

## 팔진탕이 비소 중독된 흰쥐의 혈액에 미치는 영향

임종필\*, 서은실, 김 훈

우석대학교 약학대학

### Effects of Paljin-Tang on the Blood of Arsenic-poisoned Rats

Jong Pil Lim\*, Eun Sil Suh and Hoon Kim

College of Pharmacy, Woosuk University, Chonju 565-701, Korea

**Abstract**—Sodium arsenate and Paljin-Tang extract (PJT), a herbal restorative were treated *p.o.* 20 mg/kg and 500 mg/kg, respectively, and concurrently to rats, and examined the biochemical parameters in blood. The values of white blood cell (WBC), red blood cell (RBC), hemoglobin (Hgb) and hematocrit (Hct) in each group did not show significant variance. The value of aspartate aminotransferase (AST) of arsenic-treated group was increased for 2 weeks significantly while that of the group of concurrent administration with PJT became low significantly compared with arsenic-treated group and the value of alkaline phosphatase (ALP) of arsenic-treated group was decreased while that of the group of concurrent administration with PJT was increased significantly compared with arsenic-treated group. The value of glucose (Glu) was increased and those of lactic dehydrogenase (LDH), blood urea nitrogen (BUN) and triglyceride (TG) were decreased at first but increased later while the group of concurrent administration with PJT showed significant recovery from the toxicity of arsenic.

**Key words**—Paljin-Tang; blood; arsenic-poisoned; toxicity.

어느 물질이라도 환경에서 정상 이상으로 그 농도가 증가하였을 경우에는 생물체에 바람직하지 못한 영향을 끼치는 경우가 많다. 중금속은 우리 주변에서 무심히 사용되는 물질이면서도 모르는 사이에 널리 오염을 일으키고, 오염시 급만성적으로 중독 현상을 유발하여 인체에 장애를 일으키고 있으며, 그 중 비소는 대기, 토양 및 수질에 비교적 낮은 농도로 존재하고 있어서 환경오염 물질로 주목되지 않았으나 최근 사용이 급증되면서 공중보건을 위협하고 있다.<sup>1,2)</sup>

비소 화합물은 그리스, 로마시대부터 의약품으로 사용되었고 농약, 공업용품 등 많은 용도로 쓰이고 있다. 비소는 석유나 석탄과 같은 화석연료 중에 다량 존재하여 이러한 에너지원의 사용 증가로 환경유출이 심해지고 있는데 Ehrlich가 매독 치료제로 salvarsan을 발견한 이후 약 12,000여종의 비소 유도체가 합성되어 생물학적 활성이 시험되어 드물게는 의약용으로 사용되고 대부분은 농업에서 살충제(비산연, 비산석회 등), 제초제( $\text{Na}_3\text{AsO}_3$ ) 및 살서제(아비산, 아비산칼슘 등)로 대량 사용되어 왔다. 특히 gallium arsenide(GaAs)는 극초단파, 밀리미터파, 장거리 통신 및 초고속 슈퍼 컴퓨터에

\*교신저자 : Fax 02-3442-0220

있어서 실리콘이나 게르마늄보다 탁월한 반도체 물질로 전자를 효율적으로 방사하는 특성이 있어 마이크로 회로, 광섬유, 발광 다이오드 응용, 반도체 레이저 개발 및 solar cell을 위한 대증화된 반도체 등에 사용되어 비소의 환경 유출은 점점 더 심해지고 있다.<sup>3,4)</sup>

As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>의 독성은 세포내 -SH기와의 결합으로 효소계를 저해하는 것이므로 비산이나 비산염은 아비산, 아비산염으로 환원되어 독성을 나타내는 것이다. 아비산의 급성독성은 콜레라와 비슷한 구토, 설사를 수반하는 위장증세 및 혈관, 호흡중추의 마비를 초래하는 마비형으로 나타난다. 아급성 또는 만성중독 증상은 보통 서서히 마비형으로 나타난다. 또한 혈관신경의 장애로 영양장애, 각 장기 특히 간장의 지방변성, 급성통증을 수반하는 신경염이 나타나고, 피부궤양, 흑피증, 각화증, 손톱과 모발이 위축되며, 최근에는 암의 한 원인으로 보고 있다.<sup>5-7)</sup>

이에 인체의 氣血을 補해주는 처방인 八珍湯이 비소에 중독된 동물에 어떤 효과가 있는지 실험하였다. 八珍湯은 일명 八物湯이라고 하며 補氣하는 四君子湯과 補血하는 四物湯을 합방한 것으로 補氣는 氣虛의 상태를 치료하고 補血은 血虛의 상태를 치료하여 氣血兩虛에 사용한다.<sup>8)</sup>

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.<sup>9-11)</sup>

본 처방의 적응증은 만성 소모성 질환 등의 氣血이 쇠약한 상태에서 기능과 영양상태가 동시에 저하된 데 응용한다. 특히 임상적으로 빈혈증이나 만성 간염 및 만성 신염 등의 만성질환 치료에 효과를 나타낸다.<sup>12)</sup>

본 실험은 최근 사용이 급증되어 주목을 받고 있는 disodium arsenate(Na<sub>2</sub>HAsO<sub>4</sub>)를 八珍湯과 併用 투여하여 이들이 혈액에 미치는 영향을 소정의 동물실험을 통하여 유의성있는 결과를 얻었으므로

보고하는 바이다.

## 재료 및 방법

**재료** - 八珍湯은 방약합편<sup>13)</sup> 처방에 준하여 인삼 3g, 백출 3g, 복령 3g, 자감초 2g, 숙지황 3g, 당귀 3g, 천궁 3g, 백작약 3g을 1첩으로 하여 10배의 물을 가하여 전탕후, 감압농축 동결건조하여 건조분말 엑스(이하 PJT라 함)로 만들어 사용시 정제수를 가하여 일정 농도로 만들어 투여하였다(수득율 10.2%).

**시약 및 기기** - 비소로는 sodium arsenate(dibasic)(Sigma Co.)을 사용하였고 기타 시약은 시판 특급 이상의 시약을 사용하였다. 기기로는 Spectrophotometer(UV-240, Shimadzu), High speed centrifuge(KR-20000T, Kubota), Coulter Counter(TB90, Coulter Co.), Blood Autoanalyzer(Hitachi 736-40) 등을 사용하였다.

**실험동물** - 흰쥐는 체중 150g 정도의 건강한 Sprague-Dawley strain(Male)을 사용하였다. 대조군과 As투여군, PJT 투여군 및 As+PJT 투여군으로 나누었으며, 실험군마다 10마리씩 사용하였다. 대조군에는 생리식염수 5.0 ml/kg씩을, As 투여군은 As로서 20 mg/kg씩을, PJT 투여군은 PJT로 500 mg/kg씩을, As+PJT 투여군은 As 투여군과 같은 방법으로 투여하고 1시간후 PJT 투여군과 동일한 방법으로 PJT를 4주간 매일 1회씩 경구투여하였다.

**혈액의 생화학적 측정** - 복부 대동맥에서 채혈한 혈액의 일부를 Coulter counter를 사용하여 white blood cell(WBC), red blood cell(RBC), hemoglobin(Hgb) 및 hematocrit(Hct) 등의 혈액학적 검사를 하였으며 일부는 시험관에 넣어 30분간 방치한 후에 2,000 g에서 20분간 원심분리하여 얻은 혈청을 blood autoanalyzer를 사용하여 aspartate aminotransferase(AST), lactic dehydrogenase(LDH) 및 alkaline phosphatase(ALP) 등 혈청의 생화학적 검사를 하였다.

**통계처리** - 실험결과 평균치의 실험오차를 계산하였고, 대조군과의 차이를 student's t test를 사용하여 검정하였으며, p값이 5% 미만일 때 통계적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

## 결과 및 고찰

혈구상의 변화 - WBC, RBC, Hgb, Hct 등 전반적인 항목에서는 별다른 변화를 나타내지 않았다 (Table I). 비소가 ALAD 등의 heme 생합성 효소

를 저해함에도 불구하고 RBC 등의 혈구와 관련된 실험항목에서 심한 저해가 나타나지 않는 것은 실험기간이 4주로서 이미 생성된 혈구의 생존기간과 관련이 있을 것으로 사료된다. 따라서 12주 이상 장기간의 연구검토가 필요하다고 본다.

**Table I.** Effect of Paljin-Tang extract on blood in arsenic-poisoned rats

| Groups  | Weeks | WBC ( $10^3$ ) | RBC ( $10^6$ ) | Hgb [g/dl] | Hct [%]    |
|---------|-------|----------------|----------------|------------|------------|
| Control | 1     | 6.15±0.41      | 7.23±0.11      | 14.92±0.12 | 42.22±0.89 |
|         | 2     | 6.24±0.34      | 7.62±0.27      | 14.80±0.66 | 42.43±1.15 |
|         | 3     | 6.58±0.51      | 7.36±0.31      | 14.59±0.09 | 43.01±1.52 |
|         | 4     | 6.48±0.22      | 7.56±0.13      | 14.88±0.31 | 42.59±0.98 |
| PJT     | 1     | 7.01±0.19      | 7.54±0.33      | 14.35±0.08 | 42.66±0.94 |
|         | 2     | 6.45±0.52      | 7.71±0.41      | 14.72±0.22 | 42.78±0.92 |
|         | 3     | 6.56±0.11      | 7.26±0.27      | 14.58±0.25 | 43.02±1.08 |
|         | 4     | 6.91±0.98      | 7.49±0.11      | 14.66±0.41 | 43.21±0.89 |
| As      | 1     | 6.72±0.45      | 7.42±0.12      | 14.69±0.19 | 42.15±1.14 |
|         | 2     | 6.61±1.32      | 7.58±0.27      | 15.01±1.05 | 43.41±1.69 |
|         | 3     | 6.93±1.05      | 7.81±0.32      | 14.99±0.56 | 42.19±1.22 |
|         | 4     | 7.19±1.09      | 7.64±0.29      | 14.76±1.13 | 43.22±1.70 |
| As+PJT  | 1     | 7.02±1.04      | 7.62±0.42      | 14.56±0.11 | 43.11±1.22 |
|         | 2     | 6.51±1.19      | 7.58±0.20      | 14.82±0.91 | 43.19±1.51 |
|         | 3     | 6.73±1.81      | 7.82±0.23      | 14.90±0.32 | 42.87±1.02 |
|         | 4     | 7.19±0.10      | 7.69±0.12      | 14.49±1.01 | 43.56±0.97 |

WBC: white blood cell, RBC: red blood cell, Hgb: hemoglobin, Hct: hematocrit. Each value is the mean±SE of 8-10 rats. Rats were administered *p.o.* daily as follows: Control: 5.0 ml/kg of saline, As: 20 mg/kg of sodium arsenate solution, PJT: 500 mg/kg of Paljin-Tang ex. solution, As+PJT: 20 mg/kg of sodium arsenate and Paljin-Tang ex. (500 mg/kg) solution.

**Table II.** Effect of Paljin-Tang extract on biochemical parameters in serum of arsenic-poisoned rats

| Group   | Weeks | AST [mg/l]  | ALP [mg/l]                | T-P [g/dl] | A/G       |
|---------|-------|-------------|---------------------------|------------|-----------|
| Control | 1     | 71.91±2.89  | 208.5±10.11               | 6.47±0.11  | 0.52±0.01 |
|         | 2     | 72.34±4.39  | 209.2±15.23               | 6.51±0.29  | 0.51±0.03 |
|         | 3     | 72.09±3.21  | 210.5±11.20               | 6.52±0.09  | 0.49±0.02 |
|         | 4     | 72.52±4.01  | 208.9±12.63               | 6.48±0.13  | 0.51±0.02 |
| PJT     | 1     | 73.45±5.19  | 211.9±13.01               | 6.46±0.21  | 0.53±0.04 |
|         | 2     | 72.15±3.56  | 212.5±11.05               | 6.48±0.26  | 0.52±0.06 |
|         | 3     | 72.19±4.12  | 213.2±13.05               | 6.51±0.11  | 0.49±0.01 |
|         | 4     | 73.12±3.11  | 210.8±15.12               | 6.49±0.19  | 0.51±0.03 |
| As      | 1     | 91.71±4.29  | 208.9±10.26               | 6.46±0.12  | 0.48±0.02 |
|         | 2     | 101.42±7.21 | 166.9±12.55               | 6.52±0.19  | 0.52±0.06 |
|         | 3     | 99.72±5.37  | 150.1±14.35               | 6.69±0.23  | 0.52±0.02 |
|         | 4     | 94.01±7.20  | 143.1±17.01**             | 6.55±0.12  | 0.53±0.01 |
| As+PJT  | 1     | 77.23±5.12  | 207.5±10.01               | 6.51±0.10  | 0.52±0.02 |
|         | 2     | 86.91±6.19  | 192.6±10.19               | 6.50±0.18  | 0.51±0.02 |
|         | 3     | 82.51±3.71  | 188.9±13.12               | 6.48±0.11  | 0.49±0.03 |
|         | 4     | 75.42±2.98  | 187.8±12.29 <sup>##</sup> | 6.49±0.27  | 0.50±0.03 |

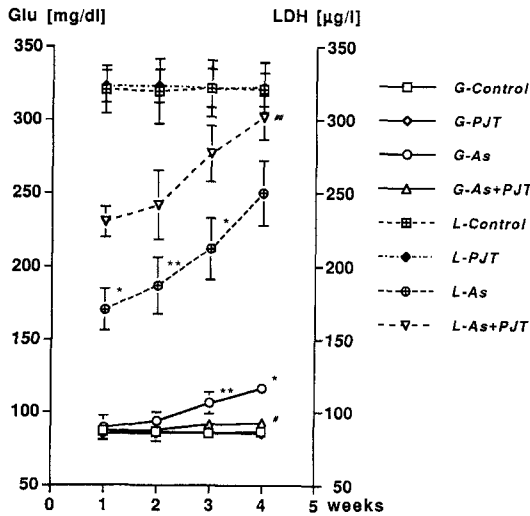
AST: aspartate aminotransferase, ALP: alkaline phosphatase, T-P: total protein, A/G: albumin/globulin ratio. Each value is the mean±SE of 8~10 rats. Rats were administered *p.o.* daily as follows: Control: 5.0 ml/kg of saline, As: 20 mg/kg of sodium arsenate solution, PJT: 500 mg/kg of Paljin-Tang ex. solution, As+PJT: 20 mg/kg of sodium arsenate and Paljin-Tang ex. (500 mg/kg) solution. Significant difference between control and As groups (\*:  $p<0.05$ , \*\*:  $p<0.01$ ). Significant difference between As groups and As+PJT groups (<sup>##</sup>:  $p<0.05$ ).

**혈청상의 변화**-Aspartate aminotransferase (AST)의 활성 변화는 비소 투여군에서 2주까지 크게 증가하다가 그 이상의 변화는 없었으며 병용 투여군의 경우 그 증가폭이 완만한 결과를 보였다. AST는 cellular cytosol에 다량 함유하며 이것들의 수치 상승은 hepatic disease, necrosis 및 carcinoma를 의심할 수 있으며 As와 barbiturate에 의해 AST가 증가되기도 한다. Alkaline phosphatase(ALP)는 시일이 지남에 따라 점차적으로 저하되었으나 병용 투여군에서는 비소 투여군에서보다 상당한 회복효과를 보였다. ALP는 phosphate와 ester의 결합을 가수분해하는 효소로 As, borate, 및 phosphate에 의해 저하된다.<sup>14)</sup> Total protein(T-P) 및 A/G ratio는 별다른 변화를 볼 수 없었다(Table II).

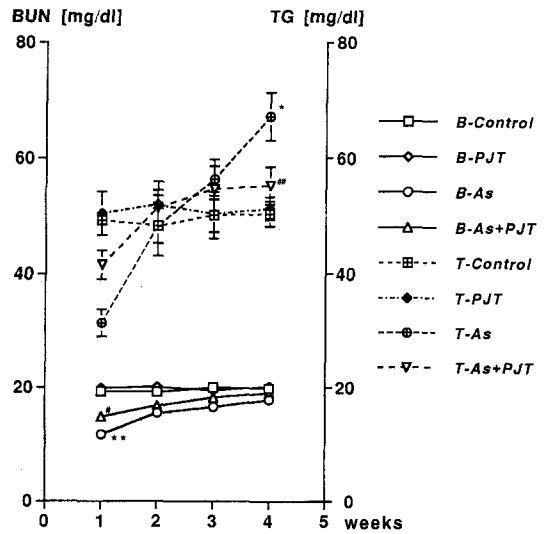
Glucose(Glu)는 비소 투여군에서 4주까지 계속 상승하였는데 이 결과로 보아 비소 투여에 의해 glucose-6-phosphatase의 활성이 약간 저하된

것으로 생각되며 투여한 금속에 의해 pancreatic  $\beta$ -cell이 차단되어 insulin 분비가 억제되거나 혈액 중 insulin 농도에 영향을 미쳤을 가능성도 연구될 수 있을 것으로 보여진다. 그러나 병용 투여군의 경우 유의성 있는 개선효과가 나타났다(Fig. 1).

Lactic dehydrogenase(LDH), blood urea nitrogen(BUN) 및 triglyceride(TG)는 모두 비소 투여군에서 초기에는 크게 저하되었다가 시간에 따라 서서히 증가하였으며 병용 투여군에서는 유의성 있는 개선효과가 있었다(Fig. 1, 2). Cholesterol은 별로 변화가 없었다. LDH는 lactate와 NAD가 결합하여 pyruvate로 변환시키는 효소로서 hydration, shock, 혈액감소 및 protein 섭취 증가에 의해 영향을 받으며 As, Pb, thyroid hormone 등에 의해 감소한다. TG는 glycerol과 지방과의 ester결합이며 95%가 지방조직에 존재하여 과산화지질 유리 증가와 밀접한 관계가 있다.<sup>14,15)</sup>



**Fig. 1.** Effect of Paljin-Tang ex. on glucose (Glu; G) and lactic dehydrogenase (LDH; L) in serum of arsenic-poisoned rats. Each value is the mean±SE of 8~10 rats. Rats were administered *p.o.* daily as follows; Control: 5.0 ml/kg of saline, As: 20 mg/kg of sodium arsenate solution, PJT: 500 mg/kg of Paljin-Tang ex. solution, As+PJT: 20 mg/kg of sodium arsenate and Paljin-Tang ex. (500 mg/kg) solution. Significant difference between control and As groups (\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ ). Significant difference between As groups and As+PJT groups (#:  $p < 0.05$ , ##:  $p < 0.01$ ).



**Fig. 2.** Effect of Paljin-Tang ex. on blood urea nitrogen (BUN; B) and triglyceride (TG; T) in serum of arsenic-poisoned rats. Each value is the mean±SE of 8~10 rats. Rats were administered *p.o.* daily as follows; Control: 5.0 ml/kg of saline, As: 20 mg/kg of sodium arsenate solution, PJT: 500 mg/kg of Paljin-Tang ex. solution, As+PJT: 20 mg/kg of sodium arsenate and Paljin-Tang ex. (500 mg/kg) solution. Significant difference between control and As groups (\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ ). Significant difference between As groups and As+PJT groups (#:  $p < 0.05$ , ##:  $p < 0.01$ ).

### 결 론

중금속 중독을 일으키는 비소와 補益氣血劑로 사용되는 八珍湯을 흰쥐에게 비소와 당액으로서 각각 20 mg/kg 및 500 mg/kg씩 단독 투여군과 또한 그것들의 병용 투여군에 4주간 경구 투여하여 혈액에 미치는 영향을 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

비소 투여로 혈액이 나타내는 변화는 WBC, RBC, Hgb, Hct 등 전반적인 항목에서는 별다른 변화를 나타내지 않았다. 혈청에 나타나는 변화는 AST의 경우 2주까지 크게 증가 하였으나 八珍湯의 병용투여로 유의성있는 감소효과를 나타냈고, ALP의 경우는 점차 저하되다가 八珍湯의 병용투여로 유의성있는 증가를 나타냈다. 또한 GLU는 계속 증가 하였으며 LDH, BUN, TG는 초기에는 저하되었다가 시간에 따라 서서히 증가되었다.

### 사 사

본 연구는 우석대학교 학술연구 조성비의 지원으로 이루어졌으며 이에 감사드린다.

### 인용문헌

1. Diaz-barriga, F., Lamas, E., de Jesus Jemia, J., Carriales, L., Santoyo, M. E., Vega-Vega, L. and Yanez, L. (1990) Arsenic-cadmium interaction in rats., *Toxicology* 64: 191-203.
2. 허인희 (1995) 독성학, 170. 신일상사, 서울.
3. Coddington, K. (1986) A review of arsenicals

- in biology, *Toxicology and Environmental Chemistry* 11: 281-290.
4. Webb, D. R., Sipes, I. G. and Carter, D. E. (1986) Comparative pulmonary toxicity of arsenide, gallium(III) oxide, or arsenic(III) oxide intratracheal instilled into rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* 83: 405-416.
5. Rom, W. N. (1983) Environmental and occupational medicine. University of New York, 433-479. New York.
6. Baxly, M. N., Hood, R. D., Vedel, G. C., Harrison, W. P. and Szczech, G. M. (1981) Prenatal toxicity of orally administered sodium arsenite in mice, *Bull. Environm. Contam. Toxicol.* 26: 749-756.
7. Lawrence, S. W. and White, D. R. (1980) Arsenic poisoning, *Southern Medical Journal* 73: 198-208.
8. 신재용 (1988) 방약합편해설, 40. 성보사, 서울.
9. 박찬국 (1992) 병인병리학, 375-382. 전통의학연구소, 서울.
10. 김완희 (1990) 한의학원론, 277-278. 성보사, 서울.
11. 장은암 (1975) 황제내경소문, 247, 412. 성보사, 서울.
12. 이상인 (1987) 천진처방해설, 62. 성보사, 서울.
13. 황도연 (1984) 증맥방약합편, 155. 남산당, 서울.
14. Wallace, H. A. (1989) Principles and methods of toxicology, 2nd ed. Raven Press, 354. New York, U.S.A.
15. Fowler, B. A. and Weissweg, J. B. (1974) Medical progress-Arsenic poisoning-. *Environmental Toxicology* 291: 1171-1174.

(1998년 10월 10일 접수)