

氣虛痰盛治方이 腦疾患에 미치는 機轉研究

이남구 · 성 신*

동신대학교 한의과대학

The Mechanism Study of Prescription for Treatment Abundant Expectorations due to Deficiency of Qi on Brain Disease in Rats

Nam Goo Lee, Sin Seong*

College of Oriental Medicine, Dongshin University

This Study was designed to investigate the mechanism of Prescription for Treatment Abundant Expectorations due to Deficiency of Qi(Yukgunja-Tang, YGT) on cerebral hemodynamics [regional cerebral blood flow(rCBF) and pial arterial diameter(PAD)] in cerebral ischemia rats. The results were as follows : Both rCBF and PAD were significantly and stably decreased by YGT (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 and methylene blue(10 μg/kg, i.p.), an inhibitor of guanylate cyclase significantly but unstably increased the YGT-induced increases in rCBF during the period of cerebral reperfusion. Pretreatment with indomethacin significantly and stably decreased the YGT-induced increases in PAD during the period of cerebral reperfusion, but pretreatment with methylene blue increased unstably the YGT-induced increases in PAD during the period of cerebral reperfusion. In conclusion, the present authors thought that mechanism of YGT on cerebral hemodynamics was connected with guanylate cyclase in cerebral ischemia rats.

Key words : Yukgunja-Tang, regional cerebral blood flow, pial arterial diameter cerebral ischemic rats, cyclooxygenase, methylene blue

서 론

痰飲은 津液輸布에 장애가 발생되어 나타나는 병리적 산물 중의 하나로¹⁻²⁾ 그 원인은 다양하나 張³⁾ 등⁴⁾은 氣虛로 인하기 발생되기 때문에 氣虛痰盛에 補氣와 化痰할 목적으로 六君子湯을 사용한다 하였다.

六君子湯은 健脾養胃하는 四君子湯에 祛濕痰하는 二陳湯을 合方한 方劑로 虞가 “痰挾氣虛發”⁵⁾을 치료한다 수록한 이후 許⁶⁾는 氣虛痰盛에, 李⁷⁾·朱⁸⁾는 脾胃不和에, 卍⁹⁾은 氣虛有痰 및 脾虛肺損에 사용하였다. 최근에 痰飲은 속발성 발병인자중의 하나로 뇌혈관장애, 뇌부종 및 관상동맥 부전증, 협심증, 심근경색 등을 일으킨다 인식되면서¹⁰⁻¹¹⁾ 祛痰之劑인 祛風導痰湯¹²⁾, 清熱導痰湯¹³⁾, 清化化痰湯¹⁴⁻¹⁵⁾ 등을 이용하여 뇌혈류역학에 미치는 효

과 및 작용기전에 대해 연구보고 되어졌고, 六君子湯에 대한 연구는 위액분비 및 위운동에 대하여¹⁶⁾, 손상된 비장조직의 회복효과에 대하여¹⁷⁾, 비만 효과에 대하여¹⁸⁾ 보고되어졌다. 그 중에서도 鄭 등¹⁹⁾은 국소뇌혈류량의 효과에서 四君子湯과 二陳湯보다 六君子湯이 더욱 유의성있게 나타났고, 그 작용기전은 guanylate cyclase와 관련이 있다고 보고하였으며, 金 등²⁰⁾은 六君子湯이 cyclic guanosine monophosphate를 활성화시켜 항염증 사이토카인인 IL-10의 생성능을 촉진시키는 동시에 염증촉발 사이토카인의 생성능을 억제하여 뇌허혈로 인해 나타나는 초기 뇌손상에 유의한 효과를 나타내었다고 보고하였다.

이에 저자들은 氣虛痰盛에 활용되는 六君子湯이 뇌혈류역학 및 뇌허혈로 인한 뇌손상에 유의한 효과를 나타내어 뇌허혈 병태모델에서 작용하는 뇌혈류역학적 작용기전을 확인하고자 혈관확장 억제제로 전처치한 다음 六君子湯을 투여하여 변동되는 뇌혈류역학을 관찰한 결과 유의성을 얻었기에 보고하는 바이다.

* 교신저자 : 이남구, 전남 나주시 대호동 252번지 동신대학교 한의과대학

· E-mail : ngoo@dsu.ac.kr, · Tel : 061-330-3525

· 접수 : 2004/05/17 · 수정 : 2004/06/22 · 채택 : 2004/07/28

재료 및 방법

1. 재료

1) 동물

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

2) 약재

실험에 사용된 약재는 동신대학교 부속광주한방병원에서 구입한 후 정선해서 사용하였고, 六君子湯의 구성약물은 『方藥合編』에 수록된 처방을 근거로 하였으며, 분량 및 생약명은 다음과 같다²¹⁻²²⁾(Table 1).

Table 1. Prescription of Yukgunja-tang(YGT)

Herbal Name	Quantity(g)
半夏 <i>Pinelliae Rhizoma</i>	6.000
白朮 <i>Atractylodis Macrocephalae Rhizoma</i>	6.000
人參 <i>Ginseng Radix</i>	4.000
白茯苓 <i>Poria</i>	4.000
陳皮 <i>Aurantii nobilis Pericarpium</i>	4.000
炙甘草 <i>Glycyrrhizae Radix</i>	2.000
生薑 <i>Zingiberis Rhizoma Recens</i>	11.000
大棗 <i>Jujubae Fructus</i>	8.000
Totally	45.000

2. 방법

1) 검액의 조제

六君子湯(Yukgunja-Tang, YGT) 1첩 분량(45.0 g)을 3,000 ml 환저 플라스크에 증류수 1,500 ml와 함께 120 분간 가열한 다음 전탕액을 여과지로 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(수득율 21.78 %)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 방법²³⁾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 indomethacin²⁴⁾ (1 mg/kg, i.p., Sigma I7378) 그리고 cyclic guanosine monophosphate (cGMP)의 생성효소인 guanylate cyclase 억제제 methylene blue²⁵⁾ (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 경막의 출혈을 방지하도록 하였다. Laser Doppler flowmeter(Transonic Instrument, U.S.A.)용 needle probe(직경 0.8 mm)를 대뇌(두정엽)피질 표면에 수직이 되도록 stereotactic micromanipulator를 사용하여 뇌연막 동맥에 조심스럽게 근접시켰다. 일정시간 동안 안정시킨 후 병태모델의 rCBF를 병태 모델 유발 2 시간 측정된 다음 혈류를 재관류시켜 변동되는 국소뇌혈류량(regional cerebral blood flow, rCBF)을 4 시간 측정하였다²⁶⁾.

(3) 폐쇄 두개창 설치

흰쥐의 체위를 복외위로 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 mount속에 세 개의 polyethylene tube(두 개는 관류용, 나머지 한 개는 두개내압 측정용)를 심어 놓았다. 그 후 dental acrylic위에 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 유지토록 하였다²⁷⁾. 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 indomethacin²⁴⁾과 methylene blue²⁵⁾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 확인하였다²⁸⁾.

3. 통계처리

YGT의 효과에 대한 통계처리는 Student's paired and/or unpaired t-test에 의하였고, p-value는 0.05 이하인 경우에만 유의성을 인정하였다²⁹⁾.

실험성적

1. Indomethacin 전처치 후 YGT 투여로 개선된 뇌혈류역학의 작

용기전

1) YGT 투여로 개선된 국소뇌혈류량의 작용기전

뇌허혈 병태 모델의 rCBF 변동 개선에 미치는 YGT의 작용기전을 알아보기 위하여 indomethacin을 전처치한 후 뇌허혈 병태 모델을 유발시킨 다음 YGT를 투여하여 뇌허혈-재관류 후에 개선된 rCBF의 작용기전을 관찰하였다(Fig. 1). 뇌허혈 병태 모델의 rCBF를 개선시킨 실험군에 비하여 indomethacin을 전처치한 IDN군의 정상시 rCBF를 100.00±0.08 %라 하였을 때, YGT를 투여하였을 때의 rCBF는 뇌허혈 2 시간 동안 각각 36.94±0.15 %, 43.50±0.13 %, 45.57±0.11 %, 38.16±0.10 %로 차단되었고, 재관류 후 4 시간 동안에는 각각 100.95±0.10 %, 114.37±0.11 %, 122.92±0.06 %, 115.19±0.08 %, 110.17±0.10 %로 기저치보다 증가되었다. 그러나 재관류 시간이 경과될수록 rCBF는 각각 98.35±0.13 %, 108.49±0.10 %, 96.96±0.13 %로 기저치와 유사하게 나타났지만 실험군보다는 유의성(P<0.01)있게 불안정한 증가상태를 나타내었다.

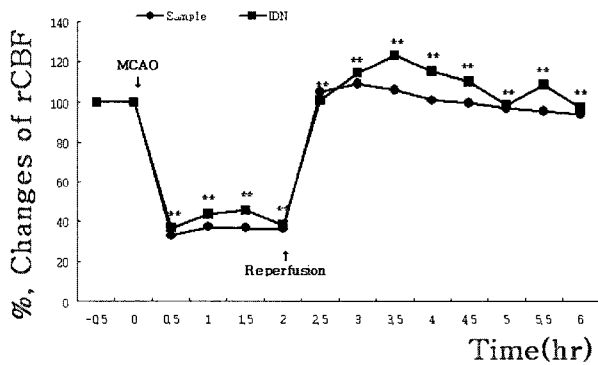


Fig. 1. Effects of pretreatment with indomethacin on the YGT-induced changed rCBF response in cerebral ischemia rats. Sample : After caused MCAO, YGT(10 mg/kg, i.p.) treated group. IDN : after pretreatment with indomethacin(1 mg/kg, i.p.) in normal rats, YGT(10 mg/kg, i.p.) treated group after MCAO 5 min. rCBF : regional cerebral blood flow. * : Statistically significance compared with Sample group(*; P<0.05).

2) YGT 투여로 개선된 뇌연막 동맥 직경의 작용기전

뇌허혈 병태 모델의 PAD 변동 개선에 미치는 YGT의 작용기전을 알아보기 위하여 indomethacin을 전처치한 후 뇌허혈 병태 모델을 유발시킨 다음 YGT를 투여하여 뇌허혈-재관류 후에 개선된 PAD의 작용기전을 관찰하였다(Fig. 2). 뇌허혈 병태 모델의 PAD를 개선시킨 실험군에 비하여 indomethacin을 전처치한 IDN군의 정상시 PAD를 100.00±0.34 %라 하였을 때, YGT를 투여하였을 때의 PAD는 뇌허혈 2 시간 동안 각각 49.81±0.49 %, 63.75±0.49 %, 60.81±0.45 %, 41.76±0.42 %로 차단되었고, 재관류 후 4 시간 동안에는 각각 88.18±0.51 %, 90.98±0.44 %, 88.68±0.44 %, 83.41±0.44 %, 77.17±0.43 %, 82.24±0.46 %, 80.19±0.48 %, 71.10±0.42 %로 기저치보다 수축되었고, 실험군에 비해서도 유의성(P<0.05)있고 안정적으로 수축되었다.

2. Methylene blue 전처치 후 YGT 투여로 개선된 뇌혈류역학의 작용기전

1) YGT 투여로 개선된 국소뇌혈류량의 작용기전

뇌허혈 병태 모델의 rCBF 변동 개선에 미치는 YGT의 작용기전을 알아보기 위하여 methylene blue를 전처치한 후 뇌허혈 병태 모델을 유발시킨 다음 YGT를 투여하여 뇌허혈-재관류 후에 개선된 rCBF의 작용기전을 관찰하였다(Fig. 3). 뇌허혈 병태 모델의 rCBF를 개선시킨 실험군에 비하여 methylene blue를 전처치한 MTB군의 정상시 rCBF를 100.00±0.09 %라 하였을 때, YGT를 투여하였을 때의 rCBF는 뇌허혈 2 시간 동안 각각 46.85±0.09 %, 47.82±0.08 %, 44.36±0.09 %, 43.76±0.10 %로 차단되었고, 재관류 후 4 시간 동안에는 각각 106.47±0.10 %, 131.00±0.12 %, 109.92±0.06 %, 107.28±0.05 %, 108.05±0.09 %로 기저치보다 증가되었다. 그러나 재관류 시간이 경과될수록 rCBF는 각각 99.88±0.12 %, 100.44±0.11 %, 99.28±0.10 %로 기저치와 유사하게 나타났고, 실험군보다는 유의성(P<0.001)있게 불안정한 증가상태를 보였다.

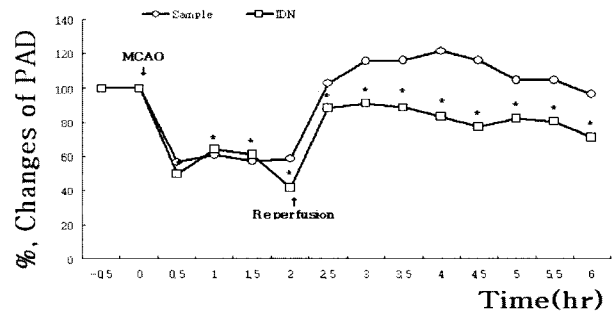


Fig. 2. Effects of pretreatment with indomethacin on the YGT-induced changed PAD response in cerebral ischemia rats. PAD : pial arterial diameter. Other legends are the same as Fig. 1. * : Statistically significance compared with Sample group(*; P<0.05).

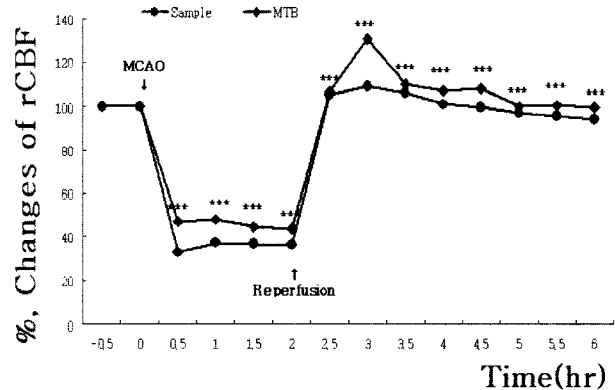


Fig. 3. Effects of pretreatment with indomethacin on the YGT-induced changed rCBF response in cerebral ischemia rats. MTB : after pretreatment with methylene blue(10 µg/kg, i.p.) in normal rats, YGT(10 mg/kg, i.p.) treated group after MCAO 5 min. Other legends are the same as Fig. 1. * : Statistically significance compared with Sample group(**; P<0.001).

2) YGT 투여로 개선된 뇌연막 동맥 직경의 작용기전

뇌허혈 병태 모델의 PAD 변동 개선에 미치는 YGT의 작용기전을 알아보기 위하여 methylene blue를 전처치한 후 뇌허혈 병태 모델을 유발시킨 다음 YGT를 투여하여 뇌허혈-재관류 후에 개선된 PAD의 작용기전을 관찰하였다(Fig. 4). 뇌허혈 병태 모델의 PAD를 개선시킨 실험군에 비하여 methylene blue를 전

처치한 MTB군의 정상시 PAD를 100.00±0.39 %라 하였을 때, YGT를 투여하였을 때의 PAD는 뇌허혈 2 시간 동안 각각 47.48±0.39 %, 50.12±0.22 %, 51.68±0.28 %, 49.49±0.29 %로 차단되었고, 재관류 후 4 시간 동안에는 각각 101.55±0.42 %, 109.09±0.36 %, 110.64±0.34 %, 124.41±0.37 %, 118.80±0.41 %, 110.04±0.38 %, 106.09±0.31 %, 103.48±0.32 %로 기저치보다 확장되었고, 실험군에 비해서도 불안정하게 확장되었다.

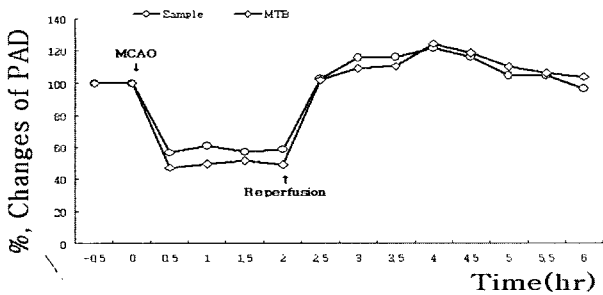


Fig. 4. Effects of pretreatment with indomethacin on the YGT-induced changed PAD response in cerebral ischemia rats. Other legends are the same as Fig. 2, 3.

고찰

정상적인 뇌혈류는 뇌조직에서 필요로하는 산소와 포도당을 충분히 공급하기 위하여 50 ml/100 g/min만큼씩 전달되어야 하는데³⁰⁾, 만약 뇌혈류량이 15~18 ml/100 g/min으로 감소되면 세포자체의 기능은 어느 정도 유지되나³¹⁻³²⁾ 10 ml/100 g/min이하로 감소하게 되면 이온성 장애, ATP 감소, 유리지방산 증가 그리고 젖산 증가에 의한 세포내 산증과 같은 에너지 대사 장애가 초래되어 치명적인 뇌신경 조직의 손상이 나타난다³³⁻³⁵⁾. 즉, 국소 뇌혈류가 감소하게 되면 허혈성 뇌질환이 나타나게 되고, 허혈성 뇌질환이 나타나게 되면 일련의 대사물질(산소자유기 혹은 글루타산 등)이 생성되거나 침착하게 되어 뇌신경세포를 포함한 뇌조직이 손상됨으로써 운동마비·지각마비 등의 신경학적 증상들이 출현하게 된다³⁶⁻³⁷⁾.

痰飲은 六淫·七情·飲食·過勞·過逸 및 臟腑의 기능 특히, 脾肺腎 三臟의 기능이 저하됨으로써 氣血津液의 운행이 失調되어 발생하는 병리적 산물중의 하나로 四肢麻木·屈伸不利·知覺麻痺 등의 中風 및 癱瘓, 痰厥, 眩暈 등을 발생시킨다^{1-2,38)}. 그 중에서도 張³⁾은 『景岳全書·非風篇』에서 “肥人多氣虛之證 然肥人多濕多滯 故氣道多有不利 若果痰氣壅滯 … 治痰之法 … 宜四君六君”이라 하였고, 方⁴⁾은 “形盛氣衰 … 濕生痰, 痰生熱”이라 하였으며, 許⁶⁾는 氣虛로 濕盛하면 그 濕이 痰을, 그 痰 역시 熱을 발생시킨다하여 痰飲 발생에 氣虛가 중요하게 작용함을 설명하면서 이를 치료하기 위해서는 補氣·燥濕·化痰의 六君子湯을 사용해야 한다하였다.

痰飲에 대한 서양의학적 해석을 살펴보면 발한장애나 신장의 여과장애, 순환장애, 염증, 삼출액의 증가, 조직변성, 세포내 부종 및 조직액의 정체 등을 포함하는 병리적 변화들을 초래하고, 근래에 이르러서는 뇌의 대사장애나 뇌혈관장애, 뇌부종, 고

혈압성 뇌증, 뇌연화증 및 관상동맥 부전증, 협심증, 심근경색 등을 일으키는 원인중의 하나라고도 인식하고 있다¹⁰⁻¹¹⁾.

六君子湯은 健脾養胃하는 四君子湯에 祛濕痰하는 二陳湯을 合方한 方劑로 虞가 “痰挾氣虛發”⁵⁾을 치료한다 수록한 이후 許⁶⁾는 氣虛痰盛에, 李⁷⁾·朱⁸⁾는 脾胃不和에, 汪⁹⁾은 氣虛有痰 및 脾虛肺損에 사용할 수 있다하였다. 본방에 대한 연구동향을 살펴보면 장¹⁶⁾은 위액분비 및 적출 위 운동에 대하여, 강¹⁷⁾은 손상된 비장조직의 회복효과에 대하여, 裴¹⁸⁾은 고지방식으로 유발된 비만마우스의 혈청함량적 변화에 대하여 유의성을 보였다고 보고하였고, 鄭¹⁹⁾은 국소뇌혈류량의 효과에서 四君子湯과 二陳湯보다 六君子湯이 더욱 유의성있게 나타났고, 그 작용기전은 guanylate cyclase와 관련이 있다고 보고하였으며, 金²⁰⁾은 六君子湯이 cyclic guanosine monophosphate를 활성화시켜 항염증 사이토카인인 IL-10의 생성능을 촉진시키는 동시에 염증촉발 사이토카인의 생성능을 억제하여 뇌허혈로 인해 나타나는 초기 뇌손상에 유의한 효과를 나타내었다고 보고하였다.

이에 저자들은 본방이 뇌허혈 병태모델에서 뇌연막 동맥 직경을 확장시킴으로써 국소뇌혈류량의 변동을 유의하게 개선시켰다는 보고¹⁹⁾만 있었을 뿐 혈관확장 억제제를 이용한 작용기전 연구는 이루어지지 않았기에 그 작용기전을 밝히고자 하였다. 혈관확장에 관여하는 인자로는 혈류 변화와 혈관내피세포에서 유리되는 prostaglandin 및 endothelium-derived relaxing factor(EDRF) 등이 있는데, 현재까지 알려진 EDRF로는 nitric oxide(NO) 등이 있다³⁹⁻⁴⁰⁾. NO에는 여러 종류가 있으나 그 중에서도 혈관확장에 관여하는 것으로는 혈관내피세포나 뇌에서 발견되는 constitutive NOS(cNOS)가 있다. cNOS는 주위의 혈소관에 작용하여 혈소관내 세포전령 분자물질인 cGMP 양을 증가시키는 동시에 그의 생성효소로써 혈관을 이완시키는 guanylate cyclase도 활성화시킨다⁴¹⁻⁴³⁾. cGMP는 뇌허혈 작용과 관련이 있고⁴⁴⁾, 이를 억제하는 약물로는 methylene blue가 있다²⁵⁾. Prostaglandin은 renin-angiotensin계에 작용하는 약물로 혈관을 이완시키는 작용과 함께 혈압을 강하시키는 작용을 하고³⁹⁾, 그의 생성효소인 cyclooxygenase는 항허혈 작용이 있으며⁴⁵⁾, 이를 억제하는 약물로는 indomethacin이 있다²⁴⁾.

최근 보고⁴⁶⁾에 의하면 허혈성 뇌손상은 허혈 당시보다는 허혈이 일어난 조직으로 산소가 재공급될 때 주로 일어난다하여 일과성 뇌허혈을 유발시킨 후 본방(YGT) 투여로 변동된 뇌혈류 역학의 개선에 미치는 작용기전을 밝히고자 cyclooxygenase의 억제제인 indomethacin을 전처치한 다음 YGT를 투여한 결과 rCBF는 YGT 투여로 유의성있게 개선된 rCBF 변동보다 오히려 유의성있게 불안정한 증가상태를 나타내었지만 PAD는 YGT 투여로 유의성있게 개선된 PAD 변동보다는 오히려 안정적으로 수축되었다. 이와 같은 결과는 cyclooxygenase와 관련하여 뇌혈류 상태를 억제함으로써 뇌혈류를 개선시킨다는 Tong 등⁴⁵⁾의 보고에서 볼 수 있듯이 YGT가 cyclooxygenase를 활성화시켜 뇌혈류를 개선시키는 것으로 판단되나 뇌혈관의 직경이 수축되는 것으로 나타나 YGT는 cyclooxygenase와 직접적인 관련은 없는 것으로 생각된다.

YGT 투여로 개선된 뇌혈류역학의 다른 작용기전을 알아보

고자 guanylate cyclase의 억제제인 methylene blue를 전처치한 다음 YGT를 투여한 결과 rCBF는 YGT 투여로 유의성있게 개선된 rCBF 변동보다 유의성있게 불안정한 증가상태를 나타내었고, PAD도 YGT 투여로 유의성있게 개선된 PAD 변동보다 불안정한 확장상태를 나타내었다. 이와 같은 결과는 methylene blue가 항허혈과 관련이 있다는 Iwamoto 등²⁵⁾의 보고와 cGMP가 뇌허혈에 작용한다는 Balkan 등의 보고⁴⁴⁾에서 볼 수 있듯이 YGT는 cGMP의 생성효소인 guanylate cyclase를 활성화시켜 뇌혈류역학 변동을 개선시킴으로써 뇌허혈에 작용하는 것으로 생각된다.

결 론

허혈성 뇌손상에 유의한 효과를 나타낸 六君子湯의 뇌혈류역학적 작용기전을 뇌허혈 병태 모델을 통하여 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다. Indomethacin을 전처치한 후 六君子湯을 투여한 결과, rCBF는 실험군보다 유의성있게 불안정한 증가상태를 나타내었지만 PAD는 실험군보다 유의성있게 안정적으로 수축되었다. Methylene blue를 전처치한 후 六君子湯을 투여한 결과, rCBF는 실험군보다 유의성있게 불안정한 증가상태를 나타내었고, PAD는 실험군보다 불안정적으로 확장되었다. 이상의 결과를 통해서 볼 때 六君子湯의 작용기전은 guanylate cyclase와 관련되어 뇌혈류역학의 변동을 개선시킴으로써 허혈로 인한 뇌손상을 억제하는 것으로 생각된다.

감사의 글

이 논문은 동신대학교 학술연구비에 의하여 연구되었음

참고문헌

1. 上海中醫學院：中醫學基礎, p. 216, 221, 尚務印書館, 香港, 1981.
2. 鄭遇悅：韓方病理學, pp. 58~90, 圓光大學校 韓醫科大學 病理學教室, 益山, 1980.
3. 張介賓：景岳全書(上), pp. 211~212, 大星文化社, 서울, 1992.
4. 方廣：丹溪心法附錄, p. 49, 大星文化社, 서울, 1993.
5. 吳 搏：醫學正傳, p. 133, 人民衛生出版社, 北京, 1981.
6. 許 浚：東醫寶鑑, p. 134, 359, 南山堂, 서울, 1983.
7. 李 梴：醫學入門, pp. 562~563, 大星文化社, 서울, 1989.
8. 朱丹溪：丹溪心法, p. 336, 北京市中國書店, 北京, 1986.
9. 汪 昂：醫方集解, pp. 28~30, 杏林出版社, 서울, 1977.
10. 神戶中醫學研究會：漢方臨床入門, p. 58, 243, 251, 成輔社, 서울, 1985.
11. 金世吉：風の 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.
12. 宋政錫, 鄭鉉雨：祛風導痰湯이 白鼠의 腦血流變化에 미치는 機轉研究, 東醫生理病理學會誌 16(1) : 99~103, 2002.
13. 金義成, 鄭鉉雨：清熱導痰湯이 腦血流改善 및 作用機轉에 미치는 영향, 東醫生理病理學會誌 15(2) : 325~331, 2001.

14. 金天中, 趙秀仁, 鄭鉉雨：清暈化痰湯이 局所腦血流量에 미치는 實驗的 研究, 東醫生理病理學會誌 16(2) : 316~321, 2002.
15. 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, 東醫病理學會誌 16(4) : 701~706, 2002.
16. 장인규, 박성일 : 육군자탕이 위액분비 및 적출 위운동에 미치는 영향에 관한 연구, 생약학회지 12(3) : 128~133, 1984.
17. 강윤호, 권오성 : 육군자탕이 Cyclophosphamide로 손상된 비장조직의 회복에 미치는 영향, 동국한의학회연구소 논문집 2(1) : 167~176, 1993.
18. 배인태, 정현우 : 육군자탕이 비만마우스의 체중 및 혈청합당변화에 미치는 영향, 동의생리병리학회지 17(6) : 1412~1418, 2003.
19. 鄭鉉雨, 金義成 : 四君子湯, 二陳湯, 六君子湯이 腦血流量學變動에 미치는 實驗的 研究, 東醫生理病理學會誌 18(1) : 75~83, 2004.
20. 金義成, 李相祿, 鄭鉉雨 : 六君子湯이 腦虛血에 미치는 抑制效果, 東醫生理病理學會誌 18(2) : 419~426, 2004.
21. 黃度淵 : 證脈·方藥合編, p. 201, 南山堂, 서울, 1985.
22. 全國韓醫科大學 本草學教授 共編 : 本草學, pp. 136~137, 302~304, 347~349, 448~449, 531~533, 536~537, 540~543, 永林社, 서울, 1999.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Snedecor, G.H. and Cochran, W.G. : Statistical Methods, 6th ed. Amos, Iowastate Univ., 1967.
30. 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.
31. Sharbrough, F.W., Messick, M.K. Jr., Sundt, T.M. Jr. : Correlation of continuous electroencephalograms with cerebral blood flow measurements during carotid endarterectomy, *Stroke* 4 : 672~683, 1973.
 32. Trojaborg, W., Boysen, G. : Relation between EEG, regional cerebral blood flow and internal carotid artery pressure during carotid endarterectomy, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 34 : 61~69, 1973.
 33. 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.
 34. 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.
 35. 이경은, 김경환 : 허혈, 재관류 손상에서 뇌조직 아민 변동과 Free Radical과의 관련성, *大韓神經科學會誌* 8(1) : 2~8, 1990.
 36. 의학교육연구원 : 물리요법, pp. 399~403, 서울대학교 출판부, 서울, 1996.
 37. 대한신경외과학회 : 신경외과학, pp. 150~156, 275~279, 284~285, p. 299, 중앙문화사, 서울, 1997.
 38. 朴贊國 : 病因病機學, pp. 193~196, 459~477, 傳統醫學研究所, 서울, 1992.
 39. 김경환 : 이우주의 약리학 강의(제4판), pp. 82, 120~124, 146, 355, 397, 404, 432~442, 의학문화사, 서울, 1998.
 40. 성호경 : 생리학(제6판), p. 110, 의학문화사, 서울, 1996.
 41. 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.
 42. Palmer, P.M.J., Ferrige, A.G. and Moncada, S. : Nitric oxide release accounts for the biology activity of endothelium derived relaxing factor, *Nature* 327 : 524~526, 1990.
 43. Shibuki, K. and Okada, D. : Endogenous nitric oxide release required for long term synaptic depression in the cerebellum, *Nature* 349 : 326~328, 1991.
 44. 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.
 45. 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.
 46. McCord, J.M. : Mechanisms of disease : oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury, *New Eng J. Med.* 312 : 159~163, 1985.