

消腫調脾順氣湯이 Cisplatin으로 誘發된 흰쥐의 急性腎不全에 미치는 영향

윤경민, 강석봉

대구한의대학교 부속한방병원 신계내과학교실

Effects of *Sojongchobisunki-tang* on Cisplatin-induced Rat Acute Renal Failure

Gyeong-min Yoon, Seok-bong Kang

Dept. of Oriental Internal Medicine, Graduate School, Daegu Haany University

ABSTRACT

Objectives : The object of this study was to observe the nephroprotective effects of *Sojongchobisunki-tang* (SCST), which has traditionally been used as Korean medicine for treating various renal diseases, on cisplatin-induced rat acute renal failure.

Methods : Three different dosages of SCST were orally administered once a day for 23 days before cisplatin treatment (5 mg/kg, single intraperitoneally administered) and 5 days after cisplatin treatment (once a day for 28 days). 6 groups, of 8 rats per group were used in the present study after 7 days of acclimatization. Changes of the body weight, kidney weight, serum BUN and creatinine levels were observed, as well as changes of the kidney MDA and GSH contents. The results were compared with captopril 100 mg/kg of which the effects on cisplatin-induced acute renal failures are already confirmed.

Results : Acute renal failure induced by cisplatin were induced by oxidative stress and related lipid peroxidation in the present study. However, these acute renal failures and inhibition of antioxidant effects induced by cisplatin were dose-dependently reduced by treatment at all three different dosages of SCST extracts.

Conclusions : This study suggests that SCST extracts showed favorable effects on the cisplatin-induced rat ARF.

Key words : *Sojongchobisunki-tang* (*xiaozhongdiaopishunqi-tang*), acute renal failure, cisplatin, antioxidant effect

1. 서 론

급성신부전은 신장의 급성 기능장애에 의해 BUN 또는 creatinine과 같은 노폐물의 체내 축적이 일어나는 것을 의미한다¹. 급성신부전의 전형적인 진단 지표는 질소 대사산물의 축적에 의해 야기되는 진행성 질소혈증(azotemia)으로, 신장 기능

장애와 동시에 대사산중, 고칼륨혈증(hyperkalemia), 체액 균형장애 등 여러 가지 기관 장애와 같은 합병증이 수반된다². 급성신부전은 임상적으로 흔히 관찰되는 질환 중 하나로서, 신부전은 몇몇 질환에서 말기적으로 진행 가능하여 사망률과 이환률이 비교적 높으며, 다양한 원인으로 유발되므로 적절한 치료를 요한다³.

消腫調脾順氣湯은 《萬病回春》⁴에 처음 수록된 처방으로서, 水腫을 治療하고 脹滿을 삭이며, 氣運을 順行케 하고 脾를 和平하게 하며, 濕氣를 없애 주고 水氣를 잘 내보낸다. 한편 현재까지 消腫調脾

· 교신저자: 강석봉 대구시 수성구 상동 165번지
대구한의대학교 부속 대구한방병원 신계내과학교실
TEL: 010-6512-0189 FAX: 053-770-2055
E-mail: kangsb@dhu.ac.kr

順氣湯의 신장에 대한 보호 또는 급성신부전에 대한 치료효과에 관련된 연구는 찾아볼 수 없다.

본 연구에서는 消腫調脾順氣湯의 cisplatin 유발 급성신부전증에 대한 효과를 평가하고자, 28일간 消腫調脾順氣湯을 흰쥐에게 매일 100, 300 및 500 mg/kg의 농도로 각각 경구투여하고, 급성신부전 유발을 위해 消腫調脾順氣湯 투여 23일에 cisplatin을 주입하였다. Cisplatin 주입 5일 후 모든 실험동물을 희생하여, 체중 및 신장 중량의 변화, 혈중 BUN 및 creatinine 함량의 변화, 신장 내 GSH, MDA 함량 등을 측정하였다.

II. 재료 및 방법

1. 재료

1) 실험동물

48 마리의 암컷 Sprague-Dawley 랫트(6-week old upon receipt, SLC, Japan)를 7일간의 순화과정을 거쳐 실험에 사용하였으며, 순화과정 및 실험 전 기간 동안 온도(20-25 ℃)와 습도(30-35%)가 조절된 사육실에서 랫트용 polycarbonate 사육상자에 5마리씩 수용하여 사육하였고, 명암 주기는 12 시간 주기로 조절하였으며, 사료(Samyang, Korea)와 음수는 자유롭게 공급하였다.

2) 실험약재

본 실험에 사용된 약재는 대구한의대 의료원 약제과에서 매입한 것을 현미경하에서 관능검사를 통하여 선정하여 사용 하였으며, 본 실험에 사용된 SCST1貼 분량의 조성은 아래와 같다(Table 1).

Table 1. Composition of *Sojongchobisunki-tang*

藥物名	生藥名	重量 (g)
蒼朮	Atractylodis Rhizoma	2
陳皮	Citri Unshii Pericarpium	2
厚朴	Magnoliae Cortex	2
草果	Tsaoko Fructus	2
砂仁	Amomi Fructus	2
豬苓	Polyporus	2
澤瀉	Alismatis Rhizoma	2
木香	Aucklandiae Radix	2
檳榔	Arecae Semen	2
香附子	Cyperi Rhizoma	2
枳殼	Aurantii Fructus	2
桔梗	Platycodi Radix	2
三稜	Sparanii Rhizoma	2
莪朮	Zedoariae Rhizoma	2
官桂	Cassiae Cortex Interior	2
大茴香	Anisi Stellati Fructus	2
木通	Akebiae Caulis	2
人蔘	Ginseng Radix Alba	2
木瓜	Chaenomelis Fructus	2
桑白皮	Mori Cortex	2
牽牛子	Pharbitidis Semen	2
大腹皮	Arecae Pericarpium	2
大黃	Rhei Rhizoma	2
甘草	Glycyrrhizae Radix	2
生薑	Zingiberis Rhizoma Crudus	2
Total	25 types	50

2. 방법

1) 消腫調脾順氣湯 물 추출물(SCST) 제조

선정된 약제 2貼 분량(100 g)을 취하여 정제수 1,000 ml로 가열 추출한 후, 흡인 여과한 여과액을 rotary vacuum evaporator(N-N type; LAB Camp, Daejeon, Korea)로 감압·농축하여 점조성의 추출물을 얻은 다음 programmable freeze dryer(PVTFD10A; Ilshin Lab., Seoul, Korea)를 사용하여 동결 건조시켜, 총 18.43 g(수율 약 18.43%)의 갈색의 물 추출물을 얻어 실험에 사용하였다. 준비한 SCST는 -20 ℃의 냉장고에 보관 후 실험에 사용하였으며, 본

실험에서 사용한 용매인 증류수에 100 mg/ml의 농도까지 비교적 잘 용해되었다.

2) 실험군 분리 및 약물의 투여

실험동물은 군당 8마리씩 기록한 6그룹으로 구분하였다. 즉, 생리식염수를 투여한 정상 대조군(정상 대조군: intact control), 멸균 증류수 및 cisplatin 투여 대조군(cisplatin 대조군: cisplatin control), captopril(Sigma, MO, USA) 100 mg/kg 및 cisplatin 투여군(Captopril 투여군: captopril 100), SCST 100 mg/kg 및 cisplatin 투여군(SCST 100

mg/kg 투여군: SCST 100), SCST 300 mg/kg 및 cisplatin 투여군(SCST 300 mg/kg 투여군: SCST 300), SCST 500 mg/kg 및 cisplatin 투여군(SCST 500 mg/kg 투여군: SCST 500)의 6 군으로 구분하여 실험하였다(Table 2). SCST 및 captopril 은 각각 멸균 증류수에 현탁 또는 용해시켜 동물 체중 kg 당 5 ml의 용량으로 매일 1회씩 28일간 금속제 Zonde가 부착된 3 ml syringe를 이용하여 강제 경구 투여하였다.

Table 2. Experimental Design Used in Single Dose Toxicity Test

Groups		Cisplatin/Test article/Dose (mg/kg/day)
Control	Intact	Distilled water and saline treated (5 ml/kg)
	Cisplatin	Distilled water and Cisplatin 5 mg/kg treated
Reference	Captopril	Captopril 100 mg/kg and Cisplatin 5 mg/kg treated
SCST	SCST 100	SCST 100 mg/kg and Cisplatin 5 mg/kg treated
	SCST 300	SCST 300 mg/kg and Cisplatin 5 mg/kg treated
	SCST 500	SCST 500 mg/kg and Cisplatin 5 mg/kg treated

SCST, *Sojongchobisunki-tang*: SCST, captopril or vehicle were dosed at 5 ml/kg volume, once a day for 28 days; 8 rats per group, total 6 groups were used this study: Acute renal failures were induced by single intraperitoneal injection of cisplatin at 5 days before sacrifice: All animals were sacrificed after 28 days of test article treatment, at 5 days after cisplatin treatment.

3) 급성신부전의 유발

급성신부전증을 유발하기 위하여 최종 희생 5일 전 cisplatin(*cis*-diaminedichloroplatinum: Sigma, MO, USA) 5 mg/kg을 1회 복강 투여하였다. Cisplatin 은 생리식염수에 녹여 실험동물 체중 kg 당 5 ml의 농도로 23gauge의 needle이 부착된 3 ml syringe로 투여하였으며, 정상 대조군에서는 cisplatin 대신 멸균 생리식염수만 동일한 방법으로 투여하였다.

4) 체중과 신장중량의 측정

모든 실험동물의 체중을 SCST 투여 시작 1일 전, 투여 시작일, 투여 7, 21, 23(cisplatin 투여일) 및 28일(최종 희생일)에 각각 측정하였으며, 사료 섭취에 따른 체중 변화를 최소화하기 위해 투여 시작일, cisplatin 투여일 및 최종 희생일에 모든 실험

동물은 18시간 정도 절식시켰다.

최종 희생일에 모든 실험동물의 좌측 신장을 적출하여 분리한 다음 각각의 중량을 측정하였다.

5) 혈중 BUN과 creatinine의 측정

Cisplatin 투여 직전 및 최종 희생일에 모든 실험동물을 18시간 이상 절식 후 안와정맥총에서 약 0.5 ml의 혈액을 채취하였으며, 상온에서 1시간 정도 방치한 다음 3,000 rpm으로 원심 분리하여 혈청을 분리하였다. 이후 자동혈액분석장치(Toshiba 200 FR, Japan)를 이용하여 혈중 BUN과 creatinine 함량을 각각 측정하였다.

6) 신장 내 MDA 및 GSH 함량의 측정

최종 희생일에 모든 실험동물을 18시간 이상 절식 후 회복하여 신장을 적출한 다음, 멸균 생리 식

염수로 세척하고 주변 지방조직을 제거하였다. 이후 Kavutcu et al⁵의 방법으로 in 9 vols ice-cold 0.15 M/L KCl 및 1.9 mM/L ethylenediaminetetraacetic (EDTA) acid가 함유된 용액에서 균질이 되게 하고, 상층액을 분리하여 MDA 및 GSH를 측정하였다. 신장내 단백질 함량은 Lowry et al⁶의 방법으로 bovine serum albumin을 standard로 이용하여 측정하였으며, 지질 과산화 정도는 Dahle et al⁷의 방법으로 2-thiobarbituric acid를 이용하여 MDA를 nmole/g protein 단위로 측정하였다. 또한 항산화 정도를 판단하기 위해, Eyer 와 Podhradsky⁸의 방법으로 microplate reader에 적응시킨 enzymatic recycling procedure를 이용하여 GSH를 $\mu\text{mole/g}$ protein 단위로 측정하였다.

3. 통계처리

모든 수치는 평균 \pm 표준편차로 표시하였으며, 다중비교검증을 이용하여 통계처리를 실시하였고, 분산동질성을 Levene's test를 실시하여 검증 하였다. 등분산일 경우, one way ANOVA test를 실시한 다음 LSD (least-significant differences) test로 사후 검증을 실시하여 군간의 유의성을 측정하였

다. 비등분산일 경우에는 비모수 검증인 Kruskal-Wallis H test를 실시하여 유의성이 인정된 경우에는, Mann-Whitney U-Wilcoxon Rank Sum W를 실시하여 군간의 유의성을 검증하였다. 모든 통계 처리는 SPSS for Windows (Release 14.0K, SPSS Inc., USA)를 이용하여 평가하였으며, $p < 0.05$ 인 경우 통계적 유의성을 인정하였다.

III. 결 과

1. 체중과 신장중량의 변화

Captopril 및 세 가지 용량의 모든 SCST 투여군에서는 각각 cisplatin 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) cisplatin 투여 후 체중의 증가가 인정되었으며, cisplatin 투여 후 증체량 및 실험 숲 기간 동안의 증체량 역시 각각 cisplatin 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 증가를 나타내었다 (Table 3).

Captopril 및 세 가지 용량의 모든 SCST 투여군에서는 각각 cisplatin 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 신장 상대 및 절대 중량치의 감소가 인정되었다 (Table 4).

Table 3. Changes on the Body Weight Gains

Groups	Body weight gains during			
	Pre cisplatin treatment (3 weeks)	After cisplatin treatment (5 days)	Total experimental periods (4 weeks)	
Controls	Intact	51.38 \pm 3.66	10.00 \pm 4.34	61.38 \pm 3.11
	Cisplatin	53.38 \pm 2.72	-22.13 \pm 3.31 ^b	31.25 \pm 3.58 ^b
Captopril 100mg/kg	53.75 \pm 5.06	-3.38 \pm 6.84 ^{bf}	50.38 \pm 10.25 ^f	
100 mg/kg	53.38 \pm 5.83	-3.25 \pm 4.71 ^{bf}	50.13 \pm 7.43 ^{bf}	
SCST	300 mg/kg	59.75 \pm 8.05 ^{ae}	-1.63 \pm 12.24 ^{cf}	58.13 \pm 15.49 ^f
	500 mg/kg	66.50 \pm 6.57 ^{ad}	2.88 \pm 5.59 ^{cf}	69.38 \pm 4.63 ^{bf}

Values are expressed mean \pm S.D. of eight rats (g); ^a $p < 0.01$ compared with intact control; ^b $p < 0.01$ and ^c $p < 0.05$ compared with intact control; ^d $p < 0.01$ and ^e $p < 0.05$ compared with cisplatin control; ^f $p < 0.01$ compared with cisplatin control.

Table 4. Changes on the Kidney Weights after Cisplatin and Test Article Administration

Groups	Kidney weights		
	Absolute (g)	Relative (%) of body weights	
Controls	Intact	0.821±0.015	0.356±0.015
	Cisplatin	1.229±0.142 ^a	0.608±0.080 ^a
Captopril 100 mg/kg	0.933±0.053 ^{ac}	0.422±0.019 ^{ac}	
SCST	100 mg/kg	0.938±0.045 ^{ac}	0.425±0.023 ^{ac}
	300 mg/kg	0.868±0.035 ^{bc}	0.381±0.037 ^c
	500 mg/kg	0.873±0.079 ^c	0.361±0.025 ^c

Values are expressed mean ± S.D. of eight rats (g); ^a p<0.01 and ^b p<0.05 compared with intact control; ^c p<0.01 compared with cisplatin control.

2. 혈중 BUN과 creatinine 함량의 변화

Captopril 및 모든 세 가지 용량의 SCST 투여군에서 각각 cisplatin 대조군에 비해 유의성 있는 (p<0.01) cisplatin 투여 후 혈중 BUN과 creatinine 함량 및 cisplatin 투여 전후 혈중 BUN과 creatinine 함량

변화량의 감소가 인정되었다. 한편 실험물질 전 투여 기간인 cisplatin 투여 전의 혈중 BUN 함량은 모든 실험군에서 의미 있는 변화를 나타내지 않았다 (Table 5, 6).

Table 5. Changes on the Serum BUN Levels

Groups	Blood Urea Nitrogen levels			
	Pre-cisplatin treatment (A)	After cisplatin treatment (B)	Changes after cisplatin treatment (B-A)	
Controls	Intact	19.75±2.12	20.38±1.51	0.63±1.19
	Cisplatin	20.00±1.85	63.00±6.12 ^a	43.00±5.81 ^a
Captopril 100mg/kg	20.13±2.03	39.00±2.14 ^{ab}	18.88±3.72 ^a	
SCST	100mg/kg	20.13±1.55	37.63±4.17 ^{ab}	17.50±4.66 ^{ab}
	300mg/kg	20.50±1.77	34.00±5.07 ^{ab}	13.50±5.66 ^{ab}
	500mg/kg	20.13±1.36	32.13±5.54 ^{ab}	12.00±5.48 ^{ab}

Values are expressed mean ± S.D. of eight rats (mg/dl); ^a p<0.01 compared with intact control; ^b p<0.01 compared with cisplatin control.

Table 6. Changes on The Serum Creatinine Levels

Groups	Creatinine levels			
	Pre-cisplatin treatment (A)	After cisplatin treatment (B)	Changes after cisplatin treatment (B-A)	
Controls	Intact	0.70±0.11	0.78±0.17	0.08±0.10
	Cisplatin	0.71±0.11	1.68±0.18 ^a	0.97±0.27 ^a
Captopril 100mg/kg	0.73±0.10	1.26±0.20 ^{ab}	0.54±0.23 ^{ab}	
SCST	100mg/kg	0.70±0.11	1.29±0.20 ^{ab}	0.59±0.19 ^{ab}
	300mg/kg	0.70±0.12	1.20±0.16 ^{ab}	0.50±0.15 ^{ab}
	500mg/kg	0.73±0.10	1.16±0.10 ^{ab}	0.44±0.16 ^{ab}

Values are expressed mean ± S.D. of eight rats (mg/dl); ^a p<0.01 compared with intact control; ^b p<0.01 compared with cisplatin control.

3. 신장내 MDA와 GSH 함량의 변화

Captopril 및 모든 세 가지 용량의 SCST 투여군에서 각각 cisplatin 대조군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 신장내 MDA 함량의 감소가 인정되었고 (Fig. 1), 유의성 있는 ($p < 0.01$ 또는 $p < 0.05$) 신장내 GSH 함량의 증가가 인정되었다 (Fig. 2).

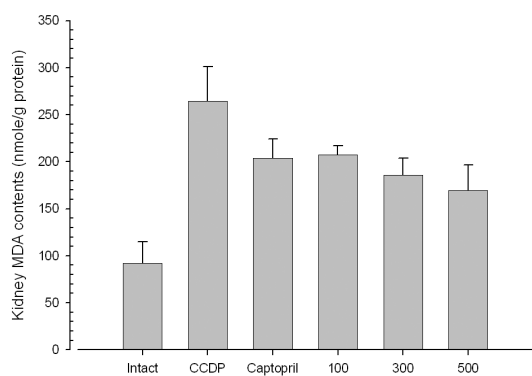


Fig. 1. Changes on the kidney malondialdehyde contents after cisplatin and test article administration

Note that the kidney malondialdehyde (MDA) contents was significantly ($p < 0.01$) increased in cisplatin control as compared with intact control. It means, lipid peroxidation was increased by treatment of cisplatin. However, these kidney MDA contents increases were significantly ($p < 0.01$) inhibited by treatment of captopril, *Sojongchobisunki-tang* 100, 300 and 500 mg/kg, respectively.

Values are expressed mean \pm S.D. of eight rats (nmole/g protein). Captopril was dosed as 100 mg/kg of body weights. ^a $p < 0.01$ as compared with intact control by MW test. ^b $p < 0.01$ as compared with cisplatin control by MW test.

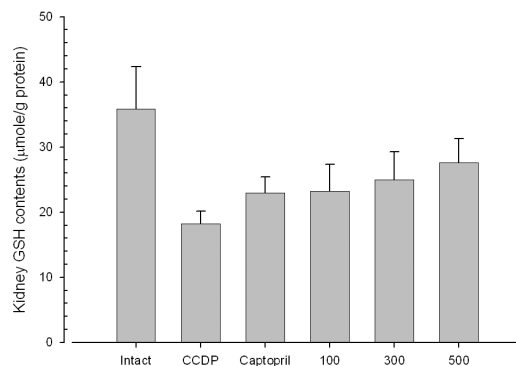


Fig. 2. Changes on the kidney glutathione contents after cisplatin and test article administration

Note that the kidney glutathione (GSH) contents was significantly ($p < 0.01$) decreased in cisplatin control as compared with intact control. It means, oxidative stress was induced by treatment of cisplatin. However, these kidney GSH contents decreases were significantly ($p < 0.01$ or $p < 0.05$) inhibited by treatment of captopril and all three different dosages of *Sojongchobisunki-tang*, respectively.

Values are expressed mean \pm S.D. of eight rats (μ mole/g protein). Captopril was dosed as 100 mg/kg of body weights. ^a $p < 0.01$ as compared with intact control by LSD test. ^b $p < 0.01$ and ^c $p < 0.05$ as compared with cisplatin control by LSD test.

IV. 고 찰

본 실험에서 사용된 cisplatin (*cis*-diaminedichloroplatinum II)은 흔히 사용되는 항암제 중 하나로, 신장독성 (neprotoxicity)과 같은 심한 부작용이 수반되므로 그 사용이 제한받고 있다⁹. 즉, 급성신부전을 일으킬 위험에 의해 비교적 우수한 항암효과에도 불구하고 그 사용이 극히 제한적이며, cisplatin에 의한 급성신부전은 전형적인 세뇨관의 구조적 이상에 의해 유발되며¹⁰, 이러한 cisplatin에 의한 급성신부전은 주로 free radical 이 주요 작용을 하는 것으로 알려져 있으며¹¹, 활성 산소 중 superoxide radical이 가장 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다¹². 또

한 신장내 지질 과산화의 증가 역시 cisplatin에 의한 신장 독성에 관여하며¹³, cisplatin 자체가 신장내 항산화효과를 억제하는 것으로 알려져 있고¹⁴, 항산화 효과를 나타내는 glutathione(GSH)의 신장내 함량을 감소시키는 것으로 알려져 있다¹⁵. 따라서 현재 cisplatin에 의한 급성신부전과 같은 신장 독성은 주로 항산화 억제에 의해 유발되는 것으로 받아들여지고 있으며, 실제로 항산화제의 투여에 의해 cisplatin에 의한 급성신부전이 억제되는 것으로 알려져 있다¹⁶. 따라서 cisplatin 유발 급성신부전 모델은 현재 가장 흔히 사용되는 급성신부전 동물모델 중 하나이다¹⁷.

Captopril은 ACE(angiotensin converting enzyme) 억제제로, ACE는 angiotensin II를 형성하는 필수 효소이다. Angiotensin II는 신체의 세동맥 수축을 야기하여 혈압을 증가시키는 효소로, captopril 과 같은 ACE 억제제는 angiotensin II의 형성을 억제하여 혈압을 강하시키는 대표적인 고혈압치료제로 알려져 있다. 일반적으로 ACE 억제제들은 심장부전에 의한 고혈압 뿐만 아니라 고혈압에 밀접한 관련이 있는 신장질환에도 어느 정도 효과가 있는 것으로 알려져 있어, 현재 신부전 치료제 개발에 있어 하나의 대조약물(reference drug)로 흔히 이용되고 있고¹⁸, cisplatin 유발 급성신부전에도 항산화 효과에 의한 치료효과가 이미 잘 알려져 있다¹⁹.

본 연구에서는 부종을 포함한 신장질환의 치료에 전통적으로 사용되어 온 SCST의 cisplatin 유발 급성신부전에 대한 효과를 확인하기 위하여, SCST를 매일 100, 300 및 500 (mg/kg)의 농도로 28일간 각각 경구투여하고, cisplatin을 SCST 투여 후 23일 부터 28일까지 5일간 투여 한 후 마지막날 모든 실험동물을 희생하여, 체중 및 신장 중량의 변화, 혈중 BUN 및 creatinine 함량의 변화를 관찰하였고, 항산화 효과를 관찰하기 위해, 신장내 GSH함량을 측정하였으며, 지질과산화에 미치는 영향을 관찰하기 위해 신장내 MDA 함량을 측정하였다. 실험결과는 angiotensin converting enzyme inhibitor

인 captopril 100 mg/kg 투여군과 각각 비교하였다.

Cisplatin 투여 후 인정된 체중 및 증체량의 감소는 cisplatin 자체의 직접적인 독성 또는 cisplatin에 의해 유발된 급성신부전증에 수반된 이차적인 변화로 판단되며, 현재까지 이러한 체중의 변화는 신장보호 효과가 있는 활성 물질의 탐색에 있어 가장 기본적인 지표로 사용되어 왔다²⁰. 따라서 본 실험에서 SCST 100, 300 및 500(mg/kg) 투여에 의해 투여 용량 의존적인 cisplatin에 의한 체중 감소 억제효과가 인정된 점은 SCST의 급성신부전에 대한 효과를 간접적으로 나타내는 증거로 판단된다.

Cisplatin 투여에 의해 급성신부전증이 진행됨에 따라 신장 중량이 유발되며, 결과적으로 신장 중량의 증가가 초래되고, 이러한 신장 중량의 변화 억제 역시 신장보호 효과가 있는 활성 물질의 탐색에 사용되어 왔다^{17,21,22}. 따라서 본 실험의 결과, 세 가지 용량의 모든 SCST 및 captopril 투여군에서 인정된 cisplatin 대조군에 비해 유의성 있는 신장 중량의 감소는 SCST 및 captopril이 cisplatin 유발 급성신부전에 유효한 효과를 나타내는 직접적인 증거로 생각된다.

BUN은 단백질 분해의 대사산물인 요소질소(urea nitrogen)의 혈중 함량을 나타내는 혈액생화학적 지표로, 혈중 BUN의 상승은 일반적으로 신장질환의 존재를 의미한다²³. Cisplatin 유발 급성신부전 시에도 현저한 혈중 BUN 함량의 증가가 초래된다²⁴. 또한 Creatinine은 비단백질 유래의 근육 대사에 의해 형성되는 질소산물(nitrogenous product)로, BUN과 함께 혈중 creatinine 함량의 증가는 사구체 여과율의 감소를 의미한다²³. Cisplatin 유발 급성신부전 시에도 혈중 BUN 함량의 증가와 함께 creatinine 함량의 증가가 초래되므로^{17,25}, 이들 혈중 BUN 및 creatinine 함량의 변화 역시 cisplatin 유발 급성신부전을 판단하는 기본적인 지표로 이용되어 왔다. 따라서 SCST 100, 300 및 500 (mg/kg) 투여 후 인정된 혈중 BUN 및 creatinine 함량의 감소는 SCST의 cisplatin 유발 급성신부전에 대한

유효한 효과를 나타내는 직접적인 증거로 판단된다.

본 실험의 결과, 지질과산화에 의해 cisplatin 투여 후 신장내 MDA 함량의 증가가 인정되었다. 최근 연구에 따르면, GSH 함량의 감소에 의한 oxidative stress에 의해 급성신부전증이 cisplatin에 의해 유발되며, free radical scavenger agent 즉, 항산화제 투여에 의해 cisplatin 유발 급성신부전증이 억제되는 것으로 알려져 있다^{26,27}. 본 실험에서도 신장내 GSH 함량의 감소와 함께 MDA 함량의 증가가 cisplatin 투여에 의해 초래되었다. 따라서 지질 과산화에 의한 항산화 효과 억제가 초래되었다. 한편 이러한 신장내 MDA 함량의 증가와 GSH 함량의 감소가 세 가지 용량의 모든 SCST 투여에 의해 투여 용량 의존적으로 인정되었으므로, SCST의 cisplatin 유발 급성신부전증에 대한 효과가 항산화 효과에 의해 초래되는 것으로 판단된다. 또한 항산화와 항염증 작용은 서로 긴밀한 관련이 있으며²⁸, cisplatin 유발 급성신부전에 염증반응 역시 깊은 관여를 하는 것으로 알려져 있어^{29,30}, 항염 효과 역시 cisplatin 유발 급성신부전증에 대한 SCST의 기전으로 작용할 가능성 역시 배제할 수 없다. 따라서 다양한 방법에서의 기전적 연구가 수행되어야 할 것으로 생각된다.

본 실험의 결과, cisplatin 투여에 의해 현저한 체중의 감소, 신장 중량의 증가, 혈중 BUN 및 creatinine 함량의 감소와 함께 신장내 MDA 함량의 증가와 GSH 함량의 감소가 인정되어, 지질과산화에 의한 항산화 억제로 인한 급성 신부전이 cisplatin 투여에 의해 유발되었다. 한편 본 실험에 사용한 모든 세 가지 용량의 SCST 투여에 의해 이러한 cisplatin 유발 급성 신부전증이 투여 용량 의존적으로 경감되어, SCST가 급성 신부전증 등의 신장질환에 매우 유효할 것으로 판단되며, SCST는 동일한 용량의 captopril과 유사한 신장 보호 효과를 나타내었다.

이상의 결과에서 SCST는 동일한 용량의 captopril

투여군과 유사하게 항산화에 의한 지질 과산화를 억제하여, cisplatin 유발 급성신부전에 매우 양호한 효과를 나타내는 것으로 판단되었으나, 항염 작용 등의 다른 작용 기전에 의해 cisplatin 유발 급성신부전에 유효한 효과를 나타낼 가능성 역시 배제할 수 없어, 구성 약재 각각에 대한 효능 및 생리활성을 나타내는 화학성분의 검색과 더불어 금후 다양한 방법으로 기전적인 연구를 더 수행해야 할 것으로 판단된다.

V. 결론

消腫調脾順氣湯의 급성신부전에 대한 효과를 확인하기 위하여, cisplatin으로 급성신부전이 유발된 흰쥐모델을 이용하여 평가하였다.

1. 消腫調脾順氣湯 투여는 cisplatin에 의한 체중 감소와 신장중량의 증가를 억제하는 효과가 있음이 투여용량 의존적으로 유의성 있게 인정되었다.
2. 消腫調脾順氣湯 투여 후 혈중 BUN 과 creatinine 함량의 감소가 유의성 있게 인정되었다.
3. 消腫調脾順氣湯 투여는 cisplatin에 의해 유발된 신장 내 MDA 함량의 증가와 GSH 함량의 감소를 투여 용량 의존적으로 억제하는 것으로 유의성 있게 인정되었다.

이상의 결과에서 消腫調脾順氣湯은 cisplatin 유발 급성신부전에 매우 양호한 효과를 나타내는 것으로 판단된다.

참고문헌

1. Shintani F. SIM 내과학 5권. 서울: 정담; 2005. p. 61-6.
2. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser

- SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th ed. 서울: MIP; 2003, p. 1589-98.
3. Anderson RJ. Prevention and management of acute renal failure. *Hosp Prac* 1993;28:61-75.
 4. 龔廷賢 選, 陳柱杓 編譯. 對譯萬病回春. 서울: 法人文化社; 2007, p. 397, 399.
 5. Kavutcu M, Canbolat O, Oztürk S, Olcay E, Ulutepe S, Ekinci C, et al. Reduced enzymatic antioxidant defense mechanism in kidney tissues from gentamicin-treated guinea pigs: effects of vitamins E and C. *Nephron* 1996;72:269-74.
 6. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951;193:265-75.
 7. Dahle LK, Hill EG, Holman RT. The thiobarbituric acid reaction and the autoxidations of polyunsaturated fatty acid methyl esters. *Arch Biochem Biophys* 1962;98:221-53.
 8. Eyer P, Podhradský D. Evaluation of the micromethod for determination of glutathione using enzymatic cycling and Ellman's reagent. *Anal Biochem* 1986;153:57-66.
 9. Safirstein R, Winston J, Goldstein M, Moel D, Dikman S, Guttenplan J. Cisplatin nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 1986;8:356-67.
 10. Lippman AJ, Helson C, Helson L, Krakoff IH. Clinical trials of cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875). *Cancer Chemother Rep* 1973; 57:191-200.
 11. Salahudeen A, Badr K, Morrow J, Roberts J. Hydrogen peroxide induces 21-aminosteroid-inhibitable F2-isoprostane production and cytolysis in renal tubular epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:1300-3.
 12. Masuda H, Tanaka T, Takahama U. Cisplatin generates superoxide anion by interaction with DNA in a cell-free system. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;203:1175-80.
 13. Kuhlmann MK, Burkhardt G, Köhler H. Insights into potential cellular mechanisms of cisplatin nephrotoxicity and their clinical application. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2478-80.
 14. Cetin R, Devrim E, Kiliçoğlu B, Avci A, Candir O, Durak I. Cisplatin impairs antioxidant system and causes oxidation in rat kidney tissues: possible protective roles of natural antioxidant foods. *J Appl Toxicol* 2006;26:42-6.
 15. Ahn H, Lee E, Kim K, Lee C. Effect of glutathione and its related enzymes on chemosensitivity of renal cell carcinoma and bladder carcinoma cell lines. *J Urol* 1994;151:263-7.
 16. Baldew GS, McVie JG, van der Valk MA, Los G, de Goeij JJ, Vermeulen NP. Selective reduction of cis-diamminedichloroplatinum(II) nephrotoxicity by ebselen. *Cancer Res* 1990;50 :7031-6.
 17. Shimeda Y, Hirotani Y, Akimoto Y, Shindou K, Ijiri Y, Nishihori T, et al. Protective effects of capsaicin against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Biol Pharm Bull* 2005;28:1635-8.
 18. Sakemi T, Baba N. Effects of antihypertensive drugs on the progress of renal failure in hyperlipidemic Imai rats. *Nephron* 1993;63 :323-9.
 19. El-Sayed el-SM, Abd-Ellah MF, Attia SM. Protective effect of captopril against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Pak J Pharm Sci* 2008;21:255-61.
 20. Latha PG, Panikkar KR. Chemoprotective effect of *Ixora coccinea* L. flowers on cisplatin induced toxicity in mice. *Phytother Res* 2001; 15:364-6.
 21. Mansour MA, Mostafa AM, Nagi MN, Khattab

- MM, Al-Shabanah OA. Protective effect of aminoguanidine against nephrotoxicity induced by cisplatin in normal rats. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2002;132:123-8.
22. Shirwaikar A, Malini S, Kumari SC. Protective effect of Pongamia pinnata flowers against cisplatin and gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Indian J Exp Biol* 2003;41:58-62.
23. Sodikoff CH. Laboratory profiles of small animal diseases. A guide to laboratory diagnosis. 2nd ed. St. Louise: Mosby; 1995, p. 1-36.
24. Kim YK, Choi TR, Kwon CH, Kim JH, Woo JS, Jung JS. Beneficial effect of pentoxifylline on cisplatin-induced acute renal failure in rabbits. *Ren Fail* 2003;25:909-22.
25. Gonzalez R, Borrego A, Zamora Z, Romay C, Hernandez F, Menendez S, et al. Reversion by ozone treatment of acute nephrotoxicity induced by cisplatin in rats. *Mediators Inflamm* 2004;13:307-12.
26. Matsushima H, Yonemura K, Ohishi K, Hishida A. The role of oxygen free radicals in cisplatin-induced acute renal failure in rats. *J Lab Clin Med* 1998;131:518-26.
27. Satoh M, Kashihara N, Fujimoto S, Horike H, Tokura T, Namikoshi T, et al. A novel free radical scavenger, edarabone, protects against cisplatin-induced acute renal damage in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;305:1183-90.
28. Sharma JN, Al-Omran A, Parvathy SS. Role of nitric oxide in inflammatory diseases. *Inflammopharmacology* 2007;15:252-59.
29. Kuhad A, Pilkhwal S, Sharma S, Tirkey N, Chopra K. Effect of curcumin on inflammation and oxidative stress in cisplatin-induced experimental nephrotoxicity. *J Agric Food Chem* 2007;55:10150-5.
30. Lu LH, Oh DJ, Dursun B, He Z, Hoke TS, Faubel S, et al. Increased macrophage infiltration and fractalkine expression in cisplatin-induced acute renal failure in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;324:111-7.