

# 桃紅飲이 Collagen 등으로誘發한血栓 및 血液粘度에 미치는影響에 關한 研究

洪 知 鮮\*

## ABSTRACT

This study was performed to prove the antithrombotic effects of DoHongYeum fluid by way of experimental methods.

The thrombosis was induced by injection of collagen the mixture (0.1ml/10g, 2mg/kg B.W) plus serotonin (5mg/kg B.W) into the caudal vein of rat, 2 hours after liquid extract of DoHongYeum was oral administration.

The effect of the fluid of DoHongYeum was rxamined by the number of RBC and platelets, bleeding time, blood clotting time, death rate, platelet aggregation, plasma coagulation factor activity, exvivo and fibrinolytic activity of englobulin fracture in the rats.

The results were summerized as followings.

1. The number of RBC and platelets was significantly increased in DoHomeYeum group in comparison with the control group.
  2. Bleeding time was significantly shortened in DHY group in comparison with the control group.
  3. Blood clotting time was significantly prolonged in DHY group in comparison with the control group.
  4. The death rate of mouse was inhibited in DHY group in comparison with the control group.
  5. The platelet aggregation was inhibited in DHY group in comparison with the control group.
  6. The prothrombin time and activated partial thromboplastin time on the test of plasma coagulation factor activity was prolonged but was not valuable in DHY group.
  7. Fibrinogen lyses time of rat was reduced and lyses area was increased in DHY group in comparison with the control group.
  8. Fibrinogen lyses time of rat in vitro assay was reduced in DHY group.
- From the above results, it was thought that the DoHongYeum could be applied effectively in the thrombosis.

---

\*안세한의원 원장

## I. 緒 論

桃紅飲은 林<sup>20)</sup>의 《類證治裁》(A.D. 1839. 清代)에서 最初로 收錄된 處方으로 敗血入絡한 瘀血症狀과 瘀血로 因한 肢節腫痛 等症을 治療한다고 하였다.<sup>19, 20, 25)</sup>

血栓症은 心血管系에 血液의 덩어리, 卽 血栓이 形成된 것으로 血液이 血管系內를 흐르는 동안 物理的 損傷을 받은 경우 血液의 固形成成分의 하나인 血小板이 膠着하는 單純한 物理學的 機轉으로 부터 發生되며 그 症狀은 疼痛, 鬱血, 乏血性 壞死로 因한 梗塞, 心臟機能障礙 및 敗血症 等이 나타나는 것으로 알려져 있다.<sup>1, 2)</sup>

血栓은 瘀血의 範疇에 包含<sup>10)</sup>되며 韓醫學에서 瘀血은 蓄血, 惡血, 死血 等<sup>4, 43)</sup> 여러 名稱으로 불리워지는데 이는 生理機能을 喪失한 血<sup>11, 12)</sup>을 말하며, 주로 氣虛, 氣滯, 血毒, 寒凝 및 外傷, 情志失調 等<sup>13, 14, 15, 16, 44)</sup>의 病因에 依하고, 이로 因한 病症은 固定性 刺痛, 出血, 腫塊, 舌質紫暗, 肌膚甲錯, 癍斑, 脈은 澁 或 結代 等<sup>7-10)</sup>이 나타나는 것으로 알려져 있으며 治療에 있어서 活血祛瘀시키는 藥物이 使用<sup>11, 13, 14, 15, 16, 43)</sup>되고 있으며 最近에는 瘀血 治療劑가 血栓症 治療에 效果가 있음이 報告되고 있다.<sup>65-70)</sup>

最近 瘀血에 關한 多樣한 研究가 試圖되어져서, 血流의 不順, 臟腑 또는 局部組織의 血液이 停滯된 것, 各種의 原因에 依한 內出血, 外出血, 血液內의 代謝產物의 殘溜 및 炎症과 肌肉皮膚의 各種 組織의 增殖과 變性 等이 瘀血의 病態와 一致된다고 報告<sup>37, 66)</sup>하였고, 現代醫學의 으로 血栓症과 類似한 概念으로 認識되어 最近에 瘀血治方을 利用한 實驗的 研究가 比較적 활발히 進行되고 있다. 活血祛瘀의 效能이 있는 處方이 血栓症에 有效하다는 實驗研究로 郭<sup>65)</sup>의 活血祛瘀之劑인 桃紅四物湯이 血栓症에 미치는 影響을 비롯하여, 俞<sup>63)</sup>, 崔<sup>66)</sup> 等이 實驗研究 結果를 報告하였다. 桃紅飲은 活血祛瘀<sup>49-64)</sup>시켜주는

는 桃仁, 紅花와 역시 行血, 活血<sup>49-64)</sup>시켜주는 川芎, 當歸와 이에 通經絡<sup>49-64)</sup>의 作用이 있는 威靈仙으로 構成된 處方으로서 瘀血의 많은 治法中 通經活血祛瘀의 效能<sup>19, 20, 25)</sup>이 있다고 思料되는데, 이에 著者는 通經活血祛瘀의 效能이 있는 桃紅飲이 抗血栓效果에 미치는 影響을 알아보기 위하여 Collagen과 serotonin으로 實驗的 血栓症을 誘發시킨 mouse의 赤血球, 血小板數, bleeding time, blood clotting time, 死亡率 變化, 血小板凝集抑制, 血漿凝固因子活性 및 纖維素溶解活性度를 觀察하여 有意한 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

## II. 實驗材料 및 方法

### 1. 動物 및 材料

#### 1) 動物

體重 250g 內외의 Sprague-Dawley系 雌性 白鼠 및 30g 內외의 Balb/C 雄性 Mouse를 一般配合飼料(三養飼料: 조단백질 22.1% 以上, 조지방 3.5% 以上, 조섬유 5.0% 以下, 조회분 8.0% 以下, 칼슘 0.6% 以上, 인 0.4% 以上)로 1 週間 以上 飼育한 후 實驗室 環境에 適應시켜 實驗에 利用하였다. 實驗期間동안 물과 基本配合 食餌는 자유롭게 먹을 수 있도록 하였다.

#### 2) 藥 材

實驗에 使用한 桃紅飲은 圓光大學校 韓醫科

處方名	藥物名	生藥名	重量(g)
桃紅飲	川芎	Rhizoma Ligustici	3.75
	當歸	Radix Angelicae Sinensis	3.75
	桃仁	Semen Persicas	3.75
	紅花	Flos Carthami	3.75
	威靈仙	Radix Cclematidis	3.75
Total amount			18.75

大學 附屬韓方病院에서 購入한 後 精選하여 使用하였고, 처방은 《類證治裁》에 準하였다.

### 3) 抽出液의 製造

桃紅飲 10貼 分量을 蒸溜水 2000ml와 함께 환저플라스크에 넣고 冷却器를 附着하여 2時間 동안 加熱하여 煎湯한 後에 冷却시켰다. 3000rpm에서 20分間 遠心分離하여 上清液을 取한 後, 濾過布와 濾過紙로 濾過한 濾液을 減壓 回轉蒸發機를 利用하여 65℃에서 減壓濃縮한 다음, 100ml가 되도록 生理食鹽수를 加하여 抽出液을 製造하고, pH 7.0으로 調整한 다음 저온에서 24시간 방치하여 生成된 침전물을 원심 분리하여 여과분리한 다음 0.2μm의 micropore syringe filter를 이용하여 여과멸균하고 앰플에 보관하여 사용하였다.

### 4) 抽出液의 投與

桃紅飲 抽出液을 마우스 體重 100g당 1ml, 2ml씩을 經口投與하였다.

## 2. 實驗方法

### 1) 血栓誘發 및 血液 測定

桃紅飲 抽出液을 백서 體重 100g당 1ml, 2ml씩 血栓誘發 2, 4時間 前에 경구투여한 다음 collagen(10μg/10g B.W.)과 serotonin(10μg/10g B.W.)의 混合液을 尾靜脈에 빠르게 注射하여 血栓을 誘發하였다. 血栓 誘發 後 4時間 後에 ether 痲醉下에 心臟穿刺하여 採血하였다.

#### (1) 血中 血小板 數

血小板은 EDTA bottle에 採血한 血液을 自動血球測定器로 測定하였다.

#### (2) 出血時間의 測定

出血時間은 白鼠를 痲醉시킨 後 꼬리의 末端에서 3mm되는 곳을 切斷하여 5cm되는 곳까지 37℃의 生理食鹽水에 넣어 止血할 때 까지의

時間을 測定하였다.

### 2) 抗血栓作用

#### (1) Mouse 死亡率阻害效果

30g 内外의 (Balb/C) Mouse를 實驗開始 전날 하루밤 絶食시킨 後 急性肺性血栓症(acute pulmonary thromboembolism)을 誘發하기 위하여 collagen(20μg/10g B.W.)과 serotonin(50μg/10g B.W.)의 混合液(100μl/10g B.W.)을 尾靜脈에 빠르게 注射하였다. Mouse의 死亡은 collagen(20 μg/10g B.W.)과 serotonin(50μg/10g B.W.)의 混合液(100μl/10g B.W.)을 尾靜脈에 注射한 後 10分間에 決定하였다. collagen(20μg/10g B.W.)과 serotonin(50μg/10g B.W.)의 混合液을 注射하기 2·4 時間 前에 2회에 걸쳐 미리 製造한 桃紅飲 抽出液을 0.01ml/kg, 0.02ml/kg 씩을 各 各 經口投與하였으며, 對照群은 同量의 生理食鹽水를 注射하였고, 藥物對照群으로 cyproheptadine(ED50 = 0.1mg/kg B.W.)을 collagen(10μg/20g B.W.)과 serotonin(50μg/10g B.W.)의 混合液을 注射하기 1時間 前에 經口投與하였다. 結果는 Mouse의 死亡數와 百分率로 表示하였다. 死亡率(%)은 다음의 等式에 의하여 算하였다.

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

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

#### (2) 血小板凝集抑制作用과 血漿凝固因子活性에 미치는 影響

250g内外의 Sprague-Dawley系의 백서를 實驗開始 전날 하루밤 絶食시킨 後 使用하였다. 實驗開始 2, 4時間 前에 桃紅飲 抽出液을 0.01ml/kg, 0.02ml/kg씩을 經口投與하였으며, 對照群은 同量의 生理食鹽水를 注射하였으며, 藥物對照群으로 實驗開始 1時間 前에 aspirin 10mg/kg을 經口投與하였다. sodium phenobarbital(36mg/kg)로 痲醉시킨 後 正中線 開腹術을 施行하고,

3.8% sodium citrate 용액을 함유한(血液의 1/10) 琉璃注射器로 백서의 腹部大動脈에서 採血하였다. 200g에서 10分間 遠心分離하여 上清液을 取해서 platelet rich plasma(PRP)로 利用하였다. platelet poor plasma(PPP)는 남은 血液을 1500g에서 15分間 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 $\mu$ l의 PRP(platelet rich plasma)에 5 $\mu$ l의 凝集因子를 添加하여 測定하였다.

血漿凝固因子活性的 測定을 爲하여 血小板凝集抑制 實驗에서와 같이 準備된 PPP를 使用하였으며, 血小板凝集度를 測定하는 方法과 同一하게 施行하였다. prothrombin time(PT)과 activated partial thromboplastin time(APTT)은 COBAS FIBRO(ROCHE)와 thromboplastin kit(American Dade)를 使用하여 自動測定하였다.

### 3) 纖維素溶解活性化度

#### (1) ex vivo assay

250g內외의 Sprague-Dawley系의 백서를 實驗開始 前날 하루밤 絶食시킨 後 使用하였다. 實驗開始 2, 4時間前에 桃紅飲 抽出液을 0.01 ml/kg, 0.02ml/kg 씩을 各各 經口投與하였으며, 對照群은 同量의 生理食鹽水를 注射하였다. sodium phenobarbital(36mg/kg)로 麻醉시킨 後 正中線 開腹術을 施行하고, 3.8% sodium citrate 용액을 함유한(血液의 1/10) 琉璃注射器로 백서의 腹部大動脈에서 採血하였다. 血漿을 얻기 위하여 1500g에서 10分間 遠心分離하였다. 血漿 0.5ml에 0.3mM acetic acid를 4.5ml를 加하여 4℃에서 1時間 동안 放置하였다. 酸性化한 血漿을 遠心分離한 後 euglobulin solution을 얻기 위하여 沈澱物을 100mM phosphate buffer(pH 7.4) 0.5ml에 溶解하였다. 이 溶液 0.4ml에 50IU/ml thrombin 80 $\mu$ l를 加한 다음 fibrin clotlysis recorder를 利用하여 euglobulin clotlysis time(ECLT)을 測定하였다. 또한 纖維素 평판위의 溶解面積을 計算하여 纖維素 溶解度를

測定하였다. 0.6%의 사람 fibrinogen 溶液을 10ml를 plastic plate위에서 thrombin 5IU/ml로 凝固시켰다. euglobulin 溶液 25 $\mu$ l를 各 plate에 seeding하고 37℃에서 18時間 incubation 한 다음 各各의 溶解 面積을 測定하였다.

#### (2) in vitro assay

sodium phenobarbital (36mg/kg)로 麻醉시킨 後 正中線 開腹術을 施行하고, 3.8% sodium citrate 용액을 함유한(血液의 1/10) 琉璃注射器로 백서의 腹部大動脈에서 採血하였다. 血液 1.40ml에 桃紅飲 抽出液 0.1ml를 加하여 37℃에서 5分間 incubation하였다. 血漿을 얻기 위하여 1500g에서 10分間 遠心分離한 다음 上記의 方法으로 euglobulin 分割을 얻은 다음 ECLT를 測定하였다.

### 4) 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하여 處理하였고, 實驗值의 表現은 Mean $\pm$ SE으로 하였으며, p-value가 最大值 0.05(p<0.05)以下인 境遇를 有意한 것으로 判定하였다.

## III. 實驗成績

### 1. 血中 赤血球 및 血小板 數

正常群의 赤血球數와 血小板數는 70.3 $\pm$ 0.9 (10<sup>5</sup>/ml), 68.4 $\pm$ 2.1(10<sup>4</sup>/ml)였으며 白鼠의 尾靜脈에 collagen과 serotonin을 注射하여 生理食鹽水를 前處理한 對照群에서는 54.3 $\pm$ 1.4(10<sup>5</sup>/ml), 51.7 $\pm$ 3.5(10<sup>4</sup>/ml)로 나타나 正常群에 比하여 減少되었고, 桃紅飲 抽出液 0.01ml/g를 注射한 DHY-A群에서는 63.1 $\pm$ 2.3(10<sup>5</sup>/ml)과 62.2 $\pm$ 3.3 (10<sup>4</sup>/ml), 0.02ml/g를 注射한 DHY-B群에서는 67.4 $\pm$ 2.5(10<sup>5</sup>/ml)과 64.1 $\pm$ 2.7(10<sup>4</sup>/ml)로 증가하였다.(Table 1)

**Table 1.** Effect of the fluid of DoHongYeum extract on the number of RBC and platelet in rats with thrombosis induced by collagen and serotonin

Group	No. of animals	RBC Count( $10^5$ /ml)	Platelet Count( $10^4$ /ml)
Normal	10	70.3±0.9	68.4±2.1
Control	10	54.3±1.4	51.7±3.5
DHY-A	10	63.1±2.3*	62.2±3.3*
DHY-B	10	67.4±2.5**	64.1±2.7**

Normal : saline treated group

CONT : thrombosis-induced group by collagen and serotonin and treated with saline only as a vehicle

DHY-A : thrombosis-induced group by collagen and serotonin and the fluid of DoHongYeum extract 0.01ml/g B.W. was administered orally.

DHY-B : thrombosis-induced group by collagen and serotonin and the fluid of DoHongYeum extract 0.02ml/g B.W. was administered orally.

The data are shown as Mean±SEM. 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 the fluid of DoHongYeum extract treated groups : \* P<0.05, \*\* P<0.01.

## 2. 出血時間 및 血液凝固時間의 測定

正常群의 Bleeding time과 Blood-clotting time은 395.4±24.1초와 112.4±10.5초 였으며 白鼠의 尾靜脈內에 collagen과 serotonin을 注射하여 生理食鹽水로 前處理한 對照群에서는 bleeding time이 689.4±38.9초로 正常群에 비하여 增加되었고, blood-clotting time이 正常群에 비하여 減少되었다.

桃紅飲 抽出液을 투여한 DHY-A群과 DHY-B群 bleeding time은 587.4±34.1초와 456.1±22.4초로 短縮되었고, blood clotting time은 88.3±12.1초와 98.8±11.6초로써 有意性있게 延長되었다.(Table 2)

## 3. Mouse의 死亡率測定

Mouse에서 誘發한 肺性血栓性塞栓症 모델은 serotonin과 collagen의 混合液을 注射하여 誘發하였으며, 각 實驗群마다 12마리의 마우스를 대상으로 실시하였다. 檢液대신 control vehicle로서 生理食鹽水를 사용한 對照群에서는 塞栓症으로 因하여 呼吸困難症候를 誘發하고 實驗對象動物이 모두 死亡하였다.

桃紅飲 抽出液을 投與한 DHY-A群은 12마리 중 10마리가 死亡하여 83.3%의 死亡率을 보였으며, 濃度依存的으로 死亡率을 抑制하는 效果가 增加하는 樣相을 보였다. 藥物 對照群으로 cyproheptadine(0.1mg/kg B.W)을 投與한 群은 12마리중 6마리가 死亡하여 50.0%의 死亡率을 보였다. (Table 3)

**Table 2.** Effect of the fluid of DoHongYeum extract on the bleeding time and blood clotting time in rats with thrombosis induced by collagen and serotonin

Group	No. of animals	Bleeding Time(sec)	Blood Clotting Time(sec)
Normal	8	395.4±24.1	112.4±10.5
Control	8	689.4±38.9	74.3±14.2
DHY-A	8	587.4±34.1	88.3±12.1*
DHY-B	8	456.1±22.4**	98.8±11.6**

Normal : saline treated group

CONT : thrombosis-induced group by collagen and serotonin and treated with saline only as a vehicle

DHY-A : thrombosis-induced group by collagen and serotonin and the fluid of DoHongYeum extract 0.01ml/g B.W. was administered orally.

DHY-B : thrombosis-induced group by collagen and serotonin and the fluid of DoHongYeum extract 0.02ml/g B.W. was administered orally.

The data are shown as Mean±SEM. 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 the fluid of DoHongYeum extract treated groups : \* P<0.05, \*\* P<0.01.

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

Groups	Mortality rate (%)	Inhibition of mortality (%)
CONT	12/12 (100%)	0
DHY-A	10/12 (83.3%)	16.7 %
DHY-B	9/12 (75.0%)	25 %
Cyproheptadine	6/12 (50.0%)	50.0 %

CONT : thrombosis-induced group by collagen and serotonin and treated with saline only as a vehicle

DHY-A : thrombosis-induced group by collagen and serotonin and the fluid of DoHongYeum extract 0.01ml/g B.W. was administered orally.

DHY-B : thrombosis-induced group by collagen and serotonin and the fluid of DoHongYeum extract 0.02ml/g B.W. was administered orally.

Cycloheptadine : thrombosis-induced group by collagen and serotonin and 0.1mg/kg B.W. oral administration

Suppressive effects of DHY extract on serotonin and collagen-induced pulmonary thromboembolic death in mice. The mortality rate with in 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)

#### 4. 血小板凝集抑制作用

生理食鹽水を前處理한 對照群의 血小板凝集度는  $68.2 \pm 3.4\%$ 를 보였으며, ticlopidine과 aspirin을 投與한 藥物對照群에서 각각 0.01ml/g을 注射한 群에서  $51.3 \pm 4.2\%$ 와  $34.3 \pm 6.5\%$ 의 血小板凝集도를 보여 24.7%와 49.7%의 有意한

血小板凝集抑制效果를 보였다. 桃紅飲 抽出液 0.01ml/g을 注射한 DHY-A群에서는  $59.3 \pm 4.6\%$ 의 凝集도가 減少하였으며, 0.02ml/g을 注射한 DHY-B群에서는  $55.1 \pm 4.6\%$ 의 凝集도를 보여 19.2%의 抑制效果를 나타냈으며, DHY-B群에서 統計的으로 有意한 血小板抑制效果를 보여주었다. (Table 4)

**Table 4.** Effect of the fluid of DoHongYeum extract on the change of collagen-induced platelet aggregation in rats.

Groups	Dose (ml/kg.is)	Aggregation (%)	Inhibition Rate(%)
CONT	0(8)	$68.2 \pm 3.4$	-
DHY-A	0.1(8)	$59.3 \pm 4.5^*$	13.0
DHY-A	0.2(8)	$55.1 \pm 4.6^{**}$	19.2
Ticlopidine	10(8)	$51.3 \pm 4.2$	24.7
Aspirin	10(8)	$34.3 \pm 6.5^*$	49.7

PRP was prepared 1hr later after oral administration of aspirin, 2hrs later after oral administration of DoHongYeum extract and 3hr after administration of ticlopidine. Platelet aggregation was induced by collagen( $2.0\mu\text{g/ml}$ ).

CONT : treated with saline only as a vehicle

DHY-A : thrombosis-induced group by collagen and serotonin and the fluid of DoHongYeum extract 0.01ml/g B.W. was administered orally.

DHY-B : thrombosis-induced group by collagen and serotonin and the fluid of DoHongYeum extract 0.02ml/g B.W. was administered orally.

The number in parenthesis means No. of animals used in experiments. The data are shown as mean $\pm$ SEM of 8 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 : \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ .

## 5. 血漿凝固因子活性에 미치는 影響

血漿凝固因子活性에 미치는 影響은 prothrombin time(PT)과 activated partial thromboplastin time(APTT)을 測定하였다. PT와

APTT는 對照群에 비하여 檢液의 濃度增加에 따라 時間이 延長되는 效果를 보였으나, DHY-A群, DHY-B群 모두에서는 有意한 結果는 나타내지 못하였다. (Table 5)

**Table 5.** Effect of the fluid of DoHongYeum extract on the coagulation activity in rats

Groups	PT(sec)	APTT(sec)
CONT	13.9±0.8	20.4±0.3
DHY-A	14.5±0.8	21.6±0.7
DHY-A	15.1±0.6	22.5±0.8

PPP was prepared 2hr after oral administration of DoHongYeum extract.

CONT : treated with saline only as a vehicle

DHY-A : thrombosis-induced group by collagen and serotonin and the fluid of DoHongYeum extract 0.01ml/g B.W. was administered orally.

DHY-B : thrombosis-induced group by collagen and serotonin and the fluid of DoHongYeum extract 0.02ml/g B.W. was administered orally.

The data are shown as mean±SEM of 8 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 contral group and treated groups : \*P<0.05, \*\*P<0.01.

## 6. 纖維素溶解 活性度の 測定

ex vivo assay와 in vitro assay를 施行하여 桃紅飲 抽出液의 纖維素溶解活性度を 測定하였다. ex vivo assay에서는 euglobulin分解의 溶解時間과 溶解面積을 計算하여 測定하였으며, in vitro assay에서는 溶解時間을 測定하였다.

對照群의 溶解時間은 259±12(min)이었으며, DHY-A는 236±18(min)으로 溶解時間이 減少하였으며, DHY-B 群에서는 228±14(min)으로 有意性있는 減少를 보여 8.9%와 12.0%의 溶解

時間 減少效果를 나타내었다. 또한 溶解面積의 結果도 類似한 樣相을 觀察할 수 있었다. 즉 對照群에서의 89.3±5.1㎡가 DHY-A群에서는 92.8±5.7㎡로 增加하였고, DHY-B 群에서는 96.6±6.1㎡로 統計적으로 有意性있게 增加하여 3.9%와 8.2%의 溶解面積增加效果를 보였다. (Table 6)

in vitro assay에서는 濃度增加에 따라 全血과 血漿에서 溶解時間이 점차 減少하여 濃度依存的 減少하는 傾向을 보였으나 統計적으로 有意한 結果는 아니었다. (Table 7)

**Table 6.** Effect of the fluid of DoHongYeum extract on ex vivo fibrinolytic activity of euglobulin fraction in rats.

Groups	Lysis Time(min)	Decrease (%)	Lysis Area(mm <sup>2</sup> )	Increase(%)
CONT	259±12	-	89.3±5.1	-
DHY-A	236±18	8.9	92.8±5.7	3.9
DHY-B	228±14*	12.0	96.6±6.1*	8.2

Blood was taken 2hr after oral administration of of DoHongYeum extract and euglobin fraction was prepared. Fibrinolytic activity was evaluated by measuring ECLT and area of lysis on each fibrin plate after incubation for 18 hr at 37°C. Each value represents the mean±SEM of 8 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 contral group and treated groups : \*P<0.05, \*\*P<0.01.

CONT : treated with saline only as a vehicle

DHY-A : thrombosis-induced group by collagen and serotonin and the fluid of DoHongYeum extract 0.01ml/g B.W. was administered orally.

DHY-B : thrombosis-induced group by collagen and serotonin and the fluid of DoHongYeum extract 0.02ml/g B.W. was administered orally.

**Table 7.** Effect of the fluid of DoHongYeum extract on in vitro fibrinolytic activity of euglobulin fraction in rats.

Dose (μl)	Lysis Time	
	Whole Blood	Plasma
0	211 ± 14	234 ± 16
10	207 ± 12	227 ± 15
30	203 ± 11	221 ± 13
100	195 ± 18	216 ± 17
200	193 ± 14	212 ± 13

Citrated blood or plasma from rats was incubated with the fluid of DoHongYeum extract for 5 min at 37°C and the euglobin clot lysis time(ECLT) was measured. Each value represents the mean±SEM of 8 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 contral group and treated groups : \*P<0.05, \*\* P<0.01.

#### IV. 考 察

血栓症(thrombosis)이란 生體의 血管 또는 心臟內에서 凝固된 血液의 덩어리, 즉 血栓을 만드는 現象을 말하는 것으로 閉塞性血栓症, 壁在性血栓症 및 腐敗性 或은 眞菌性血栓症이 있는데<sup>1)</sup>, 年齡, 脫水, 惡性腫瘍, 肥滿, 貧血, 高血壓, 肝炎, 糖尿病, 高脂血症, collagen 血管疾患, Endotoxin shock 등이 原因이 되어 血管內壁의 損傷, 血流의 變化 및 血液成分의 變化 등을 惹起하여 血栓症을 일으킨다<sup>1)</sup>. 血栓에 依한 症狀은 매우 多樣하여 症狀이 전혀 發顯되지 않는 경우부터 鬱血, 浮腫, 虛血性 壞死로 因한 梗塞, 心臟機能 障碍 및 敗血症 등이 나타날 수 있으며 冠狀血管閉塞 또는 腹部大動脈血栓에 依하여 갑작스러운 死亡에 이르는 경우도 있다. 이러한 症狀들은 東洋醫學에서 瘀血로 因한 諸症狀들과 類似한 점이 많으므로 이런 側面에서 國內에서도 血栓症을 瘀血과 關聯시켜 研究한 많은 實驗報告가 있다<sup>65-71)</sup>.

瘀血이란 瘀積不行하여 停滯되고, 汚穢不潔하여 血毒으로 作用하며, 血管으로부터 離脫된 停留性 變性 血液을 말하는 것으로, 病理的 狀態에서의 瘀血과 循環障碍의 病理的 狀態變化인 血瘀는 氣血의 運行에 影響을 미쳐서 臟腑의 機能을 失調케하여 많은 疾病을 일으키는 素因이 되기도 한다<sup>24, 26, 32, 34, 44, 55)</sup>.

瘀血學說은 《內經》<sup>4)</sup>에서 비롯되었으나 瘀血이라는 名稱은 使用되지 않았고 다만 瘀血의 意味를 含有한 血毒의 概念으로 惡血, 留血, 血凝粒, 死血 등으로 表現하였고, 病因으로는 寒·努·飲食所傷·誤治 등으로 說明했으며, 그 후 張<sup>3)</sup>은 처음으로 瘀血이라는 名稱을 使用하여 瘀血의 原因과 治法을 記述하였고, 巢<sup>5)</sup> 등은 血瘀結로 傷寒門, 婦產門, 外傷門 등에서 瘀血을 主要症候의 하나로 다루고 活血化瘀의 藥物

및 方劑를 擴大시켰으며, 朱<sup>29)</sup>는 鬱症의 範圍에서 血鬱을, 王<sup>21)</sup>은 “元氣既虛 必不能達於血管 血管無氣 必停留而瘀”라 하여 氣虛血瘀說을 主張하였고, 唐<sup>9)</sup>은 離經之血이 비록 淸血, 鮮血이라도 역시 瘀血이라 하고 各種出血의 證治에서 瘀血과 出血의 關係를 重要視하고 瘀血로 因한 各種疾患을 敘述하였으며, 最近에는 顏<sup>13)</sup>이 瘀血을 “血管內瘀血, 血管外瘀血 및 血液成分異常” 등으로 分類하여 그 範圍를 擴大하였고, 俞<sup>14)</sup>는 “血液因素, 血管因素 및 心臟因素” 등으로 分類하였다.

瘀血의 病理에 關하여, 《內經》<sup>4)</sup>에는 “寒氣客於脈中則血凝”, “脈血結於中有著血”, “寒濕之中人.....營血泣”, “寒獨留, 則血凝泣”, “孫絡外溢, 則經有留血” 등으로 表現했으며, 張<sup>22)</sup>은 瘀血在裡, 熱在下焦 등을, 巢<sup>5)</sup>는 寒搏血結, 汗當不汗出의 內結을, 劉<sup>27)</sup>는 血隨氣化, 氣不施化則血聚矣, 李<sup>23)</sup>는 不當한 發汗, 利小便으로 亡津液 하면 蓄血이 생기는 것으로, 朱<sup>29)</sup>는 血受濕熱, 久必凝濁, 血見寒則凝, 氣滯則血滯 등으로, 王<sup>8)</sup>은 飲食起居를 失宜하여 血瘀滯되어 不行하는 것으로 觀察하였다. 李<sup>30)</sup>는 外中瘀寒 및 內傷於憂怒하여 氣上逆하고 溫氣不行함으로써 凝血이 蘊裡되는 것을, 張<sup>31)</sup>은 “血實者 血必凝聚”, “氣虛血滯無力流通” 등을 瘀血의 機轉으로 言及하였다.

瘀血로 因한 病症은 《內經》<sup>4)</sup>에 痺, 積, 各種熱, 厥, 腹中脹滿, 脈急, 小便自利, 脅肋少腹相引 등으로 나타났으며, 張<sup>22)</sup>은 善忘, 發狂, 少腹滿, 舌青, 小便自利 등을, 朱<sup>29)</sup>는 麻木, 半身不遂, 腹痛, 日輕夜重, 痛有處不移 등을, 宋<sup>38)</sup> 등<sup>39, 40)</sup>은 疼痛, 發熱, 喘咳, 心悸怔忡, 健忘, 肢體感覺或 運動機能 失調, 黃疸, 皮膚顏色 및 血脈異常, 靑紫舌色 or 有瘀點, 脈多見弦澁結 등으로 瘀血의 症狀을 要約하고 있다.

以上の 觀點에서 瘀血은 血液循環의 障碍와 血液成分의 變化 등과 密接한 關係가 있으며, 血栓症이 瘀血의 範疇에 속한다고 볼 수 있다.

며, 東洋醫學에서의 瘀血은 西洋醫學에서의 血液循環障得로 因한 鬱血, 出血, 血栓 및 水腫等과 炎症으로 因한 組織의 滲出, 壞死, 萎縮 或 增殖等과 代謝障得로 因한 組織의 變化等を 包括하고 있다. 이러한 瘀血로 因한 疾患의 治療에는 理氣活血, 益氣活血, 溫經活絡, 祛瘀止血, 通經逐瘀, 清熱逐瘀, 散寒逐瘀, 攻下逐瘀, 利水逐瘀, 扶正逐瘀의 方法이 活用되고 있는데, 諸家들은 주로 瘀血의 治法으로 活血祛瘀法을 使用하고 있다<sup>48)</sup>.

桃紅飲은 桃仁, 紅花, 川芎, 當歸尾, 威靈仙으로 構成된 處方으로서 通經理氣하면서 活血祛瘀시키는 效能이 있다<sup>19, 20, 25)</sup>. 이에 桃紅飲의 構成藥物을 보면 桃仁은 平, 無毒, 苦甘하고 心, 肝, 大腸經으로 들어간다<sup>49-61, 63, 64)</sup>. 이는 性이 沈하고 降下하여 體熱을 泄熱하고 新血을 生하여 破血, 祛瘀, 潤燥의 良藥이 된다. 活血通經劑로서 瘀血, 續滯의 腹痛, 經閉, 偏身疼痛, 四肢麻痺, 子宮血腫 等症을 治療하여 舒經活絡, 下血하여 祛瘀生新하는 功이 있고, 大腸에 入하여 血枯經閉와 蓄血爲狂 等症을 治하여 濡潤養血, 和血하여 開結通滯하는 效能이 있다<sup>52, 54, 60, 61)</sup>.

紅花는 溫, 無毒, 辛하고 心, 肝經으로 들어간다<sup>49-61, 63, 64)</sup>. 性이 升하고 降하기도 하여 活血祛瘀의 良藥이 된다. 通經劑로서 주로 行經困難, 經前腹痛, 經閉, 腹內惡血緩痛, 惡露不下, 瘀血凝結, 瘡毒腫脹 等症에 使用하여 行瘀, 活血, 消腫, 止痛의 效果가 있다. 또한 紅花는 血中氣藥이 되어 能히 瀉하고 能히 補한다. 當歸를 配合하여 補血活血하고, 桃仁과 配合하여 行瘀한다<sup>52, 54, 60)</sup>.

川芎은 溫, 無毒, 辛, 苦하고 肝, 膽, 心包經으로 들어간다<sup>49-61)</sup>. 性이 升하고 功이 和血通肝하여 補血潤燥, 行氣祛風의 藥이 되고 또한 婦補血分의 要藥이 되니 이는 興奮和血調經劑로서 神經衰弱, 血行障得(氣鬱血滯)에 대하여 解鬱活血의 效果가 있으므로 貧血性 頭痛, 眩暈, 膝弱

無力 等症을 治하고 能히 末梢血管을 擴張하여 그 痙攣을 解한다. 當歸와 配合하면 調經, 活血, 止痛의 效果가 있다<sup>52, 54, 60)</sup>.

當歸는 溫, 無毒, 甘, 辛, 微苦하고 心, 肝, 脾經에 들어간다<sup>49-64)</sup>. 性이 升하기도 하고 降하기도 하며 和血散寒하여 氣血의 昏亂을 定하고 同時에 氣血을 領導하여 各各 所當한 經에 歸게하여 養血, 潤燥, 調經의 要藥이 된다. 當歸尾는 破血하되 下行하니 모든 腫毒과 跌撲金瘡, 皮膚澁痛, 經閉痰蓄같은 것은 모두 血聚에 基因한 것이므로 當歸尾를 用하여 破血할 것이다. 桃仁, 紅花를 配合하여 行血의 效가 있다<sup>52, 54, 60)</sup>.

威靈仙은 溫, 無毒, 辛, 鹹하고 膀胱經으로 들어간다<sup>49-60, 62-64)</sup>. 猛烈善攻하므로 威라 하고, 朝服夕效하므로 靈이라 하며, 그 效力이 神하므로 仙이라 하여 이로써 威靈仙이라 命名한것으로, 能히 五臟을 疏宣하고, 十二經絡을 通行하여 續聚, 風濕, 痲疾에 使用하면 크게 效가 있다. 이는 祛風濕 止痛藥으로 關節痛, 神經痛, 肌肉痛, 脚氣痛, 風痺, 停痰, 腹中痞積 等 一切 冷痛을 治하여 上下에 모두 使用된다<sup>52, 54, 60)</sup>.

이와같은 效能을 지닌 藥物로 構成된 桃紅飲은 通經活血祛瘀시키는 效能이 있어 瘀血로 因한 各種 疾患에 使用<sup>19, 20, 25)</sup>되는바, 이의 臨床效能을 實驗的으로 立證하고자 한다.

먼저 桃紅飲 抽出液을 白鼠에게 經口投與 하고, 急性閉塞性血栓性 塞栓症을 誘發한 候 採血하여 赤血球 및 血小板數, bleeding time, blood clotting time과 血栓症으로 因한 死亡率을 測定하였다. 急性肺性血栓性塞栓症 모델은 serotonin과 collagen으로 誘發된 血小板血栓의 塞栓에 의하여 惹起되었으며, 이것은 serotonin과 collagen으로 誘發된 in vitro 血小板凝集의 in vivo 모델에 該當하는 것이다.

對照群의 赤血球 및 血小板數는 正常群에 비하여 顯著하게 減少되었으며, 桃紅飲 抽出液은 對照群에 비하여 有意性있는 增加(P<0.01)를 나

타내었고, Bleeding time에 대한 影響은 血小板 缺乏 및 機能異常, 毛細血管 收縮力 缺陷, 血漿 凝固因자의 缺乏 즉 壞血病, 再生不良性 貧血, 多發性 骨髓腫, allergy 등의 疾患이 疑心될 때 應用되는데, 對照群은 正常群에 비해 bleeding time이 延長되었으며 桃紅飲 抽出液에서는 有意性 있게 短縮(P,0.01) 되었다.

Blood clotting time은 血小板과 血液凝固를 觀察할 수 있는 것으로 이에 대한 影響은 對照群에서 blood clotting time이 短縮되었고, 桃紅飲 抽出液에서 有意性있게 延長(P,0.01) 되었다.

Collagen(20 $\mu$ g/10g B.W.)과 serotonin(50 $\mu$ g/10g B.W.)의 混合液(100 $\mu$ l/10g B.W.)으로 誘發된 이 實驗모델에서 90%以上の 死亡率이 誘發되었으며, 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 閉鎖靜脈에 塞栓을 誘發하여 呼吸困難症候를 誘發하고 마침내 死亡에 이르게 한다. 桃紅飲 抽出液은 注入量의 增加에 따라 死亡率을 減少하는 效果를 보였으며, 藥物對照群의 S2-serotomergic and H1-histaminergic antagonist인 cyproheptadine의 死亡率은 50.0%였다. 最近의 報告에는 serotonin은 血小板凝集에 중요한 役割을 한다고 하였다. 따라서 serotonin과 collagen으로 誘發된 血栓性 塞栓症에는 強力한 S2-serotomergic and H1-tistaminergic antagonist인 cyproheptadine이 顯著하게 血栓性塞栓症으로 因한 마우스의 死亡率을 減少시키는 效果를 보였으며, 桃紅飲 抽出液도 이러한 對照藥物보다는 微弱하나 意義를 가진 死亡抑制效果를 나타냈다. 그러므로 桃紅飲 抽出液의 S2-serotomergic and H1-histaminergic antagonist로서의 效果에 대해서 研究가 되어져야 할 것으로 思慮된다.

Collagen으로 誘發된 血小板의 凝集效果는

血小板抑制凝集製劑인 ticlopidine과 aspirin을 0.01, 0.02ml/g 投與한 群에서 顯著하게 나타났으며, 桃紅飲 抽出液을 投入한 群에서도 濃度依存的으로 凝集이 抑制되는 效果를 나타냈다. 특히 桃紅飲 抽出液 0.02ml/g 投入한 DHY-B 群에서 對照群에 比하여 有意性있는 減少效果(P<0.01)가 있었다. 또한 血液의 凝固因자의 活性檢査를 위하여 prothrombin time과 activated parial thromboplastin time을 測定한 結果 桃紅飲 抽出液을 投入한 實驗群에서 多少의 時間延長 結果를 나타냈으나 統計의 有意性은 없었다. 血漿凝固因子活性의 時間이 延長된것은 seroto-nin과 collagen으로 誘發한 血栓形成過程에 血液凝固因자의 非正常的 消耗에 依하여 血液凝固因자의 缺乏에 따른 一時的 效果라고 여겨진다. 따라서 桃紅飲 抽出液은 血小板의 作用을 抑制하여 血液凝固時間을 延長시켜 血栓形成의 減少를 誘導하고 이에따라 serotonin과 collagen으로 誘發한 肺性血栓性塞栓症으로 因한 마우스의 死亡率減少와 關係가 있을 것으로 思慮된다. 그러나 血栓形成抑制의 또 다른 機轉으로 생각할 수 있는 血栓溶解를 考慮해야 할것으로 생각되어 桃紅飲 抽出液의 纖維素溶解能 實驗을 實施하였다. 纖維素溶解能 實驗을 測定하기 위하여 euglobulin clot lysis time과 euglobulin 分割에 依한 纖維素평판의 溶解面積을 計算하여 實施하였다. ECLT의 檢査의 原理는 纖維素溶解系의 檢査方法中의 하나이다. 血漿을 물로 稀釋하여 이온 強度를 低下하면 沈澱되어 석출되는 부분이 euglobulin이다. 血漿中의 fibrinogen, plasminogen, plasmin activator 등의 대부분을 含有한다. 그러나 antiplasmin은 含有하지 않는다. 이 euglobulin分割에 thrombin을 加하여 纖維素凝固를 誘發하고 加溫하면 plasminogen activator에 依해서 plasminogen이 plasmin으로 轉換되어 纖維素凝塊를 溶解하게 된다. 그러므로 이 時間을 利用하여 纖維素溶解機轉의

活性與否를 反映할수 있는 것이다. 즉 이 方法은 血漿의 plasminogen activator 活性 與否를 反映할수 있는 方法이다. 이 實驗結果 溶解時間은 桃紅飲 抽出液의 投入濃度가 커질수록 溶解時間이 短縮되는 結果를 보였으며, 溶解面積은 增加하는 樣相을 보였으며, 특히 DHY-B 群에서 有意性 있는 結果( $P<0.05$ )가 나타났다.

이러한 結果로 類推할때 桃紅飲 抽出液은 纖維素溶解能의 增加效果를 가지며 그 效果는 특히 plasminogen activator의 活性에 起因한다고 할 수 있을것이다. 또한 in vitro에서 實施한 溶解時間 測定은 桃紅飲 抽出液의 直接的인 溶解能 檢査를 위하여 실시 하였다. 全血과 血漿의 纖維素溶解時間은 減少하는 傾向을 보였으나 有意性은 없었다. 즉 桃紅飲 抽出液의 纖維素溶解能의 增加는 直接的인 纖維素溶解能보다는 血漿의 plasminogen activator 等の 活性에 起因하여 이루어지는 것으로 推測할 수 있다.

以上の 實驗結果를 綜合하여 보면 桃紅飲 抽出液은 赤血球, 血小板數와 bleeding time, blood clotting time, 그리고 死亡率變化, 血小板凝集抑制, 纖維素溶解活性度에서 有意성이 認定되었다. 그러므로 桃紅飲 抽出液은 瘀血症과 類似的한 實驗的 血栓症에 有效함을 알 수 있었다.

## V. 結 論

桃紅飲 抽出液의 抗血栓效果를 實驗的으로 糾明하기 위하여 桃紅飲 抽出液을 一定한 方法으로 經口投與하고, collagen과 serotonin으로 實驗的 血栓症을 誘發시킨 白鼠의 赤血球, 血小板數, bleeding time, blood clotting을 測定하고, Mouse의 死亡率 變化, 백서(白鼠)의 血小板凝集抑制, 血漿凝固因子活性 및 纖維素溶解活性度を 研究 觀察한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 桃紅飲群은 赤血球 및 血小板數를 對照群에 比하여 有意性 있게 增加시켰다.

2. 桃紅飲群은 Bleeding time을 對照群에 比하여 有意性 있게 短縮시켰고, Blood clotting time은 有意性 있게 延長되었다.

3. 桃紅飲群은 Mouse의 死亡率을 對照群에 比하여 有意性 있게 抑制시켰다.

4. 桃紅飲群은 血小板凝集을 對照群에 比하여 有意性 있게 抑制시켰다.

5. 桃紅飲群은 血液凝固因子의 活性檢査에서 prothombin time과 activated partial thromboplastin time을 延長시켰으나 有意性은 없었다.

6. 桃紅飲群은 ex vivo assay에서 白鼠의 纖維素溶解時間을 有意性 있게 短縮시켰고, 纖維素溶解面積을 有意性있게 增加시켰으며, in vitro assay에서는 纖維素溶解時間은 減少시켰다.

以上の 結果로 보아 桃紅飲은 血栓症에 有效하게 應用될 수 있을 것으로 思料된다.

## 參 考 文 獻

1. 金春元：病理學，서울，新光出版社，pp.66, 1983.
2. 孫泰重：病理學 概論，서울，高文社，pp.84-91, 1982.
3. 張 機：仲景全書，臺北，集文書局，p.172, 173, 228, 236, 1972.
4. 洪元植：精校黃帝內經，서울，東洋醫學研究院 出版部，pp.37-38, 55, 57, 78, 82-83, 86-88, 104, 107, 110, 116-124, 181,

- 213, 233, 247, 249, 256, 1981.
5. 巢元方：諸病源候論，臺北，集文書局，p. 54, 72, 101, 144, 193, 400, 410, 437, 1976.
  6. 葉桂：臨證指南醫安，서울，翰林社，p. 144, 252, 593, 600, 1982.
  7. 唐容川：中西匯通醫書五種，서울，東南出版社，p. 1097, pp. 1098-1204, 1984.
  8. 王背堂：六科準繩，서울，柳林社，p.70, 188, 1982.
  9. 唐宗海：血證論，臺北，方行書局有限公司，pp. 115-119, 1973.
  10. 連貴廷：實用中西醫診斷治療學，北京，中國醫藥科技出版社，p. 1341, 1991.
  11. 金完熙 外：臟腑辨證論治，서울，成輔社，p.59, pp.371-375, 1985.
  12. 大韓東醫生理學會：東醫生理學，서울，慶熙大學校出版局，pp.100-101, 1983.
  13. 顏德馨：活血化癥臨床實踐，云南，云南人民出版社，pp.3-5, 23-33, 1980.
  14. 俞芝江：血癥症的診斷和治療，上海，上海中醫學院出版社，pp.5-9, 15-21, 1989.
  15. 山東中醫學院 內科學教室：中醫內科學，山東，山東人民出版社，pp.76-77, 1976.
  16. 中國中醫研究院：中醫症候鑑別診斷學，北京，人民衛生出版社，pp.35-37, 1987.
  17. 李尙仁 外：漢藥臨床應用，서울，成輔社，pp.284-285, 1978.
  18. 姜春華：活血化癥研究，上海，上海科學技術出版社，pp.356-359, 1981.
  19. 江克明 外：簡明方劑辭典，서울，一中社，p.880, 1987.
  20. 林佩琴：類證治裁，臺北，旋風出版社，pp.3 22-323, 1967.
  21. 王清任：醫林改錯，臺北，方行書局有限公司，p.30, 52, 1983.
  22. 張仲景：仲景全書，서울，大成文化社，p. 431, 435, pp. 613-614, 1977.
  23. 李東垣：東垣十種醫書，서울，大星文化社，p. 193, 280, 481, 497, 1983.
  24. 蔡仁植 外：漢方醫學用語辭典，서울，癸丑文化社，p.238, 1983.
  25. 申天浩：病症診治，서울，成輔社，p.249,574, 1978.
  26. 謝觀：東洋醫學大辭典，서울，高文社，p.887, 961, 1970.
  27. 劉完素：劉河間三六書，서울，成輔社，pp. 44-45, 1976.
  28. 孫思邈：備急千金要方，서울，大星文化社，p. 455, 457, 1984.
  29. 朱震亨：丹溪心法，서울，杏林書院，p.16, 195, 278, 320, 324, 325, 335, 374, 405, 423, pp. 326-328, 330-331, 1965.
  30. 李中梓：醫種必讀，臺北，文光圖書有限公司，p. 16, 245, 255, 295, 1977.
  31. 張介賓：景岳全書(上)，서울，翰成社，p.145, 686, 1983.
  32. 金賢濟，洪元植編著：漢醫學辭典，서울，成輔社，p.198, 1983.
  33. 上海中醫學院：中醫學基礎，香港，常務印書館，p.43, 1981.
  34. 鄭遇悅：韓方病理學，서울，圓光大學校 韓醫大 病理學教室，pp.52-53.
  35. 江蘇新醫學院篇：中醫學，香港，常務印書館，p.39, 1974.
  36. 楊醫亞：中醫學問答(上)，北京，人民衛生出版社，p.56,118, 1985.
  37. 廣東中醫學院等篇：新編中醫學概要，香港，常務印書館，p.299, 300, 1976.
  38. 宋鷲永：中醫病因病機學，北京，人民衛生出版社，p. 238, 1987.
  39. 章貞如：風火痰癆論，서울，一中社，pp.102-135, 1986.
  40. 中山醫學院：病理學，北京，人民衛生出版社

- (上), pp. 53-59, 1978.
41. 河硬錫：漢藥處方的構成과 解說, 서울, 藥業新聞社出版局, p.28, 69, 306, pp.157-159, 1986.
  42. 尹吉榮：東醫學의 方法論研究, 서울, 成輔社, p. 102. 1983.
  43. 康舜洙：韓醫學에서의 瘀血에 대한 概念, 서울, 大韓韓醫學會誌, Vol. 5, NO.1, pp.138-140, 1984.
  44. 田炳勳, 禹元洪, 鄭遇悅：瘀血의 概念에 대한 東醫學의 考察, 東醫病理學會誌, Vol 4, pp.92-102, 1989.
  45. 金煥益：瘀血에 關한 文獻의 考察, 이리, 圓光大學校論文集, pp.2, 1991.
  46. 康舜洙, 姜惠永：活血祛瘀劑에 關한 文獻의 考察, 서울, 方劑學會誌, Vol. 2, No.1, pp.47-58, 1991.
  47. 尹吉榮：韓醫學의 客觀化와 東西醫學病名 統一을 위한 方法, 서울, 東洋醫學, Vol. 2, No. 4, pp.7-15, 1976.
  48. 劉亦造：活血化瘀辨治常見心臟病, 新中醫, 8:53, 1986.
  49. 李尙仁 外：漢藥臨床應用, 서울, 成輔社, pp.284-285, 1978.
  50. 辛民教：原色本草維新, 서울, 慶苑文化社, pp.80-81, 90-91, 182-183, 202-203, 1979.
  51. 高學敏：中藥學, 北京, 中國醫藥科技出版社, pp.231-232, 351-352, 1990.
  52. 陸昌洙 外：韓藥學 11, 서울, 光明醫學社, pp.254-255, 258-263, 340-341, 512-521, 570-573, 1992.
  53. 李時珍：本草綱目, 北京, 人民衛生出版社, pp.849-851, 1977.
  54. 李尙仁：本草學, 서울, 修書院, pp.101-103, 226-227, 407-408, 459-460, 466-467, 1975.
  55. 上海中醫學院：中藥學, 上海, 上海中醫學院, pp.534-536, 878-882, 1975.
  56. 白允基：增補 本草備要, 서울, 高文社, pp.36-38, 48-49, 143, 1974.
  57. 李泰浩：鄉藥集成方, 서울, 杏林出版社, p.609, 1977.
  58. 陳修園 外：本草三家合註, 서울, 翰林社, pp.2-4, 1976.
  59. 金成萬 外：漢藥의 藥理.成分. 臨床應用, 서울, 癸丑文化社, pp.496-499, 612-615, 635-639, 738-741, 1973.
  60. 申佶求：申氏本草學, 서울, 壽文社, pp.80-85, 275-277, 554-565, 600-602, 1973.
  61. 陸昌洙 外：韓國本草學, 서울, 癸丑文化社, pp.154-155, 167-168, p.377, 1973.
  62. 丁海哲：益壽本草, 서울, 東西文化社, pp. 139-140, 157-159, 1976.
  63. 陳修園 外：本草三家合註, 서울, 翰林社, pp.2-4, 1976.
  64. 王好古：湯液本草, 上海, 人民衛生出版社, p.75, pp. 157-159, 1987.
  65. 郭瑾信：桃紅四物湯이 Endotoxin으로 誘發된 血栓症에 미치는 影響, 東醫病理學會誌, pp.67-76, 1990.
  66. 崔昇勳：血府逐瘀湯이 血栓症과 皮下血腫에 미치는 影響, 서울, 慶熙韓醫大 大學院, pp.605-625, 1986.
  67. 李鎮弘：黃芪桃紅湯이 Endotoxin으로 誘發된 白鼠의 血栓症에 미치는 影響, 서울, 東醫病理學會誌 Vol. 8, pp. 59-69, 1993.
  68. 俞企英：疏經活血湯이 血栓症에 미치는 影響, 서울, 慶熙韓醫大論文集, pp.23-35, 1984.
  69. 朴文秀：復元活血湯이 Endotoxin으로 誘發된 血栓症에 미치는 影響, 서울, 東醫病理學會誌, pp.23-33, 1989.
  70. 金玼德 外：血栓症 및 高糖度血症에 關한 補陽還五湯의 實驗的 研究, 서울, 東醫病理學會誌, Vol.3, p.31, 1988.
  71. 全英秀：補陽還五湯과 加味補陽還五湯이

- Endotoxin으로誘發된白鼠의血栓症에 미치는影響, 서울,東醫病理學會誌 Vol. 8, pp. 157-176, 1993.
72. 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. Pharmacol.* 225: 57, 1983.
73. Petruszewicz, J., et al : Antithrombotic activity of a new pyrazosine derivative determined by the mouse antithrombotic assay, *Pharmacology and Toxicology*, 70:448, 1992.
74. Dikshit, M., et al : Role of free radicals in pulmonary thromboembolism in mice, *Throm. Res.* 54:741, 1989.
75. Rosella T., et al : A novel insight into the mechanism of the antithrombotic action of defibrotide, *Life Science*, 51:1545, 1992.
76. H. Hara, et al : Antithrombotic effect of MCI-9042, a new antiplatelet agent on experimental thrombosis models, *Thrombosis and Hemostasis*, 66(4):484, 1991.
77. Krstenansky J. L., Maò, S. J. T. : Comparison of hirudin and hirudin PAC-terminal fragments and related analogs as antithrombin agents, *Tromb. Res.*, 52:137, 1988.
78. Hayashi, S., Park, M. K. : Effect of prostaglandins and arachidonic acid on baboon cerebral and mesenteric arteries, *Prostaglandins*, 32:587, 1986
79. 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.
80. R. J. Broersma, et al : Antithrombotic activity of a novel C-terminal hirudin analog in experimental animals, *Thrombosis and Hemostasis*,
81. Born, G. C. R., and Cross, M. J. : the aggregation of blood platelets, *J. physiol*, 168:178, 1963.
82. Yukio Motoyama, et al : TFC-612, a prostaglandin E1 derivative, enhance fibrolytic activity in rats, *Thrombosis Res.*, 65:55, 1992
83. Kiek, A.d., Yrabka, E.k., et al : Effect of prostacyclin on fibrolytic activity in patients with arteriosclerosis obliterans, *Tromb. Hemostasis*, 47: 190, 1982.
84. Winther, K., et al : The effect of prostacyclin infusion on tissue plasminogen activator, *Tromb. Haemostasis*, 46 : 74, 1987.
85. Ambrus, C. N., et al : The role of fibrinolysis in the therapy of peripheral vascular disease, *Angiology*, 35 : 436, 1984.