동의신경정신과 학회지
J. of Oriental Neuropsychiatry
Vol. 20. No. 3, 2009

EBM 기반구축을 위한 歸脾湯 연구 문헌 분석

김정훈, 이준경, 하혜경, 서창섭, 이미영, 이호영, 정다영, 이남헌, 이진아, 황대선, 신현규
한국한의학연구원 표준화연구본부 한약EBM연구센터

Analysis of Studies on *Guibi-tang*(*Guipitang*) for Fundamental Establishment of Evidence Based Medicine(EBM)

Jung-Hoon Kim, Jun-Kyoung Lee, Hye-Kyoung Ha, Chang-Seob Seo, Mi-Young Lee, Ho-Young Lee, Da-Young Jung, Nam-Hun Lee, Jin-Ah Lee, Dae-Sun Huang, Hyun-Kyoo Shin
EBM research center for herbal medicine, Standard research division, Korean Institute of Oriental Medicine

Abstract

Objectives :
To establish the fundaments for EBM of Traditional Korean Medicine, the papers on *Guibi-tang*(*Guipitang*) which were frequently used in medical institutions of Traditional Korean Medicine were analyzed through researching domestic and international literatures.

Methods :
The papers were classified by the year of publishment, by experimental methods, by laboratory animals used in biological experiment and by the kinds of studies on biological efficacy.

Results :
Of total 39 papers were registered in domestic journals. Since 1980, publishments of papers have continuously increased. The papers on biological studies were 34 volumes, clinical studies were 5 volumes. Biological studies mainly showed the effects of anti-stress, anti-oxidant, hemostasis, anti-osteoporosis, gastroprotection, reproductive ability, brain cell activity, radioprotection. And clinical studies showed improvements of fearful throbbing, memory and orientation, insomnia, vericose vein, schizophrenia.

투고일 : 7/1 수정일 : 8/26 채택일 : 9/3
교신저자 : 신현규, 충남 대전시 유성구 전민동 461-24 한국한의학연구원
Tel : 042-868-9474, E-mail : bi235@hanmail.net

Conclusions :
Guibi-tang(*Guipitang*) could be used to fortify the spleen, nourish the heart and then control the blood. However biological studies need to be conducted in accordance with clinical study and further clinical studies on randomized controlled trials should be proceeded.

Key Words :
EBM, *Guibi-tang*(*Guipitang*), Biological study, Clinical study

Ⅰ. 서 론

1992년 캐나다 맥마스터 대학의 임상 역학자인 Gordon Guyatt 등이 제시한 근거중심의학(EBM, evidence based medicine)은 환자에 대한 임상적 판단에 있어서 최신의 연구 결과를 근거로 임상에 직접 이용될 수 있는 연구 결과를 중요시 하는 의학 방법론이다. 이는 질병의 메커니즘이나 병태생리학적 연구결과보다는 최신 임상 연구결과를 바탕으로 하는 임상적 결정에 더 비중을 두고 있는 것으로 최근 그 중요성에 대한 인식이 증대되어 실제 임상에 적용하는 경우가 증가하고 있다. 이에 한의학 또한 처방 및 침구치료 등 한의학적 치료에 있어서 현대 과학적인 연구 방법을 이용한 투약 및 시술의 과학적 근거 확립의 필요성이 제기되고 있는 실정이다.

歸脾湯은 宋代 嚴用和가 편찬한 『濟生方・卷之四・驚悸怔忡健忘門・健忘論治』에 최초로 기재되었고 처방은 白朮, 茯神, 黃芪, 龍眼肉, 酸棗仁, 人蔘, 木香, 甘草, 當歸, 遠志, 生薑, 大棗로 구성되었다[1]. 益氣補血, 健脾養心하는 효능으로 주로 思慮過度, 勞傷心脾로 인한 心悸怔忡, 健忘不眠, 盜汗虛熱, 食小體倦과 脾不統血로 인한 便血, 崩漏 등의 증상에 益氣生血, 統血攝血하여 치료하는 처방이다[2].

본 연구에서는 한방의료기관 다빈도 처방 중 하나인 歸脾湯에 대한 EBM 구축의 일환으로 기존에 발표된 실험 연구 및 임상 연구 논문들을 분석하였고, 이를 바탕으로 歸脾湯에 대한 투약 근거를 확립하고자 하였다.

Ⅱ. 연구 대상 및 방법

1. 연구대상

歸脾湯을 주제로 발표된 국내 학위 논문 및 국내외 학술지를 대상으로 하였다. 歸脾湯에 다른 한약재를 가감한 처방 및 합방을 연구 주제로 한 논문은 제외하였다. 그리고 국내 자료 수집 결과 학위 논문과 유사한 내용의 국내 학술지가 존재하는 경우 중복되는 내용으로 인해 둘 중 한 편만을 문헌 분석에 사용하였다.

2. 자료수집

국내 자료는 국회도서관(http://www.nanet.go.kr/)과 한국교육학술정보원(http://www.riss4u.net/), 한국과학기술정보연구원(http://www.kisti.re.kr/), 대구한의대도서관(http://library.dhu.ac.kr/) 등의 웹사이트에서 '歸脾湯'을 주제어로 검색하여 각 도서관에서 원문 복사의 방법으로 자료를 수집하였다. 국외자료는 Pubmed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/), Sciencedirect (http://www.sciencedirect.com/) 등의 웹사이트에서 '歸脾湯'의 한글식 영문표기 'Guibitang', 'Guibi-tang', 'Kuibitang', 'Kuibi-tang'와 중국어식 영문표기 'Guipitang', 'Guipi-tang', 그리고 일본어식 영문표기 'Kihito', 'Kihi-to' 등을 주제어로 검색하여 수집하였다.

3. 분석방법

수집되어 채택된 총 59편의 논문 중에서 문헌고찰에 관한 문헌 논문 20편과 학위논문 및 학술지에 중복 게재된 논문을 제외한 기초 실험연구 및 임상연구 39편의 논문을 대상으로 연도별, 사용된 효능 검색 시스템별, 실험동물 및 방법, 효능 주제별로 구분하였고, 효능 주제 구분에 있어 두 가지 이상의 주제를 동시에 다루는 논문은 복수 처리하였다.

Ⅲ. 결 과

歸脾湯에 관한 연구 논문들을 분석한 결과는 다음과 같다.

1. 생물학적 실험 분석

1) 스트레스 억제 효과

歸脾湯의 스트레스 억제 효과는 크게 외부 스트레스에 대한 체내 catecholamine 함량 감소, 학습 능력 향상, 체내 면역세포 활성 증가 등의 3가지로 분류할 수 있었다.

체내 catecholamine 함량 감소에 관한 실험에서, 실험용 쥐에 문 등[3]은 선풍기 바람으로 기류 스트레스를 유발하였고, 오 등[4]은 단속적인 전기자극과 수침자극으로 스트레스를 유발 한 후 歸脾湯을 투여한 결과, 각각 혈중과 뇨중 norepinephrine, epinephirne, dopamine 등 심장 박동과 관련된 catecholamine 함량을 감소시키는 효과가 있음을 보고하였다. 김 등[5]은 구속 스트레스를 가한 후 歸脾湯, 加味溫膽湯 및 歸脾溫膽湯을 투여한 쥐에서 대조군에 비해 혈청 내 norepinephrine, epinephrine 함량이 유의성 있게 감소되었고, triiodothyronine(T_3)과 thyroxine(T_4)의 함량은 대조군에 비해 정상군에 근접하는 경향을 보여 세 처방에 스트레스 억제 효과가 있음을 보고하였다. 그리고 열 및 유영으로 스트레스를 유발시킨 guinea pig에 歸脾湯, ascorbic acid를 투여한 후, 이 등[6]은 guinea pig의 체중 및 비장과 부신의 무게 증가, 혈중 norepinephrine 및 dopamine, cholesterol, triglyceride 함량 감소, 혈중 glucose 함량 증가를 보였고, 이 중 열 스트레스에 대해 歸脾湯과 ascorbic acid를 동시에 투여한 군에서 혈중 cortisol에 대한 유의성 있는 함량 감소를 보인 것으로 보고하였으며, 류 등[7]은 뇌 조직 내 norepinephrine과 epinephrine, dopamine 함량을 유의하게 감소시키는 것으로 보고하였다.

CMS(chronic mild stress)로 우울증이 유발된 쥐를 모델로 한 실험에서, 이 등[8]은 歸脾湯 투여군에서 CMS 처치로 인해 감소된 자당(蔗糖)용액 섭취량 회복, 능동적 회피과제에 대한 학습력 향상 등을 보고하였고, 성

등[9]도 역시 감소된 자당(蔗糖)용액 섭취량 증가와 이에 더하여 체중 증가 억제, 개방장에서의 보행행동 증가, 십자형 미로 수행시 미로 탐색 능력 증가 등의 효과가 있음을 보고하였다.

박 등[10]은 歸脾湯과 歸脾湯加鹿茸方, 歸脾湯加鹿角方을 쥐에 투여한 결과, 歸脾湯 투여군에서 DNFB(2,2,4-dinitro-1-fluorobenzene) 감작에 의한 접촉성 과민반응을 억제하였고, 림프구 중 suppressor/cytotoxic T cell 발현 억제 및 helper/inducer T cell 발현 증가를 보였으며, 복강내 대식세포 활성도 증가, NK cell 활성도 증가 등의 효과가 있음을 보고하였다. 이 등[11]은 歸脾湯이 구속 스트레스로 인해 증가된 쥐의 thymocytes 및 splenocytes의 DNA 분절화, thymocytes의 $CD4^+$ 세포수 및 $CD8^+$ 세포수, splenocytes의 $Thy1^+$ 세포수, splenic $CD4^+$ 세포 및 $CD8^+$ 세포수를 감소시켰고, 구속 스트레스에 의해 감소된 thymocytes 및 splenocytes의 세포 생존율, splenocytes의 $B220^+$ 세포수, γ-IFN 및 interleukin-2 분비 등을 증가시킨 것을 통해 구속 스트레스에 의해 감소되는 특이적 면역능을 회복시켜 스트레스를 억제할 수 있는 것으로 보고하였다. 은 등[12]은 구속 스트레스가 가해진 쥐에 歸脾湯 투여시 혈중 histamine, corticosterone 함량 감소, 복강 macrophage의 phagocytosis 증가, macrophage로부터 생성되는 nitro oxide(NO) 양 감소 등의 효과가 있는 것으로 보고하였다.

조 등[13]은 歸脾湯과 二神交濟丹을 투여한 쥐에 구속 스트레스를 가한 뒤 뇌 부위별 monoamines를 함량 변화를 측정한 결과, 歸脾湯 투여군에서 스트레스로 인해 증가된 전두대뇌피질과 시상하부, 선조체의 뇌 조직내 serotonin 함량을 유의성 있게 감소시킨 것으로 보고하였다.

2) 항산화효과

박 등[14]은 歸脾湯, 加味歸脾湯 및 그 구성 약물군 추출물에 대한 *in vitro* 연구 결과, 지질자동산화계에서 농도의존적인 항산화효과, DPPH radical 소거효과, xanthine-xanthine oxidase계에서의 superoxide 생성 억제 효과, 간 조직내 hydroxy radical 억제 효과 등이 있었고, *in vivo* 연구에서는 acetaminophen으로 간손상을 일으킨 쥐에 대해 歸脾湯 투여군에서 혈청내 LPO 함량 감소, catalase 활성 증가, glutathione(GSH) 함량 증가 등의 효과가 있는 것으로 보고하였다. 강 등[15]은 歸脾湯이 glutamate로 인한 산화적 손상에서 C6 glial cell의 세포 생존율 증가, 염색사 응축현상 억제, 미토콘드리아의 핵 방향으로 이동 억제, GSH(glutathione) contents 감소 억제, H_2O_2 생성 억제, NF-κB의 핵내 이동 억제 단백질인 IkB 분해 억제 등의 효과가 있는 것으로 보고하였다. 박[16]은 歸脾湯이 murine macrophage인 RAW 264.7 세포의 oxLDL(oxidized LDL) 형성 억제, NO 생성 증가, 세포 생존능 증가, 세포 활성화 증가 등 효과가 있음을 보고하였다. 전 등[17]은 歸脾湯이 쥐의 대뇌 성상세포에 대한 glutamate의 산화적 손상에서 감소된 세포 생존율 증가, Bcl-2 단백질 발현 증가를 통한 세포 고사 억제, mitochondria의 막전위차 상실현상 억제, 세포고사 신호전달자인 Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) 분해 작용 억제 등 산화적 손상 억제 효과가 있는 것으로 보고하였다. 임[18]은 歸脾湯과 歸脾湯加味方(加山茱萸, 五味子)에 대한 항산화활성을 측정한 결과, 두 처방 모두 DPPH radical과 ABTS cation에 대한 소거 활성이

있었고, 총 폴리페놀 함량에도 증가를 보인 것으로 보고하였다.

3) 지혈효과

유 등[19,20]은 쥐에 歸脾湯을 투여하고 꼬리 정맥에 출혈을 일으킨 결과, 歸脾湯_투여군에서 혈장 prothrombin time을 유의성 있게 단축시켰고, 적출된 자궁근에 대해 수축 증가 효과가 있으며, atropine과 cyproheptadine으로 인한 자궁수축 억제에 영향을 받지 않았으나, calcium 차단제인 diltiazem에 의해서는 歸脾湯의 자궁 수축작용이 차단되는 것으로 인해 歸脾湯이 prothrombin 형성을 촉진시키고, 자궁근으로의 Ca^{2+} 유입을 촉진하여 자궁근에 직접 작용하여 혈관 수축을 통한 지혈작용이 있는 것으로 보고하였다.

박 등[21]은 endotoxin(*E. coli*)에 의해 혈전증이 유발된 쥐에 歸脾湯과 歸脾湯加味方을 투여한 군에서 혈액 내 platelet count 증가, prothrombin time 연장, PTT(partial thromboplastin time) 감소, 그리고 歸脾湯을 투여한 군에서 fibrinogen level 증가 등의 지혈작용이 있음을 보고하였다.

4) 골다공증 예방

조 등[22,23]은 歸脾湯과 歸脾湯加紫河車가 난소 적출로 estrogen 결핍성 골다공증이 유발된 쥐에 대해 체중 감소, 혈청 ALP(alkaline phosphatase) 및 cholesterol, triglyceride 함량 감소 등을 보였고, 쥐의 경골 내 연골세포 수, 골모세포(osteoblast) 수, 골소주 밀도 등을 증가시켰으며 연골의 영역바탕질(territorial matrix) PAS(periodic acid-pchiff) 염색에 대해 높은 양성반응을 보여 두 처방이 골의 재흡수 억제를 통해 골밀도를 증가시키는 것으로 보고하였다.

5) 위점막 보호

김 등[24]은 歸脾湯 투여시 화상스트레스와 에탄올로 인한 쥐의 위점막 손상률이 적었고, 위표면상피세포의 배열유지와 복합당질(*Peanut Agglutinin*, PNA) 및 점막보호인자인 COX-1의 고른 분포를 보였으며, NF-κB p50의 활성도를 감소를 통한 COX-2 과발현 억제로 자기살해세포의 반응을 감소시킨 것으로 보고하였다. 하[25]는 화상 스트레스로 인해 위점막 손상이 유발된 쥐에 歸脾湯, 滋陰健脾湯, 分心氣飮을 투여한 결과, 세 처방 투여군에서 모두 위점막 손상시 보이는 출혈성 미란, 탈과립형 장내분비세포, HSP70 양성반응세포 등이 감소하였고, 위장 점막의 점액분비세포 손상도 감소하여 위점막 보호 효과가 있었으며, 위 점막내 NF-κB p65와 iNOS 양성반응세포 감소로 위점막내 항염증 효과를 보여 stress에 대한 위점막 손상 치료에 효과가 있는 것으로 보고하였다.

6) 생식능력 증가

정 등[26]은 歸脾湯이 암컷 쥐의 배란 난자수 증가, 2-세포기 배아 수 및 배발생율 증가, 난소조직 내 세포사멸 관련 유전자인 caspase-3 발현 감소 등의 효과를 보여 생식능력을 증가할 수 있는 것으로 보고하였고, 이 등[27]은 EV(estradiol valerate) 근육주사로 인해 다낭선 난소증이 유발된 쥐에 歸脾湯을 투여한 결과, 歸脾湯 투여군에서 대조군에 비해 체중 증가, 정상군과 비슷한 난소크기, 난소 중량 증가, 난소내 표면상피세포 탈락 억제, 성숙 난포 발달, 뚜렷한 황체 형성, 난소 조직 중 과립막, 난포막 및 황체에서의 NGF(nerve growth factor) 발현 억제 등의 효과를 보여 다낭성 난소에서 난포 성숙을 유도하여 정상 배란을 촉진하는 것으

로 보고하였다.

7) 뇌세포 활성 증가

임[18]은 뇌세포 보효 효과를 비교 측정한 결과, 歸脾湯과 歸脾湯加味方(加山茱萸, 五味子) 투여군에서 PC12 세포 생존률 증가, 파킨슨뇌질환 모델에서 toxin으로 사용되는 6-OHDA (6-hyroxydopamine)가 처리된 세포에서 두 처방 후처리 및 동시처리군에서 세포 생존률 증가, ROS 생성률 감소 등을 보였고, 歸脾湯加味方 처리군에서 NO 생성률 감소 및 GSH(glutathione) 함량 증가를 보여 뇌세포 보호 효과가 있는 것으로 보고하였다. 오 등[28]은 passive avoidance test를 수행한 결과, 歸脾湯을 투여한 쥐에서 전가 자극을 기억하는 시간이 대조군에 비해 연장되어 학습 및 기억 능력을 증가시키는 효과가 있었고, BrdU 면역염색 결과 歸脾湯 투여군에서 hippocampus의 dentate gyrus 중 granule layer 부위에서 증식된 세포수가 증가하여 뇌세포 증식효과가 있는 것으로 보고하였다.

8) 방사선 방호효과

김 등[29]과 오[30]는 방사선(^{60}C-γ 선)이 조사된 쥐에 대해 歸脾湯 및 개별 구성약재를 투여한 군에서 소장내 소장움 수 증가, 내재성 비장집락형성 증가, 소장움세포의 apoptosis 유발 억제 등의 효과가 있었고, 이 중 김 등[29]은 歸脾湯을 구성하는 개별 구성약재 중에서 當歸, 人蔘, 酸棗仁, 木香, 茯笭이 주된 효과가 있는 것으로 보고하였다.

9) 기타

이 등[31]은 歸脾湯을 투여한 쥐에서 thiopental sodium에 의한 수면시간 연장효과, climbing test에 의해 유발된 불안감에 대한 진정작용, acetic acid에 의한 통증에 대해 진통효과가 있는 것으로 정신신경계통에 사용할 수 있을 것으로 보고하였다. 안 등[32]은 歸脾湯을 포함한 9종의 보익제와 항암제인 mitomycin c(MMC)를 병용투여 했을 때 세포 증식이 증가되었고, 이 중 歸脾湯과 병용투여한 경우 림프구 활성화, 백혈구 수 증가, T-림프구 증식능 증가 등의 효과가 있는 것으로 보고하였다. 박 등[33]은 歸脾湯이 수영부하로 인해 피로가 유발된 쥐의 혈액 중 lactic acid level 감소, lactate dehygenase 증가, creatine phosphotransferase level 증가 완화, glucose level 증가 등의 효과를 나타내어 항피로에 긍정적인 작용을 하는 것으로 보고하였다.

배[34]는 acetaminophen으로 간중독이 유발된 쥐에 대해 歸脾湯 투여군에서 혈중 GOT 및 GPT, γ-GTP, ALP, LDH, bilirubin 등의 수치가 모두 감소되어 간기능 회복에 효과가 있었고, 구성 약재 중 梔子와 柴胡가 현저한 효과가 있는 것으로 보고하였다. 박 등[35]은 NOS inhibitor인 L-NAME(N^G-nitro-L-arginine methyl ester)을 투여해 뇌대사를 감소시킨 쥐에 歸脾湯을 투여하여 학습 및 기억에 관해 측정한 결과, 歸脾湯 투여군에서 대조군에 비해 Morris 수중미로(water maze) 및 방사형 미로(radial arm maze)의 도피대에 도달하는 시간이 짧았고, Morris 수중미로를 이용한 기억측정에서 歸脾湯 투여군에서 대조군에 비해 도피처에 들어가는 시간이 짧고 기억성적이 증가되어 歸脾湯이 학습과 기억력을 증가시키는 효능이 있음을 보고하였다. 한[36]은 임신한 쥐에 歸脾湯과 補中益氣湯을 투여한 결과, 대조군에 비해 체중이 증가되어 체중 감소 현상이 나타나지 않았고, 歸脾湯 투여군에서 모체의 황체수, 착상수, 착상율, 임신율, 초기 손실율, 후

기 손실율, 출산율, 출산 성비 및 태자수 등에서 대조군과 補中益氣湯에 비해 좋은 결과를 보여 임신 중 모체와 태자의 안전성을 평가할 수 있는 자료로 활용될 수 있을 것으로 보고하였다.

2. 임상 실험 분석

유 등[37]은 怔忡을 호소하는 25명의 환자에 대해 心脾兩虛형 환자군에는 歸脾湯을, 心血虛형 환자군에는 四物安神湯을 투여한 후 이화학적 검사를 시행한 결과, 歸脾湯 투여군에서 혈청 지질 중 total cholesterol치의 유의한 감소를 보였고, 심근효소인 AST, LDH, CK 수치에도 유의한 감소를 보였으며, LDH isoenzyme의 분획에서 LD1의 현저한 감소를 나타내 歸脾湯이 심근의 허혈상태를 개선시키는 효과가 있음을 보고하였다.

김 등[38]은 급성 일산화탄소 중독 후 완전히 의식을 회복하였다가 지연성 뇌병증이 발생하여 의식장애, 기립·보행장애, 대소변실금, 무언증(mutism) 등을 보인 환자에게 淸熱瀉濕湯, 茯苓補心湯을 투여하여 MBI(modified barthel index)에 근거한 일상활동(activity of daily living, ADL) 수행능력에서 뚜렷한 호전이 있게 한 후, 기억력 및 지남력 장애에 대한 치료로 歸脾湯을 투여하여 CNS(canadian neurologic scale)과 K-MMSE(korean version of mini-mental state examination) 검사를 통해 기억력과 지남력에도 호전을 보인 것으로 보고하였다.

박 등[39]은 뇌경색으로 치료 중인 하지정맥류 환자 1례에 대해 한의학적으로 筋瘤, 手足癱瘓으로 진단하고 4개월 동안 鍼灸치료와 歸脾湯 투여를 병행한 결과, 뇌경색으로 인한 眩暈, 短氣, 四肢無力, 消化不良 등의 증상이 호전되었고, 하지 정맥류로 인한 정맥 돌출이나 자반 및 하지 침중감 등의 증상이 호전되는 결과를 보였다.

이 등[40]은 약 2년간 만성 두통을 호소하는 화병 환자의 주소증상 중 思慮過度로 인한 失眠증상에 歸脾湯을 사용하였다.

송 등[41]은 정신분열병 편집형(paranoid subtype)의 과거력을 가진 환자가 뇌경색으로 인해 환청, 섬망, 식욕부진, 우울증, 불면, 우반신 부전마비, 현훈, 구음마비 등 증상을 호소하여 이 환자를 心脾兩虛형 癲證으로 진단하고 歸脾湯을 투여한 결과, 불면, 식욕부진, 우반신부전마비 등의 임상증상 호전과 PANSS(positive and negative syndrome scale, 양성 및 음성증후군 척도) 향상이 있는 것으로 보고하였다.

Ⅳ. 고 찰

1990년대 이후로 점차적으로 그 중요성이 증대되고 있는 근거중심의학(EBM, evidence based medicine)적 방법은 임상적 결정에 있어서 최신의 과학적인 연구 결과에 근거를 두고 있다. 최근 한의학적 치료의 우수성이 널리 인식되었고, 이에 대한 현대 과학적인 근거를 마련하고자하는 노력 또한 증대되고 있는 실정이다. 이에 본 연구는 한방의료기관 다빈도 처방 중 하나인 歸脾湯에 관련된 실험 및 임상 논문을 분석하여 歸脾湯 투여에 관한 객관적이고 현대 과학적인 근거를 마련하고자 진행되었다.

歸脾湯과 관련된 국내 학위 논문 및 국내외 학술지를 포함한 총 59편의 논문이 수집되었고, 이 중 문헌 고찰에 관한 논문 20편과 학위논문과 학술지에 중복 게재된 논문을 제외한 기초 실험 연구 및 임상 연구에

관한 논문 39편을 대상으로 분석한 결과, 대부분 국내 학술지 등재 논문 및 학위 논문이었고, 국외 저널에 등재된 논문은 1편이었다. 발행년도별로 살펴보면 歸脾湯에 대한 실험적인 연구는 1980년대 이전까지 1편, 1986년부터 1990년까지 5편, 1991년부터 1995년까지 5편, 1996년부터 2000년까지 4편, 2001년부터 2005년까지 18편, 2006년 이후 6편으로, 1990년도 이후 증가 추세를 보였고, 2001년 이후 급격한 증가를 보여 최근까지 연구가 활발히 진행되고 있음을 알 수 있었다(Fig. 1).

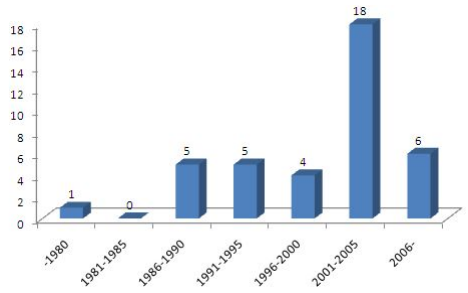


Fig. 1. Distribution of paper published classified by years.

연구 분야별로 살펴보면, 전체 실험 논문 중 실험동물을 이용한 생물학적 효능 실험(*in vivo*)에 관한 부분은 총 30편(73.2%), 세포주를 이용한 생물학적 효능 실험(*in vitro*)에 관한 부분은 6편(14.6%), 인체를 대상으로 한 임상시험에 관한 논문은 총 5편(12.2%)으로 전체 논문 중 실험동물을 이용한 생물학적 효능 실험에 관한 논문이 가장 많았고, 사용된 실험동물 중 rat을 이용한 실험이 28편(93.3%), guinea pig를 이용한 실험이 2편(6.7%)으로 rat을 이용한 실험이 가장 많은 부분을 차지하였다(Fig. 2).

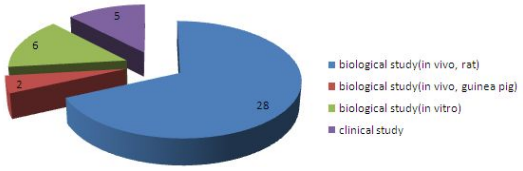


Fig. 2. Distribution of paper classified by experimental methods.

효능 실험에 관한 논문은 크게 생물학적 효능 실험과 임상 효능 실험으로 분류하였다. 생물학적 효능 실험 논문에서는 스트레스 억제 효과에 관한 논문이 11편(30.6%), 항산화효과에 관한 논문이 6편(16.7%), 지혈효과에 관한 논문이 3편(8.3%), 골다공증 예방 효과에 관한 논문이 2편(5.6%), 위점막보호 효과에 관한 논문이 2편(5.6%), 생식 능력 증대 효과에 관한 논문이 2편(5.6%), 뇌세포 활성 효과에 관한 논문이 2편(5.6%), 방사선 방호 효과에 관한 논문이 2편(5.6%)으로 歸脾湯에 관한 다양한 효능 실험이 보고되었고, 이 밖에 위 주제별 분류에 적용되지 않은 기타 논문들이 총 6편이었다(Fig. 3).

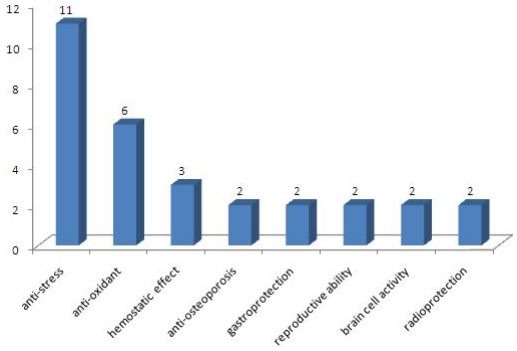


Fig. 3. Distribution of paper classified by biological studies.

임상 효능 실험에 관한 논문은 총 5편으로 모두 歸脾湯 투여에 의한 임상적 수치 및 척도 변화와 관련된 증례 논문이었다(Table Ⅰ).

Table Ⅰ. Analysis of Clinical Studies for *Guibi-tang*(*Guipitang*)

Authors	Symptoms	Subjects	Therapies	Measure of Evaluation	Results
유창열 등[37]	怔忡	25건 증례	歸脾湯 11개월 투여	이화학검사	심근의 허혈상태 개선
김동은 등[38]	지연성뇌병증	1건 증례	淸熱瀉濕湯, 茯苓補心湯 투여 후 歸脾湯 투여	CNS, K-MMSE	기억력 및 지남력 향상
박정한 등[39]	하지정맥류	1건 증례	鍼灸치료 1개월 歸脾湯 투여 4개월	혈관류 및 자반, 침중감 정도	정맥류, 자반, 하지 침중감 개선
이지인 등[40]	두통을 주소로 하는 화병	1건 증례	鍼灸, 附缸 치료 防風通聖散, 歸脾湯, 順氣元 투여	VAS, MMPI, HBDIS, 활력징후, EKG, R-lab, 심박변이도, 생체전기자율반응검사	思慮過度로 인한 失眠증 개선
송일헌 등[41]	뇌경색을 동반한 정신분열병	1건 증례	溫膽湯, 歸脾湯 1개월 투여	임상증상, PANSS	뇌경색으로 인한 임상증상 호전 및 PANSS 향상

이를 종합해 보면, 歸脾湯에 관한 총 59편의 논문을 검색하였고, 문헌 논문과 학위논문 중복 논문을 제외한 실험 및 임상 연구 논문 39편을 분석한 결과, 국외 학술지 논문 1편을 제외한 모든 논문이 국내에서 발행된 논문이었고, 1980년대 이후 논문 발행이 증가하였으며, 특히 2001년도 이후 급격하게 관련 실험 연구가 증가함을 알 수 있었다. 연구 분야별로는 실험동물과 세포주을 이용한 생물학적 효능 실험이 34편으로 가장 많았고, 임상 시험에 관한 논문이 5편으로 보고되었다. 생물학적 효능 실험에 사용된 실험동물로는 rat을 이용한 논문이 93.3%로 가장 많은 비율을 차지하였다.

34편의 생물학적 효능 실험에 관한 논문을 살펴본 결과, 스트레스 억제 효과에 관한 논문이 가장 많이 보고되어 健脾養心하여 정신적 안정을 도모하는 歸脾湯의 주요 효능에 관한 실험이 많이 이루어진 것을 알 수 있었다. 다음으로 항산화 효과에 관한 논문이 많이 보고되었고, 지혈효과에 관한 논문도 보고되어 益氣補血하고 脾統血하는 歸脾湯 효능에 관한 실험이 이루어진 것을 알 수 있었다. 또한 골다공증 예방, 위점막보호, 생식능력 증대, 뇌세포 활성 증대, 방사선 방호 등의 효과에 대한 논문이 보고되었다. 그 밖에 진통진정효과, 항암제 병용 투여 효과, 피로회복 효과, 간기능 회복 효과, 학습과 기억력 증대 효과, 모체와 태아에 대한 안전성 확보 등에 관한 논문이 보고되어 歸脾湯이 心脾와 血에 관계된 다양한 분야에 효과가 있는 것을 알 수 있었다. 그리고 5편의 임상 시험을 분석한 결과, 怔忡개선, 기억력 및 지남력 향상, 하지 정맥류, 失眠證, 정신분열증 등에 대한 개선 효과가 있는 것으로 보고되어 歸脾湯이 효능 중 心脾를 滋養하여 心悸, 怔忡, 健忘, 失眠 등의 정신적 원인에 의한 증상을 개선하고 脾統血을 통해 정상적인 혈관 및 혈류 흐름을 유지할 수 있게 하는 효능과 연관될 수 있는 것으로 판단할 수 있었다(Table Ⅱ).

Table II. The clinical applications of *Guibi-tang* (*Guipitang*)

Efficacy	Clinical applications
健脾養心	스트레스 억제, 怔忡, 지연성뇌병증, 失眠, 정신분열증, 뇌세포활성, 학습기억력 증대, 위점막보호
益氣補血	항산화 활성, 골다공증 예방, 항암제 병용효과, 피로회복, 간기능회복, 방사선방호
脾統血	지혈, 하지정맥류 개선
기타	생식능력 개선, 진경진통작용, 모체와 태아에 대한 안정성

다만 처방 효능에 대한 주된 실험이 임상 실험이 아닌 동물실험 실험이라는 점과 이러한 동물 실험이 실제 임상 실험과 연계점을 찾기 어려운 점, 그리고 임상 실험에 있어 환자-대조군 연구나 무작위 대조실험 (randomized controlled trials, RCT) 등에 대한 연구가 부족한 점에 대해 앞으로 보완할 필요가 있으므로, 본 결과가 이러한 부분에 보완의 기틀을 마련할 수 있을 것으로 사료된다.

Ⅴ. 결 론

歸脾湯 투약의 과학적 근거를 확보하기 위하여 국내외 발표 논문 39편을 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

歸脾湯에 관한 39편의 논문 중에서 생물학적 실험을 기반으로 한 논문이 34편으로 가장 많은 비율을 차지하였고, 임상 시험에 관한 논문이 5편이었다. 생물학적 실험을 통해 歸脾湯의 주된 효능이 스트레스 억제, 항산화, 지혈, 골다공증 예방, 위점막보호, 생식능력 증대, 뇌세포 활성 등임을 알 수 있었고, 임상 시험을 통해서 정충 개선, 기억력 및 지남력 향상, 하지정맥류, 失眠證, 정신분열증 등에 대한 개선 효과가 있는 것을 확인할 수 있었다.

참고문헌

1. 嚴用和. 嚴氏濟生方. 北京:人民衛生出版社. 1980:117.
2. 韓醫科大學 方劑學教授 共編著. 方劑學 改正增補版. 서울:永林社. 2003:290-2.
3. 文流模, 黃義完. 歸脾湯의 抗 Stress 效果에 對한 實驗的 考察. 경희의학. 1986;2(3):388-96.
4. 吳尙勳, 金知赫, 黃義完. 歸脾湯의 五志相勝爲治效果에 關한 實驗的 硏究. 慶熙韓醫大論文集. 1989;12:433-51.
5. 金炯暾, 鄭大奎. 歸脾湯, 加味溫膽湯 및 歸脾溫膽湯의 抗 Stress 效能 比較硏究. 동의신경정신과학회지. 1993;4(1):99-119.
6. 이화신, 황의완. 熱Stress 및 遊泳Stress에 對한 歸脾湯과 Ascorbic acid의 抗 Stress 效能 比較硏究. 동의신경정신과학회지. 1995;6(1):19-39.
7. 류재규, 황의완. 歸脾湯과 Ascorbic acid가 熱 및 遊泳 Stress Guinea Pig의 腦 Catecholamine 含量에 미치는 影響. 동의신경정신과학회지. 1995;6(1):41-9.
8. 이정아, 김종우, 황의완, 곽소영, 김민정, 박은혜. Chronic Mild Stress로 誘發된 憂鬱症 모델 흰쥐에 대한 歸脾湯의 實驗的 硏究. 동의신경정신과학회지. 2001;12(1):123-35.
9. 성우용, 김종우, 황의완, 박은혜, 이정륜, 김현택. 憂鬱症誘發 흰주에 대한 歸脾湯의 抗憂鬱效果. 동의신경정신과 학회지.

2002;13(2):121-47.
10. 朴恩貞, 丁奎萬. 歸脾湯과 歸脾湯加味方이 마우스의 過敏反應 및 免疫細胞의 效能에 미치는 影響. 대한한의학회지. 1990;11(2):149-69.
11. 이택렬, 한미숙, 오찬호, 은재순. 귀비탕이 C57BL/6 Mouse에 Stress 부하 후 특이적 면역반응에 미치는 영향. 동의생리병리학회지. 2003;17(5):1208-16.
12. 은재순, 송정모. 귀비탕이 Stress 부하 후 혈중 호르몬 및 비특이적 면역반응에 미치는 영향. 동의생리병리학회지. 2004;18(1):172-8.
13. 조광훈, 김연섭, 정대규. 歸脾湯과 二神交濟丹이 拘束스트레스 생쥐의 腦部位別 monoamines 含量에 미치는 影響. 동의신경정신과 학회지. 2001;12(1):111-22.
14. 朴宣東, 朴賢俊, 朱旺錫. 歸脾湯 및 그 構成藥物郡이 抗酸化效果에 미치는 영향. 大韓本草學會誌. 2001;16(1):11-27.
15. 강익현, 이인, 한상혁, 문병순. 歸脾湯이 Glutamate에 의한 C6 glial cell의 Apoptosis에 미치는 영향. 대한한의학회지. 2001;22(4):45-57.
16. 朴慶勳. 歸脾湯이 RAW 264.7 세포의 LDL 酸化에 미치는 影響. 상지대학교 한의학과 석사학위논문. 2002.
17. 전희준, 박세욱, 이인, 문병순. 歸脾湯이 Glutamate에 의한 성상세포의 손상에 미치는 영향. 대한한의학회지. 2004;25(2):184-93.
18. 林載桓. 歸脾湯과 歸脾湯加味方의 항산화 효과 및 6-Hydroxydopamine에 대한 PC12세포 보호효과 비교연구. 경희대학교 한의학과 박사학위논문. 2009.
19. 柳同烈. 歸脾湯 및 備金散 煎湯液이 實驗動物의 止血作用과 摘出子宮筋에 미치는 影響. 원광대학교 한의학과 박사학위논문. 1987.
20. 柳同烈, 朴炳烈, 殷載淳. 複合生藥製劑의 止血作用 및 摘出子宮筋에 미치는 影響(第1報).생약학회지. 1988;19(1):39-46.
21. 박인기, 김경준. 歸脾湯 및 歸脾湯加味方의 止血效果에 관한 實驗的 硏究. 대한안이비인후피부과학회지. 2003;16(1):63-76.
22. 조수인, 조성희, 진천식. 歸脾湯 및 歸脾湯加紫河車 추출물 투여로 인한 卵巢摘出 흰쥐의 체중 및 지질대사 변화. 大韓本草學會誌. 2004;19(3):85-90.
23. 曺成希. 歸脾湯 및 歸脾湯加紫河車가 卵巢摘出로 誘發된 흰쥐의 骨多孔症에 미치는 影響. 동신대학교 한의학과 박사학위논문. 2004.
24. 김학재, 최준형, 임성우. 스트레스와 에탄올로 유발된 mouse의 위점막 손상에 대한 귀비탕의 예방효과. 대한한의학회지. 2003;24(1):155-68.
25. 河爍. 귀비탕, 자음건비탕, 분심기음의 stress로 유발된 위점막 손상의 치료효과에 대한 비교연구. 상지대학교 한의학과 박사학위논문. 2006.
26. 정연철, 김동철, 백승희, 김은하. 귀비탕이 자성생쥐의 생식능력과 caspase-3, MAPK, MPG 유전자 발현에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2007;20(3):13-34.
27. 이연경, 서일복, 이동녕, 김형준. 귀비탕이 Estradiol Valerate로 유도된 흰쥐의 다낭성 난소에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2008;21(3):60-74.
28. Myung Sook Oh, Youngbuhm Huh, Hyunsu Bae, Duk Kyun Ahn, Seong Kyu Park. The multi-herbal formula

Guibi-tang enhances memory and inc-reases cell proliferation in the rat hip-pocampus. Neuroscience Letters. 2005;379:205-8.
29. 김성호, 이송은, 이헌, 양정아, 정치영, 장종식, 유영법, 조성기. 생쥐에서 귀비탕 및 구성단미의 방사선 방호효과. 한국식품영양과학회지. 1999;28(3):698-704.
30. 吳憲. 대표적 생약의 방사선 장해 경감 효과에 관한 형태학적 연구. 전남대학교 수의학과 박사학위논문. 2002.
31. 李東鎭, 金相孝. 귀비탕전탕액이 수면시간 및 진통작용에 미치는 영향에 관한 실험적 연구. 동서의학. 1979;4(2):810-4.
32. 安文生, 金世吉, 殷載淳, 林種弼, 廉楨烈, 徐恩實, 吳贊鎬, 蘇俊魯. 抗癌劑 Mitomycin C와 數種 複合生藥의 併用投與 效果(Ⅰ). 생약학회지. 1992;23(3):158-70.
33. 박재우, 김진성, 류봉하, 박동원, 류기원. 歸脾湯의 抗疲勞效能에 關한 硏究. 한방성인병학회지. 2000;6(1):162-73.
34. 裵昌郁. 歸脾湯이 acetaminophen으로 유도된 肝中毒 白鼠에 미치는 영향. 동국대학교 한의학과 석사학위논문. 2000.
35. 박찬원, 이진우, 채한, 홍무창, 신민규. 脾機能이 學習과 記憶에 미치는 影響에 대한 實驗的 硏究. 대한한의학회지. 2000;20(4):39-49.
36. 한용주. 보중익기탕과 귀비탕 투여가 랫드의 모체 및 태자에 미치는 독성연구. 상지대학교 한의학과 박사학위논문. 2008.
37. 柳敞烈, 柳泳秀, 柳熙英. 歸脾湯 및 四物安神湯의 臨床效果에 關한 硏究. 동의신경정신과학회지. 1993;4(1):135-53.
38. 김동은, 김경훈, 김정석, 신길조, 이원철. 일산화탄소 중독 후 발생된 지연성 뇌병증 환자의 치험 및 호전 1예. 대한한의학회지. 2001;22(3):169-78.
39. 박정한, 이해연, 조현석, 김정철, 이재은, 이재준, 배동주, 공경환, 백태현. 歸脾湯으로 호전된 뇌경색을 동반한 하지정맥류 환자 치험 1례. 대한한방내과학회지. 2004;25(3):633-9.
40. 이지인, 김보영, 권순주, 정대규. 慢性頭痛을 주소로 하는 화병 환자 1례 증례 보고. 동의신경정신과학회지. 2004;15(2):221-8.
41. 송일헌, 김의철, 홍은기, 이주일, 박영철, 손덕칭, 권도익, 박준하, 김주영. 급성 뇌경색을 동반한 정신분열병 환자의 歸脾湯 치험 1례. 대한한방내과학회지. 2006;27(2):546-53.