

紅蔘複合方的 補肝作用에 對한 實驗的 研究(1)

姜彰熙* · 金聖勳** · 최봉균*** · 金東熙*

Abstract

Study on protective effect on hepatic damage by alcohol and CCl₄ by Korea red ginseng-mixed formula

Kang Chang-Hee OMD, Kim Sung-hoon OMD, Ph. D, Choi Byong-gyun OMD, Kim Dong-hee OMD, Ph. D.
Dept. of Oriental Medicine Pathology,
College of Oriental Medicine, Taejon University, Taejon, Korea.

For the evaluation of protective effect on hepatic damage by Korean red ginseng mixed formula, we used GR(Korean red ginseng), GRF-A(Korean red ginseng-mixed formula) as a materials. The study was performed on protective effect against hepatic damage induced by CCl₄. In vitro assay with 1.1 mM galactosamine, protection(%) was 44%(GR), 58%(GRF-A) at 50 ug/ml, while maximum protection(%) was 5%(GR) and 24% (GRF-A) against acute hepatotoxicity by CCl₄. GRF-A significantly protected ethanol induced-liver damage by lowering ALT and ALP and fatty degeneration in liver tissue.

I. 緒 論

人蔘은 五加皮(Araliaceae)科 植物인 人蔘(Panax)의 根으로 加工 方法에 따라 紅蔘과 白蔘으로 區分되며, 이 중 紅蔘은 人蔘을 蒸氣로 찌어 修治한 것을 指稱한다¹⁾. 人蔘의 修治法에 따른 氣味를 살펴보면 《方藥合編》³⁾에서 '生涼, 熟溫', 《本草備要》에는 '生甘苦微涼', 《月池人蔘傳》에는 '人蔘生用氣涼, 熟用氣溫'으로 分類하고 있다²⁾. 韓醫書에 紅蔘과 人蔘의 效能을 따로 說明하지 않았으나 人蔘과 마찬가지로 大補元氣, 補脾益氣, 生津止渴, 寧神益智의 效能이 있다 보아진다.

人蔘 및 高麗 紅蔘의 藥理活性은 中樞神經作用, 腦神經亢進 效能, 抗癌活性, 免疫調節作用, 抗糖尿

作用, 肝機能亢進作用, 心血管障害改善, 抗動脈硬化作用, 血壓調節作用, 更年期作用, 抗스트레스作用, 抗潰瘍作用, 老化抑制作用, 放射線障害作用 및 痲藥解毒作用 등으로 多樣하며 臨牀적으로도 거의 모든 疾患에 廣範圍하게 適用된다¹⁾.

우리나라에서 高麗紅蔘은 專賣品으로서 주로 人蔘煙草研究院을 중심으로 研究가 이루어져 왔지만 韓醫學界에서도 人蔘의 多樣的 效能^{4-8, 21)}, 複合處方의 補肝作用⁹⁻²⁰⁾ 등에 대한 研究가 있었다는 점과 韓藥이 單味 藥物의에 複合方이 藥物間의 相互作用을 통해 더욱 有效한 效果를 發揮하고 있다는 점에서, 이제 高麗紅蔘과 다른 藥物을 配合하여 相乘效果를 나타내는 處方의 開發이 必要하다.

이에 著者는 民間에서 飲酒後에 人蔘 꿀차를 복용하고, 《東醫寶鑑》등에서도 人蔘을 包含한 韓方處方을 黃疸과 肝疾患에 活用하고 있다³¹⁾는 점에서 紅蔘複合方을 陽性 對照群으로 單獨 紅蔘群을

* 大田大學校 韓醫科大學 病理學敎室

** 慶熙大學校 東西醫學大學院 韓方腫瘍學敎室

*** 푸른한의원

設定하여 우선 補肝作用을 實驗的으로 比較 評價 하고자 galactosamine과 CCl₄에 대한 肝損傷에 대한 保護作用을 評價하여 有意한 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 實 驗

1) 材 料

(1) 動 物

動物은 雌雄 區分 없이 4주령의 Splaque Dawley계 흰쥐를 韓國化學研究所에서 供給받아 實驗當日까지 固形飼料(항생제 무첨가, 삼양사료 Co.)와 물을 충분히 공급하고 실온 22±2 °C를 계속 維持하고 2주일간 實驗室 環境에 適應시킨 후 實驗에 使用하였다.

(2) 藥 物

高麗紅蔘(Korea red ginseng 이하 GR이라 함)은 高麗紅蔘正 500g을, 紅蔘複合方(Korea red ginseng-mixed formula 이하 GRF-A라 함)의 處方 1貼의 內容과 分量은 다음과 같다.

Prescription of Korea red ginseng-mixed formula(GRF-A)

韓 藥	生藥名	用量(g)
紅 蔘	<i>Ginseng Radix</i>	4
枸杞子	<i>Lycii Fructus</i>	4
甘 草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	2
白茯苓	<i>Hoelen</i>	4
枳椇子	<i>Hoveniae Semen Seu Fructus</i>	4
茵 陳	<i>Artemisiae Capillaris Herba</i>	4
總 量		18

(3) 試藥 및 機器

試藥은 Kreb's Ringer Buffer(KRB), 9.0g NaCl, 0.42g KCl, 0.99g Glucose, NaHCO₃ /1L D.W, 4.77g HEPES, KRB+EDTA (KRBE), EDTA, Collagenase solution, CaCl₂, Collagenase, KCl, KH₂PO₄, NaCl, NaHCO₃, Na₂HPO₄ · 7H₂O, Glucose 등은 모두 Sigma제품을 사용하였다.

機器는 16 GA 2 inch angicath, 50ml conical tube, hemocytometer, rat toothed forceps, 105um 나이론망, Liver scraper, centrifuge(Beckman), chemical analyser(CIBA-Corning, 550 Express

co., USA), cell counter(Minos, Cobas co., France), CO₂ incubator (Model VS-9108 MS, vision scientific co.), clean bench(KMC-14001, vision scientific co.), centrifuge(GS-6R, Beckman co.), inverted microscope(nikon co, Japan), light microscope (UFX-DX, Nikon), rotary vaccum evaporator (Büchi 461), autoclave (Hirayama, Japan), micropipet(Gilson, U.S.A), autostill WG25(Japan), titer plate shaker (Labline inst., U.S.A), culture flask(Falcon 3024), multi-well plate(96-well, Falcon), disposable pipet(5ml, 10ml, 25ml, Falcon) 및 syringe filter(0.25µm, Falcon) 등을 使用하였다.

2) 方 法

1. 試料의 製造

紅蔘複合方 10첩 分量(220g)을 3,000ml round flask에 물 1,000ml을 소형추출기에 加한 後 4時間 동안 還流시킨 後 이 溶液을 濾過하고 rotary vacuum evaporator(Büchi 461)에서 減壓 濃縮하였다. 濃縮된 溶液을 round flask에 넣고 -84°C deep freezer(Sanyo, Japan)에서 1時間동안 放置하고 freeze dryer(EYELA, Japan)로 4時間을 凍結 乾燥하여 試料 36g을 얻었으며, 이를 生理食鹽水에 녹여 實驗에 使用하였다.

2. In vitro 補肝作用 實驗

(1) 一次肝細胞 分離 및 培養

肝細胞 分離는 먼저 準備 作業으로 water bath는 41°C로 맞추고 遠心分離機를 4°C로 맞춘다. 1분당 펌프 用量은 15ml로 맞추고, 100ml, 70% EtOH을 가지고 system을 15分 동안 通過시킨 후, 3차 蒸溜水 300ml를 가지고 1회 system을 通過시키고, 마지막으로 autoclaved KRB-EDTA 50ml를 가지고 system을 通過시키며 washing하였다. 이후 gas valve(산소: 95%, 이산화탄소:5%)를 열고 reservoir에 KRB-EDTA 200ml을 담고 liver perfusion 전까지 계속 循環시켰다.

이러한 準備作業이 끝나면 rat의 weight를 記錄하고, penthotal-sodium (10mg/100g.rat)으로 痲醉시킨 후 수술대 위에 올려놓고 네발을 trap-ping 하였다. 開腹部分을 70% EtOH로 消毒 後 쥐의

목선에서 肛門까지 배의 中間을 切開하고, rat toothed forceps을 使用하여 잘 잡고 腹部를 切開하여 內臟을 완전히 表出시킨 후, 肝門脈을 찾아 내기 위해 거즈를 使用하여 內臟을 오른쪽 밖으로 밀어내어 肝門脈을 찾은 다음, 굵은 핀셋으로 肝門脈 왼쪽 밑부분을 찢어서 간문맥을 筋肉과 분리시키고, rat toothed forceps을 이용하여 실을 통과시켜, 門脈 왼쪽으로 水平을 維持하며 뽑아 내고 門脈 주위를 실로 살짝 묶었다. Rat toothed forcep을 이용하여 肝 門脈을 수술에 편하게 表出시킨 후 angicath needle을 門脈에 插入하고 전에 묶어 둔 실을 단단히 묶었다. 插入된 angicath needle의 뒷마개를 뽑아 낸 후 피가 흘러나오는 通路에 perfusion tube를 連結시켰다. perfusion 시키는 동안 흘러나오는 피의 壓力으로 인한 肝細胞 分離의 方解를 막기 위해 肝에 연결된 큰 動脈-염통 쪽으로 향하는 것과 脊椎 뒷부분으로 향하는 動脈을 잘라냈다. KRB+EDTA가 다 없어지기 전에 collagenase perfusion 용액(100ug/ml, KRB; 100ml)을 분액깔대기에 넣고 계속적으로 perfusion 시켰다. 肝이 perfusion에 의해서 부풀어오르면 肝으로부터 angicath needle을 빼내고 肝을 分離시킨 후 KRB가 담긴 10cm petri -dish에 넣어서 hood로 옮겼다. 分離해 낸 肝은 hood에서 scraper을 이용하여 KRB가 담긴 10cm petri-dish에서 긁어내어 肝細胞를 완전히 분리한 후 肝細胞 溶液을 105um filter에 通過시키고, 위 溶液을 50ml centri- fugal tube에 옮겨 300 r.p.m에서 5分間 遠心分離시킨 후 上層液을 除去하고 pellet만을 취하여 KRB solution으로 2회 washing하고, washing된 pellet에 percoll solution(10.8ml percoll+1.2ml 10x HBSS)을 넣고 KRB를 넣어 40ml에 맞추었다. 다시 부드럽게 混合 후 500 r.p.m에서 5分間 遠心分離하여 上層液을 버리고 pellet을 KRB (25ml)로 2회 washing 후 다시 500 r.p.m에서 5分間 遠心分離하고, Fetal bovine serum(5ml)을 15ml conical tube에 넣고 cell pellet을 5ml로 稀釋하여 gradient를 만들고 500 r.p.m에서 5分間 遠心分離하면 죽은 細胞와 살아있는 細胞를 分離하였다. trypan blue로 cell counting한 후 hepatocytes

cell을 5×10^5 cells/ml로 준비하였다. Hepatocytes cell을 24-well plate에 DEME medium (insulin 100u/ml, glucagon 0.7mg/ml, hydrocortisone 37.5mg/ml, L-proline 60mg/ml, 10% FBS)으로 5% CO₂ 37°C incubator에서 培養하였다.

(2) Galctosamine 및 CCl₄ 처치

肝細胞를 培養한 지 1.5時間이 지난 후 培養液에 10mM CCl₄를 含有한 培養液으로 갈아준 다음 細胞毒性을 誘導하였고, 또한 肝細胞를 培養한 지 24時間이 지난 후 培養液에 1.1mM Galn을 含有한 培養液으로 갈아준 다음 48時間동안 細胞를 培養하여 細胞毒性을 誘導한 후에 그 培養液을 採取하여 肝 機能檢査를 實施하였다. 각 分劃은 細胞毒性을 誘發시킬 때 濃度別로 同時에 處理하였다.

3. In vivo 補肝作用 實驗

(1) CCl₄ 中毒 肝損傷 誘發

Rat 10마리를 1群으로 하여 實驗群은 10일간 紅蔘複合方을 經口投與하고, 對照群은 生理食鹽水를 經口投與한 후 마지막 投與 1時間 후에 CCl₄와 olive oil을 1:3으로 섞은 溶液을 0.5ml/200g으로 經口投與하여 肝損傷을 誘發시켰다. 肝損傷 誘發 후 24時間 후에 ether로 痲醉하여 心臟에서 採血하여 血清을 얻어 肝機能 檢査에 使用하였다.

(2) 肝機能 檢査

① 血清中 AST(Aspartate aminotransferase) 活性度 測定

血清中 AST 活性度 測定은 IFCC法으로, NAD의 形成比率(340nm에서 吸光度의 減少率)을 直接 AST 活性도로 計算하는 原理로하여 自動生化學 分析機(Express 550, Ciba-Corning co.)을 使用하여 測定하였다.

② 血清中 ALT (Alanine aminotransferase) 活性度 測定

血清中 ALT 活性度 測定은 IFCC法으로, NAD의 形成比率(340nm에서 吸光度의 減少率)을 直接 ALT活性도로 計算하는 原理로하여 自動生化學 分析機(Express 550, Ciba-Corning co.)을 使用하여 測定하였다.

③ 血清中 Triglycerides(TG)值 測定

血清中 TG值는 Nägele et al 방법 및 Trinder

방법을 原理로 해서 自動生化學分析機(Express 550, Ciba-Coring Co.)을 사용하여 測定하였다.

④ 血清中 Lactate dehydrogenase(LDH)值 測定
Chemical analyzer(EXPRESS-550)으로 自動 測定하였다.

⑤ 血清中 Alkaline phosphatase(ALP)值 測定
Chemical analyzer(EXPRESS-550)으로 自動 測定 하였다.

⑥ 血清中 Glucose值 測定
血清中 Glucose는 Hexokinase法#에 의한 自動 生化學分析機(Express 550, Cciba-Corning Co.)을 사용하여 測定하였다.

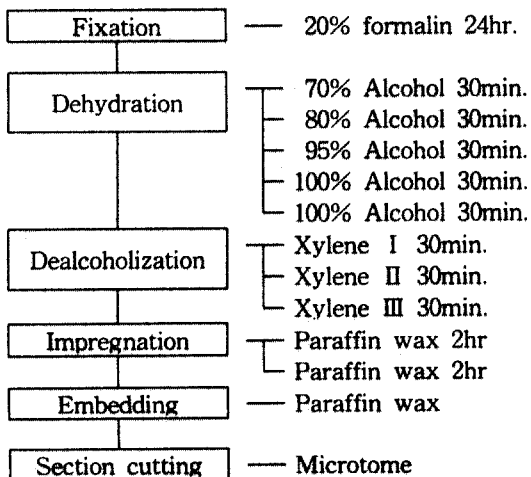
(3) CCl₄로 損傷된 肝組織 變化

摘出した 肝臟을 10% 中性 formalin에 固定한 후 細切하여 흐르는 물에 8時間 水洗한 다음 아래 scheme 1과 같은 過程을 거쳐 포매하였다. 이것을 microtome으로 切片을 만들어 Hematoxylin & Eosin 染色을 하였다(scheme 1, 2).

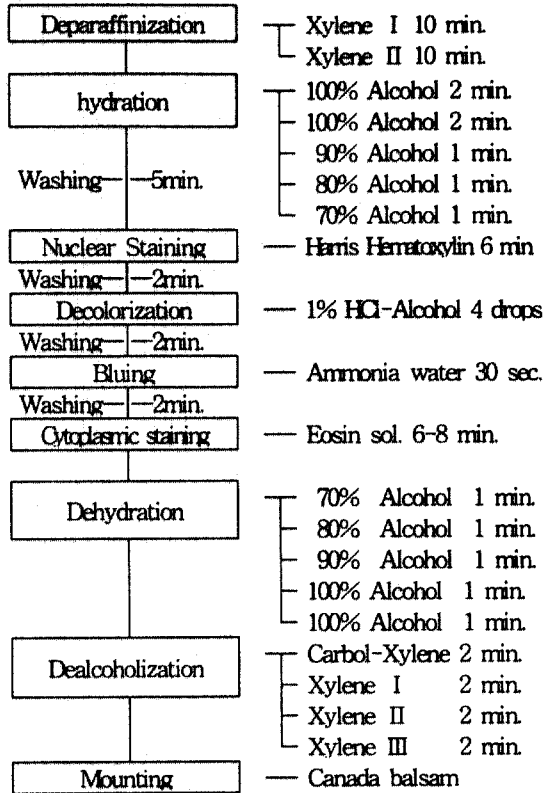
4. 統計處理

Data는 SAS program을 이용하여 統計處理 하였고 모든 data는 平均±SE(standard error)로 表示하였으며, 各 測定因子들의 그룹간의 有意的인 差異는 GLM procedure을 이용하여 p value<0.05에서 檢證하였다.

Scheme 1. Procedure of preparing tissue slides



Scheme 2. Harris hematoxylin & Eosin staining



III. 實驗成績 및 考察

1. In vitro에서 galactosamine과 CCl₄에 의한 肝損傷에 미치는 影響

1.1 Galactosamine에 의한 肝損傷에 미치는 影響

一次 培養의 쥐의 肝細胞를 이용하여 肝保護 作用을 갖는 天然物 檢索이나 成分의 追跡은 대부분 正常的인 肝細胞보다 肝毒性을 惹起시키는 物質을 이용하여 人爲的인 肝細胞 傷害를 입힌 후, 天然物이나 天然物의 分割이 損傷된 肝細胞를 回復시키는 정도를 測定함으로써 가능한데, 肝 毒性 誘導物質로는 galactosamine과 CCl₄가 代表的인 物質로 알려져 있다. 특히 galac-tosamine은 低濃度에서는 蛋白質과 RNA合成을 抑制하고 高濃度를 사용할 경우 肝細胞膜의 構造 및 機能에 變化를 일으켜 肝細胞 傷害를 惹起시키는 것으로 알려

져 있다²⁵⁾.

Galactosamine을 處置한 對照群에서 正常群에 비해 2배 가량 增加되었는데, GR 投與群에서는 50ug/ml에서 44%, GRF-A 投與群도 50ug/ml, 100ug/ml에서 57.7% 保護效果를 보였으나, 200ug/ml에서는 도리어 40%의 保護效果를 나타내어, 모든 實驗群의 高濃度에서는 오히려 保護效果가 떨어지는지는 傾向이 나타났다.

이 같은 結果가 損傷肝에서 오히려 高濃度로 投與할 경우, 오히려 逆效果가 나타날 수 있다는 것으로 推測할 수 있으나, 이에 대한 機轉 研究는 藥物 毒性을 中心으로 더욱 多樣한 實驗이 進行되어야 할 것으로 보인다(Table I).

Table I. Effect of GR and GRF-A on Hepatic Injury Induced by Galactosamine

Group (n=10)	Dose (ug/ml)	GPT	Protection(%)
Normal	0	39.5	100
Control(Galn)	1.1mM	62	0
GR	50	52	44
	100	59	7.5
	200	64	-8
GRF-A	50	49	57.7
	100	49	57.7
	200	53	40

$$\text{Protection(\%)} = \frac{(\text{mean of control(Galn)} - \text{mean of sample})}{(\text{mean of control(Galn)} - \text{mean of normal})} \times 100$$

1.2. CCl₄에 의한 肝損傷에 미치는 影響

CCl₄에 의한 肝細胞 損傷에서 對照群에 비해 GPT 測定에서 GR 投與群은 10ug/ml부터 100ug/ml까지 큰 變化가 없었으나 200ug/ml의 高濃度에서는 오히려 減少하였고, GRF-A群은 10ug/ml에서 對照群에 비해 24.1% 補肝效果를 보인 반면, 高濃度로 갈수록 역시 保護效果가 減少되었다(Table II). 이 같은 結果는 galactosamine에 의한 肝損傷에서 나타난 結果와 같은 類型으로, 損傷된 肝에서는 高濃度로 갈수록 오히려 藥物이 毒性으로 發揮될 수 있음을 示唆하고 있다.

2. In vivo에서 CCl₄에 의한 肝損傷 保護效果

2.1. 血液 生化學的 變化에 미치는 影響

AST, ALT는 急性肝炎, 肝硬變症, 急性心筋梗

Table II. Effect of GR and GRF-A on hepatic injury induced by CCl₄

Group (n=10)	Dose (ug/ml)	Protection(%)
GR	10	2.1
	50	4.4
	100	3.7
	200	-12.0
GRF-A	10	24.1
	50	1.2
	100	6.1
	200	1.3

塞, 溶血 및 筋肉疾患 등의 肝과 心臟疾患에 의해 血清中 活性도가 增加하고^{32,33)}, LDH는 肝炎, 閉塞性 黃疸, 肝硬化, chronic renal disease, Myxedema 등의 疾患에서 輕度の 增加가 나타나^{32,33)}, 세가지 모두 肝疾患의 주된 診斷 指標로 使用된다.

本 實驗에서는 對照群에서 AST, ALT와 LDH 濃度は 正常群보다 有意的으로 增加하였으며, GRF-A, GR 投與群에서도 正常群보다 有意的으로 增加하였다. 對照群에 비해 GRF-A, GR 投與群 모두 減少하는 傾向을 보였으나 有意성은 나타나지 않았다. ALP 濃度は 對照群에 비해서 實驗群 모두에서 減少하였으나 GRF-A 投與群에서만 有意的으로 減少하였다(Table III)

Table III. Level of aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, phosphatase and lactate dehydrogenase in CCl₄-treated rats.

Group (n=10)	Dose (mg/kg)	AST(IU/L)	ALT
Normal		163.0±18.6 ^b	48.6±3.6 ^b
Control		290.7±11.1 ^a	75.7±6.8 ^a
GR	50	256.4±24.2 ^a	72.0±7.8 ^a
GRF-A	50	261.1±20.0 ^a	64.4±4.0 ^{ab}

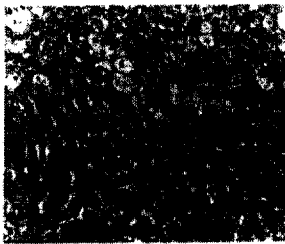
Group (n=10)	Dose (mg/kg)	ALP	LDH
Normal		215.9±20.0 ^c	2197.1±339.0 ^p
Control		369.3±25.6 ^a	5965.0±555.2 ^a
GR	50	310.2±28.1 ^{ab}	5292.0±659.5 ^a
GRF-A	50	269.9±21.7 ^{bc}	5000.0±924.4 ^a

Data represents the mean ± SE

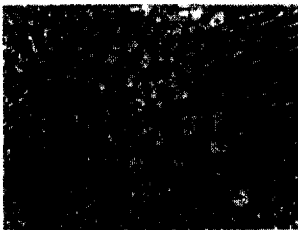
The different alphabet means statistical significance(p<0.05) between groups.

2.2. CCl₄ 에 의해 損傷된 肝組織의 病理學的 變化

CCl₄에 의한 肝損傷은 cytochrome P450 mixed function oxidase system에 의하여 CCl₄가 free radical로서 脂質의 過酸化와 hepatic enzyme release를 일으켜 脂肪肝을 招來하는 것으로 알려져 있다^{34, 35}. 本 實驗에서는 正常群은 肝細胞의 모양이 깨끗하고 退化나 變成이 없었지만(Fig 1), CCl₄를 olive oil로 섞은 50% 용액을 0.5ml/200g으로 經口投與하여 肝損傷을 유발시킨 對照群에서는 肝細胞의 모양이 불분명하고 腫脹과 壞死가 심하며 색깔도 불분명하여 損傷의 정도가 심함을 알 수 있었다(Fig 4) 그러나 相對的으로 GR 投與群에서는 肝細胞의 腫脹이 심하지 않았지만 脂肪變成이 觀察되었고(Fig 2), GRF-A 投與群에서도 肝細胞의 腫脹이 微弱하였지만 脂肪變成은 觀察되지 않아(Fig 10), 가장 效果의인 것으로 나타나 紅蔘複合方이 壞死와 腫脹에 대한 保護 效果가 있음을 알 수 있었다.



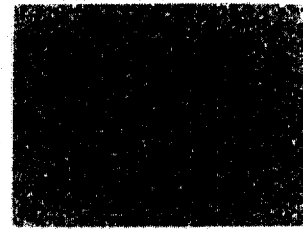
Normal group



GRF-A group



Control group



GR group

Legends of Figure

- Fig 1. Light microscope of liver in normal group
- Fig 2. Light microscope of liver in GRF-A treated group
- Fig 4. Light microscope of liver in control group
- Fig 10. Light microscope of liver in GR treated group

IV. 結 論

高麗 紅蔘을 포함한 紅蔘複合方과 單獨 高麗紅蔘群의 補肝作用을 實驗的으로 比較 評價하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. Galactosamine에 의한 肝細胞 損傷 실험에서는 GPT 測定에서 高麗紅蔘群은 50mg/ml에서 44%, 高麗紅蔘複合方은 50-200mg/ml 濃度에서 40-57.7%의 保護效果를 보였으나, CCl₄ 處理時에는 단지 高麗紅蔘複合方 10mg/ml에서만 24.1% 保護效果를 나타냈다.

2. CCl₄에 의한 肝損傷 動物實驗에서 對照群에 비해 50mg/ml 投與量에서 高麗紅蔘投與群에서는 有意性이 없었으나 高麗紅蔘複合方은 ALT와

ALP에서 有意한 減少效果를 나타냈다.

3. CCl₄에 의한 肝組織 變化에서 對照群에서는 肝細胞의 모양이 불분명하고 腫脹과 壞死가 심하며 색깔도 불분명하여 損傷의 정도가 심하였으나, 高麗紅蔘投與群에서는 肝細胞의 腫脹이 심하지 않았지만 脂肪變成이 觀察되었고, 高麗紅蔘複合方投與群에서도 肝細胞의 腫脹이 微弱하였지만 脂肪變成은 觀察되지 않아 가장 效果的인 것으로 나타났다.

이상의 結果로 보아 高麗紅蔘複合方の 補肝 效果가 있다고 볼 수 있지만, 이에 대한 補充 實驗이 수반되어야 한다고 思料된다.

參考文獻

1. 한국인삼연초연구원 : 최신고려인삼, 4, 1996, 13~134.
2. 강소중의학원편 : 중약대사전(상권), 1977, 29~32.
3. 황도연; 증주국역 방약합편, 의약사, 1977, p69.
4. 김성훈 외 : 高麗人蔘과 西洋蔘의 身部和 蘆頭部가 寒冷과 溫熱刺戟을 받은 흰쥐의 體溫, 脈搏數, 血液學的 變化에 미치는 影響 大韓東醫病理學會誌, Vol.9, No.2, 1995, p.197.
5. 姜成吉 : 水蔘, 白蔘 및 紅蔘製劑가 人蔘水鍼刺戟의 陽虛動物模型에 미치는 影響, 한의 Vol.10, No.1, 1989, p.28.
6. 宋春浩 : 水鍼製劑方法에 따른 人蔘水鍼이 陽虛動物 模型에 미치는 影響, 경희 Vol.12, No.1, 1989, p.285.
7. 張二洙 : 食餌性 人蔘이 白鼠血清 Ethanol의 清除率에 관한 效果, 내과 Vol.1, No.1, 1976, p.92.
8. 金弘起 : 食餌性 人蔘이 血清 GOT 및 GPT 活性에 미치는 影響 내과 Vol.1, No.1, 1976, p.85.
9. 金東佑 외 : 加減生肝湯을 投與한 肝癌患者에 관한 研究, 한의 Vol. 12, No.2 1991, p233.
10. 尹相協 외 : 加減生肝湯이 알코올性 肝疾患의 肝機能 活動에 미치는 影響 한의 Vol.14, No.2, 1993, p.348.

11. 趙鍾寬 : 加減小柴胡湯의 解熱, 鎮痛 및 損傷肝에 미치는 影響, 경희 Vol.4, No.1, 1981, p.127.
12. 李建穆 : 加減茵蔯蒿湯 水針液이 膽管結紮로 誘導된 肝損傷에 미치는 影響, 병리 Vol.8, No.1, 1993, p.71.
13. 鄭翰聖 : 加味四六湯이 Cyclosporin A로 損傷된 肝臟, 脾臟組織에 미치는 影響, 한의 Vol.15, No.1, 1994, p.183.
14. 崔鍾百 외 : 加味地黃湯이 肝損傷에 미치는 影響에 관한 研究, 경희 Vol.5, No.1, 1982, p.227.
15. 徐政周 외 : 家兔肝損傷에 對한 潰堅湯 및 그 加味方의 效果에 관한 研究 경희 Vol.7, No.1, 1984, p.105.
16. 方總妍 : 葛根解酒湯合斷酒丸과 解酒枳葛湯이 實驗的 Alcoholism 생쥐의 行動에 미치는 影響, 신경정신 Vol.5, No.1, , 1994, p.9.
17. 禹弘楨 : 葛花解醒湯이 Ethanol 中毒 흰쥐의 肝機能에 미치는 影響 경희 Vol.7, No.1, 1984, p.87.
18. 田賢哲 : 膈下逐瘀湯 煎湯液이 CCl₄로 誘發된 白鼠肝損傷에 미치는 影響에 관한 研究, 경희 Vol.2, No.1, 1979, p.73.
19. 姜基洪 외 : 結膜炎에 應用되는 瀉肝湯이 白鼠肝損傷에 미치는 影響, 경희 Vol.8, No.1, 1985, p.185.
20. 申鎮湜 : 桂枝茯苓丸이 四鹽化炭素로 인한 白鼠 肝損傷에 미치는 影響, 경희 Vol.4, No.1, 1981, p.161.
21. 韓相源 : 龍膽草 및 柴胡水鍼이 CCl₄로 誘發된 흰쥐의 損傷肝에 미치는 影響, 침구 Vol.10, No.1, 1993, p.297.
22. Yagi K : A simple fluorometric assay for lipoperoxide in blood plasma. Biochem Med 15 : 1976, 212~216.
23. 孫洛源 : 醒酒清肝湯이 實驗的 알콜中毒 흰쥐의 肝 Glycogen 含量에 미치는 影響에 對한 組織化學的 研究, 경희 Vol.15, No.1 1992, p.287.
24. 李克魯 : 清暑益氣湯이 白鼠 損傷肝의 回復에 미치는 影響, 병리 Vol.6, No.1, p.111, 1991.

25. Cotran kumar Robbins: Robinson pathologic basis of disease. W.B. Saunders Co., 1989, 13~14, 945~946, 21.
26. Zhan, Hao, Uliu Chuangui, Zhaou, Jianhuang. 1989. Protective effects of Lycium barbarum polysaccharide against physical stress and CCl₄ induced tissue lipid metabolism changes in rats and mice. Zhongguo Yaolixue Yu Dulixue Zazhi. 3(3) : pp.164~168.
27. Y. Kiso, M. and H. Hikino. 1983. Assay method for anti-hepatotoxic antivity using galactosamine-induced cytotoxicity in primary cultured hepatocytes. J. Nat. Prod. 46. 841.
28. Y. Kiso, M. and H. Hikino. 1983. Anti-hepatotoxic principle of Atractylodes Rhizoma, J. Nat. Prod. 46. 651.
29. Y. Kiso, M. and H. Hikino. 1983. Assay method for antihepatotoxic antivity using carbon tetrachloride induced cytotoxicity in primary cultured hepatocytes. Planta Medica. 49. 222.
30. Suematsu, T., Kamada, T., Abe, H., Kikuchi, S., and Yagi, K. 1977. Serum lipoperoxide levels in patients suppering from liver disease. Clin. Chim. Acta. 79. 267~770.
31. 許浚 : 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, 1987, p.513~514.
32. 대한임상병리학회편 : 임상병리학, 서울, 고려의학, 1994, pp.57~66.
33. 李三悅 外 : 臨床病理檢査法, 서울, 延世大學校出版部, 1996, p.268, p.277, p.311.
34. Henrik, A.B., Lundh, M.D., and Portland, Ore. : Sequence comparison between kidney and liver lesion in the rat following carbon tetrachloride poisoning, J. Occup. Med. 6 : 1964, 3~6.
35. Recnagel, R. O. : Carbon tetrachloride hepatotoxicity, Pharmacol. Rev. 19 : 1967, 145.