

EBM 기반구축을 위한 평위산 전임상 연구 문헌 분석

김정훈 · 이준경 · 신현규*

한국한의학연구원 표준화연구본부 한약EBM연구센터

Analysis of Studies on Pyeongwi-san to Establish the Fundament for Evidence Based Medicine

Jung Hoon Kim, Jun Kyoung Lee, Hyeun Kyoo Shin*

Herbal Medicine EBM Research Center, Standard Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine

To establish the fundament for EBM of Traditional Korean Medicine, the papers on Pyeongwi-san (Pingwei-san) frequently used in medical institutions of Traditional Korean Medicine were analyzed through researching domestic and international papers. The papers were classified by the registration of domestic or international journals, the year of publishment, experimental fields and the kinds of studies on biological activities. Of total 518 papers on Pyeongwi-san (Pingwei-san), 32 volumes were selected according to selection criteria. 20 volumes were published in domestic journals, 11 in Chinese journal and 1 in Japanese journal. The papers on instrumental analyses reported the quantification of standard compounds of herbal medicines in Pyeongwi-san (Pingwei-san) using HPLC, GC-MS. The papers on biological activities of Pyeongwi-san (Pingwei-san) showed improvement of gastrointestinal activity and water-electrolyte metabolism, immune regulation, anti-oxidant, anti-inflammatory, analgesic, anti-convulsant activities, hypnotic duration, blood pressure regulation, hepatic protection, congestive heart failure, anti-cancer activities. Further studies including gastrointestinal activity need to be preceeded to establish the fundament for EBM of Pyeongwi-san (Pingwei-san).

Key words : Pyeongwi-san (Pingwei-san), EBM, instrumental analysis, biological activity

서론

최근 근거중심의학(EBM, evidence based medicine)의 중요성이 널리 인식되어 최신의 의학적 근거를 환자 진료에 이용하고자 하는 움직임이 크게 증가하고 있고, 이에 따라 치료의 근거를 마련하기 위한 연구 자료를 수집하고 이를 분류·정리하는 방법에 관한 연구도 역시 증가하고 있는 추세이다. 현재 한의학에 관한 연구 자료 또한 방대한 분량이 존재하고 지속적으로 연구 결과들이 쏟아져 나오고 있는 상황에서 이들 자료를 필요에 맞게 분류·정리 및 분석하는 것도 새로운 연구를 진행하는 것 못지않게 중요하고 또한 필요한 작업이라고 할 수 있다.

평위산은 한의원 처방 사용 빈도와 한방의료기관 급여 한약 제제 투약일수에서 각각 5, 6위를 차지하여 비교적 높은 사용 빈

도를 보이는 처방^{1,2)}으로宋代 陳師文이 편찬한《太平惠民和劑局方·卷之三·治一切氣》에서 최초로 기재되었고, 蒼朮, 厚朴, 陳皮, 甘草으로 구성되었다. 燥濕健脾하고 行氣和胃 하는 효능으로 주로 脾胃의 濕滯로 인하여 脘腹脹滿, 不思飲食, 口淡無味, 惡心嘔吐, 噯氣吞酸, 肢體沈重, 倦怠嗜臥, 大便自利, 舌苔白膩而厚, 脈緩 등의 증상을 치료하여, 濕邪가 脾를 困乏하게 하여 氣機가 阻滯되어 나타나는 증상에 적용되는 처방이다³⁾.

본 연구에서는 평위산에 대한 EBM 구축의 일환으로 기존에 발표된 국내외 국외 실험 연구 논문들을 정리·분석하였고, 이를 바탕으로 평위산에 대한 기초 실험 연구 동향을 파악하고, 전임상 단계에서의 실험적 활용 근거를 제시하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 자료수집 및 검색어

자료 수집에는 국내외 논문 검색 사이트를 이용하였고, 검색

* 교신저자 : 신현규, 대전시 유성구 전민동 461-24, 한국한의학연구원

· E-mail : bi235@hanmail.net, · Tel : 042-868-9464

· 접수 : 2010/07/09 · 수정 : 2010/08/19 · 채택 : 2010/08/24

어로는 ‘평위산, 平胃散’, 그리고 평위산에 대한 중국어식 영문표기인 ‘ping wei san’과 일본어식 영문표기인 ‘heii san’ 등을 사용하여 검색을 진행하였다(Table 1).

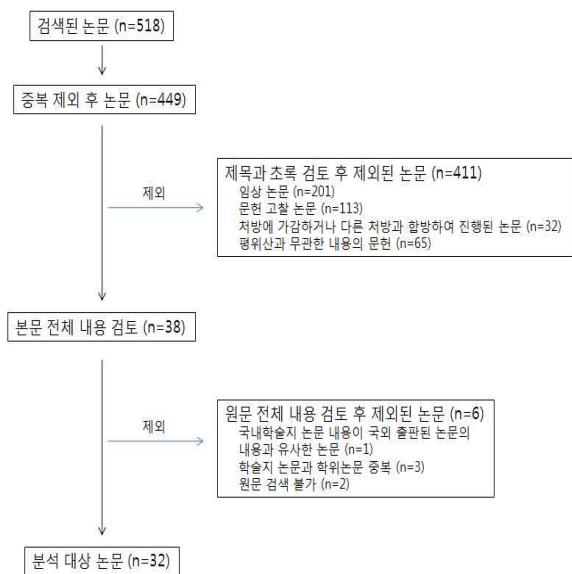
Table 1. Database for paper search of Pyeongwi-san (Pingwei-san)

	검색 사이트	검색어	검색 결과	
			학술지 논문	학위 논문
국내	한국교육학술정보원 http://www.riiss4u.net	평위산, 平胃散	15	25
	한국학술정보 http://kiss.kstudy.com	평위산, 平胃散	7	0
	과학기술정보통신서비스 http://www.ndsl.kr	평위산, 平胃散	15	12
	전통의학정보포털 http://oasis.kiom.re.kr	평위산, 平胃散	30	0
국외	Pubmed http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	ping wei san	1	-
	國立情報學研究所 論文情報 http://ci.nii.ac.jp	heii san	1	-
	中國知識基礎設施工程 http://www.cnki.net	平胃散, heii san	12	-
		平胃散, ping wei san	400	-

2. 분석 대상 논문 선정

분석에 사용한 논문은 국내 논문의 경우 1976년부터 2010년까지 출판된 논문을 대상으로 하였고, 중국과 일본을 포함한 국외 논문의 경우 1980년부터 2010년까지 출판된 논문들을 대상으로 하였다.

분석 대상으로 사용할 논문은 평위산에 대한 기초실험에 관한 연구 논문이므로, 임상논문과 문헌고찰 논문, 그리고 평위산에 가감하거나 합방하여 실험을 진행한 논문, 평위산 실험적 내용과 무관한 논문은 검색 초기에 제외하였다. 그리고 본문 전체 내용을 검토한 결과, 국내 학술지와 국외 학술지 내용이 유사하거나, 학위논문과 학술지 논문이 중복되는 경우, 원문 검색이 불가능한 경우 등도 제외하였다. 분석 대상 논문 검색 및 포함/제외한 결과는 다음과 같다(Scheme 1).



Scheme 1. The flow chart of paper selection.

3. 분석방법

논문 검색기준에 근거하여 선정된 32편의 논문을 기기분석과 생물학적 활성에 관한 부분으로 크게 분류하였고, 생물학적 활성에 관한 논문 중 한 논문에서 여러 가지 주제를 다루는 경우 개별 주제별로 다시 분류하였다.

결 과

평위산에 관한 연구 논문을 분석한 결과는 다음과 같다.

1. 지표물질 분석 연구

기기분석을 이용한 평위산 내 지표물질 분석에서는 대부분 HPLC (high performance liquid chromatography)를 이용한 분석법이 사용되었고, 지표성분으로는 주로 진피의 주성분인 hesperidin, naringin과 감초의 주성분인 glycyhrrizin, 후박의 주성분인 magnolol, honokiol 등이 선정되어 검출에 사용되었다. 이 중 康彦 등⁴⁾은 평위산 내 hesperidin, 6-gingerol, honokiol, glycyrrhizin, magnolol 등 성분의 함량 분석을 시행한 결과, hesperidin이 13.483±0.118 mg/daily dose로 가장 많은 함량을 보였고, glycyrrhizin, magnolol, 6-gingerol, honokiol 등의 순서로 함량이 분포하는 것으로 보고하였다. 김 등⁷⁾은 진피가 포함된 처방인 이진탕, 평위산, 굴피죽여탕, 불환금정기산 등에서 각 처방 내 진피의 양을 동일한 비율로 처방을 구성한 후 전탕액을 분석한 결과, 이진탕에서는 naringin 85.09±1.86%, hesperidin 83.22±1.17%, 굴피죽여탕에서는 naringin 75.40±2.23%, hesperidin 77.58±0.35%, 불환금정기산에서는 naringin 73.99±0.25%, hesperidin 79.73±0.85%, 평위산에서는 naringin 69.83±0.06%, hesperidin 71.14±0.305로 나타나 평위산에서의 성분 추출율이 가장 낮은 것으로 보고하였다. 그리고 양 등⁸⁾은 평위산 전탕 시 부직포를 사용하지 않은 경우가 사용한 경우보다 처방 내 hesperidin 함량이 158.1% 증가된 것으로 보고하였다 (Table 2).

2. 약물동력학 연구

박¹⁰⁾은 진피가 함유된 처방인 평위산과 대금음자에 대해 약물동력학적 분석을 시행한 결과, 처방 전탕액의 pH와 수득률은 평위산이 대금음자보다 높았고, hesperidin 함량을 분석 시 진피중에서 13.9%, 평위산에서 12.8%, 대금음자에 11.9%가 함유된 것으로 나타나 평위산에서 진피가 차지하는 비율인 28%, 대금음자에서 차지하는 비율은 41.7%에서 예상되는 결과와는 다른 결과를 보여 여러 성분 간의 분배계수 차이나 성분간 상호작용의 결과인 것으로 추정하였다.

그리고 in situ 관류법을 이용하여 흰쥐소장에서 hesperidin의 흡수율을 측정된 결과, hesperidin 자체의 소장흡수는 4.6~44.5%, 잔존율은 95.4~55.6%로 나타났고, 진피 단독 실험군에서 소장흡수는 4.5~27.3%, 잔존율은 95.5~72.7%이었으며, 평위산과 대금음자 실험군의 잔존율은 각각 98.8~75.9%, 96.3~70.6%를 보여 처방 내 공존성분에 의한 영향이 있는 것으로 보고하였

다. 또한 약물 동력학적 실험에서 검체 투여 30분 후 혈액 내 hesperidin 함량을 분석한 결과, hesperidin 단독 투여 시 13.3 μg/mL, 진피 단독투여군은 32.9 μg/mL, 평위산 투여군은 23.9 μg/mL, 대금음자 투여군에서는 17.8 μg/mL 등으로 나타났고, C_{max}, T_{max}, AUC 등에 있어서도 평위산과 대금음자 투여군이 진피 단독 투여군에서보다는 낮았지만, hesperidin 단독 투여군보다는 높게 나타나 평위산과 대금음자의 구성 약제 중 진피의 hesperidin의 흡수를 촉진시키는 역할을 하는 물질이 존재하는 것으로 보고하였다(Table 3).

3. 생물학적 활성 연구

생물학적 활성에 관한 연구는 크게 위장관 활성에 관한 연구와 수분-전해질 대사 조절, 항산화 활성, 면역 활성, 항염활성, 진통·진경 활성, 수면시간 연장, 간보호, 혈압 조절, 울혈성 심부전 개선, 항암활성 등으로 구분되었다.

위장관 활성에 관한 연구는 위 조직 중 점액량 검출 증가와 위액 중 HCl과 뇨중 uropepsin 함량 증가 등의 위액분비량 조절에 관한 연구, 위장 수축력 증가와 위 비움률(gastric emptying) 증가 등의 위장관 운동 조절에 관한 연구, 위장 점막 손상 회복에 관한 연구, 위궤양에 대한 회복, 위장관 내 BaSO₄ 수송률 증가, 장관내 미생물 활성 조절 등의 연구로 분류되었다(Table 4).

그리고 위장관 활성에 관한 연구 이외에 혈액 내 ADH (antidiuretic hormone), ALD(aldosterone), Na⁺, K⁺, NT (neurotensin) 함량 변화 등 수분-전해질 대사에 관한 연구, DPPH free radical, superoxide anion, peroxynitrite, NO 억제율 및 SOD, MDA 함량 조절 등의 항산화 활성, 혈액 내 RBC 관련

인자 및 IL-6, IgG 등의 cytokine 함량 조절과 비장 및 흉선의 변화 등의 면역활성에 관한 연구, 평위산 및 평위산 구성 약제의 성분인 atractylenolide III, β-eudesmol 등의 항염 활성에 관한 연구 등과 writhing 반사 횟수 감소를 통한 진통 효과에 관한 연구, 경련 발현 시간 감소를 통한 항경련 효과, 수면시간 연장 효과, 혈액 내 GOT, LDH, GPT 농도 조절을 통한 간보호 효과, 혈압 조절 효과, 심부전 상태에서의 혈액 내 ALD(aldosterone) 함량 감소를 통해 울혈성 심부전 개선 효과, 평위산 구성 약제 중 창출 내 성분인 atractylenodie-III의 항암 활성 등의 연구로 분류되었다(Table 5).

4. 기타 연구

김 등³³⁾은 평위산과 대금음자를 구성하는 약제 중 진피의 주 성분인 hesperidin이 체내에서 hesperitin으로 전환되는 비율을 장내 세균 배양을 통해 관찰한 결과, 평위산에서는 진피 자체의 전환율과 비슷한 약 32%의 전환율을 보였고, 대금음자에서는 약 94%의 전환율을 보인 것으로 보고하였다. 그리고 개별 구성 약제 중 진피와 후박의 조합에서는 후박의 비율이 증가함에 따라 전환율 억제, 감초와의 조합에는 감초의 비율이 증가함에 따라 전환율 증가하는 결과를 보였고, 또한 후박과 창출은 β-glucosidase와 β-glucuronidase, urease 등을, 감초는 urease 활성을 억제한 것으로 보고하였다. Trypsin 활성에 대해서는 대금음자, 감초, 창출이 억제효과를 보여, 酒傷으로 인한 위궤양의 경우 trypsin 활성을 저해하는 대금음자를 사용할 수 있고, 食滯에는 trypsin 활성에 영향을 미치지 않은 평위산을 사용할 수 있는 것으로 보고하였다.

Table 2. Quantitative analysis of Pyeongwi-san(Pingwei-san)

Author (year)	Column	Mobile phase	Flow rate	Detector	Temp.	Reference compound
康彦 등 ⁴⁾ (1996)	TSKgel ODS-120T (4.6×250 mm)	ACN ^a :Water(H ₃ PO ₄ ,pH4)= 25:75→90:10	1.0 mL/min	UV 254,272,282 nm	40℃	(mg/daily dose) Hesperidin (13.483±0.118) 6-Gingerol (0.058±0.001) Honokiol (0.011±0.001) Glycyrrhizin (1.084±0.011) Magnolol (0.069±0.001)
龔 등 ^{5,6)} (2000, 2001)	OV-17 capillary column (30m×0.25 mm)	Helium	-	Mass	-	volatile components of rhizoma Atractylodis and Cortex magnoliae officinalis in Pingwei powder
김 등 ⁷⁾ (2005)	Luna C18 (4.6×250 mm, 5 μm)	MeOH:Water=38:62	1.0 mL/min	UV 204 nm	40℃	naringin, hesperidin in Yib, Pyc, Gud, Bue
이 등 ⁸⁾ (2008)	XTerra RP18 column (4.6×150 mm, 5 μm)	ACN:Water (0.03% phosphoric acid)= 10:90→75:25→10:90	1.0 mL/min	UV 230 nm	-	Hesperidin, glycyrrhizin in PWSf (from different companies)
양 등 ⁹⁾ (2010)	C18 XTerra (4.6×150 mm)	ACN(0.1% formic acid):Water= 0:100→100:0	-	UV 280 nm	Room temp.	Hesperidin in Pyeongwisan with or without non-woven fabric

^a ACN: Acetonitrile; ^b Yi: 二陳湯; ^c Py: 平胃散; ^d Gu: 橘皮竹茹湯; ^e Bu: 不換金正氣散; ^f PWS: Pyeongwi-san

Table 3. Pharmacokinetic analysis of Pyeongwi-san(Pingwei-san)

Author (year)	Column	Mobile phase (Detection)	Design (animal)	Method	Outcome Measurement	Comparison
박 ¹⁰⁾ (1997)	μ-Bondapak C ₁₈	1/15M KH ₂ PO ₄ :ACN ^a =18.5:81.5 (UV 280 nm)	in vivo (rat)	평위산 경구투여	흰쥐 소장의 hesperidin 흡수율, 잔존물 혈액 내 hesperidin 함량 분석	대금음자

^a ACN: Acetonitrile

Table 4. Papers on gastrointestinal activities of Pyeongwi-san (Pingwei-san)

Biological activities	Author (year)	Design (animal)	Induction (Symptom)	Administration	Method	Outcome measurement & Effect size	Comparison
위액분비량 조절	이 등 ¹¹⁾ (1976)	in vivo (rat)	-	평위산 ethanol 추출액 경구투여	위장 절취 Periodic acid schiff 방법, H-E staining	위선의 경부 : 강한 적색 선협부 : 적자색 소와부, 점막의 표피상피 : 적자색 (점액량 증가)	평위산 비투여군
	유 등 ¹²⁾ (1981)	in vivo (rabbit)	-	평위산 전탕액 및 액기스 경구투여	위액산도, 뇨 중 uropepsin 측정	위액 중 HCl과 뇨 중 uropepsin 량 : 처방 투여 후 2시간, 3시간 측정시 가장 많이 검출	평위산 비투여군
위 운동 증가	정 등 ¹³⁾ (1996)	in vivo (rabbit)	-	평위산 약침액 토끼의 족삼리 해당부위 주입	위장 수축력 측정(physiograph)	위장 수축력 증가	-
	왕 등 ¹⁴⁾ (2002)	in vivo (rat)	-	평위산 전탕액 경구투여	위장관 내 진류 ^{99m} TC-DTPA 방사능 활성 측정	위 비움률(gastric emptying) 증가	鳴丁麻, atropine 투여
위장관 점막 손상 회복	손 ¹⁵⁾ (1995)	in vivo (rat)	absolute alcohol (gastric ulcer)	평위산 전탕액 농도별 경구투여 (32 mg/100 g, 64 mg/100 g)	위액분비량, 총산도, 혈청 gastrin 함량, 점막계양관찰	위액 분비량 감소 총 산도 감소 시간당 위산 분비량 감소 혈청 gastrin 감소 점막 손상부위 회복	-
	이 ¹⁶⁾ (2005)	in vivo (mouse)	indometh-acin (위점막손상)	평위산 전탕액 경구투여	위점막조직 표본 조직화학적, 면역화학적 검사	누출혈액 흔적 감소 출혈성 침식, 궤양 및 혈액 세포와 비만 세포 감소 복합당질 PNA 양성반응과 중성 및 산성점액분비세포의 분포 증가 HSP70(스트레스 완충물질)과 substance P(동통관련 펩티드) 분포 감소 MIP-2(혈관신생), PKC, IL-12B, ICAM-1, apoptosis, 해마 내 NF-κB p50 양성반응 감소 NF-κB p50, COX-2 감소 BrdU(세포증식에서 관찰), COX-1(점막내 보호장벽 기전) 양성반응 증가	항사평위산, 대회중음
	周 등 ¹⁷⁾ (2009)	in vivo (rat)	18~25℃, 습도 90%이상, 8시간 수면, 4℃물/사료 및 돼지기름 반복 투여 (濕困脾胃)	평위산 전탕액 경구투여	혈액분석	증가된 혈청 D-lactose의 농도 감소 감소된 혈청 diamine oxidase 활성도 증가	공백 대조군, 자연 회복군, 공백 급약군
평활근수축, 위장관 수송률, 위액 분비, 궤양 감소 등 활성	신 ¹⁸⁾ (1990)	in vivo (rat)	유문결찰 (위궤양)	평위산 전탕액 경구투여	위액산도, 궤양계수 측정	위액 분비량 증가, 위액 산도 감소, 궤양계수 감소	조기평위산
	장 등 ¹⁹⁾ (1990)	ex vivo, in vivo (mouse, rat, guinea pig)	Ach ^a , Ba ^b (위장관평활근 수축) castor oil(설사) 유문결찰, 구속수침 stress (궤양)	적출 장기에 평위산 전탕액 처리, 평위산 전탕액 경구투여	Ach, Ba에 의한 적출 회장 및 위절편 수축에 대한 길항도 측정, 위장관 내 BaSO ₄ 수송률 측정, 분변 형태 측정, 위 내용물 pH와 pepsin 활성도, 위액분비량, 산도 측정, 궤양지수 측정	Ach, Ba에 의한 적출 회장 및 위절편 수축에 대해 항수축작용 (항 Ach, 항 Ba, 항히스타민 작용) 소장과 대장의 BaSO ₄ 수송률 촉진 pepsin 분비 촉진 위액 분비 억제 궤양 발생 감소 설사 감소	항사평위산, 불환금정기산
	김 등 ²⁰⁾ (1999)	ex vivo, in vivo (mouse, rat)	Ach ^a , Ba ^b (위장관평활근 수축) castor oil (설사)	적출 장기에 평위산 전탕액 처리 및 경구투여	Ach, Ba에 의한 적출 회장 및 위절편 수축에 대한 길항도 측정, 분변 형태 측정	Ach, Ba에 의한 적출 회장 및 위절편 수축에 대해 항수축작용 (항 Ach, 항 Ba, 항히스타민 작용) 항사하작용	평위산 구성약제 중 한 개씩 뺀 처방
	박 등 ²¹⁾ (2000)	in vivo (mouse, rat)	유문결찰, HCl, ethanol (위손상)	평위산 전탕액 경구투여	궤양지수, 위액분비량, 산도측정, 위장관 내 BaSO ₄ 수송률 측정	궤양 발생 감소 위액 분비량 감소 산도 배출 억제 소장과 대장의 BaSO ₄ 수송률 촉진	평위산 구성약제 중 한 개씩 뺀 처방
장내 미생물 증식 조절	周 등 ²²⁾ (2009)	in vivo (rat)	18~25℃, 습도 90%이상, 8시간 수면, 4℃물/사료 및 돼지기름 반복 투여 (濕困脾胃)	평위산 전탕액 경구투여	대장 내 분변 중 미생물 수치 측정	대장 내 분변 중 대장간균(E. coli) 수치 감소, 유산간균(L. bacillus) 수치 증가	공백대조군, 자연회복군 (생리식염수)

^a Ach : acetylcholine; ^b Ba : barium chloride

Table 5. Papers on biological activities of Pyeongwi-san (Pingwei-san)

Biological activities	Author (year)	Design (animal)	Induction (Symptom)	Administration	Method	Outcome measurement & Effect size	Comparison
수분-전해질 대사	劉 등 ²³⁾ (2005)	in vivo (rat)	15분 수영(24~25℃), 4℃ 물 투여, 4 mm 수중 방치 후 사료공급 (濕阻中焦)	평위산 전탕액 경구투여	채혈 후 적혈구 전해질 및 ADH ^a , ALD ^b , ANP ^c 농도 측정	증가된 ADH, ALD, Na ⁺ 감소 K ⁺ 배출 억제 ANP 변화 없음	자연 회복군
	張 등 ²⁴⁾ (2008)	in vivo (rat)	15분 수영(24~25℃), 4℃ 물 투여, 4 mm 수중 방치 후 사료공급 (濕阻中焦)	평위산 전탕액 경구투여	채혈 후 ALD, NT ^d 측정 위장 조직 H-E staining	증가된 ALD, NT 농도 감소	공백군 자연 회복군
항산화 활성	이 등 ²⁵⁾ (2007)	in vitro	-	평위산 약침액 (수제알콜범제조) 처리	-	농도 의존적인 DPPH free radical, superoxide anion, hydroxyl radical, peroxyxynitrite, nitric oxide 억제율 증가, linoleic acid 산화 억제,	ascorbic acid, penicillamine
	王 등 ²⁶⁾ (2007)	in vivo (rat)	대항 전탕액 경구투여 (脾虛濕困)	평위산 전탕액 경구투여	위 조직 적출 후 SOD, MDA 측정	위 조직 내 SOD 함량 증가, MDA 함량 감소	공백대조군
면역활성	劉 등 ²⁷⁾ (2002)	in vivo (rat)	15분 수영(24~25℃), 4℃ 물 투여, 4 mm 수중 방치 후 사료공급 (濕阻中焦)	평위산 전탕액 농도별 경구투여	채혈 후 RBC-C _{3b} RR, RBC-ICR 측정	감소된 RBC-C _{3b} RR, RBC-ICR 농도 증가	텍사 가미군, 濕阻中焦비유 발군
	黃 등 ²⁸⁾ (2007)	in vivo (rat)	18~25℃, 습도 90%이상, 8시간 수면, 4℃물/사료 및 돼지기름 반복 투여 (濕困脾胃)	평위산 전탕액 경구투여	비장, 흉선 적출, 혈청 내 IL-6, IgG 함량 측정	비장과 흉선의 무게 및 장기계수 증가, 흉선 피질 비후도 증가, 비장림프관 직경 증가, 혈청 IL-6 함량 감소 및 IgG 함량 증가	공백군, 자연회복군 (생리식염수)
항염활성	서 강 등 ³⁰⁾ (2009, 2010)	in vitro (HMC-1 cell)	PMACI ^f (Inflamma-tion)	pretreatment of PWS ^g , ATL-III ^h , β-eudesmol	MTT assay, ELISA, RT-PCR, luciferase assay, western blot	ATL-III, β-eudesmol : PMACI induced gene expression of IL-6, RIP2 expression and caspase-1 activity, IL-1β and mRNA expression, NF-κB activation, MAPKs expresstion 등 억제	-
진통효과	장 김 등 ^{19), 20)} (1990, 1999)	in vivo (mouse)	초산생리식염수액 복강투여 (통증유발)	평위산 전탕액 경구투여	writhing reflex 빈도 측정	writhing reflex 횟수 감소	aminopyrine
항경련효과	장 김 등 ^{19), 20)} (1990, 1999)	in vivo (mouse)	strychine, picrotoxin, caffeine (경련유발)	평위산 전탕액 경구투여	경련발현시간, 사망시간 측정	경련발현시간 및 사망시간 연장	향사평위산, 불환금정기산, 구성 약재 개별 제외 처방군
수면시간연장	장 김 등 ^{19), 20)} (1990, 1999)	in vivo (mouse)	pentobarbital-Na 복강투여	평위산 전탕액 경구투여	수면시간 측정	수면시간 연장	향사평위산, 불환금정기산, 구성 약재 개별 제외 처방군, diagepam
간보호 효과	박 등 ³¹⁾ (2000)	in vivo (rat)	CCl ₄ (간손상)	평위산 전탕액 경구투여	혈청 GOT, GPT, LDH ⁱ 측정	증가된 GOT, LDH 농도 소폭 감소, GPT 농도 감소	구성 약재 개별 제외 처방군
혈압조절	박 등 ³¹⁾ (2000)	in vivo (rat)	-	평위산 전탕액 정맥주사	경동맥 physiograph로 혈압 측정	혈압 상승	구성 약재 개별 제외 처방군
울혈성 심부전 개선	劉 등 ³²⁾ (2007)	in vivo (rat)	관상동맥 결찰(심근경색), 15분 수영(24~25℃), 4℃ 물 투여, 4 mm 수중 방치 후 사료공급 (濕阻中焦)	평위산 전탕액 경구투여	채혈 후 혈액 내 ALD 측정	심부전이나 심부전 후 濕阻中焦군에서 증가된 ALD 농도 감소	심부전군, 심부전 후 濕阻中焦군
항암활성	강 등 ³⁰⁾ (2010)	in vitro (A549 cell)	-	pretreatment of ATL-III	PI staining, western blot, flow cytometry	sub-G ₁ peak 증가 : apoptosis 유도 cytochrome c 분비 및 bax (proapoptotic protein) level 증가 caspase-3, -9 활성 증가 PARP 분해와 AIF 발현 증가 bFGF-induced HUVEC ^k tube 형성 억제	-

^a ADH: antidiuretic hormone; ^b ALD: aldosterone; ^c ANP: atrial natriuretic peptide; ^d NT: neurotensin; ^e HMC-1: human leukemic cell line; ^f PMACI: phorbol-12-myristate 13-acetate plus calcium inophore A23187; ^g PWS: Pyeongwisn; ^h ATL-III: atractylenolide-III; ⁱ LDH: lactic dehydrogenase; ^j A549 cell: nonsmall-cell lung cancer; ^k HUVEC: human umbilical vein endothelial cells

고찰

환자 진료에 있어서 질병의 기전을 탐구하여 병인을 밝히는 기존의 치료 방법에서 최근에는 객관적인 최신 연구 결과를 근거로 하여 실제 효과가 입증된 치료법을 임상에 적용하고자 하는 근거중심의학(EBM, evidence based medicine)이 실제 임상 현장이나 보건의료 행정에 많이 도입되고 있다. 이러한 상황에서 한의학적인 연구 또한 객관적이고 과학적인 근거를 확립하고 이를 통해 실제 연구나 임상에 응용하고자 하는 시도가 증가하고 있는 추세이다. 이에 본 연구에서는 한방 의료기관에서 사용 빈도가 높은 평위산에 관한 실험 연구 논문들을 정리·분석하여 평위산 활용에 관한 객관적이고 현대 자연과학적인 근거를 마련하고자 하였다.

평위산과 관련된 국내 학위 논문 및 국내외 학술지에 발표된 총 518편의 논문 중 논문 선정 기준(Scheme 1)에 근거하여 재분류한 결과 총 32편의 논문이 분석에 이용되었다. 이 중 국내 학술지 등재 논문 16편과 학위 논문 4편 등 국내에서 발간된 논문은 총 20편이었고, 국외 학술지 등재 논문 중 중국에서 발간된 논문이 11편으로 가장 많았고, 일본에서 발간된 논문이 1편으로 평위산에 관한 연구는 한국과 중국에서 활발하게 이루어진 것으로 확인할 수 있었다. 전체 논문 중 지표물질 분석에 관한 논문이 6편(18.8%), 약물동력학에 관한 논문이 1편(3.1%), 생물학적 활성에 관한 논문이 24편(75.0%), 기타 대사체 분석에 관한 논문이 1편(3.1%)으로 생물학적 활성에 관한 논문이 다른 분야의 논문에 비해 약 4배 정도 많은 것으로 나타났다. 국내에서 발간된 20편의 논문 중 지표물질 분석에 관한 논문이 3편(15.0%), 생물학적 활성 중 in vivo 실험방법에 관한 논문이 10편(50.0%), in vitro 실험방법에 관한 논문이 3편(15.0%), in vivo와 ex vivo 등의 방법이 동시에 사용된 논문이 2편(10.0%), 기타 논문이 2편(10.0%)으로 생물학적 활성에 관한 논문이 가장 많은 비중을 차지하였고, 이 중 체내로 투여된 처방의 생리 활성에 관한 연구인 in vivo 실험 방법을 이용한 연구가 가장 많았다. 중국에서 발행된 11편의 논문 중 지표물질 분석에 관한 논문은 2편(18.1%), 생물학적 활성 중 in vivo 실험방법에 관한 논문이 9편(81.8%)으로 중국에서도 마찬가지로 생물학적 활성에 관한 연구 중 in vivo 실험방법을 이용한 연구가 대부분을 차지한 것으로 나타났다(Fig. 1).

총 6편의 지표물질 분석 논문에서는 모두 평위산 내 지표물질의 정량분석에 관한 내용이 주를 이루었고, 이 중 국내에서 발행된 논문은 3편, 중국에서 발행된 논문은 2편, 일본에서 발행된 논문은 1편이었다. GC-MS (gas chromatography-mass spectrometry)를 이용하여 휘발성 정유성분을 분석한 2편의 논문을 제외한 나머지 4편의 논문에서는 모두 HPLC를 이용하여 처방 내 지표물질을 정량하였고, 검출 방법으로는 모두 DAD (diode array detector)를 사용하여 자외선 파장 내에서 검출을 시행하였는데, 이는 지표물질로 선정된 성분들이 자외선 파장 내에서 검출이 용이하고 처방 내 다른 성분과 간섭을 일으키지 않으면서 분리가 잘 이루어지는 것으로 볼 수 있다. 다만 처방 구

성 약제 중 진피, 후박, 감초 등의 지표물질에 대한 검출은 많이 이루어졌으나, 역시 처방을 구성하는 약제 중 하나인 창출에 대한 지표물질이 설정되지 않아 처방을 구성하는 모든 약제 대한 지표물질 분석이 시행되지 못하여 차후 기기분석에 관한 연구 진행 시 개별 구성약제에 대한 지표물질을 설정하여 여러 성분을 동시 분석할 수 있는 분석법을 확립할 필요가 있는 것으로 판단된다. 또한 HPLC 분석에 자외선 파장 검출뿐만 아니라 미량 분석이 가능한 MS (mass spectrometry)를 이용한 분석방법을 통해 처방 내 미량 성분까지 분석할 수 있는 방법의 고안도 필요할 것으로 보인다.

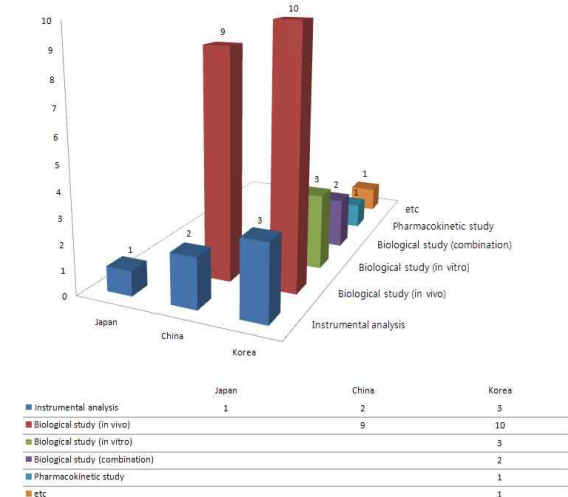


Fig. 1. Distribution of papers classified by countries of publication and experimental fields.

약물동력학전 연구는 국내에서 1편이 보고되었는데, 진피의 지표물질인 hesperidin의 소장 흡수율과 잔존율, 약물동력학적 분석 등이 이루어진 논문으로 90년대 후반에 1편이 보고된 이후 최근까지 보고된 바가 없어서 연구에 대한 동향을 살펴볼 수는 없었다.

생물학적 활성에 관한 연구 논문을 국가별로 살펴보면, 국내 논문의 경우 21건의 연구 내용 중 위장관 활성에 관한 연구가 9건(42.9%)으로 가장 많은 비중을 차지하였고, 항염활성, 진통, 항경련활성, 수면시간 연장 등에 관한 연구가 각각 2건(각 9.5%), 간보호활성, 혈압 조절, 항암 활성 등에 관한 연구가 각각 1건(각 4.8%)으로 보고되었다. 위장관 활성에 관한 연구는 1990년대 이전에 4편, 90년대부터 2000년대까지 4편으로 꾸준히 연구가 진행되어 오다가 2000년대 초반에 1편이 보고되는 것에 그쳐 최근에는 전혀 연구가 이루어지지 않은 것으로 나타났다. 진통, 항경련, 수면 연장, 간보호활성 및 혈압조절에 관한 연구는 2000년까지 보고되었으나 2000년대 이후는 역시 보고되지 않아서 이 부분에 대한 최근의 연구 또한 이루어지지 않은 것으로 나타났다. 하지만 항산화 활성, 항염활성 및 항암 활성에 관한 연구는 2000년대 후반부터 보고되기 시작하여 최근에 연구가 이루어지고 있는 것으로 확인되었다(Fig. 2A). 그 밖에 진피의 주성분인 hesperidin

의 대사물질에 관한 연구도 90년대에 진행되었으나 2000년대 이후에는 보고되지 않았다.

중국에서 발행된 논문을 살펴보면 총 9건의 연구 중 위장관 활성에 관한 연구가 3편(33.3%)으로 가장 많은 비중을 차지하였고, 수분-전해질 대사에 관한 연구, 면역 활성화에 관한 연구가 각각 2편(22.2%), 항산화활성과 울혈성 심부전 개선에 관한 연구가 각각 1편(11.1%)로 보고되었다. 우리나라의 경우와는 다르게 중산화 활성과 울혈성 심부전 개선에 관한 연구가 각각 1편씩 보고되어 최근에 이들 분야의 연구가 진행되고 있음을 알 수 있었다 (Fig. 2B).

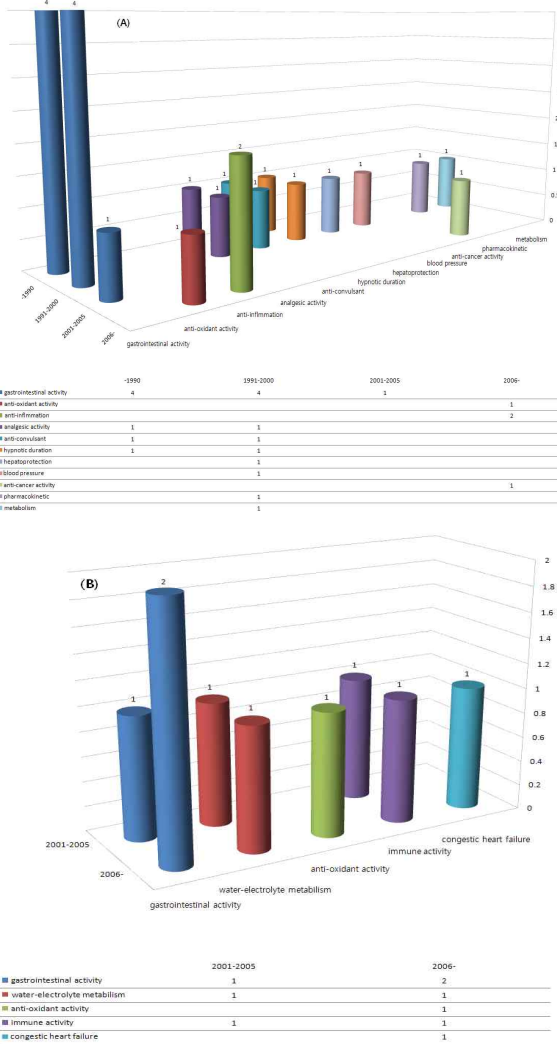


Fig. 2. Distribution of papers by biological activities and years of publication in Korea(A) and China(B).

전체적으로 살펴보면, 생물학적 활성에 관한 연구는 위장관 활성에 관한 연구가 주를 이루고 있고 90년대 초반까지는 위액량 분비 조절에 관한 연구, 위장 수축 운동력 측정, 점막 궤양 회복, 위장관 수송률 등의 실험이 복합적으로 이루어졌으나 90년대 이후 최근까지 위장관 운동력이나 장내 미생물 증식 조절 등에 관한 연구가 진행되어 전체적인 연구 논문의 수는 증가하였으나

각 연구 내용에 있어서 경향성을 찾기는 어려웠다. 그리고 2000년대 이전에는 진통, 항경련, 수면유도, 간보호, 혈압 조절 활성 등에 대한 실험이 진행되어 각 실험 간의 연계성이 많이 보이지 않은 반면, 2000년대 이후에는 항산화 활성, 면역 활성, 항염 활성, 항암 활성 등의 면역계통 연구가 진행된 것을 확인할 수 있었다. 그리고 증상 유발군, 즉 실험군 설정에 있어서 국내에서는 indometacin을 이용한 점막 궤양 유발, HCl이나 유문 결찰을 통한 위궤양 유발, 초산을 통한 통증 유발, strychnine, picrotoxin, caffeine 등을 이용한 경련 유발, acetylcholine이나 barium chloride를 이용한 근육 수축 유발, CCl₄를 이용한 간손상 유발등 주로 특정 물질을 통해 특정 증상을 유발하여 실험군을 설정하는 방법이 많이 이용된 반면, 중국에서는 '18~25℃, 습도 90% 이상, 8시간 수면, 4℃물/사료 및 돼지기름 반복 투여' 등의 방법을 통해 '濕阻中焦' 증상을 유발하려는 시도가 많이 보였다. 이는 '久居濕地, 飲食不節, 饑飽失常, 睡眠減少, 情志不遂' 등의 원인으로 인해 '脾의 運化失調'되어 '濕困脾胃'가 되는 한의학의 이론을 실험적으로 설정하여 평위산의 '燥濕健脾'하고 '行氣和胃'하는 효능을 객관적으로 검증해보려는 노력의 일환이라고 볼 수 있었다 (Fig. 3).

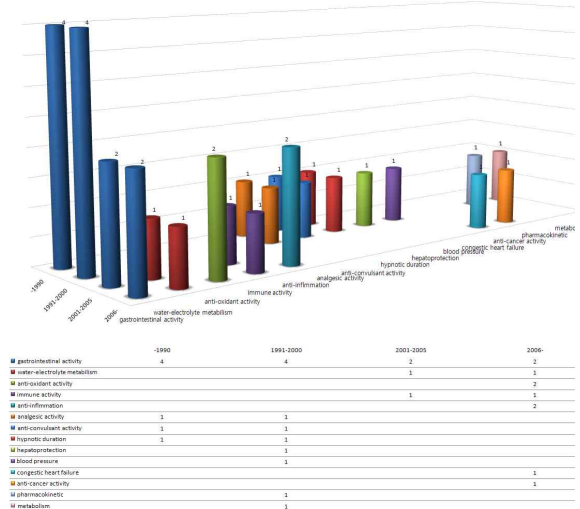


Fig. 3. Distribution of papers by biological activities and years of publication in overall countries.

결론

평위산에 관한 국내외 문헌 518편을 검색하여 선정 기준에 부합하는 32편의 실험 논문을 분석한 결과, 평위산에 관한 연구는 대부분 한국과 중국에서 보고되었고, 지표물질 분석에 관한 연구가 6편, 약물동력학에 관한 연구가 1편, 생물학적 활성에 관한 연구가 24편, 기타 대사체에 관한 연구가 1편으로 생물학적 활성에 관한 연구가 대부분을 차지하였다. 지표물질 분석 연구에서는 GC-MS를 이용하여 휘발성 정유성분을 분석하는 연구와 HPLC를 이용하여 평위산 구성약제의 지표성분인 hesperidin, naringin, magnolol, honokiol, glycyrrhizin, gingerol 등의 함량

을 분석하는 연구가 주를 이루었다. 생물학적 활성 연구는 대부분 in vivo 실험 방법으로 진행되었고, 주로 검색된 효능으로는 위장관 활성, 수분-전해질 대사, 항산화 활성, 면역 활성, 진통·항경련 활성, 수면시간 연장 등이 보고되었고, 2000년대 이후의 연구에서는 면역 계통의 연구가 많이 진행된 것으로 파악할 수 있었다.

전체적으로 분석 대상이 된 논문의 수가 적고, 년도별 증감을 나타내는 경향을 나타내지 않아 연구의 동향을 파악하기는 어려웠지만, 이 중 평위산의 주요 효능과 연결시킬 수 있는 위장관 활성에 관한 연구는 최근까지 꾸준히 증가하는 추세를 보여 차후 생물학적 활성 검색 시 위장관 활성에 대한 깊이 있는 연구가 필요할 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 한국한의학연구원 표준한방처방 EBM 구축사업(K10030)의 지원으로 진행되었습니다.

참고문헌

1. 식품의약품안전청. 한국인의 한약재 복용실태 조사 연구. pp 91-94, 2006.
2. 건강보험심사평가원, 국민건강보험공단. 건강보험통계연보. pp 290-291, 2008.
3. 韓醫科大學 方劑學教授 共編著. 方劑學. 永林社, p 486, 2003.
4. 山内 康彦, 上田 條二, 大澤 啓助. イオンペアークロマト그래フィーによる漢方湯液"平胃散"の多成分同時定量. 藥學雜誌. 116(10):776-782, 1996.
5. 龔 範, 宋又群, 彭源貴, 梁逸曾, A.K.M. Leung, Foo-tim Chau. 平胃散中蒼術揮發油的GC/MS分析. 藥學學報, 35(5):394-396, 2000.
6. 龔範, 梁逸曾, 宋又群, 彭源貴, Leung Alexander Kai-man, Foo-tim Chau. 平胃散揮發性成分的研究(II)-厚樸揮發油的GC/MS分析. 高等學校化學學報 22: 1481-1485, 2001.
7. 김진주, 조성원, 이호영, 하혜경, 오주희, 양인철, 최환수, 이제현. 陳皮의 복합처방에 따른 유효성분 추출율의 변화. 대한한의학회지 26(2):195-200, 2005.
8. 이미경, 최옥경, 박진호, 조정희, 김도훈, 백주현, 김효진, 이기용, 김상두, 김영중, 성장현. HPLC-DAD를 이용한 평위산 중의 Hesperidin 및 Glycyrrhizin의 동시분석법 확립. 생약학회지 39(3):199-202, 2008.
9. 양용모, 정규진, 김경옥, 배현수, 장문석, 박성규. 전탕방법에 따른 전탕액의 추출률 비교연구-평위산 전탕액의 Hesperidin HPLC 분석-. 大韓本草學會誌 25(1):9-12, 2010.
10. 樸秉文. Hesperidin을 지표성분으로 한 진피함유처방의 약물동력학적 연구. 경희대학교 약학과 석사학위논문, 1997.
11. 李學仁, 柳基遠. 平胃散投與가 白鼠의 胃腸管上皮粘膜炎細胞에 미치는 影響. 大韓韓方內科學會誌 1(1):20-24, 1976.
12. 柳逢夏, 張仁圭. 平胃散 投與가 家兔의 胃液中 HCl 및 Pepsin에 미치는 影響에 관한 研究. 慶熙韓醫大論文集 4: 119-126, 1981.
13. 鄭喜喆, 孫仁喆. 足三里에 대한 平胃散 藥針이 家兔의 胃運動에 미치는 影響. 大韓鍼灸學會誌 13(2):321-334, 1996.
14. 王學清, 張衛衛, 李 岩. 平胃散對大鼠胃排空影向的實驗研究. 世界華人消化雜誌 10(6):719-720, 2002.
15. 孫成熙. 平胃散이 白鼠의 Alcoholic 胃潰瘍에 미치는 影響. 東義大學校 韓의학과 석사논문, 1995.
16. 李在濬. Indomethacin으로 損傷된 생쥐의 胃粘膜炎에 대한 平胃散, 香砂平胃散, 大和中飲의 效果. 善지대학교 韓의학과 박사 논문, 2005.
17. 周豔霞, 黃秀深, 孫改俠, 秦玉花, 張小玲. 平胃散對濕困脾胃證大鼠腸黏膜機械屏障的調控作用. 甘肅中醫 22(8):64-65, 2009.
18. 申昌丸. 平胃散과 調氣平胃散이 흰쥐의 胃潰瘍에 미치는 效果. 사상의학회지 2(1):189-197, 1990.
19. 張仁圭, 許仁茂. 平胃散, 香砂平胃散 및 不換金正氣散의 效能에 관한 實驗的 研究. 慶熙韓醫大論文集 13: 427-461, 1990.
20. 金倫寬, 柳逢夏, 樸東源, 柳基遠. 平胃散과 平胃散 構成藥物的加減方이 摘出臟器, 抗瀉下作用 및 中樞神經系에 미치는 影響. 慶熙大學校 論文集 22(1):185-202, 1999.
21. 박상현, 김진성, 류봉하, 박동원, 류기원. 平胃散과 그 構成藥物 組合이 胃腸管, 肝損傷 및 血壓에 미치는 影響. 한방성인병학회, 6(1):184-196, 2000.
22. 周豔霞, 黃秀深, 秦玉花, 孫改俠, 張小玲, 張瑞. 平胃散對濕困脾胃證模型大鼠腸道生物屏障調控的實驗研究. 四川中醫 27(10):16-17, 2009.
23. 劉德芳, 黃秀深, 張豐華, 楊大春, 陳易華, 陳平萍, 趙書剛. 大鼠濕阻中焦證的水鹽代謝調節機制及平胃散對其的影響. 中國中醫藥信息雜誌, 12(1):26-27, 2005.
24. 張豐華, 黃秀深. 平胃散對濕阻中焦模型證固酮和神經降壓素的影響. 時珍國醫國藥 19(11):2781-2782, 2008.
25. 이효승, 문진영. 平胃散 藥針液의 활성산소 및 활성질소 소거능. 동의생리병리학회지 21(1):165-170, 2007.
26. 王昕宇, 馬 成. 平胃散對脾虛濕困大鼠胃組織SOD、MDA含量的影響. 新疆中醫藥 25(3):62-65, 2007.
27. 劉德芳, 黃秀深, 胡 鵬, 周 毅, 陳 潔. 大鼠濕阻中焦證紅細胞免疫功能變化及平胃散的影響. 深圳中西醫結合雜誌, 12(3):141-143, 2002.
28. 黃秀深, 沈 濤, 劉 偉, 羅玉熙, 吳施國, 徐 薇, 侯建業, 蘇先華. 張萍平胃散對濕困脾胃證模型大鼠部分免疫功能的影響. 中醫雜誌 48(8):730-732, 2007.
29. 徐敏準. 평위산 함유 성분 β -eudesmol의 IL-6 생성 조절 기전. 원광대학교 한약학과 박사학위논문, 2009.
30. Tae-Hee Kang. Evidence for Anti-inflammatory and anticancer effects of Pyeongwisan(평위산) and its active constituent, atractylenolide-III. 경희대학교 석사학위논문, 2010.

31. 박상현, 김진성, 류봉하, 박동원, 류기원. 平胃散과 그 構成藥物 組合이 胃腸管, 肝損傷 및 血壓에 미치는 影響. 韓方성인 病학회지 6(1):184-196, 2000.
32. 劉德芳, 餘志河, 郭明陽, 羅 勇, 張 俊. 平胃散對心梗後心衰 大鼠濕阻中焦證醛固酮的影響. 西南軍醫, 9(6):15-16, 2007.
33. 김동현, 김남제, 배은아, 한명주. Hesperidin 대사에 의한 대금음자(對金飲子)와 평위산(平胃散)의 처방해석. 생약학회지 29(2):136-141, 1998.