

## 4종 大黃류 추출물의 항혈전 효능 비교

양원경, 성윤영, 전명숙, 윤태숙, 김호경\*

한국한의학연구원 한약자원연구센터

### Comparative Study of Extracts from Rhubarb on Anti-Thrombotic and Anti-Platelet Activity

Won-Kyung Yang, Yoon-Young Sung, Myeong-Sook Cheon, Tae-Sook Yoon, Ho-Kyoung Kim\*

Center of Herbal Resources Research, Korea Institute of Oriental Medicine,  
483 Exporo, Daejeon 305-811, Republic Korea

#### ABSTRACT

**Objective** : The purpose of this study is to compare anti-thrombotic activities of 4 Rhubarb species.

**Methods** : Rhubarb has been used as medical and edible resources worldwide for the therapy of cancer, constipation and inflammation, etc. To compare the anti-thrombotic activities among the species within rhubarb, we investigated and compared the inhibitory properties of water extracts from *R. palmatum*(RPE), *R. officinale*(ROE), *R. nobile*(RNE), and *R. franzenbachii*(RFE) on the fibrinolysis, blood coagulation and platelet aggregation. APTT and PT, blood coagulation time, were measured by apparatus of auto blood coagulation analysis that called ACL-7000. The measurement of fibrinolysis was measured and compares with the width of clear zone from melted fibrin plate. The platelet aggregation was measured and compared with inhibition rate of aggregation.

**Results** : We found out the best species from rhubarb showing the significant fibrinolytic, anti-coagulant and anti-platelet aggregation activity. Our results show that *Rheum nobile* (RNE) has the most effective anti-thrombotic activity among 4 tested rhubarb.

**Conclusions** : This study, therefore, RNE will be able to be used the development of drug which is thrombosis treatment.

**Key Words** : Anti-Thrombotic; Platelet Aggregation; *Rheum palmatum*; *Rheum officinale*; *Rheum nobile*; *Rheum franzenbachii*

## 서 론

혈액은 혈장 및 혈구세포로 구성되어 신체 각 조직으로 산소와 영양분을 공급하고 세포내 대사로 인해 생성된 노폐물들을 제거함으로써 각 조직의 항상성 유지에 중요한 역할을 담당한다. 생체 내에서 혈액은 응고와 용해작용이 항상 평형을 이루고 있어 정상적인 상태에서는 출혈이나 혈전 등에 의해 흐름이 방해받지 않는다. 그러나 혈관벽이 손상을 받게 되면 평형상태가 깨지고 혈액 중의 혈소판이 점착, 활성화, 응집되고 혈액 응고계를 활성화하여 급속한 혈전을 형성하게 된다<sup>1)</sup>.

혈전 초기단계는 상처부위의 과도한 지혈작용과 혈관 내피세포의 손상들의 원인에 의해 혈소판이 점착, 활성화, 응집

되면서 시작되며, 혈액응고계를 활성화시키면서 촉진된다. 정상 혈관 내피세포는 nitric oxide(NO)와 prostacyclin(PGI<sub>2</sub>)과 같은 억제인자를 방출하여 혈관벽을 보호함으로써 혈소판의 부착과 활성화를 억제하는 작용을 하지만 내피세포가 손상되면 혈관내피 세포 아래쪽에 위치하고 있는 collagen이 노출되어 von willebrand factor들이 먼저 collagen에 붙고 혈소판이 GP I b/IX라는 수용체를 이용하여 그 위에 붙는다. 이 과정에서 혈소판은 활성화되고 혈소판내의 granule로부터 adenosine diphosphate(ADP)와 thromboxan A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>) 등이 분비되어 혈소판은 더욱 활성화되며, 활성화된 혈소판의 막에 존재하는 GP II b/IIIa 수용체와 fibrinogen이 결합하여 혈소판 응고가 촉진된다<sup>2)</sup>. 혈소판이 활성화되면서 serotonin,

\*교신저자 : 김호경. 대전시 유성구 엑스포로 483 한국한의학연구원 한약자원연구센터.  
· Tel : 042-868-9502, · Fax : 042-863-9434, · E-mail : hkkim@kiom.re.kr.  
· 접수 : 2010년 11월 8일 · 수정 : 2010년 12월 3일 · 채택 : 2010년 12월 15일

ca<sup>2+</sup>, TXA<sub>2</sub> 등을 유리하여 주위의 다른 혈소판의 응집을 증폭시키고, 혈장에 존재하는 coagulation factors와 반응하여 clot을 형성하게 된다. 이 단계를 거쳐 내인성 및 외인성 응고계 cascade의 활성화와 함께 thrombin이 생성되며 thrombin은 fibrinogen을 fibrin으로 전환시킨다<sup>3)</sup>. 혈소판 응집 반응과 혈액응고 반응은 동일 영역에서 신속하게 진행되는데, PT(prothrombin time)는 외인성 응고계에서 fibrin clot을 형성시킬 때까지의 시간을, aPTT(activated partial thromboplastin time)는 내인성 응고계에서 fibrin clot을 형성시킬 때까지의 시간을 의미하며, TT(thrombin time)는 통합경로에 해당한다. 정상적인 상태에서는 활성화된 plasminogen, 즉 plasmin이 fibrin과 fibrinogen을 분해하여 혈전이 용해되고 정상 혈관으로 회복되지만, 비정상적인 상태에서는 혈전증을 유발하게 된다. 혈전증은 혈관에 혈전이 쌓여 혈액의 흐름을 방해하여 세포 성장 장애 및 기능 장애를 유발시켜 뇌경색, 심근경색 등 여러 형태의 성인병을 일으키는 주요원인이다. 혈전이 정맥에서 생성되면 혈액순환장애가 야기되어 부종이나 염증이 발생하고, 동맥에서 발생하면 허혈이나 경색을 유발하여 동맥경화, 심근경색증, 뇌졸중 및 폐동맥 색전증 등의 심혈관계 질환을 초래하게 된다. 혈전성 질환의 예방과 치료에 heparin, coumarin, aspirin, urokinase(UK) 등의 항응고제, 항혈소판제, 혈전용해제 등이 사용되고 있으나 고가일 뿐 아니라 출혈성 부작용과 위장장애 및 과민성반응, 비경구투여 등의 문제점으로 인해 사용이 한정되고 있다<sup>4-7)</sup>.

瀉下藥 중 攻下藥에 속하는 大黃은 瀉下攻積하고 瀉火하며 淸熱解毒, 活血祛瘀, 利水·淸化濕熱하는 효능을 지니고 있다. 積滯實證, 痢疾, 實火頭痛, 目赤, 咽痛, 口瘡 등을 치료하는 약재로 알려져 있다. 기원식물로는 한국, 중국, 일본 등 50여종이 자생, 재배되는 것으로 알려져 있다. 금문계에 속하는 掌葉大黃(*Rheum palmatum*), 唐古特大黃(*R. tanguticum*)과 장근풀(*R. coreanum*), 藥用大黃(*R. officinale*) 외에 *R. laciniatum*, *R. pontaninii*, *R. rubrifolium*과 印度大黃(*R. emodi*, *R. speciforme*), 種大黃(*R. undulatum*), 食用大黃(*R. rhaponticum*), 波葉大黃(*R. franzebachii*), *R. compactum*, *R. collinianum* 등이 있다<sup>8)</sup>. 정확한 기원종 분류와 우수한 효능의 종 확인을 위해 비교가 필요하다. 따라서 본 연구에서는 掌葉大黃과 藥用大黃, 同屬近緣種인 高山大黃(*Rheum nobile* Hook. f. et Thoms.)과 華北大黃(*Rheum franzebachii* Muent.)의 항혈전 효능을 비교하기 위하여 혈전 반응에 대한 掌葉大黃(RPE), 藥用大黃(ROE), 高山大黃(RNE), 華北大黃(RFE)의 물 추출물의 활성 비교 연구를 진행하였다. 이를 위해 혈전 용해 활성, 혈액 응고시간 지연효과, 혈소판 응집억제 활성 등에 대한 RPE, ROE, RNE, RFE의 항혈전 효능을 평가하였다.

## 재료와 방법

### 1. 실험동물

실험에 사용한 8주령의 수컷 Spague-Dewley(SD) rat은 (주)오리엔트바이오에서 구입하여 1주 이상 본 실험 사육장

환경에 적응시킨 후 사용하였다. 물과 사료는 자유롭게 섭취하도록 하였고 사육장 실내의 온도는 22±2℃, 습도는 50±10%, 조명은 12시간 명/암 주기가 되도록 조절하였다.

### 2. 시료 및 추출

본 실험에 사용한 掌葉大黃, 藥用大黃, 高山大黃, 華北大黃은 中國 甘肅와 四川에서 구입하여 한국한의약연구원 한약자원연구센터에서 검정하고 정선한 것을 사용하였다. 각각의 약재 200g에 5배량의 물을 가한 다음 2시간씩 2회 환류 냉각 추출하여 여과한 후 농축하고 동결건조하여 그 분말을 얻었다. 시료의 농도는 동결 건조 분말의 중량을 기준으로 표시하였다. 각각 실험에 사용된 시료는 혈전용해 20% dimethyl sulfoxide(DMSO, Sigma, Louis, MO, USA), PT와 aPTT는 10% DMSO, 혈소판응집 5% DMSO에 녹여 실험에 사용하였다.

### 3. 시약

혈전용해 실험에 사용한 시약은 fibrinogen from human plasma, thrombin from human plasma, plasmin from human plasma를 Sigma(Louis, MO, USA)에서 구입하였고, phosphate-buffered saline(PBS, pH 7.4)은 Gibco(Newyork, USA)에서 구입하였다. 응고타임에 사용된 calibration plasma, normal control, low abnormal control, PT-fibrinogen HS, SynthASil, calcium chloride 0.020 M, reference emulsion 시약은 Instrumentation Laboratory(Milano, Italy)로부터 구입하여 사용하였다. 혈소판응집 유발물질인 adenosine diphosphate(ADP)는 Chrono-Log(Havertown, USA)의 제품을 사용하였다.

### 4. 혈액 준비

응고타임 실험에 사용된 혈액은 수컷 SD-rat을 동물사육실에서 1주일간 순화시킨 다음 ethyl ether로 마취하고, 항응고제 0.15 M sodium citrate(Vacutainer, Becton dicknson, UK)를 혈액과 1:9(v/v)의 비율이 되도록 주사기로 복대동맥으로부터 채혈하였다. Low speed centrifuge (Gyrozen, Incheon, Korea) 1000rpm에서 10분간 원심분리하여 상등액의 platelet rich plasma(PRP)는 버리고, 계속하여 3000rpm에서 10분간 원심분리하여 platelet poor plasma(PPP)를 얻어 실험에 사용하였다. 혈소판 응집실험에 사용된 혈액은 수컷 SD-rat을 동물사육실에서 1주일간 순화시킨 다음 경동맥만 분리하여 polyethylene tube(Becton dicknson, UK)를 삽입해서 heparin coated tube(Green vac tube, Standardplus & medical Co., Ltd, St. Ingberg, Germany)로 옮겨 혈액을 담아 전혈을 사용하였다.

### 5. 혈액 응고 시간 aPTT (activated partial thromboplastin time), PT (prothrombin time) 측정

시료의 혈액 응고 시간 지연 및 단축 효과를 확인하고자 시료가 aPTT와 PT에 미치는 영향을 조사하였다. 혈액응고

억제 활성 중 내인성 경로(intrinsic pathway)에 기인하는 활성트롬빈 플라스틴 시간 aPTT와 외인성 경로(extrinsic pathway)에 기인하는 프로트롬빈 시간 PT를 자동혈액응고 분석기 ACL-7000(Instrumentation Laboratory, Milano, Italy)를 사용하여 측정하였다. SD rat을 원심분리 하여 얻은 platelet poor plasma(PPP)와 시료를 정해진 농도로 3:1의 비율로 섞어 37°C에서 5분간 미리 incubation 한 후 자동혈액 응고 분석기와 ACL-assay reagent kit를 이용하여 시약과 반응시켜 응고될 때까지의 혈액 응고 시간을 측정하였다. 양성대조군으로는 PT는 heparin 11.2 µg/ml, aPTT는 heparin 1.4 µg/ml와 비교하였다.

### 6. 혈전 용해능 측정

PBS로 fibrinogen의 최종 농도가 0.6%가 되도록 완전히 용해시킨 용액 50 ml를 직경 14 cm의 petri dish에 옮기고 PBS 162.5 µl에 녹인 thrombin 용액 50 NIH units를 30 분 이상 상온에 방치하여 고화시켰다. 양성대조군으로는 직경 6 mm filter paper disc에 20% DMSO 10 µl에 2 µg, 1 µg, 0.5 µg의 plasmin을 각각 녹여 점적하여 fibrin plate 상에 놓고, 20% DMSO 50µl에 약재시료 10 mg 녹인 것을 점적하여 사용하였으며, 37°C에서 15시간 동안 반응시킨 후 fibrin plate가 용해되어 형성된 투명한의 넓이를 측정하여 비교하였다.

### 7. 혈소판 응집능 측정

혈소판 응집성은 전혈의 혈소판 응집을 측정하는 impedance방법으로, 혈소판의 응집에 따라 형성되는 두 전극사이에 형성된 전기적 저항(ohm)의 변화로 나타내었다. 시험물질을 PBS에 녹여서 Chrono-Log aggregometer model 700-2(Chrono-Log, Havertown, USA)을 사용하여 혈액 500 µl를 stir bars(Chrono-Log)를 넣은 plastic cuvettes(Chrono-Log)에 넣어 37°C에서 10분간 반응시키고, 시험물질 500 µl를 가하여 5분간 반응시켰다. 2분 정도 baseline을 확인 후, 혈소판응집 촉진물질을 일정량 넣고 1200 rpm으로 교반하면서 37°C에서 최대 10분간 측정하였다. 혈소판 응집촉진물질은 ADP를 첨가하여 응집을 유도하였고, 대조군에 대한 응집억제 정도를 비교하였다.

### 8. 통계처리

모든 측정 결과는 3반복 이상의 독립적인 실험에서 도출된 대표값의 평균(mean)과 표준편차(standard deviation; SD)로 나타내었다. 각 실험군 간의 차이는 Microsoft Office Excel의 Student's t-test를 사용하여 통계학적 분석을 수행하였으며, p < 0.05 값인 경우에 통계적으로 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

## 결 과

### 1. 掌葉大黃, 藥用大黃, 高山大黃, 華北大黃에 대한 혈전용해 활성 측정

혈전용해도 측정에 대해 RPE, ROE, RNE, RFE를 10 mg/ml로 처리하여 15시간 후 fibrin plate가 용해되어 형성된 투명한의 넓이를 측정하는 실험을 진행한 결과 Fig.1에서 나타난 것처럼 RPE, ROE, RNE, RFE가 각각 2.95 mm<sup>2</sup>, 6.14 mm<sup>2</sup>, 12.99 mm<sup>2</sup>, 2.38 mm<sup>2</sup>로 대조군과 비교하여 RNE의 혈전용해도가 다른 RPE, ROE, RFE 3가지 추출물과 비교하였을 때 탁월한 효능을 나타냄을 알 수 있다.

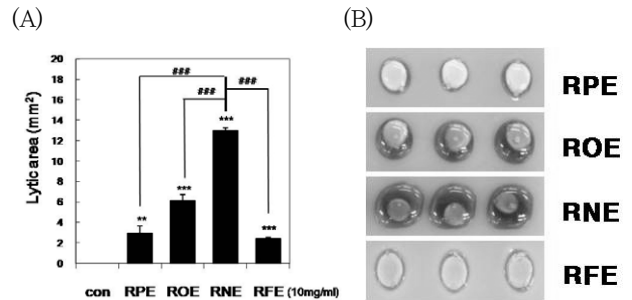


Fig.1. Effects of RPE, ROE, RNE, and RFE on fibrinolytic activity. (A) Measurement of fibrinolytic area in *R. palmatum*, *R. officinale*, *R.nobile*, *R. frazenbachii* fibrin plate. (B) Photographs of *R. palmatum*, *R. officinale*, *R.nobile*, *R. frazenbachii* fibrin plate. Each bar represents the mean  $\pm$  S.D. from three independent experiments. \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$  vs control; ### $P < 0.001$  vs RFE. (RPE: water extracts from *R. palmatum*; ROE: water extracts from *R. officinale*; RNE: water extracts from *R. nobile*; RFE: water extracts from *R. frazenbachii*).

### 2. 掌葉大黃, 藥用大黃, 高山大黃, 華北大黃에 대한 혈액 응고시간 지연효과 측정

혈액 응고 시간 지연 및 단축 효과를 확인하고자 RPE, ROE, RNE, RFE가 aPTT와 PT에 미치는 영향을 조사한 결과 Fig.2에서 나타난 것처럼 PT의 경우 RPE, ROE, RFE는 각각 97%, 96%, 97%로 대조군보다 단축효과를 보였으며, RNE는 138%로 혈액 응고시간 지연효과가 가장 우수하였다. aPTT의 경우 Fig.3에서 나타난 것처럼 RPE, ROE, RFE는 각각 113%, 162%, 173%로 대조군보다 우수한 지연효과를 보였고, RNE는 483%로 가장 뛰어난 지연 활성을 보였다.

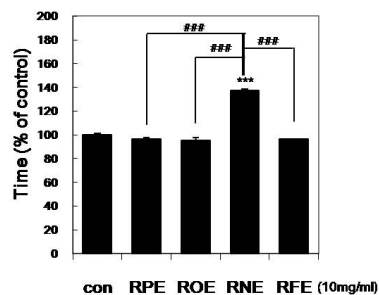


Fig.2. Effects of RPE, ROE, RNE, and RFE on prothrombin time. Each bar represents the mean  $\pm$  S.D. from three independent experiments. \*\*\* $P < 0.001$  vs control; ### $P < 0.001$  vs RFE. (RPE: water extracts from *R. palmatum*; ROE: water extracts from *R. officinale*; RNE: water extracts from *R. nobile*; RFE: water extracts from *R. frazenbachii*).

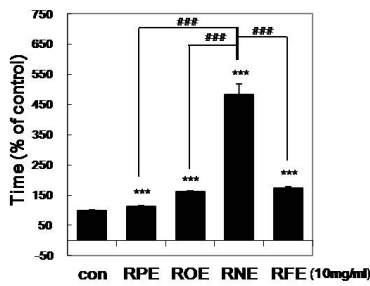


Fig.3. Effects of RPE, ROE, RNE, and RFE on activated partial thromboplastin time. Each bar represents the mean  $\pm$  S.D. from three independent experiments. \*\*\* $P < 0.001$  vs control; ### $P < 0.001$  vs RFE. (RPE: water extracts from *R. palmatum*; ROE: water extracts from *R. officinale*; RNE: water extracts from *R. nobile*; RFE: water extracts from *R. frazenbachii*).

### 3. 掌葉大黃, 藥用大黃, 高山大黃, 華北大黃에 대한 혈소판 응집 억제 활성 측정

혈소판의 응집에 따라 형성되는 두 전극 사이에 형성된 전기적 저항의 변화로 나타나는 혈소판 응집 억제능 실험을 시행한 결과 RPE, ROE, RNE, RFE가 Fig.4에 나타났듯이 각각 100%, 94%, 100%, 95%로 매우 뛰어난 응집억제 활성을 보였다.

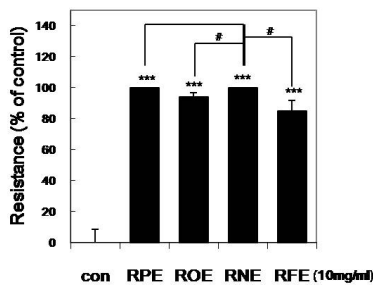


Fig.4. Effects of RPE, ROE, RNE, and RFE on platelet aggregation. Each bar represents the mean  $\pm$  S.D. from three independent experiments. \*\*\* $P < 0.001$  vs control; # $P < 0.05$  vs RFE. (RPE: water extracts from *R. palmatum*; ROE: water extracts from *R. officinale*; RNE: water extracts from *R. nobile*; RFE: water extracts from *R. frazenbachii*).

## 고찰

韓醫學에서의 血栓은 瘀血과 유사하며, 瘀血과 밀접한 病機를 갖는 氣鬱·血熱·寒濕·陽虛 등의 개념과도 관련이 높다. 『東醫寶鑑』에서는 어혈을 단순히 축적된 병리적 산물의 물질개념으로만 이해하는 것이 아니라 血滯라는 순환장애의 기능개념으로 이해한다. 瘀血의 치료에는 주로 活血祛瘀의 효능이 있는 본초가 사용되며, 병리기전에 따라서 理氣解鬱·補陽溫裏·清熱涼血 등의 효능을 가진 本草들이 함께 쓰인다. 혈관계 질환을 유발하는 혈전의 예방과 치료방법으로는 식이 조절, 약물요법, 운동요법 등이 있으며, 약물요법에는 aspirin, dipyridamole, ticlopidine 등의 혈소판응집 억제제와 streptokinase(SK), urokinase(UK), aminocaproic acid 등의 혈전용해제, heparin, warfarin, dicumarol 등의 항응고제가 보편적으로 사용되고 있다. 그러나 혈전용해제는 생

체 내에 투여했을 때 갑자기 과량으로 생성된 plasmin에 대한 면역반응으로 혈전 용해 작용이 감소되는 단점이 있다. 이러한 약품들은 UK를 제외하고는 경구투여가 불가능하다는 단점이 있다<sup>9)</sup>. 또한, 일반적으로 fibrin만을 용해시키는 선택적인 용해작용이라기보다 다른 단백질도 분해하는 넓은 범위의 protease의 성질을 가지는 것이 대부분이다. 이러한 성질을 가지는 protease를 혈전증 치료의 목적으로 장기간 또는 다량으로 사용할 경우에는 혈관벽이나 혈액성분 등 다른 단백질을 함께 용해하기 때문에 매우 심각한 부작용을 초래할 수 있다<sup>4-7)</sup>. 따라서 본 연구에서는 항혈전 효능 검증은 하고자, 혈전 용해 활성을 검색하는 가장 기본적인 실험 방법인 fibrin plate법을 이용하여 fibrin의 용해 활성을 조사하였다. 다음으로 혈액 응고 cascade에 미치는 영향을 알아보기 위해 외인성 응고계의 PT와 내인성 응고계의 aPTT를 측정하여 지연 효과를 조사하였다. 마지막으로 혈소판 응집에 대한 작용을 살펴보기 위해 혈소판 응집 억제 활성을 분석하였다.

大黃은 염증·변비·암 등의 치료에 사용되고 있으며<sup>10-11)</sup>, 항염·항균·혈액순환증진뿐만 아니라<sup>12-15)</sup>, 사하·항암·항산화 등에도 효과적인 것으로 보고되어 있다<sup>16-19)</sup>. 약전수재종 외에도 高山大黃, 華北大黃, 河套大黃, *R. hotaense*, 藏邊大黃, *R. emodi* 등 수십여 가지가 있다. 이런 유사종중에 高山大黃은 뿌리줄기로 대황과 약효가 유사한 것으로 알려져 있다. 華北大黃은 波葉大黃의 뿌리줄기로 瀉下力이 없는 大黃으로 나타나 있다<sup>11, 20)</sup>. 그러므로 大黃 정품과 大黃 유사종간의 약리학적 차이를 과학적으로 증명할 필요가 있으며, 이에 본 연구에서는 大黃과 大黃 유사종간의 항혈전 효과를 조사하여 掌葉大黃, 藥用大黃, 高山大黃, 華北大黃이 혈전반응에 미치는 영향에 대해 여러 실험을 통해 그 차이를 비교하였다.

본 연구에서는 掌葉大黃, 藥用大黃, 高山大黃, 華北大黃이 혈전용해, 응고시간(PT, aPTT), 혈소판 응집능 실험에서 응고시간을 측정하는 실험을 진행하였다<sup>21-22)</sup>. 이 중 PT를 제외하고는 공통적으로 4종의 大黃류에서 대조군과 비교하여 효과를 나타냄을 알 수 있었다. 특히 高山大黃은 항혈전 효과를 알아보는 세 가지 실험에서 매우 뛰어난 것으로 나타났다. 大黃 약전수재종과 유사종을 이용한 성분 비교 연구에서 大黃 약전수재종은 大黃 유사종에 비해 stilbenes 함량이 미미하며, stilbenes는 大黃 유사종의 주성분임을 밝힌 바 있다<sup>23)</sup>. 大黃의 stilbenes 유도체는 항혈전제인 아스피린보다 낮은 농도에서 arachidonic acid 유발 혈소판응집을 강하게 억제하였다<sup>24)</sup>. 또한, stilbenes 유도체인 desoxyrhapontigenin, rhapontigenin, piceatannol은 cyclooxygenase 저해를 촉진시키고, thromboxane의 생성을 억제하며, 혈전에 관여하는 COX-1을 강하게 저해하므로 항혈전 작용에 깊이 관여하는 것으로 확인된 바 있다<sup>25)</sup>. 이러한 연구결과들을 통해 大黃 유사종인 高山大黃의 탁월한 항혈전 효과가, 부분적으로는 높은 stilbenes 함량에서 비롯된 것이라 짐작할 수 있다. 그러나 大黃 유사종의 stilbenes 성분에는 차이가 있는 것처럼<sup>23)</sup>, 그 성분 차이에 의해 大黃 유사종간에 항혈전 효과가 다르게 나타날 것으로 보인다. 이를 더욱 명확히 하기 위해서는 大黃 약전수재종과 高山大黃을 포함한 大黃 유사종간의 성분 비교 연구가 필요할 것으로 보인다. 또한 高山大黃의 항혈전 효과에 대한 작용기전과 항혈전 효과를 나타내는 유효 성분에 대한 추가적인 연구가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

이상의 연구결과를 요약하면, 본 연구에 사용된 大黃 2종 약전수재종인 掌葉大黃, 藥用大黃과 유사종인 高山大黃, 華北大黃 중에서, 高山大黃이 탁월하게 혈전을 용해하며 응고시간 지연효과를 나타냈으며, 혈소판응집 억제능도 가장 뛰어난 것으로 나타났다. 현재 결과에서는 언급되지 않았지만 진행 중인 *in vivo*상에서 경구투여 500mg/ml의 농도로 진행해보았을 때 유의한 결과가 도출되었다<sup>26)</sup>. 따라서 高山大黃은 향후 혈전 질환의 치료제 개발에 효과적으로 이용될 수 있을 것이다. 이를 바탕으로 하여 향후 동물모델에서의 심도있는 효능 연구와 관련 작용기전에 대한 체계적인 연구, 구성성분의 분석 및 함량 분석을 토대로 한 유효성분 도출 연구 등이 필요하며, 각 추출물들의 적정 용량 산정 및 최적의 투여방법 개발, 안전성 평가 등의 연구도 지속적으로 이루어져야 할 것으로 사료된다.

## 결론

大黃 4종의 항혈전 효과에 대해 연구를 수행한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 혈전용해도에 대해 高山大黃의 혈전용해도가 다른 3가지 추출물과 비교하였을 때 탁월한 효능을 나타냄을 알 수 있다.
2. 혈액 응고 시간 지연 및 단축 효과를 조사한 결과 高山大黃이 혈액 응고시간 지연효과가 가장 우수하였다. 高山大黃이 혈액이 응고되는 시간을 가장 많이 지연시켜 항혈전 효과를 나타내었다.
3. 혈소판의 응집에 따라 형성되는 두 전극 사이에 형성된 전기적 저항으로 혈소판 응집 억제능 실험을 시행한 결과 大黃 4종 모두 매우 뛰어난 응집억제 활성을 보여, 혈소판 응집을 억제하는데 있어서 大黃이 효과가 좋다는 것을 알 수 있었다.

이와 같은 결과들을 바탕으로 본 연구에서는 大黃 4종을 비교하였을 때 高山大黃 물 추출물은 높은 항혈전 효과를 나타내었다. 이에 高山大黃 물 추출물은 혈전기작으로 인하여 생기는 많은 질환의 예방과 치료에 효과적으로 적용할 수 있을 것으로 사료된다.

## 감사의 글

본 연구논문은 한국한의학연구원 한의분초 활용기반 구축사업의 지원으로 이루어졌으며, 이에 감사드립니다.

## 참고문헌

1. Lee HS. How safe is the readministration of streptokinase? *Drug Safety*. 1995 ; 13 : 76-80.
2. Yang SA, Im NK and Lee IS. Effect of methanolic extract from *salvia miltiorrhiza* Bunge on in vitro antithrombotic and antioxidative activities. *Korean Journal of Food Science and Technology*. 2007 ; 39 : 83-87.
3. Fan J, Zhang Y, Chang X, Zhang B, Jiang D, Saito M and Li Z. Antithrombotic and fibrinolytic activities of methanolic extract of aged sorghum vinegar. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2009 ; 57 : 8683-8687.
4. Birk S, Kruuse C and Peter KA. The headache-inducing effect of cilostazol in human volunteers. *Cephalalgia*. 2006 ; 26 : 1304-1309.
5. De Meyer SF, Vanhooelbke K and Broos KI. Antiplatelet drugs. *British Journal of Haematology*. 2008 ; 142 : 515-528.
6. Francescone S and Halperin JL. "Triple therapy" or triple threat?: balancing the risks of antithrombotic therapy for patients with atrial fibrillation and coronary stents. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008 ; 51 : 826-827.
7. Johnson S. Known knowns and known unknowns: Risks associated with combination antithrombotic therapy. *Thrombosis Research*. 2008 ; 23 : S7-S11.
8. Ko SK, Han ST, Yang BW, Shin CG, Hahm YT, Cho SH and Whang WK. Quantitative Analysis of Anthraquinone and Stilbene Derivatives in Various Rhubarbs. *Korean Journal of Pharmacognosy*. 2005 ; 26 : 257-262.
9. Samama CM and Rosencher N. New oral anticoagulant agent: do not walk out of the line. *Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation*. 2009 ; 28 : 836-837.
10. Duke JA. *Handbook of medicinal herbs* (2nd ed). CRC Press, Boca Raton. 2002 ; p. 621.
11. Xiao P, He L and Wang L. Ethnopharmacologic study of Chinese rhubarb. *Journal of Ethnopharmacology*. 1984 ; 10 : 275-293.
12. Darias V. Analgesic activity of some phenolic components in rhubarb. *II Farmaco (Ed., Sci.)*. 1987 ; 33 : 460-465.
13. Kim HH, Koo BS, Park SY, Ahn DK, Choi HY and Park SY. Vasodilation effect of the water extract of *Rheum palmatum* L. in rat thoracic aorta. *Korean Journal of Herbology*. 2002 ; 17 : 111-117.
14. Li HL, Chen HL, Li H, Zhang KL, Chen XY, Wang XW, Kong QY and Liu J. Regulatory effects of emodin on NF- $\kappa$ B activation and inflammatory cytokine expression in RAW 264.7 macrophages. *International Journal of Molecular*

- Medicine, 2005 ; 16 : 41-47.
15. Paik SB, Chung IM and Doh ES. Screening of medicinal plants with antifungal activity on major seedborne disease. Korean Journal of Medicinal Crop Science, 1998 ; 6 : 277-285.
  16. Jang M, Cai L, Udeani GO, Slowing KV, Thomas CF, Beecher CW, Fong HH, Farnsworth NR, Kinghorn AD, Mehta RG, Moon RC and Pezzuto JM. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. Science, 1997 ; 275 : 218-220.
  17. Lee SH, Ryu SY, Kim HB, Kim MY and Chun YJ. (2002). Induction of apoptosis by 3,4'-dimethoxy-5-hydroxystilbene in human promyeloid leukemic HL-60 cells. Planta Medica, 2002 ; 68 : 123-127.
  18. Matsuda H, Morikawa T, Toguchida I, Park JY, Harima S and Yoshikawa M. Antioxidant constituents from rhubarb: structural requirements of stilbenes for the activity and structuresm of two new anthraquinone glucosides. Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2001 ; 9 : 41-50.
  19. Miyamoto M, Imai S, Shinohara M and Fusioka S. Studies on the purgative substance I, isolation of sennoside A, one of the most active principles from rhubarbs. Yakugaku Zasshi, 1967 ; 87 : 1040-1043.
  20. Cheon MS, Yoon TS, Choi KY, Kim SJ, Lee AY, Moon BC, Choo BK and Kim HK. Comparative study of extracts from Rhubarb on inflammatory activity in Raw 264,7 cells. Korean Journal of Medicinal Crop Science, 2009 ; 17 : 109-114.
  21. Dounia Gadi, Mohamed Bnouham, Mohammed Aziz, Abderrahim Ziyat, Abdelkhaleq Legssyer, Chantal Legrand, Franc , oise Fauvel Lafeve and Hassane Mekhfi. Parsley extract inhibits *in vitro* and *ex vivo* platelet aggregation and prolongs bleeding time in rats. Journal of Ethnopharmacology, 2009 ; 125 : 170-174.
  22. Seong Soo Roh. The effects of Polygonati Rhizoma Preparata on anti-thrombotic activity. The Journal of Applied Oriental Medicine, 2008 ; 8(1) : 13-21.
  23. Ye M, Han J, Chen H, Zheng J and Guo D. Analysis of phenolic compounds in rhubarbs using liquid chromatography coupled with eletrospray ionization mass spectrometry. Journal of the American Society for Mass Spectrometry, 2007 ; 18 : 82-91.
  24. Ko SK, Lee SM and Whang WK. Anti-platelet aggregation activity of stilbene derivatives from *Rheum undulatum*. Archives of Pharmacal Research, 1999 ; 22 : 401-403.
  25. Ko SK, Lee CR, Kim H, Baek KH, Tokuoko K and Chung SH. Inhibitory effects of stilbene derivatives from *Rheum undulatum* on cyclooxygenase activity. Korean Journal of Pharmacognosy, 2003 ; 35 : 171-174.
  26. Ana Paula S. Azevedo, Jardel C. Farias, Graciomar C. Costa, Susanne C.P. Ferreira, Walmir C. Aragao-Filho, Paulo R.A. Sousa, Mayara T. Pinheiro, M'arcia C.G. Maciel, Lucilene A. Silva, Adelson S. Lopes, Elizabeth S.B. Barroqueiro, Marilene O.R. Borges, Rosane N.M. Guerra, Fl'avia R.F and Nascimento. Anti-thrombotic effect of chronic oral treatment with *Orbignya phalerata* Mart. Journal of Ethnopharmacology, 2007 ; 111 : 155-159.