

# Effects of Yeonlyeonggobon-dan on the Accumulation Toxicity of As in Organs of Rats

Jong Pil Lim \* and Hong Kyu Lee

Department of Oriental Pharmacy, Woosuk University, Wanju, Jeonbuk, 565-701 Korea

## ABSTRACT

Sodium arsenate and *Yeonlyeonggobon-dan* (*niánlínggùběndān*) extract, a herbal restorative were treated *p.o.* 20mg/kg and 500mg/kg respectively and concurrently to rats, and examined the variation of the body weight and the accumulation of arsenic in organs.

*Yeonlyeonggobon-dan* (*niánlínggùběndān*) extract(YGD) resulted in the increase of body weight, and the increase ratio of body weight in arsenic-treated group was dropped but the group of concurrent administration with YGD showed significant recovery. The ratio of liver weight / body weight of arsenic-treated group increased but the group of concurrent administration with YGD showed significant decrease. The accumulation of arsenic in liver and kidney of arsenic-treated group increased but the group of concurrent administration with YGD showed significant decrease.

**Key words :** Yeonlyeonggobon-dan (*niánlínggùběndān*), sodium arsenate, accumulation

## 서론

인구의 증가와 산업의 다변화로 많은 양의 폐棄物 등이 環境을 汚染시키고 있으며 人間도 重金屬의 毒性에 露出되고 있다. 重金屬은 우리 주변에서 무심히 사용되는 물질이면서도 모르는 사이에 널리 汚染을 일으키고, 汚染時 急慢性的으로 中毒現狀을 誘發하여 人體에 障碍를 일으키고 있으며, 그 중 砒素는 大氣, 土壤 및 水質에 比較的 낮은 濃度로 存在하고 있어서 環境汚染 物質로 注目되지 않았으나 最近 使用이 急增되면서 公衆保健을 威脅하고 있다.<sup>1-4)</sup>

砒素 化合物은 그리스, 로마시대부터 醫藥品으로 사용되었고 農藥, 工業用品 등 많은 用途로 쓰이고 있다. 砒素는 石油나 石炭같은 化石燃料中에 多量 存在하여 이러한 에너지원의 使用 增加로 環境流出이 심해지고 있는데 Ehrlich가 梅毒 治療제로 salvarsan을 合成한 이후 약 12,000여종의 砒素 誘導體가 合成되어 生物學的 活性이 試驗되어 드물게는 醫藥用으로 사용되고 대부분은 農業에서 殺蟲劑(비산연, 비산석회 등), 除草劑( $\text{Na}_3\text{AsO}_3$ ) 및 殺鼠劑(아비산, 아비산칼슘 등)로 대량 사용되어 왔다.<sup>5-8)</sup> 특히 gallium arsenide(GaAs)는 極超短波, 밀리미터파, 長距離 通信 및 초고속 슈퍼컴퓨터에 있어서 실리콘이나 게르마늄보다 卓越한 半導體 物質로 電子를 效

\* Correspondence: Jong-Pil Lim, Department of Oriental Pharmacy, Woosuk University, Wanju, Jeonbuk, 565-701 Korea Tel: +82-63-290-1571; E-mail: limjp@woosuk.ac.kr

率의으로 放射하는 特性이 있어 마이크로 回路, 光纖維, 發光 다이오우드 應用, 半導體 레이저 開發 및 solar cell을 위한 대중화된 半導體 등에 사용되어 砒素의 環境 流出은 점점 더 심해지고 있다.<sup>9-12)</sup>

延齡固本丹은 龔廷賢의 萬病回春<sup>13)</sup>에 收載된 處方으로 補肝腎益精하는 24種의 藥物로 構成되어 諸般虛損症狀을 治하는데 東醫寶鑑<sup>14)</sup>에도 收載되어 있으며, '五勞, 七傷, 諸虛의 百損으로 顏色이 衰朽하고 形體가 羸瘦하고 中年에 陽事가 일어나지 않고 精神이 短少하여 五旬에 이르지도 않았는데 鬚髮이 먼저 흰 것을 다스리고 左癱右瘓하고 步行을 간신히 하고 脚膝이 疼痛한 것 小腸의 疝氣 등을 다스린다'고 하여 治療效能에 收載된 내용이 砒素에 중독된 後遺症과 매우 類似하다고 볼 수 있는데, 砒素의 體內에서의 毒性機轉은 미토콘드리아에서 oxidative phosphorylation 을 방해하는 것이며 그 결과 手足의 麻痺로 인한 저림 현상과 冷症 등을 誘發하므로<sup>15)</sup>, 韓方의 氣血虛로 인한 手足의 저림 및 冷症과 매우 類似하다고 볼 수 있다. 氣는 血의 帥, 血은 氣의 母라 하여 氣와 血의 兩者가 매우 密接한 關聯性을 가지고 있는데, 氣와 血에는 五臟이 모두 關聯이 있으나, 특히 肝은 血을 藏하고, 肺는 氣를 主하며, 腎은 納氣를 主하므로 이들은 氣血과 깊은 關聯이 있는 臟器로 판단되며<sup>16)</sup>, 藥理學的으로 腸管을 통하여 吸收된 砒素는 肝을 거쳐 腎을 통하여 排泄되기 때문에 Mahaffey<sup>17)</sup>의 實驗結果처럼 주로 代謝를 거치는 肝臟과 排泄를 擔當하는 腎臟에 그 蓄積量이 많을 것으로 豫想되므로, 重金屬으로 인한 일반적인 1단계 시험으로 두 臟器에 蓄積한 砒素의 量을 조사하는 것이 매우 중요하다고 사료된다.

그 동안 延齡固本丹에 관한 연구논문을 살펴보면, 崔<sup>18)</sup>는 延齡固本丹이 白鼠의 內分泌 및 造血促進에 미치는 영향에 관한 연구에서 延齡固本丹을 투여한 군은 그렇지 않은 군에 비하여 유의성 있는 造血效果를 보였다고 하였으며, 許<sup>19)</sup>는 延齡固本丹이 老化생쥐의 生殖能力에 미치는 영향의 연구결과 精子數, 精

子의 運動性 및 交尾率 등이 증가하여 老化로 인한 生殖能力低下에 효과가 있는 것으로 추정된다고 하였고, 朴<sup>20)</sup>은 延齡固本丹이 卵巢摘出 白鼠의 骨多孔症에 미치는 影響의 연구에서 延齡固本丹 투여군에서 유의성 있는 骨密度 增加效果가 있는 것으로 보고한 바 있다.

본 실험은 최근 사용이 급증되어 주목을 받고 있는 disodium arsenate( $\text{Na}_2\text{HAsO}_4$ )를 延齡固本丹과 併用하여 白鼠를 이용한 실험 결과 유의성 있는 결과를 얻었으므로 보고하는 바이다.

## 재료 및 방법

### 1. 實驗材料 및 抽出

延齡固本丹은 萬病回春<sup>13)</sup>에 수재된 처방에 따라, 시중에서 구입한 약재 중 엄선하여 天門冬, 麥門冬, 生地黃, 熟地黃, 山藥, 牛膝, 杜仲(去皮, 薑酒洗), 巴戟, 五味子, 枸杞子, 山茱萸, 白茯苓, 人蔘, 木香, 栝子仁을 각기 80g씩, 蜀椒, 石菖蒲, 澤瀉, 遠志(去心甘草水泡)를 각기 40g씩, 肉蓯蓉 160g, 覆盆子, 車前子, 兔絲子, 地骨皮 각기 60g씩 되어있는 원처방의 적당량을 취하여 혼합하고 10배의 물을 가하여 煎湯한 뒤, 減壓濃縮 凍結乾燥하여 乾燥粉末 엑스(이하 YGD라 함)로 만들어 사용 시 정제수를 가하여 일정 농도로 만들어 투여하였다 (收得率: 11.8%). 이 중 大韓藥典에 指標物인 五味含量이 규정 각기는 熟地黃은 5-hydroxymethyl-2-furaldehyde로 0.11%, 枸杞子는 betaine으로 0.54%, 山茱萸는 loganin으로 0.56%인 것을 사용하였다.

### 2. 試藥 및 器機

試藥은 sodium arsenate (dibasic) (Sigma Co.)을 사용하였으며, 其他 試藥은 市販 特級試藥을 사용하였다.

器機로는 Spectrophotometer(UV-240, Shimadzu), High speed centrifuge (KR-20000T, Kubota),

Teflon-glass homogenizer (Fisher), ICAP (Jarrel-Ash, Atom Comp, series 800), Tissue-tek II (Sankyo) 등을 사용하였다.

### 3. 實驗動物 및 實驗期間

白鼠는 체중 150g 정도의 건강한 Sprague-Dawley strain(Male)을 市販 配合飼料를 주면서 1주간 實驗室 環境에 충분히 適應시킨후 1개군을 10마리씩으로 하였다.

實驗期間 동안 食餌와 물은 任意로 취할 수 있도록 충분한 양을 주면서 實驗藥物은 1일 1회씩 1-4주간 카테타를 이용하여 각각 經口投與하였다.

### 4. 藥物投與

對照群에는 生理食鹽水 5.0ml/kg씩을 經口投與하였고, As투여군으로는 As로서 4mg/ml가 되도록 disodium arsenate를 生理食鹽水에 넣어 녹인 다음 20mg/kg씩을 對照群과 동일한 방법으로 투여하였으며, 延齡固本丹(YGD) 투여군으로는 YGD에 정제수를 가하여 100mg/ml로 만든 다음 500mg/kg 씩 對照群과 동일한 방법으로 투여하였고, As+YGD 투여군으로는 As 투여군과 같은 방법으로 sodium arsenate를 투여하고 1시간후 YGD 투여군과 동일한 방법으로 YGD를 투여하였다.

### 5. 實驗項目

#### 1) 急性毒性試驗

YGD를 경구투여한 다음 Litchfield-Wilcoxon<sup>21)</sup>의 방법에 따라 72시간까지 행동과 사망유무를 관찰하였다.

#### 2) 體重測定

각 實驗群別로 첫주의 첫날 藥物 投與直前의 體重(Initial)과, 飼育期間 마지막 주의 마지막 날 最終的으로 藥物을 投與한 24시간 후의 體重(Final)을 測定 比較하였다.

#### 3) 飼料效率測定

사료효율(feed efficiency ratio: FER)은 다음과 같이 산출하였다.

$$\text{사료효율(FER)} = \text{체중 증가량(g)} / \text{사료 섭취량(g)}$$

#### 4) 臟器重量測定

각 實驗群別로 10마리씩 모두 飼育期間 마지막 주의 마지막 날 最終的으로 藥物을 投與한 24시간 후의 體重(Final)을 測定한 후 에테르로 마취하여 腹部를 切開한 뒤 腹部 大動脈에서 採血한 후 生理食鹽水로 灌流하여 血液을 除去하여 臟器를 摘出하고 여지로 수분을 제거한 다음 무게를 측정하였다.

#### 5) 臟器中 砒素含量 測定

肝臟과 肺臟의 중량을 측정한 후 적당량을 취하여 Mahaffey 등<sup>17)</sup>의 방법에 따라 혼화하고 2g을 취하여 Kjeldahl flask내에서 질산: 과염소산액(5:1) 15ml에 녹였다. 증류수로 희석하여 여과한 후 Inductively Coupled Argon Plasma Excitation (ICAP, Model Atom Comp. Series 800, USA, Jarrel Ash Co.)을 사용하여 다음의 조건하에서 砒素의 함량을 측정하였다.

- Ar gas  
Coolant: 15l/min  
Plasma Source: 0.4l/min
- Temperature(Plasma): 9,000 °C
- Radio frequency: 1.3

### 6. 統計處理

實驗成績의 統計處理는 student's t-test로 하였으며 有意水準은 0.05미만으로 하였다

Table. 1. Effect of Yeonlyeonggobon-dan Extract(YGD) on the Body Weight in Arsenic-poisoned Rats.

Rat groups	Feed period (Weeks)	Body weight(g)		Gained(%)
		Initial	Final	
Control	1	150.7±4.66	163.9±1.88	8.76
	2	152.1±4.41	168.1±1.96	10.52
	3	150.9±1.85	191.8±4.11	27.10
	4	152.4±2.71	196.7±3.29	29.07
YGD	1	152.9±5.01	167.1±1.91	9.29
	2	154.1±2.51	173.1±2.84	12.33
	3	152.1±4.11	196.1±3.14	28.93
	4	153.4±1.22	201.9±2.29	31.62
As	1	150.7±1.58	146.1±2.24	-3.05*
	2	152.1±4.21	150.2±5.49	-1.25*
	3	154.1±5.10	155.7±3.93	1.04*
	4	152.7±2.24	164.1±4.01	7.47*
As+YGD	1	150.9±1.31	161.9±3.20	7.29#
	2	151.1±3.10	164.1±3.89	8.60#
	3	152.5±2.94	176.1±1.83	15.48#
	4	153.0±4.01	189.2±4.13	23.66#

Each value represents the mean±SE of 8-10 rats. Control: 5.0ml/kg of saline, As: 20mg/kg of sodium arsenate solution, YGD: 500mg/kg of Yeonlyeonggobon-dan ex. solution, As+YGD: 20mg/kg of Sodium arsenate and Yeonlyeonggobon-dan ex. (500mg/kg) solution. Initial: the initial body weight just before the first administration of medicine of each group at the first day of the first week, Final: the final body weight just after 24hours of the last administration of medicine of each group at the last day of the last week. Significant difference between control and As groups. (\*; p<0.05). Significant difference between As groups and As+YGD groups. (#; p<0.05).

## 결 과

개선효과를 보였지만 대조군에 비하여서는 약간 떨어지는 결과가 나타났다.

### 1. 急性毒性

延齡固本丹(YGD)의 급성독성을 알아보기 위해 투여량을 점차 늘려가며 투여했으나, 3,000mg/kg 투여 시에도 안전하였다.

### 2. 體重變化

延齡固本丹 및 砒素의 투여에 따른 체중 변화는 Table. 1에서 보는 바와 같다. 대조군과 延齡固本丹 투여군은 뚜렷한 체중 증가를 보였고, 砒素투여군은 오히려 감소하였으며, 砒素와 延齡固本丹의 併用投與群의 경우에는 砒素투여군에 비하여 상당한 체중

### 3. 飼料效率變化

각 군에서 1-4주간 평균 사료 섭취량은 Table. 2에서 보는 바와 같다. 시간에 따라 사료 섭취량은 증가하였고 각 군별 사료의 섭취량은 거의 일정하였으나 효율에 있어서는 砒素투여군에서 현저한 감소를 나타내어 첫 주에는 -0.7%로 크게 감소하였다.

Table 2. Effect of Yeonlyeonggobon-dan Extract on Feed Efficiency Ratio(FER) in Arsenic-poisoned Rats.

Group	Weeks	Feed consumed(g)	Net gain(g)	FER(%)
Control	1	678	12.9	1.9
	2	1352	15.3	1.1
	3	2598	42.0	1.6
	4	2945	46.9	1.6
YGD	1	693	16.1	2.3
	2	1287	17.9	1.4
	3	2653	41.6	1.6
	4	3231	54.9	1.7
As	1	646	-4.0	-0.7
	2	1354	-2.3	-0.1
	3	2218	2.1	0.1
	4	3211	19.0	0.6
As+YGD	1	637	9.1	1.4
	2	1810	14.1	0.8
	3	2213	28.3	1.3
	4	3003	38.0	1.3

Each value represents the mean±SE of 8-10 rats. Net gain: the difference between Initial weight and Final weight. Control: 5.0ml/kg of saline, As: 20mg/kg of sodium arsenate solution, YGD: 500mg/kg of Yeonlyeonggobon-dan ex. solution, As+YGD: 20mg/kg of Sodium arsenate and Yeonlyeonggobon-dan ex. (500mg/kg) solution.

Table 3. Effect of Yeonlyeonggobon-dan Extract on Percentage of Organ Weight per Body Weight in Arsenic-poisoned Rats.

Groups	Weeks	lw/bw(%)	kdw/bw(%)	lnw/bw(%)
Control	1	3.01±0.05	0.81±0.02	0.60±0.03
	2	3.03±0.05	0.82±0.02	0.61±0.01
	3	3.13±0.07	0.81±0.04	0.63±0.02
	4	3.12±0.03	0.83±0.03	0.62±0.03
YGD	1	3.16±0.08	0.81±0.03	0.61±0.01
	2	3.14±0.12	0.84±0.05	0.63±0.01
	3	3.12±0.09	0.85±0.07	0.63±0.03
	4	3.13±0.10	0.86±0.02	0.62±0.01
As	1	3.21±0.13	0.90±0.03	0.61±0.02
	2	3.49±0.13	0.97±0.04	0.62±0.03
	3	3.99±0.11	1.01±0.10	0.62±0.04
	4	4.00±0.02	1.04±0.07	0.63±0.03
As+YGD	1	3.21±0.02	0.87±0.02	0.60±0.01
	2	3.29±0.04	0.90±0.04	0.62±0.07
	3	3.31±0.02	0.91±0.03	0.62±0.02
	4	3.41±0.04	0.92±0.02	0.61±0.03

Each value represents the mean±SE of 8-10 rats. lw: liver weight, kdw: kidney weight, lnw: lung weight, bw: body weight. Control: 5.0ml/kg of saline, As: 20mg/kg of sodium arsenate solution, YGD: 500mg/kg of Yeonlyeonggobon-dan ex. solution, As+YGD: 20mg/kg of Sodium arsenate and Yeonlyeonggobon-dan ex. (500mg/kg) solution.

#### 4. 臟器重量變化

肝臟, 腎臟 및 肺臟의 重量變化는 Table. 3에서 보는 바와 같다. 砒素 투여군에서는 투여회수가 증가함에 따라 肝臟 및 腎臟의 체중에 대한 비율이 대조군에 비하여 모두 약간씩 증가하였고, 延齡固本丹과 砒素의 併用投與群에서는 肝臟 및 腎臟의 체중에 대한 비율이 대조군에 비하여 모두 약간은 증가하였으나 砒素투여군에 비해서 유의성은 없었으며 다만 약간의 회복효과를 나타냈다. 그러나 肺臟의 경우는 별다른 변화가 없었다. Mahaffey 등<sup>17)</sup>의 실험에서도 砒素투여군은 肝臟과 腎臟에서 모두 약간씩 증가하였다.

#### 5. 臟器中 砒素含量變化

Table. 3의 결과에 따라, 砒素投與에도 重量의 變化가 없는 肺臟의 경우를 제외하고 실험한 결과, 肝臟

및 腎臟에 축적된 砒素 함량은 Table. 4에서 보는 바와 같다. 肝臟에서 砒素 투여군은 砒素가 시간에 따라 유의성 있게 증가하였고 併用投與群에서도 점차 증가하였으나 單獨投與群에 비해 併用投與群의 경우 砒素 함량이 유의성있게 감소하였다. 腎臟에서도 砒素 투여군에서 砒素가 시간에 따라 유의성있게 증가하였고 併用投與群에서는 점차 증가하였으나 單獨投與群에 비해 併用投與群의 경우 砒素 함량이 유의성있게 감소하였다.

### 고 찰

自然界에 存在하는 砒素는 보통 3가 및 5가로서  $As_2O_3$  및  $As_2O_5$ 의 형태로 존재하고 있다. 砒素는 生體中에 微量으로 常存되는 成分으로 주로 식품, 음료수, 공기 등에 함유되어 있는데 특히 食品中 砒素의

Table. 4. Arsenic Accumulation in Liver and Kidney of Rats.

Groups	Weeks	As in liver	As in kidney
Control	1	0.25±0.007	0.14±0.008
	2	0.28±0.011	0.13±0.012
	3	0.29±0.012	0.14±0.010
	4	0.31±0.011	0.15±0.013
YGD	1	0.24±0.009	0.15±0.008
	2	0.26±0.012	0.16±0.007
	3	0.25±0.005	0.16±0.009
	4	0.26±0.009	0.15±0.011
As	1	0.40±0.006**	0.22±0.008
	2	0.48±0.009**	0.43±0.011**
	3	0.53±0.011***	0.87±0.014**
	4	0.57±0.015***	0.95±0.019**
As+YGD	1	0.31±0.005#	0.16±0.007
	2	0.38±0.010##	0.18±0.011##
	3	0.43±0.007###	0.21±0.013###
	4	0.48±0.009###	0.21±0.005###

Each value is the mean±SE of 10 rats. unit: ppm/2g of liver. Control: 5.0ml/kg of saline, As: 20mg/kg of sodium arsenate solution, YGD: 500mg/kg of Yeonlyeonggobon-dan ex. solution, As+YGD: 20mg/kg of Sodium arsenate and Yeonlyeonggobon-dan ex. (500mg/kg) solution. Significant difference between control and As groups (\*\*, p<0.01, \*\*\*, p<0.001). Significant difference between As groups and As+YGD groups (#, p<0.05, ##, p<0.01, ###, p<0.001).

含有量은 海藻類에 25-40mg/g, 魚貝類에 1.5-17.5 mg/g, 기타 소, 돼지, 닭고기 등에는 0.01-0.1mg/g 이 포함되어 있다. 이는 砒素 화합물에 의한 食品이 汚染된 것으로 보는데 殘留農藥, 農藥의 誤用, 食品加工時 不良藥品의 사용, 不良機械 및 器具, 不良容器의 使用等에 의한 경우가 많다. 이런 것들을 섭취하면 생체중의 잔존량은  $As_2O_3$ 로 약 0.3mg/g이며, 오줌에 0.008-0.15mg/ml, 모발에 0.3-0.7mg/g, 손톱에 1.5-4mg/g이 잔류되어 있다. 吸收된 無機 砒素 化合物은 80-95% 이상이 赤血球中에 들어가지만 24시간 이내에 血中 砒素량은 크게 감소하고 주로 肝, 腎臟, 肺, 消化管壁, 脾臟, 皮膚에 分布하며 뇌 또는 심장에서는 농도가 낮다. 砒素 화합물은 골조직으로도 들어가기 쉬운데 뼈는 피부와 더불어 砒素의 주요 축적조직이다. 砒素 화합물은 화합물의 종류에 따라 독성이 다른데, 예로서 토끼에 대한  $LD_{50}$ 이  $As_2O_3$ 는 15-30mg/kg,  $Pb_3(AsO_4)_2$  는 100mg/kg으로 이는 화합물의 소화기내에서의 용해도와 흡수도에 밀접한 관계가 있다. 또한  $As_2O_3$ 의 경우 성인의 중독량은 5-50mg이며, 치사량은 100-300mg이다. 의약품으로 상용량은 1일 1-5mg, 극량은 1회 5mg, 1일 15mg이다.  $As_2O_3$ 의 독성은 세포내 -SH기와 결합으로 효소계를 저해하는 것이므로 비산이나 비산염은 아비산, 아비산염으로 환원되어 독성을 나타내는 것이다. 亞砒酸의 急性毒性은 콜레라와 비슷한 嘔吐, 泄瀉를 수반하는 胃腸症勢 및 血管, 呼吸中樞의 마비를 초래하는 마비형으로 나타난다. 아급성 또는 만성중독 증상은 보통 서서히 마비형으로 나타난다. 또한 혈관신경의 장애로 영양장애, 각 장기 특히 肝臟의 지방변성, 급성통증을 수반하는 신경염이 나타나고, 피부궤양, 흑피증, 각화증, 손톱과 모발이 위축되며, 최근에는 암의 한 원인으로 보고 있다.<sup>22-26)</sup>

砒素 화합물의 독성은 대부분 무기砒素가 유기砒素보다 강한데 砒素원자의 산화 상태와 관계가 있다. Arsenate( $As^{5+}$ )는 砒素의 가장 일반적인 형태로 無機砒素중 독성이 제일 적지만 체내 吸收時 여러 기관

으로 이동되어 독성이 강한 arsenite( $As^{3+}$ )로 환원되기 때문에 위험하기는 마찬가지이다.<sup>27,28)</sup>

毒性의 細胞的 기전은 미토콘드리아에서 oxidative phosphorylation 을 방해하는 것이며 이와 같은 다기능 기관조직은 砒素독성에 매우 민감하다. 또한 초구조적 및 생화학적 연구에서 arsenate를 장기적으로 경구 투여할 때 간 미토콘드리아의 비후, NAD결합 기질의 호흡기능 저하 및 heme 생합성이 급격히 저하된다.<sup>22)</sup>

Arsenite는 지용성이 커서 거의 피부를 통해 직접 흡수된다. 흡수된 砒素는 신속히 적혈구 및 백혈구에 분포되어 헤모글로빈의 글로빈과 결합하여 24시간 안에 肝臟, 腎臟, 脾臟, 肺, 胃腸管에 도달한다. 2-4 주후에는 머리칼, 손톱, 피부 등에서 keratin의 -SH group 과 결합하고 그 후에 뼈에 축적되기 시작하며 대사를 받은 砒素는 단백질과 결합하여 조직에 축적되거나 diethyl arsenic acid 형태로 尿中 排泄된다.<sup>29)</sup>

Table I과 II에서 보면 砒素투여가 시작되면서 食餌攝取量은 별로 차이가 없으나 體重 增加率이 떨어지는데 이는 Mahaffey<sup>17)</sup>에 따르면 急性毒性의 경우는 急激한 消化障礙를 일으키지만, 慢性中毒의 경우는 급격한 消化障礙는 없으므로 食餌攝取量은 별로 변함이 없으나, 飼料效率은 크게 떨어지게 된다고 하였는데 본 실험의 결과도 이와 일치한다고 볼 수 있다. Table III에서 보는 바와 같이 砒素의 투여로 肝臟 및 腎臟의 對體重比가 증가한 것은 Mahaffey 등<sup>22)</sup>의 실험 내용과 일치하며, 이는 毒性物質의 侵入으로 인하여 臟器細胞의 增殖이 일어난 것으로 이해할 수가 있다. 또한 Table IV에서 시간의 경과에 따라 각 장기의 비소함량이 뚜렷이 증가하는데, Mahaffey<sup>17)</sup>의 研究結果에서도 時間이 經過함에 따라 砒素投與時 肝이나 腎臟 등의 臟器에 砒素含量의 增加가 뚜렷하였으며, 林等<sup>30)</sup>이 發表한 報文의 砒素含量推移에서도 類似한 結果를 보이고 있다.

上記의 內容을 韓方的으로 살펴보자면, 延齡固本

丹의適應症은老化나慢性消耗性疾患 등의氣血이衰弱한 상태로서機能과營養狀態가同時に低下된 데 응용한다. 특히臨床적으로貧血症이나慢性肝炎 및慢性腎炎 등의慢性疾患治療에效果를 나타낸다.<sup>13)</sup> 이때臨床적으로貧血症이나慢性肝炎 및慢性腎炎에서 문제가 되는氣血은 전신을流行하면서 조직, 기관, 장부의 정상적인 생리활동을 유지하는 구성요소를 말하는데 '素問 調經論'에서 "氣血不和百病乃變化而生"이라고 하여 어떤 원인에 의해서 정상적인氣血의 기능이失調되면 질병이 발생한다. 또素問의評熱病論에 "邪之所湊, 其氣必虛"라 하여 인체에邪氣가 침입해 들어오는 것은 인체의氣血不足이先行原因임을 시사하고 있다. 그러므로氣血이 충분하면 온갖邪氣가 인체에 침입해 질병을 발생시키는 것을 방어할 수 있다. 肝은血을藏한다고 하여血의濡養作用으로서營養物質은 물론 다른化學物質도門脈系를 통하여肝臟에 들어가서分解, 合成, 貯藏되며必要時供給, 消費되는 것을 뜻하며, 肝主疎泄이라 하여肝에서의代謝 및解毒機能을擔當함을 말하는 것으로, 이러한 기능을 담당하는肝의對體重比의增加나, 砒素含量的增加가 이를 뒷받침해준다고 볼 수 있으며, 腎은水液을主한다고 하였으므로水液代謝의全般에 대하여腎의作用이 미친다는 것을 의미하는데 이는腎尿細管에서水分再吸收過程에關與한다는 것을 의미한다. 따라서肝에서와 마찬가지로腎의 경우에도腎의對體重比의增加나, 砒素含量的增加가 이를 뒷받침해준다고 이해할 수 있다. 뿐만아니라肝은血을藏하고腎은精을藏하므로肝血과腎精은陰液의基本이며相互密接한關係가 있다. 따라서病理적으로도肝과腎의症候가同時に 일어날 때가 많으며肝血의不足은腎陰에, 腎陰의不足은肝陰에影響을 미친다. 兩者의關係가 깊으므로肝腎同源이라고도 하는 것이다<sup>31) 33)</sup>.

本方에서巴戟, 肉蓯蓉, 杜沖, 牛膝은肝機能과腎機能을補하며, 熟地黃, 覆盆子, 天門冬은腎臟機能을滋養하는營養物質, 즉心陰, 腎陰, 肝陰을補充

하고, 人蔘, 山藥은脾臟機能을強化하고, 肺機能을補한다. 또한木香, 山椒는消化를도우며, 地骨皮, 澤瀉, 白茯苓은體內에고여있는非生理的水分및그로인해서생긴열, 즉濕熱을없애주는역할을한다<sup>34)</sup>. 上記의藥材로構成되어萬病回春<sup>13)</sup>에서와같은效能을나타낸다고하면, 延齡固本丹이砒素로中毒된肝臟 및腎臟의機能에影響을미치리라고생각되며, 各臟器의對體重比減少와그蓄積量減少는Mahaffey<sup>22)</sup>의이론및「新毒性試驗と安全性の評價」<sup>21)</sup>의내용에따르면肝臟과腎臟의活性化내지解毒化에대한類推가豫想되는데이를위하여此後血液學的또는肝과關聯한酵素學的研究가必要하다고본다.

## 결론

重金屬中毒을 일으키는砒素와補肝腎益精하는延齡固本丹을白鼠에게砒素와糖액으로서각각20mg/kg 및500mg/kg 씩單獨投與群과또한그것들의併用投與群에4주간經口投與하여體重變化, 砒素의臟器蓄積 등에 미치는影響을測定한결과체중은延齡固本丹의 경우 뚜렷한體重增加를보였고砒素投與群에서는體重增加率 떨어졌으나延齡固本丹의併用投與로有意性있는改善效果를보였다. 砒素投與로肝臟의對體重比가增加했으나延齡固本丹의併用投與로有意性있게減少를보였으며臟器內砒素蓄積은肝臟의 경우相當한蓄積率을보였으나延齡固本丹을併用投與한 경우 그蓄積率이有意性있게減少하였다.

## 감사의 글

이 논문은 2009년 교육과학기술부(지역거점연구단육성사업/헬스케어기술개발사업단)와 2009학년도 우석대학교 교내학술연구비 지원에 의하여 연구되었음.



## 참고문헌

1. Fernando D, Hood RD. Arsenic-cadmium interaction in rats, *Toxicology* **64**: 191-203. 1990.
2. 허인희, 독성학, 신일상사, p170. 1995.
3. Hajime Miura, Nakada Okuri. Inorganic chemicals, Kumamoto univ. medical school, pp99-146. 1980.
4. James S. Woods, Bruce A. Fowler, Analysis of Heavy metals in Sea, *Toxicol and applied pharmacol* **43**: 361-371. 1978.
5. Lawrence W. Schoolmeester M. Environmental Herbicides interaction in animals, *Southern Medical Journal* **73**: 198-208. 1980.
6. Francis C. Knowles, Andrew A. Effect of Environmental Metals in Organs of Rats, *TIBS* may: 178-180, 1983.
7. Yoahitsugu Odanaka, Osami matano, Shinko Goto, A review of arsenites in biology, *Bul. Environm Contam Toxicol.* **4**: 452-459, 1980.
8. Martha M. Brown, Bonnie C. Rhye, Robert A. Goyer, Bruce A. Comparative pulmonary toxicity of arsenite instilled into animal, *Journal of Toxicology and Environmental Health* **1**: 505-514, 1976.
9. Webb D.R., Wilson S.E., Carter D.E. Environmental and occupational materials, *Toxicology and Applied Pharmacology* **83**: 405-416, 1986.
10. Charles Mazel, Prenatal toxicity of orally administrated sodium arsenite in rats, *J. Environ. Sci. Health* **20**: 37, 1985.
11. Kent Coddington, Arsenic poison in rats, *Toxicology and Environmental Chemistry*, **11**: 281-290, 1986.
12. Webb D.R., Sipes I.G. Methods of environmental metals in mice, *Toxicology and applied Pharmacology* **76**: 96-104, 1984.
13. 龔廷賢, 國譯萬病回春(上), 癸丑文化史, p390, 2003.
14. 許浚, 東醫寶鑑, 麗江出版社, p29, 59, 1994.
15. Bruce A. Fowler, James S. Woods, Medical progress-arsenic poisoning, *Toxicology and Applied Pharmacology* **50**: 177-187, 1979.
16. 神戸中醫學研究會編著, 中醫學概論, 醫齒藥出版株式會社, 東京, pp38-135, 1985.
17. Mahaffey R. Kathryn, The influence of toxicity of orally administrated sodium arsenite in rats, *Environmental Health Perspectives* **19**: 165, 1987.
18. 崔光守, 延齡固本丹이 白鼠의 內分泌 및 造血促進에 미치는 영향, 경희대학교대학원, 1981.
19. 許秀珍, 延齡固本丹이 老化생쥐의 生殖能力에 미치는 영향, 경희대논문집, 2003.
20. 朴官佑, 延齡固本丹이 卵巢摘出 白鼠의 骨多孔症에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 2004.
21. Litchfield-Wilcoxon: 新 毒性試驗と 安全性の 評價, SOFT SCIENCE CO, Tokyo, p154, 211. 1981.
22. Mahaffey R. Kathryn, The influence of some antitoxins on orally administrated sodium arsenite in rats, *Environmental Health Perspectives* **21**: 210, 1991.
23. Yanez, L., Carrizales, L. Zanatta G, Arsenic-cadmium interaction in rats, *Toxicology* **67**, 227-234. 1991.
24. William N. Rom, Environmental and occupational medicine., University of New York, New York, pp433-479, 1983.
25. Baxly M.N., Hood R.D., Vedel G.C. Analysis of arsenic in organs of rats, *Bull. Environm.*

- Contam. Toxicol* **26**: 749-756, 1981.
26. Hidekazu Tsukamoto, Interactions of intestinal functions in metal-poisoned rats, *Am. J. Vet. Res.* **44**: 1324-1330, 1981.
27. Vergil H. Ferm, Effects of aluminium, lead and arsenic in rats, *Environmental Research* **37**: 425-432, 1985.
28. John C. Belton, Nancy C. Benson, Intratracheal effect of gallium arsenide in rats, *Toxicology* **26**: 37-72, 1985.
29. A.Wallace Hayes, Principles and methods of toxicology, 2nd ed. Raven Press. USA, p354, 1989.
30. 임종필, 김훈: 비소중독된 흰쥐의 장기중 비소 축적에 미치는 팔진탕의 영향, *우석대논문집*, 20권: 243-248, 1998.
31. 박찬국, 병인병기학, 전통의학연구소, pp375-382, 1992.
32. 김완희, 한의학원론, 정보사, pp277-278, 1990.
33. 장은암, 황제내경소문, 정보사, p247, 412., 1975.
34. 김영무, 활인보감, 도서출판포원, p436, 2000.