

天麻半夏湯이 腦虛血에 미치는 機轉 研究 - 腦血流力學 變動 改善을 中心으로 -

양기호¹ · 이금수¹ · 김영근¹ · 정현우^{1*} · 김계업¹ · 전병관² · 이원석³

1: 동신대학교 한의과대학, 2: 동신대학교 공과대학 환경공학과, 3: 부산대학교 의과대학 약리학교실

Mechanism Study of Cheonmabanhwa-Tang on the Cerebral Ischemia in Rats

- Focusing around Improvement in Changes of Cerebral Hemodynamics -

Gi Ho Yang¹, Geum Soo Lee¹, Young Kun Kim¹, Hyun Woo Jeong^{1*}, Gye Yeop Kim¹,
Byung Gwan Jeon², Won Suk Lee³

1: College of Oriental Medicine, Dongshin University, 2: Department of Environmental Engineering, Dongshin University,
3: Department of Phamachology, College of Medicine, Busan University

Cheonmabanhwa-Tang(CBT) has been used in the Oriental Medicine for many centuries as a therapeutic agent for dizziness due to Poong-Dam. This Study was designed to investigate the mechanism of Prescription on cerebral hemodynamics [regional cerebral blood flow(rCBF) and pial arterial diameter(PAD)] in cerebral ischemia rats. The results in cerebral ischemic rats were as follows : Both rCBF and PAD were significantly and stably increased by CBT (10 mg/kg, i.p.) during the period of cerebral reperfusion, which contrasted with the findings of rapid and marked increase in control group. Pretreatment with indomethacin(1 mg/kg, i.p.), an inhibitor of cyclooxygenase significantly but unstably increased the CBT-induced increases in PAD as well as rCBF during the period of cerebral reperfusion. Pretreatment with methylene blue(10 μg/kg, i.p.), an inhibitor of guanylate cyclase significantly but unstably increased the CBT-induced increases in PAD as well as rCBF during 150 minutes of cerebral reperfusion, but decreased stably the CBT-induced increases in rCBF and PAD after 180 minutes of cerebral reperfusion. In conclusion, the present authors thought that CBT caused effect on cerebral hemodynamics via mediation of cyclooxygenase.

Key words : Cheonmabanhwa-Tang, regional cerebral blood flow, pial arterial diameter, cerebral ischemia, cyclooxygenase, methylene blue

서 론

뇌혈류는 정상시 50 ml/100 g/min가 흐르는데¹⁾ 만약 10 ml/100 g/min이하로 감소하게 되면 허혈성 뇌손상이 발생됨으로써 glutamate의 과잉분비로 인해 일련의 대사불질이 생성되거나 침착되어 뇌신경세포 사멸 및 운동마비 · 지각마비 등을 포함한 신경학적 증상들이 출현하게 된다²⁻⁶⁾.

天麻半夏湯은 ‘風痰’으로 인한 ‘眩(眩欲吐)’를 다스리는 처방

으로⁷⁾, ‘風痰’은 뇌혈관장애나 뇌부종 등을 일으키는 뇌혈관계 질환과 관련이 있다⁸⁻¹¹⁾.

본방에 대한 연구에서 梁 등¹²⁻¹³⁾은 정상동물 및 항허혈 병태 모델에서 모두 뇌연막동맥의 직경을 안정적으로 확장시킴으로써 국소뇌혈류량을 안정적으로 증가시키기 때문에 임상상 항허혈질환에 응용될 수 있을 것으로 제시하면서 작용기전으로는 정상시 cyclooxygenase와 guanylate cyclase에 관련이 있다고 보고하였다. 그러나 아직까지 항허혈에 미치는 작용기전에 대한 연구가 진행되지 않았다.

이에 저자들은 본방의 항허혈 작용기전을 뇌혈류역학적으로 관찰하였던 바 유의성을 얻었기에 보고하는 바이다.

* 교신저자 : 정현우, 전남 나주시 대호동 252, 동신대학교 한의과대학

· E-mail : hwdolsan@dsu.ac.kr, · Tel : 061-330-3524

· 접수 : 2004/07/21 · 수정 : 2004/08/25 · 채택 : 2004/09/24

재료 및 방법

1. 재료

1) 동물

동물은 체중 300 g내외의 웅성 Sprague-Dawley계 흰쥐를 확인 실험 동물 센타로부터 구입하여 항운항습 장치가 부착된 사육장에서 고형사료(삼양주식회사, Korea)와 1차 증류수를 충분히 공급하면서 실험실 환경(실내온도 24±2 °C, 습도 55±5 %, 12시간 dark/light)에 적응시킨 후 사용하였다.

2) 약재

실험에 사용된 약재는 동신대학교 부속광주한방병원에서 구입한 후 정선해서 사용하였고, 天麻半夏湯의 구성약물은 『東醫寶鑑』에 수록된 처방을 근거로 하였다^{7,14)}.

Table 1. Prescription of Cheonmabanhwa-Tang(CBT)

	Herbal Name	Quantity(g)
天 麻	Gastrodiae Rhizoma	4,000
製半夏	Pinelliae Rhizoma	4,000
橘 皮	Aurantii nobilis Pericarpium	2,800
柴 胡	Bupleuri Radix	2,800
黃芩酒炒	Scutellariae Radix	2,000
白茯苓	Poria	2,000
前 胡	Peucedani Radix	2,000
炙甘草	Glycyrrhizae Radix	2,000
黃 連	Coptidis Rhizoma	1,200
生 薑	Zingiberis Rhizoma Recens	8,000
Totality		30,800

2. 방법

1) 검액의 조제

天麻半夏湯(Cheonmabanhwa-Tang, CBT) 2 첨분량(61.6 g)을 3,000 mL 환자 플라스크에 증류수 1,500 mL와 함께 120 분간 가열한 다음 전탕액을 여과자로 여과한 뒤 5,000 rpm으로 30 분간 원심분리하였다. 그 후 rotary vacuum evaporator(EYELA, Japan)에 넣어 감압농축한 후 Freeze dryer(SFDSM 06, Korea)로 동결건조시켜 9.8 g(수득률 15.91 %)을 얻었다.

2) 뇌혈류역학 변동에 미치는 작용기전 관찰

(1) 뇌허혈 병태 모델 유발

뇌허혈의 병태 모델 유발은 널리 사용하는 중대뇌동맥(middle cerebral artery, MCA) 폐쇄법을 이용하였다. 병태 모델은 Longa 등의 방법¹⁵⁾에 따라 흰쥐의 총경동맥과 외경동맥을 결찰하고 내·외경동맥의 분지점으로부터 내경 동맥내로 외경동맥을 통하여 3-0 단선조 나일론 봉합사를 삽입함으로써 MCA 기저부를 폐쇄하였다. 2 시간 후 내경 동맥내에 삽입되어 있는 단선조 나일론 봉합사를 MCA 기저부로부터 제거해 줌으로써 혈액을 재관류시켰다.

(2) 국소 뇌혈류량 변동에 미치는 작용기전 관찰

뇌허혈 병태 모델을 유발시킨 후 실험 protocol에 따라 prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase 억제제 indomethacin¹⁶⁾(1 mg/kg, i.p., Sigma I7378) 그리고 cyclic guanosine monophosphate(cGMP)의 생성효소인 guanylate cyclase 억제제 methylene blue¹⁷⁾(10 µg/kg, i.p., Sigma M9140)를

전처치한 후 YGT(10 mg/kg, i.p.)을 투여하였다. 흰쥐를 stereotaxic frame(DKI, U.S.A.)에 고정시키고 정중선을 따라 두피를 절개하여 두정골을 노출시킨 후 bregma의 4~6 mm 측방, -2~1 mm 전방에 직경 5~6 mm의 두개창 수술을 시행하였다. 이때 두개골의 두께를 최대한 얇게 남겨 경막과 출혈을 방지하도록 하였다. Laser Doppler flowmeter (Transonic Instrument, U.S.A.)용 needle probe(직경 0.8 mm)를 대뇌(두정엽)파질 표면에 수직이 되도록 stereotactic micromanipulator를 사용하여 뇌연막 동맥에 조심스럽게 근접시켰다. 일정시간 동안 안정시킨 후 병태 모델의 rCBF를 병태 모델 유발 2 시간 측정한 다음 혈류를 재관류시켜 변동되는 국소뇌혈류량(regional cerebral blood flow, rCBF)을 4 시간 측정하였다¹⁸⁾.

(3) 폐쇄 두개창 설치

흰쥐의 체위를 복와위로 변경시키고 두부를 stereotaxic frame에 고정시킨 다음 정중선을 따라 두피를 절개한 후 두개골의 관상 봉합 미측 두정골에 saline-cooled drill(Dremel, USA)을 사용하여 craniotomy(5×5 mm)를 시행하였다. 뇌경막과 지주막을 절개하여 제거함으로써 뇌연막 표면을 노출시키고, craniotomy 주위를 dental acrylic으로 둘러싼 후 dental acrylic mount 속에 세 개의 polyethylene tube(두 개는 관류용, 나머지 한 개는 두개내압 측정용)를 심어 놓았다. 그 후 dental acrylic 위에 직경 12 mm의 cover glass를 놓고 cyanoacrylate를 사용하여 즉시 밀봉시킨 후 95 % O₂와 5 % CO₂로 포화시킨 인공 뇌척수액을 관류시켰다. 이때 두개창의 용적은 약 0.8 mL, 그리고 두개내압은 5~8 mmHg로 유지도록 하였다¹⁹⁾. 인공 뇌척수액의 조성은 다음과 같다 : Na⁺ 156.5 mEq/ℓ, K⁺ 2.95 mEq/ℓ, Ca²⁺ 2.5 mEq/ℓ, Mg²⁺ 1.33 mEq/ℓ, Cl⁻ 138.7 mEq/ℓ, HCO₃⁻ 24.6 mEq/ℓ, dextrose 66.5 mg/dL 및 urea 40.2 mg/dL(pH 7.35~7.40).

(4) 뇌연막 동맥 직경 변동에 미치는 작용기전 관찰

상기 방법과 같이 폐쇄 두개창을 설치한 다음 뇌허혈 병태 모델을 유발시킨 후 실험 protocol에 따라 indomethacin¹⁶⁾과 methylene blue¹⁷⁾를 전처치한 후 YGT(10 mg/kg, i.p.)을 투여하였다. 실험기간 동안 변화되는 뇌연막 동맥(안정시의 직경 약 17.31±1.35 µm)의 직경(pial arterial diameter, PAD)은 병태 모델 유발 2 시간과 혈류를 재관류시켜 변동되는 PAD를 4 시간 측정하였다. 혈관 변동은 폐쇄 두개창을 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 확인하였다²⁰⁾.

3. 통계처리

YGT의 효과에 대한 통계처리는 Student's paired and/or unpaired t-test에 의하였고, p-value는 0.05 이하인 경우에만 유의성을 인정하였다²¹⁾.

실험 성적

- CBT가 뇌허혈 병태 모델의 생리학적 변수에 미치는 영향
CBT(10 mg/kg, i.p.)가 뇌허혈·재관류 동안에 뇌허혈 병태 모

델의 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). CBT를 투여하지 않은 상태에서 각각의 시간대별로 측정한 결과를 대조군으로 하였을 때, CBT를 투여하였을 때의 형태 모델 생리학적 변수는 대조군과 유사한 상태를 유지하였다.

Table 2. Changes of CBT on the physiological parameters in cerebral ischemic 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
CBT						
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. 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.

2. Indomethacin 전처치 후 CBT 투여로 변동 개선된 뇌허혈 병태 모델의 뇌혈류역학에 미치는 효과

1) CBT 투여로 변동 개선된 국소 뇌혈류량에 미치는 효과

뇌허혈 병태 모델의 rCBF 변동 개선에 미친 CBT의 작용기전을 알아보기 위하여 뇌허혈 상태에서 CBT 투여로 유의성 있고 안정적으로 개선된 rCBF를 실험군으로 하고, IDN을 전처치한 후 뇌허혈 병태 모델을 유발시킨 다음 CBT를 투여로 뇌허혈-재관류 후에 변동된 rCBF를 IDN군으로 하였다(Fig. 1).

IDN을 전처치하고 CBT를 투여하지 않은 정상흰쥐의 rCBF는 100.00 ± 0.03 %라 하였을 때, IDN을 전처치한 후 CBT를 투여한 뇌허혈 병태 모델 IDN군의 rCBF 변동은 뇌허혈 2시간 동안 각각 41.25 ± 0.12 %, 39.90 ± 0.12 %, 36.62 ± 0.05 %, 39.69 ± 0.12 %로 차단되었고, 재관류 후 1시간 동안에는 각각 139.40 ± 0.09 %와 152.48 ± 0.09 %로 불안정한 증가상을 보였다. 이후 재관류 1시간 후부터의 IDN군의 rCBF 변동은 143.08 ± 0.77 %, 136.95 ± 0.06 %, 129.70 ± 0.09 %, 129.65 ± 0.08 %, 128.89 ± 0.10 %, 107.80 ± 0.07 %로 감소되었다. 그러나 IDN군의 rCBF 변동은 실험군의 안정적인 rCBF 변동보다 유의성($P<0.01$)있게 불안정한 증가상을 나타내었다.

2) CBT 투여로 변동 개선된 뇌연막 동맥 직경에 미치는 효과

뇌허혈 병태 모델의 PAD 변동 개선에 미친 CBT의 작용기전을 알아보기 위하여 뇌허혈 상태에서 CBT 투여로 유의성 있고 안정적으로 개선된 PAD를 실험군으로 하고, IDN을 전처치한 후 뇌허혈 병태 모델을 유발시킨 다음 CBT를 투여로 뇌허혈-재관류 후에 변동된 PAD를 MTB군으로 하였다(Fig. 2).

IDN을 전처치하고 CBT를 투여하지 않은 정상흰쥐의 PAD는 100.00 ± 0.10 %라 하였을 때, IDN을 전처치한 후 CBT를 투여한 뇌허혈 병태 모델 IDN군의 PAD 변동은 뇌허혈 2시간 동안 각각 56.20 ± 0.04 %, 58.20 ± 0.10 %, 54.23 ± 0.11 %, 57.66 ± 0.12 %로

수축되었고, 재관류 150분 후까지는 IDN군의 PAD 변동이 각각 104.37 ± 0.12 %, 105.37 ± 0.14 %, 110.53 ± 0.11 %, 109.67 ± 0.10 %, 110.64 ± 0.09 %로 불안정하게 확장되었으나 재관류 180분 후부터는 110.11 ± 0.12 %, 108.77 ± 0.12 %, 106.68 ± 0.12 %로 수축되었다. IDN군의 PAD 변동은 실험군의 안정적인 PAD 변동보다 불안정한 확장을 나타내었다.

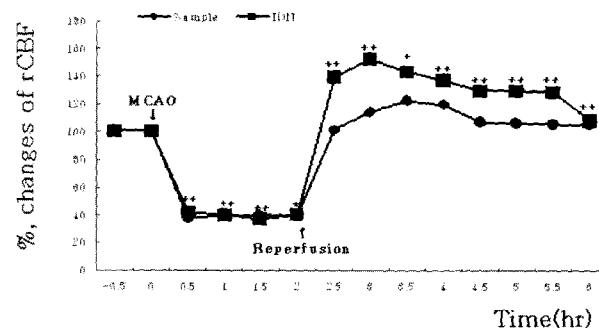


Fig. 1. Effects of pretreatment with IDN on the CBT-induced changed rCBF response in cerebral ischemic rats. Sample : After caused MCAO, CBT(10 mg/kg, i.p.) treated group. IDN : after pretreatment with indomethacin(1 mg/kg, i.p.) in normal rats, CBT(10 mg/kg, i.p.) treated group after MCAO 5 min. rCBF : regional cerebral blood flow. + : Statistically significance compared with Sample group(++ : P<0.01).

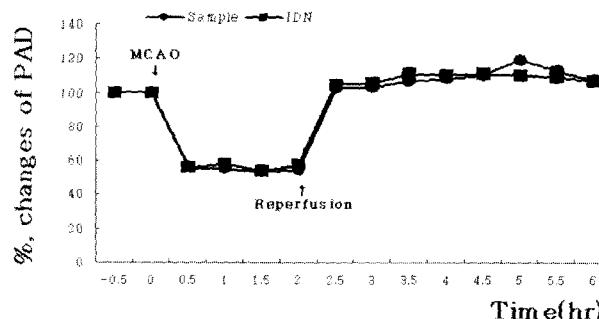


Fig. 2. Effects of pretreatment with IDN on the CBT-induced changed PAD response in cerebral ischemic rats. PAD : pial arterial diameter. Other legends are the same as Fig. 1.

3. Methylene blue 전처치 후 CBT 투여로 변동 개선된 뇌허혈 병태 모델에 미치는 효과

1) CBT 투여로 변동 개선된 국소 뇌혈류량에 미치는 효과

뇌허혈 병태 모델의 rCBF 변동 개선에 미친 CBT의 작용기전을 알아보기 위하여 뇌허혈 상태에서 CBT 투여로 유의성 있고 안정적으로 개선된 rCBF를 실험군으로 하고, MTB를 전처치한 후 뇌허혈 병태 모델을 유발시킨 다음 CBT를 투여로 뇌허혈-재관류 후에 변동된 rCBF를 MTB군으로 하였다(Fig. 3). MTB를 전처치하고 CBT를 투여하지 않은 정상흰쥐의 rCBF는 100.00 ± 0.06 %라 하였을 때, MTB를 전처치한 후 CBT를 투여한 뇌허혈 병태 모델 MTB군의 rCBF 변동은 뇌허혈 2시간 동안 각각 43.46 ± 0.10 %, 37.69 ± 0.08 %, 42.16 ± 0.11 %, 41.28 ± 0.14 %로 차단되었고, 재관류 후 1시간 30분 동안에는 각각 108.79 ± 0.06 %, 129.20 ± 0.06 %, 137.85 ± 0.07 %로 불안정한 증가상을 보였으나 재관류 시간이 경과됨에 따라 MTB군의 rCBF 변동은 각각 130.82 ± 0.07 %과

120.38±0.06 %으로 감소되기 시작하여 재관류 후 2시간 30분부터는 MTB군의 rCBF 변동이 각각 102.39±0.13 %, 100.87±0.12 %, 94.13±0.11 %로 감소되었다. MTB군의 rCBF 변동은 재관류시 실험군의 안정적인 rCBF 변동에 비해 유의성($P<0.05$)있게 불안정한 상태를 나타내었다.

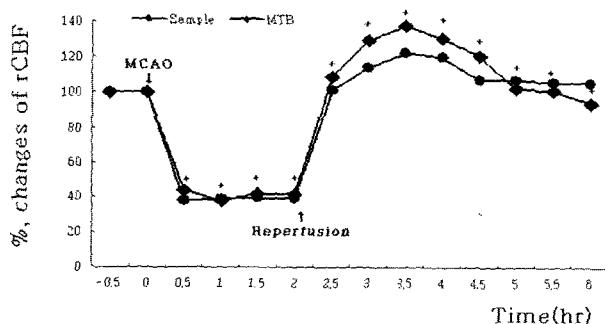


Fig. 3. Effects of pretreatment with MTB on the CBT-induced changed rCBF response in cerebral ischemic rats. MTB : After pretreatment with methylene blue(10 μ g/kg, i.p.) in normal rats, CBT(10 mg/kg, i.p.) treated group after MCAO 5 min Other legends are the same as Fig. 1. + : Statistically significance compared with Sample group (+ : $P<0.05$).

2) CBT 투여로 변동 개선된 뇌연막 동맥 직경에 미치는 효과
뇌허혈 병태 모델의 PAD 변동 개선에 미친 CBT의 작용기전을 알아보기 위하여 뇌허혈 상태에서 CBT 투여로 유의성있고 안정적으로 개선된 PAD를 실험군으로 하고, MTB를 전처치한 후 뇌허혈 병태 모델을 유발시킨 다음 CBT를 투여로 뇌허혈·재관류 후에 변동된 PAD를 MTB군으로 하였다(Fig. 4).

MTB를 전처치하고 CBT를 투여하지 않은 정상흰쥐의 PAD를 100.00±0.14 %라 하였을 때, MTB를 전처치한 후 CBT를 투여한 뇌허혈 병태 모델 MTB군의 PAD 변동은 뇌허혈 2시간 동안 각각 55.71±0.07 %, 50.92±0.16 %, 55.07±0.04 %, 52.81±0.10 %로 수축되었고, 재관류 후에는 각각 96.74±0.13 %, 104.58±0.12 %, 102.28±0.13 %, 102.10±0.12 %, 100.06±0.13 %, 98.22±0.13 %, 93.42±0.08 %, 92.14±0.13 %로 MTB군의 PAD 변동이 기저각보다도 감소되었다. MTB군의 PAD 변동은 재관류시 실험군의 안정적인 PAD 변동보다도 더욱 유의성($P<0.01$)있게 안정적으로 나타났다.

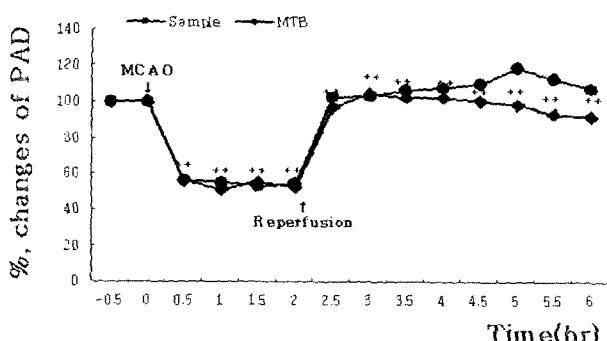


Fig. 4. Effects of pretreatment with MTB on the CBT-induced changed PAD response in cerebral ischemic rats. Other legends are the same as Fig. 2, 3. ++ : Statistically significance compared with Sample group (++ : $P<0.01$).

고 칠

天麻半夏湯은 風痰으로 인해 발생되는 胸悶·惡心嘔吐 등을 치료할 수 있는 方劑⁷⁾로, 風病은 뇌혈관 질환과 유사하고⁸⁾, 痰病은 뇌혈관장애나 뇌부종 등을 일으키는 뇌혈관 질환 및 관상동맥 부전증, 협심증, 심근경색 등을 일으키는 심혈관질환과 관련이 있으며⁹⁻¹¹⁾, 風痰은 肝風과 積痰이 결합해 淸竅와 經絡을 막음으로써 현훈 및 瘰癧, 의식장애, 언어장애, 운동마비 등을 발생시키는 속발성 빌병인자로²²⁻²³⁾ 뇌혈관장애나 뇌부종 등을 일으키는 뇌혈관 질환과도 관련이 있다⁸⁻¹¹⁾.

현훈은 眼暗, 身轉 등과 함께 오심구토, 발한, 안면창백, 혈압, 맥박 등의 변화가 갑작스럽게 나타나고, 머리위치에 따라 악화되기도 하며, 심할 경우에는 보행장애 및 실신도 나타나는 것²⁴⁻²⁷⁾으로 근래에는 고혈압, 內耳性 현훈, 빈혈, 신경쇠약 등을 현훈의 범주에 포함시키기도 한다²⁸⁾.

서의학에서는 현훈을 말초성과 중추성으로 大別하고 있는데, 그 중 말초성 현훈에는 전정 신경염, 미로염, 메니에르병, 양성 체위성 현훈 등이 있고, 중추성 현훈에는 추골기저 동맥계의 일과성 뇌허혈증 및 소뇌경색, 뇌간경색, 시상병변, 기저핵 경색, 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 있다²⁴⁻²⁶⁾.

최근, 노년인구의 증가 등으로 뇌에 대한 연구가 활발히 진행되고 있는데, 그 중 본방에 대한 연구를 살펴보면 梁 등¹²⁾은 본방이 뇌세포에 세포독성도 나타내지 않으면서 정상동물의 rCBF, PAD 및 MABP 변동은 유의성있게 증가시켰으며, 뇌허혈 병태 모델에 있어서는 불안정하게 증가 또는 확장되었던 rCBF 및 PAD의 변동을 안정적으로 개선시켜 임상상 뇌허혈 질환에 응용할 수 있을 것이라 보고하였다. 이 후 梁 등¹³⁾은 정상 동물에 혈관확장 억제제를 전처치한 후 본방을 투여한 결과 본방은 cyclooxygenase와 guanylate cyclase에 영향을 미쳐 뇌혈류역학의 변동을 개선시켰다고 보고하였다. 그러나 뇌허혈 병태 모델의 뇌혈류역학 변동 개선을 보고하였음에도 불구하고 뇌허혈 병태 모델에 미치는 작용기전에 관한 연구는 이루어지지 않았다.

이에 저자들은 본방이 cyclooxygenase와 guanylate cyclase를 활성시켜 PAD를 확장시킴으로써 rCBF를 증가시켰다면 뇌허혈 동물에게서도 유의한 개선 기전이 나타날 것으로 기대되어 뇌허혈 동물의 뇌혈류역학 변동 개선 기전을 관찰하였다.

Cyclooxygenase가 항허혈 작용에 관련이 있다라는 연구 보고²⁹⁾가 있어 저자들은 뇌허혈 병태 모델의 rCBF 변동에 미친 CBT의 개선 기전을 알아보기 위하여 IDN을 전처치한 결과 실험군의 rCBF 변동에 비해 IDN을 전처치한 뇌허혈 병태 모델 IDN군의 rCBF 변동은 실험군보다 유의성($P<0.01$)있게 불안정한 증가상태를 보였고, PAD도 실험군보다 불안정한 확장상태를 나타내었다. 이는 Tong 등²⁹⁾이 cyclooxygenase와 관련하여 뇌울혈 상태를 억제함으로써 뇌혈류를 개선시킨다고 보고에서 볼 수 있듯이 정상동물에 미치는 작용기전과 같이 CBT는 cyclooxygenase

를 활성화시켜 뇌연막 동맥의 직경을 확장시킴으로써 뇌혈류를 개선시키는 것으로 판단된다.

또한 cGMP도 뇌허혈 작용기전과 관련이 있다는 보고³⁰⁾가 있고, 정상동물의 뇌혈류역학에 미친 CBT의 작용기전이 guanylate cyclase와 관계되어 있어 뇌허혈 상태내에서도 CBT가 작용할 것으로 기대되어 MTB를 전처치한 후 CBT를 투여한 뇌허혈 병태 모델 MTB군의 rCBF 변동은 실험군의 안정적인 rCBF 변동보다 재관류 2 시간 30 분 동안 불안정한 증가상태를 보였으나 뇌허혈 병태모델 MTB군의 PAD 변동은 실험군의 안정적인 PAD 변동보다도 더욱 유의성($P<0.01$)있게 안정상태를 나타내었다. 이는 Iwamoto 등¹⁷⁾이 methylene blue가 항허혈과 관련이 있다는 보고와 상반되는 동시에 정상동물에 나타난 CBT의 작용기전과도 다른 결과이기 때문에 CBT의 작용기전은 guanylate cyclase와 밀접한 관련은 없는 것으로 보인다. 그러나 정상동물과 뇌허혈 동물에서의 결과가 서로 다르게 반응을 보였기 때문에 이에 대한 연구도 앞으로 진행해야 할 것으로 판단된다.

이상의 결과 CBT는 cyclooxygenase와 관련되어 뇌연막 동맥의 직경을 확장시킴으로써 뇌혈류를 개선시키는 것으로 나타나 風痰으로 인한 뇌질환에 임상적으로 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

결 론

天麻半夏湯이 뇌허혈 병태 모델의 뇌혈류역학 변동 개선에 미치는 작용기전을 알아본 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

Indomethacin을 전처치한 후 뇌허혈 병태 모델에 天麻半夏湯을 투여한 결과, rCBF 및 PAD 변동은 실험군의 안정적인 변동에 비해 유의성있고 불안정하게 증가되었다. Methylene blue를 전처치한 후 뇌허혈 병태 모델에 天麻半夏湯을 투여한 결과, rCBF 변동은 실험군의 안정적인 변동에 비해 불안정한 증가상태를 나타낸 반면 PAD 변동은 실험군의 안정적인 변동에 비해 더욱 유의성있고 안정적으로 감소되었다.

이상의 결과 天麻半夏湯은 cyclooxygenase에 영향을 미쳐 뇌혈류역학의 변동을 개선시킴으로써 뇌허혈 질환에 응용될 수 있을 것으로 기대된다.

참고문헌

- Kety, S.S., Schmidt, C.F. : The nitrous oxide method for the man ; theory, procedure and normal values, J. Clin. Invest 27 : 476~483, 1948.
- Harris, R.J., Symon, L., Branston, N.M., Bayhan, M. : Changes in extracellular calcium activity in cerebral ischemia, J. Cereb Blood Flow Metab. 1 : 203~209, 1981.
- Wieloch, T., Siesjo, B.K. : Ischemic brain injury ; the importance of calcium, lipolytic activities and free fatty acids, Pathol Biol(Paris). 30 : 269~277, 1982.
- 이경운, 김경환 : 허혈, 재관류 손상에서 뇌조직 아민 변동과 Free Radical과의 관련성, 大韓神經科學會誌 8(1) : 2~8, 1990.
- 의학교육연구원 : 물리요법, pp. 399~403, 서울대학교 출판부, 서울, 1996.
- 대한신경외과학회 : 신경외과학, pp. 276~279, 284~285, p. 299, 중앙문화사, 서울, 1998.
- 許 浚 : 東醫寶鑑, pp. 202~203, p. 359, 南山堂, 서울, 1983.
- 金世吉 : 風의 痘病의 意味糾明과 中風의 原因 및 治療에 대한 東西醫學的 比較, 대한한의학회지 16(1) : 96~117, 1995.
- 李周姬, 吳泰煥, 鄭昇杞, 李珩九 : 痘飲에 관한 文獻的 考察, 大田大學論文集 5(1) : 89~102, 1997.
- 神戶中醫學研究會 : 漢方臨床入門, p. 58, 243, 251, 成輔社, 서울, 1985.
- 上海中醫學院 : 中醫學基礎, p. 216, 221, 尚務印書館, 香港, 1981.
- 양기호, 윤영대, 정현우 : 천마반하탕이 뇌혈류역학에 미치는 영향, 동의생리병리학회지, 18(1) : 194~199, 2004.
- 양기호, 윤영대, 정현우 : 천마반하탕이 뇌허혈로 인한 뇌혈류역학적 변동에 미치는 영향, 동의생리병리학회지, 18(3) : 783~788, 2004.
- 全國韓醫科大學 本草學教授 共編 : 本草學, pp. 136~137, 149~150, 178~181, 347~349, 448~449, 458~460, 504~505, 540~541, 永林社, 서울, 1999.
- 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.
- 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.
- Iwamoto, J., Yoshinaga, M., Yang, S.P., Krasney, E. and Krasney, J. : Methylen blue inhibits hypoxic cerebral vasodilation in awake sheep, J. Appl Physiol. 73(6) : 2226~2232, 1992.
- 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.
- 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.
- Joseph, E., Lebasseur, 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 experiments, Stroke 6 : 308~317, 1975.
- Snedecor, G.H. and Cochran, W.G. : Statistical Methods, 6th ed. Amos, Iowastate Univ., 1967.
- 鄭遇悅, 安圭錫 : 韓方臨床病理學, p. 237, 永林社, 서울, 1998.
- 朴贊國 譯 : 痘因病機學, p. 487, 傳統醫學研究所, 서울, 1992.

24. Bessen, Mcdermoff : Cecil-Loeb textbook of medicine, pp. 1961~1966, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1975.
25. 이향운, 박기덕, 최경규 : 어지러움증 환자의 임상 및 검사 소견에 관한 연구, 대한신경과학회지 15 : 165~175, 1997.
26. 윤여규 : 초신응급의학, pp.180~182, 의학문화사, 서울, 2000.
27. 上海中醫學院 : 中醫內科學, pp. 157~159, 商務印書館, 香港, 1975.
28. 李 梛 : 醫學入門, p. 357, 翰成社, 서울, 1978.
29. Tong, H., Wood, C.E. : Indomethacin attenuates the cerebral blood flow response to hypotension in late-gestation fetal sheep, Am. J Physiol. 277(5 Pt 2) : R1268~1273, 1999.
30. Balkan, S., Ozben, T., Balkan, E., Oguz, N., Serteser, M., Gumuslu, S. : Effects of Lamotrigine on brain nitrite and cGMP levels during focal cerebral ischemia in rats, Acta Neurol Scand 95(3) : 140~146, 1997.