

# 木香調氣散과 解鬱調胃湯의 實驗的 肝硬變에 對한 效果

朴庸權·金剛山·姜秉淇\*·田炳薰\*\*

## ABSTRACT

### Effects of *Mockhyangjokisan* and *Haewooljoweetang* on the Production of Collagen and the Regeneration of Liver Cells Damaged by Bile Duct Ligation and Dimethylnitrosamine

Young-Kweon Park, Kang-San Kim, Byung-Hun Jeon\*, Byung-Ki Kang

Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Wonkwang University, Iksan, Korea

\*Department of Pathology, College of Oriental Medicine, Wonkwang University, Iksan, Korea

This study was to investigate the protective and anticirrhotic effects of *Mockhyangjokisan* and *Haewooljoweetang* on the liver cirrhosis or fibrosis induced by prolonged bile duct ligation; a new experimental model for cirrhosis and the intraperitoneal injection of dimethylnitrosamine in the rat. The development of fibrosis or cirrhosis and its inhibition by the two prescriptions were examined by the chemical analysis of AST, ALT, and hydroxyproline.

The results obtained were as follows.

---

\*圓光大學校 韓醫科大學 肝系內科學教室

\*\*圓光大學校 韓醫科大學 病理學教室

1. The increase of serum aspartate aminotransferase induced by bile duct ligation was inhibited by the administration of *Mockhyangjokisan* and *Haewooljoweetang* extract.
2. The increase of serum alanine aminotransferase induced by bile duct ligation was inhibited by the administration of *Mockhyangjokisan* and *Haewooljoweetang* extract.
3. The increased level of serum AST and ALT induced by the intraperitoneal injection of dimethylnitrosamine was inhibited by the administration of *Mockhyangjokisan* and *Haewooljoweetang* extract.
4. The increasing level of hydroxyproline volume in the damaged liver tissues in the rat was decreased by the oral administration of *Mockhyangjokisan* and *Haewooljoweetang* extract. But there were no significant differences in the inhibition rate between the two experimental groups.

---

Key word : liver cirrhosis, bile duct ligation, dimethylnitrosamine(DMN), collagen

## 초 록

肝硬變은 肝臟損傷을 주로 나타내는 慢性 全身性 疾患이다. 이것은 각종 病因이 持續的 또는 反復的으로 肝組織에 작용하여 肝細胞의 變成·壞死·纖維性 組織 增殖 등의 病理變化를 일으켜 결국 肝組織의 正常構造가 변하여 肝의 形態異常과 硬化를 유발하는 것이다.

韓醫學에서는 肝硬變의 단계에 따라 표현이 다른데 脇痛, 腹脹, 黃疸, 積聚, 鼓脹, 單腹脹, 水鼓, 石水, 肝水, 痞塊의 範疇에 해당된다.

鬱症은 情志不舒, 氣機鬱結로 鬱滯하고 發越하지 못하여 발생하는 病症으로, 氣鬱은 氣滯血瘀性 病變인 積聚의 前段階로 설명되고, 肝硬變의 初期狀態에서 나타나는 症狀들과 유사하다고 볼 수 있으므로, 本 研究에 사용된 木香調氣散과 解鬱調胃湯은 氣鬱에 적용되는 處方으로서 初期 肝硬變의 纖維化 進行抑制에도 유효할 것으로 思料된다.

이에 본 연구에서는 膽道結紮術 및 Dimethylnitrosamine으로 慢性肝炎 및 肝硬變症을 유발한 후 木香調氣散과 解鬱調胃湯을 투여한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 膽道結紮로 인한 血清 total bilirubin과 direct bilirubin의 상승은 木香調氣散과 解鬱調胃湯의 투여로 모두 억제되는 효과를 보였으며 두 處方간의 차이는 보이지 않았다.
2. 膽道結紮로 인한 血清 AST의 상승은 木香調氣散과 解鬱調胃湯을 투여한 두 實驗群 모두에서 억제되는 양상을 보였으며, 木香調氣散을 투여한 實驗群에서 억제효과가 보다 나았으나 그 차이는 크지 않았다.
3. 膽道結紮로 인한 血清 ALT의 상승은 木香調氣散과 解鬱調胃湯을 투여한 두 實驗群 모두에서 억제되는 양상을 보였으며, 木香調氣散의 억제효과가 解鬱調胃湯보다는 유의성이 인정되었다.

4. Dimethylnitrosamine의 腹腔注射 후 유발된 肝損傷에서 血清 AST의 상승은 木香調氣散과 解鬱調胃湯을 투여한 實驗群 모두에서 억제되는 양상을 보였으며, 木香調氣散의 억제효과가 보다 나았으나 그 차이는 크지 않았다.
5. Dimethylnitrosamine의 腹腔注射 후 유발된 肝損傷에서 血清 ALT의 상승은 木香調氣散과 解鬱調胃湯을 투여한 實驗群 모두에서 억제되는 양상을 보였으며, 두 處方간의 차이는 보이지 않았다.
6. 膽道結紮과 dimethylnitrosamine으로 유발된 肝損傷으로 因하여 증가된 肝組織內的 hydroxyproline 量은 木香調氣散과 解鬱調胃湯의 투여로 모두 억제되는 효과를 보였으며 두 處方간의 차이는 보이지 않았다.

찾아보기 낱말 : 간경변(肝硬變), 목향조기산(木香調氣散), 해울조위탕(解鬱調胃湯), 기울(氣鬱)

## I. 緒 論

肝硬變은 肝臟損傷을 주로 나타내는 慢性 全身性 疾患이다. 이것은 각종 病因이 持續的 또는 反復的으로 肝組織에 작용하여 肝細胞의 變成·壞死·纖維性 組織 增殖 등의 病理變化를 일으켜 결국 肝組織의 正常構造가 변하여 肝의 形態異常과 硬化를 유발하는 것이다<sup>2,4,12-14,19,32</sup>. 肝纖維化는 肝硬變의 基礎病變으로서, 肝纖維 結滯組織의 異常增殖으로 발생하며, 輕한 경우는 假小葉을 형성하지 않아 肝纖維化라 하고, 重한 경우는 假小葉을 형성하여 肝硬變이라 한다<sup>2,3</sup>.

慢性肝臟疾患에서 나타나는 증상으로는 黃疸, 惡心嘔吐, 脇痛, 肚腹脹大, 食欲不振 등이 있으며, 韓醫學에서는 肝硬變의 단계에 따라 표현이 다른데 脇痛, 腹脹, 黃疸, 積聚, 鼓脹, 單腹脹, 水鼓, 石水, 肝水, 痞塊의 範疇에 해당된다<sup>2,3,5,10,11,18,20</sup>. 肝硬變의 病因은 다양하여, virus간염 등 外邪의 감염, 營養障礙, 飲酒, 鬱血, 膽汁鬱滯, 情志鬱結, 飲食失節 등이 있는데, 濕熱이나 肝鬱 등이 日久하여 肝脾가 損傷되어 氣滯血瘀로 因하여 氣血이 瘀結하여 발생한다고 한다<sup>3,8,16,17</sup>. 여기서의 瘀滯의 概念은 肝構造의 細胞代謝障礙 肝纖維素의 增殖 등과 一致한다고 여겨진다<sup>12</sup>.

鬱은 주로 “滯而不通”의 意味로서, 內傷疾病의

病理變化의 一種이고 鬱症을 일으키는 原因은 매우 많으나, 대개 六淫, 七情 등으로, 그중 情志抑鬱로 氣鬱不暢하여 일어나는 병증이 많다<sup>6,15</sup>. 鬱症은 “六鬱爲積聚癥瘕痞之本”이라 하여<sup>1</sup> 氣鬱로 시작해서 血鬱로 이어지는 氣滯血瘀性病變으로서, 鬱症을 치료하는 處方을 氣滯血瘀인 病變에 응용할 수 있으며, 이는 纖維化 진행에 따라 肝硬變으로 傳變하는 과정을 氣滯血瘀로 인식하고 鬱症과 積聚의 治療處方으로 연구한 朴 등<sup>52,57,58</sup>의 연구와도 有關하다. 따라서 氣鬱에 쓰이는 木香調氣散과 解鬱調胃湯은<sup>22,24</sup> 肝硬變의 進行機轉에 尤호한 효과를 얻을 수 있을 것으로 여겨진다.

肝損傷에 대한 實驗的 연구로, 金<sup>66</sup>은 茵陳五苓散이 肝硬變에 대하여 肝細胞의 機能을 보호 내지는 회복시키는 작용이 있음을 보고하였고, 姜<sup>64</sup>은 黃芩煎湯液이 肝細胞의 膜性構造의 작용과 蛋白質合成 등을 보호한다고 하였으며, 그 외 複合處方 및 鍼灸療法으로 藥劑性 肝細胞 損傷에 대한 치료효과를 연구한 論文들이 多數 있었고<sup>44-51,55,56,59-67,70-86</sup>, 近來, 李<sup>69</sup>는 膽道結紮로 유도된 白鼠의 肝損傷에 대한 加味茵陳蒿湯 水針液의 효과를, 朴 등<sup>52-54,57,58,68</sup>은 膽道結紮과 dimethylnitrosamine으로 유발된 肝硬變에 香砂平胃散과 當歸活血湯, 六鬱湯과 散鬱湯, 加味枳朮丸 및 保和丸 등이 효과가 있음을 보고하였으

나, 木香調氣散과 解鬱調胃湯의 膽道結紮과 di methyl nitrosamine으로 유발된 實驗的 肝硬變 모델에서의 膠原質生成 및 肝細胞 再生에 미치는 영향을 연구한 論文은 아직 없었다.

이에 著者는 氣鬱症에 사용하는 木香調氣散과 解鬱調胃湯이 膽道結紮 및 dimethylnitrosamine의 腹腔投與로 유발된 肝硬變에 대해 肝機能 保護機能이 있는가를 관찰하고, 韓醫學的인 病症의 분류에 따라 肝疾患에 대한 치료의 가능성을 연구하고자 本 實驗을 실시하여 有意性 있는 결과를 얻었기에 報告하는 바이다.

## II. 實驗材料 및 方法

### 1. 實驗材料

#### 1) 動物

200g 内外의 Sprague-Dawley系 雄性 白鼠에게 물과 飼料를 자유로이 공급하면서 1週이상 實驗室 環境(溫度는 20±2℃, 濕度는 40-60%, 12시간 간격의 明暗調節)에 적응시킨 후 사용하였다.

#### 2) 藥材

本 實驗에 사용한 藥材는 圓光大學校 韓醫科大學 附屬韓方病院에서 購入한 후 精選하여 사용하였다. 木香調氣散과 解鬱調胃湯의 處方內容은 許<sup>1)</sup>에 準하였으며, 1貼의 內容과 分量은 다음과 같다.

### 2. 實驗方法

#### 1) 試料의 調製

木香調氣散과 解鬱調胃湯 5貼分量인 212g, 232g씩 각각 3,000ml 환저플라스크에 증류수 1,000ml와 함께 넣은 다음 냉각기를 부착시키고 重湯으로 2시간동안 가열하여 여과한 후 rotary vacuum evaporator에서 100ml로 減壓濃縮하여 試料로 사용하였다.

#### 木香調氣散 處方 內容

本草名	生藥名	重量(g)
烏藥	Radix linderae	4
香附子	Rhizoma cyperi	4
枳殼	Fructus ponciri	4
青皮	Pericarpium citri nobilis viride	4
陳皮	Pericarpium citri nobilis	4
厚朴	Cortex magnoliae	4
川芎	Rhizoma cnidii	4
蒼朮	Rhizoma atractylodis	4
木香	Radix saussurea	2
縮砂	Fructus amomi	2
桂皮	Cortex cinnamomi	1.2
甘草	Radix glycyrrhizae	1.2
生薑	Rhizoma zingiberis	4
總量		42.4

\* 東醫寶鑑에는 1錢이 3.75g이나 本 實驗에서는 4g으로 換算하였음.

#### 解鬱調胃湯 處方 內容

本草名	生藥名	重量(g)
梔子(炒)	Fructus gardeniae	4.8
當歸(酒洗)	Radix angelicae gigantis	4.8
白朮	Rhizoma atractylodis macrocephalae	4
陳皮	Pericarpium citri nobilis	4
白茯苓	Poria	4
赤芍藥(酒洗)	Radix paeoniae rubra	3.2
生乾地黄(酒炒)	Rhizoma rehmanniae	3.2
香附子	Rhizoma cyderi	3.2
神麩(炒)	Massa medicata fermentat	2.8
麥芽(炒)	Fructus hordei germinatus	2.8
川芎	Rhizoma cnidii	2.4
桃仁	Semen persicae	1.6
甘草	Radix glycyrrhizae	1.6
生薑	Rhizoma zingiberis	4
總量		46.4

\* 東醫寶鑑에는 1錢이 3.75g이나 本 實驗에서는 4g으로 換算하였음.

## 2) 膽道結紮에 의한 肝損傷 誘發 및 藥物 投與

실험동물에 Ketamine(200mg/kg)과 Rompun(10 mg/kg)을 주사하여 마취시킨 후 털을 제거하고 피부와 腹部의 근육을 正中線으로 절개하여 膽道를 結紮하고 縫合하였다. 木香調氣散과 解鬱調胃湯의 試料를 體重比로 換算하여 1.0ml/200g을 zonde를 사용하여 경구투여하였다.

## 3) Dimethylnitrosamine으로 肝硬變 誘發

Dimethylnitrosamine(DMN)으로 肝硬變를 유발하기 위하여 白鼠에게 DMN 10 $\mu$ l/kg을 1週에 3회씩 腹腔注射하였다. 실험개시 후 木香調氣散과 解鬱調胃湯의 試料를 體重比로 換算하여 1.0 ml/200 g을 zonde를 사용하여 경구투여하였다.

## 4) 實驗群의 設定

가. 正常群(Normal) : 白鼠 6마리를 배치하여 處置를 하지 않고 正常 사육한 群

나. 對照群-L(CONT-L) : 白鼠 30마리를 배치하여 膽道結紮術 후 생리식염수 1.0ml를 매일 1회 5週間 경구투여한 群

다. 對照群-D(CONT-D) : 白鼠 30마리를 배치하여 白鼠에게 DMN 10 $\mu$ l/kg을 1週에 3회씩 腹腔注射한 群

라. 實驗群 ML(M-L) : 白鼠 30마리를 배치하여 膽道結紮術 후 木香調氣散 抽出液 1.0ml/200g을 매일 1회 5週間 경구투여한 群

마. 實驗群 MD(M-D) : 白鼠 30마리를 배치하여 白鼠에게 DMN 10  $\mu$ l/kg을 1週에 3회씩 腹腔注射하고 木香調氣散 抽出液 1.0ml/200g을 매일 1회 5週間 경구투여한 群

바. 實驗群 HL(H-L) : 白鼠 30마리를 배치하여 膽道結紮術 후 解鬱調胃湯 抽出液 1.0ml/200g을 매일 1회 5週間 경구투여한 群

사. 實驗群 HD(H-D) : 白鼠 30마리를 배치하여 白鼠에게 DMN 10 $\mu$ l/kg을 1週에 3회씩 腹腔注射하고 解鬱調胃湯 抽出液 1.0ml/200g을 매일 1회 5週間 경구투여한 群

## 5) 體重測定과 測定材料의 採取 및 測定

실험개시 후 5週間 모든 白鼠의 測定材料를 1週 간격으로 採取하였으며, 處置하기 12시간 前에 絶食시켰다.

가. 處置 직전에 體重을 측정하였다.

나. 血清檢査를 위하여 ether마취 下에서 心臟을 穿刺하여 7-10 ml정도 採血한 후, 4℃에서 2시간 방치한 다음 2,000rpm에서 20분간 원심분리하여 血清을 얻었다.

total bilirubin, direct bilirubin, asparate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) 및 hydroxyproline 등의 血清化學分析은 自動分析器 (Gilford IMPAT 400E)와 CIBA Kit 및 spectrophotometer를 이용하여 측정하였다.

## 6) 肝組織의 hydroxyproline 含量測定

肝組織의 hydroxyproline 含量測定은 Jamall 등<sup>97)</sup>의 방법에 따라 실시하였다. 랫트에서 血液을 채취한 후 肝 左葉의 일부를 切取하여 -70℃에서 보관하였다가 측정에 사용하였다. 肝組織을 0.2g씩 각 試料당 2개씩 채취하여 2ml 6N HCl에 넣고 균질화 한 다음 110℃에서 16시간 가수분해시켰다. 각 試料를 여과한 다음 측정시 오차를 줄이기 위하여 2회씩 측정하였으며, 오븐이나 常溫에서 건조시킨 후, methanol을 가하고 110℃에서 incubation하여 남아있는 鹽酸을 제거하였다.

1.2ml 50% isopropranol을 넣어 남은 침전물을 용해하고, 200 $\mu$ l chloramine-T용액과 섞어 10분간 방치하였다. 1.2ml의 Erhlich反應試藥을 넣어 섞은 후, 시험관을 막고 50℃에서 90분간 incubation한 다음 常溫에서 식혀 spectrophotometer를 이용하여 558 nm에서 측정하였다.

standard : 1mg의 hydroxyproline을 1ml 6N HCl에 녹여 stock solution을 만들고, 0, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0mg/50 $\mu$ l 6N HCl이 되도록 희석한 후 마개로 막고 110℃에서 12시간 가수분해하였다.

7) 統計處理

실험결과의 統計處理는 unpaired test에 準하였고, 實驗値는 Mean±S.E.로 표현하였으며, p-value가 最大値 0.05以下인 경우를 有意한 것으로 판정하였다.

Ⅲ. 實驗成績

1. 體重의 變化

白鼠의 體重 變化를 관찰하기 위하여 實驗開始 0週에서부터 5週까지 측정한 결과, 正常群은 實驗開始 0週에 192.5±5.1g을 나타내다가 5週에는 234.4±5.5g으로 나타났고, 對照群-L은 0週에 192.6±6.5g에서, 5週에는 241.2±6.1g으로 증가하였다. 또한 實驗群M-L은 0週에 195.1±4.6g이었던 體重이 5週에는 237.7±5.1g으로, 實驗群H-L은 0週에 194.8±4.1g에서 234.5±4.2g으로 증가하여 膽道結紮術로 실험한 實驗群은 對照群에 비하여 體重에 대한 有意性은 인정되지 않았다(Table 1).

實驗群M-D는 實驗開始 0週에 195.5±5.1g이었던 것이 實驗開始 5週 후에는 239.8±5.1g으로 증가하였으며, 實驗群H-D는 實驗開始 0週에 194.2±3.4g이었던 體重在 實驗開始 5週 후에는 238.2±5.2g로 증가하여 DMN의 腹腔注射로 실험한 實驗群도 對照群에 비하여 體重에 대한 有意性은 인정되지 않았다(Table 2).

2. Total bilirubin과 direct bilirubin의 變化

膽道結紮術 후 白鼠의 total bilirubin을 實驗開始 0週에서 5週까지 측정한 결과 正常群은 實驗開始 0週에 0.31±0.03mg/dl에서 5週에는 0.37±0.05mg/dl로, 對照群-L은 實驗開始 0週에 0.33±0.05mg/dl에서 1週에는 5.41±1.21mg/dl를 나타냈고, 5週에는 9.47±0.51mg/dl로 증가하였다.

Table 1. The change of the body weight(g) of rats treated by the aqueous extract of *Mockhyangjokisan*(MJS) and *Haewooljoweetang*(HJT), and the bile duct ligation during 5 weeks

Group Week	Normal	CONT-L	M-L	H-L
0	192.5±5.1	192.6±6.5	195.1±4.6	194.8±4.1
1	197.4±3.6	198.2±4.5	195.4±4.7	198.5±3.9
2	208.1±5.1	218.3±5.4	207.5±3.8	208.1±5.2
3	217.4±4.7	233.1±6.2	218.7±5.2	217.5±5.6
4	223.4±4.3	238.1±5.6	223.4±6.5	223.9±4.5
5	234.4±5.5	241.2±6.1	237.7±5.1	234.5±4.2

Data was analysed by Student's t-test. Each values represent the mean±S.E. CONT-L : Normal saline treated group after the bile duct ligation was carried out, M-L : The aqueous extract of *Mockhyangjokisan* treated group after the bile duct ligation was carried out, H-L : The aqueous extract of *Haewooljoweetang* treated group after the bile duct ligation was carried out.

實驗群M-L에서는 實驗開始 0週에 0.35±0.05mg/dl를 나타내다가 1週에는 4.71±0.76mg/dl로 對照群-L보다는 그 증가폭이 감소되기 시작하였으며 5週에는 8.02±0.59mg/dl를 나타냈다.

實驗群H-L에서는 實驗開始 0週에는 0.38±0.06mg/dl이었고 1週에는 4.91±0.64mg/dl, 5週 후에는 8.43±0.71mg/dl로 역시 對照群-L에 비하여 그 증가폭이 감소하였다(Table 3).

膽道結紮術 후 白鼠의 direct bilirubin을 實驗開始 0週에서 5週까지 측정한 결과 對照群-L은 實驗開始 0週에 0.23±0.04mg/dl에서 1週에는 3.24±0.43mg/dl, 5週에는 6.51±0.41mg/dl로 증가를 보였다. 實驗群M-L에서는 實驗開始 0週에 0.22±0.03mg/dl에서 1週에는 3.11±0.59mg/dl, 5週에는 5.02±0.41mg/dl로 증가를 보였으며, 實驗

群H-L에서는 實驗開始 0週에  $0.21 \pm 0.04 \text{mg/dl}$ 에 서 1週에는  $3.31 \pm 0.26 \text{mg/dl}$ , 5週에는  $5.10 \pm 0.25 \text{mg/dl}$ 로 증가를 보였다. 實驗群 M-L群과 H-L群에 있어서 똑같이 direct bilirubin의 증가폭은 감소되었으며 木香調氣散과 解鬱調胃湯의 차이는 인정되지 않았다(Table 4).

Table 2. The change of the body weight(g) of rats treated by the aqueous extract of *Mockhyangjokisan*(MJS) and *Haewooljoweetang*(HJT), and the injection of dimethylnitrosamine during 5 weeks

Group Week	Normal	CONT-D	M-D	H-D
0	194.3±4.5	193.4±6.4	195.5±5.1	194.2±3.4
1	195.4±4.3	194.5±5.6	197.4±4.6	198.4±4.3
2	206.5±6.2	202.3±4.3	205.6±4.3	207.5±4.8
3	216.6±5.5	211.6±5.2	219.7±4.5	217.3±4.5
4	222.1±5.1	215.4±4.6	226.2±5.4	224.8±4.4
5	235.3±6.3	216.2±6.1	239.8±5.1	238.3±5.2

Data was analysed by Student's t-test. Each values represent the mean±S.E. CONT-D : Normal saline treated group after the injection of dimethylnitrosamine was carried out, M-D : The aqueous extract of *Mockhyangjokisan* treated group after the injection of dimethylnitrosamine was carried out, H-D : The aqueous extract of *Haewooljoweetang* treated group after the injection of dimethylnitrosamine was carried out.

Table 3. The change of the total bilirubin(mg/dl) of rats treated by the aqueous extract of *Mockhyangjokisan* (MJS) and *Haewooljoweetang* (HJT), and the bile duct ligation during 5 weeks

Group Week	CONT-L	M-L	H-L	H-D
0	0.31±0.03	0.33±0.05	0.35±0.05	0.38±0.06
1	0.33±0.04	5.41±1.21	4.71±0.76	4.91±0.64
2	0.35±0.06	7.45±1.11	6.53±0.93	6.81±0.49
3	0.36±0.04	8.78±0.64	7.32±0.52*	7.23±0.43*
4	0.35±0.05	9.32±0.57	7.79±0.51*	7.96±0.51*
5	0.37±0.05	9.47±0.51	8.02±0.59*	8.43±0.71

Data was analysed by Student's t-test. Each values represent the mean±S.E. Asterisk(\*) means p-value<0.05. CONT-L : Normal saline treated group after the bile duct ligation was carried out, M-L : The aqueous extract of *Mockhyangjokisan* treated group after the bile duct ligation was carried out, H-L : The aqueous extract of *Haewooljoweetang* treated group after the bile duct ligation was carried out.

Table 4. The change of the direct bilirubin(mg/dl) of rats treated by the aqueous extract of *Mockhyangjokisan*(MJS) and *Haewooljoweetang*(HJT), and the bile duct ligation during 5 weeks

Group Week	Normal	CONT-L	M-L	H-L
0	0.16±0.03	0.23±0.04	0.22±0.03	0.21±0.04
1	0.17±0.03	3.24±0.43	3.11±0.59	3.31±0.26
2	0.18±0.04	4.21±0.45	4.08±0.61	4.11±0.32
3	0.19±0.05	5.83±0.41	4.24±0.34*	4.71±0.31
4	0.20±0.05	6.83±0.46	4.67±0.36*	5.13±0.43
5	0.19±0.04	6.51±0.41	5.02±0.41*	5.10±0.25*

Data was analysed by Student's t-test. Each values represent the mean±S.E. Asterisk(\*) means p-value<0.05. CONT-D : Normal saline treated group after the injection of dimethylnitrosamine was carried out, M-D : The aqueous extract of *Mockhyangjokisan* treated group after the injection of dimethylnitrosamine was carried out, H-D : The aqueous extract of *Haewooljoweetang* treated group after the injection of dimethylnitrosamine was carried out.

### 3. 血清 AST 變化

膽道結紮術 후 白鼠에게 木香調氣散과 解鬱調胃湯을 투여하고 5週동안의 AST 變化를 측정하여 對照群과 正常群사이의 血清 AST의 變化를 비교하였다. 正常群에 비하여 膽道結紮術을 시행

한 對照群-L은 實驗開始 0週에는  $45.1 \pm 3.6 \text{IU}/\ell$  에서 1週에  $73.4 \pm 3.4 \text{IU}/\ell$  로 상승하였고, 5週後에는  $112.2 \pm 4.1 \text{IU}/\ell$  로 血中值가 상승하였다. 木香調氣散을 투여한 實驗群M-L은 1週에는  $72.5 \pm 4.1 \text{IU}/\ell$  로 나타났고 4週, 5週에는 각각  $85.1 \pm 3.1 \text{IU}/\ell$ ,  $90.4 \pm 3.3 \text{IU}/\ell$  로 나타나, 1週이후에는 血清 AST의 증가폭은 對照群-L에 비하여 有意性있는 감소를 보였으며, 解鬱調胃湯을 투여한 實驗群H-L에서는 1週에는  $73.1 \pm 4.2 \text{IU}/\ell$  를 보였고 4週, 5週에는 각각  $88.5 \pm 3.3 \text{IU}/\ell$ ,  $91.4 \pm 4.2 \text{IU}/\ell$  로 상승하여 역시 그 증가폭은 對照群-L에 비하여 有意性있는 감소를 보였으나 木香調氣散을 투여한 實驗群보다는 그 감소폭이 적게 나타났다( $P < 0.05$ )(Table 5).

發癌性있는 화학물질의 하나인 dimethylnitrosamine(DMN)을 腹腔注射하여 肝損傷을 유발한 후 木香調氣散과 解鬱調胃湯을 투여하고 5週동안의 AST 變化를 측정하여 각각의 약물이 血清內 AST의 變化에 대해 어떤 효과가 있는지 알아 보았다. 對照群-D는 DMN투여 0週에  $45.4 \pm 3.6 \text{IU}/\ell$  에서 4週, 5週에는 각각  $145.7 \pm 4.6 \text{IU}/\ell$ ,  $149.3 \pm 5.1 \text{IU}/\ell$  로 상승하여 肝損傷의 경과를 보였으며, 木香調氣散을 투여한 實驗群M-D는 0週에  $43.5 \pm 3.6 \text{IU}/\ell$  에서 4週, 5週에는 각각  $111.3 \pm 5.1 \text{IU}/\ell$ ,  $103.1 \pm 4.3 \text{IU}/\ell$  로 상승하였으나 對照群-D에 비해서는 그 상승폭이 有意性있는 감소를 보였고 木香調氣散이 解鬱調胃湯보다는 감소폭이 더 크게 나타났다( $P < 0.05$ )(Table 6).

Table 5. The change of the level of serum asparate aminotransferase(IU/ℓ) of rats with liver cirrhosis induced by the bile duct ligation and after oral administration of the aqueous extract of *Mockhyangjokisan*(MJS) and *Haewooljoweetang*(HJT) during 5weeks

Group Week	Normal	CONT-L	M-L	H-L
0	41.2±4.1	45.1±3.6	44.1±3.5	45.2±4.1
1	42.3±3.4	73.4±3.4	72.5±4.1	73.1±4.2
2	43.4±4.3	83.3±4.2	77.5±4.2	79.1±5.1
3	42.5±3.1	98.5±4.1	81.8±2.9*	82.5±3.4*
4	43.2±4.2	105.1±4.2	85.1±3.1**	88.5±3.3*
5	42.1±3.7	112.2±4.1	90.4±3.3**	91.4±4.2*

Data was analysed by Student's t-test. Each values represent the mean±S.E. Asterisk(\*) means p-value<0.05, Asterisk(\*\*) means p-value<0.01. CONT-L : Normal saline treated group after the bile duct ligation was carried out, M-L : The aqueous extract of *Mockhyangjokisan* treated group after the bile duct ligation was carried out, H-L : The aqueous extract of *Haewooljoweetang* treated group after the bile duct ligation was carried out.

Table 6. The change of the level of serum asparate aminotransferase(IU/ℓ) of rats with liver cirrhosis induced by the injection of dimethylnitrosamine after oral administration of the aqueous extract of *Mockhyangjokisan*(MJS) and *Haewooljoweetang*(HJT) during 5 weeks

Group Week	Normal	CONT-D	M-D	H-D
0	41.4±4.1	45.4±3.6	43.5±3.6	45.2±5.1
1	42.6±4.2	76.1±4.2	73.3±5.1	77.4±4.2
2	43.2±4.5	112.6±5.1	96.3±4.57	101.5±5.5
3	42.5±4.3	127.1±4.6	115.8±5.1	116.2±6.3
4	43.1±4.4	145.7±4.6	111.3±5.1**	115.3±8.4*
5	41.5±4.2	149.3±5.1	103.1±4.3**	112.6±7.8*

Data was analysed by Student's t-test. Each values represent the mean±S.E. Asterisk(\*) means p-value<0.05, Asterisk(\*\*) means p-value<0.01. CONT-D : Normal saline treated group after the injection of dimethylnitrosamine was carried out, M-D : The aqueous extract of *Mockhyangjokisan* treated group after the injection of dimethylnitrosamine was carried out, H-D : The aqueous extract of *Haewooljoweetang* treated group after the injection of dimethylnitrosamine was carried out.



#### 4. 血清 ALT 變化

膽道結紮術을 하여 白鼠의 肝損傷을 유발한 후 解鬱調胃湯과 木香調氣散을 투여하고 5週동안의 ALT 變化를 對照群 및 正常群과 서로 비교하였다.

膽道結紮術을 시행한 對照群-L은 實驗開始 1週에  $283.3 \pm 7.1 \text{IU}/\ell$ 로 상승하였고, 2週에는  $311.5 \pm 8.4 \text{IU}/\ell$ , 5週 후에는  $457.3 \pm 8.2 \text{IU}/\ell$ 로 血中值가 상승하였다. 木香調氣散을 투여한 實驗群M-L은 1週에는  $254.3 \pm 7.3 \text{IU}/\ell$ 를 나타냈고 2週, 5週에는 각각  $283.6 \pm 8.6 \text{IU}/\ell$ ,  $353.4 \pm 6.3 \text{IU}/\ell$ 로 血清內 ALT의 증가폭이 有意性있는 감소를 보였으며( $P < 0.05$ ), 解鬱調胃湯을 투여한 實驗群H-L은 1週에는  $265.3 \pm 9.1 \text{IU}/\ell$ 을 나타냈고 2週, 5週에는 각각  $298.1 \pm 12.6 \text{IU}/\ell$ ,  $381.4 \pm 7.5 \text{IU}/\ell$ 로 역시 有意性 있게 血清內 ALT의 증가폭이 감소하였으며, 木香調氣散이 解鬱調胃湯보다는 血清內 ALT를 억제하는 효과가 더 큰 것을 알 수 있었다( $P < 0.05$ )(Table 7).

DMN을 매회  $10 \mu\text{l}/\text{kg}$ 씩 週當 3회 3週간 腹腔注射하여 肝損傷을 유발한 후 解鬱調胃湯과 木香調氣散을 투여하고 5週동안의 ALT 變化를 측정하여 對照群과 實驗群사이의 약물효과를 비교하였다.

對照群-D는 DMN투여 1週, 2週에 각각  $164.5 \pm 5.2 \text{IU}/\ell$ ,  $233.3 \pm 7.6 \text{IU}/\ell$ 를 보였고 5週에는  $353.3 \pm 5.4 \text{IU}/\ell$ 로 상승하여 肝損傷의 경과를 보였다.

木香調氣散을 투여한 實驗群M-D는 1週, 2週에 각각  $160.8 \pm 5.4 \text{IU}/\ell$ ,  $212.7 \pm 7.2 \text{IU}/\ell$ 를 보였고 5週에는  $301.5 \pm 5.2 \text{IU}/\ell$ 로 상승하였으며, 解鬱調胃湯을 투여한 實驗群H-D는 1週, 2週에 각각  $165.1 \pm 6.3 \text{IU}/\ell$ ,  $213.2 \pm 7.1 \text{IU}/\ell$ 를 보였고 5週에는  $316.3 \pm 7.5 \text{IU}/\ell$ 로 상승하였다. 木香調氣散과 解鬱調胃湯 모두는 實驗開始 1週에는 對照群-D와 유사한 양상을 보이다가 2週부터는 對照群-D에 비하여 ALT의 상승효과가 억제되는

경향을 보였으며, 實驗開始 5週에는 對照群-D에 비하여 ALT 상승이 有意性있게 억제되는 결과를 보였다( $P < 0.05$ )(Table 8).

Table 7. The change of the level of serum alanine aminotransferase(IU/ℓ) of rats with liver cirrhosis induced by the bile duct ligation and after oral administration of the aqueous extract of *Mockhyangjokisan*(MJS) and *Haewooljoweetang*(HJT) during 5 weeks

Group Week	Normal	CONT-L	M-L	H-L
0	$108.1 \pm 5.1$	$112.4 \pm 5.2$	$112.5 \pm 6.3$	$112.5 \pm 8.1$
1	$114.3 \pm 6.2$	$283.3 \pm 7.1$	$254.3 \pm 7.3^*$	$265.3 \pm 9.1$
2	$111.1 \pm 5.7$	$311.5 \pm 8.4$	$283.6 \pm 8.6^*$	$298.1 \pm 12.6$
3	$109.4 \pm 6.6$	$368.2 \pm 7.9$	$345.7 \pm 7.2^{**}$	$328.2 \pm 8.2^*$
4	$104.5 \pm 5.4$	$383.7 \pm 7.6$	$322.2 \pm 8.3^{**}$	$331.2 \pm 9.4^*$
5	$112.1 \pm 5.3$	$457.3 \pm 8.2$	$353.4 \pm 6.3^{**}$	$381.4 \pm 7.5^{**}$

Data was analysed by Student's t-test. Each values represent the mean  $\pm$  S.E. Asterisk(\*) means  $p$ -value  $< 0.05$ , Asterisk(\*\*) means  $p$ -value  $< 0.01$ . CONT-L: Normal saline treated group after the bile duct ligation was carried out, M-L: The aqueous extract of *Mockhyangjokisan* treated group after the bile duct ligation was carried out, H-L: The aqueous extract of *Haewooljoweetang* treated group after the bile duct ligation was carried out.

#### 5. Hydroxyproline의 變化

Hydroxyproline의 標準値는 0.20, 0.40, 0.60, 0.80, 1.00( $\mu\text{g}/50 \mu\text{l}$ )의 경우에서 각각 0.12, 0.21, 0.29, 0.31, 0.39(558 nm)로 나타나 직선적 比例關係를 나타내었다(Table 9).

膽道結紮術을 시행한 후 hydroxyproline의 變化値를 알아보기 위하여 白鼠의 肝組織 1g에 대

한 hydroxyproline의 함량을 0週에서부터 5週까지 측정하였다.

Table 8. The change of the level of serum alanine aminotransferase(IU/ℓ) of rats with liver cirrhosis induced by the injection of dimethylnitrosamine after oral administration of the aqueous extract of *Mockhyangjokisan*(MJS) and *Haewooljoweetang*(HJT) during 5 weeks

Group Week	Normal	CONT-D	M-D	H-D
0	106.4±5.2	112.4±7.1	111.4±6.8	112.8±7.1
1	112.6±4.7	164.5±5.2	160.8±5.4	165.1±6.3
2	113.4±6.6	233.3±7.6	212.7±7.2	213.2±7.1
3	110.8±4.1	275.7±6.1	237.5±5.1*	242.3±5.2*
4	111.3±5.3	313.8±5.6	284.4±4.3*	287.5±4.3*
5	112.5±5.2	353.3±5.4	301.5±5.2**	316.3±7.5*

Data was analysed by Student's t-test. Each values represent the mean±S.E. Asterisk(\*) means p-value<0.05, Asterisk(\*\*) means p-value<0.01. CONT-D: Normal saline treated group after the injection of dimethylnitrosamine was carried out, M-D: The aqueous extract of *Mockhyangjokisan* treated group after the injection of dimethylnitrosamine was carried out, H-D: The aqueous extract of *Haewooljoweetang* treated group after the injection of dimethylnitrosamine was carried out.

對照群-L은 0週에 49.4±3.5(μg/g liver), 2週에는 96.3±4.4(μg/g liver), 5週에는 134.3±5.1(μg/g liver)로 나타나 膽道結紮로 因하여 지속적인 肝損傷이 이루어지고 이에 따라 肝硬變의 모델이 된 것으로 추측할 수 있었다. 木香調氣散을 투여한 實驗群M-L은 對照群-L에 비하여 2週, 5

週에 각각 84.6±4.6(μg/g liver), 112.6±4.4(μg/g liver)로 有意性있게 감소되는 결과를 보였다 (P<0.05). 解鬱調胃湯을 투여한 實驗群H-L은 2週, 5週에 각각 85.4±4.8(μg/g liver), 111.4±5.1(μg/g liver)로 對照群-L에 비하여 有意性있게 hydroxyproline의 증가를 억제하는 효과를 보였다. 木香調氣散과 解鬱調胃湯은 實驗開始 1週에는 對照群-L과 비슷하게 hydroxyproline의 함량을 보였으나 3週부터는 對照群-L보다도 10(μg/g liver)이상씩 감소를 보였으며 木香調氣散과 解鬱調胃湯은 5週까지 비슷한 hydroxyproline의 억제효과를 보였다(Table 10).

DMN을 매회 10 μℓ/kg씩 週當 3회 3週間 腹腔注射하여 肝損傷을 유발하여 肝硬變의 모델을 확립하고 對照群과 實驗群의 hydroxyproline량을 측정하여 약물의 효과를 알아보았다. 對照群-D는 實驗開始 0週에 48.5±3.5(μg/g liver)이었고 3週, 5週에는 각각 124.5±5.1(μg/g liver), 114.5±4.5(μg/g liver)로 상승했으며 實驗群M-D는 0週, 3週, 5週에 각각 47.5±4.2(μg/g liver), 115.6±4.9(μg/g liver), 97.3±3.4(μg/g liver)를 보였고, 實驗群H-D는 0週, 3週, 5週에 각각 49.1±5.3(μg/g liver), 113.5±5.5(μg/g liver), 99.5±4.1(μg/g liver)를 보였다. 3週에서는 對照群과 實驗群 모두 hydroxyproline의 量이 최고를 보이며 4週부터는 감소하였고, 實驗群에 있어서 hydroxyproline량이 有意性있는 감소를 나타냈다(Table 11).

Table 9. Standard level of hydroxyproline

Hydroxyproline(μg/50 μℓ)	Absorbance(558 nm)
0.20	0.12
0.40	0.21
0.60	0.29
0.80	0.31
1.00	0.39

Table 10. The change of the hydroxyproline volume in liver tissue of rats( $\mu\text{g/g}$  liver tissue) after liver cirrhosis induced by the bile duct ligation and the oral administration of the aqueous extract of *Mockhyangjokisan* (MJS) and *Haewooljoweetang*(HJT) during 5 weeks

Group Week	Normal	CONT-L	M-L	H-L
0	48.2 $\pm$ 4.1	49.4 $\pm$ 3.5	48.9 $\pm$ 4.1	49.2 $\pm$ 3.2
1	52.7 $\pm$ 4.3	77.7 $\pm$ 5.1	75.1 $\pm$ 4.3	79.1 $\pm$ 4.2
2	49.5 $\pm$ 3.2	96.3 $\pm$ 4.4	84.6 $\pm$ 4.6	85.4 $\pm$ 4.8
3	50.1 $\pm$ 3.9	112.3 $\pm$ 6.2	89.7 $\pm$ 4.6*	94.2 $\pm$ 3.8*
4	51.4 $\pm$ 3.6	127.1 $\pm$ 5.3	99.4 $\pm$ 4.3*	100.4 $\pm$ 4.4*
5	50.5 $\pm$ 3.5	134.3 $\pm$ 5.1	112.6 $\pm$ 4.4*	111.4 $\pm$ 5.1*

Data was analysed by Student's t-test. Each values represent the mean $\pm$ S.E. Asterisk(\*) means p-value<0.05. CONT-L: Normal saline treated group after the bile duct ligation was carried out, M-L: The aqueous extract of *Mockhyangjokisan* treated group after the bile duct ligation was carried out, H-L: The aqueous extract of *Haewooljoweetang* treated group after the bile duct ligation was carried out.

#### IV. 考 察

肝硬變症(Liver Cirrhosis)은 慢性 全身性 疾患으로서, 광범위한 肝細胞 破壞의 결과로 纖維組織의 增殖과 肝細胞 結節狀 再生이라는 形態學的인 특징을 보이며, 이차적으로 肝內血管의 變形 및 肝機能의 저하가 초래되는 질환을 일컫는다.<sup>2,4,12-14,19,32)</sup>

肝纖維化의 病理는 肝纖維 結滯組織의 異常 增殖으로, 輕한 경우는 假小葉을 형성하지 않아 肝纖維化라 부르고 重한 경우는 假小葉을 형성하여 肝硬變이라 부른다. 肝纖維化는 病理와 臨床上 肝硬變의 진단조건은 아니지만 肝硬變의 基礎病變이다. 臨床上 肝硬變은 이미 疾病 末期

이지만 肝纖維化는 아직 可逆的이어서 중요시된다.<sup>2,3)</sup>

Table 11. The change of the hydroxyproline volume in liver tissue of rats( $\mu\text{g/g}$  liver tissue) after liver cirrhosis induced by the injection of dimethylnitrosamine and the oral administration of the aqueous extract of *Mockhyangjokisan*(MJS) and *Haewooljoweetang*(HJT) during 5 weeks

Group Week	Normal	CONT-D	M-D	H-D
0	48.5 $\pm$ 3.4	48.5 $\pm$ 3.5	47.5 $\pm$ 4.2	49.1 $\pm$ 5.3
1	52.1 $\pm$ 4.0	68.4 $\pm$ 4.2	64.1 $\pm$ 5.4	67.2 $\pm$ 4.6
2	49.4 $\pm$ 4.3	94.3 $\pm$ 4.3	90.5 $\pm$ 4.4	92.4 $\pm$ 4.5
3	50.3 $\pm$ 4.5	124.5 $\pm$ 5.1	115.6 $\pm$ 4.9	113.3 $\pm$ 5.5
4	51.3 $\pm$ 3.5	120.7 $\pm$ 4.6	104.2 $\pm$ 3.6*	106.6 $\pm$ 6.1
5	49.6 $\pm$ 3.2	114.5 $\pm$ 4.5	97.3 $\pm$ 3.4*	99.5 $\pm$ 4.1*

Data was analysed by Student's t-test. Each values represent the mean $\pm$ S.E. Asterisk(\*) means p-value<0.05. CONT-D: Normal saline treated group after the injection of dimethylnitrosamine was carried out, M-D: The aqueous extract of *Mockhyangjokisan* treated group after the injection of dimethylnitrosamine was carried out, H-D: The aqueous extract of *Haewooljoweetang* treated group after the injection of dimethylnitrosamine was carried out.

肝內에서 增殖되는 纖維組織은 주로 膠原纖維나 彈力纖維이다. 初期에는 膠原纖維 위주이고 後期는 彈力纖維 위주이다. 膠原纖維나 彈力纖維의 細胞는 주로 纖維細胞 및 肝竇(洞樣構造; sinusoid) 주위의 貯脂細胞(fasting)를 이룬다.<sup>2)</sup> 纖維組織增殖은 肝細胞壞死 후에 나타나며, Rappaport 제 1구역에 조각난 壞死(piecemeal necrosis)로 門脈-門脈間 纖維橋를 형성하거나, 제 3帶에 甚한 壞死(confluent necrosis)로 中心部-門脈間 纖維橋를 형성하며, 斑點狀 壞死로

촉점성 纖維組織增殖(focal fibrosis)을 보일수도 있다<sup>33)</sup>.

肝硬變症의 病態生理에 따른 臨床症狀를 보면, 첫째, 肝細胞破壞에 의한 정상 肝細胞 숫자의 감소로 食欲不振, 無氣力, 黃疸, 出血性 傾向, 意識障礙 등이 나타난다. 둘째, 纖維組織의 增殖으로 肝內血管의 變형을 가져와 門脈高血壓(portal hypertension)의 상승으로 食道靜脈瘤 및 脾臟腫大에 이어 上部胃腸管出血 및 汎血球減少症(pancytopenia) 등이 초래된다. 셋째, 結節性再生으로 肝形態의 變형을 가져와 肝靜脈 및 肝림프관을 압박하여 역시 門脈高血壓證 및 腹水발생에 관여한다<sup>30,32)</sup>.

韓醫學에서는 肝硬變에 대하여 <靈樞·水脹>에 “肝脹者, 脇下滿而痛, 引小腹” “腹脹, 身皆大……色蒼黃, 腹筋起, 此其候也”로, <金匱要略>에 “腹滿, 口舌乾燥, 此腸間有水氣, 己椒瀝黃丸主之”로, <巢氏病源·積聚候>에 “脾之積, 名曰痞氣, 在胃脘, 覆大如盤, 久不癒, 令人四肢不收, 發黃疸, 飲食不爲肌膚, ……肝病當傳脾”라 하고, <景岳全書·腫脹>에서는 “縱酒無節, 多成水臌”라 하고, <醫門法律·脹病論>에서는 “癥瘕, 積塊, 痞塊, 卽是脹病之根, 日積月累, 腹大如箕斗, 是名單腹脹” 등으로 언급하여<sup>4,5,9)</sup> 肝硬變을 積聚, 鼓脹, 單腹脹, 痞塊, 黃疸 등의 範疇에 포함시켜 생각하였다<sup>2,3,10,11,18,20)</sup>.

肝硬變의 病因은 飲食不節, 七情鬱結 등으로 濕熱이나 肝鬱 등이 日久하여 氣滯血瘀하여 肝脾의 脈絡을 傷하고 水濕이 內停하여 氣, 血, 水가 結하여 나타나거나 黃疸이나 積聚 등을 誤治하거나 失治하여 나타나는 질환으로<sup>3,16-18)</sup>, 治療는 初期에는 疏肝理氣나 活血化瘀, 消痞 등의 治療를 사용하고 後期에는 補脾滋養 등의 補法을 사용한다<sup>2,3,8,16-18)</sup>.

‘鬱’은 閉結, 凝滯, 瘀蓄, 抑遏 등을 의미하며 <內經>에서는 五鬱이라 하여, 비록 五行과 연관되었으나 실제로는 六淫之邪가 五臟에 미친 鬱證을 언급한 것이니, 故로 그 治法으로는 五臟

의 특성과 그 病理 特點이 그 주요 근거가 되고 있다<sup>6)</sup>.

朱丹溪는 鬱症을 氣, 血, 痰, 火, 濕, 食의 六種 病因 病機로 구별하였으나 주로 氣鬱을 우선으로 하였으며, 越鞠丸을 創製하여 諸鬱을 通治하였다<sup>6,16)</sup>.

대개 氣滯하면 血 또한 滯하고, 飲食은 不行하고 痰濕은 停滯되어 쌓이고, 鬱이 되고 火를 이루게 된다. 氣行하면 血, 痰, 火, 濕, 食 모두 순조로와지므로 氣에 중점을 두고 있다<sup>6,15)</sup>.

鬱症은 情志不舒, 氣機鬱結로 鬱滯하고 發越하지 못하여 발생하는 病症으로, 氣鬱은 氣滯血瘀性 病變인 積聚의 前段階로 설명되고, 肝硬變의 初期狀態에서 나타나는 症狀들과 유사하다고 볼 수 있으므로<sup>3,7,16)</sup>, 本 研究에 사용된 木香調氣散과 解鬱調胃湯은 氣鬱에 적용되는 處方으로서 初期 肝硬變의 纖維化 進行抑制에도 유효할 것으로 思料된다.

木香調氣散은 明代 龔<sup>22)</sup>의 <萬病回春>에 最初로 기재된 이래 “腹脇脹滿刺痛不舒脈沈”을 치료하는 治氣鬱의 處方으로 氣鬱腹(脇)痛을 다스리는데 활용되어 왔다<sup>1,3,16,21,23-26,28)</sup>. 本 處方의 명칭에 있어서, 文獻에 따라서는 木香順氣散으로 기재되어 있는 곳이 많이 있었으며, 近來의 醫書들이 木香調氣散과 木香順氣散을 混用하고 있었다<sup>1,3,16,21,23-26,28)</sup>. 이 處方은 平胃散(蒼朮·陳皮·厚朴·甘草·生薑)에 順氣藥類인 烏藥·枳殼·青皮·木香, 解鬱藥類인 香附子·川芎, 溫中藥類인 砂仁·肉桂를 加하여 立方된 處方이다<sup>26)</sup>.

解鬱調胃湯은 龔<sup>22)</sup>의 <萬病回春>에 收錄된 處方으로 구성약물로는 梔子·當歸·白朮·陳皮·白茯苓·赤芍藥·生乾地黃·香附子·神麩·麥芽·川芎·桃仁·甘草·生薑으로 되어 “怒憂思慮勞心所致”한 緣유로 氣分の 火가 中焦에 壅遏되어 때때로 나타나는 刺痛을 治한다<sup>1,22,24)</sup>.

木香調氣散의 효능은, 蒼朮·陳皮·厚朴·甘草·生薑은 平胃散 구성약물로서 平胃利膈, 燥濕, 理氣行氣하고, 木香·烏藥·枳殼·青皮는 順氣藥

類로서 理氣散積, 寬中利膈하고, 香附子·川芎은 解鬱藥類로서 理氣解鬱, 活血行氣하고, 砂仁·肉桂는 溫中行氣, 行瘀하여서 氣鬱로 停滯된 胃腸機能 改善 및 疏肝解鬱작용을 한다<sup>26,27,29)</sup>.

解鬱調胃湯의 효능은, 梔子·赤芍藥·生乾地黃은 淸熱瀉火, 涼血하고, 當歸·川芎·桃仁은 和血活血, 祛瘀하고, 白朮·白茯苓·甘草는 健脾補中하고, 陳皮·香附子는 理氣解鬱하고, 神麩·麥芽는 消食和中하여서 氣分の 火가 中焦에 藥遏된 病症을 治한다<sup>24,27,29)</sup>.

肝에 관한 藥物治療 연구로서, 金<sup>70)</sup>은 生肝健脾湯을 慢性 B형 肝炎 환자들에게 투여하여 효능이 있음을 보고하였고, 柳<sup>45)</sup>는 茵陳抽出物로, 金<sup>71)</sup>은 茵陳五苓散으로 肝疾患에 대한 치료효과를 연구하였고, 金<sup>66)</sup>은 茵陳五苓散이 肝硬變에 대하여 肝細胞의 機能을 보호 내지는 회복시키는 작용이 있음을, 姜<sup>64)</sup>은 黃芩煎湯液이 肝細胞의 膜性構造의 작용과 蛋白質合成 등을 보호한다고 보고하였으며, 林<sup>72)</sup>은 三物茵陳湯으로, 裴<sup>73,74)</sup>은 茵陳蒿湯으로, 朴<sup>75)</sup>은 淸肝湯으로, 安<sup>76)</sup>은 柴苓湯으로 肝疾患에 대한 韓藥의 효과를 연구하였다.

肝損傷에 대한 鍼灸 연구로는, 成<sup>81)</sup>은 茵陳水針이 四鹽化炭素로 損傷된 白鼠 肝細胞에 미치는 효과를, 文<sup>80)</sup>은 茵陳蒿水針으로 白鼠의 肝損傷에 미치는 영향을 연구하는 등 水針을 통하여 損傷된 肝에 대한 치료효과를 연구하였고, 孫<sup>79)</sup>은 原絡 및 迎隨補瀉法으로, 李<sup>77)</sup>는 艾灸가 肝機能에 미치는 효과를 보고하였다.

이상의 연구에서는 複合處方으로 急慢性 肝炎 등의 질환에 韓藥이 肝細胞의 保護作用이 있음을 檢證하였고, 朴<sup>52)</sup>과 洪<sup>57)</sup>은 香砂平胃散, 當歸活血湯, 六鬱湯, 散鬱湯에 의한 實驗研究로 肝硬變에서 위 處方들이 纖維化를 억제시키는 효과를 立證하였는데, 위 두사람은 肝硬變에서 積聚의 前段階인 鬱症에 사용되는 處方으로 肝纖維化의 進行을 억제시키는 효과를 확인하였다.

本 연구에서는 慢性肝炎이나 肝硬變에서 일어

나는 纖維化를 氣滯血瘀로 氣血이 瘀結한 상태로 보아 瘀滯의 개념을 纖維組織增殖의 개념으로 보아서 氣鬱에 사용하는 木香調氣散과 解鬱調胃湯으로 肝纖維化의 進行을 억제시키는 효과를 확인하였다.

本 實驗에서 사용한 膽道結紮法은 Cameron 등<sup>36)</sup>이 처음 보고한 이래, Kountras 등<sup>37)</sup>에 의해 實驗的 肝纖維化 및 肝硬變의 실험모델로 제시되어 새로운 관심을 끌고 있다<sup>38)</sup>. 膽道를 結紮하게 되면 膽汁停滯가 일어나게 되고, 肝細胞와 膽道內에 膽汁이 蓄積되며, 血液내에 膽汁으로 分泌되는 모든 물질이 停滯된다. 肝外性 膽汁停滯時에는 일차적 原因이 분명하여 총수담관이 膽石 등에 의해 폐쇄되고 이차적으로 肝에 변화를 일으켜 膽汁停滯가 발생되며, 肝內性 膽汁停滯時에는 일차적 原因이 불분명하나 이 경우에도 이차적 변화가 肝에서 일어난다<sup>3,39)</sup>.

이러한 점에서 膽道結紮에 의한 실험방법은 急性炎症과 아울러 結紮期間의 長期化에 따른 肝纖維化가 일어난다는 점에서 韓藥의 肝細胞 保護作用 및 回復作用을 알 수 있는 좋은 방법으로 생각된다. 또한 N-nitros系 發癌物質인 dimethylnitrosamine (DMN)으로 유도한 肝硬變 모델은 DMN투여 3週만에 빠른 結合組織結紮形成과 小結節性 硬變을 일으킨다. 또한 이때 생긴 肝硬變은 투여를 마친 후 24週 뒤에도 病變이 유지되는 것으로 보아 非可逆의임이 증명되었다<sup>33,37,40)</sup>. DMN모델은 이전의 모델들이 가진 문제를 극복할 수 있는 것으로 나타났는데, 사람의 알콜性 肝疾患과 비슷한 변화가 관찰되며, 肝門脈壓 亢進症, 腹水나 黃疸 등의 臨床症狀과 유사하다<sup>38)</sup>.

최근 肝纖維化에 대한 연구가 활발하여, 毒性因子와, 肝外膽管 閉鎖疾患을 誘導하는 實驗的 總膽管 結紮을 이용한 많은 연구가 보고되었다(89-96). 實驗的으로 總膽管 結紮은 閉鎖性 膽汁停滯를 일으켜서, 膽道內壓의 증가로 膽小管의 增殖性 變化와 肝門脈 周圍의 結滯組織이 增殖

되는 이차적인 膽汁性 肝纖維化를 유도시켜 纖維化의 進行을 확인하는 理想的인 實驗的 肝硬變 모델로 활용되고 있다. 따라서 이 두가지의 모델은 肝硬變을 유발하는 좋은 모델로 보고된 바 있어, 上記의 이 두가지 모델을 선택하여 肝硬變이 있을 경우 木香調氣散과 解鬱調胃湯의 肝保護作用에 대한 효과를 알아보기 위하여 實驗하였다.

肝硬變의 進行程度를 측정하는 것으로는 血液學的인 방법, 組織學的인 방법과 小便檢査가 있다<sup>2,3)</sup>. 血液學的으로 측정하는 것으로는 alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase(ALP), lactic dehydrogenase (LDH) 등<sup>33)</sup>이 있는데 本實驗에서는 AST와 ALT를 검사하여 木香調氣散과 解鬱調胃湯이 肝硬變에 미치는 효과에 대해 조사하였다. AST는 肝機能檢査法에서 널리 이용되는 酵素이며, 1954년 心筋梗塞과 肝炎에 이 酵素의 血中濃度가 상승한다는 보고 이후 肝機能檢査法으로 이용되었다. 주로 心筋, 肝, 骨格筋, 腎臟 등의 순서로 肝炎, 肝硬變, 閉塞性黃疸, 心筋梗塞, 進行性 muscular dystrophy 등에서 상승한다<sup>34,39)</sup>. ALT는 transaminase의 一種으로서 주로 肝, 腎臟 등의 순서로 g重量當 含有量이 많고 肝疾患에 예민하게 반응한다<sup>34,35)</sup>.

本實驗에서 膽道結紮術 후 對照群에서는 血清 AST가 지속적으로 상승하였는데, 木香調氣散을 투여한 實驗群에서는 4週 후부터 有意性있는 억제효과가 나타났으며, 解鬱調胃湯을 투여한 實驗群에서는 5週 후에 有意性있는 억제효과가 나타났고, DMN의 腹腔內 注射로 肝硬變을 야기한 경우 對照群에서는 血清 AST가 지속적으로 상승했으나 實驗群에서는 木香調氣散과 解鬱調胃湯을 투여한 群 모두 4週 후부터 有意性있는 억제효과가 나타났으며 木香調氣散의 억제효과가 解鬱調胃湯보다는 더 有意性있게 나타났다.

血清 ALT는 膽道結紮術 후 對照群에서는 지속적으로 상승하였는데 木香調氣散을 투여한 實

驗群에서는 3週, 5週에 有意性있는 억제효과가 나타났으며, 解鬱調胃湯을 투여한 實驗群에서는 5週에 有意性있는 억제효과가 나타났고, DMN의 腹腔內 注射로 肝硬變을 야기한 경우 對照群에서는 血清 ALT가 지속적으로 상승했으나 實驗群에서, 木香調氣散을 투여한 實驗群에서는 5週 후에 有意性있는 억제효과가 나타났으며, 解鬱調胃湯을 투여한 實驗群에서는 4週 후부터 有意性있는 억제효과가 나타났다.

이와 같이 解鬱調胃湯과 木香調氣散을 투여한 경우에는 血清 AST와 ALT가 모두 有意性있게 감소한 것으로 보아 解鬱調胃湯과 木香調氣散이 肝細胞의 保護作用이 있음을 알 수 있다.

Fibrogenesis를 반영하는 것으로 血清 procollagen type III peptide(P-III-P)는 肝硬變에 대한 유용한 指標로 주목받고 있다<sup>2,35)</sup>. 이것은 肝組織內의 hydroxyproline量을 직접적으로 측정하는 것으로 fibrogenesis에 대한 매우 유용한 指標가 될 수 있다.

肝纖維化에 관여하는 주요한 단백질은 collagen인데, 이는 다세포동물의 細胞外骨格을 이루는 물질로서 纖維組織, 基低膜, 骨, 軟骨 등의 重要成分이며<sup>41)</sup>, 반복되는 아미노산 배열인 (Gly-Xaa-Yaa)n으로 이루어져 있고, collagen의 형성 과정에서 hydroxyproline은 proline의 hydroxylation으로 因하여 총 collagen아미노산內에 10% 이상 함유하게 되어 있어 hydroxyproline值로 肝組織內에 총 collagen量을 나타낼 수 있는데<sup>42)</sup>, 정상 肝에서는 총단백질 含量중 collagen 含量은 肝 총단백의 5-10%를 차지하나 肝硬變에서의 collagen 含量은 肝 총단백의 50%이상의 비율로 존재한다<sup>43)</sup>.

本實驗에서는 肝組織의 纖維化를 반영하는 hydroxyproline의 변화를 측정하였는데 膽道結紮術 후 對照群에서는 hydroxyproline은 지속적으로 상승했으나 木香調氣散을 투여한 實驗群에서는 4週 후부터 有意性있는 억제효과를 보였으며 解鬱調胃湯을 투여한 實驗群에서는 5週 후에

有意性있는 억제효과를 보였고, DMN의 腹腔內注射로 肝硬變을 야기한 경우 對照群에서는 hydroxyproline은 지속적으로 상승했으나 實驗群에서 木香調氣散을 투여한 경우에는 5週 후에有意性있는 억제효과를 보였으며 解鬱調胃湯도有意性있는 억제효과를 보인 것으로 보아 肝硬變과 관련된 纖維化의 進行을 억제하는 효과가 인정된다. 향후 이에 대한 지속적인 實驗的, 臨床的인 연구에 의해 慢性肝炎에서의 肝硬變으로의 進行 및 肝硬變에서의 纖維化의 進行을 억제하므로써 慢性肝炎, 肝硬變의 治療 및 管理를 보다 효과적으로 수행할 수 있으리라 思料된다.

## V. 結 論

膽道結紮術 및 Dimethylnitrosamine으로 慢性肝炎 및 肝硬變症을 유발한 후 木香調氣散과 解鬱調胃湯을 투여한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 膽道結紮로 인한 血清 total bilirubin과 direct bilirubin의 상승은 木香調氣散과 解鬱調胃湯의 투여로 모두 억제되는 효과를 보였으며 두 處方간의 차이는 보이지 않았다.

2. 膽道結紮로 인한 血清 AST의 상승은 木香調氣散과 解鬱調胃湯을 투여한 두 實驗群 모두에서 억제되는 양상을 보였으며, 木香調氣散을 투여한 實驗群에서 억제효과가 보다 나았으나 그 차이는 크지 않았다.

3. 膽道結紮로 인한 血清 ALT의 상승은 木香調氣散과 解鬱調胃湯을 투여한 두 實驗群 모두에서 억제되는 양상을 보였으며, 木香調氣散의 억제효과가 解鬱調胃湯보다는 유의성이 인정되었다.

4. Dimethylnitrosamine의 腹腔注射 후 유발된 肝損傷에서 血清 AST의 상승은 木香調氣散과 解鬱調胃湯을 투여한 實驗群 모두에서 억제되는 양상을 보였으며, 木香調氣散의 억제효과가 보다 나았으나 그 차이는 크지 않았다.

5. Dimethylnitrosamine의 腹腔注射 후 유발된 肝損傷에서 血清 ALT의 상승은 木香調氣散과 解鬱調胃湯을 투여한 實驗群 모두에서 억제되는 양상을 보였으며, 두 處方간의 차이는 보이지 않았다.

6. 膽道結紮과 dimethylnitrosamine으로 유발된 肝損傷으로 因하여 증가된 肝組織內的 hydroxyproline量은 木香調氣散과 解鬱調胃湯의 투여로 모두 억제되는 효과를 보였으며 두 處方간의 차이는 보이지 않았다.

이상의 실험결과로 보아 木香調氣散과 解鬱調胃湯은 損傷된 白鼠의 肝機能 保護作用이 있으며 肝細胞의 再生能力을 회복시키고, 肝의 纖維增殖을 억제하므로써 慢性肝炎 및 肝硬變의 治療 및 管理에 효과적일 것으로 思料된다.

## 參 考 文 獻

1. 許 浚 : 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, pp.487-488, 1989.
2. 陳貴延·楊思澍 : 實用中西醫結合診斷治療學(上), 서울, 一中社, pp.476-486, 1992.
3. 金秉雲 外 : 肝系內科學, 서울, 集文堂, pp.92, 116,254-256,258-268,640, 1983.
4. 具本弘 外 4人 : 東醫內科學, 서울, 書苑堂, p. 367, 1985.
5. 郭 卷 : 中醫名言大辭典, 서울, 一中社, pp. 1183-1215, 1991.
6. 王新華 : 中醫歷代醫論選, 서울, 一中社, pp. 508-515, 1992.
7. 林珮琴 : 類證治裁, 臺北, 旋風出版社, p.193, 1967.
8. 醫藥衛生出版社編 : 常見病中醫臨床新編, 香港, 醫藥衛生出版社, p.119, 1973.
9. 幸超群 : 中西醫診斷治療學大綱, 臺北, 正中書局, p.237, 1977.
10. 周景春 : 內科常見病, 內蒙古, 人民出版社, p. 611, 1983.

11. 白洪龍：常見病證辨症診治概要，云南省，云南人民出版社，pp.116,118-119，1984.
12. 上海第一學院實用內科學編輯委員會：實用內科學，北京，人民衛生出版社，p.1822，1826，1984.
13. 王顯明：中醫內科辨證學，北京，人民衛生出版社，p.325，1984.
14. 索延昌：新脾胃論，山西省，山西科學教育出版社，p.56，181，1986.
15. 朱丹溪：丹溪心法，北京，北京市中國書店，pp. 22，230-232，1986.
16. 方藥中外：實用中醫內科學，上海，上海科學技術出版社，pp.432-434，491，1986.
17. 史字廣·單書健：肝炎肝硬化專輯，北京，中醫古籍出版社，p.325，1988.
18. 何紹奇：現代中醫內科學，北京，中國醫藥出版社，p.309，1991.
19. 池筆春：新編實用肝病學，北京，中國醫藥技術出版社，p.180，195，1994.
20. 呂執政·鄭瑞福：常見病最新療法，北京，中國中醫藥出版社，p.91，1994.
21. 東醫科學院：東醫處方大典，서울，麗江出版社，pp.843-845，1993.
22. 龔延賢：萬病回春，一中社，서울，p.107，1994.
23. 金定濟外：東醫肝系內科學，서울，集文堂，p. 294，1983.
24. 南采祐：青囊訣，서울，癸丑文化社，p.676，1973.
25. 金定濟：診療要鑑(下)，서울，東洋醫學研究院，p.398，1974.
26. 康舜洙：하른 方劑學，서울，大星文化社，pp.300-301，1996.
27. 申佶求：申氏本草學，서울，壽文社，pp.16-23，242-245，305-308，486-490，497-498，582-584，589-594，600-602，722-726，1988.
28. 江克明·包明蕙：簡明方劑辭典，上海，上海科學技術出版社，pp.149-150，1989.
29. 辛民教：臨床本草學，서울，南山堂，pp.172，175，218，221，249-250，254，261，279，297，300，380-381，384-385，387-388，393，399，414，422，424，464，1986.
30. 宋範龍：韓方臨床總論，서울，정답사，pp.36-38，1993.
31. 李文鎬 外 2人：內科學(上冊)，서울，學林社，p.1003，1986.
32. 醫學教育研修院編：家庭醫學，서울，서울대학교출판부，p.264，1987.
33. SHEILA SHERLOCK：肝·膽道疾患，서울，고려의학，pp.206-210，344-354，1989.
34. 林準圭·朴星一：韓方辨證과 臨床病理學，서울，정문각，pp.190-191，1993.
35. 이귀녕·이중순：임상병리과일，서울，의학출판사，pp.278-282，1993.
36. Cameron GR·Oakley CL：Ligation of the common bile duct，J. Pathol.，35：769，1932.
37. Kountras J·Billing BH·Scheuer PJ：Prolonged bile duct obstruction：a new experimental model for cirrhosis in the rat，Br. J. Exp. Pathol.，65：305，1984.
38. Abdel-Aziz G·Lebeau G·Rescan P-Y·Clement B·Rissel M·Deugn RY·Campion J-P·Guillouzo：Reversibility of hepatic fibrosis in experimentally induced cholestasis in rat，Am. J. Pathol.，137(6)：1333-1342，1990.
39. Jezequel AM·Mancini R·Rindaldesi ML·Macarri G·Venturini C·Orland F：A morphological study of the early stages of hepatic fibrosis induced by low doses of dimethylnitrosamine in the rat，J. Hepatol.，5：174-181，1987.
40. Milani S·Herbst H·Schuppan D·Hahn EG·Stein H：In situ hybridization for procollagen type I，III and IV mRNA in normal and fibrotic rat liver：Evidence of



- predominant expression in normal parenchymal liver cells, *Hepatology*, 10(1): 84-92, 1989.
41. Ala-Kokko L · Philajaniemi T · Myers JC · Kivirikko KI · Savolainen ER : Gene expression of type I, III and IV collagen in hepatic fibrosis induced by dimethylnitrosamine in the rat, *r. Biochem.*, (I, 244-75-79, 1978.
  42. Pierce RA · Glaug MR · Greco RS · Mackenzie JW · Boyd CD · Deak SB : Increased procollagen mRNA levels in carbon tetrachloride-induced liver fibrosis. *J. Biol., Chem.*, 262(4) : 1652-1668.
  43. Schuppan D : Connective tissue polypeptides in serum as parameters to monitor antifibrotic treatment in hepatic fibrogenesis, *J. Hepatology*, 13 : s17-s25, 1991.
  44. 金瑩均 : 柴胡疏肝散이 CCl<sub>4</sub>중독 白鼠肝에 미치는 組織化學的 研究, 圓光大學校大學院, 1984.
  45. 柳道坤 : 白鼠肝損傷에 對한 茵陳 Extract 의 效果에 關한 研究, 圓光大學校大學院, 1984.
  46. 羅相孝 : 救肝開鬱湯이 白鼠肝損傷에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1985.
  47. 李任根 : 脾俞穴의 鍼灸 및 Laser 光針刺戟이 CCl<sub>4</sub>중독 白鼠肝損傷에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1985.
  48. 車宗泰 : 梔子大黃湯과 茵陳梔子湯 extract 가 白鼠의 肝損傷에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1986.
  49. 南恒祐 : 補中益氣湯 및 補肝湯이 白鼠 損傷肝의 回復에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1990.
  50. 李克魯 : 清暑益氣湯이 白鼠 損傷肝의 回復에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1990.
  51. 곽 섭 : 胃苓湯 및 茵陳五苓散이 Galactosamine에 의한 白鼠의 肝損傷에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1992.
  52. 朴대영 : 香砂平胃散 및 當歸活血湯이 膽道結紮과 Dimethylnitrosamine으로 誘發된 白鼠의 肝硬變症에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1993.
  53. 이상록 : 梔子柏皮湯이 膽道結紮로 誘發된 白鼠의 損傷肝에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1993.
  54. 권칠용 : 小柴胡湯 合 補中益氣湯과 杞菊地黃湯이 dimethylnitrosamine 및 膽道結紮로 誘發된 白鼠의 肝硬變症에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1993.
  55. 이주봉 : 當歸藥鍼 및 黃芪藥鍼이 CCl<sub>4</sub>에 의한 肝損傷의 恢復效果에 關한 實驗的 研究, 圓光大學校大學院, 1994.
  56. 김상희 : 丹參 및 四物湯水鍼이 CCl<sub>4</sub>로 肝損傷된 白鼠의 血液에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1994.
  57. 홍석의 : 六鬱湯 및 散鬱湯이 膽道結紮과 Dimethylnitrosamine으로 誘發된 白鼠의 肝硬變症에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1994.
  58. 金成桓 : 加味枳朮丸 및 保和丸이 損傷된 肝組織에서의 膠原質生成 및 肝細胞再生에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1995.
  59. 金炳秀 : 麝香 · 牛黃 · 熊膽 藥鍼과 甘豆湯이 附子로 誘發된 肝損傷에 미치는 影響에 關한 電子顯微鏡的 觀察, 圓光大學校大學院, 1995.
  60. 金炳卓 : 加味小柴胡湯이 家兔의 肝障에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1982.
  61. 裴文弘 : 加味逍遙散이 白鼠肝臟의 四鹽化炭素 中毒에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1982.
  62. 吳昇煥 : 茵陳五苓散 加牡蠣鱉甲湯液이 肝損傷에 미치는 效果에 關하여, 圓光大學校大學院, 1983.
  63. 朴永奎 : 艾灸刺戟이 D-Galactosamine投與

- 白鼠 肝損傷에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1984.
64. 姜秉淇: 黃芩煎湯液이 肝損傷에 對한 防禦 및 回復에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1985.
65. 徐 明: 溫清飲이 四鹽化炭素로 損傷된 白鼠 肝細胞에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1987.
66. 金宇煥: 茵陳五苓散의 白鼠 肝硬變에 對한 保護 및 回復作用, 圓光大學校大學院, 1988.
67. 田炳薰: 補中益氣湯 및 四物湯 加味方이 白鼠 損傷肝의 回復에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1990.
68. 文大煥: 龍膽瀉肝湯 및 茵陳五苓散이 膽道結紮로 誘發된 白鼠의 損傷肝에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1993.
69. 李建穆: 加減茵陳蒿湯 水鍼液이 膽道結紮로 誘導된 肝損傷에 미치는 影響, 大田大學校大學院, 1993.
70. 金秉雲 外: 生肝健脾湯이 肝臟의 代謝와 再生機能에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集, 5 : 19-40, 1982.
71. 金定濟: 茵陳五苓散의 肝疾患治療效果에 關한 研究, 慶熙韓醫大論文集, 1 : 1-13, 1978.
72. 林正燦: 三物茵陳湯 投與가 CCl<sub>4</sub>中毒 肝細胞 損傷에 미치는 影響에 關한 實驗的 研究, 大韓韓方內科學會誌, 1(1) : 70-77, 1976.
73. 裴文弘: 茵陳蒿湯이 carbon tetrachloride 中毒으로 인한 白鼠 肝臟損傷의 效果에 關한 實驗的 研究, 慶熙大學院論文集, 1972.
74. 朴東源: 茵陳蒿湯投與法이 CCl<sub>4</sub> 中毒家兔의 肝機能에 미치는 效果에 關한 研究, 慶熙韓醫大論文集, 2 : 109-118, 1979.
75. 朴商伯: 清肝湯이 CCl<sub>4</sub> 및 d-galactosamine 에 의하여 誘發된 實驗的 흰쥐 肝障害에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集, 9 : 451-462, 1986.
76. 安圭錫: 柴芩湯이 Thipoacetamide에 의한 白鼠 肝損傷에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集, 6 : 17-32, 1983.
77. 李春實: 艾灸가 家兔의 肝機能에 미치는 效果에 關한 研究, 慶熙韓醫大論文集, 5 : 65-86, 1982.
78. 孫寬永: 茵陳水鍼이 D.M.N.A.로 誘發된 急性肝損傷 白鼠에 미치는 效果, 大韓鍼灸學會誌, 7 : 1-18, 1990.
79. 孫寬永: 原絡 및 迎隨補瀉를 이용한 刺鍼이 DMNA로 誘發된 急性肝損傷白鼠에 미치는 效果, 大韓鍼灸學會誌, 8 : 157-171, 1991.
80. 文國鎮: 茵陳蒿水鍼이 CCl<sub>4</sub> 中毒 흰쥐 肝損傷에 미치는 影響, 大韓鍼灸學會誌, 8 : 227-239, 1991.
81. 尹聖洙·成樂箕: 茵陳水鍼이 四鹽化炭素에 損傷된 흰쥐 肝細胞에 미치는 效果, 大韓鍼灸學會誌, 8 : 307-333, 1991.
82. 韓相源: 龍膽草 및 柴胡水鍼이 CCl<sub>4</sub>로 誘發된 흰쥐의 損傷肝에 미치는 影響, 大韓鍼灸學會誌, 7 : 297-313, 1993.
83. 羅昌洙: 藥鍼이 肝組織 損傷에 미치는 影響에 關한 電子顯微鏡的 觀察, 大韓鍼灸學會誌, 6 : 346-354, 1995.
84. 高 興: 地榆生肝湯이 흰쥐의 肝에 미치는 影響, 大韓韓醫學會誌, 4 : 209-226, 1995.
85. 吳世雄: 肝俞, 膽俞의 小柴胡湯 藥鍼處理가 CCl<sub>4</sub>中毒 Rat의 肝機能恢復에 미치는 影響, 大韓韓醫學會誌, 4 : 271-280, 1995.
86. 表林靜外: 茵陳四苓散이 흰쥐 肝損傷에 미치는 影響, 大韓韓醫學會誌, 10 : 281-298, 1995.
87. 文翰周: 木香調氣散의 實驗的 研究, 圓光大學校大學院, 1995.
88. 田炳薰 外: 鬱證·痰證·瘀證에 關한 文獻的 考察, 동의병리학회지, 4 : 103-112, 1989.
89. 李常鉉: 四鹽化炭素로 誘發된 肝炎에서 部分的 肝切除 後 再生像에 關한 研究, 全北大學校大學院, 1984.

90. 정진영 : 총담관 결찰에 의해 유발된 담도계 변화에 대한 형태학적 연구, 충남대학교대학원, 1992.
91. 주일성 : Phenobarbital과 Vitamin C가 사염화탄소 및 Dimethylnitrosamine으로 처치한 백서 간세포 병변에 미치는 영향, 忠南大學 校大學院, 1989.
92. 李元求 : 백서 총담관 결찰이 초기 담즙성 간경변 형성에 미치는 실험적 연구, 朝鮮大學 校大學院, 1986.
93. 成志鏞 : 家兔의 總輸膽管의 不完全閉鎖와 完全閉鎖가 肝機能에 미치는 影響, 忠南大學 校大學院, 1985.
94. 정상진 : 백서에 있어서 총수담관 결찰 후 혈청 및 간조직  $\gamma$ -GTP활성도의 변동에 관한 연구, 부산대학교대학원, 1986.
95. 徐雨喆 : 총담관 결찰 후 간의 섬유화에 대한 전자현미경적 연구, 朝鮮大學 校大學院, 1995.
96. 韓尙秀 : 담도결찰에 의해 유도된 간섬유화모델에 대한 생물약제학적 연구, 圓光大學 校大學院, 1992.
97. Jamall IS · Finelli VN · Que Hee SS : A simple method to determine nanogram levels of 4-hydroxyproline in biological tissues, Anal. Biochem., 112 ; 70-75, 1981.