

血府逐瘀湯이 血栓生成關與因子에 미치는 影響

김영선, 박종형, 한양희, 전찬용, 김동우, 박세기, 이청정혜, 고승희, 고재철, 최유경

경원대학교 내과학교실

The Effects of *Hyulbuchukotang* (HCE) on the Thrombosis Related Factors

Young-Sun Kim, Jong-hyung Park, Yang-hi Han, Chan-yong Jun, Dong-u Kim, Se-gi Park,
Chung-jung-hye Lee, Seung-hi Go, Jae-chul Go, You-kyung Choi

Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Kyung-Won University

Purpose : To investigate the inhibitory effect of HCE on platelet aggregation and erythrocyte deformability, we performed following experiments.

Methods : Concentrated *Hyulbuchukotang* (HCE) was fed to rats for 10days. We compare normal group with 500 β S/ β S-high dose group and 100 β S/ β S-low dose group.

Results : HCE enhanced the blood filtration rate, erythrocyte deformability, reduced the platelet aggregability and inhibited granule release from collagen stimulated platelet, the prostaglandin synthesis in platelet.

Conclusion : HCE should inhibit thrombosis formation due to platelet hyperaggregability and reduction of erythrocyte deformability.

Key Word : HCE, thrombosis, platelet aggregability, erythrocyte deformability

1. 緒 論

血栓症은 心臟 또는 血管內에서 血液이 凝固하여 凝血塊를 形成하는 病的過程으로, 血栓은 凝固된 血液덩어리 자체를 가리키는 용어이다. 血栓形成에 影響을 미치는 素因으로는 血管內皮의 損傷, 血流의 變化, 血液 構成 成分의 變化 등이다. 血栓은 血流을 減少 또는 遮斷하여 臟器와 組織에 虛血性損傷을 誘發하고, 血栓으로부터 剝離離脫하여 塞栓을 形成하며, 개개 血管의 血栓-塞栓性 閉鎖는 梗塞症을 誘發한다. 心臟, 肺臟 및 腦의 梗塞症으로 死亡한 頻度는 모든 種類의 癌과 感染性疾患으로 死亡한 頻度

보다 높고 오늘날 모든 産業化國家의 가장 重要한 疾病問題로 대두되고 있다.

瘀血은 이미 生理的 機能을 喪失한 血液이 凝聚하여 形成한 一種의 病理的 產物로 血液運行循環障礙와 血行速度 減少의 病理狀態를 包括한다. 血液의 運行이 阻滯不暢하고 經脈內에 滯留되어 있거나, 血液이 經脈外로 溢出되었거나, 組織間隙에 蓄積되었거나, 器官內에 瘀積되면 消散되지 못하고 瘀血을 形成한다¹. 瘀血로 인한 病症은 瘀血이 形成된 部位와 原因에 따라 다양하지만 固定性 刺痛, 出血, 腫塊, 舌質紫暗, 肌膚甲錯, 瘀斑, 脈澀 等症이 주로 나타나고^{2,3}, 心 血管疾患, 腦血管疾患, 肝脾腫大, 婦人科

疾患 等에서 흔히 發生하며^{2,4}, 최근에 姜等^{5,6}은 血栓症을 瘀血의 범주에 포함시켰으며, 俞等⁷⁻¹⁰은 瘀血治療劑가 血栓症 治療에 效果가 있음을 實驗的으로 입증하였다.

血府逐瘀湯은 王清任의 '醫林改錯'¹¹에 收錄되어 있는 處方으로, 주로 頭部나 胸脇部에 발현되는 瘀血의 病症에 應用되어 왔으며¹², 活血祛瘀와 行氣止痛의 效能이 있으므로 瘀血內阻와 血瘀氣滯로 인한 각종 疾患에 活用되고^{12,13}, 특히 循環器系 領域에서는 血栓症, 心筋梗塞, 狹心症, 腦震蕩後遺症의 頭痛眩暈 등의 疾患에도 活用되고 있으며^{7,11,14-17}, 치료면에서도 양호한 效果를 얻고 있는 것으로 보고되고 있다^{7,18}.

이에 저자는 血府逐瘀湯이 血栓生成에 미치는 影響을 紮明하기 위한 實驗

을 수행하여 다음과 같이 有意한 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 實 驗

1. 材料

1) 藥物

實驗에 使用된 藥物은 暹園大學校 附屬韓方病院에서 購入하여 精選한 藥物을 使用하였으며, 處方內容과 1첩의 分量은 다음과 같다.

2) 動物

본 실험에서 사용한 Sprague-Dawley 랫드(이하 랫드)는 대한실험동물센터에서 분양받아 2주이상 실험 사육장 환경에 적응시킨 후 각 실험군당 6마리씩 사용하였다.

사육장은 인공조명설비에 의하여 조명시간을 오전 7:00 부터 오후 7:00 까지 12시간으로 조절하였으며, 실내온도는 22℃ 내외, 습도는 60% 내외로 유지하였다. 사료는 고품사료를 사용하였으며, 그 조성은 粗단백 21%, 粗지방 3.5%, 粗셀룰로오즈 5.0%, 무기질 8.0% 등이다. 급수는 일반 상수도를 사용하였고, 사료와 급수는 제한하지 않았다.

2. 方法

1) 韓藥材 抽出 및 投與方法

실험용 처방에 증류수를 넣고 4시간 加熱 추출한 후 여과지를 이용하여 여과하였다. 여과액을 감압증류기를 이용하여 농축한 다음 냉동건조기를 이용하여 건조하였다.

사용시 생리식염수에 녹여 사용하였으며, 고용량투여군(HCH)은 500mg/kg, 저용량투여군(HCL)은 100mg/kg을 각각 경구 투여하였다.

2) Blood flow rate 測定

한약재로부터 얻은 시료를 10일간 랫드에 투여한 다음, heparin 처리한 syringe를 이용하여 채혈하였다.

혈액을 acid citrate dextrose(ACD) 용액으로 5배 희석한 다음, 일정한 크기의 유리관을 통과하게 하여 혈류속도에 미치는 영향을 측정하였다. 기준은 5ml의 희석 혈액이 직경 2mm의 크기를 가진 유리관을 통과하는 데 걸리는 시간을 측정하여 결정하였다. 실험에 사용한 희석 혈액은 37℃가 유지되도록 하였으며, in vitro실험인 경우 시료를 넣고 5분간 preincubation시킨 후 측정하였다.

3) 抗血小板 效果 測定

(1) Washed Platelet Suspension (WPS)의 調劑

랫드의 복대 동맥으로부터 sodium citrate(최종 농도 0.38%)를 미리 넣어 둔 주사기를 이용하여 채혈한 뒤, 상온에서 160 g로 15분간 상온에서 원심분리하여 상등인 platelet rich plasma (PRP)를 얻었다.

PRP를 1,500×g에서 15분간 원심분리하여 얻은 침전물을 2 mM EDTA를 포함한 washing buffer(10 mM HEPES, pH 7.4)로 세척한 후, 0.35% bovine serum albumin(BSA)이 함유된 reaction buffer (129 mM NaCl, 5.6 mM glucose, 10 mM HEPES, pH 7.4)에 조심스럽게 재현탁시켰다.

(2) 血小板 機能 測定

血府逐瘀湯 抽出物(HCE)을 10일간 투여한 랫드를 마취시킨 후 채혈하였다. 채혈시의 항응고제로는 3.8% sodium citrate가 1/10의 비율로 섞이도록 했다. 200 g에서 15분간 원심분리하여 platelet rich plasma (PRP)를 얻고 2,000×g에서 10분간 더 원심분리하여 platelet poor plasma(PPP)를 얻었다. PPP를 대조군으로 하고 PRP를 사용하여 혈소판의 기능에 미치는 영향을 측정하였다. 한편 washed platelet suspension(WPS)를 이용할 경우, reaction buffer를 대조로 하여 washed platelets ($2 \times 10^9/ml$)를 preincubation 시킨 뒤 dimethylsulfoxide (DMSO)에 녹인 혈부축어탕 추출물(HCE)를 가하고 다시 8분간 incubation시킨 뒤, agonist를 가하여 혈소판의 응집을 유발시킨 후 측정하였다.

실험은 37℃에서 1,200rpm으로 교반하면서 행하였으며, 600nm에서의 투과도를 측정하거나 impedance를 측정

血 府 逐 瘀 湯

構成 藥物	生 藥 名	用 量(g)
桃 仁	Persicae Semen	16
當 歸	Angelica Gigantis Radix	12
生 地 黃	Gehmannial Rhizoma	12
紅 花	Carthami Flos	12
牛 膝	Achyranthis Bidentatae Radix	12
枳 殼	Aurantii Fructus	8
赤 芍 藥	Paeonie Radix Rubra	8
桔 梗	Platycodi Radix	6
川 芎	Cnidii Rhizoma	4
柴 胡	Bupleuri Radix	4
甘 草	Glycyrrhizea Radix	4
Total		98

하고, 약물효과를 백분율로 표시하였다.

(3) 血小板 顆粒遊離 測定

혈부축어탕 추출물(HCE)을 10일간 랫드에 투여한 다음, 채혈 후 원심분리를 행하여 platelet rich plasma(PRP)를 얻었다. PRP에 혈소판 agonist를 가하여 자극되어 유리되는 ATP를 luciferin-luciferase를 이용하여 반응시키고, luminescence 측정기로 측정하였다.

(4) 血小板 prostaglandin(PG) 合成에 미치는 影響 測定

상기한 방법으로 얻은 platelet rich plasma(PRP)를 1,500 g에서 15분간 원심분리하여 얻은 침전물을 26mM Tris-HCl (PH 7.4, 130mM NaCl, 2mM EDTA 함유)에 현탁시켜 세번 더 원심분리를 행한 후 HEPES buffer (150mM NaCl, 0.55mM NaH₂PO₄, 7mM NaHCO₃, 2.7mM MgCl₂, 5.6mM glucose, 5mM HEPES, 0.03% BSA)에 재현탁 시켰다.

재현탁된 용액을 37°C에서 3분간 미리 incubation시킨 후, 혈소판 자극제(collagen)를 투여하고 5분간 더 incubation시켰다. 5분동안 반응이 진행된 다음, 0.6M의 HCl에 녹인 20%의 trichloroacetic acid(TCA)를 가하여 반응을 중지 시켰다. 여기에 triobarbituric acid(TBA)를 가하고 20분간 끓는 수욕상에 방치한 다음 얼음으로 식히고 2,000 g에서 30분간 원심분리하였다. 반응 생성물을 553nm, 515nm에서 spectrofluorimeter로 측정하였다.

4) 赤血球의 微細孔 通過能力 測定

Heparin 처리한 syringe를 이용하여 혈액을 얻은 다음, 1500×g로 원심분리한 후, plasma와 buffy coat를 aspiration하여 얻은 pellet을 2배 용량의 tris-NaCl buffer에 현탁시켰다. 다시

1500 g로 10분간 원심분리하는 조작을 3번 더 시행하여 얻은 erythrocyte pellet을 tris-buffer(pH7.4)에 20%로 재현탁시켰다.

이 적혈구 용액을 이용하여 erythrocyte가 직경 2µm 미세공막을 통과하는 능력을 측정하였으며, 실험방법은 Reid et al의 방법에 준하여 시행하였다. 기계 장치는 hydrostatic mechanism에 따라 일정한 gradient pressure(10cmH₂O)가 가해지도록 고안되었다.

5) 統計處理

실험 결과는 mean standard error로 표시하였다. 각 군간의 유의성 검증을 위하여 Student's t-test를 실시하고, p 값이 0.01 및 0.05 이하인 경우 유의성이 있는 것으로 인정하였다.

III. 成 積

1. Blood flow rate에 미치는 影響

1) Blood flow rate에 미치는 in vitro 效果

HCH群은 65.8±4.2ml/min으로서

정상대조군 혈액의 filtration 속도 62.2±4.6ml/min에 비해 유의한 차이가 나타나지 않았으며, HCL群도 63.2±4.5ml/min로서 유의한 차이가 나타나지 않았다(Table 1).

2) Blood flow rate에 미치는 in vivo 效果

Blood flow rate에 미치는 in vivo 효과를 측정된 결과 HCH群의 경우 62.9±6.7ml/min 으로서 정상대조군의 54.1±5.2ml/min에 비해 유의한 증가를 보였다. HCL群의 경우는 57.1±5.5ml/min 으로서 정상대조군에 비해 증가하는 경향을 보였으나 유의한 차이를 나타내지 않았다(Table 2).

2. 血小板 凝集能에 미치는 影響

1) 血小板 凝集能에 미치는 in vitro 效果

In vitro에서 HCH群의 응집능을 측정된 결과 63.5±7.4%로서 정상대조군의 99.7±3.4%에 비교하여 약 37%의 억제 효과를 보였으며, HCL群의 응집능을 측정된 결과 84.7±5.6%로서 정상대조군에 비교하여 약 15% 억제 효

Table 1. Effect of HCE on Blood Flow Rate in vitro

Group	Flow rate(ml/min) ^{a)}
NC ¹⁾	62.2±4.6
HCH ²⁾	65.8±4.2
HCL ³⁾	63.2±4.5

a) Mean±Standard Error 1) NC : 정상대조군
2) HCH : HCE 500µg/ml 투여군 3) HCL : HCE 100µg/ml 투여군

Table 2. Enhancement of Blood Flow Rate by Administration in vivo

Group	Flow rate(ml/min) ^{a)}
NC ¹⁾	54.1±5.2
HCH ²⁾	62.9±6.7*
HCL ³⁾	57.1±5.5

a) Mean±Standard Error 1) NC : 정상대조군
2) HCH : HCE 500mg/kg, p.o. 3) HCL : HCE 100mg/kg, p.o.
* : p < 0.05 vs. NC

과를 보였다(Table 3).

2) 血小板 凝集能에 미치는 in vivo 效果

HCH群의 혈소판의 응집능은 48.2±7.1%로서 정상대조군의 결과 99.7±3.4%에 비해 약 52% 억제를 나타냈으며, HCL群의 혈소판의 응집능은 78.0±5.7%로서 정상대조군에 비해 약 22% 억제를 보였다(Table 4).

3. 血小板 顆粒遊離에 미치는 影響

HCH群의 혈소판에서는 59.3±11.1%로서 정상대조군의 결과 99.0±7.3%에 비해 약 41%의 ATP유리 억제 효과를 나타냈으며, HCL群의 혈소판에서는 73.5±10.5%로서 정상대조군에 비해 약 36%의 억제효과를 나타내었다 (Table 5).

4. 血小板 PG 合成에 미치는 影響

혈소판의 arachidonic acid(AA)대사 과정을 통한 malondialdehyde(MDA) 생성을 측정한 결과 HCH群에서는 55.2±13.6%로서 정상대조군의 99.8±7.3%에 비해 약 45%정도 MDA 생성을 억제하였으며, HCL群에서는 77.6±11.5%로서 정상대조군에 비해 약 22% 정도 억제하는 것으로 나타났다(Table 6).

5. 赤血球의 微細孔 通過能力에 미치는 影響

1) 赤血球 變形能에 미치는 in vitro 效果

적혈구 변형능에 미치는 in vitro 효과를 측정할 실험결과 HCH群에서는 7.96±0.57ml/min으로서 정상대조군의 7.63±0.98ml/min에 비해 적혈구 변형능 증가로 인한 filtration rate를 증가시

Table 3. Effect of HCE on Collagen-induced Platelet Aggregation in vitro

Group	Aggregation (%) ^{a)}
NC ¹⁾	99.7±3.4
HCH ²⁾	63.5±7.4*
HCL ³⁾	84.7±5.6*

a) Mean±Standard Error 1) NC : 정상대조군
2) HCH : HCE 500µg/ml 투여군 3) HCL : HCE 100µg/ml 투여군
* : p < 0.01 vs. NC

Table 4. Inhibitory Effect of HCE on Collagen-induced Platelet Aggregation in vivo

Group	Aggregation (%) ^{a)}
NC ¹⁾	99.7±3.4
HCH ²⁾	48.2±7.1*
HCL ³⁾	78.0±5.7*

a) Mean±Standard Error 1) NC : 정상대조군
2) HCH : HCE 500mg/kg, p.o. 3) HCL : HCE 100mg/kg, p.o.
* : p < 0.01 vs. NC

Table 5. Effect of HCE on Granule Release in Collagen-stimulated Platelet in vivo

Group	ATP release (%) ^{a)}
NC ¹⁾	99.0± 7.3
HCH ²⁾	59.3±11.1*
HCL ³⁾	73.5±10.5*

a) Mean±Standard Error 1) NC : 정상대조군
2) HCH : HCE 500mg/kg, p.o. 3) HCL : HCE 100mg/kg, p.o.
* : p < 0.01 vs. NC

Table 6. Effect of HCE on Prostaglandin Synthesis of Platelet from Rat Administered HCE

Group	PG synthesis (%) ^{a)}
NC ¹⁾	99.8± 7.3
HCH ²⁾	55.2±13.6*
HCL ³⁾	77.6±11.5*

a) Mean±Standard Error 1) NC : 정상대조군
2) HCH : HCE 500mg/kg, p.o. 3) HCL : HCE 100mg/kg, p.o.
* : p < 0.01 vs. NC

키는 경향을 보였으나 유의성은 없었고, HCL群에서도 7.70±0.41ml/min으로서 정상대조군에 비해 유의성을 나타내지 못하였다(Table 7).

2) 赤血球 變形能에 미치는 in vivo 效果

정상대조군에서의 적혈구 통과속도는 8.57±0.69ml/min 이었으며, HCH

群은 8.76±0.53ml/min 이었고, HCL群은 10.08±1.06ml/min를 나타내어 유의하게 증가시키는 것으로 나타났다 (Table 8).

IV. 考 察

血栓症은 心臟 또는 血管內에서 血液이 凝固하여 微細血塊를 形成하는 病的

Table 7. Effect of HCE on Erythrocyte Deformability in vitro

Group	Filtration rate(ml/min) ^{a)}
NC ¹⁾	7.63±0.98
HCH ²⁾	7.96±0.57
HCL ³⁾	7.70±0.41

a) Mean±Standard Error 1) NC : 정상대조군
 2) HCH : HCE 500µg/ml 투여군 3) HCL : HCE 100µg/ml 투여군

Table 8. Enhancement of Erythrocyte Deformability by HCE Administration in vivo

Group	Filtration rate (ml/min) ^{a)}
NC ¹⁾	8.57±0.69
HCH ²⁾	8.76±0.53
HCL ³⁾	10.08±1.06*

a) Mean±Standard Error 1) NC : 정상대조군
 2) HCH : HCE 500mg/kg, p.o. 3) HCL : HCE 100mg/kg, p.o.
 * : p < 0.01 vs. NC

過程'으로 閉塞性 血栓症, 壁在性 血栓症 및 腐敗性, 眞菌性 血栓症이 있는 것으로 알려져 있다^{19,21}.

血栓症을 일으키는 原因으로는 高血壓, 高脂血症, 糖尿病, collagen 혈관 질환 및 endotoxin shock, 肥滿, 貧血 등을 들 수 있는데 이로 인한 血管內壁의 損傷, 血流의 變化 및 血液 構成 因子, 또는 이에 대한 沮害物質의 變化 등이 血栓形成의 條件으로 중요시 되고 있다²²⁻²⁵.

血栓에 의한 症狀은 전혀 發現되지 않는 것에서 부터 鬱血, 浮腫, 乏血性 壞死로 인한 梗塞, 心機能 障礙, 腦循環障礙 등 매우 다양하게 나타나는 것으로 알려져 있다^{19,20,26-30}.

血栓症候群은 東洋醫學에서의 瘀血 등 血液瘀結不行으로 인한 病症과 유사한 점이 있는데, 이러한 의미로 血凝, 血攝, 血沈, 血結, 蓄血, 着血 등의 병증과 유사한 측면에서 이해되고 있으며^{7,8,19,31-33} 이러한 病態의 일면에는 endotoxin에 의해서 야기되는 血小板 凝集, 血管內皮細胞의 障礙 등으로 인한 血栓, 虛血, 出血症狀 등이 포함되는 것으로 언급되고

있다^{19,22}.

瘀血은 이미 生理的 機能을 喪失한 혈액이 凝聚하여 형성한 일종의 病理產物이며 血液循環 障礙와 血行速度 減少의 病理狀態를 包括한다². 瘀血에 관하여는 黃帝內經³⁴을 위시하여 여러 문헌^{3,35-40}에서 다양하게 언급하고 있으며, 특히 張⁴¹은 瘀血이라는 病名을 처음 사용하여 瘀血의 變證論治에 대한 基礎를 세웠으며, 神農本草經⁴²에서도 活血化瘀 함으로써 瘀血을 치료하는 약물을 약 80여종이나 기재하고 있는 것으로 보아 韓醫學에서는 이미 오래전부터 瘀血의 重要性을 認識하고 있었음을 알 수 있다.

근래에는 瘀血의 臨床的 價値가 더욱 중요시 되고 있으며 血液流通의 不暢, 組織增殖 혹은 變成, 外傷性 혹은 炎症性 血腫, 免疫異常, 結合組織代謝異常 등이 瘀血의 病態와 일치한다는 견해를 가진 여러 醫家들에 의해 瘀血로 유발되는 諸病症과 그 치료 방법에 대한 연구가 활발히 시도되고 있으며^{5,8,43}, 최근 에 尹⁶은 瘀血病을 血栓, 血液變成, 體成分變成으로 인해 發하는 疾患이라 하였고 金⁴⁴은 外傷, 高血壓, 動脈硬化症으로

인한 腦出血로 생성된 血腫을 瘀血에 포함시켰으며, 有⁴⁵는 全血液粘度가 充進된 것이라 하였고, 施⁴⁶ 등은 血液의 粘度, 濃度, 凝固性 및 赤血球聚集이 增加된 狀態로 把握하였다. 陳⁴⁷ 등은 瘀血을 血液循環障礙로 인한 局部之血, 鬱血, 出血, 血栓形成, 水腫, 血液成分의 變化 및 增殖과 變成등으로 歸納하고 있다.

또한 1979년 中醫研究院 西苑醫院에서는 韓醫學의 '血栓'과 '不通'의 本質을 西洋醫學의 '血栓形成' '動脈粥樣斑塊形成'의 概念으로 이해하고, 心血管疾患의 原因이 이러한 瘀血로 인한 心脈瘀阻에 있다고 보면서 韓醫學의 瘀血治療劑인 活血化瘀藥物 및 處方들을 心血管疾患인 心絞痛, 心筋硬塞, 心律失常 등의 冠心病에 應用하여 좋은 效果를 보기도 하였다⁴⁸. 이상의 觀點에서 瘀血은 血液循環의 障礙 및 血液成分의 變化 등과 密接한 關聯이 있으며 血栓症 및 高粘度 血症이 瘀血病態에 包含될 수 있을 것으로 생각되는 바, 瘀血의 治法으로는 益氣活血, 理氣活血, 溫經活絡, 攻逐血瘀, 祛瘀止血 등의 治法이 運用되고 있다^{3,44}.

血府逐瘀湯은 王清任의 '醫林改錯'¹¹에 收錄된 처방으로, 活血行瘀시키는 桃紅四物湯, 疏肝理氣시키는 四逆散, 胸膈의 結氣를 열어주는 桔梗과 瘀血을 下行시키는 牛膝로 構成되어 一切의 氣滯血瘀症을 通治¹²하므로 瘀血의 治療에 適合하다고 思慮된다. 血府逐瘀湯 構成藥物의 效能에 關하여 살펴보면 當歸는 心, 肝, 脾經에 入하여 補血和血, 調經止痛, 破惡血, 養新血함으로써 일체의 血症을 治하며^{49,50}, 生地黃은 心, 肝, 腎經에 入하여 滋陰涼血, 養血, 消瘀, 通經함으로써 陰虛發熱, 吐 崩中, 瘀血留血, 折跌絕筋 등 血症을 治하고^{49,51}, 桃仁은 心, 肝, 大腸經에 入하여 活血, 破血, 祛瘀함

으로써 血滯, 經閉, 痛經, 産後瘀滯腹痛, 積聚, 跌打損傷 등의 瘀血症을 治하며⁴⁹⁻⁵¹, 紅花는 心, 肝經에 入하여 活血, 祛瘀, 通經함으로써 血滯經閉, 痛經, 積聚, 跌打損傷 등의 瘀滯作痛의 症을 治하고⁴⁹⁻⁵¹, 枳殼은 肺, 胃經에 入하여 破氣, 行痰, 消積함으로써 胸痺結胸, 脘腹痞悶脹滿, 心腹結氣 等症을 治하며⁴⁹⁻⁵¹, 赤芍藥은 肝, 脾經에 入하여 清熱涼血, 活血散瘀함으로써 經閉, 跌打損傷, 癰疽積聚 등 氣血瘀滯의 症을 治하고⁴⁹⁻⁵¹, 柴胡는 肝, 膽經에 入하여 退熱, 疏肝解鬱, 升舉陽氣하고 血凝氣滯를 散함으로써 肝氣鬱結, 脇肋疼痛, 月經不調 等症을 治하며⁴⁹⁻⁵¹, 甘草는 肝, 脾經에 入하여 補中益氣, 通經脈, 理血氣, 寫火解毒함으로써 十二經을 通行시키는 諸藥을 協和하며⁴⁹⁻⁵¹, 桔梗은 肺, 胃經에 入하여 開宣肺氣함으로써 開胸結滯氣하여 胸膈刺痛, 脇痛, 咽喉腫痛, 腹滿 等症을 治하며⁴⁹⁻⁵¹, 川芎은 肝, 膽經에 入하여 行氣開鬱, 活血止痛, 消瘀血함으로써 月經不調, 經閉, 痛經, 産後瘀滯腹痛, 跌打損傷, 癰疽瘡瘍 等 症을 治하고⁴⁹⁻⁵¹, 牛膝은 肝, 腎經에 入하여 散惡血, 破癥結, 通經함으로써 婦女血滯經閉, 痛經, 月經不調, 跌打損傷 등의 瘀滯作痛症을 治한다⁴⁹⁻⁵¹. 이와 같은 效能을 가진 藥物들로 構成된 血府逐瘀湯은 氣滯로 인한 瘀血에 대하여 活血, 祛瘀, 理氣, 止痛, 시키는 治療效果가 있음을 알 수 있다.

또한 최근 臨床 및 實驗的 研究를 통하여 瘀血이 西洋醫學에 있어서의 血液循環障礙(局部乏血, 鬱血, 出血, 血栓形成과 水腫), 血液成分의 變化 및 結滯組織의 增殖變成으로 歸納되어 진다고 報告된 바 있다^{52,53}.

따라서 血府逐瘀湯의 血栓症에 대한 豫防 및 治療效果가 기대되므로 실험용 랫드에 血府逐瘀湯을 投與하여 그 效果

를 檢討하였다.

지금까지의 연구는 주로 血栓病態를 誘發한 상태에서 活血化瘀藥을 투여한 후 血液性狀의 變化를 비교 검토한 것이었다⁷⁻¹⁰.

그러나 血小板에 관하여 그 膜에 함유된 다량의 phospholipids(인지질)를 중심으로 한 血液의 凝固作用, 細胞構成因子와 代謝物質(prostaglandins, serotonin, 세포성장인자 및 cyclic AMP 등)에 의한 血管運動, 炎症反應 및 動脈硬化 現狀 등이 알려짐과 동시에 生體內 反應에 의해서도 血栓形成의 過程에 決定的으로 關與하는 것으로 밝혀짐으로써, 血小板의 機能이 血栓形成에 있어 중요한 의의를 가지게 되었다.

血小板의 주된 生理機能은 止血과 血液凝固에 관한 작용이다. 止血에는 損傷된 血管部位를 中心으로 血管收縮을 일으키는 1차지혈과 血小板 栓塞을 일으키는 2차지혈이 있다. 血管壁에 損傷이 일어나면 血管損傷部位가 노출된 교원섬유에 血小板이 粘着하여 血小板凝集塊를 만든다. 이어서 혈소판내에서 ADP가 방출된 후 Ca^{2+} 의 도움을 빌어 血小板 응집이 일어난다. 血小板의 응집되는 thrombin의 작용을 받아 血小板變形을 일으키고 血小板이 서로 融合한 血小板 血栓을 만든다. 또한 血液凝固機轉에 의해 발생한 赤血球의 凝血이 血小板 血栓部位를 굳게 막게 된다. 血小板내에서 방출된 serotonin은 血管收縮을 促進하고 止血을 도우며 血小板內의 收縮蛋白質이 收縮하여 血內로 이동시킨다⁵⁴.

본 연구에서는 血府逐瘀湯이 血栓에 미치는 影響에 대하여 알아보기 위하여 血小板 機能抑制를 통한 血栓生成抑制의 여부와 赤血球의 微細血管通過能力의 向上과 血液速度의 改善을 통하여

血液循環을 促進할 수 있는지에 대해 연구하였다.

혈소판 기능에 미치는 血府逐瘀湯의 影響을 평가하기 위하여 血小板의 응집능을 측정하였다. 그 결과, 血府逐瘀湯은 血小板의 凝集能을 현저히 억제하였다. 500mg/kg을 경구 투여한 경우 collagen유도 血小板 응집능을 약 50% 억제하였으며, 100mg/kg을 투여한 경우 22%정도 억제하였다. 또한, in vitro 실험에서도 血府逐瘀湯 500 μ g/ml, 100 μ g/ml의 농도에서 血小板 응집을 약 37%, 15%정도 억제하는 효과를 보였다.

따라서, 血府逐瘀湯이 血小板 기능을 억제하는 것으로 판단하고, 억제작용의 기전을 검토하기 위하여 prostaglandin 생합성에 미치는 영향, granule release에 미치는 영향 등에 대하여 검토하였다.

活性化된 血小板에서 活性이 增加되는 PLA2는 血小板 막의 phospholipid로부터 arachidonic acid(AA)를 유리시키게 된다⁵⁵. 유리된 AA는 cyclooxygenase에 의해 prostaglandin endoperoxide 중간체를 생성한다. 이 endoperoxide들은 enzymatic, 또는 nonenzymatic 작용을 받아 thromboxane, MDA 등을 생성한다⁵⁶. thromboxane은 adhesion 증가, 血小板 shape change, fibrinogen receptor의 노출 확대 등을 통하여 血小板 응집을 유발하며, 곧바로 불활성화된다⁵⁷. 血小板 응집시에 유발되는 AA대사산물은 血小板 응집을 증폭시키며, 血小板내 과립 성분인 유리 및 fibrinogen receptor의 발현을 통하여 대규모 응집을 유발시킨다⁵⁸. 따라서 AA 대사과정을 차단하는 것은 血小板 응집을 효과적으로 차단할 수 있는 기전이 된다.

본 연구에서는 혈부축어탕이 血小板 응집반응을 억제하는 것을 확인하고,

AA대사과정을 차단할 수 있는지를 알아보기 위하여, prostaglandin의 생합성시에 같이 생성되는 MDA를 측정하였다.

반응생성물을 553nm, 515nm에서 spectro-fluorimeter로 측정하였다. 그 결과, 血府逐瘀湯 500mg/kg, 100mg/kg을 각각 경구 투여한 랫드로부터 분리한 혈소판의 prostaglandin 합성을 현저히 억제하였다.

한편, 혈소판의 기능 변화 유발 여부와 내부 기전을 예측하는데 유의한 정보를 얻기 위하여 granule release에 미치는 영향을 측정하였다. 외부 자극에 의해 혈소판이 활성화되면 신호전달계의 전달과정을 거쳐 granule에 저장된 물질들은 exocytosis 현상을 통해 세포 밖으로 분비된다⁵⁹. 이 과정에는 diacylglycerol(DAG), protein kinase C(PKC)의 작용 결과 나타나는 47Kd의 인산화를 포함한 여러 가지 세포내 작용이 수반된다⁶⁰. 특히, dense granule에는 adenosine diphosphate(ADP), adenosine triphosphate(ATP) 등의 adenine nucleotide 등을 비롯한 다양한 성분이 저장되어 있어 혈소판이 응집될 때 유리되어 또 다른 혈소판 작용을 유발하게 된다^{61,62}. 즉 혈소판 응집 유발 물질의 작용으로 유도된 2차 응집반응은 이러한 dense granule로부터의 분비로 인한 결과라고 할 수 있다. 따라서 血府逐瘀湯의 혈소판 응집능 및 granule secretion에 미치는 영향을 측정하여 혈소판의 기능 변화 유발여부와 내부 기전을 예측하는데 유의한 정보를 얻을 수 있을 것으로 사료되어 ATP release를 지표로 선정하고, Luciferin-luciferase법을 이용한 luminescence를 측정하였다.

외부 자극에 의해 증가되는 ATP

release에 대한 血府逐瘀湯의 효과를 살펴본 결과, 500mg/kg을 경구투여한 랫드에서 약 41% 유리억제 효과를 보였으며, 100mg/kg을 경구 투여한 랫드에서 약 27% 유리억제 효과를 보였다. 이상의 결과, 血府逐瘀湯은 혈소판의 기능 억제를 통하여 혈전생성을 억제할 수 있을 것으로 사료되었다.

循環機能의 궁극적인 목적은 각 조직에 충분한 양의 혈액을 공급해주는 데 있으며, 혈액은 점성을 갖고 血管內를 이동하고 있다⁶⁴. 血液粘度를 증가시키는因子는 hema tocrit, RBC凝集 등의 血球側因子와 血漿粘度, 血清脂質, 血清蛋白 등의 血漿側因子 및 體溫, 血流速度 등이 있으며, 또한 上記한 血漿成分들은 血漿粘度에 影響을 미치고 血中脂質은 凝固性을 亢進시키는 것으로 推定되고 있다. 특히 微細循環系에서는 血液粘度決定에 赤血球凝集, 赤血球의 柔軟性 및 血小板凝集의 역할이 상대적으로 더 증가하고 血流의 조절에 많은 영향을 끼친다⁶⁵.

血府逐瘀湯이 血流速도에 미치는 영향을 실험한 결과, 血府逐瘀湯을 각각 500mg/kg, 100mg/kg씩 경구 투여한 실험군의 血流速도를 현저히 改善하였다. 이는 약물투여로 인한 脂質代謝의 改善, 또는 赤血球를 비롯한 血球細胞 相互作用의 減少, 血漿成分 및 血球細胞의 혈관벽과의 점착능의 저하 등을 통해 나타날 수 있다.

赤血球의 모양 변화는 直徑이 赤血球보다 훨씬 작은 微小血管을 赤血球가 수월하게 통과할 수 있는 정도를 결정하는 要因이 된다⁶⁶. 이러한 상태에서 赤血球는 shear stress를 받게 되는데, rigidity가 너무 큰 赤血球는 통과가 어렵고 외부 압력에 의한 stress가 너무 크면 lysis가 일어날 수도 있게 된다.

赤血球의 모양 변화는 一定한 壓力下에 얼마나 빨리 赤血球가 작은 直徑을 가진 管을 通過하는가로 결정될 수 있다.

따라서, 血球細胞의 末梢血管 通過能을 알아보기 위한 실험의 일환으로 赤血球를 分離하여 微細한 구멍을 通過할 수 있는 能力을 檢討한 결과, 赤血球의 微細孔 通過能力이 血府逐瘀湯 投與로 인해 增加하여 末梢血管 循環能力이 增加할 것으로 判斷되었다.

結論적으로, 血府逐瘀湯은 血小板 機能抑制를 통하여 實驗動物의 血栓生成을 抑制할 수 있을 것으로 判斷되며, 또한 赤血球의 微細血管 通過能力의 向上과 血流速도의 改善을 통하여 血液循環을 促進할 수 있을 것으로 思料되었다.

V. 結 論

血府逐瘀湯이 血栓生成 關與因子 및 血液循環 關聯因子에 미치는 影響을 검토하기 위하여 실험용 랫드에 血府逐瘀湯抽出物(HCE)을 투여한 후 血流速도에 미치는 影響, 血小板凝集能力에 미치는 影響, 血小板의 prostaglandin 합성에 미치는 影響, 血小板 活性化時 遊離되는 顆粒成分에 미치는 影響, 赤血球의 微細孔通過能力에 미치는 影響을 觀察하여 아래와 같은 結果를 얻었다.

1. HCE는 血液粘着能을 改善하여 血流速도를 增加시켰다
2. HCE는 血小板凝集誘發物質에 의해 誘發된 血小板凝集能을 현저히 抑制하였다.
3. HCE는 血小板 活性化時 遊離되는 顆粒成分의 遊離를 抑制하였다.
4. HCE는 血小板의 prostaglandin 生成을 抑制하였다.
5. HCE는 赤血球의 微細孔 通過能力

을 向上시켰다.

이상의 결과, 血府逐瘀湯은 血小板機能抑制를 통해 血栓生成을 抑制시킬 수 있을 것으로 判斷되며, 또한 赤血球의 微細血管 通過能力의 向上과 血流速度의 改善을 통하여 血液循環을 促進할 수 있을 것으로 思料되었다.

VI. 參考文獻

- 李仲達. 基本病理學, 서울, 高麗醫學 pp.54-55, 1996.
- 文濬典, 安圭錫, 崔昇勳 外. 東醫病理學, 서울, 高文社, p.74, pp.75-76, 1990.
- 金完熙, 崔達永. 臟腑辨證論治, 서울, 成補社, p.59, pp.371-375, 1985.
- 上海中醫學院編. 中醫學基礎, 香港, 商務印書館, p.43, pp.166-167, 1977.
- 姜舜洙. 韓醫學에서의 瘀血에 對한 概念, 서울, 大韓韓醫學會誌, Vol.8, pp.138-140, 1984.
- 尹吉榮. 東醫學의 客觀化와 東西醫學 病名統一을 위한 方法, 서울, 東洋醫學, Vol.2, No.4, pp.7-15, 1976.
- 崔昇勳. 血府逐瘀湯이 血栓症과 皮下血腫에 미치는 影響, 慶熙韓醫大 論文集, 10: 273-285, 1984.
- 俞企英. 疎經活血湯이 血栓症에 미치는 影響, 서울, 慶熙韓醫大 論文集, Vol.7, pp.23-35, 1984.
- 金珖德. 血栓症 및 高點度血症에 관한 補陽環五湯의 實驗的研究, 서울, 慶熙韓醫大 論文集, Vol.6, pp.41-42, 1988.
- 卓宜洙. 補陽環五湯이 實驗의 血栓에 미치는 影響, 서울, 東國大學校 韓醫大 論文集, p.23, 1990.
- 李清任. 醫林改錯, 臺北, 東方書店, pp.30-49, p.52, 1960.
- 上海中醫學院編. 方劑學, 香港, 商務印書, p.177, 1977.
- 李尙仁 外. 韓藥臨床應用, 서울, 傳統醫學研究所, pp.63-65, 105-106, 230-231, 267-269, 284-289, 293-295, 320-327, 357-360, 472-473, 1993.
- 鄧世發. 血府逐瘀湯加味治療瘀血性高血壓頭痛初探, 北京, 中醫雜誌, 6:34-35, 1985.
- 梁胎俊. 血府逐瘀湯加減治療結節性多動脈炎, 中醫雜誌, 4:44-45, 1984.
- 王進勇 外. 活血化瘀法治療34例周衛血病臨床析, 中西醫結合雜誌, 5:269-270, 1985.
- 劉選清. 血府逐瘀湯治療瘀血性頭痛55例, 新中醫, 6:29, 1984.
- 成大權 外. 中醫方劑臨床應用, 山西, 山西科學教育出版社, pp.275-277, 1988.
- 金秉雲, 任宰訓, 姜允皓. 東醫血液學, 서울, 東洋醫學研究院 出版部, pp.21-25, p.59, 1988.
- 林青山. 刺絡療法이 endotoxin으로 誘發된 血栓症에 미치는 影響, 大韓韓醫學會誌, 9:24-32, 1990.
- 崔賢. 中風의 血瘀論적 考察 및 活血化瘀法에 의한 治療近況, 11:145-150, 大韓韓醫學會誌, 1990.
- 中山醫學院. 病理學, 北京, 人民衛生出版社, pp.53-59, 1978.
- Anderson, W.A.D.. Pathology (15th), Tokyo, Mosby Maruzen, pp.97-102, 1966.
- Hopps, H.C. Principles of Patholgy, New York, Appleton Century Corofts, pp.47-49, 53-55, 1977.
- Robbins, S.L. et al. Pathologic Basic of Disease, London, W.B. Saunders, pp.289-301, 306-307, 1985.
- 金井泉 外. 臨床検査法提要, 서울, 高文社, pp.215-238, 1984.
- 李文鎬 外. 內科學, 서울, 學林社, pp.1825-1873, 1986.
- 具本泓. 中風에 관한 臨床的 研究, 慶熙韓醫大 論文集, 4:209-226, 1981.
- 李仁仙. 中風의 臨床的 研究, 慶熙韓醫大 論文集, 8:273-284, 1985.
- 陳夢雷. 醫部全錄, 서울, 成補社, 卷7, pp.1-27, 217-225, 1982.
- 王行拮 外. 補陽還五湯治療腦血栓形成臨床及血液流變的觀察, 中醫雜誌, p.25, 1984.
- 安秉哲. 鍼, 灸 및 Laser光線鍼 刺戟이 endotoxin에 의한 血栓症에 미치는 影響, 서울, 慶熙大學校大學院, 1984.
- Colman, R.W. et al. J. Med., 52:679, 1972.
- 洪元植編. 精校皇帝內經, 서울, 東洋醫學研究院 p.37, 38, 55, 57, 78, 82, 87, 118, 119, 122, 181, 213, 249, 256, 304, 305, 319, 329, 347, 348, 1981.
- 許浚. 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, pp.372-373, 1983.
- 唐容川. 血症論, 上海, 上海人民出版社, pp.86-90, 1977.
- 吳謙 外. 醫宗金鑑, 大星文化社, 서울, pp.326-330, 1983.
- 李梈. 醫學入門(下卷), 서울, 翰成社, p.175, pp.365-366, 1977.
- 張景岳. 景岳全書(上), 서울, 翰成社, pp.145, 686, 1983.
- 朱震亨. 丹溪心法附錄, 서울, 大星文化社, p.206, 1982.
- 張仲景. 仲景全書, 臺北, 集文書局, pp.172-174, 228, 236, 396, 421, 1972.
- 葉天士. 臨證指南醫案(卷5) 臺北, 旋風出版社, 痺門, 1987.
- 金一赫, 趙弼衡 譯. 韓方醫藥學, 東南出版社, 서울, pp.119-135, 1985.
- 金光湖. 當歸鬚散이 皮下血腫에 미치는 影響, 서울, 慶熙韓醫大 論文集, vol. 8, pp.23-31, 1985.
- 有地滋. 瘀血概念의 重要性, 東洋醫學, 26:60, 1983.
- 施永德 外. 血瘀的實驗研究, 浙江中醫雜誌, 2:92, 1981.
- 陳見如. 淺述瘀血的病因和診斷, 3:1, 1982.
- 鄭遇悅. 瘀血的 東洋醫學的 研究課程과 發展方向, 國際瘀血심포지움 論文集, p.2, 1997.
- 李尙仁. 本草學, 서울, 醫藥社, pp.57-59, 100-102, 107, 108, 197-199, 325, 326, 350-352, 198-400, 421, 422, 425-427, 448, 449, 455, 456, 1975.
- 李時珍. 本草綱目, 서울, 高文社, pp.400-403, 414-416, 456-458, 484-489, 494-496, 563-564, 596, 599-601, 996-997, 1189-1190, 1975.
- 江蘇中醫學院. 中藥大辭典, 香港, 商務印書館, pp.74-76, 220-222, 417-420, 567-573, 876-879, 992-994, 1093-1095, 1507-1508, 1775-1777, 1787-1789, 1832-1837, 1977.
- 鄧士賢. 活血化瘀藥的藥理與應用, 雲南中醫雜誌, 5:50-53, 1985.
- 黃行介. 試論祛瘀活血治虛的實質, 遼寧中醫雜誌, 4:5-7, 1985.
- 소명숙 외. 인체생리학, 서울, 고문사, pp.157-158, 1997.
- Aharony D., Smith J. B., and Silver M. J. Regulation of arachidonic Niochem. biophys. Acta, pp.718, 193-200, 1982.
- Lapetina EG. et al. Inophore A-23187 and thrombin induced platelet aggregation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 75, pp.818-822, 1978.
- Sixma J. I., van Zanten G. H., Huizinga E. G. Platelet adhesion to collagen,

- Thromb. Haemostasis. pp.78, 434-438, 1997.
58. Gachest C., Hechler B., Leon C., VialC. et al. Activation of ADP receptor and platelet function. thromb. Haemostasis. pp.78, 271-275, 1997.
59. Shuman M.A. and Levine S.P. Relationship between secretion of platelet factor 4 and thrombin generation during in vitro. J. Clin. Invest. 65, 307, 1980.
60. Nunez D. and Levy-Tolanno S. FurHCEr characterization of human platelet activation in HCE absence of aggregation : phosphorylation of specific and relationship with platelet secretion, Thromb. Haemostasis. p.51, pp.198-203, 1984.
61. Ts'ao C. Rat platelet aggregation by ATP. Aggregometrical and ultrastructural comparison with ADP and collagen. Am., J. Pathol. pp.85, 581-593, 1976.
62. Ardlie N G. Platelet aggregation and release by ADP and thrombin: evidence for two separate effect of ADP on platelet, involvement of fibrinogen in release, Br. J. Haematol, p.26, pp.357-372, 1974.
63. 최기석. 腦動脈瘤性 蜘蛛膜下出血患者의 赤血球 容積, 血液粘度 및 血漿粘度, 계명대학교 논문집, 1991.
64. Shiga T., Sekiya M., Maeda N. et al. Cell age dependent change in deformability and calcium accumulation of human erythrocyte. Biochem. Biophys. Acta., pp.814, 289-299, 1985.