

血府逐瘀湯加味方의 抗血栓作用에 대한 實驗的 研究

대전대학교 한의과대학 부인과교실

임현정, 신선미, 김수민, 이정은, 유동열

ABSTRACT

The Experimental Study on Anti-thrombotic Effect of Hyulbuchukeotanggamibang(HBCT)

Hyun-Jung Lim, Sun-Mi Shin, Soo-Min Kim, Jung-Eun Lee, Dong-Youl Yoo
Dept. of Oriental Medicine Graduate School, Daejeon University

Purpose: This study was performed to evaluate anti-thrombotic effects of Hyulbuchukeotanggamibang(HBCT).

Methods: It was measured the effects which was given to blood flow rate through the regular volume of glass tube after the blood was diluted five times with ACD solution. Antithrombotic effect was calculated as a percentage of the experimental animal figure protected from the paralysis of hind legs or death of the mouse that is caused from the administration of platelet aggregation reagent.

Results:

1. HBCT showed a safety in toxicity of liver.
2. In experiment of anti-thrombotic effect, HBCT inhibited the platelet aggregation induced by ADP and epinephrine, collagen, arachidonic acid as compared with the control group.
3. HBCT inhibited pulmonary embolism induced by collagen and epinephrine (inhibitory rate is 50%).
4. HBCT increased platelet number and fibrinogen amount significantly and also HBCT shortened PT and APTT significantly as compared with the control group in thrombus model induced by dextran.
5. HBCT increased blood flow rate insignificantly as compared with the control group in vivo.

Conclusion: These results suggest that HBCT can be used for treating diverse female diseases caused by thrombosis.

Key Words: Hyulbuchukeotanggamibang, anti-thrombotic effects, embolism, thrombosis.

I. 서 론

인체의 정상적인 생리활동의 유지를 위해 血의 작용이 중요한데, 특히 여성은 血을 위주로 하며 월경, 임신, 출산이라는 특수한 생리적 특징을 가지고 있어, 정상적인 생리기능을 다하지 못하여 瘀血이 발생 되었을 때 질환이 발생하기 쉽다^{1,2)}.

瘀血은 정상적인 생리기능을 상실한 혈액이 응취되어 형성된 일종의 병리적 산물로, 최근 그 개념이 더욱 확대되어 혈전증 및 미세혈관의 경련, 혈류속도의 저하 등의 혈액순환장애와 혈액성분의 변화 및 결체조직의 증식, 변성 등도 瘀血의 범주에 포함 시키고 있다³⁻⁵⁾.

혈전증은 생체내의 과열되지 않은 혈관내에서 혈액구성 성분이 혈액응고괴인 혈전을 형성하는 것을 말하며, 혈전이 생성되면 혈류를 감소시키거나 차단함으로써 조직, 기관의 허혈성 손상 및 경색을 유발하게 되고, 이로써 조직, 기관의 다양한 기능장애를 유발하게 된다^{5,6)}.

血府逐瘀湯은 《醫林改錯》⁷⁾에 처음으로 언급된 처방으로 瘀血로 변증된 頭痛, 胸痛, 不眠, 多夢, 心悸등에 사용되고 있는데, 특히 부인과 질환에서 氣滯血瘀로 인한 無月經¹⁾에 활용되고 있다. 여기에 補血行血, 化瘀시켜 말초혈관을 확장시키고 혈류속도를 촉진하여 혈전을 제거하는 鷄血藤⁸⁾을 가미하여 血府逐瘀湯의 活血祛瘀하는 효능을 증대시킨 血府逐瘀湯加味方 또한 항혈전 효과가 있을 것으로 사료되어 본 연구를 시행하였다.

항혈전 작용에 대한 실험적 연구로 牛膝散⁹⁾ 桃仁湯¹⁰⁾ 加味通經湯¹¹⁾ 瑞金散¹²⁾ 紅花當歸散¹³⁾ 行經紅花湯¹⁴⁾ 少腹逐瘀湯¹⁵⁾ 芎歸湯加味方¹⁶⁾ 生化湯¹⁷⁾ 등이 항혈전

효과가 있다고 보고되었으며, 血府逐瘀湯에 대하여도 많은 연구¹⁸⁻²¹⁾가 진행되어 왔으나 血府逐瘀湯加味方에 대한 연구는 아직 접하지 못하였다.

이에 저자는 血府逐瘀湯加味方の 항혈전 효과를 알아보기 위해 ADP와 epinephrine, collagen, arachidonic acid에 의한 혈소판 응집 억제력, 폐색전 유발에 대한 억제 효과와 dextran 瘀血病態 Model을 이용하여 혈소판 수, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, fibrinogen 양에 미치는 효과 및 어혈유발에 따른 혈류속도측정을 시행하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 실험

1. 재 료

1) 동 물

본 실험에 사용된 실험용 쥐는 체중 180~250 g의 Sprague-Dawley계 (대한 실험동물센터, 충청북도 음성) 웅성 백서와, 18~20 g의 ICR(International Cancer Research-대한실험동물센터, 충청북도 음성)계 생쥐로, 실험 당일까지 고형 사료(조단백질 22.1%이상, 조지방 8.0%이하, 조섬유 5.0%이하, 조회분 8.0%이하, 칼슘 0.6%이상, 인 0.4%이상 삼양사 배합사료 Co.)와 물을 충분히 공급하고, 실온 22 ± 2°C, 상대 습도 50 ± 10%, 조명 시간 12시간 (07:00-19:00), 조도 150~300 Lux로 설정하여 2 주일간 실험실 환경에 적응시킨 후 체중 변화가 일정하고 건강한 동물만을 선별하여 실험에 사용하였다.

2) 약 물

본 실험에 사용한 血府逐瘀湯加味方의 구성 약물은 대전대학교 부속한방병원에 서 구입한 후 정선하여 사용하였고, 처

방의 내용과 1첩 용량은 다음과 같다 (Table 1).

Table 1. Prescription of Hyulbuchukeotanggamibang(HBCT)

韓藥名	生藥名	用量(g)
桃仁	<i>Persicae Semen</i>	10
紅花	<i>Carthami Flos</i>	6
當歸	<i>Angelicae Gigantis Radix</i>	10
生地	<i>Rehmanniae Radix</i>	15
川芎	<i>Cnidii Rhizoma</i>	6
赤芍藥	<i>Paeoniae Radix Rubra</i>	12
牛膝	<i>Achyranthis Bidentatae Radix</i>	12
桔梗	<i>Platycodi Radix</i>	6
柴胡	<i>Bupleuri Radix</i>	6
枳殼	<i>Aurantii Fructus</i>	10
甘草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	6
鷄血藤	<i>Spatholobi caulis</i>	12
Total		111

3) 시약 및 기기

실험에 사용한 시약중 Dulbecco's phosphate buffered saline, Hank's balanced salt solution, Hank's balanced salt solution, collagen, ephineprine, dextran, 3.8% sodium citrate, fibrinogen, acid citrate dextrous, heparin, urokinase 는 Sigma (USA) 제품을 사용하였고, normal saline은 중외제약 (Korea) 제품을, arachidonic acid reagent, epinephrine reagent, ADP reagent, collagen reagent, thrombin reagent은 Chrono-Log (USA) 제품을 사용 하였으며, IL Test™ PT-Fibrinogen HS와 IL Test™ AP TT Lyophilized silica는 Instrumentation Laboratory (USA) 제품을, aspirin은 바이엘 (USA) 제품을 사용하였다.

기기는 Serum separator (녹십자, Korea), minos-ST (Cobas Co., Fran-ce),

centrifuge (Beckman Co., USA), rotary vaccum evaporator (Büchi 461, Swiss), deep freezer (Sanyo Co., Japan), freeze dryer (Eyela Co., Japan), autoclave (Hirayama, Japan), ultrasonic cleaner (Branson Ultrasonics Corp., USA.), roller Mixer (Gowon scientific technology Co., Korea), vortex (Vision Co., Korea), camera (Nikon, Japan), ACL-100 (Instrumentation Laboratory, USA.), silicon-treated cuvette, platelet aggregation profiler model PAP-4 (BIO/DATA Co. USA), simplastin kit (General, Diagnostics, USA)등을 사용하였다.

2. 방법

1) 검액의 조제

HBCT 2첩을 3,000 ml round flask에 넣고 증류수 2,000 ml를 가한 후, 3시간

가열 추출하여, 침전물을 3회 여과 (3M filter paper)하고, 이 여과액을 rotary vaccum evaporator에서 감압 농축하였다. Round flask에 농축된 용액을 -70°C deep freezer에서 4시간 동안 방치하고, 24시간 동안 freeze dryer로 동결 건조하여 24.0 g의 분말을 얻어서 실험에 필요한 농도로 생리식염수에 희석하여 사용하였다.

2) 간독성 검사

SD계 웅성백서에 4주간 약물을 처리하고, ethyl ether로 마취시킨 후, 심장천자를 통하여 혈액을 채혈한 다음 혈청을 분리하여 GOT, GPT를 측정하였다.

3) 혈소판 응집 (Platelet aggregation) 측정

12시간 이상 공복을 유지한 지원자의 상박 정맥으로부터 채혈한 혈액을 3.8 % 구연산나트륨이 들어있는 일회용 시험관에 혈액과 1:9의 비율로 넣고 원심분리 (900 rpm 10분)하여 상등액으로부터 platelet rich plasma (PRP)를 얻고 잔액을 다시 원심분리 (3,000 rpm 10분)하여 platelet poor plasma (PPP)를 얻었다. PRP는 채취 즉시 변화를 막고 얼음이 들어 있는 용기에 방치하였다.

약물의 항혈소판 응집 효과는 platelet aggregation profiler model PAP-4를 사용하였으며, 최종 농도는 arachidonic acid 5 mM, collagen 5 µg/ml, ADP 10 µm과 epinephrine 10 µm이 되도록 하였다. Micro-magnetic bar를 넣은 silicon-treated cuvette에는 미리 37°C에서 incubation시킨 PRP 320 µl와 실험군을 40 µl를 넣고 다시 incubation한 후 ADP 40 µl를 가하여 5분간 반응시켰다. 실험군은 HBCT extract를 생리식염

수에 용해시키고 희석하여 사용하였으며, 최종 농도가 20, 10, 1, 0.1, 0.01, 0.001 mg/ml가 되도록 PRP에 가하고 응집 유도제를 넣기 전까지 37°C에서 3분간 incubation 하였다. 실험의 처음과 마지막에는 PRP에 volume을 맞추기 위해 생리식염수 40 µl를 가한 뒤 최대응집률 (%)을 측정하여 채혈 후 시간 경과로 인한 혈소판 변질로 나타날 수 있는 실험 오차를 방지하였으며, PRP를 얻은 후 2시간 안에 모든 실험을 진행시켰다. 실험 조작 동안 온도는 37°C로 유지하고 교반 속도는 500~1,500 rpm으로 하며 528 nm에서 응집도를 측정하였다.

약물에 의해 aggregation이 억제되는 정도를 다음 식에 의거하여 transmission maxium reduction percent를 산출하였다.

$$Inhibition\% = \frac{A-B}{A} \times 100$$

A = 대조군의 maxium aggregation %

B = 실험군의 maxium aggregation %

각각의 농도에서의 aggregation (%)은 mean ± S.D.로 나타내었고, 시험 약물의 통계적인 유의성은 Student t-test를 통해 검정하였다.

4) 혈류 속도 측정

In vivo에서는 시료를 10일간 SD계 웅성백서에 경구 투여하고 dextran으로 어혈 병태를 유발한 다음 heparin (1,000 units/ml)을 처리한 syringe를 이용하여 채혈하였다. 채혈한 혈액을 acid citrate dextrous (ACD)용액으로 5배 희석한 다음 직경 2 mm 크기의 유리관을 통과하는데 걸리는 시간을 통하여 혈류속도를 측정하였다.

5) 폐색전 (Pulmonary thrombosis) 유발 실험

실험적 혈전의 유도는 Kimura²²⁾의 실험 방법에 준하여 실시하였다. 실험동물은 몸무게 약 18~20 g 정도의 수컷 ICR계 mouse를 사용하였고, HBCT 투여군은 20 g ICR 생쥐를 기준으로 검액 8.3 mg을 생리식염수 0.2 ml에 용해시켜 oral zonde를 이용하여 하루에 1회씩 7일간 경구 투여하였다. 혈전의 유발은 혈소판 응집 시약 (11.3 μ g의 collagen과 1.32 μ g의 epinephrine)을 HBSS 200 μ l에 함유되도록 조제하였고, ICR계 mouse의 몸무게 20 g당 200 μ l의 용량으로 미정맥에 주사하였다.

실험동물을 실험 전 24시간 절식시킨 후, 혈소판 응집 유발 시약의 정맥 주사 2시간 전에 상기한 농도의 HBCT를 ICR계 mouse에 경구 투여하였으며, 양성대조군으로는 aspirin 0.1 mg/g을 경구 투여하였다.

항혈전 효과는 혈소판 응집 시약의 투여로 인하여 발생하는 mouse 뒷다리의 마비나 죽음으로부터 보호된 실험동물 숫자의 백분율로 계산하였으며, 여기서 마비는 20분 이상 뒷다리의 기능을 상실하거나 떨림 상태가 지속될 때를 기준으로 하였다.

6) Dextran 어혈 병태 유발 실험

(1) Dextran 어혈병태 유발 및 약물 투여

SD계 웅성백서 8마리를 1군으로 하여 정상군, 대조군 및 HBCT 투여군으로 각각 나누었다. 정상군은 생리식염수를 공급하고, 대조군은 생리식염수를 투여한 지 1시간 후에 dextran 어혈 병태를 유발하였으며, HBCT 투여군은 체중 200 g당 83.3 mg을 생리식염수 2 ml에 용해하여 oral zonde로 실험 하루 전에 1회

경구 투여한 후 절식시키고, 실험 1시간 전에 다시 1회 경구 투여한 다음 대조군과 동일한 방법으로 dextran 어혈 병태를 유발하였다.

Dextran 어혈 병태 유발: Dextran(분자량 21만)을 생리식염수에 넣고 가열하면서 완전히 용해시켜 10% 농도의 용액을 만들어 1.1 ml/200 g씩 백서의 미정맥에 3분 이내에 전량 주사하고, 4시간 경과 후 심장 천자로 채혈하여 각종 검사를 실시하였다. 정상군 및 대조군은 실험 약물 대신 생리식염수를 투여하여 실험군과 동일한 시기에 각종 지표를 검사하였다.

(2) 혈소판 수 측정

혈소판수 측정은 자동혈구계산기, Minos-ST를 사용하여 측정하였다.

(3) Prothrombin time (PT) 측정

Prothrombin time은 Simplastin Kit를 사용하여 ACL-100으로 측정하였다.

(4) Activated partial thromboplastin time (APTT) 측정

Activated partial thromboplastin time은 Simplastin Kit를 사용하여 ACL-100으로 측정하였다.

(5) Fibrinogen 양 측정

Fibrinogen 양은 Simplastin Kit를 사용하여 ACL-100으로 측정하였다.

7) 통계 처리

실험 결과는 unpaired student's T-test를 사용하여 통계 처리하였으며 $P < 0.05$ 이하 수준에서 유의성을 검정하였다.

III. 성 적

1. 독성 검사

1) 간독성 검사

간 기능 측정의 지표 성분인 GOT는 정상군이 153 ± 31.6 I.U./ ℓ , 대조군이 258.2 ± 37.3 I.U./ ℓ 로 나타나 정상군에 비하여 대조군에서 유의성 있는 (+ : P < 0.05) 증가를 보였다. HBCT 투여군에서는 131.7 ± 43.3 I.U./ ℓ 로 대조군에 비하여 유의성 있는 (* : P < 0.05) 감소를 나타냈다. GPT 수치에서는, 정상군이 50.2 ± 7.0 I.U./ ℓ , 대조군이 90.0 ± 5.1 I.U./ ℓ 로 나타나 정상군에 비하여 유의성 있는 (++ : P < 0.01) 증가를 나타냈다. HBCT 투여군에서 52.5 ± 5.2 로 대조군에 비하여 유의성 있는 (** : P < 0.01) 감소를 나타냈다(Fig. 1).

2. 혈소판 응집 (Platelet Aggregation) 억제 효과

1) ADP에 의한 혈소판 응집 억제 효과

HBCT 20 mg/ml, 10 mg/ml, 1 mg/ml, 0.1 mg/ml, 0.01 mg/ml, 0.001 mg/ml 농도로 투여한 후 ADP (10 μ m)에 의해 유도된 혈소판 응집에 관한 억제 반응을 검색하였다. 대조군은 99%의 응집율을 보인 반면, HBCT 투여군은 20 mg/ml 농도에서 100%, 10 mg/ml 농도에서 58.33%, 1 mg/ml 농도에서 12.12%, 0.1 mg/ml 농도에서는 0.0%, 0.01 mg/ml 농도에서는 7.07%, 0.001 mg/ml 농도에서는 -5.05%의 응집 억제율을 나타내었다(Fig. 2).

2) Epinephrine에 의한 혈소판 응집 억제 효과

HBCT 20 mg/ml, 10 mg/ml, 1 mg/ml, 0.1 mg/ml, 0.01 mg/ml, 0001 mg/ml 농도로 투여한 후 epinephrine (10 μ m)에 의

해 유도된 혈소판 응집에 관한 억제 반응을 검색하였다. 대조군은 95%의 응집율을 나타낸 반면, HBCT 투여군은 20 mg/ml 농도에서 98.79%, 10 mg/ml 농도에서 95.18%, 1 mg/ml 농도에서 6.31%, 0.1 mg/ml 농도에서 13.68%, 0.01 mg/ml 농도에서 18.94%, 0.001 mg/ml 농도에서는 8.42%의 응집 억제율을 나타내었다(Fig. 3).

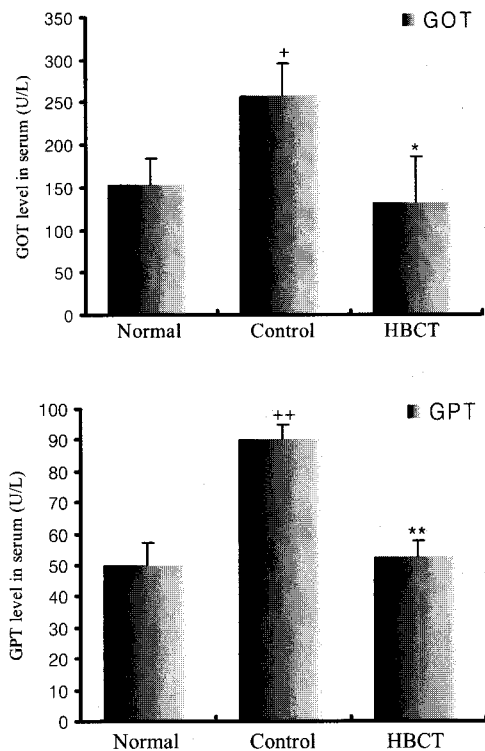


Fig. 1. Effect of HBCT on the GOT and GPT in rat.

Normal : oral administration of normal saline.
Control : 1.1 ml/200 g dextran i.v. injected group after oral administration of normal saline.
HBCT : oral administration of 83.3 mg/200 g of HBCT extract.

Values represent the means \pm SD of 6 rats.
+ : P < 0.05, ++ : P < 0.01, compared with normal group.
* : P < 0.05, ** : P < 0.01 compared with control group.

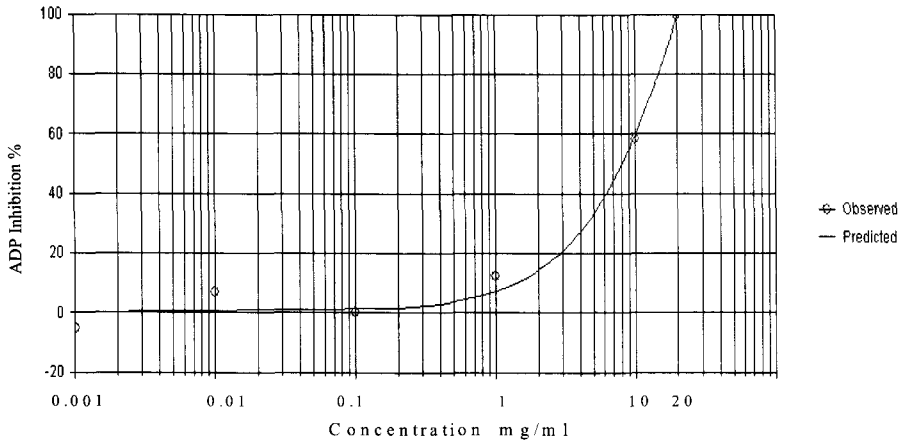


Fig. 2. Effect of HBCT extract on human platelet aggregation with 10 μ m of ADP.

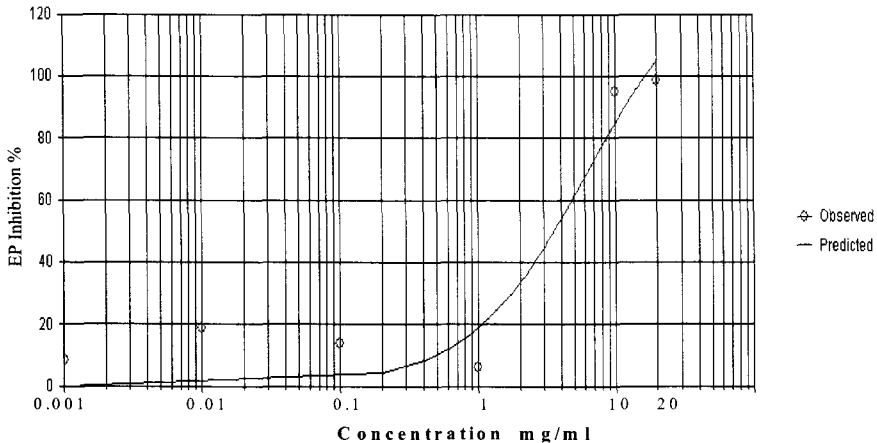


Fig. 3. Effect of HBCT extract on human platelet aggregation with 10 μ m of epinephrine.

3) Collagen에 의한 혈소판 응집 억제 효과

HBCT 20 mg/ml, 10 mg/ml, 1 mg/ml, 0.1 mg/ml, 0.01 mg/ml, 0.001 mg/ml 농도로 투여한 후 collagen (5 μ g/ml)에 의해 유도된 혈소판 응집에 관한 억제 반응을 검색하였다. 대조군은 93%의 응집을 나타낸 반면, HBCT 투여군은 20 mg/ml 농도에서 95.12%, 10 mg/ml 농도에서 17.07%, 1 mg/ml 농도에서 8.60%, 0.1 mg/ml 농도에서는 -4.30%, 0.01 mg/ml 농도에서는 -6.45%,

0.001 mg/ml 농도에서 -2.15%의 응집 억제율을 나타내었다 (Fig. 4).

4) Arachidonic acid에 의한 혈소판 응집 억제 효과

HBCT 20 mg/ml, 10 mg/ml, 1 mg/ml, 0.1 mg/ml, 0.01 mg/ml, 0.001 mg/ml 농도로 투여한 후 arachidonic acid (5 mM)에 의해 유도된 혈소판 응집에 관한 억제 반응을 검색하였다. 대조군은 88%의 응집을 나타낸 반면, HBCT 투여군은 20 mg/ml 농도에서 93.18%, 10 mg/ml 농도에서 13.6%, 1

mg/ml 농도에서 48.86%, 0.1 mg/ml 농도에서 -3.4%, 0.01 mg/ml 농도에서 17.04%, 0.001

mg/ml 농도에서 1.13%의 응집 억제율을 나타냈다(Fig. 5).

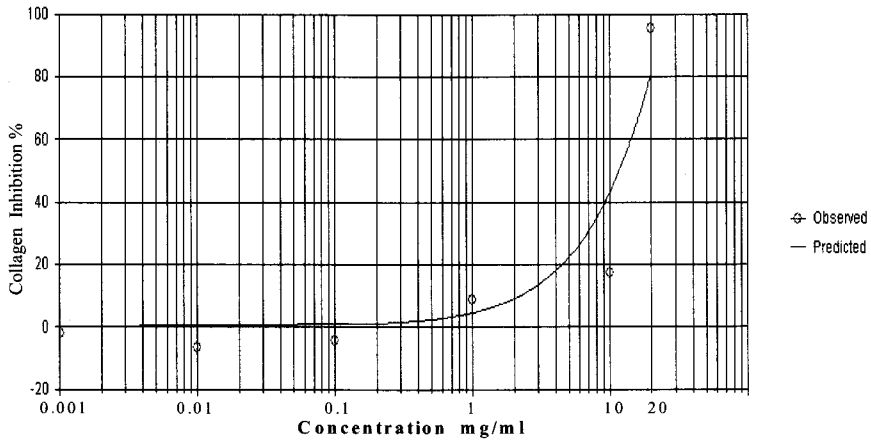


Fig. 4. Effect of HBCT extract on human platelet aggregation with 5 µg/ml of collagen.

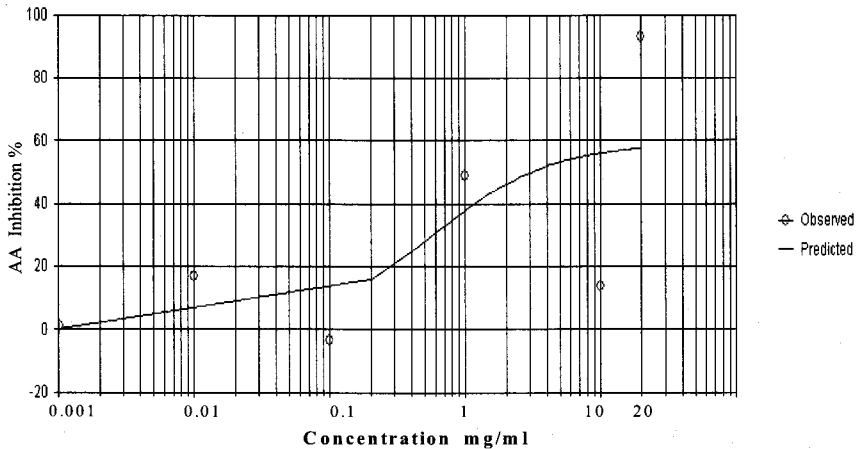


Fig. 5. Effect of HBCT extract on human platelet aggregation with 5 mM/ml of arachidonic acid.

5) E_{max} 와 EC_{50} 값

응집 유도체로 ADP를 사용한 경우 E_{max} 는 297.0%, EC_{50} 은 3.96 mg/ml로 나타났으며, epinephrine는 E_{max} 가 138.0%, EC_{50} 은 0.62 mg/ml, collagen은 E_{max} 가 691.1%, EC_{50} 은 14.9 mg/ml, arachidonic acid는 E_{max} 가 59.1%, EC_{50} 은 0.055 mg/

ml로 나타났다.

3. 폐색전 (Pulmonary embolism)에 대한 효과

Collagen과 epinephrine에 의해 유도된 폐색전 실험에서 대조군은 8마리 중 8마리가 죽거나 30분간 이상 마비가 지속이 되

었다. 이에 비해 양성대조군인 aspirin 투여군은 8마리 중 2마리만이 죽거나 15분 이상 마비가 지속되어 75%의 억제율을 나타내었고, HBCT 투여군은 8마리 중 4마리가 죽거나 15분 이상 마비가 지속되어 50%의 억제 효과를 나타내었다(Table 2).

Table 2. Effect of HBCT on Pulmonary Embolism Mice

	Dose (mg/20 g)	No. of killed or paralyzed / No. tested	% Protection
Control	HBSS	8/8	0
Aspirin	2	2/8	75
HBCT	8.3	4/8	50

HBSS : Hanks' Balanced Salt Solution
 Control : 11.3 μ g collagen and 1.32 μ g epinephrine/200 μ l/20 g treated group.
 Aspirin : 11.3 μ g collagen and 1.32 μ g epinephrine/200 μ l/20 g treated group after oral administration of 100 mg/kg of aspirin.
 HBCT : 11.3 μ g collagen and 1.32 μ g epinephrine/200 μ l/20 g treated group after oral administration of 8.3 mg/20 g of HBCT extract.

4. Dextran 어혈 병태에 미치는 효과

1) 혈소판 수에 미치는 효과

혈소판 수 변화에서는 정상군이 $889 \pm 18.8 (\times 10^3/\text{mm}^3)$ 인데 비하여, 대조군은 $686 \pm 5.67 (\times 10^3/\text{mm}^3)$ 로 정상군에 비하여 유의성($P < 0.01$) 있는 감소 효과를 보였으며, HBCT 투여군은 $922.3 \pm 23.73 (\times 10^3/\text{mm}^3)$ 로 대조군에 비하여 유의성 ($P < 0.01$) 있는 증가 효과를 보였다(Fig. 6).

2) Prothrombin time (PT)에 미치는 효과

Prothrombin time에 대한 효과에서는 정상군이 10.95 ± 0.67 sec인데 비하여, 대조군은 13.8 ± 0.56 sec로 나타나 정상군에 비하여 유의성($P < 0.01$) 있는 증가 효과를 보였으며, HBCT 투여군은 11.54

± 0.94 sec로 나타나 대조군에 비하여 유의성 ($P < 0.05$) 있는 감소 효과를 보였다 (Fig. 7).

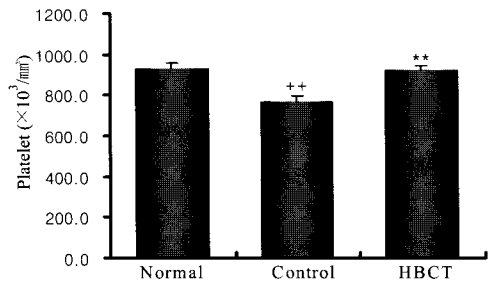


Fig. 6. Effect of HBCT extract on platelet in dextran treated rat.

Normal : Oral administration of normal saline.
 Control : 1.1 ml/200 g dextran i.v. injected group after oral administration of normal saline.
 HBCT : 1.1 ml/200 g dextran i.v. injected group after oral administration of 83.3 mg/200g of HBCT extract.

+ : Statistically significant value compared with normal group(++ : $P < 0.01$)
 * : Statistically significant value compared with control group(** : $P < 0.01$)

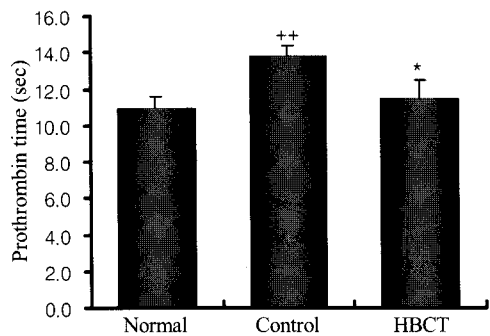


Fig. 7. Effect of HBCT extract on prothrombin time in dextran treated rat.

Normal : Oral administration of normal saline.
 Control : 1.1 ml/200 g dextran i.v. injected group after oral administration of normal saline.
 HBCT : 1.1 ml/200 g dextran i.v. injected group after oral administration of 83.3 mg/200 g of HBCT extract.

+ : Statistically significant value compared with normal group(++ : $P < 0.01$)
 * : Statistically significant value compared with control group(* : $P < 0.05$)

3) Activated partial thromboplastin time (APTT)에 미치는 효과

APTT에 대한 효과에서는 정상군이 30.7 ± 1.3 sec인데 비하여, 대조군은 34.17 ± 1.1 sec로 나타나 정상군에 비하여 유의성 ($P < 0.05$) 있는 증가 효과를 나타내었으며, HBCT 투여군은 26.5 ± 2.81 sec로 나타나 대조군에 비하여 유의성 ($P < 0.05$) 있는 감소 효과를 나타내었다(Fig. 8).

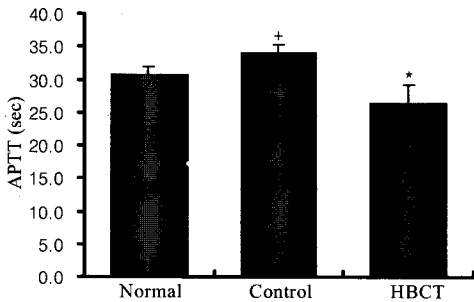


Fig. 8. Effect of HBCT extract on activated partial thromboplastin time in dextran treated rat.

Normal : oral administration of normal saline.
Control : 1.1 ml/200 g dextran i.v. injected group after oral administration of normal saline.
HBCT : 1.1 ml/200 g dextran i.v. injected group after oral administration of 83.3 mg/200 g of HBCT extract.

+ : Statistically significant value compared with normal group(+ : $P < 0.05$)

* : Statistically significant value compared with control group(* : $P < 0.05$)

4) Fibrinogen 양에 미치는 영향

Fibrinogen 양에 대한 효과에서는 정상군에서 290 ± 18.74 mg/dl인데 반하여, 대조군은 224 ± 16.17 mg/dl로 나타나 정상군에 비하여 유의성 ($P < 0.05$) 있는 감소 효과를 나타내었으며, HBCT 투여군은 289.5 ± 18.01 mg/dl로 나타나 대조군에 비하여 유의성 ($P < 0.05$) 있는 증가

효과를 나타내었다(Fig. 9).

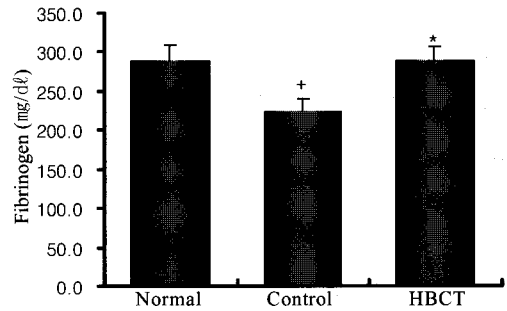


Fig. 9. Effect of HBCT extract on fibrinogen in dextran treated rat.

Normal : oral administration of normal saline.
Control : 1.1 ml/200 g dextran i.v. injected group after oral administration of normal saline.
HBCT : 1.1 ml/200 g dextran i.v. injected group after oral administration of 83.3 mg/200 g of HBCT extract.

+ : Statistically significant value compared with normal group(+ : $P < 0.05$)

* : Statistically significant value compared with control group(* : $P < 0.05$)

5. 어혈 유발에 따른 혈류 속도에 미치는 효과

어혈을 유발시킨 SD계 음성백서에서 혈액을 채취하여 혈류 속도를 측정된 실험 결과, 정상군은 20.1 ± 1.48 sec, 대조군은 27.2 ± 1.85 sec로 나타나 정상군에 비하여 유의성 ($P < 0.05$) 있는 증가 효과를 나타내었으며, HBCT 투여군은 25.01 ± 1.21 sec로 대조군에 비하여 감소효과를 나타내었으나 유의성은 없었다(Fig. 10).

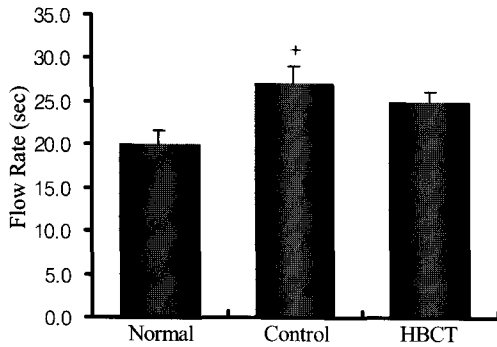


Fig. 10. Enhancement of blood flow rate by administration in vivo.

Normal : Oral administration of normal saline.
Control : 1.1 ml/200 g dextran i.v. injected group after oral administration of normal saline.

HBCT : 1.1 ml/200 g dextran i.v. injected group after oral administration of 83.3 mg/200 g of HBCT extract.

+ : Statistically significant value compared with normal group(+ : P<0.05, ++ : P<0.01, +++ : P<0.001)

IV. 고찰

血府逐瘀湯은 王清任⁷⁾의 《醫林改錯》에서 처음으로 언급된 처방으로 부인과 질환에서 氣滯血瘀로 인한 무월경에 사용되고 있다¹⁾.

무월경이란 사춘기전, 임신중, 수유기간 혹은 갱년기 이후에 나타나는 생리적 무월경과는 달리 폐경기에 달하기 전에 월경이 폐지되는 병적상태를 의미한다²³⁾. 현대의학에서는 무월경은 유전질환 호소결핍증에 의한 이차성징이 동반되지 않는 무월경, 이차성징은 동반되나 해부학적 이상이 있는 무월경, 난소부전과 뇌하수체, 시상하부의 병변으로 인한 이차성징이 동반된 비 해부학적 원인에 의한 무월경으로 분류하고 있다²⁴⁾. 특히 뇌하수체, 시상하부의 병변이상의 원인으로 시상하부의 증양, 뇌하수체 기능저

하증, 성선자극호르몬 분비이상, 신경성 식욕부진, 운동과 스트레스로 인한 질환, 비만, 기타 호르몬의 이상 등을 보고 있다²³⁾.

한의학에서는 무월경을 經閉, 女子不月, 月事不來, 經水斷絶 등으로 기술하고 있다. 《內經·陰陽別論》에서는 “二陽之病發心脾, 有不得隱曲, 女子不月”이라 하여 심리적 요인으로 인해 무월경이 발생할 수 있다고 설명하였으며, 《內經·評熱病論》에서는 “月事不來者, 胞脈閉也, 胞脈者屬心而絡于胞中, 今氣上迫肺, 心氣不得下通, 故月事不來也.”라고 하여 무월경의 병기를 胞脈閉로 보았다¹⁾. 그리고 무월경은 2차성징이 늦거나 16세가 지나도 월경이 없는 肝腎不足型, 월경이 점차 지연되고 양이 적어지며 월경색이 얼어지는 氣血虛弱型, 월경양이 적어지고 색은 紫暗하고 질은 稠한 陰虛血燥型, 갑자기 무월경이 되며 정신이 억울되어 있고 화를 잘 내는 氣滯血瘀型, 비만한 체격으로 월경량이 차츰 감소하는 痰濕阻滯型으로 구분되고 있다¹⁾.

瘀血이란 명칭은 漢代 張²⁵⁾이 《金匱要略·驚悸吐下血胸滿瘀血病》에서 최초로 언급하면서 辨證 및 治療의 기초를 성립시켰고, 清代에 들어와 葉²⁶⁾, 王⁷⁾, 唐²⁷⁾에 의해 瘀血의 病因, 病機, 症狀 및 治療에 대한 체계적인 이론이 확립되었다. 瘀血이란 체내 일정부위에 혈액이 瘀滯되어 있는 병증을 말하며 血凝, 留血, 着血, 惡血, 血瘀 등이 이의 범주에 속한다¹⁸⁾. 원인은 氣滯, 氣虛, 寒邪, 熱邪, 七情, 外傷 등이^{1,28,29)} 주가 되며, 그 중에서도 氣와 매우 밀접한 관계를 가지고 있다²⁾. 血은 屬陰而主靜하니 스스로 움직이지 못해 반드시 氣의 推動, 固攝, 溫

煦作用이 있어야 정상적인 운행을 하게 된다³⁰⁾. 따라서 氣의 推動작용이 저하되면 혈액의 흐름이 阻滯되고 瘀血이 쉽게 형성되며, 氣의 固攝작용이 失調되면 쉽게 出血이 발생하여 瘀血을 이루고, 氣의 溫煦작용이 감퇴되면 血凝하여 잘 흐르지 못하니 또한 瘀血이 발생하게 되는 것이다²⁹⁾. 또한 血은 氣의 도움으로 血脈을 따라 全身을 運行하므로 비정상적인 혈액의 凝聚인 瘀血 또한 그 발생이 매우 광범위하고 복잡한 것이 특징이다^{29,30)}. 그 증상은 固定性 刺痛, 病理的腫塊, 舌質紫暗, 肌膚甲錯, 出血後 瘀斑, 血管異常, 月經色黑, 口蓋粘膜症狀, 神經全身症狀, 口潮渴, 小腹部壓痛, 脈澀 등으로 다양하다³¹⁾.

이러한 어혈증과 유사한 개념으로 서양의학에서의 혈전증을 볼 수 있다. 혈전은 혈관이나 심장내에서 혈액성분인 고형응괴가 형성되는 현상³²⁾으로 혈액응고 기전과 항응고 기전 간에 균형을 이루지 못한 결과로 발생하는 것¹⁰⁾이다. 증상은 매우 다양하여 그 증상이 전혀 나타나지 않는 경우에서부터 동통, 울혈, 부종, 범혈성괴사로 인한 경색, 심기능장애, 패혈증 등이 있다³²⁾. 현재까지 이용되고 있는 혈전증 병태모형으로는 압박 및 타박으로 유발된 국소 혈전증 병태모형^{33,34)}, hydrocortisone acetate로 유발된 血栓症 병태모형^{35,36)}, dextran으로 유발된 血栓症 병태모형^{11,37)}, endotoxin으로 유발된 血栓症 병태모형^{10,38)}, collagen으로 유발된 血栓症 병태모형^{39,40)} 등이 있다.

여성이 氣滯, 氣虛, 寒邪, 熱邪, 七情, 外傷 등으로^{1,28,29)} 혈행장애가 발생하여 瘀血이 형성되면 무월경이 초래될 수 있

는데¹²⁾ 이중 특히 氣滯血瘀로 인한 무월경에는 血府逐瘀湯이 흔히 사용된다¹⁾.

血府逐瘀湯⁷⁾은 當歸, 生地黃, 桃仁, 紅花, 枳殼, 赤芍藥, 柴胡, 甘草, 桔梗, 川芎, 牛膝로 구성된 처방으로⁴¹⁾, 방 중의 桃仁, 紅花, 赤芍藥, 川芎은 活血祛瘀하고, 當歸, 生地黃을 배오하여 活血養血함으로써 瘀血을 제거하되 血을 손상시키지 않는다⁴¹⁾. 柴胡, 枳殼은 疎肝理氣하여 行氣, 行血하고, 牛膝은 破瘀通經하여 瘀血을 하행시키며, 桔梗은 폐경으로 들어가 약을 신고 위로 올라감으로써 약력이 흉부에 작용하게 한다. 甘草는 緩急하고 百脈을 통하게 함으로써 모든 약이 조화를 이루도록 한다⁴¹⁾. 여기에 補血行血, 化瘀시켜 行血하되 陰血을 상하지 않게 하며 補血하되 滯血하지 않게 하며 말초혈관을 확장시키고 혈류속도를 촉진하여 혈전을 제거하는 鷄血藤^{8,42)}을 가미하여 血府逐瘀湯의 活血祛瘀하는 효능을 증대시킨 血府逐瘀湯加味方 또한 氣滯血瘀로 인한 무월경에 응용할 수 있으리라고 사료된다.

현재까지 한의학 연구에 있어서 瘀血에 대한 실험적 연구로는 주로 혈전증 병태모형을 사용 하고 있어³³⁾ 저자 역시 이를 이용하여 血府逐瘀湯加味方の 항혈전 효과에 대한 실험적 연구를 시행하였다.

항혈전에 대한 실험에서, 먼저 안전성 검사를 위해 4주간 약물을 투여한 HBCT 투여군과 정상군, 대조군의 혈청 GOT, GPT의 활성도를 측정한 결과 HBCT 투여군은 GOT와 GPT의 수치가 정상 범위로 나타나 약물에 의한 간 독성은 나타나지 않았다(Fig. 1).

혈소판 응집억제 효과에 관한 실험에

서는 ADP 10 μm 에 의해서 유도된 혈소판 응집에서 대조군은 99%의 응집율을 보인 반면 HBCT 투여군은 혈소판 응집에 관한 억제율이 20, 10, 1, 0.1, 0.01, 0.001 mg/ml 농도에서 각각 100, 58.33, 12.12, 0.0, 7.07, -5.05%로 나타났으며 (Fig. 2), epinephrine 10 μm 에 의해서 유도된 혈소판 응집에서 대조군은 95%의 응집율을 보였고 HBCT 투여군은 혈소판에 응집에 관한 억제율이 HBCT 20, 10, 1, 0.1, 0.01, 0.001 mg/ml 농도에서 98.79, 95.18, 6.31, 13.68, 18.94, 8.42%로 나타났다 (Fig. 3). 또한 collagen 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에 의해서 유도된 혈소판 응집에서 대조군은 93%의 응집율을 나타낸 반면, HBCT 투여군은 20, 10, 1, 0.1, 0.01, 0.001 mg/ml 농도에서 각각 95.12, 17.07, 8.60, -4.30, -6.45, -2.15%의 응집 억제율을 나타내었고 (Fig. 4), arachidonic acid 5 mM에 의해서 유도된 혈소판 응집에서는 대조군은 88%의 응집율을 나타내고 HBCT 투여군은 20, 10, 1, 0.1, 0.01, 0.001 mg/ml 농도에서 각각 93.18, 13.6, 48.86, -3.4, 17.04, 1.13%의 응집 억제율을 나타내었다 (Fig. 5).

응집 유도체로 ADP를 사용한 경우 E_{max} 는 297.0%, EC_{50} 은 3.96 mg/ml로 나타났고, epinephrine의 경우는 E_{max} 가 138.0%, EC_{50} 은 0.62 mg/ml로, collagen은 E_{max} 가 691.1%, EC_{50} 은 14.9 mg/ml, arachidonic acid는 E_{max} 가 59.1%, EC_{50} 은 0.055 mg/ml로 나타났다 (Table 2). 여기서 E_{max} 는 최대 응집 억제율을 나타내고, EC_{50} 은 50%의 억제율을 보이는 농도를 나타낸다²⁾.

Collagen은 교원질로서 인체 내에서 가장 흔한 단백질이며 결합조직의 세포의

기질에서 발견되는 주된 섬유이다. 교원질은 섬유조직, 기저막, 골, 연골 및 각막이나 심장판막과 같은 조직의 주된 구성 요소이다^{5,43)}. Epinephrine은 부신수질 hormone으로서 부신수질에서 혈중으로 분비되어 심박동 및 심장에서 내보내는 혈액량을 증가시키고 혈관 벽에 작용하여 혈관을 수축시킨다⁴⁴⁾. 또한 혈전형성 기전 중 손상된 내피세포에 혈소판이 유착되어 응집하는 과정에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다⁵⁾.

Collagen과 epinephrine에 의해 유도된 폐색전 실험에서 대조군은 8 마리 중 8 마리가 죽거나 30분간 이상 마비가 지속이 되었는데, 양성대조군인 aspirin 투여군은 8마리 중 2마리만이 죽거나 15분 이상 마비가 지속 되어 75%의 억제율을 나타내었고, HBCT 투여군은 8마리 중 4마리가 죽거나 15분 이상 마비가 지속 되어 50%의 억제 효과를 나타내었다 (Table 2).

Dextran은蔗糖으로부터 만들어진 포도당으로 구성된 수용성다당류로서 혈장증량제로 사용되고, 항원항체반응을 일으킬 가능성이 많고 혈소판 응집을 방해하며 적혈구응집을 촉진시킨다⁴⁵⁾. Dextran에 의한 瘀血병태는 고점도혈증 모델로 혈액의 점성이 증가되어 혈의 흐름이 정체되어 나타나는 血瘀 모델에 가깝다고 볼 수 있다³³⁾. 그러므로 이를 이용해 瘀血을 유발시킨 후 HBCT extract를 투여하여 혈소판 수, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen 양을 측정하였다.

혈소판은 그 막에 함유된 다량의 phospholipids를 중심으로 한 혈액의 응고작용, 세포구성인자와 대사물질

(prostaglandins, serotonin, 세포 성장인자, cyclic AMP 등)에 의한 혈관운동, 염증반응 및 동맥경화현상 등이 알려짐과 동시에 생체 내 반응에 의해서도 혈전형성의 과정에 결정적으로 관여하는 것으로 밝혀져, 혈소판 수는 응혈 및 혈전형성 여부의 대표적 지표가 되고 있다⁴⁶⁾. 본 실험에서 혈소판 수 변화는 대조군이 $686 \pm 5.67 (\times 10^3/\text{mm}^3)$ 인데 비하여 HBCT 투여군은 $922.3 \pm 23.73 (\times 10^3/\text{mm}^3)$ 로 대조군에 비하여 유의성 ($P < 0.01$) 있는 증가를 보였다(Fig. 6).

Prothrombin time 측정은 혈장에 조직 thromboplastin과 calcium을 첨가하여 fibrin이 석출할 때까지의 시간을 측정하는 것으로 외인성 및 공통성의 응고 과정 이상을 검출하는 방법이다^{44,47)}. Prothrombin time에 대한 효과에서는 대조군이 $13.8 \pm 0.56 \text{ sec}$ 인데 비하여 HBCT 투여군은 $11.54 \pm 0.94 \text{ sec}$ 로 나타나 대조군에 비하여 유의성 ($P < 0.05$) 있는 감소 효과를 보였다(Fig. 7).

Thromboplastin은 혈액응고에 중요한 인자로 출혈 시에 혈장 속에 있는 prothrombin을 thrombin으로 바꿈으로써 지혈에 관여한다. 따라서 APTT의 검사목적은 지혈기구의 이상이 어디에 있는가를 조사하는 것으로, 이 검사에서 이상치를 보이는 것은 내인계 응고장애가 있음을 의미하는 것이다⁴⁴⁾. APTT에 대한 효과에서는 대조군이 $34.17 \pm 1.1 \text{ sec}$ 인데 비하여 HBCT 투여군은 $26.5 \pm 2.81 \text{ sec}$ 로 나타나 대조군에 비하여 유의성 ($P < 0.05$) 있는 감소 효과를 나타내었다(Fig. 8).

Fibrinogen은 최초로 그 존재가 확인된 응고인자로 응고과정 최종단계의 인

자이다. 간에서 합성되고 혈중으로 방출되는데 thrombin에 의해 분해되어 fibrin으로 전환되어서 지혈인자 또는 창상국소의 fibrin matrix의 기초재료가 된다. Fibrinogen은 급성기 반응단백의 하나이기도 하여 염증, 악성종양, 혈전 급성기, 신장질환, 당뇨병 등에서 증가하는 경우가 많아 심근경색, 간질환, 괴저성 손상 및 출혈증과 같은 질병의 예측 및 치료에 유용하게 응용되고 있다⁴⁴⁾. Fibrinogen 양은 대조군이 $224 \pm 16.17 \text{ mg/ml}$ 인데 비하여 HBCT 투여군은 $289.5 \pm 18.01 \text{ mg/ml}$ 로 나타나 대조군에 비하여 유의성 ($P < 0.05$) 있게 증가하였다(Fig. 9).

본 연구에서 HBCT 투여군의 platelets 수치 및 fibrinogen 함량이 대조군에 비해 증가된 것은, HBCT가 직접 혹은 간접적으로 응고계의 활성을 억제시키거나 또는 항응고 인자의 활성을 유도하여 platelet 및 fibrinogen의 소비를 억제시킨 결과라고 사료된다.

In vivo에서 어혈 유발에 따른 혈류속도를 측정한 결과 대조군이 $27.2 \pm 1.85 \text{ sec}$ 인데 비하여 HBCT 투여군은 $25.01 \pm 1.21 \text{ sec}$ 로 대조군에 비하여 감소 효과를 나타내었으나 유의성은 없었다(Fig. 10).

이상의 실험적 연구를 종합하여 보면 HBCT는 혈청내 GOT, GPT 상승을 유발하지 않았으며, ADP에 의해 유도된 혈소판응집실험에서 20, 10, 1, 0.1, 0.01 mg/ml 농도, epinephrine에서는 20, 10, 1, 0.1, 0.01, 0.001 mg/ml 농도, collagen에서 20, 10, 1 mg/ml 농도, arachidonic acid에서 20, 10, 1, 0.01, 0.001 mg/ml 농도에서 각각 혈소판 응집을 억제하였다. 또한 HBCT는 collagen과 epinephrine에 의해 유도된 폐색전을 50% 억제하였고,

dextran 어혈 병태를 유발한 흰쥐의 혈소판 수, fibrinogen 양을 유의성 있게 증가시켰으며, PT 및 APTT를 유의성 있게 단축시켰고, in vivo에서 어혈유발에 따른 혈류속도를 증가시켰다.

따라서 血府逐瘀湯加味方(HBCT)은 항혈전 효과가 인정되므로, 혈전증 및 이와 관련된 혈행장애로 인한 여성의 무월경, 월경통, 불루, 不孕, 癥瘕, 산후복통 등에 유효하게 응용될 수 있을 것으로 사료된다.

V. 결 론

血府逐瘀湯加味方の 항혈전 효과를 실험적으로 규명하기 위해 ADP와 epinephrine, Collagen, Arachidonic acid에 의한 혈소판 응집 억제력, 폐색전 유발에 대한 억제효과와 dextran 瘀血病態 Model을 이용하여 혈소판수, Prothrombin time, Activated partial thromboplastin time, fibrinogen양에 미치는 효과 및 어혈유발에 따른 혈류속도측정을 시행하여 관찰한 결과는 다음과 같다.

1. 血府逐瘀湯加味方は 혈청내 GOT, GPT를 상승시키지 않았다.
 2. 血府逐瘀湯加味方は ADP에 의해 유도된 혈소판 응집 실험에서 20, 10, 1, 0.1, 0.01 mg/ml 농도, epinephrine에서는 20, 10, 1, 0.1, 0.01, 0.001 mg/ml 농도, collagen에서 20, 10, 1 mg/ml 농도, arachidonic acid에서 20, 10, 1, 0.01, 0.001 mg/ml 농도에서 각각 혈소판 응집을 억제하였다.
 3. 血府逐瘀湯加味方は collagen과 epinephrine에 의해 유도된 폐색전을 50% 억제하였다.
 4. 血府逐瘀湯加味方は dextran 어혈 병태를 유발한 백서의 혈소판 수, fibrinogen 양을 유의성 있게 증가시켰으며, PT 및 APTT를 유의성 있게 단축시켰다.
 5. 血府逐瘀湯加味方は 어혈유발에 따른 혈류속도를 증가시켰다.
- 이상의 실험 결과로 보아 血府逐瘀湯加味方は 항혈전 효과가 있음이 인정되었다.

- 투 고 일 : 2008년 1월 18일
- 심 사 일 : 2008년 1월 28일
- 심사완료일 : 2008년 2월 1일

참고문헌

1. 한의부인과학교재편집위원회. 韓方婦人科學. 서울: 정담. 2002;61, 97, 101, 119, 125-127, 190-191, 464.
2. 이정은, 유동열. 加味補陽還五湯의 抗血栓 및 抗炎작용에 대한 실험적 연구. 동의생리병리학회지. 2006;20(4):957-965.
3. 崔昇勳. 황제내경에서의 어혈의 인식에 대한 이론적 연구. 대전대학교문집. 1987;6(2):313-320.
4. 鄧土賢. 活血化瘀藥의藥理與應用. 雲南中醫雜誌. 1985;5:50-53.
5. 대한병리학회. 병리학. 서울: 고문사. 1995:112-120, 125, 130, 540-542.
6. Stanley L. Robbins et al. Pathologic basis of disease. Philadelphia: Saunders. 1994:99-114, 117-121, 318-319, 623-626.

7. 王清任. 醫林改錯. 서울: 一中社. 1992:85-86.
8. 金載益. 臨床本草學講座. 서울: 대성의학사. 2001:624-625.
9. 김경수 등. 우슬산의 항혈전작용에 대한 실험적 연구. 대한한방부인과학회지. 2005;18(3):110-126.
10. 정학수, 김형준, 서일복. 흰쥐에서 Endotoxin으로 유발된 파종성혈관 내응고증에 대한 도인탕(桃仁湯)의 항혈전 효과. 대한한방부인과학회지. 2001;14(1):133-145.
11. 이해경 등. 가미통경탕(加味通經湯)의 항혈전, 소염 및 진통작용에 대한 연구. 대한한방부인과학회지. 2003;16(1):113-135.
12. 이보라 등. 서금산(瑞金散)의 항혈전 작용에 대한 실험적 연구. 대한한방부인과학회지. 2005;18(1):1-14.
13. 류동훈 등. 홍화당귀산의 항혈전 효과에 대한 실험적 연구. 대한한방부인과학회지. 2006;19(1):31-47.
14. 김의일 등. 行經紅花湯의 항혈전 효과에 대한 실험적 연구. 대한한방부인과학회지. 2006;19(2):1-17.
15. 李相洙. 少腹逐瘀湯이 抗血栓 및 消炎, 鎮痛에 미치는 影響. 圓光大學校 大學院. 1995.
16. 윤현자. 芎歸湯加味方의 抗血栓效果에 關한 研究. 圓光大學校 大學院. 1996.
17. 金正會 등. 生化湯 및 加味生化湯이 endotoxin으로 유발된 백서의 혈전증에 미치는 영향. 대한한의학회지. 1993;14(2):229-244.
18. 최승훈, 김광호. 血府逐瘀湯이 혈전증과 피하혈중에 미치는 영향. 경희대 경희한의대 논문집. 1987;7:605-625.
19. 문나영, 김동철, 백승희. 血府逐瘀湯이 자궁근종세포의 증식억제와 Apoptosis 관련유전자 발현에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2006;19(2):186-198.
20. 이진화 등. 血府逐瘀湯이 암전이 억제에 미치는 영향. 대한한방중앙의학회지. 1995;5(1):61-75.
21. 洪喜鐸, 金淳烈, 李泰均. 血府逐瘀湯이 면역기능에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 1996;9(1):177-189.
22. Kimura, Y., Tani, T., Watanabe, K.. Effect of cilostazol on platelet aggregation and experimental thrombosis. Arzneim Forsch Drug Res. 1985;35(II):1144-1149.
23. 송호림. 무월경 환자 2례에 대한 임상적 고찰. 대한한방부인과학회지. 2001;14(3):173-181.
24. 대한산부인과학회. 부인과학. 서울: 칼빈서적. 1997:475-506.
25. 張景岳. 景岳全書. 上海: 上海科學技術出版社. 1984:19, 29.
26. 葉桂. 臨證指南醫案. 서울: 輪成社. 1985:513, 596.
27. 唐宗海. 血證論. 上海: 上海科學技術出版社. 1987:327-328.
28. 전국한의과대학병리학교실 編. 동의 병리학. 서울: 一中社. 1999:152-165, 272-274, 424-426.
29. 易法銀 主編. 中醫瘀血證診療大全. 北京: 中國中醫藥出版社. 1999:1-11, 664.
30. 李紅梅, 李亞平. 少腹逐瘀湯直腸灌注治療子宮線肌症 32例. 北京中醫雜誌. 2002;21(5):292.
31. 언덕성. 活血化瘀療法臨床實踐. 中

- 國: 雲南出版社. 1980:3-43.
32. 손태중. 병리학개론. 서울: 고문사. 1979:84-86.
 33. 安圭錫, 朴種鉉, 朴耕模. 瘀血病態모형 개발에 관한 연구. 대한동의병리학회지. 1999:25-34.
 34. 李相權. 瓜蒌枳實湯 및 그 加味方이 endotoxin으로 유발된 혈전에 미치는 영향. 동국대학교 대학원. 1992.
 35. 林剛民, 安圭錫, 崔昇勳. 活絡效靈丹이 어혈병태모형에 미치는 영향. 대한동의병리학회지. 2000:14(1):122-134.
 36. 金楨汜. 桃仁承氣湯 및 그 구성 단미제가 어혈병태에 미치는 영향. 국제어혈 심포지움 논문집. 1997:77-103.
 37. 孫泰熏. 加味生化湯의 抗血栓 및 鎮痛效果에 對한 研究. 大田大學校 大學院. 2001.
 38. 康舞洙. 韓醫學에서 瘀血에 대한 개념. 大韓韓醫學會誌. 1984:5(1):138-140.
 39. 홍지선. 桃紅飲이 collagen 등으로 유발된 혈전 및 혈액점도에 미치는 영향에 대한 연구. 방제학회지. 1998: 6(1):199-214.
 40. 조한백, 김종환. 起枕散이 collagen 등으로 유발된 백서의 혈전 병태모델에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 1996:9(1):109-126.
 41. 郭東烈, 金宰源. 醫林改錯評譯. 서울: 성보사. 1998:118-126.
 42. 전국한의학대학본초학교수 共編著. 본초학. 서울: 영림사. 1998:446.
 43. 송계용 등. 핵심 병리학. 서울: 고려의학. 1998:62-94.
 44. 이귀녕, 권오현. 임상병리파일. 서울: 의학문화사. 2003:587-600, 1096-1099, 1118-1121, 1147-1151, 1212-1214.
 45. 김경환. 이우주의 약리학 강의. 서울: 의학문화사. 1998:90-100, 781-782.
 46. 서울대학교의과대학. 혈액학. 서울: 서울대학교출판부. 1990:231-233, 242-249.
 47. Yu Mujun et al. Screening tests of disseminated intravascular coagulation. Guidelines for rapid and specific laboratory diagnosis. Crit care Med. 2000:1777-1780.