

滋陰健脾湯加枳殼·天麻가 腦血流力學 變動에 미치는 작용기전

임광모 · 박철훈 · 정현우*

동신대학교 한의과대학 병리학교실

Mechanism of Jaeumgenby-tang adding Aurantii Fructus · Gastrodae Rhizoma on the Improvement and Changes of Cerebral Hemodynamics

Gwang Mo Im, Choul Hoon Park, Hyun Woo Jeong*

Department of Pathology, College of Oriental Medicine, Dongshin University

Jaeumgenby-tang(JGT) have been used in oriental medicine for many centuries as a therapeutic agent of vertigo caused by deficiency of qi(氣) and blood(血). Effect of Aurantii Fructus(AF) take off the phlegm by promoting the circulation of qi, Gastrodae Rhizoma(GR) has effects treating for headache, vertigo by calming the liver and suppressing hyperactivity of the liver-yang(陽). And, We reported that JGT adding AF · GR extract(JGTAG) was significantly increased regional cerebral blood flow(rCBF) by dilating pial arterial diameter(PAD). Therefore we designed to investigate whether JGTAG is mediated by adrenergic β -receptor, cyclooxygenase or guanylate cyclase in normal rats. The changes of rCBF and mean arterial blood pressure(MABP) were determined by laser-doppler flowmetry(LDF), and the change of PAD was determined by video microscope and width analyzer. The results were as follows in normal rats ; Pretreatment with propranolol(1mg/kg, i.v.) was significantly inhibited JGTAG induced increase of rCBF, PAD and MABP, and pretreatment with indomethacin(1mg/kg, i.v.) was significantly inhibited too. But pretreatment with methylene blue(10 μ g/kg, i.v.) were accelerated JGTAG induced increase of rCBF and MABP, but pretreatment with methylene blue was inhibited JGTAG induced increase of PAD. This results suggest that the mechanism of JGTAG is mediated by adrenergic β -receptor and cyclooxygenase.

Key words : Jaeumgenby-tang adding Aurantii Fructus(滋陰健脾湯加枳殼) · Gastrodae Rhizoma, adrenergic β -receptor (propranolol), cyclooxygenase(indomethacin), guanylate cyclase(methylene blue), cerebral hemodynamics

서 론

滋陰健脾湯은 『萬病回春』¹⁾에 “臨事不寧 眩暈雜者 此心虛脾怯也”라고 수록되어 있지만 許²⁾는 『萬病回春』의 原方에 半夏의 增量과 함께 白芍藥을 加해 心脾虛怯, 氣血不足 및 痰飲으로 인한 眩暈에 사용할 수 있다고 하였다. 眩暈은 眼花와 頭暈이 조합된 것으로 오심구토, 발한, 안면창백, 혈압 및 맥박의 변화 등이 갑작스럽게 나타나며^{3,5)}, 심할 경우에 보행장애와 실신도 나타날 수 있기⁶⁻⁸⁾ 때문에 근래에는 현훈의 범주에 고혈압, 內耳性 현훈, 빈혈, 신경쇠약 등을 포함시키기도 한다⁹⁾. 뇌는 심장으로부터 박출되는 혈액의 공급을 받아 산소와 포도당 등의 영양물질

을 얻음으로써 제 기능을 수행하지만 만약 뇌에 공급되는 혈류에 장애가 발생하게 되면 산소결핍과 함께 포도당이 부족하게 되어 신경계 손상을 포함한 뇌기능장애가 나타난다¹⁰⁻¹¹⁾. 최근, 노인인구의 증가 등으로 뇌에 대한 연구¹²⁻¹⁷⁾가 활발히 진행되고 있는데, 그 중에서도 현훈에 대한 연구는 문헌적 고찰¹⁸⁻²⁰⁾과 淸暈化痰湯加味方에 대한 실험적 연구 등²¹⁻²²⁾이 있다. 이 중 金²¹⁾은 淸暈化痰湯에 枳殼과 天麻를 배합한 淸暈化痰湯加味方이 淸暈化痰湯보다 국소뇌혈류량을 유의성 있게 증가시켰다고 보고하였다. 滋陰健脾湯을 이용한 연구로는 뇌 및 혈중의 catecholamine 함량에 미치는 효과²³⁻²⁴⁾ 등이 있으나 근래 鄭 등²⁵⁾은 滋陰健脾湯이 교감신경 β 수용체에 영향을 미쳐 국소뇌혈류량과 평균혈압에 유의한 효과가 있음을, 任 등²⁶⁾은 滋陰健脾湯에 枳殼과 天麻를 배합한 결과 세포독성이 없었음은 물론 뇌연막동맥의 직경을 확장 시킴으로써 국소뇌혈류량이 유의성 있게 증가시켰음을 보고하였다

* 교신저자 : 정현우, 전남 나주시 대호동, 동신대학교 한의과대학
· E-mail : hwdolsan@red.dongshinu.ac.kr, Tel : 061-330-3524
· 접수 : 2003/01/31 · 수정 : 2003/03/12 · 채택 : 2003/03/30

다. 이에 저자는 뇌혈류역학에 미치는 滋陰健脾湯加枳殼·天麻의 작용기전을 알아보고자 혈관확장에 관여하는 인자들의 억제제와 차단제를 전처치한 후 변동되는 뇌혈류역학을 관찰한 결과 유의성을 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 재료

1) 동물

동물은 음성 Sprague-Dawley계 흰쥐를 항온항습 장치가 부착된 사육장에서 고품사료(삼양주식회사, Korea)와 물을 충분히 공급하면서 실험실 환경에 적응시킨 후 사용하였다.

2) 약재

약재는 동신대학교 부속한방병원에서 구입하였다. 처방은 東醫寶鑑의 滋陰健脾湯을 기준²⁾으로 하였으며, 여기에 枳殼과 天麻를 추가하였다(JGTAG). 그 내용²⁷⁾은 Table I 과 같다.

Table I. Prescription of Jaeumgenby-tang addiing Aurantii Fructus · Gastrodae Rhizoma(JGTAG)

	Herbs	Quantity(g)
Jaeumgenby-Tang (JGT)	ATRACTYLODIS MACROCEPHALAE RHIZOMA	5.625
	CITRI PERICARPIUM	3.750
	PINELLIAE RHIZOMA	3.750
	PORIA	3.750
	ANGELICAE GIGANTIS RADIX	2.625
	PAEONIAE RADIX ALBA	2.625
	REHMANNIAE RADIX	2.625
	GINSENG RADIX	1.875
	PORIA	1.875
	LIRIOPSIS TUBER	1.875
	POLYGALAE RADIX	1.875
	CNIDI RHIZOMA	1.125
	GLYCYRRHIZAE RADIX	1.125
	ZINGIBERIS RHIZOMA RECENS	7.500
	JUJUBAE FRUCTUS	8.000
	Adding	AURANTII FRUCTUS
GASTRODAE RHIZOMA		3.750
Totally		57.5

2. 방법

1) 검액의 조제

JGTAG 2첩분량(115.0g)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 115ml로 감압농축하였다.

2) 국소뇌혈류량 변동 측정²⁸⁾

동물을 stereotactic frame(DKI, U.S.A.)에 고정시키고 정중선을 따라 두피를 절개하여 두정골을 노출시킨 후 bregma의 4~6mm 측방, -2~1mm 전방에 직경 5~6mm의 두개창 수술을 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 JGTAG를 농도별(0.01mg/kg, 0.1mg/kg, 1.0mg/kg, 10.0mg/kg, i.v.)로 투여한 다음 30분동안 변동되는 국소뇌혈류량(regional cerebral blood flow, rCBF)을 측정하였다.

3) 폐쇄두개창 설치²⁹⁾

실험동물의 체위를 복외위로 변경시키고 두부를 stereotactic frame에 고정시킨 다음 정중선을 따라 두피를 절개한 후 두개골의 관상 봉합 미측 두정골에 saline-cooled drill(Dremel, USA)을 사용하여 craniotomy(5×5mm)를 시행하였다. 뇌경막과 지주막을 절개하여 제거함으로써 뇌연막 표면을 노출시키고, craniotomy 주위를 dental acrylic으로 둘러싼 후 dental acrylic mount속에 세 개의 polyethylene tube(두 개는 관류용, 나머지 한 개는 두개내압 측정용)를 심어 놓았다. 그 후 dental acrylic위에 직경 12mm의 cover glass를 놓고 cyanoacrylate를 사용하여 즉시 밀봉시킨 후 95% O₂와 5% CO₂로 포화시킨 인공 뇌척수액을 관류시켰다. 이때 두개창의 용적은 약 0.8ml, 그리고 두개내압은 5~8mmHg로 유지하도록 하였다.

인공 뇌척수액의 조성은 다음과 같다 : Na⁺ 156.5mEq/l, K⁺ 2.95mEq/l, Ca²⁺ 2.5mEq/l, Mg²⁺ 1.33mEq/l, Cl⁻ 138.7mEq/l, HCO₃⁻ 24.6mEq/l, dextrose 66.5mg/dl 및 urea 40.2mg/dl(pH 7.35~7.40).

4) 뇌연막동맥 직경 변동 측정³⁰⁾

동물의 두정골에 3)과 같이 폐쇄두개창을 설치하고 실험 protocol에 따라 JGTAG를 농도별(0.01mg/kg, 0.1mg/kg, 1.0mg/kg, 10.0mg/kg, i.v.)로 투여한 다음 변동되는 뇌연막동맥(안정시의 직경 약 35~45μm)의 직경(Pial arterial diameter, PAD)을 30분 동안 관찰하였다. 실험기간동안 변동되는 PAD는 폐쇄두개창을 통한 video-microscopy 방법과 width analyzer(Model C3161, Hamamatsu Photonics, Japan)를 사용하여 TV monitor에 나타나는 혈관 영상을 video cassette recorder(S-VHS, Mitsubishi)에 녹화 보존해 두었다가 필요시마다 재생 확인하였다.

5) 평균혈압 변동 측정²⁸⁾

동물을 urethane(750mg/kg, i.p.)으로 마취시킨 후 체온을 37~38℃로 유지할 수 있도록 heat pad위에 양외위로 고정시켰다. JGTAG 투여 농도(0.01mg/kg, 0.1mg/kg, 1.0mg/kg, 10.0mg/kg, i.v.)에 따른 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 system으로 30분 동안 관찰하였다.

6) 뇌혈류역학 변동 기전 확인³¹⁾

JGTAG가 rCBF, PAD 및 MABP 변동에 미친 작용기전을 알아보기 위하여 교감신경 β수용체 봉쇄약물인 propranolol(PPN, 1mg/kg, i.v., Sigma P0884), prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase 억제제 indomethacin (IDN, 1mg/kg, i.v., Sigma I7378) 그리고 cyclic guanosine monophosphate(cGMP)의 생성

효소인 guanylate cyclase 억제제 methylene blue(MTB, 10 μ g/kg, i.v., Sigma M9140)를 전처치한 후 JGTAG를 농도별(0.01mg/kg, 0.1mg/kg, 1.0mg/kg, 10.0mg/kg, i.v.)로 투여한 다음 30분 동안 변동되는 rCBF, PAD 및 MABP를 관찰하였다.

3. 통계처리²⁾

각종의 차단제 및 억제제를 전처치 한 후 JGTAG 투여로 변동된 뇌혈류역학 변동의 통계처리는 paired t-test에 의하였다. P-value는 0.05이하인 경우에만 유의성을 인정하였다.

실험성적

1. Propranolol, Indomethacin 및 Methylene blue 전처치 후 JGTAG 투여로 변동된 rCBF의 작용기전

JGTAG로 인해 변동된 rCBF의 작용기전을 알아보기 위하여 교감신경 β 수용체 봉쇄약물인 PPN, cyclooxygenase의 억제제인 IDN 그리고 guanylate cyclase의 억제제인 MTB를 전처치한 후 JGTAG를 농도별(0.01mg/kg, 0.1mg/kg, 1.0mg/kg, 10.0mg/kg)로 정맥내 투여한 다음 변동되는 rCBF를 관찰하였다(Fig. 1).

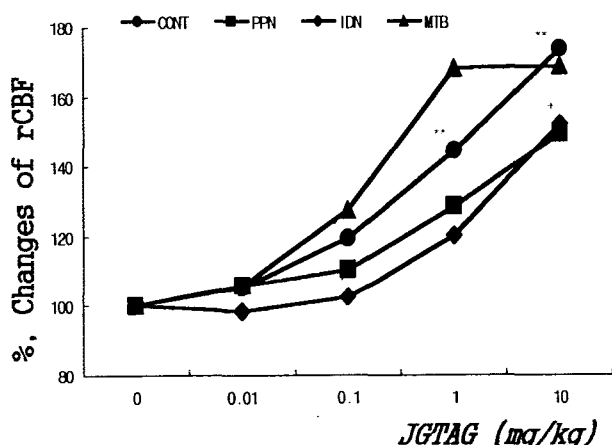


Fig. 1. Effects of pretreatment with PPN, IDN and MTB on the JGTAG-induced changed rCBF in normal rats. CONT : JGTAG treated group, PPN : Propranolol(1mg/kg, i.v.) pretreated group, IDN : Indomethacin(1mg/kg, i.v.) pretreated group, MTB : Methylene blue(10 μ g/kg, i.v.) pretreated group, 0 : After PPN, IDN and MTB treated, JGTAG non-treated group for 30 min, 0.01 : After PPN, IDN and MTB treated, JGTAG 0.01mg/kg treated group for 30 min, 0.1 : After PPN, IDN and MTB treated, JGTAG 0.1mg/kg treated group for 30 min, 1 : After PPN, IDN and MTB treated, JGTAG 1mg/kg treated group for 30 min, 10 : After PPN, IDN and MTB treated, JGTAG 10mg/kg treated group for 30 min. rCBF : regional cerebral blood flow. * : Statistically significance compared with 0 group(* : P<0.05, ** : P<0.01). + : Statistically significance compared with CONT group(+ : P<0.05).

JGTAG 투여로 유의성있게 변동된 rCBF를 대조군으로 하고, PPN, IDN 및 MTB를 전처치한 후 JGTAG를 투여하지 않았을 때의 rCBF를 100.00 \pm 0.09(%)라 하였을 때, PPN 전처치 후 JGTAG를 투여한 rCBF의 변동은 농도의존적으로 각각 106.10 \pm 0.06(%), 110.58 \pm 0.07(%), 128.55 \pm 0.07(%), 149.50 \pm 0.07(%)로 증가되었으나 대조군보다는 감소되었다. 또한 IDN을 전처치한 후

JGTAG를 투여한 rCBF의 변동도 각각 98.38 \pm 0.06(%), 102.44 \pm 0.05(%), 120.26 \pm 0.07(%), 152.20 \pm 0.13(%)로 농도의존적으로 증가되었으나 대조군보다는 유의성(P<0.05)있게 감소되었다. 그러나 MTB를 전처치한 후 JGTAG를 투여한 rCBF의 변동은 각각 105.87 \pm 0.06(%), 127.56 \pm 0.09(%), 168.23 \pm 0.11(%), 169.01 \pm 0.14(%)로 대조군보다 증가되는 경향을 나타내었다.

2. Propranolol, Indomethacin 및 Methylene blue 전처치 후 JGTAG 투여로 변동된 PAD의 작용기전

JGTAG로 인해 변동된 PAD의 작용기전을 알아보기 위하여 PPN, IDN 및 MTB를 전처치한 후 JGTAG를 농도별로 정맥내 투여한 다음 변동되는 PAD를 관찰하였다(Fig. 2).

JGTAG 투여로 변동된 PAD를 대조군으로 하고, PPN, IDN 그리고 MTB를 전처치한 후 JGTAG를 투여하지 않았을 때의 PAD를 100.00 \pm 0.00(%)라 하였을 때, PPN을 전처치한 후 JGTAG를 투여한 PAD의 변동은 각각 103.89 \pm 0.91(%), 111.63 \pm 1.39(%), 118.49 \pm 2.32(%), 125.30 \pm 3.37(%)로 농도의존적으로 확장되었으나 대조군보다는 수축되었다. 또한 IDN을 전처치한 후 JGTAG를 투여한 PAD의 변동도 각각 103.24 \pm 0.68(%), 110.29 \pm 1.11(%), 116.97 \pm 1.30(%), 123.08 \pm 1.80(%)로 농도의존적으로 확장되었으나 대조군에 비해서는 유의성(P<0.05)있게 수축되었고, MTB를 전처치한 후 JGTAG를 투여한 PAD의 변동도 각각 105.80 \pm 0.52(%), 112.33 \pm 0.56(%), 121.02 \pm 1.68(%), 130.90 \pm 1.97(%)로 농도의존적으로 확장되었으나 대조군보다는 수축되었다.

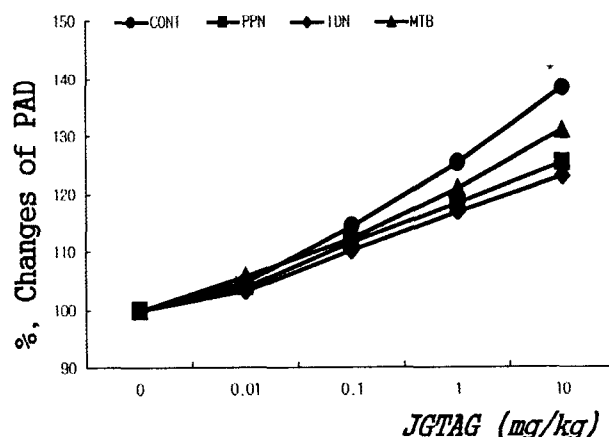


Fig. 2. Effects of pretreatment with PPN, IDN and MTB on the JGTAG-induced changed PAD in normal rats. PAD : pial arterial diameter. Other legends are the same as Fig. 1. * : Statistically significance compared with 0 group(* : P<0.05). + : Statistically significance compared with CONT group(+ : P<0.05).

3. Propranolol, Indomethacin 및 Methylene blue 전처치 후 JGTAG 투여로 변동된 MABP의 작용기전

JGTAG로 인해 변동된 MABP의 작용기전을 알아보기 위하여 PPN, IDN 및 MTB를 전처치한 후 JGTAG를 농도별로 정맥내 투여한 다음 변동되는 MABP를 관찰하였다(Fig. 3).

JGTAG 투여로 변동된 MABP를 대조군으로 하고, PPN, IDN 그리고 MTB를 전처치한 후 JGTAG를 투여하지 않았을 때의 MABP를 100.00±0.07(%)라 하였을 때, PPN을 전처치한 후 JGTAG를 투여한 MABP의 변동은 각각 95.28±0.05(%), 102.93±0.04(%), 105.79±0.05(%), 109.23±0.04(%)로 증가되었으나 대조군보다는 감소되는 경향을 나타내었다. 또한 IDN을 전처치한 후 JGTAG를 투여한 MABP의 변동도 각각 93.52±0.06(%), 95.22±0.06(%), 98.32±0.05(%), 99.86±0.06(%)로 농도의존적으로 증가되었으나 대조군에 비해서는 유의성(P<0.05)있게 감소되었다. 그러나 MTB를 전처치한 후 JGTAG를 투여한 MABP는 각각 98.30±0.04(%), 99.23±0.05(%), 104.68±0.06(%), 111.53±0.09(%)로 농도의존적으로 증가되었고, 고농도 투여시에는 대조군보다도 증가되는 경향을 나타내었다.

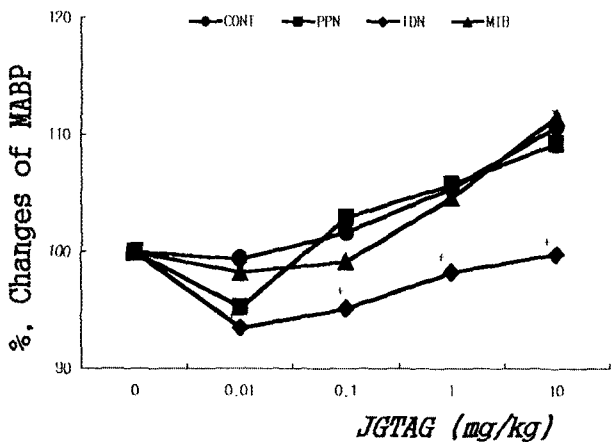


Fig. 3. Effects of pretreatment with PPN, IDN and MTB on the JGTAG-induced changed MABP in normal rats. MABP : mean arterial blood pressure. Other legends are the same as Fig. 1. * : Statistically significance compared with 0 group* : P(0.05). + : Statistically significance compared with CONT group+ : P(0.05).

고찰

滋陰健脾湯은 『萬病回春』¹⁾에 “臨事不寧 眩暈糟雜者 此心虛脾怯也”에 사용된다고 기록되어 있으나 許²⁾는 본방에 半夏의 增量과 함께 白芍藥을 加하였고, 이에 대한 효능을 『萬病回春』과 같이 설명하면서도 氣血不足과 痰飲이 있을 때 사용한다 하였다. 최근, 康³³⁾ 등³⁴⁾은 본방이 補血의 四物湯과 補氣의 四君子湯, 祛痰祛風의 二陳湯, 安神益智의 定志小丸으로 구성되어 있고, 특히 人蔘과 麥門冬은 補心生脈하는 작용이 있어 전체적으로 볼 때 許²⁾의 滋陰健脾湯은 補血強壯의 효능을 가진 방제라 설명하였다. 그러나 저자는 許가 『萬病回春』의 본방에 祛痰之劑인 半夏의 용량(七分 → 一錢)을 增量시키고, 養血平肝抑陽시키는 白芍藥을 가한 것은 補血強壯보다는 현훈의 원인중 心脾虛弱과 痰飲을 치료하는 동시에 陰血不足으로 肝陽이 動한 현훈에 더욱 중점을 두고 淸涼한 것이라 생각한다.

현훈은 頭暈, 眩暈, 眩冒 등으로 불리워지는 임상적인 질환으로 그 원인에 대해 동의학에서는 『靈樞』⁷⁾. 「口問篇」에 “上

氣不足 … 目爲之眩”, 「衛氣篇」에 “上虛則眩”, 「海論篇」에 “髓海不足 則腦轉耳鳴 脛痠眩冒 目無所見”이라 하여 上氣不足과 髓海不足에 있다 인식된 이래 葉³⁵⁾은 “肝風動逆 不傾頭眩”이라 하여 肝風에, 朱³⁶⁾ 등³⁷⁾은 “頭眩之症 多主於痰 無痰不作眩”이라 하여 痰에, 劉³⁸⁾는 “風火皆屬陽 … 兩動相搏 卽爲之旋轉”이라 하여 風火에, 虞³⁹⁾ 등⁴⁰⁾은 “肥白氣虛有痰 瘦人血虛有火 … 必是陽虛”, “黑瘦人 … 眞水虧少”라 하여 氣虛, 血虛, 陽虛, 陰虛 등에 의해 나타난다하였으며, 이후 許²⁾와 康⁴¹⁾은 “眩暈皆稱爲上盛下虛 蓋虛者氣與血也 實者痰涎風火也”라 하여 氣血不足에 의해 虛證의 현훈이, 風·火·痰에 의해 實證의 현훈이 발생된다고 하였다. 특히 氣血不足은 각종의 질병을 일으키는 가장 근원적인 원인이고, 痰飲은 津液輸布 장애로 인해, 痰血은 血行 장애로 인해, 나아가 虛陽과 肝風은 精血 등의 소모로 頭目·筋脈·心神이 失養되어 발생된다⁴²⁾. 그 중 風으로 인한 질병은 현대적으로 뇌혈관계질환과 유사하고⁴²⁻⁴³⁾, 火로 인한 질병은 고혈압, 동맥경화, 뇌출혈, 뇌경색과 유사하며⁴²⁾, 痰으로 인한 질병은 뇌혈관장애나 뇌부종 등을 일으키는 뇌혈관계질환 및 관상동맥부전증, 협심증, 심근경색 등을 일으키는 심혈관계질환과 관련이 있다^{42,44-46)}. 서의학적 현훈은 전정신경염, 미로염, 메니에르병, 양성체위성 현훈 등의 말초성 현훈과 주골기저동맥계의 일과성 뇌허혈증 및 소뇌경색, 뇌간경색, 시상변연, 기저핵경색, 경추성 현훈 그리고 세균감염 등의 중추성 현훈으로 대별되는데, 특히 중추성 현훈은 말초성 현훈과는 달리 연하곤란, 언어장애, 복시, 안면 감각이상, 양측 하지마비 등이 나타나기 때문에 중추신경장애인 뇌질환과도 관련이 있다^{3,5)}. 최근, 노년인구의 증가 등으로 뇌에 대한 연구가 활발히 진행되고 있는데, 그 중에서도 현훈에 대한 문헌적 연구로는 병인병리를 중심으로 한 동서의학적 고찰¹⁸⁾과 鍼灸치료를 중심으로 한 고찰¹⁹⁻²⁰⁾ 등이 있고, 현훈치료방제를 이용해 뇌혈류역학 변동 효과 및 작용기전을 살펴본 연구로는 導痰湯^{12,14)}과 淸暈化痰湯²¹⁾ 그리고 淸暈化痰湯加味方²¹⁻²²⁾들이 있다. 이 중 淸暈化痰湯加味方 연구에서 金²¹⁾은 淸暈化痰湯보다 淸暈化痰湯에 枳殼과 天麻를 배합하여 국소뇌혈류량 변동에 미치는 효과를 관찰한 결과 淸暈化痰湯加味方이 더욱 유의하게 국소뇌혈류량을 증가시켰다고 보고하였다. 이 외에도 뇌혈류 및 작용기전 연구로 정¹³⁾ 등¹⁵⁾은 石菖蒲가 뇌혈류역학에 미치는 실험적 효과 및 그 작용기전을, 이 등¹⁶⁾은 十二味寬中湯·涼膈散火湯·荊防瀉白散이 혈압 및 국소뇌혈류량에 미치는 효과를 보고하였다.

滋陰健脾湯을 이용한 연구로 김 등⁴⁷⁾은 鎮靜 및 補血에 유의한 효과가 있다고, 홍²³⁾ 등²⁴⁾은 stress를 가한 흰쥐의 뇌 및 혈중의 catecholamine 함량 및 체중 그리고 위궤양에 유의한 효과가 있다고, 鄭 등²⁵⁾은 교감신경 β수용체에 영향을 미쳐 국소뇌혈류량과 평균혈압에 유의한 효과를 나타내 뇌혈류가 제대로 공급되지 않아 발생하는 현훈 등에 효과가 있을 것이라고, 任 등²⁷⁾은 滋陰健脾湯에 枳殼과 天麻를 배합한 결과 마우스의 뇌세포에 세포독성을 나타내지 않았음은 물론 평균혈압과 관계없이 뇌연막동맥의 직경을 확장시킴으로써 국소뇌혈류량이 유의성 있게 증가시켰고, 뇌허혈 동물에서도 정상동물에서와 마찬가지로 뇌연막동맥의 직경을 안정적으로 확장시킴으로써 국소뇌혈류량을 안정

적으로 증가시켰다고 보고하였다. 이에 저자는 滋陰健脾湯에 枳殼과 天麻를 배합한 滋陰健脾湯加味方이 뇌혈류역학 변동에 미치는 작용기전을 정상동물에서 밝히고자 혈관확장에 관여하는 교감신경 β 수용체의 차단제 propranolol, cyclooxygenase의 억제제 indomethacin, guanylate cyclase의 억제제 methylene blue를 전처치한 후 시료를 투여하여 변동되는 뇌혈류역학을 관찰하였다. 혈관확장에 관여하는 인자로는 혈류변화와 혈관내피세포에서 유리되는 prostaglandin, endothelium-derived relaxing factor(EDRF) 및 교감신경계 β 수용체 등이 있는데, 현재까지 알려진 EDRF로는 nitric oxide(NO) 등이 있다^{32,48}. NO는 L-arginine에 NO-synthase(NOS)가 작용하여 생성되는 것으로 constitutive NOS(cNOS)와 inducible NOS(iNOS)가 있으며, cNOS는 혈관내피세포나 뇌 등에서 많이 발견된다⁴⁹. cNOS는 주위의 혈소관에 작용하여 혈소관내 세포전령 분자물질인 cGMP 양을 증가시키고, 그의 생성효소인 guanylate cyclase의 활성화를 포함으로써 혈관의 내피세포나 혈소관끼리의 부착 및 응집을 억제시키기 때문에 guanylate cyclase는 혈관을 이완시키는 작용을 한다⁵⁰⁻⁵⁵. Prostaglandin은 renin-angiotensin계에 작용하는 약물로 자궁근을 수축시키고, 위산의 분비를 억제하며, 혈관이완작용과 함께 혈압강화작용을 하고, 아드레날린성 약물인 교감신경 β 수용체는 혈관을 확장시키는 동시에 심근의 수축력을 증가시킨다³¹. 이러한 혈관확장에 관여하는 인자들을 억제할 수 있는 약물로는 여러 가지가 있지만 그 중에서도 PPN³¹은 교감신경 β 수용체의 봉쇄약물로 심박박동수와 심근수축력을 감소시켜 관상동맥으로 흐르는 혈류량과 심박출량을 줄이고, 혈압을 하강시키기 때문에 고혈압이나 부정맥, 협심증 예방 등에 사용되며, IDN⁵⁶은 prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase를 억제하는 약물이고, MTB⁵⁷는 cGMP의 생성효소인 guanylate cyclase를 억제하는 약물이다. JGTAG가 PAD를 확장시킴으로써 rCBF를 유의성있게 증가시킨 작용기전을 알아보기 위하여 PPN을 전처치한 후 JGTAG를 투여한 결과 증가되었던 rCBF는 유의성있게 감소되었고, 확장되었던 PAD는 수축되었으며, 증가되었던 MABP는 감소되었다. 이는 鄭 등²⁵이 보고한 滋陰健脾湯의 작용기전과도 유사할 뿐만 아니라 Edvinsson⁵⁸ 등⁵⁹이 교감신경 β 수용체에 의해 증가된 rCBF는 PPN을 전처치함으로써 감소된다고 보고한 것과도 일치되는 것으로 rCBF의 대한 JGTAG의 작용기전은 교감신경 β 수용체와 밀접한 관련이 있다.

IDN을 전처치 한 후 JGTAG를 투여한 결과 증가되었던 rCBF는 유의성(10mg/kg 투여시)있게 감소되었고, 확장되었던 PAD는 유의성있게 수축되었으며, 증가되었던 MABP는 감소되었다. 이는 Bakalova⁶⁰ 등⁶¹이 IDN 처치로 rCBF가 감소된 것은 cyclooxygenase와 관련이 있다라는 연구보고와도 같은 결과로 JGTAG의 또 다른 작용기전으로는 prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase와 관련이 있는 것으로 생각된다. 그러나 이와같은 결과는 鄭 등²⁵이 보고한 滋陰健脾湯의 작용기전과는 다른 것으로 본방에 약물을 가미할 경우 그 작용기전이 본방보다 더욱 다양하게 나타날 수 있음을 보여준다.

MTB를 전처치한 후 JGTAG를 투여한 결과 증가되었던

rCBF는 더욱 증가되었고, 확장되었던 PAD는 수축되었으며, 투여농도에 의존해 증가되었던 MABP는 JGTAG 투여시보다 감소하는 경향을 보이다가 고농도에서는 JGTAG 투여시의 MABP보다 증가되었다. 이는 cGMP가 증가되면 cNOS가 증가되어 혈관이 확장되고, 이로써 rCBF가 증가된다는 Shin 등⁶²⁻⁶⁴의 보고와는 달리 cGMP의 생성효소인 guanylate cyclase의 억제제 MTB를 전처치한 후 비록 PAD가 수축되었다하더라도 JGTAG 투여로 rCBF가 더욱 증가되었고, MABP가 고농도에서 증가되었기 때문에 JGTAG의 작용은 guanylate cyclase와 관련이 없는 것으로 생각된다. 이상의 결과, JGTAG는 교감신경 β 수용체와 cyclooxygenase에 영향을 주어 뇌연막동맥의 직경을 확장시킴으로써 국소뇌혈류량을 유의성있게 증가시킨 것으로 생각된다.

결론

뇌혈류역학 변동에 미치는 JGTAG의 작용기전을 알아보기 위하여 PPN, IDN 및 MTB를 전처치한 후 JGTAG를 투여하여 변동되는 뇌혈류역학을 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다. 교감신경 β 수용체의 봉쇄약물인 PPN과 cyclooxygenase의 억제제인 IDN을 전처치하였을 때는 JGTAG 투여로 증가되었던 rCBF가 유의성있게 감소되었고, 확장되었던 PAD는 유의성있게 수축되었으며, 증가되었던 MABP는 감소되었다. 그러나 guanylate cyclase의 억제제인 MTB를 전처치하였을 때는 JGTAG 투여로 증가되었던 rCBF는 더욱 증가되었고, 확장되었던 PAD는 수축되었으며, 증가되었던 MABP는 더욱 증가되었다. 이상의 결과 JGTAG는 교감신경 β 수용체와 cyclooxygenase에 영향을 미쳐 뇌연막동맥의 직경을 확장시킴으로써 국소뇌혈류량을 증가시켜 뇌허혈 상태를 개선시켰음을 알 수 있었다.

참고문헌

1. 龔廷賢 : 萬病回春(卷上), pp. 220~222, 杏林書院, 서울, 1972.
2. 許 浚 : 東醫寶鑑, pp 202~203, p. 359, 南山堂, 서울, 1983.
3. Bessen, Mcdermoff : Cecil-Loeb textbook of medicine, pp. 1961~1966, W.B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, 1975.
4. 이항운, 박기덕, 최경규 : 어지러움증 환자의 임상 및 검사소견에 관한 연구, 대한신경과학회지 15 : 165~175, 1997.
5. 윤여규 : 최신응급의학, pp.180~182, 의학문화사, 서울, 2000.
6. 上海中醫學院 : 中醫內科學, pp. 157~159, 商務印書館, 香港, 1975.
7. 楊維傑 : 黃帝內經素問靈樞經解, (素問) p. 662, (靈樞) p. 262, 282, 390, 成輔社, 서울, 1980.
8. 李 梴 : 醫學入門, p. 357, 翰成社, 서울, 1978.
9. 朴鎬湜, 尹泰汝, 崔栖堂, 金東圭, 具本泓 : 東醫內科學, pp. 182~186, 193~199, 書苑堂, 서울, 1985.
10. 대한병리학회 : 병리학, pp. 1263~1264, 고문사, 서울, 1994.
11. 이경은, 김경환 : 허혈, 재관류 손상에서 뇌조직 아민 변동과

- Free Radical과의 관련성, 大韓神經科學會誌 8(1) : 2~8, 1990.
12. 김희성, 정현우 : 청열도담탕이 뇌혈류개선 및 작용기전에 미치는 영향, 동의생리병리학회지 15(2) : 325~331, 2001.
 13. 鄭鉉雨, 康成溶, 白承化 : 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.
 14. 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.
 15. 李金洙, 鄭鉉雨, 康成溶 : 石菖蒲가 白鼠의 腦軟膜動脈의 直徑에 미치는 機轉研究, 大韓本草學會誌 15(2) : 1~7, 2000.
 16. 李基珠, 金敬堯 : 十二味寬中湯, 涼膈散火湯, 荊防瀉白散이 백서의 血壓 및 국소뇌혈류량에 미치는 영향, 한국전통의학지 9(2) : 263~272, 1999.
 17. 趙南根, 金庚植 : 肝·心·腎俞에 艾灸施術과 Laser光線鍼이 血壓과 腦血流量에 미치는 影響, 大韓針灸學會誌 15(1) : 249~263, 1998.
 18. 宋孝貞 : 眩暈의 病因病理에 관한 東西醫學의 考察, 大韓韓醫學會誌 7(1) : 68~78, 1986.
 19. 방규상 : 현훈의 침구치료에 관한 문헌적 고찰, 우석대학교 대학원, 1999.
 20. 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.
 21. 김천중·조수인·정현우 : 淸暈化痰湯이 局所腦血流量에 미치는 實驗의 研究, 東醫生理病理學會誌 16(2) : 316~321, 2002.
 22. 閔丙一, 任光模, 鄭鉉雨 : 淸暈化痰湯加荊芥가 局所腦血流量 및 平均血壓에 미치는 作用機轉, 東醫生理病理學會誌 16(4) : 701~706, 2002.
 23. 洪大成 : 滋陰健脾湯이 拘束 stress 환경의 腦 Catecholamine 含量 및 體重에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院, 1992.
 24. 姜賢根 : 滋陰健脾湯이 拘束스트레스 환경의 胃潰瘍 및 血中 Catecholamine 含量에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院, 1992.
 25. 정현우, 김희성, 양기호 : 자음건비탕이 국소뇌혈류량, 평균혈압, 심박동수에 미치는 작용기전, 동의생리병리학회지 16(3) : 507~513, 2002.
 26. 任光模, 鄭鉉雨 : 滋陰健脾湯加枳殼·天麻가 腦細胞 및 腦血流變動에 미치는 影響, 東醫生理病理學會誌, 東醫生理病理學會誌 17(1) : 64~70, 2003.
 27. 全國韓醫科大學 本草學教授 共編 : 本草學, pp. 136~137, 190~192, 302~304, 347~349, 351~352, 409~410, 448~449, 496~497, 504~505, 531~533, 536~537, 540~543, 578~583, 588~589, 永林社, 서울, 1999.
 28. 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.
 29. Morii, S., Ngai, A.C., Winn, H.R. : Reactivity of rat pial arterioles and venules to adenosine and carbon dioxide ; with detailed description of the closed cranial window technique in rats. J. Cereb Blood Flow Metab 6(1):34~41, 1986.
 30. Joseph E., Lebasseeur M.S., Wei E.P., Raper A.J., Kontos H.A. and Patterson J.L. : Detailed description of a cranial window technique for acute and chronic experimentals, Stroke 6 : 308~317, 1975.
 31. 김경환 : 이우주의 약리학 강의(제4판), pp. 82, 120~124, 146, 355, 397, 404, 432~442, 의학문화사, 서울, 1998.
 32. Snedecor, G.H. and Cochran, W.G. : Statistical Methods, 6th ed. Amos, Iowastate Univ., 1967.
 33. 康舜洙 : 바른 方劑學, pp. 338~339, 大星文化社, 서울, 1996.
 34. 尹用甲 : 東醫方劑와 處方解說, pp. 189~190, 220~221, 醫聖堂, 서울, 1998.
 35. 葉天士 : 臨証指南醫案, pp. 31~33, 翰成社, 서울, 1982.
 36. 朱丹溪 : 丹溪心法附餘, pp. 457~461, 大星文化社, 서울, 1982.
 37. 李志庸 : 張景岳醫學全書, p. 1096, 中國中醫藥出版社, 北京, 1999.
 38. 劉河間 : 劉河間三六書, p. 257, 成輔社, 서울, 1976.
 39. 虞天民 : 醫學正傳, pp. 119~120, 333~335, 醫學社, 서울, 1973.
 40. 蔡陸仙 : 中醫醫藥匯海, pp. 365~371, 成輔社, 서울, 1978.
 41. 康命吉 : 濟衆新篇, pp. 111~112, 杏林書院, 서울, 1982.
 42. 전국한의과대학 병리학교실 編 : 한방병리학, pp. 27~31, 43~46, 69~81, 165~172, 한의문화사, 提川, 2001.
 43. 金世吉 : 風의 病理的 意味糾明과 中風의 原因 및 治療에 대한 東西醫學의 比較, 대한한의학회지 16(1) : 96~117, 1995.
 44. 李周姬·吳泰煥·鄭昇紀·李珩九 : 痰飲에 관한 文獻의 考察, 大田大學校 論文集 5(1) : 89~102, 1997.
 45. 神戶中醫學研究會 : 漢方臨床入門, p. 58, 243, 251, 成輔社, 서울, 1985.
 46. 上海中醫學院 : 中醫學基礎, p. 216, 221, 商務印書館, 香港, 1981.
 47. 金俊顯, 李京燮 : 滋陰健脾湯이 鎮靜, 補血效果에 관한 實驗的 研究, 大韓韓醫學會誌 9(1) : 35~41, 1988.
 48. 성호경 : 생리학(제6판), p. 110, 의학문화사, 서울, 1996.
 49. Nathan, C. : Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells, FASEB J. 6 : 3051~3064, 1992.
 50. 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.
 51. 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.
 52. 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.
53. 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.
54. Shibuki, K. and Okada, D. : Endogenous nitric oxide release required for long term synaptic depression in the cerebellum, *Nature* 349 : 326~328, 1991.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. Edvinsson, L., Lacombe, P., Owman, C., Reynier-Rebuffel, A.M., Seylaz, J. : Quantitative changes in regional cerebral blood flow of rats induced by alpha-and beta-adrenergic stimulants, *Acta Physiol. Scand.* 107(4) : 289~196, 1979.
59. Vlahov, V., Bacracheva, N. : Effects of beta-adrenergic agents on the regional cerebral blood flow in cortex and thalamus of the cat, *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 296 : 87~100, 1988.
60. Bakalova, R., Matsuura, T., Kanno, I. : The cyclooxygenase inhibitors indomethacin and Rofecoxib reduced regional cerebral blood flow evoked by somatosensory stimulation in rats, *Exp. Biol. Med.* 227(7) : 465~473, 2002.
61. Okamoto, H., Ito, O., Roman, R.J., Hudetz, A.G. : Role of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 endotoxin-induced cerebral hyperemia, *Stroke* 29(6) : 1209~1218, 1998.
62. Shin, H.K., Shin, Y.W., Hong, K.W. : Role of adenosine A(2B) receptors in vasodilation of rat pial artery and cerebral blood flow autoregulation, *Am J. Physiol Heart Circ Physiol* 278(2) : H339~344, 2000.
63. Yamamoto, S., Nishizawa, S., Yokoyama, T., Ryu, H., Uemura, K. : Subarachnoid hemorrhage impairs cerebral blood flow response to nitric oxide but not to cyclic GMP in large cerebral arteries, *Brain Res.* 16 : 757(1) ; 1~9, 1997.
64. Iadecola, C., Zhang, F., Xu, X. : SIN-1 reverses attenuation of hypercapnic cerebrovasodilation by nitric oxide synthase inhibitors, *Am J. Physiol.* 267(1Pt 2) : R228~235, 1994.