



Review Article / 종설

<金匱要略> 內 瓜蒌와 薤白이 포함된 3方劑에 대한 研究動向 考察

오원중¹, 박정아², 변성희¹, 김상찬^{1*}

¹대구한의대학교 한의과대학, ²대구한방병원

A Review Study of Researches on Three Decoctions Including Fructus trichocanthis and Bulbus allii macrostemi in Geum-Gwe-Yo-Ryak

Won-jong Oh¹, Chung A Park², Sung Hui Byun¹, Sang Chan Kim^{1*}

¹College of Korean Medicine, Daegu Haany University

²Daegu Korean Hospital, Daegu Haany University

ABSTRACT

Objectives : The purpose of this study is to review the effect of Guaruhaebaekbaekju-tang (GHBJ), Guaruhaebaekbanha-tang (GHBH) and Jisilhaebaekgyeji-tang (JHGJ) by summarizing Korean and English articles.

Methods : The study was based on 23 papers published since 1995. Papers were searched on seven domestic electronic databases including Koreantk, NDSL, RISS, KISS, OASIS, Koreamed and Library of Korea University and three international electronic databases including PUBMED, Embase and Science Direct.

Results : 1. 23 research papers were collected, including 13 *in vitro* studies, 6 *in vivo* studies, 2 case reports and 2 literature studies.

2. GHBJ, GHBH and JHGJ showed significant myocardial protective and anti-hyperlipidemic and anti-inflammatory effects. In addition, researches on anti-oxidant, thrombosis, and atherosclerosis have been conducted in various ways.

3. It can be confirmed that these studies are related to Chest and back pain (胸背痛), Insomnia by chest paralysis (胸痺不得臥), Stabbing pain that radiates from chest to back (心痛徹背), Chest numbness (心中痞), Obstruction of *qi* in the chest (留氣結在胸), Fullness sensation in chest (胸滿) among the <Geumgyeyoryak> terms.

Conclusion : Through these results, close association was found between classic description and modern research about GHBJ, GHBH and JHGJ, and the possibility of providing objective evidence was confirmed. To improve the quality of the study, large scale studies will be required to evaluate the authority of GHBJ, GHBH and JHGJ.

Key words : Guaruhaebaekbaekju-tang, Guaruhaebaekbanha-tang, Jisilhaebaekgyeji-tang, herbal medicine, Korean medical treatment.

I. 緒論

심혈관계 질환은 2016년 기준 전 세계 사망원인 중 1위를 차지하며 연간 1790만 건 이상의 사망을 유발하는 것으로 추정된다. 심혈관계 질환으로 인한 사망자 5명 중 4명은 심근경색에 기인하며, 이 중 1/3은 70세 이전에 발생한다고 알려져 있다¹⁾. 2018년 질병관리본부에 따르면, 우리나라의 심혈관계 질환으로 인한 사망률은 최근 10년간 지속적으로 상승하여 2018년 전체 사망자 수의 19%를 차지하였으며, 그 중 급성심근경색증으로 인한 사망은 연간 남자 10만 명당 50건, 여자 10만명당 20건으로 추정된다고 보고하였다²⁾.

또한, 심혈관계 질환의 진료비 또한 8조원으로 암 진료비 5.5조원보다 높다고 보고되었으며, 질환이 유발되기까지의 이환 경로에서 고혈압, 고지혈증 등의 선행질환이 기여하는 바가 크나 적절한 관리가 저조하다고 알려져 있어 앞으로 사회적으로 더 큰 문제가 될 것으로 보여 진다²⁾. 특히 심혈관계 질환의 경우 급성심근경색으로 인한 사망이 가장 많아 증상이 시작된 후 생존율은 타 질환보다 현저히 낮으므로 평소 예방하는 것이 최선의 치료라고 볼 수 있다.

한편, 한의학적으로 심혈관계 질환은 胸背痛, 胸滿, 喘息咳唾, 短氣 등의 증상을 가진 胸痺에 해당하며 이러한 질환에 대해 <金匱要略> 胸痺心痛短氣病脈證治篇에서는 枳實薤白桂枝湯, 瓜蒌薤白白酒湯, 瓜蒌薤白半夏湯이 수록되어 오랜 기간 동안 임상에서 활용되고 있다³⁾. 세 方劑 모두 <方劑學>에서 理氣劑 중 行氣劑로 분류되어 있으며, 枳實薤白桂枝湯은 溫陽散結하고 祛痰下氣하는 효능이 있다고 알려져 있어 胸痺證에 胸滿而痛하고, 심하면 胸部的 통증이背部까지 미치며 喘息咳唾, 短氣, 氣가 脇下로부터 上逆膻心하고 舌苔가 白膩하며 脈象이 沈弦 혹은 緊한 증상을 치료한다고 기록되어 있다. 瓜蒌薤白白酒湯은 通陽散結하고 行氣化痰하는 효능이 있어 胸痺證에 胸部가 隱痛한 증상에 쓰인다고 서술되어 있다. 瓜蒌薤白半夏湯은 胸痺證에 痰濁結聚가 심하여 胸背痛이 더욱 심하며 氣가 脇下에서 上逆膻心한 증상을 치료한다고

기술되어 있다. 또한 세 方劑에는 瓜蒌 薤白 등이 응용되는데, 瓜蒌의 行氣化痰하고 薤白의 溫陽散結시키는 功效를 통하여 胸痺를 치료하며 임상에서는 협심증, 만성기관지염, 늑간신경통 등에 응용할 수 있다고 기술하였다⁴⁾. 세 方劑의 主治證에 대하여 <韓醫方劑學>에서는 3방제 모두 瓜蒌와 薤白을 위주로 하여, 通陽散結 祛痰寬胸의 작용을 하여 胸痺를 치료하는 常用方이 된다고 하였으며, 瓜蒌薤白白酒湯은 胸痺에 痰濁이 비교적 가벼운 환자를 치료하며 胸痛, 喘息, 短氣의 증상으로 나타나며, 瓜蒌薤白半夏湯은 胸痺에 痰濁이 비교적 심한 환자를 치료하며, 胸痛이 등까지 전달되어 安臥할 수 없는 경우, 枳實薤白桂枝湯은 胸痺에 氣結이 비교적 심한 환자를 치료하며, 胸中痞滿하고 上逆衝心한 증상을 제시하였다⁵⁾. <心系內科學>에서는 세 方劑의 공통적인 主治證인 胸痺의 병리기전에 대하여 기술하였는데 일반적으로 本虛標實이 자주 나타나므로 辨證에 있어서 우선 虛實 標本을 분명히 구분해야 한다고 기록하였다. 나타나는 시기에 따라 분류하면 發作期에는 標實證이 주가 되며 緩解期에는 本虛證이 주가 된다고 설명하였다. 標實證의 辨證 類型에는 痰濁壅塞, 陰寒凝滯, 血瘀氣滯, 痰瘀氣滯가 있고, 本虛證의 辨證 類型에는 心氣不足, 氣陰兩虛, 脾胃陽虛, 心腎陰虛, 氣虛陽脫 등이 있다. 이 중에서 瓜蒌薤白半夏湯과 瓜蒌薤白白酒湯은 標實證에 해당하는데, 胸悶 氣短喘促 肢體沈重 痰多 舌苔濁膩 脈滑 등의 증상이 보이면 痰濁壅塞으로 辨證하여 通陽泄濁하고 割痰開結하는 瓜蒌薤白半夏湯을, 胸痛徹背 心悸 喘息不能平臥 面色蒼白 四肢厥冷 舌苔白 脈沈細 등의 증상이 보이면 辛溫通陽하고 開痺散寒하는 瓜蒌薤白白酒湯을 응용할 수 있다고 차이점을 기술하였다⁶⁾.

여러 醫書에서 기술된 枳實薤白桂枝湯, 瓜蒌薤白白酒湯, 瓜蒌薤白半夏湯의 병리기전 및 주치증을 종합해보면, 현대 의학적으로 심근경색, 협심증 및 동맥경화증 등 심혈관 질환 및 혈관 노화와 관련된 질병의 증상과 유사하다고 볼 수 있다⁴⁻⁶⁾.

이에 저자는 심혈관계 및 혈관 노화 질환 등을 치료할 수 있는 枳實薤白桂枝湯, 瓜蒌薤白白酒湯, 瓜蒌

*Corresponding author: Sang Chan Kim, Research Center for Herbal Convergence on Liver Disease, Department of Herbal Prescription, College of Korean Medicine, Daegu Haany University, 1, Hanuidae-ro, Gyeongsan-si, Gyeongsangbuk-do, 38610, Republic of Korea

Tel : +82-53-819-1862, Fax : +82-53-819-1860, E-mail : sckim@dhu.ac.kr

•Received : October 19, 2020 / Accepted : November 24, 2020

薤白半夏湯에 대하여 현재까지 국내외에서 발표된 다양한 논문들을 기반으로 분석하여, 실험적 및 임상적 근거가 어떤 분야에서 어느 정도까지 구축되어 있는지를 고찰함과 동시에 고전과 현대 연구 간의 상관성을 밝혀 임상적 근거를 구축함으로써 심혈관계 질환에 대한 한의학적인 치료 방법 제고 및 해당분야 한방치료의 활성화에 기여하고자 한다.

II. 研究方法

1. 검색 사이트

본 논문은 2020년 3월 1일 이전까지 국내외에 발표된 瓜蒌薤白半夏湯, 瓜蒌薤白白酒湯, 枳實薤白桂枝湯과 관련된 논문을 대상으로 하였다. 한글 문헌은 한국전통지식포탈 (<http://www.koreantk.com>), 학술연구정보서비스 (<http://www.riss.kr>), 국가과학기술정보센터 NDSL (<http://www.ndsl.kr>), 한국전통포탈 (<http://oasis.kiom.re.kr>), KISS (<http://kiss.kstudy.com>), 한국학술정보 Koreamed (<http://www.koreamed.org>), 고려대학교 도서관 (<http://library.korea.ac.kr>) 등 7개 사이트에서 검색하였다. 해외 논문은 PUBMED (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), Embase (<http://www.embase.com>), Science Direct (<http://www.sciencedirect.com>) 3개 사이트를 이용하였다.

2. 검색방법

'瓜蒌薤白', '瓜蒌薤白半夏湯', '瓜蒌薤白白酒湯', '枳實薤白', '枳實薤白桂枝湯', 'Gualou Xiebai', 'Gualou Xiebai Banxia', 'Gualou Xiebai Banxia Decoction', 'Gualou Xiebai Banxia tang', 'Gualou Xiebai Baijiu', 'Gualou Xiebai Baijiu Decoction', 'Gualou Xiebai Baijiu tang', 'Zhishi Xiebai', 'Zhishi Xiebai Banxia', 'Zhishi Xiebai Decoction', 'Zhishi Xiebai tang', 'Zhishi Xiebai Banxia Decoction', 'Zhishi Xiebai Banxia tang'을 검색어로 하여 데이터베이스에서 검색한 결과 총 129편의 논문이 검색되었다. Koreantk에서 3편, NDSL 4편, RISS 5편, KISS 5편, OASIS 6편, Koreamed 2편, 고려대학교 도서관 8편, PUBMED 25편, Embase 20편, Science Direct 에서는 51편이 검색되었다. 한글 및 영어로 기술된 논문으로 한정하되, 논문 주제에는 제한을 두

지 않고 기초실험에 관한 연구, 임상논문, 고찰논문 등을 모두 포함하여 총 23편의 논문을 선정하였다 (Fig.1).

3. 자료 분석 방법

각 논문을 *In vitro* study, *In vivo* study, Case report, Literature study로 분류하여 결과를 추출하고 정리하였다.

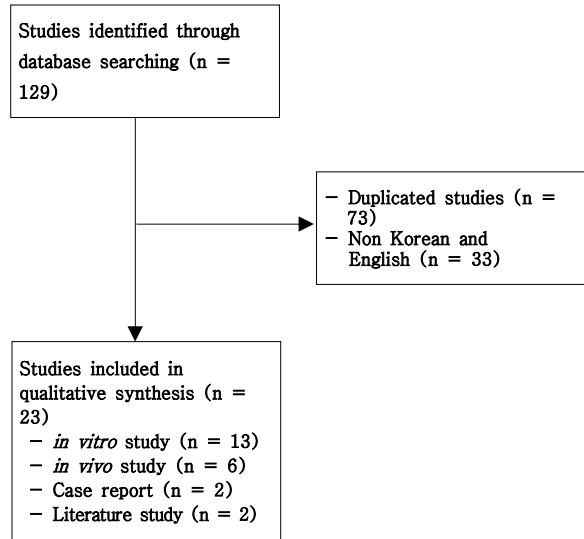
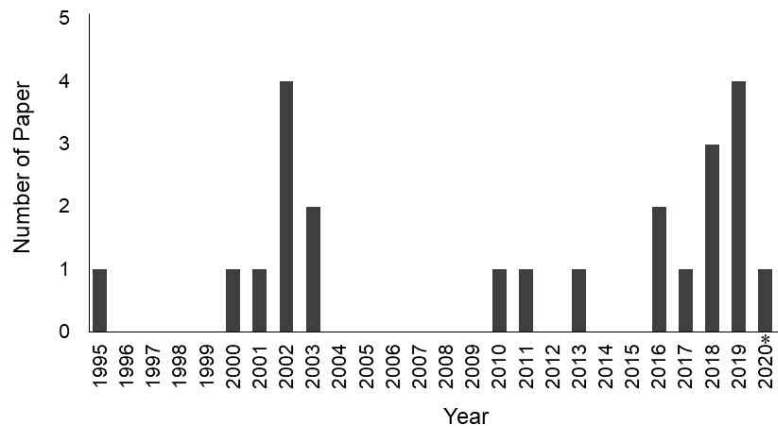


Fig.1. Article Selection Flow Chart

III. 本論

枳實薤白桂枝湯, 瓜蒌薤白半夏湯, 瓜蒌薤白白酒湯에 관한 논문 23건은 연구방법에 따라 *in vitro* 연구, *in vivo* 연구, Case report, Literature study로 분류하였다. 본 논문에서는 이러한 분류를 토대로 하여 차례대로 나열한 후 내용을 개괄적으로 서술하였다. 연도별로 살펴보면 본격적인 연구는 1995년부터 시작되었다 (Fig. 2). 전체 논문을 연구방법에 따라 분류하면 *in vitro* 연구가 13편, rat 및 mouse을 이용한 *in vivo* 연구가 6편, Case report 2편, Literature study 2편이 발표되었다 (Fig. 3). 또한 방제별로 살펴보면 枳實薤白桂枝湯이 7편, 瓜蒌薤白白酒湯이 14편, 瓜蒌薤白半夏湯이 9편 연구되었다 (Fig. 4, Table 1).



* 2020년 수치는 2020년 3월 1일 이전까지 발표된 논문의 개수임.

Fig. 2. Distribution of Number of Papers According to Year

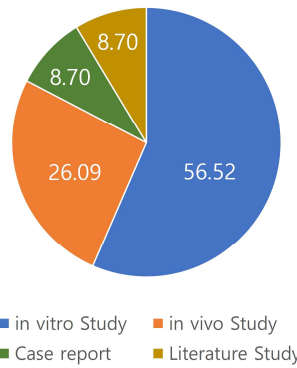


Fig. 3. Distribution of Article Types (%)

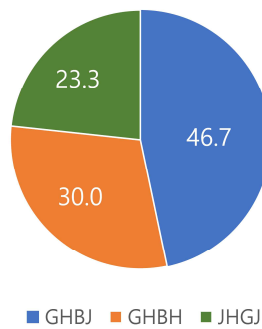


Fig. 4. Distribution of Prescriptions (%)

JHGJ : Jisilhaebaekgyejitang
 GHBH : Guaruhaebaekbaekjutang
 GBJ : Guaruhaebaekbanhatang



Table 1. Distribution of Prescriptions in Each Article

Author; year	JHGJ	GHBJ	GHBH
Jung <i>et. al.</i> ; 2001 ⁷⁾	●	●	●
An <i>et. al.</i> ; 2002 ⁸⁾			●
He <i>et. al.</i> ; 2002 ⁹⁾		●	
He <i>et. al.</i> ; 2002 ¹⁰⁾		●	
Jang; 2002 ¹¹⁾	●		
Jang <i>et. al.</i> ; 2003 ¹²⁾	●		
Park <i>et. al.</i> ; 2003 ¹³⁾		●	
Yang <i>et. al.</i> ; 2018 ¹⁴⁾	●	●	●
Lin <i>et. al.</i> ; 2018 ¹⁵⁾		●	
Zhang <i>et. al.</i> ; 2019 ¹⁶⁾		●	
Li <i>et. al.</i> ; 2019 ¹⁷⁾		●	
Son <i>et. al.</i> ; 2019 ¹⁸⁾		●	●
Yu; 2019 ¹⁹⁾	●		
Kim <i>et. al.</i> ; 1995 ²⁰⁾			●
Park <i>et. al.</i> ; 2000 ²¹⁾		●	
Zhang; 2011 ²²⁾			●
Ding <i>et. al.</i> ; 2013 ²³⁾		●	
Ding <i>et. al.</i> ; 2016 ²⁴⁾		●	
Yan <i>et. al.</i> ; 2018 ²⁵⁾		●	
Yun <i>et. al.</i> ; 2010 ²⁶⁾	●		
Lee <i>et. al.</i> ; 2017 ²⁷⁾		●	●
Liu <i>et. al.</i> ; 2016 ²⁸⁾			●
Wu <i>et. al.</i> ; 2020 ²⁹⁾	●		●

JHGJ : Jisilhaebaekgyejitang
 GHBJ : Guaruhaebaekbaekjutang
 GHBH : Guaruhaebaekbanhatang

1. *In vitro* 연구

면 Table 2와 같다.

In vitro 연구 논문은 모두 13편이었으며 도표화하

Table 2. *In vitro* Studies

Title of paper	Author; year	Language
Studies on the Development of Antihyperlipidemic Drugs from Oriental Herbal Medicines (Ⅲ) - Antihyperlipidemic Effects of Gamigwaruhaebaekwhanggumtang and Its Constituent Herbal Medicines in vitro	Jung <i>et. al.</i> ; 2001 ⁷⁾	Korean
Effects of Guaruhaebaekbanhatang Extract on Beating Rate and LDH Activity in Cultured Rat Myocardial Cells	An <i>et. al.</i> ; 2002 ⁸⁾	Korean
The active constituents from Gualouxiebaibaijiutang part I : Active Saponins	He <i>et. al.</i> ; 2002 ⁹⁾	English
Two new steroidal saponins from "Gualouxiebaibaijiutang" consisting of Fructus trichocanthis and Bulbus allii macrostemi	He <i>et. al.</i> ; 2002 ¹⁰⁾	English
Effects of Jisilhaebaekgyejitang Extract in Cultured Rat Myocardial Cells	Jang; 2002 ¹¹⁾	Korean
Protective Effects of Jisilhaebaekgyejitang and constituents extract on cultured rat myocardial cell treated by XO/HX	Jang <i>et. al.</i> ; 2003 ¹²⁾	Korean
Protective Effects of Guaruhaebaekbaekjutang extract in XO/HX treated rat myocardial cells	Park <i>et. al.</i> ; 2003 ¹³⁾	Korean
Deciphering the multicomponent synergy mechanism from a systems pharmacology perspective - Application to Gualou xiebai decoction for coronary heart disease	Yang <i>et. al.</i> ; 2018 ¹⁴⁾	English

Metabolites profile of Gualou xiebai baijiu decoction (a classical traditional Chinese medicine prescription) in rats by ultra-performance liquid chromatography coupled with quadrupole time	Lin <i>et. al.</i> ; 2018 ¹⁵⁾	English
Discovery of cardio-protective constituents of Gualou xiebai decoction, a classical traditional Chinese medicinal formula	Zhang <i>et. al.</i> ; 2019 ¹⁶⁾	English
Discovery of the mechanisms and major bioactive compounds responsible for the protective effects of Gualou xiebai decoction on coronary heart disease by network pharmacology analysis	Li <i>et. al.</i> ; 2019 ¹⁷⁾	English
Effects of Geumgweoryak prescription for chest pain including kwaruhaebaekbanhatang and kwaruhaebaekpaekjutang in macrophage polarization	Son <i>et. al.</i> ; 2019 ¹⁸⁾	Korean
Prevention of vascular aging by Jisilhaebaekgyejitang inducing regulation the polarization of macrophages	Yu; 2019 ¹⁹⁾	Korean

2001년 정등⁷⁾은 瓜蒌薤白白酒湯, 瓜蒌薤白半夏湯, 枳實薤白桂枝湯을 모두 포함한 方劑群 (STP-I), 여기에 瓜蒌 枳實 桂枝를 배로 증량한 方劑群 (STP-II), 여기에 黃芩을 加味한 方劑群 (STP-III) 및 각 方劑를 구성하는 瓜蒌, 半夏, 薤白, 厚朴, 枳實, 桂枝와 실험결과상 양호한 항고지혈 효과가 있다고 알려진 玄胡索, 竹茹, 山查, 黃芩까지 총 3가지 方劑와 10종의 本草를 대상으로 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase (HMG-CoA reductase) 저해효과, 1,1-diphenyl-2-picryl-hydrazyl (DPPH) 항산화 효과, 지질과산화 형성억제효과, Low density lipoprotein (LDL) 산화 억제효과를 분석하였다.

HMG-CoA reductase 저해효과 실험에서는 흰쥐의 microsomes에서 콜레스테롤 합성에 관여한다고 알려진 HMG-CoA reductase를 분리하여 저해활성을 평가하였다. IC₅₀값을 기준으로 하여 분석했고, 양성대조군으로는 Compactin을 사용하였으며 Compactin의 값은 0.004mg/ml였다. 10종의 本草를 먼저 분석한 결과, 枳實과 黃芩의 IC₅₀값이 1.0mg/ml에서 나타나 가장 양호한 효과를 나타내었다. 方劑에서는 瓜蒌薤白白酒湯, 瓜蒌薤白半夏湯, 枳實薤白桂枝湯의 IC₅₀값이 각각 3.382mg/ml, 4.892mg/ml, 2.224mg/ml 이었고, 이들을 모두 합친 方劑 (STP-I)는 2.035mg/ml로 더욱 양호했다. 또한 STP-II에서는 1.035mg/ml로 더욱 감소했으며, STP-III에서는 0.840mg/ml로 STP-II에 비하여 약 36%가량 더 양호한 저해활성을 나타내었다.

DPPH 항산화 효과 실험에서도 IC₅₀값을 기준으로 하여 평가하였고, 양성대조군으로 sodium ascorbate 0.005mg/ml를 사용했으며 IC₅₀값은 0.005mg/ml였다. 10종의 本草를 먼저 분석한 결과, 厚朴의 IC₅₀값이 0.008mg/ml로 sodium ascorbate와 가장 유사한 항산화효과가 나타났다. 한편, STP-I, II, III의 IC₅₀

값은 각각 0.03mg/ml, 0.05mg/ml, 0.03mg/ml로 나타나 本草의 조합에 의한 항산화 synergic effect는 나타나지 않았다.

지질과산화 형성억제효과 실험은 本草 중에서 항고지혈증 효능이 있는지 검토하기 위해 실시되었다. 흰 쥐 간 homogenate에서 H₂O₂를 산화제로 사용하여 인위적으로 과산화지질을 유발시킨 후, 지질과산화 형성저해활성을 IC₅₀값을 기준으로 평가하였으며 양성대조군은 설정하지 않았다. 10종의 本草를 먼저 분석한 결과, 黃芩의 IC₅₀값이 8.6mg/ml로 가장 양호했으며, STP-I, II, III을 대상으로 한 실험에서는 IC₅₀값이 각각 189.1mg/ml, 99.8mg/ml, 24.4mg/ml로 나타나 STP-III가 가장 우수하였다.

LDL 산화 억제효과 실험은 STP-III의 항고지혈증 효과를 밝혀내고자 수행되었다. STP-III을 가한 후 pro-oxidant로 20μmol/L copper sulphate를 가하여 234nm에서 10분 간격으로 300분간 흡광도를 비교하였고, 양성대조군으로 Lovastatin 0.08mg/ml를 사용하였다. 흡광도는 시간으로 나타나는데 lag time이 길수록 LDL 산화 억제효과가 있다고 볼 수 있다. STP-III를 첨가하지 않은 대조군의 lag time이 34.3±5.5분 이었고, STP-III을 0.04mg/ml 첨가한 경우는 45.6±1.4분, 0.4mg/ml 첨가한 경우는 120.4±8.2분, Lovastatin 0.08mg/ml를 첨가한 경우는 92.2±8.4분으로 나타나 STP-III 0.4mg/ml에서 유의한 효과를 확인할 수 있었다.

위 논문을 통해, 瓜蒌薤白白酒湯, 瓜蒌薤白半夏湯, 枳實薤白桂枝湯 및 세 가지 方劑의 합방인 STP-III의 항고지혈 효과를 볼 수 있었다.

2002년 안등⁸⁾은 瓜蒌薤白半夏湯 및 각 구성 本草가 산소자유기에 의해 손상된 심근세포에 대한 보호효과가 있는지 실험하였다. Xanthine oxidase/ hypoxanthine



(XO/HX)를 이용하여 산소자유기에 노출시키기 3시간 전에 여러 농도의 瓜蒌薤白半夏湯, 瓜蒌, 薤白, 半夏 검액을 심근세포에 처치하여 효과를 비교하였다. 보호효과는 Lactate dehydrogenase (LDH) 활성도와 심근세포 박동수 2가지 측면에서 분석하였다.

우선, XO/HX 농도에 따른 LDH 활성도의 차이를 측정하고자 0.1mM HX에 4~32 mU/ml 농도로 XO가 각각 들어있는 배양액에서 심근세포를 42시간 동안 처리 후 세포 생존율을 대조군과 비교한 결과, XO 농도 의존적으로 LDH 활성도가 증가하여 세포의 생존율이 감소하였으며 특히, 16mU/ml 이상에서 대조군에 비해 통계적으로 유의한 결과가 나타나 XO 농도 16mU/ml에서 실험을 진행하였다. XO 농도 16mU/ml에 심근세포를 42시간 처리하기 3시간 전에 각각 1~120 μ g/ml의 韓藥材 추출물을 심근세포에 전처리한 후, 세포외액으로 분비된 LDH 양을 조사하였다. 그 결과 瓜蒌薤白半夏湯群은 80 μ g/ml의 농도 이상에서 아무 것도 처치하지 않은 대조군에 비해 유의한 효과가 나타났으며, 개별 藥材群은 처리한 농도에 비례하여 독성을 방어하였으나 통계적인 유의성은 없었다.

심근세포 박동수 실험에서도 우선 XO/HX 농도에 따른 심근세포 박동 수를 측정하기 위해 XO가 포함된 배양액에 심근세포를 42시간 처리한 후 세포 생존율을 대조군과 비교하였고, 그 결과, 처리한 XO 농도에 비례하여 박동 수가 감소하였으며, XO 농도 25mU/ml 이상에서 대조군과 비교하여 통계적으로 유의한 결과가 나왔다. 그리하여 XO 농도 25mU/ml에서 실험을 진행하였으며, XO에 심근세포를 42시간 처리하기 3시간 전에 각각 15~100 μ g/ml의 韓藥材 추출물이 들어있는 배양액에 전처리한 후 박동수를 조사하였다. 그 결과, 瓜蒌薤白半夏湯群은 50 μ g/ml의 농도 이상에서 아무 것도 처치하지 않은 대조군에 비해 유의한 효과가 나타났으며, 개별 藥材群중에서는 薤白이 100 μ g/ml의 농도 이상에서 대조군에 비해 유의한 효과가 나타났으며, 瓜蒌群과 半夏群은 처리한 농도에 비례하여 독성을 방어하였으나 통계적인 유의성은 없었다.

즉, 위 논문은 瓜蒌薤白半夏湯의 산화적 손상에 대한 방어효과를 입증한 자료이며, 薤白 단독으로도 유의한 효과가 있었으나, 瓜蒌薤白半夏湯보다는 약한 억제반응을 보였다. 이를 통해 한약은 單方보다는 複

合方劑를 통해 相須, 相使 등의 시너지효과를 노릴 수 있을 것으로 생각된다.

2002년 He등⁹⁾은 瓜蒌薤白白酒湯에서 유효한 효과를 내는 saponin들을 알아보기 위한 실험을 하였다. 각 韓藥材들을 60% 에탄올 용액에서 추출한 후 에틸 아세테이트 (EtOAc)와 부탄올 (n-BuOH)에서 차례대로 정제한 후, chromatography 기법을 통해 각 saponin들을 분리하였다. 총 3가지의 saponin이 분리되었는데, 첫 번째 saponin의 구조식은 3-O- β -D-galactopyranosyl-hederagenin 28-O- β -D-xylopyranosyl (1 \rightarrow 6)- β -D-galactopyranosyl ester로 나타났고, FAB-MS, IR spectrum, HNMR spectrum, CNMR spectrum 분석상 oleanolic acid계열 중 hederagenin인 것으로 추정되었다. 두 번째 saponin의 구조식은 spirost 25 (27)-ene-2 β , 3 β -diol-3-O- β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 2)- β -D-galactopyranoside 로 나타났고, FAB-MS, IR spectrum, HNMR spectrum, CNMR spectrum 분석상 samogenin과 같은 특징을 나타내는 것으로 나타났다. 세 번째 saponin의 구조식은 26-O- β -D-glucopyranosyl-22 α -hydroxy-5 β -furost-25 (27)-ene-1 β , 3 β , 6 β , 26-tetraol-3-O- β -D-galactopyranoside로 나타났고, FAB-MS, IR spectrum, HNMR spectrum, CNMR spectrum 분석상 furostanol계 saponin인 것으로 밝혀졌다. 2002년 He등¹⁰⁾은 위 논문의 두 번째, 세 번째 saponin에 대한 또다른 실험을 통해 추가적인 정보를 발견하였다. High Performance Thin-Layer Chromatography (HPTLC), H-correlation specquantum coherence (COSY), H-detected heteronuclear multiple quantum coherence (HMQC) 실험 등을 통해 두 번째 saponin은 diglycoside가 주화합물임이 밝혀졌고, 세 번째 saponin은 β -chologenin이라는 부가적인 水化合物 (hydroxyl compound group)을 가지는 것으로 밝혀져 hydroxyl furostanol saponin으로 추정된다고 하였다.

2002년 장¹¹⁾, 2003년 장등¹²⁾은 枳實薤白桂枝湯 및 각 구성 本草가 산소자유기로 손상된 심근세포에 대한 미치는 영향을 실험하였다. Xanthine oxidase/hypoxanthine (XO/HX)를 이용하여 산소자유기에

노출시키기 3시간 전에 여러 농도의 枳實薤白桂枝湯, 枳實, 薤白, 瓜蒌仁, 厚朴, 桂枝 검액을 심근세포에 처치하여 효과를 비교하였다. 보호효과는 심근세포 박동수, lipid peroxidation, sulforhodamine B (SRB)정량, Lactate dehydrogenase (LDH) activity, DNA 합성능, c-fos immunopositive cell 6가지 측면에서 분석하였다.

우선, XO/HX가 심근세포 박동수에 미치는 영향을 측정하고자 0.1mM HX에 1~36 mU/ml 농도로 XO가 각각 들어있는 배양액에서 심근세포를 48시간 동안 처리 후 심근세포 박동수를 대조군과 비교한 결과 XO 농도에 비례하여 박동수가 감소하였으며 특히, 18mU/ml 이상에서 대조군에 비해 통계적으로 유의한 결과가 나타나 XO 농도 18mU/ml에서 실험을 진행하였다. XO 농도 18mU/ml에 심근세포를 48시간 처리하기 3시간 전에 각각 20~160µg/ml의 韓藥材 추출물을 심근세포에 전처리 한 후 심근세포 박동수를 조사하였다. 그 결과 枳實薤白桂枝湯群은 160µg/ml의 농도에서 아무 것도 처치하지 않은 대조군에 비해 유의한 효과가 나타났으며, 개별 藥材群 중 薤白群도 160µg/ml의 농도에서 유의한 효과가 나타났다. 그 외 개별 藥材群은 처리한 농도에 비례하여 독성을 방어하였으나 통계적인 유의성은 없었다.

Lipid peroxidation 실험에서도 우선 XO/HX의 농도에 따른 세포생존율의 감소와 thiobarbituric acid reactive substances (TBARS)의 증가를 측정하고자 0.1mM HX에 4~32 mU/ml 농도로 XO가 각각 들어있는 배양액에서 심근세포를 48시간 동안 처리 후 대조군과 비교한 결과, XO 농도에 비례하여 세포생존율의 감소 및 TBARS의 증가가 나타났으며 특히, 16mU/ml 이상에서 대조군에 비해 통계적으로 유의한 결과가 나타나 XO 농도 16mU/ml에서 실험을 진행하였다. XO 농도 16mU/ml에 심근세포를 48시간 처리하기 3시간 전에 각각 60~150µg/ml의 韓藥材 추출물을 배양액에 전처리 한 후 방어효과를 조사하였고, 그 결과, 枳實薤白桂枝湯群 150µg/ml의 농도에서 유의한 효과가 나타났다.

Sulforhodamine B (SRB)정량 실험에서는 XO/HX의 농도에 따른 총단백질량의 변동을 관찰하고자 0.1mM HX에 1~50 mU/ml 농도로 XO가 각각 들어있는 배양액에서 심근세포를 48시간 동안 처리 후 대조군과 비교한 결과, XO 농도에 비례하여 총단백질

량이 감소하였으며 특히, 25mU/ml 이상에서 대조군에 비해 통계적으로 유의한 결과가 나타나 XO 농도 25mU/ml에서 실험을 진행하였다. 25~180µg/ml의 韓藥材 추출물을 배양액에 전처리한 후 방어효과를 조사한 결과 枳實薤白桂枝湯群 180µg/ml의 농도에서만 유의한 효과가 나타났다.

LDH 활성도 실험에서 XO/HX의 농도에 따른 LDH 활성도를 관찰하고자 0.1mM HX에 5~40 mU/ml 농도로 XO가 각각 들어있는 배양액에서 심근세포를 48시간 동안 처리 후 대조군과 비교한 결과, XO 농도에 비례하여 LDH 활성도가 증가하였으며, 특히, 20mU/ml 이상에서 대조군에 비해 통계적으로 유의한 결과가 나타나 XO 농도 20mU/ml에서 실험을 진행하였다. 80~140µg/ml의 韓藥材 추출물을 배양액에 전처리한 후 방어효과를 조사한 결과, 枳實薤白桂枝湯群 140µg/ml의 농도에서만 유의한 효과가 나타났다.

DNA 합성능 실험에서 XO/HX의 농도에 따른 DNA 합성능을 관찰하고자 0.1mM HX에 5~40 mU/ml 농도로 XO가 각각 들어있는 배양액에서 심근세포를 48시간 동안 처리 후 대조군과 비교한 결과, XO 농도에 비례하여 DNA 합성능이 감소하였으며 특히, 20mU/ml 이상에서 대조군에 비해 통계적으로 유의한 결과가 나타나 XO 농도 20mU/ml에서 실험을 진행하였다. 15~120µg/ml의 韓藥材 추출물을 배양액에 전처리한 후 방어효과를 조사한 결과, 枳實薤白桂枝湯群 120µg/ml, 薤白群 120µg/ml의 농도에서 유의한 효과가 나타났다.

c-fos immunopositive cell 실험에서는 본격적인 실험 전 XO/HX의 농도를 정하는 실험을 실시하지 않은 채 XO/HX 10mU/ml 농도에서 48시간 노출시키기 3시간 전에 160µg/ml의 각 韓藥材群을 배양액에 전처리한 후에 심근세포의 c-fos immunopositive cell 수를 조사하였다. 그 결과, 모든 군에서 c-fos immunopositive cell을 다소 억제하였으나 통계적인 유의성은 나타나지 않았다.

위 논문은 枳實薤白桂枝湯의 산화적 손상에 대한 방어효과를 입증한 자료이며, 本草 單方보다는 複合方劑 형태인 方劑가 심혈관계 질환 및 고지혈증 예방에 좋은 효과를 보이는 것을 알 수 있었다.

2003년 박동¹³⁾은 심장질환의 원인 중 하나인 심

근 세포의 손상이 산소자유기에 의해 유발된다는 보고에 의거해 瓜蒌薤白白酒湯 및 그 구성약물들이 산소자유기로 인하여 손상된 심근세포에 미치는 영향을 조사하였다. Xanthine oxidase/hypoxanthine (XO/HX)를 이용하여 심근세포를 산소자유기에 노출시키기 3시간 전에 여러 농도의 瓜蒌薤白白酒湯, 瓜蒌, 薤白 검액을 심근세포에 처치하여 방어효과를 비교하였다. 방어효과는 크게 Lipid peroxidation과 LDH 활성도 2가지 측면에서 분석하였다.

Lipid peroxidation 실험에서 우선 XO/HX의 농도에 따른 세포생존율과 TBARS (thiobarbituric acid reactive substances)의 증감을 측정하고자 1~30 mU/ml 농도로 XO가 들어있는 배양액에서 심근세포를 54시간 동안 처리 후 대조군과 비교한 결과, XO 농도에 비례하여 세포생존율의 감소 및 TBARS의 증가가 나타났으며, 15mU/ml 이상에서 대조군에 비해 통계적으로 유의한 결과가 나타나 XO 농도 15mU/ml에서 실험을 진행하였다. 심근세포를 54시간 처리하기 3시간 전에 각각 40~100µg/ml의 韓藥材 추출물을 배양액에 전처리한 후 방어효과를 조사한 결과, 瓜蒌薤白白酒湯 및 薤白은 100µg/ml의 농도에서 유의한 효과가 나타났고, 瓜蒌群은 처리한 농도에 비례하여 독성을 방어하였으나 통계적인 유의성은 없었다.

LDH 활성도 실험에서도 XO/HX 농도에 따른 LDH 활성도를 측정하기 위해 3~24 mU/ml 농도로 XO가 들어있는 배양액에서 심근세포를 54시간 동안 처리 후 대조군과 비교하였고 그 결과, 처리한 농도에 비례해 LDH 활성도가 증가하여 세포생존율의 감소가 나타났으며, XO 농도 12mU/ml 이상에서 유의한 결과가 나왔다. 심근세포를 54시간 처리하기 3시간 전에 각각 15~150µg/ml의 韓藥材 추출물을 배양액에 전처리 한 후 방어효과를 조사한 결과, 瓜蒌薤白白酒湯 및 薤白은 100µg/ml의 농도에서 유의한 효과가 나타났고, 瓜蒌群은 처리한 농도에 비례하여 독성을 방어하였으나 통계적인 유의성이 나타나지는 않았다.

위 논문은 瓜蒌薤白白酒湯의 항고지혈증 효과에 초점을 맞추어 실험을 실시하였으며, 本草 單方 중 薤白과 複合 方劑 형태인 方劑가 좋은 효과를 보이는 것으로 나타났다. 다만, Lipid peroxidation 실험에 있어서 본 논문에서는 薤白이 유의한 효과를 내는 것으로 나타났으나, Jang¹¹⁾, Jang¹²⁾의 연구에서는 유의

한 효과를 나타내지 못하는 결과가 나타났다. 세 연구 모두 12N H₂SO₄ 2.0ml와 10% phosphotungstic acid 0.3ml라는 동일한 용매를 썼으며, 용매처리 후 533nm에서 형광측정법을 사용한 것까지 동일하였으나 실험 결과 상 차이가 나는 것으로 보아 추후 부가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

2018년 Yang¹⁴⁾은 瓜蒌薤白方劑群 (GXD)의 성분 내 시너지 작용을 나타내는 생리활성물질을 알아보기 위해 systems pharmacology를 활용하여 분석하였다. 우선, 瓜蒌와 薤白에서 각각 106개와 76개의 화합물을 추출한 후 이 중 의미있는 생리활성물질을 구분해내기 위해 'OB (Oral bioavailability) 35%이상, DL (Drug-likeness) 0.18이상, HL (Half-life) 4시간 이상, Caco-2 0.2 이상'의 스크리닝 기준을 만들어 16가지의 생리활성물질을 결정하였다. 이후 WES (Weighted Ensemble Similarity), SysDT (Systematic Drug Targeting tool) 등을 이용해 16종 생리활성물질에서 150종의 candidate target을 추출했다. Candidate target들을 여러 분석법으로 분류하였는데, 먼저 GO (Gene Ontology) 분석법으로 분석한 결과, 150종의 candidate target들은 크게 세포증식과 염증 반응, 대사조절과 산화스트레스 관여, 스테로이드 및 호르몬 중재의 3가지 방면에 집중적으로 작용함이 밝혀졌으며, 한 candidate target이 하나의 작용만 하는 것이 아니라 여러 작용에 관여함으로써 시너지 효과를 내는 것으로 추정된다고 보고하였다. 특히, *G6PD* (glucose-6-phosphate dehydrogenase)는 혈관기능을 조절하는데 결정적인 역할을, *ESR1* (Estrogen Receptor 1)은 스테로이드 및 호르몬 중재에 중추적인 역할을 하는 것으로 나타났다. 두 번째로 T-Dc (Target-CHD category) network로 분석하여 여러 질환과의 상관성을 분석한 결과, 심혈관 질환, 림프계질환, 영양 및 대사계 질환의 3가지 질환에 작용함이 밝혀졌고, ADCY5 (Adenylyl Cyclase type 5)가 심혈관계 질환의 주요 작동인자인 것으로 나타났다. 16종 생리활성물질에 대한 상호작용을 평가하기 위해 PPI (Protein-Protein interactions) 기법과 PEA 알고리즘을 사용해 분석한 결과, 1236가지의 상호작용이 나타났으며, 가장 많이 관여하는 생리활성물질 조합은 3가지로써 Naringenin-Apigenin, Naringenin-Luteolin, Apigenin-Luteolin 이었다.

이 조합이 심혈관질환에 미치는 영향은 각각 Calcium signalling pathway, Vascular smooth muscle contraction, Insulin resistance regulation 이었으며, 이를 통하여 GXD내의 여러 성분들이 상호작용을 통해 심혈관질환을 예방하고 치료할 수 있음을 입증하였다.

2018년 Lin 등¹⁵⁾은 瓜蒌薤白白酒湯의 화학적 구성 성분을 알아보기 위해 Ultra-Performance Liquid Chromatography coupled with Quadrupole Time of Flight tandem Mass Spectrometry (UPLC/Q-TOF-MS) 기법을 이용하였으며, rat에 구강 투여 후 효소 측정을 통해 유효 성분 및 대사 기전을 연구하였다. UPLC/Q-TOF-MS 기법을 이용한 결과, 총 133종의 화학적 구성성분이 추출되었으며, 85종의 steroidal saponin과 15종의 flavonoid, 13종의 nitrogen compounds, 8종의 tetracyclic triterpenoids와 기타 12종의 성분으로 분류되었다. 구강 투여 후 효소 측정을 한 결과, 薤白에서 추출된 5종의 steroidal saponin과 瓜蒌에서 추출된 2종의 flavonoid가 瓜蒌薤白白酒湯에 유효한 성분임이 밝혀졌으며, 본 연구에서는 2종의 flavonoids에 대한 기전에 집중하였다. 2종의 flavonoids는 luteolin-7-O-β-D-glucopyranoside와 rutin이었다. Flavonoids의 대사 기전은 aglycone을 생성하기 위한 가수분해가 주 기전이며 이를 통해 메틸화, 아세틸화, 글루쿠론산화 및 황산화 반응 등의 phase I metabolism을 거쳐 phase II metabolism으로 진행되었고 특히 aglycone의 C-3, C-5, C-7 position에서 대사과정이 집중되었다.

위 연구는 瓜蒌薤白白酒湯의 약동학적인 분석을 통해 대사과정 중 어떤 기전에 집중하여 효과를 발휘하는지 보고한 논문이다.

2019년 Zhang 등¹⁶⁾은 심혈관계 질환에 효과가 있는 瓜蒌薤白白酒湯의 구성성분에 대한 연구를 실시하였다. 瓜蒌와 薤白을 1.5:1의 비율로 하여 60% 에탄올에서 추출하였고 이를 GX라 명명하였다. 이 추출물을 다시 생리식염수, 30% 에탄올, 95% 에탄올에서 증류하여 각각 GX-1, GX-2, GX-3로 명명하였다. GX-1은 瓜蒌薤白白酒湯 중 수용성 물질을, GX-2와 GX-3는 불용성 물질을 함유하고 있다. Rat을 4가지 군으로 나눠 GX, GX-1, GX-2, GX-3를 투여한 후

left anterior descending branch (LAD)에 30분간 허혈 및 90분간 재관류를 통해 심근 손상을 유발하였다. 이후 LAD를 분리하여 분석한 결과 GX-2에서 infarction area가 대조군에 비해 유의하게 감소한 것으로 밝혀졌고 나머지 그룹에서는 다소 감소하였으나 유의한 결과를 나타내지는 않았다. 또한 심근세포 중 하나인 H9c2 cell에 GX, GX-1, GX-2, GX-3를 처리한 후 hypoxia/reoxygenation 과정을 거쳐 손상을 입혀 보호효과를 조사한 결과 GX, GX-2, GX-3에서 유의한 결과가 나타났다. 이는 瓜蒌薤白白酒湯의 구성성분 중 다양한 flavonoids의 항산화효과 때문인데 본 연구에서는 특히 macrostemonoside P (MP)가 Bax/Bcl-2 발현의 하향조절 및 hypoxia/reoxygenation을 통한 세포자멸사를 감소시킴으로써 뛰어난 항산화효과가 이루어지는 것으로 보고되었다.

위 연구는 瓜蒌薤白白酒湯의 다양한 농도의 EtOH 추출법을 비교하여 심혈관계 질환에 효과가 있는 기전을 밝혔고, 本方에 대한 구체적인 이해가 가능하도록 하였다.

2019년 Li 등¹⁷⁾은 network pharmacology analysis를 통해 심혈관계질환에 효과가 있는 瓜蒌薤白白酒湯의 주요 활성성분에 대해 연구하였다. Network pharmacology analysis란 화합물 내 여러 구성성분간의 상호작용에 관해 분석하는 기법으로 한약과 같이 복합물의 연구에 적합한 기법이다. 먼저 rat에게 瓜蒌薤白白酒湯을 투여한 후 혈청과 소변에서 수용성 화합물을 추출하고 화합물들의 구조식을 PharmMapper server에서 검색하여 이 화합물들이 target으로 하는 단백질들을 검색하였으며 이 단백질들을 drug target이라고 명명하였다. 또한 Therapeutic target database (TTD) 검색을 통해, FDA 승인을 받은 45종의 심혈관계 약에 반응을 하는 단백질을 분석하였고 이 단백질들을 therapeutic target이라고 명명하였다. Drug target은 총 13종이었고 therapeutic target은 총 196종이었다. 이후 drug target과 therapeutic target간의 상관성을 찾는 protein-protein interaction network (PPI)를 통해 2841가지의 상관관계가 나타났으며 총 5종의 hub network가 나타났다. 5종의 hub network는 응고작용 조절 및 상처 치유, 혈관내막과 근육세포 조절, NF-κB 신호조절경로, pri-miRNA 전사와 RNA polymerase II 촉진제 조절, 갑상선 호르몬

조절로 분류되었다. 이러한 작용의 핵심 단백질은 ESR1과 MAPK14였으며, ESR1에 대한 주요성분은 瓜蒌에서 유래한 apigenin이었고 MAPK14에 대한 주요성분은 薤白에서 유래한 25S-MP로 밝혀져 2가지 주요성분을 통한 추가적인 실험을 실시하였다. 심근 세포 중 하나인 H9c2 cell에 apigenin과 25S-MP를 전처리한 후 hypoxia/reoxygenation 과정을 거쳐 손상을 입혀 보호효과를 관찰한 결과 대조군에 비해 유의한 보호효과가 나타났으며 이는 phosphorylated p38 level의 감소와 ERα level의 증가에 기인하는 것으로 보고되었다.

위 연구는 심혈관계 질환과 관련된 약에 반응하는 단백질과 瓜蒌薤白白酒湯 간의 상호작용 연구를 통하여 本方의 구체적인 운용 목표를 제시하였다. 2018년 Yang등¹⁴⁾의 연구가 *in vitro*에서 각 약제로부터 추출된 생리활성물질을 이용한 분석이었던 반면, 위 연구는 생물체 내에서 흡수 및 대사를 거친 성분에 대한 분석이었던 점에서 약리학적 개념에 있어 좀 더 진일보한 연구로 보인다.

2019년 손등¹⁸⁾은 瓜蒌薤白半夏湯과 瓜蒌薤白白酒湯이 혈관 노화에 효과가 있는지 알아보기 위해 사람의 단핵구 세포 THP-1 cell에 瓜蒌薤白半夏湯과 瓜蒌薤白白酒湯을 처리하여 대식세포로의 분화 정도, 산화스트레스 제어효과, 지질 축적 억제효과, 염증 차단 효과를 분석하였다. 먼저 대식세포는 여러 자극원에 의해 분극화 (polarization)될 수 있는데 분극화된 대식세포는 전염증성 M1형과 항염증성 M2형으로 구분할 수 있다. M1형은 LPS 또는 IL-6에 의해 분극화가 유도되며 인접세포에 전염증성 신호를 전달하여 염증반응을 개시한다. 반면 M2는 IL-4 또는 IL-10 등에 의해 분극화가 유도되어 염증을 차단시킨다. 그래서 죽상동맥경화 같은 질환을 조기 차단하기 위해서는 M1:M2 ratio를 조절하는 것이 필수적이다. 사람의 단핵구 세포인 THP-1 cell에 PMA (Phorbol Myristate Acetate)를 처리하면 대식세포로 분화되고 여기에 LPS (Lipopolysaccharide) 등에 노출되면 M1 상태로 극성화되며 지표물질로 CD86이 발현된다. 유세포분석상 두 方劑 모두에서 통계적으로 유의하게 CD86이 감소하였는데 특히 半夏가 포함된 瓜蒌薤白半夏湯에서 CD86이 대조군 대비 1.5배 감소하였다. 이는 半夏의 溫化寒痰한 성질이 전염증성 극성화

를 적극적으로 차단한 것으로 보인다고 분석하였다. 산화스트레스 제어효과 연구에서는 Nrf2와 HO-1을 분석하였다. Nrf2는 세포질에서 불활성상태로 있다가 활성산소의 자극에 의해 활성화되어 核內로 이동한다. 그 후 최종적으로 HO-1과 같은 방어 기구 역할을 하는 단백질을 생산하여 산화스트레스를 제어하게 된다. 瓜蒌薤白白酒湯은 Nrf2의 核內로의 translocation을 1.4배 증가시켰으며, HO-1의 발현 역시 2.4배 증가시켜서 통계적으로 유의한 결과를 도출해낸 반면 瓜蒌薤白半夏湯은 효과가 미미하여 산화스트레스 제어에는 瓜蒌薤白白酒湯이 좋은 효과를 내는 것으로 판명되었다. 지질 축적 억제효과 연구에서는 혈중 콜레스테롤 조절에 우수하다고 알려진 statin을 대조군으로 사용하였다. 두 方劑 모두 statin群과 함께 정상 수준에 근접한 효능을 보였다. 다만, 정량 분석상 瓜蒌薤白半夏湯이 瓜蒌薤白白酒湯보다 조금 더 나은 효능을 나타냈다. 두 方劑가 지질 축적을 억제하는 기전을 유전자 발현 수준에서 분석한 결과 인지질의 항상성 유지 및 콜레스테롤의 세포 외 유출과 관련된 ABCA1은 瓜蒌薤白白酒湯이 월등히 높았고, 콜레스테롤의 역수송을 조절하는 SR-B1의 경우는 瓜蒌薤白半夏湯이 정상대조군보다 4.2배 증가하는 것이 관찰되었다. 이러한 결과에서, 瓜蒌薤白白酒湯은 혈관의 노화를 방지하는 인지질 항상성 유지에 효과가 뛰어나며, 瓜蒌薤白半夏湯은 半夏가 들어가 보다 적극적으로 혈관의 병변에 작용하는 것을 알 수 있다고 하였다. 염증 차단 효과 실험에서는 전염증성 물질인 TNF-α와 IL-6를 지표로 삼았다. 두 方劑 모두 TNF-α와 IL-6의 발현을 억제하여 정상수준으로 낮췄으며, 瓜蒌薤白半夏湯의 효능이 더 우수하였다. 반면 염증반응시 혈관을 확장시키는 산화질소를 합성시키는 iNOS 및 염증성 물질 유도체인 COX-2는 瓜蒌薤白白酒湯에서 통계적으로 유의한 감소효과를 나타냈다. 이러한 결과도 瓜蒌薤白白酒湯은 혈관의 노화를 예방하는 효능이 강하고, 瓜蒌薤白半夏湯은 만성 염증성 질환에 적극적인 조절 효과를 나타내는 것을 시사한다.

위 논문은 瓜蒌薤白白酒湯과 瓜蒌薤白半夏湯의 혈관 노화 억제 효능에 관해 연구하였고, 각각의 구체적인 기전에 관해 밝혀 方劑 운용에 있어 차이점을 보여주었다.

2019년 Yu등¹⁹⁾은 枳實薤白桂枝湯이 혈관 노화에

효과가 있는지 알아보기 위하여 枳實薤白桂枝湯의 대식세포 분극화 조절에 관해 연구하였다. 먼저, 대표적인 항산화효소인 Nrf2와 HO-1 수치에 관해 실험한 결과, H₂O₂와 枳實薤白桂枝湯을 동시에 처리한 군에서 H₂O₂만 처리한 군에 비해 Nrf2의 세포질에서 핵질로의 translocation이 유의하게 활성화됨을 확인하였고, HO-1 단백질도 枳實薤白桂枝湯이 처리된 그룹에서 대조군에 비해 유의성있게 증가하였다. 또한, 지질축적에 관한 연구를 위해 ABCA1 (ATP-Binding Cassette Transporter 1), SR-B1 (Scavenger Receptor - class B type 1)을 이용하였다. ABCA1, SR-B1은 혈액 내 단백질이 콜레스테롤을 간으로 역수송시키는 역할을 함으로써 혈중 콜레스테롤을 감소시킨다. 枳實薤白桂枝湯은 15μg/ml, 25μg/ml에서 ABCA1이 유의하게 증가했고, 25μg/ml에서 SR-B1이 유의하게 증가하였다. 또한, Oil Red O Staining을 통하여 산화된 LDL 축적을 정량적으로 측정된 결과, 枳實薤白桂枝湯의 15μg/ml, 25μg/ml 두 농도에서 산화된 LDL의 축적이 유의하게 감소했다. 그 다음으로 염증 반응에 관한 연구를 하였다. 사람의 대식세포 THP-1 세포와 쥐의 대식세포 RAW264.7세포에 LPS를 처리

하여 염증을 유도한 후, 동시에 枳實薤白桂枝湯 15μg/ml, 25μg/ml을 처리하여 두 군 모두에서 THP-1 세포에서 염증성 사이토카인인 TNF-α와 IL-1β의 유의한 감소를 확인했고, RAW264.7세포에서도 염증성 사이토카인인 TNFα, F4/80, COX-2, NOS2, IL-1β, IL-6의 감소를 확인했다. 마지막으로 분극화 조절에 관한 연구를 하기 위하여 사람의 대식세포 THP-1세포와 쥐의 대식세포 RAW264.7세포에 M1 agonist를 처리하여 분극화를 유도한 후, 이 상태에서 枳實薤白桂枝湯을 15μg/ml, 25μg/ml 처리하였다. 그 결과, 두 세포 모두에서 염증성 사이토카인 TNFα, IL-1β, IL-6, F4/80, COX-2, NOS2의 감소를 확인했고 특히, 枳實薤白桂枝湯의 경우 염증성 대식세포인 M1형태로 분극화가 유도된 뒤에도 유의한 염증감소 효과가 지속됨을 확인했다.

2. In vivo 연구

In vivo 연구 논문은 모두 6편이었으며, 도표화하면 Table 3와 같다.

Table 3. In vivo Studies

Title of paper	Author; year	Language
The effects of Gwaruhaebaekbanhatang and Gamigwaruhaebaekbanhatang on Ischemic Heart Disease	Kim <i>et. al.</i> ; 1995 ²⁰⁾	Korean
A study on the effects of Gami gwaruhaebaekbaekjutang on the Cardiovascular System and Dosage Form Change	Park <i>et. al.</i> ; 2000 ²¹⁾	Korean
Gualou xiebai banxia decoction inhibits NF-kappa B-dependent inflammation in myocardial ischemia-reperfusion injury in rats	Zhang; 2011 ²²⁾	English
Gualou xiebai decoction prevents myocardial fibrosis by blocking TGF-beta/Smad signalling	Ding <i>et. al.</i> ; 2013 ²³⁾	English
Gualou xiebai decoction inhibits cardiac dysfunction and inflammation in cardiac fibrosis rats	Ding <i>et. al.</i> ; 2016 ²⁴⁾	English
Gualou xiebai decoction, a Traditional Chinese Medicine, Prevents Cardiac Reperfusion Injury of Hyperlipidemia Rat via Energy Modulation	Yan <i>et. al.</i> ; 2018 ²⁵⁾	English

1995년 김등²⁰⁾은 瓜蒌薤白半夏湯과 여기에 麝香을 가한 加味瓜蒌薤白半夏湯의 허혈성심질환, 혈전증, 동맥경화증 및 면역기능에 대한 효과를 연구하였다. 胸痺證은 寒凝心脈으로 인한 것이라는 전제 하에 芳香溫通하는 麝香을 가하였으며, 麝香은 추출된 瓜蒌薤白半夏湯 검액에 가한 후 잘 흔들어 섞은 뒤, 즉시 rat에 투여하여 휘발성을 방지하였다.

먼저 허혈성심질환에 관한 연구에서는 적출심장관류법을 이용하여 허혈성심질환을 유발하였다. 10일간 rat를 3군으로 나눠 동일한 양의 생리식염수, 瓜蒌薤白半夏湯, 加味瓜蒌薤白半夏湯을 투여하고, 최종투여 1시간 후에 rat를 죽여 40초 이내에 심장을 적출하여 양쪽 심실근육에 관류를 시킴으로써 좌심실의 수축을 통해 형성된 압력, 관류액량, 심장박동수 및 관류혈



액 내의 LDH양을 측정하였다. 좌심실의 수축에 의해 형성된 압력에 관한 실험에서는 대조군에서 실험적 허혈유발 후 심압이 19.47% 회복되었으나 瓜蒌薤白半夏湯은 30.61% 회복되었고, 加味瓜蒌薤白半夏湯群은 41.40% 회복되었다. 허혈유발 후 재관류시의 회복 관류량은 대조군에서는 6.40ml/min으로 30.04% 회복되었으나 瓜蒌薤白半夏湯 및 加味瓜蒌薤白半夏湯 투여군은 각각 10.70ml/min과 9.80ml/min으로 64.84%와 57.98%가 회복되어 유의성 있는 증가를 보여주었다. 또한, 심장박동수 실험에서는 대조군의 관류시 264회에서 협심증 유발 후 재관류시 135회로 급감했으나 瓜蒌薤白半夏湯 투여군은 관류시 273회 이었던 것이 재관류시 242회로 약 88%의 회복을 보였으며, 加味瓜蒌薤白半夏湯은 관류시 284회 이던 것이 재관류시 268회로 약 94%의 회복을 보였다. 그리고 관류혈액 내의 LDH양을 살펴본 결과, 대조군은 실험적 허혈유발 후 관류액내 LDH활성도가 67unit x 10³/min/g of heart이었으나, 瓜蒌薤白半夏湯群은 51unit x 10³/min/g of heart, 加味瓜蒌薤白半夏湯群은 39unit x 10³/min/g of heart로써 각각 24%, 42%의 감소를 보여주었다. 마지막으로 심장세포내의 Na와 K의 농도차를 조절하여 심장수축작용에 대한 중요한 역할을 하는 심장판막 내 Na, K ATPase 활성도에 관한 실험에서는 瓜蒌薤白半夏湯群과 加味瓜蒌薤白半夏湯群의 ATPase activity가 각각 62.3μmolPi/hr/mg, 65.1μmolPi/hr/mg로 대조군의 58.2μmolPi/hr/mg에 비해 유의성 있는 증가를 보여주어 Na, K ATPase 활성도를 상승시킴에 따라 심장기능을 강화시킨다고 보고하였다.

혈전증에 관한 연구에서는 먼저 rat 30마리를 3群으로 나누어 1시간 간격으로 동일한 양의 생리식염수, 瓜蒌薤白半夏湯, 加味瓜蒌薤白半夏湯을 4회 투여한 후 최종투여 30분 후에 콜라겐 80ug/ml와 epinephrine barbiturate 40μM을 각각 0.1ml씩 꼬리정맥에 주사하고 2시간동안 rat들의 생존여부를 관찰하였다. 그 결과, 대조군은 40%의 생존율을 보인 반면, 瓜蒌薤白半夏湯 및 加味瓜蒌薤白半夏湯 투여군은 모두 80%의 생존율을 보였다. 그러나 대조군 및 실험군 모두에서 혈소판의 수에는 유의한 차이가 나타나지 않아 本方이 혈소판의 기능에 작용을 하는 것으로 추정하여 혈소판 응집능에 관해 연구해 보았다. 그 결과, 瓜蒌薤白半夏湯을 10일동안 경구투여한 군은 혈소판

응집능이 38%, 加味瓜蒌薤白半夏湯群은 40%로 대조군의 59%에 비해 유의성 있는 억제력을 보여주었다.

동맥경화증에 관한 연구에서는 rat에게 생리식염수, 瓜蒌薤白半夏湯, 加味瓜蒌薤白半夏湯을 동일용량 투여한 후 비타민D2와 콜레스테롤을 투여하여 실험적 동맥경화증을 유도한 후, 대동맥을 조직학적으로 검사하였다. 그 결과, 瓜蒌薤白半夏湯群은 전체적으로 회복양상을 보였고, 加味瓜蒌薤白半夏湯群은 뚜렷한 병변이 발견되지 않은 채 거의 정상상태로 나타났고, 총 콜레스테롤 양은 동맥경화증群이 147mg/dl로 정상群의 102mg/dl보다 현저히 증가한 반면, 瓜蒌薤白半夏湯群과 加味瓜蒌薤白半夏湯群은 각각 111mg/dl, 105mg/dl로 측정되어 유의한 감소를 보였다. HDL 또한 동맥경화증群에서는 53mg/dl로 정상群의 61mg/dl보다 낮았으나, 瓜蒌薤白半夏湯群과 加味瓜蒌薤白半夏湯群은 각각 65mg/dl, 67mg/dl이 측정되어 정상群과 유사했다. LDL은 동맥경화증群에서 72mg/dl로 정상群의 22mg/dl보다 현저히 증가했고, 瓜蒌薤白半夏湯群과 加味瓜蒌薤白半夏湯群은 각각 25.6mg/dl, 19.4mg/dl가 측정되어 유의한 감소를 보였다. 그러나 혈청 내 중성지방 양은 瓜蒌薤白半夏湯群과 加味瓜蒌薤白半夏湯群 모두에서 유의성 있는 감소는 보이지 않았다.

마지막으로 면역기능에 관한 연구에서는 면양적혈구에 대한 항체반응을 실험한 결과, 瓜蒌薤白半夏湯群은 10⁶개의 비장세포당 항체 생성세포가 1498개로 대조군의 1139개에 비해 유의성있게 증가했고 특히, 加味瓜蒌薤白半夏湯群은 2372개로 나타나 대조군에 비해 200% 이상의 증가율을 보여 면역기능을 입증하였다.

위 연구는 瓜蒌薤白半夏湯과 加味瓜蒌薤白半夏湯의 허혈성심질환, 혈전증, 동맥경화증 및 면역기능에 대한 효과를 입증하여 심혈관계 질환에 있어 本方의 운용 방향을 제시하였다.

2000년 박등²¹⁾은 瓜蒌薤白白酒湯에 半夏, 枳實, 厚朴, 桂枝를 더한 加味瓜蒌薤白白酒湯의 심혈관계에 대한 작용과 제형개선에 관한 연구를 실시하였다.

먼저 심혈관계에 대한 작용을 연구하기 위해 각각의 개별 藥材와 加味瓜蒌薤白白酒湯을 여러 조건 하에서 실험하였다. 먼저 DPPH free radical 소거율을 연구한 결과, 厚朴이 95.7%로 가장 높았으며, 加味瓜

薑薤白白酒湯, 桂枝가 각각 79.4%, 76.7%로 뒤를 이었다. 각각의 개별 藥材와 加味瓜薤薤白白酒湯을 전처리한 후, 흰쥐 간의 homogenate에 H_2O_2 -FeSO₄를 산화제로 하여 산화시켜 항산화효과를 관찰한 결과, 厚朴의 항산화활성률이 87.1%로 가장 높았으며, 桂枝, 加味瓜薤薤白白酒湯, 瓜薤가 각각 62.9%, 59.0%, 43.2%로 뒤를 이었고, 모두 농도의존적인 항산화활성을 나타내었다. 심장기능에 대한 효과를 알아보고자 심박수와 관상혈류량을 조사하였는데 加味瓜薤薤白白酒湯 1.0mg/ml와 5.0mg/ml로 처치한 두 군 모두에서 대조군에 비해 유의한 효과를 나타내었다. 또한, 심장 허혈/재관류 손상에 미치는 효과를 알아보고자 加味瓜薤薤白白酒湯을 각각 1.0mg/ml, 5.0mg/ml의 농도로 전처리하고, 적출한 흰쥐의 심장을 30분간 관류 중단시켜 허혈을 유발시킨 후 재관류하였다. 그 결과, 좌심실압과 심근수축력 및 이완력은 加味瓜薤薤白白酒湯 5.0mg/ml에서 유의한 결과가 나타났으나 심박수에 대한 효과는 유의하지 않았다.

또한, 고지혈증에 대한 효과를 알아보기 위해 내인성, 외인성 고지혈증을 유발하여 연구하였다. 먼저 加味瓜薤薤白白酒湯 100mg/kg과 200mg/kg을 3일간 전처리한 후, Triton WR-1339을 투여하여 간에서 콜레스테롤 합성을 항진시켜 내인성 고지혈증을 유발시키고 각종 고지혈증 지표를 측정된 결과, 대조군에 비해 유의한 효과를 나타내지는 않았다. 반면, 고콜레스테롤 사료를 14일간 먹이면서 동시에 加味瓜薤薤白白酒湯을 1일 1회 경구투여시킨 외인성 고지혈증 실험에서는 유의한 효과가 인정되었다.

마지막으로 제형개선을 위한 연구에서는 加味瓜薤薤白白酒湯을 정제하여 나정(裸錠)과 필름코팅정으로 만든 후 안정성과 흡습도 평가를 한 결과, 필름코팅정이 더 양호한 결과가 나타났다. 또한, 두 종류의 제형 모두에서 최고 용량인 5000mg/kg/day 경구투여에서도 사망하는 동물이 없었으며 체중변화, 임상증상, 부검소견에서도 아무런 이상이 나타나지 않아 매우 안전한 것으로 나타났다.

2011년 Zhang등²²⁾은 瓜薤薤白半夏湯이 Rat의 허혈성심질환에서 NF- κ B 경로를 조절하여 염증을 억제시킨다고 발표하였다. 24마리의 SD rat을 대상으로 하여 3주간 정상군, 대조군은 생리식염수를, 실험군은 瓜薤薤白半夏湯을 1일 1회 투여하였다. 이후

Left anterior descending coronary artery (LAD)를 30분간 묶었다가 120분간 풀어서 실험적인 심근경색 및 섬유화를 유발하였다. 정상군은 단순 개복만 한 후, 다시 봉합한 Sham 수술을 하였고, 대조군과 실험군은 LAD를 묶었다가 푸는 수술을 실시하였다. 염증의 발현 과정은 NIK protein에서 iKK, β protein, I κ Ba protein, NF- κ Bp65 mRNA을 거쳐 염증이 발생된다는 이론에 입각하여 각 요인에 대한 연구를 실시하였다. iKK, β protein, I κ Ba protein의 발현은 실험군에서 대조군에 비해 유의한 결과를 보였으나, NIK protein 발현은 유의한 차이가 없었고, NF- κ Bp65 mRNA 발현은 실험군에서 대조군에 비해 매우 유의한 감소효과를 보였다. 또한, IL-1 β , IL-6, IL-10 발현에 관한 실험에서도 실험군이 대조군에 비해 유의한 감소효과 ($p < 0.01$)를 보여, 瓜薤薤白半夏湯이 전염증단계 및 염증상항을 조절하는 것으로 보고되었다.

2013년 Ding등²³⁾은 瓜薤薤白白酒湯의 TGF- β 1/Smad 신호조절을 통한 심근섬유화 억제효과에 대해 연구하였다. 52마리의 rat을 대상으로 하였고, 단순 개복만 했다가 다시 봉합한 Sham 그룹 8마리, Left anterior descending coronary artery (LAD)를 묶었다가 풀어 myocardial infarction을 유발한 MI그룹 10마리, MI그룹에 세포자멸사와 염증반응을 억제한다고 알려진 Captopril 50mg/kg 투여군 8마리, MI그룹에 瓜薤薤白白酒湯 1.14g/kg 투여군 8마리, 2.27g/kg 투여군 8마리, 4.53g/kg 투여군 10마리로 분류하였다. Sham그룹과 MI그룹은 동일한 양의 생리식염수가 투여되었다. 6주간 투여 후 심장을 적출하였는데 MI그룹은 심비대가 뚜렷해진 반면, 瓜薤薤白白酒湯 투여군은 농도에 비례하여 심장 크기가 작았다. 적출한 심장의 섬유화 정도를 관찰한 결과, Captopril 투여군과 瓜薤薤白白酒湯 투여군 모두에서 유의하게 콜라겐 축적을 억제시키는 것으로 나타났다. Real-time PCR 결과, 瓜薤薤白白酒湯은 Collagen I 과 III의 mRNA 과발현을 억제시키는 것으로 밝혀졌다. 또한, TGF- β 1은 심근의 섬유화를 유발시키는 주요 인자로 주목되며, 이와 반대로 Smad는 콜라겐 합성을 억제시키는 인자로 알려져 있는데, 본 연구에서는 瓜薤薤白白酒湯이 TGF- β 1, TGF- β R I, TGF- β R II, Smad2/3 신호조절에 관여하여 심근섬유화를 억

제시킨다고 보고하였다.

위 연구는 瓜蒌薤白白酒湯의 TGF-β 생성과 TGF-β R 및 Smad의 신호조절을 통한 심근 섬유화 억제효과를 보여주었다.

2016년 Ding등²⁴⁾은 瓜蒌薤白白酒湯의 심기능 보호 효과 및 항염증 효과에 대해 연구하였다. 44마리의 rat을 대상으로 하여 단순 개복만 했다가 다시 봉합한 Sham 그룹 8마리, Left anterior descending coronary artery (LAD)를 묶었다가 풀어 myocardial infarction을 유발한 MI그룹 12마리, MI그룹에 瓜蒌薤白白酒湯 1.14g/kg 투여군 (GXDL) 12마리, 4.53g/kg 투여군 (GXDH) 12마리로 나누었고, Sham 그룹과 MI그룹에게는 동일한 양의 생리식염수가 투여되었다. 4주간 투여 후 심기능 검사를 시행한 결과, 瓜蒌薤白白酒湯 투여군에서 심전도 검사 상 농도의존적으로 유의한 효과가 나타났으며 (p<0.01), 심근의 경색 크기도 유의하게 감소하여 심기능 보호 효과를 확인하였다 (p<0.05). 또한, 심근손상의 지표로 사용되는 AST, LDH 및 CK-MB의 발현수치 검사 상 GXDH군에서는 대조군과 비교하여 모두 유의하게 감소하였으나 (p<0.05) GXDL군에서는 LDH 및 CK-MB 발현수치만 대조군과 비교하여 유의하게 감소하였고 (p<0.05), AST 수치는 유의한 결과를 나타내지 못했다. 염증반응에 관여하는 TNF-α와 IL-1β 및 염증매개인자인 NF-κB p65, MCP-1 검사상 GXDH군에서는 대조군과 비교하여 모두 유의하게 감소하였으나 (p<0.01), GXDL군에서는 TNF-α, IL-1β, NF-κB p65 검사에서만 대조군과 비교하여 유의한 감소 효과를 나타내었고 (p<0.01), MCP-1 검사에서는 유의한 결과를 나타내지 못하였다.

위 연구는 瓜蒌薤白白酒湯의 NF-κB pathway 신호조절을 통한 심기능 보호 효과를 보고하였다.

2018년 Yan등²⁵⁾은 고지혈증으로 인한 심혈관계 손

상에 있어 瓜蒌薤白白酒湯의 방어 효과를 RhoA/ROCK (Rho-associated protein kinase) pathway에 초점을 맞추어 연구하였다. 114마리의 rat을 생리식염수 투여한 후, 개복만 했다가 다시 봉합한 Sham 그룹, Sham그룹이면서 고용량의 瓜蒌薤白白酒湯을 투여한 그룹, Left anterior descending coronary artery (LAD)를 묶었다가 푸는 허혈재관류 시술을 하되 瓜蒌薤白白酒湯을 투여하지 않은 I/R 그룹, I/R 그룹이면서 저용량의 瓜蒌薤白白酒湯을 투여한 그룹, I/R 그룹이면서 고용량의 瓜蒌薤白白酒湯을 투여한 그룹, I/R 그룹이면서 고지혈증에 효과가 있는 Simvastatin을 투여한 그룹으로 나누었으며, 모든 군은 4주간 고지방식을 섭취하였고, 주1회 LDL-C, TG (Total Glycerides), TC (Total Cholesterol), HDL-C를 검사하였다. 그 결과, LDL-C, TG, TC는 瓜蒌薤白白酒湯을 투여하지 않은 군보다 투여한 군에서 농도의존적으로 유의한 결과가 나타났으나, HDL-C는 유의한 차이가 없었다. 허혈재관류 시술을 하면 허혈성장기 내에서 대사 공급 및 수요 불균형이 발생하고 이는 저산소증 및 미세 혈관장애로 이어진다. 특히, 심근 조직에서 관류가 불충분하면 ATP의 고갈이 오게 되고 이는 세포내 나트륨 및 칼슘의 과부하를 유발하여 결과적으로 세포자멸사로 이어지게 된다. 최근 이러한 허혈재관류 손상에 있어 RhoA/ROCK pathway의 역할이 부각되고 있는데, 본 연구에서는 瓜蒌薤白白酒湯이 RhoA/ROCK pathway를 억제함으로써 심근에서 ATP 합성효소인 ATP5D의 발현을 상향 조절시켜 ATP 함량 증가를 통해 에너지 대사를 효과적으로 향상시킬 수 있음이 보고되었다. 이를 통하여 산화스트레스 및 세포자멸사를 감소시켜 심근을 보호할 수 있다.

3. Case report

Case report 연구 논문은 모두 2편이었으며 도표화하면 Table 4과 같다.

Table 4. Case Report Studies

Title of paper	Author; year	Language
A Case of report of congestive heart failure treaten with Jisilhaebaekkyejitang (Zhishixiebaiguizhitang)	Yun <i>et. al.</i> ; 2010 ²⁶⁾	Korean
A Case report of Two nongastroesophageal idiopathic atypical chest pain patients treated by Gwaruhaebackbackjutang and Gwaruhaebackbanhatang	Lee <i>et. al.</i> ; 2017 ²⁷⁾	Korean

2010년 윤등²⁶⁾은 심부전으로 인한 호흡곤란 환자에 대해 枳實薤白桂枝湯을 투약한 증례를 보고하였다. 83세 여자로 주소증은 呼吸困難, 眩暈, 乾咳, 全身浮腫, 消化不良 및 上衝感, 頸項痛이었고 5개월 전 시작되었다. 심전도 상 Complete Left Bundle Branch Block이 진단되었고, Chest X-Ray상 만성 기관지염을 가진 것으로 밝혀졌고, 과거 폐부종을 2회 정도 앓은 적이 있었다. 양방 진단 상 심부전, 한방 진단 상 喘證, 痰飲으로 진단되었고, 枳實은 結實의 毒을, 薤白은 心胸痛과 喘息咳嗽를, 厚朴은 胸腹脹滿을, 瓜蒌仁은 胸痺를 치료한다고 기술된 <藥徵>에 근거하여 枳實薤白桂枝湯證으로 보아 枳實薤白桂枝湯을 1일 3회씩 7일간 투여했다. 보조적인 환산제로는 이노제로 五苓散을 1일 2회씩, 기상시 胸悶 증상에 대해 蘇合香元을 1환씩 투여했으며 입원 2일차에는 消化不良으로 消積健脾丸이 1회 투여되었다. 침치료는 1일 2회씩 양쪽 合谷, 太衝, 列缺, 照海에 20분씩 유침하였고, 下腕, 神闕, 石門에 황토뜸을, 양쪽 湧泉, 足三里에 죽염뜸을 1일 1회 30분씩 하였다. 호전도의 평가는 심부전의 중증도 평가를 위해 NYHA class (New York Heart Association class)를 사용했고, 일상생활 수행능력을 평가하기 위해 BDI (Baseline Dyspnea Index), KASI (Korean Activity Scale/Index)도 사용하였다. 그 결과, 투약 전과 비교해 NYHA가 class4에서 2로 감소했고, BDI는 2점에서 4점으로, KASI는 7.7에서 15.7로 향상되었다.

2017년 이등²⁷⁾은 瓜蒌薤白白酒湯과 瓜蒌薤白半夏湯을 이용하여 본태성 비정형성 胸痛 환자를 호전시킨 증례를 보고하였다. 첫 번째 증례는 55세 여자로 평소 화가 잦으면서도 소심한 성격의 소유자로 2달 전부터 무릎이 아파 여러 병원을 돌며 스트레스를 받으며 치료받던 중 갑자기 胸痛 발생하였다. 하루 1~2회, 3~4시간씩 계속되는 답답한 느낌이 있으며, 증상 발현 시 心悸 및 胸部 熱感, 盜汗, 兩下肢의 冷感, 숨가쁨, 惡心이 동반되며, 심할 때는 등까지 아프다고 하였다. 소화는 胸痛 발생이후로 불량하여 수시로 더부룩한 느낌이 들어서 한 끼에 밥 반 공기 가량 섭취한다고 하며, 대변은 1~2일에 1회 양호하게 보는 편이며, 소변은 하루 10~11회 가량 자주 보는 편이었다. 수면은 胸痛 발생이후로 깊게 자지 못한다고 하였으며 舌淡紅, 苔黃하며 脈浮細하였다. ECG, Chest PA 및 혈액검사 상 이상은 없었으며, 우울척

도검사 상 경미한 수준의 우울증이 나타났다. 陽虛와 濕痰이 겸한 것으로 辨證하여 瓜蒌薤白半夏湯을 하루 3첩 3팩씩 120cc로 전탕하여 매일 오전 9시, 오후 2시, 오후 7시에 투약하였다. 침치료는 少海, 曲池, 少衝, 足臨泣, 太衝, 陰谷, 合谷, 百會에 1일 1회 20분씩 유침하였고, 中腕에 뜸치료도 병행하였다. 불편감은 VAS scale로 측정하였는데, 처음 2일간은 VAS 7로 여전하다가 3일째 VAS 6으로 점차 호전되었으며 4일째에는 VAS 3으로 절반이상 줄어들었으며, 5일째에는 胸痛이 남아 있었으나 아주 경미한 정도인 VAS 1이라고 하였고, 7일째 제반 증상이 모두 소실되어 퇴원하였다. 두 번째 증례는 77세 여자로 평소 소심하고 스트레스를 많이 받는 성격의 소유자로 10여년 전부터 특별한 이유 없이 명치 부위가 답답하면서 숨가쁨이 동반된다고 하였다. 여러 차례 걸쳐 양방 내과에서 검사를 시행했으나 이상이 없다는 소견만 반복해서 들었다. 소화는 양호한 편이나 식사량 자체가 끼니당 반공기도 못 먹을 때가 많았다고 하였고, 대변은 1일 1회 양호하게 보았으며 소변은 하루 10회 가량 자주 보는 편이었다. 수면은 양호한 편이었으며 舌淡紅, 苔黃하며 脈沈하였다. ECG, Chest PA 및 혈액 검사 상 이상 없었으며, 우울척도 검사 상 경미한 우울 수준이 나타났다. 양방 내과에서 구체적으로 어떤 검사를 시행했는지는 기억 못하여 입원 도중 심초음파, 위식도내시경, CT를 시행하려했으나 모두 비용 상의 문제로 거절하고 대증 치료만 받기를 원해 胸痛, 短氣, 脈沈을 기준으로 瓜蒌薤白白酒湯證으로 파악하고 투여하였다. 瓜蒌薤白白酒湯은 하루 3첩 3팩씩 120cc로 전탕하여 매일 오전 9시, 오후 2시, 오후 7시에 투약하였다. 투약 3일차까지는 VAS 5로 증상이 여전하다가 4일차부터 VAS 4 정도로 胸痛이 떨어진 느낌이라 했으며, 6일차 기상 직후에는 胸痛이 전혀 없다고 했고, 환자 개인 사정으로 6일차 오후에 퇴원하였다. 기타 치료는 환자가 胸痛과 별개로 頸項痛을 호소하여 後頸部를 중심으로 침 치료와 부항치료를 1일 1회 시행하였다. 본 논문에서 저자가 주목했던 점은 첫 번째 증례의 경우 胸痛과 비슷한 시기에 발생한 不眠이나 憂鬱證 등이 瓜蒌薤白半夏湯으로 효과가 없었다는 점이다. 일반적으로 스트레스를 많이 받아 생긴 胸痛은 不眠, 憂鬱證과 경과를 같이 할 것으로 여겨지는데 本方을 투약했을 때는 일반적인 경과와는 상이하였다. 이런 점을 미루어보아 瓜

薤白白酒湯 계열의 方劑는 胸痛이 심혈관계에 의한 것이든 스트레스에 의한 것이든 胸痛 그 자체에 대한 대증치료적인 효과가 있지 않을까 사료된다고 보고하였다.

4. Literature study

Literature study 연구 논문은 모두 2편이었으며 도표화하면 Table 5와 같다.

Table 5. Literature Studies

Title of paper	Author; year	Language
The Effect of Chinese Herbal Medicine Gualouxiebaibanxia decoction for the Treatment of Angina Pectoris – A Systematic Review	Liu et. al.; 2016 ²⁸⁾	English
Effects and Mechanisms of Traditional Chinese Herbal Medicine in the Treatment of Ischemic Cardiomyopathy	Wu et. al.; 2020 ²⁹⁾	English

2016년 Liu등²⁸⁾은 瓜蒌薤白半夏湯의 협심증에 대한 효과를 알아보고자 19개의 RCT (Randomized Controlled Trial) 논문에 대한 체계적 고찰을 실시하였다. 모든 RCT 논문에서 瓜蒌薤白半夏湯 투여군이 양약과 비교하였을 때, 협심증과 관련한 증상을 경감시키는데 있어서 비슷하거나 더 뛰어나게 개선시킨다고 보고하여 이에 대한 메타분석을 실시하였으며 그 결과, Risk Ratio 값이 1.24가 나와 유의한 효과가 있음이 입증되었다. 또한 13개의 논문에서 瓜蒌薤白半夏湯 투여군이 양약과 비교하였을 때 ECG의 개선도가 더 뛰어나다고 하였으며, 2개의 논문에서는 4주간 瓜蒌薤白半夏湯 단독 투여 후 HDL-C와 LDL-C의 개선이 나타났다고 하는 등 瓜蒌薤白半夏湯의 효과를 다방면으로 보고하였다. 그러나, 대다수의 논문에서 환자를 무작위로 배분하였다고만 기술하고 환자군 배분의 구체적인 방법이 적혀있지 않았던 점, 논문별로 상이한 평가기준 및 출판 비뚤림이 있었음을 한계점으로 지적하였다.

2020년 Wu등²⁹⁾은 허혈성심질환에 응용되는 方劑의 기전에 대한 고찰을 다방면으로 실시하였다. 먼저 세포의 병리생리학적인 관점에서 보면, 方劑는 칼슘 레벨조절, 염증완화, 미토콘드리아의 기능 향상, 세포자멸사 방지, 산화스트레스 조절, 심근 섬유화 방지 등 크게 6가지 측면에서 심질환 치료 효과를 보인다고 보고하였다. 그 다음으로 세포내 신호 전달경로에 미치는 영향도 분석하였는데, phosphatidylinositol-3-kinase-serine/threonine kinase (PI3K/Akt) pathway, Mitogen-activated protein kinase (MAPKs) pathway, nuclear factor-κB (NF-κB) pathway, JAK-STAT pathway 등 크게 4가지 경로에 영향을 미쳐 조절을

한다고 보고하였다. 허혈성심질환에 많이 쓰인 方劑에 대해 살펴보면, 血府逐瘀湯, 補陽還五湯, 桃紅四物湯, 炙甘草湯, 枳實薤白桂枝湯, 瓜蒌薤白半夏湯이 있다고 보고하였다. 특히, 枳實薤白桂枝湯은 미토콘드리아의 cytochrome-c 분비 억제 및 caspase 관련 단백질의 활성 억제를 통해 심근세포의 자멸사를 막으며 관류재관류 손상 후 병리적인 손상을 최소화한다고 기술하였다.

IV. 考察

栝蒌薤白白酒湯, 栝蒌薤白半夏湯, 枳實薤白桂枝湯은 <金匱要略>에서 총 3개 조문에서 胸痺證에 대한 치료법으로 나타났으며, 구체적으로 살펴보면 “胸痺之病, 喘息咳唾, 胸背痛, 短氣, 寸口脈沈而遲, 關上小緊數, 栝蒌薤白白酒湯主之”, “胸痺, 不得臥, 心痛徹背者, 栝蒌薤白半夏湯主之”, “胸痺, 心中痞, 留氣結在胸, 胸滿, 脇下逆搶心, 枳實薤白桂枝湯主之, 人參湯亦主之”라고 기술되어 있다³⁾.

本方の 임상적인 활용에 대해 <方劑學>에서는 胸痺證에 胸滿而痛하고 심하면 胸部의 통증이 背部까지 미치며, 喘息咳唾, 短氣, 氣가 脇下로부터 上逆搶心하고 舌苔가 白膩하며 脈象이 沈弦 혹은 緊한 증상을 치료한다고 기록되어 있으며, 本方の 部방으로 瓜蒌薤白白酒湯과 瓜蒌薤白半夏湯이 함께 기재되어 있다⁴⁾. 세 方劑 모두 瓜蒌 薤白이 공통적으로 사용되어 溫陽散結하고 行氣化痰시키는 功效를 통하여 胸痺를 치료한다고 기술되어 있다. 그러나, 本方이 고전에 기재된 시기와 현대와는 긴 시간의 간극이 있음을 고려해볼 때, 심혈관계 질환에 대한 한의학적 치료 방법 제고를 위해서는 현대의 여러 연구 논문과의 연

관성을 고려해 봐야 할 필요성을 느껴 국내외에 발표된 연구논문을 연구주제와 상관없이 검색하였다.

본 연구에 활용된 연구논문은 한글과 영문으로 기술된 것으로만 한정하였고, 한국전통지식포탈, 국가과학기술정보센터 NDSL, RISS, KISS, 한국전통포탈, 한국학술정보, 고려대학교 도서관, PUBMED, Embase, Science Direct 등 한글 혹은 영문 논문들의 검색포탈을 이용하여 枳實薤白桂枝湯, 瓜蒌薤白白酒湯, 瓜蒌薤白半夏湯과 관련된 연구논문을 검색하였다. 그러나, 枳實薤白桂枝湯, 瓜蒌薤白白酒湯, 瓜蒌薤白半夏湯에 대해 활발히 연구하고 있는 한글 또는 영어 외 다른 언어로 되어있는 연구를 참고하지 못하여 모든 언어에 대한 논문을 분석하지 못했다는 점에서 아쉬움이 남는다. 검색 결과 총 129건의 논문을 확보하였고, 이 중 중복된 논문 및 한글이나 영문으로 기술되지 않은 논문 105개를 배제하여 23개의 논문을 이용하여 분석하였다. 전체 논문을 연구방법별로 분석하면, *in vitro* 연구가 13편, rat 및 mouse을 이용한 *in vivo* 연구가 6편, Case report 논문이 2편, Literature study 논문이 2편이었으며, 주요한 내용을 연구방법별로 분석하면 아래와 같다.

1) *In vitro* 연구

In vitro 연구는 한글로 된 연구논문 7편, 영문으로 된 연구논문 6편으로 총 13편이 발표되었고, 전체 연구 논문 중 56.52%로 가장 많은 비중을 차지하였다. 세포 실험 연구는 크게 2가지 주제로 나누어졌는데, 하나는 枳實薤白桂枝湯, 瓜蒌薤白白酒湯, 瓜蒌薤白半夏湯의 항산화, 항고지혈증, 항염증 및 심장보호 효과에 관한 연구였고, 다른 하나는 方劑의 기전연구 및 지표물질 분석에 관한 연구였다.

항산화, 항고지혈증, 항염증 및 심장보호 효과에 대한 연구를 살펴보면, 정등 (2001)⁷⁾은 枳實薤白桂枝湯, 瓜蒌薤白白酒湯, 瓜蒌薤白半夏湯과 더불어 양호한 항고지혈증이 있다고 알려진 몇몇 本草를 대상으로 HMG-CoA reductase 저해효과, 1,1-diphenyl-2-picryl-hydrazyl (DPPH) 항산화 효과, 지질과산화형성억제효과, Low density lipoprotein (LDL) 산화억제효과등을 분석하였다. 안등 (2002)⁸⁾과 장 (2002)¹¹⁾, 장등 (2003)¹²⁾, 박등 (2003)¹³⁾은 XO/HX를 이용하여 인위적으로 손상시킨 심근세포에 대한 枳實薤白桂枝湯, 瓜蒌薤白白酒湯, 瓜蒌薤白半夏湯의 보호

효과를 LDH 활성도, Lipid peroxidation, SRB 정량, 심근세포 박동수, DNA 합성능 등 여러 조건 하에서 실험하여 유의한 결과가 나타났다고 보고하였다. 손등 (2019)¹⁸⁾은 사람의 단핵구 세포 THP-1 cell에 瓜蒌薤白半夏湯과 瓜蒌薤白白酒湯을 처리하여 대식세포로의 분화 정도, 산화스트레스 제어효과, 지질축적 억제효과 및 염증 차단 효과를 분석했고, 유 (2019)¹⁹⁾는 대식세포 분극화 조절 및 항고지혈증, 항염증효과에 관한 枳實薤白桂枝湯의 효과를 보고하였다. 본 연구를 통하여 枳實薤白桂枝湯, 瓜蒌薤白白酒湯, 瓜蒌薤白半夏湯이 심장을 노화시킬 수 있는 여러 위험인자에 대한 억제 효과를 확인하였고, 이를 통해 심혈관계 질환으로의 진행을 저지하는 효능이 있을 것으로 사료된다.

기전연구 및 지표물질 분석에 대한 연구를 살펴보면 He등 (2002)⁹⁾, He등 (2002)¹⁰⁾은 瓜蒌薤白白酒湯에서 유효한 효과를 내는 saponin을 알아보기 위해 chromatography 기법, HPTLC기법, COSY 기법, HMQC 기법 등을 통해 분석한 결과, hederagenin, samogenin, furostanol계 saponin으로 추정된다고 보고하였다. Yang등 (2018)¹⁴⁾은 瓜蒌薤白方劑群 성분들 간의 시너지 작용을 알아보기 위해 약동학적인 분석을 하였고 그 결과, 150종의 단백질들은 크게 세포증식과 염증반응, 대사조절과 산화스트레스 관여, 스테로이드 및 호르몬 중재 3가지 방면에 집중적으로 작용함이 밝혀졌으며 특히, *G6PD*는 혈관기능 조절을, *ESR1*은 스테로이드 및 호르몬 중재에 중추적인 역할을 하는 것으로 보고되었다. Lin등 (2019)¹⁵⁾은 瓜蒌薤白白酒湯의 화학적 구성성분을 분석하고자 UPLC/Q-TOF-MS 기법을 이용하여 薤白에서 추출된 5종의 steroidal saponin과 瓜蒌에서 추출된 2종의 flavonoids가 유효한 성분임을 밝혀냈고, Zhang등 (2019)¹⁶⁾은 심근세포 중 하나인 H9c2 cell에 관류재관류 손상을 입힌 후 瓜蒌薤白白酒湯의 보호효과를 관찰한 결과, 瓜蒌薤白白酒湯의 다양한 flavonoids 중 macrostemonoside P가 Bax/Bcl-2 발현의 하향조절 및 세포자멸사를 감소시키는 것으로 보고하였다. Li등 (2019)¹⁷⁾은 network pharmacology analysis를 통해 심혈관계 질환에 효과가 있는 瓜蒌薤白白酒湯의 기전과 주 활성성분에 관해 연구하였으며, 응고작용 조절 및 상처 치유, 혈관내막과 근육세포 조절, NF-kappa B 신호조절경로, pri-miRNA 전사와 RNA



polymerase II 촉진제 조절, 갑상선 호르몬 조절 등 총 5가지 기전을 통해 심혈관계 질환을 치료하며 이러한 작용의 핵심 단백질은 ESR1과 MAPK14라고 보고하였다. 특히, Yang등 (2018)¹⁴의 연구가 瓜蒌, 薤白에서 추출한 생리활성물질을 이용한 분석이었던 반면, Li등(2019)¹⁷의 연구는 rat 내에서 흡수 및 대사를 거친 성분에 대한 분석이었다는 점에서 임상적으로 좀 더 가치 있는 것으로 보인다.

지표물질 분석은 本方의 임상적인 응용과 직접적으로 연관된 사항은 아니지만 지표물질연구에 기반한 기전연구 및 다양한 항산화효과 및 심장보호 효과는 고전에서 기재된 조문과 더불어 상호보완적인 역할을 할 수 있을 것으로 사료된다. 특히 Li등 (2019)¹⁷이 사용한 network pharmacology analysis가 주목할 만 하였는데 이 분석법은 한약 같은 복합화합물 내에서 여러 구성 성분 간의 상호작용을 연역적으로 분석함으로써 객관성 확보에 도움이 될 것으로 사료된다.

2) In vivo 연구

In vivo 연구는 총 6건으로 전체 연구 논문 중 26.09%로 두 번째로 많은 비중을 차지하였다. 김등 (1995)²⁰은 瓜蒌薤白半夏湯과 여기에 麝香을 가한 加味瓜蒌薤白半夏湯에 관한 허혈성심질환, 혈전증, 동맥경화증, 면역기능에 대한 효과를 연구하여 유의한 효과를 나타냈으며, 박 (2000)²¹은 瓜蒌薤白白酒湯의 항산화효능을 DPPH free radical 소거율을 통해 입증하기 위해 rat의 간에 H₂O₂-FeSO₄를 이용하여 산화시킨 후 항산화효능을 입증하여 보고하였으며, 항 고지혈증 효능을 입증하기 위해 Triton WR-1339를 투여하여 간에서 콜레스테롤 합성을 촉진시킨 후 항 고지혈증 효능을 입증하였다. 특히 박 (2000)²¹은 추가적으로 方劑의 제형 개선을 위한 연구도 실시하여 안정성과 흡수도, 부작용 등을 평가한 결과, 나정(裸錠)에 비해 필름코팅정이 더 양호한 결과가 나타났음을 보고하여, 향후 加味瓜蒌薤白白酒湯의 제형 변화에 관한 새로운 관점을 제시하였다. Zhang (2011)²², Ding등 (2013)²³, 2016²⁴), Yan등 (2018)²⁵은 rat의 left anterior descending branch (LAD)를 묶었다가 풀어, 인위적으로 myocardial infarction을 유발한 후 瓜蒌薤白白酒湯의 치료효과를 다양한 기전을 통하여 해석하였다. Zhang등 (2011)²²은 염증의 발현 과정이 NIK protein에서 iKK β protein, IkBa protein,

NF-κBp65 mRNA을 거쳐 염증이 발생된다는 이론에 입각하여 瓜蒌薤白半夏湯의 주된 작용점을 연구한 결과 NF-κBp65 mRNA 단계에서 적극적인 억제효과를 나타낸다고 보고하였다. Ding등 (2013)²³은 瓜蒌薤白白酒湯이 TGF-β1, TGF-βR I, TGF-βR II, Smad2/3 신호조절에 관여하여 심근섬유화를 억제시킨다고 보고하였고, Ding등 (2016)²⁴은 瓜蒌薤白白酒湯이 심근손상의 지표인 TNF-α와 IL-1β 등을 농도의존적으로 감소시킨다고 보고하였다. 마지막으로 Yan등 (2018)²⁵은 고지혈증으로 인한 심혈관계 손상에 있어 瓜蒌薤白白酒湯의 방어 효과를 RhoA/ROCK pathway에 초점을 맞추어 연구하여 유의한 효과가 나타남을 보고하였다.

In vivo 연구에서는 rat의 심장에 관류재관류 손상이라는 비교적 일정한 조건 하에서 方劑의 효과를 분석했다는 점에서 임상적인 응용에 있어 세포 실험 연구보다 좀 더 용이할 것으로 여겨지며 다양한 방식의 작용 기전을 규명하여 향후 연구에 있어 참고자료가 될 만하다. 특히, 손등 (2019)¹⁸, 유 (2019)¹⁹, 김등 (1995)²⁰, Yan등 (2018)²⁵에서의 세포 실험과 동물 실험 연구를 전반적으로 살펴보았을 때 심혈관질환의 예방뿐 아니라 림프계, 영양계 및 각종 대사계 질환에 다방면으로 예방 효과가 있는 것으로 나타났다. 그리고 박등 (2000)²¹은 한약제형의 변화 연구로 나정(裸錠)과 필름 코팅정에 대한 안정성 및 흡수도에 대한 결과를 보고하였는데, 필름 코팅정에서 더 양호한 결과가 나타났다. 이는 손등 (2019)¹⁸, 유 (2019)¹⁹, 김등 (1995)²⁰, Yan등 (2018)²⁵의 연구와 결부하여 심혈관 및 노화 질환에 대한 한약 제형에 있어 새로운 영역을 개척할 수 있는 가능성을 보여주었다.

다만 한약의 특성상 한약재의 가감이 연구마다 다양하게 이뤄져 통일성이 부족하였다. 추후 엄격한 기준에 의해 구성된 한약을 통해 광범위한 연구가 이뤄진다면 좀 더 구체적인 치료기전을 규명해 낼 수 있을 것이라 사료된다.

3) Case report 연구

Case report 연구는 총 2건으로 전체 연구 논문 중 8.70%를 차지하였고 모두 국내에서 발표되었다. 윤등 (2010)²⁶은 심부전으로 인한 호흡곤란 환자를喘證, 痰飲으로 辨證하였고, <藥徵>에 근거하여 枳實薤白桂枝湯을 7일간 투여하여 호전시켰으며, 이등

(2017)²⁷⁾은 본태성 비정형성 胸痛 환자 2명을 陽虛와 濕痰이 겸한 것으로 辨證하여 瓜蒌薤白半夏湯 및 瓜蒌薤白白酒湯을 5~6일간 투여하여 호전시켰다고 발표하였다. 여기서 주목할 만한 점은 일반적으로 스트레스성 胸痛은 불면, 우울증과 경과를 같이 하는 것으로 여겨지는데, 瓜蒌薤白白酒湯 계열의 方劑를 투여하였을 때 胸痛은 호전되었으나 불면, 우울증 등은 효과가 없었다는 점이다. 이로 미루어 보아 瓜蒌薤白白酒湯 계열의 方劑는 胸痛 그 자체에 대한 대증치료적인 효과가 있는 것으로 사료되어 임상적인 활용도가 높을 것으로 보인다. 다만, 국내 임상 현장 특성상 한약 단독 치료보다는 침, 뜸, 한약의 복합치료가 시행될 수밖에 없어서 환자의 호전이 한약의 효과라고 단정 짓기 어렵다는 점은 한계점이라고 할 수 있다.

4) Literature study 연구

Literature study 연구는 총 2건으로 전체 연구 논문 중 8.70%를 차지하였다. Liu 등 (2016)²⁸⁾은 瓜蒌薤白半夏湯의 협심증에 대한 효과를 알아보기 위하여 19개의 RCT 논문에 대한 체계적 고찰을 실시하여 瓜蒌薤白半夏湯이 양약과 비슷하거나 그 이상의 효과를 나타내는 것으로 밝혀졌다. 다만, 환자 배분 방식이 구체적이지 않고 출판 비뚤림이 있었다는 점에서 한계점이 있다. Wu 등 (2020)²⁹⁾은 허혈성심질환에 대한 한약의 효과를 알아보기 위하여 세포의 병리생리학적인 관점, 세포 내 신호전달경로, 多用된 韓藥材 및 方劑를 분석하는 등 다방면의 고찰을 실시하였다. 문헌 고찰에 있어서는 아직 枳實薤白桂枝湯, 瓜蒌薤白白酒湯, 瓜蒌薤白半夏湯과 다양한 질환간의 상관성을 고찰한 연구, 환자를 대상으로 한 근거신뢰 수준이 높은 RCT 연구는 이루어지지 않았다는 점이 한계점으로 남았다.

본 연구를 통해 심혈관계 질환에 대한 枳實薤白桂枝湯, 瓜蒌薤白白酒湯, 瓜蒌薤白半夏湯의 임상적 활용 가능성을 확인하였고, 한의학적인 단독 치료에 대한 가능성을 제시하였다는 데에서 의미가 있다고 보인다. 다만, 분석한 논문이 한글과 영문으로만 제한되어 있었으며, 논문의 수가 23편에 불과했던 점을 미루어 보아 연구의 규모 및 질적인 면에서 아쉬운 점이 남는다. 특히, 고전 문헌상 기록된 세 方劑 (枳實薤白桂枝湯, 瓜蒌薤白白酒湯, 瓜蒌薤白半夏湯)간의

主治證 차이를 현대 연구를 통해 밝혀내지 못했다는 점은 한계점으로 남았다. 따라서, 임상에 적용하기 위해서는 실제 환자를 대상으로 한 RCT 연구가 필요할 것으로 생각되고, 추후 대규모의 다방면적인 연구를 통해 추가적인 근거를 마련해야 할 것으로 보인다.

V. 結論

枳實薤白桂枝湯, 瓜蒌薤白白酒湯, 瓜蒌薤白半夏湯에 관한 총 23건의 논문을 검색하고 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

1. 전체 논문을 연구방법별로 분석하면 *In vitro* 13건, *In vivo* 6건, Case report 2건, Literature study 2건으로 확인되었고, 다양한 방면의 주제로 연구가 진행되고 있다.
2. 枳實薤白桂枝湯, 瓜蒌薤白白酒湯, 瓜蒌薤白半夏湯은 허혈성심질환 등 심장질환에 대해 뛰어난 심근 보호효과와 항고지혈증 및 항염증효과를 나타냈으며, 이 외에도 항산화, 혈전증, 동맥경화증 등에 대한 연구가 다양하게 진행되었다.
3. 이러한 연구 결과는 <金匱要略> 용어 중 胸背痛, 胸痺不得臥, 心痛徹背, 心中痞, 留氣結在胸, 胸滿, 脇下逆搶心과 연관성 있는 연구인 것을 확인할 수 있다.
4. 이와 같은 결과를 통해 枳實薤白桂枝湯, 瓜蒌薤白白酒湯, 瓜蒌薤白半夏湯의 고전과 현대 연구 간에 정합성을 띄는 것을 알 수 있었으며 객관적인 근거를 마련할 가능성을 확인하였다.

감사의 글

이 논문은 2020년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (No. 2018R1A5A2025272)

References

1. World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data [Internet]. Geneva: World Health Organization. 2016[cited 2020 Mar 1]. Available from :



- https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1.
2. National health proposal for the effective prevention of cardiovascular diseases 2018: KCDC Available from : http://www.cdc.go.kr/CDC/cms/content/mobile/14/140914_view.html.
 3. Kwak DR. Explanation of Geum-Gwe-Yo-Ryak. Seoul : Seongbosa. 2002:217-25.
 4. Kook YB, Kim SC, Park SD, Park SK, Seo BI, Seo YB, Shin SS, Lee SI, Lee JC, Lee KH, Jeong JG, Ju YS, Choi HY. Herbal formula study. Seoul : Younglimsa. 2012:383-6.
 5. Herbal Formula Textbook Compilation Committee. Herbal Formula Science in Korean Medicine. Koonja Publisher:Paju. 2020. p. 892-3.
 6. Cho KH, Ko HY, Kwon JN, Kim YS, Park SW, Baek KM, Sun SH, Ryu HR, Lee SK, Jang IS, Jeon SY, Jeon CY, Jung WS, Choi DJ, Hong JW. Oriental Internal Medicine (Heart system). Seoul: Gunja Publication. 2010:88-90.
 7. Jung EA, Kim NJ, Kim YK, Kim DH, Lee SI. Studies on the Development of Antihyperlipidemic Drugs from Oriental Herbal Medicines (III) - Antihyperlipidemic Effects of GamigwaruhaebaekwhanggumTang and Its Constituent Herbal Medicines in vitro. J of Korean Pharmacognosy 2001;32 (1):22-30.
 8. An HC, Kwon KB, Park EY, Jang SH, Ryu DG. Effects of Guaruhaebaekbanha-tang Extract on Beating Rate and LDH Activity in Cultured Rat Myocardial Cells. J of Korean Oriental Physiology & Pathology 2002;16 (2):289-95.
 9. He XJ, Qiu F, Shoyama Y, Tanaka H, Yao XS. The active constituents from Gualouxiebaibaijiutang part I : Active Saponins. J of Asian Natural Products Research 2002;4 (3):189-96.
 10. He XJ, Qiu F, Shoyama Y, Tanaka H, Yao XS. Two new steroidal saponins from "Gualouxiebaibaijiutang" consisting of Fructus trichocanthis and Bulbus allii macrostemi. J of Natural Products Chemistry of Shenyang Pharmaceutical University 2002;50 (5):653-55.
 11. Jang SH. Effects of Jisilhaebaekgyejitang Extract in Cultured Rat Myocardial Cells. Thesis of Doctoral Degree. Graduate school of Wonkwang University 2002.
 12. Jang SH, Kwon KB, Kim IS, Kang GS, Kim IG, Kim IS, Ryu DG. Protective Effects of Jisilhaebaekgyejitang and constituents extract on cultured rat myocardial cell treated by XO/HX. J of Korean Oriental Physiology & Pathology 2003;17 (4):952-7.
 13. Park JS, Kwon KB, Moon HC, Kim IS, Kang GS, Kim IG, Kim IS, Ryu DG. Protective Effects of Guaruhaebaekbaekjutang extract in XO/HX treated rat myocardial cells. J of Korean Oriental Physiology & Pathology 2003;17 (2):486-92.
 14. Yang Y, Chao H, Xing S, Jinglin Z, Xuetong C, Yingxue F, Zhenzhong W, Jun Z, Wei X, Chunli Z, Yonghua W. Deciphering the multicomponent synergy mechanism from a systems pharmacology perspective - Application to Gualou xiebai decoction for coronary heart disease. J of Functional Foods 2018; 47:143-55.
 15. Lin P, Qin Z, Yao Z, Wang L, Zhang W, Yu Y, Dai Y, Zhou H, Yao X. Metabolites profile of Gualou xiebai baijiu decoction (a classical traditional Chinese medicine prescription) in rats by ultra-performance liquid chromatography coupled with quadrupole time. J of Chromatography B 2018;1085:72-88.
 16. Zhang WY, Yu Y, Yan LL, Li C, Han JY, Qin ZF, Dai Y, Yao ZH, Zhou H, Yao XS. Discovery of cardio-protective constituents of Gualou xiebai decoction, a classical traditional Chinese medicinal formula. Phytomedicine 2019;54:318-27.
 17. Li L, Zhangwei Y, Yu Y, Cheng CS, Han JY, Yaixin S, Zhou H. Discovery of the mechanisms and major bioactive compounds responsible for the protective effects of Gualou xiebai decoction on coronary heart

- disease by network pharmacology analysis. *Phytomedicine* 2019;56:261-8.
18. Son CH, Lee SH, Yu GR, Lee SJ, Lim DW, Kim H, Park WH, Kim JE. Effects of Geumgweoryak prescription for chest pain including Kwaruhaebaekbanhatang and Kwaruhaebaekpaekjutang in macrophage polarization. *J of Korean Medicine* 2019;40 (2)51-62.
 19. Yu GR. Prevention of vascular aging by Jisil haebaekgyeji-tang inducing regulation the polarization of macrophages. Thesis of Master Degree. Graduate school of Wonkwang University 2019.
 20. Kim IB, Jo KH, Kim YS, Lee KB. The effects of Gwaruhaebaekbanha-tang and Gamigwaruhaebaekbanha-tang on Ischemic Heart Disease. *J of Oriental Chronic Disease* 1995;1 (1):187-216.
 21. Park JH, Lee SI. A study on the effects of Gamigwaruhaebaekbaekju-tang on the Cardiovascular System and Dosage Form Change. Graduate school of Kyunghee University 2000;23 (1):209-67.
 22. Zhang HM, Tang DL, Tong L, Sun MJ, Sui Y, Zhu HY. Gualou xiebai banxia decoction inhibits NF-kappa B-dependent inflammation in myocardial ischemia-reperfusion injury in rats. *J of traditional chinese medicine* 2011;31 (4)338-43.
 23. Ding YF, Peng YR, Li J, Shen H, Shen MQ, Fang TH. Gualou xiebai decoction prevents myocardial fibrosis by blocking TGF-beta/Smad signalling. *J of pharmacy and pharmacology* 2013;65:1373-81.
 24. Ding YF, Peng YR, Shen H, Shu L, Wei YJ. Gualou xiebai decoction inhibits cardiac dysfunction and inflammation in cardiac fibrosis rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2016;16 (49)1-8.
 25. Yan LL, Zhang WY, Wei XH, Yan L, Pan CS, Yu Y, Fan JY, Liu YY, Zhou H, Han JY, Yao XS. Gualou xiebai decoction, a Traditional Chinese Medicine, Prevents Cardiac Reperfusion Injury of Hyperlipidemia Rat via Energy Modulation. *Frontiers in physiology* 2018;9 (295):1-15.
 26. Yun HY, Kim YS. A Case of report of congestive heart failure treaten with Jisilhaebaekgyeji-tang (Zhishixiebaiguizhi-tang). *J of Internal Korean Medicine* 2010:330-334.
 27. Lee DG, Hwang SH, Koh JY, Son AH, Shin HS. A Case report of Two nongastroesophageal idiopathic atypical chest pain patients treated by Gwaruhaebakbackju-tang and Gwaruhaebakbanha-tang. *J of Internal Korean Medicine* 2017;38 (3)383-91.
 28. Liu Wei, Xiong XJ, Yang XC, Chu FY, Liu HX. The Effect of Chinese Herbal Medicine Gualouxiebaibanxia Decoction for the Treatment of Angina Pectoris - A Systematic Review. *Evidence-based complementary and alternative medicine* 2016:1-14.
 29. Wu L, Li F, Zhao CY, Ming Y, Zheng CM, Li YL, Lei SH. Effects and Mechanisms of Traditional Chinese Herbal Medicine in the Treatment of Ischemic Cardiomyopathy. *Pharmacological research* 2020:1-15.