

# 血府逐瘀湯과 그 構成藥物群이 Alloxan 유도 糖尿 白鼠의 간독성에 미치는 영향

朴 宣 東

동국대학교 한의과대학 방제학교실

## Effect of Hyulbuchukeo-tang and its Component Groups on Alloxan Induced Hepatotoxicity in Rats

Park sun dong

*Department of Oriental Medical Prescription Dongguk University*

This study was performed to observe the effect of hyulbuchukeo-tang and its component groups on recovery of hepatotoxicity in alloxan treated rats. The experimental group was divided into 3 groups : hyulbuchukeo-tang(HCT) and its components groups, sayeok-san(H-sa) and dohong-samul-tang(H-do).

The results were obtained as follows:

1. The level of Glucose was considerably reduced by HCT, H-sa, H-do with high significancy.
2. In the change of GOT activity, HCT and H-do were decreased with high significancy, H-do was decreased with some significancy.
3. In the change of GPT activity, HCT was decreased with high significancy, H-sa and H-do were decreased with some significancy.
4. In the change of  $\gamma$ -GPT activity, HCT was decreased with high significancy, H-do was decreased with some significancy.
5. In the change of ALP activity, only HCT was decreased with some significancy.
6. In the change of LDH activity, HCT was decreased with high significancy, H-sa and H-do were decreased with some significancy.
7. In the change of bilirubin contents, only HCT was decreased with some significancy.

As result, hyulbuchukeo-tang(HCT) has significant effects on recovery of hepatotoxicity, and its components groups, sayeok-san(H-sa) and dohong-samul-tang(H-do) have some effects. It suggests that sayeok-san(H-sa) and dohong-samul-tang(H-do) have more effects on recovery of hepatotoxicity in case of the combination of the two (that is hyulbuchukeo-tang) than in case of the separation.

**Key word : hyulbuchukeo-tang, sayeok-san, alloxan, dohong-samul-tang, hepatotoxicity**

교신저자 : 박선동

동국대학교 한의과대학 방제학교실

Tel : 054-770-2371 E-mail : sundong@dongguk.ac.kr

접수 : 2002/5/28 수정 : 2002/6/15 채택 : 2002/6/20

## I. 서론

血府逐瘀湯은 清代 王清任의 『醫林改錯』<sup>1)</sup>에 처음 기록된 瘀血證을 치료하는 대표적인 처방으로서 흥중에 어혈이 저체하여 기기를 저해하고 간기울체로 인한 어혈증을 겸한 증상을 치료하는 방제이다. 처방의 구성은 桃仁 紅花 當歸 生地黃 牛膝 枳實 赤芍藥 桔梗 川芎 柴胡 甘草의 11味로 되어 있는데, 이는 어혈치료제인 桃紅四物湯과 시호제인 四逆散을 합방한 형태이다. 따라서 桃紅四物湯의 活血祛瘀作用, 四逆散의 疏肝理氣作用, 桔梗 牛膝의 引經作用으로 活血祛瘀 行氣止痛의 효능을 발휘하여 頭部나 胸脇部에 發顯되는 瘀血로 인한 病證을 제거한다.<sup>2)</sup>

어혈이란 말에서 瘀란 瘀滯의 의미로서, 정체되어 있는 상태를 말하는 것으로 어혈은 울체된 혈액을 의미한다. 어혈은 각종 질병의 발현과 관련되고, 또한 많은 만성병의 체질적 기반이 되기도 하는데<sup>3)</sup>, 森田幸門은 어혈을 만성염증의 국한성울혈로서 해석할 수 있다고 가정하였다<sup>4)</sup>. 또한 어혈을 혈액의 미소순환장애 등으로 생각할 수 있는데, 有地 滋 등은 고점도혈증을 어혈의 일부로 해석하고, 또한 간질환에서 혈액점도가 높은 경우 뚜렷한 양측 홍혈고만증을 인지하였다고 보고하였다<sup>5)</sup>.

어혈은 간기능장애와 관련되어 발현되는 경우가 많으며, 간질환에서 나타나는 면색이 검게되는 것과 소혈관의 확장, Vascular spider, 수장홍반, 구순과 혀의 자색변화, 복벽정맥노장, 식도정맥류, 출혈, 하복부의 저항압통 등이 어혈과 관련된 증상들이다<sup>3)</sup>. 이런 관점에서 일본에서는 간질환의 치료에서 어혈치료를 중시, 시호제와 구어혈제를 병용투여하는 경우가 많다. 三谷和合은 간장해를 어혈의 정체로 생각하여 시호제와 구어혈제를 투여하였고<sup>6)</sup>, 有地 滋는 만성 간염의 치료에서 시호제만 사용하면 57.8%이지만, 시호제에 구어혈제를 병용할 경우에 99%가 치유되었다고 보고하였다<sup>7)</sup>.

血府逐瘀湯과 간손상에 대한 실험연구로는 Thioacetamine에 의한 백서 간손상에 미치는 영향<sup>8)</sup>이 있는데, Alloxan 유발 고혈당 백서의 간손상과 관련된 연구는 없었다.

이에 著者는 어혈치료제와 시호제가 복합된 血府逐瘀湯의 Alloxan 유도 당뇨 rat의 간기능 회복에 대한 효과를 알아보기 위해 Alloxan으로 유도된 당뇨 rat 혈청 중의 Glucose, AST, ALT와 ALP 및  $\gamma$ -GTP, Bilirubin 및 LDH를 측정하여 有意한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## II. 실험재료 및 방법

### 1. 材 料

#### 1) 약재

본 실험에 사용한 약재는 東國大學校 附屬韓方病院에서 구입하였고, 실험에 사용한 血府逐瘀湯은 『醫林改錯』<sup>1)</sup>에 수록된 것으로 한 貼의 내용과 분량은 다음과 같다.

Contents of Hyulbuchukeo-tang		
韓藥名	Drug name	Amount
桃 仁	<i>Persicae Semen</i>	15.00 g
紅 花	<i>Carthami Flos</i>	11.25 g
當 歸	<i>Angelica Gigantis Radix</i>	11.25 g
生 地 黃	<i>Rehmanniae Rhizoma</i>	11.25 g
牛 膝	<i>Achyranthis Bidentatae Radix</i>	11.25 g
枳 實	<i>Aurantii Immaturus Fructus</i>	7.50 g
赤 芍 藥	<i>Paeoniae Radix Rubra</i>	7.50 g
桔 梗	<i>Platycodi Radix</i>	5.63 g
川 芎	<i>Cnidii Rhizoma</i>	3.75 g
柴 胡	<i>Bupleuri Radix</i>	3.75 g
甘 草	<i>Glycyrrhiza Radix</i>	3.75 g
Total Amount		91.88 g

또한 實驗群에 사용된 血府逐瘀湯 및 그 構成藥物群(四逆散, 桃紅四物湯)의 組成과 한 貼의 分量은 다음과 같다.

實驗群의 藥物 構成		
實驗群	藥物 및 藥量	總量(g)
血府逐瘀湯群 (HCT group)	위 table과 同一	91.88g
四逆散群 (H-sa group)	柴胡 3.75g 赤芍藥 7.50g 枳實 7.50g 甘草 3.75g	22.50g
桃紅四物湯群 (H-do group)	桃仁 15.00g 紅花 11.25g 生地黃 11.25g 赤芍藥 7.50g 當歸 11.25g 川芎 3.75g	60.00g

2) 동물

실험동물은 체중 200g 내외의 건강한 Sprague-Dawley계 수컷 rat로 7일간 사육실 환경에 적응시킨 후 사용하였다. 사육실 온도는 20℃ 내외, 습도는 55~60%로 유지하고 light-dark cycle이 12시간 단위로 조절되게 한 후, rat용 고형 사료와 물을 제한 없이 공급하였다.

3) 시약

본 실험에 사용한 시약은 alloxan은 Sigma사에서 구입하였으며 glucose 측정용 kit, glutamate oxaloacetate transaminase (GOT) 및 glutamate pyruvate transaminase (GPT) 측정용 kit,  $\gamma$ -glutamy-1 transpeptidase ( $\gamma$ -GPT) 측정용 kit, alkaline phosphatase (ALP) 측정용 kit, lactate dehydrogenase (LDH) 측정용 kit, bilirubin 측정용 kit는 아산제약에서 구입하여 사용하였으며, 실험에 사용한 기기는 UV-VIS spectrophotometer (UV-2401PC SHIMADZU Co., Japan)를 사용하였고, 그의 실험에 사용한 모든 시약들은 시중에서 특급품을 구입하여 사용하였다.

2. 方法

1) 검액 조제 및 동물 처치

(1) 검액의 조제

血府逐瘀湯 및 그 構成藥物群 各 10 貼 분량에 3 배량의 80% methanol을 가한 다음 48 시간 동안 추

출하고, 이 과정을 2회 반복하여 여과한 후 농축하고 동결 건조하였다. 각 실험군의 약물을 추출한 결과 다음과 같은 양을 얻었다.

Content of extract				
實驗群	藥物量	抽出量	收得率	收得率(%) =抽出量/藥物量 ×100
血府逐瘀湯群 (HCT group)	918.80g	207.82g	22.61 %	
四逆散群 (H-sa group)	225.00g	55.23g	24.54 %	
桃紅四物湯群 (H-do group)	600.00g	169.57g	28.26 %	

(2) 동물의 처치

실험 동물은 각 군 당 8마리씩 5개의 군으로 나누었고, 모든 실험동물은 실험 전 7일간 rat용 고형 사료와 물을 제한 없이 공급하였다.

각 군은 alloxan 100 mg/kg/saline을 복강 주사한 후 혈청 중 glucose의 양이 200 mg/dl 이상인 것들만을 실험에 사용하였으며 대조군은 고형사료와 물을 5일간 제한 없이 공급하였고, 실험군은 處方群으로서 血府逐瘀湯(HCT group), 構成藥物群으로서 四逆散(H-sa group), 桃紅四物湯(H-do group)으로 나눈 후 rat용 고형사료와 각 추출물들을 500 mg/kg/H<sub>2</sub>O의 농도로 5일간 음용시켰다.

모든 실험 동물은 생체시료 채취 전 18시간 동안 물만 주고 절식시켰다.

(3) 생체 시료의 제조

실험동물을 ether로 마취시킨 다음 복부 정중선을 따라 개복하여 심장에서 채혈하였으며, 채혈한 혈액은 실온에서 1시간 동안 방치한 다음 혈청을 분리하여 측정 효소원으로 사용하였다. 상기 모든 조작은 특별한 규정이 없는 한 0~4℃에서 실시하였다.

2) 효소 활성 및 함량 측정

(1) 혈청 중 glucose 함량

혈청 중 glucose 함량은 효소법<sup>9)</sup>에 따라 조제된 시약 kit를 사용하였다. 혈청 0.02 ml에 효소 시액

3.0 ml를 넣고 잘 섞어준 후 37 °C에서 5분간 방치하여 시약블랭크를 대조로 파장 500 nm에서 흡광도를 측정하였다. glucose 량은 표준 검량 곡선에서 산출하였으며 혈청 dl당 mg으로 나타내었다.

(2) 혈청 중 GOT 활성 측정

혈청 중 GOT 활성은 Reitman-Frankel의 방법<sup>10)</sup>에 따라 조제된 시약 kit를 사용하여 측정하였다. GOT 기질액 1.0 ml를 시험관에 가하여 37°C에서 5분간 방치한 다음 혈청 0.2 ml를 넣어 잘 혼합한 후 37°C에서 60분간 반응시킨 뒤 정색시액 1.0 ml를 첨가하여 잘 혼합하여 실온에서 20분간 방치하여 반응을 종료시키고, 0.4N NaOH 용액 10 ml를 가하여 잘 혼합한 다음 실온에서 약 10분간 방치하였다가 60분 이내에 505 nm에서 증류수를 대조로 흡광도의 변화를 측정하였다. 혈청 중 GOT 활성도는 작성한 표준 검량 곡선에서 산출하였으며 혈청 1 ml당 karmen unit로 나타내었다.

(3) 혈청 중 GPT 활성 측정

혈청 중 GPT 활성은 Reitman-Frankel의 방법<sup>10)</sup>에 따라 조제된 시약 kit를 사용하여 측정하였다. GPT 기질액 1.0 ml를 시험관에 가하여 37°C에서 5분간 방치한 다음 혈청 0.2 ml를 넣어 잘 혼합한 후 37°C에서 30분간 반응시킨 뒤 정색시액 1.0 ml를 첨가하여 잘 혼합하여 실온에서 20분간 방치하여 반응을 종료시키고, 0.4N NaOH 용액 10 ml를 가하여 잘 혼합한 다음 실온에서 약 10분간 방치하였다가 60분 이내에 505 nm에서 증류수를 대조로 흡광도의 변화를 측정하였다. 혈청 중 GPT의 활성도는 작성한 표준 검량 곡선에서 산출하였으며 혈청 1 ml당 karmen unit로 나타내었다.

(4) 혈청 중  $\gamma$ -GTP 활성 측정

혈청 중  $\gamma$ -GTP 활성은 5-Aminosalicylic acid법<sup>11)</sup>에 따라 조제된 시약 kit를 사용하여 측정하였다.  $\gamma$ -

GTP 기질액 1.0 ml를 시험관에 가하여 37°C에서 5분간 방치한 다음 혈청 0.02 ml를 넣어 잘 혼합한 후 37°C에서 정확히 20분간 방치 한 후 정색 시액 3.0 ml를 잘 섞어준 후 실온에 20분간 방치하였다가 60분 이내에 635 nm에서 시약 블랭크를 대조로 흡광도를 측정하였다. 혈청 중  $\gamma$ -GTP 활성도는 표준 검량 곡선에서 산출하였으며 mU/ml로 나타내었다.

(5) 혈청 중 ALP 활성 측정

혈청 중 ALP 활성은 Kind-King 등의 방법<sup>12)</sup>에 따라 조제된 시약 kit를 사용하여 측정하였다. 기질액 2.0 ml를 시험관에 가하여 37°C에서 5분간 방치한 후 여기에 혈청 0.05 ml를 가하여 잘 혼합하여 37°C에서 정확히 15분간 반응 시켰다. 정색시액 2.0 ml를 넣고 충분히 혼합한 후 실온에서 10분 이상 방치시키고 60분 이내에 500nm에서 시약블랭크를 대조로 흡광도의 변화를 측정하였다. 혈청 중 ALP의 활성도는 표준 검량 곡선에서 산출하였으며 혈청 dl당 King-Amstrong unit로 나타내었다.

(6) 혈청 중 LDH 활성 측정

혈청 중 LDH 활성은 효소법<sup>13)</sup>에 따라 조제된 시약 kit를 사용하여 측정하였다. 기질액 0.5 ml과 정색시액 0.5 ml를 시험관에 가하여 37°C에서 5분간 방치한 다음 증류수로 5배 희석한 혈청 0.05 ml를 가하여 잘 혼합하여 37°C에서 정확히 10분간 반응 시켰다. 희석 반응 정지액 3.0 ml를 넣고 충분히 혼합한 후 60분 이내에 570 nm에서 시약블랭크를 대조로 흡광도의 변화를 측정하였다. 혈청 중 LDH의 활성도는 표준 검량 곡선에서 산출하였으며 Wroblewski unit로 나타내었다.

(7) 혈청 중 Bilirubin 함량 측정

혈청 중 Bilirubin 활성은 Michaelsson의 방법<sup>14)</sup>에 따라 조제된 시약 kit를 사용하여 측정하였다. 혈청 0.1 ml, 다이피린시액 1.0 ml과 디아조시액 1.0 ml를

시험관에 가하여 잘 혼합하여 10분간 실온에 방치한 후 페링 시액 1.0 ml를 넣고 충분히 혼합하고 2시간 이내에 시약 블랭크를 대조로 600 nm 파장에서 흡광도의 변화를 측정하였다. 혈청 중 Bilirubin의 활성도는 표준 검량 곡선에서 산출하였으며 mg/dl로 나타내었다.

### 3. 통계처리

실험결과는 평균과 표준 편차로 표현하고 유의성 검증은 Sigma Plot 2001(Window용 version 7.0)을 이용하여 unpaired t-test를 실시하였다.

## III. 실험 성적

### 1. 혈청 중 glucose 함량에 미치는 영향

정상군에서는 94.61 ± 6.98 mg/dl인데 비하여 대조군은 336.05 ± 22.00 mg/dl로 3배 이상 증가하였다. 실험군의 glucose 함량은 血府逐瘀湯이 135.35 ± 14.95 mg/dl, 四逆散이 214.06 ± 15.14 mg/dl, 桃紅四物湯이 181.06 ± 5.75 mg/dl로 대조군에 비하여 모두 매우 유의성(p<0.01) 있게 감소하였다(Fig. 1).

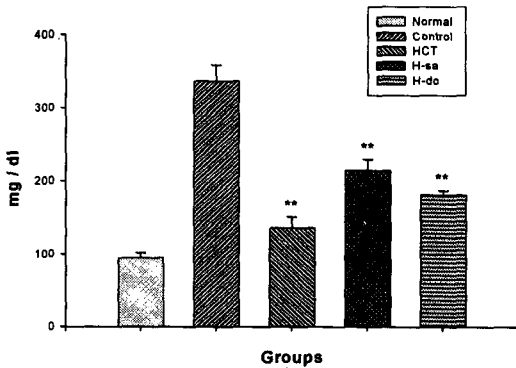


Fig. 1. Effects of the *Hyulbuchukeo-tang*(HCT), *Sayeoksan*(H-sa) and *Dohongsamul-tang*(H-do)

extracts on the activity of serum glucose in alloxan-treated rat.

\*\* : p<0.01 as compared with control group.

### 2. GOT 활성에 미치는 영향

정상군에서는 34.19 ± 2.74 Karmen unit/ml of serum인데 비하여 대조군은 97.65 ± 4.12 Karmen unit/ml of serum으로 3배 가량 증가하였다. GOT함량에서 실험군은 대조군에 비해 모두 유의성 있게 감소하였으며, 血府逐瘀湯이 67.96 ± 4.89 Karmen unit/ml of serum, 桃紅四物湯이 74.39 ± 3.60 Karmen unit/ml of serum으로 대조군에 비하여 매우 유의성(p<0.01)있게 감소하였고, 四逆散 또한 78.48 ± 7.03 Karmen unit/ml of serum으로 유의성(p<0.05)있게 감소하였다. (Fig. 2).

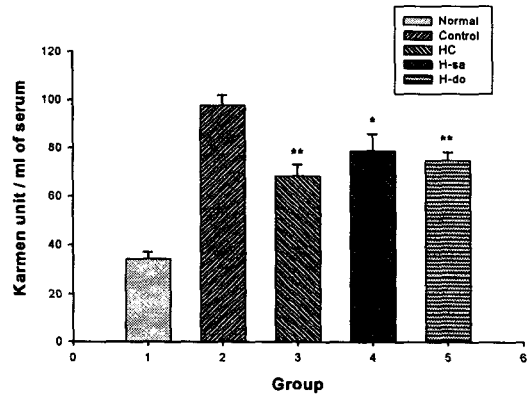


Fig. 2. Effect of the *Hyulbuchukeo-tang*(HCT), *Sayeoksan*(H-sa) and *Dohongsamul-tang*(H-do) extract on the activity of serum GOT in alloxan-treated rat.

\*\* : p<0.01 as compared with control group.

\* : p<0.05 as compared with control group.

### 3. GPT 활성에 미치는 영향

정상군에서는 19.88 ± 4.75 Karmen unit/ml of

serum인데 비하여 대조군은  $49.04 \pm 5.95$  Karmen unit/ml of serum로 2배 이상 증가하였다. 실험군의 GPT함량은 대조군에 비해 모두 유의성 있게 감소하였으며, 血府逐瘀湯이  $32.96 \pm 0.93$  Karmen unit/ml of serum으로 매우 유의성( $p < 0.01$ )있게 감소하였고, 四逆散이  $38.01 \pm 3.31$  Karmen unit/ml of serum, 桃紅四物湯이  $36.05 \pm 2.83$  Karmen unit/ml of serum으로 유의성( $p < 0.05$ ) 있게 감소하였다.(Fig. 3).

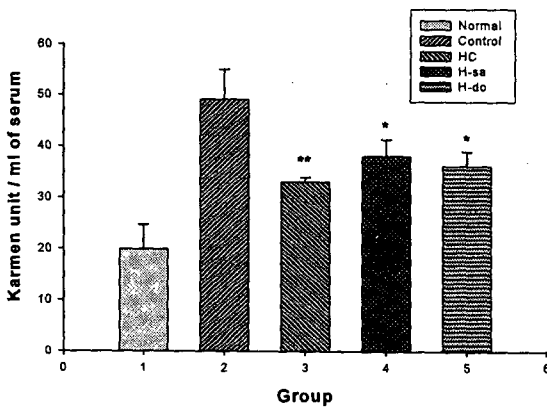


Fig. 3. Effect of the *Hyulbuchukeo-tang*(HCT), *Sayeoksan*(H-sa) and *Dohongsamul-tang*(H-do) extract on the activity of serum GPT in alloxan-treated rat.

\*\* :  $p < 0.01$  as compared with control group.

\* :  $p < 0.05$  as compared with control group.

#### 4. $\gamma$ -GTP 활성에 미치는 영향

정상군에서는  $37.42 \pm 1.96$  mU/ml 인데 비하여, 대조군은  $78.59 \pm 4.86$  mU/ml으로 2배 가량 증가하였다. 실험군에서  $\gamma$ -GTP함량은 血府逐瘀湯이  $61.29 \pm 4.12$  mU/ml으로 매우 유의성( $p < 0.01$ ) 있게 감소하였고, 桃紅四物湯이  $66.73 \pm 3.47$  mU/ml으로 유의성( $p < 0.05$ ) 있게 감소하였지만, 四逆散에서는 유의성이 인정되지 않았다.(Fig. 4).

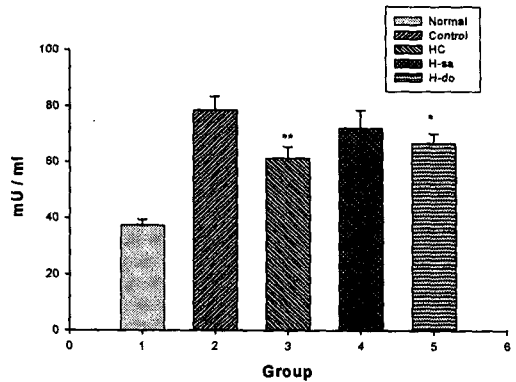


Fig. 4. Effect of the *Hyulbuchukeo-tang*(HCT), *Sayeoksan*(H-sa) and *Dohongsamul-tang*(H-do) extract on the activity of serum  $\gamma$ -GTP in alloxan-treated rat.

\*\* :  $p < 0.01$  as compared with control group.

\* :  $p < 0.05$  as compared with control group.

#### 5. ALP 활성에 미치는 영향

정상군에서는  $32.09 \pm 5.54$  King-Amstrong unit/ dl of serum인데 비하여, 대조군은  $75.77 \pm 4.90$  King-Amstrong unit/ dl of serum으로 2배 이상 증가하였다. 실험군에서 ALP함량은 血府逐瘀湯만  $60.34 \pm 5.26$  King-Amstrong unit/ dl of serum으로 유의성( $p < 0.05$ )있게 감소하였다.(Fig. 5).

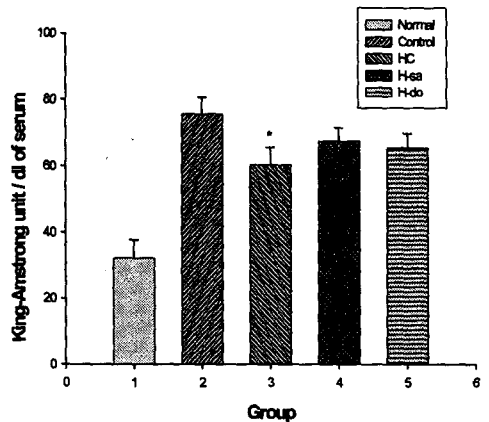


Fig. 5. Effect of the *Hyulbuchukeo-tang*(HCT), *Sayeoksan*(H-sa) and *Dohongsamul-tang*(H-do) extract on the activity of serum ALP in alloxan-treated rat.

\* :  $p < 0.05$  as compared with control group.

### 6. LDH 활성에 미치는 영향

정상군에서는  $730.59 \pm 25.62$  wroblewski unit 인데 비해, 대조군은  $1317.70 \pm 47.76$  wroblewski unit으로 2배 가량 증가하였다. 실험군에서 LDH함량은 血府逐瘀湯이  $1038.13 \pm 47.76$  wroblewski unit으로 매우 유의성( $p < 0.01$ ) 있게 감소하였고, 四逆散이  $1147 \pm 71$  wroblewski unit, 桃紅四物湯이  $1092.89 \pm 72.30$  wroblewski unit으로 유의성( $p < 0.05$ ) 있게 감소하였다.(Fig. 6).

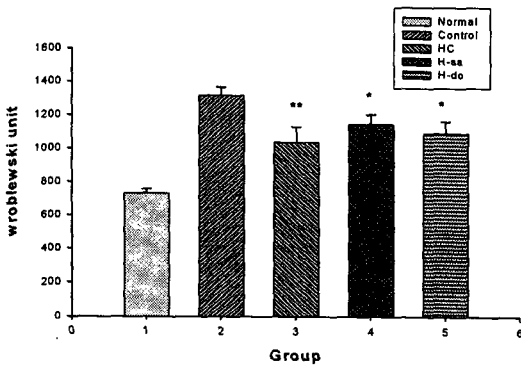


Fig. 6. Effect of the *Hyulbuchukeo-tang*(HCT), *Sayeoksan*(H-sa) and *Dohongsamul-tang*(H-do) extract on the activity of serum LDH in alloxan-treated rat.

\* :  $p < 0.05$  as compared with control group.

\*\* :  $p < 0.01$  as compared with control group.

### 7. Bilirubin 함량에 미치는 영향

정상군에서는  $38.68 \pm 3.81$  mg/dl 인데 비해, 대조군은  $67.97 \pm 5.04$  mg/dl 로 2배 가량 증가하였다. 실험

군의 Bilirubin함량은 血府逐瘀湯만  $51.86 \pm 4.21$  mg/dl 로 유의성( $p < 0.05$ ) 있게 감소하였다. (Fig. 7).

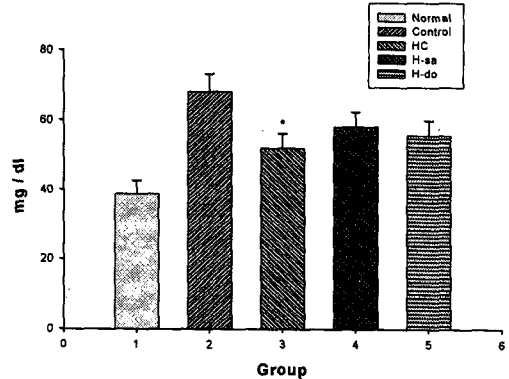


Fig. 7. Effect of the *Hyulbuchukeo-tang*(HCT), *Sayeoksan*(H-sa) and *Dohongsamul-tang*(H-do) extract on the activity of serum Bilirubin in alloxan-treated rat.

\* :  $p < 0.05$  as compared with control group.

## IV. 고찰

瘀血은 체내 일정 부위에 血液이 瘀滯되어 있는 상태를 말하며, 古典의 血凝, 留血, 著血, 惡血, 畜血, 死血, 血瘀 등이 이의 범주에 속한다. 최근 임상 및 실험적 연구를 통하여 瘀血은 局部乏血, 鬱血, 出血, 血栓形成, 水腫과 같은 血液循環 障礙; 血液成分의 變化; 結締組織의 增殖 및 變成으로 귀납된다.

瘀血의 원인으로는 氣滯, 氣虛, 血受寒, 血受熱 및 外傷 등이 주가 되며, 그 증상으로는 固定性 刺痛, 持續性 出血, 腫塊, 肌膚甲錯, 胸脇滿痛, 小腹硬滿, 唇痿, 舌紫暗或瘀斑 등으로 다양하게 표현되고, 瘀血의 치료에는 活血, 祛瘀, 理氣, 止痛의 治法이 활용되고 있다<sup>15-17)</sup>. 특히, 간은 疏泄을 주관하고, 血량을 조절하는 기능을 가지는데, 肝氣가 鬱結하면 疏泄기능을 失調하여 血이 기와 함께 정체함으로써 氣滯血瘀의 증후가 발생하기 때문에 瘀血은 肝과 관련이

값다<sup>18)</sup>.

血府逐瘀湯은 活血化瘀法을 집대성한 清代 王清任이 저술한 『醫林改錯』에 최초로 기록되어 있는 처방으로, 王清任이 제시한 上中下 부위별 血瘀證 치료제 중에서 中部의 瘀血을 제거하는 처방에 해당한다. '血府'의 瘀血을 제거하므로 '頭痛, 胸痛, 胸不任物, 胸任重物, 天亮出汗, 食自胸右下, 心裏熱, 脊悶, 急躁, 夜睡夢多, 呃逆, 飲水即噎, 不眠, 小兒夜啼, 心跳心慌, 夜不安, 俗言肝氣病, 乾嘔, 晚發一陣熱의 증상을 치료한다고 하였다. 그 조성은 桃紅四物湯과 四逆散, 胸膈의 結氣를 열어주는 桔梗과 瘀血을 下行시키는 牛膝로 組成되어 一切의 氣滯血瘀證을 通治한다.<sup>2),19)</sup>

血府逐瘀湯을 구성하는 약물별 효능을 살펴보면 當歸는 心·肝·脾經에 들어가 補血和血 調經止痛 破惡血 養新血함으로써 一切의 血證을 치료하고; 生地黄은 心·肝·腎經에 들어가 滋陰, 涼血, 養血, 消痰, 通經함으로써 陰虛發熱, 吐衄崩中, 瘀血留血, 折跌絕筋等證을 치료하고; 桃仁은 心·肝·大腸經에 들어가 活血, 破血, 祛瘀함으로써 血滯經閉, 痛經, 產後瘀滯腹痛, 癥瘕積聚, 跌打損傷 등의 瘀血證을 치료하며; 紅花는 心·肝經에 들어가 活血, 祛瘀, 通經함으로써 血滯經閉, 癥瘕積聚, 跌打損傷 등의 瘀滯作痛의 證을 치료하고; 枳殼은 肺·胃經에 들어가 破氣, 行痰, 消積함으로써 胸痺結胸, 脘腹痞悶脹滿, 心腹結氣 等證을 치료하며; 赤芍藥은 肝·脾經에 들어가 清熱涼血, 活血散瘀함으로써 經閉, 跌打損傷, 疝瘕積聚 등 氣血瘀滯의 證을 치료하고; 柴胡는 肝·膽經에 들어가 退熱, 疏肝解鬱, 升舉陽氣하고 血凝氣滯를 散함으로써 肝氣鬱結, 胸肋疼痛, 月經不調 等證을 치료하며; 甘草는 肝·脾經에 들어가 補中益氣, 通經脈, 理血氣, 瀉火解毒함으로써 十二經을 通行시키고 諸藥을 調和하며; 桔梗은 肺·胃經에 들어가 開宣肺氣함으로써 開胸膈滯氣하여 胸膈刺痛, 脇痛, 咽喉腫痛, 腹滿 等證을 치료하며; 川芎은 肝·膽經에 들어가 行氣開鬱, 活血止痛, 消瘀血함으로써 月經不調, 經閉通經, 產後瘀滯

腹痛, 跌打損傷, 癰疽瘡瘍 等證을 치료하고; 牛膝은 肝·腎經에 들어가 散惡血, 破瘀結, 通經함으로써 婦女血滯經閉, 痛經, 月經不調, 跌打損傷 등의 瘀滯作痛證을 治한다<sup>20),22)</sup>.

血府逐瘀湯을 크게 두 부류로 나누면 活血化瘀하는 桃紅四物湯과 疏泄기능을 회복시키는 四逆散으로 나눌 수 있다. 간질환 치료와 간기능 보호에서는 간의 疏泄기능을 회복시키고, 어혈을 치료하는 것이 중요한 부분이므로 活血化瘀하고, 疏泄기능을 회복시키는 血府逐瘀湯이 간질환 치료와 간기능 보호에 효과가 있을 것이라 추정할 수 있는데, 중국문헌에서 血府逐瘀湯으로 만성간염과 간경화를 치료한 보고가 있었다<sup>23)</sup>.

이에 著者는 血府逐瘀湯을 채택하여 血府逐瘀湯이 간기능회복에 미치는 영향을 실험적으로 규명하고자 白鼠에 alloxan을 注射하여 高血糖 과 간독성을 유발한 후 血府逐瘀湯 및 그 構成藥物群인 四逆散과 桃紅四物湯을 투여하여 Glucose와 肝毒性和 관련된 GOT, GPT와 ALP 및  $\gamma$ -GTP, LDH, Bilirubin치를 측정하였다.

Alloxan은  $C_4H_2N_2O_4$ 의 강한 산화력 화합물로 Langerhans' islet  $\beta$ -cell내의 SH基 依存 ATPase를 특히 예민하게 억제 및 소실시킴으로 인해 細胞損傷을 야기시키고 이로써 insulin 缺乏을 초래하여 당뇨병을 유발시킨다. *in vivo*에서 白鼠에 alloxan을 투여하면 glucokinase의 불활성화로 인하여 당대사와 인슐린 분비 조절에 이상을 초래하여 糖尿를 유발하고 이는 곧 탄수화물의 대사 뿐만 아니라 지방과 단백질의 대사에도 변화를 초래한다<sup>24),25)</sup>.

Glucose 함량은 당뇨병을 진단하는 중요한 지표가 되는데, 진성당뇨병 · 내분비질환 · 고지질혈증 · 임신당뇨병 · 뇌종양 · 뇌혈관장애 · 뇌외상 · 뇌막염 · 당질과임섭취 · 지속된 기아상태 · 임신중독증 · 만성간질환 · 만성신질환 · 갑상선기능항진 · Cushing 증후군 · 부신피질종양 · 고혈압증 · 협심증 등과 같은 질환에서 혈당량의 증가가 나타난다<sup>26),27)</sup>.



흰쥐의 혈청중 glucose 함량에서 정상군에서는  $94.61 \pm 6.98$  mg/dl인데 비하여 대조군은  $336.05 \pm 22.00$  mg/dl로 3배 이상 증가하였다. 실험군의 glucose 함량은 血府逐瘀湯이  $135.35 \pm 14.95$  mg/dl로 대조군에 비하여 모두 유의성( $p < 0.01$ ) 있게 감소하였다. 構成藥物群인 四逆散, 桃紅四物湯도 대조군에 비하여 모두 유의성( $p < 0.01$ ) 있게 감소하였다.

GOT, GPT는 아미노산으로부터 유리되는 아미노기를  $\alpha$ -keto acid로 전이시키는 전이효소로서 모두 간세포 중 세포질에 분포하고 있으며 조직에 장애가 생기면 혈액 중으로 다량 유출되기 때문에 혈청 효소 활성은 증가한다. 그러나 분자량이 크므로 조직에 현저하게 농도가 높고, 혈중으로도 유출이 쉬운 혈행구조를 갖고있는 심근, 간, 근육, 혈구에 장애가 있으면 혈청 효소 활성은 증가하지만 다른 장기에 손상이 있으면 거의 증가하지 않는다.

그러므로 간 기능 및 손상 정도를 측정하는 지표로 널리 이용되고 있다<sup>28)</sup>. 혈청중 GOT 활성에 있어서 정상군에서는  $34.19 \pm 2.74$  Karmen unit/ml of serum인데 비하여 대조군은  $97.65 \pm 4.12$  Karmen unit/ml of serum으로 3배 가량 증가하였다. 실험군은 대조군에 비해 모두 유의성있게 감소하였으며, 血府逐瘀湯이  $67.96 \pm 4.89$  Karmen unit/ml of serum, 桃紅四物湯이  $74.39 \pm 3.60$  Karmen unit/ml of serum으로 대조군에 비하여 매우 유의성( $p < 0.01$ )있게 감소하였고, 四逆散 또한  $78.48 \pm 7.03$  Karmen unit/ml of serum으로 유의성( $p < 0.05$ )있게 감소하였다. 또한 혈청 GPT 활성에 있어서 정상군에서는  $19.88 \pm 4.75$  Karmen unit/ml of serum인데 비하여 대조군은  $49.04 \pm 5.94$  Karmen unit/ml of serum으로 2배 이상 증가하였다. 실험군의 GPT함량은 대조군에 비해 모두 유의성 있게 감소하였으며, 血府逐瘀湯이  $32.96 \pm 0.93$  Karmen unit/ml of serum으로 매우 유의성( $p < 0.01$ )있게 감소하였고, 四逆散이  $38.01 \pm 3.31$  Karmen unit/ml of serum, 桃紅四物湯이  $36.05 \pm 2.83$  Karmen unit/ml of serum으로 유의성( $p < 0.05$ ) 있게

감소하였다.

$\gamma$ -GTP는 GOT, GPT와 마찬가지로 간세포 중 세포질에 다량으로 분포하며 기질인  $\gamma$ -glutamylpeptide의  $\gamma$ -glutamyl기를 다른 amino acid 또는 peptide로 전이시키는 효소이다. 간염, 담즙울체, 간경변, 간암 등의 손상이 오면 혈액 중 다량으로 유출되며 혈중  $\gamma$ -GTP 활성의 증가 현상을 관찰하여 세포독성 여부를 알 수 있다<sup>29)</sup>. 혈청 중  $\gamma$ -GTP의 활성에 있어서 정상군에서는  $37.42 \pm 1.96$  mU/ml 인데 비하여, 대조군은  $78.59 \pm 4.86$  mU/ml으로 2배 가량 증가하였다. 실험군에서  $\gamma$ -GTP함량은 血府逐瘀湯이  $61.29 \pm 4.12$  mU/ml으로 매우 유의성( $p < 0.01$ ) 있게 감소하였고, 桃紅四物湯이  $66.73 \pm 3.47$  mU/ml으로 유의성( $p < 0.05$ ) 있게 감소하였지만, 四逆散에서는 유의성이 인정되지 않았다.

ALP는 가수분해효소의 하나로서 세포 분획중 가용성 분획에 다량으로 분포되고 있으며 이 효소에는 isoenzyme이 존재하며 혈청 ALP의 활성은 isoenzyme의 총화이고 간염, 황달, 간경변, Paget병 등의 질환이 있을 때 혈청 ALP의 분포량이 증가된다고 알려져 있어 혈액중의 ALP 활성을 측정하므로써 간 기능 손상 여부를 알 수 있다<sup>30)</sup>. 혈청중 ALP 활성에 있어서 정상군에서는  $32.09 \pm 5.54$  King-Amstrong unit/ dl of serum인데 비하여, 대조군은  $75.77 \pm 4.90$  King-Amstrong unit/ dl of serum으로 2배 이상 증가하였다. 실험군에서 ALP함량은 血府逐瘀湯만  $60.34 \pm 5.26$  King-Amstrong unit/ dl of serum으로 유의성( $p < 0.05$ )있게 감소하였다.

LDH는 세포 분획중 가용성 분획에 존재하는 효소로서 동물조직에 널리 분포하고 주로 혈청을 검체로 하여 분석하며 간질환, 악성종양, 심폐질환, 혈액질환등이 있을 때 혈액중의 분포량이 정상 상태보다 증가되므로 간 기능을 측정하는 지표가 된다<sup>31)</sup>. 혈청중 LDH 활성에 있어서 정상군에서는  $730.59 \pm 25.62$  wroblewski unit 인데 비해, 대조군은  $1317.70 \pm 47.76$  wroblewski unit으로 2배 가량 증가하였다.

실험군에서 LDH함량은 血府逐瘀湯이 1038.13±47.76 wroblewski unit으로 매우 유의성(p<0.01) 있게 감소하였고, 四逆散이 1147±71 wroblewski unit, 桃紅四物湯이 1092.89±72.30 wroblewski unit으로 유의성(p<0.05) 있게 감소하였다.

Bilirubin은 간 또는 비장의 망내계세포에서 효소에 의한 산화 환원반응으로 생긴 terrapyrrol 화합물로 물에 불용이며 혈액 중에 축적되어 간세포 처리 능력이상, 간경변, 간성황달등의 질환이 있을 때 혈중 농도가 증가되므로 간 기능 손상여부를 알 수 있다<sup>32)</sup>. 혈청중 bilirubin 활성에 있어서 정상군에서는 38.68±3.81 mg/dl 인데 비해, 대조군은 67.97±5.04 mg/dl 로 2배 가량 증가하였다. 실험군의 Bilirubin함량은 血府逐瘀湯만 51.86±4.21 mg/dl 로 유의성(p<0.05) 있게 감소하였다.

이상의 결과에서 실험군의 유의성 있는 효소 활성치 감소는 血府逐瘀湯이 간독성에 대한 회복 효과가 현저함을 보여주고 있다. 또한 처방군에서 시호제(四逆散)와 어혈치료제(桃紅四物湯)를 각각 단독으로 투여할 때보다 두 처방을 합방(血府逐瘀湯)하여 투여할 경우 더 효과가 좋은 것으로 나타났는데, 이는 시호제를 단독으로 투여할 경우보다 시호제와 어혈치료제를 병용할 경우 치료효과가 더 높았다는 有地 滋의 보고(7)를 뒷받침한다고 보여진다. 앞으로 본 연구 결과를 바탕으로 血府逐瘀湯의 구체적인 실험적 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

## V. 結 論

血府逐瘀湯이 肝毒성과 관련된 영향을 알아보기 위하여 alloxan으로 유도된 高血糖 白鼠에 血府逐瘀湯과 그 構成藥物群인 四逆散과 桃紅四物湯을 투여하여 관찰한 바 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Glucose 함량은 血府逐瘀湯, 四逆散, 桃紅四物湯

에 의해 모두 매우 유의성 있게 감소되었다.

2. GOT함량은 血府逐瘀湯과 桃紅四物湯이 대조군에 비하여 매우 유의성 있게 감소하였고, 四逆散 또한 유의성 있게 감소하였다.
3. GPT함량은 血府逐瘀湯이 매우 유의성 있게 감소하였고, 四逆散과 桃紅四物湯이 유의성 있게 감소하였다.
4.  $\gamma$ -GTP함량은 血府逐瘀湯이 매우 유의성 있게 감소하였고, 桃紅四物湯이 유의성 있게 감소하였지만, 四逆散에서는 유의성이 인정되지 않았다.
5. ALP함량은 血府逐瘀湯만 유의성 있게 감소하였다.
6. LDH함량은 血府逐瘀湯이 매우 유의성 있게 감소하였고, 四逆散과 桃紅四物湯이 유의성 있게 감소하였다.
7. Bilirubin함량은 血府逐瘀湯만 유의성 있게 감소하였다.

이상의 결과로 보아 血府逐瘀湯과 四逆散, 桃紅四物湯은 모두 간독성에 대한 회복 효과가 있는데, 四逆散과 桃紅四物湯을 단독으로 투여한 경우보다 두 처방을 합방한 血府逐瘀湯의 경우 효과가 더욱 현저한 것으로 나타났다. 향후 이에 대한 성분별 분석 및 실험 연구가 필요하다고 사료된다.

## 참 고 문 헌

1. 王清任: 醫林改錯, 北京, 中國中醫藥出版社, pp.24-28, 1995.
2. 上海中醫學院: 方劑學, 香港, 商務印書館, p177, 1977.
3. 原 桃介: 慢性肝炎의 漢方治療概論, 現代東洋醫學 10(3), p45, 1989.
4. 矢數道明: 漢方治療白話 제4집, 서울, 東南出版社 p555, 2000.

5. 有地 滋, 谿 忠人: 瘀血と血液粘度, 瘀血研究(제2회 瘀血總合科學研究會講演記錄集), 自然社, p195-207, 1983.
6. 三谷和合: 肝障害に對する漢方治療, 日本東洋醫學雜誌, 16:189-195, 1966.
7. 有地 滋: 慢性肝炎に對する瘀血劑의 效果, 日本東洋醫學雜誌, 22:56-63, 1971.
8. 金榮睦: 血府逐瘀湯이 Thioacetamide에 의한 白鼠肝損傷에 미치는 영향, 원광대학교석사학위논문, 1983.
9. Miwa. I., Toyoda Y. and Okuda J.: J of Medical Technology, 22:1232, 1978.
10. Retman, S. and Frankel, S. A colorimetic method for the determination of serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvic transaminases, Am. J. Clin. Patol., (28):58-63. 1957.
11. Divon, D. M. Serum gamma glutamyl transpeptidase activity in diseases of the liver and gallbladder (except infectious jaundice), Vnitr. Lek., 15(4):347-356. 1969.
12. Petkoba, J., Popova, N. and Kemileva, Z. Changes of enzyme activity in some organs following thymectomy, Agressologie., 14(5):323-326. 1973.
13. 熊崎平膝. 岐醫大紀. 日本. (6):94. 1958.
14. Mashige F., Tanaka N., Maki A., Kamei S., and Yananaka M. Clinical Chemistry 27, (8):1352-1356. 1981.
15. 蔡仁植 外: 漢方醫學用語大辭典, 서울, 癸丑文化社, p238, 1983.
16. 姜春華: 活血化瘀研究, 上海, 上海科學技術出版社, pp1-432, 1981.
17. 上海中醫學院: 傷科學, 香港, 商務印書館, pp3-6, 1977.
18. 鄭遇悅 外: 漢方臨床病理學, 서울, 永林社, p351, 1998.
19. 葉威禮: 從活血化瘀十方試探王清任의 臨床思惟, 福建中醫藥, 16(110):2-4, 1985.
20. 李尙仁: 本草學, 서울, 成輔社, pp57-59, 100-102, 107-108, 197-199, 325-326, 350-352, 398-400, 421-420, 425-427, 448-449, 455-456, 1975.
21. 江蘇新醫學院: 中藥大辭典, 香港, 商務印書館, pp.74-76, 220-222, 417-420, 567-573, 876-879, 992-994, 1093-1395, 1507-1508, 1775-1777, 1787-1789, 1832-1837, 1977.
22. 李時珍, 本草綱目, 서울, 高文社, pp.400-403, 414-416, 456-458, 484-489, 494-496, 563-564, 596-601, 996-997, 1189-1190, 1975.
23. 謝鳴 外, 中醫方劑現代研究, 北京, 學苑出版社, p.980, 1997.
24. Bedoya, F. J., Wilson, J. M., Ghosh, A. K., Finegold, D., Matschinsky, F. M.: The glucokinase glucose sensor on Human pancreatic islet tissue, Diabetes, 35:61-67, 1986.
25. Meglasson, M. D., Burch, P. T., Bemer, P. K., Najafn, H., Marchisky, F. M.: Identification of glucokinase as the alloxan-sensitive glucose sensor of the pancreatic  $\beta$ -cell, Diabetes, 35:1163-1173, 1986.
26. 醫學教育研究院篇: 증상별임상검사, 서울, 서울대학교출판부, PP.12, 50, 379, 1991.
27. 理工産業編輯部篇: HANDY 임상검사법, 서울, 이공산업, pp.191, 202, 227-230, 1973.
28. Retman, S. and Frankel, S. A colorimetic method for the determination of serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvic transaminases, Am. J. Clin. Patol., (28):58-63. 1957
29. Konobu, k., Yamamoto, E., Toyomoto, M. and Sawanishi, K.: Effect of uremic middle molecules removed during hemifiltration on the enzyme activity in rat liver cystol, Nippon-Jinzo-Gakkaishi, 33(1):1105-1110. 1991

30. Higashi, T., Tateishi, N. and sakamoto, Y. Liver glutathione as a reservoir of L-cystine. In : Sulfur Amino Acids, : Biochemical and Clinical Aspects, Alan R. Liss, New York, pp.397-410. 1983.
31. Albert L. Lehninger: 생화학. 서울외국서적. p.496. 1988
32. 이귀령 외 : 臨床病理file. 서울. 醫學文化社. p229, 256, 259, 278, 355. 1990