

三痺湯의 抗炎, 抗凝固 및 鎮痛效果에 對한 研究

柳準基 · 李英九 · 文炳淳*

I. 緒 論

三痺湯은宋代陳¹⁾의《婦人良方》에“治氣血凝滯,手足拘攣,風痺,氣痺等疾皆療”라고 최초로收錄된以來,後代醫家들에 의해筋肉의疼痛,拘縮,運動障礙,強張等動作이鈍하며關節의變形,浮腫,水腫,屈伸時痛症이發生하는데使用되어 왔으며,現代에 이르러서는慢性류머티스關節炎 및神經痛 등에應用되고 있다²⁻¹⁴⁾.

痺證이란風寒濕의外邪에感觸됨으로써氣血運行이閉塞되어筋骨,肌肉,關節 등에疼痛,麻木,重着,關節腫大,活動障礙 등의症狀을 일으키는病證이다^{6,14)}.痺證은《素問·痺論》¹⁵⁾에서“風寒濕三氣雜至合而爲痺也,其風氣勝者爲行痺…”라하여 최초로言及된以來 많은歷代醫書에서論述하고 있으며,그分類도多樣하여原因에 따라風痺,寒痺,濕痺,熱痺,瘀血痺,痰痺,虛痺… 등으로,症候의特徵에 따라行痺,痛痺,着痺,白虎歷節風 등으로,發病部位에 따라五痺와五臟·六腑痺로 나뉘고 있다^{5,7,11,16)}.

三痺湯은文獻에 따라藥物의構成과用量이多小差異가 있으나許²⁾의《東醫寶鑑》에準하여構成藥物을 살펴보면,本方은杜沖,牛膝,細辛,桂皮,人蔘,赤茯苓,白芍藥,防風,當歸,川芎,黃芪,續斷,甘草,獨活,秦艽,生地黃,生薑,大棗로構成되어 있으며,羌活·細

辛은少陰經으로 들어가血脈을通하게 하며,秦艽·防風은經絡을疏通하고升陽,祛風하고,杜沖·牛膝·續斷은健骨強筋,堅固下體하고,人蔘·黃芪·桂皮·茯苓·甘草는益氣,補陽하는效能이 있다¹⁷⁾. 따라서本方은祛風濕,止痛痺,益肝腎,補氣血하는效能¹⁸⁻²²⁾으로氣血不足,肝腎兩虧로 인한風寒濕痺를治療하는데活用되고 있다^{18-20,22)}. 또한三痺湯은獨活寄生湯을原方으로桑寄生을祛하고黃芪,續斷을加한方劑^{17-19,23-27)}로서效能과證治는類似하나獨活寄生湯은血弱에치우친腰腿痺痛을治療하는데重點을 둔反面에本方은氣虛에치우친手足拘攣을治療하는데重點을 두고 있으며^{19,28)}陽氣를通하여寒濕을除去하는데目的이 있다²⁹⁾.

近來韓醫學에서는金³⁰⁾의“疎經活血湯의消炎鎮痛에關한實驗的研究”等³¹⁾痺證에關한研究가活發히進行되고 있으나三痺湯에 대한實驗研究는 아직 찾아 볼 수 없었다.

이에著者는三痺湯의效能을實驗적으로糾明하기爲하여白鼠에게本方을經口投與하여Carragenin을利用한局所的浮腫實驗과炎症反應時 나타나는血管透過性亢進으로因한蛋白質滲出의抑制를觀察하기 위하여CMC-pouch를利用하여蛋白質滲出을測定하였고,또血管系에 미치는影響을 알아보기 위하여耳殼動靜脈을灌流하는Ringer液의變化와尾動脈의收縮擴張反應을確認하였고,抗凝固效果를究明하기 위하여肺性血栓性塞栓症에서의死亡率,血小板凝集度,血漿凝固活性을 관찰하였으며,醋酸法과熱板法으로鎮

* 圓光大學校 韓醫科大學 內科學教室
- 이 연구는 1998학년도 원광대학교 교비지원에 의하여 연구되었음.

痛效果를 관찰하여 有意한 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 實驗材料 및 方法

A. 材料 및 動物

1. 藥材

實驗에 使用한 三痺湯의 處方 構成은 許²⁾의 《東醫寶鑑》에 準하였으며, 使用한 藥材는 圓光大學校 附屬 韓方病院에서 구입한 後 精選하여 使用하였고, 그 內容과 分量은 다음과 같다.

三痺湯의 구성(Prescription of Sambitang)

韓藥名	生藥名	重量(g)
杜仲	Cortex eucomminae	2.8
牛膝	Radix achyranthis	2.8
細辛	Radix asari	2.8
桂皮	Cortex cinnamomi	2.8
人蔘	Radix ginseng	2.8
赤茯苓	Poria	2.8
白芍藥	Radix paeoniae lactiflorae	2.8
防風	Radix ledebouriellae	2.8
當歸	Radix angelicae gigantis	2.8
川芎	Rhizoma cnidii	2.8
黃芪	Radix astragali	2.8
續斷	Radix dipsaci	2.8
甘草	Radix glycyrrhizae	2.8
獨活	Radix aralia cordatae	1.2
秦艽	Radix gentianae macrophyllae	1.2
生地黃	Rhizoma rehmanniae	1.2
生薑	Rhizoma zingiberis	1
大棗	Fructus zizyphi jujubae	2
Total Amount		43

2. 動物

體重 200g 內外의 Sprague-Dawley系 雌性 랫트 및 20g 內外의 Balb/C 雄性 마우스를 一般配合飼料(三養飼料: 粗蛋白質 22.1%以上, 粗脂肪 3.5%以上, 粗纖維 5.0%以下, 粗炭分 8.0%以下, 칼슘 0.6%以上, 인 0.4%以上)로 1 週間 以上 飼育하여 實驗室 環境에 適應시킨 後 實驗에 利用하였다. 動物飼育室의 環境은 溫度 22.1℃, 相對濕度는 65.5%로 維持하였으며, 明暗은 12時間(08:20:00) 間隔으로 調節하였다. 實驗期間 동안 물과 基本配合食餌는 자유롭게 먹을 수 있도록 하였다.

B. 實驗方法

1. 檢液의 調製 및 投與

三痺湯 5貼 分量인 215g을 蒸溜水 2000ml 와 함께 환저플라스크에 넣고 冷却器를 附着 하여 2時間 동안 氣로 加熱하여 煎湯한 後 冷却시킨다. 3000rpm에서 20分間 遠心分離하여 上清液을 取한 後 濾過袍와 濾過紙로 濾過한 濾液을 減壓回轉 蒸發機를 利用하여 減壓 濃縮한 다음 40℃의 減壓乾燥機에서 완전히 乾燥하여 三痺湯 乾燥엑기스 37.4g(收率 17.4%)을 얻었다. 乾燥한 엑기스는 蒸溜水로 稀釋하여 經口投與 또는 皮下投與하였다.

2. 炎症反應에 미치는 影響

(1) Carrageenin으로 誘發한 浮腫에 대한 效果 測定

Winter³⁷⁻³⁸⁾ 등의 方法에 따라 흰쥐 6마리를 1群으로 하여 實驗的 處置를 시행하고 물과 基本配合食餌 및 生理食鹽水를 投與한 正常群 (Normal Group), 實驗的 處置를 시행하고 indomethacin 10mg/kg를 投與한 藥物對照群

(Control Group), 實驗的 處置를 시행하고 三痺湯 乾燥엑기스 100mg/kg body weight를 投與한 實驗群I (SBT I), 實驗的 處置를 시행하고 三痺湯 乾燥엑기스 200mg/kg body weight를 投與한 實驗群II (SBT II), 實驗的 處置를 시행하고 三痺湯 乾燥엑기스 400mg/kg body weight를 投與한 實驗群III(SBT III)으로 나누어 시행하였다.

試料를 經口投與하고 1時間 경과한 후에 起炎劑로 carrageenin(0.1ml of a 1% solution / suspension in saline)을 後肢右足の 蹠皮下에 注射하고 발생하는 浮腫을 1時間 간격으로 5時間 후 까지 經時的으로 plethysmometer로 足の 容積을 측정하여 아래의 容積算出法에 의하여 浮腫增加率과 浮腫抑制率을 계산하였다.

$$\text{浮腫增加率(\%)} = \frac{V_r - V_c}{V_c} \times 100$$

V_r : 起炎劑인 carrageenin(0.1ml of a 1% solution/suspension in saline)을 投與한 後浮腫을 일으킨 後肢右足の 容積

V_c : 起炎劑인 carrageenin(0.1ml of a 1% solution/suspension in saline)을 投與하기 前의 正常的인 後肢右足の 容積

$$\text{浮腫增加率(\%)} = \frac{E_c - E_t}{E_t} \times 100$$

E_c : 對照群의 平均浮腫率

E_t : 藥物投與後의 平均浮腫率

(2) CMC-pouch에 의한 蛋白質 滲出 實驗
흰쥐 6마리를 1群으로 하여 Ishikawa³⁹⁾ 等의 方法에 따라 實驗하였다. 흰쥐에 ketamine (20mg/kg)과 Rompun(10mg/kg)을 注射하여 痲醉시킨 후 直徑 5cm 이상으로 背部의 털을 제거 하고 皮下에 5ml의 공기를 注入하여 空氣囊을 만들고 24時間 後에 各 群別로 다음과

같은 處置를 하였다. 實驗群은 다음과 같이 5群으로 나누었다. 즉 120℃에서 30分間 加壓 滅菌한 37℃의 2% CMC(carboxymethyl cellulose) 5ml/air pouch를 注入한 對照群 (Control Group), aspirin 50mg을 2% CMC (carboxymethyl cellulose) 溶液 5ml에 溶解시켜 空氣囊에 注入한 藥物對照群(Drug-Experimental Group), 三痺湯 乾燥엑기스 100mg을 2% CMC (carboxymethyl cellulose) 溶液 5ml에 溶解시켜 空氣囊에 注入한 實驗群 I (SBT I), 三痺湯 乾燥엑기스 200mg을 2% CMC(carboxymethyl cellulose) 溶液 5ml에 溶解시켜 空氣囊에 注入한 實驗群II (SBT II), 三痺湯 乾燥엑기스 400mg을 2% CMC (carboxymethyl cellulose) 溶液 5ml에 溶解시켜 空氣囊에 注入한 實驗群III (SBT III) 等이다.

上記의 處置후에 6時間 만에 CMC囊을 부드럽게 마사지 한 다음 囊안의 液을 채취하여 測定하였다. 蛋白質의 定量은 채취액 0.1ml에 生理食鹽水 4.9ml을 加하고 白血球가 破壞되지 않도록 조심스럽게 충분히 혼합한 다음 1000rpm에서 5分間 遠心分離하여 血球成分을 제거한 다음 上清液을 取하여 자동화확분석기 (Gilford Impact 400E)를 利用하여 比色定量하였다.

3. 血管系에 미치는 效果

(1) 家兔의 耳殼血管灌流에 대한 作用

Kraukow-Pissemski의 方法을 變形하여 sodium phentobarbital(50mg/kg)로 痲醉시킨 後 耳動脈주위의 털을 깎고 耳動脈을 露出시켜 polyethylene cannula를 挿入하고 結紮한 後 Ringer液이 들어있는 marriot병에 연결하고, 耳殼精脈에 polyethylene cannula를 삽입한 다음 點滴을 잘 觀察할 수 있도록 tube에 고정된 다음 귀의 밑 部分을 切斷하여 剔出한다. 耳殼動脈을 灌流하여 耳殼精脈으로 流出하는 Ringer液의 點滴數를 觀察하는데, 매 분

당 流出하는 Ringer液의 點滴이 35- 40drops 가 되면 檢液을 cannula에 연결된 고무관에 注射하여 檢液의 作用을 관찰하였다. 比較藥物로는 acetylcholine chloride를 使用하였다⁴⁰⁻⁴²⁾

(2) 흰쥐의 尾動脈에 대한 作用

三痺湯 乾燥액기스의 흰쥐의 꼬리에서 분리한 動脈에 미치는 영향을 Nicholas 등의 모델을 이용하여 實驗하였다. 三痺湯 乾燥액기스를 10 μ g/ml, 20 μ g/ml, 40 μ g/ml의 濃度 등으로 organ bath에 添加하여 흰쥐 尾動脈의 收縮과 弛緩作用에 미치는 效果를 觀察하였다. 三痺湯의 濃度增加에 따른 動脈의 直接的인 反應과 norepinephrine에 對한 濃度收縮反應曲線에 미치는 三痺湯의 일정한 效果를 觀察하였다. 선택적인 α 1-adrenoceptor antagonist인 prazosin hydrochloride를 比較藥物로 使用하였다⁴³⁻⁴⁵⁾

4. 抗凝固 作用

(1) 마우스 死亡率 沮害 效果

30g 內외의 Balb/C 마우스를 實驗開始 前 날 하루밤 絶食시킨 後 急性 肺性 血栓症 (acute pulmonary thromboembolism)을 誘發하기 위하여 collagen(20 μ g/10g B.W.)과 serotonin(50 μ g/10g B.W.)의 混合液(100 μ l/10 g B.W.)을 尾靜脈에 빠르게 注射하였다. 마우스의 死亡은 collagen(20 μ g/10g B.W.)과 serotonin(50 μ g/10g B.W.)의 混合液(100 μ l/10 g B.W.)을 尾靜脈에 注射한 後 10分안에 決定하였다. collagen(20 μ g/10g B.W.)과 serotonin(50 μ g/10g B.W.)의 混合液을 注射하기 2時間, 6時間 前에 2회에 걸쳐 三痺湯 乾燥액기스 50, 100, 200mg/kg씩을 各各 經口投與하였고, 對照群은 同量의 生理食鹽水를 投與하였으며 藥物對照群으로 cyproheptadine(ED50=0.1mg/kg B.W.)을 collagen(20 μ g/10g B.W.)과 serotonin (50 μ g/10g B.W.)의 混合液을 注射하기 1時間

前에 經口投與 하였다. 結果는 마우스의 死亡數와 百分率로 표시하였다. 死亡率(%)은 아래의 등식에 의하여 구하였다^{42,44-46)}

$$\text{死亡率(\%)} = \text{No. of dead mice} \times 100 / \text{No. of treated mice} \times \text{CD}$$

$$\text{CD} = \frac{\text{No. of dead mice in control group}}{\text{No. of mice in control group}}$$

(2) 血小板凝集抑制作用과 血漿凝固活性에 미치는 影響

250g 內외의 Sprague-Dawley계 的 랫트를 實驗開始 前 날 하루밤 絶食시킨 後 使用하였다. 實驗開始 2時間 前에 三痺湯 乾燥액기스를 蒸溜水에 稀釋하여 經口投與하고, 藥物對照群으로 실험개시 1時間 前에 aspirin, 3時間 前에 ticlopidine hydrochloride를 經口投與하였다. sodium phenobarbital(36mg/kg)로 痲醉시킨 後 正中線 開腹術을 시행하고, 3.8% sodium citrate溶液을 含有한(血液의 1/10) 유리주사기로 랫트의 腹部大動脈에서 採血하였다. 200g에서 10分間 遠心分離하여 上清液을 取해서 platelet rich plasma(PRP)로 利用하였다. platelet poor plasma(PPP)는 남은 血液을 1500g에서 15分間 遠心分離하여 얻었다. 血小板凝集의 測定은 Born의 比濁測定法을 利用하였다. 250 μ l의 PRF(platelet rich plasma)에 5 μ l의 凝集因子를 添加하여 測定하였다⁴⁷⁻⁴⁸⁾

血漿凝固活性의 測定을 위하여 血小板凝集抑制 實驗에서와 같이 준비된 PPP를 使用하였으며, 血小板凝集度를 測定하는 方法과 同一하게 시행하였다. prothrombin time(PT)과 activated partial thromboplastin time(APTT)은 COBAS FIBRO(ROCHE)와 thromboplastin kit(American Dade)를 사용하여 자동측정하였다⁴⁹⁻⁵¹⁾

5. 鎮痛效果의 實驗

藥物對照群은 50mg/kg의 aspirin을 投與하였

으며, SBT I · II · III群은 三痺湯 乾燥엑기스 200, 400, 800mg/kg body weight를 經口投與 하고, 對照群은 生理食鹽水를 投與하였다.

(1) 醋酸法에 의한 鎮痛效果의 實驗

Whittle⁵⁴⁾의 方法에 따라 三痺湯 乾燥엑기스를 經口投與 1時間 後에 0.7% acetic acid 1 ml/10g을 i.p. injection하고 10分後부터 10分 동안의 writhing syndrome을 觀察하였다.

(2) 熱板法에 의한 鎮痛效果의 實驗

熱板의 溫度가 55±0.5℃ 가 되도록 하여 三痺湯 乾燥엑기스 投與 前 熱板에 넣은 後 발을 빠는 時間과 熱板 脫出 時間을 測定하고, 三痺湯 乾燥엑기스 投與 後 熱板에 넣은 後 발을 빠는 時間과 熱板 脫出 時間을 測定하여 鎮痛效果를 觀察하였다.

6. 統計處理

實驗結果의 統計處理는 Mac Stat View TM 512를 利用하여 unpaired t-test에 準하였고 實驗值의 表現은 Mean SD으로 하였으며 p-value가 最大值 0.05以下인 境遇를 有意한 것으로 判定하였다.

III. 實驗成績

1. 炎症反應에 미치는 影響

(1) Carragenin으로 誘發한 浮腫에 對한 效果 測定

生理食鹽水를 處置한 對照群은 浮腫誘發 後 1時間에 35.3±3.5%의 浮腫增加率을 나타냈으며, 時間別로 점차 增加하여 3時間에 51.7±3.2%로 最大 浮腫效果를 나타내고, 5時間에는 49.7±3.4%로 줄어드는 樣相을 보였다. 消炎劑인 indomethacin을 投與한 藥物對照群은 浮腫誘發後 1時間에 23.8±3.3%의 浮腫增加率을 보였으나 對照群에 비하여 增加率이 有意性 있게 減少하였으며, SBT I, II, III群에서도 33.4±2.3, 29.8±3.1, 27.6±3.1%로 浮腫增加率이 鈍化되었다. 2時間에도 藥物對照群을 비롯한 實驗群에서도 비슷한 樣相으로 進行되었으며 SBT I, II, III群에서 有意性있는 浮腫增加의 鈍化경향을 보였다. 最大 浮腫增加率을 나타낸 3時間에는 藥物對照群에서 30.2±3.6%, SBT I群에서 36.2±2.6%, SBT II群에서 32.1±2.2%, SBT III群에서 31.3±3.6% 등으로 對照群에 비하여 모두 有意性 있는 浮腫抑制效果를 보였다(Table I).

Table I. Effect of the aqueous extract of *Sambitang*(SBT) on the increasing and inhibition rate on Paw edema in rats induced by carrageenin every hour during 5 hours after the oral administration of SBT extract.

Experimental Group	Increasing rate of Paw-edema(%)			
	1hour	2hour	3hour	5hour
CONT (6)	35.3±3.5	42.8±3.1	51.7±3.2	49.7±3.4
SBT I (6)	33.4±2.3	34.1±2.3	36.2±2.6	38.8±3.2
SBT II (6)	29.4±3.2	32.1±2.1*	32.1±2.2**	37.3±3.6
SBT III (6)	27.8±3.3	30.6±2.6*	31.3±2.6**	33.6±2.7*
IDM (6)	23.8±3.3**	29.1±2.2**	30.2±3.6**	31.2±3.6**

Paw-edema was induced by the subcutaneous injection of carrageenin 0.1ml of 1% solution. The effect of SBT extract on the carrageenin-induced inflammation was measured by the volume of paw edema every hour during 5 hours after the oral administration of SBT extract. Indomethacin of 10mg/kg was used as a control vehicle

CONT : control group treated with saline as a vehicle
 SBT I : 100mg/kg B.W. of *Sambitang*(SBT) extract. orally treated group
 SBT II : 200mg/kg B.W. of *Sambitang*(SBT) extract. orally treated group
 SBT III : 400mg/kg B.W. of *Sambitang*(SBT) extract. orally treated group
 IDM : 10mg/kg B.W. of Indomethacin

The data are shown as mean±SEM of 6 animals. The statistic analysis between vehicle control group and treated group was performed by student's t-test. Asterisks denote significance levels of differences between control group and treated groups.

* P<0.05, **P<0.01.

(2) CMC-pouch에 의한 단백질渗出實驗

實驗的 處置를 施行한 後 6時間에 CMC-pouch에 炎症反應으로 因하여 滲出した 蛋白質을 測定하였다. carboxymethyl cellulose만을 投與한 對照群에서는 蛋白質 滲出量이 15.8±1.2mg/ml였으며, 藥物對照群으로 aspirin 50mg을 同時에 投與한 境遇에는 蛋白質 滲出量이 10.2±1.4mg/ml로 對照群에 比하여 有意性 있는 減少를 나타내었고, SBT I群에서는 13.9±1.4mg/ml, SBT II群에서는 11.6±1.2mg/ml로 나타났다. 특히 SBT III群에서 10.5±1.1mg/ml로 p<0.01의 CMC pouch內로의 蛋白質 滲出的 抑制效果를 有意性있게 보여주었다. CMC-pouch에 의한 蛋白質 滲出實驗에서는 aspirin에 의한 藥物對照群에서 35.4%로 蛋白質滲出抑制效果가 가장 強力하게 나타났으며, SBT III群에서도 이와 類似한 結果를 보였고, 實驗 I群에서는 12.0%의 蛋白質滲出抑制效果를 보여 다른 實驗群에 比하여 抑制效果가 뚜렷하지 않았다(Table II).

Table II. Effect of the aqueous extract of *Sambitang*(SBT) on the protein exudation and inhibition rate of protein leakage into CMC-pouch fluid in rats.

Experimental Group	Protein (mg/ml)	Inhibition Rate of Protein leakage(%)
CONT (6)	15.8±1.2	-
SBT I (6)	13.9±1.4	12.0
SBT II (6)	11.6±1.2*	26.6
SBT III (6)	10.5±1.1*	33.5
Aspirin (6)	10.2±0.8**	35.4

CMC pouch was formed by 5ml of 2% carboxymethyl cellulose. Aspirin was used as a control vehicle

CONT : control group treated with saline as a vehicle

SBT I : injection into CMC-pouch of 100mg/kg B.W. of *Sambitang*(SBT) extract

SBT II : injection into CMC-pouch of 200mg/kg B.W. of *Sambitang*(SBT) extract

SBT III : injection into CMC-pouch of 400mg/kg B.W. of *Sambitang*(SBT) extract

Aspirin : 50mg/2% CMC solution 5ml

The data are shown as mean±SEM of 6 animals.

The statistic analysis between vehicle control group and treated group was performed by student's t-test.

Asterisks denote significance levels of differences between control group and treated groups:

* P<0.05, ** P<0.01

2. 血管系에 미치는 效果

(1) 家兎의 耳殼血管灌流에 대한 作用

三痺湯 乾燥액기스가 血管의 灌流血液量의 變化에 미치는 效果를 觀察하기 위하여 剔出한 家兎의 耳殼動脈을 灌流하여 靜脈으로 流出하는 Ringer液의 點滴數를 35-40滴으로 調節한 다음 檢液을 投與하여 灌流液의 變化를 觀察하였다. SBT I 群을 비롯한 全 實驗群에서 檢液 投與後 1分에 點滴數가 45以上으로 增加하였으며 3分까지 持續적으로 維持되다가 5分 以後에는 漸次 減少하는 樣相을 보이고 檢液 投與後 12分에는 對照群의 水準과 비슷한 樣相을 나타내었다. 投與한 檢液의 量에 따라 濃度 依存的으로 點滴數가 약간씩 增加하는 結果를 나타냈다(Fig. 1).

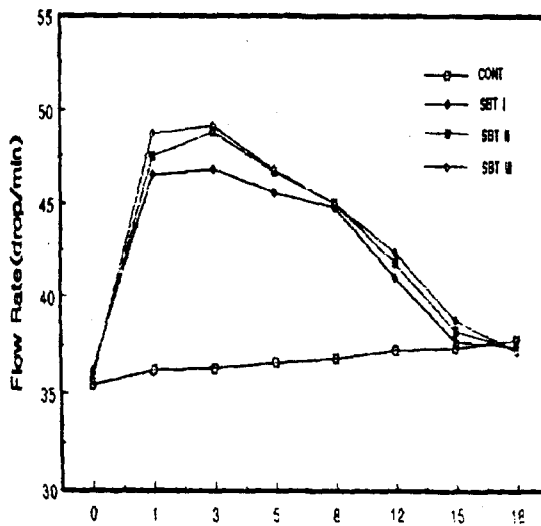


Fig. 1. Effect of the aqueous extract of *Sambitang*(SBT) on the flow rate in the artery and veins of the isolated ear of albino rabbit (Kroukow-Pissemski method)

(2) 흰쥐의 尾動脈에 대한 作用

흰쥐의 尾動脈을 分離한 다음 三痺湯 乾燥액기스의 potential vasodilatory activity를 測定하기 위하여 分離한 尾動脈을 norepinephrine, prazosine 및 三痺湯의 濃度를 漸進적으로 增加하면서 露出시켜 尾動脈의 收縮과 擴張反應을 確認하였다. 三痺湯의 濃度에 따라 漸進적으로 norepinephrine으로 誘導한 血管 收縮이 緩和되는 結果를 보였으며, 이것은 prazosine의 血管收縮을 緩和하는 效果에 比하여는 덜 效果적인 結果이다. 그러나 檢液의 濃度增加에 따라 漸進적으로 血管收縮을 緩和하는 效果는 增加하는 樣相을 보였다(Fig. 2).

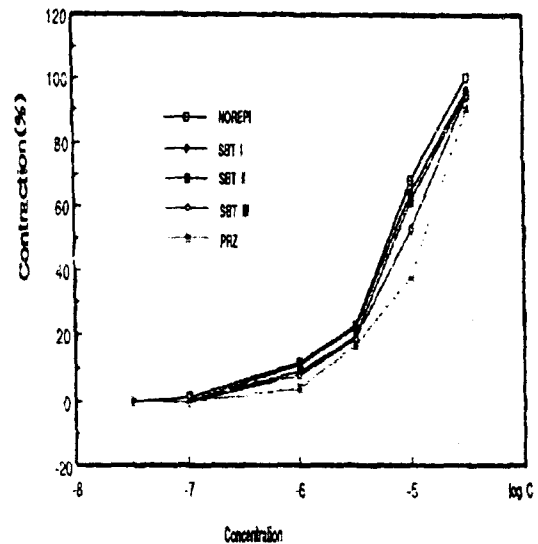


Fig. 2. Contraction of rat tail artery as a function of norepinephrine concentration in the absence, in the presence of the aqueous extract of *Sambitang*(SBT) and prazosine

3. 抗凝固 作用

(1) 마우스의 死亡率 沮害 效果

마우스에서 誘發한 肺性血栓性塞栓症 모델은 serotonin과 collagen의 混合液을 尾靜脈에 注射하여 誘發하였으며, 各 實驗群마다 9마리의 마우스를 대상으로 實施하였다. 檢液 대신 control vehicle로서 生理食鹽水를 使用한 對照群에서는 塞栓症으로 因하여 呼吸困難症候

를 誘發하고 實驗 대상동물이 모두 死亡하였다. 藥物對照群으로 cyproheptadine(0.1 mg/kg po)을 投與한 群은 9마리 中 4마리가 死亡하여 44.4%의 死亡率을 보였으며, 三痺湯 乾燥 엑기스를 投與한 SBT I, II, III群은 각각 88.8%, 77.8%, 66.7%의 死亡率을 보여 濃度依存的으로 死亡率을 抑制하는 效果가 增加하는 樣相을 보였다(Table III).

Table III. Measurement of Mortality rate was observed the antithrombotic activity of the aqueous extract of *Sambitang*(SBT) against pulmonary thromboembolism induced by collagen the mixture (0.1ml/10g, 2mg/kg B.W) plus serotonin(5mg/kg B.W) in mouse.

Groups	Mortality rate (%)	Inhibition of mortality (%)
CONT (9)	9/9 (100 %)	0
SBT I (9)	8/9 (88.8 %)	11.2%
SBT II (9)	7/9 (77.8 %)	22.2%
SBT III (9)	6/9 (66.7 %)	33.3%
Cyproheptadine (9)	4/9 (44.4 %)	55.6%

Suppressive effects of SBT extract on serotonin and collagen-induced pulmonary thromboembolic death in mice. The mortality rate within 10 minutes of the serotonin and collagen injection was determined. The data are shown as the percentage representing the mortality rate in animal number(dead animal number/total animal number used in the experiment)

CONT : control group treated with saline as a vehicle

SBT I : 50mg/kg B.W. of *Sambitang*(SBT) extract orally treated group

SBT II : 100mg/kg B.W. of *Sambitang*(SBT) extract orally treated group

SBT III : 200mg/kg B.W. of *Sambitang*(SBT) extract orally treated group

Cycloheptadine : 0.1mg/kg B.W. oral administration

(2) 血小板凝集抑制作用과 血漿凝固活性에 미치는 影響

生理食鹽水を 前處置한 對照群의 血小板凝集度는 $68.7 \pm 3.5\%$ 를 보였으며, ticlopidine과 aspirin을 投與한 藥物對照群에서는 20mg/kg 投與한 群에서 $43.8 \pm 4.7\%$ 와 $29.4 \pm 3.5\%$ 의 血小板凝集도를 보여 36.2%와 57.2%의 有意한 血小板凝集 抑制效果를 보였다. 三痺湯乾燥 엑기스를 50mg/kg 經口投與한 SBT I 群에서는 $56.1 \pm 4.4\%$ 로 凝集도가 低下하여 18.3%의 血小板凝集 抑制效果를 보였으나 有意한 結果는 아니었다. 三痺湯 乾燥 엑기스를 100,

200mg/kg 經口投與한 SBT II, III 群에서는 각각 49.8 ± 3.8 , $45.5 \pm 4.1\%$ 의 凝集도를 보여 27.5, 33.8%의 통계적으로 有意한 血小板凝集 抑制效果를 보였다(Table IV).

血漿凝固活性에 미치는 影響은 prothrombin time(PT)과 activated partial thromboplastin time(APTT)을 測定하였다. PT와 APTT는 對照群에 比하여 檢液의 濃度增加에 따라 時間이 延長되는 效果를 보였으나, SBT I, II, III 群 모두에서 有意한 結果는 나타내지 못 하였다(Table V).

Table IV. Effect of the aqueous extract of *Sambitang*(SBT) on the change of collagen-induced platelet aggregation in rats.

Groups	Dose (mg/kg.po)	Aggregation (%)	Inhibition Rate (%)
CONT	0	68.7 ± 3.5	-
SBT I	50	56.1 ± 4.4	18.3
SBT II	100	$49.8 \pm 3.8^*$	27.5
SBT III	200	$45.5 \pm 4.1^*$	33.8
Ticlopidine	10	51.4 ± 4.1	25.2
	20	$43.8 \pm 4.7^*$	36.2
Aspirin	10	$38.8 \pm 5.7^*$	43.5
	20	$29.4 \pm 3.5^{**}$	57.2

PRP was prepared 1hr after oral administration of aspirin, 2hr after administration of *Sambitang*(SBT) extract and 3hr after administration of ticlopidine. Platelet aggregation was induced by collagen($2.0 \mu\text{g/ml}$).

CONT : control group treated with saline as a vehicle

SBT I : 50mg/kg B.W. of *Sambitang*(SBT) extract orally treated group

SBT II : 100mg/kg B.W. of *Sambitang*(SBT) extract orally treated group

SBT III : 200mg/kg B.W. of *Sambitang*(SBT) extract orally treated group

The data are shown as mean \pm SEM of 6 animals. The statistic analysis between vehicle control group and treated groups was performed by student's t-test. Asterisks denote significance levels of differences between control group and treated groups :

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

Table V. Effect of the aqueous extract of *Sambitang*(SBT) extract on the coagulation activity in rats.

Groups	PT(sec)	APTT(sec)
CONT	14.3±0.6	20.2±0.5
SBT I	14.8±0.7	20.8±0.6
SBT II	15.4±0.6	21.6±0.7
SBT III	15.9±0.7	22.7±0.8

PPP was prepared 2hr after oral administration of *Sambitang*(SBT) extract.

CONT : control group treated with saline as a vehicle

SBT I : 50mg/kg B.W. of *Sambitang*(SBT) extract orally treated group

SBT II : 100mg/kg B.W. of *Sambitang*(SBT) extract orally treated group

SBT III : 200mg/kg B.W. of *Sambitang*(SBT) extract orally treated group

The data are shown as mean±SEM of 6 animals. The statistic analysis between vehicle control group and treated groups was performed by student's t-test. Asterisks denote significance levels of differences between control group and treated groups :

* P<0.05, **P<0.01.

4.鎮痛效果에 대한 實驗

(1) 醋酸法에 의한 鎮痛效果

Acetic acid 1ml/10g을 腹腔注射하고 10分後부터 10分동안 Writhing syndrome 의 回數를 觀察 하여 鎮痛效果를 判定하였다. 對照群의 38.7±2.5 回數에 比하여 aspirin을 投與한 藥物對照群은 31.5±2.6으로 18.6%의 抑制率을 나타냈다. SBT I, II群은 各各 34.8±2.8, 32.6±2.6으로 減少하여 10.1%와 15.8%의 抑制效果를 보였으나 統計的 有意性은 없었으며, SBT III群에서는 31.7±2.3으로 18.1%의 抑制率을 나타내서 有意性있는 結果를 보였다.(Table VI).

(2) 熱板法에 의한 鎮痛效果

熱板에 投與한 後 다리를 빠는 時間은 藥物對照群에서 25.1±1.7로 가장 顯著하게 나타났으며, 熱板을 脫出하는 時間은 SBT III群에서 108.9±2.7로 가장 길게 나타나 熱에 의한 痛症에 鎮痛作用이 有意性있게 認定되었다 (Table VI).

Table VI. Effect of the aqueous extract of *Sambitang*(SBT) extract, administration on the analgesic effects by measuring the number of writhing syndrome and its inhibition rate, paw licking time, and escape time in rats.

Group	Writhing syndrome (times/10min)	Inhibition Rate (%)	Paw Licking Time (sec)	Escape Time (sec)
CONT	38.7±2.5	-	17.7±1.4	92.7±5.2
D-CON	31.5±2.6	18.6	25.1±1.7	98.4±4.7
SBT I	34.8±2.8	10.1	19.1±2.1	99.2±4.3
SBT II	32.6±2.6	15.8	19.6±2.2	104.6±3.5
SBT III	31.7±2.3*	18.1	21.7±2.3	108.9±2.7*

Pains were induced by the i.p. infection of acetic acid and hot plate, writhing syndrome and its inhibition rate, paw licking time, and escape time in rats.

CONT : control group treated with saline as a vehicle

D-CONT : drug control group treated with 50mg/kg aspirin

SBT I : 200mg/kg B.W. of *Sambitang*(SBT) extract orally treated group

SBT II : 400mg/kg B.W. of *Sambitang*(SBT) extract orally treated group

SBT III : 800mg/kg B.W. of *Sambitang*(SBT) extract orally treated group

The data are shown as mean±SEM of 6 animals. The statistic analysis between vehicle control group and treated groups was performed by student's t-test. Asterisks denote significance levels of differences between control group and treated groups :

* P<0.05, ** P<0.01.

IV. 考 察

痺證은 《內經素問·痺論》¹²⁾에서 “風寒濕三氣雜至合而爲痺也, 其風氣勝者爲行痺, 寒氣勝者爲痛痺, 濕氣勝者爲着痺也.”, “其入臟者死, 其留連節骨間者疼久, 其留皮膚間者易也.” 라고 처음으로言及되었으며, 《素問今釋》³²⁾에서 “痺者閉也, 邪閉而爲痛也”라 하였으며 이는邪氣가 體內에 蓄積되어 氣血이 運行不利해지

는 것을 의미하는 것으로, 風寒濕의 邪氣에 感觸됨으로써 筋骨, 肌肉, 關節 등에 疼痛, 麻木, 重着, 關節腫大, 活動障礙 등의 症狀을 일으키게 된다¹⁴⁾. 最近에는 류마티스熱, 류마티스關節炎, 류마티스樣關節炎, 痛風, 坐骨神經痛, 腰根緊張, 纖維組織炎, 骨質增生性疾病 등의 疾患에서 나타나는 各種의 頸痛·肩痛·腰痛·腿痛 및 全身 筋肉疼痛 등이 모두 本證에 屬한다고 하였다^{6,12,13,14)}. 또한 痺證은 中風의 症狀 中 하나⁷⁾이며 知覺異常(錯覺感)·知覺低下 때로는 輕度の 疼痛 또는 筋緊張亢

進等患者의 自覺症狀을 爲主로 하는 臨床表現으로서 主로 '저리다' 라고 感覺障碍을 呼訴하는 境遇가 있다. 이러한 感覺障碍은 中樞性(腦性, 脊髓性), 末梢神經性, 脈管性, 筋性으로 區分할 수 있으며, 특히 中風患者의 後遺期에 이르면 感覺障碍을 甚하게 呼訴하는 境遇를 볼 수 있는데, 이는 中風(腦血管疾患)으로 誘發된 感覺障碍로서 中大腦動脈의 典型的인 病象으로 反對側의 片麻痺 半身知覺消失等이며, 視床의 後外側部에 나타나는 視床膝上體血管(thalamogeniculate vessel)梗塞의 境遇에는 身體의 反對側 知覺消失이 나타나는데

보통 深部知覺과 表在知覺(痛覺, 溫覺, 觸覺, 固有知覺) 등이 함께 侵害되고, 視床(thalamus) 혹은 그 보다 上部가 侵害된 境遇에는 순수한 半身知覺障碍가 招來된다³³⁻³⁵⁾.

三痺湯을 許²⁾의 《東醫寶鑑》에 準하여 方劑를 살펴보면 獨活寄生湯을 原方으로 桑寄生을 祛하고 黃芪, 續斷을 加한 方劑^{17-19,23-27)}로서 杜冲, 牛膝, 細辛, 桂皮, 人蔘, 赤茯苓, 白芍藥, 防風, 當歸, 川芎, 黃芪, 續斷, 甘草, 獨活, 秦朮, 生地黃, 生薑, 大棗로 構成되어 있으며 各藥物에 對한 本草學的인 性味, 歸經 및 主治症³⁶⁾은 다음 Table VII과 같다.

Table VII. 三痺湯을 構成하는 各 藥物에 對한 本草學的 考察

藥 物	性 味	歸 經	主 治 症
杜冲	甘·微辛, 溫·無毒	肝·腎	補肝腎, 壯筋骨
牛膝	甘·苦·酸, 平·無毒	肝·腎	活血祛瘀, 引血下行, 補肝腎
細辛	辛, 溫·無毒	肺·腎	發散風寒, 祛風止痛, 溫肺化痰
桂皮	辛·甘, 溫·無毒	心·肺·膀胱	發汗解肌, 溫通經脈
人蔘	甘·微苦, 溫·無毒	脾·肺	大補元氣, 補神益氣
赤茯苓	甘·淡, 平·無毒	心·脾·肺	分利濕熱, 行水
白芍藥	苦·酸, 涼·無毒	肝·脾	柔肝止痛, 養血斂陰, 平抑肝陽
防風	辛·甘, 溫·無毒	膀胱·肺·脾	祛風解表, 勝濕解痙
當歸	甘·辛, 溫·無毒	肝·心·脾	補血和血, 調經止痛
川芎	辛, 溫·無毒	肝·膽	活血行氣, 祛風止痛
黃芪	甘, 微溫·無毒	脾·肺	補氣升陽, 固表止汗
續斷	苦·辛, 微溫·無毒	肝·腎	補肝腎, 續筋骨
甘草	甘, 平·無毒	脾·胃·肺	補神益氣, 清熱解毒, 調和諸藥
獨活	辛, 溫·無毒	腎·膀胱	祛風勝濕, 散寒止痛
秦朮	苦·辛, 平·無毒	胃·肝·膽	祛風濕, 退虛熱, 退黃疸
生地黃	甘·苦, 寒·無毒	心·肝·腎	清熱涼血, 生津止渴
生薑	辛, 溫·無毒	肺·脾·胃	發汗解表, 溫中止嘔
大棗	甘, 溫·無毒	脾·胃	補脾和胃, 益氣生津

따라서 本方은 祛風濕, 止痛痺, 益肝腎, 補氣血하는 效能이 있으므로 氣血不足, 肝腎兩虧로 인한 風寒濕痺를 주로 治하는데 활용되고 있다. 이에 著者는 痺證를 治療하는 代表的인 方劑인 三痺湯의 效能을 實驗的으로 糾明하기 위하여 抗炎, 抗凝固 및 鎮痛效果에 대한 實驗을 하였다.

炎症은 損傷에 대한 살아있는 組織의 反應으로 生體組織이 어떠한 原因에 의하여 損傷을 받았을 때 이 損傷을 局所化 시키고 損傷된 部位를 正常 狀態로 되돌리려는 生體의 高度로 發達된 防禦機轉으로, 이 機轉은 損傷部位의 血管, 神經, 細胞, 體液의 反應이 關與하는 대단히 複雜한 一連의 過程으로 이루어진다. 이러한 炎症反應은 生體의 組織을 收復하려는 有益한 結果를 가져오는 合目的인 反應이기는 하나, 때로는 炎症反應의 主體인 生體에 오히려 害가 되는 結果를 招來한다⁵²⁻⁵⁴. 즉 自家免疫疾患으로 因한 炎症이 그 代表的인 例가 될 수 있으며, 다른 경우에는 收復에 따르는 結體組織의 存續으로 臟器 또는 組織의 固有한 構造 및 機能의 損失과 같은 害로운 結果를 招來할 수도 있다. 例를 들면 關節炎으로 因한 關節의 強直, 腎絲球體의 硬化 및 各種 痕組織에 의한 臟器 및 器官의 機能障礙 등이 그것이다⁵⁵⁻⁵⁹.

急性 炎症의 反應은 5大 證候를 나타내게 되는데 즉 發赤, 發熱, 腫脹, 疼痛 및 機能障礙가 그것이다. 發赤과 發熱은 微細血管系의 擴張에 의한 것이며, 腫脹은 血管의 透過性變動에 의한 血漿成分과 白血球의 滲出에 의한 것이며, 疼痛은 確實하지 않으나 末端神經에 대한 滲出物의 壓迫이나 遊離된 化學的 媒介의 直接的인 刺戟에 의한 것으로 보고 있으며, 機能의 喪失은 疼痛이나 痕으로 인한 것으로 생각된다.

本論文에서는 Carrageenin으로 誘發한 浮腫에 對한 效果는, 生理食鹽水를 投與한 對照群에 比하여 消炎劑인 indomethacin을 投與한 藥物對照群에서 浮腫增加率이 有意性 있게 減

少하였고, SBT I群도 檢液投與 2時間後부터 實驗群에 比해 有意性은 있으나 藥物對照群에 比해 浮腫增加抑制率이 뛰어나지는 못했다. SBT II, III群에서는 檢液投與 2,3時間 後에 浮腫增加抑制率은 實驗群에 比해 顯著한 效果가 있는 것으로 나타났으며, 藥物對照群의 結果와 有似한 樣相을 보였다. 특히 檢液投與 3時間 後는 實驗群에 比해 藥物 對照群이 30.2%, SBT I群이 36.2%, SBT II群이 32.1%의 浮腫增加抑制率이 나타났으며, SBT III群에서는 31.3%로 消炎劑인 indomethacin과 類似한 정도의 抗炎效果가 나타난 것으로 보아 三痺湯 乾燥엑기스가 抗炎症效果가 있는 것으로 思料된다(Table I).

炎症이 持續되는 동안에는 毛細血管의 透過性이 亢進하여 蛋白質의 滲出이 增加하는 特徵이 있다. CMC-pouch에 의한 蛋白質 滲出 實驗에서는 aspirin에 의한 藥物對照群에서 35.4%로 蛋白質滲出抑制效果가 가장 強力하게 나타났으며, SBT III群에서도 33.5%의 抑制率을 나타내 $p < 0.01$ 의 有意性있는 結果를 보였다. SBT II群에서도 26.6%의 抑制率을 보여 有意性있는 結果를 보였으며, SBT I群에서는 12.0%의 蛋白質滲出抑制效果를 보여 다른 實驗群에 比하여 抑制效果가 뚜렷하지 않았다. 三痺湯 乾燥엑기스는 炎症反應을 抑制하여 毛細血管의 透過性を 抑制하고 이로 因하여 蛋白質이 CMC-pouch의 fluid로 滲出하는 現狀을 抑制하는 結果를 보여 주었다. 이러한 結果는 aspirin보다는 덜 效果的인 것으로 보이니 炎症의 過程에서 重要한 役割을 하는 arachidonic acid의 代謝過程에서 cyclooxygenase 經路를 遮斷하는 aspirin은 血管擴張을 誘發하는 prostaglandin의 生成을 抑制하여 蛋白質 滲出을 減少시키는 役割을 하지만, 三痺湯의 抗炎症效果는 複合的인 것으로 생각된다(Table II).

Kraukow-Pissemski의 方法을 利用하여 剔出한 家兔의 耳殼動靜脈을 灌流하는 Ringer液의 變化로 血管의 血液灌流量을 測定하였다. 全 實驗群에서 檢液投與 1分後에 Ringer液의

點滴數가 顯著히 增加하여 5-8分동안 그 效果가 維持되었다. 즉 三痺湯 乾燥엑기스는 血管 灌流量을 增加시키는 效果를 나타냈으며, 濃度依存的으로 그 效果가 增加하는 結果를 보였다. 이것은 三痺湯 乾燥엑기스의 血管平滑筋의 擴張으로 因한 것으로 推測된다(Fig. 1).

上記의 血管灌流量의 增加가 血管擴張과 關聯이 있는가의 與否를 觀察하기 위하여 白鼠의 尾動脈을 分離하여 三痺湯 乾燥엑기스의 投與가 norepinephrine으로 收縮한 尾動脈의 收縮緩和에 미치는 效果를 觀察하였다. 三痺湯 乾燥엑기스는 약간의 血管擴張作用과 아울러 norepinephrine으로 誘導된 血管收縮을 緩和하는 效果를 보였으며, 이것은 上記의 血壓降下作用과 關聯이 있을 것으로 思料된다. 그러나, 그 效果가 藥物對照群의 血管擴張作用을 나타내는 經口用血壓降下劑인 prazosine의 效果보다는 微弱하였으며, 三痺湯의 抗凝固效果는 血管擴張의 效果와 더불어 抗血小板效果와 關聯이 있을 것으로 推定되어 抗凝固效果와 抗血小板效果를 測定하였다(Fig. 2).

血栓症(thrombosis)은 활동중인 血管系 안에서 血液이 凝固塊를 形成하는 것을 말하며, 그 血液凝固塊를 血栓이라 한다. 血栓은 복잡한 과정에 의해서 形成된다. 즉, 血管壁과 血液의 有型成分, 특히 血小板과 血液凝固系를 이루고 있는 血漿凝固因子들의 相互作用에 의해서 形成된다⁶⁰⁾. 이러한 血栓의 形成은 正常的인 止血過程의 機轉과 密接한 關係를 가진다. 血栓症은 正常止血(normal homostasis)機轉의 病理的 現象으로써, 아래의 세가지에 의존한다고 볼 수 있다. 즉, 內面이 內皮로 皮膚되고 그 밑에 內皮下 結合組織으로 이루어져 있는 血管과, 血栓形成에 필수불가결한 血小板 및 血漿에 存在하는 溶解性 凝固蛋白質들이며, 凝固因子들은 不活性形으로 存在하지만 어떤 要因으로 因하여 이들 中 한가지 因子가 活性化되면 폭포와 같이 연속적으로 活性化하여 결국 不溶性의 最終産物인 纖維素가 침착하게 된다. 따라서, 血栓症을 誘發하는 주요한

3가지 機轉은 內皮細胞의 損傷, 正常血液流의 變化, 血液의 變化(過凝固性) 등이다⁶¹⁻⁶⁴⁾.

그러므로 本 論文에서는 三痺湯의 抗凝固效果를 究明하고자 serotonin과 collagen 混合液으로 誘發시킨 肺性血栓性塞栓症에서의 마우스의 死亡率, 血小板 凝集度를 測定하는 prothrombin time과 activated partial thromboplastin time(血漿凝固活性)을 測定하였다.

急性肺性血栓性塞栓症을 誘發하여 血栓症으로 因한 死亡率을 觀察하므로써 三痺湯 乾燥엑기스의 抗凝固效果를 測定하였다. 急性肺性血栓性塞栓症 모델은 serotonin과 collagen으로 誘導된 血小板血栓의 塞栓에 의하여 惹起되었으며, 이것은 serotonin과 collagen으로 誘導된 in vitro 血小板凝集의 in vivo 모델에 該當하는 것이다. collagen(2mg/kg B.W)과 serotonin(5mg/kg B.W)의 混合液(0.1ml/10g B.W)으로 誘導된 이 實驗모델에서 90% 以上の 死亡率이 誘導되었으며, 이 모델에서 發生하는 死因의 機轉은 다음과 같이 說明할 수 있다. 尾靜脈에 注射된 serotonin과 collagen은 血管內 血小板凝集을 誘發하여 血小板凝塊를 形成하고 이것이 肺動脈에 塞栓을 誘發하여 呼吸困難症候를 誘發하고 마침내 死亡에 이르게 한다. 三痺湯 乾燥엑기스는 投與量의 增加에 따라 死亡率이 減少하는 效果를 보였으며, 藥物對照群의 S₂-serotonergic and H₁-histaminergic antagonist인 cyproheptadine의 死亡率은 44.4%였다. 最近의 報告에는 serotonin은 血小板凝集에 중요한 役割을 한다고 하였다. 따라서 serotonin과 collagen으로 誘發된 血栓性塞栓症에는 強力한 S₂-serotonergic and H₁-histaminergic antagonist인 cyproheptadine이 顯著하게 血栓性塞栓症으로 因한 마우스의 死亡率을 減少시키는 效果를 보였으며, 三痺湯 乾燥엑기스도 이러한 對照藥物보다는 微弱하나 意義를 가진 死亡抑制效果를 나타냈다. 그러므로 三痺湯 乾燥엑기스의 S₂-serotonergic and H₁-histaminergic antagonist로서의 效果에

對해서 研究가 되어져야 할 것으로 思料된다 (Table III).

collagen으로 誘導된 血小板의 凝集抑制效果는 血小板抑制劑인 ticlopidine과 aspirin을 10, 20mg/kg 投與한 群에서 顯著하게 나타났으며, 三痺湯 乾燥엑기스를 投與한 群에서도 濃度依存的으로 凝集이 抑制되는 結果를 나타냈다. 특히 三痺湯 乾燥엑기스 200mg/kg을 投與한 SBTⅢ에서 對照群에 比하여 有意性있는 減少效果가 있었다. 또한 血液의 凝固因子의 活性檢査를 위하여 prothrombin time과 activated partial thromboplastin time을 測定한 結果 三痺湯 乾燥엑기스를 投與한 實驗群에서 多少의 時間延長結果를 나타냈으나 統計的有意性은 없었다.

血漿凝固活性의 時間이 延長된 것은 serotonin과 collagen으로 誘發한 血栓形成過程에 血液凝固因子의 非正常的 消耗에 依하여 血液凝固因子의 缺乏에 따른 一時的 效果라고 여겨진다. 따라서 三痺湯 乾燥엑기스는 血小板의 作用을 抑制하여 血栓形成의 減少를 誘導하고 이에 따라 serotonin과 collagen으로 誘發한 肺性血栓性塞栓證으로 因한 小鼠의 死亡率減少와 關係가 있을 것으로 思料된다 (Table IV).

Prothrombin time의 測定은 凝固機轉의 外因性 經路에 의한 纖維素形成能을 檢査하는 方法이다. 즉, 組織트롬보플라스틴 第I II V VII X 등이 關與하는 凝固系에 機能異常與否를 檢證하는 것이다. 그러므로 抗凝血藥物의 調節機能을 試驗하는 方法인 것이다. 위의 結果를 볼 때 三痺湯 乾燥엑기스는 外因系凝固反應에 作用하는 因子의 正常的인 機能의 維持에 作用한다고 여겨진다 (Table V).

三痺湯의 鎮痛效果는 醋酸法과 熱板法으로 檢査하였다. 醋酸法에 의한 鎮痛效果 實驗結果는 Writhing syndrome의 회수가 對照群의 38.7 ± 2.5 회수에 比하여 약물대조군은 31.5 ± 2.6 으로 회수가 줄어들었고, SBT I, II 群은 各 各 34.8 ± 2.8 , 32.6 ± 2.6 으로 減少하여 10.1%와

15.8%의 抑制效果를 나타냈고, SBTⅢ群에서 31.7 ± 2.3 인 18.1%로 有意性있는 鎮痛效果를 관찰할 수 있었다.

熱板法에 의한 鎮痛效果 實驗結果는 熱板에 投入한 後 다리를 빼는 時間은 藥物對照群에서 25.1 ± 1.7 로 가장 顯著하게 나타났으며, 熱板을 脫出하는 時間은 SBTⅢ群에서 108.9 ± 2.7 로 가장 길게 나타나 熱에 의한 痛症에 鎮痛作用이 有意性있게 나타났으나, 그 藥物의 가장 效果의인 濃度는 此後 研究가 必要할 것으로 思慮된다 (Table VI).

以上으로 볼 때 三痺湯은 痺證을 主證으로 하는 方劑로서 實驗的으로 抗炎, 抗凝固 및 鎮痛效果가 있는 것으로 나타나 現代에 頻度가 增加하고 있는 中風으로 인한 知覺障礙나 知覺消失 또는 輕微한 痛症에도 또한 效果가 있을 것으로 思料된다.

V. 結 論

三痺湯의 抗炎症 效果를 알아보기 위하여 局所의 浮腫實驗과 炎症反應時 나타나는 血管透過性亢進으로 因한 蛋白質滲出의 抑制를 觀察하였고, 血管系에 미치는 影響을 알아보기 위해 Ringer液의 變化와 尾動脈의 收縮擴張反應을 確認과 抗凝固效果를 觀察하였으며, 醋酸法과 熱板法으로 鎮痛效果를 觀察하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

白鼠의 血管 收縮을 緩和 시켰다.

1. 三痺湯은 局所의 浮腫에 有意性있는 抑制效果가 있었고, 蛋白質滲出 效果에 有意性 있는 減少를 보였다.
2. 三痺湯은 家兔의 耳殼血管灌流量을 增加 시켰다.
3. 三痺湯은 norepinephrine으로 誘導한 白

鼠의 血管 收縮을 緩和 시켰다.

4. 三痺湯은 serotonin과 collagen 混合液으로 誘發시킨 Mouse의 死亡率의 감소를 보였다.
5. 三痺湯은 랫트의 血小板凝集을 有意性있게 抑制 시켰다.
6. 三痺湯은 랫트의 血漿凝固因자의 活性檢査에서 prothrombin time과 activated partial thromboplastin time을 延長시켰으나 有意性은 없었다.
7. 三痺湯 醋酸法과 熱板法을 利用해 測定한 結果, 一定한 鎮痛效果를 確認할 수 있었다.

以上の 結果로 보아 三痺湯은 局所的浮腫을 억제하고 抗炎作用이 있으며, 血管을 擴張시키고 抗凝固作用을 하여 血液循環障礙를 改善시키고 鎮痛效果가 있으므로 氣血不足, 肝腎兩虧로 인한 痺證에 有效하게 活用할 수 있을 것으로 思料된다.

VI. 參考文獻

- 1) 陳自明 : 婦人大全良方, 서울, 一中社, p.96, 1992.
- 2) 許浚 : 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, p.370, 1987.
- 3) 汪昂 : 醫方集解, 서울, 大星文化社, pp.204~205, 1990.
- 4) 周定王 外 : 普濟方, 서울, 翰成社, p.2399, 1981.
- 5) 方賢 : 奇效良方, 香港, 商務印書館, p.734, 1977.
- 6) 上海中醫學院 : 中醫內科學, 香港, 商務印書館, p.200, 1983.
- 7) 李梴 : 醫學入門, 서울, 大星文化社, p.58, 456, 1990.
- 8) 張介賓 : 景岳全書, 서울, 大星文化社, p.542, 1988.
- 9) 張璠玉 : 張氏醫通, 台北, 文光圖書公司, p.584, 1976.
- 10) 朱震亨 : 丹溪心法附餘, 서울, 大星文化社, p.217, 1989.
- 11) 張子和 : 儒門事親, 台北, 旋風出版社, p.10, 1978.
- 12) 東醫科學院 : 東醫處方大全, 서울, 驪江出版社, p.307, 1993.
- 13) 金賢濟 外 : 漢醫學辭典, 서울, 成輔社, p.652, 1983.
- 14) 黃文東 外 : 實用中醫內科學, 上海, 上海科學技術出版社, p.554, 1986.
- 15) 楊維傑 : 黃帝內經素問, 서울, 成輔社, p.328, 332, 1980.
- 16) 王肯堂 : 證治準繩, 서울, 柳林社, pp. 224-225, 1975.
- 17) 申載鏞 : 方藥合編解說, 서울, 傳統醫學研究所, p.78, 1993.
- 18) 廣州中醫學院 : 方劑學, 北京, 人民衛生出版社, p.155, 1983.
- 19) 王綿之 : 方劑學, 貴州, 貴州科學技術出版社, p.463, 1991.
- 20) 楊醫亞 : 中國醫學百科全書, 上海, 上海科學技術出版社, p.48, 1988.
- 21) 許濟群 外 : 方劑學, 上海, 上海科學技術出版社, p.192, 1990.
- 22) 陳偉 外 : 方劑學, 上海, 上海中醫學院出版社, p.408, 1990.
- 23) 王衍生 外 : 中醫方劑學, 浙江, 浙江省科學技術出版社, p.37, 1985.
- 24) 鄭津牟 : 中醫處方解說·臨床·應用, 서울, 癸丑文化社, p.487, 1986.
- 25) 吳謙 外 : 醫宗金鑑, 서울, 大星文化社, pp.350~351, 1991.
- 26) 李尙仁 : 天真處方解說, 서울, 成輔社, p.391,393, 1987.
- 27) 上海中醫學院 : 方劑學, 香港, 商務印書館, p.111, 1983.
- 28) 楊蘊祥·劉翠英 : 古今名方, 서울, 한국대

- 디칼인덱스사, p.384, 1992.
- 29) 吳克潛 : 古今醫方集成, 서울, 翰成社, p. 138, 1978.
- 30) 金知赫 外 : 疎經活血湯의 消炎 鎮痛에 關한 實驗的 研究, 大韓韓醫學會誌, 6(1) :133~134, 1985.
- 31) 韓大熙 外 : 五積散煎湯液이 解熱 및 鎮痛에 미치는 影響, 大韓韓醫學會誌, 5(1):72~86, 1984.
- 32) 王琦 外 : 黃帝內經素問今釋, 서울, 成輔社, p.206, 1983.
- 33) 金東輝 外 : 最新診斷과 治療, 서울, 약업신문 출판국, pp.360-361, 1985.
- 34) 金湘洙 外 : 痺證에 對한 東西醫學的 考察, 大韓韓方內科學會誌, 15(1):116~127, 1994.
- 35) 李文鎬 外 : 內科學, 서울, 學林社, p.1831, 1834, 1986.
- 36) 辛民教 編 : 臨床本草學, 서울, 永林出版社, pp.166, 169, 174~175, 198~199, 221, 223, 250, 254, 297, 468, 505, 511~512, 518, 522, 1988.
- 37) Han K.D., Kim J.H. , and Oh S.J. : chemistry and pharmacology of diterpenoids of *Siegesbeckia pubescens*, J. Pharma. Soc. Korea, 19:129, 1975.
- 38) Kuzuo A., Yasuo O., and Jong -Chol C. : Inhibition of metyrapone and heat-stress induced hypertension by *Phellodendti Cortex*, *Shoyakugaku Zasshi*, 39:162, 1985.
- 39) 高柳法康 外 : Eclatonin의 抗高血壓作用에 對す研究, 日藥理誌, 82:383, 1983.
- 40) 洪承喆 : 상기생의 순환기계 약리학적 연구, 부산대논문집, 18:97, 1974.
- 41) 田村風幸 : 藥理學實驗法, 東京, 協同出版社, p.194, 1972.
- 42) 津田恭介·野上 壽 : 藥效의 評價(I), 東京, 地人書館, p.1067, 1972.
- 43) Nicholas, T.E. : A perfused tail artery preparation from the rat. J. Pharm. Pharmacol. 21:826, 1969.
- 44) Dimino, G., and Silver M.J. : Mouse antithrombotic assay : A simple method for the evaluation of antithrombotic agents in vivo. Potentiation of antithrombotic activity by alcohol. J. Phamacol. Exp. Therap. 225: 57, 1983.
- 45) Petruszewicz, J., et al : Antithrombotic activity of a new pyrazosine derivative determined by the mouse antithrombotic assay. *Pharmacology and Toxicology*, 70:448, 1992.
- 46) Dikshit, M., et al : Role of free radicals in pulmonary thromboembolism in mice. *Throm. Res.* 54:741, 1989.
- 47) Hayashi, S., Park, M.K. : Effect of prostaglandins and arachidonic acid on baboon cerebral and mesenteric arteries. *Prostaglandins*, 32:587, 1986.
- 48) Lumley, P., et al : Comparison of the potencies of some prostaglandins as vasodilators in three vascular beds of the anaesthetised dog. *Eur.J. Pharmacol.*, 81:421, 1982.
- 49) R.J. Brersma, et al : Antithrombotic activity of a novel C-terminal hirudin analog in experimental animals. *Thrombosis and Haemostasis*.
- 50) Born, G,C,R., and Cross, M.J. : the aggregation of blood platelets. *J. Physiol.* 168:178, 1963.
- 51) Yukio Motoyama, et al : TFC-612, a prostaglandin E1 derivative, enhance fibrolytic activity in rats. *Thrombosis Res.*, 65:55, 1992.
- 52) Hisao Kakegawa, et al : Activation of hyauronidase by metallic salts and compound 48/80, and inhibitory effect of anti-allergic agents on hyaluronidase.

- Chem, Pharm, Bull. 33(2):642, 1985.
- 53) K.Shimonmura: J.Pharm. 24:314, 1972.
- 54) H. Ishikawa, S. Ninobe and S. Tsurufuji: Studies on the mode of action of anti-inflammatory agents I.Quantitative analysis of anti-inflammatory effect by carboxymethyl cellulose pouch method, Yakugaku Zasshi, 88:11, 1968.
- 55) Clark, W.R.: Hypersensitivity reactions in the experimental foundations of modern immunology, N. Y., John Wiley & Sons, Inc. pp.:166-167, 1983.
- 56) Revillard, J.P.: Investigation of delayed hypersensitivity in man in Immunology, N.Y., John Wiley & Sons, Inc. pp. 393-394, 1982.
- 57) Wing, E.J. et al : Basic and clinical immunology, California, Lange Med. Pub, pp. 129-134, 1980.
- 58) Miller, T.E. et al : Immunopotential with BCG II, modulation of the response to sheep red blood cells J. Nat. Cancer Inst., 51:169, 1973.
- 59) Misuoka, A. et al :Delayed hypersensitivity in mice induced by intravenous sensitization with sheep erythrocyte;evidence for tuberculin type delayed hypersensitivity of the reaction, Immunol., 34:364, 1978.
- 60) Cotran, R.S., Kumar, V., Robbins, S.L. : Fluid and hemodynamic derangement. In:Cotran R.S., et al, eds> Robbins pathologic basis of disease, 4th edition, Philadelphia:EB Saunders Company, 1989.
- 61) Marcum, J.A., and Rosenberg, R.D.:Anticoagulant active heparin sulfate proteoglycan and the vascular endothelium. Semin. Thromb. Hemost. 13:464, 1987.
- 62) Weksler, B., and Jaffe, E.A.: Prostacyclin and the endothelium. In Gimbrone, M.A., Jr.(ed): Vascular Endothelium in Hemostasis and Thrombosis. New York, Churchill Livingstone, 1986.
- 63) Hekman, C.A., and Loskutoff, D.J.: Fibrinolytic pathways and the endothelium. Semin, Thromb. Hemost. 13:514, 1987.
- 64) Wall, R.T., and Harker, L.A.: The endothelium and thrombosis Annu. Rev. Med. 31:361, 1980.

ABSTRACT

Study on the Antiinflammatory, Anticoagulative and Analgesic effects of *Sambitang* in the experimental animal model

Jun-kiu Rhy, Young-Goo Lee, Byung-Soon Moon

Dept. of Internal Medicine, College of Oriental Medicine
Wonkwang University

This study was designed to elucidate the antiinflammatory, cardiovascular, antithrombotic, and analgesic effect of *Sambitang*. The antiinflammatory effects was measured by the method of carrageenin induced edema, protein leakage test using CMC-pouch, and the effect of *Sambitang* on the cardiovascular system was observed by the change of flow rate of Ringer solution in the vascular system in the ear of rabbit, and the contraction and dilatation of rat tail artery. Death rate, platelet aggregation, plasma coagulation activity was observed for the measurement of the anticoagulative effect of *Sambitang*, and the analgesic effect was measured by the acetic acid method and hot plate method.

The result was as follows :

1. *Sambitang* administration, edema and protein leakage was significantly decreased.
2. The drug increased the auricular blood flow in rabbit.
3. The drug relaxed the artery contraction by pretreated norepinephrine in rat.
4. The drug inhibited the death rate of mouse which was led to thromboembolism by serotonin and collagen.
5. The drug inhibited the platelet aggregation in rat.
6. The drug prolonged the prothrombin time and activated partial thromboplastin time on the test of plasma coagulation factor activity in rat, but was not valuable.
7. The slight analgesic effect of *Sambitang* extract was confirmed by the observation of writhing syndrome, paw licking time, and escape time.