

『四君子湯』이 수은에 의한 생쥐의 신장 조직 손상에 미치는 영향

조수인

동신대학교 한의과대학 본초학교실

Abstract

The Effects of Sagunja-tang on Renal Injury of Mice Indued by Mercuric Chloride

Cho Su-In

Dept. of Herbology, College of Oriental Medicine, Dong-Shin University

Objectives : This study was carried out to research the protective effects of Sagunja-Tang(SA) through in vivo experiments, and tried to investigate the relation between oxidation of renal tissues and deficiency of Qi.

Methods : Acute renal injury which initiated from free radical induced by HgCl₂, were applied to mice and metabolic data were obtained. In order to measure the degree of renal injury, serum level of creatinine, blood urea nitrogen(BUN), total protein(TP) and glucose were measured. Besides, serum level of alanine aminotransferase(AST), aspartate aminotransferase(ALT) were measure too. Lipid peroxidation of renal cortex was examined by measuring malondialdehyde(MDA), a product of lipid peroxidation.

Results : SA had protective effects on acute renal injury caused by decrease of glomerular filtration which was initiated by subcutaneous injection of HgCl₂. SA protected acute liver injury too.

Conclusions : Through this study, we found that SA have healing effects on renal injury of HgCl₂ induced oxidative stress that is similar to deficiency of Qi. And further studies have to be followed to certify the mechanisms.

Key words : Sagunja-tang, HgCl₂, renal injury, oxidation, creatinine

I. 서 론

四君子湯은 氣虛를 수반하는 병증에 사용되는 수탕

은 처방들 중에서 그 기본이 된다 할 수 있으며, 宋代 陳¹⁾의 「太平惠民和劑局方」에 최초로 기재되어 人蔘 · 白朮 · 茯苓 및 甘草로 구성되어 補氣健脾 · 利水消

腫의 효능을 가지고 있다.²⁾

한의학에서 인체의 노화에 관하여 다양하게 기록하고 있으나 한의학의 古典인 『素問·上古天真論』에서 “女子七歲腎氣盛 齒更髮長…七七任脈虛 太衝脈衰少 天癸竭 地道不通 故形壞而無子也…丈夫八歲腎氣實 髮長齒更…八八則齒髮去”³⁾라 하였고, 『靈樞·天年』에서도 “人生十歲 五臟始定 血氣已通 其氣在下 故好走…百歲 五臟皆虛 神氣皆去 形骸獨居而終矣”⁴⁾라 하였으므로 사람이 태어나서 자라고 많은 질병에 노출되는 과정에서 늙어 사망하는 노화의 과정에 氣虛가 관여함을 알 수 있으므로 각종 질병의 예방 및 치료를 위해 氣虛의 병증에 常用되는 四君子湯이 효과적으로 사용될 수 있을 것이다.

서양 의학에서도 노화에 관한 많은 연구가 진행된 바 있으며, 최근 활성 산소가 세포 구성 성분들을 비선택적이고 비가역적으로 파괴함으로써 암을 비롯하여 뇌졸중 등의 각종 질병을 일으키며 노화도 촉진하는 것으로 보고⁵⁾되고 있고, 항산화 물질이 뇌혈질 질환의 치료에 효과적이라는 연구⁶⁾도 발표되고 있다. 이에 따라 노화의 지연과 수명 연장의 효과와 아울러 질병 치료를 목적으로 활성 산소종 소거 물질을 개발하려는 연구가 활발히 진행되고 있다.

그러므로 노화의 여러 원인 중 서양의학에서의 활성 산소종 과잉 생성이 한의학에서의 氣虛와 관련이 있을 것으로 생각하여 氣虛의 기본 처방인 四君子湯을 선정

하였고 성장 과정에 腎氣의 盛衰가 관여하고 있으므로 수은을 이용하여 직접적으로 신장을 손상시켜 병태 모델을 유발하였으며 여기에 氣虛의 기본 처방이 되는 四君子湯이 신장의 손상을 방지하여 질병의 진행을 억제하고 또한 예방함으로써 궁극적으로 건강한 삶을 유지할 수 있을 것인지를 확인하고자 하였으며, 이를 위해 생쥐의 급성 신장 조직 손상을 유발하고 이에 대한 四君子湯의 억제 효과를 확인하여 그 결과를 보고하는 바이다.

II. 실험재료 및 방법

1. 재 료

1) 동 물

실험 동물은 4주령 이상 체중 30~40g 되는 ICR 계 수컷 생쥐(대한실험동물센터, Korea)를 고휘사료(삼양 배합사료 실험동물용, 삼양유지사료, Korea)와 물을 충분히 공급하면서 2주간 실험실 환경에 적응시킨 후 사용하였다.

2) 약 제

人蔘·白朮·茯苓 및 甘草를 시중에서 구입·정성하였고, 四君子湯의 구성 비율은 『太平惠民和劑局方』 1)에 따라 각 등분하였다(Table 1).

Table 1. Prescription of Sagunja-tang

韓藥名	生 藥 名	重 量
人 蔘	<i>RADIX GINSENG</i> Panax ginseng C. A. MEYER	各 等 分
白 朮	<i>RHIZOMA ATRACTYLODIS MACROCEPHALAE</i> Atractylodes macrocephala KOIDZ.	
茯 苓	<i>PORIA</i> Poria cocos(SCHW.) WOLF	
甘 草	<i>RADIX GLYCYRRHIZAE</i> Glycyrrhiza uralensis FISCH.	

3) 試藥

NaCl, KCl, Tris-HCl, CaCl₂, glycine, glutamate, glucose, phosphoric acid, thiobarbituric acid, HgCl₂ 등은 Sigma社(Sigma Chemical, U.S.A.) 제품을 사용하였고, 1-butanol은 Junsei(Junsei Chemical, Japan) 제품을 사용하였다.

2. 방법

1) 약재의 추출

四君子湯 80g에 증류수 1,000ml을 가하여 약탕기로 2시간 정도 전탕한 후 여과한 藥液 약 500ml를 건조기(Vision, 비전과학, Korea)에서 건조하여 추출물을 얻었으며 최후의 건조물은 16.9±0.23g이었다. 시료를 사용하지 않을 때에는 냉동 보관해 두었다가 실험 직전에 필요한 농도로 희석하여 신선하게 사용하였다.

2) 수은에 의한 급성 신장 조직 손상의 유발과 四君子湯 투여

생쥐를 5마리 씩 정상군과 대조군 및 실험군으로 나누어 대조군과 실험군에 HgCl₂를 생리 식염수에 0.25% 농도로 녹여 5mg/kg body weight 되도록 피하 주사 한 후 실험군에만 四君子湯 추출물 2g/kg body weight/day로 7일간 경구투여하였다.

3) 혈청 분리와 신장의 적출

생쥐를 ether로 가볍게 마취시킨 후 경추 탈구로 희생시켜 복부 대정맥으로부터 혈액을 채취하였으며, 이를 실온에 30분 이상 방치한 다음 800×g에서 25분간 원심분리하여 얻은 혈청으로부터 creatinine · blood urea nitrogen(BUN) · alanine aminotransferase(AST) · aspartate aminotransferase(ALT) · total protein (TP) 및 glucose를 측정용 kit(아산제약 주식회사, Korea)와 분광광도계를 이용하여 측정하였다. 혈액을 채취한 직후

신장을 적출한 다음 무게를 재어 체중에 대한 백분율을 계산하였으며, 신장 피질 절편을 제작하여 지질의 과산화 정도를 측정하였다.

4) 지질 과산화 측정을 위한 신장 피질 절편의 제작
흰 쥐의 경추를 탈구시켜 희생시킨 후 신장을 적출하여 130mM NaCl, 5mM KCl, 10mM Tris-HCl(pH 7.4)로 된 냉장 보관 용액을 혈관 내로 주입하여 혈액을 제거하였으며 신장의 바깥 쪽 단단한 피막을 제거하여 사용하였다. 신장 피질을 Stadie-Riggs microtome(Tomas, U.S.A.)을 사용하여 가로 및 세로의 길이는 각각 1cm, 두께는 약 0.3~0.5mm 되도록 절편을 제작하였다.

5) 지질 과산화 측정

지질의 과산화는 신장 피질 내 malondialdehyde(MDA) 함량으로 평가하였는데 Uchiyama와 Mihara의 방법⁷⁾에 준하여 측정하였다. 신장 피질 절편을 1% phosphoric acid 3ml과 0.6% thiobarbituric acid 용액 1ml을 첨가하여 끓는 물에서 60분간 중탕하였다. 1-butanol 4ml을 첨가하여 완전히 섞은 다음 800×g에서 25분간 원심 분리 한 후, 상층액의 흡광도를 534nm와 510nm에서 측정하였다. MDA 값은 단백질 1mg당 pmoles로 표시하였으며, 단백질 농도는 Bradford의 방법⁸⁾으로 측정하였다.

6) 통계처리

실험 자료에 대한 통계적 분석은 통계 패키지인 SAS(The SAS System for Windows, ver. 6.12, SAS Institute, U.S.A.)를 이용하였다. 실험 성적은 평균±표준오차(mean±S.E.)로 나타내었으며, 각 실험군간의 평균의 차이를 검정할 때에는 student's t-test로 검정하여 p-값이 0.05 미만일 때 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

III. 결 과

1. 급성 신장 조직 손상에 의한 신장 무게 변화

아무런 처치를 하지 않은 정상군 생쥐의 경우 체중에 대한 腎臟의 무게를 백분율로 나타내었을 때 $2.36 \pm 0.09\%$ 였다. HgCl₂를 주입하여 급성 腎組織 손상을 유발시킨 대조군의 경우 $2.35 \pm 0.06\%$ 로 유의한 변화는 없었으며, 腎組織 손상을 유발한 생쥐에 四君子湯을 7일 간 투여한 실험군의 경우 $2.88 \pm 0.41\%$ 로 역시 유의한 변화는 나타나지 않았다(Fig. 1).

2. 신장 피질에서의 지질 과산화

腎皮質에서의 MDA 함량을 측정함으로써 脂質의 過

酸化를 관찰하였는데, 정상군에서는 115.89 ± 8.51 , 대조군에서는 146.95 ± 15.06 pmole MDA/mg protein로 유의한 변화는 없었으며, 실험군에서도 100.09 ± 14.84 pmole MDA/mg protein으로 역시 유의한 변화는 나타나지 않았다(Fig. 2).

3. 혈청 중 creatinine·BUN·TP 및 glucose 함량 변화

정상군 생쥐의 혈청 중 creatinine 함량은 0.57 ± 0.03 mg/dl인데 비해 대조군에서는 0.87 ± 0.07 mg/dl로 유익하게 증가하여 腎機能의 손상이 있었음을 보였으며, 실험군에서는 0.58 ± 0.03 mg/dl로 유익하게 감소하여 四君子湯이 腎機能의 손상을 방지하는 효과가 있음을 보였다(Fig. 3)

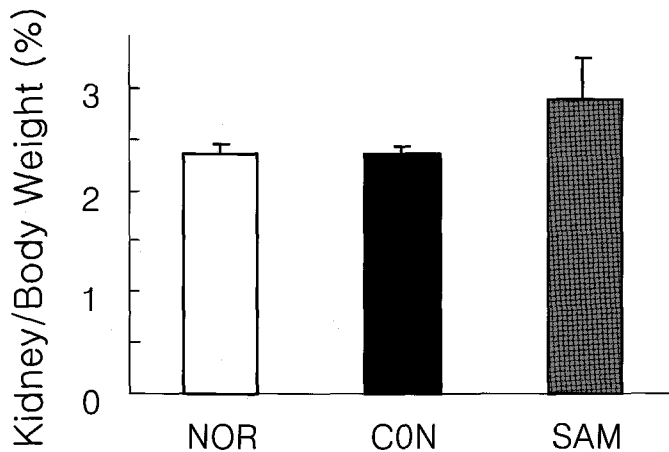


Fig. 1. When mercuric chloride was administered subcutaneously (5 mg/kg body weight), kidney/body weight ratio not changed. All values are mean \pm S.E. of five animals. SAM means Sagunja-tang treated group. NOR, normal; CON, control; SAM, sample.

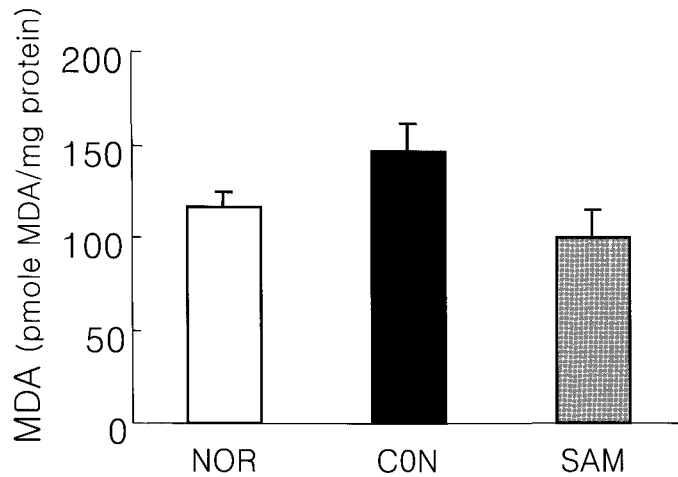


Fig. 2. Mercuric chloride injection(5mg/kg body weight) showed no significant change, but this figure shows mercuric chloride injection have a tendency of elevating renal cortical lipid peroxidation, and this result may cause renal functional disorder.

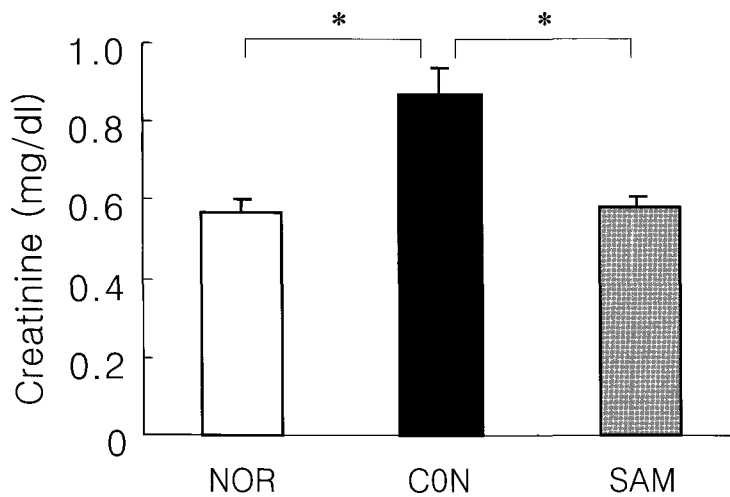


Fig. 3. Mercuric chloride injection(5mg/kg body weight) elevated serum level of creatinine, and this is the evidence of renal functional disorder. And Sagunja-tang oral administration significantly reduced serum level of creatinine by preventing mercuric chloride induced renal injury. *, Significantly different from the mean for corresponding group.

정상군에서의 혈청 중 BUN 함량은 23.89±1.48 mg/dl 였으며 대조군에서는 33.83±3.51 mg/dl로 유의하게 증가하였으며, 실험군에서는 36.90±5.91 mg/dl로 유의한 변화가 나타나지 않았다(Table 2).

정상군에서의 혈청 중 TP의 수량은 3.95±0.11 g/dl 였으며 대조군에서는 4.17±0.11 g/dl로 유의한 변화는 없었으며, 실험군에서도 4.30±0.42 g/dl로 유의한 변화는 나타나지 않았다(Table 2).

정상군에서의 혈청 중 glucose 함량은 130.00±11.27 mg/dl 였으며 대조군에서는 81.91±11.69 mg/dl로 유의하게 감소하였다. 하지만 실험군에서는 72.96±3.18 mg/dl로 유의한 변화가 나타나지 않았다(Table 2).

4. 혈청 중 AST 및 ALT 함량 변화

혈청 중 AST 함량은 정상군에서 51.40±5.07 Karmen/ml 였으며 대조군에서는 65.00±2.95 Karmen/ml로 유의하게 증가하였으며, 실험군에서는 74.00±5.40 Karmen/ml로 대조군에 비해 유의한 변화는 없었다(Table 2). 혈청 중 ALT 함량은 정상군에서 12.80±1.16 Karmen/ml, 대조군에서 13.60±0.68 Karmen/ml, 실험군에서 12.00±1.52 Karmen/ml로 유의한 변화는 관찰되지 않았다(Table 2).

Table 2. Metabolic data from acute renal injury induced by HgCl₂

Group	Normal	Control	Sample
BUN (mg/dl)	23.89±1.48	33.83±3.51 #	36.90±5.91
Total Protein (g/dl)	3.95±0.11	4.17±0.11	4.30±0.42
Serum Level of			
Glucose (mg/dl)	130.00±11.27	81.91±11.69 #	72.96±3.18
AST (Karmen/ml)	51.40±5.07	65.00±2.95 #	74.00±5.40
ALT (Karmen/ml)	12.80±1.16	13.60±0.68	12.00±1.52

Note. Mercuric chloride was administered subcutaneously (5 mg/kg body weight). All values are mean±S.E. of five animals. Sample means Sagunja-tang treated group.

#, Significantly different from the mean for corresponding group of normal mice (#, p<0.05 ; ##, p<0.01 ; ###, p<0.001).

IV. 고찰

한의학에서는 사람이 인생을 살아가면서 어쩔 수 없이 겪어야 하는 과정인 노화와 질병에 관해 여자는 35세가 되면 陽明脈이 쇠하여지면서 노화가 시작되며 남자는 40세에 腎氣가 쇠해지면서 생리 기능의 쇠퇴가 시작된다고 설명하였으며, 이러한 생리적인 인체의 변화 과정에 대해 「素問·上古天真論」에서 “女子七歲

腎氣盛 齒更髮長 二七而天癸至 任脈通 太衝脈盛 月事以時下 故有子 三七腎氣平均 故眞牙生而長極 四七筋骨堅 髮長極 身體盛壯 五七陽明脈衰 面始焦 髮始墮 六七三陽脈衰於上 面皆焦 髮始白 七七任脈虛 七七任脈虛 太衝脈衰少 天癸竭 地道不通 故形壞而無子也...丈夫八歲腎氣實 髮長齒更 二八腎氣盛 天癸至 精氣溢瀉 陰陽和 故能有子 三八腎氣平均 筋骨勁強 故眞牙生而長極 四八筋骨隆盛 肌肉滿壯 五八腎氣衰 髮墮齒槁 六八陽氣

衰竭於上 面焦 髮鬢頰白 七八肝氣衰 筋不能動 天癸竭 精少 腎臟衰 形體皆極 八八則齒髮去³⁾라 하였으며, 「素問·陰陽應象大論」에서도 “陽生陰長 陽殺陰藏 陽化氣 陰成形³⁾”이라 하여 陽氣가 인체에서 중요한 작용을 하며 陽이 氣로 化한다고 설명하여 氣와 陽이 한 가지임을 설명하였고, 「素問·天元紀大論」에서도 “故在天爲氣 在地成形 形氣相感 而化生萬物矣³⁾”라 하여 氣가 세상을 구성하는 기초 물질이며 이로부터 만물이 생겨난다고 설명하는 등 韓醫學的인 관점에서 사람도 세상의 구성 물질 중 하나이기 때문에 氣로 인해 생겨났으며 또한 氣의 盛衰에 의해 生死가 결정된다 하였다. 또한 「黃帝內經·靈樞」·天年에서도 “人生十歲 五臟始定 血氣已通 其氣在下 故好走 二十歲 血氣始盛 肌肉方長 故好趨 三十歲 五臟大定 肌肉堅固 血氣盛滿 故好步 四十歲 五臟六腑十二經脈 皆大盛以平定 腠理始疎 榮華漸落 髮斑白 平減不搖 故好坐 五十歲 肝氣始衰 肝葉始薄 膽汁始減 目始不明 六十歲 心氣始衰 苦憂悲 血氣懈惰 故好臥 七十歲 脾氣虛 皮膚枯 八十歲 肺氣衰 魄離 故言善誤 九十歲 腎氣焦 四臟經脈空虛 百歲 五臟皆虛 神氣皆去 形骸獨居而終矣⁴⁾”라 하여 氣의 盛衰에 따른 생리적인 인체의 변화 과정을 설명하였으며, 또한 “其五臟皆不堅 使道不長 空外以張 喘息暴疾 又卑基牆 薄脈少血 其肉不實 數中風寒 血氣虛 脈不通 眞邪相攻 亂而相引 故中壽而盡也⁴⁾”라 하여 병리적인 변화에 대해서도 설명하였다. 그러므로 이상의 내용으로 韓醫學的인 관점에서 질병의 발생과 노화의 원인에 氣虛도 포함됨을 알 수 있다.

氣虛의 현대적인 의미는 全身的인 기능저하에 따른 일련의 증후로 중추의 흥분성 저하·물질대사 특히 同化作用의 減弱·면역능의 저하·저단백혈증·빈혈상태 등과 관련이 있다.²⁾ 氣虛의 韓醫學的인 원인은 先天的으로 부족하게 태어났거나, 後天的으로 영양을 실조하였거나, 臟腑의 기능이 失調되어 氣의 생산에 영향을 주었거나, 과로하여 氣를 많이 손상하였거나, 房勞가

과하여 腎精을 손상하였거나, 심한 병이나 오랜 병 혹은 汗·吐·下가 지나치거나 혹은 피를 많이 흘리는 등으로 氣를 과다하게 소모한 경우로 나눌 수 있다.³⁾ 그리고 氣를 여러 종류로 나누어 元氣와 衛氣 등으로 표현하기도 하는데, 元氣가 虛할 경우 성장 발육이 지연되고 생식 능력이 저하될 뿐 아니라 모든 생리 활동이 감퇴되며, 衛氣가 虛할 경우 환자는 추워하고 땀을 잘 흘리며 외부의 邪氣에 자주 침범 당하게 된다.³⁾ 그러므로 인체 각 臟腑의 기능에 이상이 생겨 질병이 발생한다거나 이로 인해 노화가 비정상적으로 빨리 진행되는 과정이 氣虛와 연관되어 있음을 알 수 있다.

이러한 氣虛의 상태에서는 補益中氣의 治法을 이용하고 일반적으로 四君子湯 加減方이 많이 응용되고 있는데 人蔘·白朮·茯苓 및 甘草가 이의 구성 약물이 된다.⁹⁾ 人蔘은 補氣藥類로 분류되어 大補元氣·補脾益氣·生津止渴·寧神益智 등의 효능이 있으며, 白朮은 補氣藥類로 분류되어 補脾益氣·燥濕利水·固表止汗·安胎의 효능이 있으며, 茯苓은 利水藥類로 분류되어 利水滲濕·健脾補中·寧心安神의 효능이 있으며, 甘草는 補氣藥類로 분류되어 補脾益氣·潤肺止咳·緩急止痛·清熱解毒의 효능이 있다.¹⁰⁾ 위의 약물들로 구성된 四君子湯은 「太平惠民和劑局方」¹⁾에 최초로記載된 처방으로, 榮衛氣虛·臟腑怯弱·心腹脹滿·全不思食·腸鳴泄瀉·嘔噦吐逆을 치료한다고 기록되어 있으며, 현대적인 분류로는 補氣劑에 속하여 補氣健脾·利水消腫의 效能이 있고 脾胃氣虛가 적응증이 된다. 현대적인 의미에서 四君子湯은 抗胃潰瘍의 작용을 하며 면역 기능을 높일 뿐 아니라 抗腫瘍과 抗 突然變異 등의 효능이 있음이 밝혀지고 있다.¹¹⁾

과학과 의학의 발달로 인해 인간 수명이 연장되는 등 많은 업적들이 있었으나 이에 못지않게 암·고혈압·당뇨·AIDS 등의 난치성 질환이 증가하는 추세에 있으며 이러한 질병들이 거의가 복합적이거나 다양한 원인에 의해서 발생되기 때문에 치료에 대한 이렇다할

해답을 얻지 못하고 있다. 이러한 가운데 抗酸化 물질이 뇌허혈 질환의 치료에 효과적이라는 연구⁶⁾ 등을 비롯하여 활성 산소가 세포 구성 성분들에 대해 비선택적·비가역적인 파괴 작용을 함으로써 암을 비롯하여 뇌졸중 등의 각종 질병 및 노화를 일으키는 것으로 보고되고 있으며,⁵⁾ 그 외에 많은 연구를 통해 여러 퇴행성 질환에서 반응성 산소기들이 이러한 질환을 유발하는 생물학적인 원인으로만이 아니라 정상적인 노화의 과정에도 함께 관여하는 것으로 인정되고 있다.^{12~15)}

이에 생체 실험을 통해 그 가능성을 확인하기 위하여 HgCl₂를 이용하여 급성 腎組織 손상을 유발하였으며 이에 대한 四君子湯의 효과를 관찰하였다.

水銀은 환경 오염 물질 중의 하나로 살균제·약품·화장품 등의 제조에 사용될 뿐만 아니라 치과용 재료로 많이 사용되고 있으며 이의 腎臟 및 神經에서의 독성에 대해 연구된 모든 포유류에 대해서 면역병리학적인 장애를 가져오는 것으로 알려져 있다.^{16~18)} 생체가 水銀에 노출되면 腎臟에 가장 많이 축적되며 두 번째가 肝臟이며 이 외에 腸管·皮膚·脾臟·睾丸 등에 축적되는데,¹⁹⁾ 이러한 水銀이 酸化의 손상을 주는 과정으로還元型 glutathione(GSH)을 고갈시키고 미토콘드리아의 H₂O₂ 생산과 脂質의 過酸化를 증가시키게 된다.^{20~22)} 따라서 水銀은 sulfhydryl기와의 높은 친화성으로 인해 이와 결합하여 이들 효소의 기능을 저해시키고 궁극적으로 細胞의 대사 및 기능이 장애를 받으며 흰쥐와 생쥐의 腎臟에서 GSH로 인해 세뇨관에서의 흡수가 증가되는 것으로 보고되고 있다.^{22, 23)} 그러므로 HgCl₂에 의해 유발된 급성 腎組織 손상을 유발한 실험 동물에 四君子湯을 투여함으로써 腎臟의 손상 정도가 억제된다면 四君子湯이 抗酸化 효소나 抗酸化劑의 활성이나 농도를 증가시키는 것으로 추정할 수 있다.

HgCl₂에 의한 급성 腎組織 손상을 유발시키기 위해 생쥐를 정상군·대조군 및 실험군으로 나누어 대조군과 실험군에 HgCl₂를 5mg/kg body weight 되도록 피하

주사하였으며 실험군에만 四君子湯 추출물 2g/kg body weight/day 로 7일간 투여하였다. 그리고 생체 내에서의 변화를 살피기 위해 腹部 大靜脈으로부터 혈액을 채취하여 이로부터 얻은 혈청으로 creatinine·BUN·AST·ALT·total protein 및 glucose를 측정하였으며, 腎臟을 적출하여 무게를 재어 체중에 대한 백분율을 계산하였으며 脂質의 過酸化 정도도 함께 측정하였다. 그 결과, 腎臟의 무게에서는 아무런 변화를 관찰할 수 없었으며, 실험 결과에 나타내지는 않았지만 肝臟에서는 정상군에 비해 대조군에서 유의하게 증가하였는데 이러한 결과에 대해서는 아직 자세한 연구가 진행되나 없으며 추측컨대 HgCl₂에 의해 腎組織 손상이 나타나는 과정에서 肝臟에 기능상의 영향을 미쳐 무게에 변화가 수반되었을 가능성이 크며 이에 대해서는 앞으로 연구를 진행해 보아야 할 것으로 생각된다. 腎皮質組織에서의 脂質 過酸化 정도는 유의한 변화가 나타나지 않았다.

혈청 중 creatinine 함량은 정상군에 비해 대조군에서 유의하게 증가하여 腎機能의 손상이 있었음을 보였으며, 실험군에서는 대조군에 비해 유의하게 감소하여 四君子湯이 腎機能의 손상을 방지하는 효과가 있음을 보였다. 혈청 중 BUN 함량은 정상군에 비해 대조군에서 유의하게 증가하였으며 실험군에서는 변화가 나타나지 않았다. 혈청 중 TP 함량의 변화는 유의하지 않았으며, glucose 함량은 정상군에 비해 대조군에서 유의하게 감소하였다. 하지만 실험군에서는 유의한 변화가 나타나지 않았다. 혈청 중 AST 함량은 정상군에 비해 대조군에서 유의하게 증가하였으며, 실험군에서는 유의한 변화가 없었다. ALT 함량에서는 유의한 변화가 관찰되지 않았다.

이상의 결과에서 水銀으로 인해 혈청 중 creatinine 및 BUN 함량이 증가되고 glucose 함량이 감소되었으므로 사구체 여과와 세뇨관 재흡수에 장애가 생겨 腎不全이 유발되었고, 四君子湯이 BUN 증가와 glucose의

감소는 억제하지 못했지만 creatinine의 증가는 감소시켰으므로 사구체의 기능이 거의 정상 수준으로 회복되었음을 보였으며, 또한 혈청 중 AST 함량이 水銀으로 인해 증가되었으므로 水銀이 肝臟에 어느 정도의 손상을 줄 수 있음도 나타났다. 이러한 肝臟의 손상에 대한 四君子湯의 손상 억제효과는 없었다.

그러므로 생체 실험을 통해 급성 腎臟 조직 손상을 유발함으로써 발생한 腎臟 기능의 손상을 四君子湯 투여를 통해 치료할 수 있음을 알 수 있으며 이러한 四君子湯의 효능은 체내에 존재하는 抗酸化 효소와 抗酸化劑의 활성이나 농도를 높여줌으로써 질병의 진행을 억제할 수 있음도 추정해볼 수 있으며 이에 대한 자세한 기전은 앞으로 더 많은 연구가 필요할 것이다.

V. 결 론

韓醫學에서 노화 진행과 질병 발생의 원인 중 하나로 인식되고 있는 氣虛證이 서양의학에서의 활성 산소종 과잉 생성으로 인한 조직의 손상과 관련이 있는지를 관찰하기 위해 腎臟 손상을 유발한 다음 四君子湯의 腎臟 조직 손상 억제 효과를 조사한 결과 다음과 結論을 얻었다.

1. HgCl₂를 5mg/kg body weight 되도록 수컷 생쥐에 피하 주사한 결과 사구체 여과 기능에 장애가 생겨 신부전이 유발되었다.
2. 四君子湯 투여가 혈청 중 creatinine 함량을 유의하게 감소시킨 것으로 미루어 신장 손상을 방지할 수 있음을 알 수 있다.
3. HgCl₂ 투여가 신장 손상과 함께 간 손상도 유발하였으며 이러한 손상은 四君子湯 투여로 억제되지 않았다.

4. 이상의 결과로 四君子湯이 조직의 酸化로 인한 신부전을 억제할 수 있음을 검증하였으며, 이로 미루어 한의학에서의 氣虛라는 상태가 활성 산소종 과잉 생성과 연관함을 추정해볼 수 있다.

〈색인어〉 사군자탕, HgCl₂, 신장손상, 산화, creatinine

참 고 문 헌

1. 陳師文等編, 「太平惠民和劑局方」, 臺北: 旋風出版社, 1975, p. 115.
2. 成輔社 編譯, 「天真處方解說」, 서울: 成輔社, 1987, p. 38.
3. 洪元植 校合編纂, 「精校黃帝內經素問」, 서울: 東洋醫學研究院, 1985, pp. 11~13, 23~28, 233~235.
4. 洪元植 校合編纂, 「精校黃帝內經靈樞」, 서울: 東洋醫學研究院, 1985, p. 241.
5. 신물질탐색연구회 편저, 「신물질탐색」, 서울: 自由아카데미, 1996, p. 312, 313, 317, 325, 340.
6. Hall E. D., Braugher J. M., Yonkers P. A., Smith S. L., Linseman K. L., Means E. D., Scherch H. M., Von Voigtlander P. F., Lahti R. A., Jacobsen E. J., 1991. U-78517F: A potent inhibitor of lipid peroxidation with activity in experimental brain injury and ischemia, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1991, Aug., 258:2, 688~694.
7. Uchiyama M. and Mihara M.: Determination of malonaldehyde precursor in tissue by thiobarbituric acid test., *Anal. Biochem.* Vol. 86, 1987: pp. 271~278.
8. Bradford M. M.: A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dry binding., *Anal. Biochem.* Vol. 72, 1976: pp. 248~524.
9. 索延昌, 「虛證論」, 北京: 人民衛生出版社, 1997, p. 11.
10. 辛民敎, 「臨床本草學」, 서울: 永林社, 1997, p. 172, 179, 188, 649.
11. 珍奇, 「中藥名方藥理與應用」, 台北: 南天書局, 1993, p. 247.
12. Harm an D., The Biologic clock: the mitochondria?, *J. Amer. Geriatr. Soc.*, 20, 145, 1972.
13. Barja G., Cadenas S., Rojas C., et al., Low mitochondrial free radical production per unit O₂ consumption can explain the simultaneous presence of high longevity and high aerobic metabolic rate in birds., *Free Rad. Res.*, 21: 317, 1994.
14. Sohal R. S. and Weindruch R., Oxidative stress, caloric restriction, and aging., *Science*, 273: 59, 1996.
15. Yu B. P., Aging and oxidative stress: modulation by dietary restriction., *Free Rad. Biol. Med.*, 21: 651, 1996.
16. Druet, P., Hirsch, F., Pelletier, L., et al., 1987, Mechanism of chemical-induced glomerulonephritis. In *Mechanisms of Cell Injury: Implications for Human Health* (B. A. Fowler, Ed.), pp. 153~209. John Wiley, New York.
17. Enestrom, S., and Hultman, P., 1995. Does an amalgam affect the immune system? A controversial issue., *Int. Acch. Allergy Immunol.*, 106, 180~203.
18. Peter Griem, Eleonore Scholz, Martina Turfeld et al, Strain Differences in Tissue Concentrations of Mercury in Inbred Mice Treated with Mercuric Chloride., *Toxicol. and applied Pharmacol.*, 144, 163~170, 1997.
19. Griem P., Scholz E., Turfeld M. et al.. Strain Differences in Tissue Concentrations of Mercury in Inbred Mice Treated with Mercuric Chloride. *Toxicol. and applied Pharmacol.* 1997; 144: 163~170.
20. Gstraunthaler G., Pfaller W. and Kotanko P., 1983, Glutathione depletion and in vitro lipid peroxidation in mercury or maleate induced acute renal failure., *Biochem. Pharmacol.*, 32: 2969~2972.
21. Lund B. O., Miller D. M. and Woods J. S., 1993, Studies on Hg(II)-induced H₂O₂ formation and oxidative stress in vivo and in vitro in rat kidney mitochondria., *Biochem. Pharmacol.*, 45: 2017~2024.
22. Tanakakagawa T., Suzuki M., Naganuma A., et al., Strain Difference in Sensitivity of Mice to Renal Toxicity of Inorganic Mercury., *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics.*, V.285 N.1, 335~341, 1998.
23. 조맹행, 「기초 독성학」, 서울: 英志文化社, 1995, p. 255, 256.