

靑皮活性分劃이 虛血性 腦損傷에 미치는 실험적 연구

노영호 · 정현우* · 이원석¹

동신대학교 한의과대학 병리학교실, 1: 부산대학교 의과대학 약리학교실

Experimental Study of Fraction of Citri Reticulatae Viride Pericarpium extract on the Brain Damage in Cerebral Ischemia

Young Ho Rho, Hyun Woo Jeong*, Won Suk Lee¹

Department of pathology, College of Oriental Medicine, Dongshin University,
1: Department of Phamachology, College of Medicine, Pusan University

Citri Reticulatae Viride Pericarpium extract(CRVP) have been used in oriental medicine for many centuries as a therapeutic agent for smoothing the liver and regulating the circulation of qi(疏肝理氣), and promoting digestion and removing stagnated food(消積化滯). The effects of CRVP on the inhibition of brain damage in cerebral ischemia is not known. Therefore, this Study was designed to investigate the cerebral protective effects of CRVP on the transient cerebral ischemia using modern techniques, and further to provide the possibility of scientification of oriental medicine. The size of cerebral infarct size was measured by morphometry, and brain edema was measured by morphometry and brain water content determination. The results were as follows ; 1. Water fraction of CRVP was reduced infarct area of rats brain slices which were subjected to a transient cerebral ischemia in a dose-dependent manner. 2. Methylene chloride fraction and hexane fraction of CRVP was significantly reduced infarct area of rats brain slices which were subjected to a transient cerebral ischemia in a dose-dependent manner. 3. Methylene chloride fraction and hexane fraction of CRVP was significantly reduced infarct volume of rats brain which was subjected to a transient cerebral ischemia in a dose-dependent manner. 4. Methylene chloride fraction and hexane fraction of CRVP was significantly decreased brain edema induced by a transient cerebral ischemia in a dose-dependent manner. 5. Methylene chloride fraction and hexane fraction of CRVP was significantly decreased brain water content of rats which were subjected to a transient cerebral ischemia. It is suggested that CRVP has an anti-ischemic effect through the inhibition of brain damage in a transient cerebral ischemia, and that in future further development of main effective constituent in CRVP can provide a novel therapeutic strategy for cerebral ischemia.

Key words : Citri Reticulatae Viride Pericarpium extract(CRVP), cerebral ischemia, cerebral infarct size, brain edema, brain water content

서 론

靑皮는 行氣之劑의 대표적인 약물로 芸香科에 속한 橘의 미성숙한 과피를 말한다. 이는 散氣하고 沈降하며, 通血脈 · 疏肝破氣 및 消積化滯하는 작용을 하고 있어 氣滯로 인한 증상들에 사용된다^{1,2}. 氣滯는 대부분 일상생활에서 발생하는 스트레스 등으로 氣機의 흐름이 阻滯된 것을 말하는데, 만약 이 氣滯가 血行을

불창케하면 瘀血이나 痰飲 등이 발생됨으로써 다양한 증상들이 나타나게 된다. 그 중 운동마비나 지각마비 등이 나타나는 중풍도 이러한 기전에 의해 발생된다^{3,6}. 뇌는 심장으로부터 박출되는 혈액의 공급을 받아 산소와 glucose 등의 영양물질을 얻음으로써 제 기능을 수행하지만^{7,8}, 만약 정상적인 뇌혈류가 25~30ml/100g/min 정도 이하가 될 경우에는 언어장애나 감각장애 그리고 시야장애 등의 일시적인 증상들이 나타나다가 재관류시 회복된다. 그러나 한계치인 10~25ml/100g/min 정도 이하로 흐름 경우에는 비가역적인 신경기능소실 등을 포함한 뇌조직이 손상받게 된다⁹. 이러한 뇌기능장애는 일과성 뇌허혈발작 · 가역성 뇌

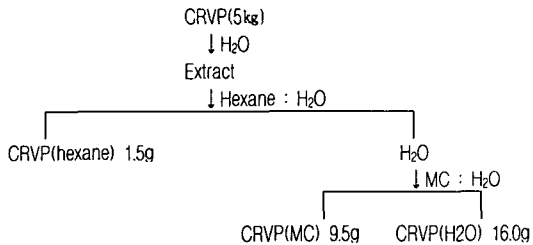
* 교신저자 : 정현우, 전남 나주시 대호동 252, 동신대학교 한의과대학
E-mail : hwdolsan@red.dongshinu.ac.kr Tel : 061-330-3524
· 접수: 2002/06/13 · 수정: 2002/07/29 · 채택 : 2002/09/17

허혈손상·동맥경화성 뇌경색을 포함한 허혈성 뇌졸중으로써 이는 충분한 양의 혈액이 뇌를 관류할 수 없거나 공급되고 있는 혈액내의 산소농도가 떨어져서 발생된다^{7,8)}. 최근 한약재를 이용한 뇌혈류역학 효과¹⁰⁻¹¹⁾ 및 작용기전¹²⁻¹³⁾에 관한 연구, 청피를 이용해 정상동물에 미치는 혈압¹⁴⁾ 및 뇌혈류역학 변동과 작용기전에 관한 연구¹⁵⁻¹⁶⁾ 등이 활발히 보고되고 있다. 또한 분리정제된 청피 분획을 이용해 정상동물에 미치는 뇌혈류역학 변동 및 일과성 뇌허혈 동물에 미치는 뇌혈류역학 변동 연구¹⁷⁾가 있었을 뿐 청피 활성분획을 이용한 뇌경색 크기 및 뇌부종 억제에 관한 연구보고는 아직까지 접하지 못하였다. 이에 저자는 청피 활성분획에 뇌허혈 동물의 뇌경색 크기나 뇌부종 발생을 유의하게 억제시킬 수 있을 물질이 있을 것으로 기대되는 바, 청피의 분획들을 이용해 뇌경색 크기, 뇌부종 발생 억제 그리고 뇌내수분함량 등을 측정한 결과 유의성을 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 약재의 분리정제

청피(Citri Reticulatae Viride Pericarpium, CRVP) 5kg을 환저 플라스크에 증류수와 함께 넣고 120분간 가열해서 얻은 추출액을 5,000 rpm에서 30분간 원심분리시킨 후 여과하여 감압농축시키고 hexane, methylene chloride(MC) 및 증류수(H₂O) 순으로 분획하여 각 분획물을 동결건조한 결과 다음과 같은 분말을 얻었다.



2. 동물

대한실험동물(주)에서 구입한 체중 300g내외의 웅성 Sprague-Dawley계 흰쥐를 온도 20±3(°C), 습도 55±5(%), light/dark 12(hr)의 사육조건에서 1주일 이상 적응시키면서 고형 pellet 사료(삼양주식회사, 한국)와 물을 자유로이 섭취케 하였다.

3. 뇌허혈 유발

뇌허혈의 실험동물 모델로서 널리 사용하는 중대뇌동맥(middle cerebral artery, MCA) 폐쇄는 Longa 등의 방법¹⁸⁾에 따라 웅성 Sprague-Dawley계 흰쥐(체중 300~350g)의 총경동맥과 외경동맥을 결찰하고, 내·외경동맥의 분지점으로 부터 내경동맥내로 외경동맥을 통해 3-0 단선조 나일론 봉합사를 삽입함으로써 MCA의 기저부를 2시간 동안 폐쇄시켰다가 다시 재관류시켰다.

4. 약물투여

Hexane, MC 그리고 H₂O 활성분획을 뇌허혈이 유발된 동물

에 각 농도별(10µg/kg, 30µg/kg, 100µg/kg)로 뇌허혈 유발 5분 후에 복강내로 투여하였다.

5. 뇌경색 크기 측정

뇌허혈 24시간 후 과량의 pentobarbital sodium(100mg/kg)을 복강내로 투여하여 치사시킨 다음 단두하여 전체 뇌를 두개골로부터 적출하여 나일론 봉합사가 내경동맥을 통하여 Willis 환의 우측 전대뇌동맥의 근위부까지 도달되었다는 것을 확인하였다. 혈관내에 삽입되어 있는 나일론 봉합사를 제거한 전체 뇌를 흰쥐용 뇌주형(RBM-4000C, ASI) 위에 놓고 전두엽 말단에서부터 후방으로 2mm 간격으로 절단하여 7개의 연속 관상 뇌절편을 만들어 Bederson등의 방법¹⁹⁾에 따라 2% 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride(TTC, Sigma) 용액 내에 담구고 실온에서 30분간 처치한 후 10% 중성 formalin 완충액으로 고정시켰다. 고정된 뇌조직 절편의 배측면을 실체현미경(SV6, Zeiss)에 연결된 비디오 칼리프 리더(CVP-G7, Sony)로 사진을 찍고 각 절편에 생긴 뇌경색 부위의 면적을 면적계(KP-21, Koizumi)로써 측정하였다.

6. 뇌부종 측정

1) 뇌부종 크기 측정

허혈-재관류 실험 동물의 연속 관상 뇌절편 좌우 각각의 면적을 면적계(KP-21, Koizumi)로써 측정하여 구한 합에 뇌절편의 두께인 2mm를 곱하여 각 대뇌반구의 크기를 구하고 뇌허혈 동측과 반대측의 크기의 차를 뇌허혈 동측의 크기에 대한 백분율로 계산하였다.

$$\text{Brain edema (\%)} = \frac{\text{Homolateral volume} - \text{Opposite volume}}{\text{Homolateral volume}} \times 100$$

2) 뇌조직내 수분 함량 측정

뇌부종의 정도를 관찰하기 위한 다른 방법으로써 실험 동물의 뇌내 수분 함량을 측정²⁰⁾하였다. 허혈-재관류 24시간 후에 실험 동물을 치사시킨 즉시 전체 뇌를 적출하여 무게를 측정하고, 뇌조직 시료를 110°C의 건조기 속에서 24시간 동안 완전 건조시킨 후의 무게를 측정한 후 아래의 공식을 이용하여 계산하였다.

$$\text{Water content (\%)} = \frac{\text{Wet weight(mg)} - \text{Dry weight(mg)}}{\text{Wet weight(mg)}} \times 100$$

7. 통계처리²¹⁾.

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

실험성적

1. H₂O 활성분획이 뇌경색 면적에 미치는 효과

H₂O 활성분획이 허혈성 뇌경색 생성에 미치는 효과를 알아보기 위하여 뇌허혈을 유발시킨 후 청피 활성분획(H₂O)을 각 농도별로 뇌허혈 5분 후에 복강내로 투여하였다. 뇌허혈 유발 24시

간 후에 각각의 뇌절편 뇌경색 면적을 측정한 결과 청피 활성분획(H₂O)은 농도의존적으로 대조군에 비해 뇌경색 면적을 감소시켰으나 유의성은 없었다(Fig. 1).

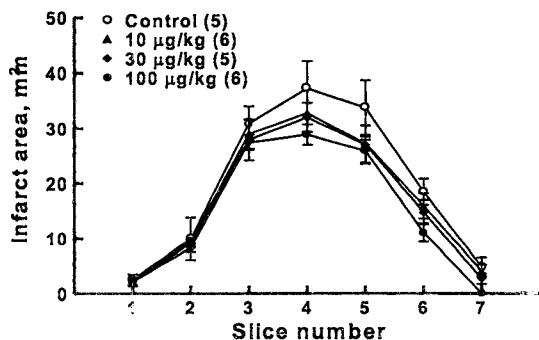


Fig. 1. Effect of water fraction of Citri Reticulatae Viride Pericarpium (CRVP(H₂O)) on the infarct area of rat brain slices which were subjected to a transient cerebral ischemia(2-hr ischemia and 22-hr reperfusion). Numbers in parentheses indicate the numbers of animals.

2. Methylene chloride(MC) 활성분획이 뇌경색 면적에 미치는 효과

MC 활성분획이 허혈성 뇌경색 생성에 미치는 효과를 알아보기 위하여 뇌허혈을 유발시킨 후 청피 활성분획(MC)을 농도별로 뇌허혈 5분 후에 복강내로 투여하였다. 뇌허혈 유발 24시간 후에 각각의 뇌절편 뇌경색 면적을 측정한 결과 청피 활성분획(MC)은 대조군에 비해 각 절편에서 뇌경색 면적을 농도의존적으로 유의성있게 감소시켰으며, 특히 고농도 투여군에서 두드러졌다(Fig. 2).

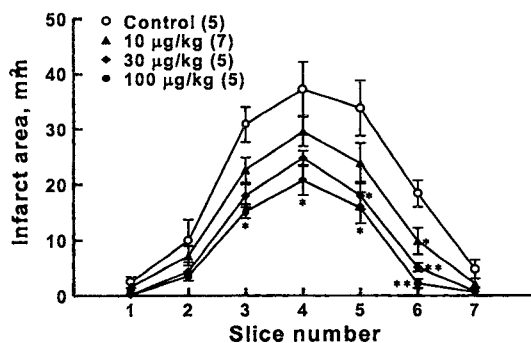


Fig. 2. Effect of methylene chloride fraction of Citri Reticulatae Viride Pericarpium (CRVP(MC)) on the infarct area of rat brain slices which were subjected to a transient cerebral ischemia(2-hr ischemia and 22-hr reperfusion). Numbers in parentheses indicate the numbers of animals. * : P<0.05, ** : P<0.01 vs. corresponding control value.

3. Hexane 활성분획이 뇌경색 면적에 미치는 효과

Hexane 활성분획이 허혈성 뇌경색 생성에 미치는 효과를 알아보기 위하여 뇌허혈을 유발시킨 후 청피 활성분획(hexane)을 농도별로 뇌허혈 5분 후에 복강내로 투여하였다. 뇌허혈 유발 24시간 후에 각각의 뇌절편 뇌경색 면적을 측정한 결과 청피 활

성분획(hexane)은 대조군에 비해 각 절편에서 뇌경색 면적을 농도의존적으로 감소시켰으며, 100µg/kg을 투여한 실험군에서 유의성이 인정되었다(Fig. 3).

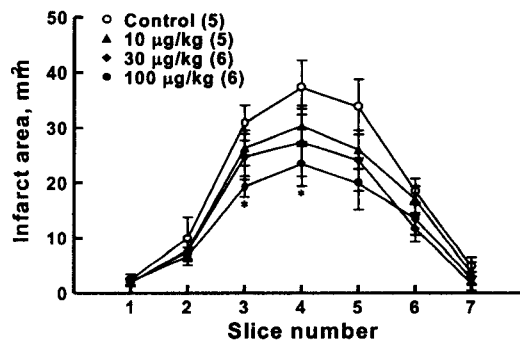


Fig. 3. Effect of hexane fraction of Citri Reticulatae Viride Pericarpium(CRVP(hexane)) on the infarct area of rat brain slices which were subjected to a transient cerebral ischemia(2-hr ischemia and 22-hr reperfusion). Numbers in parentheses indicate the numbers of animals. * : P<0.05 vs. corresponding control value.

4. 청피 활성분획들이 뇌경색 크기에 미치는 효과

청피 활성분획들(H₂O, MC, hexane)이 뇌경색 크기에 미치는 효과를 알아보기 위하여 각 뇌절편의 뇌경색 면적에 뇌절편의 두께인 2mm를 곱하여 구한 뇌전체에 생성된 뇌경색의 크기를 비교한 결과 H₂O 활성분획은 대조군에 비해 별다른 변동을 나타내지 않았으나 MC 활성분획은 전 농도 투여군에서, 그리고 hexane 활성분획은 고농도 투여군에서 유의성있게 뇌경색 크기를 농도의존적으로 감소시켰다(Fig. 4).

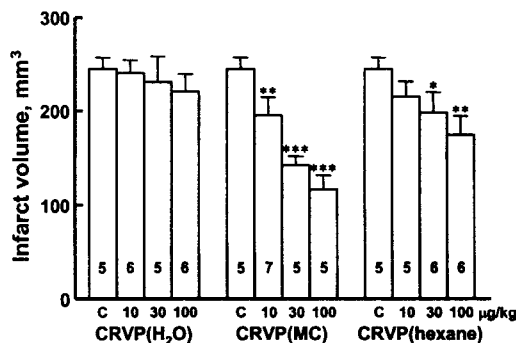


Fig. 4. Comparative effect of three fractions of Citri Reticulatae Viride Pericarpium(CRVP) on the infarct volume of rat brain which was subjected to a transient cerebral ischemia(2-hr ischemia and 22-hr reperfusion). Numbers in columns indicate the numbers of animals. * : P<0.05, ** : P<0.01, *** : P<0.001 vs. control group(C).

5. 청피 활성분획들이 뇌부종에 미치는 효과

뇌허혈로 인한 뇌부종 생성 억제에 미치는 효과를 관찰하기 위하여 청피 활성분획들(H₂O, MC, hexane)을 농도별로 각각 일과성 뇌허혈을 유발시킨 다음 5분 후에 복강내 투여하였다. 뇌허

혈 유발 24시간 후에 허혈 동측 및 반대측 대뇌반구의 크기를 비교한 결과 H₂O 활성분획은 대조군에 비해 뇌부종 발생 억제에 별다른 영향을 미치지 아니했으나 MC 활성분획과 hexane 활성분획은 모두 대조군에 비해 농도의존적으로 뇌부종 발생을 유의성있게 억제시켰다(Fig. 5).

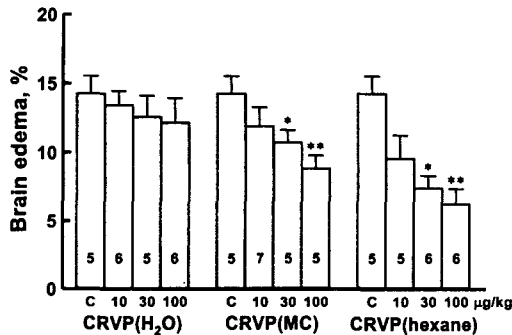


Fig. 5. Comparative effect of three fractions of Citri Reticulatae Viride Pericarpium(CRVP) on the brain edema induced by a transient cerebral ischemia(2-hr ischemia and 22-hr reperfusion). Numbers in columns indicate the numbers of animals. * : P<0.05, ** : P<0.01 vs. control group(C).

6. 청피 활성분획들이 뇌내 수분 함량에 미치는 효과

뇌허혈로 인한 뇌부종 생성에 미치는 청피 활성분획들(H₂O, MC, hexane)의 효과를 관찰하기 위하여 일과성 뇌허혈을 유발시킨 다음 5분 후에 복강내로 각 농도별로 투여하였다. 뇌허혈 유발 24시간 후, 뇌부종 정도를 관찰하기 위한 다른 방법으로 실험 동물의 뇌내 수분 함량을 측정 비교한 결과 H₂O 활성분획은 대조군에 비해 아무런 영향을 미치지 아니했으나 MC 활성분획 및 hexane 활성분획은 모두 대조군에 비하여 뇌내 수분 함량을 유의성있게 감소시켰다(Fig. 6).

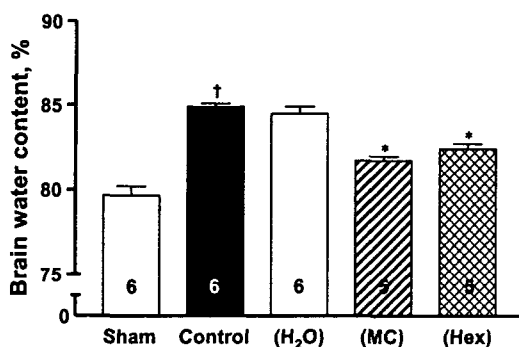


Fig. 6. Effect of three fractions of Citri Reticulatae Viride Pericarpium(CRVP, 30µg/kg, each, i.p.) on the brain water content of rats which were subjected to a transient cerebral ischemia(2-hr ischemia and 22-hr reperfusion). Numbers in columns indicate the numbers of animals. † : P<0.001 vs. sham group. * : P<0.001 vs. control group.

고 찰

뇌는 심장에서부터 박출되는 혈액의 공급을 받아 산소와

glucose 등의 영양물질을 얻음으로써 제 기능을 수행하지만 뇌에 공급되는 혈류에 장애가 발생하게 되면 산소결핍과 함께 포도당이 부족하게 되어 신경계 손상을 포함한 뇌기능장애가 나타난다⁷⁻⁸⁾. 이러한 혈류장애로 나타나는 뇌기능장애는 일과성 뇌허혈발작·가역성 뇌허혈손상·동맥경화성 뇌경색 등을 포함한 허혈성 뇌졸중과 지주막하강출혈·고혈압성 뇌출혈을 포함하는 출혈성 뇌졸중으로 대별되는데, 그 중 허혈성 뇌졸중은 충분한 양의 혈액이 뇌를 관류할 수 없을 때 또는 공급되고 있는 혈액내의 산소농도가 떨어졌을 때 발생하는 것으로 초기관류부전, 경색, 영구적인 경색 세단계에서 나타난다. 다시 말해 허혈성 뇌졸중은 정상적인 뇌혈류가 25~30ml/100g/min정도 이하가 될 경우에는 언어장애나 감각장애, 그리고 시야장애 등의 증상이 일시적으로 나타나지만 한계치인 10~25ml/100g/min 정도로 떨어지게 되면 뇌조직이 치명적으로 손상을 입게되어 운동마비와 지각마비 등을 포함한 신경기능소실 증상이 나타난다⁹⁾. 한편, 동의학에서는 이러한 허혈성 뇌졸중으로 발생하는 운동마비나 지각마비를 중풍이라 인식하였는데, 중풍의 원인으로 主火說²²⁾, 主氣說²³⁾, 濕痰說²⁴⁾ 등이 제기되었지만 근래에는 年老體衰·肝腎陰虛 등의 本虛와 風·火·痰·瘀 등의 標實로 인식되고 있다²⁵⁾. 이 중 風痰은 肝陽이 亢盛된 사람들에게서 多發되는데, 이 肝陽亢盛은 情志의 鬱結로 氣滯가 발생되고, 氣滯가 오랫동안 머물러 火로 化하기 때문에 발생되어 이를 치료할 때에는 氣滯를 다스리는 行氣之劑와 風痰을 다스리는 祛風化痰之劑를 활용하며²⁶⁾, 瘀血은 痰飲과 같이 情志의 鬱結로 氣滯가 발생되면 이로 인해 나타나는 病理的產物중의 하나로 行氣活血시키는 治法을 이용한다²⁷⁾. 이외에도 중풍의 원인과 病機가 다양하여 息風清火·豁痰通絡과 救陰回陽固脫시키는 治法들을 사용한다²⁸⁾. 行氣之劑의 대표적인 약물인 청피는 芸香科에 속한 귤의 미성숙한 과피를 말하고, 성숙한 귤의 果皮를 陳皮라고 한다. 대부분 芸香科에 속한 식물은 밀감·오렌지·레몬·유자 등의 향기 나는 식물들로 우리생활에 밀접한 관련이 있고, 향기가 나는 주된 성분으로는 limonene과 citronelle 등으로써 생리활성이 강한 물질로 알려져있다. 특히, 청피의 精油成分에는 hesperidin·myoinositol·d-limonene lavonid 배당체가 많이 들어있고, Vitamin B1이 함유되어 있으며, 청피로부터 synephrine도 얻어진다. 동의학에서는 이러한 청피가 散氣하고 沈降하는 성질이 있어 肝膽과 氣分에 入하고, 通血脈·疏肝破氣 및 消積化滯하는 작용이 있어 氣滯로 인한 胸脇疼痛 및 乳房脹痛·小腸疝氣·食積腹脹 등에 이용한다^{1-2,29)}. 최근 노령인구의 증가와 생활양식의 변화 등으로 허혈성 뇌질환에 대한 관심이 증대되면서³⁰⁾ 한약재를 이용해 뇌혈류역학에 미치는 효과¹⁰⁻¹¹⁾와 그 작용기전¹²⁻¹³⁾들을 밝히려는 연구가 활발히 진행되고 있다. 그 중에서도 청피에 대한 연구들을 살펴보면 청피가 교감신경 β수용체와 관련되어 국소뇌혈류량과 혈압을 증가시킨다는 보고¹⁴⁻¹⁵⁾가, 일과성 뇌허혈 병태모델에서는 국소뇌혈류량과 뇌연막동맥의 직경을 유의성있게 유지시킨다는 보고¹⁶⁾가, 청피의 활성물질중 MC 분획과 hexane 분획은 정상동물에서 nitric oxide synthase(NOS) 및 cyclooxygenase와 관련하여 국소 뇌혈류량과 뇌연막동맥의 직경을 유의성있게 증가시킨다는 보고

¹⁶⁾가, 일과성 뇌허혈의 병태모델에서도 MC 분획과 hexane 분획이 국소뇌혈류량과 뇌연막동맥의 직경을 유의성있게 유지시킨다는 보고¹⁷⁾가 있다. 또한 청피의 성분을 이용한 연구 중에는 synephrine이 교감신경을 흥분시킨다는 보고³¹⁾와 nobiletin이 항알러지 작용이 있다는 보고³²⁾가 있고, auraptene·marmin·tangeretin이 암세포의 증식을 억제시킨다는 보고³³⁾와 methoxylated flavonoid가 기관지 평활근을 이완시키지만 glycosided flavonoid는 腎性 고혈압을 하강시킨다는 보고³⁴⁾가 있다. 또한 일과성 뇌허혈로 인한 뇌손상 회복에 미치는 연구들을 살펴보면 platelet-activating factor(PAF) 길항제가 허혈성 뇌혈관 내 inducible NOS(iNOS) 활성도를 억제시킴으로써 NO 생성을 감소시키고, 뇌허혈 후의 뇌혈류역학을 개선시켜 줌으로써 허혈성 뇌손상의 진행을 차단하게 되어 뇌보호 작용을 나타낸다는 보고³⁵⁾와 허혈후 뇌내 백혈구 침윤과 iNOS 활성도를 억제시킴으로써 허혈성 뇌손상(뇌경색)으로부터 PAF 길항제가 뇌보호 작용을 나타낸다는 보고³⁶⁾ 및 혈소판 활성인자가 뇌허혈-재관류 손상을 일으키는 뇌내수분함량을 유의성있게 억제시켰다는 보고³⁷⁾가 있었다. 이에 저자는 청피의 활성분획들이 뇌허혈 병태모델에서 뇌혈류역학을 유의성 있게 유지시켰다라는 보고¹⁷⁾들에 착안하여 청피의 활성분획중에 뇌경색 크기와 뇌부종 발생을 억제시킬 수 있는 물질이 있을 것으로 기대되어 청피의 활성분획들(H₂O, MC, hexane)을 이용, 뇌허혈이 유발된 병태모델에 각각의 활성분획들을 투여하여 뇌경색 면적과 뇌부종 발생 억제율 그리고 뇌내수분함량을 측정하였다. 청피 활성분획들(H₂O, MC, hexane)이 뇌허혈 병태모델의 뇌경색 생성에 미치는 효과를 알아보기 위하여 각각의 농도(10 μ g/kg, 30 μ g/kg, 100 μ g/kg)를 복강내 투여한 다음 뇌절편의 뇌경색 면적을 측정하고, H₂O 활성분획을 투여한 실험군은 대조군에 비해 뇌경색 면적을 감소시켰지만 유의성은 인정되지 않았다. 그러나 MC 활성분획 30 μ g/kg과 100 μ g/kg을 투여하였을 때 대조군보다 유의성있게 뇌경색 면적을 감소시켰고, hexane 활성분획 100 μ g/kg을 투여하였을 때도 농도의존적으로 대조군에 비해 유의성있게 감소시켰다. 또한 각 뇌절편의 뇌경색 면적에 뇌절편의 두께인 2mm를 곱하여 구한 뇌전체에 생성된 뇌경색의 크기를 비교한 결과에서도 H₂O 활성분획 투여군은 대조군에 비해 별다른 변동을 나타내지 않았으나 MC 활성분획을 투여한 실험군에서는 전 농도에서 뇌경색 크기를 농도의존적으로 유의성있게 감소시켰고, hexane 활성분획 투여군도 30 μ g/kg과 100 μ g/kg을 투여하였을 때 뇌경색 크기를 유의성있게 감소시켰다. 이는 ¹⁶⁾가 보고한 바와 같이 청피 활성분획이 정상동물의 뇌혈류역학 변동을 유의하게 증가시켰다는 것과 ¹⁸⁾이 보고한 청피 활성분획중 MC 활성분획과 hexane 활성분획이 일과성 뇌허혈동물에서 나타나는 뇌혈류역학의 변동을 유의성있게 개선시켰다는 연구와 같은 결과로써 청피에 뇌허혈을 치료할 수 있는 유효한 물질이 있을 것으로 생각했던 바를 뒷받침해주고 있다. 한편, 뇌허혈 병태모델의 뇌부종 생성에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 허혈 동측 및 반대측 대뇌반구의 크기를 비교한 결과 H₂O 활성분획은 대조군에 비해 뇌부종 발생에 별다른 영향을 미치지 않았으나 MC 활성분획 30 μ g/kg과 100

μ g/kg을 투여한 실험군과 hexane 활성분획 30 μ g/kg과 100 μ g/kg을 투여한 실험군에서 모두 대조군에 비해 농도의존적으로 뇌부종의 발생을 유의성있게 억제시켰다. 또한 뇌내 수분 함량을 측정 비교한 결과에서도 H₂O 활성분획은 대조군에 비해 아무런 영향을 미치지 못했으나 MC 활성분획과 hexane 활성분획은 모두 뇌내 수분 함량을 유의하게 감소시켰다. 이는 뇌경색 크기를 감소시킨 결과와 같이 청피의 활성분획중 MC 활성분획과 hexane 활성분획에서 뇌내 수분 함량을 유의하게 감소시킴으로써 뇌허혈을 치료할 수 있는 유효물질이 청피내에 있음을 시사해주고 있다. 이상의 결과 청피에는 뇌허혈로 인해 나타나는 뇌손상을 유의성있게 억제시켜주는 물질이 있는 것으로 생각되어 앞으로 이에 대한 연구를 더욱 진행하여 청피의 유효활성물질이나 성분이 규명되어야 할 것으로 생각된다. 이와 같은 연구가 제대로 진행된다면 청피로부터 뇌허혈을 치료할 수 있는 치료제 개발이 가능하리라 판단된다.

결 론

청피 활성분획들(H₂O, MC, hexane)이 뇌허혈이 유발된 후 나타나는 뇌손상 회복에 미치는 효과를 알아보기 위하여 뇌경색 크기 및 뇌부종 생성 정도를 관찰한 결과, H₂O 활성분획은 농도의존적으로 뇌경색 면적을 감소시켰고, MC 활성분획과 hexane 활성분획은 농도의존적으로 뇌경색 면적을 유의성있게 감소시켰으며, 뇌전체에 생성된 뇌경색 크기를 농도 의존적으로 유의성있게 감소시켰다. 또 뇌부종 발생을 유의성있게 억제시켰고, 뇌내 수분 함량을 유의성있게 감소시켰다. 이상의 결과는 靑皮가 뇌허혈시 나타나는 뇌손상을 치료할 수 있는 성분이 함유되어 있다는 것을 제시해준다.

감사의 글

본 연구는 보건복지부 한방치료기술개발연구사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(HMP-99-O-11-0002-E).

참고문헌

1. 王裕生 : 中藥藥理與應用, pp. 586~588, 人民衛生出版社, 北京, 1983.
2. 李時珍 : 本草綱目, p. 434, 高文社, 서울, 1983.
3. 文濬典, 安圭錫, 崔昇勳 : 東醫病理學, pp. 134~135, 171, 高文社, 서울, 1990.
4. 朴贊國 編譯 : 病因病機學, pp. 338, 384~385, 394, 傳統醫學研究所, 서울, 1992.
5. 上海市高血壓研究編 : 高血壓症, pp. 3~13, 32~33, 上海科學技術出版社, 上海, 1978.
6. 上海中醫學院編 : 中醫內科學, pp. 297~309, 商務印書館, 香港, 1975.
7. 김기석 : 뇌, pp. 49~50, 성원사, 서울, 1989.

8. 대한병리학회 : 병리학, pp. 1263~1264, 고문사, 서울, 1994.
9. 이경은, 김경환 : 허혈, 재관류 손상에서 뇌조직 아민 변동과 Free Radical과의 관련성, 大韓神經科學會誌, 8(1):2~8, 1990.
10. 박수현, 김경환 : 皂角大黃湯이 血壓 및 局所腦血流量에 미치는 影響, 東醫病理學會誌 12(2) : 117~124, 1998.
11. 崔政和, 鄭鉉雨 : 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.
12. 鄭鉉雨, 康成溶, 白承和 : 石菖蒲가 血壓 및 局所腦血流量에 미치는 影響, 大韓本草學會誌 14(2) : 81~88, 1999.
13. 申榮日, 趙卿化, 鄭鉉雨, 康成溶, 黃勁澤 : 蔓荊子の 腦血流量에 대한 研究, 東醫病理學會誌, 14(1) : 90~98, 2000.
14. Huang, K.C. : The pharmacology of Chinese Herbs, p. 210, CRC, U.S.A., 1993.
15. Nam-Soon, Kim : Experimental Study of Citri Reticulatae Viride Pericarpium, Graduate School of Wonkwang Univ., 1998.
16. Geum-Soo, Lee : Experimental Study of Citri Reticulatae Viride Pericarpium extract on the Cerebral Hemodynamics in Rats, Graduate School of Dongshin Univ., 2001.
17. 정현우, 이원석 : 靑皮活性分劃이 一過性 腦虛血 病態모델의 腦血流量學에 미치는 實驗的 效果, 東醫生理病理學會誌 15(6) : 862~868, 2001.
18. Longa, E.Z., Weinstein, P.R., Carlson, S., Cummins, R. : Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats, Stroke 20(1) : 84~91, 1989.
19. Bederson, J.B., Pitts, L.H., Germano, S.M., Nishimura, M.C., Davis, R.L., Bartkowski, H.M. : Evaluation of 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride as a stain for detection and quantification of experimental cerebral infarction in rats, Stroke 17(6) : 1304~1308, 1986.
20. Hatashita, S., Hoff, J.T., Salamat, S.M. : Ischemic brain edema and the osmotic gradient between blood and brain, J .Cereb Blood Flow Metab 8(4) : 552~559, 1988.
21. Snedecor, G.H. and Cochran, W.G. : Statistical Methods, 6th ed. Amos. Iowastate Univ., 1967.
22. 劉完素 : 素問玄機原病式, pp. 170~172, 浙江科學技術出版社, 浙江, 1984.
23. 李東垣 : 東垣十種醫書, pp. 635~636, 成輔社, 서울, 1983.
24. 方 廣 : 丹溪心法附錄(上), pp.67~69, 大星文化社, 서울, 1982.
25. 歐陽忠興 主編 : 心腦病證治精要, pp. 430~451, 科學技術文獻出版社, 北京, 1999.
26. 전국한의과대학 병리학교실 編 : 韓方病理學, pp. 254~255, 한의문화사, 提川, 2001.
27. 辛民教 : 臨床本草學, p. 379, 南山堂, 서울, 1986.
28. 孟景春 · 周仲瑛 : 中醫學概論, pp. 401~403, 人民衛生出版社, 北京, 1987.
29. Yamanishi, T., Kobayashi, A., Mikumo, Y., Nakasone, Y., Kita, M. and Hattori, S. : Composition of peel oil from Citrus unshiu., Agric. Biol. Chem. 32(5) : 593~598, 1968.
30. 나영설, 윤상협, 민병일 : 최근 뇌졸중에 대한 역학적 고찰, 경희의학 7 : 280~286, 1991.
31. Kinoshita, T., Sameshita, M. and Sankawa, U. : Isolation of a samptomimetic substance from chines medical drugs originated from Citrus species, Shoyakugaku Zasshi 33 : 146, 1979.
32. Chun, Y.T. and Sankawa, U. : Screening of antiallergic effect in traditional medicinal drugs and active constituents of Aurantii Fructus Immaturus, Shoyakugaku Zasshi 43(4) : 314, 1989.
33. Satoh, Y., Tashiro, S., Satoh, M., Fujimoto, Y., Xu, X-Y. and Ikekawa, T. : Studies on the bioactive constituents of Auratii Fructus Immaturus, Yakugaku Zasshi 116(3) : 244, 1996.
34. Soon-Ok, Baik : Study on components and the biological activity of flavonoid from Pericarpium Citri Nobilis, Graduate School of Wonkwang Univ., 1999.
35. 이원석, 고수연 : PAF 길항제가 일과성 뇌허혈에 의한 뇌혈류역학 변동에 미치는 효과, 한국응용약물학회지 7 : 234~241, 1999.
36. 이원석, 노순기, 박규현 : PAF 길항제가 허혈성 대뇌 피질내 Nitric Oxide 합성에 미치는 영향, Korean J. physiol pharmacol. 1 : 665~672, 1997.
37. 이원석, 임병용, 홍기환 : 뇌의 허혈-재관류손상에 대한 연구 ; 혈소판 활성화인자의 관련, 대한약리학회지 29(1): 1~8, 1993.