

紅藤湯이 내독소로 유발된 파종성혈관내응고증에 미치는 영향

경원대학교 한의과대학 부인과학교실
조영래, 임은미

ABSTRACT

The Effect of *Hongdeung-tang* on Endotoxin-induced Disseminated Intravascular Coagulation

Young-Rai Jo, Eun-Mee Lim

Dept. of Gynecology, College of Oriental Medicine, Kyungwon University

Objective : This experimental study was carried out to investigate anti-coagulation effects and mechanism of *Hongdeung-tang* on the disseminated intravascular coagulation

Methods : Each 10 rats were classified as normal group, control group and treated group. The control group was given a 0.5mg/ml endotoxin intra-vein injection and was occurred Disseminated Intravascular Coagulation(DIC). The treated group were orally administrated 1ml *Hongdeung-tang* concentration once a day for 6 days and then it was treated the same as the control group.

We took the blood from heart and were investigated number of Platelet and white blood cell(WBC), fibrinogen concentration, prothrombin time(PT), activated partial thromboplastin time(APTT), interleukin-6(IL-6), Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), Prostaglandin E2(PGE₂) from them.

Results : There were a statistically significant increase of platelet and fibrinogen concentration in the treated group compared to the control group. The PT was a significantly reduced in treated group compared to the control group. There was no significant change in numbers of WBC and APTT between control and treated group. On the contrary, the number of PT, IL-6, TNF- α , PGE₂ were significantly decreased in treated group compared to the control group.

Conclusion : DIC which was occurred by endotoxin intravenous injection seems to related to the increase of IL-6, TNF- α , PGE₂ and *Hongdeung-tang* has an effect that suppress those factors. we can assume *Hongdeung-tang* has an anti-coagulation effect by those suppressing effect.

Key words : *Hongdeung-tang*, Disseminated Intravascular Coagulation(DIC), anti-coagulation effects

I. 緒論

혈관내 응고증(disseminated intravascular coagulation, DIC)은 급성, 아급성, 만성 혈전성 출혈장애로 여러 질환에 수반되어 이차적으로 나타난다. 바이러스나 기생충의 감염도 DIC를 일으킬 수 있다¹⁾.

혈관내 응고증은 다수의 혈전을 형성한 결과로 platelet의 수, fibrin 함량 및 각종 응고인자가 소모되고, 이차적으로 섬유소 용해기전이 활성화된다. 따라서 DIC는 지혈에 필요한 응고인자들의 소모성 감소로 출혈소전을 보인다. 또한 섬유소 용해기전이 활성화되어 더욱 더 출혈을 야기시킨다¹⁾.

혈액의 응고 및 내인적 원인으로 인한 혈전증은 한의학에서 말하는 瘀血과 유사한 개념으로 인식되고 있다²⁾. 내독소(endotoxin)로 유발된 혈전증의 병태 모델에서 혈소판수, prothrombin time(PT), fibrinogen level 등을 관찰, 분석하는 방법은 여러 차례 보고되었으며 한방 단미제를 사용한 瘀血 모형에 대한 항응고 효과나 한약 처방을 통한 전술한 인자들의 감소를 동반한 항응고 효과를 보였음은 여러차례 보고³⁻¹⁰⁾된 바 있다.

급만성골반염을 치료하는 紅藤湯은 淸熱解毒, 排膿消腫의 효과로 외치법의 일종인 약물보류관장요법으로 주로 사용된 처방이다¹¹⁻¹⁴⁾.

이에 저자는 LPS로 유발된 혈관내 응고증에 紅藤湯을 이용하여 혈중 platelets 및 WBC의 수, fibrinogen 함량, prothrombin time(PT), activated partial thromboplastin time(APTT)를 측정하여 항 혈전효과를 살펴보고 그 기전 연구를 위하여 혈중 Interleukine-6(IL-6), Tumor

Necrosis Factor- α (TNF- α) 및 Prostaglandin E₂(PGE₂)의 변화를 관찰하여 유의한 결과를 얻은 바 이에 보고하는 바이다.

II. 材料 및 方法

1. 실험동물

체중 160g 내외의 수컷 Sprague-Dawley Rat(샘타코, 한국)를 구입하여 온도 23±1°C, 습도 55±5%로 조정된 항온항습사육장치(대종기기상사, 한국)내에서 1주일간 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 전 실험기간동안 사료(제일제당, 한국)와 물은 자유 섭취케 하였다.

2. 약재

실험에 사용한 紅藤湯처방¹¹⁾의 내용과 분량은 아래의 표와 같고 약재는 경원대학교 한방병원에서 구입한 후 엄선하여 사용하였다.

Table 1. Prescription of *Hongdeung-tang* Per Pack

Name of Herbs	Pharmacognostic Name	Dose (g)
紅藤	Sargentodoxa Cuneata	30
蒲公英	Taraxaci Herba	30
敗醬草	Patriniae Radix	30
鴨跖草	Commelinae Herba	30
三稜	Sparanii Rhizoma	9
莪朮	Zedoariae Rhizoma	9
玄胡索	Corydalis Tubers	9
Total		147

3. 검액의 제조 및 투여

紅藤湯 4첩 분량인 588g을 2000ml의 증류수에 1시간 동안 침지시킨 후, 2시간 30분간 전탕하였다. 전탕액을 원심하여 침전된 성분을 제거한 후 감압농축기

(EYELA, NE-1001, Japan)로 100ml로 농축시켰다. 체중 비례로 환산하여 60kg 성인의 1일 복용량에 5배에 해당되는 용량인 농축액 1ml를 흰쥐 마리 당 1일 투여량으로 하였다.

4. 실험군의 설정 및 검액의 투여

10마리를 한 군으로 6일간 증류수 1ml를 1일 1회 경구투여하고, 최종 투여 후 12시간 절식시킨 후 정상군은 생리식염수 0.2ml를, 대조군은 endotoxin (*Escherichia coli* 055:B5, Sigma Co. USA)을 생리식염수로 용해한 액(0.5mg/ml) 0.2ml를 미정맥내로 주사하였다. 파종성혈관내용고증을 유발시킨 직후 증류수 1ml를 추가로 경구투여하였다.

처치군은 6일간 紅藤湯 농축액 1ml를 1일 1회 경구투여한 후 동일한 방법으로 endoxotin을 주사하고 紅藤湯 농축액 1ml를 추가로 경구투여 하였다.

5. 혈액의 처리

생리식염수 또는 endotoxin을 주사한 후 5시간째에 모든 개체에서 심장으로부터 전혈을 채취한 후 3ml는 EDTA-2K tube에 분주하여 platelets 및 WBC 수의 측정에 사용하였다. 2ml는 3.8% sodium citrate 액이 0.22ml 함유된 혈장분리관에 분주하여 4℃의 냉장상태에서 3,000rpm으로 10분간 원심하여 혈장을 분리한 후 fibrinogen, PT, APTT의 측정에 사용하였다. 1ml는 응고활성제가 첨가되어 있는 혈청분리관에 분주하여 4℃의 냉장상태에서 3,000rpm으로 10분간 원심하여 혈청을 분리한 후 IL-6, TNF- α 및 PGE₂의 측정에 사용하였다.

6. 혈액학적 검사

Platelets 및 WBC 수는 자동혈구계산기(ADVIA, Bayer Co., Ireland)를 이용하여 측정하였으며, fibrinogen, PT, APTT는 자동혈액응고측정기(MLA 1000C, Dade Co., USA)를 이용하여 측정하였다.

7. IL-6 함량의 측정

혈청 IL-6 함량은 enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) kit(Endogen, USA)를 이용하여 측정하였다. 표준액 및 검액은 2시간, biotinylated antibody reagent는 1시간, streptavidin- HRP solution은 30분간, TMB substrate solution을 30분간 반응시킨 후 stop solution으로 반응을 정지시키고 ELISA reader(Molecular Devices, E10514, USA)로 450nm의 파장에서 흡광도를 측정하였다.

8단계의 IL-6 표준액(2000, 1000, 500, 250, 125, 62, 31, 15.5 pg/ml)의 흡광도를 측정하여 선형회귀방정식 [IL-6 함량 = (1724 * 흡광도) + 12] 을 구하였고, 검액의 흡광도를 이 방정식에 적용하여 IL-6의 함량을 구하였다.

8. TNF- α 함량의 측정

혈청 TNF- α 함량은 enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) kit(Endogen, USA)로 측정하였다. 표준액 및 검액은 1시간, biotinylated antibody reagent는 2시간, streptavidin-HRP solution은 30분간 반응시키고, TMB substrate solution을 30분간 반응시켜 발색시킨 후 stop solution으로 반응을 정지시키고 ELISA reader(Molecular Devices, E1051 4, USA)로 450nm에서 흡광도를 측정하였다.

6단계의 TNF- α 표준액(2500, 833,

278, 93, 31, 10.3 pg/ml)에서 측정된 흡광도로 부터 선형회귀방정식 [TNF- α 함량 = (1012 * 흡광도) + 31] 을 구하였으며, 검액의 흡광도를 이 방정식에 적용하여 TNF- α 의 농도를 구하였다.

9. PGE₂ 함량의 측정

혈청 PGE₂ 함량은 enzyme immunoassay (EIA) kit(Cayman, USA)를 이용하여 측정하였다. 96 well plate에 표준액 및 검액을 분주한 후 PG E2 AChE Tracer와 PGE₂ Monoclonal Antibody 용액을 분주하여 4°C에서 24시간 반응시킨 후 Ellman's reagent 용액으로 발색시키고 ELISA reader (Molecular Devices, E10514, USA)로 405nm의 파장에서 흡광도를 측정하였다.

8단계의 PGE₂ 표준액(1000, 500, 250, 125, 62, 31, 16, 8 pg/ml)의 흡광도를 측정하여 ELISA reader에 제공된 프로그램을 이용하여 아래의 4-parameter logistic 방정식을 구하였으며, 검액의 흡광도를 이 방

정식에 적용하여 PGE₂ 함량을 계산하였다.

$$Y(\text{흡광도}) = ((A-D)/(1+(\text{검액의 농도}(x)/C)^B)) + D$$

(A:0.832, B:1.094, C:30.968, D:0.005 R2 :0.997)

10. 통계처리

측정된 항목의 결과에 대한 통계는 SPSS(SPSS 9.0 for Windows, USA)를 이용하여 student's t-test를 실시하여 검증하였다.

III. 結果

1. Platelets 수의 변화

대조군 및 처치군의 platelets 수는 모두 정상군의 785.8±89.5×10³/ml에 비해 유의성(p<0.001) 있게 감소되었다.

처치군의 platelets 수는 586.8±49.8×10³/ml로 대조군의 519.5±56.2×10³/ml에 비해 유의성(p<0.05) 있게 증가되었다(Fig. 1).

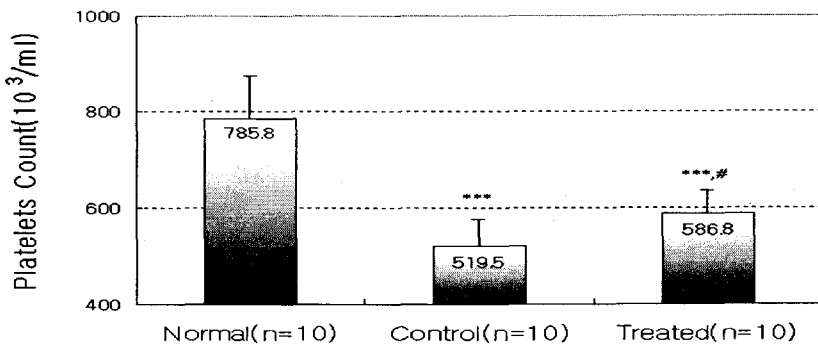


Fig. 1 Effect of *Hongdeung-tang* on the blood platelets count in endotoxin injected rats.

Normal group : distilled water treated and saline injected group.

Control group : distilled water treated and endotoxin injected group.

Treated group : *Hongdeung-tang* treated and endotoxin injected group.

: Statistically significant difference compared with normal group(;p<0.001).

#: Statistically significant difference compared with control group(#;p<0.05).

Table 2. Effect of *Hongdeung-tang* on the Platelets Count in Rat Model of Endotoxin-induced Disseminated Intravascular Coagulation

Group	No. of Animals	Platelets($\times 10^3/\text{ml}$)
Normal	10	785.8 \pm 89.5
Control	10	519.5 \pm 56.2 ^{***}
Treated	10	586.8 \pm 49.8 ^{***,#}

Data are shown as Mean \pm S.D.

Normal group : distilled water treated and saline injected group.

Control group : distilled water treated and endotoxin injected group.

Treated group : *Hongdeung-tang* treated and endotoxin injected group.

: Statistically significant difference compared with normal group(;p<0.001).

#: Statistically significant difference compared with control group(#;p<0.05).

2. Fibrinogen 함량의 변화

대조군의 fibrinogen 함량은 정상군의 265.0 \pm 26.7mg/dl에 비해 유의성(p<0.001) 있게 감소되었고, 처치군의

fibrinogen 함량은 255.1 \pm 28.0mg/dl로 대조군의 194.3 \pm 44.3mg/dl에 비해 유의성(p<0.01) 있게 증가되었다(Fig. 2).

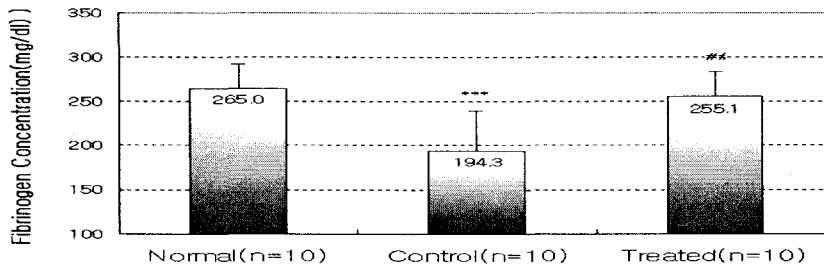


Fig. 2 Effect of *Hongdeung-tang* on the fibrinogen concentration in endotoxin injected rats.

Normal group : distilled water treated and saline injected group.

Control group : distilled water treated and endotoxin injected group.

Treated group : *Hongdeung-tang* treated and endotoxin injected group.

: Statistically significant difference compared with normal group(;p<0.001).

##: Statistically significant difference compared with control group(##;p<0.01).

Table 3. Effect of *Hongdeung-tang* on the Fibrinogen Concentration in Rat Model of Endotoxin-induced Disseminated Intravascular Coagulation

Group	No. of Animals	Fibrinogen(mg/dl)
Normal	10	265.0 \pm 26.7
Control	10	194.3 \pm 44.3 ^{***}
Treated	10	255.1 \pm 28.0 ^{##}

Data are shown as Mean \pm S.D.

Normal group: distilled water treated and saline injected group.

Control group: distilled water treated and endotoxin injected group.

Treated group: *Hongdeung-tang* treated and endotoxin injected group.

: Statistically significant difference compared with normal group(;p<0.001).

##: Statistically significant difference compared with control group(##;p<0.01).

3. PT의 변화

대조군의 PT는 정상군의 17.03±1.27sec에 비해서 유의성(p<0.01) 있게 연장되었고, 처치군의 PT는

17.96±1.03sec로 대조군의 20.40±2.76sec에 비해 유의성(p<0.05) 있게 증가되었다(Fig. 3).

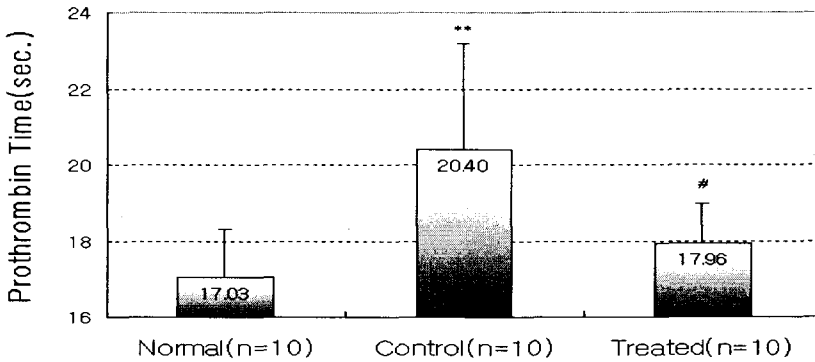


Fig. 3 Effect of *Hongdeung-tang* on the plasma prothrombin time in endotoxin injected rats.

Normal group : distilled water treated and saline injected group.

Control group : distilled water treated and endotoxin injected group.

Treated group : *Hongdeung-tang* treated and endotoxin injected group.

** : Statistically significant difference compared with normal group (**; p<0.01).

: Statistically significant difference compared with control group (#; p<0.05).

Table 4. Effect of *Hongdeung-tang* on the Prothrombin Time in Rat Model of Endotoxin-induced Disseminated Intravascular Coagulation

Group	No. of Animals	Prothrombin Time(sec.)
Normal	10	17.03±1.27
Control	10	20.40±2.76**
Treated	10	17.96±1.03#

Data are shown as Mean±S.D.

Normal group: distilled water treated and saline injected group.

Control group: distilled water treated and endotoxin injected group.

Treated group: *Hongdeung-tang* treated and endotoxin injected group.

** : Statistically significant compared difference with normal group (**; p<0.01).

: Statistically significant compared difference with control group (#; p<0.05).

4. APTT 변화

대조군 및 처치군의 APTT는 모두 정상군의 26.55±4.35sec에 비해 유의성 (p<0.05, p<0.01)있게 연장되었다. 처치

군의 APTT는 30.75±3.85sec로 대조군의 34.18±5.06sec에 비해 단축되는 경향을 보였으나 통계학적인 유의성은 없었다 (Fig. 4).

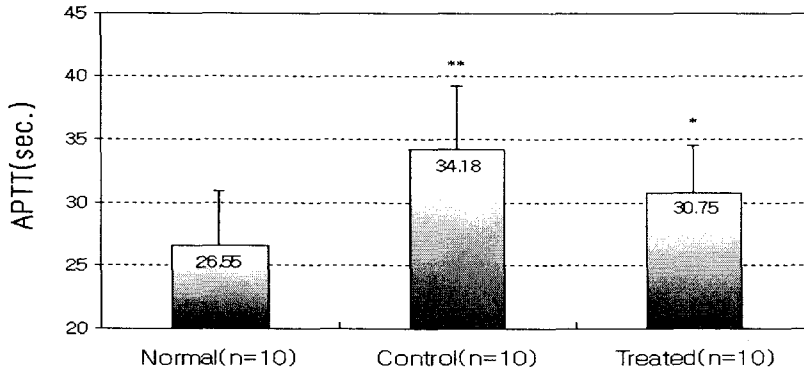


Fig. 4 Effect of *Hongdeung-tang* on the plasma activated partial thromboplastin time in endotoxin injected rats.

Normal group: distilled water treated and saline injected group.

Control group: distilled water treated and endotoxin injected group.

Treated group: *Hongdeung-tang* treated and endotoxin injected group.

*, **: Statistically significant difference compared with normal group(*;p<0.05,

**;p<0.01).

Table 5. Effect of *Hongdeung-tang* on the Activated Partial Thromboplastin Time in Rat Model of Endotoxin-induced Disseminated Intravascular Coagulation

Group	No. of Animals	Activated Partial Thromboplastin Time(sec.)
Normal	10	26.55±4.35
Control	10	34.18±5.06**
Treated	10	30.75±3.85*

Data are shown as Mean±S.D.

Normal group: distilled water treated and saline injected group.

Control group: distilled water treated and endotoxin injected group.

Treated group: *Hongdeung-tang* treated and endotoxin injected group.

*, **: Statistically significant difference compared with normal group(*;p<0.05, **;p<0.01)

5. WBC 수의 변화

대조군 및 처치군의 WBC 수는 모두 정상군의 $4.05 \pm 0.48 \times 10^3 / \text{ml}$ 에 비해서 유의성($p < 0.05$, $p < 0.001$) 있게 감소되었다. 처치군의 WBC 수는

$2.98 \pm 1.20 \times 10^3 / \text{ml}$ 로 대조군의 $2.65 \pm 0.69 \times 10^3 / \text{ml}$ 에 비해 증가되는 경향을 보였으나 통계학적인 유의성은 없었다(Fig. 5).

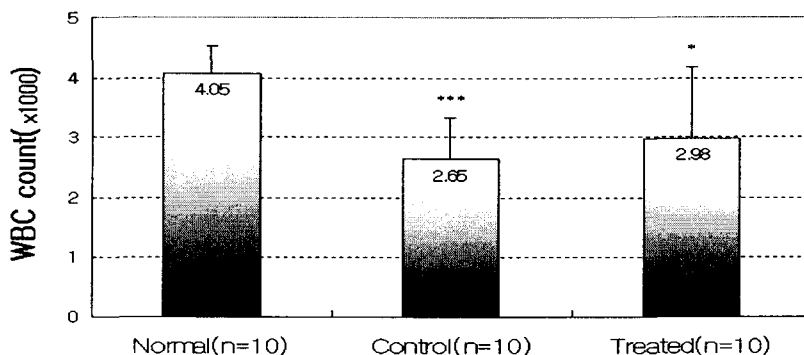


Fig. 5 Effect of *Hongdeung-tang* on the white blood cell count in endotoxin injected rats.

Normal group: distilled water treated and saline injected group.

Control group: distilled water treated and endotoxin injected group.

Treated group: *Hongdeung-tang* treated and endotoxin injected group.

*, *** : Statistically significant difference compared with normal group(*: $p < 0.05$, ***: $p < 0.001$).

Table 6. Effect of *Hongdeung-tang* on the White Blood Cell Count in Rat Model of Endotoxin-induced Disseminated Intravascular Coagulation

Group	No. of Animals	White Blood Cell($\times 10^3 / \text{ml}$)
Normal	10	4.05 ± 0.48
Control	10	$2.65 \pm 0.69^{***}$
Treated	10	$2.98 \pm 1.20^*$

Data are shown as Mean \pm S.D.

Normal group: distilled water treated and saline injected group.

Control group: distilled water treated and endotoxin injected group.

Treated group: *Hongdeung-tang* treated and endotoxin injected group.

*, ***: Statistically significant difference compared with normal group(*: $p < 0.05$, ***: $p < 0.001$).

6. IL-6 함량의 변화

대조군 및 처치군의 IL-6 함량은 모두 정상군의 $36.96 \pm 6.91 \text{ pg/ml}$ 에 비해 유의성($p < 0.001$) 있게 증가되었다. 처치군

의 IL-6 함량은 $708.31 \pm 234.47 \text{ pg/ml}$ 로 대조군의 $1123.00 \pm 376.65 \text{ pg/ml}$ 에 비해 유의성($p < 0.01$) 있게 감소되었다(Fig. 6).

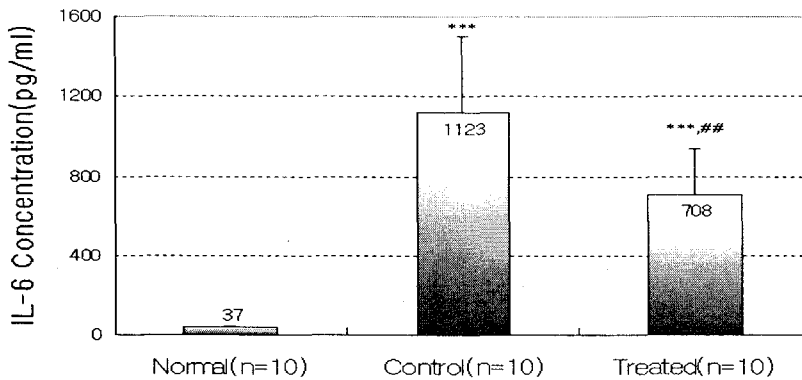


Fig. 6 Effect of *Hongdeung-tang* on the serum IL-6 concentration in endotoxin injected rats.

Normal group : distilled water treated and saline injected group.

Control group : distilled water treated and endotoxin injected group.

Treated group : *Hongdeung-tang* treated and endotoxin injected group.

: Statistically significant difference compared with normal group(; $p < 0.001$).

##: Statistically significant difference compared with control group(##; $p < 0.01$).

Table 7. Effect of *Hongdeung-tang* on the IL-6 Concentration in Rat Model of Endotoxin-induced Disseminated Intravascular Coagulation

Group	No. of Animals	IL-6(pg/ml)
Normal	10	36.96 ± 6.91
Control	10	$1123.00 \pm 376.65^{***}$
Treated	10	$708.31 \pm 234.47^{***,##}$

Data are shown as Mean±S.D.

Normal group: distilled water treated and saline injected group.

Control group: distilled water treated and endotoxin injected group.

Treated group: *Hongdeung-tang* treated and endotoxin injected group.

: Statistically significant difference compared with normal group(; $p < 0.001$).

##: Statistically significant difference compared with control group(##; $p < 0.01$).

7. TNF- α 함량의 변화

대조군 및 처치군의 TNF- α 함량은 모두 정상군의 39.31 \pm 18.99pg/ml에 비해 유의성(p<0.001)있게 증가되었다. 처치군

의 TNF- α 함량은 216.56 \pm 26.65pg/ml로 대조군의 452.51 \pm 103.53pg/ml에 비해서 유의성(p<0.001) 있게 감소되었다(Fig. 7).

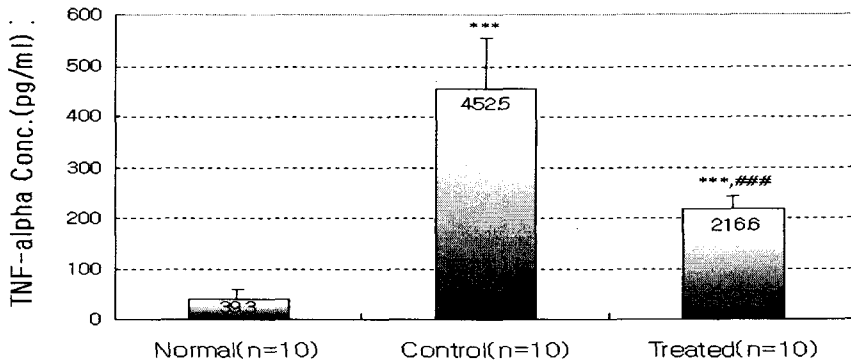


Fig. 7 Effect of *Hongdeung-tang* on the serum tumor necrosis factor- α concentration in endotoxin injected rats.

Normal group : distilled water treated and saline injected group.

Control group : distilled water treated and endotoxin injected group.

Treated group : *Hongdeung-tang* treated and endotoxin injected group.

: Statistically significant difference compared with normal group(;p<0.001).

###: Statistically significant difference compared with control group(###;p<0.001).

Table 8. Effect of *Hongdeung-tang* on the Tumor Necrosis Factor- α Concentration in Rat Model of Endotoxin-induced Disseminated Intravascular Coagulation

Group	No. of Animals	Tumor Necrosis Factor- α (pg/ml)
Normal	10	39.31 \pm 18.99
Control	10	452.51 \pm 103.53***
Treated	10	216.56 \pm 26.65***,###

Data are shown as Mean \pm S.D.

Normal group: distilled water treated and saline injected group.

Control group: distilled water treated and endotoxin injected group.

Treated group: *Hongdeung-tang* treated and endotoxin injected group.

: Statistically significant difference compared with normal group(;p<0.001).

###: Statistically significant difference compared with control group(###;p<0.001).

8. PGE₂ 함량의 변화

대조군 및 처치군의 PGE₂ 함량은 모두 정상군의 16.07±3.31pg/ml에 비해 유의성(p<0.001)있게 증가되었다. 처치군의

PGE₂ 함량은 50.20±15.45pg/ml로 대조군의 69.75±17.44pg/ml에 비해 유의성(p<0.05)있게 감소되었다(Fig. 8).

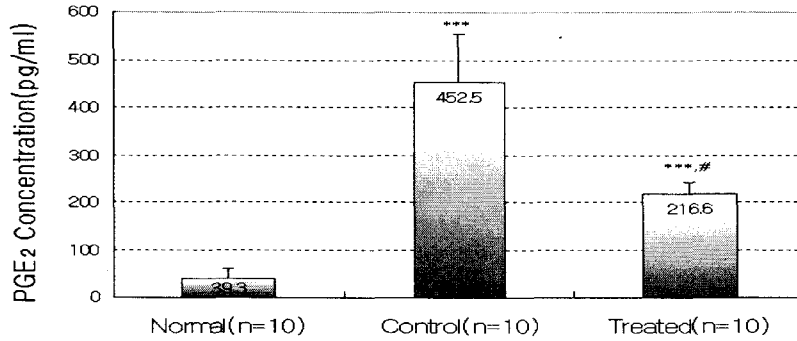


Fig. 8 Effect of *Hongdeung-tang* on the serum prostaglandin E₂ concentration in endotoxin injected rats.

Normal group : distilled water treated and saline injected group.

Control group : distilled water treated and endotoxin injected group.

Treated group: *Hongdeung-tang* treated and endotoxin injected group.

: Statistically significant difference compared with normal group(;p<0.001).

#: Statistically significant difference compared with control group(#;p<0.05).

Table 9. Effect of *Hongdeung-tang* on the Prostaglandin E₂ Concentration in Rat Model of Endotoxin-induced Disseminated Intravascular Coagulation

Group	No. of Animals	Prostaglandin E ₂ (pg/ml)
Normal	10	16.07±3.31
Control	10	69.75±17.44***
Treated	10	50.20±15.45***,#

Data are shown as Mean±S.D.

Normal group: distilled water treated and saline injected group.

Control group: distilled water treated and endotoxin injected group.

Treated group: *Hongdeung-tang* treated and endotoxin injected group.

: Statistically significant difference compared with normal group(;p<0.001).

#: Statistically significant difference compared with control group(#;p<0.05).

IV. 考 察

DIC는 응고계가 활성화됨으로써 전신 미세혈관내에 미세혈전을 형성함을 특징으로 하지만 미세혈전이 전신에 고루 분포되지 않고 때때로 특정 장기 또는 조직에 국한되는 경우도 있다¹⁵⁾.

그러나 DIC는 그 자체가 병이 아니며 기저 질환에서 이차적으로 발생하는 것으로 세균염 특히 패혈증에 동반된다. 바이러스나 기생충의 감염도 DIC를 일으킬 수 있다¹⁶⁾. 감염에서 DIC를 일으키는 요인으로는 미생물의 세포막 성분인 lipopolysaccharide(LPS), endotoxin 또는 exotoxin등을 들 수 있다. 이러한 성분이 전신적인 염증반응을 일으켜 cytokine치를 상승시킨다. Cytokine은 주로 활성화된 단핵세포 또는 내피세포에서 생성되며 일부 DIC에서 혈액응고계의 교란을 일으키는 원인으로 작용한다. 또한 손상환자에서 DIC의 발생에 cytokine이 주축으로 작용한다는 근거도 나타나고 있다. 실제로 손상환자와 패혈증 환자에서 전신적인 cytokine의 양상은 똑같다고 볼 수 있다¹⁵⁾. 따라서 항염 작용을 통해 cytokine을 억제함으로써 이차적으로 발생한 DIC에 따른 혈액응고계의 교란에 따른 혈액응고 및 출혈을 조절할 수 있을 것으로 보인다.

혈전증은 체내의 혈관 또는 심장내에 응고된 혈병이나 혈액의 구성성분이 응고되어 혈전을 만드는 현상으로 순환계 어디에서나 발생할 수 있다¹⁰⁾. 동맥에서 혈전형성은 내피장해부위의 벽에 부착하여 생기며 동맥분지 등의 혈류의 변화, 극심한 내강협착, 내강의 확장 및 동맥벽의 염증, 변성, 괴사 등이 그 원인이다.

대동맥을 제외하고 혈전형성은 내강의 폐색을 동반하는 경우가 많다. 관상동맥 혈전은 급성 심근경색의 원인이 된다. 정맥에서는 하지의 정맥과 골반내의 정맥에 많고 환류의 장애 때문이라고 생각되고 있다. 정맥혈전의 중요한 병태는 정맥혈전이 파괴되어 그 파편이 색전자가 되는 경우이다. 혈전증의 가장 큰 위험인자는 내피세포의 장애이고 응고기전의 변화, 혈류의 정체나 장애는 혈전 형성을 촉진한다¹⁶⁻¹⁸⁾.

혈관내 응고증은 다수의 혈전을 형성한 결과로 platelet의 수, fibrin 함량 및 각종 응고인자가 소모되고, 이차적으로 섬유소 용해기전이 활성화된다. 따라서 DIC는 지혈에 필요한 응고인자들의 소모성 감소로 출혈소전을 보인다. 또한 섬유소 용해기전이 활성화되어 더욱 더 출혈을 야기시킨다¹⁾.

지금까지 혈전성 출혈장애로 여러 질환에 수반되어 이차적으로 나타나는 DIC에 대한 한방적 접근은 혈전증을 일으킨다는 점에 착안하여 血液瘀結不行의 개념인 瘀血과 유사한 점이 있다¹⁰⁾. 瘀血은 한의학의 독특한 병리개념으로 체내 일정 부위에 혈액이 어체되어 형성한 일종의 병리 산물로¹⁵⁾ 혈액순환장애와 혈행속도감소의 병리상태를 포괄하며 병리변화의 산물인 동시에 각종 질환의 원인이 된다^{19,20)}.

<內經>²¹⁾에는 瘀血이라는 직접적인 언급은 없고 惡血, 凝血, 鼠血, 血凝泣, 血澁, 血結, 著血, 血閉등이 유사한 의미로 쓰였으며, <金匱要略>²²⁾, <傷寒論>²³⁾에서 비로서 瘀血 및 蓄血이라는 명칭이 보인다. 이후 瘀血의 개념에 대하여 소²⁴⁾는 “血結瘀”라 하여 傷寒, 婦產, 外傷門에서

瘀血을 중요증치 중의 하나로 다루었고 주²⁵⁾는 鬱證의 범위에서 血鬱을 언급하였고, 섭²⁶⁾은 “久病血瘀”, 왕^{15,27)}은 “血瘀”, 당²⁸⁾은 “離經之血”이라 하였다. 蓄血이란 瘀血이 쌓인 것을 말한다²³⁾. 허²⁹⁾는 蓄血證의 上部血結의 증상으로 衄血, 嘔血, 唾血, 吐血을 열거해 瘀血이나 瘀血의 발전 과정인 蓄血로도 出血이 있음을 밝히고 있다.

瘀血의 실험적 병태 모델로는 혈전증 유발 모델이 가장 많이 사용되었으며³⁻¹⁰⁾, 活血祛瘀를 어혈치료의 근간으로 삼아 이에 活血祛瘀작용이 있는 단미제나 처방을 어혈의 병태 모델에 미치는 효과를 실험하여 항혈전효과를 입증하는 연구가 수차례 보고되었는데 이 방법은 endotoxin을 사용하여 DIC모델을 유도한 뒤, platelet count, PT, fibrinogen level, fibrinogen degradation product level 등의 변화를 비교하여 항혈전효과를 입증하는 것이다^{4,9,10)}.

紅藤湯은 清熱解毒, 排膿消腫의 효과로 급만성골반염을 치료하는 외치법의 일종인 약물보류관장료법으로 주로 사용된 처방이다¹¹⁻¹⁴⁾.

紅藤湯의 구성약물 중 紅藤³⁰⁻³²⁾과 敗醬草^{29,31-35)}, 蒲公英^{29,31-33,35)}, 鴨跖草^{34,35)}는 清熱解毒散結하는 효능이 있고, 三稜^{31,35)}과 莪朮^{31,35)}, 玄胡索^{31,35)}은 活血祛瘀의 효능이 있다. 主效能인 清熱解毒은 오늘날의 항염효과와 유사하다 할 수 있고, 張³⁶⁾의 연구에 의하면 紅藤湯 투약시 IL-6와 TNF- α 가 유의하게 감소했음을 알 수 있다.

따라서 본 실험에서는 紅藤湯이 실험적으로 유발된 혈관내 응고증에 대하여 어떠한 영향을 미치는지 알아보기 위하

여 紅藤湯 농축액을 6일간 투여하고 난 후 endotoxin 0.5mg/kg을 미정맥내로 주사하여 파종성혈관내응고증을 유발시킨 후 심장천자로 전혈을 채취하여 platelet 및 WBC 의 수, fibrinogen 함량, PT, APTT를 측정하였다.

DIC는 다수의 혈전을 형성한 결과로 platelet의 수, fibrin 함량 및 각종 응고 인자가 소모되고, 이차적으로 섬유소 용해기전이 활성화된다. 따라서 지혈에 필요한 응고인자들의 소모성 감소로 출혈 소견을 보인다. DIC의 병인적 기전들과 관련해서는 platelet의 수, fibrinogen 함량, plasminogen, antithrombin III 등의 농도와 유관함이 이 등³⁷⁾에 의해 보고되었고 치료를 위해 antithrombin III와 같은 항응고제의 효과가 유효함이 박³⁸⁾과 홍 등³⁹⁾에 의해 이미 보고되었다.

본 실험에서는 정상군에 비해 감소되었던 platelet의 수와 fibrinogen함량이 紅藤湯처치군에서는 유의한 증가를 보였고, 정상군에 비해 연장되었던 대조군의 PT도 처치군에서 유의한 수준의 단축을 보였다. 반면 WBC의 수와 APTT는 대조군에 비해 유의성 있는 차이를 나타내지 않았다. 따라서 종합적으로 살펴보면 DIC로 인해 소모되었던 platelet와 fibrinogen의 함량이 증가하고 연장되었던 출혈시간이 단축된 것으로 볼때 紅藤湯의 투여로 혈전을 억제하는 효능을 나타내었다고 볼 수 있다.

최근의 연구 결과에 따르면 DIC의 혈액 응고의 시작은 tissue factor(TF)에 의존하며 thrombin생성의 증폭은 생리적 항응고 기전의 이상에 의하고, 미세혈관의 섬유소 침착은 섬유소 용해계의 억제 결과로 섬유소 분해가 억제되는 때문임

이 밝혀졌다¹⁵⁾. 통상적인 혈액 응고 기전은 내재성 경로와 외재성 경로에 따라 발생되나¹⁶⁾ DIC의 thrombin생성은 TF와 factor VIIa에 의한 외인성 경로에 따라 유발된다는 것이 명백해졌다¹⁵⁾. TNF- α 는 그람음성세균 감염에 의해 만들어지는데 endotoxin인 LPS에 의해 활성화된 림프구에 의해 만들어진다. LPS가 다량 존재하게 되면 TNF- α 와 PGE₂가 너무 많이 만들어져 조직의 손상에 이어 DIC를 초래하게 할 수 있다^{16,18)}. 본 실험의 결과도 LPS로 유발된 endotoxin에 의해 대조군의 IL-6, TNF- α , PGE₂의 함량은 정상군에 비해 유의성 있는 증가를 보였으며, 처치군은 대조군에 비해 유의성있는 감소를 보임으로서, 혈관내응고로 증가된 IL-6, TNF- α , PGE₂ 함량은 홍등탕의 투여로 억제되었음을 보여준다.

IL-6와 TNF- α 등에 의해 분비되는 cytokine들은 TF로 시작되는 혈액응고를 과도하게 활성화시켜 혈액응고계의 정상적인 균형을 깨고 protein C와 S. antithrombin-III와 같은 내인성 응고조절 물질들을 소모시키거나 생성을 감소시켜 혈전 억제를 조절하는 조절 능력을 감소시키게 된다. 또 PAI-1의 생성을 증가시켜 이미 형성된 혈전의 제거 능력을 감소시켜 과도한 혈전이 작은 혈관을 막아 조직에 혈액이 공급되는 것을 차단시킨다⁴⁰⁾.

따라서 이러한 염증에 관련된 cytokine을 억제시킴으로서 근본적으로 DIC에 의한 혈전 및 출혈을 효과적으로 치료할 수 있다고 보여진다.

이상의 성적으로 보면 endotoxin으로 인해 발생하는 DIC는 혈액 내 증가되는 IL-6, TNF- α 및 PGE₂생성을 촉진시키며,

紅藤湯은 이들의 생산억제에 유의한 효과를 가지고 있으며 이를 바탕으로 항혈전효과를 나타내는 것으로 사료된다.

따라서 이런 결과를 종합해 볼 때 紅藤湯이 항염효과 및 면역세포에 관계하는 바가 있으며 이것으로 인해 이차적으로 유발되는 DIC의 치료에 효과적으로 응용될 수 있을 것으로 보인다.

V. 結 論

紅藤湯의 항혈전효과 및 그 기전을 관찰하고자 정상군, endotoxin 0.5mg/kg을 미정맥내로 주사한 대조군, 紅藤湯 농축액을 6일간 투여하고 endotoxin을 주사한 처치군으로 분류하여 혈중 platelets 및 WBC count, fibrinogen 함량, PT, APTT을 측정하여 항혈전효과 여부를 확인하였으며, 혈청 IL-6, TNF- α 및 PGE₂ 함량을 측정하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 처치군의 platelets 수와 fibrinogen 함량은 대조군에 비해서 유의성 있게 증가되었다.
2. 처치군의 PT는 대조군에 비해서 유의성 있게 단축되었다.
3. 처치군의 APTT는 대조군에 비해서 단축되는 경향을, WBC수는 증가되는 경향을 보였으나 통계학적인 유의성은 없었다.
4. 처치군의 IL-6과 TNF- α 함량은 대조군에 비해서 유의성 있게 감소되었다.
5. 처치군의 PGE₂ 함량은 대조군에 비해서 유의성 있게 감소되었다.

- 투 고 일 : 2006년 01월 25일
- 심 사 일 : 2006년 01월 31일
- 심사완료일 : 2006년 02월 06일

參考文獻

1. 대한병리학회. 병리학 Textbook of Pathology(제3판). 고문사. 1997;498.
2. 엄현섭 등. Endotoxin에 의한 어혈상태의 지속이 조직학적 변화에 미치는 영향. 대한동의병리학회. 2000;14(1): 57-69.
3. 김광덕, 송효정. 혈전증 및 고점도혈증에 관한 보양환오탕의 실험적 연구. 대한동리병리학회지. 1988;3:30-46.
4. 김동수, 최승훈, 안규석. Endotoxin으로 유발된 백서의 혈전증에 신통축어탕이 미치는 영향. 동의병리학회지. 1989;4:47-58.
5. 김성근, 조동일. 영지, 홍삼, 녹차 조합방이 어혈병태모형에 미치는 영향. 동의병리학회지. 1998;12(1):41-54.
6. 최승근, 안규석, 박강민. 활락효령단이 어혈병태모형에 미치는 영향. 동의병리학회지. 2000;14(1):122-134.
7. 전병훈 등. 황기도홍탕이 Endotoxin으로 유발된 백서의 혈전증에 미치는 영향. 동의병리학회지. 1993;8(1):59-70.
8. 유기영. 소풍활혈탕이 혈전증에 미치는 영향. 경의한의대학문집. 1984;7: 23-25.
9. 엄현섭. 통경사물탕이 Endotoxin으로 유발된 흰쥐의 혈전증에 미치는 영향. 동의병리학회지. 1997;11(1):77-82.
10. 고승희 등. 도인, 소목이 Endotoxin으로 유발된 어혈병태 모델에 미치는 영향. 대한한방내과학회. 2001;22(1): 39-44.
11. 司徒儀, 楊家林. 婦科專病中醫臨床診治. 北京: 人民衛生出版社. 2000;224-264.
12. 石珍紅, 余菊花. 紅藤湯保留灌腸治療骨盤炎207例. 江西中醫學. 1995;26(3):13.
13. 周雪琴. 紅藤湯治療盆腔炎40例. 四川中醫. 1996;17(10):463.
14. 王秀琴. 紅藤湯灌腸治療慢性盆腔炎121例. 陝西中醫. 1993;14(6):244.
15. 윤회중. 범발성 혈관내 응고. 대한내과학회지. 2003;64(3):247-248.
16. Kurt J. Usselbacher. Harrion's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill Inc. 1994;1798-1813.
17. 김형민. 최신병리학. 유한문화사. 1998;66-68.
18. Goldsby, Kindt and Osborne. Kuby Immunology. Freeman. 2000.
19. 김완희, 최달영. 장부변증론치. 서울: 성보사. 1993;201-218.
20. 전병훈, 우원홍, 정우열. 어혈의 개념에 관한 동의학적 고찰. 동의병리학회지. 1989;4:93-102.
21. 최승훈. 내경생리학. 통나무. 1993; 201-218.
22. 張機. 仲經全書. 집문당. 1984;228, 236.
23. 李培生. 傷寒論. 北京: 人民衛生出版社. 1987;163-164.
24. 巢元方. 諸病源候論. 집문당. 1976;54, 72, 101, 144, 193, 387, 400, 410.
25. 朱震亨. 丹溪心法. 서울: 대성출판사. 1993;515.
26. 葉桂. 臨證指南醫案. 예성사. 1982; 144, 252, 593, 600.

27. 王清任. 醫林改錯. 台聯國風出版社. 1976;30-31, 34-37, 58, 61, 65.
28. 唐宗海. 血證論. 力行書局有限公司. 1984;115-122.
29. 허준. 동의보감. 서울: 남산당. 1994; 729.
30. 新編中藥大辭典. 臺灣: 新文豐出版公司(上篇). 1982;851(1599).
31. 上海中醫學院. 中草藥學. 上海: 商務印書館. 1983;140-142, 154-155.
32. 顏正華 등. 中藥學. 北京: 人民衛生出版社. 1989;197-199.
33. 李時珍. 本草綱目. 北京: 中國中醫藥出版社. 1996;486.
34. 李梴. 編註醫學入門. 서울: 대성출판사. 1994;408, 462, 477, 501.
35. 전국한의과대학 본초학교실. 本草學. 서울: 永林社. 1992;173, 201, 222, 417, 418.
36. 장성환, 임은미, 김윤상. 홍등당의 경구와 직장투여의 항염증효과 비교연구. 대한한방부인과학회지. 2003; 16(2):56-67.
37. 이원재 등. 쥐 모델에 있어 내독소에 의한 실험적인 범발성 혈관내 응고증. The Korean Journal of Biomedical Laboratory Sciences. 1997;3(2):83-88.
38. 박은애. 미숙아 범발성 혈관내 응고증에서 Antithrombin III의 치료 효과. 이화의대지. 1999;22(4):241-245.
39. 홍윤식 등. 외상 및 수술 후 발생한 범발성 혈관내 응고증에 대한 Antithrombin III 농축액의 치료 효과. 대한외과학회지. 2000;58(6):834-839.
40. 은길상, 김승욱. E.coli 세균 내독소가 초대배양한 사람의 양막세포에서 Prostaglandin E₂ 생성과 대사에 미치는 영향. 대한산부인과학회. 1992; 35(12):1810-1822.