

四君子湯이 CCl₄에 의한 생쥐의 간 조직 손상에 미치는 영향

김영균*, 조수인**

Abstract

The Effects of Sagunja-tang on Liver Injury of Mice Induced by CCl₄

Young-Kyun Kim*, Su-In Cho**

Objectives : This study was carried out to research the protective effects of *Sagunja-Tang(SA)* through *in vivo* experiments, and tried to investigate the relation between oxidation of liver tissues and deficiency of Qi.

Methods : Acute liver injury which initiated from free radical induced by CCl₄, were applied to mice and metabolic data were obtained. In order to measure the degree of liver injury, serum level of alanine aminotransferase(AST), aspartate aminotransferase(ALT), creatinine, blood urea nitrogen(BUN), total protein(TP) and glucose were measured. Lipid peroxidation of liver slice was examined by measuring malondialdehyde(MDA), a product of lipid peroxidation.

Results : SA had protective effects on CCl₄ induced acute liver injury by decreasing serum level of ALT. Kidney injury was induced by injection of CCl₄ too, and SA

* 동의대학교 한의과대학 내과학교실

** 동신대학교 한의과대학 본초학교실

protected kidney injury by decreasing serum level of creatinine and BUN.

Conclusions : Through this study, we found that SA have healing effects on liver and kidney injury of CCl₄ induced oxidative stress that is similar to deficiency of Qi. And further studies have to be followed to certify the mechanisms.

Key words : *Sagunja-tang*, CCl₄, liver injury, oxidation, AST, ALT.

I. 서 론

四君子湯은 人蔘·白朮·茯苓 및 甘草로 이루어진 처방으로 補氣藥 위주로 구성되어 氣虛를 수반하는 병증에 사용되는 수많은 처방들 중에서 그 기본이 된다 할 수 있다. 본 처방은 宋代 陳¹⁾의 「太平惠民和劑局方」에 최초로 기재되었으며 현재 補氣健脾·利水消腫의 효능²⁾이 있으며 임상에서 널리 이용되고 있는 대표적인 처방 중의 하나이다.

著者들은 四君子湯을 응용할 수 있는 氣虛의 병증이 활성 산소로 인한 인체에서의 질병의 발생 및 노화와 밀접한 관계가 있을 것으로 보고 그 관계를 실험적으로 규명하고자 CCl₄에 의한 조직의 산화에 四君子湯이 어떠한 영향을 미치는지 관찰하고자 하였다.

인체의 노화에 관하여 한의학의 古典인 「素問·上古天真論」에서는 “女子七歲腎氣盛 齒更髮長…七七任脈虛 太衝脈衰少 天癸竭 地道不通 故形壞而無子也…丈夫八歲腎氣實 髮長齒更…八八則齒髮去”³⁾라 하였고, 「靈樞·天年」에서도 “人生十歲 五臟始定 血氣已通 其氣在下 故好走…百歲 五臟皆虛 神氣皆去 形骸獨居而終矣”⁴⁾라 하였으므로 사람이 태어나서 자라고 많은 질병에 노출되는 과정에서 늙어 사망하는 노화의 과정에 氣虛가 관여함을 알 수 있으므로 각종 질병의 예방 및 치료를 위해 氣虛의 병증에 常用되는 四君子湯이 효과적으로 사용될 수 있을 것이다.

서양 의학에서도 노화에 관한 많은 연구가 진행된 바 있으며, 최근 활성 산소가 세포 구

성 성분들을 비선택적이고 비가역적으로 파괴함으로써 암을 비롯하여 뇌졸중 등의 각종 질병을 일으키며 노화도 촉진하는 것으로 보고⁵⁾되고 있고, 항산화 물질이 뇌허혈 질환의 치료에 효과적이라는 연구⁶⁾도 발표되고 있다. 이에 따라 노화의 지연과 수명 연장의 효과와 아울러 질병 치료를 목적으로 활성 산소종 소거 물질을 개발하려는 연구가 활발히 진행되고 있다.

그러므로 앞에서 추정해본 바와 같이 서양 의학에서의 활성 산소종 과잉 생성이 한의학에서의 氣虛와 관련이 있을 것으로 생각하였으며 氣虛의 기본 처방으로 많이 사용되고 있는 四君子湯이 CCl₄에 의한 생쥐의 간 조직 손상에 어떠한 영향을 미치는가를 관찰하여 유의한 결과를 얻었기에 이를 보고하는 바이다.

II. 실험재료 및 방법

1. 재 료

1) 동 물

실험 동물은 4 주령 이상 체중 30~40 g 되는 ICR 계 수컷 생쥐(대한실험동물센터, Korea)를 고휘사료(삼양 배합사료 실험동물용, 삼양유지사료, Korea)와 물을 충분히 공급하면서 2 주간 실험실 환경에 적응시킨 후 사용하였다.

Table 1. Prescription of Sagunja-tang.

韓藥名	生藥名	重 量
人 蔘	<i>RADIX GINSENG</i> Panax ginseng C. A. MEYER	各 等 分
白 朮	<i>RHIZOMA ATRACTYLODIS MACROCEPHALAE</i> Atractylodes macrocephala KOIDZ.	
茯 苓	<i>PORIA</i> Poria cocos(SCHW.) WOLF	
甘 草	<i>RADIX GLYCYRRHIZAE</i> Glycyrrhiza uralensis FISCH.	

2) 약 재

人蔘·白朮·茯苓 및 甘草를 시중에서 구입·정선하였고, 四君子湯의 구성 비율은 「太平惠民和劑局方」¹⁾에 따라 각 등분하였다(Table 1).

3) 시 약

NaCl, KCl, Tris-HCl, CaCl₂, glycine, glutamate, glucose, phosphoric acid, thiobarbituric acid, corn oil, CCl₄ 등은 Sigma 社(Sigma Chemical, U.S.A.) 제품을 사용하였고, 1-butanol은 Junsei(Junsei Chemical, Japan) 제품을 사용하였다.

2. 방법

1) 약재의 추출

四君子湯 80g 에 증류수 1,000ml을 가하여 약탕기로 2 시간 정도 전탕한 후 여과한 藥液 약 500ml를 건조기(Vision, 비전과학, Korea)에서 건조하여 추출물을 얻었으며 최후의 건조물은 16.9±0.23g이었다. 시료를 사용치 않을 때에는 냉동 보관해 두었다가 실험 직전에 필요한 농도로 희석하여 신선하게 사용하였다.

2) CCl₄에 의한 급성 肝組織 손상과 四君子湯 투여

생쥐 각 7 마리를 정상군·대조군 및 실험군으로 나누어 대조군과 실험군에 CCl₄를 1 ml/kg body weight 되도록 corn oil에 10% 농도로 희석하여 복강 주사한 후 실험군에만 四君子湯 抽出物 2g/kg body weight/day 로 5 일간 투여하였으며, 정상군에는 같은 비율로 복강에 corn oil 만을 주사하였다.

3) 혈청 분리와 간의 적출

생쥐를 ether로 가볍게 마취시킨 후 경추 탈구로 희생시켜 복부 대정맥으로부터 혈액을 채취하였으며, 이를 실온에 30 분 이상 방치한 다음 800×g에서 25 분간 원심분리하여 얻은 혈청으로부터 alanine aminotransferase (AST)·aspartate aminotransferase(ALT)·creatinine·blood urea nitrogen(BUN)·total protein(TP) 및 glucose를 측정용 kit(아산제약 주식회사, Korea)과 분광광도계를 이용하여 측정하였다. 혈액을 채취한 직후 간을 적출한 다음 무게를 재어 체중에 대한 백분율을 계산하였으며, 간 조직 절편을 제작하여 지질의 과산화 정도를 측정하였다.

4) 지질 과산화 측정을 위한 신장 피질 절편의 제작

흰 쥐의 경추를 탈구시켜 희생시킨 후 간을 적출하여 130mM NaCl, 5mM KCl, 10mM

Tris-HCl(pH 7.4)로 된 냉장 보관 용액을 혈관 내로 주입하여 혈액을 제거하여 사용하였다. 간 조직을 Stadie-Riggs microtome (Tomas, U.S.A.)을 사용하여 가로 및 세로의 길이는 각각 1cm, 두께는 약 0.3~0.5mm 되도록 절편을 제작하였다.

5) 지질 과산화 측정

지질의 과산화는 간 조직 내 malondialdehyde (MDA) 함량으로 평가하였는데 Uchiyama와 Mihara의 방법⁷⁾에 준하여 측정하였다. 간 조직 절편을 1% phosphoric acid 3ml과 0.6% thiobarbituric acid 용액 1ml을 첨가하여 끓는 물에서 60 분간 증탕하였다. 1-butanol 4ml을 첨가하여 완전히 섞은 다음 800×g에서 25 분간 원심분리 한 후, 상층액의 흡광도를 534 nm와 510nm에서 측정하였다. MDA 값은 단백질 1mg당 pmoles로 표시하였으며, 단백질 농도는 Bradford의 방법⁸⁾으로 측정하였다.

6) 통계처리

실험 자료에 대한 통계적 분석은 통계 패키지인 SAS(The SAS System for Windows, ver. 6.12, SAS Institute, U.S.A.)를 이용하였다. 실험 성적은 평균±표준오차(mean±S.E.)로 나타내었으며, 각 실험군간의 평균의 차이를 검정할 때에는 student's *t*-test로 검정하여 *p*-값이 0.05 미만일 때 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

III. 결 과

1. 급성 간 조직 손상에 의한 간 무게의 변화

아무런 처리를 하지 않은 정상군 생쥐의 경우 체중에 대한 간의 무게는 $5.31 \pm 0.08\%$ 였

으며 간 조직 손상을 유발시킨 대조군의 경우 $6.40 \pm 0.33\%$ 로 간 무게의 변화에 유의한 증가를 보였으며, 간 조직 손상을 유발시킨 후 四君子湯을 5 일간 투여한 실험군에서의 간의 무게는 $6.78 \pm 0.27\%$ 로 유의한 변화가 나타나지 않았다(Fig. 1).

2. 간 조직에서의 지질 과산화

정상군 간 조직에서의 MDA 함량은 135.07 ± 6.22 pmole MDA/mg protein이었으며, 대조군에서는 162.62 ± 9.74 pmole MDA/mg protein로 유의하게 증가하였다. 실험군에서는 146.40 ± 7.38 pmole MDA/mg protein로 유의한 변화가 나타나지 않았다(Fig. 2).

3. 혈청 중 AST 및 ALT 함량 변화

혈청 중 AST 함량은 정상군에서 55.71 ± 5.16 Karmen/ml인데 비해 대조군에서는 94.94 ± 5.02 Karmen/ml으로 유의하게 증가하였다. 하지만 실험군에서는 84.43 ± 3.57 Karmen/ml으로 유의한 변화는 없었다(Fig. 3).

혈청 중 ALT 함량은 정상군에서 18.14 ± 2.16 Karmen/ml인데 비해 대조군에서는 30.14 ± 1.35 Karmen/ml으로 유의하게 증가하였으며, 실험군에서는 21.29 ± 1.87 Karmen/ml으로 유의하게 감소하였다(Fig. 3).

4. 혈청 중 creatinine · BUN · TP 및 glucose 함량 변화

혈청 중 creatinine 함량은 정상군에서 0.59 ± 0.03 mg/dl인데 비해 대조군에서는 1.18 ± 0.10 mg/dl으로 유의하게 증가하였으며, 四君子湯을 투여한 실험군에서는 0.78 ± 0.02 mg/dl로 유의하게 감소하였다(Fig. 4).

혈청 중 BUN 함량은 정상군에서 23.41 ± 0.87 mg/dl인데 비해 대조군에서는 56.38 ± 9.89

Table 2. Metabolic data from acute hepatic injury induced by CCl₄.

Group	Normal	Control	Sample	
AST(Karmen/ml)	55.71±5.16	94.94±5.02 #	84.43±3.57	
ALT(Karmen/ml)	18.14±2.16	30.14±1.35 #	21.29±1.87 *	
Serum Level of	Creatinine(mg/dl)	0.59±0.03	1.18±0.10 #	0.78±0.02 *
	BUN(mg/dl)	23.41±0.87	56.38±9.89 #	26.24±3.57 *
Total Protein(g/dl)	4.10±0.09	5.44±0.20 #	5.07±0.16	
Glucose(mg/dl)	140.54±7.02	134.23±16.39	118.95±6.74	

Note. Carbon tetrachloride was administered intraperitoneally(1ml/kg body weight).

All values are mean±S.E. of seven animals. #, Significantly different from the mean for corresponding group of normal mice(#, p<0.05). *, Significantly different from the mean for corresponding group of control mice(*, p<0.05).

mg/dl로 유의하게 증가하였으며, 실험군에서는 26.24±3.57mg/dl로 유의하게 감소하였다 (Table 2).

혈청 중 TP 함량은 정상군에서 4.10±0.09g/dl인데 비해 대조군에서 5.44±0.20g/dl로 유의하게 증가하였으며, 실험군에서는 5.07±0.16g/dl로 유의한 변화가 나타나지 않았다(Table 2).

혈청 중 glucose 함량은 정상군·대조군 및 실험군에서 각각 140.54±7.02, 134.23±16.39 및 118.95±6.74mg/dl로 유의한 변화가 없었다 (Table 2).

IV. 고찰

韓醫學의 古典인 「素問·上古天真論」에서 인체의 생리적인 변화 과정에 대해 “女子七歲腎氣盛 齒更髮長 二七而天癸至 任脈通 太衝脈盛 月事以時下 故有子 三七腎氣平均 故眞牙生而長極 四七筋骨堅 髮長極 身體盛壯 五七陽明脈衰 面始焦 髮始墮 六七三陽脈衰於

上 面皆焦 髮始白 七七任脈虛 七七任脈虛 太衝脈衰少 天癸竭 地道不通 故形壞而無子也… 丈夫八歲腎氣實 髮長齒更 二八腎氣盛 天癸至 精氣溢瀉 陰陽和 故能有子 三八腎氣平均 筋骨勁強 故眞牙生而長極 四八筋骨隆盛 肌肉滿壯 五八腎氣衰 髮墮齒槁 六八陽氣衰竭於上面焦 髮鬢頰白 七八肝氣衰 筋不能動 天癸竭 精少 腎臟衰 形體皆極 八八則齒髮去”³⁾라 하여 사람이 태어나서 여자는 35세가 되면 비로소 陽明脈이 쇠하여지면서 노화가 시작되며 남자는 40세에 腎氣가 쇠해지면서 생리 기능의 쇠퇴가 시작된다고 설명하였다.

「素問·陰陽應象大論」에서도 “陽生陰長 陽殺陰藏 陽化氣 陰成形”³⁾이라 하여 陽氣가 인체에서 중요한 작용을 하며 陽이 氣로 化한다고 설명하여 氣와 陽이 한 가지임을 설명하였고, 「素問·天元紀大論」에서도 “故在天爲氣 在地成形 形氣相感 而化生萬物矣”³⁾라 하여 氣가 세상을 구성하는 기초 물질이며 이로부터 만물이 생겨난다고 설명하는 등 한 의학적인 관점에서 사람도 세상의 구성 물질 중 하나이기 때문에 氣로 인해 생겨났으며 또한 氣의 성쇠에 의해 생사가 결정된다 하

었다. 「黃帝內經·靈樞」 天年에서도 “人生十歲 五臟始定 血氣已通 其氣在下 故好走 二十歲 血氣始盛 肌肉方長 故好趨 三十歲 五臟大定 肌肉堅固 血氣盛滿 故好步 四十歲 五臟六腑十二經脈 皆大盛以平定 腠理始疎 榮華漸落 髮斑白 平減不搖 故好坐 五十歲 肝氣始衰 肝葉始薄 膽汁始減 目始不明 六十歲 心氣始衰 苦憂悲 血氣懈惰 故好臥 七十歲 脾氣虛 皮膚枯 八十歲 肺氣衰 魄離 故言善誤 九十歲 腎氣焦 四臟經脈空虛 百歲 五臟皆虛 神氣皆去 形骸獨居而終矣”⁴⁾라 하여 氣의 성쇠에 따른 생리적인 인체의 변화 과정을 설명하였으며, 또한 “其五臟皆不堅 使道不長 空外以張 喘息暴疾 又卑基牆薄 脈少血 其肉不實 數中風寒 血氣虛 脈不痛 眞邪相攻 亂而相引 故中壽而盡也”⁴⁾라 하여 병리적인 변화에 대해서도 설명하였다.

그러므로 이상의 내용으로 한의학적인 관점에서 질병의 발생과 노화의 원인에 氣虛도 포함됨을 알 수 있다.

氣虛의 한의학적 원인은 선천적으로 부족하게 태어났거나, 후천적으로 영양을 실조하였거나, 臟腑의 기능이 失調되어 氣의 생산에 영향을 주었거나, 과로하여 氣를 많이 손상하였거나, 房勞가 과하여 腎精을 손상하였거나, 심한 병이나 오랜 병 혹은 汗·吐·下가 지나치거나 혹은 피를 많이 흘리는 등으로 氣를 과다하게 소모한 경우로 나눌 수 있으며,³⁾ 또한 氣를 여러 종류로 나누어 元氣와 衛氣 등으로 표현하기도 하는데, 元氣가 虛할 경우 성장 발육이 지연되고 생식 능력이 저하될 뿐 아니라 모든 생리 활동이 감퇴되며, 衛氣는 全身을 따뜻하게 하고 外邪를 방어하므로 만약 衛氣가 허하게 되면 환자는 추워하고 땀을 잘 흘리며 외부의 邪氣가 자주 침범하게 된다.³⁾

그러므로 인체 각 臟腑의 기능에 이상이 생겨 질병이 발생한다거나 이로 인해 노화가

비정상적으로 빨리 진행되는 과정이 氣虛와 연관되어 있음을 알 수 있다.

이러한 氣虛의 상태에서는 補益中氣의 治法을 이용하고 일반적으로 四君子湯 加減方이 많이 응용되고 있는데 人蔘·白朮·茯苓 및 甘草가 이의 구성 약물이 된다.⁹⁾

위의 약물들로 구성된 四君子湯은 「太平惠民和劑局方」¹⁾에 최초로 記載된 처방으로, 榮衛氣虛·臟腑怯弱·心腹脹滿·全不思食·腸鳴泄瀉·嘔噦吐逆을 치료한다고 기록되어 있으며, 현대적인 분류로는 補氣劑에 속하여 補氣健脾·利水消腫의 효능이 있고 脾胃氣虛가 적응증이 된다. 또 補氣의 기본 처방으로서 補氣劑의 대부분은 본방을 가감하여 만들어지며 補氣의 효능이 있는 人蔘이 主藥이 되고 補氣健脾·利水의 효능을 가진 白朮과 健脾利水의 효능을 가진 茯苓이 이를 도우며 補氣의 효능과 諸藥을 조화하는 효능을 가진 炙甘草가 배합되어 있어 모든 약물이 寒熱에 치우치지 않는 平性이라 해서 平補의 方劑라고도 한다.²⁾ 이러한 효능으로 인해 四君子湯은 현대에 와서는 抗胃潰瘍의 작용을 하며 면역 기능을 높일 뿐 아니라 抗腫瘍과 抗突然變異 등의 효능이 있음이 밝혀지고 있다.¹⁰⁾

과학과 의학의 발달로 인해 인간 수명이 연장되는 등 많은 업적들이 있었으나 이에 못지않게 암·고혈압·당뇨·AIDS 등의 난치성 질환이 증가하는 추세에 있으며 이러한 질병들이 거의가 복합적이거나 다양한 원인에 의해서 발생되기 때문에 치료에 대한 이렇다할 해답을 얻지 못하고 있다.

이러한 가운데 抗酸化 물질이 뇌허혈 질환의 치료에 효과적이라는 연구⁶⁾ 등을 비롯하여 활성 산소가 세포 구성 성분들에 대해 비선택적·비가역적인 파괴 작용을 함으로써 암을 비롯하여 뇌졸중 등의 각종 질병 및 노화를 일으키는 것으로 보고되고 있으며,⁵⁾ 그

외에 많은 연구를 통해 여러 퇴행성 질환에서 반응성 산소기들이 이러한 질환을 유발하는 생물학적인 원인으로만이 아니라 정상적인 노화의 과정에도 함께 관여하는 것으로 인정되고 있다.¹¹⁻¹⁴⁾

이에 본 연구에서는 실험 동물에 CCl₄를 주입하여 활성 산소종의 발생을 유도하였으며 이로 인한 간 조직의 손상에 四君子湯이 어떠한 효과를 발휘하는가를 관찰하여 보았다. 실험 결과에 나타내지는 않았지만 실험에 사용된 四君子湯을 표준화 하기 위하여 HPLC system을 이용하여 구성 성분들의 조성을 분석하여 보았으며 그 결과 처방을 구성하는 약물 중 甘草의 주된 구성 성분인 glycyrrhizine을 처방의 표준화에 이용하는 것이 편리할 것으로 생각된다.

CCl₄는 실험 동물에 간손상을 유발시키기 위하여 많이 사용되는 물질로 체내에서 효소에 의해 활성 산소종으로 전환되어 지질을 과산화 시키는 등의 작용을 통해 간에 손상을 주는 것으로 알려져 있다. 그리고 2차적으로 활성 산소종으로 인해 염증 관련 세포들이 활성화되고 cytokines를 분비함으로써 호중구를 활성화시키고 유인하는 역할을 하며, 호중구는 다시 스스로 반응성 산소기를 방출함으로써 간은 더욱 손상 받게 된다.¹⁵⁻²⁰⁾

실험 동물인 생쥐를 정상군·대조군 및 실험군으로 나누어 대조군과 실험군에 CCl₄를 1ml/kg body weight 되도록 corn oil에 10% 농도로 희석하여 복강 주사한 후 실험군에만 四君子湯 추출물 2g/kg body weight/day 로 5일간 투여하였으며, 정상군에는 같은 비율로 복강에 corn oil 만을 주사하였다. 그리고 혈청 중 AST·ALT·creatinine·BUN·total protein 및 glucose를 측정하였고, 간의 무게와 지질의 과산화 정도를 측정하였다.

그 결과, 정상군에 비해 대조군에서 간의 무게에 유의한 증가를 보였으며 四君子湯을

5 일간 투여한 실험군에서는 유의한 변화가 나타나지 않았다. 이는 CCl₄에 의해 간 기능의 손상이 진행되면서 손상받지 않은 기타의 부위가 손상받은 부위의 기능을 보상하기 위해 조직의 증식이 진행된 결과고 생각되나 정확한 기전은 더욱 연구를 진행하여야 할 것이다. 위의 결과에서 CCl₄에 의한 간 손상이 지질의 과산화에 의한다는 이전 연구자들의 보고와 본 실험의 결과가 같음을 확인하였으나 이에 대한 四君子湯의 억제 효과는 나타나지 않았다.

혈청 중 AST 함량은 정상군에 비해 대조군에서 유의하게 증가하였지만 실험군에서는 유의한 변화가 없었다. ALT 함량은 정상군에 비해 대조군에서 유의하게 증가하였으며, 실험군에서는 대조군에 비해 유의하게 감소하였다.

그러므로 지질의 산화와 함께 간 기능에 손상이 있었으며, 四君子湯 투여로 혈청 중 ALT 함량이 감소하였으므로 간의 손상에 대한 억제 효과가 있음을 보였다. 혈청 중 creatinine 함량은 정상군에 비해 대조군에서 유의하게 증가하였으며, 四君子湯을 투여한 실험군에서는 대조군에 비해 유의하게 감소하였다. BUN 함량은 정상군에 비해 대조군에서 유의하게 증가하였으며, 실험군에서 대조군에 비해 유의하게 감소하였다. TP 함량은 정상군에 비해 대조군에서 유의하게 증가하였으며, 실험군에서는 유의한 변화가 나타나지 않았고, glucose 함량은 유의한 변화가 없었다.

위의 결과에서 CCl₄로 인해 간 조직 손상이 유발되었고 이에 대한 四君子湯의 억제 효과가 있었으며, 신조직도 역시 CCl₄로 인해 손상을 받아 사구체 여과에 유의한 변화가 있었으며 이러한 신조직의 손상에도 四君子湯 투여가 유의한 효과가 있는 것으로 확인되었다.

그러므로 급성 간 조직 손상을 유발한 생체 실험을 통해 四君子湯이 유의한 치료 효과가 있음을 알 수 있으므로 이러한 四君子湯의 효능은 직접적으로 반응성 산소기의 발생을 억제할 수도 있을 것으로 생각되며 이러한 경로 외에도 체내에 존재하는 抗酸化 효소와 抗酸化劑의 활성이나 농도를 높여줌으로써 질병의 진행을 억제할 수 있음도 추정해볼 수 있으며 이에 대한 자세한 기전은 앞으로 연구를 더 진행해 보아야 밝혀질 것으로 생각된다.

V. 결 론

韓醫學에서 노화 진행과 질병 발생의 원인 중 하나로 인식되고 있는 氣虛證이 서양의학에서의 활성 산소종 과잉 생성으로 인한 조직의 손상과 관련이 있는지를 관찰하기 위해 활성 산소종 발생으로 인한 간 조직 손상을 유발한 다음 四君子湯의 억제 효과를 조사한 결과 다음과 結論을 얻었다.

1. CCl₄를 1ml/kg body weight 되도록 수컷 생쥐에 복강 주사한 결과 이로 인해 발생한 활성 산소종으로 인해 간 조직 내의 지질을 과산화시킴으로써 간 손상이 유발되었다.
2. 四君子湯 추출물을 2g/kg body weight/day 로 5일간 투여하였으나 지질 과산화를 억제하지는 못하였다.
3. 간 손상으로 증가된 혈청 중의 AST 농도를 감소시키지는 못하였으나 ALT 농도는 유의하게 감소시킴으로써 四君子湯이 활성 산소종으로 인한 간 손상에 효과적으로 사용될 수 있음을 보였다.
4. CCl₄ 주입으로 신 손상도 유발되었으며 四君子湯 투여로 혈청 중의 creatinine과 BUN 함량이 감소되었으므로 신 손상을 억제하는 효과도 보였다.
5. 이상의 결과로 四君子湯이 조직의 산화로 인한 간 손상과 신 손상을 억제할 수 있음을 검증하였으며, 이로 미루어 한의학에서의 氣虛라는 상태가 활성 산소종 과잉 생성과 연관함을 추정해볼 수 있다.

參 考 文 獻

1. 陳師文 等編, 「太平惠民和劑局方」, 臺北: 旋風出版社, 1975, p. 115.
2. 成輔社 編譯, 「天眞處方解說」, 서울: 成輔社, 1987, p. 38.
3. 洪元植 校合編纂, 「精校黃帝內經素問」, 서울: 東洋醫學研究院, 1985, pp. 11~13, 23~28, 233~235.
4. 洪元植 校合編纂, 「精校黃帝內經靈樞」, 서울: 東洋醫學研究院, 1985, p. 241.
5. 신물질탐색연구회 편저, 「신물질탐색」, 서울: 自由아카데미, 1996, p. 312, 313, 317, 325, 340.
6. Hall E. D., Braughler J. M., Yonkers P. A., Smith S. L., Linseman K. L., Means E. D., Scherch H. M., Von Voigtlander P. F., Lahti R. A., Jacobsen E. J.. 1991. U-78517F: A potent inhibitor of lipid peroxidation with activity in experimental brain injury and ischemia, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1991, Aug., 258:2, 688~694.
7. Uchiyama M. and Mihara M. : Determination of malonaldehyde precursor in tissue by thiobarbituric acid test. *Anal. Biochem.* Vol. 86, 1987 : pp. 271~278.

8. Bradford M. M. : A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dry binding. *Anal. Biochem.* Vol. 72, 1976 : pp. 248~524.
9. 索延昌, 「虛證論」, 北京 : 人民衛生出版社, 1997, p. 11.
10. 珍奇, 「中藥名方藥理與應用」, 台北 : 南天書局, 1993, p. 247.
11. Harman D., The Biologic clock: the mitochondria? *J. Amer. Geriatr. Soc.*, 20, 145, 1972.
12. Barja G., Cadenas S., Rojas C., et al., Low mitochondrial free radical production per unit O₂ consumption can explain the simultaneous presence of high longevity and high aerobic metabolic rate in birds, *Free Rad. Res.*, 21: 317, 1994.
13. Sohal R. S. and Weindruch R., Oxidative stress, caloric restriction, and aging, *Science*, 273: 59, 1996.)
14. Yu B. P., Aging and oxidative stress : modulation by dietary restriction, *Free Rad. Biol. Med.*, 21 : 651, 1996.
15. Ip S. P., Ko K. M., The Crucial Antioxidant Action of Schisandrin B in Protecting Against Carbon Tetrachloride Hepatotoxicity in Mice : A Comparative Study with Butylated Hydroxytoluene, *Biochemical Pharmacology*, V.52, 1687~1693, 1996.
16. Hase K., Ohsugi M., Xiong Q. B., Hepatoprotective Effect of *Hovenia Dulcis* THUNB. on Experimental Liver Injuries Induced by Carbon Tetrachloride or D-Galactosamine/Lipopolysaccharide, *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, V.20 N.4, 381~385, 1997.
17. Sanzgiri U. Y., Srivatsan V., Muralidhara S., Uptake, Distribution, and Elimination of Carbon Tetrachloride in Rat Tissues Following Inhalation and Ingestion Exposures; *Toxicology & Applied Pharmacology*, V.143, 120~129, 1997.
18. Dezwart L. L., Hermanns R. C. A., Meerman J. H. N., Evaluation of Urinary Biomarkers for Radical-Induced Liver Damage in Rats Treated with Carbon Tetrachloride, *Toxicology & Applied Pharmacology*, V. 148, 71~82, 1998.
19. Louis H., Van Laethem J. L., Wu W., et al., Interleukin-10 controls neutrophilic infiltration, hepatocyte proliferation, and liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in mice, *Hepatology*, V. 28 N. 6, 1607~1615, 1998.
20. Yasuda S., Watanabe S., Kobayashi T., Effects of dietary unsaturated fatty acid and chronic carbon tetrachloride treatment on the accumulation of oxidation products, alpha-tocopherol and liver injury in mice, *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, V. 21 N. 10, 1050~1056, 1998.

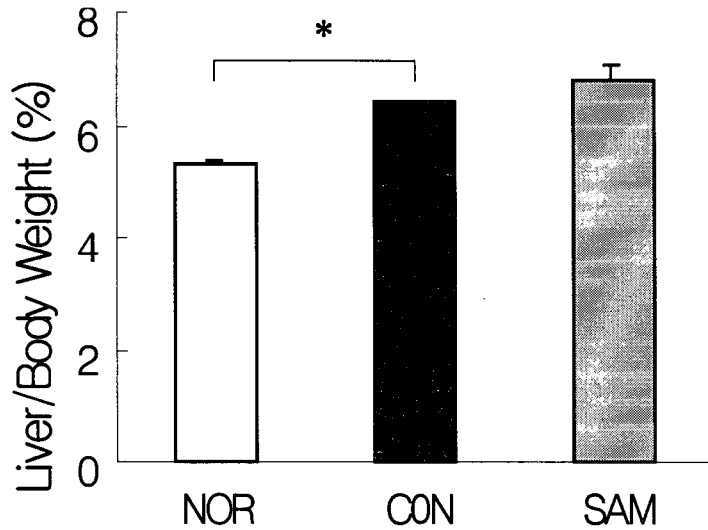


Fig. 1. When CCl_4 was administered intraperitoneally(1ml/kg body weight), kidney/body weight ratio increased significantly, but SA administration showed no change. All values are mean \pm S.E. of five animals. SAM means *Sagunja-tang* treated group. NOR, normal; CON, control; SAM, sample; *, Significantly different from the mean for corresponding group.

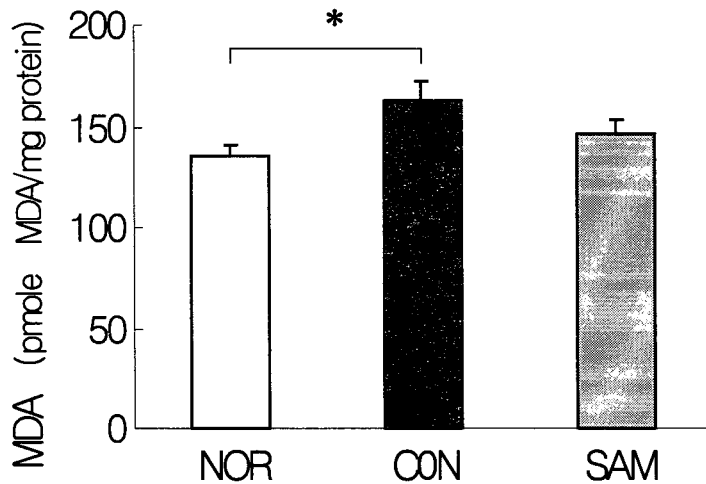


Fig. 2. CCl_4 injection showed significant increase of lipid peroxidation of liver tissues, and was measured by it's product, MDA. SA administration showed no change.

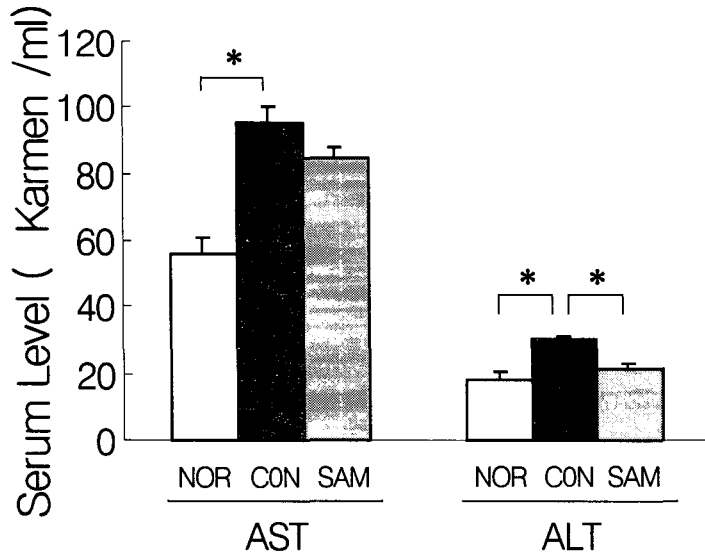


Fig. 3. CCl₄ injection elevated serum level of AST and ALT, and these are the evidences of liver functional disorder. And SA oral administration significantly reduced serum level of ALT by preventing CCl₄ induced liver injury.

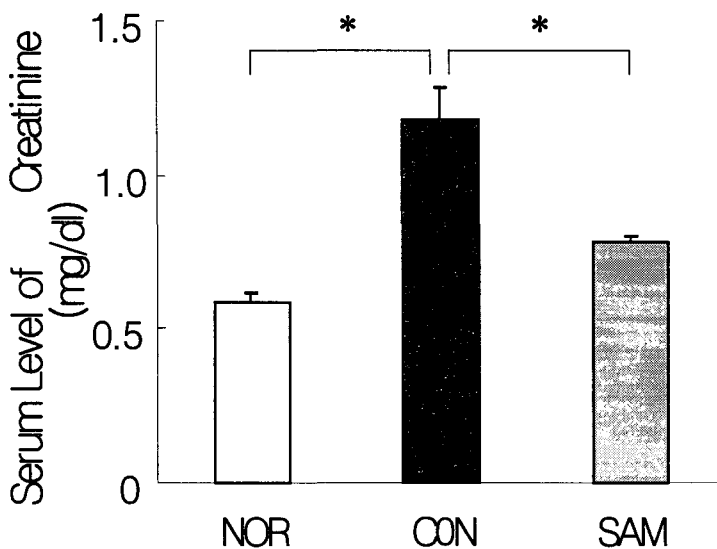


Fig. 4. CCl₄ injection elevated serum level of creatinine, and this is the evidence of kidney functional disorder. And SA oral administration significantly reduced serum level of creatinine by preventing CCl₄ induced kidney injury.