

和血通經散의 抗炎, 抗血栓 및 鎮痛效果에 對한 研究

金 光 謙*

〈目 次〉

- I. 緒論
- II. 實驗材料 및 方法
- III. 實驗成績
- IV. 考 察
- V. 結 論

I. 緒論

和血通經散은 羅⁷⁴⁾의 《衛生寶鑑》에 收載된 處方으로 羅는 本方의 適應症에 대해 「治婦人室女受寒, 月事不來, 惡血積結, 堅硬如石」이라 하였다.

和血通經散의 藥物構成은 補血和血·調經止痛·潤腸通便하는 當歸, 破氣祛瘀·消積止痛하는 三稜, 行氣破血·消積止痛하는 蓬朮, 行氣止痛·健脾消食하는 木香, 補血滋陰하는 熟地黃, 溫中補陽·散寒止痛하는 肉桂, 活血通經·祛瘀止痛하는 紅花, 殺蟲·清熱解毒·涼血止

血하는 貫衆, 行氣祛瘀·消腫止痛하는 蘇木, 祛瘀止痛·斂瘡生肌하는 血竭로 되어있다⁷⁵⁾.

瘀血 및 血栓症에 관한 研究報告는 下瘀血湯, 血府逐瘀湯 등의 研究報告가 있었다⁶⁻⁷⁾. 특히 瘀血은 生理的 機能을 喪失한 血液이 凝聚되어 形成한 血液의 病理的 變化이며 血液運行障礙의 病理的 狀態를 包括하는 概念이다. 最近의 여러 研究를 통하여 瘀血의 現代의 概念을 定義하면 血液의 病理的 變化와 血液의 循環障礙의 結果로 發生하는 鬱血, 出血, 血栓形成, 浮腫 등

* 圓光韓醫大 大學院

과 炎症으로 發生하는 體液의 組織滲出, 組織의 變性, 壞死, 萎縮등의 일련의 病理變化로 瘀血의 概念을 나타낸다⁸⁾. 이러한 理由로 康等은 血栓症을 瘀血의 範疇에 包含시켰으며, 兪等은 瘀血治療劑가 血栓症의 治療에 有效함을 報告하였다^{9,10)}. 癰疽에 관한 實驗의 研究報告로는 仙方活命飲, 托裡消毒飲, 加味芷貝散, 大羌活湯, 大黃牡丹皮湯등이 消炎, 鎮痛, 解熱등의 效果에 미치는 影響에 관하여 實驗을 하였다¹⁻⁵⁾.

또한 脫疽는 現代醫學의 閉塞性血栓血管炎의 範疇에 屬하는 것¹⁰⁻¹⁵⁾으로 볼 수 있는데 閉塞性血栓血管炎은 四肢動脈의 炎症性, 閉塞性 血管疾患으로써 部分的인 血栓을 形成하는 疾病이며, 일명 Buerger 氏病이라고도 불리운다. 治療法으로는 寒冷과 外傷으로부터 保護, 交感神經 切除術이 있으나 특별한 治療方法 없이 末期에는 患部の 切斷을 招來하는 疾病이다^{11,16)}. 最近에 鄭²⁸⁾은 顧步保脫湯과 野薔薇根이 消炎, 鎮痛作用이 있어 高脂血症에 有效함을 報告하였고, 朴²⁹⁾은 八珍湯, 金銀花湯, 奇方保脫湯등이 脫疽에 有效함을, 裴¹⁵⁾

는 活脈木瓜酒와 陰陽雙補丸이 Buerger氏病에 有效함을 報告하였으나, 切斷外 특별한 治療法이 없는 脫疽에 對한 韓醫學的 治療가 未洽한 실정이다. 血液의 血栓형성과 염증유발로 인한 병리적 變化가 유발하는 脫疽의 治療에 瘀血의 治療법등을 이용하는 것은 타당한 것이라 사료된다.

이에 저자는 염증 및 血栓에도 有效하리라 思料되어 본 實驗을 행하였으며, 和血通經散의 抗炎症 作用, 血管系에 미치는 效果, 抗血栓作用, 鎮痛效果를 觀察한 結果, 有意성이 認定되어 報告하는 바이다.

II. 實驗材料 및 方法

A. 材料 및 動物

1. 藥材

實驗에 使用한 和血通經散의 處方構成은 「衛生寶鑑」에 準하였으며, 使用한 藥材는 圓光大學校 附屬韓方病院에서 구입한 後 精選하여 使用하였고, 그 內容과 分量은 다음과 같다.

和血通經散의 구성 (Prescription of Whahaeltonggyung-san)

韓藥名	生藥名	重量(g)
當歸	RADIX ANGELICAE GIGANTIS	18.75
暑三稜	RHIZOMA SCIRPI	18.75
暑蓬朮	RHIZOMA ZEDOARIAE	15.00
木香	RADIX SAUSSUREA	11.25
熟地黃	RHIZOMA REHMANNIAE	11.25
肉桂	CORTEX CINNAMOMI	11.25
紅花	FLOS CARTHAMI	7.50
貫衆	RHIZOMA DRYOPTERIS	7.50
蘇木	LIGNUM SAPPAN	7.50
血竭	SANGUIS DRACONIS	3.75
Total amount		112.50

2. 動物

體重 200 g 內外의 Sprague-Dawley 系 雌性 랫트 및 20 g 內外의 Balb/C 雄性 마우스를 一般配合飼料(三養飼料:粗蛋白質 22.1%以上, 粗脂肪 3.5%以上, 粗纖維 5.0%以下, 粗炭分 8.0%以下, 칼슘 0.6%以上, 인 0.4%以上)로 1週間 以上 飼育하여 實驗室 環境에 適應시킨 後 實驗에 利用하였다. 動物 飼育室의 環境은 溫度 22.1℃, 相對濕度는 65.5%로 維持하였으며, 明暗은 12時間(08:20:00) 間隔으로 調節하였다. 實驗期間 동안 물과 基本配合食餌는 자유롭게 먹을 수 있도록 하였다.

B. 實驗方法

1. 檢液의 調製 및 投與

和血通經散 5貼 分量인 562.50g을

蒸溜水 2000ml와 함께 환저플라스크에 넣고 冷却器를 附着하여 2時間 동안 가스로 加熱하여 煎湯한 後 冷却시킨다. 3000rpm에서 20分間 遠心分離하여 上清液을 取한 後 濾過袍와 濾過紙로 濾過한 濾液을 減壓回轉 蒸發機를 利用하여 減壓濃縮한 다음 40℃의 減壓 乾燥機에서 완전히 乾燥하여 和血通經散 乾燥엑기스 95.63g(收率 17%)을 얻었다. 乾燥한 엑기스는 蒸溜水로 稀釋하여 經口投與 또는 皮下投與하였다.

2. 炎症反應에 미치는 影響

(1) Carrageenin으로 誘發한 浮腫에 대한 效果 測定

Winter⁴⁰⁻⁴¹⁾등의 方法에 따라 흰쥐 6마리를 1群으로 하여 實驗的 處置를 시행하고 물과 基本配合食餌 및 生理食鹽水를 投與한 正常群(Normal Gr-

oup), 實驗的 處置를 시행하고 indomethacin 10mg/kg를 投與한 藥物對照群 (Control Group), 實驗的 處置를 시행하고 和血通經散 乾燥엑기스 100mg/kg body weight를 投與한 實驗群I (WTS I), 實驗的 處置를 시행하고 和血通經散 乾燥엑기스 200mg/kg body weight를 投與한 實驗群II(WTS II), 實驗的 處置를 시행하고 和血通經散 乾燥엑기스 400mg/kg body weight를 投與한 實驗群III(WTS III)으로 나누어 시행하였다.

試料를 經口投與하고 1시간 경과한 후에 起炎劑로 carrageenin(0.1 ml of a 1% solution/suspension in saline)을 後肢右足의 蹠皮下에 注射하고 發生하는 浮腫을 1시간 간격으로 5시간 후 까지 經時的으로 plethysmometer로 足의 容積을 측정하여 아래의 容積算出法에 의하여 浮腫增加率과 浮腫抑制率을 계산하였다.

$$\text{浮腫增加率(\%)} = \frac{V_r - V_c}{V_c} \times 100$$

V_r: 起炎劑인 carrageenin(0.1ml of a 1% solution/suspension in saline)을 投與한 後 浮腫을 일으킨 後肢右足의 容積

V_c: 起炎劑인 carrageenin(0.1ml of a 1% solution/suspension in saline)을 投與하기前의 正常的인 後肢右足の 容積

$$\text{浮腫增加率(\%)} = \frac{E_c - E_t}{E_t} \times 100$$

E_c: 對照群의 平均浮腫率

E_t: 藥物投與後의 平均浮腫率

(2) CMC-pouch에 의한 蛋白質 滲出 實驗

흰쥐 6마리를 1群으로 하여 Ishikawa42) 등의 方法에 따라 실험하였다. 흰쥐에 ketamine(20mg/kg)과 Rompun(10mg/kg)을 注射하여 痲醉시킨 후 直徑 5cm 이상으로 背部의 털을 제거하고 皮下에 5ml의 공기를 注入하여 空氣囊을 만들고 24시간 후에 各 群別로 다음과 같은 處置를 하였다. 實驗群은 다음과 같이 5群으로 나누었다. 즉 120℃에서 30분간 加壓滅菌한 37℃의 2% CMC(carboxymethyl cellulose) 5ml/air pouch를 注入한 對照群(Control Group), aspirin 50mg을 2% CMC(carboxymethyl cellulose) 溶液 5ml에 溶解시켜 空氣囊에 注入한 藥物對照群(Drug-Experimental Group), 和血通經散 乾燥엑기스 100mg을 2% CMC(carboxymethyl cellulose) 溶液 5ml에 溶解시켜 空氣囊에 注入한 實驗群II(WTS II), 和血通經散 乾燥엑기스 200mg을 2% CMC(carboxymethyl cellulose) 溶液 5ml에 溶解시켜 空氣囊에 注入한 實驗群 II(WTS II), 和血通經散 乾燥엑기스 400mg을 2% CMC(carboxymethyl cellulose) 溶液 5ml에 溶解시켜 空氣囊에 注入한 實驗群 III(WTS III) 등이다.

上記의 處置후에 6시간 만에 CMC囊을 부드럽게 마사지 한 다음 囊안의 液을 채취하여 測定하였다. 蛋白質의 定量은 채취액 0.1ml에 生理食鹽水 4.

9ml을 加하고 白血球가 破壞되지 않도록 조심스럽게 충분히 混合한 다음 1000rpm에서 5분간 遠心分離하여 血球成分을 제거한 다음 上清液을 取하여 자동화학분석기(Gilford Impact 400 E)를 이용하여 比色定量하였다.

3. 血管系에 미치는 效果

(1) 家兔의 耳殼血管灌流에 대한 作用

Kraukow-Pissemski의 方法을 변형하여 sodium phenobarbital(50mg/kg)로 麻酔시킨 후 耳動脈주위의 털을 깎고 耳動脈을 노출시켜 polyethylene cannula를 삽입하고 結紮한 후 Ringer液이 들어있는 marriot병에 연결하고, 耳殼精脈에 polyethylene cannula를 삽입한 다음 點滴을 잘 觀察할 수 있도록 tube에 고정한 다음 귀의 밑 부분을 절단하여 剔出한다. 耳殼動脈을 灌流하여 耳殼精脈으로 流出하는 Ringer液의 點滴數를 관찰하는데, 매 분당 流出하는 Ringer液의 點滴이 35-40drops가 되면 檢液을 cannula에 연결된 고무관에 注射하여 檢液의 作用을 觀察하였다. 比較藥物로는 acetylcholine chloride를 使用하였다⁴³⁻⁴⁵⁾.

(2) 흰쥐의 尾動脈에 대한 作用

和血通經散 乾燥엑기스의 흰쥐의 꼬리에서 분리한 動脈에 미치는 영향을 Nicholas등의 모델을 이용하여 實驗하였다. 和血通經散 乾燥엑기스를 10 μ g/ml, 20 μ g/ml, 40 μ g/ml의 濃度등으로 organ bath에 添加하여 흰쥐 尾動脈의 收縮과 弛緩作用에 미치는 效果

를 觀察하였다. 和血通經散의 濃度增加에 따른 動脈의 直接的인 反應과 nor-epinephrine에 대한 濃度收縮反應曲線에 미치는 和血通經散의 일정한 效果를 觀察하였다. 선택적인 α 1-adrenoc-receptor antagonist인 prazosine hydrochloride를 比較藥物로 使用하였다⁴⁶⁻⁴⁸⁾.

4. 抗血栓 作用

(1) 마우스 死亡率 沮害 效果

30 g 내외의 Balb/C 마우스를 실험 개시 전날 하루밤 絶食시킨 후 急性肺性 血栓症(acute pulmonary thromboembolism)을 誘發하기 위하여 collagen(20 μ g/10 g B.W.)과 serotonin(50 μ g/10 g B.W.)의 混合液(100 μ g/10 g B.W.)을 尾靜脈에 빠르게 注射하였다. 마우스의 死亡은 collagen(20 μ g/10 g B.W.)과 serotonin(50 μ g/10 g B.W.)의 混合液(100 μ l/10 g B.W.)을 尾靜脈에 注射한 後 10분안에 결정하였다. collagen(20 μ g/10 g B.W.)과 serotonin(50 μ g/10 g B.W.)의 混合液을 注射하기 2, 6시간 전에 2회에 걸쳐 和血通經散 乾燥엑기스 50, 100, 200mg/kg 씩을 각각 經口投與하였고, 對照群은 同量의 生理食鹽水를 投與하였으며 藥物對照群으로 cyproheptadine(ED50 = 0.1mg/kg B.W.)을 collagen(20 μ g/10 g B.W.)과 serotonin(50 μ g/10 g B.W.)의 混合液을 注射하기 1시간 前에 經口投與하였다. 結果는 마우스의 死亡數와 百分率로 표시하였다. 死亡率(%)은 아래의 등식에 의하여 구하였다^{5, 47-49)}.

$$\text{死亡率(\%)} = \frac{\text{No. of dead mice} \times 100}{\text{No. of treated mice} \times \text{CD}}$$

$$\text{CD} = \frac{\text{No. of dead mice in control group}}{\text{No. of mice in control group}}$$

(2) 血小板凝集抑制作用과 血漿凝固活性에 미치는 影響

250 g 內외의 Sprague-Dawley계 的 鼠를 실험개시 前日 하루밤 絶食시킨 後 使用하였다. 실험개시 2시간 前에 和血通經散 乾燥 엑기스를 蒸溜水에 稀釋하여 經口投與하고, 藥物對照群으로 실험개시 1시간前에 aspirin, 3시간前에 ticlopidine hydrochloride를 經口投與하였다. sodium phenobarbital(36mg/kg)로 麻醉시킨 後 正中線 開腹術을 시행하고, 3.8% sodium citrate溶液을 含有한(血液의 1/10) 유리주사기로 鼠의 腹部大動脈에서 採血하였다. 200 g에서 10분간 遠心分離하여 上清液을 取해서 platelet-rich plasma(PRP)로 이용하였다. platelet poor plasma(PPP)는 남은 血液을 1500 g에서 15분간 遠心分離하여 얻었다. 血小板 凝集의 測定은 Born의 比濁測定法을 利用하였다. 250 μl의 PRP(platelet rich plasma)에 5 μl의 凝集因子를 添加하여 測定하였다^{56, 57)}.

血漿凝固活性의 測定을 위하여 血小板凝集抑制 實驗에서와 같이 준비된 PPP를 使用하였으며, 血小板凝集度를 測定하는 方法과 同一하게 시행하였다.

prothrombin time (PT)과 activated partial thromboplastin time(APTT)은

COBAS FIBRO (ROCHE)와 thromboplastin kit(American Dade)를 使用하여 자동측정하였다^{56, 57)}.

(3) 血漿 抗트롬빈 活性에 미치는 影響

250 g 內외의 Sprague-Dawley系의 鼠를 實驗開始 前日 하루밤 絶食시킨 後 使用하였다. sodium phenobarbital(36mg/kg)로 麻醉시킨 後 採血과 藥物 投與를 위하여 jugular vein과 carotid artery에 管을 삽입하였다. 藥물투여 前 10분, 藥物投與 後 5, 10, 15, 30, 60分에 3.8% sodium citrate溶液을 含有한(血液의 1/10) 유리주사기로 採血하였다. 血漿은 完충액으로 1:5로 稀釋하여 얼음위에 放置하였다. 50 μl의 트롬빈(1U/ml)을 microtiter wells에 加하고, 100 μl의 完충액과 50 μl의 稀釋된 血漿을 더한 後 24℃에서 1분간 震 시킨다. 凝固塊에 의한 濁度는 microplate reader상에서 405 nm로 測定하였다. 모든 試藥은 0.12M NaCl, 0.01M sodium phosphate, 0.01% NaNO₃과 0.1% bovine serum albumin(PBS-BSA)(pH 7.4)의 完충액을 使用하였다⁵²⁻⁵⁴⁾.

5. 鎮痛效果의 實驗

藥物對照群은 50mg/kg의 aspirin을 投與하였으며, WTS I, II, III群은 和血通經散 乾燥 엑기스 200, 400, 800mg/kg body weight를 經口投與하고, 對照群은 生理食鹽水를 投與하였다.

(1) 醋酸法에 의한 鎮痛效果의 實驗

Whittle⁴⁶⁾의 方法에 따라 和血通經散 乾燥 엑기스를 經口投與 1時間 後

에 0.7% acetic acid 1ml/10g을 i.p. injection하고 10分 後부터 10分 동안의 writhing syndrome을 觀察하였다.

(2) 熱板法에 의한 鎮痛效果의 실험

熱板의 溫度가 55 0.5℃ 가 되도록 하여 和血通經散 乾燥엑기스 投與 前 熱板에 넣은 후, 발을 빠는 시간과 熱板 脫出 時間을 測定하고, 和血通經散 乾燥엑기스 投與 後 熱板에 넣은 후 발을 빠는 시간과 熱板 脫出 時間을 測定하여 鎮痛效果를 觀察하였다.

少하였으며, WTSⅡ群, WTSⅢ群에서도 30.1 ± 2.7 , $28.2 \pm 3.1\%$ 로 浮腫增加率이 鈍化되었다. 2時間에도 藥物對照群을 비롯한 實驗群에서도 비슷한 樣相으로 進行되었으며 WTSⅡ群, WTSⅢ群에서 有意性있는 浮腫增加의 鈍化 경향을 보였다. 最大浮腫增加率을 나타낸 3時間에는 藥物對照群에서 $30.2 \pm 3.6\%$, WTSⅡ群에서 $32.4 \pm 2.1\%$, WTSⅢ群에서 $31.4 \pm 2.5\%$ 등으로 對照群에 비하여 모두 有意性 있는 浮腫抑制 效果를 보였다(Table 1).

6. 統計處理

實驗結果의 統計處理은 Mac Stat View TM 512를 利用하여 unpaired t-test에 準하였고 實驗值의 表現은 Mean SD으로 하였으며 p-value가 最大值 0.05 以下인 境遇를 有意한 것으로 判定하였다.

Ⅲ. 實驗成績

1. 炎症反應에 미치는 影響

(1) Carragenin으로 誘發한 浮腫에 對한 效果 測定

生理食鹽水を 處置한 對照群은 浮腫 誘發 後 1時間에 $35.3 \pm 3.5\%$ 의 浮腫 增加率을 나타냈으며, 時間別로 점차 增加하여 3時間에 $51.7 \pm 3.2\%$ 로 最大 浮腫效果를 나타내고, 5時間에는 $49.7 \pm 3.4\%$ 로 줄어드는 樣相을 보였다. 消炎劑인 indomethacin을 투여한 藥物 對照群은 浮腫誘發後 1時間에 $23.8 \pm 3.3\%$ 의 浮腫增加率을 보였으나 對照群에 비하여 增加率이 有意性 있게 減

Table 1. Effect of the aqueous extract of *Whahaeltonggyungsan* (WTS) on the increasing and inhibition rate on Paw edema in rats induced by carrageenin every hour during 5 hours after the oral administration of WTS extract

Experimental Group	Increasing rate of Paw-edema (%)			
	1hour	2hour	3hour	5hour
CONT (6)	35.3 ± 3.5	42.8 ± 3.1	51.7 ± 3.2	49.7 ± 3.4
WTS I (6)	33.8 ± 2.1	34.2 ± 2.4	36.8 ± 2.2	38.5 ± 2.8
WYS II (6)	30.1 ± 2.7	32.4 ± 2.2*	32.4 ± 2.1**	38.1 ± 3.1
WTS III (6)	28.2 ± 3.1	31.2 ± 2.3*	31.4 ± 2.5**	34.3 ± 2.8*
IDM (6)	23.8 ± 3.3**	29.1 ± 2.2**	30.2 ± 0.6**	31.2 ± 3.6**

Paw-edema was induced by the subcutaneous injection of carrageenin 0.1ml of 1% solution.

The effect of WTS extract on the carrageenin-induced inflammation was measured by the volume of paw edema every hour during 5 hours after the oral administration of WTS extract. Indomethacin of 10mg/kg was used as a control vehicle

CONT: control group treated with saline as a vehicle

WTS I : 100mg/kg B.W. of *Whahaeltonggyungsan*(WTS) extract. orally treated group

WTS II : 200mg/kg B.W. of *Whahaeltonggyungsan*(WTS) extract. orally treated group

WTS III : 400mg/kg B.W. of *Whahaeltonggyungsan*(WTS) extract. orally treated group

IDM: 10mg/kg B.W. of Indomethacin

The data are shown as mean SEM of 6 animals. The statistic analysis between vehicle control group and treated group was performed by student's t-test. Asterisks denote significance levels of differences between control group and treated groups:

*P<0.05, **P<0.01.

(2) CMC-pouch에 의한 蛋白質 滲出 實驗

實驗的 處置를 施行한 後 6時間에 CMC-pouch에 炎症反應으로 因하여 滲出した 蛋白質을 測定하였다. carboxylmethyl cellulose만을 投與한 對照群에서는 蛋白質 滲出量이 15.8 ± 1.2mg/ml였으며, 藥物對照群으로 aspirin 50mg을 同時에 投與한 境遇에는 蛋白質 滲出量이 10.2 ± 0.9mg/ml로 對照群에 比하여 有意性 있는 減少를 나타내었고, WTS I 群에서는 14.1 ± 1.1mg/ml,

WTS II 群에서는 11.7 ± 1.0mg/ml로 나타났다. 특히 WTS III 群에서 10.6 ± 1.1mg/ml로 p<0.01의 CMC pouch內로의 蛋白質 滲出的 抑制效果를 有意性 있게 보여주었다.

CMC-pouch에 의한 蛋白質 滲出實驗에서는 aspirin에 의한 藥物對照群에서 35.4%로 蛋白質 滲出抑制效果가 가장 強力하게 나타났으며, WTS III 群에서도 이와 類似한 結果를 보였고, 實驗 I 群에서는 10.8%의 蛋白質 滲出抑制效果를 보여 다른 實驗群에 比하

여 抑制效果가 뚜렷하지 않았다(Table 2).

Table 2. Effect of the aqueous extract of *Whahaeoltonggyung-san*(WTS) on the protein exudation and inhibition rate of protein leakage into CMC-pouch fluid in rats

Experimental Group	Protein (mg/ml)	Inhibition Rate of Protein leakage (%)
CONT(6)	15.8 ± 1.2	—
WTS I (6)	14.1 ± 1.1	10.8
WTS II (6)	11.7 ± 1.0*	26.0
WTS III (6)	10.6 ± 1.1*	32.9
Aspirin(6)	10.2 ± 0.9**	35.4

CMC pouch was formed by 5ml of 2% carboxymethyl cellulose. Aspirin was used as a control vehicle

CONT: control group treated with saline as a vehicle

WTS I : injection into CMC-pouch of 100mg/kg B.W. of *Whahaeoltonggyung-san*(WTS) extract

WTS II : injection into CMC-pouch of 200mg/kg B.W. of *Whahaeoltonggyung-san*(WTS) extract

WTS III : injection into CMC-pouch of 400mg/kg B.W. of *Whahaeoltonggyung-san*(WTS) extract

Aspirin: 50mg/2% CMC solution 5ml

The data are shown as mean SEM of 6 animals. The statistic analysis between vehicle control group and treated group was performed by student's t-test. Asterisks denote significance levels of differences between control group and treated groups:

* P < 0.05, ** P < 0.01

2. 血管系에 미치는 效果

(1) 家兔의 耳殼血管灌流에 대한 作用

和血通經散 乾燥엑기스가 血管의 灌流血液量의 變化에 미치는 效果를 觀察하기 위하여 剔出한 家兔의 耳殼動脈을 灌流하여 靜脈으로 流出하는 링거液의 點滴數를 35-40滴으로 調節한 다음 檢液을 投與하여 灌流液의 變化를 觀察하였다. WTS I群을 비롯한 全

實驗群에서 檢液 投與 後 1분에 點滴數가 45이상으로 增加하였으며 3分까지 持續적으로 維持되다가 5分以後에는 漸次 減少하는 樣相을 보이고 檢液 投與後 18分에는 對照群의 水準과 비슷한 樣相을 나타내었다. 投與한 檢液의 量에 따라 濃度 依存的으로 點滴數가 약간씩 增加하는 結果를 나타냈다.(Fig. 1)

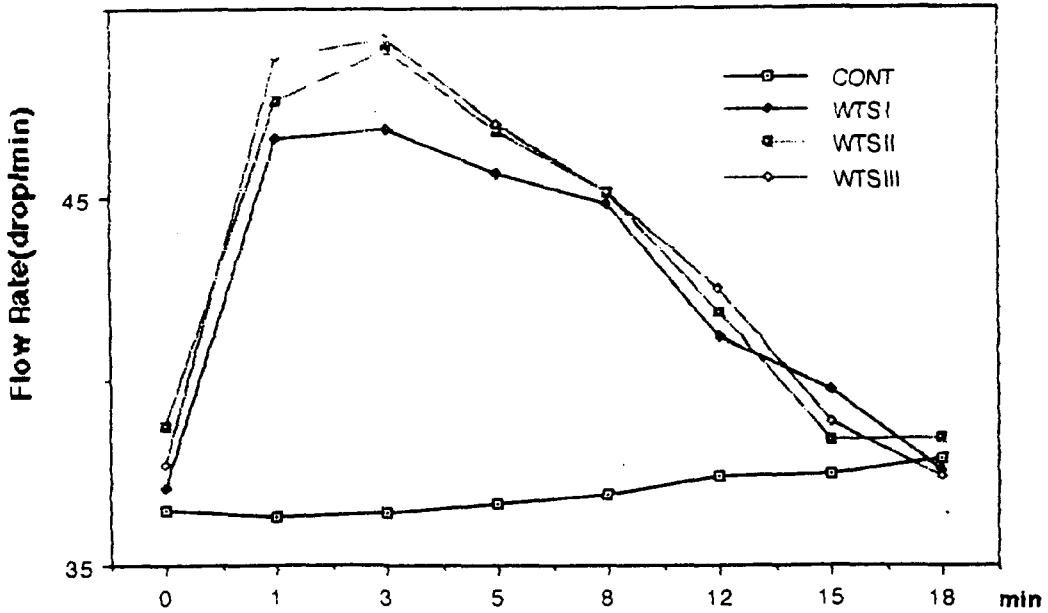


Fig. 1. Effect of the aqueous extract of Whahaeltonggyung-san(WTS) on the flow rate in the artery and veins of the isolated ear of albino rabbit(Kroukow-Pissemiski method).

(2) 흰쥐의 尾動脈에 대한 作用

흰쥐의 尾動脈을 分離한 다음 和血通經散 乾燥엑기스의 potential vasodilatory activity를 測定하기 위하여 分離한 尾動脈을 norepinephrine, prazosine 및 和血通經散의 濃度를 漸進的으로 增加하면서 露出시켜 尾動脈의 收縮과 擴張反應을 確認하였다. 和血

通經散의 濃度에 따라 漸進的으로 norepinephrine 으로 誘導한 血管收縮이 緩和되는 結果를 보였으며, 이것은 prazosine의 血管收縮을 緩和하는 效果에 比하여는 덜 效果的인 結果이다. 그러나 檢液의 濃度增加에 따라 漸進的으로 血管收縮을 緩和하는 效果는 增加하는 樣相을 보였다.(Fig. 2)

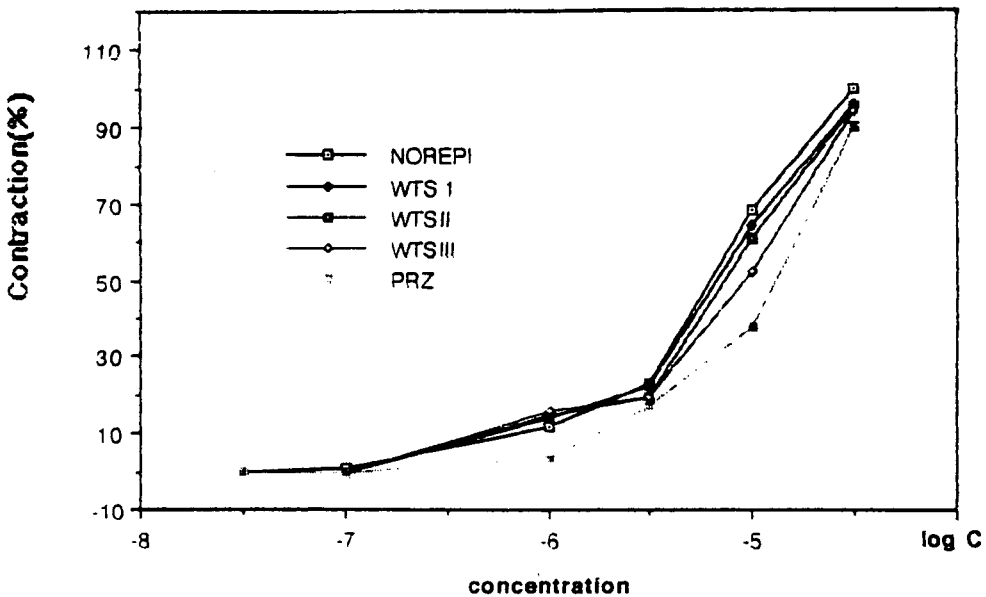


Fig. 2. Clontraction of rat tail artery as a function of norepinephrine concentration in the absence, in the presence of the aqueous extract of Whahaeoltonggyungsan (WTS) and prazosine

3. 抗血栓 作用

(1) 마우스의 死亡率 沮害 效果

마우스에서 誘發한 肺性血栓性塞栓症 모델은 serotonin과 collagen의 混合液을 尾靜脈에 注射하여 誘發하였으며, 各 實驗群마다 9마리의 마우스를 대상으로 實施하였다. 檢液 대신 control vehicle로서 生理食鹽水를 使用한 對照群에서는 塞栓症으로 因하여 呼吸 困難症候를 誘發하고 實驗 대상동물이

모두 死亡하였다. 藥物對照群으로 cyproheptadine(0.1mg/kg po)을 投與한 群은 9마리 중 4마리가 死亡하여 44.4%의 死亡率을 보였으며, 和血通經散 乾燥엑기스를 投與한 WTS I, II, III 群은 각각 88.8%, 77.8%, 66.7%의 死亡率을 보여 濃度依存的으로 死亡率을 抑制하는 效果가 增加하는 樣相을 보였다(Table 3).

Table 3. Measurement of Mortality rate was observed the antithrombotic activity of the aqueous extract of *Whahaeoltonggyung-san*(WTS) against pulmonary thromboembolism induced by collagen the mixture (0.1ml/10 g, 2mg/kg B.W) plus serotonin (5mg/kg B.W) in mouse

Groups	Mortality rate(%)	Inhibition of mortality (%)
CONT(9)	9/9(100%)	0
WTS I (9)	8/9(88.8%)	11.2%
WTS II(9)	7/9(77.8%)	22.2%
WTS III(9)	6/9(66.7%)	33.3%
Cyproheptadine(9)	4/9(44.4%)	55.6%

Suppressive effects of WTS extract on serotonin and collagen-induced pulmonary thromboembolic death in mice. The mortality rate within 10 minutes of the serotonin and collagen injection was determined. The data are shown as the percentage representing the mortality rate in animal number (dead animal number/total animal number used in the experiment)

CONT: control group treated with saline as a vehicle

WTS I :50mg/kg B.W. of *Whahaeoltonggyung-san*(WTS) extract orally treated group

WTS II :100mg/kg B.W. of *Whahaeoltonggyung-san*(WTS) extract orally treated group

WTS III :200mg/kg B.W. of *Whahaeoltonggyung-san*(WTS) extract orally treated group

Cycloheptadine:0.1mg/kg B.W. oral administration

(2) 血小板凝集抑制作用과 血漿凝固 活性에 미치는 影響

生理食鹽水를 前處置한 對照群의 血小板凝集度는 $68.7 \pm 3.5\%$ 를 보였으며,

ticlopidine과 aspirin을 投與한 藥物對照群에서는 20mg/kg投與한 群에서 $43.8 \pm 4.7\%$ 와 $29.4 \pm 3.5\%$ 의 血小板凝集 度를 보여 36.2% 와 57.2% 의 有意한

血小板 凝集抑制效果를 보였다. 和血通經散 乾燥엑기스를 50mg/kg 經口投與한 WTS I 群에서는 57.4±4.1%로 凝集度가 低下하여 16.4%의 血小板凝集抑制效果를 보였으나 有意한 結果는 아니었다. 和血通經散 乾燥엑기스

를 100, 200mg/kg 經口投與한 WTS II, WTS III 群에서는 각각 51.8±3.3, 48.1±3.7%의 凝集度를 보여 24.6, 30.0%의 통계적으로 有意한 血小板凝集抑制效果를 보였다(Table 4).

Table 4. Effect of the aqueous extract of *Whahaeoltonggyungsan*(WTS) on the change of collagen-induced platelet aggregation in rats

Groups	Dose (mg/kg.po)	Aggregation (%)	Inhibition Rate (%)
CONT	0	68.7 ± 3.5	-
WTS I	50	57.4 ± 4.1	16.4
WTS II	100	51.8 ± 3.3*	24.6
WTS III	200	48.1 ± 3.7*	30.0
Ticlopidine	10	51.4 ± 4.4	25.2
	20	43.8 ± 4.7*	36.2
Aspirin	10	38.8 ± 5.7*	43.5
	20	29.4 ± 3.5**	57.2

PRP was prepared 1hr after oral administration of aspirin, 2hr after administration of *Whahaeoltonggyungsan*(WTS) extract and 3hr after administration of ticlopidine. Platelet aggregation was induced by collagen(2.0 μg/ml).

CONT: control group treated with saline as a vehicle

WTS I : 50mg/kg B.W. of *Whahaeoltonggyungsan*(WTS) extract orally treated group

WTS II : 100mg/kg B.W. of *Whahaeoltonggyungsan*(WTS) extract orally treated group

WTS III : 200mg/kg B.W. of *Whahaeoltonggyungsan*(WTS) extract orally treated group

The data are shown as mean SEM of 6 animals. The statistic analysis between vehicle control group and treated groups was performed by student's t-test. Asterisks denote significance levels of differences between control group and treated groups: *P<0.05, **P<0.01.

(3) 血漿 抗트롬빈 活性에 미치는 影響
血漿凝固活性에 미치는 影響은 pro-thrombin time(PT)과 activated partial thromboplastin time(APTT)을 測定하였다. PT와 APTT는 對照群에 比하여 檢液의 濃度增加에 따라 시간이 연장

되는 效果를 보였으나, WTS I, WTS II, WTS III 群 모두에서 有意한 結果는 나타내지 못하였다(Table 5).

Table 5. Effect of the aqueous extract of *Whahaeoltonggyungsan* (WTS) extract on the coagulation activity in rats

Groups	PT(sec)	APTT(sec)
CONT	14.3±0.6	20.2±0.5
WTS I	14.7±0.9	21.2±0.6
WTS II	15.1±0.8	21.5±0.8
WTS III	15.9±0.9	22.9±0.9

PPP was prepared 2hr after oral administration of *Whahaeoltonggyungsan* (WTS) extract.

CONT: control group treated with saline as a vehicle

WTS I :50mg/kg B.W. of *Whahaeoltonggyungsan*(WTS) extract orally treated group

WTSII :100mg/kg B.W. of *Whahaeoltonggyungsan*(WTS) extract orally treated group

WTSIII :200mg/kg B.W. of *Whahaeoltonggyungsan*(WTS) extract orally treated group

The data are shown as mean SEM of 6 animals. The statistic analysis between vehicle control group and treated groups was performed by student's t-test. Asterisks denote significance levels of differences between control group and treated groups: *P<0.05, **P<0.01.

4. 鎮痛效果에 대한 實驗

(1) 醋酸法에 의한 鎮痛效果

Acetic acid 1ml/10g 을 腹腔注射하고 10分後부터 10分동안 Writhing syndrome의 回數를 觀察하여 鎮痛效果를 判定하였다. 對照群의 38.7±2.5 回數에 比하여 aspirin을 투여한 藥物對照群은 31.5±2.6으로 18.6%의 抑制率을 나타냈다. WTS I, II群은 各各 35.8±2.7, 33.2±2.5로 減少하여 7.5%와 14.2%의 抑制效果를 보였으나 통계적 有意性은 없었으며, WTS III군에서는 31.8±2.1로 17.8%의 抑制率을 나타내서 有意性있는 結果를 보였다.(Table 6).

(2) 熱板法에 의한 鎮痛效果

熱板에 投與한 後 다리를 빠는 時間은 藥物對照群에서 25.1±1.7로 가장

顯著하게 나타났으며 熱板을 脫出하는 時間은 WTS III群에서 108.9±2.7로 가장 길게 나타나 熱에 의한 痛症에 鎮痛作用이 有意性있게 인정되었다 (Table 6).

Table 6. Effect of the aqueous extract of *Whahaeoltonggyungsan*(WTS) extract, administration on the analgesic effects by measuring the number of writhing syndrome and its inhibition rate, paw licking time, and escape time in rats

Group	Writhing syndroe (timees/10min)	Inhibition Rate (%)	Paw Licking (sec)	Escape Time (sec)
CONT	38.7 ± 2.5	-	17.7 ± 1.4	92.7 ± 5.2
D-CO				
NT	31.5 ± 2.6	18.6	25.1 ± 1.7	98.4 ± 4.7
WTS				
I	35.8 ± 2.7	7.5	19.3 ± 2.4	99.2 ± 4.3
WTS				
II	33.2 ± 2.5	14.2	19.9 ± 2.3	104.6 ± 3.5
WTS				
III	31.8 ± 2.1*	17.8	21.2 ± 2.1*	108.9 ± 2.7*

Pains were induced by the i.p. infection of acetic acid and hot plate, writhing syndrome and its inhibition rate, paw licking time, and escape time in rats.

CONT: control group treated with saline as a vehicle

D-CONT: drug control group treated with 50mg/kg aspirin

WTS I : 200mg/kg B.W. of *Whahaeoltonggyungsan*(WTS) extract orally treated group

WTS II : 400mg/kg B.W. of *Whahaeoltonggyungsan*(WTS) extract orally treated group

WTS III : 800mg/kg B.W. of *Whahaeoltonggyungsan*(WTS) extract orally treated group

The data are shown as mean SEM of 6 animals. The statistic analysis between vehicle control group and treated groups was performed by student's t-test. Asterisks denote significance levels of differences between control group and treated groups: *P<0.05, **P<0.01.

IV. 考察

韓醫學에서 혈전성정맥염이나 脫疽 등과 關聯되는 內容으로는 《黃帝內經靈樞》〈癰疽篇〉⁶⁾에 “足指에 發生하는 것을 脫癰이라 하는데 그 形狀이 赤黑色이며 死症으로 不治이며 赤黑色이 아니면 不死 不衰하지만 急히 切斷을 하여야 하는데 그렇지 않으면 死한

다”라고 記錄되었으며, 朱⁷⁾의 《劉涓子鬼遺方》〈黃父癰疽論〉에서 病名으로 脫疽가 最初로 言及되었고, 孫⁸⁾은 《千金翼方》〈黃父癰疽論〉에서 《毒在肉則割, 毒在骨則切》이라 하여 手術을 治療原則으로 提示하였는데, 歷代 醫家^{18, 20, 21, 23-26)}들은 四肢末端의 甚한 痛症과 皮下壞死를 誘發하고 甚하면 患部の 切斷을 招來하는 危症이나 五敗證으로

血死心敗, 皮死肺敗, 筋死肝敗, 肉死脾敗, 骨死腎敗證¹⁾인 不治症으로 脫疽를 認識했다.

症狀은 四肢末端部 특히 足趾部에 好發하는데 寒冷한 季節이나 凍傷後 等に 頻發하며, 初期에는 갑작스런 疼痛이 나타나며 患肢의 冷, 蒼白, 感覺 障礙, 皮膚色 變性 等이 나타나며 後期에는 壞死로 因하여 變黑하고 甚하면 肢節이 脫落한다고 하였다^{2, 11, 14, 35)}.

정맥염등과 관련된 韓醫學的 原因을 살펴보면, 膏粱厚味, 不慎房勞 또는 丹石補藥의 過服으로 因해 鬱火, 邪毒이 臟腑에 蘊結되어 陰液을 消 함으로써 腎水枯 하여 不能制火 및 陰火가 骨髓에 蘊蓄되어 發生한다^{18, 20-26)}고 하였고 그 외에 皇³⁶⁾은 血泣而不行, 汪²⁴⁾은 脾經積毒下注, 張²⁵⁾은 血脈不通, 顧²⁰⁾는 鬱怒傷肝脾, 肺經受熱하여 發病한다고 하였으며, 最近 文獻^{1-3, 10-11, 14, 27, 35)}에서는 脾運不健, 肝腎不足, 寒濕侵襲, 氣滯血瘀 等이 原因이 되어서 寒濕이 侵入되면 氣血과 經絡이 凝滯되고 經絡이 阻塞되어서 痛症이 발생하고, 皮下, 筋肉의 枯湯 萎縮이 생기고 長期間에 걸쳐서 熱이 化하여 毒이 쌓이고 濕毒이 甚한 경우에는 發赤, 腫脹하여 潰爛된다 하였다.

治療로는 孫⁸⁾은 《千金翼方》〈黃父癰疽論〉에서 “毒在肉則割, 毒在骨則切”이라 하여 手術을 治療原則으로 提示하였고, 張²⁵⁾은 大小를 不問하고 腫瘍의 治療法으로 隔蒜灸法을 言及하였다. 陳²⁶⁾은 初期 黃泡가 形成되었을 때는 灸法을, 發泡作膿 하였을 때는

外藥을 插入하는 方法을, 毒勢가 已盛한 경우에는 割法을 爲主로 하였는데, 割法을 使用한 後 血水淋漓하고 疼痛不感하면 和氣血하고 補脾胃 할 것을 主張하였다. 最近에 出刊된 文獻^{2-3, 10-11, 14, 35, 37)}에서는 溫陽通脈, 活血祛瘀, 舒張血管의 原則下에 虛寒證, 血瘀證, 熱毒證, 氣血兩虛證, 腎陽虛와 腎陰虛證으로 나누어 辨證施治 하였는데, 虛寒證에는 陽和湯, 獨活寄生湯을, 血瘀證에는 血府逐瘀湯, 桃紅四物湯을, 熱毒證에는 四妙勇安湯, 顧步湯을, 氣血兩虛證에는 十全大補湯 人蔘養營湯을, 腎陽虛證에는 桂附八味丸을, 腎陰虛證에는 六味地黃丸, 知柏八味丸 等を 活用하였다. 또한 柳¹⁰⁾는 세가지 辨證類型으로 나누어 陽虛寒凝型에는 回陽通脈湯을, 血瘀鬱熱型에는 活血通脈湯을, 陰虛濕毒型에는 解毒通脈湯을 使用하여 各各의 疾病 段階에 따라 辨證施治 하였다.

Buerger氏病이라고 불리우는 閉鎖性 血栓性 血管炎은 四肢의 中等度動脈 또는 小動脈이나 靜脈을 侵犯하는 急性 또는 慢性的의 血管內 炎症으로써 部分的인 血栓을 形成하는 疾患이다. 甚한 痛症과 皮膚壞死를 誘發하며, 治療方法面에서는 寒冷과 外傷으로부터 保護, 交感神經 切除述이 있으나 특별한 治療方法 없이 末期에는 患部の 切斷을 초래하는 疾病이다^{2-4, 11, 16)}. 대부분의 患者는 35세 또는 20세前에 發病하여 上肢와 足部를 侵犯한다. 回復과 再發은 禁煙 및 再吸煙과 相關關係가 있다.

이 疾患의 早期症狀은 表在性 結節性 動脈炎으로 나타나고 손에 레이노드型的 寒冷過敏反應과 運動時 下肢 足部에 疼痛(instep claudication)을 호소한다. 결과적으로 血流循環不全이 초래되고 四肢의 壞死가 發生한다. 患者는 다른 末梢血管疾患보다 激甚한 痛症을 호소하는데, 疼痛이 거의 없는 動脈硬化證 때의 閉鎖와 對照의이다. 흔히 移動性 靜脈炎과 동반되는 경우가 많으나 糖尿病이나 高콜레스테롤 血症, 塞栓子의 生成등과 관련되는 心疾患과는 相關이 없다^{66, 67)}.

이 疾患의 發病機轉에 對한 學說은 담배 產物이 血管內皮細胞에 毒性效果를 유발한다는 說, 담배 產物에 對한 感受性의 增加, catecholamine 代謝障 碍로 因한 血管收縮, 血栓症을 誘發하는 過凝固性등이 그 機轉으로 이해되고 있으나, 확정적인 것은 없다. 따라서, 그 治療法도 불확실한 실정이다.

和血通經散을 脫疽 또는 Buerger氏 病에 活用한다는 文獻은 찾아보지 못했다. 그러나, 和血通經散은 活血祛瘀 調經止痛하는 처방으로서, 鎮痛, 消炎 作用이 있을 것으로 생각되며, 또 處方構成을 볼 때 주로 活血祛瘀하는 藥物들로 이루어져 있다. Buerger氏 病이 炎症性, 血栓性의 血管疾患이라 할 수 있으니, 發熱, 浮腫, 疼痛, 發赤을 수반한 癰疽를 治하는 和血通經散이 有效하리라 思料되어 實驗을 시작하였 다.

炎症은 損傷에 대한 살아있는 組織의 反應으로 生體組織이 어떠한 原因

에 의하여 損傷을 받았을 때 이 損傷을 局所化 시키고 損傷된 部位를 正常狀態로 되돌리려는 生體의 高度로 發達된 防禦機轉으로, 이 機轉은 損傷部位의 血管, 神經, 細胞, 體液의 反應이 關與하는 대단히 複雜한 一連의 過程으로 이루어진다. 이러한 炎症反應은 生體의 組織을 收復하려는 有益한 結果를 가져오는 合目的인 反應이기는 하나, 때로는 炎症反應의 主體인 生體에 오히려 害가 되는 結果를 招來한다⁵⁸⁻⁶⁰⁾. 즉 自家免疫疾患으로 因한 炎症이 그 代表的인 例가 될 수 있으며, 다른 경우에는 收復에 따르는 結體組織의 存續으로 臟器 또는 組織의 固有한 構造 및 機能의 損失과 같은 害로운 結果를 招來할 수도 있다. 例를 들면 關節炎으로 因한 關節의 強直, 腎絲球體의 硬化 및 各種 痕組織에 의한 臟器 및 器官의 機能障 碍 등이 그것이다⁶¹⁻⁶⁵⁾

急性 炎症의 反應은 5大 證候를 나타내게 되는데 즉 發赤, 發熱, 腫脹, 疼痛 및 機能障 碍가 그것이다. 發赤과 發熱은 微細血管系의 擴張에 의한 것이며, 腫脹은 血管의 透過性 變動에 의한 血漿 成分과 白血球의 滲出에 의한 것이며, 疼痛은 確實하지 않으나 末端神經에 대한 滲出物의 壓迫이나 遊離된 化學的 媒介의 直接的인 刺戟에 의한 것으로 보고 있으며, 機能의 喪失은 疼痛이나 痕으로 인한 것으로 생각된다. 炎症에 의한 血力動學的 變動은 1) 細動脈의 一時的 收縮, 2) 血管 擴張 및 血流의 增加, 3) 血流速度

의 減少, 4) 微細血管系의 透過性 增加, 5) 白血球의 沿邊趨向 및 流注 等의 順序로 進行하여 局所의 浮腫과 發熱 等의 症狀을 나타낸다.

本 論文에서는 carrageenin으로 誘發한 局所의 浮腫에 對하여 和血通經散이 어떠한 效果를 나타내는가를 觀察하였으며, 炎症反應의 結果로 血管透過性이 增加하고 浮腫이 甚해지면 蛋白質의 滲出이 增加하게 되는 樣相에 대한 實驗을 實施하였다. CMC-pouch 方法으로 炎症反應의 主要指標의 하나인 蛋白質의 流出量을 測定하여 炎症의 抑制 程度를 살펴보았다.

血栓症(thrombosis)은 활동중인 心血管系 안에서 血液이 凝固塊를 形成하는 것을 말하며, 그 血液凝固塊를 血栓이라 한다. 血栓은 복잡한 과정에 의해서 形成된다. 즉, 血管壁과 血液의 有型成分, 특히 血小板과 血液凝固系를 이루고 있는 血漿凝固因子들의 相互作用에 의해서 形成된다⁶⁹⁾.

이러한 血栓의 形成은 正常的인 止血過程의 機轉과 密接한 關係를 가진다. 血栓症은 正常止血(normal homeostasis)機轉의 病理的 現象으로써, 아래의 세가지에 의존한다고 볼 수 있다. 즉, 內面이 內皮로 皮膚되고 그 밑에 內皮下 結合組織으로 이루어져 있는 血管과, 血栓形成에 필수불가결한 血小板, 및 血漿에 存在하는 溶解性凝固蛋白質 들이며, 凝固因子들은 不活性形으로 存在하지만 어떤 要因으로 因하여 이들 중 한가지 因子가 活性化되면 폭포와 같이 연속적으로 活性化

하여 결국 不溶性의 最終產物인 纖維素가 침착하게 된다. 그 止血反應을 간단히 記術하면 아래와 같다⁶⁹⁻⁷¹⁾.

1. 血管損傷 時 순간적인 血管收縮이 일어나는데, 이 血管收縮은 작은 血管(특히 細動脈)에서 血液損失을 막아주는 役割을 한다.
2. 內皮細胞의 損傷은 血栓을 잘 일으키는 內皮下 結合組織(subendothelial connective tissue)을 노출시켜 거기에 血小板이 붙어 소위 “接觸活性化”가 일어나 더욱 많은 血小板이 凝集된다.
3. 동시에 損傷部位에서 遊離된 組織因子는 血小板 因子와 協力하여 血漿凝固過程을 活性化시킨다.
4. 그래서, 결국 內皮細胞, 血小板 및 凝固過程에 의해 永久的인 止血塊가 形成된다.

따라서, 血栓症을 誘發하는 주요한 3가지 機轉은 內皮細胞의 損傷, 正常血液流의 變化, 血液의 變化(過凝固性) 등이다⁷⁰⁻⁷³⁾.

그러므로, 本 論文에서는 和血通經散의 抗血栓效果를 究明하고자 serotonin과 collagen 混合液으로 誘發시킨 肺性 血栓性 塞栓症에서의 마우스의 死亡率, 血小板 凝集度, prothrombin time과 activated partial thromboplastin time(血漿凝固活性), thrombin의 活性(抗 thrombin 效果)을 測定하였다.

Carrageenin으로 誘發한 浮腫에 對한 效果는, 生理食鹽水を 投與한 對照群에 比하여 消炎劑인 indomethacin을

投與한 藥物對照群에서 浮腫增加率이 有意性 있게 減少하였고, WTS II 群도 檢液投與 2時間後부터 實驗群에 비해 有意성은 있으나 藥物對照群에 비해 浮腫增加抑制率은 뛰어나지는 못했다. WTS II, III 群에서는 檢液投與 2, 3時間 後에 浮腫增加抑制率은 實驗群에 비해 顯著한 效果가 있는 것으로 나타났으며, 藥物對照群의 結果와 有似한 樣相을 보였다. 특히 檢液投與 3時間後는 實驗群에 비해 藥物 對照群이 41.6%, WTS I 群이 28.8%, WTS II 群이 37.3%의 浮腫增加抑制率을 나타냈으며, WTS III 群에서는 消炎劑인 indomethacin과 유사한 정도의 抗炎效果가 나타난 것으로 보아 和血通經散 乾燥엑기스가 抗炎症效果가 있는 것으로 思料된다(Table 1).

炎症이 持續되는 동안에는 毛細血管의 透過性이 亢進하여 蛋白質의 滲出이 增加하는 特徵이 있다. CMC-pouch에 의한 蛋白質 滲出實驗에서는 aspirin에 의한 藥物對照群에서 35.4%로 蛋白質滲出抑制效果가 가장 強力하게 나타났으며, WTS III 群에서도 32.9%의 抑制率을 나타내 $p < 0.01$ 의 有意性있는 結果를 보였다. WTS II 群에서도 26.0%의 抑制率을 보여 有意性 있는 結果를 보였으며, WTS I 群에서는 10.8%의 蛋白質滲出抑制效果를 보여 다른 實驗群에 比하여 抑制效果가 뚜렷하지 않았다. 和血通經散 乾燥엑기스는 炎症反應을 抑制하여 母細血管의 透過性을 抑制하고 이로 因하여 蛋白質이 CMC-pouch의 fluid로 滲出하

는 現狀을 抑制하는 結果를 보여 주었다. 이러한 結果는 aspirin보다는 덜 效果的인 것으로 보인다. 그러나 炎症의 過程에서 重要한 役割을 하는 arachidonic acid의 代謝過程에서 cyclooxygenase 經路를 遮斷하는 aspirin은 血管擴張을 誘發하는 prostaglandin의 生成을 抑制하여 蛋白質 滲出을 減少시키는 役割을 하지만, 和血通經散의 抗炎症效果는 複合的인 것으로 생각된다(Table 2).

Kraukow-Pissemiski의 方法을 利用하여 剔出한 家兔의 耳殼動靜脈을 灌流하는 Ringer液의 變化로 血管의 血液灌流量을 測定하였다. 全 實驗群에서 檢液投與 1分後에 Ringer液의 點滴數가 顯著히 增加하여 5-8分동안 그 效果가 維持되었다. 즉 和血通經散 乾燥엑기스는 血管灌流量을 增加시키는 效果를 나타냈으며, 濃度依存的으로 그 效果가 增加하는 結果를 보였다. 이것은 和血通經散 乾燥엑기스의 血管平滑筋의 擴張으로 因한 것으로 推測된다(Fig. 1).

上記의 血管灌流量의 增加가 血管擴張과 關聯이 있는가의 與否를 觀察하기 위하여 白鼠의 尾動脈을 分離하여 和血通經散 乾燥엑기스의 投與가 norepinephrine으로 收縮한 尾動脈의 收縮緩和에 미치는 效果를 觀察하였다. 和血通經散 乾燥엑기스는 약간의 血管擴張作用과 아울러 norepinephrine으로 誘導된 血管收縮을 緩和하는 效果를 보였으며, 이것은 上記의 血壓降下作用과 關聯이 있을 것으로 思料된다.

그러나 그 效果가 藥物對照群의 血管擴張作用을 나타내는 經口用血壓降下劑인 prazosine의 效果보다는 微弱하였으며, 和血通經散의 抗血栓效果는 血管擴張의 效果와 더불어 抗血小板效果와 關聯이 있을 것으로 推定되어 抗血栓效果와 抗血小板效果를 測定하였다(Fig. 2).

急性肺性血栓性塞栓證을 誘發하여 血栓症으로 因한 死亡率을 觀察하므로써 和血通經散 乾燥엑기스의 抗血栓效果를 測定하였다. 急性肺性血栓性塞栓證 모델은 serotonin과 collagen으로 誘導된 血小板血栓의 塞栓에 依하여 惹起되었으며, 이것은 serotonin과 collagen으로 誘導된 in vitro 血小板凝集의 in vivo 모델에 該當하는 것이다. collagen(20 μ g/10 g B.W)과 serotonin(50 μ g/10 g B.W)의 混合液(100 μ l/10 g B.W)으로 誘導된 이 實驗 모델에서 90% 以上の 死亡率이 誘導되었으며⁵¹⁾, 이 모델에서 發生하는 死因의 機轉은 다음과 같이 說明할 수 있다. 尾靜脈에 注射된 serotonin과 collagen은 血管內 血小板凝集을 誘發하여 血小板凝塊를 形成하고 이것이 肺動脈에 塞栓을 誘發하여 呼吸困難症候를 誘發하고 마침내 死亡에 이르게 한다. 和血通經散 乾燥엑기스는 投與量의 增加에 따라 死亡率이 減少하는 效果를 보였으며, 藥物對照群의 S2-serotonergic and HI-histaminergic antagonist인 cyproheptadine의 死亡率은 44.4%였다. 最近의 報告에는 serotonin은 血小板凝集에 중요한 役割을 한

다고 하였다. 따라서 serotonin과 collagen으로 誘發된 血栓性塞栓證에는 強力한 S2-serotonergic and HI-histaminergic antagonist인 cyproheptadine이 顯著하게 血栓性塞栓證으로 因한 마우스의 死亡率을 減少시키는 效果를 보였으며, 和血通經散 乾燥엑기스도 이러한 對照藥物보다는 微弱하나 意義를 가진 死亡抑制效果를 나타냈다. 그러므로 和血通經散 乾燥엑기스의 S2-serotonergic and HI-histaminergic antagonist로서의 效果에 對해서 研究가 되어져야 할 것으로 思料된다.

collagen으로 誘導된 血小板의 凝集抑制效果는 血小板抑制劑인 ticlopidine과 aspirin을 10, 20mg/kg 投與한 群에서 顯著하게 나타났으며, 和血通經散 乾燥엑기스를 投與한 群에서도 濃度依存的으로 凝集이 抑制되는 結果를 나타냈다. 특히 和血通經散 乾燥엑기스 200mg/kg을 投與한 WTS III에서 對照群에 比하여 有意性있는 減少效果가 있었다. 또한 血液의 凝固因子의 活性檢査를 위하여 prothrombin time과 activated partial thromboplastin time을 測定한 結果 和血通經散 乾燥엑기스를 投與한 實驗群에서 多少의 時間延長結果를 나타냈으나 統計的有意性은 없었다. 血漿凝固活性의 時間이 延長된 것은 serotonin과 collagen으로 誘發한 血栓形成過程에 血液凝固因子의 非正常的 消耗에 依하여 血液凝固因子의 缺乏에 따른 一時的 效果라고 여겨진다. 따라서 和血通經散 乾燥엑기스는

血小板의 作用을 抑制하여 血栓形成의 減少를 誘導하고 이에 따라 serotonin과 collagen으로 誘發한 肺性血栓性塞栓證으로 因한 마우스의 死亡率減少와 關係가 있을 것으로 思料된다.

血液凝固의 最終機轉인 fibrinogen을 fibrin으로 變換하는 thrombin의 活性을 測定하여 和血通經散이 抗트롬빈의 效果로서 血栓形成의 抑制 作用이 있는지를 實驗하였다. 和血通經散 乾燥 엑기스 投與 後 約 5分頃부터 顯著한 抗트롬빈 活性이 觀察되어 15分頃까지 維持되다가 漸次 減少되는 樣相을 보였다. 이것 역시 檢液의 投與濃도가 增加할 수록 抗트롬빈 活性이 顯著하였다.

Prothrombin time의 測定은 凝固機轉의 外因性 經路에 의한 纖維素形成能을 檢査하는 方法이다. 즉 組織트롬보플라스틴, 第, I II V VII X 등이 關與하는 凝固系에 機能異常與否를 檢證하는 것이다. 그러므로 抗凝血藥物의 調節機能을 試驗하는 方法인 것이다. 위의 結果를 볼 때 和血通經散 乾燥 엑기스는 外因系凝固反應에 作用하는 因子의 正常的인 機能의 維持에 作用한다고 여겨진다.

和血通經散의 鎮痛效果는, 醋酸法에 의한 鎮痛效果 實驗結果는, Writhing syndrome의 회수가 對照群의 38.7 ± 2.5 回數에 比하여 약물대조군은 31.5 ± 2.6 으로 회수가 줄어들었고, WTS I, II群은 各各 35.8 ± 2.7 , 33.2 ± 2.5 로 減少하여 7.5%와 14.2%의 抑制效果를 나타냈고, WTS III군에서 $31.8 \pm 2.$

1로 有意性있는 鎮痛效果를 관찰할 수 있었다. 熱板法에 의한 鎮痛效果 實驗結果는, 熱板에 投入한 後 다리를 빼는 時間은 藥物對照群에서 25.1 ± 1.7 로 가장 顯著하게 나타났으며 熱板을 脫出하는 時間은 WTS III群에서 108.9 ± 2.7 로 가장 길게 나타나 熱에 의한 痛症에 鎮痛作用이 有意性있게 나타났으나 그 藥物의 가장 效果的인 濃度는 此後研究가 必要할 것으로 思慮된다.

V. 結論

和血通經散의 抗炎症 效果를 알아보기 위하여 carragenin을 利用한 局所의 浮腫實驗과 炎症反應時 나타나는 血管透過性亢進으로 因한 蛋白質滲出의 抑制를 觀察하기 위하여 CMC-pouch를 利用하여 蛋白質 滲出을 測定하였고, 또 血管系에 미치는 影響을 알아보기 위해 耳殼動靜脈을 灌流하는 Ringer液의 變化와 尾動脈의 收縮擴張反應을 確認하였고, 抗血栓效果를 究明하기 위하여 肺性血栓性塞栓症에서의 死亡率, 血小板 凝集度, 血漿凝固活性, 血漿 抗thrombin 活性을 관찰하였으며, 醋酸法과 熱板法으로 鎮痛效果를 관찰했던 바, 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. carrageenin으로 誘發한 後肢足蹠의 浮腫은 檢液投與 2, 3時間 後에 WTS II, III群에서 有意性있는 抑制效果가 있었고, CMC-pouch에 의

- 한 蛋白質 滲出은 WTS II, III群에서 有意性 있는 減少를 보였으나 aspirin藥物 對照群보다는 微弱하였다.
2. 耳殼動靜 을 灌流하는 Ringer液의 點滴數는 檢液의 量에 따라 濃度 依存的으로 增加하였고, norepinephrin으로 誘導한 血管收縮은 和血通經散의 濃度에 따라 漸進的으로 緩和되었다.
 3. 和血通經散의 抗血栓效果는 serotonin과 collagen 混合液으로 誘發한 肺性血 栓性 塞栓症에서의 死亡率 減少, 血小板 凝集 抑制, 血漿 抗트롬빈 活性으로 確認할 수 있었다.
 4. 醋酸法과 熱板法에 의해 writhing syndrome, paw licking time, escape time을 측정한 결과, 一定한 鎮痛效果를 確認할 수 있었다.

參 考 文 獻

1. 蔡炳允: 癰疽에 應用되는 仙方活命飲이 鎮痛, 消炎 및 解熱에 미치는 影響, 서울, 慶熙大學校 大學院, 1980.
2. 姜充皓: 托理消毒飲의 消炎作用에 對한 實驗的 研究, 裡里, 圓光大學校 大學院, 1982.
3. 李漢哲: 加味芷貝散이 實驗動物의 鎮痛, 消炎 및 抗菌에 미치는 影響, 裡里, 圓光大學校 大學院, 1988.
4. 鄭善充: 大羌活湯 煎湯液이 實驗動物의 鎮痛, 消炎, 解熱 및 筋弛緩에 미치는 影響, 裡里, 圓光大學校 大學院, 1990.
5. 金聖倍: 大黃牡丹皮湯이 實驗動物의 鎮痛, 消炎, 鎮靜 및 正常體溫에 미치는 影響, 裡里, 圓光大學校 大學院, 1991.
6. 鄭鉉雨外: 下瘀血湯이 endotoxin으로 誘發된 白鼠의 血栓症에 미치는 影響, 大韓東醫病理學會誌, Vol 7, No 1, pp.39-49, 1992.
7. 崔昇勳: 血府逐瘀湯이 血栓症과 皮下血腫에 미치는 影響, 大韓東醫病理學會誌, Vol.2, No.1, 1987.
8. 文濬典, 安圭錫, 崔昇勳: 東醫病理學, 서울, 高文社, pp.74-76, 1990.
9. 康舜洙: 韓醫學에서의 瘀血에 對한 概念, 서울, 大韓漢醫學會誌, Vol.5.
10. 金玟德: 血栓症 및 高粘度血症에 關한 補陽還五湯의 實驗的 研究, 서울, 慶熙大學校 大學院, 1988.
11. 顧伯康: 中醫外科學, 北京, 人民衛生出版社, pp.443-450, 1987.
12. 申天浩: 問答式五官外科學, 서울, 成輔社, pp.431-434, 1992.
13. 上海中醫學院編: 鍼灸學, 香港, 商務印書館, p.308, 1992.
14. 上海中醫學院編: 中醫外科學, 香港, 商務印書館, pp.389-395, 1976.
15. 裴元植: 最新漢方臨床學, 서울, 南山堂, pp.346-347, 1991.
16. 손성근 박승림 김인상: Buerger씨병의 임상적 고찰, 대한정형외과학회지.
17. 李: 編註 醫學入門(III), 서울, 大星文化社, p.217, 218, 225, 355, 1981.
18. 王背堂: 外科準繩, 서울, 翰成社, p.89, pp.368-369, 1982.
19. 許浚: 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, pp.533-537, 1980.
20. 顧世澄: 瘍醫大典, 서울, 太醫社, pp.691-694, 1975.
21. 陳士鐸: 洞天奧旨外科秘錄, 서울, 醫聖堂, 七卷, 1987.
22. 謝觀: 中國醫學大辭典(四冊), 臺北, 臺灣商務印書館, p.4586, 1987.

23. 吳謙：醫宗金鑑，北京，人民衛生出版社，pp.1893-1896，1982.
24. 汪機：外科理例，臺北，新文豐出版公司，pp.307-313，1982.
25. 張介賓：景岳全書，上海，上海科學技術出版社，pp.889-890，1984.
26. 陳實功：外科正宗，北京，人民衛生出版社，pp.84-91，1983.
27. 申載鏞：Buerger's disease에 對한 東醫學的考察，第3次 國際東洋醫學 學術大會 發表論文，스위스 로잔，1983.
28. 鄭錫熙：顧步保脫湯과 野薔薇根에 關한 實驗的 研究，慶熙大學校，大學院 1991.
29. 朴炳昆：漢方臨床四十年，서울，大光文化社，pp.427-428，1979.
30. 申佶求：申氏本草學，서울，壽文社，pp.16-20，80-84，88-90，521-522，600-602，641-647，663-666，675-677，p.728，1988.
31. 辛民教：臨床本草學，서울，南山堂，pp.175-177，221-223，p.249，pp.279-280，p.297，p.300，pp.310-312，1986
32. 李尙仁：本草學，서울，學林社，pp.58-59,101-102，p.108，pp.407-408，p.430，pp.495-496，501-513，514-515，520-521，1981
33. 李尙仁等：漢藥臨床應用，서울，成輔社，p.105，120，132，140，142，299，317，p.361，399，1982
34. 李漢哲：加味芷貝散이 實驗動物의 鎮痛 消炎 解熱 및 抗菌에 미치는 影響，圓光大學校 大學院，1988.
35. 顧伯華 主編：實用中醫外科學，上海，上海科學技術出版社，pp.218-223，1985.
36. 山東中醫學院 校釋：鍼灸甲乙校釋(下冊)，北京，人民衛生出版社，p.1393，1980.
37. 國際韓醫學學生會：東洋醫學叢書(8)，서울，一中社，pp.210-212，1990.
38. 金庚植 李任根：鍼灸配穴辭典，서울，一中社，pp.313-314，1991.
39. 周一謀 劉道清：中醫名言大辭典，서울，一中社，p.1415，1992.
40. Han K.D., Kim J.H., and Oh S.J. : chemistry and pharmacology of diterpenoids of *Siegesbeckia pubescens*, J. Pharma. Soc. Korea, 19:129, 1975.
41. Kuzuo A., Yasuo O., and Jong -Chol C. : Inhibition of metyrapone and heat-stress induced hypertension by *Phellodendti Cortex*, Shoyakugaku Zasshi, 39:162, 1985.
42. 高柳法康等：Eclatonin의 抗高血壓作用에 對수 研究，日藥理誌，82:383，1983.
43. 洪承喆：상기생의 순환기계 약리학적 연구，부산대논문집，18:97，1974.
44. 田村風幸：藥理學實驗法，東京，協同出版社，p.194，1972.
45. 津田恭介 野上壽：藥效의 評價(I)，東京，地人書館，p.1067，1972.
46. Nicholas, T.E. : A perfused tail artery preparation from the rat. J. Pharm. Pharmacol. 21:826, 1969.
47. Dimino, G., and Silver M.J. : Mouse antithrombotic assay : A simple method for the evaluation of antithrombotic agents in vivo. Potentiation of antithrombotic activity by alcohol. J. Phamacol. Exp. Therap. 225:57, 1983.
48. Petruszewicz, J., et al : Antithrombotic activity of a new pyrazosine derivative determined by the mouse antithrombotic assay. Pharmacology and Toxicology, 70:448, 1992.
49. Dikshit, M., et al : Role of free radicals in pulmonary thromboembolism in mice. Throm. Res. 54: 741, 1989.
50. Rosella T., et al : A novel insight into the mechanism of the antithrombotic action of defibrotide. Life Science, 51:1545, 1992.
51. H. Hara, et al : Antithrombotic effect of MC-9042, a new antiplatelet agent on experimental thrombosis models. Thrombosis and Haemostasis, 66(4):484, 1991.
52. Krstenansky J.L., Mao, S.J.T. : Comparison of hirudin and hirudin PA C-terminal fragments and related analogs as antithrombin agents. Tromb. Res., 52:137, 1988.
53. R.J. Broersma, et al : Antithrombotic activity of a novel C-terminal hirudin analog in experimen-

- tal animals. Thrombosis and Haemostasis.
54. Born, G.C.R., and Cross, M.J. : the aggregation of blood platelets. *J. Physiol.* 168:178, 1963.
 55. Yukio Motoyama, et al : TFC-612, a prostaglandin E1 derivative, enhance fibrolytic activity in rats. *Thrombosis Res.*, 65:55, 1992.
 56. Hayashi, S., Park, M.K. : Effect of prostaglandins and arachidonic acid on baboon cerebral and mesenteric arteries. *Prostaglandins*, 32:587, 1986.
 57. Lumley, P., et al : Comparison of the potencies of some prostaglandins as vasodilators in three vascular beds of the anaesthetised dog. *Eur.J. Pharmacol.*, 81:421, 1982.
 58. Hisao Kakegawa, et al : Activation of hyaluronidase by metallic salts and compound 48/80, and inhibitory effect of anti-allergic agents on hyaluronidase. *Chem, Pharm, Bull.* 33(2):642, 1985.
 59. K.Shimonmura:*J.Pharm.* 24:314, 1972.
 60. H. Ishikawa, S. Ninobe and S. Tsurufuji: Studies on the mode of action of anti-inflammatory agents I. Quantitative analysis of anti-inflammatory effect by carboxymethyl cellulose pouch method, *Yakugaku Zasshi*, 88:11, 1968.
 61. Clark, W.R. : Hypersensitivity reactions in the experimental foundations of modern immunology, N. Y., John Wiley & Sons, Inc. pp.;166-167, 1983.
 62. Revillard, J.P. : Investigation of delayed hypersensitivity in man in *Immunology*, N.Y., John Wiley & Sons, Inc. pp. 393-394, 1982.
 63. Wing, E.J. et al : Basic and clinical immunology, California, Lange Med. Pub, pp. 129-134, 1980.
 64. Miller, T.E. et al : Immunopotential with BCG II, modulation of the response to sheep red blood cells *J. Nat. Cancer Inst.*, 51:169, 1973.
 65. Misuoka, A. et al : Delayed hypersensitivity in mice induced by intravenous sensitization with sheep erythrocyte; evidence for tuberculin type delayed hypersensitivity of the reaction, *Immunol.*, 34:364, 1978.
 66. Lie, J.T. : The classification of vasculitides and a reappraisal of allergic granulomatosis and angitis Mt. Sinai, *J. Med.* 54:429, 1986.
 67. Lie J.T. : Thromboangitis revisited. *Pathol. Annu.* 23(II):257, 1988.
 68. Cotran, R.S., Kumar, V., Robbins, S.L. : Fluid and hemodynamic derangement. In: Cotran R.S., et al., eds > Robbins pathologic basis of disease, 4th edition, Philadelphia: EB Saunders Company, 1989.
 69. Esmon, N.L. : Thrombomodulin. *Semin. Thromb Hemost.* 13:454, 1987.
 70. Marcum, J.A., and Rosenberg, R.D. : Anticoagulant active heparin sulfate proteoglycan and the vascular endothelium. *Semin. Thromb. Hemost.* 13:464, 1987.
 71. Weksler, B., and Jaffe, E.A. : Prostacyclin and the endothelium. In Gimbrone, M.A., Jr.(ed): *Vascular Endothelium in Hemostasis and Thrombosis*. New York, Churchill Livingstone, 1986.
 72. Hekman, C.A., and Loskutoff, D.J. : Fibrinolytic pathways and the endothelium. *Semin, Thromb. Hemost.* 13:514, 1987.
 73. Wall, R.T., and Harker, L.A. : The endothelium and thrombosis *Annu. Rev. Med.* 31:361, 1980.
 74. 羅天益 : 衛生寶鑑, 서울, 金剛出版社, p.503, 1981.
 75. 辛民教 : 原色臨床本草學, 서울, 永林出版社, p.222, p.403, p.404, p.387, p.219, p.261, p.467, p.699, p.468, p.711, 1988.