황련추출물이 CCl_4중독 Rat의 간기능 회복에 미치는 영향

김병우*

상지대학교 부속한방병원 내과학교실

Effects of Hwangryeun Extract on the Recovery of Liver Function in CCl_4-exposed Rats

Byoung Woo Kim*

Department of Internal Medicine, Oriental Hospital of Sangji University

Effects of Hwangryeun(*Copitidis rhizoma*) extract on recovery of liver function were researched in CCl_4 intoxicated rats. Concentration α-fetoprotein, total protein in plasma showed a tendency to decrease in Hwangryeun(*Copitidis rhizoma*) extract applied groups while that of albumin showed a increase. Activities of plasma aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase in Hwangryeun(*Copitidis rhizoma*) extract applied groups showed a lower value than those of controlled groups. Alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase and γ-glutamyl transpeptidase activities showed a tendency to decrease in Hwangryeun(*Copitidis rhizoma*) extract applied groups. Concentration of plasma triglyceride and total cholesterol showed a lower values than that of control group.

Key words : Hwangryeun(*Copitidis rhizoma*), liver function, α-fetoprotein, AST, ALT

서 론

지방간, 간염, 간경변, 간성뇌증 및 간성혼수 등의 간질환들은 간세포의 손상에 의한 간기능의 이상을 나타낸다. 따라서 생체 내에서 영양소 대사의 주요 장기인 간기능에 문제가 발생하면 영양소 대사가 원활하지 못하여 각종 대사성 질환들을 야기할 수 있다. 간질환을 일으킬 수 있는 주요 요인 들은 바이러스 등의 미생물감염, 독극물의 중독 및 영양소 불균형 등이다. 따라서 사회활동이 활발하여 각종 스트레스에 노출되어 있고 불규칙적인 식생활을 많이 하는 청장년층에 간질환의 발병률이 높다. 간질환의 예방 및 치료요법에 대해 많은 연구자들에 의해 연구가 수행되었다. 그러나 바이러스 등의 감염증에 대한 연구는 미생물 응용기법의 발달로 상당한 수준으로 진행되고 있으나, 독극물 및 영양소의 불균형으로 인한 간질환의 연구는 상대적으로 부족하다. 특히 영양소의 불균형에 의한 간질환은 치료를 위한 식이요법과 간세포의 생리를 고려한 세포환경에 긍정적인 영향을 줄 수 있는 제 요인들에 대한 연구가 필요하다[1-8].

황련(*Coptidis Rhizoma*, Coptis japonica Makino)은 미나리아재비과(Ranunculaceae)에 속하는 다년생 초본으로서 주요성분은 isoquinoline계열 alkaloid인 berberine이며, 이외에 coptisine, epiberberlin, feluric acid, magnoflorine, palmatine, worenine 등의 성분을 함유하고 있다. 특히 berberine은 항균작용, 항염증, 지혈, 혈압강하 및 항암작용 등이 우수하며, 중추신경억제, 신장염 치료효과 및 기관지 평활근 확장작용이 보고되었다[9]. 또한 황련 추출물의 항염증 효과에 대한 연구로 lipopolysaccharide(LPS)를 처리한 복강대식세포에서 iNOS, COX-2 및 TNF-α의 생성저해[9], 췌장세포의 세포사멸억제[10], keratinocytes에서 TNF-α 생성억제[11] 및 기억장애개선효과[12] 등이 보고되었다. 이와 같은 황련에 대한 연구 결과들은 황련에 내재하는 기능성 물질들이 간장세포의 손상의 예방 및 복구에 효과를 나타낼 가능성을 시사해준다.

CCl_4로 유발된 간손상 백서에 대한 한의약적 효능이 연구된 본초로는 金銀花[13], 麥門冬[14], 魚腥草[15], 鬱金[16], 茵蔯蒿[17], 赤楊[18], 蟑螂[19], 地骨皮[20], 枳椇子[21], 地黃[22], 黃芩[23] 등이 있었고, 방제로는 加味愈肝湯[24], 膈下逐瘀湯[25], 大柴胡湯合小承氣湯加味方[26], 大黃黃連解毒湯[27], 半夏瀉心湯[28], 補肝湯[29], 保元湯[30], 補中益氣湯合茵蔯四苓散[31], 瀉肝湯[32], 四逆散[33], 四逆散合平胃散加減方[34], 瀉青丸[35], 柴胡四物湯[36], 五苓散[37], 溫淸飮[38], 舟車丸[39], 平肝開鬱止血湯[40], 荊防地黃湯[41], 黃連湯[42] 등이 있었다. 이중 大黃黃連解毒湯, 半夏瀉心湯, 溫淸飮, 黃連湯 등 간기능 회복의 효능이 입증된 처

* 교신저자 : 김병우, 원주시 우산동 283 상지대학교 부속한방병원 6내과
· E-mail : kbw-omd@hanmail.net, · Tel : 033-741-9215
· 접수 : 2011/10/18 · 수정 : 2011/11/22 · 채택 : 2011/12/08

방들의 구성약물인 황련이 간기능에 미치는 영향에 대한 실험적 연구는 시도된 바 없다.

이에 저자는 간질환의 예방 및 치료효과를 개선시키기 위한 기초연구로 CCl_4 중독 간손상 rat에 EtOH 황련추출물을 수준을 달리하여 급여한 후 간손상 치유 및 기능회복에 미치는 영향을 검토하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 실험동물, 식이 및 실험군

평균체중이 281.75±6.11 g인 Sprague-Dawely계의 수컷 rat 40마리를 일주일간 식이(Table 1) 및 환경에 적응시킨 후, 정상군, 대조군(CCl_4 처리), 처리1군(CCl_4 처리+100 mg/kg 황련추출물), 처리2군(CCl_4 처리 +200 mg/kg 황련추출물) 및 처리3군(CCl_4 처리+300 mg/kg 황련추출물)으로 나누고, 각 처리군 당 8마리씩 평균체중이 유사하게 임의 배치했다. 식이와 물은 4주간의 실험기간동안 자유섭취하게 하였으며, 황련추출물은 6일간의 CCl_4처리 후, 매일 오전 10시에 처리량에 따라 위관을 이용하여 경구 투여했다.

Table 1. Composition of experimental diet

Ingredients (%)	Basal diet
Casein	20.0
α-Corn starch	35.5
Sucrose	11.0
Lard	4.0
Corn oil	1.0
Mineral mix[1)]	3.5
Vitamin mix[2)]	1.0
Cellulose powder	23.7
DL-methione	0.3

1) Mineral mix (g/kg diet) : $CaCO_3$, 29.29; $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$, 0.43; KH_2PO_4, 34.30; NaCl, 25.06; $MgSO_4 \cdot 7H_2O$, 9.98; Feric citrate hexahydrate, 0.623; $CuSO_4 \cdot 5H_2O$, 0.516; $MnSO_4 \cdot H_2O$, 0.121; $ZnCl_2$, 0.02; KI, 0.005; $(NH_4)_6\ MO_7O_{24} \cdot 4H_2O$, 0.0025. 2) Vitamin mix (mg/kg diet) : Thiamine-HCl, 12; Riboflavin, 40; Pyridoxin-Hcl, 8; Vitamin-B12, 0.005; Ascorbic acid, 300; D-biotin, 0.2; Menadione, 52; Folic acid, 2; D-calcium pantothenate, 50; P-aminobenzoic acid, 50; Nicotinic acid, 60; Choline chloride, 2000(IU/kg diet); Rethinyl acetate, 5000(IU/kg diet); Cholecalciferol, 250(IU/kg diet).

2. 황련추출물

황련을 1 cm정도로 세절하고, 건조중량 500 g을 적량으로 나누어 수조에서 냉각수 환류 하에 5시간씩 3회 추출하고, 여과, 감압농축하여 EtOH ext. 127 g을 만들었다.

3. CCl_4 처리

정상군을 제외한 대조군, 처리1, 처리2 및 처리3군들은 시판 Conc. CCl_4 와 Olive oil을 1:3의 비율로 희석한 용액을 0.25 ml/100 g, B.W. 수준에서 격일로 3회 위관을 이용하여 경구 투여했다.

4. 채혈 및 시료분석

실험종료 12시간 전에 급여사료를 중단, 절식한 상태에서 약 5~6 ml의 혈액을 심장천자법에 의해 채혈, 공시했다. 혈청 AFP(α-fetoprotein), total protein, albumin, ALP(alkaline phosphatase), AST(aspartate aminotransferase), ALT(alanine aminotransferase), γ-GTP(γ-glutamyl transpeptidase), triglyceride, total cholesterol, LDH(lactate dehydrogenase)의 활성측정은 혈액자동분석기(Boeheringer Manheim, Germany)에 의해 측정했다.

5. 통계분석

실험결과는 SPSS package를 이용하여 one-way ANOVA검정을 수행했으며, 각 처리군 간의 유의성 검정은 Duncan's multiple range test에 의해 $p<0.05$ 수준에서 실시했다.

결 과

1. AFP, total protein 및 albumin의 농도

AFP의 농도는 정상군과 비교하여 CCl_4 처리군들이 높은 경향을 보였으나, CCl_4 처리군들 간에서는 황련추출물 처리군들이 대조군보다 낮은 값을 나타내었다. total protein 농도는 CCl_4 처리군들이 다소 높은 경향을 보였으나, 황련추출물 처리군들은 대조군보다 낮은 값을 나타내었으며, 정상군과 유의한 차이를 나타내지 않았다. albumin 농도는 모든 처리군들 간에 유의한 차이를 나타내지 않았으나, 대조군이 정상군과 황련추출물 처리군들보다 낮은 경향을 나타내었다(Table 2).

Table 2. Effects of *Copitidis rhizoma* ext. on plasma AFP, total protein and albumin concentration in rat injured CCl_4 solution

Treatment	AFP(ng/ml)	Total protein(g/dl)	Albumin(g/dl)
Ⅰ	1.59 ± 0.38^{a}	6.21 ± 0.71^{a}	3.83 ± 0.25^{NS}
Ⅱ	3.88 ± 0.53^{c}	7.83 ± 0.51^{b}	3.27 ± 0.17^{NS}
Ⅲ	2.75 ± 0.21^{b}	6.47 ± 0.35^{a}	3.95 ± 0.75^{NS}
Ⅳ	2.25 ± 0.31^{ab}	6.11 ± 0.49^{a}	3.77 ± 0.59^{NS}
Ⅴ	1.98 ± 0.27^{a}	6.24 ± 0.34^{a}	3.81 ± 0.71^{NS}

a,b,c: Means in the same column with different superscripts are significantly different ($P<0.05$). NS: Not significantly different ($P>0.05$). Ⅰ: Normal group. Ⅱ: Control group (CCl_4). Ⅲ: 100 mg/kg Copitidis rhizoma ext. + CCl_4. Ⅳ: 200 mg/kg Copitidis rhizoma ext. + CCl_4. Ⅴ: 300 mg/kg Copitidis rhizoma ext. + CCl_4.

2. AST 및 ALT의 활성치

AST의 활성치는 정상군보다 CCl_4 처리군들 모두가 높은 값을 나타내었다. 그러나 CCl_4 처리군들 간에서는 황련추출물 처리군이 대조군보다 낮은 값을 보였으며, 황련추출물의 처리량이 증가함에 따라 AST의 활성치는 하락했다. ALT의 활성치는 정상군보다 CCl_4 처리군들 모두가 높은 값을 나타내었다. 그러나 CCl_4 처리군들 간에서는 황련추출물 처리군들이 대조군보다 낮은 값을 보였다(Fig. 1).

3. ALP, γ-GTP 및 LDH의 활성치

ALP의 활성치는 정상군보다 CCl_4 처리군들 모두가 높은 값을 나타내었다. 그러나 CCl_4 처리군들 간에서는 황련추출물 처리군들이 대조군보다 낮은 값을 나타내었으며, 황련추출물의 첨가량이 증가함에 따라 하락했다. γ-GTP의 활성치는 모든 처리군들 간에 유의한 차이를 나타내지 않았으나, 황련추출물 처리군들에서 하락하는 경향을 보였다. LDH의 활성치는 CCl_4 처리군들 모두가 정상군보다 높은 값을 나타내었다. 그러나 CCl_4 처리군들

간에서는 황련추출물 처리군들이 대조군보다 낮은 값을 나타내었다(Table 3).

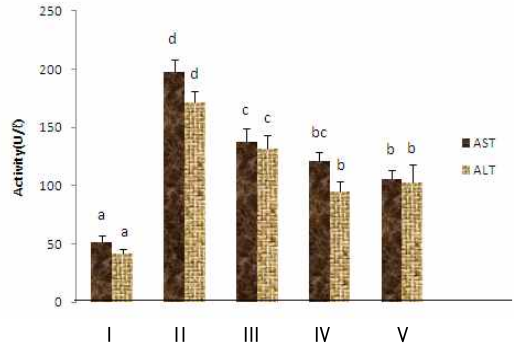

Fig. 1. Effects of *Copitidis rhizoma* ext. on plasma AST and ALT in rat injured CCl_4 solution. a,b,c,d: Means with different superscripts are significantly different (P<0.05). Ⅰ: Normal group. Ⅱ: Control group (CCl_4). Ⅲ: 100 mg/kg *Copitidis rhizoma* ext. + CCl_4. Ⅳ: 200 mg/kg *Copitidis rhizoma* ext. + CCl_4. Ⅴ: 300 mg/kg *Copitidis rhizoma* ext. + CCl_4.

Table 3. Effects of *Copitidis rhizoma* ext. on plasma ALP, γ-GTP and LDH in rat injured CCl_4 solution

Treatment	ALP(U/L)	γ-GTP(U/L)	LDH(U/L)
Ⅰ	127.39 ± 9.51^{a}	2.21 ± 0.29^{NS}	391.49 ± 35.77^{a}
Ⅱ	272.58 ± 18.11^{d}	2.53 ± 0.11^{NS}	1926.39 ± 65.22^{d}
Ⅲ	242.15 ± 13.27^{c}	2.37 ± 0.27^{NS}	1752.14 ± 85.37^{c}
Ⅳ	216.97 ± 12.73^{bc}	2.31 ± 0.22^{NS}	1351.37 ± 77.49^{b}
Ⅴ	194.77 ± 13.59^{b}	2.29 ± 0.25^{NS}	1411.58 ± 51.83^{b}

a,b,c: Means in the same column with different superscripts are significantly different (P<0.05). NS: Not significantly different (P>0.05). Ⅰ: Normal group. Ⅱ: Control group (CCl_4). Ⅲ: 100 mg/kg Copitidis rhizoma ext. + CCl_4. Ⅳ: 200 mg/kg Copitidis rhizoma ext. + CCl_4. Ⅴ: 300 mg/kg Copitidis rhizoma ext. + CCl_4.

4. Total cholesterol 및 triglyceride 농도

Total cholesterol 농도는 정상군과 비교하여 CCl_4 처리군들이 높은 값을 나타내었다. 그러나 CCl_4 처리군들 간에서는 황련추출물 300 mg/kg 처리군을 제외한 여타 처리군들은 유의한 차이를 나타내지는 않았다. triglyceride 농도는 CCl_4 처리군들 모두가 정상군보다 높은 경향을 보였으나, 황련추출물 처리군들은 대조군보다 유의하게 낮은 값을 나타내었다(Fig. 2).

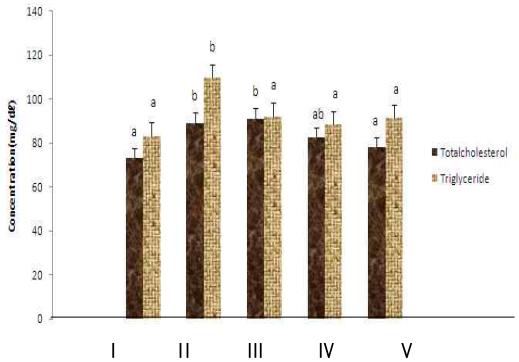

Fig. 2. Effects of *Copitidis rhizoma* ext. on plasma cholesterol and triglyceride concentration in rat injured CCl_4 solution. a,b,c: Means with different superscripts are significantly different (P<0.05). Ⅰ: Normal group. Ⅱ: Control group (CCl_4). Ⅲ: 100 mg/kg *Copitidis rhizoma* ext. + CCl_4. Ⅳ: 200 mg/kg *Copitidis rhizoma* ext. + CCl_4. Ⅴ: 300 mg/kg *Copitidis rhizoma* ext. + CCl_4.

고 찰

간은 화학적으로 작용하는 세포들의 집합소로서, 하나의 대사계에서 다른 대사계에 이르기까지 기질 및 에너지를 공유하고 신체의 다른 지역으로 수송되는 많은 물질들을 처리하고 합성하며 무수히 다른 대사기능을 수행하므로 독성물질에 노출될 수 있는 위험률이 높은데[43], 현대인은 과식, 과음, 과로, 공해물질, 스트레스 등에 항상 노출되어 있어 간손상이 빈발하므로 지방간, 간염, 간경화, 간암 등의 간질환이 증가하고 있는 추세이다[44].

肝은 한의학적으로 主疏泄과 藏血을 주요 생리기능으로 담당한다. 疏泄은 전신의 氣를 舒展通暢, 條達시키는 기능을 하여 承發과 透泄의 의미를 가진다. 직접적으로 氣機의 調暢, 情志의 안정, 氣血循環에 영향을 미치고 또한 脾胃, 膽, 三焦와 연계되어 소화를 돕기도 한다. 藏血은 혈액을 저장하고, 혈액량 및 혈액 성분 등을 조절하며, 조혈작용을 하는 것을 의미하며, 이에 예로부터 '血海' 또는 '血庫'라고 불리우기도 하였다. 또한 간은 發生之氣가 있어 主風木氣라고도 하며, 이는 風氣와 관련하여 면역작용에도 관계한다[44].

지금까지 한의학계에서는 간질환 치료를 위한 연구가 다양하게 진행되었는데, 개별 약재[13-23], 처방[24-42]으로 간기능 회복의 효능을 검증한 연구뿐만 아니라 침, 전침 및 약침의 효능을 이용한 연구[45], 비알콜성지방간[46]·간섬유화[47]·간암[48] 등 임상적 난치성 질환에 대한 연구 등이 시도되었다.

본 실험은 간질환의 예방 및 치료효과를 개선시키기 위한 기초연구로 CCl_4 중독 간손상 rat에게 EtOH 황련추출물을 수준을 달리하여 급여한 후, 간손상 치유 및 기능회복에 미치는 영향을 연구했다.

각 처리군 별 혈장 AFP, total protein 및 albumin의 농도를 검토해보면 AFP의 농도는 정상군과 비교하여 CCl_4 처리군들이 높은 경향을 보였다. 그러나 CCl_4 처리군들 간에서는 황련처리군들이 대조군보다 낮은 값을 나타내었다. total protein 농도는 CCl_4 처리군들이 다소 높은 경향을 보였으나, 황련처리군들은 대조군보다 낮은 값을 나타내었으며, 정상군과 유의한 차이를 나타내지 않았다. albumin농도는 모든 처리군들 간에 유의한 차이를 나타내지 않았으나, 대조군이 정상군과 황련추출물 처리군들보다 낮은 경향을 나타내었다(Table 2). 혈장 AFP 농도의 증가는 간세포의 손상이나 염증상태가 발생하였음을 의미한다[49]. 본 실험에서 CCl_4 처리군들이 높은 AFP의 수치를 나타내어 간장세포의 손상이나 염증유발이 있었음을 시사해준다. 그러나 AFP의 농도가 황련추출물 처리군에서 하락하여, 황련추출물이 손상된 肝腸細胞의 회복에 긍정적인 영향을 주었음을 시사한다. 또한 혈장내 total protein량과 albumin량은 간기능의 상태를 판단할 수 있는 지표가 된다[49]. 황련추출물 처리군에서 total protein 농도가 하락하고, albumin 농도가 다소 상승하는 경향을 나타내었다. 이러한 결과는 황련이 CCl_4 처리에 의하여 손상된 간기능 회복에 긍정적으로 작용하였음을 시사한다.

혈중 AST와 ALT는 세포질과 미토콘드리아에 존재하며, 이들 두 효소의 혈중농도의 증가는 세포의 파괴로 세포막과 미토

콘드리아의 막 투과성이 항진된 결과로 나타난다[49]. 혈중 AST와 ALT의 수치가 CCl_4 처리군 모두에서 정상군보다 높은 수치를 나타내어 간세포의 손상이 발생하였음을 시사했다. 그러나 황련추출물 처리군들은 두 가지 효소 모두 대조군보다 낮은 값을 보여 손상된 간세포가 점진적으로 회복되고 있음을 시사했다(Fig. 1).

ALP 및 LDH의 활성치는 CCl_4 처리군들 모두가 높은 값을 나타내었다. 그러나 CCl_4 처리군들 간에서는 황련추출물 처리군들이 대조군보다 낮은 값을 나타내었다(Table 3). ALP의 활성치는 간의 담도계에 이상이 있을 경우 증가한다[49]. 따라서 CCl_4 처리군들에서 높은 수치를 나타낸 것은 간담도계에 이상이 있었음을 시사하며, 황련추출물 처리군들이 대조군보다 낮은 수치를 나타낸 것은 황련추출물이 담도계에 긍정적인 영향을 주었음을 시사한다. 또한 LDH의 효소 활성치는 생체 내 해당작용에 관여하는 효소로 간장기능에 이상이 있을 경우 증가한다. CCl_4 처리에 의해 활성치가 증가하였으나, 황련추출물 처리군에서 낮은 수치를 보여 황련추출물이 간의 해당기능에 긍정적인 효과를 나타냄을 시사해 주었다. γ-GTP의 활성치는 모든 처리군들 간에 유의한 차이를 나타내지 않았으나, 황련추출물 처리군들에서 하락하는 경향을 보였다(Table 3). γ-GTP는 대부분의 간질환에서 증가하는 경향을 보이고, 특히 만성 알코올 중독의 경우에 많이 증가한다[49]. 본 실험에서는 처리군들 간에 유의한 차이를 나타내지는 않았으나, 황련추출물 처리군이 하락하는 경향을 보여 황련추출물이 간기능 회복에 관여하였음을 입증해 주었다.

Total cholesterol 농도는 정상군과 비교하여 CCl_4 처리군들이 높은 값을 나타내었다. 그러나 CCl_4 처리군들 간에서는 황련추출물 처리군들이 대조군보다 낮은 경향을 보였으나, 황련추출물 300 mg/kg 처리군을 제외한 여타 처리군들은 유의한 차이를 나타내지는 않았다. triglyceride 농도는 CCl_4 처리군들 모두가 정상군보다 높은 경향을 보였으나, 황련추출물 처리군들은 대조군보다 유의하게 낮은 값을 나타내었다(Fig. 2). 생체 내 지질대사의 주요 장기는 간이다. 따라서 간기능에 이상이 있을 경우 혈액 내 cholesterol 및 triglyceride의 농도가 이상적으로 증가한다. 특히 담도의 이상으로 인해 bile acid의 배출에 문제가 생겼을 경우에 전구물질인 cholesterol량이 증가한다[49]. 본 실험에서는 cholesterol 및 triglyceride 농도가 CCl_4 처리군 모두에서 증가하였으나, 황련추출물 처리군에서 하락하는 경향을 보여 황련추출물이 간 내 제 기관의 손상된 조직을 회복하는데 긍정적으로 관여하였음을 시사해 준다.

결 론

황련이 간기능 회복에 미치는 영향을 알아보기 위한 기초연구의 일환으로 CCl_4에 의해 간손상이 유발된 흰쥐에게 EtOH 황련추출물을 수준을 달리하여 급여한 후 간기능 회복에 미치는 영향을 검토하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

황련추출물 처리에 의해 혈중 AFP 및 total protein량은 감소했으며 혈중 albumin의 농도는 증가하는 경향을 보였다. 혈중 AST와 ALT의 활성치는 황련추출물 처리군에서 감소했다. 혈중 ALP와 LDH의 활성치는 황련추출물 처리군에서 감소했다. γ-GTP의 활성치는 유의한 차이는 아니었으나, 황련추출물 처리군이 대조군보다 낮은 경향을 나타내었다. 혈중 total cholesterol과 triglyceride량은 황련추출물 처리군들이 대조군보다 낮은 경향을 보였다.

이상의 결과를 종합해 보면 황련추출물은 CCl_4에 의해 간을 손상시킨 흰쥐의 간기능 회복에 긍정적으로 작용하였음을 시사해준다.

감사의 글

본 연구는 2010년도 상지대학교 학술연구비 지원에 의해 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. Lieber, C., Lefevre, A., Spritz, N., DeCarli, L. Difference in hepartic metabolism of long and medium chain fatty acid : The role of fatty acid chain length in the production of the alcoholic fatty acid. J Clin Invest, 46(9):1451-1460, 1967.
2. Mezey, E. Alcoholic liver disease : Roles of alcohol and Metabolism. Am J Clin Nutr, 33(12):2709-2718, 1980.
3. Sherlock, S., Dooley, J. Disease of the liver and biliary system, 8th edition, Blackwell Science Ltd, Oxford, UK., pp 370-389, 1993.
4. Simko, V., Connell, A.M., Banks, B. Nutritional status in alcoholics without liver disease. Am J Clin Nutr, 35(2):197-203, 1982.
5. Berg, B., Johansson, B. Effects on parameters of liver function, plasma lipid concentration and lipoprotein patterns. Journal of Internal Medicine, 194: 13-18, 1973.
6. DeCarli, L.M., Lieber, C.S. Fatty liver in the rat after prolonged intake of ethanol with a nutritionally adequate new liquid diet. J. Nutr., 91(3):331-336, 1967.
7. Charles, S., Lieber, M.D. Biochemical and molecular basis of alcohol induced injury to liver and other tissues. N Engl J Med, 319: 1639-1650, 1988.
8. Lieber, C.S., DeCarli, L.M. An experimental model of alcohol feeding and liver injury in the baboon. Journal of Medical Primatology, 3(3):153-163, 1974.
9. Lee, D.U., Kang, Y.J., Park, M.K., Lee, Y.S., Seo, H.G., Kim, T.S., Kim, C.H., Chang, K.C. Effects of 13-alkyl-substituted berberine alkaloids on the expression of COX-II, TNF-alpha, iNOS, and IL-12 production in LPS-stimulated macrophages. Life Science. 73: 1401-1412, 2003.
10. Kim, E.K., Kwon, K.B., Han, M.J., Song, M.Y., Lee, J.H., Lv, N., Ka, S.O., Yeom, S.R., Kwon, Y.D., Ryu, D.G., Kim, K.S., Park, J.W., Park, R., Park, B.H. Coptidis rhizoma extract

protects against cytokine-induced death of pancreatic beta-cells through suppression of NK-kappaB activation. Exp Mol Med. 39: 149-159, 2007.
11. Enk, R., Ehehalt, R., Graham, J.E., Bierhaus, A., Remppis, A., Greten, H.J. Differential effect of Rhizoma coptidis and its main alkaloid compound berberine on TNF-alpha induced NFkappaB translocation in human keratinocytes. Journal of Ethnopharmacology, 109(1):170-175, 2007.
12. Wang, X., Xing, D., Wang, W., Su, H., Tao, J., Du, L. Pharmacokinetics of berberine in rat thalamus after intravenous administration of Coptidis rhizoma extract. Am J Chin Med, 33(6):935-943, 2005.
13. 박선관, 최병기, 이은방. 사염화탄소 유발 간독성에 대한 금은화의 작용. 응용약물학회지 10: 32-36, 2002.
14. 이인자, 안지윤. 맥문동 열수추출물의 사염화탄소로 유발된 흰쥐의 간손상에 대한 보호효과. 생약학회지 34(2):166-171, 2003.
15. 김옥경. 어성초분획물이 사염화탄소로 유발된 흰쥐의 간손상에 대한 보호효과. 생약학회지 33(4):324-331, 2002.
16. 임대웅, 김남욱, 최은희, 김진성, 김수익, 홍석, 최창원. 울금이 Diethylnitrosamine과 CCl_4로 유발된 흰쥐의 간손상에 미치는 영향. 대한한방내과학회지 spr(1):149-163, 2009.
17. 이채중, 김형환, 김종대, 김철호. 인진호의 열수 및 메탄올, 에테르, 부탄올 추출물이 CCl_4유발에 의한 간독성 억제에 미치는 영향. 대한한방내과학회지 21(1):100-107, 2000.
18. 김옥경. 사염화탄소로 유발된 흰쥐의 간손상에 대한 오리나무분획물의 간 보호효과. 생약학회지 34(2):172-178, 2003.
19. 하지용, 김용익. 제조가 CCl_4로 유발된 백서의 간손상 회복에 미치는 영향. 동의병리학회지 10: 361-381, 1995.
20. 조영주, 김성훈. 지골피 EA분획의 CCl_4 손상간에 대한 보호작용. 대한동의병리학회지 11(2):63-71, 1997.
21. 김홍태, 김대동, 구세광, 김주완, 임미경, 오태호, 이근우. Carbon Tetrachloride로 유발된 Rat의 간장과 신장 손상시 헛개나무 추출액의 치료효과. 한국임상수의학회지 28(1):20-27, 2011.
22. 김윤상, 손영종, 이영종. 지황이 CCl_4로 손상된 쥐의 간회복에 미치는 효과. 대한본초학회지 15(1):45-51, 2000.
23. 임상철. 황금 추출물이 CCl_4 중독 쥐의 간장기능 회복에 미치는 영향. 한국자원식물학회지 23(1):54-59, 2010.
24. 정 희, 고호연, 하유군, 여현수, 백종우, 고성규, 박종형, 전찬용, 강재춘. 흰쥐의 간손상에 대한 가미유간탕의 간 보호효과. 대한한방내과학회지 29(1):265-277, 2008.
25. 허래경, 성기문, 김소연, 제준태, 권소연, 문 구, 이종덕, 원진희. 격하축어탕이 Diethylnitrosamine과 CCl_4로 유발된 흰쥐의 간암과 간손상에 미치는 영향. 대한한방내과학회지 fal(1):219-232, 2009.
26. 정 희, 강재춘. 대시호탕합소승기탕가감방이 CCl_4 및 d-galactosamine으로 유발된 흰쥐의 간손상에 미치는 영향. 대한한방내과학회지 21(2):267-274, 2000.
27. 김영석, 정은아, 장종철, 양형길, 김남재, 조기호, 배형섭, 이경섭, 김동현. 대황황련해독탕의 사염화탄소 유발 간장애 보호효과 및 급성독성. 생약학회지 33(1):5-12, 2002.
28. 주왕성, 박현준, 윤병국, 정성이, 박선동. 반하사심탕이 CCl_4로 유발된 간중독 흰쥐에 미치는 영향. 대한본초학회지 14(2):51-59, 1999.
29. 장혜옥, 엄현섭. CCl_4로 유발한 흰쥐의 간손상에 미치는 보간탕·사간탕의 영향. 대한동의병리학회지 11(1):83-89, 1997.
30. 박종흠, 박선동, 박원환. 보원탕이 CCl_4로 유도된 간중독 Mouse에 미치는 영향. 동국한의학연구소논문집, 8(2):97-113, 2000.
31. 장경식, 백태현, 하지용. 보중익기탕합인진사령산이 CCl_4 중독 흰쥐의 간손상에 미치는 영향. 대한동의병리학회지 11(1):12-20, 1997.
32. 정성이, 박선동, 박원환. 사역산과 시호·감초 배합추출물이 CCl_4로 유도된 간중독 흰쥐에 미치는 영향. 동국한의학연구소논문집, 5(1):53-77, 1996.
33. 김성욱, 김형우, 조수인, 윤여충. 사역산합평위산가미방의 경구투여와 약침의 병용이 백서의 간손상에 미치는 영향. 대한침구학회지 24(4):197-207, 2007.
34. 조수인, 김형우, 김성욱, 윤여충. 사역산합평위산가인진택사방이 CCl_4에 의한 흰쥐의 간손상에 미치는 영향. 대한본초학회지 21(3):69-74, 2006.
35. Koo, J.Y., Jung, K.H. Protective Effect of Sachungwhan against CCl_4-induced Hepatotoxicity. The J of Applied Pharmacol. 14: 207-215, 2006.
36. 하지용, 백태현, 이재복. 시호사물탕이 CCl_4로 유발된 백서의 간손상에 미치는 영향. 대한동의병리학회지 11(2): 27-36, 1997.
37. 권오성, 최홍식, 이준희, 강윤호. 오령산이 CCl_4 투여로 인한 흰쥐의 손상간에 미치는 영향. 동국한의학연구소논문집, 5(1):131-147, 1996.
38. Keum, R.S., Jung, K.H. Protective Effect of Curcumin and Aqueous Extract of Oncheongyeum on CCl_4-induced Hepatotoxicity. J. Applied Pharmacology. 13: 232-239, 2005.
39. 최은주, 강재춘. 주차환이 CCl_4 및 d-galactosamine으로 유발된 흰쥐의 간손상에 미치는 영향. 대한한방내과학회지 24(1):55-67, 2003.
40. 오세광, 김자환. 평간개울지혈탕이 사염화탄소에 의한 간기능장애에 대한 영향. 동국한의학연구소논문집, 12: 193-204, 1998.
41. 김승모, 최홍식. 형방지황탕이 사염화탄소의 장기투여로 유발된 백서 간경변에 대한 생화학적 영향. 동서의학. 33(2):25-45, 2008.
42. 고원도, 박현준, 윤병국, 정성이, 박선동. 황련탕이 CCl_4로 유도된 간중독 흰쥐에 미치는 영향. 대한본초학회지 14(2):61-69, 1999.
43. Guyton, C., Hall, J.E., 의학생리학. 서울, 도서출판 정담, pp

928-932, 2002.
44. 우홍정, 이장훈, 김영철, 강병기, 김강산. 간계내과학. pp 296-314, 동양의학연구원, 서울, 2001.
45. 허윤경, 이현. 양릉천 고주파 전침자극이 CCl_4로 유발된 흰쥐의 간손상에 미치는 영향. 경락경혈학회지 26(1):111-123, 2009.
46. 유재연, 이장훈. 지방산으로 유발된 비알코올지방간질환 실험모델에 미치는 生肝湯加味方의 효과. 대한한방내과학회지 31(2):143-157, 2010.
47. 이승보, 우홍정. 산청목이 간섬유화 진행 억제에 미치는 효과에 대한 연구. 대한한방내과학회지 31(2):158-167, 2010.
48. 김승욱, 김보람, 허 경, 임성우. 상기생과 봉독이 간암세포주 Hep G2에 대해 미치는 항암기전 비교. 대한한방내과학회지 30(4):845-857, 2009.
49. 이삼열. 임상병리검사법. 서울, 연세대학교출판부, pp 49, 61-63, 1991.