

梔子大黃湯과 茵陳梔子湯 extract가 白鼠의 肝損傷에 미치는 影響

車 宗 泰*

目 次

I. 緒 論	III. 實驗成績
II. 實驗材料 및 方法	IV. 考察
1. 材料	V. 結論
2. 方法	參考文獻

I. 緒 論

梔子大黃湯^{9, 23)}은 後漢時代 張仲景의 著書인 金匱要略^{26, 27)}에 收載된 處方으로, 酒疸^{9, 23)} 心中懊憹^{5, 8, 23)} 熱痛에 適用하였으며, 東醫寶鑑⁹⁾에서는 酒疸을 治療한다고 하였다.

茵陳梔子湯^{2, 9, 17, 23)}은 衛生寶鑑⁹⁾에 收載된 處方으로서, 東醫寶鑑에서는 穀疸^{7, 9, 23)}을 治한다고 하여, 兩方 모두 肝疾患인 黃疸에 應用된다고 하였다.

東寶學에서 肝은 주로 疎泄^{3, 18, 19, 20, 21, 22, 25)} 및 藏血^{18, 19, 20, 21, 22, 25)} 機能을 主官하여 人體의 氣血, 經絡, 臟腑의 活動을 調暢하는 機能 및 排泄作用 調血 및 解毒作用 등을 意味하는 것으로, 그의 病變은 肝氣鬱結, 肝膽濕熱, 肝火上炎, 肝風內動, 寒滯肝脉, 肝陰不足 등으로 區分된다.^{3, 19, 21)} 이들 病變 가운데 特히 肝氣查結, 肝

膽濕熱로 因하여 積聚^{9, 24)} 黃疸^{2, 24, 26)} 脇通^{2, 9)} 癥瘕^{2, 19)} 등의 病變이 發生된다고 알려져 있으며, 西醫學에서의 肝疾患을 東醫學에서는 주로 黃疸, 脇痛, 積聚, 鼓脹 등의 範圍에 屬한 것으로 認識되고 있다.³⁾

梔子大黃湯과 茵陳梔子湯은 肝疾患인 黃疸에 活用되는 處方으로, 그 治效는 清熱利濕^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8)} 瀉下解毒하는 處方으로 應用되어 왔다.

肝에 對한 東醫學의 研究는 實驗動物에 肝損傷을 일으켜, 肝疾患에 常用되는 藥材 및 處方들의 影響을 觀察한 많은 實驗的 報告^{11, 12, 13, 14, 15, 16)} 들이 있었으나, 梔子大黃湯과 茵陳梔子湯에 關한 實驗的 研究는 아직 報告된 바가 없었다.

이러한 實驗的인 肝臟損傷을 惹起하는 物質로 널리 使用되어온 CCl_4 는 組織 所見上 肝小葉 中心帶에 肝實質細胞의 壞死와 肝細胞의

* 韓醫學 碩士 성제한의원 원장

脂肪變性を 일으킨다고 알려져 있는데^{28,39)}, 이 물질은 自體의 簡單한 構造 때문에, 肝臟損傷에 對한 生理的 機轉究明의 有力한 道具로서, 그 作用 機轉에 對한 研究가 많이 이루어져 왔다. 最近 가장 有力한 說明으로는 microsome系 酵素, 特히 cytochrome p.450 등에 依해 生體內에서 代謝되어 遊離基(free radical, CC1₃)를 形成하고, 이 遊離基가 細胞內에 存在할때, 各種 膜構造의 過酸化反應을 促進시켜 細胞의 壞死를 招來한다고 알려져 있다.

梔子大黃湯과 茵陳梔子湯에 關한 實驗의 研究는 아직 報告된 바 없으므로, 이에 著者는 CC1₄를 投與하여 일어나는 白鼠의 肝損傷에 對하여 梔子大黃湯과 茵陳梔子湯이 미치는 影響을 究明하기 爲하여 血清中の aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase의 活性度 및 prothrombin time의 變化를 觀察한 바 意義있는 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 實驗材料 및 方法

1. 實驗材料

1) 動物

實驗動物로는 小動物用 固型飼料(第一飼料)와 물을 充分히 供給하면서 2週日以上 實驗室環境에 適應시킨 體重 200g 內外의 健康한 Sprague Dawley系 白鼠를 암수 區別없이 使用하였다.

2) 藥材

實驗에 使用한 藥材는 本校 本草學校室에서

精選한 것을 使用하였으며, 處方은 東醫寶鑑⁹⁾에 收載된 梔子大黃湯과 茵陳梔子湯으로 그 內容과 10貼 分量은 다음과 같다.

① 梔子大黃湯

梔子 Gardeniae Fructus75g
大黃 Rheiundulati Rhizoma75g
枳實 Ponciri Fructus37.5g
豆豉 Sojae Praepararum Semen112.5g
Total amount300.0g

② 茵陳梔子湯

茵陳 Artemisiae Capillaris Herba	...112.5g
大黃 Rheiundulati Rhizoma75g
梔子 Gardeniae Fructus	...37.5g
枳實 Ponciri Fructus37.5g
Total amount262.5g

2. 方法

1) 乾燥 extract의 調劑

上記 處方 10貼 分量을 各各 9倍用의 蒸溜水와 함께 round flask에 넣고, 常法으로 4時間 加熱抽出한 後, 布織4겹으로 濾過하여 얻은 濾液을 rotary evaporator에서 減壓濃縮한 뒤, 다시 freeze dryer(Labcon Co Model)로 減壓冷却하여 乾燥시켰다. 各各의 收得率은 約 21.3, 19.3% 이었다.

2) 乾燥 extract 投與 및 CC1₄ 處理

實驗動物은 正常群인 對照群과 CC1₄ 處理한 後 4日間 各各의 乾燥 extract를 生理食鹽水에 溶解시켜 1日 2回 經口 投與한 實驗群으로 나누고, 實驗群은 梔子大黃湯 乾燥 extract와 茵陳梔子湯 乾燥 extract를 體重 100g當 各各 0, 21.3, 53.3mg 과 17.2, 43.0mg을 投與한 I, II, III, IV, V의 5群으로

나누었다.

CCl₄는 CCl₄: Olive oil(1:1) 混液을 實驗群에 體重 100g當 0.05ml씩 1回 腹腔內에 注射하였으며, 對照群은 必要에 따라 同量의 生理食鹽水와 Olive oil을 腹腔內 投與하여 實驗群과 같은 條件이 되도록 하였다.

3) 採血 및 血清의 分離

CCl₄ 投與後 24時間, 48時間, 72時間 및 96時間의 間隔으로, 白鼠에서 但, 1回씩 心臟穿刺를 行하여 取한 血液을 室溫에서 10分동안 放置시킨 뒤 3,000rpm에서 15分間 遠心分離하여 얻은 溶血되지 않은 血清을 使用하였다.

4) 血清中 Aminotransferase 活性測定

Serum aspartate aminotransferase(S - AST) 및 Serum alanine aminotransferase (S - ALT) 活性測定은 2,4 - dinitrophenyl hydrazine에 依한 α - Keto酸의 分別定量法을 利用한 Reitman과 Frankel의 方法^{31,40,41)}에 依하였다.

5) 血清中 Alkaline phosphatase(S - ALP) 및 Lactate dehydrogenase(S - LD) 活性測定

Serum alkaline phosphatase의 活性測定은 Kind와 king法^{32,35,36)}에 準하였고, Serum lactate dehydrogenase의 活性測定은 Cabaud 및 Wröblewski 法^{29,46,47)}에 準하였다.

6) Prothrombin time(PT)測定

3.8% Sodium citrate 溶液 1Volume을 注射器에 넣은 後, 白鼠에서 心臟穿刺를 行하여 9Volume의 血液을 採取하고, 바로 遠心分離시켜, 溶血되지 않은 血漿을 使用하였다.

37℃로 維持되는 試驗管에 血漿 100 μ 를 넣고 thromboplastin 200 μ 를 添液 溶加한 뒤

곧 37℃ 恒溫槽內에서 흔들면서 白色 gel 狀의 沈澱物質이 形成되는 時間(秒)을 求하였다.^{33,38)}

III. 實驗成績

1. 血清中 Aspartate aminotransferase (AST)의 活性變化

白鼠에 CCl₄를 處理하면 肝의 代謝에 依하여 形成되는 free radical이 膜性構造를 파괴시키며⁴²⁾ 이러한 肝損傷이 일어나면 肝細胞, 特히 細胞質 分割에 들어 있는 酵素들이 血中으로 放出되어, 血中의 特定 酵素活性이 急激하게 上昇한다고 한다.^{31,34)} 本 實驗에서도 表1에서 나타난 바와 같이, 肝損傷의 指標로서 흔히 利用하고 있는, 血清 AST의 活性이, CCl₄(50% 0.05ml/100g)를 腹腔으로 1回 投與時 24時間 後 正堂의 27.7 \pm 2.7 units에서 530.3 \pm 63.3 units까지 增加하여 CCl₄에 依한 急性 肝損傷이 일어났다는 證據를 보였으며, 그 後에도 正常群 活性보다는 顯著히 높았으나, 漸次的으로 조금씩 減少되는 것을 볼 수 있었다.

한편, 梔子大黃湯 投與群(group II, III)에서 24時間, 48時間, 72時間, 96時間에 各各 496.7 \pm 76.0, 374.7 \pm 33.5, 248.5 \pm 23.2, 119.8 \pm 18.6 units와 514.2 \pm 56.2, 413.8 \pm 44.9, 289.8 \pm 26.7 191.8 \pm 17.3 units로 CCl₄만 處理한 group I에 比해 SAST가 거의 모두 減少하였으나, 有意한 差異(P<0.02)는 96時間에 體重 100g當 21.3mg을 投與한 group II에서 나타났다.

茵陳梔子湯 投與群(group IV, V)에서도 group I에 比하여 SAST가 모두 減少하였으며, 有意성은 group V(500%)보다 茵陳梔子湯

投與量이 적은 (200%) group IV에서 72時間과 96時間에 認定(p<0.01)되었다. 特히 茵陳梔子湯 投與群(group II, III)보다 SAST值가 더

빨리 減少되어 正常으로 恢復되고 있음을 볼 수 있었다.

Table 1. Effects of Chijadaewhangtang and Inchinchijatang on serum aspartate aminotransferase(AST) activities in carbon tetrachloride-pretreated in rats.

Group	No. of Animals	Variation of SAST Activities(Karmen Unit)			
		24hrs	48hrs	72hrs	96hrs
Control	6	27.7 ± 2.7	32.7 ± 2.6	29.0 ± 3.7	30.5 ± 3.7
Group I	6	530.0 ± 63.3	408.3 ± 45.6	322.5 ± 37.1	217.5 ± 29.9
Group II	6	496.7 ± 76.0	374.7 ± 33.5	248.5 ± 23.2	119.8 ± 18.6*
Group III	6	514.2 ± 56.2	413.8 ± 44.9	289.8 ± 26.7	191.8 ± 17.3
Group IV	6	471.2 ± 51.6	290.7 ± 27.3	180.5 ± 18.5**	84.7 ± 12.8*
Group V	6	499.5 ± 59.1	357.5 ± 29.7	263.8 ± 29.0	149.7 ± 15.4

Values were expressed as Mean ± Standard Error

Control : Basal feeding

Group I, II, III : Administration of Chijadaewhangtang extract of 0, 21.3, 53.3 mg/100g per day respectively after CCl₄ treatment (CCl₄ : Olive oil = 1 : 1, 0.05mg/100g)

Group IV, V : Administration of Inchinchijatang extract of 17.2, 43.0mg/100g per day respectively after CCl₄ treatment

* : p<0.02, ** : p<0.01 compared with Group I

2. 血清中 alanine aminotransferase(ALT)의 活性變化

正常群의 血清 ALT의 活性度는 30.2 ± 3.4, 24.8 ± 2.5, 25.7 ± 4.1, 27.7 ± 2.3 units인데 比하여, CCl₄만 投與한 group I의 SALT值는 24時間, 48時間, 72時間, 96時間에 587.7 ± 52.4, 447.2 ± 41.3, 295.7 ± 31.8, 201.2 ± 27.1 units를 나타내어, 24時間 後에 最高值를 보였

으며, 모두가 正常群보다 顯著히 增加된 SALT值를 볼 수 있었으나, 그 後 經時的으로 조금씩 減少되는 傾向을 나타내었다.

梔子大黃湯을 投與한 group II, III에서는 24時間, 48時間, 72時間, 96時間에 各各 532.8 ± 54.8, 380.8 ± 37.1, 199.2 ± 24.8, 115.5 ± 15.2 units와 591.6 ± 52.1, 437.7 ± 42.6, 258.0 ± 28.1, 145.3 ± 14.7 units로 group I에 比해, 時

間이 經過함에 따라 거의 약간씩 減少되어 group II 에서만 72時間, 96時間에 意義있는 變化 ($p<0.05$)를 나타내었다.

한편, 茵陳梔子湯을 投與한 group IV, V는 group I 에 比하여 24時間, 48時間, 72時間, 96時間에 各各 498.8 ± 69.7 , 317.5 ± 36.6 , 150.2 ± 15.1 , 88.8 ± 12.7 units와 540.3 ± 61.0 ,

406.5 ± 36.0 , 211.8 ± 19.2 , 136.3 ± 17.8 units 로 모두 減少하였으며, group IV는 48時間에, group V는 72時間에 有意한 差 ($p<0.05$)를 보였고, 72時間부터 group IV는 현저한 減少하여 높은 有意性 ($p<0.01$)이 認定되었다. 全般的으로 茵陳梔子湯 投與群(group IV, V)에서 더 양호한 恢復을 볼 수 있었다. (表2)

Table 2. Effects of Chijadaewhangtang and Inchinchijatang on serum alanine aminotransferase(ALT) activities in carbon tetrachloride-pretreated in rats.

Group	No. of Animals	Variation of SALT Activities(Karmen Unit)			
		24hrs	48hrs	72hrs	96hrs
Control	6	30.2 ± 3.4	24.8 ± 2.5	25.7 ± 4.1	27.7 ± 2.3
Group I	6	587.7 ± 52.4	447.2 ± 41.3	295.7 ± 31.8	201.2 ± 27.1
Group II	6	532.8 ± 54.8	380.8 ± 37.1	$199.2 \pm 24.8^*$	$115.5 \pm 15.2^*$
Group III	6	591.6 ± 52.1	437.7 ± 42.6	258.0 ± 28.1	145.3 ± 14.7
Group IV	6	498.8 ± 69.7	$317.5 \pm 36.6^*$	$150.2 \pm 15.1^{**}$	$88.8 \pm 12.7^{**}$
Group V	6	540.3 ± 61.0	406.5 ± 36.0	$211.8 \pm 19.2^*$	136.3 ± 17.8

Values were expressed as Mean \pm Standard Error

* : $p<0.05$, ** : $p<0.01$ compared with Group I

3. 血清中 alkaline phosphatase(ALP)에 미치는 影響

膽道細胞에서 流出되는 ALP의 活性도는 CCl_4 의 處理後 活性이 增加되어 group I에서 24時間, 48時間, 72時間, 96時間에 59.72 ± 3.23 , 48.92 ± 3.52 , 41.90 ± 3.34 , 35.12 ± 2.47 units로 正常群의 15.93 ± 1.70 , 14.23 ± 1.35 , 19.18 ± 2.04 , 17.55 ± 1.60 units 보다 顯著히 增加된 것을 볼 수 있었고, 時間이 經過함에 따라서 조금씩 減少됨을 알 수 있었다.

梔子大黃湯 投與한 group II, III은 group I에 比하여 24時間, 48時間, 72時間, 96時間에 各各 56.63 ± 4.07 , 42.15 ± 3.82 , 33.10 ± 2.81 , 24.87 ± 2.15 units와 60.93 ± 3.78 , 45.10 ± 3.54 , 37.58 ± 2.57 , 27.22 ± 1.96 units로 거의 모두 減少되었으며, 96時間에 group II ($p<0.02$)와 group III ($p<0.05$)에서 意義있는 變化를 나타내었다.

茵陳梔子湯 投與群(group IV, V)에서는 24時間, 48時間, 72時間 96時間에 各各 $54.23 \pm$

4.21, 39.08 ± 3.39, 30.15 ± 2.54, 21.45 ± 2.06 units와 57.58 ± 3.20, 43.73 ± 4.02, 35.93 ± 2.03, 26.45 ± 2.07 units로 group I에 비하여 經時的으로 漸次 減少 하였으며, group V는 96時間에 有意한 差(p<0.05)를 보였고, group IV는 72時間(p<0.02)과 96時間(p<0.01)

에서 顯著한 有意성이 認定되었다. 特히 梔子大黃湯보다 茵陳梔子湯이, group III, V (500%)보다 적은 投與量인 group II, IV (200%)에서 더 좋은 SALP值의 抑制反應을 보였다. (表3)

Table 3. Effects of Chijadaewhangtang and Inchinchijatang on serum alkaline phosphatase(ALP)activities in carbon tetrachloride-pretreated in rats.

(King-Armstrong Unit)

Group	No. of Animals	Variation of SALT Activities			
		24hrs	48hrs	72hrs	96hrs
Control	6	15.93 ± 1.70	14.23 ± 1.35	19.18 ± 2.04	17.55 ± 1.60
Group I	6	59.72 ± 3.23	48.92 ± 3.52	41.90 ± 3.34	35.15 ± 2.47
Group II	6	56.63 ± 4.07	42.15 ± 3.82	33.10 ± 2.81	24.87 ± 2.15**
Group III	6	60.93 ± 3.78	45.10 ± 3.54	37.58 ± 2.57	27.22 ± 1.96*
Group IV	6	54.23 ± 4.21	39.08 ± 3.39	30.15 ± 2.54**	21.45 ± 2.06***
Group V	6	57.58 ± 3.20	43.73 ± 4.02	35.93 ± 2.03	26.45 ± 2.07*

Values were expressed as Mean ± Standard Error

* : p<0.05, ** : p<0.02 *** : p<0.01 compared with Group I

4. 血清中 lactate dehydrogenase (Ld) 活性에 미치는 影響

血清 LD의 活性度는 正常群이 379.3 ± 31.5, 403.7 ± 32.0, 366.7 ± 35.2, 391.5 ± 31.3 units 인데 비하여, CC1₄만 處理한 group I은 24時間에 1398.7 ± 89.5 unit로 가장 높게 增加 되었으며, 그후 48時間, 72時間, 96時間에 1086.2 ± 69.4, 942.5 ± 62.0, 710.7 ± 49.7 units로 약간씩 減少를 보였다.

梔子大黃湯을 投與한 群 (group II, III)에서 group II는 group I에 비해 全體的으로 減少

되어 96時間에서 有意한 差異(p<0.05)를 보였으며, group III은 group I보다 약간 減少되는 傾向은 있으나, 有意성은 認定되지 않았다.

한편, 茵陳梔子湯을 投與한 群(group IV, V)에서도 24時間, 48時間, 72時間, 96時間에 各各 1333.3 ± 77.1, 997.5 ± 75.0, 761.7 ± 53.3, 483.2 ± 41.7 units와 1415.0 ± 88.6, 1070.8 ± 71.3, 907.7 ± 61.1, 599.7 ± 52.1 units로 group I에 비하여 조금씩 減少되었으나, group IV에서 96時間에 意義있는 變化(p<0.01)가 있었을 뿐, group V에서는 有意한 差가

認定되지 않았다. 또한 投與量도 group II, (200%)가 group III, V(500%)보다 더 빠른

SLD値의 抑制效果를 나타냈으며, 茵陳梔子湯 投與群에서 약간 더 좋은 反應을 보였다.(表 4)

Table 4. Effects of Chijadaewhangtang and Inchinchijatang on serum lactate dehydrogenase(LD) activities in carbon tetrachloride-pretreated in rats.

Group	No. of Animals	Variation of SLD Activities(Wröblewski×Unit)			
		24hrs	48hrs	72hrs	96hrs
Control	6	379.3±31.5	403.7±32.0	366.7±35.2	391.5±31.3
Group I	6	1398.7±89.5	1086.2±69.4	942.5±62.0	710.7±49.7
Group II	6	1352.2±67.2	1010.2±74.2	980.2±55.7	553.5±47.0*
Group III	6	1393.5±63.0	1124.2±68.7	920.0±63.2	659.3±46.6
Group IV	6	1333.3±77.1	997.5±75.0	761.7±53.3	483.2±41.7**
Group V	6	1415.0±88.6	1070.8±71.3	907.7±61.1	599.7±52.1

Values were expressed as Mean±Standard error

* : p<0.05, ** : p<0.01 compared with Group I

5. 血漿内 prothrombin time에 미치는 影響
血液凝固因子中 肝에서 合成되는 凝固因子 II (prothrombin), V (proaccelerin), VII (proconvertin) 및 X(stuart factor)의 血漿 濃度와 關連되는 prothrombin time은 正常群 에서는 11.00±1.15, 10.92±1.11, 11.75±1.34, 10.08±1.35 초였으며, 이에 比하여 CC14 만 處理한 group I 은 24時間, 48時間, 72時間, 96時間에 29.08±2.18, 48.58±3.81, 51.92±4.03, 45.83±3.81 초로 凝固時間이 훨씬 遲延되었음을 볼 수 있었다.

梔子大黃湯 投與群(group II, III)에서는 24時間, 48時間, 72時間, 96時間에 各各 29.33±2.07, 45.75±3.60, 47.58±3.80, 34.25±3.01 초와 30.83±3.11, 49.67±4.75, 48.25±4.62,

41.33±3.55 초로 group I에 比해 다소 減少됨이 觀察되었으나, 96時間에 group II에서만 有意한 差(p<0.05)가 있었고, group III에서는 意義있는 變化가 없었다.

한편, 茵陳梔子湯 投與群(group IV, V)에서도 24時間, 48時間, 72時間, 96時間에 各各 27.78±2.08, 42.42±4.19, 35.33±3.85, 29.58±2.17 초와 29.67±2.78, 46.25±4.94, 47.17±3.88, 39.5±3.77 초로 group IV에서 72時間(p<0.05), 96時間(p<0.01)에 有意한 差를 나타내었다. 特히 投與量에 있어서 group III, V(500%)에 比해 group II, IV(200%)에서 더 빨리 恢復되었으며, 茵陳梔子湯 投與群에서 더 양호한 遲延時間의 短縮을 觀察할 수 있었다. (表5)

Table 5. Effects of Chijadaewhangtang and Inchinchijatang on plasma prothrombin time(PT) in carbon tetrachloride-pretreated in rats.

Group	No. of Animals	Variation of PT in plasma(sec)			
		24hrs	48hrs	72hrs	96hrs
Control	6	11.00±1.15	10.92±1.11	11.75±1.34	10.08±1.35
Group I	6	29.08±2.18	48.58±3.81	51.92±4.03	45.83±3.81
Group II	6	29.33±2.07	45.75±3.60	47.58±3.80	34.25±3.01*
Group III	6	30.83±3.11	49.67±4.75	48.25±4.62	41.33±3.55
Group IV	6	28.78±2.08	42.42±4.19	35.53±3.85*	29.58±2.17**
Group V	6	29.67±2.78	46.25±4.94	47.17±3.88	39.5±3.77

Values were expressed as Mean±Standard Error

* : p<0.05, ** : p<0.01 compared with Group I

IV. 考 察

東醫學에서 肝의 病理 變化는 疎泄의 失調로 因한 肝鬱, 肝陽上昇, 肝火熾盛, 肝陰不足 등으로 나타난다고 하며, 여기서의 疎泄失調는 昇發과 透泄의 機能障礙이며, 즉 昇降變化의 正常的인 傳化機能 消失을 意味한다고 하여, 이는 곧 西醫學에서 肝疾患時 肝의 代謝障礙가 特徵인 것과 類似한것³⁾으로 思料된다. 따라서 CC1₄로 肝損傷을 일으킨 白鼠에 從來 肝疾患 治療劑로 應用되어 오던 梔子大黃湯과 茵陳梔子湯을 投與하여, 肝의 代謝障礙를 恢復시켜 주는 治療의 效果가 顯著할 것에 着眼하여, 본 實驗을 試圖하였다.

CC1₄ 處理時 肝의 實質細胞에서 血清으로 流出되는 血清中 AST ALP와 LD, 그리고 膽道細胞에 存在하며, 膽道를 통한 排泄이 減少될 때, 餘分の ALP가 血清中에서 增加하므로, 이들의 活性測定은 肝損傷의 指標로 利用

된다.⁴⁸⁾ 梔子大黃湯과 茵陳梔子湯 extract 投與時, 이들 血清中 AST, ALT, ALP, LD值의 增加가 效果的으로 抑制(表1, 2, 3, 4)되어 肝損傷을 恢復시켜줌을 確認할 수 있었다.

血液凝固因子들 中 肝에서 合成된 後 血液으로 移動하는 凝固因子 II, V, VII 및 X 등의 血中濃도와 直結되는 血漿의 prothrombin time³³⁾의 測定은 各種 出血性 疾患의 診斷 및 治療에 있어서 重要的 역할을 할 뿐만아니라, 肝障礙의 種類 및 程度, 黃疸의 鑑別診斷, vitamin K 不足, 또는 吸收障礙의 有無判定 등에 應用되어, 最近 活用되고 있는 抗凝血藥療法에 있어서, 藥材投與量의 調節에도 有用하다고 알려져 있다.^{49,50,51)} CC1₄ 處理時 增加되었던 prothrombin time이, 梔子大黃湯과 茵陳梔子湯 extract의 投與群에서는 prothrombin time 遲延程度가 抑制(表5)되어짐을 나타내, 血漿內 血液凝固因子들이 梔子大黃湯

및茵陳梔子湯 extract에 의하여 그損傷程度가恢復됨을 알 수 있었으며, 이는梔子大黃湯 및茵陳梔子湯 extract가 CCl_4 誘導體에 의한凝固因子蛋白質의變性作用을抑制시켰는지,或은 CCl_4 誘導體에 의하여抑制된肝의蛋白質合成^{52,53,54}을增加시켰기 때문일 것으로 思料된다.

一般的으로生體內에 CCl_4 를投與하면, 30分以内に肝細胞에機能的變化가 오고, 內形質網의形能的變化가 나타나고, 그變化는酵素不足時形能學的變化的樣相을 띠고한다.²⁸⁾ 이러한病變을 일으키는 CCl_4 의作用機轉에對해서는 여러가지學說이 있어 왔으나, 最近까지 가장確立된見解로는 CCl_4 그自體內에서代謝되어 생긴遊離基(CCl_3 , free radical)가主된毒作用을 나타낸다고 한다.³⁹⁾ 즉, CCl_4 는肝의 endoplasmic reticulum에附着된 cytochrome p-450 mixed function oxidase system에 의하여 CCl_3 radical이 되고, 이 free radical은各種膜性構造의磷脂質을 이루는 ω -3系不飽和脂肪酸의 methene bridge를 공격하여脂肪酸의過酸化連鎖反應을 일으킨다.^{55,56,57)} 이에 따른 microsome系酵素活性的損失,^{58,59)} 肝細胞內中性脂肪酸의蓄積⁶⁰⁾, 血液內肝關連酸素들의活性增加^{42,61)}, 蛋白質合成的減少^{52,53)}等肝에致命的인損傷을 입혀서結果的으로細胞의壞死를 가져오게 된다고 한다.

梔子大黃湯 및茵陳梔子湯 extract 投與時 CCl_4 에 의해 생긴血清 AST, ALT, ALP, LD의活性增加와血漿 prothrombin time의遲延을顯著하게抑制시켰으며, 梔子大黃湯群보다, 茵陳梔子湯群에서 더나은反應을 보인

것은, 茵陳을加하여清熱利濕의治效를增加시킨 것으로 보여지며, 兩方の量에 있어서도 500% 投與群보다 200% 投與群에서 더意義 있는減少를 나타낸 것은強力한瀉下之濟인大黃의多量投與와各處方の藥量을 보여준 것으로 생각된다.

以上에서東醫學的肝疾患의治療目標인清熱利濕, 瀉下解毒, 疎肝理氣, 解鬱, 化痰活血, 養肝에對하여, 梔子大黃湯과茵陳梔子湯이肝疾患의進行을效果的으로抑制하고, 損傷된肝을恢復시켜준結果라 思料된다.

V. 結 論

梔子大黃湯과茵陳梔子湯이肝臟損傷에 미치는影響을觀察하기爲하여, 白鼠에 CCl_4 를前處理한後梔子大黃湯 및茵陳梔子湯 extract를投與하여實驗해 본結果를要約하면 다음과 같다.

1. 梔子大黃湯 및茵陳梔子湯 extract 投與는 CCl_4 로損傷된肝組織에서血清中으로流出되는 AST의活性增加를減少시켰으며, 茵陳梔子湯을處理한群에서 72時間以後부터意義있게減少하였고, 梔子大黃湯處理群보다 더 빨리正常値로 되돌아 오음을 알 수 있었다.

2. ALT의活性도는 CCl_4 單獨投與群보다梔子大黃湯 및茵陳梔子湯을投與한群은 48時間以後부터, 梔子大黃湯을投與한群은 72時間以後부터 뚜렷이減少되었다.

3. CCl_4 로損傷되어膽道細胞에서流出되는 ALP値는梔子大黃湯 및茵陳梔子湯處理群이 CCl_4 單獨處理群보다 그活性이 96時間에有意한減少를 보였다.

4. 梔子大黃湯 및茵陳梔子湯 投與群이

CCl₄單獨 處理群에 比하여 LD의 活性度를 顯著히 減少시켰고 모두 96時間에 意義있게 減少되었다.

5. 梔子大黃湯 및 茵陳梔子湯의 處理로 CCl₄에 依한 血漿의 prothrombin time 遲延을 短縮시켜 보다 빠른 恢復을 誘導시켰으며, 茵陳梔子湯 投與群은 72時間 以後부터, 梔子大黃湯 投與群은 96時間에 顯著한 恢復效果를

觀察할 수 있었다.

以上の 結果로 보아 梔子大黃湯 및 茵陳梔子湯은, 生體內에서 遊離基를 내어 일어난다고 생각되는 CCl₄의 肝臟損傷을 恢復시키는 데 顯著한 治效가 있음을 確認할 수 있었으며, 本 處方들이 肝疾患 治療에 有效할 것으로 思料된다

參 考 文 獻

1. 金晟壽：標準本草學，서울，進明出版社，p.117~120, 303~305, 340~342 381~383, 1975.
2. 金定濟：診療要鑑，서울，東洋醫學研究院，p.410~411, 1974.
3. 金定濟外：東醫肝系內科學，서울，東洋醫學研究院，p.11, 1978.
4. 申佶求：申氏本草學，서울，壽文社，p.263, 264, 390~392, 661, 1973.
5. 幸民教：本草維新，서울，慶苑文化社，p. 59, 61, 80, 81, 91, 103, 139~140, 180, 181, 216, 218, 251, 252, 263, 1979.
6. 陸昌洙外：現代本草學，서울，高文社，p. 414, 415, 1975.
7. 尹吉榮：東醫方劑學，서울，高文社，p.243, 250, 310, 313, 1980.
8. 黃道淵：大方藥合編，서울，杏林出版社，p.141, 147, 175, 237, 238, 239, 276, 1977.
9. 許 浚：東醫寶鑑，서울，南山堂，p. 513, 726, 1975.
10. 金光德外：白鼠 肝 TBA值에 미치는 影響에 關한 實驗的 研究，慶熙漢醫大 論文集2, p. 153~162, 1975.
11. 金光胡外：茵陳五苓散이 肝疾患治療，慶熙漢醫大論文集 1, p.1~8. 1978.
12. 文濬典：百消丸 및 加味百消丸이 四鹽化炭素로 因한 白鼠 肝損傷에 미치는 影響에 關하여，慶熙漢醫大 論文集2, p. 1~32, 1979.
13. 柳道坤：白鼠 肝損傷에 對한 茵陳 extract의 效果에 關한 研究，圓光漢醫大論文集6, p. 1985.
14. 任宰訓外：清肝健脾湯의 茵陳 增量이 白鼠의 損傷肝에 미치는 影響，慶熙漢醫大論文集3, p. 213~218, 1980.
15. 崔鍾白外：加味地黃湯이 肝損傷에 미치는 影響에 關한 研究，慶熙漢醫大 論文集5, p. 227~245, 1982.
16. 蔡重源：瀉青丸이 Thioacetamide에 依한 白鼠 肝損傷에 미치는 影響，圓光漢醫大論文集6, p. 1985.
17. 羅天益：衛生寶鑑，香港，商務印書館，p.

- 28~30, 382~383, 1969.
18. 北京中醫學院編：中國學基礎，上海，上海科學技術出版社，p.13, 14, 62, 119~123, 1978.
 19. 上海中醫學院編：中醫內科學，香港，商務印書館，p. 98, 1975.
 20. 上海中醫學院編：中醫內科學，香港，商務印書館，p. 616, 1976.
 21. 上海中醫學院編：中醫學基礎，香港，商務印書館，p. 89~93, 156, 166, 168, 186, 1979.
 22. 成都中醫學院編：中醫學院基礎，四川，四川人民出版社，p. 157, 1978.
 23. 陳夢雷，蔣廷錫等：圖書集成醫部全錄 11, 서울，大星文化社，p.56, 81, 1986.
 24. 張介賓：景岳全書，서울，裕昌書店，p.420, 1961.
 25. 張介賓：類經上，서울，大星文化社，p. 44, 1982.
 26. 張仲景：仲景全書，서울，醫道韓國社，I. p.237, II. p.75, 1978.
 27. 中國中醫研究院編：金匱要路，香港，中國漢方，p. 6, 28, 287, 1982.
 28. Ashworth, C.T., Luibel, F.J., Sanders, E., and Arnold, N. : Hepatic cell degeneration. *Archiv. Pathol.*, 75 : 114 - 127, 1963.
 29. Cabayu, P.G., and Wröblewski, F. : Colorimetric measurement of LDH activity of body fluids., *Am. J. Clin. Pathol.*, 30 : 234, 1958.
 30. Farber, J.L. and El-Moity, S.K. : The biochemical pathology of liver cell necrosis. *Am. J. Pathol.* 81(1) : 237 - 250, 1975.
 31. Frankel, S. : Enzymes. In "Gradwohl's clinical laboratory methods and diagnosis." (Frankel, S., Reitman, S. and Sonnenwirth, A.c. eds.), Mosby Co., Saint Louis, p.403, 1970.
 32. Hansen, P. Walloe. : A simplification of kind and king's method for determination of serum phosphatase. *Scandinavian, J. Clin. and Lab. Investigation.*, 18 : 353 - 356, 1966.
 33. Joist, J.H. : Tests of blood coagulation. In Sonnenwirth, A.C. and Jarett, L. (ed.), *Gradwohl's clinical laboratory methods and diagnosis*, C.V. Mosby Company, 1, 1013-1040, 1980.
 34. Judha, J.D., McLean, A.E.M. and McLean, E.K. : Biochemical mechanisms of liver injury. *Am. J. Med*, 49 : 609 - 616, 1970.
 35. Kind, P.R.N., and King, E.J. : Estimation of plasma phosphatase by determination of hydrolysed phenol with amino antipyrine, *J. Cli. Pathol.*, 7, 322, 1954.
 36. Kind, P.R.N., and King, E.J. : Serum alkaline phosphatase activity, *J. Clin. Pathol.*, 7 : 322-326, 1954.
 37. Lee, P.Y., McCay, P.B., and Hornbrook, K.R. : Evidence for carbon tetrachloride-induced lipid per-

- oxidation in mouse liver. *Biochem. Pharmacol.*, 31(3) : 405 - 409, 1982.
38. Miale, J.B. and Lafond, D.S. : *Am. J. Clin. Pathol.* 47, 50, 1967.
 39. Recknagel, R.O. : Carbon tetrachloride hepatotoxicity. *Pharmacol. Rev.*, 19 (2) : 145 - 208, 1967.
 40. Reitman, P. Walloe : A simplification of kind and king's method for determination of serum phosphatase. *Scandinavian, J.Clin., and Lab. Investigation.*, 18 : 353 - 356, 1966.
 41. Reitman, S., Frankel, S. : A colorimetric method for the determination of serum oxaloacetic and glutamic pyruvic transaminases, *Am. J. Clin. Pathol.*, 26, 56 - 63, 1957.
 42. Reynolds, E.S., Treimen, R.J., Farrish, H.H. and Moslen, M.J. : Metabolism of (14c) - carbon tetrachloride to exhaled and bound metabolites, *Biochem. Pharmacol.*, 33, 3363 - 3374, 1984.
 43. Singer, J.W. and Sibley, C.A. : *Am. J. Clin. Pathol.*, 59, 775, 1973.
 44. Slater, T.F., Necrogenic action of carbon tetrachloride in the rat : A speculative mechanism based on action, *Nature*, 209(5018) : 36 - 40, 1966.
 45. Waynforth, H.B. : *Experimental and surgical technique in the rat*, Academic Press, London, p.62 - 63, 1980.
 46. Wröblewski, F. : The clinical signification of alternations in LDH activity of body fluids, *Am. J. Clin. Pathol.*, 30 : 234, 1958.
 47. Wröblewski, F., Ladue, J.S. : *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 90, p.210, 1955.
 48. Widmann, F.K. : *Clinical interpretation of laboratory tests*, edition 8, 369 - 392, F.A. Davis Press, 1979.
 49. Guyton, A.C. : *Textbook of Medical physiology*, Philadelphia, W.B. Saunders, 7th ed., p. 76 - 86, 1986.
 50. Smith, L.H. and Thier, S.O. : *Pathophysiology*, Philadelphia, W.B. Saunders, 2nd ed., p.289 - 301, 306, 307, 314 - 317, 1985.
 51. Thomson, A.D. and Cotton, R.E. : *Oxford, Blackwell Scientific Pub.*, 3rd ed., p. 513 - 517, 531 - 532, 1983.
 52. Pencil, S.D., Brattin, W.J. Glende, E. A. and Recknagel, R.O. : Evidence against involvement of calcium in carbon tetrachloride - dependent inhibition of lipid secretion by isolated hepatocytes, *Biochem*, 33, No. 15, 2425 - 2429, 1984.
 53. Seakins, A. and Robinson, D.S. : The effect of the administration of carbon tetrachloride on the formation of plasma lipoproteins in the rat, *Biochem. J.*, 86, 401 - 407, 1963.
 54. Farber, E. Liang, H. and Bernstein,

- I.A. : Dissociation of effect on protein synthesis and ribosomes from membrane change induced by carbon tetrachloride, *Amer. J. Pathol.*, 64, 601 - 617, 1971.
55. Poyer, J.L., McCay, P.B., Lai, E.K., Janzen, E.G. and Davis, E.R. : Confirmation of assignment of the trichloromethyl radical spin adduct detected by spin trapping during (^{13}C) - carbon tetrachloride metabolism in vitro and in vivo, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 94, 1154 - 1160, 1980.
56. Lai, E.K., McCay, P.B., Noguchi, T. and Fong, K.L. : In vitro - trapping of trichloromethyl radicals formed from CCl_4 , *Biochem. Pharmacol.*, 28, 2231 - 2235, 1979.
57. Albano, E., Lott, K.A.K., Slater, F. F., Stier, A., Symons, M.C.R. and Tomasi, A. : Spin trapping studies on the free - radical products formed by metabolic activation of carbon tetrachloride in rat liver microsomal fractions, isolated hepatocytes and in vivo in the rat, *Biochem. J.*, 204, 593 - 603, 1982.
58. Glend, E.A., Hruszkewycz, A.M. and Recknagel, R.O. : Critical role of lipid peroxidation in carbon tetrachloride - induced loss of aminopyrine demethylase, cytochrome p - 450 and glucose 6 - phosphatase, *Biochem. Pharmacol.*, 25, 2163 - 2170, 1976.
59. Glend, E.A., Jr. : Carbon tetrachloride - induced protection against carbon tetrachloride toxicity (The role of the liver microsomal drug - metabolizing system), *Biochem. Pharmacol.*, 21, 1697 - 1702, 1972.
60. Kwon, T.J. : Protective effects of *Aucuba japonica* against carbon tetrachloride - induced liver damage, KAIST, 1982.
61. Thiers, R.E., Reynolds, E.S., Vallee, B.L. : The effect of carbon tetrachloride poisoning on subcellular metal distribution in rat liver, *J. Biol. Chem.*, 235, 2130 - 2133, 1960.