

紅花의 항혈전작용에 대한 실험적 연구

안종석, 황치원

대전대학교 한의과대학 심계내과학교실

An Experimental Study on the Antithrombotic Effects of *CARTHAMUS TINCTORIUS*

Jong-seok Ahn, Chi-won Hwang

Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Taejeon University

Objectives : The purpose of this study was to investigate the antithrombotic effect of *Carthamus tinctorius*.

Methods : SD rats were used to investigate the inhibitive effect of platelet aggregation (*in vitro* & *in vivo*), prothrombin time, platelet count. Mice were used to investigate the survival rate after injection of collagen & epinephrine.

Results :

1. The inhibitive effect of platelet aggregation (*in vitro* & *in vivo*) were increased significantly in all groups.
2. Prothrombin time was decreased in both groups.
3. Platelet count was decreased significantly in sample A.
4. Survival rate after injection of collagen & epinephrine was increased in sample B.

Conclusion : According to the above results, it is suggested that *Carthamus tinctorius* has antithrombotic effects. (*J Korean Oriental Med* 2000;21(4):47-54)

Key Words: *Carthamus tinctorius*, antithrombotic effect, prothrombin time

서론

혈전이란, 생체내의 혈관, 또는 심장내에서 응고된 혈액응고괴를 말하는 것^{1,3)}으로, 고령, 탈수, 악성종양, 비만, 빈혈, 고혈압, 간염, 당뇨, 고지혈증 등으로 인해 혈류의 정체나 와류, 혈관내피의 손상, 혈액조성의 변화 등이 야기되어 형성된다^{1,2,4)}.

韓醫學에서는 혈전증이라는 용어는 없지만 최근에 강⁵⁾이 혈전증을 瘀血의 범주에 포함시켰으며, 유⁶⁾는 瘀血치료제가 혈전증 치료에 효과가 있음을 실험적으로 입증하였다.

최근 우리나라에서도 식생활의 서구화와 의학기술의 발달에 따른 고령화 등으로 인해 혈전으로 인한 뇌졸중 및 허혈성 심질환의 발병이 매년 증가하여 주요한 사망 원인이 되고 있다⁷⁾. 그에 따라 혈전증에 유효한 방제나 약물에 대한 실험적 연구⁸⁻¹⁰⁾가 활발히 진행되고 있다.

· 접수 : 2000년 10월 9일 · 채택 : 12월 8일
· 교신저자 : 안종석, 대전대학교 한의과대학 심계내과학교실
(Tel. 042-229-6756, Fax. 042-254-3403, E-mail : seoulh@unitel.co.kr)

紅花(*Carthami Flos*)는 국화과에 속한 잇꽃의 화관¹¹⁾으로서, 活血通經, 祛瘀止痛의 효능이 있어 經閉, 痛經, 惡露不行, 癥瘕痞塊, 跌撲損傷, 瘡瘍腫毒을 주치하며 瘀血阻滯로 인한 병증에 널리 選用되어 지는 活血去瘀의 要藥이다^{11,12)}.

紅花에 대한 실험적 연구로는 죽상동맥경화증에 홍화가 미치는 영향¹³⁾, 紅花水鍼이 endotoxin에 의한 혈전증에 미치는 영향¹⁴⁾, 紅花가 고cholesterol 식이에 의한 가토의 고지혈증에 미치는 영향¹⁵⁾ 등이 있으나, 紅花의 항혈전작용에 대한 실험적 연구는 아직 접하지 못하였다.

이에 저자는 活血去瘀의 要藥인 紅花의 항혈전작용을 실험적으로 규명하기 위하여, 혈소판응집반응, prothrombin time, 혈소판수, 그리고 collagen과 epinephrine 정주 후 생존율에 미치는 영향 등을 관찰한 바 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

실 험

1. 재료

1) 동물

동물은 자웅 구분 없이 한국화학연구소에서 공급 받았으며, 체중 180~220g의 Sprague-Dawley계 웅성 백서는 혈소판응집반응검사, prothrombin time, 혈소판수의 측정에 사용하였고, 체중 18~22g(생후 3~4 주령)의 International Cancer Research(ICR)계 mouse는 항혈전검색에 사용하였다. 고품사료(삼양사료 Co.)와 물을 충분히 공급하고 1주일간 실험실 환경(온도; 22±2℃, 습도; 50±5%)에 적응시킨 후 실험에 사용하였다.

2) 약재

본 실험에 사용한 약재는 紅花(*Carthamus tinctorius*)로 대전대학교 부속 한방병원에서 구입한 것을 정선하여 사용하였다.

3) 검액의 조제

紅花 75g을 2,000ml round flask에 증류수 1,000ml와 함께 넣은 다음 냉각기를 부착시키고 2시간 동안 가열하여 여과한 용액을 rotary vaccum evapo-

rator(Buchi 461, Switzerland)에서 감압 농축하고 이 round flask를 -84℃ deep freezer(Sanyo co. Japan)에서 1시간 동안 방치하고 freeze dryer(EYLEA co. Japan)로 동결건조하여 건조엑기스를 57.0g 얻어 실험에 필요한 농도로 생리식염수에 녹여 검액으로 사용하였다.

In vitro 실험에서는 紅花 6.25μg/ml, 12.5μg/ml, 25.0μg/ml 투여군을 각각 sample I, II, III으로 하였고, *in vivo* 실험에서는 紅花 0.25g/kg, 0.50g/kg 투여군을 각각 sample A, B로 하였다.

2. 방법

1) 혈소판응집 억제작용의 측정(*in vitro*)¹⁶⁻¹⁸⁾

Platelet aggregation 실험에 사용한 혈소판농축액(Rh(+), O type)은 대전직접십자혈액원에서 공급받아 사용하였다. 혈소판농축액을 냉장원심분리기(Beckmann Co., U.S.A.)에서 1000rpm, 10분간 원심분리하여 적혈구를 침강시키고 상층액을 취해 자동혈구계산기 Minos-ST(Cobas Co., France)를 이용하여 3×10⁸cells/ml로 혈소판수를 맞추어 과혈소판혈장(platelet-rich plasma)으로 사용하였고, 상층액의 일부를 다시 2,500rpm, 20분간 원심분리하여 상층액을 빈혈소판혈장(platelet-poor plasma)으로 사용하였다.

혈소판 응집효과는 Whole Blood Lumi-Aggregometer(Chrono-Log Co. Ltd., U.S.A.)를 사용하여 측정하였다. PPP 500μl를 넣은 다음, PRP 450μl와 紅花 6.25, 12.5 및 25.0mg/ml 10μl 넣고 5분간 PRP well에서 배양한 후 final concentration이 되도록 20μM ADP(adenosin diphosphate)를 넣고 응집반응을 recorder에 기록하였다. 결과는 normal saline 대조그룹에 대한 각 시료의 응집억제도(%)로 계산하였다.

2) 혈소판응집 억제작용, prothrombin time, 혈소판수의 측정(*in vivo*)^{19,20)}

백서에 紅花 0.25 g/kg투여군, 0.5g/kg투여군 및 처치하지 않은 정상군 등으로 구분하고, 검액투여는 1일 1회 oral zonde를 이용하여 1주일간 경구투여하였다. 검액투여 7일후 백서를 ethyl ether로 마취하고 3.8% sodium citrate 1ml가 들어있는 주사기로 10ml를 채혈하였다. 혈소판수 측정은 자동혈구계산기

Minos-ST (Cobas Co., France)로 측정하였고, prothrombin time 측정은 냉장원심분리기(Beckman Co., U.S.A.)에서 1,000rpm, 10분간 원심분리하여 상층액을 취해 coagulator(Behnk elektronik Co., Germany)를 이용하여 측정하였다.

혈소판응집반응은 전혈을 냉장원심분리기(Beckman Co., U.S.A.)에서 1,000rpm으로 10분간 원심분리하여 상층액을 취해 자동혈구계산기 Minos-ST(Cobas Co., France)를 이용하여 3×10^6 cells/ml로 혈소판수를 맞추어 PRP로 사용하였고, 상층액의 일부를 다시 2,500rpm으로 20분간 원심분리하여 상층액을 PPP로 사용하였다.

혈소판응집효과는 Whole Blood Lumi-Aggregometer(Chrono-Log Co. Ltd., U.S.A.)를 사용하여 측정하였다. PPP 500 μ l를 넣은 다음, PRP 450 μ l넣고 5분간 PRP well에서 배양한 후 final concentration이 되도록 20 μ M ADP를 넣고 응집반응을 recorder에 기록하였다. 결과는 normal saline 대조그래프에 대한 각 시료의 응집억제도(%)로 계산하였다.

3) Mouse 혈전 검색²¹⁾

Mouse에 紅花 0.25g/kg투여군, 0.5g/kg투여군 및 처치하지 않은 정상군 등으로 구분하고, 미리 3시간 절식시킨 mouse에 검액을 경구투여하고 1시간 후

collagen과 epinephrine 혼합용액(800 μ g collagen + 100 μ g epinephrine/10ml saline/kg)을 미정맥주사 한 후 15분간 마비의 지속, 사망 또는 마비로부터의 회복여부를 관찰하여 시료의 항혈전효과를 판정하였다.

4) 통계처리

실험결과는 student's t-test²²⁾로 검정하였다.

성적

1. 혈소판응집 억제효과(in vitro)

ADP로 유도한 인체 PRP 응집반응정도를 측정한 결과, 대조군, sample I, II, III은 각각 15.5 ± 1.21 , 10.6 ± 0.87 , 8.8 ± 1.34 , 7.1 ± 1.42 (ohms)이었으며, 억제도는 각각 31.6, 43.2, 54.2(%)로 나타나 모든 실험군에서 대조군에 비하여 유의성있는 억제효과(Sample I, II : P<0.01, Sample III : P<0.001)를 나타내었다 (Fig. 1).

2. 혈소판응집 억제효과(in vivo)

紅花를 백서에 경구투여한 후 혈소판응집반응정도를 측정한 결과, 대조군, sample A, sample B는 각각 15.7 ± 1.08 , 12.3 ± 0.94 , 11.8 ± 1.49 (ohms)이었으며, 억제도는 각각 21.7, 24.8(%)로 나타나 모든 실험군에

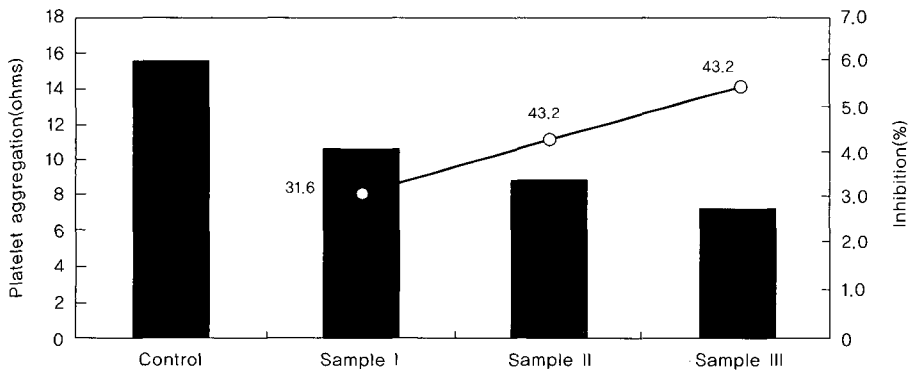


Fig. 1. Effects of *Carthamus tinctorius* on the PRP aggregation in human.

Control : Non-treated group.

Sample I : 6.25 μ g/ml of solid extract of *Carthamus tinctorius* treated group.

Sample II : 12.5 μ g/ml of solid extract of *Carthamus tinctorius* treated group.

Sample III : 25.0 μ g/ml of solid extract of *Carthamus tinctorius* treated group.

서 대조군에 비하여 유의성있는 억제효과(Sample A, B : $P < 0.05$)를 나타내었다(Fig. 2).

3. Prothrombin time에 미치는 효과

紅花를 백서에 경구투여한 후 prothrombin time을 측정된 결과, 대조군, sample A, sample B는 각각 12.0 ± 0.15 , 11.4 ± 0.22 , 9.70 ± 1.73 (sec.)로 나타나 모든 실험군에서 대조군에 비하여 단축되었다(Fig. 3).

4. 혈소판수에 미치는 효과

紅花를 백서에 경구투여한 후 혈소판수를 측정한

결과, 대조군, sample A, sample B는 각각 75.0 ± 3.16 , 61.3 ± 2.42 , 70.5 ± 2.22 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)로 나타나 sample A에서 대조군에 비하여 유의성있는 감소효과($P < 0.01$)를 나타내었다(Fig. 4).

5. Collagen과 epinephrine 정주 후 생존율에 미치는 효과

紅花를 백서에 경구투여한 후 collagen과 epinephrine의 혼합용액을 정주한 후 생존율을 측정된 결과, 대조군, sample A, sample B는 각각 35, 35, 45(%)로 나타나 sample B에서 대조군에 비하여 증가

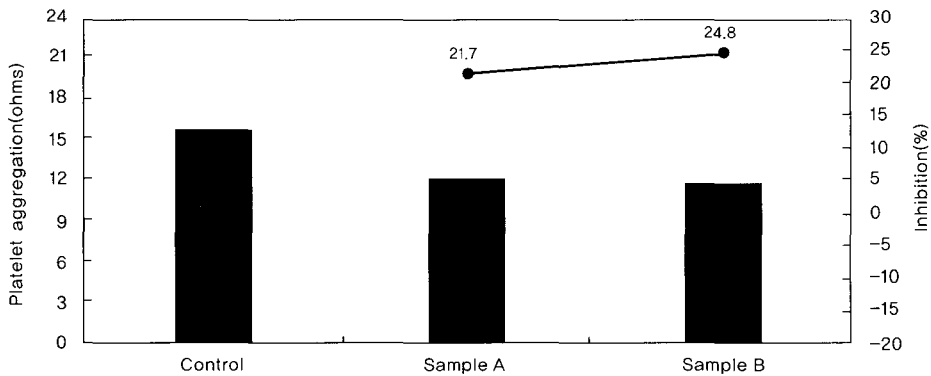


Fig. 2. Effects of *Carthamus tinctorius* on the aggregation PRP in SD rats.

Control : Non-treated group.

Sample A : 0.25g/kg of solid extract of *Carthamus tinctorius* treated group.

Sample B : 0.50g/kg of solid extract of *Carthamus tinctorius* treated group.

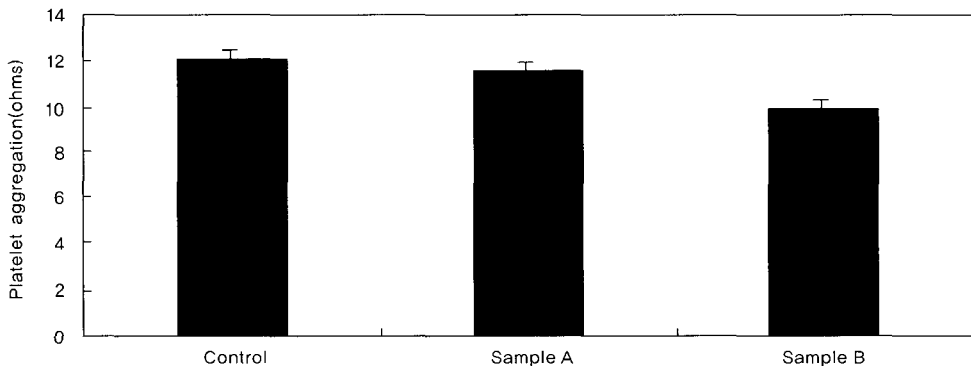


Fig. 3. Effect of *Carthamus tinctorius* on the prothrombin time in SD rats.

Control : Non-treated group.

Sample A : 0.25g/kg of solid extract of *Carthamus tinctorius* treated group.

Sample B : 0.50g/kg of solid extract of *Carthamus tinctorius* treated group.

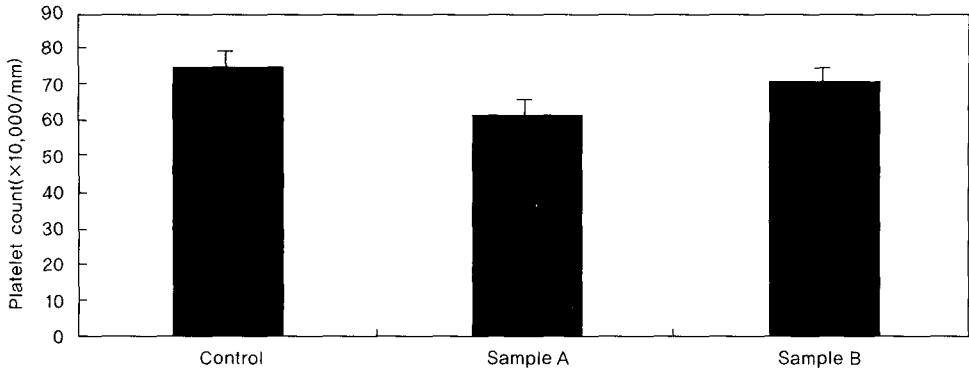


Fig. 4. Effects of *Carthamus tinctorius* on the platelet count in SD rats.

Control : Non-treated group.

Sample A : 0.25g/kg of solid extract of *Carthamus tinctorius* treated group.

Sample B : 0.50g/kg of solid extract of *Carthamus tinctorius* treated group.

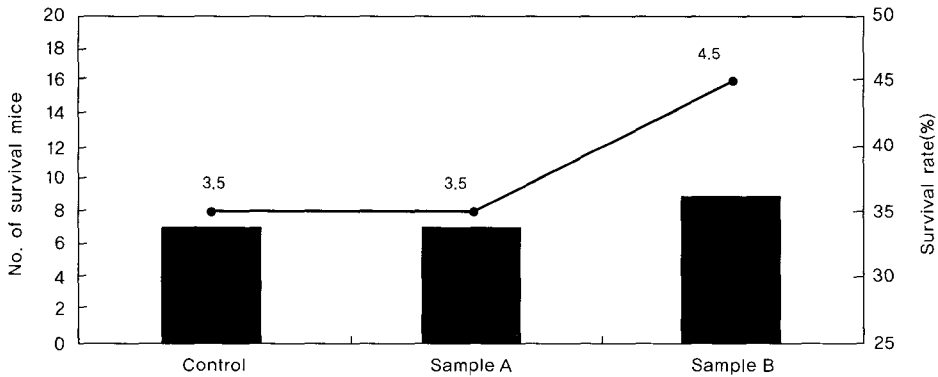


Fig. 5. The survival rate after injection collagen & epinephrine in mice.

Control : Non-treated group.

Sample A : 0.25g/kg of solid extract of *Carthamus tinctorius* treated group.

Sample B : 0.50g/kg of solid extract of *Carthamus tinctorius* treated group.

하였다(Fig. 5).

고찰

혈전증은 생체내의 혈관, 또는 심장내에서 응고된 혈액의 덩어리, 즉 혈전을 만드는 현상을 말하는 것^{1,3)}으로, 고령, 탈수, 악성종양, 비만, 빈혈, 고혈압, 간염, 당뇨, 고지혈증, collagen, 혈관장애, endotoxin, shock, 염증성장질환 등이 원인이 되어 혈관내피의 손상, 혈류의 변화 및 혈전 용해 인자, 즉 plasminogen, plasmin, urokinase 등의 효소의 변화와 세망내피계의 기

능 등이 복합적으로 관여하여 발생^{1,2)}되며 유전적으로는 protein C 결핍, protein S 결핍, 혹은 Anti-thrombin III 결핍시에도 발생된다^{2,23)}.

정상적인 혈관내벽의 내피세포층에는 표면전하가 있어서 혈액의 고형성분이 부착하는 것을 막아주는 기능이 있는데⁴⁾, 외상, 화학물질, 혹은 독소, 세균감염 및 퇴행성 병변 등에 의하여 손상을 받게 되면, 노출된 내피하세포층에 혈소판이 부착 응집되기도 하고 분해도 일어나서 thrombin 형성에 관여하는 thromboplastic 물질이 생성되며 형성된 thrombin은 fibrinogen을 fibrin 그물망으로 변화시키고 여기에 또

다른 고형성분인 적혈구, 백혈구 등이 부착되어 혈전이 형성된다⁴⁾.

혈액내를 순환하고 있는 혈소판은 정상상태에서는 혈관내피에 부착하거나 혈소판들끼리 응집하지 않지만, 여러 종류의 자극들이 존재하거나 또는 혈관내피가 파괴되어 collagen이 노출되었을 경우에는 혈소판 응집이 초래되고, 이들이 이차적으로 활성화되어 이른바 유리작용(release reaction)으로 알려져 있는 과정을 통하여 혈소판 과립내에 있는 여러 물질들을 분비하게 된다. 이들은 adenosine diphosphate(ADP), serotonin, mitogens, prostaglandins, Thromboxane A₂(TXA₂), permeability factors 등으로서 ADP와 TXA₂는 혈소판응집을 더욱 가속화시키며 TXA₂ 및 다른 분비물질들도 혈관수축 및 다양한 국소생리학적 반응을 일으켜 이차적으로 적혈구 및 백혈구로 이루어진 혈전의 형성을 촉진시키게 되며²⁴⁾, 따라서 동맥내 혈전의 예방으로는 혈소판응집을 차단하는 것이 가장 중요하다고 생각되어진다²⁵⁾.

혈소판응집의 기전으로는 현재 세가지가 알려져 있는데 첫째로는 ADP유리에 의한 혈소판응집, 둘째로는 arachidonic acid의 대사물질인 TXA₂에 의한 혈소판응집, 셋째로는 IgE에 감각된 호염구가 항원을 감각할 때 분비하는 platelet activating factor(PAF)에 의한 혈소판응집이다²⁶⁾.

혈전에 의한 증상은 매우 다양하여 그 증상이 전혀 나타나지 않는 경우에서부터 울혈, 부종, 경색, 혹은 괴저, 심장기능의 기계적 장애, 패혈증 등이 나타날 수 있으며 관상혈관폐색, 또는 복부대동맥혈전에 의하여 갑작스런 사망에 이르는 경우도 있다²⁴⁾.

이러한 증상은 韓醫學에서 瘀血로 인한 혈액응결 불행으로 야기되는 병증과 유사한 점이 많으며²⁷⁾, 최근에 강²⁸⁾은 혈전증을 瘀血의 범주에 포함시키기도 하였다.

瘀血이란 체내의 일정부위에 혈액이 응체되거나 오에불결한 혈액 및 경맥을 이탈한 혈액을 말하는 것으로, 병리적 산물인 동시에 여러 질병을 야기시키는 주요 원인이 된다^{28,29)}.

“瘀血”이라는 명칭은 張³⁰⁾이 《金匱要略·驚悸吐

下血胸滿瘀血病》에서 최초로 언급하였고, 병증 및 치료의 이론 또한 정립하였다. 《內經》³¹⁾에서는 비록 瘀血이란 명칭은 나타나 있지 않지만 惡血, 流血, 血凝泣 등이 瘀血과 유사한 개념으로 사용되었으며, 그 이후 많은 醫家들이 蓄血³²⁾, 積血³³⁾, 惡血³⁴⁾, 死血³⁵⁾ 등 다양한 명칭으로 瘀血에 대하여 언급하였다.

紅花(*Carthami Flos*)는 국화과(*Compositae*)에 속한 잇꽃(*Carthamus tinctorius L.*)의 花를 건조한 것으로 紅藍花, 草紅花, 紅蘭이라고도 하는데¹⁾, 性味는 辛溫 無毒하고, 歸經은 心經과 肝經에 入하며^{11,12)}, 活血通經, 祛瘀止痛하는 효능이 있어, 血滯로 인한 經閉, 腹痛, 癥瘕, 또는 產後眩暈에 적용되며, 또한 創傷으로 인한 瘀血疼痛, 關節痠痛, 瘡癰腫毒 등의 瘀血阻滯로 인한 병증에 적용되며, 임상에서는 活血祛瘀의 要藥으로 널리 활용되고 있다^{11,12)}.

이에 저자는 紅花가 혈전증에 대하여 일정한 예방 효과가 있을 것으로 보고, 紅花의 항혈전작용을 실험적으로 규명하기 위하여, *in vitro*와 *in vivo*에서 혈소판응집 억제작용을 검토하였고, SD rat의 prothrombin time과 혈소판수를 측정하였으며 mouse에 collagen-epinephrine을 미정맥주사하여 급성 혈전을 유발시킨 후의 생존을 변화를 측정하였다.

본 실험에서 혈소판응집을 가속화시키는 혈소판 과립내 물질인 ADP를 사람의 혈소판(PRP)에 넣은 후 혈소판응집 억제도를 측정된 결과, 모든 실험군에서 대조군에 비하여 유의성있는 억제효과(Sample I, II : P<0.01, Sample III : P<0.001)를 나타내었다(Fig. 1).

항응고제인 sodium citrate에 의해 Ca²⁺ 농도가 낮아지면 혈소판 과립내 물질인 TXA₂ 생성이 증가되어 응집반응이 증폭되는데²⁴⁾ sodium citrate와 SD rat의 혈액을 섞어 혈소판응집 억제도를 측정된 결과, 모든 실험군에서 대조군에 비하여 유의성있는 억제효과(Sample A, B : P<0.05)를 나타내었다(Fig. 2).

혈액응고는 출혈시에 손상된 조직 또는 파괴된 혈소판에서 thromboplastin이라는 단백 분해효소가 유리되고 이 thromboplastin에 의해 혈장 중의 prothrombin을 thrombin으로 전환시키게 되며 다시 thrombin이 혈장 중의 다른 단백질인 섬유소원을 불

용성 섬유소로 전환시키는 과정으로 이루어 지는데³⁶⁾, 紅花의 혈액응고 과정에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 thrombin이 fibrinogen을 fibrin으로 전환시키는 시간 즉, prothrombin time(PT)²¹⁾을 측정 한 결과, 모든 실험군에서 대조군에 비하여 단축되었다(Fig. 3).

혈소판수의 측정은 응혈 및 혈전 여부의 대표적인 지표가 되는데³⁷⁾, 혈소판은 그 막에 함유된 다량의 인지질을 중심으로 한 혈액의 응고작용설이 대두되었으나 최근 혈소판막의 구조해명과 내용성분의 상세한 분석에 의하여 ADP, Serotonin, Prostaglandin 등의 구성인자와 대사물질에 의한 혈관운동과 염증반응, 동맥경화현상을 포함한 혈소판이 혈류에 미치는 영향등이 알려짐과 동시에 생체내 반응에 의해서도 혈전형성의 과정에 관여하는 것으로 밝혀졌다^{4,38,39)}.

이 실험에서 紅花를 백서에 경구투여한 후 혈소판수를 측정 한 결과, sample A에서 대조군에 비하여 유의성있는 감소효과(Sample A : P<0.01)를 나타내었다(Fig. 4).

collagen은 혈소판에서 ADP를 방출시켜 응집을 일으키고, epinephrine은 혈소판응집단계에서 혈소판막에 있는 α - 및 β -epinephrine type의 receptor에 작용하여 응집시킨다²¹⁾. 이와같이 인위적으로 혈전을 유발시켜 혈전생성정도를 측정하므로써 혈전억제작용을 판단할 수 있는데, collagen과 epinephrine 혼합용액을 미정맥주사한 후에 생존율을 관찰한 결과, sample B에서 대조군에 비하여 증가하였다(Fig. 5).

이상의 결과로 보아 紅花가 혈전생성을 억제시킬 수 있는 효과를 가지고 있는 것을 알 수 있으며, 그 기전에 대하여는 지속적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결 론

紅花의 항혈전작용에 대하여 혈소판응집반응, prothrombin time, 혈소판수, 혈전유발후 생존율 등을 실험적으로 살펴본 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 혈소판응집반응은 모든 실험군에서 유의성있는 억제효과를 보였다.

2. Prothrombin time은 모든 실험군에서 단축되었다.
 3. 혈소판수는 저농도 투여군에서 유의성있게 감소하였다.
 4. Collagen과 epinephrine의 혼합용액을 정주 후 생존율은 고농도 투여군에서 증가하였다.
- 이상의 결과로 보아 紅花가 혈전생성을 억제하는 효과가 있는 것으로 사료된다.

참고문헌

1. 이종달. 그림으로 설명한 병리학. 서울: 고려의학. 1990:127-134.
2. 大韓病理學會. 病理學 II. 서울: 高文社. 1995:112-129.
3. 金昌種. 病態生理學. 서울: 癸丑文化社. 1988:132-135.
4. Hopps. H. C. Principles of pathology. New York. Appleton Century Crofts. 1977:47-49,53-55,98-99.
5. 康舜洙. 韓醫學에서의 瘀血에 대한 概念. 大韓韓醫學會誌. 1984;5(1):138-140.
6. 俞企英. 疎經活血湯이 血栓症에 미치는 影響. 慶熙韓醫大論文集. 1983;7:23-35.
7. 경제기획원 조사통계국. 사망원인 통계연보 제 19권. 경제기획원. 1998:20-35.
8. 崔彰祐. 加味桂枝茯苓丸이 血栓症에 미치는 實驗的研究. 大田大學校大學院. 1991.
9. 文宗模. 桂枝茯苓丸, 抵當湯 및 桂枝茯苓丸合抵當湯이 Endotoxin으로 誘發된 白鼠의 血栓症에 미치는 影響. 大田大學校大學院. 1996.
10. 李宰星. 歸朮破 湯이 Endotoxin으로 誘發된 白鼠의 血栓症에 미치는 影響. 東義大學校大學院. 1996.
11. 李尙仁. 本草學. 서울: 修書院. 1981:459-460.
12. 李時珍. 本草綱目. 台北: 文光圖書有限公司. 1973:403-404,563-564.
13. 朴樂鎮. 粥狀動脈硬化症에 紅花가 미치는 影響에 대한 組織學的 觀察. 慶山大學校大學院. 1995.
14. 朴思熟. 紅花水針이 Endotoxin에 의한 白鼠의 血栓症에 미치는 影響. 東國大學校大學院. 1991.
15. 鄭承鉉. 紅花가 高Cholesterol食餌에 의한 家兔의 高血脂症에 미치는 影響. 東國大學校大學院. 1996.
16. Carol M, Ingerman-Wojenski. & Melvin J. Silver. A Quick Method for Screening Platelet Dysfunctions

- Using the Whole Blood Lumi-aggregoter, Haemaosies stuttgart, 1984; 51(2):154-156.
17. Peter C. Johnson. Measurement of Ionized Calciu in Blood Platelets with the Photoprotein Aequorin. The Journal of Biological Chemistry. 1985;260(4):2069-2076.
 18. Dae Yeon Suh and Byung Hoon Han. *In Vitro* Effect of Aspalatone on Platelete Aggregation and Thromboxane Production in Human Platelete Rich Plasma, The Journal of Applied Pharmacology. 1996;4:122-126.
 19. Nicholas C. Russall-Smith. Measuring Platelet and Leucocyte Aggregation/Adhesion Responses in Very Small Volumes of Whole Blood, Journal of Pharmacological Method. 1981;6:315-333.
 20. Hanno Riess, Gabrille Braun, Gerd Brehm & Erhard Hiller. Critical Evalution of Platelet Aggregation in Whole Human Blood. *Am. journal of clinical patholgy.* 1986;55(1):50-56.
 21. 이귀녕, 이종순. 임상병리파일. 서울: 의학문화사. 1993:765, 860.
 22. Daniel, W.W. A foundation for analysis in the health science, Biostastics (third edition), 1983: 136-146.
 23. 서울대학교 의과대학. 혈액학. 서울: 서울대학교 출판부. 1994:230-232,241-245,253-256.
 24. Valgaftig BB, Chignard M, Benveniste J. Present concepts on the mechanisms of platelet aggregation. *Biochemical Pharmacology.* 1981;30:263-271.
 25. Thomas DP. The platelet contribution to arterial and venous thrombosis. *Clin Haematol.* 1972;1:267-282.
 26. Chignard M, Couedic JP, Tence M, Valgaftig BB Benveniste J. The role of plate- let-activating factor in platelet aggregation. *Nature.* 1979;279:799-800.
 27. 崔昇勳. 瘀血의 病理에 關한 文獻的 考察. 大田大學 校論文集. 1985;4(1):399-406.
 28. 方藥中. 實用中醫內科學. 上海: 上海科學技術出版社. 1988:439-449.
 29. 金聖勳. 東醫病理學. 大田: 翰林園. 1994:348-356.
 30. 張 機. 仲景全書. 台北: 集文書局. 1972:172-173,228,236.
 31. 洪元植. 精校黃帝內經. 서울: 東洋醫學研究院出版部. 1981:37-38,55,57,78,,82-83,86-88,104,107,110, 116-124,181,213,233,247,249,256,261-262,287,292,304-305,315,319,326,342,347-348.
 32. 劉完素. 劉河間三十六書. 서울: 成輔社. 1976:44-45,177.
 33. 孫思邈. 備急千金要方. 서울: 大星文化社. 1984: 46,205,222,455.
 34. 巢元方. 諸病源候論. 台北: 集文書局. 1976:54,72,101, 144,193,387,400,410.
 35. 李仲梓. 醫宗必讀. 台北: 文光圖書有限公. 1967:16, 245,255,295.
 36. 김경환. 이우주의 약리학 강의. 서울: 의학문화사. 1997:776.
 37. 서덕규. 血液學實技. 서울: 高文社. 1976:67-69.
 38. Crotta. J. et al. Whole Blood Viscosity Parameter and Cerebral Blood Flow. *Stroke.* 1983; 13:296.
 39. Jacob. F. et al. Plasma Viscosity in ischemic heart disease. *Am. Heart J.* 1984;108:435.