

# 清肝散이 흰쥐의 알코올 代謝 酵素 活性도에 미치는 影響

東國大學校 韓醫科大學 內科學敎室 東國醫療院 藥劑科  
金鍾吳 · 鄭智天 · 申億燮

## I. 緒論

술은 陽에 屬하고 그 氣는 熱하고 質은 濕하며, 性은 慄悍하다고 하여<sup>1-5)</sup>, 大部分의 醫家들은<sup>1,2,6,7)</sup> 大熱 有毒한 것으로 認知하였다.

少飲하면 行氣和血, 通血脈, 善行藥勢, 厚腸胃, 潤皮膚하는 效力이 있으며, 過飲할 경우 氣形을 傷하게 하고 性을 亂하게 하여 諸病을 生하게 하며, 또한 生痰益火로 耗氣損精하여 濕熱諸病과 暴疾暴死에 이른다고 하였다.<sup>7,8,9)</sup>

酒傷은 過飲으로 因해 發生된 疾患으로 內經 以來로 病因의 特徵과 病理變化에 따라 酒疸 酒癖 酒癰 酒積 酒厥 酒瘕 酒泄 등 多樣하게 言及되어 왔으며<sup>10,11)</sup>, 大部分 濕熱 停留로 因한 內傷<sup>3,4,10,12)</sup>으로 說明되고 있으며, 巢<sup>2)</sup> 등은 脾·胃<sup>8,13,14)</sup> 및 肝·膽<sup>2,15)</sup>의 損傷과 密接한 關聯이 있다고 하였다.

治療에 대해서는 李東垣<sup>16)</sup>이 上下分消其濕法을 創案하였고, 또한 많은 醫家들이<sup>7,9,13-15)</sup> 清熱除濕利水의 治法을 使用하였다.

清肝散은 酒傷으로 因한 肝 및 脾胃의 機能을 恢復시키기 爲하여 茵陳과 葛根 등 酒傷에 多用되는 藥物들로 構成된 處方으로 臨床에서 많이 活用되고 있는데, alcohol性 肝障礙 患者에 常用하여 優秀한 治療效果를 얻었다는 報告가 있다<sup>17)</sup>.

이에 著者들은 清肝散의 알코올 中毒에 의한 肝損傷에 恢復效果가 있는지를 檢討하고자 하였다. 以前 研究에서 著者들은 흰쥐에 清肝

散을 前處置한 後 急性 ethanol 毒性을 誘發하여 過酸化脂質, glutathione, 血清 ALT 와 AST, 그리고  $\gamma$ -GTP의 變化를 觀察하여 清肝散이 알코올성 肝損傷의 恢復에 일정한 效果가 있음을 밝힌 바 있다.<sup>18)</sup> 따라서 本 研究에서는 清肝散이 알코올 代謝에 미치는 影響을 直接的으로 알아보기 爲하여 同一한 實驗材料과 方法으로 alcohol 代謝에 關與하는 酵素인 alcohol dehydrogenase 와 aldehyde dehydrogenase, 그리고 血中 ethanol 濃度 등의 變化를 測定하여 有意性 있는 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

## II · 實驗材料 및 方法

### 1. 材料

#### 1) 藥材

本 實驗에 使用한 藥材는 東國大學校 附屬 韓方病院에서 購入한 後 精選하여 使用하였으며, 清肝散의 1 貼 分量은 다음과 같다.

#### 清肝散

茵陳	<i>Artemisiae Capillaris Herba</i>	4 g
葛根	<i>Puerariae Radix</i>	4 g
澤瀉	<i>Alismatis Rhizoma</i>	2 g
白朮	<i>Atractylodis Macrocephalae Rhizoma</i>	2 g
乾薑	<i>Zingiberis Rhizoma</i>	1 g
總量		13 g

## 2) 動物

東國大學校 韓醫科大學 動物飼에서 一定한 溫度와 濕도가 維持되는 條件으로 飼育한 體重  $250 \pm 20g$ , 生後  $10 \pm 2$ 週齡의 雄性 Sprague-Dawley系 흰쥐를 使用하였다.

## 3) 試藥 및 機器

Bovine serum albumin(BSA), nicotineamide adenine dinucleotide(NAD), sodium chloride, sodium hydroxide, thiobarbituric acid sodium salt, tris base는 Sigma社로부터, nicotineamide adenine dinucleotide phosphate reduced form(NADPH)은 Kohjin社, 5, 5'-dithiobis(2-nitrobenzoic acid), trichloroacetic acid는 Nakarai社로부터, potassium phosphate mono and dibasic은 Wako pure Chemical는 Fluka社로부터, malondialdehyde(MDA)는 Aldrich社로부터 購入한 製品을 使用하였고, 그 외 本 實驗에 使用한 기타 모든 試藥은 特級品을 購入하여 使用하였다.

## 2. 方法

### 1) 抽出物의 調製

淸肝散 10貼 分量인  $130g$ 을 round bottom flask에 蒸溜水  $1,000ml$ 와 함께 넣은 다음 冷却器를 附着해서 120분간 加熱하여 얻은  $500ml$  程度의 煎湯液을  $4^{\circ}C$ ,  $5,000r.p.m.$ 으로 20분간 遠心分離하여 粒子を 除去한 後 rotary vacuum evaporator를 使用해서 減壓 濃縮시켜 엑기스 粉末  $19.2g$ 을 얻은 後 本實驗에 必要한 濃度로 稀釋하여 使用하였다.

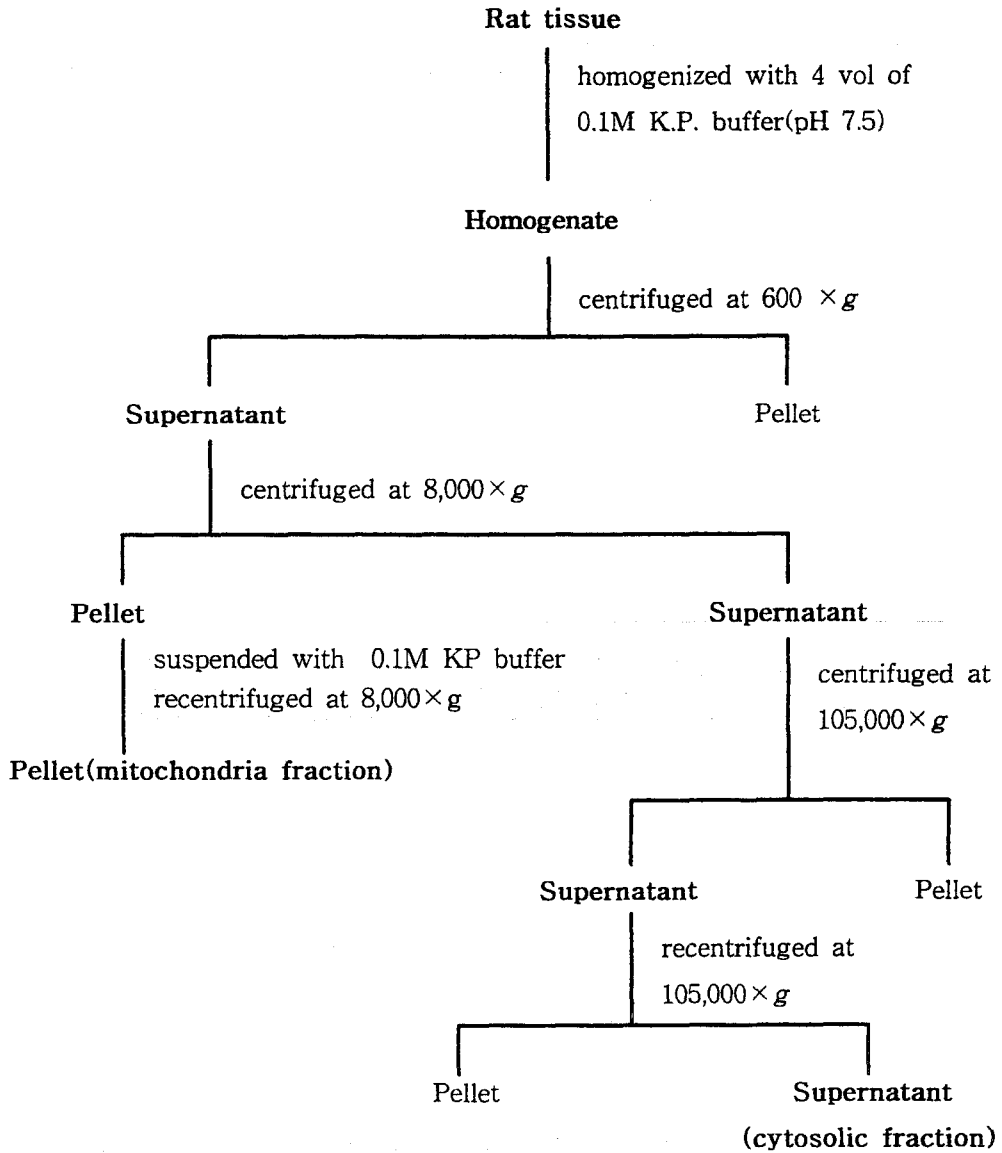
### 2) 急性 ethanol 毒性 誘發 및 試料 投與

一般的으로 일어날 수 있는 生體 內的인 藥物的 代謝 過程 등 間接的인 影響을 줄 수 있는 因子들의 作用을 最大한 排除하기 위하여 16時間 以上 絶食시킨 同一한 條件의 實驗動物에 Petterson 등<sup>19)</sup>의 方法을 若干 變更하여 急性 毒性 모델을 만들었다. 急性 ethanol 毒

性은 absolute ethanol  $4g/kg$ 을 屠殺 6時間 前에 經口 投與하여 誘發하였다. 實驗動物은 對照群, ethanol 投與 毒性 誘發群 및 淸肝散 前處置後 ethanol 投與 毒性 誘發群 등의 세 그룹으로 分類하였으며, 한 그룹당 個體數를 5마리 以上으로 하였다. 淸肝散 抽出物의 投與은  $200mg/kg$ 을 7일간 腹腔注射하였으며 對照群은 同量의 生理食鹽水를 投與하였다.

### 3) 酵素源의 調製

動物을 ether로 麻醉시킨 다음 腹部 正中線을 따라 開腹한 後, 腹部大動脈으로부터 血液을 採取하고 0.9% 生理食鹽水로 貫流시킨 肝臟을 摘出하였다. 肝組織은 生理食鹽水에 깨끗이 씻은 다음 濾紙로 가볍게 壓迫하여 異物質 또는 生理食鹽水를 除去하였다. 肝組織  $1g$ 當 4倍量의 0.1M potassium phosphate buffer (pH 7.5, 以下 K.P. buffer로 略함)를 加하여 氷冷下에서 glass teflon homogenizer로 磨碎하였다. 이 磨碎 均質液을  $600 \times g$ 에서 10분간 遠心分離하여 核 및 未磨碎部分을 除去한 上澄液을 얻고 이것을 다시  $10,000 \times g$ 에서 20분간 遠心分離하여 mitochondrial fraction을 얻었다. 한편 mitochondrial fraction을 除去시킨 上澄液을  $105,000 \times g$ 에서 1時間 동안 超遠心分離하여 cytosolic fraction을 分離하였다. Cytosolic fraction은 alcohol dehydrogenase 活性 測定의 酵素源으로 使用하였으며 mitochondrial fraction은 0.1M K.P. buffer에 懸濁시킨 다음 再遠心分離하였다. 이때 얻은 mitochondria 分割을 aldehyde dehydrogenase 活性 測定의 酵素源으로 使用하였다. 實驗動物로부터 採取한 血液은 血中 ethanol 含量 測定에 일부 利用하였으며, 以上の 모든 操作은  $0-4^{\circ}C$ 에서 하였다 (Scheme I).



Scheme 1. Preparation of enzyme source

#### 4) 酵素 活性의 測定

##### ① Alcohol dehydrogenase 活性 測定

Alcohol dehydrogenase 活性 測定은 Bergmeyer 등<sup>20)</sup>의 方法에 의해 實施하였다. 反應液의 造成은 70mM glycine/NaOH buffer 중에 基質로써 10mM ethanol, 助酵素로 0.67mM NAD 및 酵素液 0.1ml가 含有되도록 하여 最終反應液을 4ml가 되도록 하였다. 이 反應液을 25°C에서 5분간 反應시킨 후 反應液을 氷水중에 급속히 넣어서 反應을 終了시켰으며 이 때 生成되는 NADH를 波長 340nm에서 吸光度의 變化를 읽고 酵素活性을 算定하였다. 酵素의 活性度는 1분당 1mg의 蛋白質이 生成시킨 NADH의 量을 nmole로 나타내었다.

##### ② Aldehyde dehydrogenase 活性 測定

Aldehyde dehydrogenase 活性 測定은 Koivula 등<sup>21)</sup>의 方法에 準해 행하였다. 反應液의 造成은 alcohol dehydrogenase 活性을 抑制하기 위하여 16.7mM pyrazole의 존재하에 基質인 propionaldehyde 60mM과 助酵素인 13.3mM NAD 및 酵素液 0.1ml를 70mM sodium pyrophosphate buffer 中에서 5분간 37°C로 反應시킨 후 氷冷水中에서 急速히 處理하여 反應을 終了시키고 이때 生成되는 NADH를 340nm에서 測定하였다. 酵素의 活性度는 1분당 1mg의 蛋白質이 生成시킨 NADH의 量을 nmole로 나타내었다.

#### 5) 血液中 alcohol의 定量

內藤史朗의 方法<sup>22)</sup>에 準하여 血液 2ml에 2/3N-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 와 10% sodium tungstate를 加해 蛋白質을 除去시키고 3,000 r.p.m.에서 30분간 遠心分離하여 얻은 上澄液에 18N-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>를 加하여 發色劑로 K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub> 溶液을 添加하여 80°C의 水浴中에서 20분간 反應시켰다. 이때 K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub>의 色象이 脫色되는 程度를 430nm에서 그 吸光度를 읽고 檢量線에 따라 血液中 alcohol 濃度를 算出하였다.

6) 蛋白質의 定量 및 實驗成績의 統計 處理  
蛋白質의 定量은 Lowry 등<sup>23)</sup>의 方法에 準해 bovine serum albumin을 標準品으로 하여 定量하였다.

한편 實驗結果의 有意性 檢證은 Student's t-test를 利用하여 相互 比較하였고, P값이 0.05未滿일 때 有意한 것으로 判定하였다.

### III. 實驗成績

#### 1. 淸肝散의 投與用量에 따른 alcohol dehydrogenase 活性 變化

實驗動物에 淸肝散 抽出物을 kg당 50, 100, 200mg의 用量으로 일주일간 腹腔注射한 후 屠殺하여 肝組織을 摘出, 磨碎, 遠心分離하여 酵素源을 얻은 다음 alcohol dehydrogenase 活性 變動을 觀察하였다.

酵素活性 測定反應液 중에 基質인 ethanol과 助酵素 NAD 및 酵素源을 添加하여 反應시켰을 때 對照群의 酵素活性은 8.86 nmoles/mg protein/min 이었으나 50mg 投與群은 9.44 nmoles/mg protein/min, 100mg 投與群은 11.90 nmoles/mg protein/min, 200mg 投與群은 13.80 nmoles/mg protein/min로 投與用量이 增加할 수록 酵素活性이 增加하였으며 특히 200mg 投與群의 경우 有意性 있는 活性增加 現狀을 觀察할 수 있었다.(Fig. 1.)

#### 2. 淸肝散의 投與期間에 따른 alcohol dehydrogenase 活性 變化

實驗動物에 淸肝散 抽出物을 200mg/kg의 用量으로 投與 期間을 달리하면서 腹腔注射한 후 屠殺하여 酵素源을 分離하고 alcohol dehydrogenase 活性 變化를 관찰하였다.

反應液 중에 基質과 酵素源을 添加하여 25°C에서 一定時間 동안 反應시켰을 때 對照群

의 酵素活性은 8.86 nmoles/mg protein/min 이었으며 1日 投與群은 9.24 nmoles/mg protein/min, 3日 投與群은 9.92 nmoles/mg protein/min, 5日 投與群은 10.04 nmoles/mg protein/min, 7日 投與群은 13.74 nmoles/mg protein/min로 投與期間이 길어질수록 酵素活性이 增加하였으며 投與 7日째부터 有意性 있는 活性增加 現狀을 보였다.(Fig. 2.)

### 3. 肝組織內 alcohol dehydrogenase 活性 變化

淸肝散의 alcohol 解毒能을 檢定하기 위하여 實驗動物에 7日동안 200mg/kg의 淸肝散 抽出物을 腹腔注射한 후 屠殺 6시간 전에 4g/kg의 absolute ethanol을 投與하여 急性 ethanol 毒性모델을 만든 다음 肝組織中の alcohol dehydrogenase 活性 變化를 觀察하였다.

對照群의 酵素活性은 8.86 nmoles/mg protein/min이었으며 急性 ethanol 投與群은 12.77 nmoles/mg protein/min이었다. 한편 淸肝散 抽出物을 前處置한 후 ethanol을 投與한 實驗群은 酵素活性이 17.38 nmoles/mg protein/min로서 ethanol 單獨投與群에 비해 有意性 있는 活性增加 現狀을 나타내었다.(Fig. 3.)

### 4. 肝組織內 aldehyde dehydrogenase 活性 變化

淸肝散의 alcohol 解毒能을 檢定하기 위한 또하나의 實驗으로 實驗動物에 7日동안 200mg/kg의 淸肝散 抽出物을 腹腔注射한 후 屠殺 6시간 전에 4g/kg의 absolute ethanol을 投與하여 急性 ethanol 毒性모델을 만든 다음 肝組織中の aldehyde dehydrogenase 活性 變化를 觀察하였다.

對照群의 酵素活性은 22.41 nmoles/mg protein/min이었으며 急性 ethanol 投與群은

29.81 nmoles/mg protein/min이었다. 한편 淸肝散 抽出物을 前處置한 후 ethanol을 投與한 實驗群은 酵素活性이 36.15 nmoles/mg protein/min로서 急性 ethanol 投與群에 비해 약 30% 이상 有意性 있는 活性增加 現狀이 觀察되었다.(Fig. 4.)

### 5. 血液中 alcohol 含量 變化

實驗動物에 淸肝散 抽出物을 일주일간 前處置한 後 ethanol을 投與한 다음 血中 ethanol의 含量을 測定한 結果를 살펴보면, ethanol만을 投與한 實驗群의 경우 血液中的 ethanol 含量은 280.7 mg/dl of blood이었으나 淸肝散을 前處置한 후 ethanol을 投與한 實驗群은 171.2 mg/dl of blood로 顯著한 減少現狀이 觀察되었다. (Fig. 5.)

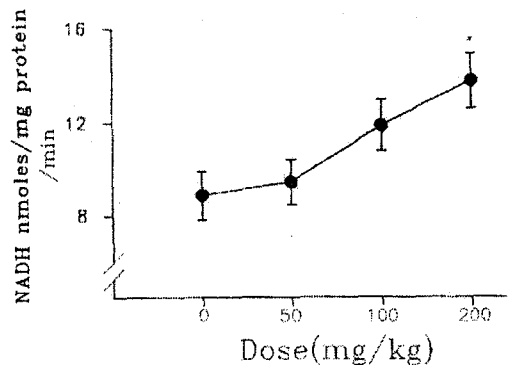


Fig. 1. Dose response of the extract of Chunggansan on the hepatic cytosolic alcohol dehydrogenase activity in rats. Various dose of Chunggansan extract were injected by intraperitoneally to rats for 7days.

The assay procedure was described in the experimental methods.

Values are mean  $\pm$  S.E. for 5 animals.

Significantly different from control (\*:P<0.05)

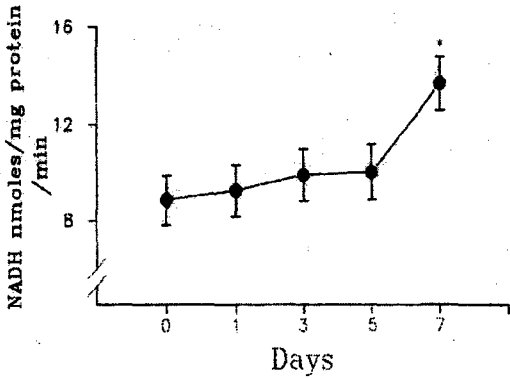


Fig. 2. Time course of the treatment of Chunggansan extract on the hepatic cytosolic alcohol dehydrogenase activity in rats.

Rats were injected Chunggansan extract(200mg/kg, i.p.) for 1-7days.

The assay procedure was described in the experimental methods.

Values are mean  $\pm$  S.E. for 5 animals.

Significantly different from control (\*:P<0.05)

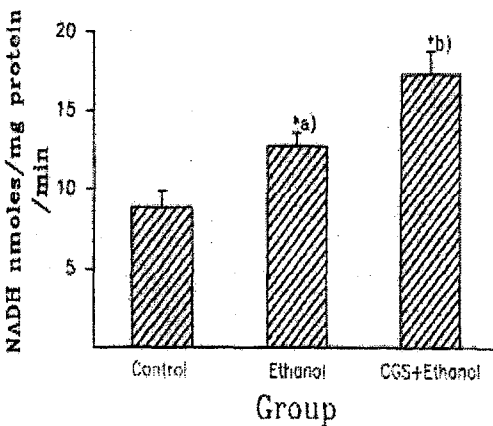


Fig. 3. Effect of the extract of Chunggansan on the hepatic cytosolic alcohol dehydrogenase activity in acute ethanol-treated rats.

Rats were received intraperitoneally with 4g/kg of ethanol for acute alcohol intoxication and were decapitated after 6hr the administration

The extract of Chunggansan was injected by i.p. for 7days.

The assay procedure was described in the experimental methods.

Values are mean  $\pm$  S.E. for 5 animals.

a) Significantly different from control group, b) Significantly different from ethanol-treated group(\*:P<0.05).

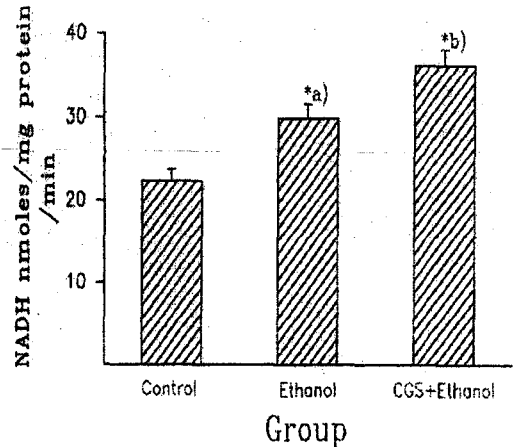


Fig. 4. Effect of the extract of Chunggansan on the hepatic mitochondrial aldehyde dehydrogenase activity in acute ethanol-treated rats.

Rats were received intraperitoneally with 4g/kg of ethanol for acute alcohol intoxication and were decapitated after 6hr the administration

The extract of Chunggansan was injected by i.p. for 7days.

The assay procedure was described in the experimental methods.

Values are mean  $\pm$  S.E. for 5 animals.

a) Significantly different from control group, b) Significantly different from ethanol-treated group(\*:P<0.05).

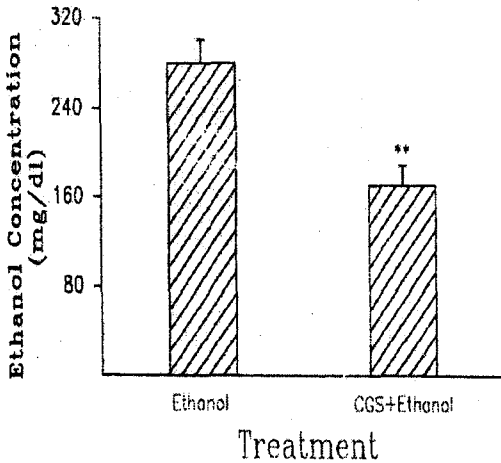


Fig. 5. Effect of the extract of Chunggansan on the blood ethanol concentration in rats after ethanol treatment

Rats were received intraperitoneally with 4g/kg of ethanol for acute alcohol intoxication and were decapitated after 6hr the administration.

The extract of Chunggansan was injected by i.p. for 7days.

The assay procedure was described in the experimental methods.

Values are mean  $\pm$  S.E. for 5 animals.

Significantly different from ethanol-treated group(\*\*:P<0.01).

#### IV. 考 察

酒傷에 대하여 內經<sup>24)</sup>에서는 飲酒로 濕熱이 內生하면 中焦의 運化作用을 阻礙하여 昇降機能이 失調되어 痰火停積으로 上逆於胸內 熏於肝膽하므로 肝의 升發動搖作用을 지나치게 亢進시켜 肝浮膽橫의 病變이 일어남을 說明하였고, 中醫<sup>11)</sup>에서도 alcohol 中毒性 肝疾患은 濕熱毒邪의 內蘊으로 因한 連續的인 肝損傷으로 認知하고 있으며, 특히 酒傷의 初期段階는 過量飲酒와 膏粱厚味로 因하여 濕熱之邪가 中焦

에 蘊結하여 脾胃受損으로 土壅木鬱하게 된다고 하여, 이러한 觀點에서 酒傷은 대부분 濕熱停留로 因한 內傷으로 인식하여 왔다<sup>3,4,10,12)</sup>.

治療法으로는 發汗 散出과 利小便하는 上下分消其濕法<sup>16)</sup>, 上汗 下滲과 補脾胃 淸中氣 順氣 分導하는 分消與調中法<sup>5)</sup>, 初醉昏妄時는 宜發汗하고, 醒後 熱去 濕留한 즉 利便하는 上下分消其濕熱<sup>25)</sup> 등이 중심을 이루고 있었다.

淸肝散은 飲酒로 因하여 損傷된 肝 및 脾胃의 機能을 恢復시키기 위하여 創案된 處方인데, 構成藥物의 效能을 살펴보면 茵陳<sup>7,9,26-29)</sup>은 淸熱利濕, 發汗, 利尿, 利膽 退黃疸, 葛根<sup>7,9,26-29)</sup>은 解肌除煩, 發汗, 解熱, 生津止渴, 解酒毒, 乾薑<sup>7,9,26-29)</sup>은 溫脾胃, 止嘔消痰, 澤瀉<sup>9,26-29)</sup>는 泄熱, 利水滲濕, 止嘔消痰, 下氣, 白朮<sup>9,26-29)</sup>은 健脾除濕, 利水, 消痰, 化癥癖의 效能이 각각 있으며, 이 藥物들은 임상적으로 酒傷증에 응용되고 處方에서 多用되고 있었다.<sup>5,16)</sup> 종합해보면 淸肝散은 發散利小便, 淸熱滲濕, 補脾健胃의 效能을 가지고 있다.

하 등<sup>17)</sup>은 肝機能檢査上 正常 範圍를 벗어난 患者를 對象으로 淸肝散을 投與하여 血清 GOT, GPT,  $\gamma$ -GTP의 恢復이 對照群에 比하여 높은 變化를 보임에 따라 肝 및 脾胃의 機能 恢復에 效果가 있음을 報告하였다.

이와 관련된 實驗的 研究<sup>18)</sup>에 의하면 淸肝散이 흰쥐의 alcohol性 肝損傷에서 過酸化脂質, ALT, AST, 그리고  $\gamma$ -GTP 數値의 恢復과 Glutathione 活性에 有意性 있는 變化를 보임으로서 ethanol 中毒에 의한 肝損傷을 保護하고 있음을 報告하였다.

위의 實驗으로 淸肝散이 알코올성 肝損傷의 恢復에는 일정한 效果가 있으나 alcohol 代謝에 대한 直接的인 影響을 나타내기는 不分明하므로, 肝에서 alcohol 代謝의 90% 이상을 담당하는 alcohol dehydrogenase 와 acetaldehyde를 代謝하는 aldehyde dehydrogenase 酵素 活性에 의한 分解能을 實驗的으로 究明하기 爲하여 本 實驗을 試圖하였다.

Alcohol은 吸收되어진 다음 肝臟中에서 크게 두 經路의 代謝過程을 거치는 것으로 알려져 있다. 하나는 細胞中의 마이크로솜 分割에 存在하는 藥物代謝酵素系(microsomal ethanol oxidizing system)의 作用에 의한 酸化反應이고, 또 다른 經路는 비마이크로솜계 酵素인 alcohol dehydrogenase 및 aldehyde dehydrogenase에 의한 代謝反應이다<sup>30)</sup>. 一般적으로 alcohol은 後者인 비마이크로솜계 酵素들에 의해서 대부분이 代謝되는 것으로 알려져 있다<sup>30)</sup>. Alcohol의 藥理作用은 中樞神經系의 抑制中樞를 抑制시키므로써 나타나게 되며 이러한 作用은 代謝科程을 거치므로써 消失되게 된다<sup>31)</sup>. Alcohol은 代謝酵素인 alcohol dehydrogenase에 의해서 aldehyde로 化學的 構造變形의 代謝過程을 거친 다음 다시 aldehyde dehydrogenase에 의해서 acetate로 代謝되어 無毒화된 狀態로 排泄되어진다<sup>31)</sup>. 이 alcohol 代謝 過程中에 생기는 aldehyde는 alcohol이 生體內에서 나타내는 毒性的 原因物質로 알려져 있다<sup>32)</sup>. 따라서 이 物質을 除去할 수 있으면 alcohol에 의해서 나타나는 宿醉, 頭痛, 嘔逆 등의 副作用을 없앨 수 있을 것이다.

淸肝散이 alcohol 代謝에 미치는 影響을 觀察하고자 다음 여러가지 實驗을 行하였다. 實驗動物에 淸肝散을 用量과 期間을 달리하면서 投與한 후 alcohol dehydrogenase 活性 變化를 檢討하였을 때 淸肝散의 投與用量 및 投與期間 依存的으로 酵素活性을 增加시킴을 觀察할 수 있었다. 이는 淸肝散이 直接的으로 alcohol 代謝를 促進하여 alcohol의 排泄을 增加시킬 것으로 思料되며 이는 곧 解毒을 意味하기도 한다.

急性 alcohol 毒性 모델 동물에서 淸肝散의 效果를 檢討하였을 때 淸肝散은 alcohol 代謝酵素인 alcohol dehydrogenase 및 aldehyde dehydrogenase의 活性을 有意性 있게 增加시켰다. 이는 alcohol의 代謝速度를 增加시켜 排泄을 促進함을 間接的으로 意味하므로 이러한 結果를 直接的으로 뒷받침하기 위하여 앞의 實驗條件에서 血中 ethanol 含量을 測定한 결

과 淸肝散 前處置에 의해 顯著히 低下됨을 確認할 수 있었다.

이상의 結果로 보아 淸肝散은 alcohol 代謝酵素의 活性을 增加시켜 alcohol의 代謝를 促進하므로써 血中의 alcohol 濃度를 低下시키고 alcohol에 의한 肝毒性을 減少시키는 것으로 여겨진다. 그리고 이에 對한 組織學的인 檢證과 알코올로 誘發된 腎損傷의 恢復에 대한 研究가 따라야 하겠으며, 또한 淸肝散을 構成하는 個別藥物의 알코올 分解能에 關한 實驗이 있어야 할 것으로 생각된다.

## V. 結 論

淸肝散의 alcohol 分解能을 檢討하기 위하여 急性 ethanol 中毒 흰쥐에 淸肝散을 前處置한 후 alcohol 代謝 活性, 血中 ethanol 濃度 등의 變化를 測定하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. Alcohol dehydrogenase 活性은 淸肝散 抽出物의 投與用量과 投與期間 依存的으로 增加하였으며, 200mg/kg을 7일간 投與하였을 때 有意性 있는 活性 增加가 觀察되었다.
2. 淸肝散 抽出物을 前處置한 후 ethanol 毒性을 誘發시키고 alcohol dehydrogenase와 aldehyde dehydrogenase의 活性을 관찰하였을 때 두 효소 모두 ethanol 單獨 投與群에 비해 有意性 있는 活性 增加를 나타내었다.
3. 淸肝散 抽出物을 前處置한 후 ethanol 毒性을 誘發시키고 血液中 ethanol 濃度를 測定하였을 때 ethanol 單獨 投與群에 비해 有意性 있는 減少가 觀察되었다.

以上的 結果들을 綜合하여 볼 때 淸肝散은 alcohol dehydrogenase 및 aldehyde dehydrogenase를 活性化시키는 作用으로 alcohol 代謝를 促進함으로써 alcohol로 因하여 生體內에서 誘發될 수 있는 肝毒性을 輕減시키는 것으로 思料된다.



## 參考文獻

1. 郭靄春 編註 : 黃帝內經素問語譯, 서울, 一中社, pp. 271-272, 1991.
2. 巢元方 : 巢氏諸病源候論, 台北, 集文書局, pp. 207-208, 255-256, 1976.
3. 楊上善 撰注 : 黃帝內經太素, 上海, 人民衛生出版社, p. 201, 205, 1983.
4. 程杏軒 撰 : 醫述, 合肥, 安徽科學技術出版社, pp. 423-425, 1983.
5. 李 挺 : 醫學入門, 서울, 大星文化社, pp. 143-144, 1984.
6. 康命吉 : 濟衆新編, 서울, 杏林書院, pp. 313-320, 1982.
7. 李仲梓 : 醫宗必讀, 台北, 台北文光圖書有限公司, 卷三 p. 31, 卷四 p.23, 1977.
8. 周命新 : 醫門寶鑑, 서울, 東洋綜合通信教育元出版部, pp. 112-113, p.148, 160, 1987.
9. 許 浚 : 東醫寶鑑, 서울, 麗江出版社, pp. 2693-2694, p. 496, 1482, 1796, 1870, 1881, 2207, 2721, 2727, 2742, 1994.
10. 洪性媛 外 : 酒傷의 觀察法에 對한 文獻의 考察, 大韓韓醫學會誌, 11(1) pp.9-10, p.20, 1990.
11. 楊惠民 外 : 酒精中毒性肝病證治初探, 北京中醫學院學報 16(3):60, 1993.
12. 禹弘楨 : 葛花解醒湯이 Ethanol 中毒 흰쥐의 肝機能에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集, 七卷, pp. 88-101, 1984.
13. 龔廷賢 : 增補萬病回春, 서울, 杏林書院, p. 106, pp. 176-178, 1972.
14. 羅天益 : 衛生寶鑑, 香港, 商務印書館, pp. 32-33, 230-235, 1981.
15. 張璐玉 : 張氏醫通, 台北 金藏書局, pp. 81-82, 1975.
16. 李 杲 : 東垣十種醫書, 서울, 大星文化社, pp 56-57, 119-120, 1983.
17. 하재원, 조종관 : 茵陳蒿湯(II) 엑기스散이 Alcohol性 肝疾患에 미치는 影響, 惠和醫學, Vol. 1, No.2, pp. 190-194, 1993.
18. 郭益勳 外 : 淸肝散이 急性 Ethanol 中毒에 의한 흰쥐의 肝損傷에 미치는 影響, 國立韓醫學研究所論文集 2권, 제1호, pp.177-191, 1996.
19. Petterson, H and Kiessling, K. H. : Acetaldehyde occurrence in cerebrospinal fluid during ethanol oxidation in rats and its dependence on the blood level and on dietary factors. *Biochem. Pharmacol.*, 26, 237 (1977)
20. Bergmeyer, H. U. : Method of enzymatic analysis, 2nd edition, Academic Press, 428 (1974)
21. Koivula, T. and Koivusalo, M. : Different forms of rat liver aldehyde dehydrogenase and their subcellular distribution. *Biochem. Biophys. Acta.*, 397, 9 (1975)
22. 內藤史朗 : 血液中 alcohol定量法, 日本藥理誌, 50, 578 (1954)
23. Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. and Randall, R. J. : Protein measurement with folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, 193, 265 (1951)
24. 郭靄春 編註 : 黃帝內經靈樞語譯, 天津, 天津科學技術出版社, p. 364, 1989.
25. 李用粹 : 證治彙補, 台北, 萬葉出版社, pp. 102-107, 1975.
26. 安德均 外 : 漢藥臨床應用, 서울, 成輔社, p. 62, 155, 156, 203, 320, 1990.
27. 康秉秀 外 : 本草學, 서울, 永林社, p. 148, pp. 305-306, 328-329, 334-335, 536-557, 1991.
28. 孫星衍, 孫馮翼 輯 : 神農本草經, 北京, 人民衛生出版社, p. 13, 33, 49, 62, 63, 1982.
29. 李時珍 : 本草綱目, 北京, 人民衛生出版社, pp.733-734, 941-942, 1276-1278, 1349-1351, 1557-1576, 1625-1627, 1982.
30. Kieber, C. S. and DeCarli, L. M. : Hepatic microsomal ethanol-oxidizing

system : *In vitro* characteristics and adaptive properties *in vivo*, *J. Biol. Chem.*, 245, 2505 (1970)

31. Lieber, C. S. : The influence of alcohol on nutritional status, *Nutr. Rev.*, 46, 241 (1988)
32. Lindos, K. O. : Acetaldehyde-Its metabolism and role in the actions of ethanol. *In Research advances in alcohol and drug problems*, Plenum press, New York, 8, 111 (1978)

ABSTRACT

**Effects of Chunggansan on Detoxication of Alcohol  
by Activity of Enzyme in Rats**

Chunggansan was tested for the effects on detoxication mechanism of alcohol. Chunggansan was treated firstly into samples, and then ethanol intoxicated animal models were set with them. The administration of Chunggansan to the rats increased proportionally in alcohol dehydrogenase activities in liver in relation to the level of concentration and days of treatment. Especially, the alcohol dehydrogenase was the most active when the concentration of extract was 200mg/kg and it was 7th day. The enzyme activities of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase in liver highly increased in Chunggansan pre-medicating group compared to that of ethanol treated group. Also, the blood ethanol concentration in rats was considerably decreased.

In conclusion, Chunggansan recovers the damage of liver due to acute alcohol intoxication by the increased enzyme activities of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase.