

## 桂枝茯苓丸藥鍼이 Endotoxin으로 誘發된 흰쥐의 血栓症에 미치는 影響

李仁浩\* · 李京燮\* · 宋炳基\*

### ABSTRACT

#### Effects of *Guizibokryungwhan* Herbal-Acupuncture on the Intravascular Coagulation Induced by Endotoxin in Rats

In-Ho Yi, Kyung-Sub Lee, Byoung-Key Song

\* Dept. of Gynecology, College of Oriental Medicine, Kyung Hee UNIV

This study was designed to investigate the effects of *Guizibokryungwhan* Herbal-acupuncture on the intravascular coagulation.

At first 36 mice were divided normal group(n=6) and experimental group(n=30). Normal group had no treatment and experimental group was induced intravascular coagulation by injected endotoxin 0.5mg/kg into the caudal vein. The experimental group was divided Sample-A(n=12), Sample-B(n=12) and control group(n=6). Control group was administrated normal saline. Sample-A was injected *Guizibokryungwhan* Herbal-acupuncture manufactured by extraction method and Sample-B was injected *Guizibokryungwhan* Herbal-acupuncture manufactured by water-alcohol method. Then Sample-A and Sample-B was injected high and low concentration. All treatments were done to Kwanwon acupuncture point once a day for 5 days s.c..

The results were following.

---

\* 慶熙大學校 韓醫科大學 婦人科 教室

1. Compared with the control group, the platelet count was significantly increased in high-concentrated Sample-A and Sample-B group.
2. Compared with the control group, the concentration of fibrinogen was significantly increased in all experimental groups.
3. The prothrombin time was significantly shortened in high-concentrated Sample-A and Sample-B group as compared with the control group.
4. The activated partial thromboplastin time was significantly shortened in high-concentrated Sample-A group as compared with the control group.
5. The *Guizibokryungwan* Herbal-acupuncture has a concentration-dependent effects on the intravascular coagulation.

## I. 緒 論

婦人科 영역에서 대부분의 病證의 원인이 되고 있는 瘀血이란 정상적인 生理機能을 상실한 血液이 凝聚되어 형성된 일종의 病理的 産物이며 단순히 血毒으로서의 非生理的인 血液만을 의미하는 것이 아니라 血滯라는 循環障礙의 病理的 상태를 기반으로 나타나는 특수한 症候群까지도 포함하는 것으로, 최근 臨床 및 實驗的 研究를 통하여 瘀血은 西洋醫學에 있어서의 血液循環障礙, 血液成分의 변화 및 結締組織의 增殖變成으로 歸納되어진다고 보고된 바 있다<sup>16,28)</sup>. 따라서 瘀血은 現代 病理, 病態學的 개념에서 血栓의 범주에서 다루어지는 바 血栓症이란 血管이나 心臟內에서 血液成分인 固形塊가 형성되어 血管腔의 狹窄, 閉塞을 야기하여 心臟, 腦, 肺, 腎臟, 肝臟 등에 虛血性 疾患이나 硬塞 및 臟器의 機能障礙를 초래하는 것으로 그 증상은 疼痛, 鬱血, 浮腫, 乏血性壞死로 인한 硬塞, 心臟機能障礙, 敗血症 등이 나타날 수 있는데, 이는 瘀血로 인한 증상인 刺痛, 出血, 腫塊 등과 밀접한 相關性을 보여주는 것이다<sup>1,5,36,49)</sup>.

瘀血治療의 대표적 方劑의 하나인 桂枝茯苓丸은 張<sup>24)</sup>의 《金匱要略》에 처음 수록된 처방으로 婦人宿癥, 漏下不止, 臥即腹墜, 積塊, 痛不移處를 치료한다고 하였고, 龍<sup>37)</sup>은 婦人血症, 月經不順, 子宮出血, 下肢血栓 兼 浮腫 등으로 實證 鬱血者에게 사용한다 하였고, 時<sup>20)</sup>는 行血逐瘀藥으로 구성되어 있어서 下焦氣滯 瘀停疾患에 유효하다고 강조하였고, 李 등<sup>14)</sup>은 dextran 瘀血 病態와 高粘度血症에 有意한 효과가 있다고 보고하였으며, 최근 일본에서의 연구된 바에 의하면 坂<sup>40)</sup>은 桂枝茯苓丸을 장기 투여하면 血漿 LH, FSH, E<sub>2</sub> 濃度を 저하시켜 LH-RH의 拮抗藥으로 작용할 가능성이 있다 하였고, 杉 등<sup>39)</sup>은 癌誘發을 방지하는 효과가 있음을 보고하였다.

藥鍼療法은 藥物療法과 鍼刺療法을 병행한 새로운 鍼治療法으로서 精製한 藥液을 注射器를 사용하여 相應한 穴位에 주입함으로써 疾病에 대하여 刺鍼作用과 藥物效果를 종합적으로 발휘하여 經絡에 對한 神經傳導, 體液調節效能을 발휘하여 陰陽을 조절하고, 經絡을 소통하며, 營衛氣血의 조화 및 神經系, 體液系, 免疫系의 조절작용을 한다<sup>3,18,25)</sup>. 지금까지의 藥鍼이 血栓症에 미치는 影響에 관한 實驗的 報告로 單味劑

로는 金 등<sup>6,7,11,13,15</sup>)의 黃芪, 玄胡索, 當歸尾, 紅花, 水蛭, 蚯蚓 및 鬼箭羽의 효능에 관한 보고가 있었고, 複合劑로는 南<sup>9</sup>)의 當歸鬚散의 효능에 관한 實驗研究가 있었다.

이에 著者는 活血祛瘀, 理氣止痛, 通經破血, 舒肝消積의 효과가 있는 桂枝茯苓丸을 水製法 및 水製알콜浸法을 사용하여 藥鍼液을 제조하여 endotoxin으로 유발한 血栓形成 모형에 培腎固本, 補益元氣, 回陽固脫, 溫調血室精宮, 調元散邪의 효과가 높은 關元穴에 주입한 후 血中の 血小板數, fibrinogen量, prothrombin time, activated partial thromboplastin time을 측정함으로써 血栓症에 미치는 影響을 比較 研究하여 有意한 결과를 얻었기에 발표하는 바이다.

## II. 實 驗

### 1. 재료 및 동물

#### 1) 재료

이 실험에서 사용한 桂枝茯苓丸의 藥材는 慶熙醫療院 韓方病院 藥材科에서 구입하여 엄선한 것을 사용하였고 處方內容은 《金匱要略》<sup>4)</sup>에 準하였으며 1貼 分量은 표 1과 같다.

표1. 桂枝茯苓丸의 處方內容

한약명	생약명	학명	분량(g)
桂枝	Cinnamomi	<i>Cinnamomum</i>	8.0
	Ramulus	<i>cassia</i> Blume	
茯苓	Hoelen	<i>Poria cocos</i> Wolf	8.0
牡丹皮	Moutan Cortex	<i>Paeonia moutan</i>	8.0
		Sims	
桃仁	Persicae Semen	<i>Prunus persica</i>	8.0
		Batsch	
白芍藥	Paeoniae Radix	<i>Paeonia albiflora</i>	8.0
		Palls	
計			40.0

### 2) 기기

이 실험에 사용한 기계는 혈액자동분석기는 Coulter Counter Model S-Plus (Coulter Electron Inc. U.S.A.), 감압농축기는 Model NE-1(東京理化學(株).Jap.)을 사용하였다.

### 3) 검체의 조제

#### (1) 水製法

桂枝茯苓丸 40g을 잘 분쇄하여 환저플라스크에 옮기고 증류수 400ml를 가하고 3시간 동안 heating mantle에서 환류시키면서 가열추출하고 여과하였다. 여과액을 감압농축기로 감압농축한 후 생리식염수 300ml를 가하여 용해시킨 후 20% NaOH 용액으로 pH를 6.5로 조절한 다음 냉장고에서 하루 저녁 방치하였다. 이 액을 milipore 여과지(pore size 0.45 $\mu$ m)로 여과한 다음 고압증기멸균기로 멸균시켜 검체(Sample-A)로 하고 필요시에 생리식염수로 희석하여 사용하였다.

#### (2) 水製알콜浸法

桂枝茯苓丸 40g을 잘 분쇄하여 환저플라스크에 옮기고 증류수 400ml를 가하고 3시간 동안 heating mantle에서 환류시키면서 가열추출하고 여과하였다. 여과액을 반이 되도록 감압농축기로 감압농축한 후 75% 에탄올 용액이 되도록 에탄올을 가하여 잘 섞은 후 냉소에 하루 저녁 방치하였다. 이튿날 여과하고 이 액을 동일한 방법으로 85%, 95% 에탄올 용액 200ml를 가하여 2일간 처치한 후 이 액을 여과하고 여과액을 감압농축한 다음 생리식염수 160ml를 가하여 용해시킨 다음 20% NaOH 용액으로 pH를 6.5로 조절하고 냉소에 다시 하루 저녁 방치하였다. 이 액을 milipore 여과지(pore size 0.45 $\mu$ m)로 여과

한 다음 고압증기멸균기로 멸균시켜 검체 (Sample-B)로 하고 필요시에 생리식염수로 희석하여 사용하였다.

#### 4) 동물

이 실험에 사용한 동물은 Sprague-Dawley계 체중 180~220g의 웅성 흰쥐(중앙동물)를 사용하였으며 사료는 고품사료(삼양유지사료)로 사육하였고 물은 충분히 공급하면서 2주간 실험실 환경에 적응시킨 후 사용하였다. 실험은 특별히 명시하지 않는 한  $24 \pm 2^\circ\text{C}$ 에서 실시하였다.

## 2. 방법

1) Endotoxin으로 유발된 실험적 혈관내 혈전증후군(Disseminated Intravascular Coagulation)

Schoendorf 등의 방법<sup>42,45,53</sup>에 準하였다. 흰쥐 1군을 6마리로 하여 검체 대신 생리식염수만을 투여한 대조군과 검체로 Sample-A 및 Sample-B 각각 2.5mg/kg 및 1.25mg/kg이 되도록 100g당 0.1ml씩 흰쥐의 복부 취혈에 간편한 關元穴에 1일 1회 5일간 피하주사하였다. 검체 최종 투여 1시간 후에 endotoxin(*Escherichia coli* 055:B5, Sigma Co.) 0.5mg/kg을 꼬리 정맥으로 투여하여 실험적 혈관내 혈전증후군을 작성하였다. Endotoxin 투여 5시간 후에 심장으로부터 채혈하여 전자동혈구계산기(Coulter Counter Model S-Plus, Coulter Electron Inc. U.S.A.)를 사용하여 血小板數, thrombin시간법에 의한 fibrinogen含量, prothrombin time, activated partial thromboplastin time를 測定하여 비교 관찰하였다.

2) 혈액중 각종 parameter 측정

① 血小板數의 측정<sup>35)</sup>

血小板數의 계산은 Fonio법에 準하여 전자동혈구계산기(Coulter Counter Model S-Plus, Coulter Electron Inc. U.S.A.)를 이용하여 측정하였다.

② fibrinogen 含量의 측정<sup>51)</sup>

혈장내 fibrinogen 含量의 측정은 One Stage Method를 이용하여 fibrinogen-Kit(bioMerieux Vitek, Inc., U.K.)를 이용하여 측정하였다.

③ prothrombin time의 측정<sup>50,52)</sup>

PT의 측정은 Auto Quick's Time Method를 이용하여 측정하였다.

④ activated partial thromboplastin time의 측정<sup>48,52)</sup>

aPTT의 측정은 Auto Quick's Time Method를 이용하여 측정하였다.

## III. 成 績

1. Endotoxin 투여로 유발된 실험적 혈관내 혈전증후군(Disseminated Intravascular Coagulation)에 미치는 효과

1) 血小板數에 미치는 효과

Endotoxin 투여로 유발된 혈관내 혈전증후군 흰쥐에 대한 Sample-A 및 Sample-B 처치시 血小板數에 미치는 효과를 Table I, Fig. 1에 나타내었다. 흰쥐에 endotoxin을 투여하여 유발된 대조군의 血小板數는  $280.0 \pm 8.9 (\times 10^3 / \mu\text{l})$ 로 endotoxin 비처리 정상군의 血小板數  $504.7 \pm 32.7 (\times 10^3 / \mu\text{l})$ 에 비하여  $p < 0.001$ 의 有意한 감소효과를 나타내었다. Sample-A 2.50mg/kg 및 Sample-B 2.50mg/kg을 각각 흰쥐의 關元穴에 처치한 바  $445.0 \pm 28.0 (\times 10^3 / \mu\text{l})$ 와  $356.2 \pm 17.4 (\times 10^3 / \mu\text{l})$ 로 대조군에 비하여  $p < 0.001$ 과  $p < 0.01$ 의 有意한 血小板數

증가효과를 나타내었으며, 저농도 처치군에서는 다소 血小板數의 증가를 나타내었으나 통계적으로 有意性은 인정되지 않았다.

Table I Effects of *Guizibokryungwan* on the Blood Platelet in Endotoxin-Induced Disseminated Intravascular Coagulation Rats

Groups	Dose (mg/kg, s.c.)	No. of animals	Blood platelet ( $\times 10^9$ ml/dl)	Increment (%)
Normal	-	6	504.7 ± 32.7 <sup>#</sup>	-
Control	-	6	280.0 ± 8.9 <sup>###</sup>	-44.5
Sample-A	1.25	6	295.7 ± 36.4	5.6
Sample-A	2.50	6	445.0 ± 28.0 <sup>##</sup>	58.9
Sample-B	1.25	6	328.3 ± 36.4	17.2
Sample-B	2.50	6	356.2 ± 17.4 <sup>#</sup>	27.2

a): Mean ± Standard error

# : Statistically significant compared with normal data (###p<0.001)

\* : Statistically significant compared with control data (\*\*p<0.01 and \*\*\*p<0.001)

Sample-A : *Guizibokryungwan* aqua-acupuncture solution manufactured by extraction method

Sample-B : *Guizibokryungwan* aqua-acupuncture solution manufactured by water-alcohol method

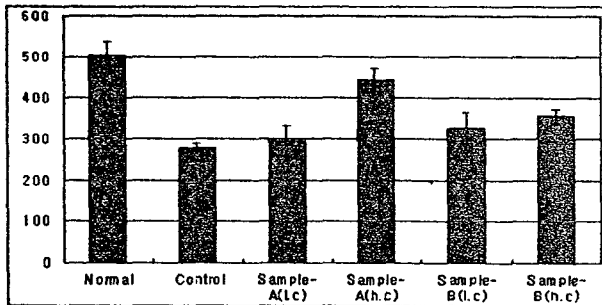


Fig. 1 Effects of *Guizibokryungwan* on the Blood Platelet in Endotoxin-Induced Disseminated Intravascular Coagulation Rats

## 2) fibrinogen含量에 미치는 효과

Endotoxin 투여로 유발된 혈관내 혈전 중후군 흰쥐에 대한 Sample-A 및 Sample-B 처치시 fibrinogen含量에 미치는 효과를 Table II, Fig. 2에 나타내었다. 흰쥐에 endotoxin을 투여하여 유발된 대조군의 fibrinogen含量은 90.9 ± 6.5mg/dl로

endotoxin 비처리 정상군의 fibrinogen含量 259.0 ± 24.5mg/dl에 비하여 p<0.001의 有意한 감소효과를 나타내었다. Sample-A 1.25 mg/kg 및 2.50mg/kg 처치군에서는 각각 120.5 ± 7.5mg/dl와 175.4 ± 12.4mg/dl로 대조군에 비하여 p<0.05와 p<0.001의 有意한 fibrinogen含量 증가효과를 관찰할 수 있었다. 또한 Sample-B 1.25mg/kg 및 2.50mg/kg 처치군에서는 각각 147.6 ± 12.0 mg/dl와 185.1 ± 11.8mg/dl로 대조군에 비하여 p<0.01과 p<0.001의 有意한 fibrinogen含量 증가효과를 보였다.

Table II. Effects of *Guizibokryungwan* on the Blood fibrinogen Contents in Endotoxin-Induced Disseminated Intravascular Coagulation Rats

Groups	Dose (mg/kg, s.c.)	No. of animals	Blood fibrinogen contents(mg/dl)	Increment (%)
Normal	-	6	259.0 ± 24.5 <sup>#</sup>	-
Control	-	6	90.9 ± 6.5 <sup>###</sup>	-64.9
Sample-A	1.25	6	120.5 ± 7.5 <sup>*</sup>	32.6
Sample-A	2.50	6	175.4 ± 12.4 <sup>###</sup>	93.0
Sample-B	1.25	6	147.6 ± 12.0 <sup>##</sup>	62.4
Sample-B	2.50	6	185.1 ± 11.8 <sup>###</sup>	103.6

a): Mean ± Standard error

# : Statistically significant compared with normal data (###p<0.001)

\* : Statistically significant compared with control data (\*p<0.05, \*\*p<0.01 and \*\*\*p<0.001)

Sample-A : *Guizibokryungwan* aqua-acupuncture solution manufactured by extraction method

Sample-B : *Guizibokryungwan* aqua-acupuncture solution manufactured by water-alcohol method

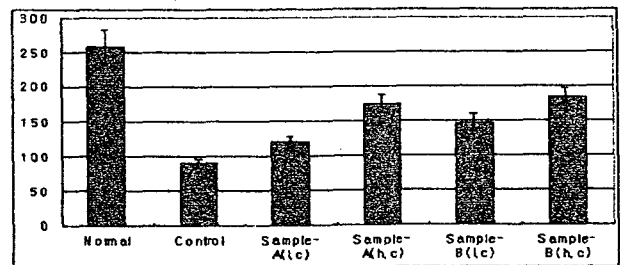


Fig. 2 Effects of *Guizibokryungwan* on the Blood fibrinogen Contents in Endotoxin-Induced Disseminated Intravascular Coagulation Rats

3) prothrombin time에 미치는 효과

Endotoxin 투여로 유발된 혈관내 혈전 증후군 흰쥐에 대한 Sample-A 및 Sample-B 처치시 PT에 미치는 효과를 Table III, Fig. 3에 나타내었다. 흰쥐에 endotoxin을 투여하여 유발된 대조군의 PT는  $21.2 \pm 0.53$ 초로 endotoxin 비처리 정상군의 PT  $16.4 \pm 0.24$ 초에 비하여  $p < 0.001$ 의 有意한 PT 연장을 나타내었다. Sample-A 2.50mg/kg 및 Sample-B 2.50mg/kg을 각각 흰쥐의 關元穴에 처치한 바 PT가 각각  $17.8 \pm 0.70$ 초와  $18.5 \pm 0.37$ 초로 대조군에 비하여  $p < 0.01$ 의 有意한 PT 연장억제효과를 나타내었으며, Sample-B 1.25mg/kg 처치군에서도 PT가  $18.9 \pm 0.59$ 초로 대조군에 비하여  $p < 0.05$ 의 有意한 PT 연장억제효과를 보여주었다.

Table III. Effects of *Guizibokryungwan* on the prothrombin time in Endotoxin-Induced Disseminated Intravascular Coagulation Rats

Groups	Dose (mg/kg, s.c.)	No. of animals	prothrombin time (sec.)	Inhibition (%)
Normal	-	6	$16.4 \pm 0.24^{##}$	-
Control	-	6	$21.2 \pm 0.53^{###}$	-29.3
Sample-A	1.25	6	$20.6 \pm 0.65$	2.8
Sample-A	2.50	6	$17.8 \pm 0.70^*$	16.0
Sample-B	1.25	6	$18.9 \pm 0.59^*$	10.8
Sample-B	2.50	6	$18.5 \pm 0.37^*$	12.9

a): Mean  $\pm$  Standard error

# : Statistically significant compared with normal data (###:  $p < 0.001$ )

\* : Statistically significant compared with control data (\*:  $p < 0.05$  and \*\*:  $p < 0.01$ )

Sample-A : *Guizibokryungwan* aqua-acupuncture solution manufactured by extraction method

Sample-B : *Guizibokryungwan* aqua-acupuncture solution manufactured by water-alcohol method

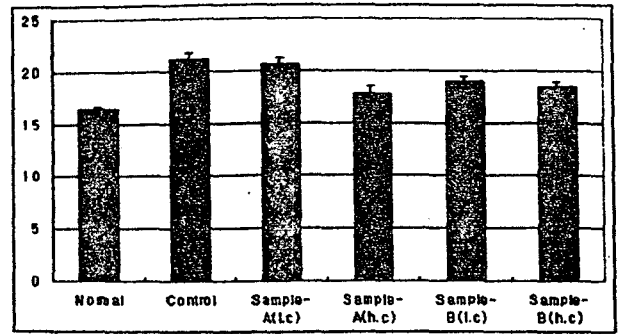


Fig. 3 Effects of *Guizibokryungwan* on the prothrombin time in Endotoxin-Induced Disseminated Intravascular Coagulation Rats

4) activated partial thromboplastin time에 미치는 효과

Endotoxin 투여로 유발된 혈관내 혈전 증후군 흰쥐에 대한 Sample-A 및 Sample-B 처치시 aPTT에 미치는 효과를 Table IV, Fig. 4에 나타내었다. 흰쥐에 endotoxin을 투여하여 유발된 대조군의 aPTT는  $45.7 \pm 2.88$ 초로 endotoxin 비처리 정상군의 aPTT  $27.5 \pm 2.39$ 초에 비하여  $p < 0.001$ 의 有意한 aPTT의 연장을 나타내었다. 검체 桂枝茯苓丸 Sample-A 2.50mg/kg 처치군에서는 aPTT가  $28.0 \pm 1.98$ 초로 대조군에 비하여  $p < 0.001$ 의 有意한 연장억제효과를 관찰할 수 있었으며 Sample-B 2.50mg/kg 처치군에서는 다소 연장을 억제시키는 경향을 보이거나 통계적으로 有意性은 없었다.

Table IV. Effects of *Guizibokryungwan* on the activated partial thromboplastin time in Endotoxin-Induced Disseminated Intravascular Coagulation Rats

Groups	Dose (mg/kg, s.c.)	No. of animals	activated partial thromboplastin time(sec.)	Inhibition (%)
Normal	-	6	$27.5 \pm 2.39^{##}$	-
Control	-	6	$45.7 \pm 2.88^{###}$	-77.8
Sample-A	1.25	6	$43.3 \pm 3.14$	5.3
Sample-A	2.50	6	$28.0 \pm 1.98^{###}$	38.7
Sample-B	1.25	6	$44.2 \pm 5.03$	3.3
Sample-B	2.50	6	$36.2 \pm 3.38$	20.8

a): Mean ± Standard error

# : Statistically significant compared with normal data (###: p < 0.001)

\* : Statistically significant compared with control data (\*\*\*: p < 0.001)

Sample-A : *Guizibokryungwan* aqua-acupuncture solution manufactured by extraction method

Sample-B : *Guizibokryungwan* aqua-acupuncture solution manufactured by water-alcohol method

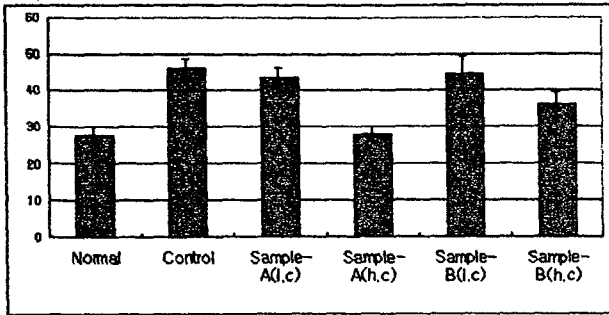


Fig. 4 Effects of *Guizibokryungwan* on the activated partial thromboplastin time in Endotoxin-Induced Disseminated Intravascular Coagulation Rats

#### IV. 考 察

桂枝茯苓丸은 瘀血治療의 대표적 方劑로서 張<sup>24)</sup>의 《金匱要略》 처음 수록되었는데 婦人宿癥, 漏下不止, 臥即腹墜, 積塊, 痛不移處를 治療한다고 하였고, 龍<sup>37)</sup>은 婦人血症, 月經不順, 子宮出血, 下肢血栓 兼浮腫 등으로 實證 鬱血者에게 사용한다 하였고, 時<sup>20)</sup>는 行血逐瘀藥으로 구성되어 있어서 下焦氣滯 瘀停疾患에 유효하다 하였다. 또한 蔡<sup>4)</sup>는 婦人의 오래된 癥病에 주로 사용된 方劑이나 근래에 와서 男女를 불문하고 瘀血 및 그로 인해 유발된 癥瘕를 비롯한 몇 가지 病證을 治療하기 위한 方劑로 활용된다 하였고, 王<sup>29)</sup>은 藥性이 和平하고 寒溫이 相宜하여 祛瘀하되 耗血하지 않고, 攻堅하되 正氣를 傷하지 않아서 活血化瘀 消癥散結하는데 효과가 좋은 方劑가 된다고 하였으며 따라서 일반적으로 腹部에 瘀血이 있거나 또는 그로 인하

여 發生된 各種 症候에 응용할 수 있다고 하였다.

構成藥物은 桂枝, 桃仁, 牡丹皮, 芍藥, 茯苓으로 각 藥物의 효능은 桂枝는 發汗解表, 溫經通脈, 通陽化氣하며<sup>2,19,23)</sup>, 桃仁은 活血, 破血, 祛瘀하고<sup>2,19,23)</sup>, 牡丹皮는 清熱, 涼血, 化血消瘀하고<sup>2,19,23)</sup>, 芍藥은 清熱涼血, 活血散瘀하고<sup>2,19,23)</sup>, 茯苓은 利水滲濕, 健脾和中, 寧心安神하여<sup>2,19,23)</sup> 전체적으로는 活血祛瘀, 理氣止痛, 通經破血, 舒肝消積의 治療效果가 있다<sup>2,19,23)</sup>.

최근에 桂枝茯苓丸을 응용한 疾患으로는 癥閉, 帶下, 滑胎, 前立腺肥大症, 婦人의 各種出血, 子宮出血, 骨盤腔瘀血綜合證, Moyamoya disease, 下肢靜脈血栓 등이 있고<sup>26,27,30,31,32,33,37,47)</sup>, 國內에서 申<sup>12)</sup>은 損傷된 肝疾患에 관한 연구에서 유효함을 보고하였고, 李 등<sup>14)</sup>은 dextran 瘀血 病態와 高粘度血症에 有意한 效果가 있다고 보고하였고, 韓 등<sup>17)</sup>은 endotoxin으로 유발된 血栓症에 개선효과가 있음을 보고한 바 있으며, 日本에서 松 등<sup>34,36)</sup>은 抗血小板凝集效果, 血液粘度的 改善作用을, 坂<sup>40)</sup>은 桂枝茯苓丸을 장기 투여하면 血漿 LH, FSH, E<sub>2</sub> 濃度を 저하시켜 LH-RH의 拮抗藥으로 작용할 가능성을, 杉 등<sup>39)</sup>은 癌誘發을 방지하는 效果가 있음을 보고하였고, Terasawa, K. 등<sup>46)</sup>은 桂枝茯苓丸이 凝固 및 線溶系에 미치는 影響을 檢討하여 유효함을 밝힌 바 있다.

이 實驗에서 治療穴로 選穴된 關元 (CV4)는 足三陰經과 任脈의 交會穴로서 三焦之氣가 소생하며 男子藏精, 女子蓄血 및 眞元이 존재하는 부위로 主治는 陽痿, 遺精, 子宮病, 子宮出血, 月經不調, 月經不通, 帶下, 下腹痛, 臍下絞痛, 臍下結血, 高血壓, 神經衰弱, 胞衣不下, 冷氣結塊痛, 寒

氣入腹痛, 失精白濁, 溺血七疝, 風眩頭痛, 轉脬閉塞, 小便不通, 絕嗣不生, 胞門閉塞, 胎漏下血, 産後惡露不止 등에 주로 사용되었다<sup>3,21)</sup>.

韓方製劑의 새로운 제형이나 투여경로의 개발을 위한 研究의 일환으로 시도하고 있는 藥鍼療法은 藥物療法을 鍼刺療法과 병행하는 새로운 방법으로 精製한 藥液을 注射器를 사용하여 相應한 穴位에 주입시켜 疾病에 대하여 刺鍼作用과 藥物效果를 종합적으로 나타내는 치료법으로<sup>3,18,25)</sup>, 桂枝茯苓丸의 물추출물을 水製法과 水製알콜浸法을 사용하여 藥鍼液을 제조하고, 환취의 關元穴 부위에 주입하고 endotoxin투여로 유발된 血管內 血栓症候群에 대한 抗瘀血效果를 실험동물을 이용하여 실험하였다.

血管內 血栓症候群은 心臟, 腦, 肺 등에서 血栓에 의하여 血管腔의 狹窄, 閉塞 때문에 虛血性 病變이나 硬塞을 일으키고 이들 臟器의 機能障害를 초래하는 疾病이다. 그 原因으로서 肝炎, 腎炎, 류마티스炎症, 糖尿病, 癌, 動脈硬化症, 高脂血症, endotoxin shock 등이 알려져 있다. 이와 같은 血液의 凝固系-線溶系의 異常으로 發現하는 血管內 血栓症候群은 韓醫學에서 瘀血이라고 하는 病態生理學的 범주에서 해석된다<sup>43)</sup>.

Endotoxin은 *Escherichia coli*의 細菌內毒素로 그 생리활성으로서는 血小板凝集作用, 血管傷害에 기인하는 內因性 凝固, 外因性 凝固, Hageman factor의 活性化作用 등이 보고되고 있다<sup>42,43,44)</sup>. 桂枝茯苓丸의 藥鍼療法을 사용한 이 實驗에서는 단시간내에 實驗的 血栓症의 病態모델을 작성할 수 있는 誘發劑로 endotoxin을 사용하였는데, endotoxin을 血管內에 주입하면 血小板을 직접 凝集시키고 또한 血管壁을

損傷시켜 collagen을 노출시키고 血小板이 接着, 凝集하면 血小板중의 adenosine diphosphate (ADP)가 방출되며 이것에 의하여 顯著한 血小板 凝集作用을 나타낸다.

환취에 endotoxin을 靜脈注射하고 4시간 후에 채혈하면 血小板數, fibrinogen含量이 감소하고, prothrombin time을 연장하여 소비형 血管內 血栓症候群 病態모델을 반영하는 血液內 變動이 인정되고 血栓形成에 따르는 2차 線溶亢進 때문에 fibrinogen degradation products(FDP)량이 증가하는 것으로 알려져 있다<sup>48)</sup>.

Endotoxin으로 유발된 實驗的 血管內 血栓症候群 病態모델의 환취 血液中 血小板數는 endotoxin 비처리 정상군에 비하여 44.5%의 有意한 감소가 인정되었고, 桂枝茯苓丸 水製法에 의하여 제조된 Sample-A 및 水製알콜浸法에 제조된 Sample-B를 각각 환취의 關元穴에 1일 1회 5일간 2.5mg/kg의 농도로 희석시킨 용액 0.1ml/100g 씩 주사한 실험군에서는 각각 대조군에 비하여 58.9%와 27.2%의 有意한 血小板數 증가효과가 인정되었으며 각 검체 저농도 처치군에서도 증가시키는 경향을 보여 주었다.

Endotoxin 처치로 환취의 血液中 fibrinogen含量은 현저히 감소되며 대조군에 비하여 64.9%의 有意한 감소가 인정되었고, Sample-A 및 Sample-B 각각 처치군에서 有意한 fibrinogen含量의 감소억제 효과가 인정되었으며 각 검체 고농도 2.50 mg/kg 처치군에서는 각 대조군에 비하여 93.0%와 103.6%의 有意한 fibrinogen含量의 증가가 인정되었다.

血液凝固因자의 측정으로 外因系로는 PT, 蛇毒時間 등이 있고 內因系에 관한 것으로는 aPTT, 全血凝固時間,



thromboplastin 生成試驗이 있는데<sup>38)</sup> 이 중 PT는 組織 Thromboplastin과  $Ca^{++}$ 를 加하여 凝固時間을 측정하여 外因系 凝固因子에 해당하는 VIII, X, V, II, I 因자의 감소, 증가, 質的異常, 抗凝血素의 존재를 측정하는 방법이며, 出血性 疾患의 診斷 및 治療에 있어서 중요한 역할을 할 뿐만 아니라 肝障礙의 종류 및 정도, 黃疸의 鑑別診斷 등에 臨床적으로 응용되고 있다<sup>35,38)</sup>. Endotoxin투여로 유발된 실험적 血管內 血栓症候群 흰쥐에서 PT는 정상군에 비하여 29.3%의 有意한 연장효과가 인정되었으며 Sample-A 및 Sample-B 각각 2.5mg/kg 처치군에서는 대조군에 비하여 16.0%와 12.9%의 有意한 PT 연장억제효과가 인정되었으며 검체의 농도의존적임을 알 수 있었다.

aPTT는 血小板 第3因자의 작용이 있는 cephalin을 사용하여 血漿凝固時間을 측정하는 것으로서 內因性 凝固因자의 결핍을 원인으로 하는 出血性 素因, 즉 혈우병 및 그와 유사한 질병, 특히 그 가벼운 증례의 발견이 가능하여 다른 凝固時間 測定法보다 월등하게 예민하다고 알려져 있다<sup>35)</sup>. 이 실험에서 endotoxin으로 처치한 대조군의 aPTT는 정상군에 비하여 77.8%의 有意한 延長효과가 인정되었으며 Sample-A 2.5mg/kg 처치군에서 대조군에 비하여 38.7%의 有意한 aPTT 연장억제효과가 인정되었고, Sample-B 2.5mg/kg 처치군에서는 20.8%의 연장억제효과를 보이나 통계적으로 有意차는 없었다.

桂枝茯苓丸을 구성하는 약물중에서 牡丹皮는 抗炎症作用, 血小板凝集抑制作用, 實驗的 血栓症에 대한 改善效果 등이 보고되었으며<sup>8)</sup>, 桃仁은 家兔에 대한 實驗에서 血漿粘度和 全血粘도를 낮추고 赤血球 變形

能力을 증강시켜 血小板 粘着性を 낮추어 血小板 凝集을 억제하여 體外 血栓 形成을 억제하는 것으로 보고<sup>22)</sup>되었으며, 또한 桂枝茯苓丸은 抗血栓效果, 血小板 凝集抑制效果 및 線溶系 改善效果 등이 있음이 밝힌 바 있으며<sup>41,42,43)</sup> 이 實驗結果와도 일치하였다.

이상의 實驗結果를 종합해보면 桂枝茯苓丸의 水추출물을 이용하여 藥鍼液 製造方法에 따라 달리 제조한 검체 Sample-A와 Sample-B를 흰쥐의 關元穴에 注入한 바 endotoxin으로 유발된 血栓에 대한 有意한 抗血栓 효과가 인정되어 있음을 알 수 있어 桂枝茯苓丸은 實驗的 血栓症 病態모델에 있어 有效한 方劑로 思料되며, 두 검체 사이의 效果는 유사한 것으로 생각된다.

水製알콜浸法에 의한 검체의 조제는 시료를 水추출하여 이를 에탄올의 농도에 따라 沈澱하는 沈澱物을 제거하는 방법<sup>3)</sup>으로 이는 一般的으로 비교적 낮은 生理活性을 나타내는 전분이나 다당체, cellulose, 단백질, 수지, 탄닌 등과 같은 高分子 物質을 沈澱으로 제거하여 이들 물질이 비경구적 투여시 유발시킬 수 있는 皮膚發赤反應이나 抗原으로서의 Allergy 反應 등을 방지할 수 있을 것으로 생각된다. 특히 生理活性 成分으로 알려진 alkaloid, glycoside, 有機酸 등은 一般的으로 알콜에 잘 용해하기 때문에 水製法이나 水製알콜浸法에 의하여 제조된 두 검체 Sample-A 및 Sample-B 사이에 類似한 實驗結果를 나타낸 것으로 생각되며 한편으로는 副作用의 측면에서 檢討할 필요가 있을 것으로 생각되어 앞으로 계속 追求하고자 한다.

## V. 結 論

韓方婦人科 疾患의 중요한 病因이 되고 있는 瘀血을 治療하는 代表的인 方劑인 桂枝茯苓丸을 水製法 및 水製알콜浸法을 사용하여 제조한 藥鍼液을 흰쥐의 關元穴에 주입하고 Endotoxin을 투여하여 실험적 血管內 血栓候群을 유발한 흰쥐의 血中 血小板數, fibrinogen量, prothrombin Time, activated partial thromboplastin time에 미치는 영향을 살펴본 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 血中 血小板數는 水製法 및 水製알콜浸法의 고농도 처치군에서 有意한 增加效果가 인정되었다.
2. 血中 fibrinogen含量은 모든 실험군에서 有意한 增加效果가 인정되었다.
3. prothrombin time은 水製法 및 水製알콜浸法의 고농도 처치군에서 有意한 延長抑制效果가 인정되었다.
4. activated partial thromboplastin time은 水製法 고농도 처치군에서 有意한 延長抑制效果가 인정되었다.
5. 水製法 및 水製알콜浸法으로 製造된 藥鍼液은 농도의존적으로 有意한 抗血栓效果가 인정되었다.

## VI. 參 考 文 獻

1. 大韓病理學會 : 病理學, 서울, 高文社, p.125, 130, 534, 1990.
2. 全國韓醫科大學 本草學教授 共編著 : 本草學, 서울, 永林社, pp.124-125, 193-194, 302-304, 423-424, 581-582, 1991.
3. 全國韓醫科大學 鍼灸學教室 : 鍼灸學, 서울, 集文堂, pp.722-723, 1457-1467, 1991.
4. 蔡仁植 譯 : 金匱要略精解, 서울, 東洋

通信大學出版社, p.98, 100, pp.169-170, 1965.

5. 金琦顯, 嚴賢燮 : 實驗的研究의 方向 摸索을 위한 考察(I), 東醫病理學會誌, 5(1):17-30, 1990.
6. 金昭亨 : 黃耆水鍼이 Endotoxin에 依한 白鼠 血栓症에 미치는 影響, 東國大學校 碩士學位論文, 東國大學校 大學院, 1991.
7. 金泳兌, 韓相源 : 水蛭 및 紅花藥針이 Endotoxin으로 誘發된 血栓症에 미치는 影響, 大韓鍼灸學會誌, 14(1):464-477, 1997.
8. 김제훈, 유영선, 맹미호, 윤혜숙 : 수종 생약제제들의 혈소판 응집억제 작용. 생약학회지. 21:126, 1990.
9. 南相水 : 當歸鬚散水鍼刺戟 및 鍼刺戟이 Endotoxin으로 誘發된 흰쥐의 血栓症에 미치는 影響, 大田大學校 碩士學位論文, 大田大學校 大學院, 1992.
10. 朴恩勳, 尹鍾和, 金甲成, 宋春浩, 安昌範 : 紅花水鍼이 Endotoxin에 依한 白鼠血栓症에 미치는 影響, 大韓鍼灸學會誌, 10:265~287, 1993.
11. 成日煥, 蔡禹錫 : 玄胡索·當歸尾水鍼이 Endotoxin으로 誘發된 白鼠의 血栓症에 미치는 影響, 大韓鍼灸學會誌, 11(1):391-404, 1994.
12. 申鎮湜 : 桂枝茯苓丸이 四鹽化炭素로 因한 白鼠肝損傷에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集, 4:161-170, 1981.
13. 尹炫珉, 張慶田, 宋春浩, 安昌範 : 蚯蚓水針이 Endotoxin에 依한 白鼠의 血栓症에 미치는 影響, 大韓鍼灸學會誌, 14(1):478-493, 1997.
14. 李苾來, 安圭錫, 崔昇勳 : 桂枝茯苓丸과 그 構成 藥物이 瘀血 病態에 미치는

- 影響, 慶熙韓醫大論文集, 19 (2);39-67, 1996
15. 張逸鎮, 蔡禹錫 : 鬼箭羽水鍼이 實驗的 血栓症과 알레르기 및 免疫反應에 미치는 影響, 大韓鍼灸學會誌, 11 (1);405~433, 1994.
16. 崔昇勳 : 黃帝內經에서의 瘀血의 認識에 대한 理論的 研究, 大田大學校論文集, 6 (2);313-320, 1987.
17. 韓承燮, 崔昇勳, 安圭錫 : 桂枝茯苓丸이 瘀血病態模型에 미치는 影響, 大韓韓醫學會誌, 13 (2);157-167, 1992.
18. 苗彥霞, 袁志敏, 馬桂文 : 水針療法, 北京, 人民衛生出版社, p.2, 1993.
19. 上海中醫學院 : 中草藥學, 上海, 商務印書館, p.27, 127, 226, 379, 566, 1977.
20. 時逸人編 : 中國婦產病學, 香港, 千頃堂書局, p.58, 71, 1955.
21. 楊繼洲 : 鍼灸大成, 北京, 人民衛生出版社, p.267, 1963.
22. 翁維良 主編 : 活血化瘀治療疑難病, 北京, 學苑出版社, pp.3-11, 13-22, 59-61, 586-589, 1995
23. 李時珍 : 本草綱目, 서울, 高文社, p.467, 484, 494, 516, 1975.
24. 張機 : 仲景全書, 台北, 集文書局, pp.172-173, 228, 236, 1972.
25. 侯天印編 : 中國水針治療學, 北京, 金盾出版社, pp.1-8, 1991.
26. 高嵩 : 桂枝茯苓丸治療前立腺肥大症, 浙江中醫雜誌, 11;493, 1983.
27. 董杏初, 谷明志 : 桂枝茯苓丸治療癥閉, 四川中醫, 9;26, 1989.
28. 鄧士賢 : 活血化瘀藥的藥理與應用, 雲南中醫雜誌, 5;50-53, 1985.
29. 王端根 : 桂枝茯苓丸의 臨床運用, 雲南中醫雜誌, 6;41-42, 1980.
30. 陳定生, 陳曉月, 聶軒 : 桂枝茯苓丸加味治療盆腔瘀血綜合證32例臨床觀察, 新中醫, 23(6);31-34, 1991.
31. 肖澤泉, 桂枝茯苓丸治帶證, 癥閉, 四川中醫, 8;38, 1989.
32. 夏禮清 : 桂枝茯苓丸用于多種婦科血證小結, 浙江中醫雜誌, 6;254, 1983.
33. 黃道富, 肖美珍 : 桂枝茯苓丸治滑胎, 四川中醫, 6;19, 1989.
34. 久保道德, 谿忠人(金一赫, 趙弼衡 共譯) : 漢方醫藥學, 서울, 東南出版社, p.205, 227, 312, 1984.
35. 金井 泉, 金井正光 編著(高文社 編輯部 譯) : 臨床檢查法提要. 高文社, 서울, p. 285, pp.51-68, 1983.
36. 松岡健平(생활의학연구회 編譯) : 성인병의 예방과 치료, 서울, 일월서각, pp.133-134, 137-138, 154-155, 184-185, 1987.
37. 龍野一雄(廉泰煥 譯) : 仲景方類聚, 서울, 癸丑文化社, pp.337-339, 1974.
38. 齊藤太郎 編著 : 臨床藥學講座 II. 病態生理 (上), 東京, 地人書館, p.91, 1979.
39. 杉原 芳夫, 杉原 庸, 小川 新 : 瘀血研究 - 桂枝茯苓丸の20-メチルコラントレン癌誘發に伴う甘日鼠のアミロイド沈着防止效果, 東京, 自然社, pp.53-58, 昭和60年.
40. 坂本 忍 : 最新の漢方藥理 - 幼若雌ラット性腺系へ與える桂枝茯苓丸の影響, Tokyo, Excerpta Medica, Ltd., pp. 184-188, 1988.
41. Arichi, S., Kubo, M., Matsuda, R., Matsuda, H., Tani, T., Tsunaga, K., Yoshikawa, M. and Kitakawa, I. : Studies on Moutan Cortes III. On

- anti-inflammatory activities(Part I),  
Shoyakugaku Zasshi, 33;178, 1979.
42. Kubo, M., Matsuda, H., Izumi, S.  
and Kitagawa, T. : Studies on  
Moutan Cortex (VI). Inhibitory effects  
on the intravascular coagulation (Part  
1), Shoyakugaku Zasshi, 36;70, 1982.
43. Kubo, M., Matsuda, H. and  
Matsuda, R. : Studies on Moutan  
Cortex VIII. Inhibitory effects on the  
intravascular coagulation (Part 2),  
Shoyakugaku Zasshi, 38;307, 1984.
44. Kubo, M., Matsuda, R., Matsuda,  
H. and Arichi, S. : Effect of Panax  
notoginseng on experimental dissemi-  
nated intravascular coagulation(DIC),  
Yakugaku Zasshi, 34;757, 1984.
45. Kubo, M., Suo, T., Asano, T. and  
Matsuda, H. : Pharmacognostical and  
Pharmacological study on Cervi  
Parvum Cornu I. Effects of ethanolic  
extracts of Cervi Parvum Cornu  
originated from *Cervus nippon* var.  
*mantchuricus* or *Cervus elaphus* var.  
*xanthopygus* on hemorheology,  
Natural Medicines, 50;109, 1996.
46. Terasawa, K., Kimura, M.,  
Sakuragawa, N., Uchiyama, Y.,  
Troizuka, K., Uneo, M. and  
Horikoshi, I. : Effect of anti-"Oketsu"  
drugs on blood coagulation and  
fibrinolysis, Yakugaku Zasshi, 103  
(3);313, 1983.
47. Yukitaka Hiyama, et al. : A Case  
Report of Moyamoya disease :  
Successfully Treated With Chinese  
Medicine, Am. J. Chinese. Med.,  
20;319-324, 1992.
48. Bell, W. N. and Altong, H. G. :  
Nature, p.174, 880, 1954.
49. Krupp M. A. and Chatton M. J. :  
Current Medical Diagnosis and  
Treatment, California Lange Medical  
Pub., p.266, 1978.
50. J. B. Miale and D. S. La Found :  
Am. J. Clin. Pathol., 47;50, 1967.
51. Parfentiev. et al. : Arch. Biochem.  
Biophys., 46;470, 1953.
52. Quick, A. K. : J. Am. Med. Assoc.,  
110;1658, 1983.
53. T. H. Schoendorf, M. and  
Rosenberg, F. K. : Endotoxin-Induced  
Disseminated Intravascular Coagulation  
in Nonpregnant Rats(A New  
Experimental Model), Am. J.  
Patholgy, 65 (1);51-58, 1971.