

碩士學位論文

黃芩(*Scutellariae radix*)투여로 인한 랫트 태자의

lumbar rib 발생과 종말

濟州大學校 大學院



高 在 弘

1995年 12月

黃芩(*Scutellariae radix*)투여로 인한 랫트 태자의

lumbar rib발생과 종말

指導教授 梁 奇 千

高 在 弘

이 論文을 獸醫學 碩士學位 論文으로 提出함

1995 年 12 月

高在弘의 獸醫學 碩士學位 論文을 認准함

심사위원장 김 희 석(인)

위 원 신 태 균

위 원 양 기 현

濟州大學校 大學院

1995年 12月

**Occurance and Fate of Fetal Lumbar Rib Induced
by *Scutellariae radix* in Rats**

Jae-hong Ko

(Supervised by professor Ki-chun Yang)

**A THESIS SUBMITTED IN PATIAL FULFILLMENT OF THE
REQUIREMENTS FOR THE DEGREE OF MASTER OF VETERINARY
SCIENCE**

DEPARTMENT OF VETERINARY MEDICINE

GRADUATE SCHOOL

CHEJU NATIONAL UNIVERSITY

1995. 12.

目 次

Summary	1
I. 緒 論	3
II. 材 料 및 方 法	7
III. 成 績	12
IV. 考 察	21
V. 結 論	26
VI. 參 考 文 獻	27

**Occurrence and Fate of Fetal Lumbar Rib Induced
by *Scutellariae radix* in Rats**

Jae-hong Ko

DEPARTMENT OF VETERINARY MEDICINE
GRADUATE SCHOOL, CHEJU NATIONAL UNIVERSITY
CHEJU, KOREA

(Supervised by professor Ki-chun Yang)

Summary

The present study was conducted to evaluate the occurrence and fate of fetal lumbar rib induced by *Scutellariae radix* in Sprague-Dawley rats.

The pregnant rats were administered orally with the water extracts of the medicinal herb, *Scutellariae radix*, from day 7 to day 17 of gestation at dose levels of vehicle control and 25 g/kg/day (treated group). The 10 pregnant rats of each group were sacrificed at day 20 of gestation to investigate the incidence of fetal lumbar rib, body weight changes, cesarean section data, hematological and serum biochemical findings.

The remaining dams were allowed to litter naturally and necroto-

mized at day 50 post-partum.

The results obtained were summarized as follows:

1. In the groups obtained by cesarean section, the fetal lumbar rib incidence of treated group was increased, compared to that of vehicle control. In the groups obtained by natural delivery at day 50 post-partum, the fetal lumbar rib incidence of treated group was decreased, compared to that of cesarean section group. It means that the lumbar rib was disappeared at day 50 post-partum.
2. The weight of fetuses obtained by cesarean section in treated group were significantly decreased, compared to that in vehicle control.
3. In the dams of cesarean section, the concentration of alkaline phosphatase(ALP) in treated group showed a tendency to increase, compared to that of vehicle control. However, the concentration of ALP, in treated group of natural delivery, was significantly($p<0.01$) decreased, compared to that of vehicle control of natural delivery.
4. There were no significant differences between the vehicle control and treated groups in maternal body weight, embryological, histopathological, hematological and serum biological changes.

Therefore, the present data suggests that the appearance of lumbar rib induced by *Scutellariae radix* is regarded as a transient fetal variation rather than teratogenicity.

I. 서론

근래에, 약용식물에 대한 연구가 활발해지고 그에 따른 실험수행이 빈번하게 이루어지면서 독성학적인 연구도 활발히 이루어지고 있다. Yasuda와 Maeda(1972) 및 Kimmel과 Wilson(1973)은 임신랫트에 기형유발물질을 투여한 결과 태아에서 요늑골이 약물용량에 비례하여 발생율이 높아지고 이것은 약물의 기형원성 잠재력의 지표로 간주될 수 있다고 주장하였다.

정상적인 대부분의 포유동물은 13개의 흉추에 13쌍의 늑골이 형성되지만, 특이하게 13번째 늑골의 후단 요추 연결부에서 늑골이 발생하는 형태학적 변이를 요늑골(일명, lumbar rib, 14th rib 또는, extra rib)이라고 명명하였다. Lee 등(1987)은 *in vitro*상에서 황금에 대한 Ames 변이원성시험을 실시하여 황금이 변이원성과 성장억제효과를 나타낸다고 보고하였고, 랫트에서 이른바 요늑골이라고 불리는 형태학적 기형이 약물용량에 비례하여 발생한다는 보고가 나오게 되었다(Kim 등 1993). 이 밖에도 고사리(Yasuda 등 1974), Hexachlorobenzene, 3, 3', 4, 4', 5, 5'-chlorobibiphenyl, proglumide, ronnel, trifluralin-R(Shepard, 1983), Ethylenethiourea(Daston, 1987), (Khera, 1973) 등에 의해서도 요늑골이 유발된다는 보고가 있다.

이러한 보고들에 의하면 약물투여로 인해 발생하는 태아의 요늑골이 기형발생의 지표가 된다고 할 수도 있겠지만, Wickramaratne 등(1985)은 Wistar 랫트에서 요늑골은 성장함에 따라 차츰 사라져 가며 편측성 요늑골인 경우 더 빨리 소멸된다는 사실을 확인하였고, 주로 해열제로 많이 사용되고 있는

aspirin을 이용하여 요누골의 발생을 관찰하였을때 이러한 요누골이 생후 60 일째 자연적으로 소멸되었다고 보고하였다(Wickramaratne 등 1986).

한방에서 감초만큼이나 널리 사용되고 있는 황금(*Scutellariae radix*)은 꿀 풀과에 속하는 다년생 초본식물로 우리나라에서는 일명 속썩은 풀이라 불려지기도 한다. 동아시아 대륙이 원산이며, 우리나라 전역의 산야에서 자생하고 농가에서 제배하기도 하는데 그 품종으로는 황금, 천황금, 전황금, 쥬모황금, 감속황금, 박엽황금, 여강황금 등의 7종이 알려져 있다. 이 약은 전통 한방에서는 고열, 두통, 세균성 하리 및 화농성 피부염, 부종, 구강궤막염증, 당뇨병, 대장염 등의 치료약으로 사용했으며 우리나라에서는 삼국시대 이후로 민간요법으로 열병에 사용되기도 하였다. 또한 중풍 치료 및 임신부의 태동불안시에도 사용되고 있다(생약학 연구회, 1992), (Bensky, 1986).

황금의 성분에 관한 연구는 Shibata 등(1923)이 wogonin을, Bargellini 등(1919)이 baicalin성분을 분리하여 이를 다시 glucuronic acid와 baicalein으로 나누었고, 기타 hispidulin이나 sculcapflavone성분 등이 분리되었다(Tang과 Eisenbrand, 1992), (Tomimuri 등 1984). Abe 등(1990)은 랫트에서 담즙을 통하여 배출되는 baicalin과 baicalein의 대사산물에 관하여 보고하였는데, 여기에는 6-O-beta-glucopyranuronoside(M1), 6-O-methylbaicalein 7-O-beta glucopyranuronoside(oroxylin A 7-O-beta-glucuronide) (M2), baicalein 7-O-beta-glucopyranuronoside (M3), 6-O-beta-glucopyranuronosylbaicalein 7-O-sulfate (M4)와 baicalein 6,7-di-O-beta-glucopyranuronoside(M5) 등이 속한다고 하였고, 이 중 대부분이 M4와 M5이었

으며, 이것은 높은 극성을 가진 고분자물질에 해당한다고 보고하였다.

황금의 성분분석이 이루어짐에 따라서 이들의 여러가지 약리학적 효과에 대한 연구들이 이루어졌는데, 항염(Butenko, 1993, Kubo 등 1984, Sekiya 등 1982, Kimura 등 1985), 항관절염(Kubo, 1984), 항트롬빈(Kubo 등 1985), 항균(Hsu, 1954, Kubo 등 1981, Tsao 등 1982, Franzblau와 Cross, 1986, Nagai 등 1989, 1990, Baylor 등 1992, Li 등 1993), 고지혈증 및 지질과산화 억제(Kimura 등 1981, 1982, 1984), 해열 및 진정(Huang 등 1990), 항종양(Ryu 등 1985, Razina 등 1987, 1989, Konoshima 등 1992, Wong 등 1993)작용 등 여러가지 효용성에 대한 연구결과가 보고되었다. 이밖에도 여러 종류의 황금에서 antibiotics, antimutagens, anticarcinogens 등의 효과에 관한 많은 연구가 이루어져 있다(Tang과 Eisenbrand, 1992), (Tomimuri 등 1984).

기형유발물질은 통상 DNA 및 RNA 등에 영향을 주어 차세대에서도 같은 종류의 기형이 유발될 수 있는 물질과 일시적 모체독성, 또는 태자독성에 의한 태자에서의 기형발생은 유도되나 차세대에는 영향을 미치지 않는 물질 등으로 분류할 수 있다.

이러한 내용들을 고려하여 볼때 황금에 의해 유도된 요늑골이 유전자 손상에 의해 차세대에서도 동일 기형을 유발시키는 물질인지, 모체독성 및 태자독성에 의해서 나타난 요늑골이 계속 당대에서 지속되는지, 또는 Wickramaratne 등(1985)의 보고와 같이 일시적으로 발생되었다 사라지는 현상인지를 확인할 목적으로 본 연구를 수행하였다. 아울러, 황금을 투여한 모체 장기의

병리조직학, 혈액학 및 혈청생화학적인 자료를 얻음으로써 황금에 대한 연구에 도움이 되고자 하였다.



II. 재료 및 방법

1. 실험동물

6주령의 SPF Sprague-Dawley 랫트(국립보건안전연구원)로서, 1주간의 적응순화 기간을 거친 후 질 도말을 통해 발정전기에 해당하는 암컷을 선별하여 수컷 한마리씩을 polycarbonate cage(260Wx420Lx180Hmm)에 동거시켰다. 다음날, 암컷랫트에서 질도말을 통하여 정충을 관찰함으로써 임신을 확인하고 2마리씩 polycarbonate cage에 사육하였으며 상수와 실험동물용 고품사료를 자유섭취시켰다.

2. 생약시료

제주시내의 한약도매상에서 구입한 황금건조생약재를 100g에 증류수 1000 ml를 가해 약탕기(대용약탕기)를 이용하여 100℃에서 4시간 동안 추출하고, 이러한 추출액을 원심분리하여 얻은 상층액을 evaporator(RE111 BÜCHI)를 사용하여 80℃에서 감압 농축하여 35ml이 되도록 하여 실험에 사용했다.

3. 실험군의 구성

Table 1에서 보는 바와 같이 임신이 확인된 랫트를 군당 20마리씩으로 하여 황금의 용량이 25 g/kg/day(약제부여군)가 되도록 추출액을, 메체대조군에서는 증류수를 임신 7일에서부터 임신 17일까지 매일 오전중에 경구용Zonde를 통해 강제경구투여를 실시하였다. 이때, 태자에서 요늑골을 관찰할 목적으

Table 1. Experimental groups and doses

	vehicle control	treated group
Doses(g/kg/day)	0	25
Total No. of dams	20	20
Cesarean section	10	10
Natural delivery	10	10



제주대학교 중앙도서관
JEJU NATIONAL UNIVERSITY LIBRARY

로 임신 20일째 각군 모체 10마리씩을 제왕절개하여 관찰하였고, 나머지는 요
늑골의 소실을 관찰하기 위하여 자연분만시켰다.

4. 임신랫트의 체중의 변화

질도말을 통하여 정충을 확인한 날을 임신 0일로 하고 임신 20일째 되는
날까지 3일 간격으로 오전중에 체중을 측정하였다.

5. 자궁적출수술에 의한 태자의 요늑골 확인

임신 20일째 가벼운 ether마취후 개복하여 양쪽 자궁각에서 태자의 흡수
및 이상을 관찰한 뒤 태자를 분리해내어 무게 및 성별을 확인하였고, 여기서
얻어진 태자는 다음과 같이 골격표본을 제작하였다(Inouye, 1976).

가. 자궁적출수술에 의해 끄집어 낸 태자를 70℃의 물에 30초간 담근다.

나. 태자의 껍질을 벗기어 내고 등어리의 갈색지방을 제거시킨다.

다. 태자의 내부장기를 끄집어 낸다.

라. 95% ethyl alcohol에 4일 침적시킨다.

마. acetone에 1일 침적시킨다.

바. solution A에 침적시켜서 37℃로 가온하면서 2-3일간 보관한다.

사. 흐르는 물에 5분간 수세를 실시한다.

아. 1% KOH 수용액에 24시간 침적시킨다.

자. solution B에 2일간 침적시킨다.

차. 50%, 80% glycerin에 순차적으로 침적한후 100% glycerin에 보존한다.

카. 검경을 할때는 50% glycerin에 넣어 실시한다.

* solution A :

① 70% ethyl alcohol에 0.3% alcian blue

② 95% ethyl alcohol에 0.1% alizarin red S

③ acetic acid

④ 70% ethyl alcohol

① : ② : ③ : ④ = 1 : 1 : 1 : 17(v/v)

위의 용액을 혼합하여 solution A를 만든후 여과시켜서 한마리당 10ml 되게끔 넣는다.

* solution B : 20% glycerin에 1%가 되게끔 KOH를 넣는다.

이상과 같은 방법으로 염색된 태자의 골격을 stereomicroscope(OLYMPUS SZ-PT)를 이용하여 검경하였다.

6. 자연분만에 의한 태자의 요늑골 소실 확인

자연분만 완료일을 포유 0일로 하고 각각의 모체군별로 polycarbonate cage에서 상수와 실험동물용 고형사료를 자유섭취시켰다. 포유 50일째 되는 날에 계복하여 요늑골의 소실을 육안적으로 확인했다.

7. 장기의 병리조직학적 관찰

제왕절개 및 포유 50일째에 계복하여 모체로부터 얻어진 간, 비장 및 신장 등을 10% formalin에 고정한 후 파라핀 포매 절편을 만들어 조직처리 하고,

hematoxylin-eosin으로 염색하여 광학현미경으로 관찰하였다.

8. 혈액학 및 혈청생화학 성상의 변화

임신 20일째 제왕절개군과 포유개시 후 50일째 자연분만군의 후대정맥을 통하여 얻어진 혈액을 일부는 혈액검사를 위해 항응고제(ethylenediaminetetraacetic acid)가 들어있는 시험관에 담아 4℃에서 보관하고, 혈액의 일부는 혈청을 분리하여 혈청검사전까지 냉동보관(-20℃)하였다. 이때, 혈액은 12시간 전에 혈구자동분석장치(ERMA PARTICLE COUNTER PC-607)를 이용하여 백혈구, 적혈구, 혈색소, 적혈구용적, 평균적혈구용적(mean corpuscular volume), 평균적혈구혈색소량(mean corpuscular hemoglobin), 평균적혈구혈색소농도(mean corpuscular hemoglobin concentration) 등을 분석했고, 혈액원심분리를 통하여 얻어진 혈청은 흡광광도계(SPECTRONIC-20, MILTON ROY)와 시약kit를 이용하여 aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, blood urea nitrogen, creatinine, total cholesterol, total protein, albumin, total bilirubin, total glyceride, creatine phosphokinase 및 calcium 등을 분석했다.

9. 통계학적 분석

제왕절개군 및 자연분만군 각각의 메체대조군과 약제투여군의 성적을 student t-test를 이용하여 유의차를 검정하였다.

III. 성적

1. 임신기간 중 모체의 체중변화

임신기간 중 모체의 체중을 3일 간격으로 측정한 결과 Fig. 1에서 보는 바와 같이 메체대조군과 약제투여군(25 g/kg/day)간의 임신모체 체중변화에는 별다른 큰 차이를 보이지 않았다. 다만, 황금을 투여했던 시기인 임신 7일째부터 17일까지의 체중이 메체대조군에 비해 다소 떨어지는 경향을 보였는데, 제왕절개군의 약제투여군(25 g/kg/day)에서 임신 15일째의 체중이 메체대조군에 비해 다소 떨어지는 경향을 보였으나, 임신 말기의 체중은 메체대조군과 비교해서 유의차가 없는 것으로 나타났다.

2. 임신모체의 제왕절개 성적

제왕절개수술을 실시하여 사망태자수, 재흡수율, 평균태자수, 성별, 평균항체수 및 평균무게 등을 조사한 결과, Table 2에서 보는 바와 같이 태자의 무게는 암수 모두 메체대조군보다 약제투여군(25 g/kg/day)이 적게 나타났다 ($p < 0.01$). 태자의 재흡수율, 평균태자수 및 평균항체수는 메체대조군과 약제투여군간에 유의하게 차이가 나지는 않았으며, 사망태자는 관찰되지 않았다.

3. 요누골의 발생과 자연소멸 확인

제왕절개시 획득된 태자의 골격표본을 관찰한 결과, 태자에서의 요누골은 Fig. 2에서 보는 바와 같이 메체대조군에서는 요누골의 발생이 없었으나, 약

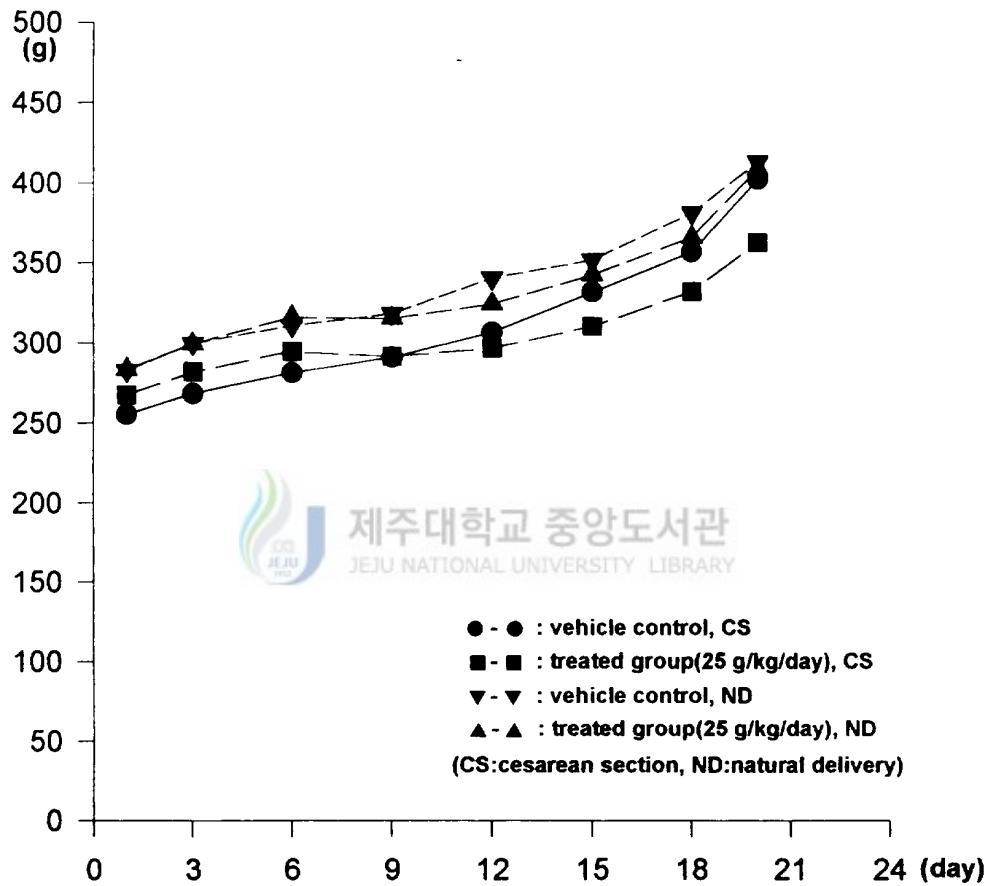


Fig. 1. Mean body weight changes during pregnancy of dams treated orally with *Scutellariae radix*

Table 2. Effect of *Scutellariae radix* on development(F1) in reproduction

Parameters		vehicle control	treated group (25 g/kg/day)
Total dead fetuses		0	0
Total No. of resorption sites(%)		0.03	0.02
Mean No. of fetuses		15.0 ± 1.9	13.0 ± 4.2
Sex(%)	male	7.5(50)	5(38.46)
	female	7.5(50)	8(61.54)
Mean No. of corpora lutea	left	8.75	10.25
	right	9.25	13.00
Mean body weight of fetuses(g)	male	5.45 ± 0.29	4.91 ± 0.18**
	female	5.11 ± 0.05	4.52 ± 0.13**

** : Significantly different from vehicle control value at $p < 0.01$

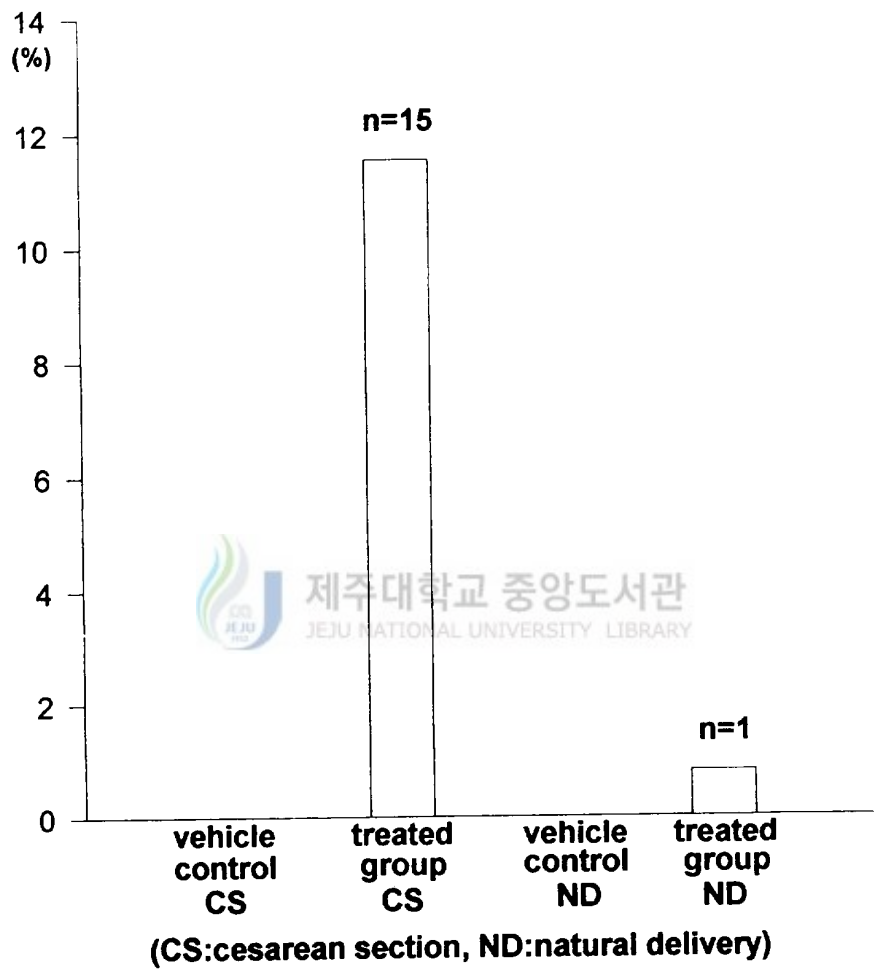


Fig. 2. The incidence of fetal lumbar rib of dams treated orally with *Scutellariae radix*

제투여군에서는 11.54%의 발생율을 보였다(Fig. 3, 4). 또한, 생후 50일째 되는 태자를 계복하여 육안적으로 관찰한 결과(Fig. 5, 6), 자연분만 메체대조군의 요늑골은 관찰되지 않았고, 약제투여군(25 g/kg/day)에서는 1마리(0.81%)가 관찰되어 생후 50일 이후에는 요늑골이 거의 소멸됨을 알 수 있었다.

4. 모체 장기의 병리조직학적 관찰

메체대조군을 포함한 모든 실험군의 비장, 간 및 신장에서 특이적인 조직변화는 관찰되지 않았다.

5. 혈액성상의 변화

백혈구수는 자연분만군에 비해 제왕절개군에서 다소 높게 나타났으며, 약제투여군이 메체대조군에 비해 낮게 관찰되었다. 제왕절개군에서 약제투여군의 백혈구수가 메체대조군에 비해 유의하게 떨어지는 것($p < 0.01$)으로 관찰되었으며, 평균적혈구혈색소량이 메체대조군에 비해 약제투여군에서 감소($p < 0.05$)되는 경향을 보였다(Table 3).

혈청검사를 실시한 결과, 제왕절개군에서 메체대조군에 비해 약제투여군의 alkaline phosphatase 농도가 다소 증가하는 경향을 보였으나 유의성은 인정되지 않았으며, 다른 항목에서도 유의차는 인정되지 않았다. 자연분만군에서 약제투여군의 경우 alkaline phosphatase가 메체대조군에 비해 낮게 ($p < 0.01$) 나타났다(Table 4).

Table 3. Effect of *Scutellariae radix* on the hematological values in pregnant rats

Parameters	cesarean section		natural delivery	
	vehicle control	treated group (25g/kg/day)	vehicle control	treated group (25 g/kg/day)
WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	12.60 ± 2.02	9.53** ± 1.40	6.34 ± 2.40	5.04 ± 2.25
RBC ($\times 10^6/\mu\text{l}$)	6.64 ± 0.72	6.33 ± 0.60	7.03 ± 0.66	7.29 ± 0.41
HGB (g/ μl)	13.49 ± 1.45	12.25 ± 1.29	13.38 ± 1.37	14.13 ± 0.91
HCT (%)	45.76 ± 5.63	43.35 ± 1.75	38.44 ± 3.77	40.29 ± 1.16
MCV (fl)	68.88 ± 2.65	68.88 ± 6.01	54.12 ± 1.77	55.39 ± 2.02
MCH (pg)	20.34 ± 0.79	19.33* ± 1.14	19.00 ± 0.70	19.40 ± 0.99
MCHC (g/dl)	29.56 ± 1.62	28.30 ± 3.42	34.72 ± 1.19	35.06 ± 1.84

* : Significantly different from vehicle control value at $p < 0.05$

** : Significantly different from vehicle control value at $p < 0.01$

WBC;white blood cell, RBC;red blood cell, HGB;hemoglobin, HCT;hematocrit, MCV;mean corpuscular volume, MCH;mean corpuscular hemoglobin, MCHC; mean corpuscular hemoglobin concentration

Table 4. Effect of *Scutellariae radix* on the serum biochemical values in pregnant rats

Parameters	cesarean section		natural delivery	
	vehicle control	treated group (25 g/kg/day)	vehicle control	treated group (25 g/kg/day)
AST(IU/l) ¹⁾	145.3 ±43.2	148.2 ±70.8	125.0 ±31.1	134.5 ±34.0
ALT(IU/l) ²⁾	63.6±17.0	64.6±6.2	57.2±12.9	54.8±11.6
ALP(IU/l) ³⁾	101.6 ±34.2	148.4 ±80.7	288.8 ±102.1	168.0 ±63.0**
BUN(mg/dl) ⁴⁾	15.6±1.0	16.8±4.0	18.4±4.1	22.3±13.3
CRN(mg/dl) ⁵⁾	0.7±0.1	0.7±0.2	0.7±0.1	0.7±0.1
GLU(mg/dl) ⁶⁾	92.4 ±32.7	110.8 ±62.4	127.8 ±18.8	138.5 ±19.5
TCHO(mg/dl) ⁷⁾	153.1±62.5	127.2±49.9	90.1±19.2	83.3±21.1
TP(g/dl) ⁸⁾	8.9±2.0	7.8±1.6	8.0±0.8	7.8±0.8
Albumin(g/dl) ⁹⁾	2.1±0.4	2.4±0.5	4.0±0.5	3.9±0.6
TBIL(mg/dl) ¹⁰⁾	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5
TG(mg/dl) ¹¹⁾	1042.4 ±493.3	710.6 ±579.8	179.1 ±185.8	87.9 ±68.7
CPK(IU/l) ¹²⁾	292.7 ±111.3	283.0 ±128.9	155.0 ±55.6	192.0 ±71.5
Calcium(mmol/l) ¹³⁾	10.6±0.9	10.8±1.6	11.1±0.5	11.2±0.8

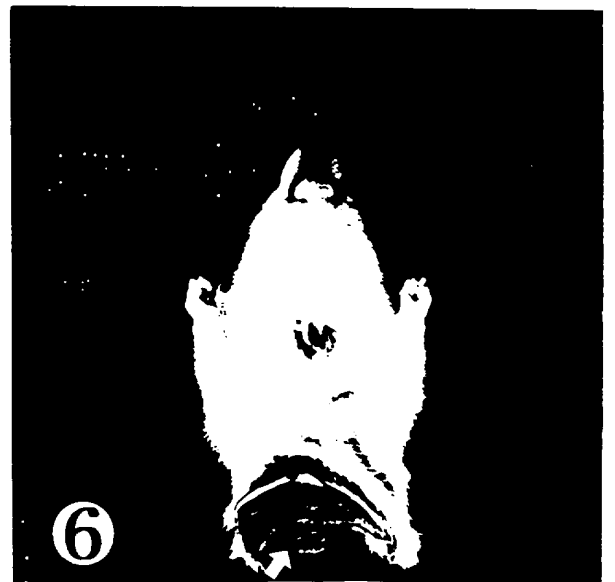
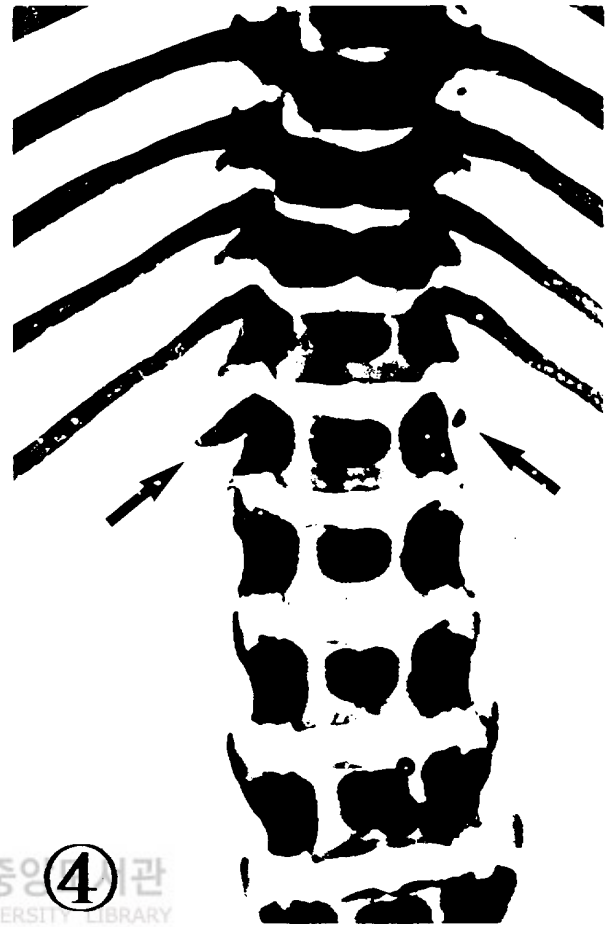
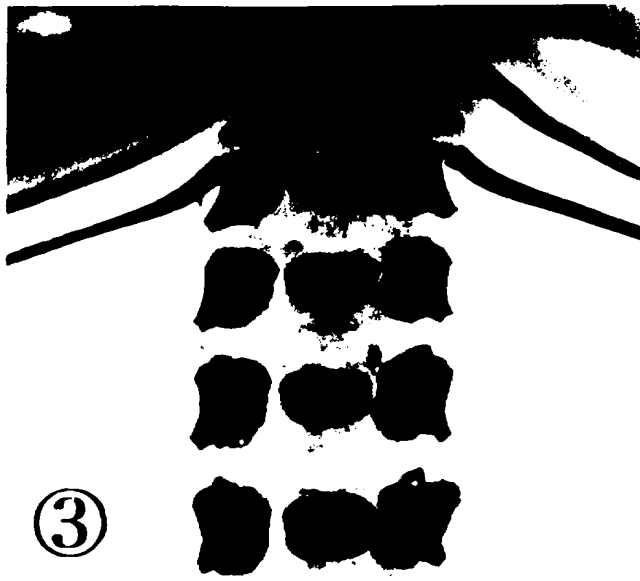
** : Significantly different from vehicle control value at p<0.01

1, 2, 3)IFCC 4)Talke-Schubert 5)Jaffe Kinetic 6)Hexokinase 7)Enzymetic
8)Biuret 9)BCG 10)Azobilirubin 11)GPO 12)modified szasz 13)arsenazo III

AST;aspartate aminotransferase, ALT;alanine aminotransferase, ALP;alkaline phosphatase, BUN;blood urea nitrogen, CRN;creatinine, GLU;glucose, TCHO; total cholesterol, TP;total protein, TBIL;total bilirubin, TG;total glyceride, CPK;creatine phosphokinase

Legends for Figures

- Fig. 3.** Stereomicroscopical observations of normal ribs stained with alcian blue and alizarin red S in the fetus (vehicle control)
- Fig. 4.** Stereomicroscopical observations of lumbar rib(arrow) stained with alcian blue and alizarin red S in the fetus obtained by cesarean section of dams orally treated with *Scutellariae radix*(25 g/kg/day)
- Fig. 5.** Vanishment of lumbar rib(the most case) of the post-natal 50 days fetus of dams treated orally with *Scutellariae radix*(25 g/kg/day) from day 7 to day 17 of gestation
- Fig. 6.** Remaining of lumbar rib(only one animal) of the post-natal 50 days fetus of dams treated orally with *Scutellariae radix*(25 g/kg/day) from day 7 to day 17 of gestation



중영대학교
UNIVERSITY LIBRARY

IV. 고찰

예로부터 민간요법으로 이용되어왔던 한약제는 그 성분 분석과 약리학적 작용기전이 아직 확실하게 밝혀지지 않고 있는 실정에서도 많은 환자들의 치료와 건강유지를 목적으로 여전히 널리 사용되어지고 있다. 그 중에 황금(*Scutellariae radix*)역시 질병치료를 목적으로 다양하게 사용되어지고 있는 한약제이지만, 기형유발물질이라 간주되는 다른 약물들과 마찬가지로 요늑골을 발생시키는 원인이 되기도 한다(Kim 등 1993).

본 연구에서는 황금을 투여한 랫트에서 요늑골의 발생을 확인하고 자연분만 후 시간이 지남에 따라 이 요늑골이 계속 성장하는지 아니면, 자연소멸하는지의 여부를 관찰하여 황금투여에 의해 유발되는 요늑골이 기형유발물질에 의한 기형인지 임신기간 중 태자에 영향을 미쳐 나타나는 일시적인 형태적 이상인지를 확인하고자 본 실험을 수행하였다.

황금에 의한 모체독성의 여부를 확인하기 위한 실험으로 임신기간 중 모체의 체중변화는 황금투여군(25 g/kg/day)과 대조군간에 별다른 유의한 차이를 보이지는 않았으며, 약물투여기간 중 임신 12일제와 15일제의 체중의 증가억제가 나타났지만 임신말기의 체중에서 대조군과 비교해 유의성이 인정되지 않는 것으로 볼 때 약물의 독성에 의한 증가억제라기 보다 약물투여로 인한 스트레스에 기인한 것으로 생각된다.

Khera(1985)의 보고에 의하면 약제에 의한 모체독성의 변화는 모체체중의 감소, 약리학적 및 독성학적 이상행동, 유산 및 사망 등으로 확인할 수 있다고

하였다. 본 실험에서 체중의 감소, 이상행동, 유산 및 사망 등의 현상이 관찰되지 않은 것으로 미루어 보아 황금은 모체독성을 일으키는 약제가 아닌 것으로 추정된다.

임신 20일째 제왕절개를 실시하여 분만된 태자를 관찰한 결과 사망태자는 모든 군에서 관찰되지 않았으며, 평균재흡수율 및 평균황체수에서도 메체대조군과 약제투여군간에 유의성이 인정되지 않았다. 이는 체중의 변화에서와 같이 모체에 독성영향을 주지 않은 것으로 생각된다.

한편 황금투여군(25 g/kg/day)의 태자의 무게가 메체대조군에 비해 유의한($p < 0.01$) 감소를 나타내었다. Beudoin(1974)의 보고에 의하면 태자독성을 일으키는 sodium arsenate를 투여한 결과 메체대조군에 비하여 유의한($p < 0.01$) 태자체중감소를 나타내었다고 하였다. 이와같은 맥락에서 보면 황금은 모체에는 독성영향을 미치지 않으나 태자에는 독성영향을 미치는 것으로 추측된다.

제왕절개군의 메체대조군에서는 태자에서 요늑골이 관찰되지 않았으나, 황금투여군(25 g/kg/day)에서는 11.54%의 태자에서 요늑골이 관찰되었다. 이는 Kim 등(1993)의 보고에서와 같이 황금의 투여에 의해 요늑골의 출현은 재현성이 인정되었다. 한편 자연분만군에서 메체대조군 태자에서 요늑골이 관찰되지 않았으나 약제투여군(25 g/kg/day)에서는 1마리(0.81%)에서 요늑골이 관찰되었다. 이는 제왕절개군의 약제투여군에서 나타난 11.54%가 자연분만되어 성숙하면 요늑골이 사라진다는 것을 의미한다.

약물에 의한 요늑골의 출현에 있어서 그 약물의 안전성 평가에 대하여 여러

학자들이 서로 상반된 주장을 하고 있다. Hudak과 Ungvary(1978)는 기형효과와는 무관한 세가지 약물 즉, benzene, toluene, xylene을 각각 랫트에 흡입시켰을 경우, 골격이상(extra ribs과 fused sternebrae)을 제외하고는 기형발생을 일으키지는 않았지만 태아독성효과(embryotoxic effects)를 가진다고 주장하였다. Palmer(1968, 1972)는 랫트, 마우스 및 토끼에서 나타나는 여러 형태적 변화를 정상과 비교하여 변이(variations), 부기형(minor anomalies) 그리고, 주기형(major malformations)의 세가지로서 구분하였는데, 요늑골은 변이에 속한다고 주장하였다. Kimmel과 Wilson(1973)은 임신랫트에 actinomycin D와 sodium salicylate를 투여한 결과 태아에서 요늑골이 약물용량에 비례하여 발생하고 이것은 약물의 기형원성 잠재력(teratogenicity potency)의 지표로 간주될 수 있다고 주장하였다. Yasuda와 Maeda(1972)는 임신랫트에 기형유발물질(phenoxyalkanoic acid 등)을 투여한 결과 태아에서 요늑골이 약물용량에 비례하여 발생하고 이것은 약물의 기형원성 잠재력의 지표라고 간주할 수 있다고 주장하였다. 한편 Wickramaratne 등(1986)은 aspirin을 임신랫트에 투여하여 관찰된 태아의 요늑골이 생후 60일째 소멸됨으로서 이 현상이 기형원성과는 다른 일과성 형태이상이라고 주장하였다.

여러 학자들의 보고와 본 연구에서의 결과를 비교하여 볼 때, 황금의 투여에 의해 태생기에 발생된 요늑골은 시간이 지남에 따라 자연소멸되는 것으로서 임신기간 중에 투여되는 황금이 태자에 영향을 주는 태자변이의 하나로서 태아에서 요늑골이 발생하는 것으로 사료된다. 따라서, 황금투여에 의해 발생하는 요늑골은 잠재적 기형원성(potential teratogenicity)의 지표라기 보다

다 테자독성에 의한 일과성 변이(transient variations)라고 생각된다.

황금을 투여한 모체 장기를 병리조직학적으로 관찰한 결과, 모든 군의 비장, 간 및 신장에서 특이할 만한 조직변화가 관찰되지 않았다. 이상의 병리조직학적 소견으로 볼 때, 황금이 직접적으로 장기에 병리조직학적 변화는 일으키지는 않는 것으로 사료된다.

제왕절개군의 혈액학적 소견에서 백혈구수는 매체대조군에 비해 약제투여군에서 유의한($p < 0.01$) 감소를 나타내었으나, 田嶋 등(1989)의 보고에 의하면 정상랫트의 백혈구수 범위는 $6.7 \sim 14.5(x10^3/\mu l)$ 로 보고된 바 있어 모두 정상 범위내에 속하는 것으로 황금에 의한 독성영향이라고 판단하기는 어렵다. 또한, 평균적혈구혈색소량(MCH)에서도 매체대조군에 비해 약제투여군에서 유의한($p < 0.05$) 감소를 나타내었으나, 韓 등(1994)에 의하면 평균적혈구혈색소량보다 평균적혈구혈색소농도(MCHC)가 진단적 가치가 있다고 하였다. 본 연구에서 평균적혈구혈색소농도에서는 매체대조군과 차이를 나타내지 않아 평균적혈구혈색소량의 감소는 개체차이에 따른 소견이라 판단된다. 자연분만군에서는 매체대조군과 약제투여군간에 유의성이 인정되지 않았다. 이와 같이 황금의 용량 상관성이 인정되지 않는 것으로 보아 약제에 의한 혈액학적인 영향은 없는 것으로 사료된다.

혈청생화학 검사에서 alkaline phosphatase(ALP)는 제왕절개군에서 대조군에 비해 약제투여군에서 유의성은 인정되지 않았으나 증가경향을 나타내었으며, 자연분만군에서는 매체대조군에 비해 약제투여군에서 유의한($p < 0.01$) 감소를 나타낸 것이 특이하다고 하겠다. ALP 활성의 증가는 골, 또는 골아세

포의 성장이 현저할 때 나타나는 것으로 보고된 바 있다(韓 등 1994). 본 연구에서 ALP의 증가가 요늑골의 출현이 관찰된 제왕절개군의 약제투여군에서 증가경향이 관찰되고, 자연소실된 자연분만군의 약제투여군에서 그 함량이 유의한 감소를 나타낸 것으로 보아 요늑골의 출현 및 소실은 혈청 ALP의 변화와 상관관계가 있는 것은 아닌지 주목되나 이에 대한 좀더 많은 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다. 그밖에는 약제의 용량 상관성이 인정되지 않았다.

이상의 결과를 종합고찰하여 볼 때, 황금의 투여에 의해 모체의 체중, 평균 황체수 및 평균태자수 등에서 변화를 나타내지 않는 것으로 보아 모체에는 독성학적 영향을 주지 않았으나, 제왕절개군에서 태자체중의 감소 및 요늑골의 출현으로 보아 태자독성은 나타낸 것으로 생각된다. 또한 출현된 요늑골이 성장함에 따라 사라지는 것으로 보아 황금에 의한 요늑골의 출현은 일과성 태자독성에 의해 나타나는 현상이라 사료된다.



VI. 참고문헌

- Abe, K., O. Inoue and E. Yumioka. 1990. Biliary excretion of metabolites of baicalin and baicalein in rats. *Chem. Pharm. Bull. Tokyo*, 38: 209-211.
- Bargellini, G. 1919. 1, 2, 3-trihydroxyflavone, contribution to the knowledge of the constitution of scutellarin. *Gazz. Chim.*, 49: 919-929.
- Baylor, N. W., T. Fu, Y. D. Yan and F. W. Ruscetti. 1992. Inhibition of human T cell leukemia virus by the plant flavonoid baicalin(7-glucuronic acid, 5,6-dihydroxyflavone). *J. Infect. Dis.*, 165: 433-437.
- Beaudoin A. R. 1974. Teratogenicity of sodium arsenate in rats. *Teratology*, 10: 153-158.
- Bensky, D. 1986. Chinese herbal medicine. Eastland Press, Seattle, pp. 107-109.
- Boorman, G. A., S. L. Eustis, R. E. Michael, A. M. Charles, Jr. and F. M. William. 1990. Pathology of the Fischer Rat-Reference and Atlas. Academic Press, Inc., pp. 78-81, 371-372.
- Butenko, I. G., S. V. Gladchenko and S. V. Galushko. 1993. Anti-inflammatory properties and inhibition of leukotriene C4 biosynthesis *in vitro* by flavonoid baicalein from *Scutellaria baicalensis georgy* roots. *Agents Actions* 39 Spec NO : C49-C51.
- Daston, G. P., M. T. Ebron, B. Carver and J. G. Stefanadis. 1987. In vitro teratogenicity of ethylenethiourea in the rat. *Teratology*, 35: 239-245.

VI. 참고문헌

- Abe, K., O. Inoue and E. Yumioka. 1990. Biliary excretion of metabolites of baicalin and baicalein in rats. *Chem. Pharm. Bull. Tokyo*, 38: 209-211.
- Bargellini, G. 1919. 1, 2, 3-trihydroxyflavone, contribution to the knowledge of the constitution of scutellarin. *Gazz. Chim.*, 49: 919-929.
- Baylor, N. W., T. Fu, Y. D. Yan and F. W. Ruscetti. 1992. Inhibition of human T cell leukemia virus by the plant flavonoid baicalin(7-glucuronic acid, 5,6-dihydroxyflavone). *J. Infect. Dis.*, 165: 433-437.
- Beaudoin A. R. 1974. Teratogenicity of sodium arsenate in rats. *Teratology*, 10: 153-158.
- Bensky, D. 1986. Chinese herbal medicine. Eastland Press, Seattle, pp. 107-109.
- Boorman, G. A., S. L. Eustis, R. E. Michael, A. M. Charles, Jr. and F. M. William. 1990. Pathology of the Fischer Rat-Reference and Atlas. Academic Press, Inc., pp. 78-81, 371-372.
- Butenko, I. G., S. V. Gladchenko and S. V. Galushko. 1993. Anti-inflammatory properties and inhibition of leukotriene C4 biosynthesis *in vitro* by flavonoid baicalein from *Scutellaria baicalensis georgy* roots. Agents Actions 39 Spec NO : C49-C51.
- Daston, G. P., M. T. Ebron, B. Carver and J. G. Stefanadis. 1987. In vitro teratogenicity of ethylenethiourea in the rat. *Teratology*, 35: 239-245.

Franzblau, S. G. and C. Cross. 1986. Comparative *in vitro* antimicrobial activity of Chinese medicinal herbs. *J. Ethnopharmacol.*, 15: 279-288.

韓弘稟, 李政吉, 李昌雨 : 1994, *계정수의임상병리*. 기전연구소, 서울, pp. 135-137, 315-316.

Hsu, H. Y. 1954. Chinese drugs Hang-Lien(*Coptis teeta*), Huang-Chin(*Scutellaria baicalensis*), and Ko-Kun(*Pueraria thunbergiana*). IV. Antibacterial activity of wogonin from *Scutellaria baicalensis*, *J. Taiwan Pharm. Assoc.*, 6: 7-10.

Huang, L., W. Ye, B. Cai, D. Li, J. Liu and M. Liu. 1990. [A preliminary study on the pharmacology of the compound prescription huangqin tang and its component drugs]. *Chung. Kuo. Chung. Yao. Tsa. Chin.*, 15: 115-7, 128.

Hudak, A. and G. Ungvary. 1978, Embryotoxic effects of benzene and its methyl derivatives: Toluene, Xylene. *Toxicology*, 11: 55-63.

Inouye M. 1976. Differential staining of cartilage and bone in fetal mouse skeleton by alcian blue and alizarin red S. *Cong. Anom.*, 16: 171-173.

Khera, K. S. 1973. Ethylenethiourea teratogenicity study in rats and rabbits. *Teratology*, 7: 243-252.

Khera, K. S. 1985. Maternal Toxicity: A possible etiological factor in embryo-fetal deaths and fetal malformations of rodent-rabbit species. *Teratology*, 31: 129-153.

Kim S. H., Y. H. Kim, S. S. Han and J. K. Roh. 1993. Teratogenicity study of *Scutellariae Radix* in rats. *Repro. Toxicol.*, 7: 73-79.

Kimmel, C. A., J. G. Wilson and H. J. Schumacher. 1971b. Studies on metabolism and identification of the causative agent in aspirin teratogenesis in rats. *Teratology*, 4: 15-24.

Kimmel C. A. and J. G. Wilson. 1973. Skeletal deviations in rats: malformations or variations? *Teratology*, 8: 309-315.

Kimura, Y., M. Kubo, T. Tani, S. Arichi and H. Okuda. 1981. Studies on *Scutellariae Radix*. IV. Effects on lipid peroxidation in rat liver. *Chem. Pharm. Bull. Tokyo*, 29: 2610-2617.

Kimura, Y., M. Kubo, T. Tani, S. Arichi and H. Okuda. 1981. Studies on *Scutellariae Radix*. IV. Effects on lipid peroxidation in rat liver. *Chem. Pharm. Bull. Tokyo*, 29: 2610-2617.

Kimura, Y., M. Kubo, K. Kusaka, T. Tani, M. Higashino, S. Arichi and H. Okuda. 1982. Studies on *Scutellariae radix*. V. Effects on ethanol-induced hyperlipemia and lipolysis in isolated fat cells. *Chem. Pharm. Bull. Tokyo*, 30: 219-222.

Kimura, Y., H. Okuda, T. Tani and S. Arichi. 1982. Studies on *Scutellariae radix*. VI. Effects of flavanone compounds on lipid peroxidation in rat liver. *Chem. Pharm. Bull. Tokyo*, 30: 1792-1795.

Kimura, Y., H. Okuda, Z. Taira, N. Shoji, T. Takemoto and S. Arichi. 1984. Studies on *Scutellariae radix*. IX. New component inhibiting lipid peroxidation in rat liver. *Planta Med.*, 50: 290-295.

Kimura, Y., H. Okuda and S. Arichi. 1985. Studies on *Scutellariae Radix*. XIII. Effects of various flavonoids on arachidonate metabolism on leukocytes. *Planta Med.*, 51: 132-136.

- Konoshima, T., M. Kokumai, M. Kozuka, M. Iinuma, M. Mizuno, T. Tanaka, H. Tokuda, H. Nishino and A. Iwashima. 1992. Studies on inhibitors of skin tumor promotion. XI. Inhibitory effects of flavonoids from *Scutellaria baicalensis* on Epstein-Barr virus activation and their anti-tumor-promoting activities. *Chem. Phar. Bull. Tokyo*, 40: 531-533.
- Kubo, M., Y. Kimura, T. Odani, T. Tani and K. Namba. 1981. Studies on *Scutellariae radix*. Part II: The antibacterial substance. *Planta Med.*, 43: 194-201.
- Kubo, M., H. Matsuda, M. Tanaka, Y. Kimura, H. Okuda, M. Higashino, T. Tani, K. Namba and S. Arichi. 1984. Studies on *Scutellariae radix*. VII. Anti-arthritic and anti-inflammatory actions of methanolic extract and flavonoid components from *Scutellariae radix*. *Chem. Pharm. Bull. Tokyo*, 32: 2724-2729.
- Kubo, M. and H. Matsuda. 1984. Anti-arthritic and anti-inflammatory actions of methanolic extract and flavonoid components from *Scutellaria Radix*, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 32: 2724-2729.
- Kubo, M., H. Matsuda, Y. Kimura, H. Okuda and S. Arichi. 1984. *Scutellaria Radix*. X. Inhibitory effects of various flavonoids histamine release from rat peritoneal mast cells *in vitro*, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 32: 5051-5054.
- Kubo, M., H. Matsuda, T. Tani, S. Arichi, Y. Kimura and H. Okuda. 1985. Studies on *Scutellariae radix*. XII. Antithrombic actions of various flavonoids from *Scutellariae radix*. *Chem. Pharm. Bull. Tokyo*, 33: 2411-2415.
- Lee H. K., Y. K. Kim, Y. H. Kim and J. K. Roh. 1987. Effect of bacterial growth-inhibiting ingredients on the Ames mutagenicity of medicinal herbs. *Mutation Research*, 192: 99-104.

Li, B. Q., T. Fu, Y. D. Yan, N. W. Baylor and H. F. Kung. 1993. Inhibition of HIV infection by baicalin-a flavonoid compound purified from Chinese herbal medicine. *Cell Mol. Biol. Res.*, 39: 119-124.

Nagai, T., H. Yamada and Y. Otsuka. 1989. Inhibition of mouse liver sialidase by the root of *Scutellaria Baicalensis*. *Planta Med.*, 55: 27-29.

Nagai, T., Y. Miyaichi, T. Tomimori, Y. Suzuki and H. Yamada. 1990. Inhibition of influenza virus sialidase and anti-influenza virus activity by plant flavonoids. *Chem. Pharm. Bull. Tokyo*, 38: 1329-1332.

Palmer, A. K. 1968. Spontaneous malformations of the New Zealand White rabbit: the background to safety evaluation tests. *Lab. Anim.*, 2: 195-206.

Palmer, A. K. 1972. Sporadic malformations in laboratory animals and their influence on drug testing. In: *Drugs and Fetal Development*. M. Klingberg, A. Abramovici and J. Chemke, eds. Plenum, New York, pp.45-60.

Razina, T. G., S. N. Udintsev, T. P. Prishchep and K. V. Iaremenko. 1987. [Enhancement of the selectivity of the action of the cytostatics cyclophosphane and 5-fluorouracil by using an extract of the Baikal skullcap in an experiment]. *Vopr. Onkol.*, 33: 80-84.

Razina, T. G., S. N. Udintsev, I. I. Tiutrin, T. G. Borovskaia and K. V. Iaremenko. 1989. [The role of thrombocyte aggregation function in the mechanism of the antimetastatic action of an extract of Baikal skullcap]. *Vopr. Onkol.*, 35: 331-335.

Ryu S. H. 1985. Anti-tumor activity of flavones with special reference to Skullcapflavone II. Ph.D. *Dissertation. Korea Advanced Institute of Science and Technology, Seoul*, 1-122.

생약학 연구회 : 1992, 현대생약학. 학창사, 서울, pp. 418-420.

Sekiya, K. and H. Okuda. 1982. Selective inhibition of platelet lipooxygenase by baicalein, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 105: 1090-1095.

Shepard T. H. 1983. Catalog of teratogenic agents. 4th Edition. Baltimore: The Johns Hopkins University Press.

Shibata, K., S. Iwata and M. Nakamura. 1923. Baicalin, a new Flavone-glucuronic acid compound from the root of *Scutellariae baicalensis*, *Acta. Phytochem.*, 1: 47-63.

田嶋嘉雄 : 1989, 實驗動物の生物學的特性データ. Soft Science, Inc., Tokyo, pp. 98.

Tang, W. and G. Eisenbrand. 1992. *Scutellaria baicalensis* Georgi. Chinese drugs of plant origin, *Springer-Verlag*, pp. 919-929.

Tomimuri, T., Y. Miyaichi, and Y. Imoto. 1984. Studies on the constituents of *Scutellariae* species IV. on the flavonoid constituents of the root of *Scutellaria baicalensis* Georgi, *Yakugaku Zasshi*, 104: 529-534.

Tsao, T. F., M. G. Newman, Y. Y. Kwok and A. K. Horikoshi. 1982. Effect of Chinese and western antimicrobial agents on selected oral bacteria. *J. Dent. Res.*, 61: 1103-1106.

Wickramaratne, G. A. de S., M. E. Killick and H. J. Appleby. 1985. Prenatal and postnatal changes in the incidence of 'extra-ribs' in rat teratology studies. *Teratology*, 32: 36A.

Wickramaratne, G. A. de S., M. E. Killick and H. J. Appleby. 1986. Supernumerary ribs: A transient developmental defect in the rat. The sixth international congress of pesticide chemistry, I.U.P.A.C., 8B-04.

Wolford, S. T., R. A. Schroer, F. X. Gohs, P. P. Gallo, M. Brodeck, H. B. Falk and R. Ruhren. 1986. Reference range data base for serum chemistry and hematology values in laboratory animals. *J. Toxicol. Environ. Health*, 18: 161-168.

Wong, B. Y., B. H. Lau, T. Yamasaki and R. W. Teel. 1993. Inhibition of dexamethasone-induced cytochrome P450-mediated mutagenicity and metabolism of aflatoxin B₁ by Chinese medicinal herbs. *Eur. J. Cancer Prev.*, 2: 351-356.

Wong, B. Y., B. H. Lau, T. Yamasaki and R. W. Teel. 1993. Modulation of cytochrome P-450IA1-mediated mutagenicity, DNA binding and metabolism of benzo[a]pyrene by Chinese medicinal herbs. *Cancer Lett.*, 68: 75-82.

Yasuda M. and H. Maeda. 1972. Significance of the lumbar rib as an indicator in teratogenicity tests. *Teratology*, 6: 124-125.

Yasuda Y, T. Kihara and H. Nishimura. 1974. Embryotoxic effects of feeding bracken fern (*Pteridium aquilinum*) to pregnant mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 28: 264-268.



감 사 의 글

학문이나 인격에서 부족함이 많았던 저를 언제나 넓은 마음으로 이해해 주신 은사 양기천 교수님께 감사를 드리며, 실험에서 논문작성까지 모든 일들을 정성껏 돌보아 주신 김성훈 교수님께도 진심으로 감사를 드립니다. 아울러, 보잘것 없는 초석을 훌륭하게 다듬어주기 위해 시간과 노력을 아끼지 않으신 김희석 교수님과 신태균 교수님께도 늦게나마 감사의 글귀로 대신합니다.

홀로서는 나무는 없듯이, 푸른 대지가 되어준 우리 제주대학교 수의학과의 모든 이들과 언제나 열심히 일하는 대학원의 훌륭한 동료들에게 깊은 감사를 드리며, 부족함이 많았던 철부지를 말없이 격려해주고 같이 힘들어 해주었던 사랑하는 가족들과 현희 씨에게도 작지만 이 논문을 바치면서 감사의 마음을 전합니다.

