

가미의이인탕이 통풍유발 흰쥐에 미치는 영향

엄현섭*

동의대학교 한의과대학 병리학교실

Effects of Modified Gami-Yiyiren-tang on the Gout Induced ICR Mice

Hyun Sup Eom*

Department of Pathology, College of Oriental Medicine, Dongeui University

In order to obtain practical application of Yiyiren-tang against gout disease, water extract of modified Gami-Yiyiren-tang(GYYT) added with *Lonicera japonica* is prepared through decoction and freeze drying. The effects were evaluated with blood sample from ICR mice treated with MSU intra-peritoneal injection 1 time a day, 3 days consecutively. The results were as follows. GYYT decreased C-reactive protein level and HDL cholesterol levels. But the creatinine, the LDL cholesterol levels, triglyceride and uric acid levels were not changed were decreased significantly. These results show that GYYT can be used effectively against the urate-related gout disease. But not better than effects of the Gami-daehwangmokdan-tang.

Key words : modified, yiyiren-tang, Uric acid level, *Lonicera japonica*

서 론

한의학에서 痛風에 대하여 <類證治裁>에서는 “痛風 痛痺之一症也 其痛有常處 掣者爲寒 腫者爲濕 汗者爲風 三氣入於經絡 營衛不行 正邪交戰 故痛不止”라 하였고, 痛風에 歷節風이라는 附題를 달고 있다. 그리고 靈樞에는 賊風, 素問의 痛痺, 金匱에서는 歷節이라 하였고, 후세에서는 白虎歷節風이라 이름하며 近世에는 俗名으로 筋風이라 한다고 서술하고 있다¹⁾. 그리고 <丹溪心法>에서 통풍으로 처음 명칭이 나타나고 있는 질환으로, 오늘날 대사질환의 하나인 Gout와 유사하다²⁾. Gout는 단백질의 일부인 purine의 신진대사 장애로 혈액 중에 uric acid가 증가하여 생기는 대사성질환(metabolic disease)으로, 혈중의 尿酸値가 상승하고 요산결정체가 관절이나 활액막이나 인대, 관절연골에 침착하여 2차적인 퇴행성 병변을 가져오는 것을 말한다^{3,4)}.

그리고 임상 증상으로 급성은 심한 관절통을 일으키며, 만성적으로 경과하면 여러 장기조직을 침범하기 때문에 환자의 고통을 증가시키기도 하는 질환으로 이러한 증상이 증가하고 있는 추세이다.

이에 저자는 腸癰에 활용되는 大黃牧丹湯을 이용하여 백서

에 MSU를 복강주사하여 통풍모델을 만들고 약물을 투여하여 혈중요산의 변화를 관찰하고 이 처방에 의해 나타나는 염증제거관여 유전자 발현의 변화를 탐색한 후, 이를 통해 유의할만한 결과를 얻었기에 이미 보고한 바가 있고⁵⁾, 대황목단탕에 금은화를 가미하여 가미대황목단탕을 만들어서 투여하여 살펴본 결과 유의할 결과를 얻어 이에 보고하는 바도 있다⁶⁾.

그래서 이번에는 역시 장옹에 활용되고 있는 가미의이인탕을 이용하여 통풍에 미치는 영향을 관찰하여 비교하여 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 재료

1) 동물

본 실험에 사용된 실험용 쥐는 생후 4주된 ICR 수컷 마우스이며 샘타코(주)에서 구입하였다. 고휘사료와 물은 제한없이 공급하면서 12시간 낮, 12시간 밤의 생활리듬을 주었으며 환온항습상태에서 2주간 적응시킨 후 사용하였다. 실험동물은 마우스 9마리를 1군으로 하여 통풍을 유발시키지 않은 정상군(Normal)과 통풍을 유발시킨 대조군(Control), 통풍을 유발시킨 후 가미의이인탕을 투여한 약제투여군(Sample)으로 각각 배정하여 실험을 실시하였다.

2) 약물

* 교신저자 : 엄현섭, 부산시 부산진구 엄광로 995, 동의대학교 한의과대학

· E-mail : heseom@deu.ac.kr, · Tel : 051-850-8644

· 접수 : 2007/10/01 · 채택 : 2007/10/09

실험에 사용된 약물은 부산광역시 대화당건강약방에서 한약표준품 500 g을 구입하여 정제한 다음 粗末하여 圓底 flask에 넣고 증류수 4,000 ml을 가하여 3시간 가열하고 추출하였다. 이 여과액을 rotary vacuum evaporator로 감압 농축한 후 freeze dryer로 동결 및 건조하여 분말 110 g을 얻었다.

Table 1. Ingredients and each doses of Gami-Yiyiren-tang(GYYT)

한약명	학명	용량
薏苡仁	<i>Coix lachryma-jobi L.</i>	200 g
瓜蒌仁	<i>Benincasa hispida</i>	120 g
大黃	<i>Rheum coreanum Nakai</i>	60 g
牡丹皮	<i>Paeonia suffruticosa</i>	60 g
桃仁	<i>Prunus persica</i>	60 g

2. 실험 방법

1) 통풍 유발

통풍은 Microcrystalline Sodium Urate(MSU)로 유발시켰는데, MSU의 조제는 1 Normal NaOH 49 ml를 포함한 1,600 ml의 끓는 물에 8 g의 uric acid를 녹인 후 HCl을 가하여 pH를 7.2로 맞추고 용액을 저으면서 상온으로 식힌 다음 5℃에서 하루 밤을 보관하였다. MSU 생성여부를 현미경으로 확인한 후 saline과 혼합하여 20% MSU 용액을 만들어 1 ml/100 g용량으로 1일 1회, 3일 연속 복강 투여하였다. Control group은 3일간 정상식사와 함께 생리식염수만 공급하였다.

2) 약물 투여

가미의이인탕 냉동건조분말을 증류수에 용해(60 mg/100 g)한 검액을 1일 투여량으로 해서 3일간 경구 투여하였다.

3) 뇨와 혈액의 채취 및 혈청 분리

뇨의 채취는 제 일회의 MSU 투여 직후로부터 24시간동안 metabolic cage에 넣고 채집하였다. 혈액의 채취는 최종 약물투여 후 24시간을 경과한 후에 마취(Ketamin : Lumpun=1 : 1)하고 심장천자에 의해 개체 당 약 1 ml씩 채혈하여 혈액분석 샘플로 사용하였다.

4) 혈청중 Biood urea nitrogen 함량 측정

혈청중 BUN군은 urease의 작용으로 ammonia와 탄산가스로 가수분해하고, 다시 ammonia는 2-oxoglutarate, NADH, H⁺ 및 GLDH(촉매)와 반응하여 NADH를 산화시켜 340 nm에서 흡광도의 감소에 따라 혈중 BUN의 증가를 나타내는 Talke-Schubert⁷⁾ 효소법을 원리로 자동생화학분석기(Express 550, Ciba-Coring Co)를 사용하여 측정하였다.

5) 혈청중 Creatinine 함량 측정

혈청중 creatinine은 Picric acid와 반응하여 creatinine-picreat 복합물을 형성해서 510 nm에서 흡광도를 측정하는 Jaffe반응⁸⁾을 원리로 해서 자동생화학분석기(Express 550, Ciba-Coring Co)를 사용하여 측정하였다.

6) 혈청중 C-reactive protein 정량 측정

혈청 중 CRP(C-reactive protein)는 Anti-human CRP mouse monoclonal 항체 감도 작용 락스와 항원 반응을 일으켜 응집을 발생시켜 이 응집의 흡광도 변화를 측정하는 락스 응집 비탁법⁹⁾을 이용하여 측정하였다.

7) 혈청중 HDL Cholesterol과 LDL Cholesterol 측정

혈청중 cholesterol 함량 측정은 Allian법¹⁰⁾에 준하여 Chemical analyzer(EXPRESS-550)로 자동 측정하였다.

8) 혈청중 Triglyceride 함량측정

혈청중 Triglyceride치는 lipase,GK 및 GPO의 촉매작용으로 TG는 DHAP와 H₂O₂를 형성하고, 다시 H₂O₂는 Peroxidease(POD), 4-aminoantipyrine 및 TOOS와 반응하여 quinoneimine을 형성해서 540 nm에서 흡광도를 측정하는 Nagele etal 방법¹¹⁾ 및 Trinder¹²⁾방법을 원리로 해서 자동생화학분석기(Express 550, Ciba-Coring Co)를 사용하여 측정하였다.

9) 혈청중 Uric acid 함량측정

혈청중 uric acid는 uricase에 의해 allantoin, Co₂, H₂O₂로 산화되고, 다시 H₂O₂는 Peroxidase(HPO), 4-aminoantipyrine 및 TOOS와 반응하여 chromophere를 형성해서 540 nm에서 흡광도를 측정하는 Trinder¹³⁾방법을 원리로 하여 자동생화학분석기(Express 550, Ciba-Coring Co)를 사용하여 측정하였다.

10) 통계처리

모든 실험분석의 결과는 평균과 표준편차로 나타내었고, 각 실험군의 유의성은 P value 0.05~0.001 수준으로 나타내었으며, 대조군과 실험군의 비교는 T-test로 하였다.

성 적

1. 혈청중 BUN함량 측정

혈청 중 BUN 함량변화에 있어 정상군은 18.900±4.1925은, 대조군은 22.536±3.1142인데 약물투여군은 20.527±1.7743으로 유의성은 나타나지 않았다(Fig. 1).

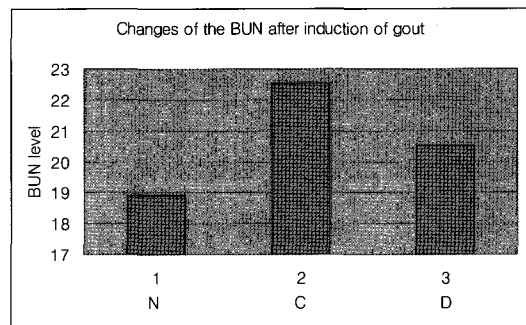


Fig. 1. Effects of GYYT on the changes of BUN level. N : normal mice. C : control group mice, D : sample group mice.

2. 혈청중 Creatinine함량 측정

혈청 중 Creatinine 함량변화에 있어 정상군은 0.347±0.0304, 대조군은 0.381±0.0476인데 약물투여군은 0.366±0.0398로 유의성은 나타나지 않았다(Fig. 2).

3. 혈청중 CRP정량 측정

혈청 중 CRP 함량변화에 있어 정상군은 0.035±0.0024, 대조군은 0.038±0.0028인데 약물투여군은 0.034±0.0039로 유의성 있는 감소(p<0.02)를 나타내었다(Fig. 3).

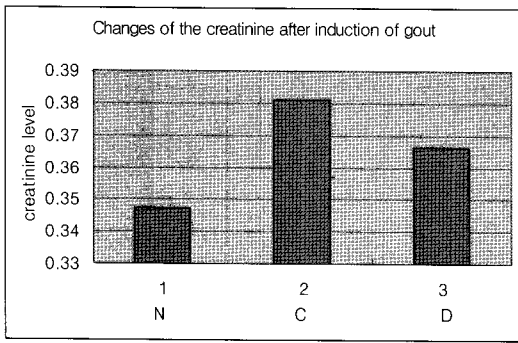


Fig. 2. Effects of GYYT on the changes of Creatine level. N : normal mice. C : control group mice. D : sample group mice.

55.636±22.1552로 유의성은 확인되지 않았다.

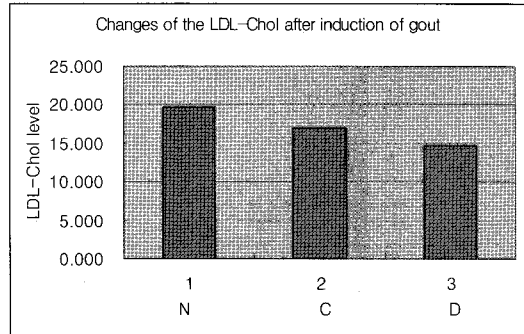


Fig. 5. Effects of GYYT on the changes of LDL Cholesterol level. N : normal mice. C : control group mice. D : sample group mice.

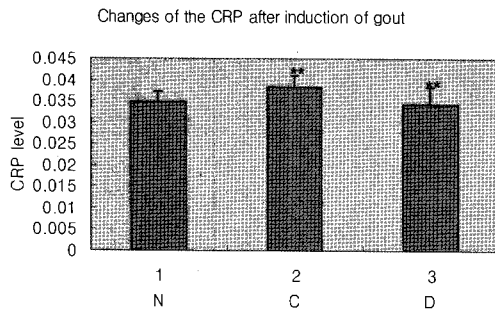


Fig. 3. Effects of GYYT on the changes of CRP level. N : normal mice. C : control group mice. D : sample group mice.

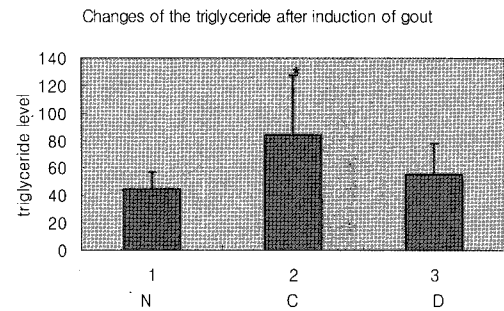


Fig. 6. Effects of GYYT on the changes of Triglyceride level. N : normal mice. C : control group mice. D : sample group mice

4. 혈청 중 HDL Cholesterol 측정

혈청 중 HDL Cholesterol 함량변화에 있어 정상군은 124.100±10.2575, 대조군은 138.545±10.1908 인데 약물투여군은 127.800±11.9105로 유의성 있는 감소(p<0.02)를 보였다(Fig. 4).

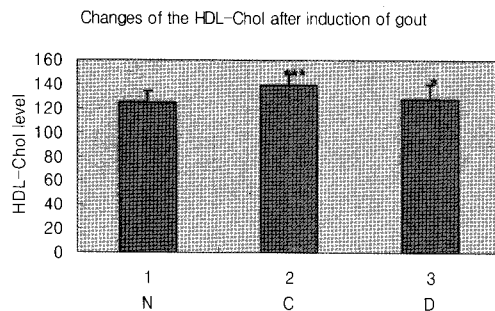


Fig. 4. Effects of GYYT on the changes of HDL-Chol level. N : normal mice. C : control group mice. D : sample group mice.

7. 혈청중 Uric acid 함량측정

혈청 중 Uric acid 함량변화에 있어 정상군은 2.529±1.6530군은, 대조군은 3.864±2.7689인데 약물투여군은 2.627±1.6450으로 유의성은 확인되지 않았다.

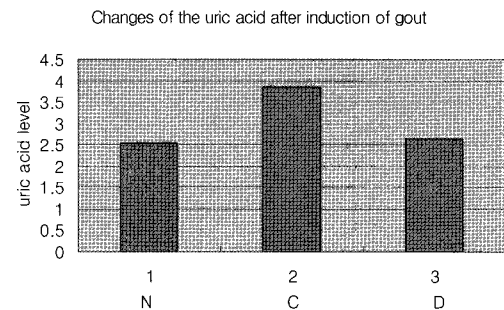


Fig. 7. Effects of GYYT on the changes of Uric acid level. N : normal mice. C : control group mice. D : sample group mice.

5. 혈청 중 LDL Cholesterol 측정

혈청 중 LDL Cholesterol 함량변화에 있어 정상군은 19.571±2.6992, 대조군은 16.909±4.2767 인데 약물투여군은 14.727±3.1330으로 유의성은 확인되지 않았다(Fig. 5).

6. 혈청중 Triglyceride 함량측정

혈청 중 Triglyceride 함량변화에 있어 정상군은 44.286±12.7765, 대조군은 83.545±43.7570인데 약물투여군은

고찰

孫思邈의 <備急千金要方>의 腸癰篇에 “腸癰之爲病 少腹重而 彊抑之則痛 小便數似淋 時時汗出 夏惡寒 其身皮皆甲錯 腹皮急如腫狀 其脈數者 小有膿也 其脈遲緊者未有膿也 甚者腹脹大 轉側水聲 或透臍生瘡 或膿從臍中出 或大便出膿血”이라 하였고, 치

방으로 大黃牡丹湯과 腸癰湯方, 그리고 실험에 사용한 薏苡仁湯을 적고 있다¹⁴⁾. 그리고 명대의 醫家인 薛己가 지은 <薛氏醫案>의 腸癰篇에 “孫真人云 腸癰爲病 少腹重而 強按之則痛 小便如淋 時時汗出 夏惡寒 身皮皆甲錯 腹皮急如腫 甚者腹脹大 轉側水聲 或繞臍生瘡 或膿從臍出 或從大便下蓋 因七情飲食所致 治法脈遲 緊者 未有膿也 大黃湯下之 脈洪數者已有膿也 用薏苡仁湯排之 少腹疼痛 小便不利 膿壅滯也 牡丹皮散主之” 등으로 서술되어 있다¹⁵⁾. 여기서 대황탕은 대황목단탕을 말한다. 따라서 腸癰에서 아직 膿이 완전히 형성되기 전에는 대황목단탕을 사용하고, 이미 膿을 형성하면 의이인탕을 사용한다고 하였다. 이중에 대황목단탕을 이용하여 통풍에 사용하여 임상적으로도 실험적으로도 좋은 효능을 확인한 바가 있다. 그래서 이번에는 의이인탕이 통풍에 미치는 영향을 관찰하고자 하였다. 의이인탕은 과루인탕으로도 표기되며 외과과정중에는 과루지탕으로 이름하기도 한다. <外科正宗>에는 經後에 어혈이 정체되어 장이 아프거나 腸癰이 된 경우에 사용하고 있으며, 백작약을 가미하여 장옹에 사용하기도 하였다¹⁶⁾. 의이인탕을 구성하는 약물의 효능을 살펴보면 薏苡仁은 性味가 甘淡涼無毒하고 歸經은 脾肺腎, 효능은 利水滲濕 除濕痺 清肺排膿 健脾止瀉하며¹⁷⁾, 牡丹은 味가 苦辛하고 性이 寒하여 血分에 들어가 苦寒은 血熱을 清熱하고, 辛은 瘀血을 行血하게 하여 涼血散瘀하는 효능이 있어 瘀血을 留하지 않게 하며, 活血하여도 妄行하지 않게 하는 특점을 가지고 있고, 氣가 清芳하여 陰分의 伏熱을 清透하게 하므로 熱邪가 들어가 나타나는 吐衄, 斑疹, 또는 夜熱早涼 및 血熱로 인한 瘀血停滯 등을 치료한다. 桃仁은 性味가 苦甘平無毒하고 心肝大腸으로 들어가며 破血祛瘀하고 潤燥滑腸하는 효능이 있어 모든 瘀血阻滯와 積血, 宿血堅痛으로 인한 證은 桃仁으로 치료하며 또한 腸癰이나 肺癰에 적용하면 活血消癰의 효과가 있다¹⁸⁾. 瓜子는 甘微寒하여 利尿消腫하는 작용이 있어서 水腫脹滿과 小便短赤不利에 사용된다¹⁹⁾. 그리고 가미한 대황은 大黃은 寒無毒하고 味苦하여 瀉熱通腸 涼血解毒 逐瘀通經하는 효능이 있어서 實熱便秘와 腸癰腹痛 및 瘡腫을 치료한다 하였다²⁰⁾. 종합하면 의이인탕은 濕熱이나 瘀血로 인하여 腸에 腫瘍이 형성한 것에 대하여 사용이 가능하다고 보여진다.

BUN의 증가는 대부분 신장질환 또는 요도의 obstruction이 있어 배설이 잘 안 되는 경우에 발생한다. 예를 들면 신장기능의 저하, 탈수, 뇨독증, 전해질 이상 등에서 볼 수 있다. 실험에서 혈청중의 BUN 함량측정에서 가미의이인탕은 유의성을 확인할 수 없었다. 그러나 가미대황목단탕의 유의성 있는 감소가 있었다.

Creatinine은 신질환, 근육괴사 등에서 증가하는데 그 중에서 신장질환에 많이 나타난다. 또한 통풍성관절염의 90%에서 신장의 기능장애가 발생되고 대표적인 증상으로서 단백뇨, 신결석, 농축성 감소 등이 있으며 이러한 증상들은 혈액중의 creatinine 함량에 영향을 미치는데, 가미의이인탕을 사용한 군에서 유의성을 확인할 수 없었다. 그러나 가미대황목단탕에서는 유의성 있는 감소가 있었다.

C-reactive protein은 여러 가지 염증 또는 조직괴사 때에 나타나는 것으로 급성염증의 indicator가 되고 있다. CRP가 흔히 나타나는 질병으로 세균감염, 활동성 류마티스 발열, 급성심근과

열, 정이된 악성 종양 등이 있다. 혈청중 C-reactive protein 정량 측정에서는 가미의이인탕에서는 유의성 있는 감소가 있었다. 그리고 가미대황목단탕에서도 비슷한 유의성 있는 감소가 있었는데, 가미의이인탕은 급성 염증에 치료 효능이 있다고 생각된다.

High density lipoprotein cholesterol은 관상동맥경화증을 비롯한 각종 동맥경화증을 예방하는 인자로 여겨지는데 가미의이인탕은 high density lipoprotein cholesterol에서 유의성 있는 감소가 있었다. 그러나 가미대황목단탕은 여기에는 유의성이 나타나지 않았다. 가미대황목단탕에 비하여 가미의이인탕은 동맥경화증을 예방하는데 도움이 되리라고 생각할 수 있다.

그 밖에 관상동맥질환 위험인자로 판정하는데 많이 활용되고 있는 LDL cholesterol, 주로 동맥경화, 고지혈증, 통풍, 다발성 골수종 등에서 볼 수 있는 triglyceride, purine대사의 종말 산물로 뇨중에서 유리노산 또는 노산염으로 배출되는 혈청중 uric acid 함량 등에서 가미의이인탕은 유의성을 확인할 수 없었다. 그에 비하여 가미대황목단탕은 혈청 중 CRP함량과 triglyceride 함량 그리고 uric acid 함량에 유의성 있는 감소를 나타내고 있었다.

이상의 결과로 가미의이인탕은 C-reactive protein을 억제해 통하여 급성 염증을 억제하고, HDL cholesterol 함량에서 효능을 나타내고 있는 것을 통하여 습열로 인한 염증성 질환에 주로 활용이 가능한 것으로 추정되며, 같은 장옹 치료방으로 사용되는 대황목단탕에 비하여 통풍치료에 효능은 적은 것으로 나타나고 있으며 단지 염증성 억제와 동맥경화 등에서 활용이 높은 것으로 생각된다.

결 론

MSU로 유발된 ICR 마우스의 통풍성 관절염 모델에 대하여 장옹에 활용되는 가미의이인탕을 투여하여 실험하고, 가미대황목단탕을 투여한 이전의 실험 결과와 비교하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

가미의이인탕은 혈청 중 C-reactive protein 함량에서 유의성 있는 감소를 가미대황목단탕과 유사하게 나타내었고, 혈청중 HDL cholesterol 함량에서는 가미대황목단탕에서 나타나지 않았던 유의성 감소를 나타내었다. 그러나 나머지 측정항목에서는 유의성이 나타나지 않았다. 따라서 가미의이인탕은 통풍성관절염 모델에 대하여 가미대황목단탕과 유사하면서도 다른 효능이 있음을 시사한다.

감사의 글

이 논문은 2006학년도 동의대학교 연구년 지원에 의하여 연구되었습니다.

참고문헌

1. 林珮琴. 類證治裁. 서울, 성보사, p 336, 1980.
2. 林準圭,申鉉大 편저. 東洋物理療法科學. 서울, 고문사, pp

- 272-273, 1986.
3. Harrisons 내과학. 해리슨내과학편찬위원회. 도서출판정당, pp 2251-2261, 1997.
 4. 이문호. 내과학. 서울 박애출판사, pp 2304-2317, 1977.
 5. 김중배, 지규용, 엄현섭. 대황목단탕의 요산지표 개선효과와 관련 유전자 탐색. 동의생리병리학회지 19(6):1534-1540, 2005.
 6. 엄현섭. 가미대황목단탕이 통풍유발 흰쥐에 미치는 영향. 동의생리병리학회지 21(2):3994-3403, 2007.
 7. Talke, H., Schubert, G.E., Klin. Wschr. 43, p 1974, 1965.
 8. Jaffe, M., Uber den Niederschlag, welchen pikrin saure in normalen harn erzeugt und Uber eine Reaktion eskreugtinines Hoppe seylers Z. Physio. Chem. pp 391-400, 1980.
 9. Patterson, L.T., Higginbotham, R.D. Mouse C-Reactive Protein and Endotoxin-Induced Resistance. J Bacteriol. 90(6):1520-1524, 1965.
 10. Allain, C.C., Poon, L.S., Chan. C.G.S., Richmond. W., Fu. P.C. Enzymatic determination of total serum cholesterol Cli. Chem. 20(4): 1974.
 11. Nagele, U., Haaagele, E.O. et al, J. Chin. Chem. Biochem. 22: 165-174, 1984.
 12. Trinder, P. Dertermination of glucose in blood using gluse oxidase with an alternativeoxy-gen-acceptor, Ann. clin. Biochem, 6: 24, 1969.
 13. Trinder, P. Dertermination of glucose in blood using gluse oxidase with an alternativeoxy-gen-acceptor, Ann, Clin. Biochem, 6: 24, 1969.
 14. 孫思邈. 千金要方. 서울, 대성문화사, p 418, 1989.
 15. 薛己. 문연각사고전서 薛氏醫案. 서울, 여강출판사, 제736책, p 324, 1988.
 16. 陳實功. 의과정중, 북경, 인민위생출판사, p 164, 1964.
 17. 신민교. 임상본초학. 서울, 영림사, p 578, 1991.
 18. 신민교. 임상본초학. 서울, 영림사, p 464, 1991.
 19. 이상인. 본초학. 서울, 수서원, p 288, 304, 1982.
 20. 전국한의학대학 본초학교수 공편저. 本草學. 영림사, p 243, 1998.