

茵陳蒿湯合柴胡疏肝湯加減方이 肝損傷에 미치는 影響

김태식 · 강재춘

상지대학교 한의과대학 간계내과학교실

The effects of Injinhotang-sihosogantang-gagambang on liver injury

Tae Sik Kim, Jae Chun Kang

Dept. of Oriental Medicine, Sangji Univ. Wonju, Korea

ABSTRACT

In order to investigate the protective effect of Injinhotanghapsihosogantang-gagambang on the liver injury of rats induced by CCl₄ and d-galactosamine, the serum transaminase(GOT & GPT) alkaline phosphatase(ALP), lactic dehydrogenase(LDH) for enzyme activities, triglyceride for serum component, liver weight and glutathione S-transferase(GST), Superoxide dimutase(SOD) were measured. All animals were divided into 5 groups, those were normal group(untreated), control group(treated with vehicle 0.9% Saline solution), sample I group(10mg/kg administrated), sample II group(30mg/kg administrated), Silymarin 200 administrated group.

The results were as follows:

1. The inhibitory effects of the serum GOT activities in rats induced by CCl₄ were noted in both sample I (p<0.001) and sample II group(p<0.001). In serum GPT activities, sample I (p<0.01) and sample II group(p<0.01).
2. The inhibitory effects of the serum LDH activities in rats induced by CCl₄ were noted in both sample I (p<0.001) and sample II group(p<0.001).
3. The increased effects of the serum ALP activities in rats induced by CCl₄ were not recognized.
4. The inhibitory effects of the serum triglyceride content level in rats induced by CCl₄ were inhibited in only sample II group(p<0.05).
5. The increased effects of the liver weight level in rats induced by CCl₄ were inhibited in both sample I (p<0.05) and sample II group(p<0.05).
6. The inhibitory effects of the GST activities in rats induced by CCl₄ were not recognized. In SOD activities, both sample I (p<0.05) and sample II group(p<0.001) showed the inthbitory effects.
7. The inhibitory effects of in the serum GOT, GPT activities in rats induced by d-galactosamine were not recognized.
8. The increases of the serum LDH level in rats induced by d-galactosamine were noted in both sample I (p<0.01) and sample II group(p<0.001).
9. The inhibitory of the serum triglyceride content level in rats induced d-galactosamine were noted

in only sample II group($p < 0.05$).

According to the above results, it is considered that Injinhotanghapsihosogantang-gagambang has protective effect against liver injury in rats induced by CCl_4 and d-galactosamine.

1. 緒 論

肝은 疏泄과 藏血을 主하고 모든 人體代謝의 中心이 되며 解毒作用을 하는 重要な 臟器로서^{1,2,3)} 근래 肝疾患에 對한 認識이 높아지면서 豫防 및 治療, 藥劑開發에 대한 活潑한 研究가 이루어지고 있으며 韓醫學에서도 많은 臨床研究 및 實驗研究로 인하여 상당한 進歩가 있었다.

그러나 현재 95년도 통계청 자료 사망원인 통계결과에 의하면 肝臟疾患으로 인해 死亡하는 患者의 比率이 우리나라 全體 死亡原因중 4위를 차지하며 40~49歲 成人 男子의 경우 人口 100,000名當 98.9名이 肝臟疾患으로 死亡하고 있는 실정⁴⁾으로 아직은 肝疾患 治療와 藥劑開發에 있어 未洽한 상태로서 더욱더 效果의인 肝藏病 治療藥에 대한 다양한 研究開發이 要求된다 하겠다.

肝疾患을 일으킬 수 있는 原因으로는 바이러스의 感染, 中毒性藥物, 持續的인 飲酒, 免役疾患, 膽道閉鎖, 代謝障로 들 수 있으며 이로 인해 바이러스성 肝疾患, 알콜性 肝疾患, 中毒性 肝疾患 등이 發生된다.³⁾ 韓醫學에서는 六淫七情, 酒毒, 氣鬱, 瘀血, 房室過多, 飲食失調, 體質虛弱 등으로 인하여 肝疾患이 發生되고²⁾ 文獻上에서 黃疸, 積聚, 鼓脹, 酒傷, 肝熱, 勞倦傷 등에서 肝疾患과 聯關된 症候를 찾아볼 수 있다.³⁾

茵陳蒿湯은 AD 200年頃 張機에 의하여 黃疸治療劑로 처음으로 사용된 이래 歷代 醫家에 의해 黃疸, 鼓脹, 腹痛 등에 광범위하게 活用되었으며 이러한 病症은 急性 virus 性 肝炎, 慢性肝炎, 肝硬變 등의 肝臟疾患과 膽囊 및 膽道の 疾患에 나타나는 症狀과 類似하므로 현재 茵陳蒿湯은 이에 대한 治療劑로 많이 活用되고 있다.⁵⁾ 柴胡疏肝湯은 葉文齡의 醫學統旨에 最初로 收錄된 方劑로 알려져 있으며^{6,7)} 情志不舒나 惱怒로 因하여 傷肝하거나 其他原因으로 氣機의 升發과 疏泄의 障로 發生되는 肝氣鬱結, 寒熱往來, 胸悶氣短, 胸脇疼痛, 怒火傷肝의 病症에 應用되는 方劑로서 그 症狀이 慢性肝炎, 膽囊炎, 膽石症의 疾患에 주로 나타나므로 柴胡疏肝湯은 이에 대한 治療劑로 多用되고 있다.^{7,8,9)}

現在까지 實驗的으로 肝障로에 대한 韓藥物의 研究로는 柴胡四物湯¹⁰⁾, 救肝開鬱湯¹¹⁾, 小柴胡湯加鹿茸¹²⁾, 三豆解醒湯¹³⁾, 茵陳과 葛根¹⁴⁾, 人蔘¹⁵⁾ 등을 이용하여 急, 慢性 肝損傷에 대해 유의한 肝保護效果를 報告하였고, 洪¹⁶⁾은 茵陳清肝湯加味方이 肝細胞活性을 높여 肝氣能을 保護할 수 있음을 報告하였으며, 金¹⁷⁾은 加味對金飲子가 알콜性 肝損傷 및 高脂肪食性 肝損傷에 대하여 比較적 效果가 있음을 報告하였다.

그러나 茵陳蒿湯合柴胡疏肝湯加減方에 대한 實驗的 研究는 現在까지 報告된 바 없었다. 이에 著者는 茵陳蒿湯合柴胡疏肝湯加減方이 肝障로에 미치는 影響을 검토하고자 四鹽化炭素(CCl_4)로 誘發된 肝障로와 d-galactosamine으로 誘發된 肝障로에 대한 肝保護效果를 血液中 transaminase(GOT & GPT), alkaline phosphatase(ALP) 및 lactic dehydrogenase(LDH) 酵素活性도와 triglyceride(TG) 함량, 肝 重量 그리고 肝의 glutathione S-transferase(GST)와 superoxide dimutase(SOD) 酵素活性도를 지표로 실험하여 有意性 있는 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 實驗材料 및 方法

1. 實驗材料

1) 藥材

本 實驗에서 사용한 藥材는 市中 乾材藥局에서 구입하여 嚴選한 것을 使用하였으며 實驗에 사용한 茵陳蒿湯合柴胡疏肝湯加減方의 1貼 分量은 다음과 같다.

韓 藥 名	生 藥 名	容 量 (g)
茵 陳	Artemisiae Capillaris Herba	40.0
梔 子	Gardeniae Fructus	4.0
大 黃	Rhei Rhizoma	4.0
柴 胡	Bupleuri Radix	4.0
黃 芩	Scutellariae Radix	4.0
赤 芍 藥	Paeoniae Radix	4.0
枳 角	Ponciri Fructus	4.0
香 附 子	Cyperi Rhizoma	4.0
半 夏	Pinelliae Tuber	4.0
胡 黃 連	Picrorrhizae Rhizoma	3.0
厚 朴	Machili Cortex	3.0
滑 石	Talcum	16.0
總 量		94.0

2) 檢液의 調製

茵陳蒿湯合柴胡疏肝湯加減方 10貼 分量 940g을 물로 2時間씩 2回 加熱 抽出한 후 濾過하고 減壓 濃縮하여 凍結乾燥機로 乾燥시킨 粉末 140.1g(收得率 14.9%)을 각각 얻어 本 實驗에 필요로 하는 濃度로 稀釋하여 使用하였다.

3) 試藥 및 機具

試藥으로는 glutathion, xanthine, xanthine oxidase 등은 Sigma 제품을 사용하였고 그 외試藥도 一級試藥을 사용하였다. 本 實驗에 使用한 기계는 Nihonseiki kaisha LTD(日本)의 AM-7 homogenizer, 선일 Analab water bath KSB-55, 減壓濃縮機는 東京理化學株式會社(日本)의 model NE-1, 凍結乾燥機는 東京理化學株式會社(日本)의 Model FD-1, 흡광광도계는 Shimadzu 사(日本)의 model UV-160A 등을 使用하였다.

4) 動物

本 實驗에 使用한 實驗動物로는 中央動物飼育場에서 구입한 Sprague-Dawley계 흰쥐(♂) 體重 180~220g을 使用하였으며, 飼料로는 固形飼料(삼양유지사료(주))로 사육하였고, 물은 충분히 供給하였다. 實驗은 實驗動物를 實驗室 環境에 2週間 順應시킨 後에 使用하였고, 特別한 條件이 없는 한 24 ± 2 °C에서 實施하였다.

2. 方法

1) CCl₄ 誘發 肝損傷에 對한 作用

흰쥐 1群을 6마리로하여 檢液 10mg/kg投與群(以下 Sample I) 및 30mg/kg投與群(以下 Sample II)을 各各 1日 1回 3日間 經口投與하고 最終投與 30分後에 10% CCl₄ 1.0ml/100g(Olive oil로 稀釋)을 經口投與하였다. CCl₄ 投與 24時間後에 心臟採血하여 常溫에서 60分間 放置하고 3,000rpm에서 15分間 遠心分離하여 血清을 分離한 後 血清成分 및 血清酵素 活性度を 測定하였다. 對照群에는 生理食鹽水を 投與하였으며 양성비교약물로는 silymarin 200mg/kg을 經口投與하여 比較觀察하였다.

2) d-Galactosamine 誘發 肝損傷에 對한 作用^{18,19)}

흰쥐 1群을 6마리로 하여 檢液 10mg/kg投與群과 30mg/kg投與群을 各各 1日 1回 3日間 經口投與하고 最終投與 30分後에 d-galactosamine 250mg/kg을 腹腔內 投與하였다.

d-galactosamine 投與 後 24時間 동안 絶食시키고 ether로 가볍게 麻酔시킨 다음 心臟採血하여 常溫에서 60分間 放置하고 3,000rpm에서 15分間 遠心分離하여 血清을 分離하였다. 이 血清을 利用하여 血清成分 및 血清酵素 活性度を 測定하였으며 對照群에서는 生理食鹽水を 經口投與하였으며 양성비교약물로는 silymarin 200mg/kg을 經口投與하여 比較觀察하였다.

3) 血清中 酵素活性度 測定

(1) 血清中 transaminase(GOT & GPT) 活性度 測定

血清 transaminase 活性의 測定은 Reitman & Frankel法²⁰⁾에 準하여 GOT, GPT 測定用 시약(아산제약주식회사, 한국)을 使用하여 測定하였다. 즉, GOT 또는 GPT 기질을 1ml씩 시험관에 넣고 37℃ 수욕상에서 5分間 加溫한 後 蒸溜수로 10倍 稀釋된 血清 0.2ml씩을 시험관에 가한 후 37℃ 수욕상에서 GOT의 경우 60分, GPT의 경우 30分間 反應시킨 다음 발색시약 2,4-dinitrophenylhydrazine 을 1.0ml 씩 가하고 室溫에서 20分間 放置한 다음 0.4N-NaOH 시액 10ml를 넣어 反應을 중지시켰다. 반응중지 30分後에 505nm에서 蒸溜수를 멩검으로 하여 標準液, 檢液 및 對照群의 吸光度를 測定하여 標準液의 檢量曲線으로부터 酵素의 活性單位(Karmen unit)로 換算하여 測定하였다.

(2) 血清中 alkaline phosphatase(ALP) 活性度 測定

血清中 ALP活性도는 Kind-King法²¹⁾의 효소비색법에 準하여 ALP-S kit시약(아산제약주식회사, 한국)을 使用하여 測定하였다. 즉, 기질완충액 2.0ml를 시험관에 취하고 37℃에서 5分間 加溫하고 血清 0.05ml를 가한 다음 37℃에서 정확히 15分間 放置한 다음 정색시약 2.0ml를 가하고 잘 混合한 후 室溫에서 10分 以上 放置한 다음 60分 以內에 blank를 대조로 500nm에서 吸光度를 測定하여 標準液의 吸光度로부터 ALP 酵素活性度(K-A unit)를 換算하여 測定하였다.

(3) 血清中 lactic dehydrogenase(LDH) 活性度 測定

血清中 LDH 活性度の 測定은 젖산기질법²²⁾을 利用하여 LDH-LQ kit시약(아산제약주식회사, 한국)을 使用하여 測定하였다. 즉 기질정색액 1.0ml를 시험관에 취하고 37℃에서 5分間 加溫하고 40倍 稀釋한 血清 0.05ml를 가하고 잘 混合한 後 37℃에서 정확히 10分間 放置한 다음 희석반응정지시액 3.0ml를 가하여 反應을 停止시켰다. 60分이내에 570nm에서 blank를 대조로 하여 吸光度를 測定하고 標準液의 吸光度로부터 LDH 酵素活性度(Wroblewski unit)로 換算하여 測定하였다.

(4) Triglyceride(TG) 含量的 測定

血清중 TG含量은 효소법^{23,24)}에 準하여 Cleantech TG-S kit시약(아산제약)을 이용하여 測定하였다. 즉, 血清 0.02ml와 효소시액 3.0ml를 加하여 잘 混合한 後 37℃에서 10분간 放置한 後 60분 이내에 blank를 대조로 하여 550nm에서 吸光度를 測定하여 표준액의 吸光度로 부터 檢체중의 TG含量(mg/dL)을 산출하였다.

4) 肝 homogenate 중 酵素活性 測定

원래에서 적출한 간을 1.5% KCl로 washing한 後 0.05mM EDTA가 들어있는 0.05M phosphate buffer(pH7.4)로 homogenation하여 간 homogenate로 하였다.

(1) Glutathione S-transferase (GST) 活性 測定

Habig등의 方法에 準하여 2.5mM 1-chloro-2,4-dinitrobenzene 1ml, 5mM glutathione 0.5ml, 0.25mM phosphate buffer(pH6.5) 0.9ml를 취한 반응액을 25℃에서 5분간 preincubation 시킨 後 간 homogenate를 100 μ l가하여 340nm에서 3분 肝 吸光度를 측정하였다.²⁵⁾

(2) Superoxide dismutase (SOD) 活性 測定

Oyanagui의 법에 準하여 7.5mM xanthine 50 μ l와 10mM hydroxylamine hydrochloride 50 μ l에 65mM phosphate buffer(pH7.8) 500 μ l와 500 μ l liver homogenate를 넣고 37℃에서 10분간 preincubation 시킨 後 0.42unit/ml의 xanthine oxidase 0.2ml를 가하여 20분간 incubation 시켰다. Sulfanilamide용액 1ml와 naphthylethylenediamine 1ml를 가한 後 실온에서 20분간 방치한 後 540nm에서 흡광도를 측정하여 총 SOD값을 구하였다.²⁶⁾

3. 統計處理

本 實驗의 統計處理에 있어 有意性檢定은 student's t-test法을 使用하였다.

III. 成績

1. CCl₄ 誘發 肝損傷에 對한 效果

1) 血清中 transaminase(GOT & GPT) 活性度에 對한 效果

CCl₄ 投與로 誘發된 肝損傷 원래의 血清中 transaminase 活性度에 對한 檢液의 效果를 實驗한 結果, CCl₄ 非處置 正常群의 血清中 GOT활성 364.3 \pm 5.9 Karmen unit에 比하여 對照群은 3914.7 \pm 429.4 Karmen unit로 974.7%의 GOT 活性增加를 나타내어 p<0.001의 유의성 있는 상승을 보였다. 檢液 10mg/kg을 투여한 實驗群(以下 sample I) 및 30mg/kg을 투여한 實驗群(以下 sample II)에서는 각각 1243.3 \pm 121.2 Karmen unit와 647.8 \pm 58.2 Karmen unit로 각각 p<0.001의 유의한 GOT 酵素活性의 상승억제효과가 인정되었다. 양성비교약물로 使用한 silymarin 200mg/kg 投與群에서도 1745.3 \pm 136.7 Karmen unit로 p<0.001의 유의한 GOT 효소 활성의 상승억제효과를 나타내었다(Table 1, Fig. 1). 또한, 血清中 GPT活性에 있어 CCl₄ 非處置 正常群의 494.2 \pm 7.3 Karmen unit에 比하여 CCl₄ 處置 對照群은 1694.1 \pm 247.9 Karmen

unit로 242.8%(p<0.001)의 유의한 GPT活性的 상승효과를 보였다. 檢液 sample I 및 sample II 投與群에서는 각각 783.0±31.6 Karmen unit와 660.2±20.6 Karmen unit로 각각 p<0.01의 유의한 GPT 酵素活性的 상승억제효과를 나타내었다. 양성비교약물로 사용한 silymarin 200mg/kg 투여군에서도 872.5±84.8 Karmen unit로 대조군에 비하여 p<0.01의 유의한 GPT 효소 활성의 상승억제효과를 나타내었다(Table 2, Fig. 2).

Table 1. Effects of *Injinhotang-sihosogantang-gagambang* on Serum GOT Activities on CCl₄-induced Experimental Liver Injury in Rat

Groups	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	GOT activities (Karmen Units)	Inhibition (%)
Normal	-	6	364.3±5.9 ^{a)}	-
Control	-	6	3914.7±429.4 ^{###}	-974.7 ^{b)}
Sample I	10	6	1243.3±121.2 ^{***}	65.7 ^{c)}
Sample II	30	6	647.8±58.2 ^{***}	83.5 ^{c)}
Silymarin	200	6	1745.3±136.7 ^{***}	55.4 ^{c)}

(1) Mean ± Standard error

; Statistically significant compared with normal data (### : p<0.001)

* ; Statistically significant compared with control data (** : p<0.01)

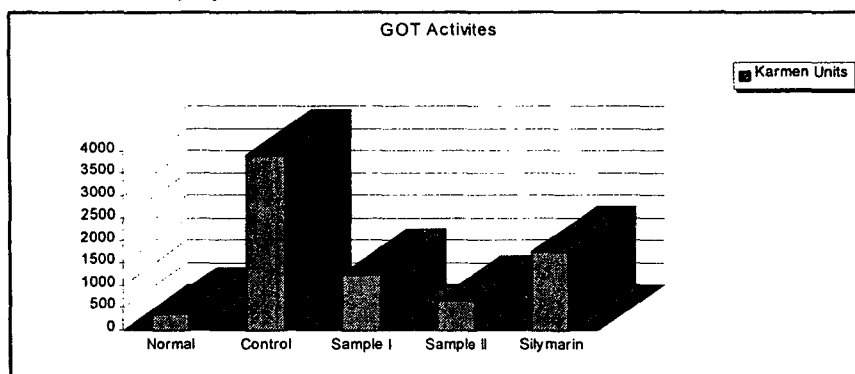
(2) Inhibition rate

$$(Normal - Control) \div Normal \times 100$$

(3) Inhibition rate

$$(Control - Sample) \div Control \times 100$$

Fig. 1. Effects of *Injinhotang-sihosogantang-gagambang* on serum GOT activities on CCl₄-induced experimental liver injury in rats.



Normal : Non treated group

Control : Administered with vehicle 0.9% saline solution group

Sample I : Administered with *Injinhotang-sihosogantang-gagambang* by 10mg/kg/day group

Sample II : Administered with *Injinhotang-sihosogantang-gagambang* by 30mg/kg/day group

Silymarin : Administered with silymarin by 200mg/kg/day group

Table 2. Effects of *Injinhotang-sihosogantang-gagambang* on Serum GPT Activities on CCl₄-induced Experimental Liver Injury in Rat

Groups	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	GPT activities (Karmen Units)	Inhibition (%)
Normal	-	6	494.2±7.3 ^{a)}	-
Control	-	6	1694.1±247.9 ^{###}	-242.8 ^{b)}
Sample I	10	6	783.0±31.6 ^{**}	53.8 ^{c)}
Sample II	30	6	660.2±20.6 ^{**}	61.0 ^{c)}
Silymarin	200	6	872.5±84.8 ^{**}	48.5 ^{c)}

(1) Mean±Standard error

; Statistically significant compared with normal data (### : p<0.001)

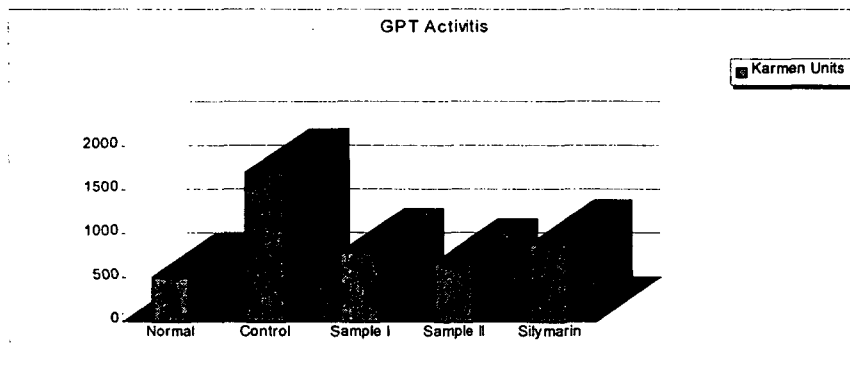
* ; Statistically significant compared with control data (* : p<0.05)

(2) Inhibition rate

(Normal - Control) ÷ Normal × 100

(3) Inhibition rate

(Control - Sample) ÷ Control × 100

Fig. 2. Effects of *Injinhotang-sihosogantang-gagambang* on serum GPT activities on CCl₄-induced experimental liver injury in rats.

Normal : Non treated group

Control : Administered with vehicle 0.9% saline solution group

Sample I : Administered with *Injinhotang-sihosogantang-gagam bang* by 10mg/kg/day group

Sample II : Administered with *Injinhotang-sihosogantang-gagam bang* by 30mg/kg/day group

Silymarin : Administered with silymarin by 200mg/kg/day group

2) 血清中 lactic dehydrogenase(LDH) 活性度에 對한 效果

CCl₄ 誘發 肝損傷 환쥐의 血清中 ALP 活性度에 미치는 檢液의 效果를 實驗한 結果, CCl₄로 處置한 對照群의 血清中 LDH 酵素活性은 14221.5±1589.1 Wroblewski unit로 非處置群의 血清中 LDH 活性 2467.1±261.6 Wroblewski unit에 比하여 476.5%(p<0.001)의 유의한 LDH 活性의 증가를 보였다. 檢液 sample I 및 sample II 投與群에서는 각각 4503.4±1152.2 Wroblewski unit와 3739.4±311.3 Wroblewski unit로 對照群에 比하여 p<0.001의 유의한 LDH 酵素活性의 상승 억제효과가 인정되었다. 양성비교약물 silymarin 200mg/kg投與群에서도 4935.9±646.2 Wroblewski

unit로 $p < 0.001$ 의 유의한 LDH 상승억제효과가 인정되었다(Table 3, Fig. 3).

Table 3. Effects of *Injinhotang-sihosogantang-gagambang* on Serum Lactic Dehydrogenase(LDH) Activities on CCl_4 -induced Experimental Liver Injury in Rat

Groups	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	LDH activities (Wroblewski Units)	Inhibition (%)
Normal	-	6	2467.1 ± 261.6 ^{a)}	-
Control	-	6	14221.5 ± 1589.1 ^{###}	-476.5 ^{b)}
Sample I	10	6	4503.4 ± 1152.2 ^{***}	68.3 ^{c)}
Sample II	30	6	3739.4 ± 311.3 ^{***}	73.7 ^{c)}
Silymarin	200	6	4935.9 ± 646.2 ^{***}	65.3 ^{c)}

(1) Mean ± Standard error

; Statistically significant compared with normal data (## : $p < 0.01$)

* ; Statistically significant compared with control data (** : $p < 0.01$)

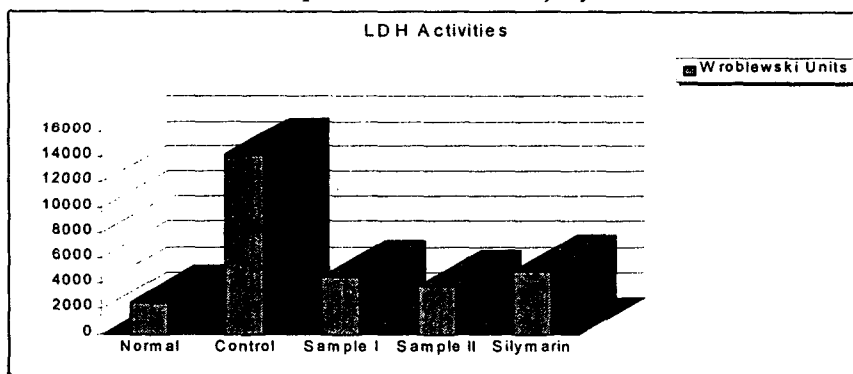
(2) Inhibition rate

$$(\text{Normal} - \text{Control}) \div \text{Normal} \times 100$$

(3) Inhibition rate

$$(\text{Control} - \text{Sample}) \div \text{Control} \times 100$$

Fig. 3. Effects of *Injinhotang-sihosogantang-gagambang* on serum lactic dehydrogenase(LDH) activities on CCl_4 -induced experimental liver injury in rats.



Normal : Non treated group

Control : Administered with vehicle 0.9% saline solution group

Sample I : Administered with *Injinhotang-sihosogantang-gagambang* by 10mg/kg/day group

Sample II : Administered with *Injinhotang-sihosogantang-gagambang* by 30mg/kg/day group

Silymarin : Administered with silymarin by 200mg/kg/day group

3) 血清中 alkaline phosphatase(ALP) 活性도에 對한 效果

CCl_4 誘發 肝損傷 원주의 血清中 LDH 活性도에 미치는 檢液의 效果를 實驗한 結果, CCl_4 로 處置한 對照群의 血清中 ALP 酵素活性은 79.4 ± 3.7 K-A unit로 非處置 正常群 33.2 ± 2.3 K-A unit에 比하여 139.5%($p < 0.001$)의 유의한 ALP 酵素活性도의 증가를 觀察할 수 있었다. 檢液 sample I 및 sample II 投與群에서는 각각 對照群에 比하여 별다른 變化를 觀察할 수 없었다. 양성비교약물

silymarin 200mg/kg投與群에서도 별다른 影響을 나타내지 않았다(Table 4, Fig. 4).

Table 4. Effects of *Injinhotang-sihosogantang-gagambang* on Serum Alkaline Phosphatase (ALP) Activities on CCl₄-induced Experimental Liver Injury in Rats

Groups	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	ALP activities (K-A Units)	Inhibition (%)
Normal	-	6	33.2±2.3 ^{a)}	-
Control	-	6	79.4±3.7 ^{###}	-139.5 ^{b)}
Sample I	10	6	77.5±8.6	2.4 ^{c)}
Sample II	30	6	82.1±12.5	-
Silymarin	200	6	88.3±3.1	-

(1) Mean ± Standard error

; Statistically significant compared with normal data (### : p<0.001)

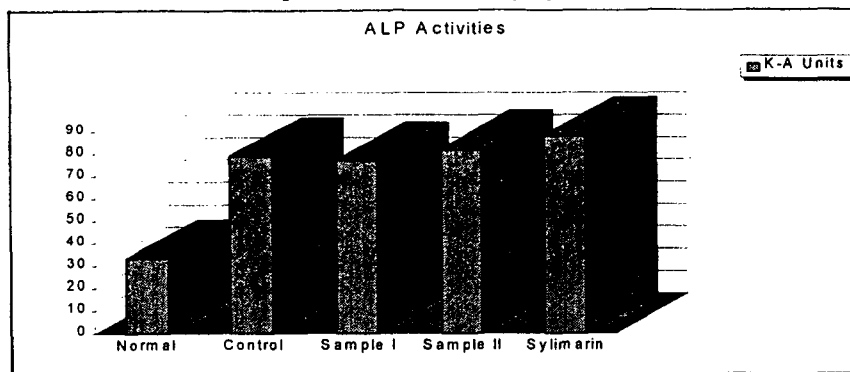
(2) Inhibition rate

(Normal - Control) ÷ Normal × 100

(3) Inhibition rate

(Control - Sample) ÷ Control × 100

Fig. 4. Effects of *Injinhotanghapsihosogantang-gagambang* on serum alkaline phosphatase(ALP) activities on CCl₄-induced experimental liver injury in rats.



Normal : Non treated group

Control : Administered with vehicle 0.9% saline solution group

Sample I : Administered with *Injinhotang-sihosogantang-gagambang* by 10mg/kg/day group

Sample II : Administered with *Injinhotang-sihosogantang-gagambang* by 30mg/kg/day group

Silymarin : Administered with silymarin by 200mg/kg/day group

4) 血清中 triglyceride 含量에 對한 效果

CCl₄ 投與로 誘發된 肝損傷 흰쥐의 血清中 triglyceride 含量에 대한 檢液의 效果를 實驗한 結果, CCl₄ 非處置 正常群의 triglyceride 含量은 58.9±8.8mg/dl에 比하여 CCl₄ 處置 對照群은 78.2±7.2mg/dl로 32.8%의 triglyceride의 含量의 증가를 나타내었으나 統計的인 유의성은 없었다. 檢液 sample II 投與群에서는 55.4±8.5mg/dl로 對照群에 比하여 p<0.05의 유의한 상승 억제효과를 나타내었으나 低濃度 sample I 投與群에서는 73.4±5.2mg/dl로 별다른 變化를

觀察할 수 없었다. 양성비교약물 silymarin 200mg/kg 投與群에서는 54.6 ± 5.6 mg/dl로 $p < 0.05$ 의 유의한 증가억제효과가 觀察되었다(Table 5, Fig. 5).

Table 5. Effects of *Injinhotang-sihosogantang-gagambang* on Serum Triglyceride Levels on CCl₄-induced Experimental Liver Injury in Rat

Groups	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	Triglyceride levels(mg/dl)	Inhibition (%)
Normal	-	6	58.9 ± 8.8^a	-
Control	-	6	78.2 ± 7.2	-32.8 ^{b)}
Sample I	10	6	73.4 ± 5.2	6.1 ^{c)}
Sample II	30	6	55.4 ± 8.5	29.1 ^{c)}
Silymarin	200	6	54.6 ± 5.6	30.1 ^{c)}

(1) Mean \pm Standard error

; Statistically significant compared with normal data (### : $p < 0.001$)

* ; Statistically significant compared with control data (* : $p < 0.05$ and ** : $p < 0.01$)

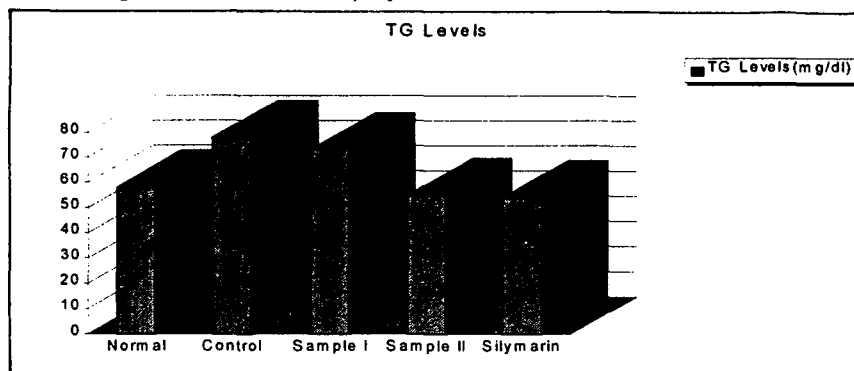
(2) Inhibition rate

$(\text{Normal} - \text{Control}) \div \text{Normal} \times 100$

(3) Inhibition rate

$(\text{Control} - \text{Sample}) \div \text{Control} \times 100$

Fig. 5. Effects of *Injinhotang-sihosogantang-gagambang* on serum triglyceride(TG) levels on CCl₄-induced experimental liver injury in rats.



Normal : Non treated group

Control : Administered with vehicle 0.9% saline solution group

Sample I : Administered with *Injinhotang-sihosogantang-gagambang* by 10mg/kg/day group

Sample II : Administered with *Injinhotang-sihosogantang-gagambang* by 30mg/kg/day group

Silymarin : Administered with silymarin by 200mg/kg/day group

5) 肝重量에 미치는 效果

CCl₄ 投與로 誘發된 肝損傷 흰쥐의 肝重量에 效果를 實驗한 結果, CCl₄ 處置 對照群의 肝重量은 5.51 ± 0.22 g/100g으로 非處置 正常群 3.24 ± 0.10 g/100g에 比하여 $p < 0.001$ 의 유의한 증가를 관찰할 수 있었다. 檢液 sample I, 및 sample II 각각 投與群에서는 각각 4.92 ± 0.17 g/100g

과 $4.77 \pm 0.27 \text{g}/100\text{g}$ 으로 對照群에 比하여 각각 $p < 0.05$ 의 유의한 肝 重量의 증가억제효과를 보여 주었다. 양성비교약물 silymarin $200\text{mg}/\text{kg}$ 投與群에서는 $4.73 \pm 0.30 \text{g}/100\text{g}$ 으로 $p < 0.05$ 의 유의한 肝 重量의 증가를 억제시킴을 알 수 있었다(Table 6, Fig. 6).

Table 6. Effects of *Injinhotang-sihosogantang-gagambang* on Liver Weight Change in CCl_4 -induced Experimental Liver Injury in Rat

Groups	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	Liver weight change(g/100g)	Inhibition (%)
Normal	-	6	$3.24 \pm 0.10^{\text{a}}$	-
Control	-	6	$5.51 \pm 0.22^{\text{***}}$	-69.7 ^{b)}
Sample I	10	6	$4.92 \pm 0.17^{\text{c}}$	10.7 ^{c)}
Sample II	30	6	$4.77 \pm 0.27^{\text{c}}$	13.4 ^{c)}
Silymarin	200	6	$4.76 \pm 0.30^{\text{c}}$	13.5 ^{c)}

(1) Mean \pm Standard error

; Statistically significant compared with normal data (## : $p < 0.01$)

* ; Statistically significant compared with control data (* : $p < 0.05$)

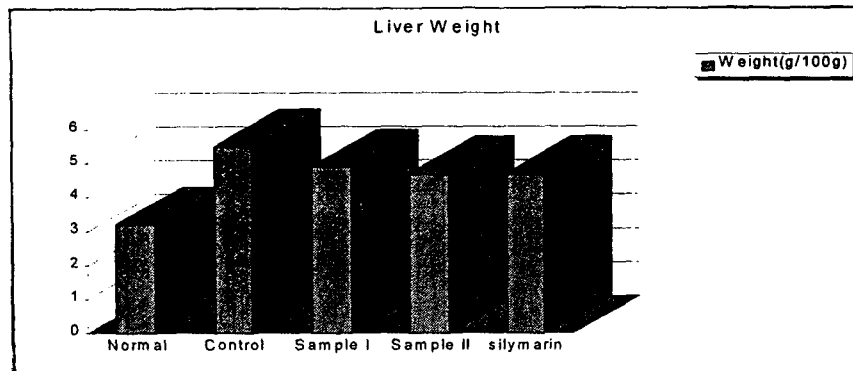
(2) Inhibition rate

$(\text{Normal} - \text{Control}) \div \text{Normal} \times 100$

(3) Inhibition rate

$(\text{Control} - \text{Sample}) \div \text{Control} \times 100$

Fig. 6. Effects of *Injinhotang-sihosogantang-gagambang* on liver weight change in CCl_4 -induced experimental liver injury in rat.



Normal : Non treated group

Control : Administered with vehicle 0.9% saline solution group

Sample I : Administered with *Injinhotang-sihosogantang-gagambang* by $10\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ group

Sample II : Administered with *Injinhotang-sihosogantang-gagambang* by $30\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ group

Silymarin : Administered with silymarin by $200\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ group

6) Glutathione S-transferase(GST) 活性度에 對한 效果

CCl_4 投與로 誘發된 肝損傷 흰쥐의 肝 GST 活性度에 미치는 檢液의 效果를 實驗한 結果, CCl_4 處置 對照群의 GST 酵素活性은 0.564 ± 0.032 로 非處置 正常群 0.135 ± 0.020 에 比하여

p<0.001의 유의한 증가를 관찰할 수 있었으나, 檢液 sample I 및 sample II 投與群에서는 별 다른 변화를 관찰할 수 없었다. 양성비교약물 silymarin 200mg/kg 投與群에서는 0.444±0.035로 p<0.05의 유의한 GST 酵素活性의 증가를 억제시킴을 알 수 있었다(Table 7, Fig. 7).

Table 7. Effects of *Injinhotang-sihosogantang-gagambang* on Liver Glutathione S-Transferase(GST) Activities in CCl₄-induced Experimental Liver Injury in Rat

Groups	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	GST activities (absorbance)	Inhibition (%)
Normal	-	6	0.135 ± 0.020 ^{a)}	-
Control	-	6	0.564 ± 0.032 ^{###}	-319.1 ^{d)}
Sample I	10	6	0.547 ± 0.035	1.5 ^{e)}
Sample II	30	6	0.556 ± 0.028	3.1 ^{e)}
Silymarin	200	6	0.444 ± 0.035 [*]	21.4 ^{e)}

(1) Mean ± Standard error

; Statistically significant compared with normal data (## : p<0.01)

* ; Statistically significant compared with control data (* : p<0.05)

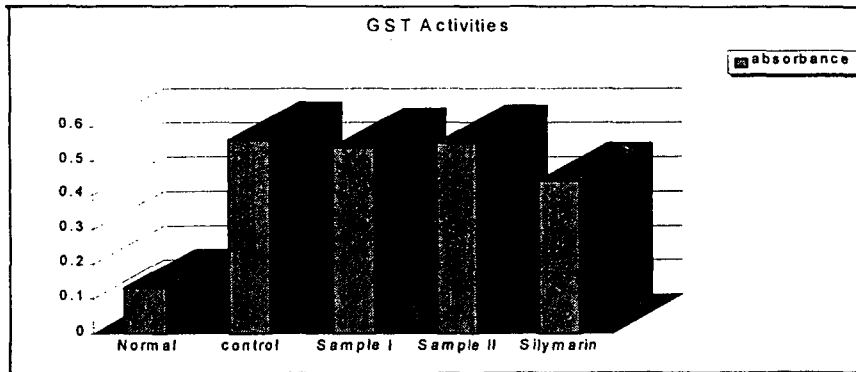
(2) Inhibition rate

$$(\text{Normal} - \text{Control}) \div \text{Normal} \times 100$$

(3) Inhibition rate

$$(\text{Control} - \text{Sample}) \div \text{Control} \times 100$$

Fig. 7. Effects of *Injinhotang-sihosogantang-gagambang* on liver glutathione S-transferase(GST) activities in CCl₄-induced experimental liver injury in rat.



Normal : Non treated group

Control : Administered with vehicle 0.9% saline solution group

Sample I : Administered with *Injinhotang-sihosogantang-gagambang* by 10mg/kg/day group

Sample II : Administered with *Injinhotang-sihosogantang-gagambang* by 30mg/kg/day group

Silymarin : Administered with silymarin by 200mg/kg/day group

7) Superoxide dimutase(SOD) 活性度에 對한 效果

CCl₄ 投與로 誘發된 肝損傷 環쥐의 肝 SOD 活性度에 미치는 檢液의 效果를 實驗한 結果, CCl₄ 處置 對照群의 SOD 酵素活性은 0.210±0.015로 非處置 正常群 0.391±0.014에 比하여

$p < 0.001$ 의 유의한 감소를 관찰할 수 있었으며, 檢液 sample I 및 sample II 投與群에서는 각각 0.240 ± 0.009 와 0.258 ± 0.007 로 對照群에 比하여 각각 $p < 0.05$ 와 $p < 0.001$ 의 유의한 SOD 酵素活性 감소억제효과를 관찰할 수 있었다. 양성비교약물 silymarin 200mg/kg 投與群에서는 0.328 ± 0.034 로 $p < 0.001$ 의 유의한 SOD 효소활성의 감소억제효과를 나타내었다(Table 8, Fig. 8).

Table 8. Effects of *Injinhotang-sihosogantang-gagambang* on Liver Superoxide Dimutase(SOD) Activities in CCl_4 -induced Experimental Liver Injury in Rat

Groups	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	SOD activities (absorbance)	Inhibition (%)
Normal	-	6	0.391 ± 0.014^{aj}	-
Control	-	6	$0.210 \pm 0.015^{***}$	-195.7 ^{dj}
Sample I	10	6	$0.240 \pm 0.009^*$	14.3 ^{ej}
Sample II	30	6	$0.258 \pm 0.007^{***}$	22.9 ^{ej}
Silymarin	200	6	$0.328 \pm 0.034^{***}$	56.2 ^{ej}

(1) Mean \pm Standard error

; Statistically significant compared with normal data (## : $p < 0.01$)

* ; Statistically significant compared with control data (* : $p < 0.05$)

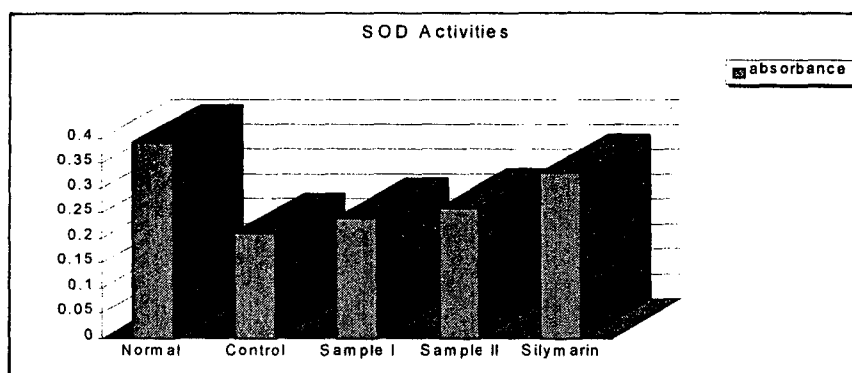
(2) Inhibition rate

(Normal - Control) \div Normal \times 100

(3) Inhibition rate

(Control - Sample) \div Control \times 100

Fig. 8. Effects of *Injinhotang-sihosogantang-gagambang* on liver superoxide dimutase(SOD) activities in CCl_4 -induced experimental liver injury in rat.



Normal : Non treated group

Control : Administered with vehicle 0.9% saline solution group

Sample I : Administered with *Injinhotang-sihosogantang-gagambang* by 10mg/kg/day group

Sample II : Administered with *Injinhotang-sihosogantang-gagambang* by 30mg/kg/day group

Silymarin : Administered with silymarin by 200mg/kg/day group

2. d-galactosamine 誘發 肝損傷에 對한 效果

1) 血清中 transaminase(GOT & GPT) 活性度에 對한 效果

d-galactosamine 投與로 誘發된 肝損傷 흰쥐의 血清中 transami-nase 活性度에 미치는 檢液의 效果를 實驗한 結果, d-galactosamine 處置 對照群의 血清中 GOT活性은 3110.6±675.2 Karmen unit로 非處置 正常群의 血清中 GOT 효소활성 729.7±32.8 Karmen unit에 비하여 p<0.001의 유의한 GOT효소활성의 증가를 보였다. 檢液 sample I 및 sample II 投與群에서 각각 對照群에 비하여 별다른 영향을 주지 못하였다. 양성비교약물로 사용한 silymarin 200mg/kg 투여군에서는 2180.6±290.8 Karmen unit로 p<0.05의 유의한 GOT상승억제효과를 보였다(Table 9, Fig 9). 또한, 血清中 GPT活性은 d-galactosamine 處置 對照群은 1217±80.4 Karmen unit로 d-galactosamine 非處置 正常群의 酵素活性526.4±19.8 Karmen unit에 비하여 p<0.001의 유의한 GPT活性 상승효과를 보였으며 檢液 sample I 및 sample II 投與群에서는 각각 對照群에 비하여 별다른 변화를 관찰할 수 없었다. 양성비교약물로 사용한 silymarin 200mg/kg 投與群에서는 869.1±56.7 Karmen unit로 p<0.01의 유의한 GPT상승억제효과를 보여 주었다(Table 10, Fig. 10).

Table 9. Effects of *Injinhotang-sihosogantang-gagambang* on Serum GOT Activities on d-galactosamine-induced Experimental Liver Injury in Rat

Groups	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	GOT activities (Karmen Units)	Inhibition (%)
Normal	-	6	729.7±32.8 [#]	-
Control	-	6	3110.6±675.2 ^{###}	-326.3 [#]
Sample I	10	6	3423.0±141.1	-
Sample II	30	6	3445.2±208.2	-
Silymarin	200	6	2180.6±290.8 [†]	29.9 [†]

(1) Mean ± Standard error

; Statistically significant compared with normal data (### : p<0.001)

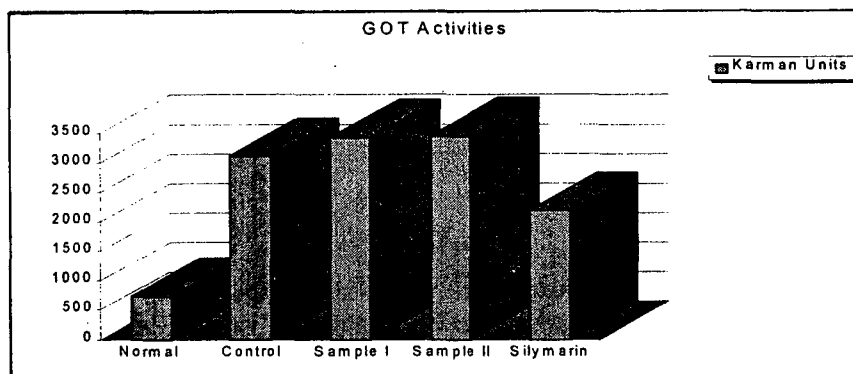
(2) Inhibition rate

$$(\text{Normal} - \text{Control}) \div \text{Normal} \times 100$$

(3) Inhibition rate

$$(\text{Control} - \text{Sample}) \div \text{Control} \times 100$$

Fig. 9. Effects of *Injinhotang-sihosogantang-gagambang* on serum GOT activities on d-galactosamine-induced experimental liver injury in rats.



Normal : Non treated group

Control : Administered with vehicle 0.9% saline solution group

Sample I : Administered with Injinhotang-sihosogantang-gagambang by 10mg/kg/day group

Sample II : Administered with Injinhotang-sihosogantang-gagambang by 30mg/kg/day group

Silymarin : Administered with silymarin by 200mg/kg/day group

Table 10. Effects of *Injinhotang-sihosogantang-gagambang* on Serum GPT Activities on d-galactosamine-induced Experimental Liver Injury in Rat

Groups	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	GPT activities (Karmen Units)	Inhibition (%)
Normal	-	6	526.4 ± 19.8 ^{a)}	-
Control	-	6	1217.1 ± 80.4 ^{###}	-131.2 ^{b)}
Sample I	10	6	1300.4 ± 78.6	-
Sample II	30	6	1201.1 ± 80.1	1.3 ^{c)}
Silymarin	200	6	869.1 ± 56.7 ^{**}	28.6 ^{c)}

(1) Mean ± Standard error

; Statistically significant compared with normal data (### : p<0.001)

* ; Statistically significant compared with control data (** : p<0.001)

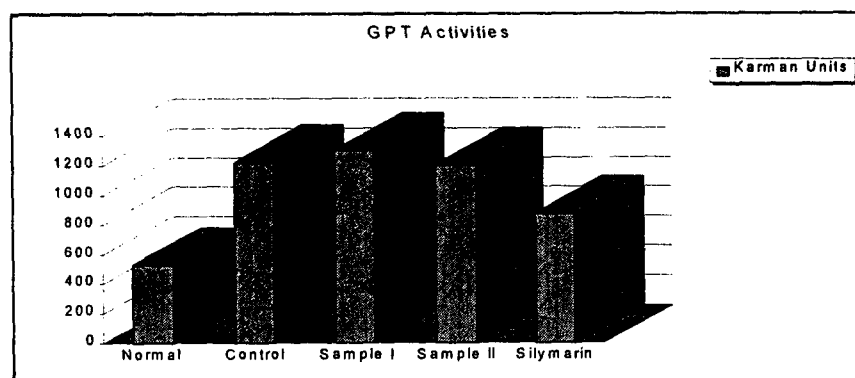
(2) Inhibition rate

(Normal - Control) ÷ Normal × 100

(3) Inhibition rate

(Control - Sample) ÷ Control × 100

Fig. 10. Effects of *Injinhotang-sihosogantang-gagambang* on serum GPT activities on d-galactosamine-induced experimental liver injury in rats.



Normal : Non treated group

Control : Administered with vehicle 0.9% saline solution group

Sample I : Administered with Injinhotang-sihosogantang-gagambang by 10mg/kg/day group

Sample II : Administered with Injinhotang-sihosogantang-gagambang by 30mg/kg/day group

Silymarin : Administered with silymarin by 200mg/kg/day group

2) 血清中 lactic dehydrogenase(LDH) 活性도에 對한 效果

d-galactosamine 誘發 肝損傷 흰쥐의 血清中 LDH 活性에 미치는 檢液의 效果를 實驗한 結果, d-galactosamine 處置 對照群의 血清中 LDH 酵素活性은 19299.5 ± 1681.0 Wroblewski unit 로 d-galacto- samine 非處置 正常群 3001.7 ± 246.2 Wroblewski unit에 比하여 $p < 0.001$ 의 유의한 LDH 活性의 증가를 보였다. 檢液 sample I 및 sample II 投與群에서 각각 8211.5 ± 714.3 Wroblewski unit 및 5047.0 ± 65.8 Wroblewski unit로 對照群에 比하여 $p < 0.01$ 과 $p < 0.001$ 의 유의한 억제효과를 관찰할 수 있었다. 양성비교약물 silymarin 200mg/kg投與群에서는 5140.0 ± 448.9 Wroblewski unit로 $p < 0.001$ 의 유의한 LDH 活性 상승억제효과가 인정되었다. (Table 11, Fig. 11).

Table 11. Effects of *Injinhotang-sihosogantang-gagambang* on Serum Lactic Dehydrogenase (LDH) Activities on d-galactosamine-induced Experimental Liver Injury in Rat

Groups	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	LDH activities (Wroblewski Units)	Inhibition (%)
Normal	-	6	$3001.7 \pm 246.2^{\#}$	
Control	-	6	$19299.5 \pm 1681.0^{###}$	-543.0 ^o
Sample I	10	6	$8211.5 \pm 714.3^{***}$	57.5 ^o
Sample II	30	6	$5047.0 \pm 65.8^{***}$	73.9 ^o
Silymarin	200	6	$5140.0 \pm 448.9^{***}$	73.4 ^o

(1) Mean \pm Standard error

; Statistically significant compared with normal data (### : $p < 0.001$)

* ; Statistically significant compared with control data (* : $p < 0.05$ and *** : $P < 0.001$)

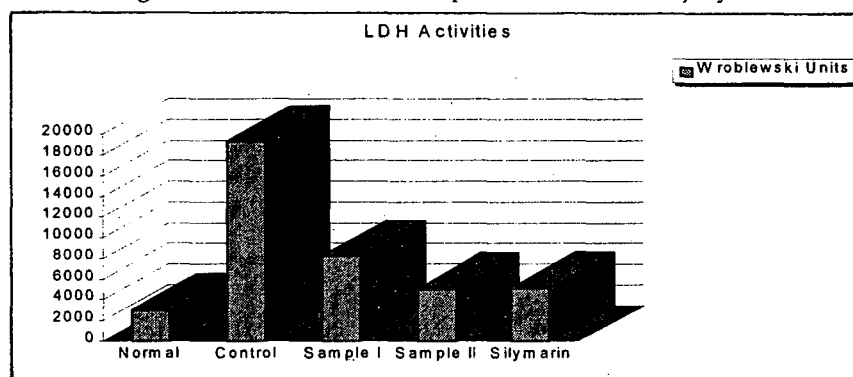
(2) Inhibition rate

(Normal - Control) \div Normal \times 100

(3) Inhibition rate

(Control - Sample) \div Control \times 100

Fig. 11. Effects of *Injinhotang-sihosogantang-gagambang* on serum lactic dehydrogenase(LDH) activities on d-galactosamine-induced experimental liver injury in rats.



Normal : Non treated group

Control : Administered with vehicle 0.9% saline solution group

Sample I : Administered with *Injinhotang-sihosogantang-gagambang* by 10mg/kg/day group

Sample II : Administered with Injinhotang-sihosogantang-gagambang by 30mg/kg/day group
Silymarin : Administered with silymarin by 200mg/kg/day group

3) 血清中 alkaline phosphatase(ALP) 活性度에 對한 效果

d-galactosamine 誘發 肝損傷 흰쥐의 血清中 ALP 含量에 對한 檢液의 效果를 實驗한 結果, d-galactosamine로 處置한 對照群의 血清中 ALP 酵素活性은 136.4 ± 3.4 K-A unit로 非處置 正常群 78.8 ± 3.6 K-A unit에 比하여 $p < 0.001$ 의 유의한 ALP 효소활성도의 증가를 관찰할 수 있었다. 檢液 sample I 및 sample II 投與群에서는 각각 別다른 變化를 관찰할 수 없었으며, 양성비교약물 silymarin 200mg/kg投與群에서는 96.1 ± 4.6 K-A unit로 $p < 0.001$ 의 유의한 ALP 효소상승억제효과가 인정되었다(Table 12, Fig. 12).

Table 12. Effects of *Injinhotang-sihosogantang-gagambang* on Serum Alkaline Phosphatase(ALP) Activities on d-gala-ctosamine-induced Experimental Liver Injury in Rat

Groups	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	ALP activities (K-A Units)	Inhibition (%)
Normal	-	6	78.8 ± 3.6^a	-
Control	-	6	$136.4 \pm 3.4^{###}$	-73.2 ^{d)}
Sample I	10	6	127.4 ± 3.5	6.6 ^{c)}
Sample II	30	6	129.8 ± 5.7	4.8 ^{c)}
Silymarin	200	6	$96.1 \pm 4.6^{***}$	29.6 ^{c)}

(1) Mean \pm Standard error

; Statistically significant compared with normal data (## : $p < 0.01$)

* ; Statistically significant compared with control data (* : $p < 0.01$)

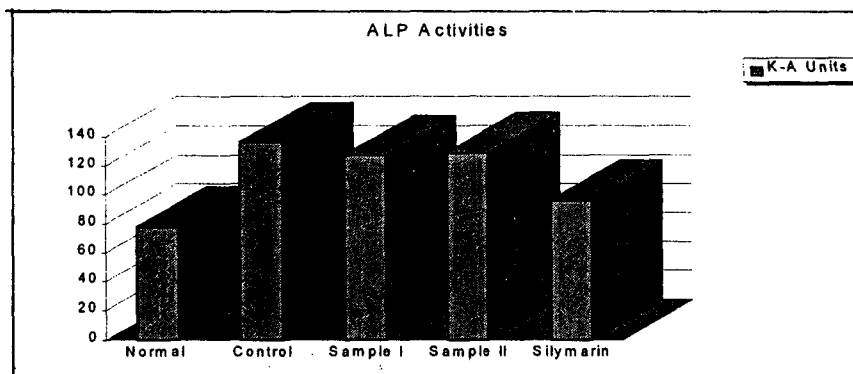
(2) Inhibition rate

$$(\text{Normal} - \text{Control}) \div \text{Normal} \times 100$$

(3) Inhibition rate

$$(\text{Control} - \text{Sample}) \div \text{Control} \times 100$$

Fig. 12. Effects of *Injinhotang-sihosogantang-gagambang* on serum alkaline phosphatase(ALP) levels on d-galactosmine-induced experimental liver injury in rats.



Normal : Non treated group

Control : Administered with vehicle 0.9% saline solution group

Sample I : Administered with Injinhotang-sihosogantang-gagambang by 10mg/kg/day group

Sample II : Administered with Injinhotang-sihosogantang-gagambang by 30mg/kg/day group

Silymarin : Administered with silymarin by 200mg/kg/day group

4) 血清中 triglyceride 含量에 對한 效果

d-galactosamine 誘發 肝損傷 흰쥐의 血清中 triglyceride 含量에 對한 檢液의 效果를 實驗한 結果, d-galactosamine 處置 對照群은 238.1±20.2mg/dl로 非處置 正常群 65.2±3.7mg/dl에 比하여 p<0.001의 유의한 triglyceride 含量의 상승을 보였다. 檢液 sample II 投與群에서 177.7±9.9mg/dl로 對照群에 比하여 p<0.05의 유의한 상승억제효과가 인정되었으며 低濃度 sample I 投與群에서는 228.1±34.1mg/dl로 다소 억제시키는 경향을 보이나 統計的으로 유의성은 인정되지 않았다. 양성비교약물 silymarin 200mg/kg 投與群에서는 181.0±14.1mg/dL로 p<0.05의 유의한 triglyceride 含量의 억제효과가 관찰되었다(Table 13, Fig 13).

Table 13. Effects of *Injinhotang-sihosogantang-gagambang* on Triglyceride Levels on d-galactosamine-Induced Experimental Liver Injury in Rat

Groups	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	Triglyceride levels (mg/dl)	Inhibition (%)
Normal	-	6	65.2±3.7 ^{a)}	-
Control	-	6	238.1±20.2 ^{###}	-265.2 ^{b)}
Sample I	10	6	228.1±34.1	4.2 ^{c)}
Sample II	30	6	177.7±9.9	25.4 ^{c)}
Silymarin	200	6	181.0±14.1	24.0 ^{c)}

(1) Mean ± Standard error

; Statistically significant compared with normal data (### : p<0.01)

* ; Statistically significant compared with control data (** : p<0.05)

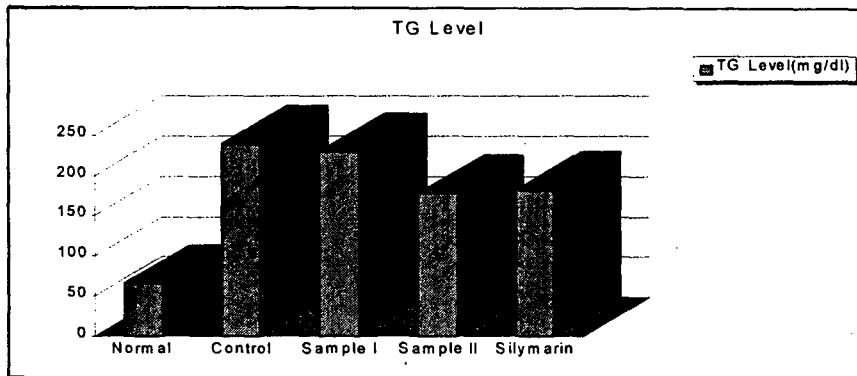
(2) Inhibition rate

$$(Normal - Control) \div Normal \times 100$$

(3) Inhibition rate

$$(Control - Sample) \div Control \times 100$$

Fig. 13. Effects of *Injinhotang-sihosogantang-gagambang* on triglyceride levels on d-galactosamine-induced experimental liver injury in rat.



Normal : Non treated group

Control : Administered with vehicle 0.9% saline solution group

Sample I : Administered with Injinhotang-sihosogantang-gagambang by 10mg/kg/day group

Sample II : Administered with Injinhotang-sihosogantang-gagambang by 30mg/kg/day group

Silymarin : Administered with silymarin by 200mg/kg/day group

IV. 考 察

肝은 疏泄, 藏血, 主筋의 機能이 있으며 人體의 모든 代謝機能의 中心이 되고 解毒作用을 하는 重要한 臟器이다. 疏泄은 升發과 透泄을 의미하여 肝은 全身의 氣을 舒展, 通暢, 疏達시키는 機能을 主한다는 것이며 藏血은 血液을 貯藏하여 血液量을 調節하고 造血하고 血液成分을 調節한다는 것이며 主筋은 肝이 筋과 밀접한 關係를 가지고 있어 筋이 肝으로부터 滋養을 받아 生한다는 것을 가리킨다.^{1,2,3)} 또한 肝은 生化學的 機能이 다양하고 활발하여 人體內 모든 代謝機能의 中心이라 할 수 있다. 즉, 모든 外部에서 들어온 物質은 肝의 代謝經路를 밟아 蓄積되거나 재분배되며 또한 肝은 모든 外部, 內部の 毒性物質을 수용성 형태로 변화하여 體外로 排出시켜 解毒作用을 수행하며 肝細胞의 고유한 기능으로 albumin 및 여러 단백질들을 合成하여 보급해 주고 기타 生체활성물질들의 生成 및 처리기능이 있다.²⁷⁾

肝疾患은 肝의 生理的 機能이 內外要因에 의하여 그 機能을 喪失하게 되면 發生되는데 그에 대한 原因因子로는 virus, 化膿性 細菌感染, 곰팡이, 기생충, 毒性物質 또는 약물, 식물성 알칼로이드, 알콜, 음식물(특히 aflatoxin, 인공색소), 虛血(shock), 면역질환, 담도폐쇄결석, 디스토마 등이 있으며 이로 인해 주로 바이러스성 肝疾患, 알콜性 肝疾患, 中毒性 肝疾患 등이 發生된다.³⁾ 韓醫學에서의 肝疾患의 誘發要因으로는 六淫七情, 酒毒, 氣鬱, 瘀血, 房室過多, 飲食失調, 體質虛弱 등이 있으며²⁾ 이러한 要因들은 肝의 疏泄의 失調를 초래케 하여 肝鬱, 肝陽上升, 肝火熾盛, 肝陰血不足, 血瘀 등의 病理現狀이 나타나고 이로 인해 肝疾患이 나타나게 되며 이는 西醫學에서는 肝疾患時 肝의 代謝障礙와 類似한 것으로 認定되고 있다.¹¹⁾

韓醫學에서는 肝疾患과 關聯된 症候로는 文獻上으로 勞倦傷, 黃疸, 脇痛, 積聚, 鼓脹, 酒傷 등에서 찾아볼 수 있으며, 그 治療는 淸熱利濕, 健脾益腎, 調理脾胃, 疏肝利氣, 消積行氣, 養肝, 活血, 化瘀, 逐水 등으로 綜合된다.^{28,29)}

韓醫學에서는 現在까지 實驗的으로 肝障礙에 미치는 肝氣能 改善 效果에 관한 研究가 활발히 進行되어 왔는데 禹 等²⁰⁾은 d-galactosamine과 CCl₄에 의해 유발된 肝障礙에 茵陳과 葛根을 투여하여 유의한 肝保護效果를 報告하였고, 洪 等¹⁶⁾은 茵陳淸肝蕩加味方이 肝細胞活性을 높이고 apoptosis에 관여하는 유전자 發現, 細胞 損傷을 抑制하여 肝氣能을 保護하는 效能을 報告하였고, 金¹⁷⁾은 加味對金飲子가 알콜性 肝損傷 및 高脂肪食性 肝損傷에 대하여 비교적 效果가 있음을 報告하였고 金⁵⁾은 茵陳蒿蕩이 TAA에 의해 유발된 肝損傷에 있어 肝氣能을 回復시키는데 關與하는 活性成分이 있음을 報告하였고 姜 等³⁰⁾은 韓國産 Silybum Marianum(영경귀꽃)이 組織學的으로 損傷된 肝機能에 回復에 유의한 效果가 있음을 報告하였고 宋¹³⁾은 三豆解醜蕩이 CCl₄ 및 d-Galatosamine에 의해 誘發된 肝損傷에 對하여 유의한 肝保護效果가 있음을 報告하였다.

本 實驗에 使用된 茵陳蒿湯合柴胡疏肝湯加減方은 약 2000年前부터 醫家들에 의해 使用된 茵

茵陳蒿湯과 柴胡疏肝湯의 合方이다. 茵陳蒿湯은 AD 200年頃 張機에 의하여 黃疸治療劑로 처음으로 사용되었는데 傷寒論에는 “陽明病 但頭汗出 身無汗 劑頸而還 小便不利 渴引水漿者 此爲瘧熱在裏 身必發黃 茵陳蒿湯主之. 傷寒七八日 身黃如橘子色 小便不利 腹微滿者 茵陳蒿湯主之”³⁰⁾하여 外感으로 誘發된 黃疸에 사용하였으며 金匱要略에서는 “穀疸之爲病 寒熱不食 食即頭眩 心胸不安 久久發黃 爲穀疸 茵陳蒿湯 主之”³¹⁾라 하여 內傷으로 因한 黃疸에 使用하였다. 이후 茵陳蒿湯은 黃疸, 鼓脹, 腹痛 등에 광범위하게 應用되었는데 黃疸에 있어서는 陽黃證에 속하는 濕熱黃疸에 대하여 清熱利濕, 瀉下解毒하는 方劑로 使用되었고 鼓脹에 있어서는 實腹에 屬하는 熱鬱血瘀에 대하여 清熱利水, 活血化瘀하는 方劑로 活用되었으며 腹痛에 있어서는 熱症에 屬하는 濕熱腹痛에 대하여 清利濕熱하는 方劑로 活用되어 왔으며 또한 黃疸, 鼓脹, 腹痛은 急性 virus 性 肝炎, 慢性肝炎, 肝硬變 등의 肝臟疾患과 膽囊 및 膽道の 疾患에 주로 나타나기 때문에 茵陳蒿湯은 이에 대한 治療劑로 많이 活用되고 있다.⁵⁾

柴胡疏肝湯은 葉文齡의 醫學統旨에 最初로 收錄된 方劑로 알려져 있으며^{6,7)} 情志不舒나 惱怒로 因하여 傷肝하거나 其他原因으로 氣機의 升發과 疏泄의 障導로 發生되는 肝氣鬱結, 寒熱往來, 胸悶氣短, 胸脇疼痛, 怒火傷肝의 病症에 應用되는 方劑로서 그 症狀이 慢性肝炎, 膽囊炎, 膽石症의 疾患에 주로 나타나므로 柴胡疏肝湯은 이에 대한 治療劑로 多用되고 있다.^{7,8,9)}

本 方劑의 藥物 效能을 文獻적으로 考察해 보면 茵陳^{32,33,34)}은 味苦性平微寒하며 清熱利濕의 要藥으로 退黃疸하고 燥濕勝熱하고 發汗, 水道를 清利하며 肝分泌의 機能을 亢進시키고 膽汁의 分泌를 增加시켜 健胃利膽劑로써 使用되고 있으며 梔子^{32,33,34)}는 味苦性寒하며 清熱瀉火涼血하여 濕熱이 壅結된 黃疸, 心煩不安에 使用되며 近代에는 肝膽의 濕熱을 清利시키는 藥物과 同用하여 急性黃疸性肝炎, 膽囊炎, 膽石症의 疾患에 使用한다. 大黃^{32,33,34)}은 味苦性寒하며 瀉熱通腸, 涼血解毒하여 瘀血性出血證과 腸胃의 積滯를 蕩滌하고 小量일 경우는 健胃劑가 되어 消化를 補助하고 食慾을 促進시키는 作用을 하며 柴胡^{32,33,34)}는 味苦性微寒하고 和解退熱, 疏肝解鬱하여 胸脇苦滿, 頭痛目眩 등 肝氣鬱結을 除하는데 要藥이 된다. 黃芩^{32,33,34)}은 味苦性寒하며 瀉實火, 除濕熱하여 煩渴을 除하고 黃疸, 熱淋에 使用되며 清涼性解熱消炎劑로서 健胃, 血壓降下作用이 있다. 赤芍藥^{32,33,34)}은 味苦性微寒하며 清熱涼血, 散瘀止痛하여 涼血祛瘀의 要藥으로 月經不調, 子宮病 및 肝癌, 胃癌 등 一切의 癌腫에 使用하고 枳殼^{32,33,34)}은 味苦辛性涼하며 破氣行痰, 消積, 行氣寬中하여 胸脇脹痛과 脘腹痞悶脹滿에 使用하여 胃下垂, 子宮脫垂 등에 效果가 있으며 香附子^{32,33,34)}는 味辛微苦甘性平하며 理氣解鬱, 止痛調經하여 肝氣가 鬱滯된 것을 散하여 胸脇脘腹脹痛과 月經不調, 痛經에 效果가 있으며 半夏^{32,33,34)}는 味辛性溫하며 燥濕化痰, 消痞散結하여 痰飲으로 인한 諸般病症에 作用하여 消化不良, 腸粘膜의 水分을 조절하고 胸脇痞悶에 效果가 있으며 胡黃連^{32,33,34)}은 味苦性寒하며 退虛熱, 除疳熱하여 陰虛骨蒸과 消化不良, 自汗盜汗에 效果가 있으며 腸胃의 濕熱을 除하고 解毒시키는데 效果가 있으며 厚朴^{32,33,34)}은 味苦辛性溫하며 行氣燥濕, 降逆平喘하여 溫性으로서 散寒하여 止通케 하고 消化不良, 胸膈脹滿에 效果가 있으며 滑石^{32,33,34)}은 味甘淡性寒하며 利水通淋, 清熱解暑하여 煩渴을 없애고 利水함으로써 濕熱을 除하여 熱淋, 石淋에 效果가 있다.

따라서 茵陳蒿湯合柴胡疏肝湯加減方은 構成하는 藥材들의 效能으로 보아 清熱利濕, 疏肝解鬱, 瀉下解毒의 作用이 있어 濕熱로 인해 損傷된 肝障導에 使用하여 回復시키는 處方으로 思慮된다.

動物에 實驗的 肝障導를 작성하여 肝疾患別 병태모델에 대하여 藥物의 豫防 또는 治療效果의 有無를 判定하는 方法은 일반적으로 中毒性 肝障導에 대한 것이 주로 되어 있다.³⁵⁾ 그러

므로, 肝 障害의 병태모형을 작성하는 방법은 여러 연구자들에 의하여 報告되어져 있으며 그 중에서도 널리 이용되고 있는 화학물질로는 四鹽化炭素, d-galactosamine, dl-ethionine, ethanol, α -naphthylisothiocyanate (ANIT) 등이 있다.^{18,19,36-43)}

이러한 化學物質들은 肝 障害를 유발시키는 作用機轉이 각기 다른 것으로 보고되었으며 本 實驗에서는 CCl₄와 d-galactosamine로 유발된 肝障害 병태모형에 대한 保護效果를 檢討하였다.

CCl₄ 같은 肝 毒性物質은 肝 組織내 過酸化脂質을 유도하여 지방산조성을 變化시켜 궁극적으로 細胞毒性을 유발시킨다. 따라서, 急性 肝 障害의 대표적인 병태모형이 CCl₄에 의한 肝障害이다. CCl₄의 肝障害가 일어나는 場이 되는 곳은 肝의 소포체라고 하는 說이 가장 유력하다. CCl₄ 經口投與 후 5分 이내에 소포체의 藥物代謝酵素의 monooxygenation system에 의하여 free radical metabolite(active intermediate : free trichlor methyl radical · CCl₃ · OOC₃) 이 生成되고 이 free radical이 肝細胞의 蛋白質, 脂質 등 고분자 구조로 되어 있는 막지질과 covalent bonding하게 되면 解離되지 않기 때문에 그 부위에 非可逆的 變化를 초래하게 된다.

그리고, ·CCl₃는 肝의 각종 막지질의 過酸化를 誘發시켜 細胞損傷을 초래하게 되는 것으로 알려져 있다.^{35,44,45)} 肝 障害의 改善效果의 지표로는 一般生理的 檢索, 生化學的 檢索, 肝機能 檢査, 組織學的 檢査 등이 있으며, 특히 많이 이용되는 parameter로는 損傷된 肝으로부터 血液에 방출된 肝의 酵素活性度 測定이다. 따라서, 肝 毒性研究에 있어서 가장 유용한 방법 중 하나로서 血清中 transaminase(GOT, GPT)는 amino가 전이반응을 촉매하는 酵素의 總稱으로 臨床의으로 가장 많이 이용되고 있으며, 이 酵素活性度の 上升은 肝毒性으로 인한 肝細胞의 壞死와 肝組織의 破壞가 진행됨에 따라 transaminase가 血中으로 遊離되어 높은 活性을 나타내는 것으로 알려져 있다.^{46,47)} 그 結果 血清中の transaminase(GOT & GPT)의 活性增加, lactic dehydrogenase(LDH) 및 alkaine phosphatase(ALP) 酵素活性의 增加 및 血清中の triglyceride 含量의 增加를 초래하게 된다.

한편, 肝에서의 glutathione은 蛋白質이나 DNA합성, amino acid의 이동 반응 및 thiol기의 貯藏 등과 같이 生物學的인 중요한 여러 가지 反應에 직접 關與한다. 여러 가지 解毒反應에서 體內에서 일차적으로 酸化된 代謝物을 抱合하는 과정에서 內因性 反應體인 glutathione을 이용하여 體內的 毒性物質을 전이 분해시키는 역할을 GST가 하는 것으로 알려져 있다.^{48,49,50)}

또한, SOD는 metalloproteins으로서 活性部位에 存在하는 금속의 종류에 따라 Cu, Zn-SOD, Mn-SOD, Fe-SOD로 分類되는데 그 機能은 同一하다.⁵¹⁾ SOD는 hydrogen ion과 superoxide radical이 반응하여 過酸化水素로 轉化시키고 過酸化水素는 catalase에 의해 물과 산소로 分解됨으로서 superoxide radical과 過酸化水素 增加에 따른 組織損傷을 방어하는 효과가 있고, superoxide radical과 過酸化水素와의 반응이 생기지 않음으로 hydroxyl radical이 생기지 않아 hydroxyl radical 증가에 따른 組織損傷을 방어하는 효과가 있다고 알려져 있다.^{52,53,54)}

따라서, CCl₄ 處置로 體內에 증가된 free radical에 의해 SOD가 감소가 생기는 것으로 보고 되어 있다. 急性 肝 障害를 誘發시키는 藥物의 하나인 d-galactosamine은 galactose 代謝障碍를 통한 uridine triphosphate, uridine diphosphate 및 uridine monophosphate 등의 濃度 減少로 RNA의 合成이 저해되어 지질의 蓄積을 유도하고^{55,56,57,58)} 또한 세포막 성분 중 탄수화물의 조성과 細胞內 Ca²⁺ 농도를 變化시켜 肝組織의 損傷을 誘發한다고 알려져 있다.⁵⁹⁾

특히, d-galactosamine을 흰쥐에게 一回 投與하면 人間에게서 나타나는 肝炎과 유사한 肝臟疾患을 유발하는 것으로 알려져 있고,⁶⁰⁾ 특히 galactosamine은 肝細胞壞死 및 實質細胞와 문맥 등의 炎症을 유발하고 急性 中毒時 glucose 恒常性を 유지시키기 위하여 代謝障碍가 일어나 肝 壞

死가 일어나게 되며 慢性 中毒시 肝硬變과 細胞性 腫瘍이 일어나는 것으로 報告되어 있다.⁶¹⁾

茵陳蒿湯合柴胡疎肝散加減方은 淸熱利濕, 疏肝解鬱, 瀉下解毒의 作用이 있어 損傷된 肝機能을 回復시킬 것으로 思料되는 方劑로써 著者는 茵陳蒿湯合柴胡疎肝湯加減方の 合劑 煎湯 濃縮 乾燥액기스중 檢液을 10mg/kg을 투여한 sample I 과 30mg/kg을 투여한 sample II로 區分하여 transaminase(GOT & GPT), ALP, LDH와 같은 酵素 活性度 및 血清成分인 triglyceride 그리고 GST, GOD와 같은 肝中의 homogenate와 肝의 습중량을 生化學的인 觀察을 통하여 아래와 같은 結果를 얻을 수 있었다.

CCl₄ 投與로 誘發된 肝障害 흰쥐의 血清中 transaminase 活性度에 대한 檢液의 效果를 實驗한 結果, 血清中 GOT 酵素活性度는 CCl₄ 處置 對照群은 3914.7±429.4 Karmen unit로 正常群 364.3±5.9 karmen unit에 비하여 약 970%(p<0.001)의 有意한 增加를 보여주었으며 檢液 sample I 및 sample II 投與群에서는 각각 1243±121.2 karmen unit와 647.8±58.2 karmen unit로 對照群에 비하여 각각 65.7%(p<0.001)와 83.5%(p<0.001)의 有意한 GOT 酵素活性 上升 抑制效果가 認定되었다.

그리고 GPT 活性度에 있어 CCl₄ 處置 對照群에서 1694.1±247.9 karmen unit로 正常群 494.2±7.3 karmen unit에 비하여 약 240%(p<0.001)의 有意한 上升을 보였으며 檢液 sample I 및 sample II 投與群에서 각각 783.0±31.6 karmen unit, 660.2±20.6 karmen unit로 對照群에 비하여 53.8%(p<0.01)와 61.0%(p<0.01)의 有意한 GPT 酵素活性 上升 抑制效果가 認定되었다. 양성비교약물로 사용한 silymarin 200mg/kg 投與群에서는 1745±136.7 Karmen unit로 對照群에 비하여 55.4%(p<0.001)의 有意한 상승억제효과를 보여주었다.

그리고, lactic dehydrogenase (LDH)酵素活性에 대해서는 CCl₄ 處置 對照群은 14221.5±1589.1 Wroblewski unit로 非處置 正常群 2467±261.6 Wroblewski unit에 비하여 약 470%(p<0.001)의 上升을 보였으며 檢液 sample I 및 sample II 投與群에서는 각각 4503.4±1152 Wroblewski unit, 3739.4±311.3 Wroblewski unit로 對照群에 비하여 68.3%(p<0.001)와 73.7%(p<0.001)의 有意한 LDH 酵素活性 增加 抑制效果가 認定되었다. 양성비교약물로 사용한 silymarin 200mg/kg 投與群에서는 872±84.8 Karmen unit로 對照群에 비하여 48.5%(p<0.01)의 有意한 상승억제효과를 보여주었다.

반면에 肝損傷 지표로서 血清中 alkaline phosphatase (ALP)酵素活性度에 대해서는 CCl₄ 處置 對照群은 79.4±3.7 K-A unit로 非處置 正常群 33.2±2.3 K-A unit에 비하여 약 140%(p<0.001)의 有意한 上升을 보여 주었으며 檢液 sample I 및 sample II 投與群은 각각 77.5±8.6 K-A unit, 82.1±12.5 K-A unit로 對照群에 비하여 별다른 影響을 미치지 못하였다.

血清脂質成分인 triglyceride (TG)含量은 CCl₄의 處置群은 78.2±7.2mg/dl로 非處置 對照群 58.9±8.8mg/dl에 비하여 약 30%의 增加가 認定되었으며 血清中 TG含量에 대해서도 檢液 sample II 投與群에서 55.4±8.5mg/dl로 對照群에 비하여 29.1%(p<0.05)의 有意한 TG含量 增加 抑制效果가 認定되었으며, 低濃度 投與群인 sample I 에서는 73.4±5.2mg/dl로서 별다른 變化가 없었다. 그리고, 本 實驗에서 사용한 양성대조약물 silymarin 200mg/kg 投與群에서는 54.6±5.6mg/dl로서 30.1%(p<0.05)의 有意한 증가억제효과를 나타내었다.

急性 肝 障害의 改善效果의 parameter의 하나로 肝 습중량에 미치는 影響을 검토한 結果, CCl₄ 處置 對照群은 5.51±0.22g/100g으로 非處置 正常群 3.24±0.10g/100g에 비하여 약 70%(p<0.001)의 有意한 增加를 나타내었으며 檢液 sample I 및 sample II 投與群에서는 각각 4.92±0.17g/100g과 4.77±0.27g/100g으로 10.7%(p<0.05)와 13.4%(p<0.05)의 有意한 肝 습중량

의 增加抑制效果가 認定되었고 양성비교약물 silymarin 200mg/kg 投與群은 $4.73 \pm 0/30g/100g$ 으로 유사한 結果를 보여 주었다.

또한 CCl_4 에 의한 肝障害와 밀접한 關聯이 있는 肝의 glutathione S- transferase(GST) 酵素活性에 대한 影響을 檢討한 結果, CCl_4 處置 對照群은 0.564 ± 0.032 로 比處置 正常群 0.135 ± 0.020 에 比하여 약 320%($p < 0.001$)의 유의한 증가를 보였으며, 檢液 處置群인 sample I, sample II 投與群에서는 각각 0.547 ± 0.035 , 0.556 ± 0.028 로서 別다른 影響을 주지 못하였으나, 양성비교약물 silymarin 200mg/kg 投與群에서는 0.444 ± 0.035 로 21.4%($p < 0.05$)의 유의한 GST 增加抑制效果가 認定되었다.

그리고 superoxide dimutase(SOD) 酵素活性度에 대해서는 CCl_4 處置 對照群 0.210 ± 0.015 로 比處置 正常群 0.391 ± 0.014 에 比하여 약 196%($p < 0.001$)의 유의한 減少를 나타내었으며, 檢液 sample I 및 sample II 投與群에서는 각각 0.240 ± 0.009 , 0.258 ± 0.007 로 對照群에 比하여 14.3%($p < 0.05$)와 22.9%($p < 0.001$)의 유의한 SOD 增加가 認定되었다.

d-galactosamine 投與로 誘發된 肝障碍 흰쥐의 transaminase 活性度에 대한 檢液의 效果를 實驗한 結果, 血清中 GOT 活性에 있어 d-galactosamine 處置 對照群은 3110 ± 675 Kanmen unit로 比處置 正常群 729.7 ± 32.8 Kanmen unit에 比하여 약 326%($p < 0.001$)의 유의한 증가를 上昇을 보였주었으며, 檢液 sample I 및 sample II 投與群은 각각 3423 ± 141.1 Kanmen unit, 3445.2 ± 208.2 Kanmen unit으로 對照群에 比하여 別다른 影響을 미치지 못하였다. 血清中 GPT活性에 있어서도 d-galactosamine 處置 對照群은 1217.1 ± 80.4 Kanmen unit로 比處置 正常群 526.4 ± 19.8 Kanmen unit에 比하여 약 131%($p < 0.001$)의 유의한 GPT 酵素活性의 상승효과를 나타내었다. 檢液 sample I 및 sample II 投與群에서 각각 1300.4 ± 78.6 Kanmen unit, 1201.1 ± 80.1 Kanmen unit로 對照群에 比하여 別다른 影響을 미치지 못하였다.

한편, 血清中 LDH 活性에 대해서는 d-galactosamine 處置 對照群은 19299.5 ± 1686.1 Wroblewski unit로 非處置 正常群 3001.7 ± 246.2 Wroblewski unit에 比하여 약 543%($p < 0.001$)의 유의한 LDH 活性의 증가를 나타내었으며, 檢液 sample I 및 sample II 投與群에서 각각 8211.5 ± 714.3 Wroblewski unit, 5140 ± 448.9 Wroblewski unit로 對照群에 比하여 57.5%($p < 0.001$)와 73.9%($p < 0.001$)의 유의한 LDH 活性 上升抑制效果가 認定되었다.

또한 血清中 ALP活性에 있어 d-galactosamine 處置 對照群은 136.4 ± 3.4 K-A unit로 比處置 正常群 78.8 ± 3.6 K-A unit에 比하여 약 73%($p < 0.001$)의 유의한 ALP 酵素活性의 증가를 나타내었으며, 檢液 sample I 및 sample II 投與群에서는 각각 127.4 ± 3.5 K-A unit, 129.8 ± 5.7 unit로 對照群에 比하여 각각 別다른 影響을 미치지 못하였다.

血清 脂質成分인 TG 含量에 대해서 d-galactosamine 處置 對照群은 238.1 ± 20.2 mg/dl로 比處置 正常群 35.2 ± 3.7 mg/dl에 比하여 약 265%($p < 0.001$)의 유의한 증가가 認定되었으며, 檢液 sample II 投與群에서는 177.7 ± 9.9 mg/dl로 對照群에 比하여 25.4%($p < 0.05$)의 유의한 triglyceride 含量의 增加抑制效果가 認定되었고 低濃度 處置群인 sample I에서는 228.1 ± 34.1 mg/dl로 別다른 影響을 주지 못하였다.

양성비교약물로 사용한 silymarin 200mg/kg 투여군에서는 각 parameter에서 galactosamine 處置 對照群에 比하여 유의한 肝保護效果를 나타냄이 認定되었다.

以上の 實驗結果를 綜合하여 보면 茵陳蒿湯合柴胡疏肝湯加減方 추출물은 CCl_4 및 d-galactosamine으로 誘發된 흰쥐의 肝障碍에 대해 CCl_4 處置群에 대해서는 肝保護效果가 認定되었으나, d-galactosamine 處置群에서는 LDH 活性 및 TG 含量에 대한 實驗項目에서 유의

한 肝保護 效果를 나타내어 향후 臨床 및 실험실에서 藥物 상호간의 기전 및 작용에 대한 研究가 이루어져야 할 것으로 思慮된다.

V. 結 論

茵陳蒿湯合柴胡疏肝湯加減方の 效能을 實驗적으로 糾明하기 위하여 實驗動物에 茵陳蒿湯合柴胡疏肝湯加減方 煎湯 濃縮液을 經口投與하여 酵素 活性度 및 血清成分, 肝 重量 그리고 肝 Homogenate 중 酵素活性도에 있어 肝保護效果를 實驗하였다. 酵素 活性도에 있어 transaminase(GOT & GPT), LDH, ALP를, 血清成分에 있어 triglyceride를, 肝 Homogenate에 있어 GST, SOD를 測定하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 茵陳蒿湯合柴胡疏肝湯加減方は CCl_4 로 誘發된 肝損傷에 對하여 血清中 GOT 活性에 있어 對照群에 比하여 sample I, sample II에서 각각 $p < 0.001$ 의 有意性있는 GOT 活性抑制效果를 나타내었으며, 血清中 GPT 活性에 있어 對照群에 比하여 sample I, sample II에서 각각 $p < 0.01$ 의 有意性있는 GPT 活性抑制效果가 認定되었다.
2. CCl_4 로 誘發된 肝損傷에 對하여 血清中 LDH 活性에 있어 對照群에 比하여 sample I, sample II에서 각각 $p < 0.001$ 의 有意性 있는 LDH 活性抑制效果가 認定되었다.
3. CCl_4 로 誘發된 肝損傷에 對하여 血清中 ALP 活性에 있어 對照群에 比하여 별다른 影響을 주지 못하였다.
4. CCl_4 로 誘發된 肝損傷에 對하여 血清中 triglyceride 含量에 있어 對照群에 比하여 sample II에서 $p < 0.05$ 의 有意性 있는 triglyceride 活性抑制效果가 認定되었다.
5. CCl_4 로 誘發된 肝損傷에 對하여 肝 重量에 있어서는 對照群에 比하여 sample I, sample II에서 각각 $p < 0.05$ 의 有意性 있는 肝 重量抑制效果가 認定되었다.
6. CCl_4 로 誘發된 肝損傷에 對하여 GST 活性도에 있어서는 對照群에 比하여 별다른 影響을 주지 못하였고, SOD 活性도에 있어서는 對照群에 比하여 sample I 은 $p < 0.05$, sample II 는 $p < 0.001$ 의 有意性 있는 SOD 活性抑制效果가 認定되었다.
7. d-galactosamine으로 誘發된 肝損傷에 對하여 血清中 GOT, GPT 活性도에 있어 GOT, GPT 는 對照群에 比하여 별다른 影響을 주지 못하였다.
8. d-galactosamine으로 誘發된 肝損傷에 對하여 血清中 LDH 活性에 있어 對照群에 比하여 sample I 에서는 $p < 0.01$, sample II 에서는 $p < 0.001$ 의 有意性있는 LDH 活性抑制效果가 認定되었다.
9. d-galactosamine으로 誘發된 肝損傷에 對하여 血清中 Triglyceride 含量에 있어 對照群에 比하여 sample II에서 $p < 0.05$ 의 有意性 있는 含量抑制效果가 認定되었고, sample I 에서는 Triglyceride 活性을 抑制시키는 傾向을 보이거나 統計적으로 有意性은 認定되지 않았다.

以上の 實驗結果를 綜合하여 보면 茵陳蒿湯合柴胡疏肝湯加減方は CCl_4 로 誘發된 肝損傷에 對해서 肝保護效果가 認定되었으나, d-galactosamine로 誘發된 肝障害에 對해서는 肝保護效果가 認定되지 않았으며 앞으로 계속하여 藥物相互間的 作用 및 病理機轉에 對하여 實驗的 研究가 必要하리라 思料된다.

VI. 參 考 文 獻

1. 金賢濟, 洪元植, 韓醫學辭典, 서울 ; 成輔社, 1993 ; 126-130, 227-230.
2. 金完熙, 崔達永, 臟腑辨證論治, 서울 ; 成輔社, 139-140.
3. 全國韓醫科大學 肝系內科學教授, 肝系內科學, 서울 ; 東洋醫學研究院, 1995 ; 24-29, 230-231.
4. 統計廳, 95年度 死亡原因 統計結果, 서울 ; 1996.
5. 金元圭, 茵陳蒿湯煎湯液의 經時的 效能變化에 關한 研究, 大田大學校 大學院 ; 1991.
6. 黃道淵, 方藥合編, 서울 ; 杏林出版社, 1977 ; 96, 117, 128.
7. 尹貞根, 柴胡疏肝散이 흰쥐의 wheel-running Activity에 미치는 效果, 大邱韓醫科大學 大學院 ; 1986.
8. 羅琪煥, 崔昇勳, 安圭錫, 怒情誘發白鼠의 病理變化 및 柴胡疏肝散의 效能에 關한 實驗的 研究, 大韓韓醫學會誌 ; 10-2(10) ; 167-179.
9. 王伯祥, 中醫醫學, 北京 ; 科技出版社, 1993 ; 147-148.
10. 李在馥, 柴胡四物湯이 CCl₄로 誘發된 白鼠의 肝損傷에 미치는 影響, 尙志大學校大學院 ; 1996.
11. 羅相孝, 裴文弘, 救肝開鬱湯이 白鼠肝臟의 四鹽化炭素中毒에 미치는 影響, 大韓韓醫學會誌 ; 7-1(7) ; 19-27.
12. 金興鎬, 小柴胡湯加鹿茸이 CCl₄ 中毒 Rat의 肝氣能回復에 미치는 影響, 尙志大學校 大學院 ; 1994.
13. 宋虎林, 三豆解醒湯이 四鹽化炭素 및 d-Galactosamine에 依하여 誘發된 實驗的 흰쥐의 肝損傷에 미치는 影響, 尙志大學校 大學院 ; 1998.
14. 禹弘楨, 李長勳, 金榮哲, 茵陳과 葛根이 d-galactosamine, 急性 alcohol 中毒 및 CCl₄ 中毒 白鼠의 肝損傷에 미치는 影響, 大韓韓醫學會誌 ; 18-1(18) ; 411-429, 1997.
15. 崔榮植, 金德鎬, 禹弘楨, 金秉雲, 人蔘이 CCl₄ 中毒 흰쥐의 肝損傷에 미치는 影響에 關한 研究, 大韓韓醫學會誌 ; 9-2(9) ; 87-97.
16. 洪尙勳, 李長勳, 禹洪楨, 茵陳清肝湯加味方이 肝細胞活性, 細胞週期 및 APOPTOSIS에 미치는 影響, 大韓韓醫學會誌 ; 19-2(19) ; 145-164.
17. 金榮哲, 加味對金飲子の 效能에 關한 實驗的 研究, 慶熙大學校 大學院 ; 1993.
18. S. Maeda, K. Sudo, Y. Miyamoto, S. Takeda, M. Shinbo, M. Aburada, Y. Ikeya, H. Taguchi and M. Harada, Pharmacological studies on Schzandra Fruits. II. YAKUGAKU ZASSHI, 1982 ; (102) ; 579.
19. S. Takeda, S. Funo, A. Iizuki, Y. Kase, I. Arai, Y. Ohkura, K. Sudo, N. Kiuchi, C. Yoshida, S. Maeda, M. Aburada and E. Hodoya, Pharmacological studies on schizandra fruits. III. Effects of wuweizisu C, a lignan component of schizandra fruits, on experimental liver injuries in rats. Folia Pharmacol. Japon, 1985 ; (85) ; 193.
20. Reitman, S. and Frankel, S., A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxaloacetic acid and glutamic pyruvic transaminase, Am. J. Clin. Phathol. ; (28) ; 1957 ; 56.
21. Kind, P.R.N and King, E.J., Estimation plasma phosphatase by determination of hydrolysed phenol with aminoantipyrine, J. Clin. Path., 1954 ; (7) ; 322.

22. Wroblewski, F. and J.S. LaDue, Lactic dehydrogenase activity in blood, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1955 ; (90) ; 210.
23. Sardesa V.M. and Mannig J.A., The determination of triglycerides in plasma and tissues, *Clin. Chem.*, 1968 ; (14) ; 156.
24. Van Handel E. and Zilversmit D. B., Micromethod for the determination of serum triglyceride, *J. Lab. and Clin. Med.* 1957 ; (50) ; 152.
25. Habig, W. H., Pabst, M. J. and Jakoby, W. B., Glutathion S-transferase. *J. Biol. Chem.*, 1974 ; 249, 7130.
26. Oyanagui, Y., Reevaluation of assay methods and establishment of kit for superoxide dismutase activity. *Anal. Biochem.*, 1948 ; 42, 290.
27. 서울대학교 의과대학, 소화기학 원론, 서울 ; 서울대학교출판부, 1988 ; 393-394.
28. 朴鎬湜, 李起男, 韓方消化器內科學, 이리 ; 圓光大學校出版局, 1984 ; 19-20.
29. 上海中醫學院, 中國基礎學, 香港, 商務印書館 ; 1976 ; 89.
30. 李培生, 傷寒論, 北京 ; 人民衛生出版社, 1991 ; 329.
31. 李克光, 金匱要略, 서울 ; 아울로스출판사, 1994 ; 446.
32. 申佶求, 申氏本草學, 서울 ; 壽文社, 1980 ; 228, 342, 390, 486, 521, 589, 647, 649, 661, 697, 722, 728.
33. 全國韓醫科大學本草學教室, 本草學, 서울 ; 永林社, 1991 ; 149, 167, 178, 195, 239, 242, 291, 316, 328, 351, 354.
34. 蕭培根, 中國本草圖錄, 北京 ; 人民衛生出版社 ; 1991 ; 343, 399, 742, 825, 993, 1092, 1915, 2089, 4677, 4885.
35. 小澤 光 監修, 新藥開發のための藥效スクリーニング法, 東京 ; 清至書院, 1984 ; 69-82.
36. Y. Niiho, T. Yamazaki, Y. Nakajima, H. Itoh, T. Takeshita, J-E. Kinjo and T. Nohara: Pharmacological Studies on Puerariae Flos. II. The effects of Puerariae Flos on Alcohol-Induced Unusual Metabolism and Experimental Liver Injury in Mice, *YAKUKAGU ZASSHI*, 1990 ; (10) ; 604.
37. 박은전, 김재백, 손동환, 고건일, 실험적 간경화 병태모델 비교. *약학회지*, 1997 ; (41) ; 622.
38. 이준우, 정 훈, 한만덕, 백성진, 김용석, 강상모, G009가 CCl₄로 유발된 간손상 및 지질 과산화에 미치는 영향. *생약학회지*, 1996 ; (27) ; 159.
39. A. Kamokawa, S. Ohta, A. Tatsugi, M. Kumasaka and M. Shinoda, Experimental Production of Various Types of Cholestasis and the Effects of Cystemine. *YAKUGAKU ZASSHI.*, 1986 ; (106) ; 709.
40. Y. Kiso, C. Konno, H. Hikino, I. Hashimoto and H. Wakasa, Protective action of Desoxypodophyllotoxin on d-galactosamine-induced liver lesion in rats. *Chem. Pharm. Bull.*, 1982 ; (30) ; 3817.
41. Kumazawa, N., Ohta, S., Tu, S-H., Kamogawa, A. and Shinoda, M., Protective Effects of Various Methanol Extracts of Crude Drugs on Experimental Hepatic Injury Induced by α -Naphthylisothiocyanate in Rats, *YAKUGAKU ZASSHI*, 1991 ; (111) ; 199.
42. Ishizuka, O., Kumazawa, N., Ohta, S., Kamogawa, A. and Shinoda, M., Protective Effects of Various Methanol Extracts of Crude Drugs on Experimental Subacute and

- Chronic Hepatic Injury, *YAKUGAKU ZASSHI*, 1992 ; (112) ; 174.
43. Ohta, S., Sato, N., Tu, S-H., Kamokawa, A. and Shinoda, M., Protective Effects of Taiwan Crude Drugs on Experimental Liver Injuries, *YAKUGAKU ZASSHI*, 1993 ; (113) ; 870.
 44. McCay, P. B., Lai, E. K., Poyer, J. L., DuBose, C. M. and Jansen, E. G., Oxygen and Carbon-centered free radical formation during carbon tetrachloride metabolism, *J. Biol. Chem.*, 1984 ; (259) : 2135.
 45. Rechnagel, R. O. and Glende, E. A. Jr. : Carbon tetrachloride hepatotoxicity, an example of lethal cleavage. *CRC Crit. Rev. Toxicol.*, 1973 ; (2) ; 263-297.
 46. Hayes, Principles and Method of Toxicology, Gabriel L. Plaa and William R. Hewitt., Raben Press, 1982 ; 407-445.
 47. 정기화, 정춘식, 노혜림, 승마추출물이 흰쥐의 사염화탄소 유발 간독성에 미치는 효과, *응용약물학회지* 1996 ; (4) ; 89.
 48. Chance, B., Sies, H. and Boveris, A., Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiol. Rev.*, 1979 ; (59) ; 527-605.
 49. Ploemen, J. H., van Ommen, B. and van Bladeren, P. J., Inhibition of rat and human glutathione S-transferase isoenzymes by ethacrynic acid and its glutathione conjugate. *Biochem. Pharmacol.*, 1990 ; (40) ; 1631-1635.
 50. Vos, R. M. and van Bladeren, P. J., Glutathione S-transferase in relation to their role in the biotransformation of xenobiotics. *Chem. Biol. Interact.*, 1990 ; (75) ; 241-265.
 51. 정해영, 김윤경, 노화촉진 생쥐에서 노화에 따른 활성산소 생성 및 항산화능의 변화, *약학회지*, 1992 ; (36) ; 460-468.
 52. Baud, L. and Ardaillou, R. : Reactive oxygen species, Production and role in the kidney. *Am. J. Physiol.*, 1986 ; (251) ; 765-776.
 53. Frank, L. and Massaro, D., Oxygen toxicity. *Am. J. Med.*, 1980 ; (69) ; 117-126.
 54. 신인철, 고현철, Biphenyldimethyl dicarboxylate(DDB)가 염화 제2수은-유발 간독성 흰쥐에서 지질과산화와 Oxygen Free Radical 제거효소 활성도에 미치는 영향. *응용약물학회지*, 1995 ; (3) ; 223-228.
 55. Medline, A., Schaffner, F. and Popper, H., Ultrastructural features of galactosamine-induced hepatitis. *Exp. Mol. Pharmacol.*, 1970 ; (12) ; 201.
 56. Decker, K., Keppler, D. and Pausch, J., The regulation pyridine nucleotide level and its role in experimental hepatitis. *Adv. Enzyme Regul.*, 1973 ; (11) ; 205-230.
 57. Decker, K. and Keppler, D., Galactosamine-induced liver injury, In Progress in liver disease. (Popper, H. and Schaffer, E. ed.), 1973 ; (14) : 183.
 58. Wang, J. F. and Wendel, A., Studies on the hepatotoxicity of galactosamine/ endotoxin or galactosamine/TNF in the perfused mouse liver. *Biochem. Pharmacol.*, 1990 ; (39) ; 267-270.
 59. EI-Mofty, S. K., Scrutton, M. C., Serroni, A., Nicolini, C. and Farber, J. L., Early, reversible plasma membrane injury in galactosamine-induced liver cell death. *Am. J. Pathol.*, 1975 ; (79) ; 579-595.

60. Keppler, D. and Decker, K., Studies on the mechanism of galactosamine hepatitis, Accumulation of galactosamine-1-phosphate and its inhibition of UDP-glucose pyrophosphorylase. *Eur. J. Biochem.*, 1969 ; (10) ; 219-225.
61. Farber, J. L., Gill, G. and Konishi, Y., Prevention of galactosamine-induced liver cell necrosis by uridine. *Am. J. Pathol.*, 1973 ; (72) ; 53-62.