

# 大柴胡湯合小承氣湯加減方이 CCl<sub>4</sub> 및 d-galactosamine으로 유발된 흰쥐의 肝損傷에 미치는 影響

정희, 강재춘

상지대학교 부속 한방병원 내과

## Effects of *Daesihotang-sosonggitang-gagambang* on liver injury of rats induced by ccl4 and d-galactosamine

Hee Jung, Jae Chun Kang

Department of Internal Medicine, Oriental Medicine Hospital of Sangji University

**Objectives** : In order to investigate the curative effect of *Daesihotang-sosonggitang-gagambang* on the liver injury of rats induced by CCl<sub>4</sub> and d-galactosamine.

**Methods** : All animals were divided into 5 groups, those were normal group(untreated), control group(administrated with 0.9% Saline solution), sample I group(65mg/kg administrated), sample II group(130mg/kg administrated), positive control group(administrated with 200mg/kg silymarin). After the liver injury of rats induced by ccl4 and d-galactosamine, and cheked the serum transaminase(GOT, GPT) alkaline phosphatase(ALP), lactic dehydrogenase(LDH) for enzyme activities and triglyceride, total cholesterol amounts for serum component were measured.

**Result** : The inhibitory effects on the serum GOT, GPT, LDH, ALP activities, serum total cholesterol content level in liver injury of rats induced by ccl4 were noted in both sample I group and sample II group. The inhibitory effects on the serum GPT, LDH activities and serum total cholesterol content level in liver injury of rats induced by d-galactosamine were noted in both sample I group and sample II group. The inhivitory effects on the serum GOT activities and triglyceride content level in liver injury of rats induced d-galactosamine were noted in sample I group, but it is not recognizable statistically. In sample II, they were noted.

**Conclusions** : *Daesihotang-sosoonggitang-gagambang* has treatment effect against liver injury in rats induced by ccl4 and d-galactosamine. So it is required to study about the actions of mutual relation of medicines and patho-mechanism by experiment.

**Key Word** : *Daesihotang-sosonggitang-gagambang*, liver injury, CCl<sub>4</sub>, d-galactosamine.

### 1. 緒 論

韓醫學에서 肝의 病理變化는 疎泄의 失調로 인한 肝陽上昇, 肝火熾盛, 肝陰血不足, 血瘀 등으로 나타나며, 여기서 疎泄의 失調는 升發과 透泄의 機能障礙이며 이것은 西洋醫學에서 肝疾患時 肝의 代謝障礙와 유사한 것으로 인정되고 있다. 따라서 그 治療는 疎肝理氣, 消積行氣, 清熱利濕, 調理脾胃, 活血化瘀 등

으로 종합할 수 있다.<sup>1,2)</sup>

한편 現在까지 韓藥物이 肝의 代謝에 미치는 影響에 대한 實驗研究로는, 蟻螞<sup>3)</sup>, 牽牛子<sup>4)</sup> 등 韓藥 單味劑가 肝 代謝酵素들의 活性을 增加시켜 毒성물질의 체외배설이 촉진함이 보고된 바 있고, 救肝開鬱湯<sup>5)</sup> 茵陳蒿湯<sup>6,7)</sup> 등 韓藥物 複合處方 역시 有意한 效果가 立證된 바 있다. 그리고 葛花解醒湯<sup>8,9)</sup>, 積楊生肝湯<sup>10)</sup> 등의 韓藥處方이 酒精대사에 미

치는 影響에 관해 보고된 바 있다. 이처럼 肝損傷 治療 藥物에 관한 활발한 研究가 이루어지고 있으나 大柴胡湯과 小承氣湯에 관한 實驗 研究로는, 大柴胡湯 關聯處方인 小柴胡湯이 肝損傷에 미치는 影響에 관한 研究 報告<sup>11,12)</sup>와, 大柴胡湯이 膽石症에 미치는 影響에 대해 보고한 외에는 거의 없는 狀態이다.

尹의 東醫臨床方劑學<sup>14)</sup>에 나오는 大柴胡湯合小承氣湯加減方은 疏肝 解鬱 泄熱 通便하는 效能이 있어 肝氣鬱結로 인해 肝火가 胃에까지 影響을 미쳐 發

生하는 肝實證에 適合한 處方이다. 現代적으로는 肝炎 중에서도 특히 熱象을 나타내는 境遇에 活用할 수 있을 것으로 사료되는 處方이다.

이에 著者は 大柴胡湯合小承氣湯加減方이, CCl<sub>4</sub> 및 d-galactosamine으로 誘發된 흰쥐의 肝損傷에서 transaminase(GOT, GPT), alkaline phosphatase(ALP), lactic dehydrogenase(LDH)와 같은 酵素 活性度 및 triglyceride, total cholesterol과 같은 血清 成分의 變化를 比較觀察하여 약간의 知見을 얻어 이에 보고하는 바이다.

## II. 實驗材料 및 方法

### 1. 實驗材料

#### 1) 藥材

本 實驗에서 사용한 藥材는 市中 乾材藥局에서 구입하여 嚴選한 것을 使用하였으며, 實驗에 사용한 大柴胡湯合小承氣湯加減方의 1貼 分量은 다음과 같다.<sup>15,16)</sup> 柴胡, 黃芩, 大黃, 枳實, 赤芍藥, 香附子, 半夏(薑製) 各 12.0g, 厚朴 8.0g, 山楂(炒) 16.0g 하여 총 108.0g.

#### 2) 檢液의 調製

上記 處方內容의 5貼 分量(540g)을 蒸溜水로 2時間씩 2回 加熱抽出한 濾液을 減壓濃縮하여 凍結乾燥機로 完全乾燥시켜 76.7g(收得率 14.08%)을 얻어 本 實驗에 필요로 하는 濃度로 稀釋하여 使用하였다.

#### 3) 動物

本 實驗에 사용한 動物은 中央動物飼育場에서 공급받은 Sprague-Dawley系 흰쥐(♂, 體重 180~220g)를 使用하였으며, 사료로는 固型飼料(삼양유지사료(주))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 후에 使用하였고, 24±2℃에서 實施하였다.

### 2. 方法

#### 1) CCl<sub>4</sub>에 의한 肝損傷 誘發 및 採血 方法

흰쥐 6마리를 1群으로하여 檢液 65mg/kg投與群(以下 Sample I) 및 130mg/kg投與群(以下 Sample II)을 各各 1日 1回 3日間 經口投與하였다. 最終投與 3時間 후에 20% CCl<sub>4</sub> 1.0ml/100g (Olive oil로 稀釋)을 經口投與하였다.<sup>17)</sup> 對照群에는 生理食鹽水를 投與하였으며, 陽性比較藥物로는 silymarin 200mg/kg을 經口投與하여 比較觀察하였다. CCl<sub>4</sub> 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하였다.

#### 2) d-galactosamine에 의한 肝損傷 誘發 및 採血 方法

흰쥐 6마리를 1群으로 하여 檢液 65mg/kg投與群과 130mg/kg投與群을 各各 1日 1回 5日間 經口投與하였다. 最終投與 30分後에 d-galactosamine 250mg/kg을 腹腔內 投與하였다. 對照群에는 生理食鹽水를 經口投與하였으며, 陽性比較藥物로는 silymarin 200mg/kg을 經口投與하여 比較觀察하였다. d-galactosamine 投與 後 24時間 동안 絶食시키고 ether로 가볍게 麻酔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하였다.<sup>18)</sup>

### 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 Rei tman & Frankel法<sup>19)</sup>에 準하여 GOT, GPT 測定用 시약(아산제약주식회사, 한국)을 使用하여 測定하였다. 즉, GOT 또는 GPT 기질을 1.0ml씩 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시켰다. 그 다음에 발색시약 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 중지시켰다. 반응중지 30分後에 505nm에서 蒸溜水를 대조로 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는 Kind-King法<sup>20)</sup>의 효소비색법에 準하여 ALP-S kit 시약(아산제약주식회사, 한국)을 使用하여 測定하였다. 즉, 기질원충액 2.0ml를 시험관에 취하여 37℃에서 5分間 加溫하고, 血清 0.05ml를 가한 다음 37℃에서 精確히 15分間 放置하였다. 그 다음에 정색시약 2.0ml를 가하고 잘 혼합한 후 室溫에서 10分 以上 放置하고 나서 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의 測定은 젯산 기질법<sup>21)</sup>을 이용하여 LDH-LQ kit시약(아산제약주식회사, 한국)을 使用하여 測定하였다. 즉 기질정색액 1.0ml를 시

혈관에 취하여 37°C에서 5분간 加溫하고 40배 稀釋한 血清 0.05ml를 가하고 잘 混合하였다. 그 後 37°C에서 精確히 10分間 放置한 다음 회석반응정지시액 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 Handel<sup>22)</sup>의 酵素法에 準하여 Clean tech TG-S kit시약(아산제약주식회사, 한국)을 利用하여 測定하였다. 즉 血清 0.02ml와 효소시액 3.0ml를 가하여 잘 混合한 후 37°C에서 10分間 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의triglyceride 含量(mg/dl)을 算出하였다.

##### (2) 血清中 total cholesterol(TC) 含量 測定

血清中 total cholesterol 含量은 Allain<sup>23)</sup>의 酵素法에 準하여 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°C에서 5分間 放置한 후 60分以內에 blank를 대조로 하여 500nm에서 吸光度를 測定하여 標準液의 吸光度로부터 檢體中의 TC 含量(mg/dl)을 算出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.<sup>24,25)</sup>

## III. 成績

### 1. CCl<sub>4</sub> 誘發 肝損傷에 對한 效果

#### 1) 血清中 transaminase(GOT, GPT) 活性度에 對한 效果

CCl<sub>4</sub> 投與로 誘發된 肝損傷 흰쥐의 血清中 transaminase 活性度에 對한 檢液의 效果를 實驗한 結果, ccl<sub>4</sub> 非處置 正常群의 血清中 GOT 活性은 294.1±27.8 Karmen unit에 比하여 對照群은 1774.0±169.4 Karmen unit로 503%의 GOT 活性增加를 나타내어 p<0.001의 有意性 있는 上昇을 보였다. 檢液 65mg/kg 投與群(以下 sample I) 및 130mg/kg(以下 sample II) 투여 군에서는 각각 921.8±73.7 Karmen unit와 669.1±102.3 Karmen unit로 각각 p<0.001의 有意性 있는 抑制效果가 認定되었다. 陽性比較藥物 silymarin 200mg/kg 投與群에서는 96.2±5.8mg/dl로 p<0.01의 有意한 抑制效果를 보였다.

그리고 血清中 GPT 活性은 ccl<sub>4</sub> 非處置 正常群의 84.2±1.7 Karmen unit에 比하여 ccl<sub>4</sub> 處置 對照群은 500.9±26.0 Karmen unit로 p<0.001의 有意性 있는 GPT 活性增加를 보였다. Sample I 및 sample II 투여군에서는 각각 356.9±49.3 Karmen unit와 218.5±21.4 Karmen unit로 각각 p<0.05와 p<0.001의 有意性 있는 抑制效果가 認定되었다. 陽性比較藥物 silymarin 200mg/kg 投與群에서는 96.2±5.8 Karmen unit로 p<0.01의 有意한 抑制效果를 보였다.

#### 2) 血清中 lactic dehydronse (LDH) 活性度에 對한 效果

CCl<sub>4</sub> 誘發 肝損傷 흰쥐의 血清中 LDH 活性度에 미치는 檢液의 效果를

實驗한 結果, CCl<sub>4</sub> 非處置 正常群의 血清中 LDH 活性은 4770.0±573.5 Wroblewski unit에 比하여 ccl<sub>4</sub> 處置 對照群은 9797.4±362.5 Wroblewski unit로 LDH 活性增加를 나타내어 p<0.001의 有意性 있는 LDH 活性의 上昇을 보였다. Sample I 및 sample II에서 각각 6805.3±197.7 Wroblewski unit와 4212.2±698.1 Wroblewski unit로 對照群에 比하여 각각 p<0.001의 有意性 있는 上升抑制效果를 보였다. 陽性比較藥物 silymarin 200mg/kg 投與群에서는 3739.1±578.8 Wroblewski unit로 p<0.001의 有意한 抑制效果를 보였다.

#### 3) 血清中 alkaline phosphotase (ALP) 活性度에 對한 效果

CCl<sub>4</sub> 誘發 肝損傷 흰쥐의 血清中 ALP 活性度에 미치는 檢液의 效果를 實驗한 結果, CCl<sub>4</sub> 非處置 正常群의 血清中 ALP 活性은 23.0±1.3 K-A unit에 比하여 CCl<sub>4</sub> 處置 對照群은 124.4±12.1 K-A unit로 p<0.001의 有意性 있는 ALP 活性上昇을 보였다. 檢液 sample I 및 sample II에서 각각 74.3±4.6 K-A unit와 66.1±5.4 K-A unit로 對照群에 比하여 각각 p<0.01와 p<0.001의 有意性 있는 上升抑制效果를 보였다. 陽性比較藥物 silymarin 200mg/kg 投與群에서는 87.0±6.8 K-A unit로 p<0.05의 有意한 抑制效果를 보였다.

#### 4) 血清中 total cholesterol(TC) 含量에 對한 效果

CCl<sub>4</sub> 投與로 誘發된 肝損傷 흰쥐의 血清中 cholesterol 含量에 대한 檢液의 效果를 實驗한 結果, CCl<sub>4</sub> 非處置 正常群의 cholesterol 含量은 74.4±1.7mg/

dl인 데 比하여 CCl<sub>4</sub> 處置 對照群은 124.0±9.1mg/dl로 p<0.001의 有意性 있는 cholesterol 含量의 上升을 나타내었다. 檢液 sample I 및 sample II에서 각각 91.2±5.6mg/dl와 65.4±6.2mg/dl로 對照群에 比하여 각각 p<0.05와 p<0.01의 有意性 있는 上升抑制效果를 보였다. 陽性比較藥物 silymarin 200mg/kg 投與群에서는 96.2±5.8mg/dl로 p<0.01의 有意한 抑制效果를 보였다.

## 2. d-galactosamine 誘發 肝損傷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 肝損傷 흰쥐의 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 血中 GOT 活性은 729.7±32.8 Karmen unit에 比하여 d-galactosamine 處置 對照群은 3110.6±675.2 Karmen unit로 p<0.001의 有意한 GOT 活性의 上升을 보였다. Sample I에서는 別다른 影響을 미치지 못하였으며, sample II에서는 2550.1±138.4 Karmen unit로 血清中 GOT의 上昇을 抑制시키는 傾向을 보이거나 統計적으로 有意性은 없었다. 양성比較藥物 silymarin 200mg/kg 투여군에서는 2180.6±290.8 Karmen unit로 p<0.05의 有意한 GOT 上昇抑制效果를 보였다.

또한 血清中 GPT 活性에 있어 d-galactosamine 非處置 正常群의 血清 GPT 活性 526.4±19.8 Karmen unit에 比하여 d-galactosamine 處置 對照群은 1217.1±80.4 Karmen unit로 p<0.001의 有意性 있는 GPT 上昇效果

를 보였다. Sample I 및 sample II에서 각각 865.4±26.5 Karmen unit와 816.7±58.6 Karmen unit로 對照群에 比하여 각각 p<0.01의 有意性 있는 上升抑制效果를 보였다. 양성比較藥物 silymarin 200mg/kg 투여군에서는 869.1±56.1 Karmen unit로 p<0.01의 有意한 抑制效果를 보였다.

### 2) 血清中 lactic dehydrogenase(LDH) 活性度에 對한 效果

d-galactosamine 誘發 肝損傷 흰쥐의 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 3001.7±168.1 Wroblewski unit에 比하여 d-galactosamine 處置 對照群은 19299.5±1681.0 Wroblewski unit로 p<0.001의 有意性 있는 上升을 보였다. 檢液 sample I에서 4992.9±412.2 Wroblewski unit로 對照群에 比하여 p<0.05의 有意性 있는 抑制效果가 認定되었고, sample II에서도 3249.2±198.4 Wroblewski unit로 對照群에 比하여 LDH 活性減少를 나타내어 p<0.001의 有意性 있는 抑制效果가 認定되었다. 양성比較藥物 silymarin 200mg/kg 투여군에서는 181.0±14.1 mg/dl로 p<0.05의 有意한 抑制效果를 보였다.

### 3) 血清中 triglyceride 含量에 對한 效果

d-galactosamine 誘發 肝損傷 흰쥐의 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 65.2±3.7mg/dl인 데 比하여 d-galactosamine 處置 對照群은 238.1±20.2mg/dl로 p<0.001

의 有意한 上升을 보였다. Sample I에서는 202.31±11.1mg/dl로 다소 抑制시키는 傾向을 보이거나 통계적으로 有意性은 없었다. sample II에서는 169.5±11.5mg/dl로 對照群에 比하여 p<0.01의 有意性 있는 上升抑制效果를 보였다. 양성比較藥物 silymarin 200mg/kg 투여군에서는 181.0±14.1 mg/dl로 p<0.05의 有意한 抑制效果를 보였다.

### 4) 血清中 total cholesterol 含量에 對한 效果

d-galactosamine 誘發 肝損傷 흰쥐의 血清中 total cholesterol 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 cholesterol 含量은 91.4±2.8mg/dl에 比하여 d-galactosamine 處置 對照群은 132.7±6.2mg/dl로 p<0.01의 有意한 上升을 보였다. 檢液 sample I 및 sample II에서 각각 95.8±3.2mg/dl와 72.1±4.1mg/dl로 對照群에 比하여 각각 p<0.001의 有意性 있는 上升抑制效果를 보였다. 양성比較藥物 silymarin 200mg/kg 투여군에서는 83.3±1.9mg/dl로 p<0.01의 有意한 抑制效果를 보였다.

## IV. 考 察

韓醫學에서의 肝病의 原因은 疏泄機能, 藏血機能의 失常으로 인하여, 또는 風, 寒, 濕, 熱 등 邪氣에 의하여 發生한다. 이를 病理的인 측면에서 高찰하면 疏泄機能에 이상이 發生하면 肝氣가 鬱結되어 肝火上炎으로 發展되고 여기서 熱이 甚하면 血을 움직여 肝風內動으로 傳變된다. 또한 藏血機能에 이상이 發生하여도 血虛生風하므로 肝風內動으로

로 傳變된다.<sup>1)</sup> 上記 轉變 過程 중 肝氣 鬱結로 인해 肝火로 인해 發生하는 肝 實證을 現代적으로 是 肝炎 中에서 특히 熱症을 나타내는 境遇에 해당한다고 볼 수 있으며, 따라서 그 治療는 氣의 鬱滯를 풀고 肝火를 泄하는 것이 가장 기본 원칙이라 할 수 있다.

肝炎이라는 用語는 韓醫學에서 使用된 바는 없지만, 肝熱 勞倦傷 黃疸 脇痛 積聚 鼓脹 傷傷 等症이 여기에 屬한다. 肝炎을 症狀別로 分類하면 濕熱薰蒸型, 熱毒內治型, 肝氣鬱滯型, 陰液虧損型으로 나누는데, 이 중에서 濕熱薰蒸型과 熱毒內治型은 肝炎實證에 해당한다. 濕熱薰蒸型은 面目과 全身이 전부 黃色을 띠며, 煩熱胸悶하고 少食嘔吐 口苦口乾 脇痛腹脹 倦怠乏力 皮膚瘙癢 小便黃赤 大便秘結 或唐舌苔黃膩 等症을 發하며 弦滑而數 혹은 濡緩 等の 脈象을 나타낸다. 本型은 주로 急性 黃疸型肝炎과 일부 無黃疸型肝炎, 持續性 肝炎 혹은 慢性活動性 肝炎 等에서도 常見된다.

熱毒內熾型은 돌연 黃疸이 出現하여 점차 심해져 紅黃色을 띠며 病程이 急劇하여 高熱 煩躁 口渴 胸腹脹滿 便秘 尿赤 神昏譫語 搐搦 便血 便黑 尿血 皮膚出血 舌色深紅 舌苔黃 乾燥하며 심하면 舌上焦黑하고 脈滑數 等症을 發한다. 本型은 急性 혹은 亞急性黃色肝萎縮證에서 常見된다.<sup>2)</sup>

本 實驗에 使用한 大柴胡湯과 小承氣湯은 張仲景의 傷寒論<sup>26,27)</sup>에 最初로 나오는 處方이다. 大柴胡湯은 小柴胡湯에서 去人蔘 甘草하고 加大黃 枳實 芍藥하여 少陽兼裏實證에 쓰는 處方으로 和解少陽, 通下裏實하는 效果가 있어 寒熱往來, 鬱鬱微煩, 心下急, 嘔吐不止하는 症狀을 다스린다. 그러므로 和解 攻下를 併用한 方劑다.

小承氣湯은 大承氣湯에서 芒硝를 去

한 것으로 緩下劑의 代表的 方劑이다. 芒硝를 除한 것은 下焦의 眞陰을 傷치 않게하기 위한 것이다. 瀉熱便通, 消滯 除滿하는 效果가 있어 多汗, 便秘, 語하는 경우에 適用하는 處方이다.<sup>38,39)</sup>

大柴胡湯合小承氣湯加減方은 以上의 大柴胡湯에 小承氣湯을 合하고 大棗 生薑을 除하고 山楂 香附子를 加한 方劑다. 本 處方은 疏肝 解鬱 泄熱 通便하는 效能이 있어 肝鬱胃熱에 의한 脇腹疼痛 胸悶不舒 暖腐吞酸 惡心嘔吐 發熱口渴 大便秘結 小便短赤 舌苔黃膩 脈弦數한 症狀을 치료한다.<sup>14)</sup>

本 方劑의 藥物 各各의 效能을 文獻적으로 考察<sup>15,28)</sup>해 보면 柴胡는 性微寒 味苦하고 和解退熱 疏肝解鬱 升舉陽氣하는 效果가 있고, 黃芩은 性寒 味苦하여 瀉實火, 除濕熱, 止血, 安胎하며, 大黃은 性寒 味苦하여 瀉熱通腸 涼血解毒 逐瘀經痛하고, 枳實은 性溫 味苦辛酸하여 破氣 散痞 瀉痰 消積한다. 赤芍藥은 性微寒 味苦하여 清熱涼血 散瘀止痛하며, 香附子는 性平 味微辛苦하여 理氣 解鬱, 止痛調經하는 效能이 있으며, 厚朴은 性溫 味苦辛하고 行氣燥濕 降逆平喘하는 效能이 있으며, 半夏는 性溫 味辛하고 燥濕化痰 降逆止嘔 消痞散結하고, 山楂는 性微溫 味酸甘하고 消食積 散瘀血 驅條蟲하는 效力이 있다.

따라서 大柴胡湯合小承氣湯加減方은 構成하는 藥材들의 效能으로 보아 肝氣 鬱結로 인해 肝火가 胃에까지 影響을 미쳐 發生하는 肝實證에 適合한 處方이다. 現代적으로 肝炎 中에서 특히 熱象을 나타내는 濕熱薰蒸型과 熱毒內治型에 活用할 수 있는 處方으로 기대된다.

肝疾患의 병태모형을 작성하는 方法은 여러 연구자들에 의하여 報告되어져 있으며 그 중에서도 CCl<sub>4</sub>, d-galactosamine, dl-ethionine, ethanol, α-

naphthy liothiocyanate(ANIT) 등의 化學물질이 널리 이용되고 있다.<sup>29,30,31,32,33,34,35,36,37)</sup> 이러한 化學물질들은 肝損傷을 誘發하는 作用機轉이 각기 다른데 本 實驗에서는 急性 肝疾患의 대표적인 病태모델인 CCl<sub>4</sub>와 d-galactosamine을 利用하여 急性 肝損傷에 대한 檢液의 肝治療效果를 檢討하였다. ccl<sub>4</sub>에 의한 肝損傷의 機轉은 아직 확실히 糾明되지 않았으나 CCl<sub>4</sub>를 經口投與하면 肝細胞 소포체의 藥物대사 효소계인 monooxygenation system의 作用을 받아 活性이 강한 중간체인 free radical metabolite(CCl<sub>3</sub>·, OOC<sub>3</sub>)로 변하고 이 free radical이 肝細胞의 고분자 구조로 되어 있는 막지질과 結合하게 됨으로써 막의 過酸化를 誘發시켜 細胞損傷을 초래하게 되는 것으로 알려져 있다.<sup>32)</sup> 그 결과 血清中의 transaminase 및 LDH의 活性增加와 및 血清中의 triglyceride 및 total cholesterol 含量의 增加를 초래하게 된다.

d-galactosamine은 N-acetylolate 形態로 體內的 蛋白質과 뮤코 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 等이 처음 報告한 이래 그 毒性에 關하여 많은 研究가 進행되어 왔다. d-galactosamine에 의하여 誘發되는 症狀은 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 等 인간의 바이러스성 肝炎과 類似한 特徵을 나타낸다.

d-galactosamine은 機能 및 形態에 있어서 바이러스성 肝炎과 類似한 肝毒性을 일으키며 RNA와 蛋白質의 合成을 抑制시키는 物質로 肝에서 galactose와 같은 經路를 거쳐 UDP-hexosamine으로 대사되는데 이것은 glycoprotein을 形成할 수 없으므로

uridine만 消耗하게 되어 결국 肝의 UDP가 枯渴되기 때문에 UTP缺如를 招來하고 RNA의 合成沮害를 일으킴으로서 발현되는 것으로 알려져 있다.<sup>19,30,31)</sup>

大柴胡湯合小承氣湯加減方は 和解少陽 通下裏實하는 作用이 있어 損傷된 肝機能을 回復시킬 것으로 思料되는 方劑로 肝損傷 治療效果를 기대할수 있는데 着眼하여 著者는 大柴胡湯合小承氣湯加減方の 煎湯 濃縮 乾燥역기스 증 檢液을 65mg/kg을 투여한 sample I 과 130mg/kg을 투여한 sample II로 區分하여 transaminase(GOT, GPT), ALP, LDH와 같은 酵素 活性度 및 triglyceride, total cholesterol과 같은 血清成分의 含量 變化를 觀察하여 아래와 같은 結果를 얻을 수 있었다.

ccl<sub>4</sub> 投與로 誘發된 肝損傷 흰쥐의 血清中 transaminase 活性度에 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 1774.0±169.4 Karmen unit에 比하여 sample I 및 sample II에서 각각 921.8±73.7 Karmen unit와 669.1±102.3 Karmen unit로 각각 48.2%와 62.3%의 有意性(p<0.001) 있는 抑制效果가 認定되었다. 血清中 GPT 活性에 있어서도 對照群은 500.9±26.0 Karmen unit에 比하여 sample I 및 sample II에서 각각 356.9±49.3 Karmen unit와 218.5±21.4 Karmen unit로 각각 28.8%와 56.4%의 有意性(p<0.05와 p<0.001)있는 抑制效果가 認定되었다.

그리고 血清中 LDH 活性에 있어 對照群은 9797.4±362.5 Wroblewski unit에 比하여 sample I 및 sample II에서 각각 6805.3±197.7 Wroblewski unit와 4212.2±698.1 Wroblewski unit로 각각 30.5%와 57.0%의 有意性

(p<0.001) 있는 上升抑制效果를 보였다. 또한 血清中 ALP 活性에 있어 對照群은 124.1±12.1 K-A unit에 比하여 sample I 및 sample II에서 각각 74.3±4.6 K-A unit와 66.1±5.4 K-A unit로 각각 40.1%와 46.7%의 有意性(p<0.01) 있는 ALP 活性抑制效果가 認定되었다.

血清中 total cholesterol 含量에 있어 對照群은 120.4±9.1mg/dl에 比하여 sample I에서는 91.2±5.6mg/dl로 24.3%의 有意性(p<0.05) 있는 total cholesterol 含量抑制效果가 認定되었으며, sample II에서도 65.4±6.2mg/dl로 45.7%의 有意性(p<0.01) 있는 total cholesterol 含量抑制效果가 認定되었다.

以上에서 ccl<sub>4</sub> 投與로 誘發된 肝損傷 흰쥐의 血清 transaminase(GOT, GPT), ALP, LDH, total cholesterol의 活性 및 含量에 있어서 濃度 依存的 抑制效果를 나타내었고, sample I 보다는 sample II에서 보다 더 높은 抑制效果를 나타내었다.

d-galactosamine 投與로 誘發된 肝損傷 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 3110.6±675.2 Karmen unit에 比하여 sample I에서는 별다른 影響을 미치지 못하였으며 sample II에서는 活性을 다소 억제시키는 경향을 보이거나 통계적으로 有意性은 認定되지 않았다. 血清中 GPT 活性에 있어 對照群은 1217.1±80.4 Karmen unit에 比하여 sample I 및 sample II에서 각각 865.4±26.5 Karmen unit와 816.7±58.6 Karmen unit로 각각 28.9%와 32.9%의 有意性(p<0.01) 있는 抑制效果가 認定되었다.

그리고 血清中 LDH 活性에 있어 對照群은 19299.5±1681.0 Wroblewski

unit에 比하여 sample I에서는 4992.9±412.2 Wroblewski unit로 74.1%의 有意性(p<0.001) 있는 LDH 活性抑制效果가 認定되었고, sample II에서는 3249.2±198.4 Wroblewski unit로 83.2%의 有意性(p<0.001) 있는 LDH 活性抑制效果가 認定되었다.

血清中 triglyceride 含量에 있어 對照群은 238.1±20.2mg/dl에 比하여 sample I은 다소 억제시키는 경향을 보이거나 통계적으로 有意性은 認定되지 않았으며 sample II에서는 169.5±11.5mg/dl로 28.8%의 有意性(p<0.01) 있는 triglyceride 上升抑制效果가 認定되었다.

血清中 total cholesterol 含量에 있어 對照群은 132.7±6.2mg/dl에 比하여 sample I에서는 95.8±3.2mg/dl로 27.8%의 有意性(p<0.001) 있는 total cholesterol 含量抑制效果가 認定되었으며, sample II에서도 72.1±4.1mg/dl로 45.7%의 有意性(p<0.01) 있는 total cholesterol 含量抑制效果가 認定되었다.

以上の d-galactosamine 投與로 誘發된 肝損傷 흰쥐의 血清 transaminase(GOT, GPT), LDH, triglyceride, total cholesterol의 活性 및 含量에 있어서 濃度 依存的 抑制效果를 나타내었고, 마찬가지로 sample I에 比하여 sample II에서 보다 더 높은 抑制效果를 나타내었다.

以上の 實驗結果를 綜合하여 보면 大柴胡湯合小承氣湯加減方 추출물은 方劑 自體로는 ccl<sub>4</sub> 및 d-galactosamine으로 誘發된 肝損傷에 대한 治療效果가 認定되므로 앞으로 實驗이나 臨床에서 많은 研究와 活用이 요구된다.

## V. 結 論

大柴胡湯合小承氣湯加減方の 效能을

實驗的으로 糾明하기 위하여 實驗動物에 大柴胡湯合小承氣湯加減方煎湯濃縮液을 經口投與하여 酵素活性度 및 血清成分에 있어 肝治療效果를 實驗하였다. 酵素活性도에 있어 transaminase(GOT, GPT), ALP, LDH를, 血清成分에 있어 triglyceride, total cholesterol을 測定하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 大柴胡湯合小承氣湯加減方은 CCl<sub>4</sub>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 과 sample II 에서 각각 p<0.001의 有意性 있는 GOT 活性抑制效果가 認定되었다.

2. CCl<sub>4</sub>로 誘發된 肝損傷에 對하여 血清中 GPT 活性에 있어 對照群에 比하여 sample I 과 sample II 에서 각각 p<0.05와 p<0.001의 有意性 있는 GPT 活性抑制效果가 認定되었다.

3. CCl<sub>4</sub>로 誘發된 肝損傷에 對하여 血清中 LDH 活性에 있어 對照群에 比하여 sample I , sample II 모두에서 p<0.001의 有意性 있는 活性抑制效果가 認定되었다.

4. CCl<sub>4</sub>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 과 sample II 에서 각각 p<0.01과 p<0.001의 有意性 있는 ALP 活性抑制效果가 認定되었다.

5. CCl<sub>4</sub>로 誘發된 肝損傷에 對하여 血清中 TC含量에 있어 對照群에 比하여 sample I 과 sample II 에서 각각 p<0.05와 p<0.01의 有意性 있는 TC含量 增加抑制效果가 認定되었다.

6. d-galactosamine으로 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 에서는 별다른 影響을 미치지 못하였으며 sample II 에서는 活性을 다소 抑制시키는 경향

을 보이거나 통계적으로 有意성은 認定되지 않았다.

7. d-galactosamine으로 誘發된 肝損傷에 對하여 血清中 GPT 活性에 있어 對照群에 比하여 sample I 과 sample II 에서 각각 p<0.01의 有意性 있는 GPT 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 LDH 活性에 있어 對照群에 比하여 sample I , sample II 모두에서 p<0.001의 有意性 있는 活性抑制效果가 認定되었다.

9. d-galactosamine으로 誘發된 肝損傷에 對하여 血清中 TG含量에 있어 對照群에 比하여 sample I 에서는 活性을 다소 抑制시키는 경향을 보이거나 통계적으로 有意성은 認定되지 않은 반면, sample II 에서는 p<0.01의 有意性 있는 TG含量 增加抑制效果가 認定되었다.

10. d-galactosamine으로 誘發된 肝損傷에 對하여 血清中 TC含量에 있어 對照群에 比하여 sample I 과 sample II 에서 각각 p<0.001의 有意性 있는 TC含量 增加抑制效果가 認定되었다.

以上の 實驗結果를 綜合하여 보면 大柴胡湯合小承氣湯加減方은 ccl<sub>4</sub> 및 d-galactosamine으로 誘發된 肝損傷에 對하여 肝保護效果가 認定되었으며 앞으로 계속하여 藥物相互間의 作用 및 病理機轉에 대한 實驗的 研究가 必要하리라 思料된다.

## VI. 參考文獻

1. 金定濟, 金秉雲, 禹弘楨, 金德鎬, 崔栖澄. 東醫肝系內科學, 서울: 集文堂; 1983; 27, 29, 54, 89쪽
2. 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; 230쪽
3. 韓汀勳, 申鉉喆, 尹哲浩, 金鍾奭, 鄭智天. 申億燮, 蟻蟻가 Bromobenzene에 의한 흰쥐의 肝損傷에 미치는 影響. 大韓韓醫學會誌 1998; 19: 49-16.
4. 金性洙, 柳基遠. 牽牛子가 肝機能低下 成熟家兔의 血清 lactate dehydrogenase 및 蛋白質量에 미치는 影響. 大韓韓醫學會誌 1978; 15: 59-9.
5. 羅相孝, 裴文弘. 救肝開鬱湯이 白鼠肝臟의 사염화탄소 中毒에 미치는 影響. 大韓韓醫學會誌 1986; 7: 19-8.
6. 裴文弘. 茵陳蒿湯이 ccl<sub>4</sub> 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.
7. 朴東源. 茵陳蒿湯 투여방법이 ccl<sub>4</sub> 中毒家兔의 肝機能에 미치는 效果에 관한 研究. 慶熙韓醫大論文集 1979.
8. 禹弘楨. 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; 7: 87-17.
9. 趙相燮. 葛花解醒湯이 mouse의 알콜대사에 미치는 影響. 圓光大學校 大學院 1990.
10. 洪美淑, 金東佑, 李長勳, 禹弘楨, 金秉雲. 赤楊生肝湯이 알콜성 肝損傷에 미치는 效果. 慶熙韓醫大論文集 1992.
11. 崔相瑛. 大柴胡湯 및 柴苓湯이 ccl<sub>4</sub>에 의한 mouse 肝損傷에 미치는 治療效果의 比較研究. 圓光大學校 韓醫科大學 學位論文集 1983; 3.
12. 趙鐘寬, 金德浩, 禹弘楨, 金秉雲, 金定濟. 加減小柴胡湯의 解熱鎮痛 및 肝損傷에 미치는 影響. 慶熙韓醫大論文集 104: 127-8.
13. 羅瑛杰. 大柴胡湯 및 그 構成藥物이 마우스의 膽石症 模型에 미치는 影響. 慶熙大學校 碩士學位論文 1990.
14. 尹吉榮. 東醫臨床方劑學. 서울: 明寶出版社; 1985, 166-3쪽
15. 全國 韓醫科大學 本草學 教授 共編著. 本草學. 서울: 永林社; 1991, 8, 229, 370, 309, 347 쪽
16. 韓大錫, 韓德龍, 劉承兆, 白完淑 共著. 生藥 比較 研究. 서울: 永林社; 1996, 64, 80, 100, 119, 155, 164, 191, 198, 201쪽
17. Y Niho, T Yamazaki, Y Nakajima, H Itoh, T Takeshita, J-E Kinjo at all. Pharmacological Studies on Puerariae Flos. II. The effects of Puerariae Flos on Alcohol-Induced Unusual Metabolism and Experimental Liver Injury in Mice. Yaku gaku Zasshi 1990;110: 604.

18. S Maeda, K Sudo, Y Miyamoto, S Takeda, M Shinbo, M Aburada at all. Pharmacological studies on Schzandra Fruits. II. Yakugaku Zasshi 1982;102, 579.
19. Reitman, S Frankel. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxaloacetic acid and glutamic pyruvic transaminase. Am. J. Clin. Phathol 1957;28, 56.
20. Kind, P.R.N and King, E.J. Estimation plasma phosphatase by determination of hydrolysed phenol with aminoan tipyrine. J. Clin. Path 1954;7, 322.
21. Wroblewski, F and J S LaDue. Lactic dehydrogenase activity in blood. Proc. Soc. Exp. Biol. Med 1955;90, 210.
22. Sardesa V.M and Mannig J A. The determation of triglycerides in plasma and tissues. Clin. Chem 1968;14, 156.
23. Allain, C C, L S Poon, C S G Chan, W Richmond and P C Fu. Enzymatic determation of total cholesterol. Clin. Chem 1974;20, 470-5.
24. Decker, K Keppler. Galactosamine-induced liver injury in Progress in liver disease. New York: Grune & Stratton 1973; P.14, 183.
25. Wang, J F and Wendel. Studies on the hepatotoxicity of galactosamine/ endotoxin or galactosamine/ TNF in the perfused mouse liver. Biochim Pharmacol 1990;39, 267-4.
26. 李培生, 北京中醫學院主編. 傷寒論講義. 湖南省: 湖南科學技術出版社; 1986, 161, 210쪽
27. 文濬典, 安圭錫, 金聖勳, 嚴賢燮, 池圭鎔, 金楨汜. 傷寒論精解. 서울: 慶熙大學校 出版局; 1996, 230, 293, 345쪽
28. 申佶求. 申氏本草學. 서울: 壽文社; 1973, 16, 227, 355, 576, 666쪽
29. Medline, A Schaffner, F and Popper, Ultrastructural features of galactosa mine-induced hepatics. Exp. Mol. Pharmacol 1970; 12: 201.
30. 崔瑛朱, 李美慶, 孫麗圓, 李歆淑, 金永衆, 民興起. 牛黃과 麝香的 肝細胞 保護效果. 應用藥物學會誌 1996; 4: 271.
31. Y Niiho, T Yamazaki, Y Nakajima, H Itoh, T Takeshita, J-E Kinjo at all. Pharmacological Studies on Puer ariae Flos. II. The effects of Puer ariae Flos on Alcohol-Induced Unu sual Metabolism and Experi mental Liver Injury in Rats. Yaku gaku Zasshi 1990; 110: 604.
32. A Kamokawa, S Ohta, A Tatsugi, M Kumasaka, M Shinoda. Experimental Production of Various Types of Cholestasis and the Effects of Cystemine. Yakugaku Zasshi 1986; 709.
33. Y Kiso, C Konno, H Hikino, I Hashimoto, H Wakasa. Protective action of Desoxypodophyllotoxin on d-galactosamine induced liver lesion in rats. Chim. Pharm. Bull 1982; 30: 38-17.
34. Kumazawa, N Ohta, S Tu, S-H Kamogawa, A Shinoda. Protective Effects of Various Methanol Extracts of Crude Drugs on Experimental Hepatic Injury Induced by  $\alpha$  - Naphthylisothiocyanate in rats. Yakugaku Zasshi 1991; 111, 199.
35. Ishizuka O, Kumazawa N, Ohta S, Kamogawa A, Shinoda M, The Effects of Various Methanol Extracts of Crude Drugs on Experimental Subacute and Chronic Hepatic Injury Yakugaku Zasshi 1992; 112, 174.
36. Ohta S, Sato N, Tu S-H, Kamokawa A, Shinoda M. Protective Effects of Taiwan Crude Drugs on Experi mental Liver Injuries. Yakugaku Zasshi 1993; 113, 870.
37. McCay P B, Lai E K, Poyer J L, DuBose C M, Jansen E G. Oxygen and Carbon-centered free radical formation during carbon tetrach loride metabo lism. J. Biol. Chem 1984; 213, 259.
38. 李尙仁, 金東傑, 盧昇鉉, 李暎鍾, 朱榮丞. 方劑學. 서울: 永林社; 1988, 93, 72쪽
39. 黃度淵. 大方藥合編. 서울: 杏林出版; 1974, 102-2쪽