

三豆解醒湯이 四鹽化炭素 및 d-Galactosamine에 依하여 誘發된 實驗的 肝損傷에 미치는 影響

尙志大學校 韓醫科大學 肝系內科學教室

姜在春 · 宋虎林

I. 緒論

肝疾患에는 바이러스性 肝疾患, 알콜性 肝疾患, 中毒性 肝疾患 等 여러가지가 있으나 現在 國內에서는 B型 肝炎 바이러스에 의한 急·慢性 肝炎이 가장 빈발되는 질환으로 全國民의 8-10%가 B형 肝炎 保菌者로 밝혀졌다¹⁾. 그리고 알콜에 의한 肝疾患은 그다지 많지는 않으나 매년 1인당 주류 消費量이 增加함에 따라 알콜性 脂肪肝이나 肝炎 및 肝硬變症의 발생이 점차 증가하고 있는 趨勢이다²⁾. 1994년 統計廳 發表^{3,4)}에 의한 慢性肝炎 및 肝硬變으로 인한 死亡은 全體死亡의 약 5.0%정도로 매우 높은 것으로 나타났으나 이러한 肝疾患에 대한 治療劑 개발은 미흡한 실정이다⁵⁾.

韓醫學的으로 肝疾患은 肝熱 勞倦傷 黃疸 脇痛 積聚 鼓脹 酒傷 等 證의 범주에 속하며, 病因病理에 있어 濕熱熏證 熱毒內臟 肝氣鬱滯 陰液虧損 等으로 분류하고, 食慾不振 黃疸 微發熱 疲勞 右上腹部疼痛 脇痛 等の 症狀⁵⁾을 나타낸다.

三豆解醒湯은 東醫寶鑑⁶⁾에 처음으로 收錄되어 “治中酒發病頭痛 嘔吐煩渴 善解酒毒 且多飲不醉 因酒患消渴 尤宜服之”이라 하여 飲酒過度로 인한 肝疾患에 使用된 處方이다. 三豆解醒湯은 葛根 蒼朮 陳皮 赤茯苓 木瓜 半夏 神麩 澤瀉 生薑 黑豆 綠豆 赤小豆로 構成되어 生津止渴 清熱解毒 健脾利尿하는 效能으로 濕熱로 인한 肝疾患에 활용 가능한 處方이라고

思料된다^{7,8,9,10,11)}.

現在까지 實驗的으로 肝損傷에 미치는 藥物의 肝機能 改善效果에 대하여 金¹²⁾·柳¹³⁾는 加味對金飲子를, 禹¹⁴⁾·趙¹⁵⁾는 葛花解醒湯을, 洪¹⁶⁾은 赤楊生肝湯을 應用하여 알콜 中毒에 대한 有意性있는 肝機能 개선효과를 報告한 바 있으며, 金¹⁷⁾은 生肝健脾湯을, 裴¹⁸⁾·朴¹⁹⁾·金²⁰⁾은 茵陳蒿湯을, 禹²¹⁾는 茵陳五苓散을 應用하여 急·慢性 肝疾患에 有意性 있는 治療效果를 報告한 바 있다. 그러나 三豆解醒湯에 대한 實驗的 研究는 現在까지 報告된 바 없었다.

이에 著者는 三豆解醒湯이 肝機能 回復에 미치는 實驗的 影響을 觀察하기 위하여 간손 상물질인 四鹽化炭素(CCl₄) 및 d-galactosamine을 利用하여 transaminase(GOT & GPT), alkaline phosphatase(ALP), lactic dehydrogenase(LDH)와 같은 酵素 活性度 및 triglyceride, total bilirubin과 같은 血清 成分을 生化學的인 관찰을 통하여 有意性 있는 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 實驗材料 및 方法

1. 實驗材料

1) 藥材

本 實驗에서 使用한 藥材는 市中 乾材藥局에서 구입하여 嚴選한 것을 使用하였으며 實

驗에 사용한 三豆解醒湯의 1貼 分量은 다음과 같다.

韓藥名	生藥名	用量(g)
葛 根	Puerariae Radix	8.0
蒼 朮	Atractylodis Rhizoma	6.0
陳 皮	Aurantii nobilis Pericarpium	4.0
赤茯苓	Hoelen	4.0
木 瓜	Chaenomelis Fructus	4.0
半 夏	Pinelliae Rhzoma	4.0
神 麩	Massa Medicata Fermentata	2.8
澤 瀉	Alismatis Rhizoma	2.0
生 薑	Zingiberis Rhizoma	1.2
黑 豆	Sojae Semen	8.0
綠 豆	Phaseoli Semen	8.0
赤小豆	Phaseali Semen Rubra	8.0
總 量		58.0

2) 檢液의 調製

上記 處方內容의 10貼 分量(580g)을 細切하여 蒸溜水로 2時間씩 2回 加熱抽出하고 吸引 濾過한 濾液을 減壓濃縮하여 凍結乾燥機로 完全乾燥시켜 122.5g(收得率 21.1%)을 얻어 本實驗에 필요로 하는 濃度로 稀釋하여 使用하였다.

3) 動物

本 實驗에 使用한 動物로는 中央動物飼育場에서 공급받은 Sprague-Dawley系 흰쥐(♂) 體重 180~220g을 使用하였으며, 사료로는 삼양유지사료(주)의 固型飼料로 飼育하였고, 물은 충분히 供給하였다. 實驗은 實驗動物을 實驗室 環境에 2週間 順應시킨 後에 使用하였고, 特別한 條件이 없는 한 24±2℃에서 實施하였다.

2. 方法

1) 四鹽化炭素(CCl₄) 誘發 肝損傷에 對한 作用 흰쥐 1群을 6마리로하여 10% CCl₄ 1.0ml

/100g(Olive oil로 稀釋)을 經口投與하였다. 檢液은 CCl₄ 投與 4日前부터 1日 1回 5日間 經口投與하였으며 CCl₄ 投與 24時間後에 心臟採血하여 常溫에서 60分間 放置하고 3,000rpm에서 15分間 遠心分離하여 血清을 分離한 後 血清成分 및 血清酵素 活性度를 測定하였다²²⁾. 檢液은 1000mg/kg(以下 Sample I群) 및 2000mg/kg(以下 Sample II群)으로 나누어 各各 投與하였으며 對照群에는 生理食鹽水를 投與하여 比較觀察하였다.

2) d-Galactosamine 誘發 肝損傷에 對한 作用^{23,24)}

흰쥐 1群을 6마리로 하여 檢液 1000mg/kg 과 2000mg/kg을 各各 1日 1回 5日間 經口投與하고 最終投與 30分後에 d-galactosamine 250mg/kg을 腹腔內 投與하였다. d-galactosamine 投與 後 24時間 동안 絶食시키고 ether로 가볍게 痲醉시킨 다음 心臟採血하여 常溫에서 60分間 放置하고 3,000rpm에서 15分間 遠心分離하여 血清을 分離하였다. 이 血清을 利用하여 血清成分 및 血清酵素 活性度를 測定하였으며 對照群에서는 生理食鹽水를 經口投與하였다.

3) 血清中 酵素活性度 測定

(1) 血清中 Transaminase(GOT & GPT) 活性度 測定

血清 transaminase 活性의 測定은 Reitman & Frankel法²⁵⁾에 準하여 GOT, GPT 測定用 시약(아산제약주식회사, 한국)을 使用하여 測定하였다. 즉, GOT 또는 GPT 기질을 1ml씩 시험관에 넣고 37℃ 수욕상에서 5分間 加溫한 後 蒸溜水로 10倍 稀釋된 血清 0.2ml씩을 시험관에 가한 후 37℃ 수욕상에서 GOT의 경우 60分, GPT의 경우 30分間 反應시킨 다음 발색 시약 2,4-dinitrophenylhydrazine을 1.0ml 씩 가하고 室溫에서 20分間 放置한 다음 0.4N-NaOH 시액 10ml를 넣어 反應을 停止시켰다. 반응중지 30分後에 505nm에서 蒸溜水를 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)로 換算하여 測定하였다.

(2) 血清中 Alkaline Phosphatase(ALP) 活性度 測定

血清中 ALP 活性度は Kind-King法²²⁾의 효소비색법에 準하여 ALP-S kit시약(아산제약주식회사, 한국)을 使用하여 測定하였다. 즉, 기질완충액 2.0ml를 시험관에 취하고 37℃에서 5분간 加溫하고 血清 0.05ml를 가한 다음 37℃에서 精確히 15분간 放置한 다음 정색시약 2.0ml를 가하고 잘 混合한 후 室溫에서 10分以上 放置한 다음 60分 以內에 blank를 대조로 500nm에서 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 測定하였다.

(3) 血清中 Lactic Dehydrogenase(LDH) 活性度 測定

血清中 LDH 活性度の 測定은 젓산기질법²⁶⁾을 이용하여 LDH-LQ kit시약(아산제약주식회사, 한국)을 使用하여 測定하였다. 즉 기질정색액 1.0ml를 시험관에 취하고 37℃에서 5분간 加溫하고 40倍 稀釋한 血清 0.05ml를 가하고 잘 混合한 後 37℃에서 精確히 10분간 放置한 다음 희석반응정지시약 3.0ml를 가하여 反應을 停止시켰다. 60分이내에 570nm에서 blank를 대조로 하여 吸光度를 測定하고 標準液의 吸光度로부터 LDH 酵素活性度(Wroblewski unit)로 換算하여 測定하였다.

4) 血清成分 測定

(1) 血清中 Triglyceride 含量의 測定

血清中 triglyceride 含量은 Van Handel등^{27,28)}의 酵素法에 準하여 Cleantech TG-S kit 시약(아산제약주식회사, 한국)을 利用하여 測定하였다. 즉 血清 0.02ml와 효소시액 3.0ml를 가하여 잘 混合한 후 37℃에서 10분간 放置한 후 60分以內에 blank를 대조로 하여 550nm에서 吸光度를 測定하여 標準液의 吸光度로부터 檢體中의 triglyceride 含量(mg/dl)을 算出하였

다.

(2) 血清中 Total Bilirubin 含量 測定

血清中 total bilirubin 含量은 Doumas등²⁹⁾의 酵素法을 利用한 bilirubin 測定用 kit시액(AM 301-K, 아산제약주식회사, 한국)을 利用하여 測定하였다. 즉, 血清 0.02ml와 다이피린시액 1.0ml 및 디아조시액 1.0ml를 가하고 즉시 잘 混合하여 10分間 室溫에 放置하고 페링시액 1.0ml를 가하여 잘 混合한 다음 2時間 以內에 blank를 대조로 하여 600nm에서 吸光度를 測定하여 標準液의 吸光度로부터 檢體中의 total bilirubin 含量(mg/dl)을 測定하였다.

3. 統計處理

本 實驗의 統計處理에 있어 有意性檢定은 student's t-test法을 使用하였다^{30,31)}.

Ⅲ. 成績

1. 四鹽化炭素(CCl₄) 誘發 肝障害에 對한 效果

1) 血清中 Transaminase(GOT & GPT) 活性度에 對한 效果

四鹽化炭素(CCl₄) 投與로 誘發된 肝障害 癩癩의 血清中 transaminase 活性度에 對한 檢液의 效果를 實驗한 結果, CCl₄ 非處置 正常群의 血清中 GOT 活性은 491.7±35.2 Karmen unit에 比하여 對照群은 2115.0±139.6 Karmen unit로 330.1%의 GOT 活性增加를 나타내어 p<0.001의 有意性 있는 上昇을 보였다. 檢液 1000mg/kg 投與한 實驗群에서는 1518.3±106.9 Karmen unit로 28.2%의 GOT 活性減少를 나타내어 p<0.01의 有意性 있는 抑制效果가 認定되었으며 2000mg/kg 投與 實驗群에서도 1211.7±126.7 Karmen unit로 42.7%의 GOT 活性減少를 나타내어 p<0.001의 有意性

있는 抑制效果가 認定되었다(Table 1, Fig. 1).

그리고 血清中 GPT 活性은 CCl₄ 非處置 正常群은 466.7±19.9 Karmen unit에 比하여 CCl₄ 處置 對照群은 783.3±42.6 Karmen unit로 67.8%의 GPT 活性增加를 보여 p<0.001의 有意性 있는 上昇이 認定되었다. 檢液 2000mg/kg 投與한 實驗群에서는 646.7±39.9 Karmen unit로 17.4%의 GPT 活性減少를 나타내어 p<0.05의 有意性 있는 抑制效果가 認定되었다. 하지만 1000mg/kg 投與한 實驗群에서는 768.3±57.9 Karmen Unit로 다소 抑制시키는 傾向을 보였으나 有意性은 認定되지 않았다(Table 2, Fig. 2).

Table 1. Effects of *Samduhaejung-tang* on serum GOT activities on CCl₄-induced experimental liver injury in rats

Groups	Dose (mg/kg,p.o.)	No. of animals	GOT activities (Karmen Units) ^{a)}	Inhibition (%)
Normal	-	6	491.7±35.2	-
Control	-	6	2115.0±139.6 ^{###}	330.1 ^{b)}
Sample I	1000	6	1518.3±106.9 ^{**}	28.2 ^{c)}
Sample II	2000	6	1211.7±126.7 ^{***}	42.7 ^{c)}

- a) Mean ± Standard error
- # ; Statistically significant compared with normal data (### : p<0.001)
- * ; Statistically significant compared with control data (** : p<0.01 and *** : p<0.001)
- b) Inhibition rate(Normal - Control) ÷ Normal × 100
- c) Inhibition rate(Control - Sample) ÷ Control × 100

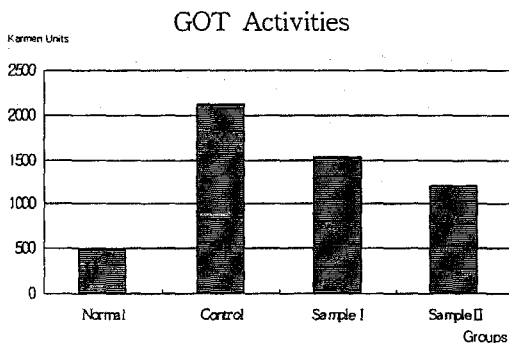


Fig. 1. Effects of *samduhaejung-tang*

on serum GOT activities on CCl₄-induced experimental liver injury in rats

- Normal : Non treated group
- Control : Treated with vehicle 0.9% saline solution group
- Sample I : Treated with *Samduhaejungtang* by 1000mg/kg/day group
- Sample II : Treated with *Samduhaejungtang* by 2000mg/kg/day group

Table 2. Effects of *Samduhaejung-tang* on serum GPT activities on CCl₄-induced experimental liver injury in rats

Groups	Dose (mg/kg,p.o.)	No. of animals	GOT activities (Karmen Units) ^{a)}	Inhibition (%)
Normal	-	6	466.7±19.9	-
Control	-	6	783.3±42.6 ^{###}	67.8 ^{b)}
Sample I	1000	6	768.3±57.9 ^{**}	1.9 ^{c)}
Sample II	2000	6	646.7±39.9 ^{***}	17.4 ^{c)}

- a) Mean ± Standard error
- # ; Statistically significant compared with normal data (### : p<0.001)
- * ; Statistically significant compared with control data (* : p<0.05)
- b) Inhibition rate(Normal - Control) ÷ Normal × 100
- c) Inhibition rate(Control - Sample) ÷ Control × 100

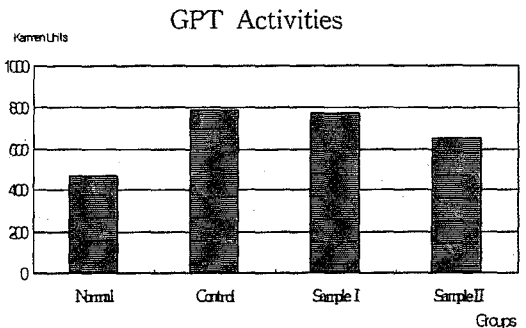


Fig. 2. Effects of *samduhaejung-tang* on serum GPT activities on CCl₄-induced experimental liver injury in rats

Normal : Non treated group
 Control : Treated with vehicle 0.9% saline solution group
 Sample I : Treated with Samduhaejungtang by 1000mg/kg/day group
 Sample II : Treated with Samduhaejungtang by 2000mg/kg/day group

2) 血清中 Alkaline Phosphatase(ALP) 活性 度에 對한 效果

四鹽化炭素(CCl₄) 誘發 肝障害 흰쥐의 血清 中 ALP 活性度에 미치는 檢液의 效果를 實驗 한 結果, CCl₄ 非處置 正常群의 血清中 ALP 活性은 59.3±2.4 K-A unit에 比하여 CCl₄ 處 置 對照群은 90.0±3.5 K-A unit로 51.8%의 ALP 活性增加를 나타내어 p<0.001의 有意性 있는 ALP 活性의 上升을 보였다. 檢液 1000mg/kg 投與 實驗群에서 70.5±4.3 K-A unit로 21.7%의 ALP 活性減少를 나타내어 p<0.01의 有意性이 認定되었으며, 2000mg/kg 投與 實驗群에서도 63.7±1.7 K-A unit로 29.2%의 ALP 活性減少를 나타내어 p<0.001의 有意한 ALP 抑制效果를 나타내었다(Table 3, Fig. 3).

Table 3. Effects of Samduhaejung-tang on serum Alkaline Phosphatase (ALP) activities on CCl₄-induced experimental liver injury in rats

Groups	Dose (mg/kg,p.o.)	No. of animals	ALP activities (K-A Units) ^{a)}	Inhibition (%)
Normal	-	6	59.3±2.4	-
Control	-	6	90.0±3.5 ^{###}	51.8 ^{b)}
Sample I	1000	6	70.5±4.3 ^{**}	21.7 ^{c)}
Sample II	2000	6	63.7±1.7 ^{***}	29.2 ^{c)}

a) Mean±Standard error
 # ; Statistically significant compared with normal data (### : p<0.001)
 * ; Statistically significant compared with control data (** : p<0.01 and *** : p<0.001)
 b) Inhibition rate
 (Normal - Control) ÷ Normal × 100
 c) Inhibition rate

$$(Control - Sample) \div Control \times 100$$

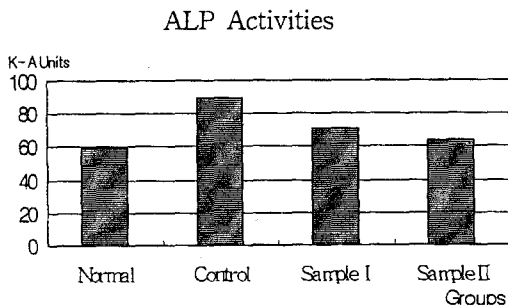


Fig. 3. Effects of samduhaejung-tang on serum Alkaline Phosphatase (ALP) activities on CCl₄-induced experimental liver injury in rats

Normal : Non treated group
 Control : Treated with vehicle 0.9% saline solution group
 Sample I : Treated with Samduhaejungtang by 1000mg/kg/day group
 Sample II : Treated with Samduhaejungtang by 2000mg/kg/daygroup

3) 血清中 Lactic Dehydrogenase(LDH) 活 性度에 對한 效果

四鹽化炭素(CCl₄) 誘發 肝障害 흰쥐의 血清 中 LDH 活性度에 미치는 檢液의 效果를 實驗 한 結果, CCl₄ 非處置 正常群의 血清中 LDH 活性은 2261.7±99.6 Wroblewski unit에 比하 여 CCl₄ 處置 對照群은 8420.0±451.4 Wroblewski unit로 172.3%의 LDH 活性增加 를 나타내어 p<0.001의 有意性 있는 LDH 活 性上升을 보였다. 檢液 2000mg/kg 投與 實驗 群에서는 6256.7±548.7 Wroblewski unit로 25.7%의 LDH 活性減少를 나타내어 p<0.05의 有意性 있는 LDH 抑制效果를 나타내었으나, 1000mg/kg 投與 實驗群에서는 7711.7±626.5 Wroblewski unit로 다소 抑制시키는 傾向을 보였으나 有意性은 認定되지 않았다(Table 4, Fig. 4).

Table 4. Effects of *Samduhaejung-tang* on serum Lactic Dehydrogenase(LDH) activities on CCl₄-induced experimental liver injury in rats

Groups	Dose (mg/kg,p.o.)	No. of animals	LDH activities (Wroblewski Units) ^{a)}	Inhibition (%)
Normal	-	6	2261.7±99.6	-
Control	-	6	8420.0±451.4 ^{###}	172.3 ^{b)}
Sample I	1000	6	7711.7±626.5	8.4 ^{c)}
Sample II	2000	6	6256.7±548.7 [*]	25.7 ^{c)}

a) Mean ± Standard error

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

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

b) Inhibition rate

$$(\text{Normal} - \text{Control}) \div \text{Normal} \times 100$$

c) Inhibition rate

$$(\text{Control} - \text{Sample}) \div \text{Control} \times 100$$

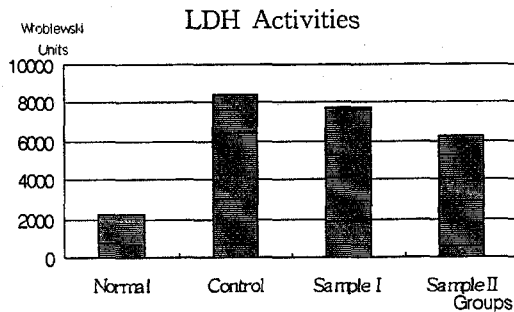


Fig. 4. Effects of *samduhaejung-tang* on serum Lactic Dehydrogenase(LDH) activities on CCl₄-induced experimental liver injury in rats

Normal : Non treated group

Control : Treated with vehicle 0.9% saline solution group

Sample I : Treated with *Samduhaejungtang* by 1000mg/kg/day group

Sample II : Treated with *Samduhaejungtang* by 2000mg/kg/day group

4) 血清中 Triglyceride 含量에 對한 效果

四鹽化炭素(CCl₄) 投與로 誘發된 肝障害 群의 血清中 triglyceride 含量에 對한 檢液의

效果를 實驗한 結果, CCl₄ 非處置 正常群의 triglyceride 含量은 80.8±6.1mg/dl에 比하여 CCl₄ 處置 對照群은 173.8±4.6mg/dl로 115.1%의 triglyceride 含量의 增加를 나타내어 p<0.01의 有意性 있는 triglyceride 含量의 上升을 나타내었다. 檢液 1000mg/kg 投與 實驗群에서 127.7±13.2mg/dl로 26.8%의 減少를 나타내어 p<0.01의 有意性이 triglyceride 含量의 上升抑制效果가 認定되었으며, 2000mg/kg 投與 實驗群에서도 104.2±7.1 mg/dl로 40.1%의 減少를 나타내어 p<0.001의 有意한 triglyceride 含量의 上升抑制效果를 보였다 (Table 5, Fig. 5).

Table 5. Effects of *Samduhaejung-tang* on serum Triglyceride(TG) levels on CCl₄-induced experimental liver injury in rats

Groups	Dose (mg/kg,p.o.)	No. of animals	TG levels (mg/dL) ^{a)}	Inhibition (%)
Normal	-	6	80.8±6.1	-
Control	-	6	173.8±4.6 ^{###}	115.1 ^{b)}
Sample I	1000	6	127.7±13.2 ^{**}	26.8 ^{c)}
Sample II	2000	6	104.2±7.1 ^{***}	40.1 ^{c)}

a) Mean ± Standard error

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

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

b) Inhibition rate

$$(\text{Normal} - \text{Control}) \div \text{Normal} \times 100$$

c) Inhibition rate

$$(\text{Control} - \text{Sample}) \div \text{Control} \times 100$$

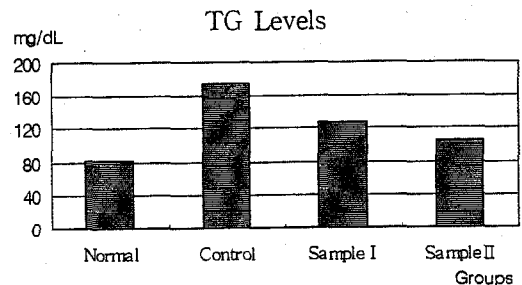


Fig. 5. Effects of *samduhaejung-tang*

on serum Triglyceride(TG) levels on CCl₄-induced experimental liver injury in rats

Normal : Non treated group

Control : Treated with vehicle 0.9% saline solution group

Sample I : Treated with Samduhaejungtang by 1000mg/kg/day group

Sample II : Treated with Samduhaejungtang by 2000mg/kg/day group

5) 血清中 Total Bilirubin 含量에 對한 效果

四鹽化炭素(CCl₄) 投與로 誘發된 肝障害 肝 쥐의 血清中 total bilirubin 含量에 對한 檢液의 效果를 實驗한 結果, CCl₄ 非處置 正常群의 血清中 total bilirubin 含量은 1.25±0.07mg/dl 에 比하여 CCl₄ 處置 對照群은 2.23±0.04mg/dl로 78.4%의 total bilirubin 含量의 增加를 나타내어 p<0.01의 有意한 上升을 보였다. 檢液 1000mg/kg 投與 實驗群에서 1.92±0.11mg/dl로 13.9%의 total bilirubin 含量의 減少를 나타내어 p<0.01의 有意性 있는 上升抑制效果를 보였으며 2000mg/kg 投與 實驗群에서는 1.52±0.06mg/dl로 31.8%의 total bilirubin 含量의 減少를 나타내어 p<0.001의 有意性 있는 上升抑制效果를 보였다(Table 6, Fig. 6).

Table 6. Effects of Samduhaejung-tang on serum Total Bilirubin(T-Bil) levels on CCl₄-induced experimental liver injury in rats

Groups	Dose (mg/kg,p.o.)	No. of animals	T-Bil levels (mg/dL) ^{a)}	Inhibition (%)
Normal	-	6	1.25±0.07	-
Control	-	6	2.23±0.04 ^{###}	78.4 ^{b)}
Sample I	1000	6	1.92±0.11 [*]	13.9 ^{c)}
Sample II	2000	6	1.52±0.06 ^{***}	31.8 ^{c)}

a) Mean±Standard error

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

* : Statistically significant compared with control

data (* : p<0.01 and *** : p<0.001)

b) Inhibition rate

(Normal - Control) ÷ Normal × 100

c) Inhibition rate

(Control - Sample) ÷ Control × 100

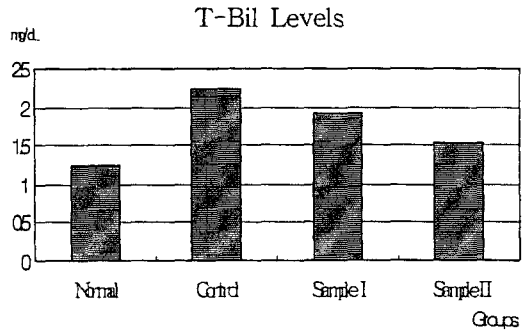


Fig. 6. Effects of samduhaejung-tang on serum Total Bilirubin(T-Bil) levels on CCl₄-induced experimental liver injury in rats

Normal : Non treated group

Control : Treated with vehicle 0.9% saline solution group

Sample I : Treated with Samduhaejungtang by 1000mg/kg/day group

Sample II : Treated with Samduhaejungtang by 2000mg/kg/day group

2. d-Galactosamine 誘發 肝障害에 對한 效果

1) 血清中 Transaminase(GOT & GPT) 活性度에 對한 效果

d-galactosamine 投與로 誘發된 肝障害 肝 쥐의 血清中 transaminase 活性度에 미치는 檢液의 效果를 實驗한 結果, d-galactosamine 非處置 正常群의 血清中 GOT 活性은 430.0±29.7 Karmen unit에 比하여 d-galactosamine 處置 對照群은 1336.7±119.7 Karmen unit로 210.9%로 GOT의 活性增加를 나타내어 p<0.001의 有意한 GOT 活性의 上升을 보였

다. 檢液 2000mg/kg 投與 實驗群에서 688.3±39.0 Karmen unit로 48.5%의 GOT 活性的 抑制를 나타내어 p<0.001의 有意性이 있는 GOT 上升抑制效果를 보였다. 그러나 1000mg/kg 投與 實驗群에서는 1126.7±65.9 Karmen unit로 다소 抑制시키는 傾向을 보였으나 有意性은 認定되지 않았다(Table 7, Fig. 7).

또한 血清中 GPT 活性에 있어 d-galactosamine 非處置 正常群의 血清 GPT 活性 643.3±22.8 Karmen unit에 比하여 d-galactosamine 處置 對照群은 935.0±30.8 Karmen unit로 45.3%의 GPT 活性增加를 나타내어 p<0.001의 有意性 있는 上升效果를 보였다. 檢液 2000mg/kg 投與 實驗群에서 690.0±31.9 Karmen unit로 26.2%의 GPT 活性減少를 나타내어 p<0.001의 有意性 있는 上升抑制效果를 보였으나, 1000mg/kg 투여 實驗群에서는 920.0±58.9 Karmen unit로 有意性이 認定되지 않았다(Table 8, Fig. 8).

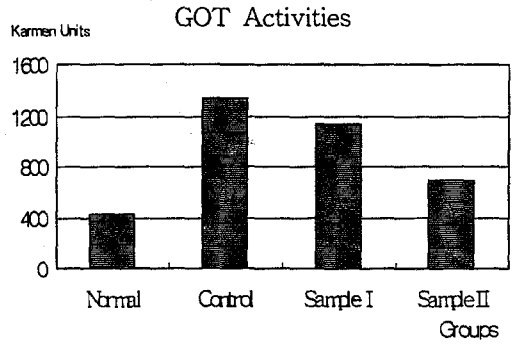


Fig. 7. Effects of *Samduhaejung-tang* on serum GOT activities on d-galactosamine-induced experimental liver injury in rats

Normal : Non treated group

Control : Treated with vehicle 0.9% saline solution group

Sample I : Treated with *Samduhaejungtang* by 1000mg/kg/day group

Sample II : Treated with *Samduhaejungtang* by 2000mg/kg/day group

Table 7. Effects of *Samduhaejung-tang* on serum GOT activities on d-galactosamine-induced experimental liver injury in rats

Groups	Dose (mg/kg,p.o.)	No. of animals	GOT activities (Karmen Units) ^{a)}	Inhibition (%)
Normal	-	6	430.0±29.7	-
Control	-	6	1336.7±119.7 ^{###}	210.9 ^{b)}
Sample I	1000	6	1126.7±65.9	15.7 ^{c)}
Sample II	2000	6	688.3±39.0 ^{###}	48.5 ^{c)}

a) Mean±Standard error

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

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

b) Inhibition rate

$$(\text{Normal} - \text{Control}) \div \text{Normal} \times 100$$

c) Inhibition rate

$$(\text{Control} - \text{Sample}) \div \text{Control} \times 100$$

Table 8. Effects of *Samduhaejung-tang* on serum GPT activities on d-galactosamine-induced experimental liver injury in rats

Groups	Dose (mg/kg,p.o.)	No. of animals	GPT activities (Karmen Units) ^{a)}	Inhibition (%)
Normal	-	6	643.3±22.8	-
Control	-	6	935.0±30.8 ^{###}	45.3 ^{b)}
Sample I	1000	6	920.0±58.9	1.6 ^{c)}
Sample II	2000	6	690.0±31.9 ^{###}	26.2 ^{c)}

a) Mean±Standard error

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

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

b) Inhibition rate

$$(\text{Normal} - \text{Control}) \div \text{Normal} \times 100$$

c) Inhibition rate

$$(\text{Control} - \text{Sample}) \div \text{Control} \times 100$$

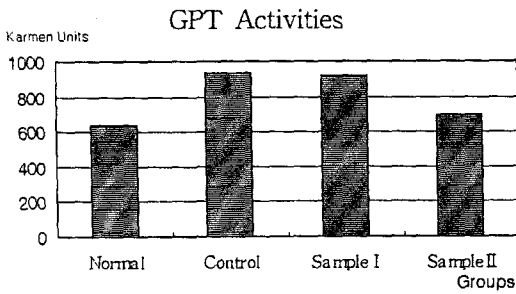


Fig. 8. Effects of *samduhaejung-tang* on serum GPT activities on d-galactosamine-induced experimental liver injury in rats

Normal : Non treated group

Control : Treated with vehicle 0.9% saline solution group

Sample I : Treated with *Samduhaejungtang* by 1000mg/kg/day group

Sample II : Treated with *Samduhaejungtang* by 2000mg/kg/day group

2) 血清中 Lactic Dehydrogenase(LDH) 活性度에 對한 效果

d-galactosamine 誘發 肝障害 淸淸의 血清中 LDH 活性度에 미치는 檢液의 效果를 實驗한 結果, d-galactosamine 非處置 血清中 LDH 活性은 1731.7±95.1 Wroblewski unit에 比하여 d-galactosamine 處置 對照群은 2556.7±270.7 Wroblewski unit로 47.6%의 LDH의 活性增加를 나타내어 p<0.001의 有意性 있는 上升을 보였다. 檢液 2000mg/kg 投與 實驗群에서 1885.0±123.2 Wroblewski unit로 對照群에 比하여 26.3%의 LDH 活性減少를 나타내어 p<0.05의 有意性 있는 抑制效果가 認定되었고 1000mg/kg 投與 實驗群에서는 다소 抑制시키는 傾向을 보였으나 有意性은 認定되지 않았다(Table 9, Fig. 9).

Table 9. Effects of *Samduhaejung-tang* on serum Lactic Dehydrogenase(LDH) activities on d-galactosamine induced experimental liver injury in rats

Groups	Dose (mg/kg,p.o.)	No. of animals	LDH activities (Wroblewski Units) ^{a)}	Inhibition (%) ^{b)}
Normal	-	6	1731.7±95.1	-
Control	-	6	2556.7±270.7 ^{###}	47.6 ^{b)}
Sample I	1000	6	2130.0±131.7	16.7 ^{c)}
Sample II	2000	6	1885.0±123.2 [*]	26.3 ^{c)}

a) Mean±Standard error

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

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

b) Inhibition rate

$$(\text{Normal} - \text{Control}) \div \text{Normal} \times 100$$

c) Inhibition rate

$$(\text{Control} - \text{Sample}) \div \text{Control} \times 100$$

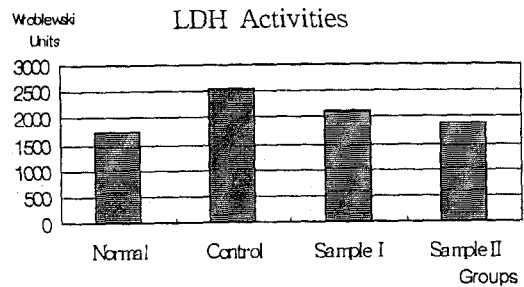


Fig. 9. Effects of *samduhaejung-tang* on serum Lactic Dehydrogenase(LDH) activities on d-galactosamine induced experimental liver injury in rats

Normal : Non treated group

Control : Treated with vehicle 0.9% saline solution group

Sample I : Treated with *Samduhaejungtang* by 1000mg/kg/day group

Sample II : Treated with *Samduhaejungtang* by 2000mg/kg/day group

3) 血清中 Triglyceride 含量에 對한 效果

d-galactosamine 誘發 肝障害 淸淸의 血清中 triglyceride 含量에 對한 檢液의 效果를 實驗한 結果, d-galactosamine 非處置 正常群의 血清中 triglyceride 含量은 70.8±7.1mg/dl에

比하여 d-galactosamine 處置 對照群은 149.7 ± 4.5mg/dl로 111.4%의 triglyceride 活性 增加를 나타내어 p<0.01의 有意한 上升을 보였다. 檢液 2000mg/kg 投與 實驗群에서 111.3 ± 7.8mg/dl로 對照群에 比하여 25.7%의 triglyceride 活性減少를 나타내어 p<0.01의 有意性 있는 上升抑制效果를 보였다. 1000mg/kg 投與 實驗群에서는 138.8 ± 8.6mg/dl로 對照群에 比하여 抑制傾向을 보였으나 有意性은 認定되지 않았다(Table 10, Fig. 10).

Table 10. Effects of *Samduhaejung-tang* on serum Triglyceride(TG) levels on d-galactosamine-induced experimental liver injury in rats

Groups	Dose (mg/kg,p.o.)	No. of animals	TG levels (mg/dL) ^{a)}	Inhibition (%)
Normal	-	6	70.8±7.1	-
Control	-	6	149.7±4.5 ^{###}	111.4 ^{b)}
Sample I	1000	6	138.8±8.6	7.3 ^{c)}
Sample II	2000	6	111.3±7.8 [*]	25.7 ^{d)}

- a) Mean ± Standard error
- # ; Statistically significant compared with normal data (### : p<0.01)
- * ; Statistically significant compared with control data (** : p<0.01)
- b) Inhibition rate
(Normal - Control) ÷ Normal × 100
- c) Inhibition rate
(Control - Sample) ÷ Control × 100

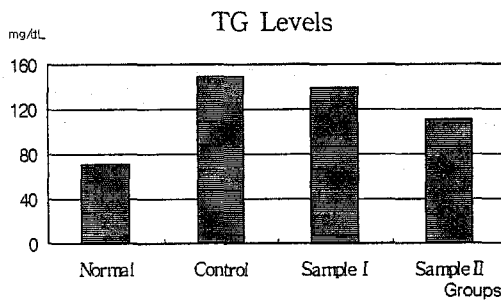


Fig. 10. Effects of *samduhaejung-tang* on serum Triglyceride(TG) levels on

d-galactosamine-induced experimental liver injury in rats

- Normal : Non treated group
- Control : Treated with vehicle 0.9% saline solution group
- Sample I : Treated with *Samduhaejungtang* by 1000mg/kg/day group
- Sample II : Treated with *Samduhaejungtang* by 2000mg/kg/day group

4) 血清中 Total Bilirubin 含量에 對한 效果 d-galactosamine 誘發 肝障害 원주의 血清中 total bilirubin 含量에 對한 檢液의 效果를 實驗한 結果, d-galactosamine 非處置 正常群의 血清中 total bilirubin 含量은 1.25 ± 0.03mg/dl에 比하여 d-galactosamine 處置 對照群은 1.67 ± 0.07mg/dl로 33.6%의 total bilirubin 活性의 增加를 나타내어 p<0.01의 有意한 上升을 보였다. 檢液 2000mg/kg 投與 實驗群에서 1.55 ± 0.08mg/dl로 對照群에 比하여 7.2%의 total bilirubin 活性減少를 나타내어 p<0.05의 有意性 있는 上升抑制效果를 보였다. 1000mg/kg 投與 實驗群에서는 1.60 ± 0.07mg/dl로 對照群에 比하여 抑制傾向을 보였으나 有意性은 認定되지 않았다(Table 11, Fig. 11).

Table 11. Effects of *Samduhaejung-tang* on serum Total Bilirubin(T-Bil) levels on d-galactosamine-induced experimental liver injury in rats

Groups	Dose (mg/kg,p.o.)	No. of animals	T-Bil levels (mg/dL) ^{a)}	Inhibition (%)
Normal	-	6	1.25±0.03	-
Control	-	6	1.67±0.07 ^{###}	33.6 ^{b)}
Sample I	1000	6	1.60±0.07	4.2 ^{c)}
Sample II	2000	6	1.55±0.08 [*]	7.2 ^{d)}

- a) Mean ± Standard error
- # ; Statistically significant compared with normal data (### : p<0.01)

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

b) Inhibition rate
(Normal - Control) ÷ Normal × 100

c) Inhibition rate
(Control - Sample) ÷ Control × 100

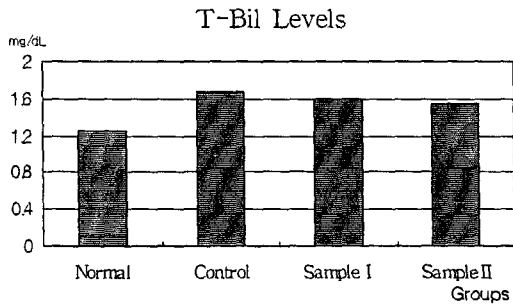


Fig. 11. Effects of *samduhaejung-tang* on serum Total Bilirubin(T-Bil) levels on d-galactosamine-induced experimental liver injury in rats

Normal : Non treated group

Control : Treated with vehicle 0.9% saline solution group

Sample I : Treated with *Samduhaejungtang* by 1000mg/kg/day group

Sample II : Treated with *Samduhaejungtang* by 2000mg/kg/day group

IV. 考 察

肝은 疏泄機能과 藏血機能을 主하여 全身의 氣를 舒展 通暢 條達시키며 血液을 貯藏하고 血液量을 調節하며, 西洋醫學的인 觀點에서는 人體內 糖質, 脂質, 蛋白質, 鐵, vitamin, 膽汁酸 等 각종 代謝機能의 中樞기관이 되며 藏血을 통한 血液調節과 胎生 9週에서 24週까지는 赤血球 生成의 主된 器官으로 造血作用을 담당하고 有毒物質을 解毒하는 臟器이다³²⁾.

肝疾患은 주로 六淫이나 七情 等에 의하여 疏泄機能, 藏血機能에 障礙가 發生한다. 疏泄機能 失常으로 인하여 表實證, 藏血機能 失常

으로 虛證, 肝腸上亢으로 表實本虛證 等의 여러 가지 病理過程이 進行되어 복잡 다양한 病證으로 발전한다⁵⁾.

韓醫學에서 肝疾患과 聯關된 證候로는 黃疸 積聚 脹滿 酒傷 等에서 살펴볼 수 있는데, 특히 바이러스性 肝炎은 黃疸에서, 알콜性 肝炎은 酒傷에서 주로 할 수 있다³²⁾.

黃疸에 대하여 黃帝內經^{33,34)}에서 病名과 症狀에 대한 언급이 있었고, 張³⁵⁾의 傷寒論에서는 外感性으로, 金匱要略에서는 內傷性인 穀疸 酒疸 女勞疸 黑疸 黃疸로 區分하여 治法과 豫候에 관하여 자세하게 論한 이후, 巢³⁶⁾는 28候로, 孫³⁷⁾은 五疸로, 張³⁸⁾은 陰黃-陽黃으로 分類하였다. 諸文獻의 內容을 종합하면 黃疸의 主된 病因은 濕熱이며 이 밖에도 寒濕 瘀血 蓄血 等을 例舉^{39,40)}할 수 있으며 治療에 있어 清熱利濕의 治法을 사용하였음을 알 수 있다.

積聚는 腹內에 結塊가 形成되어 或脹或痛하는데 積은 固定不移하여 痛脹이 일정한 部位에 있고 聚는 攻竄作痛하면서 痛無定處한 症狀을 나타내는데, 그 原因을 七情所傷 起居不節 勞力過度 飲食內傷 寒濕凝聚 等으로 보았고, 治法은 疏肝解鬱 行氣消聚消積 理氣化痰을 爲主로 하였다⁵⁾.

脹滿은 腹部만 脹大하고 面目四肢에는 浮腫이 없는 것을 稱하는데, 黃疸 積聚가 日久하여 飲食過度 情志鬱結로 因하여 肝脾腎 三臟이 受病된 所致로 發生하고 行氣 消積 逐水 破瘀의 治法을 多用하였다⁵⁾.

酒傷에 대해서 張³⁵⁾은 過飲으로 인한 黃疸을 酒疸이라 처음 命名한 이후, 巢³⁶⁾는 飲酒過度하면 藏氣의 虛實에 따라 諸病이 발생한다고 하였고, 龔⁴¹⁾은 酒傷이 日久하여 病深해지면 消渴 黃疸 鼓脹 等의 證狀을 誘發한다고 하였다. 酒傷과 관련되는 肝疾患은 酒疸 酒積 酒癖 鼓脹 等의 범주에 속하며 알콜性 肝疾患과 유관하다고 볼 수 있다³²⁾. 歷代 醫家들의 酒傷에 대한 治療는 發汗 利小便하여 上下分消其濕을 原則으로 하였다^{5,42)}.

黃疸 積聚 脹滿 酒傷의 原因 症狀 治法에서

黃疸의 濕熱로 인한 清熱利濕法과 積聚 脹滿의 食滯痰阻로 인한 氣化痰法과 酒傷의 利小便 分消其濕法은 三豆解醒湯의 生津止渴 清熱解毒 健脾利尿하는 治療效能과 많은 점에서 一致된다.

三豆解醒湯은 東醫寶鑑⁶⁾에 처음으로 收錄되어 “治中酒發病頭痛 嘔吐煩渴 善解毒且多飲不醉 因酒患消渴 尤宜服之”이라하여 飲酒過度로 인한 肝疾患에 活用되어진 處方으로 현재는 急·慢性肝疾患, 알콜性 肝疾患에 應用하고 있다.

本方劑의 藥物 效能을 文獻의 考察해 보면 葛根^{7,8)}은 性平 味辛甘하고 解肌退熱 生津止瀉 酒解毒하여 熱性病으로 발생하는 口渴과 濕熱痢疾에 效果가 있고, 綠豆^{7,8,9)}는 性寒 味甘하고 清熱解毒 消暑止渴하여 日射病과 藥物解毒 作用이 있으며, 赤小豆^{7,8,9)}는 性平 味甘辛하고 清熱利水 散血消腫하여 輕證의 濕熱黃疸 水腫脹滿에 效果가 있으며, 黑豆^{7,43)}는 性平 味甘하고 補虛養血하여 病後나 慢性病의 衰弱으로 인한 浮腫에 效果가 있다. 蒼朮^{7,8,9,10)}은 性溫 味苦酸하고 燥濕健脾 祛風濕하여 濕熱困脾 消化不良 痰飲水腫에 活用하며, 陳皮^{7,8,9)}는 性溫 味辛苦하고 理氣健脾 燥濕化痰하여 脾胃氣滯로 인한 脘腹脹滿 惡心嘔吐 食慾不振과 痰濕壅滯에 頻用한다. 赤茯苓^{7,8,9)}은 性平 味甘하고 清熱利濕하여 熱淋 血淋 水腫脹滿에 應用되며, 木瓜^{7,8,9)}는 性溫 味酸하고 舒筋活絡 和胃化濕하여 泄瀉를 수반하는 筋肉痙攣과 寒濕으로 인한 腹痛에 效果가 있으며, 半夏^{7,8,9)}는 性溫 味辛하고 脾胃經에 和胃止嘔 燥濕去痰 消腫하여 脾濕不化로 인한 痰飲壅滯와 胃寒嘔吐에 應用된다. 神麴^{7,8,9)}은 性溫 味辛甘하고 消食行氣 健胃止瀉하여 飲食의 積滯 消化不良 脘腹脹滿 泄瀉에 效果가 있으며, 澤瀉^{7,8,9)}는 性寒 味甘하고 利水滲濕 清熱하여 水濕停滯로 인한 小便不利 水腫 泄瀉에 頻用되었고, 生薑^{7,8,9)}은 性微溫 味辛하고 發汗解表 溫中止嘔 解毒하여 胃寒嘔吐 食慾增進 中毒으로 인한 嘔吐泄瀉에 多用하였다.

現在까지 三豆解醒湯을 構成하는 個別藥材에 대하여 많은 實驗的 研究 報告가 있었는데 葛根^{10,11)}은 大量的 澱粉을 함유하여 局部의 刺戟作用을 弛緩시키고 塗布하면 局部炎症을 消滅시키고 內服할 때는 腸炎의 治療에 有效하고 解熱하는 效力이 있고, 綠豆^{10,11)}는 蛋白質, 脂肪이 풍부하고 利尿作用이 있고, 黑豆^{10,11)}는 營養分이 풍부하여 滋養作用이 있고, 赤小豆^{10,11)}는 脚氣 心臟性 腎性 및 肝硬化로 인한 水腫의 治療 및 利尿 解毒 消炎作用이 있다. 蒼朮^{10,11)}은 精油成分중에서 鎮靜作用이 있고 칼륨 나트륨을 배척하는 作用이 있고, 陳皮^{10,11)}는 휘발유, Flavonoid glycoside를 함유하여 胃腸內의 gas를 排出시키며 胃液의 分泌를 증진시켜서 消化를 돕는 作用이 있다. 赤茯苓^{10,11)}은 利尿作用이 있으며 sodium, potassium, 鹽素 등 電解質의 배출을 촉진하고 鎮靜作用이 있으며, 木瓜^{10,11)}는 胃腸의 平滑筋과 四肢肌肉의 痙攣을 緩解하고 현저한 抗利尿作用이 있다. 半夏^{9,10,11)}는 식물성스테롤(phytosterine)을 함유하여 嘔吐中樞를 抑制하는 作用이 있고, 神麴^{10,11)}은 효모성의 消化를 돕는 作用이 있고, 澤瀉^{10,11)}는 휘발유(glycuronic, uronic)를 함유하여 小便量 尿素 및 鹽素化合物의 排泄量을 增加시키며, 生薑^{9,10,11)}은 휘발성분(gingerole)을 함유하여 口腔과 胃粘膜에 刺戟하는 작용과 消化液의 分泌를 촉진하는 作用이 있다고 하였다.

따라서 三豆解醒湯은 構成하는 藥材들의 效能으로 보아 生津止渴 清熱解毒 健脾利尿의 作用이 있어 濕熱로 인해 損傷된 肝機能을 回復시키는 處方으로 思料된다.

現在까지 實驗의 肝損傷에 미치는 藥物의 肝機能 改善效果에 대하여 金^{17,39)}은 茵陳을 君藥으로 하는 生肝健脾湯, 茵陳五苓散을 활용하였는데 慢性 B型肝炎 患者들에게 투여하여 臨床的 效能이 있음을 報告하였고, 禹¹⁴⁾는 葛花解醒湯이 肝組織中の 脂質類의 축적과 肝細胞損傷을 保護하는 效能을 報告하였고, 張⁴¹⁾은 加減生肝湯이 알콜性 肝疾患의 肝機能을 惡化

시키는 有害한 作用이 없는 것을 報告하였고, 朴⁴⁵⁾은 淸肝湯이 CCl₄ 및 d-galactosamine에 誘發된 肝障害에 有意한 保護效果를 報告하였고, 林⁴⁶⁾은 三物茵陳湯의 肝實質 回復機能을 報告하였고, 金¹²⁾은 加味對金飮子가 알콜性 肝損傷 및 高脂肪食性 肝損傷에 대하여 比較적 效果가 있음을 報告하였고, 李⁴⁷⁾는 三七生肝湯이 肝細胞內 RNA와 蛋白質의 合成을 增加시키는 結果를 報告하였다.

肝疾患의 병태모델을 작성하는 方法은 여러 研究자들에 의하여 報告되어져 있으며 그 중에서도 널리 이용되고 있는 化學물질로는 CCl₄, d-galactosamine, dl-ethionine, ethanol, α -naphthylisothiocyanate(ANIT) 등이 있다^{20,21,48~54)}. 이러한 化學물질들은 肝障害를 誘發시키는 作用機轉이 각기 다른데 本 實驗에서는 急性 肝疾患의 代表적인 病태모델인 CCl₄와 d-galactosamine을 利用하여 急性 肝障害에 대한 檢液의 肝保護效果를 檢討하였다. CCl₄에 依한 肝損傷의 機轉은 아직 확실히 糾明되지 않았으나 CCl₄를 經口投與하면 肝細胞 소포체의 약물대사 효소계의 monooxygenation system의 作用을 받아 活性이 강한 中間체인 free radical metabolite(CCl₃·OOCl₃)로 변하고 이 free radical이 肝細胞의 高분자 구조로 되어 있는 막지질과 結合하게 됨으로서 막의 過酸化를 誘發시켜 細胞損傷을 초래하게 되는 것으로 알려져 있다⁴⁸⁾. 그 결과 血清中の transaminase의 活性增加, LDH 活性增加 및 血清中の triglyceride 含量 및 total bilirubin 含量의 增加를 초래하게 된다.

d-galactosamine은 N-acetylate 形態로 體內의 蛋白質과 류코 多糖類의 構成成分으로 存在하나 多量으로 投與하면 肝細胞의 損傷을 誘發한다고 Keppler 등이 처음 報告한 이래 그 毒性에 關하여 많은 研究가 進行되어 왔다. d-galactosamine에 의하여 誘發되는 症狀는 肝細胞의 壞死, 炎症에 關여하는 細胞의 門脈 周圍浸潤, 纖維組織增加 등 인간의 바이러스性 肝炎과 類似한 特徵을 나타낸다.

d-galactosamine은 體內에 投入되면 肝에서 代謝가 일어나 代謝過程에서 UDP-hexosamine을 生成하고 uridylylate trapping에 의하여 6UDP 缺乏을 초래하여 直接的으로 RNA의 合成阻害로 인한 肝障害를 誘發한다²⁴⁾.

三豆解醒湯은 生津止渴 淸熱解毒 健脾利尿의 作用이 있어 損傷된 肝機能을 回復시킬 것으로 思慮되나 本 方劑의 合劑에 關한 實驗的 研究가 없었으므로 著者는 三豆解醒湯의 合劑煎湯 濃縮 乾燥의기스 중 檢液을 1000mg/kg을 투여한 sample I群과 2000mg/kg을 투여한 sample II群으로 區分하여 transaminase (GOT & GPT), ALP, LDH와 같은 酵素 活性度 및 triglyceride, total bilirubin과 같은 血清成分을 生化學的인 觀察을 통하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

CCl₄ 投與로 誘發된 肝障害 淸淸의 血清中 transaminase 活性도에 對한 檢液의 效果를 實驗한 結果, 血清中 GOT 活性에 있어 對照群은 2115.0±139.6 Karmen unit에 比하여 sample I群에서는 1518.3±106.9 Karmen unit로 28.2%의 有意性(p<0.01) 있는 GOT 活性抑制效果가 認定되었으며 sample II群에서도 1211.7±126.7 Karmen unit를 나타내어 42.7%의 有意性(p<0.001) 있는 GOT 活性抑制效果가 認定되었다. 血清中 GPT 活性에 있어서도 對照群은 783.3±42.6 Karmen unit에 比하여 sample II群에서는 646.7±39.9 Karmen unit로 17.4%의 有意性(p<0.05) 있는 GPT 活性抑制效果가 認定되었다.

또한 血清中 ALP 活性에 있어 對照群은 90.0±3.5 K-A unit에 比하여 sample I群에서는 70.5±4.3 K-A unit로 21.7%의 有意性(p<0.01) 있는 ALP 活性抑制效果가 認定되었으며 sample II群에서도 63.7±1.7 K-A unit로 29.2%의 有意性(p<0.001) 있는 ALP 活性抑制效果가 認定되었다.

그리고 血清中 LDH 活性에 있어 對照群은 8420.0±451.4 Wroblewski unit에 比하여 sample II群에서는 6256.7±548.7 Wroblewski

unit로 25.7%의 有意性($p < 0.05$) 있는 LDH 活性抑制效果가 認定되었다.

血清中 triglyceride 含量에 있어 對照群은 $173.8 \pm 4.6 \text{ mg/dl}$ 에 比하여 sample I群에서는 $127.7 \pm 13.2 \text{ mg/dl}$ 로 26.8%의 有意性($p < 0.01$) 있는 triglyceride 含量抑制效果가 認定되었으며 sample II群에서도 $104.2 \pm 7.1 \text{ mg/dl}$ 로 40.1%의 有意性($p < 0.001$) 있는 triglyceride 含量抑制效果가 認定되었다.

膽汁成分인 total bilirubin 含量에 있어 對照群은 $2.23 \pm 0.04 \text{ mg/dl}$ 에 比하여 sample I群에서는 $1.92 \pm 0.11 \text{ mg/dl}$ 로 13.9%의 有意性($p < 0.01$) 있는 含量抑制效果를 보였으며 sample II群에서도 $1.52 \pm 0.06 \text{ mg/dl}$ 로 31.8%의 有意性($p < 0.001$) 있는 total bilirubin 含量抑制效果가 認定되었다. 以上에서 CCl_4 投與로 誘發된 肝障害 흰쥐의 血清 transaminase (GOT & GPT), ALP, LDH, triglyceride, total bilirubin의 活性 및 含量에 있어서 濃度 依存的 抑制效果를 나타내었다.

d-galactosamine 投與로 誘發된 肝障害 흰쥐의 transaminase 活性度에 대한 檢液의 效果를 實驗한 結果 血清中 GOT 活性에 있어 對照群은 $1336.7 \pm 119.7 \text{ Karmen unit}$ 에 比하여 sample II群에서 $688.3 \pm 39.0 \text{ Karmen unit}$ 를 나타내어 48.5%의 有意性($p < 0.001$) 있는 GOT 活性抑制效果가 認定되었으며 血清中 GPT 活性에 있어 對照群은 $935.0 \pm 30.8 \text{ Karmen unit}$ 에 比하여 sample II群에서는 $690.0 \pm 31.9 \text{ Karmen unit}$ 로 26.2%의 有意性($p < 0.001$) 있는 GPT 活性抑制效果가 認定되었다.

그리고 血清中 LDH 活性에 있어 對照群은 $2556.7 \pm 270.7 \text{ Wroblewski unit}$ 에 比하여 sample II群에서는 $1885.0 \pm 123.2 \text{ Wroblewski unit}$ 로 26.3%의 有意性($p < 0.05$) 있는 LDH 活性抑制效果가 認定되었다.

血清中 triglyceride 含量에 있어 對照群은 $149.7 \pm 4.5 \text{ mg/dl}$ 에 比하여 sample II群에서는 $111.3 \pm 7.8 \text{ mg/dl}$ 로 25.7%의 有意性($p < 0.01$) 있

는 triglyceride 含量抑制效果가 認定되었다.

膽汁成分인 total bilirubin 含量에 있어 對照群은 $1.67 \pm 0.07 \text{ mg/dl}$ 에 比하여 sample II群에서는 $1.55 \pm 0.08 \text{ mg/dl}$ 로 7.2%의 有意性($p < 0.05$) 있는 total bilirubin 含量抑制效果가 認定되었다. 以上の d-galactosamine 投與로 誘發된 肝障害 흰쥐의 血清 transaminase (GOT & GPT), LDH, triglyceride, total bilirubin의 活性 및 含量에 있어서 濃度 依存的 抑制效果를 나타내었다.

以上の 實驗結果를 綜合하여 보면 三豆解醒湯 추출물은 CCl_4 및 d-galactosamine으로 誘發된 肝損傷에 對해서 肝保護效果가 認定되어 앞으로 臨床에서 많은 活用이 기대된다.

V. 結 論

三豆解醒湯의 效能을 實驗的으로 糾明하기 위하여 實驗動物에 三豆解醒湯 煎湯 濃縮液을 經口投與하여 酵素 活性度 및 血清成分에 있어 肝保護效效果를 實驗하였다. 酵素 活性度에 있어 transaminase(GOT & GPT), ALP, LDH를 血清成分에 있어 triglyceride, total bilirubin을 測定하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 三豆解醒湯은 CCl_4 로 誘發된 肝損傷에 對하여 血清中 GOT 活性에 있어 對照群에 比하여 sample I群은 $p < 0.01$, sample II群은 $p < 0.001$ 의 有意性있는 GOT 活性抑制效果를 나타내었으며, 血清中 GPT 活性에 있어 對照群에 比하여 sample II群에서 有意性($p < 0.05$)있는 GPT 活性抑制效果가 認定되었다.
2. CCl_4 로 誘發된 肝損傷에 對하여 血清中 ALP 活性에 있어 對照群에 比하여 sample I群은 $p < 0.01$, sample II群은 $p < 0.001$ 의 ALP 活性抑制效果가 認定되었다.

3. CCl₄로 誘發된 肝損傷에 對하여 血清中 LDH 活性에 있어 對照群에 比하여 sample II群에서 有意性(p<0.05)있는 LDH 活性抑制效果가 認定되었다.
4. CCl₄로 誘發된 肝損傷에 對하여 血清中 triglyceride 含量에 있어 對照群에 比하여 sample I群은 p<0.01, sample II群은 p<0.001의 有意性있는 triglyceride 含量抑制效果를 보였다.
5. CCl₄로 誘發된 肝損傷에 對하여 total bilirubin 含量에 있어 對照群에 比하여 sample I群은 p<0.01, sample II群은 p<0.001의 有意性있는 total bilirubin 含量抑制效果를 보였다.
6. d-galactosamine으로 誘發된 肝損傷에 對하여 血清中 GOT, GPT 活性도에 있어 對照群에 比하여 sample II群에서 有意性(p<0.001)있는 GOT, GPT 活性抑制效果가 認定되었다.
7. d-galactosamine으로 誘發된 肝損傷에 對하여 血清中 LDH 活性에 있어 對照群에 比하여 sample II群에서 有意性(p<0.05)있는 LDH 活性抑制效果가 認定되었다.
8. d-galactosamine으로 誘發된 肝損傷에 對하여 血清中 triglyceride 含量에 있어 對照群에 比하여 sample II群에서 有意性(p<0.01)있는 triglyceride 含量抑制效果가 認定되었다.
9. d-galactosamine으로 誘發된 肝損傷에 對하여 膽汁成分인 total bilirubin 含量에 있어 對照群에 比하여 sample II群에서 有意性(p<0.05)있는 triglyceride 含量抑制效果가 認定되었다.

以上の 實驗結果를 綜合하여 보면 三豆解醒湯은 四鹽化炭素(CCl₄) 및 d-galactosamine으로 誘發된 肝損傷에 對해서 肝保護效果가 認定되었으나 앞으로 계속하여 藥物相互間의 作用 및 病理機轉에 對하여 實驗的 研究가 必要하리라 思料된다.

參考文獻

1. 金丁龍: 肝臟病 百科, 서울: 瑞晉出版社, 1994: p.22.
2. 禹弘貞: 葛花解醒湯이 ethanol 中毒 흰쥐의 肝機能에 미치는 影響, 第2回 韓中 學術大會 參加 論文集, 1992.
3. 保健新聞社: 保健年鑑, 서울: 保健新聞社, 1997: p.p.399-416.
4. 統計廳: 韓國의 社會指標, 서울: 統計廳, 1996: p.p.260-261.
5. 全國韓醫科大學 肝系內科學教授 共著: 肝系內科學, 서울: 東洋醫學研究院, 1989: p.230.
6. 許浚: 東醫寶鑑, 서울: 南山堂, 1983: p.433.
7. 李尙仁 外: 漢藥臨床應用, 서울: 成輔社, 1982: p.47, 62, 146, 151, 155, 174, 218, 225, 381, 463, 488.
8. 全國韓醫科大學 本草學 教授 共編著: 本草學, 서울: 永林社, 1991: p.148, 229, 370, 309, 347.
9. 申佶求: 申氏本草學, 서울: 壽文社, 1973: p.227, 355.
10. 康秉秀, 金永坂: 臨床配合本草學, 서울: 永林社, 1994: p.375, 477, 542, 553, 558, 572.
11. 梁基相: 漢藥의 配合과 應用, 서울: 傳統醫學研究所, 1993: p.64, 136, 170, 270, 313, 518.
12. 金榮哲: 加味對金飲子의 效能에 관한 實驗的 研究, 慶熙大學校大學院, 1993.
13. 柳基遠, 具本泓: 酒傷病에 應用되는 加味對金飲子가 Ethanol로 因한 흰쥐의 肝損傷에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集, 1980.
14. 禹弘貞: 葛花解醒湯이 ethanol 中毒 흰쥐의 肝機能에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院 論文集, 1984.
15. 趙相燮: 葛花解醒湯이 mouse의 알콜대사에 미치는 影響, 圓光大學校 大學院 論文集, 1990.

16. 洪美淑, 金東佑, 李長勳, 禹弘楨, 金秉雲: 赤楊生肝湯이 알콜性 肝損傷에 미치는 效果, 慶熙韓醫大論文集, 1992.
17. 金秉雲: 慢性肝炎4例, 東洋醫學研究院, 1978.
18. 裴文弘: 茵陳蒿湯이 CCl₄ 中毒으로 인한 흰쥐의 肝損傷의 治療效果에 관한 研究, 慶熙大學校大學院, 1972.
19. 朴東源: 茵陳蒿湯 투여방법이 CCl₄ 中毒家兎의 肝機能에 미치는 效果에 관한 研究, 慶熙韓醫大論文集, 1979.
20. 金定濟 外: 茵陳蒿湯의 治療效果에 관한 實驗的 研究, 慶熙韓醫大論文集, 1978.
21. 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 1992.
22. Kind, P.R.N and King, E.J.: Estimation plasma phosphatase by determination of hydrolysed phenol with aminoantipyrine, *J. Clin. Path.*, 1954: p.7, 322.
23. S. Maeda, K. Sudo, Y. Miyamoto, S. Takeda, M. Shinbo, M. Aburada, Y. Ikeya, H. Taguchi and M. Harada: Pharmacological studies on Schizandra Fruits. II. *YAKUGAKU ZASSHI.*, 1982: p102(6), 579.
24. S. Takeda, S. Funo, A. Iizuki, Y. Kase, I. Arai, Y. Ohkura, K. Sudo, N. Kiuchi, C. Yoshida, S. Maeda, M. Aburada and E. Hodoya: Pharmacological studies on schizandra fruits. III. Effects of wuweizisu C, a lignan component of schizandra fruits, on experimental liver injuries in rats. *Folia Pharmacol. Japon.*, 1985: p.85, 193.
25. Reitman, S. and Frankel, S.: A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxaloacetic acid and glutamic pyruvic transaminase, *Am. J. Clin. Phathol.*, 1957: p.28, 56.
26. Wroblewski, F. and J.S. LaDue: Lactic dehydrogenase activity in blood, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1955: p.90, 210.
27. Sardesa V.M. and Mannig J.A.: The determination of triglycerides in plasma and tissues, *Clin. Chem.*, 1968: p.14, 156.
28. Van Handel E. and Zilversmit D. B.: Micromethod for the determination of serum triglyceride, *J. Lab. and Clin. Med.*, 1957: p.50, 152.
29. Dumas, B. T., B. W. Perry, E. A. Sasse and J. V. Strsumfjord: Standard- ization in Bilirubin Assays : Evaluation of Selected Methods and Stability of Bilirubin Solutions, *Clin. Chem.*, 1973: p.19, 984.
30. 李承旭: 統計學의 理解, 서울: 自由아카데미, 1990: p.p.129-132, 509-520.
31. 崔鐘碩, 朴錫潤, 李樂榮, 朴來鉉: 統計學概論, 서울: 正益社, 1992: p.p.237-241.
32. 禹弘楨: 茵陳과 葛根이 d-galactosamine, 急性 alcohol 中毒 및 四鹽化炭素 中毒 흰쥐의 肝損傷에 미치는 影響, 大韓 韓醫學會誌, 1997.
33. 楊維傑: 黃帝內經釋解, 서울: 成輔社, 1980: p.152.
34. 楊維傑: 黃帝內經素問靈樞釋解, 서울: 成輔社, 1980: p.527.
35. 張機: 仲景全書, 서울: 一中社, 1992: p.235, p.p.392-394.
36. 南京中醫學院 校釋: 諸病源候論校釋, 中國: 人民衛生出版社, 1983: p.p.385-404.
37. 孫思邈: 千金要方, 서울: 大成文化社, 1984: p.p.194-199.
38. 張景岳: 景岳全書, 서울: 大成文化社, 1997: p.p.652-658.
39. 金秉雲: 肝臟病에 대한 韓醫學의 治療의 特徵, 제2회 韓中 學術大會 參加論文集, 1992.
40. 章真如: 肝膽論, 湖北: 湖北科學技術出版社,

- 1986: p.106.
41. 裴延賢: 壽世保元, 서울: 醫聖堂, 1993: p.p.220-225.
 42. 李東垣: 東垣十種醫書, 서울: 大成文化社, 1983: p.57, 58.
 43. 藥品植物學研究會: 藥品植物學各論, 서울: 韓國學習教材社, 1984: p.218.
 44. 張文錫: 加減生肝湯이 알콜性 肝疾患의 肝機能 變動에 미치는 影響, 제2회 韓中 學術大會 參加論文集, 1992.
 45. 朴商伯: 清肝湯이 CCl₄ 및 d-galactosamine에 의하여 誘發된 實驗的 肝炎 肝障害에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集, 1986.
 46. 林正燦: 三物茵陳湯 투여가 CCl₄ 中毒 肝細胞損傷에 미치는 影響에 관한 實驗的 研究, 大韓韓方內科學會誌, 1976.
 47. 李長勳: 三七生肝湯의 效能에 關한 研究, 제2회 韓中 學術大會 參加論文集, 1992.
 48. Y. Niiho, T. Yamazaki, Y. Nakajima, H. Itoh, T. Takeshita, J-E. Kinjo and T. Nohara: Pharmacological Studies on Puerariae Flos. II. The effects of Puerariae Flos on Alcohol-Induced Unusual Metabolism and Experimental Liver Injury in Rats, *YAKUKAGU ZASSHI.*, 1990: p.110, 604.
 49. A. Kamokawa, S. Ohta, A. Tatsugi, M. Kumasaka and M. Shinoda: Experimental Production of Various Types of Cholestasis and the Effects of Cystemine. *YAKUGAKU ZASSHI.*, 1986: p.106(8), 709.
 50. 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.*, 1982: p.30(9), 3817.
 51. 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*, 1991: p.111, 199.
 52. Ishizuka, O., Kumazawa, N., Ohta, S., Kamogawa, A. and Shinoda, M.: ive Effects of Various Methanol Extracts of Crude Drugs on Experimental Subacute and Chronic Hepatic Injury, *YAKUGAKU ZASSHI*, 1992: p.112, 174.
 53. Ohta, S., Sato, N., Tu, S-H., Kamokawa, A. and Shinoda, M. : Protective Effects of Taiwan Crude Drugs on Experimental Liver Injuries, *YAKUGAKU ZASSHI*, 1993: p.113, 870.
 54. 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.*, 1984: p.259, 2135.

ABSTRACT

**The effects of Samduhaejungtang on liver injury
of rats induced by CCl₄ and d-galactosamine**

In order to investigate the protective effect of Samduhaejungtang on the liver injury of rats induced by CCl₄ and d-galactosamine, the serum transaminase(GOT & GPT), alkaline phosphatase(ALP), lactic dehydrogenase(LDH) for enzyme activities and triglyceride, total bilirubin amounts for serum component were measured. All animals were divided into 4 groups, those were normal group(untreated), control group(treated with vehicle 0.9% Saline solution), sample I group(1000mg/kg administrated), sample II group(2000mg/kg adminis-
trated).

The results were as follows :

1. The inhibitory effects of the serum GOT activities in rats induced by CCl₄ were noted in both sample I group(p<0.01) and sample II group(p<0.001). In serum GPT activities, sample II group(p<0.05) only showed the inhibitory effects.
2. The inhibitory effects of the serum ALP activities in rats induced by CCl₄ were noted in both sample I group(p<0.01) and sample II group(p<0.001).
3. The inhibitory effects of the serum LDH activities in rats induced by CCl₄ were noted in sample II group(p<0.05).
4. The increases of the serum triglyceride content level in rats induced by CCl₄ were inhibited in both sample I group(p<0.01) and sample II group(p<0.001).
5. The increases of the serum total bilirubin content level in rats induced by CCl₄ were inhibited in both sample I group(p<0.01) and sample II group(p<0.001).
6. The inhibitory effects of the serum GOT & GPT activities in rats induced by d-galactosamine were noted in sample II group(p<0.001), but sample I group was not recognized.
7. The significantly inhibitory effects of in the serum LDH activities in rats induced by d-galactosamine were note in sample II group(p<0.05).
8. The increases of the serum triglyceride content level in rats induced by d-galactosamine were inhibited in sample II group(p<0.01).
9. The increases of the serum total bilirubin content level in rats induced by d-galactosamine were inhibited in sample II group(p<0.05).

According to the above results, it is considered that Samduhaejungtang has protective effect against liver injury in rats induced by CCl₄ and d-galactosamine.