

脂肪肝方이 Ethanol로 誘導된 脂肪肝 및 肝再生能에 미치는 影響

圓光大學校 韓醫科大學 內科學教室
沈廷燮·韓相日·金剛山

I. 緒論

肝은 疎泄과 藏血을 主하여 각종 대사기능의 중추기관이 되는데, 肝이 내외 요인에 의해 그 기능을 상실하면 여러 가지 질환이 발생하게 되며 飲酒, 中毒, 感染, 高脂肪食 등이 간질환의 가장 흔한 원인이 되고 있다^{1,42)}. 한의학에서의 간질환은 黃疸, 積聚, 脹滿, 酒傷, 勞倦傷 등 다양한 증후로 관찰되어 왔고^{1,2)}, 그 원인은 飲酒過度, 飲食過度, 勞倦傷 및 七情不調 등으로 구분되어지고 있다²⁰⁾.

정상간내의 지방함량은 3-5%이며, 그 중에서 인지질이 약 60%이고 나머지 대부분은 중성지방이며 일부는 콜레스테롤과 유리지방산으로 구성되어 있다^{1,46)}. 지방 함유량이 증가하는 병리작용으로는 肝의 지방합성과잉, 지방산화장애, 간에서의 지방이동장애를 들 수 있으며, 脂肪肝은 간내 및 간의외의 원인으로 야기된 과량의 지방이 간내에 지속적으로 축적되면서 발생하는 질환으로, 구체적인 원인은 飲酒, 肥滿, 糖尿病, 妊娠, 肝炎 및 약물 혹은 중독성 물질에 의한 손상 등이며, 근래에는 高脂肪食이나 고칼로리 위주의 식사, 과도한 음주 등으로 환자가 점차 증가하여 사회적 문제로 대두되고 있는 실정이다^{1,43)}.

알콜성간질환의 임상병리학적 표현은 알콜성脂肪肝, 알콜성肝炎, 알콜성肝硬變 등이며, 소량의 지방변화는 일과성으로 임상증상이 별로 나타나지 않으나, 지속성 또는 고도의 脂肪

浸潤이 있을 경우에는 임상증상이 나타나고, 심하면 肝硬變證이나 그 이상 악화된 간질환을 일으킨다^{1,56)}. 알콜성脂肪肝, 急性肝炎, 慢性活動性肝炎 등에서 증가하는 過酸化脂質은 지질과 단백질로 구성된 細胞膜에 自由 radical이 작용하여 不飽和脂肪酸을 過酸化시켜 생긴 것으로, 細胞膜의 투과성을 변화시키고 이로 인해 細胞膜의 파괴를 초래하여 細胞毒性을 유발시키는 것으로 알려져 있다^{18,19,44)}.

肝硬變은 여러 요인으로 인하여 肝細胞 및 조직구조가 파괴되어 치유과정 중 결합조직의 생성을 유발하여 肝纖維化가 진행되는 질환이며^{17,48)}, 알콜성肝硬變은 알콜성간장해의 종말상으로서 肝實質細胞의 기능저하와 門脈壓 항진증, 간순환 장애에 기인한 것이다⁴³⁾.

한의학의 酒疸, 酒瘕, 酒癖, 酒積 등이 서양 의학의 알콜성간질환과 유관하다고 볼 수 있으며^{2,4,20,21)}, 이는 濕痰의 대사장애에 기인하여 나타나는 것으로, 痰은 水濕작용의 증가나 熱로 인하여 蒸蒸凝結稠粘하게 되어 신체각부를 壅塞하게 되고, 특히 肝部를 壅塞하면 脂肪肝을 유발하게 된다¹⁾. 한의학에서는 肝硬變의 단계에 따라 표현이 다른데 脇痛, 黃疸, 積聚, 鼓脹, 單腹脹, 水鼓, 石水, 肝水, 痞塊 등의 範疇에 해당되며^{1,3)}, 치료에 있어서 肝硬變은 濕熱이나 肝鬱이 日久하여 肝脾가 손상되어 氣滯血瘀로 인하여 발생하므로 疎肝泄熱祛瘀하고^{1,3)}, 酒傷은 內熱, 內濕所傷, 濕熱內盛한 때문이므로 發汗, 利小便, 上下分所其濕한다^{15,35)}.

肝損傷에 대한 실험적 연구로는 高 등^{17,22-24)}

^{50,62)}이 CCl₄, DMN 등으로 유발한 실험적肝損傷에 대한 효과를 보고하였고,朴 등^{20,21,25,26)}은 알코올에 의해 유발된 肝損傷에 대한 실험보고를 하였으며,鄭 등^{18,19,27-30)}은 過酸化脂質에 대한 실험보고를 하였으며, 肝再生에 대한 연구로는 金 등^{31,52,53)}의 보고가 있다.

脂肪肝方은 圓光大學校 附屬 韓方病院에서 急慢性肝損傷 및 脂肪肝에 사용하여 임상적 효과를 보인 처방으로 淸肝熱, 活血, 消積, 除濕하는 약물로 구성되어 있다.

이에 저자는 脂肪肝方의 急慢性肝損傷 및 脂肪肝의 纖維化와 간손상기전에 대한 영향을 규명하고자 CCl₄ 및 DMN 등으로 肝硬變을 유발한 실험모델에 대한 肝纖維化억제효과를 관찰하고, 알코올 유발 脂肪肝에 대한 過酸化脂質억제효과와 部分的 肝切除術 후의 肝再生 효과를 관찰하여 유의성있는 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 實驗材料 및 方法

1. 實驗材料

1) 動物

20 g 내외의 雌性 ddY 白鼠, 200 g 내외의 雌性 Wistar 白鼠를 사용하였다. 실험동물은 물과 一般配合飼料(三養飼料: 粗蛋白質 22.1%以上, 粗脂肪 3.5%以上, 粗纖維 5.0%以下, 粗炭分 8.0%以下, 칼슘 0.6%以上, 인 0.4%以上)로 1주간 以上 飼育하여 實驗室 환경에 적응시킨 후 實驗에 이용하였다. 動物飼育室의 환경은 溫度 22.1℃, 相對濕度는 65.5%로 유지하였으며, 明暗은 12시간(08:00-20:00) 간격으로 조절하였다. 實驗期間 동안 물과 基本配合食餌는 자유롭게 먹을 수 있도록 하였다. 물과 飼料를 자유로이 공급하면서 1주이상 實驗室 환경에 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 구입한 후 精選하여 사용하였다. 脂肪肝方의 處方內容은 圓光大學 教 附屬 韓方病院 肝系內科에서 사용하는 처방으로, 1貼의 內容과 分量은 다음과 같다.

脂肪肝方 處方 內容

本草名	生 藥 名	重量(g)
草決明	Semen cassiae torae	8
山 查	Fructus crataegi	8
神 麴	Massa medicata fermentata	4
麥 芽	Fructus herdeigerminatus	4
柴胡(炒)	Radix bupleuri	4
鬱 金	Rhizoma curcumaе aromaticae	4
丹 蔘	Radix salviae multiorrhizae	4
澤 蘭	Herba lycopi	4
澤 瀉	Rhizoma alismatis	4
白何首烏	Radix cynanchi wilfordii	4
黃 精	Rhizoma polygonati	4
虎杖根	Radix et rhizoma reynoutriae	4
三 稜	Rhizoma scirpi	4
蓬 朮	Rhizoma zedoariae	4
總 量		64

2. 實驗 方法

1) 試料의 調製

脂肪肝方 200 g을 3,000 ml 환저플라스크에 증류수 2,000 ml와 함께 넣은 다음 냉각기를 부착시키고 重湯으로 2시간동안 가열하여 전 열기로 전탕한 후 3000 rpm에서 20분간 원심 분리하고 上淸液을 취한 다음, 여과지로 여과한 濾液을 減壓回轉蒸發器를 이용하여 감압농축한 후 냉동건조기에서 완전히 건조하여 건조액기스를 제조하였다. 이 건조액기스를 증류수로 재조정하여 사용하였으며, 시료를 細胞에 접종하기 전에 1.2, 0.8, 0.45, 0.2 μm pore size의 micro filter(Milipore)를 이용하여 여과멸균하였다.

2) Dimethylnitrosamine(DMN)으로 인한

肝硬變 誘發 및 Hydroxyproline 測定

20 g 내외의 雌性의 ddY 白鼠에 dimethylnitrosamine(DMN)으로 肝硬變을 유발하기 위하여 白鼠에 DMN 10 $\mu\text{l}/\text{kg}$ 을 16주 동안 매주 2회씩 皮下에 주사하였다. 白鼠는 脂肪肝方 추출물을 1, 2, 4 g/kg/day 씩 4주 동안 위도관을 이용하여 경구 투여하였다. 각각의 실험군의 白鼠는 실험개시 1, 2, 4, 8, 14주 처치하여 hydroxyproline 함량을 측정하였다. 肝組織의 hydroxyproline 含量測定은 Jamall 등⁶⁸⁾의 방법에 따라 실시하였다. 白鼠에서 血液을 채취한 후 肝 左葉의 일부를 切取하여 -70°C에서 보관하였다가 측정에 사용하였다. 肝組織을 0.2 g씩 각 試料당 2개씩 채취하여 2 ml 6 N HCl에 넣고 균질화 한 다음 110°C에서 16시간 가수분해시켰다. 各 試料를 여과한 다음 측정시 오차를 줄이기 위하여 2회씩 측정하였으며, 오븐이나 常溫에서 건조시킨 후, methanol을 가하고 110°C에서 incubation하여 남아있는 鹽酸을 제거하였다. 1.2 ml 50% isopropranol을 넣어 남은 침전물을 용해하고, 200 μl chloramine-T용액과 섞어 10분간 방치하였다. 1.2 ml의 Erlich反應試藥을 넣어 섞은 후, 시험관을 막고 50°C에서 90분간 incubation한 다음 常溫에서 식혀 spectrophotometer를 이용하여 558 nm에서 측정하였다.

standard : 1 mg의 hydroxyproline을 1 ml 6 N HCl에 녹여 stock solution을 만들고, 0, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0 mg/50 μl 6 N HCl이 되도록 희석한 후 마개로 막고 110°C에서 12시간 가수분해하였다.

3) CCl₄ 投與로 인한 肝障碍의 組織學的 研究

脂肪肝方 추출물 2 g/kg/day를 투여하고 CCl₄를 olive oil 과 1:1로 희석하여 2 ml/kg 씩 매주 2회 투여하였다. 실험개시 14주째에 간의 조직학적 검사를 위하여 간조직을 분리한 후 조직표본을 제작하고 H&E 염색을 시행하여 纖維化의 정도와 炎症細胞의 浸潤의 정도를 평가하였다. 纖維化는 中心靜脈주위의 癍痕과

隔壁이 小葉의 어느 범위까지 확장되는 정도에 따라 4-point 범위로 등급을 결정하였다. 炎症細胞의 浸潤도 같은 등급매기기를 시행하여 결과를 나타냈다.

4) Ethanol로 유도된 脂肪肝에 대한 實驗

150 g 내외의 雌性 Wistar 白鼠에게 6주 동안 액체식이를 공급하였고, pair-feeding 방법을 사용하였으며, 실험동물은 4군으로 분류하였으며 각각의 실험군의 실험동물 수는 10마리로 하였다. 정상군(normal)은 액체식이를 공급하였고, 대조군(control)은 변형된 ethanol 식이를 공급하였는데 기본 액체식이에서 91.0 g의 dextrin maltose 대신 50 g의 ethanol로 대치하였다. 따라서 전체적인 에너지공급량은 변화하지 않았다. 이 ethanol 식이에서 ethanol의 농도는 5%였으며, ethanol은 전체 에너지내용의 36%를 차지하였다. 약물대조군인 glutathione을 투여한 실험군은 ethanol 식이와 glutathione 50 mg/kg/day를 실험기간동안 공급하였다. 脂肪肝方 을 투여한 실험군은 ethanol diet와 脂肪肝方추출물을 1 또는 2 g/kg/day를 동시 투여하였다.

간의 지방변화의 정도는 Sukegawa 등⁶⁹⁾이 기술한 방법에 의하여 fatty value를 측정하여 표현하였다. 즉 100 units로 나누어진 표본을 관찰하고 ocular micrometer를 장착한 400배상의 현미경하에서 micrometer상 매 5 장소마다 Sudan IV-positive인 숫자의 평균을 fatty value로 산정하였다.

혈액과 간의 glutathione(GSH)의 농도는 Griffith⁷⁰⁾와 Tietze⁷¹⁾의 방법을 약간 변형하여 사용하였으며, 간의 lipidoperoxide(LPO) level은 Masugi⁷²⁾의 방법에 의하여 측정하였으며, 혈액속의 lipidoperoxide level은 Yagi⁷³⁾의 방법으로 측정하였다.

In vitro assay로 脂肪肝方이 ethanol로 유도된 lipidoperoxide level의 상승효과에 대하여 어떠한 영향을 미치는가를 관찰하였다. 150 g 내외의 Wistar 白鼠를 2군으로 분류하였다. 7

일 동안 계속하여 脂肪肝方 추출물을 2 g/kg/day 씩 경구로 투여하고 대조군은 생리 식염수를 투여하였다. 마지막날 실험동물을 처치하기 전에 12시간 절식시키고 처치하였다. 간조직을 채취하여 균질화한 다음 microsomal fraction을 얻었다. microsomal fraction으로부터 0.2 mg의 단백질을 취하고 0.2 mg의

NADPH와 pH 7.4의 phosphate buffer로 이루어진 reaction mixture를 준비하였다. 이 반응 혼합액에 100 mM 또는 500 mM의 ethanol과 100 μ M과 500 μ M의 acetaldehyde를 가하였다. 이 반응액에서 lipidoperoxide 농도는 실험 개시 시간과 15분 및 30분 후에 Masugi⁽⁷²⁾의 방법에 의하여 결정하였다.

Table 1. Composition and Quantities of Liquid Control Diet

Micropulverized casein	41.4 g	Ethyl linoleate	2.7 g
L-Cystine	0.5 g	Vitamin A acetate	2.0 mg
DL-Methionine	0.3 g	Calciferol	0.01 mg
Vitamin mixturea	5.0 g	DL- α -tocopherol acetate	30.0 mg
Hegsted salt mixture	10.0 g	Dextrin-maltose	115.9 gb
Corn oil	8.5 g	Sodium carragheenate	2.5 g
Olive oil	28.5 g	Distilled water	1.01 kg

a: Contains(in mg) thiamine 0.725, riboflavin 1.25, pyridoxine HCl 0.725, Ca pantothenate 5.0, nicotinamide 3.75, choline chloride 250.0, folic acid 0.25, inositol 25.0, 2-methyl-1,4-naphthoquinone 0.25, vitamin B₁₂ 0.025, PABA 12.5, and glucose 4.70. b: Replaced by 24.9 g dextrin-maltose and 50.0 g ethanol in the ethanol formula.

* Shown quantities are those contained in 1L. Reprinted, with permission, from Lieber CS, De Carli LM, Am. J. Clin. Nutr., 23:474-8, 1970.

Table 2. Glutathione Assay Method

1. Preparation of sample

a) Liver

↓ Homogenized in 5 vol of 5% TCA/0.01 N HCl(v/w)

↓ Centrifuged 15000×g 10min

Supernatant Pellet

b) Plasma

Blood withdrawn by cardiac puncture (heparinized condition)

↓ Centrifuged 2500 rpm 1.5min

Supernatant Pellet

↓ Added to sulfosalicylic acid(10%) of half-volume of plasma

↓ Centrifuged 2500 rpm 1.5min

Supernatant Pellet

2. Colorimetric assay of glutathione content

125 mM Na-phosphate(pH 7.5)

6.3 mM EDTA

0.3 mM NADPH

6 mM DTNB

Triethanolamine glutathione reductase plus

sample (as indicated above: ***)

Subsequent measurement of change of absorbance at 412 nm at 25°C was observed.

5) 肝再生에 대한 實驗

部分的 肝切除術을 시행한 후 脂肪肝方이 肝의 再生에 어떠한 效果를 보이는 가를 알아 보기 위하여 mitotic index, liver weight, protein level, RNA, DNA synthesis 등에 미치는 結果를 관찰하였다. 평균 5주령된 雌性的 Sprague Dawley 白鼠에게 매일 脂肪肝方 추출물 2 g/kg/day를 7일간 경구로 투여한 후 마지막 날에 白鼠의 肝 2/3를 切除하였다. 肝 切除術을 시행한 후 7일 동안 脂肪肝方 추출물 동량을 계속하여 투여하였고, 수술 후 1, 2, 4, 7 일에 白鼠를 희생하여 조직표본을 제작하고 H&E 염색을 하여 현미경상의 mitotic index를 측정하였다. 또한 肝切除術 후 肝再生에 미치는 脂肪肝方의 效果를 관찰하기 위하여 肝切除術 후 3일에 간조직을 채취하여 liver weight, protein level, RNA, DNA synthesis 등을 측정하였다.

6) 統計處理

실험결과 의 統計處理는 student unpaired t-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 判定하였다.

Ⅲ. 實驗結果

1) Dimethylnitrosamine(DMN)으로 인한 肝硬變 誘發 및 Hydroxyp-roline 變化

白鼠에 dimethylnitrosamine(DMN)으로 肝硬變를 유발하여 脂肪肝方 추출물을 1, 2, 4 g/kg/day 씩 14주 동안 위도관을 이용하여 경구투여한 후 실험개시 1, 2, 4, 8, 14주에 각각 처치하여 hydroxyproline 함량을 측정하였다. Hydroxyproline의 표준치는 0.20, 0.40, 0.60, 0.80, 1.00($\mu\text{g}/50 \mu\text{l}$)의 경우에서 각각 0.12, 0.22, 0.31, 0.39, 0.49(558 nm)로 나타나 직선적 비례관계를 나타냈으며, 대조군은 1주에 $185.5 \pm 13.1(\mu\text{g}/\text{g liver})$, 2주에는 $215.5 \pm 14.1(\mu\text{g}/\text{g liver})$, 4주에는 $274.6 \pm 19.7(\mu\text{g}/\text{g liver})$ 로 나타났으며, 8주와 14주에는 각각 325.7 ± 21.6 , $485.7 \pm 24.4(\mu\text{g}/\text{g liver})$ 로 2배이상 증가하는 양상을 보였다. 脂肪肝方을 투여한 실험군에서는 투여기간이 연장됨에 따라서 hydroxyproline의 양이 감소하는 結果를 나타냈으며, 특히 脂肪肝方 추출물 2 g/kg/day를 투여한 실험군의 4, 8주와 14주째에 각각 192.9 ± 17.4 , 241.5 ± 19.6 , 344.6 ± 22.5 로 대조군에 비하여 간실질의 hydroxyproline량의 유의성있는 감소효과를 나타냈으며, 脂肪肝方 추출물 4 g/kg/day를 투여한 실험군의 8주와 14주째에 각각 237.1 ± 18.1 ,

Table 3. Effect of *Gibangganbang* on Hepatic Hydroxyproline Levels in Mice

Group	Hydroxyproline content($\mu\text{g}/\text{g liver wet weight}$)				
	1 week	2 weeks	4 weeks	8 weeks	14 weeks
Control	185.5 ± 13.1	215.5 ± 14.1	274.6 ± 19.7	325.7 ± 21.6	485.7 ± 24.4
GGB 1 g/kg/day	176.4 ± 13.6	198.3 ± 16.4	221.7 ± 18.6	281.8 ± 20.5	385.8 ± 25.6
GGB 2 g/kg/day	165.6 ± 12.5	185.6 ± 15.6	$192.9 \pm 17.4^*$	$241.5 \pm 19.6^*$	$344.6 \pm 22.5^*$
GGB 4 g/kg/day	164.4 ± 14.1	181.5 ± 14.5	202.4 ± 15.6	$237.1 \pm 18.1^*$	$353.5 \pm 20.3^*$

GGB : *Gibangganbang* extract. Mice was given $10 \mu\text{l}/\text{kg}$ injections of Dimethylnitrosamine 2 times per week. Control group was treated with normal saline. GGB 1 g/kg/day group was treated with 1 g/kg/day of GGB. GGB 2 g/kg/day group was treated with 2 g/kg/day of GGB. GGB 4 g/kg/day group was treated with 4 g/kg/day of GGB. * $p < 0.05$ vs control.

353.5±20.3로 대조군에 비하여 간실질의 hydroxyproline량의 유의성있는 감소효과를 나타냈다(Table 3).

2) CCl₄ 投與로 인한 肝障礙의 組織學的 變化 실험개시 14주째에 간의 조직학적 검사를 위하여 纖維化의 정도와 炎症細胞의 浸潤의 정도를 평가하였다. 4-point 범위로 등급을 결정하여 정상군에서는 실험동물 모두가 0등급으로 纖維化 양상을 전혀 나타내지 않았으며, CCl₄를 투여한 대조군에서는 纖維化 0등급은 한마리도 보이지 않고 纖維化 1등급의 조직소견은 1마리, 纖維化 2등급의 조직소견은 3마리, 纖維化 3등급의 조직소견은 6마리가 나타났고, 가장 심한 纖維化등급인 4등급의 조직소견은 보이지 않았다. 반면에 脂肪肝方을 투여한 실험군에서는 대조군의 纖維化 소견이 완화되는 경향을 보여 주로 纖維化 1, 2등급의 소견을 보였으며, 전혀 병리적 소견이 보이지 않는 0등급의 소견도 보였다(Table 4).

실험개시 14주째에 간의 조직학적 검사를 위하여 炎症細胞의 浸潤의 정도를 평가하였다. 4-point 범위로 등급을 결정하여 정상군에서는

실험동물 10마리중 9마리가 0등급으로 炎症細胞의 浸潤이 거의 나타나지 않았으며, CCl₄를 투여한 대조군에서는 10마리중 7마리가 3등급의 炎症細胞 浸潤정도를 보였다. 가장 심한 炎症細胞의 浸潤정도인 4등급의 조직소견도 2마리나 보였다. 반면에 脂肪肝方을 투여한 실험군에서는 대조군의 炎症細胞의 浸潤보다 완화된 경향을 보여 주로 炎症細胞 浸潤 0, 1, 2등급의 소견을 보였다(Table 5).

Table 4. Effect of *Gibangganbang* Extract on the Fibrosis of Mice Induced by Injection of Carbontetrachloride

Group	Grade of hepatic fibrosis				
	0	1	2	3	4
Normal	○○○○○ ○○○○○				
Control		○	○○○	○○○○○	
GGB	○	○○○○○	○○○○○		

GGB : *Gibangganbang* extract. Mice was given 2 ml/kg injections of 50%(V/V) carbontetrachloride in olive oil 2 times per week. Control group was treated with normal saline. GGB group was treated with 2 g/kg/day of GGB. Histologic examination of the liver was performed to assess the degree of fibrosis. Fibrosis was classified on a 4-point scale to the extent of scarring around the central veins and septa extending into the lobuli.

Table 5. Effect of *Gibangganbang* Extract on the Inflammatory Cell Infiltration of Mice Induced by Injection of Carbon tetrachloride

Group	Grade of hepatic inflammatory cell infiltration				
	0	1	2	3	4
Normal	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○			
Control		○	○	○ ○ ○ ○ ○ ○	○ ○
GGB	○	○ ○ ○	○ ○ ○ ○ ○ ○		

GGB : *Gibangganbang* extract. Mice was given 2 ml/kg injections of 50%(V/V) carbon tetrachloride in olive oil 2 times per week. Control group was treated with normal saline. GGB group was treated with 2 g/kg/day of GGB. Histologic examination of the liver was performed to access the degree of fibrosis and the inflammatory cell infiltration. Inflammatory cell infiltration was classified on a 4-point scale.

3) Ethanol로 유도된 脂肪肝에 대한 脂肪肝 方의 效果

150 g 내외의 雌性 Wistar 白鼠에게 ethanol로 유도한 脂肪肝에 대하여 脂肪肝方의 效果를 관찰하였다. 肝의 지방변화의 정도는 Sukegawa 등⁽⁸³⁾이 기술한 방법에 의하여 fatty value를 측정하여 표현하였다. 즉 100 units로 나뉘어진 표본을 관찰하고 ocular micrometer를 장착한 400배상의 현미경하에서 micrometer상 때 5 장소마다 Sudan IV-positive인 숫자의 평균을 fatty value로 산정하였다. 정상군에서는 5.7 ± 0.6 인 fatty value가 대조군에서는 18.6 ± 1.2 로 증가하였다가 glutathione군과 脂肪肝方투여군에서는 각각 11.2 ± 1.5 , 10.4 ± 1.3 으로 대조군에 비하여 40~45%의 유의성있는 감소율을 보였다(Table 6).

Table 6. Influence on the Fatty Value of Livers from Each Group of Rats after 6 Weeks on Diet, Ethanol and Drug

GROUP	Fatty Value	Decreasing Rate(%)
Normal	5.7 ± 0.6	-
Control	18.6 ± 1.2	0
Glutathione	$11.2 \pm 1.5^{**}$	40
GGB	$10.4 \pm 1.3^{**}$	45

GGB : *Gibangganbang* extract. Fatty value was calculated under microscope equipped with ocular micrometer divided into 100 units($\times 400$). The mean number of Sudan IV-positive points per 5 places on the micrometer. Normal group was treated with liquid diet only. Control group was treated with liquid diet modified with ethanol. Glutathione group was treated with glutathione 50 mg/kg/day. GGB group was treated with liquid diet modified with ethanol and 2 g/kg/day of *gibangganbang* extract. Values represent mean \pm S.E. ** $p < 0.01$ vs control.

150 g 내외의 雌性 Wistar 白鼠에게 6주동안 액체식을 공급하였고, 대조군(control)은 변형된 ethanol 식이를 공급하여 전체적인 에너지공급량은 변화하지 않은 상태에서 ethanol이 혈액과 肝의 glutathione level에 미치는 영향과 이에 대한 脂肪肝方의 效果를 관찰하였다.

대조군에 비하여 혈액내의 glutathione의 변화는 유의성있는 변화를 보이지 않았다. 간조직내의 glutathione의 변화는 glutathione과 脂肪肝方을 투여한 실험군에서 대조군에 비하여 유의성있게 증가하는 결과를 보였다(Table 7).

Table 7. Influence on Glutathione Levels in Blood and Liver Tissues of Each Group of Rats after Liquid Diet and Drug

GROUP	Glutathione level	
	Blood($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Liver($\mu\text{mol}/\text{g liver}$)
Normal	4.5 \pm 0.6	4.9 \pm 0.4
Control	4.1 \pm 0.4	4.2 \pm 0.2
Glutathione	3.8 \pm 0.4	4.8 \pm 0.3*
GGB	4.0 \pm 0.3	4.9 \pm 0.3*

GGB : *Gibangganbang* extract. Glutathione concentrations in blood and liver were determined by a modification of the method described by Griffith⁷⁰⁾ and Tietze⁷¹⁾. Normal group was treated with liquid diet only. Control group was treated with liquid diet modified with ethanol. Glutathione group was treated with glutathione 50 mg/kg/day. GGB group was treated with liquid diet modified with ethanol and 2 g/kg/day of *gibangganbang* extract. Values represent mean \pm S.E. * p<0.05 vs control.

혈액내의 lipidperoxide의 변화는 유의성있는 변화를 관찰할 수 없었으며, 간조직내의 lipidperoxide의 변화는 脂肪肝方을 투여한 실험군에서 0.93 \pm 0.10 (nmol/mg protein)인 정상군에 비하여 1.12 \pm 0.08 (nmol/mg protein)으로 증가된 대조군의 lipidperoxide level보다 0.84 \pm 0.08 (nmol/mg protein)으로 유의성있게 감소하는 결과를 보였다(Table 8).

Table 8. Influence on Lipidperoxide Levels in Blood and Liver Tissues of Each Group of Rats after Liquid Diet and Drug

GROUP	Lipidperoxide level	
	Blood(nmol/ml)	Liver(nmol/mg protein)
Normal	5.2 \pm 0.7	0.93 \pm 0.10
Control	5.0 \pm 0.5	1.12 \pm 0.08
Glutathione	4.6 \pm 0.6	0.97 \pm 0.11
GGB	4.9 \pm 0.5	0.84 \pm 0.08*

GGB : *Gibangganbang* extract. Lipidperoxide levels in blood and liver were determined by a modification of the method described by Yagi⁷²⁾ and Masugi⁷³⁾. Normal group was treated with

liquid diet only. Control group was treated with liquid diet modified with ethanol. Glutathione group was treated with glutathione 50 mg/kg/day. GGB group was treated with liquid diet modified with ethanol and 2 g/kg/day of *gibangganbang* extract. Values represent mean \pm S.E. * p<0.05 vs control.

In vitro assay로 脂肪肝方이 ethanol로 유도된 간조직내의 microsomal lipidperoxide level의 상승효과에 대하여 어떠한 영향을 미치는가를 관찰하였다. Ethanol 100 mM과 ethanol 500 mM을 reaction mixture에 가하였을 때 脂肪肝方을 투여한 실험군에서 15분과 30분에 대조군보다 현저하게 낮아지는 결과를 관찰하였으며, 특히 ethanol 500 mM를 투여한 군에서는 대조군의 10.52 \pm 0.91, 12.86 \pm 0.85에서 각각 4.76 \pm 0.38, 7.13 \pm 0.64로 유의성있게 줄어드는 양상을 나타냈다(Table 9).

Table 9. Effect of *Gibangganbang* Extract on the Ethanol-Induced Liver Microsomal Production of Lipidperoxide Levels in vitro

GROUP/Time(min)		LPO levels(nmol/mg protein of microsome)	
		Ethanol 100 mM	Ethanol 500 mM
Control	15 min	7.77 \pm 0.56	10.52 \pm 0.91
	30 min	11.8 \pm 0.91	12.86 \pm 0.85
GGB	15 min	7.65 \pm 0.69	4.76 \pm 0.38**
	30 min	8.57 \pm 0.85*	7.13 \pm 0.64**

Wistar rats weighing approximately 150 g were divided into 2 groups. Control group was treated with normal saline and the GGB group was received with 2 g/kg/day *Gibangganbang* extract orally for 7 consecutive days. GGB : *Gibangganbang* extract. LPO : lipidperoxide. Values represent mean \pm S.E. * p<0.05, ** p<0.01 vs control.

4) 肝再生에 미치는 脂肪肝方의 效果

部分的 肝切除術을 시행한 후 脂肪肝方이 肝의 再生에 어떠한 효과를 보이는 가를 알아 보기 위하여 mitotic index에 미치는 결과를

관찰하였다. 생리식염수만을 투여한 대조군에서는 肝切除術 실험개시 1일째에 0.99 ± 0.07 로 실험개시에 비하여 7배이상 mitotic index가 현저하게 증가하였다. 肝切除術 시행후 2일째부터 mitotic index가 감소하기 시작하여 7일째에는 실험개시와 유사한 정도를 보였다. 脂肪肝方 을 투여한 실험군에서는 肝切除術 후 1일째에 생리식염수만을 투여한 대조군에 비하여 2배이상 mitotic index가 증가하는 양상을 보여 유의성이 인정되었다. 또한 2일, 4일째에도 대조군에 비하여 유의성있는 증가가 인정되었고 실험기간동안 대조군에 비하여 mitotic index가 대조군에 비하여 증가하는 효과를 나타냈다(Table 10).

Table 10. Effect of *Gibangganbang* Extract on the Change of Mitotic Index of Partially Hepatectomized Liver in Rats

Group	Mitotic Index(% of nuclei)				
	0 day	1 day	2 day	4 day	7 day
Control	0.14 ± 0.02	0.99 ± 0.07	0.87 ± 0.05	0.64 ± 0.06	0.17 ± 0.02
GGB	0.15 ± 0.02	$1.86 \pm 0.13^{**}$	$1.39 \pm 0.10^{**}$	$0.96 \pm 0.10^*$	0.27 ± 0.04

GGB : *Gibangganbang* extract. The liver of mice was hepatectomized partially after the oral administration of *Gibangganbang* extract for 7 days. Control group was treated with normal saline. GGB group was treated with 2 g/kg/day of GGB. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs control.

部分的 肝切除術 후 肝再生에 미치는 脂肪肝方의 효과를 관찰하기 위하여 肝切除術 후 3일에 간조직을 채취하여 liver weight, protein level, RNA, DNA synthesis 등을 측정하였다. 생리식염수만을 투여한 대조군에 비하여 脂肪肝方을 투여한 실험군에서는 肝의 중량이 유의성있는 증가효과를 보였고, 단백질함량도 대조군에 비하여 증가하는 결과를 보였다. 간조직내의 RNA 및 DNA 등의 핵산의 함량도 유의성있는 증가를 나타냈다(Table 11).

Table 11. Effect of *Gibangganbang* on the Rat Weight of Liver, Contents of Protein, RNA, and DNA, 3 Days after Partial Hepatectomy

Group	% of normal			
	Liver Weight	Protein	RNA	DNA
Control	63.1 ± 3.2	56.8 ± 2.8	75.1 ± 3.9	68.8 ± 3.2
GGB	$76.8 \pm 2.6^{**}$	$65.1 \pm 2.9^*$	$93.6 \pm 3.6^{***}$	$83.1 \pm 3.5^{**}$

GGB : *Gibangganbang* extract. The liver of mice was hepatectomized partially after the oral administration of GGB extract for 7 days. Control group was treated with normal saline. GGB group was treated with 2 g/kg/day of GGB. The liver tissue of mice was collected at 3rd day after the partial hepatectomy. * $p < 0.1$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$ vs control.

IV. 考 察

간장병과 관련 깊은 병증은 黃疸, 肝熱, 勞倦傷, 脇痛, 積聚, 鼓脹 등이다.^{1,2,5) 巢⁴⁾}는 《諸病源候論》에서 "脾胃에 熱이 있으면 穀氣가 鬱蒸하여 이로 인해 熱毒이 증가하고 따라서 갑자기 發黃하게 되며..., 黃疸病은 술과 음식이 과도하여 생기는 것이니 臟腑가 不和하고 水穀이 서로 어울려 이루어지는 것"이라 하여 열독 외에 飲食不節이 간병의 유인임을 지적하였다. 張⁶⁾은 《金匱要略》에서 過飲으로 인한 黃疸을 酒疸이라 하고 眼球黃染, 小便黃赤, 痞滿感, 食慾不振 혹은 嘔吐 등의 증상을 나타낸다고 하여 과음한 음주는 간질환의 病原임을 설명하였다.

알콜성간질환의 임상병리학적 표현은 3종이 있는데 즉 알콜성脂肪肝, 알콜성肝炎, 알콜성肝硬變 등이며, 이 중 脂肪肝은 중성지방인 triglyceride에 의하여 肝細胞가 彌滿性 浸潤을 일으켜 肝이 비대해지는 것으로, 소량의 지방 변화는 일과성으로 임상증상이 별로 나타나지 않으나, 지속성 또는 고도의 脂肪浸潤이 있을

경우에는 임상증상이 나타나며, 심하면 肝硬變證이나 그 이상 악화된 간질환을 일으키는 것으로 알려져 있다^{1,56)}. 지방 함유량이 증가하는 병리작용으로 肝의 지방합성과인, 지방산화장애, 肝에서의 지방이동장애를 들 수 있는데^{1,46)}. 脂肪肝에서는 肝炎과 달리 조직학적으로 괴사, 炎症을 매우 적게 동반하며 조직중에 많은 fat vacuole과 이에 의해 細胞核이 細胞壁에 밀려 있는 것이 관찰된다^{45,49,51)}.

肝損傷은 ethanol inducible cytochrome P₄₅₀(CYP2E1)의 유도에 따라 oxidative stress가 발생되어 superoxide나 free radical formation에 의해 가속화되는데^{47,49,51)}, 간장의 細胞膜을 손상시켜 간장해가 유발되는 것으로 알려진 過酸化脂質은 여러 요인들에 의해 생성되는 free radical이 생체막을 공격하여 생긴 지질-radical 연쇄반응에 의하여 축적되게 된다^{57,58)}. 지질의 過酸化 반응은 xanthine oxidase와 aldehyde oxidase같은 산화효소들에 의해서 생성되는 superoxide anion radical이나 hydroxyl radical(·OH) 등의 活性酵素에 의해 촉진되며, 이러한 活性酵素들을 분해시키는 酵素인 SOD, catalase 및 glutathione peroxidase 등에 의해서 억제되어진다^{18,37)}.

脂肪肝의 임상증상은 특이한 점은 별로 없으며 중등도 또는 고도의 脂肪肝을 가진 대부분의 환자도 대개 무증상이다. 발현되는 증상은 易疲勞感, 全身倦怠感, 不思食 등이며 고도의 脂肪浸潤이 급격한 경우는 복통이 나타날 때도 있다. 특히 비만한 환자가 脂肪肝이 있는 경우는 전혀 자각증상이 없거나 경도로 나타나며 好酒家일 경우 惡心嘔吐가 있기도 하고 정도의 黃疸, 腹部膨滿感, 下痢이 있기도 한다. 肝腫大도 나타나는데 肝의 변연은 둔감과 유연한 감이 있으며 압통감도 있다. 또는 手掌紅斑이나 蜘蛛狀血管腫, 腹水, 浮腫이 있기도 하다^{1,43)}.

肝硬化로 인한 사망자수는 최근 20년동안에 계속적으로 증가 추세를 나타내고 있는데⁵¹⁾, 肝硬變은 간질환의 말기증상으로 彌滿性肝損

傷의 결과 肝細胞의 파괴와 纖維組織의 증식, 肝 혈관의 변형 및 간기능의 저하를 나타내는 질환으로서, 慢性肝炎이 장기간 지속된 결과 肝에 纖維質이 침착하고 부드러운 肝 實質이 위축되어 肝의 정상적인 형태가 소실되며 흉터사이에 남아 있는 肝細胞의 再生으로 크고 작은 結節을 형성하고, 이러한 結節과 纖維質이 섞여서 자갈밭처럼 울퉁불퉁한 모양을 나타내게 되는 상태를 말한다^{45,49)}. 肝纖維組織增生은 慢性活動性肝炎, 특히 肝硬化의 주요한 병리의 하나이며, 그 결과 肝內 微循環이 저해 받게끔 하는 외에 간장 영양 공급에 직접 영향을 주어 간장의 손상을 더욱 심하게 하고 門脈高壓, 비기능 항진, 腹水 및 食道靜脈曲張, 파열, 출혈 등의 염증한 결과를 일으키게 된다⁴⁰⁾. 肝硬化는 肝纖維化의 마지막 단계로서 이러한 肝纖維化는 새로운 결합조직의 과도한 형성이나 염증과 괴사에 의한 cell collapse에 기인하는데 纖維化는 생화학적으로 빠른 두 과정인 fibrogenesis(결합조직단백의 합성)와 fibrolysis(결합조직의 용해)의 관계에 의해서 나타나며, 두 과정의 균형이 깨어질 때 간내 결합조직의 축적이 일어나고 과도하게 되면 肝纖維化에 이어서 肝硬化가 일어나게 된다^{3,48,51)}. 알콜성肝硬變證은 알콜성간장해의 종말상으로서 肝實質細胞의 기능저하와 門脈壓 항진증, 간순환 장애에 기인한 것이다⁴³⁾.

《黃帝內經靈樞·勇論》⁷⁾에 “酒氣慄悍, 氣入于胃中則胃脹, 氣上逆滿於胸中, 肝浮膽橫”으로, 《黃帝內經素問·生氣通天論》¹⁰⁾에 “大飲則氣逆”으로, 《黃帝內經素問·厥論》¹⁰⁾에 “醉飽入房, 氣聚於脾中不得散, 酒氣與穀氣相搏, 熱盛於中, 故熱遍於身, 內熱而溺赤也”라 하고, 《諸病源候論》⁴⁾에 “酒癥, 因人有嗜酒, 飲酒既多而食常少, 積久漸瘦, “酒癖者, 因大飲酒後, 渴而引飲無度, 酒與飲久不散, 停滯在於脇肋下, 結聚成癖”이라 하였으며, 酒積은 酒傷으로 成積한 것으로 面目黃, 口乾渴, 腹脹, 時嘔痰水한다고 하여^{2,11)}, 한의학의 酒疸, 酒癥, 酒癖, 酒積 등이 서양의학의 알콜성간질환과 연관하다고

볼 수 있다^{2,4,20,21}). 또한 병리학적으로는 濕痰의 대사장애에 기인하여 나타난다고 보며, 痰은 水濕작용의 증가나 熱로 인하여 熏蒸凝結稠粘하게 되어 신체각부를 壅塞하게 되며, 특히 肝部를 壅塞하면 脂肪肝을 유발하게 된다¹). 好酒家나 膏粱厚味를 좋아하는 자는 그 독기가 체내에 응성되어 濕과 痰을 더욱 축적케 한다. 膏粱厚味는 濕熱을 많이 조장하게 되고 酒는 內熱을 발생시키며 醉飽하면 濕과 熱이 中焦에 응성하게 되며 이들의 병리적 작용으로 痰飲이 더욱 축적된다. 또한 中焦에 痰飲이 있는 자가 脾胃가 허약하면 濕을 조절하지 못하여 能生痰할 경우에도 응체되어 발병한다¹). 李¹⁵는 “酒傷病의 치료에 있어서 酒는 大熱大毒하고 氣味가 陽性無形之物이니 汗으로 解熱하고 小便으로 濕을 배출시키는 上下消濕이 最妙法이다”라고 하였으며, 酒傷은 內熱, 內濕所傷, 濕熱內盛하여 이루어지므로 주된 치법은 發汗, 利小便, 使上下分所其濕 등이다³⁵).

한의학에서는 肝硬變에 대하여 《黃帝內經靈樞·水脹》에 “鼓脹何如…，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，已椒力歷丸主之”로, 《景岳全書·腫脹》에 “縱酒無節，多成水臌”라 하고, 《醫門法律·脹病論》에는 “癥瘕，積聚，痞塊，卽是脹病之根，日積月累，腹大如箕斗，是名單腹脹”이라 하여 肝硬變을 積聚，鼓脹，單腹脹，痞塊，黃疸 등의 범주에 포함시켜 생각하였다^{3,6-9}). 肝硬變은 濕熱이나 肝鬱이 日久하여 肝脾가 손상되어 氣滯血瘀로 인하여 발생한다고 보며, 脾氣를 健運하여 氣機를 調節, 通暢하고 肝血을 和하여 疎鬱散瘀하고 淡滲濕熱하며, 후기에는 補脾滋陰한다^{1,3,16}).

약물을 이용한 실험성 肝損傷 연구에 가장 많이 사용되고 있는 것은 DMN과 CCl₄ 등이다.

DMN은 肝硬化와 간암을 유발시키는 물질로서 소량 장기간 투여시에는 간암이 발생하고 다량투여시에는 necrosis와 肝纖維化가 유도된다. DMN이 肝에서 대사되어 아세트알데

하이드가 생성되고 단백질과 결합하여 肝細胞를 손상시키며 핵산과 각종 단백질을 methylation시켜 necrosis를 발생시킨다. 纖維化 유도기간은 약 4주로서 비교적 짧고 CCl₄와 달리 투여중단에 의해서도 肝纖維化 상태가 지속된다⁵¹). 3주만에 빠른 結合組織結紮形成과 小結節性 硬變을 일으키며, 또한 이때 생긴 肝硬變은 투여를 마친 후 24주 뒤에도 병변이 유지되는 것으로 보아 비가역적임이 증명되었다. 이 모델은 사람의 알콜성 간질환과 비슷한 변화가 관찰되며 肝門脈壓 항진증, 腹水나 黃疸 등의 임상증상과 유사하다^{45,57}).

CCl₄ 모델은 유도방법이 쉬워 가장 많이 사용되고 있는데, CCl₄의 간독성기전은 일차적으로 microsome에 편재된 CYP2E1에 의한 대사체인 free radical·CCl₃, 이차적으로는 CCl₄ 그 자체에 의해 membrane lipid peroxidation이 일어나고 이를 통해 肝細胞의 기능이 광범위하게 손상되는데서 기인한다^{49,51}). 변화는 肝實質細胞 內形質網의 손상, 中心細胞의 괴사, 內形質膜網구조의 磷脂質성분의 변화, 細胞내 지방축적 및 絲立體에 의한 에너지 생산중단 등이며⁵²), CCl₄투여 후 再生이 가장 왕성한 시기는 36~72시간으로 알려져 있다^{52,61}). 문제점으로는 fibrosis의 유도 기간이 약 8주에서 12주로 길고 그 기간중 최대 50%의 치사율을 나타내며 조직학적으로 사람의 肝硬化와는 많은 차이(많은 괴사, 炎症을 수반)를 나타내고 개체차가 심해 肝纖維化가 유도되는 확률이 낮다는 것이다⁵¹).

최근 종양학과 장기이식 등의 연구와 아울러 진단방법의 개선, 병태생리의 연구에 있어서의 발전과 수술기기의 발달 등으로 광범위 肝切除가 널리 시행되고 있으며 따라서 肝의 광범위절제 후의 肝再生에 대한 연구가 이루어지고 있다^{54,55,59,60}). 肝내 특히 再生肝에 있어서의 DNA, RNA의 합성이 왕성하고 또한 간 조직속에 RNA가 많다는 것은 肝에서의 단백질 합성이 왕성하다는 것을 나타낸다¹). 再生과정에서의 반응지표는 ³H-thymidine uptake로 보

는 DNA복제율이며, 다음에는 핵분열이 나타나며, 결국 細胞분열이 유도된다¹⁾. 部分的 肝切除 후 肝의 再生기능에 관해서는 여러 가지 학설이 있으나 특히 hormone factor의 중요성이 강조되고 있어 insulin, glucagon, thyroxine, parathyroid hormone, glucocorticoids, urogastrone 등이 단독 혹은 상호작용을 통해 간조직의 再生에 관여한다고 보며, CCl₄에 의한 肝損傷이나 部分的 肝切除 후 肝細胞의 再生은 細胞膜에 존재하는 insulin receptor수가 증가되어 단백질합성이 왕성해짐으로써 α-fetoprotein 생성이 증가되면 肝細胞 再生이 일어난다고 하였다^{61,62)}. 肝에 어떠한 병변이 간암에 선행하여 존재할 것으로 생각되어 왔고 肝硬化證에서 肝細胞 異形이 주요 연구 과제로 대두하기 시작한 이래 이는 肝細胞異形(liver cell atypia), 增殖性結節(hyperplastic nodule), 再生(regeneration) 또는 肝細胞 異常增殖 등의 명칭으로 불리워지고 있다⁶³⁾. 再生 시기에 있어서 Sato⁶⁴⁾는 70% 肝切除를 시행한 白鼠에 ³H-thymidine을 사용하여 그 표식률에 의해서 DNA의 합성능률을 측정하여 切除肝의 再生능률을 연구한 실험에서 切除 후 肝再生은 12시간에 최고에 달하고 그뒤는 감소하기 시작하여 그것은 1주정도까지 계속된다고 하였고, 再生像으로 해석할 수 있는 것은 濃染細胞, 分裂細胞 그리고 二核細胞 등이다⁵²⁾. 趙³²⁾가 白鼠의 肝을 CCl₄로 손상시키고 茵陳五苓散을 투여하여 현미경으로 관찰한 결과 細胞質 및 核의 再生像이 현저함을 보고하였고, 金³¹⁾은 茵陳五苓散을 투여하여 肝切除로 인한 肝再生촉진에 미치는 효과를 관찰하였다. 현재 中醫에서는 손상수복을 촉진하는 요법으로 흔히 結滯組織增殖를 가속화하고 불완전한 再生의 형식으로 수복과정을 단축한다³⁹⁾. 肝은 木氣의 發生之氣를 所持하므로 活動力, 再生力은 肝氣를 의미하는 것이다. 이는 간장이 인체내에서 再生능력이 강하며 인체내 필수물질들을 생성·대사하여 끊임없는 활동을 해야하는 장기임을 나타내는 것이다¹⁾.

肝損傷에 대한 실험적연구로는 高 등^{22,50,62)}이 CCl₄ 등으로 유발한 실험성肝損傷에 대한 보고를 하였고, 朴, 金 등^{17,23,24,33,34)}이 DMN 등으로 유발한 실험성肝損傷에 대해 香砂平胃散, 六鬱湯, 加味枳朮丸, 木香調氣散, 瓜蒌枳殼湯 등이 효과가 있음을 보고하였고, 朴, 柳 등^{20,21,25,26)}이 알코올에 의한 肝損傷에 대해 對金飮子, 茵陳四苓散, 葛花解醒湯 등이 간기능 보호작용이 있음을 보고하였고, 鄭, 李, 金 등²³⁻²⁸⁾이 過酸化脂質과 抗酸化작용에 대한 복합 처방 및 單方 또는 藥鍼의 효과를 연구하였으며, 再生에 대한 연구로는 金³¹⁾이 生肝健脾湯을 이용하여 部分的 肝切除術 후 肝의 再生能을 연구하였고, 李, 金 등⁵²⁻⁵⁴⁾이 部分的 肝切除術 후 肝의 조직변화관찰을 통한 再生기전에 대한 실험 보고가 있다.

본 실험에 사용된 脂肪肝의 처방구성을 보면 草決明, 山楂, 神曲, 麥芽, 柴胡炒, 鬱金, 丹蔘, 澤蘭, 澤瀉, 白何首烏, 黃精, 虎杖根, 三稜, 蓬朮로 이루어져 있으며 각 약물의 효능을 살펴보면 다음과 같다.

草決明은 淸肝明目, 淸泄肝膽鬱火하는 작용이 있으며, 高血壓, 肝炎, 肝硬化腹水에 사용되며 콜레스테롤저하작용이 있다^{12,13)}. 山楂는 消食化積, 散瘀行滯하는 작용이 있어 肉積, 癥瘕, 痰飲, 痞滿에 사용하며 실험성증상동맥경화증에서 레시틴을 증가시키고 콜레스테롤을 저하시킨다^{12,13)}. 神麩은 健脾和胃, 消食調中하여 飲食停滯, 胸痞腹脹에 쓰이고, 治酒積한다^{12,13)}. 麥芽는 消食和中하며 善舒肝氣하여 治脹滿한다¹²⁻¹³⁾. 柴胡는 解表退熱, 疎肝解鬱, 升舉陽氣하여 寒熱往來, 胸脇滿痛, 瘧疾을 치료하며, 실험성alcohol유발 간기능장애에 효과가 있다^{13,14)}. 鬱金은 涼血淸心, 行氣解鬱, 祛邪止痛, 利膽退黃하는 작용이 있으며 膽石症, 黃疸 및 肝區脹痛 등에 활용되며, CCl₄유발 간장애에 억제작용이 있다고 보고되었다^{12,13,61)}. 丹蔘은 活血祛瘀, 涼血, 養血安神, 排膿, 止痛하는 효능이 있어, 癥瘕, 積聚, 瘀血腹痛을 치료하며, 근래 간종대 및 관상동맥경화증 등에 활용되고 콜레

스테롤저하작용이 있으며, 急性肝炎시 外周血管을 확장시키고 문맥압을 낮추어 간내혈액순환을 개선하고 活血祛瘀작용에 의해 肝內結締組織增植을 消除한다^{12,13}. 澤蘭은 活血祛瘀, 通經하는 작용이 있어 治經閉癥瘕한다^{12,13}. 澤瀉는 利水滲濕泄熱, 止嘔消痰하는 작용이 있으며, 혈중 콜레스테롤을 저하시키고 백서의 저단백음식 유발 脂肪肝과 CCl₄유발 간장애를 치료한다^{12,13}. 何首烏는 補肝腎, 益精血, 潤腸通便, 解毒, 截癰하는 효능이 있으며, 실험가토의 혈중콜레스테롤을 저하시키고 만성간염에 효과가 있다^{12,13}. 黃精은 補脾潤肺, 強筋骨하고, 실험동물의 죽상동맥경화와 肝臟浸潤방직작용이 있다^{12,13}. 虎杖根은 利濕退黃, 活血通經, 通絡止痛하여 濕熱黃疸, 癥瘕積聚를 치료하고, 담결석, 급성황달형전염성간염을 치료한다^{12,13}. 三稜은 活血祛瘀, 消積止痛하여 癥瘕積聚, 氣血凝滯, 瘡腫堅硬을 主治하며, 만성간염 혹은 遷延性肝炎에 효과가 있다^{12,13}. 蓬朮은 破血祛瘀, 消積止痛하여 心腹脹痛, 癥瘕, 積聚, 宿食不消를 치료한다^{12,13}.

약물들의 效能과 主治를 종합해보면 본방은 山查, 神曲, 麥芽로 消導理氣建碑하고, 鬱金, 丹蔘, 三稜, 蓬朮로 活血去瘀消積하며, 草決明, 柴胡, 澤蘭, 虎杖根으로 清肝熱退黃하며 白何首烏, 黃精으로 補肝腎하며 澤瀉로 除濕한다. 이로써 본방은 清肝熱, 除濕하고 活血, 消積, 健脾함으로써 肝脾濕熱, 氣滯血瘀 등의 병증에 쓰일 수 있는 처방이다. 중의연구에서 活血化瘀類의 처방약이 비교적 뚜렷한 肝纖維組織增生 저지작용이 있는 것으로 나타났다⁴⁰. 活血化瘀 처방약의 肝纖維組織增生 저지작용의 기전은 확실하지는 않지만 아마도 간내에 순환하는 혈량을 증가시켜 간내 콜라겐섬유의 분해를 증강시키거나 간내 콜라겐의 합성을 억제하는 것과 관련이 있을 것이다^{40,41}.

肝纖維化에 관여하는 주요한 단백질은 collagen인데 collagen의 형성과정에서 Hydroxyproline은 proline의 hydroxylation으로 인하여 총 collagen아미노산내에 10%이상 함

유하게 되어 있어 Hydroxyproline值로 간조직내의 총 collagen량을 나타낼 수 있는데⁶⁶, 정상간에서는 총단백질 함량중 collagen 함량은 간 총단백의 5-10%를 차지하나 肝硬變에서의 collagen 함량은 간 총단백의 50%이상의 비율로 존재한다⁶⁷. 본 실험에서는 간조직의 纖維化를 반영하는 Hydroxyproline의 변화를 측정하였는데 DMN경구투여로 肝硬變을 야기한 경우 대조군에서의 Hydroxyproline値는 지속적으로 증가하였으나 脂肪肝方을 투여한 실험군에서는 4주이후 유의성있는 감소효과를 나타낸 것으로 보아 脂肪肝方이 肝硬變과 관련된 纖維化반응을 억제하는 효과가 있는 것으로 보인다.

CCl₄를 투여한 후 14주째에 간조직을 분리하여 조직학적 검사를 한 결과 脂肪肝方투여군에서는 대조군보다 纖維化소견이 완화된 후 주로 纖維化 1,2등급의 조직소견을 보였고, 炎症細胞의 浸潤도 완화된 후 주로 炎症細胞 浸潤 0,1,2등급의 소견을 보였다.

Ethanol로 유도된 脂肪肝에서 지방변화를 관찰하기위해 glutathione군과 脂肪肝方투여군에서 fatty value를 측정한 결과 대조군보다 40% 내지 45%의 감소율을 보였다.

6주동안 ethanol 식이를 공급하여 혈액과 肝의 glutathione level을 검사한 결과 대조군에 비하여 혈액내 glutathione level은 유의성있는 변화를 보이지 않았으나 간조직내의 glutathione의 변화는 glutathione과 脂肪肝方을 투여한 실험군에서 대조군에 비하여 유의성있게 증가하는 결과를 보였다. 혈액내의 lipidoperoxide의 변화는 유의성있는 변화를 관찰할 수 없었으며, 간조직내의 lipidoperoxide의 변화는 脂肪肝方을 투여한 실험군에서 glutathione투여군보다 더 유의성있게 감소하는 결과를 보였다.

in vitro assay로 脂肪肝方추출물이 ethanol로 유도된 간조직내의 microsomal lipidoperoxide level의 상승효과에 대하여 어떠한 영향을 미치는가를 관찰하기위하여 ethanol

100 mM과 ethanol 500 mM을 reaction mixture에 가하였을 때 脂肪肝方을 투여한 실험군에서 15분과 30분에 대조군보다 현저하게 낮아지는 결과를 관찰하였다.

部分的 肝切除術을 시행한 후 脂肪肝方이 肝의 再生에 어떠한 효과를 보이는가를 mitotic index에 미치는 결과를 통해 관찰하였다. 생리식염수만을 투여한 대조군에서는 肝切除術 실험개시 1일째에 실험개시에 비하여 7배이상 mitotic index가 현저하게 증가하였다. 肝切除術 시행 후 2일째부터는 mitotic index가 감소하기 시작하여 7일째에는 실험개시와 유사한 정도를 보였다. 脂肪肝方을 투여한 실험군에서는 肝切除術 후 1일째에 생리식염수만을 투여한 대조군에 비하여 2배이상 mitotic index가 증가하는 양상을 보여 통계적으로 유의성이 인정되었다. 또한 2일 4일째에도 대조군에 비하여 유의성있는 증가가 인정되었고 실험기간동안 대조군에 비하여 mitotic index가 대조군에 비하여 증가하는 효과를 나타냈다.

部分的 肝切除術 後 肝再生에 미치는 脂肪肝方의 효과를 관찰하기 위하여 肝切除術 後 3일에 간조직을 채취하여 liver weight, protein level, RNA, DNA synthesis 등을 측정하였는데 생리식염수만을 투여한 대조군에 비하여 脂肪肝方을 투여한 실험군에서 肝의 중량이 유의성있는 증가효과를 보였고, 단백질 함량도 대조군에 비하여 증가하는 결과를 보였으며 간조직내의 RNA 및 DNA 등의 핵산의 함량도 유의성있게 증가하는 결과를 보였다.

본 실험중 DMN과 CCl₄ 투여 후 나타난 결과를 보아 脂肪肝方이 간조직의 纖維化를 억제하고 炎症과 괴사를 감소시키는 효과가 있으며, 이는 脂肪肝方이 祛瘀順氣시켜 肝硬變에 유용할 것으로 생각되며, 部分的 肝切除 後 再生능력이 증가되는 것으로 보아 祛瘀生新하여 肝細胞 再生에 효과가 있는 것으로 생각되고, ethanol 투여 후 간조직내 지질대사를 개선하

는 것으로 보아 消積活血하여 抗脂肪肝효과가 있는 것으로 생각된다. 이상의 결과로 본방이 急慢性 肝損傷(肝炎, 肝硬變, 脂肪肝)을 치료와 관리하는데 많은 효과가 있을 것으로 思料되며, 지속적 실험연구와 함께 임상연구가 필요할 것으로 보인다.

V. 結 論

DMN, CCl₄ 및 ethanol로 肝硬變과 脂肪肝을 유도하여 脂肪肝方을 투여하고, 部分的 肝切除術 후 脂肪肝方을 투여하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. DMN 유발 肝損傷에서 증가된 간조직내의 hydroxyproline량은 脂肪肝方의 투여로 유의성있게 억제되었다.
2. CCl₄ 유발 肝損傷에서 肝細胞의 纖維化 소견과 肝細胞 炎症浸潤정도가 완화되는 경향을 보였다.
3. Ethanol 유발 脂肪肝에서 脂肪肝方 투여 후 fatty value가 유의성있게 감소되었다.
4. Ethanol 유발 脂肪肝에서 脂肪肝方 투여 후 혈액내의 glutathione은 유의성있는 변화를 보이지 않았으나, 간조직내의 glutathione은 유의성있게 증가하였다.
5. Ethanol 유발 脂肪肝에서 脂肪肝方 투여 후 혈액내의 lipidperoxide는 유의성있는 변화를 보이지 않았으나, 간조직내의 lipidperoxide는 유의성있게 감소하였다.
6. in vitro assay에서 ethanol로 유도된 간조직내의 microsomal lipidperoxide level의 상승을 유의성있게 억제하였다.
7. 部分的 肝切除術을 시행한 후 脂肪肝方을 투여한 결과 mitotic index, liver weight, protein level, RNA, DNA 함량은 유의성있게 증가하였다.

이상의 결과로 보아 脂肪肝方은 간기능을 보호하고 肝의 纖維增殖을 억제하며 肝細胞내 지방축적을 방지하고 肝細胞의 再生을 촉진함으로써 慢性肝炎 및 肝硬變, 脂肪肝 등의 치료 및 관리에 효과적인 것으로 思料된다.

參考文獻

1. 金秉雲 외: 肝系內科學, 서울, 東洋醫學研究院, pp.22,30-38,109-112,184,185-198,254-255,272-274,598, 1992.
2. 許浚: 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, pp.492,512-515, 1989.
3. 陳貴廷, 楊思澍: 實用中西醫結合診斷治療學(上), 서울, 一中社, pp.476-486, 1992.
4. 巢元方: 諸病源候論校釋, 北京, 人民衛生出版社, pp.385-387,393-398,598,619-620, 1983.
5. 楊思澍, 張樹生, 傅景華: 中醫臨床大全, 北京, 北京科學技術出版社, pp.256-259,377-379, 1991.
6. 張仲景: 仲景全書, 서울, 一中社, pp.379, 392-395, 1992.
7. 楊維傑: 黃帝內經譯解 靈樞, 서울, 成輔社, p.379,407, 1980.
8. 張介賓: 景岳全書(上), 서울, 大星文化社, pp.460-465, 1992.
9. 榆嘉言: 醫門法律(下), 서울, 東南出版社, pp.1024-1025, 1986.
10. 楊維傑: 黃帝內經譯解 素問, 서울, 成輔社, p.30,345, 1980.
11. 謝觀: 東洋醫學大辭典, 서울, 高文社, p.596, 1987.
12. 新文豐出版公司 編: 中藥大辭典, 台北, 新文豐出版公司, pp.59-60,216-217,304-305, 863-864,909,1108,1265,1562,2119,2457,2525,2527,2923, 1977.
13. 上海中醫學院: 中草藥學, 香港, 商務印書館, pp.58-59,114-115,229-230,377-378,392-394, 402-403,453,454,456-457,409-410,530,562-564, 1983.
14. 張錫純: 醫學衷中參西錄(上), 石家庄市, 河北科學技術出版社, pp.183-184, 1985.
15. 李東垣: 東垣十種醫書, 台北, 五洲出版社, pp.56-57, 1979.
16. 陳可冀: 東西醫藥結合治療臨床事例集, 서울, 동방미디어, pp.131-141, 1996.

17. 朴大永 외: 香砂平胃散 및 當歸活血湯이 膽道結紮과 DMN으로 유발된 白鼠의 肝硬變證에 미치는 影響, 원광한의학, 5(1):276-298, 1995.
18. 尹哲浩 외: 左歸飲과 右歸飲이 老化 Rat의 腦過酸化 脂質生成 및 活性酸素 生成系 酵素 活性에 미치는 影響, 大韓韓醫學會誌, 16(2):348-364, 1995.
19. 鄭智天: 左歸飲과 右歸飲에 의한 活性酸素 類의 消去作用과 抗酸化 酵素系의 活性增加 效果에 대한 研究, 大韓韓醫學會誌, 17(2):21-36, 1995.
20. 朴定守: 加減葛花解醒湯이 Ethanol 中毒 흰쥐의 간기능에 미치는 影響, 大邱韓醫科大學大學院, 1986.
21. 柳基遠 외: 酒傷病에 응용되는 加味對金飲子가 Ethanol로 인한 白鼠의 肝損傷에 미치는 影響, 慶熙韓醫科大論文集, 3:1-14, 1980.
22. 高興 외: 地榆生肝湯이 흰쥐의 肝에 미치는 影響, 大韓韓醫學會誌, 16(1):209-226, 1995.
23. 金成桓 외: 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, 원광한의학, 5(1):123-132, 1997.
24. 朴庸權: 木香調氣散과 解鬱調胃湯의 實驗的 肝硬變에 대한 效果, 圓光大學校大學院, 1997.
25. 朴炯奎 외: 茵陳四苓散이 急性 Ethanol, 高脂肪食 및 Galactosamine 中毒 白鼠의 肝損傷에 미치는 影響, 大韓韓醫學會誌, 14(2):254-269, 1993.
26. 陳松根: Ethanol 投與 白鼠의 肝機能에 미치는 小調中湯의 效果에 관한 研究, 慶熙大學校大學院, 1987.
27. 김태희: 小柴胡湯加鹿茸이 마우스의 血清 ALT와 肝組織 過酸化脂質에 미치는 影響, 韓方內科學會誌, 16(2):1-7, 1995.
28. 李佑憲: 肺組織에서 酸化性 細胞 損傷에 대한 胡桃 抽出液의 效果, 大韓韓醫學會誌, 18(1):375-384, 1997.
29. 金永海 외: 胡桃藥針液의 抗酸化 效果에 대한 研究 I. 胡桃藥針液이 腎臟細胞에서 Oxidant에 의한 損傷에 미치는 影響, 大韓韓醫學會誌, 17(1):9-20, 1996.
30. 金永海 외: 胡桃藥針液의 抗酸化 效果에 대한 研究 II. Oxidant에 의한 細胞損傷을 防止하는 機轉, 大韓鍼灸學會誌, 13(2):54-66, 1996.
31. 金秉雲: 生肝健脾湯이 肝臟의 代謝와 再生 機能에 미치는 影響, 東洋醫學 22:32-57, 1982.
32. 趙恒旭: 茵陳五苓散이 CCl₄ 中毒으로 인한 白鼠 肝損傷의 治療效果에 대한 實驗的 研究, 慶熙大學校大學院 論文集, 1972.
33. 洪碩義: 六鬱湯 및 散鬱湯이 膽道結紮과 DMN으로 유발된 白鼠의 肝硬變證에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1994.
34. 崔幸薰: 瓜蒌枳殼湯 및 升發二陳湯의 實驗的 肝硬變에 대한 效果, 圓光大學校 大學院, 1997.
35. 田炳旭: 酒傷證에 對한 文獻的 考察, 大韓韓方內科學會誌 14(1):17-25, 1993.
36. 禹大潤 외: 人工膜과 Rat의 肝細胞를 이용한 血府逐瘀湯의 抗酸化作用에 관한 研究, 大韓韓醫學會誌, 17(1):465-477, 1996.
37. 安坡徹: 當歸藥鍼液의 抗酸化 效能에 관한 研究(II), 大韓鍼灸學會誌, 14(1):394-395, 1997.
38. 梁曉春 외: 降脂中藥錠의 降脂, 抗脂質過酸化 損傷에 대한 임상연구 및 기전탐구, 한글판 中西醫結合雜誌, 14(3):6-10, 1994.
39. 王緒輝 외: 생기고가 황문근 완전재생을 촉진하는 것에 대한 임상평가, 한글판 中醫雜誌, 1(1):70-74, 1993.
40. 張孟仁 외: 腫의약으로 실험성 肝損傷 및 간섬유조직 增殖을 예방치료하는 연구개발, 한글판 中醫雜誌, 1(2):94-98, 1993.
41. 張國梁 외: 軟肝飲 對肝硬化患者 紅細胞

- SOD, 血漿LPO 與 血清LN, HA의 影響, 中西醫結合肝病雜誌, 6(2):8-11, 1996.
42. 李文鎬 외: 內科學, 서울, 學林社, pp.965-967, 1986.
43. 織田敏次: 肝臟病의 診斷學, 광주, 瑞光醫學書林, pp.312-313,317-318,371-374,408-415,439-440,443-447, 1991.
44. 이귀녕, 이종순: 임상병리과일, 서울, 의학문화사, pp.138-139, 1996.
45. Sheila Sherlock 著, 고려의학출판부 編: 간·담도질환, 서울, 고려의학, pp.206-211, 344-355, 1989.
46. 이창규 외: 最新臨床化學 理論과 實際, 서울, 大學書林, pp.595-675, 1994.
47. 洪思奭: 이우주의 약리학 강의, 서울, 의학문화사, pp.50-51, 1993.
48. William S.H., Fenton S., J. E.Berk: Gastroenterology(3), Philadelphia, W.B. SAUNDERS, pp.2276-2281, 1995.
49. Kurt J. Isselbacher: HARRISON'S 내과학 (II), 서울, 정담출판, pp.1556-1562,1612-1613, 1997.
50. James B.W., Lloyd H.S.Jr., J. C.Bennett: CECIL TEXTBOOK of MEDICINE(I), Philadelphia, W.B. SAUNDERS, pp.771-775, 1992.
51. 손동환, 박은전: 간섬유화 억제 약물개발을 위한 검색방법, 원광대 약대 의약자원 연구센터, 1996.
52. 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, 全北大學敎大學院, 1984.
53. 은희경: 部分肝切除가 DMN으로 인한 肝病變에 미치는 影響에 대한 研究, 忠南大學敎大學院, 1989.
54. 김동일: 백서의 정상 및 再生肝의 Cytosol 이 肝에 일으키는 구조적 변화, 忠南大學敎大學院, 1988.
55. 김홍식: 門脈下空靜脈 및 肝切除가 白鼠 肝再生에 미치는 영향, 大韓外科學會誌, 19(6):37-47, 1977.
56. 方昌德: 慢性飲酒證의 消化器 及 肝疾患, 人間科學 6(1):1-9, 1982.
57. Jenkins S.A., Grandison A., Baxter J.N., Day D.W., Taylor I., Shields R.: A DMN induced model of cirrhosis and portal hypertension in the rat, J. Hepato., 1:489-499, 1985.
58. 佐藤文代, 水沼俊美, 岸野泰雄, 奥田拓道: 營養과 食糧, 30:313, 1977.
59. Miyahara S.: Liver regeneration and the immune system, I, In vitro and in vivo activation of lymphocyte by liver regeneration, J. Japan Surg., 85:792, 1984.
60. Sabiston D.C.Jr.: Textbook of Surgery, 14th ed., Philadelphia, W.B. Saunders Co., pp.1079-1097, 1986.
61. Mourelle M. and Rubalcava B.: Regeneration of the liver after carbon tetrachloride, J. Biol. Chem., 256:1656, 1981.
62. Short J., Brown R.F., Husakova A., et al: Induction of DNA synthesis in the liver of the intact animal, J. Biol. Chem., 247:1757, 1972.
63. Zimmerman H.J. and Ishak K.G.: Hepatic injury due to drugs and toxins, In: MacSwen R.N.M., Pathology of the liver, 2nd ed., N.Y., Churchill Livingstone, pp.336-377, 1987.
64. Sato N.: Flow cytometric analysis of hepatocellular regeneration after partial hepatectomy and administration of hepatotrophic factors, J. Japan Surg. Sco., 85:799, 1984.
65. ヒキノヒロシ: 生藥の肝障害抑制作用, 藥學雜誌, 105:109, 1985.
66. Pierce R.A., Glaug M.R., Greco R.S., Mackenzie J.W., Boyd C.D., Deak S.B.: Increased procollagen mRNA levels in

- carbontetrachloride induced liver fibrosis, *J. Biol. Chem.*, 262(4):1652-1658, 1987.
67. Schuppan D.: Connective tissue polypeptides in serum as parameters to monitor antifibrotic treatment in hepatic fibrogenesis, *J. Hepatol.*, 13:s17-s25, 1991.
 68. Jamali I.S., Finelli V.N., Que Hee S.S.: A simple method to determine nanogram levels of 4-hydroxyproline in biological tissues, *Anal. Biochem.*, 112:70-75, 1981.
 69. Toda T., Sukegawa Y.: The studies for protective effect of SH-compounds on alcoholic liver injury, *Jpn. Alcohol Drug Dependence*, 22:176-192, 1987.
 70. Goiffith O.W.: Determination of glutathione and glutathione disulfide using glutathione reductase and 2-vinylpyridine, *Anal. Biochem.*, 106:207-212, 1980.
 71. Tietze F.: Enzymic method for quantitative determination of nanogram units of total and oxidized glutathione, *Anal. Biochem.*, 27:502-522, 1969.
 72. Masugi F., Nakamura T.: Measurement of thiobarbituric acid value in liver homogenate solubilized with sodium dodecylsulphate and variation of the values affected by vitamin E and drugs, *Vitamins*, 51:21-29, 1977.
 73. Yagi K.: A simple fluorometric assay for lipidperoxide in blood plasma, *Biochem. Med.*, 15:212-216, 1976.

ABSTRACT

Influence of *Gibangganbang* on Ethanol-Induced Fatty Change and Regeneration Ability of Liver

Sim, Jeong Sub. Han, Sang Il. Kim, Kang San.
Dept. of Internal Medicine, College of Oriental Medicine,
Wonkwang University.

This study was to investigate the effects of *Gibangganbang* on the liver injury induced dimethylnitrosamine, CCl₄, ethanol and partial hepatectomy. Hydroxyproline, hepatic fibrosis, hepatic inflammatory cell infiltration, fatty value, lipidoperoxide levels, glutathione levels, mitotic index, contents of protein in the serum and liver tissues were measured and observed.

The results obtained were as follows.

1. The increasing level of hydroxyproline volume induced by dimethylnitrosamine in mice was decreased by the oral administration of *Gibangganbang*.
2. The degree of hitological fibrosis and hepatic inflammatory cell infiltration induced by CCl₄ was decreased by the oral administration of *Gibangganbang*.
3. The degree of fatty value and the increasing level of lipidoperoxide in liver tissues was decreased by the oral administration of *Gibangganbang*.
4. The level of glutathione in liver tissues was increasing by the oral administration of *Gibangganbang*.
5. The increasing level of microsomal lipidoperoxide in vitro assay was decreasing by the oral administration of *Gibangganbang*.
6. The increasing level of the mitotic index, weight of liver, contents of protein, RNA and DNA synthesis of the liver tissues after partial hepatectomy was activated by the oral administration of *Gibangganbang*.

These results suggest that *Gibangganbang* not only inhibits liver cirrhotic change and ethanol-induced fatty change but also activates antioxidant enzymes and regeneration ability of liver.