

국내 한의학계의 항혈전 효과에 대한 실험 연구 고찰 -2001년 이후 한방부인과학회지에 발표된 논문을 중심으로-

¹동신대학교 목동한방병원 부인과학교실, ²동신대학교 목동한방병원 내과학교실
정수정¹, 마영훈², 최승범², 박경미¹

ABSTRACT

Review of Experimental Studies on Antithrombotic in Oriental Medicine
-Within Articles in The Journal of Oriental Obstetrics & Gynecology Since 2001'-

Soo-Jung Jung¹, Young-Hun Ma², Seung-Bum Choi², Kyung-Mi Park¹

¹Dept. of GY&OB, Dong-Shin Mokdong Oriental Medical Hospital

²Dept. of Internal Medicine, Dong-Shin Mokdong Oriental Medical Hospital

Purpose: The purpose of this study is to compare with the result of experimental study about antithrombotic effect by reviewing recent oriental medicine journals that have been published since 2001 in Korea.

Methods: Articles on antithrombotic effect that have been published from 2001 to 2013 in oriental medicine journals registered National Research Foundation of Korea were searched. After that, 12 articles using same 'thrombosis condition model' were selected and reviewed.

Results: The results were as follows.

1. If there is no limit drug concentrations, platelet aggregation induced by adenosine diphosphate (ADP) in *hyulbuchukeo-tanggambang* (HBCT) was the largest aggregation inhibitory effect and platelet aggregation induced by epinephrine in *Saegeum-san* (SGS), *Jogan-tanggagambang* (JGTG), *hyulbuchukeo-tanggambang* (HBCT) had a large inhibitory effect on aggregation.

2. At the lowest concentration, *Mokdan-san* (MDS) of the inhibition of platelet aggregation induced by ADP and *Hyunhosaik-san* (HHS) of the inhibition of platelet aggregation induced by epinephrine were effective.

3. Pulmonary embolism induced by collagen and epinephrine in *Neungasojeok-tang* (NSJT) has the highest antithrombotic effect.

4. Pathological conditions of extravasated blood by dextran, *Jogan-tanggagambang* (JGTG) has the highest inhibitory effect on decrease in platelet numbers. Compared to the rest of the experimental drug, *Saegeum-san* (SGS), *Heanggyonghwha-tang* (HGTHHT), *Wusl-san* (WSS), *Mokdan-san* (MDS) showed significant inhibitory effect on the prothrombin time (PT) increases. *Honghwadanggui-san* (HDS), *Saegeum-san* (SGS) showed significant inhibitory effect on increase in activated partial thromboplastin time (APTT) and *Jogan-tanggagambang* (JGTG), *Heanggyonghwha-tang* (HGTHHT) showed significant inhibitory effect on decrease in fibrinogen.

Conclusions: This result will provide useful information for the prescriptions of antithrombotic medicine in the field of Oriental medicine. We will have to carry out further studies that will compare each herb used in the diseases caused by extravasated blood.

Key Words: Antithrombotic, Oriental Medicine, Extravasated Blood

I. 서 론

瘀血이란 생리적 기능을 상실한 혈액이 凝聚하여 형성된 일종의 병리적 산물인 동시에 속발성 병리인자이다. 월경, 임신, 출산이라는 고유한 생리적 특징을 가지고 있는 여성에게 어혈이 형성되는 경우, 月經不調, 痛經, 惡露不下, 產後腹痛 등의 부인과 병증이 초래된다. 따라서 부인과 질환에서 瘀血이 病因으로서 차지하는 중요성은 매우 크다¹⁾. 어혈은 혈액운동장애와 혈류속도감소의 병리상태 및 변성상태를 포괄하며 현대에는 병리 및 증상 면에서 血栓과 유사한 개념으로 인식되고 있다¹⁻⁴⁾.

血栓症이란 혈관이나 심장 내에서 혈액성분인 固形塊가 형성되어 혈관의 협착, 폐색을 야기하여 심장, 뇌, 폐, 신장 등에 허혈성 질환이나 경색 및 기능장애를 초래하는 것으로 동통, 울혈, 부종, 패혈증 등이 나타날 수 있는데, 이는 瘀血로 인한 증상인 刺痛, 出血, 腫塊 등과 밀접한 상관성을 보여주는 것이다²⁾.

한의학 분야에서도 瘀血에 대한 연구는 주로 혈전증 병태 모델을 통해서 이루어지고 있으며⁵⁾, 活血祛瘀하는 처방⁶⁻⁹⁾ 및 약재¹⁰⁾의 항혈전 효과에 대한 실험적 연구의 유의성 있는 결과들이 한방부인과에서도 다수 발표되고 있다. 다만 다양한 연구 결과에도 불구하고 처방 및 약재간의 유효성에 관한 비교 및 전체적인 연구결과의 정리가 부족한 실정이었다.

이에 본 논문에서는 2001년 이후 국내 한의학계에서 이루어진 瘀血로 인한 여러 가지 질환에 사용되는 약재 및 처방에 대한 항혈전 관련 연구 중, 동일한 실험형태로 진행된 실험 논문을 선별하였

다. 그리고 선별한 연구모델의 항혈전 지표에 대한 유효성 있는 결과들을 비교 분석을 하였다.

이러한 연구는 瘀血 치료에 있어서 유효성을 가진 다양한 처방들의 효과에 대한 비교를 통해 향후 침약치료의 약재 및 처방 선정에 도움을 줄 수 있을 것이라 사료되어 진행하게 되었다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구대상

Korean Studies Information service System(KISS), National Discovery for Science Leaders(NDSL), 대한한의학회지(Journal of Korean Medicine), 대한한방부인과학회지(Journal of Korean Obstetrics & Gynecology)에서 '항혈전', 'anti', 'thrombotic'의 검색어를 입력하여 논문을 검색하였다. 발행연도는 2001년부터 2013년으로 한정하였다.

그 결과, 종설논문을 제외한 항혈전 관련 논문은 총 34편이었으며, 그 중 단일 약재나 약침의 효능을 연구한 논문, 처방의 전탕방법에 따른 효능의 차이를 연구한 논문은 제외하였다. 나머지 22편은 혈전증 병태 모델을 이용한 한약의 항혈전 효능에 관한 논문이었다. 그 중 2편은 압박 및 타박 유발 모형, 2편은 hydrocortisone acetate 유발 모형, 6편은 endotoxin 유발 모형이었으며 이를 제외한 12편은 dextran으로 유발된 혈전증 병태 모형이었다. 따라서 연구결과의 유의성을 높이고자, 가장 많은 실험 유발 모형인 dextran 모델을 통하여 다음과 같은 연구를 시행하였다(Table 1).

Table 1. Selected Studies

Author	Subject	Issue of year	Journal
Lim MC, et al ¹¹⁾	The experimental studies on antithrombotic effect of <i>Hyunhosaik-san</i> (HHS)	2003'	Korean J. Oriental Physiology & Pathology
Park MJ, et al ¹²⁾	The experimental study on antithrombotic effect of <i>Mokdan-san</i> (MDS)	2004'	The Journal of Oriental Obstetrics & Gynecology
Lee BR, et al ¹³⁾	The experimental study on antithrombotic activities of <i>Saageum-san</i> (SGS)	2005'	The Journal of Oriental Obstetrics & Gynecology
Kim KS, et al ¹⁴⁾	The experimental study on antithrombotic activities of <i>Wusi-san</i> (WSS)	2005'	The Journal of Oriental Obstetrics & Gynecology
Ryou DH, et al ¹⁵⁾	The experimental study on antithrombotic effect of <i>Honghwadanggui-san</i> (HDS)	2006'	The Journal of Oriental Obstetrics & Gynecology
Kim EI, et al ¹⁶⁾	The experimental study on antithrombotic effect of <i>Heanggyonghongwa-tang</i> (HGHT)	2006'	The Journal of Oriental Obstetrics & Gynecology
Lim DU, et al ¹⁷⁾	The experimental study on antithrombotic and antiinflammatory effect of <i>Bokbanghongdeungpaejang-san</i> (BHPS)	2006'	The Journal of Oriental Obstetrics & Gynecology
Lee JE, et al ¹⁸⁾	The experimental study on antithrombotic and antiinflammatory effect of <i>Kamiboyanghwanoh-tang</i> (KBHT)	2006'	Korean J. Oriental Physiology & Pathology
Je JM, et al ¹⁹⁾	The experimental study on antithrombotic and antiinflammatory effect of <i>Neungasojeok-tang</i> (NSJT)	2007'	The Journal of Oriental Obstetrics & Gynecology
Lim HJ, et al ²⁰⁾	The experimental study on antithrombotic effect of <i>Hyulbuchukeo-tanggambang</i> (HBCT)	2008'	The Journal of Oriental Obstetrics & Gynecology
Lee SA, et al ²¹⁾	The experimental study on antithrombotic effect of <i>Jogan-tanggagambang</i> (JGTG)	2009'	The Journal of Oriental Obstetrics & Gynecology
Lee GH, et al ²²⁾	The experimental study on antithrombotic effect of <i>Cheongyeoljohyeol-tangkambang</i> (CYJHT)	2009'	The Journal of Oriental Obstetrics & Gynecology

2. 연구방법

12편의 논문 모두 어혈로 인한 부인과 질환에 쓰이는 약물들의 항혈전 작용을 총 4가지의 실험방법으로 평가한 실험논문이었다. 각각의 결과에 '혈소판 응집 억제 효과', '폐색전에 대한 효과', 'dextran 어혈 병태에 미치는 효과', '어혈 유발에 따른 혈류 속도에 미치는 효과' 4가지의 항혈전 작용 평가 지표가 공통적으로 포함되어 있었다. 이 중 '어혈 유발에 따른 혈류 속도에 미치는 효과'의 경우 12편

의 논문 중에 10편의 논문에서 유의성이 없는 결과가 도출되어 비교대상에서 제외하였고, 나머지 3가지 지표의 결과 값을 비교 정리하였다. 또한, 각각의 결과 비교 시에 유의성이 없는 결과 값은 비교대상에서 제외하였다.

1) 혈소판 응집 억제 효과

모든 연구에서 실험약재 2침에 증류수를 가한 후 가열 추출하고 여과하여, 감압 농축하고 동결 건조하여 얻은 분말을 실험에 필요한 농도로 생리식염수에 희

석하여 사용하였다. 성인 남자로부터 채혈한 혈액을 원심분리하여 platelet rich plasma (PRP)를 얻고 adenosine diphosphate (ADP), epinephrine으로 응집을 유도시켰으며, 실험군의 경우 응집 유도제를 넣기 전에 검액을 가하였다. 대조군과 실험군의 응집도를 측정하고, 약물에 의해 aggregation이 억제되는 정도를 다음 식에 의거하여 transmission maximum reduction percent를 산출하였다.

$$\text{Inhibition \%} = (A-B)/A \times 100$$

A = 대조군의 maximum aggregation %

B = 실험군의 maximum aggregation %

12편의 연구에서 사용한 약물 extract의 농도가 다양하여, 각각의 maximum effect (Emax)와 effective concentration of 50% (EC50)값을 통해 결과를 비교하였다. 여기서 Emax는 최대 응집 억제율을 나타내고, EC50은 50%의 억제율을 보이는 농도를 나타낸다²³⁾.

2) 폐색전에 대한 효과

모든 연구에서 실험적 혈전의 유도는 Kimura 등²⁴⁾의 실험 방법에 준하여 실시하였다. 혈소판 응집 시약을 조제하여 생쥐의 미정맥에 주사하였다. 실험군은 혈소판 응집 유발 시약의 정맥 주사 2시간 전에 검액을 경구 투여하였으며, 양성대조군은 aspirin을 경구 투여하였다. 대조군은 생리식염수를 투여하여 실험군과 동일한 시각에 각종 지표를 검사하였다. 항혈전 효과는 혈소판 응집 시약의 투여로 인하여 발생하는 생쥐 뒷다리의 마비나 죽음으로부터 보호된 실험동물 숫자의 백분율로 계산하였으며, 여기서 마비는 15분 이상 뒷다리의 기능을 상실하거나 떨림 상태가 지속된 경우를 기준으로 하였다.

각각의 연구에서 대조군에 비해 실험군에서 생쥐 뒷다리의 마비나 죽음으로부터 보호된 생쥐 숫자의 백분율을 통해 결과를 비교하였다.

3) Dextran 어혈 병태에 미치는 효과

생쥐 8마리를 1군으로 하여 정상군, 대조군 및 실험군으로 각각 나누었다. 정상군은 생리식염수를 공급하고, 대조군은 생리식염수를 투여한 지 1시간 후에 dextran 어혈 병태를 유발하였으며, 실험군은 실험 하루 전에 검액을 생리식염수에 용해하여 1회 경구 투여한 후 절식시키고, 실험 1시간 전에 다시 1회 경구 투여한 다음 대조군과 동일한 방법으로 dextran 어혈 병태를 유발하였다. 동일한 시각에 혈소판 수, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen량을 측정하였다.

각각의 연구에서 대조군과 실험군의 결과 값의 비율을 구하여 연구 결과를 비교 정리하였다.

Ⅲ. 연구 결과

1. 혈소판 응집 억제 효과

응집 유도체로 ADP를 사용한 경우 Emax는 HHS extract 투여군은 134.39%, MDS extract 투여군은 98.80%, SGS extract 투여군은 93.06%, BHPS extract 투여군은 102.47%, KBHT extract 투여군은 102.87%, NSJT extract 투여군은 103.01%, HBCT extract 투여군은 297.0%, JGTG extract 투여군은 129.4%, CYJHT extract 투여군은 119.0%로 나타났으며, EC50은 HHS extract 투여군은 1.71 mg/ml, MDS extract 투여군은 0.16 mg/ml, SGS extract 투여군은 4.61 mg/ml, BHPS extract

투여군은 1.11 mg/ml, KBHT extract 투여군은 0.48 mg/ml, NSJT extract 투여군은 0.35 mg/ml, HBCT extract 투여군은 3.96 mg/ml, JGTG extract 투여군은 4.9 mg/ml, CYJHT extract 투여군은 4.0 mg/ml로 나타났다(Fig. 1).

응집 유도체로 epinephrine을 사용한 경우는 Emax는 HHS extract 투여군은 96.36%, MDS extract 투여군은 42.19%, SGS extract 투여군은 151.53%, BHPS extract 투여군은 103.31%, KBHT extract 투여군은 102.38%, NSJT extract 투여군은 105.42%, HBCT extract 투여군은 138.0%, JGTG extract 투여군은 145.1%,

CYJHT extract 투여군은 117.0%로 나타났으며, EC50은 HHS extract 투여군은 0.004 mg/ml, MDS extract 투여군은 15.59 mg/ml, SGS extract 투여군은 12.41 mg/ml, BHPS extract 투여군은 1.25 mg/ml, KBHT extract 투여군은 0.73 mg/ml, NSJT extract 투여군은 0.22 mg/ml, HBCT extract 투여군은 0.62 mg/ml, JGTG extract 투여군은 7.1 mg/ml, CYJHT extract 투여군은 3.0 mg/ml로 나타났다(Fig. 2). 결과값을 종합하면 다음과 같다(Table 2).

WSS extract 투여군, HDS extract 투여군, HGHT extract 투여군의 경우 결과 값이 도출되지 않았다.

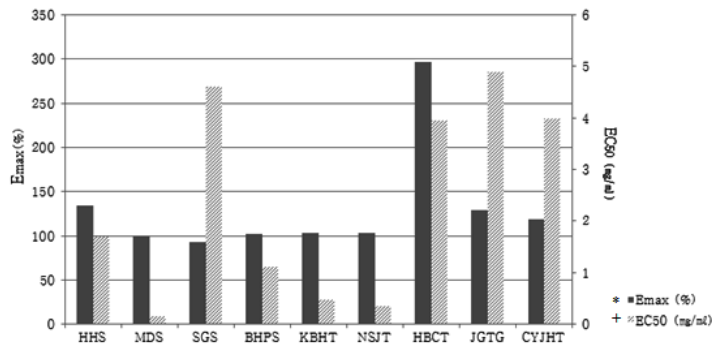


Fig. 1. Effect of Medicine Extract on Human Platelet Aggregation Induced by ADP.
* : Maximum effect
+ : Effective concentration of 50%

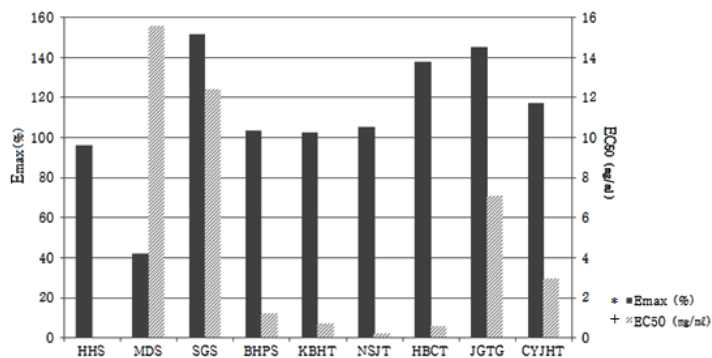


Fig. 2. Effect of Medicine Extract on Human Platelet Aggregation Induced by Epinephrine.
* : Maximum effect
+ : Effective concentration of 50%

Table 2. Pharmacodynamic Parameter Estimated by E_{max} and EC₅₀ Model in Win Nollin Program

Group	ADP		Epinephrine	
	E _{max} (%)	EC ₅₀ (mg/ml)	E _{max} (%)	EC ₅₀ (mg/ml)
HHS	134.39	1.71	96.36	0.004
MDS	98.80	0.16	42.19	15.59
SGS	93.06	4.61	151.53	12.41
BHPS	102.47	1.11	103.31	1.25
KBHT	102.87	0.48	102.38	0.73
NSJT	103.01	0.35	105.42	0.22
HBCT	297.0	3.96	138.0	0.62
JGTG	129.4	4.9	145.1	7.1
CYJHT	119.0	4.0	117.0	3.0

2. 폐색전에 대한 효과

모든 연구에서 대조군의 경우 8마리 중 8마리 혹은 7마리가 죽거나 30분 이상 마비가 지속되었다. 양성대조군인 aspirin 투여군은 8마리 중 2마리 혹은 3마리만이 죽거나 15분 이상 마비가 지속되었다.

이에 비해 실험군의 경우 8마리 중 HHS extract 투여군은 6마리, SGS extract 투여군, WSS extract 투여군, JGTG extract 투여군은 각각 5마리, MDS extract 투여군, HDS extract 투여군, HGHHT extract 투여군, BHPS extract 투여군, KBHT extract 투여군, HBCT extract 투여군, CYJHT extract 투여군은 각각 4마리, NSJT extract 투여군은 3마리가 죽거나 15분 이상 마비가 지속되어 억제 효과를 나타내었다. 대조군과 실험군에서 생쥐 뒷다리의 마비나 죽음이 나타난 비율과, 대조군에 비해 실험군에서 생쥐 뒷다리의 마비나 죽음으로부터 보호된 실험동물의 백분율은 다음과 같다(Table 3, Fig. 3).

Table 3. Effect of Medicine Extract on Pulmonary Embolism Rats

Group	No. of killed or paralyzed (Medicine) / No. of killed or paralyzed (Control)	% Protection
HHS	6/7	14
MDS	4/8	50
SGS	5/8	37.5
WSS	5/8	37.5
HDS	4/8	50
HGHHT	4/8	50
BHPS	4/8	50
KBHT	4/8	50
NSJT	3/8	62.5
HBCT	4/8	50
JGTG	5/8	37.5
CYJHT	4/8	50

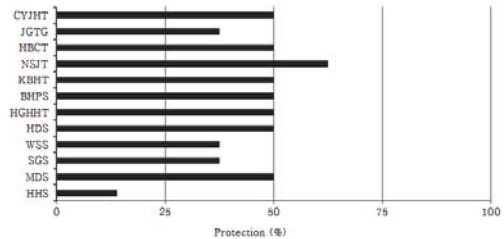


Fig. 3. Effect of Medicine Extract on Pulmonary Embolism Rats.

3. Dextran 어혈 병태에 미치는 효과

1) 혈소판 수에 미치는 효과

각 연구에서 모두 정상군에 비하여 대조군의 혈소판 수는 감소하였으며, 실험군은 대조군에 비하여 감소량이 적었다. 대조군의 혈소판 수에 대한 실험군의 혈소판 수 비율을 계산하여 약물에 의해 혈소판 수 감소가 억제되는 정도를 비교하였다(Table 4, Fig. 4).

Ratio = B/A

A = 대조군의 혈소판 수

B = 실험군의 혈소판 수

Table 4. Effect of Medicine Extract on Platelet in Dextran Treated Rats

Group	Platelet of control group	Platelet of the experimental group	Ratio
HHS	686.0 ⁺⁺⁺	765.0 ^{***}	1.12
MDS	686.0 ⁺⁺⁺	765.00 ^{***}	1.83
SGS	686.0 ⁺⁺⁺	789.00 ^{***}	1.15
WSS	686.0 ⁺⁺⁺	725.13 ^{***}	1.06
HDS	686.0 ⁺⁺⁺	725.30 ^{***}	1.05
HGHHT	686.0 ⁺⁺⁺	708.50 ^{**}	1.03
BHPS	508.00 ⁺	602.30 [*]	1.19
KBHT	508.00 ⁺⁺⁺	587.6 ^{**}	1.16
NSJT	508.00 ⁺⁺⁺	602.50 ^{***}	1.19
HBCT	686.00 ⁺⁺	922.30 ^{**}	1.34
JGTG	686.00 ⁺⁺	972.60 ^{***}	1.42
CYJHT	686.00 ⁺⁺	963.30 ^{***}	1.40

+, ++, +++ Significantly different from normal group (+ : p<0.05, ++ : p<0.01, +++ : p<0.001).
*, **, *** Significantly different from control group (* : p<0.05, ** : p<0.01, *** : p<0.001).

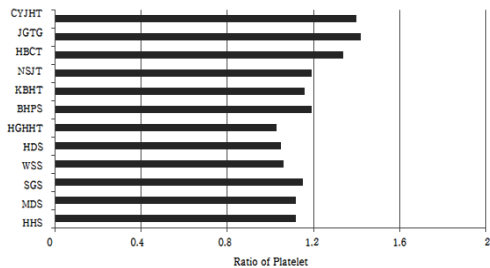


Fig. 4. Effect of Medicine Extract on Platelet in Dextran Treated Rats.

각 연구에서 모두 정상군에 비하여 대조군의 PT가 증가하였으며, 실험군은 대조군에 비하여 증가량이 적었다. 실험군의 PT에 대한 대조군의 PT 비율을 계산하여 약물에 의해 PT 증가가 억제되는 정도를 비교하였다(Table 5, Fig. 5).

$$\text{Ratio} = A/B$$

A = 대조군의 PT

B = 실험군의 PT

2) PT에 미치는 효과

Table 5. Effect of Medicine Extract on PT in Dextran Treated Rats

Group	PT of experimental group	PT of the control group	Ratio
HHS	13.50	15.40	-
MDS	16.65 [*]	30.55 ⁺	1.83
SGS	15.95 [*]	30.55 ⁺	1.92
WSS	16.50 [*]	30.55 ⁺	1.85
HDS	16.95 [*]	30.55 ⁺	1.80
HGHHT	16.24 [*]	30.55 ⁺	1.88
BHPS	20.80 [*]	28.40 ⁺	1.37
KBHT	22.10 ^{**}	28.40 ⁺⁺	1.29
NSJT	23.20 ^{**}	28.40 ⁺⁺	1.22
HBCT	11.54 [*]	13.80 ⁺⁺	1.20
JGTG	13.40	13.80 ⁺⁺	-
CYJHT	12.60	13.80 ⁺⁺	-

+, ++, +++ Significantly different from normal group (+ : p<0.05, ++ : p<0.01, +++ : p<0.001).
*, **, *** Significantly different from control group (* : p<0.05, ** : p<0.01, *** : p<0.001).

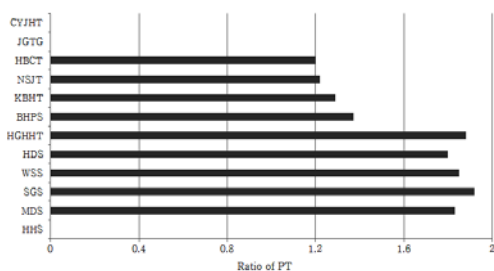


Fig. 5. Effect of Medicine Extract on PT in Dextran Treated Rats.

3) APTT에 미치는 효과

Table 6. Effect of Medicine Extract on APTT in Dextran Treated Rats

Group	APTT of experimental group	APTT of the control group	Ratio
HHS	56.30*	63.20 ⁺	1.12
MDS	41.25***	67.80 ⁺⁺⁺	1.64
SGS	39.65***	67.80 ⁺⁺⁺	1.71
WSS	47.57***	67.80 ⁺⁺⁺	1.43
HDS	39.52***	67.80 ⁺⁺⁺	1.72
HGHHT	43.90***	67.80 ⁺⁺⁺	1.54
BHPS	40.50*	52.70 ⁺	1.30
KBHT	42.80**	52.70 ⁺⁺⁺	1.23
NSJT	40.50***	52.70 ⁺⁺⁺	1.30
HBCT	26.50*	34.17 ⁺	1.29
JGTG	31.10	34.17 ⁺	-
CYJHT	31.30*	34.17 ⁺	1.09

+ , ++ , +++ Significantly different from normal group (+ : p<0.05, ++ : p<0.01, +++ : p<0.001).
 * , ** , *** Significantly different from control group (* : p<0.05, ** : p<0.01, *** : p<0.001).

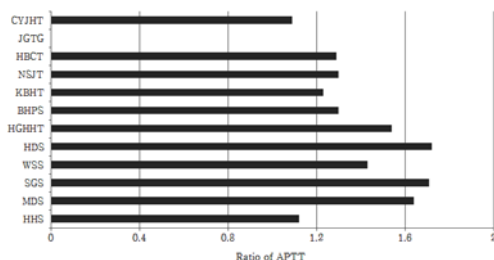


Fig. 6. Effect of Medicine Extract on APTT in Dextran Treated Rats.

4) Fibrinogen 량에 미치는 효과

각 연구에서 모두 정상군에 비하여 대조군의 APTT가 증가하였으며, 실험군은 대조군에 비하여 증가량이 적었다. 실험군의 APTT에 대한 대조군의 APTT 비율을 계산하여 약물에 의해 APTT 증가가 억제되는 정도를 비교하였다(Table 6, Fig. 6).

Ratio = A/B

A = 대조군의 APTT

B = 실험군의 APTT

각 연구에서 모두 정상군에 비하여 대조군의 fibrinogen 량은 감소하였으며, 실험군은 대조군에 비하여 감소량이 적었다. 대조군의 fibrinogen 량에 대한 실험군의 fibrinogen 량 비율을 계산하여 약물에 의해 fibrinogen 량 감소가 억제되는 정도를 비교하였다(Table 7, Fig. 7).

Ratio = B/A

A = 대조군의 fibrinogen 량

B = 실험군의 fibrinogen 량

Table 7. Effect of Medicine Extract on Fibrinogen in Dextran Treated Rats

Group	Fibrinogen of control group	Fibrinogen of the experimental group	Ratio
HHS	209.00 ⁺	234.00 ^{**}	1.12
MDS	181.50 ⁺⁺⁺	240.25 ^{***}	1.32
SGS	181.50 ⁺⁺⁺	244.75 ^{***}	1.35
WSS	181.50 ⁺⁺⁺	229.50 ^{**}	1.26
HDS	181.50 ⁺⁺⁺	231.00 ^{**}	1.27
HGHHT	181.50 ⁺⁺⁺	266.40 ^{**}	1.47
BHPS	195.70 ⁺	220.40 [*]	1.13
KBHT	195.70 ⁺	237.5	-
NSJT	195.70 ⁺	230.40 ^{**}	1.18
HBCT	224.00 ⁺	289.50 [*]	1.29
JGTG	224.00 ⁺	340.00 [*]	1.52
CYJHT	224.00 ⁺	282.70 [*]	1.26

⁺, ⁺⁺, ⁺⁺⁺ Significantly different from normal group (⁺ : p<0.05, ⁺⁺ : p<0.01, ⁺⁺⁺ : p<0.001).
^{*}, ^{**}, ^{***} Significantly different from control group (^{*} : p<0.05, ^{**} : p<0.01, ^{***} : p<0.001).

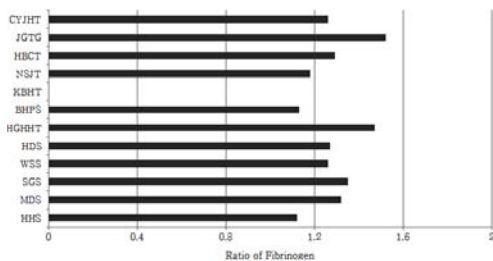


Fig. 7. Effect of Medicine Extract on Fibrinogen in Dextran Treated Rats.

IV. 고찰

瘀血이란 생리적 기능을 상실한 혈액이 凝聚하여 형성된 일종의 병리적 산물인 동시에 致病因子가 되는 것으로 혈액 운동장애와 혈류속도감소의 병리상태와 결체조직 증식 및 변성상태를 포괄하는데 이는 서양의학의 血栓의 개념과 비슷하다^{1,25)}.

역대 의가들은 瘀血의 개념, 병인, 임상증상 및 발병특징 등에 대하여 비교적 상세히 기술하였다. 《內經》에 瘀血이란 말은 직접 나타나 있지 않지만 비슷한

용어로 '惡血', '死血', '血凝泣' 등이 언급되었고, 《傷寒論》에서는 '蓄血'과 '瘀血'이, 《金匱要略》에서는 '乾血'과 '瘀血'자가 사용되었다. 葉天士는 積聚, 癥瘕, 瘰癧, 便秘, 月經, 胎產 등의 병증에서 活血化瘀·通絡의 효능이 있는 약물을 광범위하게 사용하였으며, 涼血散血의 처방을 주장하였다^{1,26)}. 王清任²⁷⁾은 《醫林改錯》에서 瘀血 발병의 병리에 대해 기술하면서 '離經之血'도 瘀血의 범주에 귀속시켰으며, 逐瘀나 活血의 명칭이 있는 방제를 창안하였다.

女性에게 寒濕, 氣滯, 氣血虛弱 등으로 血行障礙가 발생하면 瘀血이 형성되어 月經不調, 經少, 痛經, 經閉, 崩漏, 妊娠腹痛, 胎動不安, 胎死不下, 難產, 胎衣不下, 產後血暈, 惡露不下, 惡露不絕, 產後腹痛, 產後發熱, 癥瘕, 不妊症, 子宮外妊娠 등의 婦人科 병증이 초래된다²⁸⁾. 따라서 活血化瘀法은 婦人科 임상에서 瘀血을 치료하는 주된 치료법이다.

瘀血과 유사한 개념인 서양의학의 혈전은 생체의 파열되지 않은 혈관 내에서

내피세포의 손상, 정상혈류의 변화 및 혈액의 과응고성 등으로 인해 혈액이 응괴를 형성하는 것을 말한다. 혈전은 심혈관계의 어느 곳이나 생길 수 있으며, 시간이 지남에 따라 계속 성장하여 혈관을 폐쇄하거나, 일부가 떨어져서 색전을 만들기도 하고, 섬유성 용해효소에 의해 없어지기도 한다^{29,30)}.

인체에는 혈액응고에 영향을 미치는 50개 이상의 중요한 물질이 있다. 이 물질 중에는 혈액의 응고를 촉진하는 응고인자 및 응고를 억제하는 항응고 인자가 포함된다. 정상적인 혈액 순환 중에는 항응고 인자가 우월하여 혈액이 응고되지 않는다. 하지만 혈관의 파열 및 손상이 지속되면 손상된 조직 내 응고인자의 활성화로 혈액의 응괴가 형성된다. 이 외에도 혈전은 혈액 내 응고인자의 희석과 분해가 안 되는 경우, 혈소판의 응고덩어리가 핵이 되어 血栓을 형성하는 경우, 기타 혈성 조성의 변화를 가져오는 패혈증 및 경구피임약의 장복 등의 경우에 나타날 수 있다³¹⁻³⁴⁾.

서양의학에서 혈전 치료에 주된 요법으로 항혈소판요법, 항응고요법, 혈전용해요법의 3가지가 주로 사용되는데, 항혈소판요법과 항응고요법은 血栓형성을 저지하는 목적으로 실시하고, 혈전용해요법은 만들어진 血栓을 제거하는 목적으로 실시한다^{31,34)}.

현재까지 韓醫學 연구에 있어서 瘀血에 대한 실험적 연구로는 주로 혈전증 병태 모델을 이용하고 있다^{5,11-22)}. 따라서 桃仁湯, 生化湯, 少腹逐瘀湯 등⁶⁻⁹⁾ 다수의 부인과 活血祛瘀之劑의 실험적 연구가 진행되어 왔으며, 항혈전 효과에 대한 유의성이 보고되어 왔다.

다만 다양한 연구 결과에도 불구하고 처방 및 약제간의 유효성에 관한 비교 및 전체적인 연구결과의 정리가 부족한 실정이었다. 따라서 이 논문은 2001년 이후 혈전증 병태 모델을 이용하여 항혈전 효과를 연구한 논문들을 분석하였으며, 이를 통하여 향후 한의학의 항혈전 관련 연구에 참고자료로 삼고자 시행하게 되었다.

ADP와 epinephrine의 혈소판 응집에 대한 억제력, 폐색전 유발에 대한 억제효과 및 dextran 어혈병태 model을 이용하여 혈소판 수, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, fibrinogen 양에 미치는 효과에 대한 결과 값을 비교하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

먼저 혈소판 응집억제에 관한 실험에서, 응집 유도체로 ADP를 사용한 경우 Emax는 HBCT, HHS, JGTG, CYJHT, NSJT, KBHT, BHPS, MDS, SGS extract 투여군이 각각 297.0%, 134.39%, 129.4%, 119.0%, 103.01%, 102.87%, 102.47%, 98.80%, 93.06%의 순서로 크게 나타났다. EC50은 MDS, KBHT, NSJT, BHPS, HHS, HBCT, CYJHT, SGS, JGTG extract 투여군이 각각 0.16 mg/ml, 0.48 mg/ml, 0.35 mg/ml, 1.11 mg/ml, 1.71 mg/ml, 3.96 mg/ml, 4.0 mg/ml, 4.61 mg/ml, 4.9 mg/ml의 순서로 낮게 나타났다(Fig. 1). 응집 유도체로 epinephrine을 사용한 경우는 Emax는 SGS, JGTG, HBCT, CYJHT, NSJT, BHPS, KBHT, HHS, MDS extract 투여군이 각각 151.53%, 145.1%, 138.0%, 117.0%, 105.42%, 103.31%, 102.38%, 96.36%, 42.19%의 순서로 크게 나타났다. EC50은 HHS, NSJT, HBCT, KBHT, BHPS, CYJHT, JGTG, SGS,

MDS extract 투여군이 각각 0.004 mg/ml, 0.22 mg/ml, 0.62 mg/ml, 0.73 mg/ml, 1.25 mg/ml, 3.0 mg/ml, 7.1 mg/ml, 12.41 mg/ml, 15.59 mg/ml의 순서로 낮게 나타났다(Fig. 2).

여기서 Emax는 최대 응집 억제율을 나타내고, EC50은 50%의 억제율을 보이는 농도를 나타낸다²³⁾. 따라서 응집 유도체로 ADP를 사용한 경우 血府逐瘀湯(HBCT) 추출물이 가장 큰 응집 억제율을 나타내었고, 牧丹散(MDS) 추출물이 가장 낮은 농도에서 혈소판 응집 억제 효과를 나타내었다. 응집 유도체로 epinephrine을 사용한 경우 瑞金散(SGS), 調肝湯加減方(JGTG), 血府逐瘀湯(HBCT) 추출물이 나머지 9가지 추출물에 비해 큰 응집 억제율을 나타내었고, 玄胡索散(HHS) 추출물이 가장 낮은 농도에서 혈소판 응집 억제 효과를 나타내었다.

Collagen은 교원질로서 인체 내에서 가장 흔한 단백질이며 결합조직의 세포외 기질에서 발견되는 주된 섬유이다. 이는 기질분비세포의 endoplasmic reticulum에서 합성되는 tropocollagen에서 만들어지며 tropocollagen이 세포외 기질로 분비될 때 교원질로 변형된다. 교원질은 섬유조직, 기저막, 골, 연골 및 각막이나 심장판막과 같은 조직의 주된 구성 요소이다^{35,36)}. Epinephrine은 생체 내에 존재하는 중요한 catecholamine 중 하나로, 부신수질 hormone으로서 부신수질에서 혈중으로 분비되어 심박동 및 심장에서 내보내는 혈액량을 증가시키고 혈관 벽에 작용하여 혈관을 수축시킨다³⁷⁾. 또한 혈전 형성 기전 중 손상된 내피세포에 혈소판이 유착되어 응집하는 과정에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다³⁵⁾.

Collagen과 epinephrine에 의해 유도된 폐색전 실험에서, NSJT extract 투여군은 62.5%, MDS, HDS, HGHHT, BHPS, KBHT, HBCT, CYJHT extract 투여군은 각각 50%, JGTG extract 투여군은 각각 37.5%, HHS extract 투여군은 14%로 폐색전에 대한 억제율을 나타내었다(Table 3). 이 실험에서는 稜莪消積湯(NSJT) 추출물에서 항혈전 효과가 높았다.

Dextran은 蔗糖으로부터 만들어진 포도당으로 구성된 수용성다당류로서 혈장증량제로 사용되고, 항원항체반응을 일으킬 가능성이 많고 혈소판 응집을 방해하며 적혈구응집을 촉진시킨다³⁸⁾. Dextran에 의한 瘀血병태는 고점도혈증 모델로 혈액의 점성이 증가되어 혈액의 흐름이 정체되어 나타나는 血瘀모델에 가깝다고 볼 수 있다⁵⁾. 이를 이용해 瘀血을 유발시킨 후 실험 검액을 투여하여 항혈전 작용을 평가한 결과값을 비교하였다.

혈소판은 골수의 거대 핵 세포에서부터 형성된다. 혈소판은 손상된 내피세포 및 혈관 벽의 깊은 부분에 위치하여 손상에 의해 노출된 어떤 콜라겐에도 아주 쉽게 유착되도록 할 수 있으며, 혈액의 응고반응에서 중요한 역할을 하는 phospholipid를 다량 함유하고 있다. 이 phospholipid를 중심으로 한 혈액의 응고작용, 세포구성 인자와 대사물질에 의한 혈관운동, 염증반응 및 동맥경화현상 등이 알려짐과 동시에 생체 내 반응에 의해서도 혈전형성의 과정에 결정적으로 관여하는 것으로 밝혀져, 혈소판 수는 응혈 및 혈전형성 여부의 대표적 지표가 되고 있다^{39,40)}. 혈소판 수 변화에서는, 대조군의 혈소판 수에 대한 실험군의 혈소판 수 비율을 계산하여 약물에 의해 혈소판 수

감소가 억제되는 정도를 비교하였을 때, JGTG, CYJHT, HBCT, NSJT, BHPS, KBHT, SGS, MDS, HHS, WSS, HDS HGHT extract 투여군이 각각 1.42, 1.40, 1.34, 1.19, 1.19, 1.16, 1.15, 1.12, 1.12, 1.06, 1.05, 1.03의 순서로 큰 값이 나타났다(Table 4, Fig. 4). 이 실험에서는 調肝湯加減方(JGTG)이 혈소판 수 감소 억제 효과가 가장 높았다.

PT 측정은 혈장에 조직 thromboplastin 과 calcium을 첨가하여 fibrin이 석출할 때까지의 시간을 측정하는 것으로, 이 반응은 VII, X, II 인자와 fibrinogen이 관여하므로 PT는 외인성 및 공통성의 응고 과정 이상을 검출하는 방법이다³⁷⁾. PT에 미치는 효과에서는, 실험군의 PT에 대한 대조군의 PT 비율을 계산하여 약물에 의해 PT 증가가 억제되는 정도를 비교하였을 때, SGS, HGHT, WSS, MDS, HDS, BHPS, KBHT, NSJT, HBCT extract 투여군이 각각 1.92 1.88 1.85 1.83 1.80 1.37 1.29 1.22 1.20의 순서로 큰 값이 나타났다(Table 5, Fig. 5). 이 실험에서는 瑞金散(SGS), 行經紅花湯(HGHT), 牛膝散(WSS), 牡丹散(MDS) 추출물이 나머지 실험약물에 비해 큰 PT 증가 억제 효과를 나타내었다.

Thromboplastin은 혈액응고에 중요한 인자로 출혈 시에 혈장 속에 있는 prothrombin을 thrombin으로 바꿈으로서 지혈에 관여한다. 따라서 APTT의 검사목적은 지혈기구의 이상이 어디에 있는가를 조사하는 것으로, 이 검사에서 이상치를 보이는 것은 내인계 응고장애가 있음을 의미하는 것이다³⁷⁾. APTT에 미치는 효과에서는, 실험군의 APTT에 대한 대조군의 APTT 비율을 계산하여 약물에 의해

APTT 증가가 억제되는 정도를 비교하였을 때, HDS, SGS, MDS, HGHT, WSS, BHPS, NSJT, HBCT, KBHT, HHS, CYJHT extract 투여군이 각각 1.72 1.71 1.64 1.54 1.43 1.30 1.30 1.29 1.23 1.12 1.09의 순서로 큰 값이 나타났다(Table 6, Fig. 6). 이 실험에서는 紅花當歸散(HDS), 瑞金散(SGS) 추출물이 상대적으로 큰 APTT 증가 억제 효과를 나타내었다.

Fibrinogen은 최초로 그 존재가 확인된 응고인자로 응고과정 최종단계의 인자이다. 혈장 농도가 100~700 mg/dl인 큰 분자량을 가진 단백질로, 간에서 합성되고 혈중으로 방출되는데 thrombin에 의해 분해되어 fibrin으로 전환되어서 지혈인자의 기초재료가 된다. 따라서 이는 심근경색, 간질환, 괴저성 손상 및 출혈증과 같은 질병의 예측 및 치료에 유용하게 응용되고 있다^{37,40)}. Fibrinogen 양에 대한 효과에서는, 대조군의 fibrinogen 량에 대한 실험군의 fibrinogen 량 비율을 계산하여 약물에 의해 fibrinogen 량 감소가 억제되는 정도를 비교하였을 때, JGTG, HGHT, SGS, MDS, HBCT, HDS, WSS, CYJHT, NSJT, BHPS, HHS extract 투여군이 각각 1.52, 1.47, 1.35 1.32 1.29 1.27 1.26 1.26 1.18 1.13 1.12의 순서로 큰 값이 나타났다(Table 7, Fig. 7). 이 실험에서는 調肝湯加減方(JGTG), 行經紅花湯(HGHT) 추출물이 상대적으로 큰 fibrinogen 감소 억제 효과를 나타내었다.

Dextran에 의한 瘀血 병태에 미치는 영향에서 혈소판 수치 및 fibrinogen 함량이 대조군에 비해 증가하였으며, 이는 실험 약물이 직접 혹은 간접적으로 응고계의 활성을 억제시키거나 또는 항응고

인자의 활성을 유도하여 혈소판 및 fibrinogen의 소비를 억제시킨 결과라고 추정할 수 있었다.

이번 논문 고찰의 목적은 다양한 항혈전 작용 관련 논문 중 항혈전 지표의 일반화에 의한 결과 값의 비교에 있다. 연구를 종합하면, 항혈전 지표에 있어 최대 응집 억제율이 우수한 처방이 있었고, 낮은 농도에서 억제 효과가 탁월한 처방이 있었다. 이는 다량의 항혈전 효과가 필요한 경우, 혹은 낮은 농도를 사용해야 하는 소아환자 등의 경우와 같이 증상에 따라 처방이 달라질 수 있음을 시사한다.

또한 같은 조건 내에서도 처방들의 항혈전 효과에 차이가 있었으며 항혈전 지표에 따라 결과가 다르게 나타남에 비추어 볼 때, 어혈로 인한 질환들에 적절한 처방이 다를 수 있다 생각되며 추후 항혈전 연구에 참고할 수 있는 자료가 될 수 있다 생각한다.

V. 결 론

2001년 이후 한방부인과학회지에 발표된 동일한 혈전증 병태모델을 이용한 12종 한약처방을 비교한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 약물의 농도 제한이 없을 경우 ADP에 의해 유도된 혈소판 응집에서는 血府逐瘀湯(HBCT)이 가장 큰 응집 억제 효과가 있었고, epinephrine에 의해 유도된 혈소판 응집에서는 瑞金散(SGS), 調肝湯加減方(JGTG), 血府逐瘀湯(HBCT)이 나머지 9가지 처방에

비해 큰 응집 억제 효과가 있었다.

2. 牧丹散(MDS)이 가장 낮은 농도에서 ADP에 의해 유도된 혈소판 응집 효과가 있었고, 玄胡索散(HHS)이 가장 낮은 농도에서 epinephrine에 의해 유도된 혈소판 응집 억제 효과가 있었다.
3. Collagen과 epinephrine에 의해 유도된 폐색전 실험에서 稜莪消積湯(NSJT)이 항혈전 효과가 가장 높았다.
4. Dextran에 의한 瘀血 병태에 미치는 효과면에서, 調肝湯加減方(JGTG)이 혈소판 수 감소 억제 효과가 가장 높았고, 瑞金散(SGS), 行經紅花湯(HGTHHT), 牛膝散(WSS), 牧丹散(MDS)이 나머지 실험약물에 비해 큰 PT 증가 억제 효과를 나타냈으며, 紅花當歸散(HDS), 瑞金散(SGS)이 상대적으로 큰 APTT 증가 억제 효과를 나타냈고, 調肝湯加減方(JGTG), 行經紅花湯(HGTHHT)이 상대적으로 큰 fibrinogen 감소 억제 효과를 나타내었다.

□ 투 고 일 : 2014년 1월 24일

□ 심 사 일 : 2014년 2월 4일

□ 게재확정일 : 2014년 2월 10일

참고문헌

1. 대한부인과학회 교재편찬위원회. 한의부인과학(상). 서울:정담출판사. 2001:449.
2. 한방병리학교재편찬위원회. 한방병리학. 서울:한의학문화사. 2007:81-5, 111-7.
3. 易法銀. 中醫瘀血證診療大全. 北京:中國中醫藥出版社. 1999:1-11, 664.
4. 강순수. 한의학에서 瘀血에 대한 개

- 념. 대한한의학회지. 1984;5(1):138-40.
5. 안규석 등. 瘀血病態모형 개발에 관한 연구. 대한동의병리학회지. 1999;13(1):25-35.
 6. 정학수 등. 흰쥐에서 Endotoxin으로 유발된 파종성혈관내응고증에 대한 桃仁湯의 抗血栓 效果. 대한한방부인과학회지. 2001;14(1):133-45.
 7. 손태훈. 加味生化湯의 抗血栓 및 鎮痛 效果에 대한 연구. 대전대학교 대학원 석사 논문. 2001.
 8. 이혜경 등. 加味通經湯의 항혈전, 소염 및 진통작용에 대한 연구. 대한한방부인과학회지. 2003;16(1):118-35.
 9. 박병렬, 이상수. 少腹逐瘀湯이 抗血栓 및 消炎, 鎮痛에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 1996;9(1):81-96.
 10. 고승희 등. 桃仁, 蘇木이 Endotoxin으로 誘發된 瘀血病態모델에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 2001;22(1):39-44.
 11. 임민철, 김동희. 玄胡索散의 抗血栓 작용에 대한 연구. 동의병리학회지. 2003;17(4):930-8.
 12. 박민중 등. 牡丹散의 抗血栓작용에 대한 실험적 연구. 대한한방부인과학회지. 2004;17(3):1-13.
 13. 이보라 등. 瑞金散의 抗血栓작용에 대한 실험적 연구. 대한한방부인과학회지. 2005;18(1):1-14.
 14. 김경수 등. 牛膝散의 抗血栓작용에 대한 실험적 연구. 대한한방부인과학회지. 2005;18(3):110-26.
 15. 류동훈 등. 紅花當歸散의 抗血栓효과에 대한 실험적 연구. 대한한방부인과학회지. 2006;19(1):31-47.
 16. 김의일 등. 行經紅花湯의 抗血栓효과에 대한 실험적 연구. 대한한방부인과학회지. 2006;19(2):1-17.
 17. 임동욱, 유동열. 復方紅藤敗醬散의 抗血栓 및 抗炎作用에 대한 실험적 연구. 대한한방부인과학회지. 2006;19(3):151-73.
 18. 이정은, 유동열. 加味補陽還五湯의 抗血栓 및 抗炎作用에 대한 실험적 연구. 동의생리병리학회지. 2006;20(4):957-65.
 19. 제종민, 유동열. 稜莪消積湯의 抗血栓 및 抗炎作用에 대한 실험적 연구. 대한한방부인과학회지. 2007;20(3):45-64.
 20. 임현정 등. 血府逐瘀湯加味方の 抗血栓작용에 대한 실험적 연구. 대한한방부인과학회지. 2008;21(1):117-33.
 21. 이승아 등. 調肝湯加減方の 抗酸化活性 및 抗炎症作用에 대한 실험적 연구. 대한한방부인과학회지. 2009;22(1):110-34.
 22. 이귀희 등. 淸熱調血湯加味方の 抗血栓作用에 대한 실험적 연구. 대한한방부인과학회지. 2009;22(1):79-194.
 23. 우수경. 인체에 대한 cilostazol의 항혈소판 응집 작용과 심혈관계 작용에 대한 PK/PD modeling. 충남대학교 대학원 석사 논문. 2001.
 24. Kimura Y, et al. Effect of cilostazol on platelet aggregation and experimental thrombosis. *Arzneim Forsch Drug Res.* 1985;35(2):1144-9.
 25. 최승훈. 黃帝內經에서의 瘀血의 인식에 대한 병리적 연구. 대전대학교논문집. 1987;6(2):313-20.
 26. 葉桂. 臨證指南醫案. 서울:輪成社. 1985:513, 596.
 27. 王清任. 醫林改錯. 서울:宿昌德書店.

- 1975:44, 61-2.
28. 楊恒茂, 張文閣. 실용중의부과방제학. 陝西:협서과학기술출판사. 1988:58.
29. 전병훈, 정우열. 實驗的 血栓症에 미치는 韓藥材의 抗血栓效果에 관한 연구. 동의병리학회지. 1996:10(1):72-8.
30. 전국한의과대학 간계내과교수. 간계내과학. 서울:동양의학연구원출판부. 2001:148-74.
31. Guyton, Hall. 의학 생리학. 서울:정담. 2002:479-92.
32. 新谷太. steps to internal medicine 1 권. 서울:정담. 2002:204-14.
33. 吉利和. 內科診斷學. 서울:제1의학사. 1994:6-8.
34. 신태양사 편집국 백과사전부. 원색최신의료대백과사전 20권. 서울:신태양사. 1996:66-8.
35. 대한병리학회. 병리학. 서울:고문사. 1995:112-20, 125, 130, 540-2.
36. 송계용 등. 핵심 병리학. 서울:고려의학. 1998:62-94.
37. 이귀녕, 권오현. 임상병리파일. 서울:의학문화사. 2003:587-600, 1096-9, 1118-21, 1147-51, 1212-4.
38. 김경환. 이우주의 약리학 강의. 서울:의학문화사. 1998:90-100, 781-2.
39. 서울대학교의과대학. 혈액학. 서울:서울대학교출판부. 1990:231-3, 242-9.
40. Authur G, John H. 의학생리학. 서울:정담. 2002:479-92.