

원저

## 中滿分消丸이 생쥐의 肝損傷에 미치는 影響

이용운, 김희철, 김정상  
동신대학교 순천한방병원

### The Effect of Chungmanbunso-whoan (CBW) on Mouse Hepatocyte Damages Induced by Paraquat

Yong-Un Lee, Hee-Chul Kim, Jung-Sang Kim

Department of Oriental Medicine, Dongshin University, Sunchun, Korea

This paper aims to determine the effect of CBW on the liver of mice treated with PQ (paraquat) examined by light and transmission electron microscope. Under light microscopic observations, the 2 days control showed mild congestion and necrosis of liver while those were manifest in the 7 days control. When electron microscopy was used, mitochondria and rough endoplasmic reticulum were dilated or destructed in the 2 days control and 7 days control, respectively. Under light microscopic observations, the 2 days experimental group did not show any hepatic damages while accumulation of glycogen granules in the cytoplasm was conspicuous in the 7 days experi-

mental group. When electron microscopy was used, mitochondria and rough endoplasmic reticulum were less dilated in the 2 days experimental group. On the other hand, denaturation of cell organelles was not observed in the 7 days experimental group. These results suggest that CBW seems related with recovery from the PQ cytotoxicity.

**Key words:** CBW(Chungmanbunso-whoan), PQ (paraquat), hepatic damages

- 접수 : 1999년 10월 20일
- 채택 : 2000년 1월 25일
- 교신저자 : 이용운, 순천시 조례동 1722-9번지 동신대 순천한방병원의국  
(T. 0661-729-7280 E-mail : med1@unitel.co.kr)

### I. 緒 論

肝硬變(Liver cirrhosis)이란 各種 病因이 持續的 또는 反復的으로 肝組織에 作用하므로 肝細胞를 破壞하여 肝細胞의 變成, 壞死, 纖維組織增殖 等の 病理變化를 일으켜 肝의 形態異常과 硬化를 誘發 肝機能의 低下를 초래하는 疾患이다.<sup>1,2)</sup>

肝硬變의 病態生理的 臨床症狀은 肝細胞 破壞에 의한 肝細胞의 減少로 食慾不振, 消化不良, 無氣力, 黃疸, 出血性傾向, 意識障礙 等 이 나타난다.<sup>1)</sup>

肝硬變은 주로 腹部가 脹大하다고 表現되는 脹滿症이 誘發되는데<sup>3,4)</sup> 《靈樞·水脹篇》<sup>5)</sup>에서 “鼓脹은 腹部가 脹大하여 복과 같고, 皮膚色은 蒼黃하고, 血脈이 튀어나오는 病證이다”라 言及한 이래 歷代醫家들은 鼓脹<sup>6-9)</sup>, 脹滿<sup>6,8)</sup>, 積聚<sup>6-8)</sup>, 石水<sup>6)</sup>, 肝水<sup>6)</sup>, 單腹脹<sup>10)</sup>, 水蠱<sup>11)</sup>, 痞塊<sup>12)</sup>, 蜘蛛蠱<sup>13)</sup> 等으로 命名하였다. 病因은 多樣하여 外邪의 感染, 營養障礙, 飲酒, 鬱血, 膽汁鬱滯, 情志鬱結, 飲食失節 等으로 發生한 濕熱이나 肝鬱 等이 日久하여 肝脾가 損傷되고 氣滯血瘀를 일으켜 氣血이 瘀結하여 發生한다.<sup>14)</sup>

中滿分消丸은 元代 李의 《蘭室秘藏》<sup>15)</sup>에 收錄된 處方으로 健脾和胃 瀉火利水의 目的으로 肝硬變에 의한 脹滿證중 熱脹에 活用되었다.

肝損傷에 대한 實驗的 研究는 金<sup>16)</sup>은 茵陳五苓散이 肝硬變에 대하여 肝細胞의 機能을 保護하고 回復시키는 作用이 있음을, 朴<sup>17)</sup>은 柴胡抑肝湯이 白鼠의 肝細胞에 미치는 影響을, 崔<sup>18)</sup> 等은 人蔘이 CCl<sub>4</sub>中毒 흰 쥐의 肝損傷에 미치는 影響에 관한 研究를, 姜<sup>19)</sup>은 黃芩煎湯液이 肝細胞의 膜性構造作用과 蛋白質合成 等を 保護한다고 하였으며 그 외<sup>20-23)</sup> 藥劑性 肝細胞損傷에 대한 治療效果를 研究한 論文들이 다수 있었다.

PQ(Paraquat)로 誘發된 肝損傷에 대한 中滿分消丸의 實驗的 研究는 報告된 바 없었기에 著者는 鼓脹에 活用하는 中滿分消丸이 PQ의 腹腔投與로 誘發된 肝損傷에 대하여 治療可能性을 究明하고자 本 實驗을 施行하여 有

意性 있는 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

### II. 材料 및 實驗方法

#### 1. 材料

##### 1) 動物

體重 25±5g의 雄性 생쥐를 朝鮮大學校 動物飼育室에서 購入하여 固形飼料(삼양유지(주), 小動物用)와 물을 充分히 供給하면서 2週日間 實驗室의 環境에 適應시킨 후 實驗用으로 使用하였다.

##### 2) 藥材

實驗에 使用한 中滿分消丸은 李의 《蘭室秘藏》<sup>15)</sup>에 收錄된 것으로, 本方을 東新大學校 韓方病院에서 購入 精選하여 丸을 湯으로 變化시켜 使用하였다(Table 1).

Table 1. Prescription of Chungmanbunso-whoan (CBW)

韓藥名	生藥名	用量(g)
白朮	Atractylodis macrocephalae Rhizoma	3.750g
人蔘	Ginseng Radix	3.750g
炙甘草	Glycyrrhizae Radix	3.750g
猪苓	Polyporus	3.750g
薑黃	Curcumae Rhizoma	3.750g
白茯苓	Hoelen	7.500g
乾薑	Zingiberis Rhizoma	7.500g
砂仁	Amomi Semen	7.500g
澤瀉	Alismatis Rhizoma	11.25g
橘皮	Aurantii Nobilis Pericarpium	11.25g
知母	Anemarrhenae Rhizoma	15.00g
黃連	Coptis Rhizoma	18.75g
黃芩	Scutellariae Radix	4.500g
半夏	Pinelliae Tuber	18.75g
枳實	Ponciri Fructus	18.75g
厚朴	Magnoliae Cortex	37.50g
Total amount		177g

#### 2. 方法

##### 1) 肝毒性 誘發 및 實驗群 設定

1 μmol PQ 5ml/kg을 腹腔投與하여 肝毒性을 誘發시킨 후 2日(이하 '2日 對照群')과 7日(이하 '7日 對照群') 그리고 投與 藥物인 中滿分消丸을 投與한 後 2日(이하 '2日 實驗群'), 7

日(이하 '7日 實驗群')로 區分하여 實驗을 수행하였다.

\* PQ는 毒性dipyridyl合成劑로 多量 攝取時 腎臟과 肝에 損傷을 招來하며 肺機能不全을 招來하는 藥物이다<sup>24)</sup>.

2) 中滿分消丸의 製造 및 實驗群의 藥物 投與

中滿分消丸(177g)1貼을 증류수 1200ml에 넣고 4時間 동안 약한 불로 달여 800ml을 얻었다. 얻은 試料를 遠心分離하여 沈澱物을 除去한 다음 上層液을 매일 200ml/kg씩 肝毒性을 誘發시킨 6時間 후부터 實驗群의 생쥐에 經口 投與하였다.

### 3) 觀察方法

#### (1) 光學顯微鏡의 觀察

생쥐를 頸椎脫骨 시킨 다음 肝組織을 切取하여 Bouin solution에서 24時間 固定하였다. 固定된 組織을 水洗한 다음 30% 알코올에서부터 무수 알코올까지 濃度 上升順으로 脫水한 다음 xylene으로 透明化 시킨 후 파라핀으로 포매하였다. 파라핀 block은 microtome을 사용하여 5 $\mu$ m 두께로 切斷하였다. 파라핀을 除去한 후 Hematoxylin과 Eosin으로 二重染色 하였고, 카메라가 부착된 光學顯微鏡(Karl zeiss)으로 觀察한 다음 촬영하였다.

#### (2) 電子顯微鏡의 觀察

組織을 약 1mm크기로 細切한 후 Sorensen's phosphate buffer(pH 7.4)로 調整된 2.5% glutaraldehyde에서 3時間 前固定하고 同一한 緩衝液으로 15分씩 3回 洗滌한 다음, 同一한 緩衝液 內에 1% osmium tetroxide (OsO<sub>4</sub>) 溶液으로 2時間 동안 後固定하였다. 固定된 組織은 同一한 緩衝液으로 15分씩 3回 洗滌한 다음 알콜 上昇濃度 順으로 무수 알콜까지 脫水하여 propylene oxide로 置換한 後 Epon 포매제로 포매하였다. 포매된 組織을 35 $^{\circ}$ C에서 12時間, 45 $^{\circ}$ C에서 12時間, 60 $^{\circ}$ C에서 24時間동안 重合시킨 다음 超薄片器(ultra-microtome, Reichert supernova형)를 사용하여 1 $\mu$ m두께로 切片製作 後 1% toluidine blue로 染色하여 光學顯微鏡으로 對象 部位를 確認하였다. 確認한 部位를 60nm의 超薄切片

으로 만들어 uranyl acetate와 lead citrate로 二重 染色하여 JEM 100CX-II 透過型 電子顯微鏡(80KV)으로 觀察하였다.

## III. 實驗結果

### 1. 光學顯微鏡의 所見

#### 1) 正常細胞群 所見

正常群 생쥐의 肝에서는 비교적 등근 中心靜脈을 中心으로 放射形으로 肝小葉들이 觀察되었다. 中心靜脈과 肝小葉 사이에는 肝細胞 周圍空間이 나타나며, 周邊 肝細胞는 肝小葉의 全般的인 實質細胞에 比하여 比較的 toluidine blue에 열게 染色되어 있었다. 核은 등글거나 橢圓形으로 觀察되었고, 洞模樣血管은 그 壁이 內皮細胞로 構成되어 있는데 內皮細胞 사이에는 Kupffer cell들이 揭載되어 있었다.

#### 2) 2日對照群 所見

2日對照群의 肝細胞는 中心靜脈이 卵圓形으로 觀察되었으며, 洞模樣血管들이 正常群에 比하여 다소 넓게 觀察되었고, 이들의 內皮細胞에 揭載되어 있는 Kupffer cell들이 正常群에서와 같이 觀察되었다. 肝細胞의 核은 등글거나 卵圓形으로 觀察되는데 하나 또는 두 개의 核을 갖고 있었다.

#### 3) 2日實驗群 所見

2日實驗群의 中心靜脈은 비교적 등글게 觀察되었으며 小數의 Kupffer cell들이 觀察되었다. 周邊 肝細胞들은 正常群이나 2日對照群에서와 같이 比較的 toluidine blue에 대한 染色이 弱하게 나타났다. 洞模樣血管들은 比較的 넓게 觀察되었다.

#### 4) 7日對照群 所見

7日對照群의 肝細胞의 核들은 正常群에 比하여 肥大해졌고 細胞膜은 뚜렷이 區分되지 않았다. 膽細管은 正常群에 比하여 작고 壞死 現象이 뚜렷하였다. 全般的으로 核과 細胞質의 糖原顆粒들도 觀察되지 않았다(Fig. 1).

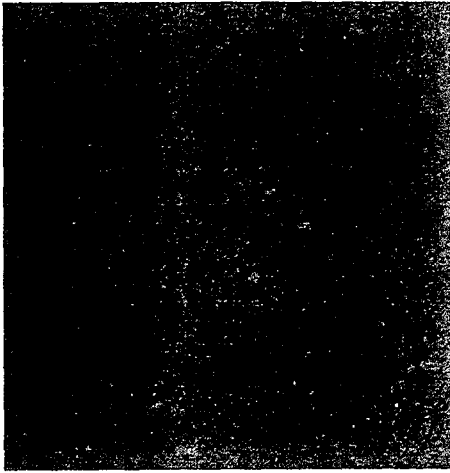


Fig. 1. Light micrograph of 7days control group. N, nucleus. Toluidine blue stain, x400.

5) 7日實驗群 所見

7日實驗群 肝細胞의 核은 正常群에서 觀察되었던 것처럼 등글거나 橢圓形으로 觀察되었으며, 細胞膜의 區分이 뚜렷하였고 膽細管의 形態와 細胞質에는 매우 많은 糖原顆粒들이 集積되어 있었다(Fig. 2).

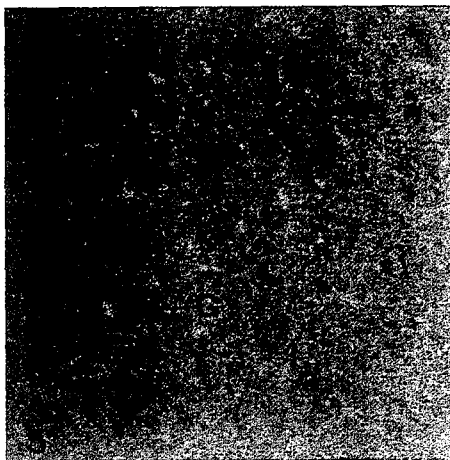


Fig. 2. Light micrograph of 7days experimental group. G, glycogen granule. Toluidine blue stain, x400.

2. 電子顯微鏡의 所見

1) 正常 肝細胞 所見

正常群 肝細胞의 核은 등글고 核質은 發達되어 있었다. 核 周邊 細胞質에서는 골지장체들이 發達되어 있었으며, 多數의 絲笠體들이 觀察되었는데 球形 또는 杆狀形이었다. 細胞質 全般에 걸쳐 매우 發達된 顆粒形質內細網들이 5-7層의 層板構造를 形成하고 있었다. 肝細胞 사이에서는 膽細管들이 觀察되었다. 洞模樣血管內에서는 별모양 큰 胞食細胞가 觀察되었는데 細胞質 內에서는 溶解素體들과 유리리보소체들이 있었다.

2) 2日對照群 所見

2日對照群의 肝細胞는 核膜이 매우 不規則할 뿐 아니라 核質은 매우 凝縮되어 있었다. 核 周邊 細胞質에서는 發達된 골지체들이 觀察되었으며, 顆粒形質內細網들이 層板構造를 이루고 있었다. 그러나 顆粒形質內細網의 內腔은 매우 膨大되어 있었다. 細胞質 全般에 걸쳐 多數의 絲笠體들이 觀察되었는데 大體로 多少 膨大된 所見을 보였다. 洞模樣血管과 接한 肝細胞의 細胞質에서는 內腔이 매우 膨脹되어 있는 無顆粒形質內細網들이 觀察되었다. 洞模樣血管의 內皮細胞는 核의 電子密度가 높게 나타나며 細胞質은 肝細胞와 툽니처럼 接하여 있었고 小數의 포음소포들이 存在하였다.

3) 2日實驗群 所見

2日實驗群의 肝細胞는 核의 核膜이 매우 등글고 核質이 고르게 發達되어 있었으며, 核의 中央에는 뚜렷한 核素體를 갖고 있었다. 核 周邊 細胞質에서는 顆粒形質內細網들이 層板構造를 이루고 있었으며, 細胞質에는 糖源顆粒들이 蓄積되어 있었다. 洞模樣血管과 接하고 있는 細胞質에는 多數의 絲笠體들이 集積되어 있었으며, 細胞質 全般에 걸쳐 多數의 過酸化素體들이 있었다. 洞模樣血管의 內皮細胞는 核이 長方形을 이루고 있었으며, 核의 電子密度는 全般的으로 높게 觀察되었다. 內皮細胞의 細胞質에서는 多數의 포음소포들이 存在하였다. 核 周邊 細胞質에서는 골지체들이 매우 發達되어 있었으며, 絲笠體들은 그들의 內腔이 다소 膨大되어 있었으나, 絲笠體稜線은 비교적 뚜렷이 觀察되었다. 細胞 全般

에 걸쳐 顆粒形質內細網들이 發達되어 있었고, 유리리보소체들이 多數 觀察되었다.

4) 7日 對照群 所見

7日對照群의 肝細胞는 全般的으로 매우 破壞된 양상을 보여주었다. 核의 核質 또한 電子密度가 낮게 나타났고, 細胞質 全般에 걸쳐 觀察되는 絲笠體들은 매우 膨大되어 있거나 內膜과 外膜이 分離된 양상을 보여주었다. 多數의 過酸化素體가 細胞質 全般에 걸쳐 나타났다. 內皮細胞의 細胞質 또한 매우 破壞된 양상을 보여 주었으며, 細胞質에서는 크고 작은 포음소포들이 多數 觀察되었는데 이들의 電子密度는 매우 낮았다(Fig. 3). 內皮細胞 周邊에서 觀察되는 絲笠體들은 거의 破壞되어 內腔이 매우 膨大되어 空胞化되어 있었다. 洞模樣血管內에서 觀察되는 赤血球은 오므라든 形態를 하고 있었다(Fig. 4).

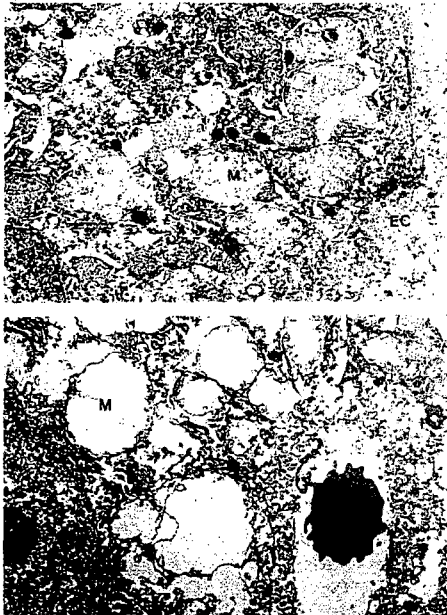


Fig. 3 and 4. Electron micrographs of hepatocytes of 7days control group showing the membrane of mitochondria(M) are destructed. A number of peroxisomes(P) are observed(Fig. 3). A number of mitochondria showing destructed and erythrocyte is shrinked(Fig. 4). x10000(Figs. 3 & 4).

5) 7日 實驗群 所見

7日實驗群의 肝細胞는 顆粒形質內細網이 發達되어 있었으며 多數의 絲笠體들이 觀察되었다. 유리리보소체들도 細胞質 全般에 걸쳐 觀察되었다. 內皮細胞의 核은 長方形으로 觀察되었는데 多數의 소포들을 含有하고 있었다(Fig. 5). 洞模樣血管內에서 觀察되는 별모양 큰 포식세포의 核은 核膜이 매우 分枝되어 있었다. 細胞質은 많은 溶解素體들을 含有하고 있었다(Fig. 6).

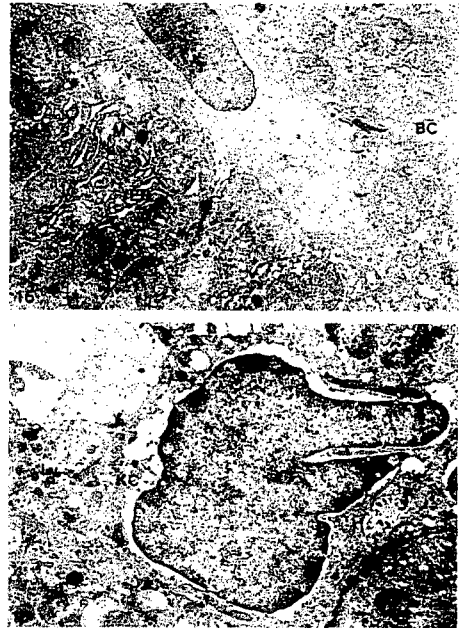


Fig. 5 and 6. Electron micrograph of hepatocytes of 7days experimental group showing well developed rough endoplasmic reticulum(rER) and a number of mitochondria (M)(Fig 5). Kupffer cell(KC) contain a number of lysosomes(Ly)(Fig 6). BC, bile canaliculus. x10000(Figs. 5 & 6).

IV. 考 察

肝硬變(Liver cirrhosis)은 彌滿性 肝損傷의 결과 肝細胞의 壞死로 인한 纖維組織의 增殖과 血流의 變化 및 肝機能의 低下를 나타내는 疾患으로 慢性肝炎이 長期間 持續된 結果 肝에 纖維質이 沈着하고 부드러운 肝實質이

萎縮되어 肝의 正常的인 形態가 消失되며, 正常細胞의 過增殖으로 結節을 形成하고 血管分布를 歪曲시키는 狀態를 말한다. 이러한 肝硬變이 進行性인 이유는 처음 損傷을 惹起시킨 要因의 持續的인 活動과 損傷된 肝細胞에서 유리되는 蛋白質에 대한 細胞毒性 免疫反應 때문이다.<sup>25,26)</sup>

肝硬變과 類似한 鼓脹의 韓醫學의 文獻을 살펴보면 《靈樞·水脹篇》<sup>5)</sup>에서는 “鼓脹何如 岐伯曰 腹脹身皆大 大與膚脹等也 色蒼黃 腹筋起 此其候也”로, 《素問·腹中論》<sup>27)</sup>에 “黃帝問曰 有病心腹滿 且食則不能暮食 此爲何病. 岐伯對曰 名爲鼓脹”라 하여 그 症狀를 記述한 이래 張<sup>28)</sup>은 “腹滿, 口舌乾燥, 此腸間有水氣, 己椒藶黃丸主之”로, 巢<sup>11)</sup>는 “此由水毒氣結聚在內 令腹漸大動搖有聲 常欲飲水 皮膚蠱里如似腫狀名水蠱也”로, 朱<sup>13)</sup>는 “以其外雖堅滿 中空無物 有似於鼓 其病膠固 難以治療 又名曰蠱 若蠱侵蝕 有蠱之義.”라 하였고, 李<sup>29)</sup>는 “鼓脹 中空外堅 有似於鼓 又曰蠱 若蠱侵蝕之義”로, 張<sup>7)</sup>은 “以外雖堅滿 而中空無物 其象如鼓 故名鼓脹 又或以血氣結聚 不可解散 其毒如蠱 亦名蠱脹 且肢體無恙 脹惟在腹 故又名爲單腹脹”라 說明하였으며 陳<sup>1,30)</sup>은 鼓脹과 肝硬變의 症狀이 類似하므로 肝硬變을 積聚<sup>3-8)</sup>, 鼓脹<sup>6-9)</sup>, 單腹脹<sup>10)</sup>, 痞塊<sup>12)</sup>, 黃疸<sup>6-8)</sup> 등의 範疇로 보았다.<sup>1,3,4)</sup>

鼓脹의 病因을 보면 《素問·陰陽應象大論》<sup>27)</sup>에서는 “濁氣(寒氣)가 上部에 結聚하여 흠어지지 않으면 脹이 된다”고 하였으며, 巢<sup>12)</sup>는 風寒, 水毒, 飲酒를, 朱<sup>13)</sup>는 大개 脾氣가 極虛한 때문이며, 七情에 의한 內傷과 六淫의 外侵, 飲食失節 房勞過度를, 李<sup>29)</sup>는 風寒, 七情內傷, 食積, 蟲積, 停水를, 張<sup>10)</sup>은 調攝失調, 七情勞倦, 飲食失節, 房勞過傷 等이라 하였다. 鼓脹의 病理機轉에 대하여 陳<sup>1,30)</sup>은 “飲食不節, 七情鬱結 등으로 發生한 濕熱이나 肝鬱 등이 日久하면 氣滯血瘀하는데 이는 肝, 脾의 脈絡이 鬱滯되고 水濕이 停滯하여 運化시키지 못하므로 末期에는 脾胃陽虛, 肝腎陰血不足의 結果를 招來하게 된다”하였다.

中滿分消丸은 元代 李의 《蘭室秘藏》<sup>15)</sup>에 記載된 이래 中滿의 熱脹을 治療하는 處方으로 活用되어 왔고, 《東醫寶鑑》<sup>6)</sup> 《萬病回春》<sup>7)</sup> 《醫學正傳》<sup>8)</sup> 《醫方集解》<sup>9)</sup> 등에서 鼓脹·氣脹·水脹·熱脹의 治療에 活用되었다.

本 實驗에서 中滿分消丸의 構成藥物로는 白朮, 人蔘, 炙甘草, 猪苓, 薑黃, 白茯苓, 乾薑, 砂仁, 澤瀉, 橘皮, 知母, 黃連, 黃芩, 半夏, 枳實, 厚朴이며<sup>15)</sup> 各 藥物의 效能 中 白朮은 補脾益氣·燥濕利水의 效能 및 實驗的으로 肝臟을 保護하고 肝臟의 glycogen의 減少를 防止하는 效能이 있고<sup>31,32)</sup>, 李<sup>33)</sup>는 白朮이 胃腸管輸送能을 促進시키고 胃腸管을 弛緩시키는 效果가 있다고 하였다. 人蔘은 大補元氣·安神益智·健脾益氣·生津하는 效能 및 實驗的으로 肝損傷의 GOT, GPT上升을 低下시키는 作用이 있고<sup>31,32)</sup>, Brekman<sup>34)</sup>은 人蔘이 生體에 있어서 物理的, 化學的, 生物學的 刺戟에 대한 非特異的 防禦能力을 增強시키는 效果를 報告하였다. 白茯苓은 利水滲濕·健脾和中·寧心安神의 效能이 있으며, 炙甘草는 補脾胃·養營安神·調和藥性的 效能이 있다<sup>31,32)</sup>. 橘皮는 理氣化痰하며, 半夏는 和胃止嘔·燥濕祛痰·散結消腫의 效能이 있고, 乾薑은 溫中回陽·溫肺化痰의 效能이 있다<sup>31,32)</sup>. 猪苓과 澤瀉는 利尿滲濕·清熱의 效能이 있으며, 澤瀉는 實驗的으로 抗脂肪肝의 作用이 있으며, 知母는 清熱瀉火·滋腎潤燥의 作用이 있고, 黃連과 黃芩은 清熱燥濕·瀉火解毒의 效能이 있고<sup>31,32)</sup>, 宋<sup>35)</sup>은 黃連이 免疫系의 T細胞와 B細胞에 共히 作用하여 生體內 細胞性 및 體液性 免疫反應을 抑制한다 하였고, 姜<sup>19)</sup>은 黃芩이 肝細胞의 膜性構造의 作用과 蛋白質合成 等を 保護한다 하였다. 枳實은 行氣破積하며, 砂仁은 理氣寬胸의 效能이 있고, 厚朴은 燥濕除滿·行氣降逆시키는 效能이 있어 氣脹에 活用되며, 薑黃은 活血行氣·通經止痛·祛風의 效能이 있다<sup>31,32)</sup>.

따라서 이 處方은 補氣健脾·祛痰止嘔의 效能으로 脾胃氣虛兼痰과 嘔吐 食慾不振을 治하는 二陳湯과 四君子湯의 合方인 六君子湯(人蔘, 白朮, 白茯苓, 甘草, 陳皮, 半夏), 滲

濕利水의 效能으로 消化管이나 組織의 剩餘水分을 排出시키는 同時에 口渴, 下痢, 浮腫, 溜飲 等を 治하는 四苓散(澤瀉, 白茯苓, 白朮, 豬苓), 清熱和胃降逆의 效能으로 發熱, 嘔吐, 腸鳴下利, 心下痞의 症狀을 治하는 瀉心湯(黃芩, 黃連, 半夏, 乾薑, 人蔘, 炙甘草)과 理氣化濕和胃하여 胃腸의 濕滯不運을 治하는 平胃散(蒼朮, 陳皮, 厚朴, 甘草)에 活血行氣·通經止痛·祛風하는 效能이 있는 薑黃, 理氣寬胸하는 砂仁, 行氣消積하는 枳實, 清熱瀉火하는 知母를 加한 處方으로<sup>9,36)</sup> 寒脹之類가 아닌 中滿 熱脹, 鼓脹, 氣脹, 水脹에 活用되어 왔다.

肝損傷에 대한 實驗的 研究로는 金<sup>16)</sup>은 茵陳五苓散이 肝硬變에 대하여 肝細胞의 機能을 保護하고 回復시키는 作用이 있음을, 崔<sup>18)</sup> 등은 人蔘이 CCl<sub>4</sub>中毒 흰 쥐의 肝損傷에 미치는 影響에 관한 研究를, 表<sup>37)</sup>는 茵陳四苓散이 흰쥐의 肝損傷에 肝保護效果가 있음을, 그의 20-2<sup>3)</sup> 藥劑性 肝細胞損傷에 대한 治療效果를 研究한 論文들이 다수 있었다. 最近 朴<sup>17)</sup>은 <sup>14</sup>C로 誘發된 白鼠의 肝損傷에 柴胡抑肝湯을 投與하여 肝組織을 觀察한 結果 對照群과 比較하여 柴胡抑肝湯을 投與한 實驗群에서는 壞死巢가 發見되지 않았으며 空胞化 變性이 消失되었음을 實驗的으로 究明하였고, 梁<sup>38)</sup>은 “산화압 스트레스하에서 노화촉진 생취(SAM)의 간에 미치는 유기게르마늄(Ge-132)의 방호효과”에서 PQ를 投與한 實驗群의 肝에서 lipid droplet의 급격한 增加와 Disse(틈)에서의 微細絨毛의 增加現象이 나타났으나 Ge-132投與로 減少된 것을 報告하였다.

實驗的으로 肝의 損傷을 일으키는 藥物로는 여러 가지가 있으나 CCl<sub>4</sub>와 diacetamide chloroform 등이 많이 使用되고 있으며, 그 중 CCl<sub>4</sub>는 典型的인 肝에 中毒損傷을 일으키는 物質로 이에 대한 研究는 金<sup>39)</sup>, 金<sup>40)</sup> 등의 研究가 있었으나 PQ로 毒性을 誘發한 後에 韓藥材를 投與한 研究는 接하지 못하였다.

이에 著者는 鼓脹에 活用되어지는 中滿分消丸의 效果를 究明하기 위하여 毒性 dipyriddy 합성劑로 多量 攝取時 腎臟과 肝에 損傷을 招來하며 肺氣能不全을 招來하는 藥

物<sup>24)</sup>인 PQ를 腹腔 投與하여 일으킨 損傷肝을 肝硬變에서 일어나는 肝機能低下 및 肝細胞 壞死로 야기된 肝濕熱의 概念인 熱脹으로 보아 中滿分消丸을 投與 對照群과 實驗群을 第2日, 第7日에 各各 觀察한 結果 肝組織變化의 進行을 抑制시키는 效果를 確認하였다.

光學顯微鏡上 正常群의 肝細胞 所見은 비교적 둥근 中心靜脈을 中心으로 방사형으로 肝小葉들이 觀察되었고 中心靜脈과 肝小葉 사이에는 肝細胞 周圍空間이 나타났으며, 周邊 肝細胞는 肝小葉의 全般的인 實質細胞에 比하여 比較的 toluidine blue에 열게 染色되어 있었다. 核은 둥글거나 橢圓形으로 觀察되었고, 洞模樣血管은 그 壁이 內皮細胞로 構成되어 있는데 內皮細胞 사이에는 Kupffer cell 들이 揭載되어 있었다.

2日對照群의 肝細胞는 中心靜脈이 卵圓形이었으며 洞模樣血管들이 正常群에 比하여 다소 넓게 觀察되었고 이들 細胞에 揭載되어 있는 Kupffer cell들이 正常群에서와 같이 觀察되었다. 2日 實驗群의 中心靜脈은 비교적 둥글었으며 小數의 Kupffer cell들이 觀察되었고 周邊 肝細胞들은 正常群이나 2日 對照群에서와 같이 比較的 toluidine blue에 對한 染色이 弱하게 나타났으며 洞模樣血管들은 比較的 넓게 觀察된 것으로 보아 實驗群과 對照群의 差異는 別로 認定할 수 없었으며 對照群에서의 肝細胞 壞死도 認定되지 않았다.

7日對照群의 肝細胞의 核들이 正常群에 比하여 크게 觀察되었으며, 核膜은 不規則하게 觀察되어 肝細胞 破壞 및 變性의 所見을 보인 반면 7日 實驗群 肝細胞의 核은 正常群에서 觀察되었던 것처럼 둥글거나 橢圓形으로 觀察되었으며, 細胞質에는 매우 많은 糖原顆粒들이 集積되어 있는 것으로 보아 實驗群과 對照群사이에 肝組織의 所見에 顯著的한 差異를 보였다.

電子顯微鏡上의 正常群 所見은 核은 둥글고 核質은 發達되어 있었다. 核 周邊 細胞質에서는 골지장체들이 發達되어 있었으며, 多數의 絲笠體들이 觀察되었는데 球形 또는 杆

狀形이었다. 細胞質 全般에 걸쳐 매우 發達된 顆粒形質內細網들이 5-7層의 層板構造를 形成하고 있었고, 肝細胞 사이에서는 膽細管들이 觀察되었다. 洞模樣血管內에서는 별모양 큰 포식세포가 觀察되었는데 細胞質 內에서는 溶解素體들과 유리리보소체들이 있었다.

2日對照群의 肝細胞는 核의 核膜이 매우 不規則할 뿐 만 아니라 核質은 매우 凝縮되어 있었고 顆粒形質內細網의 內腔은 매우 膨大되어 있었으며 細胞質 全般에 걸쳐 多數의 絲笠體들이 觀察되었는데 大體로 多少 膨大된 所見을 보여 肝細胞의 變化된 形態를 나타내고 있었으나, 2日 實驗群의 肝細胞는 核의 核膜이 매우 둥글고 核質이 고르게 發達되어 있고 核의 中央에는 뚜렷한 核素體가 나타났으며 洞模樣血管의 內皮細胞는 核의 電子密度는 全般的으로 높게 觀察되어 光學顯微鏡上 所見과는 달리 對照群에서 肝細胞破壞 및 變性的 所見을 보이며 實驗群과 組織學的 差異가 認定된다.

7日對照群 所見으로서 肝細胞는 全般的으로 매우 破壞된 양상을 보여주었다. 內皮細胞 周邊에서 觀察되는 絲笠體들은 거의 破壞되어 內腔이 매우 膨大되어 空胞化된 形態로서 破壞된 肝組織의 變化를 보인 반면 7日 實驗群 所見으로서 肝細胞는 顆粒形質內細網이 發達되어 있었으며 多數의 絲笠體들이 觀察되어 光學顯微鏡上的 所見과 類似한 所見을 보였다.

以上の 結果로 보아 中滿分消丸은 損傷된 생쥐의 肝機能 保護作用과 肝細胞의 再生能力을 回復시키는 것으로 보아 肝損傷의 治療에 效果的일 것으로 思料된다.

### V. 結 論

PQ로 誘發된 肝損傷에 對한 中滿分消丸의 效果를 究明하기 위하여 肝組織을 光學 및 電子顯微鏡으로 觀察한 結果 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 光學顯微鏡上, 2日對照群의 肝組織은 壞死나 病變이 微弱한 반면 7日群은 뚜렷하였

다. 電子顯微鏡上, 2日對照群에서는 絲笠體나 顆粒形質內細網의 膨大現狀이 나타났으나, 7日群에서는 이들 細胞巢機關들의 破壞가 顯著하였다.

2. 光學顯微鏡上, 2日實驗群에서는 肝組織의 損傷이 나타나지 않았으며, 7日群에서는 細胞質內 糖原顆粒의 蓄積現狀이 뚜렷하였으며 組織의 損傷은 나타나지 않았다. 電子顯微鏡上, 2日實驗群에서는 絲笠體와 顆粒形質內細網의 膨大가 微弱하게 觀察되었으나 7日群에서는 巢機關의 變性이 나타나지 않았다.

以上の 結果로 보아 中滿分消丸은 PQ로 損傷된 생쥐의 肝機能을 保護하거나 肝毒性으로부터 回復시키는 效果가 있는 것으로 보아 肝疾患의 治療에 效果的일 것으로 思料된다.

### 參考文獻

1. 陳貴延 外 : 實用中西醫結合診斷治療學(上), pp.476-86, 서울, 一中社, 1992.
2. 具本泓 外 : 東醫內科學, p.367, 서울, 書苑堂, 1985.
3. 楊思澍 外 : 中醫臨床大全, pp.328-35, 北京, 北京科學技術出版社, 1991.
4. 中醫研究院 : 中醫臨床鑑別診斷學, pp.272-4, 北京, 人民衛生出版社, 1987.
5. 楊維傑 : 黃帝內經靈樞釋解, pp.144, 287, 406, 407, 서울, 成輔社, 1980.
6. 許浚 : 東醫寶鑑, p.294, 314, 322, 323, 326, 342, 420, 서울, 大星文化社, 1999.
7. 龔廷賢 : 萬病回春, p.166, 168, 178, 305, 香港, 香港宇宙出版公司
8. 虞搏 : 醫學正傳, p.141, 147, 194, 294, 서울, 成輔社, 1986.
9. 汪昂 : 國譯醫方集解, pp.393-401, 서울, 大成文化社, 1992.
10. 張介賓 : 景岳全書, pp.460-7, 서울, 대성문화사, 1997.
11. 巢元方 : 諸病源候論, p.167, 北京, 人民衛生出版社, 1983.
12. 王勳臣 : 醫林改錯, p.67, 臺北, 文書局 1975.
13. 朱丹溪 : 新編丹溪心法附餘, pp.294~301, 서울, 大星文化社, 1993.



14. 上海第一學院實用內科學編輯委員會 : 實用內科學, p.1822, 1826, 北京, 人民衛生出版社, 1984.
15. 李東垣 : 東垣十種醫書 蘭室秘藏, pp.154-9, 서울, 大星文化社, 1983.
16. 金宇煥 : 茵陳五苓散的 白鼠 肝硬變에 對한 保護 및 回復作用, 圓光大學校大學院, 1988.
17. 朴永奎 : 柴胡清肝湯이 白鼠 肝細胞에 미치는 影響, 大韓韓醫學會誌, 16:24-9, 1980.
18. 崔榮植 外 : 人蔘이 CCl<sub>4</sub>中毒 흰쥐의 肝損傷에 미치는 影響에 關한 研究, 大韓韓醫學會誌, 9:87-97, 1973.
19. 姜秉淇 : 黃芩煎湯液이 肝損傷에 對한 防禦 및 回復에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1985.
20. 李健穆 : 加味茵陳蒿湯 水針液이 膽道 結紮로 誘導된 白鼠의 肝損傷에 미치는 影響, 大田大學校大學院, 1993.
21. 박대영 : 香砂平胃散 및 當歸活血湯이 膽道 結紮과 dimethylnitrosamine으로 誘發된 백서의 肝硬變에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1993.
22. 이상록 : 梔子柏皮湯이 膽道結紮과 dimethylnitrosamine으로 誘發된 白鼠의 肝損傷에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1993.
23. 홍석의 : 六鬱湯, 散鬱湯이 膽道結紮과 dimethylnitrosamine으로 誘發된 백서의 肝損傷에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1994.
24. Jay M. Arena. : Poisonic, Springfield, pp.240-2, 1986.
25. 醫學教育研修院 編 : 家庭醫學, p.264, 서울, 서울大學校出版部, 1987.
26. 大韓病理學會 : 病理學, pp.761-806, 서울, 高文社, 1994.
27. 楊維傑 : 黃帝內經素問釋解, pp.43, 307, 서울, 成輔社, 1980.
28. 張仲景 : 金匱要略, p.346, 北京, 人民衛生出版社, 1989.
29. 李挺 : 新校編註醫學入門, pp.223-4, 서울, 大星文化社, 1994.
30. 張伯與 主編 : 中醫內科學, pp.414-24, 北京, 人民衛生出版社, 1988.
31. 李尙仁 外 : 韓藥臨床應用, pp.90, 91, 114-7, 151-6, 203-5, 216, 217, 221, 222, 229-31, 278, 308-13, 320-7, 463-65, 서울, 成輔社, 1990.
32. 全國韓醫科大學 本草學教室 : 本草學, pp. 161, 178, 180, 291, 294, 302, 304, 305, 334, 347, 350, 415, 448, 531, 536, 540, 서울, 永林社, 1998.
33. 李贊範 : 枳朮煎湯液의 效能에 對한 實驗的 研究, 大韓韓醫學會誌, 11:102-13, 1990.
34. Brekhman, I.I. and Dardymov, I.V. : Pharmacological investigation of glycosides from Ginseng and Eleutherococcus Lloydia, 32:46-51, 1969.
35. 宋昊竣 : 黃連解毒湯이 緬羊赤血球에 對한 免疫反應에 미치는 影響, 大韓韓醫學會誌, 6 :104-11, 1985.
36. 尹用甲 : 東醫方劑와 處方解說, pp.216, 265-71, 282-5, 541-2, 서울, 醫聖堂, 1998.
37. 表林靜 外 : 茵陳四苓散이 흰쥐 肝損傷에 미치는 影響, 大韓韓方內科學會誌, 16:281-97, 1995.
38. 양미경 : 산화압 스트레스하에서 노화촉진생쥐(SAM)의 간에 미치는 유기게르마늄(Ge-132)의 방호효과, 朝鮮大學校大學院, 1997.
39. 金성환 : 加味枳朮丸 및 保和丸이 損傷된 肝組織에서의 膠原質生成 및 肝細胞再生에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1995.
40. 金태원 : 四鹽化炭素 投與 및 肝部分切除時의 肝 및 胃腸의 變化에 關한 病理組織學的 研究, 又石醫大雜誌, 1968.