

半夏白朮天麻湯이 Doxorubicin에 의해 誘發된 毒性에 미치는 影響

황희정, 김봉석, 오중환, 임희용, 백정환*, 박치상, 김상찬**, 변준석

경산대학교 한의과대학 내과학교실, 경산대학교 한의과대학 소아과교실*, 경산대학교 한의과대학 방제학교실**

Effect of Banhabakchulchunma-tang on the Hepatic, Splenic and Cardiac Toxicity induced by Doxorubicin

Hui-Jeung Hwang, Bong-Suk kim, Jung-Han Oh, Hee-Yong Lim, Jung-Han Beak, Chi-Sang Park, Sang-Chan Kim, Joon-Seok Byun

Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Kyungsan University, Daegu, Korea.

Department of Pediatrics, College of Oriental Medicine, Kyungsan University, Daegu, Korea.

Department of Formulae Pharmacology, College of Oriental Medicine, Kyungsan University, Daegu, Korea.

Object : The effect of *Banhabakchulchunma-tang* extracts on the hepatic, splenic and cardiac toxicity induced by Doxorubicin administration(Three injection protocol) were monitored using male ICR mice.

Methods : The changes of body weight, clinical signs, necropsy findings and organ weights of liver, spleen and heart were observed with blood GOT and GPT levels.

Results :

1. Decrease of body weight and The degrees of anorexia, ataxia and dehydration after Doxorubicin treatment were dose-dependently inhibited by *Banhabakchulchunma-tang* extracts.
2. Increase of absolute and relative liver and heart weight observed in Doxorubicin treatment group were dose-dependently inhibited by *Banhabakchulchunma-tang* extracts. In addition, the degrees of liver congestion · necrotic spot and the degrees of heart congestion · enlargement were dose-dependently decreased after *Banhabakchulchunma-tang* extracts dosing groups compared to that of doxorubicin treatment group. It is also demonstrated that elevated serum GOT and GPT levels in doxorubicin treatment group were significantly decreased in *Banhabakchulchunma-tang* extracts dosing groups.
3. Decrease of absolute and relative spleen weight observed in doxorubicin treatment group were dose-dependently inhibited by *Banhabakchulchunma-tang* extracts. In addition, the degrees of splenic atrophy were significantly and dose-dependently decreased after *Banhabakchulchunma-tang* extracts dosing groups compared to that of doxorubicin treatment group.

Conclusion : the toxicity of doxorubicin treatment(decrease of body weights, clinical signs such as anorexia, ataxia and dehydration, changes of organ weights of liver, spleen and heart, elevation of serum GOT and GPT levels) was inhibited and/or prevented by *Banhabakchulchunma-tang* extracts. According to these results, it is considered that *Banhabakchulchunma-tang* has some preventive effect against to doxorubicin induced toxicity.

Key Words: *Banhabakchulchunma-tang*, Doxorubicin, Toxicity

I. 緒 論

Doxorubicin은 현재 항암 치료제로 사용되고 있는 Anthracycline 계열의 약물 중 가장 효과가 뛰어나며 가장 광범위하게 적용될 수 있으나 심한 毒性, 특히 心臟毒性(cardiotoxicity)을 유발하기 쉬우며¹⁴ 특히 반복투여 후 유발되는 심근세포의 변성과 空胞化가 가장 문제시되고 있다. 또한 心臟毒性 이외에도 肝臟 장애, 흉선 및 脾臟 위축, 골수억압 및 소화관 장애와 같은 다양한 부작용이 관찰되고 있어 이로 인해 그 탁월한 효과에도 불구하고 Doxorubicin의 임상적 사용이 극히 제한되고 있다⁶.

따라서 이들의 毒性을 경감시키는 다른 약물과의 병용을 위한 연구들이 현재까지 진행되고 있으나, 대부분 Doxorubicin 心臟毒性에 대한 경감효과를 나타낼 뿐 다른 毒性에 대한 평가는 거의 이루어지지 않고 치료에 있어서도 임상 실험 진행 중일 뿐 실제로 임상에 적용된 예는 아직까지 없는 실정이다^{1,7,10}.

한의학계에 발표된 암치료에 대한 실험논문은 Sarcoma-180, B-16 F0 Melanoma 등의 종양세포를 실험동물에 이식하여 이에 대한 한약의 항암, 암전이 억제 및 면역기능 증진 등의 효과를 주로 검증하였으며 復方的 경우 十全大補湯¹, 清上補下湯², 六君子湯, 小柴胡湯³, 四妙湯, 大柴胡湯⁴ 등의 處方이 유의성 있는 효과를 나타낸 것으로 보고된 바 있다. 또한 항암제의 부작용에 관한 효과에 대해서는 cyclophosphamide과 Methotrexate로 유발된 毒性에 대한 한약제의 억제효과를 보고한 것이 있으며^{15,6} 다른 항암제들에 대한 독성연구 억제 효과에 대한 실험연구는 미흡한 실정이다.

半夏白朮天麻湯은 <脾胃論>¹⁷에서李가 처음 창안한 이래 수많은 醫家에 의해 오심, 구토, 식욕부진, 眩暈 및 痰厥頭痛 등의 脾胃濕痰의 정체에 의한 증상에 多用되어 왔다^{18,9}. 論者는 半夏白朮天麻湯의 이러한 主治 증상이 Doxorubicin에 의해 유발된 오심, 체중감소 등의 임상 증상과 유사함에 착안하여 半夏白朮天麻湯을 Doxorubicin을 투여한 흰쥐에 併用投與하여 Doxorubicin 투여로 인한 부작용 시 나타나는

임상 증상, 체중감소, 肝臟, 心臟 및 脾臟 毒性 등의 臟器 毒性 및 GOT, GPT 수치의 변화 등을 비교 검토하였으며 이로써 半夏白朮天麻湯이 Doxorubicin에 의해 유발된 毒性에 미치는 영향에 대해 실험한 결과를 보고하는 바이다.

II. 材料 및 方法

1. 動物 및 材料

1) 實驗動物

40마리의 성숙한 28-32g의 수컷 ICR 흰쥐(Charles River, Japan)를 사료(삼양사, 서울)와 물을 충분히 공급하면서 실험실 환경에 1주일간 적응시킨 후, 총 4군으로 구분하여 각 군 당 10마리씩 실험에 사용하였다. 실험동물은 5마리씩 플라스틱 상자에 수용하였으며, 온도 22-25℃, 습도 20-60%, 조명주기 12시간으로 조절된 동물사육실에서 사육하였으며, 실험 전 기간동안 고품사료(삼양사, 서울) 및 수도수를 자유롭게 공급하였다.

2) 藥材

본 실험에 사용된 약재는 경산대학교 부속 대구한방병원에서 구입한 것을 엄선하여 사용하였으며 한 첩의 분량과 처방 내용은 Table 1 과 같다. 半夏의 경우에

Table 1. Composition of *Banhabakchulchunma-tang*

藥物名	生藥名	用量(g)
陳皮	Aurantii Nobilis Pericarpium	7.5
半夏	Pinelliae Rhizoma	7.5(10.5)*
麥芽	Hordei Fructus Germinatus	7.5
白朮	Atractylodis Rhizoma alba	5
神麴	Massa Medicata Fermentata	5
黃芪	Astragali Radix	3.5
人蔘	Gingseng Radix	3.5
茯苓	Hoelen	3.5
蒼朮	Atractylodis Rhizoma	3.5
天麻	Gastrodiae Rhizoma	3.5
澤瀉	Alimatis Rhizoma	3.5
乾薑	Zingiberis Rhizoma	2
黃柏	Phellodendri Cortex	1.5
Total		57(60)*

* 生薑汁 浸時 半夏 7.5g은 10.5g으로 증가되며, 半夏白朮天麻湯 1貼의 분량은 57g에서 60g으로 증가된다.

는 半夏 10g을 50ml의 生薑汁에 浸濕시켜 사용하였다.

2. 方法

1) 實驗群의 區分

실험동물은 무처치 정상군(Nor 군), Doxorubicin 투여군(Dox 군), Doxorubicin 투여후 1주일간 500mg/kg의 半夏白朮天麻湯 추출물 투여군(Herb A군) 및 Doxorubicin 투여후 1주일간 250mg/kg의 半夏白朮天麻湯 추출물 투여군(Herb B군) 등의 4군으로 구분하였다(Table 2).

Nor 군에서는 Doxorubicin 및 半夏白朮天麻湯 투여시와 동일한 방법으로 saline을 투여하였으며, Dox 군에서도 半夏白朮天麻湯 투여시와 동일한 양의 saline을 동일한 방법으로 투여하였다.

2) Doxorubicin의 投與

Doxorubicin(Janvier CERJ, Le Genest-St-isle, France)은 현재 사람에서 사용되고 있는 three injection protocol에 따라, Masse 등 의 방법²⁰으로 투여하였다. 즉, 半夏白朮天麻湯 투여 전날인 Day -1에 오전 10시 및 오후 5시에 각각 2.65mg/kg을 복강 주사하였으며, 다음 날인 Day 0(半夏白朮天麻湯 투여일) 오전 10시에 역시 2.65mg/kg을 복강 주사하여 총 7.95mg/kg의 Doxorubicin을 투여하였다.

3) 藥劑 및 投與

半夏白朮天麻湯 10첩 분량(600g)을 취하여 정제수 4000ml로 가열 추출한 후 흡인 여과한 여과액을 rotary evaporator로 감압 농축하여 점조성의 추출물을 얻은 다음 동결건조하여 1첩당 9.27g, 총 92.7g의 물 추출물을 얻어 실험에 사용하였다.

투여량은 500 및 250mg/kg을 1회 투여량으로하고, 7일간 경구투여 하였다. 실험동물에 경구투여는 각각의 용량의 半夏白朮天麻湯 추출물을 경구투여용 종대를 이용하여 하루에 1회 총 7일간 경구투여하였다. 1회 투여 당일인 Day 0에서는 전일 18시간 이상 절식시킨 후 투여하였으며, 투여량은 매일의 체중기록을 기준으로 하여 10ml/kg으로 실시하였다.

4) 體重 및 臨床症狀의 觀察

Doxorubicin 투여 시작 일을 Day -1로 정하고, 半夏白朮天麻湯을 투여하기 시작한 날을 Day 0로 하였으며, 마지막 투여일을 Day 6으로 하여 Day -1에서부터 Day 6까지 매일의 임상증상 및 체중의 변화를 관찰 기록하여 각 군간의 유의성을 검사하였다.

5) 肝臟 毒性에 미치는 影響

半夏白朮天麻湯 추출물이 Doxorubicin으로 유발된 肝臟 毒性에 미치는 영향을 평가하기 위하여 半夏白朮天麻湯 추출물 투여종료일인 Day 6에 18시간 절식시킨 후 Day 7에 실험동물을 마취 방혈한 후, 육안적 변화와 肝臟의 절대중량 치(absolute liver weight) 및 상대중량 치(relative liver weight)를 측정하였다. Day 7의 체중에 肝臟이 차지하는 총 비율(%)을 肝臟의 상대중량 치로 하였으며, 다음의 공식으로 산출하였다.

$$\text{肝臟의 상대중량} = \frac{\text{肝臟의 절대중량 치}}{\text{부검일 각각의 실험동물의 체중}} \times 100$$

또한 혈중에 존재하는 GOT 및 GPT 함량의 변화를 관찰하기 위하여, Rompun®(Xylazine hydrochloride, 유한양행) 0.2mg/kg을 근육 주사하여 진정시키고, Ketalar®(Ketamine hydrochloride, 유한양행) 1mg/kg을 근육 주사하여 마취시킨 후, 복강을 절개

Table 2. Experimental Group

Group ID*	No. of animals	Pre-treatment	Post-treatment
Nor	10	Saline	Saline
Dox	10	Doxorubicin 7.95mg/kg	Saline
Herb A	10	Doxorubicin 7.95mg/kg	Banhabakchulchunma-tang500mg/kg
Herb B	10	Doxorubicin 7.95mg/kg	Banhabakchulchunma-tang250mg/kg

* Group ID: Nor; non-treated normal group

Dox; Doxorubicin 7.95mg/kg-dosing group by three injection (i. p.) protocol

Herb A; 500mg/kg of Banhabakchulchunma-tang Extracts for one week (daily for oral route) after treatment of Doxorubicin

Herb B; 500mg/kg of Banhabakchulchunma-tang Extracts for one week (daily for oral route) after treatment of Doxorubicin

한 다음 복대정맥을 노출시켜 5ml의 혈액을 채취하였다. 채혈한 혈액은 실온에서 24시간이상 방치시킨 후 3000rpm에서 15분간 원심 분리하여 혈청을 분리하였으며, 분리된 혈청 중 GOT 및 GPT 수치는 Retiman-Frankel 방법²¹에 따라 Spotochem GOT 및 GPT kit를 사용하여 Auto dry chemistry analyzer (Spotochem 406010, Kyoto daiichi kagaku Co., Ltd., Japan)로 측정하였다.

6) 脾臟 毒性에 미치는 影響

半夏白朮天麻湯 추출물이 Doxorubicin으로 유발된 脾臟 毒性에 미치는 영향을 평가하기 위하여 半夏白朮天麻湯 추출물 투여종료일인 Day 6에 18시간 절식시킨 후 Day 7에 실험동물을 마취 방혈한 후, 脾臟의 육안적 변화와 절대중량 치(absolute liver weight) 및 상대중량 치(relative liver weight)를 측정하였다. Day 7의 체중에 脾臟이 차지하는 총 비율(%)을 脾臟의 상대중량 치로 하였으며, 다음의 공식으로 산출하였다.

$$\text{脾臟의 절대중량 치} = \frac{\text{脾臟의 절대중량 치}}{\text{부검일 각각의 실험동물의 체중}} \times 100$$

7) 心臟 毒性에 미치는 影響

半夏白朮天麻湯 추출물이 Doxorubicin으로 유발된 心臟 毒性에 미치는 영향을 평가하기 위하여 半夏白朮天麻湯 추출물 투여종료일인 Day 6에 18시간 절식시킨 후 Day 7에 실험동물을 마취 방혈한 후, 心臟의 육안적 변화와 절대중량 치(absolute liver weight) 및 상대중량 치(relative liver weight)를 측정하였다. Day 7의 체중에 心臟이 차지하는 총 비율(%)을 脾臟의 상대중량 치로 하였으며, 다음의 공식으로 산출하였다.

$$\text{心臟의 상대중량 치} = \frac{\text{心臟의 절대중량 치}}{\text{부검일 각각의 실험동물의 체중}} \times 100$$

8) 統計處理

모든 수치는 10마리에 대한 평균±표준편차(mean ± S.D.)로 산출하였으며, 임상증상 및 각 장기의 부검소견의 정도는 ++++(매우 심함, Marked), +++(심함, Severe), ++(중등도, Moderated), +(경도, a few), ±(경미함, Rare) 및 -(관찰안됨, not detect)의 6가지 등급으로 구분하였다. 모든 수치는 Levene's Test를 이용하여 자료의 분산성을 검정한 후 등분산일 경우

ANOVA 검정으로, 부등분산일 경우에는 Kruskal-Wallis 검정으로 군간의 차이를 측정하였다. 유의성이 발견될 경우 Scheffe's Test 또는 Mann-Whitney Wilcoxon's Test를 실시하여 p-value가 0.05 이하일 경우 유의성을 인정하였으며, 통계처리는 SPSS for Windows(Release 6.1.2, SPSS Inc., USA)를 사용하였다.

III. 結果

1. 體重의 變化

Nor 군에서는 실험 시작 시(Day -1) 40.70±0.91g으로 관찰된 후 실험 전 기간동안 절식한 다음 날(Day 0와 Day 7)을 제외한 체중의 증가가 관찰되었으나(Fig. 1), Dox 군에서는 Day 0에 36.29 ± 0.71g으로 관찰된 후 Day 1일에서부터 35.11±0.29g으로 정상군에 비해 유의성 있는(p<0.05, <0.01) 감소가 관찰되기 시작하였으며, Day 7일에는 26.01±3.01g으로 관찰되어 정상군에 비해 매우 유의성 있는(p<0.01) 감소가 있었다(Fig. 2).

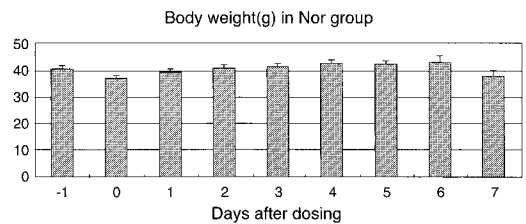


Fig. 1 Changes of body weights in Nor group after dosing of saline instead of Doxorubicin and Banhaba-kchulchunma-tang in other groups.

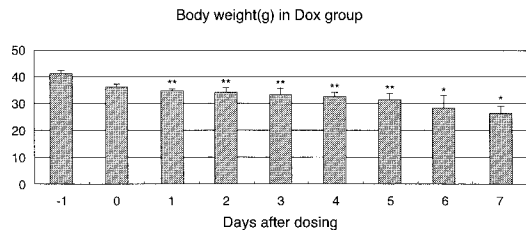


Fig. 2 Changes of body weights in Dox group after dosing of Doxorubicin and saline. * p<0.01 compared to that of Nor; ** p<0.05 compared to that of Nor

한편 Herb A 군에서는 Day 1부터 38.01±1.15g으로 관찰되어 실험 전 기간동안 Dox 군에 비해 유의성 있는(p<0.05, <0.01) 체중 증가가 관찰되었으며, 정상군과는 유의성이 인정되지 않아 유사한 수치로 관찰되었다(Fig. 3).

Herb B 군에서는 Day 2부터 35.02±1.55g으로 관찰되어 Dox 군과 유사하게 Nor 군에 비해 유의성 있는(p<0.05) 감소가 인정되었으나, Day 6과 Day 7에는 34.11±1.27 및 31.53±2.29g으로 관찰되어 Dox 군에 비해 유의성 있는(p<0.01) 증가가 관찰되었으나, Nor 군에 비해서는 여전히 유의성 있는(p<0.05, p<0.01) 감소가 인정되었다(Fig. 4).

2. 死亡率 및 臨床症狀

Nor 군을 포함한 모든 실험군에서 실험 전 기간동안 사망례는 관찰되지 않았으나, Dox 군에서는 Day

1부터 식욕부진(anorexia), 운동실조(ataxia) 및 탈수(dehydration)와 같은 일반적인 억압(depress) 증상이 관찰되었으며, 시간이 경과함에 따라 더욱 심해지는 것으로 관찰되었다(Table 3-5).

한편 식욕부진이 Dox 군에서는 Day 1부터 관찰되기 시작한 반면 Herb A군에서는 Day 4부터 경미하게 관찰되었고, Herb B군에서는 Day 2부터 경미하게 관찰되기 시작하였고, 그 정도도 거의 모든 시간대에 서 Dox 군보다 미약한 것으로 관찰되었다(Table 3).

운동실조는 Nor 군에서는 전 실험기간동안 관찰되지 않은 반면, Dox 군에서는 Day 1부터 경도로 관찰되기 시작하여 시간이 경과함에 따라 그 정도가 점점 심해지는 것으로 관찰되었다. 한편 Herb A군에서는 경미한 운동실조가 Day 4부터 관찰되기 시작하였으며, 실험이 끝날 때까지 비슷한 정도의 운동실조만 몇몇의 실험동물에 국한되어 관찰되었고, Herb B군

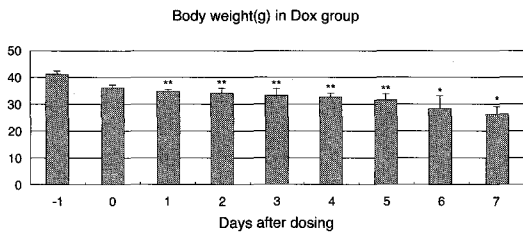


Fig. 3. Changes of body weights in Herb A group after dosing of Doxorubicin and 500mg/kg *Banhabakchulchunma-tang*.

*p<0.01 compared to that of Dox; #p<0.05 compared to that of Dox

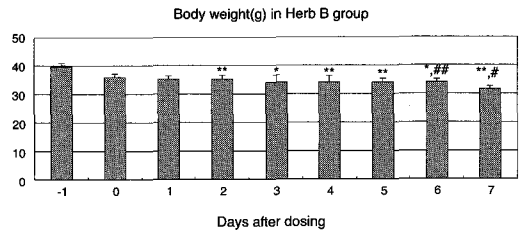


Fig. 4. Changes of body weights in Herb B group after dosing of Doxorubicin and 250mg/kg *Banhabakchulchunma-tang*.

*p<0.01 compared to that of Dox; **p<0.05 compared to that of Dox
#p<0.01 compared to that of Dox; ##p<0.05 compared to that of Dox

Table 3. The Severity of Anorexia Detected in this Study after Treatment of Doxorubicin and *Banhabakchulchunma-tang*

Group ID	Nor	Dox	Herb A	Herb B
-1	—	—	—	—
0†	—	—	—	—
1	—	±	—	—
2	—	±	—	±
3	—	+	—	±
4	—	++	±	+
5	—	+++	±	+
6	—	++++	±	+
7†	—	++++	±	++

Group ID: = contant of Table 2

Degrees: ++++ (Marked), +++ (Severe), ++ (Moderated), + (A few), ± (Rare) and — (not detect).

† Days of dosing of *Banhabakchulchunma-tang* after overnight fasted

† Days of termination after overnight fasted

에서는 Day 2부터 경미한 운동실조가 관찰되어 시간에 따라 그 정도가 증가되었으나, Dox 군보다는 모든 시간대에서 미약한 것으로 관찰되었다(Table 4).

탈수 증상 역시 식욕부진 및 운동실조와 유사하게 Nor 군에서는 전 실험기간동안 관찰되지 않은 반면, Dox 군에서는 Day 1부터 경미한 정도로 관찰되기 시작하여 시간이 경과함에 따라 그 정도가 점점 심해지는 것으로 관찰되었으나, Herb A군에서는 경미한 탈수 증상이 Day 6~7에 국한되어 관찰되었으며, Herb B군에서는 Day 2부터 경미한 탈수 증상이 관찰되어 점차 그 정도가 증가되었으나, Dox 군보다는 모든 시간대에서 미약한 것으로 관찰되었다(Table 5).

3. 肝臟 毒性에 미치는 影響

1) 肝臟 重量에 미치는 影響

Nor 군에서의 절대 및 상대 肝臟 重量은 각각 1.89 ± 0.11g과 5.11 ± 0.24%로 관찰된 반면, Dox 군의 절

대 및 상대 肝臟 重量은 각각 3.29 ± 0.54g과 13.27 ± 2.35%로 관찰되어 Nor 군에 비해 유의성 있는 (p<0.01) 증가가 관찰되었다. 한편 半夏白朮天麻湯 500mg/kg을 투여한 Herb A군에서는 절대 및 상대 肝臟 重量이 각각 1.88 ± 0.32g 및 5.09 ± 0.68%로 관찰되어 Dox 군에 비해 유의성 있는(p<0.01) 감소가 인정되었으며, Nor 군과는 별 다른 유의한 차이를 나타내지 않았다. 또한 Herb B군에서는 절대 및 상대 肝臟 重量이 각각 2.29 ± 0.54g과 8.29 ± 1.15%로 관찰되어 Dox 군에 비해 유의성 있는(p<0.01, <0.05) 감소가 인정되었으나, Nor 군에 비해서는 여전히 유의성 있는(p<0.05) 증가가 인정되었다(Fig. 5,6).

2) 肝 剖檢所見의 變化

Nor 군에서는 모든 실험동물에서 별다른 이상소견을 나타내지 않았으나, Dox 군의 경우 짙은 색을 나타내는 전형적인 총혈소견(congestion)이 심하게 (+++) 인정되었으며, 흰색의 괴사성 반점인 괴사소

Table 4. The Severity of Ataxia Detected in this Study after Treatment of Doxorubicin and *Banhabakchulchunma-tang*

Group ID	Nor	Dox	Herb A	Herb B
-1	—	—	—	—
0 [†]	—	—	—	—
1	—	+	—	—
2	—	++	—	±
Days after dosing	3	+++	—	+
4	—	+++	±	+
5	—	+++	±	++
6	—	++++	±	++
7 [‡]	—	++++	±	++

Group ID: = contant of Table 2

Table 5. The Severity of Dehydration Detected in this Study after Treatment of Doxorubicin and *Banhabakchulchunma-tang*

Group ID	Nor	Dox	Herb A	Herb B
-1	—	—	—	—
0 [†]	—	—	—	—
1	—	±	—	—
2	—	±	—	±
Days after dosing	3	+	—	±
4	—	++	—	±
5	—	++++	—	±
6	—	++++	±	+
7 [‡]	—	++++	±	++

Group ID: = contant of Table 2

Degrees: ++++ (Marked), +++ (Severe), ++ (Moderated), + (A few), ± (Rare) and — (not detect).

[†] Days of dosing of *Banhabakchulchunma-tang* after overnight fasted

[‡] Days of termination after overnight fasted

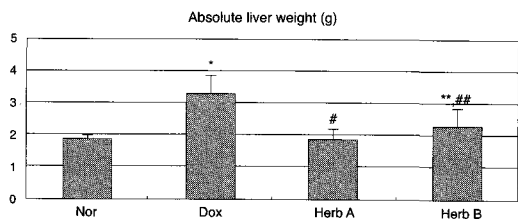


Fig. 5. The changes of absolute liver weights after treatment of Doxorubicin and *Banhabakchulchunma-tang*.

* p<0.01 compared to that of Nor; ** p<0.05 compared to that of Nor
p<0.01 compared to that of Dox; ## p<0.05 compared to that of Dox

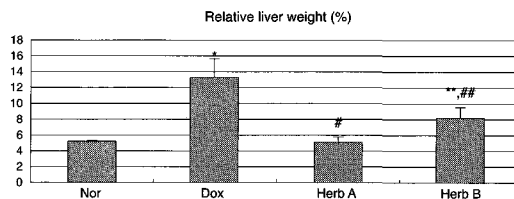


Fig. 6 The changes of relative liver weights after treatment of Doxorubicin and *Banhabakchulchunma-tang*.

* p<0.01 compared to that of Nor; ** p<0.05 compared to that of Nor
p<0.01 compared to that of Dox; ## p<0.05 compared to that of Dox

Table 6. The Degrees of Congestion and Necrotic Spot in the Liver after Treatment of Doxorubicin and *Banhabakchulchunma-tang*

Group ID	Congestion of liver	Necrotic spot in liver
Nor	—	—
Dox	+++	+++
Herb A	±	±
Herb B	+	+

Group ID: = contant of Table 2

Degrees: +++ (Severe), ++ (Moderated), + (A few), ± (Rare) and — (not detect)

(necrotic spot) 역시 다수 관찰(+++)되었다. 한편 Herb A군에서는 경미한(±) 충혈과 괴사소가 인정되었으며, Herb B군에서도 경도(+)의 충혈과 괴사소만 인정되어 Dox 군에서보다 간의 부검소견이 비교적 경미하게 관찰되었고 용량 의존성 역시 인정되었다 (Table 6).

3) 혈중 GOT 및 GPT 數値의 變化

Nor 군에서는 혈중 GOT 및 GPT 수치가 각각 159.12 ± 63.29 와 144.38 ± 78.51 IU/l로 관찰된 반면, Dox 군에서는 Nor 군에 비해 두 수치 모두 유의성 있게(p<0.01) 증가하여, 각각 738.29 ± 123.11 과 692.78 ± 162.39 IU/l로 관찰되었다. Herb A군에서는 혈중 GOT 및 GPT 수치가 각각 160.55 ± 53.29 와 150.27 ± 61.58 IU/l로 관찰되어 정상군과 유사하게 관찰되었으며, Dox 군에 비해 유의성 있는(p<0.01) 감소가 인정되었다. 한편 Herb B군에서는 401.27 ± 138.29 와 383.55 ± 98.87 IU/l로 관찰되어 Dox 군에 비해 유의성 있는(p<0.05, <0.01) 감소가 인정되었으

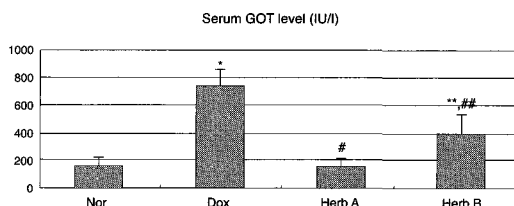


Fig. 7. The changes of the serum GOT levels after treatment of Doxorubicin and *Banhabakchulchunma-tang*.

* p<0.01 compared to that of Nor; ** p<0.05 compared to that of Nor
p<0.01 compared to that of Dox; ## p<0.05 compared to that of Dox

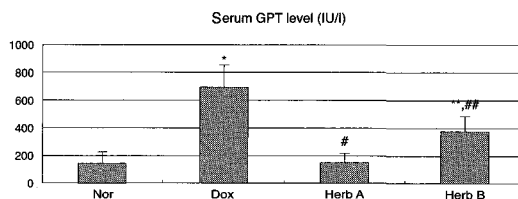


Fig. 8. The changes of the serum GPT levels after treatment of Doxorubicin and *Banhabakchulchunma-tang*.

* p<0.01 compared to that of Nor; ** p<0.05 compared to that of Nor
p<0.01 compared to that of Dox; ## p<0.05 compared to that of Dox

나, Nor 군에 비해 여전히 유의성 있는(p<0.01, <0.05) 증가를 나타내었다(Fig. 7,8).

4. 脾臟 毒性에 미치는 影響

1) 脾臟 重量에 미치는 影響

Nor 군에서의 절대 및 상대 脾臟 重量은 각각 0.11

$\pm 0.02\text{g}$ 과 $0.30 \pm 0.05\%$ 로 관찰된 반면, Dox 군의 절대 및 상대 脾臟 중량은 각각 $0.03 \pm 0.01\text{g}$ 과 $0.05 \pm 0.01\%$ 로 관찰되어 Nor 군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 감소가 관찰되었다. 한편 Herb A군에서는 절대 및 상대 脾臟 중량이 각각 $0.11 \pm 0.01\text{g}$ 및 $0.30 \pm 0.04\%$ 로 관찰되어 Dox 군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 증가가 인정되었으며, Nor 군과는 별 다른 유의한 차이를 나타내지 않았다. 또한 Herb B군에서는 절대 및 상대 脾臟 중량이 각각 $0.08 \pm 0.01\text{g}$ 과 $0.18 \pm 0.02\%$ 로 관찰되어 Dox 군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$, < 0.05) 증가가 인정되었으나, Nor 군에 비해서는 여전히 유의성 있는 ($p < 0.05$) 감소가 인정되었다 (Fig. 9,10).

2) 脾臟 剖檢所見의 變化

Nor 군에서는 모든 실험동물에서 별다른 이상소견을 나타내지 않았으나, Dox 군의 경우 심한(+++) 脾臟 위축 소견이 관찰되었다. 한편 半夏白朮天麻湯 추출물을 500mg/kg 씩 1주일간 투여한 Herb A군에서

는 경미한(±) 脾臟 위축이 일부 실험동물에 국한되어 관찰되었을 뿐 별 다른 이상 소견은 인정되지 않아 Nor 군과 거의 유사하게 관찰되었다. 한편 半夏白朮天麻湯 추출물을 250mg/kg 씩 1주일간 투여한 Herb B군에서는 중등도(++)의 脾臟 위축 소견이 인정되었으나, Dox 군에서보다는 비교적 경미한 것으로 관찰되었다(Table 7).

5. 心臟 毒性에 미치는 影響

1) 心臟 중량에 미치는 影響

Nor 군에서의 절대 및 상대 心臟 중량은 각각 $0.19 \pm 0.01\text{g}$ 과 $0.50 \pm 0.04\%$ 로 관찰된 반면, Dox 군의 절대 및 상대 心臟 중량은 각각 $0.98 \pm 0.21\text{g}$ 과 $4.50 \pm 1.18\%$ 로 관찰되어 Nor 군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 증가가 관찰되었다. 한편 Herb A군에서는 절대 및 상대 心臟 중량이 각각 $0.23 \pm 0.02\text{g}$ 및 $0.51 \pm 0.03\%$ 로 관찰되어 Dox 군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.01$) 감소가 인정되었으며, Nor 군과는 절대 중량치가 유의성 있게 ($p < 0.05$) 증가되었으나, 상대 중량치에서는 별 다른 유의한 차이를 나타내지 않았다. 또한 Herb B군에서는 절대 및 상대 心臟 중량이 각각 $0.63 \pm 0.13\text{g}$ 와 $3.27 \pm 0.98\%$ 로 관찰되어 Dox 군에 비해 유의성 있는 ($p < 0.05$) 감소가 인정되었으나, Nor 군에 비해서는 여전히 유의성 있는 ($p < 0.01$) 증가가 인정되었다(Fig. 11,12).

Table 7. The Degrees of Atrophy of Spleen after Treatment of Doxorubicin and *Banhabakchulchunma-tang*

Group ID	Degree of splenic atrophy
Nor	—
Dox	+++
Herb A	±
Herb B	++

Group ID: = contant of Table 2

Degrees: +++ (Severe), ++ (Moderated), + (A few), ± (Rare) and — (not detect)

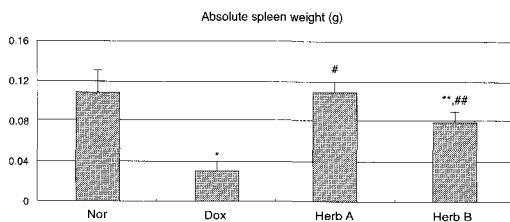


Fig. 9. The changes of absolute spleen weights after treatment of Doxorubicin and *Banhabakchulchunma-tang*.

* $p < 0.01$ compared to that of Nor; ** $p < 0.05$ compared to that of Nor

$p < 0.01$ compared to that of Dox; ## $p < 0.05$ compared to that of Dox

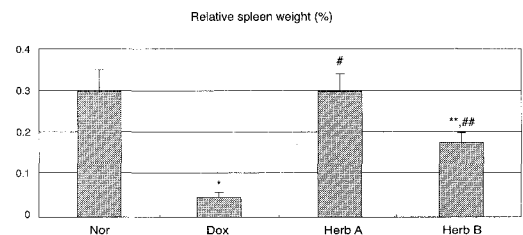


Fig. 10. The changes of relative spleen weights after treatment of Doxorubicin and *Banhabakchulchunma-tang*.

* $p < 0.01$ compared to that of Nor; ** $p < 0.05$ compared to that of Nor

$p < 0.01$ compared to that of Dox; ## $p < 0.05$ compared to that of Dox

2) 心臟 剖檢所見의 變化

Nor 군에서는 모든 실험동물에서 별다른 이상소견을 나타내지 않았으나, Dox 군의 경우 심한(+++) 心臟의 확장(enlargement)과 중등도(++)의 충혈 소견이 관찰되었다. 그러나 Herb A군에서는 경미한(±) 心臟의 확장 및 충혈 소견만 일부 실험동물에 국한되어 관찰되었을 뿐 Nor 군과 거의 유사하게 관찰되었다. 한편 Herb B군에서는 경도(+)의 心臟 충혈과 중등도(++)의 확장 소견이 인정되었으나, Dox 군에서보다는 비교적 경미한 것으로 관찰되었다(Table 8).

IV. 考 察

Doxorubicin은 anthracycline계열의 항생제로 1960년대 개발된 이후 가장 흔히 사용되는 항암제의 일종이며, 현재 유방암종(breast carcinoma) 및 소형 폐암(small cell carcinoma) 등의 치료에 주요 약물로 사

용되고, 거의 모든 임상 화학요법에 포함되는 약물로 알려져 있다^{22,3}. 그러나 Doxorubicin은 심한 臟器毒性 특히 心臟毒性(cardiotoxicity)을 나타내는데 이러한 心臟毒性은 Doxorubicin의 단회투여에 의해 유발되는 부정맥을 동반한 급성 심근 손상³, 반복투여에 의해 유발되는 근 세포의 변성과 空胞化를 주요 증상으로 하는 심근 질환²⁵ 그리고 Doxorubicin 투여 종료 후 장기간이 지난 후 수반되는 심실의 장애(ventricular dysfunction) 등의 세 가지로 나누어 볼 수 있다. 또한 心臟毒性 외에도 肝臟 장애, 흉선 및 脾臟 위축, 골수억압 및 소화관 장애 등과 같은 여러 부작용이 관찰되고 있으나 이러한 毒性에 관한 평가는 거의 이루어지지 않고 치료에 있어서도 현재 임상 실험이 진행 중일 뿐 실제로 임상에 적용된 예는 아직까지 없는 실정이다.

半夏白朮天麻湯은 李가 <脾胃論>¹⁷에서 처음으로 창안하여 수록한 方劑로 “治脾胃內傷, 眼黑頭眩, 頭痛如破, 身重如山, 惡心煩悶, 四肢厥冷 謂之足太陰痰厥頭痛”이라 하여 그 主治에 대해 언급하고 있으며 健脾化濕, 祛風化痰의 효과가 있어 脾胃濕痰의 鬱滯에 의해 肝風內動하여 나타나는 頭痛, 眩暈, 胸膈悶, 惡心, 嘔吐 등의 증상에 효과가 있다^{17,25-6}. 현재 半夏白朮天麻湯에 관한 실험적 보고로는 혈청지질의 감소 작용, 鎮痛, 鎮痙, 鎮靜효과에 미치는 작용에 관한 것²⁷⁻⁸ 및 Sarcoma-180, B16-F0 등의 종양세포를 인위적

Table 8. The Degrees of Congestion and Enlargement in the Heart after Treatment of Doxorubicin and Banhabakchulchunma-tang

Group ID	Congestion of heart	Enlargement of heart
Nor	—	—
Dox	++	+++
Herb A	±	±
Herb B	+	++

Group ID: = contant of Table 2

Degrees: +++ (Severe), ++ (Moderated), + (A few), ± (Rare) and — (not detect)

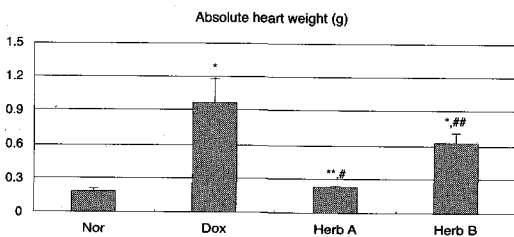


Fig. 11. The changes of absolute heart weights after treatment of Doxorubicin and Banhabakchulchunma-tang.

* p<0.01 compared to that of Nor; ** p<0.05 compared to that of Nor

p<0.01 compared to that of Dox; ## p<0.05 compared to that of Do

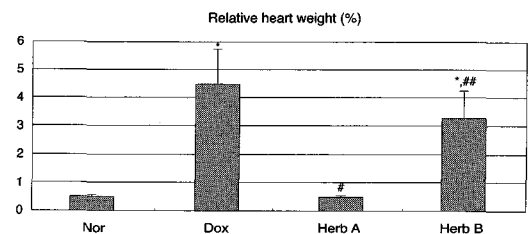


Fig. 12. The changes of relative heart weights after treatment of Doxorubicin and Banhabakchulchunma-tang.

* p<0.01 compared to that of Nor; ** p<0.05 compared to that of Nor

p<0.01 compared to that of Dox; ## p<0.05 compared to that of Dox

으로 주입한 후 치사율과 체중변화 및 종양크기 억제에 관한 연구²⁹가 있었으나 항암제 부작용에 의한 毒性 감소와 임상증상개선에 관한 연구는 아직 시도된 바가 없다.

이에 論者는 半夏白朮天麻湯의 主治 증상이 되는 脾胃濕痰의 停滯에 의해 나타나는 위장관 증상이 Doxorubicin에 의해 유발된 임상 증상과 유사한 점에 착안하였으며 半夏白朮天麻湯이 Doxorubicin과 같은 만성적인 惡液質性 질환을 유발하는 毒性 물질에 양호한 효과를 나타낼 것으로 사료되어 Doxorubicin의 투여 시 문제되고 있는 여러 가지 毒性 증상 중 특히 문제시되는 肝臟, 心臟 및 脾臟 毒性에 半夏白朮天麻湯이 미치는 영향을 평가하기 위해 肝臟, 脾臟 및 心臟의 무게 변화, 혈중 GOT 및 GPT 수치의 변화를 비교 검토하고자 하였다.

Doxorubicin의 투여 시 현저한 체중의 감소가 초래된다는 것은 이미 잘 알려져 있는 사실이며, 본 실험의 결과 Herman, Donesi, Wahab 등의 보고^{30,1}와 유사하게 Doxorubicin을 이들에 걸쳐 3회 복강 주사하여 총 7.95mg/kg을 투여한 Dox 군에서 투여 다음 날인 Day 1부터 Nor 군에 비해 현저한 체중 감소가 관찰되었으며, 이후 시간에 따라 더욱 심한 체중의 감소를 나타내었다. 그러나 Herb B군에서는 투여 2일부터, Herb A군에서는 투여 6일부터 유의성 있게 감소되는 것으로 관찰되어 半夏白朮天麻湯이 Doxorubicin으로 유발되는 체중감소를 경감시키는 것으로 관찰되었다.

한편 본 실험의 결과 Dox 군에서 체중 감소 이외에 식욕부진, 운동실조 및 탈수 증상이 Doxorubicin 투여 종료 다음날부터 관찰되었으나, 이들 임상증상의 정도가 半夏白朮天麻湯 투여군에서는 용량의존성으로 완화 또는 억제시키는 것으로 관찰되어 Doxorubicin에 의해 유발되는 체중 감소뿐만 아니라 일반적인 임상증상 역시 경감시킬 수 있을 것으로 생각된다.

Doxorubicin은 쥐에 있어서의 정맥 투여시 반수 치사량(LD50)이 약 17mg/kg으로 알려져 있으며⁸, Kanter 등은 Doxorubicin에 의한 치사율을 감소시키기 위해 liposome으로 피복된 Doxorubicin을 사용하

였고, 이러한 치사율의 감소는 개들 대상으로 한 실험에서도 확인된 바 있다³². 그러나 이들 연구에서도 반수 치사량이 free Doxorubicin 투여시보다 약 2배 정도인 32mg/kg으로 증가되는데 그쳐 다른 제 2의 병용 약물을 찾는 것이 현재 진행되고 있다. 본 실험과 동일한 용량의 Doxorubicin을 투여한 쥐를 대상으로 한 실험에서 투여 후 18일부터 사망 예가 관찰된다는 보고³⁰로 미루어 보아 쥐의 생존율에 미치는 半夏白朮天麻湯의 영향을 관찰하기 위해서는 좀더 장기간에 걸친 연구가 이루어져야 할 것으로 생각되었다.

Doxorubicin에 의한 肝臟 손상은 널리 알려져 있으며, 특히 Saad 등은 Doxorubicin 25mg/kg을 정맥 주사한 48시간 후에 혈중 GOT 및 GPT 수치변화를 관찰한 결과 이들 수치는 모두 급격한 상승이 초래되고, 간세포의 과산화성 손상(peroxidative damage)이 초래된다고 하였으며⁷, Doxorubicin을 간에 직접 주사시 심한 간세포의 괴사가 초래되는데³³, 이러한 Doxorubicin의 肝臟毒性은 이온을 이화시키는 유리 라디칼(free radical)의 생성에 의한 간세포막의 손상과 DNA 장애에 의해 유발된다는 보고³⁵도 있다. 이러한 병증들은 iron chelating 제제인 deferoxamine⁷, metallothionein³⁵로 경감될 수 있다는 보고가 발표되기도 하였다.

본 실험의 결과 Dox 군에서는 肝臟의 절대 및 상대 중량의 증가가 관찰되었으며, 부검 시 심한 총혈과 흰색 괴사 소들이 다수 관찰되었고, 현저한 혈중 GOT 및 GPT의 상승이 초래되어 Saad, Goodwin, Aviles, Larroquette 등의 보고^{7,33}과 유사하게 심한 간 손상이 Doxorubicin 투여에 의해 유발되는 것으로 관찰되었다. 그러나 이러한 간 손상지표들이 半夏白朮天麻湯을 투여한 군에서는 용량 의존성으로 경감되었으므로 Doxorubicin에 의한 간 손상을 어느 정도 경감시킬 것으로 기대되었다.

항암제 투여 시 관찰되는 脾臟의 위축 및 백혈구 감소증은 항암제가 가지고 있는 세포 毒性 효과 때문인 것 역시 잘 알려져 있다³⁶. Comereski 등은 Doxorubicin에 의해 흉선 위축과 脾臟의 임파구 감소 특

히, 적색 수질(red pulp)에 존재하는 임파구의 수적 감소가 초래되며, 脾臟에서 골수의 조혈 작용이 증가된다고 보고하였고³⁷, Gibaud 등은 Doxorubicin 11mg/kg의 정맥투여에 의해 현저한 조혈장기의 억압이 초래된다고 하였다³⁸.

본 연구의 결과 Dox 군에서는 현저한 脾臟 위축과 함께 脾臟의 상대 및 절대 중량의 감소가 초래되어, Ranson, Comereski, Gibaud, Eppstein, Rahman, Okunewick 등의 보고^{20,37}와 유사하게 관찰되었다. 그러나 半夏白朮天麻湯을 투여한 군에서 용량 의존성으로 脾臟의 상대 및 절대 중량이 Dox 군보다 증가되었으며, 脾臟의 위축 역시 Dox 군보다 경미한 점으로 미루어 보아 半夏白朮天麻湯 추출물의 투여가 Doxorubicin에 의한 脾臟毒性에 어느 정도 유효한 것으로 관찰되었다.

Doxorubicin의 심장독성에 관한 연구 역시 활발하게 이루어지고 있다. Saad 등은 Doxorubicin에 의해 유발되는 심근 및 心臟의 과산화성 손상이 iron chelating 효과가 있는 Deferoxamine에 의해 경감된다고 하였고⁷, Della Torre 등은 Doxorubicin에 의한 心臟毒性 즉, 심근병증, 心臟의 확대 및 중량의 증가 등의 증상들이 Doxorubicin 투여 8주 후까지도 지속되며, 시간 경과에 따라 더욱 심해진다고 하였다³⁹. 한편 Doxorubicin에 의한 心臟毒性의 발현은 angiotensin 변환효소(converting enzyme) 억제제인 zofenopril과 같은 약물에 의해 Doxorubicin에 의해 유발된 心臟 중량의 증가가 감소되므로 angiotensin의 관련성을 부정할 수 없으며⁸, 心臟에 대한 직접적인 apoptosis 작용에 의해 유발될 가능성 역시 제기되고 있다⁴⁰.

본 실험의 결과 Doxorubicin을 투여한 Dox 군에서는 현저한 心臟의 절대 및 상대중량의 증가가 관찰되었으며, 心臟의 충혈 및 확대 소견 역시 인정되어 이전의 보고들과 같은 유형의 心臟毒性³⁹이 초래되었다. 그러나 半夏白朮天麻湯을 투여한 군에서 용량 의존성으로 心臟의 상대 및 절대 중량이 Dox 군보다 감소되었으며, 心臟의 충혈 및 확대 역시 Dox 군보다 경미한 점으로 미루어 보아 半夏白朮天麻湯 추출물

의 투여가 Doxorubicin에 의한 心臟毒性에 어느 정도 유효한 것으로 관찰되었다.

이상에서 Doxorubicin에 의해 유발된 체중 감소, 식욕부진, 운동실조 및 탈수 등의 임상증상, 肝臟, 脾臟 및 心臟의 중량 변화와 같은 毒性 증상들이 半夏白朮天麻湯 추출물투여에 의해 용량 의존성으로 완화되어, 半夏白朮天麻湯은 Doxorubicin에 의한 毒性 완화 및 임상 증상의 개선에 활용될 수 있을 것으로 사료되며 향후 효과를 나타내는 작용기전 및 정확한 유효용량 등에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

V. 結 論

Doxorubicin에 의해 유발되는 毒性에 半夏白朮天麻湯이 미치는 영향을 알아보기 위해, Doxorubicin을 복강 주사한 후 半夏白朮天麻湯 추출물을 1주간 경구 반복투여한 후 체중, 기타 임상 증상, 肝臟, 脾臟 및 心臟의 중량 변화 및 부검조건, 혈중 GOT 및 GPT 수치의 변화를 비교 관찰하였던 바 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Doxorubicin 투여에 의해 유발된 체중감소가 半夏白朮天麻湯 추출물 투여에 의해 용량 의존성으로 억제되는 것으로 관찰되었다.
2. Doxorubicin 투여에 의해 유발되는 식욕부진, 운동실조 및 탈수 증상이 半夏白朮天麻湯 추출물 투여에 의해 용량 의존성으로 감소되는 것으로 관찰되었다.
3. Doxorubicin 투여에 의해 유발된 간의 절대 및 상대 중량의 증가, 간의 울혈 및 괴사소의 출현이 半夏白朮天麻湯 추출물 투여에 의해 용량 의존성으로 억제되는 것으로 관찰되었으며, Doxorubicin에 의해 상승되는 혈중 GOT 및 GPT 수치의 용량 의존성 감소가 半夏白朮天麻湯 추출물 투여군에서 용량 의존성으로 관찰되었다.
4. Doxorubicin 투여에 의해 유발된 脾臟의 절대 및 상대 중량의 감소와 脾臟 위축이 半夏白朮天麻湯 추출물 투여에 의해 용량 의존성으로 억제되

는 것으로 관찰되었다.

5. Doxorubicin 투여에 의해 유발된 心臟의 절대 및 상대 중량의 증가와 心臟의 울혈 및 확대 소견이 半夏白朮天麻湯 추출물 투여에 의해 용량의 존성으로 억제되는 것으로 관찰되었다.

이상에서 Doxorubicin에 의해 유발된 체중 감소, 식욕부진, 운동실조 및 탈수 등의 임상증상, 肝臟, 脾臟 및 心臟의 중량 변화와 같은 毒性증상들이 半夏白朮天麻湯 추출물투여에 의해 용량 의존성으로 완화되므로, 半夏白朮天麻湯이 Doxorubicin에 의한 毒性 완화 및 임상증상의 개선에 적극 활용할 수 있을 것으로 사료된다.

參考文獻

- Sun, X., Zhou, Z., Kang, Y. J.. Attenuation of Doxorubicin chronic toxicity in metallothionein- overexpressing transgenic mouse heart. *Cancer Res.* 2001;61:3382-7.
- Weiss, R. B.. The anthracyclines: will we ever find a better Doxorubicin Semin. *Oncol* 1992;19:670-86.
- Steinberg, J. S., Cohen, A. J., Wasserman, A. G., Cohen, P., Ross, A. M.. Acute arrhythmogenicity of Doxorubicin administration. *Cancer* 1987;60:1213-8.
- Steinherz, L. J., Steinherz, P. G., Tan, C. T., Heller, G., Murphy, M. L.. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *J. Am. Med. Assoc.* 1991;266:1672-7.
- Duncan, R., Coatsworth, J. K. and Burtles, S.. Preclinical toxicology of a novekl polymeric antitumour agent. HEMA copolymer-Doxorubicin (PK1). *Hum. Exp. Toxicol* 1998;17:93-104.
- 문구, 정병학, 김병주. 암, 동서의학결합치료2. 1. 익산:圓光大學校出版局;1998, p.233-4.
- Saad, S. Y., Najjar, T. A., Al-Rikabi, A. C.. The preventive role of deferoxamine against acute Doxorubicin-induced cardiac, renal and hepatic toxicity in rats. *Pharmacol. Res.* 2001;43:211-8.
- Kanter, P. M., Bullard, G. A., Pilkievicz, F. G., Mayer, L. D., Cullis, P. R., Pavelic, Z. P.. Preclinical toxicology study of liposome encapsulated Doxorubicin(TLC D-99). comparison with Doxorubicin and empty liposome in mice and dogs. *In Vivo* 1993;7:85-95.
- Sacco, G., Bigioni, M., Evangelista, S., Goso, C., Manzini, S., Maggi, C. A.. Cardioprotective effects of zofenopril, a new angiotensin-converting enzyme inhibitor, on Doxorubicin-induced cardiotoxicity in the rat. *Eur. J. Pharmacol* 2001;414:71-8.
- Fahrig, R., Steinkamp-Zucht, A. and Schaefer, A.. Prevention of adriamycin-induced mdrl gene amplification and expression in mouse leukemia cells by simultaneous treatment with the anti-recombinogen bromovinyl-deoxyuridine. *Anticancer Drug Des.* 2000;15:307-12.
- 윤재호, 최승훈, 안규석.十全大補湯이 癌轉移 抑制에 미치는 影響. 大韓韓方腫瘍學會誌 1998;4(1):89-110.
- 河智溶, 劉炳吉. 清上補下丸이 黑色腫의 肺轉移 抑制 및 免役調節作用에 미치는 영향. 大韓韓方腫瘍學會誌 1998;4(1):159-76.
- 尹相協. 六君子湯, 小柴胡湯, 魚腥草 및 加味方의 抗癌作用과 免疫反應에 관한 實驗的 研究. 慶熙大學校 1991.
- 金漢燮. 四妙湯, 大柴胡湯 및 構成藥材들의 抗癌作用과 免疫反應에 관한 實驗的 研究. 慶熙大學校 1989.
- 安熙惠. 四物湯의 抗癌劑 副作用 抑制에 관한 實驗的 研究. 慶熙大學校 1995.
- 李坡溶. 抗癌生血湯이 Methotrexate 로 유발된 부작용과 면역기능 저하에 미치는 영향. 大田大學校 1997.
- 大田大學校 韓醫科大學 內科學 教室. 東垣脾胃論解釋2. 서울:大成出版社;1994, p.176-7.
- 裴元植. 最新韓方臨床學. 서울:南山堂;1981, p.136,723,754.
- 柳基遠. 診療와 優秀處方. 서울:成輔社;1985, p.145,195,197,230-1.
- Masse, A., Ramirez, L. H., Bindoula, G., Grillon, C., Wdzieczalk-Bakala, J., Raddassi, K., etc.. The tetrapeptide acetyl-N-Ser-Asp-Lys-Pro(Goralatide) protects from Doxorubicin-induced toxicity: improvement in mice survival and protection of bone marrow stem cells and progenitors. *Blood* 1998;91:441-9.
- 고문사 편집부. 臨床檢査法提要. 서울:고문사;1989, p.678-92.
- Ranson, M. R., Cheeseman, S., White, S., Maqrgison, J.. Caelyx(stealyh lipomal Doxorubicin) in the treatment of advanced breast cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2001;37:115-20.

23. Neale, M. H., Lamont, A., Hindley, A., Kurbacher, C. M. and Cree, I. A.. The exo vivo effect of high concentration of Doxorubicin on recurrent ovarian carcinoma. *Anticancer Drugs*. 2000;11:865-71.
24. Von Hoff, D. D., Layard, M. W., Basa, P., Davis, H. L. Jr., Von Hoff, A. L., Rozencweig, M., etc.. Risk factors for Doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann. Intern. Med.* 1979;91:710-7.
25. 汪庵. 醫方集解. 台北:文光圖書有限公司;1987, p.323-4.
26. 李尙仁, 康舜洙. 方劑學. 서울:癸丑文化社;1979, p.221-2.
27. 金洛雄. 半夏白朮天麻湯이 鎮痛, 鎮靜, 鎮痙效果에 미치는 影響. 慶熙大學校 1986.
28. 金弘淳. 半夏白朮天麻湯이 高血壓 및 高脂血症에 미치는 影響. 慶熙大學校 1992.
29. 白泰鉉, 柳逢夏, 朴東源, 柳基遠. 半夏白朮天麻湯과 半夏白朮天麻湯加味方의 抗癌效果와 免疫反應에 관한 實驗的 研究. 大韓韓方腫瘍學會誌 1994;17(1):121-143.
30. Herman, E. H., Zhang, J., Chadwick, D. P. and Ferrans, V. J.. Comparison of the protective effects of amifostine and dexrazoxane against the toxicity of Doxorubicin in spontaneously hypertensive rats. *Cancer Chemother. Pharmacol* 2000;45:329-34.
31. Danesi, R., de Tacca, M., Bernardini, C., Penco, S.. Exogenous Doxorubicinol induces cardiotoxic effects in the rats. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1987;23:907-13.
32. Kanter, P. M., Klaich, G., Bullard, G. A., King, J. M., Pavelic, Z.P.. Preclinical toxicology study of liposome encapsulated Doxorubicin(TLC D-99) given intraperitoneally to dogs. *In Vivo* 1994;8:975-82.
33. Goodwin, S. C., Bittner, C. A., Peterson, C. L. and Wong G.. Single-dosed toxicity study of hepatic intra-arterial infusion of Doxorubicin coupled to a novel magnetically targeted drug carrier. *Toxicol. Sci.* 2001;60:177-83.
34. Kimura, T., Fujita I., Itoh, N., Muto, N., Nakanishi, T., Takahashi, K., etc.. Metallothionein act as a cytoprotectant against Doxorubicin toxicity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000; 92:299-302.
35. Bagchi, D., Bagchi, M., Hassoun, E. A., Kelly, J., Stohs, S. J.. Adriamycin-induced hepatic and myocardial lipid peroxidation and DNA damage, and enhanced excretion of urinary lipid metabolites in rats. *Toxicology* 1995;95:1-9.
36. Sheng, Y., Pero, R. W. and Wagner, H.. Treatment of chemotherapy-induced leukopenia in a rat model with aqueous extract from *Uncaria tomentosa*. *Phytomedicine* 2000;7:137-43.
37. Comerkeski, C. R., Peden, W. M., Davidson, T. J., Warner, G. L., Hirth, R. S., Frantz, J. D.. BR96-Doxorubicin conjugate(BMS-182248) versus Doxorubicin: a comparative toxicity assessment in rats. *Toxicol. Pathol.* 1994;22:473-88.
38. Gibaud, S., Andreux, J. P., Weingarten, C., Renard, M., Couvreur, P.. Increased bone marrow toxicity of Doxorubicin bound to nanoparticles. *Eur. J. Cancer* 1994;30(A):820-6.
39. Della Torre, P., Podesta, A., Imondi, A. R., Moneta, D., Sammartini, U., Arrigoni, C., etc.. PNU159548, a novel cytotoxic antitumor agent with a low cardiotoxic potential. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2001;7:355-60.
40. Kotamraju, S., Konorev, E. A., Joseph, J. Kalyanaraman, B.. Doxorubicin-induced apoptosis in endothelial cells and cardiomyocytes is ameliorated by nitron spin traps and ebselen. Role of reactive oxygen and nitrogen species. *J. Biol. Chem.* 2000;275:33585-92.