

# 通導散이 實驗動物의 心血管系에 미치는 影響

圓光大學校 韓醫科大學 內科學教室

李 寅·申善湖·文炳淳

## I. 緒 論

通導散은 明代 龔<sup>1)</sup>의 《萬病回春》에 “治跌撲傷損極重 大小便不通 乃瘀血不散 肚腹膨脹 上攻心腹 悶亂至死者 先服此藥”이라고 最初로 收錄된 以來, 跌撲傷損이 극히 重하여 血瘀의 症候에 胸苦, 腹脹, 便秘, 大小便不通 등 氣滯의 症候를 兼한 氣滯血瘀에 應用되어 온 處方이다<sup>2-3)</sup>.

韓醫學의 으로 中風의 原因은 唐宋以前에는 “外風”說이 爲主가 된 反面, 唐宋以後 특히 金元時代에 “內風”說이 主張된 以來로, 本虛標實한 症狀으로 認識하기 始作했으며, 특히 急性期에는 “急則治其標 緩則治其本”이라하여 비록 本虛之證이 있으나, 다만 肝陽, 痰熱, 腑實, 血瘀 등의 標實症을 爲主로 治療한다고 하였다<sup>4-9)</sup>.

오늘날 中風의 原因은 매우 多樣하나, 外風·內風을 莫論하고, 最終的으로는 經脈에 影響을 미쳐 瘀滯에 이르게 되므로 그 病理的 本態를 “血瘀”로 把握하고 있으며, 中風의 主要病因病機를 血瘀로 認識하고 “治風先治血, 血行風自滅”의 治療原則에 따라 中風 初期에는 活血化瘀 爲主의 治法이 運用되고 있는 趨勢이다<sup>10-14)</sup>.

通導散은 大黃, 芒硝, 枳殼, 厚朴, 當歸, 陳皮, 木通, 紅花, 蘇木, 甘草로 構成되어 있으며, 方中의 大黃은 瀉火通便, 解毒清熱, 引火下行하고, 芒硝는 瀉熱通便, 潤燥軟堅하며, 當歸, 紅花, 蘇木은 活血化瘀하고, 枳角, 厚朴, 陳皮

는 理氣로 活血化瘀藥을 補助하며, 木通은 利水시키고, 甘草는 調和諸藥하는 效能이 있다<sup>15-21)</sup>.

따라서 通導散은 理氣活血, 破血逐瘀, 瀉下의 效能이 있어, 打撲으로 인한 氣滯血瘀에 주로 利用할 수 있다. 또한, 中風初期 閉證의 大便燥結者는 活血祛瘀法 뿐 아니라, 通腑降逆法으로 胃氣를 通降시키는 것이 治療의 關鍵이 되는데, 이는 通導散의 處方意義와 一致하며, 本方이 中風初期 閉證의 大便燥結者에 優先的으로 應用될 수 있음을 보여준다<sup>1,15,22-24)</sup>.

한편, 活血祛瘀藥物이 心血管系에 미치는 影響에 대한 實驗的 研究로는, 俞<sup>25)</sup>가 疎風活血湯이 血栓症에 미치는 影響에 有意한 效果가 있음을 報告한 이래, 血府逐瘀湯<sup>26)</sup>, 身痛逐瘀湯<sup>27)</sup>, 復元活血湯<sup>28)</sup>, 丹參飲<sup>29)</sup> 등에 대한 報告가 있었으나, 通導散에 대한 實驗的 研究는 아직 찾아볼 수 없었다.

이에 著者는 通導散이 心血管系에 미치는 影響을 實驗的으로 糾明하기 위하여 自發性 高血壓白鼠의 血壓變化, 家兔의 耳殼血管灌流量的 變化, norepinephrine으로 誘導한 白鼠의 血管收縮變化, serotonin과 collagen으로 血栓性塞栓症을 誘發시킨 mouse의 死亡率變化, rat의 血小板凝集抑制 및 血漿凝固因子活性을 研究 觀察하여 有意한 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

## II. 材料 및 方法

### 1. 材料

#### 1) 動物

體重 250g 内外의 Sprague-Dawley系 雌性 白鼠, 自發性高血壓白鼠(SHR) 및 30g 内外의 Balb/C 雌性 mouse과 albino rabbit를 一般配合飼料(三養飼料 : 조단백질 22.1% 以上, 조지방 3.5% 以上, 조섬유 5.0% 以下, 조회분 8.0% 以下, 칼슘 0.6% 以上, 인 0.4% 以上)로 1週間 以上 飼育한 후 實驗室 環境에 適應시켜 實驗에 利用하였다. 實驗期間동안 물과 基本配合 食餌는 자유롭게 먹을 수 있도록 하였다.

#### 2) 藥材

實驗에 使用한 通導散의 處方 構成은 《萬病回春》<sup>1)</sup>에 準하였으며, 使用한 藥材는 圓光大學校 附屬韓方病院에서 購入한 後 精選하여 使用하였고, 그 內容과 分量은 다음과 같다.

#### prescription of Tongdosan

韓藥名	生藥名	重量
大黃	RHIZOMA RHEI	8.0 g
芒硝	MIRABILITUM	8.0 g
枳殼	FRUCTUS PONCIRI	8.0 g
厚朴	CORTEX MAGNOLIAE	4.0 g
當歸	RADIX ANGELICAE GIGANTIS	4.0 g
陳皮	PERICARPIUM CITRI NOBILIS	4.0 g
木通	LIGNUM AKEBIAE	4.0 g
紅花	FLOS CARTHAMI	4.0 g
蘇木	LIGNUM SAPPAN	4.0 g
甘草	RADIX GLYCYRRHIZAE	2.0 g
總計(total amount)		50.0 g

### 2. 實驗方法

#### 1) 檢液의 調劑

通導散 10 貼 分量인 500g을 蒸溜水 2,000ml와 함께 환저플라스크에 넣고 冷却器를 附着하여 2時間 동안 加熱하여 煎湯한 後 冷却시킨다. 3,000rpm에서 20分間 遠心分離하여 上清液을 取한 후 濾過布와 濾過紙로 濾過한 濾液을 減壓回轉蒸發機를 利用하여 65℃에서 減壓濃縮한 다음 50℃의 減壓乾燥器에서 完全히 乾燥하여 通導散 乾燥엑기스 36g(收率 18.0%)을 얻었다. 乾燥한 엑기스는 粉末로 만들어 蒸溜水로 稀釋하여 遠心分離하고 取한 上清液을 濾過하여 檢液으로 使用하였다.

#### 2) 心血管系에 미치는 影響

##### (1) 自發性高血壓白鼠(SHR)의 血壓 및 心搏數에 對한 作用

白鼠 6마리를 1群으로 하여 自動血壓測定器를 利用하여 非管血的으로 血壓 및 心搏數를 測定하였다. 卽 白鼠를 37℃의 豫備保溫器에서 10分間 放置한 後 白鼠의 尾動脈血壓을 測定하여, 安定된 心搏動과 血壓을 維持하는 것만을 選擇하여 使用하였다. 血壓 및 心搏數를 1回 測定하고 通導散 乾燥엑기스를 50·100·200 mg/100g B.W. 씩 各各 經口投與한 後 30分과 60分 間隔으로 心搏數와 血壓을 4回 以上 測定하였다. 比較藥物로서 hydralazine hydrochloride 10mg/kg을 尾靜脈에 注射하여 比較觀察하였다<sup>47-49)</sup>.

##### (2) 家兔의 剔出耳殼血管灌流에 對한 作用

Kraukow-Pissemiski의 方法을 變形하여 sodium phenobarbital (50 mg/kg)로 麻醉시킨 後 耳動脈周圍의 털을 깎고 耳動脈을 露出시켜 polyethylene cannula를 挿入하고 結찰한 後 Ringer液이 들어 있는 marriott병에 連結하고, 耳殼靜脈에 polyethylene cannula를 挿入한 다음 點滴을 잘 觀察할 수 있도록 tube에

固定한 다음 귀의 밑 부분을 切斷하여 剔出한다. 耳殼動脈을 灌流하여 耳殼靜脈으로 流出하는 Ringer液의 點滴數를 觀察하는데, 每分當 流出하는 Ringer液의 點滴이 35~40drops가 되면 檢液을 cannula에 連結된 고무관에 注射하여 檢液의 作用을 觀察하였다. 比較藥物로는 acetylcholine chloride를 使用하였다<sup>50-52)</sup>.

### (3) 白鼠의 尾動脈에 대한 作用

通導散 乾燥엑기스의 白鼠의 꼬리에서 分離한 動脈에 미치는 影響을 Nicholas 등의 모델을 利用하여 實驗하였다. 通導散 乾燥엑기스를 10 $\mu$ g/ml, 20 $\mu$ g/ml의 濃度로 organ bath에 添加하여 白鼠 尾動脈의 收縮과 弛緩作用에 미치는 效果를 觀察하였다. 通導散의 濃度增加에 따른 動脈의 直接的인 反應과 norepinephrine에 대한 濃度收縮反應曲線에 미치는 通導散의 一定한 效果를 觀察하였다. 選擇的인  $\alpha$ 1-adrenoceptor antagonist인 prazosine hydrochloride를 比較藥物로 使用하였다<sup>53-55)</sup>.

### 3) 抗血栓作用

#### (1) Mouse 死亡率沮害效果

30g 内外의 Balb/C mouse을 實驗開始 전날 하루밤 絶食시킨 後 急性肺性血栓症(acute pulmonary thromboembolism)을 誘發하기 위하여 collagen(20  $\mu$ g/10g B.W.)과 serotonin(50 $\mu$ g/10g B.W.)의 混合液(100 $\mu$ l/10g B.W.)을 尾靜脈에 빠르게 注射하였다. mouse의 死亡은 collagen(20 $\mu$ g/10g B.W.)과 serotonin(50 $\mu$ g/10g B.W.)의 混合液(100 $\mu$ l/10g B.W.)을 尾靜脈에 注射한 後 10分안에 決定하였다. collagen(20  $\mu$ g/10g B.W.)과 serotonin(50 $\mu$ g/10g B.W.)의 混合液을 注射하기 2.6 時間 前에 2회에 걸쳐 通導散 乾燥엑기스 50·100·200mg/kg B.W. 씩을 各各 經口投與하였으며, 對照群은 同量의 生理食鹽水를 投與하였으며 藥物對照群으로 cyproheptadine(ED50=0.1mg/kg B.W.)

을 collagen(10 $\mu$ g/20g B.W.)과 serotonin(50 $\mu$ g/10g B.W.)의 混合液을 注射하기 1時間 前에 經口投與하였다. 結果는 mouse의 死亡數와 百分率로 表示하였다. 死亡率(%)은 아래의 等式에 의하여 救하였다<sup>54,56-57)</sup>.

$$\text{死亡率} = \frac{\text{No. of dead mice} \times 100}{\text{No. of treated mice} \times \text{CD}}$$

$$\text{CD} = \frac{\text{No. of dead mice in control Group}}{\text{No. of mice in control Group}}$$

#### (2) 血小板凝集抑制作用과 血漿凝固因子活性에 미치는 影響

250g 内外의 Sprague-Dawley系의 rat를 實驗開始 전날 하루밤 絶食시킨 後 使用하였다. 實驗開始 2時間 前에 通導散 乾燥엑기스를 蒸溜水에 稀釋하여 經口投與하고, 藥物對照群으로 實驗開始 1時間 前에 aspirin, 3時間 前에 ticlopidine hydrochloride를 經口投與하였다. sodium phenobarbital(36mg/kg)로 麻醉시킨 後 正中線 開腹術을 施行하고, 3.8% sodium citrate溶液을 含有한(血液의 1/10) 琉璃注射器로 rat의 腹部大動脈에서 採血하였다. 200g에서 10分間 遠心分離하여 上清液을 取해서 platelet rich plasma(PRP)로 利用하였다. platelet poor plasma(PPP)는 남은 血液을 1500g에서 15分間 遠心分離하여 얻었다. 血小板凝集의 測定은 Born의 比濁測定法을 利用하였다. 250 $\mu$ l의 PRP(platelet rich plasma)에 5 $\mu$ l의 凝集因子를 添加하여 測定하였다<sup>59-61)</sup>.

血漿凝固因子活性의 測定을 爲하여 血小板凝集抑制 實驗에서와 같이 準備된 PPP를 使用하였으며, 血小板凝集度를 測定하는 方法과 同一하게 施行하였다. prothrombin time(PT)과 activated partial thromboplastin time (APTT)은 COBAS FIBRO(ROCHE)와 thromboplastin kit(American Dade)를 使用하여 自動測定하였다<sup>62-64)</sup>.

#### 4) 纖維素溶解活性度

##### (1) ex vivo assay

250g內외의 Sprague-Dawley系의 rat를 實驗開始 전날 하루밤 絶食시킨 後 使用하였다. 實驗開始 2 時間前에 通導散 乾燥엑기스를 蒸溜水에 稀釋하여 經口投與하였다. sodium phenobarbital(36mg/kg)로 麻醉시킨 後 正中線 開腹術을 施行하고, 3.8% sodium citrate溶液을 含有한(血液의 1/10) 琉璃注射器로 rat의 腹部 大動脈에서 採血하였다. 血漿을 얻기 위하여 1500g에서 10分間 遠心分離하였다. 血漿 0.5ml에 0.3mM acetic acid를 4.5ml를 加하여 4℃에서 1時間 동안 放置하였다. 酸性化한 血漿을 遠心分離한 後 euglobulin solution을 얻기 위하여 沈澱物을 100mM phosphate buffer(pH 7.4) 0.5ml에 溶解하였다. 이 溶液 0.4ml에 50IU/ml thrombin 80 $\mu$ l를 加한 다음 fibrin clotlysis recorder를 利用하여 clot lysis time (ECLT)을 測定하였다. 또한 纖維素평판위의 溶解面積을 計算하여 纖維素 溶解度를 測定하였다. 0.6%의 사람 fibrinogen 溶液을 10ml를 plastic plate위에서 thrombin 5IU/ml로 凝固시켰다. euglobulin 溶液 25 $\mu$ l를 各 plate에 seeding하고 37℃에서 18時間 incubation 한 다음 各各의 溶解 面積을 測定하였다<sup>65-67)</sup>.

##### (2) in vitro assay

sodium phenobarbital (36mg/kg)로 麻醉시킨후 正中線 開腹術을 施行하고, 3.8% sodium citrate溶液을 含有한(血液의 1/10) 琉璃注射器로 rat의 腹部大動脈에서 採血하였다. 血液 1.35ml에 通導散 乾燥엑기스 稀釋液 0.15 ml를 加하여 37℃에서 5分間 incubation하였다. 血漿을 얻기 위하여 1500g에서 10分間 遠心分離한 다음 上記의 方法으로 euglobulin 分割을 얻은 다음 ECLT를 測定하였다<sup>55-57)</sup>.

##### 5) 統計處理

實驗結果의 統計處理는 Mac Stat View

TM+512를 利用하여 unpaired t-test에 準하여 處理하였고, 實驗值의 表現은 Mean $\pm$ SE으로 하였으며, p-value가 最大值 0.05(p<0.05)以下인 境遇를 有意한 것으로 判定하였다.

### III. 實驗 成績

#### 1. 心血管系에 미치는 影響

##### 1) 自發性高血壓白鼠(SHR)의 血壓 및 心搏數에 미치는 影響

通導散을 處理하지 않은 對照群에서는 157 mmHg 內외의 高血壓 狀態를 維持하였으나 通導散 乾燥엑기스 50mg/kg를 經口投與한 TDS I 群에서는 投與後 30分에 155.6 $\pm$ 4.5으로 降下하였고, 90分에는 147.8 $\pm$ 4.9로 떨어졌으며, 150分 後에는 139.5 $\pm$ 5.1로 다시 上升하였다. 100mg/kg를 經口投與한 TDS II 群에서도 類似한 樣相을 나타냈으며 對照群에 比하여 時間 經過別로 有意性은 認定되지 않았다. 200mg/kg를 經口投與한 TDS III 群에서는 投與後 30分에 139.1 $\pm$ 4.2로 有意性있는 血壓降下效果를 나타내었고, 90分에는 135.1 $\pm$ 4.6으로 비슷한 結果를 보였고, 150分 後에는 135.8 $\pm$ 4.9로 다시 上升하였다. hydralazine hydrochloride를 投與한 藥物 對照群에서는 藥物 投與 後 90分에 84.2 $\pm$ 5.4의 顯著한 血壓降下를 나타냈다(Table I).

自發性高血壓白鼠의 正常的인 心搏數는 440 (beats/min)內외였으며, hydralazine hydrochloride를 投與한 藥物 對照群에서는 藥物 投與 後 30分에 487 $\pm$ 12.5으로 上升하였으나 有意한 結果는 아니었으며, 時間 經過에 따라 漸次 減少하는 趨勢를 보였다. 通導散 乾燥엑기스를 投與한 모든 實驗群에서는 心搏數의 有意한 變化가 없었으며 心搏數의 變化를 거의 觀察할 수 없었다(Table II).

Table I. Effect of Tongdosan extract on the change of blood pressure after oral administration of TDS extract in spontaneous hypertensive rat according to time course

Groups	Blood Pressure (mmHg)			
	0	30	90	150(min)
CONT	157.5±4.1	158.3±5.3	156.9±4.6	155.4±5.5
TDS I	158.3±4.5	155.6±4.5	147.8±4.9	139.5±5.1
TDSII	157.4±5.5	148.7±3.8	143.1±5.1	142.5±5.1
TDSIII	157.7±5.1	139.1±4.2*	135.1±4.6*	135.8±4.9*
H-HCl	159.3±6.1	112.8±5.6**	84.2±5.4**	91.5±6.5**

CONT : control group treated with saline as a vehicle

TDS I : 50mg/kg B.W. of Tongdosan extract orally treated group

TDS II : 100mg/kg B.W. of Tongdosan extract orally treated group

TDS III : 200mg/kg B.W. of Tongdosan extract orally treated group

H-HCl: 10mg/kg B.W. of hydralazine hydrochloride I.V.treated group

The number in parenthesis means No. of animals used in experiments. The data are shown as mean±SEM. The statistic analysis between vehicle control group and treated groups was performed by student's t-test. Asterisks denote significance levels of differences between contral group and treated groups : \* P<0.05, \*\* P<0.01.

Table II. Effect of Tongdosan extract on the change of heart rate after oral administration of TDS extract in spontaneous hypertensive rat according to time course

Groups	Heart Rate (beats/min)			
	0	30	90	150(min)
CONT	433±10.5	442±11.3	445±11.2	444± 10.8
TDS I	432±11.3	435±10.8	436±11.3	433±12.6
TDSII	433±10.4	437±10.9	436±10.4	433±11.4
TDSIII	436±12.1	441±11.3	439±11.0	439±12.8
H-HCl	434±10.4	487±12.5	475±13.7	467±11.2

CONT : control group treated with saline as a vehicle

TDS I : 50mg/kg B.W. of Tongdosan extract orally treated group

TDS II : 100mg/kg B.W. of Tongdosan extract orally treated group

TDS III : 200mg/kg B.W. of Tongdosan extract orally treated group

H-HCl: 10mg/kg B.W. of hydralazine hydrochloride I.V.treated group

The number in parenthesis means No. of animals used in experiments. The data are shown as mean±SEM. The statistic analysis between vehicle control group and treated groups was performed by student's t-test. Asterisks denote significance levels of differences between contral group and treated groups : \* P<0.05, \*\* P<0.01.

2) 家兔의 耳殼血管灌流에 대한 作用

通導散 乾燥액기스가 血管의 灌流血液量의 變化에 미치는 效果를 觀察하기 위하여 剔出한 家兔의 耳殼動脈을 灌流하여 靜脈으로 流出하는 Ringer液의 點滴數를 35~40滴으로 調節한 다음 檢液을 投與하여 灌流液의 變化를 觀察하였다. TDS I 群을 비롯한 全實驗群에서 檢液 投與後 1分에 點滴數가 45以上으로 增加하였으며 3分까지 持續的으로 維持되다가 5分 以後에는 漸次 減少하는 樣相을 보이고 檢液 投與後 12分에는 對照群의 水準과 비슷한 樣相을 나타내었다. 投與한 檢液의 量에 따라 濃度依存的으로 點滴數가 약간씩 增加하는 結果를 나타냈다(Fig. 1).

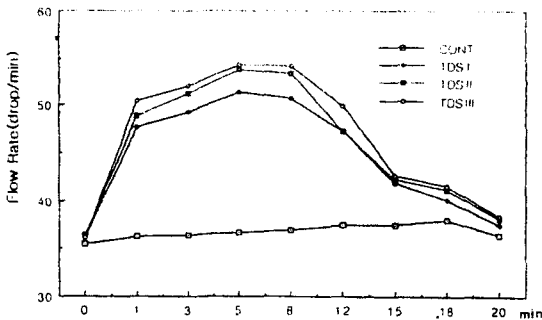


Fig. 1. Effect of the aqueous extract of Tongdosan(TDS) on the flow rate in the artery and veins of the isolated ear of albino rabbit (Kroukow-Pissemiski method)

3) 白鼠의 尾動脈에 미치는 影響

白鼠의 尾動脈을 分離한 다음 通導散 乾燥액기스의 potential vasodilatory activity를 測定하기 爲하여 分離한 尾動脈을 norepinephrine, prazosine 및 通導散 檢液의 濃度를 漸進的으로 增加하면서 露出시켜 尾動脈의 收縮과 擴張反應을 確認하였다. 通導散의 濃度에 따라 漸進的으로 norepinephrine으로 誘導한 血管收縮이 多少 緩和되는 結果를 보였으며, 이것은 prazosine의 血管收縮을 緩下하는 效果에 비하여는 덜 效果的인 結果이다. 그러나 檢液의 濃度增加에 따라 漸進的으로 濃度依存的으로 血管收縮을 緩和하는 效果는 增加하는 樣相을 보였다(Fig. 2).

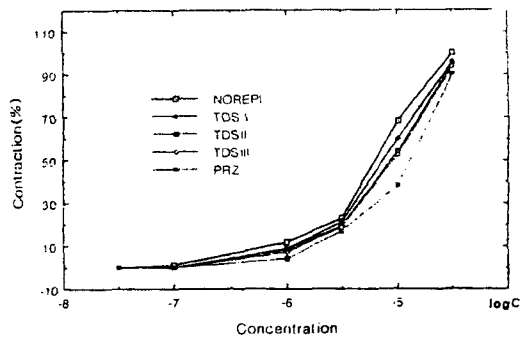


Fig. 2. Contraction of rat tail artery as a function of norepinephrine concentration in the absence, in the presence of the aqueous extract of Tongdosan(TDS) and prazosine

Table III. Measurement of Mortality rate was observed the antithrombotic activity of TDS extract against pulmonary thromboembolism induced by collagen the mixture (0.1ml/10g, 2mg/kg B.W) plus serotonin(5mg/kg B.W) in mouse

Groups	Mortality rate ( % )	Inhibition of mortality ( % )
CONT	12/12 (100 %)	0
TDS I	11/12 (91.6 %)	8.4%
TDS II	9/12 (75.5%)	25.5%
TDS III	8/12 (66.7 %)	33.3%
Cyproheptadine	7/12 (58.3 %)	41.7%

Suppressive effects of TDS extract on serotonin and collagen-induced pulmonary thromboembolic death in mice. The mortality rate within 10 minutes of the serotonin and collagen injection was determined. The data are shown as the percentage representing the mortality rate in animal number (dead animal number/total animal number used in the experiment)

CONT : control group treated with saline as a vehicle

TDS I : 50mg/kg B.W. of Tongdosan extract orally treated group

TDS II : 100mg/kg B.W. of Tongdosan extract orally treated group

TDS III : 200mg/kg B.W. of Tongdosan extract orally treated group

Cycloheptadine : 0.1mg/kg B.W. oral administration

## 2. 抗血栓作用

### 1) Mouse 死亡率沮害效果

Mouse에서 誘發한 肺性血栓性塞栓症 모델은 serotonin과 collagen의 混合液을 尾靜脈에 注射하여 誘發하였으며, 각 實驗群마다 12마리의 mouse을 對象으로 實施하였다. 檢液대신 control vehicle로서 生理食鹽水를 使用한 對照群에서는 塞栓症으로 因하여 呼吸困難症候를 誘發하고 實驗大商動物이 모두 死亡하였다. 藥物對照群으로 cyproheptadine(0.1mg/kg po)을 投與한 群은 12마리 中 7마리가 死亡하여 58.3%의 死亡率을 보였으며, 通導散 乾燥액기스를 投與한 TDS I·II·III 群은 各各 91.6%,

75.5%, 66.7%의 死亡率을 보여 濃度依存的으로 死亡率을 抑制하는 效果가 增加하는 樣相을 보였다(Table III).

### 2) 血小板凝集抑制作用과 血漿凝固因子 活性에 미치는 影響

生理食鹽水를 前處置한 對照群의 血小板凝集度는  $66.7 \pm 3.6\%$ 를 보였으며, ticlopidine과 aspirin을 投與한 藥物對照群에서는  $20\text{mg/kg}$  投與한 群에서  $44.6 \pm 4.2$ 와  $31.9 \pm 3.7$ 의 血小板凝集度를 보여 33.1과 52.2%의 有意한 血小板凝集抑制效果를 보였다. 通導散 乾燥액기스를  $50\text{mg/kg}$  經口投與한 TDS I 群에서는 52.7

Table IV. Effect of Tongdosan extract on the change of collagen-induced platelet aggregation in rats

Groups	Dose (mg/kg.po)	Aggregation ( % )	Inhibition Rate ( % )
CONT	0	66.7±3.6	-
TDS I	50	52.7±5.1	21.0
TDS II	100	47.4±3.7*	28.8
TDS III	200	46.7±3.9*	29.9
Ticlopidine	10	51.3±4.1	23.1
	20	44.6±4.2*	33.1
Aspirin	10	38.4±5.2*	42.4
	20	31.9±3.7**	52.2

PRP was prepared 1hr after oral administration of aspirin, 2hr after administration of Tongdosan extract and 3hr after administration of ticlopidine. Platelet aggregation was induced by collagen(2.0 $\mu$ g/ml).

CONT : control group treated with saline as a vehicle

TDS I : 50mg/kg B.W. of Tongdosan extract orally treated group

TDS II : 100mg/kg B.W. of Tongdosan extract orally treated group

TDS III : 200mg/kg B.W. of Tongdosan extract orally treated group

The number in parenthesis means No. of animals used in experiments. The data are shown as mean $\pm$ SEM of 6 animals. The statistic analysis between vehicle control group and treated groups was performed by student's t-test. Asterisks denote significance levels of differences between control group and treated groups : \* P<0.05, \*\* P<0.01.

Table V. Effect of Tongdosan extract on the coagulation activity in rats

Groups	PT(sec)	APTT(sec)
CONT	14.4±0.5	20.5±0.5
TDS I	14.6±0.4	21.6±0.5
TDS II	14.9±0.5	22.4±0.6
TDS III	15.4±0.4	22.7±0.4

PPP was prepared 2hr after oral administration of Tongdosan extract.

CONT : control group treated with saline as a vehicle

TDS I : 50mg/kg B.W. of Tongdosan extract orally treated group

TDS II : 100mg/kg B.W. of Tongdosan extract orally treated group

TDS III : 200mg/kg B.W. of Tongdosan extract orally treated group

The data are shown as mean $\pm$ SEM of 6 animals. The statistic analysis between vehicle control group and treated groups was performed by student's t-test. Asterisks denote significance levels of differences between control group and treated groups : \* P<0.05, \*\* P<0.01.



Table VI. Effect of Tongdosan extract on ex vivo fibrinolytic activity of euglobulin fraction in rats

Groups	Lysis Time ( min )	Decrease ( % )	Lysis Area ( mm <sup>2</sup> )	Increase ( % )
CONT	256.7±11.3	-	92.5±5.6	-
TDS I	246.9±11.8	3.8	96.4±4.6	4.0
TDS II	229.4±10.1*	10.6	106.8±4.1	15.5
TDS III	217.1±10.5**	15.4	115.2±4.2*	24.5

Blood was taken 2hr after oral administration of TDS extract and euglobin fraction was prepared. fibrinolytic activity was evaluated by measuring ECLT and area of lysis on each fibrin plate after incubation for 18 hr at 37°C. Each value represents the mean±SEM of 8 animals. The statistic analysis between vehicle control group and treated groups was performed by student's t-test. Asterisks denote significance levels of differences between control group and treated groups : \* P<0.05, \*\* P<0.01.

CONT : control group treated with saline as a vehicle

TDS I : 50mg/kg B.W. of Tongdosan extract orally treated group

TDS II : 100mg/kg B.W. of Tongdosan extract orally treated group

TDS III : 200mg/kg B.W. of Tongdosan extract orally treated group

Table VII. Effect of Tongdosan extract on in vitro fibrinolytic activity of euglobulin fraction in rats

Dose ( µg/ml )	Lysis		Time
	Whole Blood		Plasma
0	226.1±11.3		242.5±12.1
10	213.5±12.1		237.8±11.2
30	206.9±10.7		231.7±12.4
100	195.7±10.5		215.6±11.8
200	192.7±9.1*		212.1±9.8*

Citrated blood or plasma from rats was incubated with TDS extract for 5 min at 37°C and the euglobin clot lysis time(ECLT) was measured. Each value represents the mean±SEM of 8 animals. The statistic analysis between vehicle control group and treated groups was performed by student's t-test. Asterisks denote significance levels of differences between control group and treated groups : \* P<0.05, \*\* P<0.01.

±5.1로 凝集度가 低下하여 21.0%의 血小板凝集抑制效果를 보였으나 有意한 結果는 아니었다. 通導散 乾燥약기스를 100·200mg/kg 經口投與한 TDS II, TDS III 群에서는 各各 47.4±3.7\*·46.7±3.9\*%의 凝集度를 보여 28.8·29.9%의 統計的으로 有意한 血小板凝集抑制效果를 보였다(Table IV).

血漿凝固因子活性에 미치는 影響은 pro-thrombin time(PT)과 activated partial thromboplastin time(APTT)을 測定하였다. PT와 APTT는 對照群에 比하여 檢液의 濃度增加에 따라 時間이 延長되는 效果를 보였으나, TDS I·TDS II·TDS III 群 모두에서 有意한 結果는 나타내지 못하였다(Table V).

### 3. 纖維素溶解活性度

ex vivo assay와 in vitro assay를 施行하여 通導散 乾燥약기스의 纖維素溶解活性度を 測定하였다. ex vivo assay에서는 euglobulin分劃의 溶解時間과 溶解面積을 計算하여 測定하였으며, in vitro assay에서는 溶解時間을 測定하였다. 對照群의 溶解時間은 256.7±11.3(min)였으며, TDS I 群에서는 246.9±11.8으로 溶解時間이 減少하였으며, TDS II, TDS III 群에서는 229.4±10.1\*, 217.1±10.5\*\*로 各各 有意性있는 減少를 보여 10.6·15.4%의 溶解時間減少效果를 나타내었다. 또한 溶解面積의 結果도 類似한 樣相을 觀察할 수 있었다. 卽 對照群에서의 92.5±5.6mm<sup>2</sup>가 TDS I 群에서는 96.4±4.6으로 增加하였고 TDS II, TDS III 群에서는 各各 106.8±4.1mm<sup>2</sup>과 115.2±4.2mm<sup>2</sup>로 統計的으로 有意性있게 增加하여 15.5·24.5%의 溶解面積增加效果를 보였다(Table VI).

in vitro assay에서는 濃度增加에 따라 全血과 血漿에서 溶解時間이 점차 減少하여 濃度依存的 減少하는 傾向을 보였으나 統計的으로 有意한 結果는 아니었다(Table VII).

## IV. 考 察

平均壽命이 延長됨에 따라 腦卒中(Stroke)은 漸漸 더 醫學的·社會的 問題가 되고 있다. 統計廳이 發表한 1993年 韓國人 死亡原因 統計<sup>30)</sup>에 따르면 循環器系疾患이 全體의 30.02%로 다른 原因에 비해 높은 死亡原因을 나타내고 있으며, 生存한 患者들도 대개는 永久的인 後遺障礙로 남게 되는 疾患이므로, 正確하고도 迅速한 診斷과 함께 좀 더 새롭고 더욱 效果的인 治療가 행해지는 것이 罹患率과 死亡率을 減少시켜줄 것이다.

韓醫學的으로 中風의 原因을 살펴보면 內經以來 唐宋以前에는 “外風”學說이 爲主였으며<sup>31-32)</sup>, 金元時代에 와서 새로운 理論들이 나왔는데, 劉<sup>33)</sup>는 心火暴盛, 李<sup>34)</sup>는 正氣自虛, 朱<sup>35)</sup>는 濕熱生痰을 主要發病原因으로 들어 “內風”說이 登場했으며, 明代 張<sup>36)</sup>은 內傷積損의 觀點에서 “非風”之說을 主張하였다. 清代의 葉<sup>37)</sup>은 精血衰耗로 水不涵木하여 肝陽偏亢되어 發生된다고 했으며, 王<sup>38)</sup>은 氣虛血瘀가 原因이라고 하여 補陽還五湯을 立方하였다. 이와 같이 中風의 原因은 多樣하나, 주로 風, 火, 痰, 虛, 血瘀, 肝陽 등으로 要約할 수 있다.

오늘날 西洋醫學에서의 腦卒中은 中風의 範疇에 該當하며, 趙 登<sup>39)</sup>은 腦血管疾患인 中風의 發病이 腦血管內를 흐르는 血液의 粘度 및 血液性狀의 變化와 密接한 關係가 있다고 했으며, 崔 登<sup>40)</sup>은 中風發生의 直接的인 原因은 嚴密한 意味에서 血瘀로 볼 수 있다고 하였다.

血瘀란, 瘀血보다 廣義的인 用語로서 皮下出血, 紫癍, 血腫 등의 “離經之血”외에 臟腑經絡, 人體 各 部位의 血液停滯, 瘀塞不通, 血脈不通, 血不循經 등의 廣範한 病理性 改變을 말하는데<sup>41-42)</sup>, 外風·內風을 莫論하고, 最終的으로는 經脈에 影響을 미쳐 氣血이 막혀 瘀滯에 이르게 되므로 그 病理的 本態를 “血瘀”로 把握하고 있으며, 最近의 研究에서도 中風의 主要 病因病機를 血瘀로 認識하고 “治風先治血, 血行

風自滅”의 治療原則에 따라 活血化瘀 爲主의 治法을 中風 初期 및 心血管疾病 治療의 要點으로 여기는 趨勢이다<sup>10-14,43)</sup>.

또한 《素問·調經論》<sup>44)</sup>의 “氣爲血之帥, 血爲氣之母”의 理論 以來 “氣行則血行”, “氣滯則血瘀”, “活血宜治氣”의 理論에 따라 理氣와 活血은 相互配合하여 應用되어 왔다<sup>43,45)</sup>.

通導散은 明代 龔1)의 《萬病回春》에 “治跌撲傷損極重 大小便不通 乃瘀血不散 肚腹膨脹 上攻心腹 悶亂至死者 先服此藥”이라고 最初로 收錄된 이래, 跌撲傷損이 극히 重하여 血瘀의 症候에 胸苦, 腹脹, 便秘, 大小便不通 등 氣滯의 症候를 兼한 氣滯血瘀에 應用되어 온 處方이다<sup>2-3)</sup>. 本方은 大承氣湯의 加味方으로서 大黃, 芒硝, 枳殼, 厚朴, 當歸, 陳皮, 木通, 紅花, 蘇木, 甘草로 構成되어 있으며 各藥物에 對한

本草學의 性味, 歸經 및 主治症은 Table VIII 와 같다.

方中의 大黃은 活血行瘀의 作用으로 血行 促進을 도우면서 血流分布를 調整하고, 芒草와 協助하여 強力한 瀉下效果를 나타낸다. 當歸, 紅花, 蘇木은 活血化瘀의 效能으로 血管을 擴張시키고 血行을 改善하며, 枳殼, 厚朴, 陳皮는 理氣의 效能으로 蠕動促進, 脹滿感改善, 排便 促進의 作用이 있고, 活血化瘀藥의 效能을 補助하여 血管運動神經을 調整한다. 木通은 利尿 消炎作用으로 清熱除煩하며, 甘草는 諸藥을 調和시킨다<sup>15-21)</sup>.

以上과 같이 通導散은 理氣活血, 破血逐瘀, 瀉下 등의 效能으로, 打撲으로 인한 氣滯血瘀 뿐 아니라 胸苦, 腹脹, 便秘, 大小便不通 등 氣滯의 症候를 兼한 氣滯血瘀에 應用되어 왔다<sup>15,23-24)</sup>.

Table VIII. 通導散을 構成하는 各藥物에 關한 本草學의 考察

藥物	性味	歸經	主治症
大黃	苦 寒,無毒	胃·大腸·肝	攻積導滯 瀉火涼血 行瘀通經
芒硝	辛苦鹹 寒,無毒	胃·大腸	瀉熱通便 潤燥軟堅
枳殼	苦辛 涼,無毒	脾·胃·大腸	破氣行痰 散積消痞
厚朴	苦辛 溫,無毒	脾·胃·大腸	化濕導滯 行氣溫中
當歸	甘辛 溫,無毒	心·肝·脾	補血和血 調經止痛 潤腸通便
陳皮	苦辛 溫,無毒	脾·肺	理氣健脾 燥濕化痰
木通	苦 涼,無毒	心·小腸·膀胱	降火利水 通氣下乳
紅花	辛 溫,無毒	心·肝	行氣祛瘀 消腫止痛
蘇木	甘鹹 平,無毒	心·肝	活血通經 祛瘀止痛
甘草	甘 平,無毒	脾·胃·肺	補脾益氣 清熱解毒 潤肺止咳 調和諸藥

또한, 中風은 本虛表實한 症狀으로, 急性期 治療에는 “急卽治其標, 緩卽治其本”의 原則에 따라 肝陽, 痰熱, 腑實, 血瘀 등의 標實症을 위주로 治療한다 하였으며<sup>4-9,46)</sup>, 특히 中風初期 閉證의 大便燥結者는 活血祛瘀法 뿐 아니라, 通腑降逆法으로 胃氣를 通降시키는 것이 治療의 關鍵이 된다<sup>4, 22-23)</sup>. 이는 通導散의 處方意義와 一致되고 있음을 보여준다.

이에 著者는 本方이 心血管系에 미치는 影響을 實驗의으로 糾明하고자 血流量, 動脈의 收縮變化를 觀察하고, 血小板凝集抑制 및 血漿凝固活性, 血漿抗트롬빈活性, 纖維素溶解時間 및 溶解面積의 變化를 觀察한 바 다음과 같다.

通導散은 心搏數의 變化에는 有意한 影響을 미치지 않았으며, 血壓의 變化에는 通導散 乾燥엑기스의 濃度增加에 따라 血壓을 降下시키는 效果를 나타냈다. 이러한 結果로 心搏動을 調節하는 中樞神經系 및 心搏動의 調節機轉에 影響을 미치지 않고 血壓變化의 다른 因子로 생각되는 血管의 變化와 血流의 變化에 의하여 血壓降下의 效果가 있음을 推測할 수 있었다.

Kraukow-Pissemiski의 方法을 利用하여 剔出한 家兔의 耳微動靜脈을 灌流하는 Ringer液의 變化로 血管의 血液灌流量을 測定하였다. 全實驗群에서 檢液投與 1分 後에 Ringer液의 點滴數가 顯著히 增加하여 5~8分동안 그 效果가 維持되었다. 卽 通導散 乾燥엑기스는 血管灌流量을 增加시키는 效果를 나타냈으며, 濃度依存的으로 그 效果가 增加하는 結果를 보였다. 이것은 通導散 乾燥엑기스가 血管平滑筋을 擴張시키기 때문으로 推測된다.

上記의 血管灌流量의 增加가 血管擴張과 關聯이 있는가의 與否를 觀察하기 위하여 白鼠의 尾動脈을 分離하여 通導散 乾燥엑기스의 投與가 尾動脈의 norepinephrine으로 收縮한 尾動脈의 收縮緩和에 미치는 效果를 觀察하였다. 通導散 乾燥엑기스는 약간의 血管擴張作用

과 아울러 norepinephrine으로 誘導된 血管收縮을 緩和하는 效果를 보였으며, 이것은 上記의 血壓降下作用과 關聯이 있을 것으로 思慮된다. 그러나 그 效果가 藥物對照群의 血管擴張作用을 나타내는 經口用血壓降下劑인 prazosine의 效果보다는 微弱하였으며, 通導散의 抗血栓效果는 血管擴張의 效果와 더불어 抗血小板效果와 關聯이 있을 것으로 推定되어 抗血栓效果와 抗血小板凝集效果를 測定하였다.

急性肺性血栓性塞栓證을 誘發하여 血栓症으로 因한 死亡率을 觀察하므로써 通導散 乾燥엑기스의 抗血栓效果를 測定하였다. 急性肺性血栓性塞栓證 모델은 serotonin과 collagen으로 誘導된 血小板血栓의 塞栓에 依하여 惹起되었으며, 이것은 serotonin과 collagen으로 誘導된 in vitro 血小板凝集의 in vivo 모델에 該當하는 것이다. collagen (20 $\mu$ g/10g B.W.)과 serotonin(50 $\mu$ g/10g B.W.)의 混合液(100 $\mu$ l/10g B.W.)으로 誘導된 이 實驗모델에서 90%以上の 死亡率이 誘導되었으며, 이 모델에서 發生하는 死因의 機轉은 다음과 같이 說明할 수 있다. 尾靜脈에 注射된 serotonin과 collagen은 血管內 血小板凝集을 誘發하여 血小板凝塊를 形成하고 이것이 閉鎖動脈에 塞栓을 誘發하여 呼吸困難症候를 誘發하고 마침내 死亡에 이르게 한다. 通導散 乾燥엑기스는 投與量의 增加에 따라 死亡率을 減少하는 效果를 보였으며, 藥物對照群의 S2-serotomergic and H1-histaminergic antagonist인 cyproheptadine의 死亡率은 44.4%였다. 最近의 報告에는 serotonin은 血小板凝集에 重要한 役割을 한다고 하였다. 따라서 serotonin과 collagen으로 誘發된 血栓性塞栓證에는 強力한 S2-serotomergic and H1-histaminergic antagonist인 cyproheptadine이 顯著하게 血栓性塞栓證으로 因한 마우스의 死亡率을 減少시키는 效果를 보였으며, 通導散 乾燥엑기스도 이러한 對照藥物보다는 微弱하나 意義를 가진 死亡抑制效果를 나타냈다. 그러므로 通導散 乾燥엑기스의 S2-

serotonergic and H1-histaminergic antagonist로서의 효과에 대해서 研究가 되어져야 할 것으로 思慮된다.

collagen으로 誘導된 血小板의 凝集效果는 血小板抑凝集劑인 ticlopidine과 aspirin을 10, 20mg/kg 投與한 群에서 顯著하게 나타났으며, 通導散 乾燥엑기스를 投與한 群에서도 濃度依存的으로 凝集이 抑制되는 結果를 나타냈다. 특히 通導散 乾燥엑기스 200mg/kg 投與한 TDS III 에서 對照群에 比하여 有意性있는 減少效果가 있었다. 또한 血液의 凝固因子의 活性檢査를 위하여 prothrombin time과 activated partial thromboplastin time을 測定한 結果 通導散 乾燥엑기스를 投與한 實驗群에서 多少의 時間延長結果를 나타냈으나 統計的有意性은 없었다. 血漿凝固因子活性의 時間이 延長된 것은 serotonin과 collagen으로 誘發한 血栓形成過程에 血液凝固因子의 非正常的 消耗에 依하여 血液凝固因子의 缺乏에 따른 一時的 效果라고 여겨진다. 따라서 通導散 乾燥엑기스는 血小板의 作用을 抑制하여 血栓形成의 減少를 誘導하고 이에 따라 serotonin과 collagen으로 誘發한 肺性血栓性塞栓症으로 인한 mouse의 死亡率減少와 關係가 있을 것으로 思慮된다.

그러나 血栓形成抑制의 또 다른 機轉으로 생각할 수 있는 血栓溶解를 考慮해야할 것으로 생각되어 通導散 乾燥엑기스의 纖維素溶解能實驗을 實施하였다. 纖維素溶解能을 測定하기 위하여 euglobulin clot lysis time과 euglobulin分劃에 의한 纖維素평판의 溶解面積을 計算하여 實施하였다. ECLT의 檢査의 原理는 纖維素溶解系의 檢査法中の 하나이다. 血漿을 물로 稀釋하여 이온 強度를 低下하면 沈澱되어 석출되는 部分이 euglobulin이다.

血漿中の fibrinogen, plasminogen, plasmin activator 등의 大部分을 含有한다. 그러나 antiplasmin은 含有하지 않는다. 이 euglobulin 分劃에 thrombin을 加하여 纖維素凝固를 誘發

하고 加溫하면 plasminogen activator에 의해서 plasminogen이 plasmin으로 轉換되어 纖維素凝塊를 溶解하게 된다. 그러므로 이 時間을 利用하여 纖維素溶解機轉의 活性與否를 反映할 수 있는 것이다.

卽 이 方法은 血漿의 plasminogen activator 活性與否를 反映할 수 있는 方法이다. 이 實驗 結果 溶解時間은 通導散 乾燥엑기스의 投與濃度가 커질수록 溶解時間이 短縮되는 結果를 보였으며, 溶解面積은 增加하는 樣相을 보였고, 특히 TDS II·TDS III에서는 有意性있는 結果가 나타났다. 이러한 結果를 類推할 때 通導散 乾燥엑기스는 纖維素溶解能의 增加效果를 가지며, 그 效果는 특히 plasminogen activator의 活性에 起因한다고 할 수 있을 것이다. 또한 in vitro에서 實施한 溶解時間 測定은 通導散 乾燥엑기스의 直接的인 溶解能檢査를 위해 實施하였다. 全血과 血漿의 纖維素溶解時間은 減少하는 傾向을 보였으나 有意性은 없었다. 卽 通導散 乾燥엑기스의 纖維素溶解能의 增加는 直接的인 纖維素溶解能보다는 血漿의 plasminogen activator 등의 活性에 起因하여 이루어지는 것으로 推測할 수 있다.

## V. 結 論

本 研究는 理氣活血, 破血逐瘀, 瀉下 등의 效能으로 打撲으로 인한 氣滯血瘀 뿐 아니라, 中風初期 閉證의 大便燥結者에 應用될 수 있는 通導散의 效能을 實驗的으로 糾明하고자 自發性高血壓白鼠의 血壓變化, 家兔의 耳殼血管 灌流量의 變化, norepinephrine으로 誘導한 白鼠의 血管收縮變化, serotonin과 collagen으로 血栓性塞栓症을 誘發시킨 mouse의 死亡率變化, rat의 血小板凝集抑制 및 血漿凝固因子活性, 纖維素溶解活性度를 研究 觀察하여, 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 通導散은 自發性高血壓白鼠의 血壓을 有意性있게 降下시켰다.
2. 通導散은 家兔의 耳殼血管灌流量을 增加시켰다.
3. 通導散은 norepinephrine으로 誘導한 白鼠의 血管收縮을 緩和시켰다.
4. 通導散은 serotonin과 collagen으로 血栓性塞栓症을 誘發시킨 mouse의 死亡率을 抑制시켰다.
5. 通導散은 rat의 血小板凝集을 有意性있게 抑制시켰다.
6. 通導散은 rat의 血漿凝固因子的 活性檢査에서 prothrombin time과 activated partial thromboplastin time을 延長시켰으나 有意性은 없었다.
7. 通導散은 ex vivo assay에서 rat의 纖維素溶解時間을 有意性있게 短縮시켰고, 纖維素溶解面積을 有意性있게 增加시켰다.
8. 通導散은 in vitro assay에서 rat의 纖維素溶解時間을 減少시켰다.

以上の 結果로 보아 通導散은 血壓의 下降 및 血管의 擴張에 의한 血流量의 增加로 心血管系의 血液循環障礙를 改善시키고 抗血栓作用이 있어 血瘀로 인한 中風初期 閉證의 大便燥結者에 有效하게 使用할 수 있을 것으로 思料된다.

## 參考 文獻

1. 龔廷賢 : 萬病回春, 서울, 杏林書院, p.467, 1975.
2. 許浚 : 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, p. 578, 1989.
3. 江克明·包明蕙 : 簡明方劑辭典, 上海, 上海科學技術出版社, p.951, 1989.
4. 上海中醫學院 : 內科學 (上冊), 上海, 上海科學技術出版社, pp.194-201, 1983.
5. 全國韓醫科大學心系內科學教室編 : 東醫心系內科學, 서울, 書苑堂, p.99, 1995.
6. 黃文東 : 中國醫學百科全書 中醫內科學, 上海, 上海科學技術出版社, pp. 58-62, 1989.
7. 王顯明 : 中醫內科辨證學, 北京, 人民衛生出版社, pp.62-67, 1984.
8. 楊思樹 : 中醫臨床大全, 北京, 北京科學技術出版社, p.199, 1991.
9. 上海中醫學院 : 中醫內科學, 上海, 商務印書館, pp. 168~175, 1983.
10. 李尉生 : 活血化瘀治療中風280例, 上海中醫藥, 11:151, 1984.
11. 金 玫 외 : 腦出血의 中醫治療近況, 山東中醫藥學報, 18(5):358-361, 1994.
12. 唐德晃 : 活血化瘀法治療中風概況, 實用中西醫結合雜誌, 6(12):742-744, 1993.
13. 王昌恩 외 : 血瘀證的研究, 山東中醫雜誌, 13(10):473-474, 1994.
14. 司徒志堅 : 活血化瘀法在臨床的應用, 新中醫, 27(4):59-60, 1995.
15. 成輔社 編譯 : 天真處方解說, 서울, 成輔社, p.145, 1987.
16. 辛民教 : 臨床本草學, 서울, 永林社, pp.463-464, 175-177, 221-222, 484-485, 467-468, 393-394, 380-381, 384-385, 596-597, 1987.
17. 上海中醫學院 : 中草藥學, 香港, 商務印書館香港分館, pp.70-75, 221-222, 232- 234, 350-355, 381-382, 399-400, 525-527, 564-566, 1983.

18. 李尙仁 외 : 韓藥臨床應用, 서울, 成輔社, pp.68-72, 357-360, 299-300, 287-288, 225-226, 229-231, 216-217, 163-164, 323-327, 1986.
19. 申佶求 : 申氏本草學, 서울, 壽文社, pp.16-20, 80-84, 325-329, 390-400, 409-411, 532-534, 554-556, 589-592, 1982.
20. 陳潮朝 외 : 中醫方劑與治法, 四川, 四川科學技術出版社, pp.67-71, 1985.
21. 中山醫藥院 : 中醫方劑選講, 廣東, 廣東科學技術出版社, pp.187-189, 1983.
22. 陶亦鳴 : 論中風治須通降, 浙江, 浙江中醫學院學報, 18(3):4-5, 1994.
23. 醫林 編輯部 : 日本一貫堂醫學紹介, 서울, 醫林社, 123:44-47, 126:42-48, 130:47.
24. 矢數格 : 漢方一貫堂醫學, 光州, 醫學研究社, p.43, 1983.
25. 俞企英 : 疏風活血湯이 血栓症에 미치는 影響, 서울, 慶熙韓醫大論文集, 7:23-25, 1984.
26. 崔昇勳 : 血府逐瘀湯이 血栓症과 皮下出血에 미치는 影響, 大韓東醫病理學會誌, 2:33-35, 1987.
27. 金東秀 외 : Endotoxin으로 誘發된 白鼠의 血栓症에 身痛逐瘀湯이 미치는 影響, 大韓東醫病理學會誌, 4:47-56, 1989.
28. 朴文秀 외 : 復元活血湯이 Endotoxin으로 誘發된 白鼠의 血栓症에 미치는 影響, 大韓東醫病理學會誌, 4:23-33, 1989.
29. 申善浩 ; 丹參飲이 實驗動物의 心血管系에 미치는 影響, 圓光大學校 大學院 碩士學位論文, 1994.
30. 統計廳, 93年 韓國人死亡原因 統計, 經濟企劃院 統計廳.
31. 上海中醫學院 : 中醫內科學, 香港, 商務印書館, pp.169-175, 1975.
32. 張茂珍 : 中風條辨, 河南, 河南科學技術出版社, pp.1-6, 1988.
33. 劉完素 : 劉河間三六書, 서울, 成輔社, pp. 37-44, 323-330, 1976.
34. 李東垣 : 東垣十種醫書, 서울, 大星文化社, p.281, 1976.
35. 朱丹溪 : 丹溪心法, 서울, 杏林書院, p.19, 1965.
36. 張景岳 : 景岳全書, 台北, 台聯國風出版社, p.181, 198, 1959.
37. 葉天士 : 臨證指南醫案, 香港, 商務印書館, p.18, 1976.
38. 王清任 : 醫林改錯, 台灣, 東方書店, p.49, 1960.
39. 趙鐘權 외 : 中風誘發과 血液流變에 關한 考察, 大田大學校 論文集(韓醫學篇), 1(1): 329-335, 1992.
40. 崔賢 외 : 中風의 “血瘀”論的 考察 및 活血化瘀法에 依한 治療 近況, 大韓韓醫學會誌, 11(1):145-150, 1990.
41. 上海中醫學院 : 中醫學基礎, 上海, 上海科學技術出版社, p.166, 168, 253, 261, 1981.
42. 翁維良 : 冠心病血瘀證的研究進展, 中醫雜誌, 28(6):64-67, 1987.
43. 黑衛可 : 活血化瘀法及其配伍在治療心血管疾病中的應用, 雲南中醫雜誌, 13(1):27-30, 1992.
44. 楊維傑 編 : 黃帝內經素問譯解, 台聯, 國風出版社, p.455-470, 1976.
45. 吳敏 외 : 瘀血證中醫基本理論研究探析(續), 雲南中醫雜誌, 15(2):1-4, 1994.
46. 南京中醫學院 : 中醫內科學, 湖南科學技術出版社, 湖南省 長沙, p.219, 1988.
47. Han K. D., Kim J. H. , and Oh S. J. : chemistry and pharmacology of diterpenoids of Siegesbeckia pubescens, J. Pharma. Soc. Korea, 19:129, 1975.
48. Kuzuo A., Yasuo O., and Jong -Chol C. : Inhibition of metyrapone and heat-stress induced hypertension by Phello-dendti Cortex, Shoyakugaku Zasshi, 39:162, 1985.
49. 高柳法康 외 : Eclatonin의 抗高血壓作用に

- 對す研究, 日藥理誌, 82:383, 1983.
50. 洪承喆 : 상기생의 순환기계 약리학적 연구, 부산대논문집, 18:97, 1974.
  51. 田村風幸 : 藥理學實驗法, 東京, 協同出版社, p.194, 1972.
  52. 津田恭介, 野上 壽 : 藥效の評價(I), 東京, 地人書館, p.1067, 1972.
  53. Nicholas, T. E. : A perfused tail artery preparation from the rat. *J. Pharm. Pharmacol.* 21:826, 1969.
  54. Dimino, G., and Silver M. J. : Mouse antithrombotic assay : A simple method for the evaluation of antithrombotic agents in vivo. Potentiation of antithrombotic activity by alcohol. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 225: 57, 1983.
  55. Petruszewicz, J., et al : Antithrombotic activity of a new pyrazosine derivative determined by the mouse antithrombotic assay, *Pharmacology and Toxicology*, 70: 448, 1992.
  56. Dikshit, M., et al : Role of free radicals in pulmonary thromboembolism in mice, *Throm. Res.* 54:741, 1989.
  57. Rosella T., et al : A novel insight into the mechanism of the antithrombotic action of defibrotide, *Life Science*, 51: 1545, 1992.
  58. H. Hara, et al : Antithrombotic effect of MCI-9042, a new antiplatelet agent on experimental thrombosis models, *Thrombosis and Hemostasis*, 66(4) :484, 1991.
  59. Krstenansky J. L., Mao, S. J. T. : Comparison of hirudin and hirudin PA C-terminal fragments and related analogs as antithrombin agents, *Tromb. Res.*, 52:137, 1988.
  60. Hayashi, S., Park, M. K. : Effect of prostaglandins and arachidonic acid on baboon cerebral and mesenteric arteries, *Prostaglandins*, 32:587, 1986.
  61. Lumley, P., et al : Comparison of the potencies of some prostaglandins as vasodilators in three vascular beds of the anaesthetised dog, *Eur. J. Pharmacol.*, 81:421, 1982.
  62. R. J. Broersma, et al : Antithrombotic activity of a novel C-terminal hirudin analog in experimental animals, *Thrombosis and Hemostasis*, 3. Born, G. C. R., and Cross, M. J. : the aggregation of blood platelets, *J. Physiol*, 168:178, 1963.
  63. Born, G. C. R., and Cross, M. J. : the aggregation of blood platelets, *J. Physiol*, 168:178, 1963.
  64. Yukio Motoyama, et al : TFC-612, a prostaglandin E1 derivative, enhance fibrolytic activity in rats, *Thrombosis Res.*, 65:55, 1992.
  65. Kiek, A.d., Trabka, E.K., et al : Effect of prostacyclin on fibrolytic activity in patients with arteriosclerosis obliterans, *Tromb. Hemostasis*, 47:190, 1982.
  66. Winther, K., et al : The effect of prostacyclin infusion on tissue plasminogen activator, *Tromb. Haemostasis*, 46:74, 1987.
  67. Ambrus, C. N., et al : The role of fibrinolysis in the therapy of peripheral vascular disease, *Angiology*, 35:436, 1984.



ABSTRACT

## Effects of Tongdosan on the Cardiovascular System in the Experimental Animals

In-Lee, Sun-Ho Shin, Byung-Soon Moon,  
Dept. of Internal Medicine,  
College of Oriental Medicine  
Wonkwang University, Iri, Korea

The present experiment was designed to investigate the effects of *Tongdosan* water extracts on the Cardiovascular System in the Experimental Animals. Thus, the changes of blood pressure and heart rate were measured after oral administration.

Measurement of Mortality rate was observed for measuring the effect of *Tongdosan* water extract. *Tongdosan* water extract against pulmonary thromboembolism induced by collagen the mixture(0.1ml/10g, 2mg/kg B.W) plus serotonin(5mg/kg B.W) in mouse.

The effect of *Tongdosan* water extract was examined by observing the change of collagen-induced platelet aggregation, coagulation activity, ex vivo and in vitro fibrinolytic activity of euglobulin fraction in rats.

The results were summarized as followings.

1. Tongdosan dropped the blood pressure in spontaneous hypertensive rat.
2. The drug increased the auricular blood flow in rabbit.
3. The drug relaxed the artery contraction by pretreated norepinephrine in rat.
4. The drug inhibited the death rate of mouse which was led to thromboembolism by serotonin and collagen.
5. The drug inhibited the platelet aggregation in rat.
6. The drug prolonged the prothrombin time and activated partial thromboplastin time on the test of plasma coagulation factor activity in rat, but was not valuable.
7. The drug reduced the fibrinogen lyses time of rat ex vivo assay and lyses area was increased.
8. Tongdosan reduced fibrinogen lyses time of rat in vitro assay.

According to the above mentioned results, *Tongdosan* increased the blood flow and dropped the blood pressure by the dilation of blood vessel. And the drug presented the antithrombin activity, inhibited the platelet aggregation.