

개 肝損傷에 대한 小柴胡湯의 回復效果

김태경 · 김상훈 · 전형규 · 윤효인 · 조성환 · 김덕환¹

충남대학교 수의과대학

(게재승인: 2007년 6월 1일)

Recovery Effect of Xiao Chai Hu Tang (So Si Ho Tang) on the Hepatic Injury in Dogs

Tae-kyung Kim, Sang-hoon Kim, Hyung-kyou Jun, Hyo-in Yoon, Sung-whan Cho and Duck-hwan Kim¹

College of Veterinary Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea

Abstract : This study was performed to establish the recovery effect of So Si Ho Tang on hepatic injury in dogs. Clinically healthy eight dogs (1-3 yrs old, 3-5 kg) were divided into control group (n=3) and experimental group (50 mg/kg, n=5). Hepatic injury was induced by administration of CCl₄ in all groups. Control group was received no treatment after hepatic injury and experimental group was orally administered with So Si Ho Tang at a dose of 50 mg/kg. The change of serum ALT and AST activities was examined before hepatic injury and on day 0, day 5 and day 12 after administration of So Si Ho Tang. Histopathologic examinations were performed on day 12. As a result, significant changes in serum ALT were found on day 5(p < 0.05) and day 12(p < 0.05), compared with those of control group, respectively. In addition, significant change in serum AST was found on day 1 (p < 0.05) and day 5 (p < 0.05), compared with those of control group, respectively. In histopathologic examination, mild hemorrhage and fatty degeneration and vacuolization were observed in experimental group in contrast to those of control group. Accordingly, it was suggested that administration of So Si Ho Tang was effective for hepatic injury induced by CCl₄ in dogs.

Key words : Xiao Chai Hu Tang, So Si Ho Tang, recovery effect, hepatic injury, dog.

서 론

肝은 신체 내의 중요한 實質臟器 중 하나로서 체 단백질 합성, 지질 대사 및 문맥 혈의 해독 등 생명 유지에 필요한 여러 가지 중요한 역할을 한다. 이러한 기능을 수행하는 肝이 손상되면 체 단백질 합성이 감소하고 지질 단백질의 생산과 유출이 되지 않아 脂肪肝이 발생할 수 있으며, 소화와 관련된 효소 분비 장애로 체중 감소와 지방 변 등이 나타날 수 있다. 또한, 해독 작용이 제대로 되지 못하여 문맥-전신성 뇌질환 및 내독소혈증 등도 발생할 수 있다. 현재 간 질환은 수의 임상에서 자주 발생되고 있는데, 이에 대한 치료는 서양의학에 있어서는 주로 대증 요법을 수행하면서 전신상태의 회복을 돕는 것이 대부분이다(16).

肝 손상은 임상 증상, 혈액 분석, 노 분석 및 방사선 검사 등으로 진단 할 수 있으며 치료를 위하여 獸醫學에서 일반적으로 수액 요법 및 간 보호제 투여 등의 서양 의학적 방법이 사용되고 있다. 하지만 자침, 약침, 전침, 레이저침, 뜸 및 한약 등의 전통 의학적 방법도 있으며, 현재 이러한 전통 의

학적 방법의 효과에 대하여 연구가 활발히 이루어지고 있다(4,7,13,15,21,22,23,24,26,30,33).

韓醫學에서 사용되는 藥草는 고대부터 사용되었으며 中國에서 체계화되어 한약 방제로 전해져 오고 있다. 여러 방제 중 사람의 간질병에 사용되고 있는 한약 방제에는 芎歸膠艾湯, 四物湯, 龍膽瀉肝湯, 茵陳蒿湯, 小柴胡湯, 大柴胡湯 및 逍遙散 등이 있으며, 그 중 小柴胡湯이 가장 널리 처방 되는 방제이다(13,19,27,28). 이러한 小柴胡湯은 張中景의 傷寒論에 처음 소개되었으며(25), 許浚의 東醫寶鑑(32)등을 비롯한 여러 서적 및 연구에서 小柴胡湯의 방제 및 효과에 대해 보고하고 있다(9,10,11,13,14,17,18,19,27,28). 현재 사람에서 小柴胡湯의 만성 간염, 담즙 울체성 간 손상 및 anaphylatic shock에 대한 억제 효과가 규명되었으며, 쥐의 간 손상 및 지방간 등에 대한 小柴胡湯의 효과도 입증된 바 있다(20,21). 또한 小柴胡湯의 추출 방법에 따른 효과의 차이 및 간경화와 간염에 대한 효과가 규명되었다(1,2,3,5). 그러나 현재까지 개의 간질병에 대한 小柴胡湯의 치료효과에 관하여는 전혀 검토된 바가 없는 실정이다.

따라서 본 연구에서는 개의 간질병에 대한 小柴胡湯의 치료효과를 규명할 목적으로 사염화탄소(CCl₄)로 유발한 개 간 손상에 대한 小柴胡湯의 회복 효과를 검토하여 흥미 있는 결

¹Corresponding author.
E-mail : dhkim@cnu.ac.kr

과를 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

실험 동물 및 군배치

실험 동물은 약 1주간 예비 사육 후 임상적으로 건강한 잡종 성견(년령: 1-3세, 체중: 2-5 kg) 8두를 선정하여 대조군(3두)과 실험군(5두)로 각각 나누어 실험에 공시하였다.

간 손상의 유발

간 손상은 조 등(29)의 방법에 준하여 CCl₄와 olive oil의 혼합액 (CCl₄: olive oil = 1 : 1)을 고압 멸균하여 1 ml/kg을 복강 내 1회 투여하여 유발하였다.

각 군의 처치 및 치료 약제

대조군은 실험기간 동안 아무런 처치를 하지 않았으며, 실험군은 小柴湖湯(소시호탕 엑스과립, 기화제약, 한국)을 50 mg/kg의 비율로 1일 3회, 총 12일간 경구 투여 하였다.

혈액 화학치의 분석

대조군과 실험군 모두 CCl₄투여 전과 小柴湖湯 투여 0일 (CCl₄투여 2일 후), 1일(CCl₄투여 3일 후), 5일(CCl₄투여 7일 후) 및 12일(CCl₄투여 14일 후)에 각각 경 정맥에서 약 2 ml를 채혈한 다음, 30분간 실온에서 응고 시킨 후 원심분리(280 g, 15분)하여 혈청을 분리하였다. 간 손상의 정도를 평가하기 위하여 혈청 alanine aminotransferase(ALT) 및 aspartate aminotransferase(AST)의 활성을 혈액 화학 자동 분석기(COBAS Integra 700, Roche, Swiss)로 측정하였다.

간의 병리조직학적 검사

실험이 종료 된 후 succinylcholine chloride(일성신약, 한국)와 KCl(대한약품공업(주), 한국)을 이용하여 안락사 시킨 뒤 부검하였고, 간 조직을 채취하여 10% 포르말린에 고정하였다. 간 조직을 4-5 μm 절편으로 제작한 후 hematoxylin-eosin (HE)으로 염색하여 광학현미경으로 조직을 관찰하였다.

통계 분석

본 연구에서 얻어진 결과는 SPSS 12.0 K for Windows의 Mann-Whitney U 검증을 이용하여 유의성을 분석하였다 (p < 0.05).

결 과

1. 혈청 ALT 활성의 변화

혈청 ALT 활성의 변화는 Fig 1에 나타낸 바와 같다. 즉, 대조군의 ALT 활성 변화(mean ± S.D. IU/L)는 CCl₄ 투여 후 점차 증가하여 0일(574.4 ± 138.70)에 최고치를 나타냈고, 이 후 점차 감소하여 12일(31.4 ± 17.21)에 최저치를 나타냈으며, 유발 전(40.6 ± 14.57)과 유사한 수준이었다. 또한 이들 변화는 대조군에 비하여 5일(p < 0.05) 및 12일(p < 0.05)에 각각 유의성 있는 저치를 나타내었다.

한편, 실험군의 ALT 활성 변화는 CCl₄ 투여 후 점차 증가하여 0일(574.4 ± 138.70)에 최고치를 나타냈고, 이 후 점차 감소하여 12일(31.4 ± 17.21)에 최저치를 나타냈으며, 유발 전(40.6 ± 14.57)과 유사한 수준이었다. 또한 이들 변화는 대조군에 비하여 5일(p < 0.05) 및 12일(p < 0.05)에 각각 유의성 있는 저치를 나타내었다.

2. 혈청 AST 활성의 변화

혈청 AST 활성의 변화는 Fig 2에 나타낸 바와 같다. 즉, 대조군의 혈청 AST 활성 변화(mean ± S.D. IU/L)는 CCl₄ 투여 후 점차 증가하여 0일(544.0 ± 270.20)에 최고치를 나타냈으며, 이 후 12일(51.7 ± 17.04) 까지 감소하는 경향을 나타냈으나, 유발 전(41.3 ± 3.06)과 유사한 수준이었다.

한편, 실험군의 혈청 AST 활성의 변화는 CCl₄ 투여 후 점차 증가하여 0일(301.4 ± 252.25)에 최고치를 나타냈으며, 이 후 급격히 감소하여 1일(40.2 ± 12.50)에 유발전(31.4 ± 10.64)과 유사한 수준까지 감소하였으며, 12일(41.6 ± 11.59)까지 유지 되었다. 또한, 이들 변화는 대조군에 비하여 1일(p < 0.05) 및 5일(p < 0.05)에 각각 유의성 있는 저치를 나타내었다.

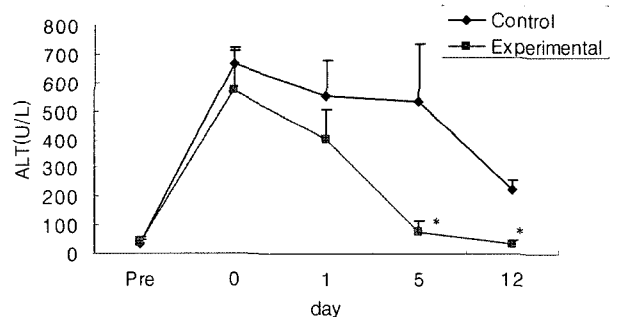


Fig 1. The change of serum ALT activities in control and experimental groups (Result are shown as the mean ± S.D. *: Significant difference between control and experimental groups).

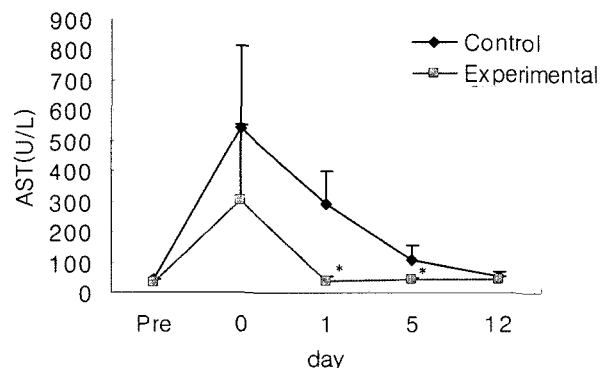


Fig 2. The change of serum AST activities in control and experimental groups (Result are shown as the mean ± S.D. *: Significant difference between control and experimental groups).

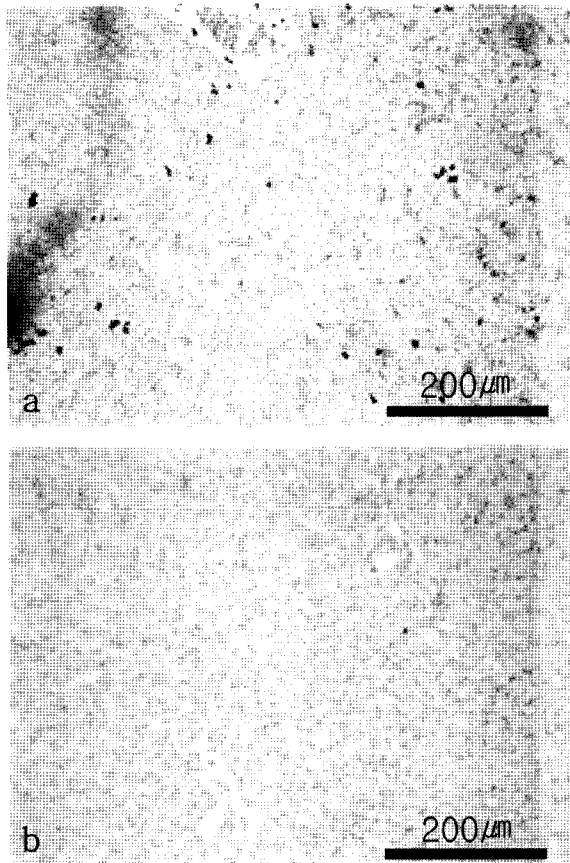


Fig 3. Histopathological findings of liver on 12th day (H & E stain: a. control group($\times 100$), b. experimental group($\times 100$)).

3. 병리 조직학적 소견

小柴胡湯 투여에 따른 간조직의 병리 조직학적 변화는 Fig 3에 나타난 바와 같다. 즉, 대조군에 있어서 광범위한 공포 변성과 지방 변성을 확인 할 수 있었으며, 심한 출혈과 담즙 변성 등의 소견이 관찰되었다. 한편, 실험 군에서는 다소의 출혈과 담즙 변성 등을 확인할 수 있었으며, 공포변성과 지방 변성의 소견이 잔존하였지만, 소시호탕의 투여로 대조군에 비하여 그 정도가 상당히 경미하였다.

고 찰

간질병에 사용하는 한약방제 중 하나인 小柴胡湯은 柴胡(Bupleuri Radix: 君藥, 15 g), 黃芩(Scutellariae Radix: 臣藥, 12 g), 人蔘(Ginseng Radix: 佐藥, 9 g), 甘草(Glycyrrhizae Radix: 佐藥, 3 g), 半夏(Pinelliae Tuber: 佐藥, 9 g), 生薑(Zingiberis Rhizoma: 使藥, 9 g) 및 大芎(Ziziphiinermi Fructus: 使藥, 3 g)로 구성된다. 이중 柴胡는 해열, 소염작용과 혈소판 응고억제, 면역능력의 강화, 노폐물의 배설강화 및 미토콘드리아에서 에너지 생산을 증진하여 피로 경감 작용과 혈소판 응고 억제 등의 효능이 있다고 알려져 있고, 黃芩은 소염, 담즙 배설 촉진작용과 이뇨작용, 모세 혈관 투과성 억제작용, 강간 작용 등의 효능이 있으며, 人蔘은 망내계의 탐식작용을

높이고 소화 흡수를 증강 시키며 전신기능 부활, 혈소판 응고억제, 면역능력 강화 등의 효능이 있다고 알려져 있다. 또한 甘草는 소염작용, anaphylaxis 작용과 해독작용, 면역기능 강화 등의 기능을 지니고, 半夏는 진토, 진해, 거담작용, 위장 연동운동 조정 작용, 간세포의 소화성 노폐물의 대사에 따른 피로 경감 등의 효능이 있으며, 生薑은 위장연동운동 조정, 소화액 분비 촉진 등의 효능을 지니고 있다고 알려져 있다. 그리고 大芎는 영양 자운, 면역기능 강화, 항 알러지 작용 및 여러 약들을 조화 시키는 기능이 있다고 알려져 있다(8,11,12,14,19). 이러한 방제로 이루어진 小柴胡湯은 주로 肝炎, 膽囊炎, 膽石症, 黃疸, 肝機能障礙 및 脂肪肝 등에 흔히 사용되고 있으며(14), 여러 가지 효능이 보고되고 있다.

간질병의 치료를 위한 전통의학적인 연구 중 小柴胡湯의 효능에 관한 연구를 살펴보면, 강 등(6)은 肝腸療法에 의한 小柴胡湯의 anaphylatic shock의 억제 효과를 보고하였고, 한 등(31)은 소시호탕이 마우스 면역세포의 free radical의 생성 및 기능에 미치는 영향을 조사하여 소시호탕이 T세포 아군에 영향을 미치지 않는 조건에서 대식세포의 탐식능력을 증진 시키며, 반응효소 중간물질에 의한 조직이나 세포의 미생물에 대한 작용을 증가시켜 선천적 면역반응을 증가시킴으로써 인체의 기능을 정상적으로 회복시킨다는 사실을 증명하였다. 또한, 최 등(30)은 에탄올로 유발된 脂肪肝의 회복에 小柴胡湯의 효능을 검토한 결과, 병리조직학적 검사에서 현저한 지방 축적의 감소를 확인하였고, 혈청 ALT 활성은 유의성이 인정 되었으나 혈청 AST 활성은 대조군 보다 감소 경향을 나타 내었지만 유의성은 인정되지 않았다고 하였다. 그리고 정 등(26)은 小柴胡湯이 비만 유도 흰쥐의 간 및 부고환의 지방 조직과 혈청 지질의 변화에 미치는 영향을 조사하여, 비만 유도 흰쥐의 체중, 간 조직에 지방의 면적 비율과 혈청 insulin의 함량을 유의성 있게 감소시켰다고 보고한 바 있다. 윤 등(21)은 小柴胡湯 액기스가 사염화탄소로 손상시킨 랫트의 간장에 미치는 영향을 조사하여, 혈청 ALT 활성이 유의성 있게 감소하였다고 보고 하였다. 그리고 김 등(7)은 小柴胡湯이 사염화탄소에 의해 유발된 흰쥐의 간 손상에 미치는 영향을 조사하여, 혈청 ALT 활성이 CCl_4 투여 후 크게 상승했지만, 小柴胡湯 투여 후에 유의성 있는 감소를 보여 소시호탕이 간 질환의 예방 내지는 치료에 유효하다고 하였다. 또한 Liu 등(5)은 小柴胡湯이 지니고 있는 생물학적 활성성분인 saikosaponins a, c 및 d, baicalin, baicalein 및 glycyrrhizic acid와 초음파 처리한 小柴胡湯 추출물의 항산화성에 대하여 조사한 결과, 초음파 추출 방법이 전통적인 자비 방법으로 추출한 것보다 생물학적 활성성분의 농도와 항산화성이 유의성 있게 증가하였다고 하였다. 한편 Chen 등(2)은 쥐에서 담관 결찰에 의한 간경화를 유발한 다음 小柴胡湯 투여 후 growth factor, platelet growth factor, interleukin 및 tumor necrosis factor의 변화를 조사한 결과, 小柴胡湯 0.5 g/1일 투여 시 랫드 혈청 내 P NP, TGF beta 1 및 PDGF의 mRNA 표현을 유의성 있게 감소시켰으며, 또한 Ito cell의 활성에 관련하는 cytokine에 있어서는 IL-1 beta의 증가 경향을 억제시켰고,

TNF alpha의 생성을 증진시켰다고 하였다. 그리고 Chen 등(3)은 쥐 담관결찰 간경화 모델에 있어서 소시호탕이 쥐의 담즙을체를 현저하게 감소시켰으며, collagen의 함량을 50% 감소시켰고, 간조직의 procollagen alpha 1 type 및 그리고 TIMP 1의 mRNA의 표현을 저하시킴으로써 antifibrotic effect를 발휘하는 사실을 밝힌 바 있다. 한편, Chang 등(1)은 小柴胡湯 및 crude saikosaponin이 B형 간염 바이러스를 억제한다는 사실을 in vitro cell line에서 확인한 바 있다.

본 연구는 개의 간 손상에 대한 小柴胡湯의 투여 결과, 혈청효소 활성이 대조군에 비하여 실험군이 현저하게 감소하였고, 또한 간 조직의 병리조직학적 변화에 있어서도 이를 뒷받침하는 소견들이 입증되었다. 이들 소견은 소시호탕이 랫트나 쥐와 같은 다른 실험동물에서 간장 보호 효과를 보인 윤 등(21), 최 등(30) 및 김 등(7)의 연구결과와 거의 일치하였다. 그러나 본 연구에서는 小柴胡湯의 효과에 대해서만 검토하였지만, 사람의 간질병에 흔히 사용되고 있는 芎歸膠艾湯, 四物湯, 龍膽瀉肝湯, 茵陳蒿湯, 大柴胡湯 및 逍遙散 등을 포함한 다른 제제의 효과는 물론, 다양한 종류의 질병에 대한 小柴胡湯의 치료효과에 대해서도 반드시 검토가 이루어져야 할 것으로 판단된다. 그리고 현재까지는 수의임상에서 주로 서양의학적인 치료방법에만 의존하고 있는 실정 이지만, 앞으로 탕제, 산제 및 과립제 등 한약제를 이용한 동물질병의 치료에 대하여 광범위한 연구가 수행 되어야 할 것으로 생각된다.

이상의 결과를 종합해 볼 때, 사염화탄소로 유발된 개 간 손상에 대하여 小柴胡湯의 투여는 간 손상의 회복에 유효한 것으로 판단되었다.

결 론

본 연구는 개에서 小柴胡湯의 간손상 회복효과를 규명할 목적으로 수행되었다. 실험동물은 임상적으로 건강하다고 판단된 개 8두(1-3년령)를 대상으로 하였다. 대조군(n=3)은 무처치하였으며, 실험군(n=5)은 小柴胡湯을 50 mg/kg의 비율로 경구 투여하였다. 간 손상 유발 전, 小柴胡湯 투여 0일, 1일, 5일 및 12일에 각각 경정맥을 통해 채혈하여 혈청 ALT 및 AST의 활성변화와 병리 조직학적 변화를 각각 조사 하였다. 본 실험에서 얻어진 결과는 다음과 같았다.

실험군의 혈청 ALT 활성은 소시호탕 투여 후 5일(p<0.05) 및 12일(p<0.05)에, 그리고 AST 활성은 1일(p<0.05) 및 5일(p<0.05)에 각각 대조군에 비하여 유의성 있는 저치를 나타내었다.

또한, 小柴胡湯 투여에 따른 간조직의 병리조직학적 소견은 실험군에서는 다소의 출혈, 공포변성과 지방 변성의 소견이 잔존하였으나 대조군에 비하여 그 정도가 상당히 경미하였다.

이상의 결과를 종합해 볼 때, 사염화탄소로 유발된 개 간 손상에 대하여 소시호탕의 투여는 간손상 회복에 유효한 것으로 판단되었다.

참 고 문 헌

1. Chang JS, Wang KC, Liu HW, Chen MC, Chiang LC, Lin CC. Sho-saiko-to(xiao-chai-hu-tang) and crude saikosaponins inhibit Hepatitis B virus in a stable HBV-producing cell line. *Am J Chin Med* 2007; 35(2): 341-351.
2. Chen MH, Chen JC, Tsai CC, Wang WC, Chang DC, Lin CC, Hsieh HY. Sho-saiko-to prevents liver fibrosis induced by bile duct ligation in rat's. *Am J Chin Med* 2004; 32(2): 195-207.
3. Chen MH, Chen JC, Tsai CC, Wang WC, Chang DC, Tu DG, Hsieh HY. The role of TGF-beta 1 and cytokines in the modulation of liver fibrosis by Sho-saiko-to in rat's bile duct ligated model. *J Ethnopharmacol* 2005; 10; 97(1): 7-13.
4. Lee T Y, Lee M M, Wang, G J, Chiu, J H, Lin, Y L, Lin, H C. Protective mechanism of *Salvia miltiorrhiza* on carbon tetrachloride induced acute hepatotoxicity in rats. *J Phamacol Sci* 2003; 91: 202-210.
5. Liu CT, Wu CY, Weng YM, Tseng CY. Ultrasound-assisted extraction methodology as a tool to improve the antioxidant properties of herbal drug *Xiao-chia-hu-tang*. *J Ethnopharmacol* 2005; 3; 99(2): 293-300.
6. 강태희, 문석재, 문구, 원진희, 박용현. 항장요법(肛腸療法)에 의한 小柴胡湯의 아나필락 시 쇼크 抑制 效果. *한방성인병학회지* 1998; 4(1): 122-131.
7. 김덕현, 윤수홍. 소시호탕이 사염화탄소에 의해 유도된 흰쥐의 간 장애에 미치는 영향. *한국위생과학회지* 1998; 4(2): 1-6.
8. 김영숙. 사염화탄소의 간 독성에 대한 인삼 다당류의 보호 효과. *한국 인삼학회지* 1995; 19(2): 108-113.
9. 김종면, 지홍우, 정영미. 자연산 시호와 소시호탕의 변이원성. *한국 수의 공중보건학회지* 1994; 18(3): 261-268.
10. 김태희, 박영배. 醫案의 객관적 이해 방법에 관한 고찰. *대한한의원진단학회지* 2000; 4(1): 51-59.
11. 金昌玟, 金泰姬, 文永熙, 申承原, 李京淳, 李範九, 李叔妍, 李仁蘭, 李仁慈, 林鐘珣. *韓藥方劑學精要*. 제1판. 서울:鼎談. 2006: 89-98, 168-204.
12. 김혜영, 최홍순, 김경환. Thioacetamide 유발 흰쥐 간독성에 대한 인삼 사포닌 및 에탄올 추출물 효과. *한국독성학회지* 1996; 12(2): 251-258.
13. 朴盛洙, 廉泰煥. *現代漢方講座*. 제1판. 서울: 醫藥社. 1977: 34-61.
14. 朴英順. *韓方의 藥理解說*. 제2판. 서울: 아카데미서적. 2002: 784-792.
15. 송근호, 김덕환, 최강주. 人蔘 총 사포닌 藥針이 四鹽化炭素에 의한 랫트의 肝 損傷에 미치는 影響. *한국임상수의학* 1996; 13: 108-114.
16. 獸醫內科學教授協議會. *獸醫內科學 III. 小動物編*. 제1판. 광주: 全南大學校 出版部. 1991: 296-304.
17. 相萬, 李長勳, 禹弘植. 茵陳四苓散과 小柴胡湯이 ANIT로誘發된 膽汁 鬱滯性 肝障礙에 미치는 影響. *경희 한의대 논문집* 1997; 20(2): 189-201.
18. 神戶中醫學研究會. *中醫學概論*. 제2판. 서울: 癸丑文化社. 1991:153-160, 266- 287.
19. 藥學大學 韓藥學 教材研究會. *韓藥方劑學*. 제1판. 서울:鼎談. 2006: 25-66, 577-595.
20. 유명조, 김덕환, 조성환, 윤원기, 유기덕. 肝 機能 強化製의 水針이 肝 損傷 誘發犬의 回復에 미치는 影響. *한국임상수의학회지*. 1997; 14: 308-318.
21. 尹貞美. 小柴胡湯엑기스가 사염화탄소로 손상시킨 Rats의 肝臟에 미치는 影響. *조선대학교 대학원 약학과 석사학위논문* 1984; 1-19.

22. 이경진, 우은란, 최철영, 신동원, 이동근, 유호진, 정희광. 사염화탄소로 간독성이 유도된 흰쥐의 Acteoside의 예방효과. *Life Sciences* 2004; 74: 1051-1064.
23. 이은경, 김이룡, 소동수, 창동신, 전선덕, 정명규, 문창규. 사염화탄소의 간독성에 대한 파두 다당류 분획의 예방효과. *한국 환경독성학회지* 1996; 11(3-4): 59-63.
24. 이정규, 김나영, 한용남, 최종원. 홍삼의 전처리에 의한 사염화탄소 및 갈락토사민 유발 간 독성에 대한 보호 효과. *인삼학회지* 2003; 27(1): 11-16.
25. 張仲景. 仲景全書. 臺北: 僑聯東方圖書公司, 제1판 1965: 153-167.
26. 鄭智行, 金性洙, 申鉉大. 小柴胡湯이 肥滿誘導 흰쥐의 肝 및 副辜丸 脂肪組織과 血清脂 質의 變化에 미치는 影響. *경희대 한의대 논문집* 1997; 20(2): 97-118.
27. 鄭津牟. 中醫處方解說, 臨床, 應用. 제3판. 서울: 癸丑文化社. 1997: 306-321.
28. 曹基湖, 朱容希, 金成俊. 韓方診療의 LESSON. 제2판. 서울: 高麗醫學. 2006: 131-152.
29. 조성남. 간 손상을 입은 개에 있어서 가시오가피 추출물 중 polyacetylene계 화합물에 대한 회복효과. *충남대학교 석사학위논문* 2006: 1-25.
30. 崔翊善, 朴榮宇. 小柴胡湯이 에탄올로 誘導된 脂肪肝 恢復에 미치는 影響. *대한 동의 병리학회지* 2000; 14(2): 118-131.
31. 韓性燦, 李彥政. 小柴胡湯이 마우스 免疫細胞의 Free Radial 生成 및 機能에 미치는 영향. *원광한의학회지* 1995; 5(1): 203-234.
32. 許浚. 東醫寶鑑. 서울: 南山堂. 제16쇄. 1995: 552-556.
33. 홍민성, 이지영, 이상은, 서지민, 송근호, 김덕환, 조규완, 김명철, 이버들. 肝 損傷 rats에 있어서 laser針療法 및 methionine 수침요법이 肝 損傷 回復에 미치는 影響. *임상수의학회지* 2002; 19(2): 125-131.