

清暈化痰湯加荊芥로 인해變動된 局所腦血流量 및 平均血壓의 작용기전

민병일 · 임광모 · 정현우*

동신대학교 한의과대학 병리학교실

Mechanism on the Changed-Regional Cerebral Blood Flow and Mean Arterial Blood Pressure by CheonghunHwadam-tang Adding Schizonepetae Herba in Rats

Byeng Il Min, Gwang Mo Im, Hyun Woo Jeong*

Department of Pathology, College of Oriental Medicine, Dongshin University

CheonghunHwadam-tang(CHT) have been used in oriental medicine for many centuries as a therapeutic agent of vertigo by wind, fire and phlegm. CHTS was CHT adding Schizonepetae Herba. The effects of CHTS on the cerebral blood flow and blood pressure is not known. The purpose of this Study was to investigate effects of CHTS on the regional cerebral blood flow(rCBF) and mean arterial blood pressure(BP), action-mechanism of CHTS-induced changed-rCBF and BP. The changes of rCBF and BP was determined by Laser-Doppler Flowmetry(LDF). The results were as follows ; CHTS extract was increased significantly rCBF in a dose-dependent, but was not changed BP compared with CHTS non-treated group. Pretreatment with propranolol, indomethacin and methylene blue were inhibited CHTS induced increase of rCBF, propranolol(all CHTS-treated group) and indomethacin(CHTS 0.01mg/kg) of them were significantly decreased. Pretreatment with propranolol and indomethacin were inhibited CHTS induced increase of BP, but pretreated with methylene blue was significantly accelerated BP in high dosage. This results suggest that CHTS increased rCBF by dilating pial arterial diameter and the action of CHTS is also mediated by adrenergic β -receptor and cyclooxygenase.

Key words : Cheonghunhwadam-tang(清暈化痰湯), regional cerebral blood flow, mean arterial blood pressure, adrenergic β -receptor, cyclooxygenase

서론

뇌는 정상적인 기능에 필요한 포도당과 산소를 분당 약 1g씩 박출하는 심장으로부터 혈액을 공급받아 제 기능을 수행하지만 만약 뇌에 공급되는 혈류에 장애가 발생한다면 혹은 혈액 내의 산소 농도가 떨어지게 되면 허혈상태에 빠지게 됨으로써 신경계 손상을 포함한 뇌기능장애가 출현하게 된다^{1,2}. 眩暈은 眼暗, 身轉, 耳聾 등을 主症으로 하는 질환으로 輕할 경우 눈을 감으면 소실되지만 重할 경우에는 舟車에 탄 것같이 惡心, 嘔吐, 汗出 등의 증상이 나타나고, 심할 경우에는 보행장애 및 실신도 나타날 수 있는 뇌질환중의 하나이다^{3,4}. 그 원인에 대해 서의학에

서는 말초성 미로질환과 일과성 뇌허혈증 등으로 인한 중추성 前庭질환에 의해^{5,6}, 동의학에서는 虛證일 경우 氣血虛^{7,9}, 實證일 경우 風^{7,11}·火^{9,11}·痰^{8,9,12-13}에 의해 발생한다하였다. 清暈化痰湯은 清熱導痰湯, 芎辛導痰湯, 祛風導痰湯을 포함한 導痰湯의 變方¹⁴으로 『萬病回春』¹⁵에 “治頭目眩暈”한다고 기록되어 있으나 許⁹는 『萬病回春』의 清暈化痰湯에 人蔘, 白朮, 黃連을 加하여 風·火·痰으로 인한 眩暈을 치료한다하였다. 그러나 최근 임상에서는 『東醫寶鑑』에 수록된 清暈化痰湯을 風·火·痰으로 인한 頭痛과 眩暈 뿐만아니라 자율신경부조화나 중추신경성 어지럼증에도 활용하고 있다¹⁵. 근래 뇌질환과 관련된 연구동향을 살펴보면 導痰湯¹⁶⁻¹⁸, 清熱導痰湯¹⁹, 芎辛導痰湯²⁰⁻²¹을 이용한 연구가 활발히 진행되고 있으며, 특히 金²²은 清暈化痰湯과 清暈化痰湯에 枳殼과 天麻를 가미한 清暈化痰湯加味方을 이용하여 뇌혈류역학에 미치는 효과를 보고하였다. 이에 저자는 清暈化痰湯에

* 교신저자 : 정현우, 전남 나주시 대호동 252, 동신대학교 한의과대학
E-mail : hwdolsan@red.dongshinu.ac.kr Tel : 061-330-3524
· 접수: 2002/05/17 · 수정: 2002/07/02 · 채택: 2002/07/25

祛風之劑중 目眩·項強·四肢攣急 등에 사용되는 防風을 증량하고, 產後血暈에 사용되는 荊芥²³⁻²⁴⁾를 배합한 淸暈化痰湯加荊芥를 만들어 국소뇌혈류량과 평균혈압에 미치는 효과를 관찰하고, 또한 淸暈化痰湯加荊芥의 작용기전을 밝히고자 혈관확장에 관여하는 인자들의 억제제인 propranolol, indomethacin 그리고 methylene blue를 전처치한 후 본방 투여로 변화되었던 국소뇌혈류량 및 평균혈압의 변동을 관찰하였던 바 유의성을 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 동물 및 약재

동물은 체중 300g내외의 수컷 Sprague-Dawley계 흰쥐를 항온항습 장치가 부착된 사육장에서 고형사료(삼양주식회사, Korea)와 물을 충분히 공급하면서 2주일 이상 실험실 환경에 적응시킨 후 사용하였다. 약재는 동신대학교 부속한방병원에서 구입하여 사용하였다. 淸暈化痰湯의 구성약물은 東醫寶鑑⁹⁾에 준하였으며, 그 구성약물 및 가미약물의 분량과 생약명²³⁾은 Table 1과 같다.

Table 1. Prescription of CheonghunHwadam-tang adding Schizonepetae Herba(CHTS).

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	PORIA	3.750
防風	LEDEBOURIELLAE RADIX	3.750
枳實	AURANTII IMMATURUS FRUCTUS	2.625
白朮	ATRACTYLODIS MACROCEPHALAE RHIZOMA	2.625
川芎	CNIDII 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
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		38.625
加味藥物	荊芥 SCHIZONEPETAE HERBA	3.750

2. 검액의 조제

CHTS 2첩분량(84.75g)을 각각 3,000ml 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 측정²⁵⁾

동물을 stereotactic frame에 고정시키고 정중선을 따라 두피를 절개하여 두정골을 노출시킨 후 bregma의 4~6mm 측방, -2~1mm 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 농도별(0.01mg/kg~10.0mg/kg)로 30분간 투여하면서 LDF를 이용, regional cerebral blood flow(rCBF)를 측정하였다

4. 평균혈압 측정²⁵⁾

동물을 urethane(750mg/kg, i.p.)으로 마취시킨 후 체온을 37~38℃로 유지할 수 있도록 heat pad위에 양와위로 고정시켰다. Mean arterial blood pressure(BP) 변동은 동물의 대퇴동맥에 삽입된 polyethylene tube에 연결된 pressure transducer(Grass, U.S.A.)를 통하여 MacLab과 Macintosh computer로 구성된 data acquisition system을 이용하여 측정하였다. 투여농도 및 관찰시간은 3.와 동일하게 하였다.

5. 작용기전의 구명

CHTS가 腦血流力學(rCBF, BP)에 미치는 작용기전을 알아보기 위하여 교감신경 β수용체 봉쇄약물인 propranolol(3mg/kg, i.v.), prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase의 억제제 indomethacin(3mg/kg, i.v.) 그리고 3',5'-cyclic guanosine monophosphate(cyclic GMP, cGMP)의 생성효소인 guanylate cyclase의 억제제 methylene blue(10mg/kg, i.v.)²⁶⁾를 전처치한 후 3. 4.과 동일하게 관찰하였다.

6. 통계처리²⁷⁾

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

실험성적

1. CHTS가 국소뇌혈류량 및 평균혈압에 미친 효과

CHTS가 뇌혈류역학에 미치는 효과를 관찰하기 위하여 농도별(0.01mg/kg, 0.1mg/kg, 1.0mg/kg, 10.0mg/kg)로 정맥내 투여한 다음 rCBF 및 BP를 관찰하였다(Fig. 1).

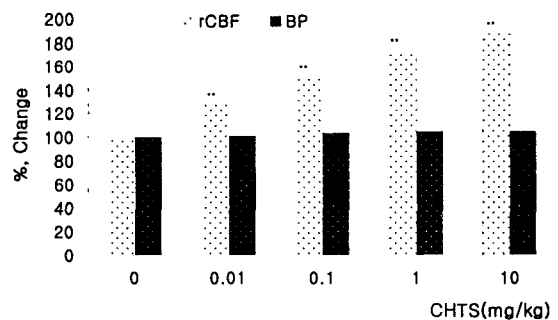


Fig. 1. Effects of CHTS on the rCBF and BP in rats. CHTS : CheonghunHwadam-tang adding Schizonepetae Herba, 0 : CHTS non-injected group. 0.01 : CHTS 0.01mg/kg(i.v.) injected group. 0.1 : CHTS 0.1mg/kg(i.v.) injected group. 1 : CHTS 1.0mg/kg(i.v.) injected group. 10 : CHTS 10.0mg/kg(i.v.) injected group. rCBF : regional cerebral blood flow. BP : mean arterial blood pressure. * : Statistically significance compared with CHTS non-treated group(**: P<0.01).

CHTS를 투여하지 않은 정상동물의 rCBF를 $100.00 \pm 0.02(\%)$ 로 환산하였을 때 CHTS를 투여함으로써 변동되는 rCBF는 각각의 농도별(0.01mg/kg~10.0mg/kg)로 $129.84 \pm 0.06(\%)$, $150.18 \pm 0.10(\%)$, $171.97 \pm 0.12(\%)$, $187.25 \pm 0.11(\%)$ 로 나타나 정상시보다 유의성($P < 0.01$)있게 증가되었다. 한편, CHTS를 투여하지 않은 정상동물의 BP를 $100.00 \pm 0.06(\%)$ 로 환산하였을 때 CHTS를 투여함으로써 변동되는 BP는 각각의 농도별(0.01mg/kg~10.0mg/kg)로 $100.88 \pm 0.08(\%)$, $103.17 \pm 0.08(\%)$, $104.89 \pm 0.06(\%)$, $104.83 \pm 0.06(\%)$ 로 나타났으며, 유의성은 인정되지 않았다.

2. Propranolol 전처치 후 CHTS 투여로 변동된 국소뇌혈류량의 작용기전

rCBF에 미친 CHTS의 작용기전을 확인하고자 교감신경 β 수용체 봉쇄약물인 propranolol(3mg/kg, i.v.)을 전처치한 후 CHTS를 농도별(0.01mg/kg, 0.1mg/kg, 1.0mg/kg, 10.0mg/kg)로 정맥내 투여한 다음 변동되는 rCBF를 관찰하였다(Fig. 2). CHTS 투여군의 rCBF는 농도의존적으로 유의성있게 증가된 반면 propranolol을 전처치한 실험군의 rCBF는 투여 농도에 따라 각각 $90.56 \pm 0.07(\%)$, $93.02 \pm 0.03(\%)$, $99.74 \pm 0.05(\%)$, $105.90 \pm 0.09(\%)$ 로 농도의존적으로 증가되었지만 CHTS 투여군에 비해서는 감소되었고, 유의성($P < 0.05$, $P < 0.01$)도 인정되었다.

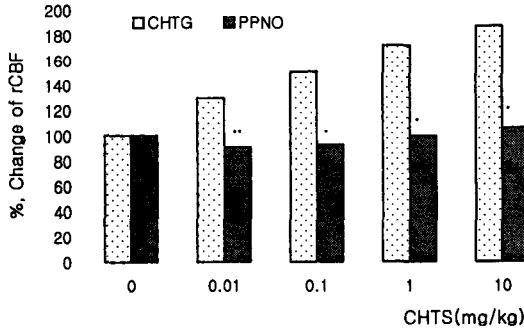


Fig. 2. Effects of pretreatment with PPNO on the CHTS-induced changed rCBF in rats. PPNO : propranolol, 0 : After PPNO(3mg/kg, i.v.) treated, CHTS non-treated group. Other legends are the same as Fig. 1. * : Statistically significance compared with CHTS-treated group(*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$).

3. Indomethacin 전처치 후 CHTS 투여로 변동된 국소뇌혈류량의 작용기전

rCBF에 미친 CHTS의 작용기전을 확인하고자 cyclooxygenase의 억제제인 indomethacin(3mg/kg, i.v.)을 전처치한 후 CHTS를 농도별(0.01mg/kg, 0.1mg/kg, 1.0mg/kg, 10.0mg/kg)로 정맥내 투여한 다음 변동되는 rCBF를 관찰하였다(Fig. 3). CHTS 투여군의 rCBF는 농도의존적으로 유의성있게 증가된 반면 indomethacin을 전처치한 실험군의 rCBF는 투여 농도에 따라 각각 $89.01 \pm 0.07(\%)$, $99.01 \pm 0.12(\%)$, $121.14 \pm 0.13(\%)$, $138.82 \pm 0.14(\%)$ 로 농도의존적으로 증가되었지만 CHTS 투여군에 비해서는 감소되었다. 또한 실험군중 CHTS 0.01mg/kg 투여시에는 유의성($P < 0.05$)이 인정되었다.

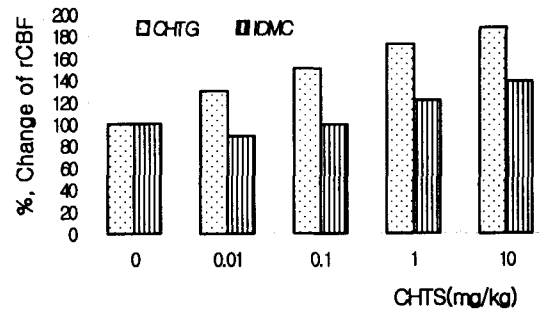


Fig. 3. Effects of pretreatment with IDMC on the CHTS-induced changed rCBF in rats. IDMC : indomethacin, 0 : After IDMC(3mg/kg, i.v.) treated, CHTS non-treated group. Other legends are the same as Fig. 1. * : Statistically significance compared with CHTS-treated group(*: $P < 0.05$).

4. Methylene blue 전처치 후 CHTS 투여로 변동된 국소뇌혈류량의 작용기전

rCBF에 미친 CHTS의 작용기전을 확인하고자 guanylate cyclase의 억제제인 methylene blue(10mg/kg, i.v.)를 전처치한 후 CHTS를 농도별(0.01mg/kg, 0.1mg/kg, 1.0mg/kg, 10.0mg/kg)로 정맥내 투여한 다음 변동되는 rCBF를 관찰하였다(Fig. 4). CHTS 투여군의 rCBF는 농도의존적으로 유의성있게 증가된 반면 methylene blue를 전처치한 실험군의 rCBF는 투여 농도에 따라 각각 $94.73 \pm 0.09(\%)$, $110.86 \pm 0.15(\%)$, $120.35 \pm 0.12(\%)$, $134.46 \pm 0.17(\%)$ 로 농도의존적으로 증가되었지만 CHTS 투여군에 비해서는 감소되었다. 그러나 유의성은 인정되지 않았다.

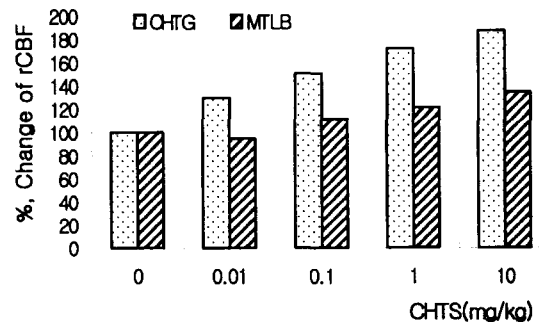


Fig. 4. Effects of pretreatment with MTLB on the CHTS-induced changed rCBF in rats. MTLB : methylene blue, 0 : After MTLB(10mg/kg, i.v.) treated, CHTS non-treated group. Other legends are the same as Fig. 1.

5. CHTS가 평균혈압에 미친 작용기전

BP에 미친 CHTS의 작용기전을 확인하고자 propranolol(3mg/kg, i.v.), indomethacin(3mg/kg, i.v.) 그리고 methylene blue(10mg/kg, i.v.)를 전처치한 후 CHTS를 농도별(0.01mg/kg, 0.1mg/kg, 1.0mg/kg, 10.0mg/kg)로 정맥내 투여한 다음 변동되는 BP를 관찰하였다(Fig. 5). CHTS 투여군의 BP는 정상시와 유사하게 나타난 반면 propranolol을 전처치한 실험군의 BP는 투여 농도에 따라 각각 $84.03 \pm 0.08(\%)$, $86.07 \pm 0.11(\%)$, $91.02 \pm 0.08(\%)$, $94.58 \pm 0.10(\%)$ 로 농도의존적으로 증가하는 경향을 보였지만 CHTS 투여군보다는 감소되었다. 또한 indomethacin을 전처치한 실험군

의 BP도 투여 농도에 따라 각각 $93.35 \pm 0.05(\%)$, $94.90 \pm 0.03(\%)$, $98.92 \pm 0.04(\%)$, $100.96 \pm 0.03(\%)$ 로 농도의존적으로 증가되었지만 CHTS 투여군보다는 감소되었다. 그러나 methylene blue를 전처치한 실험군의 BP는 투여 농도에 따라 각각 $98.04 \pm 0.07(\%)$, $100.92 \pm 0.05(\%)$, $106.56 \pm 0.05(\%)$, $111.23 \pm 0.04(\%)$ 로 농도의존적으로 증가되었고, 고농도 투여시에는 CHTS 투여군보다는 유의성(10.0mg/kg , $P < 0.05$)있게 증가되었다.

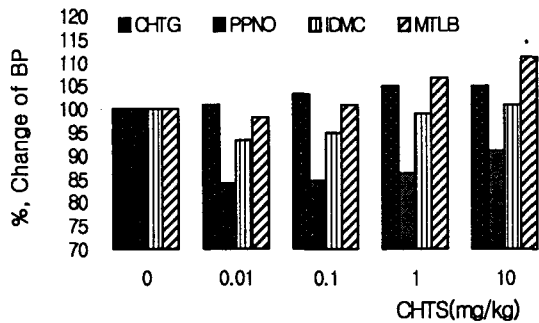


Fig. 5. Effects of pretreatment with PPNO, IDMC, MTLB on the CHTS-induced changed BP in rats. 0 : After PPNO, IDMC and MTLB treated, CHTS non-treated group. Other legends are the same as Fig. 1. * : Statistically significance compared with CHTS-treated group (* : $P < 0.05$).

고찰

淸量化痰湯은 「萬病回春」¹⁵⁾에 “治頭目眩暈”한다고 수록되어 있으나 許⁹⁾는 「萬病回春」의 淸量化痰湯에 人蔘, 白朮, 黃連을 加하였다. 그리하여 「東醫寶鑑」의 淸量化痰湯은 導痰湯에 祛風濕하는 羌活, 防風, 細辛, 白芷와 祛風活血行氣하는 川芎, 瀉火鎮靜하는 黃連, 黃芩, 補氣健脾하는 人蔘, 白朮을 加한 導痰湯의 變方으로 인식되어²⁸⁾ 임상에서는 이를 風·火·痰으로 인한 眩暈과 頭痛 및 자율신경부조화나 중추신경성 어지럼증에 활용하였다^{9,14)}. 眩暈은 임상에서 흔히 볼 수 있는 질병 중의 하나로 ‘眩’은 眼目的 昏眩이고, 暈은 腦의 暈轉을 뜻하며, 異名으로는 頭暈, 眩運, 眩冒 등이 있다. 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 실신도 나타날 수 있다^{3,4,7,29)}. 현훈의 원인으로 서의학에서는 말초성 미로질환과 중추성 前庭질환으로 大別하고 있는데, 그 중 말초성 미로질환에는 良性體位性현훈, 메니에르씨현훈, 급성말초성前庭症 및 독물장애 등이 있고, 중추성 전정질환에는 가장 흔한 것으로 추골기저동맥계의 일과성 뇌허혈증을 들 수 있으며, 그 외에도 소뇌경색, 뇌간경색, 시상병변, 기저핵경색, 경추성 현훈 및 세균감염 등이 있다⁵⁻⁶⁾. 또한 동의학에서는 「內經」⁷⁾에 ‘風’과 ‘上氣不足’에 의해, 葉¹⁰⁾은 ‘肝風’, 朱¹²⁾ 등¹³⁾은 ‘痰’, 劉¹¹⁾는 ‘風火’에 의해 발생된다하였고, 康⁹⁾ 등⁹⁾은 虛證의 眩暈이 ‘氣血虛’에 의해, 實證의 眩暈이 ‘風火痰’에 의해 발생된다하였다. 그 중에서도 許⁹⁾는 “眩暈者 痰因火動也 皆無痰不能作眩 雖因風者亦必有痰”이라 하여 眩暈에는 반드시 痰을 겸한다하였다. 뇌는 지속적으로 포도당

($150\text{gm}/24\text{hrs}$)과 산소(72 l/hr)를 분당 약 1 l 팔로 박출하는 심장으로부터의 혈액공급에 의존한다. 또한 뇌는 산소를 비축할 능력이 없기 때문에 정상적인 뇌기능은 8~10초 정도만 유지될 뿐이고, 6~8분이 지나면 신경계의 비가역성 손상이 초래된다. 그러나 포도당의 비축을 통하여 혈중 포도당이 고갈된 후에도 30~60분간은 뇌기능을 유지할 수 있다. 이러한 이유로 심장에서 박출되는 혈액이 뇌로 관류할 수 없다든지 혹은 공급되는 혈액 내의 산소 농도가 떨어지게 되면 뇌는 전체적으로 또는 국소적으로 허혈(ischemia)상태에 빠지게되어 신경계 손상을 포함한 뇌기능장애가 나타난다¹⁻²⁾. 뇌혈류는 뇌조직 100mg 당 $50\sim60\text{ml}/\text{min}$, 즉 분당 전체적으로 $700\sim840\text{ml}$ 가 흐르는데, 뇌혈류량은 뇌관류압(평균동맥압-평균뇌정맥압)/뇌혈관저항으로 나타낼 수 있어 뇌관류압에 비례하고 뇌혈관저항에 반비례한다. 그 중 뇌관류압은 생리적 상태하에서는 뇌정맥압이 대단히 낮아 주로 혈압에 비례하고, 뇌혈관저항은 혈액의 점도, 뇌혈관의 길이에 비례하며 뇌혈관직경의 4승에 반비례하기 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 조절된다³⁰⁻³²⁾. 그리하여 혈압이 하강하면 정상혈류를 유지하기 위하여 뇌혈관은 확장되고, 혈압이 상승하면 반대로 뇌혈관은 수축하게 된다³³⁾. 한편, 혈관확장에 관여하는 인자로는 혈류변화와 혈관내피세포에서 유리되는 prostaglandin, endothelium-derived relaxing factor(EDRF) 및 교감신경계 β 수용체 등이 있고, 현재까지 알려진 EDRF는 nitric oxide(NO) 등이 있다^{26,34)}. NO는 L-arginine에 NO-synthase(NOS)가 작용하여 생성되는 것으로 constitutive NOS(cNOS)와 inducible NOS(iNOS)가 있고, 이 중 cNOS는 vascular endothelium 및 brain 등에서 많이 발견된다³⁵⁾. 이러한 cNOS는 주위의 혈소관에 작용하여 cGMP가 생성하는 guanylate cyclase의 활성을 피하기 때문에 혈소관내 cGMP양을 증가시킴으로써 혈관의 내피세포나 혈소관끼리의 부착 및 응집을 억제시킨다³⁵⁻⁴¹⁾. 또한 cGMP는 혈관을 이완시키는 작용²⁶⁾을 하고, 이러한 cNOS와 관련된 cGMP의 생성효소인 guanylate cyclase를 억제하는 약물로는 methylene blue⁴²⁾가 있다. 한편, prostaglandin은 Renin-Angiotensin계에 작용하는 약물로 자궁근을 수축시키고, 위산의 분비를 억제하며, 혈관이완작용과 함께 혈압강하작용을 담당하는데, 이러한 prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase를 억제하는 약물에는 indomethacin⁴³⁾이 있고, 아드레날린성 약물인 교감신경 β 수용체는 혈관을 확장시키는 동시에 심근의 수축력을 증가시키기 때문에 아드레날린성 β 수용체를 봉쇄하는 propranolol은 심장박동수 및 심장수축력을 감소시켜 관상동맥의 혈류량과 심박출량을 감소되어 혈압을 하강시킨다²⁶⁾. 최근, 생활수준의 향상과 의학의 발달로 노년층 인구가 증가추세에 있어 사회적으로 노화예방 및 노년기질환 특히 뇌질환에 대한 관심이 증대되고 있다⁴⁴⁾. 그리하여 동의학에서도 한약재를 이용한 뇌질환 연구¹⁶⁻²¹⁾가 활발히 진행되고 있다. 특히 김²²⁾은 風·火·痰에 사용되는 淸量化痰湯을 이용하여 뇌혈류역학에 미치는 효

과를 살펴본 결과 清暈化痰湯은 뇌혈관계에 직접 작용하여 뇌혈류를 증가시켰고, 또한 清暈化痰湯에 枳殼과 天麻를 배합한 가미방에서도 清暈化痰湯보다 더 유의성있게 증가시켜 風·火·痰으로 인한 眩暈을 치료하는데 유효할 것이라 하였다.

荊芥는 薺形科에 속한 一年生 草本으로 輕揚疏散하는 방향성과 發表散風하는 효능이 있어 頭痛과 咽痛을 다스리는 한편 產後血暈 및 產後血脈 등에 이용된다^{23,24}. 이에 저자는 清暈化痰湯의 효능을 배가시키는 한편, 임상적으로 증풍 등에 활용될 수 있는 清暈化痰湯加味方을 만들기 위하여 防風을 君藥으로 하고 있는 防風通聖散⁴⁵이 rCBF를 유의성있게 증가시켰고, 또한 防風이 祛風之劑중에서 目眩·項強·四肢攣急 등에 사용²³되고 있는 점에 착안하여 防風을 증량하고, 產後血暈에 사용되는 荊芥를 배합한 清暈化痰湯加荊芥(CHTS)를 이용, CHTS이 rCBF와 BP에 미치는 효과를 관찰하는 동시에 그 작용기전을 밝히고자 혈관확장에 관여하는 인자들의 억제제인 propranolol, indomethacin 그리고 methylene blue을 전처치한 후 CHTS를 투여하여 CHTS으로 인해 변화되었던 rCBF 및 BP의 변동을 관찰하였다. 그 결과 CHTS은 투여농도에 의존하여 정상동물의 rCBF를 유의성(P<0.01)있게 증가시켰으나 BP는 정상시와 유사하게 나타났다. 이는 rCBF가 평균동맥압 및 뇌연막동맥의 직경에 비례한다는 것을 생각해 볼 때 CHTS 투여로 증가된 정상동물의 rCBF는 뇌연막동맥의 직경 확장으로 인한 것이라 생각된다. 한편, 이와 같은 CHTS의 작용기전을 알아보기 위하여 propranolol을 전처치한 후 CHTS를 농도별로 투여한 결과 농도의존적으로 유의성있게 증가된 rCBF는 CHTS 투여군보다 유의성(P<0.01)있게 감소되었고, indomethacin 을 전처치한 후에도 CHTS 투여군에 비해서 유의성(0.01mg/kg, P<0.05)있게 감소되었으며, methylene blue(10mg/kg, i.v.)를 전처치하였을 때에는 CHTS 투여군에 비해 감소되었지만 유의성은 인정되지 않았다. 이와 같은 결과는 CHTS로 증가된 rCBF의 작용이 교감신경 β수용체와 cyclooxygenase와는 밀접하게 관련이 있지만 guanylate cyclase와는 밀접하지 못함을 제시하는 것으로 생각된다. 또한 CHTS 투여로 약간의 증가현상을 보였지만 별다른 유의성이 인정되지 않은 평균혈압의 작용기전을 알아보기 위하여 rCBF의 작용기전 확인때와 같이 propranolol, indomethacin 그리고 methylene blue를 전처치한 결과, propranolol과 indomethacin을 전처치하였을 때는 CHTS 투여군보다 감소되었지만 methylene blue를 전처치하였을 때는 오히려 CHTS 투여군보다 유의성(10.0mg/kg, P<0.05)있게 증가되었다. 이는 CHTS로 증가된 rCBF와 마찬가지로 교감신경 β수용체와 cyclooxygenase와는 관련이 있지만 guanylate cyclase와는 관련이 없음을 뒷받침해주는 결과라 생각된다.

이상의 연구결과 CHTS는 뇌연막동맥의 직경을 확장시킴으로써 뇌혈류를 증가시키는 것으로 생각되는 한편, 金²²이 보고한 清暈化痰湯加枳殼天麻의 효능보다 더욱 우수한 뇌혈류 증가 효과를 나타내었다. 또한 그 작용기전은 교감신경 β수용체나 prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase와 관련이 있는 것으로 여겨진다.

결론

뇌혈류역학에 미치는 CHTS의 효과와 그 작용기전을 알아보기 위하여 교감신경 β수용체 봉쇄약물인 propranolol, prostaglandin에 작용하는 cyclooxygenase 억제제인 indomethacin 그리고 cGMP에 작용하는 guanylate cyclase 억제제인 methylene blue를 전처치한 후 CHTS을 농도별로 투여하여 변동되는 국소뇌혈류량과 평균혈압을 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다. CHTS은 정상시보다 투여농도에 의존해 유의성있게 국소뇌혈류량을 증가시켰지만 평균혈압은 정상시보다 약간 증가되었을 뿐 CHTS 투여전과 비슷한 변동을 나타내었다. CHTS으로 인해 증가된 국소뇌혈류량의 기전을 알아보고자 propranolol, indomethacin 그리고 methylene blue을 전처치한 결과, 모든 실험군에서 농도의존적으로 국소뇌혈류량이 증가되었지만 CHTS투여시보다는 감소된 경향을 보였다. 특히 propranolol을 전처치하였을 때는 전 투여농도에서, indomethacin을 전처치하였을 때는 CHTS 0.01mg/kg 투여하였을 때 CHTS 투여군보다 유의성있게 감소되었다. CHTS 투여시 정상군과 비슷하였던 평균혈압은 propranolol, indomethacin 그리고 methylene blue을 전처치한 결과 투여농도에 의존해 모두 증가되었다. 그러나 propranolol과 indomethacin을 전처치하였을 때는 CHTS 투여군보다 감소된 경향을 나타내었고, methylene blue를 전처치하였을 때는 고농도 투여에서 CHTS 투여군보다 유의성있게 증가되었다.

참고문헌

1. 대한병리학회 : 병리학, pp. 1263~1264, 고문사, 서울, 1994.
2. 이경은, 김경환 : 허혈, 재관류 손상에서 뇌조직 아민 변동과 Free Radical과의 관련성, 大韓神經科學會誌 8(1) : 2~8, 1990.
3. 朴修泳 : 眩暈의 針灸治療에 관한 文獻의 考察. 大韓針灸學會誌 7(1), 369~377, 1990.
4. 上海中醫學院 : 中醫內科學, pp. 157~159, 商務印書館, 香港, 1975.
5. Bessen, Mcdermoff : Cecil-Loeb textbook of medicine, pp. 1961~1966, W.B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, 1975.
6. 이향운, 박기덕, 최경규 : 어지러움증 환자의 임상 및 검사소견에 관한 연구. 대한신경과학회지 15, 165~175, 1997.
7. 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.
8. 康命吉 : 濟衆新篇, pp. 111~112, 杏林書院, 서울, 1982.
9. 許 浚 : 東醫寶鑑, p. 202, 南山堂, 서울, 1983.
10. 葉天士 : 臨証指南醫案, pp. 31~33, 翰成社, 서울, 1982.
11. 劉河間 : 劉河間三六書, p. 257, 成輔社, 서울, 1976.
12. 朱丹溪 : 丹溪心法附餘, pp. 457~461, 大星文化社, 서울, 1982.

- 13.李志庸 : 張景岳醫學全書, p. 1096, 中國中醫藥出版社, 北京, 1999.
- 14.康舜洙 : 바른 方劑學, pp. 336~337, 大星文化社, 서울, 1996.
- 15.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.
- 16.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.
- 17.鄭鉉雨, 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.
- 18.金然斗, 文炳淳, 朴暎淳, 金世吉 : 導痰湯이 家兔의 高脂血症 및 血栓症에 미치는 影響. 圓光韓醫學 4, 85~128, 1994.
- 19.김희성, 정현우 : 청열도담탕이 뇌혈류개선 및 작용기전에 미치는 영향. 동의생리병리학회지 15(2), 325~331, 2001.
- 20.전영완 : 高血壓 및 高脂血症에 대한 芎辛導痰湯의 實驗的 研究, 慶熙大學校 大學院(碩士), 1996.
- 21.오소저 : 芎辛導痰湯과 當歸補血湯이 뇌 및 혈장의 Seretonein과 Catecholamine 함량에 미치는 영향, 東國大學校 大學院(碩士), 1994.
- 22.金天中 : 清暈化痰湯 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.
- 23.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.
- 24.李時珍 : 本草綱目, p. 915, 人民衛生出版社, 北京, 1982.
25. 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.
- 26.김경환 : 이우주의 약리학 강의(제4판), pp. 82, 146, 355, 397, 404, 432~442, 의학문화사, 서울, 1998.
27. Snedecor, G.H. and Cochran, W.G. : Statistical Methods, 6th ed. Amos, Iowastate Univ., 1967.
- 28.윤용갑 : 東醫方劑와 處方解說, pp. 250~251, 의성당, 서울, 1998.
- 29.李 梴 : 醫學入門, p. 357, 翰成社, 서울, 1978.
- 30.서울대학교 의과대학 내과학교실편 : 내과학, pp. 146~158, 군자출판사, 서울, 1996.
- 31.李文鎬, 金鍾暉, 許仁穆 : 內科學(上), pp. 77~81, 學林社, 서울, 1986.
- 32.金祐謙 : 인체의 생리, pp. 30~47, 107~118, 서울대학교 출판부, 서울, 1985.
- 33.대한신경외과학회 : 신경외과학, pp. 150~156, 275~276, 중앙문화사, 서울, 1998.
- 34.성호경 : 생리학(제6판), p. 110, 의학문화사, 서울, 1996.
35. Nathan, C. : Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. FASEB J. 6, 3051~3064, 1992.
36. 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.
37. Hibbs, J.B., Taintor, R.R., Vavrin, Z. and Rachlin, E.M. : Nitric oxide ; A cytotoxic and activated macrophage effector molecule. Biochem Biophys Res Commun 157, 87~94, 1988.
38. Kubes, P., Kanwar, S., Niu, X. and Gaboury, J.P. : Nitric oxide synthesis inhibition induced leukocyte adhesion via superoxide and master cell. FASEB J. 7, 1293~1299, 1993.
39. 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.
40. Shibuki, K. and Okada, D. : Endogenous nitric oxide release required for long term synaptic depression in the cerebellum. Nature 349, 326~328, 1991.
41. Stuehr, D.J. and Nathan, C.F. : Nitric oxide macrophage product responsible for cytostasis and respiratory inhibition in tumor target cells. J. Exp. Med. 169, 1543~1555, 1989.
42. 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.
43. 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.
44. 나영실, 윤상협, 민병일 : 最近 腦卒中에 대한 力學的 考察. 慶熙醫學 7, 280~286, 1991.
45. 김경선 : 防風通聖散이 白鼠의 腦血流力學에 미치는 機轉研究, 東新大學校 大學院(碩士), 2001.