

平胃地榆湯이 생쥐의 血漿 Prothrombin時間에 미치는 影響

金 元 大·安 德 均
慶熙大學校 漢醫科大學

An Experimental Study on the Effect to the Plasma Prothrombin Time in Mouse by the "Pyungwijiyu-Tang"

Won-Dae KIM and Dug-Kyun AHN

College of Oriental Medicine, Kyung-Hee University

To explain the medical effect of "Pyungwijiyu-Tang" which is mostly used in excremental blood caused by Eum-Gyul(陰結) in oriental medicine. The plasma prothrombin time on mouse dosed "Pyungwijiyu-Tang", "Gami-Pyungwijiyu-Tang and Schizonepetae Herba (parched) were revealed the shorten effect, but the plasma prothrombin time on mouse dosed *Zingiberis Rhizoma* (parched) was not revealed the shorten effect.

緒 論

平胃地榆湯은 元代 羅¹¹⁾의 衛生寶鑑에 처음으로 收載된 以後漢醫學에서 結陰便血을 治療하는 處方으로 頻用되어 왔다^{2,7-9,12,17)}.

平胃地榆湯은 利濕散滿^{5,16)}의 功效가 있는 平胃散, 溫中^{5,16)}의 功效를 가진 附子理中湯과 陽明升散^{5,16)}하는 升麻葛根湯에 涼血止血¹⁰⁾하는 地榆, 通利濕熱¹⁶⁾하는 赤茯苓, 補血和血¹⁰⁾하는 當歸와 健脾和胃 消食調中¹⁰⁾하는 神麩과 溫脾暖腎¹⁰⁾하는 益智仁으로 構成되어 있다.

漢醫學에서는 燒灰諸黑藥은 皆能止血이라 하여⁸⁾ 止血에는 炒黑하여 使用하는 경우가 있는데 乾薑은 生用時에는 逐寒邪하여 發表의 作用을 하나 炒黑을 하면 除胃冷而守中하고 溫經止血하는 作用이 있어 修治에 따라 功效가 달라지며 荊芥는 生用時에는 發汗作用을 하고 炒黑時에는 血分에 들어가 止血의 功效가 있다고 하였다.^{6,15)}

이에 著者는 平胃地榆湯의 臨床의 效能을 實驗的으로 究明하기 위하여 平胃地榆湯本方に 乾薑을 炒黑하고 荊芥(炒黑)을 加한 加味平胃地榆湯

의 效能을 比較하였으며, 特히 漢藥의 劑型改善에 着眼하여 藥物投與에 있어서 엑기스 粉末을 選擇함으로써 意義있는 成績을 얻었기에 報告하는 바이다.

實 驗

1. 實驗材料 및 實驗動物

1) 實驗材料: 實驗에 使用한 藥材는 市中乾材藥局에서 購入하여 精選하였고 平胃地榆湯 方劑는 方藥合編에 準하였으며 處方과 單方藥物의 內容은 다음과 같다.

(1) 平胃地榆湯

蒼朮	<i>Atractylodis Rhizoma</i>	4g
升麻	<i>Cimicifugae Rhizoma</i>	4g
附子(炮)	<i>Aconiti Tuber</i>	4g
地榆	<i>Sanguisorbae Radix</i>	3g
乾葛	<i>Puerariae Radix</i>	2g
厚朴	<i>Machili Cortex</i>	2g
白朮	<i>Atractylodis Rhizoma alba</i>	2g
陳皮	<i>Aurantii nobilis Pericarpium</i>	2g
赤茯苓	<i>Hoelen</i>	2g

乾薑	<i>Zingiberis Rhizoma</i>	1.2g
當歸	<i>Angelicae gigantis Radix</i>	1.2g
神麵炒	<i>Massa Medicate Fermentata</i>	1.2g
白芍藥	<i>Paeoniae Radix alba</i>	1.2g
人參	<i>Ginseeng Radix</i>	1.2g
益智仁	<i>Amomi Fructus</i>	1.2g
甘草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	1.2g
生薑	<i>Zingiberis Rhizoma</i>	2g
大棗	<i>Zizyphi Fructus</i>	2g

(2) 加味平胃地榆湯

平胃地榆湯에 乾薑(*Zingiberis Rhizoma*)을 炒黑하여 1.2g과 荊芥(*Schizonepetal Herba*)를 炒黑하여 1.2g을 加하였다.

(3) 單方

乾薑 炒黑(*Zingiberis Rhizoma*) 40g만을 使用하였다.

(4) 單方

荊芥 炒黑(*Schizonepetal Herba*) 40g만을 使用하였다.

2) 實驗動物: 實驗動物은 體重 18~25g되는 생쥐(ICR系)를 雌雄 區別없이 使用하였고 固型飼料과 물을 充分히 供給하면서 2週間 實驗室環境에 適應시킨 다음 實驗에 使用하였다.

2. 實驗方法

1) 엑기스散 調製: 平胃地榆湯 5貼分量(187g)을 蒸溜水 1,500ml로 4時間동안 加熱抽出한 濾液을 減壓濃縮하여 乾燥엑기스粉末 40g을 얻었다. 加味平胃地榆湯 5貼分量(193g)도 平胃地榆湯과 同一한 方法으로 하여 乾燥엑기스粉末 41g을 얻었고 單方인 乾薑炒黑 180g과 荊芥炒黑 180g도 同一한 方法으로 하여 乾燥엑기스粉末 28.8g와 19.8g을 各各얻었다.

2) 檢液調製 및 投與: 平胃地榆湯(sample I)과 加味平胃地榆湯(sample II)은 各各 1貼分量의 엑기스粉末 8g과 8.02g을 單方인 乾薑 炒黑(sample III)과 荊芥炒黑(sample IV)은 各各 40g에 該當하는 엑기스 粉末 6.4g과 4.4g을 蒸溜水 100ml에 溶解하여 檢液을 調製한 後 各 實驗群에는 생쥐體重比 0.16ml/20g을, 對照群에는 同量의 生理食鹽水를 1日 2回, 2日間 經口投與하였다.

3) Hypoprothrombinemia 惹起方法 및 採血: 各 實驗群 및 對照群에 抗凝固劑인 Warfarin sodium [3 α -acetyl benzyl]-4-hydroxy-coumarin sodium] 1.0mg/kg을 腹腔內에 注射한 後 正常생쥐의 血漿 prothrombin時間은 48時間에, hypoprothrombinemia생쥐의 血漿 prothrombin時間은 12, 24, 36, 48時間에 생쥐에 心臟穿刺를 行하여 3.13% sodium citrate溶液과 血液을 1:9의 比率로 採血, 混和한 다음 3,000rpm에서 15分間 遠心分離하여 血漿을 分離하였다.

4) 血漿 prothrombin 時間測定^{1,4,18-21)}

內徑 8mm의 試驗管에 血漿 0.1ml를 micropipette로 正確히 넣고 37°의 恒溫水槽에 넣은 다음 充分히 加溫한 後 같은 溫度로 加溫된 Simplastin(General Diagnostics製) 0.2ml를 넣고 混和하였다. 그순간에 秒時計를 始動하여 凝固完了할 때까지의 時間을 測定하고 이것을 prothrombin時間으로 하였다. 凝固完了의 終結點은 試驗管을 흔들며 鮮명한 白色 凝狀의 fibrin이 析出되는 것으로 하였다.

5) 血漿 prothrombin 活性度 測定¹⁾: 正常血漿을 生理食鹽水로 稀釋하고 그 各各에 對하여 얻어진 prothrombin時間을 縱軸으로 하고 稀釋度를 橫軸으로 取하여 prothrombin活性度曲線을 丹들어 各 血漿의 prothrombin時間을 맞추어 活性度(%)를 求하였다.

實驗成績

1. 正常생쥐의 血漿 prothrombin時間에 미치는 效果

對照群의 prothrombin時間은 10.06±0.20秒인데 比하여 sample I은 9.42±0.14秒, sample II는 9.38±0.72秒, sample III은 9.86±0.06秒, sample IV는 9.22±0.18秒이었는데 sample III을 除外한 sample II(p<0.1) sample IV(p<0.02) 모두 對照群에 比較하여 有意한 差가 있었다 (Table I)

2. Hypoprothrombinemia에 對한 效果

1) 血漿 prothrombin時間의 變化: Warfarin을 投與하여 血中 prothrombin量을 低下시켜 測定

Table I. Effect of extract of "Pyungwijiyu-Tang" on the plasma prothrombin time in normal mice. (seconds)

	Control	Sample I	Sample II	Sample III	Sample IV
M. ±S.E.	10.06±0.14	9.42±0.14	9.38±0.72	9.86±0.06	9.22±0.18
p-Value	—	p<0.05	p<0.1	N.S.	p<0.02

This figure denotes mean value of 5 mice in each group.

±S.E.: Mean±Standard error.

p-Value: Statistically significant compared with control group.

Control: Administration of saline.

Sample I: Extract powder of "Pyungwijiyu-Tang" (12.80mg/20g)

Sample II: Extract powder of "Gami-Pyungwijiyu-Tang" (12.83mg/20g)

Sample III: Extract powder of *Zingiberis Rhizoma* (parched) (10.24mg/20g)

Sample IV: Extract powder of *Schizonepetae Herba* (parched) (7.04mg/20g)

Table II. Influence of "Pyungwijiyu-Tang" against the hypoprothrombinemia in mice induced by Warfarin. (seconds)

Time (hour)	Group	Control	Sample I	Sample II	Sample III	Sample IV
12		20.96±0.48 ^{a)}	18.03±1.49	19.10±1.5	22.96±0.54	18.42±2.78
24		43.58±0.47	39.28±1.12	37.26±1.95	42.96±1.71	35.96±1.50*
36		16.14±0.92	13.80±1.49	14.26±0.88	16.92±1.01	11.30±0.46*
48		11.42±0.48	11.18±0.72	11.10±0.65	10.68±0.67	10.34±0.31

This figure denotes mean value of 5 mice in each group.

a) Mean±Standard error

* Statistically significant compared with control data of each group (* p<0.05, ** p<0.01)

Control and samples see Table I.

한 prothrombin 시간은 對照群이 12시간에 20.96 ± 0.48초, 24시간에 43.58 ± 2.47초, 36시간에 16.14 ± 0.92초, 48시간에 11.42 ± 0.48초이었는데 sample I群은 12시간에 18.30 ± 1.49초, 24시간에 39.28 ± 1.12초, 36시간에 13.80 ± 1.49초, 48시간에 11.18 ± 0.72초로 對照群에 比하여 다소 빠른 시간을 나타냈으나 有意한 差는 없었으며, sample II群도 12시간에 19.10 ± 1.15초, 24시간에 37.26 ± 1.95초, 36시간에 14.26 ± 0.88초, 48시간에 11.10 ± 0.65초로 對照群에 比하여 多少 빠른 傾向을 나타냈으나 有意한 差는 없었다.

한편 sample III群은 12시간에 22.96 ± 0.54초, 24시간에 42.96 ± 1.71초, 36시간에 16.92 ± 1.01초, 48시간에 10.68 ± 0.67초이었는데 對照群에 比較하여 有意한 差가 없었으나 sample IV群은 12시간에 18.42 ± 2.78초, 24시간에 35.96 ± 1.50초, 36시간에 11.30 ± 0.46초 48시간에는 10.34 ± 0.31초이었는데 對照群에 比較하여 24시간

(p<0.05)과 36시간 (p<0.01)에 높은 有意성이 認定되었다(Table II).

2) 血漿 prothrombin 活性度: Warfarin을 投與한 後 測定한 血漿 prothrombin 시간이 正常濃度を 100%로 했을 때 몇퍼센트가 되는가 하는 것을 미리 作成된 prothrombin 活性度 曲線에 의하여 算出하여 prothrombin 活性度を 測定한 結果 對照群은 12시간에 27.24 ± 0.74%, 24시간에 8.74 ± 1.05%, 36시간에 38.32 ± 4.24%, 48시간에 78.20 ± 9.39%를 나타냈고, sample I群은 12시간에 32.80 ± 2.76%, 24시간에 10.56 ± 0.65%, 36시간에 56.60 ± 12.90%, 48시간에 75.80 ± 10.32%를 나타냈고, sample II群은 12시간에 30.60 ± 1.93%, 24시간에 11.04 ± 0.54%, 36시간에 46.52 ± 6.12%, 48시간에 76.60 ± 9.82%를 나타냈다. 한편 sample III群은 12시간에 24.40 ± 0.76%, 24시간에 8.84 ± 0.80%, 36시간에 33.76 ± 4.07%, 48시간에 80.00 ± 8.99%를 나타냈는데

Table III. The hypoprothrombinemia effect of decoction of "Pyungjiyu-Tang" in mice induced by Warfarin. (% of Normal)

Time (hour)	Group	Control	Sample I	Sample II	Sample III	Sample IV
12		27.24±0.74 ^{a)}	32.80±2.76	30.60±1.93	24.40±0.76	37.00±7.30
24		8.74±1.05	10.56±0.65	11.04±0.54	8.84±0.80	12.82±1.05*
36		38.32±4.24	56.60±12.90	46.52±6.12	33.76±4.07	79.20±9.26**
48		78.20±9.39	75.80±10.32	76.60±9.82	80.00±8.99	94.20±5.55

This figure denotes mean value of 5 mice in each group.

a) Mean±Standard error

* Statistically significant compared with control data of each group (* p<0.05, ** p<0.02)

Control and samples see Table I.

sample I群, sample II群, sample III群 모두 對照群과 비교하여 有意한 差가 없었으나 sample IV群은 12時間에 37.00±7.30%, 24時間에 12.82±1.05%, 36時間에 79.20±9.26%, 48 時間에 94.20±5.55%를 나타내어 對照群에 比較하여 24時間(p<0.05)과 36時間(p<0.02)에서 有意性이 認定되었다(Table III).

考察 및 結論

便血은 血이 大便을 따라 下하는 것으로 大便을 前後하는 경우는 물론 單純下血까지 統稱한다.¹⁴⁾

張¹⁷⁾은 血이 便前에 來하는 경우는 近血로 直腸이나 肛門에 原因이 있으며 血이 便後에 來하는 경우는 遠血로 小腸이나 胃에 原因이 있다고 하였다.

便血은 主로 勞倦內傷과 濕熱下注로 因하는데 勞倦內傷에는 益氣健脾. 溫中攝血해야 하며 濕熱下注인 경우에는 化濕 清熱 止血해야 한다¹⁴⁾.

內經陰陽別論¹³⁾에 結陰者는 便血이라 하였는데 張註¹³⁾를 보면 「陰氣結于內而 不得流行則 血亦留聚而下洩矣」라 하였고 辨脈編¹³⁾에는 「其脉沈而遲 不能食 身體重 大便反鞭 名曰陰結也」라 하였으며 羅¹¹⁾는 結陰으로 因한 便血은 溫中散寒 除濕知胃의 功이 있는 平胃地榆湯으로 治한다고 하였는데 張¹⁷⁾ 許⁸⁾ 黃⁹⁾등도 이에 따랐다.

血液凝固란 液性血液이 凝血塊 또는 血餅으로 변하는 과정을 말하는데 이 과정에는 第I因子(fibrinogen)부터 第XIII 因子(fibrin stabilizing

factor)까지 多様な 凝固因子가 相互作用한다.³⁾

血液의 凝固程度를 測定할 수 있는 檢査는 毛細血管 抵抗試驗, 血餅收縮試驗, 出血時間, 測定, 血液凝固時間測定, partial thromboplastin時間(PTT)測定, prothrombin時間測定, thrombin時間測定, thromboplastin screening test (TST), thromboplastin generation (TGT)等 많은 檢査가 있다.

이中 prothrombin時間으로 測定되는 凝固因子中에 prothrombin과 第VII因子, 第X因子의 세가지는 coumarin系 藥物로 抑制되는데 prothrombin時間은 이와같은 coumarin類의 抗凝固治療를 管理하는데 가장 많이 이용된다.^{1),3)}

實驗藥物이 正常생쥐의 血漿 prothrombin時間에 미친 影響을 살펴보면 sample I群과 sample II群은 對照群에 比하여 有意한 短縮效果가 있었고, sample IV群도 顯著한 有意性이 認定되었으나 sample III群은 有意한 差異가 나타나지 않았다. 또한 Warfarin 投與에 依한 hypoprothrombinemia에 미친 影響은 sample I群, sample II群 모두 對照群에 比하여 短縮效果의 傾向은 있었으나 有意性은 나타나지 않았으며, sampe III群도 有意한 差가 認定되지 않았고, sample IV群만 Warfarin이 投與後 24時間과 36時間에서 有意한 短縮效果가 認定되었다.

以上에서 平胃地榆湯이 생쥐의 血漿 prothrombin時間을 短縮시킨 것은 平胃地榆湯이 溫中散寒 除濕和胃의 功이 있어 陰氣가 內結한 結陰便血을 治療할 수 있음을 認定할 수 있었고, 또 單味로 使用한 때에 乾薑을 炒黑하면 止血에 顯著

한 효과가 있다⁶⁾하였으나 이 實驗에서는 認定되지 않았는데 이것은 乾薑이 溫熱한 藥物이므로 炒黑을 하여도 止血 효과가 나타나지 않은 것으로 思料되었다. 한편 荊芥를 炒黑하면 血分에 入하여 血中の 風熱을 宣하여 止血에 有効하⁶⁾다고 하였는데 이 實驗結果와 相互一致된 效果라고 認定되었다. 그러나 乾薑을 炒黑한 경우 더 많은 다른 種類의 實驗을 通하여 正確한 止血效能이 究明되어야 할 줄로 思料된다.

〈1983년 11월 11일 접수〉

參 考 文 獻

1. 강득용, 박찬걸 : 血液學, 서울, 壽文社, 1972, p-318.
2. 康命吉 : 濟衆新編, 서울, 杏林書院, 1975, p-75.
3. 李文鎬 外 2人編集 : 內科學上卷, 서울, 博愛出版社, 1976, pp. 353~363.
4. 李三悅, 鄭允燮 : 臨床病理檢査法, 서울, 延世大學校出版部, 1982, p-128.
5. 李尙仁 : 方劑學, 서울, 癸丑文化社, 1979, pp-353~363.
6. 李尙仁 : 本草學, 서울, 醫藥社, 1975, pp-191, 279, 379.
7. 周命新 : 新增醫門寶鑑, 서울, 三協出版社影印, p-85.
8. 許浚 : 東醫寶鑑, 서울, 大星文化社, 1981, pp-226~233.
9. 黃道淵 : 大方藥合編, 서울, 杏林出版社, 1977, p-153.
10. 江蘇新醫學院編 : 中葯大辭典, 上海, 上海科學技術出版社, 1978, pp-806, 877, 1740, 1957.
11. 羅天益 : 衛生寶鑑, 香港商務印書館, 1981, p-261.
12. 樓全善 : 醫學綱目, 臺南, 北一出版社, 1973, 卷 2, p-53.
13. 馬元台, 張隱庵 合註 : 黃帝內經, 臺北, 合聯國風出版社, 1973, p-68.
14. 上海中醫院編 : 中醫內科學, 臺北, 臺聯國風出版社, 1973, p-68.
15. 註昂 : 本草備要, 서울, 高文社, 1974, pp-31, 169.
16. 汪詡庵 : 醫方集解, 서울, 杏林出版社, pp-57, 190, 335.
17. 張介賓 : 景岳全書, 臺北, 臺聯國風出版社, 1972, p-526.
18. Bowerman D. and Notestine H.: *Am. J. Cline. Path.*, 51, 535 (1969).
19. Hill H.B. and Low E.M.Y.: *Am. J. Clin. Path.*, 54, 348 (1970).
20. Kleiner E.E., Heiges L. and Fukushima M.: *Am. J. Clin. Path.*, 56, 162 (1971).
21. Miale J.B. and Lanfond D.J.: *Am. J. Clin. Path.*, 47, 40 (1967).