

원저

## 車前子藥鍼이 Cisplatin에 의해 유발된 급성 신부전에 미치는 영향

박춘하 · 채우석 · 윤여충

동신대학교 한의과대학 침구학교실

### Abstract

### Beneficial Effect of Semen Plantaginis Herbal-Acupuncture on Cisplatin-Induced Acute Renal Failure in Rabbits

Park Chun-ha, Chae Woo-seok and Yun Yeo-choong

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

**Objective :** The present study was carried out to determine if *Semen Plantaginis* Herbal-Acupuncture exerts beneficial effect against the cisplatin-induced acute renal failure in rabbits.

**Method :** *Semen Plantaginis* was selected in the basis of invigorating kidney-QI which can eliminate pathogens. The oxidative stability determined by the Rancimat technique showed higher antioxidative index when compared with control. Rabbits were treated with *Semen Plantaginis* Herbal-Acupuncture on Shin-shu point for 3 days, followed by cisplatin injection(5mg/kg body weight).

· 접수 : 2004년 3월 16일 · 수정 : 2004년 3월 20일 · 채택 : 2004년 3월 22일  
· 교신저자 : 윤여충, 광주광역시 남구 월산동 동신대광주한방병원 침구과

Tel. 062-350-7280 E-mail : choong47@hanmail.net

**Results :** Cisplatin injection caused an increase in serum creatinine level, which was accompanied by a reduction in GFR. The fractional excretion of  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , glucose and phosphate increased in cisplatin-induced animals, which was partially prevented by *Semen Plantaginis* Herbal-Acupuncture treatment. Cisplatin injection increased lipid peroxidation, which was not prevented by *Semen Plantaginis* Herbal-Acupuncture.

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

**Key words :** *Semen Plantaginis* Herbal-Acupuncture, Shin-shu, lipid peroxidation, antioxidant action.

## I. 서 론

급성 신부전은 신허혈성, 신독성 장애로 인한 신장내 혈관 수축과 신혈류량 감소로 사구체 여과율이 급격히 저하되어 체내에 질소 대사 산물이 축적되는 경우를 말하며<sup>1-3)</sup>, 한의학에서 關格, 小便不利, 小便不通, 瘰閉, 浮腫, 虛損, 蕃血, 中毒 등의 병증에 속하는 것으로<sup>1,4)</sup>, 腎元虧虛 · 肺失肅降 · 肝失疏泄 · 脾氣不升 · 瘰濁內停 등의 원인으로 三焦의 氣化 기능이 영향을 받아 발생한다<sup>4)</sup>.

Cisplatin은 암치료를 위한 화학 요법의 일환으로 다양한 종양의 치료에 유효한 효과를 나타내는 항암제이니<sup>5)</sup> 반응성 산소기의 발생으로 인한 신장 독성을 나타내어 급성신부전을 유발하므로 장기 대량 투여가 곤란한 것으로 알려져 있다<sup>6-7)</sup>.

車前子는 甘 · 寒 · 無毒하고 腎 · 肺 · 肝으로 귀경하며, 利水通淋 · 渗濕止瀉 · 清肝明目 · 祛痰止咳의 작용이 있어 淋病 · 水腫 · 暑濕泄瀉 · 目赤腫痛 · 痰熱咳嗽 등의 병증에 사용되어지고 있는 약재이다<sup>8)</sup>. 車前子에 관한 연구로 고 등<sup>9)</sup>은 약리학적으로 혈압하강작용, 장관과 자궁에 대한 수축작용, 심장박동수 감소 및 尿量감소 등의 효과가 있다 하였고, 지 등<sup>10)</sup>은 항암활성 성분이 있음을, 윤 등<sup>11)</sup>은 강장효과가 있음을, 윤 등<sup>12)</sup>은 간 보호효과가 있음을, 송 등<sup>13)</sup>은 CCl4로 유발한 백서 간손상에 車前子藥鍼이 유효함을, 이 등<sup>14)</sup>은 車前子皮의 사료첨가가 백서의 혈청 지질대사를 개선시킴을 밝힌 것 등이 있다. 그러나 신부전에 관련된 연구결과는 찾아볼 수 없었다.

이에 저자는 車前子藥鍼이 cisplatin 투여로 인한 신장의 손상을 억제할 수 있는가를 확인하고자 하였으며, 이를 통하여 항암 효과의 향상과 부작용을 경감시키기 위해 *in vitro*에서

유지 산화 안정도를 측정하여 車前子의 항산화 효과를 검증하였으며, cisplatin으로 유발된 급성 신부전에 대한 車前子藥鍼의 방어효과를 살펴보기 위하여 尿量과 혈청creatinine 및 사구체여과율 변화,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , glucose와 무기 phosphate( $\text{Pi}$ )의 배설 분율 변화, 신피질 절편에서의 지질 과산화 정도 등을 측정한 결과 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 재료

#### 1) 동물

체중 2.0kg 내외의 New Zealand White 종 토끼를 대한실험동물(한국)에서 공급받아 고형 사료(삼양사료, 한국)와 물을 충분히 공급하면서 2주일 이상 실험실 환경에 적응시킨 후 사용하였다.

#### 2) 약재

본 실험에 사용된 車前子는 시중(광문생약, 광주, 한국)에서 구입하여 본 대학 본초학교실에서 정선하여 사용하였다.

#### 3) 藥鍼 주입 혈위 및 藥鍼 주입기

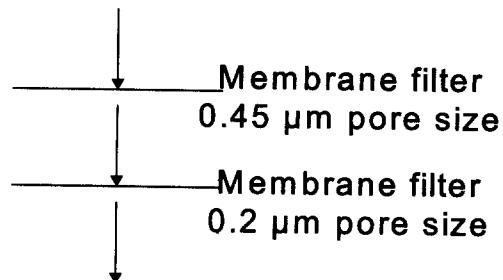
藥鍼은 신부전을 유발시킨 후 인체의 腎俞에 상응하는 부위에 시술하였는데, 腎俞의 위치는 실험 동물의 제2요추 횡돌기 부위로 척추정중선에서 1.5cm 떨어진 부위로 하였으며, 藥鍼 주입기로는 용량 1.0ml의 1회용 주사기(주사침 26 guage, 보인메디카, 한국)을 사용하여 동물의 피부로부터 3~5mm 깊이로 주입하였다.

### 2. 방법

#### 1) 藥鍼液 제조

車前子 200g에 중류수 1,500ml을 가한 후 대웅약탕기(DWP-99000T, 한국)로 2 시간 전탕한 후 찌꺼기를 제거한 후 추출액을 부직포와 Whatman paper No. 1 으로 여과한 후 동결건조기(SFDSM06, 삼원, 한국)를 이용하여 최후의 건조물은 5.0g을 얻었다. 시료를 사용치 않을 때에는 냉동 보관해 두었다가 실험 직전에 꺼내 사용하였으며, 藥鍼 주입시에는 1% 농도가 되도록 생리 식염수에 희석하여 0.45  $\mu\text{m}$  와 0.2  $\mu\text{m}$  pore size membrane filter를 이용하여 filtering 과정(Scheme 1)을 거쳐 신선하게 사용하였다.

#### Crude powder buffered in saline



#### Sample for Herbal-Acupuncture

Scheme 1. Procedure for filtering Semen Plantaginis Herbal-Acupuncture solution

#### 2) 유지 산화 안정도 분석

車前子藥鍼液의 항산화 활성을 검색하기 위해 유지 산화 안정도를 확인하였는데 Rancimat (743 Metrohm, Switzerland)를 이용하였다. 먼저 reaction vessel에 시료 유지를 3.0g 취한

후 120°C에서 시간당 20ℓ의 여과된 공기를 주입하여 산화시켰다. 이때 발생하는 휘발성 산화 생성물을 60ml의 중류수가 들어 있는 absorption vessel에 이행시켜 전기 전도도의 변화에 따라 자동적으로 산출된 유도기간으로 항산화 정도를 측정하였다<sup>15)</sup>.

### 3) Cisplatin에 의한 급성 신부전 유발과 車前子藥鍼液의 주입

실험동물을 정상군, 대조군, 실험군의 세 군으로 구분하였으며, 대조군과 실험군은 cisplatin을 생리식염수에 녹여 5mg/kg으로 1회 복강내에 주입하였고, 정상군은 생리식염수만을 복강에 주입하였다. Cisplatin 주입이 시작된 날부터 실험군에는 1% 농도의 車前子藥鍼을 腎俞 상용 부위에 0.5ml/kg/day 되도록 주입하였으며, 대조군의 경우에는 藥鍼液 대신에 동량의 생리식염수를 腎俞 상용 부위에 주입하였다. 24시간 尿는 cisplatin 주입 후 72시간 동안 대사 케이지를 통해 채집하였고, 혈액은 토끼의 귀 정맥에서 채취하였다.

尿는 채집 후 600×g에서 15분간 원심 분리한 후 상청액을 취하였고, 혈액은 실온에 30분 이상 방치한 다음 1,300×g에서 25분간 원심 분리하여 얻은 혈청으로부터 creatinine 등을 측정용 kit(아산제약 주식회사, Korea)을 이용하여 측정하였다. Cisplatin 주입 후 72시간 경과 후 토끼를 희생시켜 신장을 적출하여 신장 피질에서의 지질 과산화 정도를 측정하였다.



Scheme 2. Procedure of cisplatin(↑) and Herbal-Acupuncture(↑) administration. 0, 24, 48 and 72 means duration time of experiment from the start

### 4) 신장 기능의 평가

채취된 혈액 및 尿를 이용하여 creatinine 등을 측정하여 사구체 여과율 등을 확인함으로써 車前子藥鍼의 신부전 억제 효과를 평가하였다.

### 5) 신장 피질에서의 MDA(malondialdehyde) 함량 측정

실험용 흰 쥐를 희생시킨 후 신장을 들어내어 130mM NaCl, 5mM KCl, 10mM Tris-

HCl(pH 7.4)로 된 차가운 용액을 신동맥에 주입하여 혈액을 제거하고 바깥의 단단한 피막을 제거한 다음 Stadie-Riggs microtome(Tomas Co. USA)으로 약 1cm<sup>2</sup> 넓이와 약 0.3-0.5mm 두께의 신장 피질 조직 절편을 만들었다. 이 조직 절편을 이용하여 신장 조직 내 MDA 함량을 측정하였으며, 그 방법은 Uchiyama와 Mihara의 방법<sup>16)</sup>에 준하여 측정하였다. 그 과정을 간단히 설명하면, 신장 조직 절편을 1% phosphoric

acid 3ml과 0.6% thiobarbituric acid 용액 1ml을 첨가하여 끓는 물에서 60분간 가열하였다. 1-Butanol 4ml을 첨가하여 완전히 섞은 다음 800×g에서 25분간 원심분리 한 후, 상층액의 흡광도를 534nm와 510nm에서 측정하였다. MDA 값은 단백질 1mg 당 pmoles로 표시하였으며, 단백질 농도는 Bradford의 방법<sup>17)</sup>으로 측정하였다.

### 6) 통계 처리

실험 자료에 대한 통계적 분석은 통계 패키지인 SAS(The SAS System for Windows, ver. 6.12, SAS Institute, U.S.A.)를 이용하였다. 실험 성적은 평균±표준오차(mean±S.E.)로 나타내었으며, 각 실험군 간 평균의 차이를 검정할 때에는 student's t-test로 검정하여 p-값이 0.05 미만일 때 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

## III. 성 적

### 1. 유지 산화 안정도

대조군에서의 AI(antioxidative index)를 1이라 했을 때 車前子藥鹼液 3% 농도 처치시의 AI는 1.23으로 나타났다.(Fig. 1)

### 2. 尿量, 혈청 Creatinine 및 사구체 여과율 변화

尿量은 정상군이 55.2±4.1 ml/day/kg, 대조군이 28.0±2.7 ml/day/kg, 실험군이 41.0±4.0 ml/day/kg로 대조군에 비하여 유의하게 증가되었다.(Fig. 2)

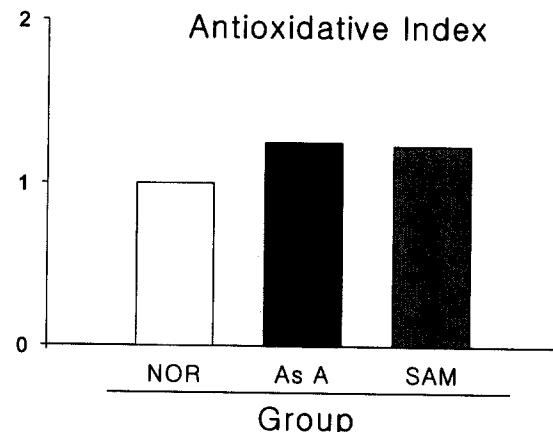


Fig. 1. Antioxidative Effect of Semen Plantaginis Herbal-Acupuncture solution. Antioxidative activity for the sample was investigated by Rancimat method. NOR, controlled group; As A, ascorbic acid treated group; SAM, 3% concentration of Semen Plantaginis Herbal-Acupuncture solution treated group

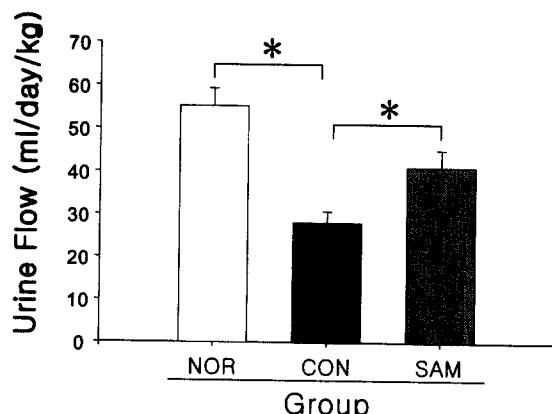


Fig. 2. Effect of Semen Plantaginis Herbal-Acupuncture treatment on changes in urine volume in cisplatin-induced acute renal failure. Data are mean±S.E. of five experiments. NOR, normal group; CON, 5mg/kg body weight of cisplatin treated group; SAM, cisplatin and Semen Plantaginis Herbal-Acupuncture treated group. \*, p <0.05

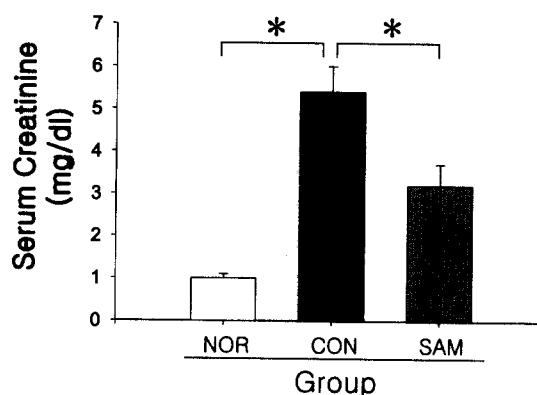


Fig. 3. Effect of Semen Plantaginis Herbal-Acupuncture treatment on changes in serum creatinine levels in cisplatin-induced acute renal failure. Data are mean $\pm$ S.E. of five experiments. NOR, normal group; CON, 5mg/kg body weight of cisplatin treated group; SAM, cisplatin and Semen Plantaginis Herbal-Acupuncture treated group. \*, p <0.05

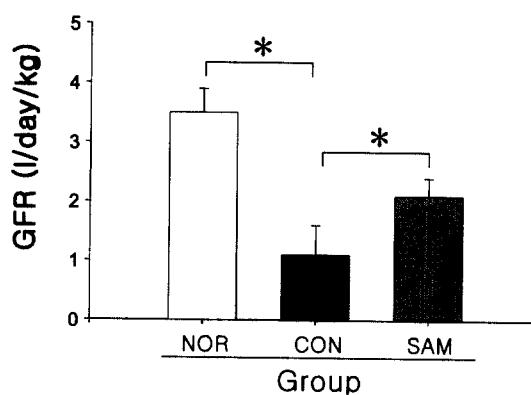


Fig. 4. Effect of Semen Plantaginis Herbal-Acupuncture treatment on changes in glomerular filtration rate(GFR) in cisplatin-induced acute renal failure. Data are mean $\pm$ S.E. of five experiments. NOR, normal group; CON, 5mg/kg body weight of cisplatin treated group; SAM, cisplatin and Semen Plantaginis Herbal-Acupuncture treated group. \*, p <0.05

혈청 Creatinine 수치는 정상군이  $1.0\pm0.1$  mg/dl, 대조군이  $5.4\pm0.6$  mg/dl, 실험군이  $3.2\pm0.5$  mg/dl로 대조군에 비하여 유의하게 감소하였다.(Fig. 3)

사구체 여과율은 정상군이  $3.5\pm0.4$  l/day/kg, 대조군이  $1.1\pm0.5$  l/day/kg, 실험군이  $2.1\pm0.3$  l/day/kg로 대조군에 비하여 유의하게 증가하였다.(Fig. 4)

### 3. $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ 의 배설 분율 변화

$\text{Na}^+$ 의 배설분율은 정상군이  $1.08\pm0.32\%$ , 대조군이  $5.92\pm0.69\%$ , 실험군이  $5.08\pm0.53\%$ 로 대조군에 비하여 차이가 없었다.(Fig. 5)

$\text{K}^+$ 의 배설분율은 정상군이  $64.4\pm8.4\%$ , 대조군이  $114.4\pm9.2\%$ , 실험군이  $95.2\pm10.1\%$ 로 대조군에 비하여 차이가 없었다.(Fig. 6)

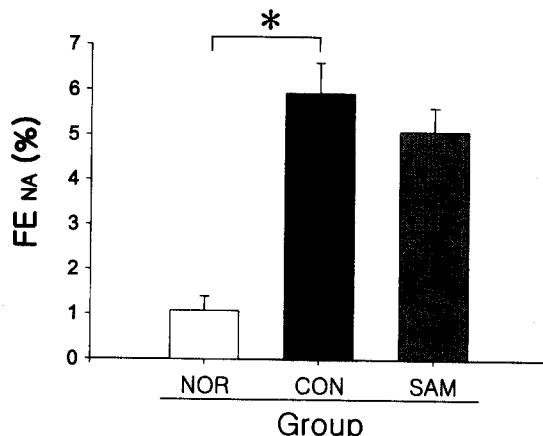


Fig. 5. Effect of Semen Plantaginis Herbal-Acupuncture treatment on changes in fractional  $\text{Na}^+$  excretion(FE  $\text{Na}^+$ ) in cisplatin-induced acute renal failure. Data are mean $\pm$ S.E. of five experiments. NOR, normal group; CON, 5mg/kg body weight of cisplatin treated group; SAM, cisplatin and Semen Plantaginis Herbal-Acupuncture treated group. \*, p <0.05

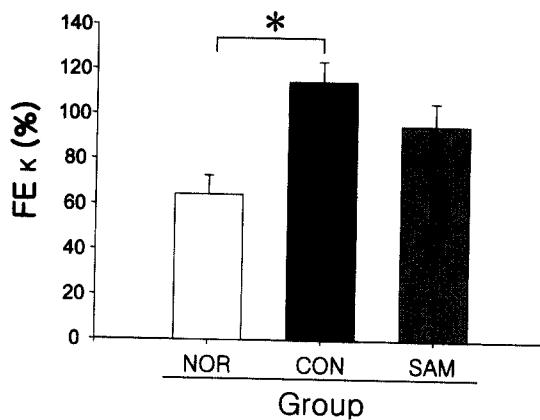


Fig. 6. Effect of *Semen Plantaginis* Herbal-Acupuncture treatment on changes in fractional K<sup>+</sup> excretion(FE K<sup>+</sup>) in cisplatin-induced acute renal failure. Data are mean±S.E. of five experiments. NOR, normal group; CON, 5mg/kg body weight of cisplatin treated group; SAM, cisplatin and *Semen Plantaginis* Herbal-Acupuncture treated group. \*, p <0.05

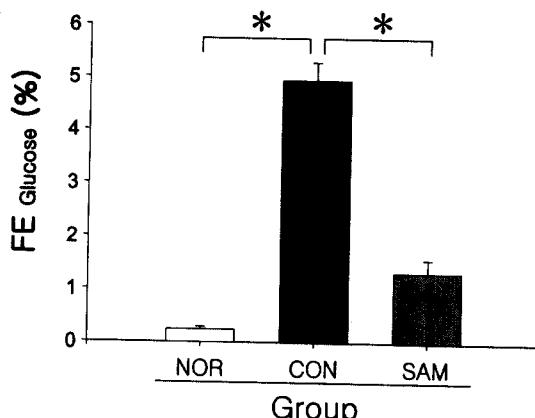


Fig. 7. Effect of *Semen Plantaginis* Herbal-Acupuncture treatment on changes in fractional glucose excretion(FE glucose) in cisplatin-induced acute renal failure. Data are mean±S.E. of five experiments. NOR, normal group; CON, 5 mg/kg body weight of cisplatin treated group; SAM, cisplatin and *Semen Plantaginis* Herbal-Acupuncture treated group. \*, p <0.05

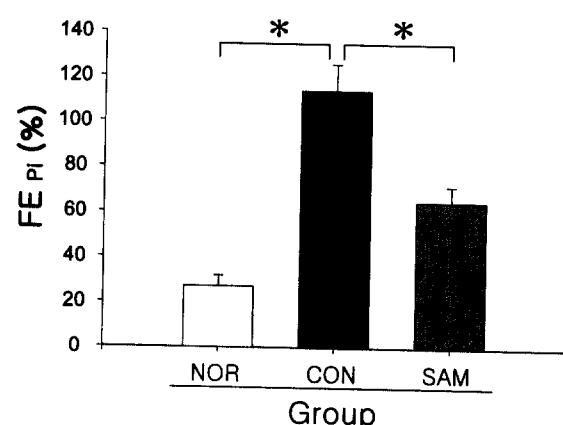


Fig. 8. Effect of *Semen Plantaginis* Herbal-Acupuncture treatment on changes in fractional Pi excretion(FE Pi) in cisplatin-induced acute renal failure. Data are mean±S.E. of five experiments. NOR, normal group; CON, 5mg/kg body weight of cisplatin treated group; SAM, cisplatin and *Semen Plantaginis* Herbal-Acupuncture treated group. \*, p <0.05

#### 4. Glucose 및 무기 phosphate(Pi)의 배설 분율 변화

Glucose 배설분율은 정상군이 0.24±0.05%, 대조군이 4.94±0.35%, 실험군이 1.32±0.25%로 대조군에 비하여 유의하게 감소되었다.(Fig. 7)

Pi 배설분율은 정상군이 27.0±4.8%, 대조군이 113.6±11.9%, 실험군이 64.6±6.8%로 대조군에 비하여 유의하게 감소되었다.(Fig. 8)

#### 5. 신장 피질에서 지질 과산화 변화

지질 과산화는 정상군이 90.2±5.3 pmole MDA/mg protein, 대조군이 126.0±9.8 pmole MDA/mg protein, 실험군이 108.4±6.5 pmole MDA/mg protein로 대조군에 비하여 유의한 차이는 없었지만 감소의 경향을 보였다.(Fig. 9)

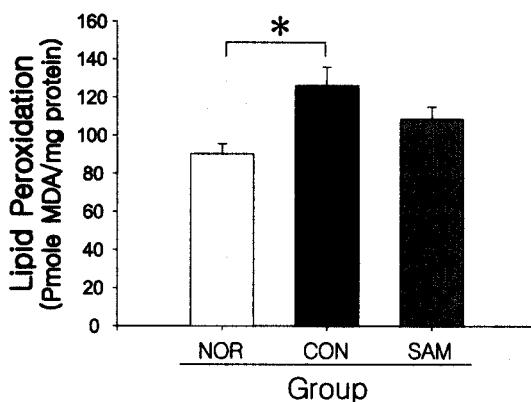


Fig. 9. Effect of *Semen Plantaginis* Herbal-Acupuncture treatment on changes in lipid peroxidation of cortex of kidneys in cisplatin-induced acute renal failure. Data are mean $\pm$ S.E. of five experiments. NOR, normal group; CON, 5 mg/kg body weight of cisplatin treated group; SAM, cisplatin and *Semen Plantaginis* Herbal-Acupuncture treated group. \*, p <0.05

#### IV. 고 칠

車前子는 질경이과에 속한 다년생 초본인 질경이의 성숙한 종자로 性味는 甘·寒·無毒하고 肝·腎·肺로 귀경하며, 利水通淋·滲濕止瀉·清肝明目·祛痰止咳의 작용이 있어 淋病·水腫·暑濕泄瀉·目赤腫痛·痰熱咳嗽 등의 병증에 사용되어지고 있는 약재이다<sup>8)</sup>.

한약재로는 사용 빈도가 비교적 높은 편에 속하지만 이에 관한 연구는 아직 미흡한 실정으로 지금까지 보고된 연구들로 고 등<sup>9)</sup>은 약리학적으로 혈압하강작용, 장관과 자궁에 대한 수축작용, 심장박동수 감소, 尿量감소 등의 효과가 있다 하였고, 지 등<sup>10)</sup>은 항암활성성분이

있음을, 윤 등<sup>11)</sup>은 강장효과가 있음을, 윤 등<sup>12)</sup>은 간 보호효과가 있음을, 송 등<sup>13)</sup>은 CCl4로 유발한 백서 간손상에 車前子藥鍼이 유효함을, 이 등<sup>14)</sup>은 車前子皮의 사료첨가가 백서의 혈청 지질대사를 개선시킴을 밝힌 것 등이 있다. 그러나 신부전에 관련된 연구 결과는 찾아볼 수 없었다.

藥鍼은 약물을 주사제의 형태로 제조하여 경혈 부위에 주입함으로써 침구의 자극과 약물 작용을 동시에 적용함으로써 생체의 기능을 조정하고 병리 상태를 개선시켜 질병을 치료하는 요법이다<sup>18)</sup>. 따라서 앞으로 임상에서 다양한 약물을 다양한 혈위에 적용할 수 있는 비교적 치료의 범위가 넓은 치료 수단의 하나로 생각되어진다. 하지만 車前子를 이용한 연구는 아직 미미한 실태로 생각되어 본 연구에 응용하게 되었다.

腎俞(BL23)는 足太陽膀胱經의 背俞穴로써 제2요추 아래 양쪽으로 각 1寸 5分에 위치하며滋補腎陰, 祛水濕, 强腰脊, 益聰明目 등의 효능이 있어 腎臟炎, 腎虛腰痛, 小便濁, 水腫 등의 병증에 많이 응용되고 있으며, 腎氣의 轉輸之處로서 신장의 기능과 밀접한 연관성을 가지고 있다<sup>18-20)</sup>.

한의학에서 腎은 인체에 중요한 臟器의 하나로 “先天之精”을 藏하고 있어서 臟腑陰陽의 본이며 생명의 근본이 된다고 여겨 “先天之本”이 된다고 하였으며<sup>21)</sup>, 서양의학에서도 신장은 단순히 체내의 노폐물만을 제거하는 기관이 아니라 체내의 수분 및 전해질량과 삼투질 농도를 조절하며 산-염기 평형에 기여하는 등 생체의 내부 환경 유지에 중요한 역할을 담당하고 있으므로<sup>22)</sup> 腎은 동서양을 막론하고 인체의 생명 활동의 유지에 중요한 작용을 하고 있음을 알 수 있다.

## VI. 참고문헌

1. 杜鎬京. 東醫腎系學. 서울:東洋醫學研究院. 1990 : 425-7, 437.
2. 醫學教育 研修院 편저. 家庭醫學. 서울 : 서울대학교출판부. 1995 : 407.
3. 김민호, 박춘하, 김효은, 윤여총. 三陰交, 脾胱俞의 침자 및 애구자극이 흰쥐의 실험적 급성 신부전에 미치는 영향. 대한침구학회지. 2002 ; 19(6) : 49-60.
4. 方藥中 외. 實用中醫內科學. 上海:上海科學技術出版社. 1986 : 287, 289.
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. 연세대학교 신장질환연구소 편. 신장학. 서울 : 의학문화사. 1999 : 62-6, 649.
7. 波谷 清, 佐藤雅彦, 長谷用達也, 永沼章, 井村伸正:藥學雜誌, 1987 ; 107(7) : 514.
8. 신민교 편저. 臨床本草學. 서울 : 永林社. 1997 : 669-671.
9. 고석태, 임동윤. 車前子(질경이)의 약리학적 연구. 약제학회지. 1977 ; 7(1) : 28-35.
10. 지옥표, 문형인. 車前子의 항암활성성분. 한국약용작물학회지. 1999 ; 7(2) : 143-6.
11. 윤혜숙, 장일무. 강장제로 사용된 생약의 조사연구 車前子의 강장효과에 관하여(2). 생약학회지. 1978 ; 9(3) : 139-44.
12. 윤혜숙, 강길종, 장일무. 車前子의 간 보호 효과. 생약학회지. 1979 ; 10(1) : 36.
13. 송춘호, 권선호. CCI4 로 유발한 백서 간손상에 미치는 車前子藥鍼의 영향. 대한침구학회지. 2001 ; 18(4) : 152-60.
14. 이선영, 이승근, 임문이, 장순애. 車前子皮와 글루코만난의 혼합 첨가가 고지방 식이를 한 흰쥐의 혈청지질과 변지방배설 및 체지방에 미치는 영향. 한국식품영양과학회지. 2003 ; 32(3) : 469-571.
15. Hadorn H and Zurcher K. Determination of oxidation stability of oils and fats. Dtsch Leben-sm-Rundsh. 1974 : 57, 70.
16. Uchiyama M and Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissue by thiobarbituric acid test. Anal. Biochem. 1987 ; 86 : 271-8.
17. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dry binding. Anal. Biochem. 1976 ; 72 : 248-524.
18. 崔容泰 외. 鍼灸學. 서울 : 집문당. 1988 : 489, 1457.
19. 高武. 鍼灸聚英. 上海 : 上海科學技術出版社. 1961 : 63-4.
20. 楊繼洲. 鍼灸大成 影印本. 서울 : 대성문화사. 1985 : 299, 300.
21. 나창수, 맹웅재, 채우석 共編著. 한의학 기초이론. 서울 : 의성당. 2000 : 141.
22. 강두희 편. 생리학. 서울 : 신팡출판사. 1988 : 10-1.
23. 서울대학교 의과대학 편. 신장학. 서울 : 서울대학교출판부. 1999 : 277-80.
24. Pascoe J.M. and Robert J.J. Interactions between mammalian cell DNA and inorganic platinum compounds. I. DNA interstrand cross-linking and cytotoxic properties platinum(II) compounds. Biochem

- Pharmacol. 1974 ; 23 : 1345.
25. 柳澤宗利, 町田豊平, 三木 誠, 谷野 誠, 赤阪雄一郎, 東陽一郎, 近藤直彌. 癌斗 化學療法. 1983 ; 10 : 1299.
26. 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.
27. 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.
28. Hannemann J, Baumann K. Nephrotoxicity of cisplatin, carboplatin and transplatin, A comparative in vitro study. Arch. Toxicol. 1990 ; 64 : 393-400.
29. 안창범 권혜연 외. 黃芩藥鍼液의 Cisplatin에 의해 유발된 급성신부전에 미치는 영향. 대한침구학회지. 2002 ; 19(3) : 156-67.
30. Pardun H and Kroll E. Determination of oxidative stability of oils and fats by an automated version of SWIFT-Test. Fette. Seifen. Anstrichmittel. 1972 ; 74(6) : 366.
31. Farber JL, Kyle ME, Coleman JB. Biology of disease. Mechanism of cell injury by activated oxygen species. Lab. Invest. 1990 ; 62 : 670-9.

급성신부전이란 광의로는 원인에 관계없이 급격한 신기능의 장애를 말하지만 좁은 의미로는 신장 외적요인, 즉 혈역학적 또는 기계적 요인의 제거로 호전되지 않는 신기능의 급격한 장애를 말하는 것으로 그 원인으로 크게 혈역학적으로 관련된 허혈손상 50%, 신독성손상 45%, 신혈관 및 간질손상 5% 등이 작용한다. 특히 신장은 단위 중량에 비하여 혈류량이 많고 산소요구량이 크며, 용질의 재흡수와 분비가 이루어지고 용질이 장기간 체류되기 때문에 독물질에 대한 감수성이 크므로 신독성 물질로 작용하는 색소, crystal, 항생제, 진통소염제, 방사선 검사시에 쓰이는 조영제 등을 사용할 때 각별한 주의를 필요로 한다<sup>23)</sup>.

DNA 합성 저해를 작용 기전으로 하는 cisplatin은 고환 종양<sup>24)</sup>, 난소 종양<sup>25)</sup> 등에 우수한 효과<sup>5)</sup>를 나타내나 현저한 신장 손상을 일으키기 때문에 장기 대량 투여가 곤란하여<sup>7)</sup> 임상적 사용이 제한되고 있다<sup>6)</sup>. 이러한 신독성 유발기전은 활성산소가 연관되어 있음이 밝혀졌는데, 활성 산소가 직접 작용하거나 또는 지질의 과산화를 통해서 세포막 투과성을 증가시킴으로써 세포 사망을 일으켜 신증후군과 급성 사구체 신염 등을 일으키는 신독성 손상의 원인 물질로 보고되고 있다<sup>26~27)</sup>. 또한 생체내 실험의 경우 cisplatin이 투여된 신장 조직과 시험관내 실험에서 cisplatin이 처치된 신피질 절편에서 지질 과산화가 증가되었고, radical scavenger로 작용하는 cellular glutathion(GSH)이 감소한 경우 cisplatin으로 인한 세포 독성이 증가되었으며, 반면에 항산화제와 radical scavenger의 경우 cisplatin으로 인한 지질 과산화와 급성 신부전 유발을 억제하였다는 보고도 있다<sup>28)</sup>.

이처럼 cisplatin이 신장 독성을 일으키는 기전에 대한 연구는 광범위하게 이루어지고

있으나, 그 근본적인 기전과 대처 방법에 대해서는 아직 명확히 인지되지 않고 있다. 그러나 cisplatin의 신장 독성이 활성 산소 발생과 연관된다고 논의되어 왔기 때문에 항산화 작용을 가지는 약물이 cisplatin으로 인한 신장 독성을 억제하는 기능을 가진다고 예측할 수 있다<sup>29)</sup>.

따라서 한의학적으로 利水 등의 효능이 있어 신장에 영향을 미칠 수 있는 약재들이 항산화 효능이 있는 것으로 밝혀진다면 cisplatin으로 인해 유발될 수 있는 신부전에도 효과적으로 작용할 수 있을 것이며 藥鍼으로 응용될 수 있을 것으로 생각되어 본 연구를 착수하게 되었다.

먼저 車前子藥鍼液의 항산화 활성을 검색하기 위해 유지 산화 안정도를 확인하였는데, 유지의 산화 안정도를 측정하기 위한 다양한 방법 가운데 Pardun 등<sup>30)</sup>은 유도 기간의 마지막에 상당량의 저분자 휘발성 카르보닐산이 유리된다는 사실에 착안하여 Zn-Cu 전극에 의해 전압차를 자동 측정하는 방법을 보고하였으며 Hadorn 등<sup>15)</sup>은 장치적 보완을 하여 Rancimat 법을 개발하였다. 본 연구에서도 Rancimat을 이용하여 車前子藥鍼液의 유지의 초기 산화 억제 정도를 나타내는 antioxidative index(AI) 수치를 측정하여 항산화 정도를 확인하였다.

대조군에서의 AI를 1이라 했을 때 車前子藥鍼液을 3% 농도로 처치했을 경우의 AI 수치는 1.23으로 나타났다. 이러한 수치는 천연 항산화제인 ascorbic acid에서의 AI 수치가 1.25인 것에 비교해 볼 때 강력한 항산화 효과를 나타내는 것이라 할 수 있다.(Fig. 1)

따라서 위와 같은 결과를 바탕으로 車前子藥鍼液을 1% 농도로 회석하여 腎俞에 적

용함으로써 cisplatin에 의한 급성 신부전 유발을 억제할 수 있을 것인가를 확인하여 보았다.

대사 케이지를 이용하여 尿量을 측정하고 혈중 및 尿중 creatinine 함량을 측정함으로써 사구체 여과율을 확인하였는데, cisplatin 주입 72시간 후 정상군과 비교하여 대조군에서 신부전의 유발이 확인되었으며, 이에 대한 車前子藥鍼液의 신부전 억제 효과도 확인할 수 있었다.(Fig. 2, 3, 4) 즉 대조군에 비해 尿量은 증가되었고 혈청 내 creatinine 함량은 감소되었으며 이러한 결과로 인해 사구체 여과율은 증가되어 cisplatin 투여로 인한 신부전이 억제되었음이 확인되었다.

尿를 통한  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ 의 배설 분율 변화에서는 車前子藥鍼의 시술이 대조군에 비해 통계적인 차이를 보이지는 않았다(Fig. 5, 6)

Glucose 및  $\text{Pi}$ 의 경우에 있어서는 cisplatin 주입으로 인해 근위 세뇨관의 재흡수와 분비 기능이 악화되었던 것이 車前子藥鍼을 시술한 실험군의 경우 cisplatin으로 유발되는 급성 신부전에 대한 방어 효과를 나타내었다. (Fig. 7, 8) 지질 과산화는 산화에 의한 세포 손상을 나타내는 표현의 하나로 널리 알려져 있다<sup>31)</sup>. Cisplatin 주입 72시간 후 신장 피질에서 지질 과산화는 정상군에 비해 대조군에서 유의하게 증가하는데, 이러한 결과는 cisplatin에 의한 신부전 경로에 신장 조직 세포막 투과성 변화가 관여한 것을 의미한다. 그러나 車前子藥鍼을 시술한 실험군의 경우 대조군과 유의한 차이가 없었다.(Fig. 9)

이상의 내용을 요약하면 유지 산화 안정도 측정을 통해 車前子藥鍼液의 항산화 효능이 확인되었으며 이를 바탕으로 앞으로 다양한 생체 내 활성 연구가 진행될 수 있을 것으로 생각되

어진다. 또한 cisplatin 주입으로 발생한 급성 신부전으로 인해 혈청 creatinine 수치 상승, 사구체 여과율 감소,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , glucose 및  $\text{Pi}$ 의 배설분율 상승 등에 車前子藥鍼이 효과적으로 작용할 수 있음이 확인되었으며, 앞으로 車前子의 항산화 작용과 cisplatin에 대한 신장 독성 억제 기전 및 기타의 항암제에 대한 부작용 억제제로의 유용성에 관해 연구해 볼 가치가 있을 것으로 생각된다.

## V. 결 론

Cisplatin으로 유발된 토끼의 급성 신부전에 대한 車前子藥鍼의 신독성 감소 효과를 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 車前子藥鍼液은 높은 유지 산화 안정도를 나타내었다.
2. 車前子藥鍼은 尿量 감소, 혈청 Creatinine 수치 상승과 사구체 여과율 감소를 유의하게 방지하였다.
3. 車前子藥鍼은  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ 의 배설분율 상승에 영향을 주지 못하였다.
4. 車前子藥鍼은 Glucose,  $\text{Pi}$ 의 배설분율 상승을 유의하게 방지하였다.
5. 車前子藥鍼은 신장 피질 조직의 지질 과산화를 억제하지는 못하였다.

이상의 결과로 미루어 실제 임상에서도 산화적 손상으로 인한 신부전의 병증에 車前子藥鍼 시술이 효과적으로 작용할 것으로 기대되며 앞으로 이에 대한 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각되어진다.