

Thioacetamide 유발 흰 쥐 간독성에 대한 인삼 사포닌 및 에타놀 추출물의 효과

김혜영 · 최홍순 · 김경환*

연세대학교 의과대학 약리학교실 및 소화기병연구소

Effects of Saponin and Ethanol Extract of Panax Ginseng against Thioacetamide - Induced Hepatotoxicity in Rats

Hyeyoung Kim, Hong Soon Choi and Kyung Hwan Kim*

Department of Pharmacology and Institute of Gastroenterology
Yonsei University College of Medicine, Seoul 120-752, Korea

(Received October 2, 1996)

(Accepted October 15, 1996)

ABSTRACT : *Panax ginseng* has been used for various diseases including hepatic disorders. The aim of the present study was to investigate the hepatoprotective effects of ethanol extract and saponin of *Panax ginseng* in thioacetamide-intoxicated rats and to compare with silymarin, a known hepatoprotective agent. Male Sprague-Dawley rats were given single intragastric administration of thioacetamide. Aqueous solutions of ethanol extract and saponin of *Panax ginseng* with or without silymarin were administered intragastrically daily for six days from four days before until one day after thioacetamide administration. At the end of the treatment, the rats were fasted overnight and sacrificed. As a result, thioacetamide caused significant increase in serum levels of AST, ALT, 5'-nucleotidase and bilirubin. Thioacetamide increased Ca^{++} content but decreased protein content in liver tissue. These thioacetamide-induced biochemical changes were prevented both by ethanol extract of ginseng and silymarin, but not by ginseng saponin. Silymarin did not potentiate the effect of either ethanol extract or saponin of ginseng on these parameters. Thioacetamide-induced confluent necrosis was not protected by the test drugs. In conclusion, ethanol extract of ginseng protects the liver possibly by stabilizing the cell membrane and by inhibiting thioacetamide-induced Ca^{++} increase in the hepatocytes, which was comparable to that of silymarin.

Key Words : *Panax ginseng*, Silymarin, Thioacetamide, Hepatotoxicity

I. 서 론

간독성 물질인 thioacetamide는 만성 간질환 즉, 만성 간염, 간경화, 간암등의 실험모델로 사용되고 있다 (Fitzhugh 등, 1948). Thioacetamide는 간 microsomal mixed-function oxidase에 의해 생체전환되어 급성 및 만성 간손상을 유발한다 (Hunter 등, 1977; Satyabhama 와 Padmanaban, 1984). Thioacetamide의 일회 투여(single injection)후 급성 간괴사가 보고되었으며, 간괴사의 병인으로 간 세포막 효소들의 변화 (Nikolaev 등, 1988), mitochondria의 변화 (Moller 와 Dargel, 1984) 와 bile canalicular membrane과 tight

junctions의 변화가 관찰되었다 (Robenek 와 Themunn, 1979). 또한 thioacetamide는 간세포에 Ca^{++} 을 비정상적으로 유입시킴으로써 산화적 인산화 작용을 억제하여 간세포 호흡대사를 억제한다 (Landon 등, 1986). 약물 투여 초기에 대사적 손상을 유발하고 결과적으로 간경변, 간세포 증식, 실질 세포괴사 등을 초래한다 (Gallagher 등, 1956).

인삼은 예로부터 강장제로서 간질환을 포함한 여러 질병치유에 사용되어 왔다. 인삼의 간보호효과 규명을 위한 연구로는 사염화탄소, galactosamine, α -naphthylisothiocyanate 등으로 유도된 간손상에 대한 인삼 추출물 (Lee 등, 1978), 다당체 (Yang 와 Wang, 1991), polyacetylene (Kim 등, 1988; 1989) 및 ginsenoside Ro를 포함한 사포닌 (Hikino 등, 1985; Han,

*To whom correspondence should be addressed.

1976; Matsuda 등, 1991) 의 보호효과가 관찰되었다. 인삼의 간보호기전으로는 free radical 소거작용, 간세포 재생능 증진 및 간유입 혈류의 증가등이 제시되고 있다. 그러나 인삼성분에 따라 간보호 작용과 기전에 차이가 있으므로 보다 과학적인 측면에서 간독성물질에 따른 효능규명 및 기전연구가 요구된다.

본 연구는 인삼 에타놀 추출물 및 사포닌의 간보호 효과를 규명하고, 이를 간보호제로 알려진 silymarin과 비교하고자 하였다. 간독성 모델로는 실험적으로 흰쥐에 유발된 thioacetamide 간손상 모델을 이용하며, 혈청 내 AST, ALT, 5'-nucleotidase 활성 및 bilirubin 함량과 간조직내 Ca⁺⁺ 및 단백질량을 측정하고 간조직에 대한 조직 병리학적 관찰을 함으로써 기전적 측면에서 인삼의 효능을 검색하고자 하였다.

II. 재료 및 방법

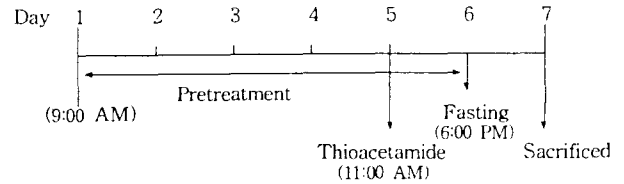
1. 실험동물 및 실험군

실험동물로는 체중 200-300 g의 수컷 Sprague-Dawley 계 흰쥐를 사용하였다. 실험군은 대조군, thioacetamide(100 mg/kg) 투여군, thioacetamide와 에타놀 추출물 (5, 10, 20 mg/kg) 투여군, thioacetamide와 사포닌(5, 10, 20 mg/kg) 투여군, thioacetamide와 silymarin(20 mg/kg) 투여군으로 나누었으며, 병용투여군에는 thioacetamide 및 silymarin(20 mg/kg)과 에타놀 추출물 (20 mg/kg) 또는 사포닌(20 mg/kg)을 투여하였다. 실험군당 동물 수는 10마리로 하였다. 인삼 사포닌 및 에타놀 추출물은 한국인삼연초연구원으로부터 공급받았으며, 사포닌은 ginsenoside Ra₁, Ra₂, Rb₁, Rb₂, Rc, Rd, Re, Rf, Rg₁, Rg₂, Ro 등 11종의 ginsenoside로 구성되었다. Silymarin은 Aldrich Chemical Co.(Milwaukee, WI, U.S.A.) 제품으로 silybin, silydianin, silycristin 등 3종의 isomer로 구성되었다.

2. 간독성 유발 및 약물투여

인삼 에타놀 추출물(5, 10, 20 mg/ml), 사포닌(5, 10, 20 mg/ml) 및 silymarin(20 mg/ml)의 용액은 생리식염수에 희석, 제조하였으며, thioacetamide(Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, U.S.A.)는 2% 용액이 되도록 생리식염수로 준비후 체중 kg당 100 mg 용량으로 위내투여 하였다. 인삼 에타놀 추출물, 사포닌 및 silymarin 단독 또는 인삼성분과 silymarin의 병용투여는 6일간 매일 위내투여 하였다. 즉, thioacetamide 투여

4일전부터 1일 후까지 투여하였으며, 절식시키고 다음 날인 thioacetamide 투여 48시간 후 희생시켰다. 대조군 및 thioacetamide만 투여받은 실험군은 약물 대신 생리식염수를 투여받았다. 실험스케줄은 아래와 같다.



효소 및 bilirubin 측정을 위하여 심장채혈 후 혈청을 분리하였으며, 간은 일정부위를 자른후 조직검사를 위하여 고정시켰으며, Ca⁺⁺ 및 단백질량 측정을 위하여는 1.15% potassium chloride 용액으로 10% (w/v) 조직액이 되도록 균질화하였다. 실험 마지막날 간 무게와 체중을 측정하여 간무게/체중의 비율을 산출하였다.

3. 생화학적 분석

혈청 aspartate aminotransferase (AST) 및 alanine aminotransferase(ALT)는 Reitman 과 Frankel의 방법 (1957) 으로 측정하였다. 혈청 5'-nucleotidase 및 bilirubin은 각각 Reddi의 방법 (1980)과 Breaan 과 Schenker의 방법 (1971) 으로 측정하였다. 간 조직내 Ca⁺⁺ 함량은 Moore 등의 방법 (1976) 을 사용하였으며, 단백질량은 Lowry 등의 방법 (1951) 으로 측정하였다.

4. 조직학적 관찰

적출한 간의 일정부위를 10% formalin 용액에 고정하고 paraffin에 포매하여 6 μm의 박절표본을 제작한 후 hematoxylin-eosin 염색을 하였다. 광학현미경으로 저배율(x100)에서 조직표본을 관찰하였다.

5. 자료분석

통계학적 분석은 분산분석(analysis of variance)과 Newman-Keul test (Zar, 1984) 를 이용하였다. 결과는 mean ± SE로 표시하였으며, P 값이 0.05 미만일 경우 의미가 있는 것으로 판정하였다.

III. 결 과

1. 인삼성분과 silymarin의 단독투여가 간무게/체중의 비율 변동에 미치는 영향

Table 1. Effects of ethanol extract and saponin of ginseng and silymarin on body weight, liver weight and liver weight/body weight of thioacetamide-intoxicated rats.

Group	Body wt(g)	Liver wt(g)	Liver wt/Body wt(%)
Control	227.6±4.3	6.971±0.268	3.061±0.101
TA alone	217.4±5.1	8.755±0.220*	4.038±0.050*
TA+Extract			
5 mg/kg	223.5±7.7	9.190±0.370*	4.110±0.070*
10 mg/kg	229.0±7.3	9.846±0.285*	4.305±0.079*
20 mg/kg	225.8±7.8	9.170±0.363*	4.060±0.075*
TA+Saponin			
5 mg/kg	226.8±5.4	9.132±0.257*	4.035±0.132*
10 mg/kg	216.9±7.3	8.627±0.278*	3.983±0.066*
20 mg/kg	226.6±7.1	8.861±0.241*	3.920±0.064*
TA+Silymarin			
20 mg/kg	231.4±5.2	9.270±0.233*	4.010±0.075*

Values are means±SE. *P<0.05 difference from control.

TA, thioacetamide, Extract, ethanol extract of ginseng.

약물투여후 7일째인 실험 마지막날 실험군간의 체중 차이는 없었으며 thioacetamide 투여군의 간 무게는 대조군의 6.971 ± 0.268 g 보다 증가한 8.755 ± 0.220 g이었으며, 간무게/체중의 비율은 대조군의 경우 3.06 ± 0.101 % 이었고 thioacetamide 투여군은 4.038 ± 0.050 % 이었다(Table 1). Thioacetamide로 증가된 간무게 및 간무게/체중의 비율은 인삼 에타놀 추출물(5, 10, 20 mg/kg), 사포닌(5, 10, 20 mg/kg) 및 silymarin(20 mg/kg) 투여에 의하여 변화되지 않았다.

2. 인삼성분과 silymarin의 단독투여가 thioacetamide 간독성으로 유발된 혈청 효소 및 bilirubin 변동에 미치는 영향

Thioacetamide 투여시 혈청 AST, ALT, 5'-nucleotidase의 활성 및 bilirubin의 함량 증가가 관찰되었다. 대조군의 경우 각각의 혈청지표는 65.8 ± 3.3 IU/L, 46.0 ± 1.2 IU/L, 13.5 ± 0.56 U/L 및 10.9 ± 1.0 μ g/L였으며, thioacetamide 투여시 1150.7 ± 91.8 IU/L, 501.6 ± 35.4 IU/L, 36.5 ± 1.1 U/L 및 97.5 ± 5.7 μ g/L로 증가되었다(Fig. 1, 2). Thioacetamide로 증가된 혈청 AST 및 ALT는 농도 의존적은 아니지만, 인삼 에타놀 추출물(5, 10, 20 mg/kg)과 사포닌(5, 10, 20 mg/kg) 및 silymarin(20 mg/kg)에 의하여 감소되었으며(Fig. 1), 혈청 5'-nucleotidase 활성 및 bilirubin 함량은 인삼 에타놀 추출물(5, 10, 20 mg/kg)과 silymarin(20 mg/kg)투여에 의하여 감소되었다(Fig. 2). 인삼 에타놀 추출물 투여로 감소되는 혈청효소 활성 및 bilirubin 함량은 인삼 에타놀 추출물의 투여농도에 영향을 받지 않았으

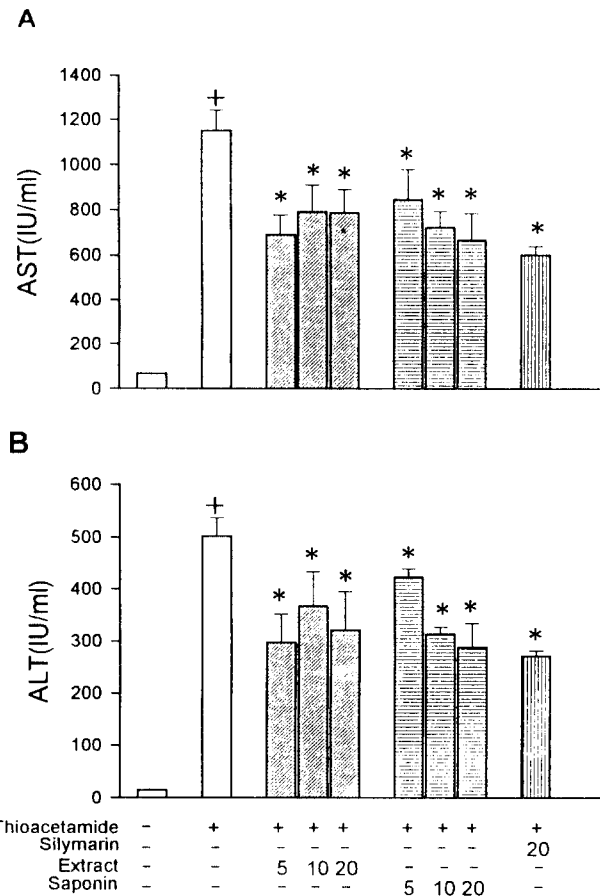


Fig. 1. Effects of ethanol extract and saponin of ginseng and silymarin on the activities of AST(A) and ALT(B) in serum. Ethanol extract(5, 10 or 20 mg/kg), saponin(5, 10 or 20 mg/kg) or silymarin(20 mg/kg) was administered everyday by intubation for six days, i. e. four days before, one day along with, and one day after thioacetamide administration(100 mg/kg). Each bar represents mean \pm SE. *P < 0.05 difference from control. *P < 0.05 difference from thioacetamide alone. Extract, ethanol extract of ginseng.

며, silymarin(20 mg/kg) 투여시와 유사한 수준을 나타내었다.

3. 인삼성분과 silymarin의 단독투여가 thioacetamide로 인한 간조직내 Ca²⁺ 및 단백 함량의 변동에 미치는 영향

간조직내 단백 및 Ca²⁺ 함량은 대조군의 경우 219.2 ± 4.4 mg/g 및 56.6 ± 3.5 μ g/g 이었으며 thioacetamide 투여시 170.1 ± 2.1 mg/g 및 97.7 ± 8.2 μ g/g이었다. Thioacetamide 투여로 조직내 단백질함량은 감소한 반면, Ca²⁺ 함량은 증가하였다(Table 2). Thioacetamide 투여로 감소된 간조직 단백질함량은 20 mg/kg 농도의 인삼 에타놀 추출물 및 silymarin에 의해서 유의적으로 회복되었

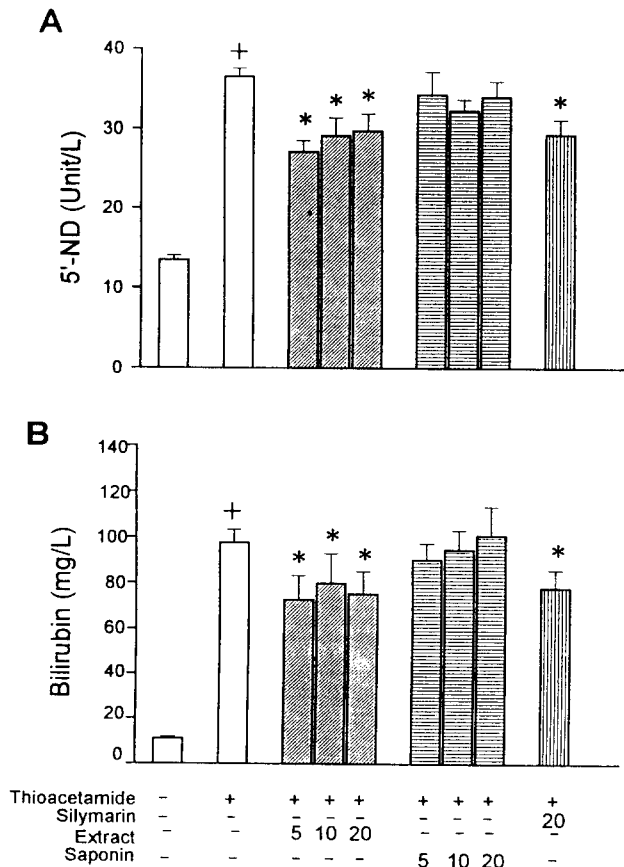


Fig. 2. Effects of ethanol extract and saponin of ginseng and silymarin on the activity of 5'-nucleotidase (5'-ND, A) and bilirubin content (B) in serum. Ethanol extract(5, 10 or 20 mg/kg), saponin (5, 10 or 20 mg/kg) or silymarin(20 mg/kg) was administered everyday by intubation for six days, i. e. four days before, one day along with, and one day after thioacetamide administration(100 mg/kg). Each bar represents mean \pm SE. *P<0.05 difference from control. *P<0.05 difference from thioacetamide alone. Extract, ethanol extract of ginseng.

으며, thioacetamide에 의해 조직내 증가된 Ca⁺⁺ 함량은 세농도(5, 10, 20 mg/kg)의 에타놀 추출물 및 silymarin (20 mg/kg)에 의하여 감소되었다.

4. Thioacetamide로 변동되는 혈청 효소 및 bilirubin에 대한 인삼성분과 silymarin의 병용투여 효과

인삼성분과 silymarin을 병용투여 하였을 경우 silymarin 또는 인삼성분 단독 투여시 효과에 대한 상승 작용을 나타내는지 알아보기 위하여, 20 mg/kg 농도의 인삼 에타놀 추출물 및 사포닌을 silymarin(20 mg/kg)과 병용투여 하였다(Fig 3). Thioacetamide 투여로 증가된 혈청 AST(1150.7 \pm 91.8 IU/ml) 및 ALT(501.6 \pm 35.4 IU/ml)는 인삼 에타놀 추출물과 silymarin 병용투여시

Table 2. Effects of ethanol extract and saponin of ginseng and silymarin on hepatic contents of protein and Ca⁺⁺ in thioacetamide-intoxicated rats.

Group	Body wt(g)	Ca ⁺⁺ (μ g/g)
Control	219.2 \pm 4.4	56.6 \pm 3.5
TA alone	170.1 \pm 2.1*	97.7 \pm 8.2*
TA+Extract		
5 mg/kg	178.5 \pm 4.0	75.4 \pm 4.6*
10 mg/kg	180.9 \pm 5.0	69.9 \pm 5.1*
20 mg/kg	185.6 \pm 2.0*	63.7 \pm 3.8*
TA+Saponin		
5 mg/kg	171.0 \pm 5.1	95.3 \pm 7.1
10 mg/kg	175.1 \pm 4.6	96.5 \pm 7.8
20 mg/kg	174.3 \pm 5.0	91.8 \pm 7.0
TA+Silymarin		
20 mg/kg	184.6 \pm 5.0*	67.3 \pm 4.3*

Values are means \pm SE. *P<0.05 difference from control, *P<0.05 difference from TA alone. TA, thioacetamide, Extract, ethanol extract of ginseng.

AST의 경우 560 \pm 59 IU/ml, ALT의 경우 195 \pm 29 IU/ml로 silymarin 또는 에타놀 추출물 단독투여시보다 약간 감소하는 경향을 나타내었다. 사포닌과 silymarin의 병용투여는 AST의 경우 1082 \pm 170 IU/ml, ALT의 경우 410 \pm 89 IU/ml로 사포닌 단독투여시 나타내었던 혈청 AST(667 \pm 116 IU/ml) 및 ALT(288 \pm 45 IU/ml)보다 높은 활성을 나타내었다. 혈청 bilirubin에 대한 인삼 에타놀 추출물과 silymarin의 병용투여 효과(69.1 \pm 11.2 μ g/L)는 인삼 에타놀 추출물(75.0 \pm 10.0 μ g/L) 또는 silymarin(78.0 \pm 7.8 μ g/L) 단독투여시 효과와 유사하였으며 사포닌의 혈청 bilirubin에 대한 영향(95.0 \pm 12.0 μ g/L)은 silymarin과 병용투여(100.0 \pm 10.7 μ g/L)로 변화하지 않았다.

5. 조직학적 검색

대조군의 간조직은 portal tract에서 central vein 쪽으로의 정상적인 간세포의 나열을 볼수 있었다 (사진 1). Portal tract에서 central vein까지의 연결부위를 central vein에서 먼쪽부터 acinar zone I, II, III로 구분한다면 thioacetamide를 투여한 간조직은 acinar zone III를 따라가면서 confluent necrosis를 보여주었다 (사진 2). 주변의 central vein과 연결되는 central to central bridging necrosis도 보이며 간세포의 소멸과 함께 세포질이 투명화(clearing)되어 있는 대식세포의 침윤이 발견되었다. Thioacetamide에 의한 간 독성은 염증세포가 모이는 focal necrosis와 함께 간조직내 광범위한 non-specific necrosis를 유발함을 확인하였다. 인삼성분과 silymarin의 단독 및 병용투여시 손상된 간조직의 뚜렷

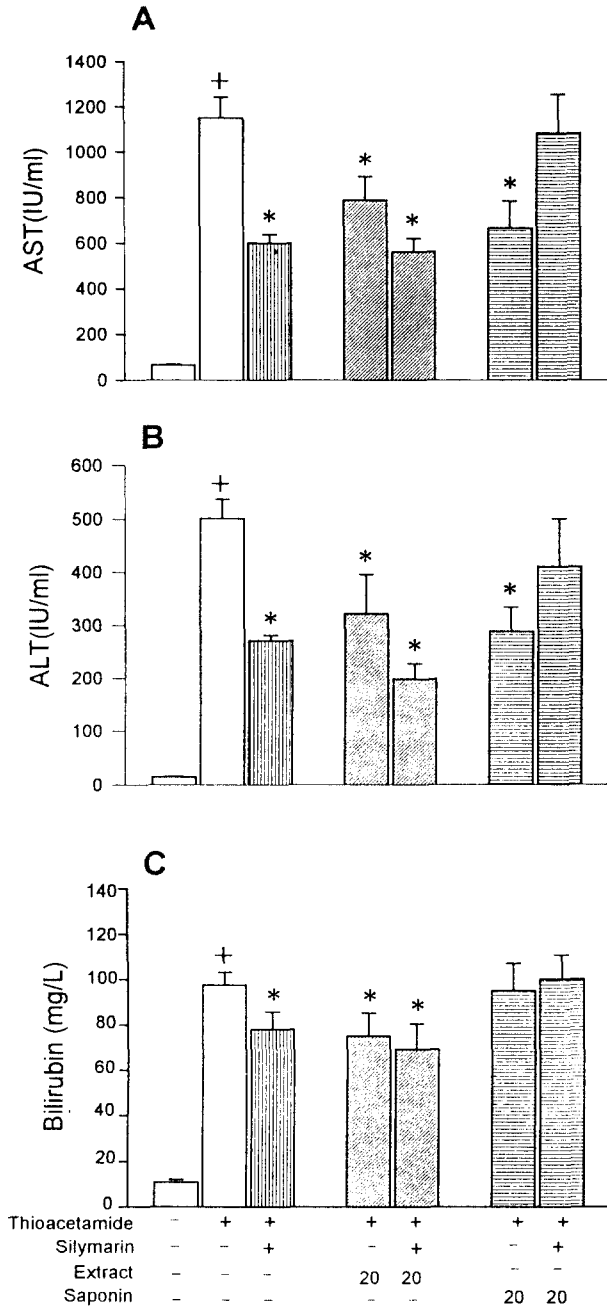


Fig. 3. Effect of silymarin with ethanol extract of ginseng or ginseng saponin on serum levels of AST(A), ALT(B) and bilirubin (C). 20 mg/kg of either ethanol extract or saponin with 20 mg/kg of silymarin was administered everyday by intubation for six days, i. e. four days before, one day along with, and one day after thioacetamide administration(100 mg/kg). Each bar represents mean \pm SE. *P<0.05 difference from control. *P<0.05 difference from thioacetamide alone. Extract, ethanol extract of ginseng.

한 회복은 관찰할 수 없었다. Thioacetamide와 함께 인삼 에타놀 추출물(20 mg/kg) 단독투여군(사진 3) 및 silymarin(20 mg/kg) 단독투여군(사진 4)의 간조직은 thioacetamide 단독투여군(사진 2)에 비하여 대식세포

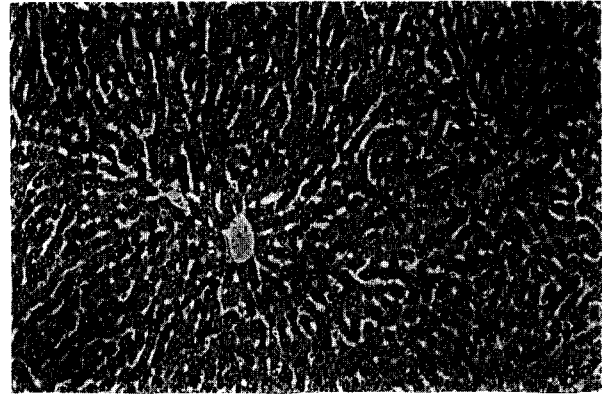


Photo 1. Photomicrograph of control rat liver. Normal arrangement of liver cells around central vein was shown (H & E stain, x100).



Photo 2. Photomicrograph of thioacetamide-treated rat liver. Thioacetamide(100 mg/kg) caused confluent and central to central bridging necrosis of liver cells with autolysis and the infiltration of macrophages (H & E stain, x100).

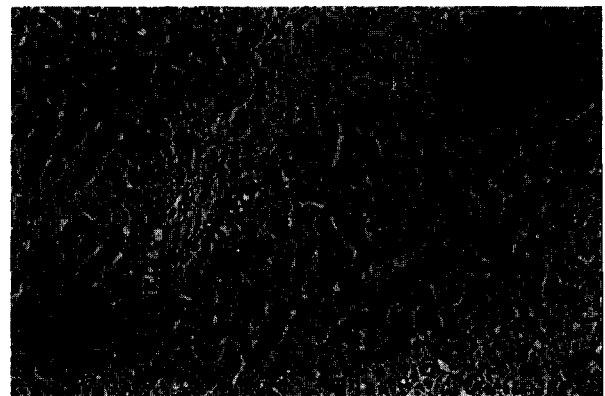


Photo 3. Photomicrograph of thioacetamide-treated rat liver receiving 20 mg/kg of ethanol extract of ginseng. Nonspecific necrosis of liver cells and the accumulation of macrophages were observed (H & E stain, x100).

의 침윤과 간세포 소멸이 적게 나타났으나 전반적인 간조직의 괴사를 방지하기는 못하였다.

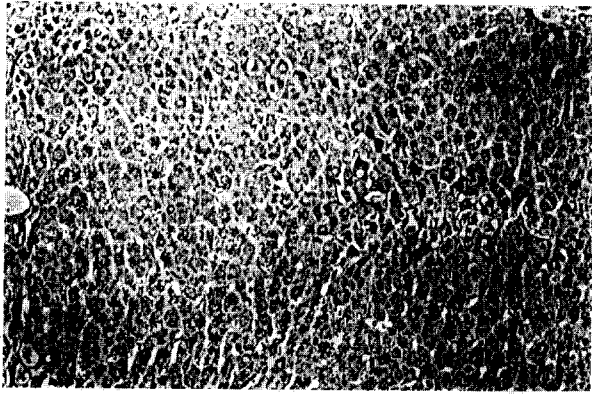


Photo 4. Photomicrograph of rat liver treated with thioacetamide and silymarin (20 mg/kg). Macrophage infiltration and necrosis of liver cells were shown (H & E stain, x100).

IV. 고 찰

Thioacetamide에 의한 간 독성은 세포내 microsomal mixed function oxygenase에 의한 thioacetamide의 생체 전환에 기인한다 (Dwivedi 등, 1991). Thioacetamide의 반응성 대사산물은 세포막 (Nikolaev 등, 1988) 과 mitochondria막 (Moller 와 Dargel, 1984) 및 bile canalicular membrane 등 (Robenek 와 Themunn, 1979) 을 파괴하며, mitochondria matrix의 파괴는 유리 Ca^{++} 의 세포질 유입을 증가시킴으로써 세포 호흡을 억제한다 (Landon 등, 1986). Thioacetamide로 유발된 경변전 단계 (precirrhotic) 간 손상의 지표로 세포막 파괴에 따른 효소들의 혈액내로의 방출이 제시되었다 (Nikolaev 등, 1988). 본 연구에서도 thioacetamide 일회 투여로 세포막의 지표효소인 5'-nucleotidase의 현저한 증가가 관찰되었다. Thioacetamide 투여에 따른 혈액내 AST, ALT 및 bilirubin의 증가는 간세포 손상을 증명해 주는 결과로 Dwivedi 등의 결과 (Dwivedi 등, 1991) 와 일치하였다. 이와 같은 현상들은 thioacetamide 일회 투여로 인한 급성 간괴사로 인하여 반영되는 지표로서, thioacetamide 반복투여로 유발되는 진전된 상태의 간 손상에서는 오히려 AST, ALT, 5'-nucleotidase 등 효소의 혈액유출이 미미하며, microsomal mixed function oxygenase 활성이 급격하게 증가되었다 (Zimmerman 등, 1986; Dyroff 와 Neal, 1983). 이는 thioacetamide의 독성이 간세포내 microsomes에 의한 생체전환후에 나타나는 결과임을 나타내며, thioacetamide의 반응성 대사산물이 간세포 구성 기대분자에 covalent하게 결합하기 때문으로 보고되고 있다 (Porter 등, 1979). Thioacetamide에 의한 독성산물의 영향은 단백질 합성을 억제하며 (Herren 등, 1982), 본 연구에서도

thioacetamide 투여시 간조직내 단백질량의 감소가 관찰되었다. 본 연구결과 thioacetamide 투여로 증가된 조직내 Ca^{++} 함량은 Ca^{++} 이 비정상적으로 세포질내로 유입됨을 증명해주는 결과로서 간독성 유발요인임을 나타내 준다.

Silymarin은 간보호제로 알려진 약물로서 silybin, silycristin 및 silydianin 등 flavonoid의 혼합체이며, *Silybum marianum*의 씨앗으로부터 추출, 분리된 물질이다 (Wagner, 1986). Silymarin은 동물 및 인체 실험에서 여러 약물로 인한 간손상에 보호효과를 나타내었다. 제시되는 약물기전으로는 세포막 안정화 (Ramellini 와 Meldoles, 1976) 로서 이는 silymarin의 radical 소거작용 또는 항산화작용 (Valenzuela 등, 1987) 에 의하여 이루어진다. 최근에는 silymarin이 세포내 glutathione의 생체 이용성(bioavailability)을 증가시킴이 보고되었다 (Valenzuela 등, 1989). 본 연구에서는 혈청과 간에 나타나는 thioacetamide로 인하여 변동되는 지표들(AST, ALT, 5'-nucleotidase, bilirubin, 단백질, Ca^{++})에 대한 silymarin의 효과와 인삼 성분(에타놀 추출물, 사포닌)의 효과를 비교하였으며, 인삼 성분 및 silymarin의 병용투여가 단독 투여시의 효과를 상승시켜 주는지 알아보았다. 인삼 에타놀 추출물의 경우 silymarin 투여시와 유사한 결과를 나타내었으며, 에타놀 추출물의 thioacetamide 유발 간독성에 대한 보호효과는 5-20 mg/kg의 투여 농도에서 농도 의존성을 나타내지 않았다. 인삼 성분과 silymarin의 병용투여는 각 성분의 효과를 상승시키지 못하였으며, 오히려 사포닌과 silymarin의 병용투여는 단독 투여시보다 간 보호효과를 나타내지 못하였다. 인삼 에타놀 추출물은 사포닌과 free radical 소거작용을 나타내는 phenol 및 polyacetylene계 화합물을 함유하고 있다 (Lee 등, 1978; Kim 등, 1988; 1989). 사포닌은 생체계에서 각기 다른 효능을 나타내는 ginsenoside들의 복합체로서, 사포닌은 실험적으로 유도된 간손상에 대하여 간세포 증식과 간유입혈류를 증가시킴으로 보호작용을 나타내는 것으로 보고되고 있다 (Hikino 등, 1985; Han, 1976; Matsuda 등, 1991). 조직학적 검색에서 인삼 에타놀 추출물과 silymarin이 thioacetamide로 유발된 간조직의 괴사를 완전히 회복시키지 못하였으나, 혈청과 간조직내 변동되는 효소 및 bilirubin, Ca^{++} , 단백질량등을 정상화시킴은 인삼 에타놀 추출물의 반복적인 투여가 간조직의 비특이적 괴사현상을 회복시켜 줄 가능성이 있음을 제시한다. 결론적으로 인삼 에타놀 추출물은 silymarin과 유사한 기전으로 간 보호효능을 나타내리라 생각되며, 에타놀 추

출물의 구성성분인 phenol 화합물, polyacetylene 화합물 또는 미확인 성분들을 중심으로 간보호 물질의 확인 및 작용기전(action mechanism)에 대한 연구가 요구된다.

감사의 말씀

본 연구는 1995년 한국인삼연초연구원 용역연구비 및 연세대학교 의과대학 약리학교실 유한연구비의 보조로 이루어 졌음.

참고문헌

- Breen, K.J. and Schenker, S. (1971): Liver function tests. *CRC Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* **2**, 573-599.
- Dwivedi, Y., Rastogi, R., Sharma, S.K., Gang, N.K. and Dhawan, B.N. (1991): Picroliv affords protection against thioacetamide-induced hepatic damage in rats. *Planta Medica* **57**, 25-28.
- Dyroff, M.C. and Neal, R.A. (1983): Studies on the mechanism of metabolism of thioacetamide-s-oxide by rat liver microsomes. *Mol. Pharmacol.* **23**, 219-227.
- Fitzhugh, O.G. and Nelson, A.A. (1948): Liver tumors in rats fed thiourea or thioacetamide. *Science* **108**, 626-628.
- Gallagher, C.H., Gupta, D.N., Judah, J.D. and Rees, K.R. (1956): Biochemical changes in liver in acute thioacetamide intoxication. *J. Path. Bact.* **72**, 193-196.
- Han, D.R. (1976): Pharmacological action of ginsenoside Rb1, Rg and Re. *Proc. Sym. Gerontol. (Lugano)* 93-120.
- Herren, S., Pereira, M., Britt, A. and Khoury, M. (1982): Initiation/promotion assay for chemical carcinogens in rat liver. *Toxicology Letter* **42**, 143-149.
- Hikino, H., Kiso, Y., Kinouchi, J., Sanada, S. and Shoji, J. (1985): Antihepatotoxic actions of ginsenosides from Panax ginseng roots. *Planta Medica* **51**, 62-64.
- Hunter, A.L., Holscher, M.A. and Neal, R.A. (1977): Thioacetamide-induced hepatic necrosis. Involvement of the mixed-function oxidase enzyme system. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **200**, 439-448.
- Kim, H., Lee, Y.H. and Kim, S.I. (1988): Effect of polyacetylene compounds from Panax geneng on lipid peroxidation in mouse liver. *Kor. J. Toxicol.* **4**, 13-21.
- Kim, H., Lee, Y.H. and Kim, S.I. (1989): Antihepatotoxic components of Korean ginseng. *Kor. Biochem. J.* **22**, 12-18.
- Landon, E.J., Naukam, R.J. and Sastry, B.V.R. (1986): Effects of calcium channel blocking agents on calcium and centrilobular necrosis in the liver of rats treated with hepatotoxic agents. *Biochem. Pharmacol.* **35**, 597-600.
- Lee, J.H., Woun, B.R. and Lee, C.S. (1978): Ultrastructural changes in the mouse liver cell treated with ginseng extract for damaged liver by carbon tetrachloride. *Kor. J. Vet. Res.* **18**, 87-95.
- Lowry, O.H., Rosenbrough, N.J., Farr, A.L. and Randall, R.J. (1951): Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* **193**, 265-275.
- Matsuda, H., Samukawa, K. and Kubo, M. (1991): Antihepatotoxic activity of ginsenoside Ro. *Planta Medica* **57**, 523-526.
- Moller, A. and Dargel, R. (1984): Structural and functional impairment of mitochondria from rat livers chronically injured by thioacetamide. *Acta Pharmacol. Toxicol.* **55**, 126-12.
- Moore, L., Davenport, G. and Landon, E.J. (1976): Calcium uptake of a rat liver microsomal subcellular fraction in response to in vivo administration of carbon tetrachloride. *J. Biol. Chem.* **251**, 1197-201.
- Nikolaev, V., Kerimova, M., Naydenova, E., Ivanov, E. and Adjarov, D. (1988): Biochemical changes in the rat after chronic thioacetamide intoxication. *Toxicology* **48**, 81-85, 1988.
- Porter, W.R., Gudzinowicz, M.J. and Neal, R.A. (1979): Thioacetamide-induced hepatic necrosis. II. Pharmacokinetics of thioacetamide and thioacetamide-s-oxide in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **208**, 386-391.
- Ramellini, G. and Meldoles, J. (1976): Liver protection by silymarin: in vitro effect on dissociated rat hepatocytes. *Arzeim. Forsch.* **26**, 69-73.
- Reddi, K.K. (1980): Serum 5'-nucleotidase of a breast cancer patient. *Clin. Biochem.* **13**, 51-54.
- 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.
- Robenek, H. and Themunn, H. (1979): Effects of chronic administration of thioacetamide(TAA) on the structure of bile canaliculi and tight junctions in the rat liver as revealed by freeze-fracturing. *Virchows Arch. Cell Pathol.* **32**, 57-61.
- Satyabhama, S. and Padmanaban, G. (1984): Effect of thioacetamide on cytochrome P450 synthesis in rat liver. *Biochem. J.* **218**, 371-377.
- Valenzuela, A., Lagos, C., Schmidt, K. and Videla, L. A. (1985): Silymarin protection against lipid

- peroxidation induced by acute ethanol intoxication in the rat. *Biochem. Pharmacol.* **34**, 2209-2212.
- Valenzuela, A., Guerra, R. and Garrido, A. (1987): Silybin dihemisuccinate protects rat erythrocytes against phenylhydrazine induced lipid peroxidation and hemolysis. *Planta Medica* **53**, 402-405.
- Valenzuela, A., Aspillage, M., Vial, S. and Guerra, R. (1989): Selectivity of silymarin on the increase of the glutathione content in different tissues of the rat. *Planta Medica* **55**, 420-422.
- Wagner, H. (1986): Antihepatotoxic flavonoids in *Plant flavonoids in biology and medicine: biochemical, pharmacological and structure-activity relations* (Cody, V., Middleton, E., Jr, and Harborne, J.B. (eds.), (Alan R Ed Liss Inc, New York), p. 545-558.
- Yang, M. and Wang, B. (1991): Effects of the ginseng polysaccharides on reducing liver glycogen. *Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao* **12**, 272-277.
- Zar, J.H. (1984): Biostatistical analysis. 2nd ed. (Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ), p. 35-85.
- Zimmerman, T., Franke, H. and Dargel, R. (1986): Studies on lipid and lipoprotein metabolism in rat liver cirrhosis induced by different regimens of thioacetamide administration. *Exp. Pathol.* **30**, 109-117.