

수용성 Dimethyl Dimethoxy Biphenylate 유도체의 간염 치료 효과

문전옥 · 정경옥 · 김수현 · 김남득 · 이성광* · 양희선** · 이치호†

부산대학교 약학대학, *의과대학, **환경부 환경정책실

(1997년 7월 8일 접수)

Effect of a Water Soluble Dimethyl Dimethoxy Biphenylate Derivative on the Carbon Tetrachloride Induced Hepatotoxicity in Rats.

Jeon-Ok Moon, Kyeung-Ook Cheung, Su-Hyun Kim, Nam-Duk Kim, Sung-Kwang Lee*,
Hee-Sun Yang** and Chi-Ho Lee†

College of Pharmacy, Pusan National University, Pusan 609-735, Korea

*College of Medicine, Pusan National University, Pusan 602-739, Korea

**Technology-Policy division, Ministry of Environment, Kyunggi-Do, Korea

(Received July 8, 1997)

A water-soluble DDB derivative (Bis{2-(methylamino)ethyl}-4,4-dimethoxy-5,5',6,6'-dimethylene-dioxy-biphenyl-2,2'-dicarboxylate, DDB-S) was synthesized and its therapeutic effects on the liver damage induced by carbon tetrachloride in rats were evaluated. Oral administration of DDB-S reduced the aspartate aminotransferase(AST) and alanine aminotransferase(ALT) activities and increased total protein and albumin contents in the serum of the carbon tetrachloride intoxicated rat. Therapeutic effects of DDB-S by intravenous injection was also investigated using carbon tetrachloride intoxicated rats. Histological studies showed that IV injection of DDB-S had improved the typical necrosis around centrilobular area in liver tissue due to the carbon tetrachloride intoxication and also prevented the elevation of liver weight/body weight ratio. IV administration of DDB-S to CCl₄-treated rats significantly decreased AST & ALT activities and also prevented the decrease of aniline hydroxylation activity of the liver. These results indicate that i.v. administration of DDB-S is very effective in recovering the liver function in CCl₄-treated rats.

Keywords—Water soluble DDB derivative, Hepatoprotective effect

오미자(Schizandrae Fructus)는 직경 약 6 mm의 액과로서 중추신경 흥분작용과 이뇨작용이 있으며, 특히 간장해 개선 및 보호작용이 있다고 옛날부터 알려져 왔었다. 1970년대 초에 오미자는 간기능 회복과 만성 바이러스성 B형 간염에 효과가 있는 것으로 밝혀졌고, 1974년에는 오미자 성분 중 Schizandrin C가 간기능 회복에 효과가 있는 것으로 밝혀져, 1974년 중국에서 Xie등이 Schizandrin C를 합성하였다.^{1,2)} DDB (Dimethyl Dimethoxy Biphenylate)는 Schizandrin C합성에 필요한 중간물질로서 합성되었는데 1977년 이후에 DDB자체가 간장해에 상당한 효과가 있는 것으로 알려졌으며, 동물실험에서 CCl₄에 의한

간 손상에 대해 억제작용이 있을 뿐만 아니라 약리와 독성실험에서도 안전한 것으로 밝혀졌으며, 또한 만성 B형 간염에대한 치료효과가 보고되고 있다.³⁻¹¹⁾ 그 후 국내에서 DDB는 지금까지 여러 제약회사에서 다양한 상품명을 가지고 시판되고 있는 실정이다.

한편, 현재까지 병원에서 간염환자나 또는 수술 후의 간기능 저하 등에 사용할 주사제로서의 간장약의 개발이 절실히 요구되어 왔으나 실제 사용할 수 있는 주사제는 극히 드물며 효과 또한 미약하다고 예상된다. 이에 본 연구에서는 DDB의 intrinsic activity를 나타내는데 필수적인 pharmacophore에 해당하리라고 예상되는 dimethoxy dimethylene dioxy diphenyl group의 구조적인 부분은 변경치 않고 DDB의 에스테르 부분을 물에 가용성인 moiety로 대체함

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

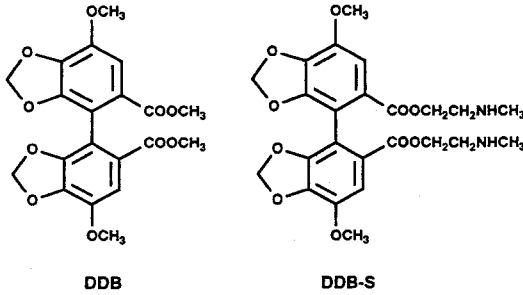


Figure 1—Structure of DDB and DDB-S.

으로써 약물의 물리화학적 특성만을 개선한 신규 수용성 DDB유도체(이하 DDB-S)가 실제로 간염 또는 간장해에 개선 및 치료 효과가 있는지를 CCl₄로 간장해를 유도한 흰쥐를 사용하여 검토하였다(Figure 1).

실험방법

실험시약

NADP, glucose-6-phosphate(G-6-P), G-6-P dehydrogenase, Folin phenol 및 bovine serum albumin은 Sigma에서 구입하였고, trichloroacetic acid(TCA), thiobarbituric acid(TBA) 및 butylated hydroxytoluene(BHT)는 Wako pure chemical에서 구입하였다. Sodium tartarate를 비롯한 그 외의 모든 시약들은 특급 또는 일급을 사용하였다. DDB는 대웅제약에서 제공을 받았으며 DDB유도체 (Bis[2-(methylamino)ethyl]-4,4'-dimethoxy-5,5', 6,6'-dimethylenedioxy-biphenyl-2,2'-dicarboxylate)는 합성, 정제하여 사용하였다.

실험동물과 군 분리

대한실험동물센터(충북 음성군)에서 구입한 체중 150 g 정도의 Sprague-Dawley 랫트(웅성)를 사용하여 충분한 사료와 물을 공급하면서 온도 25°C, 습도 50%로 유지되는 사육실에서 사육하였다. 순화 기간 중 건강하다고 판정된 동물에 대하여 체중을 측정하고, 평균 체중에 가까운 개체를 선택하여 무작위 법을 이용하여 군 분리를 실시하였다. 흰쥐를 대조군, 간장해 모델군 및 약물효과 검토군으로 크게 세 군으로 나누고 약물효과 검토군은 약물의 투여방법 및 약물의 투여 농도에 따라 다시 세분하였으며 각 군은 6마리로 하여 실험을 실시하였다.

약물투여

CCl₄ 투여용량 및 방법—간장해 모델군은 올리브유

에 현탁시킨 25% CCl₄를 1.2 mL/kg 체중이 되게 1회 복강내 주사하였다. 대조군과 약물효과 검토군은 올리브유만을 동량 주사하였다.

DDB 및 DDB-S 투여용량 및 방법

① 경구투여 DDB 및 DDB-S를 올리브유에 현탁시켜 간장해를 일으키기 하루전에 약물을 100 mg/kg 체중, 200 mg/kg 체중으로 농도별로 세분하여 강제 경구 섭취시키고 이튿날 같은 양을 섭취시킨 후 CCl₄를 투여하여 상해를 일으킨 뒤 24시간 절식시켰다.

② 정맥투여 CCl₄를 복강투여하여 간장해를 일으킨 뒤 생리식염수에 용해시킨 DDB-S를 체중당 7.5, 15, 30 및 60 mg을 농도별로 세분하여 꼬리 정맥내 주사하고 24시간 절식시켰다.

채혈 및 혈청분리

24시간 동안 절식시킨 흰쥐를 에테르로 마취시키고 하대정맥을 통하여 syringe로 4~5 mL가량 채혈하며 30분간 방치한 다음, 6000 rpm에서 20분간 원심분리하여 용혈이 일어나지 않은 혈청을 실험에 사용하였다.

혈액생화학적 검사

혈장내의 Alanine aminotransferase(ALT), aspartate aminotransferase(AST) 및 lactate dehydrogenase(LDH) 활성과 총 빌리루빈, 총 단백질 및 알부민 함량은 생화학 자동분석기(Olympus AU5200)를 사용하여 효소비색법으로 검사하였다.

간 중량/체중 산출

해부 직전에 흰쥐의 체중을 측정하였고 채혈한 다음 간을 적출하고 간의 중량을 측정하여, 간중량 / 체중(g/g)의 비를 산출하였다.

간의 조직학적 관찰

채혈 직후 적출한 간의 조직을 일부 취하여 10% 중성 포르말린으로 고정시킨 후, 헤마톡실린-에오신용액으로 염색하여 조직병리학적 방법으로 간조직을 관찰하였다.

약물대사활성 검토(Aniline 수산화 효소 활성 측정)

적출한 간 중량의 약 4배 정도 되는 0.1M의 인산 완충액(pH 7.4)과 함께 균질화하여 9,000 g에서 20분간 원심분리한 뒤, 상층액을 취하여 105,000 g에서 1시간 초원심분리하였다. 이때 얻은 pellet에 인산 완충액을 가해 균질화 한 것을 마이크로솜 분획으로 취하여 사용하였다. 단백질 정량은 BSA를 표준 물질로 하여 Lowry법에 따라 행하였다(12). 2.5 mM aniline, G-6-P 1.5unit, 0.25 mM EDTA 및 마이크로솜 2mg protein을 포함하는 100 mM인산 완충액(pH 7.4)을

37°C에서 3분간 preincubation시킨 뒤, G-6-P와 NADP+를 각각 12.5 mM 및 1.25 mM이 되도록 가하여 반응을 개시했다(반응 총 용량 1.0 ml). 20분간 incubation시킨 후 10% trichloroacetic acid 용액 1.0 ml를 가하여 반응을 종결시키고 원심분리한 후 상층액을 취하여, 생성된 para수산화체인 *p*-aminophenol을 phenol-indophenol법으로 정량하였다.¹³⁾

지질과산화 억제능 검토

0.2 mM FeSO₄와 3 mM H₂O₂를 포함하는 Fenton 반응계에 용량을 달리한 DDB와 DDB 유도체를 가하고 흰쥐의 간균질액을 0.3 mL(7.5 mg/mL)를 가해 37°C에서 10분간 반응시켰다(반응 총용량 1 mL). 이때 생성한 지질과산화물을 16.8% trichloroacetic acid/0.125N HCl 100 mL당 416mg의 thiobarbituric acid 용액과 6.8 mM butylated hydroxytoluene에탄올 용액을 10:1로 혼합한 정지액 3 mL를 가한 후 90°C에서 20분간 가열하고 냉각 후 3,000 rpm에서 20분간 원심분리한 상층액의 흡광도를 535 nm에서 측정하였다. Mg protein당 생성된 TBARS(thiobarbituric acid reactive substances)의 양을 millimole 흡광계수 156을 사용하여 계산하였다. 이 때, 용량을 달리한 약물을 가한 결과를 *t*-butylated hydroxytoluene을 대조약물로 비교하였고 FeSO₄와 H₂O₂가 없는 것을 control로 FeSO₄와 H₂O₂에 의해 지질과산화 반응이 완전히 진행된 것을 normal군으로 하여 비교검토하였다.

통계처리

대부분의 실험 결과들은 평균치 ± 표준편차로 나타내었고 두개의 서로 다른 평균치의 유의성 검정은 Student's *t*-test로 행하였다. 유의성은 $p < 0.05$ 및 $p < 0.01$ 수준에서 검정하였다.

결과 및 고찰

DDB 및 DDB-S의 경구투여 효과 비교

DDB 및 DDB-S를 CCl₄로 간 상해를 입힌 흰쥐에 경구투여하여 사염화탄소에 의한 간 상해 회복정도를 관찰하였다. Figure 2는 혈액중의 AST 및 ALT의 수치를 비교 검토한 결과이다. 대조군의 경우 AST의 활성이 121 unit/ml, ALT의 활성이 63 unit/ml인데 반하여 사염화탄소로 간 상해를 입혔을 경우 1,411 및 725 unit/ml로 약 12배 상승하여 간 상해 정도가 상당히 큼을 알 수 있다. DDB-S를 경구투여한 경우 혈중의 AST level이 514 unit, ALT level이 257 unit/ml

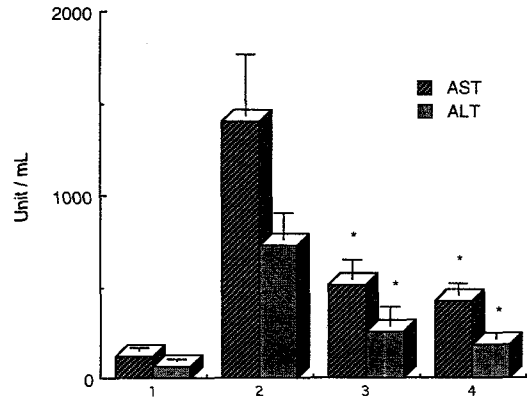


Figure 2—Plasma levels of aspartate aminotransferase(AST) and alanine aminotransferase (ALT) of normal control group(1), CCl₄ control group (2), DDB-S treated group (3), DDB treated group (4). Twenty-five percent CCl₄ in oil was administered (i. p) by 1.2 mL per kg body weight. DDB-S and DDB treated groups were administered orally at levels of 100 mg per kg body weight per day for 2 days simultaneously and prior to carbon tetrachloride. *Significantly different ($p < 0.001$) from CCl₄ treated group.

로 정상군의 약 4배 수준으로 저하하여 약 70%의 치료효과를 보여주었다. 현재 간염 치료제로 사용되고 있는 DDB를 경구투여한 경우의 혈중 AST가 426, ALT 수치가 183로 정상군의 2.9~3.5배 수준으로 저하하여, 사염화탄소에 의해 상해를 입은 간이 회복됨을 알 수 있었다.

그 외의 혈액생화학적 검사 결과를 Table I에 나타내었다. 정상인의 혈청 유산탈수소효소 lactate dehydrogenase(LDH)는 적혈구에 유래하나 각종 질환시 그 활성이 상승하는 것으로 알려져 있다. 그러나 LDH는 분포 장기가 많으므로 비교적 특이성이 낮은 것으로 알려져 있는데 간 질환 아급성 간염, 만성간염,

Table I—Effects of DDB and DDB-S on the Serum Biochemical Values of CCl₄-pretreated Rats

	LDH (IU/L)	Bil-T (mg/dl)	Total Protein (g/dl)	Albumin (g/dl)
Control	1283±187	0.06±0.004	6.0±0.08	4.4±0.1
CCl ₄ 투여군	2281±434	0.10±0.016	5.3±0.24	3.9±0.5
CCl ₄ +DDB-S 100 mg/kg	2238±318	0.10±0.020	6.0±0.08	4.3±0.1
CCl ₄ +DDB 100 mg/kg	2549±194	0.08±0.004	6.0±0.20	4.3±0.2

*Data points are the mean±S.D. (n=6).

간경변에서 LDH₅의 상승을 볼 수 있다. 본 실험에서는 대조군의 LDH 활성이 1,283 IU/L 인데 비해 사염화탄소 투여로 180% 가량의 상승을 보이나 DDB 및 DDB-S 경구투여시 사염화탄소군과 마찬가지로 높은 활성을 보였다.

Total bilirubin의 양도 간질환 여부를 가리거나 간질환을 확인하고 중증도를 평가하거나 예후 및 치료효과를 판단하는데 사용하는 지표이다. 사염화탄소 투여로 간 상해를 입은 흰쥐의 Total bilirubin 함량은 정상군의 0.06 mg/dL에 비해 0.10 mg/dL로 상승해 있으나 DDB 및 DDB-S를 경구투여한 경우 각각 0.07 및 0.09로 약간 회복되었음을 볼 수 있었다.

한편, 혈장 단백질은 간세포의 rough endoplasmic reticulum에 붙은 polyribosome에서 합성되어 혈장으로 방출된다. 이 농도의 감소는 혈장량의 변화나 장관 혹은 소변으로의 손실 때문일 수도 있으나 보통은 간에서의 합성이 줄어든 때문이다. 본 실험에서도 혈액 중의 총 단백질 양이 대조군 6.00 g/dl에 비해 CCl₄에 의한 간 상해를 입은 흰쥐는 5.32로 감소되었으나 DDB-S를 투여한 경우 5.98로 대조군 수준으로 상승하였고 DDB의 경우도 5.98로 같은 정도 상승하였다.

특히 albumin함량은 대조군의 4.37 g/dl에 비해 CCl₄에 의한 간 상해를 입은 흰쥐는 3.92로 감소되었으나 DDB-S를 투여한 경우 4.34로 회복하였고 이는 DDB 투여의 4.26보다 높았다.

즉, DDB-S를 경구 투여하게 될 때 CCl₄ 투여로 인해 대조군에 비하여 월등하게 높아진 ALT, AST의 활성을 DDB-S의 투여로 상당히 저하시키며 CCl₄ 투여로 저하된 총 단백질 함량 및 알부민의 함량도 약물 투여로 인해 상승하는 것을 알 수 있으며 이 효과는 현재 간염 치료제로 사용하고 있는 DDB에 못지 않은 것임을 추측케 하였다.

이에, DDB-S가 경구투여와는 다른 경로인 정맥 투여될 경우 CCl₄ 유발된 간 상해에 치료 효과가 있는지의 여부를 검토하기로 하였다.

DDB-S의 정맥 투여 효과 검토

CCl₄로 간 상해를 입힌 흰쥐에 생리식염수에 녹인 DDB-S를 흰쥐 체중당 7.5, 15, 30 및 60 mg이 되도록 꼬리 정맥을 통하여 주사하고 사염화탄소에 의한 간 상해 회복 정도를 관찰하였다.

체중 당 간의 중량비에 미치는 영향—DDB-S의 간보호 효과를 흰쥐의 체중 당 간의 중량 비를 측정함으로써 사염화탄소 독성에 의한 지방의 비정상적 축적에

Table II—Effects of DDB-S on the Liver/Body Weight

	Liver/Body weight (%)
Control	3.02±0.22
CCl ₄ 투여군	3.56±0.36**
CCl ₄ +DDB-S 60 mg/kg	3.10±0.22*
CCl ₄ +DDB-S 30 mg/kg	3.40±0.22

*Data points are the mean±S.D.(n=6). **p(0.01 and p<0.05 vs. CCl₄ alone.

DDB-S가 어떻게 작용하는지를 알아보았다. 사염화탄소로 흰쥐에 간 독성을 유발시키면 지방이 간에 비정상적으로 축적되어 간이 비대해지고 나아가서는 괴사를 일으킨다고 알려져 있는데¹⁴⁾ 본 실험에서도 사염화탄소에 의하여 간 독성이 유발된 흰쥐 군의 체중 당 간의 중량 비는 3.56%로서 정상 흰쥐 군의 3.02%에 비해 18%로 증가되었다(p<0.01). 그러나 사염화탄소로 독성을 유발시키면서 동시에 DDB-S를 투여한 흰쥐 군에서는 체중 당 간의 중량 비가 DDB-S를 투여하지 않은 간 상해 군에 비하여 조금 감소되었으며 60 mg 투여 군에서는 유의성 있는 감소를 보였다(p<0.05)(Table II).

간 조직에 미치는 영향—사염화탄소로 유발된 간독성에 미치는 DDB-S의 간보호효과를 조직병리학적으로 관찰하였다. 정상 흰쥐 군의 간 조직은 중심 정맥을 중심으로 관찰하였을 때 간세포가 퍼져 나가며 그 사이에 규칙적으로 동양 구조들이 위치하고 있다. 사염화탄소로 독성을 유발한 흰쥐 군은 특히 중심 정맥 주위로 급격히 염증이 생기고 괴사가 일어나는 등의 간 상해가 심각함을 관찰할 수 있었다(Figure 3A). 한편 사염화탄소로 독성을 유발시키면서 동시에 DDB-S를 투여한 흰쥐 군에서는 중심 정맥 쪽의 간세포에 아주 경미한 변성만을 관찰할 수 있을 뿐 거의 정상군 수준으로 회복되어 있음을 관찰할 수 있었다(Figure 3B). 이들 결과로부터 DDB-S가 사염화탄소로 유발한 간 상해에 좋은 치료 효과를 지님을 추측할 수 있었다.

AST, ALT 및 LDH 활성에 미치는 영향—DDB-S를 CCl₄투여로 간 상해를 입힌 흰쥐에 정맥 주사하여 사염화탄소에 의한 간 상해 회복 정도를 혈액생화학적으로 검토하였다. Figure 4는 혈액 중의 AST, ALT 및 LDH의 수치를 비교 검토한 결과이다. 대조군의 경우 AST의 활성이 121 unit/ml, ALT 활성이 59 unit/ml인데 반하여 사염화탄소로 간 상해를 입혔을 경우 1,715 및 1,121 unit/ml로 각각 14~19배 상승하여 간 상해 정도가 상당히 큼을 알 수 있었다. DDB-S를 체

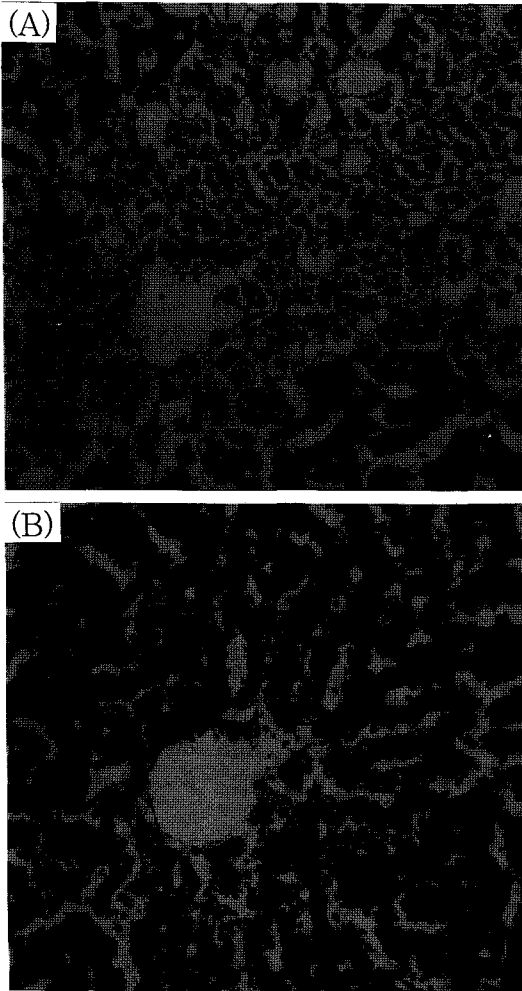


Figure 3—Photomicrograph of hepatic tissue in rat (Hematoxylin and eosin stain, ×100). Liver section from rat treated with CCl₄(A) and CCl₄+DDB-S (60 mg/kg) (B).

중당 7.5 및 15 mg이 되게끔 정맥 투여한 경우 AST 수치는 1121, 686 unit/ml, ALT 수치는 797, 577 unit/ml로 저하하여 정상군의 약 37~65% 수준으로 사염화탄소에 의해 상해를 입은 간이 회복됨을 알 수 있었다. LDH 활성은 CCl₄ 투여로 정상군 1,728 unit의 1.7배 가량에 해당하는 2,970 unit로 높은 활성을 보이지만 체중 당 7.5 및 15 mg의 정맥 투여의 경우 2,302 및 2,060 unit/L로, 정상군의 1.2~1.3배의 저하된 활성을 보여주었다. 즉, DDB-S를 경구 투여하게 될 때와 마찬가지로 DDB-S를 CCl₄로 간 상해를 입은 흰쥐에 투여할 경우 대조군에 비해 월등하게 높아진 ALT, AST 및 LDH의 활성을 현저하게 저하시킴을

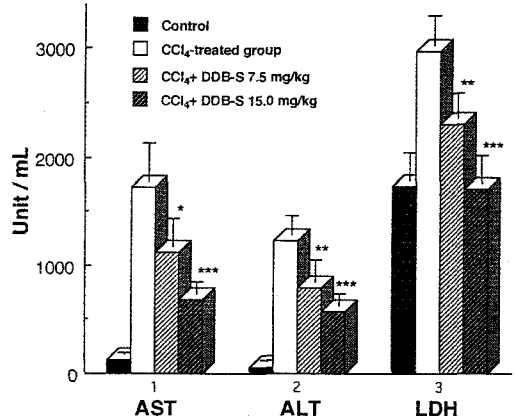


Figure 4—Plasma levels of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALP) and lactate dehydrogenase (LDH) of normal control group, CCl₄ control group, DDB-S treated group (7.5 and 15 mg/kg body weight). Twenty-five percent of CCl₄ in olive oil was administered (i.p.) by 12 mL per kg body weight and DDB-S was administered intravenously. *p<0.05, **p<0.01 and ***p<0.001 vs. CCl₄ alone.

알 수 있었다.

약물대사효소활성에 미치는 영향—간이 사염화탄소에 의하여 손상되면 대사에 관여하는 cytochrome P 450 양이 감소되는 것으로 알려져 있으므로 DDB-S의 정맥투여가 P450 활성저하에 미치는 영향을 검토하였다. CCl₄ 투여로 aniline을 기질로 하는 약물대사 효소 활성이 대조군의 58% 수준으로 감소하였지만 DDB-S의 정맥투여로 대조군의 80~90% 수준으로 회복됨을 관찰하였다(Table III).

Table III—Effects of DDB-S on the Aniline Hydroxylation Activity

Group	nmole of p-aminophenol (% activity)
Control	10.78±0.93 (100)
CCl ₄ 투여군	6.24±2.24 (58)
CCl ₄ +DDB-S 60 mg/kg	8.99±1.43* (83)
CCl ₄ +DDB-S 30 mg/kg	9.57±1.13** (89)

The reaction mixtures for the hydroxylation of aniline with the final volume of 1.0 ml contained 100 mM of sodium phosphate (pH 7.4), 2 mg of microsomal proteins, NADPH generating system, 0.25 mM of EDTA and 2.5 mM of aniline. The figures represent nmole of p-aminophenol formed per mg of proteins per minutes. Reaction mixtures are incubated for 20 min. Data points are the mean±S.D.(n=6). **p<0.01 and *p<0.05 vs. CCl₄ alone.

Table IV—Effects of DDB and DDB-S on the Formation of the Thiobarbituric Acid Reactive Substances During Fenton Reaction in Rat Homogenate

Control	nmole of TBARS/mg prot.
	0.012
FeSO ₄ +H ₂ O ₂	0.195
+t-BHT (0.4 mM)	0.037
+DDB (10 mM)	0.245
+DDB-D (10 mM)	0.250

DDB 유도체의 간보호기전의 검토

CCl₄로 간 상해를 입힌 흰쥐의 체중 당 간 중량비, 조직학적 검사 및 혈액생화학적 검토 결과 DDB 유도체가 사염화탄소로 인한 간 상해를 상당히 개선시킴을 알 수 있었다. DDB 유도체의 간보호기전을 알아보기 위해 Fenton 반응에 의한 과산화지질 생성에 미치는 DDB 및 DDB 유도체의 영향을 검토하였다(Table IV). 비교물질인 0.4 mM t-butylated hydroxy-toluene을 사용하였을 때 이 계에서의 지질과산화 반응을 거의 억제하는데 반하여 DDB 및 DDB 유도체는 전혀 효과를 나타내지 못하였다. 이는 DDB 및 DDB 유도체의 간보호효과가 DDB 및 DDB 유도체가 지닌 항산화활성에 의한 것은 아님을 추측케 한다.

결 론

수용성 DDB 유도체(DDB-S)의 간염 치료 효과를 CCl₄로 유발된 간 상해 흰쥐 모델로 검토하였다. DDB-S를 경구 투여하게 될 때 CCl₄ 투여로 인해 대조군에 비하여 월등하게 높아진 ALT, AST의 활성을 상당히 저하시키며 CCl₄ 투여로 저하된 총 단백질 함량 및 알부민의 함량도 약물 투여로 인해 상승하는 것을 알 수 있으며 이 효과는 현재 간염 치료제로 사용하고 있는 DDB에 못지 않은 것임을 확인하였다. 이에, DDB-S가 경구투여와는 다른 경로인, 정맥 투여될 경우 CCl₄ 유발된 간 상해에 치료 효과가 있는지의 여부를 검토하였다.

CCl₄투여로 인해 대조군에 비해 월등하게 높아진 AST, ALT 및 LDH의 활성이 DDB-S의 정맥 투여로 상당히 저하됨을 관찰하였고 간 중량/체중의 비를 산출한 결과 CCl₄ 투여로 대조군에 비해 18% 증가한 간의 비가 약물투여로 인해 거의 정상으로 돌아왔음을 알 수 있었다. 조직병리학적 방법으로 간조직을 관찰하였을 때 CCl₄투여로 인한 전형적인 간괴사가 약물투

여로 인해 상당히 개선되었음을 관찰할 수 있었으며 CCl₄투여로 58%로 감소한 약물대사효소활성이 DDB-S의 정맥 투여로 aniline의 수산화활성이 거의 대조군 수준으로 개선됨을 볼 수 있었다.

이상의 실험 결과로 미루어 볼 때 DDB-S는 CCl₄투여에 의해 유발된 간 상해에 대하여 간비대를 개선시키며, AST, ALT치를 낮추고 간세포에서 합성되어 혈장에서 방출되는 알부민을 포함하는 총 단백질 양을 증가시키며 간괴사에 대해 효과를 나타내었고 aniline을 기질로 한 약물대사효소활성을 증가시키는 등 간염 치료효과를 나타내고 있음을 추측케 한다.

감사의 글

본 연구는 부산대학교 학술연구조성비 및 보건복지부의 1996년도 보건의료기술 연구개발사업과제의 수행을 통해 얻어진 연구 결과이며 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) J.X. Xie, J. Zhon, C.Z. Zhang, J.H. Yang, H. Q. Jin, and J.X. Chen, Synthesis of schizandrin C analogs, *Acta Pharm. Sinica*, **16**, 306 (1981).
- 2) J.X. Xie, J. Zhon, C.Z. Zhang, J.H. Yang, H. Q. Jin, and J.X. Chen, Synthesis of schizandrin C analogs, *Pharm. Factory Shanghai*, **15**, 306 (1982).
- 3) K.T. Liu and P. Lesca, Pharmacological properties of dibenzo(a,c)cyclooctene derivative isolated from Fructus Schizandrae chinensis : III. Inhibitory effects on carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation, metabolism and covalent binding of carbon tetrachloride to lipids, *Chem.-Biol. Interact.*, **39-47**, 30 (1982).
- 4) K.T. Liu, T. Cresteil, S. Columelli and P. Lesca, Pharmacological properties of dibenzo(a,c)cyclooctene derivatives isolated from Fructus Schizandrae chinensis : II. Induction of phenobarbital-like hepatic monooxygenases, *Chem.-Biol. Interact.*, **39**, 315-330 (1982).
- 5) K.T. Liu, H.L. Wei and Z.Y. Song, Further studies on the protective action of biphenyl dimethyl-dicarboxylate (DDB) against experimental liver injury in mice, *Acta Pharm. Sinica*, **17**, 101-105 (1982).
- 6) J. Liu, Y.P. Liu and C.D. Klaassen, The effects of chinese hepatoprotective medicines on experimental liver injury in mice, *J. Eth-*

- nopharmacol.*, **183**, 191 (1994).
- 7) K.T. Liu, From the study of Fructus Schizandrae to the discovery of biphenyl dimethyl dicarboxylate, *Acta Pharm. Sinica*, **18**, 714 (1983).
 - 8) A. Benakis, Hepatoprotector properties of dibenzo(a,c)cyclooctene derivatives isolated from *Fructus Schizandrae chinensis*. Evaluated in rat with ¹⁴C-aminopyrine demethylation, *Model. USSBE*, **15** (1986).
 - 9) D.W. Kim and B.K. Kang, Clinical study for low dose and short-term therapy of biphenyl dimethyl dicarboxylate (DDB) in the chronic hepatitis patients with elevated serum aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase levels, *Kor. J. Clin. Pharm.*, **3**(1), 45, 53 (1993).
 - 10) H.Q. Yu, X.U. Yang and J.Z. Shi, Biphenyl dimethyl dicarboxylate in treating and preventing hepatitis due to drug poisoning, *Chinese Med. J.*, **100**(2), 122-123 (1987).
 - 11) H.S. Lee, Y.T. Kim, H.C. Jung, Y.B. Yoon and I.S. Song, Prospective, randomized controlled trial with diphenyl dimethyl-dicarboxylate in chronic active liver disease, *대한내과학회잡지*, **40**, 172, 178 (1990).
 - 12) O.H. Lowry, N.R. Rosebrough, A.L. Farr and R.J. Randall, Protein measurement with the folin phenol reagent, *J. Biol. Chem.*, **193**, 265 (1951).
 - 13) Y. Imai, A. Ito and R. Sato, *J. Biochem.*, **60**, 417-428 (1966).
 - 14) V.R. O. Reckinagel, Carbon tetrachloride hepatotoxicity, *Pharmacol. Rev.*, **19**, 145 (1967).