

ChondroT 구성 약재의 항응고 효과에 관한 연구

김선길* · 정지원* · 임용하* · 김지훈* · 나창수⁺ · 김선중*

동신대학교 한의과대학 한방재활의학과교실*, 동신대학교 한의과대학 경락경혈학회⁺

A Study on the Anti-Condensing Effect of ChondroT Components

Sun-Gil Kim, K.M.D.*, Ji-Won Jeong, K.M.D.*, Young-Ha Lim, K.M.D.*, Ji-Hoon Kim, K.M.D.*, Chang-Su Na, K.M.D.⁺, Seon-Jong Kim, K.M.D.*

Department of Rehabilitation Medicine of Korean medicine, College of Korean Medicine, Dongshin University*, Department of Meridian and Acupoint, College of Korean Medicine, Dongshin University⁺

본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국 보건산업진흥원의 보건의료기술연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임(과제고유번호 : H117C0911)

RECEIVED Mar 18, 2018

REVISED Apr 4, 2018

ACCEPTED Apr 7, 2018

CORRESPONDING TO

Seon-Jong Kim, Professor
Department of Rehabilitation Medicine of Korean medicine, College of Korean Medicine, Dongshin University
Mokpo Oriental Hospital of Dongshin University, 313 Baengnyeong-daero, Mokpo 58665, Korea

TEL (061) 280-7905

FAX (061) 280-7788

E-mail mofoster@hanmail.net

Copyright © 2018 The Society of Korean Medicine Rehabilitation

Objectives The objective of this study was to investigate the effect of Anti-condensing on the composition of ChondroT

Methods Specimens are divided in 7 groups (Control, ChondroT, *Lonicerae Folium* (*Gumenhwa*, *GEH*), *Angelicae Gigantis Radix*(*Danggui*, *DG*), *Phellodendri Cortex*(*HwangBaek*, *HB*), *Osterici Radix*(*Kanghwal*, *KH*), *Clematidis Radix*(*Weeryungsun*, *WRS*)) Each specimen is subjected to a concentration of 20 %, 10 %, and 5 %, and is administered to collagen and thrombin-stimulated platelets.

Results In the anticoagulance effect test, *Lonicerae Folium* and ChondroT very well. The effect was high in order of *Lonicerae Folium*-*Angelicae Gigantis*-*Phellodendri Cortex*-*Osterici Radix* and *Clematidis Radix*.

Conclusions ChondroT has anti-condensing effects on blood platelet. (**J Korean Med Rehabil 2018;28(2):47-60**)

Key words ChondroT, *Lonicerae Folium*, *Angelicae Gigantis Radix*, *Phellodendri Cortex*, *Osterici Radix*, *Clematidis Radix*.

서론»»»»

血行은 혈액이 혈관을 통하여 신체의 각 부분으로 이동하는 것을 의미한다. 혈액은 신체의 각 조직으로 산소와 영양분을 공급하고 세포에서 만들어낸 노폐물을 제거해 준다¹⁾. 또한 우리 몸에 필요한 호르몬을 운반하고, 외부의 유해한 물질로부터 세포를 방어하며²⁾, 일정한 체온을 유지시켜주고, 지혈작용을 하는 등 신체 내 항상성을

유지하는 역할을 한다³⁾. 따라서 혈액의 원활한 흐름은 신체기능을 유지하는데 매우 중요하다⁴⁾.

이러한 혈액의 순환에 장애가 생길 경우 뇌졸중, 동맥경화 등 뇌심혈관 질환이 발생하는데, 특히 뇌혈관 질환과 심장질환은 2004년 이후 국내 사망원인의 2위와 3위를 차지할 정도로 높은 발생빈도를 보이고 있다⁵⁾. 따라서 혈액순환의 중요도는 계속 증가되고⁶⁾, 血行의 이상을 초래하는 인자들에 대한 관리 또한 중요해졌다.

한의학에서 血은 形을 成하게 하는 것으로⁷⁾, 찰이 되어 몸 속을 다스리며 五臟을 조화롭게 하고 육부로 흠어지며 經脈으로 들어간다⁸⁾. 또한 근골, 장부를 濡養하는 작용을 하며 전신을 순행 하여 안으로는 장부 밖으로는 피육, 근골까지 전신의 장부, 형체, 九竅 등의 조직기관에 끊임없이 순환하여 영양, 자운작용을 하여 인체의 정상적인 생리활동을 유지하게 한다⁹⁾.

ChondroT는 관절염 치료를 위해 개발 중인 한약제제로 대강활탕과 청열사습탕의 구성 한약제인 강활, 당귀, 위령선, 금은화, 황백의 조합으로 만들어졌다.

강활은 祛風除濕止痛散寒의 효능으로 관절의 痺證을 해소하고 지통하는 작용이 있으며¹⁰⁾, 당귀는 甘溫하며 祛風濕藥과 배합하여 風濕痺痛을 치료하고, 항염증 및 혈액순환 개선의 작용이 있다^{11,12)}. 또한 위령선은 祛風除濕, 通經活絡의 효능을 가지며¹⁰⁾ 강활과 배합될 경우 항염증에 상승작용을 나타내고¹³⁾, 금은화는 해독작용과 소염, 항응고작용을 하며^{14,15)}, 황백은 淸熱燥濕, 瀉火解毒으로 항염증의 효과가 있다^{11,16)}.

이에 본 연구는 ChondroT와 그 구성 약재의 개별 투여에 대한 항응고 효과를 확인하기 위해 실시되었으며, Thrombin, Collagen으로 활성화된 혈소판에 대한 응집능 반응 실험에서 ChondroT의 항응고 효과에 대한 유의미한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 동물

체중이 약 1,800 g의 뉴질랜드 화이트 토끼의 耳動脈에서 채혈을 하였으며, 이때 항응고제 (ACD (anticoagulant citrate dextrose), citric acid)를 1/10의 비율로 사용하였다.

2. 약재

사용한 약재는 강활(*Osterici Radix*), 금은화(*Lonicerae Folium*), 당귀(*Angelicae Gigantis Radix*), 위령선(*Clematidis Radix*), 황백(*Phellodendri Cortex*)으로 (주)옴니허브(대구, 한국)에서 구입하여 사용하였다(Table I).

3. 시료 추출

강활, 금은화, 당귀, 위령선, 황백 각 단일 시료와 강활, 금은화, 당귀, 위령선, 황백을 배합한 복합 시료 ChondroT (강활 : 당귀 : 금은화 : 위령선 : 황백 = 6 : 4 : 4 : 4 : 3)를 준비하였다. 복합 시료 ChondroT 총량을 각각 105 g으로 정하였고, 각 단일 시료는 ChondroT 시료와 동량인 105 g으로 정하였으며, 각각 정제수 1000 ml에 넣어 3시간 동안 열수추출법으로 추출하였다. ChondroT 및 각 재료별 시료는 농축하여 50 ml이 되도록 하여 실험에 적용하였다. 50 ml로 농축된 것을 1×로 하였고, 이를 기준으로 0.2×, 0.1×, 0.05×로 희석하여 혈소판 응집능 실험에 적용하였다. 혈소판 응집능은 트롬빈(thrombin)과 콜라겐(collagen)에 자극된 상태를 구분하여 측정하였다.

4. 혈소판 응집능 측정

뉴질랜드 화이트 토끼를 챔버에 넣고 고정 후 耳動脈에서 혈액을 채취하였는데, 이 때 항응고제로서 ACD(anticoagulant citrate dextrose), citric acid를 1/10의 비율로 conical tube에 미리 채워둔 후 40 ml의 혈액을 얻었다.

채혈한 전혈을 230 × g로 10분 동안 원심 분리하여 혈소판이 풍부한 상층액 PRP(platelet rich plasma)를 얻은 후 다시 800 × g로 10분 동안 원심 분리하여 혈소판이 거의 존재하지 않는 상층액 PPP(platelet poor plasma)을

Table I. Composition of ChondroT and the Used Parts of 5 Individual Herbs

Latin name	Scientific name	Family	Used part	Rate	Source
<i>Osterici Radix</i>	<i>Ostericum koreanum Maximowicz</i>	<i>Umbelliferae</i>	Root	6	Korea
<i>Lonicerae Folium</i>	<i>Lonicera japonica Thunberg</i>	<i>Caprifoliaceae</i>	Root	4	China
<i>Angelicae Gigantis Radix</i>	<i>Angelica gigas Nakai</i>	<i>Umbelliferae</i>	Root	4	Korea
<i>Clematidis Radix</i>	<i>Clematis manshurica Ruprecht</i>	<i>Ranunculaceae</i>	Leaf	4	China
<i>Phellodendri Cortex</i>	<i>Phellodendrom amurense Ruprecht</i>	<i>Rutaceae</i>	Tree bark	3	China

Table II. Changes on the Aggregation-test of Thrombin after ChondroT and Constituent Materials (Dosage 0,05X) in Rabbit Blood

Group	Aggregation Rate (%)		
	1,5 min. phase	3,5 min. phase	4,5 min. phase
Control	11.7±18.7	65.7±5.6	73.6±0.9
GEH	-0.3±2.7	27.3±15.5**	44.9±0.7**
DG	0.8±0.3	28.8±21.1**	59.4±1.2**
KH	-0.8±1.5	51.7±11.6*	65.6±0.5**
WRS	0.1±0.6	48.7±14.4*	66.4±1.1**
HB	0.4±0.2	30.3±23.8**	62.8±1.2**
CondroT	0.1±0.2	19.4±18.0**	50.2±1.5**

Values are expressed Mean±SD.

Control, Thrombin or Collagen-stimulated blood platelet and saline treated

GEH, Thrombin or Collagen-stimulated blood platelet and 0,05x Lonicerae Folium treated

DG, Thrombin or Collagen-stimulated blood platelet and 0,05x Angelicae Gigantis Radix treated

KH, Thrombin or Collagen-stimulated blood platelet and 0,05x Osterici Radix treated

WRS, Thrombin or Collagen-stimulated blood platelet and 0,05x Clematidis Radix treated

HB, Thrombin or Collagen-stimulated blood platelet and 0,05x Phellodendri Cortex treated

ChondroT, Thrombin or Collagen-stimulated blood platelet and 0,05x ChondroT

Table III. Changes on the Aggregation-test of Thrombin after ChondroT and Constituent Materials (Dosage 0,1X) in Rabbit Blood

Group	Aggregation Rate (%)		
	1,5 min. phase	3,5 min. phase	4,5 min. phase
Control	14,1±20,0	69,2±6,4	79,4±1,3
GEH	0,8±0,5	2,2±8,1**	29,8±1,6**
DG	0,4±0,4	-0,4±7,3**	39,7±4,1**
KH	-0,5±3,1	48,1±7,8**	55,7±0,7**
WRS	-0,2±0,7	49,6±10,2**	63,7±0,9**
HB	0,5±0,4	29,7±18,5**	50,6±1,0**
CondroT	0,4±0,4	-1,3±3,7**	37,0±7,4**

Table IV. Changes on the Aggregation-test of Thrombin after ChondroT and Constituent Materials (Dosage 0,2X) in Rabbit Blood

Group	Aggregation Rate (%)		
	1,5 min. phase	3,5 min. phase	4,5 min. phase
Control	2,6±5,6	61,1±12,5	75,1±1,1
GEH	1,0±0,6	-3,6±3,4**	6,1±1,2**
DG	0,8±0,4	-2,2±6,6**	21,2±1,9**
KH	-0,1±2,0	12,2±11,7**	28,2±0,4**
WRS	1,0±0,5	25,5±15,5**	44,6±0,9**
HB	-0,4±0,2	3,1±8,8**	18,8±0,6**
CondroT	1,0±0,5	-4,8±4,5**	10,3±2,8**

The groups refer to Table II. Values are expressed Mean±SD.

* P<0,05, †P<0,01 compared with control.

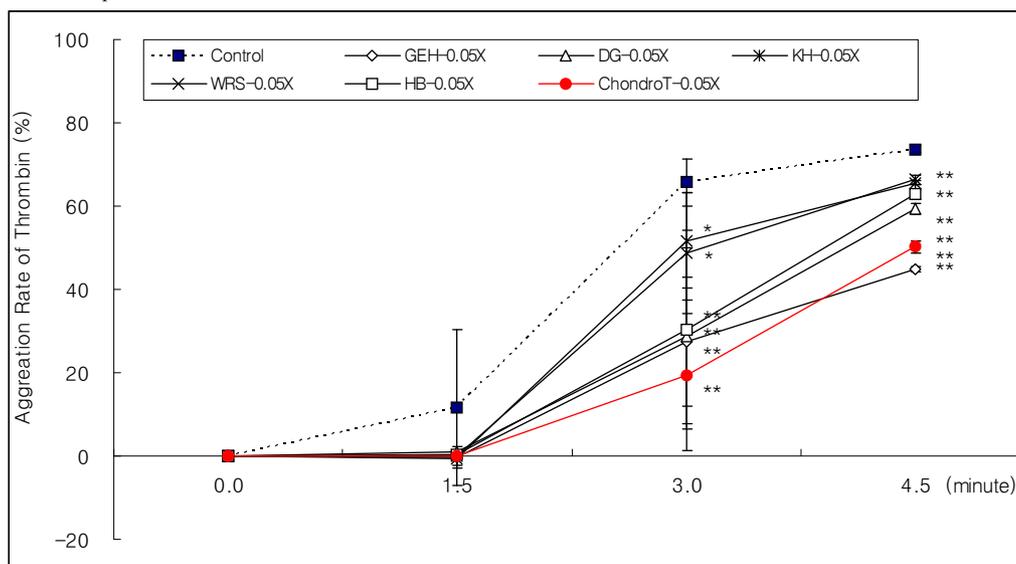


Fig. 1-1. Effects of ChondroT and constituent materials (Dosage 0,05X) on aggregation-test of thrombin in rabbit blood(Phase-by-phase summation analysis data).

The groups refer to Table II, Values are expressed Mean±SD.
 * P<0.05, †P<0.01 compared with control.

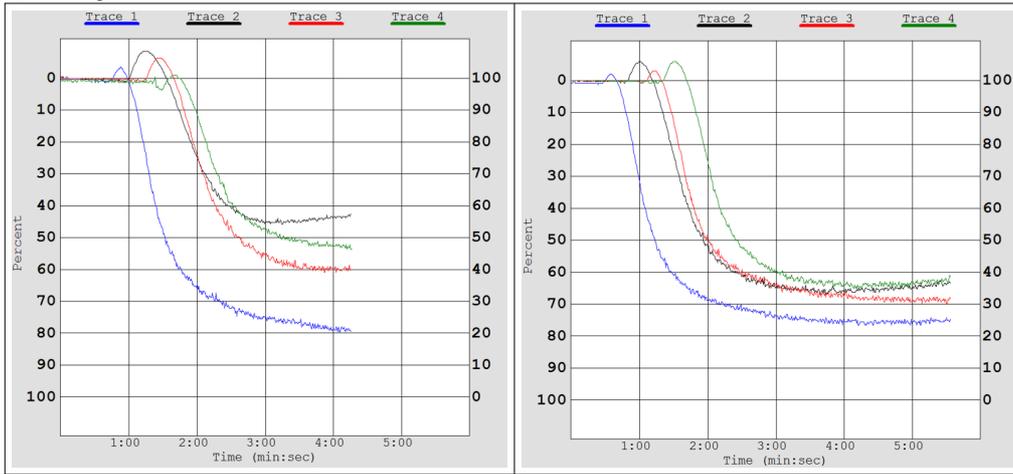


Fig. 1-2. Effects of ChondroT and constituent materials (Dosage 0.05X) on aggregation-test of thrombin in rabbit blood(Original data). [Left figure]

Trace1 : Control, saline treated, Trace2 : 0.05x Lonicerae Folium treated, Trace3 : 0.05x Angelicae Gigantis Radix treated, Trace4 : 0.05x ChondroT

[Right figure]

Trace1 : Control, saline treated, Trace2 : 0.05x Osterici Radix treated, Trace3 : 0.05x Clematidis Radix treated, Trace4 : 0.05x Phellodendri Cortex treated

The groups refer to Table III, Values are expressed Mean±SD.

* P<0.05, †P<0.01 compared with control.

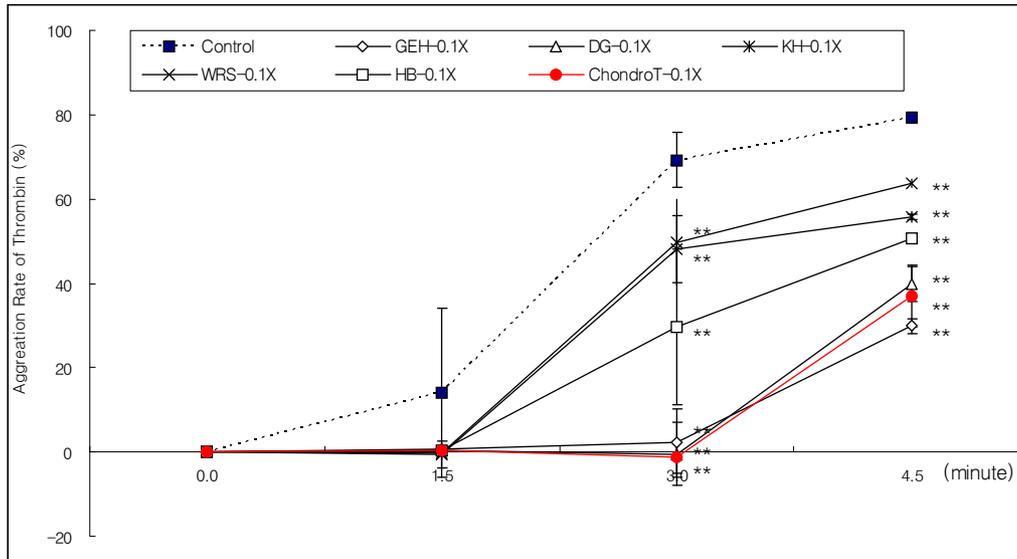


Fig. 2-1. Effects of chondroT and constituent materials (Dosage 0.1X) on aggregation-test of thrombin in rabbit blood(Phase-by-phase summation analysis data).

3) 0.2× 농도의 ChondroT 및 각 시료별 반응

Thrombin으로 자극된 상태에서 0.2x농도에서 ChondroT 및 각 단일 시료별 항응집 활성을 측정된 결과, 3.5 min

phase에서 Control이 69.2±6.4%를 보인 것에 비하여 단일 시료와 ChondroT는 모두 유의한 감소를 나타내었고 ChondroT가 가장 낮은 수준을 보였으며, 4.5 min. phase에서 Control이 79.4±1.3%를 보인 것에 비하여 단일시료

The groups refer to Table III. Values are expressed Mean±SD.

* P<0.05, †P<0.01 compared with control.

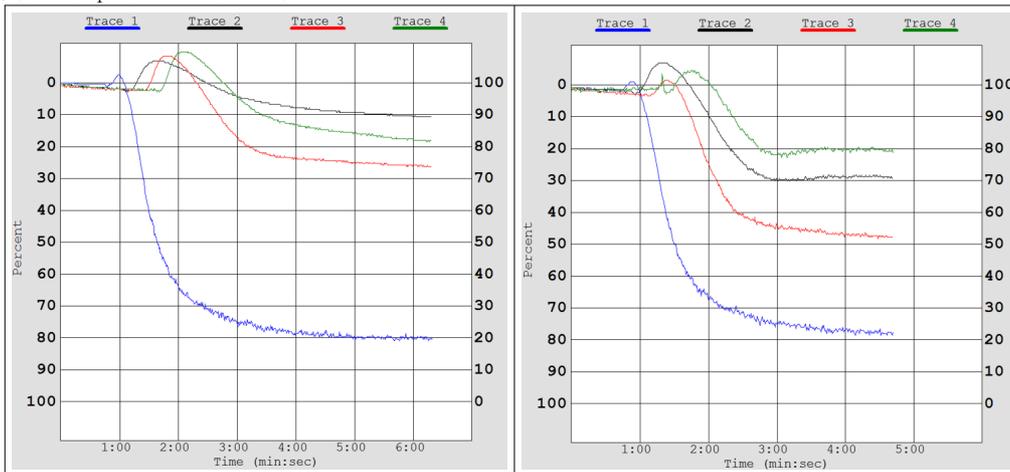


Fig. 2-2. Effects of ChondroT and constituent materials (Dosage 0.1X) on aggregation-test of thrombin in rabbit blood(original data). [Left figure]

Trace1 : Control, saline treated, Trace2 : 0.1x Lonicerae Folium treated, Trace3 : 0.1x Angelicae Gigantis Radix treated, Trace4 : 0.1x ChondroT

[Right figure]

Trace1 : Control, saline treated, Trace2 : 0.1x Osterici Radix treated, Trace3 : 0.1x Clematidis Radix treated, Trace4 : 0.1x Phellodendri Cortex treated

The groups refer to Table IV. Values are expressed Mean±SD.

* P<0.05, †P<0.01 compared with control.

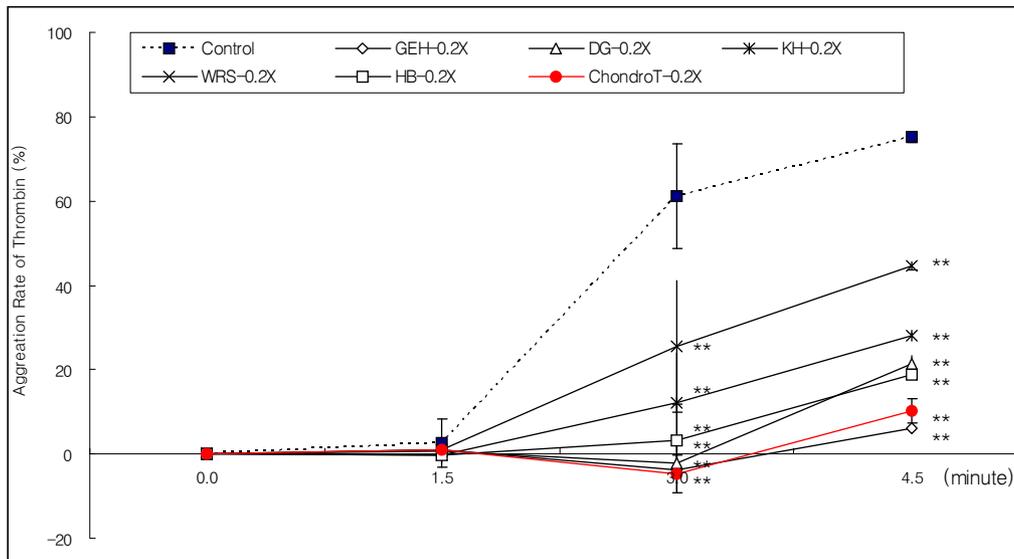


Fig. 3-1. Effects of ChondroT and constituent materials (Dosage 0.2X) on aggregation-test of thrombin in rabbit blood(Phase-by-phase summation analysis data).

The groups refer to Table IV. Values are expressed Mean±SD.
 * P<0.05, †P<0.01 compared with control.

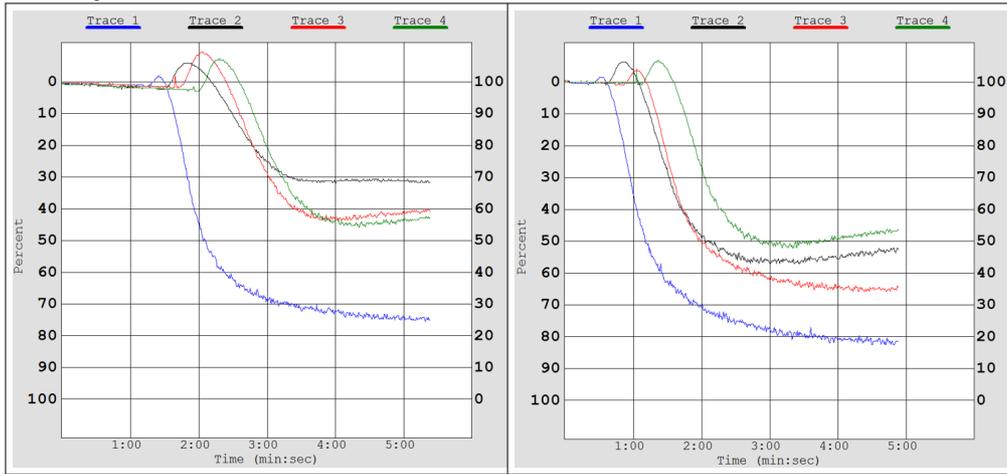


Fig. 3-2. Effects of ChondroT and constituent materials (Dosage 0.2X) on aggregation-test of thrombin in rabbit blood(Original data).
 [Left figure]
 Trace1 : Control, saline treated, Trace2 : 0.2x Lonicerae Folium treated, Trace3 : 0.2x Angelicae Gigantis Radix treated, Trace4 : 0.2x ChondroT
 [Right figure]
 Trace1 : Control, saline treated, Trace2 : 0.2x Osterici Radix treated, Trace3 : 0.2x Clematidis Radix treated, Trace4 : 0.2x Phellodendri Cortex treated

모두와 배합 시료 ChondroT는 유의한 감소를 나타내었고, ChondroT는 금은화(Lonicerae Folium, GEH)시료 다음으로 낮은 수준을 보였다(Table IV, Fig. 3-1, 3-2).

2. 콜라겐(Collagen)으로 자극된 혈소판에 대한 항응집 반응

1) 0.05× 농도의 ChondroT 및 각 시료별 반응

Collagen으로 자극된 상태에서 0.05x농도에서 ChondroT 및 각 단일 시료별 항응집 활성을 측정된 결과, 3.5 min phase에서 Control이 52.8±16.8%를 보인 것에 비하여 당귀(Angelicae Gigantis Radix, DG)시료를 제외한 단일 시료군과 ChondroT는 모두 유의한 감소를 나타내었고 황백(Phellodendri Cortex,HB)시료, 강활(Osterici Radix, KH)시료 다음으로 ChondroT가 낮은 수준을 보였으며, 4.5 min. phase에서 Control이 70.6±1.2%를 보인 것에 비하여 단일 시료 모두와 배합 시료 ChondroT는 유의한 감소를 나타내었고, ChondroT는 단일 시료와 비슷한 수준을 보였다(Table V, Fig. 1-1, 1-2).

Table V. Changes on the Aggregation-test of Collagen after ChondroT and Constituent Materials (Dosage 0.05X) in Rabbit Blood

Group	Aggregation Rate (%)		
	1.5 min. phase	3.5 min. phase	4.5 min. phase
Control	-0.0±0.9	52.8±16.8	70.6±1.2
GEH	-1.3±3.9	32.1±15.8*	51.5±0.4**
DG	-0.4±1.6	35.2±15.9	54.6±0.7**
KH	0.3±0.5	20.3±23.2*	57.6±1.8**
WRS	0.4±0.6	24.3±23.3*	59.4±1.4**
HB	0.3±0.2	9.6±17.1**	56.6±3.0**
ChondroT	0.2±0.2	23.2±23.1*	57.7±1.6**

2) 0.1× 농도의 ChondroT 및 각 시료별 반응

Collagen으로 자극된 상태에서 0.1x농도에서 ChondroT 및 각 단일 시료별 항응집 활성을 측정된 결과, 3.5 min phase에서 Control이 65.9±8.8%를 보인 것에 비하여 단일 시료와 ChondroT는 모두 유의한 감소를 나타내었고 ChondroT가 가장 낮은 수준을 보였으며, 4.5 min. phase에서 Control이 75.5±0.3%를 보인 것에 비하여 단일시료 모두와 배합 시료 ChondroT는 유의한 감소를 나타내었

The groups refer to Table V. Values are expressed Mean±SD.

* P<0.05, †P<0.01 compared with control.

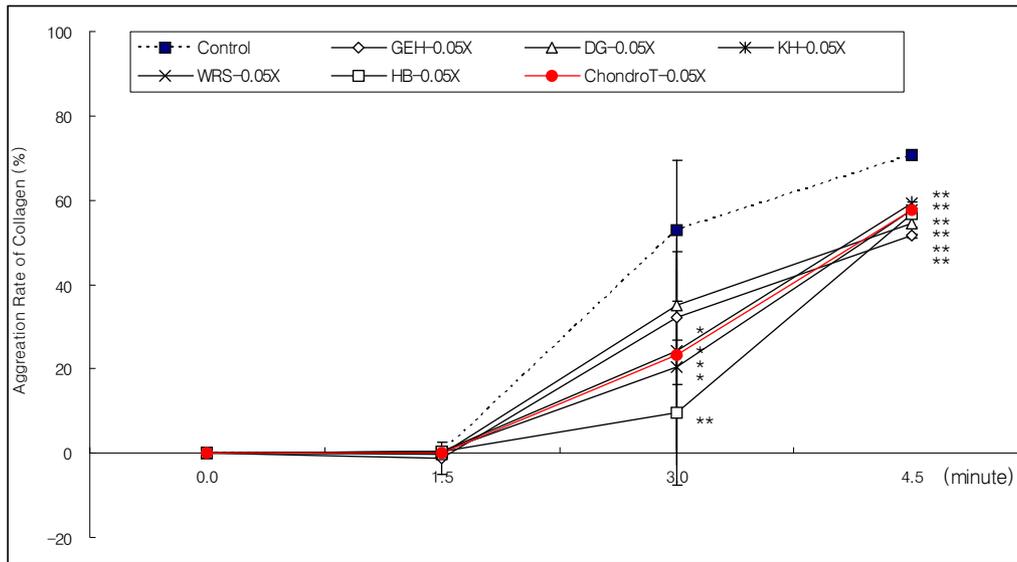


Fig. 4-1. Effects of ChondroT and constituent materials (Dosage 0.05X) on aggregation-test of collagen in rabbit blood(Phase-by-phase summation analysis data).

The groups refer to Table V. Values are expressed Mean±SD.

* P<0.05, †P<0.01 compared with control.

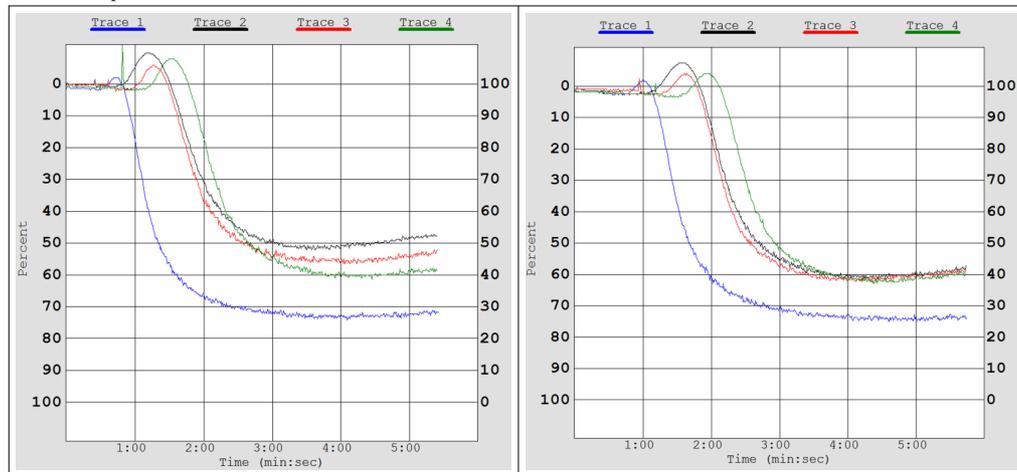


Fig. 4-2. Effects of ChondroT and constituent materials (Dosage 0.05X) on aggregation-test of collagen in rabbit blood(Original data). [Left figure]

Trace1 : Control, saline treated, Trace2 : 0.05x Lonicerae Folium treated, Trace3 : 0.05x Angelicae Gigantis Radix treated, Trace4 : 0.05x ChondroT

[Right figure]

Trace1 : Control, saline treated, Trace2 : 0.05x Osterici Radix treated, Trace3 : 0.05x Clematidis Radix treated, Trace4 : 0.05x Phellodendri Cortex treated

The groups refer to Table VI. Values are expressed Mean±SD.
 * P<0.05, †P<0.01 compared with control.

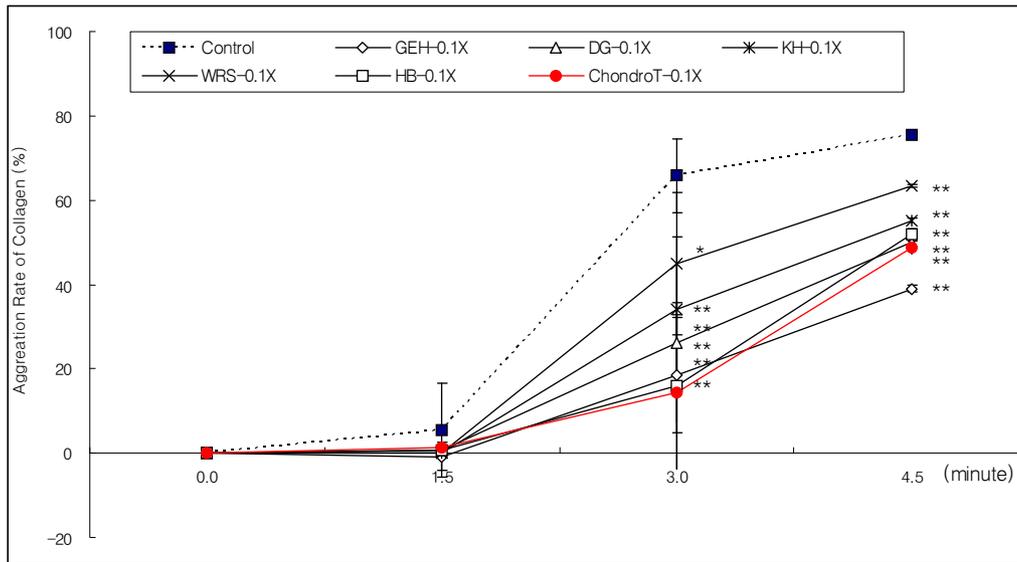


Fig. 5-1. Effects of ChondroT and constituent materials (Dosage 0.1X) on aggregation-test of collagen in rabbit blood (Phase-by-phase summation analysis data).

The groups refer to Table VI. Values are expressed Mean±SD.
 * P<0.05, †P<0.01 compared with control.

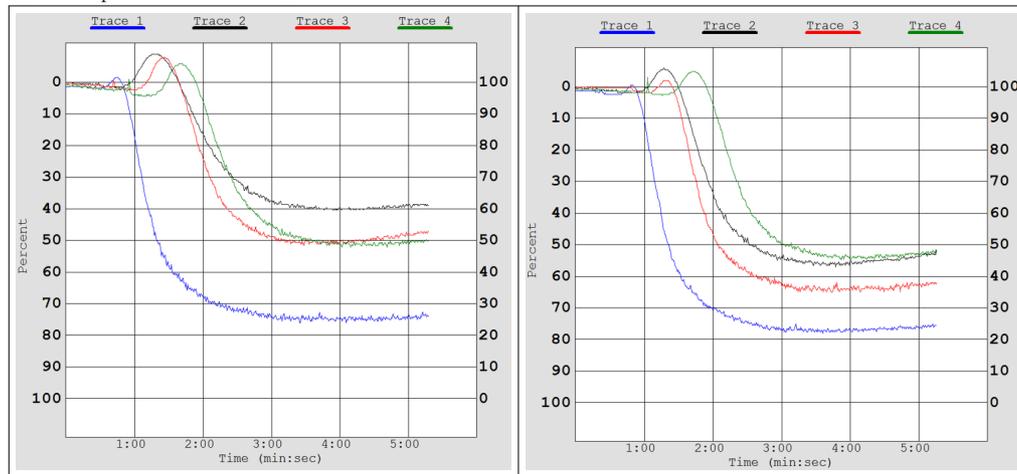


Fig. 5-2. Effects of ChondroT and constituent materials (Dosage 0.1X) on aggregation-test of collagen in rabbit blood(Original data). [Left figure]

Trace1 : Control, saline treated, Trace2 : 0.1x Lonicerae Folium treated, Trace3 : 0.1x Angelicae Gigantis Radix treated, Trace4 : 0.1x ChondroT

[Right figure]

Trace1 : Control, saline treated, Trace2 : 0.1x Osterici Radix treated, Trace3 : 0.1x Clematidis Radix treated, Trace4 : 0.1x Phellodendri Cortex treated

Table VI. Changes on the Aggregation-test of Collagen after ChondroT and Constituent Materials (Dosage 0.1X) in Rabbit Blood

Group	Aggregation Rate (%)		
	1,5 min. phase	3,5 min. phase	4,5 min. phase
Control	5.5±11.1	65.9±8.8	75.5±0.3
GEH	-1.0±3.0	18.6±13.6**	39.0±0.7**
DG	0.7±0.6	26.1±18.8**	50.0±0.4**
KH	0.1±1.7	34.2±17.1**	55.2±0.6**
WRS	0.2±0.5	44.8±16.9*	63.3±0.3**
HB	0.5±0.4	16.0±19.7**	51.8±1.4**
ChondroT	1.5±1.1	14.5±18.4**	48.7±1.7**

고, ChondroT는 금은화(Lonicerae Folium, GEH)시료 다음으로 낮은 수준을 보였다(Table VI, Fig. 5-1, 5-2).

3) 0.2× 농도의 ChondroT 및 각 시료별 반응

Collagen으로 자극된 상태에서 0.2x농도에서 ChondroT 및 각 단일 시료별 항응집 활성을 측정된 결과, 3.5 min phase에서 Control이 61.0±7.2%를 보인 것에 비하여 단일 시료와 ChondroT는 모두 유의한 감소를 나타내었고 ChondroT는 황백(Phellodendri Cortex,HB)시료 다음으로 가장 낮은 수준을 보였으며, 4.5 min. phase에서 Control이 69.6±0.6%를 보인 것에 비하여 단일시료 모두와 배합 시료 ChondroT는 유의한 감소를 나타내었고, ChondroT

Table VII. Changes on the Aggregation-test of Collagen after ChondroT and Constituent Materials (Dosage 0.2X) in Rabbit Blood

Group	Aggregation Rate (%)		
	1,5 min. phase	3,5 min. phase	4,5 min. phase
Control	6.4±12.1	61.0±7.2	69.6±0.6
GEH	0.2±2.2	13.3±9.2**	31.3±1.8**
DG	0.7±0.4	16.2±14.3**	37.4±0.7**
KH	-0.3±2.6	14.6±12.4**	36.0±1.3**
WRS	-0.0±0.9	39.4±11.4**	52.2±0.3**
HB	0.4±0.5	4.9±12.1**	36.0±2.1**
ChondroT	1.0±0.6	7.5±11.7**	35.9±2.5**

The groups refer to Table VII. Values are expressed Mean±SD. * P<0.05, †P<0.01 compared with control.

Group	Aggregation Rate (%)		
	1,5 min. phase	3,5 min. phase	4,5 min. phase
Control	2.6±5.6	61.1±12.5	75.1±1.1
GEH	1.0±0.6	-3.6±3.4**	6.1±1.2**
DG	0.8±0.4	-2.2±6.6**	21.2±1.9**
KH	-0.1±2.0	12.2±11.7**	28.2±0.4**
WRS	1.0±0.5	25.5±15.5**	44.6±0.9**
HB	-0.4±0.2	3.1±8.8**	18.8±0.6**
ChondroT	1.0±0.5	-4.8±4.5**	10.3±2.8**

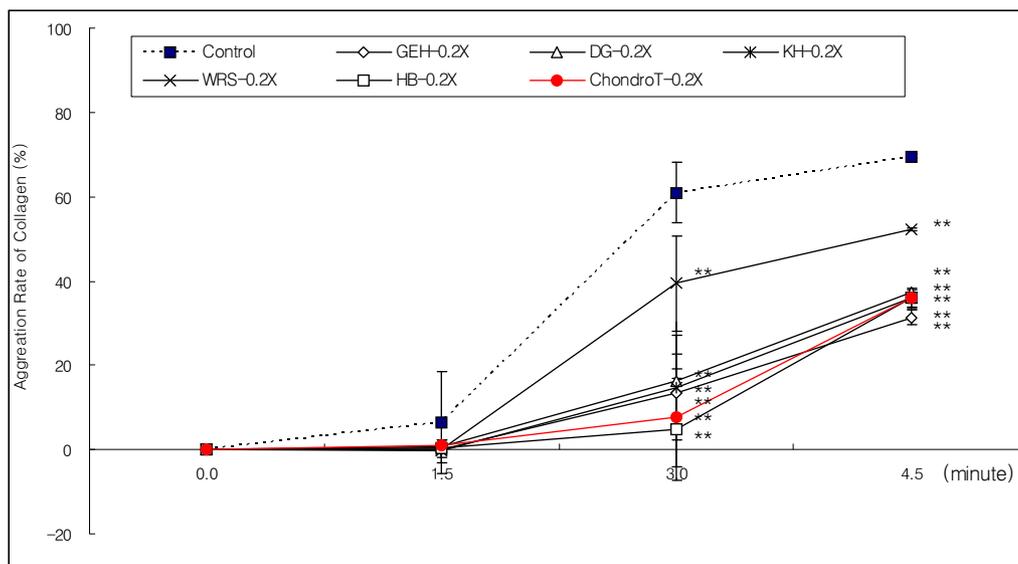


Fig. 6-1. Effects of ChondroT and constituent materials (Dosage 0.2X) on aggregation-test of collagen in rabbit blood(Phase-by-phase summation analysis data).

The groups refer to Table VII. Values are expressed Mean±SD.

* P(0.05, †P<0.01 compared with control.

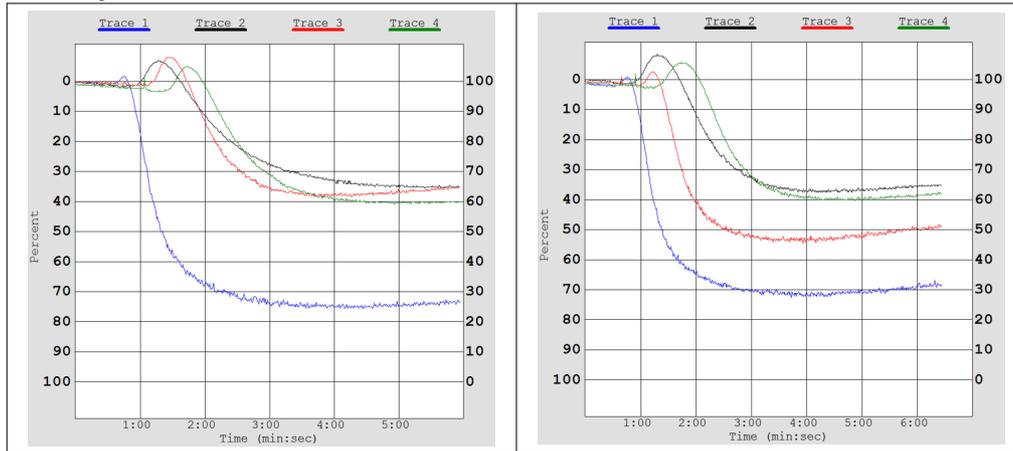


Fig. 6-2. Effects of ChondroT and constituent materials (Dosage 0,2X) on aggregation-test of collagen in rabbit blood(Original data). [Left figure]

Trace1 : Control, saline treated, Trace2 : 0,2x Lonicerae Folium treated, Trace3 : 0,2x Angelicae Gigantis Radix treated, Trace4 : 0,2x ChondroT

[Right figure]

Trace1 : Control, saline treated, Trace2 : 0,2x Osterici Radix treated, Trace3 : 0,2x Clematidis Radix treated, Trace4 : 0,2x Phellodendri Cortex treated

는 위령선(Clematidis Radix, WRS)시료를 제외한 나머지 시료들과 비슷한 수준을 보였다(Table VII, Fig. 6-1, 6-2).

고찰»»»»»

뇌졸중, 동맥경화, 심근경색 등의 혈액순환 장애로 발생하는 심혈관계 질환은 유럽, 미국, 아시아 등 전 세계 국가의 주요 사망 원인이 되고 있다^{17,18)}. 2014년 한국보건사회연구원의 보고에 따르면 우리나라 국민의 심혈관 질환, 뇌혈관질환 등 혈액순환과 관련 질환은 점차 증가하고 있으며, 교통사고를 제외한 우리나라 사망 원인의 1, 2위를 차지하고 있다¹⁹⁾.

인체는 혈액순환을 통해 혈장 및 혈구세포로 구성된 혈액이 신체 각 조직에 산소와 영양분을 공급하고 세포내 대사를 통해 생성된 노폐물을 제거하여 항상성을 유지한다^{20,21)}. 이 역할을 수행하기 위해서는 구성 세포 및 조직의 기능이 정상적으로 유지되어야 하며 혈액의 순환이 원활히 이뤄져야 한다²²⁾. 혈액 중 혈장은 혈액응고와 관련된 coagulation factors로 구성되어 있고, 적혈구, 혈소판, 면역세포 등의 혈액세포들과 상호 작용을 주고받으며 평

형상태를 유지한다^{23,24)}. 혈관이 손상되면 혈관내벽의 von Willebrand factor, collagen, fibronectin 등이 노출되면서 혈소판의 부착을 촉진한다²⁵⁾. 혈소판이 활성화되면 Ca²⁺, thromboxane A₂, serotonin 등을 유리하여 주위의 혈소판 응집을 증가시키고, 혈장에 존재하는 coagulation factor와 반응하여 혈괴를 형성하여 지혈이 더 신속하게 일어나도록 한다^{26,27)}. 지혈 작용은 손상된 부위의 혈액 손실을 최소화하고 혈액의 정상적인 순환을 유지하는 방어 기전이다²⁸⁾. 그러나 과도한 지혈작용 및 혈괴(clot)의 생성은 혈행 이상을 초래하며 혈전(thrombus)과 같은 병변을 유발한다²⁹⁾. 혈전이 생성되면 정맥에서 혈액순환장애로 부종이나 염증이 발생하고 동맥에서는 허혈이나 경색으로 심근경색증³⁰⁾, 뇌졸중³¹⁾, 폐동맥 경색증³²⁾ 등의 질환이 초래된다. 이와 더불어 혈소판 활성화 시 혈관조절 인자들(serotonin, TXA₂ 등)이 유리되어 혈관을 수축시킨다³³⁾. 이 과정에서 혈소판의 응집반응을 지연시키는 것이 본 실험에서 확인한 ChondroT의 효과이다. 따라서 ChondroT의 항응고 효과는 현재 상용중인 항혈소판 약물(anti-platelet drug)과 비교하여 살펴 볼 필요가 있다. 대표적인 항혈소판 약물로는 aspirin, sulfinpyrazone, dipyridamole 및 propranolol이 있으며 이 약물은 장기간 복용에 대한

부작용이 있다. aspirin은 위장관 출혈, 레이증후군, 구토, 의식장애의 부작용이 있으며^{34,35)}, sulfinpyrazone은 출혈 증가, AST, ALT, ALP 상승 등의 간 기능 악화, 피부 발진, 크레아틴 상승으로 인한 수분 나트륨 저류의 부작용이 있고^{36,37)}, dipyridamole은 열감, 심계항진, 혈압강하, 구토, 식욕부진, 어지러움의 부작용이 있으며, propranolol은 저혈당, 무력감, 피로감, 무과립구증, 말초동맥순환장애 등의 부작용이 있다^{38,39)}. 따라서 이 약물은 관절염 환자와 같이 장기적인 치료가 필요한 환자에게 사용하기 부적합하다.

ChondroT는 대강활탕과 청열사습탕⁴⁰⁾의 구성 약물인 강활, 당귀, 위령선, 금은화, 황백의 조합으로 만들어진 한약제제이다. 대강활탕은 위생실록에 수록된 처방으로⁴¹⁾ 風濕相搏하여 肢節腫痛하며 不可屈伸한 증을 치료하며^{7,42,43)} 去風濕, 通經絡, 지통의 효능을 가지며^{11,12,16)} 최근 CFA 유발 관절염이 있는 동물모델에서 iNOS, nNOS의 발현을 유의하게 감소시키는 것이 확인된 처방이다¹⁸⁾. 또한 청열사습탕은 痺證, 통풍, 역절풍, 관절동통 등을 치료하는 처방으로⁷⁾ 최근 carrageenan으로 유발된 관절염에 부종 증가를 억제시키며, WBC, ESR, CRP, urine NO 및 synoviocytesNO를 감소시키는 효과가 확인된 처방이다⁴⁴⁾.

한의학에서 혈은 인체를 구성하고 인체의 생명활동을 유지하는 기본물질의 하나로서⁴⁵⁾ 廣義의 혈은 혈액이 가지고 있는 營養과 滋潤작용 그리고 그 물질적 기초를 의미하며, 이는 순환의 뜻을 내포하고 있다⁹⁾. 혈액은 경맥에서 끊임없이 흐르면서 전신을 영양하는 작용을 담당하기에 ChondroT의 通經絡 작용은 혈액순환의 의미와 상통하며, 혈액순환의 효과를 검증하기 위해서는 혈소판에 대한 항응고 작용이 선행되어 확인되어야 한다.

ChondroT는 관절염 치료를 목적으로 보건산업진흥원 한의약선도기술개발 한약제제 사업에서 개발 중인 처방이다. 하지만 본 연구는 관절염이 아닌 항응고 작용이라는 부가적인 효능을 확인하기 위해 진행되었다. 기원 처방인 대강활탕과 청열사습탕의 通經絡작용을 현대과학에서 항응고 작용과 연계하여 실험하였고, 각 구성 약재와 혼합물의 항응고 효과를 비교하여 수치화하였다. 항응고 작용이라는 단일 효과의 관점에서 ChondroT는 금은화, 황백에 못미치는 결과를 도출하지만, 관절염 치료라는 주 적응증에 항응고 작용이라는 부가적인 효과를 가진다는 점에서 ChondroT는 단일 제제보다 다양한 치료효과를

가진다.

본 실험은 혈소판의 응집에 대한 실험이기에 5분 이라는 짧은 시간동안 반복 관찰된 결과로 항응고에 대한 효과만 확인되었다. 하지만 한의학에서 通經絡은 항응고보다 넓은 의미인 혈액순환 개선을 포함하는 개념으로, 혈액순환 효과에 대한 확인은 장기간의 추가 실험을 필요로 한다. 본 연구는 ChondroT 구성 약물의 항응고 효과를 확인하였으며, Collagen과 Thrombin으로 활성화된 혈소판에 대해 금은화와 ChondroT가 높은 항응고 효과가 있음을 확인하였다. 또한 ChondroT와 그 구성 약재의 항응고 효과를 비교하여 관찰하였다.

결론»»»»

ChondroT 구성 약재가 Thrombin과 Collagen으로 자극된 혈소판에 미치는 항응고 효과에 대하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Thrombin으로 활성화된 혈소판에 대한 응집능 반응에서 ChondroT의 농도별 20%, 10%, 5% 응집능은 각각 10.3%, 37.0%, 50.2%를 나타내었다. 단일 시료와 비교하였을 때 ChondroT는 3.5 min phase에서 가장 낮은 응집률을 보였으며 4.5 min phase에서 금은화 다음으로 낮은 응집률을 보였다.
2. Collagen으로 활성화된 혈소판에 대한 응집능 반응에서 ChondroT의 농도별 20%, 10%, 5% 응집능은 각각 35.9%, 48.7%, 57.7%를 나타내었다. 단일 시료와 비교하였을 때 5% 농도에서 ChondroT는 단일 시료와 비슷한 수준의 응집률을 보였으며, 10% 농도에서 ChondroT는 3.5 min phase에서 가장 낮은 응집률을 보였고, 4.5 min phase에서 금은화 다음으로 낮은 응집률을 보였다. 20%의 농도에서 ChondroT는 3.5 min phase에서 황백 다음으로 낮은 응집률을 보였고, 4.5 min phase에서 금은화 다음으로 낮은 응집률을 보였다.
3. Thrombin과 Collagen으로 활성화된 혈소판에 대한 ChondroT와 단일 시료들의 응집능을 측정된 결과, 금은화와 ChondroT가 높은 항응고 효과를 나타냈으며, 금은화-당귀-황백-강활-위령선의 순서로 높은 항응고 효과를 나타냈다.

4. 항응고 작용이라는 단일 효과의 관점에서 ChondroT는 금은화에 못미치는 결과를 가진다. 하지만 ChondroT는 주 적응증이 관절염이며 항응고 작용이라는 부가적인 효과도 가진다는 점에서 단일 구성 약재보다 다양한 치료에 활용 가능하다.

References»»»»

1. Adji A, Hirata K, O'Rourke MF. Clinical use of indices determined non-invasively from the radial and carotid pressure waveforms, *Blood Press Monit*, 2006;11(4):215-21.
2. Jung CJ. Effect of *Ulmus davidiana* var. *japonica* Nakai ethanol extract on antioxidative system and lipid metabolism of rat [dissertation]. [Gwangju]:Chosun University; 2006.
3. Kwon ST, Park EH, Paek GY, Jang YS, Hwang JK, Pyun YR, Kim SB, Yeo IH, Chung KH. Anti-thrombotic and anti-hypercholesterolemic effects of natural plants extract mixture. *Korean J. Henatology*, 1996;(6):11-24.
4. Mustard JF, Packham MA. Factors influencing platelet function: adhesion, release, and aggregation. *Pharmacological Reviews*, 1970;22(2):97-137.
5. Statistics Korea, 2014 Official cause of death statistics. Daejeon:Statistics Korea, 2014:4-43.
6. Health Insurance Review & Assessment Service. Healthcare Bigdata Hub [Internet]. c2015[updated on 2016 Apr; cited 2015 Jun 24]. Available from: URL: <http://opendata.hira.or.kr>
7. Heo J. *Donguibogam: principles and practice of eastern medicine*. Hadong:Donguibogam Publishing Co. 2005:121-39.
8. A college of Korean Medical Classics, Huang Di Nei Jing (Yellow Emperor's Inner Canon). rev ed, Daejeon:JooMin Publisher, 2005:201-4.
9. Faculty member of a college of Korean Medical Physiology. *College of Korean Medical physiology*. rev ed. Paju:JipMoonDang. 2008:148-56.
10. Kang BS. *Herbal medicine: medium-compatible application*. Seoul:Younglimsa, 2004:152, 449, 646.
11. Korean Medicine University Herbology Editing Commission. *Herbology*. Seoul:Younglimsa, 2011:159, 221, 305, 631.
12. Shin S, Jeon JH, Park D, Jang JY, Joo SS, Hwang BY, Choe SY, Kim YB. Anti-inflammatory effects of and ethanol extract of *Angelica gigas* in a carrageenan-air pouch inflammation model. *Exp Anim*, 2009;58(4):431-6.
13. Kim SJ, Chun JM, Yang WK, Cheon MS, Sung YY, Park JY, Kim HK. Synergistic effect of *notopterygium incisum* with *clematis manshurica* in the anti-inflammatory activity. *Kor J Herbology*, 2010;25(4):11-6.
14. Lee YS, Jang SI. Study on the anti-inflammatory effects of the remedy prescribed with *Ionicerae flos* and *scutellariae radix* in U937 cells. *The Korean Journal of Oriental Medical Prescription*, 2010;18(1):121-32.
15. Kang YG, Ryu IH, Kim SB, Choi CM, Seo YJ, Cho HB. A study on the inhibitory effect and mechanism of *Ionicera japonica* on type I interferon. *J Korean Obstet Gynecol*, 2013;26(2):17-32.
16. Kim JY, Lee H. A study of the effect of herbal-acupuncture with *Phellodendri cortex* solution on collagen-induced arthritis in DBA/1J mice. *The Korean Journal of Meridian & Acupoint*, 2007;24(2):163-84.
17. Pedersen F, Butrymovich V, Kelbæk H, Wachtell K, Helqvist S, Kastrup J, Holmvang L, Clemmensen P, Engstrøm T, Grande P, Saunamäki K, Jørgensen E. Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI. *Journal of the American College of Cardiology*, 2014;64(20):2101-08.
18. Shin HY, Lee JY, Song JH, Lee SM, Lee JH, Lim BS, Kim HR, Heo S. Cause-of-death statistics in the Republic of Korea, 2014. *J Korean Med Assoc*, 2016;59(3):221-32.
19. Choi JM. Study on sanitary management of deceased bodies through categorical analysis of cause of death. 2017;17(7):265-75.
20. Kim KT, Lee IJ, Chung KY, Chun SI. Hypereosinophilic syndrome on the extremities associated with abnormal peripheral blood circulation. *Korean Journal of Dermatology*, 1995;33(1):104-8.
21. Kim JG, Yoon CY. The study on the relation of the live blood analysis and the differentiation of syndromes according to the state of qi, blood and body fluid(氣血津液辨證). *The Journal of the Korea Institute of Oriental Medical Diagnostics*, 2001;5(1):76-98.
22. Nam H, Lee SG, Kim DW, Kim JW, Kim KY, Kim SG, Kim MM, Chung KT. Effects of acai berry ethanolic extracts on production of nitric oxide and activity of angiotensin converting enzyme related to blood circulation. *Journal of Life Science*, 2013;23(6):743-50.
23. Kim YH, Chung ES, Im SA, Chung RK, Kim SC, Lee MA, Jung WS. Evaluation of the appropriateness of red cells, platelets and fresh frozen plasma utilization. *Korean J Lab Med*, 2003;23(6):448-54.
24. Bae HG, Heo WB, Lee NY, Suh JS. Clinical utility of reticulocyte parameters in the early detection of hematopoietic engraftment after stem cell transplantation. *Korean J Lab Med*, 2003;23(5):299-303.
25. Shin KS, Son BR. Experience of use of platelet function analyzer-100 closure times: the evaluation of platelet function according to thrombocytes. *ChungBuk Medical Journal*, 2012;22(1):77-82.
26. Seo GY. Inhibitory effects of natural chalcones on platelet aggregation [master's thesis]. [Asan]:SoonChunHyang University;2008:1-17.

27. Lee BW. Hemostatic problems and thrombelastogram. *InJe Medical Journal*. 1995;16(2):163-75.
28. Park YM, Bang IS. Bacterial phosphate homeostasis: role of phosphate transporters. *Korean Journal of Microbiology*. 2012;48(2):57-62.
29. Park JM. Pathophysiology of thrombosis and thrombolysis. *Korean J Stroke*. 2009;11:105-10.
30. Yoon MH, Tahk SJ, Choi SY, Lian ZX, Choi TY, Chang HJ, Lu SJ, Hwang GS, Goh JH, Shin JH, Choi BI. Microvascular integrity and ventricular function according to early ST-segment resolution in acute myocardial infarction. *Korean Circulation J*. 2003;33(3):183-95.
31. Kwon JH, Rha JH. Recent advances in thrombolysis of acute ischemic stroke. *J Korean Med Assoc*. 2013;56(5):402-9.
32. Cho JH, Park CW, Cho BR, Choi DH, Cho SJ, Lee SH, Hwang SO, Ahn HC, Ahn M, Seo JY, Yoo KC. A case of pulmonary thromboembolism associated with Protein C deficiency. *Journal of the Korean Society of Emergency Medicine*. 2003;14(1):125-8.
33. Kook YJ, Baek YH, Kim JK, Choi BK, Choi SH, Kim YI. Modification of endothelium on contractile response of brain vessels to contracting agents. *Korean Society of Pharmacology*. 1988;24(2):203-16.
34. Rajah SM, Crow MJ, Penny AF, Ahmad R, Watson DA. The effect of dipyridamole on platelet function: correlation with blood levels in man. *Br J Clin Pharmacol*. 1977;4:129-33.
35. Smith JB, Willis AL. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nature New Biol*. 1971;231(25):235-7.
36. Ali M, McDonald JW. Effect of sulfinpyrazone on platelet prostaglandin synthesis and platelet release of serotonin. *J Lab Clin Med*. 1977;89(4):868-75.
37. Harker LA, Wall RT, Harlan JM, Ross R. Sulfinpyrazone prevention of homocysteine-induced endothelial cell injury and arteriosclerosis. *Clinical Research*. 1978;26:554A.
38. Mills DCB, Roberts GCK. Effect of adrenaline on human blood platelet. *J Physiol*. 1967;193:443-453.
39. Weksler BB, Gillick M, Pink J. Effect of propranolol on platelet function. *Blood*. 1977;49(2):185-96.
40. So WB. *Jebyeongwonhuron*. Beijing:InMinWeeSaeng publisher. 1980:48.
41. Nacheonik. *The annals of the sanitation*. Beijing: InMinWeeSaeng publisher. 1983:370-1.
42. Ju MS. *Medicine a thesaurus(EeMoonBoGam)*. Seoul:IlJungSa. 1990:224-5.
43. Hwang DY. *A revision Bangyakapyeon*. Seoul: NamSanDang. 1986:125-6.
44. Han EJ. *The effects of Chungyeulsaseip-tang (Qingrexieshi-tang) on anti-inflammatory, analgesic and anti-febrile activities on the arthritis [dissertation]*. [Seoul]:Dongguk University;2003:27-9.
45. Han SM. *An Introduction to Eastern Medicine*. Seoul: YeGang publisher. 2005:102-4.