

柴胡抑肝湯液이 白鼠 肝細胞에 미치는 影響

김천 · 서울漢醫院

朴 永 奎

I. 緒 論

柴胡抑肝湯은 沈¹⁾에 依하여 처음으로 立方記錄되었다. 李천의²⁾ 医學入門 似后許³⁾ 의 東醫寶鑑, 그리고 謝觀⁴⁾의 東洋医学大辭典 等에 収錄되어 있음뿐 그리 頻用되지는 않았던 것 같다. 古典에 依하면 婦女陰病 及 寡婦寒熱似瘧한데 應用한다⁵⁾ 하였으며 또 鬱抑成病 其證 惡風體倦仁寒 乍熱面赤 心煩 或時 自汗 脈弦長而出寸口에 宜柴胡抑肝湯한다⁶⁾ 하였으나 應用範圍가 狹小하여 몇몇 文獻을 除外하고는 論及조차 없다. 그러나 本处方의 構成藥物의 肝經의 作用하는 藥物들도 肝肥大症이나, 肝炎의 實證 等 肝疾患中 實證 疾患에 때때로 選用되는 处方이다. 그러나 本处方으로 治療效果를 나타내는 境遇는 他藥物이 追從할 수 없을만큼 速效를 보는 例가 있음은 周知의 事實이고 臨牀上 흔히 經驗할 수 있다.

肝臟疾患에 使用되는 漢方藥物에 対한 研究는 尹⁷⁾의 CcL₄ 毒性에 対한 人蔘의 效果李⁸⁾의 三種漢方藥物이 Thioacetamido로 因한 白鼠肝臟 損傷에 미치는 效果에 対한 研究報告가 있었으며 또한 趙⁹⁾는 菌陳五苓散이 Ccl₄ 中毒으로 因한 肝損傷의 治療效果를 觀察 보고하였다. 肝組織의 變化를 觀察하기 为하여 使用되는 藥物은 Carbon tetrachloride, Thioacetamide, Chloroform, Phosphorus 등등이 있으나 그 中 Carbon tetrachloride가 가장 많이 使用되는 實驗的 肝損傷을 일으키는 藥用이다.

Carbon tet-rachloride로 肝損傷을 誘發시켜 肝組織變化와 恢復像을 觀察한 報告로는 Aterman-K^{10), 11), 12)} Reck-nagel¹³⁾ stowell¹⁴⁾ Rubin¹⁵⁾ Rarinovici¹⁶⁾ 川崎¹⁷⁾ 金¹⁸⁾ 金¹⁹⁾ 康²⁰⁾ 申²¹⁾ 등의 報告가 있다.

著者는 柴胡抑肝湯이 과연 肝疾患에 效果가 있어서 漢方藥開發에 評價가 있는가를 檢討하기 为하여 carbon tetrachloride를 白鼠에 投與하여 肝損傷을 일으키며 本处方을 投與하여 그 恢復像을 檢鏡으로 觀察하여 좋은 效果를 얻었기에 이에 報告하는 바이다.

II. 實驗材料 및 方法

1. 實驗材料

1) 實驗動物

實驗動物은 一定飼料로서 1週以上 飼育한 体重 20g 内外의 成熟한 Mouse를 性의 区別없이 本實驗에 使用하였다.

2) 實驗藥物

1) 柴胡抑肝湯料

- ① 柴胡 Radix Bupleuri.....7.5g
- ② 青皮 Fructus Aurantii Immaturus.....5.625g
- ③ 赤芍藥 Paeonia albiflora var. pica.....3.75g
- ④ 牡丹皮 Cortex Moutan.....3.75g
- ⑤ 地骨皮 Cortex lycii Radicis.....2.625g
- ⑥ 香附子 Rhizoma cyperi.....2.625g
- ⑦ 桔子 Fructus Gardeniae.....2.625g
- ⑧ 蒼朮 Rhizoma Atractylodis.....2.625g
- ⑨ 川芎 Rhizoma Ligustici.....1.875g
- ⑩ 神麥(抄) Massa Medicata Fementata.....1.875g
- ⑪ 生地黃 Raix et Rhizoma Rehmanniæ.....1.125g
- ⑫ 連翹 Fructus Forsythiae.....1.125g
- ⑬ 甘草 Radix Glycyrrhizae.....0.75g

以上 13種의 藥物을 市中 販売되는 藥材로 精選하여 雷公²⁰의 修治法으로 修治하였다.

用量은 既成处方中 許³에 記載된 分量을 基準으로 하여 水道를 600ml에 넣어 煮沸하여 그 前液을 1.00ml로 하여 原液으로 하였다.

3) 肝中毒藥物

Carbon tetrachloride(日本キシタ化学株式会社製 95% 溶液)를 12 ml/kg 式 尹等⁴의 實驗報告에 依한 比率로 換算하여 使用하였다.

2. 實驗方法

本 實驗에서는 CCl₄ 1.2ml/kg를 全體實驗用 白鼠에 皮下注射하여 肝組織에 損傷障害를 誘發시켰다.

CCl₄만 单獨投與하여 肝組織의 形態學的 变化過程을 觀察한 것은 對照群으로 하고, CCl₄ 投與後 柴胡肝湯煎液을 投與하여 中毒障害를 받은 損傷된 肝組織의 恢復像을 觀察한 것은 實驗群으로 하되 mouse 5 마리를 1 群 으로 하고 對照群을 A群이라 하고 實驗群을 B群이라 区分하였다.

A群은 CCl₄ 1.2ml/kg를 皮下注射後 3時間, 1日, 2日, 3日, 5日, 7日에 각각 白鼠 肝臟을 摘出하여 10% Formalin液에 固定한 後 薄片標本을 製作하여 Hematoxylin-Eosin染色을 한 後 檢鏡하였고, B群도 同一方法으로 皮下注射後 30分 後에 柴胡抑肝湯煎液을 4 ml/kg를 経口投與하고 每日 2回式 一定時에 投與하면서 注射後 3時間, 1日, 2日, 3日, 5日, 7日에 経口投與 4時間後에 그 肝臟을 摘出하여 A群과 同一方法으로 薄片標本 및 Hematoxyline-Eosin染色을 한 後 對照群과 比較 檢鏡 觀察하였다.

III. 實驗成績

1. CCl₄ 单獨投與群의 病理學的所見

1) 3時間所見

中心靜脈을 為主로 索狀排列을 하고 있는 中心帶와 中間帶의 肝細胞索은 規則的이었는데 肝細胞는 輕度의 混濁腫脹과 空胞變性를 나타내었다. 周邊帶의 処處에서 特히 Portal triad周圍의 一部 肝細胞는 輕度의 萎縮壞死를 일으켜 細胞質은 不均質性으로 染色性이 弱하며 蒼白하게 보였는데 この 壞死巢에는 多數의 炎症細胞浸潤과 細胞破片

의 混存으로 肝靜脈洞은 閉鎖되었고 正常 組織構造로 認定할 수 없었다. 門脈系血管역시 離血되어 있었다.

(2) 1日所見

中心帶外 中心靜脈에 가까운 쪽에 있는 中間帶內層의 肝細胞는 高度로 壞死되어 eosin에 濃染되는 凝固壞死巢樣所見으로 kupffer細胞와 血管內皮細胞만이 肿大되어 남아있었고 一部核破片도 散在하였다. 周邊帶 및 壞死를 당하지 않은 中間帶肝細胞들은 肿大된 紗目狀 構造物樣으로 排列되어 있었으며 細胞質大部分은 瘢合된 液胞에 点有되어 있었다. 肝細胞는 壞死되었거나 壞死를 免하고 남아있는 것이 關係없이 肿脹되었으므로 肝靜脈洞은 閉鎖되었으며 中心靜脈과 門脈系血管은 高度로 拡張되었다.

壞死部位의 処處에서 出血斑도 發見되었는데 炎症細胞浸潤은 多少減退되었다. 이 상과 같은 典型的인 肝小葉中心性壞死巢는 全肝小葉에 범발하지 않았고 壞死되지 않은 一部 肝小葉도 있었다.

(3) 2日所見

一般的으로 肝組織 排列狀은 一日所見과 類似하였는데 壞死는 더이상 增大되지 않았고 壞死巢변 연부에서 輕度의 肝細胞再生像을 觀察할 수 있었다. 壞死組織내에 残存하는 kupffer細胞와 血管內皮細胞는 增殖腫大되었으며 역시 肿脹이 多少 減退되어 肝靜脈洞이 再生現하는 양상이었는데 大多數의 肝細胞가 中等度의 脂肪變性를 나타내었다. 毛細膽管과 膽管의 上皮細胞集塊狀으로 增殖되는 곳도 發見되었으며 血管系統의 充血과 壞死巢 内出血은 持續되었다.

(4) 3日所見

一般的의 肝組織排列狀은 2日所見과 類似하였는데 壞死巢 주위에서는 肝細胞再生状이 더욱 活発히 進行되었고 肝靜脈洞系 血管內皮細胞도 線狀으로 增殖排列하여 壞死巢를 吸收再生하려는 組織狀을 觀察할 수 있었는데 壞死를 免한 肝細胞의 細胞質內의 大形空胞나 脂肪滴은 더욱 커졌고, 一部肝門脈系와 中心靜脈의 充血이 持續되었으며 壞死巢 주위의 出血点도 少數 發見되었다.

(5) 5日所見

肝細胞의 活潑한 增殖再生에 依해서 壞死組織은

大部分消失되었으며 血管系의 充血도 輕度로 減退되어 있어 肝靜脈洞이 壓縮되어 있었고 正常의 高度로 肿大된 肝細胞는 細胞膜을 為主로 細胞質이 網狀으로 排列되었으며 一部細胞質은 核을 囲繞하고 있어 나머지 大部分의 細胞質은 非染色性液胞로 대치되었다. 一部細胞에서는 藍基性으로 染色되는 細胞質이 增加되고 液胞는 減少되었으며, 処處에서 細胞質이 藍基性으로 染色되는 大形肝細胞도 發見되었다. 小圓形細胞들이 壞死가 일어난 肝小葉 中心帶에 限局的으로 多數 出現하는 部位도 있었으며 역시 全 肝組織內에도 中等度로 滲潤되어 있었다.

(6) 7日所見

壞死巢에 肝細胞 增殖状은 더욱 進展되었으며 肝細胞의 肿脹도 減少되어 肝靜脈洞이 比較的 平衡하게 認定되어 肝細胞 索狀排列이 部分的으로 明確해졌다. 充血도 消失되었으며 膽管細胞의 增殖状도 消失되었다. 細胞質內의 大形空胞와 脂肪滴은 아직도 中等度로 남아있었으며 処處에 濃染되는 大形肝細胞가 散在되었고 kupffer細胞는 前例들보다 작아졌다. 肝細胞 核內 染色質은 增加되었으며 역시 濃染되었다.

2. CcL 및 柴胡抑肝湯煎液 投與群의 病理組織学的 病變

(1) 3時間所見

肝細胞索은 比較的 規則的인 排列을 이루었고, 肝細胞의 混濁腫脹도 比較的 輕微하였으나 空胞变性을 対照群과 類似하였다. 肝細胞 壞死巢는 認定되지 않았는데 kupffer細胞는 肿大되었으며 門脈系血管 역시 輕度의 霽血을 나타내었다.

(2) 1日所見

對照群과 類似하게 肝小葉 中心帶에 局限하는 中心性 壞死巢를 形成하였는데 壞死의 範囲가 더욱 減少되었으며 周辺帶의 肿脹된 肝細胞의 所見은 対照群과 거의 類似하였다. 한편 処處에서 大形肝細胞들의 細胞質은 거의 大部分消失된채 核만 残存하는 特別한 所見을 나타냈으며 kupffer細胞는 肿大되었고 血管內皮細胞의 活潑한 增殖을 볼 수 있었다. 肝靜脈洞은 対照群의 것과 類似하게 大部分閉鎖되었으며, 諸血管系는 拡張되었다.

으나 出血点을 發見치 못하였다.

(3) 2日所見

肝組織 排列状은 対照群과 類似하였는데 肝細胞의 增殖再生像이 壞死巢 边緣部에서, 뿐만 아니라 壞死巢 내에서도 發見되었다. 역시 壞死組織內의 血管內皮細胞와 kupffer細胞는 活潑히 增殖되었고 少數의 纖維芽細胞도 觀察되었는데 肝細胞의 混濁腫脹이 減退되는 곳에서는 肝靜脈洞이 明確하게 再出現하는 것을 보았다. 対照群에서 發見되었던 肝細胞의 脂肪变性은 認定되지 않았으며 空胞变性도 顯著히 減少되었는데 混濁腫脹은 持續되었다. 血管系의 充血도 持續되었으나 出血点은 發見 못하였고 炎症細胞는 輕度로 滲潤되었으며 肝細胞核내에 核小体는 肿大되었거나 增加되었다.

(4) 3日所見

2日所見보다 肝細胞의 增殖再生像이 進展되었는데 壞死巢內에도 新生 肝細胞가 限局的으로 排列되어 있었고 血管內皮細胞와 kupffer細胞의 数는 1日所見이나 対照群보다 減退되었다. 混濁腫脹이 2日所見보다 減退되었고 肝靜脈洞이 더욱 明確해졌으나 細胞質內 大形空胞는 明確하게 남아있었고 処處에서 大形肝細胞들이 發見되었다. 血管系의 充血은 2日所見이나 対照群보다 減退되었으며 炎症細胞의 滲潤도 더욱 減少되었다.

(5) 5日所見

肝細胞의 增殖状은 対照群이나 3日所見보다 更욱 進退되어 全壞死巢를 대치하였으며, 肝細胞의 混濁腫脹과 空胞变性도 輕度로 減退되어 東狀排列이 部分的으로 認定되었다. 血管系統의 充血도 消失되었으며 小圓形細胞의 滲潤도 더욱 減退하였다.

(6) 7日所見

全肝組織을 通하여 壞死巢는 發見되지 않았으며 大多數의 肝細胞는 比較的 大形으로 多少 藍基性을 보였다. 空胞变性 역시 消失되었고, 処處에서 輕度의 混濁腫脹만 残存하여 一般的의 肝組織構造를 나타내었으나 血管系統의 充血이 持續되는 部位도 있었으며 portaltriad部位에는 小圓形細胞의 滲潤이 輕度로 認定되었다. 극히 限局的이긴 하지만 中心靜脈周圍에 血管內皮細胞系統의 集塊状增殖이나 膽管上皮細胞의 增殖壞가 觀察되었다.

IV. 考 察

柴胡抑肝湯은 李²⁾에 依하여 寡婦鬱悶百端或 慕夫不能煩忘 或門戶不能支持或望子孫昌盛 心火無時不起 加之飲食厚味逐成痰火 其症惡風體倦乍寒乍熱面赤心煩 或時自汗 肝脈弦長 當抑之陰氣 柴胡抑肝湯 抑陰地芡丸 越鞠丸이라 하였으며 許³⁾에 依하면 寡婦師尼之病異呼妻妾이라하고 治寡居獨陰無陽欲心前多不遂 以致寒熱類瘧이라 하였다. 臨床의으로 흔히 寡婦나 師尼等 흙로 사는 女性이나 나이가 많은 未婚女의 諸鬱症에 使用하는 処方으로 臨床医들은 그 效果에 對하여 여러가지로 評하고 있다 그 処方은 柴胡 青皮 赤芍藥 牧丹皮 地骨皮 香附子 桔子 蒼朮 川芎 神曲 生地黃 連翹 甘草 등 13種으로 構成되어 있으며 書籍에 따라 分量의 차이가多少 있으나 이는 藥能보다는 藥禍(古典에서는 朋현이라 云에 있는 것이라 보여지며 沈⁴⁾이나 李²⁾가 使用한 量보다는 許³⁾가 使用한 量이 적다.

本 処方의 效能은 尹)에 依하면 本 処方 柴胡 青皮 肝熱治하고 柴胡 芍藥 滉肝 平肝하며 牧丹皮 地骨皮는 骨蒸을 治하여 牧丹皮 生地黃은 凉心色之火 香附子 神曲은 利氣而清氣滯하며 桔子 連翹는 清熱 利小便하고 甘草는 諸藥을 調和한다고 기술하였다. 다시 換言하면 肝熱을 治療하고 解毒하고 排泄하는 等等 모두 肝臟疾患의 治療藥의 開發은 世界的的 観心事이나 아직까지 뚜렷한 治療藥의 開發이 없어 漢方藥으로서의 開發이 절실하게 要求된다. 実驗의으로 肝의 損傷을 일으키는 藥物로는 여러가지 있으나 CCl₄ 와 dioacetamide Crolofantom 等이 많이 使用되고 있으나 그 中 CCl₄는 典型의 肝에 中毒損傷을 일으키는 物質로 이에 對한 研究는 Aferman k^{5), 6), 10)} Sutton⁷⁾ Rubin⁸⁾ 金¹¹⁾ 康¹²⁾ 申¹³⁾ 小林¹⁴⁾ 等 많은 사람이 하였는데 이들에 依하여 1回의 中毒量投與로 急性中毒現象을 일으키며 3時間 後에 血中濃度가 最高에 達하고^{6), 9)} 24時間 内에 肝의 变化가 일어나며 肝細胞索의 变化 中心帶細胞의 混濁腫脹 壞死 및 細胞浸潤을 볼 수 있으며 CCl₄가 肝臟에 到達하면 于先 周辺帶細胞로 가게되어 脂質成分을 가진 細胞膜이나 Endoplasmic Reticulum Membrane이 侵犯되고 膜의 透過性은 增加되어 細胞내의水分貯溜가 나타나게 된다고 하였으며 細胞는 肿脹되고 肝細胞索을 산란시켜 同時に 洞樣血管은 壓迫되어 血行이 障碍된다.

이러한 狀態가 繼續되면 반드시 中心部에 凝固壞가 생기어 約 1週日間 지나는 사이에 周辺帶 細胞腫脹이 消失되며 肝細胞索은 正常의 狀態로 되며 血行도 正常으로 恢復되어 壞死部 周圍에서 再生像이 일어난다고 報告하였다. 最近 CCl₄ 中毒으로 肝組織變化를 일으켜서 菌陳五苓散을 投與한 結果 肝損傷이 3時間부터 效果가 나타나기 始作하였고 7日後에는 對照群에 比하여 顯著한 效果가 있었다고 보고하였으며 人蔘을 投與하였던 바 1回 投與로는 效果가 없고 繼續의 으로 投與하여야만 肝臟의 保護作用이 나타난다고 報告하였다. 著者は 肝臟病治療劑라 여겨지는 柴胡抑肝湯이 果然 얼마 만큼이나 效果가 있는가를 觀察하기 为하여 CCl₄를 投與하여 肝의 損傷을 일으키고 無投與群과 投藥群을 3時間과 第 1日, 第 2日, 第 3日, 第 5日, 第 7日에 각各 對照하여 보았다.

實驗 3時間 所見은 空胞性變性은 實驗群과 對照群과의 差異는 別로 認定할 수 없었으나 肝細胞의 壞死巢는 實驗群에서는 認定되지 않았다. 實驗 第 1日 所見에서는 實驗群과 對照群의 肝小葉中心帶의 局限하는 中心性 壞死巢를 形成하고 있으나 壞死의範圍는 實驗群에서 顯著히 減少되었으며 壞死部位의 処處에서 出血斑도 發見되지 못했다. 實驗 第 2日의 所見에서는 實驗群의 肝組織排列狀은 對照群과 類似하나 增殖과 再出像이 對照群에 比하여 活潑하였다. 그리고 肝細胞의 脂肪變性도 認定되지 않았고 空胞性變性도 顯著히 減少되었다. 實驗 第 3日의 所見은 對照群의 肝組織排列狀은 第 2日의 所見과 類似하였으나 實驗群에서는 그再生像이 進展되었으며 混濁腫脹은 第 2日 보다는 減退되고 肝靜脈洞이 더욱 明確해지고 血管系의 充血과 細胞의 浸潤도 더욱 減小되었다. 實驗 第 5日의 所見에서는 實驗群에서는 肝細胞의 增殖狀이 對照群에 比하여 더욱 進展되었으며 實驗 第 7日의 所見에서는 實驗群은 全肝組織을 通하여 壞死巢는 發見되지 않았으며 對照群은 肝細胞質內의 大形空胞와 脂肪滴도 아직 中等度로 남아있었으며 処處에 細胞質이 濃染되는 大形肝細胞가 散在되어 있으나 實驗群에서는 空胞性變性도 消失되었고, 処處에 輕度의 混濁腫脹만이 残存하여一般的的(正常) 肝組織構造를 나타내었다. 以上으로 볼 때 柴胡抑肝湯은 確實히 肝臟에 效果가 있다고 認定되어 本教室의 金¹¹⁾의 實驗인 肝臟의 效果와 比較

하여 보면 投薬初期에는 態膽이 더욱 有效 하였으며 第3日以後 第7日에 이르러서는 本柴胡抑肝湯이 더욱 顯著한 效能이 있는 것이 觀察되었다.

V. 結論

柴胡抑肝湯이 肝臟藥으로 效果가 있는가를 究明하기 為하여 白鼠에 Carbon tetrachloride를 投與하여 肝에 損傷을 일으키고 投薬群과 無投薬群을 比較 檢鏡 觀察하였더니 다음과 같은 結論을 얻을 수가 있었다.

1. 投薬 第1日 所見에서 無投薬群에 比하여 壊死의 範囲가 顯著하게 減少되었다.

2. 投薬 第2日 所見에서는 無投薬群에 比하여 細胞의 再生像이 活潑하였다.

3. 投薬 第5日 所見에서는 無投薬群에 比하여 肝細胞의 增殖状이 더욱 進展되었다.

4. 投薬 第7日의 所見에서는 全肝組織을 통하여 壊死巢은 發見되지 않았다.

以上으로 보아 肝臟에 有效하게 작용하리라 思料된다.

本論文을 指導해주신 金永萬博士님께 感謝하며 아울러 實驗을 도와준 全北医大 林秉武教授와 韓斗錫 白秉杰先生님께 感謝드리는 바이다.

Legends for figures

Fig 1. Necrosis of hepatic cell are visible in the Central Vein Swelling of kuffer's cell and endothelial cell in Blood Vessel are Visible 1st days after carbon tetrachloride injection H & E, X 400

Fig 2. Swelling of hepatic cell and atrophy of Sinusoids are visible 5th days after carbon tetrachloride injection H & E 400

Fig 3. Central necrotic lesion of hepatic lobules were decreased 1st day after Bup-leium Falcatum Linne administered H & E X 400

Fig 4. Kuffer's cell and endothelial cell in Blood Vessel Were activated reproduction in the necrotic tissue 2nd days after Bupleium Falcatum Linne administered H & E X 400

Fig 5. Regeneration of hepatic cell were development 3rd days After Bupleium Falcatum Linne administered H & EX400

Fig 6. In the hepatic lobules necrotic lesion were disappeared 7th days after Bup-leium Falcatum Linne administered H & EX400

(Abstract)

In Order to investigate the effects of Bupleium falcatum Linne on the liver disease 120 healthy mouse (20mg) Were injected carbon tetrachloride of 12m ℓ /kg

The mice of injection Were allotted to two groups, Control group were administered flesh water and experimental group were administered Bupleium falcatum linne and Pathological appearance of the liver were observed

The result obtained were as follows :

1. Bound of necrosis of experiments were decreased remarkably from 1st day compared With those of controls

2. Regeneration features of hepatic cell were activated after the 2nd days compared with those of controls

3. Reproduction features of hepatic cell were development after the 5 th days Com-pared With those of controls

4. Necrotic lesion of the hepatic lobules of experiments Were disappeared on the 7th days

In View of those respects, the writer believes, no Wonder that the Bupleium falcatum Linne is efficacious for the liver disease

《参考文献》

- 1) 沈琴鮮：沈氏尊生書 台北自由出版社，1874，2卷9장
- 2) 李천：医学入門，台聯國凡，五十七年，P. 455, 569
- 3) 許浚：東医宝鑑，豊年社，1966，P. 625
- 4) 謝觀：中国医学大辭典 第2冊，金泳出版社，1975，中華民国 商務印書館，P. 1831
- 5) 李柱千：三種漢方处方藥物의 Thioacetamide 毒性으로 因한 白鼠 肝臟損傷에 미치는 效果에 对한 實驗的 研究(경희대학교 대학원)
- 7) 趙恒旭：菌陳五苓散湯液이 Carbon tetrachloride中毒으로 인한 白鼠 肝損傷의 治療效果에 对한 實驗的 研究(경희대학교 대학원)
- 8) Atermank, : the effect of carbon tetachloride on the Structure and function of the Liver of the rherue monkey in fibrosis of the liver induced by carbon thtra chloride Arch path 57:1 1950
- 10) Aterman, K : Toxic effect of carbon tetrachloride on the liver cell Brt J pharmacol & che-mother 19: 219, 1962
- 11) Reckndgel, RO : Biochemical changes in carbon tetrachloride fatty liver A. M. J. path 36:521 1960
- 12) Stowell RE : Histochemical Studies of mouse liver after single feeding of carbon tetrachloride Arch path 50:519 1950
- 13) Rubin : cell pralitercation and fiber formation in carbon tetrachloride intoxication A. M. path 42: 715, 1963
- 14) Ravinovici N, : Liver regeneration of the partial hepatectomy in carbon tetra-chloride induced cirrhosis in the rats gastroenter 40: 416, 1961
- 15) 川崎宏：実験的 Ccl, 肝硬変に 関する研究，日本病理学会誌 53: 54, 1964
- 16) 金昌烈：四塩化炭素, Thioacetamide投與 및 부분의 肝切陰動物의 肝 및 唾液腺의 組織学的研究，友石医大雑誌 5卷2号，1968
- 17) 金台原：四塩化炭素投與 및 肝部分切陰時의 肝 및 胃腸의 变化에 関한 病理組織学的研究，友石医大雑誌 Vol. 6, No.1, 1969
- 18) 康相均：四塩化炭素 投與, mouse 肝의 病理組織学的研究，友石医大 雜誌 第6卷 第1号，1969
- 19) 申敬鎮：Thioacetamide注射가 肝 및 腸에 미치는 影響에 関한 實驗的 研究，友石医大雑誌 Vol. 5, No. 2. 1968
- 20) 雷公：雷公製泡柔性賦，鴻文書局，中華民国，40年
- 21) 尹吉栄：東医方剖学，미네르社，1964，P. 258 —274
- 22) SuttonPM : Concurrent experimental clesions in the liver due to carbon tetra chloride and L-naphthylisocyanate J. path & Bact 79: 157, 1960
- 23) 小林立德：肝臟作用物質に 関する 藥理学的研究，日本薬理学会誌，62: 333, 1960
- 24) 金炳卓：態膽의 白鼠의 肝臟에 미치는 影響