

한의학(韓醫學)에서 사용되는 한약제제(韓藥製劑)의 혈관이완 효능검색

¹원광대학교 한의과대학 생리학교실, ²원광대학교 한의학전문대학원 천연물개발학
³원광대학교 한방심신증후군연구센터, ⁴한국한의학연구원 K-herb연구단
김혜음^{1,2,3}, 서창섭⁴, 신현규⁴, 홍미현^{1,3}, 윤정주^{1,2,3}, 안유미^{1,2,3}
은소영^{1,2,3}, 이윤정^{1,2,3}, 이호섭^{1,2,3}, 강대길^{1,2,3}

ABSTRACT

Screening Herbal Decoction of the Vascular Relaxation in Korean Medicine

Hye-Yoom Kim^{1,2,3}, Chang-Seob Seo⁴, Hyeun-Kyoo Shin⁴,
Mi-Hyeon Hong^{1,3}, Jung-Joo Yoon^{1,2,3}, You-Mee Ahn^{1,2,3}, So-Young Eun^{1,2,3},
Yun-Jung Lee^{1,2,3}, Ho-Sub Lee^{1,2,3}, Dae-Gill Kang^{1,2,3}

¹Dept. of Physiology, College of Oriental Medicine, Wonkwang University
²Dept. of Herbal Resources, Professional Graduate School of Oriental Medicine,
Wonkwang University

³Hanbang Cardio-Renal Research Center, Wonkwang University

⁴K-herb Research Center, Korea Institute of Oriental Medicine

Objectives: This study was designed to investigate the basis for developing the herbal decoction that may help promote healthy blood vessels in accordance with the basic principles of Korean medicinal materials.

Methods: In this study, we investigated the vascular relaxation effects of fifty herbal decoctions on vascular response in isolated thoracic aorta of phenylephrine-precontracted rats.

Results: The results of identify the vascular relaxation effect of fifty herbal decoctions provided by Korea Institute of Korean Medicine, twenty-one herbal decoctions showed vascular relaxation effects. Among them, four herbal decoctions, *Mahwang-tang* (麻黃湯), *Samchulgeonbi-tang* (參朮健脾湯), *Cheonwangbosim-dan* (天王補心丹), and *Socheonglyong-tang* (小青龍湯), with showed significantly concentration-dependent vasodilation was examined. Vascular relaxation level are 84.02±4.70, 79.39±13.99, 51.26±12.56, and 54.73±15.88%, respectively (P<0.05, 0.01, and 0.001).

Conclusions: Thus these results provide a basic data for the treatment of the impairment of vascular function and blood pressure in traditional Oriental medicine.

Key Words: Herbal Decoction, Vascular Relaxation, Vasodilation, Blood Vessel, Thoracic Aorta

I. 서 론

순환기계 질환 중 발생빈도가 높은 고혈압은 심장질환, 뇌혈관질환, 신부전증, 동맥경화증 등 심각한 합병증을 일으키는 만성질환으로 심박출량 증가 또는 말초혈관의 수축으로 동맥 혈압이 상승한다. 이는 유전적 요인, 비만, 음주, 흡연, 스트레스, 노화, 운동부족, 다량의 염분 섭취 등의 상호작용에 의하여 발생된다¹⁾. 특히나 혈압 조절에 있어서 혈관 긴장성 조절은 중요한 역할을 하는데 유전적 또는 환경에 의하여 고혈압이 유발되어 진다고 보고 있으며, 환경적 인자로서 식사 상태, 스트레스, 생활습관 등이 중요하게 지적되고 있고 그로인한 유병률 증가현상이 나타나고 있다. 우리나라에서 고혈압이 뇌혈관질환 발생에 끼치는 영향 정도는 35%, 허혈성 심장질환에는 21%로 알려져 있다²⁾. 심뇌혈관 질환 관련 선형질환인 고혈압 유병률에 관한 국민 건강영양조사에 따르면 2016년 통계청에 따르면 한국인의 10대 사망원인 중 2위는 심장질환(10만 명당 58.2명), 3위는 뇌혈관질환(10만 명당 45.8명)으로 보고되어 졌다³⁾. 고혈압으로 인한 사망률은 여성이 남성보다 2배나 높은 것으로 나타나고 있으며³⁾, 여성의 건강은 여성 자신은 물론 가족에게 까지 영향을 미칠 뿐만 아니라 더 나아가 국민전체에 직결되는 주요 요인을 가지고 있다. 또한 폐경의 시기와 고혈압 위험과의 관계에 대한 연구에 따르면 50세 이상의 폐경기 여성보다 45세 이하 폐경기 여성의 고혈압 위험이 27% 높으며, 폐경기 나이가 1년 늦어 질 때마다 고혈압 위험이 2% 감소한다고 보고되었다⁴⁾. 그러므로 부인과 질환에 있

어서 고혈압은 밀접한 관계를 가지고 있으며, 심근경색이나 뇌졸중 등 심각한 심혈관계 질환으로 이어지는 고혈압에 대한 더 효과적이고 안정된 치료방법의 개발은 반드시 필요하다고 볼 수 있다. 따라서 그 치료 방법 및 예방 조치가 무엇보다 중요한 것으로 사료된다.

고혈압이라 하는 병명이 韓醫學에서는 명시되어 있진 않지만, 중요한 증상들에 근거하여 고혈압은 頭痛, 項強, 眩暈, 肝陽上亢 등의 범주에 속한다고 보고 있다⁵⁾. 또한 韓醫學에서 瘀血(血瘀)證은 체내의 일정부위에 血이 瘀滯되어 있는 병증을 뜻하는데, 活血祛瘀는 혈액 순환을 원활하게 하며 막히거나 정체되어 있는 血의 순환을 활발히 하여 瘀血을 제거하는 치료 방법을 말한다⁵⁾. 한편 중의학에서 병증으로 고혈압을 頭痛, 眩暈 등에 속한다고 보고 있으며, 肝火亢盛證, 陰陽兩虛證, 陰虛陽亢證, 및 痰濕壅盛證의 4가지 증후를 고혈압 진단 표준으로 보고 있다⁶⁾. 양방에서 고혈압 치료제로서 판매되고 있는 혈압강하제의 작용 기전은 그 원리에 따라 안지오텐신 전환효소(ACE) 억제제, 알파차단제, 안지오텐신 II 수용체 차단제(Angiotensin II receptor blocker, ARB), 이노제, 베타차단제, 칼슘차단제, 등이 사용되고 있다^{7,8)}. 이러한 양방에서 사용되고 있는 치료제는 혈압강하 효과를 지니고 있으나 여러 가지 부작용을 유발시킨다고 알려져 있다. ACE 억제제 및 ARB는 마른기침을 유발한다고 알려져 있으며, 알파차단제는 기립성 저혈압, 빈맥, 현기증 등을 유발할 수 있다고 알려져 있다. 또한 이노제는 대사장애, 성기능 장애 등의 부작용이 나타날 수 있고, 베타차단제는 피로감과 폐질환환자

에서의 천식 악화 등을 유발할 수 있다고 알려져 있다. 칼슘차단제의 경우 기립성 현기증, 심계항진 혹은 빈맥, 발목 부종을 비롯한 홍조, 두통, 등을 일으킬 수 있다고 보고되고 있다⁹⁾. 따라서 이런 부작용에 관심이 높아지면서 이를 줄일 수 있는 치료방법이 대두되고 있으며, 치료효과를 높이기 위하여 한약과 양약의 병용투여가 이루어질 필요성이 있다. 동맥경화 즉 痰飲, 澁濁, 瘀血로 인한 혈액이 정상적으로 운행하지 못하여 혈액이 정체되어 노폐물이 많아져 생기는 현상을 치료하는 데 쓰이는 한약 처방(고문헌-임상 처방)을 이용하여 고혈압 치료제의 부작용을 줄이고 상승효과를 높일 수 있는 한약의 병용투여에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다¹⁰⁻²⁾.

본 연구에서는 고문헌에 알려져 있는 한약제제(韓藥製劑)를 바탕으로 부작용을 최소화 할 수 있는 천연물 유래 혈압강하 효과가 있는 한약제제를 개발하기 위하여 한의학 연구원에 표준화 데이터가 확보된 한약제제를 제공 받아 혈관이완 연구를 진행했다. 본 연구에서 자음강화탕(滋陰降火湯), 갈근탕(葛根湯), 십전대보탕(十全大補湯), 오적산(五積散), 팔물탕(八物湯), 삼출건비탕(參朮健脾湯), 육미지황탕(六味地黃湯), 이진탕(二陳湯) 열다한소탕(熱多寒少湯), 양격산화탕(涼膈散火湯), 반하백출천마탕(半夏白朮天麻湯), 보중익기탕(補中益氣湯), 소청룡탕(小青龍湯), 인삼패독산(人蔘敗毒散), 청심연자탕(淸心蓮子湯), 구미강활탕(九味羌活湯), 오령산(五苓散), 이중탕(理中湯), 황련해독탕(黃連解毒湯), 쌍화탕(雙和湯), 귀비탕(歸脾湯), 방풍통성산(防風通聖散), 사군자탕(四君子湯), 사물탕(四物湯), 소

시호탕(小柴胡湯), 오약순기탕(烏藥順氣湯), 삼소음(參蘇飲), 태음조위탕(太陰調胃湯), 계지복령환(桂枝茯苓丸), 곽향정기산(藿香正氣散), 천왕보심단(天王補心丹), 팔미지황환(八味地黃丸), 향사육군자탕(香砂六君子湯), 맥문동탕(麥門冬湯), 반하사심탕(半夏瀉心湯), 삼령백출산(參苓白朮散), 생맥산(生脈散), 온경탕(溫經湯), 작약감초탕(芍藥甘草湯), 청심연자음(淸心蓮子飲), 향소산(香蘇散), 가미소요산(加味逍遙散), 마황탕(麻黃湯), 영계출감탕(苓桂朮甘湯), 용담사간탕(龍膽瀉肝湯), 향사평위산(香砂平胃散), 내소산(內消散), 대영진(大營煎), 분심기음(分心氣飲), 불환금정기산(不換金正氣散)을 이용하여 혈관 이완 개선 효능을 한약제제를 검색하여 검증함으로써 새로운 어혈(瘀血) 개선 효과 한약제제를 도출하고자 한다. 이를 통하여 새로운 질병치료 원천기술 개발에 기초자료를 제공하여 한의이론의 과학화에 이바지 하고자 했다.

II. 방 법

1. 추출물의 제조

실험에 사용된 한방제제는 한국한의학연구원 한약방제연구그룹(대전광역시, 대한민국)으로부터 50가지 한방제제 시료를 인수 받아 연구를 진행하였다. 실험에 사용된 자음강화탕(滋陰降火湯), 갈근탕(葛根湯), 십전대보탕(十全大補湯), 오적산(五積散), 팔물탕(八物湯), 삼출건비탕(參朮健脾湯), 육미지황탕(六味地黃湯), 이진탕(二陳湯) 열다한소탕(熱多寒少湯), 양격산화탕(涼膈散火湯), 반하백출천마탕(半夏白朮天麻湯), 보중익기탕(補中益氣湯), 소청룡탕(小青龍湯), 인삼패독산(人蔘敗毒散),

蓼敗毒散), 청심연자탕(淸心蓮子湯), 구미강활탕(九味羌活湯), 오령산(五苓散), 이중탕(理中湯), 황련해독탕(黃連解毒湯), 쌍화탕(雙和湯), 귀비탕(歸脾湯), 방풍통성산(防風通聖散), 사군자탕(四君子湯), 사물탕(四物湯), 소시호탕(小柴胡湯), 오약순기탕(烏藥順氣湯), 삼소음(參蘇飲), 태음조위탕(太陰調胃湯), 계지복령환(桂枝茯苓丸), 곽향정기산(藿香正氣散), 천왕보심단(天王補心丹), 팔미지황환(八味地黃丸), 향사육군자탕(香砂六君子湯), 맥문동탕(麥門冬湯), 반하사심탕(半夏瀉心湯), 삼령백출산(參苓白朮散), 생맥산(生

脈散), 온경탕(溫經湯), 작약감초탕(芍藥甘草湯), 청심연자음(淸心蓮子飲), 향소산(香蘇散), 가미소요산(加味逍遙散), 마황탕(麻黃湯), 영계출감탕(苓桂朮甘湯), 용담사간탕(龍膽瀉肝湯), 향사평위산(香砂平胃散), 내소산(內消散), 대영전(大營煎), 분심기음(分心氣飲), 불환금정기산(不換金正氣散)은 인수받은 뒤 사용 전까지 원광대학교 한의학전문대학원의 표본실 -70°C 초저온 냉장고(Ultra-low temperature freezer, DFUD-740CE, OPERON, Kimpo, Korea)에 보관하였으며, 상기 기재된 한약제제는 Table 1에 나타냈다.

Table 1. The List of Herbal Decoction of which Vascular Relaxation Effects were Investigated

Korean traditional prescription	Composition of Korean medicine
<i>Jaeumganghwa-tang</i> (滋陰降火湯)	白芍藥, 當歸, 熟地黃, 天門冬, 麥門冬, 白朮, 生地黃, 陳皮, 知母, 黃柏, 炙甘草, 生薑, 大棗
<i>Galgeun-tang</i> (葛根湯)	葛根, 黃芩, 大黃, 梔子, 朴硝, 甘草
<i>Sibjeondaebotang</i> (十全大補湯)	人參, 白朮, 白茯苓, 甘草, 熟地黃, 當歸, 白芍藥, 川芎, 黃耆, 肉桂, 生薑, 大棗
<i>Ojeog-san</i> (五積散)	蒼朮, 麻黃, 陳皮, 厚朴, 桔梗, 枳殼, 當歸, 乾薑, 白芍藥, 白茯苓, 白芷, 川芎, 半夏, 桂皮, 甘草, 生薑, 葱白
<i>Palmul-tang</i> (八物湯)	人參, 白朮, 白茯苓, 炙甘草, 熟地黃, 白芍藥, 川芎, 當歸
<i>Samchulgeonbi-tang</i> (參朮健脾湯)	人參, 白朮, 白茯苓, 厚朴, 陳皮, 山楂肉, 枳實, 白芍藥, 神麩, 麥芽, 砂仁, 甘草, 生薑, 大棗
<i>Yugmijihwang-tang</i> (六味地黃湯)	熟地黃, 枸杞子, 山茱萸, 澤瀉, 牡丹皮, 白茯苓
<i>Ijin-tang</i> (二陳湯)	半夏, 陳皮, 赤茯苓, 炙甘草, 生薑
<i>Yeoldahanso-tang</i> (熱多寒少湯)	葛根, 黃芩, 藁本, 蘿菈子, 桔梗, 升麻, 白芷
<i>Yanggyeogsanhwa-tang</i> (涼膈散火湯)	生地黃, 忍冬藤, 連翹, 山梔子, 薄荷, 知母, 石膏, 防風, 荊芥
<i>Banhabaegchulcheonma-tang</i> (半夏白朮天麻湯)	陳皮, 麥芽, 神麩, 蒼朮, 人參, 白朮, 黃芪, 天麻, 白茯苓, 澤瀉, 乾薑, 黃柏
<i>Bojungiggi-tang</i> (補中益氣湯)	黃耆, 人參, 白朮, 甘草, 當歸, 陳皮, 升麻, 柴胡
<i>Socheonglyong-tang</i> (小青龍湯)	麻黃, 白芍藥, 五味子, 半夏, 細辛, 乾薑, 桂枝, 甘草
<i>Insampaedog-san</i> (人參敗毒散)	人參, 柴胡, 前胡, 羌活, 獨活, 枳殼, 桔梗, 川芎, 赤茯苓, 甘草
<i>Cheongsimyeonja-tang</i> (淸心蓮子湯)	蓮子肉, 山藥, 天門冬, 麥門冬, 遠志, 石菖蒲, 酸棗仁, 龍眼肉, 柏子仁, 黃芩, 蘿菈子, 甘菊
<i>Gumiganghwal-tang</i> (九味羌活湯)	羌活, 防風, 川芎, 白芷, 蒼朮, 黃芩, 生地黃, 細辛, 甘草
<i>Olyeong-san</i> (五苓散)	澤瀉, 赤茯苓, 白朮, 豬苓, 肉桂
<i>Ijung-tang</i> (理中湯)	人參, 白朮, 乾薑, 甘草
<i>Hwanglyeonhaedog-tang</i> (黃連解毒湯)	黃連, 黃芩, 黃柏, 梔子

<i>Ssanghwa-tang</i> (雙和湯)	白芍藥, 熟地黃, 黃耆, 當歸, 川芎, 桂皮, 甘草, 生薑, 大棗
<i>Gwibi-tang</i> (歸脾湯)	當歸, 龍眼肉, 酸棗仁, 遠志, 人參, 黃耆, 白朮, 茯苓, 木香, 甘草, 生薑, 大棗
<i>Bangpungdongseong-san</i> (防風通聖散)	滑石, 甘草, 石膏, 黃芩, 桔梗, 防風, 川芎, 當歸, 赤芍藥, 大黃, 麻黃, 薄荷, 連翹, 芒硝, 荊芥, 白朮, 梔子, 生薑
<i>Sagunja-tang</i> (四君子湯)	人參, 白朮, 白茯苓, 炙甘草
<i>Samul-tang</i> (四物湯)	熟地黃, 白芍藥, 川芎, 當歸
<i>Sosiho-tang</i> (小柴胡湯)	柴胡, 黃芩, 人參, 半夏, 甘草, 生薑, 大棗
<i>Oyagsungi-tang</i> (烏藥順氣湯)	麻黃, 陳皮, 烏藥, 川芎, 白芷, 白僵蠶, 枳殼, 桔梗, 乾薑, 甘草, 加味, 天麻, 蔓荊子
<i>Samsu-eum</i> (參蘇飲)	人參, 蘇葉, 前胡, 半夏, 乾葛, 赤茯苓, 陳皮, 桔梗, 枳殼, 甘草, 生薑, 大棗
<i>Taeumjowi-tang</i> (太陰調胃湯)	薏苡仁, 栗子, 萊菔子, 五味子, 麥門冬, 石菖蒲, 桔梗, 麻黃
<i>Gyejiboglyeong-hwan</i> (桂枝茯苓丸)	桂皮, 桃仁, 牡丹皮, 赤茯苓, 赤芍藥
<i>Gwaghyangjeonggi-san</i> (藿香正氣散)	藿香, 蘇葉, 白芷, 大腹皮, 白茯苓, 厚朴, 白朮, 陳皮, 半夏, 桔梗, 炙甘草, 生薑, 大棗
<i>Cheonwangbosim-dan</i> (天王補心丹)	熟地黃, 人參, 玄參, 丹參, 麥冬, 天冬, 當歸, 五味子, 茯苓, 桔梗, 酸棗仁, 柏子仁, 朱砂, 遠志
<i>Palmijihwang-hwan</i> (八味地黃丸)	熟地黃, 山茱萸, 山藥, 白茯苓, 澤瀉, 牡丹皮, 肉桂, 附子
<i>Hyangsayuggunja-tang</i> (香砂六君子湯)	香附子, 白朮, 白茯苓, 半夏, 陳皮, 白豆蔻, 厚朴, 砂仁, 人參, 木香, 益智仁, 甘草, 生薑, 大棗
<i>Maegmundong-tang</i> (麥門冬湯)	麥門冬, 半夏, 人參, 甘草, 粳米, 大棗
<i>Banhasasim-tang</i> (半夏瀉心湯)	半夏, 黃芩, 人參, 甘草, 乾薑, 黃連, 生薑, 大棗
<i>Samlyeongbaegchul-san</i> (參苓白朮散)	人參, 白朮, 白茯苓, 山藥, 炙甘草, 薏苡仁, 蓮子, 桔梗, 白扁豆, 砂仁
<i>Saengmaeg-san</i> (生脈散)	麥門冬, 人參, 五味子
<i>Ongyeong-tang</i> (溫經湯)	麥門冬, 當歸, 人參, 半夏, 白芍藥, 川芎, 牡丹皮, 阿膠珠, 炙甘草, 吳茱萸, 肉桂, 生薑
<i>Jagyaggamcho-tang</i> (芍藥甘草湯)	白芍藥, 甘草
<i>Cheongsimyeonja-eum</i> (清心蓮子飲)	蓮子, 赤茯苓, 人參, 黃耆, 黃芩, 車前子, 麥門冬, 地骨皮, 甘草
<i>Hyangso-san</i> (香蘇散)	香附子, 紫蘇葉, 蒼朮, 陳皮, 炙甘草, 生薑, 葱白
<i>Gamisoyo-san</i> (加味逍遙散)	牡丹皮, 白朮, 當歸, 赤芍藥, 桃仁, 貝母, 山梔子, 黃芩, 桔梗, 青皮, 甘草
<i>Mahwang-tang</i> (麻黃湯)	麻黃, 桂枝, 甘草, 杏仁, 生薑, 葱白
<i>Yeonggyechulgam-tang</i> (苓桂朮甘湯)	赤茯苓, 桂枝, 白朮, 甘草
<i>Yongdamsagan-tang</i> (龍膽瀉肝湯)	柴胡, 黃芩, 甘草, 人參, 天門冬, 黃連, 龍膽, 梔子, 麥門冬, 知母, 五味子
<i>Hyangsapyeongwi-san</i> (香砂平胃散)	蒼朮, 陳皮, 香附子, 枳實, 藿香, 厚朴, 砂仁, 木香, 甘草, 生薑, 陳皮, 半夏, 白茯苓, 枳實, 山楂肉, 神麴, 砂仁, 香附子, 三稜, 蓬莪朮, 乾薑
<i>Naeso-san</i> (內消散)	熟地黃, 當歸, 枸杞子, 杜仲, 牛膝, 肉桂, 炙甘草
<i>Daeyeong-jeon</i> (大營煎)	紫蘇葉, 炙甘草, 半夏, 枳殼, 青皮, 陳皮, 木通, 大腹皮, 桑白皮, 木香, 赤茯苓, 檳榔, 蓬莪朮, 麥門冬, 桔梗, 桂皮, 香附子, 藿香, 生薑, 大棗, 燈心草
<i>Bunsimgi-eum</i> (分心氣飲)	
<i>Bulhwangeumjeonggi-san</i> (不換金正氣散)	蒼朮, 厚朴, 陳皮, 藿香, 半夏, 甘草, 生薑, 大棗

2. 혈관조직 절편의 제작

건강한 Sprague-Dawley 백서(몸무게 약 250-300 g)를 경추탈골 한 후 흉부대 동맥을 분리하였다. 분리된 흉부대 동맥을 차가운 Krebs 용액(pH 7.4)에 넣고 연결 조직과 지방을 제거한 후 흉부 대 동맥은 약 3 mm 길이의 절편으로 만들었다. 혈관 평활근의 정상적인 생리활성 유지를 위해 Krebs 용액(Krebs-Henseleit Solution)을 사용하였으며, 그 조성은 118 mM NaCl, 4.7 mM KCl, 1.1 mM MgSO₄, 1.2 mM KH₂PO₄, 1.5 mM CaCl₂, 25 mM NaHCO₃, 10 mM glucose이고, pH는 7.4로 보정하였다.

3. 혈관 장력의 측정

흉부대 동맥 절편에 95% O₂, 5% CO₂ 혼합가스로 포화시킨 37°C의 Krebs 용액에서 고정시킨 후 isometric tension을 force-displacement transducer(FT103E, Grass Instrument CO)를 사용하였으며, 장착된 생리 기록계(Power Lab; ML870/P, AD Instruments)를 이용하여 혈관의 장력을 측정하였다. 고정된 흉부대 동맥 절편은 tension을 증가시켜 1 g의 optimum tension에 도달하도록 하여 안정화 시킨 후 10⁻⁶ M의 phenylephrine(PE)으로 수축을 유도하였다. 수축을 유도하여 평형에 도달하는 시간인 5분 후 10⁻⁶ M의 acetylcholine(ACh)으로 이완시켜 이완율이 90% 이상이었을 경우 혈관 내피세포가 손상 받지 않은 것으로 판정하고 다시 Washing 한 이후 한약제제의 이완 효과 실험을 진행하였다. 10⁻⁶ M의 PE을 처리하여 5분간 수축시키고 한약제제들을 10⁻³ g/ml의 농도로 처리하여 이완 효과를 측정했으며 유발한 수축력을 100%

로 가정한 후 한약제제의 이완율(%)을 산출하였다. screening 한약제제 중 이완 효과가 좋은 추출물을 선정하여 10⁻⁶ M의 PE으로 수축을 유도한 후 각각의 한약제제를 10⁻⁷, 3×10⁻⁶, 10⁻⁶, 3×10⁻⁵, 10⁻⁵, 3×10⁻⁴, 10⁻⁴, 3×10⁻³ 및 10⁻³ g/ml 각각 9개 농도로 투여하여 이완율을 확인하였다.

4. 시 약

이 연구에 사용된 acetylcholine(ACh), phenylephrine HCl(PE), sodium chloride(NaCl), potassium chloride(KCl), Magnesium sulfate(MgSO₄), monopotassium phosphate(KH₂PO₄), calcium chloride(CaCl₂), sodium bicarbonate(NaHCO₃), glucose는 Sigma Chemical Co.(St. Louis, MO, USA)으로부터 구입하여 사용하였다.

5. 통계 처리

실험 결과의 유의성은 검증은 Sigma Plot 10.0 프로그램을 이용하였으며, 실험 결과는 Students t-test를 통하여 p-value가 0.05 이하인 경우 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 한약제제 50종에 대한 혈관 이완 효과

본 연구팀은 한의학 연구원에서 표준화 데이터가 확보된 한약제제 50종(Table 1)을 제공받아 이에 대한 혈관 이완 반응을 실험을 통하여 확인하였다. 한약제제들을 10⁻³ g/ml의 농도로 처리하여 이완효과를 측정했으며 유발한 수축력을 100%로 가정한 후 한약제제의 이완율(%)을 산출했다. 각각의 한약제제를 투여하여 이완효과를

확인한 결과, 삼출견비탕(78.8±0.2), 반하백출전마(21.6±2.1), 천왕보심단(56.6±0.2), 마황탕(84.2±0.4), 소청룡탕(53.5±1.1), 영계출

감탕(26.3±2.4), 향사평위산(27.5±3.4), 분심기음(44.1±4.4) 등 21개의 한약제제에서 이완효과를 보였다(Table 2).

Table 2. Screening of Herbal Decoction on Vascular Relaxation

Korean traditional prescription	Relative relaxation $\Delta\%$	Korean traditional prescription	Relative relaxation $\Delta\%$
<i>Jaumganghwa-tang</i>	-16.5±2.1	<i>Oyagsungi-tang</i>	-11.5±6.1
<i>Galgeun-tang</i>	14.0±3.4	<i>Samsso-eum</i>	-0.8±2.3
<i>Sibjeondaeho-tang</i>	-39.7±6.1	<i>Taeumjowi-tang</i>	-15.4±3.3
<i>Ojeog-san</i>	-25.4±2.1	<i>Gyejiboglyeong-hwan</i>	-9.6±3.1
<i>Palmul-tang</i>	-7.2±1.9	<i>Gwaghyangjeonggi-san</i>	21.2±4.5
<i>Samchulgeonbi-tang</i>	78.8±0.2	<i>Cheonwangbosim-dan</i>	56.6±0.2
<i>Yugmijihwang-tang</i>	-6.8±2.1	<i>Palmijihwang-hwan</i>	0.8±3.3
<i>Ijin-tang</i>	-65.6±3.4	<i>Hyangsayuggunja-tang</i>	-1.4±3.4
<i>Yeoldahanso-tang</i>	-22.0±8.1	<i>Maegmundong-tang</i>	-4.2±2.2
<i>Yanggyeogsanhwa-tang</i>	-68.3±3.2	<i>Banhasasim-tang</i>	20.9±2.4
<i>Banhabaegchulcheonma-tang</i>	21.6±2.1	<i>Samlyeongbaegchul-san</i>	-11.5±3.4
<i>Bojungiggi-tang</i>	-9.8±1.8	<i>Saengmaeg-san</i>	19.3±5.3
<i>Socheonglyong-tang</i>	53.5±1.1	<i>Ongyeong-tang</i>	0.0±5.5
<i>Insampaedog-san</i>	14.4±6.3	<i>Jagyaggamcho-tang</i>	22.1±4.5
<i>Cheongsimyeonja-tang</i>	-3.2±3.2	<i>Cheongsimyeonja-eum</i>	20.9±4.4
<i>Gumiganghwal-tang</i>	5.7±4.4	<i>Hyangso-san</i>	6.1±8.7
<i>Olyeong-san</i>	-2.5±4.1	<i>Gamisoyo-san</i>	12.6±5.4
<i>Ijung-tang</i>	-6.1±4.2	<i>Mahwang-tang</i>	84.2±0.4
<i>Hwanglyeonhaedog-tang</i>	-18.9±4.3	<i>Yeonggyechulgam-tang</i>	26.3±2.4
<i>Ssanghwa-tang</i>	-33.0±5.0	<i>Yongdamsagan-tang</i>	5.7±4.3
<i>Gwibi-tang</i>	-19.8±3.8	<i>Hyangsapyeongwi-san</i>	27.5±3.4
<i>Bangpungdongseong-san</i>	-18.6±1.0	<i>Naeso-san</i>	-19.1±7.1
<i>Sagunja-tang</i>	-38.0±1.7	<i>Daeyeong-jeon</i>	20.2±4.1
<i>Samul-tang</i>	-26.6±4.2	<i>Bunsimgi-eum</i>	44.1±4.4
<i>Sosiho-tang</i>	-22.2±4.5	<i>Bulhwangeumjeonggi-san</i>	9.6±1.4

2. 한약제제의 농도 의존성 혈관 이완 효과

Screening 한약제제 중 이완효과가 좋은 추출물을 선정하여 농도 의존적인 이완효과를 확인했다(Fig. 1).

10⁻⁶ M의 PE으로 수축을 유도한 후 마황탕, 삼출견비탕, 천왕보심단, 소청룡탕을 9개 농도 10⁻⁷, 3×10⁻⁶, 10⁻⁶, 3×10⁻⁵, 10⁻⁵, 3×10⁻⁴, 10⁻⁴, 3×10⁻³ 및 10⁻³ g/ml로

투여하였으며, 각 농도별로 1분 30초씩 이완효과를 확인했다. 그 결과 마황탕, 삼출견비탕, 천왕보심단, 소청룡탕은 각각 10⁻³ g/ml 농도에서 84.02±4.70%, 79.39±13.99, 51.26±12.56, 54.73±15.88%의 이완효과를 나타냈다. 혈관 평활근 이완에 있어서 농도의존적인 한약제제의 이완 효과를 그래프화 하여 확인하였다(Fig. 2).

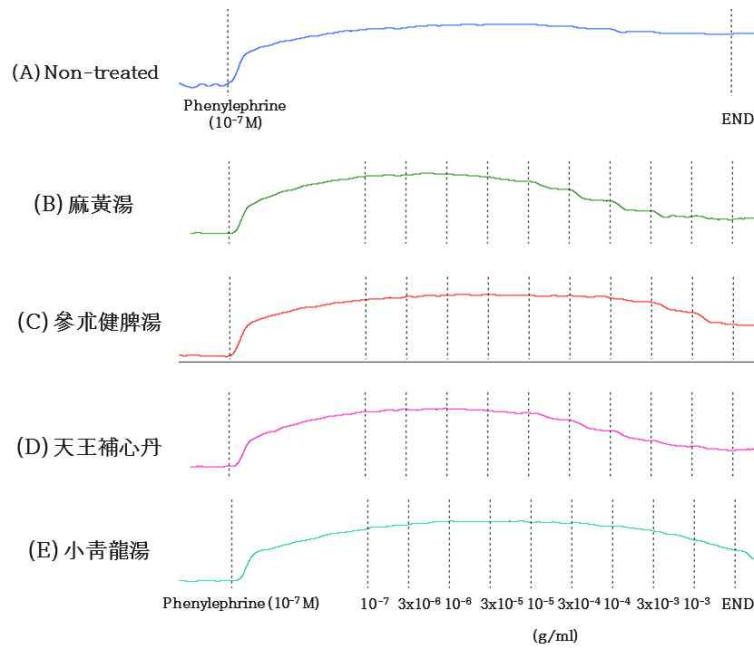


Fig. 1. Typical original tracing showing one experiment in which (A) non-treated, (B) 麻黃湯, (C) 參朮健脾湯, (D) 天王補心丹 and (E) 小青龍湯 a concentration-dependent relaxant response in aortic rings precontracted to phenylephrine (10⁻⁶ M) in the presence of endothelium.

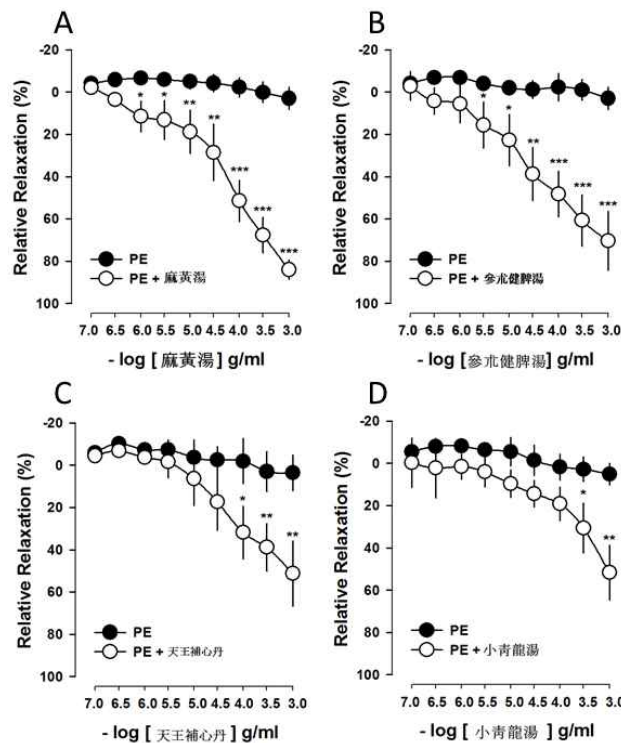


Fig. 2. Dose-dependent response curves of the vascular relaxant activities of (A) 麻黃湯, (B) 參朮健脾湯, (C) 天王補心丹 and (D) 小青龍湯 in aortic rings precontracted to phenylephrine (PE, 10⁻⁶ M) in the presence of endothelium. Values are mean±SE (n = 4); *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 vs. PE (non-treated).

IV. 고찰

심혈관계 질환의 중요한 원인인 동맥경화에 의한 뇌출혈, 심장협심증, 심근경색이 중요한 사망 원인인 것으로 알려져 있으며 사망자 수는 꾸준히 증가하고 있다⁵⁾. 고혈압은 빈도가 높은 질병 중 하나이기에 연구가 꾸준히 진행되고 있으나 양방 고혈압 치료제는 몸 전체적으로 혈압을 하강시켜 어지러움, 빈맥, 부정맥을 일으키거나 소화계 기능 장애 및 혈액 응고 장애 등의 부작용을 가지는 등의 이유로 사용에 제약이 있다고 알려져 있다^{7,8)}. 따라서 인체에 무해하며 효과를 나타낼 수 있는 한약제제에 대한 연구 및 개발이 필요한 실정이다. 이에 본 연구에서는 한의학 연구원에서 표준화 데이터가 확보된 한약제제 50종을 제공받아 혈관 이완 변화에 대하여 확인하였다. 혈관 장력 측정 모델을 이용하여 흉부대동맥 절편의 한약제제에 의한 이완 효과를 분석한 결과, 총 50개의 약물 중 삼출건비탕(參朮健脾湯), 천왕보심단(天王補心丹), 마황탕(麻黃湯), 소청룡탕(小青龍湯), 영계출감탕(苓桂朮甘湯), 향사평위산(香砂平胃散), 분심기음(分心氣飲) 등 21개의 한약제제에서 이완효과를 나타내는 것으로 확인하였다.

參朮健脾湯은 人參, 白朮, 白茯苓, 厚朴, 陳皮, 山楂肉, 枳實, 白芍藥, 神麩, 麥芽, 砂仁, 甘草, 生薑, 大棗로 구성되어 있다. 소화력을 促進시키는 處方으로서 東醫寶鑑에 수록되어 있으며 元氣虛弱으로 인하여 食慾不振, 消化不良, 心下痞塞 및 腹部膨滿感 등의 症狀이 나타나는 虛證에 사용된다고 알려져 있다¹³⁾. 參朮健

脾湯의 效能에 대한 실험적 연구로는 胃液分泌, 胃酸過度 및 pepsin 活性度の 減少效果와 腸管輸送能의 增加效果가 있음을 보고하였다¹⁴⁾. 그러나 최근에도 參朮健脾湯에 대한 혈관이완에 관련된 연구가 미미한 실정이기 때문에 본 연구결과에서 보여주는 혈관 이완 효과에 관한 심화 연구를 진행할 가치가 있을 것으로 사료된다.

天王補心丹은 熟地黃, 人參, 玄參, 丹參, 麥冬, 天冬, 當歸, 五味子, 茯苓, 桔梗, 酸棗仁, 柏子仁, 朱砂, 遠志로 구성되어 있다. 《世醫得效方》¹⁵⁾의 처방으로 滋陰養血, 補心安神하는 효능이 있어 陰虧血少로 心神이 不寧하여 虛煩少寐, 心悸神疲, 夢遺健忘, 大便乾結, 口舌生瘡, 舌紅少苔, 脈細而數 등의 증상을 치료하는데 활용된다고 알려져 있다¹⁶⁾. 구성 약물 중 朱砂는 류화수은(HgS)을 함유한 鑛石으로, 鎮心·安神·定驚의 主藥이 되지만, 有毒하여 修治를 반드시 필요로 한다고 알려져 있다¹⁷⁾. 天王補心丹은 허혈-재관류시 세포괴사를 막으며 세포활성도를 증가시킨다고 알려져 있으며¹⁸⁾, 이뇨작용¹⁹⁾과 항스트레스 효과²⁰⁾, 항우울 효과²¹⁾에 유의한 효과가 있는 것으로 보고되었다. 또한 전망증 생쥐모델의 기억력 저하 및 중추신경억제²²⁾ 효과가 있다고 보고된 바 있어 치매의 예방과 치료 역할을 할 것으로 추측된다. 天王補心丹은 기억력이나 치매 등 신경계 관련 연구가 활발히 이루어 졌으나, 혈관 이완에 관련된 효과에 대해서는 입증된 바가 없다. 그러므로 天王補心丹에 대한 이번 연구는 기초자료로서 제공될 수 있으며, 앞으로 혈관 이완효과에 관한 세부 작용 기전에 대한 추후 연구가 필요할 것으로

보인다.

麻黃湯은 麻黃, 桂枝, 甘草, 杏仁, 生薑, 葱白로 구성되어 있으며, 傷寒論 大陽病 篇에 등장하는 감기와 유사한 증상에 사용하는 처방으로 한의학에서 일반적으로 알려져 있다. 대부분의 연구는 麻黃湯 加味方이 활용²³⁾ 되었으며, 麻黃湯 원방에 대한 연구는 많지 않다. 최근 한 연구에서 麻黃湯이 염증성 매개물질인 nitric-oxide(NO) 생성을 억제하여 항염증 효과를 보인다고 보고²⁴⁾되어 있다. NO는 내피세포에서 L-arginine으로부터 산화질소 합성효소(nitric oxide synthase, NOS)에 의해 생성되는데 생성된 NO는 soluble guanylate cyclase(sGC)를 활성화하여 cyclic guanosine-3', 5'-monophosphate (cGMP)의 생성을 증가 시켜 신호전달 체계를 통해 혈관 평활근을 이완 시킨다고 알려져 있다^{25,26)}. 이러한 보고는 본 연구결과의 혈관이완 효과와 관련성이 있다고 볼 수 있기 때문에 혈관 이완 효과에 관한 세부 작용기전에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

小青龍湯은 麻黃, 芍藥, 五味子, 半夏, 細辛, 乾薑, 桂枝, 甘草로 구성되어 있다. 이 처방은 表寒을 겸하는 寒痰의 해수, 호흡기 질환 치료제로서 대표적이며, 감기로 인한 기침과 백일해, 氣管支炎, 알러지 鼻炎, 알러지 喘息 등에 주로 사용 된다고 알려져 있다²⁷⁾.小青龍湯이 IL-4와 IgE의 발현을 감소시켜 염증세포의 기도 내 침윤을 막음으로써 면역반응에 직접적으로 영향을 준다는 연구를 통하여 천식 치료에 효과가 있다고 보고 되었다^{28,29)}. 그 외에도 結膜炎, 濕疹, 搜捕, 腎炎 등에도 사용한다고 알려져 있으며³⁰⁾, 히스타민 작용과 기관지 평활근

의 확장 작용에 대해 보고된 바 있다³¹⁾. 그러나 小青龍湯에 대한 혈관 이완에 관한 연구는 전무하며 본 연구결과를 통해 세부작용기전을 위한 추후 연구가 필요할 것으로 보인다.

苓桂朮甘湯은 赤茯苓, 桂枝, 白朮, 甘草로 구성되어 있으며 張景岳의 金匱要略에 수록된 이래 많은 의가에 사용되어 왔다³²⁾. 溫陽化飲 및 健脾利水하는 효능으로 鼻噴嚏, 喘息, 氣管支炎, 腎臟炎, 耳科的 疾患 皮膚疾患에 사용된다고 알려져 있다. 구성 약재들의 약효가 조화를 이루어 強心健脾, 利水滲濕하고 溫化痰飲하는 역할을 하는 처방이라고 할 수 있다³³⁾. 香砂平胃散은 蒼朮, 陳皮, 香附子, 枳實, 藿香, 厚朴, 砂仁, 木香, 甘草, 生薑로 구성되어 있으며 萬病回春³⁴⁾에 최초로 수록되어 있다. 平胃散을 基本方으로 하여 香附子, 木香, 砂仁을 비롯한 다섯 가지 藥物을 加味한 處方으로 傷食, 食鬱證, 食積泄, 停食嘔吐, 吞酸吐酸, 嘈雜, 瘀血 및 食積으로 인한 腹痛, 食積脇痛등의 치료에 사용된다고 알려져 있다. 또한 韓方臨床에서는 平胃散, 香砂養胃湯과 더불어 심장의 치료에도 활용되고 있다. 한편 香砂平胃散은 ICR계 생쥐에 이식된 종양세포의 성장을 억제하고 림프구의 활성을 높임으로써 항암 및 면역증강 효능을 나타낸다고 보고된 바 있다³⁵⁾. 그러나 苓桂朮甘湯 및 香砂平胃散에 대한 혈관이완에 관련된 연구가 전무하기 때문에 본 연구결과에서 보여주는 혈관 이완 효과에 관한 심화 연구를 진행할 가치가 있을 것으로 사료된다.

分心氣飲은 太平惠民和劑局方에 처음 記載된 處方으로 紫蘇葉, 炙甘草, 半夏, 枳殼, 青皮, 陳皮, 木通, 大腹皮, 桑白皮,

木香, 赤茯苓, 檳榔, 蓬莪朮, 麥門冬, 桔梗, 桂皮, 香附子, 藿香, 生薑, 大棗, 燈心草로 구성되어 있다³⁶⁾. 항암 작용 및 면역 기능 증강³⁷⁾, 우울³⁸⁾, 스트레스³⁹⁾, 수면 장애와 정서 및 불안^{40,41)} 등과 같은 정신적 증상에 대한 연구가 발표되었다. 2005년 발표된 논문에 의하면 고혈압에서 심박수 감소 효과⁴²⁾에 관하여 보고되었기에 고혈압에서의 혈관이완 효과에 관한 중요한 자료로 사용할 수 있으나 그 기전에 대한 연구가 부족하기 때문에 후속연구가 필요할 것으로 사료된다.

이와 같이 고문헌들로부터 알려진 한약제제들은 오랜 시간에 걸쳐 임상진료에 사용되어 왔으나 그 효능이나 기전에 대해서는 과학적으로 입증되지 않은 부분이 많다. 또한 한약제제의 특성상 질환의 타겟 효능과 더불어 멀티시스템으로 작용하기 때문에 이미 사용되고 있는 질환에 관련된 처방 이외에도 다른 효과를 확인할 수 있는 연구가 필요하다. 또한 현대인들은 고혈압을 지니고 있으면서도 치료를 받고 있는 정도가 반 정도밖에 되지 않고 고혈압을 치료하기 위해 혈압강하제를 복용하더라도 여러 가지 부작용이 나타나고 있다고 알려져 있기 때문에 이런 양약의 문제점을 보완하기 위하여 혈압 강하에 효과가 있는 한약재 및 한약제제의 개발이 더욱더 필요하다. 더불어 양약을 먹으면서 보다 좋은 효과를 낼 수 있거나, 양약을 먹으면서 불편감이 있는 경우 개선할 수 있는 방향의 연구가 필요하다. 또한 양약과의 병용투여시 상호작용이 일어날 가능성을 염두하여, 대사기전 혹은 성분과 같은 연구도 병행되어야 할 것이다. 따라서 본 연구를 통해서 혈관 이완 및 혈압 강하

효과가 있는 한약제제를 보고하여 앞으로 유용하게 이용될 수 있을 것으로 사료된다.

V. 결 론

한의학 연구원에서 표준화 데이터가 확보된 한약제제를 제공받아 이를 바탕으로 혈관이완에 효과를 확인한 결과, 삼출진비탕(參朮健脾湯), 천왕보심단(天王補心丹), 마황탕(麻黃湯), 소청룡탕(小青龍湯), 영계출감탕(苓桂朮甘湯), 향사평위산(香砂平胃散), 분심기음(分心氣飲) 등 총 50개의 약물 중 21개의 한약제제에서 이완효과를 나타냈다. 이와 같은 결과를 바탕으로 추후에 각각의 한약제제의 이완 기전에 대한 연구를 진행한다면 고혈압과 같은 심혈관질환에 혈관 이완 및 혈압 강하 효과에 대한 새로운 치료 방향을 제시하는데 유용할 것으로 사료된다.

□ Received : Jan 24, 2018

□ Revised : Jan 26, 2018

□ Accepted : Feb 14, 2018

감사의 글

본 연구는 원광대학교 연구비지원(2016)에 의해 수행되었음.

“This research was supported by a grant of Wonkwang University(2016).”

References

1. Contreras F, et al. Role of angiotensin II AT1 receptor blockers in the treatment of arterial hypertension. *Am J Ther.* 2003;10(6):401-8.
2. Yu MH, et al. Anti-hypertensive activities of *Lactobacillus* isolated from Kimchi. *Korean J Food Sci Technol.* 2009;41(4):428-34.
3. National Statistical Office. Statistics on the causes of death in 2016. Dae-jeon :Statistics Korea. 2016:1-56.
4. Song L, et al. Age at natural menopause and hypertension among middle-aged and older Chinese women. *J Hypertension.* 2018;36(3):594-600.
5. Cho KH. Korean University of Medicine and Heart Studies. Oriental medicine of the circulation nerves. Seoul:Gunja Publishing Co. 2010:171-2.
6. Zheng X. Traditional Chinese medicine clinical research guidelines. Beijing: China Medical Science and Technology Press. 2002:73-4.
7. Lee HY, Park JB. The Korean Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension in 2013: Its Essentials and Key Points. *Pulse (Basel).* 2015;3(1):21-8.
8. Leung AA, et al. Hypertension Canada's 2017 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults. *Can J Cardiol.* 2017;33(5):557-76.
9. Baek DH, et al. Acute Renal Failure with Pulmonary Edema Induced by the Treatment of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor and Angiotensin II Receptor Blocker in a Patient with Congenital Solitary Kidney. *Ewha Med J.* 2010;33(1):29-33.
10. Kim HJ, et al. Effects of Herb Medication on Dry Cough, a Common Side Effect Caused by Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitor. *Journal of Korean Oriental Medicine.* 2010;31(1):162-73.
11. Kim JD, et al. Experimental Studies on the interaction of Kangsimsan and Hydralazine, Verapamil, Clonidine, Hydrochlorothiazide and Furosemide. *Journal of Korean Oriental Medicine.* 1994;15(2):198-211.
12. Kim NJ, et al. Effects of CHUNGHYULDAN on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Nicardipine in Rats = Studies on Interactions between Western and Traditional Herbal Medicines(I). *Journal of Korean society of hospital pharmacists.* 2002;19(4):1-26.
13. Kim SW, Lee TH. Effect of samchulkunbitang on the gastric secretion and intestinal transport in the rat. *Korean J Oriental Med Pathol.* 1988;3:84-90.
14. Ju MS. *Uimunbogam*. Seoul:Haenglimseowon. 1975:110-1.
15. Lin WY. *Seui-deuk Hyo Bang*. Seoul: Eui seong dang publishing co. 1990:217.
16. Lee JY, Jeong IC, Lee SR. Professor of Oriental Medicine. *Herbal Formula*

- Study. Seoul:Yeonglimsa. 1999:329-30.
17. Kim CD, Shu SH, Kim SU. Professor of the National Academy of Oriental Medicine. Association of herbiology. Seoul:Yeonglimsa. 2000:489-90.
 18. Kim SH, et al. The effects of Chenwangbosim-Dan and herbs on Mouse neuroblastoma 2a cells damaged by hypoxia-reoxygenation. *J of Oriental Neuropsychiatry*. 2006; 17(2):15-36.
 19. Kim NJ, Kong SY, Jang SW. The effects of Chunwangboshimdan on the entral nervous system and cardio-vascular system. *Kor J Phamacology*. 1988; 19(3):208-15.
 20. Kim JH, Whang WW. An Experimental Study on the Anti-Stress Effect by Modified Prescription of Chunwangbosimdan. *K.H.M.* 1988;4(4):453-66.
 21. Park JH, et al. Antidepressant effect of chunwangboshimdan and its influence on monoamines. *The Journal of Herbal Formula Science*. 2004;12(2):77-93.
 22. Lee DG, Lee BK. Effects of gwibitang-gasugjihwang on sedation time and analgesia in mice. *The Journal of East-West Medicines*. 1987;12(2):5-16.
 23. Ko SB. Research of clinical use of Herbal Medications based on mahwang-tang. *Korean Journal of Oriental Medicine*. 1999;7(2):361-84.
 24. Bae JY, et al. Inhibitory Effect of ten kinds of herbal medicine including ephedrae herba on nitric oxide in LPS-induced murine peritoneal macrophage. *J Korean Orient Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol*. 2009;22(2):19-38.
 25. Jin RC, Loscalzo J. Vascular nitric oxide: formation and function. *J Blood Med*. 2010;2010(1):147-62.
 26. Francis SH, et al. cGMP-dependent protein kinases and cGMP phosphodiesterases in nitric oxide and cGMP action. *Pharmacol Rev*. 2010;62(3):525-63.
 27. Jung S, et al. Effects of Socheongryong-Tang on Immunoglobulin Production in Asthmatic Mice. *Kor J Herbology*. 2002;3(1):23-8.
 28. Ikeda Y, et al. Possible involvement of suppression of Th2 differentiation in the anti-allergic effect of Sho-seiryu-to in mice. *Jpn J Pharmacol*. 2002;90(4):328-36.
 29. Makino T, et al. Pharmacological properties of traditional medicine: effects of Gyokuheifusan on murine antigen-specific antibody production. *Biol Pharm Bull*. 2005;28(1):110-3.
 30. Xiong X, et al. Chinese herbal formulas for treating hypertension in traditional Chinese medicine: perspective of modern science. *Hypertens Res*. 2013;36(7):570-9.
 31. Kao ST, et al. Effects of xiao-qing-long-tang(XQLT) on bronchoconstriction and airway eosinophil infiltration in ovalbumin-sensitized guinea pigs : in vivo and in vitro studies. *Allergy*. 2001;56(12):1164-71.
 32. Kim KS, et al. Practical East-West Medicine Clinical Series. Seoul:Jeongdam. 2001:172.
 33. Shin MK. Clinical herbal medicine. Seoul:Namsandang. 1986:172-7, 250-1.

- 518-9.
34. Gong JS, Jin JP. Rejuvenation of all diseases(manbyeonghoechun). Seoul: Beobinmunhwasa. 2007:242-714.
35. Ha JY, Jo YH, Lee JS. Antitumor and immunomodulator effects of hyangsapyungwisan in ICR-mice. J Korean Orient Oncology. 2000;6(1): 47-65.
36. Chen SW. Taepyeonghyeminhwajegukbang. Chinese medicine major volume 9. Seoul:Ryeonggang. 1987:538.
37. Yeo DW, et al. Experimental studies on antitumor effect and immune responses of bunsimgieum. Korean J Orient Int Med. 2003;24(2):315-28.
38. Jeon YY, et al. An experimental study of effect on ECV 304 cells, platelet rich plasma and rats treated with L-NAME by boonsimgieum extract. Korean J Orient Int Med. 2005;26(1):182-98.
39. Lee SG, et al. The Effects of punsimgi-eum(fenxinqi-yin) in the chronic mild stress model of depression in Rats. J Korean Oriental Med. 2001; 22(3):129-40.
40. Ji SY, Jeong DK. An experimental study on the change of stress-related hormone contents by prescription of bunsimgieum. J of Oriental Neuropsychiatry. 1992;3(2):49-63.
41. Kim JW, et al. The Effect of Punsimgieumgamibang on sleep disorder and emotionality in animals. J of Oriental Neuropsychiatry. 2000;11(2): 43-52.
42. Kim KW, et al. The Effects of Punsimgieumgamibang on Insomnia and Anxiety in Rat. J of Oriental Neuropsychiatry. 2000;11(2):53-62.