

## 방사선 피폭 마우스에서 삼령백출산 및 구성단미의 방호효과

이승은 · 오 현 · 양정아 · 정치영 · 장종식\* · 조성기\*\*† · 변명우\*\* · 김성호

전남대학교 수의과대학

\*상주대학교 축산학과

\*\*한국원자력연구소 방사선식품공학팀

### The Radioprotective Effects of Sam-Ryung-Baek-Chul-San (San-Ling-Bai-Shu-San) as a Prescriptions of Traditional Chinese Medicine in Irradiated Mice

Song-Eun Lee, Heon Oh, Jung-Ah Yang, Chi-Young Chung, Jong-Sik Jang\*,  
Sung-Kee Jo\*\*†, Myung-Woo Byun\*\* and Sung-Ho Kim

College of Veterinary Medicine, Chonnam National University, Kwangju 500-757, Korea

\*Dept. of Animal Science, Sangju National University, Sangju 742-170, Korea

\*\*Food Irradiation Team, Korea Atomic Energy Research Institute, Taejon 305-353, Korea

#### Abstract

We performed this study to determine the radioprotective effect of Sam-Ryung-Baek-Chul-San (San-Ling-Bai-Shu-San), as a prescription of traditional Oriental medicine, and its major ingredients. Jejunal crypt survival, endogenous spleen colony formation, and apoptosis in jejunal crypt cells were investigated in irradiated mice with high and low dose of  $\gamma$ -rays. Sam-Ryung-Baek-Chul-San administration before irradiation increased the formation of endogenous spleen colony ( $p < 0.05$ ) and reduced the frequency of radiation-induced apoptosis ( $p < 0.05$ ). In the experiment on the effect of ingredients of Sam-Ryung-Baek-Chul-San, the result indicated that the extracts of *Panax ginseng*, *Poria cocos* and *Coix lacryma-jabi* might have the major radioprotective effects. Although the mechanisms of these inhibitory effects remain to be elucidated, these results indicated that Sam-Ryung-Baek-Chul-San might be a useful radioprotector, especially since it is a relatively nontoxic natural product.

**Key words:** radioprotective, Sam-Ryung-Baek-Chul-San(San-Ling-Bai-Shu-San), Oriental medicine, jejunal crypt, spleen

#### 서 론

현대의학의 많은 발전에 따라 여러가지 의약품들이 개발되어 치료에 응용되고 있지만 아직은 다수의 질병 치료에 한계가 있으며, 약물의 지속적인 사용에 따른 부작용도 나타나고 있다. 따라서 독성이 적으면서 치료 효과가 입증된 천연물에 의한 대체요법과 건강약품 개발의 필요성이 증가되고 있다. 천연물에 의한 처방은 동아시아와 일부 유럽에서 응용되고 있으며, 동양에서는 한의학의 처방으로 여러 종류의 생약을 혼합하여 열탕 추출한 뒤 감압 건조한 분말을 사용하기도 한다. 이

러한 생약처방은 여러 종류의 급, 만성질환의 치료에 대한 효능은 알려져 있지만 이들의 약리적 작용기전 또는 성분이 명확히 밝혀져 있지 않으며, 실험적으로나 임상적으로 충분히 검증이 이루어지지 않았다.

방사선 및 방사성 동위원소의 의학적 이용증가 및 원자력 시설의 이용증대에 따른 방사선의 노출증가로 인체의 방사선에 대한 피폭빈도가 증가하고 있어 전신이나 국소장기가 방사선에 노출되어 일어나는 방사선 장해에 대한 관심이 높아지고 있다. 따라서 방사선 피폭시 발생하는 생체손상의 예방 및 경감을 위한 방호제의 개발이 중요한 문제로 대두되고 있다(1,2).

† To whom all correspondence should be addressed

방사선 방호제에 대한 연구는 1949년 Patt 등(3)에 의해 최초로 보고된 이래 주로 thiol 복합체(4,5)를 중심으로 한 합성물질들이 연구의 대상이 되었으며, 이외에 interleukin-1(6), tumor necrosis factor와 같은 면역제제(7), granulocyte colony-stimulating factor(G-CSF) 등의 조혈 증강제(8)에 대한 연구가 진행되고 있다. 이러한 물질들은 유효용량에서 수반되는 강한 독성 또는 미미한 효과에도 불구하고 암의 방사선치료 분야 등에 적용을 목적으로 연구되고 있다(9,10).

최근 방사선생체반응에 미치는 천연물들의 수식효과에 대한 연구가 관심의 대상이 되고 있으며, 이와 같은 관점에서 생약재의 방사선 방호효과도 다수의 연구가 진행되고 있다. 그러나 대부분 한가지 생약에 관한 연구가 주를 이루고 있다(11-20). 한의학의 처방이 대부분 합방이라는 측면에서 볼 때 복합처방제의 방사선 방호효과에 대한 연구는 더 큰 의미가 있다고 사료된다.

본 연구에서는 한의학에서 보비제로서 비장을 보호하는 작용을 가진 삼령백출산과 각 구성단미인 인삼(*Panax ginseng*), 백출(*Atractylodes japonica*), 복령(*Poria cocos*), 감초(*Glycyrrhiza glabra*), 의이인(*Coix lacryma-jabi*), 백편두(*Dolichos lablab*), 산약(*Discoria japonica*), 연자(*Nelumbo mucifera*), 사인(*Ammomum xanthioides*)과 길경(*Platycodon grandiflorum*)의 열가지 생약의 방사선 방호효과를 확인하기 위해서 고선량(12Gy), 중간선량(6.5Gy) 및 저선량(2Gy)의 방사선을 마우스에 조사하고 소장염 생존, 조혈세포생존(내재성 비장 조혈세포집락 형성), apoptosis 유발 등을 관찰하였다.

## 재료 및 방법

### 실험동물

소장염 생존시험과 apoptosis 측정시험을 위한 7주령의 암컷마우스와 내재성 비장집락형성시험을 위한 7주령의 수컷마우스를 한국생명공학연구소에서 구입하여 표준사육방법으로 사육하였다.

### 시료제조

시중에서 구입한 생약을 분쇄하여, 생약 100g당 증류수 1,000ml의 비율로 혼합하고 80°C수조에서 8시간 증탕하여 추출하였다. 고형분을 제거한 현탁액을 1,000×g에서 30분간 원심분리시키고 상층액을 여과하여 감압농축하고 동결 건조시켰다. 삼령백출산은 한의서인 화제국방의 원방을 적용하여 인삼, 백출, 백복령, 산약, 감

초 각 18g과 의이인, 연육, 길경, 사인, 백편두는 각 9g씩 혼합하여 추출하였다.

### 방사선조사

실험용 방사선 조사기(Gamma-cell Elan 3000, Nordion International, Canada)를 사용하여 <sup>60</sup>Co γ선(선량율: 10.9 Gy/min)을 소장염 생존시험에는 12 Gy, 조혈세포 생존측정시험에는 6.5 Gy 그리고 apoptosis 측정시험에는 2 Gy로 1회 전신 조사하였다.

### 소장염 생존시험

고선량 방사선(12 Gy 이상)에 대한 방호효과 관찰을 위한 실험모델로 적용하였다. 실험군은 96마리의 ICR 마우스를 각 군당 6마리씩 정상대조군, 방사선 조사대조군과 각 시료병행 투여군으로 16군으로 나누었다. 시료 투여는 마우스 마리당 1mg의 용량으로 방사선 조사 전 36 및 12시간 전에 복강내로 2회 주사하였다. 방사선조사 후 3.5일에 마우스를 희생시켜 소장부위를 채취하고 각 마우스당 8~10개의 소장편을 통상적인 방법에 따라 파라핀 포매하고 절편을 제작하였다. 각 마우스당 8개의 종결된 소장표본의 가장자리에 위치하는 소장염의 수를 광학현미경으로 측정하고 실험군별 평균 및 편차를 산정하였다(21).

### 내재성 비장 조혈세포집락(endogenous spleen colony) 형성시험

중간선량의 방사선(3~8 Gy)에 대한 효과측정을 위한 실험모델로 적용하였다. 실험군은 각 군당 8~9마리로 정상대조군, 방사선 조사대조군과 시료병행 투여군으로 구분하여 19개군으로 나누었다. 시료의 경구투여군은 음수 ml당 2mg의 용량으로 방사선 조사 전 1주 또는 조사 후 실험동물 부검시까지 자유롭게 공급하였다. 복강내 주사군은 마우스 마리당 1mg의 용량으로 방사선 조사 전 36시간과 12시간에 2회 또는 조사 후 30분에 1회 주사하였다. 방사선조사 후 9일에 각 실험군의 마우스를 희생시켜 비장을 채취하여 Bouin 고정액에 2일간 고정하고 표면에 형성된 조혈세포집락을 실체현미경으로 관찰하였다(15).

### Apoptosis 측정

저선량 방사선(2 Gy 이하)에 대한 효과측정을 위한 실험모델로 적용하였다. 실험군은 각 군당 4마리씩 정상대조군, 방사선조사 대조군과 방사선조사 전 복강내 투여군으로 구분하여 13개의 군으로 나누었다. 방사선

조사 후 6시간에 마우스를 희생시켜 소장을 채취하고 최소 30분간 Carnoy's 고정액에 고정시킨 뒤 각 마우스당 8~10개의 소장편을 통상적인 방법에 따라 파라핀 포매하여 절편을 만들었다. Hematoxylin-eosin 염색 및 DNA fragments 측정을 위하여 *in situ* apoptosis detection kit(APOPTAG TM, Oncor, Gaithersburg, MD, USA)를 사용한 *in situ* DNA end-labeling(ISEL)을 실시하였다. ISEL technique는 표본슬라이드에 terminal deoxynucleotidyl transferase를 첨가하여 fragmented DNA에 digoxigenin-nucleotides를 부착시키고 anti-digoxigenin-peroxidase antibody를 면역염색법으로 결합시킨 후 diaminobenzidine(Sigma chemical Co.)를 사용하는 통상적인 방법으로 peroxidase enzyme 부위를 발색시켰다. 마우스 마리당 40개의 소장움을 광학현미경으로 관찰하였으며, 측정에 사용된 소장움은 움의 편측세포수가 17개 이상으로 Paneth cell과 내강이 확연히 나타나는 정확히 중절된 움만을 선택하여, 소장움의 Paneth cell을 제외한 4번째 세포까지를 기저부(base)로 하여 apoptotic cell을 기저부와 전체 소장움에서 관찰되는 총수로 구분하여 산출하였다. 여러 개의 apoptotic body가 그 크기와 형태를 고려할 때, 한 세포의 잔유물로 나타날 때는 한 개의 세포로 측정하였다(22).

## 결 과

### 소장움 생존

정상대조군의 공장단면 주변부의 움수는 평균 160

개이었으며, 방사선 단독 조사군에서는 평균 29개로 급격히 감소하였다. 방사선 조사 전 인삼, 복령, 감초, 측사, 길경( $p<0.005$ )과 백편두( $p<0.05$ )의 투여군에서 생존 소장움의 수가 현저히 증가되었다(Table 1).

### 내재성 비장 조혈세포집락 형성

삼령백출산 병행투여군에서 내재성 비장 조혈세포 집락 형성은 방사선조사 대조군에 비하여 방사선조사 전 복강내 투여군의 경우 평균 2.05배( $p<0.05$ )로 유의성있는 증가를 나타내었다. 방사선조사 전 경구투여군과 방사선조사 후 복강내 투여군은 각각 1.33배와 2.52배로 증가의 경향을 나타내었으나 심한 개체차로 인하여 유의성은 없었다. 삼령백출산의 구성 단미실험에서는 인삼, 의이인 투여군에서 각각 4.73배( $p<0.005$ )와 5.98배( $p<0.05$ )로 유의성있는 증가를 나타내었다(Table 2).

### Apoptosis 유발 억제

Apoptotic cell은 움의 기저부에 주로 형성되었다. Hematoxylin-eosin(H&E) 염색상에서 핵염색질과 세포질의 농축 및 산호성 세포질의 특성을 나타내었으며, *in situ* DNA end-labeling(ISEL) 염색에서 peroxidase가 염색된 양성의 세포 및 apoptotic body가 관찰되었다. 정상대조군에서 움당 0.091개가 관찰되었으며 방사선 단독조사군에 비하여 삼령백출산은 51.6%, 인삼은 24.8%, 백복령은 32.54%로 apoptosis가 감소되었다. 그러나 감초를 투여한 실험군에서의 apoptosis는 증가하였다(Table 3).

Table 1. Effect of Sam-Ryung-Baek-Chul-San(San-Ling-Bai-Shu-San) and its ingredients on intestinal crypt survival in irradiated mice

Group	Crypts per circumference
Untreated control	157.252 ± 6.051 <sup>1)</sup>
Irradiation control(12 Gy)	38.484 ± 4.335
Sam-Ryung-Baek-Chul-San(1mg/head, twice I.P. at 36 and 12 hr before irradiation)+irradiation	47.804 ± 12.730
Untreated control	164.237 ± 8.314
Irradiation control(12 Gy)	19.637 ± 6.085
<i>Panax ginseng</i> (1mg/head, twice I.P. at 36 and 12 hr before irradiation)+irradiation	37.8 ± 10.134**
<i>Atractylodes japonica</i> (1mg/head, twice I.P. at 36 and 12 hr before irradiation)+irradiation	26.625 ± 8.643
<i>Poria cocos</i> (1mg/head, twice I.P. at 36 and 12 hr before irradiation)+irradiation	45.186 ± 12.579**
<i>Glycyrrhiza glabra</i> (1mg/head, twice I.P. at 36 and 12 hr before irradiation)+irradiation	59.775 ± 26.494**
<i>Coix lacryma-jabi</i> (1mg/head, twice I.P. at 36 and 12 hr before irradiation)+irradiation	30.542 ± 15.248
<i>Dolichos lablab</i> (1mg/head, twice I.P. at 36 and 12 hr before irradiation)+irradiation	31.107 ± 8.951*
<i>Discorea japonica</i> (1mg/head, twice I.P. at 36 and 12 hr before irradiation)+irradiation	32.729 ± 13.795
<i>Nelumbo mucifera</i> (1mg/head, twice I.P. at 36 and 12 hr before irradiation)+irradiation	42.05 ± 26.355
<i>Ammonium xanthioides</i> (1mg/head, twice I.P. at 36 and 12 hr before irradiation)+irradiation	49.375 ± 17.562**
<i>Platycodon grandiflorum</i> (1mg/head, twice I.P. at 36 and 12 hr before irradiation)+irradiation	47.07 ± 19.659**

<sup>1)</sup>Mean ± S.D.

\* $p<0.05$  as compared with irradiated control group, \*\* $p<0.005$  as compared with irradiated control group.

**Table 2. Effect of Sam-Ryung-Baek-Chul-San(San-Ling-Bai-Shu-San) on endogenous spleen colonies in irradiated mice at ninth day after irradiation**

Group	Number of colony
Irradiation control(6.5 Gy)	2.625 ± 0.916 <sup>1)</sup>
Sam-Ryung-Baek-Chul-San(2mg/ml of drinking water, for 7 days)+irradiation	3.5 ± 2.330
Sam-Ryung-Baek-Chul-San(1mg/head, twice I.P. at 36 and 12 hr before irradiation)+irradiation	5.375 ± 3.253*
Sam-Ryung-Baek-Chul-San(2mg/ml of drinking water, for 9 days)	2.75 ± 3.105
Sam-Ryung-Baek-Chul-San(1mg/head, single I.P. 30 min. after irradiation)	6.625 ± 8.847
Irradiation control(6.5 Gy)	2.111 ± 1.682
<i>Panax ginseng</i> (1mg/head, twice I.P. at 36 and 12 hr before irradiation)+irradiation	10.364 ± 6.972**
<i>Atractylodes japonica</i> (1mg/head, twice I.P. at 36 and 12 hr before irradiation)+irradiation	3.986 ± 5.247
<i>Poria cocos</i> (1mg/head, twice I.P. at 36 and 12 hr before irradiation)+irradiation	7.736 ± 10.486
<i>Glycyrrhiza glabra</i> (1mg/head, twice I.P. at 36 and 12 hr before irradiation)+irradiation	1.989 ± 1.294
<i>Coix lacryma-jabi</i> (1mg/head, twice I.P. at 36 and 12 hr before irradiation)+irradiation	12.625 ± 13.405*
<i>Dolichos lablab</i> (1mg/head, twice I.P. at 36 and 12 hr before irradiation)+irradiation	5.445 ± 8.233
<i>Discorea japonica</i> (1mg/head, twice I.P. at 36 and 12 hr before irradiation)+irradiation	1.778 ± 2.729
<i>Nelumbo mucifera</i> (1mg/head, twice I.P. at 36 and 12 hr before irradiation)+irradiation	4.0 ± 3.354
<i>Ammomum xanthioides</i> (1mg/head, twice I.P. at 36 and 12 hr before irradiation)+irradiation	13.486 ± 17.694
<i>Platycodon grandiflorum</i> (1mg/head, twice I.P. at 36 and 12 hr before irradiation)+irradiation	2.778 ± 2.167

<sup>1)</sup>Mean ± S.D.

\*p&lt;0.05 as compared with irradiation control group, \*\*p&lt;0.005 as compared with irradiated control group.

**Table 3. Effect of Sam-Ryung-Baek-Chul-San(San-Ling-Bai-Shu-San) on incidence of cell death by apoptosis in crypt of intestine following irradiation**

Group	Apoptotic cells per crypt	
	Base	Total
Untreated control	0.071 ± 0.035	0.091 ± 0.031 <sup>1)</sup>
Irradiation control(2 Gy)	4.540 ± 0.646	5.111 ± 0.529
Sam-Ryung-Baek-Chul-San(1mg/head, twice I.P. at 36 and 12 hr before irradiation)+irradiation	2.2 ± 0.704*	2.475 ± 0.820*
Untreated control	0.071 ± 0.036	0.091 ± 0.032
Irradiation control(2 Gy)	4.688 ± 1.138	4.938 ± 1.194
<i>Panax ginseng</i> (1mg/head, twice I.P. at 36 and 12 hr before irradiation)+irradiation	2.769 ± 0.208*	3.712 ± 0.692*
<i>Atractylodes japonica</i> (1mg/head, twice I.P. at 36 and 12 hr before irradiation)+irradiation	3.988 ± 2.724	4.113 ± 3.719
<i>Poria cocos</i> (1mg/head, twice I.P. at 36 and 12 hr before irradiation)+irradiation	2.981 ± 0.391*	3.331 ± 0.335*
<i>Glycyrrhiza glabra</i> (1mg/head, twice I.P. at 36 and 12 hr before irradiation)+irradiation	5.456 ± 2.679	5.875 ± 3.524
<i>Coix lacryma-jabi</i> (1mg/head, twice I.P. at 36 and 12 hr before irradiation)+irradiation	4.825 ± 2.986	5.25 ± 4.986
<i>Dolichos lablab</i> (1mg/head, twice I.P. at 36 and 12 hr before irradiation)+irradiation	4.95 ± 1.830	5.282 ± 2.372
<i>Discorea japonica</i> (1mg/head, twice I.P. at 36 and 12 hr before irradiation)+irradiation	3.294 ± 1.852	3.763 ± 1.090
<i>Nelumbo mucifera</i> (1mg/head, twice I.P. at 36 and 12 hr before irradiation)+irradiation	5.244 ± 1.898	5.632 ± 2.368
<i>Ammomum xanthioides</i> (1mg/head, twice I.P. at 36 and 12 hr before irradiation)+irradiation	3.325 ± 1.917	3.125 ± 2.317
<i>Platycodon grandiflorum</i> (1mg/head, twice I.P. at 36 and 12 hr before irradiation)+irradiation	6.488 ± 2.453	7.269 ± 1.194

<sup>1)</sup>Mean ± S.D.

\*p&lt;0.05 as compared with irradiation control group.

## 고 찰

본 실험에서는 삼령백출산과 탕의 구성단미의 방사선방호효과를 고선량과 저선량의  $\gamma$ 선을 조사한 마우스에서 소장암 생존시험, 내재성 비장집락형성과 소장암세포에서의 apoptosis 측정 등을 통하여 관찰하였다.

화학적 방사선 증감제 및 방호제는 암치료를 위한 방사선 및 화학요법시 함께 적용될 경우 큰 효과를 얻을 수 있을 것이라는 가정하에 과거 수십년간 주요 연

구대상이 되어왔다. Washburn 등(23)과 Cairnie(24)는 thiol기가 포함된 WR2721과 같은 화합물이 가장 강력한 방호효과가 있다는 결과를 보고하였으나, 이러한 합성물질들의 대부분은 방사선 조사 후나 구강으로 투여하면 효과가 경미하거나 거의 없기 때문에 조사직전에 주사하여야 하며 또한 정상세포에도 심한 독성을 나타내는 단점을 가지고 있다. 따라서 방사선에 노출되는 환자들에게 부가적인 부작용 없이 이러한 화합물을 투여하는 것은 한계가 있다.

그러나 이런 합성물질과는 달리 생약과 같은 천연물들은 각종 질병이나 상해회복에 효과적이며, 독성이 적어서 특별한 부작용을 나타내지 않는다. 따라서 방사선장해를 예방 또는 경감시키는 효과를 가진 천연물에 대한 연구가 계속되고 있다.

생약제제에 의한 방사선보호효과는 조혈조직의 보호 및 회복(13,15,16,25-29), 면역증강(11,17,30,31), 약재성분 중 미량원소(32)의 흡수 등의 관점에서 연구가 진행되고 있으며, 조혈장기의 장해극복효과에 관한 연구가 주를 이룬다. 단일생약제에 대한 연구에서는 인삼(33)을 비롯하여 당귀(20,22), 천궁(18), 영지(19), 가시오가피(15), 만삼(11), 자리공(17), 황기(12,20) 및 지황(13)의 효과가 보고되었으나 당제를 비롯한 복합처방제에 대한 연구는 보충익기탕, 소시호탕, 십전대보탕(34), 인삼영양탕(35), 귀비탕(31,36) 및 육미지황(32) 등의 효과유무가 단편적으로 보고되고 있다.

삼령백출산은 소화불량증, 만성 위장염, 빈혈증, 네프로제 증후군에 대한 치료효과가 있음이 알려져 있으며, 한의학에서는 비허, 위장허약, 식욕부진, 전신권태 등의 임상증상에 처방되고 있는 합방이다. 이 방제는 비위의 기를 보하는 인삼, 백출, 복령, 감초의 사군과 비위기능을 조절하는 산약 및 백편두와 더불어 백출을 보좌하며 지사작용을 나타내는 연자, 의이인 그리고 구토와 설사를 멎게 하는 축사, 폐를 보익하는 길경을 혼합한 처방이다. 즉 사군자탕에 이수, 지사, 이기의 효과를 추가시킴으로써 소화기능을 보다 강화시키고 비위 기허에 묶은 변이나 설사경향이 있는 증후를 개선시키도록 하는 처방이다. 이 처방의 특징은 보비지사 효과가 있는 보비약 중 검실을 제외한 모두를 첨가한 보비제로 알려져 있다(37,38).

최근 보고된 각 구성단미의 효과들을 살펴보면, 인삼은 전통적인 생약으로 많은 연구자에 의하여 과학적으로 성분 및 효능이 밝혀지고 있으며(39), 방사선에 대한 효과연구는 Yonezawa 등(40-42)과 Takeda 등(43)에 의해  $\gamma$ 선 조사 마우스, Takeda 등(44)에 의해 X선 조사 마우스, 랫드, 기니픽에서 인삼의 방사선 방호효과가 보고되었다. Zhang 등(45)은 인삼의 물분획에서 방사선 방호효과가 있다는 결과를 보고하였다. 최근 김 등은 인삼의 물분획 및 알칼로이드분획을 사용하여 마우스 소장염의 생존율 및 세포질 분열차단 림프구(cytokinesis-blocked lymphocyte)의 미세핵 형성 등을 지표로  $\gamma$ 선 피폭 후 세포의 사멸, 재생 및 DNA 장해에 대한 인삼의 효과(33), 방사선에 의한 털주머니세포에서의 apoptotic cell 형성 억제 및 털 수질세포의 성장촉진효과를 관찰 보고하였다(46). 산약은 골다공증 예방

(47)과 노화방지작용(48), 백편두는 림프구 증식작용(49), 화학요법시 사인의 혼용시에는 항암제 독성 완화작용(50)이 보고되었다. 한편, 복령은 GM-CSF 분비를 증가시키며(51), 감초는 항괴양(52), 항염(53), 진정작용(54) 등이 보고되었고, 백출은 항바이러스효과(55), 항괴양효과(56), 이노작용(57)이 있는 것으로 알려져 있다. 이 외에 길경은 진해, 거담 작용(58), 체장 외분비 자극(59), 구충작용(60), 고콜레스테롤 및 고지혈증의 완화효과(61)을 가지며 이의 부작용으로 염색체 변이 원성(62)이 보고된 바 있다.

본 연구에서 고선량, 중간 선량 및 저선량 방사선을 조사한 실험법을 적용하여 삼령백출산과 구성단미의 효과를 관찰한 바 방사선조사 전 삼령백출산의 투여는 조혈계 보호기능 및 회복기능을 나타내며 간세포(stem cell)인 소장염세포에서 apoptosis에 의한 세포사를 감소시켰다. 각 단미의 실험에서는 감초, 길경, 백편두, 백복령 및 인삼이 소장염생존을 증가시켰으며, 인삼과의 이인이 내재성 비장집락 형성을 증가시켰고, 백복령과 인삼은 저선량 방사선에 의한 apoptosis 형성을 억제시켰다. 이러한 결과는 방사선에 조사된 마우스에서 삼령백출산의 방사선 방호효과에 인삼과 백복령이 중요한 작용을 하며 조혈세포 생존의 관점에서는 인삼과의 이인이 주된 작용을 하는 것으로 사료된다.

본 연구의 결과로 삼령백출산의 방사선 방호효과를 조혈세포의 생존과 회복, 소장염 생존, apoptosis 형성 억제를 이용하여 입증하였으며, 이는 독성이 적은 천연물 및 건강식품이라는 관점에서 조혈증진 및 방사선 방호식품으로서 적용이 가능할 것이라고 사료된다.

## 요 약

전통한방 처방 중 삼령백출산 및 그 구성 약재의 방사선 방호효과를 평가하기 위하여 저선량 및 고선량 방사선조사 마우스에서 소장염 생존, 조혈세포 생존(비장내 조혈세포 집락형성), 소장염세포 apoptosis 형성을 관찰하였다. 방사선조사 전 삼령백출산 투여군에서 endogenous spleen colony의 형성이 증가되었으며 ( $p < 0.05$ ), 소장염에서의 apoptotic cell의 발생빈도는 감소되었다( $p < 0.05$ ). 삼령백출산의 구성 약재별 시험결과 인삼, 복령 및 의이인이 주된 방사선 방호효과를 보이는 것으로 나타났다. 이상의 결과는 삼령백출산이 무독성 천연물로서 방사선 방호식품으로 활용될 수 있는 가능성을 제시하였으며, 작용기작 및 효능성분에 대한 연구가 계속되어야 할 것이다.

## 감사의 글

본 연구는 과학기술부의 원자력연구개발사업의 일환으로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

## 문헌

1. IAEA safety series No. 47 : *Manual on Early Medical Treatment of Possible Radiation Injury*. IAEA, Vienna, p.74(1978)
2. NCP report No. 65 : *Management of Persons Accidentally Contaminated with Radionuclides*. p.77(1980)
3. Patt, H., Tyree, M. and Straube, R. L. : Cystein protects against x-irradiation. *Science*, **110**, 213-214(1949)
4. Milas, L., Hunter, N., Reid, B. O. and Thames, Jr. H. D. : Protective effects of S-2-(3-aminopropylamino) ethylphosphorothioic acid against radiation damage of normal tissues and a fibrosarcoma in mice. *Cancer Res.*, **42**, 1888-1987(1982)
5. Milas, L., Murray, D., Brock, W. A. and Meyn, R. E. : Radioprotectors in tumor radiotherapy: Factors and settings determining therapeutic ratio. *Pharmacol. Ther.*, **39**, 179-189(1988)
6. Neta, R., Douches, S. and Oppenheim, J. J. : Interleukin 1 is a radioprotector. *J. Immunol.*, **136**, 2483-2485 (1986)
7. Neta, R. : Role of cytokines in radioprotection. *Pharmacol. Ther.*, **39**, 261-266(1988)
8. MacVittie, T. J., Monroy, R. L., Patchen, M. L. and Souza, L. M. : Therapeutic use of recombinant human G-CSF (rhG-CSF) in a canine model of sublethal and lethal whole body irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.*, **57**, 723-736(1990)
9. Sweeney, T. R. : A survey of compounds from the antiradiation drug development program of the U.S. army medical research & development command. Walter Reed Army Institute of Research. Washington, DC (1979)
10. Kligerman, M. M., Shaw, M. T., Slavid, M. and Yudas, J. M. : Phase I clinical studies with WR2721. *Cancer Clin. Trials*, **3**, 217-221(1980)
11. Zneg, X. L., Li, X. A. and Zhang, B. Y. : Immunological and hematopoietic effect of *Codonopsis pilosula* on cancer patients during radiotherapy. *Chung-Kuo-Chung-Hsi-I-Chieh-Ho-Tsa-Chih*, **12**, 607-608(1992)
12. Li, N. Q. : Clinical and experimental study on shen-qi injection with chemotherapy in the treatment of malignant tumor of digestive tract. *Chung-Kuo-Chung-Hsi-I-Chieh-Ho-Tsa-Chih*, **12**, 588-592(1992)
13. Yuan, Y., Hou, S., Lian, T. and Han, Y. : Studies of *Rehmannia glutinosa Libosch. f. hueichingensis* as a blood tonic. *Chung-Kuo-Chung-Yao-Tsa-Chih*, **17**, 366-368(1992)
14. Mei, Q. B., Tao, T. Y. and Cui, B. : Advances in the pharmacological studies of radix *Angelica sinensis* (Oliv) *Diels* (Chinese Danggui). *Chin. Med. J. Engl.*, **104**, 776-781(1991)
15. Miyanomae, T. and Frindel, E. : Radioprotection of hemopoiesis conferred by *Acanthopanax senticosus Harms*(Shigoka) administered before or after irradiation. *Exp. Hematol.*, **16**, 801-806(1988)
16. Wang, Y. and Zhu, B. : The effect of *angelica* polysaccharide on proliferation and differentiation of hematopoietic progenitor cell. *Chung-Hua-I-Hsueh-Tsa-Chih*, **76**, 363-366(1996)
17. Wang, H. B., Zheng, Q. Y., Ju, D. W. and Fang, J. : Effects of *Phytolacca acinosa* polysaccharides II on lymphocyte proliferation and colony stimulating factor production from mice splenocytes *in vitro*. *Yao Hsueh Hsueh Pao*, **28**, 490-493(1993)
18. Ohta, S., Sakurai, N., Sato, Y., Inoue, T. and Shinoda, M. : Studies on chemical protectors against radiation. XXX. Radioprotective substances of *cnidii rhizoma*. *Yakugaku Zasshi*, **110**, 746-754(1990)
19. Hsu, H. Y., Lian, S. L. and Lin, C. C. : Radioprotective effect of *Ganoderma lucidum*(Leyss. ex. Fr.) Karst after X-ray irradiation in mice. *Am. J. Chin. Med.*, **18**, 61-69(1990)
20. Quan, H. X. and Li, H. S. : Effects of *radix Astragali* on hemopoiesis in irradiated mice. *Chung-Kuo-Chung-Yao-Tsa-Chih*, **19**, 741-743(1994)
21. Potten, C. S. : Interleukin-11 protects the clonogenic stem cell in murine small-intestinal crypts from impairment of their reproductive capacity by radiation. *Int. J. Cancer*, **62**, 356-361(1995)
22. Wijsman, J. H., Jonker, R. R., Keijzer, R., Van Velde, C. J. H., Cornelius, C. J. and Van Dierendonck, J. H. : A new method to detect apoptosis in paraffin section : In situ end-labeling of fragmented DNA. *J. Histochem. Cytochem.*, **41**, 7-12(1993)
23. Washburn, L. C., Carlton, J. E. and Hayes, R. L. : Distribution of WR-2721 in normal and malignant tissue of mice and rats bearing solid tumors: dependence on tumor type, drug dose and species. *Radiat. Res.*, **59**, 483-575(1974)
24. Cairnie, A. B. : Adverse effect of radioprotector WR 2721. *Radiat. Res.*, **94**, 221-226(1983)
25. Hsu, H. Y., Ho, Y. H. and Lin, C. C. : Protection of mouse bone marrow by Si-Wu-Tang against whole body irradiation. *J. Ethnopharmacol.*, **52**, 113-117(1996)
26. Fujii, Y., Imamura, M., Han, M., Hashino, S., Zhu, X., Kobayashi, H., Imai, K., Kasai, M., Sakurada, K. and Miyazaki, T. : Recipient-mediated effect of a traditional Chinese herbal medicine, ren-shen-yang-rong-tang (Japanese name: nunjin-youei-to), on hematopoietic recovery following lethal irradiation and syngeneic bone marrow transplantation. *Int. J. Immunopharmacol.*, **16**, 615-622(1994)
27. Ikeda, S., Kaneko, M., Kumazawa, Y. and Nishimura, C. : Protective activities of a Chinese medicine, hochu-ekki-to, to impairment of hematopoietic organs and to microbial infection. *Yakugaku Zasshi*, **110**, 682-687 (1990)
28. Ohnishi, Y., Yasumizu, R., Fan, H. X., Liu, J., Takao-Liu, F., Komatsu, Y., Hosoya, E., Good, R. A. and Ik-chara, S. : Effects of juzen-taiho-toh(TJ-48), a tra-

- ditional Oriental medicine, on hematopoietic recovery from radiation injury in mice. *Exp. Hematol.*, **18**, 18-22(1990)
29. Hsu, H. Y., Yang, J. J., Lian, S. L., Ho, Y. H. and Lin, C. C. : Recovery of the hematopoietic system by Si-Jun-Zi-Tang in whole body irradiated mice. *J. Ethnopharmacol.*, **54**, 69-75(1996)
  30. Tseng, J. and Li, T. L. : Si-jun-zi-tang regulate granulocyte macrophage colony-stimulating factor secretion by human peripheral blood mononuclear cells. *Am. J. Chin. Med.*, **24**, 45-52(1996)
  31. Hsu, H. Y., Hau, D. M. and Lin, C. C. : Effects of kuei-pi-tang on cellular immunocompetence of gamma-irradiated mice. *Am. J. Chin. Med.*, **21**, 151-158(1993)
  32. Lu, G., Yang, M., Shen, Y. and Meng, J. : The absorption of Fe, Zn, Cu in siwu, sijunzi, and Liuwei dihuang decoction by small intestine in rats. *Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih*, **16**, 297-298(1991)
  33. Kim, S. H., Cho, C. K., Yoo, S. Y., Koh, K. H., Yun, H. G. and Kim, T. H. : *In vivo* radioprotective activity of *Panax ginseng* and diethylthiocarbamate. *IN VIVO*, **7**, 467-470(1993)
  34. Hosokawa, Y. : Radioprotective effect of Chinese medicinal prescriptions in mice. *J. Med. Pharm. Soc. for Wakan-Yaku*, **3**, 164-169(1986)
  35. Hsu, H. Y., Ho, Y. H., Lian, S. L. and Lin, C. C. : Preliminary study on the anti-radiation effect of jensheng-yang-yung-tang. *Am. J. Chin. Med.*, **21**, 187-195(1993)
  36. Hsu, H. Y., Ho, Y. H., Lian, S. L. and Lin, C. C. : Preliminary study on antiradiation effect of kuei-pi-tang. *Am. J. Chin. Med.*, **19**, 275-284(1991)
  37. 한약위원회, 조제지침연구소위원회 : 한약조제 지침서 해설. 사단법인 대한약사회(1995)
  38. 약대 한약학 교재연구회 : 한약방제학. 도서출판 정담(1993)
  39. 남기열 : 최신 고려 인삼(성분 및 효능 편). 한국인삼초연구원(1996)
  40. Yonezawa, M. : Restoration of radiation injury by intraperitoneal injection of *ginseng* extract in mice. *J. Radiat. Res. Tokyo*, **17**, 111-113(1976)
  41. Yonezawa, M., Katoh, N. and Takeda, A. : Restoration of radiation injury by *ginseng*. II. Some properties of the radioprotective substances. *J. Radiat. Res. Tokyo*, **22**, 336-343(1981)
  42. Yonezawa, M., Katoh, N. and Takeda, A. : Restoration of radiation injury by *ginseng*. IV. Stimulation of recoveries in CFUs and megakaryocyte counts related to the prevention of occult blood appearance in X-irradiated mice. *J. Radiat. Res. Tokyo*, **26**, 436-442(1985)
  43. Takeda, A., Yonezawa, M. and Katoh, N. : Restoration of radiation injury by *ginseng*. I. Responses of X-irradiated mice to *ginseng* extract. *J. Radiat. Res. Tokyo*, **22**, 323-335(1981)
  44. Takeda, A., Katoh, N. and Yonezawa, M. : Restoration of radiation injury by *ginseng*. III. Radioprotective effect of thermostable fraction of *ginseng* extract on mice, rats and guinea pigs. *J. Radiat. Res. Tokyo*, **23**, 150-167(1982)
  45. Zhang, J. S., Sigdestad, C. P., Gemmell, M. A. and Grdina, D. J. : Modification of radiation response in mice by fractionated extracts of *Panax ginseng*. *J. Radiat. Res. Tokyo*, **112**, 156-163(1987)
  46. Kim, S. H., Jeong, K. S., Ryu, S. Y. and Kim, T. H. : *Panax ginseng* prevents apoptosis in hair follicles and accelerates recovery of hair medullary cells in irradiated mice. *In vivo*, **12**, 219-222(1998)
  47. Shen, L., Du, J. Y. and Yang, J. Y. : Preliminary clinical study on prevention of bone loss in postmenopausal women with kidney invigoration. *Chung-Kuo-Chung-Hsi-I-Chieh-Ho-Tsa-Chih*, **14**, 515-518(1994)
  48. Li, X. P. : Experimental study on anti-senility of the 4 famous Chinese herbs produced in Huaqing area. *Chung-Hsi-I-Chieh-Ho-Tsa-Chih*, **11**, 486-487(1991)
  49. Favero, J., Miquel, F., Dornand, J. and Mani, J. C. : Determination of mitogenic properties and lymphocyte target sites of Dolichos lab lab lactin(DLA) : Comparative study with concanavalin A and galactose oxidase cell surface receptors. *Cell Immunol.*, **112**, 302-314(1988)
  50. Liu, J. Q. and Wu, D. W. : 32 cases of postoperative osteogenic sarcoma treated by chemotherapy combined with Chinese medicinal herbs. *Chung-Kuo-Chung-Hsi-I-Chieh-Ho-Tsa-Chih*, **13**, 150-152(1993)
  51. Tseng, J. and Li, T. L. : Si-jun-zi-tang regulate granulocyte macrophage colony-stimulating factor secretion by human peripheral blood mononuclear cells. *Am. J. Chin. Med.*, **24**, 45-52(1996)
  52. Goso, Y., Ogata, Y., Ishhara, K. and Hotta, K. : Effect of traditional herbal medicine on gastric mucin against ethanol-induced gastric injury in rats. *Comp. Biochem. Physiol. C. Pharmacol. Toxicol. Endocrinol.*, **113**, 17-21(1996)
  53. Amagaya, S., Sugishita, E., Ogihara, Y., Ogawa, K. and Aizawa, T. : Comparative studies of the stereoisomers of glycyrrhetic acid on anti-inflammatory activities. *J. Pharmacobiodyn.*, **7**, 923-928(1984)
  54. Huang, L., Ye, B., Cai, B., Li, D., Liu, J. and Liu, M. : A preliminary study on the pharmacology of the compound prescription huanggin tang and its component drugs. *Chung-Kuo-Chung-Yao-Tsa-Chih*, **15**, 115-117(1990)
  55. He, S. T., He, F. Z. and Wu, C. R. : Clinical and experimental study on treatment of rotavirus enteritis with qiwei baizhu powder. *Chung-Kuo-Chung-Hsi-I-Chieh-Ho-Tsa-Chih*, **16**, 132-135(1996)
  56. Matsuda, H., Li, Y. H., Tanguchi, K., Yamahara, J. and Tamai, Y. : Imaging analysis of antiulcer action and the active constituent of *Atractylodes rhizoma*. *Yakugaku Zasshi*, **111**, 36-39(1991)
  57. Satoh, K., Yasuda, I., Nagai, F., Ushiyama, K., Akiyama, K. and Kano, I. : The effect of crude drugs using diuretic on horse kidney(Na<sup>+</sup> + K<sup>+</sup>)-adenosine triphosphatase. *Yakugaku Zasshi*, **111**, 138-145(1991)
  58. Imamura, N., Misawa, M., Kitagawa, H., Yanaura, S. and Ishizone, H. : Antitussive and expectorant effect of Asada-ama extract. *Nippon Yakurigaku Zasshi*,

- 87, 495-505(1986)
59. Arai, I., Komatsu, Y., Hirai, Y., Shingu, K., Ida, Y., Yamaura, H., Yamamoto, T., Kuroiwa, Y., Sasaki, K. and Taguchi, S. : Stimulative effects of saponin from kikyo-to, a Japanese herbal medicine, on pancreatic exocrine secretion of conscious rats. *Planta Med.*, **63**, 419-424(1997)
60. Rhee, J. K., Woo, K. J., Baek, B. K. and Ahn, B. J. : Screening of the wormicidal Chinese raw drugs on *Clonorchis sinensis*. *Am. J. Chin. Med.*, **9**, 277-284 (1981)
61. Kim, K. S., Ezaki, O., Ikemoto, S. and Itakura, H. : Effect of *Platycodon grandiflorum* feeding on serum and liver lipid concentrations in rats with diet-induced hyperlipemia. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. Tokyo*, **41**, 485-491(1995)
62. Yin, X. J., Liu, D. X., Wang, H. C. and Zhou, Y. : A study on the mutagenicity of 102 raw pharmaceuticals used in Chinese traditional medicine. *Mutat. Res.*, **260**, 73-82(1991)

(1998년 12월 10일 접수)