

원 저

酒傷에 활용되는 數種의 한약물이 알코올대사 및 간장해에 미치는 영향

박형규, 이장훈, 우홍정
경희대학교 한의과대학 간계내과학교실

The Effects of Some Oriental Herbs Which Have Been Used in the Treatment of Alcoholic Diseases on Alcoholic Metabolism and Alcoholic Liver Damages

Hyeong-Gyoo Park, Jang-Hoon Lee, Hong-Jung Woo

Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Kyunghee University

Objectives : This experiment was conducted to verify the effects of some oriental herbs(*Alny Cortex et Ramulus, Artemisiae Capillaris Herba, Aurantii Nobilis Pericarpium, Giseng Radix, Hoveniae Semen, Puerariae Flos, Puerariae Radix, and Xanthii Fructus*) which have been used in the treatment of alcoholic diseases, on alcoholic metabolism, and on alcoholic liver damage.

Methods : The effects of the herbs on the activities of alcohol dehydrogenase(ADH), aldehyde dehydrogenase(ALDH) were evaluated and their protective effects of liver function and cells from alcoholic damage were analysed. For the evaluation of the protective effects, the levels of glucose, triglyceride, BUN, AST, and ALT in serum of rats were measured.

Results and Conclusions : It is concluded that *Puerariae Radix* interferes with the ADH activity directly, thereby reducing the toxicity of alcohol, resulting in enhancing alcohol-tolerance and protecting liver functions. Also *Artemisiae Capillaris Herba* interferes both ADH and ALDH activities. Isolation of the biologically active compounds from *Puerariae Radix* and its detailed characterization are matters for future research. (*J Korean Oriental Med* 2000;21(3):186-198)

Key Words: *Puerariae Radix, Artemisiae Capillaris Herba, ADH, ALDH*

서 론

알코올성 간질환의 발생은 연령, 종교, 유전적 요소 등에 따라 다양하게 나타난다¹⁾. 최근 우리나라의 주

류 소비량이 매년 증가하고 있고, 이로 인한 알코올 성 간질환의 발생이 증가하는 추세이다. 특히 사회 활동의 주축이 되는 20대에서 40대까지의 음주량 증가, 음주연령의 연소화, 여성음주자의 증가와 함께 폭 음하기 쉬운 우리나라의 음주문화는 간질환을 위시 한 많은 사회적인 문제를 야기하게 되어 이에 대한 대책도 시급히 요구되는 실정이다.

한의학에서는 음주로 인해 발생된 諸질환을 酒傷

· 접수 : 2000년 9월 25일 · 수정 : 10월 23일 · 채택 : 10월 24일
· 교신저자 : 박형규, 경남 거창군 거창읍 대동리 861-6 박형규
한의원
(Tel. 055-944-4337)

이라 하고, 酒傷과 관련되는 간질환은 주로 酒疸, 酒積, 酒癰, 酒瘕 등의 증후에서 관찰하고 있다⁷⁾. 內經⁸⁾에서는 음주과도로 인한 氣의 變調와 병리현상에 대해 기술하고 있으며, 張⁹⁾은 과음으로 인한 黃疸을 酒疸이라 하였고, 巢⁵⁾는 酒疸, 酒癰에 대해 언급하고 臟器의 虛實에 따른 변화를 관찰하였다.

체내의 알코올 대사는 주로 세가지의 효소 system에 의해 대사되는데, ADH(alcohol dehydrogenase), MEOS(microsomal ethanol oxidation system) 및 catalase에 의한 경우이다. 이 중 cytosol에서의 ADH에 의한 알코올의 대사는 알코올의 독성에 주요한 요인으로 알려져 있다¹⁾. 알코올은 ADH에 의해 acetaldehyde로 전환되고 다시 ALDH(aldehyde dehydrogenase)에 의해 acetate로 전환되는데, 이 과정에서 두 효소 모두 NAD⁺를 NADH로 환원시켜 NADH/NAD⁺의 비율을 증가시킨다. Acetaldehyde와 함께 증가된 NADH/NAD⁺비율은 지질, 당류, 단백질, 핵산 및 호르몬 등의 대사에 직접 영향을 주며 toxic free radical을 증가시키고, 세포내의 각종 단백질과 세포막을 변형시켜 독성을 나타내어 간 손상의 중요한 원인이 되고 있다⁶⁾. 따라서 acetaldehyde의 혈중농도와 NADH/NAD⁺의 비율을 교정하는 것이 일반적인 치료의 관건이라 할 수 있다.

한약물의 알코올대사에 관한 생화학적 기전은 대사과정 중 acetaldehyde의 생성량을 조절하는 작용, 알코올에 의해 손상된 간을 회복시키는 작용, 알코올로 인해 불균형화된 간내 대사기능을 정상화시키는 작용 등이다. 지금까지 酒傷과 관련한 한약제의 치료 효과에 대한 보고는⁷⁻¹⁶⁾ 대체로 알코올 유발 간손상에

대한 간보호 효과의 측면에서 연구되어 왔으나 알코올 대사에 미치는 생화학적 기전에 대한 연구는 미흡한 실정이다.

따라서 본 연구에서는, 酒傷의 치료에 많이 활용되고 있는 한약재 중 葛根, 葛花, 茵陳, 人蔘, 陳皮, 蒼耳子, 枳椇子, 赤楊을 선택하여 이들이 알코올 대사과정에 미치는 영향을 관찰하였다. 먼저 알코올 분해대사에 직접 관여하는 효소인 ADH, ALDH의 활성도에 미치는 영향을 조사하였고, 알코올로 유발된 간의 대사장애 및 간세포 손상에 미치는 영향을 조사하기 위하여 혈중 glucose, triglyceride, BUN, AST, ALT Level의 변화를 관찰하여 유의성있는 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 재료 및 동물

1) 재료

본 실험에 사용한 약재 중 葛根, 葛花, 茵陳, 人蔘, 陳皮, 蒼耳子是 경희의료원 한방병원 약제과에서 구입하였고, 枳椇子와 赤楊은 경동시장에서 구입하여 경희대학교 본초학 교실에 의뢰하여 엄선한 후 사용하였다.

2) 동물

중앙동물사육장에서 공급받은 Sprague Dawley계 의 雄性 흰쥐를 1주일간 실험실 환경에 적응시킨 후, 체중이 180~220g에 해당하는 건강한 동물만을 골라 평균체중 및 분산이 균등하게 되도록 분배하여 실험을 시작하였다. 사료는 삼양유지사료(주)의 고행

Pharmacognosy Name, Scientific Name and Dose of Oriental Herbs used in this Study

Herbs	Pharmacognosy Name	Scientific Name	Dose
葛根	<i>Puerariae Radix</i>	<i>Pueraria lobata</i> (Willd.) Ohwi	600g
葛花	<i>Puerariae Flos</i>	<i>Pueraria lobata</i> (Willd.) Ohwi	600g
人蔘	<i>Giseng Radix</i>	<i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer	600g
茵陳	<i>Artemisiae Capillaris Herba</i>	<i>Artemisia capillaris</i> Thunb.	600g
赤楊	<i>Alny Cortex et Ramulus</i>	<i>Alnus japonica</i> Sieb. et Zucc.	600g
枳椇子	<i>Hoveniae Semen</i>	<i>Hovenia dulcis</i> Thunb.	600g
陳皮	<i>Aurantii Nobilis Pericarpium</i>	<i>Citrus Unshiu</i> Makino	600g
蒼耳子	<i>Xanthii Fructus</i>	<i>Xanthium strumarium</i> L.	600g

사료를 자유롭게 섭취하도록 하였으며, 식수는 증류수를 충분히 공급하면서 자유롭게 섭취하도록 하였다. 실험실 온도는 $24 \pm 2^\circ\text{C}$ 이었다.

3) 검액의 조제

각 시료 600g을 3차 증류수 10 l로 2시간 동안 2회 還流抽出한 후 綿으로 여과하여 그 남은 액을 80°C 물 중탕 위에서 감압 농축하고, 동결건조기(Christ LDC-1, Alpha/4, Germany)를 이용하여 건조추출물을 얻었다. 收率은 대체로 15~20% 정도였다. 동결건조한 추출물들을 일정량의 물에 용해한 후 알코올의 대사와 간보호작용에 관한 기전 연구에 각각 사용하였다.

2. 방법

한약재가 알코올성 간손상에 미치는 역할을 관찰하기 위해 쥐 12마리를 1군으로 하여 대조군과 실험군으로 삼고, 실험군에는 上記의 검액 400mg/kg를 1일 1회 오후 1시에, 3주간 경구투여하였다. 또한 각 군을 양분하여 한 군은 알코올 투여가 없는 상태에서 혈액을 취하고, 다른 군은 알코올이 투여된 상태에서 혈액을 취하여 검액 및 알코올의 유무에 따른 간손상의 정도를 평가하고자 하였다. 알코올은 30% 알코올 25ml/kg을 1일 1회씩 3주간 경구 투여하였다. 한약 투여시 알코올은 동시에 투여하였다. 3주 후 흰쥐를 클로로포름으로 마취한 후, 심장에서 주사기로 혈액을 취하여 EDTA를 함유한 시험관에 옮기고, bench-top 원심분리기를 이용하여(15,000rpm) 혈청을 준비하였다.

실 험

1. 알코올 대사효소에 대한 작용 평가

1) Alcohol dehydrogenase에 대한 활성도 검사

동결 건조된 ADH(Sigma Co.)를 구입하여 1mg을 0.1% albumin(bovine serum albumin)을 함유한 0.1M sodium phosphate (pH 7.5)에 녹이고 활성을 조사하여 약 0.01Unit를, NAD(7.5mM)와 ethanol(0.33M)을 함유한 Tris-Lys 1ml 용액(pH 9.2)에 더하여 UV

spectrophotometer를 이용하여 340nm에서 흡광도의 변화를 측정하였다. 한약의 존재하(200-400 $\mu\text{g/ml}$)에서 이 값이 감소하는 정도를 측정하여 ADH의 활성에 관한 한약의 저해효과를 검사하였다.

2) Aldehyde dehydrogenase에 대한 활성도 검사

40 μM acetaldehyde, 2mM NAD(Hepes 50mM, pH 7.5)에 ALDH (Boehringer Mannheim Biochemicals.) 0.01Unit를 넣어 반응을 진행시킨 다음, 효소반응의 진행을 340nm에서 흡광도의 증가를 측정하였다. 한약의 존재하(200 $\mu\text{g/ml}$)에서 같은 방법으로 얻어진 활성도와 비교하여 효소 활성의 저해 효과를 측정하였다.

3) Alcohol dehydrogenase와 aldehyde dehydrogenase에 미치는 상대적인 효과

알코올에 의한 독성을 연구하기 위하여 한약물이 ADH와 ALDH에 미치는 효과를 조사하였다. ADH에 대한 저해효과가 강한 약재는 체내에서 유사한 역할을 행할 경우 알코올로부터 acetaldehyde의 합성을 억제하며²⁶⁾ ALDH의 활성저해제는 acetaldehyde의 체내 축적을 유발하게 된다²⁷⁾. 따라서 in vitro 실험에서 각 약재의 acetaldehyde 농도 억제효과는 ALDH에 대한 활성저해효과를 ADH에 대한 활성저해효과로 나누어 그 값을 비교하였다.

2. Alcohol dehydrogenase와 aldehyde dehydrogenase의 활성 저해물질의 분획 및 분리 탐색

1) C¹⁸ Sep-Pak 처리

C¹⁸ Sep-Pak(Waters Co.)을 10ml의 methanol로 처리하여 활성화시키고 10ml의 증류수로 씻어준다. 200 μg 의 시료를 1ml의 증류수에 녹여 Sep-Pak filter에 흡착시키고 다음과 같은 용매로 씻어낸다.

1. 1ml의 H₂O
2. 1ml의 30 % methanol
3. 1ml의 50 % methanol
4. 1ml의 70 % methanol
5. 1ml의 100 % methanol

각각의 용액을 tube에 받고 葛根의 경우 5 μl 를, 陳皮의 경우 50 μl 를 ADH와 ALDH의 활성측정에 사용하였다.

2) 분획에 관한 실험과정

10g의 검액 추출물을 100ml의 증류수에 녹여 상온에 2시간 방치한 후 원심분리기로 침전물을 제거하였다. 그 상층액(100ml)을 분액깔데기에 넣고 CHCl₃ 300ml로 교반, 분리하여 각층의 활성도를 측정하였다. CHCl₃에서 얻어진 상층액 20ml에 물 80ml를 더하고 분액깔데기에서 교반하여 유기층과 물층을 분리하여 효소활성에 미치는 영향을 측정하였다.

3) HPLC에 관한 실험과정

물층과 유기층에서 얻어진 시료를 0.45 μ m의 필터(Waters Co.)로 거른 후 C¹⁸ 역상의 HPLC column을 이용하여 사용하였다. 분리실험에서는 photodiode array detector(Waters 996 Photodiode Array Detector), auto sampler(Waters 717plus Autosampler)와 Waters 600 controller를 장착한 HPLC system을 이용하였다. Column은 μ BondpakTM C¹⁸ Column(7.8 \times 300mm, Water)을 사용하였고, 물과 acetonitrile의 혼합물을 다음과 같은 비율로 gradient program을 이용하였다.

분획된 시료를 20 μ l를 HPLC에 주입하여 220nm에서의 흡광도를 측정하여 profile을 만들었으며, 분리를 목적으로 할 때에는 200 μ l를 사용하여 5분 간격으로 모아 감압 상태에서 용매를 제거하고 알코올에 녹여 ADH와 ALDH 효소활성에 미치는 영향을 측정하였다.

3. 알코올로 유발된 간대사 기능의 장애평가

1) Glucose 함량 측정

혈중 glucose의 함량은 hexokinase와 glucose-6-phosphate dehydrogenase의 두 효소가 동시에 존재하는 상태에서 glucose의 양을 NADH로 환원시켜 관찰하였다²⁸⁾. 이를 위하여 Sigma Glucose Assay Kit (Sigma Co.)를 이용하였고 Sigma에서 제공된 용액 1ml에 10 μ l의 준비된 혈장을 더하여 25 $^{\circ}$ C에서 5분간 방치한 후 340nm에서의 흡광도의 변화를 측정하여 glucose의 양으로 환산하였다.

2) Triglyceride 함량 측정

Triglyceride의 함량 측정은 혈청 내 triglyceride를 lipase를 이용해 glycerol로 전환시키고 이를 glycerol

kinase에 의해 phosphorylation을 수행하여 glycerol-1-phosphate와 ADP를 생성하게 한다. 생성된 ADP를 pyruvate kinase와 lactate dehydrogenase를 이용하여 NAD의 환원반응과 연계시키는 효소법²⁹⁾을 사용하였다. 이 경우 triglyceride는 생성된 NADH의 양과 관계 된다. 이에 따라 Sigma Triglyceride Assay Kit (Sigma Co.)를 이용하여 혈액 내의 triglyceride의 양을 측정하였다. Sigma에서 제공된 반응용액 1ml에 20 μ l의 준비된 혈장을 넣고 10분 후 340nm에서의 흡광도의 차이를 측정하여 이를 triglyceride의 양으로 환산하였다.

3) Blood urea nitrogen 함량 측정

Urease 10Unit가 포함된 75mM sodium phosphate 완충용액(pH 7.0) 1ml에 혈청 30 μ l를 넣어 반응을 시킨 다음, 생성된 NH₃를 phenolhypochlorite로 반응시켜 450nm에서의 흡광도를 측정하여 혈청 내에 있는 urea nitrogen 함량을 정하였다.

4. 알코올로 유발된 간세포손상에 미치는 영향

1) 혈중 AST 함량 측정

AST(Aspartate aminotransferase)의 활성은 1ml의 L-aspartate 200 mM, 2-oxoglutarate 12mM, malate dehydrogenase 600Unit/L, NADH 0.25mM이 함유된 Hepes 완충용액(pH 7.8)에 100 μ l의 혈청을 더하여 340nm에서의 흡광도의 시간당 감소율로 측정하였다.

2) 혈중 ALT 함량 측정

ALT(Alanine aminotransferase)의 활성은 1ml의 L-alanine 400mM, 2-oxoglutarate 12mM, lactate dehydrogenase 2,000Unit/L, NADH 0.25 mM이 함유된 Hepes 완충용액(pH 7.4)에 100 μ l의 혈청을 더하여 340nm에서의 흡광도의 시간당 감소율로 측정하였다.

결과

1. 알코올 대사효소에 미치는 영향

1) Alcohol dehydrogenase에 대한 효과

이러한 저해과정이 한약물 내 특별한 화합물이 존재하기 때문인지 아니면 비특이적 저해작용 때문인

Table 1. The Effects of Oriental Herbs on the ADH Activity

Samples	Activity	Ratio
-	1.500 mUnit/ml	1.0000
<i>Puerariae Radix</i> (葛根)	0.116 mUnit/ml	0.0771
<i>Puerariae Flos</i> (葛花)	0.369 mUnit/ml	0.2460
<i>Xanthii Fructus</i> (蒼耳子)	0.806 mUnit/ml	0.5370
<i>Aurantii Nobilis Pericarpium</i> (陳皮)	0.578 mUnit/ml	0.3850
<i>Ginseng Radix</i> (人蔘)	1.190 mUnit/ml	0.7900
<i>Artemisiae Capillaris Herba</i> (茵陳)	0.294 mUnit/ml	0.1940
<i>Alny Cortex et Ramulus</i> (赤楊)*	0.818 mUnit/ml	0.5450
<i>Hoveniae Semen</i> (枳椇子)*	1.030 mUnit/ml	0.6850

* indicates that 400 μ g/ml of the samples were used, otherwise 200 μ g/ml were used.

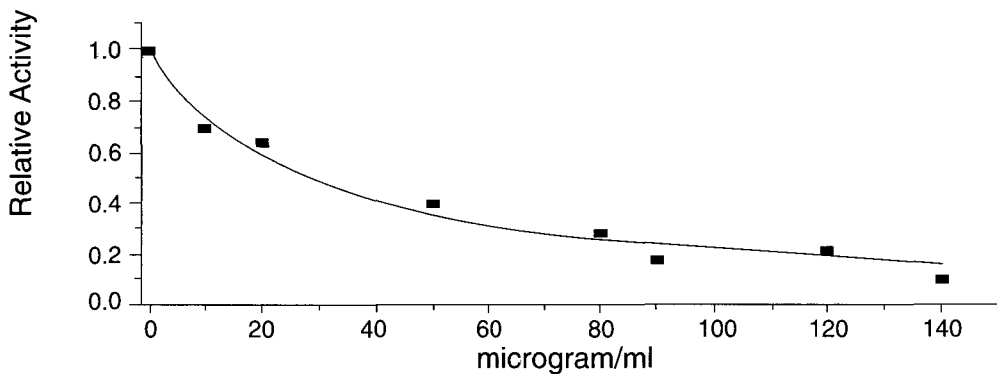


Fig. 1. Inhibition effects of *Puerariae Radix* on the activity of ADH.

Table 2. The Effects of Oriental Herbs on the ADH Activity

Samples	Ki,app*
<i>Puerariae Radix</i> (葛根)	22.7 \pm 2.1 μ g/ml
<i>Puerariae Flos</i> (葛花)	317 \pm 18 μ g/ml
<i>Artemisiae Capillaris Herba</i> (茵陳)	163 \pm 40 μ g/ml
<i>Aurantii Nobilis Pericarpium</i> (陳皮)	276 \pm 38 μ g/ml

* Ki,app indicates the concentration of an oriental herb reducing the initial activity of ADH by 50%, and it's statistical values were determined based upon a hyperbolic equation.

지를 연구하기 위하여 용량의 변화에 따른 저해정도를 조사하여 그 작용이 강하게 나타난 葛根을 대표적으로 Fig. 1에 나타내었다. Fig. 1에서 葛根의 ADH 활성도에 관한 외형적인 활성저해상수는 약 22.7 \pm 2.1 μ g/ml이며 이 농도에서 ADH의 활성은 초기의 반으로 감소한다. 다른 약재의 결과들은 Table 2에 요약되어 있다.

2) Aldehyde dehydrogenase에 대한 효과
ALDH 효소활성을 측정한 결과 본 연구에서는

2.12mUnit/ml의 활성을 보였다. 茵陳, 葛花, 葛根은 각각 초기 ALDH 활성도를 95.8, 80.3, 76.4%로 감소시켜 알코올의 대사의 부산물인 acetaldehyde의 분해를 비교적 크게 억제시켰으나, 蒼耳子, 陳皮, 人蔘, 赤楊, 枳椇子は 각각 52.7, 56.4, 12.2, 45.8, 34.5%로 감소시켜 acetaldehyde의 분해를 억제하는 작용이 상대적으로 적었다(Table 3).

3) Alcohol dehydrogenase와 aldehyde dehydrogenase에 대한 상대적인 효과(Table 4)

Table 3. The Effects of Oriental Herbs on the ALDH Activity (200 μ g/ml of the samples were used)

Samples	Activity	Ratio
-	2.120 mUnit/ml	1.000
<i>Puerariae Radix</i> (葛根)	0.500 mUnit/ml	0.236
<i>Puerariae Flos</i> (葛花)	0.428 mUnit/ml	0.197
<i>Xanthii Fructus</i> (蒼耳子)	1.000 mUnit/ml	0.473
<i>Aurantii Nobilis Pericarpium</i> (陳皮)	0.924 mUnit/ml	0.436
<i>Ginseng Radix</i> (人蔘)	1.860 mUnit/ml	0.878
<i>Artemisiae Capillaris Herba</i> (茵陳)	0.089 mUnit/ml	0.042
<i>Alny Cortex et Ramulus</i> (赤楊)	1.150 mUnit/ml	0.542
<i>Hoveniae Semen</i> (枳椇子)	1.390 mUnit/ml	0.655

Table 4. The Relative Effects of Oriental Herbs on the ALDH Activity and the ADH Activity

Samples	Ratio(ALDH/ADH)
-	1.000
<i>Puerariae Radix</i> (葛根)	3.060
<i>Puerariae Flos</i> (葛花)	0.801
<i>Xanthii Fructus</i> (蒼耳子)	0.881
<i>Aurantii Nobilis Pericarpium</i> (陳皮)	1.130
<i>Ginseng Radix</i> (人蔘)	1.110
<i>Artemisiae Capillaris Herba</i> (茵陳)	0.214
<i>Alny Cortex et Ramulus</i> (赤楊)	0.994
<i>Hoveniae Semen</i> (枳椇子)	0.958

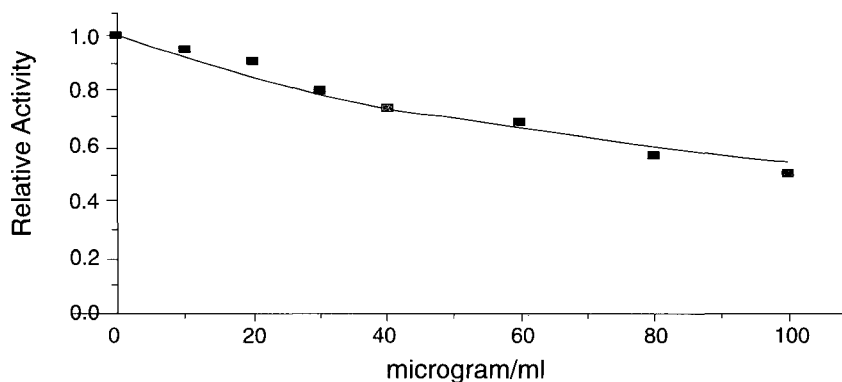


Fig. 2. Inhibition effects of *Puerariae Radix* on the activity of ALDH.

Table 5. The Effects of Oriental Herbs on the ALDH Activity

Samples	Ki,app
<i>Puerariae Flos</i> (葛花)	220 \pm 43 μ g/ml
<i>Puerariae Radix</i> (葛根)	1150 \pm 70 μ g/ml
<i>Aurantii Nobilis Pericarpium</i> (陳皮)	359 \pm 45 μ g/ml
<i>Artemisiae Capillaris Herba</i> (茵陳)	651 \pm 47 μ g/ml

상기의 韓藥물이 ADH에 미치는 저해효과 (acetaldehyde의 생성속도 지연)와 ALDH에 미치는

효과를 종합하면, 葛根이 체내의 acetaldehyde의 농도를 감소시키는데 크게 기여할 수 있고 茵陳의 경우

오히려 acealdehyde의 분해를 억제하는 효과가 있음을 보여주고 있다.

ALDH에 대한 葛根의 농도 의존도를 Fig. 2에 요약하였다. Fig. 1와 비교하여 보면 葛根의 농도가 증가하여도 ALDH의 활성에는 거의 영향을 미치지 않고 있음을 보여주고 있다($Ki,app=1.15\pm 0.07mg/ml$). 위의 결과와 다른 약물에 관한 용량 효과는 Table 5에 정리되어 있다.

2. Alcohol dehydrogenase와 aldehyde dehydrogenase의 활성 저해물질의 분획 및 분리 탐색

Sep-Pak에 의한 고체상 분리법에 의한 분획 : 葛根과 陳皮의 Sep-Pak을 이용한 고체상 분리에 의한 분획에 따른 각 분획물의 ADH 활성억제 현상은 Table 6과 같다.

위의 결과에서, 陳皮의 경우 50%의 methanol에서 ADH활성 저해효과가 가장 많이 보이지만, sample

loading에서부터 100% methanol에 이르기까지 거의 전 범위에서 저해활성이 나타나 Sep-Pak에 의한 분획방법이 부적절하다고 판단되었다. 하지만 葛根은 30과 50%의 methanol에 의해 가장 많은 활성저해효과가 나타나, ADH의 활성저해 물질이 효율적으로 분리될 수 있을 것으로 보여졌다.

1) 유기용매에 의한 추출 : $CHCl_3$

葛根과 陳皮 모두 $CHCl_3$ 에 의한 분획에서 ADH 활성 저해물질이 물층에만 용해되어 있었다.

2) n-butanol을 이용한 분획:

葛根은 n-butanol에 의해 유기층으로 ADH 활성 저해물질이 많이 분포하였고, 陳皮는 n-butanol에 의해 물층과 유기층으로의 분획이 이루어지지 않았다.

3) HPLC에 의한 분리실험 :

葛根의 분획중 n-butanol층에 녹아나온 성분들의 HPLC profile은 각 peak들이 매우 잘분리된 상태로 나타났으며, ADH의 활성은 약 32-38분 사이에 분리

Table 6. Inhibition Effects of *Puerariae Radix*- and *Aurantii Nobilis Pericarpium*-Eluants from Sep-Pak on the Activity of ADH

Steps	A(%)*	B(%)*
Sample loading	85.4	62.0
H ₂ O	101.0	70.0
30 % methanol	75.3	49.0
50 % methanol	78.4	31.5
70 % methanol	93.0	64.2
100 % methanol	102.0	73.0

* indicates the percentage of the ADH activity in the presence of the samples compared to the activity of the ADH activity in the absence of the samples.
A : *Puerariae Radix*(葛根) B : *Aurantii Nobilis Pericarpium*(陳皮)

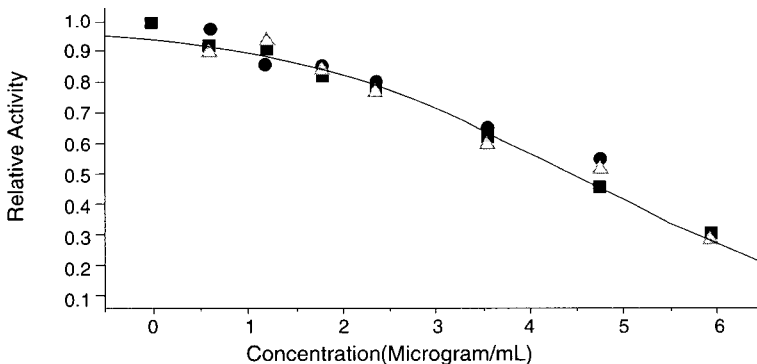


Fig. 3. Dose-dependent inhibitory effect of partially purified *Puerariae Radix* on the activity of ADH (■, ●, ▲ indicates data for the activities of ADH in the presence of 0.75mM, 0.50mM, and 0.25mM of NAD⁺, respectively).

되어 나음을 확인할 수 있었다. ALDH의 활성저해 효과는 본 실험의 농도에서는 검출되지 않았다. 따라서 Sep-Pak의 결과와 같이 비교적 흡수성이 강한 ADH 저해제의 존재를 알려주고 있다. HPLC에서 부분적으로 정제된 葛根 분획물로 ADH의 활성저해의 특성을 분획물의 양이 증가함에 따른 잔류 ADH 활성도로 측정하였다. 그 결과가 Fig. 3에 보여지고 있다. Fig. 3은 ADH의 저해효과가 葛根 분획물에 관하여 sigmoidal한 형태의 저해현상을 보이고 있다. 이는 葛根의 전탕액을 유사한 방법으로 조사한 Fig. 1의 결과와 다른데 이는 이전의 결과가 정제되지 않은 전탕액을 사용하였기 때문으로 생각된다. Fig. 3의 결과는 葛根의 한 성분이, 2분자가 상호 작용하여 ADH의 활성을 저해하고 있음을 보이고 있다. 즉 이 화합물이 효소에 synergistic하게 결합하여 효소활성을 억제하고 있는데 이는 이 효소가 네 개씩 한 단위로 모여 기능을 하며 활성에 있어서 두 개처럼 행동하기 때문으로 보인다

3. 알코올로 유발된 간대사 기능 장애에 미치는 영향

1) Glucose에 대한 효과

葛根, 陳皮, 茵陳이 혈액 중 glucose level에 미치는 영향을 측정한 결과, 정상군에서의 glucose level은 $45.4 \pm 5.7 \text{mg/dL}$ 였으며, 알코올 투여군에서는 $26.1 \pm 4.8 \text{mg/dL}$ 로 42.5%의 유의한($P < 0.005$) 감소를 보였다. 葛根과 알코올의 동시 투여군에서는 $47.9 \pm 6.9 \text{mg/dL}$ 로 유의성($P < 0.001$)있는 증가를 나타내었으며, 陳皮와 알코올 동시 투여군과, 茵陳과 알코올 동시 투여군에서도 각각 31.9 ± 2.4 , $40.3 \pm 2.7 \text{mg/dL}$ 로 유의성($P < 0.05$, $P < 0.001$)있게 증가하였다.

2) Triglyceride에 대한 효과

혈액 중 triglyceride level을 측정한 결과 정상군에서 $58.3 \pm 8.2 \text{mg/dL}$ 였으며, 알코올 투여군에서는 $87.6 \pm 11.0 \text{mg/dL}$ 로 49.5% 가량 유의성($P < 0.005$)있게 증가하였다. 葛根과 알코올 동시 투여군에서는 $54.4 \pm 10.0 \text{mg/dL}$ 로 유의성($P < 0.001$)있게 감소하였다. 茵陳과 알코올 동시 투여군에서는 $68.3 \pm 10.0 \text{mg/dL}$ 로 알코올 투여군에 비하여 유의성($P < 0.005$)있게 감소하

였고, 陳皮와 알코올 동시 투여군에서는 $82.4 \pm 13.1 \text{mg/dL}$ 로 감소하였으나 유의성이 없었다.

3) Blood urea nitrogen에 대한 효과

혈중 BUN에 미치는 영향에서는, 정상군의 경우 BUN level이 $26.6 \pm 2.6 \text{mg/dL}$ 였으며, 알코올 투여군에서는 $33.7 \pm 4.4 \text{mg/dL}$ 로 약 27%의 유의성($P < 0.005$)있는 증가를 하였다. 葛根과 알코올의 동시 투여군에서는 $24.4 \pm 2.5 \text{mg/dL}$ 로 유의성($P < 0.001$)있게 감소하였다. 茵陳과 알코올 동시 투여군에서는 $24.8 \pm 2.6 \text{mg/dL}$ 로 나타나 유의성($P < 0.001$)있는 효과가 인정되었으며, 陳皮와 알코올 동시 투여군에서는 $30.3 \pm 2.9 \text{mg/dL}$ 로 감소하였으나 유의성은 인정되지 않았다.

4. 알코올로 유발된 간세포손상에 미치는 영향

1) 혈중 AST에 미치는 효과

혈액 중 AST level에 미치는 영향에 대해서는, 정상군에서 AST level이 $48.5 \pm 5.6 \text{Unit/mL}$ 였으며, 알코올 투여군에서는 $83.6 \pm 7.5 \text{Unit/mL}$ 로 약 72%의 유의성($P < 0.005$)있는 증가를 나타내었다. 葛根과 알코올의 동시 투여군에서는 $53.2 \pm 8.4 \text{Unit/mL}$ 로 거의 정상에 가깝게 유의성($P < 0.001$) 있는 감소를 나타내었다. 茵陳과 알코올 동시 투여군 및 陳皮와 알코올 동시 투여군에서는 각각 $58.2 \pm 6.7 \text{Unit/mL}$ 와 $75.4 \pm 6.8 \text{Unit/mL}$ 로 나타나, 茵陳은 유의성($P < 0.001$)있는 감소를 보였으나 陳皮는 유의성이 없었다.

2) 혈중 ALT에 미치는 효과

혈액 중 ALT level에 미치는 영향에 대해서는 정상군에서의 ALT level이 $18.5 \pm 2.3 \text{Unit/mL}$ 이었으며, 알코올 투여군에서는 $35.4 \pm 5.6 \text{Unit/mL}$ 로 약 91%의 유의성($P < 0.005$)있는 증가를 보여주었다. 葛根과 알코올 동시 투여군에서는 $20.7 \pm 3.1 \text{Unit/mL}$ 로 유의성($P < 0.001$)있는 감소를 보였다. 茵陳과 알코올 동시 투여군 및 陳皮와 알코올 동시 투여군에서는 각각 $23.6 \pm 4.3 \text{Unit/mL}$ 와 $30.3 \pm 3.7 \text{Unit/mL}$ 로 나타나, 茵陳은 유의성($P < 0.005$)이 있었으나 陳皮는 유의성이 없었다.

고찰

한의학에서는 內經 《靈樞·論勇篇》에 酒氣가 標悍한데 飲酒하면 氣가 上逆하고 胸中에 充滿하여 肝浮臆橫한다고 하고 《素問·厥論》에는 醉飽入房하면 氣가 胸中에 쌓여 酒氣와 穀氣가 相搏하고 中焦에 熱이 盛하므로 전신에 熱이 퍼지고 內熱이 생겨 尿赤한다고 하여³⁾ 酒傷에 대해 병리현상을 언급하였다.

알코올성 간질환과 관련된 병증으로는 酒疸, 酒積, 酒癰, 酒癩 등이 있다. 張⁴⁾은 飲酒過度로 인한 黃疸를 酒疸이라고 하였고, 心中懊憹而熱, 不能食, 時欲吐, 小便不利 등의 증상이 나타난다고 하였다. 巢⁵⁾는 酒疸의 원인을 평소 허약하고 과로하는 자가 過飲少食하면 胃熱이 생겨서 일어나고, 또는 暴飲後 風邪와 濕邪의 침습을 받으면 생긴다고 하였다. 張⁶⁾은 善飲者가 膽之熱汁滿하고 溢出於外함으로써 점차 經絡에 滲入하여 酒疸이 된다고 하였다.

酒癰은 酒와 飲이 脇肋下에 정체되어 結聚成癰한 것을 말하며,⁷⁾ 그 증상은 時時而痛하며 按之有形 或按之有聲, 脇下弦急, 脹滿, 或 致痛悶 肌瘦, 不能食한다고 하였고, 戴⁸⁾는 腹中有塊한 것이 氣를 따라 상하로 움직인다고 하였다. 王⁹⁾은 이것의 원인이 상습적인 음주에 있으므로 酒癰이라 하였다.

酒積은 酒傷成積하여 面黃黑, 腹脹, 時嘔痰水하는 것이라 하였다. 戴¹⁰⁾와 王¹¹⁾은 酒積에 복통과 설사도 따른다고 하였다.

酒傷의 치료는 李¹²⁾가 先發汗 後利小便하여 濕毒을 上下로 分消하는 것을 원칙으로 삼은 후, 많은 醫家들이 이 치법을 따랐다.

알코올은 단순한 확산에 의하여 쉽게 세포막 사이를 이동하며, 혈액과 조직 사이에서 빠르게 평형을 이룬다. 구강이나 식도의 점막에서 소량 흡수되고, 위나 대장에서 일부가 흡수되며, 소장 상부의 근위부에서 대부분 흡수된다. 흡수된 알코올의 2% 내지 10%는 직접 폐, 소변 혹은 땀을 통해서 배설되나, 대부분(90% 이상)은 간에서 acetaldehyde로 대사된다¹³⁾. 알코올성 간질환은 알코올 대사와 밀접한 관계가 있다. 간에서 대사되는 알코올의 섭취량이 증가할수록 간질환의

발생빈도도 증가한다.

체내의 알코올 대사는 주로 세 가지 효소 system에 의해 대사되는데, ADH, MEOS(microsomal ethanol oxidation system), catalase에 의한 경우이다.

알코올은 ADH에 의해 acetaldehyde로 산화되고 다시 ALDH에 의해 acetate로 대사된다. 이 과정에 있어 두 효소 모두 조효소 NAD⁺를 환원형인 NADH로 변환시켜 NADH/NAD⁺비가 증가하게 된다. 알코올 대사과정에서 생성된 acetaldehyde와 대사과정에서 증가된 NADH/NAD⁺비율은 알코올 독성의 직접적인 원인이 되며, 증가되는 NADH와 acetaldehyde를 처리하기 위해 간내 대사과정이 한 방향으로만 계속됨으로써 lactic acid, 요산의 생성이 증가하고, ketoacidosis, 저혈당, 지방의 축적 등이 나타난다. 특히 fatty acid ethyl esters, phosphatidyl ethanol과 같은 드문 지방이 증가한다.

ADH가 분해할 수 있는 정도를 초과한 양의 알코올을 섭취했을 때 MEOS경로가 유도되어 활성화되는데 MEOS경로에 의한 알코올 대사 중에는 NADPH가 보조인자로 사용되며 이 과정에서 유리 산소기인 toxic free radical을 만들게 되고, 지방의 과산화(peroxidation)가 일어난다. 또한, 대사항진 상태가 유발되어 간내 저산소증 상태가 발생되고 특히 세정맥 주위 저산소증(perivenular hypoxia)이 심하게 발생된다. 중간대사산물인 acetaldehyde는 소장맥주위 공간에 교원질(collagen)을 증가시키고, 미토콘드리아 호흡을 억제하며, 비타민 B₆ 대사를 변화시킨다. 또한 간세포내 지질과 단백질의 결합으로 acetaldehyde adduct를 형성하여 세포막을 변형시킨다. 이러한 작용으로 acetaldehyde는 간의 심각한 기능 및 구조장애를 초래하게 되며, 독소나 약제에 의한 간손상의 감수성을 증가시키게 된다. 그리하여 영양장애, 중추신경계장애, 소화기장애, 심혈관계장애, 생식비뇨기장애, 근골격계장애 등 인체 전반적인 장애를 유발하게 되고 간 손상의 중요한 원인이 된다고 보고되어 있다¹⁴⁾.

葛花는 酒傷의 대표방인 葛花解酩湯¹⁵⁾의 主藥으로 禹¹⁶⁾는 에탄올 중독 환자의 간기능 회복에 대한 연구

에서 유의성 있는 결과를 보고한 바 있다. 본 실험의 결과에서는 葛花의 ADH 저해효과와 ALDH 저해효과가 비슷했으나 오히려 ALDH 저해효과가 더 낮아 acetaldehyde의 분해를 억제하는 것으로 나타났다.

葛根은 葛花와 더불어 酒傷을 치료하는 대표적인 韓藥물이다. 이에 대한 연구는 柳⁶⁾, 金⁸⁾, 李¹⁵⁾ 등이 葛根이 포함된 처방을 응용하여 알코올중독에 대한 유의성 있는 간기능 개선효과를 보고하였다. 본 연구결과에서 葛根은 ADH의 활성저해작용으로 알코올의 대사과정에서 acetaldehyde 합성을 현저하게 억제하였으며, 감소된 glucose level을 현저히 증가시켰고, 증가된 triglyceride, BUN, AST, ALT level을 정상적으로 감소시켜 酒傷에 의한 간손상을 치료하는 것으로 관찰되었다.

茵陳은 담즙분비촉진작용, 간기능 보호작용 특히 간세포의 재생 작용이 탁월하며, 지질의 분해작용, 관상동맥 확장 작용과 혈압강하 작용 등이 있다. 이번 연구에서 茵陳의 간대사이상 회복작용과 간보호작용에 대한 영향에 대해서는 이미 보고된 실험들^{12,14,22-23)}의 결과와 같이 감소된 glucose level을 증가시켰고, 증가된 triglyceride, BUN, AST, ALT level을 정상적으로 감소시키는 효과가 있었지만, 알코올 대사의 기전에 미치는 영향은 ADH에 대한 억제작용에 비해 ALDH에 대한 억제작용이 더 강하여 오히려 알코올 대사의 중간산물인 acetaldehyde의 분해를 억제하는 것으로 나타났다.

陳皮는 酒傷의 대표방인 對金飮子²⁴⁾의 主藥으로 위내 평활근을 자극하여 胃의 운동성과 소화액 분비를 촉진시켜 소화력을 증진시키고 배출을 용이하게 하면서 소변불리를 치료하며, 嘔逆을 가라앉히고 갈증을 풀어준다. 陳皮는 본 실험에서 알코올 대사과정 중 중간산물인 acetaldehyde에 대한 분해효과가 미약하고 간보호작용에 있어서도 그 효과가 유의성이 없는 것으로 나타났으며, 金²⁵⁾등은 Hesperidin 대사에 의한 對金飮子の 처방해석을 통해 알코올의 대사에 관한 직접적인 영향이 아니라 酒傷으로 인한 위 또는 십이지장의 손상에 대한 회복작용으로 그 작용기전을 보고하였다.

赤楊은 민간에서 오랜동안 酒傷症 치료에 사용되어 온 오리나무의 樹皮 또는 嫩枝로, 裴¹⁾가 실험적으로 유발된 쥐의 肝損傷에 대해 간보호작용이 있음을 보고하였고, 洪⁶⁾은 赤楊生肝湯이 알코올성 간손상의 개선효과와 알코올투여에 따른 혈중 알코올 농도의 증가를 유의성있게 감소시켰음을 보고하였다. 본 실험에서 赤楊의 알코올 대사에 미치는 효과는 그 작용이 미약했다.

蒼耳子는 善發汗 散風濕하며 燒作灰하여 먹으면 술을 멀리하게 되는 단주약물로 문헌에서 소개하고 있다¹⁷⁾. 본 실험에서는 알코올 대사 과정에서 acetaldehyde의 생성작용이 약간 우세한 것으로 나타났다.

人蔘은 RNA와 단백질의 합성을 촉진하는 여러 가지 人蔘 사포닌이 있어 간장내의 RNA와 단백질의 합성을 신속히 촉진시키며, 醉한 뒤에 복용하면 解醒한다고 하였다. 姜²⁶⁾은 식이성 단백질 공급에 비해 식이성 人蔘이 酒精代謝에 작용하여 혈액 내 酒精의 제거 속도에 크게 영향을 주며, 혈액 내 acetaldehyde의 양을 감소시키는 효과가 있었다고 하였고, 金⁹⁾은 人蔘 水鍼刺戟이 간내 ADH활성도의 증가를 통해 알코올의 산화를 촉진시켰다고 하였다. 申²⁷⁾은 人蔘이 알코올 회복시간을 현저히 단축시키고, 혈중 알코올 농도에 있어서는 家兔에서는 감소하였으나 雜犬에 있어서는 그다지 변동이 없었다고 하였다. 金²⁸⁾등은 人蔘의 투여가 alcohol의 영향을 완화시키며, 혈청 triglyceride와 phospholipid, 혈청 cholesterol치를 정상화시키고 또한 간의 AST 유리를 억제하는 것으로 보고하였으며 알코올과 ADH치의 변화는 알코올을 투여하지 않고 증류수만 투여한 대조군과 비슷하다고 하였다. 본 실험에서는 in vitro상 알코올 대사산물인 acetaldehyde의 제거에 직접적으로 미치는 효과는 뚜렷하지 않았다. 그러나 고단백 및 조화된 식이는 알코올에 의한 지방간이나 간염 및 간경변 등의 발생을 감소시킨다고 보고된 바 있듯이²⁹⁾, 人蔘의 다양한 약리작용으로 생체내에서 단백질이나 RNA 합성 등 기타 다른 기전으로 숙취의 치료에 도움을 줄 수 있으리라 생각된다.

枳椇子是 민간에서 헛개나무라고 하여 酒傷치료에 많이 활용되고 있다. 본 연구의 결과에서는 알코올 대사과정의 중간 산물인 acetaldehyde의 처리에 대해 분해보다는 오히려 생성이 약간 우세한 것으로 나타났다.

본 연구의 결과와 같이 알코올이 과량 투여될 경우 당 대사의 교란이 일어나 쥐에서 hypoglycemia를 유발하는데 이는 알코올이 과량 투여된 경우(2g~3g/kg)에서는 insulin의 분비를 감소시킨다는 보고와 관련이 있다³⁰⁾. 본 실험에서 葛根은 ADH의 활성을 억제하였고, 감소된 혈중 glucose level을 현저하게 증가시켰으며, 증가된 triglyceride, BUN, AST, ALT level을 정상적으로 감소시켜 간기능을 개선시켰다.

알코올 대사는 NADH/NAD+ 비율을 증가시키기 때문에 세포내 pH가 크게 저하되는 효과가 있다. 이러한 pH의 변화는 지방산의 산화를 억제하고 중성 지방의 생성을 촉진한다.

이러한 알코올에 의한 주요 대사 교란은 주로 NADH/NAD+ 비율의 증가와 밀접한 관련이 있기 때문에 葛根 등에 의한 ADH의 활성을 저하시키는 것이 긍정적인 효과를 줄 것이라 생각하였고, 이러한 사실은 본 연구에서 보여준 glucose, BUN, triglyceride 등의 여러 대사의 지표가 정상화되었다는 결과와 잘 일치하고 있어 酒傷 해독의 주 기전이 ADH의 활성저하 기능과 관련이 있는 것으로 생각된다.

葛根은 그 성분중 daidzin이 사람의 mitochondria에 있는 ALDH를 선택적으로 억제하며, 또한 다른 성분인 daidzein과 genistein이 ADH를 억제한다고 하였다³¹⁾. 그러나 Keung과 Vallee³²⁾은 daidzin과 daidzein은 알코올과 acetaldehyde 대사에 전반적인 영향이 없어, 전형적으로 ALDH를 차단하는 disulfiram과는 다른 기전에 의해 음주 감소를 일으킬 것이라고 하였다. ADH의 활성을 억제하는 물질인 4-methyl-pyrazole은 알코올에 의한 장기의 손상을 완화시키는 효과가 있다고 보고된 바 있다³³⁾. 본 실험에서 葛根에 대한 ADH활성 저해물질의 탐색결과 이 저해물질은 CHCl₃에 잘 용해되지 않으며 오히려 물에 잘 녹아

있으며 상대적으로 n-butanol에는 잘 용해되는 성질이 있었다. 이는 이 물질이 친수성과 혐수성의 양면적인 성질을 가지고 있음을 시사하는 것이다. HPLC 실험에서도 이 물질이 상당한 혐수성을 가지고 있음을 확인하였다. 식물에서 흔히 보이는 배당체이거나 알코올기 등 친수성 기능기를 가지고 있을 가능성이 있으며, 가능성이 있는 화합물로서 daidzin등 isoflaponoid 계통의 화합물들이 이러한 성질을 가지고 있다고 보고된 바 있다. 하지만 이 화합물은 동시에 ADH 활성 저해 효과가 상대적으로 강력하였기 때문에 daidzin과는 다른 유도체이거나 보고되지 않은 화합물일 가능성이 높다.

이상에서 알코올 대사효소에 미치는 영향을 살펴 보면 葛根, 茵陳, 葛花, 陳皮는 ADH활성을 뚜렷히 억제하였고, 茵陳, 葛花, 葛根이 ALDH 활성도를 억제하였으며, ADH와 ALDH의 상대적인 효과에서 葛根은 acetaldehyde의 분해를 촉진시키고, 茵陳은 분해를 억제시키는 작용이 있었다. 알코올로 유발된 간대사 장애와 간손상에 미치는 영향에서는 葛根과 茵陳이 유의성있는 회복효과를 나타내었으며, 陳皮는 유의성이 없었다. 특히 葛根은 ADH에 대한 강력한 활성 저해 물질을 함유하고 있는 것으로 사료되며, 그 성분의 분리와 작용기전에 관한 연구는 향후 지속적으로 진행되어야 할 것이다.

결론

酒傷에 활용되고 있는 葛根, 葛花, 茵陳, 人蔘, 赤楊, 枳椇子, 陳皮, 蒼耳子가 알코올 대사에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 ADH, ALDH의 활성도를 조사하고, 선별된 한약물(葛根, 茵陳, 陳皮)이 알코올 유발 간대사 장애와 간손상에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 혈중 glucose, triglyceride, BUN, AST, ALT를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 葛根은 알코올 대사효소인 ADH의 활성을 뚜렷히 억제하였으나, ALDH의 활성에는 상대적으로 영향을 미치지 않았다.
2. 茵陳은 ADH와 ALDH의 활성을 동시에 억제하

였고 人蔘, 陳皮, 葛花, 蒼耳子, 赤楊, 枳椇子 등은 유의성이 인정되지 않았다.

3. 葛根과 茵陳은 알코올로 인하여 변화된 혈중 glucose, triglyceride 및 BUN level을 정상치로 유의성있게 회복시켰으나, 陳皮는 유의성이 없었다.
4. 葛根과 茵陳은 알코올에 의하여 증가된 혈중 AST와 ALT level을 유의성있게 감소시켰으며, 陳皮는 감소 경향은 있었지만 유의성이 없었다.
5. 葛根의 분획에서 ADH의 저해물질은 ALDH의 저해기능을 결여하고 있어 기존에 알려진 daidzin과는 다른 물질로 관찰되었다.

이상의 결과에서 葛根은 알코올대사 중 ADH 활성화도에, 茵陳은 ADH와 ALDH 활성화도에 영향을 미치고 간기능을 회복시키는 작용이 있었다. 특히 葛根은 ADH에 대한 강력한 활성 저해 물질을 함유하고 있는 것으로 나타나, 향후 유효성분의 분리 및 작용기전에 관한 연구가 지속적으로 이루어져야 할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Sheila S, James D. Diseases of the Liver and Biliary System. 10th edition. London: Blackwell Science. 1997:385-404.
2. 전국한의과대학 간계내과학교수 공저. 간계내과학. 서울: 동양의학연구원. 1992:94,109-111,197,245.
3. 王永 註. 黃帝內經. 서울:高文社. 1971:31,141,329.
4. 張仲景. 金匱要略. 서울:成輔社. 1985:74-76,119-120.
5. 巢元方. 巢氏諸病源候論. 臺中:國際書局. 1976:卷十二 7, 卷二十 13.
6. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL. Harrison's principles of internal medicine. USA:McGraw-Hill. 1998:1438,1452,1483-1486,1498,2420-2429.
7. 김병삼. 간장질환에 대한 실험적 및 임상적 연구-지방간 및 간염 합병 지방간을 중심으로. 대한한의학회지. 1993;14(1):74-88.
8. 김영철. 加味對金飲子の 효능에 관한 실험적 연구. 경희한의대논문집. 1993;16:7-29.
9. 김재규. Ethanol중독에 대한 침, 구 및 人蔘水鍼이 해독효과에 미치는 영향. 경희대학교 대학원. 1985.

10. 류기원. 주상병에 응용되는 加味對金飲子가 Ethanol로 인한 백서의 간손상에 미치는 영향. 경희한의대논문집. 1980;3:1-14.
11. 배현수. 赤楊의 독성 및 간장해에 미치는 영향. 동양의학. 1991;17(3):16-21.
12. 우홍정, 이장훈, 김영철. 茵陳과 葛根이 d-galactosamine, 급성 alcohol 중독 및 CCl₄ 중독 백서의 간손상에 미치는 영향. 대한한의학회지. 1997;18(1):411-429.
13. 우홍정. 葛花解酩湯이 Ethanol 중독 흰쥐의 간기능에 미치는 영향. 경희한의대논문집. 1984;7:87-104.
14. 이보형, 김덕호, 우홍정, 김병운. 生肝湯의 효능에 관한 임상적 연구. 대한한방내과학회지. 1990;11(1):29-40.
15. 이장훈, 김영철, 우홍정. Clinical Study on 133 Cases of Temperance(Quit Drinking) Therapy. Journal of Oriental Medicine. 1998;3(1):59-69.
16. 홍상훈, 이장훈, 우홍정, 김병운. 加味清肝湯의 효능에 관한 실험적 연구. 대한한의학회지. 1994;15(2):156-172.
17. 王蕪. 外臺秘要. 臺北: 文光圖書有限公司. 民國68年:863.
18. 張璐玉. 張氏醫通. 臺北: 金藏書局. 1976:81-82.
19. 戴思恭. 證治要訣. 臺北: 新文豐出版公社. 1979:18(醫部全錄 卷314).
20. 王肯堂. 證治準繩. 臺北: 新文豐出版公社. 1979:29-30(第一冊).
21. 李東垣. 東垣十種醫書. 서울: 大星文化社. 1983:56-57,119,161,491.
22. 우홍정. 茵陳五苓散과 茵陳중량한 구성방이 흰쥐 손상간에 미치는 영향. 대한한의학회지. 1994;13(1):234-241.
23. 표임정. 茵陳五苓散이 흰쥐의 간손상에 미치는 영향. 대한한의학회지. 1995;16(2):1-18.
24. 徽宗. 和劑局方. 慶熙韓醫大: 1974:72-73.
25. 김동현, 김남재, 배은아, 한명주. Hespentin 대사에 의한 대금음자와 평위산의 처방해석. 생약학회지. 1998;29(2):136-141.
26. 강효신. 人蔘이 주정대사에 미치는 영향에 관한 연구. 황제의학. 1976;1:103-104.
27. 신만련. 인삼의 해독작용(특히 Alcohol 중독에 대한 인삼의 치료효과)에 관한 연구. 고려의대지. 1976;13(2):231-246.
28. 김창세, 송기창, 조만희, 라창수. 인삼이 alcohol 투여

백서의 혈액성분에 미치는 영향에 관한 연구. 순천
향대학논문집. 1982;5(2):107-115.

39. Chen NSC, Chen NC, Johnson RT, McGinis J, Dyer IA. Effect of Dietary Composition on Hepatic Lipid Accumulation of Rats with Chronic Ethanol Intake. *J. Nutr.* 1977;107:1114-1119.
30. Singh SP, Patel DG, Snyder AK. Ethanol inhibition of insulin secretion by perfused rat islets. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1980;93(1):61-66.
31. Keung WM, Vallee BL. Daidzin and dzidzein suppress

free-choice ethanol intake by Syrian golden hamsters. *Proc Natl Acad Soc USA*. 1993;90:21.

32. Keung WM, Vallee BL. Therapeutic lessons from traditional oriental medicine to contemporary occidental pharmacology. *EXS*. 1994;71:371-381.
33. Iaquinto G, Tacca MD, Cuccurullo L, Parodi MC, Giardullo N, Donofrio V, Natale G, Carignani D, Ferraraccio F, and Szabo S. Gastroprotection by 4-methylpyrazole against ethanol in humans. *Dig. Dis. Sci.* 1998;43(4):816-825.