년도 부터 매년 약 17%씩 주세 납부율이 증가하여 1996년도에는 약 52%의 증가를 가져왔으며²⁾, 1996년 우리나라의 성인 1인당 1일 평균 알콜 섭취량이 맥주로 6병이라는 보고³⁾도 있었다. 이러한 음주문화의 결과로서 음주 후에 나타나는 메스꺼움, 구토, 현기증, 갈증, 두통 및 근육통 등의 숙취증상⁴⁾은 에탄올 자체의 독성

으로 나타날 수 있을 뿐만 아니라 체내에서 대사과정 중 생성된 acetaldehyde에 의한 수도 있으며⁵⁾ 이들 물질은 간을 포함한 인체에 유해한 영향을 미치는 것으로 알려져 있으므로⁶⁾ 이를 감소시킬 수 있는 의약품 개발의 필요성이 대두되었다. 지금까지 몇몇 합성의약품이 개발되었으나 이들 자체의 독성이나 부작용이 강하게 나타남으로 부작용이 적은 천연물을 이용한 약품이나 음료수의 개발에 많은 관심이 모아지고 있다⁷⁻⁹⁾. 한의학적 관점에서 술과 숙취증상에 대해 요약하면 다음과 같다. 黃帝內經¹⁰⁾에 이르기를 술이 위에 들어가면 絡脈은 가득 차고 經脈이 虛해진다. 脾는 胃를 위하여 그 津液 (생리적 체액)을 運行하는 것을 主宰하는 것인데 陰氣가 虛하면 陽氣가 들어가고 陽氣가 들어가면 胃가 和하지 않고 胃가 化하지 않으면 精氣가 渴하고 四肢를 營

* 교신저자 : 김효정, 대구시 수성구 상동 706-060, 경산대학교 한의과대학

E-mail : hyokimm@yahoo.co.kr Tel : 053-770-2299, 2253

· 접수: 2002/04/09 · 수정: 2002/05/24 · 채택 : 2002/06/04

衛못한다. 醫方類聚¹¹⁾에 따르면 “술을 大飲하면 氣逆한다. 술이 란 것은 五穀의 津液이요 米麴의 華英이니 비록 사람을 補益하나 또한 損人하는 것은 어찌 그런가 하면 大熱과 大毒이 있어서 大寒에 물이 얼어도 오직 술은 얼지 않는 점이 그 徵驗인 것이요, 또 過飲하면 混亂하여 사람의 本性을 바꾸는 점이 그 毒인 것이다. 그러나 風寒을 물리치고 血脈을 펴고 邪氣를 쫓고 藥勢를 이끄는 데는 술 만한 것이 없는 것이다. 또 그렇다고 해서 음주를 지나치게 기울이면 毒氣가 心을 치고 臟을 뚫고 脇肋을 썩혀서 神이 어두워 錯亂하고 눈에 물건이 보이지 않게 되는 법이다. 이것은 生을 喪失하는 張本이 되는 것이다. 丹溪心法¹²⁾에서 酒毒이 변해서 모든 病이 된다. 醇酒의 性이 大熱하고 大毒이 있으니 清香한 美味가 이미 입에 맞고 氣를 運行하고 血을 和하게 하고 또 몸에 適宜하니 이따라서 飲酒하는 사람이 스스로 過多한 것을 깨닫지 못하는 법이다. 酒性이 오르기 좋아하는 반드시 氣를 따라서 痰이 위에서 鬱하고 小便이 밑에서 澀하고 肺가 賊邪를 받으면 金體가 반드시 燥하므로 寒涼한 것을 마음껏 마시니 熱이 內鬱하고 肺氣가 熱하여서 크게 傷하게 되는 것인데 처음에는 병이 알아서 嘔吐, 自汗, 瘡癩, 鼻瘻, 自泄, 心脾痛 정도이니 오히려 發散해서 除去할 수 있지만 마침내 오래 되어 병이 깊어지면 消渴, 黃疸, 肺痿, 內痔, 鼓脹, 失明, 哮喘, 勞嗽, 癩癧 등의 形象할 수 없는 것이다. 상기와 같이 여러 고문헌에는 한의학 적 관점에서 숙취에 대해 인체의 생리적 손상정도 및 병리적 과정의 진행을 정밀하게 서술하고 있다. 이런 문헌적 내용은 현대 과학이 자랑하는 과학성에 뒤지지 않으나 이에 대한 현대적 해석을 통해 입증 할 수 있는 과학적·실험적 자료의 필요성이 대두되고 있는 실정이다. 본 실험은 이미 수 백년 전부터 효과가 입증된 처방을 응용하여 조제한 본 한방 혼합 추출물의 효능을 과학적 data에 입각하여 객관적으로 검증함으로써 선현들의 혜안을 입증하는 동시에 가치 향상 및 안전성을 확보할 수 있으리라 생각되어 실시하였다. 방법론적으로 실험동물을 이용하여 시간 경과에 따른 혈 중 에탄올 농도의 변화를 약물동태학적인 관점에서 관찰하였으며, 간기능 지표 효소 및 에탄올 대사에 관여하는 대사 효소들의 활성 변동도를 측정하여 본 한방 혼합 추출물의 숙취제거 효능을 검토하였다. 더불어 현재 시중에서 유통·판매되고 있는 몇몇 제품들과의 효능 비교 실험을 실시하여 본 한방 혼합 추출물의 숙취제거효과를 확인하였다.

재료 및 방법

1. 한방 혼합 추출물의 조제

본 실험에 사용된 한방 혼합 추출물의 성분조성과 조제법은 다음과 같다. 원료 인삼을 필요에 따라 세절 또는 조말하고 2~5배의 30~70% 주정을 가하여 55~65℃에서 12시간 이상 가운, 3~4회 반복 추출하였다. 이 추출액을 원심분리 후 여과하고 여액을 50~60℃에서 감압농축하여 인삼농축액을 얻었다. 갈화, 갈근, 복분자, 산수유, 소회향, 창출, 백복령, 진피, 사인, 청피, 소두구, 녹용, 홍화씨 및 저령을 규격에 적합한 원료만 확인 구입한 후 세절하고 각각 4~5배의 정제수를 가하여 85~90℃에서 12시

간 열수추출하였다. 이 추출액을 각각 원심분리 후 여과하고 여액을 50~60℃에서 감압 농축하여 각각의 추출액을 얻었다. 인삼 농축액과 각각의 열수추출액을 적절한 배합비율에 따라 배합한 후 이 배합액을 90℃에서 가온 살균하였다. 여기에 감미료와 산미료 (올리고당, 안식향산나트륨 등)를 첨가한 후 일정량씩 충전·밀봉하여 90℃에서 20분간 후 살균하고 실온으로 냉각하였다. 상기와 같이 조제한 한방 혼합 추출물을 (주)싸이클로젠으로부터 제공받아 이하 실험에 사용하였다.

2. 실험동물 및 처치

동물은 생후 6주령된 체중 200 g 내외의 음성 Sprague-Dawley 랫드를 (주)대한바이오파마로부터 구입하여 본 대학 동물사육실에서 일정한 조건 (온도: 22±2℃, 습도: 50±5%, 명암: 12시간 light/dark cycle)으로 5일간 적응시킨 후 사용하였으며, 실험군은 정상군, 대조군, 한방 혼합 추출물 투여군 (Extract) 및 2개 타사 제품군 (P1 및 P2)으로 나누었다. 실험에 앞서 12시간 동안 절식 시켰으며 이때 물은 제한 없이 공급하였다. 한방 혼합 추출물은 에탄올 투여 30분전에 경구적으로 5 mL/kg씩 투여하였으며¹³⁾, 에탄올의 투여는 Fujii 등¹⁴⁾의 방법에 준해 25% 에탄올을 체중 kg 당 3 g 수준으로 1회 경구 투여하였다. 대조군은 시료대신 증류수를 5 mL/kg씩 경구 투여하였고 정상군은 아무런 조건도 주지 않았다. 혈청 중 에탄올 농도 측정을 위한 체혈은 에탄올의 투여 후 ethyl ether 마취상태에서 경시적 (0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10 및 12시간)으로 미등맥을 통해 실시하였다. 실험동물의 희생은 일 중 변동을 고려하여 일정시간에 실시할 수 있도록 조절하였으며 에탄올 투여 후 24시간째 ether 마취하에 복부정중선을 따라 개복하고 복부 대동맥으로부터 채혈하여 실험사 시킨 후 간조직을 적출하였다. 간조직은 문맥을 통하여 생리적식염수로 관류한 후 적출하였으며 장기표면에 묻은 이물질을 제거한 뒤 초저온냉동고에 넣어 급속 동결시켜 보관하였다. 채취한 혈액은 실온에 30분간 방치한 후 3,000 rpm에서 15분간 원심분리하여 혈청을 얻었다.

3. 혈청 중의 간 기능 지표효소 활성 측정

Alanine aminotransferase (ALT) 활성도는 *l*-alanine과 α -ketoglutarate 기질액에 혈청을 첨가하여 37℃에서 30분간 반응시키는 동안 효소작용에 의하여 amino기가 전이되어 pyruvate와 glutamate가 생성되고, 이때 생성된 pyruvate가 alkali 조건하에서 2,3-dinitrophenyl hydrazine과 반응하여 발색된 색조를 505 nm에서 비색 정량하는 Sigma kit (#505-P)를 이용하여 측정하였으며, 활성도 단위는 혈청 mL 당 Sigma-Frankel (SF) unit로 표시하였다. Alkaline phosphatase (ALP) 활성도는 alkali 조건에서 *p*-nitrophenyl phosphate가 반응하여 *p*-nitrophenol (yellow color)로 가수분해되는 원리를 이용한 Sigma kit (#245-10)로 비색 정량하였다. 활성도 단위는 혈청 L 당 unit로 나타내었다.

4. 혈청 중 에탄올 농도 측정

경시적으로 채혈하여 분리한 각각의 혈청에 함유되어 있는 에탄올 함량을 Sigma 사 (USA)에서 구입한 alcohol 측정용 kit (#332-UV)를 이용하여 측정하였다. 즉 10 μ l의 혈청과 3 ml의 NAD-ADH 용액을 조심스럽게 섞은 후 30°C에서 10분간 incubation시켜 파장 340 nm에서 생성된 NADH의 농도에 따른 흡광도의 변화를 측정하였다. 이때 혈청의 에탄올 농도는 표준용액을 이용하여 계산하였다.

5. Pharmacokinetic parameters의 계산

경구적으로 섭취된 에탄올의 혈청 중 약물동태학적 거동을 측정하기 위해 PK Analyst[®] computer program (Micromath, Inc., Salt Lake City, USA)을 이용하였다. 0시간부터 12시간까지 측정된 혈청 중 에탄올 농도를 이용하여 시간대 농도곡선을 작성하고 적절한 모델을 선정한 후 pharmacokinetic parameters, 예를 들어 elimination rate constant ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ 및 λ_4), elimination half-life ($t_{1/2}$) 및 혈중 농도-시간 곡선하 면적 (area under the blood concentrations-versus-time curves; AUC)을 계산하였다. 그리고 최고 혈중 농도 (C_{max}) 및 최고 혈중 농도에 도달되는 시간 (T_{max})은 얻어진 혈 중 농도 곡선으로부터 직접 읽었다.

6. 간조직 에탄올 대사효소 활성 측정

적출한 간조직은 4°C 하에서 절편으로 만들고 그 중 일정량에 4배량의 0.25 M sucrose 용액을 넣고 homogenizer (Polytron PT-MR 2100, Kinematica, Switzerland)를 이용하여 20% (w/v) 마쇄균질액을 만들었다. 이 균질액을 600 g에서 10분간 원심분리하여 핵 및 미마쇄부분을 제거한 상층액을 10,000 g에서 20분간 원심분리하여 mitochondria 분획을 얻었다. 다시 상층액을 105,000 g에서 1시간 동안 초원심분리하여 cytosol 분획을 얻었다. 간조직 중 cytosolic alcohol dehydrogenase (ADH) 및 aldehyde dehydrogenase (ALDH) 활성도는 Bergmeyer¹⁵⁾ 및 Koivula와 Koivusolo¹⁶⁾의 방법에 따라 측정하였다. 기질인 에탄올과 조효소인 NAD⁺로부터 37°C에서 5분간 반응하여 생성되는 NADH의 흡광도를 340 nm에서 측정하였으며, 활성도 단위는 단백질 1 mg이 1분간 생성한 NADH의 양을 nmole로 표시하였다. 단백질 함량은 Lowry 등¹⁷⁾의 방법에 따라 측정하였으며 bovine serum albumin을 표준품으로 사용하였다.

7. 통계처리

실험 결과의 통계분석은 SPSS (statistical package social science, version 7.5)를 이용하였으며, 각 실험군 마다 평균±표준오차로 표시하였고, 각 군간의 유의성은 p<0.05 수준으로 ANOVA와 Duncan's test에 의해 검정하였다.

결 과

1. 혈청 ALT 및 ALP 활성 변동

경구적으로 한방 혼합 추출물을 투여한 후 에탄올을 급성 투여한 랫드에서 간손상의 평가 지표로 이용되고 있는 혈청

ALT 및 ALP의 활성 변동을 측정된 결과는 Table 1과 같다. 혈청 중 ALT 및 ALP 활성은 각 실험군 사이에서 별다른 변동을 관찰할 수 없었다.

Table 1. Effect of health drinks on the serum alanine aminotransferase (ALT) and alkaline phosphatase (ALP) activities in rats

Groups	Enzymes	
	ALT activity ¹⁾	ALP activity ²⁾
Normal	23.5±1.2	47.0±3.9
Control	24.1±1.9	48.7±1.4
Extract	20.1±0.7	42.2±2.8
P1	21.6±1.6	44.9±3.6
P2	22.8±0.5	47.0±1.7

Each value represents the mean±S.E. of 8 rats. Normal: none-pretreated group, Control: rats were given an equal volume of water instead of health drink, Extract: Mixed extract-pretreated group, P1 and P2: other company products-pretreated group. No statistical difference between treated groups was shown. ¹⁾ Sigma-Frankel unit/mL, ²⁾ Unit/L.

2. 혈청 중 에탄올 농도의 경시적 변화

Fig. 1은 경구적으로 섭취한 에탄올의 경시적인 혈청 중 농도 변화를 나타낸 것이다. 대조군의 경우 에탄올 섭취 30분 경과 후 최고 혈청 농도에 준하는 농도를 유지하면서 4시간까지 체내에 분포하는 양상을 나타내었다. 비교사의 2개 제품도 최고 혈청 농도는 다소 차이가 있었으나 에탄올 섭취 4시간까지 체내에 분포하는 양상을 대조군과 유사하게 유지하고 있음을 보여 주었다. 반면에 한방 혼합 추출물 투여군은 에탄올 섭취 1시간째 최고 농도에 준하는 농도에 달하였고, 그 후 2시간까지 체내 분포양상을 보인 후 다른 실험군에 비해 낮은 농도를 유지하면서 비교적 빠르게 배설되는 양상을 나타내었다.

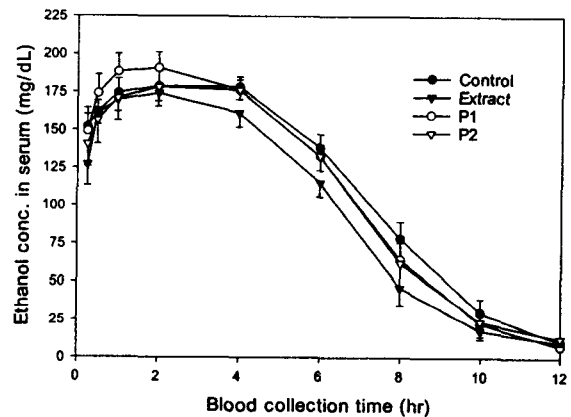


Fig. 1. Serum ethanol concentration-vs.-time profiles after administration of ethanol in health drinks-pretreated rats. Twelve hr-fasted rats were given health drinks (5 mL/kg) and then administered ethanol at a dose of 3 g/kg bw orally. Blood was collected from caudal artery at 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, and 12hr after the ethanol treatment. Control: rats were given an equal volume of water instead of health drink, Extract: Mixed extract-pretreated group, P1 and P2: other company products-pretreated group. Each point represents the mean±S.E. of 8 rats.

3. Pharmacokinetic parameters의 변동

Fig. 1에서 측정된 data를 바탕으로 경구적으로 섭취된 에탄올의 혈액 중 약물동태학적 지표를 계산한 결과는 Table 2와 같다. Elimination rate constant ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ 및 λ_4), elimination

half-life ($t_{1/2}$) 및 최고 혈청 중 농도 (C_{max})는 모든 실험군과 대조군 사이에 별다른 변동이 관찰되지 않았으며 최고 혈청 중 농도에 도달되는 시간 (T_{max}) 및 최초 0시간으로부터 마지막 시간까지 검출된 혈청 중 농도-시간 곡선하면적 (AUC to last time)은 대조군에 비해 한방 혼합 추출물 투여군이 각각 37% 및 19%씩 감소하는 경향을 나타내었다.

Table 2. Pharmacokinetic parameters following oral intake of ethanol in different treated groups

Pharmacokinetic parameter	Control	Extract	P1	P2
λ_1 (hr^{-1})	0.79±0.07	0.80±0.16	1.08±0.16	0.64±0.19
λ_2 (hr^{-1})	0.63±0.14	0.61±0.12	0.68±0.17	0.54±0.11
λ_3 (hr^{-1})	0.64±0.10	0.65±0.07	0.54±0.13	0.58±0.10
λ_4 (hr^{-1})	0.72±0.13	0.66±0.11	0.59±0.14	0.57±0.14
$t_{1/2}$ (hr)	1.19±0.33	1.23±0.18	1.18±0.30	1.61±0.40
C_{max} (mg/dL)	190.7±4.5	178.9±7.0	195.0±10.9	184.5±9.3
T_{max} (hr)	2.46±0.59	1.56±0.22	1.88±0.35	2.29±0.47
AUC (mg·hr/dL)	1372±89	1106±115	1353±107	1232±156

Each value represents the mean±S.E. of 8 rats. Control: rats were given an equal volume of water instead of health drink. Extract: Mixed extract-pretreated group, P1 and P2: other company products-pretreated group. λ_1 , λ_2 , λ_3 and λ_4 : elimination rate constant; $t_{1/2}$: elimination half-life; and AUC : area under the serum concentrations-versus-time curves to last time. No statistical difference between treated groups was shown.

4. 간조직 에탄올 대사효소 활성 변동

Fig. 2는 에탄올 대사와 관련된 간조직 중 ADH 및 ALDH 활성을 에탄올 투여 24시간 후에 측정된 것이다. 본 실험에서 랫드에 에탄올을 투여한 후 24시간 췌 측정된 ADH 및 ALDH 활성은 숙취제거제의 종류와 관계없이 정상군과 에탄올을 섭취한 실험군들 사이에 별다른 변동을 관찰할 수 없었다.

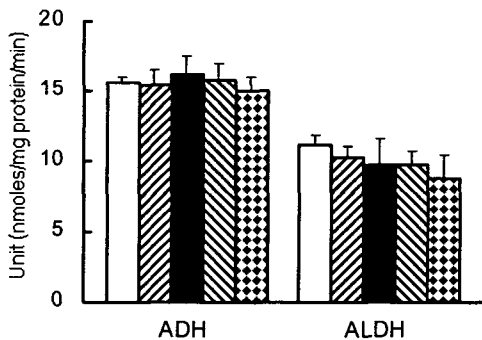


Fig. 2. Effect of health drinks on the hepatic ethanol metabolizing enzymes activities in rats. Each bar represents the mean±S.E. of 8 rats. ADH: Alcohol dehydrogenase, ALDH: Aldehyde dehydrogenase. No statistical difference between treated groups was shown. □: Normal, ▨: Control, ■: Extract, ▩: P2.

고찰

음주본적인 의미의 숙취는 '취할 때까지 술을 마신 사람들이 경험하는, 빈번히 나타나면서도 유쾌하지 못한 신체적, 정신적 증상 또는 현상'이라 말할 수 있다¹⁸⁾. 숙취상태란 미처 대사되지 못한 에탄올이 체내에 존재함을 의미하고 이러한 잔류 에탄올의 영향으로는 탈수현상, 체내 전해질의 불균형, 저혈당, 수면 및 생체리듬의 이상 등을 들 수 있다. 숙취의 증상을 유형별로 구분하

면 다음과 같다. 전신적인 피로, 무기력증 및 갈증과 두통, 근육통 등의 통증을 유발하기도 하며 위·장관계의 증상으로 오심이나 구토를 일으키기도 한다. 또한 수면시간과 생체리듬을 변화시키며 현기증을 일으키거나 광과민성을 유발하여 감각기능의 장애를 일으킬 수도 있다. 인지 기능면에서는 주의력 및 집중력을 감소시키고 우울증, 불안감, 과민성을 초래하며 교감신경을 자극하여 발작, 발한, 맥박 및 수축기 혈압 상승을 동반할 수 있다⁴⁾. 숙취증상의 유형과 정도는 먹은 음식물이나 마신 술의 종류와 양 및 개인차 등에 따라 매우 다양하게 나타나기 때문에 알콜과 연관된 지속적인 수많은 연구·발견 속에서 유독 숙취에 관한 영역만이 뒤떨어져 있는 실정이다¹⁸⁾. 본 연구에서는 고문헌적 고찰을 통해 숙취해소에 효과가 있는 것으로 알려진 한약재의 한방 혼합 추출물이 숙취유발의 원인이 될 수 있는 혈 중 에탄올 농도 변화에 미치는 영향을 현대적인 해석과 실험적인 자료를 바탕으로 파악하고자 혈 중 에탄올의 약물동태학적 거동 변화 및 그 기전의 확인 실험을 실시하였다. 에탄올의 급성 투여로 인한 간손상 평가의 지표로 이용되고 있는 혈청 ALT¹⁹⁾ 및 ALP²⁰⁾의 활성 변동이 각 실험군 사이에서 나타나지 않았다. 이 결과는 1회, 3 g/kg의 에탄올 투여로는 24시간만에 간손상의 생화학적 지표의 변화가 나타나지 않음을 확인시켜 주고 있으며, 또한 한방 혼합 추출물의 음용으로 인한 간기능의 변화도 없다는 사실을 시사해 주고 있다. 여러 연구자들의 보고에 따르면 만성적인 에탄올 섭취는 혈청 ALT^{21,22)} 및 ALP²³⁾ 활성의 유의적인 증가를 유도한다고 하였다. 통상 숙취제거용 음료의 섭취는 음주 전 1회에 한하는 것이 보통인 사실을 감안해 볼 때 한방 혼합 추출물의 1회복용으로 만성적인 간손상을 효과적으로 보호할 수 있으리라고는 볼 수 없으며 다만 본 한방 혼합 추출물의 조성 성분에 의해 예상되는 간보호 효과가 장기간의 에탄올 섭취 시 어느 정도 나타날 것인가는 추후 연구 검토되어야 할 과제로 남아있다. 일반적으로 경구적으로 섭취된 에탄올의 혈 중 농도는 흡수율의 저해²⁴⁾나 대사율의 촉진¹⁹⁾으로 감소되는 것으로 알려져 있다. 지금까지 많은 연구^{25~27)}에서 혈 중 에탄올의 농도를 낮추기 위한 시도가 있었다. 약물동태학적 거동의 연구에서 빈번히 이용되는 AUC 는 약물이 체내에 흡수, 분포 및 대사되는 양상을 관찰하여 시간에 따른 혈중 농도를 계산한 것으로 여러 조건에 대응하는 생체의 반응을 파악하는데 유용하게 적용되는 parameter이다. 본 실험의 약물동태학적 지표 변화에서, T_{max} 및 AUC to last time이 대조군에 비해 한방 혼합 추출물 투여군이 감소하는 경향을 나타낸 결과를 볼 때 한방 혼합 추출물을 경구로 섭취함으로써 체내 에탄올의 분포와 배설 시간을 단축시켜 혈 중 에탄올을 용이하게 제거할 수 있으리라 사료된다. 에탄올은 섭취 후 위·장관계에서 빠르게 흡수되며 주로 간에서 대사 된다. 간에는 ADH pathway, microsomal ethanol-oxidizing system 및 catalase와 같은 에탄올대사에 관여하는 3가지 다른 효소계가 존재하며^{28,29)} 정상적인 상태에서는 주로 ADH pathway가 작용하는 것으로 알려져 있다³⁰⁾. 정상적으로 섭취된 에탄올은 ADH에 의해 acetaldehyde로 대사되며 다시 ALDH에 의해 acetate로 산화된다³¹⁾. 에탄올에 의한 생체 조직의 숙취작용은 에탄올 자체와

그 중간 생성물질인 acetaldehyde에 의한다는 것은 잘 알려진 사실이다³²⁾. 에탄올 투여 24시간 후에 에탄올 대사과 관련한 랫드의 간조직 중 ADH 및 ALDH 활성을 측정된 결과, 24시간에서는 각 실험군 사이에 별다른 변동이 관찰되지 않았다.

이상의 내용을 종합해 보면, 본 한방 혼합 추출물의 섭취로 간손상 지표 효소의 활성 변동이 나타나지 않았으며, 혈 중 에탄올 농도를 감소시킴으로 전체 AUC를 감소시켜 숙취제거 효과를 나타낼 수 있으리라 생각된다.

결 론

인삼, 갈화, 갈근, 복분자, 산수유, 백복령, 진피 및 녹용 등의 한약재를 이용하여 전통적인 처방으로 조제한 한방 혼합 추출물의 간기능에 미치는 영향, 혈 중 에탄올의 약물동태학적 거동 변화 및 그 기전을 확인하기 위해, 12시간 절식시킨 체중 150-200 g의 웅성 Sprague-Dawley 랫드에 에탄올 투여 30분전에 경구적으로 5 mL/kg의 한방 혼합 추출물을 투여하고 25%의 에탄올을 체중 kg 당 3 g 수준으로 1회 경구 투여하였다. 혈청 중 에탄올 농도 측정을 위해 에탄올 투여 후 경시적 (0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10 및 12시간)으로 미동맥을 통해 채혈하였으며, 24시간째 희생시켜 다음과 같은 실험결과를 얻었다. 간기능의 지표로 이용되는 혈청 alanine aminotransferase 및 alkaline phosphatase 활성은 각 실험군 간에 별다른 변동을 나타내지 않았고, 한방 혼합 추출물의 투여가 혈 중 에탄올의 약물동태학적 거동에 미치는 영향을 관찰한 결과, 에탄올 투여 30분전에 한방 혼합 추출물을 투여한 군에서 0시간부터 12시간까지 측정된 혈청 중 에탄올 농도-시간 곡선하면적이 19% 정도 대조군에 비해 감소하는 경향을 보였다. 간조직 중 에탄올 대사에 관여하는 주된 효소인 alcohol dehydrogenase 및 aldehyde dehydrogenase 활성을 에탄올 투여 24시간 후에 측정된 결과, 대조군에 비해 모든 실험군에서 별다른 변동을 나타내지 않았다.

이상 모든 실험결과를 종합해 볼 때, 본 한방 혼합 추출물의 경구적인 섭취는 간조직의 정상 기능에 악영향을 미치지 않으며, 혈 중 에탄올 농도 및 농도-시간 곡선하면적을 감소시키는 결과를 나타내어 에탄올에 의해 야기된 숙취를 비교적 효과적으로 제거할 수 있으리라 기대된다.

참고문헌

1. 국세청: 국세통계자료연보, 1970-1982.
2. 국세청: 국세통계연보, 1998.
3. 조선일보: 음주문화의 변화, 1996.
4. Swift, R. and Davidson, D.: Alcohol hangover, mechanisms and mediators. *Alcohol Health Res. World* 22:54-60, 1998.
5. Rahwan, R. G.: Speculations on the biochemical pharmacology of ethanol. *Life Sci.* 15(4):617-633, 1974.
6. Mezey, E.: Metabolic effects of alcohol. *Fed. Proc.* 44(1): 134-138, 1985.
7. Kim, Y. C., Park, S. H. and Lee, M. G.: Effect of glutamate on the blood concentrations of ethanol in healthy adults. *Yakhak Hoeji* 37(5):549-553, 1993.
8. 김정환, 민선식, 김성훈, 홍희도, 김종수, 김수연: 갈화 (*Puerariae flos*) 추출물이 rat 혈중 ethanol 농도에 미치는 영향. *한국농화학회지* 38(6):549-553, 1995.
9. Shin, K. H., Woo, W. S., Song, Y. J., Chung, H. S., Lee, J. M. and Shim, C. S.: Studies on the effect of Aloe spp. on ethanol metabolism (I). *Kor. J. Pharmacogn.* 26(2):148-153, 1995.
10. 牛兵占: 黃帝內經, 石家庄, 河北科學技術出版社, 1994.
11. 浙江省中醫研究所 湖州中醫院 校: 醫方類聚, 北京, 人民衛生出版社, 1981.
12. 朱震亨: 丹溪心法, 서울, 杏林書院, 1985.
13. Sakai, K., Saitoh, Y., Ikawa, C. and Nishihata, T.: Effect of water extracts of aloe and some herbs in decreasing blood ethanol concentration in rats. II. *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo) 37(1):155-159, 1989.
14. Fujii, M., Ohmachi, T., Sagami, I. and Watanabe, M.: Liver microsomal drug metabolism in ethanol-treated hamsters. *Biochem. Pharmacol.* 34:3881-3884, 1985.
15. Bergmeyer, H. U.: *Methods of enzymatic analysis*. 2nd ed., p. 428. Academic Press, New York, 1974.
16. Koivula, T. and Koivusolo, M.: Different forms of rat liver aldehyde dehydrogenase and their subcellular distribution. *Biochem. Biophys. Acta.* 397:9-23, 1975.
17. Lowry, O. H., Rosenbrough, N. J., Farr, A. L. and Randall, R. J.: Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 193:265-275, 1951.
18. 김초일: 숙취의 원인과 결과. *식품산업과 영양* 4(1):26-30, 1999.
19. Robbins, L. S. and Cotran, R. S.: *Pathological basis of disease*. p.1009, W. B. Saunder Company, London, 1979.
20. Perrillo, R. P., Griffin, R., Kecskemeto, K. D., Launder, J. J. and Zuckerman, G. R.: Alcoholic liver disease presenting with marked elevation of serum alkaline phosphatase. *Digest. Dis.* 23:1061-1066, 1978.
21. Wirkner, K. and Poelchen, W.: Influence of long-term ethanol treatment on rat liver aniline and p-nitrophenol hydroxylation. *Alcohol* 13(1):69-74, 1996.
22. Bendenez, I. D. P., Simon, F. B. B., Bardow, L. G. and Lucas, D.: Cytochrome P-450 2E1 activity and oxidative stress in alcoholic patients. *Alcohol* 35:98-103, 2000.
23. Mezey, E.: Alcoholic liver disease; Roles of alcohol and malnutrition. *Am. J. Clin. Nutr.* 33:2709-2718, 1980.
24. Kim, M. H. and Park, C. K.: Inhibition of ethanol absorption by *Rhodiola sachalinensis* in rats. *Arch. Pharm. Res.* 20(5):432-437, 1997.

25. Khan, M. A., Jensen, K. and Krogh, H. J.: Alcohol-induced hangover: A double-blind comparison of pyritinol and placebo in preventing hangover symptoms. *Quart. J. Stud. Alcohol* 34:1195, 1973.
26. Ylikahri, R. H., Leino, T., Huttunen, M. O., Eriksson, C. J. P. and Nikkila, E. A.: Effects of fructose and glucose on ethanol-induced metabolic changes and on the intensity of alcohol intoxication and hangover. *Eur. J. Clin. Invest.* 6:93-102, 1976.
27. Rogers, J., Smith, J., Starmer, G. A. and Whitfield, J. B.: Differing effects of carbohydrate, fat and protein on the rate of ethanol metabolism. *Alcohol Alcohol.* 22:345-353, 1987.
28. Lieber, C. S.: Alcohol and the liver: 1984 update. *Hepatology* 4:1243-1260, 1984.
29. Lieber, C. S.: Alcohol and the liver: Metabolism of ethanol, metabolic effects and pathogenesis of injury. *Acta. Med. Scand. (Suppl.)* 703:11-55, 1985.
30. Theorell, H. S. and Bonnichsen, R.: Studies on liver alcohol dehydrogenase. I. Equilibria and initial reaction velocities. *Acta. Chem. Scand.* 5:1105-1126, 1951.
31. Marjanen, L.: Intracellular localization of aldehyde dehydrogenase in rat liver. *Biochem. J.* 127:633-639, 1972.
32. Nanji, A. A. and Zakim, D.: Alcoholic liver disease. In *Hepatology*, 3rd ed., Vol. 3, p. 891-936, Zakim, D. and Boyer, T. (eds.), Saunders, Philadelphia, 1996.