

만성적인 에탄올 섭취 시 수종 천연 추출물 투여가 흰쥐의 혈청과 간의 지질 함량에 미치는 영향

김목경 · 이용혁 · 현선희 · 정세영*

경희대학교 약학대학

(Received September 27, 2005; Revised December 7, 2005)

Effects of Herbal Extracts on Serum and Liver Lipid Levels in Chronic Ethanol Administered Rats

Mok Kyung Kim, Yong Hyuk Lee, Sun Hee Hyun and Se Young Choung*

Department of Hygienic Chemistry, College of Pharmacy, Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea

Abstract — This study had been done for the investigation of the effect of *Vitis vinifera* extract (VV), *Schisandra chinensis* extract (SC), *Taraxacum officinale* extract (TO), *Gardenia jasminoides* extract (GJ), *Angelica acutiloba* extract (AA) and *Paeonia japonica* extract (PJ) on fatty liver and hepatotoxicity which was induced by Lieber-DeCarli ethanol liquid diet. Male Sprague-Dawley rats were randomly divided into eight groups: ethanol diet (ED), normal diet (ND), ED+VV (100 mg/kg), ED+SC, ED+TO, ED+GJ, ED+AA, and ED+PJ (300 mg/kg/day). Rats fed liquid diets for 6 weeks showed remarkable increase in serum and hepatic lipids indicating the onset of alcoholic fatty liver. The increasing levels of GPT, ALP activities in serum were observed in the groups fed with alcohol-containing diets compared to those of the ND group. The VV, SC, TO, GJ, AA and PJ groups were decreased the levels of triglyceride, free fatty acid and total cholesterol in serum and liver and GPT, ALP activities in serum. Therefore, they can be utilized as a health functional food or new drug candidate for fatty liver and hepatotoxicity which was induced by chronic alcohol consumption.

Keywords □ fatty liver, hepatotoxicity, *Vitis vinifera*, *Schisandra chinensis*, *Taraxacum officinale*, *Gardenia jasminoides*, *Angelica acutiloba* and *Paeonia japonica*

만성적인 에탄올 섭취는 신체의 주요 기관에 치명적인 영향을 미칠 수 있으며, 특히 대사에 중추적 역할을 담당하는 간세포에 장애를 초래하고, 알코올성 간염, 지방간 및 간경변의 원인이 되고 있다.¹⁾ 에탄올이 생체에 미치는 영향 중 간 질환과 관련된 손상은 여러 가지 기전을 통해 다양하게 제기되고 있는데, 에탄올 그 자체나 주 대사산물인 acetaldehyde의 직접적인 영향 또는 대사되는 과정에서 생성된 반응성이 강한 free radicals의 간접적인 산화반응에 의해서 일어난다.²⁻⁴⁾

간에서 에탄올 대사 시 ADH, ALDH는 모두 nicotinamide adenine dinucleotide(NAD)의 의존성 효소들이므로 알코올 산화에 조효소인 NAD가 절대적으로 필요하다. 그런데 NAD는 수소 수용체로 작용하여 NADH로 전환되므로 NAD의 소모가 증가되

고 이에 수반하여 NADH의 과잉 생성이 초래된다.⁵⁾

과잉 생성된 NADH는 간의 redox state에 변화를 초래하게 되는데 이로 인하여 증가된 수소가 지방산 대신 에너지원으로 사용되어 지방산의 β -oxidation 감소와 2-glycerol phosphate의 농도 증가로 간에 중성지질이 축적되고, citric acid cycle의 활성도 감소로 지방산의 산화감소, lipoprotein 합성의 증가를 초래하게 되어 결과적으로 지방간이 유도된다. 또한 NADH oxidase의 활성 증가로 과산화수소의 생성량이 증가하여 지질과산화 반응이 촉진된다.⁶⁻⁸⁾

그러므로 알코올을 지속적으로 과량 섭취하는 사람들이 정상적인 건강상태를 유지하기 위해서는 알코올성 증후를 예방할 수 있는 적절한 섭생이 매우 중요하다.

현재까지의 연구에서는 동물에게 알코올성 지방간 또는 간염을 유도하기 위해 CCl_4 ⁹⁾나 ethanol¹⁰⁾을 한, 두 번에 과량 투여하는 급성 독성 모델이 사용되어 왔으나, 이것은 사람에게 있어서의 알코올성 지방간 또는 간염 모델과는 상이하므로 본 실험

*본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 02-961-0372 (팩스) 02-961-0372
(E-mail) sychoung@khu.ac.kr

에서는 만성적으로 지방간을 유도할 수 있는 방법을 사용하여 만성적인 알코올성 간독성 모델을 실험에 사용하고자 하였다.

또한, 여러 가지 천연물들이 알코올로 인한 간독성에 대해 보호효과가 있는 것으로 나타났으나 그들 중 특히 만성 알코올성 간독성 모델을 사용하여 천연물들의 효능을 비교 연구한 바는 없었다. 본 연구에서는 이미 여러 연구에서 간 보호 효과가 우수하다고 인정되고 있는 천연물 중 *Vitis vinifera extract*(VV), *Schisandra chinensis extract*(SC), *Taraxacum officinale extract*(TO), *Gardenia jasminoides extract*(GJ), *Angelica acutiloba extract*(AA), *Paeonia japonica extract*(PJ)를 가지고 실험을 하였다.

포도씨 추출물(Catechin 25%)은 수종의 procyanidins를 함유하고 있는데¹¹⁾ 그 중 주가 되는 procyanidin은 (+)-catechin이다.¹²⁾ 포도씨 추출물의 procyanidins는 항산화효과,¹³⁻¹⁸⁾ 심혈관 계질환에 대한 보호효과와¹⁹⁾ 항염증, 항바이러스, 항알러지, 혈관이완 작용을 가지는 것으로 보고되어 있다.²⁰⁻²⁴⁾

오미자(*Schizandra Chinensis Baillon*)는 목련과(*Magnoliaceae*)에 속하는 자생목으로 간보호작용이 있으며 정상상태의 쥐에게 투여했을 때 간기능 촉진작용이 있어 혈청 중의 중성지방을 저하시키고 간 지방질을 감소시키며 약물대사 효소활성을 촉진시키며,^{25,26)} 항산화효과가 있다고 알려져 있다.^{27,28)} Hikino *et al.*은 오미자의 간장보호 작용에 대하여 보고하였으며,²⁹⁾ 이 등은 알코올 해독작용³⁰⁾에 대하여 보고하였다.

포공영(*Taraxacum officinale*)은 국화과(*Compositae*)에 속하는 다년초로 고혈압, 심장병, 간질환 등 성인병에 효과가 있는 것으로 알려져 있다.³¹⁾

치자는 꼭두서니과(*Rubiaceae*)에 속하는 치자나무(*Gardenia jasminoides* Ellis) 또는 기타 동속식물의 성숙한 과실을 말한다. 치자의 약효연구로는 고탄수화물 식이로 유도된 흰쥐에서 혈청 콜레스테롤 상승억제효과, 혈청 및 간지질량 감소 효과,³²⁾ 담즙 분비작용,³³⁾ 간세포 장해 억제작용에 관한 연구 등이 있다.

당귀는 미나리과에 속하는 다년생 초본으로 그 약효 연구로는 면역능에 관한 연구,³⁴⁾ 항산화능,³⁵⁾ 항돌연변이성³⁶⁾ 및 항암성³⁷⁾에 관한 연구 등이 국내외에서 이루어져 왔다.

작약은 미나리아재비과(*Ranunculaceae*)에 속하는 다년생 초본으로 그 생리활성에 대한 연구로는 주로 *in vitro*에서 항산화물질 탐색 결과 작약의 항산화 활성이 우수한 것으로 보고되었고,³⁸⁻⁴⁰⁾ 또한 작약뿌리로부터 얻은 수종의 용매 추출물이 고콜레스테롤 식이로 증가된 혈청 콜레스테롤을 저하시키는 효과가 보고되어 있다.⁴¹⁾

따라서 본 연구에서는 실험쥐에 Lieber-DeCarli ethanol diet를 이용하여 만성적으로 에탄올을 공급하면서 수종의 천연물들을 투여하여 그들의 혈청과 간에서의 지질함량에 미치는 효과와 간손상 억제 효과를 비교해 보고자 하였다.

실험 방법

시료 조제

건조된 오미자(*Schisandra chinensis*, SC), 포공영(*Taraxacum officinale*, TO), 치자(*Gardenia jasminoides*, GJ), 당귀(*Angelica acutiloba*, AA), 작약(*Paeonia japonica*, PJ)은 경동시장에서 구입하여 각각의 시료에 증류수 10배를 가한 다음 가열맨틀에서 GJ는 60°C에서 5시간, 나머지 천연물은 90°C에서 4시간씩 2회 추출한 후 여과하여 진공회전증발기(rotary vacuum evaporator)로 감압농축하고 동결 건조하여 시료를 조제 하였다. 각 시료의 수득율은 SC와 TO는 40%, GJ는 29%, AA는 54%, PJ는 34%였다. 포도씨 추출물(Catechin 25%, VV)은 (주)한약마을에서 구입하였다.

실험동물 및 실험식이

실험동물은 5주령, 140~150 g의 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐를 Orient Inc.(Seoul, Korea)에서 구입하였으며, 24±2°C, 습도 60%의 항온, 항습 장치가 되어 있는 실험실 환경에서 고형사료로 1주간 순응시킨 후 사용하였다. 실험군은 총 8군(N=8)으로 6주간 실험 식이를 급여하여 간독성을 유도하면서 동시에 각각의 시료를 경구투여 하였고 대조군은 알코올이 첨가되지 않은 식이를 급여하면서 시료량 만큼의 증류수를 경구 투여하였다. 실험군은 Table I과 같으며, 시료 투여 용량은 ED+VV군은 100 mg/kg/day, 나머지 시료 투여군은 300 mg/kg/day 으로 투여하였다. 실험식은 Lieber-DeCarli Rat liquid diet⁴²⁾를 사용하였고 매일 식이 공급 직전에 조제하였으며 그 조성은 Table II와 같다. 이때 식이는 1 m²당 1 kcal/ml의 열량을 공급할 수 있도록 조제하였다. 에탄올 식이(ethanol diet, ED)는 지방 35%, 당질 11%, 단백질 18%, 에탄올 36%로 구성되었고, 대조 식이(normal diet, ND)는 지방 35%, 당질 47%, 단백질 18%로 구성되었다. ED군은 총 열량 중 에탄올로부터 공급받는 열량이 36%이며, ND군은 이에 해당하는 열량만큼 maltose dextrin으로 대체하였다. ED군은 처음 4일 동안 에탄올의 양을 서서히 늘리면서 적응시킨 후 5일부터 6주까지는 총 식이 열량의 36%에 해당하는 에탄올을 공급하였다. 식이량은 매일, 체중은 일주일에 2번씩 일정한 시간에 측정하였다.

Table I - Grouping

Group (N=8)	Dose
Normal liquid diet (ND)	
Ethanol liquid diet (ED)	
ED+Vitis vinifera (VV)	100 mg/kg/day
ED+Schisandra chinensis (SC)	300 mg/kg/day
ED+Taraxacum officinale (TO)	300 mg/kg/day
ED+Gardenia jasminoides (GJ)	300 mg/kg/day
ED+Angelica acutiloba (AA)	300 mg/kg/day
ED+Paeonia japonica (PJ)	300 mg/kg/day

Table II – Composition of experimental diets (g/l)

Ingredients	Normal diet	Ethanol diet
Casein	41.40	41.40
L-cystein	0.50	0.50
DL-methionine	0.30	0.30
Corn oil	8.50	8.50
Olive oil	31.10	31.10
Safflower oil	2.70	2.70
Dextrin maltose	115.20	25.60
Cellulose	10.00	10.00
Choline bitartrate	0.53	0.53
Xantan gum	3.00	3.00
Vitamin mix ^{a)}	2.55	2.55
Mineral mix ^{b)}	8.75	8.75
Ethanol	-	54.51

^{a)}AIN-76A Vitamin mix provided the following g/kg mix: thiamine HCl, 0.6; riboflavin, 0.6; pyridoxine HCl, 0.7; niacin, 3; calcium pantothenate, 1.6; folic acid, 0.2; biotin, 0.02, Vitamin B12 (0.1%), 1; Vitamin A palmitate (500000 IU/g), 0.8; Vitamin D3 (400000 IU/g), 0.25; Vitamin E acetate (500 IU/g), 10; menadione sodium isulfite, 0.08; sucrose, finely powdered, 981.15; Dyets, Bethchem, Pennsylvania, U.S.A.

^{b)}AIN-76 Mineral mix provided the following g/kg mix : calcium phosphate, dibasic, 500; sodium chloride, 74; potassium citrate·H₂O, 220; potassium sulfate, 52; magnesium oxide, 24; manganous carbonate, 3.5; ferric citrate, 6; zinc carbonate, 1.6; cupric carbonate, 0.3; potassium iodate, 0.01; sodium selenite, 0.01; chromium K sulfate, 12H₂O, 0.5; sucrose, finely powdered, 118.03; Dyets, Bethchem, Pennsylvania, U.S.A.

시료채취

실험 동물은 12시간 절식시킨 후 ether로 마취하여 하대 정맥에서 혈액을 채취하고 간을 적출하였다. 혈액은 3,000 rpm에서 15분 동안 원심 분리하여 혈청을 분리하였으며, 간은 생리식염수를 통해 혈관 속의 혈액을 제거하여 적출한 후 무게를 측정하고 -70°C deep freezer에 보관하였다.

분석방법

혈청의 triglyceride(TG) 및 total cholesterol(TC)과 HDL-cholesterol(HDL-C) 함량은 효소를 이용한 분석 kit(Asan Diagnostics, Seoul, Korea)로 비색 정량하였고, 혈청의 free fatty acid 함량은 enzymatic ACS-ACOD법에 의한 NEFA-HR kit (Waco Pure Chemical Industries, Japan)로 측정하였다. 간의 지질분석은 Folch 등의 방법⁴³⁾으로 지질을 추출한 뒤 혈청과 같은 방법으로 분석하였다. 혈청내 alanine transaminase(ALT)는 Reitman-Frankel법에 의한 분석 kit(Asan Diagnostics, Seoul, Korea)를 사용하였고, alkaline phosphatase(ALP)는 Kind-King법에 의한 분석 kit(Asan Diagnostics, Seoul, Korea)를 사용하였다.

통계처리

각 측정값은 평균±표준편차로 표현하였다. 그룹간의 통계적 유의성은 SAS package를 이용하여 P<0.05 수준에서 Duncan의

다중비교법에 의해 분석하였다.

결과 및 고찰

체중 증가 및 체중 당 간무게의 변화

본 실험에서는 만성적인 알코올 실험식이 섭취로 흰 쥐에게 지방간을 유도하면서, 동시에 지방간에 대한 여러 가지 천연물들의 억제 효과를 알아 보고자 하였다.

6주 동안 실험식이를 급여하면서 시료를 경구 투여한 후, 체중 증가와 체중 100 g 당 간무게의 변화(Liver index)를 Table III에 제시하였다. 정상군인 ND군이 318.7±30.7 g인 것에 비해 알코올을 투여한 ED군은 266.3±27.1 g으로 유의적으로 감소하였다. 이는 만성적인 알코올 섭취 환자에서 식이 섭취량의 감소와 영양소의 흡수 장애로 체중 감소를 초래한다는 보고와 일치한다.⁴⁴⁾ Pikaar 등⁴⁵⁾은 알코올 섭취로 인한 체중의 감소를 주로, 체지방의 손실, 식이 섭취량의 감소, 그리고 높은 에너지의 소비 등의 이유를 들고 있다. 본 실험에 사용된 천연물들은 에탄올 식이로 저하된 체중을 회복시키는 경향을 보였다.

Liver index(Liver/Body weight)의 경우, ED군이 ND군에 비하여 약 22% 증가하여 유의적인 차이를 나타내었다. 이는 알코올의 독성이 간경변을 초래하여 간세포에 지방, 단백질, 수분 등을 축적함으로써 세포 용적이 증가되었기 때문으로 사료된다.⁴⁶⁾ 모든 시료 투여군은 ED군에 비해 감소하는 경향을 보였으며, ED+VV, ED+SC, ED+TO, ED+GJ군은 알코올 투여로 인하여 증가된 간무게가 유의적으로 감소되어 정상수준과 유사하였다.

혈청 triglyceride 및 free fatty acid 함량

만성적인 ethanol의 섭취에 의한 알코올성 지방간의 유도는 ethanol 대사에 의한 지방산의 지속적인 공급과, 지방산의 합성을 매개하는 효소의 활성증가로 인한 acetyl Co A로부터 지방

Table III – The reducing effects of herbal extracts on body weight and liver index in ethanol-administered rats

Group	Body wt	Liver index
	(g)	(g/B.W100 g)
ND	318.7±30.7 ^a	2.72±0.18 ^{de}
ED	266.3±27.1 ^b	3.32±0.35 ^a
ED+VV	271.4±45.4 ^b	2.69±0.09 ^c
ED+SC	281.3±31.2 ^b	2.99±0.24 ^{bcd}
ED+TO	290.3±33.7 ^{ab}	2.97±0.23 ^{cd}
ED+GJ	288.8±14.7 ^{ab}	2.94±0.24 ^{cde}
ED+AA	283.3±31.8 ^{ab}	3.25±0.32 ^{ab}
ED+PJ	276.0±26.3 ^b	3.09±0.11 ^{abc}

Values are mean±S.D. Letters with different superscripts in a column are significantly different (P<0.05) among the groups by Duncan's multiple range test. Liver index=Liver/Body weight.

Table IV - Effects of herbal extracts on the serum triglyceride, free fatty acid, total cholesterol and HDL-cholesterol levels in ethanol-administered rats

	TG (mg/dl)	FFA (μ Eq/l)	TC (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	HDL-C/TC
ND	39.23 \pm 5.77 ^{cd}	0.50 \pm 0.06 ^b	52.05 \pm 8.86 ^d	42.93 \pm 11.59	0.85 \pm 0.30
ED	70.77 \pm 10.59 ^a	0.65 \pm 0.03 ^a	78.24 \pm 13.52 ^{ab}	35.52 \pm 11.28	0.46 \pm 0.13
ED+VV	44.94 \pm 10.75 ^{bc}	0.52 \pm 0.09 ^b	63.69 \pm 10.15 ^{cd}	37.04 \pm 4.46	0.61 \pm 0.08
ED+SC	36.99 \pm 6.73 ^{cd}	0.55 \pm 0.08 ^b	66.25 \pm 7.36 ^{bc}	39.82 \pm 6.47	0.63 \pm 0.16
ED+TO	51.53 \pm 10.35 ^b	0.55 \pm 0.07 ^b	69.57 \pm 8.89 ^{abc}	49.60 \pm 7.62	0.64 \pm 0.07
ED+GJ	34.85 \pm 5.87 ^d	0.57 \pm 0.06 ^b	58.26 \pm 12.84 ^{cd}	39.16 \pm 12.22	0.65 \pm 0.18
ED+AA	53.17 \pm 8.67 ^b	0.54 \pm 0.03 ^b	80.97 \pm 12.22 ^a	48.31 \pm 7.26	0.60 \pm 0.06
ED+PJ	46.66 \pm 7.79 ^{bc}	0.55 \pm 0.04 ^b	79.51 \pm 10.70 ^{ab}	43.92 \pm 5.60	0.56 \pm 0.07

Values are mean \pm S.D. Letters with different superscripts in a column are significantly different ($P < 0.05$) among the groups by Duncan's multiple range test.

산의 합성증가 또는 간세포막의 손상으로 인한 triglyceride의 분비 장애 등이 원인이 되어 진행 되어진다고 알려져 있다.⁴⁷⁾ 6주 동안 알코올 식이 섭취 후, 혈중 TG와 FFA 함량은 Table IV에 제시하였다.

알코올의 장기 투여로 인한 혈액에서의 지방대사 이상을 살펴본 결과, TG는 ED군이 ND군에 비해 약 44.6% 증가하였으며, FFA도 TG와 같은 경향을 나타내어 ED군이 ND군에 비해 유의적으로 23% 증가하였다. 이는 장기간 알코올의 투여가 고지혈증을 일으킨다는 보고들과 유사하다.^{48,49)}

여러 가지의 천연물들의 투여는 알코올 식이 투여로 인해 높아진 TG의 농도를 현저히 낮추었으며, 특히, ED+SC군과 ED+GJ군은 ND수준으로 감소하였다. 또한 FFA의 경우 모든 시료 투여군은 ED군에 비해 낮았으며 통계적으로 유의성 있게 감소하였다.

혈청 total cholesterol 및 HDL-cholesterol

각군의 TC 및 HDL-C의 함량은 Table IV에 제시하였다. TC의 경우, ED군은 ND군에 비해 약 33.5% 증가하였는데, 이는 장기간 알코올의 투여가 혈청 TC 증가를 수반한다는 Pikaar *et al.*의 결과와 일치한다.⁵⁰⁾ Barona *et al.*은 알코올을 장기간 섭취 할 때 콜레스테롤 합성보다는 분해에 이상이 생겨 간과 혈액의 콜레스테롤이 증가한다고 보고하였다.⁵¹⁾ 시료 중 VV, TO, SC, GJ를 투여 함으로써 알코올 식이 투여로 인해 높아진 TC의 농도를 낮게 함을 확인할 수 있었으며, 그 중 ED+VV군과 ED+GJ군은 통계적으로 유의성 있게 감소하였다.

HDL-cholesterol(HDL-C)의 농도는 죽상동맥경화증질환의 위험예방인자이며, 여러 연구에서도 HDL-C의 함량이 높은 경우는 고지혈증의 치료효과가 있다고 하였다.⁵²⁾ HDL-C의 증가는 콜레스테롤의 간에서 혈관으로의 이동 증가와 담즙과 변으로의 분비 상승,⁵³⁾ HDL에서 VLDL이나 LDL로의 cholesteryl ester의 감소로 인해 야기된다.⁵⁴⁾

HDL-C의 경우 모든 군에서 유의적인 차이를 보이지 않았으나, ND군과 시료 투여군은 ED군에 비교하여 증가하는 경향을

나타냈다. 또한, TC중 HDL-C의 농도 비율(HDL-C/TC)의 경우에도 ND군이 ED군에 비해 45.9% 증가하였고, 모든 시료 투여군에서 ED군에 비해 증가하는 경향을 보였다.

이상의 결과를 종합해 볼 때, 시료 추출물들은 만성적 에탄올로 유도된 흰쥐의 혈청 중 TG, FFA, TC 함량을 감소시켰으며, HDL-C를 증가시켜 혈중지질의 개선효과가 있음을 알 수 있었다.

간조직의 지질 변화

만성적인 알코올 섭취는 간에서 지질의 축적을 야기하며, 다른 조직에서 지질과산화물을 일으킨다.⁵⁵⁾ 6주 동안 알코올 식이 섭취 후, 간조직의 지질 변화를 Table V에 제시하였다. 혈청에서의 결과와 유사하게 간에서의 TG, FFA, TC는 대조군에 비해 알코올식이 투여군에서 증가하였다. Dutta *et al.*⁵⁶⁾은 만성적인 알코올 섭취가 지방간을 초래하는데 이것은 영양불량이 주요원인으로 알코올 섭취로 인한 음식물의 섭취 감소, 특히 단백질, methionine, choline, 비타민 E, Se 등의 항지방간 인자들의 결핍이라고 하였다. 또한 Situnayake *et al.*⁵⁷⁾은 장기적인 알코올 섭취의 경우 알코올 산화과정에 참여하는 ADH나 ALDH는 모두 NAD 의존성 효소이므로 NAD가 NADH로 전환되어 간의 redox state에 변화를 초래함으로써 TG의 간 내 축적을 일으킨

Table V - The reducing effects of herbal extracts on the liver triglyceride, free fatty acid and total cholesterol levels in ethanol-administered rats

	TG (mg/dl)	FFA (μ Eq/l)	TC (mg/dl)
ND	2.80 \pm 0.40 ^b	0.90 \pm 0.13 ^b	11.38 \pm 0.73
ED	5.77 \pm 1.63 ^a	1.43 \pm 0.12 ^a	12.49 \pm 2.59
ED+VV	3.47 \pm 2.26 ^b	0.90 \pm 0.26 ^b	11.38 \pm 1.16
ED+SC	3.37 \pm 1.06 ^b	0.95 \pm 0.36 ^b	10.71 \pm 1.20
ED+TO	3.63 \pm 0.89 ^b	0.70 \pm 0.34 ^b	11.32 \pm 1.55
ED+GJ	3.87 \pm 1.08 ^b	0.92 \pm 0.52 ^b	10.66 \pm 3.58
ED+AA	3.92 \pm 0.99 ^b	0.70 \pm 0.16 ^b	12.13 \pm 2.69
ED+PJ	5.43 \pm 1.62 ^a	0.62 \pm 0.24 ^b	12.38 \pm 2.86

Values are mean \pm S.D. Letters with different superscripts in a column are significantly different ($P < 0.05$) among the groups by Duncan's multiple range test.

Table VI - Protective effects of herbal extracts on serum ALT and ALP values in ethanol-administered rats

	ALT (Karmen/ml)	ALP (20K-A)
ND	32.14±3.59 ^c	24.52±5.66
ED	40.59±5.48 ^b	28.50±7.62
ED+VV	31.74±4.02 ^c	20.09±2.73
ED+SC	28.30±6.39 ^c	23.99±4.90
ED+TO	32.43±2.03 ^c	20.12±3.57
ED+GJ	27.31±5.25 ^c	23.04±1.79
ED+AA	54.11±10.75 ^a	27.07±5.73
ED+PJ	40.30±8.89 ^b	27.27±8.39

Values are mean±S.D. Letters with different superscripts in a column are significantly different ($P<0.05$) among the groups by Duncan's multiple range test.

다고 하였고, Suter 등⁵⁸⁾도 알코올 섭취에 의해 지질의 산화가 크게 감소되었다고 하였다. TG의 경우, ED군은 ND군에 비해 약 51.5% 증가하였고, 모든 시료 투여군은 ED군에 비해 통계적으로 유의성 있게 감소했다.

FFA도 TG와 마찬가지로 ED군이 ND군에 비해 약 37% 유의적으로 낮았으며, 모든 시료 투여군은 ND군과 비슷한 수치를 나타냈으며, ED군에 비해 유의성 있게 감소하였다.

본 실험에 사용된 여러 가지 천연물들은 간에서의 TG, FFA 및 TC의 농도를 낮추었고, 특히 ED+VV, ED+TO, ED+SC, ED+GJ군에서 효과가 있었다. 따라서, 시료 추출물들은 만성적 에탄올로 유도된 흰쥐의 간조직에서 TG, FFA, TC 함량을 감소시킬 수 있었다.

혈중 ALT 및 ALP 활성

혈청 ALT 및 ALP의 활성치는 간질환의 판정효소로 그 활성치가 증가하면 간기능이 저하되고, 간세포의 손상이 일어났음을 알려주는데⁵⁹⁾ 그 결과는 Table VI에 제시하였다.

6주간의 알코올의 투여가 혈중 ALT 및 ALP의 활성치를 상승시켰는데, 이는 만성적인 알코올의 투여가 간에 손상을 가져온 것으로 생각된다. ALT의 경우, ED군이 ND군보다 유의적으로 증가하였으며, 시료 투여군 중 ED+VV, ED+SC, ED+TO, ED+GJ군은 알코올 섭취로 인한 ALT의 활성치를 ND군의 활성치만큼 현저히 저하시켰다.

ALP는 알코올 섭취로 인해 유의적인 차이는 없었지만 ED군은 ND군에 비해 14% 증가하였으며 모든 시료 투여군은 ED군과 비교하여 감소하는 경향을 보였다.

따라서, 본 실험에서 사용한 천연물들은 ALT 및 ALP의 활성치를 저하시켜 간기능 개선에 유효하다는 것을 보여주었다.

결 론

이상의 결과를 종합해 볼 때, 본 실험에서 사용한 천연물들은

사람에 있어서의 알코올성 간질환과 가장 유사한 동물 모델로 만성적인 알코올 섭취에 따른 지질대사 이상과 간기능 저하에 대한 개선 효과가 있음을 확인할 수 있었으며, 알코올성 간 독성을 경감 또는 예방시키는 역할을 한다고 볼 수 있다. 그들 중 특히 포도씨 추출물, 오미자, 포공영, 치자가 간보호 효과가 높은 것으로 나타났으며, 앞으로 이 천연물들이 알코올 대사 효소에 미치는 영향과 항산화 작용에 대해 더 연구해 볼 필요가 있다.

문 헌

- Lieber, C. S. : Alcohol and the liver: 1994 update. *Gastroenterology* **106**(4), 1085 (1994).
- Glueck, C. J., Hogg, E., Allen, C. and Gartside, P. S. : Effects of alcohol ingestion on lipid and lipoprotein in normal man. *Am. J. Clin. Nutr.* **33**, 2287 (1980).
- Figuroa, P. B. and Klitz, A. P. : Alterations of alcohol dehydrogenase and other enzyme following oral alcohol intoxication. *Am. J. Clin. Nutr.* **11**, 235 (1962).
- Aykaç, G., Usual, M., Yalcin, S., Kocak, T. N., Sivas, A. and Oz, H. : The effect of chronic ethanol ingestion on hepatic lipid peroxide, glutathione, glutathione peroxidase and glutathione transferase in rats. *Toxico.* **36**, 71 (1985).
- Lieber, C. S. and DeCarli, L. M. : Ethanol oxidation by hepatic microsomes adaptive increase after feeding. *Science* **162**, 917 (1968).
- Lieber, C. S. : Alcohol and the liver. *Gastroenterology* **106**, 1085 (1944).
- Sherlock, S. : *Disease of the Liver and Biliary System*. Oxford, Blackwell 8th, 370 (1993).
- Lieber, C. S. : Biochemical and molecular basis of alcohol-induced injury to liver and other tissues. *N. Engl. J. Med.* **319**, 1639 (1988).
- Lin, K. J., Chen, J. C., Tsauer, W., Lin, C. C., Lin, J. G. and Tsai, C. C. : Prophylactic effect of four prescriptions of traditional Chinese medicine on alpha-naphthylisothiocyanate and carbon tetrachloride induced toxicity in rats. *Acta. Pharmacol. Sin.* **22**(12), 1159 (2001).
- Schlorff, E. C., Husain, K. and Somani, S. M. : Dose- and time-dependent effects of ethanol on plasma antioxidant system in rat. *Alcohol.* **17**(2), 97 (1999).
- Simonetti, P., Ciappellano, S., Gardana, C., Bramati, L. and Pietta, P. : Procyanidins from Vitis vinifera seeds: *in vivo* effects on oxidative stress. *J. Agric. Food. Chem.* **50**(21), 6217 (2002).
- Yilmaz, Y. and Toledo, R. T. : Major flavonoids in grape seeds and skins: antioxidant capacity of catechin, epicatechin, and gallic acid. *J. Agric. Food. Chem.* **52**(2), 255 (2004).
- Facino, R. M., Carini, M., Aldini, G., Berti, F., Rossoni, G.,

- Bombardelli, E. and Morazzoni, P. : Diet enriched with procyanidins enhances antioxidant activity and reduces myocardial post-ischaemic damage in rats. *Life Sci.* **64**, 627 (1994).
- 14) Govindarajan, R., Vijayakumar, M., Rao, C. V., Shirwaikar, A., Rawat, A. K., Mehrotra, S. and Pushpangadan, P. : Antioxidant potential of *Anogeissus latifolia*. *Biol. Pharm. Bul.* **27**, 1266 (2004).
- 15) Maffei Facino, R., Carini, M., Aldini, G., Calloni, M. T., Bombardelli, E. and Morazzoni, P. : Sparing effect of procyanidins from *Vitis Vinifera* on vitamin E: *in vitro* studies. *Planta. Med.* **64**(4), 343 (1998).
- 16) Bagchi, D., Garg, A., Krohn, R. L., Bagchi, M., Tran, M. X. and Stohs, S. J. : Oxygen free radical scavenging abilities of vitamins C and E, and a grape seed proanthocyanidin extract *in vitro*. *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* **95**(2), 179 (1997).
- 17) Carini, M., Aldini, G., Bombardelli, E., Morazzoni, P. and Facino, R. M. : UVB-induced hemolysis of rat erythrocytes: protective effect of procyanidins from grape seeds. *Life Sci.* **67**(15), 1799 (2000).
- 18) Ghiselli, A., Serafini, M., Maiani, G., Azzimi, E. and Ferro-Luzzi, A. : A fluorescence-based method for measuring total plasma antioxidant capability. *Free Radical Biol. Med.* **18**(1), 29 (1995).
- 19) Masquelier, J. : Perfumes, Cosmetiques, Aromes. Oct.-Nov., 89 (1997).
- 20) Packer, L., Rimbach, G. and Virgili, F. : Antioxidant activity and biologic properties of a procyanidin-rich extract from pine (*Pinus maritima*) bark, pycnogenol. *Free Radical Biol. Med.* **27**(5-6), 704 (1999).
- 21) Fitzpatrick, D. F., Bing, B. and Rohdenwald, P. : Endothelium dependent vascular effects of pycnogenol. *J. CardioVasc. Pharmacol.* **32**(4), 509 (1998).
- 22) Pellegrini, N., Pareti, F. I., Stabile, F., Brusamolino, A. and Simonetti, P. : Effects of moderate consumption of red wine on platelet aggregation and haemostatic variables in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Nutr.* **50**(4), 209 (1996).
- 23) Cheshier, J. E., Ardestani-Kaboudanian, S., Liang, B., Araghiniknam, M., Chung, S., Lane, S., Castro, A. and Watson, R. R. : Immunomodulation by pycnogenol in retrovirus infected or ethanol fed mice. *Life Sci.* **58**(5), 87 (1996).
- 24) Sanbongi, C., Suzuki, N. and Sakane, T. : Polyphenols in chocolate, which have antioxidant activity, modulate immune functions in humans *in vitro*. *Cell Immunol.* **177**(2), 129 (1997).
- 25) Hikino, H., Kiso, Y., Taguchi, H. and ikeya, Y. : Antihepatotoxic actions of lignoids from *Schizandra chinensis* fruits. *Planta. Med.* **50**, 213 (1984).
- 26) Maeda, S., Takeda, S., Miyamoto, Y., Aburada, M. and Harada, M. : Effects of gomisin A on liver functions in hepatotoxic chemicals-treated rats. *Jpn. J. Pharmacol.* **38**, 347 (1985).
- 27) Toda, S., Tanizawa, H., Arichi, S. and Takino, Y. : Inhibitory effects of methanol extracts of crude drugs on the air oxidation of linoleic acid. *Yakugaku. Zasshi.* **104**, 394 (1984).
- 28) Ikeya, Y., Yaguchi, H., Mitsuhashi, H., Sasaki, H., Matsuzaki, T., Aburada, J. and Hosoya, E. : Studies on the metabolism of gomisin A (TJN-101). I. oxidative products of gomisin a formed by rat liver S9 mix. *Chem. Pharm. Bull.* **36**, 2061 (1988).
- 29) Hikino, H., Kiso, Y., Taguchi, H. and Ikeya, Y. : Antihepatotoxic actions of lignoids from *Schizandra chinensis* fruits. *Planta. Med.* **50**(3), 213 (1984).
- 30) Lee, J. S. and Lee, S. W. : Effect of water extract in fruits of Omija (*Schizandra chinensis* Baillon) on alcohol metabolism. *Kor. J. Dietary Culture* **5**, 259 (1990).
- 31) Kim, K. H., Chun, H. J. and Han, Y. S. : Screening of antimicrobial activity of the dandelion (*Taraxacum platycarpum*) extracts. *Kor. J. Soc. Food Sci.* **44**, 114 (1998).
- 32) Kimura, Y., Okuda, H. and Arichi, S. : Effects of geniposide isolated from *Gardenia jasminoides* on metabolic alterations in high sugar diet-fed rats. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **30**(12), 4444 (1982).
- 33) Sasaki, T., Ohta, S., Kamogawa, A. and Shinoda, M. : Choleric effects of methanol extracts obtained from various Chinese traditional medicine. *Yakugaku. Zasshi.* **109**(7), 487 (1989).
- 34) Han, S. B., Kim, Y. H., Lee, C. W., Park, S. M., Lee, H. Y., Ahn, K. S., Kim, I. H. and Kim, H. M. : Characteristic immunostimulation by angelan isolated from *Angelica gigas* Nakai. *Immunopharmacology* **40**, 39 (1998).
- 35) Wu, H., Kong, L., Wu, M. and Xi, P. : Effects of different processed products of radix *Angelica sinensis* on clearing out oxygen free radicals and anti-lipid peroxidation. *Chung. Kuo. Chugn. Yao. Tsa. Chih.* **21**, 599 (1996).
- 36) Salikhova, R. A. and Poroshenko, G. G. : Antimutagenic properties of *Angelica archangelica* L. *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk.* **1**, 58 (1995).
- 37) Okuyama, T., Takata, M., Takayasu, J., Hasegawa, T., Tokuda, H., Nishino, A., Nishino, H. and Iwashima, A. : Anti-tumor-promotion by principles obtained from *Angelica keiskei*. *Planta. Med.* **57**, 242 (1991).
- 38) Song, J. C., Park, N. K., Hur, H. S., Bang, M. H. and Beak, N. I. : Examination and isolation of natural antioxidants from korean medicinal plants. *Kor. J. Med. Crop. Sci.* **8**, 94 (2000).
- 39) Rim, Y. S., Park, Y. M., Park, M. S., Kim, K. Y., Kim, M. J. and Choi, Y. H. : Screening of antioxidants and antimicrobial activity in native plants. *Kor. J. Med. Crop. Sci.* **8**, 342 (2000).
- 40) Lee, S. J., Lee, I. S. and Mar, W. : Isolation and structure determination of antioxidants from the root of *paeonia lactiflora*. *Arch. Pharm. Res.* **26**, 832 (2003).

- 41) Ro, H. S., Ko, W. K., Yang, H. O., Park, K. K., Cho, Y. H., Lee, Y. E. and Park, H. S. : Isolation of antihyperlipidemic substances from methanol extract of *Paeoniae radix*. *J. Kor. Pharm. Sci.* **29**, 55 (1999).
- 42) Lieber, C. S. and DeCarli, L. M. : The feeding of alcohol in liquid diets: two decades of applications and 1982 update. *Alcohol Clin. Exp. Res.* **6**, 523 (1982).
- 43) Folch, J. M., Lees, G. and Staney, H. S. : A simple method for the isolation and purification of total lipid from animal tissue. *J. Biol. Chem.* **226**, 497 (1957).
- 44) Lieber, C. S. : Alcohol and the liver: 1994 update. *Gastroenterology* **106**, 1085 (1994).
- 45) Pikaar, N. A., Wedel, M., van der Beek, E. T., van Dokkum, W., Kempen, H. J., Kluft, C., Ockhuizen, T. and Hermus, R. J. : Effect of moderate alcohol consumption on platelet aggregation, fibrinolysis and blood lipids. *Metabolism* **36**(6), 538 (1987).
- 46) Lieber, C. S. : Alcohol and the liver; metabolism of ethanol, metabolism effects and pathogenesis of injury. *Acta. Med. Scand. Suppl.* **703**, 11 (1985).
- 47) Baraona, E. and Lieber, C. S. : Effects of ethanol on lipid metabolism. *J. Lip. Res.* **20**, 289 (1979).
- 48) Woollett, L. A., Baldner-Shank, G. L., Aprahamian, S., Engen, R. L. and Beitz, D. C. : Adaptation of lipogenesis and lipolysis to dietary ethanol. *Alcohol Clin. Exp. Res.* **11**, 336 (1987).
- 49) Savolainen, M. J., Baraona, E., Leo, M. A. and Lieber, C. S. : Pathogenesis of the hypertriglyceridemia at early stages of alcoholic liver injury in the baboon. *J. Lipid Res.* **27**, 1073 (1986).
- 50) Pikaar, N. A., Wedel, M., van der Beck, E. J., van Dokkum, W., Kempen, H. J., Kluft, C., Ockhuizen, T. and Hermus, R. J. : Effects of moderate alcohol consumption on platelet aggregation, fibrinolysis, and blood lipids. *Metabolism* **37**, 502 (1987).
- 51) Baraona, E. and Lieber, C. S. : Effect of chronic ethanol feeding on serum lipoprotein metabolism in the rat. *J. Clin. Invest.* **49**, 769 (1972).
- 52) Park, S. H., Lee, Y. K. and Lee, H. S. : Effect of dietary fiber supplementation on intestinal function and metabolism of lipids and carbohydrates in Streptozotocin-induced diabetic rats. *Korean J. Nutr.* **27**, 311 (1994).
- 53) Ginsberg, H. N. : Nonpharmacologic management of low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *The American Journal of Cardiology* **86**, 41 (2000).
- 54) Karsenty, C., Baraona, E., Savolainen, M. J. and Lieber, C. S. : Effects of chronic ethanol intake on mobilization and excretion of cholesterol in baboons. *The Journal of Clinical Investigation* **75**, 976 (1985).
- 55) Daniel Bunout, M. D. : Nutritional and Metabolic Effects of Alcoholism: their relationship with alcoholic liver disease. *Nutrition* **15**, 583 (1999).
- 56) Dutta, S. K., Miller, P. A., Greenberg, L. B. and Levander, O. A. : Selenium and acute alcoholism. *Am. J. Clin. Nutr.* **38**, 713 (1983).
- 57) Situnayake, R. D., Crump, B. J., Thurnham, D. I., Davies, J. A., Gearty, J. and Davis, M. : Lipid peroxidation and hepatic antioxidants in alcoholic liver disease. *Gut* **31**, 1311 (1990).
- 58) Suter, P. M., Schutz, Y. and Jequier, E. : The effect of ethanol on fat storage in healthy subjects. *New. Engl. J. Med.* **326**, 983 (1992).
- 59) Kukielka, E., Dicker, E. and Cederbaum, A. I. : Increased production of reactive oxygen species by rat liver mitochondria after chronic ethanol treatment. *Arch. Biochem. Biophys.* **309**, 377 (1994).