

淸暈化痰湯 및 淸暈化痰湯加天麻에 의한 腦血流力學의 作用機轉에 대한 比較연구

정현우* · 이금수 · 양기호

동신대학교 한의과대학 병리학교실

A Comparative Study of action Mechanism on the Cerebral Hemodynamics by Cheonghunhwadam-tang and Cheonghunhwadam-tang adding Gastrodiae Rhizoma in Rats

Hyun Woo Jeong*, Geum Soo Lee, Gi Ho Yang

Department of pathology, College of Oriental Medicine, Dongshin University

Cheonghunhwadam-tang(CHAT) have been used in oriental medicine for many centuries as a therapeutic agent of vertigo by wind, fire and phlegm. CHTGR was CHT adding Gastrodiae Rhizoma. The effects of CHTGR on the regional cerebral blood flow(rCBF) and mean arterial blood pressure(MABP) is not known. A comparative Study of action-mechanism of CHT and CHTGR on the cerebral hemodynamics is not known too. Therefore, purpose of this Study was to investigate effects of CHT and CHTGR on the rCBF and MABP, compare action-mechanism of CHT and CHTGR on the rCBF and MABP. The changes of rCBF and BP was determined by Laser-Doppler Flowmetry(LDF). The results were as follows ; CHT extract was increased rCBF in a dose-dependent, but was not changed MABP compared with CHT non-treated group. CHTGR extract was decreased rCBF and MABP compared with CHTGR non-treated group in a dose-dependent. Action of CHT is not related with adrenergic β -receptor, cyclooxygenase and guanylate cyclase, but action of CHTGR is related with guanylate cyclase.

Key words : Cheonghunhwadam-tang(淸暈化痰湯), CHT adding Gastrodiae Rhizoma(CHTGR)

서 론

淸暈化痰湯은 “治頭目眩暈”¹⁾한다고 수록된 이래 許²⁾는 『萬病回春』의 淸暈化痰湯에 補氣健脾하는 人蔘과 白朮³⁾을 가하여 風·火·痰으로 인한 眩暈을 치료한다고 하였고, 康⁴⁾은 본방을 風·火·痰으로 인한 頭痛과 眩暈 및 자율신경부조화나 중추신경성 어지럼증에 사용할 수 있다하였다. 眩暈의 원인에 대해 『內經』⁵⁾에서는 虛와 髓海不足에 의해, 朱⁶⁾ 등⁷⁾은 痰에 의해, 劉⁸⁾는 風火에 의해, 虞⁹⁾ 등¹⁰⁻¹¹⁾은 氣虛, 血虛, 腎虛 등에 의해, 康¹²⁾과 許²⁾는 氣血不足에 의해 虛證의 현훈이, 風·火·痰에 의해 實證의 眩暈이 발생된다하였으나 서의학에서는 말초성 미로질환과 일과

성 뇌허혈증 등 중추성 전정질환으로 인해 발생된다하였다¹³⁻¹⁴⁾. 뇌는 분당 700~840ml가 흐르는 혈액속의 산소와 포도당 등의 영양물질을 얻음으로써 제 기능을 수행하는데, 만약 뇌로 공급되는 혈류에 장애가 발생되면 산소결핍과 함께 포도당이 부족하게 되어 뇌기능장애가 나타난다¹⁵⁻¹⁶⁾. 또한 뇌혈류량은 뇌관류압(혈압)에 비례하고 뇌혈관저항에 반비례하는 뇌혈관의 직경에 비례하기 때문에¹⁷⁻¹⁹⁾ 정상혈류를 유지하기 위해서는 혈압이 하강될 경우 뇌혈관이 확장되고, 혈압이 상승될 경우는 반대로 뇌혈관이 수축하게된다²⁰⁾. 최근, 한약재를 이용해 뇌혈류개선 등에 관한 연구²¹⁻²⁴⁾가 활발히 진행되고 있는데, 그 중 淸暈化痰湯²⁵⁾은 뇌혈관계에 직접 작용하여 뇌혈류를 증가시키지만 淸暈化痰湯에 枳殼과 天麻를 배합하면 淸暈化痰湯보다 더 유의성있게 증가되어 眩暈에 유효할 것이라고 보고되어 있고, 淸暈化痰湯에 荊芥를 가미할 경우²⁹⁾에는 교감신경 β 수용체나 cyclooxygenase와 관련

* 교신저자 : 정현우, 전남 나주시 대호동 252, 동신대학교 한의과대학
E-mail : hwdolsan@red.dongshinu.ac.kr, Tel : 061-330-3524
· 접수: 2002/07/23 · 수정: 2002/08/28 · 채택 : 2002/11/18

되어 뇌연막동맥의 직경을 확장시킴으로써 뇌혈류량을 증가시켰다고 보고되어 있다. 이에 저자는 淸暈化痰湯과 가미약물에 따른 淸暈化痰湯과 淸暈化痰湯에 天麻를 배합하여 국소뇌혈류량 및 평균혈압에 미치는 효과를 비교관찰하고, 이에 대한 작용기전을 알아보고자 교감신경 β수용체 봉쇄약물인 propranolol, prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase의 억제제 indomethacin 그리고 3',5'-cyclic guanosine monophosphate의 생성효소인 guanylate cyclase의 억제제 methylene blue²⁷⁾를 전처치한 후 각각의 시료를 투여하여 변동되는 국소뇌혈류량 및 평균혈압을 관찰한 바 유효한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 동물 및 약재

동물은 체중 300g내외의 웅성 Sprague-Dawley계 흰쥐를 항온항습 장치가 부착된 사육장에서 교형사료(삼양주식회사, Korea)와 물을 충분히 공급하면서 2주일 이상 실험실 환경에 적응시킨 후 사용하였다. 실험에 사용한 약재는 동신대학교 부속한방병원에서 구입하여 사용하였다. 淸暈化痰湯의 구성약물은 東醫寶鑑²⁾에 준하였으며, 그 구성약물 및 가미약물의 분량과 생약명²⁸⁾은 다음과 같다.

Table 1. Prescription of Cheonghunhwadam-tang(HT) and HT adding Gastrodiae Rhizoma(HTGR).

構成藥物	生藥名	分量(g)	
陳皮	CITRI PERICARPIMUM	3.750	
半夏製	PINELLIAE RHIZOMA	3.750	
白茯苓	FORIA	3.750	
枳實	AURANTII IMMATURUS FRUCTUS	2.625	
白朮	ATRACTYLODIS MACROCEPHALAE RHIZOMA	2.625	
淸暈化痰湯	川芎	CNIDI RHIZOMA	1.875
	黃芩	SCUTELLARIAE RADIX	1.875
	白芷	ANGELICAE DAHURICAE RADIX	1.875
	羌活	NOTOPTERYGII RHIZOMA	1.875
	人參	GINSENG RADIX	1.875
	南星炮	ARISAEMATIS RHIZOMA	1.875
	防風	LEDEBOURIELLAE RADIX	1.875
	細辛	ASARI HERBA CUM RADICE	1.125
	黃連	COPTIDIS RHIZOMA	1.125
	甘草	GLYCYRRHIZAE RADIX	1.125
生薑	ZINGIBERIS RHIZOMA RECENS	3.750	
總量		36.75	
加味天麻	GASTRODIAE RHIZOMA	3.750	

2. 검역의 조제

HT 2첩분량(73.5g)과 HTGR 2첩분량(81.0g)을 각각 3,000 ml 환저 플라스크에 증류수 1,500ml와 함께 넣어 120분간 가열한 다음 전탕액을 여과지로 여과한 뒤 5,000rpm으로 30분간 원심분리기(VS 6000CFN, vision, Korea)로 원심분리한 후 rotary vacuum evaporator(EYELA, Japan)에 넣어 감압농축하여 농축액(g/ml)을 만들었다.

3. 국소뇌혈류량 측정²⁹⁾

동물을 stereotactic frame에 고정시키고 정중선을 따라 두개를 절개하여 두정골을 노출시킨 후 bregma의 4~6mm 측방, -2~1 mm 전방에 직경 5~6mm의 craniotomy를 시행하였다. 이때 두개골의 두께를 최대한 얇게 남겨 경막의 출혈을 방지하도록 하였다. Laser doppler flowmetry(LDF, Transonic Instrument, U.S.A.)용 needle probe(직경 0.8mm)를 대뇌(두정엽)피질 표면에 수직이 되도록 stereotactic micromanipulator를 사용하여 뇌연막동맥에 조심스럽게 근접시켰다. 일정시간 동안 안정시킨 후 실험 protocol에 따라 HT 및 HTGR을 농도별(0.01mg/kg~10.0mg/kg)로 투여하면서 변동되는 국소뇌혈류량(regional cerebral blood flow, rCBF)을 30분간 측정하였다.

4. 평균혈압 측정²⁹⁾

동물을 urethane(750mg/kg, i.p.)으로 마취시킨 후 체온을 37~38℃로 유지할 수 있도록 heat pad위에 양위위로 고정시켰다. 평균혈압(mean arterial blood pressure, MABP) 변동은 동물의 대퇴동맥에 삽입된 polyethylene tube에 연결된 pressure transducer(Grass, U.S.A.)를 통하여 MacLab과 Macintosh computer로 구성된 data acquisition system에 HT 및 HTGR을 농도별(0.01mg/kg~10.0mg/kg)로 투여하면서 30분간 관찰하였다.

5. 작용기전

HT 및 HTGR이 rCBF와 MABP에 미치는 작용기전을 알아보기 위하여 교감신경 β수용체 봉쇄약물인 propranolol(3mg/kg, i.v., PPN), prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase의 억제제 indomethacin(3mg/kg, i.v., IDN) 그리고 3',5'-cyclic guanosine monophosphate(cGMP)의 생성효소인 guanylate cyclase의 억제제 methylene blue(10mg/kg, i.v., MTB)27)를 전처치한 후 각각의 시료를 농도별(0.01~10.0mg/kg)로 투여한 다음 변동되는 뇌혈류역학(rCBF, MABP)을 30분간 관찰하였다.

6. 통계처리³⁰⁾

통계처리는 Student's paired and/or unpaired t-test에 의하였으며, p-value가 0.05이하인 경우에만 유의성을 인정하였다.

실험성적

1. 淸暈化痰湯 및 淸暈化痰湯加天麻가 국소뇌혈류량에 미치는 효과

HT 및 HTGR이 rCBF에 미치는 효과를 비교하기 위하여 농도별(0.01mg/kg, 0.1mg/kg, 1.0mg/kg, 10.0mg/kg)로 정맥내 투여한 다음 변동되는 rCBF를 관찰한 결과 다음과 같았다(Fig. 1). HT를 투여하지 않은 정상동물의 rCBF를 100.00±0.05(%)로 환산하였을 때, HT를 농도별로 투여함으로써 변동되는 rCBF는 각각 90.98±0.08(%), 99.75±0.06(%), 104.39±0.05(%), 114.86±0.07(%)로 저농도에서는 정상시보다 감소되었으나 투여농도가 증가될수록 rCBF가 증가되었다. 한편, HTGR을 투여하지 않은

정상동물의 rCBF를 $100.00 \pm 0.03(\%)$ 로 환산하였을 때, CHTGR을 농도별로 투여함으로써 변동되는 rCBF는 각각 $91.73 \pm 0.04(\%)$, $88.60 \pm 0.11(\%)$, $78.39 \pm 0.13(\%)$, $70.54 \pm 0.12(\%)$ 로 정상시보다 투여농도에 의존해 감소되는 경향을 나타내었다. 그러나 CHTGR 10.0mg/kg을 투여하였을 때는 유의성($P < 0.05$)이 인정되었다.

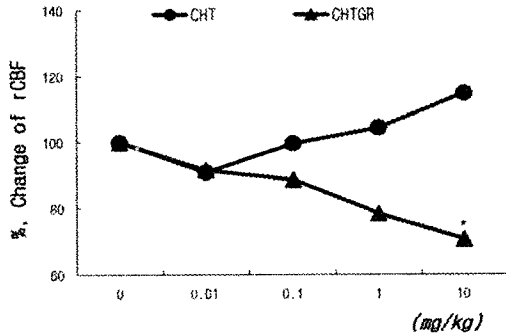


Fig. 1. Effects of CHT and CHTGR on the rCBF by injected dosage in rats. CHT : Cheonghunchwadam-tang extract, CHTGR : Cheonghunchwadam-tang adding Gastrodiae Rhizoma extract, 0 : CHT and CHTGR non-injected group for 30 min, 0.01 : CHT and CHTGR 0.01mg/kg(i.v.) injected group for 30 min, 0.1 : CHT and CHTGR 0.1mg/kg(i.v.) injected group for 30 min, 1 : CHT and CHTGR 1.0mg/kg(i.v.) injected group for 30 min, 10 : CHT and CHTGR 10.0mg/kg(i.v.) injected group for 30 min, rCBF : regional cerebral blood flow. * : Statistically significance compared with 0 group* : $P < 0.05$.

2. 清血化痰湯 및 清血化痰湯加天麻가 평균혈압에 미치는 효과

CHT 및 CHTGR이 MABP에 미치는 효과를 비교하기 위하여 농도별(0.01mg/kg, 0.1mg/kg, 1.0mg/kg, 10.0mg/kg)로 정맥내 투여한 다음 변동되는 MABP를 관찰한 결과 다음과 같았다(Fig. 2). CHT를 투여하지 않은 정상동물의 MABP를 $100.00 \pm 0.07(\%)$ 로 환산하였을 때, CHT를 농도별로 투여함으로써 변동되는 MABP는 각각 $96.91 \pm 0.08(\%)$, $97.42 \pm 0.11(\%)$, $97.64 \pm 0.09(\%)$, $98.16 \pm 0.08(\%)$ 로 정상시와 유사한 결과를 나타내었다. 한편, CHTGR을 투여하지 않은 정상동물의 MABP를 $100.00 \pm 0.11(\%)$ 로 환산하였을 때, CHTGR을 농도별로 투여함으로써 변동되는 MABP는 각각 $98.56 \pm 0.09(\%)$, $96.91 \pm 0.06(\%)$, $96.82 \pm 0.03(\%)$, $94.47 \pm 0.06(\%)$ 로 정상시보다 투여농도에 의존해 감소되는 경향을 나타내었다.

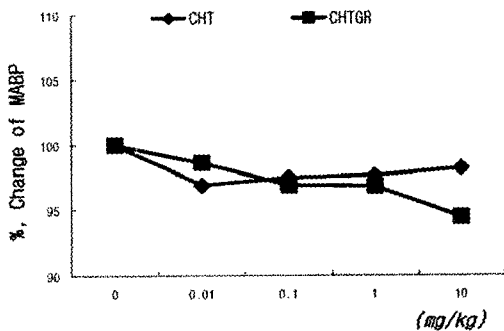


Fig. 2. Effects of CHT and CHTGR on the MABP by injected dosage in rats. MABP : mean arterial blood pressure. Other legends are the same as Fig. 1.

3. 清血化痰湯이 국소뇌혈류량 변동에 미치는 작용기전

CHT 투여로 변동된 rCBF의 작용기전을 확인하고자 PPN(3mg/kg, i.v.), IDN(3mg/kg, i.v.) 그리고 MTB(10mg/kg, i.v.)를 전처치한 후 CHT를 농도별로 정맥내 투여한 다음 변동되는 rCBF를 관찰하였다(Fig. 3). CHT 투여로 변동된 rCBF를 대조군으로 하고, 각종의 차단제 및 억제제를 투여하지 않았을 때의 rCBF를 100.00(%)로 환산하였을 때, PPN을 전처치한 후 CHT를 투여한 rCBF는 투여농도에 의존해 $101.71 \pm 0.07(\%)$, $115.39 \pm 0.17(\%)$, $122.32 \pm 0.29(\%)$, $124.95 \pm 0.21(\%)$ 로 대조군보다 증가되었고, IDN을 전처치한 후 CHT를 투여하였을 때의 rCBF도 투여농도에 의존해 각각 $101.94 \pm 0.10(\%)$, $113.47 \pm 0.09(\%)$, $136.27 \pm 0.15(\%)$, $136.56 \pm 0.10(\%)$ 로 대조군보다 증가되었으며, 특히 고농도에서는 유의성($P < 0.05$)이 인정되었다. 또한 MTB를 전처치한 후 CHT를 투여한 rCBF도 투여농도에 의존해 각각 $111.85 \pm 0.03(\%)$, $130.15 \pm 0.06(\%)$, $137.42 \pm 0.05(\%)$, $154.47 \pm 0.04(\%)$ 로 대조군보다 증가되었고, CHT 0.1mg/kg과 1.0mg/kg을 투여하였을 때는 대조군에 비해 각각 유의성($P < 0.05$, $P < 0.01$)이 인정되었다.

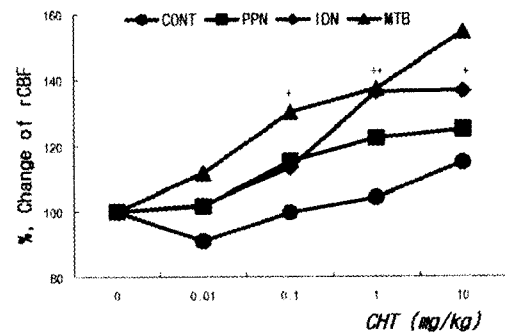


Fig. 3. Effects of pretreatment with PPN, IDN and MTB on the CHT-induced rCBF by injected dosage in rats. PPN : propranolol(3mg/kg, i.v.), IDN : indomethacin(3mg/kg, i.v.), MTB : methylene blue(3mg/kg, i.v.), CONT : CHT injected group, 0 : After PPN, IDN and MTB treated, CHT non-treated group for 30 min, 0.01 : After PPN, IDN and MTB treated, CHT 0.01mg/kg(i.v.) injected group for 30 min, 0.1 : After PPN, IDN and MTB treated, CHT 0.1mg/kg(i.v.) injected group for 30 min, 1 : After PPN, IDN and MTB treated, CHT 1.0mg/kg(i.v.) injected group for 30 min, 10 : After PPN, IDN and MTB treated, CHT 10.0mg/kg(i.v.) injected group for 30 min. Other legends are the same as Fig. 1. * : Statistically significance compared with Control group(+ : $P < 0.05$, ++ : $P < 0.01$).

4. 清血化痰湯이 평균혈압 변동에 미치는 작용기전

CHT 투여로 변동된 MABP의 작용기전을 확인하고자 PPN, IDN 그리고 MTB를 전처치한 후 CHT를 농도별로 정맥내 투여한 다음 변동되는 MABP를 관찰하였다(Fig. 4). CHT 투여로 나타난 MABP 변동을 대조군으로 하고, 각종의 차단제 및 억제제를 투여하지 않았을 때의 MABP를 100.00(%)로 환산하였을 때, PPN을 전처치한 후 CHT를 투여한 MABP는 투여농도에 의존해 $101.17 \pm 0.08(\%)$, $110.99 \pm 0.08(\%)$, $113.90 \pm 0.03(\%)$, $119.26 \pm 0.03(\%)$ 로 대조군보다 증가되었고, IDN을 전처치한 후 CHT를 투여하였을 때의 MABP는 각각 $96.21 \pm 0.05(\%)$, $98.29 \pm 0.03(\%)$, $99.87 \pm 0.02(\%)$, $100.69 \pm 0.03(\%)$ 로 대조군보다는 증가되었지만 정상시와 유사한 변동을 나타내었다. 또한 MTB를 전처치한 후 CHT를

투여한 MABP 변동은 투여농도에 의존해 각각 99.63±0.06(%), 103.58±0.05(%), 109.81±0.05(%), 111.89±0.03(%), 118.89±0.03(%), 127.59±0.04%)로 대조군보다 증가되었다.

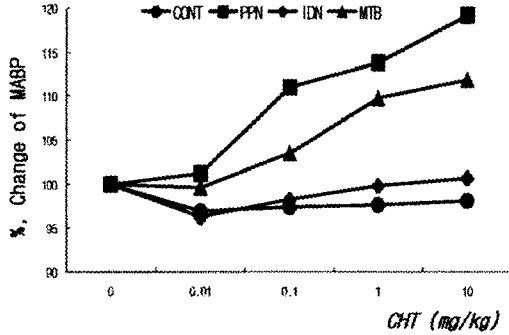


Fig. 4. Effects of pretreatment with PPN, IDN and MTB on the CHTGR-induced MABP by injected dosage in rats. Other legends are the same as Fig. 1, 2, 3.

5. 清暈化痰湯加天麻가 국소뇌혈류량 변동에 미치는 작용기전

CHTGR 투여로 변동된 rCBF의 작용기전을 확인하고자 PPN, IDN 그리고 MTB를 전처치한 후 CHTGR을 농도별로 정맥내 투여한 다음 변동되는 rCBF를 관찰하였다(Fig. 5).

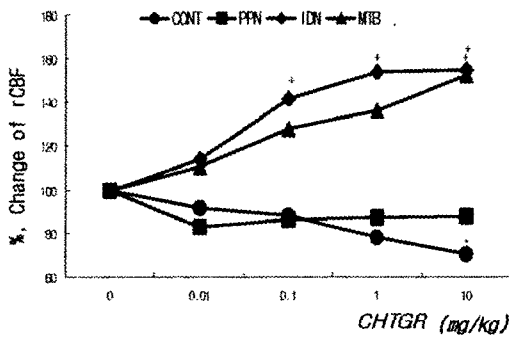


Fig. 5. Effects of pretreatment with PPN, IDN and MTB on the CHTGR-induced rCBF by injected dosage in rats. CONT : CHTGR injected group, 0 : After PPN, IDN and MTB treated, CHTGR non-treated group for 30 min, 0.01 : After PPN, IDN and MTB treated, CHTGR 0.01mg/kg(i.v.) injected group for 30 min, 0.1 : After PPN, IDN and MTB treated, CHTGR 0.1mg/kg(i.v.) injected group for 30 min, 1 : After PPN, IDN and MTB treated, CHTGR 1.0mg/kg (i.v.) injected group for 30 min, 10 : After PPN, IDN and MTB treated, CHTGR 10.0 mg/kg(i.v.) injected group for 30 min. Other legends are the same as Fig. 1, 3. * : Statistically significance compared with Control group(+ : P<0.05).

CHTGR 투여로 변동된 rCBF를 대조군으로 하고, 각종의 차단제 및 억제제를 투여하지 않았을 때의 rCBF를 100.00(%)로 환산하였을 때, PPN을 전처치한 후 CHTGR을 투여한 rCBF는 각각 82.94±0.10(%), 86.69±0.07(%), 87.31±0.09(%), 88.19±0.08(%)로 대조군보다는 감소되었지만 투여농도에 의존해 증가되었고, IDN을 전처치 한 후 CHTGR을 투여하였을 때의 rCBF는 투여농도에 의존해 각각 113.88±0.11(%), 141.77±0.14(%), 154.05±12(%), 154.73±0.14(%)로 대조군보다 증가되었으며, 특히 CHTGR 0.1mg/kg, 1.0mg/kg, 10.0mg/kg을 투여하였을 때 각각 대

조군에 비해 유의성(P<0.05)이 인정되었다. 또한 MTB를 전처치한 후 CHTGR을 투여한 rCBF도 투여농도에 의존해 각각 110.78±0.11(%), 128.01±0.13(%), 136.12±0.14(%), 152.65±0.11(%)로 대조군보다 증가되었고, CHTGR 10.0mg/kg을 투여하였을 때 대조군에 비해 유의성(P<0.05)이 인정되었다.

6. 清暈化痰湯加天麻가 평균혈압 변동에 미치는 작용기전

CHTGR 투여로 변동된 MABP의 작용기전을 확인하고자 PPN, IDN 그리고 MTB를 전처치한 후 CHTGR을 농도별로 정맥내 투여한 다음 변동되는 MABP를 관찰하였다(Fig. 6). CHTGR 투여로 변동된 MABP를 대조군으로 하고, 각종의 차단제 및 억제제를 투여하지 않았을 때의 MABP를 100.00(%)로 환산하였을 때, PPN을 전처치한 후 CHTGR을 투여한 MABP는 투여농도의 의존해 101.38±0.08(%), 100.91±0.07(%), 98.99±0.05(%), 95.77±0.06(%)로 감소되었고, IDN을 전처치한 후 CHTGR을 투여하였을 때의 MABP는 각각 92.27±0.06(%), 95.60±0.06(%), 95.75±0.05(%), 95.15±0.03(%)로 대조군보다는 감소되었지만 농도의존적으로 증가되었다. 또한 MTB를 전처치한 후 CHTGR을 투여한 MABP 변동은 투여농도에 의존해 각각 105.01±0.06(%), 111.81±0.06(%), 116.82±0.06(%), 127.59±0.04(%)로 대조군보다 증가되었고, CHTGR 10.0mg/kg을 투여하였을 때는 대조군에 비해 유의성(P<0.05)이 인정되었다.

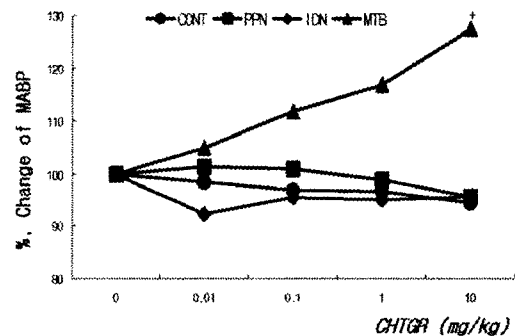


Fig. 6. Effects of pretreatment with PPN, IDN and MTB on the CHTGR-induced MABP by injected dosage in rats. Other legends are the same as Fig. 1, 2, 5. + : Statistically significance compared with Control group(+ : P<0.05).

고찰

清暈化痰湯은 「萬病回春」¹⁾에 “治頭目眩暈”한다고 최초로 수록되어 있지만 許²⁾는 導痰湯의 變方인 清暈化痰湯에 補氣健脾하는 人蔘, 白朮³⁾을 가해 風·火·痰으로 인한 眩暈을 치료한다고 하였고, 康⁴⁾은 清暈化痰湯을 風·火·痰으로 인한 頭痛과 眩暈을 치료할 동시에 자율신경부조화나 중추신경성 어지럼증 등에도 사용할 수 있다하였다. 眩暈은 증상의 정도에 따라 輕重 경우 눈을 감으면 소실되고, 重할 경우 舟車에 탄 것같이 惡心, 嘔吐, 汗出 등의 증상이 나타나지만 일반적으로 眼暗, 身轉, 耳鳴 등을 主症으로 하는 동시에 심할 경우 보행장애 및 실신까지도

나타나는 질환으로 임상에서 흔히 볼 수 있다^{5,31-33}. 현훈의 원인에 대해 서의학에서는 良性體位性현훈, 메니에르씨현훈, 급성말초성前庭症 및 독물장애 등으로 인한 말초성 미로질환과 추골기저동맥계의 일과성 뇌허혈증 및 소뇌경색, 뇌간경색, 시상병변, 기저핵경색, 경추성 현훈 그리고 세균감염 등으로 나타나는 중추성 전정질환으로 구별하고 있다¹³⁻¹⁴. 한편, 현훈의 원인을 동의학에서는 『素問』·『至眞要大論』⁵에 “諸風掉眩皆屬於肝”, 『口問篇』⁵에 “上氣不足… 目爲之眩”, 『衛氣篇』⁵에 “上虛則眩”이라 하여 虛와 髓海不足에 의해, 葉³⁴은 肝風에 의해, 朱⁶ 등⁷은 痰에 의해, 劉⁸은 風火에 의해, 虞⁹ 등¹⁰⁻¹¹은 氣虛, 血虛, 腎虛 등에 의해 발생된다하였고, 이후 康¹²과 許²는 현훈의 원인을 각각의 證으로 분류하여 虛證의 현훈은 氣血不足에 의해, 實證의 현훈은 風·火·痰에 의해 발생된다하였다. 뇌는 뇌로 공급되는 혈액속의 영양물질 즉, 산소와 포도당 등을 얻음으로써 제 기능을 수행하지만 만약 뇌로 공급되는 혈류에 장애가 발생되면 산소결핍과 함께 포도당이 부족하게 되어 신경계 손상을 포함한 뇌기능장애가 나타난다¹⁵⁻¹⁶. 뇌혈류는 분당 전체적으로 700~840ml가 흐르고, 이는 뇌관류압에 비례하고 뇌혈관저항에 반비례한다. 그중 뇌관류압은 생리적 상태하에서는 뇌정맥압이 대단히 낮아 주로 평균동맥압(혈압)에 비례하고, 뇌혈관저항은 혈액의 점도, 뇌혈관의 길이에 비례하며 뇌혈관직경의 4승에 반비례한다. 그렇기 때문에 뇌혈관의 저항은 주로 뇌혈관의 직경에 큰 영향을 받는다. 또한 혈압은 심장의 박동과 수축력, 말초혈관, 평활근의 긴장도, 체액의 양과 조성, 자율신경의 활성 및 renin, angiotensin을 포함한 각종 hormone과 생체내 내인성 활성물질 등에 의해 조절된다¹⁷⁻¹⁹. 그리하여 혈압이 하강하면 정상혈류를 유지하기 위하여 뇌혈관은 확장되고, 혈압이 상승하면 반대로 뇌혈관은 수축하게 된다²⁰. 한편, 혈관확장에 관여하는 인자는 많이 있지만 그 중에서도 혈류변화와 혈관내피세포에서 유리되는 Prostaglandin, Endothelium-derived relaxing factor(EDRF) 및 교감신경계 β수용체 등이 있고, 현재까지 알려진 EDRF로는 nitric oxide(NO) 등이 있다^{27,28}. NO는 L-arginine에 NO-synthase(NOS)가 작용하여 생성되는데, 그중 혈관내피세포 및 뇌 등에서 많이 발견되는 constitutive NOS(cNOS)³⁶는 주위의 혈소관에 작용하여 guanylate cyclase의 활성화를 꾀해 혈소관내 cGMP양을 증가시킴으로써 혈관의 내피세포나 혈소관끼리의 부착 및 응집을 억제시키며^{37,38}, cGMP²⁷는 혈관을 이완시키는 작용을 하고, methylene blue³⁹는 이러한 cNOS와 관련된 cGMP의 생성효소인 guanylate cyclase를 억제한다. 한편, Prostaglandin은 renin-angiotensin계에 작용하는 약물로 혈관이완작용과 함께 혈압강하작용을 담당하는데, 이러한 prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase를 억제하는 약물이 indomethacin⁴⁰이다. 교감신경 β수용체의 작용은 혈관을 확장시키는 동시에 심근의 수축력을 증가시키고, 아드레날린성 β수용체 봉쇄약물인 propranolol²⁷은 관상동맥의 혈류량과 심박출량을 감소시켜 혈압을 하강시키는 작용을 하기 때문에 고혈압이나 부정맥, 협심증 예방에 사용된다. 최근, 생활수준의 향상과 의학의 발달로 뇌질환에 대한 관심이 증대되고 있는 상황⁴¹이기 때문에 동의학에서

도 한약재를 이용한 뇌질환 연구²¹⁻²⁴가 활발히 진행되고 있다. 특히 金²⁵은 清化痰湯이 뇌혈류역학에 미치는 효과를 살펴본 결과 清化痰湯은 뇌혈관계에 직접 작용하여 뇌혈류량을 증가시켰고, 또한 清化痰湯에 枳殼과 天麻를 배합한 가미방에서도 清化痰湯보다 더 유의성있게 뇌혈류량을 증가시켜 風·火·痰으로 인한 眩暈을 치료하는데 유효할 것이라 하였으며, 閔²⁶은 清化痰湯에 荊芥를 가미하였을 경우 교감신경 β수용체나 cyclooxygenase와 관련되어 清化痰湯加枳殼天麻의 효능보다 뇌연막동맥의 직경을 확장시킴으로써 뇌혈류량을 증가시켰다고 보고하였다. 이에 저자는 清化痰湯과 가미약물에 따른 清化痰湯加味方들이 뇌혈류역학에 미치는 효과가 서로 달라 清化痰湯(CT)과 清化痰湯에 天麻를 배합(CTGR)하여 rCBF 및 MABP에 미치는 효과를 비교관찰하고, 이에 대한 작용기전을 살펴보기 위하여 혈관확장에 관여하는 인자들의 억제제인 PPN, IDN 그리고 MTB를 전처치한 후 각각의 시료를 투여하여 변동되는 rCBF 및 MABP를 관찰하였다. CT는 저농도 투여시 rCBF를 정상시보다 감소시켰으나 투여농도가 증가될수록 rCBF를 증가시켰지만 CTGR을 투여하였을 경우에는 rCBF가 투여농도에 의존해 오히려 감소되는 경향으로 나타내었다. 이는 지금까지 CT에 枳殼·天麻, 荊芥를 배합하였을 때와는 달리 CT에 天麻만을 배합하면 오히려 CT와는 정반대의 효과를 나타내는 것으로 생각된다. 그리하여 임상에서 비정상적으로 뇌혈류가 공급되어 頭痛, 面赤 등이 나타나는 증상 등에 활용하면 더욱 효과가 있을 것으로 기대된다. 한편, MABP에서는 CT투여로 정상시보다 약간 감소되었으나 투여농도에 의존해 증가되는 경향을 나타내었고, CTGR은 투여농도에 의존해 정상시보다 감소되는 것으로 나타나 CTGR은 혈압을 하강시키면서 뇌혈류량을 감소시키는 것으로 생각된다. 이와같이 서로 상반된 효과를 나타내는 CT와 CTGR의 작용기전을 확인하고자 PPN을 전처치한 결과 CT로 증가되었던 rCBF는 더욱 증가되었고, CTGR로 감소되었던 rCBF는 저농도에서 더욱 감소되다가 고농도에서는 CTGR로 감소되었던 rCBF보다 약간 증가되는 경향을 나타내었다. 또한 IDN을 전처치한 결과 CT로 증가되었던 rCBF는 유의성있게 더욱 증가되었고, CTGR로 감소되었던 rCBF는 유의성있게 투여농도에 의존해 증가되었다. MTB를 전처치하였을 때도 CT로 증가되었던 rCBF는 유의성있게 더욱 증가되었고, CTGR로 감소되었던 rCBF는 유의성있게 투여농도에 의존해 증가되었다. 이와 같은 결과는 CT 투여로 변동된 rCBF의 기전은 교감신경 β수용체, cyclooxygenase 및 guanylate cyclase와 무관하게 작용하는 것으로 생각되고, CTGR 투여로 변동된 rCBF의 작용기전은 cyclooxygenase 및 guanylate cyclase와 관련되는 것으로 생각된다. 이는 CT에 荊芥를 배합하였을 때의 기전과도 달라 임상에서 대표방제의 선정과 약물의 가미가 얼마나 중요한가를 다시 한번 생각하게 해주는 결과들로 생각된다. 한편, MABP의 변동기전을 확인하고자 PPN을 전처치한 결과 CT 투여로 변동되었던 MABP는 투여농도에 의존해 더욱 증가되었고, CTGR로 감소되었던 MABP도 투여농도에 의존해 감소되는 경향을 나타내었지만 CTGR 투여시 나타났던 MABP의

변동보다는 증가되었다. 또한 IDN을 전처치하였을 때, CHT를 투여로 변동되었던 MABP는 저농도시 CHT 투여시보다 더욱 감소되다가 투여농도에 의존해 증가되었고, CHTGR로 감소되었던 MABP는 투여농도에 의존해 증가되는 경향을 나타내었지만 CHTGR 투여시 변동되었던 MABP보다 감소되었다. 그러나 MTB를 전처치한 결과 CHT 투여로 변동되었던 MABP는 투여농도에 의존해 더욱 증가되었고, CHTGR로 감소되었던 MABP는 투여농도에 의존해 유의성있게 증가되는 경향을 나타내었다. 이와같은 결과들을 통해서 볼 때 CHT로 인해 나타난 MABP의 작용기전은 rCBF와 작용기전과 같이 교감신경 β수용체, cyclooxygenase 및 guanylate cyclase와 무관하게 작용하는 것으로 생각되고, CHTGR 투여로 변동된 MABP의 작용기전은 guanylate cyclase와 관련되는 것으로 생각된다. 이상과 같이 CHT 및 CHTGR 투여로 변동된 rCBF와 MABP의 작용기전을 비교관찰한 결과 CHT의 작용기전은 교감신경 β수용체, cyclooxygenase 및 guanylate cyclase와 무관하게 작용하여 rCBF를 증가시켰고, CHTGR은 guanylate cyclase와 작용하여 MABP와 rCBF를 감소시키는 것으로 나타났다. 이는 guanylate cyclase가 혈관을 확장시키면 rCBF가 증가시킬 것으로 기대되었던 것과는 상반된 결과로 CHTGR이 또 다른 작용기전에 의해 이와 같은 결과가 나타난 것이라 생각되어 이에 대한 연구가 앞으로도 계속 진행되어야 할 것으로 생각된다.

결 론

뇌혈류역학(rCBF, MABP)에 미치는 淸暈化痰湯과 淸暈化痰湯加天麻의 효과를 비교관찰하고, 이에 대한 작용기전을 알아기 위하여 propranolol, indomethacin 그리고 methylene blue를 전처치한 후 각각의 시료를 농도별로 투여하여 변동되는 rCBF 및 MABP를 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다. CHT는 투여농도가 증가될수록 MABP에는 변화를 주지 않았지만 rCBF를 증가시켰고, CHTGR는 투여농도에 의존해 MABP 및 rCBF를 감소시켰다. 이와 같은 CHT의 효과는 교감신경 β수용체, cyclooxygenase 및 guanylate cyclase와는 무관하게 작용하였고, CHTGR의 효과는 guanylate cyclase와 관련되어 작용하였다.

참고문헌

1. 龔廷賢 : 增補萬病回春, p. 220, 東洋綜合通信教育院出版部, 대구, 1985.
2. 許 浚 : 東醫寶鑑, p. 202, 南山堂, 서울, 1983.
3. 윤용갑 : 東醫方劑와 處方解說, pp. 250~251, 의성당, 서울, 1998.
4. 康舜洙 : 바른 方劑學, pp. 336~337, 大星文化社, 서울, 1996.
5. 楊維傑 : 黃帝內經素問靈樞譯解, (素問) p. 662, (靈樞), 262, 390, 成輔社, 서울, 1980.
6. 朱丹溪 : 丹溪心法附錄, pp. 457~461, 大星文化社, 서울, 1982.
7. 李志庸 : 張景岳醫學全書, p. 1096, 中國中醫藥出版社, 北京, 1999.
8. 劉河間 : 劉河間三六書, p. 257, 成輔社, 서울, 1976.
9. 虞天民 : 醫學正傳, pp. 119~120, 333~335, 醫學社, 서울, 1973.
10. 徐春甫 : 古今醫統秘方大全, pp. 3603~3608, 新文翌出版公司, 臺北, 1978.
11. 蔡陸仙 : 中醫醫藥匯海, pp. 365~371, 成輔社, 서울, 1978.
12. 康命吉 : 濟衆新篇, pp. 111~112, 杏林書院, 서울, 1982.
13. Bessen, Mcdermoff : Cecil-Loeb textbook of medicine, pp. 1961~1966, W.B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, 1975.
14. 이항운, 박기덕, 최경규 : 어지러움증 환자의 임상 및 검사소견에 관한 연구, 대한신경과학회지 15 : 165~175, 1997.
15. 대한병리학회 : 병리학, pp. 1263~1264, 고문사, 서울, 1994.
16. 이경은, 김경환 : 허혈, 재관류 손상에서 뇌조직 아민 변동과 Free Radical과의 관련성, 大韓神經科學會誌 8(1) : 2~8, 1990.
17. 서울대학교 의과대학 내과학교실편 : 내과학, pp. 146~158, 군자출판사, 서울, 1996.
18. 李文鎬, 金鍾暉, 許仁穆 : 內科學(上), pp. 77~81, 學林社, 서울, 1986.
19. 金祐謙 : 인체의 생리, pp. 30~47, 107~118, 서울대학교 출판부, 서울, 1985.
20. 대한신경외과학회 : 신경외과학, pp. 150~156, 275~276, 중앙문화사, 서울, 1998.
21. 崔政和, 鄭玆雨 : 導痰湯 및 그 加味方이 局所腦血流量 및 血壓에 미치는 影響, 東醫病理學會誌 14(1) : 99~106, 2000.
22. 鄭玆雨, 金義成 : 導痰湯이 白鼠의 腦血流改善 및 作用機轉에 미치는 效果, 東醫病理學會誌 14(2) : 233~244, 2000.
23. 金然斗, 文炳淳, 朴暎淳, 金世吉 : 導痰湯이 家兔의 高血脂症 및 血栓症에 미치는 影響, 圓光韓醫學 4 : 85~128, 1994.
24. 김희성, 정현우 : 청열도담탕이 뇌혈류개선 및 작용기전에 미치는 영향, 동의생리병리학회지 15(2) : 325~331, 2001.
25. 金天中 : 淸暈化痰湯 및 그 加味方이 局所腦血流量에 미치는 實驗的 研究, 東新大學校 大學院, 2002.
26. 민병일, 임광모, 정현우 : 청훈화담탕가형개로 인해 변동된 국소뇌혈류량 및 평균혈압의 작용기전, 東醫生理病理學會誌 16(4) : 701~706, 2002.
27. 김경환 : 이우주의 약리학 강의(제4판), pp. 82, 146, 355, 397, 404, 432~442, 의학문화사, 서울, 1998.
28. 全國韓醫科大學 本草學教授 共編 : 本草學, pp. 127~129, 131~132, 136~137, 302~304, 347~349, 448~451, 536~537, 540~541, 永林社, 서울, 1999.
29. Chen, S.T., Hsu, C.Y., Hogan, E.L., Maricque, H., Balentine, J.D. : A model of focal ischemic stroke in the rat ; reproducible extension cortical infarction, Stroke 17 : 738~743, 1986.

30. Snedecor, G.H. and Cochran, W.G. : Statistical Methods, 6th ed. Amos, Iowa State Univ., 1967.
31. 朴修泳 : 眩暈의 針灸治療에 관한 文獻的 考察, 大韓針灸學會誌 7(1) : 369~377, 1990.
32. 上海中醫學院 : 中醫內科學, pp.157~159, 商務印書館, 香港, 1975.
33. 李 挺 : 醫學入門, p. 357, 翰成社, 서울, 1978.
34. 葉天士 : 臨証指南醫案, pp. 31~33, 翰成社, 서울, 1982.
35. 성호경 : 생리학(제6판), p. 110, 의학문화사, 서울, 1996.
36. Nathan, C. : Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells, FASEB J. 6 : 3051~3064, 1992.
37. Garthwaite, J., Charles, S.L. and Chess-Williams, R. : Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the Brain, Nature 336 : 385~388, 1988.
38. Palmer, P.M.J., Ferrige, A.G. and Moncada, S. : Nitric oxiderelease accounts for the biology activity of endothelium derived relaxing factor, Nature 327 : 524~526, 1990.
39. Iwamoto, J., Yoshinaga, M., Yang, S.P., Krasney, E. and Krasney, J. : Methylene blue inhibits hypoxic cerebral vasodilation in awake sheep, J. Appl Physiol. 73(6) : 2226~2232, 1992.
40. Wang, Q., Pelligrino, D.A., Paulson, O.B. and Lassen, N.A. : Comparison of the effects of NG-nitro-L-arginine and indomethacin on the hypercapnic cerebral blood flow increase in rats, Brain Res. 641(2) : 257~264, 1994.
41. 나영설, 윤상협, 민병일 : 最近 腦卒中에 대한 力學的 考察, 慶熙醫學 7 : 280~286, 1991.