

## 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin 투여로 급성독성을 유도한 웅성 기니픽에 있어 임상화학지수에 미치는 홍삼의 효과

황석연 · 김시관\*<sup>†</sup> · 김신희\*\* · 곽이성\* · 정영진\*\*

충북대학교병원 임상병리과

\*한국인삼연초연구원

\*\*충남대학교 식품영양학과

### Effect of Korean Red Ginseng on Clinical Chemical Parameters in Male Guinea Pigs Exposed Acutely to 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin

Seock-Yeon Hwang, Si-Kwan Kim\*<sup>†</sup>, Shin-Hee Kim\*\*, Yi-Seong Kwak\*  
and Young-Jin Jeong\*\*

Dept. Clinical Pathol., Chungbuk Nat'l University Hospital, Cheongju 361-711, Korea

\*Div. Ginseng Pharmacol., Korea Ginseng and Tobacco Res. Inst., Taejon 305-345, Korea

\*\*Dept. Food and Nutrition, Chungnam Nat'l University, Taejon 305-764, Korea

#### Abstract

This study was carried out to investigate the protective effect of Korean red ginseng water extract (KRG-WE) on clinical chemical parameters in male guinea pigs acutely exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD). Forty male guinea pigs (200±20g) were divided into 4 groups. Normal controls (group 1) received vehicle and saline; group 2 (single TCDD-treated) received TCDD (5µg/kg, single dose) intraperitoneally; group 3 received KRG-WE (200mg/kg, i.p.) for 2 weeks from 1 week before TCDD-exposure; group 4 received KRG-WE for 1 week since the day of TCDD-exposure. Increase in body weight was retarded greatly by TCDD-exposure. Body weight of animals in group 2 was significantly decreased starting 2 days after TCDD-exposure. However, body weight of animals in group 3 increased throughout the experimental period, although the increasing rate was slower than that of group 1. Decrease in body weight was not observed during the experimental period in group 4. Increases in blood glucose, amylase, lipase, total cholesterol, triglyceride, GOT, GPT, and LDH levels by TCDD intoxication were significantly attenuated by the KRG-WE treatment (p<0.05). These results provide a strong evidence that Korean red ginseng might be a useful protective agent against TCDD, an endocrine disruptor.

**Key words:** dioxin, ginseng, clinical chemical parameters, protection

#### 서 론

2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) 이란 polychlorinated aromatic hydrocarbons group에 속하는 화합물로서 현재까지 인간에 의하여 합성된 화합물 중 독성이 가장 강한 화합물로 알려져 있다. 우리나라에서는 고엽제로 보다 널리 알려져 있으나 실제로 TCDD는 고엽제나 제초제로 활용되었던 것이 아니라 광역스펙트럼의 제초제인 2,4-dichlorophenoxyacetic acid 및 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid (Agent Orange<sup>®</sup>)의 유기합성 과정에서 극미량 생산되는 불순물에 불과하다. TCDD와 같은 화합물은 동·식물의 내분비계를 교란시킨다 하여 최근에는 내분비 교란성 화합물, 일명 환경호르몬으로 보다

널리 알려져 있다. 다이옥신은 현재에도 쓰레기 소각장, 자동차 매연, 필프 제지공장 등에서 배출되고 있으며, 자연계에서 거의 분해되지 않으므로 먹이사슬을 타고 계속 순환되는 것이 특징이다.

최근 일본 테이큐 의과대학의 Oshio 박사는 건강한 20대 청년 34명 중 WHO 기준에 적합한 정자를 보유한 사람은 1인에 불과하였다는 충격적인 역학조사 결과를 보고한 바 있다(1). TCDD는 간독성, 암, 생식독성, 당뇨, 고지혈증, 체중감소, 성장억제 등 매우 다양한 독성을 유발하는 것으로 보고되고 있다(2-8).

한편, 고려인삼은 예로부터 병독으로부터 생체를 방어하며, 독성물질에 대한 간상해 방어, 당뇨병 및 고지혈증 예방, 면역기능 증진 등과 같은 다양한 약리효능을 나타

<sup>†</sup>To whom all correspondence should be addressed

내는 것으로 알려져 왔다(9-13). 따라서 저자 등은 TCDD의 독성 유도 특징과 고려인삼의 생체방어 효과에 착안하여, TCDD-유도 급성독성에 대한 고려홍삼의 방어효과를 조사한 결과 흥미로운 결과를 얻었기에 보고하고자 한다.

## 재료 및 방법

### 실험동물

Guinea pigs(male,  $200 \pm 20$ g, Hartley)는 삼육실험동물연구소(경기도 오산)로부터 40마리를 구입하여 각 군당 공히 10마리씩으로 나누어 7일간 계류시킨 다음 실험에 사용하였다. 실험동물의 사육은 온도:  $23 \pm 1^\circ\text{C}$ , 습도: 40~60%, 명암 주기: 12시간 조건으로 하였다. 사료는 퓨리나(주)의 토끼용 고형사료에 비타민 C 대신 배추를 오전과 오후 2회에 걸쳐 수돗물로 깨끗이 세척한 후 충분히 급여하였으며 식수는 제한 없이 공급하였다.

### TCDD의 조제

TCDD는 AccuStandard Inc.(New Haven, CT, USA)으로부터 순도 >99.1%(gas chromatography 분석)를 구입하였다. TCDD(2mg)는 물에 녹지 않으므로 미량의 DM-SO(50 $\mu$ l)와 소량의 acetone(450 $\mu$ l)에 녹인 다음 corn oil(4.5ml)로 희석하여 사용하였다.

### 홍삼 물추출물 조제

홍삼 제조용 수삼은 한국인삼연구원 증평시험장에서 재배한 6년근 수삼을 한국담배인삼공사 부여 인삼장에서 홍삼으로 제조한 다음 다시 물추출물로 만들어 사용하였다. 즉 수삼 표면에 묻어 있는 흙과 이물질들을 수돗물로 깨끗이 씻은 다음 증삼기에서 증삼하고  $75^\circ\text{C}$ 에서 96시간 통풍 건조함으로써 홍삼으로 제조하였다. 홍삼은 다시 적당한 크기로 절단한 다음 홍삼 무게 10배량의 증류수를 가하여  $80^\circ\text{C}$ 에서 8~10시간 물로 추출하였다. 물추출물은 여과하여 여액을 냉장실에 보관하고 잔사에 대하여는 다시 증류수를 동량 가하여 3회 반복추출하였다. 여액에 대하여는  $70 \sim 80^\circ$  Brix 정도가 될 때까지 감압농축한 다음 홍삼 물추출물은 수분함량을 측정한 후 건물량 기준으로 환산하여 시료로 사용하였다.

### TCDD 및 홍삼 추출물의 투여

Group 1(정상대조군)에 대하여는 TCDD의 운반체 [미량의 DMSO(50 $\mu$ l)와 소량의 아세톤(450 $\mu$ l)을 함유한 대두유(4.5ml)]를, group 2(TCDD 단독투여군)에 대하여는 TCDD(5.0 $\mu$ g/kg, single dose, *i.p.*)와 생리식염수를 복강 주사하였다. 한편, group 3(홍삼전투여군)에 대하여는 TCDD 투여 7일전부터 2주간 홍삼 물추출물(200mg/

kg b.w./day)을, group 4(동시투여군)에 대하여는 TCDD-노출과 동시에 7일간 동량의 KRG-WE를 복강 주사하였으며, 주사량은 공히 0.4ml씩 투여하였다(Fig. 1).

### 실험 기기

혈액학적 검사를 위하여는 혈액자동분석기(Sysmex NE-8000<sup>®</sup>, TOA medical, Japan)를, 임상화학 검사를 위하여는 임상화학 자동분석기(Hitachi-7150, Hitachi Medical, Japan)를 사용하였으며 검사는 통상의 임상병리 실험 방법에 준하였다.

### 통계처리

모든 실험 결과는 mean  $\pm$  SD로 표기하였으며 정상대조군(G1)과 TCDD-단독투여군(G2) 및 TCDD 단독투여군과 실험군(G3, G4)과의 비교는 paired Student's *t*-test를 사용하여 통계분석하였고, 대조군과 비교, *p* 값이 5% 미만일 때 통계적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

## 결과 및 고찰

### 체중 증가에 미치는 영향

Fig. 2에서 보는 바와 같이 group 2(TCDD 단독투여군)의 체중은 투여 후 2일째부터 서서히 감소하기 시작하여 5일째  $219 \pm 32$ g으로 유의하게 감소하며 투여 후 8일째는  $207 \pm 35$ g으로 거의 가사 상태에 이르렀으나 사망한 동물은 없었다. TCDD 투여시 체중감소는 외형적으로 가장 현저하게 나타나는 현상으로 실험동물에 1회 극미량(1.0 $\mu$ g/kg b.w.) 주사하여도 성장기 동물의 체중이 거의 증가하지 않는 것이 특징이다. 또한, 시간이 경과할수록 체중은 오히려 감소하여 결국 죽게 된다고 알려져 있으며

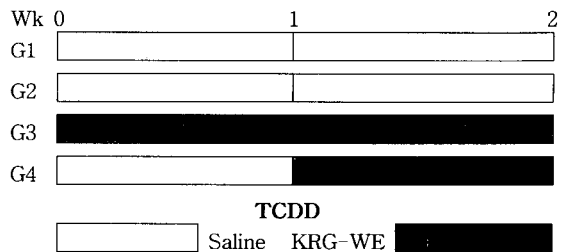


Fig. 1. Protocol for the treatment of KRG-WE and TCDD.

Note: Group 1 guinea pigs received vehicle(corn oil and small amount of acetone containing trace amount of dimethylsulfoxide) and saline, and group 2 received TCDD(5 $\mu$ g/kg, single dose) and saline. Korean red ginseng water extract(KRG-WE) was *i.p.* administered 1 wk before TCDD-exposure(group 3) or simultaneously(group 4) with TCDD(*i.p.*). Each group consists of 10 male guinea pigs. TCDD was injected(*i.p.*) at the 1st week of the experiment at a single dose of 5 $\mu$ g/kg b.w. KRG-WE was administered at daily dose of 200mg/kg b.w. for 1(G4) or 2 weeks(G3).

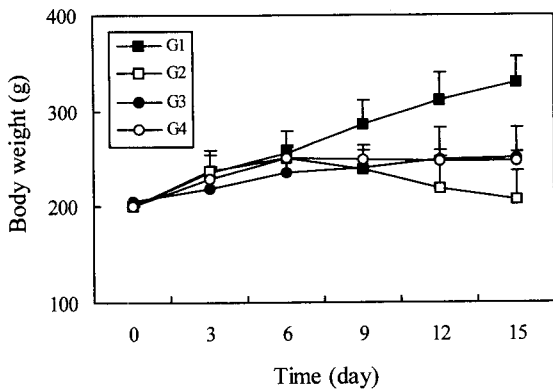


Fig. 2. Effect of KRG-WE on body weight increment of male guinea pigs exposed to TCDD.

본 실험에서도 역시 TCDD 단독투여군의 체중은 현저히 감소하였다.

이에 반하여 group 3(홍삼 전처리군)에서는 아직 TCDD를 투여하지 않은 시점인 홍삼추출물 투여 3일부터 시험군 1(정상대조군)에 비하여 체중 증가가 다소 둔화되었다. 그러나 이는 홍삼 추출물 투여로 야기되는 독성이라기 보다는 복강 투여로 인한 통증 스트레스에 기인한 것으로 생각된다. 이러한 사실은 어느 정도 적응기가 지난 7일 후부터는 지속적으로 체중이 증가하는 점과 후술하는 임상화학 지수가 뒷받침한다 하겠다. 또한, group 3의 체중은 TCDD-노출 5일, 8일째 각각 249±31.5g, 251±35.4g을 나타냄으로서 비록 정상군 체중의 97, 87%에 불과하나 group 2의 체중에 비하여는 현저히 증가됨을 알 수 있었으며, 시험군 4(동시투여군)에서도 group 3과 유사한 경향을 나타냈다(p<0.05~0.01). 이러한 결과는 홍삼 물추출물이 TCDD에 의하여 야기되는 체중감소를 억제한다는 사실을 시사한다.

TCDD에 대한 감수성은 동물의 종에 따라 차이가 있으나(7), 일반적으로 TCDD에 노출된 동물의 사망시 체중은 정상동물의 약 50%에 달하며(14), 그 원인으로는 glucose transport의 저하(5), 지방세포(adipocyte)에 존재하는 lipoprotein lipase(LPL)의 활성 저하 등이 알려져 있다(15). 또한, LPL의 활성저하는 protein kinase C, tyrosine kinase 등과 같은 각종 protein kinases activity

의 활성증가에 기인하는 것으로 보고되고 있다(5). 반면에 홍삼은 lypolysis를 억제함으로써 당뇨병 환자의 체중 감소를 억제하여 지질합성을 촉진하는 것으로 알려져 있다(11). 이상의 결과로 보아 홍삼 물추출물의 TCDD-유도 체중감소에 대한 억제효과는 지방의 분해억제 및 합성 촉진 작용에 기인하는 것으로 사료되나 작용기전에 대하여는 급후 생화학적 연구를 통하여 밝힐 예정이다.

### 혈액상에 미치는 영향

적혈구수는 TCDD 투여에 의해 다소 증가하는 경향을 보였으나 시험군간의 통계적 유의성은 관찰되지 않았다. Hemoglobin 및 hematocrit 역시, 1군과 2군과의 유의성은 관찰되지 않았으나, 2군과 4군의 경우 1군과 3군에 비하여 적혈구와 적혈구 백분율이 증가하였다(Table 1). 그러나 이러한 증가는 Buu-Hoi 등의 보고(16)를 참고하여 볼 때 혈구수의 절대적 증가라기보다는 탈수 및 terminal shock에 의하여 야기되는 상대적 증가라 사료된다. 한편, 백혈구수의 경우 TCDD 투여에 의해 18% 정도 증가하였으나 시험군 2와 3 및 4군간 유의차는 관찰되지 않았다. 그러나 분엽핵 백혈구의 비율은 시험군 2에 있어 약 50% 가까이 증가하였으나 시험군 3, 4군에 있어서는 현저하게 억제된다는 사실을 알았다(p<0.05~0.01).

임파구 및 혈소판수는 TCDD-투여에 의해 각각 정상대조군 대비 42%, 73%로 감소하였다(p<0.01). 그러나 임파구의 경우 3군과 4군에서 각각 대조군 대비 66%, 68%를 나타냄으로서 홍삼 물추출물은 TCDD 투여로 야기되는 임파구의 감소를 유의하게 경감시키는 것으로 나타났다. 혈소판 수는 3군의 경우 정상대조군 대비 109%, 4군의 경우 90%를 나타냄으로서 홍삼 물추출물의 투여는 TCDD에 의하여 야기되는 혈소판 수의 감소를 현저히 방어한다는 사실을 알았다. 물론 TCDD와 독성기작은 다르겠으나, 방사선 조사로 혈소판 수 감소를 유도한 동물실험에서 홍삼투여는 방사선 조사로 야기되는 혈소판수의 감소를 유의하게 억제한다는 연구결과가 이미 보고되고 있다(17). 이상의 결과로 보아 TCDD는 조혈장기에 작용하여 혈소판 및 백혈구 생성 장애를 야기시키며 홍삼의 경우 TCDD에 의하여 야기되는 조혈기능 장애를 방어한다고 하겠다.

Table 1. Effect of KRG-WE on blood cell counts in TCDD-exposed male guinea pigs

Group (n=10)	RBC <sup>1)</sup> (×10 <sup>6</sup> )	Hb <sup>2)</sup> (g/dl)	Hct <sup>3)</sup> (%)	WBC <sup>4)</sup> (×10 <sup>3</sup> )	Seg <sup>5)</sup> (%)	Lym <sup>6)</sup> (%)	Plt <sup>7)</sup> (×10 <sup>3</sup> )
1	4.9±0.2	13.3±0.6	40.9±2.1	6.2±1.1	55.6±12.0	44.3±12.0	672±102
2	5.3±0.4 <sup>†</sup>	13.8±0.8	41.7±2.8	7.3±3.2	81.0± 8.8 <sup>†</sup>	18.8± 8.8 <sup>†</sup>	493±116 <sup>†</sup>
3	5.3±0.5	12.6±1.2 <sup>**</sup>	38.5±3.2 <sup>*</sup>	7.2±3.4	70.2± 7.9 <sup>**</sup>	29.4± 7.6 <sup>**</sup>	735±187 <sup>**</sup>
4	5.4±0.3	14.2±0.9	42.5±2.5	7.0±2.4	69.8±12.8 <sup>*</sup>	30.0±12.8 <sup>*</sup>	607± 99 <sup>*</sup>

Notes on group designation are the same as in Fig. 1. <sup>1)</sup>RBC: red blood cell, <sup>2)</sup>Hb: hemoglobin, <sup>3)</sup>Hct: hematocrit, <sup>4)</sup>WBC: white blood cell, <sup>5)</sup>Seg: segmentocyte, <sup>6)</sup>Lym: lymphocyte, <sup>7)</sup>Plt: platelet. Data were obtained from 10 animals for each group and expressed in mean±SD. <sup>†</sup>indicates p<0.01 when compared with group 1; \* and \*\* indicate p<0.05 and p<0.01 when compared with group 2, respectively.

**Table 2. Effect of KRG-WE on clinical chemical parameters related to liver function in TCDD-exposed male guinea pigs**

Group (n=10)	Total protein	Albumin	S-GOT <sup>1)</sup>	S-GPT <sup>2)</sup>	ALP <sup>3)</sup>
	(g/dl)		(IU/L)		
1	5.3±0.3	3.3±0.2	72±16	64±8	256±18
2	5.0±0.2 <sup>†</sup>	3.3±0.2	176±44 <sup>†</sup>	110±23 <sup>†</sup>	288±20 <sup>†</sup>
3	4.9±0.4	3.4±0.2	116±24 <sup>**</sup>	82±14 <sup>**</sup>	259±17 <sup>**</sup>
4	5.1±0.6	3.6±0.2	131±33 <sup>*</sup>	110±22 <sup>*</sup>	274±11 <sup>*</sup>

Notes on group designation are the same as in Fig. 1. <sup>1)</sup>S-GOT: serum glutamate oxaloacetate transferase, <sup>2)</sup>S-GPT: serum glutamate pyruvate transaminase, <sup>3)</sup>ALP: alkaline phosphatase. <sup>†</sup>indicates p<0.05 when compared with group 1. \* and \*\* indicate p<0.05 and p<0.01 when compared with group 2, respectively.

### 간기능 관련 임상화학 지수에 미치는 효과

Total protein과 albumin의 경우 시험군간 차이는 관찰되지 않았으나, GOT 활성의 경우 1군은 72±16 IU/L에 불과한 반면, 2군의 경우 176±44 IU/L로서 정상대조군 대비 244%를 나타냈다(Table 2). 그러나 홍삼 물추출물 투여군의 GOT 활성은 TCDD-노출에도 불구하고 각각 116±24(시험군 3), 131±33 IU/L(시험군 4)로서 정상대조군 대비 1.6~1.8배 증가에 불과하였다. GPT 활성에 있어서는 TCDD 투여로 약 1.7배 증가하나 홍삼 물추출물의 전투여로 정상군 대비 1.3배 증가에 그친다는 사실을 확인하였다(p<0.01). Alkaline phosphatase 활성의 경우도 TCDD 투여로 약 10% 정도 증가하나 홍삼 물추출물의 전투여로 거의 정상수준을 유지한다는 사실을 알았다(p<0.01).

고려인삼의 추출물과 사포닌 성분은 각종 간 독성 물질로 유도되는 간장의 기능적 및 조직학적 병변을 현저히 개선시키고(18), 독성물질(CCl<sub>4</sub>, galactosamine 등)의 투여로 저하된 단백질 합성능을 개선하며, 간세포의 독성 방어 등 간 상해 보호효과를 나타낸다고 알려져 있다(9). TCDD의 독성으로 인한 간 기능 저하는 동물의 종에 따른 차이는 있으며 guinea pig에서는 다른 동물종에 비하여 경미한 것으로 알려져 있음에도 불구하고(7) 홍삼은 guinea pig에 있어 TCDD 투여로 야기되는 간독성을 현저히 경감시킨다는 사실을 알았다.

### 체장 기능관련 지수에 미치는 효과

이미 잘 알려진 바와 같이 TCDD의 투여는 guinea pig에 있어 혈중 지질 및 당 함량의 현저한 증가를 초래하였다(Table 3). Total cholesterol 치는 TCDD 투여로 2.7배, triglyceride의 경우는 3배 이상 증가하는 것으로 나타났다. TCDD 독성 유도시 모든 동물에서 나타나는 공통된 특징중의 하나가 고지혈증이며, 실험동물의 혈청에서 중성지질이나 콜레스테롤이 증가한다고 보고되고 있다(15, 19). 이와는 반대로 인삼사포닌 성분은 혈중 콜레스테롤 함량 저하(20)와 배설 촉진을 통하여 고콜레스테롤증으로 야기되는 혈관의 병변을 예방하는 효과가 있다고 알려져 있다(21).

**Table 3. Effect of KRG-WE on parameters related to lipid metabolism in TCDD-exposed male guinea pigs. (Unit: mg/dl)**

Group (n=10)	T.C. <sup>1)</sup>	T.G. <sup>2)</sup>	HDL-C <sup>3)</sup>
1	42±9	40±18	1.8±0.8
2	112±33 <sup>†</sup>	126±68 <sup>†</sup>	4.4±1.8 <sup>†</sup>
3	80±25 <sup>*</sup>	62±27 <sup>**</sup>	6.6±1.6 <sup>**</sup>
4	84±28 <sup>*</sup>	71±22 <sup>*</sup>	6.5±5.9 <sup>*</sup>

Notes on group designation are the same as in Fig. 1. <sup>1)</sup>T.C.: total cholesterol, <sup>2)</sup>T.G.: triglyceride, <sup>3)</sup>HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol. <sup>†</sup>indicates p<0.05 when compared with group 1. \* and \*\* indicate p<0.05 and p<0.01, respectively when compared with group 2.

인삼사포닌 성분의 작용기전은 간장내 콜레스테롤 대사 항진 기능과 이들 콜레스테롤 운반물질 수용체의 활성화 작용(21) 및 장내에서 담즙산의 재흡수 억제, 간 콜레스테롤의 담즙산으로의 전환 및 배설촉진(22), 혈중 지단백질 가수분해효소(LPL) 활성증가 작용이 있는 것으로 알려져 있어 TCDD에 의하여 야기되는 고콜레스테롤증의 억제효과 또한 인삼사포닌의 효과에 기인한 것으로 사료되나 금후 분리, 정제된 사포닌을 이용하여 동물실험을 수행함으로써 활성물질을 구명할 예정이다.

혈당 또한 Table 4에서 보는 바와 같이 1군에 비하여 2군의 경우 유의하게 증가한데 반하여 홍삼 물추출물 처리군인 3군과 4군에서 각각 유의성 있게 억제되었다(p<0.01). 혈청 amylase의 경우 2군은 1군과 같은 수준을 나타낸 반면 홍삼 물추출물 처리군인 3군과 4군 모두에서 유의하게 감소하였다(p<0.05). Lipase의 경우 1군에 비해

**Table 4. Effect of KRG-WE on parameters related to pancreatic function in TCDD-exposed male guinea pigs**

Group (n=10)	Glucose (mg/dl)	Amylase (IU/L)	Lipase (IU/L)
1	121±15	3,663±194	12.5±2.5
2	163±17 <sup>†</sup>	3,552±1,044	47.9±14.3 <sup>†</sup>
3	133±34 <sup>**</sup>	2,716±213 <sup>*</sup>	25.9±7.0 <sup>**</sup>
4	132±34 <sup>**</sup>	2,768±240 <sup>*</sup>	33.8±5.9 <sup>**</sup>

Notes on group designation are the same as in Fig. 1. <sup>†</sup>indicates p<0.05 when compared with group 1. \* and \*\* indicate p<0.05 and p<0.01, respectively when compared with group 2.

2군은  $47.9 \pm 14.3$  IU/L로 증가한 반면, 홍삼 물추출물 처리군인 3군의 경우  $25.9 \pm 7.0$  IU/L, 4군은  $33.8 \pm 5.9$  IU/L로 모두 유의하게 감소하였다( $p < 0.01$ ).

Lipase 활성 증가는 TCDD-노출 기니픽의 체중감소와 밀접한 관계가 있는 것으로 사료되며, 홍삼 투여군에 있어 체중 감소 억제 역시 lipase 효소활성 억제에 기인한 것으로 사료된다. 인삼 사포닌 성분은 고혈당을 저하시키는 효능 및 췌장 랑겔한스섬의 당뇨병성 병변을 감소시키는 효과가 있으며(23), ginsenoside Rb<sub>2</sub>는 당뇨 유발물질인 스트렙토조토신 처리에 의한 고혈당의 저하, 당뇨 성상의 개선, 단백질 합성촉진, 혈중 urea nitrogen의 저하 등과 같은 개선효과를 나타낸다고 보고되고 있다(10). 이상의 결과로 보아 홍삼 물추출물은 TCDD에 의하여 야기되는 췌장기능 장애를 방어한다 하겠다.

### 신장기능에 미치는 효과

TCDD 투여로 인하여 신장 관련 혈액학적 지수는 대부분 증가하는 것으로 나타났다(Table 5). Creatinine의 함량 변화는 관찰되지 않으나 뇨소질소(BUN)의 경우에 있어서는 시험군 2의 경우  $47 \pm 15.7$ 로 대조군 대비 75.1% 증가한 반면 홍삼 물추출물을 투여한 3군의 경우  $33 \pm 6.7$ , 4군의 경우  $30 \pm 8.4$ 로 모두 유의하게 억제됨을 알았다( $p < 0.01$ ).

신장은 생체의 대사과정에서 생긴 불필요한 노폐물을 체외로 배설시키고, 체액의 전해질 및 pH 조절을 통하여 신체의 항상성을 유지시켜 주는 중요한 역할을 담당할 뿐만 아니라 항이노 호르몬 생성에 중요한 역할을 하는 내분비 기능도 담당하고 있다. 신장독성을 일으키는 물질은 매우 다양하며, 그 독성 양상 역시 동물에 따라 차이가 있다. 아직 명확하게 그 기전이 밝혀지지는 않았지만 이와 같이 신장이 독성물질의 표적이 되는 이유는 혈류량이 많고 노폐물을 여과시키는 과정에서 혈액에 함유된 독성물질에 그만큼 노출될 기회가 높고 일시적으로 저장되는 동안 독성물질의 농축이 일어나기 때문이라 사료된다. 또한, TCDD는 지방조직에 침착되는 특성을 가지고 있으며

**Table 5. Effect of KRG-WE on parameters related to kidney functions in TCDD-exposed male guinea pigs (mg/dl)**

Group (n=10)	Creatinine	BUN <sup>1)</sup>	UA <sup>2)</sup>	Ca <sup>3)</sup>	IP <sup>4)</sup>
1	$0.5 \pm 0.07$	$27.3 \pm 3.6$	$4.0 \pm 0.3$	$10.9 \pm 0.8$	$9.2 \pm 0.2$
2	$0.4 \pm 0.08^\dagger$	$47.8 \pm 15.7^\dagger$	$4.5 \pm 0.5^\dagger$	$10.6 \pm 1.2$	$9.3 \pm 0.4$
3	$0.4 \pm 0.05$	$33.0 \pm 6.7^{**}$	$4.1 \pm 0.2$	$9.9 \pm 0.6$	$9.4 \pm 0.4$
4	$0.4 \pm 0.09$	$30.7 \pm 8.4^{**}$	$4.4 \pm 0.3$	$10.1 \pm 0.7$	$10.1 \pm 0.3$

Notes on group designation are the same as in Fig. 1. <sup>1)</sup>BUN: blood urea nitrogen, <sup>2)</sup>UA: uric acid, <sup>3)</sup>Ca: calcium, <sup>4)</sup>IP: iron phosphorus. <sup>†</sup>indicates  $p < 0.05$  when compared with group 1. <sup>\*\*</sup> indicates  $p < 0.01$  when compared with group 2.

**Table 6. Effect of KRG-WE on parameters related to heart functions in TCDD-exposed male guinea pigs. (Unit: IU/L)**

Group (n=10)	LDH <sup>1)</sup>	CK <sup>2)</sup>	CK-MB <sup>3)</sup>
1	$258 \pm 69$	$448 \pm 112$	$569 \pm 65$
2	$389 \pm 166^\dagger$	$655 \pm 139^\dagger$	$1,007 \pm 351^\dagger$
3	$256 \pm 160$	$396 \pm 132^{**}$	$510 \pm 55^{**}$
4	$225 \pm 57^{**}$	$609 \pm 198$	$658 \pm 72^{**}$

Notes on group designation are the same as in Fig. 1. <sup>1)</sup>LDH: lactate dehydrogenase, <sup>2)</sup>CK: creatinine kinase, CK-MB: creatinine kinase/muscle-brain. <sup>†</sup>indicates  $p < 0.05$  when compared with group 1. <sup>\*\*</sup> indicates  $p < 0.01$  when compared with group 2.

로 지방조직에 둘러싸여 있는 신장이 다이옥신에 의하여 심하게 손상을 받는 것으로 사료된다.

한편, 만성 신부전 실험모델을 이용한 실험에서 고려홍삼의 물추출물 및 사포닌 혼합물은 신장기능과 관련한 각종 임상화학적 지수의 악화를 개선하며 이러한 결과는 병리조직학적 실험을 통하여도 증명되고 있다. 인삼이 이러한 효과를 나타내는 것은 인삼사포닌이 신혈류량을 증대시키는 작용에 기인한다고 보고되고 있다(24). 본 연구 결과에서도 홍삼은 TCDD에 의하여 야기되는 신장독성을 경감시키는 작용이 있음을 시사하고 있다.

### 심장기능에 미치는 효과

심장기능에서 LDH 활성의 경우 1군에 비하여 2군에서 유의하게 증가한 반면, 홍삼 물추출물 처리군인 3군과 4군에서는 유의하게 감소하였고( $p < 0.01$ ), creatine kinase (CK)의 경우 3군에서만 TCDD-단독 투여군 대비 유의하게 감소하였다( $p < 0.01$ ). Creatine kinase-muscle and brain (CK-MB)의 경우 2군에서 유의하게 증가한 반면, 3군과 4군 모두에서 정상대조군 수준으로 유의하게 감소( $p < 0.01$ )하였다(Table 6).

이상의 결과로 보아 홍삼 물추출물은 TCDD 투여로 급성독성을 유도한 웅성기니픽에 있어 간, 신장, 조혈, 체장 및 심장기능과 관련된 임상화학적지수를 현저히 개선한다고 하겠다.

## 요 약

본 연구는 웅성 기니픽에 있어 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin(TCDD)-유도 급성 독성에 대한 홍삼 물추출물의 방어효과를 조사하기 위하여 수행되었다. 40마리의 웅성 기니픽( $200 \pm 20$ g)을 4군으로 나누어 시험군 1(정상대조군)에 대하여는 TCDD의 운반체를, 시험군 2(TCDD 단독투여군)에게는 TCDD와 생리식염수를 복강 주사하였다. 한편, 시험군 3(전투여군)과 4(동시투여군)에 대하여는 홍삼 물추출물( $200$ mg/kg b.w./day)을 TCDD 투여 7일전 혹은 TCDD와 동시에 각각 2주 및 1주

간 복강 주사하였으며, 급성독성은 1회에 한하여 TCDD (5 $\mu$ g/kg b.w.)를 복강으로 주사함으로써 유도하였다. 시험군 2의 경우 체중은 TCDD-노출 후 2일째부터 유의하게 감소한 반면, 시험군 3에 있어서는 물론 정상군인 시험군 1에 비하여 느끼는 하지만 시험군 2에 비하여는 유의하게 증가(p<0.01)하였으며, 시험군 4에 있어서도 시험군 3에 비하여는 떨어지나 시험군 2에 비하여는 체중 감소가 유의하게 억제되었다. 시험군 2에서는 잘 알려진 바와 같이 간, 비장, 췌장, 신장 및 심장기능과 관련된 임상 화학적 지수가 유의하게 증가하거나 감소한 반면, 홍삼 물추출물 처리군인 시험군 3, 4군에서는 현저하게 억제되었다. 이상의 결과는 홍삼 물추출물이 강력한 환경독성물질인 TCDD에 의하여 유도되는 체중감소와 간, 비장, 신장, 췌장, 심장기능 저하에 대하여 현저한 방어효과를 나타낸다는 사실을 시사한다.

## 문헌

- Oshio, S. and Takahashi, U. : 精子に異變が起きている? 最近の日本人の精液性状. *ファルマシア*, **35**, 224-228(1999)
- Matsumura, F., Brewster, D. W., Madhuker, B. V. and Bombick, D. W. : Alteration of rat hepatic plasma membrane function by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD). *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **13**, 509-515 (1984)
- Breslin, P. : Propionate motility study of US army and US marine crops veterans of the Vietnam war. *J. Occup. Med.*, **30**, 412-419(1988)
- Ann Aschengrau Richard Monson R. : Paternal military service in Vietnam and the risk of late adverse pregnancy outcome. *Am. J. Public Health*, **80**, 1218-1224(1990)
- Enan, E., Lui, P. C. C. and Matsumura, F. : 2,3,7,8-TCDD causes reduction in glucose uptake through glucose transports on the plasma membrane of the guinea pig adipocyte. *J. Environ. Sci. Health*, **B27**, 495-510(1992)
- Cabin, H. S. and Roberts, W. C. : Relation of serum total cholesterol and triglyceride levels to the amount and extent of coronary arterial narrowing by the atherosclerotic plaque in coronary heart disease. *Am. J. Med.*, **73**, 227-234(1982)
- Poland, A. and Knutson, J. C. : 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin and related halogenated aromatic hydrocarbons: examination of the mechanism of toxicity. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **22**, 517-554(1982)
- Brewster, D. W. and Matsumura, F. : Differential effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin on adipose tissue lipoprotein lipase activity in the guinea pig, rat, hamster, rabbit and mink. *Comp. Biochem. Physiol.*, **93C**, 49-53 (1989)
- Song, J. H., Park, M. J., Kim, E. and Kim, Y. C. : Effect of *Panax ginseng* on galactosamine induced cytotoxicity in primary cultured rat hepatocytes. *Yakhak Hoeji.*, **34**, 341-347(1990)
- Yokozawa, T., Kobayashi, T., Oura, H. and Kawashima, Y. : Studies on the mechanism of hypoglycemic activity of ginsenoside-Rb<sub>2</sub> on streptozotocine diabetic rats. *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 869-872(1985)
- Okuda, H. and Yoshida, R. : Studies on the effect of ginseng components on diabetes mellitus. *Proc. 3rd Int. Ginseng Symp.*, Korea Ginseng Tobacco Research Institute, Korea, pp.53-57(1980)
- Yamamoto, M. and Uemura, T. : Endocrinological and metabolic actions of ginseng principles. *Proc. 3rd Int. Ginseng Symp.*, Korea Ginseng Tobacco Research Institute, Korea, pp.115-119(1980)
- Tomoda, M., Takeda, K., Shimizu, N., Gonda, R. and Ohara, N. : Characterization of acidic polysaccharides having immunological activities from root of *Panax ginseng*. *Biol. Pharm. Bull.*, **16**, 22-25(1993)
- McConnel, E. E. : *Acute and chronic toxicity, carcinogenesis, reproduction, teratogenesis and mutagenesis in animals*. Eisevier/North-Holland Biomedical Press, New York, pp.241-266(1980)
- Brewster, D. W. and Matsumura, F. : 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin reduces lipoprotein lipase activity in the adipose tissue of the guinea pig. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **122**, 810-817(1984)
- Buu-Hoi, N. P. H., Moore, J. A. and Vos, J. G. : Organism as targets of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin(TCDD) in toxication. *Naturwiss*, **59**, 174-179(1972)
- Takeda, A. : Rescue of radiation injury by ginseng extract. *The Ginseng Review*, **1**, 17-26(1983)
- Hahn, D. R. : Pharmacological action of ginsenoside Rb<sub>1</sub> and Re. *Proc. 2nd Int Ginseng Symp.*, pp.135-140 (1978)
- Bombick, D. W., Matsumura, F. and Madhukar, B. V. : 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin causes reduction in the low density lipoprotein(LDL) receptor activities in the hepatic membrane of the guinea pig and rat. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **118**, 548-554(1984)
- Yamamoto, M. : Long-term ginseng effects on hyperlipidemia in man with further study of its action on atherogenesis and fatty liver in rats. *Proc. 4th Int. Ginseng Symp.*, Korea Ginseng Research & Tobacco Institute, Seoul, Korea, pp.13-20(1984)
- Joo, C. N. and Lee, H. B. : Effect of ginseng saponin on LDL receptor biosynthesis. *Proc. 5th Int. Ginseng Symp.*, Korea Ginseng & Tobacco Research Institute, Seoul, Korea, pp.47-53(1988)
- Yun, S. H. and Joo, C. N. : Study on the preventive effect of ginsenoside against hypercholesterolemia and its mechanism. *Korea J. Ginseng Sci.*, **17**, 1-2(1993)
- Woo, K. S., Kim, C. M. and Koo, K. H. : An experimental study on the effect of ginseng saponin upon diabetes mellitus. *J. Hanyang Med. Coll.*, **2**, 47-57(1982)
- Hattori, T. and Suzuki, Y. : Studies on antinephritic effect of plant component in rats. *Folia Pharmacol. Japan*, **97**, 127-134(1991)