

何首烏의 항응고효과에 대한 실험적 고찰

문보상·안택원*

The study about anticoagulant effect of Polygoni Mutiflori Radix

Moon Bo sang, An Taek Won

Dept. of Pediatrics, College of Oriental Medicine, Dae-Jeon University

The purpose of this study is to investigate the anti-coagulant effects of Polygoni Mutiflori Radix extracts. The results were as follows :

1. This study show that Polygoni Mutiflori Radix extracts have Anti-coagulant significant effects on Prothrombin time in vitro test.
2. This study show that Polygoni Mutiflori Radix extracts have Anti-coagulant significant effects on Activated Partial Thromboplastin Time vitro test.

Key word : Polygoni Mutiflori Radix, anti-coagulant effects

I. 緒 論

何首烏는 마디풀과에 속하는 다년생 초본인 하수오의 괴근을 건조한 것으로 補肝, 益腎, 養血, 祛風하는 효능을 지녀 肝腎의 陰虧를 보하고 血虛로 인한 어지러움 등을 치료하는데 사용하였다. 또한 熟地黃과 그 효능이 유사하여 肝腎의 陰血을 보하나 성질이 온화하고 不寒不燥하여 肝腎經의 精血을 補하나 膩滯하지 않고 虛症을 두루 補하는 성질을 가졌다.¹⁾ 李濟馬는 何首烏에 대하여 味는 甘하고 添精種子 黑髮悅顏 長生不死하는 효능을 가진 脾臟의 약으로 분류하여 少陰人에 多用하였다.²⁾

최근 세계적으로 심혈관 및 뇌혈관계 질환에 의한 사망률이 증가하는 추세로 이들의 치료법에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있다.^{3,4)} 이들

질환은 고혈압, 고지혈증, 비만, 흡연 등이 위험 인자가 되어 동맥경화를 유발하고 혈관벽과 혈소판의 변화를 일으켜 혈전을 생성하는 것이 직접적인 원인중 하나가 된다.^{5,6)}

체질의학에서도 東武 李濟馬가 少陰人의 中風을 항혈전 효과가 있는 鐵液水를 활용하여 치료한 기록이 있으며⁷⁾ 宋^{8,9)}도 少陰人의 裏陰이 尙강하지 못하여 中風이 발생한 것이라 하여 裏病증을 응용하여 치료하여야 함을 설명하였다. 따라서 少陰人의 腎大脾小한 臟局偏在로 인하여 발생한 裏證의 陰化현상을 少陰人의 保命之主人 陽暖之氣를 이용하여 緩和하고 裏陰을 降氣시키는 방법으로 中風을 치료하여야 한다.

이에 활용할 수 있는 약제로 저자는 少陰人의 裏病證과 表病證에 두루 활용되는 何首烏를 선택하여 何首烏의 항혈전효과에 대하여 시험관적 실험을 통하여 고찰해 보기로 하였다. 하수오에 관한 기존의 실험적 연구로는 지질대사 향상^{10,11)} triglyceride의 축적억제¹²⁾ 및 관상동맥의 죽상경

* 대전대학교 한의과대학 사상체질의학교실
· 교신저자 : 안택원 · E-mail : twahn@dju.ac.kr
· 채택일 : 2007년 11월 16일

화 감소효과¹³⁾, 고지혈증 쥐에 대한 혈중 지질 강하작용^{14,15)}, 혈당강하효과¹⁶⁾, 유기수은으로 손상된 생쥐의 배양대뇌신경세포의 독성에 대한 방어효과¹⁷⁾등이 보고된 바 있다. 본 연구에서는 하수오 추출물의 Human plasma에 대한 항응고 활성 가능성에 대하여 Prothrombin time(이하 PT)와 Activated Partial Thromboplastin Time(이하 APPT)을 측정하여 알아보았다.

II. 實驗材料 및 方法

1. 實驗材料

1) 試藥

시약 중 PT reagent(Diagnostica stago, France), APTT reagent (Diagnostica stago, France), chloride (CaCl₂·H₂O)와 urethane는 Sigma사(U.S.A.) 제품을 사용하였으며, Human plasma (적십자, Korea) 그리고 Methanol(三全純株樂工業會社, Korea) 제품을, DIAION Exchange Resin HP-20 (삼릉화학주식회사, Japan), 그 외 시약들은 특급 및 일급을 사용하였다.

2) 機器

機器는 원심분리기(한일과학, Korea), Bio-freezer(sanyo, Japan), 열탕추출기(대웅, DWT-1800T, Korea), 감압 농축장치(Rotary evaporator, BUCHI B-480, Switzerland), 동결 건조기(Freeze dryer, EYELA FDU-540, Japen), ice-maker(비전과학, Korea), ELISA leader(Molecular devise, U.S.A.), Microscope(Nikon, Japan), Centrifugal vacuum concentrator, Speed vacuum concentrator (Hanill, Korea), 50ml Conical tube 와 96 well strip plate(SPL life sciences, Korea), 의료용건계봉합사 (원산업, Korea), precision tubing(Masterfliex, USA), Saline(중외제약, Korea) polyethylene catheters (PE50; Becton Dickinson, MD, USA)등의 것을

사용하였다.

4) 藥材

본 실험에 사용한 何首烏(Polygoni multiflori Thmdunb ; PMT)은 중국 河北지방에서 구입하여 본초학교실에서 감정한 후 정선하여 4℃에서 냉장 보관하여 사용하였다. 何首烏의 내용과 용량은 다음과 같다(Table 1).

Table 1. Polygoni multiflori Thmdunb (PMT)

Pharmacognosy Name	Scientific Name	Amount (g)
Polygonum multiflori Thumb.	Pleuropterus multiflori Radix	30

2. 實驗方法

1) 檢液의 調製

何首烏 30g에 증류수 1,000ml을 가하여 열탕 추출기에서 3시간 가열하여 얻은 460ml 추출액을 여과지(WHATMAN NO. 1)로 1회 여과한 후 Rotary vacuum evaporator로 감압 농축하여, -80℃ deep freezer에 4시간 동안 定置하고 freeze dryer로 12시간 동안 동결 건조하여 何首烏 추출액을 6.2g의 분말을 얻어 냉장(4℃)보관하면서 본 실험에 필요한 농도로 희석하여 사용하였다.

2) 抗凝血 물질 활성 측정 in vitro

① Prothrombin time (PT) 측정

Prothrombin time 측정은 Quick's one stage 방법을 사용하여 측정하였다. 혈장 0.1mL를 37℃에서 3분간 가온한 후 PT reagent (thromboplastin 0.50 mL/mL, 유산 Ca²⁺ 3.0 mg/mL를 포함) 0.2mL를 가하여 응고하는데 걸리는 시간을 측정하였다.

Human plasma는 약물투여를 받지 않은 지원자의 전혈로부터 사용하였고 분리된 Plasma를 냉동한 상태로 보관하였으며, 사용시 37℃에서 해동하여 사용하였다.

Human plasma 3ml을 cap tube에 넣어 2분간 heating bath에 30분간 37°C에서 가온하였다. 또한 PT reagent, 증류수를 각각 5ml을 취하여 heating bath에 30분간 37°C에서 가온하여 사용하였다. 대조군으로는 증류수를 사용하였다.

Human plasma 3ml을 dish에 넣고 ice 위에 올려놓은 다음 strip well plate에 각각 well에 何首烏 추출액(10mg/ml)을 5 μ l을 취하고 또 다른 well에는 대조군으로 증류수 5 μ l을 취하여 사용하였다. 각각 human plasma 45 μ l을 취하여 microplate reader에 5분간 incubation을 하여 반응시킨 후 흡광도 405nm에서 응고시간을 측정하였다.

이 실험 방법은 혈장에 들어있는 조직 Thromboplastin을 인위적으로 첨가해줌으로써 factor II, factor, factor VII, factor X의 관여 하에 prothrombin이 thrombin으로 되고 thrombin이 혈장 내에 들어있는 fibrinogen을 fibrin으로 전환시켜 응고를 형성하는데 시간을 측정하는 방법으로 PT가 길어진다는 것은 prothrombin을 thrombin으로 바꾸는데 관여하는 Extrinsic pathway factor들의 활성을 억제함으로써 thrombin생성을 지연시켜 항응고 활성을 나타낸다는 것을 의미한다.

② Activated Partial Thromboplastin Time (APPT) 측정

Human plasma는 약물투여를 받지 않은 지원자의 전혈로부터 사용하였고 분리된 Plasma를 냉동한 상태로 보관하였으며, 사용 시 37°C에서 해동하여 사용하였다.

Human plasma 3ml을 취하여 1분간 heating bath에 30분간 37°C에서 반응시키고, 또한 aPTT reagent, 25mM calcium chloride (CaCl₂), 증류수를 각각 5ml을 취하여 heating bath에 30분간 37°C에서 반응시켰다.

Human plasma 3ml을 dish에 넣고 ice 위에 올려놓은 다음 strip well plate에 각각 well에 何首烏추출액(10mg/ml)을 5 μ l을 취하고 또 다른 well에는 대조군으로 증류수 5 μ l을 취하여 사용하

였다. 각각 Plasma 45 μ l을 취하여 microplate reader에 2분간 incubation을 하여 반응시킨다. 2분후에 다시 APPT reagent를 50 μ l을 취하고 5분간 incubation을 하여 반응시킨 후 25mM Calcium chloride (CaCl₂)을 100 μ l을 취하여 흡광도 405nm에서 응고시간을 측정하였다.

이 실험방법은 인위적으로 혈액응고 체계의 Intrinsic pathway를 활성화시키는 물질 APPT reagent를 첨가하였을 때 factor XII, factor XI, factor IX, factor X, factor II, factor I을 비롯한 Intrinsic pathway에 관여된 여러 factor들을 활성화시킴으로써 최종적으로 fibrin 형성에 의한 응고가 일어나는 시간을 측정하는 방법이다. 따라서 APPT가 길어진다는 것은 Intrinsic pathway에 관여하는 factor들이 불활성화 되므로써 fibrin 형성이 방해되어 응고가 지연되었다는 것을 의미하는 것으로 항응고 활성이 있다고 볼 수 있다.

III. 實驗結果

1. 항혈전 물질 활성 효과

1) Prothrombin time (PT) 항응고 활성 효과

Prothrombin time에 대한 효과는 대조군이 22.10 \pm 2.48sec인데 비하여 50mg/ml에서 23.07 \pm 0.50sec나타나 대조군에 비해 혈류속도의 증가를 보이고 유의성 있는 결과는 나타나지 않았다.(Table 2.).

何首烏 추출물을 농도별로 활성을 측정하여 그 활성이 농도 의존적인지를 알아 본 결과 Table 2.에서 나타난 바와 같이 何首烏 추출물은 Prothrombin time측정에서 농도가 증가함에 따라 그 활성이 비례적으로 나타나지 않았다.

何首烏 추출액의 혈전의 prothrombin의 응고량에 대한 효과는 대조군의 비해 50mg/ml에서 93.86%로 유의성 있는 (p<0.01) 있는 억제 효과를 보였다(Fig. 2.). 흡광도를 측정하여 농도가 증가함에 따라 그 활성이 비례적으로 나타났다.

Table 2. Effect of Polygnum multiflori Thumb. on Prothrombin time in vitro test

Group	concentration (mg/ml)	Prothrombin time(sec)
Control		22.10±2.48
PMT 1	10	22.67±4.84
PMT 2	30	22.53±1.86
PMT 3	50	23.07±0.50

control : untreated Group

PMT 1 : Group treated with Polygnum multiflori Thumb. extract solution of 10mg/ml

PMT 2 : Group treated with Polygnum multiflori Thumb. extract solution of 30mg/ml

PMT 3: Group treated with Polygnum multiflori Thumb. extract solution of 50mg/ml

* : Statistically significant value compared with control, PMT data by Student's t-test (** : p<0.01)

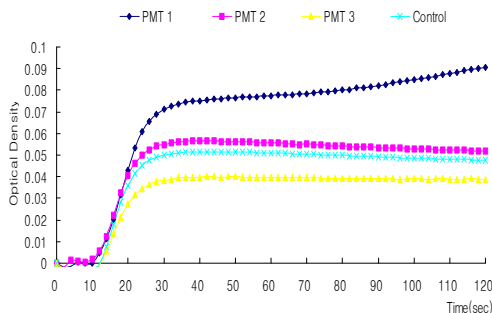


Fig. 2. The effect of Polygnum multiflori Thumb. on human plasma aggregation at a concentration 10, 30, 50 mg/ml in Prothrombin time

Control ◆ : None treated
 PMT 1 ◆ : Polygnum multiflori Thumb. 10mg/ml treated
 PMT 2 ■ : Polygnum multiflori Thumb. 30mg/ml treated
 PMT 3 ▲ : Polygnum multiflori

Thumb. 50mg/ml treated

2) Activated Partial Thromboplastin Time (APPT) 항응고 활성 효과

Activated Partial Thromboplastin Time에 대한 효과는 대조군이 63.97±5.17sec인데 비하여 10mg/ml에서 79.43±12.87 sec 나타나 대조군에 비해 혈류속도의 증가를 보이고 유의성 있는 결과는 나타나지 않았다.(Table 3.).

何首烏 추출물을 농도별로 활성을 측정하여 그 활성이 농도 의존적인지를 알아 본 결과 Table 3.에서 나타난 바와 같이 何首烏 추출물은 APPT 측정에서 농도가 감소함에 따라 혈류속도가 증가하였다.

何首烏 추출액의 혈전의 Activated Partial Thromboplastin의 응고량에 대한 효과는 대조군의 비해 50mg/ml에서 86.39%로 유의성 있는 (p<0.05) 있는 억제 효과를 보였다(Fig. 3.). 흡광도를 측정하여 농도가 증가함에 따라 그 활성이 비례적으로 나타 나였다.

Table 3. Effect of Polygnum multiflori Thumb. on Activated Partial Thromboplastin Time vitro test

Group	concentration n(mg/ml)	Activated Partial Thromboplastin (sec)
Contorl		63.97±5.17
PMT 1	10	79.43±12.87
PMT 2	30	64.53±6.28
PMT 3	50	64.20±2.78

control : untreated Group

PMT 1 : Group treated with Polygnum multiflori Thumb. extract solution of 10mg/ml

PMT 2 : Group treated with Polygnum multiflori Thumb. extract solution of 30mg/ml

PMT 3: Group treated with Polygnum multiflori Thumb. extract solution of 50mg/ml

* : Statistically significant value compared with control, PMT data by Student's t-test (** : p<0.01)

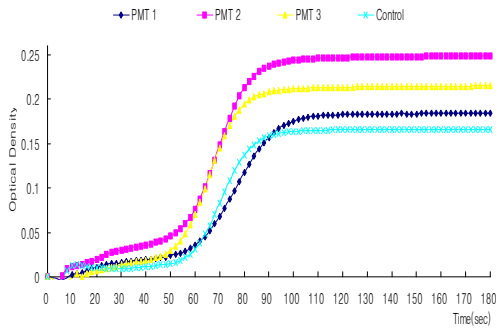


Fig. 3. The effect of Polygnum multiflori Thumb. on human plasma aggregation induced at a concentration 10, 30, 50 mg/ml in Activated Partial Thromboplastin Time

- Control ◆ : None treated
- PMT 1 ◆ : Polygnum multiflori Thumb. 10mg/ml treated
- PMT 2 ◆ : Polygnum multiflori Thumb. 30mg/ml treated
- PMT 3 ◆ : Polygnum multiflori Thumb. 50mg/ml treated

IV. 考 察

하수오는 마디풀과(Polygonaceae)에 속하는 하수오 Polygonum multiflori Thumb.의 塊根을 기원으로 하는 한약재이다. 性味는 苦澁, 微溫하며, 주로 肝, 腎經에 들어가서 효능을 발휘한다¹⁸⁾. 주로 補肝腎, 益精血, 潤腸通便, 解毒消腫 하는 효능이 있어서 肝腎兩虛로 인한 頭昏眼花, 鬚髮早白, 筋骨不健로 인한 遺精, 帶下, 腰膝酸軟, 腸燥便秘 등의 증상을 치료하며, 고혈압, 관상동맥경화, 고콜레스테롤혈증 등의 증상을 치료한다¹⁹⁾.

하수오에 관한 약리학적 연구로는, Liu²⁰⁾등은 하수오가 혈중지질의 함량을 저하시키는 작용이 있음을 밝혔으며, Yin²¹⁾등은 제하수오가 혈중지질의 함량을 저하시키는 작용이 있음을 밝혔으며, 이²²⁾는 죽상동맥경화증에 효과가 있음을 밝혔으며, 조 등²³⁾은 비만유도 흰쥐에 효과가 있음

을 밝혔다. 하수오에 관한 임상적연구로는, Yin²¹⁾등이 제하수오가 혈중 지질의 함량을 저하시키는 작용이 있음을 밝혔다.

瘀血은 『內經』시대부터 여러 가지 표현으로 나타내었는데, 惡熱, 凝血, 血液粒, 血結 등 유이한 의미로 언급되었고 병인으로는 寒, 怒, 飲食所傷, 誤治 등이 기재되어 있다^{24,25)}.

瘀血은 혈액의 점도, 농도, 응고성 및 적혈구응집이 증가된 상태라고 하여 혈관강의 폐색 등을 유발시켜 뇌경색이나 뇌출혈을 일으킨다고 하였으며, 혈전증, 고지혈증, 고정도혈증 등이 포함된다고 하였다.

血栓의 형성은 지혈 및 혈액응고기전과 밀접한 관계를 가지는데, 지혈은 혈관이 손상된 후 상처부위의 collagen이 혈소판과 밀착되어 혈소판에서 혈관수축물질인 serotonin과 ADP(Adenosin diphosphate)가 유리되어 마개가 형성되는 일차적인 지혈이며, 혈액응고는 혈액응고인자들의 선택적 결합과 혈관내에 존재하는 여러 가지 단백질 가수분해 억제인자들과 길항작용을 하는 일련의 효소반응에 의하여 fibrinogen이 fibrin으로 전환됨으로써 일어나는 현상이다. 혈소판과 내피세포에 결합하게 되며 Factor XIII에 의해 교차결합된 피브린 폴리머(croo-liked fibrin polymer)를 형성하면서 영구적이 혈전을 생성하게 된다. 또한 thrombin은 응고 과정에 있어 여러 기능을 가지는데, 가장 주요 역할은 섬유소원을 섬유소로 전환시키는 것이지만, 혈소판, V 인자, VII 인자들을 활성화시켜 혈액 응고 반응을 촉진시키는 등 혈전 생성에 중추적 역할을 하게 된다^{26,27,28,29)}.

지혈 및 응고과정이 완전히 이루어지고 혈관조직의 재생이 이루어지면 형성된 fibrin polymer는 혈전 용해계에서 plsmiogen이 활성화되어 생성된 plasmin에 의해 용해된다. Fibrin의 용해는 fibrinolysis의 주효소인 plasmin에 의해 일어나지만, plasmin은 혈액응고에 중요한 fibrinogen에 대해서도 높은 분해활성을 가지고 있다. 따라서 plasmin이 과량 존재하면 출혈의 위험성이 높게 되므로 이러한 문제를 극복하기 위해

a2-antiplasmin과 as-macro globulin같은 생체 내 억제인자가 존재하고 있다. 또한 plasminogen activator에 의해 plasminogen의 활성화가 fibrin clot이 형성된 곳에서만 일어나도록 정교하게 조절되고 있다.

뇌혈관질환은 뇌혈관의 색전, 혈전으로 생기는 뇌경색과 파열로 인한 뇌출혈 등으로 구분이 된다. 혈전은 뇌경색을 유발하는 인자로 알려져 있으며 혈류속도 감소로 혈관벽의 기형 등으로 인한 혈류속도 변화, 혈관벽의 변성과 혈관의 극소 압박 등으로 인한 혈관내피의 손상, 혈류의 구성 성분의 변화 등으로 기제된다⁶⁾.

혈전 제거 방법으로는 streptokinase, urokinase, t-PA 같은 혈전용해제와, aspirin과 같은 항혈소판제제 그리고 heparin과 같은 antithrombin제제가 이용되고 있으며, 과량 사용할 경우 출혈의 위험성이 있는 것으로 알려져 있다.

대부분 지혈과 응고(혹은 응집)는 혈관과 혈액 내 혈소판, 응고와 기능소 용해에 사용하는 혈장 대백과 관련이 있어, 이와 관련된 실험은 대부분 prothrombin time(PT), activated thromplatin time(APPT) 으로 기본적으로 측정한다.

Prothrombin time은 혈액응고검사의 기본적인 검사로, 혈장에 조직 thromboplastin과 calcium을 첨가하여 fibrin이析出될 때까지의 시간을 측정하는 것이다.

이는 혈액 내 prothrombin의 전체량을 나타내는 검사법으로, 외인성 응고계(II, V, VII, X 인자)의 전반적인 기능 검사이며, 단축은 응고성 항진을 의미하고 연장은 응고성 억제를 의미한다. 본 실험에서는 대조군에 비하여 감소하였으나 유의성은 나타나지 않았다(Table 2.). 그러나 혈관 내 prothrombin의 전체량은 대조군 비해 何首烏 추출물 50mg/ml에서 93.86%로 유의성 있는(p<0.01) 있는 억제효과가 있음을 알 수 있다(Fig. 2.).

Activated thromplatin time(APPT) 검사는 내적 기전의 thrombiplastin 형성에 관계되는 인자 등이 결핍을 검사하는 예민한 검사로 조직 thromboplastin을 가하지 않고 접촉인자를 활성화

시킨 후 혈장의 응고 시간을 측정하는 것이다^{30,31,32)}. 이 검사에 사용되는 부분 thromboplastin은 제 V, VIII, IX, X, XI, XII 인자에 작용하는 성분들을 포함하고 있지 않기 때문에 이런 응고 인자들이 결핍된 혈전은 응고를 시키지 않는데 prothrombin이나 fibrinogen에 결핍이 있으며 첫 단축에서는 이상이 없어도 APPT가 연장될 수 있다.

이런 이유로 prothrombin time(PT) 검사를 동시에 측정하여 PT는 정상인데 APPT가 길어진 경우 내적 응고 전위를 이상으로 판정한다^{33,34,35,36)}. 즉 제 VIII, IX, X, XI, XII 인자의 결핍을 의심한다. 반대로 PT는 연장되어 있는데 APPT는 정상이면 제 VII 응고 인자 결핍으로 진단하는데, 본 실험에서는 何首烏 추출물은 prothrombin time 결과는 대조군과 비슷한 결과로 나타났고, 그 반대로 prothrombin time 이 정상인데 Activated Partial Thromboplastin Time 결과는 대조군 보다 何首烏 추출물 10mg/ml에서 79.43±12.87sec 연장되어 factorXII, factorXI, factorIX, factorX, factorII, factorI을 비롯한 내인성 경로에 관여된 여러 factor들을 활성화함을 알 수 있었다.

혈액응고계의 손상에 대하여 Activated Partial Thromboplastin Time 억제를 보인 것으로 항혈전작용이 내인성 경로에 관여된 여러 factor 공통인자가 나타났음을 확인할 수 있었다.

V. 결론

少陰人에서 中風은 裏陰의 陰化를 緩化하고 少陰人의 保命之主인 陽暖之氣를 돕는 방법을 사용하여 치료할 수 있다. 또한 裏寒病證의 특징을 가진 少陰人의 中風이 다른 체질의 裏熱病證으로 인해 발생한 中風과 病理와 治療 藥物의 선택에 있어 차이가 있을 것이다.³⁷⁾ 이에 이제마가 人蔘과 유사한 효능을 가지고 있으며 溫補하는 효능에 있어서 오히려 人蔘 보다 좋은 약이라 한 何首烏를 이용하여 少陰人의 陽暖之氣를 돕고 裏陰을 강하하는 효과를 기대할 수 있을 것이라

생각된다.³⁸⁾ 또한 본 연구의 실험결과에서 알 수 있듯이 何首烏 자체의 항혈전 작용이 PT와 APTT의 연장에 유의한 활성을 보여 少陰人의 中風에 何首烏를 이용한 여러 치료가 시행될 수 있으리라 생각되며 앞으로 이에 대한 보다 많은 연구가 필요하리라 생각된다.

참고문헌

1. 강병수의, 본초학, 영림사, 서울, 1991:p583, p. 584.
2. 량병무, 차광석 역. 이제마 저. 동무유고. 해동의학사, 서울, 1999:pp. 21-97
3. 徐舜圭: 成人病·老人病學, 서울, 고려의학, p. 186, 151, pp. 37- 49, 77- 83, 107- 122, 137- 139, 142- 149, 155- 158, 189- 193, 196- 201, 199
4. 大韓病理學會編: 病理學, 서울, 高文社, pp. 125- 146, 449- 455,
5. Folt s , J . D. : Cir culation 1976:54, p .365.
6. Kurt J . Is selbacher : Principles of internal medicine (13th ed.), 해리슨 번역 편찬위원회, Harrison ' s 내과학, 서울, 정담, 1997:pp. 341- 346, 1145- 1165, 1189- 1119, 1944- 1958, 2409- 2435.
7. 이제마, 동의수세보원 초본권, 서울, 경희대학교 한의과대학 사상의학과, 1999:p. 12, 14.
8. 송일병, 사상의학적 중풍관리법, 한방성인병학회지, 1(1):43-39, 1995
9. 송일병, 사상의학적 중풍관리의 임상적 연구, 사상의학회지 8(2):117-30:1996
10. Wang, W., Wang, J.H., Shi, T.R.. Effect of Polygonum multiflorum on the life-span and lipid metabolism in senile Japanese quails. Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih. 1988;8(4):223-4.
11. 이영중, 손영중. 하수오가 고지혈증 흰쥐에 혈중 지질 및 효소활에서에 미치는 영향 대한본초학회지 1999;14(1):69-77.
12. Liu, C., Zhang, Q., Lin, J.. Effect of the root of Polygonum multiflorum Thumb. and its processed products on fat accumulation in the liver of mice. Cluing Kuo Cluing yao Tsa Chih. 1992;17(10):595-6.
13. 이원철. 적하수오(하수오)가 고cholesterol 식이에 의하여 유발된 가토 관상동맥의 죽상경화에 미치는 영향. 대한학의학회지. 1995; 16(1):425-36.
14. Yin, J.H., Zhou, X.Y., Zhu, X.Q.. Pharmacological and clinical studies on the processed products of radix Polygonum multiflori. Chung Kuo Chung yao Tsa Chih. 1992;17(12):722-4.
15. 박원환. 내관 족삼리혈의 하수오약침이 고콜레스테롤 혈증 병태 백서에 미치는 영향. 동의병리학회지. 2000;14(1): 135-47.
16. 옥은성. 하수오추출물이 고혈당증 흰쥐에 미치는 영향. 호남대학교논문집 제 16집. 1998;261-7.
17. 유교상, 이용석, 손영우, 홍기연. 하수오가 유기수온으로 손상된 생쥐의 배양대뇌신경 세포에 미치는 영향에 관한 연구. 동의생리 병리학회지. 2002;16(6):1134-7.
18. 지형준. 대한약전 및 대한약전의 한약규격 주해. 서울 : 한국메디칼인텍스사. 1998:266-267, 633-634
19. 서부일. 한약의 약성가 해설. 서울 : 목과 토. 2001:251-252.
20. Liu, C., Zhang, Q., Lin, J.. Effect of the root of Polygonum multiflori Thumb. and its processed products on fat accumulation in the liver of mice. Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih. 1992;17(10):595-596.
21. Yin, J.H., Zhou, X.Y., Zhu, X.Q.. Pharmacological and clinical studies on

- the processed products of radix *Polygonum multiflori*. *Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih*. 1992;17(12):722-724.
22. 이원철. 적하수오가 고 cholesterol 식이에 의하여 유발된 가토 관상동맥의 죽상경화에 미치는 영향. *한의학회지*. 1995;16(1):425-436.
 23. 조형준, 김덕곤, 조규석. 해조 및 하수오가 비만유도 어린 흰쥐에 미치는 영향. *소아과학회지*. 2001;15(2):1-13.
 24. Lee DH, Kim JH, Kim NM, Choi JS, Lee JS. : Physiological functionality of Chinese quince wine and liquors. *Korean J Biotechnol Bioeng* 17:266~270(2002)
 25. Han YN, Baik SK, Kim TH, Han BH. 1987. Antithrombotic activities of saponins from *Ilex pubescens*. *Arch Pharm Res* 10: 115-122.
 26. 金泰植 : 當歸鬚散 및 導痰湯이 Endotoxin 으로 유발된 血栓症에 미치는 영향, 경희대학교 대학원, 1987
 27. 宋旻珠, 張慶田, 宋春浩, 安昌範 : 血栓症誘發 白鼠에 太衝中封의 桃仁藥鍼이 미치는 影響, *대한침구학회지* (16)3, p. 238 ~ 241.
 28. 文濬典, 崔昇勳 *凍醫病理學*, 서울, 高文社, 1990, pp. 74 ~ 76, 282.
 29. Lee. M. H, Son. Y. K, Han. Y.N. Tissue factor inhibitory flavonoids from the fruits of *Chaenomeles sinensis*. *Arch pham res* 24(6) 842-850(2002).
 30. 문관심. 약초의 성분과 이용. 과학·백과사전출판사, pp245-246, 430-553, 1982.
 31. 김동현, 서정철, 임성철, 정태영, 한상원, 백하수오약침액의 NO, DPPH 소법 및 IL-4 억제효과. *대한침구학회지*, 20:42-52, 2003.
 32. Lee Y.J., Son Y.J. The Effects of *Polygoni mutiflori Radix* and *Cynanchi wilfordii Radix* on the Blood Lipids and Enzymes of hypercholesterolic Rats. *Kor. J, Herbology* 14:69-76, 1999.
 33. Yun-Choi, J.S., Chung, K.S., Kim, M.H., and Oh, J.H. : Antithrombotic effects of some traditonal plant medicines. *Kor. J. Pharmacogn.* 26:154~158(1995).
 34. Weitz, J. I. and Crowther, M. : Direct thrombin inhibitors. *Thromb. Res.* 106:275~284 (2002).
 35. Butenas, S. and Mann, K.G. : Blood coagulation. *Biochemistry (Moscow)*, 67: 3~12(2002).
 36. 보혈 약재 (補血 藥材)인 당귀, 지황, 백작약, 하수오의 면역 촉진 효과 비교 분석: 이금홍, 강신성, 안원근, 이영선, 권영규, 신상우, 동의생리병리학회지 2006. 제20권 6호 1507~1517.
 37. 이화섭, 동의수세보원의 문헌적 자료에 근거한 중풍치료에 대한 고찰. 대전대학교 대학원, 2002. p. 6.
 38. 이제마. 동의수세보원. 동의학연구소. 여강출판사. 서울. 2002. p. 149.