

清胞逐瘀湯 및 蜂毒이 瘀血病態模型에 미치는 影響

姜順熙* · 崔昇勳* · 安圭錫*

ABSTRACT

Experimental Studies on the Effect of Qingbaozhuyutang(清胞逐瘀湯),
Bee Veenom on
the Blood Stasis Pattern

Sun-Hee Gang* · Seung-Hoon Choi* · Kyoo-Seok Ahn*

* Dept of Pathology, College of Oriental Medicine, Kyunghee Univ., Seoul, Korea

In order to investigate the effect of Qingbaozhuyutang(清胞逐瘀湯), Bee Veenom on 'Blood Stasis Pattern', here We regard Thrombosis and Elevated Blood viscosity as Blood Stasis Pattern. rats were injected Endotoxin into the caudal vein to make experimental thrombosis model(control group), and at sample group, rats were orally administrated solid extract of Qingbaozhuyutang(清胞逐瘀湯) 0.5g/200g or were injected Apitoxin 1mg/Kg into the abdominal region(sample group), and then we observed platelet, fibrinogen, prothrombin time and FDP level.

* 慶熙大學校 韓醫學科

Another group were injected HA into the muscular rump to make experimental elevated blood viscosity instead of Endotoxin. Thereafter we measured whole blood viscosity and plasma viscosity.

The results were summarized as follows.

1. Platelets were increased significantly in sample I compared with the control group.
2. Fibrinogen levels were increased significantly in sample I compared with the control group.
3. Prothrombin times were shortened significantly in sample II and sample III compared with the control group.
4. FDP levels were decreased significantly in sample II and sample III compared with the control group.
5. Whole blood viscosity and plasma viscosity were decreased significantly in all shear rates compared with the control group.

According to the above results, it is considered that Qingbaozhuyutang(清胞逐瘀湯) has significant effects on platelets, fibrinogens, prothrombin times, FDP levels, whole blood viscosity and plasma viscosities, therefore it seems to be applicable to disease related to 'Blood Stasis Pattern' through the thrombosis and elevated blood viscosity.

But, Veenom has a little effect. the mechanism concerned for the effects is to be investigated in future.

1. 緒 論

瘀血은 정상적인 생리공능을 상실한 혈액이 凝 聚되어 형성된 일종의 병리 산물이며, 혈액운행장애와 혈행속도감소의 병리 상태를 포괄한 개념이다.¹⁾ 또한 일반적으로 고정성 刺 痛、병리적 종괴、舌質 紫暗、肌膚甲錯、출혈 후 瘀斑、혈관 이상、월경색이 검고、구개점막증상、신

경정신증상、口燥渴 但欲漱水、少腹部 압통、脈澀 등을 主 症 狀으로 하며,²⁾ 治法은 活 血 祛 瘀를 원칙으로 하며, 원인에 따라서 益氣活血、理氣活血、溫經活絡、攻下瘀血、清熱活血、祛瘀止血法 등이 활용되고 있다.³⁾

최근 임상 및 실험적 연구를 통하여 血瘀證이 서양의학에 있어서는 말초혈액 산소분압 감소、혈액순환장애⁴⁾、혈액 동력학적 이상、혈액

응고계통 이상, 동맥죽상경화, 결체조직의 대사이상, 염증 병리과정, 면역기능장애, 세포증식성 병변, 장기의 병리적 종대, 내장과 말초혈액의 혈류량 분포 이상 등과 관계가 있음이 밝혀지고 있다.⁵⁾⁶⁾⁷⁾

이러한 임상적 또는 실험적 방법에 의하여 밝혀진 바에 따라 다양한 혈어증 동물모형의 제작이 이루어져 왔다.⁸⁾⁹⁾ 이러한 동물모형의 제작과 그를 통한 약물실험이 한국에서도 이루어져 오고 있는데 그 대부분은 엔도톡신(Endotoxin)과 HA¹⁰⁾를 이용하여 血栓症과 高粘度血症을 유발한 후 약물의 효과를 검증하는 것이다.¹¹⁾

혈전증의 증상은 동통, 울혈, 부종 등으로 꺾혈성괴사, 경색, 심장기능장애, 패혈증 등에 의해 나타나는데¹²⁾, 이는 血瘀證의 증상인 刺痛, 출혈, 종괴 등과 밀접한 상관성을 보여주는 것이다. 또한 고점도혈증은 혈관저항과 혈류에 영향을 미치는 요인이 되고 이것은 血瘀病態의 일부로 볼수 있다.

이에 근거해서 혈전증과 고점도혈증을 어혈의 범위에 포함시켰으며, 活血祛瘀劑가 혈전증과 고점도혈증 치료에 유효함을 실험적으로 보고하였다.

한편 淸胞逐瘀湯은 膈下逐瘀湯의 가감 처방으로서, 저자가 병원수련의로 재직할 당시에 아 급성 또는 만성 내성기 질환자 중에 血瘀證에 濕熱證이 겸해있다고 판단되는 많은 임상례에 응용하였으며 임상적인 성과가 상당히 우수하였다.¹³⁾ 또한 붕독(Apitoxin)은 약 2000년 전부터 민간요법의 하나로 관절염, 통풍 등에 사용되어 왔으며 특히 화농성과 염증성 질환에 효

과가 있다고 알려져 있다.¹⁴⁾

이에 저자는 청포축어탕과 붕독이 혈전증과 고점도혈증에 의한 瘀血病態模型에 어떠한 영향을 미치는지 실험적으로 검증하였다. 흰쥐에 엔도톡신을 주입하여 혈전증을 유발시키는 한편, HA로는 고점도혈증을 유발시킨 후 청포축어탕과 붕독을 차별적으로 투여하였다. 그리고 혈전증에서는 혈소판수, fibrinogen양, prothrombin time, FDP 농도를 측정하였으며, 고점도혈증에서는 全血粘度 및 血漿粘度를 측정하였다. 이상의 실험을 통하여 일부 유의성 있는 결과를 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

II. 實 驗

1. 재료

1) 동물

실험에 사용된 동물은 약 8주된, 체중 200-220g의 수컷 S-D계 흰쥐로서 고행사료(삼양유지(주), 소 실험동물용)와 물을 충분히 공급하고 3주일간 실험실환경에 적응시킨 후 사용하였다.

2) 약물

(1) 淸胞逐瘀湯

실험에 사용된 한약재는 시중에서 구입하여 사용하였으며, 처방은 경희의료원 원내 처방집에 기재된¹⁵⁾ 청포축어탕으로 1첩의 처방내용과 분량은 다음 쪽의 내용과 같다.

清胞逐瘀湯	
金銀花 <i>Lonicera japonica</i> THUNB	12g
薏苡仁 <i>Coix lachryma-jobi var mayuen</i> STAPE	8g
敗醬 <i>Patrinia villosa</i> THUNB	8g
續斷 <i>Dipsacus asper</i> WALL	8g
香附子 <i>Cyperus rotundus</i> L.	6g
牛膝 <i>Achyranthes bidentata</i> BL	4g
當歸 <i>Angelica gigas</i> NAKAI	4g
赤芍藥 <i>Paeonia suffruticosa</i> ANDR	4g
川芎 <i>Cnidium officinale</i> MAKINO	3g
牡丹皮 <i>Paeonia suffruticosa</i> ANDR	3g
玄胡索 <i>Corydalis turtshanovii</i> BESS	3g
五靈脂 <i>Trogopterorum Faeces</i>	3g
山查 <i>Crataegus pinnatifida</i> BGE	3g
神麩 <i>Massa medicata Fermentata</i>	3g
麥芽 <i>Hordeum vulgare var. hexastichon</i> Aschers	3g
枳殼 <i>Citrus aurantium</i> L.	2g
甘草 <i>Glycyrrhiza uralensis</i> FISCH	2g
生薑 <i>Zingiber officinale</i> ROSC.	3g
총 량	82g

(2) 蜂毒

실험에 사용한 봉독(Apitoxin)은 맘모스 통증 연구소(미국)에서 제조한 것을 사용하였다.

2. 방법

1) 시료의 조제

상기 처방 11첩 분량 902g을, 각각 5첩, 6첩으로 나누어, round flask에 넣고 증류수를 각 2500~3000ml를 붓고 환류추출기(미성과학(주))에 110±3℃로 3시간 동안 煎湯한 후, 가아제(신한가아제 3호, 신한제약사, 한국)를 3겹으로 하여 여과한 여액을 감압증류기로 농축하여 400ml의 농축액으로 만들었다. 이 농축액을 동결 건조기(Christ사, Germany)에 넣고 -53℃, 0.001mbar

의 조건으로 72시간 건조시켜 총 150.6g의 건조 엑기스를 얻었다.

2) 혈전증에 대한 실험

(1) 혈전증의 유발 및 약물투여

혈전증 유발은 Schoendorf 등의 방법¹⁶⁾에 준하였다. 즉, 흰쥐 10마리를 1군으로 하여 정상군(normal group), 대조군(control group), 실험군 I(sample group I), 실험군 II(sample group II), 실험군 III(sample group III)로 나누고, 정상군은 증류수 2ml를 경구투여하고, 대조군은 0.1mg/kg의 精製한 엔도톡신-(*Escherichia coli* 055: B5 DIFCO사)을 흰쥐尾靜脈에 注射하였다. 실험군 I은 청포축어탕 건조 엑기스 0.5g/200g씩 경구투여 하고 1시간 후 엔도톡신 0.1mg/kg을 흰쥐尾靜脈에 주사하였다. 실험군 II은 엔도톡신 0.1mg/kg을 흰쥐尾靜脈에 주사함과 동시에 apitoxin 0.5ml(2mg/kg/day)를 복강내 주사하였다. 실험군 III은 엔도톡신 0.1mg/kg을 흰쥐尾靜脈에 주사하고 30분후에 apitoxin 0.5ml(2mg/kg/day)를 복강내 주사하였다. 엔도톡신 주사는 Westphal법¹⁷⁾에 의하였으며, 4시간이 경과한 후 심장에서 채혈하였다.

(2) 혈소판수 측정

혈소판수 측정은 Fonio법¹⁸⁾에 준하였다.

(3) Fibrinogen양 측정¹⁹⁾

혈장내의 fibrinogen은 fibrinogen test set (Medichem)를 사용하여 측정하였다.

(4) Prothrombin time 측정²⁰⁾²¹⁾

Prothrombin time은 Simplastin kit(General Diagnostics)를 사용하여 측정하였다.

(5) Fibrinogen Degradation Product(FDP) 농도 측정²²⁾

FDP 농도는 FDPL test set(帝國臟器)를 사용하여 측정하였다.

3) 고점도혈증에 대한 실험

(1) 고점도혈증 유발 및 약물투여

흰쥐 8마리를 1군으로 하여 정상군(normal group), 대조군(control group), 실험군 I(sample group I), 실험군 II(sample group II), 실험군 III(sample group III)로 나누고, 정상군은 생리식염수를 경구투여하고, 대조군은 5mg/200g의 HA(Hydrocortisone Acetate;Sigma, USA)를 1일 1회 1주간臀部 근육 주사하였으며, 실험군 I은 5mg/200g의 HA를 주사한 후 청포축어탕 건조 엑기스 0.5g/200g씩 1일 1회 1주간 경구투여 하고, 실험군 II는 5mg/200g의 HA를 주사하고 마지막 7일째에는 HA와 함께 Apitoxin 0.5ml을 동시에 주사하였으며, 실험군 III는 5mg/200g의 HA를 주사하고 5일째, 7일째 두번에 걸쳐 HA와 함께 Apitoxin 0.5ml을 동시에 주사하였다.

(2) 채혈 및 혈장분리

HA 및 약물을 최종투여한 24시간 후 흰쥐를 에테르로 가볍게 마취시키고 심장에서 채혈하였으며 EDTA-2K를 항응고제로 사용하였다. 혈장은 3,000rpm에서 15분간 원심분리시켜 얻었다.

(3) 전혈점도 측정²³⁾

전혈점도는 cone/plate viscometer (Wells-Brookfield cone/plate viscometer, LVTDCP, USA)를 사용하여 37℃, shear rate 4.50, 11.25, 22.5, 45.0, 90.0, 225.0, 450.0 sec⁻¹에서 측정하였다.

(4) 혈장점도 측정²⁴⁾

혈장점도는 cone/plate viscometer (Wells-Brookfield cone/plate viscometer, LVTDCP, USA)를 사용하여 37℃, shear rate 4.50, 11.25, 22.5, 45.0, 90.0, 225.0, 450.0 sec⁻¹에서 측정하였다.

III. 實驗成績

1. 혈전증에 미치는 영향

1) 혈소판수에 미치는 영향

혈소판수는 정상군이 $922.80 \pm 224.42 (\times 103/\text{mm}^3)$ 인데 비하여 대조군은 $565.22 \pm 161.57 (\times 103/\text{mm}^3)$ 이 되었으며, sample I 투여군은 $697.70 \pm 154.49 (\times 103/\text{mm}^3)$ 으로 대조군에 비하여 상당히 유의하다고 볼수 있는($p=0.085$) 증가를 나타내었으며, sample II 투여군은 $672.13 \pm 132.17 (\times 103/\text{mm}^3)$, sample III 투여군은 $610.43 \pm 200.25 (\times 103/\text{mm}^3)$ 으로서 대조군에 비하여 유의한 증가가 없었다(Table I).

2) Fibrinogen양에 미치는 영향

혈장내의 fibrinogen양은 정상군이 $214.20 \pm 45.35(\text{mg}/\text{dl})$ 인데 비하여 대조군에서 $114.38 \pm 27.74(\text{mg}/\text{dl})$ 이었으며, sample I 투여군은

205.10±30.30(mg/dl)로서 대조군에 비하여 유의성(p=0.000)있게 증가하였으며, sample II 투여군은 117.63±15.64(mg/dl), sample III 투여군은 111.38±25.91(mg/dl)으로 대조군에 비하여 유의한 증가가 없었다(Table II).

3) Prothrombin time에 미치는 영향

Prothrombin time은 정상군이 15.30±0.67sec 인데 비해 대조군이 17.50±1.20sec이었으며, sample I 투여군은 16.50±1.43sec로 대조군에 비하여 유의성있는 차이가 없었으며, sample II 투여군은 15.63±0.92sec로 대조군에 비하여 유의한(p=0.003) 단축을 나타내었다 또한 sample III 투여군도 15.75±1.17sec로 대조군에 비하여 유의한(p=0.01) 단축을 나타내었다(Table III).

4) FDP 농도에 미치는 영향

FDP농도는 정상군이 2.75±1.29(μg/ml)인데 비하여 대조군이 7.50±3.27(μg/ml)이었으며, sample I 투여군은 5.69±2.43(μg/ml)으로 나타나 대조군에 비하여 유의성있는(p=0.21) 감소가 없었으며, sample II 투여군은 13.75±6.55(μg/ml)로서 대조군에 비하여 오히려 유의한(p=0.03) 증가를 나타내었고 또한 sample III 투여군도 18.39±4.88(μg/ml)로서 대조군에 비하여 유의한(p=0.000) 증가를 나타내었다(Table IV).

Table I Effects of Qingbaozhuyutang(清胞逐瘀湯) on Platelet in Endotoxin Treated Rats

Group	No.of animals	Dose (g/200g)	Apitoxin (mg/kg)	Platelet (×10 ³ /mm ³)	P value
Normal	10	.	.	922.80±70.98 ^{a)}	
Control	9	.	.	565.22±53.86	
Sample I	10	0.5	.	697.70±48.85	0.085
Sample II	8	.	1	672.13±46.73	0.159
Sample III	7	.	1	610.43±75.69	0.624

a) : Mean ± Standard Error

normal : normal group

control : Endotoxin treated group

sample I : Endotoxin plus solid extract of Qingbaozhuyutang (清胞逐瘀湯) treated group

sample II : Endotoxin plus Apitoxin treated group

sample III : Endotoxin plus after 30min Apitoxin treated group

Table II Effects of Qingbaozhuyutang(清胞逐瘀湯) on Fibrinogen Level in Endotoxin Treated Rats

Group	No.of animals	Dose (g/200g)	Apitoxin (mg/kg)	Fibrinogen (mg/dl)	P value
Normal	10	.	.	214.20±14.38 ^{a)}	
Control	8	.	.	114.37±9.80	
Sample I	10	0.5	.	205.10±9.58	0.000
Sample II	8	.	1	117.63±5.52	0.777
Sample III	8	.	1	111.38±9.16	0.826

- a) : Mean \pm Standard Error
 normal : normal group
 control : Endotoxin treated group
 sample I : Endotoxin plus solid extract of Qingbaozhuyutang (清胞逐瘀湯) treated group
 sample II : Endotoxin plus Apitoxin treated group
 sample III : Endotoxin plus after 30min Apitoxin treated group

Table III Effects of Qingbaozhuyutang(清胞逐瘀湯) on Prothrombin Time in Endotoxin Treated Rats

Group	No. of animals	Dose (g/200g)	Apitoxin (mg/kg)	Prothrombin Time(sec)	P value
Normal	10	.	.	15.30 \pm 0.21 ^{a)}	
Control	8	.	.	17.50 \pm 0.42	
Sample I	10	0.5	.	16.50 \pm 0.45	0.134
Sample II	8	.	1	15.63 \pm 0.32	0.003
Sample III	8	.	1	15.75 \pm 0.42	0.010

- a) : Mean \pm Standard Error
 normal : normal group
 control : Endotoxin treated group
 sample I : Endotoxin plus solid extract of Qingbaozhuyutang (清胞逐瘀湯) treated group.
 sample II : Endotoxin plus Apitoxin treated group
 sample III : Endotoxin plus after 30min Apitoxin treated group

Table IV Effects of Qingbaozhuyutang(清胞逐瘀湯) on FDP Level in Endotoxin Treated Rats

Group	No. of animals	Dose (g/200g)	Apitoxin (mg/kg)	FDP (μ g/mg)	P value
Normal	10	.	.	2.75 \pm 0.41 ^{a)}	
Control	8	.	.	7.50 \pm 1.16	
Sample I	9	0.5	.	5.69 \pm 0.81	0.213
Sample II	8	.	1	13.75 \pm 2.32	0.030
Sample III	7	.	1	18.39 \pm 1.84	0.000

- a) : Mean \pm Standard Error
 normal : normal group
 control : Endotoxin treated group
 sample I : Endotoxin plus solid extract of Qingbaozhuyutang (清胞逐瘀湯) treated group.
 sample II : Endotoxin plus Apitoxin treated group
 sample III : Endotoxin plus after 30 min Apitoxin treated group

2. 고점도혈증에 미치는 영향

1) 전혈점도에 미치는 영향

전혈점도는 shear rate 4.50, 11.25, 22.5, 45.0, 90.0, 225.0, 450.0 sec⁻¹에서 정상군은 29.2 \pm 1.7, 17.9 \pm 1.1, 13.1 \pm 0.5, 9.5 \pm 0.3, 6.8 \pm 0.2, 5.0 \pm 0.2, 3.9 \pm 0.2 centipoise인데 비하여 대조군은 44.0 \pm 3.8, 23.6 \pm 1.5, 15.8 \pm 0.8, 12.0 \pm 0.4, 8.8 \pm 0.2, 6.2 \pm 0.3, 4.5 \pm 0.1 centipoise로 증가되어 있었으며, sample I 투여군은 28.6 \pm 2.6, 17.9 \pm 1.2, 13.9 \pm 1.1, 10.5 \pm 0.7, 7.7 \pm 0.5, 5.7 \pm 0.2, 4.3 \pm 0.1 centipoise로 shear rate 4.50에서 유의성(P<0.01)있는 감소와 shear rate 11.25 에서 유의성(p<0.05)있는 감소를 나타내

였으며, sample II 투여군은 29.9±3.5, 18.0±1.5, 13.3±0.8, 9.8±0.4, 7.2±0.3, 5.3±0.2, 4.2±0.1 centipoise로 shear rate 11.25, 22.50, 225.00에서 유의성(P<0.05)있는 감소와 shear rate 4.50, 45.00에서 유의성(P<0.01)있는 감소와 shear rate 90.00에서 유의성(p<0.001)있는 감소를 나타내었다. sample III 투여군은 25.7±1.6, 15.6±0.6, 11.1±0.4, 8.2±0.4, 6.2±0.3, 4.9±0.2, 4.1±0.1 centipoise로 shear rate 450.00에서 유의성(P<0.05)있는 감소를 나타내고, shear rate 225.00에서 유의성(p<0.01)있는 감소를 나타내고, 나머지 전 구간에서 유의성(P<0.001)있는 감소를 나타내었다(Table V).

2) 혈장점도에 미치는 영향

혈장점도는 shear rate 4.50, 11.25, 22.5, 45.0, 90.0, 225.0, 450.0 sec⁻¹에서 정상군은 6.9±0.8, 4.0±0.4, 2.5±0.2, 2.0±0.1, 1.7±0.1, 1.5±0.0, 1.4±0.0인데 비하여 대조군은 13.9±1.8, 7.5±0.7, 4.4±0.4, 2.8±0.3, 2.0±0.1, 1.7±0.0, 1.5±0.0 centipoise로 증가되어 있었으

며, sample I 투여군에서는 6.6±0.6, 3.6±0.2, 2.0±0.1, 1.6±0.0, 1.5±0.0, 1.4±0.0, 1.3±0.0 centipoise로 shear rate 4.50, 45.00에서 유의한(p<0.01) 감소, shear rate 11.25, 22.50, 90.00에서 유의성(P<0.001)있게 감소되었으며, sample II 투여군에서는 6.5±0.5, 3.8±0.3, 2.0±0.1, 1.6±0.0, 1.5±0.0, 1.4±0.0, 1.3±0.0 centipoise로 shear rate 4.50, 45.0에서 유의한(p<0.01) 감소가 있었으며, shear rate 11.25, 22.50, 90.00에서 유의성(P<0.001)있게 감소되었다. sample III 투여군에서는 9.1±1.2, 5.3±0.5, 2.8±0.3, 2.1±0.2, 1.7±0.1, 1.5±0.1, 1.4±0.0 centipoise로 shear rate 4.50, 11.25에서는 유의한(p<0.05) 감소, shear rate 22.5에서는 유의성(p<0.01)있게 감소되었다(Table VI).

Table V. Effects of Qingbaozhuyutang(清胞逐瘀湯) on Whole Blood Viscosity in HA Treated Rats

Group	Blood Viscosity(centipoise)						
	shear rate(sec ⁻¹)						
	4.50	11.25	22.50	45.00	90.00	225.00	450.00
Normal	29.2±1.7 ^{a)}	17.9±1.1	13.1±0.5	9.5±0.3	6.8±0.2	5.0±0.2	3.9±0.2
Control	44.0±3.8	23.6±1.5	15.8±0.8	12.0±0.4	8.8±0.2	6.2±0.3	4.5±0.1
Sample I	28.6±2.6 ^{**}	17.9±1.2 [*]	13.9±1.1	10.5±0.7	7.7±0.5	5.7±0.2	4.3±0.1
Sample II	29.9±3.5 ^{**}	18.0±1.5 [*]	13.3±0.8 [*]	9.8±0.4 ^{**}	7.2±0.3 ^{***}	5.3±0.2 [*]	4.2±0.1
Sample III	25.7±1.6 ^{***}	15.6±0.6 ^{***}	11.1±0.4 ^{***}	8.2±0.4 ^{***}	6.2±0.3 ^{***}	4.9±0.2 ^{**}	4.1±0.1 [*]

- a) : Mean \pm Standard Error.
 * : Statistical significance as compared with data of control group.(* : P<0.05, ** : P<0.01 *** : P<0.001)
 control : HA treated group.
 sample I : HA plus solid extract of Qingbaozhuyutang(清胞逐瘀湯) treated group.
 sample II : HA plus Apitoxin treated group.
 sample III : HA plus Apitoxin twice treated group.

혈어증의 개념은 『楚辭』에 최초로 기재된 후에 황제내경이나 상한론에서 그 구체적인 내용이 기술되었고, 명청대에 이르러 이론적으로나 임상적으로 많은 발전이 있었다. 현대에 이르러서는 서양의학의 도입으로 혈어증의 개념은 더욱 확장되었다.

“形鎖鑠而瘀傷”이라는 문구 중에 ‘瘀’가 『楚辭』에 기술된 후에 1972년에 감숙성 무위에서 출토된 한대 죽간 중에는 “瘀方”이 기재되어 있으며, 또한 『說文解字』에는 “瘀, 積血也”라고 기재되어 있다. 『黃帝內經』에도 “血凝泣”、“血脈凝泣”、“惡血”、“凝血”、“着血” 등의 혈어증과 유사한 술어가 있고²⁵⁾ 또한 『傷寒雜病論』에도 “瘀血”、“蓄血”、“瘀熱”、“血結”、“乾血” 등이 있으며, 이외에 『千金要方』, 『諸病源候論』, 『婦人良方』, 『普濟方』 등에서도 혈어증에 대한 내용이

Table VI Effects of Qingbaozhuyutang(清胞逐瘀湯) on Plasma Viscosity in HA Treated Rats

IV. 考 察

Group	Plasma Viscosity(centipoise)						
	shear rate(sec ⁻¹)						
	450	11.25	22.50	45.00	90.00	225.00	450.00
Normal	6.9 \pm 0.8 ^{a)}	4.0 \pm 0.4	2.5 \pm 0.2	2.0 \pm 0.1	1.7 \pm 0.1	1.5 \pm 0.0	1.4 \pm 0.0
Control	13.9 \pm 1.8	7.5 \pm 0.7	4.4 \pm 0.4	2.8 \pm 0.3	2.0 \pm 0.1	1.7 \pm 0.0	1.5 \pm 0.0
Sample I	6.6 \pm 0.6 ^{**}	3.6 \pm 0.2 ^{***}	2.0 \pm 0.1 ^{***}	1.6 \pm 0.0 ^{**}	1.5 \pm 0.0 ^{***}	1.4 \pm 0.0	1.3 \pm 0.0
Sample II	6.5 \pm 0.5 ^{**}	3.8 \pm 0.3 ^{***}	2.0 \pm 0.1 ^{***}	1.6 \pm 0.0 ^{**}	1.5 \pm 0.0 ^{***}	1.4 \pm 0.0	1.3 \pm 0.0
Sample III	9.1 \pm 1.2 [*]	5.3 \pm 0.5 [*]	2.8 \pm 0.3 ^{**}	2.1 \pm 0.2	1.7 \pm 0.1	1.5 \pm 0.1	1.4 \pm 0.0

- a) : Mean \pm Standard Error.
 * : Statistical significance as compared with data of control group.(* : P<0.05, ** : P<0.01 *** : P<0.001)
 control : HA treated group.
 sample I : HA plus solid extract of Qingbaozhuyutang(清胞逐瘀湯) treated group.
 sample II : HA plus Apitoxin treated group.
 sample III : HA plus Apitoxin twice treated group.

계속 기술되었다.

명청대에 와서 혈어증의 개념은 발전을 가져왔는데, 『醫林改錯』의 “血瘀”, 『血證論』의 “敗血”、“舊血”、“離經之血”、“紫血”, 『儒門事親』의 “瘀症”, 『溫熱論』의 “宿血”, 『醫宗必讀』의 “死血”등의 기술이 그것이다.²⁶⁾

1950년대 이후에 와서 한 중 일에서는 서양 의학적인 지식과 실험 방법론을 이용하여 혈어증에 대한 연구가 활발히 실행되어 왔다.

이상을 총괄하여 정리해 보면 혈어증은 첫째, “血凝泣”、“血脈凝泣”、“瘀血”、“留血” 등과 같은 혈액운행의 不暢과 울체 및 적체, 둘째, “敗血”、“紫血”、“惡血”、“毒血” 등과 같은 혈액성분의 변화, 세째, “賊血”、“孔血”과 같은 혈액이 맥외로 넘치는 것, 네째, “乾血”、“凝血”과 같은 血凝.血結.血栓형성, 다섯째, “痰濁”、“食滯”、“寒濕”、“厲蟲”、“暑熱”、“溫疫”、“情志” 등의 병인으로 생기는 광범위한 개념으로서의 혈관의 병변, 혈액 유동성, 응고성의 변화, 여섯째, 염증.종양.경피증.임파결핵 등과 같이 氣滯血瘀證이라고 생각되어지는 病症에서 유발된 임상증상으로 정의할 수가 있다.²⁷⁾

이러한 개념을 바탕으로 혈어증에 대한 중후표준 연구가 계속적으로 실행되어왔으며,²⁸⁾²⁹⁾³⁰⁾³¹⁾³²⁾ 그 결과로서 혈어증의 증상을 살펴보면, 첫째는 설질紫暗 또는 瘀斑.瘀點, 둘째는 전형적인 澁脈 또는 無脈, 세째는 고정성동통, 또는 오래된 통증, 또는 腹痛拒按, 네째는 瘀血腹症, 다섯째는 癥積, 여섯째는 離經之血, 일곱째는 피부점막 瘀血斑.脈絡異常, 여덟째는 월경통.經血色 黑.血塊, 또는 폐경 아홉째는 肌膚甲錯, 열 번째는 偏癱麻木, 열한번째는 瘀血.狂躁, 열두

번째는 이화학 검사상 혈액 순환어체의 소견 등이 있다.³³⁾

이러한 혈어증 진단 표준에 의거하여서 혈어증으로 진단이 내려진 환자들을 대상으로 혈액학적인 검사를 시행한 연구가 이루어졌다.³⁴⁾³⁵⁾ 또한, 임상에서 특정 병명을 진단 받은 환자를 대상으로 혈어증과 이화학적인 검사와의 상관관계를 밝혀오고 있다.³⁶⁾³⁷⁾³⁸⁾ 이러한 결과를 살펴보면, 대개는 전혈점도,혈장점도,혈침속도,혈소판응집율,혈전 최대응고시간,혈소판수,체의혈전 건조중량 등이 혈어증을 판단하는데 유의한 결과를 제공하는 것으로 밝혀졌다.

또한 위의 연구를 참고로 하여 혈어증의 동물 모형을 제작하는 실험적인 연구가 실행되었다.³⁹⁾⁴⁰⁾ 혈어증 동물모형은 병인과 그 증후 형태에 따라 外傷血瘀, 熱毒血瘀, 寒凝血瘀, 氣滯血瘀, 血虛血瘀 등 5종으로 나누어 볼수 있으며, 이 동물 모형의 이화학적인 검사 수치는 실제 인간의 혈어증과 기본적인 수치에서 동일하고 각각마다의 특이한 증상과 검사수치를 나타내고 있다.

한편, 이와 별도로 최근 한국에서는 상당히 많은 연구가 엔도톡신과 HA를 통한 어혈 동물 모형을 이용하여 실행되어왔다.

그래서 엔도톡신과 HA에 따른 어혈병태모형과 다른 어혈병태모형 연구를 비교해볼 필요성이 있다. 엔도톡신은 그람 음성균의 세포 외벽에서 분비되는 지질다당체(lipopolysaccharides; LPSs)로서 속, 발열, 혈관내 응고, 대사 이상, 체액 면역반응, 세포 면역반응, 저혈압 등을 유발하기 때문에 엔도톡신(Endotoxin; 내독소)이라고 명명되었다.⁴¹⁾

엔도톡신이 혈액응고를 일으키는 기전은 내부경로(intrinsic clotting pathway)에서 hageman factor를 활성화 시켜 prothrombin을 thrombin으로 전환시키며, 내피세포에 잠복형태로 존재하는 조직인자(thromboplastin)가 엔도톡신에 의하여 자극을 받아 외부경로(extrinsic clotting pathway)를 활성화 시킨다. 그래서 prothrombin이 thrombin으로 전환되며, thrombin은 fibrinogen을 fibrin으로 전환시킨다. fibrin은 fibrin polymer를 형성하여 혈관내부에 응고혈전을 형성하게 된다. 결과적으로 엔도톡신은 내부경로와 외부경로 둘 다를 활성화 시켜서 혈전을 형성하게 된다.⁴²⁾⁴³⁾

이러한 과정을 통하여 혈관내 혈전이 형성되면 fibrinogen, platelet, prothrombin 등의 응고인자가 고갈되게 되며, 이미 형성된 혈전(fibrin polymer)에 대해서는 이를 용해하려는 fibrinolysis가 일어나서 fibrin degradation products(FDP)가 혈액내에 축적된다. FDP는 fibrinogen이 fibrin으로 단백분해되는 것을 방해할 뿐 아니라 fibrin단량체가 중합되지 못하도록 하고, platelet의 응집을 막으므로써 항응고인자로서 작용하게 된다. 따라서 DIC에서는 fibrinogen, platelet, prothrombin 등의 응고인자의 소모성감소와 FDP의 축적으로 인하여 출혈소견을 보이게 된다.⁴⁴⁾

HA는 부신피질 스테로이드의 일종으로 코티졸(cortisol)에 염류를 첨가하여 수용성을 높인 시약이다. HA의 효과는 광범위하여 탄수화물, 단백질, 지방 및 퓨린 대사 뿐만 아니라 심혈관계, 신장, 골격근, 신경계 등에 영향을 미치고 있다. 코티졸(cortisol)은 당질코르티코이드

(glucocorticoid)의 원형으로 주로 탄수화물 대사와 관련이 되는 호르몬이다. 코티졸은 혈액구성요소 방면에서 헤모글로빈과 적혈구함량을 증가시키며, 적혈구 탐식작용(erythrophagocytosis)을 감퇴시키는 작용에 의하여 다혈구혈증을 일으킨다. 또한 백혈구 제거속도도 지연시켜서 다혈구 백혈구 숫자를 증가시키며 또한, 임파구, 호산구, 단구, 호염기구 등을 감소시켜서 혈중 세포의 재분포를 유도하게 된다. 결국, 전혈점도와 혈장점도를 높이게 되며, 혈액성분의 변화를 초래한다.⁴⁵⁾

이러한 혈액점도는 혈관저항과 혈류에 영향을 미치는 요인으로서, 특히 말초혈관저항을 상승시키는 것으로 인식되고 있는데, 혈액점도의 증가는 특히 말초혈관장애, 심근경색, 뇌경색, 고지혈증, 다혈구증, 고혈압, 당뇨병 및 혈관폐색성 질환에서 다발됨이 보고되었으며, 두통, 현훈, 피로, 청력상실, 시력장애, 안구진탕, 망막정맥확장, 망막출혈 및 울혈성심부전 등의 증상이 나타나는 것으로 보고되었다.⁴⁶⁾⁴⁷⁾

이상과 같은 엔도톡신과 HA에 의하여 유발된 동물모형의 특이 증상과 이화학적인 검사수치를 타 연구자들의 혈어증 동물모형과 비교해본 결과, 엔도톡신에 의한 동물모형은 녹농균에 의하여 유발된 열독형과 발열, 혈관내 혈전 형성 등 증상에서는 유사한 점을 보인다. 그러나, 본 실험에서 사용한 대장균에서 검출한 엔도톡신은 특이적으로 혈전증을 강력하게 유발하므로 피브리노겐, 혈소판, FDP, prothrombin 등과 같은 응고인자를 고갈시켜 버리기 때문에⁴⁸⁾ 혈액검사 상 수치는 오히려 반대로 나오게 되나, 그 기전상에서는 유사한 점을 보이고 있

다.⁴⁹⁾⁵⁰⁾ 또한, HA에 의한 혈액점도, 혈침속도 등은 기체혈어형, 외상혈어형, 한옹혈어형, 열독혈어형에서도 전부 동일한 결과를 나타내고 있다. 즉, 엔도톡신에 의한 동물 모형은 열독혈어형과 유사하고, HA에 의한 동물모형은 대개의 혈어증과 공통점을 가지고 있다.

한편으로는 위의 비교에서 증상이나 혈액검사상 수치가 일부 다른 점이 있으며, 엔도톡신이나 HA에 의한 어혈병태모형은 병인이 뚜렷하지 않고 혈어증을 전면적으로 대표하고 있지 못하며, 혈전증과 고점도 혈증을 특이적으로 유발하기 때문에 '혈전증과 고점도혈증의 동물모형'이라고 말하는 것이 더욱 정확하다고 할 것이다. 그러나, 혈어증의 개념이나 혈어증 진단표준으로 볼때 이 동물모형이 혈어증을 부분적으로 대표하고 있다는 점도 분명하다. 그래서, 본 연구에서는 엔도톡신과 HA에 의하여 유발된 동물모형을 어혈병태모형으로 삼기로 하였다.

한편, 혈어증 치료는活血化瘀를 주목표로 하며,理氣止痛을 부가적인 목표로 한다.⁵¹⁾ 여기에 더불어, 경증이 있을때는 그에 따른 치료법을 부가적으로 더한다. 활혈화어 약물은和血類,活血類,破血類로 나누어 볼수 있는데,和血類 약물은養血,和血脈 작용이 있는데當歸,牡丹皮,丹參,生地黃,赤芍藥 등이,活血類 약물은活血,行血,通瘀작용이 있는데川芎,蒲黃,紅花,五靈脂,鬱金,三七根,穿山甲,大黃,薑黃,益母草,澤蘭,蘇木,牛膝,玄胡索,乳香,沒藥,王不留行 등이,破血類 약물은破血消瘀攻堅 작용이 있는데水蛭,虻蟲,三稜,蓬朮,血竭,桃仁 등이 활용되고 있다.⁵²⁾

본 실험에 사용한 청포축어탕⁵³⁾은 격하축어탕의 가감방이다. 격하축어탕은 왕칭임이 『醫林改錯』에 처음 수록된 처방으로 肚腹의 血瘀之症으로 인한 積塊, 小兒疳塊, 痛不移處, 臥即腹墮, 腎瀉, 久瀉를 치료하기 위하여 창방하였다.⁵⁴⁾ 청포축어탕은 1980년대 초 경희의료원 한방병원 부인과⁵⁵⁾에서 아급성 내지 만성 내성기 질환을 치료하기 위하여 격하축어탕에 가감하여 만들어 진것이다. 특히 혈어증에 濕熱證이 겸한 것을 목표로 격하축어탕에서 桃仁, 紅花와 烏藥을 빼고, 濕熱證을 치료하는 金銀花, 薏苡仁, 敗醬을 넣고, 續斷과 牛膝 및 消導藥인 山楂, 神麩, 麥芽 등을 더하였다. 위의 활혈화어 약물의 구분에서 분석해보면 총 18종 약물중에 和血類 약물이 3종, 活血類 약물이 5종이다. 이 처방은 현재도 실제 임상에서 상당히 많이 사용되고 있으며⁵⁶⁾, 격하축어탕과 청포축어탕의 실험적인 연구⁵⁷⁾가 일부 있었다.

蜂毒이라 함은 꿀벌에서 얻어진 독을 말함인데 그 성분은 효소, 폴리펩티드, 작은 분자량을 가진 다양한 물질 등으로 이루어진 아주 복잡한 혼합체이다⁵⁸⁾.

Peptides는 봉독의 주성분으로 마른 봉독량의 40-50%를 차지한다. 주요성분으로는 melittin, apamin, MCD peptide, adolapin 등이 있는데 melittin은 봉독의 가장 특징적인 주성분으로 26개의 아미노산으로 구성된 폴리펩티드이고 봉독에서 뿐만 아니라 세포용해 활동을 가진 가장 특징적인 성분이다. 그 독성은 강하지 않으며 다양한 생물학적 성상을 가지고 있다. 이것은 적혈구를 용해하며 백혈구, 비만세포, 리조솜, 미토콘드리아 등도 용해한다. 또한 세포

및 세포간막을 손상시키며, 혈장단백질을 변질하게 만든다.

효소에는 hyaluronidase와 phospholipase A2 등이 있는데 hyaluronidase는 조직의 간질세포에 존재하는 mucopolysaccharide인 hyaluronic acid를 가수분해하는 효소이다. Phospholipase A2는 천연지방을 가수분해하는 효소군에 속한다. 봉독에서 이 효소의 전체량은 건조 봉독의 약 12% 정도이고 가장 중요한 효소 성분이다.

분자량이 작은 성분들 중에는 생물성 amine 과 아미노산, 탄수화물, 지질 등이 있는데 생물성 amine 중에는 histamine, dopamine, norepineprine, serotonin 등이 소량 함유되어 있다.

봉침료법은 이러한 봉독의 성분을 이용하여 동통과 염증 질환등에 광범위하게 사용되어 왔으며, 1870년대 영국의 Dr.Rucumkis가 “봉침이 RA 및 Gout에 미치는 효과”를 발표하였고 그 후 염증성 질환에 관한 논문이 많이 발표되어 왔다. 최근에 이르러 Dawson CR⁵⁹⁾ 등에 의하여 봉독의 멜리틴 및 포스포리파아제 A에 의한 세포용해와 모세혈관투과의 증가 등의 항응고 작용이 보고 되어지고 있다. 또한, 봉독의 어혈 병태모형에 미치는 영향에 대한 연구도 실시되었다⁶⁰⁾. 그러나, 봉독을 단독 사용하여 봉독과 활혈거어제가 어혈병태모형에 미치는 영향을 비교연구한 바는 없었다.

일반적으로 혈전증을 유발하는 기전은 상당히 많은데 엔도톡신은 주로 내피세포의 상해 기전을 통하여 유발시키고 있으며, 그에 따른 혈전 형성과 항응고작용의 과정을 나누어 보면 혈관벽 인자, 혈소판 인자, 혈장응고 인자, 섬유

소용해 인자 등으로 나누어 볼수 있다.⁶¹⁾ 이들 에 대한 검사 항목은 각각 다른데 혈관계 이상에는 모세혈관저항과 출혈시간, 혈소판계에서는 혈소판수와 형태, 출혈시간 응고계에서는 prothrombin time, thrombin time, 섬유소용해계에서는 fibrinogen, FDP 등이 있다.⁶²⁾ 그래서, 본 실험에서는 엔도톡신으로 유발시킨 혈전증의 기전을 통해 볼때 platelet, prothrombin time, fibrinogen, FDP를 검사 항목으로 설정하게 되었다. 한편, HA로 인한 고점도혈증에서는 전혈점도(blood viscosity)와 혈장점도(plasma viscosity)를 검사 항목으로 설정하였다.

위와 같은 검토와 필요성에 의하여 본 실험자는 엔도톡신과 HA로 유발된 혈어증 동물모형을 통하여 청포축어탕과 봉독의 활혈화어 약물로서의 효능을 입증하기 위해 본 실험을 실시하였다.

실험성적을 정리하여 보면, 엔도톡신 투여 실험의 경우는 다음과 같다. 혈소판수에서는 sample I에서 유의성 있는 증가($p=0.085$)는 아니지만 대조군에 비하여 증가하는 추세를 보였으며, sample II, sample III에서는 대조군과 큰 차이를 보이지 못하고 있다. 또한, prothrombin time에서는 sample I는 유의한 결과를 보이고 있지 못하지만 sample II과 sample III는 상당히 유의한 감소를 보이고 있다. 또한 fibrinogen에서는 sample I에서 유의한 결과가 있고 sample II과 sample III에서는 대조군과 거의 차이를 보이지 못하고 있다. FDP농도에서는 모든 실험군에서 유의한 결과를 보이지 못하고 있으나, sample I에서는 그래도 약간의 차이($p=0.213$)가

보이나, sampleⅡ과 sampleⅢ의 경우에는 오히려 FDP농도가 훨씬 더 올라가서 대조군에 비하여 정상군과 더 멀어지는 결과를 보이고 있다. 이러한 결과로 볼때, 청포축어탕 투여군(sampleⅠ)은 혈소판계와 섬유소용해계의 기전을 통해 혈전증을 억제하는 작용을 가지고 있으며, 봉독(sampleⅡ과 sampleⅢ)은 응고계의 기전을 통해 혈전증을 억제하는 작용을 가지는 반면에 섬유소용해계에는 부정적인 영향을 가지고 있는 것으로 사려된다.

HA 투여 실험의 결과는 전혈점도의 경우, 모든 실험군에 유의한 결과가 있으나 봉독을 투여한 실험군(sampleⅡ과 sampleⅢ)의 성적이 더 좋으며, 봉독의 성적이 더 좋은 것으로 보아 전혈점도에 미치는 봉독의 작용이 우수함을 알 수 있었다. 반면에 혈장점도의 경우는 모든 실험군에 유의한 결과가 있으나 청포축어탕을 투여한 실험군의 성적이 대체적으로 더 나은 편이며 봉독을 더 많이 투여할수록 그 성적이 멀어지는 것을 알 수 있었다.

따라서, 청포축어탕은 혈전증과 고점도혈증과 관계되는 어혈병증에 유용하게 응용할 수 있을 것이며, 봉독은 좀 더 연구가 있어야 할 것으로 생각된다.

V. 結 論

본 실험은 엔도톡신과 HA에 의해 유발된 어혈병태모형에 대한 청포축어탕과 봉독의 치료 효과를 실험적으로 규명하고 비교하였다.

즉, 엔도톡신을 흰쥐 尾靜脈에 주사한 후, 청

포축어탕 건조 엑기스를 경구투여 하거나 봉독(apitoxin)을 복강내 주사하고서 채혈한 혈액으로 platelet수, fibrinogen량, prothrombin time, FDP농도 등을 측정하여 대조군과 비교하였다. 또한, HA를 둔부근육 주사한 후, 청포축어탕 건조 엑기스를 경구투여 하거나 봉독(apitoxin)을 동시에 주사하고서 채혈을 하여 전혈점도와 혈장점도를 측정하여 대조군과 비교하였다.

위의 실험을 통해 검사치를 검토하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Platelet수는 대조군에 비하여 sampleⅠ에서 유의성있는 증가를 보였다.
2. Fibrinogen양은 대조군에 비하여 sampleⅠ에서 유의성있는 증가를 보였다.
3. Prothrombine time은 대조군에 비하여 sampleⅡ과 sampleⅢ에서 유의성있는 단축을 보였다.
4. FDP농도는 대조군에 비하여 오히려 sampleⅡ과 sampleⅢ의 경우 유의성있는 증가를 보였다.
5. 전혈점도는 대조군에 비하여 sample 모두에서 유의성 있는 감소를 보였다.
6. 혈장점도는 대조군에 비하여 sample 모두에서 유의성 있는 감소를 나타내었다.

이상의 결과에서 청포축어탕은 혈소판수, fibrinogen양, 전혈점도 및 혈장점도에 양호하게 작용하는 것으로 보아 고점도혈증과 혈전증 기전 중 혈소판계와 섬유소용해계에 유의한 영향을 끼치며, 봉독은 고점도혈증과 혈전증 기전 중 응고계에 유의한 영향이 있음을 알 수 있었다. 따라서, 청포축어탕은 혈전증과 고점도혈증

과 관계되는 어혈병태모형에 유효하게 활용될 수 있을 것이며, 봉독은 고점도혈증과 관계되는 어혈병태모형에 유효한 효과가 있었으나 혈어증 치료에 사용하기 위해서는 좀 더 연구가 있어야 할 것으로 생각된다.

參 考 文 獻

1. 김구자 외 2인 : 『생리학』, 서울, 고려의학, p140-176, 1986
2. 金文昊 : 『蜂毒療法과 蜂針療法』, 韓國教育企劃, 서울, pp.67-89, 1992
3. 대한병리학회 편 : 『병리학』, 서울, 고문사, 1990
4. 文濬典 安圭錫 崔昇勳, 『東醫病理學』, 서울, 고문사, 1990, p74-76
5. 성은찬 : 『難治病의 蜂針療法』, 全國農業技術者協會 出版部, 서울, 1990
6. 宋炳基 : 『方證新編』, 서울, 東南出版社, p.160, 1978
7. 殷鏡錫 역 : 『임상검사법 제요』, 서울, 고문사, 1986
8. 이귀녕 이종순 : 『임상병리과일』, 서울, 의학문화사, 1993 제 2판
9. 林定圭 역 : 『藥物治療의 基礎와 臨床』, 서울, 고려의학, 1990, p1498-1530
10. 崔昇勳 : 『내경병리학』, 서울, 통나무, 1993, p206-218
11. 康舜洙 : 『韓醫學에서의 瘀血에 對한 概念』, 서울, 大韓韓學會誌, Vol.5, pp.138-140, 1984
12. 金玼德 : 『血栓症 및 高粘度血症에 關한 補陽還五湯의 實驗的 研究』, 서울, 慶熙大學校 大院, 1988
13. 金德熙 : 『手拈散이 瘀血病態模型에 미치는 影響』, 서울, 慶熙大學校 大學院, 1990
14. 金性洙 : 『Hydrocortisone acetate로 誘發된 瘀血病態 model에 關한 研究』, 서울, 大韓韓學會誌, Vol.8, No.1, pp.133-138, 1987
15. 朴文秀 : 『復元活血湯이 Endotoxin으로 誘發된 血栓症에 미치는 影響』, 서울, 慶熙大學校 學院, 1989
16. 이경섭 송병기 : 『淸胞逐瘀湯 投與患者의 臨床的 考察』, 한방부인과학회지, 1987 제 1권 제 1호, p33-37
17. 田炳薰 : 『瘀血의 概念에 關한 東醫學的 考察』, 서울, 慶熙大學校 大學院, 1989
18. 鄭址弘 : 『胸下逐瘀湯과 淸胞逐瘀湯의 效能에 關한 研究』, 서울, 慶熙大學校 大學院, 1985
19. 鄭燦吉 : 『血栓 및 高粘度血症에 미치는 黃耆, 桂枝 및 紅花의 效能에 關한 研究』, 서울, 熙大學校 大學院, 1989
20. 趙英淑, 『地龍散 및 地龍散加蜂毒이 瘀血病態模型에 미치는 影響』, 서울, 경희대학교 대학원, 1994
21. 崔昇勳 : 『血府逐瘀湯이 血栓症과 皮下血腫에 미치는 影響』, 서울, 慶熙大學校 大學院, 1987.No.2, pp.313-320, 1987
22. 홍남두 외 2인 : 『漢方製劑 解說集』, 서울, 경희의료원 한방병원, 1983, p134
23. 姜春華主編 : 『活血化瘀研究』, 上海, 上海科學技術出版社, pp.4-10, 267-285, 291, 1981
24. 顧瑞生 : 『中醫防治學總論』, 上海, 上海中醫

- 學院出版社, 1989
25. 翁維良 주편 : 『活血化瘀 治療 疑難病』, 北京, 學苑出版社, 1993
26. 陳可冀 主編 : 『活血化瘀研究와 臨床』, 北京, 北京醫科大學 中國協和醫科大學 聯合出版社, 1991
27. 陳達理 周立紅 편 : 『中醫基礎理論現代研究』, 上海, 上海中醫學院出版社, 1989
28. 賴世隆 외 7인 : ‘中醫證候的數理統計基礎及血瘀證 廣觀辨證 計量化 初探’, 中國醫藥學報, p427-432, 제 3권 제6기, 1988
29. 孫世道 등 : ‘甲皺 微循環的 變化與 氣血關係’, 上海中醫藥雜誌, 1981 (2) p44-47
30. 宋一亨 등 : ‘冠心病 中醫辨證與 心功能關係的 初步研究’, 中醫雜誌, 1982 (6) p45-48
31. 申冬珠 烏健 : ‘中西醫結合動物實驗模型研制問題的探討’, 中國中西醫結合雜誌, 제 14권 제 2기, 1994(2), p115-116
32. 潘可勝 : ‘血液患者部分血液流變學指標測定’, 雲南中醫雜誌, 1:7-11, 1985
33. 顏德馨 : ‘活血化瘀療法 臨床實踐’, 雲南, 雲南人民出版社, p2-10 (재인용)
34. 王階 陳可冀 : ‘中日兩國 對血瘀證 病因病機的認識’, 遼寧中醫雜誌, 1991 3기 p44-47
35. 王階 陳可冀 : ‘血瘀證 古典辨證診斷 探討’, 遼寧中醫雜誌, 1992 제 3기 p12-13
36. 王階 陳可冀 : ‘血瘀證 症狀體徵 研究概況’, 遼寧中醫雜誌, 1990 제 5기, p45-48
37. 王階 陳可冀 : ‘血瘀證診斷標準的研究’, 中西醫結合雜誌, 1988 제 8권 제 10기, p585-587
38. 俞企英 : ‘疏經活血湯이 血栓症에 미치는 影響’, 서울, 慶熙韓醫大論集, Vol.7, pp.23-25, 1984
39. 中國中西醫結合研究會 : ‘血瘀證 診斷的 試行標準’, 中西醫結合雜誌, 1983, 3(3) 封二 (재인용)
40. 中國中西醫結合研究會 活血化瘀 專業委員會 : ‘血瘀證 診斷標準’, 中西醫結合雜誌, 1987, 7(3) :129
41. 中島一 : ‘從皮膚病學角度 探討血瘀證的 診斷標準’, 遼寧中醫雜誌, 1990년 제 5기, p588-589
42. 許青婉 등 : ‘氣滯血瘀型 冠心病患者的 血脂變化’, 中西醫結合雜誌, 1985(5), p265-266
43. 大星敬一他 : 『血液と脈管』, 日本, 1976, 7: 157
44. Hoagland, S.E., *J. Biol. :Chem.*, 162:143, 1946
45. Kalmar, R. et al. : *Am.J. Clin. Pathod.*, 70:642, 1978
46. Kleiner, E.E. et al. : *Am.J. Clin. Pathod.*, 56:162, 1971
47. Marshall, J. : The Viscosity Factor in Cerebral Ischemia, *J. Celeb. Blood Flow Metab.*, 2:47-48, 1982
48. Mims 외 5인 : 『Medical Microbiology』, London England, Mosby Co, 1993, p16.6-16.14
49. Otwin, L. et al. : Contribution of Red Cells and Plasma to Blood Viscosity in Preserm and Full-term Infants and Adults, *Pediatric*, 74:45, 1984
50. Schoendorf, T.H. et al. : *Am.J. Pathol.*, 65:51, 1953

51. westphal, O. et al. : Z. Naturforsch, 76: 148, 1952

企劃, 서울, pp.67-89, 1992.

15) 홍남두 외 2인 : 『漢方製劑 解說集』, 서울, 경희의료원 한방병원, 1983, p134

16) Schoendorf, T.H. et al. : Am.J. Pathol., 65:51, 1953.

17) westphal, O. et al. : Z. Naturforsch, 76: 148, 1952

18) 殷鏡錫 역 : 『임상검사법 제요』, 서울, 고문사, 1986년

19) Hoagland, S.E., J. Biol. Chem., 162:143, 1946.

20) Kalmar, R. et al. : Am.J. Clin. Pathol., 70:642, 1978.

21) Kleiner, E.E. et al. : Am.J. Clin. Pathol., 56:162, 1971.

22) 大星敬一他 : 『血液と脈管』, 日本, 1976, 7: 157

23) Otwin, L. et al. : Contribution of Red Cells and Plasma to Blood Viscosity in Preterm and Full-term Infants and Adults, Pediatric, 74:45, 1984.

24) Marshall, J. : The Viscosity Factor in Cerebral Ischemia, J. Cereb. Blood Flow Metab., 2:47-48, 1982.

25) 최승훈 : 『내경병리학』, 서울, 통나무, 1993년, p206-218

26) 陳可冀 主編 : 『活血化瘀研究和臨床』, 北京, 北京醫科大學 中國協和醫科大學 聯合出版社, 1991년 p3

27) 陳可冀 主編 : 『活血化瘀研究和臨床』, 北京, 北京醫科大學 中國協和醫科大學 聯合出版社, 1991년 ‘論血瘀證的概念和範疇’

尾 注

1) 文潸典 安圭錫 崔昇勳, 『東醫病理學』, 서울, 고문사, 1990년, p74-76

2) 王階 陳可冀 : ‘血瘀證 症狀體徵 研究概況’, 遼寧中醫雜誌, 1990년 제 5기, p45-48

3) 顧瑞生 : 『中醫防治學總論』, 上海, 上海中醫學院出版社, 1989년, p191-195

4) 局部乏血, 鬱血, 出血, 血栓形成, 水腫 등이며, 특히 미순환 장애를 지칭한다.

5) 文潸典 安圭錫 崔昇勳, 위의 책, p74-76

6) 陳可冀 主編 : 『活血化瘀研究和臨床』, 북경, 北京醫科大學 中國協和醫科大學 聯合出版社, 1991년, p3-7 p17-20

7) 王階 陳可冀 : ‘中日兩國 對血瘀證 病因病機的認識’, 遼寧中醫雜誌, 1991년 3기 p44-47

8) 陳可冀 主編, 위의 책, p169-210

9) 陳達理 周立紅 편 : 『中醫基礎理論現代研究』, 상해, 상해중의학원출판사, 1989년, p130-136

10) Hydrocoticone Acetate

11) 참고문헌 목록 4.5.7.26.33.40번 참고.

12) 대한병리학회 편, 『병리학』, 서울, 고문사, 1990년, p136-138

13) 이경섭 송병기 : ‘淸胞逐瘀湯 投與患者의 臨床的 考察’, 한방부인과학회지, 1987년 제 1권 제 1호, p33-37

14) 金文昊 : 『蜂毒療法과 蜂針療法』, 韓國教育

- p17-20
- 28) 中國中西醫結合研究會：‘血瘀證 診斷的 試行標準’，中西醫結合雜誌，1983，3(3) 封二 (재인용)
- 29) 中國中西醫結合研究會 活血化瘀 專業委員會：‘血瘀證 診斷標準’，中西醫結合雜誌，1987，7(3) :129
- 30) 王階 陳可冀：‘血瘀證診斷標準的研究’，中西醫結合雜誌，1988년 제 8권 제 10기, p585-587
- 31) 賴世隆 외 7인：‘中醫證候的數理統計基礎及血瘀證 廣觀辨證 計量化 初探’，中國醫藥學報，p427-432, 제 3권 제6기, 1988년 12월
- 32) 中島一：‘從皮膚病學角度 探討血瘀證的 診斷標準’，遼寧中醫雜誌，1990년 제 5기 p588-589,
- 33) 이상은 血瘀證研究 國際會議, 1988년 10월, 북경
이중에 1)1개항이라도 있으며 혈어증 진단이 가능하고 2)각 과의 혈어증 진단 표준을 별도로 제정하며, 3)관련이 있는 검증을 고려한다.
- 34) 陳可冀 主編, 『活血化瘀研究和 臨床』, 북경, 北京醫科大學 中國協和醫科大學 聯合出版社, 1991년 ‘血瘀證 診斷標準的 研究’ p3-7 ‘血瘀證 診斷的 多因素判別分析 研究’ p8-12
- 35) 陳達理 周立紅 편：『中醫基礎理論現代研究』, 상해, 상해중의학원출판사, 1989년, p126-136
- 36) 宋一亨 등：‘冠心病 中醫辨證與 心功能關係的 初步研究’ 中醫雜誌 1982 6월 p45-48
- 37) 孫世道 등：‘甲皺 微循環的 變化與 氣血關系’，上海中醫藥雜誌，1981년 (2) p44-47
- 38) 許青婉 등：‘氣滯血瘀型 冠心病患者的 血脂變化’，中西醫結合雜誌，5(5) p265-266
- 39) 陳達理 周立紅 편：『中醫基礎理論現代研究』, 상해, 상해중의학원출판사, 1989년, p126-136
- 40) 陳可冀 主編, 『活血化瘀研究和 臨床』, 북경, 北京醫科大學 中國協和醫科大學 聯合出版社, 1991년 顧亞夫 외 8인, ‘五種 血瘀證型 動物模型的 研制’, p169-174 華興邦 외 5인, ‘外傷血瘀證 動物模型的 研究’, p179-183 王殿俊 외 6인, ‘熱毒血瘀證 動物模型的 研究’, p 184-193 張珊珊 외 5인, ‘寒凝血瘀證 動物模型的 實驗研究’, p194-201 戶振初 외 6인, ‘氣滯血瘀證 動物模型的 實驗研究’, p202-209 常復蓉 외 6인, ‘血虛血瘀 動物模型的 研究’, p210-215
- 41) Mims 외 5인：『Medical Microbiology』, London England, Mosby Co, 1993, p16.6-16.14
- 42) 대한병리학회 편, 『병리학』, 서울, 고문사, 1990년, p129-136
- 43) Mims 외 5인, 『Medical Microbiology』, London England, Mosby Co, 1993, p16.6-16.14
- 44) 이귀녕 이종순, 『임상병리과일』, 서울, 의학문화사, 1993년 제 2판, p816-819
- 45) 임정규 역, 『藥物治療의 基礎와 臨床』, 서울, 고려의학, 1990년, p1498-1530
- 46) 김구자 외 2인, 『생리학』, 서울, 고려의학,

- p140-176
- 47) 대한병리학회 편, 『병리학』, 서울, 고문사, 1990년, p126-136
- 48) 대한병리학회 편, 『병리학』, 서울, 고문사, 1990년, p139
- 49) Mims 외 5인, 『Medical Microbiology』, London England, Mosby Co, 1993, p16.6-16.14
- 50) 왕전준 외 6인, '열독혈어증 동물모형적 연구', 강소성중의약연구소 위책 p 184-193
- 51) 顔德馨, '활혈화어요법 임상실천', 운남, 운남인민출판사, p2-10 (재인용)
- 52) 翁維良 주편, 『活血化瘀 治療 疑難病』, 北京, 學苑出版社, 1993년 p23-24 제 2차 전국활혈화어 연구학술회의 수정본, 1986년 11월, 廣州
- 53) 홍남두 : 『한방제제 해설집』, 서울, 경희의료원 한방병원, 1983, p134
- 54) 鄭址弘 : '胸下逐瘀湯과 清胞逐瘀湯의 效能에 關한 研究', 서울, 慶熙大學校大學院, 1985.
- 55) 송병기 교수
- 56) 이경섭 송병기 : '清胞逐瘀湯 投與患者의 臨床的 考察', 한방부인과학회지, 1987년 제 1권 제 1호, p33-37
- 57) 鄭址弘 : '胸下逐瘀湯과 清胞逐瘀湯의 效能에 關한 研究', 서울, 慶熙大學校大學院, 1985.
- 58) 金文昊 : 『蜂毒療法과 蜂針療法』, 韓國教育企劃, 서울, pp.67-89, 1992.
- 59) Dawson CR, et al : The interaction of bee melittin with lipid bilayer membrane, 510(1):75-86, 1978.
- 60) 趙英淑 : '地龍散 및 地龍散加蜂毒이 瘀血病態模型에 미치는 影響', 서울, 경희대학교 대학원, 1994
- 61) 대한병리학회 편 : 『병리학』, 서울, 고문사, 1990년, p139
- 62) 殷錕錫 역 : 『임상검사법 제요』, 서울, 고문사, 1986년 p316