

四逆散과 柴胡·甘草 配合抽出物이 CCl₄로 誘導된 肝中毒
흰쥐에 미치는 影響

정성이·박선동*·박원환**

The effect of the Water extract of Sayeuksan, and Shiho,
Kamcho against CCl₄ - induced hepatotoxicity in rat.

Sung Yi, Jung · Sun Dong, Park · Won Hwan, Park

Dept. of Oriental Prescription, College of Oriental Medicine, Dong Guk Univ.

ABSTRACT

The purpose of this study is to observe the effect of Sayeuksan on serum reaction in CCl₄ treated rats.

In this study the experimental rats divided four group (Control group, CCl₄ group, sayeuksan group, and shiho, kamcho group)

Under the same condition control group were administered water, sample group were administered Sayeuksan for 8days. and then, both CCl₄ group and sample group were injected to abdomen with CCl₄ for 1days.

The change of GOT GPT γ -GTP ALP LDH activity in blood serum. The obtained results are summarised as follows :

1. In the change of GOT GPT contents, as compared with control group sample group was significantly decreased.
2. In the change of γ -GTP contents as compared with control group, sample group was significantly decreased.
3. In the change of ALP contents, as compared with control group, sample group was significantly decreased.
4. In the change of LDH contents, as compared with control group, sample group was significantly decreased.

* 동국대학교 한의과대학 방제학교실

** 동국대학교 한의과대학 진단학교실

I. 緒 論

四逆散은 「傷寒論」에 起源한 少陰病 치료제 로 解鬱泄熱 調和肝脾의 效능을 지닌 것으로 널리 알려져 있다.^{1,2,3)} 구성약물로는 炙甘草, 枳實, 柴胡, 芍藥이 각각 十分으로 되어 있으며, 주로 陽氣內鬱로 인한 四逆症인 手足不溫과 肝鬱氣滯로 인한 肝脾不和證인 胸脇院腹疼痛, 泄痢下重, 脈弦 등의 증상에 대하여 疏肝理脾 調暢氣機하는 效능을 가진다고 볼 수 있다.^{5,6)} 현대적으로는 위산과다, 급성간염, 만성설사, 胸脇痛, 스트레스성 정신질환, 갑상선기능항진증 및 風濕性 關節질환 등에 광범위하게 응용되고 있다.^{7,8,9)}

方劑學에서 藥對란 두 가지의 약물을 배합하여 응용하는 것으로 상호작용을 통하여 치료효과를 강화하거나, 혹은 새로운 작용을 나타내기도 하며 또한 처방중 유발되는 독성을 제거하는 등 다양한 작용을 포함하고 있다.¹⁰⁾

四逆散에서 柴胡 芍藥의 藥對는 補散兼施를 통한 疏肝理脾效과를 지니며, 柴胡 枳實은 升

清을 통한 少陽之邪의 透達과 降濁함으로서 陽明之邪를 攻破함을 지녀 升清降濁의 效과를 기대한다.^{11,12)} 또한 芍藥 甘草는 柔肝緩急 和血止痛의 效과를 지니고 있는데 이와같이 四逆散에서의 구성약물 4가지는 藥對의 特性을 함축적으로 내포하면서 유기적 역할을 이루고 있음을 알 수 있다.^{13,14,15)}

한의학계에서는 오랫동안 간손상과 관련된 실험적 효능 연구가 지속되어 왔는데, CCl₄에 의해 유발된 실험적 원위 간장애에 미치는 영향을 林¹⁶⁾은 三物茵陳湯, 朴¹⁷⁾은 清肝湯, 그리고 金¹⁸⁾은 柴胡清肝湯을 통하여 연구를 하였고, 특히 宋¹⁹⁾은 柴平湯이 CCl₄ 및 thioacetamide에 의한 백서간손상에 미치는 영향을 연구하였으며 이후 다양한 연구자료가 있으나 四逆散을 응용한 실험적 보고와 柴胡 甘草의 배합이 갖는 효능을 발표한 자료는 보이지 않았다.

이에 저자는 調和肝脾의 效능이 있는 四逆散 蒸湯液과 重要 藥對인 柴胡·甘草 配合蒸湯液이 간장애에 어떠한 영향을 미치는가를 실험적으로 규명하고자, 사염화탄소 중독 원위에

- 1) 李尚仁 外：方劑學, 서울, 永林社, p.96, 1990.
- 2) 中山醫學院編：中醫方劑選講, 廣東科學技術出版社, p.166, 1981.
- 3) 蔣森：中西醫結合治療 肝炎 肝硬化, 山西人民學院, p.33, 1982.
- 4) 李文瑞：傷寒論濕證論治, 人民軍醫出版社, p.336, 1981.
- 5) 尹吉榮：東醫臨床方劑學, 서울, 明寶出版社, pp.170-171, 1994.
- 6) 陳士鐸：百病辨認錄, 서울, 書院堂影印, p.310, 1981.
- 7) 宗全和 外：中醫方劑通釋 卷4, 中國, 河北科學技術出版社, pp.185-188, 1995.
- 8) 中山醫學院編：上揭書, pp.168-170.
- 9) 江克明 包明憲：方劑學辭典, 서울, 醫聖堂影印, p.293, 1991.
- 10) 蘇慶英：中醫臨床常用對藥配伍, 人民衛生出版社, pp.1, 1978.
- 11) 康秉秀, 金永坂：臨床配合本草, 서울, 永林社, pp.495-496, 1994.
- 12) 蘇慶英, 前揭書, pp.99-100.
- 13) 康秉秀·金永坂, 前揭書, p.96.
- 14) 蘇慶英, 前揭書, p.128.
- 15) 陳維華：藥對論, 安徽科學技術出版社, pp.169, 171, 177, 180, 1984.
- 16) 林貞潔：三物茵陳湯 투여가 사염화탄소 중독 간세포 손상에 미치는 영향에 대한 연구, 경희대학교 대학원, 1974.
- 17) 朴商伯：清肝湯이 CCl₄ 및 d-galactosamin에 의하여 유발된 실험적 원위 간장애에 미치는 영향, 경희대학교 대학원, 1986.
- 18) 김덕호：柴胡清肝湯이 CCl₄ 중독 백서의 간손상에 미치는 영향에 관하여, 경희대학교 대학원, 1980.
- 19) 송권용：柴平湯이 CCl₄ 및 Thioacetamide 에 의한 백서간손상에 미치는 영향, 원광대학교 대학원, 1984.

해당약물을 각각 경구 투여시킨 후 혈청 중의 GOT, GPT, γ -GTP, ALP 및 LDH의 활성도를 측정 비교하였던 바 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 實驗材料 및 方法

1. 實驗材料

1) 藥材

본 실험에 사용한 재료는 동국대학교 부속 한방병원에서 구입한 후 정선하여 사용하였으며 1첩의 내용과 분량은 다음과 같다.

(1) 四逆散

약재	생약명	분량
柴胡	Bupleuri Radix	3.75g
甘草	Glycyrrhizae Radix	3.75g
芍藥	Paeoniae Radix Alba	3.75g
枳實	Aurantii Immaturus Fructus	3.75g
總量		15.00g

(2) 柴胡·甘草

柴胡	Bupleuri Radix	3.75g
甘草	Glycyrrhizae Radix	3.75g
總量		7.5 g

2) 動物

실험동물은 일정한 조건하에서 사육한 외관상 건강한 체중 200g내외의 雄性 sprague-dawley계 흰쥐를 사용하였다.

3) 試藥 및 器機

carbon tetrachloride는 Sigma사에서 구입하였으며 glutamate oxaloacetate transaminase (GOT) 및 glutamate pyruvate transaminase (GPT) 측정용 kit, γ -glutamyl transpeptidase(γ -GTP) 측정용 kit, alkaline phosphatase(ALP)

측정용 kit, 및 lactate dehydrogenase(LDH) 측정용 kit는 Eiken社의 것을 구입하여 사용하였다.

사용되어진 器機는 UV-VIS Spectrophotometer(UV-2401PC SHIMADZU Co.)를 사용하였다.

2. 實驗方法

1) 檢液의 調製

四逆散 10첩(150g)분량에 3배량의 증류수를 가한 다음 100°C에서 24시간 간격으로 3회 반복 추출하여 여과한 후 濾液을 회전증발 감압농축기를 사용하여 四逆散 extract 29.3g을 얻었으며 柴胡와 甘草는 각각 37.5g씩 혼합(75g)하여 3배량의 증류수를 가한 다음 100°C에서 24시간 간격으로 3회 반복 추출하여 여과한 후 濾液을 회전증발 감압농축기를 사용하여 柴胡·甘草 extract 16.5g을 얻었다.

2) 실험동물의 처치

四逆散 추출물의 투여는 증류수에 희석하여 kg당 200mg씩 8일간 경구투여하였으며 柴胡·甘草추출물은 증류수에 희석하여 kg당 200mg씩 8일간 경구투여하였다. 대조군은 생리식염수만을 8일간 경구투여하였다.

간 독성유발은 carbon tetrachloride (CCl₄)를 실험동물의 체중 kg당 0.5ml를 1일간 복강주사하였으며 대조군은 생리식염수만을 주사하였다.

모든 실험동물들은 실험전 16시간 동안 물만 주고 絶食시켰다.

3) 生體試料의 調製

실험동물을 ether로 마취시킨 다음 腹部 正中線을 따라 開腹하여 복부대동맥에서 採血하였다.

한편 採血한 혈액은 실온에서 1시간 동안

방치한 다음 혈청을 분리하여 GOT, GPT, γ -GTP, ALP, LDH 측정효소원으로 사용하였다. 상기의 모든 조작은 따로 규정이 없는 한 0~4°C에서 행하였다.

4) 효소활성의 측정

(1) 혈청 GOT 및 GPT 활성 측정

Reitman과 Frankel의 方法²⁰⁾에 따라 조제된 kit시약을 사용하여 측정하였다. GOT(100ml당 L-aspartic acid 2,660mg 및 α -ketoglutaric acid 29.2mg 함유), GPT(100ml 당 DL-alanine 1,780mg 및 α -ketoglutaric acid 29.2mg 함유) 기질액 1.0ml을 시험관에 가하여 37°C에서 5분간 방치한 다음 혈청 0.2ml을 넣어 37°C에서 GOT는 60분간, GPT는 30분간 반응시킨 뒤 정색시액 (2,4-dinitrophenylhydrazinl : 100ml 당 19.8mg 함유) 1.0ml을 첨가하여 반응을 종료시키고, 0.4N-NaOH 용액 10ml을 가하여 잘 혼합한 다음 약 10분간 방치하였다가 파장 505nm에서 흡광도의 변화를 측정하였다.

혈청중 GOT, GPT의 활성도는 혈청 1ml당 karmen unit로 나타내었다.

(2) 혈청중 γ -GTP 활성 측정

혈청중 γ -GTP의 활성측정은 Divon의 方法²¹⁾을 변형하여 측정하였다. 기질액 1.0ml을 시험관에 가하여 37°C에서 5분간 가온한 다음, 혈청 일정량을 가하여 잘 혼합한 후 37°C에서 30분간 반응시킨다. 이 반응액에 정색시약 3.0ml을 가하여 10분간 실온에 방치한 다음 60분 이내에 맹점을 대조로하여 파장 565nm에서 생성된 p-

nitroaniline의 흡광도를 측정하였다.

혈청중 γ -GTP의 활성도는 혈청 ml당 생성된 p-nitroaniline의 양을 nmole로 나타내었다.

(3) 혈청중 ALP 활성 측정

혈청중 ALP 활성측정은 Petkova 등의 方法²²⁾에 따라 조제된 kit를 사용하여 실시하였다. 기질액 2.0ml을 시험관에 가하여 37°C에서 5분간 가온한 다음 여기에 혈청 적당량을 가하여 잘 혼합한 후 37°C에서 15분간 반응시켰다. 정색시액 2.0ml을 넣고 충분히 혼합한 다음 실온에서 10분간 방치시키고 60분 이내에 맹점을 대조로 파장 500nm에서 흡광도로 측정하였다.

혈청중 ALP의 활성도는 혈청 dl당 King - Armstrong unit로 나타내었다.

(4) 혈청중 LDH 활성 측정

혈청중 LDH의 측정은 Cabaud Wroblewski의 方法²³⁾에 따라 실시하였다. 시험관에 기질액 1ml과 NADH₂액 1ml을 넣고 잘 혼합한 후 37°C의 항온수조에 약 5분간 방치하고, 증류수로 6배 희석한 피검혈청 0.1ml을 다시 첨가하여 혼합한 후 30분간 항온수조에 방치하였다. 그 후 정색시액 1ml을 첨가, 혼합하고 실온에서 20분간 방치, 다시 0.4N NaOH solution 10ml을 첨가, 혼합하여 30분간 정지시킨 후 500nm에서 흡광도를 측정하고 작성한 검량선에서 단위를 산출하였다.

(5) 실험성적의 통계처리

실험결과의 유의성 검증은 student's t-test를 이용하여 상호 비교하여 관찰하였다.

20) Reitman, S. and Frankel, S. : A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvic transaminases, Am. J. Clin. Pathol., 28, pp.58-63, 1957.

21) Divon D. M. : Serum gamma glutamyl transpeptidase activity in disease of the liver and gallbladder(except infectious jaundice) Vnit. Lek, pp.347-353, 1969.

22) Petkoba, J., Popova, N. and Kemileva, Z. : Changes of enzyme activity in some organs following thymectomy, Agressologie., 14(5), pp.323-326, 1973.

23) 竹田茂文 등 : 五味子の 藥理學的 研究, 日藥理誌, 第 3報, p.193, 1985.

III. 實驗成績

1. 혈청중 GOT 및 GPT 활성변화

실험동물에 四逆散추출물(200mg/kg)을 8일간 경구투여한 후 CCl₄로 간독성을 유발하였을 때 혈청중 GOT 활성은 정상군이 34.3 ± 2.8 karmen unit인데 비하여 대조군은 129.6 ± 4.4 karmen unit로 약 4배이상 증가하였으나 실험군 B는 56.2 ± 4.8 karmen unit로 대조군에 비해 유의성($p < 0.001$) 있게 감소하였다.

혈청중 GPT 활성은 정상군이 18.3 ± 1.3 karmen unit인데 비해 대조군은 91.3 ± 2.9 karmen unit로 약 4배 정도 증가하였으나 실험군 B는

29.9 ± 3.8 karmen unit로 대조군에 비해 유의성($p < 0.001$) 있게 감소하였다.

실험동물에 柴胡·甘草추출물(200mg/kg)을 8일간 경구투여한 후 CCl₄로 간독성을 유발하였을 때 혈청중 GOT 활성은 정상군이 34.3 ± 2.8 karmen unit인데 비하여 대조군은 129.6 ± 4.4 karmen unit로 약 4배이상 증가하였으나, 실험군 B는 63.4 ± 4.6 karmen unit로 대조군에 비해 유의성($p < 0.001$) 있게 감소하였다.

혈청중 GPT 활성은 정상군이 18.3 ± 1.3 karmen unit인데 비해 대조군은 91.3 ± 2.9 karmen unit로 약 4배 정도 증가하였으나 실험군 B는 41.0 ± 3.4 karmen unit로 대조군에 비해 유의성($p < 0.001$) 있게 감소하였다.

Table I. Effect of the Sayuksan extract on the activity of serum GOT in carbon tetrachloride-treated rat.

Group	karmen unit/ml of serum
Normal	34.3 ± 2.8
Control	129.6 ± 4.4 * * *
Sample A	47.9 ± 2.3
Sample B	56.2 ± 4.8 # # #

Rats were administered the Sayuksan extract (200mg/kg p.o) for 8days, and injected CCl₄(0.5ml/kg i.p) for the last 1day, and killed after the last dose of CCl₄

Sample A were administered the Sayuksan extract (200mg/kg p.o) for 8days

Sample B were administered the Sayuksan extract (200mg/kg p.o) for 8days, and injected CCl₄(0.5 ml/kg i.p) for the last 1day

The assay procedure was described in the experimental methods.

* * * : significantly different from Normal group

: significantly different from Control group

* * * : $p < 0.001$

: $p < 0.001$

Table II. Effect of the Sayuksan extract on the activity of serum GPT in carbon tetrachloride-treated rat.

Group	karmen unit/ml of serum
Normal	18.3 ± 1.3
Control	91.3 ± 2.9 * * *
Sample A	21.7 ± 2.1
Sample B	29.9 ± 3.8 # # #

Rats were administered the Sayuksan extract (200mg/kg p.o) for 8days, and injected CCl₄(0.5ml/kg i.p) for the last 1day, and killed after the last dose of CCl₄

Sample A were administered the Sayuksan extract (200mg/kg p.o) for 8days

Sample B were administered the Sayuksan extract (200mg/kg p.o) for 8days, and injected CCl₄(0.5 ml/kg i.p) for the last 1day

The assay procedure was described in the experimental methods.

* * * : significantly different from Normal group

: significantly different from Control group

* * * : p<0.001

: p<0.001

Table III. Effect of the Siho · Kamcho extract on the activity of serum GOT in carbon tetrachloride-treated rat.

Group	karmen unit/ml of serum
Normal	34.3 ± 2.8
Control	129.6 ± 4.4 * * *
Sample A	58.6 ± 2.9
Sample B	63.4 ± 4.6 # # #

Rats were administered the Siho · Kamcho extract (200mg/kg p.o) for 8days, and injected CCl₄(0.5 ml/kg i.p) for the last 1day, and killed after the last dose of CCl₄

Sample A were administered the Siho · Kamcho extract (200mg/kg p.o) for 8days

Sample B were administered the Siho · Kamcho extract (200mg/kg p.o) for 8days, and injected CCl₄(0.5ml/kg i.p) for the last 1day

The assay procedure was described in the experimental methods.

* * * : significantly different from Normal group

: significantly different from Control group

* * * : p<0.001

: p<0.001

Table IV Effect of the Siho · Kamcho extract on the activity of serum GPT in carbon tetrachloride-treated rat.

Group	karmen unit/ml of serum
Normal	18.3 ± 1.3
Control	91.3 ± 2.9 * * *
Sample A	22.2 ± 1.5
Sample B	41.0 ± 3.4 # # #

Rats were administered the Siho · Kamcho extract (200mg/kg p.o) for 8 days, and injected CCl₄(0.5 ml/kg i.p) for the last 1 day, and killed after the last dose of CCl₄.

Sample A were administered the Siho · Kamcho extract (200mg/kg p.o) for 8 days

Sample B were administered the Siho · Kamcho extract (200mg/kg p.o) for 8 days, and injected CCl₄(0.5ml/kg i.p) for the last 1 day

The assay procedure was described in the experimental methods.

* * * : significantly different from Normal group

: significantly different from Control group

* * * : p<0.001

: p<0.001

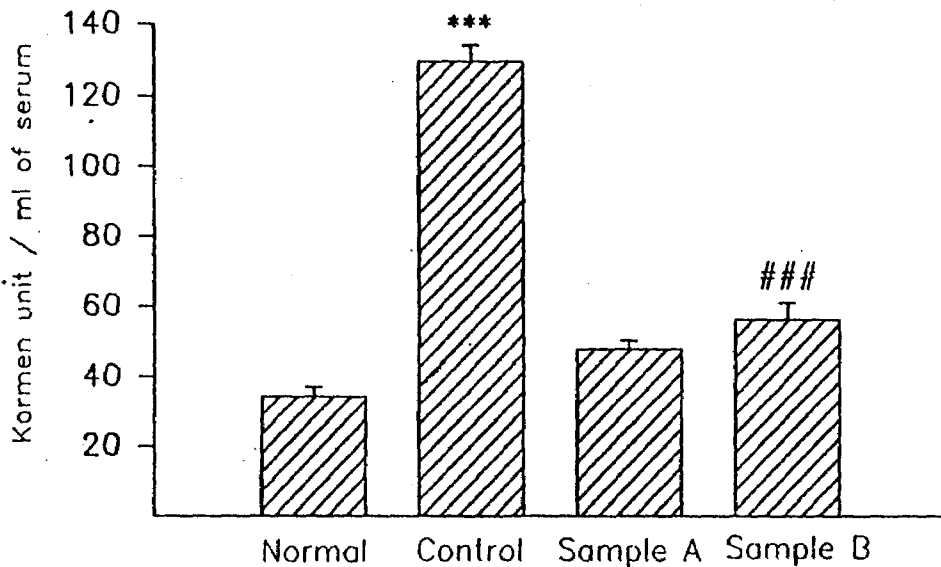


Fig. 1. Effect of the Sayuksan extract on the activity of serum GOT in carbon tetrachloride-treated rat.

Rats were administered the Sayuksan extract (200mg/kg p.o) for 8days, and injected CCl₄(0.5ml/kg i.p) for the last 1day, and killed after the last dose of CCl₄

Sample A were administered the Sayuksan extract (200mg/kg p.o) for 8days

Sample B were administered the Sayuksan extract (200mg/kg p.o) for 8days, and injected CCl₄(0.5 ml/kg i.p) for the last 1day

The assay procedure was described in the experimental methods.

*** : significantly different from Normal group

: significantly different from Control group

*** : p<0.001

: p<0.001

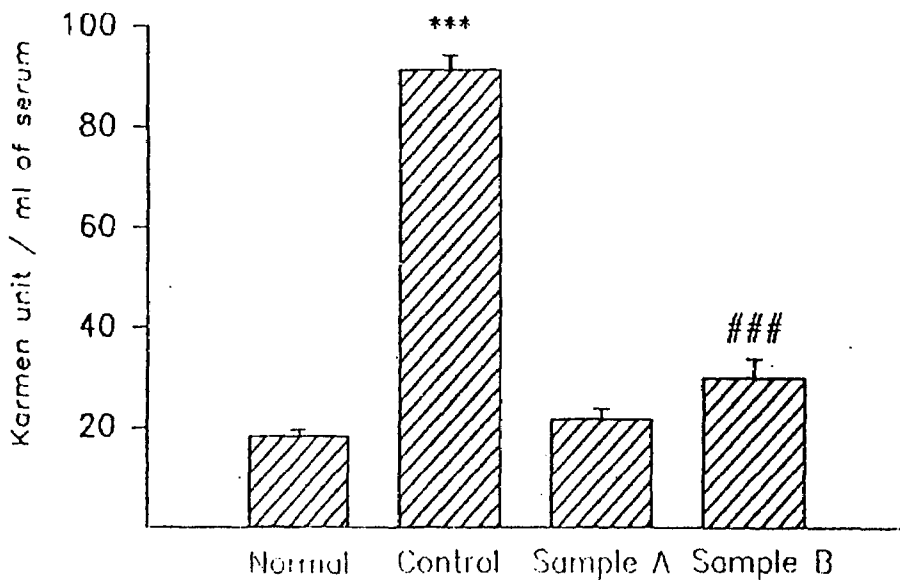


Fig. 2. Effect of the Sayuksan extract on the activity of serum GPT in carbon tetrachloride-treated rat.

Rats were administered the Sayuksan extract (200mg/kg p.o) for 8days, and injected CCl₄(0.5ml/kg i.p) for the last 1day, and killed after the last dose of CCl₄

Sample A were administered the Sayuksan extract (200mg/kg p.o) for 8days

Sample B were administered the Sayuksan extract (200mg/kg p.o) for 8days, and injected CCl₄(0.5 ml/kg i.p) for the last 1day

The assay procedure was described in the experimental methods.

*** : significantly different from Normal group

: significantly different from Control group

*** : p<0.001

: p<0.001

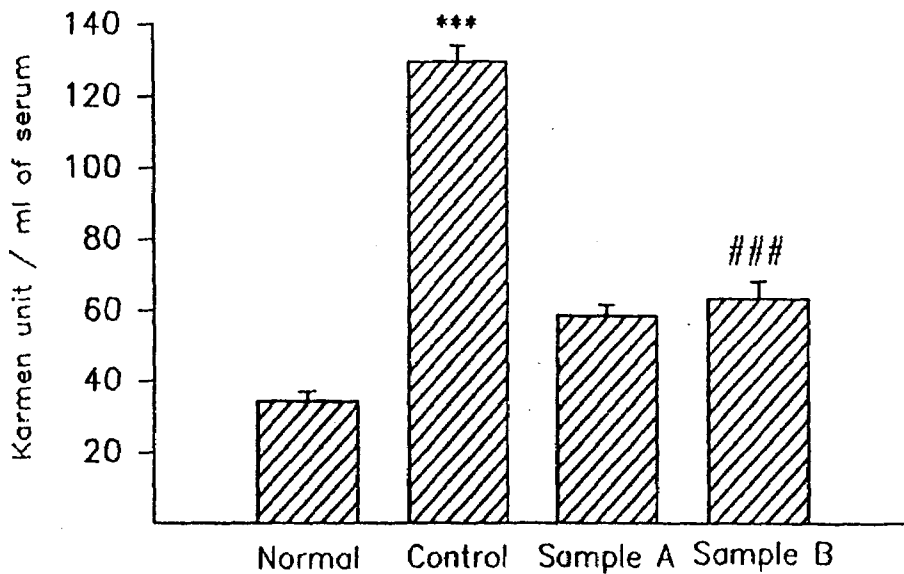


Fig. 3. Effect of the Siho · Kamcho extract on the activity of serum GOT in carbon tetrachloride-treated rat.

Rats were administered the Siho · Kamcho extract (200mg/kg p.o) for 8 days, and injected CCl₄(0.5 ml/kg i.p) for the last 1 day, and killed after the last dose of CCl₄.

Sample A were administered the Siho · Kamcho extract (200mg/kg p.o) for 8 days

Sample B were administered the Siho · Kamcho extract (200mg/kg p.o) for 8 days, and injected CCl₄(0.5ml/kg i.p) for the last 1 day

The assay procedure was described in the experimental methods.

*** : significantly different from Normal group

: significantly different from Control group

*** : p<0.001

: p<0.001

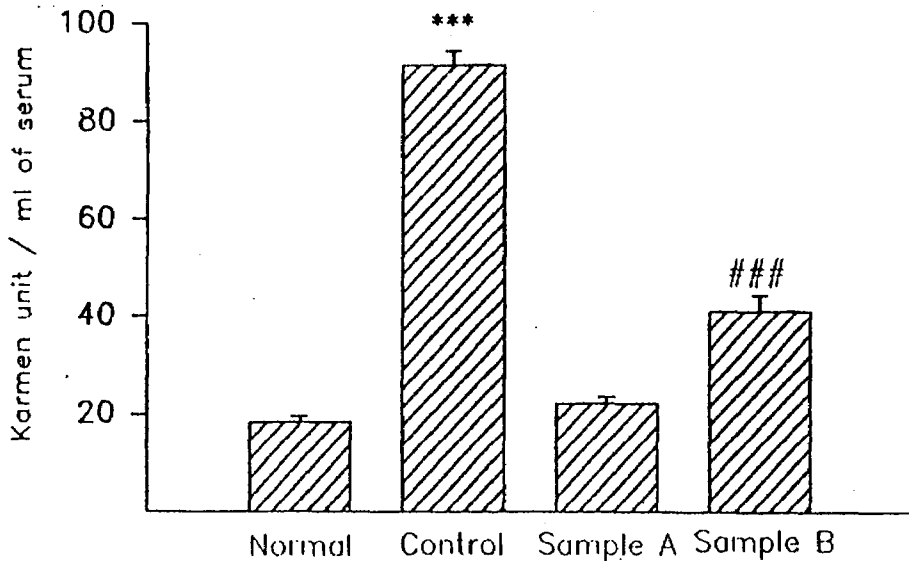


Fig. 4. Effect of the Siho · Kamcho extract on the activity of serum GPT in carbon tetrachloride-treated rat.

Rats were administered the Siho · Kamcho extract (200mg/kg p.o) for 8days, and injected CCl₄(0.5 ml/kg i.p) for the last 1day, and killed after the last dose of CCl₄

Sample A were administered the Siho · Kamcho extract (200mg/kg p.o) for 8days

Sample B were administered the Siho · Kamcho extract (200mg/kg p.o) for 8days, and injected CCl₄(0.5ml/kg i.p) for the last 1day

The assay procedure was described in the experimental methods.

*** : significantly different from Normal group

: significantly different from Control group

*** : p<0.001

: p<0.001

2. 혈청중 γ-GTP 활성변화

실험동물에 四逆散 추출물(200mg/kg)을 8일간 경구투여한 후 CCl₄로 간독성을 유발하였을 때 혈청중 γ-GTP 활성은 정상군이 39.24 ± 2.67 p-nitroaniline nmole/ml 인데 비하여 대조군은 104.66 ± 5.15 p-nitroaniline nmole/ml로 약 2 배이상 증가하였으나, 실험군B은 56.96 ± 6.11 p-nitroaniline nmole/ml 로 대조군에 비해 유의성(p<0.001)있게 감소하였다.

실험동물에 柴胡·甘草 추출물(200mg/kg)을 8일간 경구투여한 후 CCl₄로 간독성을 유발하였을 때 혈청중 γ-GTP 활성은 정상군이 39.24 ± 2.67 p-nitroaniline nmole/ml 인데 비하여 대조군은 104.66 ± 5.15 p-nitroaniline nmole/ml 로 약 2배이상 증가하였으나, 실험군B은 69.60 ± 5.71 p-nitroaniline nmole/ml 로 대조군에 비해 유의성(p<0.001)있게 감소하였다.

Table V. Effect of the Sayuksan extract on the activity of serum γ-GTP in carbon tetrachloride-treated rat.

Group	p-nitroaniline nmole/ml
Normal	39.24 ± 2.67
Control	104.66 ± 5.15 ***
Sample A	41.88 ± 2.91
Sample B	56.96 ± 6.11 ###

Rats were administered the Sayuksan extract (200mg/kg p.o) for 8days, and injected CCl₄(0.5ml/kg i.p) for the last 1day, and killed after the last dose of CCl₄

Sample A were administered the Sayuksan extract (200mg/kg p.o) for 8days

Sample B were administered the Sayuksan extract (200mg/kg p.o) for 8days, and injected CCl₄(0.5 ml/kg i.p) for the last 1day

The assay procedure was described in the experimental methods.

- *** : significantly different from Normal group
- ### : significantly different from Control group
- *** : p<0.001 ### : p<0.001

Table VI. Effect of the Siho,Kamcho extract on the activity of serum γ -GTP in carbon tetrachloride-treated rat.

Group	p-nitroaniline nmole/ml
Normal	39.24 ± 2.67
Control	104.66 ± 5.15 ***
Sample A	47.48 ± 4.44
Sample B	69.60 ± 5.71 ###

Rats were administered the Siho,Kamcho extract (200mg/kg p.o)for 8days, and injected CCl₄(0.5 ml/kg i.p) for the last 1day, and killed after the last dose of CCl₄

Sample A were administered the Siho,Kamcho extract (200mg/kg p.o)for 8days

Sample B were administered the Siho,Kamcho extract (200mg/kg p.o)for 8days, and injected CCl₄(0.5ml/kg i.p) for the last 1day

The assay procedure was described in the experimental methods.

- *** : significantly different from Normal group
- ### : significantly different from Control group
- *** : p<0.001 ### : p<0.001

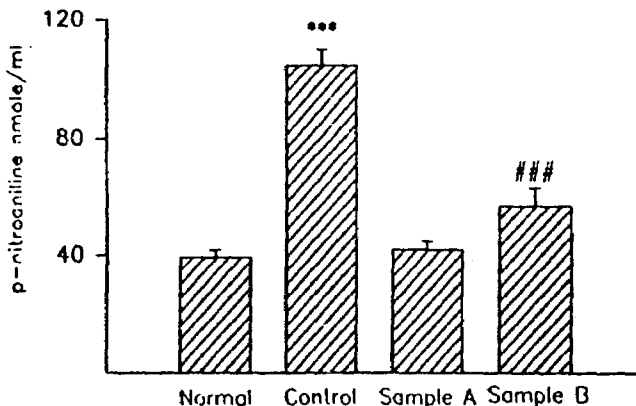


Fig. 5. Effect of the Sayuksan extract on the activity of serum γ -GTP in carbon tetrachloride-treated rat.

Rats were administered the Sayuksan extract (200mg/kg p.o) for 8days, and injected CCl₄(0.5ml/kg i.p) for the last 1day, and killed after the last dose of CCl₄

Sample A were administered the Sayuksan extract (200mg/kg p.o) for 8days

Sample B were administered the Sayuksan extract (200mg/kg p.o) for 8days, and injected CCl₄(0.5 ml/kg i.p) for the last 1day

The assay procedure was described in the experimental methods.

*** : significantly different from Normal group

: significantly different from Control group

*** : p<0.001

: p<0.001

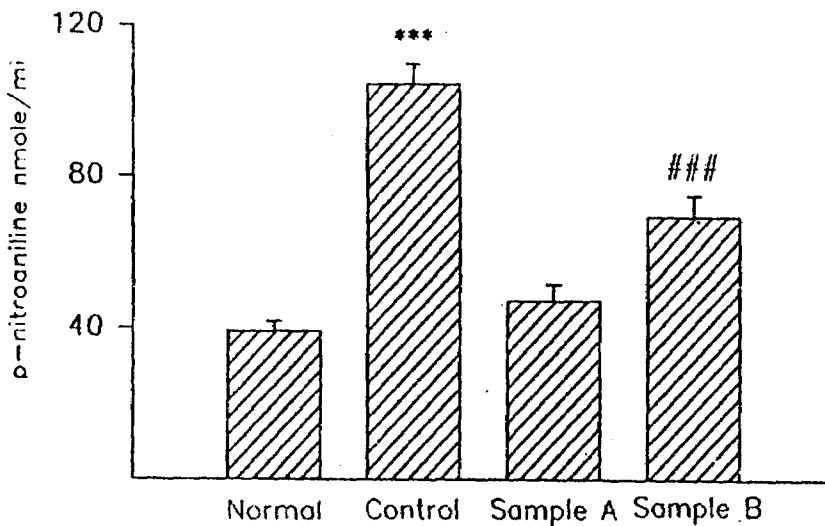


Fig. 6. Effect of the Siho · Kamcho extract on the activity of serum γ -GTP in carbon tetrachloride-treated rat.

Rats were administered the Siho · Kamcho extract (200mg/kg p.o) for 8days, and injected CCl₄(0.5 ml/kg i.p) for the last 1day, and killed after the last dose of CCl₄

Sample A were administered the Siho · Kamcho extract (200mg/kg p.o) for 8days

Sample B were administered the Siho · Kamcho extract (200mg/kg p.o) for 8days, and injected CCl₄(0.5ml/kg i.p) for the last 1day

The assay procedure was described in the experimental methods.

*** : significantly different from Normal group

: significantly different from Control group

*** : p<0.001 ### : p<0.001

3. 혈청중 ALP 활성변화

실험동물에 四逆散추출물(200mg/kg)을 8일간 경구투여한 후 CCl₄로 간독성을 유발하였을 때 혈청중 ALP활성은 정상군이 36.75 ± 3.22 king amstrong unit 인데 비하여 대조군은 89.24 ± 2.98 king amstrong unit로 약 2배이상 증가하였으나, 실험군B는 55.22 ± 4.84 king amstrong unit 로 대조군에 비해 유의성(p<0.001)

있게 감소하였다.

실험동물에 시호·감초 추출물(200mg/kg)을 8일간 경구투여한 후 CCl₄로 간독성을 유발하였을 때 혈청중 ALP 활성은 정상군이 36.75 ± 22 king amstrong unit 인데 비하여 대조군은 89.24 ± 2.98 king amstrong unit로 약 2배이상 증가하였으나, 실험군B는 60.82 ± 2.54 king amstrong unit 로 대조군에 비해 유의성(p<0.001) 있게 감소하였다.

Table VII. Effect of the Sayuksan extract on the activity of serum ALP in carbon tetrachloride-treated rat.

Group	King-Amstrong unit/dl of serum
Normal	36.75 ± 3.22
Control	89.24 ± 2.98 * * *
Sample A	41.90 ± 2.72
Sample B	55.22 ± 4.84 # # #

Rats were administered the Sayuksan extract (200mg/kg p.o)for 8days, and injected CCl₄(0.5ml/kg i.p) for the last 1day, and killed after the last dose of CCl₄

Sample A were administered the Sayuksan extract (200mg/kg p.o)for 8days

Sample B were administered the Sayuksan extract (200mg/kg p.o)for 8days, and injected CCl₄(0.5 ml/kg i.p) for the last 1day

The assay procedure was described in the experimental methods.

* * * : significantly different from Normal group

: significantly different from Control group

* * * : p<0.001

: p<0.001

Table VIII. Effect of the Siho,Kamcho extract on the activity of serum ALP in carbon tetrachloride-treated rat.

Group	King-Amstrong unit/dl of serum
Normal	36.75 ± 3.22
Control	89.24 ± 2.98 * * *
Sample A	49.24 ± 4.48
Sample B	60.82 ± 2.54 # # #

Rats were administered the Siho,Kamcho extract (200mg/kg p.o)for 8days, and injected CCl₄(0.5 ml/kg i.p) for the last 1day, and killed after the last dose of CCl₄

Sample A were administered the Siho,Kamcho extract (200mg/kg p.o)for 8days

Sample B were administered the Siho,Kamcho extract (200mg/kg p.o)for 8days, and injected CCl₄(0.5ml/kg i.p) for the last 1day

The assay procedure was described in the experimental methods.

*** : significantly different from Normal group

: significantly different from Control group

*** : p<0.001

: p<0.001

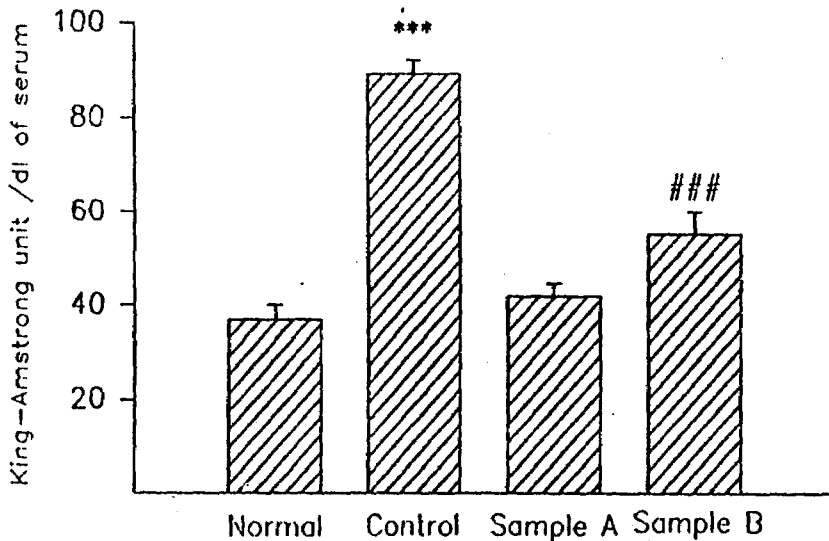


Fig. 7. Effect of the Sayuksan extract on the activity of serum ALP in carbon tetrachloride-treated rat.

Rats were administered the Sayuksan extract (200mg/kg p.o)for 8days, and injected CCl₄(0.5ml/kg i.p) for the last 1day, and killed after the last dose of CCl₄

Sample A were administered the Sayuksan extract (200mg/kg p.o)for 8days

Sample B were administered the Sayuksan extract (200mg/kg p.o)for 8days, and injected CCl₄(0.5 ml/kg i.p) for the last 1day

The assay procedure was described in the experimental methods.

*** : significantly different from Normal group

: significantly different from Control group

*** : p<0.001 ### : p<0.001

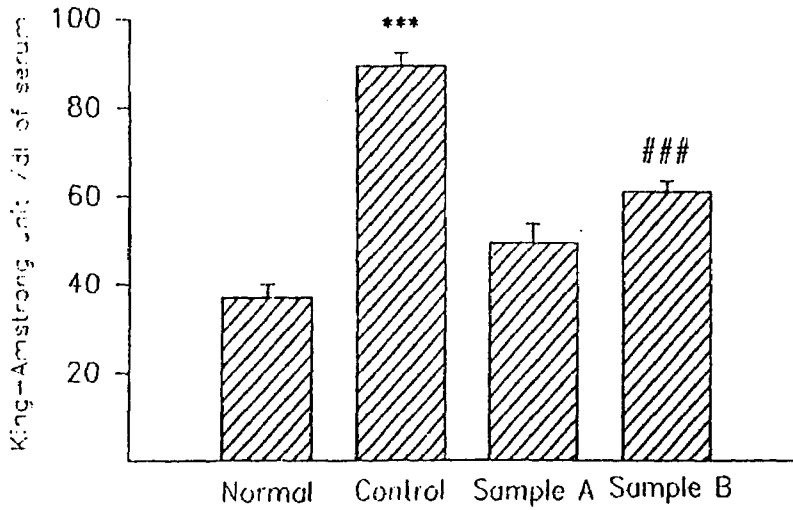


Fig. 8. Effect of the Siho · Kamcho extract on the activity of serum ALP in carbon tetrachloride-treated rat.

Rats were administered the Siho · Kamcho extract (200mg/kg p.o) for 8days, and injected CCl₄(0.5 ml/kg i.p) for the last 1day, and killed after the last dose of CCl₄

Sample A were administered the Siho · Kamcho extract (200mg/kg p.o) for 8days

Sample B were administered the Siho · Kamcho extract (200mg/kg p.o) for 8days, and injected CCl₄(0.5ml/kg i.p) for the last 1day

The assay procedure was described in the experimental methods.

*** : significantly different from Normal group

: significantly different from Control group

*** : p<0.001 ### : p<0.001

4. 혈청중 LDH활성변화

실험동물에 四逆散추출물(200mg/kg)을 8일간 경구투여한 후 CCl₄로 간독성을 유발하였을 때 혈청중 LDH 활성은 정상군이 754.85 ± 38.58 Wroblewski unit 인데 비하여 대조군은 1660.50 ± 54.08 Wroblewski unit로 약 2배이상 증가하였으나, 실험군B는 824.06 ± 30.35 Wroblewski unit 로 대조군에 비해 유의성(p<0.001)

있게 감소하였다.

실험동물에 柴胡·甘草 추출물(200mg/kg)을 8일간 경구투여한 후 CCl₄로 간독성을 유발하였을 때 혈청중 LDH 활성은 정상군이 754.85 ± 38.58 Wroblewski unit 인데 비하여 대조군은 1660.50 ± 54.08 Wroblewski unit로 약 2배이상 증가하였으나, 실험군B는 889.87 ± 23.72 Wroblewski unit로 대조군에 비해 유의성(p<0.001) 있게 감소하였다.

Table IX. Effect of the Sayuksan extract on the activity of serum LDH in carbon tetrachloride-treated rat.

Group	Wroblewski unit
Normal	754.85 ± 38.58
Control	1,660.50 ± 54.08 * * *
Sample A	789.88 ± 13.39
Sample B	824.06 ± 30.35 # # #

Rats were administered the Sayuksan extract (200mg/kg p.o) for 8days, and injected CCl₄(0.5ml/kg i.p) for the last 1day, and killed after the last dose of CCl₄

Sample A were administered the Sayuksan extract (200mg/kg p.o) for 8days

Sample B were administered the Sayuksan extract (200mg/kg p.o) for 8days, and injected CCl₄(0.5 ml/kg i.p) for the last 1day

The assay procedure was described in the experimental methods.

* * * : significantly different from Normal group

: significantly different from Control group

* * * : p<0.001

: p<0.001

Table X. Effect of the Siho · Kamcho extract on the activity of serum LDH in carbon tetrachloride-treated rat.

Group	Wroblewski unit
Normal	754.85 ± 38.58
Control	1,660.50 ± 54.08 * * *
Sample A	803.55 ± 15.90
Sample B	889.87 ± 23.72 # # #

Rats were administered the Siho · Kamcho extract (200mg/kg p.o) for 8days, and injected CCl₄(0.5 ml/kg i.p) for the last 1day, and killed after the last dose of CCl₄

Sample A were administered the Siho · Kamcho extract (200mg/kg p.o) for 8days

Sample B were administered the Siho · Kamcho extract (200mg/kg p.o) for 8days, and injected CCl₄(0.5ml/kg i.p) for the last 1day

The assay procedure was described in the experimental methods.

* * * : significantly different from Normal group

: significantly different from Control group

* * * : p<0.001

: p<0.001

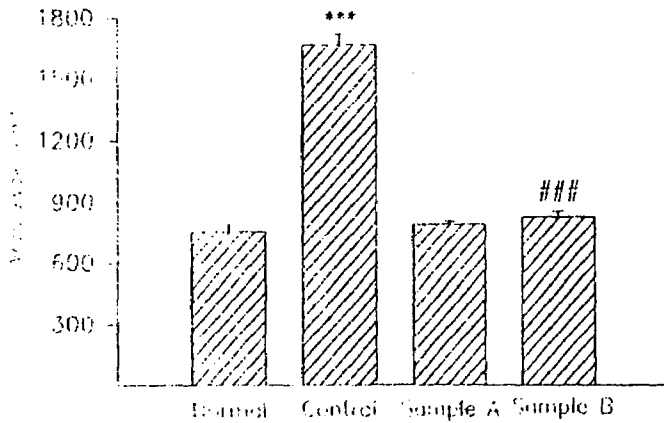


Fig. 9. Effect of the Sayuksan extract on the activity of serum LDH in carbon tetrachloride-treated rat.

Rats were administered the Sayuksan extract (200mg/kg p.o) for 8days, and injected CCl₄(0.5ml/kg i.p) for the last 1day, and killed after the last dose of CCl₄

Sample A were administered the Sayuksan extract (200mg/kg p.o) for 8days

Sample B were administered the Sayuksan extract (200mg/kg p.o) for 8days, and injected CCl₄(0.5 ml/kg i.p) for the last 1day

The assay procedure was described in the experimental methods.

*** : significantly different from Normal group

: significantly different from Control group

*** : p<0.001 ### : p<0.001

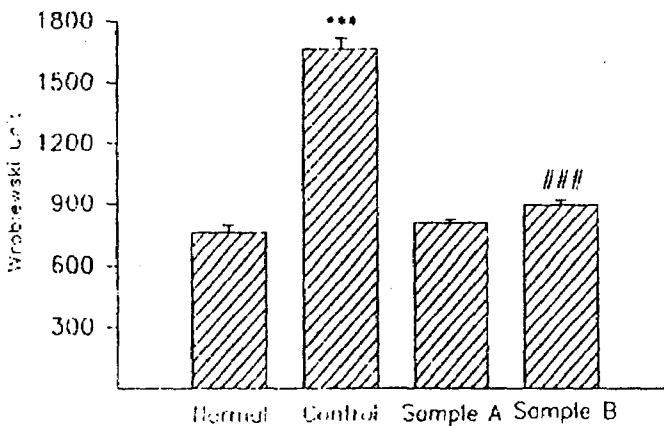


Fig. 10. Effect of the Siho · Kamcho extract on the activity of serum LDH in carbon tetrachloride-treated rat.

Rats were administered the Siho · Kamcho extract (200mg/kg p.o) for 8days, and injected CCl₄(0.5 ml/kg i.p) for the last 1day, and killed after the last dose of CCl₄.

Sample A were administered the Siho · Kamcho extract (200mg/kg p.o) for 8days

Sample B were administered the Siho · Kamcho extract (200mg/kg p.o) for 8days, and injected CCl₄(0.5ml/kg i.p) for the last 1day

The assay procedure was described in the experimental methods.

*** : significantly different from Normal group

: significantly different from Control group

*** : p<0.001

: p<0.001

IV. 考 察

四逆散은 「傷寒論」²⁴⁾에서 起源하고 肝鬱氣滯, 肝脾失調에 적용되는데, 이 처방의 계속적인 加減衍化로 여러 종류의 疏肝解鬱方劑를 이루었으며 대표적으로는 「太平惠民和劑局方」²⁵⁾의 逍遙散과 「景岳全書」²⁶⁾의 柴胡疏肝散을 들 수 있다.²⁷⁾

처방중 약물의 치료작용을 보면 柴胡는 상승하여 疏利肝膽 透達鬱陽을, 枳實은 하강하여 和胃導滯 行氣散結을, 芍藥은 益陰柔肝을, 炙甘草는 益氣和中으로 調和肝脾의 작용을 지닌다고 하였다.²⁸⁾ 또한 李²⁹⁾에 의하면 柴胡는 疏肝解鬱 透解鬱熱로 君藥이 되고 枳實은 行氣消降濁理脾로서 臣藥이 되며, 白芍藥은 柔肝緩急 和血止痛으로 佐가 되며 甘草는 調和諸藥으로 使가 된다고 하였다. 대체적으로 柴胡와 白芍

藥은 肝經에 들어가 疏肝, 解鬱, 清熱하므로 君藥이 되고, 枳實을 配伍하여 壅滯된 氣를 瀉하고 中焦의 運化를 調和하므로 臣藥으로 하였으며, 柴胡와 枳實을 同用하여 疏肝理氣의 효능을 증강하고 白芍藥과 甘草를 配伍하여 緩急止痛케 하였으며, 甘草를 使藥으로하여 諸藥을 調和하게 한 것을 알 수 있다.^{30,31,32)}

四逆散의 약물상호간의 配伍 즉 藥對에 대해서 보면 柴胡·芍藥의 藥對는 補散兼施로서 肝邪를 疏達시키고 또한 능히 養陰滋液하여 肝脾失調에 대해 和解止痛의 효과를 가진다. 柴胡·枳實의 藥對는 升清降濁하고 少陽陽明을 동시에 치료하며 和解와 攻下가 병행되어 少陽未解로 裏熱已盛하여 清濁相混한 諸證을 치료한다. 芍藥·甘草의 藥對는 芍藥의 平肝緩急, 解痙止痛과 또한 養血柔肝, 斂陰益脾의 작용에 '肝苦急 急食甘以緩之'의 원리에 따라

24) 張機：註解傷寒論(卷6), 人民衛生出版社, pp.88-89, 1982.

25) 太平惠民和劑局編：太平惠民和劑局方, 中國, 人民衛生出版社, p.308, 1985.

26) 張介賓：景岳全書(二)「中國醫學大系」, 韓國, 麗江出版社影印, p.608, 1987.

27) 中山醫學院編, 前揭書, p.166.

28) 尹吉榮, 前揭書, p.170.

29) 李崗山, 康秀英, 李衛東：中醫方劑詮解, 河北科學技術出版社, p.116, 1990.

30) 李尚仁外 6人共編譯：前揭書, pp.96-97.

31) 傅瑞卿：中醫方劑學, 中國, 湖南科學技術出版社, p.57, 1986.

32) 汪昂：醫方集解, 서울, 大成文化社影印, pp.329-331, 1992.

甘草의 補脾緩急과 어울려 平肝緩急, 解極止痛, 酸甘化陰하는 효능을 갖는다. 柴胡와 甘草를 配伍하면 柴胡는 肝氣의 沮滯를 散解하며 肝의 기능을 調和하게 하여 解毒하는 작용이 있고, 甘草는 脾를 補養하여 筋肉의 拘急과 極攣을 緩解하여 止痛, 解毒하는 作用이 있다.³³⁾ 따라서 두 약물이 결합하여 肝氣의 鬱結을 疏散하여 止痛 解毒하는 효능을 나타낸다.

四逆散은 임상적으로 몇가지 처방과 混用하는 경우가 많으므로 그 용도를 명확하게 인식할 필요가 있다. 먼저 四逆散과 小柴胡湯은 和解之劑로 같이 쓰이고 있으나 다소 차이가 있다. 四逆散은 芍藥 甘草를 사용하여 和裏緩急에 편중하므로 腹痛裏急을 치료하고 芍藥 枳實은 和營利氣하는데, 小柴胡湯은 黃芩을 사용하므로 偏寒하여 口苦咽乾을 치료하고 人蔘 半夏가 補脾 和胃止嘔하는 作用이 있어 작용면에 차이점이 있다. 그러나 두 처방 모두 柴胡를 사용하여 淸疏肝膽 和胃表裏하는 효능을 나타내고 있다.³⁴⁾ 四逆散과 逍遙散, 그리고 白朮芍藥散을 비교하면 四逆散은 疏肝理脾和中, 暢達氣機, 透解鬱熱하여 주로 熱厥에 사용하고, 逍遙散은 疏肝實脾, 滋養陰血하여 주로 肝鬱血虛에 사용하며, 白朮芍藥散은 肝旺脾虛로 인한 腹痛과 泄瀉에 사용한다. 그러므로 四逆散과 逍遙散 그리고 白朮芍藥散 모두는 공히 肝脾不和의 病證에 사용한다.³⁵⁾

四逆散은 少陰病 四逆症을 치료하는 처방으

로서, 陽氣內鬱의 四逆症 즉 陽氣內鬱하여 宣通치 못하는 熱厥症에 사용한다.³⁶⁾ 처방과 병증에 관련된 내용을 문헌을 통해 고찰해 볼 필요가 있는데, 먼저 成³⁷⁾은 四逆이란 四肢가 不溫한 것으로 진단하고 傷寒에 邪가 三陽에 있으면 手足이 반드시 熱한데 三陰으로 轉移되면 不溫하다고 하며 이에 四逆散이 奏效하다고 하였으며 「內經」에서 말한 ‘熱淫于內 佐以甘苦 以酸收之 以苦發之’의 원칙에 따라 枳實 甘草의 甘苦로서 泄裏熱하고 芍藥의 酸으로 陰氣를 收斂하고 柴胡의 苦味는 表熱을 發散하게 한다고 하였다. 許宏³⁸⁾은 四逆은 手足이 不溫한 것이고 四厥은 寒冷이 甚한 것으로 진단하고 四厥은 陰寒의 邪氣이고 四逆은 傳經된 邪氣라고 하였다. 이에 陽熱이 이미 물러났으나 邪氣가 不散한 것은 傳陰하였지만 未入한 것으로서 이는 오직 陽에 속하므로 涼劑로서 치료하여야 한다고 하였다. 이에 甘草를 君藥으로 사용하여 和中으로 四肢에 行하게 하고, 枳實로 臣을 삼아 結滯를 行하게 하며, 또한 芍藥을 佐로하여 榮氣를 行하게 하고, 柴胡를 使로하여 表裏之邪를 通散시키도록 한다고 하였다. 喻昌³⁹⁾은 寒邪가 傳하여 少陰에 이르면 裏에 熱結이 발생하고 陽氣가 四肢에 交接하지 못하므로 四逆하여 不溫하다고 하였다. 이에 枳實로서 破結氣하여 裏熱을 제거하고 柴胡로서 升發眞陽하여 四逆을 회복시키고 甘草로서 不調之氣를 和하며, 芍藥으로 失位之陰을 收하여야 한

33) 康柔秀·金永坂, 前掲書, pp.495-496.

34) 蘇慶英, 前掲書, pp.99-100.

35) 尹吉榮, 前掲書, p.171.

36) 王學治: 中藥大全呂炳奎題, 黑龍江科學技術出版, pp.160, 206, 1988.

37) 熊輔信: 臨床韓藥辭典: 서울, 醫聖堂, p.21, 1994.

38) 成無己: 註解傷寒論, 人民衛生出版社, p.166, 1994.

39) 劉渡舟: 傷寒論辭典, 解放軍出版社, p.127, 1988.

40) 上掲書, p.127.

다고 하였다. 尤怡⁴¹⁾는 邪氣가 内外之間에 있을 경우는 和解로서 分消한다고 하였으며 이에 柴胡의 辛味는 從外出을 촉진시키고 枳實의 苦味는 内消를 강화시키는데, 이로 인해 樞機의 응용이 과다하므로 고로 芍藥의 酸으로 益其陰하고 甘草의 甘으로 養其陽한다고 주장하였다. 吳謙은 말하기를 四逆散과 四逆湯은 모두 手足厥冷을 치료하지만 다만 四逆湯은 陰邪寒厥을 치료하고 四逆散은 陽邪熱厥을 치료하는데 여기서 熱厥은 三陽에서 厥陰으로 轉移되어 合病한 것이라고 주장하였다. 太陽厥陰은 麻黃升麻湯과 甘草乾薑湯證이고 陽明厥陰은 白虎湯이나 大承氣湯證이며 四逆散은 少陽厥陰에 해당하는데, 柴胡는 君藥으로 疏肝之陽하고 芍藥은 臣으로 瀉肝之陰하며, 佐藥인 甘草는 緩肝之氣하고 使藥인 枳實은 破肝之逆하는데 3가지 약물이 柴胡와 결합하면 능히 少陽之陽을 外走하고 厥陰之陰을 内走하게 되므로 肝膽의 疏泄機能이 정상화되므로 厥은 자연히 通하게 된다고 주장하였다.⁴²⁾

이와같이 肝脾不和의 四逆症에 병리적 관점에 따라 四逆散의 다양한 해석을 구가하고 있음을 파악할 수 있다.

처방을 구성하고 있는 각 약물의 특징에 대하여 살펴보면 柴胡의 藥性은 苦涼하고 肝膽經으로 行하며, 和解表裏, 疏肝 및 升陽하는 효능이 있다. 이런 약효로 인하여 현대에는 유행성感冒, 痧疾, 肺炎 등에 多用되고 있다. 枳實은 苦寒하고 脾胃經으로 들어가 破氣散氣, 瀉痰 및 消積의 효능이 있으며 이는 위하수 및

腹脹 등에 사용되어진다. 芍藥은 藥性이 苦酸平하고 肝脾經으로 入하며 養血柔肝, 緩中止痛 및 斂陰收汗하는 효능이 있으며 이로 인하여 裏急後重, 脚氣腫痛, 下痢便膿血 등의 질환에 사용되어진다. 甘草의 性味는 甘平하고 보통 脾胃肺經으로 들어가며 효능은 和中緩急하고 潤肺, 解毒하며 調和諸藥하며 현재에는 위십이지장궤양과 전염성간염 및 尿崩證 등에 응용이 되고 있다.⁴³⁾

肝은 인체의 모든 대사 기능의 중심이 되며 體內性 體外性 유독물질에 대한 해독작용을 하는 臟器이기 때문에 肝의 심한 손상은 인체의 치명적결과를 초래하는 것이다.⁴⁴⁾ 따라서 간장질환에 대한 치료 예방약의 개발은 의약계의 중요한 관심사가 되어 왔다 肝臟의 기능은 담즙형성과 分泌, 단백질의 합성, 혈액저장 및 혈액조절, 산염기의 평형, 각종 신진대사에 직접 관여하는 까닭에 항상 内外 因子에 의한 독성 물질을 해독하는 작용을 하는 장기이다.⁴⁵⁾ 그러나 간장이 어떤 침해를 받아서 간조직의 일부가 병변을 일으킨 경우에도 자신이 갖고 있는 豫備力과 再生力으로 기능상의 변조를 억제하거나 혹은 병변을 급격히 심화됨을 방지하거나 병변의 재생을 완화하는 현상을 볼 수 있다.

간손상을 일으키는 물질로는 Carbon tetrachloride, Chloroform, phosphorus, dimethyl nitrosamine, thioacetamide 등이 있으며 특히 사업화탄소는 전형적인 간손상을 일으켜 혈청 transaminase의 상승 등 각종 酵素 活性에 변화를 초래하며, 형태학적인 급성 변화로는 간세포의

41) 尤在涇 注：傷寒貫珠集，上海科學技術出版社，p.143, 1978.

42) 劉渡舟，前掲書，pp.127-128.

43) 上掲書，p.128.

44) 新文豐出版公司：中藥大辭典，臺北，新文豐出版公司，pp.544-550, 600-603, 1236-1239, 1262-1267, 1985.

45) 全國韓醫科大學 本草學教授 編著：本草學，서울，永林社，pp.150, 582, 351, 541, 1991.

46) 金秉雲 外9人：肝系內科學，서울，東洋醫學研究院，p.24, 1980.

47) 李文鎬 外：內科學（上），서울，博愛出版社，pp.967-968, 1965.

48) 金秉雲 외 9人，前掲書，p.25.

종창, 지방성 혹은 소엽중심성 괴사 등이 일어나고⁴⁹⁾ 만성 변화로는 간경변증을 초래하는 것으로 알려져 있다. 사염화탄소의 간손상은 Glynn 과 Himaworth⁵⁰⁾가 보고한 이래 肝毒性 물질의 표본으로서 수많은 연구가 되고 있다. 사염화탄소에 의한 간중독은 triglyceride의 축적에 의한 지방성 간 Centrilobular necrosis 및 간세포의 organic transport system의 파괴 등을 들 수 있다. 사염화탄소에 의한 간손상의 기전은 아직 확실히 규명되지 않았으나 사염화탄소가 cytochrome p-450-dependent monooxygenase에 의해 대사되어 trichloromethyl radical 등을 생성하므로 이들이 membrane lipid의 peroxidative destruction을 유발시킨다는 학설이 유효시 되고 있다. 사염화탄소는 동물의 간에 대해 인간에서와 유사한 전형적인 간염을 일으키는 것으로 실험적 간손상에 대응되고 있다.

GOT, GPT는 심장 간장질환의 경우 조직세포의 손상에 의하여 혈청중의 활성도가 증가된다. 따라서 급성간염 간경변등 간질환에 있어 진단 및 예후를 판단할 수 있다. 사염화탄소는 체내에서 肝의 microsome 약물대사효소인 mixed function oxidase system에 의해 일차적으로 산화반응을 거치는데 이 때 trichloromethyl radical의 生成이 촉진된다. 이 radical이 간세포막의 다가 불포화 지방산을 공격하여 막의 투과성과 유동성을 변화시켜 파괴를 초래하며 또한 막을 구성하는 膜단백질의 변성을 일으키므로 단백질의 고유한 생리기능을 차단하여 일련의 생화학적 반응을 저해하기 때문에 세포독성을 가중시키게 된다. 따라서 사염화탄

소가 radical의 생성을 증가시킬수록 간독성의 유발 정도도 비례적으로 증가하게 될 것이다. 만약 四逆散의 추출물을 투여하였을 때 실험동물의 간장내에서 사염화탄소로부터 trichloromethyl radical로의 대사경로를 차단시킨다면 四逆散은 사염화탄소 肝毒性을 예방 내지는 치료할 수 있는 가능성을 시사해 준다.

따라서 사염화탄소로 유발된 간장애에 대해 四逆散과 그 가감약물이 실험적으로 유의한 결과를 가질 것으로 판단하여 이를 실험을 통해 나타난 결과를 살펴보고자 한다.

체중 200g 내외의 흰쥐에 四逆散 추출물을 전처치하고 사염화탄소로 肝毒性을 유발시킨 상태에서 혈청중 GOT, GPT 활성을 관찰하였을 때 四逆散 추출물만을 투여한 실험군은 정상군에 비해 별다른 활성의 변화를 관찰할 수 없었으나 사염화탄소를 투여한 실험군은 정상군에 비해 약 4배정도 증가하였다. 그러나 四逆散을 전처치한 후 사염화탄소를 투여한 실험군은 GOT GPT 모두 거의 대조군 수준으로 회복되어짐을 알 수 있었다. 柴胡·甘草 추출물을 투여시킨 후 효소활성도를 보면 대조군이 정상군에 비해 효소활성이 4배정도 증가하였으나 실험군은 四逆散 투여군보다는 증가하였지만 대조군에 비해 유의성있게 감소하였다.^{51,52)}

GOT GPT는 아미노산으로부터 유리되는 아미노기를 알파-케토산으로 전이시키는 일종의 轉移酵素인데 이 효소들은 모두 간세포중 細胞質에 모두 분포하고 있으며 여러가지 원인으로 해서 간세포막의 손상 변성 파괴가 오면 혈액중으로 다량 유출된다고 알려져 있다. 四

49) Ashburn, L. L., endicott, K M. Daft, F. S. and Little, R.D. : The nonportal distribution of the trabecule in dietary cirrhosis of rats and guinea pigs. Am. J. Path. 23 : 159, 1947.
 50) Glynn, L. E. and Himsworth, H. P. : The intra cellular circulation in acute liver injury by carbon tetrachloride. clin. sci. 6 : 235, 1948.
 51) Recknagal, R.O. Carbontetrachloride hepatotoxicity. Pharmacol rev. 1967.
 52) Karmon, A. : A noted on the spectrophotometric Oxalo-aceticarnsaminase in human blood serum. J. Clin invest 1955.

逆散의 활성감소 작용은 四逆散이 생체내에서 사염화탄소의 일차 산화적 대사를 억제하여 trichloromethyl radical의 생성을 저해하여 radical에 의한 독성을 경감시키는 작용으로 생각된다. γ -GTP활성 변화에서도 四逆散 추출물로 전처치한 실험군이 생리식염수만으로 전처치된 대조군에 비해 사염화탄소의 독성에 의한 효소활성이 유의성있게 감소되었으며, 柴胡·甘草 추출물로 전처치된 실험군에서도 효소활성도가 대조군에 비해 유의성있게 감소되었다.

ALP는 아미노기 轉移酵素들과 마찬가지로 세포分割중 可溶性 分割에 존재하는 효소로서 膜損傷에 의해서 혈중으로 다량 유출되는 것으로 보고되고 있다.⁵³⁾ 혈청중 정상군에 비해 생리식염수만 투여후 사염화탄소 중독을 유발한 대조군은 약 두배정도 효소의 증가를 보였다. 그러나 四逆散 추출물과 柴胡·甘草 추출물을 투여한 실험군의 경우 대조군에 비해 유의성있게 감소하였다.

간손상의 지표인 Lactatedehydrogenase (LDH)는 간염이나 간경화와 같은 심한 간손상시 특이적으로 LDH의 혈중 활성이 높게 나타난다. LDH 효소활성의 비교에서 정상군에 비해 대조군이 2배의 활성 증가를 보였으며, 四逆散과 柴胡·甘草의 전처치된 실험군에서는 대조군에 비해 유의성있게 감소하였다. 이상의 결과로 보면 四逆散이 사염화탄소로부터 유도되는 肝毒성을 현저하게 개선시키는 효과가 있음을 확인할 수 있었으며 이러한 간보호 효과는 사염화탄소로부터 약물대사 효소활성에 영향을 줌으로써 trichloromethyl radical을 경감시키고 이 radical에 의해 유도될 수 있는 독성을 억제시킬 것으로 생각된다.

사역산은 임상적으로 간기능 개선효과가 있을 것으로 추정할 수 있으며, 또한 藥對의 원리에 입각하여 약물간의 유기적 효과의 관찰은 配伍의 실질적 효능을 부분적으로 입증하는 방법론의 일환으로 제시하려고 하였다. 앞으로 약물의 七情에 따른 한의학적 원리를 실험적으로 규명함으로써 이론적 근거를 뒷받침하는 계기로 삼아야 할 것으로 사료된다.

V. 結 論

四逆散과 柴胡·甘草 배합추출물이 사염화탄소로 誘導된 肝中毒에 미치는 영향을 관찰하고자 四逆散抽出物과 柴胡·甘草 추출물을 각각 흰쥐에게 투여한 후 사염화탄소로 肝毒性을 유발시켰을 때, 혈청중의 GOT, GPT, γ -GTP, ALP, LDH의 활성을 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. GOT, GPT의 활성도에서 四逆散과 柴胡·甘草투여군이 대조군에 비해 유의성있게 감소하였다.
2. γ -GTP의 활성도에서 四逆散과 柴胡·甘草투여군이 대조군에 비해 유의성있게 감소하였다.
3. ALP의 활성도에서 四逆散과 柴胡·甘草투여군이 대조군에 비해 유의성있게 감소하였다.
4. LDH의 활성도에서 四逆散과 柴胡·甘草투여군이 대조군에 비해 유의성있게 감소하였다.
5. 각 효소 실험결과 四逆散투여군이 柴胡·甘草투여군보다 효소 활성 감소율이 높았다. 이상의 실험성적으로 보아 四逆散이 임상적

53) Albert L. Lehninger, 생화학, 서울외국서적, p.496, 1988.

으로 활용가능한 加減方이라 사료된다.

VI. 參 考 文 獻

1. 康秉秀, 金永坂: 臨床配合本草, 서울, 永林社, pp.495-496, 1994.
2. 金秉雲 外9人: 肝系內科學, 서울, 東洋醫學研究院, p.24, 1980.
3. 尹吉榮: 東醫臨床方劑學, 서울, 明寶出版社, 1994.
4. 李文鎬 外: 內科學(上), 서울, 博愛出版社, pp.967-968, 1965.
5. 李尚仁 外: 方劑學, 서울, 永林社, 1990.
6. 全國韓醫科大學 本草學教授 編著: 本草學, 서울, 永林社, pp.150, 582, 351, 541, 1991.
7. 江克明 包明蕙: 方劑學辭典, 서울, 醫聖堂影印, p.293, 1991.
8. 成無己: 註解傷寒論, 人民衛生出版社, p. 166, 1994.
9. 蘇慶英: 中醫臨床常用對藥配伍, 人民衛生出版社, pp.1, 1978.
10. 新文豐出版公司: 中藥大辭典, 臺北, 新文豐出版公司, pp.544-550, 600-603, 1236-1239, 1262-1267, 1985.
11. 汪昂: 醫方集解, 서울, 大成文化社影印, pp. 329-331, 1992.
12. 王學治: 中藥大全呂炳奎題, 黑龍江科學技術出版, pp.160, 206, 1988.
13. 尤在涇 注: 傷寒貫珠集, 上海科學技術出版社, p.143, 1978.
14. 熊輔信: 臨床韓藥辭典: 서울, 醫聖堂, p.21, 1994
15. 劉渡舟: 傷寒論辭典, 解放軍出版社, p.127, 1988.
16. 李嵩山, 康秀英, 李衛東: 中醫方劑詮解, 河北科學技術出版社, p.116, 1990.
17. 李文瑞: 傷寒論湯證論治, 人民軍醫出版社, 1981.
18. 張介賓: 景岳全書(二)「中國醫學大系」, 韓國, 麗江出版社影印, p.608, 1987.
19. 張機: 註解傷寒論(卷6), 人民衛生出版社, pp.88-89, 1982.
20. 蔣森: 中西醫結合治療 肝炎 肝硬化, 山西人民學院, 1982.
21. 傅瑞卿: 中醫方劑學, 中國, 湖南科學技術出版社, p.57, 1986.
22. 宗全和 外: 中醫方劑通釋 卷4, 中國, 河北科學技術出版社, pp.185-188, 1995.
23. 中山醫學院編: 中醫方劑選講, 廣東科學技術出版社, 1981.
24. 陣士鐸: 百病辨證錄, 서울, 書院堂影印, 1981.
25. 陳維華: 藥對論, 安徽科學技術出版社, pp. 169, 171, 177, 180, 1984.
26. 太平惠民和劑局編: 太平惠民和劑局方, 中國, 人民衛生出版社, p.308, 1985.
27. Albert L. Lehninger, 생화학, 서울의국서적, p.496, 1988.
28. 김덕호: 柴胡清肝湯이 CCl₄ 중독 백서의 간손상에 미치는 영향에 관하여, 경희대학교 대학원, 1980.
29. 朴商伯: 清肝湯이 CCl₄ 및 d - galactosamin에 의하여 유발된 실험적 원위 간장애에 미치는 영향, 경희대학교 대학원, 1986.
30. 송권용: 柴平湯이 CCl₄ 및 Thioacetamide에 의한 백서간손상에 미치는 영향, 원광대학교 대학원, 1984.
31. 林貞濬: 三物茵陳蒿 투여가 사염화탄소 중독 간세포 손상에 미치는 영향에 대한 연구, 경희대학교 대학원, 1974.
32. 竹田茂文 등: 五味子の 藥理學的 研究, 日藥理誌, 第 3報, p.193, 1985.
33. Ashburn, L. L., endicott, K M. Daft, F. S.

- and Little, R.D. : The nonportal distribution of the trabecule in dietary cirrhosis of rats and guinea pigs. *Am. J. Path.* 23 : 159, 1947.
34. Divon D. M. : Serum gamma glutamyl transpeptidase activity in disease of the liver and gallbladder (except infectious jaundice) *Vnitr. Lek*, pp.347-353, 1969.
35. Glynn, L. E. and Himsworth, H. P. : The intra cellular circulation in acute liver injury by carbon tetrachloride. *clin. sci.* 6 : 235, 1948.
36. Karmon. A. : A noted on the spectrophotometric Oxalo-aceticarnsaminase in human blood serum. *J. Clin invest* 1955.
37. Petkoba, J., Popova, N. and Kemileva, Z. : Changes of enzyme activity in some organs following thymectomy, *Agressologie*, 14(5), pp.323-326, 1973.
38. Recknagal, R.O. Carbontetrachloride hepatotoxicity. *Pharmacol rev.* 1967.
39. Reitman, S. and Frankel, S. : A colorimetic method for the determination of serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvic transaminases, *Am. J. Clin. Pathol.*, 28, pp.58-63, 1957.