

茵陳四苓散과 小柴胡湯이 ANIT 로 誘發된 膽汁鬱滯性 肝障礙에 미치는 影響

愼相萬·李長勳·禹弘楨*

ABSTRACT

Experimental study of the effect of Injinsaryungsan and
Sosihotang on cholestatic liver injury induced by
ANIT(α -naphthylisothiocyanate).

Sang-Man Shin, O.M.D., Jang-Hun Lee, O.M.D.,Ph.D.
and Hong-Jung Woo, O.M.D.,Ph.D.
Dept. of Internal Medicine, College of Oriental Medicine,
Kyung Hee University

In an attempt to evaluate the effect of high and low concentration of Injinsaryungsan and high and low concentration of Sosihotang on cholestatic liver injury induced by ANIT(α -naphthylisothiocyanate), biochemical changes in serum transaminase(GOT, GPT), alkaline phosphate, lactate dehydrogenase, total cholesterol, triglyceride, total-bilirubine were studied and the following results were obtained.

* 慶熙大學校 韓醫科大學 肝系內科學教室

1. High concentration of Injinsaryungsan(2.2g/Kg) inhibited significantly the activity increases of GOT, GPT, ALP, LDH, TC, TG, T-Bilirubine induced by ANIT(α -naphthylisothiocyanate).
2. Low concentration of Injinsaryungsan(1.1g/Kg) inhibited the activity increases of ALP, LDH, TC, TG with statistical significance, while inhibited the activity increase of GOT ,but with no statistical significance.
3. High concentration of Sosihotang(2.4g/Kg) inhibited the activity increases of LDH, TG, TC with statistical significance while inhibited the activity increases of GOT, GPT, ALP, T-bilirubine with no significance.
4. Low concentration of Sosihotang(1.2g/Kg) inhibited the activity increase of TG, while inhibited the activity increase of ALP, TC with no statistical sig-nificance, but didn't inhibit the activity increases of GOT, GPT, LDH, T-Bil.

These results suggest that Injinsaryungsan has more significant effect on the liver injury induced by ANIT(α -naphthylisothiocyanate) compared with Sosihotang and so can be applicable clinically to virus hepatitis and cholestatic liver injury. Further study will be required to evaluate the effect of Sosihotang on cholangitis and cholecystitis.

I. 緒 論

肝은 疏泄과 藏血을 주하여^{2,3,8)} 各種 代謝機能의 中樞機關이 될 뿐 아니라 各種 化學物質의 生成, 解毒, 膽汁分泌, 造血, 血液貯藏 등의 다양한 역할을 수행하고 있다^{1,2,4,9)}. 따라서 肝을 人體內의 巨大한 化學工場에 比喩하기도 하는데, 肝細胞의 損傷을 일으키는 原因은 바이러스, 化膿性 細菌感染, 곰팡이, 中毒物質, 알콜, 虛血, 免疫疾患, 膽道閉鎖, 藥物 등 다양하다^{2,4)}.

茵陳四苓散은 茵陳五苓散에서 肉桂를 去한 處方으로서 茵陳五苓散은 張의 金匱要略⁴⁰⁾에서 最初로 기록되었다. 이후 黃疸治療의 代表的인 方劑로^{12,30,32,34,36,38,39)} 使用되어 왔고 清熱利濕하고 健脾化濕하여 現代에 이르러 肝炎이나 脂肪肝, 肝硬變 등의 基本處方으로 活用되고 있다. 構成藥物中 茵陳^{5,7,10)}은 清熱利濕 除黃의 要藥으로서, 肝保護作用과 함께 膽汁分泌를 증가시키고 黃疸은 물론 各種 肝疾患의 主藥이 된다. 澤瀉 猪苓^{6,7,10)}은 滲濕利水시키고 茯苓^{6,7,10)}은 健脾化濕 利水한다. 白朮^{6,7,10,33)}

은 健脾除濕시킨다.

小柴胡湯은 柴胡, 黃芩, 人蔘, 半夏, 甘草로 構成된 處方이다. 小柴胡湯은 張⁴¹⁾의 傷寒論에 最初로 수록되었으며 그 適應症은 寒熱往來, 胸脇苦滿, 不欲飲食, 心煩喜嘔 등이라 하였다. 以後 諸家들이 邪熱을 和解시키고 少陽病을 治療하는 代表的인 方劑로서 使用하여 왔다. 構成藥物中 柴胡^{6,7,10,18,26)}는 少陽病의 主藥으로서 升陽達表하여 氣를 達表케 하며 解熱, 抗炎, 肝保護作用을 하며 黃芩^{6,7,10,33)}은 上焦實火를 瀉하여 壯熱煩渴 濕熱瀉利하며 半夏^{6,7,10,33)}는 健脾胃하고 鎮嘔하며 人蔘^{6,7,10,33)}는 正氣를 補하고 調和脾胃하며 甘草^{6,7,10,33)}는 和諸藥한다.

茵陳四苓散과 關聯된 實驗의 研究로는 禹²³⁾는 茵陳五苓散과 茵陳을 增量한 構成方이 CCl₄로 誘發된 肝損傷에 毒性物質의 體內代謝의 活性을 抑制시키고 肝保護作用이 있는 것으로 報告하였고, 李²⁵⁾는 CCl₄및 D-galactosamine에 의해 誘發된 흰쥐의 肝障礙 改善效果와 膽汁分泌量의 增加效果를 報告하였다. 小柴胡湯과 關聯된 實驗의 研究로는 禹²²⁾

는 小柴胡湯이 解熱, 鎮痛 및 肝損傷에 對한 實驗的 效果를 認定할 수 있으며, 臨床의 觀察에서도 대체로 우수한 治療效果를 報告하였으며, 趙²⁶⁾는 加減小柴胡湯이 解熱, 鎮痛 및 損傷肝에 對한 治療效果를 報告하였다.

이에 著者는 바이러스성 肝疾患 治療의 基本方이 되는 茵陣四苓散과 膽道疾患에 頻繁하게 活用되고 있는 小柴胡湯으로 實驗的 膽汁停滯性 肝障礙에 對한 效果를 比較觀察하여 臨床에서 適用할 수 있는 根據를 마련하고자 다음과 같은 實驗을 着手하였다. ANIT로 흰쥐의 肝損傷을 일으켜 膽汁停滯를 誘發시키고, 血清中 transaminase(GOT, GPT), alkaline phosphate, lactate dehydrogenase, total cholest-erol, triglyceride, total-bilirubin 등의 生化學的 變化를 比較觀察하여 有意한 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 實 驗

1. 實驗材料 및 實驗動物

1) 實驗材料

本 實驗에서 사용한 材料는 시중 건재약국에서 구입하여 엄선한 것을 사용하였으며 實驗에 사용한 茵陣四苓散 및 小柴胡湯의 處方內容은 아래와 같다.

(1) 茵陣四苓散(Sample-A)

藥 名	生 藥 名	용 량(g)
茵 陳	Artemisiae Capillaris Herba	25g
白 朮	Atractylodis Macrocephalea Rhizoma	6g
猪 苓	Polyporus	6g
茯 苓	Poria Cocos	6g
澤 瀉	Alismatis Rhizoma	6g
甘 草	Glycyrrhizae Radix	2g
Total amount		51 g

(2) 小柴胡湯(Sample-B)

藥 名	生 藥 名	용 량(g)
柴 胡	Bupleuri Radix	12g
黃 芩	Scutellariae Radix	8g
人 蔘	Ginseng Radix	4g
半夏(薑製)	Pinelliae Rhizoma	4g
甘 草	Glycyrrhizae Radix	2g
Total amount		30g

2) 檢液의 調製

茵陣四苓散 및 小柴胡湯 각 15첩 分量 765g과 450g을 물로 2시간씩 2회 가열추출한 후 過하고 減壓濃縮하여 茵陣四苓散의 粘稠性 抽出物 129.3g(수율 16.9%)와 小柴胡湯의 粘稠性 抽出物 144.0g(수율 32.0%)을 각각 얻어 本 實驗에 필요로하는 濃度로 稀釋하여 사용하였다. 茵陣四苓散을 低濃度 1.1g/Kg을 Sample-A1, 高濃度 2.2g/Kg을 Sample-A2, 小柴胡湯을 低濃度 1.2g/Kg을 Sample-B1, 高濃度 2.4g/Kg을 Sample-B2로 하였다.

3) 實驗動物

實驗에 사용한 實驗動物로는 중앙동물사육장에서 구입한 Sprague-Dawley계 흰쥐(♂) 體重 180~220g을 사용하였으며, 飼料로는 삼양유지사료(주)의 固形飼料로 飼育하였고, 물은 충분히 공급하였다. 實驗은 實驗動物를 實驗室 環境에 2주간 順應시킨 후에 使用하였고, 特別한 條件이 없는 한 24±2℃에서 실시하였다.

4) 實驗方法

(1) α-naphthylisothiocyanate(ANIT)肝障害에 對한 作用

Kumazawa, N 등^{46,47,48)}의 방법에 준하여 雄性 흰쥐 1군을 5마리로하여 檢液 茵陣四苓散 Sample-A1 1.1 g/kg과 Sample-A2 2.2 g/kg을, 小柴胡湯 Sample-B1 1.2 g/kg과 Sample-B2 2.4

g/kg을 각각 1일 1회 4일간 經口投與하고 檢液 最終投與 後에 하루 저녁 絶食시킨 다음 α -naphthylisothiocyanate(이하 ANIT) 100 mg/kg (olive oil에 溶解함)을 腹腔內에 注射하였다. ANIT 投與한 후 絶食시켰으며 24시간 후에 ether로 가볍게 마취시킨 다음 心臟採血하여 常溫에서 60분간 방치하고 3,000 rpm에서 15분간 遠心分離하여 血清을 分離하였다. 血清中 transaminase(GOT & GPT)活性度, lactate dehydrogenase(LDH)酵素活性度, alkaline phosphatase (ALP)酵素活性度, total cholesterol (TC)含量, triglyceride(TG)含量 및 total bilirubin (T-Bil)含量을 測定하였다. 比較藥物로는 silymarin 0.1g/kg을 經口投與하여 比較觀察하였다.

① Transaminase(GOT & GPT) 活性度の 測定

GOT와 GPT 酵素活性度の 測定은 Reitman & Frankel의 方法49)에 따라 GOT, GPT kit시약(아산제약)을 使用하여 測定하였다. 즉, GOT 또는 GPT 기질을 1 ml 씩 시험관에 넣고 37°C에서 5분간 가온한 후 증류수로 10배 稀釋된 血清 0.2 ml 씩을 시험관에 가한 후 GOT의 경우 60분, GPT의 경우 30분간 反應시킨 다음 발색시약 2,4-dinitrophenylhydrazine을 1.0 ml 씩 가하고 실온에서 20분간 방치한 다음 0.4-NaOH 시액 10 ml를 넣어 反應을 中止시켰다. 反應中止 30분후에 505 nm에서 증류수를 맹검으로 하여 標準液, 檢液 및 對照群의 吸光度를 測定하여 標準液의 檢量曲線으로부터 酵素의 活性單位(Karmen unit)를 換算하여 比較觀察하였다.

② Alkaline phosphatase(ALP) 活性度の 測定

血清中 ALP酵素活性度は Kind-King法50)에 준하여 ALP-S kit시약(아산제약)을 使用하여 測定하였다. 기질완충액 2.0 ml를 시험관에 취하고 37°C에서 5분간 가온하고 혈청 0.05 ml를 가한 다음 37°C에서 정확히 15분간 방치한 다음 정색시약 2.0 ml를 가하고 잘 혼합한 후 실온에서 10분이상 방치한

다음 60분 이내에 blank를 대조로 500 nm에서 吸光度를 測定하여 標準液의 吸光度로부터 ALP酵素活性度(K-A unit)를 換算하여 比較觀察하였다.

③ Lactate dehydrogenase(LDH) 活性度の 測定

血清中 LDH酵素活性度の 測定은 젓산기질법51)을 使用하여 LDH-LQ kit시약(아산제약)을 使用하여 測定하였다. 즉, 기질정색액 1.0 ml를 시험관에 취하고 37°C에서 5분간 가온하고 40배 희석한 혈청 0.05 ml를 가하고 잘 혼합한 후 37°C에서 정확히 10분간 방치한 다음 희석반응정지시액 3.0 ml를 가하여 反應을 停止시켰다. 60분 이내에 570 nm에서 blank를 대조로 하여 吸光度를 測定하고 標準液의 吸光度로부터 LDH의 酵素活性度(Wroblewski unit)로 換算하여 比較觀察하였다.

④ Total cholesterol(TC)含量的 測定

血清中 TC含量은 酵素法52)에 준하여 Cholesterol-Enzyme kit시약(아산제약)을 使用하여 測定하였다. 즉, 血清 0.02 ml와 酵素試液 3.0 ml를 가하여 잘 혼합한 후 37°C에서 5분간 방치한 후 60분 이내에 blank를 대조로 하여 500 nm에서 吸光度를 測定하여 標準液의 吸光度로부터 검체중의 TC含量(mg/dL)을 算出하였다.

⑤ Triglyceride(TG)含量的 測定

血清中 TG含量은 酵素法53,54)에 준하여 Cleantech TG-S kit시약(아산제약)을 使用하여 測定하였다. 즉, 血清 0.02 ml와 효소시액 3.0 ml를 가하여 잘 혼합한 후 37°C에서 10분간 방치한 후 60분 이내에 blank를 대조로 하여 550 nm에서 吸光度를 測定하여 標準液의 吸光度로부터 검체중의 TG含量(mg/dL)을 算出하였다.

⑥ Total bilirubin(T-Bil)含量的 測定

血清中 T-Bil含量은 Jendrassik-Grof 法55)을 使用한 빌리루빈 측정용 kit 시액(AM 301-K, 아산제약)을 使用하여 測定하였다. 즉, 血清 0.02 ml와 다이피린시액 1.0 ml 및 디아조시액 1.0 ml를 가하고

즉시 잘 混合하여 10분간 실온에 방치하고 페링시액 1.0 ml를 가하여 잘 混合한 다음 2시간 이내에 blank를 대조로 하여 600 nm에서 吸光度를 測定하여 標準液의 吸光度로 부터 검체중의 T-Bil (mg/dL)을 算出하였다.

III. 實驗 結果

1. 血清中 transaminase(GOT & GPT) 酵素 活性度에 대한 效果

ANIT로 誘發된 肝障害 흰쥐의 血清中 transaminase 活性度에 미치는 檢液의 效果를 TableI과 TableII에 提示하였다. 흰쥐에 ANIT를 처치하면 血中의 transaminase 活性이 현저히 增加되었으며 ANIT 非處置 正常群의 血清中 GOT活性度는 74.8 ± 6.48 Karmen unit에 比하여 720.0 ± 17.89 Karmen unit로 $p < 0.001$ 의 有意한 GOT活性度の 增加를 보였다. 檢液 茵陳四苓散 Sample-A1 1.1g/kg 과 Sample-A2 2.2 g/kg 투여군에서 각각 624.0 ± 29.93 과 560.0 ± 25.30 Karmen unit로 $p < 0.05$ 과 $p < 0.001$ 의 유의성이 있는 GOT上昇 抑制效果를 보여 주었다. 반면에 檢液 小柴胡湯 Sample-B1 1.2 g/kg과 Sample-B2 2.4 g/kg 투여군에서는 別다른 影響을 주지 못하였다. 比較藥物로 使用한 silymarin 0.1mg/kg 投與群에서는 $p < 0.01$ 의 有意한 GOT上昇 抑制效果를 보였다.

또한, 血清中 GPT活性度は ANIT 非處置 正常群의 21.6 ± 0.98 Karmen unit에 比하여 ANIT 處置 對照群의 360.0 ± 47.83 Karmen unit로 $p < 0.001$ 의 有意한 GPT活性度の 上昇效果를 보였으며 檢液 茵陳四苓散 Sample-A2 2.2 g/kg 投與群에서는 308.0 ± 8.00 Karmen unit로 GPT 上昇 抑制傾向을 보이 나 統計적으로 有意差는 認定되지 않았고 Sample-A1 및 檢液 小柴胡湯 Sample-B1 Sample-B2 각각 經口投與群에서는 別다른 影響을 주지 못함을 알 수 있었다. 比較藥物로 使用한 silymarin 0.1g/kg 投與群에서는 $p < 0.05$ 의 有意한 GPT上昇 抑制效果

를 보여 주었다.

Table I. Effects of INJINSARYUNG-SAN and SOSHIHO-TANG on Serum GOT Activities on α -Naphthylisocyanate-Induced Experimental Liver Injury in Rats

Dose Groups	No. of animals	GOT activities (Karmen Units)	Inhibition (%)
Normal	-	74.8 ± 6.48 ###	-
Control	-	720.0 ± 17.89 *	-862.6
Sample-A1	1.1	624.0 ± 29.93 ***	13.3
Sample-A2	2.2	560.0 ± 25.30	22.2
Sample-B1	1.2	728.0 ± 18.55	-1.1
Sample-B2	2.4	696.0 ± 16.00 **	3.3
Silymarin	0.1	532.0 ± 38.78	26.1

a) ; Mean \pm Standard error

; Statistically significant compared with normal data(###; $p < 0.001$)

* ; Statistically significant compared with control data(*; $p < 0.05$, **; $p < 0.01$ and ***; $p < 0.001$)

Table II. Effects of INJINSARYUNG-SAN and SOSHIHO-TANG on Serum GPT Activities on α -Naphthylisocyanate-Induced Experimental Liver Injury in Rats

Dose Groups	No. of animals	GPTactivities (Karmen Units)	Inhibition (%)
Normal	-	21.6 ± 0.98 ###	-
Control	-	360.0 ± 47.33	-1566.7

Sample-A1	1.1	5	384.0±27.13	-6.7
Sample-A2	2.2	5	308.0±8.00	14.4
Sample-B1	1.2	5	376.0±16.00	-4.4
Sample-B2	2.4	5	368.0±12.00	-2.2
*				
Silymarin	0.1	5	232.0±18.55	35.6

a) ; Mean±Standard error

; Statistically significant compared with normal data(###; p<0.001)

* ; Statistically significant compared with control data(*; p<0.05)

2. 血清中 alkaline phosphatase(ALP) 酵素活性도에 대한 效果

TableIII에 提示한 바와 같이 ANIT 誘發肝障害 흰쥐의 血清中 ALP活性도에 미치는 檢液의 效果는 다음과 같다. 즉, ANIT 非處置群의 血清中 ALP活性은 63.0±5.46 K-A unit에 比하여 ANIT 處置 對照群은 118.2±9.72 K-A unit로 p<0.001의 有意한 ALP活性도의 增加를 보였다. 檢液 茵陣四苓散 Sample-A1 1.1 g/kg과 Sample-A2 2.2 g/kg 經口 投與群에서 각각 102.6±4.34 K-A unit와 96.4±4.62 K-A unit로 對照群에 比하여 각각 p<0.05의 유의한 上昇抑制效果를 觀察할 수 있었다. 반면에 檢液 小柴胡湯 Sample-B1 1.2 g/kg과 Sample-B2 2.4 g/kg 投與群에서는 각각 抑制하는 傾向을 보이 나 統計적으로 有意한 差異는 認定되지 않았다. 比較藥物 silymarin 0.1g/kg 投與群에서는 77.0±3.82 K-A unit로 p<0.001의 有意한 ALP 上昇抑制效果가 認定되었다.

Table III. Effects of INJINSARYUNG-SAN and SOSHIHO-TANG on Serum Alkaline phosphatase(ALP) Activities on α -Naphthylisocyanate-Induced Experimental Liver Injury in Rats

Groups	Dose (g/kg, p.o.)	No. of animals	ALP activities (K-A Units)	Inhibition (%)
Normal	-	5	63.0±5.46 a)	-
Control	-	5	118.2±9.72 ###	-87.6
Sample-A1	1.1	5	102.6±4.34 *	13.2
Sample-A2	2.2	5	96.4±4.62 *	18.4
Sample-B1	1.2	5	114.6±9.72	3.1
Sample-B2	2.4	5	107.6±4.95	9.0

Silymarin	0.1	5	77.0±3.82	34.9

a) ; Mean±Standard error

; Statistically significant compared with normal data(###; p<0.001)

* ; Statistically significant compared with control data(*; p<0.05 and ***; p<0.001)

3. 血清中 lactate dehydrogenase(LDH) 活性도에 미치는 效果

ANIT 誘發肝障害 흰쥐의 血清中 LDH活性도에 미치는 檢液의 效果를 Table IV에 提示하였다. ANIT 非處置群의 血清中 LDH 活性은 1168.0±86.16 Wroblewski unit에 比하여 ANIT 處置 對照群은 2616.0±355.44 Wroblewski unit로 p<0.01의 유의한 LDH 活性도의 增加를 보였다. 檢液 茵陣四苓散 Sample-A1 1.1g/kg과 Sample-A2 2.2g/kg 投與群에서 1656.0±141.20와 1308.0±104.61 Wroblewski unit로 각각 p<0.05와 p<0.01의 有意한 上昇抑制效果가 觀察되었다. 또한 檢液 小柴胡湯 Sample-B2 2.4 g/kg投與群에서는 1552.0±192.0 Wroblewski unit로 p<0.01의 유의한 上昇抑制效果를 觀察할 수 있었으며 Sample- B1 1.2 g/kg投與群에서는 별다른 影響을 주지 못하였다. 比較藥物 silymarin 100 mg/kg投與群에서는 1152.0±88.0 Wroblewski unit

로 $p < 0.01$ 의 有意한 LDH 上昇抑制效果가 認定되었다.

Table IV. Effects of INJINSARYUNG-SAN and SOSHIHO-TANG on Serum Lactic dehydrogenase(LDH) Activities on α -Naph-thylisocyanate-Induced Experimental Liver Injury in Rats

Dose Groups (g/kg,p.o.)	No. of animals	LDH activities (Wroblewski Units)	Inhibition (%)
Normal	-	5 a) 1168.0±86.16 ##	-
Control	-	5 * 2616.0±355.44	-1239.7
Sample-A1	1.1	5 ** 1656.0±141.20	36.7
Sample-A2	2.2	5 1308.0±104.61	50.0
Sample-B1	1.2	5 ** 2624.0±86.35	-0.3
Sample-B2	2.4	5 ** 1552.0±192.0	40.7
Silymarin	0.1	5 1152.0±88.00	56.0

a) ; Mean±Standard error

; Statistically significant compared with normal data(##; $p < 0.01$)

* ; Statistically significant compared with control data(*; $p < 0.05$ and **; $p < 0.01$)

4. 血清中 total cholesterol(TC)含量에 대한 效果

ANIT 投與로 誘發된 肝障害 흰쥐의 血清中 TC 含量에 미치는 檢液의 效果를 TableV에 提示하였다. 흰쥐에 ANIT를 處置하면 血清中の TC의 含量의 현저하게 增加하며 ANIT 非處置 正常群의 76.4 ±3.44 mg/dL에 比하여 ANIT 處置 對照群은 169.8±13.01 mg/dL로 122.3%의 增加를 보여 $p < 0.001$ 의 有意한 上昇을 보였다. 檢液 茵陳四苓散 Sample-A1 1.1 g/kg과 Sample-A2 2.2 g/kg 投與

群에서 각각 133.6±7.17 mg/dL와 77.4±5.39 mg/dL로 $p < 0.05$ 와 $p < 0.01$ 의 有意한 血清中 TC含量의 上昇抑制效果를 觀察할 수 있었다. 檢液 小柴胡湯 Sample-B2 2.4 g/kg 經口投與群에서는 131.4 ±7.33 mg/dL로 對照群에 比하여 $p < 0.05$ 의 有意한 上昇抑制效果를 보였으며 Sample-B1 1.2 g/kg投與群에서는 다소 抑制하는 傾向을 보이나 統計적으로 有意한 差異는 認定되지 않았다. 比較藥物 silymarin 100mg/kg 投與群에서는 101.2±6.37 mg/dL로 $p < 0.01$ 의 有意한 上昇抑制效果가 觀察되었다.

Table V. Effects of INJINSARYUNG-SAN and SOSHIHO-TANG on Serum Total Cholesterol(TC) Levels on α -Naphthylisocyanate-Induced Experimental Liver Injury in Rats

Dose Groups (g/kg,p.o.)	No. of animals	TC Levels (mg/dL)	Inhibition (%)
Normal	-	5 a) 76.4±3.44 ###	-
Control	-	5 * 169.8±13.01	-122.3
Sample-A1	1.1	5 ** 133.6±7.17	21.3
Sample-A2	2.2	5 77.4±5.39	54.4
Sample-B1	1.2	5 * 155.0±9.52	8.7
Sample-B2	2.4	5 ** 131.4±7.33	22.6
Silymarin	0.1	5 101.2±6.37	40.4

a) ; Mean±Standard error

; Statistically significant compared with normal data(###; $p < 0.001$)

* ; Statistically significant compared with control data(*; $p < 0.05$ and **; $p < 0.01$)

5. 血清中 triglyceride(TG)含量에 대한 效果 ANIT 投與로 誘發된 肝障害 흰쥐의 血清中 TG

수준에 미치는 檢液의 效果를 TableVI에 제시하였다. 흰쥐에 ANIT를 處置하면 血清中の TG수준은 현저하게 增加하며 ANIT 非處置 正常群의 $82.4 \pm 7.18 \text{mg/dL}$ 에 比하여 $153.2 \pm 16.24 \text{mg/dL}$ 로 85.9%의 增加를 보여 $p < 0.01$ 의 유의한 上昇을 보였으며 檢液茵陣四苓散 Sample-A1, Sample-A2 및 小柴胡湯 Sample-B1, Sample-B2 對照群에 比하여 유의한 血清中 TG수준의 抑制效果를 觀察할 수 있었다. 比較藥物 silymarin 0.1mg/kg 投與群에서는 $94.6 \pm 5.22 \text{mg/dL}$ 로 $p < 0.01$ 의 有意한 抑制效果가 觀察되었다.

Table VI. Effects of INJINSARYUNG-SAN and SOSHIHO-TANG on Serum Triglyceride (TG) Levels on α -Naphthylisocyanate-Induced Experimental Liver Injury in Rats

Groups	Dose (g/kg,p.o.)	No. of animals	TG Levels (mg/dL)	Inhibition (%)
Normal	-	5	82.4 ± 7.18 a)	-
Control	-	5	153.2 ± 16.24 ###	-85.9
Sample-A1	1.1	5	70.8 ± 2.43 **	53.8
Sample-A2	2.2	5	57.6 ± 3.17 ***	62.4
Sample-B1	1.2	5	78.0 ± 3.11 **	49.1
Sample-B2	2.4	5	63.0 ± 2.95 ***	58.9
Silymarin	0.1	5	81.4 ± 8.90 **	46.9

a) ; Mean \pm Standard error

; Statistically significant compared with normal data(###; $p < 0.01$)

* ; Statistically significant compared with control data(**; $p < 0.01$ and ***; $p < 0.001$)

6. 血清中 total bilirubin(T-Bil)수준에 대한 效果

ANIT 投與로 誘發된 肝障害 흰쥐의 血清中 T-Bil수준에 미치는 檢液의 效果를 TableVII에 提示하였다. 흰쥐에 ANIT를 處置하면 血清中の T-Bil의 數의 현저하게 增加하며 ANIT 非處置 正常群의 $1.23 \pm 0.096 \text{mg/dL}$ 에 比하여 ANIT 處置 對照群은 $3.49 \pm 0.945 \text{mg/dL}$ 로 183.7%의 增加를 보여 $p < 0.001$ 의 有意한 上昇을 보였다. 檢液茵陣四苓散 Sample-A2 2.2g/kg 投與群에서 $2.14 \pm 0.201 \text{mg/dL}$ 로 $p < 0.01$ 의 유의한 血清中 T-Bil수준의 上昇 抑制效果를 觀察할 수 있었으나 Sample-A1 1.1g/kg 投與群에서는 別다른 影響을 주지 못하였다. 반면에 檢液小柴胡湯 Sample-B1, Sample-B2 經口投與群에서는 對照群에 比하여 別다른 影響을 주지 못함을 觀察할 수 있었다. 比較藥物 silymarin 100mg/kg 投與群에서는 $1.90 \pm 0.530 \text{mg/dL}$ 로 $p < 0.01$ 의 有意한 上昇抑制效果가 觀察되었다.

Table VII. Effects of INJINSARYUNG-SAN and SOSHIHO-TANG on Serum Total Bilirubin(T-Bil) Levels on α -Naphthylisocyanate-Induced Experimental Liver Injury in Rats

Groups	Dose (g/kg,p.o.)	No. of animals	T-Bil Levels (mg/dL)	Inhibition (%)
Normal	-	5	1.23 ± 0.096 a)	-
Control	-	5	3.49 ± 0.945 ###	-183.7
Sample-A ¹	1.1	5	3.74 ± 0.329 **	-7.2
Sample-A ²	2.2	5	2.14 ± 0.201	38.7
Sample-B ¹	1.2	5	3.96 ± 0.422	-13.5
Sample-B ²	2.4	5	3.63 ± 0.215 **	-4.1
Silymarin	0.1	5	1.90 ± 0.530	45.6

a) ; Mean \pm Standard error

; Statistically significant compared with normal data(###; p<0.001)

* ; Statistically significant compared with control data(**; p<0.01)

IV. 考 察

韓醫學에서는 肝炎이란 名稱을 使用한 바는 없지만 肝熱, 勞倦傷, 黃疸, 脇痛, 積聚, 鼓脹, 酒傷 等證이 여기에 屬한다^{23,8)}. 素問 <平人氣象論>에 “溺黃赤安臥者 黃疸, 目黃者曰 黃疸”이라 하였고^{11,13,31,35)}, 素問 <刺熱論>에서 “肝熱病者 小便先黃 腹痛 多臥身熱”이라 하여^{11,13,31,35)} 肝熱病證이 肝炎의 症狀과 一致함을 볼 수 있다. 以後 張은 傷寒論 太陽編에^{11,41)} “傷寒 發汗而

身目萎黃, 所以然者 寒濕在裏不解故也” 하여, 肝炎에 肝細胞가 破壞되어 肝機能이 低下되는 狀態를 一般的으로 肝炎이라 한다. 肝炎은 주로 바이러스 感染이나 알콜 등의 毒物 및 藥物에 의해 일어난다^{12,49)}. 바이러스에 의한 慢性肝疾患은 우리나라에서 社會的인 問題로 대두되어 왔으며^{17,21,24)} 藥物이나 알콜 등에 의한 肝炎의 경우에는 原因만 除去하면 正常으로 쉽게 回復될 수 있다.

茵陳四苓散¹⁹⁾은 茵陳五苓散^{23,37,40)}에 肉桂를 去한 處方으로서 주로 濕熱이나 瘀熱在裏로 因하여 發生하는 黃疸을 主治하는 方劑이다. 茵陳^{5,6,7,10)}은 味苦 微寒하여 發汗利水하고 解熱利尿作用이 있어 黃疸은 물론 各種 肝疾患의 主藥이 되고 太陰陽明의 濕熱을 泄하고 利膽하므로 膽道疾患에 利用되고 있다. 白朮^{6,7,10,33)}은 味甘微苦溫하여 健脾化濕의 效果가 있어 脾胃를 補하고 消食納穀하며 茯苓^{6,7,10,33)}은 味甘性平하여 調脾化中, 清熱解毒하며 行水, 行痰, 導氣하여 利尿除濕의 要約이며 澤瀉^{6,7,10,33)}는 甘鹹性平하여 腎,膀胱으로 入하여 利水道하고 脾胃濕熱과 小便淋瀝 等を 治한다. 豬苓^{6,7,10,33)}은 甘淡하여 利水 滲濕하며 膀胱을 瀉하여 利竅, 行水, 滲濕의 要約이 되며 甘草^{6,7,10,33)}는 甘溫하여 調胃化中하고 調和百藥한다.

小柴胡湯^{12,18,22,37,40)}은 傷寒論에 少陽證의 寒熱往來, 胸脇苦滿, 不欲飲食, 心煩喜嘔 等症을 治療하는 方劑로서 柴胡^{6,7,10,33,42)}는 少陽經의 主藥으로 升陽達表하여 少陽의 氣를 達表케하며 鎮痛, 解熱, 抗炎, 肝保護作用이 있고, 黃芩^{6,7,10,33,42)}은 養陰退熱作用과 利膽, 抗알러지 등의 作用이 있으며, 半夏^{6,7,10,33,42)}는 除上焦火散逆氣하며, 人蔘 甘草^{6,7,10,33)}는 補脾, 正氣和中하고 大棗 生薑^{6,7,10,33)}은 和榮衛한다.

茵陳四苓散¹⁹⁾이나 小柴胡湯²²⁾ 등은 韓方에서 肝疾患의 治療에 널리 利用되고 있으나 肝疾患의 症狀에 따라서 處方을 결정하고 있다. 肝疾患은 臨床的으로 주로 肝機能檢査所見에 의하여 肝實質障害와 膽道係 障害 및 兩者의 混合型으로 大別되어지며 이러한 肝疾患의 病態에 따라 달리 利用되고 있는 茵陳四苓散과 小柴胡湯을 選定하여 本實驗에 着手하였다.

肝疾患의 病態모델을 作成하는 方法은 여러 研究者들이 報告하였으며, 그 중에서도 널리 利用되고 있는 化學物質로는 CCl₄, D-galactosamine, D-ethionine, ethanol, α -naphthylisothiocyanate (ANIT) 등이 있다^{15,22,23,28)}. 이러한 化學物質들은 肝障害를 誘發시키는 作用機轉이 각기 다른 것으로 報告되었으며 그 중에서 肝障害中에서 膽道係 障害를 誘發시키는 藥物로 알려진 α -naphthylisothiocyanate(ANIT)을 利用한 病態모델의 肝障害에 대한 茵陳四苓散과 小柴胡湯의 效果를 比較考察한 바 다음과 같다.

ANIT는 生體內에서 藥物代謝酵素에 依하여 活性物質로 되고 膽汁酸代謝障害나 肝細胞에서의 膽汁酸排泄障害 및 膽管上皮細胞의 壞死, 脫落 등을 일으켜 膽汁分泌가 減少하거나 消失시키는 藥物로 알려져 있다.^{46,47,48)} 이에 著者는 흰쥐에 ANIT를 腹腔內에 注射하여 誘發된 肝障害에 대한 抑制效果를 흰쥐의 血清中の transaminase, alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase 등의 酵素活性度, 血清中の total cholesterol含量, triglyceride含量 및 total bilirubin含量 등을 指標로 하여 評價分析하였다.

檢液을 4일간 前處置하고 ANIT를 投與하여 誘

發된 肝障害에 대한 檢液의 效果를 檢討하였다. ANIT만을 投與한 對照群은 ANIT를 處置하지 않은 正常群에 比하여 血清中 GOT, GPT, ALP, LDH의 酵素活性度를 현저히 增加시켰으며, 또한 血清中 TC, TG, T-Bil의 含量을 有意하게 上昇시킴이 認定되었다.

우선 血清中 GOT酵素活性도에 대하여 檢液 茵陣四苓散 投與群에서는 1.1 g/kg과 2.2 g/kg 投與群에서는 對照群에 比하여 각각 13.3%와 22.2%의 有意한 上昇抑制效果가 認定되었으나 檢液 小柴胡湯 投與群에서는 別다른 影響을 주지 못함을 알 수 있었다. 그리고 GPT酵素活性도에 대해서는 檢液 茵陣四苓散 및 小柴胡湯 投與群에서는 對照群에 比하여 別다른 影響을 주지 못하였다.

血清中 ALP酵素活性도에 대해서는 檢液 茵陣四苓散 投與群에서 檢液의 濃度依存的인 上昇抑制效果를 보였주었으며 對照群에 比하여 低濃度 및 高濃度 投與群에서 各各 13.2%와 18.4%의 有意한 抑制效果가 認定되었다. 또한 LDH酵素活性도에 대해서는 檢液 茵陣四苓散 및 小柴胡湯 投與群에서 各各 有意한 LDH活性度 上昇抑制效果가 認定되었다.

血清 脂質成分中の 하나인 TC含量에 대하여 ANIT를 處置하지 않은 正常群에 比하여 ANIT처리 對照群은 122.3%의 有意한 上昇을 보였으며 檢液 茵陣四苓散 및 小柴胡湯 投與群에서 各各 有意한 上昇抑制效果가 있음이 認定되었다. 그리고, 血清中 TG含量에 대해서도 檢液 茵陣四苓散 및 小柴胡湯 各各 投與群에서 公히 有意한 血中 TG上昇抑制效果가 認定되었다.

ANIT投與로 誘發된 肝障害時에 血中の T-Bil이나 直接bilirubin의 含量이 增加되는 것은 肝細胞에서의 Bilirubin의 輸送障害나 肝細胞에서의 排泄障害에 의한 것으로 알려져 있다. 따라서 檢液 茵陣四苓散 投與로 血中の T-Bil含量은 對照群에 比하여 檢液 高濃度 投與群에서 38.7%의 有意한 上昇抑制效果가 認定되었으며 이는 利膽作用 등에 기인하는 것으로 思料되어 진다. 특히, 茵陣四苓散은 茵陣

이 君藥으로 構成되어 있으며 이미 茵陣은 利膽作用이나 肝障害에 대하여 抑制效果가 있음이 밝혀져 있으며^{60,61,62)}, 白朮, 澤瀉, 甘草 등^{61,62)}도 역시 肝障害 抑制活性이 있음이 보고되어 이들 成分의 複合的作用에 依하여 ANIT에 의한 肝障害에 대한 保護效果가 있는 것으로 思料된다.

특히, 小柴胡湯을 構成하는 韓藥 즉 柴胡, 黃芩, 人蔘, 甘草 역시 여러 研究者들에 依하여 肝障害活性이 있음이 報告되었으며,^{51,52)} 本 實驗結果로 미루어 보아 ANIT에 의한 肝障害保護效果는 茵陣을 君藥으로 하고 白朮, 豬苓, 澤瀉, 茯苓 등 五苓散 構成韓藥으로 되어 있는 茵陣四苓散이 柴胡를 君藥으로 하는 小柴胡湯에 比하여 良好한 ANIT로 誘發된 肝障害의 邊態모델에 대하여 肝保護活性이 認定되어 處方構成內容에 따라 肝疾患 障害의 原因에 따라 適切한 處方을 選定하여야만 할 것으로 생각된다. 특히 ANIT와 같이 膽道係 障害에 의한 肝障害에 대해서는 茵陣을 君藥으로 하는 處方을 選定하여 使用하는 것이 妥當할 것으로 思料되며 이에 대해서 앞으로 계속 검토하고자 한다.

V. 結 論

茵陣四苓散과 小柴胡湯이 高濃도와 低濃度 抽出物이 ANIT(α -naphthylisothiocyanate)로 誘發된 원위의 膽汁鬱滯性 肝障碍에 대한 影響을 觀察하기 위하여 血清中の transaminase(GOT, GPT), alkaline phosphate, lactate dehydrogenase, total cholesterol, triglyceride, total-bilirubin 등의 生化學的 變化를 觀察하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 高濃度 茵陣四苓散은 ANIT로 誘發된 肝損傷에 대해 GOT, GPT, ALP, LDH, TC, TG 및 T-bilirubin치 모두 有意한 抑制效果를 나타내었다.
2. 低濃度 茵陣四苓散은 ALP, LDH, TC, TG值를 有意하게 抑制시켰으나 GOT 등은 抑制傾向은 보였으나 有意성은 認定되지 않았다.
3. 高濃度 小柴胡湯은 LDH, TC, TG에서 有意한

抑制效果가 있었으나 GOT, GPT, ALP 및 T-bilirubine은 有意性を 나타내지 않았다.

4. 低濃度 小柴胡湯은 TG에서 有意성이 認定되었고, ALP, TC는 減少傾向만 나타내었으며, GOT, GPT, LDH, T-bilirubine은 별다른 영향을 나타내지 않았다.

以上の 結果로 보아, ANIT(α -naphthylisothiocyanate)로 誘發된 肝障碍에서 茵陳四苓散이 小柴胡湯에 比하여 뚜렷한 肝機能 改善效果를 나타내어 臨床에서 現在까지 알려진 virus성 肝疾患뿐 아니라, 膽汁停滯性 肝障碍에도 活用될 수 있을 것으로 思料된다. 또한 앞으로 膽管炎 및 膽囊炎에 대한 小柴胡湯의 效果에 關한 研究가 進行되어야 할 것으로 생각된다.

VI. 參考文獻

1. 고려의학편집부 : 消化器 疾患, 서울. pp 144-192. 1989
2. 金秉雲 外 : 肝系內科學, 서울, 東洋醫學研究院, pp. 26,27,35, 198, 235-247, 272, 1989
3. 金完熙 : 新生理學總論, 서울, 慶熙大學校 韓醫科大學 生理學教室, pp 19-20, 1984
4. 서울대출판부: 가정의학 一潮閣 서울 pp277-285, 1990
5. 世宗命選 : 鄉藥集成方, 서울, 杏林書院, p 613, 623, 1942
6. 申佶求 : 申氏本草學, 서울, 高文社, pp 230-231, pp 650-651, 1971
7. 安德均 : 現代本草學, 서울, 高文社, p272, 1972
8. 尹吉榮 : 東醫學方法論 研究, 서울, 成輔社, p37, 1983
9. 李文鎬 外 : 內科學. 서울. 博愛出版社. pp967-968. 1965
10. 全國韓醫科大學 本草學教授 : 本草學, 서울, 永林社, p149, 178, 448, 531, 540, 1991
11. 蔡仁植: 傷寒論譯註, 서울, 高文社, p152, 153,176,189,190, 1972
12. 許 浚 : 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, pp512-515, 525, 526, 711, 1971
13. 洪元植 : 精校黃帝內經素問, 서울, 東洋醫學研究院, p66,119, 1971
14. 金光胡 : 茵陳五苓散의 肝疾患 治療效果에 關한 研究. 慶熙大學校 論文集. 1:1-8 1978
15. 金秉雲 : 急慢性肝疾患에 대한 500명의 臨床效果에 關한 研究, 동양의학, 10:19-30, 1984
16. 金秉雲 : 生肝健脾湯이 肝臟의 代謝와 再生機能에 미치는 影響, 東洋醫學, 22:32-57, 1982
17. 金丁龍 : 韓國人 醫療從事者에 있어서의 肝炎 B형항원발현빈도, 大韓內科學會誌, 18:705- 710, 1975
18. 盧昇鉉 : 小柴胡湯 投與가 salmonella typhi標準細菌에 의하여 發熱된 家兎의 體溫에 미치는 影響에 關한 研究, 大韓韓方內科學會誌 1:1, pp 56-63, 1976
19. 朴亨圭 : 茵陳四苓散이 急性 Alcohol 高脂肪食 및 Galactosamine 中毒白鼠의 肝損傷에 미치는 影響, 慶熙大學校 論文集, 1993
20. 裴文弘: 茵陳蒿湯이 carbon tetrachloride 中毒으로 인한 白鼠 肝臟損傷의 治療效果에 關한 實驗的 研究, 慶熙大學校 論文集, 1972
21. 徐東震: 慢性B型肝炎의 治療, Medical postgraduate, 15:236-242, 1987
22. 禹弘楨 : 小柴胡湯에 關한 實驗的 및 臨床的 研究, 慶熙醫學6:2, pp97-107
23. 禹弘楨 : 茵陳五苓散과 茵陳增量한 構成方이 흰쥐 損傷肝에 미치는 影響, 大韓韓醫 學會誌, 13:234-241, 1992
24. 유영근 : 정상인에 있어서 B型肝炎바이러스 感染에 關한 血清學的 研究, 豫防醫學學會誌 21:89-97, 1988
25. 李昌圭 : 生肝湯이 CCl4 및 D-galactosamine에 의하여 誘發된 實驗的 흰쥐 肝障碍에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院, 1986

26. 趙鐘寬：加減小柴胡湯의 解熱 鎮痛 및 損傷肝에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集, p127-135, 1981
27. 趙恒九：茵陳五苓散이 CCl₄中毒으로 인한 白鼠 損傷肝의 治療效果에 關한 實驗 研究, 慶熙大學校 論文集, 1972
28. 崔容泰：家兔의 鍼刺出血과 柴胡의 併用에 따른 解熱效果에 關한 實驗的 研究, 黃帝醫學 1:2, pp11-13, 1976
29. 洪尙勳：加味清肝湯의 效能에 關한 實驗的 研究, 대한한의학회지, 15:156-172 1994
30. 盧天民：醫學正傳, 서울, 醫文社, pp544, 1972
31. 馬時.張誌總合註：黃帝內經 素問靈樞合編, 臺北, 台聯國風出版社, 素問p45, 50, 412, 1977
32. 孫思貌：千金要方, 臺北, 自由出版社, p196. 1958
33. 慎微選：大觀本草, 서울, 崇文社, p140, 1976
34. 吳謙 外: 醫宗金鑑, 서울. 慶熙大學校 韓醫學科, p33, 1973
35. 王 冰 註：黃帝內經, 서울, 高文社. p31. 141. 349. 1971
36. 王 壽：外臺秘要, 서울, 成輔社, p136, 1975
37. 旺認庵: 醫方集解, 臺北, 文光圖書公事, pp227-230, 249, 民國 62년
38. 李 挺：醫學入門, 서울, 崇文社, p7, 1975
39. 張介賓：景岳全書, 서울, 俗昌德書店, p1140, 1961
40. 張仲景：金匱要略, 서울, 杏林書院, p392-394, 438, 1978
41. 張仲景：仲經全書, 서울, 대성문화사, pp225, 240,249,250,408-411, 1984
42. 陳存仁：漢方醫藥大辭典, 서울, 東都文化社, p64,74,80,204,244,256, 1984
43. 小林忠之：澤瀉의 抗脂肪成分의 分離, 藥學雜誌, 80:1456, 1960
44. 柴 田：柴胡의 藥理學的 研究, 藥學雜誌, 卷 90, 1967
45. 高木敬次郎, 木村正康, 原田正敏, 大塚恭男：和漢藥物學, 東京, 南山堂, pp. 64,72,76,87, 96,97,108 ,1982
46. Kumazawa, N., Ohta, S., Tu, S-H., Kamogawa, A. and Shinoda, M. : Protective Effects of Various Methanol Extracts of Crude Drugs on Experimental Hepatic Injury Induced by α -Naphthylisothiocyanate in Rats, YAKUGAKU ZASSHI, 111, 199, 1991
47. Ishizuka, O., Kumazawa, N., Ohta, S., Kamogawa, A. and Shinoda, M. : Effects of Various Methanol Extracts of Crude Drugs on Experimental Subacute and Chronic Hepatic Injury, YAKUGAKU ZASSHI, 112, 174, 1992
48. Ohta, S., Sato, N., Tu, S-H., Kamokawa, A. and Shinoda, M. : Protective Effects of Taiwan Crude Drugs on Experimental Liver Injuries, YAKUGAKU ZASSHI, 113, 870, 1993
49. Reitman, S. and Frankel, S. : A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxaloacetic acid and glutamic pyruvic transaminase, Am. J. Clin. Pathol., 28, 56, 1957
50. Kind, P.R.N and King, E.J. : Estimation plasma phosphatase by determination of hydrolysed phenol with aminoantipyrine, J. Clin. Path., 7, 322, 1954
51. Wroblewski, F. and J.S. LaDue : Lactic dehydrogenase activity in blood, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 90, 210, 1955
52. C. Allain : Enzymatic determination of total cholesterol, Clin. Chem., 20, 470, 1974
53. Sardesa V.M. and Mannig J.A.: The determination of triglycerides in plasma and tissues, Clin. Chem., 14, 156, 1968

54. Van Handel E. and Zilversmit D. B.: Micromethod for the determination of serum triglyceride, J. Lab. and Clin. Med., 50, 152, 1957
55. Dumas, B. T., B. W. Perry, E. A. Sasse and J. V. Strsumfjord : Standardization in Bilirubin Assays : Evaluation of Selected Methods and Stability of Bilirubin Solutions, Clin. Chem., 19, 984, 1973
56. Yujiro N., Takashi Y., Yoshiji N., Hiroshi I., Takashi T., Jun-ei K. and Tochihiro N. : Pharmacological Studies on Puerariae Flos. II. The effects of Puerariae Flos on Alcohol-Induced Unusual Metabolism and Experimental Liver Injury in Mice, YAKUGAKU ZASSHI., 110, 604, 1990
57. S. Maeda, K. Sudo, Y. Miyamoto, S. Takeda, M. Shinbo, M. Aburada, Y. Ikeya, H. Taguchi and M. Harada : Pharmacological studies on Schzandra Fruits. II. YAKUGAKU ZASSHI., 102(6), 579, 1982
58. Y. Kiso, C. Konno, H. Hikino, I. Hashimoto and H. Wakasa : Protective action of Desoxypodophyllotoxin on D-galactosamine-induced liver lesion in rats. Chem. Pharm. Bull., 30(9), 3817, 1982
59. McCay, P. B., Lai, E. K., Poyer, J. L., DuBose, C. M. and Jansen, E. G. : Oxygen and Carbon-centered free radical formation during carbon tetrachloride metabolism, J. Biol. Chem., 259, 2135, 1984
60. Okuno, I., Uchida, K. and Namba, T. : Choloretic Activities of Artemisia Plants, YAKUGAKU ZASSHI., 104(4), 384, 1984
61. Yamamura, J., Matsuda, H., Sawada, T., Mibu, H. and Fujimura, H. : Biologically Active Principles of Crude Drugs. Pharmacological Evaluation of Artemisiae capillaris Flos.(1), YAKUGAKU ZASSHI., 102(3), 285, 1982
62. Hikino, H. : Antihepatotoxic Activities of Crude Drugs, YAKUGAKU ZASSHI., 105(6), 109, 1985