Polychlorinated biphenyls 중독 해독제의 개발에 관한 연구

정기화 · 장판섭

덕성여자대학 약학과

Studies on the Development of Detoxicating Agents of Polychlorinated biphenyls Toxicity

Ki-Hwa Jung, Pan-Sup Chang

Department of Pharmacy, Duk-Sung Women's College, Seoul 132, Korea

ABSTRACT-The effects of ethanol extracts from *Asparagus cochinchinensis, Polygonatum officinale, Poria cocos, Panax ginseng and Acanthopanax sessiliflorum* on the toxicity of polychlorinated biphenyls(PCBs) were examined and following results were obtained.

By the administration of these extracts, PCBs intoxicated rats showed the normalizing tendency in body weights and various hematological parameters-counts of red blood cell and white blood cell, hemoglobin content and hematocrit value. These extracts ameliorated the elevated levels of serum cholesterol, total lipids, s-GOT-, s-GPT and s-alkaline phosphatase activities of PCBs intoxicated rats.

Keywords □ ***Asparagus cochinchinensis, Polygonatum officinale, Poria cocos, Panax ginseng, Acanthopanax sessiliflorum,* PCBs intoxication, Hematological parameters, Serum cholesterol and total lipids, s-GOT, s-GPT and s-Alkaline phosphatase**

Polychlorinated biphenyls (이 하 PCBs 라 함)는 우리나라의 경우 1979년 이전까지 40여년간 불연성 전기 절연유, 감압 복사지, 열매체, 윤활유 및 도료 등으로 광범위하게 이용되어 왔다[1]. 그러나 PCBs의 물리적 안정성과 화학적 불활성으로 인하여 어류·육류 등 식품과 물·공기에 잔류하여 인간에게 부주의하게 노출됨으로써 인체의 지방이나 모유에 축적되어 각종 병변을 유도하는 것으로 지적되어 왔다[2].

PCBs가 생물이나 환경오염에 미치는 영향에 대해서는 이미 1936년 Schwartz[3]에 의해 보고된 바 있으며 1968년 일본에서 미강유 탈취공정중 열매체로 사용한 PCBs의 누출로 많은 사상자를 낸 "Kanemi Yusho"[4-5]를 계기로 대표적인 오염물질로 대두되었다.

PCBs는 지방대사에 영향을 미치며[1], 간의 중량을 병적으로 증가시키고[6] 대사효소계 특히 microsomal cytochrome P-450 대사효소를 현저히 유도하여 그 결과 microsome 등의 NADPH의 산화와 더불어 증가한 free radical이 지질과산화를 촉진하며 lysosome 막의 융해로 인한 lysosome 효소군의 활성화로 지질의 과산화가 더욱 증가되어 간장의 비대나 색소의 침착을 가져오는 것으로 보고되었다[7,8]. 또한 PCBs는 체내에서의 배설이 어려워 발병이후 10년을 경과한 Yusho 환자의 체내에서 정상인보다 높은 PCBs 농도를 유지하는 것으로 밝혀져 PCBs에 관한 독성학적 연구보고가 계속되고 있는 추세이다.

따라서 저자 등은 본 연구를 통해 생체는 물론 생태계의 균형을 파괴하는 환경오염물질인 PCBs에 관한 연구와 해독제의 개발에 관한 연구의 일환

Received for publication 10 June; 1987
Reprint requests; Dr. K.H. Jung at the above address

으로 손상된 간 조직에 대한 회복작용이 기대되는 천문동, 황정, 백복령, 인삼 및 오가피 등이 PCBs 독성을 완화할 것이라는 점에 착안하여 이들 생약의 ethanol 추출물을 PCBs 중독 rat에 투여한 후 체중과 간장 중량의 변화와 적혈구, 백혈구, hemoglobin, hematocrit와 같은 혈액실험과 cholesterol과 total lipids와 같은 혈청중의 지질의 실험 및 amino transferase, alkaline phosphatase와 같은 혈청중 효소활성의 변화를 측정하였다.

재료 및 방법

실험재료—본 실험에 사용한 재료는 시판 천문동 (*Asparagus cochinchinensis*, 이하 A.C.라 함), 황정 (*Polygonatum officinale*, 이하 P.O.라함), 백복령 (*Poria cocos*, 이하 P.C.라함), 인삼 (*Panax ginseng*, 이하 P.G.라함) 및 오가피 (*Acanthopanax sessiliflorum*, 이하 A.S.라 함)를 구입하여 음건하고 잘게 썰어 사용하였다.

이들 각 100g에 대해 400 m*l*의 ethanol로 12시간 추출한 후 추출액을 여과하여 그 여액을 감압하에서 농축시킨 후 냉장고에 보관하여 사용하였다.

PCBs는 Wako Pure Chemical Industries, Ltd. Japan에서 구입하여 olive oil에 용해하여 사용하였다.

실험동물 및 투여—실험동물로는 몸무게 170g 내외의 건강한 웅성 SD rat를 1주일이상 사육실에서 환경에 적응시킨다음 실험에 사용하였다. PCBs (100 mg/kg)를 1회 복강투여한 후 7일간 생리식염수를 경구투여하거나 PCBs (100 mg/kg, 10 mg/kg)를 8일간 나누어 복강투여하여 PCBs대조군과 투여군으로, 천문동 (A.C. 1.75g/kg, 0.18g/kg), 황정 (P.O. 3.3g/kg, 0.33g/kg), 백복령 (P.C. 2.25g/kg, 0.23g/kg), 인삼 (P.G. 0.90g/kg, 0.09g/kg), 오가피 (A.S. 1.75g/kg, 0.18g/kg)를 olive oil 1 m*l*를 복강주사한 다음 7일간 경구투여하여 생약추출물 대조군으로 하였고, PCBs와 생약추출물의 병용투여군으로는 PCBs (100 mg/kg)를 1회 복강주사 후 7일간 생약추출물 같은 량을 경구투여하였으며 정상대조군은 olive oil 1 m*l*를 복강주사한 후 7일간 생리식염수를 경구투여하였다.

체중 및 간의 중량변화—체중의 변화를 측정하기 위해 rat에 약물을 투여하기 전 체중을 측정하고 최종 약물투여 24시간 후의 체중을 측정하여 투여전 약물에 대한 증감비율을 산출하였다. 간의 중량변화는 최종 체중과의 대비율로 계산하였다.

혈액소견—1) 적혈구 (이하 RBC라함)와 백혈구 (이하 WBC라함) 수의 측정은 Coulter counter를 이용하여 행하였다. 2) Hemoglobin (이하 Hgb라함)과 Hematocrit (이하 Het라함) 측정 : Hgb는 Van Kampan-Zijlstva cyanmethemoglobin법[14]에 의하여, Het는 micro-Het법[15]에 따라 각각 측정하였다.

혈청 Cholesterol 및 Total lipids의 정량—혈청 cholesterol치의 측정은 enzymatic method[16]에 따랐으며, total lipids의 정량은 Fings 등의 sulfo-phospho-vanillin법[17]에 준하여 농황산과 Phospho-vanillin 시약을 반응시켜 그 정색도를 540 nm에서 흡광도 측정하였다.

혈청효소활성의 측정—혈청중 GOT와 GPT의 활성은 Reitman-Frankel법[18]에 따라 측정하였으며, Alkaline phosphatase (ALP)의 활성은 Kind-King 변법[19]에 따라 측정하였다.

결과 및 고찰

체중 및 간장의 중량변화—Table 1에 나타낸 바와 같이 천문동, 황정, 백복령, 인삼, 오가피 등의 생약추출물과 PCBs의 병용투여군의 경우 체중증가율이 10.5%, 13.0%, 11.0%, 12.6%, 12.0%로 정상대조군의 증가율 13.9%와 비슷한 증가율을 보인 반면 PCBs 대조군은 6.2%의 저조한 증가율을 보였다.

반면에 간장 중량대비율은 정상대조군이 3.9%인 것에 비해 PCBs 대조군은 6.3%로 증가하였고 천문동, 황정, 백복령, 인삼, 오가피 등의 생약추출물과 PCBs 병용투여군에서는 5.0%, 5.1%, 4.9%, 4.9%, 5.4%로 다소 회복효과가 보였다. 이는 島田[9], 蒲原[10] 등이 PCBs 대조군에서 체중증가의 억제와 간장 중량의 증가를 보고한 내용과 八木[8] 등의 간장에서의 지방 침착과 단백질량 증가로 인해 간세포가 커진다는 실험결과와 유사한 경향을 나타내었다.

Table 1. Effects of the ethanol extracts of some natural products on the total body weight and liver weight.[a]

Group[b]	Change in Body Weight				Liver Weight (g)	Liver/Body weight ratio (%)
	Initial Body weight (g)	Terminal Body weight (g)	Weight gain (g)	(%)		
Normal control	181.9±5.3	207.2±8.6	25.3	13.9	8.0±0.7	3.9
PCBscontrol	184.1±5.6	195.5±4.9	11.4	6.2	12.3±0.9	6.3
A.C.+ PCBs	183.2±6.9	202.4±6.1	19.2	10.5	10.1±1.1	5.0
P.O.+ PCBs	180.4±8.4	203.8±7.7	23.4	13.0	10.3±0.8	5.1
P.C.+ PCBs	182.3±7.1	202.4±7.3	20.1	11.0	9.9±0.8	4.9
P.G.+ PCBs	179.1±6.7	201.6±5.2	22.5	12.6	9.9±1.2	4.9
A.S.+ PCBs	180.7±8.4	202.3±6.1	21.6	12.0	9.7±0.9	5.4

a: Mean±SD. n=20 SD rats/group.
b: PCBs (0.1 g/kg) in olive oil was admistered intraperitoneally one time and saline or natural products tested were administered orally for 7 consecutive days.

혈액소견—RBC. WBC. Hgb. Het 변화는 Table 2·3에 나타내었다. 정상대조군의 RBC 수는 7.67×10^6/mm^3 였으며 PCBs 대조군은 4.45×10^6/mm^3로 RBC의 감소를 보였고 PCBs와 생약추출물 병용투여군의 경우, RBC 수의 증가를 볼 수 있었고 특히 백복령 투여군은 7.71×10^6/mm^3, 인삼 투여군은 7.31×10^6/mm^3로 정상치에 가까운 회복효과를 보였다.

생약추출물 투여군의 RBC 수는 정상대조군과는 차이가 없었다.

정상대조군의 WBC수는 9.51×10^3/mm^3 이었고 PCBs 대조군은 6.27×10^3/mm^3로 감소했다.

PCBs와 생약추출물 병용투여군에서는 WBC의 증가를 볼 수 있었고 특히 인삼 투여군에서는 9.31×10^3/mm^3로 정상치에 가깝게 증가하였다.

Hgb양의 변화는 정상 대조군 15.10g/d*l*에 비

Table 2. Effects of the ethanol extracts of some natural products on the hematological profiles in normal rats.[a]

Group[b]	Dose (g/kg)	RBC (10^6/mm^3)	WBC (10^3/mm^3)	Hemogolobin (g/d*l*)	Hematocrit (%)
Normal control		7.67±0.44	9.51±0.24	15.10±0.36	44.2±0.83
PCBs	0.01	6.25±0.22	7.21±0.21	14.13±0.21	41.1±0.82
	0.10	5.07±0.21	6.87±0.24	12.05±0.25	35.3±0.73
A.C.	0.18	7.38±0.20	9.03±0.47	15.01±0.22	43.5±0.56
	1.75	7.41±0.21	9.11±0.31	15.27±0.48	43.5±0.79
P.O.	0.33	7.24±0.27	9.58±0.24	15.25±0.43	43.7±0.49
	3.30	7.51±0.19	9.63±0.49	15.02±0.44	44.6±0.74
P.C.	0.23	7.54±0.47	9.27±0.26	14.81±0.27	43.9±0.49
	2.25	7.72±0.34	9.24±0.47	14.97±0.38	44.5±0.80
P.G.	0.09	7.76±0.44	9.68±0.30	14.82±0.42	43.7±0.91
	0.90	7.89±0.29	9.72±0.21	15.13±0.31	44.1±0.87
A.S.	0.18	7.29±0.46	9.18±0.47	14.95±0.37	42.1±0.59
	1.75	7.37±0.30	9.41±0.44	14.93±0.44	43.6±0.63

a: mean±SD. n=12 SD rats/group.
b: PCBs (0.01, 0.10 g/kg) was administered intraperitoneally for 8 consecutive days. and natural products tested were administered orally for 7 consecutive days.

Table 3. Effects on the ethanol extracts of some natural products on the hematological profiles in PCBs intoxicated rats.[a]

Group[b]	Dose (g/kg)	RBC (10^6/mm^3)	WBC (10^3/mm^3)	Hemoglobin (g/dl)	Hematocrit (%)
PCBs control	0.10	4.45±0.31	6.27±0.48	11.99±0.41	33.2±0.85
A.C.+PCBs	1.75	6.79±0.31	8.01±0.35	12.57±0.46	40.5±0.61
P.O.+PCBs	3.30	6.25±0.23	8.62±0.34	13.43±0.41	37.5±0.37
P.C.+PCBs	2.25	7.71±0.33	7.71±0.49	12.34±0.29	41.2±0.94
P.G.+PCBs	0.90	7.31±0.31	9.31±0.26	13.24±0.44	43.0±0.74
A.S.+PCBs	1.75	6.51±0.41	8.27±0.43	14.35±0.28	41.7±0.74

a: mean±SD. n=12 SD rats/group.
b: PCBs (0.10 g/kg) in olive oil was administerd intraperitoneally one time, and saline or natural products tested were administerd orally for 7 consecutive days.

해 PCBs 대조군은 11.99g/dl로 Hgb양이 감소되었다.

PCBs와 생약추출물 병용투여군에서 Hgb 증가를 볼 수 있었고 특히 황정, 인삼, 오가피 투여군은 13.43g/dl, 13.24g/dl, 14.35g/dl로 정상대조군의 Hgb양에 가까운 값을 나타냈다.

정상대조군의 Het는 44.2%였으며 PCBs 대조군에서는 33.2%로 PCBs 투여에 따른 Het 감소를 나타냈다. PCBs와 생약추출물 병용투여군은 Het가 증가했고 특히 백복령, 인삼, 오가피 투여군에서 41.2%, 43.0%, 41.7%로 정상군의 Het에 가깝게 증가했다. 대체로 RBC, WBC, Hgb, Het의 값에서 PCBs 대조군은 감소를 했는데 이는 島田[9]이 rat에 PCBs를 투여할 때 RBC, WBC, Hgb 양이 현저하게 감소되었다는 보고와 Kimbrough[7]가 PCBs를 rat에 투여할때 Het 값이 저하된다는 보고와 일치하는 것이다.

혈청중 Cholesteral 및 Total lipids량의 변화—Table 4·5에 나타낸 바와 같이 정상대조군의 cholesterol치는 95.7mg/dl이며 PCBs 대조군의 경우 177.8mg/dl로 증가하였다.

PCBs와 생약추출물 병용투여군의 경우 다소 감소하는 경향을 보였으며 천문동, 황정, 오가피 투여군에서는 값의 차가 두드러지지 않았고 백복령, 인삼 투여군의 경우는 115.0mg/dl, 114.5mg/dl로 정상대조군의 cholesterol치와 유사하게 나타났다.

혈청중 total lipids의 양은 정상대조군에서는 85.5mg/dl을 나타냈고 PCBs 대조군에서는 253.3mg/dl로 증가했다.

PCBs와 생약추출물 병용투여군의 경우 천문동, 인삼, 오가피 투여군에서는 214.8mg/dl, 202.6mg/dl, 227.3mg/dl의 값을 나타내 증가된 total lipids의 값이 크게 감소하지 않았으나 황정, 백복령 투여군에서는 94.0mg/dl, 99.8mg/dl로

Table 4. Effects of the ethanol extracts of some natural products on the serum total cholesterol and total lipids in normal rats.[a]

Group[b]	Dose (g/kg)	Cholesterol (mg/dl)	Total lipids (mg/dl)
Normal control		95.7±4.2	85.5±4.9
PCBs	0.01	113.6±8.2	101.3±5.1
	0.10	171.7±7.3	248.8±4.6
A.C.	0.18	99.8±4.7	95.1±5.1
	1.75	97.3±5.5	93.4±4.3
P.O.	0.33	97.3±4.1	93.3±3.7
	3.30	96.1±4.3	92.6±5.3
P.C.	0.23	95.4±4.9	89.2±3.7
	2.25	94.2±5.0	88.6±5.2
P.G.	0.09	94.7±6.2	94.1±5.0
	0.90	93.3±7.1	92.7±6.1
A.S.	0.18	96.1±7.2	94.2±4.2
	1.75	93.9±8.0	93.7±4.8

a: mean±SD. n=12 SD rats/group.
b: PCBs (0.01, 0.10 g/kg) was administered intraperitoneally for 8 consecutive days and natural products tested were administered orally for 7 consecutive days.

정상치에 가깝게 감소했다.

PCBs 중독으로 인한 cholesterol값의 변화에 대해서는 八木[8], 島田[9] 등의 PCBs 투여로 간장에서의 cholesterol 합성이 촉진되기 때문에 cholesterol치가 증가한다는 보고와 Shinziro[11]의 혈중 cholesterol level이 증가한다는 보고와 일치하였으며 total lipids에 관해서는 鷄澤의 PCBs 중독환자의 혈청 중성 glyceride의 함량증가에 관한 보고와 유용성인 PCBs가 지질대사에 영향을 주어 지방이 축적된다는 Yoshioka[12], Holub[13] 등의 실험결과와 유사했다.

Table 5. Effects of the ethanol extracts of some natural products on the serum total cholesterol and total lipids in PCBs intoxicated rats.[a]

Group[b]	Dose (g/kg)	Cholesterol (mg/dl)	Total lipids (mg/dl)
PCBs control	0.10	177.8±6.9	253.3±5.7
A.C.+PCBs	1.75	156.3±6.0	214.8±3.6
P.O.+PCBs	3.30	140.4±5.3	94.0±4.4
P.C.+PCBs	2.25	115.0±7.3	99.8±6.4
P.G.+PCBs	0.90	114.5±5.7	202.6±3.9
A.S.+PCBs	1.75	148.6±8.1	227.3±5.4

a: mean±SD. n=12 SD rats/group.
b: PCBs (0.10 g/kg) in olive oil was administered intraperitoneally one time, and saline or natural products tested were administered orally for 7 consecutive days.

혈청 효소활성의 변화—혈청중 효소활성의 변화는 Table 6·7에 나타낸 바와 같다. PCBs 투여에 따른 S-GOT, S-GPT 활성에 대해 島田[9] 등은 거의 변화가 없다고 보고한 바 있으며 池田, 永田 등은 상승한다고 보고한 바 있다. 본 실험의 결과, 정상대조군의 혈청중 GOT 및 GPT는 각각 31.1과 37.2 unit인데 비해 PCBs 대조군에서는 83.5와 87.7 unit로 상승했다.

PCBs와 생약추출물 병용투여군의 경우는 대체로 혈청중 GOT와 GPT 값이 감소되었다.

정상대조군의 혈청중 ALP는 1.75 KA unit 이었으며 PCBs 대조군의 경우 4.55 KA unit로 상승하였는데 PCBs의 투여로 혈청 ALP의 활성이 증대된다는 島田 등의 보고와 일치하였다. 황정, 인삼 추출물을 병용투여하였을 때는 그 값이 1.85 및 1.95 KA unit를 나타내 정상대조군의 값에 가까왔다.

이상의 결과에 비추어 볼 때 이들 생약추출물들은 PCBs 중독증후에 대해 해독작용을 나타낼 것으로 기대된다.

Table 6. Effects of the ethanol extracts of some natural products on the serum enzyme activity in normal rats.[a]

Group[b]	Dose (g/kg)	GOT	GPT	ALP
Normal control		31.1±5.1	37.2±3.9	1.75±0.36
PCBs control	0.01	39.7±5.5	39.1±4.2	1.86±0.36
	0.10	81.8±7.0	85.5±2.8	4.47±0.33
A.C.	0.18	33.4±4.5	39.4±2.8	1.83±0.24
	1.75	32.3±4.9	39.4±3.4	1.77±0.17
P.O.	0.33	32.7±4.8	39.2±2.2	1.81±0.21
	3.30	31.8±3.2	38.6±3.4	1.78±0.29
P.C.	0.23	32.4±4.2	38.4±4.9	1.79±0.28
	2.25	34.4±4.6	37.9±4.1	1.79±0.25
P.G.	0.09	33.8±3.7	38.8±4.3	1.84±0.55
	0.90	32.5±7.2	37.6±2.4	1.82±0.41
A.S.	0.18	34.7±5.3	39.0±3.6	1.84±0.34
	1.75	34.0±4.1	38.1±2.8	1.80±0.27

a: mean±SD. n=12 SD rats/group.
b: PCBs (0.01, 0.10 g/kg) was administered intraperitoneally for 8 consecutive days and natural products tested were administered orally for 7 consecutive days.

Table 7. Effects of the ethanol extracts of some natural products on the serum enzyme activity in PCBs intoxicated rats.[a]

Group[b]	Dose (g/kg)	GOT	GPT	ALP
PCBs control	0.10	83.5±2.3	87.7±3.6	4.55±0.42
A.C.+PCBs	1.75	57.7±5.3	63.2±4.8	2.45±0.33
P.O.+PCBs	3.30	58.7±3.3	57.2±3.1	1.85±0.36
P.C.+PCBs	2.25	55.8±3.8	57.3±3.1	2.35±0.34
P.G.+PCBs	0.90	57.7±4.4	53.2±1.9	1.95±0.23
A.S.+PCBs	1.75	61.1±4.6	51.7±5.1	2.65±0.41

a: mean±SD. n=12 SD rats/group.
b: PCBs (0.10 g/kg) in olive oil was administered intraperitoneally one time, and saline or natural products tested were administered orally for 7 consecutive days.

감사의 말

이 논문은 1986년도 문교부 학술연구조성비에 의하여 연구되었음.

국문요약

PCBs 투여로 중독된 rat에 대한 천문동, 황정, 백복령, 인삼, 오가피 등의 ethanol 추출물의 효과는 다음과 같다.

1. 생약추출물의 병용투여로 PCBs 중독으로 감소된 체중이 증가하였으나 간장중량의 현저한 회복효과는 볼 수 없었다.
2. 생약추출물을 병용투여함으로써 PCBs 중독으로 감소된 RBC, WBC, Hgb 및 Het의 값이 상승하였으며 특히 백복령과 인삼 추출물의 경우 회복효과가 컸다.
3. PCBs로 증가된 혈청중 cholesterol치와 total lipids가 생약추출물을 투여함으로써 감소되었다.
4. PCBs 투여로 증가된 혈청중 GOT, GPT 및 ALP의 활성도 생약추출물의 투여로 정상치에 가깝게 감소되었다.

참고문헌

1. Hammond, A.L.: *Science,* **175,** 155 (1972)
2. Tatsukawa, R.: *Eisei Kagaku,* **31,** 1 (1985)
3. Schwartz, L.: *American Journal of Public Health,* **26,** 586 (1936)
4. Kashimoto, T., *et al.*: *Environmental Health Perspectives,* **59,** 73 (1985)
5. Kunita, N., *et al.*: *Environmental Health Perspectives,* **59,** 79 (1985)
6. Nishizumi, M.: *Arch. Environ. Health,* **21,** 620 (1970)
7. Kimbrough, R.D.: *Arch. Environ. Health,* **25,** 354 (1972)
8. Yagi, N.: *Japanese Journal of Hygiene,* **35,** 524 (1980)
9. 島田 力 等: 日藥理誌, **73,** 887 (1977)
10. 蒲原一隆 等: 日衛誌, **34,** 189 (1979)
11. Hori, S. *et al.*: *Eiseikagaku,* **32,** 13 (1986)
12. Yoshioka, H.: 日衛誌, **31,** 575 (1976)
13. Holb, B.J. *et al.*: *Bull. Environ. Cont. Toxic* **14,** 415 (1975)
14. Drabkin, D.L.: *Medical Physics,* **2,** 1072 (1950)
15. Wintrobe-Landsbery: *Am. J. Med. Sci.,* **189,** 102 (1935)
16. Urkowski, P.Z.: *Clin Chem,* **10,** 451 (1964)
17. Frings, C.S. and Dunn, R.T.: *Am. J. Clin. Path.,* **53,** 89 (1969)
18. Raitman, S. and Frankel. S.: *Am. J. Clin. Path.,* **28,** 58 (1957)
19. Lowry, B.: *J. Biol. Chem.,* **164,** 321 (1964)