

가미소요산 혈맥약침이 부분 간절제술을 시행한 Rat의 간기능 회복에 미치는 영향

이찬, 윤정훈, 임윤경

대전대학교 한의과대학 경락경혈학교실

The Effect of Gamisoyo-san Intravenous Pharmacopuncture on Restoration of Liver Function after Partial Hepatectomy in SD Rat

Chan Lee, Jung-Hun Yun, Yun-kyoung Yim

Dept. of Meridian and Acupoint, College of Oriental Medicine, Daejeon University

Objectives: This study researched the effect of Gamisoyo-san intravenous pharmacopuncture on restoration of liver function after partial hepatectomy in SD rat.

Methods: Twelve rats were randomly divided into three groups: control group (n=4) underwent partial hepatectomy, saline group (n=4) was injected 1ml saline after partial hepatectomy, Gamisoyo-san group (n=4) was injected with 10mg/kg Gamisoyo-san after partial hepatectomy. Liver function and liver regeneration ratio were measured on the seventh day after partial hepatectomy.

Results: The results show that the AST, AST and ALT level in Gamisoyo-san group was significantly lower than those of control group and saline group ($P<0.05$)

Conclusion: In partial hepatectomy model, Gamisoyo-san intravenous pharmacopuncture seems to significantly promote the restoration of liver function.

Key Words : Gamisoyo-san, intravenous pharmacopuncture, partial hepatectomy, liver function

서론

간은 매우 다양한 기능을 수행하고 있다. 우리가 섭취한 음식물은 소화관에서 분해 및 흡수되어 간 문맥을 통해 간으로 운반되어 기본적인 대사단계를 거치게 되며, 외부에서 들어온 물질들도 모두 간을 거쳐 축적되거나 다른 장기로 재분배 된다¹⁾. 또한 간은 각종 생체 활성물질들의 생성, 처리를 담당하고 있으며, 이 외에도 혈당량 조절, 해독작용, 혈액

응고, 항체생산, 담즙 분비 등의 복잡한 기능들을 담당하고 있다²⁾.

최근 우리나라에서는 평균연령이 높아지고 일생 중 복용하게 되는 약물이 증가함에 따라 간질환이 점차 증가하고 있는데, 특히 술과 스트레스에 많이 노출되는 50대 남성에게서 기타 국가보다 높은 B형 간염 표면항원 양성률을 보이며³⁾, 이러한 현상은 높은 간암 발생률을 유발한다⁴⁾. 원발성 간암의 경우 85% 이상의 환자가 간염과 관련이 있어⁵⁾ 간염 유행

• Received : 21 January 2015

• Revised : 13 March 2015

• Accepted : 17 March 2015

• Correspondence to : Yun-Kyoung Yim

College of Korean Medicine, Daejeon University,

#12407, 96-3, Yongun-dong, Dong-gu, Daejeon, 300-716 South Korea

Tel : +82-42-280-2610, Fax : +82-42-280-2641, E-mail : docwindy@dju.kr

률이 높은 아시아와 아프리카에서 특히 간암 발생률이 높은 것으로 알려져 있으며, 특히 간암으로 인한 사망률은 전체 암 사망률 중 2위를 차지하기 때문에 사회적으로 큰 문제가 되고 있다⁶⁾.

현재까지 임상에서 적용되고 있는 간암의 치료방식에는 간절제술, 간동맥 색전술, 고주파 소작술, 에탄올 주입법, 방사선치료, 간 이식이 널리 쓰이고 있는데⁷⁾, 이 중 간이식을 제외한 치료법에 있어서 간절제술은 뛰어난 장기 생존율을 보이는 근치적인 치료법이다⁸⁾. 그러나 간절제술은 수술 후 간기능 저하에 의해 복수, 간부전 등의 치명적인 후유증과 높은 수술 후 사망률을 보이고 있으며, 간기능이 저하되어 있을 경우 간절제술을 실시하면 간부전이 나타날 확률이 크게 상승하기 때문에 간 절제 이후 빠른 간기능의 회복 및 간 재생은 간절제술 적응 질환에 있어서 매우 중요하다 할 수 있다⁹⁾.

간 질환에 대한 한약의 효능 및 작용에 대해 현재 많은 연구가 이루어지고 있는데¹⁰⁻¹²⁾, 이들 대부분은 전통적 한약제제인 전탕액을 사용하고 있다¹²⁾. 그러나 경구투여를 해야 하는 전통 전탕액은 간 절제술에 의해 약물의 경구투여가 제한되어 있거나 간암으로 인해 의식이 불분명한 상태에서 적용하기에 적절하지 않다는 단점이 있다.

혈액약침은 한약을 주사용으로 가공하여 혈액 내 주입하는 것으로^{13,14)}, 전탕액 경구 투여의 위와 같은 단점들을 극복하는 방법이 될 수 있다. 중국에서는 1940년부터 혈액약침이 개발되어 이미 다양한 종류의 혈액약침이 사용되고 있으며¹³⁾, 한국에서는 유일하게 산삼을 이용한 혈액약침이 개발되어 비소세포성 폐암에 응용되고 있다¹⁵⁾.

본 연구에 사용된 가미소요산(加味逍遙散)은 소요산(逍遙散)에서 시호(柴胡)가 빠지고 목단피(牡丹皮), 도인(桃仁), 패모(貝母), 치자(梔子), 황금(黃芩), 길경(桔梗), 청피(靑皮)가 추가된 처방¹⁶⁾으로, 이 등¹⁷⁾은 가미소요산이소요산(逍遙散)의 소간해울(疏肝解鬱) 작용보다 청열양혈(淸熱涼血), 활혈거어(活血祛瘀) 작용을 강조한 처방이라고 하였으며, 김 등¹⁸⁾은 가미소요산이 CCl₄로 유발한 간 손상의 회복에 유의

한 효과를 보인다고 하였다. 그러나 부분 간절제술 이후 가미소요산의 경구 투여나 혈액을 통한 가미소요산의 주입이 간에 미치는 영향에 대한 연구는 찾아 볼 수 없었다.

이에 본 연구에서는 SD rat의 간을 부분절제한 후, 가미소요산 혈액약침을 rat 꼬리정맥을 통해 주입한 다음 7일 후 혈청 내 간 효소 수치 및 간 재생률을 측정할 결과 간기능의 회복에 양호한 경과를 나타내어 이를 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 동물

실험동물은 8주령의 outbred male Sprague-Dawley rat를 사용하였으며, 대한바이오링크(Korea)에서 구매하여 1주일 동안 실험실에서 적응시켰다. 사육실은 24±2℃의 온도, 56±3%의 습도에서 12/12h day/night cycle로 유지하였으며, 적응 기간에는 고형 사료와 물을 자유롭게 섭취하도록 하였다. 간 절제술을 시행하기 전에는 12시간 동안 단식시켰다. 간 절제술을 실시한 후 12시간 동안 생존한 쥐를 실험에 사용하였다. 실험군은 아무런 약물도 투여하지 않은 대조군(control group), 꼬리정맥으로 phosphate-buffered saline(PBS)를 투여한 위약군(saline group), 꼬리정맥으로 가미소요산 혈액약침을 투여한 실험군(Gamisoyo-san group)으로 구분하였으며, 각 군당 동물의 수는 네 마리로 하였다.

본 연구에 관련된 모든 동물실험은 대전대학교 동물실험윤리위원회의 승인 하에 실행하였다(승인 번호: DJUARB2014-033).

2. 약재

실험에 사용한 약재는 대전한약국(대전, Korea)에서 구매하였으며, 구매한 약재는 ultrasonic cleaner를 이용하여 60분 동안 초음파 세척을 실시한 후 dry oven에서 60℃로 건조한 다음 정선하여 사용하였다.

3. 방법

1) 가미소요산 혈액약침의 제조

가미소요산 처방 구성은 『東醫寶鑑:血門』에 기록된 처방구성¹⁶⁾을 기준으로 삼았으며, 구성 약재를 무게 비율로 배합하여 약재의 총합이 약 15g이 되도록 하였다(Table 1). 이후 약재를 넣은 플라스크에 70% ethanol을 시료무게의 10배 부피(151.5ml)로 첨가하여 80℃로 1시간 동안 환류추출법으로 추출하였다. 추출액을 Whatmann 필터(Cat No. 1001)로 여과한 후 rotary evaporator를 이용하여 감압농축하여 가미소요산 추출물을 획득하였다. 최종적으로 획득한 추출물은 총 1.683g으로 수율은 약 11.22%였다.

이후 clean bench에서 100ml의 phosphate-buffered saline(PBS)에 가미소요산 추출물 0.270g을 혼합한 후 stirrer를 이용하여 가미소요산 추출물이 PBS에 충분히 섞이도록 교반하였다. 충분히 교반한 후 clean bench에서 0.45µm 여과지로 여과하여 멸균된 용기에 주입, 밀봉 후 상온에 보관하였다.

2) 부분 간 절제술

SD rat 간의 약 30%를 차지하는 좌엽(left lobe)을 절제하였다. 본 실험에 적용한 부분 간 절제술은 Gaub과 Iversen의 방법¹⁹⁾을 응용하였다. 먼저 avertin

을 300mg/kg 용량으로 intraperitoneal injection하여 rat를 마취시킨 후 개복부위의 털을 제거하였다. 이후 수술 부위를 povidone-iodine 용액을 이용하여 소독한 후 xiphoid process 아래에서 linea alba를 따라 세로로 약 2~3cm 정도 절개하고 간 좌엽을 복강 밖으로 노출시킨 후 interlobular ligaments를 제거하여 간의 절제가 용이하게 하였다. 그 후 좌엽을 수직으로 들어 올린 후 좌엽 기저부를 수술용 실을 이용하여 피가 통하지 않도록 묶은 다음 최대한 혈관에 가까운 곳을 scissor를 이용하여 절단하였다. 절단부위를 지혈한 후 복막은 흡수성 봉합사로 봉합을 하고 피부는 비흡수성 봉합사로 봉합을 하였으며, povidone-iodine을 이용하여 봉합 부위를 소독을 하였다.

3) 약물의 투여

간 절제술이 끝난 익일부터 실험군(Gamisoyo-san)에 대해서는 2일 1회씩 rat의 꼬리정맥을 통해 가미소요산 혈액약침을 투여하였다. 가미소요산의 투여 농도는 10mg/kg이 되도록 하였으며 실험기간 동안 총 3회 투여하였다. 위약군(saline group)에게는 동일한 용량의 PBS를 꼬리정맥을 통해 주입하였으며, 실험군과 동일하게 간 절제 수술이 끝난 익일부터 2일 1회씩 PBS를 투여하였다. 대조군(control group)

Table 1. Composition of Gamisoyo-san and Amount of Herbs Used

Name of Herbs	Scientific Name	Original amount (g)	Amount used (g)
목단피	<i>Paeonia suffruticosa</i>	6g	2.25g
백출	<i>Atractylodes japonica</i>	6g	2.25g
적작약	<i>Paeonia lactiflora</i>	4g	1.5g
당귀	<i>Angelica gigas</i>	4g	1.5g
도인	<i>Prunus persica</i>	4g	1.5g
패모	<i>Fritillaria ussuriensis</i>	4g	1.5g
치자	<i>Gardenia jasminoides</i>	3.2g	1.2g
황금	<i>Scutellaria baicalensis</i>	3.2g	1.2g
길경	<i>Platycodon grandiflorum</i>	2.8g	1.05g
청피	<i>Citrus unshiu</i>	2g	0.75g
감초	<i>Glycyrrhiza uralensis</i>	1.2g	0.45g
Sum		40.4g	15.15g

에게는 아무런 처치를 하지 않았다. 모든 군에게는 고형 사료와 물을 자유롭게 공급하였다.

4) 간 기능 검사

실험동물을 희생하고 심장에서 전혈을 채취한 후 실온에서 30분 동안 방치하여 자연응고 시켰으며, centrifuge를 이용하여 15분간 3000 rpm으로 원심분리를 시행하여 상층액인 혈청을 분리하였다. 이후 혈청 내 glutamic-oxalacetic-transaminase (GOT/AST), glutamic pyruvic-transaminase (GTP/ALT), alkaline phosphatase (ALP)의 측정을 한국동물의과학연구소 (Korea)에 의뢰하였다.

5) 간 재생률

간 절제술을 시행하면서 절제한 간의 무게를 측정하고, 7일 후 ethyl ether를 이용하여 희생시킨 다음 전체 간을 적출하여 무게를 측정하였다. 또한 동일한 환경에서 자란 동일한 주령의 SD rat을 ethyl ether를 이용해 희생시킨 후 간을 적출하여 원래 간 무게(estimated whole liver weight)를 추정하였으며, 이를 이용하여 아래와 같은 방식으로 간 재생률 (liver regeneration ratio)을 계산하였다.

$$* \text{ Estimated whole liver (g)} = 13.98 \pm 1.43 \text{ (g)}$$

$$\text{Liver regeneration ratio(\%)} = \frac{\text{Regenerated remnant liver(g)}}{\text{Estimated whole liver(13.98g)}}$$

3. 통계분석

통계분석은 SPSS version 18.0을 이용하여 실험군 간에 Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis test를 실시하였다. 모든 측정 결과는 mean±S.D.

(standard deviation)으로 나타냈으며, 통계학적 분석을 수행하여 $p < 0.05$ 일 때 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

결 과

1. 간 기능 검사

각 실험군의 혈청 내 glutamic-oxalacetic-transaminase (GOT/AST), glutamic pyruvic-transaminase(GPT/ALT), alkaline phosphatase(ALP)의 농도를 측정하였다 (Table 2).

1) AST

간 절제 7일 후 혈청 AST 농도는 실험군에서 대조군 및 위약군에 비하여 유의하게 낮았다(Figure 1).

2) ALT

간 절제 7일 후 혈청 ALT 농도는 실험군에서 대조군 및 위약군에 비하여 유의하게 낮았다(Figure 2).

3) ALP

간 절제 7일 후 혈청 ALP 농도는 실험군에서 대조군 및 위약군에 비하여 유의하게 낮았다(Figure 3).

2. 간 재생률

간 재생률 계산 공식을 통해 각 실험군의 간 재생률을 비교한 결과 간 절제술 후 7일째에 대조군은 82%, 위약군은 71.5%, 실험군은 87.8%의 재생률을 보여, 실험군에서 대조군과 위약군에 비해 높은 재생률을 나타내었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다.(Table 3, Figure 4).

Table 2. Serum AST, ALT, ALP 7 Days after Partial Hepatectomy Values Represent Mean±S.D. (n=4)

	Control group	Saline group	Gamisoyo-san group
AST	172.35±88.16	227.52±139.02	81.32±9.23
ALT	73.2±32.65	48.65±6.64	31.75±10.35
ALP	1228.4±172.83	1102.02±251.43	741.75±74.66

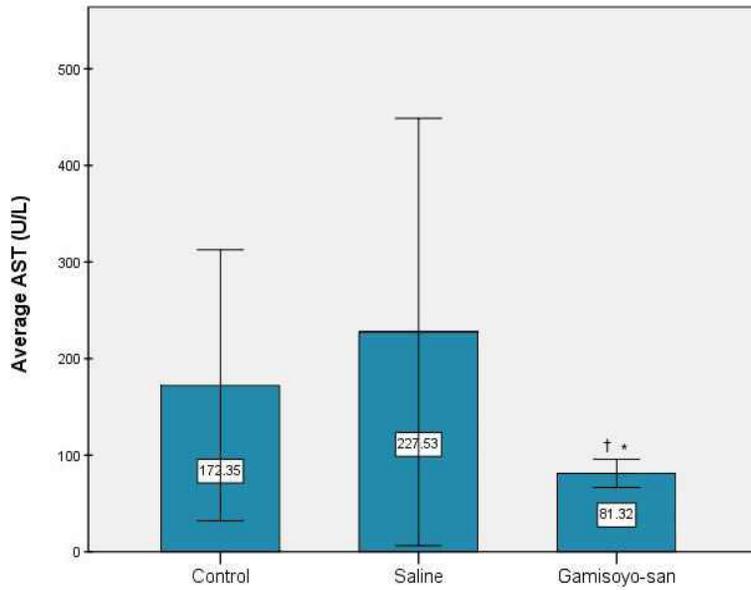


Fig. 1. Serum AST in control group, saline group and Gamisoyo-san group 7 days after partial hepatectomy. Each value and vertical bar represent the mean \pm S.D. * P <0.05, vs control group by Mann-Whitney Test, † P <0.05, vs saline group by Mann-Whitney Test

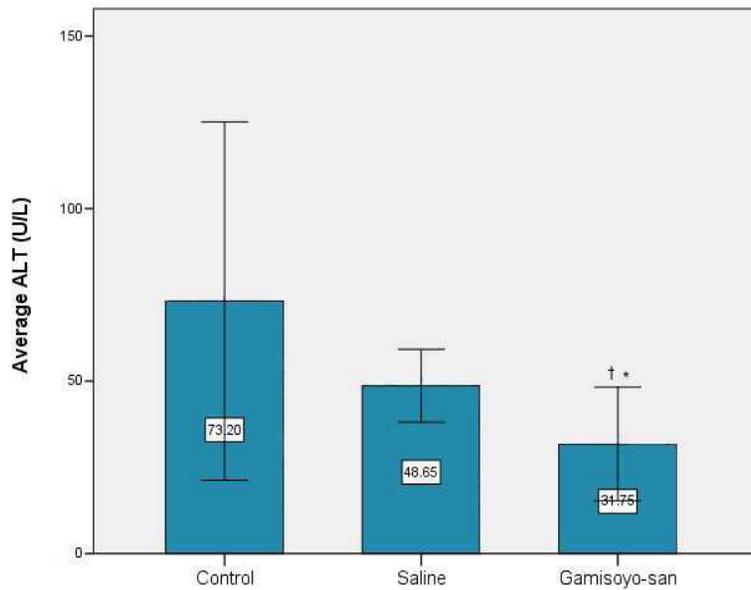


Fig. 2. Serum ALT in control group, saline group and Gamisoyo-san group 7 days after partial hepatectomy. Each value and vertical bar represent the mean \pm S.D. * P <0.05, vs control group by Mann-Whitney Test, † P <0.05, vs saline group by Mann-Whitney Test

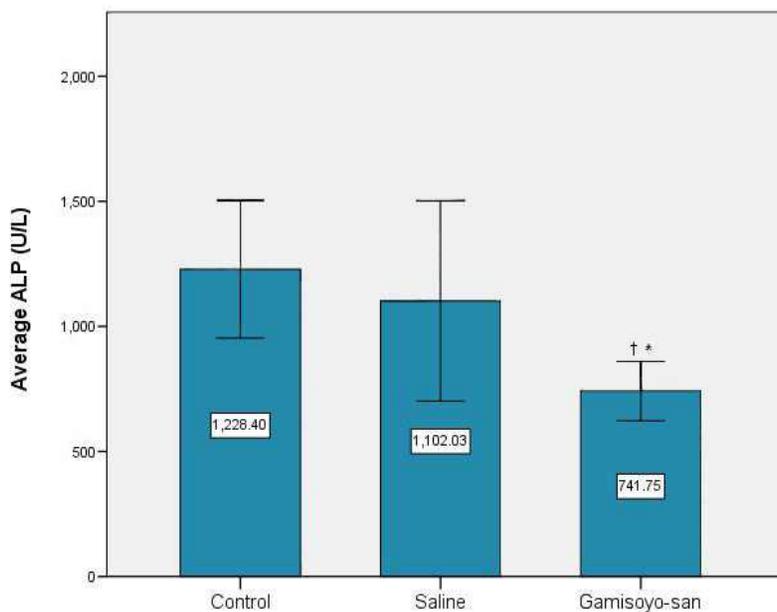


Fig. 3. Serum ALP in control group, saline group and Gamisoyo-san group 7 days after partial hepatectomy. Each value and vertical bar represent the mean±S.D. * $P<0.05$, vs control group by Mann-Whitney Test, † $P<0.05$, vs saline group by Mann-Whitney Test

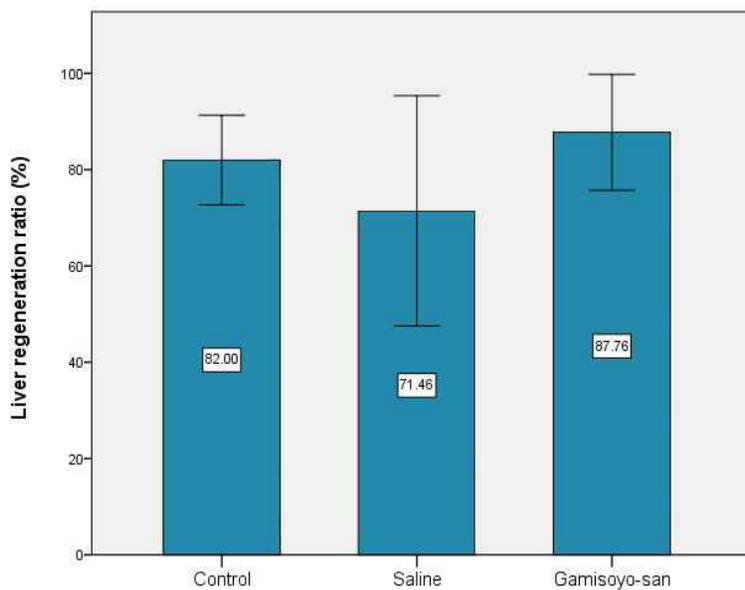


Fig. 4. Liver regeneration ratio in control group, saline group and Gamisoyo-san group 7 days after partial hepatectomy. Each value and vertical bar represent the mean±S.D.

Table 3. Liver Regeneration Ratio in Control Group and Saline Group, Gamisoyo-San Group 7 Days After Partial Hepatectomy

Group	resected liver (g)	regenerated liver (g)	liver regeneration ratio (%)
control group	3.84±0.41	11.46±0.82	82
saline group	3.82±0.51	9.99±2.10	71.5
Gamisoyo-san Group	3.89±0.65	12.27±1.06	87.8

Values represent mean±S.D. (n=4)

고 찰

간은 해부학적으로 4개의 엽으로 구성되어 있으며, 약 1.44-1.66kg의 무게를 가진 체내에서 제일 커다란 분비샘이다²⁰⁾. 간은 인체에서 다양한 기능을 수행하고 있는데, 먼저 간은 아미노산 합성의 주요 장소이며 탄수화물 및 지방, 단백질 대사의 장소이기도 하다. 또한 fibrinogen, prothrombin 같은 응고 인자를 생성하여 체내 혈액응고에 깊숙이 관여하기도 하며 담즙의 생성 및 분비를 하기도 한다. 태아에 있어서는 32주까지 적혈구를 형성하게 되며, 32주가 지나면 그 역할을 골수로 넘겨주게 된다²¹⁾. 이와 같은 합성 작용 외에도 인슐린 및 기타 호르몬의 분해, 해독작용, 암모니아 대사 등 여러 분해작용을 담당하고 있으며, 이 외 glucose, vitamin A 등 물질의 저장, 혈청 단백질 생성, angiotensinogen 합성을 통한 혈압 조절, mononuclear phagocyte system을 통한 면역작용 등 수많은 작용을 담당하고 있다²²⁾.

최근에 이르러 B형간염의 유병률은 점차 낮아지고 있는 추세지만 간경병증 및 간암에 의한 사망은 중년 남성에서 아직까지 큰 비율을 차지하고 있다. 특히 간암발생의 가장 많은 원인으로 간염바이러스를 꼽고 있는데²³⁾, 미국의 2011년 B형간염 표면항원 양성률은 0.9%²⁴⁾인데 반해, 한국의 경우 2011년 B형간염 표면항원 양성률은 3.0%²⁾로 한국이 간암 발생 위험성에 더욱 많이 노출되어 있다. 실제로 한국에서는 1년에 약 1만명이 간암으로 인해 사망하고 있다³⁾.

간암의 치료에는 여러 가지 방법이 존재하는데 표준적인 치료방법으로는 간 절제 및 간이식, 국소요법, 경간동맥화학색전술 등이 있으며, 이 외 전신

항암화학요법, 경간동맥 항암화학요법, 항체를 이용한 면역요법, 방사선 치료, 유전자 치료, 알코올 주사 등이 쓰이고 있다. 이 중 근치를 기대할 수 있는 치료방법으로는 간 절제술과 간 이식이 있으나 간 이식의 경우에는 공여자를 찾기가 까다롭고 뇌사인 정과 같은 여러 가지 이유로 인해 간 절제술이 유일한 근치요법으로 손꼽히고 있다²⁵⁾. 하지만 간경화가 있을 시에는 간 절제를 시행하면 간 재생이 일어나지 않는다는 보고가 있으며²⁶⁾, 절제범위가 크고 간경화 및 활동성 간염이 있을 경우 간 절제 후 간부전이 더욱 증가된다고 한다²⁷⁾. 간 절제 수술 후 간부전으로 인해 사망하는 비중이 매우 크기 때문에 수술 전에 간 예비능을 고려하여 절제범위를 결정하고 수술 후 간 기능 회복 및 재생을 위해 적합한 처치를 시행해야 한다.

간 기능의 변화 및 간 재생을 연구하기 위해서는 일반적으로 사염화탄소(CCl₄)를 이용하거나 간 절제술을 실시하게 된다. 이 중 부분 간절제술을 이용한 간 손상은 재생부위를 제외한 정상 간 조직에 염증이나 손상을 주지 않기 때문에 간 재생에 따른 간 기능 회복 및 간 재생률을 연구하는데 더욱 적합하다²⁸⁾.

가미소요산(加味逍遙散)은 『東醫寶鑑·血門』¹⁶⁾에 나온 처방으로서 소요산(逍遙散)의 처방 구성에서 시호(柴胡)가 빠지고 목단피(牡丹皮), 도인(桃仁), 패모(貝母), 치자(梔子), 황금(黃芩), 길경(桔梗), 청피(靑皮)가 추가된 처방이다. 『東醫寶鑑』에는 담혈(痰血)을 치료한다고 나와 있으며, 소요산(逍遙散)의 소간해울(疏肝解鬱) 작용보다 청열양혈(淸熱涼血), 활혈거어(活血祛瘀) 작용을 강조한 처방이다¹⁷⁾. 최근 연구를 살펴보면 백²⁹⁾은 가미소요산이 중증 갱

년기 장애를 개선시킨다고 보고하였으며, 박³⁰⁾은 우울증 모델 쥐에게 투여 시 노르에피네프린과 혈청 코티졸의 농도를 증가시킨다고 보고하여 주로 우울증과 부인과 질환에 대한 연구에 많이 응용된 것을 알 수 있었다. 간과 관련된 연구로는 김¹⁸⁾이 사염화탄소로 간 손상을 유발한 흰 쥐에게 가미소요산 엑기스를 경구투여할 시 AST 및 ALT, ALP, LDH activity, total bilirubin을 유의성 있게 낮춘다고 보고 하였다. 하지만 이는 약물로 간 손상을 유발한 것으로 간암이나 간농양과 같은 간 절제술 적응증에 있어서 가미소요산의 효과는 보고된 바가 없으며, 특히 간 절제에 있어서 한약을 혈액을 통해 투여한 바에 대해서는 아직까지 연구가 부족한 실정이다.

혈액약침이란 한약을 주사용으로 가공하여 혈액 내 주입하는 것으로 혈액 내로 약물을 직접적으로 주입하기 때문에 체내 작용이 빠르고 투여용량을 정확히 조절할 수 있으며, 위점막관문(gastric mucosal barrier)을 거치지 않기 때문에 소화계가 약물에 미치는 영향을 배제할 수 있는 특징이 있다¹⁴⁾. 특히 약물을 표적 지향성으로 투여할 수 있으며, 의식이 불분명하거나 전신마취 하에서 자유롭게 투여할 수 있기 때문에 응급상황이나 수술 시, 약물의 경구투여가 어려운 상황에서 쉽게 응용할 수 있다³¹⁾. 중국에서는 1940년도에 처음 정맥주사용 한약제제인 소시호탕 혈액약침이 개발된 이래로 중성약이란 이름으로 700여 종의 다양한 주사제가 개발되어 임상에서 쓰이고 있으나³²⁾ 한국에서는 유일하게 비소세포성 폐암에 산삼약침이 응용되고 있다^{15,33)}.

본 실험은 부분 간 절제 후 가미소요산 혈액약침이 간 기능 회복 및 간 재생에 미치는 영향을 알아보기 위해 시행하였다. SD rat 를 avertin 마취 후 간의 좌엽을 절제하고 12시간 동안 생존한 쥐를 대조군(control group), 위약군(saline group), 실험군(Gamisoyo-san group)으로 무작위 분류하였다. 대조군에게는 아무런 처치를 하지 않았고, 위약군에게는 꼬리정맥을 통해 PBS를 1주일 동안 3회 주사하였으며, 실험군에게는 가미소요산 혈액약침액을 위약군과 같은 방법으로 꼬리정맥을 통해 1주일 동안 3회

주사하였다.

수술 후 7일 째에 모든 쥐를 ethyl ether를 이용하여 희생시켰으며, 간 기능의 회복정도를 알아보기 위해 심장에서 전혈을 채취하여 혈청 내 AST, ALT, ALP를 검사하였다. 간 절제술을 시행한 후 간 재생에 있어서 간 기능검사(liver function test;LFT) 수치가 간의 어떠한 상태를 대변하는지에 대해서는 아직 자세한 연구가 이루어지지 않고 있지만, 기본적으로 AST, ALT는 간의 실질세포(parenchymal cell)에 존재하면서 간세포가 파괴될 시 혈중으로 방출되게 되며 ALP는 담관계 폐쇄가 발생할 시 혈중 농도가 증가하므로 이들은 전반적인 간 기능을 나타내게 된다³⁴⁾.

본 실험에서 간 절제 후 7일째 혈중 AST, ALT, ALP가 rat의 정상 간수치 범위(AST: 45.7-80.8U/L, ALT: 17.5-30.2U/L, ALP: 56.8-128U/L)³⁵⁾에 비해 크게 증가하여(AST: 172.35±88.16U/L, ALT: 172.35±32.65U/L, ALP: 1228.4±172.83U/L) 간절제에 의한 간기능 이상을 알 수 있었다.

한편 간 절제 후 가미소요산 혈액약침을 시술한 실험군에서는 혈중 AST가 81.32±9.23U/L, ALT가 31.75±10.35U/L로 대조군과 위약군에 비하여 유의하게 감소하여 정상범위에 근접하였으며, 혈중 ALP 또한 741.75±74.66U/L로 대조군(1228.4±172.83U/L) 및 위약군(1102.02±251.43U/L)에 비해 유의하게 감소하였다.

간 절제술을 시행한 후 7일 째에 쥐를 희생시키고 간을 적출하여 무게를 측정하였으며, 수술을 진행할 때 절제한 간 무게를 이용하여 간 재생률(liver regeneration ratio)을 계산하였다. 그 결과 수술 후 7일 째 실험군의 간 재생률은 87.76%로 대조군(82%)과 위약군(71.46%) 보다 높은 간 재생률을 보였다.

가미소요산 혈액약침이 간절제술후 간기능 회복에 미치는 기전을 정확히 알 수는 없지만 가미소요산 처방 중 목단피에 함유된 1,2,3,4,6-penta-O-galloyl-β-D-glucose는 HO-1의 발현을 유발하여 세포손상을 억제하고 간세포를 보호한다고 알려져 있으며³⁶⁾, 치자의 활성성분인 geniposide는 ALT 및 AST 등

생화학적인 수치를 개선시키며³⁷⁾, genipin은 항산화 작용과 NO(nitric oxide) 생성을 억제하여 소염작용을 유발한다고 보고되고 있다³⁸⁾. 도인 또한 간손상 모델에서 AST, ALT, ALP의 개선 및 항섬유효과가 있다고 알려져 있으며³⁹⁾, 당귀는 간손상 모델에서 혈청 간효소를 감소시킬 뿐만 아니라 간장의 울혈, 간세포의 괴사 및 지방변화를 경감시킨다고 보고되고 있다⁴⁰⁾. 이와 같이 소요산에서 목단피 및 치자, 도인 등 약재가 추가된 가미소요산은 기존 소요산에 비해 더욱 강력한 간기능회복 효과, 담즙분비촉진작용, 소염작용, 어혈제거 등 작용을 발휘한다는 것을 예시하여 주었으며, 거어생신(祛瘀生新)의 작용에 의해 간기능의 회복 및 간재생을 촉진한 것으로 사료된다.

본 연구는 부분 간 절제 모델에서 간 기능에 미치는 효과를 관찰한 기초연구이며 특히 일반적인 경구투여가 아닌 혈맥약침을 이용한 연구로, 향후 그 기전 및 임상효능에 대한 심도 깊은 추가 연구가 필요할 것이라 판단된다. 또한 혈맥약침과 일반 경구투여의 효과 차이에 대해서도 연구할 가치가 있다고 판단된다.

결론

가미소요산 혈맥약침이 부분 간절제 후 간 기능 회복 및 간 재생에 미치는 영향을 알아보기 위해 간 절제술 후 AST, ALT, ALP와 간 재생률을 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 실험군의 혈중 AST, ALT, ALP는 대조군 및 위약군에 비해 유의하게 감소하였다.
2. 실험군의 간 재생률은 87.76%로 대조군 82%, 위약군 71.46% 보다 높았으나 유의한 차이는 없었다.

이상의 결과, 가미소요산 혈맥약침은 부분 간절제 후 간 기능 회복에 유효한 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Arthur C, John E. Textbook of Medical Physiology. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2005:859-864.
2. Credland N. Interpreting Blood Results - Liver Function Tests. Dermatological Nursing. 2014; 13(2):42-45.
3. Ministry of Health & Welfare. The Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey(KNHANES V-2). Seoul:Korea Centers for Disease Control and Prevention. 2011:548-693.
4. Vinay K, Abul K, John C. Robbins Basic Pathology. 9th ed. Philadelphia:Elsevier Science Health Science div. 2013:637.
5. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular Carcinoma. Lancet. 2003;362(9399):1907-1917.
6. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Oh CM, Lee DH, Lee JS. Cancer Statistics in Korea: Incidence, Mortality, Survival and Prevalence in 2011. Cancer Research and Treatment. 2014;46(2): 109-123.
7. Bae SH. Up-to-date Information for Hepatocellular Carcinoma Treatment. J Korean Med Assoc. 2008;51(5):457-474.
8. Yoo HC. Surgical Strategies in hepatocarcinoma treatment. Korean J Gastroenterol. 2007;49(4): 226-235.
9. George K. Liver Regeneration after Partial Hepatectomy. Am J Pathol. 2010;176(1):2-13.
10. Lee S, Lee M. Present status of Chinese medicine intervention for treatment of the liver cancer: application base and clinical research. Beijing J Tradit Chin Med. 2009;28(2):145-147.
11. Bae SH, Park SE, Kang CW, Hong SH. Safety of Korean Herbal Medicine Used with Western Medicine on Liver Function: Prospective Observational Study. Korean J Orient Int Med. 2013;34(2):192-203.

12. Yun YJ, Shin BC, Lee MS, Cho SI, Shin WJ, Park HJ, et al. Korean Herbal Medicine on Liver Function: A Systematic Review in Korean Literature. *Korean J Orient Int Med.* 2009;30(1): 153-172.
13. Zhao XX. *Studiess of Chinese Herbal Injections.* Guangzhou:Guangdong Science & Technology Press. 2000:3-4.
14. Zhou JM, Zhang JQ. *Pharmacology and Application of Chinese Patent Drug.* Shanghai: Fudan University Press. 2003:20.
15. Bang SH, Kwon KR, Yoo HS. Two Cases of Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Intravenous Cultivated Wild Ginseng Pharmacopuncture. *J Pharmacopunct.* 2008; 11(2):13-19.
16. Lee DN, Yang WM, Lee TK, Lim EM. A Study of Sayuk-san and Soyo-san for Clinical Using. *J Korean Med Obstet Gynecol.* 2000;13(1): 484-499.
17. Lee SH, Kim KS, Yun JM, Ko HN, Kim LH, Rhee YJ, et al. Case Report on Three Cases of Postoperative Pain after Thyroidectomy Treated with Gamisoyo-san. *Korean J Orient Physiol Pathol.* 2012;26(5):793-796.
18. Kim HJ. Effect of "Kami-Soyo-San" Ex. on the Hepatic Damages induced by CCl4 in rats[dissertation]. Gwangju: Chosun Univ.; 1986.
19. Gaub J, Iverson J. Rat liver regeneration after 90% partial hepatectomy. *Hepatology.* 1984;4: 902-904.
20. Ramzi S, Vinay K, Nelson F, Stanley L, Abul K. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 7th ed. Philadelphia:Elsevier Saunders. 2005:878.
21. Lee WB, Ryu CS, Kim KY. Evidences of the Intravascular Erythropoiesis in Human Fetal Liver. *Korean J Anat.* 1995;28(4):351-364.
22. Gerard J, Bryan D. Principles of anatomy and physiology. 12th ed. Hoboken:Wiley. 2009:945-949.
23. Park BG, Yoon SG, Lee HS, Chang JG, Maeng JH, Lee GH, et al. Epidemiological comparison of viral hepatitis-hepatocellular carcinoma (HCC) and non viral hepatitis-hepatocellular carcinoma (HCC). *Korean J Epidemiol.* 2003;25(1):32-38.
24. Centers for Disease Control and Prevention. *Surveillance for Viral Hepatitis – United States 2011.* Atlanta:Centers for Disease Control and Prevention. 2011.
25. Kim HJ, Hwang YJ, Kim JY, Kwon HJ, Kim GS, Chun JM, et al. Comparison of Surgical Outcomes and Long-term Survival between Limited and Major Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma Less than 5 cm. *J Korean Surg Soc.* 2010;78:29-34.
26. Lin TY, Chen CC. Metabolic function and regeneration of cirrhotic and non-cirrhotic livers after hepatic lobectomy in man. *Ann Surg.* 1965;162(6):959-972.
27. Takenaka K, Kanematsu T, Fukuzawa K, Sugimachi K. Can hepatic failure after surgery for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients be prevented?. *World J Surg.* 1990;14(1):123-127.
28. Kim GS, Lee SM, Hong SH, Joo HJ. Perioperative Risk Factors of the Hepatic Resection. *Ann Surg Treat Res.* 1998;55(4): 556-563.
29. Baek DK. The Clinical Study of Two Severe Menopausal Disorder Patients Treated by Gamisoyo-san. *Herbal Formula Science.* 2012; 20(2):199-211.
30. Park SW. Antidepressant Action of Kami-shoyosan[dissertation]. Busan: Inje Univ.; 2004.
31. Yang SK, Yong JS. Perception of Artificial Hydration for Terminally Ill Cancer Patients: Patients, Families and General Public. *Korean J Hosp Palliat Care.* 2009;12(4):220-227.
32. Yang GM. *Pharmacy of Chinese Medicine.*

- Beijing:People's Medical Publishing House. 2010:156-184.
33. Kim K, Choi YS, Joo JC, Moon G. A Case Report for Lung Cancer Patient Showing Remission Treated with Cultivated Wild Ginseng Pharmacopuncture. *J Pharmacopunct.* 2011;14(4): 33-37.
34. Han DH. The significance of the actual half-life of serum alpha-fetoprotein as a predictor for recurrence after curative hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma[dissertation]. Seoul: Yonsei Univ.; 2011.
35. Johnson DC. Exotic Animal Companion Medicine Handbook for Veterinarians. West Palm Beach: Zoological Education Network. 1996:9-98.
36. Jeong SO. penta-O-galloyl- β -D-glucose up-regulates heme oxygenase-1 expression by stimulating Nrf2 nuclear translocation in an extracellular signal-regulated kinase-dependent manner in HepG2 cells[dissertation]. Jeonju: Chonbuk Univ.; 2006.
37. Cheng YY, Chan YS, Choang KF, Chang HM. Effect of geniposide on acute jaundice in rats caused by ANIT poisoning. *Acta Pharmacol Sin.* 1986;7(1):69-72.
38. Matsumi Y, Kenzo C. Genipin exhibits neurotrophic effects through a common signaling pathway in nitric oxide synthase-expressing cells. *Eur J Pharmacol.* 2008;581(3):255-261.
39. Na JX, Park EJ, Sohn DH, Ko GI. Hepatoprotective and antifibrotic effects of extracts from Persicae Semen. *Herbal Formula Science.* 2004;12(2):109~117.
40. Lim JG, Moon JJ. Experimental Studies on the Effect of Dangkwisoo-San on the CCl₄-Induced Liver Damage in Albino-Rats. *K.H.University Orient Med J.*1982;5:191-208.