

## 加減潤燥湯이 실험적으로 유발된 흰쥐의 혈액응고항진 및 高脂血症에 미치는 영향

김용태<sup>1)</sup> · 소경순<sup>2)</sup> · 정찬길<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>세명대학교 한의과대학 한의진단학교실, <sup>2)</sup>세명대학교 한의과대학 예방의학교실

### Effects of Gagamyounjo-Tang on the Experimentally Hypercoagulable State and Hyperlipidemia in Rats

Yong-Tae Kim,<sup>1)</sup> Kyeong-Sun Soh,<sup>2)</sup> & Chan-Gil Jeong<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Oriental Diagnostics, College of Oriental Medicine, Semyung University

<sup>2)</sup>Department of Preventive Medicine, College of Oriental Medicine, Semyung University

#### Abstract

In order to study the effects of Gagamyounjo-Tang(加減潤燥湯) on the experimentally hypercoagulable state and hyperlipidemia in rats, we have made the hypercoagulable state in rats by injection of Bothrops jararaca venom (0.1ml/200g : Control group), and have administered solid extract of Gagamyounjo-Tang(加減潤燥湯)(132mg/200g : Sample group). After 1 hour we measured the platelet count, fibrinogen level, APTT, FDP and D-dimer. And we have made the hyperlipidemia in rats by injection of Triton WR-1339 for 3 days(30mg/200g/day : Control group), and have administered solid extract of Gagamyounjo-Tang(加減潤燥湯)(132mg/200g : Sample group), then we measured the total cholesterol, triglyceride, phospholipid and HDL-cholesterol levels.

The results are summarized as follows :

1. In the hypercoagulable state, Sample group significantly decreased in platelet count compared with Control group( $p < 0.01$ ), and significantly prolonged in APTT compared with Control group( $p < 0.05$ ).
2. In the hyperlipidemia, Sample group significantly decreased in the total cholesterol, triglyceride and phospholipid compared with Control group( $p < 0.01$ ), and significantly increased in HDL-cholesterol level compared with Control group( $p < 0.01$ ).

\* Corresponding author : Chan-Gil Jeong, Department of Oriental Diagnostics, College of Oriental Medicine, Semyung University Tel : 82-43-841-1502 E-mail : herb1974@lycos.co.kr

According to the above experimental results, Gagamyounjo-Tang(加減潤燥湯) is assumed to have curative effects against the hypercoagulable state in rats induced by Bothrops jararaca venom and the hyperlipidemia in rats induced by Triton WR-1339. And we can suppose that Gagamyounjo-Tang(加減潤燥湯) has a curative effect against the cerebrovascular accident caused by blood stasis.

**Key words** : Gagamyounjo-Tang, Bothrops Jararaca Venom, Hypercoagulable State, Platelet, Fibrinogen, APTT, FDP, D-dimer, Triton WR-1339, Hyperlipidemia, Total Cholesterol, Triglyceride, Phospholipid, HDL-cholesterol.

## I. 緒論

加減潤燥湯은 血虛와 死血이 원인이 된 左半身不遂와 手足癱瘓을 치료할 목적으로 萬病回春1)에 처음 收載된 이래 현재 임상에서 中風의 치료에 광범위하게 이용되고 있는 處方이다.

中風은 猝然昏仆, 不省人事, 語言不利 및 半身不遂症을 主症으로 하는 一種의 疾患으로서 서양의학의 腦出血, 腦血栓, 蜘蛛膜下出血, 腦血管痙攣, 中樞性 顔面神經麻痺 및 一過性 腦虛血發作(TIA)등을 포괄하는 것으로 認識하고 있다.<sup>2-4)</sup>

中風의 발생원인은 《黃帝內經5)》의 “內虛邪中”을 중심으로 唐宋以前에는 “外風”學說이 爲主였으나,<sup>2)</sup> 金元代에 이르러 劉<sup>6)</sup>는 “心火暴盛”을, 李<sup>7)</sup>는 “正氣自虛”를, 朱<sup>8)</sup>는 “濕熱生痰”을 주요 발병원인으로 주장한 이래 清代에는 葉<sup>9)</sup>이 “肝陽偏亢”을, 王<sup>10)</sup>이 “氣虛血瘀”를 제시하는 등 內的인 원인을 重視하게 되었으며 최근에는 瘀血이 중요하게 취급되고 있는 추세이다.<sup>11)</sup>

瘀血은 韓醫學에서 張<sup>12)</sup>이 처음 사용한 용어로 알려져 있으나, 『楚辭』<sup>13)</sup> 『說文解字』<sup>14)</sup> 및 中國 甘肅省 武威縣 出土 竹簡의 기록 등을 미루어 보면 東漢 以前부터 사용되어 왔던 것

으로 추측되는 바,<sup>15)</sup> 歷代 여러 醫家들<sup>12,16-21)</sup>이 ‘死血’ 등 다양한 용어로 瘀血을 나타낸 바 있으며 현재 瘀血은 생리적 기능을 상실한 혈액이 凝聚하여 형성된 일종의 병리적인 산물인 동시에 致病因子로 인식함에 따라,<sup>22)</sup> 血栓症·高脂血症과 관련된 연구가 활발하게 이루어져 왔다.<sup>23-27)</sup>

血栓症은 심근경색, 腦卒中, 불안정성협심증, 심부정맥 혈전증 및 肺塞栓症 등과 같은 혈관계 질환의 病因에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있어<sup>28)</sup> 중풍과 밀접한 관련이 있으나 현재까지 활동성 血栓症을 직접적인 방법으로 진단할 만한 검사법은 별로 개발되어 있지 못하기 때문에<sup>29)</sup> 선행연구에 대한 재검토가 필요한 바, 血栓형성 전단계인 혈액응고항진상태의 誘發을 통한 연구가 필요할 것으로 思慮된다. 그리고 高脂血症은 動脈硬化의 가장 중요한 위험인자로서 循環器 疾患인 高血壓·心臟病·腦血管 疾患 등을 유발시킬 수 있기 때문에<sup>30)</sup> 血栓症과 함께 瘀血 연구에 중요한 病態의 하나라고 할 수 있다.

이에 著者는 加減潤燥湯이 瘀血에 미치는 영향을 관찰해보고자 Bothrops jararaca venom을 흰쥐의 둔부에 근육 주사(0.1ml/200g)하여 혈액응고항진을 유발하고 加減潤燥湯 추출물을 경구투여한 후 platelet, fibrinogen, activated partial thromboplastin time(APTT), fibrin degradation products(FDP) 및 D-dimer를 측정하였으며, Triton WR-1339를 흰쥐의

김용태 외 2인 : 加減潤燥湯이 실험적으로 유발된 흰쥐의 혈액응고항진 및 高脂血症에 미치는 영향

미정맥에 3일간 주사(30mg/200g/day)하여 高脂血症을 유발하고 加減潤燥湯 추출물을 경구 투여한 후 total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol 및 phospholipid의 변화를 측정한 결과 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

고형사료(삼양유지사료, 소실험동물용)와 물을 충분히 공급하면서 2주일간 실험실 환경에 적응시킨 후 실험에 사용하였다.

## II. 實驗

### 1. 材料

#### 1) 動物

혈액응고항진 실험에는 체중 300g 內外, 高脂血症 실험에는 체중 180±20g의 Sprague-Dawley계 흰쥐를 雌雄구별 없이 사용하였으며 항온항습기(기온 20±2℃, 습도 50±5%)내에서

### 2) 藥材

약재는 세명대학교 부속 한방병원에서 구입한 것을 精選하여 사용하였으며, 加減潤燥湯의 처방내용과 분량은 萬病回春에 收載된 내용에 의거하되 竹瀝을 제외하고 아래 표와 같이 하였다.

### 2. 方法

#### 1) 檢液의 製造

加減潤燥湯 10첩 분량인 700g을 round flask에 넣고 증류수 2,500cc를 加하여 冷却器를 附着한 heating mantle(DS-1009, Tops., Korea)에서 3시간 煎湯하고 여과포에 여과하였다. 그

The contents and dosages of Gagamyunjo-Tang

韓藥名	學名	生藥名	用量(g)
當歸	<i>Angelica sinensis</i> Diels	Angelicae sinensis Radix	4.8
川芎	<i>Cnidium officinale</i>	Cnidii Rhizoma	4.0
白芍藥	<i>Paeonia japonica</i> Miyabe	Paeoniae Radix	8.0
生地黃	<i>Rehmannia glutinosa</i> Libosch	Rehmanniae Radix	3.2
熟地黃	<i>Rehmannia glutinosa</i> Libosch	Rehmanniae Radix	3.2
白朮	<i>Atractylodes macrocephala</i> Koidz	Atractylodis Rhizoma	4.0
白茯苓	<i>Poria cocos</i> Wolff	Hoelen	4.0
南星	<i>Arisaema erubescens</i> Schott	Arisaematis Rhizoma	4.0
半夏	<i>Pinelliae ternata</i> Breitenbach.	Pinelliae Rhizoma	4.0
陳皮	<i>Citrus reticulata</i> Blanco	Citri Reticulatae Pericarpium	3.2
桃仁	<i>Prunus persica</i> Batsch	Persicae Semen	2.4
紅花	<i>Carthamus tinctorius</i> L.	Carthami Flos	1.6
天麻	<i>Gastrodia elate</i> Blume	Gastrodiae Rhizoma	4.0
羌活	<i>Notopterygium incisum</i> Ting	Notopterygii Radix	2.4
防風	<i>Saposhnikoviadivaricata</i> Schischk.	Saposhnikoviae Radix	2.4
黃芩	<i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi.	Scutellariae Radix	3.2
酸棗仁	<i>Ziziphus jujuba</i> Mill.	Ziziphi Spinosae Semen	3.2
黃柏	<i>Phellodendron chinense</i> Schneid.	Phellodendri Cortex	1.2
薄桂	<i>Cinnamomum cassia</i> Prel.	Cinnamomi Cortex	2.4
甘草	<i>Glycyrrhiza uralnsis</i>	Cornus officinalis Sieb. et Zucc..	1.6
牛膝	<i>Achyranthes bidentata</i> Bl.	Achyranthis Bidentatae Radix	3.2
合計			70.0

濾液을 filter(No4, Whatman)에 2차 여과한 후 rotary evaporator로 減壓濃縮(70°C, 220hPa, 85rpm)한 다음 freeze dryer(-45°C, 9torr)에서 凍結 乾燥시켜 추출물 73.3g을 얻었으며 檢液 투여시에는 증류수에 희석하여 membrane filter(0.2 $\mu$ m, Whatman)로 여과한 후 經口 투여 하였다.

## 2) 群의 분류 및 檢液 투여

### (1) 혈액응고항진유발 실험

동물을 아무 처치도 하지 않은 정상군(Normal group), 혈액응고항진을 유발한 대조군(Control group) 및 혈액응고항진 유발 후 加減潤燥湯 추출물을 투여한 실험군(Sample group)으로 나누었으며 각 군당 20마리로 하였다. 실험군은 Bothropase 주사 30분 후 加減潤燥湯 건조 추출물 132mg/200g을 경구투여 하였으며 대조군에는 동량의 생리식염수를 투여 하였다.

### (2) 高脂血症유발 실험

동물을 아무 처치도 하지 않은 정상군(Normal group), 고지혈증을 유발한 대조군(Control group) 및 고지혈증 유발 후 加減潤燥湯 추출물을 투여한 실험군(Sample group)으로 나누었으며 각 군당 20마리로 하였다. 실험군은 Triton WR 1339 주사 1시간 후 加減潤燥湯 건조 추출물 132mg/200g을 경구투여 하였으며, 대조군에는 동량의 생리식염수를 경구 투여하였다.

## 3) 혈액응고항진 유발

혈액응고항진을 유발하기 위하여 Bothrops jararaca venom의 혈액응고효소분획인 Bothropase(한림제약, 대한민국) 0.1ml/200g을 흰쥐의 등부에 근육 주사하였다.

## 4) 고지혈증 유발

高脂血症을 유발하기 위하여 Triton WR 1339를 30mg/200g씩 3일간 흰쥐의 미정맥에 주사하였다.

## 5) 채혈 및 혈장 분리

Bothropase를 주사한 흰쥐는 검액 혹은 생리식염수를 투여하고 1시간이 경과한 후, Triton WR-1339를 주사한 흰쥐는 검액 혹은 생리식염수를 투여하고 24시간이 경과한 후에 Chloroform으로 가볍게 마취시키고 심장천자로 채혈한 다음 3.8% sodium citrate와 혈액을 1:9로 혼합하여 4°C, 2,000rpm에서 5분간 원심 분리시켜 혈장을 분리한 후 측정에 이용하였다.

## 6) 혈액응고항진 관련 측정

### (1) Platelet

Platelet은 Fonio법<sup>31)</sup>에 준하여 측정하였다.

### (2) Fibrinogen

Fibrinogen은 PT photo-optical method에 따라 Fibrinogen Kit(Sigma, U.S.A.)를 이용하여 coagulation machine(AMEX 190 Plus, Sigma, U.S.A.)으로 측정하였다.

### (3) APTT

APTT는 photo optical method에 따라 Alexin Kit(Sigma, U.S.A.)를 이용하여 Alexin(AMEX 190 Plus, Sigma, U.S.A.)으로 측정하였다.

### (4) FDP

FDP는 Immunometric assay에 따라 Nycocard FDP Kit(Axis-shield)를 이용하여 Nycocard Reader II(Reader II, Nicocard,

Norway)를 사용하여 측정하였다.

(5) D-dimer

D-dimer는 Immunometric assay에 따라 Nycocard D-dimer Kit(Axis-shield)를 이용하여 Nycocard Reader II(Reader II, Nicocard, Norway)를 사용하여 측정하였다.

7) 고지혈증 관련 측정

(1) Total cholesterol

Total cholesterol은 enzymatic COD-PAP법<sup>32)</sup>에 의거 Cholesterol C-Test Kit(Wako, Japan)를 사용하여 측정하였다.

(2) Triglyceride

Triglyceride는 GPO-PAP법<sup>32)</sup>에 의거 Triglyceride G II Kit(Wako, Japan)를 사용하여 측정하였다.

(3) HDL-cholesterol

HDL-cholesterol은 HDL-cholesterol Heparine-Mn 결합침전법<sup>32)</sup>에 의거 HDL-cholesterol Test Kit(WaKo, Japan)로 측정하였다.

(4) Phospholipid

Phospholipid는 Enzymatic CO-PAP법<sup>32)</sup>에 의거 Phospholipids B-Test Kit(Wako, Japan)를 사용하여 측정하였다.

3. 統 計

실험 결과에 대한 통계분석은 병태 유발 여부 검정을 위하여 정상군과 대조군을 비교하였고, 검액에 대한 효과 유무 검정은 대조군과 실험군을 비교하였으며, 두 집단 비교 검정은 t-test를 이용하였다.

III. 實 驗 成 績

1. 혈액응고항진에 미치는 영향

Platelet은 정상군이  $91.3 \pm 5.6 (\times 10^4 / \text{mm}^3)$ 인데 비하여 대조군은  $105.1 \pm 7.9 (\times 10^4 / \text{mm}^3)$ 로 유의하게 증가되었으며( $p < 0.01$ ), 실험군은  $95.2 \pm 8.8 (\times 10^4 / \text{mm}^3)$ 로 나타나 대조군에 비하여 유의한 감소를 나타내었다( $p < 0.05$ ). Fibrinogen은 정상군  $210.4 \pm 17.5 \text{mg/dl}$ 에 비하여 대조군이  $237.0 \pm 57.5 \text{mg/dl}$ 로서 유의한 차이가 없었으며, 실험군은  $222.6 \pm 17.6 \text{mg/dl}$ 로 대조군에 비하여 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. APTT는 정상군이  $25.9 \pm 3.1 \text{sec}$ 인데 비하여 대조군은  $23.0 \pm 1.5 \text{sec}$ 로 유의한 차이로 단축되었으며( $p < 0.05$ ), 실험군은  $24.8 \pm 1.5 \text{sec}$ 로 나타나 대조군에 비하여 유의한 차이로 연장되었다( $p < 0.05$ ). FDP는 정상군에서  $1.6 \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$ 인데 비하여 대조군에서는  $1.8 \pm 0.9 \mu\text{g/ml}$ 로 차이가 없었으며, 실험군은  $1.7 \pm 0.8 \mu\text{g/ml}$ 로 나타나 대조군에 비하여 차이가 없는 것으로 나타났다. D-dimer는 정상군에서  $0.1 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$ 인데 비하여 대조군에서는  $0.2 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$ 로 차이가 없었으며, 실험군은  $0.1 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$ 로 나타나 대조군에 비하여 차이가 없는 것으로 나타났다(Table I).

2. 高脂血症에 미치는 영향

Total cholesterol은 정상군이  $88.2 \pm 4.4 \text{mg/dl}$ 인데 비하여 대조군은  $201.4 \pm 16.3 \text{mg/dl}$ 로서 유의한 차이로 증가하였으며( $p < 0.01$ ), 실험군은  $159.6 \pm 26.8 \text{mg/dl}$ 로 대조군에 비하여 유의하게 감소하는 것으로 나타났다( $p < 0.01$ ). Triglyceride는 정상군이  $68.8 \pm 11.0 \text{mg/dl}$ 인데 비하여 대조군은  $186.4 \pm 25.3 \text{mg/dl}$ 로서 유의한 차이로 증가하였으며( $p < 0.01$ ), 실험군은  $157.3 \pm 19.5 \text{mg/dl}$

Table I. Effect of Gagamyounjo-Tang on the Platelet, Fibrinogen, APTT, FDP and D-dimer in Rats

Groups	No. of animals	Platelet( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Fibrinogen( $\text{mg}/\text{dl}$ )	APTT(sec)	FDP( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	D-dimer( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
Normal	20	91.3 $\pm$ 5.6 <sup>a)</sup>	210.4 $\pm$ 17.5	25.9 $\pm$ 3.1	1.6 $\pm$ 0.3	0.1 $\pm$ 0.1
Control	20	105.1 $\pm$ 7.9 <sup>##</sup>	237.0 $\pm$ 57.5	23.0 $\pm$ 1.5 <sup>#</sup>	1.8 $\pm$ 0.9	0.2 $\pm$ 0.1
Sample	20	95.2 $\pm$ 8.8 <sup>*</sup>	222.6 $\pm$ 17.6	24.8 $\pm$ 1.5 <sup>*</sup>	1.7 $\pm$ 0.8	0.2 $\pm$ 0.1

a) : Mean  $\pm$  Standard Deviation.

Normal : Normal group.

Control : Bothrops jararaca venom treated group.

Sample : Solid extract of Gagamyounjo-Tang administered group after treated Bothrops jararaca venom.

# : Statistically significant compared with Normal group( $p < 0.05$ ).

## : Statistically significant compared with Nontrol group( $p < 0.01$ ).

\* : Statistically significant compared with Control group( $p < 0.05$ ).

dl로 대조군에 비하여 유의하게 감소하는 것으로 나타났다( $p < 0.01$ ). HDL-cholesterol은 정상군이 34.3 $\pm$ 4.0mg/dl이고 대조군은 35.4 $\pm$ 4.0mg/dl로서 정상군과 대조군간 유의한 차이가 없는 것으로 나타났으나, 실험군은 40.7 $\pm$ 3.7mg/dl로서 대조군에 비하여 유의하게 증가하였다( $p < 0.01$ ). Phospholipid는 정상군이 118.6 $\pm$ 9.5mg/dl인데 비하여 대조군은 183.9 $\pm$ 15.0mg/dl로서 유의한 차이로 증가하였으며( $p < 0.01$ ), 실험군은 159.7 $\pm$ 15.5mg/dl로 대조군에 비하여 유의하게 감소하는 것으로 나타났다( $p < 0.01$ )(Table II).

#### IV. 考 察

최근 우리나라의 생활수준이 급속하게 향상됨에 따라 국민 건강에 대한 관심이 고조되고 또한 평균수명의 연장으로 노인인구와 더불어 성인병이 더욱 증가추세에 있다. 中風도 성인병의 하나로 볼 수 있는 바 猝然昏仆, 不省人事, 語言不利 및 半身不遂症을 主症으로 하는 一種의 疾患으로서 서양의학의 腦出血, 腦血栓, 蜘蛛膜下出血, 腦血管痙攣, 中樞性 顔面神經麻痺 및 一過性 腦虛血發作(TIA)등을 포괄하는 것으로 認識되고 있다.<sup>2-4)</sup>

Table II. Effect of Gagamyounjo-Tang on the Total Cholesterol, Triglyceride, HDL-cholesterol and Phospholipid in Rats

Groups	No. of animals	Total cholesterol (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)	HDL-cholesterol (mg/dl)	Phospholipid (mg/dl)
Normal	20	88.2 $\pm$ 4.4 <sup>a)</sup>	68.8 $\pm$ 11.0	34.3 $\pm$ 4.0	118.6 $\pm$ 9.5
Control	20	201.4 $\pm$ 16.3 <sup>##</sup>	186.4 $\pm$ 25.3 <sup>##</sup>	35.4 $\pm$ 4.0	183.9 $\pm$ 15.0 <sup>##</sup>
Sample	20	159.6 $\pm$ 26.8 <sup>**</sup>	157.3 $\pm$ 19.5 <sup>**</sup>	40.7 $\pm$ 3.7 <sup>**</sup>	159.7 $\pm$ 15.5 <sup>**</sup>

a) : Mean $\pm$ Standard Deviation

Normal : Normal group.

Control : Triton WR-1339 treated group.

Sample : Solid extract of Gagamyounjo-Tang administered group after treated Triton WR-1339.

## : Statistically significant compared with Nontrol group( $p < 0.01$ ).

\*\* : Statistically significant compared with Control group( $p < 0.01$ ).

加減潤燥湯은 中風중 死血이 원인이 된 左半身不遂와 手足癱瘓을 치료할 목적으로 萬病回春<sup>1)</sup>에 처음 收載된 이래 현재 임상에서 中風의 치료에 광범위하게 이용되고 있는 處方이다.

死血은 瘀血과 동일한 개념으로서 瘀血이라는 용어를 韓醫學에서는 張<sup>12)</sup>이 처음 사용한 것으로 알려져 있으나, B.C 277年頃 戰國時代의 書籍으로 보고 있는 『楚辭』<sup>13)</sup>의 “形鎖鑠而瘀傷”이라는 기록과 A.D 121年頃 辭書인 『說文解字』<sup>14)</sup>의 “瘀,積血也”라는 설명 및 1972年 中國 甘肅省 武威縣에서 출토된 竹簡에 『〇〇瘀方… 牧丹 …』, 『…當出血久瘀』 등의 기록이 있는 것으로 보아 이미 東漢 以前부터 사용되어 왔던 것으로 보인다.<sup>33)</sup>

瘀血과 유사한 의미로 黃帝內經<sup>5)</sup>에서는 ‘衄’·‘惡血’·‘血凝泣’·‘血澁’·‘血聚’·‘留血’·‘著血’·‘凝血’ 등의 용어가 사용되었고, 張<sup>12)</sup>은 ‘乾血’, 巢<sup>16)</sup>는 ‘老血’, 敗血, 孫<sup>17)</sup>은 ‘積血’, 畜血, 王<sup>18)</sup>은 ‘宿血’, 劉<sup>6)</sup>는 ‘聚血’, 朱<sup>8)</sup>는 ‘死血’, 王<sup>19)</sup>은 ‘汚血’, 滯血, 錢<sup>20)</sup>은 ‘淤血’, 陳<sup>21)</sup>은 ‘穢血’이라는 용어를 각각 사용하여 瘀血이 갖는 성질을 다양하게 표현하고 있음을 알 수 있다.

이러한 瘀血이 발생하는 원인으로 黃帝內經<sup>5)</sup>에서는 寒, 怒, 飲食所傷(鹹味), 外傷 및 誤治 등을 들고 있으며, 歷代 醫家들은 ‘瘀熱在裏’<sup>12)</sup>, ‘從高墮下, 落馬, 折傷’<sup>17)</sup>, ‘氣不舒暢 血不流通, 氣虛血滯 無力流通’<sup>34)</sup>, ‘氣滯及陽衰血瘀, 久病血瘀’<sup>9)</sup>, ‘元氣既虛 必不能達於血管 血管無氣 必停留而瘀’<sup>10)</sup>와 같이 瘀血의 원인 및 病機에 대하여 설명하고 있는데, 현재는 瘀血에 대하여 생리적기능을 상실한 혈액이 凝聚하여 형성된 일종의 병리적인 산물인 동시에 致病因子로 인식하고 있으며,<sup>22)</sup> 瘀血에 대한 실험연구로 주로 血栓症<sup>23-25)</sup>·高粘度血症<sup>35)</sup>·高脂血症<sup>26,27)</sup> 등과 관련된 실험동물의 병태모형을 통한 연구가 진행되어 왔다.

血栓症은 응고물질의 활성화와 이를 억제하

는 체내의 항응고 물질 사이의 균형이 깨어져 혈액의 과응고상태(hypercoagulable state, prethrombotic state)가 되면 쉽게 발생할 수 있는 바, 이런 상태를 야기하는 요소로는 수술, 골절, 고령, 악성종양, 고지혈증, 혈관염, 염증성 질환, 임신, 경구피임제 등<sup>36)</sup>의 二次的 요인 외에 一次的 요인으로서 유전자의 內在的 결합으로 인해 발생하는 antithrombin III(ATIII), protein C, protein S 등의 체내 자연 항응고물질의 결핍증, 異常纖維素原症 등이 있다.<sup>37)</sup> 그리고 血栓症은 심근경색, 腦卒中, 불안정성협심증, 심부정맥 혈전증과 肺塞栓症 등과 같은 혈관계 질환의 病因에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.<sup>28)</sup> 血栓의 기본적인 생화학적 과정은 혈액 내에서 수용성인 fibrinogen이 불수용성인 fibrin matrix로 전환되어 단단해지고 구조적인 강직을 일으키는 것이다.<sup>38)</sup> 그러나 활동성 血栓症을 직접적인 방법으로 진단할 만한 검사법은 별로 개발되어 있지 못한 실정이며, 실제로 非침습적이고 특이적인 검사법은 매우 드문 것으로 알려져 있다.<sup>29)</sup> 현재까지 국내 혈전관련 선행연구에서 활용한 실험적 혈전유발 방법으로는 Schonendorf 등의 방법<sup>39)</sup>에 준하여 endotoxin을 흰쥐의 미정맥에 주사한 것이 가장 많았고,<sup>25,40,41)</sup> K. Shimomura의 방법<sup>42)</sup>에 따라 serotonin과 collagen을 생쥐의 미정맥에 주사한 방법<sup>43)</sup> 및 Kimura 등의 방법<sup>44)</sup>에 따른 collagen과 epinephrine의 생쥐 미정맥 주사에 의한 방법<sup>45)</sup> 등이 이용되었다. 그러나 저자는 선행연구의 혈전유발방법에서 혈전형성의 증거가 뚜렷하지 않다는 점과 혈전이 형성되기 전에 혈액의 응고가 항진된다는 점에 착안하여 실험적으로 혈액의 응고항진상태를 유발시키기로 하였다. 혈액응고항진은 Bothrops jararaca venom으로서 thrombin과 동일한 작용을 하는 enzyme을 이용하였다. Thrombin은 순환중인 전구물질 prothrombin이 활성화된 X인자(Factor X)의 작용으로 형

태가 변화한 것으로서 fibrinogen이 fibrin으로 전환되는 과정을 촉매함으로써 응고를 촉진시킨다.<sup>46)</sup> Bothrops jararaca는 브라질의 毒蛇로서 Denson K.W. 등<sup>47)</sup>은 독으로부터 혈액응고 성분을 분리한 바 있고, Furukawa Y. 등<sup>48)</sup>은 thrombin과 같은 활성을 확인하였으며, 독소에서 정제된 thrombin-like enzyme은 현재 Bothropase라는 이름으로 상품화되어 지혈제로서 널리 사용되고 있다.

한편 高脂血症이란 체내 지질대사의 紊亂으로 인하여 유리 cholesterol, phospholipid, triglyceride 등 혈청지질 중 한 가지 이상이 비정상적으로 높은 상태를 말하며, 특히 혈중 total cholesterol 치가 220mg/dl 이상의 높은 수치를 나타내는 경우를 高 cholesterol 血症, 공복시 혈중 triglyceride 수치가 150mg/dl 이상의 경우를 高 triglyceride 血症이라 한다.<sup>30)</sup> 최근 생활습관의 서구화 및 평균연령이 증가함에 따라 高血壓, 心臟病, 腦血管疾患, 肥滿 등 각종 성인질환이 증가하고 있고 高脂血症의 有病率도 늘어가는 추세이다.<sup>49)</sup> 高脂血症은 動脈硬化의 가장 중요한 위험인자이고 動脈硬化에 의해 循環器 疾患인 高血壓, 心臟病, 腦血管 疾患 등이 발생한다는 것은 잘 알려져 있는 사실이며 최근 動脈硬化 중에서도 高脂血症 치료 후 혈관 협착이 개선된다는 보고에 따라 高脂血症의 치료에 더욱 많은 관심을 가지게 되었다.<sup>30)</sup>

이에 著者는 《萬病回春》에 언급된 死血에 의한 左半身不遂를 韓醫學의 瘀血의 범주에 포함시키고 있는 血栓症 혹은 高脂血症과 관련된 腦卒中에 따른 증상으로 보고 加減潤燥湯이 瘀血에 미치는 영향을 관찰해보고자 Bothrops jararaca venom을 흰쥐의 등부에 근육 주사(0.1ml/200g)하여 혈액응고항진을 유발하고 加減潤燥湯 추출물을 경구투여한 후 platelet, fibrinogen, APTT, FDP 및 D-dimer를 측정하였으며, Triton WR-1339를 흰쥐의

미정맥에 3일간 주사(30mg/200g per day)하여 高脂血症을 유발하고 加減潤燥湯 추출물을 경구투여한 후 total cholesterol, triglyceride, phospholipid 및 HDL-cholesterol 의 변화를 측정하였다.

Platelet은 골수의 거핵세포(megakaryocyte)에서 형성되는 무핵세포 분획(fragment)으로 작은 원반모양이며 혈액 내 많은 양 존재하고 혈관벽의 높은 전단력(shear force)에 의해 혈관벽 가까이 바깥 경계면으로 순환하면서 동맥경화와 혈전형성 과정에서 중추역할을 한다.<sup>50)</sup>

혈관이 손상되면 그 부위의 내피세포층이 파괴되면서 collagen과 같은 내피하층 혈관벽 성분이 혈액내로 노출된다. 혈액 내에 순환하던 platelet이 이런 혈관내막의 손상을 인식하고 부착과정이 일어나는 바 von Willebrand factor(vWF, factor VIII)가 platelet 표면에 있는 Gp Ib receptor에 결합함으로써 혈관벽에 부착된다. 그 외 collagen, thrombin, epinephrine, serotonin 등의 다양한 물질들이 specific platelet surface receptor에 동시에 결합하여 세포내 반응을 유도하여 혈소판의 활성화를 이끈다. 이렇게 활성화된 혈소판은 활성물질 유리반응을 가진다. 즉, 혈소판이 탈과립화 되면서 세포내 저장과립으로부터 ADP와 같은 물질이 유리되고 또한 phospholipase A2(PLA2)에 의한 가수분해와 cyclooxygenase (COX)와 thromboxane synthase(TxS) 효소에 의해 arachidonic acid(AA)가 thromboxane A2 (TXA2)로 된다. 이렇게 분비된 ADP와 TXA2는 platelet receptor에 결합하여 혈소판 활성화 과정을 증대시킨다. 마지막으로 활성화 및 탈과립화된 혈소판은 fibrinogen을 매개로 서로 부착되어 혈관 손상부위에 폐색성 혈전을 형성하는 응집과정을 가진다. 즉, 혈소판 표면의 Gp IIb/IIIa receptor에 fibrinogen 또는 vWF가 결합하여 혈관 손상 부위의 platelet mass 형

성이 촉진되고 결국 혈소판 응집이 일어난다.<sup>50-54)</sup>

본 실험의 결과 platelet수에서 대조군은 정상군에 비하여 유의한 차이로 증가되었으며 실험군은 대조군에 비하여 유의하게 감소하는 결과를 보였다. 이것은 Bothrops jararaca venom의 주사에 의하여 혈관벽의 손상이 일어나지는 않았지만 thrombin과 동일한 작용에 의한 혈액응고의 항진에 따라 platelet의 필요가 증대하였음을 나타내는 것이며 加減潤燥湯 추출물의 혈액응고 억제작용에 따라 다시 감소하였을 것으로 생각된다.

혈액응고와 관련하여 fibrinogen은 혈액응고 인자중 제 I 인자로서 분자량 약 340,000이고 thrombin에 의하여 가수분해 되어 적은 peptide(fibrinopeptide A 및 B)로 분해된다. 이 peptide는 약 1,500정도의 분자량을 갖고 있고 이는 다시 polymerize되어 fibrin thread를 형성하며,<sup>55)</sup> fibrinogen을 매개로 활성화 및 탈과립화 된 platelet이 서로 부착되어 혈관 손상부위에 폐색성 혈전을 형성하는 응집과정이 일어나게 된다.

본 실험에서 fibrinogen량의 경우 정상군, 대조군 및 실험군의 평균치가 유의한 차이를 나타내지 않음으로서 Bothrops jararaca venom의 주사는 fibrinogen 함량에는 영향을 미치지 않으며 혈전형성과는 관련이 적다는 것을 시사하고 있다.

혈액응고는 內因系와 外因系 응고기전의 복합작용에 의하여 이루어지며 外因系 응고기전의 異常은 prothrombin time(PT)을, 內因系 응고기전의 異常은 APTT의 측정을 통해 screening할 수 있다.<sup>56)</sup>

APTT는 partial thromboplastin time(PTT)의 경우 피검혈장과 플라스틱이나 유리면 등과의 접촉에 의해 접촉인자가 부분적으로 활성화되어 측정치에 영향을 주기 때문에 PTT 측정시약에 카올린, 세라이트 등을 첨가하여

접촉인자를 충분히 활성화함으로써 안정적이고 정도가 좋은 방법으로 개량된 것이다.<sup>31)</sup> Langdell은 트롬보플라스틴에는 정상혈장과 혈우병 혈장을 같은 시기에 응고시키는 것과, 정상혈장은 빨리 응고시키나 혈우병혈장은 빨리 응고시키지 않는 두 종류가 있음을 발견하고 전자를 완전 트롬보플라스틴, 후자를 부분 트롬보플라스틴이라 명명했다고 알려져 있다.<sup>31)</sup> Partial thromboplastin은 Platelet Factor 3와 유사한 활성화 작용을 가진 인지질 분획인데 피검혈장에 충분한 양의 부분 트롬보플라스틴과 적당량의  $Ca^{++}$ 을 가하여 응고시간을 측정하면 內因系 응고기전에 관계하는 VIII·IX·XI·XII 인자의 응고활성을 종합적으로 검사할 수 있는 바 이것이 APTT로서 응고인자중 특히 VIII, IX인자의 이상을 예민하게 반영하여 內因系의 止血異常 screening으로서 필수적인 검사이다.<sup>31)</sup>

혈액 병리실험결과 APTT가 연장되는 경우는 응고이상으로서 출혈경향을 나타내고 단축되면 응고의 항진상태를 의미한다.<sup>31,56)</sup>

본 실험에서 APTT의 경우 대조군은 정상군에 비하여 유의한 차이로 단축되었으며, 실험군은 대조군에 비하여 유의한 차이로 연장된 바 대조군의 APTT가 정상군에 비하여 단축된 것은 응고항진상태에 따른 반응으로 볼 수 있고 실험군에서 다시 연장된 것은 加減潤燥湯 투여가 응고항진을 억제한 결과라고 추측된다.

한편 PT는 외인계 지혈이상을 파악하는데 필요한 검사항목으로서 PT가 연장되는 가장 일반적인 원인은 fibrinogen과 factors II, V, VII 또는 X의 결핍을 들 수 있으며, heparin, hirudin 또는 argatroban 같은 항응고제에 의해서도 야기되는 것으로 알려져 있는 바<sup>57)</sup> endotoxin 등의 주사에 의해 PT가 연장되는 결과를 보인 선행연구는 혈액응고와의 관련성 보다는 오히려 출혈에 더 가까운 것으로 추측

된다.

FDP는 plasmin에 의하여 분해되는 fibrinogen 및 fibrin의 분해산물을 총칭하며 임상적으로는 후자의 경우가 더 많다. FDP는 항 fibrin항체에 대해 정량적으로 응집 반응하는 것을 이용하여 측정하는 바 X·Y·D·E분획으로 나뉘어진다.<sup>56)</sup>

Plasmin에 의한 FDP로의 분해는 중간 물질인 X 및 Y 분획을 경과하여 후기 분해의 종말 산물인 D 및 E 분획까지 도달하게 되는 바 E분획은 fibrinogen 및 fibrin 양자에서 유래하며, D-dimer는 fibrin에서 유래한다.<sup>56)</sup> 따라서 이 FDP 분획의 측정은 혈전증, DIC 등 많은 질환의 병태 파악에 유용하며 특히 D-dimer의 검출은 2차 纖維素溶解亢進을 의미한다.<sup>56)</sup>

이에 따라 혈청중의 FDP측정은 혈관내 응고증후군을 의심할 수 있는 질환·출혈경향을 가진 질환 및 纖維素溶解亢進이 현저한 질환 등에 응용되며, DIC·血栓性靜脈炎·심근경색·폐경색·血栓性血小板減少性紫斑病·출혈·악성종양·膠原病·惡性脾炎·화상 등에서 高値를 나타내는데 혈중 FDP측정치의 상승은 혈관 내에서 혈전이 형성되어 있을 때 그에 수반하여 溶解가 일어나는 것으로 추정되고 있다.<sup>31)</sup>

본 실험에서 FDP와 D-dimer의 경우 대조군은 정상군과 차이가 없었으며, 실험군도 대조군에 비하여 차이가 없는 것으로 나타났다. 이러한 결과는 Bothrops jararaca venom에 의해 혈관 내 혈전형성이 되지 않았고 이에 따라 加減潤燥湯을 투여해도 fibrinolysis가 일어날 수 없었다는 의미로 생각해 볼 수 있다.

以上の 혈액응고관련 실험결과를 종합해 보면 Bothrops jararaca venom을 주사한 흰쥐의 혈액 내 platelet이 증가하고 APTT는 단축되어 혈액응고항진상태가 유발된 것으로 평가할 수 있으나 fibrinogen, FDP 및 D-dimer는 변화가 없어 혈전은 유발되지 않았다고 思慮된

다. 그리고 加減潤燥湯 추출물의 투여에 의해 platelet이 감소하고 APTT는 연장됨으로서 혈액응고항진상태가 억제되었음을 알 수 있다. 이러한 결과는 endotoxin 등을 주사했을 때 platelet과 fibrinogen이 감소하고 PT의 연장 및 FDP의 증가가 있었다는 瘀血관련 선행연구 결과와는 다른 경향을 보여주고 있다. 선행 연구에서는 endotoxin 등의 주사에 의하여 DIC가 유발되었고 이를 혈전이 형성된 것으로 평가하고 있다. DIC 진단시 중요한 검사소견으로는 platelet과 fibrinogen의 감소, PT 또는 APTT의 연장, D-dimer 또는 FDP의 증가를 들 수 있는 바,<sup>57)</sup> endotoxin 등의 주사에 의하여 DIC 검사소견과 같은 경향을 보인다는 결과에 따라 선행연구에서는 이를 혈전모델로 간주하고 있으나 DIC가 대량의 조직손상에 의한 출혈, 패혈증 또는 특정의 임신합병증에 기인하는 혈액응고이상으로부터 온다는 점과 DIC는 비록 파종성 모세혈관 혈전(disseminated microvascular thrombosis)이 나타난다 하더라도 가장 명확한 임상증상은 출혈이라는 점에 미루어 볼 때<sup>31,57)</sup> 혈전모델로는 적합하지 않다고 추측되며 Bothrops jararaca venom 주사에 의한 혈액응고항진상태는 혈전형성의 전 단계로서 향후 瘀血 병태모델로의 활용 가능성이 있을 것으로 思慮된다.

한편 Triton WR-1339를 흰쥐의 미정맥에 주사하여 유발시킨 高脂血症과 관련한 실험결과 대조군에서는 血清中の total cholesterol, triglyceride 및 phospholipid含量이 정상군에 비해 현저하게 증가하여 高脂血症 病態가 유발된 것으로 평가할 수 있으며 실험군에서 上記 항목들의 수치가 하강한 것은 加減潤燥湯 추출물이 지질대사를 촉진한 결과에 기인한 것으로 思慮된다. 그리고 HDL-cholesterol 함량의 경우 대조군은 정상군에 비하여 유의한 차이가 없었지만 실험군은 대조군에 비하여 현저한 차이로 증가한 바, 이는 Triton

WR-1339에 의하여 대조군의 total cholesterol이 정상군에 비하여 현저하게 증가한 점에 비추어 볼 때 상대적으로 LDL-cholesterol의 증가가 많았다는 것을 의미하며 실험군에서는 HDL-cholesterol 함량이 대조군에 비하여 현저히 증가함으로써 加減潤燥湯의 高脂血症 개선효과에 따른 결과라고 추측된다.

실험적 高脂血症 병태모델의 유발방법은 여러 가지 형태가 보고 되었는데 이는 크게 外因性과 內因性으로 나누어진다. 外因性 高脂血症 병태모델로는 高 콜레스테롤食餌 負荷에 의한 高 콜레스테롤 혈중, vitamine D와 cholesterol의 併用, olive oil이나 corn oil등의 투여에 의한 高脂血症 모델이 있고, 內因性 高脂血症 병태모델로는 fructose 負荷 또는 Triton WR-1339에 의한 병태모델 등이 있다.<sup>58-61)</sup>

內因性 高脂血症 병태모델의 유발에 이용되는 약물 중 Triton WR-1339는 미정맥 주사하면 생체내 代謝界에 이상을 초래하여 高脂血症의 병태를 유발하는 약물이며 특히 肝臟에서 콜레스테롤의 합성을 항진시키기 때문에 血中으로부터 triglyceride의 제거가 저하됨에 따라 血清中の total cholesterol 및 triglyceride 함량이 증가된다는 보고가 있었다.<sup>62)</sup> 따라서 위의 실험결과로 볼 때 加減潤燥湯은 內因性 高脂血症에 대하여 치료효과가 있을 것으로 생각된다.

以上과 같이 加減潤燥湯이 혈액응고항진과 高脂血症에 미치는 영향에 대한 실험결과에서 혈액응고항진을 억제하는 효과와 高脂血症에 대한 개선효과가 인정되는 바 《萬病回春》의 主治症인 瘀血이 원인이 된 左半身不遂에 대하여 항후 加減潤燥湯의 항응고작용과 高脂血症 치료효능 면에서 그 치료機轉에 대한 연구가 深度있게 지속될 필요가 있을 것으로 보인다.

## V. 結 論

加減潤燥湯 투여가 흰쥐의 혈액응고항진과 高脂血症에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 Bothrops jararaca venom을 흰쥐의 등부에 근육 주사(0.1ml/200g)하여 혈액응고항진을 유발하고 加減潤燥湯 추출물을 경구투여한 후 platelet, fibrinogen, APTT, FDP 및 D-dimer를 측정하였으며, Triton WR-1339를 흰쥐의 미정맥에 3일간 주사(30mg/200g/day)하여 高脂血症을 유발하고 加減潤燥湯 추출물을 경구투여한 후 total cholesterol, triglyceride, phospholipid 및 HDL-cholesterol의 변화를 측정 한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 혈액응고항진 실험에서 加減潤燥湯 추출물을 투여한 실험군은 혈액응고항진 유발 대조군에 비하여 platelet이 유의하게 減少하였고( $p<0.05$ ), APTT는 유의한 延長을 보였다( $p<0.05$ ).

2. 高脂血症 실험에서 加減潤燥湯 추출물을 투여한 실험군은 內因性 高脂血症 유발 대조군에 비하여 total cholesterol, triglyceride 및 phospholipid가 각각 유의하게 減少하였고( $p<0.01$ ) HDL-cholesterol은 유의하게 增加하였다( $p<0.01$ ).

以上の 결과에 따라 加減潤燥湯은 혈액응고항진을 억제하는 효과와 內因性 高脂血症에 대한 개선효과가 인정되므로 항후 임상에서 瘀血에 의한 中風의 치료에 應用할 가치가 있을 것으로 思慮된다.

## 參考文獻

- 1) 龔廷賢. 萬病回春, 서울; 杏林書院 : 1975, p.(卷上)51.

- 2) 張茂珍. 中風條辨, 河南省; 河南科學技術出版社: 1988, p.1-6.
- 3) 沈全魚. 中風證治, 北京; 中醫古籍出版社: 1988, p.1-6.
- 4) 張樹生. 中風, 上海; 上海科學技術出版社: 1985, p. 3-5.
- 5) 張隱庵, 馬元臺 合註. 黃帝內經素問靈樞合編, 臺北; 臺聯國風出版社: 1978, (素)P. 89, 198, 204, 274, 286, 367, 408, 415, 422, 441, (靈)p. 27, 180, 212, 222, 306, 337, 359, 388, 426.
- 6) 劉完素. 劉河間三六書, 서울; 成輔社: 1976, p. 44, 177, 281.
- 7) 李杲. 東垣十種醫書, 서울; 大星文化社: 1976, p. 281.
- 8) 朱震亨. 丹溪心法, 서울; 杏林書院: 1965, p. 19, 278, 298, 320, 335, 423.
- 9) 葉天士. 臨證指南醫案, 香港; 商務印書館: 1976, p. 18.
- 10) 王清任. 醫林改錯, 台灣; 東方書店: 民國49年, p.49.
- 11) 崔賢, 文九, 文錫哉. 中風의 “血瘀”論의 考察 및 活血祛瘀法에 의한 治療 近況, 大韓韓醫學會誌 11(1): 145-150.
- 12) 張機. 仲景全書, 臺北; 集文書局: 1972, p. 172-173, 228, 236.
- 13) 藤野岩友. 楚辭, 東京; 集英社: 1983, p. 40.
- 14) 許慎(著), 段玉裁(注). 說文解字注, 臺北; 黎明文化事業股份有限公司: 1973, p.353.
- 15) 永田勝太郎, 村山良介. 瘀血と血栓性疾患, 瘀血研究, 瘀血綜合科學研究會編, III: 1983, p.43-51.
- 16) 巢元方. 諸病源候論, 臺北; 集文書局: 1976, pp. 54, 72, 101, 144, 193, 337, 400, 410, 411.
- 17) 孫思邈. 備急千金要方, 서울; 大成文化社: 1984, p. 46, 205, 455.
- 18) 王燾. 外臺秘要, 臺北; 國立中國醫藥研究所: 1965, p. 86, 205, 319, 332, 783.
- 19) 王肯堂. 證治準繩, 서울; 翰成社: 1982, p.70, 188.
- 20) 錢松. 辨證奇聞, 臺中; 瑞文書局: 1971, p. (권2) 11.
- 21) 陳修園. 陳修園醫書五十種, 臺北; 新文豐出版公司: 1979, p. 19, 28, 171.
- 22) 金聖勳, 鄭燦吉, 郭桂豪. 東醫病理學, 대전; 한림원: 1994, p.348-356.
- 23) 鄭燦吉, 安圭錫, 文濬典. 血栓症과 高粘度血症에 미치는 黃芪, 桂枝 및 紅花의 效能에 관한 實驗的 研究, 동의병리학회지, 1989; 4: 74-92.
- 24) 田炳熏, 鄭遇悅. 實驗的 血栓症에 미치는 韓藥材의 抗血栓效果에 관한 研究, 동의병리학회지, 1996; 10(1): 72-78.
- 25) 승금란, 정기화. Endotoxin에 의한 혈전증에 미치는 홍화자의 효과, 응용약물학회지, 2001; 9: 258-262.
- 26) 설인찬, 김병탁. 加味補陽還五湯이 高脂血症, 血栓, 高粘度血症, 高血壓 및 腦損傷에 미치는 영향, 韓方成人病學會誌, 1998; 4(1): 133-162.
- 27) 金然斗, 文炳淳, 朴映淳, 金世吉. 導痰湯이 家口의 高脂血症 및 血栓症에 미치는 영향, 원광한의학, 1994; 4(1): 85-128.
- 28) Hirsh J, Salzman EW, Marder VJ, Colman R. Overview of the thrombotic process and therapy. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW eds. Hemostasis and throm basic principles and clinical practice, Philadelphia: JB Lippincott, 1994: 1151-63.
- 29) Hirsh DR, Goldhaber SZ. Blood tests that prevenous thrombosis and the relation of these blood tests to primary (inherited) and acquired factors. In: Goldhaber SZ, ed. Prevention thromboem-

- bolism, New York : Marcel De, 1993 : 3-24.
- 30) 日本動脈硬化學會 高脂血症診療 Guideline 검토위원회. 高脂血症 Guideline, 동맥경화 1997 ; 25 : p.1-34.
- 31) 金井泉, 金井正光. 臨床検査法提要, 서울 ; 高文社 : 1991, p.341-375.
- 32) 中山貞男, 坂下光明, 西村忠典, 坂本浩二 : Cholesterol食飼育ラットの 脂質 動態と High density lipoprotein の 變化, 日藥理誌, 78 : 91-97.
- 33) 永田勝太郎, 村山良介. 瘀血と血栓性疾患, 瘀血研究, 瘀血綜合科學研究會編, III : 1983, p.43 - 51.
- 34) 張介賓. 景岳全書, 서울 ; 翰成社 : 1983, p. 21, 145, 199.
- 35) 金珖德, 宋孝貞. 血栓症 및 高粘度血症에 關한 補陽還五湯의 實驗的 研究, 동의병리학회지, 1988 ; 3 : 30-46.
- 36) 이제환, 박선양, 계정채, 정철원, 신현춘, 이진학. 심부 정맥혈전증의 병인 분석, 대한내과학회지, 1993 ; 44(3) : 368-79.
- 37) Greaves M, Preston FE. The hypercoagulable clinical practice, Br J Haematol, 1991 ; 148-51.
- 38) Harker L.A, Mann KG, Thrombosis a fibrinolysis. In : Fuster V, Verstraete M. Thrombosis in cardiovascular disorder, Philadelphia : WB Saunders, 1992 : 1-16.
- 39) Schonendorf, T. H. et al. Am. J. Pathol. 1971 ; 65-51.
- 40) 유기영, 김광호. 소경활혈탕이 혈전증에 미치는 영향, 경희한의대논문집, 1984 ; 7 :
- 41) 文相敦, 鄭遇悅. 二陳湯 煎湯液이 Endotoxin으로 誘發된 白鼠의 血栓症에 미치는 影響, 대한동의병리학회지, 1991 ; 6(1) : 87-96.
- 42) K. Shimomura : J. Pharm, 1972 ; 24 : 314.
- 43) 김호민. 淸熱消毒飲이 實驗的 炎症 및 血栓症에 미치는 影響, 대한동의병리학회지, 1995 ; 10 : 267-293.
- 44) Kimura Y., Tani T., Kanbe T., Watanabe K. Effect of cilostazol on platelet aggregation and experimental thrombosis. Arzneimittelforschung, 1985 ; 35(7A) : 1144-9.
- 45) 조선희, 유동열, 정진홍. 坐宮丹이 항염 항혈전 및 진통작용에 미치는 영향, 대한동의병리학회지, 2001 ; 15(4) : 605-610.
- 46) 이병희. 생리학, 서울 ; 신광출판사 : 1982, p. 57-60.
- 47) Denson K.W. et al. Separation of the coagulant components of Bothrops jararaca, 1970.
- 48) Furukawa Y. et al. Thrombin-like activities of Bothrops jararaca, 1977.
- 49) 高脂血症 治療指針 제정위원회. 고지혈증의 진단과 치료, 혼의학, 2000 : p.59, 221-233, 257-269, 314-315.
- 50) Ferguson JJ, Waly HM, and Wilson JM. Fundamentals of coagulation and glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition. Am Heart J. 1998 ; 135 : S35-S42.
- 51) Schafer AI. Antiplatelet therapy. Am J Med. 1996 ; 101 : 199-209.
- 52) Frishman WH, Burns B, Atac B, Alturk N, Altajar B, and Lerrick K. Novel antiplatelet therapies for treatment of patients with ischemic heart disease : Inhibitors of the platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin receptor. American Heart Journal. 1995 ; 130(4) : 877-892.
- 53) Diener HC. Antiplatelet drugs in secondary prevention of stroke. Int J Clin Pract. 1998 ; 52(2) : 91-97.
- 54) Harker LA, Hanson SR, and Kelly AB.

- Antithrombotic benefits and hemorrhagic risks of direct thrombin antagonists. *Thrombosis and Haemostasis*. 1995 ; 74(1) : 464-472.
- 55) 강두희. 생리학, 서울 ; 신광출판사 : 1985, p. 7-17.
- 56) 김순호, 손한철, 이은엽, 장철훈. 최신임상 검사진단학, 서울 ; 계축문화사 : 1996. p.65-70.
- 57) Elizabeth M. Van Cott, Michael Laposata. "Coagulation." In : Jacobs DS et al, ed. *The Laboratory Test Handbook*, 5th Edition. Lexi-Comp, Cleveland, 2001 ; 327-358.
- 58) Duhault, J., Boulanger, M.Beregi, L., Sicot, N. and Bouvier, F. : A new type of hyperlipidemic agent comparative assay in rats, *Atherosclerosis*, 1976, p.23, 63.
- 59) Kiyoko A., Masahiro M., Yoshiyuki S. and Saburo Y. : Anti-hyperlipidemic effect of iodine egg, *Folia Pharmacol. Japon.*. 1984, p. 83, 451.
- 60) Masaru K., Kazuyo T., Junko M., Hitomi I. and Yoshio B. : Experimental induction of atherosclerosis in guinea pigs fed a cholesterol, vitamin D<sub>2</sub>-rich diet, *Folia Pharmacol. Japon.*, 1983, p. 81, 275.
- 61) Masaru K., Yu Y., Yoshiko F., Naoka M. and Yoshio B. : Induction of atherosclerosis in rats fed a high-cholesterol diet containing  $\beta$ -aminopropionitrile for a short period, *Yakugaku Zasshi.*, 1984, p. 104, 1275.
- 62) Masako Okazaki, Makoto Suzuki and Katsuji Oguchi : Changes in Coagulative and Fibrinolytic Activities in Triton WR-1339-Induced Hyperlipidemia in rats, *Japan. J. Pharmacol.* 52, 1990, p. 353-361.