

加味生肝湯이 고지방식으로 유발된 지방간에 미치는 영향

최미영, 우홍정, 김영철, 이장훈
경희대학교 한의과대학 간계내과학교실

Effects of *Gamisaenggan-tang* on High Fat Diet-induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Mi-young Choi, Hong-jung Woo, Young-chul Kim, Jang-hoon Lee
Dept. of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Kyung-hee University

ABSTRACT

Objectives : The aim of this study was to investigate the effects of *Gamisaenggan-tang* on high fat diet induced nonalcoholic fatty liver disease.

Methods : Rats were randomly divided into four groups. The Normal group was fed a solid diet containing 10% fat. The *Gamisaenggan-tang* (GS) group was fed a solid diet containing 10% fat and *Gamisaenggan-tang* (90mg/100g body weight). The Control group was fed a solid diet containing 60% fat. The HFD-*Gamisaenggan-tang* (HFD-GS) group was fed a solid diet containing 60% fat and *Gamisaenggan-tang* (90mg/100g body weight). Six weeks later, rats' body weight, liver weight, serum ALT, GGT, ALP levels were measured. Histological findings (Oil red O staining), hepatic triglyceride, TNF- α , and TGF- β levels in the liver tissue were studied.

Results : Average body weight of the HFD-GS group was significantly less than that of the Control group. There were no significant liver weight differences among each group. The GGT levels of the HFD-GS group were significantly less than those of the Control group. However, there were no significant differences in the ALT or ALP levels among the groups. TNF- α protein production assessed by western blot analysis was reduced by *Gamisaenggan-tang*. Greater fat accumulation was observed in the liver tissue of the Control group than in the HFD-GS group, which means the *Gamisaenggan-tang* has an inhibitory effect on the accumulation of fat in the liver.

Conclusion : The results suggest that *Gamisaenggan-tang* can be potential candidate for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease in clinics.

Key words : nonalcoholic fatty liver disease, *Gamisaenggan-tang*

1. 서 론

비알코올성 지방간질환(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)은 유의한 알코올 섭취나 바이러스성 간염, 약물성 간염, 자가면역성 간염 없이 나타나는 간질환으로 단순지방간, 지방간염, 간경변

증, 간세포 암종을 모두 포함한다^{1,2}. 국내에서 NAFLD의 유병률에 대한 정확한 통계는 아직 없으며³, 미국에서는 일반 인구의 17-33% 정도로 추산되며, 비만 인구에서는 30-100%에 이른다고 한다^{4,6}.

또한, 비알코올성 지방간질환 환자의 약 80%가 대사증후군을 가진 것으로 보고되고 있는데⁷, 대사증후군과 관련 있는 질환인 비만, 당뇨, 고지혈증 등의 유병률이 증가하면서 지방간질환도 증가되어 만성 간질환의 원인으로 지방간이 차지하는 비중

· 교신저자: 이장훈 서울시 동대문구 회기동 1번지
경희의료원 한방병원 간계내과학교실
TEL: 02-958-9118 FAX: 02-958-9120
E-mail: komclive@khu.ac.kr

이 점차 높아지고 있다.⁸

최근 지방간질환에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있는데, 지방간질환의 발병기전과 단순 지방간에서 지방간염으로의 진행에 관한 연구⁹, 비알코올성 지방간질환과 대사증후군의 연관성에 관한 연구¹⁰, 지방간질환 유발 동물실험¹¹ 등 여러 분야에서 연구가 진행 중이다. 그러나 지방간 치료에 있어서 특이하게 효과가 입증된 약물이나 치료법은 아직 없으며 운동, 식이, 체중감량 등 생활습관의 변화와 당뇨, 고지혈증 등의 기저질환 치료를 중심으로 하고 있고, 기타 간보호제 등을 사용하고 있는 실정이다.¹²

加味生肝湯은 급만성 간질환과 고지혈증에 효능이 있는 生肝湯에 鬱金, 山查, 丹蔘을 加味한 처방이다.²¹ 鬱金, 山查, 丹蔘은 고지혈증 및 비만 동물 모델에서 콜레스테롤과 체중을 유의성 있게 감소시킨다는 보고¹³⁻¹⁵가 있어, 최근 임상에서 지방간 치료에 응용되고 있다.¹⁶⁻¹⁷

이에 저자는 加味生肝湯이 비알코올성 지방간질환에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 고지방식을 투여한 실험 동물의 체중, 간 무게, 혈청의 생화학적 검사 및 간의 병리조직검사 등을 시행하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

Prescription of *Gamisaenggan-tang*

韓藥名	生藥名	用量(g)
茵陳	Artemisiae capillaris Herba	40
澤瀉	Alismatis Rhizoma	15
白朮	Atractylodis Rhizoma Alba	12
山查	Crataegii Fructus	12
白茯苓	Hoelen	8
豬苓	Polyporus	8
鬱金	Curcumae Radix	8
丹蔘	Salviae Miltiorrhizae	8
枳實	Ponciri Fructus	6
砂仁	Amomi Fructus	6
青皮	Aurantii Immatri Percarpium	6
甘草	Glycyrrhizae Radix	6
Total amount		135

II. 실험

1. 재료 및 동물

1) 약재

본 실험에 사용한 약재는 대한약전의 한약규격집¹⁸에 근거하여 경희대 부속 한방병원에서 구입하여 엄선한 것을 사용하였으며 내용 및 용량은 다음과 같다.

2) 동물

샘타코(Seoul, Korea)에서 구입한 체중 140±6g의 5주령 Sprague-Dawley 계열 33마리의 雄性 흰쥐를 사용하였다. 자동조명 12시간 명암이 유지된 곳에서 사육하였으며 사료와 물은 자율적으로 섭취하게 하였다. 모든 쥐는 실험 시작 전 사육실 환경에서 3일 동안 적응과정을 거쳤다.

3) 검액의 조제

加味生肝湯 약제 30첩을 10첩 씩 나누어 실시하였다. 10첩(약 1350g)을 5 liter의 round bottomed flask에 넣고 3.0 liter의 3차 蒸溜수를 더하여 灌流冷却裝置 하에서 2시간 동안 煎湯하였다. 이를 상온으로 식힌 후 Watmann 여과지를 이용하여 여과하고 여과용액을 rotary evaporator에서 각기 1 liter 정도로 감압 농축하였다. 이를 凍結乾燥하여 분말상태의 추출물을 구하였고 30첩에서 얻은 檢液을 총합한 결과 총 256g을 얻었다. 이를 -80℃ 냉동고에 보관하여 필요할 때 마다 3차 蒸溜수에 다시 녹여 사용하였다.

2. 방법

1) 실험설계

33마리의 흰쥐를 정상군(Normal group, 8마리), 加味生肝湯 투여군(GS group, 8마리), 고지방식이 투여군(Control group, 8마리), 고지방식이 및 加味生肝湯 투여군(HFD-GS group, 9마리)으로 이름하였다. Control group과 HFD-GS group은 지방이 총 칼로리의 60%를 구성하는 사료(RESEARCH DIETS Inc. New Jersey, USA)로 6주간 사육하였

으며, 그 외 실험군(Normal group과 GS group)은 지방이 총 칼로리의 10%가 되도록 같은 기간 사육하였다. 사료의 구성은 다음의 표와 같다(Table 1). 加味生肝湯을 투여한 군(Control group과 HFD-GS

group)은 체중 100g 당 90mg의 加味生肝湯을 1일 1회 6주간 투여하였다. 그 외의 실험군은 동량의 물을 투여하였다.

Table 1. Composition of Solid Diets(RESEARCH DIETS Inc.)

Component	10kcal% fat diet(D12450B)		60kcal% fat diet(D12492)	
Product	(gm%)	(kcal%)	(gm%)	(kcal%)
Protein	19.2	20	26.2	20
Carbohydrate	67.3	70	26.3	20
Fat	4.3	10	34.9	60
Total		100		100
Ingredient	(gm)	(kcal)	(gm)	(kcal)
Casein, 80Mesh	200	800	200	800
L-Cystine	3	12	3	12
Corn Starch	315	1260	0	0
Maltodextrin 10	35	140	125	500
Sucrose	350	1400	68.8	275.2
Cellulose, BW200	50	0	50	0
Soybean Oil	25	225	25	225
Lard	20	180	245	2205
Mineral Mix S10026	10	0	10	0
DiCalcium Phosphate	13	0	13	0
Calcium Carbonate	5.5	0	5.5	0
Potassium Citrate, 1 H2O	16.5	0	16.5	0
Vitamin Mix V10001	10	40	10	40
Choline Bitartrate	2	0	2	0
FD & C Yellow Dye #5	0.05	0		
FD & C Red Dye #40				
FD & C Blue Dye #1			0.05	0
Total	1055.05	4057	773.85	4057

2) 체중과 식이사료 섭취량, serum과 간의 채취
매일 아침 10시에 각 개체의 체중을 측정하였으며, 식이사료는 각 cage(실험군당 2cage)당 측정하였다. 6주 후, 실험 동물들을 클로랄하이드레이트로 마취하여 serum과 간 조직을 얻었다. Serum은 심장에서 채혈하였으며, 간조직은 냉장된 생리식염수에 씻은 후 무게를 측정하고, histology 등의 용도로 가장 큰 엽의 가장자리를 채취하여 -80℃ 냉

동고에 보관하였다.

3) Serum ALT, GGT, ALP level 측정

혈액응고튜브에 담어 5번 정도 가볍게 섞어 준 후 실온에 2시간 보관하여 응고시키고, 4000rpm으로 10분간 centrifuge하여 serum을 구하였다. 혈액분석회사인 로얄에이알씨(주식회사)에 의뢰하여 serum ALT(alanine aminotransferase), GGT(γ -glutamyltransferase) 그리고 ALP(alkaline phosphatase)를 측정하였다.

4) Western blot(TNF- α 및 TGF- β)

각 군의 시료 10 μ g을 SDS-PAGE를 이용하여 분리한 뒤 분리된 단백질 밴드를 흡수성이 강한 PVDF (polyvinylidene difluoride)막으로 옮긴 후 first antibody와 second antibody를 붙여 ECL substrate를 사용해서 면역반응 밴드를 확인하는 방법을 사용하였다. PVDF 막으로 옮긴 단백질을 Tris buffer saline(TBS; 0.2M Tris base, 1.37M NaCl, pH7.6)에 0.1%(v/v) tween 20을 넣은 용액(TBS-T)으로 씻은 후, 5%(w/v) nonfat dry milk를 첨가하여 비특이적 단백질결합 가능성을 차단하였다. Primary antibody를 넣은 blocking solution으로 4 $^{\circ}$ C에서 16시간 동안 처리하였다. 그리고 TBS-T로 5분간 세 번 세척하여 남아 있는 여분의 primary antibody를 제거하고, second antibody를 넣은 blocking solution에 넣어 실온에서 1시간 동안 추가로 보관하였다. 그리고 다시 TBS-T로 5분간 세 번 세척하고 ECL substrate를 사용하여 image를 만든 다음 사진 건판으로 영상을 보관하였고 현상된 필름을 scanner로 digital화 하였다.

5) 간조직의 중성지방(TG) 측정

Triglyceride Assay Buffer에 triglyceride standard 물질을 각각 0, 2, 4, 6, 8, 10nmol씩 넣고 잘 섞은 다음, 각 well에 Triglyceride reaction mix 50 μ l(46 μ l Triglyceride Assay Buffer, 2 μ l Triglyceride Probe, 2 μ l Triglyceride Enzyme mix)를 넣고, 빛이 차단된 방에 30분간 보관하였다. 각 실험 동물의 간조직 50mg을 Triglyceride Assay Buffer에 넣고 섞은 다음 같은 방법으로 Triglyceride reaction mix 50 μ l를 넣고, 빛이 차단된 방에 30분간 보관하였다. Triglyceride standard 물질이 들어있는 well의 흡광도를 570nm에서 측정하고, 그래프를 그렸다. 간조직이 들어있는 well의 흡광도를 570nm에서 측정하고, Triglyceride standard 그래프와 비교하였다.

6) Histology(Oil red O staining)

동결된 간조직을 -20 $^{\circ}$ C에서 cryocut을 이용하여 20 μ m로 자르고 이를 slide에 부착하여 16시간 정도 건조하여 고정한 다음 이를 100% propylene glycerol

에 2분정도 담가 둔 다음 0.5% Oil red O 용액에 1시간 정도 염색하였다. Slide를 85% propylene glycerol 용액에 1분정도 씻은 다음 deionized water에 두 번 정도 간단히 씻고 cover glass를 덮어 영상을 구하였다. 핵의 위치를 같이 보여 줄 필요가 있을 경우 hematoxylin으로 간단히 염색하여 핵과 함께 염색하였다.

3. 統計處理

각 군들 사이의 비교에는 SPSS를 이용하여 one-way ANOVA test를 시행하였으며, 사후검증은 Duncan's grouping analysis test를 하였으며, p>0.05인 경우를 유의성이 있는 것으로 보았다.

III. 결 과

1. 체중의 변화

6주간 실험 동물의 체중을 측정한 결과, 2주째부터 Normal군과 Control군 사이에 유의한 차이가 나타나기 시작했으며, 6주째에 Control군과 HFD-GS 군에서 유의한 차이가 나타났다(p<0.05, Fig. 1).

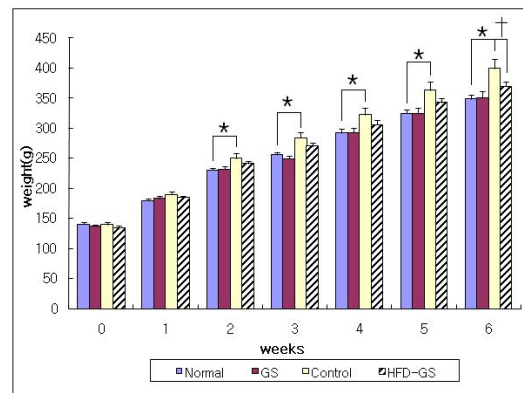


Fig. 1. Change of rat's body weight in four groups.

* : P<0.05. After 2 weeks, The Normal group's weights were significantly less than Control group's.
 † : P<0.05. After 6 weeks, The HFD-GS group's weights were significantly less than Control group's.

2. 간무게

6주간 실험 후, 각 실험군의 간무게는 Normal군 13.65±0.93g, GS군 13.79±2.19g, Control군 13.35±2.10g, HFD-GS군 12.74±13.4g으로 Control군에 비해 HFD-GS군이 평균적으로는 감소하는 경향을 보였으나 통계적인 유의성은 없었다(Fig. 2).

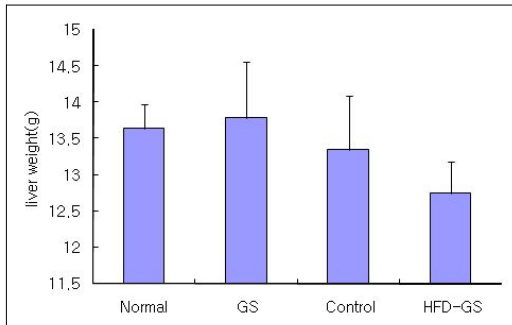


Fig. 2. Liver weight.

Average liver wight of the HFD-GS group was less than Control group. But, there were no significant differences among the groups.

3. Serum ALT, GGT, ALP level 측정

6주간 실험 후, 각 실험군의 혈청 ALT, GGT, ALP level을 측정하였다. 그 결과 ALT는 각 실험군 사이에 유의성이 없었다(Fig. 3). GGT에 있어서는 Control에 비하여 HFD-GS군이 유의성 있는 감소를 보였다($P < 0.05$, Fig. 4). ALP는 Control군에 비해서 HFD-GS군이 평균적으로는 낮게 측정되었으나, 통계적인 유의성은 없었다(Fig. 5).

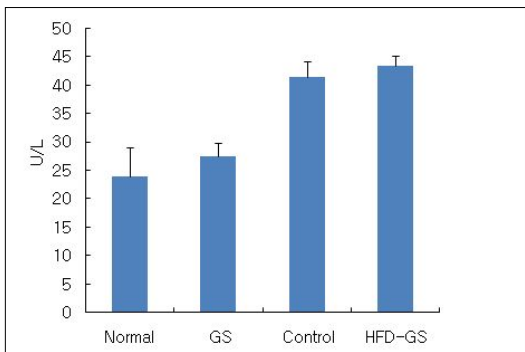


Fig. 3. Serum alanine aminotransferase(ALT).

There were no significant differences among four groups.

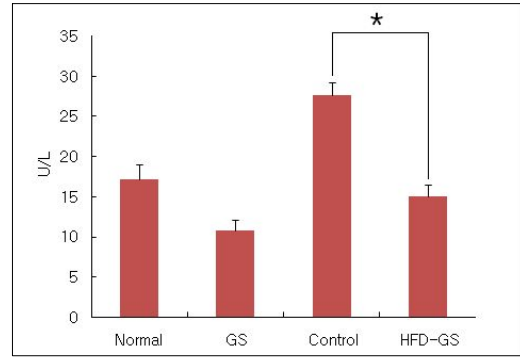


Fig. 4. Serum γ -glutamyltransferase(GGT).

The level of the HFD-GS group was significantly less than the Control group(* $P < 0.05$).

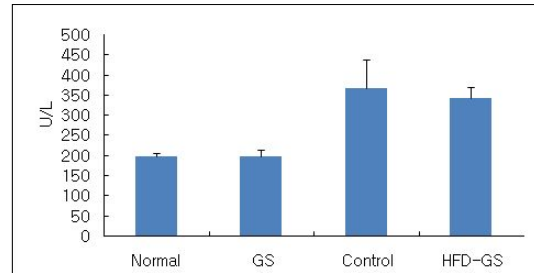


Fig. 5. Serum alkaline phosphate(ALP).

The ALP level of the HFD-GS group was less than the Control group. On average. But, there were no significant differences among the groups.

4. Western blot(TNF- α 및 TGF- β)

Western blot 검사 상 TNF- α 는 Control군에 비해 HFD-GS군에서 감소됨을 알 수 있었다(Fig. 6, Fig. 7). 그러나 TGF- β 는 모든 군에서 변화가 없었다(Data not shown).

5. 간조직의 중성지방(TG) 측정

Triglyceride reaction mix를 섞어 570nm에서 간조직의 TG양을 측정하였다. 그 결과 Normal군 1.25

±0.75nmol, GS군 1.19±0.41nmol, Control군 4.30±1.19nmol, HFD-GS군 2.90±0.81nmol로 HFD-GS군은 Control군에 비해서 유의성 있는 감소를 보였다(P<0.05, Fig. 8).

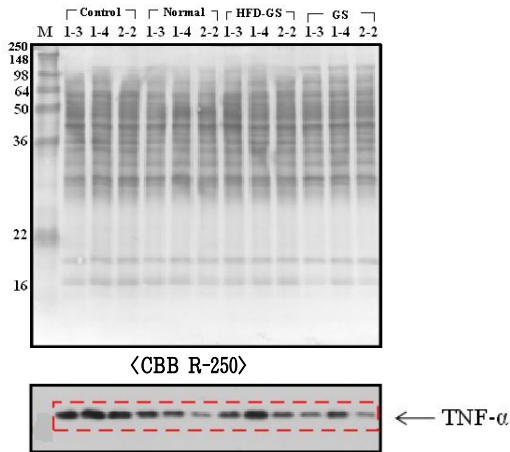


Fig. 6. Western blot(TNF-α).

It is confirmed that the protein samples were equally loaded by CBB R-250 staining(upper panel). The TNF-α expression of the HFD-GS group were less than that of the Control group(lower panel).

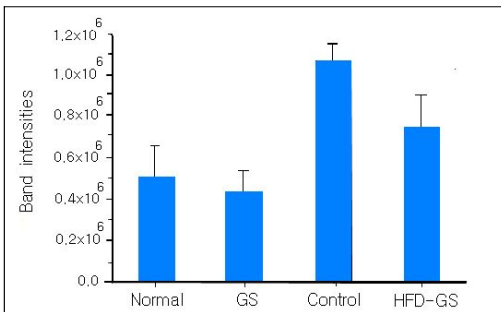


Fig. 7. The protein band intensities after western blot.

The TNF-α expression of the HFD-GS group was less than that of the Control group.

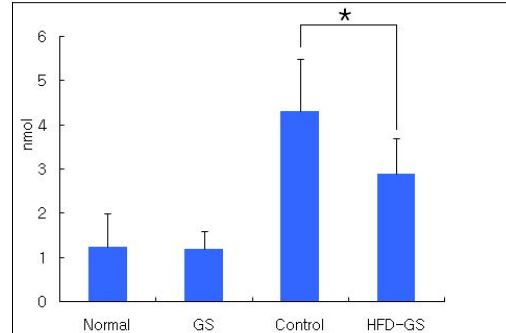


Fig. 8. Hepatic triglyceride(TG).

Less accumulation of TG in the livers of the HFD-GS group was observed compared with the Control group(* P<0.05).

6. 간의 조직소견

Oil red O staining으로 간조직을 염색한 후, iSOLUTION program(Vancouver, Canada)을 이용하여 전체 면적에 대한 간조직 사이의 지방면적을 측정한 결과, Normal군 3.89%, GS군 0.57%, Control군 20.67%, HFD-GS군 14.23%로 Control군에 비하여 HFD-GS군의 지방량이 감소된 모습을 볼 수 있었다(Fig. 9, Fig. 10).

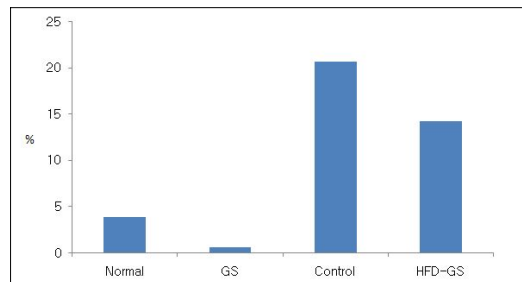


Fig. 9. Percent area(Fat/Total).

Fat accumulation by HFD was less than in the livers of HFD-GS group than in the Control group.

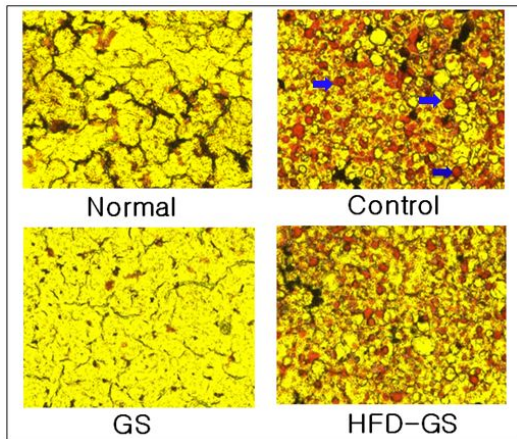


Fig. 10. Hepatic histology(Oil-red staining).

Fat accumulation was observed more in the liver of the Control group than in the HFD-GS group.

➡ : fat granules.

IV. 고찰

지방간은 여러 가지 원인에 의해 간세포에 지방질, 특히 중성지방(triglyceride)이 많이 축적되는 질환이다¹⁹. 단순지방증은 대부분 임상적으로 큰 문제를 일으키지 않으나, 원인이 교정되지 않는다면 지방간염, 간섬유화를 거쳐 간경변증으로 진행할 수 있다²⁰.

비알코올성 지방간질환과 비만, 당뇨, 고질혈증 등의 대사증후군은 밀접한 연관성이 있다. 한 연구 결과에 따르면 대사증후군이 있는 경우 비알코올성 지방간질환의 위험률이 3.58배 높다는 보고¹⁰가 있다. 최근 식생활과 생활습관 등의 문제로 대사증후군이 증가하면서 이와 관련한 비알코올성 지방간 질환이 증가하고 있는 추세이다¹⁰. 따라서 비알코올성 지방간질환에 대한 연구가 여러 분야에서 진행되고 있으나^{9,11}, 효과적인 약물은 아직 없는 실정이다³.

비알코올성 지방간질환은 한의학적으로 積聚, 痰濁, 脇痛 등에 속하며¹⁶, 濕痰의 대사장애로 起因

된다²¹. 따라서 濕熱, 濕濁 등의 病機와 관련이 깊고¹⁶, 淸熱利濕, 健脾消導, 消痰除濕의 治法을 주로 사용한다²¹.

生肝湯²¹은 濕熱을 除去시키고, 利尿, 健脾, 安胃를 도모하여 급만성 간질환에 응용되고 있는 처방이다²². 실험 연구에서 간기능 개선²³, 간보호 작용²⁴, 고지혈증²⁵에 효과가 있음이 확인된 바 있으며, 임상적으로는 간염, 간경변, 간암에 관한 보고가 있다²⁶⁻²⁸.

본 연구에 사용된 加味生肝湯은 生肝湯에 고지혈증과 비만에 효능이 있는 鬱金, 山查, 丹蔘을 加味한 처방이다²¹. 鬱金은 고지혈증 유발 동물 모델에서 Total cholesterol, LDL-cholesterol, TG 등을 유의성 있게 감소시킨다는 보고¹³가 있었으며, 山查는 고지방 식이로 유발된 비만 쥐에서 체중과 콜레스테롤을 유의성 있게 감소시킨다는 보고¹⁴가 있었다. 또한, 丹蔘은 고지혈증 유발 동물모델에서 혈중 지질을 낮추는데 효과가 있음이 확인된 바 있다¹⁵.

실험 동물 모델에 있어서 비알코올성 지방간 질환의 유도는 크게 세 가지 유형으로 나눌 수 있다. 첫째는 ob/ob mouse와 같은 genetic model, 둘째는 간의 중성지방 배출에 영향을 미치는 pharmacological model, 셋째는 methionine choline deficiency와 같은 dietary deficiency model이다. 그러나 이러한 모델들은 임상에서 볼 수 있는 자연적인 비알코올성 지방간질환의 발병을 잘 반영하지 못한다는 문제점이 있다²⁹.

최근에는 high fat diet를 이용한 비알코올성 지방간질환의 동물 실험이 많이 진행되고 있다²⁹. 저자는 加味生肝湯이 고지방식으로 유발된 비알코올성 지방간 동물 모델에 미치는 영향을 보고자 본 연구를 진행하였다.

실험 동물들을 Normal군, GS군, Control군, HFD-GS군으로 나누어 총 6주 동안 실험한 결과, 체중에 있어서는 2주째부터 Normal군과 Control군에서 유의한 차이가 나타나기 시작했으며, 6주째에는

Control군과 HFD-GS군에서 유의한 차이가 나타났다(Table 2, Fig. 1). 각 실험군의 사료 섭취량에 있어서 특별한 차이가 없다는 것을 감안할 때, 加味生肝湯이 고지방식으로 유발된 비알코올성 지방간 질환에서 체중을 감소시키는 효과가 있음을 확인할 수 있었다.

1% 콜레스테롤 diet로 고지혈증을 유발한 이전 연구²⁵에서 生肝湯을 투여한 실험군과 生肝湯을 투여하지 않은 대조군 사이의 체중은 차이가 없었다. 이러한 결과는 본 연구에서 生肝湯에 加味한 鬱金, 山査, 丹蔘의 효능과 관련이 있을 것으로 생각된다.

임상에서 비알코올성 지방간질환 환자들은 식생활 및 비만과 관련이 많다. 이를 바탕으로 비만한 비알코올성 지방간질환 환자의 체중감량에 식이조절이나 운동과 더불어 加味生肝湯을 함께 활용하면 더 많은 치료 효과를 기대할 수 있을 것으로 생각된다.

간무게에 있어서는 각 군별로 유의한 차이를 나타내지 않았다(Fig. 2). 3주간의 고지방식으로 지방간염을 유발한 이전 연구¹¹에서는 실험군과 대조군 사이의 간무게에 차이가 없었다. 그러나 총 12주간 고지방식을 투여하여 지방간을 유발한 연구³⁰에서는 대조군에 비해서 실험군의 간무게가 유의성 있게 감소하였다. 6주간 실험했던 본 연구에서 加味生肝湯을 투여했던 군에서 간조직의 TG 양이 유의성이 있게 감소한 것을 감안할 때, 차후 연구 기간을 늘려 간무게를 측정해 볼 필요가 있을 것으로 생각된다.

간기능 검사 결과, HFD-GS군은 Control군에 비하여 ALT는 유의성이 없었으며(Fig. 3), GGT에 있어서는 유의성 있는 감소를 보였다(Fig. 4). 또한, ALP는 평균적으로는 낮게 측정되었으나, 통계적인 유의성은 없었다(Table 3, Fig. 5). 따라서 加味生肝湯이 지방간 치료에 의미가 있음을 확인할 수 있었다.

TNF- α 및 TGF- β 에 대하여 western blot을 시행한 결과 지방간염과 관련 있는 cytokine인 TNF-

α 는 Control군에 비해 HFD-GS군에서 감소되었음을 확인할 수 있었다(Fig. 6, Fig. 7). 그러나 간섬유화와 관련 있는 cytokine인 TGF- β 는 모든 군에서 미미하여 시간을 늘려 검출하고자 하였으나 뚜렷한 변화를 보이지 않았다. TNF- α 가 감소한 결과로 보아 加味生肝湯은 비알코올성 지방간 질환의 진행을 예방하는데 효과가 있을 것으로 생각된다.

간조직의 TG양을 통계처리 한 결과, Control군에 비해서 HFD-GS군의 TG의 양이 유의성 있게 감소한 것으로 확인되었다(Fig. 8). 또한, Oil red O staining으로 간조직을 본 결과 Control군에 비해서 HFD-GS군의 간조직에서 fat granules가 감소한 것을 확인할 수 있었다(Fig. 9, Fig. 10). 따라서 加味生肝湯이 간조직 사이에 축적된 지방을 감소시키는 효과가 있음을 확인할 수 있었다.

본 연구는 비알코올성의 지방간질환의 치료에 있어서 뚜렷한 치료 약물이 제시되고 있지 못한 실정에서 지방간의 한의학적 치료에 근거를 제시했다는 점에서 의의가 있다.

그러나 지방간 질환에 대한 加味生肝湯의 정확한 치료 기전 및 치료 기간 등에 대해서는 아직 많은 연구가 필요하리라 생각된다.

이상의 결과로 비알코올성 지방간의 치료에 加味生肝湯을 활용할 수 있을 것으로 판단되며, 향후 加味生肝湯의 치료기전에 대한 심도 있는 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다.

V. 결론

加味生肝湯이 비알코올성 지방간질환에 미치는 영향을 알아보기 위하여 흰쥐에 6주간의 고지방식으로 비알코올성 지방간을 유발한 다음 체중변화, 간무게, 혈액검사, 조직 검사 등을 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 체중은 HFD-GS군에서 Control군에 비해 유의성 있게 감소하였고, 간무게는 평균적으로는 감

소하였으나 유의성은 없었다.

2. 혈청 간기능 검사 결과, HFD-GS군은 Control군에 비해 ALT는 통계학적으로 유의성이 없었으며, GGT는 유의성 있는 감소를 보였다. ALP는 HFD-GS군이 Control군에 비해 평균적으로는 낮게 측정되었으나, 통계적인 유의성은 없었다.
3. TNF- α 에 대하여 western blot을 시행한 결과, Control군에 비하여 HFD-GS군에서 유의성 있게 감소됨을 볼 수 있었다.
4. 간조직의 TG양은 HFD-GS군에서 Control군에 비하여 유의성 있는 감소를 보였다.
5. 간조직 관찰 결과, HFD-GS군은 Control군에 비하여 fat granules가 적게 관찰되었다.

이상에서 비알코올성 지방간질환의 치료에 加味生肝湯을 활용할 수 있을 것으로 판단되며, 향후 加味生肝湯의 치료기전에 대한 심도 있는 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Yan E, Durazo F, Tong M, Hong K. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis, identification, progression, and management. *Nutr Rev.* 2007; 65(8):376-84.
2. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis : Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980;55(7):434-38.
3. 정재연. 비알코올성 지방간질환의 치료. *대한간학회지.* 2007;13(2s):9-16.
4. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease : the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology.* 2005;42(1):44-52.
5. Gambarin-Gelwan M, Kinkhabwala SV, Schiano

- TD, Bodian C, Yeh HC, Futterweit W. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in woman with polycystic ovary syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(4):496-501.
6. Damaso AR, do Prado WL, de Piano A, Tock L, Caranti DA, Lofrano MC, Carnier J, Cristofalo DJ, Lederman H, Tufik S, de Mello MT. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease prevalence and visceral fat in obese adolescents. *Dig Liver Dis.* 2008;40(2):132-9.
7. SanYal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contons MJ, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Clore JN. Nonalcoholic steatohepatitis : Association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology.* 2001;120(5):1183-92.
8. 김홍규, 서찬중, 윤효종, 황용하, 이기영, 박혜영, 김갑환, 강문호. 비알코올성 지방간과 대사성질환들과의 연관성. *대한내분비학회지.* 2002;17(4): 526-34.
9. 유권. 비알콜성 지방간염. *대한간학회지.* 2002; 8(1s):66-72.
10. 김선미, 김정아, 한지혜, 조경환, 윤도경. 당뇨병 없고 정상체중을 가진 사람에서 비알코올성 지방간 질환과 대사성 증후군. *대한비만학회지.* 2006;15(1):44-51.
11. Charles S Lieber, Maria A Leo, Ki M Mak, Youqing Xu, Qi Cao, Chaoling Ren, Anatoly Ponomarenko, Leonore M DeCarli. Model of nonalcoholic steatohepatitis. 2004;79(3):502-9.
12. 박상훈. 비알코올성 지방간염의 발병기전과 치료. *대한간학회지.* 2008;14(1):12-27.
13. 박원환. 마취유무에 따른 章門·期門穴의 울금 약침이 고지방성 식이로 인한 고지혈증 白鼠에 미치는 영향. *대한동의병리학학회지.* 1999;13(1): 92-103.
14. 반상석, 윤현덕, 신오철, 신유정, 박치상, 박지하, 서부일. 고지방 식이로 유도된 비만 흰쥐에

- 茵陳, 枳實, 山楂가 미치는 영향. 대한본초학회지. 2006;21(3):55-67.
15. 김형철, 김형우, 조수인, 김용성, 이장식, 권정남, 김영균. 丹蔘이 고지혈증 흰쥐의 혈중 지질 변화에 미치는 영향. 대한본초학회지. 2007; 22(4):239-45.
 16. 吳其愷, 程井軍, 聶廣. 脂消炎煎劑治療非酒精性脂肪肝 63例的臨床觀察. CJ GMTCM. 2007; 22(2):34-5.
 17. 趙和平, 段曉燕. 降脂益肝沖劑治療非酒精性脂肪肝炎的實驗研究. Drug evaluation. 2007;4(2):114-6
 18. 지형준. 대한약전 및 대한약전의 한약규격주해. 서울: 한국메디칼인텍스사; 1998. p. 109-619.
 19. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med. 2002;346(16):1221-31.
 20. 박중원. 지방간의 진단과 치료. 대한간학회지. 2001;7(1s):64-70.
 21. 전국한의과대학 간계내과학 교수 공저. 간계내과학. 서울: 동양의학연구원; 2001. p. 315-22.
 22. 류광렬, 김철우, 이지은, 한창우, 김영철, 이장훈, 우홍정. 만성 B형간염환자에서 자발성 급성 학화 2례. 대한한방내과학회 추계학술대회. 2004:73-81.
 23. 이창규. 生肝湯이 CCl₄ 및 d-galactosamine에 의하여 유발된 흰쥐의 간장해에 미치는 영향. 경희대학교 대학원. 1986.
 24. 최서형. 生肝湯과 그 분획이 간장보호, 혈소판 응집능 및 일반 면역기능에 미치는 영향. 경희대학교 대학원. 1987.
 25. 류경하. 生肝湯이 고지혈증에 미치는 영향. 경희대학교 대학원. 1988.
 26. 승현석, 박신명, 한창우, 김영철, 이장훈, 우홍정. 加減生肝湯을 투여하여 호전된 급성 간염 2례. 대한한방내과학회. 2002;23(2):226-37.
 27. 김영철, 이장훈, 우홍정. 증풍을 동반한 초기간경변증 치험 1례. 대한한방내과학회 별책부록. 1999;19(2):21-8.
 28. 김동우, 김덕호, 우홍정, 김병운. 加減生肝湯을 투여한 간암환자에 관한 연구. 대한한의학회지. 1991;12(2):233-49.
 29. Baumgardner JN, Shankar K, Hennings L, Badger TM, Ronis MJ. A new model for nonalcoholic steatohepatitis in the rat utilizing total enteral nutrition to overfeed a high-polyunsaturated fat diet. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008;294(1):G27-38.
 30. Xue Zhi Hong, Lian Da, Li Mao Wu. Effect of fenofibrate and xuezhikang on high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease. Clinical and experimental pharmacology and physiology. 2007;34:27-35.