

계지복령환의 효능에 대한 국내외 실험연구 동향 분석

대전대학교 한의과대학 부인과교실

장새별, 백선은, 최경희, 유정은

ABSTRACT

The Analysis of the Experimental Research Trend of Efficacy of *Gyejibokryeong-hwan*

Sae-Byul Jang, Seon-Eun Baek, Kyung-Hee Choi, Jeong-Eun Yoo
Dept. of Oriental Gynecology, College of Oriental Medicine,
Dae-Jeon University Graduate School

Objectives: *Gyejibokryeong-hwan* (GBH), a traditional Korean herbal medicine, has been widely used for the treatment of the blood stasis syndrome. This study is purposed to analyze the experimental research trend of GBH in Korea for developing further research plan.

Methods: A search of Korean research database-Oasis, RISS and KISS- and Pubmed was carried out for publications until 2015, for the words, 'Guizhifulingwan', 'Gyejibokryeonghwan', or 'Keishibukuryogan'. Then study selection is conducted according to PRISMA guidelines, studies not related or using modified formula or administered for human are excluded, 48 studies are included in this review, finally. We analyzed studies by research method, subject, outcome measure, and result of the study.

Results: There were 31 *in vivo* studies about the effect of GBH on platelet aggregation, anti-oxidant, blood viscosity, and hypercholesterolemia, etc. 12 *in vitro* studies were about the effect of GBH on the cervical carcinoma, chronic kidney disease, uterine myoma, hepatocarcinoma, atherosclerosis, cancer chemo-prevent. 9 *ex vivo* studies were about the effect of GBH on the platelet aggregation, chronic kidney disease, ovulatory disorder, and rheumarthritis.

Conclusions: We proposed the translational research of GBH involving scientific discoveries and developing practical applications by investigating the concept of blood stasis syndrome in terms of current physiopathological mechanism.

Key Words: *Gyejibokryeong-hwan*, research trend, blood stasis

“본 연구는 보건복지부 한의약 선도개발사업(HI15C0006)의 지원에 의해서 이루어 진 것임.”

“This study was supported by a grant of the Traditional Korean Medicine R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (HI15C0006).”

Corresponding author(Jeong-Eun Yoo) : Dept. of Gynecology, Dunsan Korean Medicine Hospital of

Daejeon Univ. 75 Daeduk-daero 176beon-gil, Seo-gu, Daejeon, Korea

Tel : 042-470-9139 E-mail: jeyoo@dju.kr

I. 서 론

桂枝茯苓丸은 《金匱要略》에 최초로 수록된 처방¹⁾으로 桂枝 茯苓 牡丹 桃仁 芍藥으로 구성되어 있는 어혈증의 대표적인 처방이다. 어혈증은 혈의 흐름에 장애가 일어난 혈액의 유속저하, 울체 등의 순환장애와 정상적인 혈의 기능을 수행할 수 없는 혈관 밖으로 누출된 혈을 포함하는 병태로²⁾ 국부의 痛症, 腫脹, 出血, 口脣青紫, 皮膚瘀斑 등의 증상을 특징으로 하고, 순환계의 문제 뿐 아니라 면역계, 신경계 관련 다른 질환과도 밀접한 연관이 있으며³⁾, 실제 임상에서는 계지복령환의 活血祛瘀 효능을 이용하여 어혈로 인한 經閉, 하복의 종괴로 통증이 있는 증, 월경 시 腹部脹痛, 難產, 死胎不下, 임신 후 漏下不止 등 부인과 질환 및 어혈증에 두루 활용하고 있다⁴⁾.

현재까지 계지복령환의 효능에 대한 연구동향을 살펴본 결과 많은 실험, 임상연구 결과가 발표되었지만 기초 실험 연구와 임상연구 간의 연계성을 찾기에는 어려웠다. 계지복령환에 대한 이차적 문헌연구로 김⁵⁾은 부인과질환에서 나타내는 생리적 효능기전에 대하여 기존의 문헌을 검색하여 정리하였고, 정⁶⁾은 국내학술지를 중심으로 실험적 연구 및 치협례, 임상연구에 대하여 동향을 보고하였으나, 질환의 범위가 국한되어 있고 검색 자료가 국내에 한정되었다는 한계가 있었다.

이에 본 연구에서는 계지복령환에 대한 국내외의 실험 연구를 조사하여 계지복령환의 효능과 기전을 확인하고 연구 주제별로 정리하고 고찰하였다.

II. 대상 및 방법

1. 문헌 검색

국내의 연구는 한국 학술 정보(KISS), 한국 교육 학술 정보원(KERIS), 전통의 학정보포털(OASIS)에서 검색 범위를 2015년까지 발표된 학위논문 및 학회지에 게재된 논문으로 제한하고 '계지복령환', 'Gyejibokryeong-hwan', 'Gyejibokryeonghwan', '桂枝茯苓丸'으로 검색하여 수집하였다. 국외의 연구는 Pubmed에서 검색 범위를 2015년까지 발표된 논문으로 제한하고 'Guizhifulingwan', 'Gyejibokryeonghwan', 'Keishibukuryogan'로 검색하여 원문이 지원되는 논문으로 한정하여 수집하였다.

2. 문헌 선별

1) 제외 기준

다음의 경우에 해당되는 경우에는 연구대상에서 제외하였다.

(1) 계지복령환과 관계가 없는 연구

(2) 계지복령환의 효능과 관계가 없는 경우

(3) 계지복령환을 인체대상으로 투여한 경우

(4) 실험연구가 아닌 연구

(5) 원문을 열람할 수 없는 연구

2) 선별 과정

국내의 연구자료는 OASIS에서 26개, RISS에서 51개, KISS에서 13개의 논문이 검색되어 총 90개의 논문 중 각각의 데이터베이스에서 중복 검색된 50개의 논문을 제외하고 40개의 논문의 제목과 초록을 검토하여 계지복령환과 관계가 없는 연구 7건, 효능과 관계가 없는 연구 2건, 인체 대상으로 투여한 경우 5건, 실

험연구가 아닌 연구 2건, 전문을 열람할 수 없는 2개의 논문을 제외한 후 22개의 논문을 연구 대상으로 선정하였다.

국외의 연구자료는 Pubmed에서 63개의 논문이 검색되어 제목과 초록을 검토

하여 계지복령환과 관계가 없는 연구 3건, 효능과 관계가 없는 연구 1건, 인체 대상으로 투여한 경우 25건, 전문을 열람할 수 없는 8개를 제외한 후 26개의 논문을 연구 대상으로 선정하였다.

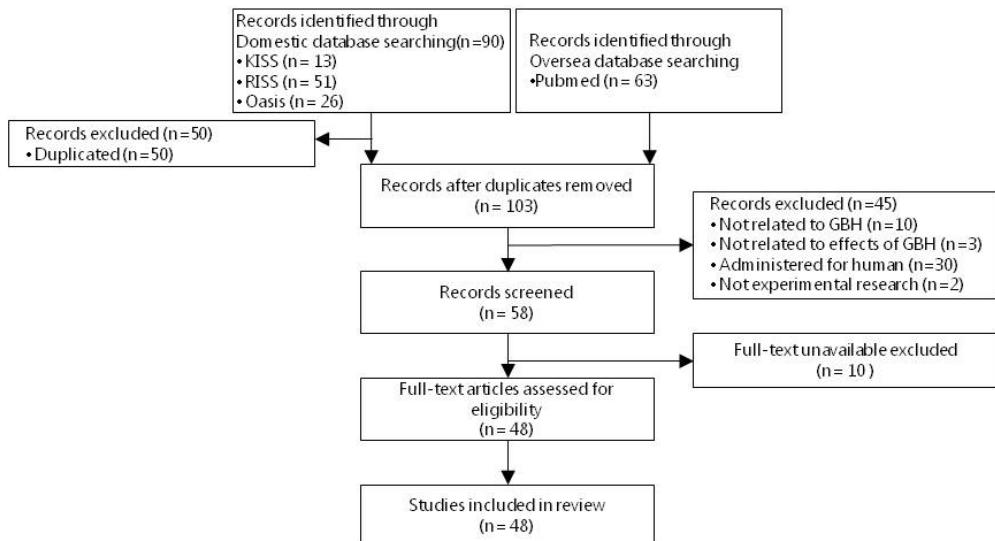


Fig. 1. Flow chart of the paper selection process.

3. 분석방법

선별된 48개의 논문을 *in vitro* 실험연구, *ex vivo* 실험연구, *in vivo* 실험연구로 분류하였고, 각 연구는 연구주제, 실험모델, 평가지표, 결과, 서지사항의 항목을 정리하고 연구주제와 발표년도 순으로 정렬하였다. 또한 연구를 통해 확인된 계지복령환의 생리활성기전과 병증에 대한 주요효과 및 반응지표를 범주를 나누어 분석하고 종합하였다.

III. 결 과

1. 연구주제별 분석

연구 주제별 분석은 선별된 48개의 논문을 대상으로 *in vitro* · *ex vivo* · *in vivo* 실험연구로 나누어 논문의 주제별로 분석하였다.

1) *in vitro* 실험연구

12편의 *in vitro* 실험논문을 주제별로 분류한 결과 자궁경부암을 주제로 3편, 간암을 주제로 2편, 동맥경화를 주제로 2편, 항염효과를 주제로 2편, 자궁근종을 주제로 1편, 안면홍조를 주제로 1편, 신경세포보호를 주제로 1편이 보고된 것으로 나타났다. 각 연구의 실험모델, 평가지표 및 결과는 표에 정리하여 제시하였다(Table 1).

Table 1. *In Vitro* Experimental Researches of *Gyejibokryeong-hwan*

Subject	Model	Outcome measure	Results	Study ID
Cervical Carcinoma	HTNC* HUEC† HTCA§	Growth of HTNC* Growth of HTEC* Growth of HTCA§ MAP Kinase Activity	Decrease Growth of HTEC*, HTCA§ Decrease MAP Kinase Activity of HTEC*, HTCA§	Kim et al (2002) ⁷⁾
Cervical Carcinoma	Hela Cell	Cell Viability Collapse of Mitochondria Membrane Potential Translocation of Bax Caspase-3,-9 Activation Glucose Response Protein 78	Decrease Cell Viability Increase Sub-G Fraction Increase Caspase-3,-9 Activation Increase Expression Glucose Response Protein 78	Chae (2004) ⁸⁾
Cervical Carcinoma	Hela Cell	Cell Proliferation Caspase-3 Activity MAP Kinase Activity	Decrease Cell Proliferation Increase Caspase-3 Activity Decrease MAP Kinase Activity	Hwang et al (2006) ⁹⁾
Hepatocarcinoma	HepG2 Hep3B	HepG2 Hep3B Survival Rate COX-1 Activity COX-2 Activity COX-1 Hydroperoxidase Activity COX-2 Hydroperoxidase Activity	Decrease HepG2 Hep3B Survival Rate Decrease Cell Proliferation Decrease COX-1 Activity Decrease COX-1 Hydroperoxidase Activity Decrease COX-2 Hydroperoxidase Activity	Lee et al (2003) ¹⁰⁾
Hepatocarcinoma	HepG2 Hep3B	COX Metabolites	Decrease COX Metabolites (COX-2 Activity)	Joo (2002) ¹¹⁾
Atherosclerosis	Human Platelet	Thromboxane Synthetase Activity Nitrate Phosphoinositide Breakdown	Decrease Platelet Aggregation Not Affect Thromboxane Synthetase Activity Not Affect NO Production Inhibit Phospholipase C Activity	Kim (2003) ¹²⁾
Atherosclerosis Anti-oxidant	Rat RBCs	Antihaemolysis Activity	Increase Antihaemolysis Activity	Sekiya et al (2002) ¹³⁾
Anti-inflammatory Effects	HaCaT Cell	MDC RANTES IL-8	Decrease Expression of MDC, RANTES, IL-8	Jeong et al (2015) ¹⁴⁾
Anti-inflammatory Effects	Human Dermal Microvessel Endothelial Cells	Cell viability MIF IL-6 IL-8 TNF-α	Decrease Expression of MIF, IL-6, IL-8, TNF-α Decrease Expression of COX-2, iNOS	Yoshihisa et al (2010) ¹⁵⁾
Urine Myoma	HTNC* HTMC†	Growth of HTNC* Growth of HTMC† MAP Kinase Activity	Decrease Growth of HTNC* Decrease Growth of HTMC† Decrease MAP Kinase Activity of HTMC†	Kim et al (2001) ¹⁶⁾
Hot flash	MCF-7 Cells	MCF-7 Cell Proliferation	No Change in MCF-7 Cell Proliferation	Noguchi et al (2005) ¹⁷⁾
Protective Effect of Neuronal Cell Death	Cerebellar Granule Cell	Cell Viability	Increase Cell Viability	Shimada et al (2004) ¹⁸⁾

* HTNC : Human Utrine Normal Cell

† HUEC : Human Endometrial Cancer Cell

‡ HTMC : Human Utrine Myoma Cell

§ HTCA : Human Carcinoma Cell

2) *ex vivo* 실험연구
9편의 *ex vivo* 실험논문을 주제별로 분류한 결과 혈전증이 3편, 동맥경화증

이 2편, 자궁근종이 1편, 배란장애가 1편, 만성 신질환이 1편, 류마티스 관절염이 1편 보고되었다.

Table 2. *Ex Vivo* Experimental Researches of *Gyejibokryeong-hwan*

Subject	Model	Outcome measure	Results	Study ID
Atherosclerosis	Human Neutrophil	Superoxide Generation Tyrosyl-phosphorylation	Decrease Superoxide Generation, Decrease Tyrosyl-phosphorylation	Choi (2002) ¹⁹⁾
		Platelet Aggregation NO		
Atherosclerosis	Human Platelet	Cyclic AMP Cyclic GMP Thromboxane B2 Ca ²⁺ Mobilization Tyrosine Phosphorylation of PLC-γ2 IP3	Decrease Platelet Aggregation Increase Cyclic AMP, Cyclic GMP Decrease Thromboxane B2 Inhibit Ca ²⁺ Mobilization	Kim et al (2004) ²⁰⁾
Thrombosis	PRP of SD Rat	Platelet Aggregation	Decrease Platelet Aggregation	Kim et al (2000) ²¹⁾
Thrombosis	PRP of SD Rat	Platelet Aggregation	Decrease Platelet Aggregation	Kim et al (2000) ²²⁾
Thrombosis	Guinea Pig Whole Blood	Pressure Rate PATI* Value	Decrease Whole Blood Pressure Rate Increase PATI* Value	Terawaki et al (2015) ²³⁾
Utrine Myoma	Human Utrine Myoma Cell	Cell Proliferation MAP Kinase Activity bcl-2 Expression	Decrease cell Proliferation Decrease MAP Kinase Activity Increase bcl-2 Expression	Yi (2002) ²⁴⁾
Ovulatory Disorder	Rat Ovarian Cell Culture	CINC† in IL-1β TNF-α	Increase CINC†/gro Increase IL-1β	Yasui et al (2003) ²⁵⁾
Chronic Kidney Disease	Mesangial Cell From Human Kidney	Mesangial cell Proliferation Fibronectin Synthesis	Decrease Cell Proliferation Decrease Fibronectin Synthesis	Kwon et al (2003) ²⁶⁾
Rheumatoid Arthritis	Rheumatoid Arthritis Patients	Biomarker Protein	Haptoglobin-α1 Chain is a Biomarker Candidate for Discriminating Responders from Non-responders to <i>Gyejibokryeong-hwan</i> Treatment for Rheumatoid Arthritis	Ogawa et al (2007) ²⁷⁾

* PATI : Platelet Aggregatory Threshold Index

† CINC : Cytokine-induced Neutrophil Chemoattractant

3) *in vivo* 실험연구
31편의 *in vivo* 실험연구 논문을 주제별로 분류한 결과 심혈관 질환과 관련된 주제가 11편으로 가장 많은 것으로

나타났으며 세부항목을 살펴보면 동맥경화증 6편, 혈전증 4편, 혈관기능 1편이 보고되었다. 심혈관계 질환 외에도 항산화 효능 2편, 안면홍조 3편, 간질환(지방

간 및 고지혈증 1편, 비알콜성 지방간 및 간염 1편, 비알콜성 간염 2편) 4편, 간암 1편, 신질환(당뇨병성 신병증 2편, 신부전 1편) 3편, 대사질환(비만 1편, 고지혈증 및 제 2형당뇨 1편) 2편, 진통 및 항염 1편,

항염 및 항종양 1편, 선근증 1편, 발기부전 1편, 피부색소침착 1편이 보고되었다. 각 연구의 실험모델, 평가지표 및 결과는 표에 정리하여 제시하였다(Table 3).

Table 3. In Vivo Experimental Researches of *Gyejibokryeong-hwan*

Subject	Model	Outcome measure	Results	Study ID
Atherosclerosis	Rabbit	Aortic Surface Plaque Lipid Peroxide	Decrease Aortic Surface Plaque Decrease Lipid Peroxide	Sekiya et al (1999) ²⁸⁾
Atherosclerosis	Male NZW Rabbit	TC*, LDL [†] , HDL [‡] TC*:HDL [‡] Ratio LDL [†] :HDL [‡] Ratio LDL Oxidation Vitamin E Content in LDL [†] Endothelial Cellular Damage Atherosclerotic Area Cholesterol Deposition	Decrease TC*, LDL [†] Decrease TC*:HDL [‡] Ratio Decrease LDL [†] :HDL [‡] Ratio Increase LDL [†] Oxidation Resistance Increase Vitamin E Content in LDL [†] Decrease Endothelial Cellular Damage Decrease Atherosclerotic Area Decrease Cholesterol Deposition in a Thoracic Aorta	Kim (2002) ²⁹⁾
Atherosclerosis Anti-oxidant	Wistar Male Rats	Antihaemolysis Activity	Increase Antihaemolysis Activity	Sekiya et al (2002) ¹³⁾
Atherosclerosis	Rabbit	Lipid Peroxide	Decrease Lipid Peroxide	Sekiya et al (2002) ³⁰⁾
Atherosclerosis	Rabbits	Aortic Surface Plaque Lipid Peroxide 8-OHDG [§]	Decrease Aortic Surface Plaque Decrease Lipid Peroxide Decrease 8-OHDG [§]	Sekiya et al (2005) ³¹⁾
Atherosclerosis Anti-oxidant	Rats	Lipid Peroxide NO ₂ ⁻ /NO ₃ ⁻ VCAM-1 [¶] , NOS [¶]	Decrease Lipid Peroxide Decrease NO ₂ ⁻ /NO ₃ ⁻ Decrease Expressions of VCAM-1 [¶] , NOS [¶]	Nozaki et al (2007) ³²⁾
Thrombosis	Wistar Rat	Platelet Fibrinogen PT ⁺⁺ FDP ^{**} Level Whole Blood Viscosity and Plasma Viscosity	Increase Platelet Increase Fibrinogen Decrease PT ⁺⁺ Decrease FDP ^{**} Concentration Decrease Whole Blood Viscosity and Plasma Viscosity	Han (1992) ³³⁾
Thrombosis	SD rat	Platelet, Fibrinogen FDP ^{**} PT ⁺⁺ , PTT ^{**}	Increase the Number of Platelet Increase Fibrinogen Decrease PT ⁺⁺ , PTT ^{**}	Kim et al (1996) ³⁴⁾
Thrombosis	Wistar Rat	Platelet, Fibrinogen Hematocrit, PT ⁺⁺ , FDP ^{**} Dermal Temperature Whole Blood and Plasma Viscosity	Increase Fibrinogen Decrease PT ⁺⁺ Decrease FDP ^{**} Increase Dermal Temperature Decrease Whole Blood and Plasma Viscosity	Lee et al (1996) ³⁵⁾
Vascular Function	Rats	NO ₂ ⁻ /NO ₃ ⁻ Blood Viscosity	Decrease NO ₂ ⁻ /NO ₃ ⁻ Decrease Blood Viscosity	Goto et al (2004) ³⁶⁾

Anti-oxidant	b/c Mouse	SOD ^{\$\$} Gene Expression	Increase SOD ^{\$\$} Gene Expression	Hong (1998) ³⁷⁾
Anti-oxidant	b/c Mouse	Lipoperoxide Glutathion Catalase Activity SOD ^{\$\$} Activity	Decrease Lipid Peroxidation Increase Glutathion Increase Catalase Activity Increase SOD ^{\$\$} Activity	Lee et al (1999) ³⁸⁾
Hot flash	Rats	Skin Temperature Plasma CGRP ^{¶¶}	Decrease Skin Temperature Decrease Plasma CGRP ^{¶¶}	Noguchi et al (2003) ³⁹⁾
Hot flash	Rats	Plasma CGRP ^{¶¶}	Decrease Plasma CGRP ^{¶¶}	Noguchi et al (2003) ⁴⁰⁾
Hot flash	Rats	Skin Temperature CGRP ^{¶¶} Pituitary FSH, LH Ovary and Uterus Weight Plasma 17 β -estradiol	Decrease Skin Temperature Decrease Plasma CGRP ^{¶¶}	Noguchi et al (2005) ¹⁷⁾
Fatty Liver Hypercholesterolemia	Rats	ALT, ALP ICAM-1*** RMP4 ^{††}	Decrease ALT, ALP Increase ICAM-1***	Qian et al (2014) ⁴¹⁾
Non Alcoholic Fatty Liver Disease Nonalcoholic Steatohepatitis	Rabbits	TC*, Lipid Peroxide 8-OHdG [§] α -SMA Positive Area Hepatic Stellate Cells	Decrease TC*, Lipid Peroxide Decrease 8-OHdG [§] Decrease α -SMA Positive Area Decrease Hepatic Stellate Cells	Fujimoto et al (2008) ⁴²⁾
Nonalcoholic Steatohepatitis	Db/db Mice	Leptin	Decrease Leptin	Takahashi et al (2014) ⁴³⁾
Nonalcoholic Steatohepatitis	Db/db Mice	Insulin Leptin Adiponectin	Decrease Insulin Decrease Leptin Decrease Adiponectin	Takahashi et al (2014) ⁴⁴⁾
Hepatocarcinoma	Rats	Serum GPT, GOT, ALP, LDH, LAP	Decrease GPT, GOT, ALP, LDH, LAP	Shin (1981) ⁴⁵⁾
Diabetic Nephropathy	Male Wistar Rats	Lipid Peroxidation Triglyceride, TC* Renal AGEs ^{##}	Decrease Lipid Peroxidation Decrease Triglyceride, TC* Decrease AGEs ^{##}	Nakagawa et al (2003) ⁴⁶⁾
Diabetic Nephropathy	WBN/Kob Rats	Kidney and Liver Weight 8-OHdG [§] Lipid Peroxidation TGF- β 1 Fibronectin	Decrease Kidney Weight and Liver Weight Decrease TGF- β 1 Decrease Fibronectin Decrease Lipid Peroxidation Decrease 8-OHdG [§]	Nakagawa et al (2007) ⁴⁷⁾
Renal Failure	Rats	MCP-1, VCAM-1 [¶] Osteopontin, TGF- β 1 Fibronectin, GAPDH Body Weight, Kidney Weight Serum Urea Nitrogen Serum Creatinine Urinary Protein Excretion	Decrease MCP-1 Decrease VCAM-1 [¶] Decrease Osteopontin Decrease TGF- β 1 Decrease Fibronectin Decrease Serum Urea Nitrogen Decrease Urinary Protein Excretion	Nakagawa et al (2011) ⁴⁸⁾
Obesity	SHR/NDmcr-cp Rats	Leptin, Triglyceride, Cholesterol Steatosis Ccore Adipocyte	Decrease Leptin, Triglyceride, Cholesterol Decrease Steatosis Score Decrease Size of Adipocytes	Gao et al (2015) ⁴⁹⁾
Hyperlipidemia Type 2 Diabetes	Rats	Body Weight, Liver Weight, Kidney Weight Epididymal Adipose Tissue Glucose, Insulin, HOMA-IR TC*, Triglyceride, Free Fatty Acid Adiponectin, Leptin, TNF- α	Decrease TC* Decrease Triglyceride Decrease Leptin Decrease the Size of Fat Cells Decrease TNF- α	Nakagawa et al (2008) ⁵⁰⁾

Anlgescic Anti-inflammation Anti-convulsion Muscle Relaxation Change of Body Temperature	Rats	Paw Licking Time and Escape Time at Hot Plate Edema of the Paw Muscle Relaxation Convulsion Time Body Temperature	Increase Paw Licking Time and Escape Time (Analgesic effect) Decrease Edema of the Paw (Anti-inflammation) Not Affect Muscle Relaxation Decrease Convulsion Time Slightly Decrease Body Temperature	Ha et al (1995) ⁵¹⁾
Anti-inflammation Anti-tumor	Female (C57BL/6XC3H) F1 (B6C3F1) Mice	Paw edema Tumor genesis	Reduce Paw Edema Reduce Tumorgenesis	Joo (2002) ¹¹⁾
Uterine Adenomyosis	Female SHN Mice	Prolactin, LH, FSH, Thymidylate Synthetase	Decrease Incidence of Adenomyosis Decrease Activity of Thymidylate Synthetase	Mori et al (1993) ⁵²⁾
Impotence	SD rat	Serum Cholesterol Systolic Blood Pressure Peak Sustained Intracavernous Pressure the Number of Caveolae Caveolin-1, bFGF, eNOS, nNOS Expression	Decrease Serum Cholesterol Level Increase Peak Sustained Intracavernous Pressure Increased in Caveolae, Caveolin-1, bFGF Decreased in eNOS, nNOS Protein Expression	Kim (2004) ⁵³⁾
Pigmentation	Female DBA/2 Mice	Epidermal Pigment Cell Body Weight	Decrease Epidermal Pigment Cell Decrease Body Weight Gain	Norimoto et al (2011) ⁵⁴⁾

* TC : Total Cholesterol

† LDL : Low-density Lipoprotein Cholesterol

‡ HDL : High-density Lipoprotein Cholesterol

§ 8-OHdG : 8-hydroxy-2-deoxyguanosine

|| VCAM-1 : Vascular Adhesion Molecule-1

¶ NOS : Nitric Oxide Synthase

** FDP : Fibrinogen Degradation Product

++ PT : Prothrombin Time

†† PTT : Partial Thromboplastin Time

§§ SOD : Super Oxide Dismutase

¶¶ CGRP : Calcitonin Gene-related Peptide

*** ICAM-1 : Intercellular Adhesion Molecule-1

††† RMP4 : Retinol-binding Protein 4

††† AGEs : Advanced Glycation End Products

IV. 고 찰

계지복령환은 桂枝, 茯苓, 牡丹, 桃仁, 茯苓으로 구성된 처방으로 活血祛瘀 효능이 있어 하복의 종괴로 통증이 있는 증, 어혈로 인한 經閉, 월경 시 腹部脹痛, 難產, 死胎不下, 임신 후 漏下不止 등 부인과 질환에 두루 활용되고 있으며⁴⁾ 678명의 한의사를 대상으로 한 박 등⁵⁵⁾의 설문연구에서 어혈증에 사용하는 처방으로 계지복령환을 선택한다는 응답이 74%에 달해 당귀수산 다음으로 어혈증에 활용

도가 높은 것으로 조사된 바 있다.

어혈증의 대표적인 처방인 계지복령환에 대하여 선정된 48편을 통하여 기존의 국내외 연구 동향을 분석한 결과, 현재 까지 실험연구를 통해 항동맥경화, 항혈전, 항산화, 항지질, 항염증, 종양증식 억제, 진통, 신경세포 보호, 혈관기능 개선, 배란기능개선 등의 효능이 확인되었으며 활용가능한 질환의 범위는 동맥경화증, 혈전증, 자궁의 양성 및 악성종양, 간의 악성종양, 지방간 및 간염, 신기능부전, 당뇨 및 고지혈증 등의 대사질환, 갱년기의 안면홍조, 배란장애, 발기장애 등으

로 조사되었다(Table 1, 2, 3).

부인과 영역에 관해서는 국내 연구와 국외 연구 간 주제의 다양성에서 차이를 보였는데, 부인과 질환과 관련된 연구 12건 중 자궁경부암 3건, 자궁근종 2건은 국내에서 발표되었으며 안면홍조 4건, 배란장애 1건, 선근증 1건, 프로게스테론으로 유도된 색소침착에 관한 연구 1건은 국외에서 보고된 연구로 국내 연구가 고전적으로 정하의 범주에 해당하는 질환에 국한된 반면 국외에서는 비교적 다양한 질환을 주제로 연구했다는 차이점이 있었다.

계지복령환의 효능에 따른 주요 실험자료의 변화를 살펴보면 platelet, fibrinogen, PATI value를 증가시키고 혈소판 응집, PT, PTT, FDP, 혈액점도를 감소시켜 항혈전 효능을 나타냈으며, Lipid peroxide, 8-OHdG, Atherosclerotic area, Endothelial cellular damage, cAMP, cGMP, Tyrosyl-phosphorylation을 감소시키고 LDL oxidation resistance, Antihemolysis 활성도를 증가시켜 항동맥경화 효능을 확인하였다. 또한 glutathion, SOD 유전자 발현 및 활성도, catalase 활성도를 증가시키고 Lipid peroxide, NO, NOS, VCAM-1을 감소시켜 항산화 효능을 나타내었고, caspase-3, caspase-9 활성도와 Bcl-2 발현을 증가시키고 세포증식, COX-1, COX-2, MAP Kinase 활성도를 감소시켜 항종양 효능을 보였으며, TC, LDL, Leptin, 지방세포크기를 감소시키고 leptin, insulin, adiponectin를 감소시켜 항지질 효능을, IL-6, IL-8, TNF- α 를 감소시켜 항염증 효능을 보이는 것으로 확인 되었다(Fig. 2).

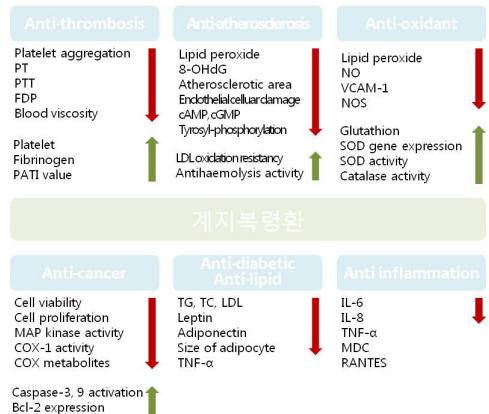


Fig. 2. Major results for each efficacy of GBH.

한편 국내외의 연구동향을 비교해 보면 KISS, RISS, OASIS에서 검색된 국내논문을 살펴본 결과 2005년 이전까지 주로 항혈전, 항종양을 주제로 한 실험연구가 다수 발표되었고, Pubmed 검색을 통해 살펴본 국외 연구에서는 최근 10년간에도 실험연구가 활발히 진행되고 있으며 연구주제가 항염증, 대사성질환, 피부질환 등으로 확장되는 추세를 보였다.

어혈증은 혈의 흐름에 장애를 일컫는 병태로²⁾ 국부의 痛症, 肿脹, 出血, 口脣青紫, 皮膚瘀斑 등을 특징으로 하는데 순환계의 문제 뿐 아니라 면역계, 신경계 관련 다른 질환과도 밀접한 연관이 있다³⁾. 박 등⁵⁶⁾은 어혈에 관해 연구된 211개의 문헌 분석을 통하여 활혈화어 효능을 가진 약들이 혈액응고, 혈액점도의 증가, 고지혈증, 염증, 신생물, 허혈성 뇌질환, 죽상동맥경화증, 외상, 산화스트레스, 통증, 고혈압, 당뇨, 신병증, 간손상 등에 효과가 있음을 보고하였는데, 이는 본 연구를 통해 정리한 계지복령환의 효능과 상통하는 내용이다. 또한 김⁵⁾은 계지복령환이 조직 및 세포단위에서 면역인자의 조절, 사이토카인 분비조절, 호르몬 분비조절 작용을 통하여 자궁내

막증, 자궁선근증, 자궁근종을 개선한다는 작용기전을 발표하였다.

정 등⁶⁾의 연구에 따르면, 국내에 발표된 계지복령환 임상연구는 월경통, 갱년기증후군, 교통사고 후 통증을 대상으로 하였고, 월경통, 불임, 봉루 등 부인과 질환과 전립선 질환, 뇌경색에 대한 치험례가 있는 것으로 조사되었다. 이를 바탕으로 고찰해볼 때, 다수의 실험 연구에서 계지복령환이 어혈증에 효과가 있다는 가설에서 어혈을 혈액순환장애의 개념으로 이해하고 동맥경화 및 혈전생성을 억제하는 효능을 확인하였으나 상기 주제의 다수의 실험연구가 임상연구까지 이어지지는 않았다는 점을 알 수 있었다. 또한 고전적으로 계지복령환의 적응증으로 알려져 있는 자궁경부암, 자궁근증 및 간암, 만성신부전 등에 대한 계지복령환의 효과가 실험연구를 통해 밝혀진 바 있으나 임상연구를 통해 확인된 것을 발견하기는 어려웠다. 또한 발표된 임상연구에서 효과를 평가하는데 있어 실험연구에서 의미 있는 변화를 보였던 임상병리적 지표가 포함되지 않은 것이 다수였다.

현재 식약처에 등록된 계지복령환의 효과⁵⁷⁾는 비교적 체력이 있고 때로는 하복부통, 어깨결림, 머리 무거움, 어지러움, 상기되어 발의 차가움 등을 호소하는 사람의 월경이상, 월경불순, 월경통, 갱년기장애, 어깨결림, 어지러움, 머리 무거움, 타박상, 동창, 기미 등으로 한정되어 있는데, 위의 실험연구 결과를 바탕으로 임상에 적용할 수 있도록 중개연구가 진행되어 그 유효성을 확인한다면 고지혈증, 동맥경화증, 자궁근증 및 종양, 배란장애 등의 각종 어혈 병증에 활용 범위를 확대할 수 있는 근거를 마련할 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구는 고찰의 범위를 실험연구에 한정하여 임상연구의 동향을 체계적으로 분석하지 못했다는 점, 국외 연구의 검색 데이터 베이스를 Pubmed에 한정하였다는 부족한 점이 있으나, 현재까지 진행된 계지복령환 실험연구의 동향을 파악하여 향후 실험연구 및 임상연구를 계획할 때 참고할 수 있는 기초자료를 확보하고, 효율적인 연구를 위한 몇 가지 의견을 제시했다는 점에서 의의가 있다. 본 연구 결과를 바탕으로 계지복령환의 어혈증 개념을 확대한 다양한 만성 난치성 질환에 대한 연구, 전임상과 임상의 연계성이 강화된 중개연구를 제안하는 바이다.

V. 결 론

1. 실험적 연구에서 계지복령환은 항염, 항지질, 항산화, 항종양, 면역증강, 호르몬 및 사이토카인 분비 조절능을 가진 것을 확인하였다.
2. 계지복령환 실험연구를 정리한 결과 활용가능한 질환의 범위는 동맥경화증, 혈전증, 자궁의 양성 및 악성종양, 간의 악성종양, 지방간 및 간염, 신기능부전, 당뇨 및 고지혈증 등의 대사질환, 갱년기의 안면홍조, 배란장애, 발기장애 등으로 조사되었다.

Received : Apr 25, 2016

Revised : Apr 28, 2016

Accepted : May 06, 2016

참고문헌

1. Kwak D Y. 金櫃要略譯解. Seoul:Sungbo publisher. 2002:471.

2. The compilation committee of Oriental-pathology. *Oriental-pathology*. Seoul: Hanmunhwa publisher. 2008:335-7.
3. Hirozo G. Blood Stasis Syndrome in Japan and Its Molecular Biological Analysis. *Chin J Integr Med*. 2014; 20(7):490-5.
4. Nationwide professors of Herbal formula study co-edit. *The herbal formula study*. Seoul: Yunglim publisher. 2008:409.
5. Kim JH, Shin HK. Literature Review on Biological Effects of *Gyejibokryeong-hwan* against Gynaecological Diseases. *J Korean Med*. 2013;34(2):29-40.
6. Jung H. Review on the study of *Gyejibokryeong-hwan*. Thesis collection of research institute of Korean medicine of Daejeon university. 2015;24(1):47-60.
7. Kim YG, et al. A study on inhibitory effects of *Gaejiboknyunghwan* on growth of uterine cancer cell and activity of MAP kinase. *The Journal of Oriental Obstetrics & Gynecology*. 2002;15(1):31-43.
8. Chae HJ. The Study of *Ge-Jee-Bok-Ryung-Hwan*-induced Apoptosis in Human cervical carcinoma Hela cells. The Graduate School of Won Kwang University. 2004.
9. Hwang DS, et al. Inhibitory Effects of *Gaejibokryunghwan* on Cell Proliferation in HeLa Cells. *J Korean Oriental Med*. 2006;27(1):23-35.
10. Lee SK, et al. Effect of *Gejibokryunghwan* on human hepatocarcinoma cells. *Korean J. Oriental Physiology & Pathology*. 2003;17(2):568-73.
11. Joo ST. Effects of the *Gejibokryunghwan* on carrageenan-induced inflammation and COX-2 in hepatoma cells. The Graduate School of Dongguk University. 2002.
12. Kim KH. The antiplatelet activity of *Gejibokryunghwan* by inhibition of phospholipase C and TxB2 synthetase. The Graduate School of Dongguk University. 2003.
13. Sekiya N, et al. Inhibitory effects of *Keishi-bukuryo-gan* on free radical induced lysis of rat red blood cells. *Phytotherapy Research*. 2002;16(4):373-6.
14. Jeong SJ, et al. Anti-inflammatory Actions of Herbal Formula *Gyejibokryeong-hwan* Regulated by Inhibiting Chemokine Production and STAT1 Activation in HaCaT Cells. The Pharmaceutical Society of Japan. 2015;38(3):425-34.
15. Yoshihisa Y, et al. The Traditional Japanese Formula *Keishibukuryogan* Inhibits the Production of Inflammatory Cytokines by Dermal Endothelial Cells. *Mediators of Inflammation*. 2010; 2010:1-8.
16. Kim JH, Baek SH. A study on inhibitory effects of *Gaejiboknyunghwan* on growth of uterine myoma cell and activity of MAP kinase. *The Journal of Oriental Obstetrics & Gynecology*. 2001;14(2):85-101.
17. Noguchi M, et al. Skin temperature rise induced by calcitonin gene-related peptide in gonadotropin-releasing hormone analogue-treated female rats and alleviation by *Keishi-bukuryo-gan*, a Japanese herbal medicine. *Life Sci*. 2005;76(18):2079-90.
18. Shimada Y, et al. Protective effect of *Keishi-bukuryo-gan* and its constituent

- medicinal plants against nitric oxide donor-induced neuronal death in cultured cerebellar granule cells. *Phytomedicine.* 2004;11:404-10.
19. Choi MH. Effect of the *Gejjibokryunghwan* water extracts on stimulus-induced superoxide generation and tyrosyl phosphorylation in human neutrophils. The Graduate School of Dongguk University. 2002.
20. Kim HG, et al. Influence of *Gejjibokryunghwan* on Platelet Aggregation, Cyclic AMP, Cyclic GMP, TXA₂, Cs²⁺ Mobilization, Tyrosine Phosphorylation of PLC-γ₂ and IP₃ in Activated Platelets. *Korean J. Oriental Physiology & Pathology.* 2004;18(6):1860-8.
21. Kim JG, et al. An Experimental Study on the Effect of *Gejjibokryunghwan*, *Dangguijakyaksan* and Each Constituent Herb on Inhibition of Platelet Aggregation. *The Journal of The Korea Institute of Oriental Medical Diagnosis.* 2000; 4(2):71-84.
22. Kim JG, Park SD, Park WH. Effect of *Gejjubokryunghwan* and each constituent herb on inhibition of platelet aggregation. *Dongguk J. The Institute of Oriental Medicine.* 2000;8(2):115-29.
23. Terawaki K, et al. *Keishibukuryogan*, a Traditional Japanese Medicine, Inhibits Platelet Aggregation in Guinea Pig Whole Blood. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2015;2015:1-8.
24. Yi IH. A Study on the inhibitory effect of *Gaejjibokryungwhan* on the growth of Human Uterine Myomal Cells. The Graduate School of Kyung Hee University. 2002.
25. Yasui T, et al. Stimulatory effect of the herbal medicine *Keishi-bukuryo-gan* on a cytokine-induced neutrophil chemoattractant, in rat ovarian cell culture. *American Journal of Reproductive Immunology.* 2003;50(1):90-7.
26. Kwon YK, et al. The Experimental Studies Of The *Kaejjibokryungwhan*, *Sobokchugeotang* And *Dohongsamultang* On The Mesangial Cell Proliferation And Fibronectin Synthesis. *Korean J Orient Int Med.* 2003;24(1):94-103.
27. Ogawa K, et al. Identification of a predictive biomarker for the beneficial effect of a Kampo(Japanese traditional) medicine *Keishibukuryogan* in rheumatoid arthritis patients. *Clinical Biochemistry.* 2007;40(15):1113-21.
28. Sekiya N, et al. *Keishi-bukuryo-gan* prevents the progression of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbit. *Phytotherapy Research.* 1999;13(3):192-6.
29. Kim BJ. A study on reduction of atherosclerosis and hypercholesterolemia by *Gejjibokryunghwan* in cholesterol-fed rabbits. The Graduate School of Dongguk University. 2003.
30. Sekiya N, et al. *Keishi-bukuryo-gan* Preserves the Endothelium Dependent Relaxation of Thoracic Aorta in Cholesterol-fed Rabbit by Limiting Superoxide Generation. *Phytotherapy Research.* 2002;16(6):524-8.
31. Sekiya N, et al. *Oren-gedoku-to* and

- Keishi-bukuryo-gan-ryo* Inhibit the Progression of Atherosclerosis in Diet-Induced Hypercholesterolemic Rabbits. Biological & Pharmaceutical bulletin. 2005;28(2):294-8.
32. Nozaki K, et al. Effects of *Keishibukuryogan* on vascular function in adjuvant-induced arthritis rats. Biological & Pharmaceutical bulletin. 2007;30(6):1042-7.
33. Han SS. A study on the effects of *Guizhifulingwan* on thrombosis and elevated blood viscosity. The Graduate School of Kyung Hee University. 1992.
34. Kim SH, Moon JM. Effects of *Kyejibokryounghwan*, *Jeodangtang*, *Kyejibokryounghwan* & *Jeodangtangon* on Intravasclar Coagulation Induced by Endotoxin in Rats. Korea Institute of Science and Technology Information. 1996;4(2):91-103.
35. Lee PR, Ahn GS, Choi SH. Study on the Effects of *Guizhifulingwan* and Its Components on Dextran-Induced Blood Stasis and HA-Induced Elevated Blood Viscosity Models. Journal of Kyung Hee Oriental Medicine College. 1996;19(2):39-67.
36. Goto H, et al. Effects of *Keishi-bukuryo-gan* on vascular function and hemorheological factors in spontaneously diabetic(WBN/kob) rats. Phytomedicine. 2004;11(2-3):188-95.
37. Hong YP, RO SH. Effects of *Geagibokrounghwan* on superoxide dismutase gene expression in experimental mouse fed cholesterol. The Korean Journal of Oriental Medical Prescription. 1998;6(1):215-26.
38. Lee SH, Park SD, Park WH. Anticidant effects of *Geagibokrounghwan* in experimental mouse fed cholesterol. Dongguk J. The Institute of Oriental Medicine. 1999;8(1):35-49.
39. Noguchi M, et al. Effects of the Japanese herbal medicine *Keishi-bukuryo-gan* and 17 β -estradiol on calcitonin gene-related peptide-induced elevation of skin temperature in ovariectomized rats. Journal of Endocrinology. 2003; 176(3):359-66.
40. Noguchi M, et al. Effects of 17 β -estradiol and the Japanese herbal medicine *Keishi-bukuryo-gan* on the release and synthesis of calcitonin gene-related peptide in ovariectomized rats. Journal of Pharmacological Sciences. 2003;93(1):80-6.
41. Qian W, et al. Effects of Kampo Formulas on the Progression of Hypercholesterolemia and Fatty Liver Induced by High-Cholesterol Diet in Rats. Yonago Acta medica. 2014;57(4):147-58.
42. Fujimoto M, et al. Evidence-Based Efficacy of Kampo Formulas in a Model of Non Alcoholic Fatty Liver. Experimental Biology & Medicine. 2008; 233(3):328-37.
43. Takahashi Y, et al. Inhibitory effects of Japanese herbal medicines *Sho-saiko-to* and *Juzen-taiho-to* on nonalcoholic steatohepatitis in mice. PLoS ONE. 2014;9(1):1-9. Available from: URL: <http://journals.plos.org/plosone/article/asset?id=10.1371%2Fjournal.pone.00>

- 87279.PDF
44. Takahashi Y, et al. Japanese herbal medicines *Shosaikoto*, *Inchinkoto*, and *Juzentaihoto* inhibit high-fat diet-induced nonalcoholic steatohepatitis in db/db mice. *Pathology International*. 2014; 64(10):490-8.
 45. Shin JS. Studies on the effect of *Kejibokryung-hwan* against liver damage in CCl₄ induced albino-rat. *KH univ O med J*. 1981;4:161-70.
 46. Nakagawa T, et al. Therapeutic usefulness of *Keishi-bukuryo-gan* for diabetic nephropathy. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2003;55(2):219-27.
 47. Nakagawa T, et al. Protective effects of *Keishibukuryogan* on the kidney of spontaneously diabetic WBNKob rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 2007;110(2):311-7.
 48. Nakagawa T, et al. *Keishibukuryogan* Reduces Renal Injury in the Early Stage of Renal Failure in the Remnant Kidney Model. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2011;2011:1-8.
 49. Gao F, et al. Effect of *Keishibukuryogan* on Genetic and Dietary Obesity Models. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2015;2015:1-8.
 50. Nakagawa T, et al. *Keishibukuryogan* ameliorates glucose intolerance and hyperlipidemia in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty(OLETF) rats. *Diabetes research & Clinical Practice*. 2008; 80(1):40-7.
 51. Ha DJ, Jeong KS, Lee KN. *Kaejibokryungwhan* on analgesic, anti-inflammation, anti-convulsion, muscle relaxation and changes of body temperature through experimental animals. *The Journal of Korean Oriental Medical Society*. 1995;16(1): 339-50.
 52. Mori T, et al. Suppression of Spontaneous Development of Uterine Adenomyosis by a Chinese Herbal Medicine, *Keishi-Bukuryo-Gan*, in Mice. *Planta Medica*. 1993;59(4):308-11.
 53. Kim JW. Effects of *Geiji-Bokryung-Hwan* on the smooth muscle cell and endothelial cells of the corpus cavernosum in hypercholesterolemic rat. *The Graduate School of Dongguk University*. 2004.
 54. Norimoto H, et al. Effects of *Keishibukuryoganryokayokuinin(Gui-zhi-fu-ling-wanliao-jia-yiyiren)* on the epidermal pigment cells from DBA2 mice exposed to ultraviolet B(UVB) and or progesterone. *The Pharmaceutical Society of Japan*. 2011;131(11):1613-9.
 55. Park B, et al. Conceptualization and utilization of blood stasis syndrome among doctors of Korean medicine: results of a web-based survey. *Am J Transl Res*. 2014;22:6(6):857-68.
 56. Park BK, et al. Korean studies on blood stasis: an overview. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015;2015:1-7.
 57. Ministry of Food and Drug Safety. Online Medicine library(cited Nov 20, 2013). Available from: URL: http://drug.mfds.go.kr/html/bxsSearchDrugProduct.jsp?item_seq=201310189
-