

酒傷에 응용되는 醒酒清肝湯이 알코올대사 및 간장애에 미치는 영향

김진성, 박성규, 윤상협, 류봉하, 류기원
경희대학교 한의학연구소

Effects of the Sungjuchunggan-tang (Xingjiuqinggan-tang) on alcoholic metabolism and alcoholic liver damages

Jin-Sung Kim, Seong-Kyu Park, Sang-Hyub Yoon, Bong-Ha Ryu, Ki-Won Ryu

Institute of Oriental Medicine, Kyunghee University, Seoul

Objectives : The aim of this study was to investigate effects of the Sungjuchunggan-tang (Xingjiuqinggan-tang), which has been used for alcoholic diseases in Oriental medicine, on alcoholic metabolism and alcoholic liver damage.

Methods : We evaluated the activities of alcohol dehydrogenase(ADH)and aldehyde dehydrogenase (ALDH), and measured the levels of AST, ALT, glucose, triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol and phospholipid in serum of guinea pigs.

Results and conclusions : In this experiment, Sungjuchunggan-tang, Pharbitidis Semen and Puerariae Radix significantly suppressed the activity of ADH which is a precursor enzyme of acetaldehyde. Sungjuchunggan-tang and Pharbitidis Semen significantly suppressed the activity of ALDH, which is a catabolic enzyme, and increased its level. Due to alcohol consumption, level of ALT and AST were significantly reduced.

These experimental results suggest that Sungjuchunggan-tang and Pharbitidis Semen inhibit the formation of acetaldehyde in the metabolism of alcohol, and affect the recovery of weakened liver functions caused by alcohol.

Key Words: Sungjuchunggan-tang(Xingjiuqinggan-tang), Pharbitidis Semen, Puerariae Radix, ADH, ALDH

1. 緒 論

현대인들은 잦은 회식, 음주과다 및 부적절한 식생활로 인하여 건강을 해치는 경우가 많다. 만성적인 위염 및 기능성 위장장애는 우리나라 외래환자의 많

은 수를 차지하고 있고, 간질환은 우리나라 40대 남성의 사망 원인의 20%를 차지하는 등 심각한 사회적 문제로 대두되고 있다.

한의학에서는 음주로 인하여 발생하는 제 질환을 酒傷이라 하며, 이에 대하여 內經에는 飲酒過度로 인한 氣의 變調와 병리현상에 대하여 기술하였고, 張은 음주과도로 인한 黃疸을 酒疸이라고 하여 알코올성 간장애와 관련된 병증을 나타내었으며, 許는 “飲酒過多하면 神昏不醒하거나 神昏錯亂, 目不視物한다”고 하여 정신 신경계의 장애가 초래됨을 설명하였다.

· 접수 : 2002년 12월 11일 · 채택 : 2003년 2월 7일
· 교신저자 : 김진성, 서울시 동대문구 회기동 1 경희의료원 한방3내과
(Tel: 02-958-8895, Fax: 02-958-9136, E-mail: oridoc@chol.com)
· 이 연구는 2001년도 경희대학교 연구비 지원에 의한 결과임.

이러한 酒傷病에 대한 치료법은 주로 發汗, 利小便, 破積, 祛濕, 補脾消導 등의 방법이 제시되었고, 그 대표적인 처방으로는 對金飲子⁵가 있다.

현대의학에서는 간치료제의 대부분이 식물에서 유래된 제품이며 이의 예로서 장시간 시장 점유를 누린 silymarin, 중국의 천연물(오미자) 유래 합성 신약인 DDB를 대표적인 예로 들 수 있다. 일본에서는 운지 다당체를 이용한 간장치료제를 개발하였고, 현재 국내에서는 몇몇 제약회사에서 개발한 malotilate 계의 화합물인 YH-439, 영지버섯의 다당체 성분, 및 구기자 유래 LCC의 간세포 보호 활성 성분 등이 알려져 있다⁶. 또한, 현재 우리 나라에는 소화촉진을 위한 드링크류나 정제 중에서 한약 추출물들이 많이 시판되고 있다. 그러므로 한방에서 위장기능을 개선시키고 간장 보호기능을 가진 한약제의 개발을 위한 선행 연구로서 알코올분해 작용이 우수한 방제의 개발이 요구된다.

醒酒清肝湯은 對金飲子에 解酒毒, 消食醒酒하는 葛根, 良薑, 草豆蔻, 砂仁과 利水破積, 祛濕熱하는 黑丑, 赤茯苓, 茵陳을 가미한 처방으로 酒傷證에 적용되는 방제이다.

본 연구에서는 먼저 醒酒清肝湯과 그 대표적 구성 성분중의 하나인 黑丑과 葛根이 알코올 분해대사에 직접 관여하는 효소인 ADH, ALDH의 활성도에 미치는 영향을 조사하였다. 또한 醒酒清肝湯과 黑丑이 알코올로 유발된 간의 대사장애 및 간세포 손상에 미치는 영향을 조사하기 위하여 혈중 AST, ALT, glucose, triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol 및 phospholipid 등의 농도의 변화를 관찰하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 實 驗

1. 재료 및 동물

1) 재료

본 연구에 사용된 약재는 원광약업사(seoul, korea)에서 구입한 후 경희대학교 방제학교실에서 외부형태를 확인 후 정선하여 실험에 사용하였다. 또한 실험

에 사용한 醒酒清肝湯 처방은 경희한방처방집⁷에 수록되어 있는 내용에 준하였으며 1첩 분량은 다음과 같다.(Table 1)

2) 실험 동물

실험동물은 200±20g 내외의 wistar계 수컷 흰쥐(중앙동물실험, 한국)를 고형사료(삼양 배합사료 실험동물용, 삼양유지사료, 한국)와 물을 충분히 공급하면서 2주 이상 실험실 환경(온도 22±2℃, 습도 55±5%, light/dark 12h)에 적응시킨 후 사용하였다.

3) 시약 및 기기

실험에 사용한 시약은 alcohol dehydrogenase(ADH), aldehyde dehydrogenase(ALDH), tris base, HCl, ethanol, acetaldehyde, β-nicotine adenine dinucleotide(NAD), AST, ALT는 sigma 제품(Sigma Chemical co., U.S.A.)을 사용하였다. 그리고 γ-GTP(Sinyang Chemical co., Korea), Glucose(Sinyang Chemical co., Korea), T-CHO(Roch, Switlerland), TG(Roch, Switzerland), HDL-CHO(Roch, Switzerland), LDL-CHO(Roch, Switzerland), Phospholipid(Randox, U.K.)을 사용하였다.

실험에 사용한 기기는 환류추출기(Duksan, Korea), Rotary evaporatory(Eyela, Japan), Freeze dryer(Eyela, Japan), pH meter(Hanna-8417, U.S.A.), UV-spectrophotometer(Molecular devices, U.S.A.)등 이었다.

Table 1. Ingredient, Pharmaceutical Name and Dose of Sungjuchunggan-tang

Ingredient	Pharmaceutical Name	Dose(g)
黑丑	Pharbitidis Semen	37.5
葛根	Puerariae Radix	20
茵陳	Artemisiae Capillaris Herba	12
陳皮	Citri Pericarpium	12
草豆蔻	Alpiniae Katsumadai Semen	8
赤茯苓	Poria	8
良薑	Alpiniae Officinarum Rhizoma	8
砂仁	Amomi Fructus	8
蒼朮	Atractylodis Rhizoma	6
厚朴	Magnoliae Cortex	4
甘草	Glycyrrhizae Radix	4
生薑	Zingiberis Rhizoma Recens	4
大棗	Jujubae Fructus	4
Total Amount		135.5

2. 방법

1) 시료의 조제

醒酒清肝湯 약재 6첩 분량 813g과 黑丑 500g, 葛根 500g을 각각 정확하게 중량을 측정된 뒤 환류추출기에 1차 증류수 10,000mL와 함께 넣은 뒤 100℃ 가까이 온도가 상승하여 탕액이 끓는 시점으로부터 2시간동안 가열하여 추출한 다음, filter paper로 감압 여과한 여과액을 rotary vacuum evaporator를 이용하여 농축액을 얻었다. 이 농축액을 동결건조기를 이용하여 건조한 분말을 시료로 사용하였다. 각각의 동결건조 추출물은 醒酒清肝湯 117.3g, 黑丑 66.5g, 葛根 130.0g을 얻었으며, 수율은 醒酒清肝湯 14.4% 및 黑丑 13.3%, 葛根 26.0% 이었다. 동결 건조한 추출물들을 일정량의 증류수에 용해한 후 알코올의 대사와의 간 보호작용에 관한 기전 연구에 사용하였다.

2) 실험군 및 시료 투여

검액이 알코올 대사 및 알코올로 유발된 간손상에 미치는 영향을 측정하기 위하여 각 실험군 당 흰쥐 5마리를 1군으로 하여, 정상군(Normal), 알콜 투여군(Control), 알콜 및 醒酒清肝湯 병행 투여군(Sample 1), 알콜과 黑丑 병행 투여군(Sample 2) 및 알콜과 같은 병행투여군(Sample 3)으로 각각 나누었다. 정상군은 증류수 25ml/kg, 알콜 투여군은 30% 주정 25ml/kg를 경구투여 하였고, 병행 투여군은 각각 30% 주정 25ml/kg를 경구투여 한 다음 30분 경과 후 醒酒清肝湯 또는 黑丑를 1,000mg/kg를 1회 경구투여 하였다.

위와 같은 방법으로 20회 경구투여 한 후 흰쥐를 ether로 가볍게 마취하여 심장에서부터 채혈하였다. 채혈한 혈액은 실온에서 약 30분 정도 방치한 후 원심분리기에 넣고 2,000rpm에서 20분간 원심분리하여 혈청을 분리하였다.

3) 알코올 대사효소에 대한 작용 평가

(1) Alcohol dehydrogenase(ADH)에 대한 활성도 검사
동결 건조된 ADH(Sigma co., U.S.A.)를 구입하여 0.1M Tris-HCl buffer(pH 8.8)에 30units/90μl가 되도록 녹이고, 이 buffer 750μl와 NAD (5mM) 150μl, ADH 90μl, ethanol (5mM) 150μl로 하여 3차 증류수

로 총 반응 용액을 1.5ml로 하여 UV spectrophotometer로 340nm에서 흡광도를 측정하였다. 또한 한약의 존재(200~400μg/ml)하에서 이 값이 감소하는 정도를 측정하여 ADH의 활성에 관한 한약의 저해 효과를 검사하였다.

(2) Aldehyde dehydrogenase(ALDH)에 대한 작용평가

효소 ALDH(Sigma co., U.S.A.)를 구입하여 0.1M Tris-HCl buffer(pH 8.0)에 10units/1000μl가 되도록 녹이고, 이 buffer 750μl와 NAD (5mM) 150μl, ADH 75μl, acetaldehyde (5mM) 150μl로 하여 3차 증류수로 총 반응 용액을 1.5ml로 하여 UV spectrophotometer로 340nm에서 흡광도를 측정하였다. 또한 한약의 존재(200~400μg/ml)하에서 이 값이 감소하는 정도를 측정하여 ALDH의 활성에 관한 한약의 저해 효과를 검사하였다.

(3) Alcohol dehydrogenase와 Aldehyde dehydrogenase에 미치는 상대적인 효과

알코올에 의한 독성을 연구하기 위하여 한약물이 ADH와 ALDH에 미치는 효과를 조사하였다. ADH에 대한 저해효과가 강한 약제는 체내에서 유사한 역할을 행한 경우 알코올로부터 acetaldehyde의 합성을 억제하며¹⁰, ALDH의 활성저해제는 acetaldehyde의 체내 축적을 유발하게 된다¹¹. 따라서 in vitro 실험에서 각 약제의 acetaldehyde 농도 억제효과는 ALDH에 대한 활성저해효과를 ADH에 대한 활성저해효과로 나누어 그 값을 비교하였다.

4) 알코올로 유발된 간세포 손상에 미치는 영향

(1) 혈중 AST(GOT) 함량 측정

AST(Aspartate aminotransferase)의 활성은 1ml의 L-aspartate 200mM, 2-oxoglutarate 12mM, malate dehydrogenase 600unit/L, NADH 0.25mM이 함유된 Hepes 완충용액(pH 7.8)에 100μl의 혈청을 더하여 340nm에서의 흡광도의 시간당 감소율로 측정하였다. 사용시약은 AST(Sigma co., U.S.A.)를 사용하여 UV spectrophotometer로 측정하였다.

(2) 혈중 ALT(GPT) 함량 측정

ALT(Alanine aminotransferase)의 활성은 1ml의 L-alanine 400mM, 2-oxoglutarate 12mM, lactate

dehydrogenase 2,000unit/L, NADH 0.25mM이 함유된 Hepes 완충용액(pH 7.4)에 100 μ l의 혈청을 더하여 340nm에서의 흡광도의 시간당 감소율로 측정하였다. 사용시약은 ALT(Sigma co., U.S.A.)를 사용하여 UV spectrophotometer로 측정하였다.

(3) 혈중 Gamma-GTP 함량 측정

측정원리는 r-GTP의 작용에 의하여 생성하는 5-Amino-2-nitrobenzoic acid의 흡광도변화를 측정하여 검체중의 r-GTP활성치를 구한다. 사용시약은 r-GTP (Sinyang Chemical co., Korea), 측정기기는 Hitachi 7600-110 (Hitachi, Japan)을 사용하였다.

(4) Glucose 함량 측정

측정원리는 Glucose가 glucose oxidase, peroxidase 효소에 의해 생성된 적색 quinone 색소를 비색 정량하므로써 glucose 농도를 구한다. 사용시약은 Glucose (Sinyang Chemical co., Korea), 측정기기는 Hitachi 7600-110 (Hitachi, Japan)을 사용하였다.

(5) Total Cholesterol 함량 측정

혈청중 total cholesterol 함량측정은 COD 효소법으로 cholesterol ester가 cholesterol esterase에 의해 free Cholesterol로 되며 자색의 키논형 색소를 생성한다. 사용 시약은 T-CHO (Roch, Switserland)이고, 측정기기는 Hitachi 7600-110 (Hitachi, Japan)를 사용하였다.

(6) Triglyceride 함량 측정

혈청중 triglyceride 함량측정은 GPO-PAP법에 의하여 발색된 red quinone의 흡광도를 구하여 정량한다. 사용시약은 TG (Roch, Switzerland)이며, 측정기기는 HITACHI 7600-110 (Hitachi, Japan)을 사용하였다.

(7) HDL-Cholesterol 함량 측정

혈청중 HDL- cholesterol 함량 측정은 HDL- cholesterol esters가 시약에 의해 발색된 purple blue pigment의 흡광도를 구하여 정량하였다. 사용시약은 HDL-CHO (Roch, Switzerland)이며, 측정기기는 HITACHI 7600-110 (Hitachi, Japan)을 사용하였다.

(8) LDL-cholesterol 함량 측정

혈청중 LDL-cholesterol 함량 측정은 LDL- cholesterol esters가 시약에 의해 발색된 purple blue

pigment의 흡광도를 구하여 정량하였다. 사용시약은 LDL-CHO (Roch, Switzerland)이며, 측정기기는 HITACHI 7600-110 (Hitachi, Japan)을 사용하였다.

(9) Phospholipid 함량 측정

혈청중 phospholipid 함량 측정은 enzymatic COD-PAP법에 의하여 측정시약은 Phospholipid (Randox, U.K.)이며, 측정기기는 HITACHI 7600-110 (Hitachi, Japan)을 사용하였다.

3. 통계처리

실험성적은 평균치±표준오차(Mean±SEM)로 나타내었으며, 대조군과 실험군과의 평균의 차이를 검정할 때에는 Student's t-test로 검정하여 P값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

III. 實驗 結果

1. 알코올 대사 효소에 미치는 영향

1) Alcohol dehydrogenase에 대한 효과

ADH 효소활성을 분광기를 이용하여 측정된 결과, 본 연구에서는 0.2565unit/ml의 활성을 보였다. 醃酒清肝湯 200 μ g/ml 및 400 μ g/ml의 용량에 대한 ADH 활성은 각각 0.2435unit/ml($p<0.005$) 및 0.2350unit/ml($p<0.05$)였다. 黑丑 200 μ g/ml 및 400 μ g/ml의 용량에 대한 ADH 활성은 각각 0.2473unit/ml($p<0.05$) 및 0.2347unit/ml($p<0.05$)였다. 그리고 葛根 200 μ g/ml 및 400 μ g/ml의 용량에 대하여 각각 0.2063unit/ml 및 0.1524unit/ml의 ADH의 활성을 보였으나 유의성은 없었다.(Table 2)

2) Aldehyde dehydrogenase에 대한 작용평가

ALDH 효소활성을 분광기를 이용하여 측정된 결과, 본 연구에서는 0.4377unit/ml의 활성을 보였다. 醃酒清肝湯 200 μ g/ml 및 400 μ g/ml의 용량에 대한 ALDH 활성은 각각 0.4770unit/ml($p<0.05$) 및 0.4146unit/ml($p<0.005$)였다. 黑丑 200 μ g/ml 및 400 μ g/ml의 용량에 대한 ALDH 활성은 각각 0.4748unit/ml($p<0.05$) 및 0.4708unit/ml($p<0.05$)였다. 그리고 葛

Table 2. Effects of Oriental Herbs on the ADH Activity

Sample	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	ADH activity	
		Activity(unit/ml)	ratio
Control		0.2565 \pm 0.01 ^{a)}	1.000
Sample 1	200	0.2435 \pm 0.01***	0.949
	400	0.2350 \pm 0.02*	0.916
Sample 2	200	0.2475 \pm 0.01*	0.964
	400	0.2347 \pm 0.02*	0.915
Sample 3	200	0.2063 \pm 0.01	0.804
	400	0.1524 \pm 0.02	0.594

^{a)} Mean \pm standard deviation; *, p<0.05, **, p<0.01, ***, p<0.005

Sample 1 : water extract of Sungjuchunggan-tang(醒酒清肝湯)

Sample 2 : water extract of Pharbitidis Semen(黑丑)

Sample 3 : water extract of Puerariae Radix(葛根)

Table 3. Effects of Oriental Herbs on the ALDH Activity

Sample	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	ALDH activity	
		Activity(unit/ml)	ratio
Control		0.4377 \pm 0.01 ^{a)}	1.000
Sample 1	200	0.4770 \pm 0.02*	1.090
	400	0.4146 \pm 0.01***	0.947
Sample 2	200	0.4748 \pm 0.02*	1.085
	400	0.4708 \pm 0.02*	1.076
Sample 3	200	0.2039 \pm 0.10	0.444
	400	0.1806 \pm 0.01	0.417

^{a)} Mean \pm standard deviation; *, p<0.05, **, p<0.01, ***, p<0.005

Sample 1 : water extract of Sungjuchunggan-tang(醒酒清肝湯)

Sample 2 : water extract of Pharbitidis Semen(黑丑)

Sample 3 : water extract of Puerariae Radix(葛根)

根의 경우에는 200 $\mu\text{g/ml}$ 및 400 $\mu\text{g/ml}$ 의 용량에 대하여 각각 0.2039unit/ml 및 0.1806unit/ml의 ALDH의 활성을 보였으나 유의성은 없었다.

따라서 醒酒清肝湯과 黑丑은 ALDH의 활성을 촉진하여 acetaldehyde의 분해를 증가시키기를 알 수 있었고, 葛根은 acetaldehyde의 분해를 억제시키기를 알 수 있었다.(Table 3)

3) Alcohol dehydrogenase와 Aldehyde dehydrogenase에 미치는 상대적적인 효과

ADH 와 ALDH에 미치는 효과를 종합하여 보면 醒酒清肝湯과 黑丑 모두 ADH의 활성을 저해하여 알코올로부터 acetaldehyde의 합성을 억제하였고, ALDH의 활성을 증가시켜 acetaldehyde의 분해를 증가시켜 acetaldehyde가 체내에 축적되는 것을 유의성 있게 억제하였다. 그러나 葛根은 ADH의 활성을 저해하여 알코올로부터 acetaldehyde의 합성을 억제하

였으나, ALDH의 활성 역시 저해시켜 acetaldehyde의 분해를 증가시키는 효과는 없었다.(Table 4)

2. 혈청성분의 측정

1) 혈중 AST(GOT)에 미치는 효과

정상군의 혈중 AST 활성 75.5 \pm 5.0unit/L에 비하여 대조군은 165.3 \pm 28.6unit/L로 약 119%의 유의성(p<0.01) 있는 증가를 보였다. 실험군은 알콜 및 醒酒清肝湯 병행 투여군(Sample 1)에서는 129.4 \pm 11.9unit/L로 유의성(p<0.001) 있는 감소를 나타내었다. 알콜 및 黑丑 병행 투여군(Sample 2)에서는 111.9 \pm 12.2unit/L로 유의성(p<0.01) 있는 감소를 나타내었다. 따라서 醒酒清肝湯과 黑丑 및 葛根은 ADH의 활성을 저해하여 acetaldehyde의 생성을 농도 의존적으로 억제함을 알 수 있었으며, 400 $\mu\text{g/ml}$ 의 용량에 대한 acetaldehyde의 생성 억제 효과는 葛根, 黑丑, 醒酒

Table 4. The Relative Effects of Oriental Herbs on the ALDH Activity and the ADH Activity

Sample	Conc. (μg/ml)	ratio (ALDH/ADH)
Control		1.000
Sample 1	200	1.148
	400	1.034
Sample 2	200	1.125
	400	1.176
Sample 3	200	0.552
	400	0.702

Sample 1 : water extract of Sungjuchunggan-tang(醒酒清肝湯)

Sample 2 : water extract of Pharbitidis Semen(黑丑)

Sample 3 : water extract of Puerariae Radix(葛根)

Table 6. Effects of Oriental Herbs on ALT level of serum

Group	No. of animal	ALT level of serum(unit/L)
Normal	5	66.5 ± 10.1
Control	5	92.4 ± 7.5**
Sample 1	5	85.7 ± 7.7*
Sample 2	5	69.94 ± 12.7**

Each value is mean ± standard error of 5 rats

Significantly different from the normal value(#:p<0.05 and ##:p<0.01)

* Significantly different from the control value(*:p<0.05, **:p<0.01 and ***p<0.001)

Normal : Group non-treated

Control : Group treated alcohol

Sample 1 : Group treated alcohol and orally 1,000mg/kg water extract of Sungjuchunggan-tang(醒酒清肝湯)

Sample 2 : Group treated alcohol and orally 1,000mg/kg water extract of Pharbitidis Semen(黑丑)

醒酒清肝湯의 순서로 나타났다.(Table 5)

2) 혈중 ALT(GPT)에 미치는 효과

정상군의 혈중 ALT 활성 66.0 ± 10.1unit/L에 비하여 대조군은 92.4 ± 7.5unit/L로 약 40%의 유의성(p<0.01) 있는 증가를 보였다. 실험군은 알콜 및 醒酒清肝湯 병행 투여군(Sample 1)에서는 85.7 ± 7.7unit/L로 유의성(p<0.05) 있는 감소를 나타내었다. 알콜 및 黑丑 병행 투여군(Sample 2)에서는 70.0 ± 12.7unit/L로 유의성(p<0.01) 있는 감소를 나타내었다.(Table 6)

3) 혈중 Gamma-GTP에 미치는 효과

혈중 Gamma-GTP의 경우 정상군, 대조군, 알콜 및 醒酒清肝湯 병행 투여군(Sample 1), 알콜 및 黑丑 병행 투여군(Sample 2) 모두 측정되지 않거나 측정치 이하의 수치를 보였다.(Table 7)

4) 혈중 Glucose에 미치는 효과

정상군의 혈중 Glucose level은 190.8 ± 113.8mg/dl

Table 5. Effects of Oriental Herbs on AST level of serum

Group	No. of animal	AST level of serum(unit/L)
Normal	5	75.5 ± 5.0
Control	5	165.3 ± 28.6**
Sample 1	5	129.4 ± 11.9***
Sample 2	5	111.9 ± 12.2**

Each value is mean ± standard error of 5 rats

Significantly different from the normal value(#:p<0.05 and ##:p<0.01)

* Significantly different from the control value(*:p<0.05, **:p<0.01 and ***p<0.001)

Normal : Group non-treated

Control : Group treated alcohol

Sample 1 : Group treated alcohol and orally 1,000mg/kg water extract of Sungjuchunggan-tang(醒酒清肝湯)

Sample 2 : Group treated alcohol and orally 1,000mg/kg water extract of Pharbitidis Semen(黑丑)

Table 7. Effects of Oriental Herbs on gamma-GTP level of serum

Group	No. of animal	Gamma-GTP level of serum (unit/L)
Normal	5	N.D.
Control	5	N.D.
Sample 1	5	N.D.
Sample 2	5	N.D.

N.D. : Not detected

Each value is mean ± standard error of 5 rats

Normal : Group non-treated

Control : Group treated alcohol

Sample 1 : Group treated alcohol and orally 1,000mg/kg water extract of Sungjuchunggan-tang(醒酒清肝湯)

Sample 2 : Group treated alcohol and orally 1,000mg/kg water extract of Pharbitidis Semen(黑丑)

였으며 대조군은 194.6 ± 24.2mg/dl로 유의성이 없었다. 실험군은 알콜 및 醒酒清肝湯 병행 투여군(Sample 1)에서는 133.2 ± 11.0mg/dl였으며, 알콜 및 黑丑 병행 투여군(Sample 2)에서는 234.8 ± 38.9mg/dl로 모두 유의성 있는 결과를 얻지 못했다.(Table 8)

5) 혈중 Total Cholesterol에 미치는 효과

정상군의 혈중 Total Cholesterol level은 80.6 ± 15.1mg/dl였으며 대조군은 69.8 ± 7.9mg/dl로 유의성이 없었다. 실험군은 알콜 및 醒酒清肝湯 병행 투여군(Sample 1)에서는 67.6 ± 15.8mg/dl였으며, 알콜 및 黑丑 병행 투여군(Sample 2)에서는 68.2 ± 10.8mg/dl로 모두 유의성 있는 결과를 얻지 못했다.(Table 9)

6) 혈중 Triglyceride에 미치는 효과

정상군의 혈중 Triglyceride level 95.4 ± 25.4mg/dl

Table 8. Effects of Oriental Herbs on glucose level of serum

Group	No. of animal	glucose level of serum (mg/dl)
Normal	5	190.8 ± 113.8
Control	5	194.6 ± 24.2
Sample 1	5	133.2 ± 11.0
Sample 2	5	234.8 ± 38.9

Each value is mean ± standard error of 5 rats
 Normal : Group non-treated
 Control : Group treated alcohol
 Sample 1 : Group treated alcohol and orally 1,000mg/kg water extract of Sungjuchunggan-tang(醒酒清肝湯)
 Sample 2 : Group treated alcohol and orally 1,000mg/kg water extract of Pharbitidis Semen(黑丑)

Table 10. Effects of Oriental Herbs on triglyceride level of serum

Group	No. of animal	Triglyceride level of serum (mg/dl)
Normal	5	95.4 ± 25.4
Control	5	133.6 ± 29.0*
Sample 1	5	80.8 ± 35.3
Sample 2	5	102.8 ± 25.2

Each value is mean ± standard error of 5 rats
 # Significantly different from the normal value(#:p<0.05 and ##:p<0.01)
 * Significantly different from the control value(*:p<0.05, **:p<0.01 and ***p<0.001)
 Normal : Group non-treated
 Control : Group treated alcohol
 Sample 1 : Group treated alcohol and orally 1,000mg/kg water extract of Sungjuchunggan-tang(醒酒清肝湯)
 Sample 2 : Group treated alcohol and orally 1,000mg/kg water extract of Pharbitidis Semen(黑丑)

에 비하여 대조군은 133.6 ± 29.0mg/dl로 유의성 (p<0.05) 있는 증가를 보였다. 실험군은 알콜 및 醒酒清肝湯 병행 투여군(Sample 1)에서는 80.8 ± 35.3mg/dl였으며, 알콜 및 黑丑 병행 투여군(Sample 2)에서는 102.8 ± 25.2mg/dl로 대조군에 비하여 감소 하였으나 유의성은 인정되지 않았다.(Table 10)

7) 혈중 HDL-Cholesterol에 미치는 효과

정상군의 혈중 HDL-Cholesterol 67.2 ± 14.1mg/dl에 비하여 대조군은 56.0 ± 7.4mg/dl로 유의성(p<0.05) 있는 저하를 보였다. 실험군은 알콜 및 醒酒清肝湯 병행 투여군(Sample 1)에서는 57.6 ± 10.6mg/dl였으며, 알콜 및 黑丑 병행 투여군(Sample 2)에서는 50.4 ± 8.3mg/dl로 유의성 있는 결과를 얻지 못했다.(Table 11)

Table 9. Effects of Oriental Herbs on total cholesterol level of serum

Group	No. of animal	Total cholesterol level of serum(mg/dl)
Normal	5	80.6 ± 15.1
Control	5	69.8 ± 7.9
Sample 1	5	67.6 ± 15.8
Sample 2	5	68.2 ± 10.8

Each value is mean ± standard error of 5 rats
 Normal : Group non-treated
 Control : Group treated alcohol
 Sample 1 : Group treated alcohol and orally 1,000mg/kg water extract of Sungjuchunggan-tang(醒酒清肝湯)
 Sample 2 : Group treated alcohol and orally 1,000mg/kg water extract of Pharbitidis Semen(黑丑)

Table 11. Effects of Oriental Herbs on HDL-cholesterol level of serum

Group	No. of animal	HDL-Cholesterol level of serum(mg/dl)
Normal	5	67.2 ± 14.1
Control	5	56.0 ± 7.4*
Sample 1	5	57.6 ± 10.6
Sample 2	5	50.4 ± 8.3

Each value is mean ± standard error of 5 rats
 # Significantly different from the normal value(#:p<0.05 and ##:p<0.01)
 * Significantly different from the control value(*:p<0.05, **:p<0.01 and ***p<0.001)
 Normal : Group non-treated
 Control : Group treated alcohol
 Sample 1 : Group treated alcohol and orally 1,000mg/kg water extract of Sungjuchunggan-tang(醒酒清肝湯)
 Sample 2 : Group treated alcohol and orally 1,000mg/kg water extract of Pharbitidis Semen(黑丑)

8) 혈중 LDL-cholesterol 에 미치는 효과

정상군의 혈중 LDL-Cholesterol level은 8.6 ± 2.5mg/dl에 비하여 대조군은 8.2 ± 1.5mg/dl로 유의성이 없었다. 실험군은 알콜 및 醒酒清肝湯 병행 투여군(Sample 1)에서는 5.8 ± 1.9mg/dl였으며, 알콜 및 黑丑 병행 투여군(Sample 2)에서는 6.8 ± 0.4mg/dl로 저하 되었으나 모두 유의성은 인정되지 않았다.(Table 12)

9) 혈중 Phospholipid에 미치는 효과

정상군의 혈중 Phospholipid level은 152.4 ± 23.7mg/dl에 비하여 대조군은 129.8 ± 10.9mg/dl로 유의성이 없었다. 실험군은 알콜 및 醒酒清肝湯 병행 투여군(Sample 1)에서는 127.2 ± 19.5mg/dl였으며, 알콜 및 黑丑 병행 투여군(Sample 2)에서는 131.2 ± 16.1mg/dl로 유의성 있는 결과를 얻지 못했다.(Table 13)

Table 12. Effects of Oriental Herbs on LDL-cholesterol level of serum

Group	No. of animal	LDL-Cholesterol level of serum(mg/dl)
Normal	5	8.6±2.5
Control	5	8.2±1.5
Sample 1	5	5.8±1.9
Sample 2	5	6.8±0.4

Each value is mean ± standard error of 5 rats

Normal : Group non-treated

Control : Group treated alcohol

Sample 1 : Group treated alcohol and orally 1,000mg/kg water extract of Sungjuchunggan-tang(醒酒清肝湯)

Sample 2 : Group treated alcohol and orally 1,000mg/kg water extract of Pharbitidis Semen(黑丑)

Table 13. Effects of Oriental Herbs on phospholipid level of serum

Group	No. of animal	LDL-Cholesterol level of serum(mg/dl)
Normal	5	152.4±23.7
Control	5	129.8±10.9
Sample 1	5	127.2±19.5
Sample 2	5	131.2±16.1

Each value is mean ± standard error of 5 rats

Normal : Group non-treated

Control : Group treated alcohol

Sample 1 : Group treated alcohol and orally 1,000mg/kg water extract of Sungjuchunggan-tang(醒酒清肝湯)

Sample 2 : Group treated alcohol and orally 1,000mg/kg water extract of Pharbitidis Semen(黑丑)

IV. 考 察

최근 우리 나라의 주류 소비량은 늘어나고 있으며, 이로 인한 위장장애와 알코올성 간질환의 발생이 증가하는 추세이다¹².

농도 약 20%의 알코올은 위장관에 대하여 위액분비를 억제하고 소화능력을 감소시키고, 약 40% 정도의 알코올은 점막을 심하게 자극하고 울혈성 출혈과 위장관내로 혈장 단백질의 손실을 동반하는 염증이거나 미란성 위염을 야기하며, 급성 및 만성 췌장염의 원인이 되기도 한다¹². 또한 소량의 알코올 섭취도 말초조직으로부터 지방동원의 원인이 되어 정상적인 간에도 지방이 축적되게 하며, 계속적인 섭취는 단백질을 축적되게 하여 간경화로 진행된다¹⁴.

한의학에서 알코올성 간질환과 관련된 병증으로는 酒疸, 酒積, 酒癖 등이 있다. 張³은 음주과도로 인한 黃疸을 酒疸이라고 하였고, 心中懊憹而熱 不能食 時欲吐 小便不利 등의 증상이 나타난다고 하였다. 酒積은 酒傷成績하여 面黃黑 腹脹 時嘔痰水하는 것이라 하였다⁴. 酒癖은 酒와 飲이 脇肋下에 停滯되어 結聚成癖한 것을 말하며 그 증상은 時時而痛按之有形 或按之有聲 脇下弦急脹滿 或致痛悶 肌瘦 不能食한다¹⁵고 하였다.

알코올은 단순한 확산에 의하여 쉽게 세포막사이를 이동하며, 혈액과 조직사이에서 빠르게 평형을 이룬다. 구강이나 식도의 점막에서 소량 흡수되고 위나

대장에서 일부가 흡수되며 소장의 근위부에서 대부분 흡수된다. 흡수된 알코올의 2~10%는 직접 폐, 소변 혹은 땀을 통해서 배설되나 대부분은 간에서 acetaldehyde로 대사된다¹⁶. 알코올성 간질환은 알코올 대사와 밀접한 관계가 있다. 간에서 대사되는 알코올의 섭취량이 증가할수록 간질환의 발생빈도도 증가한다. 체내의 알코올 대사는 주로 세가지 효소 시스템에 의해 대사되는데, ADH, MEOS(microsomal ethanol oxidation system), catalase에 의한 경우이다. 알코올은 ADH에 의해 acetaldehyde로 산화되고 다시 ALDH에 의해 acetate로 대사된다. 이 과정에 있어 두 효소 모두 조효소 NAD⁺를 환원형인 NADH로 변환시켜 NADH/NAD⁺비가 증가하게 된다. 알코올 대사과정에서 생성된 acetaldehyde와 대사과정에서 증가된 NADH/NAD⁺ 비율은 알코올 독성의 직접적인 원인이 되며, 증가되는 NADH와 acetaldehyde를 처리하기 위해 간내 대사과정이 한 방향으로만 계속됨으로써 lactic acid, 요산의 생성이 증가하고 ketoacidosis, 저혈당, 지방의 축적 등이 나타난다. 특히 fatty acid ethyl esters, phosphatidyl ethanol과 같은 드문 지방이 증가한다.

ADH가 분해할 수 있는 정도를 초과한 양의 알코올을 섭취했을 때 MEOS경로가 유도되어 활성화되는데 MEOS경로에 의한 알코올 대사 중에는 NADPH가 보조인자로 사용되며 이 과정에서 유리 산소기인 toxic free radical을 만들게 되고, 지방의 과

산화가 일어난다. 또한 대사항진 상태가 유발되어 간 내 저산소증 상태가 발생되고 특히 세정맥 주위 저산소증이 심하게 발생된다. 중간대사산물인 acetaldehyde는 소장맥주위 공간에 교원질을 증가시키고 미토콘드리아 호흡을 억제하며 비타민 B6 대사를 변화시킨다. 또한 간세포내 지질과 단백질의 결합으로 acetaldehyde adduct를 형성하며 세포막을 변형시킨다. 이러한 작용으로 acetaldehyde는 간의 심각한 기능 및 구조장애를 초래하게 되며 독소나 약제에 의한 간손상의 감수성을 증가시키게 된다. 그리하여 영양장애, 중추신경계장애, 소화기장애, 심혈관계장애, 생식비뇨기계장애 및 근골격계장애 등 인체 전반적인 장애를 유발하게 되고 간손상의 주요한 원인이 되는 것이다^{16,17}.

醒酒清肝湯은 對金飲子에 解酒毒, 消食醒酒하는 葛根, 良薑, 草豆蔻, 砂仁和 利水破積, 祛濕熱하는 黑丑, 赤茯苓, 茵陳을 가미한 처방으로 酒傷證에 적용되는 방제이다.

본 연구에서는 먼저 醒酒清肝湯과 그 대표적 구성 성분중의 하나인 黑丑과 葛根이 알코올 분해대사에 직접 관여하는 효소인 ADH, ALDH의 활성도에 미치는 영향을 조사하였다. 또한 醒酒清肝湯과 黑丑이 알코올로 유발된 간의 대사장애 및 간세포 손상에 미치는 영향을 조사하기 위하여 혈중 AST, ALT, glucose, triglyceride Level 등의 변화를 관찰하였다.

ADH 효소활성을 분광기를 이용하여 측정한 결과, 醒酒清肝湯과 黑丑 및 葛根은 ADH의 활성을 저해하여 acetaldehyde의 생성을 농도 의존적으로 억제함을 알 수 있었으며, 400 μ g/ml의 용량에 대한 acetaldehyde의 생성 억제 효과는 葛根, 黑丑, 醒酒清肝湯의 순서로 나타났다. ALDH 효소활성을 분광기를 이용하여 측정한 결과, 醒酒清肝湯과 黑丑은 ALDH의 활성을 촉진하여 acetaldehyde의 분해를 증가시킴을 알 수 있었고, 葛根은 acetaldehyde의 분해를 억제시킴을 알 수 있었다. ADH와 ALDH에 미치는 효과를 종합하여 보면 醒酒清肝湯과 黑丑 모두 ADH의 활성을 저해하여 알코올로부터 acetaldehyde의 합성을 억제하였고, ALDH의 활성을 증가시켜 acetaldehyde의 분

해를 증가되고 결국 acetaldehyde가 체내에 축적되는 것을 유의성 있게 억제하였다. 그러나 葛根은 ADH의 활성을 저해하여 알코올로부터 acetaldehyde의 합성을 억제하였으나, ALDH의 활성 역시 저해시켜 acetaldehyde의 분해를 증가시키는 효과는 없었다.

알코올로 유발된 간의 대사장애 및 간세포 손상에 미치는 영향을 알아 보기 위하여 혈청성분에 대한 실험결과, 혈중 AST(GOT)와 ALT(GPT)에 대하여 알콜 및 醒酒清肝湯 병행 투여군(Sample 1)과 알콜 및 黑丑 병행 투여군(Sample 2)에서 각각 유의성있는 감소를 나타내었다. 하지만 혈중 γ -GTP, glucose, total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol 및 Phospholipid에 대한 sample 1과 sample 2의 작용은 유의성이 인정되지않았다.

이상의 결과로 보아 醒酒清肝湯은 알코올 대사효소인 ADH와 ALDH의 기전에 모두 관여하며, 혈중 AST와 ALT에 대하여 개선 효과가 있음을 알 수 있었다. 그리고 구성 약물 중 黑丑의 작용이 醒酒清肝湯의 효과에 주요한 영향을 미치는 것으로 사려된다.

V. 結 論

醒酒清肝湯과 구성 약물중의 하나인 黑丑과 葛根이 알코올로 유발된 간의 대사장애 및 간세포 손상에 미치는 영향을 조사하기 위하여, 알코올 분해대사에 직접 관여하는 효소인 ADH, ALDH의 활성도에 미치는 영향과 혈중 AST, ALT, glucose, triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol 및 Phospholipid Level 등을 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 알코올 대사효소인 ADH의 활성에 대하여 醒酒清肝湯과 黑丑 및 葛根은 농도 의존적으로 활성을 억제하였다. 400 μ g/ml의 용량에 대한 ADH의 활성 억제 효과는 葛根, 黑丑, 醒酒清肝湯의 순서로 나타났다.
2. 알코올 대사효소인 ALDH의 활성에 대하여 醒酒清肝湯과 黑丑은 ALDH의 활성을 촉진하였으나, 葛根은 ALDH의 활성을 억제시킴을 알 수 있었다.

3. 체내에서의 acetaldehyde 농도 억제효과를 나타내는 ALDH/ADH ratio에서 醞酒淸肝湯과 黑丑은 유의성있는 억제 효과가 있었으나, 葛根은 억제효과가 인정되지 않았다.
4. 알코올에 의하여 증가된 혈중 AST와 ALT level에 대하여 醞酒淸肝湯과 黑丑은 유의성있는 상승 억제 효과가 있었다.
5. 알코올에 의하여 변화된 혈중 γ -GTP, glucose, total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, phospholipid 등에 대하여 醞酒淸肝湯과 黑丑은 유의성있는 효과가 인정되지 않았다.

이상의 결과에서 醞酒淸肝湯은 알코올 대사효소인 ADH와 ALDH의 기전에 모두 관여하는 것으로 나타났고, 혈중 AST와 ALT에 대하여 개선 효과가 있었다. 그리고 구성 약물 중 黑丑의 작용이 醞酒淸肝湯의 효과에 주요한 영향을 미치는 것으로 사려된다.

參考文獻

1. 통계청. 2001년 한국의 사회지표. 서울: 통계청; 2001, p. 300-2, 590-1.
2. 王冰注. 黃帝內經. 서울: 고문사; 1971, p. 31, 141, 329.
3. 張仲景. 金匱要略. 서울: 성보사; 1985, p. 74-6, 119-20.
4. 許浚. 東醫寶鑑. 서울: 남산당; 1986, p. 431-2, 492, 512.
5. 전국한의과대학 간계내과학교수. 간계내과학. 서울: 동양의학연구원; 2001, p. 118-9.
6. Liu KT, Cresteil T, Columelli S, Lesca P. Pharmacological properties of dibenzo[a,c]cyclooctene derivatives isolated from Fructus Schizandrae chinensis. II. Induction of phenobarbital-like hepatic monooxygenases. Chem Biol Interact 1982;39(3):315-30.
7. 두호경. 경희한방처방집. 서울: 경희한의대 부속한방병원; 1997, p. 403.
8. 윤세진 외. 한국인의 위 Alcohol Dehydrogenase (ADH) 활성도 및 각종 H-2 길항제의 백서 위 ADH에 대한 영향. 대한소화기병학회지 1992;24(4):706-13.
9. 탁영진 외. 간질환이 없는 예와 알콜성 간질환 환자에서 알콜 대사 효소의 활성도. 대한내과학잡지 1992;43(5):604-12.
10. Inoue K, Fukunaga M, Kiriya T, Komura S. Accumulation of acetaldehyde in alcohol-sensitive Japanese: relation to ethanol and acetaldehyde oxidizing capacity. Alcohol Clin Exp Res. 1984;8(3):319-22.
11. Mays DC, Nelson AN, Fauq AH, Shriver ZH, Veverka KA, Naylor S et al. S-methyl N, N-diethylthiocarbamate sulfone, a potential metabolite of disulfiram and potent inhibitor of low Km mitochondrial aldehyde dehydrogenase. Biochem Pharmacol. 1993;49(5):693-700.
12. 국세청. 국세통계연보. 서울: 국세청; 1998, p. 209-26.
13. Glass GBJ, Slomiany BL, Slomiany A. Biochemical and pathological derangements of the gastrointestinal tract following acute and chronic digestion of ethanol. In Biochemistry and Pharmacology of Ethanol. New York: Plenum Press. 1979, p. 551-86.
14. Lieber CS. Pathogenesis and early diagnosis of alcoholic liver injury. N Eng J Med. 1978;298:888.
15. 喜孝充. 聖濟總錄. 臺北: 新文豐出版社; 1978, p. 521, 523-4, 623-4, 1156-7.
16. 김원동편저. 내과학의 최신지견 II. 서울: 한국의학; 1998, p. 143-55.
17. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL. Harrison's principles of internal medicine. USA: McGraw-Hill; 1998, p. 1438, 1452, 1483-6, 1498, 2420-9.