

活絡丹이 抗炎, 鎮痛 및 抗血栓에 미치는 影響에 對한 研究

圓光大學校 韓醫科大學 心系內科學 教室*

姜承範 · 朴鍾雲 · 金鍾吉 · 趙南守 · 文炳淳*

ABSTRACT

Study on the Anti-inflammatory, Analgesic and Anticoagulative effects of Whalrakdan in the experimental animals

Kang Seung Bum, Park Jong Woon, Kim Jong Gil,
Jo Nam Soo, Moon Byung Soon*
Dept. of Oriental Medicine.
Graduate School of Won kwang University.

This study was designed to elucidate the anti-inflammatory, cardiovascular, anti-thrombotic, and analgesic effect of Whalrakdan. The anti-inflammatory effects was measured by the method of carrageenin induced edema, protein leakage test using CMC-pouch, and the effect of Whalrakdan 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

접수일 : 1999. 5. 27

심사일 : 1999. 7. 15

aggregation, plasma coagulation activity, antithrombin activity was observed for the measurement of the anti-thrombotic effect of Whalrakdan, and the analgesic effect was measured by the acetic acid method and hot plate method.

The result was as follows:

1. After 2 or 3hour of Whalrakdan administration, carrageenin induced edema and CMC-pouch protein leakage was significantly decreased.
2. The slight anagesic effect of Whalrakdan extract was confirmed by the observation of writhing syndrome, paw licking time, and escape time.
3. The droplet of Ringer solution increased according to the increase of concentration of Whalrakdan extract, and the vasoconstriction decreased dependantly to the concentration of Whalrakdan extract.
4. The anti-thrombotic effect of Whalrakdan was observed by the decrease of death rate, the inhibition of platelet aggregation, and the increase of anti-thrombin activity.

key word : whalrakdan, Anti-inflammatory, Analgesic, Anticoagulative

I. 緒論

活絡丹은 小活絡丹 또는 小活絡丸이라고도 하며 宋代에 編纂된 《太平惠民和劑局方》에 最初로 收錄된 處方으로 歷代 醫家들에 의해 風寒濕痺, 肢體疼痛, 筋脈拘攣 等症에 活用되고 있다.^{5,10,11,17~21)}

活絡丹은 本方은 天南星(炮), 川烏(炮, 去皮尖), 草烏(炮, 去皮尖), 地龍, 乳香, 沒藥으로 構成되어 있으며 構成藥物에 대한 效能은 天南星은 燥濕化痰, 去風痰解痲하고 川烏는 祛風散寒, 溫經止痛하며 草烏는 去風濕 止痺痛하고 地龍은 蚯蚓의 異名으로 熄風解痲, 通絡利痺하며 乳香, 沒藥은 活血止痛하므로 本方은 去風濕, 溫經止痛, 活血止痛하는 效能으로 風寒濕痺, 痰濁瘀血로 인한 頑痺, 肢體疼痛, 筋脈拘攣 등의 症狀을 治療하는데 活用되고 있다.^{21~22)}

痺證은 《素問·痺論》¹⁾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 濕氣勝者爲著痺也”라 하여 最初로 記載된 以來 歷代 醫書^{2~9,10~15,16~21)}에서 取扱되어온 疾患으로 風寒濕熱의 邪氣가 人體의 虛함을 타고 侵犯하여 氣血 運行을 不暢하게 하여 經絡을 阻滯케 하거나 或은 痰濁瘀血이 經絡을 따라 深入하여 關節과 筋脈을 阻滯케 하여 發生되며 筋骨, 肌肉, 關節 등에 疼痛, 酸楚, 麻木, 重着, 腫大, 活動障礙 등의 症狀¹⁵⁾을 일으키게 된다. 西洋醫學的으로 류머티스熱, 류머티스關節炎, 류머티스樣關節炎, 疼痛, 坐骨神經痛, 腰筋緊張, 纖維組織炎, 骨質增生性疾病 등의 疾患에서 나타나는 各種의 頸, 肩, 腰, 腿痛 및 全身筋肉疼痛등이 痺證의 範疇에 屬한다고 볼 수 있다.^{2,10,15)}

近來 痺證에 관한 研究를 살펴보면 金の “疏經活血湯의 消炎 鎮痛에 관한 實驗的 研究”, 姜¹⁰⁾의 “痺證治療의 用藥에 관한 小考”, 柳의 “三痺湯의 抗炎, 抗凝固 및 鎮痛效果에 대한 研究”, 宋의 “痺

證의 形證과 地域에 관한 文獻의 考察”等 痺證에 관한 研究가 活發히 進行되고 있으나 活絡丹에 대한 實驗研究는 아직 접하지 못하였다.

이에 著者는 活絡丹의 效能을 實驗的으로 究明하기 위하여 carragenin을 利用한 局部的 浮腫實驗과 CMC-pouch를 利用하여 蛋白質 滲出을 測定하였고, 耳殼動靜脈을 灌流하는 Ringer液의 變化와 尾動脈의 收縮擴張反應을 觀察하였으며, 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 觀察하였고, 醋酸法과 熱板法으로 鎮痛效果를 觀察하여 有意한 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 實驗材料 및 方法

1. 材料

1) 動物

體重 200g 內외의 Sprague-Dawley 系 雌性 랫트 및 20g 內외의 Balb/C 雄性 마우스와 白色 家兔(Albino rabbit)를 一般配合飼料(三養飼料株式會社)로 飼育하여 1週間 以上 實驗室 環境에 適應시킨 후 實驗에 使用하였으며, 實驗期間 동안 물과 基本配合食餌는 자유롭게 먹을 수 있도록 하였다.

2) 藥材

實驗에 使用한 活絡丹의 處方 構成은 《太平惠民和劑局方》에 依據하였으며 使用한 藥劑는 圓光 大學校 附屬韓方病院에서 購入한 後 精選하여 使用하였고, 그 內容과 分量은 Table 1과 같다.

2. 實驗方法

1) 檢液의 調製 및 投與

活絡丹 5貼 分量인 532.5g을 蒸溜水 3,000ml

Table 1. 活絡丹의 구성(Prescription of Whalrakdan)

韓藥名	生藥名	重量(g)
天南星(炮)	Rhizoma arisaematis	22.5
川烏(炮,去皮尖)	Radix aconiti(tamed)	22.5
草烏(炮,去皮尖)	Radix aconiti(wild)	22.5
地龍	Lumbricus	22.5
乳香	Mastix	8.25
沒藥	Myrrha	8.25
總量		106.5

와 함께 환저플라스크에 넣고 冷却器를 附着하여 2시간 동안 加熱하여 煎湯한 後 冷却시킨다. 3,000rpm 에서 20분간 遠心分離하여 上清液을 取한 후 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 동결건조기에서 24시간 동결건조하여 活絡丹 乾燥엑기스 72.2g(收率 14.5%)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) Carragenin으로 誘發한 浮腫에 대한 實驗

Winter 등^{23,24)}의 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/kg을 投與한 藥物對照群 (Control Group), 實驗的 處置를 施行하고 活絡丹 乾燥엑기스 100mg/kg을 投與한 實驗群I(WRD I), 實驗的 處置를 시행하고 活絡丹 乾燥엑기스 200mg/kg을 投與한 實驗群II(WRD II), 實驗的 處置를 시행하고 活絡丹 乾燥엑기스 400mg/kg을 投與한 實驗群III(WRD III)으로 나누어 시행하였다.

試料를 經口投與하고 1시간 경과한 후에 起炎劑로 carragenin(0.1ml of a 1% solution /suspension in saline)을 後肢右足の 蹠皮下에 注射하고 發生하는 浮腫을 1시간 간격으로 5시간 후 까지 經時的으로 piethysmometer로 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.

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

Vr : 起炎劑인 carragenin(0.1ml of a 1% solution/suspension in saline)을 投與한 후浮腫을 일으킨 後肢右足の容積

Vc : 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

$$\text{浮腫抑制率(\%)} = \frac{E_c - E_t}{E_t} \times 100$$

Ec : 對照群의 平均浮腫率

Et : 藥物投與 후의 平均浮腫率

(2) CMC-pouch에 의한蛋白質 滲출에 대한 實驗

흰쥐 6마리를 1群으로 하여 Ishikawa 등의 方法에 따라 實驗하였다. 흰쥐에 ketamine(20mg/kg)과 Rompun(10mg/kg)을 注射하여 麻酔시킨 후 直徑 5 cm 이상으로 背部의 털을 除去하고 皮下에 5ml의 공기를 注入하여 空氣囊을 만들고 24 시간 후에 各群別로 다음과 같은 處置를 하였다. 實驗群은 다음과 같이 5群으로 나누었다. 즉 12 0°C에서 30분간 加壓滅菌한 37°C의 2% CMC (carboxymethyl cellulose) 5ml/air pouch를 注入한 對照群 (Control Group), aspirin 50mg을 2% CMC 溶液 5ml에 溶解시켜 空氣囊에 注入한 藥物對照群 (Drug-Experimental Group), 活絡丹 乾燥엑기스 100mg, 200mg, 300mg을 각각 2% CMC 溶液 5ml에 溶解시켜 空氣囊에 注入한 것을 實驗群 I (WRD I), 實驗群 II (WRD II), 實驗群 III (WRD III) 이라 하였다.

上記의 處置 후에 6시간 만에 CMC 囊을 부드럽게 맞사지 한 다음 囊안의 液을 채취하여 측정하였다. 蛋白質의 定量은 採取液 0.1ml에 生理食鹽水 4.9ml을 加하고 白血球가 파괴되지 않도록 조심스럽게 충분히 混合한 다음 1,000rpm에서 5

분간 遠心分離하여 血球成分을 제거한 다음 上清液을 取하여 자동화학분석기 (Gilford Impact 400E, Gilford, U.S.A.)를 이용하여 比色定量하였다.

3) 鎮痛作用에 미치는 影響

藥物對照群은 50 mg/kg의 aspirin을 投與하였으며, WRD I·II·III群은 活絡丹 乾燥엑기스 200, 400, 800mg/kg를 經口投與하고, 對照群은 生理食鹽水를 投與하였다.

(1) 醋酸法에 의한 鎮痛實驗

Whittle²⁸⁾의 方法에 따라 活絡丹 乾燥엑기스를 經口投與 1시간 후에 0.7% acetic acid 1ml/10 g을 i.p. injection하고 10분 후부터 10분 동안의 writhing syndrome을 觀察하였다.

(2) 熱板法에 의한 鎮痛實驗

熱板의 溫度가 55 ± 0.5°C 가 되도록 하여 活絡丹 乾燥엑기스 投與 前 熱板에 넣은 후, 발을 빠는 시간과 熱板 脫出 시간을 측정하고, 活絡丹 乾燥엑기스 投與하고 熱板에 넣은 후 발을 빠는 시간과 熱板 脫出 시간을 측정하여 鎮痛效果를 觀察하였다.

4) 血管系에 미치는 影響

(1) 家兔의 耳殼血管灌流에 대한 實驗

Kraukow-Pissemski의 方法을 變形하여 sodium phenobarbital(50mg/kg)로 麻酔시킨 후 耳動脈주위의 털을 깎고 耳動脈을 露出시켜 polyethylene cannula를 삽입하고 結紮한 후 Ringer液이 들어있는 marriot병에 연결하고, 耳殼靜脈에 polyethylene cannula를 삽입한 다음 點滴을 잘 觀察할 수 있도록 tube에 고정된 다음 귀의 밑부분을 切斷하여 剔出한다. 耳殼動脈을 灌流하여 耳殼靜脈으로 流出하는 Ringer液의 點滴數를 觀察하는데, 매 분당 流出하는 Ringer液의 點滴이 3 5~40 drops가 되면 檢液을 cannula에 연결된

고무관에 注射하여 檢液의 作用을 觀察하였다. 比較藥物로는 acetylcholine chloride를 使用하였다 (25-27)

(2) 흰쥐의 尾動脈에 대한 作用

活絡丹 乾燥엑기스의 흰쥐의 꼬리에서 분리한 動脈에 미치는 영향을 Nicholas등⁽²⁸⁾의 모델을 이용하여 實驗하였다. 活絡丹 乾燥엑기스를 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. 活絡丹의 濃度增加에 따른 動脈의 直接의인 反應과 norepinephrine에 대한 濃度收縮反應曲線에 미치는 活絡丹의 일정 效果를 觀察하였다. 選擇의인 $\alpha 1$ -adrenoceptor antagonist인 prazosine hydrochloride를 比較藥物로 使用하였다⁽²⁸⁾.

5) 抗血栓 作用에 미치는 影響

(1) 마우스의 死亡率 阻害 實驗

20 g 內외의 Balb/C 마우스를 實驗開始 前날 하루밤 絶食시킨 후 急性 肺性 血栓症(acute pulmonary thromboembolism)을 誘發하기 위하여 collagen(20 μ g/10g)과 serotonin(50 μ g/10g)의 混合液(100 μ l/10g)을 尾靜脈에 빠르게 注射하였다. 마우스의 死亡은 collagen(20 μ g/10g)과 serotonin(50 μ g/10g)의 混合液(100 μ l/10g)을 尾靜脈에 注射한 후 10분안에 決定하였다. collagen(20 μ g/10g)과 serotonin(50 μ g/10g)의 混合液을 注射하기 2시간, 6시간 前에 2회에 걸쳐 活絡丹 乾燥엑기스 50, 100, 200mg/kg 씩을 各各 經口投與하였고, 對照群은 同量의 生理食鹽水を 投與하였으며 藥物對照群으로 cyprohe-ptadine (ED50 = 0.1mg/kg)을 collagen(20 μ g/10g)과 serotonin(50 μ g/10g)의 混合液을 注射하기 1시간 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 等식에 의하여 구하였다^(27,29-29).

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

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

(2) 血小板凝集抑制作用과 血漿凝固活性에 대한 實驗

250g 內외의 Sprague-Dawley系의 랫트를 實驗開始 前날 하루밤 絶食시킨 후 使用하였다. 實驗開始 2시간 前에 活絡丹 乾燥엑기스를 蒸溜水에 稀釋하여 經口投與하고, 藥物對照群으로 實驗開始 1시간 前에 aspirin, 3시간 前에 ticlopidine hydrochloride를 經口投與하였다. sodiumphenobarbital (36mg/kg)로 麻醉시킨 후 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. 200 μ 에서 10분간 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 1,500 μ 에서 15분간 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 PRP에 5 μ l의 凝集因子를 添加하여 測定하였다.⁽³²⁾

血漿凝固活性의 測定을 위하여 血小板凝集抑制 實驗에서와 같이 準備된 PPP를 使用하였으며, 血小板凝集度를 測定하는 方法과 동일하게 시행하였다. prothrombin time (PT)과 activated partial thromboplastin time (APTT)은 COBAS FIBRO (ROCHE)와 thromboplastin kit (American Dade)를 使用하여 自動測定하였다⁽³¹⁾.

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 \pm SD로 하였으며 p-value가 最大值 0.05 이하인 경우를 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

生理食鹽水を 處置한 對照群은 浮腫誘發 후 1시간에 $35.1 \pm 3.1\%$ 의 浮腫增加率을 나타냈으며, 時間別로 점차 增加하여 3시간에 $52.1 \pm 3.4\%$ 로 최대 浮腫效果를 나타내고, 5시간에는 $48.4 \pm 3.5\%$ 로 줄어드는 樣相을 보였다. 消炎劑인 indomethacin을 투여한 藥物對照群은 浮腫誘發 후 1시간에 $23.1 \pm 2.4\%$ 의 浮腫增加率을 보였으나 對照群에 比하여 增加率이 有意性 있게 減少하였으며, WRD II群, WRD III群에서도 各各 28.2 ± 3.1 , $27.2 \pm 3.1\%$ 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, WRD II群, WRD III群에서 有意性 있는 浮腫增加의 鈍化경향을 보였다. 최대 浮腫增加率을 나타낸 3시간에는 藥物對照群에서 $30.1 \pm 3.3\%$, WRD II群에서 $32.3 \pm 2.3\%$, WRD III群에서 $31.5 \pm 2.4\%$ 등으로 對照群에 比하여 모두 有意性 있는 浮腫抑制效果를 보였다(Table 2).

Table 2. Effect of the aqueous extract of Whalrakdan(WRD) on the increasing and inhibition rate on Paw edema in rats induced by carragenin every hour during 5 hours after the oral administration of WRD extract

Experimental Group	Increasing rate of Paw-edema(%)			
	1hr	2hr	3hr	5hr
CONT (6)	35.1 ± 3.1	41.5 ± 3.2	52.1 ± 3.4	48.4 ± 3.5
WRD I (6)	32.8 ± 2.4	34.3 ± 2.5	36.4 ± 2.7	38.6 ± 3.3
WRD II (6)	28.2 ± 3.1	$31.6 \pm 2.2'$	$32.3 \pm 2.3''$	37.1 ± 3.5
WRD III (6)	27.2 ± 3.1	$29.3 \pm 2.5'$	$31.5 \pm 2.4''$	$33.5 \pm 2.9'$
IDM (6)	$23.1 \pm 2.4''$	$28.7 \pm 2.3''$	$30.1 \pm 3.3''$	$31.5 \pm 3.3''$

Paw-edema was induced by the subcutaneous injection of carragenin 0.1 ml of 1% solution.

The effect of WRD extract on the carragenin-induced inflammation was measured by the volume of paw edema every hour during 5 hours after the oral administration of WRD extract. Indomethacin of 10mg/kg was used as a control vehicle

CONT : control group treated with saline as a vehicle

WRD I : 100 mg/kg of Whalrakdan(WRD) extract orally treated group

WRD II : 200 mg/kg of Whalrakdan(WRD) extract orally treated group

WRD III : 400 mg/kg of Whalrakdan(WRD) extract orally treated group

IDM : 10 mg/kg of Indomethacin

The data are shown as mean \pm SE of 6 animals. The statistic analysis between vehicle control group and treated group was performed by student's t-test. Asterisks denote significant levels of differences between control group and treated groups : * P<0.05, **P<0.01.

2) CMC-pouch에 의한 蛋白質 滲出에 대한 效果

實驗的 處置를 시행한 후 6시간에 CMC-pouch에 의한 炎症反應으로 因하여 滲出한 蛋白質을 측정하였다. carboxylmethyl cellulose만을 投與한 對照群에서는 蛋白質 滲出量이 15.6 ± 1.1 mg/ml이었으며, 藥物對照群으로 aspirin 50mg을 동시에 投與한 경우에는 蛋白質 滲出量이 10.1 ± 0.8 mg/ml로 對照群에 比하여 有意性 있는 減少를 나타냈고, WRD I群에서는 13.5 ± 1.2 mg/ml, WRD II群에서는 11.4 ± 1.1 mg/ml로 나타났다. 특히 WRD III群에서 10.5 ± 0.9 mg/ml로 p<0.01의 CMC pouch內로의 蛋白質 滲出 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 35.3%로 蛋白質 滲出 抑制效果가 가장 強力하게 나타났으며, WRD III群에서도 이와 유사한 結果를 보였고, WRD I群에서는 13.5%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 3).

Table 3. Effect of the aqueous extract of Whalrakdan(WR-D) 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)	15.6 ± 1.1	
WRD I (6)	13.5 ± 1.2	13.5
WRD II (6)	11.4 ± 1.1'	26.9
WRD III (6)	10.5 ± 0.9'	33.7
Aspirin (6)	10.1 ± 0.8''	35.3

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

CONT : control group treated with saline as a vehicle

WRD I : injection into CMC-pouch of 100 mg/kg of Whalrakdan(WRD) extract

WRD II : injection into CMC-pouch of 200 mg/kg of Whalrakdan(WRD) extract

WRD III : injection into CMC-pouch of 400 mg/kg of Whalrakdan(WRD) extract

Aspirin : 50mg/2% CMC solution 5ml

The data are shown as mean±SE of 6 animals. The statistic analysis between vehicle control group and treated group was performed by student's t-test. Asterisks denote significant levels of differences between control group and treated groups : * P<0.05, ** P<0.01

2. 鎮痛作用에 미치는 影響

1) 醋酸法에 의한 鎮痛效果

Acetic acid 1ml/10g을 腹腔注射하고 10분 후 부터 10분동안 Writhing syndrome의 回數를 觀察하여 鎮痛效果를 判定하였다. 對照群의 38.5±2.1 回數에 比하여 aspirin을 投與한 藥物對照群은 31.2±2.5로 19.0%의 抑制率을 나타냈다. WRD I, II群은 各各 34.5±2.2, 32.3±2.4로 減少하여 10.4%와 16.1%의 抑制效果를 보였으나

統計的 有意性은 없었으며, WRD III群에서는 31.3±2.1로 16.7%의 抑制率을 나타내서 有意性 있는 結果를 보였다.(Table 4).

2) 熱板法에 의한 鎮痛效果

熱板에 넣은 후 다리를 빠는 시간은 藥物對照群에서 24.2±1.4로 가장 顯著하게 나타났으며 熱板을 脫出하는 시간은 WRD III群에서 112.3±2.5로 가장 길게 나타나 熱板法에 의한 鎮痛效果가 有意性있게 인정되었다(Table 4).

Table 4. Effect of the aqueous extract of Whalrakdan(WRD) 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	38.5 ± 2.1	-	17.9 ± 1.2	92.5 ± 4.6
D-CONT	31.2 ± 2.5	19.0	24.2 ± 1.4	98.1 ± 3.9
WRD I	34.5 ± 2.2	10.4	19.6 ± 1.7	99.4 ± 3.3
WRD II	32.3 ± 2.4	16.1	19.9 ± 2.1	106.7 ± 3.1'
WRD III	31.3 ± 2.1'	18.7	23.4 ± 1.4'	112.3 ± 2.5''

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

WRD I: 200mg/kg of Whalrakdan(WRD) extract orally treated group

WRD II: 400mg/kg of Whalrakdan(WRD) extract orally treated group

WRD III: 800mg/kg of Whalrakdan(WRD) extract orally treated group

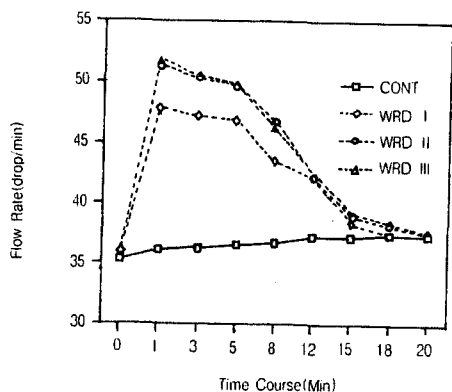
The data are shown as mean±SE of 6 animals. The statistic analysis between vehicle control group and treated groups was performed by student's t-test. Asterisks denote

significant levels of differences between control group and treat groups : * P<0.05, ** P<0.01

3. 血管系에 미치는 影響

1) 家兔의 耳殼血管灌流에 대한 效果

活絡丹 乾燥엑기스가 血管의 灌流血液量의 變化에 미치는 效果를 觀察하기 위하여 剔出한 家兔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 조절한 다음 檢液을 投與하여 灌流液의 變化를 觀察하였다. WRD I 群을 비롯한 全 實驗群에서 檢液 投與 후 1분에 點滴數가 45 이상으로 增加하였으며 3분까지 지속적으로 維持되다가 5분 이후에는 점차 減少하는 樣相을 보이고 檢液 投與 후 12분에는 對照群의 수준과 비슷한 樣相을 나타냈다. 投與한 檢液의 量에 따라 濃度 依存的으로 點滴數가 약간 씩 增加하는 結果를 나타냈다 (Fig. 1).

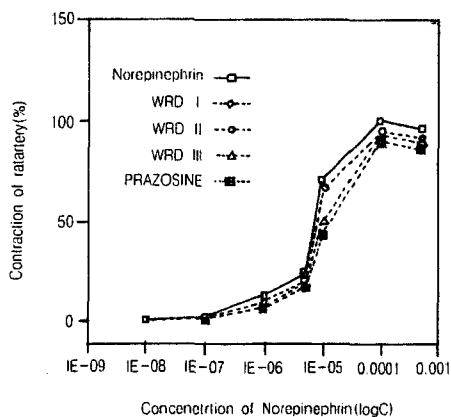


CONT : control group treated with saline as a vehicle
 WRD I : 10 µg/ml of Whalrakdan(WRD) extract treated group
 WRD II : 20 µg/ml of Whalrakdan(WRD) extract treated group
 WRD III : 40 µg/ml of Whairakdan(WRD) extract treated group

Fig. 1. Effect of the aqueous extract of Whalrakdan(WRD) on the flow rate in the artery and veins of the isolated ear of albino rabbit (Kroukow-Pissemeski method)

2) 흰쥐의 尾動脈에 대한 作用

흰쥐의 尾動脈을 分離한 다음 活絡丹 乾燥엑기스의 potential vasodilatory activity를 측정하기 위하여 分離한 尾動脈을 norepinephrine, prazosine 및 活絡丹의 濃度를 점진적으로 增加하면서 露出시켜 尾動脈의 收縮과 擴張反應을 觀察하였다. 活絡丹 乾燥엑기스는 norepinephrine 으로 誘導한 白鼠의 血管 收縮을 緩和시키는 結果를 보였으나 그 效果는 prazosine의 血管收縮을 緩和하는 效果에 比하여 미약하게 나타났다. 그러나 檢液의 濃度增加에 따라 점진적으로 血管收縮을 緩和하는 效果는 增加하는 樣相을 보였다. (Fig. 2)



WRD I : 10 µg/ml of Whalrakdan(WRD) extract treated group
 WRD II : 20 µg/ml of Whalrakdan(WRD) extract treated group
 WRD III : 40 µg/ml of Whairakdan(WRD) extract treated group

Fig. 2. Contraction of rat tail artery as a function of norepinephrin concentration in the absence, in the presence of the aqueous extract of Whalrakdan(WRD) and prazosine

4. 抗血栓 作用에 미치는 影響

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 마우

스를 대상으로 實施하였다. 檢液 대신 control vehicle로서 生理食鹽水を 使用한 對照群에서는 寒栓症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 (0.1mg/kg)을 經口投與한 群은 9 마리 중 5마리가 死亡하여 55.5%의 死亡率을 보였으며, 活絡丹 乾燥엑기스를 投與한 WRD 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 傾向을 보였다(Table 5).

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

Groups	Mortality rate (%)	Inhibition of mortality(%)
CONT(9)	9/9 (100 %)	0
WRDI (9)	8/9 (88.8 %)	11.2%
WRDII (9)	7/9 (77.8 %)	22.2%
WRDIII(9)	6/9 (66.7 %)	33.3%
Cyproheptadine(9)	5/9 (55.5 %)	45.5%

Suppressive effects of WRD 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

WRD I : 50mg/kg of *Whalrakdan*(WRD) extract orally treated group

WRD II : 100mg/kg of *Whalrakdan*(WRD) extract orally treated group

WRD III: 200mg/kg of *Whalrakdan*(WRD) extract orally treated group

Cycloheptadine : 0.1mg/kg oral administration

2) 血小板凝集抑制作用과 血漿凝固活性에 대한 效果

生理食鹽水を 前處置한 對照群의 血小板凝集度는 $66.2 \pm 4.1\%$ 를 보였으며, ticlopidine 과 aspirin을 投與한 藥物對照群에서는 20mg/kg 投與한 群에서 $44.4 \pm 4.2\%$ 와 $31.2 \pm 3.7\%$ 의 血小板凝集도를 보여 32.9%와 52.9%의 有意한 血小板凝集抑制效果를 보였다. 活絡丹 乾燥엑기스를 50 mg/kg 經口投與한 WRD I群에서는 $57.3 \pm 4.2\%$ 로 血小板凝集도가 低下하여 13.4%의 血小板凝集抑制效果를 보였으나 有意한 結果는 아니었다. 活絡丹 乾燥엑기스를 100, 200mg/kg 經口投與한 WRD II, WRD III群에서는 각각 48.4 ± 3.3 , $45.2 \pm 3.6\%$ 의 血小板凝集도를 보여 26.8, 30.8%의 통계적으로 有意한 血小板凝集抑制效果를 보였다(Table 6).

血漿凝固活性에 미치는 影響은 prothrombin time(PT)과 activated partial thromboplastin time(APTT)을 측정하였다. 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, WRD I, WRD II, WRD III群 모두에서 有意한 結果는 나타내지 못하였다 (Table 7).

Table 6. Effect of the aqueous extract of *Whalrakdan*(WRD) on the change of collagen-induced platelet aggregation in rats

Groups	Dose (mg/kg,po)	Aggregation (%)	Inhibition Rate (%)
CONT	0	66.2 ± 4.1	
WRD I	50	57.3 ± 4.2	13.4
WRD II	100	$48.4 \pm 3.3^*$	26.8
WRD III	200	$45.2 \pm 3.6^*$	30.8
Ticlopidine	10	51.2 ± 3.7	29.3
	20	$44.4 \pm 4.2^*$	32.9
Aspirin	10	$38.5 \pm 4.3^*$	41.8
	20	$31.2 \pm 3.7^{**}$	52.9

PRP was prepared 1hr after oral administration of aspirin, 2hr after administration of Whalrakdan(WRD) extract and 3hr after administration of ticlopidine. Platelet aggregation was induced by collagen(2.0 µg/ml).

CONT : control group treated with saline as a vehicle

WRD I: 50mg/kg of Whalrakdan(WRD) extract orally treated group

WRD II: 100mg/kg of Whalrakdan(WRD) extract orally treated group

WRD III: 200mg/kg of Whalrakdan(WRD) extract orally treated group

The data are shown as mean±SE of 6 animals. The statistic analysis between vehicle control group and treated groups was performed by student's t-test. Asterisks denote significant levels of differences between control group and treated groups : * P<0.05, ** P<0.01.

Table 7. Effect of the aqueous extract of Whalrakdan(WRD) extract on the coagulation activity in rats

Groups	PT(sec)	APTT(sec)
CONT	14.5±0.7	20.2±0.5
WRD I	14.9±0.8	20.7±0.7
WRD II	15.3±0.9	21.5±0.9
WRD III	15.7±0.8	22.6±1.0

PPP was prepared 2hr after oral administration of Whalrakdan(WRD) extract.

CONT : control group treated with saline as a vehicle

WRD I: 50mg/kg of Whalrakdan(WRD) extract orally treated group

WRD II: 100mg/kg of Whalrakdan(WRD) extract orally treated group

WRD III: 200mg/kg of Whalrakdan(WRD) extract orally treated group

The data are shown as mean±SE of 6 animals. The statistic analysis between vehicle control group and treated groups was performed by student's t-test. Asterisks denote significant levels of differences between control group and treated groups : * P<0.05, ** P<0.01.

IV. 考 察

痺證은 《黃帝內經·痺論》¹⁾에서 “風寒濕 三氣가 混合되어 痺證이 되는데 風氣가 勝할때는 行痺가 되고 寒氣가 勝할때는 痛痺가 되고 濕氣가 勝할때는 着痺가 된다.”라 하여 最初로 言及되었으며 王의 《素問今釋》에서 “痺者閉也 邪閉而爲痛也”라 하여 痺란 閉阻不通을 意味하는 것으로써 風寒濕의 邪氣가 人體의 虛함을 타고 侵犯하여 氣血運行을 不暢하게 하여 經絡을 阻滯하게 하거나 或은 痰濁瘀血이 經絡을 따라 深入하여 關節과 筋脈을 阻滯하는 것은 모두 痺證을 發生하게 한다고 하였다.

痺證은 歷代醫家^{3~9)}에 의해 多樣하게 分類되어 왔는데 病因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, 著痺, 白虎歷節風” 등으로 發生部位에 따라 五痺와 六腑痺 등으로 나뉘고 있다.

痺證의 病因으로는 風寒濕熱邪의 外因과 人體의 陽氣陰精 不足의 內因 및 久病으로 氣穴流走가 不暢하여 생겨나는 “血停爲瘀 濕凝爲痰”의 病理產物인 痰濁과 瘀血 등을 들 수 있다.

痺證의 過程중 經脈氣血이 長期間 通暢되지 못하면 瘀血과 痰濁이 生成되어 痰이 關節에 留하고 瘀가 經脈을 阻滯하면 痺阻는 加重되어 氣血失榮하므로 疼痛, 麻木, 腫脹이 나타나고 甚하면 關節이 變形되어 活動에 障礙가 發生한다.¹⁵⁾

痰濁과 瘀血이 膠結하여 發生하는 痺證은 주로 活血化痰, 化痰通絡의 治法을 適用하며 이에 是 溫散風寒, 化痰化痰의 效能을 가진 活絡丹 등이 應用^{5,6,11,17~21)} 되고 있다. 活絡丹의 構成藥物은 天南星(炮), 川烏(炮, 去皮尖), 草烏(炮, 去皮尖), 地龍, 乳香, 沒藥으로 각 藥物에 대한 性味, 歸經, 效能을 살펴보면 天南星은 苦, 辛, 溫, 有毒 한 性味를 가지고 있으며 肺, 肝, 脾 三經으로 入하여 燥濕化

痰, 祛風解痙 하는 效能이 있고 川烏頭는 辛, 熱, 有大毒 한 性味로 脾와 命門 二經으로 入하여 祛風濕, 散寒止痛 하는 效能이 있고 草烏는 辛, 熱, 大毒 한 性味로 肝, 胃, 肺의 三經으로 入하여 祛風濕, 散寒止痛 하는 效能이 있으며 地龍의 性味는 鹹, 寒, 無毒 하고 肝, 脾, 肺 三經으로 入하여 淸熱熄風, 通絡, 平喘, 利水의 效能을 가지고 있으며 乳香은 辛, 苦, 溫, 無毒한 性味로 心, 肝, 脾 三經에 入하여 活血止痛, 伸筋의 效能이 있고 沒藥은 性味가 鹹, 平, 無毒 하고 肝經으로 入하여 活血止痛하는 效能이 있다.^{21~22)}

따라서 本方은 祛風散寒, 溫化寒痰, 活血止痛, 通絡利痺 등의 效能이 있으므로 風寒濕으로 인한 痺證 및 肢體疼痛, 拘攣 등에 主로 活用되고 있다.^{2,5,11,15,17~21)}

이에 著者는 活絡丹의 效能을 實驗的으로 究明하기 위하여 抗炎, 抗凝固 및 鎮痛效果에 대한 實驗을하였다.

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한다.^{33~34)} 즉 自家免疫疾患으로 因한 炎症이 그 代表的인 例가 될 수 있으며, 다른 境遇에는 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 機能障導 등이 그것이다.³⁵⁾

急性 炎症의 反應은 5大 證候를 나타내게 되는 데 즉 發赤, 發熱, 腫脹, 疼痛 및 機能障導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 末梢神經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.

炎症에 의한 血力動學的 變動은 1) 細動脈의 一時的 收縮, 2) 血管 擴張 및 血流의 增加, 3) 血流速度의 減少, 4) 微細血管系의 透過性 增加, 5) 白血球의 沿邊趨向 및 流注 等の 順序로 進行하여 局所의 浮腫과 發熱 等の 症狀을 나타낸다.

本 論文에서는 carragenin으로 誘發한 局所의 浮腫에 對하여 活絡丹이 어떠한 效果를 나타내는가를 觀察하였으며, 炎症反應의 結果로 血管透過性이 增加하고 浮腫이 甚해지면 蛋白質의 滲出이 增加하게 되는 樣相에 대한 實驗을 實施하였다. CMC-pouch方法으로 炎症反應의 主要指標의 하나인 蛋白質의 流出量을 測定하여 炎症의 抑制程度를 살펴보았다.

血栓症(thrombosis)은 活動中인 心血管系 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 複雜한 過程에 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된다.

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 依存한다고 볼 수 있다. 즉, 內面이 內皮로 皮服되고 그 밑에 內皮下 結合組織으로 이루어져 있는 血管과, 血栓形成에 必須不可結한 血小板, 및 血漿에 存在하는 溶解性 凝固蛋白質 들이며, 凝固因子들은 不活性化形으로 存在하지만 어떤 要因으로 因하여 이들 중 한가지 因子가 活性化되면 폭포와 같이 連續的으로 活性化하여 結局 不溶性의 最終產物인 纖維素가 沈着하게 된다. 그 止血反應을 간단히 記術하면 아래와 같다.^{39~40)}

1) 血管損傷時 瞬間的인 血管收縮이 일어나는데, 이 血管收縮은 작은 血管(특히 細動脈)에서 血液損失을 막아주는 役割을 한다. 2) 內皮細胞의 損傷은 血栓을 잘 일으키는 內皮下 結合組織(subendothelial connective tissue)을 露出시켜 거기에 血小板이 붙어 소위 “接觸 活性化”가 일어나 더욱 많은 血小板이 凝集된다. 3) 동시에 損傷部位에서 遊離된 組織因子는 血小板 因子와 協力하여 血漿凝固過程을 活性化시킨다. 4) 그래서, 結局 內皮細胞, 血小板 및 凝固過程에 의해 永久的인 止血塊가 形成된다. 따라서, 血栓症을 誘發하는 主要한 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) 등이다^{40~42)}.

그러므로, 本 論文에서는 活絡丹의 抗血栓效果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, prothrombin time과 activated partial thromboplastin time(血漿凝固活性), thrombin의 活性(抗 thrombin 效果)을 測定하였다.

Carragenin으로 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, WRD 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은 뛰어나지는 못했다. WRD 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 30.1%, WRD I 群이 36.4%, WRD II 群이 32.3%의 浮腫增加抑制率을 나타냈으며, WRD III 群에서는 消炎劑인 indomethacin과 類似한 程度의 抗炎效果가 나타난 것으로 보아 活絡丹 乾燥엑기스가 抗炎效果가 있는 것으로 思料된다(Table 3).

活絡丹의 鎮痛效果는, 醋酸法에 의한 鎮痛效果

實驗結果는, Writhing syndrome의 回數가 對照群의 38.5±2.1 回數에 比하여 藥物對照群은 31.2±2.5로 回數가 줄어들었고, WRD I, II 群은 各各 34.5±2.2, 33.4±2.4으로 減少하여 10.4%와 16.1%의 抑制效果를 나타냈고, WRD III 群에서 31.3±2.1로 有意性있는 鎮痛效果를 觀察할 수 있었다. 熱板法에 의한 鎮痛效果 實驗結果는, 熱板에 投入한 後 다리를 빠는 時間은 藥物對照群에서 24.2±1.4로 가장 顯著하게 나타났으며 熱板을 脫出하는 時間은 WRD III 群에서 112.3±2.5로 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 思料된다.(Table 4).

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 35.3%로 蛋白質 滲出抑制效果가 가장 強力하게 나타났으며, WRD III 群에서도 33.7%의 抑制率을 나타내 p<0.01의 有意性있는 結果를 보였다. WRD II 群에서도 26.9%의 抑制率을 보여 有意性있는 結果를 보였으며, WRD I 群에서는 13.5%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. 活絡丹 乾燥엑기스는 炎症反應을 抑制하여 母細血管의 透過性을 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의인 것으로 보인다. 그러나 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, 活絡丹의 抗炎效果는 複合的인 것으로 생각된다(Table 4).

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 活絡丹 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 活絡丹 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 活絡丹 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. 活絡丹 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, 活絡丹의 抗血栓效果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 抗血栓效果와 抗血小板效果를 測定하였다(Fig. 2).

急性肺性血栓性塞栓證을 誘發하여 血栓症으로 因한 死亡率을 觀察하므로써 活絡丹 乾燥엑기스의 抗血栓效果를 測定하였다. 急性肺性血栓性塞栓證 모델은 serotonin과 collagen으로 誘導된 血小板血栓의 塞栓에 依하여 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(20 μ g/10g B.W)과 serotonin(50 μ g/10g B.W)의 混合液(100 μ l/10g B.W)으로 誘導된 이 實驗모델에서 90% 以上の 死亡率이 誘導되었으며³⁰⁾, 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 肺劄動脈에 塞栓을 誘發하여 呼吸困難症候를 誘發하고 마침내 死亡에 이르게 한다. 活絡丹 乾燥엑기스는 投與量의 增加에 따라 死亡率이 減少하는 效果를 보였으

며, 藥物對照群의 S2-serotonergic and HI-histaminergic antagonist인 cyproheptadine의 死亡率은 55.5%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 血栓性塞栓證에는 強力한 S2-serotonergic and HI-histaminergic antagonist인 cyproheptadine이 顯著하게 血栓性塞栓證으로 因한 小鼠의 死亡率을 減少시키는 效果를 보였으며, 活絡丹 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 活絡丹 乾燥엑기스의 S2-serotonergic and HI-histaminergic antagonist로서의 效果에 對해서 研究가 되어져야 할 것으로 思料된다.(Table 5).

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, 活絡丹 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 活絡丹 乾燥엑기스 200mg/kg을 投與한 WRD III에서 對照群에 比하여 有意性있는 減少效果가 있었다.(Table 6). 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 活絡丹 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.(Table 7) 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 活絡丹 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.

血液凝固의 最終機轉인 fibrinogen을 fibrin으로 變換하는 thrombin의 活性를 測定하여 活絡丹이 抗트롬빈의 效果로서 血栓形成의 抑制作用이 있

는지를 實驗하였다. 活絡丹 乾燥엑기스 投與 後 約 5分頃부터 顯著한 抗트롬빈 活性이 觀察되어 15分頃까지 維持되다가 漸次 減少되는 様相을 보 였다. 이것 역시 檢液의 投與濃도가 增加할 수록 抗트롬빈 活性이 顯著하였다.

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이 다. 즉 組織트롬보플라스틴, 第, I II V VII X等이 關與하는 凝固系에 機能異常與否를 檢證하는 것이 다. 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 活絡丹 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.

以上으로 볼 때 活絡丹은 痺證을 主證으로 하 는 方劑로서 實驗的으로 抗炎, 抗凝固 및 鎮痛效 果가 있는 것으로 나타나 痺證에 效果的으로 活用 할 수 있을 것으로 思料된다.

V. 結 論

痺證에 活用되는 活絡丹의 效能을 實驗的으로 究明하기 위하여 carragenin을 利用한 局所의 浮腫 實驗과 CMC-pouch를 利用한 蛋白質 滲出량의 測定으로 抗炎症效果를 觀察하였고, 醋酸法과 熱 板法을 利用하여 鎮痛效果를 觀察 하였다. 또한 血管系에 미치는 影響을 알아보기 위해 耳殼動靜 脈을 灌流하는 Ringer液의 變化와 尾動脈의 收縮 擴張反應을 觀察하였으며, 抗血栓效果를 究明하기 위하여 肺性血栓性塞栓症에서의 마우스의 死亡率, 血小板 凝集度, 血漿凝固活性, 血漿 抗thrombin 活性을 觀察하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 活絡丹은 局所의 浮腫을 有意性 있게 抑制시 켰으며 蛋白質 滲出效果를 減少시켰다.
2. 活絡丹은 醋酸法과 熱板法을 利用한 實驗에 서 有意한 鎮痛效果를 나타내었다.
3. 活絡丹은 耳殼血管灌流量을 增加 시켰다.

4. 活絡丹은 norepinephrin으로 誘導한 白鼠의 血管收縮을 緩和 시켰다.

5. 活絡丹은 serotonin과 collagen混合液으로 誘發시킨 마우스의 死亡率을 減少시켰다.

6. 活絡丹은 랫트의 血小板 凝集을 有意性 있게 抑制 시켰다.

7. 活絡丹은 血漿凝固因子의 活性檢査에서 pr - othrombin time과 activated partial throm - boplastin time 을 延長시켰으나 有意性은 없었 다.

以上の 結果로 보아 活絡丹은 抗炎·鎮痛作用 이 있으며 血管擴張 및 抗凝固 作用등으로 血液循 環障礙를 改善시키는 效果가 있는 것으로 認定되 어 痰濁, 瘀血로 인한 痺證에 效果的으로 活用할 수 있을 것으로 思料된다.

參考文獻

1. 洪元植, 黃帝內經, 서울:高文社, 1974:114~1 16.
2. 上海中醫學院, 中醫內科學, 香港:商務印書館, 1 982:200.
3. 孫思邈, 千金要翼方, 서울:杏林出版社, 1984: 375~376.
4. 朱震亨, 丹溪心法, 서울:大星文化社, 1982:216 ~217.
5. 李梴, 醫學入門, 서울:大星文化社, 1990:58,45 6.
6. 張介賓, 景岳全書, 서울:杏林書院, 1975:153 ~155.
7. 方賢, 奇效良方, 香港:商務印書館, 1977:734.
8. 張子和, 儒門事親, 台北:旋風出版社, 1978:10.
9. 王肯堂, 證治準繩, 서울:柳林社, 1975:224~22 5.
10. 姜仁守, 痺證治療의 用藥에 관한 小考, 大韓韓 醫學會誌 1990;11(1):245~252.
11. 許 浚, 東醫寶鑑, 서울:南山堂, 1980:533~5

- 37.
12. 李中梓, 醫宗必讀, 서울:文光圖書公司, 1976:360~362.
 13. 龔廷賢, 萬病回春, 서울:醫文社, 1982:215.
 14. 張介賓, 類經, 서울:大星文化社, 1982:275.
 15. 王顯明, 中醫內科辨證學, 北京:人民衛生出版社, 1984:393~407.
 16. 정석희, 痺病의 文獻的 研究, 大韓韓醫學會誌 1995:16(1):9~20.
 17. 鄭鐵濤, 中醫診斷學, 北京:人民衛生出版社, 1987:356~358.
 18. 俞芝江, 血瘀證的診斷和治療, 上海:上海中醫學院出版社, 1989:6~25.
 19. 杜英傑, 中醫內科學, 四川:四川科學技術出版社, 1980:344~345.
 20. 安鸞冰, 中醫病因病機學, 北京:人民衛生出版社, 1987:116~121.
 21. 李尙仁, 天真處方解說, 서울:成輔社, 1987:131.
 22. 辛民教, 臨床本草學, 서울:永林出版社, 1988:453~454, 498~500, 624~626, 662.
 23. Han KD, Kim JH, and Oh SJ, chemistry and pharmacology of diterpenoids of *Siegesbeckia pubescens*, J. Pharma. Soc. Korea, 19:129, 1975.
 24. Kuzuo A, Yasuo O, and C JC, Inhibition of metyrapone and heat-stress induced hypertension by *Phellodendti Cortex*, Shoyakugaku Zasshi, 39:162, 1985.
 25. 洪承喆, 상기생의 순환기계 약리학적 연구, 부산대논문집, 18:97, 1974.
 26. 田村風幸, 藥理學實驗法, 東京:協同出版社, 1972:194.
 27. 津田恭介, 野上 壽, 藥效の評價(I), 東京:地人書館, 1972:1067.
 28. Nicholas TE, A perfused tail artery preparation from the rat. J. Pharm. Pharmacol. 21:826, 1969.
 29. Dimino G, Silver MJ, 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.
 30. Krstenansky JL, Mao SJT, Comparison of hirudin and hirudin PA C-terminal fragments and related analogs as antithrombin agents. Tromb. Res., 52:137, 1988.
 31. Born GCR, Cross MJ, the aggregation of blood platelets. J. Phsiol. 168:178, 1963.
 32. Hayashi S, Park MK. Effect of prostaglandins and arachidonic acid on baboon cerebral and mesenteric arteries. Prostaglandins, 32:587, 1986.
 33. 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.
 34. Clark WR, Hypersensistivity reactions in the experimental foundations of modern immunology, N.Y.:John Wiley & Sons, Inc. 1983:166~167.
 35. Revillard JP, Investigation of delayed hypersensitivity in man in Immunology, N.Y., John Wiley & Sons, Inc., 1982:393~394.
 36. Lie JT. The classification of vasculitides and a reappraisal of allergic granulomatosis and angitisMt. Sinai., J. Med. 54:429, 1986.
 37. Lie JT, Thromboangitis revisted. Pathol. Annu. 23(II):257, 1988.
 38. Esmon NL, Thrombomodulin. Semin. Thromb Hemost. 13:454, 1987.

39. Marcum JA, Rosenberg RD, Anticoagulant active heparin sulfate proteoglycan and the vascular endothelium. *Semin. Thromb. Hemost.* 13:464, 1987.
40. Hekman CA, Loskutoff DJ, Fibrinolytic pathways and the endothelium. *Semin. Thromb. Hemost.* 13:514, 1987.
41. Wall RT, Harker LA, The endothelium and thrombosis *Annu. Rev. Med.* 31:361, 1980.