韓醫學 硏究所 論文集 第5卷
The Journal of Dong Guk Oriental Medicine
Vol.5, No.1 131~147 (1996)

五苓散이 CCl_4 投與로 인한 흰쥐의 損傷肝에 미치는 影響

권오성 · 최홍식 · 이준희 · 강윤호*

Effect of the *Oryungsan* on the injured liver in CCl_4-treated rats

Kown, Oh Sung · Choi, Hong Sik · Lee, Joon Hee · Kang, Yoon Ho

Dept. of Internal Medicine, Oriental Medical College, Dongguk University.

ABSTRACT

This study was investigated to define effect of pretreatment of *Oryungsan* on hepatotoxicity induced by CCl_4 in rat.

The experimental anmals were divided into normal group, control group, sample group, and sample group were divided sample1, sample2, sample3.

Control group were injected diluted carbon tetrachloride and olive oil, 1㎖/㎏ to intraperitoneal after 8th day.

Sample group were injected *Oryungsan* water extracts, 0.33㎖/㎏/day to intraperitoneal of sample group1, 0.66㎖/㎏ day to sample group2, 1.32㎖/㎏/day to sample group 3 each other for 7day, and injected the dosage of CCl_4 was 1.0㎖/㎏ diluted 1 : 1 with olive oil after 8th day.

The following results were made by observation GOT, GPT, Albumin, Globulin, Bile acid, hepatic tissue.

1. The serum GOT and GPT level of sample group were decreased. Sample group 1 were decreased significantly.
2. The serum A/G ratio of sample group was increased as compared with normal group.
3. The serum bile acid of sample group was decreased significantly.
4. The destruction of hepatic tissue were repaired as compared with control group.

These results demonstrated that oryungsan can be attributed to recovery from hepatotoxicity.

*동국대학교 한의과대학 내과학교실

Ⅰ. 緖 論

人體의 肝 損傷時 發生되는 主要한 肝病으로는 急慢性 肝炎, 肝硬變, 膽疾患等을 들수가 있는데 韓醫學에서는 이런 肝疾患을 주로 黃疸, 鼓脹, 積聚, 脇痛으로 認識 하고 있다.[3,6] 이러한 肝損傷時 惹起되는 肝病의 病理的 變化中에 肝膽濕熱證은 急慢性 肝炎, 肝硬變, 膽道疾患等으로 說明하였는데 이는 外感濕熱의 邪氣및 多食痞滿등의 原因으로 肝膽에 濕熱이 蘊結되어 腹脹 黃疸, 脇痛, 困倦等의 症狀을 일으킨다.[3,5,14,15] 따라서 이러한 肝病의 治療原則이 淸熱利濕法이고 이에 利濕藥의 要藥인 五苓散이 適用 될수 있다.[12,10,19] 또한 肝疾患에 대하여 韓藥劑를 活用한 實驗的 硏究에 의하면 茵蔯五苓散, 柴苓散등의 五苓散 加味方을 應用하여 有意한 結果가 報告된바 있다.[5,9] 五苓散은 〈仲景全書〉에 처음으로 記載된 處方[23,26]으로 茯苓, 澤瀉, 白朮, 肉桂等의 藥劑로 構成되어 있으며 利濕熱作用이 主效能이다.[2,7,12,13,17,21] 또한 五苓散의 臨床運用 範圍가 廣範圍하여 浮腫, 口渴, 小便不利, 惡心, 嘔吐, 眩暈, 泄瀉, 尿毒症, 糖尿病, 宿醉等에 效能이 있고[6,13] 歷代 醫家및 學者들이 本方에 대한 硏究를 활발하게 進行하고 있다. 특히 日本의 〈矢〉[18]는 五苓散이 體內水分의 平衡調節作用을 한다 했고 〈張〉[24] 〈趙〉[25]등은 五苓散이 利水滲濕뿐만 아니라 通陽, 化氣, 健脾, 行水作用도 있다 하여 本方의 利濕作用이 現代醫學에서 말하는 단순한 利尿的인 의미와는 달리 全身에 대해 水分偏在의 病態를 調整하는 利尿機能을 한다고 볼수 있다. 한편 五苓散의 肝治療에 대한 연구로는 〈原中〉[20]이 五苓散은 전해질 실조의 조절및 혈장량을 증가 시키는 效果와 高脂肪食에 기인한 抗脂肪肝에 대한 效果를 報告 한바 있으며 〈汝〉[20]는 五苓散의 治療範圍를 槪略的으로 分類 하면서 肝炎, 腹水等을 治療 한다고 했다.

오늘날 〈金〉[5] 〈禹〉[9]等의 활발한 硏究로 五苓散에 加味된 處方으로 損傷肝에 대해 有意性을 報告한바가 있으므로 五苓散原方의 肝損傷에 관한 硏究가 有意性이 있을것으로 思慮되어 이에 著者는 CCl_4로 흰쥐에 肝損손을 誘發시켜 GOT, GPT, ALBUMIN, GLOBULIN, BILE ACID, 肝組織을 觀察한바 有意한 結果를 얻었기에 報告 하고자 한다.

Ⅱ. 材料 및 方法

1. 藥材 및 動物

1) 藥材

본 실험에 사용한 韓藥材는 동국대학교 부속한방병원에서 구입하여 사용하였으며, 處方의 구성은 方藥合編에 의거하였고 1貼의 分量은 다음과 같다.

澤 瀉	(*Alismatis Rhizoma*)	8g
赤茯苓	(*Hoelen Pachma*)	6g
白 朮	(*Atracyloide Rhizoma*)	6g
猪 苓	(*Polyporus Umbellactus Fries*)	6g
肉 桂	(*Cassiae Cortex*)	2g
Total		28g

2) 動物

체중 200g內外의 Sprague-Dawley系 암컷 흰쥐를 固形飼料와 물을 충분히 공급하면서 10일이상 실험실 환경에 적응시킨 후 사용하였다.

2. 方 法

1) 檢液의 製造 및 投與

五苓散을 10첩 분량인 280g을 round flask에 증류수 2000㎖와 함께 넣은 뒤 heating mantle에서 냉각기를 부착하고 2시간 동안 가열

추출한 다음, 여과한 餘液을 rotary evaporator로 減壓 濃縮하여 100㎖가 되게 하였다.

濃縮液 100㎖에 ethanol을 가하여 ethanol농도 75%용액으로 만들어 여과한 여액을 rotary evaporator로 減壓 濃縮하여 100㎖가 되게 하였다.

다시 농축액 100㎖에 ethanol을 가하여 ethanol농도 85%용액으로 만들어 여과한 餘液을 rotary evaporator로 減壓 濃縮하여 100㎖가 되게 하였다.

다시 농축액 100㎖에 ethanol을 가하여 ethanol농도 95%용액으로 만들어 여과한 餘液을 rotary evaporator로 減壓 濃縮하여 100㎖가 되게 하였다.

다시 농축액 100㎖에 증류수 100㎖를 가하여 rotary evaporator로 減壓濃縮하여 100㎖가 되게 한 다음 syringe filter(0.2??)로 여과한 후 檢液으로 사용하였다.

2) 實驗動物의 處置

흰쥐 5마리씩을 1群으로하여 正常群과 對照群 및 實驗群으로 나누었으며, 實驗群을 다시 實驗群 1, 實驗群 2, 實驗群 3으로 나누었다.

對照群은 실험 8일째에 carbon tetrachloride (Janssen)와 olive oil을 同量으로 稀釋하여 1㎖/kg씩 복강주사 하였다.

實驗群은 五苓散 檢液을 실험군 1에서는 0.33㎖/kg/day, 실험군 2에서는 0.66㎖/kg/day, 실험군 3에서는 1.32㎖/kg/day씩 7일동안 복강주사한 후 모두 8일째에 carbon tetrachloride와 olive oil을 同量으로 稀釋하여 1.0㎖/kg씩 복강주사하였다.

3) 採血 및 血清分離

採血은 CCl_4를 복강주사한 후 1일째 ether로 마취하여 採血하였고, 실온에서 1시간 방치한 후 3000rpm에서 15분간 원심분리하여 血清을 얻었다.

4) 組織標本의 製作

희생된 흰쥐에서 肝臟을 摘出하여 10%중성 포르말린(NBF)에서 24시간 固定하고 이를 통상적인 방법으로 paraffin에 포매한 후 microtome으로 5μm씩의 연속절편을 만들어 hematoxylin과 eosin으로 염색하여 광학현미경으로 檢鏡하였다.

5) 血清中 GOT, GPT 含量測定

혈청중 GOT, GPT의 함량측정은 GOT, GPT 측정용 kit(Eiken)를 이용하여 Reitman과 Frankel[28]의 방법으로 측정하였다.

6) 血清中 Albumin/Globulin 比率의 測定

혈청중 albumin/globulin 비율의 측정은 albumin, total protein 측정용 kit(Eiken)를 이용하여 Gornall[29]등의 방법으로 측정하였다.

7) 血清中 Bile Acid 含量測定

혈청중 bile acid 함량측정은 bile acid 측정용 kit(Eiken)를 이용하여 Mashige[30]의 방법으로 측정하였다.

III. 實驗成績

1. 血清中의 GPT 含量變化

정상군의 GPT 함량은 9.00±1.44 karmen unit였다.

대조군의 GPT 함량은 65.80±4.29 karmen unit로 정상군에 비하여 유의성있게 증가하였다.

실험군 1의 GPT 함량은 8.57±2.02 karmen unit, 실험군 2의 GPT 함량은 25.10±1.49 karmen unit, 실험군 3의 GPT 함량은 17.10±2.24 karmen unit로 모두 대조군에 비하여 유의성있는 감소를 나타내었다.(Table I, Figure 1)

Table I. Effects of *ORyungSan* extract on the serum GPT levels in carbon tetrachloride injected rats.

	Serum Glutamic Pyruvate Transaminase (karmen unit/㎖)
Normal	9.00 ± 1.44
Control	65.80 ± 4.29 ###
Test 1	8.57 ± 2.02 ***
Test 2	25.10 ± 1.49 ***
Test 3	17.10 ± 2.44 ***

Rats were intraperitoneally injected with *ORyungSan* extract for 7days before intraperitoneally injection of carbon tetrachloride for 1day.
Values are mean ± standard error(n=5)
Normal : Non-treated group
Control : Injection of CCl_4 0.5㎖/㎏
Test 1 : Injection of CCl_4 0.5㎖/㎏ after injected with *ORyungSan* extract 0.33㎖/㎏/day
Test 2 : Injection of CCl_4 0.5㎖/㎏ after injected with *ORyungSan* extract 0.66㎖/㎏/day
Test 3 : Injection of CCl_4 0.5㎖/㎏ after injected with *ORyungSan* extract 1.32㎖/㎏/day
: Stastical significance compared with normal group.
(### : P<0.001)
* : Stastical significance compared with control group.
(*** : P<0.001)

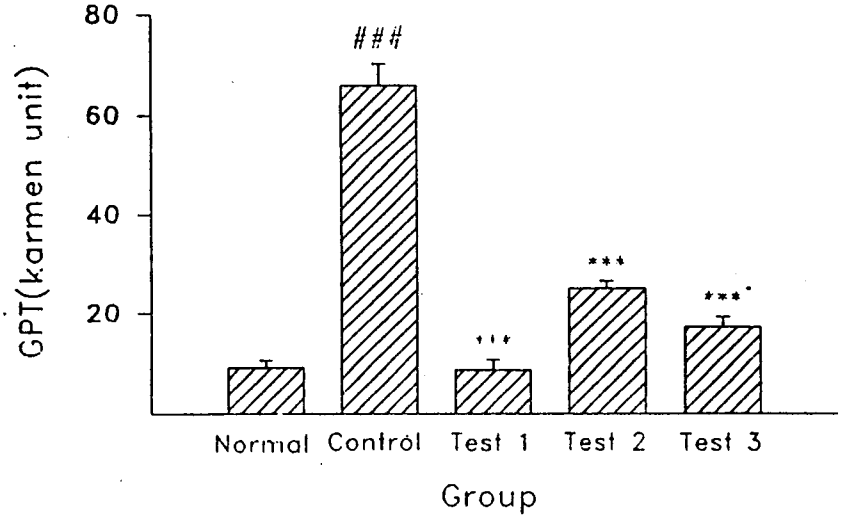


Figure 1. Comparison of the effects of *ORyungSan* extract on the serum GPT levels in carbon tetrachloride injected rats.

Rats were intraperitoneally injected with *ORyungSan* extract for 7days before intraperitoneally injection of carbon tetrachloride for 1day.
Values are mean ± standard error(n=5)
Normal : Non-treated group
Control : Injection of CCl_4 0.5㎖/㎏
Test 1 : Injection of CCl_4 0.5㎖/㎏ after injected with *ORyungSan* extract 0.33㎖/㎏/day
Test 2 : Injection of CCl_4 0.5㎖/㎏ after injected with *ORyungSan* extract 0.66㎖/㎏/day
Test 3 : Injection of CCl_4 0.5㎖/㎏ after injected with *ORyungSan* extract 1.32㎖/㎏/day
: Stastical significance compared with normal group.
(### : P<0.001)
* : Stastical significance compared with control group.
(*** : P<0.001)

2. 血清中의 GOT 含量變化

정상군의 GOT 함량은 12.4± 1.20 karmen unit였다.

대조군의 GOT 함량은 97.20± 5.43 karmen unit로 정상군에 비하여 유의성있게 증가하였다.

실험군 1의 GOT 함량은 20.87± 1.92 karmen unit, 실험군 2의 GOT 함량은 27.10± 2.90 karmen unit, 실험군 3의 GOT 함량은 22.00± 1.98 karmen unit로 모두 대조군에 비하여 유의성있는 감소를 나타내었다.(Table II, Figure 2)

Table II. Effects of *ORyungSan* extract on the serum GOT levels in carbon tetrachloride injected rats.

Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (karmen unit/㎖)	
Normal	12.40 ± 1.20
Control	97.20 ± 5.43 ###
Test 1	20.87 ± 1.92 ***
Test 2	27.10 ± 2.90 ***
Test 3	22.00 ± 1.98 ***

Rats were intraperitoneally injected with *ORyungSan* extract for 7days before intraperitoneally injection of carbon tetrachloride for 1day.
Values are mean ± standard error(n=5)
Normal : Non-treated group
Control : Injection of CCl_4 0.5㎖/㎏
Test 1 : Injection of CCl_4 0.5㎖/㎏ after injected with *ORyungSan* extract 0.33㎖/㎏/day
Test 2 : Injection of CCl_4 0.5㎖/㎏ after injected with *ORyungSan* extract 0.66㎖/㎏/day
Test 3 : Injection of CCl_4 0.5㎖/㎏ after injected with *ORyungSan* extract 1.32㎖/㎏/day
: Stastical significance compared with normal group.

(# # # : P<0.001)
* : Stastical significance compared with control group.
(* * * : P<0.001)

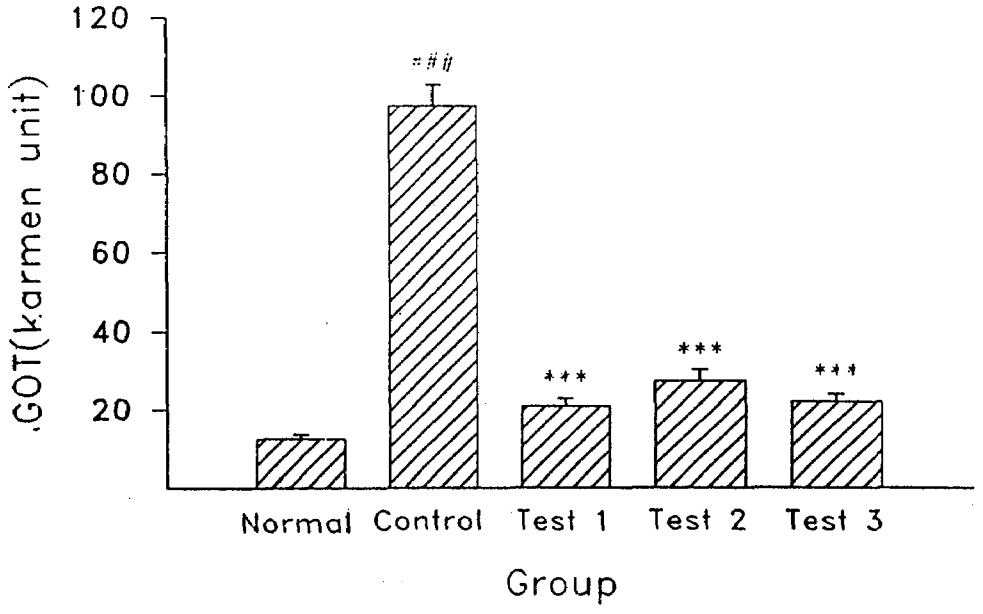


Figure 2. Comparison of the effects of *ORyungSan* extract on the serum GOT levels in carbon tetrachloride injected rats.

Rats were intraperitoneally injected with *ORyungSan* extract for 7days before intraperitoneally injection of carbon tetrachloride for 1day.
Values are mean ± standard error(n=5)
Normal : Non-treated group
Control : Injection of CCl_4 0.5㎖/㎏
Test 1 : Injection of CCl_4 0.5㎖/㎏ after injected with *ORyungSan* extract 0.33㎖/㎏/day
Test 2 : Injection of CCl_4 0.5㎖/㎏ after injected with *ORyungSan* extract 0.66㎖/㎏/day
Test 3 : Injection of CCl_4 0.5㎖/㎏ after injected with *ORyungSan* extract 1.32㎖/㎏/day
: Stastical significance compared with normal group.
(# # # : P<0.001)
* : Stastical significance compared with control group.
(* * * : P<0.001)

3. 血清中의 蛋白質 含量의 變化

총단백질 함량의 변화를 측정한 결과 정상군은 14.26± 1.17㎎/㎖이었다.

대조군의 총단백질 함량은 9.87± 1.04㎎/㎖로 정상군에 비하여 유의성있게 감소하였다.

실험군 1의 총단백질 함량은 13.74± 1.12㎎/㎖, 실험군 2의 총단백질 함량은 12.60± 1.22㎎/㎖, 실험군 3의 총단백질 함량은 13.68± 1.27㎎/㎖로 실험군 1과 3에서 대조군에 비하여 유의성있는 증가를 나타내었다.(Table III, Figure 3)

albumin 함량의 변화를 측정한 결과 정상군은 8.40± 0.17㎎/㎖이었다.

대조군의 albumin 함량은 4.62± 0.15㎎/㎖로 정상군에 비하여 유의성있게 감소하였다.

실험군 1의 albumin 함량은 8.02± 0.16㎎/㎖, 실험군 2의 albumin 함량은 6.93± 0.14㎎/㎖, 실험군 3의 albumin 함량은 7.98± 0.16㎎/㎖로 모두 대조군에 비하여 유의성있는 증가를 나타내었다.(Table III, Figure 3)

globulin 함량의 변화를 측정한 결과 정상군은 5.86± 0.14㎎/㎖이었다.

대조군의 globulin 함량은 5.25± 0.15㎎/㎖로 정상군에 비하여 큰 변화가 없었다.

실험군 1의 globulin 함량은 5.72± 0.16㎎/㎖, 실험군 2의 globulin 함량은 5.67± 0.19㎎/㎖, 실험군 3의 globulin 함량은 5.70± 0.16㎎/㎖로 모두 대조군에 비하여 큰 변화가 없었다.(Table III, Figure 3)

albumin/globulin 비율을 측정한 결과 정상군은 1.43± 0.08이었다.

대조군의 albumin/globulin 비율은 0.88± 0.06으로 정상군에 비하여 유의성있게 감소하였다.

실험군 1의 albumin/globulin 비율은 1.40± 0.06, 실험군 2의 albumin/globulin 비율은 1.22± 0.08, 실험군 3의 albumin/globulin 비율은 1.40± 0.10으로 모두 대조군에 비하여 유의성있는 증가를 나타내었다.(Table III, Figure 3)

Table III Effects of *ORyungSan* extract on the serum ratio of albumin/globulin in carbon tetrachloride injected rats.

Group	Serum Protein Content(㎎/㎖)			A/G Ratio
	Total	Albumin	Globulin	
Normal	14.26± 1.17	8.40± 0.17	5.86± 0.14	1.43± 0.08
Control	9.87± 1.04 #	4.62± 0.15 # # #	5.25± 0.15	0.88± 0.06 # # #
Test 1	13.74± 1.12 *	8.02± 0.16 * * *	5.72± 0.16	1.40± 0.06 * * *
Test 2	12.60± 1.22	6.93± 0.14 * * *	5.67± 0.19	1.22± 0.06 * *
Test 3	13.68± 1.25 *	7.98± 0.16 * * *	5.70± 0.16	1.40± 0.10 * * *

Rats were intraperitoneally injected with *ORyungSan* extract for 7days before intraperitoneally injection of carbon tetrachloride for 1day.
Values are mean ± standard error(n=5)
Normal : Non-treated group
Control : Injection of CCl_4 0.5㎖/㎏
Test 1 : Injection of CCl_4 0.5㎖/㎏ after injected with *ORyungSan* extract 0.33㎖/㎏/day
Test 2 : Injection of CCl_4 0.5㎖/㎏ after injected with *ORyungSan* extract 0.66㎖/㎏/day

Test 3 : Injection of CCl_4 0.5㎖/㎏ after injected with *ORyungSan* extract 1.32㎖/㎏/day
: Stastical significance compared with normal group.
(# : P<0.05, # # # : P<0.001)
* : Stastical significance compared with control group.
(* : P<0.05, * * : P<0.01, * * * : P<0.001)

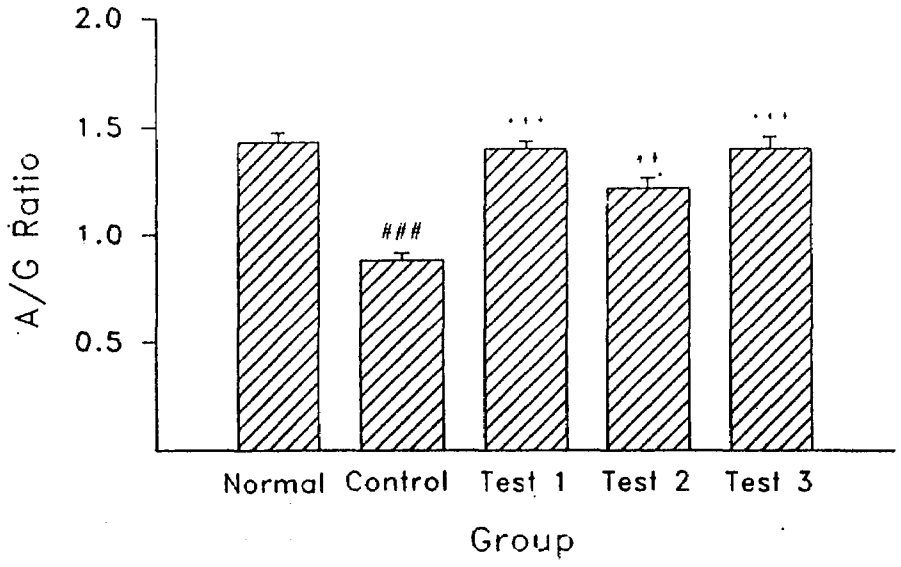


Figure 3. Comparison of the effects of *ORyungSan* extract on the serum ratio of albumin/globulin in carbon tetrachloride injected rats.

Rats were intraperitoneally injected with *ORyungSan* extract for 7days before intraperitoneally injection of carbon tetrachloride for 1day.
Values are mean ± standard error(n=5)
Normal : Non-treated group
Control : Injection of CCl_4 0.5㎖/㎏
Test 1 : Injection of CCl_4 0.5㎖/㎏ after injected with *ORyungSan* extract 0.33㎖/㎏/day
Test 2 : Injection of CCl_4 0.5㎖/㎏ after injected with *ORyungSan* extract 0.66㎖/㎏/day
Test 3 : Injection of CCl_4 0.5㎖/㎏ after injected with *ORyungSan* extract 1.32㎖/㎏/day
: Stastical significance compared with normal group.
(# # # : P<0.001)
* : Stastical significance compared with control group.
(* * : P<0.01, * * * : P<0.001)

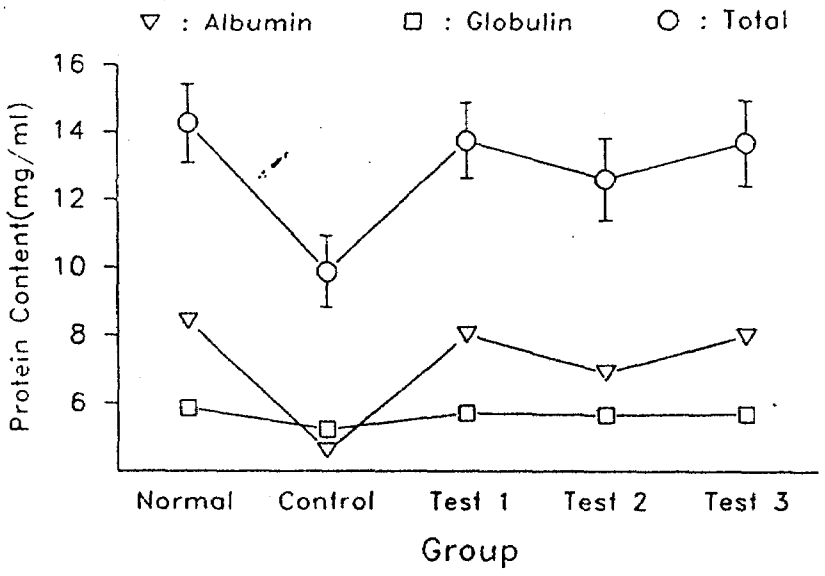


Figure 4. Comparison of the effects of *ORyungSan* extract on the serum protein content in carbon tetrachloride injected rats.

Rats were intraperitoneally injected with *ORyungSan* extract for 7days before intraperitoneally injection of carbon tetrachloride for 1day.
Values are mean ± standard error(n=5)
Normal : Non-treated group
Control : Injection of CCl_4 0.5㎖/kg
Test 1 : Injection of CCl_4 0.5㎖/kg after injected with *ORyungSan* extract 0.33㎖/kg/day
Test 2 : Injection of CCl_4 0.5㎖/kg after injected with *ORyungSan* extract 0.66㎖/kg/day
Test 3 : Injection of CCl_4 0.5㎖/kg after injected with *ORyungSan* extract 1.32㎖/kg/day
: Stastical significance compared with normal group.
(### : P<0.001)
* : Stastical significance compared with control group.
(** : P<0.01, *** : P<0.001)

4. 血清中의 Bile Acid 含量變化

정상군의 bile acid 함량은 2.92± 0.19μmole/dℓ였다.

대조군의 bile acid 함량은 8.14± 1.10μmole/dℓ로 정상군에 비하여 유의성있게 증가하였다.

실험군 1의 bile acid 함량은 3.67± 0.09 μmole/dℓ, 실험군 2의 bile acid 함량은 4.63± 1.46μmole/dℓ, 실험군 3의 bile acid 함량은 3.29± 1.21μmole/dℓ로 모두 대조군에 비하여 유의성 있는 감소를 나타내었다.(Table Ⅳ, Figure 3)

Table Ⅳ. Effects of *ORyungSan* extract on the serum bile acid in carbon tetrachloride injected rats.

	Bile Acid (μmole/dℓ)
Normal	2.92 ± 0.19
Control	8.14 ± 1.10 ##
Test 1	3.67 ± 0.09 **
Test 2	4.63 ± 1.46 **
Test 3	3.29 ± 1.21 **

Rats were intraperitoneally injected with *ORyungSan* extract for 7days before intraperitoneally injection of carbon tetrachloride for 1day.
Values are mean ± standard error(n=5)
Normal : Non-treated group
Control : Injection of CCl_4 0.5mℓ/kg
Test 1 : Injection of CCl_4 0.5mℓ/kg after injected with *ORyungSan* extract 0.33mℓ/kg/day
Test 2 : Injection of CCl_4 0.5mℓ/kg after injected with *ORyungSan* extract 0.66mℓ/kg/day
Test 3 : Injection of CCl_4 0.5mℓ/kg after injected with *ORyungSan* extract 1.32mℓ/kg/day
: Stastical significance compared with normal group.
(## : P<0.01)
* : Stastical significance compared with control group.
(** : P<0.01)

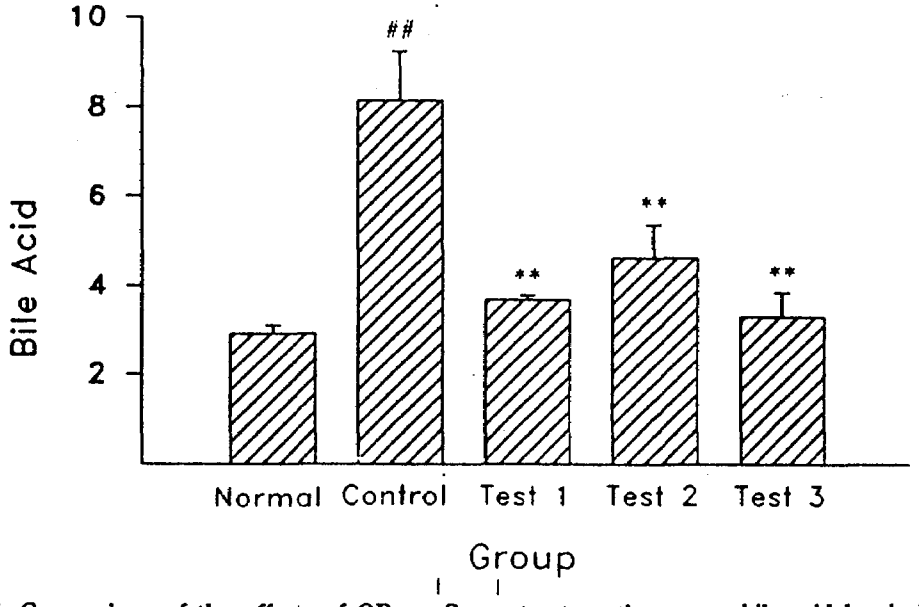


Figure 5. Comparison of the effects of *ORyungSan* extract on the serum bile acid levels in carbon tetrachloride injected rats.

Rats were intraperitoneally injected with *ORyungSan* extract for 7days before intraperitoneally injection of carbon tetrachloride for 1day.
Values are mean ± standard error(n=5)
Normal : Non-treated group
Control : Injection of CCl_4 0.5㎖/㎏
Test 1 : Injection of CCl_4 0.5㎖/㎏ after injected with *ORyungSan* extract 0.33㎖/㎏/day
Test 2 : Injection of CCl_4 0.5㎖/㎏ after injected with *ORyungSan* extract 0.66㎖/㎏/day
Test 3 : Injection of CCl_4 0.5㎖/㎏ after injected with *ORyungSan* extract 1.32㎖/㎏/day
: Stastical significance compared with normal group.
(## : P<0.01)
* : Stastical significance compared with control group.
(** : P<0.01)

5. 肝組織 所見

대조군에서 간조직 파괴는 주로 중심정맥(central vein)에서 일어났으며 거의 모든 중심정맥에서 관찰되었다. 사염화탄소 주사후 간세포질에서 공포화가 나타났으며 그 결과 일어난 많은 수의 간세포의 괴사(necrosis)가 관찰되었다. 아울러 손상된 간세포판 주변에서는 많은 수의 백혈구의 응집들이 나타났다.(Fig. 7, Fig. 8)

실험 1군에서도 대조군과 마찬가지로 중심정맥에서 간조직의 파괴를 관찰 할 수 있었으나 그 분포는 대조군에 비해서 월등히 적게 나타났으며 괴사된 세포수도 적었다. 그리고 백혈구 응집도 대조군에 비해 적었다.(Fig. 9, Fig. 10)

실험 2군에서의 간조직 파괴도 중심정맥에 나타났으며 괴사된 간세포는 대조군에 비해서 적게 나타났다. 한편 백혈구의 응집은 실험 1군에 비해서는 많은 수였다.(Fig. 11, Fig. 12)

실험 3군에서는 괴사된 세포수는 대조군에 비해 적었으나 백혈구의 응집 수는 많은 것으로 나타났으며 이것들은 위의 세군과 마찬가지로 중심정맥 주변부에서 나타났다.(Fig. 13, Fig. 14)

Legends for Figure

Fig. 6. The liver of normal rat. CV : central vein, PT : portal triad. H & E. ×40.

Fig. 7. The liver of rat was in intraperitoneum injected with CCl_4. The necrosis of hepatocytes(arrow) were appeared in central vein and liver plates were distructed. CV : central vein. H & E. × 100.

Fig. 8. The liver of rat was in intraperitoneum injected with CCl_4. The vacuolation were show in the necrotic hapatocytes(arrow) and the aggregation of leucocytes were appeared in distruction of liver plate. H & E. ×200.

Fig. 9. The liver of rat was in intraperitoneum injected with *ORyungSan* extract for 7days before inject with CCl_4. In central vein, the distruction of liver plates and necrosis of hepatocytes(arrow) were appeared less than control group. CV : central vein. H & E. ×100.

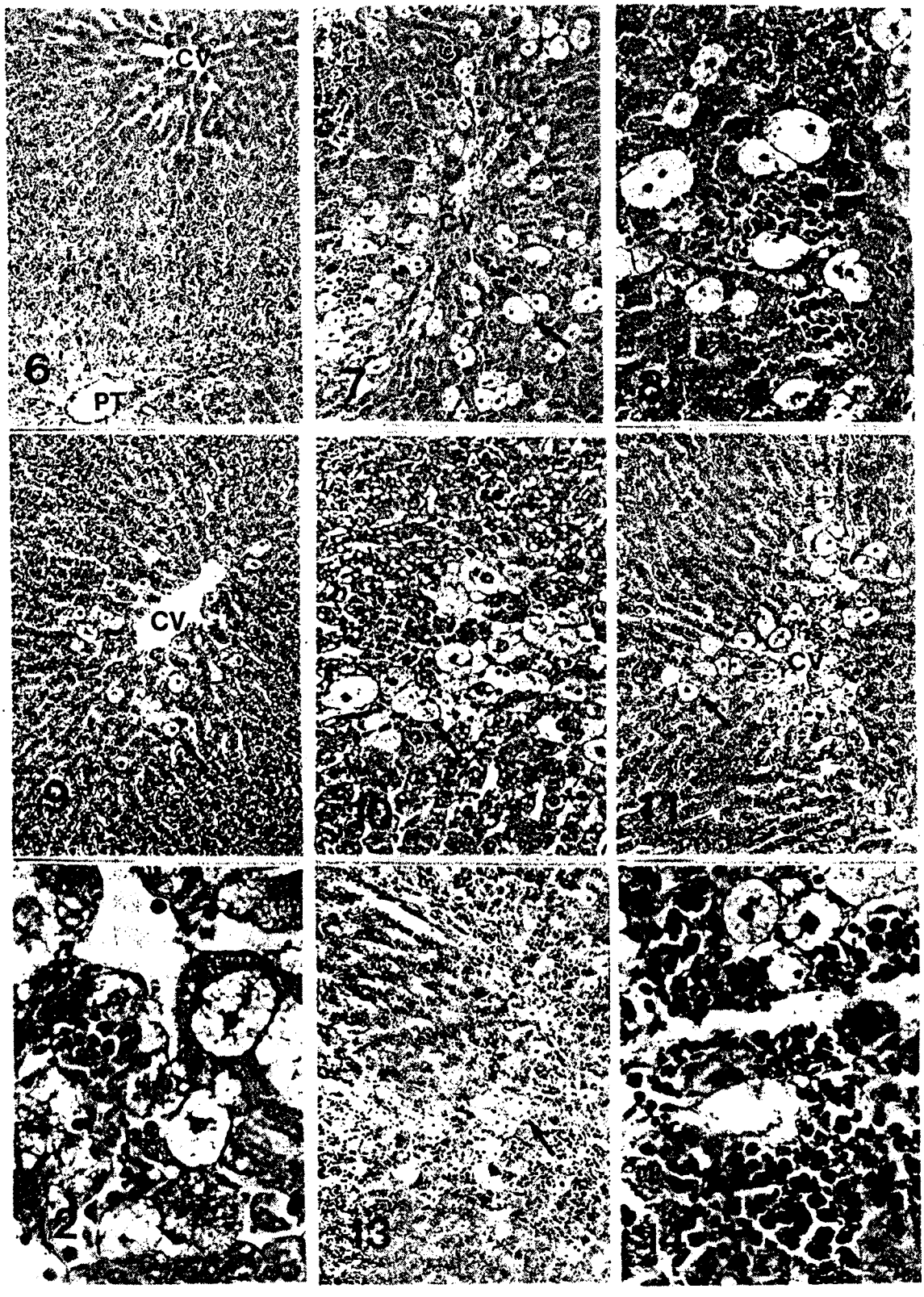
Fig. 10. The liver of rat was in intraperitoneum injected with *ORyungSan* extract for 7days before inject with CCl_4. The aggregation of leucocytes appeared beside necrotic hapatocytes(arrow) less than control group. H & E. ×200.

Fig. 11. The liver of rat was in intraperitoneum injected with 2 fold *ORyungSan* extract for 7days before inject with CCl_4. The distruction of liver plates and necrosis of hepatocytes(arrow) were appeared less than control group. CV : central vein. H & E. ×100.

Fig. 12. The liver of rat was in intraperitoneum injected with 2 fold *ORyungSan* extract for 7days before inject with CCl_4. The aggregation of leucocytes appeared beside necrotic hapatocytes (arrow) less than control group. H & E. ×400.

Fig. 13. The liver of rat was in intraperitoneum injected with 4 fold *ORyungSan* extract for 7days before inject with CCl_4. The necrosis of hepatocytes(arrow) were appeared less than control group. H & E. ×100.

Fig. 14. The liver of rat was in intraperitoneum injected with 4 fold *ORyungSan* extract for 7 days before CCl_4 injection. The aggregation of leucocytes appeared beside necrotic hapatocytes (arrow) more than control group. H & E. ×400.


CV
6
PT
7
8
CV
9
10
CV
11
12
13
14

Ⅳ. 考 察

肝損傷으로 惹起되는 疾患들을 現代醫學에서는 形態學的인 側面에서 分類하여 實質性, 膽道性, 血管性으로 나누고 있다. 즉, 實質性 疾患으로는 急慢性 肝炎, 肝硬變症, 浸潤性 空間占有性 病巢, 黃疸性 肝機能障碍가 해당되며 膽道性疾患으로는 肝外膽道 狹窄, 膽管炎等이 해당되며 血管性 疾患으로는 慢性 受動性 鬱血, 心臟性 硬變症, 肝靜脈血栓, 文脈血栓, 門脈炎等이 해당 된다. 이들 疾患들은 肝組織이 損傷받게되어 壞死, 貧血, 鬱血, 心性動脈硬化, 硬塞, 肝靜脈閉塞, 文脈閉塞, 文脈壓亢進等의 多樣한 病變을 惹起 한다.[3]

韓醫學에서는 肝病을 病因과 病症의 密接한 關係로 認識 되는데 即, 六陰七情失調, 食慾不節, 起居不節, 飮食過度等이 病因이 되어 黃疸, 鼓脹, 脇痛, 積聚 等의 症狀을 惹起 시킨다는 範疇에서 說明되고 있다.[3,15,16] 또한 肝病의 主要 病變으로는 肝氣鬱結, 肝膽濕熱, 肝血不足, 肝風內動이 있는데 肝氣鬱結에는 神經症, 慢性 肝炎, 肝硬變, 無黃疸性肝炎, 慢性膽囊炎, 大腸疾患等이 해당되며 肝膽濕熱證은 急慢性肝炎, 黃疸, 急慢性膽囊炎, 肝硬變, 肝膿瘍에 해당되며, 肝血不足症은 肝硬變症, 無黃疸性肝炎에 해당되며 肝風內動은 腦血管疾患, 腦炎運動麻痺疾患等이 해당되는 病變이라 할 수 있다.[3,15,16] 이들중 특히 肝膽濕熱證은 濕熱이 肝膽에 蘊蒸해서 發生되는데 韓醫學的 病理狀況을 볼 때 그 濕熱은 脾胃에서 發生되어 經脈을 通하여 肝膽에 轉移 된것이다. 肝膽濕熱證의 代表的인 症狀으로는 面目周身黃疸, 困倦, 腹脹, 脇痛等이 나타나고 이때 肝機能 檢査上 bilirubin의 增加와 血淸 transaminase等을 볼수 있다.그리고 肝膽濕熱의 治法으로는 淸熱利濕을 基本으로 하고 있다.[3] 五苓散은 〈仲景全書〉에 처음 記載된 處方[23,26]으로 利濕瀉熱의 要藥[2,10,19]이고 澤瀉, 茯苓, 猪苓, 白朮, 肉桂等으로 構成[2,6,11,12,13,17,21]되어 있으며 口渴, 浮腫, 小便不利, 惡心, 嘔吐, 眩暈, 泄瀉, 惡性胃腸炎, 尿毒症等에 쓰이는등 그 臨床的 活用範圍[14]가 대단히 넓고 實驗的으로도 利尿作用 水分代謝, 抗潰瘍作用 肝脂質抑制作用等이 報告 된바 있다.[22] 특히, 五苓散의 主藥인 澤瀉는 脾胃濕熱과 小便淋瀝, 風濕痺等을 다스리고 水腫, 煩渴, 泄瀉, 痰飮等에도 應用되며 猪苓은 解熱, 淸熱, 止瀉等의 作用이 있고 利尿, 行水, 滲濕의 要藥이 되며 茯苓은 健脾化濕, 利尿, 止瀉, 止渴等을 다스리고 水腫等을 治療하며 白朮은 健脾祛濕作用이 있고 肉桂는 本方의 使藥의 役割을 하여 溫中補陽하는 作用이 있다.[2,6,10,13,19,21] 五苓散의 臨床運用에 대하여 歷代 많은 醫家들과 學者들이 硏究를 하고 있다.특히 일본의 〈矢〉〈原中〉等의 硏究에 의하면은 五苓散은 現代醫學의 單純利尿之劑와는 달리 體液의 水分代謝의 平衡狀態調節하여 全身의 水分偏在의 病態를 調整해주는 次元에서 利尿的 機能等을 誘發시킨다고 主張하고 있다.[20] 또한, 〈申〉[8]等의 硏究에 의하면 韓醫學的 利尿의 作用은 膀胱에서 주관하지만은 脾, 肺, 腎, 三焦等의 여러 臟器의 氣化作用으로 說明[4]되는데 氣化에 있어서 肝이 氣運動의 疏泄作用을 하므로써 水分代謝에 影響을 미치기 때문에 五苓散의 尿作用과 水分, 電解質 代謝는 毒性 物質의 排泄을 觸診하는 作用이 있다고 主張하였다. 〈金〉[5]〈禹〉[9]等의 硏究에 의하면 五苓散의 加味方인 柴苓湯과 茵蔯五苓散등으로 實驗硏究를 한 結果 肝損傷 改善에 뚜렷한 有意性이 있음을 報告하였고 〈原中〉은 五苓散이 脂肪肝에 대하여 抗脂肪肝의 效果가 있음을 報告하였다.[20] 따라서 本 硏究는 肝損傷으로 惹起된 各種 肝疾患에 濕熱狀의 病變狀態를 利水健脾의 要藥인 五苓散을

投與하여 五苓散의 效果가 單純利尿的 效果뿐만 아니라 體液의 水分代謝의 平衡을 調節해 준다는 作用에 着眼하여 이러한 肝病에 五苓散의 臨床運用을 圖謀하고자 하는 기대에서 이루어졌다. 本 實驗에 使用한 肝毒性 藥物인 CCl_4는 Glynn과 Himsworth가 報告[27]한 이래 많은 學者들에 의해 肝中毒 標本으로 施行되고 있다. CCl_4의 肝毒性은 肝毒性의 有機輸送係의 破壞와 小葉中心性 壞死 및 中性 地方肝等을 들수 있으나 아직 명확히 밝혀진 것은 없는 實情이다. 따라서 本 實驗은 CCl_4에 中毒된 흰쥐의 損傷肝에 五苓散을 投與하고 觀察하기위해 血淸 Transminase(GPT, GOT), Albumin, Globulin, Bile Acid等을 測定하고 細胞組織檢査를 하였다.

Tansmiase 活性度中 GPT의 活性度를 測定한 結果 實驗群 1,2,3 모두 對照群에 비해 有意性 있는 結果를 얻었고 특히 實驗群1이 正常群과 가장 가깝게 나타났다. GOT의 活性度를 測定한 結果도 實驗群 1,2,3 모두 對照群에 비해 顯著한 效果를 나타냈고 역시 實驗群1이 成績이 가장 좋았다. 따라서 肝細胞 損傷時 細胞質에 存在하는 酵素들의 血液內 流出을 抑制하는 것으로 보아 本 方이 肝細胞 損傷을 豫防한다는 것이 認定된다.

血淸中 Albumin과 Globulin의 함양치를 測定한 結果 實驗群 1,2,3이 對照群에 비해 顯著한 效果를 나타냈다. 이는 血管內의 蛋白濃度 減少時 細胞의 滲透壓低下로 體液代謝의 均衡이 깨져서 腹水等症을 惹起 시킬수 있는데 五苓散의 利水作用이 體液의 不均衡的 代謝를 回復시켜 腹水증을 豫防治療하는 效果가 있다는 것이 認定된다.

血淸中의 Bile acid의 含量値를 測定한 結果 實驗群 1,2,3이 모두 對照群에 비해 有意性 있는 減少를 나타내었다. Bile acid는 肝細胞內에서 生成되는데 肝細胞壞死시 膽汁酸의 流失을 五苓散이 막아주는 作用을 한다고 認定된다. 또한 肝의 組織細胞를 觀察한 結果 實驗群1의 中心靜脈 附近에서 肝組織의 破壞를 觀察할 수 있었으나 그 分布의 範圍는 對照群에 비하여 顯著하게 적게 나타났고 破壞가 이루어진 細胞數도 顯著하게 적었다. 또한 백血球의 凝集도 對照群에 비해 顯著히 줄었다. 實驗群2에서 肝組織의 破壞는 中心靜脈에 나타났으나 對照群에 비해 比較的 적게 나타났고 白血球의 實驗群에 비해 적었으나 白血球의 凝集數는 많은 것으로 나타났다.

따라서 五苓散은 肝細胞의 破壞를 막아주고 恢復시켜주는 效果가 있으며 藥의 適定量에 따라 다소 豫防및 恢復效果의 差異가 있음을 알수 있다.

以上에서 볼때 五苓散은 CCl_4에 의한 肝損傷에서 發生 할 수 있는 各種 酵素活性度의 增加를 抑制 할 수 있고 肝組織의 破壞를 豫防하는 效果가 있음을 알 수 있다.

V. 結 論

CCl_4의 中毒으로 損傷된 흰쥐의 肝에 五苓散의 效果를 觀察하기 위해 血淸中 GPT, GOT, ALBUMIN, GLOBULIN, BILE ACID, 肝組織細胞를 觀察하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 實驗群의 血淸中 GOT, GPT 測定値는 有意性 있는 效果를 나타냈다. 특히 五苓散의 適定量을 投與한 實驗群1의 效果가 뚜렷했다.

2. 實驗群의 血淸中 Albumin,Globulin의 비교치는 有意性 있는 效果를 나타냈다.

3. 實驗群 血淸中 Bile acid의 測定値는 有意

性 있는 效果를 나타냈다.

4. 實驗群의 肝細胞組織의 壞死 程度가 월등히 적게 나타났다.

以上에서 볼 때 五苓散은 損傷된 肝에서 肝毒性 作用을 抑制 시킬수 있는 것으로 思慮되며 肝機能 惡化를 豫防하고 특히 適定量 投與時 肝의 組織細胞의 壞死를 막는 肝保護作用이 있다고 認定된다. 따라서 臨床에서 肝炎, 腹水, 黃疸의 肝病에 豫防및 治療에 應用 할 수 있을 것으로 思慮된다.

Ⅵ. 參考文獻

1. 康命吉：濟衆新篇, 서울, 杏林書院, p.18, 1965.
2. 康舜洙外：方劑學, 서울, 癸丑文化社, PP. 166-167, 1984.
3. 金秉璽, 禹弘楨外：肝系內科學, 서울, 東洋醫學研究院, p.33, 45, 50, 51, 56, 1989.
4. 金完熙外：東醫生理學, 서울, 慶熙大出版局, P.264, 1993.
5. 金定濟：茵蔯五苓散의 治療效果에 關한 實驗的 研究, 慶熙大 論文集 第1券 pp.5：19-39, 1982.
6. 金惠英：五苓散의 內科的 主治症에 대한 文獻的 考察, 大韓韓方內科學會誌, 14(2) pp.79-91, 1993.
7. 申佶求：申氏本草學, 서울, 高文社, P.13, 21, 357, 364, 367, 1982.
8. 申興默：五苓散의 전처치가 CCl_4 投與로 인한 흰쥐 肝의 SOD活性 및 과산화지질 含量에 미치는 影響,東醫生理學會誌 11(1), 1996.
9. 禹弘楨：茵蔯五苓散과 茵蔯增量한 構成方이 흰쥐 損傷肝에 미치는 影響, 大韓韓醫學會誌 제9권, pp.23：234-241, 1992.
10. 尹吉榮：東醫臨床方劑學, 서울, 明寶出版社, pp.185-186, 1984.
11. 李尙仁：五苓散 및 加味五苓散이 家兎利尿作用에 미치는 影響, 慶熙大 韓醫大 論文集 pp.4, 13-25, 1981.
12. 黃度淵：大方藥合編, 서울, 杏林社, pp.104-105, 1977.
13. 李尙仁：本草學, 서울, 學林社, p.57, 62, 282, 284, 286, 1986.
14. 高山宏世：中醫方劑病症圖解, 山西科技出版社, pp.234-235, 1991.
15. 鄧鐵濤：：中醫基礎學, 廣東, 廣東科技出版社, p.125, 1982.
16. 梅光慧：中醫基礎學, 城都, 四川科技出版社, p.154-156, 1988.
17. 上海醫學院篇：中草藥學, 香港, 商武印書館, p.226, 227, 228, 229, 296, 520, 1975.
18. 矢數道明：韓方治療白話 제3집, 서울, 東南出版社, pp.247-259, 1984.
19. 汪 昂：國譯醫方集解, 서울, 大星文化社, PP.369-371, 1984.
20. 汝建中：五苓散研究三十年回顧, 云南中醫雜誌, 9(5), 43-46, 1988.
21. 李時珍：本草綱目, 서울, 高文社, p.426, 782, 1101, 1985.
22. 李向中：中醫方劑 및 藥理의 臨床應用, 北京, 人民衛生出版社, pp.50-51, 1992.
23. 張仲景：仲景全書, 서울, 大星文化社, PP. 156-157, 1984.
24. 張正昭：中西醫結合雜誌, 권2, P.121, 1983.
25. 趙錫武：趙錫武醫療經驗, 北京, 人民衛生出版社, P.38, 1980.
26. 湖北中醫學院：傷寒論選讀 제1판, 上海, 科學技術出版社, p.29, 1981.
27. Glynn,L.E. and Himsworth,h.p：The intercellur circulation in acute liver injury by carbon tetrachloride clin Sci. 6：235, 1948

28. Reitman, S. and Frankel, S., A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvic transaminases, Am. Clin. Pathol., 28, 1957, pp. 58~63.
29. Gornall, A. G., Bardawill, C. J. and David, M. M., J. Biol. Chem. 177, 1949, p.751.
30. Mąshige F., Tanaka N., Maki A., Kamei S. and Yananaka M., Clinical chemistry 27(8), 1981, pp.1352~1356.