清營湯이 CHT로 유발된 백서의 뇌부종 및 신경장애 증상에 미치는 영향

정상수* · 이상관 · 성강경

원광대학교 한의과대학 심계내과학교실

Effects of Cheongyoung-tang on CHT-Induced Brain Edema and Neurological Disturbance Symptom in Rats

Sang Su Cheong, Sang Kwan Lee, Kang Keyng Sung

Department of Cardiovascular Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Wonkwang University

This study was carried out to evaluate Effects of Cheongyoung-tang on CHT-Induced Brain Edema and Neurological Disturbance Symptom in Rats. we make a comparative study of the such parameters as neurological severity score(NSS) and changes in water content, lactate, glucose and hematological substance. 1. ⊿NSS increased in CYT1 and CYT2 as compared with the control group, which showed no efficacy. 2. In water content of both hemispheres, CYT1 and CYT2 as compared with the control group have no difference. 3. Water content of the left hemisphere decreased in CYT1 and CYT2 as compared with the control group. 4. The lactate level in serum decreased in CYT1 and CYT2 as compared with the control group. 5. In hematological changes, RBC, PLT and MCHC increased in CYT1 and CYT2 as compared with the control group, but MCV decreased. According to these results, CYT has an effect on CHT-induced brain edema and neurological symptom.

Key words : Cheongyoung-tang(清營湯), Brain edema, Neurological disturbance

서 론

淸營湯은 《溫病條辨》[1-4]에 "太陰溫病, 不可發汗, 發汗而汗不出者, 必發斑疹, 汗出過多者, 必神昏譫語. ………神昏譫語者 淸營湯主之"라 하였고, "脈虛夜寐不安, 煩渴舌赤, 時有譫語, 目常開不閉, 或喜閉不開, 暑入手厥陰也. 手厥陰暑溫, 淸營湯主之."라 하여 溫熱邪가 營分에 침입한 질환에 사용되고 있다. 營分證은 舌紅, 斑疹, 煩躁不安, 神昏譫語, 痙厥抽搐 등이 主症으로 나타나는데, 이 중 神志障碍는 邪熱이 營分에 侵入하여 熱이 神明을 擾亂시켜 心神이 擾動되거나, 營陰不足으로 心神이 失養되거나 또는 邪毒熾盛하여 그 熱이 心包를 鬱閉시킨 所致이며, 驚厥抽搐은 營熱이 熾盛하여 熱盛動風, 肝風內動하게 된 所致이다[5-10,19-20]. 의식장애는 두개내병변, 내분비질환, 순환장애, 약물, 중독, 정신적 요인 등이 원인으로 발생한다. 그 중 뇌혈관질환에서 나타나는 의식장애는 주로 뇌부종에 의한다[11-13]. 뇌부종은 뇌수분량이 과다해지는 증상으로, 두개내압의 증가를 유발시키는데, 이는 고혈압성 뇌증, 뇌출혈 및 두부손상시에 나타나며, 한계 이하로 뇌혈류저하를 일으키고 뇌조직의 대사장애를 일으켜 뇌기능부전을 발생시킨다[11-14].본 연구에서는 의식장애에 사용하고 있는 淸營湯[5-10]이 뇌출혈로 인한 뇌부종에 미치는 효과를 구명하기 위하여 白鼠에게 closed head trauma(이하 CHT) 모델에 의하여 뇌부종을 유발시킨 후 淸營湯을 투여하여, 신경학적 장애를 판정하는 neurological severity score(이하 NSS)와 뇌부종의 정도를 판정하는 뇌조직의 water content 및 혈액과 혈청학적 변화를 관찰하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

* 교신저자 : 정상수, 광주광역시 남구 주월동, 원광대학교 부속한방병원
E-mail : css9180@hanmail.net, Tel : 062-670-6526
· 접수: 2002/07/20 · 수정: 2002/08/31 · 채택 : 2002/09/24

재료 및 방법

1. 동물

본 실험에 사용한 동물은 체중이 약 300±30g인 Sprague Dawley계의 웅성 白鼠를 사육장(실내온도 24~26℃)내에서 물과 사료(삼양사료)를 충분히 섭취하게 하면서 일주일동안 실험실 환경에 적응시킨 후 실험에 사용하였다.

2. 약재

본 실험에 사용한 淸營湯(Cheongyoung-tang, 이하 CYT)1)의 처방은 《溫病條辨》에 의거하였으며, 약재는 원광대학교 부속 광주 한방병원에서 구입한 후 엄선하여 사용하였고, 1貼의 내용과 분량은 다음과 같다(Table 1).

Table 1. Prescription of Cheongyoung-tang per pack

韓藥名	生藥名	重量(g)
犀角鎊	Bubalus bubalis L.	6
生地黃	Rhizoma Rehmanniae	10
玄 蔘	Radix Scrophulariae	6
麥門冬	Radix Ophiopogonis	6
金銀花	Flos Lonicerae	6
丹 蔘	Radix Salviae Miltiorrhizae	4
連 翹	Fructus Forsythiae	4
黃 連	Coptis Chinensis Franch	3
竹葉心	Folium Phyllostachyos	2
Total Amounts		47

3. 검액 조제

淸營湯 2첩 분량을 증류수 1,200㎖과 함께 3시간 동안 끓인 다음 여과지로 여과하고, 원심분리기(Centricon T-42K, Italy)로 5,000rpm에서 10분간 원심분리하여 상등액을 취하였다. 상등액은 rotary evaporator (Buchi, Netheland)로 감압농축 후, 농축된 檢液을 동결건조기(삼원주식회사)에서 -70℃에서 24시간 동결건조하여 최종적으로 얻어진 檢液의 양은 30.3.g이었다.

4. 뇌손상 유발

CHT를 유발시키기 위하여 먼저 白鼠를 ether로 마취시킨 후 충격을 가할 부위인 궁융부 좌측 2~3㎜ 부분의 두피를 절개한다. 두피를 절개한 것은 drop device를 이용하여 가하는 충격이 두개골로 곧바로 전달되도록 하기 위해서이다. Drop device는 Shapira 등[25]이 사용하였던 것을 사용하였다.

5. 약물 투여 및 실험군 설정

CHT를 유발한 후 약물 투여량은 동결건조에 의해서 얻어진 30.3g(60kg 성인이 3회 복용하는 분량)을 기준으로 하여 1회 분량과 동일한 량인 168.3㎎/㎏을 투여하는 군을 CYT1이라 하였고, 4배의 양인 673.2㎎/㎏을 투여하는 군을 CYT2로 하여 실험을 시행하였다. 즉 CYT1는 CHT 유발 후 CYT 168.3㎎/㎏을 7시간 간격으로 4회 투여(1, 8, 15, 22시간째) 하였으며, CYT2는 유발 후 CYT 632.7㎎/㎏을 7시간 간격으로 4회 투여(1, 8, 15, 22시간째) 하였다. 약물의 투여는 모두 oral zonde needle (Natsume, Japan)을 이용하여 경구 투여하였다. CHT를 유발한 후 약물 투여를 시행하지 않은 군을 대조군으로 하였다(Table 2).

6. Neurological severity score 측정

NSS 측정은 Shapira 등[25-27]의 方法에 따라서 시행하였다. 아래의 표에 제시된 바와 같이 각 항목에 해당되면 1점씩 점수를 부여하였다. 신경학적 장애가 가장 크게 발현되면 최대 14점이 주어졌으며, 신경학적 장애가 없는 상태는 최소 0점이 주어졌다 (Table 3).

Table 2. Classification and content for control and experiment groups

Groups	Treatment	Contents
Control	CHT	Maintenance without treatment for 24hr following CHT
CYT1	CHT + CYT 168.3㎎/㎏	Administration of CYT(p.o. 168.3㎎/㎏) respectively at 1hr, 8hr, 15hr, 22hr following CHT
CYT2	CHT + CYT 673.2㎎/㎏	Administration of CYT(p.o. 673.2㎎/㎏) respectively at 1hr, 8hr, 15hr, 22hr following CHT

CHT : closed head trauma. CYT : The final amount of 30.3g was obtained after boiling, extraction and freezing dryer out of raw herbal medicines.

Table 3. Neurological severity score of rats after closed head trauma

Characteristics	Points
Motility	
Inability to exit from a circle (120㎝ in diameter) when left in the center	
within 15~29 sec.	1
within 30~179 sec.	1
〉 180 sec.	1
Hemiplegia	1
Inability to move	1
Reflex	
Flexion of an hindlimb when raised by tail	1
Behavior	
Loss of seeking behavior	1
Prostration	1
Functional tests	
Failure in beam-walking task	
8.5㎝	1
5.0㎝	1
2.5㎝	1
Failure of beam-balancing task(1.5㎝ wide)	
For 20 sec.	1
For 40 sec.	1
For 60 sec.	1
Maximum score	14

7. Brain edema 측정

CHT로 유발된 brain edema의 양을 구하기 위하여 Elliot의 wet-dry weight 법[28]을 이용하여 brain tissue water를 정량적으로 측정하였다. CHT 유발 후 2회의 NSS 검사를 시행한 다음 guillotine을 이용하여 sacrifice 시켰다. 즉시 조심스럽게 두개골을 제거시켜 두뇌를 적출하였으며, 대뇌 부분 약 50㎎ 정도를 선택하고, medline 부분을 따라 좌우를 나눈 후 balance(Metler, 편차 0.001㎎)로 wet weight를 측정한 다음, 105℃ dry oven(제이오텍주식회사) 안에 넣고 48시간 건조시킨 후 dry weight를 측정하여 아래의 공식에 의하여 water content를 구하였다.

$$\%\ Tissue\ Water\ Content = \frac{tissue\ wet\ weight - tissue\ dry\ weight}{tissue\ wet\ weight} \times 100$$

8. Biochemical change 측정

Lactate, glucose의 변화를 관찰하기 위하여 약 1.5㎖의 혈액을 얻어 고속원심분리기(CENTRIKON T-42K, Kontron, Italy)에서 5,000 rpm으로 10분간 시행하여 혈청을 분리하였다.

1) Lactate

p-Hydroxydiphenyl solution(1.5g의 p-Hydroxydiphenyl을 10㎖의 5% NaOH와 약간의 증류수에 녹여 총 100㎖이 되도록 함), lactate standards solution(0.213g의 순수한 lithium lactate를 100㎖의 증류수가 들어 있는 1 liter volumetric flask에 넣어 녹임, 진한 황산 1㎖을 가하고, 총 1000㎖이 되도록 DW로 희석함, 1㎎/5㎖), working standard solution(5㎖의 stocksolution을 증류수 100㎖까지 희석함, 0.01㎎/㎖)을 각각 준비한다. 제단백을 위하여 Folin-Wu filtrate를 시행한다. 즉 혈청(혈장) 1용 분량에 8용 분량의 DW와 0.5용 분량의 sodium tungstate 0.30M(10%)과 0.5용 분량의 sulfuric acid 0.33M을 잘 섞은 후 10분간 방치한 다음 원심분리하여 상청액을 사용한다. 원침관 3개를 준비한다. 1원침관에는 상청액 2㎖를 10㎖ 눈금의 원침관에 옮긴다. 2원침관에는 표준 lactic acid 용액 5㎖(0.01㎎/㎖)로 가하고 농도별로 2개 추가한다. 3원침관에는 증류수를 넣는다. 각 시험관에 20% 황산동용액($CuSO_4 \cdot 5H_2O$ 100g + DW total 50㎖) 1㎖씩을 가하고 증류수를 10㎖까지 채운다. 각 시험관에 수산화칼슘 분말 1g씩을 넣고 파라필름으로 막고, 이를 세게 흔들어 균일하게 퍼지게 하고 실온에서 30분간 방치한 후 원심분리하여 침전시킨다. 시험관(내경 18~23㎜)에 상층액 1㎖를 옮기고, 0.05㎖의 4% 황산동($CuSO_4 \cdot 5H_2O$ 100g + DW total 50㎖)을 가하며, ice로 차게한다. 유리 뷰렛으로 6㎖의 진한 황산을 천천히 가한다. 이를 5분간 끓는 물에 넣은 후, 수도물에서 20℃이하로 식힌다. 0.1㎖의 p-Hydroxydiphenyl을 한 방울씩 가하면서 옆으로 흔들어 침전물이 엉기지 않고 퍼지게 한다. 30℃되는 물이 담긴 비이커에 넣어 30분간 방치하고, 1회 이상 흔들어서 침전물이 퍼지게 한다. 끓는 물에 정확히 90초간 넣고, 찬물로 실온까지 식힌다. 즉시 내용물을 큐벳에 옮겨 UV-spectrophotometer(Kontron, Italy)를 이용하여 흡광도를 560㎚에서 측정한다. Lactate 활성의 계산은 검체의 흡광도를 표준액의 흡광도로 나누어 25를 곱해주며, 이 값이 혈액 100㎖에 들어있는 lactate 활성이 된다.

2) Glucose

Glucose 측정방법은 4-amionantipyrin 17.5㎎과 0.2㎖의 glucose oxidase를 가한 것을 준비하고(A시약), phenol 0.2g과 Nacl 0.9g을 100㎖의 증류수에 녹인 것을 준비한다(B시약). Glucose standard는 glucose 400㎎/㎗를 준비하여, serial dilution한 후 510㎚에서 흡광도를 측정한다. 그리고 각 sample 5㎕를 혼합하여 10분간 상온에 방치한 후, B시약 1000㎕를 넣는다. 이 후 각 510㎚에서 각 sample의 흡광도를 UV-spectrophotometer (Kontron, Italy)로 측정하였다.

9. Hematological change 측정

혈액학적 변화관찰을 위하여 200㎕의 全血을 EDTA bottle에 넣었으며, 즉시 혈액측정기(K-800, Sysmax, Japan)를 이용하여 RBC, PLT, MCV, MCHC를 측정하였다.

10. 통계처리

실험 결과에 대한 통계적 처리는 SAS(Statistical Analysis System) program에 의하여 각 실험군 별로 평균치와 표준오차를 계산하였고, α=0.05 수준에서 유의성을 검정하였다.

실험성적

1. Neurological severity score 변화

白鼠에게 CHT를 유발시킨 후 1시간째와 24시간째에 NSS를 각각 2회 시행하였다. 淸營湯 168.3㎎/㎏을 7시간 간격으로 4회 구강투여한 군(CYT1)과 673.2㎎/㎏을 7시간 간격으로 4회 구강투여한 군(CYT2)에서 ⊿NSS를 측정한 결과, 대조군에서는 1.00±0.41, CYT1에서는 3.00±1.71, CYT2에서는 2.29±1.66을 각각 나타내었다. 즉 대조군에 비하여 淸營湯을 투여한 CYT1과 CYT2에서 증가의 경향을 보여 주었으나 유의성은 인정되지 않았다(Fig. 1).

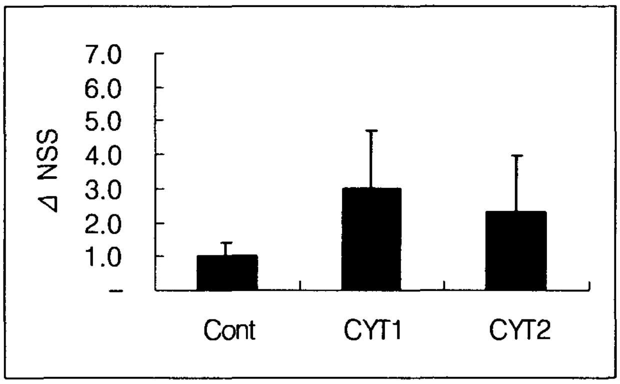

Fig. 1. Change of ⊿NSS in each groups. ⊿NSS was measured 1 hr and 24 hrs following CHT. CYT1 and CYT2 were treated with 168.3㎎/㎏ and 673.2㎎/㎏ of herbal medication(Cheongyoung -tang) each four times with 7 hour interval.

2. 뇌부종 변화

뇌부종의 상태는 brain tissue의 water content를 측정하여 판정하였다. 백서에 CHT를 유발시킨 다음 각 군별로 24시간 후에 뇌를 적출하여 左右 뇌에 대하여 각각 wet weight를 측정하였고, 이를 건조시켜 dry weight를 측정하여 비교 평가하였다. CHT에 의하여 손상된 좌측 뇌와 손상되지 않은 우측 뇌를 비교한 결과, 대조군의 경우 우측 뇌는 76.53±0.34%인 것에 비하여 좌측 뇌는 78.64±0.48%를 보였고, CYT1의 경우 우측 뇌는 76.75±0.10%인 것에 비하여 좌측 뇌는 77.15±0.33%를 보였으며, CYT2의 경우 우측 뇌는 77.03±0.12%인 것에 비하여 좌측 뇌는 77.86±0.85%를 나타내었다. CHT 유발 후 약물이 투여되지 않은 대조군에서는 water content가 좌우에 차이가 나타났으나($P<0.05$), 淸營湯이 투여된 CYT1과 CYT2에서는 좌우에 차이가 대조군보다 감소되는 경향을 보였다(Fig. 2).

좌측 뇌의 group간 water content를 비교한 결과, 대조군에 비하여 CYT1에서는 유의성 있는 감소를 나타내었으며($P<0.05$), CYT2에서는 유의성이 없었다(Fig. 3-A). 우측 뇌의 group간 water content를 비교한 결과, 대조군에 비하여 CYT1, CYT2 모두 유의성을 나타내지 않았다(Fig. 3-B).

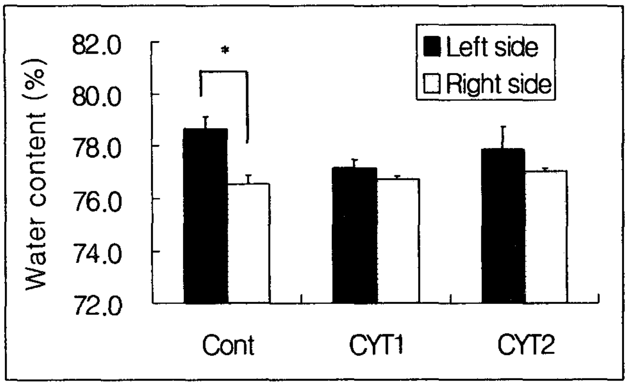

Fig. 2. Change of water content was measured at both right and left hemisphere. CYT1 and CYT2 were treated with 168.3㎎/㎏ and 673.2㎎/㎏ of herbal medication (Cheongyoung-tang) each four times with 7 hour interval. The damaged left hemisphere showed significantly higher water content (p<0.01) than the right hemisphere in control group. *, Statistically different compared with control(*, P<0.05).

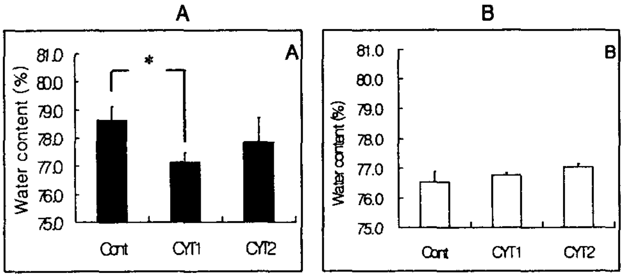

Fig. 3. Change of water content in the left hemisphere(A) and right hemisphere(B) was compared among groups. CYT1 and CYT2 were treated with 168.3㎎/㎏ and 673.2㎎/㎏ of herbal medication (Cheongyoung-tang) each four times with 7 hour interval. CYT1 in the left hemisphere showed significant reductions of water content (p<0.05) compared with the control. *, Statistically different compared with control(*, P<0.05).

3. 혈청 lactate 변화

白鼠에 CHT를 유발시킨 후 淸營湯 168.3㎎/kg을 7시간 간격으로 4회 구강투여한 군(CYT1)과 673.2㎎/kg을 7시간 간격으로 4회 구강투여한 군(CYT2)에서 혈청 중 lactate level을 측정한 결과, 대조군에서는 25.03±0.78㎎/dℓ, CYT1에서는 23.22±0.75㎎/dℓ, CYT2에서는 22.93±0.44㎎/dℓ를 각각 나타내었다. 즉 대조군에 비하여 淸營湯을 투여한 CYT2에서 유의성 있는 감소를 나타내었으며(P<0.05), CYT1에서는 유의성이 인정되지 않았다 (Fig. 4).

4. 혈청 glucose 변화

白鼠에 CHT를 유발시킨 후 淸營湯 168.3㎎/kg을 7시간 간격으로 4회 구강투여한 군(CYT1)과 673.2㎎/kg을 7시간 간격으로 4회 구강투여한 군(CYT2)에서 혈청 중 glucose level을 측정한 결과, 대조군에서는 159.07±3.59㎎/dℓ, CYT1에서는 151.69±7.56㎎/dℓ, CYT2에서는 162.21±8.81㎎/dℓ를 각각 나타내었다.

즉 대조군에 비하여 淸營湯을 투여한 CYT1과 CYT2 모두 유의성이 인정되지 않았다(Fig. 5).

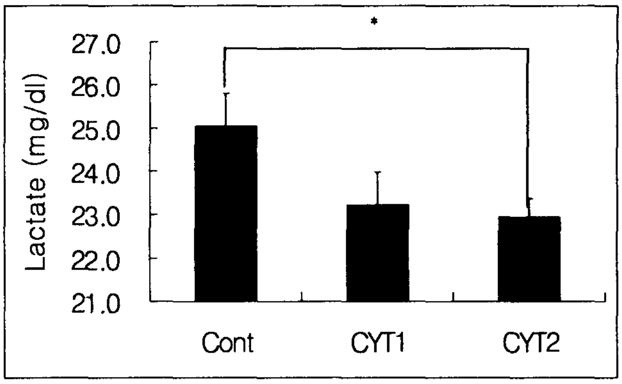

Fig. 4. Effect of CYT1 and CYT2 on serum lactate level in rats. CYT1 and CYT2 were treated with 168.3㎎/㎏ and 673.2㎎/㎏ of herbal medication(Cheongyoung-tang) each four times with 7 hour interval. *, Statistically different compared with control(*, P<0.05).

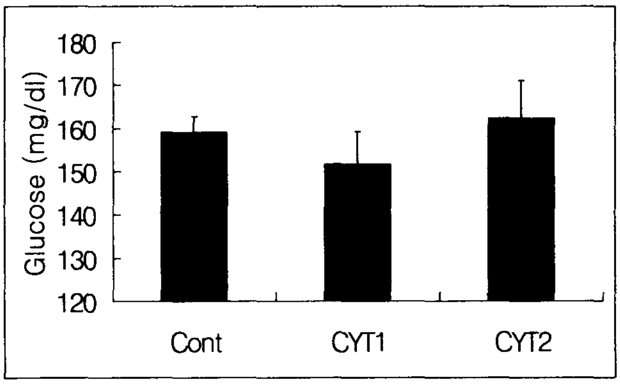

Fig. 5. Effect of CYT1 and CYT2 on serum glucose level in rats. CYT1 and CYT2 were treated with 168.3㎎/㎏ and 673.2㎎/㎏ of herbal medication(Cheongyoung-tang) each four times with 7 hour interval.

5. 혈액학적 변화

白鼠에 CHT를 유발시킨 후 淸營湯 168.3㎎/kg을 7시간 간격으로 4회 구강투여한 군(CYT1)과 673.2㎎/kg을 7시간 간격으로 4회 구강투여한 군(CYT2)에서 혈액학적 변화를 관찰한 결과, RBC, PLT, MCV, MCHC의 parameter에서 대조군에 비하여 유의한 차이를 나타내었다. RBC의 경우 대조군에서는 6.47±0.243(106/㎕), CYT1에서는 7.02±0.164(106/㎕), CYT2에서는 7.20±0.251(106/㎕)를 각각 나타내어 대조군에 비하여 CYT2에서 유의성 있는 증가(P<0.05)를 나타내었으며, PLT의 경우 대조군에서는 710.4±177.08(103/㎕), CYT1에서는 1,128.0±76.74(103/㎕), CYT2에서는 1,122.9±94.01(103/㎕)를 각각 나타내어 대조군에 비하여 CYT1, CYT2 모두 유의성 있는 증가(P<0.05)를 나타내었다. MCV의 경우 대조군에서는 57.39±0.784(fℓ), CYT1에서는 52.50±2.400(fℓ), CYT2에서는 53.73±1.075(fℓ)를 각각 나타내어 대조군에 비하여 CYT1에서 유의성 있는 감소(P<0.05)를 나타내었으며, MCHC의 경우 대조군에서는 33.96±0.471g/dℓ, CYT1에서는 34.93±0.451g/dℓ, CYT2에서는 35.33±0.187g/dℓ를 각각 나타내어 대조군에 비하여 CYT2에서 유의성 있는 증가(P<0.05)를 나타내었다(Fig. 6-A, B, C, D).

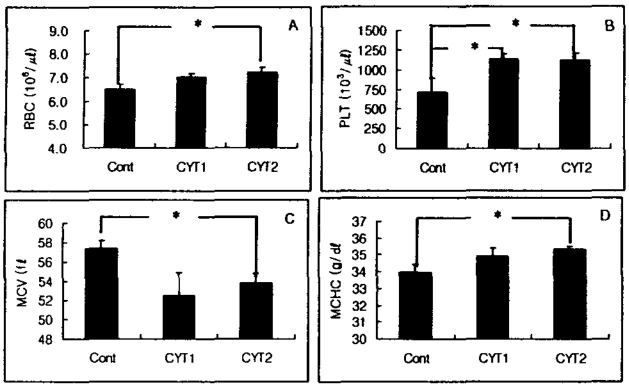

Fig. 6. Change of haematological parameters in each groups. CYT1 and CYT2 were treated with 168.3㎎/㎏ and 673.2㎎/㎏ of herbal medication (Cheongyoung-tang) each four times with 7 hour interval. *, Statistically different compared with control(*, P<0.05).

고 찰

뇌혈관질환으로 발생되는 뇌부종은 혈관폐색으로 인한 세포독성 부종과 혈관성 부종 그리고 세포간질성 부종이 있다[13-14]. 최근 급성기의 허혈성 뇌부종의 기전으로 Blood Brain Barrier의 파괴가 작용한다는 사실이 실험적으로 관찰되었는데, 여기에는 세포독성 및 혈관성 부종이 모두 관여한다고 할 수 있다[23]. 세포독성 부종은 저산소성 손상시 발생되며, 혈관폐색 후 수초 내지 수분이면 일어나고 대사장애와 독성 등에 의해 모든 세포 구성성분(신경세포, 교세포, 내피세포)이 체액을 흡수하여 부종이 되며 상대적으로 세포외액 공간은 줄게 된다. 산소결핍의 문제는 세포내에서 ATP의존성 Na펌프에 이상을 일으키고 세포내에 Na가 축적되며 수분이 따라 들어오게 된다[14,17,23]. 혈관성 부종은 백질부분에 제한되어 나타나며, 모세혈관 내피세포의 투과율이 증가되어 혈장이 세포외 공간으로 이동하기 때문인데, 수시간 내지 수일 후에 발생하는 것으로 알려져 있다[13-14]. 뇌부종으로 두개내압이 상승하면 頭痛, 惡心, 嘔吐, 乳頭浮腫, 復視, 意識障碍, 性格 및 行動의 變化 등이 출현하는데, 흔한 이유로는 고혈압에 의한 뇌실질의 출혈을 비롯한 뇌졸중과 두부외상을 들 수 있다[11-12]. 치료는 뇌압상승을 감소시키고, 뇌혈류를 증가시켜 뇌허혈을 방지하고, 뇌의 산소이용을 원활히 하는 것이며, 의식이 나빠질 경우에는 탈수시켜 혈중 나트륨 농도를 정상 또는 높게 유지하는 것이 좋은 방법이다[11-12,15]. 뇌조직에 허혈성 병변이 초래되면 10-20초내에 뇌파에서 뇌의 활동이 정지되었음을 볼 수 있으며, 30초내에 Na-K pump의 장애가 되고 Na의 세포내 유입에 수분이 수동적으로 따라 들어가 3분내에 세포내 부종이 유발되며, 5-10분 후에는 Lactate의 증가 및 Glucose의 소멸이 오게 된다[24]. 망막 · 뇌 · 적혈구와 같은 세포에서는 호기적 조건하에서 Glucose를 Lactate로 변환시킨다[18,29]. 허혈성 뇌졸중에서 혈액공급의 차단이 일어나면 O_2 및 glucose를 공급받던 뇌세포들은 세포내로 H^+의 유입이 일어나고 anaerobic glycolysis에 의해 lactate는 15μM/g 이상까지 증가하며, lactic acidosis를 일으켜, 25μM/g이상이면 비가역적 뇌손상을 일으킨다[11,30]. 연구에 의하면, glucose level은 허혈성 뇌손상시 모든 환자에서 낮았으며, 치사한 대부분의 환자에서 zero이었다[31]. 최근연구에 의하면, lactate uptake에 있어서 증가는 신경원이 glucose를 에너지원으로 사용하는 작용이 감소할 때 나타난다[33-34]. 손상된 뇌는 ECF에서 lactate를 사용함으로써 glucose를 보호할 수 있으며[32], lactate의 uptake는 glucose carbon이 CO_2로 변환되는 것을 방해한다[33]. in vitro 연구에 의하면, Lactate는 신경에 있어서 Glucose 보다 에너지원으로서 제공되며[33-34], 시냅스의 기능을 보조한다고 한다[32]. 뇌손상시 Lactate는 carrier-mediated transport system에 의하여 Blood Brain Barrier를 통과하여 에너지 물질로서 작용한다[32]. 허혈성 장애로 인해 뇌혈류와 대사요구(O_2-Glucose)사이에 불일치가 초래되면 대사과정에 의한 독성물질이 생성되거나 침착되어 세포독성 장애로 인해 신경세포가 사망하게 된다. barbiturates는 뇌대사를 저하시킴으로써 신경조직의 O_2 및 Glucose 요구량을 감소시키게 되고, free radicals의 생성을 차단하는 약물이다[13]. 中風은 症狀의 輕重에 따라 中絡 · 中經 · 中腑 · 中臟으로 구분하고[16-17,21-22], 中經絡과 中臟腑의 구분은 意識障碍의 有無를 기준으로 하며, 意識障碍가 나타나는 中臟腑의 치료에는 淸肝熄風, 滋陰潛陽, 滌痰降濁, 辛溫開竅, 淸熱化痰, 回陽固脫 등의 治法이 사용된다[16-17]. 淸營湯은 淸營解毒, 透熱養陰의 效能이 있어서, 邪熱이 營分에 침입하여 아직까지는 血을 動하지 않고 血熱의 形勢가 비교적 가벼운 경우로 舌紅, 斑疹, 煩躁不安, 痙厥抽搐 등이 나타날 때를 주치로 하는 처방이다. 淸營湯이 뇌출혈로 인한 신경장애 증상과 뇌부종에 미치는 영향을 알아보기 위하여, 白鼠에 CHT를 유발시킨 후 신경학적 장애의 변화를 neurological severity score(NSS)의 변화를 통하여 조사하였고, 뇌부종의 정도를 판정하는 뇌의 water content의 변화를 조사하였으며, 뇌대사 및 혈류의 변화에 대한 영향을 알아보기 위하여 혈청 glucose, 혈청 lactate 및 RBC, PLT, MCV, MCHC의 변화도 관찰하였다. 대조군과 CYT1과 CYT2에서 ΔNSS를 측정한 결과, 대조군에 비하여 CYT1과 CYT2에서 ΔNSS가 유의성 있는 증가를 보이지는 않았으나 모두 증가한 것으로 보아 淸營湯이 신경학적 장애를 개선시키는데 일정한 효과가 있는 것으로 생각되며, 淸營湯이 뇌출혈시 뇌부종에 미치는 영향을 알아보기 위하여 CHT에 의하여 손상된 좌측 뇌와 손상되지 않은 우측 뇌의 water content를 비교한 결과, 약물이 투여되지 않은 대조군에서는 water content가 좌우에 차이가 나타났으나($P<0.05$), 淸營湯이 투여된 CYT1과 CYT2에서는 좌우에 차이가 대조군보다 줄어든 경향을 보였다. 또한 좌측 뇌(병소부위)의 group간 water content를 비교한 결과, 대조군에 비하여 CYT1에서는 유의성 있는 감소를 나타내었으며($P<0.05$), CYT2에서는 유의성이 없었으나 CYT1, CYT2 모두 대조군에 비하여 감소하였다. 이상의 결과는 淸營湯이 water content를 감소시켜 뇌부종을 개선시키는 효과가 있다는 것을 나타내는 것이며, 우측 뇌는 group간 water content를 비교한 결과, 대조군에 비하여 CYT1, CYT2 모두 유의성을 나타내지 않은 것으로 보아 淸營湯이 출혈부위에 선택적으로 작용한 것으로 사료된다. 또한, 淸營湯의 용량에 따른 뇌부종 감소의 비교에서, CYT1이 CYT2보다 ΔNSS와 water content 감소에 효과적인 것으로 나타났으며, 용량과 효과의 관계에 대한 연구는 향후 더욱

필요할 것으로 생각된다. 淸營湯이 뇌출혈시 뇌세포의 대사에 미치는 영향에서 혈청 lactate level은 대조군에 비하여 CYT1, CYT2에서 모두 감소했으며, 특히 CYT2에서 유의성 있는 감소를 나타내었고, 혈청 glucose level은 대조군에 비하여 CYT1에서는 감소하고, CYT2에서는 증가하였다. Lactate level의 감소는, Lactate가 Blood Brain Barrier를 통과하여 나타나는 세포독성 작용을 감소시킨 것으로 생각되며, 또한 glucose대신 에너지원으로 많이 사용되고, glucose가 해당되는 것을 방해하는데 사용되어 유발된 것으로 추측할 수 있으며, glucose level이 CYT2에서 증가한 것은 lactate가 glucose를 보호한 것으로 생각할 수 있다. 그러나 CYT1에서는 감소한 것으로 보아 용량과 효과에 대한 추후 연구가 필요할 것으로 사료된다. 혈액학적 변화에서, RBC, PLT, MCV, MCHC의 parameter에서 CYT1과 CYT2 모두 대조군에 비하여 유의한 차이를 나타내었는데, RBC, MCHC의 경우 대조군에 비하여 CYT2에서 유의성 있는 증가($P<0.05$)를 보여주었고, PLT의 경우 대조군에 비하여 CYT1, CYT2 모두 유의성 있는 증가($P<0.05$)를 나타내었으며, MCV의 경우 대조군에 비하여 CYT1에서 유의성 있는 감소($P<0.05$)를 나타내었다. 국소뇌혈류는 해당부위의 대사소요정도, 즉 해당조직이 필요로 하는 만큼에 부합하는 O_2 및 Glucose의 공급량에 따라 좌우된다[13]. 본 실험에서 RBC, MCHC의 증가와 MCV의 감소는 손상된 뇌조직으로의 산소공급이 증가되어 뇌혈류대사가 개선된 것이라고 사료되며, 그 기전에 대해서는 향후 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 PLT의 증가는 출혈성 질환의 止血에 효과가 있을 것으로 생각되어진다. 이상의 결과로 보아 淸營湯은 뇌의 water content를 감소시키고 뇌대사를 개선시키며, 뇌의 혈액학적 변화에 영향을 미쳐 산소공급을 원활하게 하는 것으로 사료된다.

결 론

淸營湯이 뇌출혈로 인한 뇌부종 및 뇌대사에 미치는 효과를 알아보기 위하여, CHT 모델에 의해 뇌부종을 유발시킨 다음 淸營湯을 투여하여 NSS, 뇌조직의 water content, 혈청 lactate, 혈청 glucose 및 혈액학적 변화에 미치는 영향을 관찰한 바 다음과 같은 결과를 얻었다. ⊿NSS의 측정결과, 대조군에 비하여 CYT1과 CYT2에서 증가된 소견을 보였으나 통계학적 유의성은 없었다. Brain tissue의 water content에서 대조군에서는 water content가 左右에 유의성 있는 차이가 나타났으나, CYT1과 CYT2에서는 좌우에 유의한 차이가 나타나지 않았고, 좌측 뇌의 group간 비교에서 대조군에 비하여 CYT1에서는 유의성 있는 감소를 나타내었으며, CYT2에서도 감소하였으나 有意한 변화는 없었다. 우측 뇌의 group간 비교에서는 대조군에 비하여 CYT1, CYT2 모두 유의한 변화가 없었다. 혈청학적 변화에서 lactate level은 대조군에 비하여 CYT2에서 유의성 있는 감소를 나타내었고, CYT1에서도 유의성은 인정되지 않았으나 약간의 감소를 나타내었으며, glucose level은 대조군에 비하여 CYT1에서는 감소하지만 CYT2에서는 증가하였다. 淸營湯은 혈액학적 변화에서 RBC의 경우 대조군에 비하여 CYT2에서 유의성 있는 증가를, PLT의 경우 대조군에 비하여 CYT1, CYT2 모두 유의성 있는 증가를, MCV의 경우 대조군에 비하여 CYT1에서 유의성 있는 감소를, MCHC의 경우 대조군에 비하여 CYT2에서 有意性 있는 증가를 각각 나타내었다.

이상의 결과로 보아 淸營湯은 뇌의 water content를 감소시키고 뇌대사를 개선시키며, 뇌의 혈액학적 변화에 영향을 미쳐 산소공급을 원활히 시킨 것으로 보아 뇌출혈로 인한 뇌부종과 신경장애 증상에 효과가 있다는 것을 알 수 있었다.

감사의 글

본 논문은 2001년도 원광대학교 교비 연구비지원에 의해 이루어짐.

참고문헌

1. 吳鞠通 : 溫病條辨, 北京, 人民衛生出版社, pp.22-27, 35, 71, 1998.
2. 吳聽 : 溫病條辨新解, 北京, 學苑出版社 pp.118-119, 158-159, 1995.
3. 金東熙, 朴鍾五 : 傷寒溫病穿釋, 서울, 大成醫學社, pp.251-252, 2000.
4. 浙江中醫學院 : 溫病條辨白話解, 北京, 人民衛生出版社, pp.40-41 1963.
5. 朴贊國 : (問答式)傷寒·金匱溫病, 서울, 成輔社, pp.393, 383-384, 446-447, 1991.
6. 崔三燮, 朴贊國 : 溫病學, 서울, 成輔社, p.111, 116, 129, 1989.
7. 沈慶法 : 溫病條辨百題解, 서울, 醫聖堂, pp.45-46, 1987.
8. 宗全和 : 中醫方劑通釋, 河北, 河北科學技術出版社, pp.141-148, 1995.
9. 孟澍江 : 溫病學, 北京, 人民衛生出版社, p.110, 1980.
10. 李培生 : 東洋醫學叢書, 上海, 上海科學技術出版社, p.34, 56, 1985.
11. 서울대학교의과대학 : 신경학원론, 서울, 서울대학교출판부, pp.178-188, 339-349, 521-550, 1998.
12. 醫學敎育硏修院 : 應急處置, 서울, 서울대학교출판부, pp.33-37, 199-211, 1996.
13. Kenneth W. Lindsay, Ian Bone : 임상신경학, 서울, 고려의학, pp.127-144, 393-402, 1997.
14. 아담스 신경과학 편찬위원회 : 아담스 신경과학, 서울, 도서출판정담, pp.599-601, 752-753, 1998.
15. Kurt J. Isselbacher : Harrison's Principles of internal medicine, Thirteen edition, 서울, 도서출판정담, pp.2417-2418, 1997.
16. 全國韓醫科大學心系內科學敎室 : 心系內科學, 서울, 書苑堂, pp.420-435, 1999.
17. 김영석 : 임상중풍학, 서울, 서원당, pp.309-316, 380-381, 1997.
18. 채범석 : Lehninger 생화학(제2판), 서울, 주식회사서울외국서

적, pp.427-444, 1996.

19. 金完熙, 崔達永 : 臟腑辨證論治, 서울, 成輔社, pp.160-161, 1996.
20. 원광대학교한의과대학제18기졸업준비위원회 : 譯釋中醫方劑問題, 익산, 원광대학교출판국, pp.130-131, 188-189, 502, 553, 1995.
21. 屈松柏, 李家庚 : 實用中醫心血管病學, 北京, 科學技術文獻出版社, pp.179-194, 1993.
22. 程紹恩, 王鳳材, 夏月輝, 趙樹華 : 內科證治心法, 北京, 北京科學技術出版社, pp.354-355, 1991.
23. 임주혁 : Gerbil의 일과성 전뇌허혈모델에서 체온이 뇌부종에 미치는 영향, 서울대학교대학원, 1994.
24. 이민섭 : 가미혈부축어탕 Hexane층의 항혈전활성과 뇌손상 보호효과, 생약학회지, 31(4):373-382, 2000.
25. Y. Shapira, E. Shohami, Avner Sidi, D. Soffer, S. Freeman, S. Cotev : Experimental closed head injury in rats: Mechanical, pathophysiologic, and neurologic properties. Critical care medicine, The Williams & Wilkins Co., 16:258-265, 1988.
26. Y. Sharpira, G. Yadid, S. Cotev, A. Niska, Esther Shohami : Protective Effect of MK801 in Experimental Brain Injury. Journal of Neurotrauma, Mary Ann Liebert, Inc., Publishers, 7:131-139, 1990.
27. D. Pruneau, I. Chory, V. Benkovitz, A. Artra, L. Roitblat, Y. Shapira : Effect of LF 16-0687MS, a New Nonpeptide Bradykinin B Receptor Antagonist, in a Rat Model of Closed Head Trauma. Journal of neurotrauma, Mary Ann Liebert, Inc., 16-11:1057-1065, 1999.
28. A. Marmarou, K. Tanaka, K. Shulman : An improved gravimetric measure of cerebral edema. Journal of Neurosurgery, 56:246-253, 1982.
29. Clarke D. D., Lajtha A. L. and Maker H. S. : Intermediary metabolism in Basic Neurochemistry, 4th edit. (Siegel G. J., Agranoff B. W., Albers R. W., and Molinoff P. B., eds), Raven Press, New York, pp.544-546, 1989.
30. Flynn C. J., Farooqui A. A. and Horrocks L. A. : Ischemia and hypoxia in Basic Neurochemistry, 4th edit. (Siegel G. J., Agranoff B. W., Albers R. W. and Molinoff P. B., eds), Raven Press, New York, p.789, 1989.
31. P. Vespa, M. Prins, E. Ronne-Engstrom, M. Caron. E. Shalmon, D.A. Hovda, N.A. Martin, D.P. Becker: Increase in extracellular glumate caused by reduced cerebral perfusion pressure and seizures after human traumatic brain injury: a microdialysis study. J. Neurosurgery, 89:971-982, 1998.
32. Tao Chen, Yong Zhen Qian, Ann Rice, Jie Pei Zhu, Xiao Di, Ross Bullock: Brain lactate uptake increases at the site of impact after traumatic brain injury. Brain Research, 861:281-287, 2000.
33. Martin G. Larrabee: Lactate Metabolism and Its Effects on Glucose Metabolism in an Excised Neural Tissue. J. Neurochemistry, 64:1734-1741, 1995.
34. Martin G.: Partitioning of CO_2 Production Between Glucose and Lactate in Excosed Sympathetic Ganglia with Implications for Brain, J. Neurochemistry. 67:1726-1734, 1996.