

# 消食清鬱湯이 附子毒性으로 誘發된 흰쥐의 肝組織에 미치는 影響

金一烈 金熙哲\*

## I. 緒 論

消食清鬱湯은 <萬病回春><sup>1)</sup>에서 최초 記載된 이래 嘔噦悶亂, 惡心, 發熱頭痛에<sup>1-6)</sup> 사용되어진 處方이며, 이와 같은 症狀의 原因은 肝氣鬱結이 脾胃에 影響을 끼쳐 나타나는 것으로 痰火와 神經證候들과 關聯이 많다<sup>7)</sup>. 近來에는 胃炎, 神經性 消化不良, 胃弱 등의 症狀에 安胃 順氣를 目的으로 활용한다<sup>5,8)</sup>.

肝은 主로 疏泄 및 藏血의 機能을 主管<sup>9-10)</sup>하여 各種, 化學物質의 生成, 解毒, 造血 등 多樣한 代謝機能을 가지고 있는 反面에, 化學藥品의 中毒, 細菌의 感染 및 腫瘍 등으로 肝細胞가 損傷을 받게되면 藏血, 疏泄 등의 肝機能이 失調되어 肝病證을 誘發한다<sup>9,11-13)</sup>.

肝毒性을 일으키는 藥物로는 halothane, indomethacin, isoniazid, rifampin, chlorambucil 등<sup>10,14)</sup>이 있으며, 生藥材로는 附子, 草烏 등이 있다<sup>9-10)</sup>. 특히 附子は 性味가 辛, 苦, 甘, 熱 有大毒하고 回陽救逆 補火助陽 溫中止痛 逐風寒濕邪의 效能을 갖고 있지만 長服을 하거나 過量 投與時에는 肝組織에 損傷을 招來한다<sup>9,15-19)</sup>. 肝損傷에 對한 研究로는 일할<sup>20-24)</sup>이나 DMN (Dimethylnitrosamine)<sup>25-26)</sup>, CCl<sub>4</sub><sup>27-29)</sup>, 附子<sup>30-31)</sup> 등으로 誘發시킨 肝損傷에 對하여 韓藥複合處方과 藥鍼의 效能에 對한 研究報告 등이 있다.

消食清鬱湯에 對한 研究로 韓<sup>2)</sup>은 '吞酸·嘔噦'에 미치는 效能에 對하여, 朴<sup>32)</sup>은 '胃液分泌 胃液酸度 및 胃潰瘍에 미치는 影響'에 對한 研究報告가 있으나, 肝臟疾患에 關한 報告를 접한 바 없었다. 이에 著者는 附子의 毒性으로 損傷된 肝은 肝氣鬱結로 因한 肝胃不和 肝氣乘脾하여 胃脘脹痛 食少 噯氣 呃逆 吞酸 腹脹 腸鳴 泄瀉 등의 肝氣橫逆의 症狀<sup>10)</sup>이 나타날 것으로 思料되어 疏肝和胃 理氣開鬱 清熱祛痰 解毒 效能이 있는 消食清鬱湯을 投與하여 損傷된 흰쥐의 肝에 미치는 組織學的 變化에 對하여 實驗的 觀察하였던 바 有意한 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

## II. 實驗 材料 및 方法

### 1. 動物 및 材料

#### 1) 動物

體重 250±10g의 Sprague Dawley系 雌性 흰쥐로서 固形飼料(三養油脂(株), 小動物用)와 물을 充分히 供給하면서 2 週日間 實驗室 環境에 適應시킨 後 使用하였다.

#### 2) 材料

本 實驗에 使用된 消食清鬱湯<sup>6)</sup>의 1貼 分量은 아래와 같다.

\* 동신대학교 한의과대학

消食清鬱湯		
半夏	(Tuber Pinelliae)	2.625g
陳皮	(Pericarpium Citri Nobilis )	2.625g
白茯苓	(Poria)	2.625g
神麴炒	(Massa Medicata Fermentata)	2.625g
山楂肉	(Fructus Crataegi )	2.625g
香附子	(Rhizoma Cyperi )	2.625g
川芎	(Rhizoma Cnidii )	2.625g
麥芽炒	(Fructus Hordei Germinatus)	2.625g
枳殼	(Fructus Ponciri )	2.625g
梔子炒	(Fructus Gardeniae )	2.625g
黃連薑汁炒	(Rhizoma Coptidis )	2.625g
蒼朮	(Rhizoma Atractylodis )	2.625g
藿香	(Herba Agastachis )	2.625g
甘草	(Radix Glycyrrhizae )	2.625g
生薑	(Rhizoma Zingiberis )	3.750g
總量		40.500g

## 2. 方法

1) 附子 試料의 製造 및 對照群의 毒性 誘發  
 京炮附子(廣德生藥株式會社)를 購入하여 이  
 中 37.5g을 三角플라스크에 넣고 여기에 蒸溜  
 水 500ml를 채워서 약 3時間동안 加熱하였으  
 며, 加熱 中 水蒸氣로 有效成分이 蒸發되는 것  
 을 防止하기 위하여 繼續的으로 冷却水를 還  
 流시켰다. 濾過紙로 殘渣를 濾別하여 얻어진  
 溶液은 440ml이었고, 이를 다시 高速遠心分離  
 器에서 10,000 rpm으로 10分間 遠心分離한 후  
 殘渣를 濾別하여 400ml의 試料를 얻었다. 이를  
 rotary evaporator로 減壓濃縮시켰으며, 條件은  
 60℃, 150mmHg로 하여 試料 中 大部分의 水  
 分이 蒸發되도록 하였다. 濃縮된 試料는 凍結  
 乾燥器(Eyela, Japan)를 通하여 完全하게 水分  
 을 蒸發시켰으며, 最終的으로 凍結乾燥하여 얻  
 어진 全體 試料의 量은 7.5g이었다. 얻어진 試

料 600mg/kg을 흰쥐의 腹腔內에 注入시켜 毒  
 性을 誘發하였다. 誘發後 6시간(이하 '6시간 대  
 조군'), 1일(이하 '1일 대조군'), 3일(이하 '3일  
 대조군'), 5일(이하 '5일 대조군')군으로 區分  
 하였다.

### 2) 消食清鬱湯의 製造 및 實驗群의 藥物 投與

實驗에 사용한 消食清鬱湯 4첩을 東新大學  
 校 韓方病院에서 구입하여 정선하여 사용하였  
 다. 4첩을 증류수 1200ml에 넣고 4시간 동안  
 약한 불로 달여 800ml을 얻었다. 얻은 시료는  
 원심분리하여 침전물을 제거한 다음 上層液을  
 매일 200ml/kg씩 흰쥐에 投與하였다. 口腔投與  
 後 6시간(이하 '6시간 실험군'), 1일(이하 '1일  
 실험군'), 3일(이하 '3일 실험군'), 5일(이하 '5  
 일 실험군')군으로 區分하였다.

### 3) 光學顯微鏡觀察

흰쥐를 頸椎脫骨 시킨 다음 肝組織을 切取

하여 Bouin solution에서 24시간 固定하였다. 固定된 組織을 水洗한 다음 30% 알코올에서부터 무수 알코올까지 濃度 上升順으로 脫水한 다음 xylene으로 透明化 시킨후 파라핀으로 포매하였다. 파라핀 block은 microtome을 사용하여 5 $\mu$ m 두께로 切斷하였다. 파라핀을 除去한 후 Hematoxylin과 Eosin으로 二重染色 하였고, 카메라가 부착된 光學顯微鏡(Karl zeiss)으로 觀察한 다음 촬영하였다.

#### 4) 電子顯微鏡觀察

흰쥐의 腹腔을 切開하여 肝組織의 切片을 얻었다. 肝組織을 약 1mm 크기로 細切한 後 Sorensen's phosphate buffer(pH 7.4)로 調整된 2.5% glutaraldehyde에서 3時間 前固定하고 同一한 緩衝液으로 15分씩 3回 洗滌한 다음, 同一한 緩衝液 內에 1% osmium tetroxide(OsO<sub>4</sub>) 溶液으로 2時間 동안 後固定하였다. 固定된 組織은 同一한 緩衝液으로 15分씩 3回 洗滌한 다음 알콜 上昇濃度 順으로 무수 알콜까지 脫水하여 propylene oxide로 置換한 後 Epon 포매제로 포매하였다. 포매된 組織을 35℃에서 12時間, 45℃에서 12時間, 60℃에서 24時間동안 重合시킨 다음 超薄片器(ultramicrotome, Reichert supernova형)를 사용하여 1 $\mu$ m 두께로 切片製作 後 1% toluidine blue로 染色하여 光學顯微鏡으로 觀察할 對象 部位를 確認하였다. 確認한 部位를 60nm의 超薄切片으로 만들어 uranyl acetate와 lead citrate로 二重 染色하여 JEM 100CX-II 透過型 電子顯微鏡(80KV)으로 觀察하였다.

### III. 實驗結果

#### 1) 光學顯微鏡觀察

附子를 投與한 6時間 對照群의 肝組織은 中心靜脈에서 破壞된 血球의 殘渣體로 보이는 物質들이 觀察되었다. 洞模樣血管은 比較的 膨脹되어 있었으며, 中心靜脈에서 처럼 破壞된

血球의 殘渣體들이 觀察되었으나 肝細胞의 核과 細胞質은 比較的 正常的인 狀態로 觀察되었다(Fig. 1).

消食清鬱湯을 投與한 6時間 實驗群의 門脈, 肝動脈 그리고 膽管 周邊의 肝組織을 觀察한 結果 對照群에서 처럼 洞模樣血管의 膨脹이나 破壞된 血球의 殘渣體들을 觀察할 수 없었으며 全般的으로 肝細胞는 正常的인 所見을 보여주었다(Fig. 2).

附子를 投與한 24時間 對照群의 中心靜脈은 內腔을 싸고있는 結合組織이 破壞되어 一部分離되어 있었다. 洞模樣血管의 膨脹현상과 肝細胞의 核과 細胞質의 뚜렷한 損傷은 觀察할 수 없었다. 그러나, 內腔에는 6시간 對照群에서 觀察되었던 것처럼 血球의 破壞된 殘渣體들이 觀察되었다(Fig. 3).

消食清鬱湯을 投與한 24時間 實驗群에서는 中心靜脈 內腔을 싸고있는 結合組織이 肝實質組織에서 多少 分離되어 있었으나 肝細胞의 核과 細胞質은 比較的 正常的인 所見을 보여주었다. 對照群에서 觀察되는 血球의 殘渣體는 發見되지 않았다(Fig. 4).

附子를 投與한 3日 對照群의 中心靜脈에서는 역시 溶血된 赤血球들이 뚜렷이 觀察되었다. 中心靜脈과 肝實質組織사이의 結合組織은 다소 分離되어 觀察되었다. 小數의 肝細胞 核들은 壞死되거나 凝縮되어 있었으며, 細胞質은 全般的으로 破壞되어 밝게 觀察되었다(Fig. 5).

消食清鬱湯을 投與한 3日 實驗群에서는 中心靜脈을 둘러싼 結合組織의 一部分이 肝實質組織에서 分離되어 있었다. 肝細胞의 核은 正常的인 構造이었으며 細胞質의 形態에서는 뚜렷한 變化를 觀察할 수 없었다(Fig. 6). 附子를 投與한 5日 對照群의 肝組織에서는 核과 細胞質의 破壞現狀이 뚜렷이 觀察되었다(Fig. 7).

消食清鬱湯을 投與한 5日 實驗群의 肝組織은 核의 形態에서 正常的 核과 차이를 區分할 수 없었으나, 細胞質은 多少 破壞되어 있었다(Fig. 8).

## 2) 電子顯微鏡觀察

正常 흰쥐의 肝細胞는 核의 核膜은 등글고 比較的 核質과 染色質이 發達해 있었다. 顆粒形質內細網은 核의 周邊部에서 여러 層으로 觀察되며 양끝은 多少 膨大되어 있다. 無顆粒形質內細網은 그물 構造를 이루고 있는데 이들은 分支된 形態로 觀察되었다. 골지장치는 重疊된 層板模樣的 小囊에 의해서 이루어지는데 主로 膽細管의 周邊에서 觀察되었다. 사립체는 球型 또는 卵圓型으로 觀察되며 이들의 사립체능은 比較적 뚜렷하게 나타났다. 少數의 과산화소체들이 觀察되었으며, 두 개의 肝細胞 사이에서 膽細管이 觀察되었다. 한편, 肝靜脈에서 觀察되는 白血球는 많은 僞足を 내고 있었는데, 이 白血球의 세포질에는 多數의 사립체가 存在하였으며, 多數의 一次溶解素體와 二次溶解素體들이 觀察되었다. 특히 細胞의 外圍부에서는 수많은 棼소포들이 관찰되었다(Fig. 9, 10).

附子를 投與한 6時間 對照群의 肝細胞는 核의 核膜이 등글고 核質과 染色質은 高르게 發達해 있었다. 核 周邊部 細胞質에서는 顆粒形質內細網들이 매우 발달되어 層板構造를 이루고 있었다. 多數의 사립체가 細胞質 全般에 걸쳐 觀察되었는데 이들의 電子密度는 正常群에 比하여 多少 高게 나타났다. 한편, 無顆粒形質內細網은 매우 發達해 있었는데 內腔이 多少 膨大되어 있었다(Fig. 11).

消食清鬱湯을 投與한 6時間 實驗群의 肝細胞 核은 正常群과 유사한 所見을 보여주었다. 細胞質 全般에 걸쳐 觀察되는 多數의 사립체들은 內腔이 多少 膨大되어 있었다. 顆粒形質內細網들은 대체로 發達되어 있었으며, 核周邊과 膽細管 周邊에서는 골지장치가 觀察되었다(Fig. 12).

附子를 投與한 24時間 對照群의 核은 核膜이 多少 不規則하였다. 細胞質 全般에 걸쳐 多數 觀察되는 사립체들은 內膜과 外膜이 分離되어 있었고, 內腔이 매우 膨大되어 있었으며, 사립체 능선이 破壞되어 觀察되지 않은 것도

있었다. 顆粒形質內細網과 無顆粒形質內細網은 內腔이 매우 膨大되어 있었다(Fig. 13).

消食清鬱湯을 投與한 24時間 實驗群의 肝細胞는 核의 核膜이 등글고 核質이 比較的 高르게 發達되어 있었다. 核周邊部 細胞質에서는 顆粒形質內細網들이 層板構造를 이루고 있었으며, 無顆粒形質內細網도 發達되어 있었다. 多數의 사립체들은 電子密度가 多少 高게 觀察되지만 전반적으로 正常群과 類似한 所見을 보여주었다(Fig. 14).

附子를 投與한 3日 對照群의 核은 매우 凝縮되어 壞死된 樣相을 보여주었다. 核의 核膜은 內膜으로부터 外膜이 分離되어 나타났다. 顆粒形質內細網은 그들의 內腔이 매우 膨大되어 있었으며 附着리보소체들은 觀察되지 않았다. 細胞質 全般에 걸쳐 觀察되는 사립체들은 그들의 內腔이 매우 膨大되어 있었을 뿐만 아니라 全般的으로 사립체 기질의 電子密度가 低게 觀察되었다. 細胞質에서는 多數의 一次溶解素體들이 존재하였다(Fig. 15).

消食清鬱湯을 投與한 3日 實驗群의 核은 核膜이 不規則하고 核質의 電子密度가 多少 高게 觀察되었다. 顆粒形質內細網은 層板構造를 이루고 있었으며 對照群에서 뚜렷이 觀察되는 內腔의 膨大현상은 觀察되지 않았다. 無顆粒形質內細網의 內腔은 多少 膨大되어 있었다. 細胞質 全般에 걸쳐 多數 觀察되는 사립체들은 사립체능이 뚜렷이 觀察되지만 機質의 電子密度는 正常群에 比하여 多少 低게 觀察되었다(Fig. 16).

附子를 投與한 5日 對照群의 肝細胞는 核의 核膜은 比較적 등글게 觀察되나 核質의 電子密度가 多少 低게 觀察되었다. 顆粒形質內細網의 發達は 微弱하였으나 無顆粒形質內細網은 多少 發達된 樣相을 보여주었다. 사립체들은 機質의 電子密度가 低은 것도 少數 觀察되긴 하지만 대체로 正常群과 類似한 所見을 보여주었다. 細胞質 全般에 걸쳐 多數의 一次溶解素體들이 觀察되었다(Fig. 17).

消食清鬱湯을 投與한 5日 實驗群의 肝細胞

의 핵은 正常群과 類似한 所見을 보여주었다. 無顆粒形質內細網은 매우 發達되어 있었으며, 顆粒形質內細網 또한 發達되어 있었다. 細胞質 全般에 걸쳐 觀察되는 사립체들은 正常群과 類似하였으며 少數의 脂肪滴들이 나타났다 (Fig. 18).

#### IV. 考 察

肝은 主로 疏泄 및 藏血機能을 주관하며<sup>10)</sup> 肝主疏泄은 肝이 舒展 升發시키는 生理的機能을 가지고 人體氣機의 升降 및 調節을 하고 氣機를 通暢시켜 脾胃之氣의 升降에 協助하는 한편, 膽汁의 分泌와 排泄에도 關係를 갖고 있기 때문에 肝의 疏泄機能은 脾胃의 正常的인 消化, 吸收機能을 유지하는 必需條件이 된다.<sup>33)</sup>

肝氣鬱結되면 胸脇脹痛, 躁急易怒, 月經不順 등과 함께 胃氣가 下降하지 못함에 따라 胃脘脹痛 呃逆 噯氣 吞酸 등의 肝胃不和 症狀이 나타나고 脾氣가 上升하지 못함으로써 腹痛 腸鳴 泄瀉 腹脹 등 肝氣乘脾 症狀이 나타난다<sup>9-10,33-36)</sup>. 또한 脾胃에 影響을 미쳐 吞酸과 嘔吐 嘔吐 症狀을 나타내는 것은 痰火와 神經證候들과 關係가 많다<sup>7)</sup>. 韓醫學에서 肝臟疾患은 黃疸, 積聚, 脹滿, 酒傷 등의 範疇<sup>9)</sup>에 屬하며, 그 病因은 肝氣鬱結, 肝膽濕熱, 肝火上炎 등이며 藥物이나 公害 등 여러 가지 周圍環境으로부터 中毒에 의해서도 肝損傷을 일으킬 수 있다<sup>9)</sup>.

肝臟은 多樣한 代謝機能을 가지고 있는 반면에 化學藥品의 中毒, 細菌의 感染, 腫瘍 등으로 肝細胞가 損傷을 받게 되면 肝組織은 壞死 등 여러 가지 病變을 誘發한다<sup>9,11-13)</sup>.

肝毒性을 일으키는 附子는 搜風勝濕, 散寒止痛, 開頑痰, 消腫, 除寒濕痺, 解逆上氣, 破積聚寒熱, 腦下垂體 副腎皮質系統에 興奮 등의 功效가 있으나, 毒性이 猛烈하여 만약 誤用하면 四肢麻木, 眩暈, 發汗, 惡心 症狀이 나타나며, 점차 動悸, 不整脈, 血壓降下, 意識障礙 등의

中毒症狀이 나타나게 된다<sup>15-18,37-39)</sup>. 또한 肝細胞의 形態學的인 變化를 誘發시킬 수 있으며, 甚한 경우는 肝不全을 일으키기도 한다<sup>9)</sup>. 麻布獸醫科大學<sup>40)</sup>의 研究報告에 의하면 附子가 家兔의 血液成分, 肝機能 및 組織血量에 미치는 影響에 관한 實驗에서 附子を 長期投與할 경우 肝機能障礙는 물론 造血機能과 腎臟細胞에도 커다란 障礙를 초래한다고 하였으며, 金 등<sup>41-43)</sup>은 附子の 強心作用 및 butanol分劃이 心筋收縮蛋白과 機械的性質에 미치는 影響에 關하여 報告된 바가 있었고, 李<sup>44)</sup>는 附子 및 mesaconitine을 投與했을 때 마우스에 대하여 alkaline phosphatase를 상승시키고 肝細胞의 病的 浸潤을 나타내었다고 하였으며, 卞<sup>45)</sup>은 Aconitine은 시간에 따라 多樣的인 不整脈을 나타낸다고 보고하였다.

本 實驗에서는 附子毒性으로 誘發시킨 肝組織 損傷에 대한 實驗을 光學顯微鏡으로 觀察한 바, 附子を 投與한 6시간, 24시간, 3일 對照群에 이르기까지 肝組織은 中心靜脈에서 破壞된 血球의 殘渣體로 보이는 物質들이 觀察되었다. 전자현미경에 의한 미세구조 관찰에서는 6시간 對照群에서는 사립체의 전자밀도가 높게 관찰되었지만, 24시간 對照群에서는 사립체의 內膜과 外膜이 分離되거나 사립체 능선이 破壞되는 양상을 보여주었으며, 사립체의 細胞毒性은 3일 對照群에 이르기까지 뚜렷이 나타났다. 無顆粒形質內細網은 附子の 細胞毒性으로 因하여 24시간 實驗群에서부터 內腔이 매우 膨大되기 시작하여 3일 對照群에서 膨大현상이 顯著하게 나타났다. 특히 3일 對照群에서는 核의 壞死현상이 나타나는 것으로 보아 附子毒性은 投與後 3일에서 가장 顯著한 것으로 思料되었다.

本 實驗에 使用된 消食清鬱湯은 祛痰治療의 主方인 二陳湯에<sup>16,37,46-47)</sup> 梔子, 黃連, 香附子, 川芎, 麥芽, 枳殼, 藿香, 山查, 神麩, 蒼朮로 構成된 處方으로, 그 중 梔子は 清熱瀉火 除煩 涼血解毒 利痰作用이 있어 膽汁分泌를 촉진하여 急性黃疸型 肝炎의 治療에 活用하며 煩熱

懊憹 等症에 應用한다<sup>19,37,48-49</sup>. 黃連은 淸熱燥濕 瀉火解毒 抗菌 등의 作用이 있고<sup>37</sup> 膽汁生成을 促進하므로 膽囊炎治療에 活用한다<sup>48</sup>. 白茯苓은 利水滲濕, 健脾和中<sup>19,37</sup> 抗炎 白血球增加<sup>50</sup> 作用이 있고, 藿香은 抗菌效能이 있으며<sup>19,37,48</sup>, 蒼朮은 燥濕健脾 利膽作用을 한다<sup>19,37,49</sup>. 陳皮는 理氣健脾 燥濕化痰 作用이 있고<sup>19,37</sup>, 香附子는 疏肝理氣 消炎 鎮痛 效能이 있어 肝氣鬱結이나 肝胃不和 氣滯로 인한 消化不良 胸膈痞悶에 適用한다<sup>19,37,51</sup>. 川芎은 活血行氣, 疏風止痛, 行氣開鬱의 效果가 있어 氣鬱로 인한 胸脇作痛 등의 症狀에 活用하고<sup>19,37,49</sup> 中樞神經에 대해 鎮靜作用과 抗菌作用이 있으며<sup>48</sup>, 半夏는 燥濕祛痰 解毒作用이 있다<sup>19,48,52</sup>. 山楂는 消食化積 祛痰行滯 抗菌作用이 있고, 麥芽는 疏肝醒胃 和中下氣 作用이 있으며<sup>19</sup> 消化酵素와 비타민B를 함유하고 있어 消化作用과 急性肝炎 治療에 活用되며<sup>48</sup>, 甘草는 補脾益氣 淸熱解毒 抗炎症 作用이 있어 實驗性 潰瘍에 대하여 抑制效果가 있으며 黃疸에 對하여 膽汁分泌를 增加시키므로 傳染性肝炎의 治療에 活用하고<sup>19,48-49</sup>, 譚 等<sup>53</sup>은 小鼠에서 肝의 cytochrome p-450의 含量增加를 誘導한다고 했으며, 王<sup>54</sup>은 肝細胞 破壞를 防止한다고 報告하였으며, 鄭<sup>55</sup>은 解毒作用을 한다고 하였다. 生薑은 發汗解表 溫中止嘔 作用이 있고, 枳殼은 破氣行痰 散積消痞 作用이 있으며 神麩은 消食和胃의 作用이 있어 飲食積滯 胸腹脹悶 泄瀉 등에 應用한다<sup>19</sup>.

肝損傷에 대한 實驗的 研究로는 姜<sup>56</sup>은 黃芩煎湯液이 肝細胞의 膜性構造의 作用과 蛋白質合成 등을 保護한다고 하였으며, 洪<sup>57</sup>은 瀉肝湯이 酵素의 活性이 亢進되는 狀態를 正常으로 回復시키는 作用이 있다 하였고, 朴<sup>58</sup>은 茵陳淸肝湯이 肝細胞에 대한 毒素을 막고 肝機能을 保護하는 效能이 있음을 보고하였다. 表 等<sup>29</sup>은 茵陳四苓散이 四鹽化炭素로 誘發된 흰쥐의 肝損傷에 대하여 肝保護 效果가 있다 하였고, 洪 等<sup>59</sup>은 加味淸肝湯이 d-galactosamine으로 誘發된 肝損傷에 대하여 有意한 改善效果가 있음을,

羅 等<sup>60</sup>은 附子毒性에 의해 損傷된 肝細胞의 回復에 熊膽 牛黃 藥鍼이 主要하게 作用함을 각각 報告하였다.

Hui<sup>61</sup>는 생쥐에 四鹽化炭素를 皮下에 投與하여 肝毒性을 誘發한 結果 sGOT와 sGPT가 높게 나타났으며 肝의 中心靜脈 周圍에 脂肪滴의 變性이 왔지만 梔子가 첨가된 藥物을 投與한 結果 有效한 效能을 보였다고 하였다. Song<sup>62</sup>은 생쥐에 四鹽化炭素를 投與하여 肝毒性을 誘發한 結果 肝의 中心靜脈의 萎縮이 왔으나, 梔子和 黃連이 主藥物인 黃連解毒湯을 投與한 結果 效能이 있었다고 하였다.

本 實驗의 實驗群에서는 附子毒性에 대한 細胞毒性은 對照群에 비하여 同一 時間群에서 대체로 輕微하게 觀察되었다. 24시간 實驗群에서 無顆粒形質內細網이 發達되어 나타나는 것으로 보아 附子의 細胞毒性에 대한 防禦機轉이 일어나고 있는 것으로 思料되며, 3일 實驗群에서부터 顆粒形質內細網의 構造가 正常群과 類似한 所見을 보여 주었을 뿐만 아니라 無顆粒形質內細網이 다소 膨大되어 나타나는 것으로 보아 附子 毒性에 대한 防禦機轉이 繼續되고 있다고 思料된다. 특히 5일 實驗群에서는 正常的인 肝組織의 所見을 보여주었다.

以上の 實驗結果로 보아 消食淸鬱湯은 附子로 損傷된 肝細胞組織을 回復시키는데 效果가 있어서 向後 臨床的으로 널리 活用價値가 있을 것으로 思料된다.

## V. 結 論

消食淸鬱湯이 附子毒性으로 誘發된 흰쥐의 肝損傷에 미치는 影響을 알아보고자 附子毒性을 誘發시켜 消食淸鬱湯을 投與한 後 肝의 組織學的 變化를 光學顯微鏡과 電子顯微鏡으로 觀察하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 附子毒性에 의하여 肝障礙를 誘發시킨 結

- 果 肝組織에 鬱血, 壞死 및 赤血球의 破壞現狀이 나타났다.
2. 6시간 對照群에서는 顆粒形質內細網과 無顆粒形質內細網의 內腔이 膨大되었거나 變形되었고, 顆粒形質內細網의 부착 리보소체는 거의 觀察되지 않았다.
  3. 3일 對照群에서는 모든 細胞小器管의 損傷은 물론 核의 壞死가 나타났다.
  4. 消食清鬱湯을 투여한(200ml/kg/day) 모든 實驗群에서는 對照群에 比하여 全般的으로 細胞의 損傷정도가 微弱하였을 뿐만 아니라 附子毒性에 대한 回復정도가 빠르게 나타났다.

以上の 結果로 보아 消食清鬱湯은 附子로 誘發된 肝細胞毒性의 減少에 效能이 있는 것으로 思料된다.

## 參考文獻

1. 龔廷賢 : 萬病回春, 北京, 人民衛生出版社, 1988, p.159.
2. 韓英柱 : “嘈囉 吞酸에 미치는 消食清鬱湯의 效能에 대한 研究” 東國大學校大學院, 1992.
3. 金定濟 : 診療要鑑, 서울, 東洋醫學研究院, 1983, p.390.
4. 康命吉 : 濟衆新篇, 서울, 麗江出版社, 1992, p.113.
5. 朴炳昆 : 韓方臨床40年, 서울, 1996, p.131.
6. 許 浚 : 原本東醫寶鑑, 서울, 南山堂, 1987, pp.438, 512-516.
7. 姜允皓 : 東醫臨床內科, 서울, 書苑堂出版社, 1990, pp.215, 216, 221.
8. 具本泓 : 消化器疾患의 韓方臨床, 서울, 杏林出版社, 1977, pp.68-104.
9. 金定濟, 禹弘楨, 崔栖滢, 金秉雲, 金德鎬 : 東醫肝系內科學, 서울, 集文堂, 1983, pp.27-28, 31, 51, 54, 85, 268-269.
10. 金秉雲, 金德鎬, 任宰訓, 趙鍾寬, 張文碩, 禹弘楨, 姜秉淇, 姜允皓, 崔栖滢 : 肝系內科學, 서울, 東洋醫學研究院出版部, 1989, pp.25, 32-33, 39, 41, 46, 196-197, 232.
11. 李文鎬, 全鍾暉, 許仁穆 : 內科學, 서울, 學林社, 1986, pp.118-128, 967, 968, 970, 971, 972.
12. 金昌鍾 : 病態生理學, 서울, 癸丑文化社, 1988, p.475.
13. Bernard L Oser : Hawk. Physiological Chemistry, New York. U.S.A. 1965, pp.506-508.
14. 서울대학교 약리학교실 편 : 약리학, 서울, 고려의학, 1984, pp.180, 387, 628-630, 675.
15. 上海中醫學院編 : 中草藥學, 香港, 商務印書館, 1983, pp.12-127, 292-295, 309-310.
16. 王浴生 : 中藥藥理與應用, 北京, 人民衛生出版社, 1983, pp.190-197, 27-1231, 1267-1277.
17. 李時珍 : 本草綱目, 서울, 高文社, 1983, pp.1535-1536, 1554-1555, 1567-1569.
18. 朱并峰 : 中藥中成藥解毒手冊, 北京, 人民軍醫出版社, 1991, pp.50-70.
19. 辛民教 : 原色臨床本草學, 서울, 南山堂, 1986, pp.174, 175, 249-250, 251, 254, 263-265, 279, 380, 384-386, 413-415, 424.
20. 沈廷燮, 韓相日, 金剛山 : “脂肪肝方이 에탄올로 誘導된 脂肪肝 및 肝再生能에 미치는 影響” 大韓韓方內科學會誌, 19(1):3-20, 1998.
21. 朴定守 : “加減葛花解醒湯이 에탄올 中毒 흰쥐의 肝機能에 미치는 影響” 大邱韓醫科大學大學院, 1986.
22. 柳基遠, 具本泓 : “酒傷病에 應用되는 加味對金飲子가 에탄올로 인한 흰쥐의 肝損傷에 미치는 影響” 慶熙韓醫科大學論文集, 3:1-14, 1980.

23. 朴亨圭, 金東佑, 李長勳, 禹弘楨, 金秉雲 : “茵陳四苓散이 急性에 탄올, 高脂肪食 및 갈락토사민 中毒 白鼠의 肝損傷에 미치는 影響” 大韓韓醫學會誌, 14(2):254-269, 1993.
24. 陳松根 : “에탄올투여 白鼠의 肝機能에 미치는 小調中湯의 效果에 관한 研究” 慶熙大學校大學院, 1987.
25. 朴大永, 姜秉淇 : “香砂平胃散 및 當歸活血湯이 膽道結紮과 DMN으로 誘發된 白鼠의 肝硬變症에 미치는 影響” 圓光韓醫學, 5(1):276-298, 1995.
26. 洪碩義 : “六鬱湯 및 散鬱湯이 膽道結紮과 DMN으로 유발된 白鼠의 肝硬變症에 미치는 影響” 圓光大學校大學院, 1994.
27. 林正燦 : “三物茵陳湯 投與가 사염화탄소의 中毒 肝細胞 損傷에 미치는 影響에 관한 實驗的 研究” 大韓韓方內科學會誌, 1(1):70-77, 1976.
28. 朴商伯 “清肝湯이 사염화탄소 및 d-galactosamine 에 의하여 誘發된 實驗的 흰쥐 肝障害에 미치는 影響” 慶熙韓醫大 論文集, 9:451-462, 1986.
29. 表林靜, 李長勳, 禹弘楨, 金秉雲 : “茵陳四苓散이 흰쥐 肝損傷에 미치는 影響” 大韓韓醫學會誌, 16(2):281-297, 1995.
30. 황병태, 김정상, 황우준 : “藥鍼이 附子로 誘發된 肝損傷에 미치는 影響에 관한 電子顯微鏡의 研究” 藥鍼學會誌, 1(1):29, 1997.
31. 金貞相, 羅昌洙 : “흰쥐의 肝에 미치는 附子 毒性에 대한 藥針의 解毒效果” 韓國電子顯微鏡學會誌, 27(3):244-249, 1997.
32. 박무근 : “消食清鬱湯 액기스가 흰쥐의 胃液分泌, 胃液酸度 및 胃潰瘍에 미치는 影響” 圓光大學校大學院, 1986.
33. 金完熙, 崔達永 : 臟腑辨證論治, 서울, 成輔社, 1990, pp.139-142, 157, 313.
34. 宋鶯冰 : 中醫病因病機學, 北京, 人民衛生出版社, 1987, pp.202, 216.
35. 張伯臾 : 中醫內科學, 北京, 人民衛生出版社, 1988, p.273.
36. 黃文東 外 : 實用中醫內科學, 上海, 上海科學技術出版社, 1986, p.211
37. 李尙仁, 辛民教, 李暎鍾, 安德均, 盧昇鉉, 金先熙 : 漢藥臨床應用, 서울, 成輔社, 1990, pp.92, 116, 152, 214, 218, 225-226, 232, 263-265, 267, 463, 485-487.
38. 孫星衡 : 神農本草經, 臺灣, 自由出版社, 1969, pp.206-207.
39. Tang W. Eisenbrand G : Chinese Drugs of Plant Origin, Berlin, Springer-Verlag, 1992, pp.19-44.
40. 麻布獸醫科大學 編 : “Effect of Aconite Root on Component, Liver Function and Tissue Blood Volume in Rabbits” 日本, 麻布獸醫科大學研究報告, 33:202-218. 1974.
41. 金明石 : “附子 強心成分의 作用機轉에 關한 研究” 大韓藥理學會誌, 17(1):9-15, 1981.
42. 梁吉昇 : “附子 Butanol 分割이 心筋收縮 蛋白에 미치는 影響” 大韓藥理學會誌, 12(1):23-44, 1976.
43. 尹忠 : “各種 強心藥物과 附子 Butanol 分割이 心筋의 機械性質에 미치는 影響” 大韓藥理學會誌, 12(1):45-55, 1976.
44. 李茂澤 : “지리바꽃 槐根의 알칼로이드” 中央大學校大學院, 1994.
45. 卞一 : “Aconitine에 의하여 誘發된 不整脈의 機轉에 관한 연구” 圓光大學校大學院, 1990.
46. 柳聖圭 : “二陳湯의 効能에 關한 實驗的 研究” 慶熙大學校大學院, 1985.
47. 尹吉榮 : 東醫臨床方劑學, 서울, 明寶出版社, 1985, p.85
48. 金昌민 신민교, 안덕균, 이경순 譯 : 中藥大辭典, 서울, 鼎談, 1998, pp.91-93, 434, 1661-1662, 1962, 5261, 5619, 5621, 6124, 6484.
49. 金公수, 유광식, 한중현 : “韓方의藥理” 圓光韓醫學, 3(1):197-209, 1993.
50. 陳定南 外 : “茵陳多糖抗腫瘤及其有關藥理



- 作用”中國通報, 12(9):41-43, 1987.
51. 鄭志衍：“香附子 抽出物の 消炎 鎮痛作用에 對한 研究”中央大學校 大學院, 1986.
  52. 이범구：“半夏厚朴湯의 實驗 藥理學的 研究”成均館大學校大學院, 1985.
  53. 譚毓治 外：“甘草對小鼠肝藥酶的影響”中國通報, 11(10):55-56, 1986.
  54. 王根生 外：“甘草類黃酮對四氯化矽致小鼠急性肝損傷的影響”藥學學報, 28(8):572-576, 1993.
  55. 鄭丁錄：“甘草成分的 藥理 作用에 關한 研究”嶺南大學校大學院, 1985.
  56. 姜秉洪：“黃芩煎湯液이 肝損傷에 對한 防禦 및 回復에 미치는 影響”圓光大學校大學院, 1986.
  57. 洪茂昌：“白鼠 肝障得에 關한 補肝湯 瀉肝湯의 効果에 關한 實驗的 研究”慶熙大學校大學院, 1982.
  58. 朴容禎, 金榮哲, 李長勳, 禹弘楨：“茵陳清肝湯加味方이 肝細胞의 增殖能力에 미치는 影響”大韓韓醫學會誌, 19(1):145-163, 1998.
  59. 洪尙勳, 李長勳, 禹弘楨, 金秉雲：“加味清肝湯의 效能에 關한 實驗的 研究”大韓韓醫學會誌, 15(2):157-167, 1994.
  60. 나창수, 김정상, 김희철, 김병수, 황우준：“熊膽·牛黃 藥鍼의 效能觀察을 위한 微細構造的 研究”大韓韓醫學會誌 18(1):6-11, 1997
  61. Hui-Fen Chiu：The Pharmacological and Pathological Studies on Several Hepatic Protective Crude Drugs from Taiwan (II), Am. J. Chinese Med, 15(1-2):17-23, 1989.
  62. Song-Chou Lin：Protective and Therapeutic Effects of Huanglian-Jie-Du-Tang on Hepatotoxin-induced Liver Injuries, Am. J. Chinese Med, 24(3-4):219-229, 1996.

#### FIGURE LEGENDS



Fig. 1 Light micrograph of the liver of the 6 hours control group which treated with aconitine extract. The debris of the blood cells are observed in the central vein(CV), and sinusoids are enlarged. H-E stain, X 400.



Fig. 2 Light micrograph of 6 hours experimental group administered Sosikchungwool-tang to the rat. BD, bile duct; HA, hepatic artery; PV, portal vein. H-E stain, X400.



Fig. 3. Light micrograph of the liver of the 24 hours control group which treated with aconitine extract. Note that connective tissue (arrow) is detached from parenchymal cell in the central vein (CV). H-E stain, X 400.

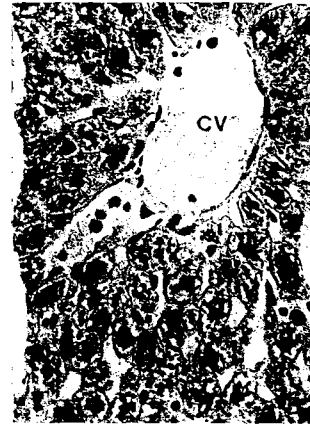


Fig. 5. Light micrograph of the liver of the 3 days control group which treated with aconitine extract. A lot of cell debris are observed in the central vein (CV), and hepatocytes are destructed. H-E stain, X 400.



Fig. 4. Light micrograph of 24 hours experimental group administered Sosikchungwool-tang to the rat. H-E stain, X 400.

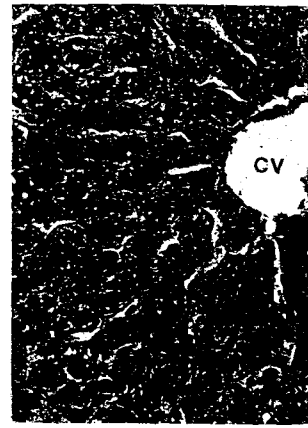


Fig. 6. Light micrograph of 24 hours experimental group administered Sosikchungwool-tang to the rat. H-E stain, X 400.

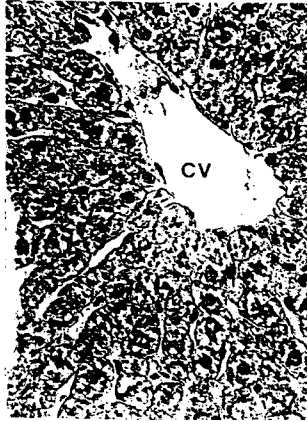


Fig. 7. Light micrograph of the liver of the 5 days control group which treated with aconitine extract. H-E stain, X 400.

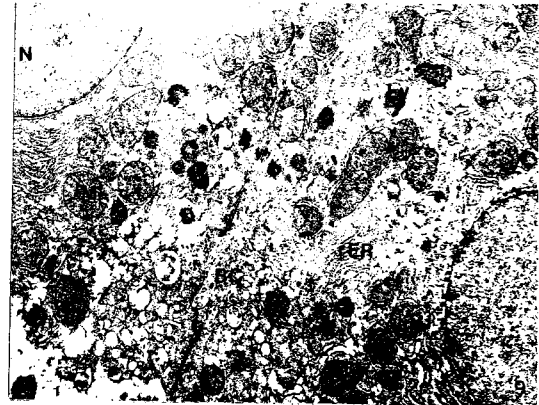


Fig 9. An electron micrograph of the hepatocyte of the normal group. A number of mitochondria(M), and well developed smooth and rough endoplasmic reticulum(rER) are observed in the cytoplasm. BC, bile canaculi; Ly, lysosome; N, nudeus. X 12,000.

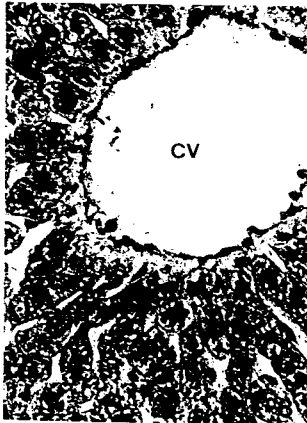


Fig. 8. Light micrograph of 5 days experimental group administered Sosikchungwool-tang to the rat. H-E stain, X 400.

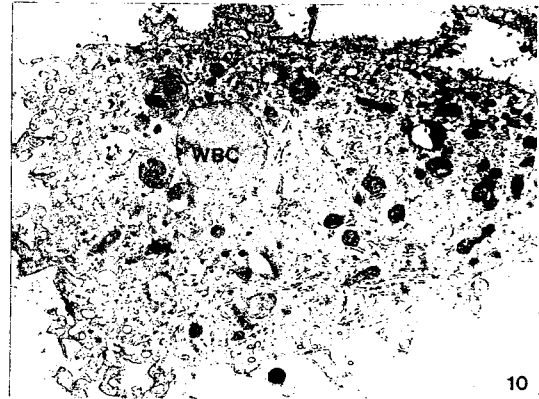


Fig. 10. An electron micrograph of leukocyte(WBC) showing a number of pinocytotic vesicles(arrows) and lysosomes(Ly). X 12,000. \*

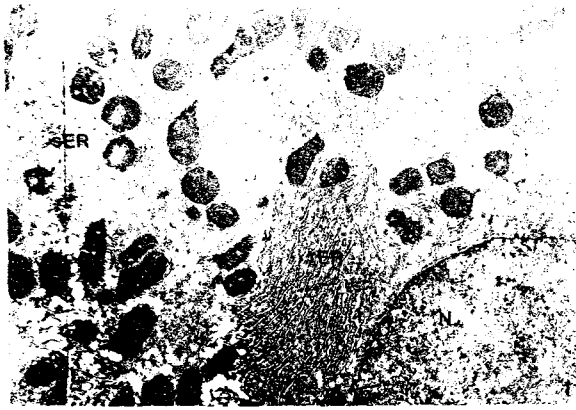


Fig. 11. Electron micrograph of the hepatic cells of 6-hours control group treated with aconitine. The cisternae of smooth endoplasmic reticulum(sER) are dilated, but rough endoplasmic reticulum(rER) are well developed. A number of mitochondria(M) which electron density are higher than normal group are observed. N, nucleus. X 12,000.



Fig. 13. Electron micrograph of the hepatocytes of 24-hours control group treated with aconitine. The parallel cisternae of the rough endoplasmic reticulum(rER) are disoriented and hypertrophy. The inner cavity of all mitochondria are swelling, and outer membrane(arrow) is detached from inner membrane Go, Golgi complex; N, nucleus. X 12,000.

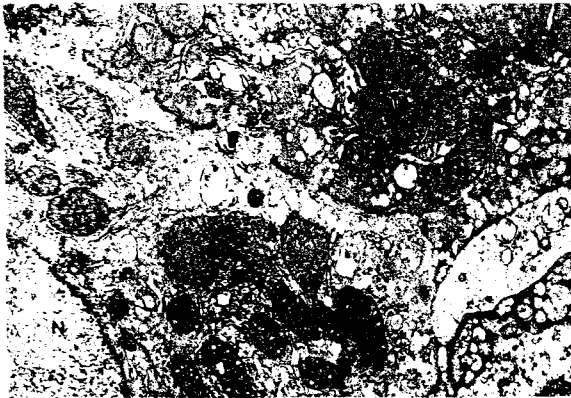


Fig. 12. Electron micrograph of the hepatocytes of 6-hours experimental group treated with Sosikchungwool-tang. The inner cavity of the mitochondria(M) are swelling, and rough endoplasmic reticulum are disorientation. N, nucleus. BC, bile canaculi; N, nucleus. X 12,000.



Fig. 14. Electron micrograph of the hepatocytes of 24-hours experimental group treated with Sosikchungwool-tang. Electron micrograph showing a number of mitochondria(M) which electron density are higher than normal group. N, nucleus; rER, rough endoplasmic reticulum. X 12,000.

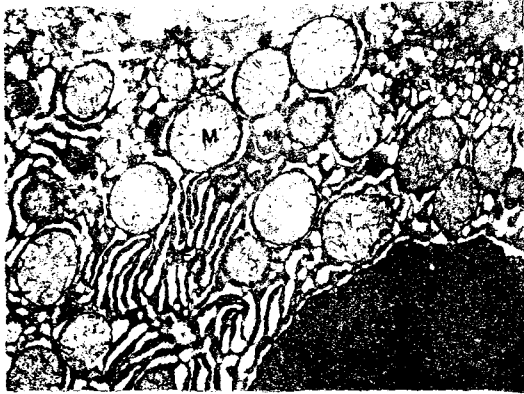


Fig. 15. Electron micrograph of the hepatocyte of 3-days control group treated with aconitine. The cisterane of smooth(sER) and rough endoplasmic reticulum(rER) are very dilated. A number of mitochondria(M) which electron density are lucent than normal group are observed. Note that necrotic nucleus(N). X 15,000.

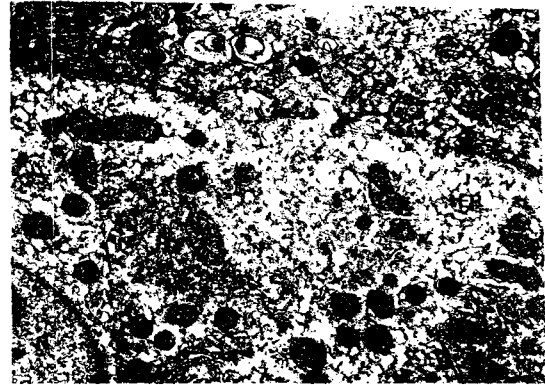


Fig. 17. Electron micrograph of the hepatocytes of 5-days control group treated with aconitine. Smooth endoplasmic reticulum(sER) are dilated more or less. M, mitochondria; N, nucleus. X 12,000.

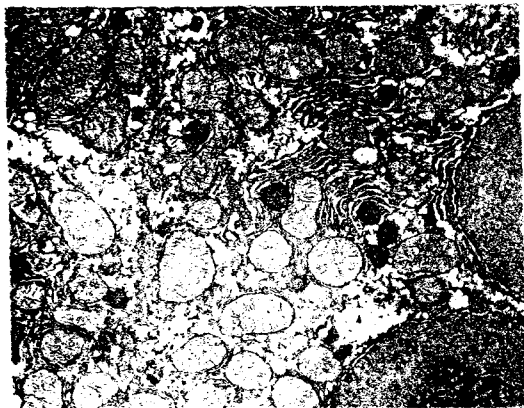


Fig. 16. Electron micrograph of the hepatocytes of 3-days experimental group treated with Sosikchungwool-tang. Electron micrograph showing two hepatocytes, a number of dilated mitochondria(M) are observed. N, nucleus. X 15,000.

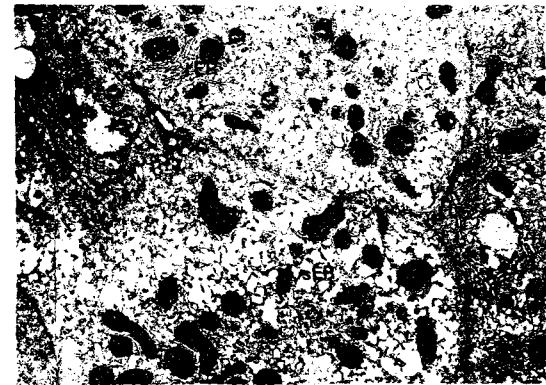


Fig. 18. Electron micrograph of the hepatocytes of 3-days experimental group treated with Sosikchungwool-tang. Electron micrograph showing three hepatocytes, The rough endoplasmic reticulum(rER) usually occurred as groups of 3 to 12 parallel cisternae, the end of which tend to expanded. The smooth endoplasmic reticulum(sER) are observed, which appeared as a meshwork of branching. N, nucleus. X 12,000.

## ABSTRACT

### The Effect of SoSikCheongWool-Tang on White Rats' Hepatocyte Damages Induced by Radix Aconitine.

Kim, Il-Lyoul

Department of Oriental Medicine, Graduate School, Dongshin University

Directed by prof. Kim, Hee-Chul

The purpose of this study is to investigate the effect of SoSikCheongWool-Tang on white rats' hepatocyte damages induced by Radix Aconitine. For the study, Radix Aconitine was administered to white rats, damaging their hepatocytes, and then SoSikCheongWool-Tang was given to the rats. As a result, the following histological changes of the hepatocytes were observed through light and electron microscope:

1. Radix Aconitine damaged the congestion, necrosis and hemolysis in the liver.
2. In the six-hour control group, the cisternae of rough and smooth endoplasmic reticula were dilated or disoriented, and the attached ribosomes of rough endoplasmic reticulum were hardly observed.
3. In the three-day control group, the destruction of the nucleus as well as the damage of all the cell-organelles was observed.
4. In all the experiment groups, the rats, after given SoSikCheongWool-Tang, quickly recovered from the cytotoxicity induced by aconitine extracts.

From the above results, this study has come to the conclusion that SoSikCheongWool-Tang is efficacious against the cytotoxicity induced by Radix Aconitine.