

補陽還五湯이 血栓生成關與因子에 미치는 影響

박선영, 박종형, 한양희, 전찬용, 김동우, 박세기, 이청정혜, 고승희, 고재철, 최유경
경원대학교 내과학교실

The Effects of Boyanghwanotang on the Thrombosis Related Factors

Sun-Young Park, Jong-hyung Park, Yang-hi Han, Chan-yong Jun, Dong-u Kim, Se-gi Park,
Chung-jung-hye Lee, Seung-hi Go, Jae-chul Go, You-kyung Choi

Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Kyung-Won University

Purpose : To investigate the inhibitory effect of BHE on platelet aggregation and erythrocyte deformability, we performed following experiments.

Methods : Concentrated *Boyanghwanotang* (BHE) was fed to rats for 10days. High dose group was treated with 500 β /kg and low dose group with 100 β /kg.

Results : BHE enhanced the blood filtration rate, reduced the platelet aggregability, inhibited granule release from collagen-stimulated platelet, the prostaglandin syn-thesis in platelet and enhanced erythrocyte deformability.

Conclusion : BHE should inhibit thrombos formation due to platelete hyperaggregability and reduction of erythrocyte deformability.

Key Word : BHE, thrombos, platelet aggregation, erythrocyte deformability

I. 緒 論

1974년에 미국 시카고대학의 생리학자 나이슬리(M.H.Knisely)는 근 40년에 걸쳐 연구한 '血管内に 있어서의 赤血球의 凝集'이란 研究論文에서 血液의 凝集(凝集)이 血液의 生理的 濃度 變化를 야기하여 血液循環을 장애하므로 血管內凝集 및 凝集혈액(sludged blood)이 心血管疾患에 중요한 발병 요소가 된다고 인식하고, 혈액의 凝集(凝集)을 방지하는 것이 중요하다고 강조하였다. 그 후, 이 凝集혈액(凝集血液)은 血栓現狀으로 인식되면서 微少循

環의 障碍, 血液의 레올로지 이상, 血液의 流體力學的 異常의 측면에서 이상혈액개선 및 예방에 대한 연구가 진행되고 있다.

또한 血液粘度的 增加는 血流에 影響을 미치고² 出血傾向, 網膜 및 粘膜의 鬱血性 變化 등을 誘發하여 微循環의 障碍를 가져오게 되어 심혈관계 질환의 발병요소로 인식되고 있는데³, 韓醫學에서는 이러한 凝狀血液異狀이나 高粘度的 血液性狀을 '血瘀' 또는 '瘀血'이라 하여 일찍부터 이에 대한 臨床的 效果를 거두어 왔다⁴.

瘀血은 血液運行이 障碍를 받아 局部

의 脈管 또는 臟腑중에 瘀滯되거나 脈管을 벗어나 어떤 부위에 血液이 瘀滯된 것으로 보고 있는데⁵, 韓醫學에서는 氣와 血과의 관계에 대하여 '氣爲血之師', '運血者氣', '氣行則血行' 등으로 說明하고 있으며, 王⁶은 특히 瘀血의 病理에 대하여 '元氣既虛, 必不能達於血管, 血管無氣, 必停留而瘀'라 하였다.

瘀血로 인한 病症은 瘀血이 形成된 部位와 原因에 따라 다양하지만 固定性 刺痛, 出血, 腫塊, 舌質紫暗, 肌膚甲錯, 瘀斑, 脈澀 等 症이 주로 나타나고⁷, 心血管疾患, 腦血管疾患, 肝脾腫大, 婦人科疾患 등에서 흔히 發生하며^{8,9}, 最近에 姜^{10,11} 등은 血栓症을 瘀血의 範疇에 포함시켰으며, 俞¹² 등은 瘀血治療劑가 血栓症 治療에 效果가 있음을 실험적으로

입증하였다.

補陽還五湯은 王清任의 <醫林改錯>에 처음 수록된 처방으로 補氣, 活血祛瘀, 通絡하는 效能이 있어, 여러 의가들은 氣虛血瘀證을 치료하는 方劑로 활용하고 있으며, 半身不隨, 口眼喎斜, 言語蹇澁, 大便乾燥, 小便頻數 및 遺尿不禁 등을 치료한다 하였으며, 근래에는 中風後遺症 및 冠狀動脈硬化, 狹心症, 腦血栓症, 腦動脈硬化 등의 질환에 응용되고 있다⁵⁻⁸.

이에 저자는 補陽還五湯의 血栓症 및 高粘度血症에 대한 治療效果와 血栓生成關與因子 및 血液循環關聯因子에 미치는 영향을 규명하기 위하여 혈소판 응집능, prostagrandin 합성, granule release에 미치는 영향, 적혈구 미세공 통과능력에 미치는 영향 등을 실험하여 다음과 같이 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 實驗

1. 材料

1) 藥物

實驗에 使用된 藥物은 暹園大學校 附屬韓方病院에서 購入하여 精選한 藥物을 使用하였으며, 1첩의 處方內容과 分量은 다음과 같다.

補陽還五湯		
構成 藥物生藥名 用量(g)		
黃芪	Astragali Radix	40.0
當歸	Angelicae Gigantis Radix	8.0
赤芍藥	Paeonia Radix Rubra	8.0
地龍	Lumbricus	4.0
川芎	Cnidii Rhizoma	4.0
桃仁	Persicae Semen	4.0
紅花	Carthami Flos	4.0
Total		72.0

2) 動物

본 實驗에서 使用한 Sprague-Dawley 랫드(이하 랫드)는 대한실험동물센터에서 분양받아 2주이상 實驗사육장 환경에 적응시킨 후 각 실험군당 6마리씩 使用하였다. 사육장은 인공조명설비에 의하여 조명시간을 오전 7:00부터 오후 7:00까지 12시간을 점등하였으며, 실내온도는 22℃내외, 습도는 60%내외로 유지하였다. 사료는 고품사료를 使用하였으며, 그 조성은 粗단백 21%, 粗지방 3.5%, 粗셀룰로오즈 5.0%, 무기질 8.0% 등이다. 급수는 일반 상수도를 使用하였고 사료와 급수는 제한하지 않았다.

2. 方法

1) 韓藥材 抽出 및 投與方法

實驗 處方에 증류수를 넣고 4시간동안 加熱하여 抽出한 후, 濾過紙를 이용하여 여과하였다. 濾過液을 감압증류기를 이용하여 농축한 다음 冷凍乾燥機를 이용하여 건조하였다. 使用 시 생리식염수에 녹여 使用하였으며, 투여 용량은 高用量투여군(BHH)은 500mg/kg, 低用量투여군(BHL)은 100mg/kg을 각각 경구 투여하였다.

2) Blood flow rate 測定

韓藥材로부터 얻은 시료를 10일간 랫드에 투여한 다음, heparin 처리한 syringe를 이용하여 채혈하였다. 血液을 acid citrate dextrose(ACD)용액으로 5배 희석한 다음, 일정한 크기의 유리관을 통과하게 하여 血液速度에 미치는 영향을 측정하였다. 기준은 5ml의 희석 血液이 직경 2mm의 크기를 가진 유리관을 통과하는 데 걸리는 시간을 측정하여 결정하였다. 實驗에 使用한 희석 血液은 37℃가 유지되도록 하였으며,

in vitro 實驗인 경우 시료를 넣고 5분간 preincubation시킨 후 측정하였다.

3) 抗血小板 效果 測定

(1) Washed platelet suspension (WPS)의 調製

랫드의 腹大動脈으로부터 Sodium citrate(최종 농도 0.38%)를 미리 넣어 둔 주사기를 이용하여 채혈한 뒤 상온에서 160×g로 15분간 상온에서 원심 분리하여 상등인 platelet rich plasma(PRP)를 얻었다. PRP를 1,500×g에서 15분간 원심분리하여 얻은 침전을 2mM ethylenediamine tetraacetic acid(EDTA)를 포함한 washing buffer(10mM HEPES, pH 7.4)로 세척한 후, 0.35% bovine serum albumin(BSA)가 함유된 reaction buffer(129mM NaCl, 5.6mM glucose, 10mM HEPES, pH7.4)에 조심스럽게 재현탁시켰다.

(2) 血小板 機能 測定

補陽還五湯 抽出物(BHE)을 10일간 투여한 랫드를 마취시킨 후 채혈하였다. 채혈시의 항응고제로는 3.8% sod. citrate가 1/10의 비율로 섞이도록 했다. 200×g에서 15분간 원심분리하여 PRP를 얻고 2,000×g에서 10분간 더 원심분리를 행하여 platelet poor plasma(PPP)를 얻었다. PPP를 대조군으로 하고 PRP를 使用하여 血小板의 기능에 미치는 영향을 측정하였다. 한편, WPS를 使用할 경우, reaction buffer를 대조로 하여 washed platelets($2 \times 10^8/ml$)를 preincubation시킨 뒤 dimethyl-sulfoxid(DMSO)에 녹인 한약추출물을 가하고 다시 8분간 incubation시킨 뒤, agonist를 가하여 血小板의 凝集을 誘發시킨 후 측정하였다. 實驗은 37℃에서 1,200rpm으로 교

반하면서 행하였으며, 600nm에서의 투과도를 측정하거나 impedance를 측정하고, 약물효과를 백분율로 표시하였다.

(3) 血小板 顆粒遊離 測定

BHE를 10일간 투여한 다음, 채혈 후 원심분리를 행하여 PRP를 얻었다. PRP에 血小板 agonist를 가하여 자극되어 유리되는 ATP를 luciferin-luciferase를 이용하여 反應시키고, luminescence 측정기로 측정하였다.

(4) 血小板 Prostaglandin(PG) 合成에 미치는 影響 測定

上記한 방법으로 얻은 PRP를 1,500 ×g에서 15분간 원심분리하여 얻은 침전을 26mM Tris-HCl(pH 7.4, 130 mM NaCl, 2mM EDTA 함유)에 현탁시켜 세 번 더 원심분리를 행한 후 HEPES buffer(150mM NaCl, 0.55 mM NaH₂PO₄, 7mM NaHCO₃, 2.7mM MgCl₂, 5.6mM glucose, 5mM HEPES, 0.03% BSA)에 현탁시켰다. 재현탁된 용액을 37℃에서 3분간 미리 incubation 시킨 후, 血小板 자극제(Collagen)를 투여하고 5분간 더 incubation시켰다. 5분동안 반응이 진행된 다음, 0.6M의 HCl에 녹인 20%의 trichloro- acetic acid(TCA)를 가하여 반응을 중지시켰다. 여기에 thiobarbituric acid(TBA)를 가하고 20분간 끓는 수욕상에 방치한 다음 얼음으로 식히고 2,000 ×g에서 30분간 원심분리하였다. 반응 생성물을 553nm, 515nm에서 spectrofluorimeter로 측정하였다.

4) 赤血球 微細孔 通過能力 測定

Heparin 처리한 syringe를 이용하여 血液을 얻은 다음 1500 ×g로 10분간 원심분리한 후, plasma와 buffy coat를 aspiration하여 얻은 pellet을 2배 용량의 Tris-NaCl buffer에 현탁시켰다. 다

시 1500 ×g에서 10분간 원심분리하는 조작을 3번 더 시행하여 얻은 erythrocyte pellet을 tris-buffer(pH7.4)에 20%되게 재현탁시켰다. 이 赤血球 溶液을 이용하여 erythrocyte 직경 2μm 미세공막을 통과하는 능력을 측정하였으며, 실험방법은 Reid et al의 방법에 준하여 시행하였다. 기계 장치는 hydrostatic mechanism에 따라 일정한 gradient pressure(10CmH₂O)가 주어지도록 고안되었다.

5) 統計處理

實驗 結果는 mean ± Standard Error로 표시한다. 각 군간의 유의성 검증을 위하여 Student's t-test를 실시하고 p값이 0.01 및 0.05 이하인 경우 유의성이 있는 것으로 인정하였다.

III. 成 績

1. Blood flow rate에 미치는 影響

1) Blood flow rate에 미치는 in vitro 효과

BHH群의 농도에서는 57.4 ± 8.1 ml/min이며, BHL群의 농도에서는 60.5

± 6.3 ml/min으로서 정상대조군 血液의 flow rate 62.1 ± 4.6 ml/min에 비해 감소하였지만, 통계적으로는 유의적이지 못했다(Table 1).

2) Blood flow rate에 미치는 in vivo 효과

BHH群에서는 61.7 ± 6.1 ml/min로서 정상대조군에서 얻은 血液의 54.1 ± 5.2 ml/min에 비해 유의한 증가를 보였다. BHL群에서는 54.5 ± 6.3 ml/min로서 정상대조군에서 얻은 血液에 비해 증가하는 경향을 보였으나 유의한 차이를 나타내지 않았다(Table 2).

2. 血小板 凝集能에 미치는 影響

1) 혈소판 응집능에 미치는 in vitro 효과

BHH群에서는 98.5 ± 4.4%이며, BHL群에서는 96.3 ± 4.6%이며, 정상대조군 혈소판의 응집력은 99.8 ± 2.7%이었다.

藥物 處理群은 對照郡과 별다른 차이를 보여주지 못해 직접적인 효과가 없는 것으로 나타났다(Table 3).

Table 1. Effect of BHE on Blood Flow Rate in vitro

Group	Flow rate(ml/min) ^{a)}	P value
NC ¹⁾	62.1 ± 4.6	-
BHH ²⁾	57.4 ± 8.1	-
BHL ³⁾	60.5 ± 6.3	-

a) Mean ± Standard Error

1) NC : 정상대조군

2) BHH : BHE 500μg/ml 투여군

3) BHL : BHE 100μg/ml 투여군

Table 2. Effect of BHE on Blood Flow Rate in vitro

Group	Flow rate(ml/min) ^{a)}	P value
NC ¹⁾	54.1 ± 5.2	-
BHH ²⁾	61.7 ± 6.1*	p < 0.05
BHL ³⁾	54.5 ± 6.4	-

a) Mean ± Standard Error

1) NC : 정상대조군

2) BHH : BHE 500mg/kg, p.o.

3) BHL : BHE 100mg/kg, p.o.

* : p < 0.05 vs. NC

2) 혈소판 응집능에 미치는 in vivo 효과

BHH群에서는 55.4±7.8%이며, BHL群에서는 84.5±6.7%이며, 정상대조군 혈소판의 응집력은 99.7±3.4%이었다.

BHH群 경우에는 血小板의 凝集能은 정상군에 비해 약 45% 억제를 나타냈으며, BHL群 경우에는 약 16% 억제를 보였다(Table 4).

3. 血小板 顆粒遊離에 미치는 影響

BHH群에서는 75.7±11.2%이며, BHL群에서는 85.3±7.6%이며, 정상대조군의 혈소판 과립유리는 99.0±6.2%이었다.

實驗結果, BHH群의 血小板 경우 약 25% ATP유리 效果를 보였으며, BHL群의 血小板 경우 약 15% 效果를 나타내었다(Table 5).

4. 血小板 PG 合成에 미치는 影響

BHH群에서는 70.7±14.7%이며, BHL群에서는 88.0±8.64%이며, 정상대조군의 혈소판 PG합성은 99.83±7.41%이었다.

BHH群과 BHL群을 각각 투여한 랫드로부터 분리한 血小板의 arachidonic acid(AA)대사과정을 통한 malondialdehyde(MDA) 생성을 약 30%, 12%정도 抑制하는 것으로 나타났다(Table 6).

5. 赤血球 微細孔 通過能力에 미치는 影響

1) 赤血球 變형능에 미치는 in vitro 효과

BHH群에서는 7.28 ± 0.62ml/min이며, BHL群에서는 7.45±0.47ml/min으로서 정상대조군 赤血球의 通過속도

Table 3. Effect of BHE on Collagen-induced Platelet Aggregation in vitro

Group	Aggregation (%)a)	P value
NC ¹⁾	99.8 ± 2.7	-
BHH ²⁾	98.5 ± 4.4	-
BHL ³⁾	96.3 ± 4.6	-

a) Mean ± Standard Error 1) NC : 정상대조군
2) BHH : BHE 500ug/ml 투여군 3) BHL : BHE 100ug/ml 투여군

Table 4. Inhibitory Effect of BHE on Collagen-induced Platelet Aggregation in vivo

Group	Aggregation (%)a)	P value
NC ¹⁾	99.7 ± 3.4	-
BHH ²⁾	55.4 ± 7.8**	p<0.01
BHL ³⁾	84.5 ± 6.7**	p<0.01

a) Mean ± Standard Error 1) NC : 정상대조군
2) BHH : BHE 500mg/kg, p.o. 3) BHL : BHE 100mg/kg, p.o.
** : p < 0.01 vs. NC

Table 5. Effect of BHE on Granule Release in Collagen-stimulated Platelet in vivo

Group	ATP release (%)a)	P value
NC ¹⁾	99.0 ± 6.2	-
BHH ²⁾	75.7 ± 11.2**	p<0.01
BHL ³⁾	85.3 ± 7.6**	p<0.01

a) Mean ± Standard Error 1) NC : 정상대조군
2) BHH : BHE 500mg/kg, p.o. 3) BHL : BHE 100mg/kg, p.o.
** : p < 0.01 vs. NC

Table 6. Effect of BHE on Prostaglandin Synthesis of Platelet from Rat Administered BHE

Group	PG synthesis (%)a)	P value
NC ¹⁾	99.83 ± 7.41	-
BHH ²⁾	70.7 ± 14.7*	p<0.05
BHL ³⁾	88.0 ± 8.64*	p<0.05

a) Mean ± Standard Error 1) NC : 정상대조군
2) BHH : BHE 500mg/kg, p.o. 3) BHL : BHE 100mg/kg, p.o.
* : p < 0.05 vs. NC

7.63±0.98ml/min에 비해 감소하였다.

BHH群과 BHL群을 가하고 preincubation 시킬 경우, 赤血球 變形能증가로 인한 통과속도를 감소시키는 경향을 보였으나 유의성은 없었다(Table 7).

2) 赤血球 變형능에 미치는 in vivo 효과

정상대조군의 赤血球 通過速度는

8.58 ± 0.69ml/min이며, BHH群에서는 7.95 ± 0.40ml/min이며, BHL群에서는 9.73 ± 0.91 ml/min를 나타내어 BHE는 赤血球 通過速度를 증가시키는 것으로 나타났다(Table 8).

IV. 考 察

瘀血에 관하여는 <黃帝內經>¹³⁾을 위

Table 7. Effect of BHE on Prostaglandin Synthesis of Platelet from Rat Administered BHE

Group	Filtration rate(ml/min)a)	P value
NC ¹⁾	7.63 ± 0.98	-
BHH ²⁾	7.28 ± 0.62	-
BHL ³⁾	7.45 ± 0.47	-

a) Mean ± Standard Error 1) NC : 정상대조군
 2) BHH : BHE 500µg/ml 투여군 3) BHL : BHE 100µg/ml 투여군

Table 8. Enhancement of Erythrocyte Deformability by BHE Administration in vivo

Group	Filtration rate (ml/min)a)	P value
NC ¹⁾	8.58 ± 0.69	-
BHH ²⁾	7.95 ± 0.40	-
BHL ³⁾	9.73 ± 0.91*	p<0.05

a) Mean ± Standard Error 1) NC : 정상대조군
 2) BHH : BHE 500mg/kg, p.o. 3) BHL : BHE 100mg/kg, p.o.
 * : p < 0.05 vs. NC

시하여 歷代 文獻¹⁴⁻¹⁷에서 多樣하게 說明되어지고 있으며, 특히 張⁷은 瘀血이라는 病名을 처음으로 使用하면서 瘀血의 辨證論治에 대한 基礎를 세웠으며, <神農本草經>⁴에서도 活血化瘀함으로써 瘀血을 治療하는 藥物을 약 80여종이나 記載하고 있는 것으로 보아 韓醫學에서는 이미 오래전부터 瘀血의 重要性이 認識되고 있었음을 알 수 있다.

瘀血의 용어는 張中景의 <傷寒論>과 <金匱要略>에 처음으로 나타나면서, 그 후 <諸病源候論>, <證治準繩>등 여러 의서에서 瘀血의 原因, 症狀 및 治法에 대하여 說明하였다.

清代에는 葉⁸ 王⁶ 및 唐¹⁵에 의해 瘀血의 病因, 病機, 症狀 및 治療에 대한 體系的인 理論이 確立되고 瘀血의 臨床的 가치가 더욱 제고되었는데, 특히 王淸任은 그의 저서 <醫林改錯>에서 瘀血을 部位적으로 나누어 그 부위에 따른 治法方劑를 淸안하였으며, 唐容川은 <血證論>에서 瘀血을 離經之血로 규정하고 祛瘀補氣法과 補血祛瘀法 및 溫血法 등의 治療법을 제기하였다. 최근에는 血

液流通의 不暢, 臟腑 또는 局部組織의 血液이 停滯瘀結된 것, 各種 原因에 의한 內出血, 外出血, 血液內의 汚穢하고, 不潔한 代謝産物의 溜 및 炎症과 筋肉皮膚의 各種 組織의 增殖과 變性 등이 瘀血의 病態와 一致한다고 보는 見解를 가진 여러 醫家들에 의해서 瘀血으로 인해 誘發되는 諸病症과 그 治療方法에 대한 研究가 활발하게 시도되어지고 있다^{10,12,19-21}.

<黃帝內經>¹³에서 惡血, 凝血, 流血, 血凝泣, 血澁, 血結, 著血, 血閉 등이라고 한 것은 瘀血과 유사한 의미로 쓰였으나, 張⁷이 처음 瘀血 및 著血을 言及한 以來, 敗血^{14,22}, 汚血¹⁴, 瘀血²³, 死血¹⁴, 蓄血¹⁴, 老血²², 積血²⁵, 聚血²⁴등으로 多樣하게 表現되었으며, 瘀血의 概念을 巢²²는 血瘀結로, 王⁶은 血瘀滯不行, 唐¹⁵은 離經之血, 謝²⁶는 血止停滯者, 尹²⁷은 內生毒, 崔²⁸ 등은 體內一定部位에 血液이 瘀滯되어 있는 病症이라 하였으며, 近來 尹²⁷은 血栓, 血液變性, 體成分變性으로 인해 發生하는 疾患이라 하였고, 金¹⁹은 外傷, 高血壓, 動脈硬化症으로 인한 腦

出血로 生成된 血腫이라 하였으며, 有²⁹는 全血液粘度가 亢進된 것이라 하였고, 施³⁰등은 血液의 粘度, 濃度, 凝固性 및 赤血球聚集이 增加된 狀態로 把握하였으며, 陳³¹ 등은 血液循環障礙로 인한 局部虛血, 鬱血, 出血, 血栓形成, 水腫, 血液成分의 變化 및 組織의 增殖과 變性 등으로 歸納하고 있다.

血液粘度는 血管抵抗과 血流에 影響을 미치는 하나의 要因으로 血液粘度의 增加는 冠狀動脈 및 腦血流에 影響을 주므로써 虛血性 心, 腦疾患의 한 要因이 될 수 있으며, 末梢血管障礙, 心筋梗塞, 腦梗塞, 高脂血症, 赤血球增加症, 高血壓, 糖尿病, 血管閉塞性 疾患 등에서 血液粘度가 있음이 報告 되었고, 血液粘度의 增加는 出血傾向, 網膜과 粘膜의 鬱血性 變化등을 나타내며 이를 hyper-viscosity syndrome이라 한다.

血液粘度를 增加시키는 因子는 hemato-crit, RBC凝集등의 血球側因子와 血漿粘度, 凝固線溶能, 血清脂質, 血清蛋白 등의 血漿側因子 및 體溫, 血流速度 등이 있으며 또한 上記한 血漿成分들은 血漿粘度에 影響을 미치고, 血中脂質은 凝固性을 亢進시키는 것으로 推定되고 있다. 그러나, 이들 要因들이 血液粘度에 미치는 역할은 傳導血管과 微細順環界에서 차이가 있는데, 傳導血管 같이 직경이 큰 腦血管에서는 赤血球 容積이 血液粘度를 주로 결정하나 微細順環系에서는 赤血球 容積의 역할이 감소한다는 것이다³².

따라서, 血液粘度의 增加는 血流에 影響을 미치고³, 微循環의 障礙를 가져오며³, 出血傾向, 網膜 및 粘膜의 鬱血性 變化 등을 誘發하는 것으로 보고되어, 이와 같은 高粘度의 血液性狀은 瘀血病態의 일부로 觀察⁴되고 있으며, 最近에 姜¹⁰ 등은 血栓症을 瘀血의 範疇에 包含

시켰으며, 俞¹² 등은 瘀血治療劑가 血栓症 治療에 效果가 있음을 實驗的으로 立證하였다.

血栓症은 心血管內에 血柄을 형성하는 것으로 閉塞性 血全症, 壁在性 血栓症, 및 腐敗性 혹 真菌性 血栓症이 있다³⁴.

血栓症의 原因으로는 年齡, 脫水, 惡性腫瘍, 肥滿, 貧血, 高血壓, 肝炎, 糖尿病, 高脂血症 등이 있으며, 血管內壁의 損傷, 血流의 緩徐 및 血液成分(血小板 등의 細胞成分과 血漿의 凝固因子 및 線溶因子 또는 이에 대한 阻害物質)外 變化등이 血栓形成의 조건으로 중요시 되고 있는데^{33,34}, 특히 靜脈에서 發生하는 血栓은 血流速度가 저하되어 血液이 血管과 부착되는 능력에 따라 유발될 수 있는데, 이는 血液成分의 變化에 따른 粘稠度의 크기에 따라 증가될 수 있으며, 血球細胞의 상호작용에 따라 변화할 수 있다.

血栓으로 인한 症狀은 鬱血, 浮腫, 虛血性 壞死로 말미암은 梗塞, 心機能障礙, 敗血症 등이 나타날 수 있으며, 冠狀動脈閉塞 또는 腹大動脈血栓에 依하여 갑작스런 사망에 이르는 경우도 있다³⁵.

이러한 血栓症은 韓醫學의 瘀血 등 血液瘀結不行으로 인한 病症과 類似的인 점이 있는데, 같은 의미로 血凝, 血澁, 血滯, 血結, 著血, 流血, 血閉 등이 있으며, 이들 病態의 일면은 endotoxin에 의해서 惹起되는 血小板凝集, 血管內皮細胞障害 등으로 인한 血栓, 虛血, 出血 症狀이 包含되는 것으로 思料된다³⁶.

補陽還五湯은 王清任⁶의 <醫林改錯>에 처음 수록된 처방으로 半身不隨, 口眼喎斜, 言語蹇澁, 大便乾燥, 小便頻數 및 遺尿不禁을 치료한다 하였으며, 이 處方의 구성은 黃芪, 當歸尾, 赤芍藥, 地龍, 川芎, 桃仁 및 紅花로 되어 있는데,

黃芪는 主藥으로 補氣하고, 當歸尾, 赤芍藥, 川芎, 桃仁, 紅花는 活血祛瘀하며, 地龍은 佐藥으로 通經活絡한다. 上記한 效能을 가진 本方의 構造上의 特徵은 大補元氣하는 黃芪를 君藥으로 하고 當歸尾, 赤芍藥, 川芎, 桃仁, 紅花로 治療를 補助하여 活血逐瘀하고 脈絡을 通暢케 하므로써 本虛標實한 氣虛血瘀證을 治療하고 黃芪와 當歸는 當歸補血湯으로 補氣生血하는 效能이 있어 祛瘀하나 正氣를 損傷하지 않으며, 地龍과 黃芪를 配伍하면 地龍의 通絡하는 作用이 더욱 강해지므로 全身의 經脈을 周行할수 있는 바 氣虛血瘀證을 治療하는 適合한 方劑로 思慮된다^{37,43}.

또한, 이 方劑에는 일정한 양의 Mn, Fe, Cu, Cr, Ni 등이 들어 있어 患者 體內的 微量元素 代謝失調를 보충 또는 시정하며, 특히 方劑 중의 黃芪는 心搏出量을 증가시켜 心機能을 높인 후 血液의 流變性을 改善시키므로 韓醫의 '氣行則血行' 說에 附合되어 氣旺血行, 祛瘀通絡시킨다⁴⁴.

補陽還五湯은 주로 補氣와 活血祛瘀를 목적으로 구성되어 있으므로, 微細血管을 擴張시키며 血液粘稠度와 血液流變性을 改善시키며 血小板凝集을 막고, 血管壁의 彈性을 회복시켜 血流 速度와 組織灌注를 增加시키는 등의 效能을 갖고 있어서, 中風의 臨床治療에 그 重要性이 認定되었으며^{45,46}, 또한 最近에는 中風 治療에 있어 그 誘發素인인 血壓 및 血液性狀의 觀點에서 많은 研究가 이루어지고 있다^{38,47}.

本方에 대한 實驗的 研究로서, 趙³⁹는 家兔의 實驗的 粥狀動脈硬化에 대한 豫防效果를, 張⁴⁰은 血液循環의 改善 및 血栓溶解作用을, 王⁴¹은 腦血栓症에 대한 改善作用을, 翁⁴²은 血中脂質의 改善作用을, 文⁴³은 血壓降下作用을 인정한다

고 보고하였다. 지금까지의 實驗을 통하여서는 補陽還五湯이 中風後遺症 및 狹心症, 腦血栓症, 腦動脈硬化 등에 대한 臨床 效果^{37,38}에 대해서 연구되었으나, 본 研究에서는 補陽還五湯이 血栓에 미치는 영향에 대하여 알아보기 위하여 血小板 機能抑制를 통한 血栓生成抑制 여부와 赤血球의 微細血管通過能力의 향상과 血流速度의 改善를 통하여 血液循環을 촉진할 수 있는 지에 대해 연구하였다.

血小板 機能에 미치는 BHE의 影響을 評價하기 위하여 血小板의 凝集能을 측정하였다. BHE를 500mg/kg로 경구 투여한 경우, collagen유도 血小板 凝集能을 약 45% 억제하였으며, 100mg/kg을 투여한 경우 16%정도 억제하였다. 따라서, BHE는 血小板 凝集能을 억제하여 血栓을 예방할 수 있을 것으로 판단된다. 그러나, in vitro 實驗 結果, BHE 500 μ g/ml, 100 μ g/ml의 濃度에서 血小板 凝集은 정상대조군과 별다른 차이를 보여주지 못해 직접적인 효과는 없는 것으로 사려된다.

한편, 血小板의 膜에 含有된 多量의 phospholipids(燐脂質)을 中心으로한 血液의 凝固作用, 細胞構成因子와 代謝物質(prosta- glandins, serotonin, 細胞成長因子 및 cyclic AMP 등)에 의한 血管運動, 炎症反應 및 動脈硬化現狀 등이 알려짐과 동시에 生體內 反應에 의해서도 血栓形成 過程에 決定的으로 관여하는 것으로 밝혀짐으로써 血小板數의 測定은 凝血 및 血栓形成 與否의 代表의 指標가 되었다³³.

따라서, BHE가 血小板機能을 억제하는 것으로 판단하고, 抑制作用의 機轉을 검토하기 위하여 prostaglandin 生合成에 미치는 影響과 granule release에 미치는 영향 등에 대하여 검토하였다. 활

성화된 血小板에서 활성이 증가되는 PLA2는 血小板膜의 phospholipid로부터 arachidonic acid(AA)를 유리시키게 된다⁴⁸. 遊離된 AA는 cyclooxygenase에 의해 prostaglandin endoperoxide 中間體를 生成한다. 이 endoperoxide들은 enzymatic 作用을 받아 thromboxane, MDA 등을 生成한다⁴⁹.

Thromboxane은 adhesion 增加, 血小板 shape change, fibrinogen receptor의 露出 擴大 등을 통하여 血小板 凝集을 誘發하며, 곧바로 불활성화된다⁵⁰. 血小板 凝集時에 誘發되는 AA 代謝產物은 血小板 凝集을 증폭시키며, 血小板에 顆粒成分의 遊離 및, 피브리노겐 수용체의 發現을 통하여 대규모 凝集을 誘發시키는 데 있다⁵¹. 따라서, AA 代謝過程을 차단하는 것은 血小板 凝集을 효과적으로 차단할 수 있는 기전이 된다.

본 研究에서는 BHE가 血小板 凝集反應을 억제하는 것을 확인하고, AA代謝過程을 차단할 수 있는지를 알아보기 위하여 prostaglandin의 合成성시에 같이 生成되는 MDA를 측정하였다. 反應生成物을 553nm, 515nm에서 spectrofluorimeter로 측정하였다. 그 結果, BHE 500mg/kg, 100mg/kg을 각각 경구 투여한 랫드로부터 분리한 血小板의 prostaglandin의 合成을 현저히 억제하였다.

한편, 血小板의 機能變化 유발여부와 內部 機轉을 예측하는데 유익한 정보를 얻기 위하여, granule release에 미치는 영향을 측정하였다. 外部 刺戟에 의해 血小板이 활성화되면 신호전달계의 전달과정을 거쳐 granule에 저장된 물질들은 exocytosis 現狀을 통해 細胞 밖으로 分泌된다⁵². 이 過程에는 diacyl glycerol(DAG), protein kinase (PKC)의

作用 結果 나타나는 47Kd의 인산화를 포함한 여러 가지 細胞內 作用이 수반된다⁵³.

특히, dense granule에는 adenosine diphosphate(ADP), adenosine triphosphate(ATP) 등의 adenine nucleotide등을 비롯한 多様な 成分이 저장되어 있어 血小板이 凝集될 때 유리되어 또다른 血小板 作用을 誘發하게 된다^{54,55}. 즉, 血小板 凝集 誘發 物質의 作用으로 유도된 2차 凝集反應은 이러한 dense granule로부터의 secretion으로 인한 結果라고 할 수 있다. 따라서 BHE의 血小板 凝集能 및 granule secretion에 미치는 영향을 측정하여 血小板의 機能變化 유발여부와 內部 機轉을 예측하는데 유익한 정보를 얻을 수 있을 것으로 사료되어 ATP release를 指標로 選定하고, Luciferin-luciferase法을 이용한 luminescence를 측정하여 하였다. 外部刺戟에 의해 증가되어지는 ATP release에 대한 BHE의 효과를 살펴본 結果, 500mg/kg을 경구 투여한 랫드에서 약 25% 遊離抑制 효과를 보였으며, 100mg/kg을 경구 투여한 랫드에서 약 15% 遊離抑制 효과를 보였다. 이상의 結果, BHE는 血小板의 機能抑制를 통한 血栓生成을 억제할 수 있을 것으로 思料되었다.

血流速度 改善에 미치는 영향에 대하여 측정한 結果, BHE를 500mg/kg 경구 투여한 랫드의 血流速度가 현저히 개선하였다. 이는 藥物 투여로 인한 脂質代謝의 改善, 또는 赤血球를 비롯한 혈구 세포 상호작용의 감소, 혈장성분 및 혈구세포의 혈관벽과의 점착능의 저하 등을 통해 나타날 수 있다. 이러한 結果는 in vitro 實驗에서는 오히려 정상대조군에 비해 감소하였으므로, 이는 BHE가 血液 成分의 變化를 통해 작용함을 나

타내며 직접적인 작용은 없는 것으로 판단되었다.

Erythrocyte 모양변화는 직경이 赤血球보다 훨씬 작은 微小血管을 赤血球가 수월하게 통과 할 수 있는 정도를 결정하는 要因이 된다⁵⁶. 이러한 상태에서 赤血球는 shear stress를 받게 되는데, rigidity가 너무 큰 赤血球는 통과가 어렵다. 外部 壓力에 의한 stress가 너무 크게 되면 lysis가 일어날 수도 있게 된다. Erythrocyte의 모양변화는 일정한 압력에 얼마나 빨리 赤血球가 작은 직경을 가진 관을 통과하는가로 결정될 수 있다. 따라서, 血球細胞의 末梢血管 通過能을 알아보기 위한 實驗의 일환으로, 赤血球를 分離하여 미세한 구멍을 통과할 수 있는 능력을 검토한 結果, 赤血球의 미세공 통과능력이 BHE 투여로 인해 증가하여 末梢血管 循環能力이 증가할 것으로 판단되었다.

結論적으로, 補陽還五湯 抽出物은 血小板 機能抑制를 통하여 實驗動物의 血栓生成을 억제할 수 있을 것으로 판단되며, 또한 赤血球의 微小血管 通過能力의 향상과 血流速度의 改善를 통하여 血液循環을 촉진할 수 있을 것으로 思料되었다.

V. 結 論

補陽還五湯 抽出物(BHE)을 이용한 血栓生成關與 因子 및 血液循環關聯因子에 미치는 影響을 검토하여 아래와 같은 結果를 얻었다.

1. BHE는 血流速度를 증가시켰다.
2. BHE는 血小板 凝集能을 억제하였다.
3. BHE는 血小板 活性化時 遊離되는 顆粒成分의 遊離를 억제하였다.
4. BHE는 血小板의 prostaglandin

生成을 억제하였다.

5. BHE는 赤血球의 微細孔 通過能力을 향상시켰다.

이상의 결과, 補陽還五湯은 血小板 기능억제를 통해 혈전생성을 억제시킬 수 있을 것으로 판단되며, 또한 赤血球의 微細血管 通過能力의 向上과 血流速度의 改善을 통하여 血液循環을 促進할 수 있을 것으로 思料되었다.

VI. 參考文獻

- 鄭遇悅. 瘀血의 東西醫學의 研究過程과 發展方向(心血管疾患을 中心으로), 國際瘀血심포지움 論文集, p.2, 1997.
- 장남섭. 人體生理學, 서울, 壽文社, p.205, 1986.
- 金性洙. Hydrocortisone acetate로 誘發된 瘀血病態 model에 관한 研究, 서울, 大韓韓醫學會誌, Vol.8, No.1, pp.133-138, 1987.
- 姜春華主編. 活血化瘀研究, 上海, 上海科學技術出版社, pp.4-10, 279-285. p.291, 1981.
- 金完熙, 崔達永. 臟腑辨證論治, 서울성보社, p.59, pp.371-375, 1985.
- 王清任. 醫林改錯, 台北, 東方書店, pp.44-45, p.177, 1976.
- 張機. 仲景全書, 臺北, 集文書局, pp. 172-174, p.228, 236, 396, 421, 1972.
- 文濬典, 安圭錫, 崔昇勳. 東醫病理學(Ⅰ), 서울, 慶熙大韓醫大病理學教室, pp.166-169, 304-306, 1985.
- 上海中醫學院編. 中醫學基礎, 香港, 商務印書館, p.43, pp.166-167, 1977.
- 康舜洙. 韓醫學에서의 瘀血에 대한 概念, 서울, 大韓韓醫學會誌, Vol.5, No.1, pp.138-140, 1984.
- 尹吉榮. 東醫學의 客觀化와 東西醫學病名統一을 위한 方法, 서울, 東洋醫學, Vol.2, No.4, pp.7-15, 1976.
- 俞企英. 疎經活血湯이 血栓症에 미치는 影響, 서울, 慶熙韓醫大論文集, Vol.7, pp.23-35, 1984.
- 洪元植. 精校黃帝內經, 서울, 東洋醫學研究院出版, p.37, 38, 55, 57, 78, 82, 87, 118, 119, 122, 181, 213, 249, 256, 304, 305, 319, 326, 347, 348, 1981.14. 許浚: 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, pp.106-108, p.139, 156, 239, 247, 265, 274, 275, 279, 281, 282, 306, 270, 271, 472, 492, 502, 511, 619, 1976.
- 唐容川. 血證論, 上海, 上海人民出版社, pp.86-90, 1977.
- 李梈. 醫學入門, 서울, 翰成社, pp.346-470, 1977.
- 張介賓. 景岳全書(上), 서울, 翰成社, p.145, 686, 1983.
- 南京中醫學院編. 溫病學, 上海, 上海科學技術出版社, pp.327-328, 1976.
- 金光湖. 當歸鬚散이 皮下血腫에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集, 8:23-31, 1985.
- 申鎮湜. 實驗的 肝瘀血에 미치는 桂枝茯苓丸 및 그 加味方의 效果에 관한 研究, 慶熙大學校 大醫院, 1985.
- 安秉哲. 鍼灸 및 Laser光線針刺戟이 Endotoxin에 의한 血栓症에 미치는 影響, 慶熙大學校大醫院, 1984.
- 巢元方. 諸病源候論, 台北, 集文書局, p.101, 187, 277, 308, 367, 368, 381, 400, 411, 430, 1976.
- 程國彭. 醫學心悟, 台北, 旅風出版社, p.18, 22, 27, 30, 80, 105, 159, 162, 164, 167-169, 177, 187, 190, 195, 213, 243, 258, pp.260-261, 1970.
- 朱震亨. 丹溪心法, 서울, 杏林書院, p.16, 195, 278, 320, 324, 335, 374, 405, 423, pp.326-328, 330-331, 1965.
- 孫思邈. 備急千金要方, 서울, 大成出版社, p.2, 46, 47, 455, 457, 1984.
- 謝觀. 東洋醫學大辭典, 서울, 金永出版社, pp.1159-1163, p.3545, 1976.
- 尹吉榮. 東醫學의 方法論研究, 서울, 成輔社, p.102, 1983.
- 崔昇勳. 血府逐瘀湯이 血栓症과 皮下血腫에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集, 10:273-285, 1984.
- 有地滋. 瘀血概念의 重要性, 東洋醫學, 26:60, 1983.
- 施永德. 外. 血瘀의 實驗研究, 浙江中醫雜誌, 2:92, 1981.
- 陳見如. 淺述瘀血的病因和診斷, 3:15, 1982.
- 최기석. 뇌동맥류성 지주막하출혈환자의 적혈구 용적, 혈액 점도 및 혈장 점도, 계명대학교 논문집, pp.20-21, 1990.
- 中山醫學院. 病理學, 北京, 人民衛生出版社, 上冊, pp.53-59, 1978.
- Hopps, H. C. Principles of Pathology, New York, Appleton-century Crofts, pp.47-49, 53-55, 1977.
- 고건일 외. 인체생리학, 서울, 탐구당, pp.428-429, 1993.
- 安部英. 日本內科學會雜誌, 64:441, 1975.
- 楊維傑主編. 實用中醫方劑學, 台北, 樂出版社, p.362, 1983.
- 楊醫亞主編. 中醫學問答(上), 北京, 人民衛生出版社, p.56, 497, 536, 541, pp.446-447, 530-532, 550-551, 648-650, 1985.
- 趙新先. 外. 補陽還五湯對家兔動脈粥樣硬化的藥理研究, 新中醫, 1:48, 1984.
- 張壯戰. 談談補陽還五湯與腦血管意外, 新中醫, 8:7, 1984.
- 王行沽外. 補陽還五湯治療腦血栓形成的臨床及血液流變學觀察, 中醫雜誌, 6:34, 1984.
- 翁維良. 高脂血症的中醫中藥治療, 中醫雜誌, 5:73, 1985.
- 文炳淳. 補陽還五湯煎湯液이 家兔의 血壓降下에 미치는 影響, 이리圓光大學院, 1985.
- 陳可輩. 補陽還五湯으로 突發性 耳聾을 治療한 治療效果 觀察, 中醫中西醫結合雜誌, 13:4, 1993.
- 李仁仙. 中風(腦卒症)의 臨床의 研究, 慶熙韓醫大論文集, 8:273-284, 1985.
- 崔賢. 中風의 血瘀論의 考察 및 活血化瘀法에 의한 治療 近況, 大韓韓醫學會誌, 11:145-150, 1990.
- 阮時寶. 有關補陽還五湯中風步道的綜合分析, 貴陽中醫學院學報, 2:45-47, 1989.
- Aharony D., Smith J.B., and Silver M.J. Regulation of arachidonic acid induced platelet aggregation by lipoxygenase product. biochem. biophys. Acta, p.718, pp.193-200, 1982.
- Lapetina EG. et al. Inophore A-23187 and thrombin induced platelet aggregation, Proc. Natl. Acad. Sci. USA p.75, pp.818-822, 1978.
- Sixma JJ, van Zanten GH., Huizinga EG. Platelet adhesion to collagen, Thromb. Haemostasis, p.78, pp.434-438, 1997.
- Gachest C., Hechler B., Leon C., Vial C. et al. Activation of ADP receptor and platelet function. Thromb. Haemostasis, p.78, pp.271-275, 1997.
- Shuman M.A. and Levine S.P. Relationship between secretion of platelet factor 4 and thrombin generation during invitro. J. Clin. Invest., p.65, 307, 1980.

53. Nunez D. and Levy-Tolanno S. Furcharacterization of human platelet activation in absence of aggregation: phospho-rylation of specific and relationship withplatelet secretion. Thromb. Haemostasis,p.51, pp.198-203, 1984.
54. Ts' ao C. Rat platelet aggregation byATP. Aggregometrical and ultra-structuralcomparison with ADP and collagen. Am.,J. Pathol., p.85, pp.581-593, 1976.
55. Ardlie N G. Platelet aggregation andrelease by ADP and thrombin: Evidence fortwo separate effect of ADP on platelet, in-volvement of fibrinogen in release, Br. J.Haematol., p.26, pp.357-372, 1974.
56. Shiga T., Sekiya M., Maeda N. et al. Cell age dependent change in deformability and calcium accumulation of humanerythrocyte. Biochem. Biophys. Acta.,p.814, pp.289-299, 1985.