

滋陰健脾湯加枳殼·天麻가 腦細胞 및 腦血流力學 變動에 미치는 영향

임광모·정현우*

동신대학교 한의과대학 병리학교실

Effects of Jaeumgenby-tang adding Aurantii Fructus · Gastrodae Rhizoma on the Brain Cell and Changes of Cerebral Hemodynamics

Gwang Mo Im, 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, I designed to investigate whether injection of JGT adding AF · GR extract(JGTAG) affects cytotoxicity in vitro, cerebral hemodynamics [regional cerebral blood flow(rCBF), pial arterial diameter(PAD), mean arterial blood pressure(MABP)] in normal and cerebral ischemia rats by MCA occlusion method. The changes of rCBF and 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 ; JGTAG was not cytotoxicity in brain cells. And JGTAG was significantly increased rCBF, PAD and MABP. This results suggest that JGTAG increased significantly rCBF by dilating PAD. And the results were as follows in cerebral ischemic rats ; The changes of rCBF and PAD were increased stably by treatment with JGTAG(10mg/kg, i.v.) during the period of cerebral reperfusion, and pretreatment with propranolol and indomethacin were increased JGTAG induced increase of rCBF and PAD during the period of cerebral reperfusion. We suggest that JGTAG has an anti-ischemic effect through the improvement of cerebral hemodynamics.

Key words : Jaeumgenby-tang(滋陰健脾湯) adding Aurantii Fructus and Gastrodae Rhizoma, cytotoxicity of brain cell, regional cerebral blood flow, pial arterial diameter, mean arterial blood pressure, cerebral ischemia rats by MCA occlusion method

서 론

眩暈은 眼花와 頭暈이 조합된 것으로 심한 어지럼증이나 소용돌이치는 듯한 느낌이 들고, 오심구토, 발한, 안면창백, 혈압 및 맥박의 변화 등이 갑작스럽게 나타나며¹⁻³⁾, 심할 경우에는 보행장애와 실신도 나타날 수 있기 때문에⁴⁻⁶⁾ 근래에는 현훈의 범주에 고혈압, 內耳性현훈, 빈혈, 신경쇠약 등을 포함시키기도 한다⁸⁾. 현훈의 원인에 대해 동의학에서는 上氣不足·髓海不足⁵⁾, 肝風⁸⁾, 痰⁹⁻¹⁰⁾, 風火¹¹⁾, 氣虛·血虛·腎虛¹²⁻¹³⁾에 있다고 하였고, 許¹⁴⁾

등¹⁵⁾도 氣血不足에 의해 虛證의 현훈이, 風·火·痰에 의해 實證의 현훈이 발생된다고 하였다. 또한 서의학에서는 현훈을 단순한 어지럼증에서부터 중추신경장애인 뇌질환이 있을 때도 나타날 수 있는 증상으로써 메니에르병, 양성체위성 현훈 등 말초성 현훈과 추골기저동맥계의 일과성 뇌허혈증 및 소뇌경색, 뇌간경색 등 중추성 현훈으로 大別하고 있다¹⁻³⁾. 뇌는 심장으로부터 박출되는 혈액의 공급을 받아 산소와 포도당 등의 영양물질을 얻음으로써 모든 기능을 수행하지만 만약 뇌에 공급되는 혈류에 장애가 발생하게 되면 산소결핍과 함께 포도당 부족으로 인한 신경계 손상 등을 포함한 뇌기능장애가 나타난다¹⁶⁻¹⁷⁾. 최근, 노년인구의 증가 등으로 뇌에 대한 연구¹⁸⁻²¹⁾가 활발히 진행되고 있는데, 그 중에서도 현훈에 대한 연구는 문헌적 고찰²²⁻²⁴⁾과 淸暈化痰湯

* 교신저자 : 정현우, 전남 나주시 대호동, 동신대학교 한의과대학
E-mail : hwdolsan@red.dongshinu.ac.kr, Tel: 061-330-3524
· 접수 : 2002/10/12 · 수정 : 2002/11/18 · 채택 : 2003/01/17

加味方에 대한 실험적 연구 등²⁵⁻²⁶⁾이 있다. 이 중 金²⁵⁾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 국소뇌혈류를 유의성있게 증가시켰다고 보고하였다. 滋陰健脾湯은 『萬病回春』²⁷⁾에 “臨事不寧 眩暈糟雜者 此心虛脾怯也”라고 수록되어 있지만 許¹⁴⁾는 『萬病回春』의 原方에 半夏 增量과 함께 白芍藥을 더해 心脾虛怯, 氣血不足 및 痰飲 등으로 인한 眩暈에 사용할 수 있다고 하였다. 滋陰健脾湯을 이용한 연구로는 鎮靜 및 補血작용에 미치는 효과²⁸⁾와 뇌 및 혈중의 catecholamine 함량에 미치는 효과^{29,30)} 등이 있으나 근래 鄭 등³¹⁾은 滋陰健脾湯이 교감신경 β수용체에 영향을 미쳐 국소뇌혈류량과 평균혈압에 유의한 효과가 있었음을 보고하였다. 현훈의 원인인 氣血不足 및 風·火·痰이 모두 뇌혈관계 질환과 관련이 있고³²⁻³⁴⁾, 許¹⁴⁾의 滋陰健脾湯이 氣血不足과 痰으로 인한 현훈을 다스리며, 실험적으로도 淸暈化痰湯에 枳殼과 天麻를 배합하면 原方보다도 뇌혈류역학에 유의한 반응을 나타내었다²⁵⁾. 그러나 滋陰健脾湯에 枳殼과 天麻를 배합한 加味方이 뇌혈류역학에 미치는 실험적 연구보고를 아직까지 접할 수는 없었다. 이에 저자는 滋陰健脾湯에 枳殼과 天麻를 배합하여 뇌세포에 미치는 세포독성 효과를 살펴보고, 본 방이 정상동물 및 중뇌대동맥 폐색법³⁵⁾으로 유발된 뇌혈류 동물의 뇌혈류역학(국소뇌혈류량, 뇌연막 동맥의 직경, 평균혈압)에 미치는 효과 등을 관찰하였던 결과 유의성을 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 동물 및 약재

동물은 생후 2일째의 ICR 태아 마우스와 체중 300±10(g)내외의 웅성 Sprague-Dawley계 흰쥐를 항온항습 장치가 부착된 사육장에서 교형사료(삼양주식회사, Korea)와 물을 충분히 공급하면서 실험실 환경에 적응시킨 후 사용하였다. 약재는 동신대학교 부속한방병원에서 구입하였고, 처방은 『東醫寶鑑』의 滋陰健脾湯을 기준¹⁴⁾으로 하였으며, 여기에 枳殼과 天麻를 가하였다(JGTAG). 그 내용³⁶⁾은 Table 1과 같다.

Table 1. Prescription of Jaeumgenby-tang adding Aurantii Fructus · Gastrodae Rhizoma(JGTAG)

Herbs	Quantity(g)
ATRACTYLODIS MACROCEPHALAE RHIZOMA	5.625
CITRI PERICARPIMUM	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
CNIDIUM RHIZOMA	1.125
GLYCYRRHIZAE RADIX	1.125
ZINGIBERIS RHIZOMA RECENS	7.500
JUJUBAE FRUCTUS	8.000
Adding AURANTII FRUCTUS	3.750
GASTRODAE RHIZOMA	3.750
Totally	57.50

2. 검역의 제조

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 감압농축한 다음 동결건조시켜 14.8(g)을 얻었다.

3. 뇌세포 세포독성 측정³⁷⁾

태아 마우스에서 뇌조직을 적출한 다음 Ca⁺⁺과 Mg⁺⁺이 들어 있지 않은 Hank's balanced salt solution(HBSS, GibcoBRL 14180-061)에 5mg/ml glucose, 7mg/ml sucrose 및 0.35mg/ml NaHCO₃가 첨가된 배양액(DM)에 넣었다. 입체현미경하에서 뇌막을 제거하고 대뇌피질을 얻어 잘게 조각을 낸 다음 0.25% trypsin이 함유된 DM에 넣어 37℃에서 15분간 처치한 후 1,000rpm에서 5분간 원심분리한 다음 trypsin이 들어 있는 용액을 제거하고, 분리된 세포를 Eagle's minimal essential medium(MEM, GibcoBRL 11430-030)에 2mM glutamine과 10% fetal bovine serum(FBS, Hyclone A1111-L) 및 10% horse serum(HS, Hyclone A3311-L)이 포함된 배양액(PM) 1~2ml에 넣은 다음 구멍이 좁혀진 파이펫으로 약 10회 분쇄하였다.

Epidermal growth factor(EGF, Sigma E4127)를 10ng/ml 농도로 첨가한 후 24 well plate(Primaria, Falcon)에 0.5 hemisphere/plate 밀도로 각 well 당 400μl씩 도포하여 37℃, 5% CO₂와 100% 습도가 유지되는 CO₂ 배양기(VS-9108MS, Vision, Korea)에서 배양하였다. 2~4주 후 교세포가 충분히 증식한 다음 약물처리된 배양액으로 3번 씻어주고 나서 JGTAG를 농도별(0.1 mg/ml, 0.5mg/ml, 1.0mg/ml)로 처리하였다. JGTAG 투여 24시간 후 96 well plate의 각 well에 배양액 25μl를 넣고, buffer 125μl, 0.3mg/ml NADH 100μl, 22.7mM pyruvate 30μl를 넣은 다음 곧바로 microplate reader 340nm하에 세포독성을 측정하였다.

4. 정상 동물의 뇌혈류역학 변동 측정

① 국소뇌혈류량 변동 측정³⁸⁾

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~10.0mg/kg, i.v.)로 투여한 다음 30분동안 변동되는 국소뇌혈류량(regional cerebral blood flow, rCBF)을 측정하였다.

② 폐쇄두개창 설치³⁹⁾

실험동물의 체위를 복외위로 변경시키고 두부를 stereotactic frame에 고정시킨 다음 정중선을 따라 두피를 절개한 후 두개골

의 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 유지토록 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).

③ 뇌연막동맥 직경 변동 측정⁴⁰⁾

동물의 두정골에 ②와 같이 폐쇄두개창을 설치하고 실험 protocol에 따라 JGTAG를 농도별(0.01mg/kg~10.0mg/kg, i.v.)로 투여한 다음 변동되는 뇌연막동맥(안정시의 직경 약 35~45μm)의 직경(Pial arterial diameter, PAD)을 30분동안 관찰하였다. 실험 기간동안 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.

④ 평균혈압 변동 측정³⁸⁾

동물을 urethane(750mg/kg, i.p.)으로 마취시킨 후 체온을 37~38℃로 유지할 수 있도록 heat pad위에 양와위로 고정시켰다. JGTAG 투여 농도(0.01mg/kg~10.0mg/kg, i.v.)에 따른 평균혈압(mean arterial blood pressure, MABP) 변동은 동물의 대뇌동맥에 삽입된 polyethylene tube에 연결된 pressure transducer(Grass, U.S.A.)를 통하여 MacLab과 Macintosh computer로 구성된 data acquisition system으로 30분 동안 관찰하였다.

5. 뇌허혈 동물의 뇌혈류역학 변동 측정

① 뇌허혈 병태모델 유발³⁵⁾

뇌허혈의 병태모델로서는 널리 사용하는 중대뇌동맥(middle cerebral artery, MCA) 폐쇄법을 이용하였다. 병태모델은 Longa 등의 방법에 따라 동물의 총경동맥과 외경동맥을 결찰하고 내·외경동맥의 분지점으로부터 내경동맥내로 외경동맥을 통하여 3-0 단선조 나일론 봉합사를 삽입함으로써 MCA 기저부를 폐쇄하였다. 2시간 후 내경동맥내에 삽입되어 있는 단선조 나일론 봉합사를 MCA 기저부로부터 제거해 줌으로써 혈액을 재관류시켰다.

② 국소뇌혈류량 변동 측정³⁸⁾

5-①과 같이 뇌허혈 병태모델을 유발시킨 후 실험 protocol에 따라 JGTAG 10mg/kg(i.v.)을 투여하였다. 병태모델 유발 2시간 후 혈류를 재관류시켜 변동되는 rCBF를 4-①과 동일한 방법으로 4시간동안 측정하였다.

③ 뇌연막동맥 직경 변동 측정⁴⁰⁾

5-①과 같이 뇌허혈 병태모델을 유발시킨 후 실험 protocol에 따라 JGTAG 10mg/kg(i.v.)을 투여하였다. 병태모델 유발 2시간 후 혈류를 재관류시켜 변동되는 PAD를 4-③과 동일한 방법으로 4시간동안 측정하였다.

6. 통계처리⁴¹⁾

세포독성 및 정상동물의 뇌혈류역학 변동에 미친 JGTAG의 효과에 대한 실험적 통계처리는 Student's paired and/or unpaired t-test에 의하였고, JGTAG 투여로 변동된 뇌혈류역학 작용기전 및 뇌허혈성 동물에 미치는 JGTAG의 효과와 작용기전은 paired t-test에 의하였다. P-value는 0.05이하인 경우에만 유의성을 인정하였다.

실험성적

1. JGTAG가 뇌세포에 미치는 세포독성 효과

JGTAG가 뇌세포에 미치는 세포독성 효과를 알아보기 위하여 뇌세포에 JGTAG를 농도별(0.1mg/ml, 0.5mg/ml, 1.0mg/ml)로 투여한 결과 다음과 같았다(Fig. 1). JGTAG를 투여하지 않았을 때의 세포활성도를 100.00±0.40(%)이라 하였을 때 JGTAG 0.1mg/ml, 0.5mg/ml, 1.0mg/ml를 투여한 결과 각각 100.79±0.39(%) , 104.31±0.88(%) , 106.34±0.73(%)로 세포독성을 나타내지 않았다. 특히 JGTAG 0.5mg/ml을 투여하였을 때는 JGTAG를 투여하지 않은 실험군에 비해 유의성(P<0.001)있게 증가되었다.

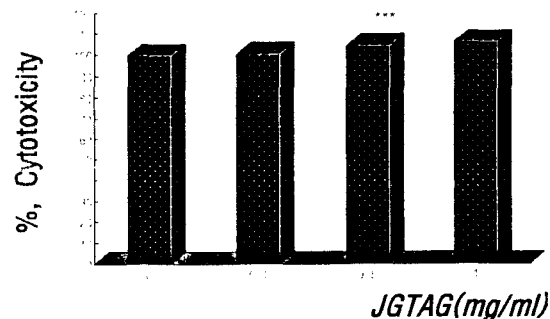


Fig. 1. Cytotoxicity of JGTAG on the brain cells in vitro. JGTAG : Jaemuigenby-tang adding Aurantii Fructus · Gastrodae Rhizoma extract. 0 : JGTAG non treated group, 0.1 : JGTAG 0.1mg/ml treated group, 0.5 : JGTAG 0.5mg/ml treated group, 1.0 : JGTAG 1.0mg/ml treated group. * : Statistically significance compared with 0 group(***) : P<0.001).

2. JGTAG가 정상동물의 뇌혈류역학 변동에 미치는 효과

JGTAG가 뇌혈류역학 변동에 미치는 효과를 알아보기 위하여 JGTAG를 농도별(0.01mg/kg, 0.1mg/kg, 1.0mg/kg, 10.0mg/kg)로 정맥내 투여한 다음 변동되는 rCBF, PAD 및 MABP를 관찰하였다(Fig. 2). JGTAG를 투여하지 않은 정상동물의 rCBF를 100.00±0.02(%)로 환산하였을 때, JGTAG 0.01mg/kg 투여시의 rCBF는 105.51±0.06(%)으로 증가되는 경향을 나타내었다. 또한 JGTAG 0.1mg/kg 투여시의 rCBF는 119.73±0.06(%)로 유의성(P<0.05)있게 증가되었고, JGTAG 1.0mg/kg과 10.0mg/kg 투여시의 rCBF는 각각 144.56±0.09(%) , 173.81±0.09(%)로 나타나 JGTAG를 투여

하지 않았을 때보다 유의성($P < 0.01$)있게 증가되었다. JGTAG를 투여하지 않은 정상동물의 뇌연막동맥 기저직경 $27.96 \pm 1.84(\mu\text{m})$ 를 $100.00 \pm 0.00(\%)$ 로 환산하였을 때, JGTAG 0.01mg/kg 투여시의 PAD는 $104.69 \pm 1.05(\%)$, JGTAG 0.1mg/kg 투여시에는 $114.35 \pm 0.76(\%)$, JGTAG 1.0mg/kg 투여시에는 $125.31 \pm 5.12(\%)$, JGTAG 10.0mg/kg 투여시에는 $138.47 \pm 9.22(\%)$ 로 확장되었다. 특히 JGTAG 10.0mg/kg 투여시에는 JGTAG를 투여하지 않은 정상동물의 PAD보다 유의성($P < 0.05$)있게 확장되었다. JGTAG를 투여하지 않은 정상동물의 MABP를 $100.00 \pm 0.02(\%)$ 로 환산하였을 때, JGTAG 0.01mg/kg 투여시의 MABP는 $99.39 \pm 0.04(\%)$, JGTAG 0.1mg/kg 투여시의 MABP는 $101.65 \pm 0.04(\%)$ 로 JGTAG를 투여하여 않았을 때와 유사하였다. 그러나 JGTAG 1.0mg/kg 투여시의 MABP는 $105.53 \pm 0.04(\%)$ 로 증가되기 시작하였고, JGTAG 10.0mg/kg 투여시의 MABP는 $110.68 \pm 0.03(\%)$ 로 JGTAG를 투여하지 않았을 때보다 유의성($P < 0.05$)있게 증가되었다.

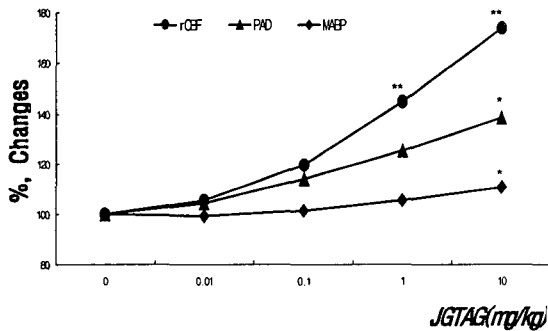


Fig. 2. Effects of JGTAG on the changes of cerebral hemodynamics by injected dosage in normal rats. 0 : JGTAG non injected group for 30 min, 0.01 : JGTAG 0.01mg/kg (i.v.) injected group for 30 min, 0.1 : JGTAG 0.1mg/kg (i.v.) injected group for 30 min, 1 : JGTAG 1.0mg/kg (i.v.) injected group for 30 min, 10 : JGTAG 10.0mg/kg (i.v.) injected group for 30 min. rCBF : regional cerebral blood flow, PAD : pial arterial diameter, MABP : mean arterial blood pressure. Other legends are the same as Fig. 1. * : Statistically significance compared with 0 group (* : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$).

3. JGTAG가 뇌허혈 동물의 생리학적 변수에 미치는 영향

JGTAG(10mg/kg , i.v.)가 뇌허혈-재관류 동안에 실험동물의 생리학적 변수(MABP, HR, pH, 동맥혈의 산소 분압, 동맥혈의 이산화탄소 분압 및 직장내 온도 등)에 미치는 영향을 알아보기 위하여 뇌허혈 전과 뇌허혈 1시간 후 그리고 혈액 재관류 6시간 후의 생리학적 변수를 측정하였다(Table 2). JGTAG를 투여하지 않은 상태에서 각각의 시간대별로 측정된 결과를 대조군으로 하였을 때, JGTAG를 투여하였을 때의 병태모델 생리학적 변수는 대조군과 유사한 상태를 유지하였다.

4. JGTAG가 뇌허혈 동물의 국소뇌혈류량 변동 개선에 미치는 효과

뇌허혈 동물의 rCBF 변동에 미치는 JGTAG의 개선효과를 관찰하기 위하여 MCA폐쇄법으로 뇌허혈 병태모델을 유발시킨 다음 JGTAG를 투여하여 뇌허혈-재관류 후에 변동되는 rCBF를 관찰하였다(Fig. 3).

정상동물의 rCBF를 $100.00 \pm 0.00(\%)$ 라 하였을 때, 뇌허혈상태 대조군의 rCBF는 뇌허혈 2시간 동안 각각 $29.80 \pm 5.50(\%)$, $24.90 \pm 2.60(\%)$, $23.90 \pm 3.10(\%)$, $24.50 \pm 3.10(\%)$ 로 거의 차단되었고, 재관류 후에는 기저치보다 1시간 30분동안 각각 $143.70 \pm 8.61(\%)$, $145.20 \pm 10.20(\%)$, $146.10 \pm 10.00(\%)$ 로 불안정한 증가상태를 나타내었다. 이 후 재관류 시간이 경과될수록 각각 $122.60 \pm 8.90(\%)$, $128.50 \pm 9.20(\%)$, $118.50 \pm 11.50(\%)$, $110.90 \pm 9.90(\%)$ 로 감소되기 시작하였으며, 재관류 4시간 후에는 $106.70 \pm 9.90(\%)$ 로 기저치와 비슷한 rCBF 변동을 나타내었다.

한편, 정상동물의 rCBF를 $100.00 \pm 0.00(\%)$ 라 하였을 때, 뇌허혈상태 실험군의 rCBF는 뇌허혈 2시간 동안 각각 $35.90 \pm 3.93(\%)$, $37.80 \pm 1.91(\%)$, $33.60 \pm 2.71(\%)$, $36.90 \pm 1.96(\%)$ 로 거의 차단되었고, 재관류 후에는 기저치보다 1시간동안 각각 $131.30 \pm 11.72(\%)$ 와 $131.20 \pm 9.53(\%)$ 로 증가되었지만 대조군보다는 안정적으로 증가되었다. 이 후 재관류 시간이 경과될수록 뇌허혈 동물의 rCBF는 각각 $116.20 \pm 5.48(\%)$, $120.20 \pm 10.16(\%)$, $109.80 \pm 9.53(\%)$, $108.10 \pm 6.35(\%)$, $112.80 \pm 0.17(\%)$ 로 감소되기 시작하였으며, 재관류 4시간 후에는 $105.00 \pm 4.50(\%)$ 로 나타났으나 대조군보다는 안정적으로 증가되었다.

Table 2. Changes of JGTAG on the physiological parameters in cerebral ischemia rats

Groups	MABP (mmHg)	HR (bpm)	pH	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	Rectal temperature (°C)
Control						
Before ischemia	109±2	411±14	7.43±0.02	82±2	44±1	37.0±0.2
1 hr after ischemia	108±3	422±15	7.44±0.02	82±3	44±2	37.3±0.2
6 hr after reperfusion	107±5	411±12	7.43±0.02	83±3	43±2	37.2±0.1
JGTAG						
Before ischemia	110±4	415±13	7.42±0.02	81±3	42±2	37.1±0.2
1 hr after ischemia	107±5	420±12	7.43±0.03	82±2	44±1	37.0±0.2
6 hr after reperfusion	107±4	414±14	7.41±0.03	82±2	43±1	37.1±0.1

Data are expressed as mean±SE. Numbers in parentheses represent the numbers of animals. PaO₂ : partial pressure of oxygen in arterial blood. PaCO₂ : partial pressure of carbon dioxide in arterial blood. MABP : mean arterial blood pressure. HR : heart rate.

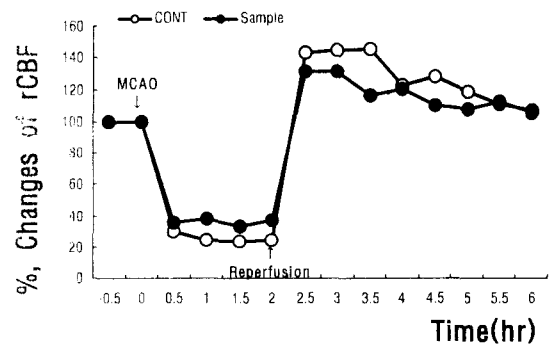


Fig. 3. Effects of JGTAG on the rCBF response in cerebral ischemia rats. JGTAG : Jaeumgenby-tang adding Aurantii Fructus · Gastrodae Rhizoma extract, MCAO : middle cerebral artery occlusion, Control : group caused MCAO, Sample : after caused MCAO(2hrs), JGTAG(10mg/kg , i.v.) treated group. rCBF : regional cerebral blood flow.

5. JGTAG가 뇌허혈 동물의 뇌연막동맥 직경 변동 개선에 미치는 효과

뇌허혈 동물의 PAD 변동에 미치는 JGTAG의 개선효과를 관찰하기 위하여 MCA폐쇄법으로 뇌허혈 병태모형을 유발시킨 다음 JGTAG를 투여하여 뇌허혈-재관류 후에 변동되는 PAD를 관찰하였다(Fig. 4). 정상동물의 PAD를 100.0±2.1(%)라 하였을 때, 뇌허혈상태 대조군의 PAD는 뇌허혈 2시간 동안 각각 55.1±4.4(%), 52.0±3.8(%), 51.0±3.8(%), 50.3±4.5(%)로 거의 차단되었고, 재관류 후에는 기저치보다 각각 180.0±8.8(%)과 166.5±9.3(%)로 불안정한 확장상태를 나타내었다. 이후 재관류 시간이 경과될수록 각각 133.4±8.7(%)와 108.5±8.5(%)로 감소되기 시작하여 재관류 2시간 이후에는 94.5±8.1(%), 86.7±6.6(%), 75.5±6.5(%), 78.4±6.5(%)로 기저치보다도 수축된 PAD 변동을 나타내었다. 한편, 정상동물의 PAD를 100.0±1.9(%)라 하였을 때, 뇌허혈상태 실험군의 PAD는 뇌허혈 2시간 동안 각각 57.2±4.5(%), 54.3±3.5(%), 52.1±4.0(%), 53.4±4.1(%)로 거의 차단되었고, 재관류 후에는 기저치보다 각각 142.0±9.6(%), 138.0±9.1(%), 131.0±10.1(%)로 확장되었지만 대조군보다는 안정적으로 변화되었다. 이후 재관류 시간이 경과될수록 뇌허혈 동물의 PAD는 각각 118.6±8.7(%), 117.0±8.6(%), 114.3±7.5(%), 110.4±7.3(%), 112.4±7.3(%)로 대조군보다 안정적으로 확장되었다.

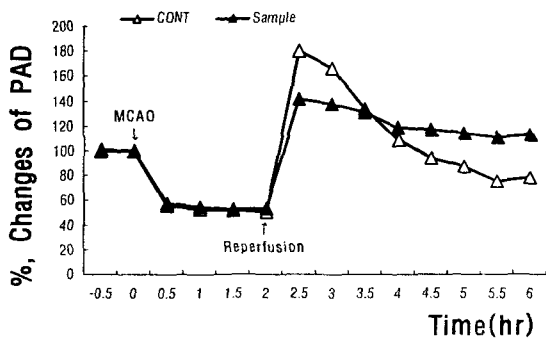


Fig. 4. Effects of JGTAG on the PAD response in cerebral ischemia rats. PAD : pial arterial diameter. Other legends are the same as Fig. 3.

고찰

현훈은 頭暈, 眩暈, 眩暈 등으로 불리워지는 임상적인 질환으로 眼暗, 身轉, 耳聾 등과 함께 오심구토, 발한, 안면창백, 설사, 혈압 및 맥박 등의 변화가 갑작스럽게 나타나고, 머리위치를 따라 악화되기도 하며, 심할 경우에는 보행장애 및 실신도 나타난다¹⁻⁶⁾. 그리하여 근래에는 현훈의 범주에 고혈압, 內耳性현훈, 빈혈, 신경쇠약 등을 포함시키기도 한다⁷⁾. 현훈의 원인에 대하여 동의학에서는 「靈樞」⁸⁾·「口問篇」에 “上氣不足… 目爲之眩”, 「衝氣篇」에 “上虛則眩”, 「海論篇」에 “髓海不足 則腦轉耳鳴 脛痠眩暈 目無所見”이라 하여 上氣不足과 髓海不足에 있다고 인식된 이래 葉⁹⁾은 “肝風動逆 不煩頭眩”이라 하여 肝風에, 朱¹⁰⁾은 “頭眩之症 多主於痰 無痰不作眩”이라 하여 痰에, 劉¹¹⁾는 “風火皆屬陽 … 兩動相搏 卽爲之旋轉”이라 하여 風火에, 虞¹²⁾ 등¹³⁾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 나타난다고 하였

으며, 이후 許¹⁴⁾와 康¹⁵⁾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. 서의학에서는 현훈의 원인을 말초성과 중추성으로 大別하고 있는데, 그 중 말초성 현훈에는 전정신경염, 미로염, 메니에르병, 양성체위성 현훈 등이 있고, 중추성 현훈에는 추골기저동맥계의 일과성 뇌허혈 증 및 소뇌경색, 뇌간경색, 시상병변, 기저핵경색, 경추성 현훈 그리고 세균감염 등이 있다. 특히 중추성 현훈은 말초성 현훈과는 달리 연하곤란, 언어장애, 복시, 안면 감각이상, 양측 하지마비 등이 나타나기 때문에 중추신경장애인 뇌질환과도 관련이 있다¹⁻³⁾. 滋陰健脾湯은 「萬病回春」²⁷⁾에 “臨事不寧 眩暈糟雜者 此心虛脾怯也”에 사용된다고 기록되어 있고, 그 구성은 當歸, 川芎, 生乾地黃, 人蔘, 白朮, 白茯苓, 陳皮, 半夏, 白茯苓, 麥門冬, 遠志, 炙甘草, 生薑, 大棗로 되어있다. 그러나 許¹⁴⁾는 본방에 半夏 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⁴³⁾ 등⁴³⁾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¹⁴⁾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 처방한 것이라 생각된다. 최근, 노년인구의 증가 등으로 뇌에 대한 연구가 활발히 진행되고 있는데, 그 중에서도 현훈에 대한 문헌적 연구로는 병인병리를 중심으로 한 동서의학적 고찰²²⁾과 鍼灸치료를 중심으로 한 고찰²³⁻²⁴⁾ 등이 있고, 현훈치료 방제를 이용해 뇌혈류역학 변동 효과 및 작용기전을 살펴본 연구로는 導痰湯¹⁸⁻¹⁹⁾과 清量化痰湯²⁵⁾ 그리고 清量化痰湯加味方²⁵⁻²⁶⁾ 등이 있다. 이 중 清量化痰湯加味方 연구에서 金²⁵⁾은 清量化痰湯보다 清量化痰湯에 枳殼과 天麻를 배합하여 국소뇌혈류량 변동에 미치는 효과를 관찰한 결과 清量化痰湯加味方이 더욱 유의하게 국소뇌혈류량을 증가시켰다고 보고하였다. 또한 滋陰健脾湯을 이용한 연구로 金 등²⁸⁾은 鎮靜 및 補血에 유의한 효과가 있다고, 洪²⁹⁾ 등³⁰⁾은 stress를 가한 흰쥐의 뇌 및 혈중의 catecholamine 함량 및 체중 그리고 위궤양에 유의한 효과가 있다고, 鄭 등³¹⁾은 교감신경 β 수용체에 영향을 미쳐 국소뇌혈류량과 평균혈압에 유의한 효과를 나타내 뇌혈류가 제대로 공급되지 않아 발생하는 현훈 등에 효과가 있을 것이라고 보고하였다. 이에 저자는 현훈에 사용되는 滋陰健脾湯이 뇌혈류역학에 유의한 반응을 나타내었고, 清量化痰湯보다 枳殼과 天麻를 배합한 加味方이 더욱 뇌혈류역학 변동에 우수한 효과를 나타내었다는 보고 등이 있어 許¹⁴⁾의 滋陰健脾湯에 理氣寬中·行痰의 효능으로 痰飲 발생을 억제시킬 수 枳殼과 平肝潛陽熄風 효능으로 頭暈·眩暈 및 肝陽化風을 치료할 수 있는 天麻³⁶⁾를 배합하게 되면 뇌혈류역학 변동 개선에 滋陰健脾湯의 효능보다 더욱 우수한 효과를 나타낼 것으로 생각되었다. 그리하여 許¹⁴⁾의 滋陰健脾湯에 枳殼

과 天麻를 가미한 JGTAG가 뇌세포에 미치는 세포독성 효과를 관찰한 후 정상동물의 뇌혈류역학 변동에 미치는 실험적 효과와 뇌허혈 병태모형을 유발시킨 다음 JGTAG를 투여하여 변동되는 뇌혈류역학 개선 효과를 관찰하였다. 본 실험에 사용된 JGTAG가 세포독성이 있는지를 알아보기 위하여 정상뇌세포에 JGTAG를 투여한 결과 JGTAG를 투여하지 않은 정상 뇌세포의 활성도에 비해 세포독성을 나타내지 않는 것으로 보아 JGTAG는 독성이 없는 것으로 생각된다. 뇌는 심장으로부터 박출되는 혈액의 공급을 받아 산소와 포도당 등의 영양물질을 얻음으로써 모든 기능을 수행하지만 뇌는 신체의 다른 조직과는 달리 뇌조직내에 산소와 포도당을 비축할 능력이 거의 없기 때문에 뇌로 공급되는 혈류에 장애가 발생하게 되면 산소결핍과 함께 포도당이 부족하게 되어 신경계 손상을 포함한 뇌기능장애가 나타나게 된다¹⁶⁻¹⁷. 뇌혈류는 뇌조직에 분당 약 700~840ml가 흐르는데, 각각의 내경동맥에서 1/3씩, 추골기저동맥에서 1/3의 혈류를 담당한다. 뇌혈류량은 뇌관류압(평균동맥압-평균뇌정맥압)에 비례하고 뇌혈관저항에 반비례하는데, 뇌관류압은 생리적 상태하에서는 뇌정맥압이 대단히 낮아 평균동맥압(혈압)에 비례하고, 뇌혈관저항은 혈액의 점도, 뇌혈관의 길이에 비례하며 뇌혈관직경의 4승에 반비례한다. 그 중에서도 뇌혈관저항은 주로 뇌혈관의 직경에 큰 영향을 받기 때문에 정상적인 뇌혈류 유지를 위해 혈압이 하강될 경우 뇌혈관은 확장되어야 하고, 혈압이 상승하게 될 경우 반대로 뇌혈관은 수축되어야 한다⁴⁴. 혈압은 심장의 박동과 수축력, 말초혈관, 평활근의 긴장도, 체액의 양과 조성, 자율신경의 활성 및 renin-angiotensin계를 포함한 각종 호르몬과 생체내 내인성 활성물질 등에 의해 조절된다⁴⁵⁻⁴⁷. 독성이 없는 JGTAG가 뇌혈류역학에 어떠한 효과를 나타내는지 알아보기 위하여 정상동물에 JGTAG를 투여한 결과 rCBF는 투여농도에 의존해 유의성있게 증가되었다. 특히 JGTAG 10mg/kg 투여시에는 JGTAG를 투여하지 않았을 때보다 170(%)이상 rCBF가 증가되었고, PAD는 투여농도에 의존해 유의성있게 확장되었다. 또한 MABP는 저농도 투여시 JGTAG를 투여하지 않았을 때와 유사하게 나타났지만 JGTAG 10mg/kg 투여시에는 JGTAG를 투여하지 않았을 때보다 110(%)이상 MABP를 유의성있게 증가시켰다. 이는 rCBF의 변동이 PAD 및 MABP의 변동과 비례하기 때문에 JGTAG 투여로 170(%)이상 증가된 rCBF는 MABP의 증가폭보다 큰 PAD의 확장으로 인한 결과라 생각된다. 이와 같은 결과를 鄭 등³¹이 보고한 滋陰健脾湯의 효능 [rCBF ; 125(%), MABP ; 117(%)] 과 비교하여 볼 때 淸暈化痰湯加枳殼·天麻의 효과²⁵에서의 같이 枳殼과 天麻를 배합한 JGTAG가 滋陰健脾湯보다 유의하게 rCBF를 증가시켰음을 알 수 있었다. JGTAG가 PAD를 확장시켰으므로 rCBF를 유의성있게 증가시켰다면 뇌허혈 동물에게서도 유의한 효과가 있을 것으로 기대되어 MCA법³⁹으로 뇌허혈 동물을 유발시킨 후 JGTAG를 투여한 결과 대조군은 재관류 후 3시간동안 rCBF가 기저치보다 불안정한 증가현상을 나타내었지만 JGTAG를 투여한 실험군은 대조군보다 rCBF를 안정적으로 증가시켜 뇌울혈 상태를 억제하였다. 또한 PAD도 대조군은 재관류 후 1시간 30분동안 기저치보다 180(%)정도까지 확장되어 뇌울혈 상태가

심각해진 반면 실험군은 현저하게 PAD를 안정적으로 변화시켜 뇌울혈 상태를 억제하였다. 이는 정상동물의 뇌혈류역학에 미치는 효과와도 동일한 것으로 JGTAG가 뇌허혈 상태에서도 유의하게 사용할 수 있음을 보여주는 결과라 생각된다.

이상의 결과, JGTAG는 정상시와 뇌허혈시 뇌연막동맥의 직경을 확장시켰으므로 국소뇌혈류량을 유의성있게 증가시켰기 때문에 임상상 心脾虛弱과 痰飲 그리고 肝陽亢盛으로 인해 혈류장애를 받음으로써 나타나는 현훈 등을 포함한 뇌허혈 질환 등에 유의하게 활용될 수 있을 것으로 생각된다.

결 론

뇌혈류역학 변동에 미치는 JGTAG의 효과를 알아보기 위하여 정상동물의 rCBF, PAD 및 MABP 변동과 뇌허혈 동물의 rCBF 및 PAD의 변동에 미치는 개선효과를 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다. 뇌세포에 세포독성을 나타내지 않은 JGTAG는 농도에 의존해 정상동물의 rCBF를 유의성있게 증가시켰으며, PAD를 유의성있게 확장시켰고, MABP를 증가시켰다. 또한 뇌허혈 동물의 rCBF와 PAD 변동 개선에 미친 JGTAG의 효과는 안정적으로 PAD를 확장시켰으므로 rCBF를 증가시켰다. 이상의 결과 세포독성이 없는 JGTAG는 뇌연막동맥의 직경을 확장시켰고, 국소뇌혈류량을 증가시켰으며, 뇌허혈 상태에서도 뇌혈류역학을 안정적으로 개선시켜 항허혈 작용이 있었음을 알 수 있었다.

참고문헌

1. Bessen, Mcdermoff : Cecil-Loeb textbook of medicine, pp. 1961~1966, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1975.
2. 이향운, 박기덕, 최경규 : 어지러움증 환자의 임상 및 검사소견에 관한 연구, 대한신경과학회지 15 : 165~175, 1997.
3. 윤여규 : 최신응급의학, pp.180~182, 의학문화사, 서울, 2000.
4. 上海中醫學院 : 中醫內科學, pp. 157~159, 商務印書館, 香港, 1975.
5. 楊維傑 : 黃帝內經素問靈樞經譯解, (素問) p. 662, (靈樞) p. 262, 282, 390, 成輔社, 서울, 1980.
6. 李 挺 : 醫學入門, p. 357, 翰成社, 서울, 1978.
7. 朴鎬湜, 尹泰汝, 崔栖登, 金東圭, 具本泓 : 東醫內科學, pp. 182~186, 193~199, 書苑堂, 서울, 1985.
8. 葉天士 : 臨証指南醫案, pp. 31~33, 翰成社, 서울, 1982.
9. 朱丹溪 : 丹溪心法附餘, pp.457~461, 大星文化社, 서울, 1982.
10. 李志庸 : 張景岳醫學全書, p. 1096, 中國中醫藥出版社, 北京, 1999.
11. 方廣撰 : 劉河間三六書, p. 257, 成輔社, 서울, 1976.
12. 虞天民 : 醫學正傳, pp. 119~120, 333~335, 醫學社, 서울, 1973.
13. 蔡陸仙 : 中醫醫藥匯海, pp. 365~371, 成輔社, 서울, 1978.
14. 許 浚 : 東醫寶鑑, pp. 202~203, p. 359, 南山堂, 서울, 1983.
15. 康命吉 : 濟衆新編, pp. 111~112, 杏林書院, 서울, 1982.

16. 대한병리학회 : 병리학, pp. 1263~1264, 고문사, 서울, 1994.
17. 이경은, 김경환 : 허혈, 재관류 손상에서 뇌조직 아민 변동과 Free Radical과의 관련성, 大韓神經科學會誌 8(1): 2~8, 1990.
18. 金義成, 鄭鉉雨 : 清熱導痰湯이 腦血流改善 및 作用機轉에 미치는 影響, 東醫生理病理學會誌 15(2) : 325~331, 2001.
19. 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.
20. 李金洙, 鄭鉉雨, 康成裕 : 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.
21. 李基珠, 金敬堯 : 十二味寬中湯, 涼膈散火湯, 荊防瀉白散이 白鼠의 血壓 및 局所腦血流量에 미치는 影響, 韓國傳統醫學誌 9(2) : 263~272, 1999.
22. 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.
23. 방규상 : 眩暈의 鍼灸治療에 관한 文獻的 考察, 又石大學校 大學院, 1999.
24. 朴修泳 : 眩暈의 針灸治療에 관한 文獻的 考察, 大韓針灸學會誌 7(1) : 369~377, 1990.
25. 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.
26. 閔丙一, 任光模, 鄭鉉雨 : 清暈化痰湯加荊芥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.
27. 龔廷賢 : 萬病回春(卷上), pp. 220~222, 杏林書院, 서울, 1972.
28. 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.
29. 洪大成 : 滋陰健脾湯이 拘束 stress 環境의 腦 Catecholamine 含量 및 體重에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院, 1992.
30. 姜賢根 : 滋陰健脾湯이 拘束스트레스 環境의 胃潰瘍 및 血中 Catecholamine 含量에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院, 1992.
31. 鄭鉉雨 · 金義成 · 梁起豪 : 滋陰健脾湯이 局所腦血流量, 平均血壓, 心搏動數에 미치는 作用機轉, 東醫生理病理學會誌 16(3) : 507~513, 2002.
32. 金世吉 : 風의 病理的 意味糾明과 中風의 原因 및 治療에 대한 東西醫學的 比較, 大韓韓醫學會誌 16(1) : 96~117, 1995.
33. 李周姬 · 吳泰煥 · 鄭昇杞 · 李珩九 : 痰飲에 관한 文獻的 考察, 大田大學校 論文集 5(1) : 89~102, 1997.
34. 神戶中醫學研究會 : 漢方臨床入門, p. 58, 243, 251, 成輔社, 서울, 1985.
35. 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.
36. 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.
37. Choi, D.W. : Glutamate neurotoxicity and disease of the nervous system, Neuron 1 : 623~634, 1988.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Snedecor, G.H. and Cochran, W.G. : Statistical Methods, 6th ed. Amos, Iowastate Univ., 1967.
42. 康舜洙 : 바른 方劑學, pp. 338~339, 大星文化社, 서울, 1996.
43. 尹用甲 : 東醫方劑와 處方解說, pp. 189~190, 220~221, 醫聖堂, 서울, 1998.
44. 대한신경외과학회 : 신경외과학, pp. 150~156, 275~276, 중앙문화사, 서울, 1998.
45. 서울대학교 의과대학 내과학교실편 : 내과학, pp. 146~158, 군자출판사, 서울, 1996.
46. 李文鎬, 全鍾暉, 許仁穆 : 內科學(上), pp. 77~81, 學林社, 서울, 1986.
47. 金祐謙 : 인체의 생리, pp. 30~47, 107~118, 서울대학교 출판부, 서울, 1985.