J Korean Soc Food Sci Nutr
33(1), 34~40(2004)

기능성 식품으로의 활용을 위한 한약자원에 관한 연구
1. 오미자 열수추출물이 흰쥐의 국소 뇌혈류량과 혈압에 미치는 영향

박성혜† · 한종현
원광대학교 한의학전문대학원 한약자원개발학과

A Study of Medicinal Plants for Applications in Functional Foods
1. Effects of *Schizandrae fructus* on the Regional Cerebral Blood Flow and Blood Pressure in Rats

Sung-Hye Park† and Jong-Hyun Han

Dept. of Herbal Resources, Professional Graduate School of Oriental Medicine, Wonkwang University, Jeonbuk 570-749, Korea

Abstract

The purpose of this study was to measure the changes of regional cerebral blood flow (rCBF) and blood pressure (BP) in rats, following the intravenous injection of *Schizandrae fructus* water extract. The measurement was continually monitored by laser-doppler flowmeter and pressure tranducer in anesthetized adult Sprague-Dawley rats for 2 hours to 2 hours and a half through the data acquisition system composed of MacLab and Macintosh computer. The result of this experiment was as followed. *Schizandrae fructus* increased the changes of rCBF in rats significantly. The rCBF of *Schizandrae fructus* did not change by pretreated propranolol, atropine, L-NNA and indomethacin. But the rCBF of *Schizandrae fructus* was increased by pretreated methylene blue. *Schizandrae fructus* decreased the changes of BP, significantly. The BP of *Schizandrae fructus* did not change by pretreated propranolol, atropine, L-NNA and indomethacin. But the BP of *Schizandrae fructus* was decreased by pretreated methylene blue. There results indicated that *Schizandrae fructus* can increase the rCBF and decrease the BP, that is related to guanylyl cyclase activity.

Key words: regional cerebral blood flow, blood pressure, *Schizandrae fructus*, food material, functional food

서 론

오미자는 목련과(Magnoliaceae)식물인 오미자(*Schizandra chinensis* Baillon., 五味子) 또는 화중오미자(*S. sphenanthera* Rehd. et Wils, 華中五味子)의 성숙된 열매를 건조한 것으로 현급(玄及), 회급(會及), 수신(嗽神), 육정제(六定劑), 금령자(金鈴子), 홍내소(紅內消), 경저(莖緖)라고도 불리우며(1) 고대로부터 식품, 기호음료, 한방 의학면에서 널리 통용되어왔다(2,3).

오미자의 性은 溫, 無靑하고 味는 酸甘하며 歸經은 肺, 心, 腎經이며(4,5) 한방에서는 강장, 진정, 진해, 해열 등의 중추억제 작용(6)과 간보호(6,7) 및 혈압강하(8), 알코올에 대한 해독작용(6-8) 및 항산화 효과(9) 등의 목적으로 사용되고 있다. 또한 음식에서는 오미자의 홍색색소를 이용한 녹말다식이나 녹말편(3), 오미자 화채 등의 음료(3,5) 및 오미자술(3) 등이 가공되어 이용되고 있다.

오미자의 주성분은 diphenylcyclen계의 lignan이고 그 양이 18.1~19.2%에 달한다. 그 중 schizandrin, deoxyschizandrin, γ-schizandrin, schizandrol, pseudo-γ-schizandrin, schizandrin C, schizandrol B(gomisin A), gomisin B, gomisin C, gomisin D 등이 분리되었으며(10) 이외에 정유를 약 3% 함유하고 citric acid, citral, β-sitosterol, 비타민 C, E 등도 함유하고 있다(2-4,11).

오미자에 관한 연구로는 Lee 등(12)이 오미자의 일반성분과 무기질 함량, Kim 등(13)이 유기산 및 anthocyanin 색소 등에 대하여 보고하였으며 Yang 등(14)은 anthocyanin 색소의 안정성에 대해 연구하였다. 또한 오미자의 부위별 일반성분, 무기질(15), 아미노산(16), 유리당, 지질 및 비휘발성 유기산(16,17)에 대한 일련의 연구도 수행되었다. 한방 의학면에서 오미자는 간장보호작용(18), 알콜에 대한 해독작용(19), 항당뇨 작용(20) 및 고지혈증에 미치는 영향(21) 등이 밝혀졌으며 특히 오미자의 종자유에는 bacterial action이 있어 항균작용을 나타낸다고 보고되어 있으며(9,22,23) 최근 항산화 기능 및 성분에 대한 연구(24,25)도 보고되고 있다.

†Corresponding author. E-mail: psh0528kr@hanmail.net
Phone: 82-63-850-6939, Fax: 82-63-852-0011

최근 들어 식생활 변화에 따른 각 종 성인병들이 사회적 문제로 대두되고 있으며 이에 수반하여 기능성 식품의 개발에 많은 관심을 가지게 되었고, 특히 야생 식물자원들의 성분과 기능에 관한 연구가 활발히 진행되면서 이를 이용한 기능성 식품의 제조·사용이 늘어나고 있다(26-28). 그러나 체계적인 제조, 관리 및 과학적인 근거의 미확보 등으로 이 분야의 정립에는 많은 연구가 필요하리라 생각된다.

따라서 본 연구는 오미자를 이용한 기능성 식품을 개발하기 위한 기초적 연구로 오미자 열수추출물을 흰쥐에게 투여한 후 흰쥐의 국소뇌혈류량과 혈압의 변화를 비교검토하였다.

재료 및 방법

재료

실험에 사용한 오미자는 원광대학교 익산 한방병원에서 구입하여 사용하였다. 오미자 100 g을 증류수 2,000 mL와 함께 삼각 플라스크에 넣은 다음 100~120°C에서 120분간 가열하여 얻은 추출액을 면포로 여과한 후 3000 rpm으로 15분간 원심분리하고 감압농축하여 동결건조 과정을 거쳐 갈색분말로 만들어 시료로 사용하였다. 만들어진 가루를 생리식염수를 이용하여 각각의 농도(0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg)로 만든 후 대퇴부 정맥에 주사하였다. 이때 백서의 무게를 측정하여 주입량을 보정하였다.

실험동물은 체중 250 g 내외 Sprague-Dawley 계(♂)의 백서를 항온항습 장치가 설비된 실험실 내에서 일반 고형사료와 물을 충분히 공급하면서 2주일 이상 실험실의 환경에 적응시킨 후 사용하였다.

국소 뇌혈류량 및 혈압에 대한 실험

국소 뇌혈류량의 변화 측정 : 백서를 urethane(750 mg/kg, i.p.)으로 마취시키고 체온을 37~38°C로 유지할 수 있도록 하여 백서를 stereotractic frame에 고정시키고 정중선을 따라 두피를 절개하여 두정골을 노출시킨 후 brema의 4~6 mm 측방, 2~1 mm 전방에 직경 5~6 mm의 craniotomy를 실행하였다. 이때 두정골의 두께를 최대한 얇게 남겨 경막 출혈을 방지토록 하였다. Laser-doppler flowmeter(Transonic Instrument, USA)용 neddle probe(직경0.8 mm)를 대뇌(두정엽)피질 표면에 수직이 되도록 stereotractic micromanipulator를 사용하여 죄연막동맥에 조심스럽게 근접시켜 일정시간 동안 안정시킨 후 대퇴부 정맥에 주사하여 국소 뇌혈류량(regional cerebral blood flow, rCBF)을 측정하였다. 흰쥐 10마리에 대해 10회 반복 실험하였다.

혈압의 변화 측정 : 백서를 urethane(750 mg/kg, i.p.)으로 마취시키고 체온을 37~38°C로 유지할 수 있도록 heat pad 위에 앙와위(仰臥位)로 고정한다. 전신 혈압 변동을 관찰하기 위하여 실험동물의 대퇴동맥에 삽입된 polyethylene tube에 연결된 pressure transducer(Grass, USA)를 통하여 혈압을 MacLab(MacLab/8e, AD instruments, England)과 Macintosh computer(Power Macintosh 6100/66, England)로 구성된 data acquisition system에 기록하여 측정하였다. 흰쥐 10마리에 대해 10회 반복 실험하였다.

작용기전 효과 : 오미자 추출액의 투여에 의해 국소 뇌혈류량과 혈압의 변화가 어떤 과정을 통해 이루어지는지를 확인하기 위해 혈류량과 혈압에 관여하는 각종 약물을 전처리하고 오미자 추출액을 투여한 후 국소뇌혈류량의 증가나 혈압의 강하가 어떤 기전을 통해 일어나는지를 확인하였다. 따라서 교감신경 β 수용체 차단제인 propranolol, 부교감신경 차단제인 atropine, NOS(nitric oxide synthetase)억제제인 L-NNA, cyclic GMP(guanylyl-3',5'-monophosphate) 억제제인 methylene blue 및 iNOS와 관계되는 기전 중 prostaglandin의 생성 효소인 cycloxygenase 억제제인 indomethacin 등을 전처리한 후 오미자 추출액을 투여하여 관찰하였다.

통계처리

모든 자료의 통계분석은 SAS(statistical analysis system) PC package를 사용하였고 분석수치는 평균±SE로 제시하였다.

오미자를 투여하지 않은 control 군과 각 농도와의 유의적인 차이의 검정은 $p<0.05$ 수준에서 t-test를 실시하였다.

결 과

오미자 추출액이 국소 뇌혈류량에 미치는 영향

오미자가 백서의 국소 뇌혈류량에 미치는 효과를 관찰하기 위하여 오미자 열수추출액을 정맥 투여 후 국소 뇌혈류량의 변동을 laser-doppler flowmeter로 측정하였고 그 결과는 Table 1과 같다.

오미자 추출액의 투여전에 안정된 상태에서 백서의 국소 뇌혈류량은 3.52 AU 로써 이를 100.00%(control)로 하였다. 오미자를 0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg의 농도로 투여한 결과 뇌혈류량은 각각 3.58 AU, 3.72 AU, 3.92 AU 및 4.10 AU로 나타났고 이는 오미자 투여전보다 점점 증가하는 경향이었고 특히 오미자 투여농도가 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg일 때는 그 증가 비율이 control에 비해 각각

Table 1. Effects of *Schizandrae fructus* extract on regional cerebral flow (rCBF) in rats

Schizandrae fructus (mg/kg)	rCBF (AU)	Change in rCBF (%)
Control	3.52±0.05[1)]	100.00±0.02
0.01	3.58±0.10	101.52±0.02
0.1	3.72±0.16	105.37±0.03
1.0	3.92±0.18*	108.79±0.05*
10.0	4.10±0.20*	115.38±0.06*

[1)]Values are mean±SE (n=10).
*Statistically significance compared with control group ($p<0.05$).

Table 2. Effects of *Schizandrae fructus* extract on regional cerebral blood flow in rats

Drug / mg/kg	Propranolol+ *Schizandrae fructus*	Atropine+ *Schizandrae fructus*	L-NNA+ *Schizandrae fructus*	Methylene blue+ *Schizandrae fructus*	Indomethacin+ *Schizandrae fructus*
Control	100.00±0.03[1)]	100.00±0.02	100.00±0.02	100.00±0.02	100.00±0.02
0.01	101.81±0.03	103.07±0.03	102.05±0.03	101.55±0.02	102.19±0.02
0.1	105.62±0.05	107.21±0.05	105.85±0.03	104.52±0.03	104.00±0.05
1.0	110.90±0.07	110.41±0.05	109.19±0.06	106.17±0.04*	109.57±0.06
10.0	116.87±0.07	116.70±0.07	115.07±0.05	107.28±0.05*	110.82±0.06

[1)]Values are mean±SE (n=10).
*Statistically significance compared with control group ($p<0.05$).

108.79%, 115.38% 나타나 국소 뇌혈류량의 유의한 증가를 나타내었다.

오미자 추출액의 국소 뇌혈류량 증가 기전의 확인

오미자 열수추출액이 어떤 기전을 통해 뇌혈류량을 증가시키는지를 확인하기 위해 여러 가지 약물을 전처리한 후 오미자 추출액을 투여한 결과를 Table 2에 정리하였다. 이 때 각 군에서 약물만을 투여하고 오미자를 투여하지 않았을 때의 뇌혈류량을 100.00%(control)로 하였다.

Propranolol 전처리에 의한 영향 : 오미자의 투여가 국소 뇌혈류량을 증가시키는 것에 대한 기전을 알아보기 위하여 교감신경 β 수용체 차단제인 propranolol(3 mg/kg, i.v.)을 먼저 투여한 후 오미자를 0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg의 농도별로 투여하였다.

Propranolol을 전처리한 후의 뇌혈류량을 100.00%로 환산했을 때 오미자를 0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg 농도별로 투여 시에는 국소 뇌혈류량이 각각 101.81%, 105.62%, 110.90% 및 116.87%로 나타나 뇌혈류량이 오미자의 투여 농도가 높을수록 증가되었으나 그 증가가 유의적인 차이는 아니었다(Table 2).

Atropine 전처리에 의한 영향 : 국소 뇌혈류량 증가가 부교감 신경계의 작용에 의한 기전인가를 알아보기 위하여 부교감신경 수용체 차단제인 atropine을 10 mg/kg의 농도로 정맥내에 투여한 후 오미자를 0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg 농도별로 투여하여 국소 뇌혈류량을 관찰하였다.

Atropine을 전처리한 후에 오미자를 투여한 경우 오미자 투여 농도가 0.01 mg/kg일 때는 뇌혈류량이 control의 103.07%, 0.1 mg/kg 투여 시에는 control의 107.21%, 1.0 mg/kg 투여 시에는 control의 110.41% 및 10.0 mg/kg 투여 시에는 control의 116.70%로 국소 뇌혈류량이 증가되기는 하였으나 유의적인 차이는 아니었다(Table 2).

L-NNA 전처리에 의한 영향 : 국소 뇌혈류량 증가에 대한 기전이 nitric oxide 생성과 관련이 있는지를 알아보기 위하여 nitric oxide synthetase inhibitor인 L-NNA를 1.0 mg/kg의 농도로 정맥 주사하여 국소 뇌혈류량을 관찰하였다.

L-NNA를 전처리한 후 오미자를 투여했을 때 오미자 투여 농도가 0.01 mg/kg일 때는 국소 뇌혈류량이 control의 102.05%, 0.1 mg/kg 투여 시에는 control의 105.85%, 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg을 투여했을 때는 각각 control의 109.19% 및 115.07%로 나타나 뇌혈류량이 증가되는 경향이었으나 유의한 국소 뇌혈류량의 변화는 관찰할 수 없었다(Table 2).

Methylene blue 전처리에 의한 영향 : 뇌혈관에 미치는 오미자의 효과를 규명하기 위해 cyclic GMP의 생성효소인 guanylyl cyclase inhibitor인 methylene blue를 10 mg/kg의 농도로 하여 정맥내에 투여한 후 오미자를 농도별로 투여하여 국소 뇌혈류량의 변화를 관찰하였다.

Methylene blue를 투여한 후 다시 오미자를 0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg 농도로 투여했을 때에는 뇌혈류량이 control에 비해 각각 101.55%, 104.52%, 106.17% 및 107.28%로 증가하였고 특히 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg 농도로 투여했을 때 국소 뇌혈류량이 유의적으로 증가되었다(Table 2).

Indomethacin 전처리에 의한 영향 : 국소 뇌혈류량이 또 다른 기전인 cyclooxygenase 생성과 관련이 있는지를 알아보기 위하여 cyclooxygenase inhibitor인 indomethacin 3 mg/kg을 정맥내에 전처리한 후 오미자를 농도별로 투여하여 국소 뇌혈류량을 관찰하였다. Indomethacin을 전처리한 후 다시 오미자를 주사하였을 때에는 국소 뇌혈류량이 control에 비해 각각 102.19%, 104.00%, 109.57% 및 110.82%로 증가하였으나 유의한 국소 뇌혈류량의 증가는 아니었다(Table 2).

오미자 추출액이 혈압에 미치는 영향

오미자가 백서의 혈압에 미치는 효과를 관찰하기 위하여 오미자 열수추출액을 정맥 투여하여 혈압을 관찰하였고 그 결과를 Table 3에 정리하였다. 오미자 투여 전의 혈압은 92.84 mmHg이었으며 오미자의 농도를 0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg,

Table 3. Effects of *Schizandrae fructus* extract on the mean arterial blood pressure (MABP) in rats

Schizandrae fructus (mg/kg)	MABP (mmHg)	Change in BP (%)
Control	92.84±4.2[1)]	100.00±0.06
0.01	92.07±5.7	99.60±0.05
0.1	89.47±6.4	96.27±0.07
1.0	86.55±4.8	93.27±0.07
10.0	80.53±5.3*	88.74±0.06*

[1)]Values are mean±SE (n=10).
*Statistically significance compared with control group ($p<0.05$).

1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg로 하여 투여한 결과 각각 92.07 mmHg, 89.47 mmHg, 86.55 mmHg, 80.53 mmHg로 나타나 오미자 투여에 의해 혈압이 감소하는 경향이었고 특히 오미자의 투여 농도가 10.0 mg/kg일 때는 혈압이 유의적으로 저하되었다.

오미자 추출액의 혈압 강하 기전의 확인

오미자 열수추출액이 어떤 기전을 통해 혈압을 강하시키는지를 확인하기 위해 여러 가지 약물을 전처리한 후 오미자 추출액을 투여한 결과를 Table 4에 정리하였다. 이 때 각 군에서 약물만을 투여하고 오미자를 투여하지 않았을 때의 혈압을 100.00%(control)로 하였다.

Propranolol 전처리에 대한 영향 : 백서의 혈압에 대한 오미자의 혈압 강하 기전을 알아보기 위하여 교감신경 β 수용체 차단제인 propranolol(3 mg/kg, i.v.)을 전처리하고 오미자를 0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg 농도로 투여하였다.

억제제인 propranolol 주사 후 이를 control(100.00%)로 하였을 때 오미자를 투여 시에는 control에 비해 혈압이 99.69%(0.01 mg/kg), 97.08%(0.1 mg/kg), 95.20%(1.0 mg/kg) 및 91.34%(10.0 mg/kg)로 나타나 오미자의 투여 농도가 높을수 록 혈압이 저하되었으나 유의한 혈압의 하강은 관찰할 수 없었다(Table 4).

Atropine 전처리에 대한 영향 : 오미자의 혈압 강하에 대한 기전이 부교감 신경계와 관련이 있는 지를 알아보기 위하여 부교감신경 수용체의 차단제인 atropine 10 mg/kg 농도로 정맥 주사한 후 오미자를 0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg농도로 하여 투여하였다.

Atropin을 주사한 후 오미자를 투여한 경우에는 그 농도가 각각 0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg일 때 혈압은 control에 비해 각각 97.80%, 96.35%, 90.56% 및 83.77%로서 감소하는 추세였다. 그러나 유의한 혈압의 하강의 변화를 관찰할 수는 없었다(Table 4).

L-NNA 전처리에 대한 영향 : 오미자의 혈압에 대한 기전이 nitric oxide 생성과 관련이 있는지를 알아보기 위하여 nitric oxide synthetase inhibitor인 L-NNA 1.0 mg/kg을 전처리하고 오미자 0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg을 투여하였다.

L-NNA로 전처리한 후 오미자를 주사한 경우 오미자 농도가 0.01 mg/kg일 때는 혈압이 control에 비해 98.09%, 오미자 농도가 0.1 mg/kg일 때는 96.53%, 오미자 농도가 각각 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg일 때는 혈압이 각각 92.41%, 86.43%로 나타나서 오미자 투여로 혈압의 감소는 나타났으나 유의적인 변화는 아니었다(Table 4).

Methylene blue 전처리에 대한 영향 : 오미자의 혈압에 대한 기전이 혈관근의 guanylyl cyclase 활성과 관련이 있는지를 알아보기 위하여 guanylyl cyclase inhibitor인 methylene blue 10 mg/kg을 정맥내에 전처리한 후 오미자 0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg을 투여하였다. Methylene blue를 주사한 후 오미자 추출물을 주사 시에는 오미자 투여 농도가 0.01 mg/kg일 때 혈압이 control의 99.37%, 0.1 mg/kg일 때는 control의 97.28%, 1.0 mg/kg일 때는 control의 94.55%, 10.0 mg/kg일 때는 control의 91.63%로 나타나 오미자 투여에 의해 혈압은 감소되는 경향이었고 특히 오미자 투여 농도가 1.0 mg/kg 및 10.0mg/kg일 때는 유의적인 혈압의 저하를 관찰할 수 있었다(Table 4).

Indomethacin 전처리에 의한 영향 : 오미자의 혈압에 대한 기전이 cyclooxygenase 생성과 관련이 있는지를 알아보기 위하여 cyclooxygenase inhibitor인 indomethacin 3mg/kg을 정맥내에 전처리한 후 오미자 0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg을 투여하였다.

Indomethacin을 투여 후 오미자를 주사했을 시에도 혈압은 control에 비해 감소하는 추세를 나타냈다(Table 4).

고 찰

오미자 열수추출물이 뇌혈류량과 혈압에 미치는 영향을 조사한 결과 오미자의 투여에 의해 국소 뇌혈류량는 증가하는 경향이었고 혈압은 감소하는 추세였으며 특히 cNOS와 관계되는 기전 중 cGMP에 작용하는 guanylyl cyclase의 억제제인 methylene blue를 전처리한 후 오미자를 1.0 mg/kg 이상의 농도로 투여시 뇌혈류량은 control에 비해 유의적인 증가, 혈압은 control에 비해 유의적으로 감소된 결과로 나타났다. 즉 뇌혈류량의 농도 의존적인 증가, 혈압의 농도 의존적인 감소는 오미자 열수추출물이 cGMP의 생성 효소인 guanylyl cyclase의 활성을 억제하여 나타난 결과임을 확인

Table 4. Effects of *Schizandrae fructus* extract on mean arterial blood pressure in rats

Drug / mg/kg	Propranolol+ *Schizandrae fructus*	Atropine+ *Schizandrae fructus*	L-NNA+ *Schizandrae fructus*	Methylene blue+ *Schizandrae fructus*	Indomethacin+ *Schizandrae fructus*
Control	100.00±0.05	100.00±0.05	100.00±0.04	100.00±0.04	100.00±0.05
0.01	99.69±0.06	97.80±0.06	98.09±0.04	99.37±0.04	98.00±0.06
0.1	97.08±0.06	96.35±0.06	96.53±0.05	97.28±0.04	96.38±0.07
1.0	95.20±0.06	90.56±0.07	92.41±0.06	94.55±0.04*	90.47±0.07
10.0	91.34±0.07	83.77±0.07	86.43±0.07	91.63±0.05*	83.36±0.07

[1)]Values are mean±SE (n=10).
*Statistically significance compared with control group ($p<0.05$).

할 수 있었다.

뇌에 대해 「本草綱目」에서는 "腦爲元神之府"라 하였고(29), 「本草備要」에서는 "人之記性 皆在腦中"이라 하였으며(30) 醫林改錯(31)에서도 "靈機記性在于腦"라 하였듯이 인체생명유지의 중추인 뇌는 원활한 뇌혈류 유지를 통해 산소와 포도당 등의 영양물질을 공급받고 이산화탄소 등의 노폐물을 제거함으로써 그 기능을 담당하는 곳이지만 만약 심장으로부터 박출되는 혈액공급에 장애가 발생하면 산소결핍과 포도당의 부족을 초래하고 이로써 급속히 뇌기능장애 및 뇌조직의 손상을 일으킨다(32-36). 이러한 뇌혈관질환(cerebrovascular disease)은 뇌를 관통하는 혈관 병변에 의해 무엇인가 장애를 초래하는 것으로 혈관의 이상, 혈전 또는 색전에 의한 혈관폐색, 혈관의 파열, 혈압강하로 인한 뇌순환 부전, 혈관내경의 변화, 혈관벽 투과성의 변화, 혈액점도의 증가 또는 혈액성상의 변화 등을 의미한다(37).

뇌혈류(Cerebral Blood Flow, CBF)는 뇌조직 100 mg당 50~60 mL/min 즉, 분당 전체적으로 700~840 mL이며, 이를 결정하는 요인으로는 동맥관류압(arterial perfusion pressure) 즉 혈압으로서 이는 심장 박출량(cardiac output)과 말초혈관 저항(peripheral vascular resistance)에 의해 결정되며 그 외 죽종성반 또는 동맥경화증으로 혈관이 좁아지면 CBF의 변화를 초래하게 되고 또한 이산화탄소가 뇌혈관을 확장시키면 CBF를 증가시킬 수도 있다(38). 그 외에도 NOS에 의해서도 CBF가 변화하게 되는데 NOS에는 신경성 NOS와 혈관 내피세포성 NOS와 같은 두 가지의 cNOS isoform과 macrophage에서 처음 분리된 iNOS isoform 등이 있으며 이 중 cNOS는 calmodulin-의존성으로 세포내 Ca^{2+}농도에 의해서 활성화되어 NO를 단계적으로 생산하지만 iNOS는 cNOS와는 달리 세포내 Ca^{2+}농도에 의존하지 않고 안정시에는 소량으로 존재하다가 endotoxin이나 cytokines, 즉 lipopolysaccharide(LPS)나 interferon-γ에 의해서 유도되면 NO를 지속적이고도 폭발적으로 생산함으로써 세포 독작용을 나타낸다(39). 그리하여 아세틸콜린으로 인하여 세포내 유리 칼슘농도가 증가됨으로써 활성화되는 cNOS는 생리적으로 혈관이완 작용과 혈소판에 의한 혈전증의 억제작용이 있기 때문에 만약 이 cNOS가 합성되지 못하면 혈관이 수축하게 되어 결국 혈압이 상승하게 되고 또한 사방으로 확산되면서 주위의 혈소판에 작용하고 그럼으로써 guanylyl cyclase의 활성화를 꾀하기 때문에 혈소판내 cGMP양을 증가시켜 혈관의 내피세포나 혈소판끼리의 부착 및 응집을 억제시키는 작용을 한다(40-42)고 알려져 있으며 iNOS는 허혈기간 동안 혹은 재관류 후의 중추신경계내에 호중구의 축적이 일어남으로써 유도되는 허혈재관류나 경련 발작에 의한 뇌손상시 뇌조직 내에 iNOS mRNA와 cyclooxygenase-2(COX-2)mRNA의 발현이 급속히 증가되고 이와함께 prostaglandin에 의하여 뇌손상 반응이 더욱 진행되기 때문에 체내 호중구를 결핍시키거나 호중구 항혈청을 투여함으로써 뇌허혈 손상이 억제되었다는 보고가 나오고 있다(43).

한약재를 이용한 국소 뇌혈류량 및 혈압에 관한 연구보고를 살펴보면 Park과 Kim(44)은 已角大黃湯이 혈압에는 영향을 미치지 않았지만 국소 뇌혈류량은 증가시켰고 또한 구성약물 중 대황과 갈근의 경우 已角大黃湯보다 국소 뇌혈류량을 더욱 증가시켜 약물에 대한 효능검토가 필요하다고 하였고 Kang 등(45)은 백질려가 혈압에는 별 영향을 나타내지 않았지만 국소 뇌혈류량을 증가시켰는데 이는 prostaglandin과 cGMP의 생성과 이온 통로 중에서 K^+ 통로에, 뇌연막동맥의 직경 변화는 ATP-의존성 K^+ 통로에 관여하여 나타난 것이라고 보고하였으며 Jeong 등(46)과 Shin 등(47)은 석창포나 만형자가 혈압에는 별 영향을 나타내지 않았지만 국소 뇌혈류량은 농도에 의존하여 증가되었는데 이는 교감신경 β수용체와 cGMP의 생성효소인 guanylyl cyclase의 억제, 그리고 NO의 합성효소 억제에 의한 것이라고 보고하였다. Choi와 Jeong(48)은 중풍에 있어 혈압이 높을 경우 導痰湯을, 혈압에 변화가 없었을 때에는 祛風導痰湯 및 濟熱導痰湯을, 혈압이 저하될 때는 順氣導痰湯이 유의할 것이라고 하면서 이와 동시에 중풍이 나타나기 전이나 뇌허혈로 인한 眩暈이 발생하면 祛風導痰湯이 유의할 것이라고 하였고 더불어 병태모델에 대한 효과가 아닌 정상동물내에의 효과이기 때문에 앞으로 병태모델에 대한 연구와 함께 기전연구가 필요하다고 제언하였다. 또한 생맥산의 혈관이완작용과 국소 뇌혈류량의 증가기전은 prostaglandin과 cGMP의 생성 및 이온통로 중에서 K^+ 통로에 관여하며 蘇合香元 투여가 뇌경색치료에 뚜렷한 효과가 있는데 이는 뇌혈류량을 증가시켜 나타난 현상이며 熱多寒少湯이 혈압 및 국소 뇌혈류량에 미치는 영향은 교감신경계, cyclooxygenase 및 guanylyl cyclase 생합성과 유관하게 때문에 뇌혈류 개선에 응용할 수 있을 것이라 보고하였다(49). 그리고 六味地黃湯이 NOS 및 cNOS와 관계되는 기전 중 cGMP에 작용하여 guanylyl cyclase와 관련이 있고 고지혈증에 이용할 수 있음을 제언하였다(49).

본 연구에서는 오미자의 다양한 효능 중 백서의 국소 뇌혈류량에 미치는 효과를 관찰하기 위하여 오미자를 투여하여 국소 뇌혈류량의 변동을 laser-doppler flowmeter로 측정하였다. 실험의 결과에서 보면 오미자 투여전의 국소 뇌혈류량을 100.00%로 볼 때 오미자를 0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg의 농도로 투여한 결과 101.52%, 105.37% 108.79% 및 115.38%로 나타나 국소 뇌혈류량의 유의한 증가를 나타내었다. 이와 같은 오미자의 작용이 자율신경계와의 작용이 있는지를 알아보기 위하여 교감신경 β 수용체 차단제인 propranolol과 부교감신경 수용체 차단제인 atropine을 각각 전처리하고 오미자를 투여하여 국소 뇌혈류량을 관찰하였다. 그 결과 유의한 뇌혈류량의 변화는 관찰할 수 없었는데 이는 오미자의 국소 뇌혈류량의 증가는 자율신경계와 무관함을 나타내는 결과이다. 이 밖에 국소 뇌혈류량이 증가되는 또 다른 기전을 알아보고자 nitric oxide 및 cyclooxy-

genase 생성과 관련이 있는지를 알아보기 위하여 nitric oxide synthetase inhibitor인 L-NNA와 cyclooxygenase억제제인 indomethacin을 전처리하고 오미자를 투여시 유의적인 국소 뇌혈류량의 증가가 나타나지 않았다. 이는 국소 뇌혈류량의 증가 기전이 nitric oxide와 cyclooxygenase 생합성과는 유의한 관계가 없음을 나타낸다. 한편 국소 뇌혈류량의 또 다른 기전인 guanylyl cyclase 활성과 관련이 있는 guanylyl cyclase inhibitor인 methylene blue을 전처리하고 오미자의 국소 뇌혈류량을 관찰한 바 methylene blue만을 투여했을 때의 rCBF를 100.00%로 보았을 때 오미자를 각가 농도로 투여 후에는 각각 101.55%, 104.52%, 106.17% 및 107.28%로 나타나 유의하게 국소 뇌혈류량이 증가되었고 오미자 투여에 의한 국소 뇌혈류량 증가는 guanylyl cyclase활성의 억제에 의해 기인함을 알 수 있었으며 혈압에 대한 작용도 같은 기전임을 관찰할 수 있었다.

이상의 결과에서 판단할 때 정상혈압을 지닌 백서에서 오미자 열수추출물은 국소 뇌혈류량에 있어서는 농도 의존적인 증가를, 혈압에 있어서는 농도 의존적인 강하 효과를 나타냈으며 그 기전은 NOS 및 cNOS와 관계되는 기전 중 cGMP 작용하는 guanylyl cyclase와 깊은 관련성이 있다고 판단된다. 오미자가 이런 효능이 있다고 하여 중풍이나 환자의 치료약으로 사용하기 위해서는 뇌질환을 지닌 병태모델에서의 효능연구가 더 이루어져야 할 것이다. 오미자의 어떤 성분이 이런 효능을 발휘하는지에 대한 연구도 앞으로 이루어져야 겠으나 기능성 식품의 원료로 사용하기 위한 동물을 통한 임상실험 결과로는 충분하다고 사료된다. 따라서 기능을 발휘할 수 있는 농도로 오미자를 이용하여 식품을 만든다면 현대인들이 손쉽게 섭취하여 혈액순환촉진 및 뇌질환의 예방에 보조적인 역할을 할 수 있는 기능성 식품이 되리라 사료된다. 본 연구자들은 앞으로 이 결과를 바탕으로 오미자를 이용한 기능성 식품의 제조 및 그 완제품에 대한 유효성을 평가하는 연구를 실행하여 우리나라 기능성 식품 시장에 있어 올바른 방향을 제시하는데 초석이 되고자 한다.

요 약

본 연구는 기능성 식품으로의 활용을 위한 한약자원에 관한 연구의 일환으로 계획되었고 선행연구와 문헌상의 기록을 바탕으로 한 오미자의 여러 기능 중 혈류개선효과에 중점을 두고 그 기능을 과학적으로 확인하여 보고자 하였다. 백서를 대상으로 LDF를 이용하여 오미자의 국소 뇌혈류량과 혈압에 대한 효능을 관찰한 결과는 다음과 같다. 오미자를 여러 농도로 투여시 국소 뇌혈류량은 증가되었다. 오미자가 국소 뇌혈류량을 증가시키는 기전을 확인하기 위해 propranolol, atropine, L-NNA, indomethacin을 전처리한 후 오미자를 투여했을 때는 국소 뇌혈류량에 유의한 변화를 관찰할 수 없었으나 methylene blue를 전처리한 후 오미자를 1.0 mg/kg 농도 이상으로 투여했을 때는 국소 뇌혈류량이 유의적으로 증가함을 관찰할 수 있었다. 오미자를 여러 농도로 투여시 혈압은 하강되었다. 오미자가 어떤 기전으로 혈압의 변화를 초래하는지를 확인하기 위해 propranolol, atropine, L-NNA, indomethacin을 전처리한 후 오미자를 투여했을 때는 혈압하강에 유의한 변화를 관찰할 수 없었으나 methylene blue를 전처리한 후 오미자를 1.0 mg/kg 농도이상으로 투여했을 때에는 혈압이 유의적으로 하강하는 변화가 나타났다. 이상의 결과에서 오미자는 뇌혈류량을 증가시키고 혈압을 강하시키는 작용이 있음을 확인하였고 그 기전은 guanylyl cyclase의 활성을 변화시킴으로써 나타나는 결과로 판단된다. 따라서 연구의 목적인 기능성 식품으로의 활용에 있어 원재료로 사용이 가능하다고 판단되며 향후 오미자를 이용한 기능성 식품의 제조 및 완제품에 대한 기능성을 평가하여 기능성 식품 시장이 올바르게 정립되는데 기여하고자 한다.

문 헌

1. 신민교. 1986. 원색임상본초학. 남산당, 서울. p 241-243.
2. 한국식품공업협회. 2002. 식품공전. 문영사, 서울. p 21-32.
3. Hsu HY, Chen YP, Shen SJ, Hsu CS, Chen CC, Chang HC. 1986. *Oriental matieria Medica.* Oriental Healing Arts Institute, California, USA. p 624.
4. 이상인. 1980. 본초학. 수서원, 서울. p 172-176.
5. 전국한의과대학편. 1994. 본초학. 영림사, 서울. p 622-623.
6. 일본공정서협회. 1986. 일본약국방 해설서(제11개정판). 광천서점, 동경. p 322.
7. Zhu M, Lin KF, Yeung RY, Li RC. 1999. Evaluation of the protective effects of *Schizandra chinensis* on phase I drug metabolism using a CCl_4 intoxication model. *J Ethnopharmacol* 67: 61-68.
8. Molokovskii DS, Davydov VV, Tiulenev VV. 1987. The action of adaptogenic plant preparations in experimental alloxan diabetes. *Probl Endocrinol* 35: 82-87.
9. Jung GT, Ju IO, Choi JS, Hong JS. 2000. The antioxidative, antimicrobial and nitrite scavenging effects of *Schizandra chinensis* RUPRECHT (Omija) seed. *Korean J Food Sci Technol* 32: 928-935.
10. Ikeya Y, Kanatani H, Hakozaki M, Yaguchi H, Nitsuhashi H. 1988. The constituents of *Schizandra chinensis* Ball. XV. Insolation and structive determination of two new lignans, gomisin S and gomisin T. *Chem Pharm Bull* 36: 3974-3981
11. Yang HC, Lee JM, Song KB. 1982. Anthocyanins in cultured Omija and its stability. *Korean Soc Agri Chem Biotechnol* 25: 35-43.
12. Lee JS, Lee MG, Lee SW. 1989. A study on the general components and minerals in parts of Omija. *Korean J Dietary Culture* 4: 173-176.
13. Kim KM, Nam JH, Kwan TW. 1973. On the proximate composition, organic acids and anthocyanins of Omija. *Korean J Food Sci Technol* 5: 178-182.
14. Yang HC, Lee JM, Song KB. 1982. Anthocyanins in cultured Omija and its stability. *J Korean Agricultural Chemical Society* 25: 35-43.
15. Lee JS, Lee SW. 1989. A study on the compositions of the total amino acid and free amino acids in parts of Omija. *Korean J Dietary Culture* 4: 181-184.
16. Lee JS, Lee SW. 1989. A study on the composition of free

sugars, lipids and nanvolatile organic acids in part of Omija. *Korean J Dietary Culture* 4: 177-179.
17. Hikino H, Kios Y, Takuchi H, Ikeya Y. 1984. Validity of the oriental medicines 60. Liver-protective drugs 11. Antihepatotoxic actions of lignoids from *Schizandra chinensis* fruits. *Planta Med* 50: 213-21.
18. Kim OC, Jang HJ. 1994. Volatile components of *Schizandra chinensis* Bullion. *Agric Chem Biotechnol* 37: 30-36.
19. Shoji K, Yasufumi O. 1992. Effect of gomisin A on liver generation. *Platamed* 58: 489-482.
20. Shoe HJ, Lee MY, Hwang GS. 1987. The effect of *Schizandrae fructus* extract on blood constituents of alloxan-induced diabetic rabbits. *J Korean Soc Food Nutr* 16: 262-267.
21. Ock ES. 1995. Effect of *Schinadra chinensis* extract in hyperlipidemic rats. *J Korean Soc Food Nutr* 24: 658-662.
22. Lee JY, MIn YK, Kim HY. 2001. Isolation of antimicrobial substance from *Schizandra chinensis* Baillon and antimicrobial effect. *Korean J Food Sci Technol* 33: 389-394.
23. Lee SH, Lee YC, Yoon SK. 2003. Isolation of the antimicrobial components from Omija extract. *Korean J Food Sci Technol* 35: 483-487.
24. Lee JS, Lee SW. 1991. The studies of composition of fatty acids and antioxidant activities in parts of Omija. *Korean J Dietary Culture* 6: 147-153.
25. Jang EH, Pyo YH, Ahn MS. 1996. Antioxidart effect of Omija extrcts. *Korean J Soc Food Sci* 12: 372-376
26. Kang KC, Park JH, Baek SB, Jhin HS, Rhee KS. 1992. Optimization of beverage preparation from *Schizandra chinenis* Baillon by response surface methodology. *Korean J Food Sci Technol* 24: 74-81.
27. Min SH, Oh HS. 2000. A study on the properties of hot water extracts of Korean dried tangerine peel and development of beverage by using it. *Korean J Soc Food Cookery* 18: 51-56.
28. Kim JH, Park JH, Park SD, Choi SY, Seong JH, Hoon KD. 2002. preparation and antioxidant activity of health drink with extract powders from *Carthamus tinctorius* L. seed. *Korean J Food Sci Technol* 34: 617-624.
29. 이시진. 1982. 본초강목. 인민위생출판사, 북경. p 119-120.
30. 주인묘. 1977. 본초비묘. 문광서유한공사, 북경. p 119-120.
31. 왕제림. 1975. 의림개착. 화련국풍출판사, 북경. p 22-25.
32. 김기석. 1989. 뇌. 성원사, 서울. p 49-50.
33. 김상호. 1995. 일반병리학. 고문사, 서울. p 51-54.
34. 대한병리학회. 1994. 병리학. 고문사, 서울. p 1263-1264.
35. 이중달. 1990. 그림으로 설명한 병리학. 고려의학, 서울. p 740-743.
36. 옥치령. 1995. 뇌졸중의 예방과 치료. 유성출판사, 대구. p 1-19.
37. 대한신경외과학회. 1988. 신경외과학. 진수출판사, 서울. p 303-305.
38. Snedecor GH, Cochom WG. 1967. *Statistical method*. 6th-ed. Amos Publisher, Iowa. p 271-279.
39. Nathan C. 1992. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB* 6: 3051-3064.
40. Kubes P, Kanwar S, Niu X, Gaboury JP. 1993. Nitric oxide synthesis inhibition induced leukocyte adhesion via superoxide and master cell. *FASEB* 7: 1293-1299.
41. Palmer PMJ, Ferrige AG, Monacade S. 1990. Nitric oxide release accounts for the biology activity of endothelium derived relaxing facture. *Nature* 327: 524-526.
42. Shibuki K, Okada D. 1991. Endogenous nitric oxide release required for long term synatic depression in the cerebellum. *Nature* 349: 326-328.
43. Harbrecht BG, Billiar TR, Stadler T, Demetris AJ, Ochoa JB, Curran RD, Simmons RL. 1992. Nitric oxide synthesis serves to reduce hepatic damage during acute murine endotoxemia. *Critical Care Medicine* 20: 1568-1574.
44. Park JH, Kim KY. 1998. Effects of ChoKagDaeWhangTang water extract on blood pressure and regional cerebral blood flow. *Korean J Oriental Medical Pathology* 12: 117-124.
45. Kang SY, Han JH, Kim KY. 1998. Effect of *Fructus tribuli* extract on regional cerebral blood flow and pial arterial diameter. *J Herbology* 13: 187-200.
46. Jeong HW, Kang SY, Bak SW. 1999. Effect of *Rhizoma Acori Graminei* extract on blood pressure and regional cerebral blood flow in rats. *Korean J Herbology* 14: 81-88.
47. Shin YI, Kang SY, Jeong HW, Kim JC, Kim SS, Han JH. 1999. Effect of several herb drugs extract on regional cerebral blood flow and blood pressure in rat. *Korean J Oriental Medical Pathology* 13: 59-65.
48. Choi JH, Jeong HW. 2000. Effects of Dodamtang and it's Gamypang on the regional cerebral blood flow and blood pressure in rats. *Korean J Oriental Medical Pathology* 14: 99-106.
49. Jeong HW, Back YC, Kim JS. 2000. Experimental effects of Yukmijihwangtang - gamipang on the regional cerebral blood flow and mean arterial blood pressure in rats. *Korean J Oriental Medical Pathology* 14: 245-255.

(2003년 8월 6일 접수; 2003년 11월 22일 채택)