

원저

黃芩藥鉞液이 Cisplatin에 의해 유발된 急性腎不全에 미치는 영향

안창범 · 권혜연 · 윤현민 · 장경전 · 송춘호

동의대학교 한의과대학 침구학교실

Abstract

Beneficial Effect of Scutellaria Balicalensis Georgi. Extract (SBGE) on Cisplatin-Induced Acute Renal Failure in Rabbits

**Chang-Beohm, Ahn · Hae-Yon, Kwon · Hyoun-Min, Youn
Kyung-Jeon, Jang · Choon-Ho, Song**

**Department of Acupuncture & Moxibustion, College of Oriental Medicine,
Dong-Eui University**

The present study was carried out to determine if *Scutellaria balicalensis* Georgi. extract (SBGE) exerts beneficial effect against the renal failure in rabbits. Rabbits were pretreated with SBGE orally for 7 days, followed by cisplatin injection (5 mg/kg, i.p.). cisplatin injection caused an increase in serum creatinine level, which was accompanied by a reduction in GFR. The fractional excretion of Na⁺, K⁺, glucose, and phosphate increased in cisplatin-treated animals, which was prevented by SBGE pretreatment. The uptake of p-aminohippurate, an organic anion, in renal cortical slices was inhibited by the administration of cisplatin, and the effect was prevented by SBGE. cisplatin injection increased lipid peroxidation, which was prevented by SBGE pretreatment.

These results indicate that lipid peroxidation plays a critical role in cisplatin-induced acute renal failure. SBGE exerts the protective effect against acute renal failure induced by cisplatin, and its effect may be attributed to an antioxidant action.

- 접수 : 2002년 5월 9일 · 수정 : 5월 12일 · 채택 : 2002년 5월 18일
- 교신저자 : 안창범, 부산시 진구 양정2동 산45 동의대학교 한의과대학 침구경혈학교실
(Tel : 051-850-8610, E-mail : cbahn@hyomin.dongueui.ac.kr)

Key words : cisplatin, *Scutellaria baicalensis* Georgi. extract (SBGE), renal failure, lipid peroxidation, antioxidant

I. 緒論

腎은 先天之本으로 膀胱과 表裏關係를 가지며 主藏精, 主納氣, 主津液, 司二陰, 藏志, 主骨, 生骨髓하는 기능을 담당하고, 通於腦, 開竅於耳, 其華在髮 하여 臟象學적으로 潛伏과 平衡에 관한 일종의 機能系를 지칭하는데¹⁾, <素問·逆調論>에서는 “腎者水臟, 主津液”²⁾이라 하여 腎이 人體의 水液代謝를 調節하는 중요기관임을 나타내었다¹⁾.

急性腎不全이란 혈역학적이나 기계적 요인의 제거로 호전되지 않는 腎機能의 急激한 障礙로 인하여 體內에 素老廢物의 蓄積이 일어나는 것인데³⁾, 韓醫學에서는 關格, 小便不利, 小便不通, 浮腫, 虛損 등의 範疇에 속한다⁴⁾.

Cisplatin(cis-diamminedichloroplatinum II)은 癌治療를 위한 化學療法の 일환으로 다양한 腫瘍의 治療에 有效한 效果를 나타내는 抗癌劑이나⁵⁾, 多數의 哺乳動物에서 초래되는 腎毒性 및 副作用의 발생으로 인해 臨床的 사용이 제한되고 있다⁶⁻⁸⁾. 이러한 腎毒性 誘發機轉은 아직 완전히 밝혀지지 않았으나 몇몇 증거에 의해 遊離基(Free radical), 특히 活性酸素(Reactive Oxygen species, ROS)가 연관되어 있음이 보고되고 있다⁹⁻²⁰⁾. 遊離基란 化學적으로 최외각 전자궤도에 쌍을 이루고 있지 않은 전자를 지닌 원자나 분자를 의미하는데, 주위의 화합물

과 쉽게 반응하는 까닭에²¹⁾ 여러 조직에서 심한 毒性을 나타내어 痴呆, 心筋梗塞, 腎不全, 癌 등 많은 疾病을 일으키는 病因으로 作用한다²²⁾.

近來에 抗癌療法에 대한 韓醫學적 관심이 높아지면서 韓藥을 이용한 抗癌劑의 개발과 아울러 東西醫學의 結合을 통한 治療效果의 증대 방향에서 化學療法와 放射線療法의 副作用을 減少시키는 藥劑 및 處方에 대한 연구가 활발히 진행중이다²³⁻²⁵⁾.

黃芩(*Scutellaria baicalensis* Georgi)은 性味が 苦寒無毒하며, 心·肺·膽·大腸의 4經에 歸經하고, 清熱燥濕, 止瀉安胎하는 效能이 있어 黃疸, 熱淋, 吐衄, 崩漏, 胎動不安, 癰腫 등을 다스리고²⁶⁾, 임상적으로 알려져 및 염증질환, 고지혈증과 동맥경화증에 사용되었으며²⁷⁾, 黃芩藥鍼液 또한 강력한 酸化作用 및 遊離基 排出作用을 가지고 있음이 보고되었다²⁸⁻³⁰⁾.

최근 黃芩藥鍼液을 이용하여 허 등³¹⁾은 腎臟切片에서 過酸化로 인한 腎臟組織 損傷 防止效果를, 조 등³²⁾은 腎臟切片에서의 유기양이온 移動障礙 防止效果를 보고하였고, 황 등³³⁾은 丹蔘抽出物의 cis-platin에 의한 腎臟機能 障礙 및 脂質의 過酸化 防止效果를 보고하였으나, cisplatin으로 誘發된 急性腎不全에서 黃芩藥鍼液의 效果에 대한 보고는 아직 접하지 못하였다.

이에 저자는 cisplatin으로 誘發된 急性腎不全에 대한 黃芩藥鍼液의 防禦效果를 살펴보기 위하여 尿量과 creatinine 및 絲球體濾過率 變化, Na⁺, K⁺, glucose와 무기 phosphate(Pi)의 排泄分率 變化, 腎皮質切片에서 磷酸移動과 脂質過酸化 變化 등을 測定하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 材料 및 方法

1. 黃芩藥鍼液 製造

黃芩 300g을 粉碎하여 methyl alcohol을 4시간 씩 3차례 逆流시켜 抽出한 溶液을 減壓 상태에서 46g으로 蒸發 濃縮한 후, 이것을 生理食鹽水에 溶解시켰다.

2. 腎毒性 測定

尿 採集을 위하여 體重 1.5~2.5kg의 New Zealand產 家兔를 metabolic cages에 수용하여 2주간 尿에 적응토록 한 후, cisplatin을 1회 腹膜內 注入(5 mg/kg body wt.)하였다. 黃芩藥鍼液 投與群에서는 cisplatin 注入前 7일 동안 黃芩藥鍼液을 投與(0.1 g/dat body wt., p.o)하였다. 對照群은 黃芩藥鍼液 대신 동량의 生理食鹽水を 投與하였다. 24시간 尿는 cisplatin 注入後 48시간 동안 採集하였고, 血液은 家兔의 귀정맥에서 採集하였다.

3. 腎皮質切片에 있어서 p-aminohippurate (PAH) 蓄積

Cisplatin 또는 生理食鹽水を 注入한 家兔를 24시간 후 犧牲시키고 재빨리 腎臟을 들어낸 후, 140mM NaCl, 10mM KCl, 1.5mM CaCl₂를 함유한 냉각된 等張性食鹽水を 腎動脈에 즉시 撒布하여 血液을 최대한 除去하였다. Stadie-Riggs microtome으로 얇게 자른 腎皮質切片(두께 0.4~0.5mm)을 130mM NaCl, 10mM KCl, 1.5mM CaCl₂, 5mM Na acetate, 그리고 20mM Tris/HCl(pH 7.8)을 함유한 냉각된 Cross-Taggart 保存液에 貯藏하였다.

대략 50mg(wet wt.) 정도의 腎皮質切片을 4ml Cross-Taggart 保存液을 넣은 20ml의 비이커에

옮기고 75 μ M ¹⁴C-PAH와 함께 培養하였으며 이는 100% 酸素 公급하에 25℃의 Dubnoff metabolic shaker에서 60분간 이루어졌다. 培養후 즉시 비이커에서 組織을 꺼내 물기를 닦고 무게를 測定한 다음 1N NaOH에 溶解시켰다.

이들 培養保存液과 溶解된 組織의 적정량을 aquasol(New England Nuclear)이 들어있는 scintillation병에 피펫으로 따르고 放射線 同位元素의 양을 liquid scintillation counter(Packard Tricarb 300C)로 測定하여 切片內 蓄積된 PAH의 양을 S/M (Slice/Medium) ratio, 즉 溶液內의 농도(mole/ml medium)에 대한 組織內 蓄積된 양(mole/g wet tissue)의 비로 나타내었다.

4. 脂質過酸化度 測定

脂質過酸化도는 Uchiyama와 Mihara法³⁴⁾에 따라 malondialdehyde(MDA)의 腎皮質切片內 含有量을 測定하였다. 腎皮質切片을 냉각된 1.15% KCl(5% wt/vol)溶液 속에서 均質化 한 후, 이 均質液 0.5ml에 1% phosphoric acid 3ml와 0.6% thio-barbituric acid 溶液 1ml를 첨가하여 끓는 물에서 45분간 加熱하였다. n-butanol 4ml를 添加하여 완전히 섞은 다음 2,000g에서 20분간 遠心分離한 후 diode array spectrophotometer(Hewlett Packard, 8452A)로 上層液의 吸光度를 535nm와 520nm에서 測定하였다. 그리고 준비해둔 MDA tetraethylacetal 標準과 비교하였다. MDA값은 蛋白質 1g당 n moles로 表示하였고, 蛋白質 濃度は Bradford法³⁵⁾으로 測定하였다.

5. 試藥

¹⁴C-PAH는 Amersham International (Amersham UK)로부터 구입하였고, Tris와 malondialdehyde tetraethylacetal은 Sigma Chemical (ST. Louise, MO)로부터 구입하였다. 다른 모든 試藥은 市販品 중 最高의 것을 사용하였다.

6. 統計處理

統計는 平均值±標準誤差로 표현하였고 對照群과 實驗群의 平均值는 Student's t-test를 이용하였으며, p값이 0.05 미만일 때 유의성이 있는 것으로 判定하였다.

III. 成績

1. 尿量 및 絲球體濾過率 變化

Cisplatin 注入 48시간후 尿量은 55.92 ± 7.79 ml/day/kg에서 25.03 ± 6.02 ml/day/kg으로 유의성있게 減少하였고, 黃芩藥鍼液을 投與한 후 cisplatin을 注入하였을 때의 尿量은 44.79 ± 4.26 ml/day/kg으로 유의성있게 增加되었다(Fig. 1).

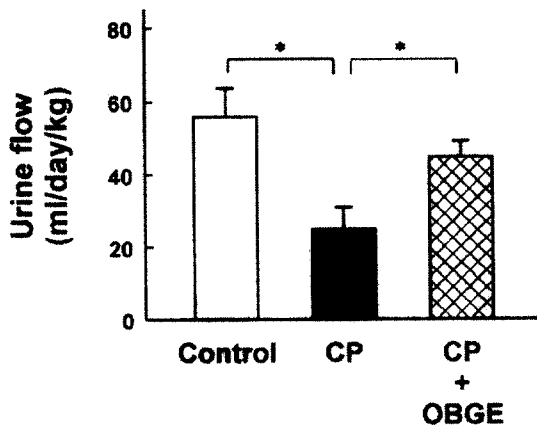


Fig. 1. Effect of *Scutellaria balicalensis* Georgi. extract (SBGE) pretreatment on changes in urine volume in cisplatin-induced acute renal failure. Data are mean SE of five experiments. * $p < 0.05$.

Cisplatin 注入後 혈청내 creatinine 수치는 0.88 ± 0.33 ml/dl에서 6.11 ± 0.49 ml/dl로 유의성있게 增加하였고, 黃芩藥鍼液 投與後 cisplatin을 注入했을 때, 혈청 creatinine 수치는 2.83 ± 0.14

ml/dl로 減少하였다(Fig. 2).

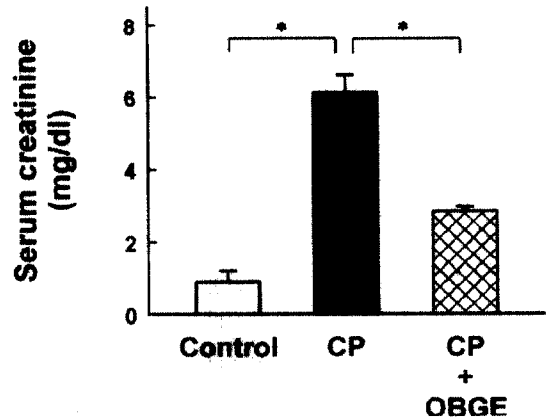


Fig. 2. Effect of *Scutellaria balicalensis* Georgi. extract (SBGE) pretreatment on changes in serum creatinine levels in cisplatin-induced acute renal failure. Data are mean SE of five experiments. * $p < 0.05$.

Cisplatin 注入後 GFR은 3.28 ± 0.43 l/day/kg에서 0.82 ± 0.10 l/day/kg로 유의성있게 減少되었다. 이에 반해 黃芩藥鍼液 投與群의 경우 GFR은 1.78 l/day/kg으로 增加하였다(Fig. 3).

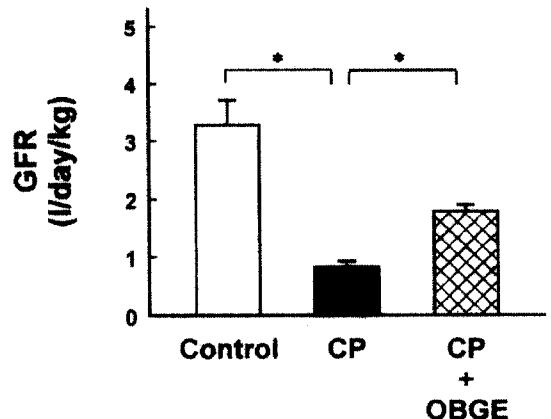


Fig. 3. Effect of *Scutellaria balicalensis* Georgi. extract (SBGE) pretreatment on changes in glomerular filtration rate (GFR) in cisplatin-induced acute renal failure. Data are mean SE of five experiments. * $p < 0.05$.

2. Na⁺, K⁺의 排泄分率 變化

Cisplatin만 注入한 경우 Na⁺ 排泄分率は 0.84 ± 0.22%에서 6.02 ± 0.63%로 有意性있게 增加하였으나, 黃芩藥鍼液 投與後 cisplatin 注入한 경우는 2.65 ± 0.52%로 有意性있게 減少되었다(Fig. 4).

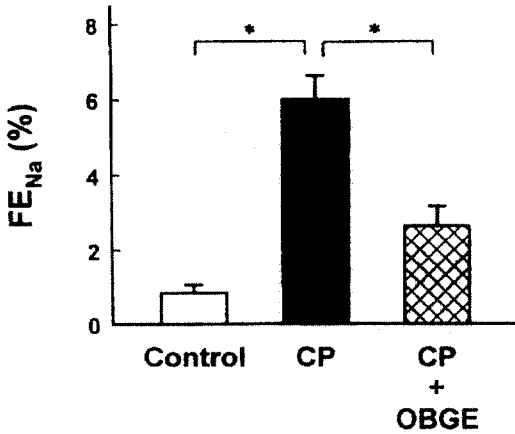


Fig. 4. Effect of *Scutellaria balicalensis* Georgi. extract (SBGE) pretreatment on changes in fractional Na⁺ excretion (FENa⁺) in cisplatin-induced acute renal failure. Data are mean SE of five experiments. *p<0.05.

마찬가지로 cisplatin만 注入한 경우 K⁺ 排泄分率は 67.92 ± 12.13%에서 199.25 ± 33.28%로 有意性있게 增加하였고, 黃芩藥鍼液 投與群의 경우 102.83 ± 12.5%로 有意性있게 減少되어 黃芩藥鍼液의 保護效果는 K⁺ 排泄分率에서도 관찰되었다 (Fig. 5).

이와 같은 결과들은 cisplatin을 注入前 7일 동안 黃芩藥鍼液을 投與한 경우 cisplatin에 의한 腎臟毒性을 弱화시키는 效果를 나타내고 있다.

3. 葡萄糖 및 磷酸의 排泄分率 變化

近位細尿管 機能에 있어 黃芩藥鍼液의 效果를 시험하기 위하여 近位細尿管에서 再吸收되는 物質인

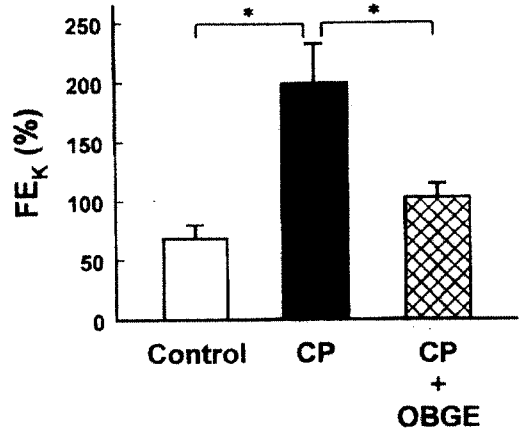


Fig. 5. Effect of *Scutellaria balicalensis* Georgi. extract (SBGE) pretreatment on changes in fraction K⁺ excretion (FEK⁺) in cisplatin-induced acute renal failure. Data are mean SE of five experiments. *p<0.05

glucose와 무기 phosphate(Pi)의 尿中 排泄分率 變化를 測定하였다.

Fig. 6, 7에서 cisplatin 注入群에서 두 物質의 排泄分率は 각각의 對照群과 比較하여 glucose 排泄分率は 0.24 ± 0.05%에서 5.72 ± 0.12%로 有意性

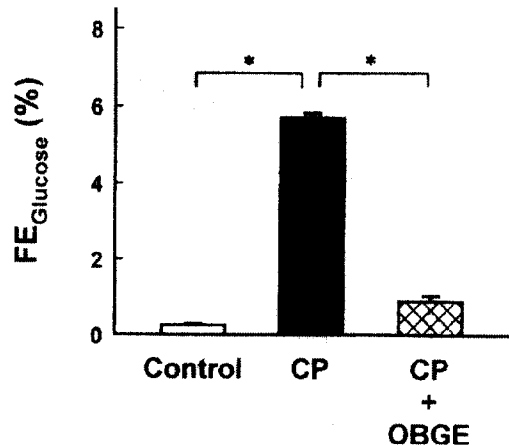


Fig. 6. Effect of *Scutellaria balicalensis* Georgi. extract (SBGE) pretreatment on changes in fractional excretion of glucose (FEGlucose) in cisplatin-induced acute renal failure. Data are mean SE of five experiments. *p<0.05

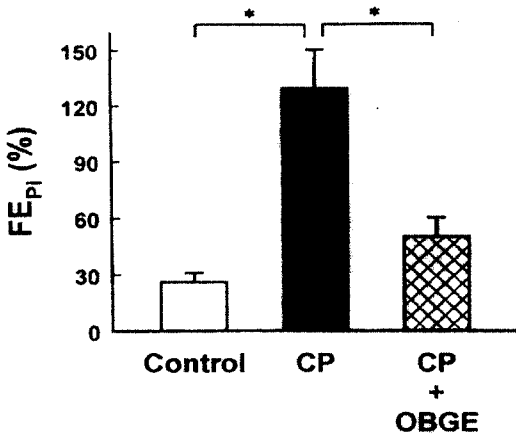


Fig. 7. Effect of *Scutellaria balicalensis* Georgi. extract (SBGE) pretreatment on changes in fractional excretion of phosphate (FE_{Pi}) in cisplatin-induced acute renal failure. Data are mean SE of five experiments. *p<0.05.

있게 증가하였고, Pi 배분율은 25.92±5.02%에서 129.42±21.03%로 유의성있게 증가하였다. 그러나 cisplatin 주입前 黃芩藥液을 投與한 경우, glucose 배분율은 0.88±0.15%로, Pi 배분율은 49.97±10.27%로 유의성있게 減少하였다.

4. 腎皮質切片에서 PAH 變化

유기이온의 腎皮質 蓄積은 腎毒性 評價의 指標로 사용되어져 왔으며, 최근 연구에서 腎皮質切片에 대한 유기이온 PAH 吸收는 近位細尿管 細胞損傷의 시험관내(in vitro) 評價를 위한 生化學的 指標로 評價되고 있다³⁶⁾.

Fig. 8에서 보여지듯이 腎皮質切片的 PAH 蓄積은 cisplatin 주입에 의해 유의성있게 減少되었으나 黃芩藥液을 投與한 경우 cisplatin으로 PAH 吸收가 減少하는 것을 防止하여, cisplatin 주입群에서의 PAH 吸收 S/M비는 15.93±0.80에서 7.83±0.58로 유의성있게 減少하였으나 黃芩藥液 投與群에서는 12.80±0.94로 유의성있게 增加되었다.

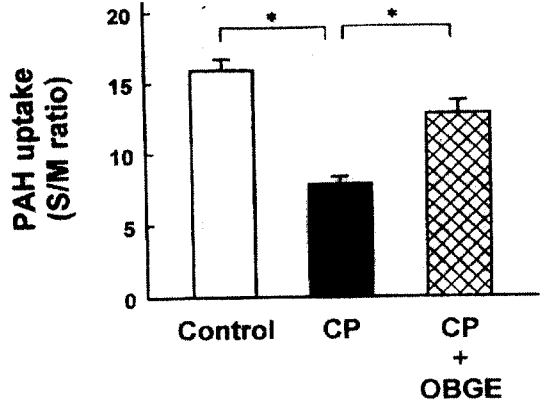


Fig. 8. Effect of *Scutellaria balicalensis* Georgi. extract (SBGE) pretreatment on changes in PAH uptake by renal cortical slices in cisplatin-induced acute renal failure. Data are mean SE of five experiments. *p<0.05.

5. 腎皮質切片에서 脂質過酸化 變化

脂質過酸化가 急性 酸化刺戟을 동반한 非可逆的 細胞損傷의 原因으로 作用한다는 것이 계속 논의 중임에도 불구하고, 脂質過酸化는 酸化에 의한 細布損傷을 나타내는 표현의 하나로 널리 알려져 있다³⁷⁾. Fig. 9에서는 cisplatin 주입群과 黃芩藥液 投與群의 腎皮質切片에서 脂質過酸化 變化를 설명하였다.

Cisplatin 주입은 脂質過酸化를 88.63±5.24에서 123.09±6.99 pmole MDA/mg protein으로 유의

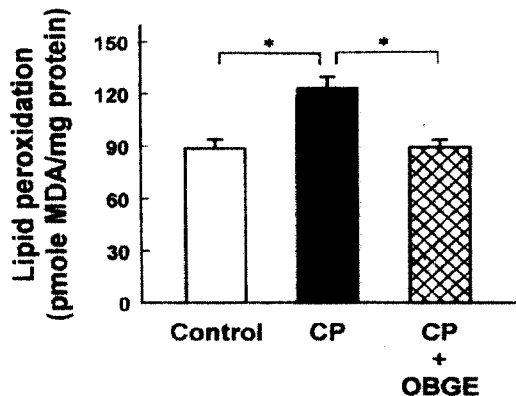


Fig. 9. Effect of *Scutellaria balicalensis* Georgi. extract (SBGE) pretreatment on changes in lipid peroxidation of cortex of kidneys in cisplatin-induced acute renal failure. Data are mean SE of five experiments. *p<0.

성있게 增加시켰는데, 이는 酸化刺戟이 cisplatin으로 誘發된 腎不全에 결정적인 역할을 하는 것으로 여겨진다. 반대로 黃芩藥鍼液 投與後 cisplatin을 注入했을 때는 89.38 ± 4.27 pmole MDA/mg protein으로 유의성있게 減少하였다. 이러한 결과는 黃芩藥鍼液이 抗酸化 作用으로 cisplatin에 의한 急性腎不全 誘發을 防止함을 나타내고 있다.

IV. 考 察

韓醫學에서 腎의 機能은 主藏精, 主骨髓, 主水液, 主納氣로 인체의 生長發育과 老衰 및 生殖을 주관하며, 西洋醫學의 內分泌系, 泌尿生殖系, 中樞神經系 등의 機能을 광범위하게 포함하는데¹⁾, <素問·上古天真論>에 따르면 “腎者主水, 受五臟六腑之精而藏之”, <素問·逆調論>에서는 “腎者水臟, 主津液”²⁾이라 하여, 人體의 水液代謝 調節에 腎이 중요한 역할을 한다고 여겼다.

水液代謝는 脾胃의 傳授와 運化機能, 肺의 宣發하며 水道를 通調하는 機能, 腎의 開闔을 主管하며 水量을 排泄하는 氣化作用에 의해 이루어지며 이는 三焦氣化라 할 수 있다³⁾. <素問·靈蘭秘典論>에서는 “三焦者 決瀆之官, 水道出焉.”²⁾이라 하였고, <靈樞·榮衛生會>에서는 “上焦如霧, 中焦如漚, 下焦如瀆”³⁹⁾이라 하여 三焦氣化가 水液代謝와 밀접한 관련이 있음을 설명하고 있다.

三焦는 全身機能의 隨行으로 上焦는 主氣하고, 中焦는 主運하며, 下焦는 主泄하며, 病證은 部位에 따라 一定한 臟器를 포함하여 誘發된다. 따라서 上焦에 나타나는 證候는 心肺의 呼吸循行의 障礙로 인한 喘滿이, 中焦는 脾胃의 機能不調로 인한 腐熟運化 및 營養吸收 障礙로 中滿이 나타나며, 下焦는 肝·腎·大腸·膀胱의 疏泄排出障礙로 腫滿이 나타난다¹⁾.

西醫學에서의 腎臟은 오줌을 분비하는 복합관상샘의 외분비기능으로 체내의 尿素, creatinine, 尿酸 및 기타 老廢物을 除去하고, 電解質의 平衡 維持, 滲透壓 調節, 酸·鹽基의 平衡 維持 이외에 renin과 erythropoietin을 分泌하여 血壓과 sodium의 調節 및 赤血球 生産을 調節하는 등 內분비기능을 가지며, 腎臟에 病變이 생기면 浮腫, 蛋白尿, 高血壓, 尿血, 貧血, 減尿 등이 誘發되고 심하면 腎不全 및 尿毒症이 발생한다^{1, 3)}.

急性腎不全이란 廣義로는 原因에 관계없이 急激한 腎氣能의 障礙를 말하지만 좁은 의미로는 腎臟 외적요인, 즉 혈역학적 또는 기계적 요인의 제거로 호전되지 않는 腎機能의 急激한 障礙를 말하는 것으로, 그 原因으로 크게 혈역학적으로 관련된 虛血損傷 50%, 腎毒性損傷 45%, 腎血管 및 間質損傷 5% 등이 作用한다. 특히 腎臟은 단위 重量에 비하여 血流量이 많고 酸素要求量이 크며, 溶質의 再吸收와 分泌가 이루어지고, 溶質이 장기간 체류되기 때문에 毒物質에 대한 感受성이 크므로, 腎毒性 物質로 作用하는 색소, crystal, 항생제, 진통소염제, 방사선 검사시에 쓰이는 조영제 등을 사용할 때 각별한 주의를 필요로 한다³⁾.

Cisplatin은 化學療法의 일환으로 다양한 腫瘍의 治療에 有效한 效果를 나타내는 抗癌劑이나⁵⁾, 腎毒性 및 副作用의 발생으로 인해 臨床的 사용이 제한되고 있다⁶⁻⁸⁾. 이러한 腎毒性 誘發機轉은 명확하지 않으나 몇몇 증거에 의해 遊離基, 특히 活性酸素가 연관되어 있음이 밝혀졌는데, 活性酸素가 직접 作用하거나 또는 脂質의 過酸化를 통해서 細胞膜 透過性を 增加시킴으로써 細胞死亡을 일으켜 腎症候群과 急性絲球體腎炎 등을 일으키는 腎毒性 損傷의 原因 物質로 보고되고 있다⁴⁰⁾. 또한 생체내(in vivo) 실험의 경우 cisplatin 投與된 腎臟組織⁹⁻¹⁰⁾과 시험관내(in vitro) 실험에서 cisplatin 처치된 腎皮質切片에서 脂質過酸化가 增加되었고¹¹⁻¹³⁾, radical scavenger로 作用하는 cellular glutathion(GSH)⁴¹⁾이

減少한 경우 cisplatin으로 인한 細胞毒性이 增加되었으며^{14, 15)}, 반면에 抗酸化劑와 radical scavenger의 경우 cisplatin으로 인한 脂質過酸化와 急性腎不全 誘發을 抑制하였다는 보고도 있다¹⁶⁻²⁰⁾.

이처럼 cisplatin이 腎臟毒性을 일으키는 機轉에 대한 연구는 광범위하게 이루어지고 있으나, 그 根本인 機轉과 대처방법에 대해서는 아직 명확히 인지되지 않고 있다. 그러나 cisplatin의 腎臟毒性이 活性酸素 발생과 연관된다고 논의되어 왔기 때문에 抗酸化 作用을 가지는 약물이 cisplatin으로 인한 腎臟毒性을 抑制하는 기능을 가진다고 예측할 수 있다^{9, 10, 42)}. 실제로 유효한 抗酸化劑인 DPPD는 cisplatin이 腎의 機能的 變化를 誘發시키는 것을 예방하였고,⁹⁾ 최근에 抗酸化 효능을 가지는 丹蔘抽出物이 cisplatin에 의한 腎臟機能 障礙를 防止한다는 내용이 보고되기도 하였다³³⁾.

최근 韓醫學界에서는 韓藥材의 抗癌 作用에 대한 연구와 이를 응용한 抗癌劑의 개발과 아울러 東西醫學의 상호 보완을 통하여 惡性腫瘍의 治療 效果를 증대시키려는 방향에서 化學療法와 放射線療法의 副作用을 減少시키는 治法 및 處方에 대한 연구가 활발히 진행중이다²³⁻²⁵⁾.

黃芩은 性味が 苦寒無毒하며, 心·肺·膽·大腸의 4經에 歸經하고, 淸熱燥濕시키고 止瀉安胎하는 效果가 있어 黃疸, 熱淋, 吐衄, 崩漏, 胎動不安, 癰腫 등을 치료하고²⁶⁾, 약리학적으로 baicalin, baicalein, wogonoside 등을 함유하며 抗炎, 抗Allergy, 抗微生物 作用과 解熱, 利尿, 鎮痙, 血中脂質減少 作用이 있으며 또한 血管을 직접 擴張하여 降壓하는 동시에 毛細血管의 透過性を 강화시키는 作用을 가진다²⁷⁾.

韓醫學에서 急性腎不全은 關格, 小便不利, 小便不通, 浮腫, 虛損 등의 범주에 속하며 宣導通泄, 淸熱解毒, 利水泄瀉, 活血化瘀 등이 基本的 治法이 될 수 있는데 腎臟이 外邪에 感染되거나 內傷으로 發病하는 경우 虛實을 막론하고 利水之法이 本治가 된다고 할 수 있다^{1, 4)}. 따라서 黃芩이 下焦의 疏泄

排出障礙에 대해 淸熱燥濕하고 腎毒性에 대해 解毒 利水하는 作用, 그리고 黃芩藥鍼液의 강력한 酸化作用 및 遊離基 排出作用으로 미루어보아^{16-28, 37)} 黃芩藥鍼液이 cisplatin으로 誘發된 急性腎不全에 유의한 효능을 나타낼 것으로 생각된다.

黃芩藥鍼液의 효능에 관한 실험적 연구로 김 등⁴³⁾은 黃芩藥鍼液의 흰쥐 肝細胞內的 抗酸化 효능에 대한 연구를 보고하였으며, 허 등²⁹⁾은 腎臟切片에서 過酸化로 인한 腎臟組織 損傷 防止效果를, 조 등³⁰⁾은 腎臟切片에서의 유기양이온 移動障礙 防止效果를 보고하였다.

이에 저자는 이상과 같은 이론적 근거를 토대로 黃芩藥鍼液의 cisplatin으로 誘發된 急性腎不全에 대한 防禦效果를 확인하기 위하여 尿量과 creatinine 및 絲球體濾過率 變化, Na^+ , K^+ , glucose와 무기 phosphate (Pi)의 尿中 排泄分率 變化, 腎臟切片에서 磷酸이동과 脂質過酸化 變化 등을 測定, 관찰하였다.

본 연구에서는 in vivo와 in vitro의 cisplatin 注入이 여러 腎臟機能을 악화시킬 뿐만 아니라 脂質過酸化의 增加를 誘發시키며, 그 결과로 活性酸素 발생에 의한 脂質過酸化가 cisplatin으로 誘發된 腎毒性의 原因이 됨을 제시하고 있는데, 이는 이전의 연구들과도 일치한다^{9, 10, 44)}.

또한 近位細尿管에서 능동적으로 再吸收된 glucose와 phosphate의 排泄分率이 cisplatin 注入된 경우 유의성있게 增加됨을 증명하고 있고, 腎皮質切片 실험에서 cisplatin 注入은 近位細尿管에서의 능동적 作用에 의해 分泌되는 PAH의 吸收를 抑制하였다. 이들 결과는 近位細尿管의 再吸收와 分泌機能이 cisplatin에 의해 악화됨을 보여준다.

이에 반하여 cisplatin 注入前 7일 동안 黃芩藥鍼液을 投與한 경우 cisplatin으로 誘發되는 急性腎不全에 대한 防禦效果를 나타내었다. Cisplatin에 의해 誘發된 血清 creatinine 수치의 增加는 黃芩藥鍼液에 의해 유의하게 減少되었고, 黃芩藥鍼液 投與群

의 경우 cisplatin 注入群에 비해 GFR 수치가 유의성있게 높이 유지될 수 있었다. Na^+ , K^+ , glucose, Pi의 排泄分率 또한 黃芩藥鍼液 投與에 의해 유의성있게 높이 유지되었다.

黃芩藥鍼液의 防禦效果에 대한 根本的인 機轉은 본 연구의 결과만으로는 명확히 알 수 없다. 하지만 黃芩藥鍼液이 遊離基排出 및 抗酸化 效果를 가진다는 보고로 미루어보아²⁸⁻³⁰⁾ 脂質過酸化가 cisplatin으로 誘發된 急性腎不全을 막는 有効한 역할을 하는 것으로 생각되며, 이런 가능성은 黃芩藥鍼液이 cisplatin으로 야기된 脂質過酸化를 예방할 수 있다는 본 연구의 자료에 의해 입증되고 있다.

요약하면 생체내 cisplatin 注入은 혈청 creatinine 수치를 유의성있게 增加시키고 GFR 또한 有意하게 減少시킨다. 腎皮質切片에서의 PAH 吸收는 cisplatin에 의해 抑制되며, Na^+ , K^+ , glucose, Pi의 排泄分率은 cisplatin에 의해 增加되었는데, 이런 變化는 cisplatin 注入前 黃芩藥鍼液 投與에 의해 有意성있게 防止되었다. Cisplatin은 脂質過酸化를 增加시키는데 이는 黃芩藥鍼液 投與에 의해 有意성있게 防止되었다. 이런 결과들은 黃芩藥鍼液의 抗酸化作用이 cisplatin으로 誘發된 急性腎不全에 대해 강력한 防禦效果를 발휘함을 나타내고 있다. 따라서 黃芩藥鍼液의 抗酸化作用과 cisplatin에 대한 腎臟毒性 抑制機轉 및 他 抗癌劑에 대한 副作用 抑制劑로의 유용성은 연구해 볼 가치가 있다고 보여진다.

以上の 결과로 보아 黃芩藥鍼液의 cisplatin 유도 腎臟毒性 減少作用이 인정되므로 腎臟疾患에 응용될 수 있을 것으로 생각된다.

V. 結 論

Cisplatin으로 誘發된 家鼠의 急性腎不全에 대한 黃芩藥鍼液의 腎毒性 減少效果를 관찰한 결과 다음

과 같은 결론을 얻었다.

1. 黃芩藥鍼液은 cisplatin에 의한 尿量減少, 혈청 creatinine 수치상승과 GFR 감소를 有意성있게 防止시켰다.
2. 黃芩藥鍼液은 cisplatin에 의한 Na^+ , K^+ , glucose, Pi의 排泄分率의 상승을 有意성있게 防止시켰다.
3. 黃芩藥鍼液은 cisplatin에 의한 腎皮質切片에서의 PAH 蓄積 억제를 有意성 있게 防止시켰다.
4. 黃芩藥鍼液은 cisplatin에 의한 脂質過酸化를 有意성 있게 防止시켰다.

VI. 參 考 文 獻

1. 杜鎬京, 東醫腎系學. 서울:東洋醫學研究員出版部. 1983:8-57.
2. 程士德. 素問註釋滙粹 上冊. 北京:人民衛生出版社. 1982:10,131,493.
3. 서울대학교 의과대학편. 신장학. 서울:서울대학교 출판부. 1999:277-80.
4. 杜鎬京, 臨床腎系學研究. 서울:成輔社. 1995: 294-7.
5. Borch RF. The platinum antitumor drugs. In: Powis G, Prough RA, eds. Metabolism & Action of Anticancer Drugs. London: Taylor & Francis. 1987:163-93.
6. Madias NE, Harrington JT. Platinum nephrotoxicity. Am.J.Physiol. 1978;65: 307-14.
7. Garnick MB, Mayer RJ, Abelson HT. Acute renal failure associated with cancer treatment. In: Brenner BM, Lazarus JM, eds. Acute Renal Failure. New York:

- Churchill Livingstone. 1988:621-57.
8. Kim YK, Byun HS, Kim YH, Woo JS, Lee SH. Effect of cisplatin on renal function in rabbits: Mechanism of reduced glucose reabsorption. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1995;130:19-26.
 9. Sugihara K, Nakano S, Koda M, Tanaka K, Fukuishi N, Gemba M. Stimulatory effect of cisplatin on production of lipid peroxidation in renal tissues. *Japan J. Pharmacol.* 1987;43:247-52.
 10. Hannemann J, Duwe J, Baumann K. Iron- and ascorbic acid-induced lipid peroxidation in renal microsomes isolated from rats treated with platinum compounds. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1991;28:427-33.
 11. Hannemann J, Baumann K. Cisplatin-induced lipid peroxidation and decrease of gluconeogenesis in rat kidney cortex: different effects of antioxidants and radical scavengers. *Toxicology.* 1988;51: 119-32.
 12. Brady HR, Zeidel ML, Kone BC, Giebisch G, Gullans SR. Differential actions of cisplatin on renal proximal tubule and inner medullary collecting duct cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993;265 :1421-8.
 13. Zhang JG, Lindup WE. Role of mitochondria in cisplatin-induced oxidative damage exhibited by rat renal cortical slices. *Biochem. Pharmacol.* 1993;45: 2215-22.
 14. Anderson ME, Naganuma A, Meister A. Protection against cisplatin toxicity by administration of glutathione ester. *FASEB J.* 1990;4:3251-5.
 15. Montine TJ, Borch RF. Role of endogenous sulfur-containing nucleophiles in an in vitro model of cis-diamminedichloroplatinum (II)-induced nephrotoxicity. *Biochem. Pharmacol.* 1990;39:1751-7.
 16. Hannemann J, Baumann K. Nephrotoxicity of cisplatin, carboplatin and transplatin. A comparative in vitro study. *Arch. Toxicol.* 1990;64:393-400.
 17. Baldew GS, van den Hamer CJA, Los G, Vermeulen NPE, de Goeij JJM, McVie JG. Selenium-induced protection against cis-diamminedichloroplatinum (II) nephrotoxicity in mice and rats. *Cancer Res.* 1989;49:3020-3.
 18. Zunino F, Pratesi G, Micheloni A, Cavalletti E, Sala F, Tofanetti O. Protective effect of reduced glutathione against cisplatin-induced renal and systemic toxicity and its influence on the therapeutic activity of the antitumor drug. *Chem. Biol. Interactions.* 1989;70 :89-101.
 19. Basinger MA, Jones MM, Holscher MA. L-methionine antagonism of cis-platinum nephrotoxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1990;103:1-15.
 20. Brady HR, Kone BC, Stromski ME, Zeidel ML, Giebisch G, Gullans SR. Mitochondrial injury: an early event in cisplatin toxicity to renal proximal tubules. *Am. J. Physiol.* 1990;258:F1181-1187.
 21. Oyanagui Y. SOD and active oxygen

- moduiater. Tokyo, NihonJagkuan. 1989: 17-36.
22. Floyd RA, Role of oxygen free radicals in carcinogenesis and brain ischemia. FASEB.J. 1990;4:2587-97.
 23. 김동희. 抗癌劑 및 放射線 副作用에 대한 韓方療法. 東醫病理學會誌. 1994;9:239-64.
 24. 김한섭. 癌의 治療, 治方에 관한 文獻的 考察. 大韓韓醫學會誌. 1989;10:161-6.
 25. 배성식. 癌과 豫防. 大韓韓醫學會誌. 1986;7(2):58-60.
 26. 신민교. 原色臨床本草學. 서울:永林社. 1991: 308-9.
 27. 김창민, 신민교 외. 中藥大辭典. 서울:도서출판 정담. 1998:6451-2.
 28. Gao Z, Huang K, Yang X, Xu G. Free radical scavenging and antioxidant activities of flavonoids extracted from the radix of *Scutellaria baicalensis* Georgi. Biochim Biophys Acta. 1999;1472:643-50.
 29. Morimoto S, Tateishi N, Matsuda T, Tanaka H, Taura F, Furuys N, Matsuyama N, Shoyama Y. Novel hydrogen peroxide metabolism in suspension cells of *Scutellaria baicalensis* Georgi. J. Biol. Chem. 1999;273:12606-11.
 30. Shao -H, Li -Q, Vanden Hoek TL, Becker LB, Schumacker PT, Wu JA, Attlele AS, Yuan CS. Extract from *Scutellaria baicalensis* Georgi attenuates oxidant stress in cardiomyocytes. J. Mol. Cell. Cardiol. 1999;31:1885-95.
 31. 허경미, 송춘호. 黃芩藥鍼液이 腎臟組織에서 Oxidant에 의한 細胞損傷에 미치는 영향. 大韓鍼灸學會誌. 2001;18(2):101-10.
 32. 조미형, 장경진. 黃芩藥鍼液이 토끼의 腎臟切片에서 t-BHP로 유발된 유기양이온의 이동 장애에 미치는 영향. 大韓鍼灸學會誌. 2001; 18(4):143-51.
 33. Won-Man H, Ji-Cheon J. Effect of *Salviae Radix* extract on renal function in cisplatin-intoxicated rabbits. J. of Oriental. Chr. Dis. 1999;5(1):234-44.
 34. Uchiyama M, Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. Anal. Biochem. 1978;86:271-8.
 35. Bradford, MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal. Biochem. 1976;72:248-54.
 36. Hirsch FH. Differential effects of nephrotoxic agents on renal transport and metabolism by use of in vitro techniques. Environ Health Perspect. 1976;15:89-99.
 37. Farber JL, Kyle ME, Coleman JB. Biology of disease. Mechanisms of cell injury by activated oxygen species. Lab. Invest. 1990;62:670-679.
 38. 대한동의생리학회편. 東醫生理學. 서울:경희대학교출판부. 1993:318,324-6,332.
 39. 河北醫學院. 靈樞經校釋. 北京:人民衛生出版社. 1982:362.
 40. Goldstein RS, Noordewier B, Bond JT, Hook JB, Mayor GH. cis-Dichlorodiammineplatinum nephrotoxicity: Time course and dose response of renal functional impairment. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1981;60:163-

- 75.
41. Reed DJ. Glutathione. toxicological implications. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1990;30:603-631.
42. Kim YK, Jung JS, Lee SH, Kim YW. Effects of antioxidants and Ca²⁺ in cisplatin-induced cell injury in rabbit renal cortical slices. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1997;146: 169-261.
43. 김성만, 도원역, 김갑성. 黃芩藥液의 흰쥐 肝細胞內的 抗酸化 效能에 관한 研究. 大韓 鍼灸學會誌. 1999;16(1):497-509.