

원 저

## 흰쥐의 중대뇌동맥 결찰로 유발된 뇌허혈에서 星香正氣散과 藿香正氣散이 신경세포에 미치는 효과

김선영, 이원철

동국대학교 한의과대학 내과학교실

### The Effects of *Sunghyangjunggi-san* and *Gwackhyangjunggi-san* Extracts on Cerebral Ischemia Following the MCA Occlusion in Rat

Sun-Young Kim, Won-Chul Lee

Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Dongguk University.

**Objectives :** The purpose of this investigation is to evaluate and compare the effects of *Sunghyangjunggi-san* (SH) and *Gwackhyangjunggi-san* (GH) extracts on reperfusion following the MCA occlusion in rats.

**Methods :** To evaluate the effect of *Sunghyangjunggi-san* (SH) and *Gwackhyangjunggi-san* (GH) extracts on reperfusion following the MCA occlusion, the volume of cerebral infarction and edema were measured and the change of the CA1 pyramidal neurons in the hippocampus were investigated by light microscopy.

**Results :**

1. The infarction volume of the control group was 23.6%, that of the GH group was 23.7%, and that of the SH group was 18.5%.
2. The brain edema volume of the control group increased by 16% compared with that of the normal group, that of the GH group increased by 14%, and that of the SH group increased by 9%.
3. The number of surviving pyramidal neurons in the CA1 area of the hippocampus was investigated under light microscopy. In the control group, few surviving pyramidal neurons existed (mean 6.4) and similarly in the GH group (mean 8.5), but in the SH group, the number of surviving pyramidal neurons was significantly higher, to the mean 18.4.

**Conclusions :** According to the above results, in regard to the damage of neurons following cerebral ischemia, the GH group has little effect of the protection of neurons compared to the control group, but the SH group has a remarkable effect. (*J Korean Oriental Med 2001;22(4):142-150*)

**Key Words:** *Sunghyangjunggi-san*, *Gwackhyangjunggi-san*, cerebral ischemia.

## 서 론

· 접수 : 2001년 9월 5일 · 채택 : 11월 1일  
· 교신저자 : 김선영, 경북 경주시 용강동 357번지 동국대학교  
경주한방병원  
(Tel. 054-770-1253, E-mail: omdjeong@hanmail.net)  
· 이 논문은 2001년도 동국대학교 논문게재연구비 지원에 의  
하여 이루어졌음.

뇌허혈 상태에서 신경세포가 생존할 수 있는 시간  
이 극히 제한되어 있어 뇌허혈의 급성기에 재관류를

위한 혈전용해와 therapeutic window를 늘리며 신경 세포 손상을 최소화시킬 수 있는 적절한 신경보호제의 개발은 현대의학이 당면한 주요과제의 하나로 부각되고 있으나<sup>1)</sup>, 허혈에 의한 신경세포 손상에 효과적으로 사용될 수 있는 다양한 약재를 개발하는 것은 매우 어려운 일이다.

뇌경색 병변은 주로 중심부(core areas)와 주변부(penumbra areas)로 이루어져 있다. 주변부는 통상 뇌혈류량의 감소, 막전위와 세포내 이온 항상성의 부조화로 신속한 재관류나 약물에 의하여 구제될 수 있는 허혈부위(ischemic areas)를 뜻하며, ischemic penumbra라는 넓은 의미로 받아들이는 것이 유리하다<sup>2)</sup>. 또한 지연성신경세포사는 수일 내지 수주가 경과해 이차적으로 저장된 에너지가 고갈되면서 신경세포의 소실이 일어나는 현상<sup>3)</sup>, 특히 해마형성체 내 CA1지역내 피라미드 신경세포에서의 변화를 관찰하고 있다<sup>4)</sup>.

中風急性期の 治療는 調氣를 우선으로 하여 氣血을 疏通시키는 治療를 중시하고 있다<sup>5)</sup>. 調氣 治療의 代表方인 星香正氣散은 外感風寒과 內傷濕滯를 치료하는 藿香正氣散과 卒中風에 활용되는 星香散의 合方으로서 戴의 <證治要訣><sup>6)</sup>에 처음 수록되었으며, 임상에서 中風昏倒·人事不省·痰涎壅盛 等症에 牛黃清心元과 함께 調服하는 中風初期의 救急處方으로 널리 활용되고 있다<sup>7)</sup>.

최근 星香正氣散에 대한 실험적 연구로는 徐<sup>8)</sup>, 朴<sup>7)</sup>, 金<sup>8)</sup>, 崔<sup>9)</sup>, 李<sup>10)</sup> 등에 의하여 주로 뇌를 중심으로 즉, 頭蓋內壓, 血壓, 腦損傷, 記憶障礙 등에 미치는 영향이 보고된 바 있으며, 藿香正氣散은 金<sup>11,12)</sup>, 高<sup>13)</sup> 등이 위장관 기능, 면역반응, 항암 작용 등에 미치는 영향을 보고한 바 있다. 星香正氣散과 藿香正氣散의 處方 구성의 차이는 南星·木香(星香散)으로 비교 실험적 의의가 있다고 생각된다.

이에 著者는 星香正氣散과 藿香正氣散을 TTC염색을 이용하여 뇌조직의 손상정도를 보고, 해마형성체의 CA1지역내 피라미드 신경세포의 변화를 광학현미경을 통하여 관찰한 결과 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## 재료 및 방법

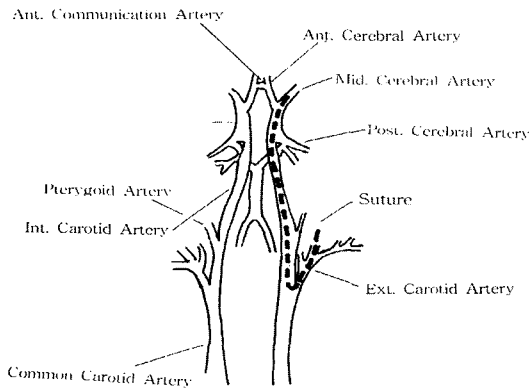
### 1. 실험동물

체중 250~350g의 Sprague-Dawley계 흰쥐(대한동물실험센터, 한국)를 대상으로 실험을 실시하였다. 실험대상은 아무런 처치를 하지 않은 정상군(Normal group), 중대뇌동맥 폐쇄후 재관류를 유발시킨 대조군(Control group), 그리고 중대뇌동맥 폐쇄후 재관류를 유발시킨 후 星香正氣散(Sunghyangjunggi-san, 이하 SH)과 藿香正氣散(Gwackhyangjunggi-san, 이하 GH)을 경구 투여한 실험군(Sample group)으로 각각 나누어 실험하였다. 마취 중 발생하는 저체온증을 예방하기 위하여 37°C로 체온을 유지시켰다.

### 2. 중대뇌동맥 폐쇄후 재관류 유발

국소 뇌허혈 유발을 위해서 Longa 등<sup>14)</sup>의 방법을 변형하여 왼쪽 중대뇌동맥을 결찰하였다. 목의 정중선을 절개하여 왼쪽 바깥목동맥(external carotid artery : ECA)을 분리시키고 두개강 바깥에 위치하는 속목동맥(internal carotid artery : ICA)의 유일한 분지인 날개구개동맥(pterygopalatine artery : PPA)을 분리시켰다. PPA의 시작부위를 미세혈관 클립을 이용하여 결찰시켜 혈관속의 실이 PPA속으로 들어가지 않게 하였다. 그 다음 ECA의 가지들을 전기인두를 이용하여 소작시키고, 온목동맥(common carotid artery : CCA)의 기시부위에서 1cm 정도 원위부위에서 묶고 절단하였다. 6-0 silk suture실로 ECA의 기시부위를 느슨하게 묶고 미세혈관클립을 일시적으로 ECA stump(기시부)에 위치시키고 미세가위를 이용하여 구멍을 내어 20mm의 3-0 나이론 실 한가닥을 ECA의 기시부로 넣었다. 혈관속으로 들어가는 실의 끝부분은 미세한 sandpaper로 갈아 끝부분을 둥글게 하였다. ECA 기시부와 실사이의 출혈을 방지하기 위하여 6-0 silk suture실을 이용하여 3-0 나이론 실 한가닥을 포함한 ECA를 가볍게 묶고 미세클립을 제거한 후 나이론 실을 부드럽게 ICA속으로 밀어 넣었다. 나이론 실을 faint resistance가 느껴질 만큼(약 17.5mm) 밀

어 넣으면 실의 끝부분이 두개강내의 목동맥 분지부와 중대뇌동맥의 시작부위에 도달하여 ICA로부터 오는 혈액의 흐름인 앞대뇌동맥과 중대뇌동맥으로 가는 뒤대뇌동맥이 막히게 된다. 이를 1시간 동안 유지한 후, ECA의 기시부를 6-0 silk suture 실로 묶고 절개된 피부를 봉합하였다(Fig. 1).



**Fig. 1.** Diagram of cerebrovascular anatomy in rats illustrates extracranial and intracranial vascular relations exploited the method of reversible occlusion of middle cerebral artery.

### 3. 약재

#### 3-1) 조성

본 실험에 사용된 星香正氣散과 藿香正氣散은 동국대학교 경주 한방병원에서 조제된 것으로 1침의 분량은 Table 1과 같다.

#### 3-2) 제조 및 투여

약재의 제조는 2침을 증류수 1,000ml에 넣어 2시간 동안 전탕한 다음 원심분리 후 여과하고, 그 여액을 rotary evaporator에서 100ml로 농축하고 동결건조하여 사용하였다. 먼저 대조군은 보통의 조건하에서 72시간 동안 생존시켜 실험에 사용하였고, 실험군은 藿香 및 星香正氣散 추출액을 1.65 ml/kg씩 1일 2회, 구강투여 하였으며 72시간 후 희생시켜 실험에 사용하였다.

### 4. TTC 염색

흰쥐를 뇌허혈 유발 3일 후 단두하여 희생시키고 뇌를 적출한 후, 두께 2mm의 뇌절편을 제작하여 TTC 염색을 실시하였다. 이 후 뇌절편들을 1% 2,3,5-triphenyl tetrazolium chloride (Tetrazolium Red: TTC)

**Table 1.** The Amount and Composition of *Sunghyangjunggi-san* Extracts and *Gwackhyangjunggi-san* Extracts

Species	Part used	Latin name	Weight(g)
<i>Pogostemon cablin</i> BENTH.	Herb	<i>Pogostemi Herba</i> (藿香)	6.0
<i>Perilla frutescens</i> BRITT.	Herb	<i>Perillae Folium</i> (蘇葉)	4.0
<i>Angelica danurica</i> BENTH.	Roots	<i>Angelicae Danuricae Radix</i> (白芷)	2.0
<i>Areca catechu</i> L.	Pericarp	<i>Arecae Pericarpium</i> (大腹皮)	2.0
<i>Poria cocos</i> WOLF.	Thallus	<i>Poria</i> (白茯苓)	2.0
<i>Magnolia officinalis</i> REHD.	Cortex	<i>Magnoliae Cortex</i> (厚朴)	2.0
<i>Atractylodes macrocephala</i> KOIDZ.	Roots	<i>Atractylodis Macrocephalae Rhizoma</i> (白朮)	2.0
<i>Citrus unshin</i> MARKOVICH.	Pericarp	<i>Cirti Pericarpium</i> (陳皮)	2.0
<i>Pinellia ternata</i> BREIT.	Tubers	<i>Pinelliae Tuber</i> (半夏)	2.0
<i>Platycodon grandiflorum</i> A. DC.	Roots	<i>Platycodi Radix</i> (桔梗)	2.0
<i>Glycyrrhiza uralensis</i> FISCH.	Roots	<i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草)	2.0
<i>Zingiber officinale</i> ROSC.	Rhizomes	<i>Zingiberis Rhizoma</i> (生薑)	6.0
<i>Zizyphus Jujuba</i> MILL. var. <i>inermis</i> REHDER.	Fruits	<i>Zizyphi Jujubae Fructus</i> (大棗)	6.0
Total( <i>Gwackhyangjunggi-san</i> Extracts)			40.0
<i>Arisaema amurense</i> var. <i>serratum</i> NAKAI.	Rhizomes	<i>Arisaematis Rhizoma</i> (南星)	4.0
<i>Aucklandia lappa</i> DENCE.	Roots	<i>Aucklandiae Radix</i> (木香)	4.0
Total( <i>Sunghyangjunggi-san</i> Extracts)			48.0

용액에 넣어 보관한 후 사진을 찍었다.

### 5. 뇌경색 및 뇌부종의 부피 측정

뇌경색의 부피(cerebral infarction volume)는 TTC로 염색 처리된 각각 절편의 절단면에서 뇌경색의 부위를 표시하였다. 이 표시된 부위를 따라서 image analyzer(Optimas 5.0, USA)를 이용하여 경색부위의 면적을 구하고, 절편의 두께(2mm)를 곱하여 각 절편의 뇌경색 부피를 얻고, 이들 절편을 합하여 전체 뇌경색의 부피를 구하였다. 전체 뇌 부피는 각 절편 절단면의 면적을 구하고 각 절편의 두께를 곱한 후, 각 절편을 합하여 구하였다. 전체 뇌부피에 대한 전체 뇌경색 부피의 비율은 전체 뇌경색의 부피를 전체 뇌부피로 나누고 100을 곱하여 백분율로 표시하였다. 뇌부종의 측정은 위와 같은 방법으로 측정된 정상측에 대한 뇌경색 부위의 비율로 하였다.

### 6. 광학현미경용 표본제작

신선한 뇌조직 표본을 얻기 위하여 심장을 통한 관류고정(cardiac perfusion fixation)을 실시하였다. 1시간 동안 중대뇌동맥을 결찰하고 재관류한지 72시간 후 생존한 모든 동물의 복강에 sodium pentobarbital(40mg/kg)을 주사하여 마취시킨 후 전흉벽을 열어 좌심실에서 대동맥쪽으로 카테타를 삽입하고 30ml의 생리식염수를 주입하면서 우심방의 심방귀부분을 열어 혈관내의 혈액을 제거하였다. Paraffin 포매용으로는 500ml 10% neutral buffered formalin(pH 7.4, 4)으로 관류고정 하였으며, 뇌는 적출하여 다시 동일 고정액으로 24시간 동안 후고정을 실시하였다. 후고정 후에 tap water에서 충분히 세척하고 탈수한 후 paraffin에 포매하고 조직절편기(Microtome, American Optical Company)를 이용하여 제작된 연속 조직절편에서 30 $\mu$ m마다 한 장씩 5 $\mu$ m두께의 조직을 취하여 poly-L-lysine을 입힌 slide glass에 얹어 신전기(slide warmer)에서 2~4시간 동안 건조시킨 후 염색에 이용하였다.

### 7. 결과분석

실험 결과의 통계와 유의성 검정은 Sigma Plot Program 4.0 (Sigma, USA)으로 처리하였다.

## 결 과

#### 1. TTC 염색조건

정상군은 뇌의 단면 전체가 TTC에 의해 붉게 염색되어 뇌세포가 정상임을 알 수 있었다. 대조군에서는 TTC에 의해 염색되지 않아 신경세포가 사망한 것으로 추정되는 부위가 중대뇌동맥이 직접적으로 혈액을 공급하는 caudoputamen의 전체 혹은 대부분으로 나타났고, 이곳을 중심으로 대뇌 신피질(neocortex)의 많은 부분과 편도체(amygdala)도 심하

**Table 2.** Cerebral Infarct/Total Volumes(mm<sup>3</sup>) of Rats Following the MCA Occlusion

Treatment	Infarct volume	Total volume	Infarct percentage(%)
Normal	0	821	0
Control	200±14 <sup>a)</sup>	847±10	23.6
GH	201±16	843±11	23.8
SH	154±13	832±9	18.5*

a) Mean Standard Error

Normal : Normal rat(n=1)

Control : MCA occlusion elicited rats(n=3)

Gwackhyangjunggi-san(GH) : MCA occlusion elicited rats with Gwackhyangjunggi-san(GH) treatment(n=3)

Sunghyangjunggi-san(SH) : MCA occlusion elicited rats with Sunghyangjunggi-san(SH) treatment(n=3)

\* P<0.05 compared with control group

**Table 3.** Cerebral Edema of Rats Following the MCA Occlusion

Treatment	Rt. hemisphere volume	Lt. hemisphere volume	Lt/Rt ratio(%)
Normal	411	411	100
Control	392±13	456±12 <sup>a)</sup>	116
GH	401±10	457±6	114
SH	403±9	440±13	109*

a) Mean Standard Error

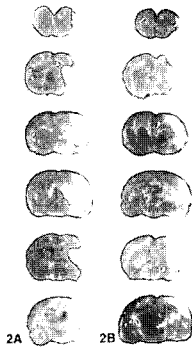
Normal: Normal rat(n=1)

Control: MCA occlusion elicited rats(n=3)

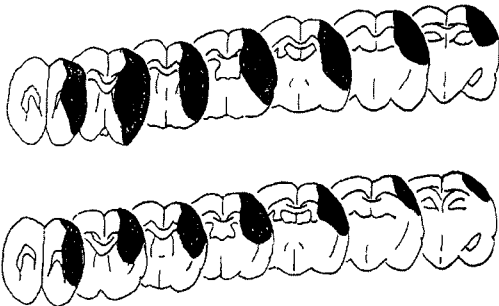
Gwackhyangjunggi-san(GH) : MCA occlusion elicited rats with Gwackhyangjunggi-san(GH) treatment(n=3)

Sunghyangjunggi-san(SH) : MCA occlusion elicited rats with Sunghyangjunggi-san(SH) treatment(n=3)

\* P<0.05 compared with control group



**Fig. 2.** Coronal section of brain slice. In normal group, brain structures reacted with TTC, so they were well-stained as red in the both hemispheres. In control group, a large part of the left cerebral cortex was infarcted.  
A: MCA occlusion elicited rats with GH treatment  
B: MCA occlusion elicited rats with SH treatment.



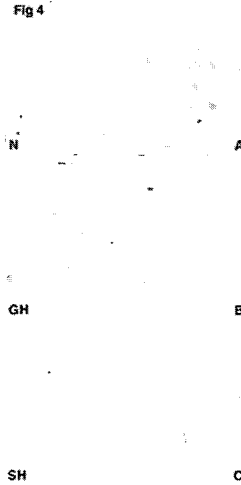
**Fig. 3.** Schematic diagram of rat cerebral infarct area in the reperfusion following 1 hour MCA occlusion. Animals were sacrificed in 3 days after ischemia. A: MCA occlusion elicited rats with GH treatment. B: MCA occlusion elicited rats with SH treatment.

게 탈색되어 붉은 빛을 찾아볼 수 없었다.

GH실험군은 TTC에 염색되지 않는 부위가 대조군에 비하여 약간 감소되어 나타났다(Fig. 2A). SH실험군은 대조군에 비하여 TTC에 염색되지 않는 부위가 많이 줄었다(Fig. 2B).

## 2. 뇌경색의 부피 변화

왼쪽 중대뇌동맥을 결찰한 후 재관류시킨 실험모델에서 경색정도를 측정한 결과, 대조군의 대뇌 부피



**Fig. 4.** Parallel section through the CA1 region of hippocampus, stained with toluidine blue. A : hippocampal pyramidal neuron of normal group B : hippocampal pyramidal neuron of GH group C : hippocampal pyramidal neuron of SH group.  $\times 400$

**Table 4.** Effect of *Gwackhyangjunggi-san* & *Sunghyangjunggi-san* extract on Number Change of Pyramidal neuron in CA1 area of Hippocampus in the Middle Cerebral Artery Occlusion of Rat

	Normal	Control	GH	SH
Cell count	84.2 $\pm$ 9.8 <sup>a)</sup>	6.4 $\pm$ 4.3	8.5 $\pm$ 6.4	18.4 $\pm$ 7.6 <sup>*</sup>

a) Mean Standard Deviation.

Normal : Normal rat(n=3)

Control : MCA occlusion elicited rats(n=3)

*Gwackhyangjunggi-san*(GH) : MCA occlusion elicited rats with *Gwackhyangjunggi-san*(GH) treatment(n=3)

*Sunghyangjunggi-san*(SH) : MCA occlusion elicited rats with *Sunghyangjunggi-san*(SH) treatment(n=3)

\* P<0.05 compared with control group

는 평균 847mm<sup>3</sup>로 정상군보다 커졌고, 뇌경색은 전체 뇌부피의 약 23.6%로 왼쪽 대뇌반구가 오른쪽으로 치우쳐졌다. GH실험군의 대뇌 부피는 843mm<sup>3</sup>로 대조군에 비하여 약간 줄었으며, 뇌경색은 전체 뇌부피의 약 23.8%로 역시 왼쪽 대뇌반구가 오른쪽으로 치우쳐졌다. SH실험군은 832mm<sup>3</sup>로 대조군 및 GH실험군에 비하여 대뇌의 부피가 작아졌으며, 뇌경색은 전체 대뇌의 약 18.5%로 대조군에 비하여 유의성있게 감소되었다(P<0.05)(Table 2).

### 3. 뇌부종의 부피 변화

대조군에서는 허혈 유발부위인 왼쪽 대뇌반구가 오른쪽 대뇌반구에 비하여 약 16% 정도 부피가 커져 왼쪽 대뇌반구가 오른쪽 대뇌반구 쪽으로 치우쳐졌다. GH실험군은 허혈 유발부위인 왼쪽 대뇌반구가 오른쪽 대뇌반구에 비하여 약 14% 정도 커져 누르는 정도가 대조군보다 약간 감소되었다. SH실험군은 왼쪽 대뇌반구가 오른쪽에 비하여 약 9%만 커져 대조군이나 GH실험군에 비하여 유의성은 감소효과가 있었다( $P<0.05$ )(Table 3).

### 4. 광학현미경 소견

정상군 흰쥐 해마의 CA1 지역을 5 $\mu$ m 두께로 section하여 toluidine blue로 염색하고 광학현미경으로 관찰한 결과, 다극성 신경세포층을 관찰할 수 있었다(Fig. 4A). 신경세포층은 3~5층의 피라미드신경세포가 연속적으로 배열되어 있었으며, 이들 세포들은 크고 둥글며 밝게 염색되는 핵과, 진하고 분명하게 염색되는 핵인을 가지고 있었다. 그리고 상대적으로 길게 염색되는 세포질과 많은 돌기를 가지고 있었으며, 이 돌기들은 주로 치아이랑(dentate gyrus) 부위로 가지를 뻗고 있었다.

대조군 흰쥐의 허혈측 해마 CA1 지역에서는 피라미드신경세포 수가 많이 줄어 있었으며, 세포층도 정상군에 비하여 불연속적이었다. 이들 세포의 일부는 전체적으로 어둡게 염색되고, 핵과 세포질이 위축되어 나타났으며, 다른 세포에서는 핵과 세포질이 부풀어있는 등 선택적 괴사의 형태를 나타내었다. 허혈 유발 7일 후에는 대부분의 세포가 괴사되어 정상적인 피라미드 신경세포를 거의 찾아볼 수 없었다.

GH실험군은 허혈초기에는 CA1 지역의 피라미드 세포층에서 세포질이나 핵질이 응축되고 염색밀도가 진한 많은 세포들이 관찰되었으며, 그 배열도 불규칙하였다. 허혈 후 시간이 길어질수록 염색밀도가 진한 세포들이 사멸하였다(Fig. 4B).

SH실험군은 CA1 지역의 피라미드 세포층에서 여러 가지 상해소견이 나타났지만 대조군이나 GH실험군보다 그 정도가 덜하였다. 그러나 응축된 핵이나

세포질이 팽창된 세포가 피라미드층을 비롯하여 전층에서 많이 발견되었다(Fig. 4C).

### 5. 생존 세포수 측정

흰쥐의 해마형성체내의 CA1 지역에 위치하는 피라미드 신경세포의 수를 입체현미경 하에서 직접 관찰한 결과, 1mm<sup>2</sup>내에 존재하는 피라미드 신경세포 수는 정상군에서 평균 84.2개로 나타났다. 대조군에서는 평균 6.4개로 거의 모든 CA1 지역의 피라미드세포들이 사멸하였다. GH실험군은 평균 8.5개로 대조군에 비하여 약간 증가되었으며, SH실험군은 평균 18.4개가 생존하여 대조군에 비하여 유의성 있게 생존세포수가 증가되었다( $P<0.05$ )(Table 4).

## 고 찰

뇌허혈이 발생하는 부위의 신경세포는 뇌혈류의 감소에 따라 전기적 대뇌피질 장애, 전기적 부전, 이온펌프 부전 등의 장애가 오고, 수분이 경과한 후에는 비가역성 손상을 입게 된다. 그러나 뇌허혈 주변(penumbra region)의 신경세포는 약간의 대사 장애만 있다가 일정시간이 경과한 후에 지연성 신경세포사가 발생하는 것으로 알려졌다<sup>(6),(7)</sup>. 최근 연구에 따르면 이러한 신경세포의 죽음을 초래하는 기전이 치료될 수 없는 것이 아니고 혈류를 회복시키거나 세포내로 칼슘유입을 막는 등, 초기 중재를 통해 신경세포를 죽음으로부터 피하게 할 수 있는 가능성이 제시되었다. 그리고 신경조직을 손상시키는 신경전달물질의 기능과 허혈에 의해 신경 조직내에 일어나는 일련의 상호 연쇄 대사과정이 밝혀짐에 따라 뇌허혈의 급성기에 뇌손상을 경감시키고자 재관류를 위한 혈전용해제와 신경세포 손상을 최소화시킬 수 있는 적절한 신경보호제 등 여러 방어적 약물제제에 대한 연구가 진행되고 있다.

調氣 治法の 星香正氣散은 中風·中氣·痰厥·食厥 等症에 사용되는 대표적인 처방으로, 戴<sup>8)</sup>의 <證治要訣>에 처음 수록되었다. 星香正氣散은 外感風寒과 內傷濕滯를 치료하는 藿香正氣散과 卒中者에 활용되

는 星香散<sup>15)</sup>의 合方이다<sup>9)</sup>. 星香散은 宋代 王碩의 <易簡方>에 기재된 처방으로 南星·木香·生薑으로 구성되었으며, 卒中·昏不知人·半身不遂·咽喉作聲·痰氣上壅을 치료한다<sup>15)</sup>.

星香散의 構成藥物 중 南星은 苦溫有毒한 藥性으로 治風眩<sup>18)</sup>, 中風除痰·中風癱痺·口眼喎斜<sup>19)</sup> 등症에 활용되었으며, 木香은 辛溫無毒한 藥性으로 三焦氣分之藥으로서 升降諸氣, 調諸氣, 散滯氣, 泄肺氣<sup>19)</sup> 하여 주로 氣滯症狀에 활용되었다.

南星과 木香에 대한 실험적 연구로는 南星의 amyloid 에 의한 신경세포 손상과 허혈성 뇌손상시 신경세포에 나타나는 NMDA receptor 매개의 glutamate 독성에 대한 보호 효과<sup>20)</sup>, 木香의 혈소판응집억제작용·혈압강화작용<sup>21)</sup>이 있었다.

최근의 星香正氣散에 대한 실험적 연구로는 徐<sup>6)</sup>의 蜘蛛膜下出血에 대한 혈관 연축 보호 효과, 朴<sup>7)</sup>의 수증미로 장치에 의한 학습 및 기억의 효과, 金<sup>8)</sup>의 平滑筋 弛緩 效果, 崔<sup>9)</sup>의 PC12세포의 apoptosis에 대한防禦 效果, 李<sup>10)</sup>의 局所腦血流量 增加·血壓 低下 效果 등이 있었다. 藿香正氣散에 대한 실험적 연구로는 金<sup>11)</sup>의 위장관기능 및 항알레르기에 미치는 효과, 高<sup>12)</sup>의 면역반응 효과, 金<sup>12)</sup>의 抗癌 및 免疫調節效果 등이 있었다.

뇌허혈에 의한 신경세포의 손상기전은 그 시기에 따라 초기와 후기로 나누어 볼 수 있다. 초기 신경세포손상은 먼저 혈류의 제한을 받아 조직의 산소와 포도당 고갈에 의한 에너지 대사 이상이 유발되며, 신경연접부위로 방출된 glutamate의 재흡수가 방해를 받아 세포사이 공간에 glutamate의 과다 축적이 일어나고 세포막 투과성 변화가 일어나 Ca<sup>2+</sup> 등 양이온의 세포내 대량 유입이 일어난다. Acidosis와 세포부종 및 단백질 변성 등이 일어나 세포는 결국 사망하게 된다<sup>22)</sup>. 후기 신경세포손상은 일시적 허혈 3~4일 후 해마의 CA1 지역, 기저핵 등의 부위에서 일어나는 지연성 신경세포 사망(delayed neuronal death)으로서<sup>23)</sup>, glutamate의 흥분독성(excitotoxicity), 단백질 합성장애, 열충격 단백질(heat shock protein) 유전자 발현장애, 유리산소기 및 apoptosis 등이 관계되는 것

으로 알려져 있다<sup>24)</sup>. 따라서 신경세포손상을 최소화하기 위해서는 우선 혈류량을 다시 회복시켜 주어야 하며, 허혈성 신경세포손상의 기전을 차단하여 신경세포의 사망을 방지하여야 한다.

한편, 뇌허혈 급성기에 발생하는 뇌부종은 허혈 수분 후 세포막의 에너지 의존성 이온펌프(energy-dependent ion pump)의 기능 소실로 세포외 공간(extracellular space)으로부터 이온과 수분 등이 세포내 공간(intracellular space)으로 과도하게 유입되는 초기 과정과, 수시간에서 수일 후 혈액-뇌장벽(blood-brain barrier)의 파괴가 시작되면서 모세혈관 투과성이 변화되어 혈액 내의 수분과 거대분자들이 세포외 공간으로 물리적으로 확산되어 발생하는 후기 과정으로 나뉘며<sup>25)</sup> 부종 범위가 확대될 경우 허혈 주변부(ischemic penumbra)에서도 혈류장애를 초래할 수 있으므로, 이의 과급을 막는 것은 매우 중요하다.

지금까지 星香正氣散과 藿香正氣散에 대한 실험 연구는 다양하게 진행되고 있었으나, 星香正氣散과 藿香正氣散이 中風 모델에 미치는 영향에 대한 비교실험 연구는 아직까지 없었다.

이에 저자는 藿香正氣散과 星香正氣散이 뇌허혈 후 신경세포손상에 미치는 영향을 비교 관찰하기 위하여 흰쥐의 중대뇌동맥을 결찰하여 인위적으로 뇌허혈을 유발한 후 재관류시킨 모델을 이용하여 허혈에 의한 뇌경색 및 뇌부종의 부피변화를 측정하여 뇌손상의 정도를 알아보고, 해마형성체의 CA1지역 내 피라미드 신경세포의 변화를 광학현미경을 통하여 관찰하였다.

TTC 염색에 의한 뇌경색의 부피 측정에서 대조군에서는 약 23.6%, GH실험군은 23.8%로 경색부피가 대조군과 거의 비슷하게 나타났다. 그러나 GH실험군은 경색중심부의 크기가 감소하고 경색주변부가 증가하여 대조군에 비해 경미한 신경세포보호효과를 확인할 수 있었다. 특히 SH실험군은 뇌경색부피가 18.5%로 대조군 및 GH실험군에 비하여 많이 감소되었으며, 경색주변부위가 많은 부위를 차지하여, 星香正氣散이 뇌조직의 보호에 유의한 효과가 있음을 알 수 있었다.

좌우 대뇌반구의 뇌부종 측정에서 뇌경색측이 정상측에 비하여 대조군에서는 약 16%, GH실험군은 약 14% 그리고 SH실험군은 약 9% 정도 커져있어, GH실험군보다 SH실험군이 뇌부종의 정도가 유의성 있게 감소되었다.

일시적 허혈은 glutamate의 대량방출을 가져오고 이는 뇌세포 가운데 특정 취약 집단의 사망을 유도하게 된다. 이 가운데 대표적인 것이 대뇌 피질의 신경세포와 해마형성체의 피라미드 신경세포로 특히 해마형성체내 CA1지역 신경세포의 선택적 감소는 심한 기억장애를 초래하는 것으로 많이 연구되고 있다. 그러나 신경세포들은 일시적 허혈 이후 바로 사망하지 않고 며칠이 지난 후 지연성으로 사망하게 된다<sup>25,26</sup>. 여러 동물실험에서 뇌의 기능 및 형태 관찰 결과 해마 CA1지역의 피라미드 신경세포들은 짧은 전뇌허혈이 있는 후 24시간까지는 에너지 위기(energy crisis)나 형태학적인 변화(morphological change)가 없으나, 2~4일부터는 지연성 신경세포사를 시작하여 3주 뒤에는 약 5%의 신경세포만이 생존한다고 보고<sup>26</sup>되고 있다. 지연성 신경세포사는 해마, 기저핵, 소뇌 등에서 나타나며 지연성 신경세포사가 발생하는 기전에는 칼슘을 매개로 하는 글루탐산염 흥분독성, 단백질 합성의 장애, 열충격단백질 유전자 발현장애, 지질대사 및 유리 산소기에 의한 손상, 에너지 대사이상, 세포자멸사(apoptosis), 미토콘드리아 유전자 및 대사의 이상 등이 제시되었다.

대조군 흰쥐의 허혈측 해마 CA1 지역에서는 피라미드신경세포 수가 많이 줄어 있었으며, 세포층도 정상군에 비하여 불연속적이었다. 이들 세포의 일부는 전체적으로 어둡게 염색되고, 핵과 세포질이 위축되어 나타났으며, 다른 세포에서는 핵과 세포질이 부풀어있는 등 선택적 괴사의 형태를 나타내었다. 허혈 유발 7일 후에는 대부분의 세포가 괴사되어 정상적인 피라미드 신경세포를 거의 찾아볼 수 없었다.

GH실험군은 허혈초기에는 CA1 지역의 피라미드 세포층에서 세포질이나 핵질이 응축되고 염색밀도가 진한 많은 세포들이 관찰되었으며, 그 배열도 불규칙하였다. 허혈 후 시간이 길어질수록 염색밀도가 진한

세포들이 사멸하였다. SH실험군은 CA1 지역의 피라미드 세포층에서 여러 가지 상해소견이 나타났지만 대조군이나 GH실험군은 그 정도가 덜하였다. 그러나 응축된 핵이나 세포질이 팽창된 세포가 피라미드층을 비롯하여 전층에서 많이 발견되었다.

흰쥐의 해마형성체내의 CA1 지역의 1mm내 존재하는 피라미드 신경세포 수는 정상군 평균 84.2개, 대조군 평균 6.4개, GH실험군 평균 8.5개, SH실험군 평균 18.4개로 SH실험군은 대조군에 비하여 유의성 있게 생존세포수가 증가되었다.

이상의 결과로 볼 때 현재 한방병원에서 中風急性期에 調氣의 목적으로 널리 사용되는 星香正氣散이 뇌허혈에 의한 신경세포손상의 방지에 藿香正氣散보다 유의성 있는 신경세포 보호효과를 가짐을 알 수 있었다.

## 결론

본 연구는 星香正氣散과 藿香正氣散이 뇌허혈 후 신경세포손상에 미치는 영향을 비교관찰하기 위하여 1시간동안 중대뇌동맥을 결찰한 후 재관류시킨 흰쥐 모델을 이용하여 허혈에 의한 뇌경색 및 뇌부종의 부피변화를 측정하여 뇌손상에 미치는 영향을 알아 보고, 해마형성체의 CA1지역내 피라미드 신경세포의 변화를 광학현미경을 통하여 관찰하였다.

1. 뇌경색의 부피는 대조군 평균 23.6%, GH실험군 평균 23.7%로 차이가 없었으나, SH실험군 18.5%로 유의성 있는 감소를 나타내었다.

2. 뇌부종은 대조군에서 왼쪽이 오른쪽 대뇌반구보다 평균 16%, GH실험군에서 평균 14% 커져 있었으나, SH실험군은 평균 9%가 커져 대조군이나 GH실험군에 비하여 유의한 뇌부종 억제효과가 있음을 알 수 있었다.

3. 광학현미경상 해마형성체내 CA1지역의 생존세포수를 관찰한 결과, 대조군에서는 생존 신경세포가



거의 없었고(평균 6.4), GH실험군은 대조군과 비슷한 결과(평균 8.5)를, SH실험군은 평균 18.4개가 생존하여 유의성 있는 생존 신경세포수가 관찰되었다.

이상의 결과에서 藿香正氣散 本方보다 藿香正氣散에 南星과 木香을 加味한 星香正氣散이 뇌허혈로 인한 신경세포손상에 대하여 더 우수한 효과를 나타내었다.

### 참고문헌

- 이용석, 윤병우, 노재규. Gerbil의 일과성 전뇌허혈모델에서 Lamotrigine에 의한 해마의 지연성 신경세포 손상 감소효과. 대한신경과학회지. 1998;16(2):113-118.
- Siesj BK. The role of calcium in cell death, in Price DL, Aguayo AJ, Thoenen H(eds) : Neurogenerative Disorders:Mechanisms and Prospects for Therapy. New York, John Wiley & Sons, Inc, 1991:35-39.
- Kirino T, Sano K. Fine structural nature of delayed neuronal death following ischemia in the gerbil hippocampus. Acta Neuropathol. 1984;62:209-218.
- 李鍾馨. 晴崗醫鑑. 서울:成輔社, 1990:214-215,219-221.
- 戴思恭. 證治要訣(醫部全錄 VI). 香港:宇光出版社, 1976:35-36.
- 徐榮鐵. 星香正氣散이 蜘蛛膜下出血에 의한 뇌기저 동맥 및 뇌조직의 변화에 미치는 영향. 동국대학교 대학원. 1999.
- 朴正鉉. 星香正氣散이 NOS Inhibitor 投與에 의한 흰 쥐의 學習 및 記憶障礙에 미치는 影響. 경희대학교 대학원. 1999.
- 金鍾勳. 星香正氣散이 家兔의 頸動脈 平滑筋緊張 및 Ca<sup>2+</sup> 代謝에 미치는 影響. 동의대학교 대학원. 1999.
- 崔哲源. PC 12 細胞의 Apoptosis에 對한 星香正氣散의 防禦效果 및 作用機轉 研究. 원광대학교 대학원. 1999.
- 李在碩. 星香正氣散이 白鼠의 血壓, 局所腦血流量 및 腦軟膜動脈에 미치는 影響. 경희대학교 대학원. 2000.
- 金倫範. 藿香正氣散과 加味方이 胃腸管機能 및 抗알레르기에 미치는 影響. 경희대학교 대학원. 1993.
- 金義泰. 藿香正氣散과 藿香正氣散合手拈散의 抗癌 및 免疫調節作用에 關한 實驗의 研究. 경희대학교 대학원. 1994.
- 高秉燮. 藿香正氣散이 마우스 및 랫트의 免疫反應에 미치는 影響. 원광대학교 대학원. 1993.
- Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. Stroke. 1987;20:84-91.
- 王碩. 易簡方. 北京:人民衛生出版社, 1995:13.
- Arai H, Passonneau JV, Lust WD. Energy metabolism in delayed neural death of CA1 neurons of hippocampal following transient ischemia in the gerbil. Brain Dis. 1986;1:263-278.
- 서유현. 신경전달물질. 서울: 민음사, 1996.
- 陶弘景. 名醫別錄. 北京:人民衛生出版社, 1986:258.
- 李時珍. 本草綱目. 北京:人民衛生出版社, 1982:854,1185.
- Joo SK. Effect of Arisaematis Rhizoma on ischemic damage and cytotoxicity in brain. the graduate school council. Dongguk University. 2000.
- 柳浩龍. 木香의 血壓降下 및 抗血栓作用에 對한 實驗의 研究. 대전대학교 대학원. 2000
- Choi DW. Ischemia-induced neuronal apoptosis. Curr Opin Neurobiol. 1996;6:667-672.
- Kirino T, Tamura A, Sano K. Delayed neuronal death in the rat hippocampus following transient forebrain ischemia. Acta Neuropathol (Berl). 1984;64:139-147.
- Iijima T. The pathophysiology of ischemic neuronal injury. Masui. 1998;47(6):662-677.
- Abe K, Araki T, Kogure K. Recovery from edema and of protein synthesis differs between the cortex and caudate following transient focal cerebral ischemia in rats. J Neurochem. 1988;51(5):1470-1476.
- 해리슨내과학 편찬위원회. 내과학(2). 서울:정담, 1997:2409.
- Petito CK, Feldmann E, Pulsinelli WA, Plum F. Delayed hippocampal damage in human following cardiorespiratory arrest. Neurology. 1987;37:1281-1286.
- Bonekoh P, Barbier A, Oschlies U, Hossmann KA. Selective vulnerability in the gerbil hippocampus: morphological change after 5-min ischemia and long survival times. Acts Neuropathol(Berl). 1990;80:18-25.