생 약 학 회 지
Kor. J. Pharmacog.
14(1):17~23(1983)

夏枯草散이 Thioacetamide에 依한 白鼠 肝損傷에 미치는 影響

李 暎 鍾·安 德 均
慶熙大學校 漢醫科大學

Studies on the Effect of "*Hagocho-San*" Against Liver Damage in Thioacetamide Induced Rats

Young-Jong Lee and Dug-Kyun Ahn
College of Oriental Medicine, Kyung-Hee University

To experimentally research out the effect of "*Hagocho-San*" used for liver disease on the clinical treatment of oriental medicine, I induced liver damage rats by thioacetamide and dosed the extracts orally and measured the activity rate of GOT, GPT, ALP and LDH.

The following results were obtained:

1) GOT activity was more decreased in the experimental group than in the control group. Extracts from mixed decoction was more efficacious than those mixed form of the extracts after individual decoction. Extracts from decoction showed continuous significance after 48 hours on, but mixed form of extracts after individual decoction was significant only after 48 hours and 96 hours.
2) GPT activity was more decreased in the experimental group than in the control group. Extracts from mixed decoction was effective after 48 hours on but mixed form of extracts after individual decoction was significant after 48 hours and 72 hours.
3) ALP activity was more decreased in the experimental group than in the control group. Extracts from mixed decoction was more efficacious than the mixed form of extracts after individual decoction and significance was verified after 72 hours on.
4) The significance of LDH activity in the extracts from mixed decoction was revealed after 72 hours and 96 hours but mixed form of extracts after individual decoction showed significance 72 hours later.
5) From the above results, it was showed that "*Hagocho-San*" extract was effective on liver disease and extracts from mixed decoction was more effective than mixed form of extracts after individual decoction.

緖 論

夏枯草散은 許[5]의 東醫寶鑑에 收載된 處方으로 夏枯草를 君藥으로 하여 香附子와 甘草로 構成되었으며 肝虛로 因한 目睛疼 冷淚不止 怕日羞明 筋脈疼等症[5,6,15,17,18,21]에 쓰인다. 肝虛로 因한 眼疾患을 治하기 때문에 一名 補肝散이

라고도 하며[5,15,18,21,22,30] 또한 위의 症狀이 밤이 되면 더욱 甚해지고 또 苦寒한 藥物을 點眼하면 더욱 甚해지는 경우에 效果가 많다고 하였다.[5,6,18,22]

以上과 같은 眼疾患을 治療하기 爲해서 夏枯草를 使用하여 構成된 處方은 許[5] 以前에도 多數 文獻에 收載되어 있는데 特히 夏枯草散의 根源이라 할 수 있는 簡要補肝散을 唐[14], 李[25], 王[21], 樓[15]等이 記錄하고 있다. 夏枯草散의 方劑構成을 살펴보면 許[5], 黃[6], 廉[1]等은 夏枯草 2兩, 香附子 1兩, 甘草 5錢인데 比하여 簡要補肝散은[14,15,21,25] 夏枯草 5錢, 香附子 1兩으로 配合되어 그 構成比率이 다르다. 이밖에 徐[18]는 夏枯草 7錢, 香附子 1兩으로 되어 있으며 張[27], 謝[17]等은 夏枯草 1兩, 香附子 2兩, 甘草炙 3錢으로 하였다.

夏枯草散의 中心이 되는 夏枯草는 神農本草經下品[19]에 「味苦辛寒 主寒熱 瘰癧 鼠瘻 頭瘡 破癥 散瘿結氣 脚腫濕痺 輕身」이라고 記載된 以來 淸肝散結[11,12,31~33], 解熱[3,31,33]의 要藥으로 瘰癧瘿瘤[11~14,19,23~26], 乳癰 乳癌[3,11,20], 目珠夜痛[3,11,20,25,35], 羞明流目[11,26], 頭目眩暈[11,32], 筋骨疼痛[11]을 治하는 藥物로 東醫臨床에서 오랫동안 使用되어 왔다. 또한 最近의 夏枯草에 對한 臨床報告는[28]趙等이 夏枯草 煎湯液이 急性 黃疸型傳染性 肝炎을 治한다고 하였으며 潘[16]은 夏枯草를 君藥으로 하는 複方夏枯草合劑가 原發性 高血壓을 治한다하였고 蘇[24]等은 夏枯草를 君藥으로 하는 三草湯이 急慢性 肝炎을 治한다는 報告를 한 바 있다.

이에 著者는 現今 肝虛로 因한 眼疾患에 頻用되고 있는 夏枯草散의 效果를 實驗的으로 究明하기 爲해서 thioacetamide(TAA)에 依한 白鼠肝損傷을 通하여 血淸酵素測定法을 試行하였으며, 特히 漢藥의 劑型改善에 着眼하여 藥物投與에 있어서 엑기스 劑型을 選擇함으로써 意義있는 成績을 얻었기에 報告하는 바이다.

實　　驗

1. 實驗材料 및 實驗動物

1) 實驗材料：實驗에 使用한 藥材는 市中 乾材藥局에서 購入하여 精選하였고 夏枯草散의 方劑는 許[5]에 準하였으며 1貼의 分量(1/10)은 다음과 같다.

夏枯草 *Prunellae Herba* (*Prunella asiatica*) : 7.5g

香附子 *Cyperi Rhizoma* (*Cyperus rotundus*) : 3.75g

甘　草 *Glycyrrhizae Radix* (*Glycyrrhiza uralensis*) : 1.875g

2) 實驗動物：實驗動物은 體重 170～240g의 白鼠를 雌雄 區別없이 使用하였으며 카푸밀 B(제일사료) 固型飼料와 물을 充分히 供給하면서 2週間 實驗室 環境에 適應시킨 다음 實驗에 臨하였다.

2. 實驗方法

1) 엑기스散 調製：

(1) 合劑煎湯 엑기스散：上記處方 10貼 分量(131.25g)을 물 1.5*l*로 冷却器를 달고 4時間 加熱抽出하여 濾過한 濾液을 減壓乾燥(40°C)하고 乳鉢에서 粉碎하여 乾燥粉末 21g을 얻었다.

(2) 個別煎 湯엑기스散：夏枯草, 香附子, 甘草를 各各 180g씩 秤取하여 (1)과 同一한 方法으로 燥作하여 夏枯草 27g, 香附子 19g, 甘草 48g의 乾燥粉末을 얻었다.

2) Thiacetamide 中毒 및 藥物投與：白鼠 6마리를 1群으로하여 正常群, 對照群, 合劑엑기스散 投與群(Sample I), 個別엑기스散 投與群(Sample II)의 4群으로 區分하였다. 實驗群과對照群에는 TAA 50mg/kg을 腹腔內 注射하여 中毒시킨다음 實驗群에는 檢液 1貼量을 200ml의 蒸溜水에 溶解하여 白鼠 體重 200g當 1.6ml씩 中毒後 1時間부터 1日 2回 經口投與하였다. 그리고 對照群에는 生理的 食鹽水를 같은 方法으로 投與하였다.

3) 採血 및 血淸分離：TAA 中毒後 24, 48, 72, 96時間마다 各 白鼠를 에텔로 가볍게 麻醉시킨 後 心臟穿刺로 血液을 取하여 3000 rpm에서 10分間 遠心分離하여 溶血되지 않은 血淸을 實驗에 使用하였다.

4) 血淸中 Transaminase 活性度 測定：血淸

中 glutamic oxaloacetic transaminase(GOT) 및 glu tamic pyruvic transaminase(GPT) 活性度는 Reitman-Frankel法[43,45,49,50,52,54]에 準하여 行하였다.

5) 血清中 Alkaline Phospatase(ALP)活性度測定： Kind-King法의 原理를 改良한 phenylphosphate法[42]을 利用하여 測定하였다.

6) 血清中 Lactic Acid Dehydrogenase (LDH)活性度 測定： Cabaud Wröblewski法[37,43,44,51,53]에 準하여 測定하였다.

實 驗 成 績

1. 血清中 Transaminase活性度에 미치는 影響

實驗에 使用한 正常 白鼠의 血清을 測定한 바 血清中 GOT의 活性度는 Table I에서와 같이 24時間群은 39.8±5.1, 48時間群은 34.5±5.0, 72時間群은 34.7±4.9, 96時間群은 35.3±5.8이었다. 이에 比해 thioacetamide(TAA)로 中毒시킨 對照群은 中毒後 24時間에 404.0±28.6로 顯著히 增加되었으나 TAA中毒後 Sample I 投與群(以下 S-I)은 365.0±17.6, TAA中毒後 Sample II 投與群(以下 S-II)은 351.7±25.2로 對照群에 比해 減少되는 傾向을 볼 수 있으나 T-test結果 有意性은 認定되지 않았다. TAA中毒後 48時間에는 對照群이 369.5±18.9이었는 데 S-I群은 305.0±18.6, S-II群은 295.7±20.9로 對照群에 比해서 相當히 減少되어 S-I, II群 모두 有意性이 認定되었다($P<0.05$).

TAA 中毒後 72時間에는 對照群이 336.0±14.7이었으나 S-I群은 224.7±29.9로 顯著히 減少되어 有意性이 認定되었으나($P<0.02$), S-II群은 280.5±26.7로 多少 減少는 되었으나 有意性은 認定되지 않았다.

TAA 中毒後 96時間에는 對照群이 221.8±23.8이었는데 比하여 S-I群은 128.7±19.4로 減少되었고($P<0.02$), S-II群은 138.5±22.4로 減少되었다($P<0.05$).

血清中 GPT活性度는 Table II에서와 같이

Table I. Effect of "*Hagocho-San*" on the GOT activities in serum of TAA intoxicated rats.
(Karmen units/*l*, M.±S.E.)

Time (hours) \ Group	Normal (6)	Control (6)	Sample I (6)	Sample II (6)
24	39.8±5.1	404.0±28.6	365.0±17.6	351.7±25.2
48	34.5±5.0	369.5±18.9	305.0±18.6*	295.7±20.9*
72	34.7±4.9	336.0±14.7	224.7±29.9**	280.5±26.7
96	35.3±5.8	221.8±23.8	128.7±19.4**	138.5±22.4*

M.±S.E.: Mean±Standard error.
Numbers in parentheses represent the unmber of rats in each group.
Statistically significant as compared with control data of each group. ($P<0.05$ **$P<0.02$)

Table II. Effect of "*Hagocho-San*" on the GPT activities in serum of TAA intoxicated rats.
(Karmen units/*l*, M.±S.E.)

Time (hours) \ Group	Normal (6)	Control (6)	Sample I (6)	Sample II (6)
24	28.8±3.4	372.8±22.1	324.2±27.3	330.3±26.8
48	24.7±3.1	355.2±20.6	281.6±23.6*	289.0±17.4*
72	24.5±2.2	351.8±16.3	254.5±28.2**	287.2±20.6*
96	28.5±3.4	230.0±17.1	151.8±22.3**	193.2±24.2

M.±S.E.: Mean±standard error.
Numbers in parentheses represent the number of rats in each group.
Statistically significant as compared with control data of each group ($P<0.05$ **$P<0.02$)

TAA中毒後 24時間에는 正常群이 28.8±3.4이나 對照群은 372.8±22.1로 많이 增加되었다. 이에 比해 S-I群은 324.2±27.3, S-II群은 330.3±26.8이었는데 本意性은 認定되지 않았다.

TAA 中毒後 48時間에는 正常群이 24.7±3.1이나 對照群은 355.2±20.6로 增加되었고 이에 比해 S-I群은 281.6±23.6, S-II群은 289.0±17.4로 모두 有意性이 認定되었다($P<0.05$).

TAA 中毒後 72時間에는 正常群이 24.5±2.2이나 對照群은 351.8±16.3로 增加하였고 이에 比해 S-I群은 254.5±28.2로 有意性이 있었고 ($P<0.02$), S-II群도 287.2±20.6로 有意性이 있었다($P<0.05$).

TAA 中毒後 96時間에는 正常群이 28.5±3.4이었고 對照群은 230.0±17.1이었는데 이에 比해 S-I群은 151.8±22.3로 有意性이 있었으나 ($P<0.02$), S-II群은 193.2±24.2로 多少 減少되는 傾向은 보였으나 有意性은 認定되지 않았다.

2. 血清中 Alkaline Phosphatase (ALP) 活性度에 미치는 影響

血清中 ALP活性度는 Table III에서 보는 바와 같이 TAA中毒後 24時間에는 正常群이 12.8±1.5이나 對照群은 51.9±8.3로 增加되었고 S-I群은 52.3±5.3, S-II群은 50.6±9.0로 對照群과 別 差異가 없다.

TAA 中毒後 48時間에는 正常群이 11.7±1.2이고 對照群은 48.9±3.6로 增加하였는데 S-I群은 42.7±4.8, S-II群은 34.3±7.1로 多少 減少되는 傾向이있으나 有意性은 認定되지 않았다.

TAA 中毒後 72時間에는 正常群이 11.8±1.1이고 對照群은 40.4±2.8로 增加되었는데 S-I群은 24.8±2.5로 顯著한 減少를 나타내어 有意性

Table III. Effect of "*Hagocho-San*" on the ALP activities in serum of TAA intoxicated rats.
(King-Amstrong units/*l*, M.±S.E.)

Time (hours) \ Group	Normal (6)	Control (6)	Sample I (6)	Sample II (6)
24	12.8±1.5	51.9±8.3	52.3±5.3	50.6±9.0
48	11.7±1.2	48.9±3.6	42.7±4.8	34.3±7.1
72	11.8±1.1	40.4±2.8	24.8±2.5***	27.8±3.1**
96	12.2±1.5	35.7±4.8	13.9±2.6***	20.9±3.1*

M.±S.E.: Mean±Standard error.
Number in parentheses represent the number of rats in each group.
Statistically significant as compared with control data of each group ($P<0.05$ **$P<0.02$ ***$P<0.01$)

이認定되었고($P<0.01$), S-II群도 27.8±3.1로 有意性이 認定되었다. ($P<0.02$).

TAA 中毒後 96時間에는 正常群은 12.2±1.5이고 對照群은 35.7±4.8인데 S-I群은 13.9±2.6로 顯著한 效果를 나타내어 有意性이 認定되었고($P<0.01$), S-II群도 20.9±3.1로 有意性이認定되었다($P<0.05$).

3. 血清中 Lactic Acid Dehydrogenase (LDH) 活性度에 미치는 影響

血清中 LDH活性度는 Table IV에서 보는 바

Table IV. Effect of "*Hagocho-San*" on the LDH activities in serum of TAA intoxicated rats.
(Wröblewski units/*l*, M.±S.E.)

Time (hours) \ Group	Normal (6)	Control (6)	Sample I (6)	Sample II (6)
24	410.0±57.1	935.0±84.9	898.3±77.5	911.7±104.6
48	423.3±35.5	826.7±88.8	708.3±86.4	760.0± 95.5
72	425.0±45.1	781.7±71.7	536.7±50.5**	568.3± 52.3*
96	411.7±43.9	671.7±55.5	496.7±55.1*	545.0± 53.3

M.±S.E.: Mean±Standard error.
Numbers in parentheses represent the number of rats in each group.
Statistically significant as compared with control data of each group. ($P<0.05$ **$P<0.02$)

와 같이 TAA 中毒後 24時間에는 正常群이 410.0±57.1인데 比하여 對照群은 935.0±84.9로 顯著히 증가하였으며 S-I群도 898.3±77.5, S-II群은 911.7±104.6로 큰 差異가 없었다.

TAA 中毒後 48時間에는 正常群은 423.3±35.5이고 對照群은 826.7±88.8로 增加하였는데 S-I群은 708.3±86.4, S-II群은 760.0±95.5로 多少 減少되는 傾向은 있으나 有意性은 認定되지 않았다.

TAA 中毒後 72時間에는 正常群이 425.0±45.1이며 對照群은 781.7±71.7로 增加되었는데 S-I群은 536.7±50.5로 顯著한 減少를 보였고 ($P<0.02$), S-II群도 568.3±52.3로 顯著한 減少를 보여 주었다($P<0.05$).

TAA中毒後 96時間에는 正常群이 411.7±43.9이며 對照群은 671.7±55.5 이었는데 S-I群은 496.7±55.1로 有意性이 認定되었으나($P<0.05$), S-II群은 545.0±53.3로 有意性은 認定되지 않았다.

考 察 및 結 論

東洋醫學에서 「目은 肝의 竅, 肝의 官으로서 肝氣가 通하는 곳으로 肝이 調和되면 目이 能히 五色을 鑑別할 수 있고 또한 肝은 目을 主하여 肝이 血을 받아서 能히 볼 수 있으므로 肝氣가 衰하고 肝葉이 薄하게 되면 目이 不明하게 된다」고하여 目과 같은 매우 密接한 關係로 理解되고 있다.[10]

眼球疼痛은 目眥白眼疼과 目珠黑眼疼의 두가지로 分類되며, 目眥白眼疼은 陽에 屬하여 낮에 疼痛이 甚하고 苦寒한 藥物을 點眼하여 治療하며, 目珠黑眼疼은 陰에 屬하여 밤에 疼痛이 甚하고 苦寒한 藥物을 點眼하면 오히려 더 甚해진다.[4,5,15,18,27] 夏枯草散은 目珠黑眼疼에 使用하는 處方으로 補肝散[5,15,18,21,22]이라고도 불리우는데 이것은 主治症狀이 肝虛로 因한 경우로 認識되어지기 때문이다.

西洋醫學에서도 肝과 目은 相關 關係를 갖고 있는데 視力의 生理的 機轉에서 獨特한 役割을 하는 Vitamin A의 體內 缺乏은 Vitamin A의 不充分한 攝取뿐만 아니라 肝硬變等 肝疾患으로 因하여 Provitamin A의 轉換이 不充分할 때에도 惹起되어진다.[2]

肝損傷을 實驗的으로 誘發할 수 있는 因子에 對해서 權[7]은 黃燐等의 無機毒에 依한 경우와 四鹽化炭素等의 有機毒에 依한 경우, 그리고 其他 異種蛋白, 蛋白質分解產物, 免疫血淸, 細菌 및 virus等에 依한 경우로 大別하여 그에 對한 肝의 變化를 報告한 바 있다. 이 實驗에 使用한 thioacetamide는 오렌지의 腐敗를 防止하기 위한 藥으로 Childs 및 Siegler[39]에 依하여 紹介된 물질로 肝에 壞死性變化를 일으킨다는 것은 Ambrose等[36]에 依하여 알려졌다.

TAA가 肝에 미치는 影響에 關해서는 Cupta[38], Gallagher[41], Fitzhugih[40], Laird[47], Kleinfeld[46], Rees[48], 金[8]等 여러 學者의 報告가 있는 바 特히 申[9]은 TAA 15~20mg/kg을 白鼠에게 筋肉注射했을 때 肝의 變化가 注射後 1時間부터 일어나서 12~24時間에 가장 甚하고 7日에는 大槪 正常으로 恢復됨을 報告하였다.

이 實驗에서 夏枯草散의 엑기스劑型이 白鼠의 血淸酵素 및 成分에 미치는 影響을 觀察한 結果 GOT活性度는 TAA 中毒에 依해 對照群이 正常群보다 顯著히 增加되었으나 Sample I群은 48時間 以後에서 有意性이 認定되었고 Sample II群은 48時間, 96時間에서 有意性이 認定되었는데 TAA中毒後 72時間 以後에서는 Sample II群보다 Sample I群이 優秀한 傾向을 보였다. 그리고 GPT活性度에 있어서도 Sample I群은 48時間 以後에서 모두 有意性을 보였는데 Sample II群은 48時間, 72時間에서만 有意性이 認定되었다.

血淸中 ALP活性度는 實驗群 모두 72時間 以後에서 有意性이 認定되었는데 Sample I群이 Sample II群보다 더 높은 效果를 보여주고 있다. 또 血淸中 LDH活性度는 Sample I群이 72時間 以後에서 顯著한 有意性이 認定되는데 比하여 Sample II群은 72時間에서만 有意性이 認定되었다.

以上의 結果로 미루어 夏枯草散 엑기스劑型은 血淸中 GOT, GPT, LDH等의 活性度를 有意性있게 減少시켰음을 알 수 있는데 이것은 夏枯草

散의 君藥이 되는 夏枯草가 淸肝散結, 解熱의 效果를 가지고 있기때문이라고 할 수 있다. 또한 全般的으로 合劑엑기스劑型인 Sample I群이 個別엑기스劑型인 Sample II群보다 좋은 效果를보여주고 있으나 Sample II群도 有意性이 認定됨을 알 수 있다.

〈1983년 2월 24일 접수〉

參 考 文 獻

1. 廉泰煥 編著：東醫處方大全, 서울, 杏林書院, pp-537～538 (1975)
2. 李圭漢 外3人 共譯：生化學, 서울, 高文社, pp-156～159 (1980)
3. 李尙仁：本草學, 서울, 醫藥社, p-470 (1975)
4. 蔡炳允：漢方眼耳鼻咽喉科學, 서울, 集文堂, p-51～52 (1982)
5. 許 浚：東醫寶鑑, 臺北, 東方書林, p-225, 720, 732, 732, 737 (1962)
6. 黃道淵：方藥合編, 서울, 杏林出版社, p-193, 194 (1977)
7. 權榮國：數種의 肝藏毒에 依한 肝의 病理組織學的 變化에 關한 實驗的 硏究, 서울, 綜合醫學, 8, 39 (1962)
8. 金永萬·申萬鍊：Thioacetamide 毒性 및 代謝에 미치는 人蔘의 效果, 서울, 友石醫大雜誌 6, 133 (1969)
9. 申敬鎭：Thioacetamide注射가 肝 및 腸에 미치는 影響에 關한 實驗的 硏究, 서울, 友石醫大雜誌, 5, 167 (1968)
10. 河益守：肝機能系에 關한 文獻的 硏究, 서울, 慶熙大學校 大學院 (1982)
11. 江蘇新醫學院編：中藥大辭典, 上海, 上海科學技術出版社, pp-1827～1829 (1978)
12. 啓業書局編：現代本草 中國藥材學(上), 臺北, 宏業書局印行, pp-442, 570, 788 (1974)
13. 那 琦·謝文全 重輯：重輯名 醫別錄, 臺中, 中國醫藥學硏究所刊行, p-119 (1977)
14. 唐愼微：經史證類大觀本草, 臺北, 國立中國醫藥硏究所出版, p-329 (1971)
15. 樓全善 纂：醫學綱目, 臺南, 北一出版社印行, 卷 13, p-12, 13, 27 (1973)
16. 潘明繼：複方夏枯草合劑治療原發性高血壓症 20例臨床觀察；劉壽山 主編：中藥硏究文獻適要, 北京, 科學出版社. 下卷 p-595～596 (1979)
17. 謝 觀：東洋醫學大辭典, 서울, 高文社, p-512 (1980)
18. 徐春甫 撰：古今醫統秘方大全, 서울, 金剛出版社, 瀉發行, 卷 7, p-4002 (1982)
19. 孫星衍 撰：神農本草經, 서울醫道韓國社, 卷下, p-19 (1976)
20. 吳儀洛：本草從新, 서울, 杏林書院, p-6, 35, 53, 54 (1972)
21. 王肯堂 輯：六科準繩(類方), 서울, 翰成社, p-579 (1982)
22. 汪訒庵：醫方集解, 臺北, 文光圖書公司, p-367, 368 (1970)
23. 劉文泰：本草品彙精要, 香港, 商務印書館, p-439 (1963)
24. 李樹獻 編著：現代中藥學, 臺北, 正中書局印行, pp-35～37 (1960)
25. 李時珍：本草綱目, 서울, 高文社, p-558, 559(1975)
26. 李中梓 撰：雷公炮製藥性賦, 臺北, 文化圖書公司, p-78 (1970)
27. 張 溍：張氏醫通, 上海, 上海書局石印, 卷 8-4, 卷 15-2 (1907)
28. 趙先禮·孫成堂：夏枯草治療急性黃疸型傳染性肝炎75例的臨床觀察；劉壽山 主編：中藥硏究文獻適要, 北京, 科學出版社, 下卷 p-595, 596 (1979)
29. 周鳳梧 主編：中藥學, 山東, 山東科學技術出版社, p-146 (1981)
30. 朱橚 等編：普濟方, 서울, 翰成社, 第2册, pp. 572～584 (1981)
31. 周志林 編著：本草用法大全, 臺北, 宏業書局, pp-244～246 (1974)
32. 中國衛生部 藥典委員會 編：中國藥典, 北京, 人民衛生出版社, p-475 (1977)
33. 黃宮繡 纂：本草求眞, 臺北, 宏業書局印行, p-130 (1974)
34. 蘇先獅 外3人：三草湯針劑 治療重症肝炎的療效觀察, 天津, 中草藥, 13卷 8期, p-47 (1982)
35. 赤松金芳：新訂 和漢藥, 東京, 醫齒藥出版株式會社, pp-107～109 (1970)
36. Ambrose, De Eds and Rather: *J. Indust. Hyg.*, **xxxi**, 158 (1949) cited from *J. Path. & Bact.*, **72**, 183 (1956)
37. Cabaud P.G. and Wröblewski F.: Colorimetric

measurement of LDH activity of body fluids, *Am. J. Clin. Path.* **30**, 234 (1958)

38. Cupta D.N.: Acute changes in the liver after administration of thioacetamide, *J. Path. & Bact.*, **72**, 183 (1956)
39. Childs, J.F.L. and Siegler, E.A.: Compounds for control of orange decays, *Science*, **102**, 68 (1945)
40. Fitzhugh, O.G.: Liver tumors in rats fed thiourea or thioacetamide, *Science*, **108**, 9626 (1948)
41. Gallagher, C.H. Cupta, D.N. Judah J.D. and Rees, K.R.: Biochemical changes in liver in acute thioacetamide intoxication,*J.Path & Bact.* **72**, 193 (1956)
42. Hansen, P. Walloe: A simplication of Kind and King's method for determination of serum phos phatase, *Scandinar. J. Clin. & Lab. Investigation* **18**, 353 (1966)
43. Henry, R.J., Chiamori, N., Golub, O.J. and Berkman, S.: Revised spectrophotometric methods for the determination of GOT, GPT and LDH, *Am. Clin. Path.*, **34**, 381 (1960)
44. Hill, B.R. and Levi, C.: Elevation of a serum component in neoplastic disease, *Cancer Res.* **14**, 513 (1954)
45. Karmen, A., Wröblewski, F. and La Due, J.S.: Transaminase activity in human blood, *J. Clin. Invest.*, **34**, 126 (1955)
46. Kleinfeld, R.C.: The effect of thioacetamide on rat liver regeneration, *Cancer Res.*, **19**, 769 (1959)
47. Laird, A.K.: Nuclear changes induced in rat liver cells by thioacetamide, *Arch. Biochem. Biophys.*, **46**, 119 (1953)
48. Rees, K.R.: The pathogenesis of liver injury in carbon tetrachloride and thioacetamide poisoning, *J. Path. & Bact.*, **81**, 107 (1961)
49. Reitman, S. and Frankel, S.: A colorimetric method for determination of serum GOT and GPT, *Am. J. Clin. Path.* **28**, 56 (1957)
50. Rutein, D.D., Ingenito, E.F. and Reynolds, W. E.: The determination of albumin in human blood plasma and serum, *J. Clin. Invest.*, **33**, 211 (1954)
51. Wröblewski F.: The clinical significance of alterations in LDH activity of body fluids, *Am. J. Med. Soc.* **234**, 301 (1957)
52. Wröblewski, F. and La Due, J.S.: Serum glutamci transaminase activity index of liver cell injury, A preliminary report, *Am. Int. Med.*, **43**, 345 (1955)
53. Wröblewski, F., La Due, J.S.: Lactic acid dehydrogenase activity in blood, *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **90**, 210 (1955)
54. Wröblewski, F. and La Due, J.S.: Serum glutamic pyruvic dehydrogenase in cardiac and hepatic disease, *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* **91**, 569 (1956)