

植物性生理活性物質의 肝保護作用(I).

韓藥處方の 肝保護作用

金昌種 · 趙勝吉 · 崔忠植 · 崔允錫

中央大學校 藥學大學

Hepatoprotective Activities of Biologically Active Agents from Crude Drugs(I).

Hepatoprotective Activities of Traditional Korean Herbal Prescriptions

Chang Johng Kim, Seung Kil Cho, Chung Sik Choi and Yun Suk Choi

College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea

Abstract—Hepatoprotective activities of 26 traditional Korean herbal prescriptions described in *Donghibogam* were evaluated *in vivo* and *in vitro* screening system. Twenty one prescriptions appeared to be active. Six prescriptions among them showed highly significant hepatoprotective activities; *Shihogyegy-Tang* (柴胡桂枝湯), *Soshiho-Tang* (小柴胡湯), *Shiho plus Younggolmoryo-Tang* (柴胡加龍骨牡蠣湯), *Yinjinho-Tang* (茵陳蒿湯), *Yinsam-Tang* (人蔘湯) and *Shashim-Tang* (瀉心湯). *Shihogyegy-Tang* was most active. They reduced the release of transaminases from dissociated hepatocytes by thioacetamide, and serum transaminases and alkaline phosphatase activities of rat with carbontetrachloride-induced hepatitis. They inhibited significantly lipid peroxidation and cellular fatty change of liver by carbontetrachloride.

Keywords—hepatoprotective prescriptions of crude drug · transaminases · alkaline phosphatase · lipid peroxidation · thioacetamide- or carbontetrachloride-induced hepatitis

현대의약학에서는 우리나라에 발현율이 높은 肝炎¹⁾ 특히 바이러스성 B형 간염²⁾에는 抗바이러스劑로서 interferon과 cytosine arabinoside, 免疫賦活劑로서 cianidanol과 OK-432, 및 steroids 제(rebound요법) 등을 주로 응용하여 왔다. 이들은 주로 합성품이 주체를 이루고 있지만, 1931년에 Westphal³⁾이 *Silybum marianum* L. 엑스가 담즙분비를 촉진한다고 보고하였고, 또 그 유효성분이 silymarin⁴⁻⁶⁾임이 밝혀지고 肝保護 및 肝細胞賦活作用이 있음이 실험병리학적 및 임상적으로 입증되므로서 간장치료제로 개발된 후부터 약물성간장치료제의 개발이 추구하고 있다. 더 우기 東洋醫書인 傷漢論이나 東醫寶鑑에는 경험

적인 韓藥處方들이 많이 수록되어 있어 韓醫藥學에서는 많이 응용되고 있다. 그러나 현대약학 및 의학적 측면에서 볼 때 그 효능의 과학적 검토가 요구되고 있으나 거의 연구된 바 없고, 단지 柴胡와 茵陳蒿를 君藥으로 하는 小柴胡湯,⁷⁻⁹⁾ 茵陳蒿湯,^{10,11)} 茵陳五苓散^{12,13)} 등이 간염치료에서 임상적 효능이 인정된다고 보고되었을 뿐이다.

한편 간장치료에 유효한 韓藥處方들이 있다는 점을 감안하여 그들의 구성생약에서 추출된 여러가지 엑스나 單離된 물질이 간보호작용이 있었다는 많은 연구보고가 있었다. 즉 尹과 張등¹⁴⁾은 韓方醫書의 韓藥處方에는 59종의 생약이 간질

환의 치료에 쓰이고 있음을 조사하고 이들 중 黃精, 香附子, 阿首鳥, 地黃, 天門冬, 決明子, 夏枯草, 鼠李子 및 人蔘 등의 水浸엑스가 사염화탄소에 의해 간염이 유발된 mouse에서 hexobarbital에 의한 수면시간을 단축시키므로써 간보호생약이라고 주장하였고, 또 辛¹⁵⁾은 赤何首鳥와 白何首鳥의 水浸엑스가 사염화탄소 유발 간염의 예방 및 치료효과가 있다고 보고하였다. 金과 趙¹⁶⁾는 柴胡, 靑皮, 香附子, 鬱金, 川棟子, 玫瑰花, 川芎, 三稜 및 蓬朮같은 肝氣鬱結치료생약의 水浸엑스가 분리된 간세포에서 thioacetamide 유발 간세포상해를 억제한다고 보고하였다. 또 Kiso 등¹⁷⁾은 茵陳蒿, 梔子, 牛膝 및 鬱金 등의 水浸엑스가 사염화탄소 유발간염의 예방효과가 있다고 보고하였다. 또한 韓과 金¹⁸⁻²⁰⁾은 人蔘과 五加皮에서 단리한 ginsenoside Rb₁, Rg₁, Re 및 Rb₂, eleutheroside E₁, E₂, Eb₁, Ec 및 chiisanoside 등이 사염화탄소 또는 thioacetamide에 의한 肝傷害를 저하시켜주고, 肝細胞의 脂肪變性을 억제시켜준다고 보고하였고, 張과 尹 등^{21,22)}은 車前子에서 분리된 aucubin이 사염화탄소 유발 간염 mouse에서 hexobarbital 수면시간을 단축시킨다고 보고하였다. 또 Yamahara 등²³⁾은 白朮과 蒼朮에서 분리된 atractylon, 升麻에서 분리된 cimigenol xyloside,²⁴⁾ 烏藥에서 분리된 lindestrene 등²⁵⁾이 사염화탄소 유발 간염에서 혈청 GOT 및 GPT를 저하시킨다고 보고하였다. 또 柴胡에서 분리된 saikosaponin²⁶⁾과 甘草에서 분리된 glycyrrhizin,²⁷⁾ 茵陳에서 분리된 capiartemisin A 및 B^{28,29)}도 간보호 및 利膽作用이 있다고 보고되었고, 또 *Strephania cepharantha* 根莖에서 추출된 cephalanthin³⁰⁾은 간세포막 안정화작용이 있다고 보고되었다. 이상과 같이 간보호작용이 있는 생약에서 약효물질을 단리하여 간장병치료제의 개발을 추구하고 있다.

저자는 이런 점에 착안하여 우선 東醫寶鑑 및 傷寒論에 간장치료제로 수록되어 있는 한약처방의 유효성을 검색하여 간보호작용이 있는 처방의 구성생약으로부터 유효물질의 단리를 추구하고자 우선 한약처방 26종의 水浸엑스를 얻어 사염화탄소 또는 thioacetamide 유발 급성간염에서 혈중효소, 過酸化脂質 형성 및 조직병변에 미치는

영향을 측정하여 본 결과 柴胡桂枝湯 등 21종의 한약처방에서 유의성 있는 간보호작용이 있었으며, 6종의 한약처방에서는 강한 효능을 가졌기에 이에 보고하는 바이다.

실험 방법

재료 및 水浸엑스제조

Table I 과 같이 생약 40종을 경동시장에서 구입하여 眞品을 확인한 후 韓藥處方(Table I)에 따라 정확히 평취하여 증류수를 넣어 열탕에서 3회 추출하여 여과하고 여액을 농축한 후 냉동건조하여 水浸엑스를 얻었다. 제조한 水浸엑스는 5% arabia gum에 현탁시켜 실험동물에 경구투여하였다.

시 약

Transaminase 측정용 시약은 영동제약의 Kit 시약을 사용하였으며, collagenase type IV 및 tryphan blue, 1, 1, 3, 3-tetraethoxypropane 등은 Sigma사에서 구입하여 사용하였다.

실험동물

일정한 조건하에서 1주일간 사육한 의견상 건강한 Sprague-Dawley계 rat(체중 160±20 g)와 ICR계 mouse(체중 15±2 g)의 숫컷을 실험전 18 시간동안 절식시킨 후 사용하였다.

In vitro 실험

간세포현탁액의 제조—Peter,³¹⁾ Reger³¹⁾ 및 Per³³⁾ 등의 방법으로 다음과 같이 제조하였다. 즉 rat를 ether로 마취시키고 정중선을 따라 개복한 다음 문맥과 하대정맥을 결찰하고, carbogen gas(95% O₂+5% CO₂)를 포화시킨 Ca²⁺-free Hank's balanced salt solution(HBSS)를 peristaltic pump를 이용하여 50 ml/min 속도로 10분간 관류시킨 후 간장을 적출하여 특수제조한 funnel 위에 본래의 모양대로 놓은 후, 미리 carbogen gas를 포화시킨 Ca²⁺-free HBSS으로 0.15% collagenase 용액을 조제하여 37°로 가온된 효소액을 7분간 관류시켰다. 관류가 끝난 후 간장을 Ca²⁺ 및 포도당 -free HBSS에 넣고 빗으로 빗어 간 세포를 분리하고 250 및 100 μm tissue sieve로 여과한 후 800 r.p.m.으로 2~3분간 원심분리하여 상등액을 제거한 다음 다시 동일한 HBSS

Table II. Prophylactic activities of water extract of traditional Korean herbal prescriptions on the GPT activities by thioacetamide-intoxication in isolated rat hepatocytes

Drugs ¹⁾	GPT ²⁾ (Reitman-Frankel units/l)			
	Concentration(μg/ml)			
	1	10	100	1000
Control	52.1±5.6			
<i>Sayoeok-San</i> (四逆散)	39.9±2.1*	30.2±4.8*	26.8±3.8*	22.5±2.9*
<i>Soshiho-Tang</i> (小柴胡湯)	23.0±1.2*	21.2±3.2*	20.0±3.1*	17.1±1.4**
<i>Daeshiho-Tang</i> (大柴胡湯)	20.1±2.0*	17.0±1.2**	16.8±1.4**	13.2±1.1**
<i>Shihogyegy-Tang</i> (柴胡桂枝湯)	14.4±1.6**	13.1±1.1**	9.3±1.6**	9.0±1.4**
<i>Shihogyegygeongang-Tang</i> (柴胡桂枝乾薑湯)	17.2±1.2**	16.3±1.4**	15.8±2.2**	12.6±3.1**
<i>Shiho plus Yonggolmoryoe-Tang</i> (柴胡加龍骨牡蠣湯)	30.9±4.7*	26.9±4.0*	24.7±2.4*	23.0±6.2*
<i>Soshiho-Tang plus Oryoeng-San</i> (小柴胡湯合五苓散)	40.7±2.8	36.9±1.7*	35.3±1.9*	21.6±3.0*
<i>Gyegy plus Whanggy-Tang</i> (桂枝加黃耆湯)	32.3±1.8*	34.0±5.3*	25.9±4.0*	16.0±1.9**
<i>Whanggygunzung-Tang</i> (黃耆建中湯)	35.0±1.9*	30.2±4.8*	26.8±3.8*	22.5±3.9*
<i>Sogunzung-Tang</i> (小建中湯)	37.3±4.2*	35.8±4.2*	25.3±2.8*	24.6±2.9*
<i>Dohaekseunggy-Tang</i> (挑核承氣湯)	18.8±1.6**	18.1±2.7**	17.8±1.9**	16.6±1.9**
<i>Yinzinho-Tang</i> (茵陳蒿湯)	19.3±2.4**	17.1±2.1**	12.3±1.1**	11.2±1.5**
<i>Yinzinoryoeng-San</i> (茵陳五苓散)	32.2±3.7*	36.3±4.8*	34.2±2.3*	26.2±2.9*
<i>Yinsam-Tang</i> (人蔘湯)	32.8±3.7*	24.9±2.7*	20.8±4.5*	18.2±2.5**
<i>Osuyou-Tang</i> (吳茱萸湯)	37.5±2.2*	33.8±4.4*	28.3±4.1*	26.4±4.4*
<i>Oryoeng-San plus Yinsam-Tang</i> (五苓散合人蔘湯)	32.2±4.3*	33.8±1.7*	31.6±2.4*	20.9±2.7*
<i>Whangryoen-Tang</i> (黃連湯)	26.9±1.3*	33.0±1.7*	30.8±2.6*	19.8±2.3**
<i>Shashim-Tang</i> (瀉心湯)	20.3±2.0*	19.6±3.1**	18.4±2.7**	15.8±1.4**
<i>Sohamhyung-Tang</i> (小陷胸湯)	38.7±2.8*	43.1±2.1	32.5±4.7*	29.9±3.5*
<i>Zakyakgamcho-Tang</i> (芍藥甘草湯)	24.4±3.9*	24.3±3.2*	24.1±5.9*	17.8±3.2**
<i>Zakyakgamchobuzah-Tang</i> (芍藥甘草附子湯)	32.9±1.8*	32.8±1.2*	28.6±1.8*	27.8±2.5*
<i>Wealbigachul-Tang</i> (越婢加朮湯)	31.0±3.8*	25.8±2.4*	28.0±3.3*	29.7±1.7*
<i>Mawhangyoehnyozuksodu-Tang</i> (麻黃連軹赤小豆湯)	33.7±3.3*	32.8±1.9*	28.5±3.6*	21.8±2.3*
<i>Chizawhobak-Tang</i> (梔子厚朴湯)	39.8±3.2*	25.3±4.1*	22.7±5.0*	21.9±5.6*
<i>Dangguizakyak-San</i> (當歸芍藥散)	23.2±2.7*	20.0±2.6*	17.9±1.5**	16.3±1.7**
<i>Daewhangmokdan-Tang</i> (大黃牧丹湯)	41.3±3.9	32.9±5.7*	31.6±3.7*	21.0±4.3*
Silymarin	25.2±2.7*	20.4±1.5*	16.4±2.7**	11.5±3.1**

1) Thioacetamide (6 mg/ml) added after previous incubation of drugs and rat hepatocyte suspension (1×10⁶/ml) at 37° for 1 hour, and they were incubated for 2 hours.

2) GPT activities were determined in the incubation medium 2 hours after thioacetamide intoxication. Each value represents the mean±S.E. from 6 experiments.

Significantly different from control (*:p<0.05, **:p<0.01).

52.1 및 247.6 units/l에 비하여 용량의존적으로 유의성있게 억제되므로서 간세포보호작용이 있음을 보여 주었다. 또한柴胡桂枝乾薑湯, 大柴胡

湯, 小柴胡湯, 柴胡加龍骨牡蠣湯, 四逆散, 小柴胡湯合五苓散 등도 유의성 있는 간보호작용이 있었다.

Table III. Prophylactic activities of water extract of traditional Korean herbal prescriptions on the GOT activities by the thioacetamide-intoxication in isolated rat hepatocytes

Drugs ¹⁾	GOT ²⁾ (Reitman-Frankel units/l)			
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)			
	1	10	100	1000
Control	247.6 \pm 7.2			
<i>Sayoek-San</i> (四逆散)	148.7 \pm 16.5*	145.9 \pm 19.0*	128.3 \pm 19.6**	115.5 \pm 19.0**
<i>Soshiho-Tang</i> (小柴胡湯)	186.8 \pm 14.4*	165.8 \pm 7.6*	129.5 \pm 5.9**	116.7 \pm 13.5**
<i>Daeshiho-Tang</i> (大柴胡湯)	181.8 \pm 11.2*	174.5 \pm 3.1*	167.2 \pm 14.2*	150.3 \pm 17.9*
<i>Shihogyegy-Tang</i> (柴胡桂枝湯)	177.7 \pm 7.3*	144.8 \pm 18.2*	135.7 \pm 12.6*	105.8 \pm 9.7**
<i>Shihogyegygeongang-Tang</i> (柴胡桂枝乾薑湯)	189.8 \pm 7.1*	157.2 \pm 17.9*	140.5 \pm 9.6*	128.3 \pm 10.6**
<i>Shiho plus Yonggolmoryoe-Tang</i> (柴胡加龍骨牡蠣湯)	168.3 \pm 9.1*	166.3 \pm 2.0**	139.5 \pm 7.9*	124.0 \pm 10.3**
<i>Soshiho-Tang plus Oryoeng-San</i> (小柴胡湯合五苓散)	160.0 \pm 5.0*	152.5 \pm 11.8*	138.2 \pm 4.3*	125.7 \pm 6.2**
<i>Gyegy plus Whanggy-Tang</i> (桂枝加黃氣湯)	175.5 \pm 14.2*	178.5 \pm 11.9*	178.7 \pm 3.7*	140.7 \pm 6.9*
<i>Whanggygunzung-Tang</i> (黃耆建中湯)	152.7 \pm 13.4*	138.0 \pm 19.4*	130.7 \pm 15.9*	109.8 \pm 13.4**
<i>Sogunzung-Tang</i> (小建中湯)	200.0 \pm 13.6*	166.1 \pm 14.7*	159.6 \pm 8.5*	154.0 \pm 3.3*
<i>Dohaekseunggy-Tang</i> (桃核承氣湯)	160.2 \pm 11.1*	154.5 \pm 7.2*	145.8 \pm 14.7*	131.7 \pm 21.2*
<i>Yinzinho-Tang</i> (茵陳蒿湯)	175.3 \pm 12.4*	145.0 \pm 15.0*	140.6 \pm 7.9*	137.8 \pm 11.3*
<i>Yinzinoryoeng-San</i> (茵陳五苓散)	190.1 \pm 23.4*	174.9 \pm 16.0*	158.3 \pm 13.0*	121.7 \pm 11.2**
<i>Yinsam-Tang</i> (人蔘湯)	184.3 \pm 15.0*	160.7 \pm 5.5*	142.5 \pm 10.8*	118.8 \pm 6.6**
<i>Osuyou-Tang</i> (吳茱萸湯)	215.1 \pm 13.3	187.3 \pm 9.6*	156.2 \pm 16.1*	145.7 \pm 16.1*
<i>Oryoeng-San plus Yinsam-Tang</i> (五苓散合人蔘湯)	166.3 \pm 2.5*	140.2 \pm 13.5*	131.5 \pm 5.7*	108.7 \pm 12.0**
<i>Whangryoen-Tang</i> (黃連湯)	169.8 \pm 10.2*	159.8 \pm 9.5*	152.2 \pm 6.0*	128.8 \pm 7.9**
<i>Shashim-Tang</i> (瀉心湯)	169.6 \pm 14.8*	157.4 \pm 8.6*	142.7 \pm 10.7*	98.2 \pm 16.9**
<i>Sohamhyung-Tang</i> (小陷胸湯)	175.2 \pm 6.1*	183.5 \pm 13.2*	171.3 \pm 11.3*	166.3 \pm 11.7*
<i>Zakyakgamcho-Tang</i> (芍藥甘草湯)	193.2 \pm 15.2*	161.3 \pm 13.9*	143.2 \pm 7.3*	115.0 \pm 6.1*
<i>Zakyakgamchobuzah-Tang</i> (芍藥甘草附子湯)	176.8 \pm 9.6*	152.0 \pm 8.5*	180.8 \pm 8.5*	160.8 \pm 8.8*
<i>Wealbigachul-Tang</i> (越婢加朮湯)	164.7 \pm 13.2*	157.0 \pm 11.0*	150.7 \pm 9.2*	152.3 \pm 7.7*
<i>Mawhangyoeohnyozuksodu-Tang</i> (麻黃連紹赤小豆湯)	181.8 \pm 6.6*	170.0 \pm 4.3*	153.2 \pm 5.7*	142.8 \pm 3.4*
<i>Chizawhobak-Tang</i> (梔子厚朴湯)	187.2 \pm 9.9*	178.0 \pm 9.8*	145.7 \pm 10.0*	115.5 \pm 11.1**
<i>Dangguizakyak-San</i> (當歸芍藥散)	180.3 \pm 8.7*	175.3 \pm 8.2*	162.0 \pm 11.6*	126.2 \pm 9.7**
<i>Daewhangmokdan-Tang</i> (大黃牡丹湯)	179.8 \pm 15.3*	159.8 \pm 13.4*	133.5 \pm 6.0*	105.7 \pm 4.7**
Silymarin	164.7 \pm 7.5*	150.4 \pm 9.6*	130.4 \pm 4.9*	112.5 \pm 5.7**

1) Thioacetamide (6 mg/ml) added after previous incubation of drugs and rat hepatocyte suspension (1×10^6 /ml) at 37° for 1 hour, and they were incubated for 2 hours.

2) GOT activities were measured in the incubation medium 2 hours after thioacetamide intoxication.

Each value represents the mean \pm S.E. from 6 experiments.

Significantly different from control (*; $p < 0.05$, **; $p < 0.01$).

桂枝를 君藥으로 하는 한약처방 중 桃核承氣湯이 가장 강한 간보호작용이 있었는데, 1, 10, 100 및 1,000 $\mu\text{g/ml}$ 농도에서 GPT가 각각 18.8, 18.1, 17.8 및 16.6 units/l이었고, GOT가 각각 160.2, 154.5, 145.8 및 131.7 units/l로서 용량의존적인 유의성있는 간보호작용이 있었으며, 또

桂枝加黃耆湯, 黃耆建中湯 및 小建中湯 등도 유의성있는 간보호작용이 있었다.

茵陳蒿를 君藥으로 하는 한약처방 중 茵陳蒿湯이 가장 강한 간보호작용이 있었는데, 1, 10, 100 및 1,000 $\mu\text{g/ml}$ 농도에서 GPT가 각각 19.3, 17.1, 12.3 및 11.2 units/l로서 용량의존적인 유

의성있는 간보호작용이 있었다. 또 茵陳五苓散도 유의성 있는 간보호작용이 있었다.

黃連을 君藥으로 하는 한약처방 중 瀉心湯이 가장 강한 간보호작용이 있었는데, 1, 10, 100 및 1,000 $\mu\text{g/ml}$ 농도에서 GPT가 각각 20.3, 19.6, 18.4 및 15.8 units/l이었고, GOT가 각각

Table IV. Prophylactic activities of water extract of traditional Korean herbal prescriptions on the serum enzymes in the rat with CCl_4 -induced liver damage

Drugs ¹⁾	GPT ²⁾ (Reitman-Frankel units/l)	GOT ²⁾ (King-Amstrong units/l)	Al.p ²⁾
Control	112.8±18.7	236.8± 6.8	38.8±0.9
Sayoeok-San(四逆散)	103.3±15.6	214.0± 6.0	36.8±2.7
Soshiho-Tang(小柴胡湯)	90.5±10.4*	170.0± 7.0*	29.8±2.3*
Daeshiho-Tang(大柴胡湯)	73.7± 8.9*	206.7± 8.8	35.5±5.1
Shihogyegy-Tang(柴胡桂枝湯)	61.3± 4.7**	123.0± 7.0**	30.7±2.1*
Shihogyegygeongang-Tang(柴胡桂枝乾薑湯)	107.8±16.3	211.4± 1.4	25.0±3.7*
Shiho plus Yonggolmoryoe-Tang(柴胡加龍骨牡蠣湯)	89.7± 6.4*	165.3±25.0*	29.7±2.6*
Soshiho-Tang plus Oryoeng-San(小柴胡湯合五苓散)	93.8±22.0*	190.9±12.4	29.2±1.6*
Gyegy plus Whanggy-Tang(桂枝加黃耆湯)	118.1±25.4	173.0±10.0*	38.2±1.2
Whanggygunzung-Tang(黃耆建中湯)	71.5±22.8*	137.3±17.7**	33.5±2.0
Sogunzung-Tang(小建中湯)	116.3±24.8	182.5±19.5*	27.5±0.8*
Dohaekseunggy-Tang(挑核承氣湯)	113.0±10.8	209.0± 9.0	22.7±2.2*
Yinzinho-Tang(茵陳蒿湯)	89.2± 4.7*	140.0±20.0**	23.1±4.4*
Yinzinoryoeng-San(茵陳五苓散)	72.8± 9.3*	212.0± 6.4	24.8±1.9*
Yinsam-Tang(人蔘湯)	91.3± 4.3*	184.2± 8.5*	27.0±1.9*
Osuyou-Tang(吳茱萸湯)	67.2±20.9**	161.3±30.7	21.0±0.9*
Oryoeng-San plus Yinsam-Tang(五苓散合人蔘湯)	125.0±42.7	175.7±26.0*	25.2±1.4*
Whangryoen-Tang(黃連湯)	91.4± 7.4*	165.0±13.2*	31.7±1.2
Shashim-Tang(瀉心湯)	83.5±40.5*	161.0± 9.0*	22.4±7.7*
Sohamhyung-Tang(小陷胸湯)	145.9±21.9	215.0± 5.0	39.5±2.0
Zakyakgamcho-Tang(芍藥甘草湯)	95.2± 1.8*	200.6±15.6	28.1±1.4*
Zakyakgamchobuzah-Tang(芍藥甘草附子湯)	159.0±18.2	195.3±16.2	36.9±1.8
Wealbigachul-Tang(越婢加朮湯)	119.0±35.6	189.1±25.7	38.7±1.0
Mawhangyoeohnyozuksodu-Tang(麻黃連軹赤小豆湯)	102.3±40.4	143.7±24.8*	33.9±2.2
Chizawhobak-Tang(梔子厚朴湯)	106.5± 9.5	220.7±18.7	33.9±0.4
Dangguizakyak-San(當歸芍藥散)	100.5± 7.8	190.5±32.1	30.2±4.1*
Daewhangmokdan-Tang(大黃牧丹湯)	88.5± 6.0*	155.3±25.3*	21.1±2.1*
Silymarin	45.3±20.5**	97.3±25.4**	25.2±2.2*

1) Drugs at a dose of 1/6 prescription per kg body weight and silymarin at dose of 20 mg/kg were orally administered daily for 3 days and 1 hour before intoxication of CCl_4 (2 ml/kg, i.m.) respectively.

2) Activities of serum enzymes were measured on day 4 after CCl_4 intoxication. Each value represents the mean±S.E. from 6 rats.

Significantly different from control (*; $p < 0.05$, **; $p < 0.01$).

169.6, 157.4, 142.7 및 98.2 units/l로서 용량의존적인 유의성있는 간보호작용이 있었고, 또 黃連湯, 五苓散合人蔘湯 및 小陷胸湯 등도 유의성있는 간보호작용이 있었다.

人蔘을 君藥으로 하는 한약처방 중 人蔘湯이 가장 강한 간보호작용이 있었는데 1, 10, 100

및 1,000 $\mu\text{g/ml}$ 농도에서 GPT가 각각 32.8, 24.9, 20.8 및 18.2 units/l이었고, GOT가 184.3, 160.7, 142.5 및 118.8 units/l로서 용량의존적인 유의성 있는 간보호작용이 있었으며, 또 吳茱萸湯도 유의성 있는 간보호작용이 있었다. 또 芍藥과 甘草를 君藥으로 하는 芍藥甘草湯과 芍藥甘

Table V. Prophylactic activities of water extract of traditional Korean herbal prescriptions on the hepatomegaly and lipid peroxidation in the rat with CCl_4 -induced liver damage

Drugs ¹⁾	Liver wt. Body wt. $\times 100$	Lipid peroxide ²⁾ malondialdehyde (nM/g)
Control	4.32 \pm 0.09	64.5 \pm 8.9
Sayoeok-San(四逆散)	4.30 \pm 0.11	60.6 \pm 4.6
Soshiho-Tang(小柴胡湯)	5.01 \pm 0.15	36.3 \pm 7.2*
Daeshiho-Tang(大柴胡湯)	4.91 \pm 0.51	67.6 \pm 5.1
Shihogyegy-Tang(柴胡桂枝湯)	4.78 \pm 0.42	42.2 \pm 7.3*
Shihogyegygeongang-Tang(柴胡桂枝乾薑湯)	4.67 \pm 0.26	38.8 \pm 4.8*
Shiho plus Yonggolgorye-Tang(柴胡加龍骨牡蠣湯)	4.03 \pm 0.09*	40.2 \pm 4.0*
Soshiho-Tang plus Oryoeng-San(小柴胡湯合五苓散)	4.15 \pm 0.27	33.4 \pm 2.5*
Gyegy plus Whanggy-Tang(桂枝加黃氣湯)	4.35 \pm 0.32	54.2 \pm 5.0
Whanggygunzung-Tang(黃耆建中湯)	4.43 \pm 0.26	66.9 \pm 14.6
Sogunzung-Tang(小建中湯)	5.48 \pm 0.20	51.6 \pm 2.2
Dohaekseunggy-Tang(挑核承氣湯)	4.55 \pm 0.40	30.0 \pm 3.4**
Yinzinho-Tang(茵陳蒿湯)	4.35 \pm 0.14	44.6 \pm 4.2*
Yinzinoryoeng-San(茵陳五苓散)	4.87 \pm 0.39	30.5 \pm 2.9**
Yinsam-Tang(人蔘湯)	4.05 \pm 0.28*	33.0 \pm 9.4*
Osuyou-Tang(吳茱萸湯)	4.41 \pm 0.15	47.5 \pm 1.0
Oryoeng-San plus Yinsam-Tang(五苓散合人蔘湯)	4.08 \pm 0.15*	33.4 \pm 7.2*
Whangryoen-Tang(黃連湯)	4.00 \pm 0.48*	37.8 \pm 4.7*
Shashim-Tang(瀉心湯)	4.42 \pm 0.22	35.4 \pm 5.5*
Sohamhyung-Tang(小陷胸湯)	4.07 \pm 0.18*	50.4 \pm 4.2
Zakyakgamcho-Tang(芍藥甘草湯)	4.87 \pm 0.22	35.9 \pm 1.0*
Zakyakgamchobuzah-Tang(芍藥甘草附子湯)	4.24 \pm 0.17	37.1 \pm 3.6*
Wealbigachul-Tang(越婢加朮湯)	4.22 \pm 0.18	46.0 \pm 4.2
Mawhangyoeohnyozuksodu-Tang(麻黃連軹赤小豆湯)	3.87 \pm 0.29*	35.3 \pm 1.0*
Chizawhobak-Tang(梔子厚朴湯)	4.40 \pm 0.16	26.1 \pm 4.4**
Dangguizakyak-San(當歸芍藥散)	4.03 \pm 0.40*	66.9 \pm 8.4
Daewhangmokdan-Tang(大黃牧丹湯)	4.46 \pm 0.05	48.9 \pm 5.5
Silymarin	3.89 \pm 0.04*	24.2 \pm 7.5**

1) Drugs at a dose of 1/6 prescription per kg body weight and silymarin at a dose of 20 mg/kg were orally administered twice daily for 3 days and 1 hour before intoxication of CCl_4 (2 ml/kg, i.m.) respectively.

2) Lipid peroxidation expressed as the contents of malondialdehyde in liver. Each value represents the mean \pm S.E. from 6 rats.

Significantly different from control (*; $p < 0.05$, **; $p < 0.01$).

草附子湯, 또 麻黃을 君藥으로 하는 越婢加朮湯 및 麻黃連軹赤小豆湯, 기타 梔子厚朴湯, 當歸芍藥散, 大黃牡丹湯 등도 유의성 있는 간보호작용이 있었다.

In vivo 실험에서의 肝保護作用

Rat에 사염화탄소(2 ml/kg)을 근육주사한 24 시간 후에 대조군에서는 혈중 transaminases 및 alkaline phosphatase 활성을 상승시키고 간장의 과산화지질생성이 촉진되었지만, 사염화탄소투여 3일전부터 1일 2회씩 3일간 한약처방의 수침엑스를 투여한 실험군에서는 혈중효소활성과 간장의 過酸化脂質 형성을 유의성있게 억제하였으며(Table IV 및 V), 간조직소견에서 지방변성이 억제되었다.

1) 혈중효소활성억제 作用

대조군에서 s-GPT, s-GOT 및 alkaline phosphatase가 각각 112.8, 236.8 및 38.8 units/l로서 정상군보다 유의성있게 상승되어 급성간염이 유발되었으나, 한약처방 수침엑스를 투여한 실험군에서는 유의성있게 저하되었다(Table IV).

柴胡桂枝湯 투여군에서 GPT, GOT 및 Al.p가 각각 61.3, 123.0 및 30.7 units/l로서 대조군에 비하여 유의성있게 억제되어 가장 강한 간보호작용이 있었다. 또 茵陳蒿湯 투여군에서 각각 89.2, 140.0 및 23.1 units/l이었고 大黃牡丹湯 투여군에서 각각 88.5, 155.3 및 21.1 units/l, 瀉心湯 투여군에서 각각 83.5, 161.0 및 22.4 units/l, 柴胡加龍骨牡蠣湯 투여군에서 각각 89.7, 165.3 및 29.7 units/l, 또 小柴胡湯 투여군에서 각각 90.5, 170.0 및 29.8 units/l로서 대조군에 비하여 유의성있는 간보호작용이 있었다.

2) 肝肥大抑制作用

사염화탄소유발 간염 rat의 간장/체중비가 4.32%로서 정상 3.83%에 비하여 간비대가 일어났으나 麻黃連軹赤小豆湯, 黃連湯, 柴胡加龍骨牡蠣湯, 當歸芍藥散, 人蔘湯, 小陷胸湯 및 五苓散合人蔘湯투여군에서 간장/체중비가 각각 3.87, 4.00, 4.03, 4.03, 4.05, 4.07 및 4.08%로서 대조군에 비하여 유의성있게 간비대가 억제되었다.

3) 過酸化脂質形成抑制作用

梔子厚朴湯 투여군의 過酸化脂質量은 malon-

dialdehyde로서 26.1 nM/g로서 대조군의 64.5 보다 유의성있게 억제되어 가장 강한 過酸化脂質形成抑制作用이 있었다. 또 挑核承氣湯, 茵陳五苓散, 人蔘湯, 小柴胡湯合五苓散, 五苓散合人蔘湯, 麻黃連軹赤小豆湯, 瀉心湯, 芍藥甘草湯, 小柴胡湯, 芍藥甘草附子湯, 黃連湯, 龍骨牡蠣湯, 柴胡加龍骨牡蠣湯, 柴胡桂枝湯 및 茵陳蒿湯 투여군에서 각각 30.0, 30.5, 33.0, 33.4, 33.4, 35.3, 35.4, 35.9, 36.3, 37.1, 37.8, 38.8, 40.2, 42.2 및 44.6 nM/g으로서 대조군에 비하여 유의성있는 과산화지질형성억제작용이 있었다.

4) 간조직소견

사염화탄소(2 ml/kg)를 투여한 rat의 간조직은 Fig. 2에서 보듯이 중심정맥 주위의 간세포에

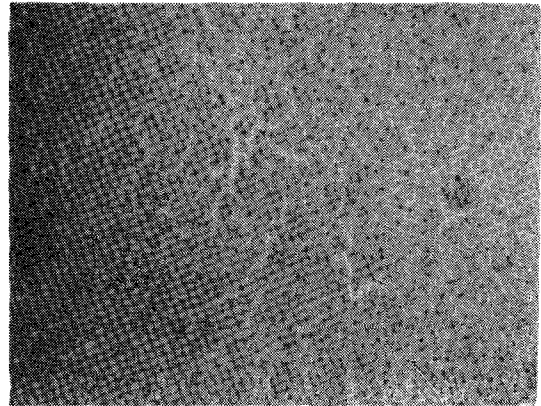


Fig. 1. Normal liver of rat shows congestion of central veins (H&E, ×100).

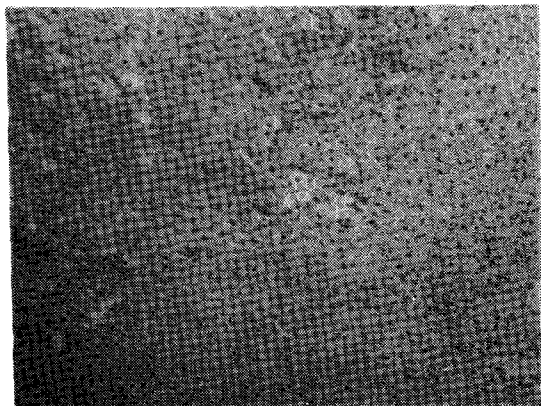


Fig. 2. Liver of control rat intoxicated with carbon tetrachloride. It shows marked fatty change and slight necrosis of hepatic cell around centrilobular area. Inflammatory cells infiltration are remarked (H&E, ×100).

현저한 지방변성과 염증세포침윤이 있었고, 약간의 간세포 괴사와 현저한 세포팽윤이 있어 정상 rat의 간조직(Fig. 1)보다 현저한 병변이 나타났다. 그러나 柴胡桂枝湯 투여군에서는 약간의 지방변성과 염증세포침윤이 있었지만 대조군에 비하여 현저히 호전되었으나 silymarin 투여군(Fig. 3)보다 호전되지는 않았다. 또 小柴胡湯, 人蔘湯, 瀉心湯 및 柴胡加龍骨牡蠣湯 투여군에서는 중심정맥주위 간세포의 경미한 지방변성과 중심정맥 주위에 약간의 염증세포침윤과 중심정맥에 울혈을 보여주고 있어 대조군보다 병리조직소견상 호전되었다(Fig. 5). 또한 吳茱萸湯,

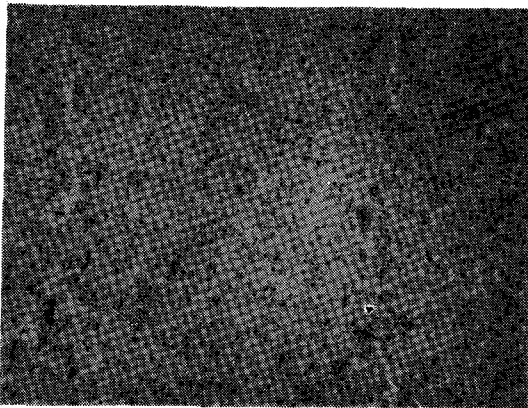


Fig. 3. Pattern of rat liver treated with silymarin. Slight fatty change of parenchyma cell around centrilobular area and mild hepatocellular swelling are showed (H&E, $\times 100$).



Fig. 4. Liver of rat treated with *Shihogyegy-Tang*. Slight hepatocellular fatty changes around the centrilobular area are remained, but all of pathologic changes are improved as compared as control (H&E, $\times 100$).

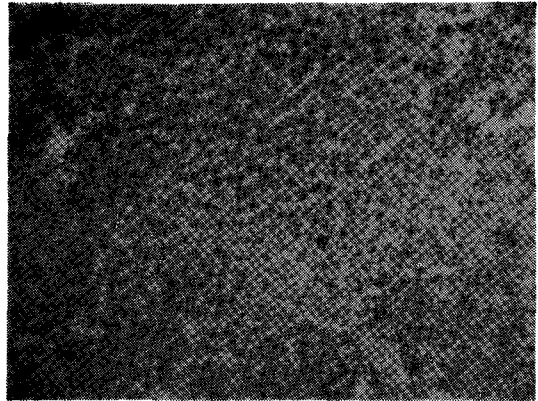


Fig. 5. Liver of rat treated with *Soshiho-Tang*, *Yinsam-Tang*, *Shashim-Tang* or *Shiho plus Yonngolmoryoe-Tang*. Mild fatty change of hepatocytes around centrilobular area and markedly inflammatory cell infiltration in the central vein exhibit (H&E, $\times 100$).

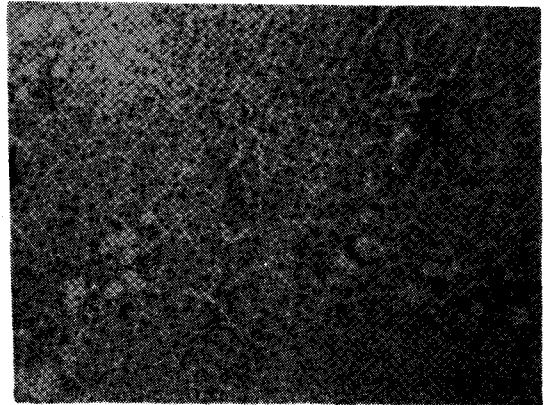


Fig. 6. Liver of rat treated with *Osuyou-Tang*, *Yinjinho-Tang*, *Whangryoen-Tang* or *Or-yoengsan plus Yinsam-Tang*. Ballooning of hepatocellular fatty change diminished as compared as control (H&E, $\times 100$).

茵陳蒿湯, 黃連湯 및 五苓散合人蔘湯 투여군의 조직병리소견에서는 대조군에 비하면 호전되었으나 Fig. 4 및 5에 미치지 못하는 듯하였다. 이상의 한약처방 이외의 조직소견에서는 대조군과 유사한 소견을 보여주었으나 특히 芍藥甘草附子湯과 四逆散 투여군에서는 지방변성과 세포괴사가 심하였다.

고 찰

사염화탄소 및 thioacetamide 유발 급성간염에

한약처방 수침엑스의 간보호작용에 관하여 실험한 결과 柴胡, 桂枝, 茵陳蒿, 人蔘, 黃連, 甘草, 麻黃, 梔子 및 大黃을 君藥으로 하는 한약처방들이 간보호작용이 있었다.

柴胡를 君藥으로 하여 처방된 柴胡桂枝湯이 가장 강한 간보호작용이 있었으며, 또 小柴胡湯 및 柴胡加龍骨牡蠣湯 등이 강한 간보호작용을 갖는 것은 이들 한약처방의 구성생약 중 유효성분, 즉 柴胡의 saikosaponin,²⁶⁾ 甘草의 glycyrrhizin,²⁷⁾ 黃金의 5, 6, 7-trihydroxyflavone³⁹⁾ 등이 함유되어 있기 때문이라 추정되나 그외의 유효성분이 있는지 규명되어야 할 것이다. 또한 桂枝를 君藥으로 하는 挑核承氣湯, 桂枝加黃耆湯 및 黃耆建中湯 등이 간보호작용을 갖는 것은 구성생약들 중 특히 桂枝에 함유되어 있는 cinnamic aldehyde⁴⁰⁾에 의한 것으로 추정된다.

茵陳蒿를 君藥으로 하는 茵陳蒿湯과 茵陳五苓散이 간보호작용을 갖는 것은 구성 생약 중 茵陳蒿의 carpiartemisin^{28, 29)}과 梔子の genipin⁴¹⁾ 등의 작용에 의한다고 추측된다. 또한 黃連을 君藥으로 하는 瀉心湯, 黃連湯, 五苓散合人蔘湯 및 小陷胸湯과 人蔘을 君藥으로 하는 人蔘湯 및 吳茱萸湯 등이 간보호작용을 갖는 것은 이들 구성생약 중 人蔘의 ginsenosides,¹⁹⁾ 黃連의 berberine⁴²⁾ 등에 의한다고 사료된다. 그밖에 梔子和 大黃을 君藥으로 하는 梔子厚朴湯과 大黃牡丹湯도 유의성있는 간보호작용이 있었는데 이들은 각각 梔子の genipin⁴¹⁾과 牡丹皮의 paeonoside⁴³⁾에 의한다고 사료된다. 그러나 이미 간보호 또는 담즙분비촉진작용이 있는 유효성분들에 관하여는 더 깊이 연구되어야 하리라 생각된다. 한편 alkaloid를 함유하는 한약처방인 芍藥甘草附子湯, 越婢加朮湯, 當歸芍藥散, 桂枝加黃耆湯 및 四逆散 등은 *in vitro* 시험을 제외하고는 간보호작용이 거의 없었다. 따라서 이들 한약처방들은 급성간염환자에게 투여하는 것은 금기라 사료된다.

한편 생약엑스의 간보호작용에 관한 실험은 *in vivo* 시험에서 보다 *in vitro* 시험에서 더 강한 간보호효과가 있었으며, *in vivo* 및 *in vitro* 시험에서 유의성있는 간보호작용이 있는 생약수침엑스가 肝肥大 측정에서는 유의성이 적게 나타

나는 경향이 있었다. 또한 간보호성 한약처방들은 free radical에 의한 過酸化脂質形成을 억제하여 간세포막을 안정화시키기 때문이라 사료되나 더 많은 연구가 필요할 것이다.

결 론

등의보감 및 상한론에 수록되어 있는 간보호성 한약처방 26종이 사염화탄소 및 thioacetamide 유발급성간염에 미치는 영향을 *in vivo* 및 *in vitro*에서 시험한 결과, 柴胡, 桂枝, 茵陳蒿, 人蔘, 黃連, 甘草, 麻黃, 梔子 및 大黃을 君藥으로 하는 한약처방 21종에서 유의성있는 간보호작용이 있었으며, 6종에서는 강한 효능을 가졌으나, 5종의 한약처방에서는 간보호작용이 있다고 인정할 수 없었다. 즉 간보호성 한약처방 중 柴胡桂枝湯이 가장 강한 간보호작용이 있었으며, 또한 小柴胡湯 및 柴胡加龍骨牡蠣湯, 人蔘湯, 瀉心湯, 茵陳蒿湯 등에서 유의성있는 간보호작용이 있음을 인정할 수 있었다. 그러나 芍藥甘草附子湯, 越婢加朮湯, 當歸芍藥散, 桂枝加黃耆湯 및 四逆散 등은 간보호작용을 인정할 수 없었다.

감사의 말씀—이 논문은 1988년도 문교부지원 한국학술진흥재단의 학술연구조성비에 의하여 연구되었음을 감사드립니다.

〈1990년 8월 31일 접수 : 9월 5일 수리〉

문 헌

1. 金昌種 : 병태생리학, 한림상사, 475(1985).
2. Herfindal, E.T., Gourley, D.R. and Hart, L.L.: Clinical Pharmacy and Therapeutics, 4th ed., Williams, 270(1988).
3. Westphal, K.: Gallenwegfunktionen und Gallenleiden, 326(1931).
4. Hahn, G., Lehmann, H.D., Kürten, M., Uebel, H. and Vogel, G.: *Arzeim-Forsch. (Drug Res.)* 18, 698(1968).
5. Poser, G.: *ibid.* 21, 1194(1971).
6. Vogel, G. and Temme, I.: *ibid.* 19, 4(1969).
7. 谷本 要, 妹尾磯範, 岡田隆好 : 小兒科, 17(別冊), 24(1985).

8. 竹林治郎, 橋本訓招: 臨床成人病 16, 149(1986).
9. 小岡文志, 石川洋子, 小野滿: 診斷斗治療 74, 2247(1986).
10. 竹田茂久, 飯塚晃, 布野秀二: 和漢醫藥學會誌 1, 230(1984).
11. 油田正樹, 佐佐木博, 原田正敏: 藥誌. 96, 147 (1976).
12. 山崎正姿: 現代東洋醫學 6(臨増), 70(1985).
13. 田俊明, 飯島正文, 宇野言彦: 皮膚科紀要 80, 147(1985).
14. 尹惠淑, 張日武: 생약학회지 8, 125(1977).
15. 辛民教: *ibid.* 16, 81(1985).
16. 金昌種, 趙勝吉: 약학논총 1, 69(1987).
17. Kiso, Y., Sunzuki, Y., Kono, C. and Hikino, H.: *Shoyakugaku Zasshi* 36, 238(1982).
18. 金昌種, 韓德龍: 약학회지 24, 123(1980).
19. 韓德龍, 金昌種 등: 연구보고서 전매청, (1977).
20. 韓德龍, 金昌種 등: 연구보고서 전매청, (1978).
21. 張日武, 尹惠淑: 생약학회지 9, 139(1978).
22. 尹惠淑, 張日武, 池亨浚, 李絨潤: 생약학회지 11, 57(1980).
23. Yamahara, J., Matsuda, H., Kobayashi, M., Sawada, T. and Fujimura H.: *Shoyakugaku Zasshi* 37, 17(1983).
24. Yamahara, J., Kobayashi, M., Kimura, H., Miki, K., Kozuka, M., Sawada, T. and Fujimura H.: *ibid.* 39, 80(1985).
25. Yamahara, J., Matsuda, H., Sawada, T. and Kushida, H.: *ibid.* 37, 84(1983).
26. 阪口眞智子, 阿部博子, 有地慈: 日本生藥學會 第25回 年會 講演要旨, 40(1978).
27. 藤澤冽, 渡部幸夫, 木村和夫: 肝膽脾 7, 369 (1983).
28. 小宮 威, 津久井誠, 大鹽春治: 藥誌. 96, 841 (1976).
29. Kitagawa, I., Fukuda, Y., Yoshida, M., Yamahara, J. and Yoshikawa, M.: *Chem. Pharm. Bull.* 31, 352(1976).
30. 松井老安, 小林雄一, 溝口靖吾, 門奈丈之, 山本祐夫, 大谷周造, 中井賢治, 森澤成司: 日本消化器病學會誌 78, 1053(1981).
31. Peter, B., Rolf, G. and Dieter, M.: *Anal. Biochem.* 81, 408(1977).
32. Roger, B.H., Joseph, C.L. and Leroy, A.P., *J. of Cell Biol.* 57, 642(1973).
33. Per, O.S.: *Methods Cell Biol.* 13, 29(1976).
34. Ramellini, G. and Meldolesi, J.: *Arzneim. Forsch. (Drug Res)* 26, 69(1976).
35. Reitman, S. and Frankel, S.: *Amer. J. Clin. Pathol.* 28, 56(1957).
36. Harris, H.F.: *J. Appl. Microsc. Lab. Meth.* 3, 778(1900).
37. Kind, P.R.N. and King, J.: *J. Clin. Pathol.* 7, 322(1954).
38. Masugi, F. and Nakamura, T., *Vitamin* 51, 21 (1977).
39. Iio, M., Ishimoto, S., Nishida, Y., Shiramizu, T. and Yunoki, H.: *Agric. Biol. Chem.* 50, 1973(1986).
40. 牧坂泰治, 岡富子, 松原龍南, 浜田義之, 青山榮, 小田原滿, 坂田香代子, 西岡幹夫, 竹本忠良: *Proc. Symp. Wakan-Yaku* 14, 37(1981).
41. 油田正樹, 竹田茂文, 遠藤徹: *ibid.* 16, 140(1983).
42. 大塚鑛司, 藤村一, 澤田德之助, 後藤實: *Yakugaku Zasshi* 101, 883(1981).
43. 有地滋, 久保道徳, 松田秀秋, 谿忠人, 津永佳世子, 吉川雅之, 北川勲: *Shoyakugaku Zasshi* 33, 178 (1979).