

호장근 추출물의 항혈전 효능 및 혈소판 응집 억제작용

양원경¹ · 성윤영¹ · 김호경^{1,2*}

¹한국한의학연구원 한약기초연구그룹

²한국한의학연구원 한약소재관리팀

Antithrombotic Effect and Antiplatelet Activity of *Polygonum cuspidatum* Extract

Won-Kyung Yang¹, Yoon-Young Sung¹, and Ho Kyoung Kim^{1,2*}

¹Basic Herbal Medicine Research Group and ²Herbal Material Management Team,
Korea Institute of Oriental Medicine, Daejeon 305-811, Korea

Abstract

We performed this study to develop antithrombotic agents from oriental medicine herb extracts. *Polygonum cuspidatum* has been traditionally used as an edible medical resources for the treatment of cancer, pyodermitis, hepatitis, cystitis, and inflammation. However, the effects of *Polygonum cuspidatum* on thrombosis and platelet activation are not precisely understood. The antithrombotic and antiplatelet activities of *Polygonum cuspidatum* were investigated by assessing the effect of a 70% ethanol extract of *Polygonum cuspidatum* on blood coagulation, fibrinolysis, and platelet aggregation. *Polygonum cuspidatum* showed effective fibrinolytic activity at 10 mg/mL. *Polygonum cuspidatum* also inhibited adenosine diphosphate induced platelet aggregation. Furthermore, evaluation of anticoagulant activity showed that an extract of *Polygonum cuspidatum* prolonged coagulation time via activated partial thromboplastin time (APTT). Our results show that *Polygonum cuspidatum* can be a potential candidate for antiplatelet activity as well as a fibrinolytic agent.

Key words: antithrombotic activity, platelet aggregation, blood coagulation, fibrinolysis, *Polygonum cuspidatum*

서 론

경제소득의 증가로 소비의 질이 향상되면서 고혈압, 동맥경화증, 고지혈증, 심근경색, 혈전증 등 선진국에서 전체 사망률의 36~39%를 차지하는 심혈관 관련 질환이 증가하여 사회적으로 문제가 되어왔다(1). 심혈관 관련 질환 중 혈전증의 시작은 세월이 지남으로 진행되는 혈관벽의 죽상경화지만, 혈관 중의 혈소판 응집력의 향진에 의한 혈전 형성이 직접적 원인이 된다(2). 우리의 인체에서 혈액은 혈장 및 혈구세포로 구성되어 신체 각 조직으로 산소와 영양분을 공급하고 세포내 대사로 인해 생성된 노폐물들을 제거함으로써 각 조직의 항상성 유지에 중요한 역할을 담당한다. 생체 내에서 혈액은 응고와 용해작용이 항상 평형을 이루고 있어 정상적인 상태에서는 출혈이나 혈전 등에 의해 흐름이 방해받지 않는다. 그러나 다양한 원인에 의해 혈관벽이 손상을 받게 되면 이러한 평형상태가 깨지고 혈액 중의 혈소판이 점착, 활성화, 응집되고 혈액 응고계를 활성화하여 급속한 혈전을 형성하게 된다(3). 이러한 혈전은 동맥, 정맥, 모세혈관 또는 심장 등 순환기계 어느 곳에서도 발생할 수 있으며

대표적인 심혈관계 질환인 동맥경화증은 심근경색이나 뇌경색을 일으키는 매우 위험한 질환이다. 최근 우리나라에서도 식생활의 선진화, 서구화가 됨에 따라 심혈관계 질환으로 사망하는 인구수가 점차 증가 추세에 있다(1).

호장근(*Polygonum cuspidatum*)은 마디풀과에 속하는 다년초로서 한의학과 민간에서 완하, 이뇨, 화농성 피부염, 방광염, 항암 등의 치료에 사용되어 왔으며(4), 여러 가지 질병을 치료하는데 한국을 비롯한 동양권의 전통 의학에서 사용되어온 식물자원이다(5). 천연물로부터 생리활성 물질을 검색하고 분리하는 최근까지의 추세에 더불어 호장근에서도 phenol 화합물, stilbene 유도체, anthraquinone 유도체 및 flavonoid 화합물 등이며 emodin, emodin-8-O-β-D-glycopyranoside, resveratrol, polydatin(piceid), physcion, chrysophanol, rhein, anthraglycoside A, anthraglycoside B, fallacinol, questinol 등이 중요한 생리활성을 지닌 많은 물질이 보고되고 있다(6). 생리활성으로는 항심근허혈, 항염증, 항산화, 골다공증에 대한 치료효과, 항콜레스테롤, 항암, 혈관신생억제, 항간염 바이러스, 항균, 거담작용 등이 보고되고 있다(7-9). 한약재의 전혈혈소판응집억제에 관한 스크

*Corresponding author. E-mail: hkkim@kiom.re.kr
Phone: 82-42-868-9502, Fax: 82-42-863-9434

리닝 연구에서 collagen에 대한 호장근의 응집억제효과가 있음이 보고된 바 있다(10). 그러나 호장근의 항혈전 효능에 관한 연구는 명확히 알려져 있지 않아 이에 본 연구에서는 호장근의 항혈전 효능을 좀 더 여러 방면의 실험적으로 확인하기 위한 체계적인 연구의 일환으로 호장근이 혈전 반응에 대한 추출물의 활성 연구를 진행하였다. 이를 위해 ADP를 이용한 혈소판 응집억제 활성뿐만 아니라 혈전 용해 활성, 혈액 응고시간 지연효과 등에 대한 항혈전 효능을 평가하였다.

재료 및 방법

실험동물

실험에 사용한 7주령의 수컷 Spague-Dewley(SD) rat은 (주)오리엔트바이오에서 구입하여 1주 이상 본 실험 사육장 환경에 적응시킨 후 사용하였다. 물과 사료는 자유롭게 섭취하도록 하였고 사육장 실내의 온도는 $22 \pm 2^\circ\text{C}$, 습도는 $50 \pm 10\%$, 조명은 12시간 명암 주기가 되도록 조절하였다.

시료 및 추출

본 실험에 사용한 호장근은 (주)유니허브에서 구입하여 한국한의약연구원 한약기초연구그룹에서 검정하고 정선한 것을 사용하였다. 약재 200 g에 5배량의 70%의 ethanol (Daejung Chemical & Metals Co., Gyeonggi-do, Korea)을 가한 다음 2시간씩 2회 환류 냉각 추출하였다. 이 과정으로 얻은 추출액을 여과하여 불순물 제거 후 감압농축기(Eyela NVC-2100, Rikakikai Co., Tokyo, Japan)로 45°C 에서 감압 농축 하였다. 이 농축물을 동결 건조하여 모든 실험에 사용하였다. 시료의 농도는 동결 건조 분말의 중량을 기준으로 표시하였다. 각각 실험에 사용된 시료는 다음과 같이 사용하였다. 혈전용해는 20% dimethyl sulfoxide(DMSO, Sigma, St. Louis, MO, USA), prothrombin time(PT)과 activated partial thromboplastin time(APTT)은 10% DMSO, 혈소판 응집은 3% DMSO에 녹여 실험에 사용하였다.

시약

혈전용해 실험에 사용한 시약은 fibrinogen from human plasma, thrombin from human plasma, plasmin from human plasma를 Sigma에서 구입하였고 phosphate-buffered saline(PBS, pH 7.4)은 Gibco(Grand Island, NY, USA) 제품을 사용하였다. 응고타임에 사용된 calibration plasma, normal control, low abnormal control, PT-fibrinogen HS, SynthASil, calcium chloride 0.020 M, reference emulsion 시약은 Instrumentation Laboratory(Milano, Italy)로부터 구입하여 사용하였다. 혈소판응집 유발물질인 adenosine diphosphate(ADP)는 Chrono-Log(Havertown, PA, USA)의 제품을 사용하였다.

혈액 준비

응고타임 실험에 사용된 혈액은 수컷 SD rat을 동물사육

실에서 1주일간 순화시킨 다음 ethyl ether로 마취하고, 항응고제 0.15 M sodium citrate(Vacutainer, Becton dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA)를 혈액과 1:9(v/v)의 비율이 되도록 주사기로 복대동맥으로부터 채혈하였다. Low speed centrifuge(Gyrozen, Incheon, Korea) 1000 rpm에서 10분간 원심분리 하여 상등액의 platelet rich plasma(PRP)는 버리고, 계속하여 3000 rpm에서 10분간 원심분리 하여 platelet poor plasma(PPP)를 얻어 실험에 사용하였다. 혈소판 응집실험에 사용된 혈액은 수컷 SD rat을 동물사육실에서 1주일간 순화시킨 다음 경동맥만 분리하여 polyethylene tube (Becton dickinson)를 삽입해서 전혈을 heparin coated tube (Green vac tube, Standard plus & medical Co., Ltd., St. Ingberg, Germany)로 옮겨 담아 사용하였다.

혈전 용해능 측정

PBS로 fibrinogen의 최종 농도가 0.6%가 되도록 완전히 용해시킨 용액 50 mL를 직경 14 cm의 petri dish에 옮기고 PBS 162.5 mL에 녹인 thrombin 용액 50 NIH units를 30분 이상 상온에 방치하여 고화시켰다. 대조군은 직경 6 mm filter paper disc에 20% DMSO를 각각 점적하여 fibrin plate 상에 놓고 시험군은 20% DMSO에 녹인 약제시료를 점적하여 사용하였으며, 37°C 에서 15시간 동안 반응시킨 후 fibrin plate가 용해되어 형성된 투명한원의 넓이를 측정하여 비교하였다.

혈액 응고 시간 측정

시료의 혈액 응고 시간 지연 및 단축 효과를 확인하고자 시료가 APTT와 PT에 미치는 영향을 조사하였다. 혈액응고 억제 활성 중 내인성 경로(intrinsic pathway)에 기인하는 활성트롬빈 플라스틴 시간 APTT와 외인성 경로(extrinsic pathway)에 기인하는 프로트롬빈 시간 PT를 자동혈액응고 분석기 ACL-7000(Instrumentation Laboratory)을 사용하여 측정하였다. SD rat을 원심분리 하여 얻은 PPP와 시료를 정해진 농도로 3:1의 비율로 섞어 37°C 에서 5분간 미리 배양한 후 자동 혈액 응고 분석기와 ACL-assay reagent kit를 이용하여 시약과 반응시켜 응고될 때까지의 혈액 응고 시간을 측정하였다. 대조군은 시료를 녹인 10% DMSO를 사용하여 본 실험을 실시하였다.

혈소판 응집능 측정

혈소판 응집능은 전혈의 혈소판 응집을 측정하는 impedance 방법으로, 혈소판의 응집에 따라 형성되는 두 전극 사이에 형성된 전기적 저항(ohm)의 변화로 나타내었다. 시험물질을 3% DMSO에 녹여서 Chrono-Log aggregometer model 700-2(Chrono-Log)를 사용하여 혈액 500 μL 를 stir bars(Chrono-Log)를 넣은 plastic cuvettes(Chrono-Log)에 넣어 37°C 에서 10분간 반응시키고, 시험물질 500 μL 를 가하여 5분간 반응시켰다. 2분 정도 baseline을 확인 후, 혈소판응집 촉진물질을 일정량 넣고 1200 rpm으로 교반하면서 37°C

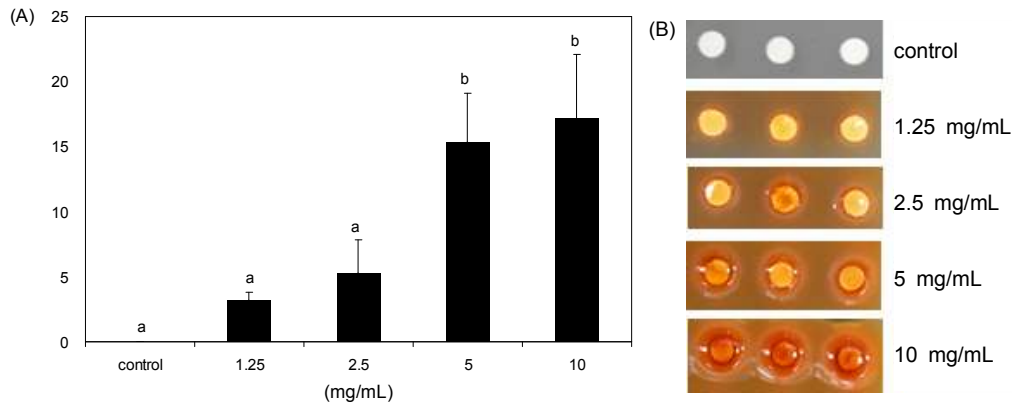


Fig. 1. Effects of *Polygonum cuspidatum* on fibrinolytic activity. (A) Measurement of fibrinolytic area in *Polygonum cuspidatum* fibrin plate. (B) Photographs of *Polygonum cuspidatum* fibrin plate. Each bar represents the mean \pm SD from three independent experiments. ^{a,b}Values with different letters within same group are significantly different at $p < 0.05$.

에서 최대 10분간 측정하였다. 혈소판 응집촉진물질은 ADP를 첨가하여 응집을 유도하였고, 대조군은 시료를 녹인 3% DMSO를 사용하였다. 실험군은 대조군에 대한 응집억제 정도로 비교하였다.

통계처리

모든 측정 결과는 3반복 이상의 독립적인 실험에서 도출된 대표값의 평균(mean)과 표준편차(standard deviation; SD)로 나타내었다. SPSS statistics 19 program(IBM, Armonk, NY, USA)을 이용하여 ANOVA test를 시행하였으며 구체적인 사후 검정은 Duncan's multiple range test를 이용하여 $p < 0.05$ 수준에서 유의성을 검정하였다.

결 과

혈전용해 활성

혈전용해도 측정에 대해 호장근의 추출물을 농도별 1.25 mg/mL, 2.5 mg/mL, 5 mg/mL, 10 mg/mL로 처리하여 15시간 후 fibrin plate가 용해되어 형성된 투명한 넓이를 측정하는 실험을 진행한 결과 Fig. 1에서 나타난 것처럼 1.25, 2.5, 5, 10 mg/mL이 대조군인 20% DMSO의 0.00 mm²와 비교하였을 때 각각 3.20 mm², 5.28 mm², 15.40 mm², 17.16 mm²로 혈전용해도가 농도의존적인 효능을 보였다.

혈액 응고시간 지연효과

혈액 응고 cascade에 미치는 영향을 알아보기 위해 혈액 응고 시간 지연 및 단축 효과를 확인하고자 호장근의 APTT와 PT에 미치는 영향을 조사한 결과 Fig. 2에서 나타난 것처럼 PT의 경우 1.25 mg/mL는 103.03%로 100%를 기준으로 한 대조군 10% DMSO와 유사한 정도의 응고시간을 나타냈고, 2.5 mg/mL, 5 mg/mL, 10 mg/mL 각각 93.47%, 82.52%, 48.25%로 대조군보다 단축효과를 보였다. 그러나 APTT의 경우 Fig. 3에서 나타난 것처럼 10 mg/mL는 550%로 대조군과 비교하여 매우 탁월한 지연효과를 보였고 5 mg/mL, 2.5

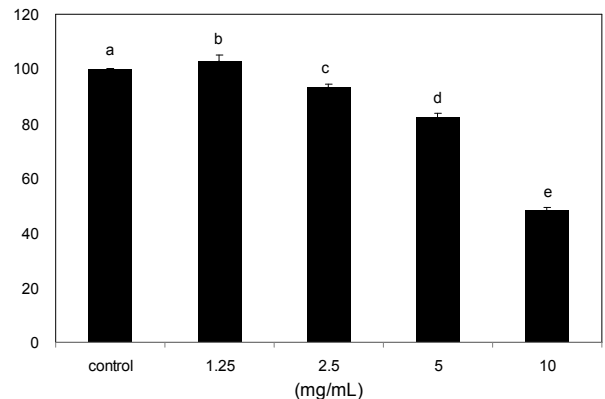


Fig. 2. Effects of *Polygonum cuspidatum* on prothrombin time. Each bar represents the mean \pm SD from three independent experiments. ^{a-e}Values with different letters within same group are significantly different at $p < 0.05$.

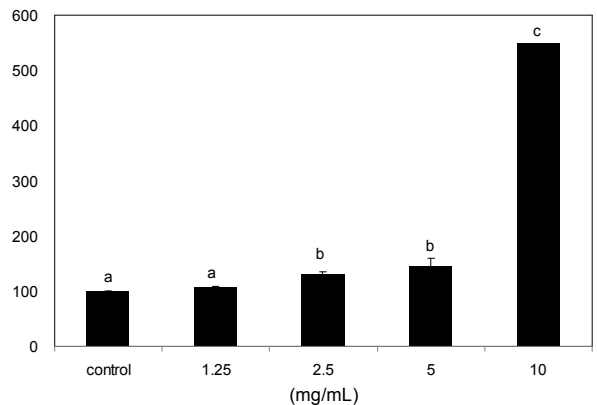


Fig. 3. Effects of *Polygonum cuspidatum* on activated partial thromboplastin time. Each bar represents the mean \pm SD from three independent experiments. ^{a-c}Values with different letters within same group are significantly different at $p < 0.05$.

mg/mL 각각 144.97%, 131.36%로 대조군보다 우수한 지연 효과를 보였으며 1.25 mg/mL는 107.54%로 대조군과 유사한 정도의 응고시간을 보였다.

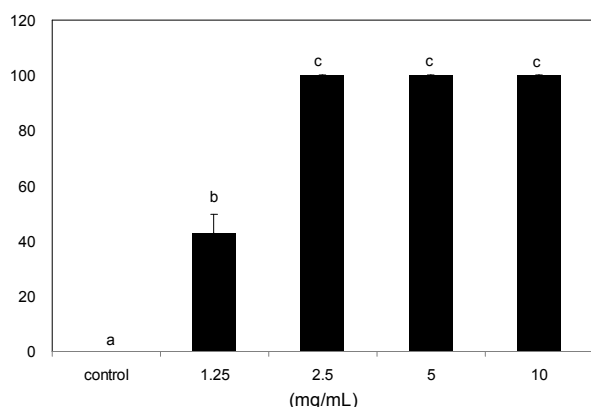


Fig. 4. Effects of *Polygonum cuspidatum* on platelet aggregation. Measurement of adenosine diphosphate (ADP)-induced platelet aggregation in *Polygonum cuspidatum*. Each bar represents the mean \pm SD from three independent experiments. ^{a-c}Values with different letters within same group are significantly different at $p < 0.05$.

혈소판 응집 억제 활성

마지막으로 혈소판 응집에 대한 작용을 살펴보기 위해 혈소판 응집 억제 활성을 분석하였다. 혈소판의 응집에 따라 형성되는 두 진극 사이에 형성된 전기적 저항의 변화로 나타나는 실험을 시행한 결과 호장근의 농도별 1.25, 2.5, 5, 10 mg/mL가 Fig. 4에 나타났듯이 ADP로 유도하여 진행한 실험에서 3% DMSO인 대조군을 0% 억제됨으로 기준하였을 때 각각 42.86%, 100%, 100%, 100%로 매우 뛰어난 응집억제 활성을 보였다.

고 찰

혈전 초기 상처부위의 혈관 내피세포 손상에 의해 혈소판이 점착, 활성화, 응집되면서 혈전이 시작되며 혈액 응고계를 활성화시키면서 그 반응이 촉진된다. 그 후 혈소판은 활성화되고 혈소판 내 ADP와 thromboxane A₂(TXA₂) 등이 분비되어 혈소판은 더욱 활성화되어 혈소판의 막에 존재하는 GPIIb/IIIa 수용체와 fibrinogen이 결합하여 혈소판 응고가 촉진된다(11). 혈소판이 활성화가 일어나면 serotonin, Ca²⁺, TXA₂ 등을 유리하여 다른 혈소판의 응집을 증폭시키고, 혈장에 존재하는 coagulation factors와 반응하여 clot을 형성하게 된다. 이 단계를 거쳐 내인성 및 외인성 응고계 cascade 활성화로 생성된 thrombin은 fibrinogen을 fibrin으로 전환시킨다(12). 혈소판 응집 반응과 혈액응고 반응은 동일 영역에서 신속하게 진행되는데, PT는 외인성 응고계에서 fibrin clot을 형성시킬 때까지의 시간을, APTT는 내인성 응고계에서 fibrin clot을 형성시킬 때까지의 시간을 의미한다. 정상적인 상태에서는 활성화된 plasminogen, 즉 plasmin이 fibrin과 fibrinogen을 분해하여 혈전이 용해되고 정상 혈관으로 회복되지만, 비정상적인 상태에서는 혈전증을 유발하게 된다. 한의학에서의 혈전은 그 의미가 어혈과 유사하

며, 어혈과 밀접한 병기를 갖는 기운, 혈열, 한습, 양허와도 관련성이 높다. 동의보감에서는 어혈을 혈체라는 순환기능의 장애라는 개념으로 이해하고 있다. 그에 따른 치료는 활혈거어의 효능을 가진 본초가 주로 사용되며, 병리에 따른 기전에 따라 이기해울·보양온리·청열양혈 등의 효능을 가진 본초들과 함께 사용된다. 현재 식이조절, 약물요법, 운동요법 등으로 혈관계 질환을 유발하는 혈전의 예방과 치료방법이 있으며, 약물요법에는 현재 aspirin, dipyridamole, ticlopidine 등의 혈소판응집 억제제와 streptokinase(SK), urokinase(UK), aminocaproic acid 등의 혈전용해제, heparin, warfarin, dicumarol 등의 항응고제가 보편적으로 사용되고 있다. 하지만 생체 내에 혈전용해제를 투여했을 때 과량으로 생성된 plasmin에 대한 면역반응으로 혈전 용해 작용이 감소가 발생된다. 그리하여 이러한 약품들은 urokinase를 제외하고는 경구투여가 불가능하다는 단점이 있다(13). 또한, 일반적으로는 fibrin만을 용해시키는 선택적인 용해작용이라기보다 다른 단백질도 분해하는 넓은 범위의 protease의 성질을 가지는 것이 대부분이다. 이러한 성질을 가지는 protease를 혈전증 치료의 목적으로 장기간 또는 다량으로 사용할 경우에는 혈관벽이나 혈액성분 등 다른 단백질을 함께 용해하기 때문에 매우 심각한 부작용이 있을 수 있다(14-17).

따라서 본 연구에서는 위 약물요법들의 단점을 보완하고자 한약재의 항혈전 효능 검증을 통해, 혈전 용해 활성을 검색하는 가장 기본적인 실험 방법인 fibrin plate법을 이용하여 fibrin의 용해 활성을 조사한 결과 농도의존적으로 탁월한 용해도를 나타냄을 알 수 있었고, 혈액 응고 cascade에 미치는 영향을 알아보기 위해 응집 시간을 측정된 결과 내인성 응고계의 APTT는 지연효과를 나타냈지만 반면 외인성 응고계의 PT는 오히려 높은 농도에서는 단축됨을 보였다. 마지막으로 ADP로 유도된 혈소판 응집억제에 대한 작용 또한 우수함을 보였다.

약리학적으로 호장근은 항균작용(18), acyl-coenzyme A-cholesterol acyltransferase 작용(19), *Helicobacter pylori* 생육 저해작용(20) 등이 보고되었다. Stilbene 유도체는 과산화 된 유지로 유발시킨 흰쥐의 간독성에 대한 항산화작용(21), *in vitro*에서의 세균과 진균의 발육억제작용(22), kinase inhibitor로서의 활성(23), triglyceride와 cholesterol의 분해 억제작용(24)이 보고되어 있다. Emodin은 TNF에 의해 유도되는 NF- κ B의 활성을 억제하며, tyrosine kinase의 억제물질로 작용한다고 보고되었다(25). Stilbene 유도체는 desoxyrhapontigenin, rhapontigenin, piceatannol은 cyclooxygenase 저해를 촉진시키고 thromboxane의 생성을 억제하며, 혈전에 관여하는 COX-1을 강하게 저해하므로 항혈전 작용에 깊이 관여하는 것으로 확인된 바 있으며(26), 또한 emodin도 결명자의 혈소판 항응집 요소 연구에서 항응집 요소으로써 urantio-obtusin, chryso-obtusin과 함께 emodin이 포함됨을 확인한 연구도 있었다(27). 이러한 연구결과

들을 통해 호장근의 우수한 항혈전 효과를 보임을 알 수 있다. 보고된 연구결과에 따르면 호장근에 포함된 emodin은 추출물 총량의 약 4.32% 정도로 적하수오, 나도하수오의 0.37%, 0.18%와 비교했을 때 높은 함량을 띠고 있음을 알 수 있다(28-30). Stilbenes의 경우에도 적하수오 0.02%, 나도하수오 1.1%, 종대황 0.92%임을 보았을 때 호장근은 2.49%로 부분적으로는 호장근의 항혈전 효과가 stilbenes와 emodin에서 비롯된 것이라 짐작할 수 있다(26,28-30). 그러나 호장근 내의 그 성분에 의한 명확함을 위하여 항혈전 효과에 기여하는가에 대한 부분은 추가적인 포함 성분의 정확한 연구가 필요할 것으로 사료된다. 또한 동물모델에서의 깊이 있는 효능 연구와 관련 작용기전에 대한 체계적인 연구, 구성성분의 분석 및 함량 분석을 토대로 한 유효성분 도출 연구 등이 필요하며, 추출물의 적정 용량 산정 및 최적의 투여 방법 개발, 안전성 평가 등의 연구도 지속적으로 이루어져야 할 것으로 판단된다.

요 약

항혈전 효능을 탐색하기 위하여 한약재의 호장근 추출물로 혈전 용해능 활성과 혈액 응고시간 지연효과 즉 PT(prothrombin time), APTT(activated partial thromboplastin time)와 혈소판 응집억제 활성 등에 대해 항혈전 효능을 평가하였다. 혈전용해도를 측정하는 fibrin plate가 용해되어 형성된 투명환의 넓이를 측정하는 실험을 진행한 결과 혈전 용해도가 농도의존적으로 탁월한 효능을 나타내었다. 혈액 응고 cascade에 미치는 영향을 알아보기 위해 혈액 응고시간 지연 및 단축 효과를 확인하고자 APTT와 PT에 미치는 영향을 조사한 결과 PT의 경우 대조군보다 단축됨을 보였다. APTT의 경우 농도의존적으로 우수한 지연효과를 보였다. 혈소판의 응집에 따라 형성되는 두 전극 사이에 형성된 전기적 저항의 변화로 나타나는 실험을 시행한 결과 호장근의 ADP로 유도한 결과에서 뛰어난 응집억제 활성을 보였다. 따라서 호장근을 향후에 혈전 질환의 치료제 개발에 효과적으로 이용될 수 있을 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구논문은 한국한의학연구원 경계성고혈압의 예방을 위한 한약소재 개발과제/환의본초 활용기반 구축사업의 지원으로 이루어졌으며, 이에 감사드립니다.

문 헌

- Kim YW, Kim DC. 1999. Evaluation of thrombolytic effect of streptokinase-dextran conjugate in a rat model of arterial thrombosis. *Korean J Pharm Sci* 29: 211-216.
- Yun YP, Kang WS, Lee MY. 1996. The antithrombotic effect of green tea catechins. *Korean J Food Hyg Safety* 11: 77-82.
- Lee HS. 1995. How safe is the readministration of streptokinase? *Drug Saf* 13:76-80.
- Kim JY, Yang KS. 1999. Antilipoperoxidant activity of the *Polygonum cuspidatum* on carbon tetrachloride induced hepatotoxicity. *Yakhak Hoeji* 43: 572-576.
- Lee TK, Kim JH, So JN. 2003. Emodin from *Polygonum cuspidatum* showed angiogenesis inhibiting activity *in vitro*. *Korean J Soc Agric Chem Biotechnol* 46: 50-54.
- Kim JM, Cha DS, Jeon SR, Jeon H, Lim JP, Choi H, Lee KJ, Kang MS, Na HJ, Kim MY, Leem KH, Kim HC, Bu YM. 2008. Neuroprotective effect of the roots of *Polygonum cuspidatum* on transient focal cerebral ischemia in rats. *Korean J Herbology* 23: 225-233.
- Rho TC, Choi HC, Lee SW, Kim YH, Rho M, Kim YK, Lee HS. 2001. Inhibition of oxide synthesis by coumarins from *Polygonum cuspidatum* in LPS activated RAW 264.7 cells. *Korean J Pharmacogn* 32: 181-188.
- Jayasuriya H, Koonchanok NM, Geahlen RL, McLaughlin JL, Chang CJ. 1992. Emodin, a protein kinase inhibitor from *Polygonum cuspidatum*. *J Nat Prod* 55: 696-698.
- Chang J, Liu H, Wang K, Chen M, Chiang L, Hua Y, Lin C. 2005. Ethanol extract of *Polygonum cuspidatum* inhibits hepatitis B virus in a stable HBV-producing cell line. *Antiviral Reserch* 66: 29-34.
- Jeon WK, Kim JH, Lee AY, Kim HK. 2003. Inhibition of whole blood platelet aggregation from traditional medicine. *Korean J Oriental Medicine* 9: 55-67.
- Sohn HY, Son KH, Kwon CS, Kwon GS. 2007. A compound comprising 2 α -hydroxy-oleanolic acid for prevention and control of thrombosis. *Korean Patent* 1007040030000.
- Fan J, Zhang Y, Chang X, Zhang B, Jiang D, Saito M, Li Z. 2009. Antithrombotic and fibrinolytic activities of methanolic extract of aged sorghum vinegar. *J Agric Food Chem* 57: 8683-8687.
- Liu S, Jiang S, Wu Z, Lv L, Zhang J, Zhu Z, Wu S. 2002. Identification of inhibitors of the HIV-1 gp41 six-helix bundle formation from extracts of Chinese medicinal herbs *Prunella vulgaris* and *Rhizoma cibotte*. *Life Sci* 71: 1779-1791.
- Birk S, Kruuse C, Peter KA. 2006. The headache-inducing effect of cilostazol in human volunteers. *Cephalagia* 26: 1304-1309.
- De Meyer SF, Vanhooelbeke K, Broos KI. 2008. Antiplatelet drugs. *Br J Haematol* 142: 515-528.
- Francescone S, Halperin JL. 2008. "Triple therapy" or triple threat?: balancing the risks of antithrombotic therapy for patients with atrial fibrillation and coronary stents. *J Am Coll Cardiol* 51: 826-827.
- Fontanay S, Grare M, Mayer J, Finance C, Duval RE. 2008. Ursolic, oleanolic and betulonic acids: antibacterial spectra and selectivity indexes. *J Ethnopharmacol* 120: 272-276.
- Liu X, Wu L, Song G, Liu K, Zhang X, Zhang Y. 1999. Study on chemical constituents of *Polygonum cuspidatum* Sieb. *Shenyang Yaoke Daxue Xuebao* 16: 17-20.
- Park CS, Lee YC, Kim JD, Kim CH. 2004. Inhibitory effects of *Polygonum cuspidatum* water extract (PCWE) and its component rasveratrol on acyl-coenzyme A-cholesterol acyltransferase activity for cholesteryl ester synthesis in HepG2 cells. *Vasc Pharmacol* 40: 279-284.
- Kim YS, Kim HH, Yoo MJ, Shin DH. 2004. Bactericidal effect of the extracts of *Polygonum cuspidatum* on *Bacillus cereus*. *Korean J Food Sci Technol* 13: 430-433.
- Kimora Y, Okuda H, Arichi S. 1985. Effects of stilbene on

- arachidonate metabolism in leukocytes. *Biochim Biophys Acta* 834: 275-278.
22. Agarwal SK, Singh SS, Verma S, Kumar S. 2000. Antifungal activity of anthraquinone derivatives from *Rheum emodi*. *J Ethnopharmacol* 72: 43-46.
 23. Jayatilake GS, Jayasuriya H, Lee ES, Koonchanok NM, Geahien RL, Ashendel CL, McLaughlin JL, Chang CJ. 1993. Kinase inhibitors from *Polygonum cuspidatum*. *J Nat Prod* 56: 1805-1810.
 24. Hennen WJ. 2004. Cardiovascular therapy composition including transfer factor and therapeutic methods including use of the composition. PCT/US2003/026427.
 25. Jayasuria H, Koonchanok NM, Geahlen R, McLaughlin JL, Chang CJ. 1992. Emodin, a protein tyrosine kinase inhibitor from *Polygonum cuspidatum*. *J Nat Prod* 55: 696-698.
 26. Ko SK, Lee CR, Kim H, Baek KH, Tokuoko K, Chung SH. 2003. Inhibitory effects of stilbene derivatives from *Rheum undulatum* on cyclooxygenase activity. *Korean J Pharmacogn* 35: 171-174.
 27. Yun-Choi HS, Lee JR, Kim JH, Kim YH, Kim TH. 1987. Potential inhibitors of platelet aggregation from plant sources, IV. platelet anti-aggregatory components of *Cassia Semen*. *Korean J Pharmacogn* 18: 203-206.
 28. Joo SM. 2005. Biological activities of anthraquinones and stilbenes from *Polygonum cuspidatum*. *MS Thesis*. Sookmyung Women's University, Seoul, Korea. p 11-16.
 29. Kim HK. 2007. Phytochemical constituents of *Polygonum multiflorum*. *MS Thesis*. SungKyunkwan University, Seoul, Korea. p 6-37.
 30. Lee JP. 2001. The compounds isolated from *Pleuropterus cilinervis* and their antioxidative effect. *MS Thesis*. Chungnam National University, Daejeon, Korea. p 11-130.

(2011년 10월 17일 접수; 2012년 1월 6일 채택)