

天麻半夏湯이 腦血流力學에 미치는 영향

양기호 · 정현우*

동신대학교 한의과대학 병리학교실

Effect of Cheonmabanhwa-tang on the Cerebral Hemodynamics in Rats

Gi Ho Yang, Hyun Woo Jeong*

Department of Pathology, College of Oriental Medicine, Dongshin 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 whether CBT has a cytotoxicity in vitro, and affects the cerebral hemodynamics [regional cerebral blood flow(rCBF), pial arterial diameter(PAD), and mean arterial blood pressure(MABP)] in normal and cerebral ischemic rats. The changes of rCBF were determined by laser-doppler flowmeter(LDF), and the change of PAD was determined by video-microscopy. The results in normal rats were as follows: CBT had no cytotoxicity in neuronal cells. CBT significantly increased rCBF, MABP and PAD in a dose-dependent manner, respectively. 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. In conclusion, it is suggested that CBT causes a diverse effect on cerebral hemodynamics thereby has an anti-ischemic action

Key words : Cheonmabanhwa-tang(天麻半夏湯), cerebral hemodynamics, laser-doppler flowmeter, cerebral ischemia

서 론

天麻半夏湯은 '風痰'으로 인한 '眩暈欲吐'를 다스리는 처방으로¹⁾, '風痰'은 肝風과 積痰이 결합해 溝竅와 經絡을 막음으로써 현훈 및 癱瘓, 의식장애, 언어장애, 운동마비 등을 발생시키는 속발성 발병인자중의 하나이다²⁻³⁾.

현훈은 심한 어지럼증이나 소용돌이치는 듯한 느낌이 들고, 오심구토, 발한, 안면창백, 혈압 및 맥박의 변화 등이 갑작스럽게 나타나는 것으로⁴⁻⁶⁾ 『內經』⁷⁾에서는 上氣不足과 髓海不足에, 葉⁸⁾은 肝風에, 朱⁹⁾ 등¹⁰⁾은 痰에, 劉¹¹⁾는 風火에 의해 발생된다 하였지만 서의학에서는 추골기저동맥계의 일과성 뇌허혈증 및 소뇌경색, 뇌간경색 등으로 인해 발생하는 것으로 연하곤란, 언어장애, 안면 감각이상, 양측 하지마비 등이 나타나는 중추신경장애인 뇌질환과도 관련이 있다⁴⁻⁶⁾하였다.

뇌혈류는 뇌조직에 분당 약 700~840 ml가 흐르는데, 뇌혈류

량은 뇌관류압(평균동맥압-평균뇌정맥압)에 비례하고 뇌혈관저항에 반비례하며, 뇌혈관저항은 혈액의 점도, 뇌혈관의 길이에 비례하지만 뇌혈관직경에는 반비례한다¹²⁾. 최근, 노년인구의 증가 등으로 뇌에 대한 연구가 활발히 진행되고 있는데, 그 중에서도 현훈에 대한 연구로는 병인병리를 중심으로 한 동서의학적 고찰¹³⁾, 鍼灸치료를 중심으로 한 고찰¹⁴⁻¹⁵⁾ 등이 있고, 현훈치료방제를 이용한 연구로는 導痰湯¹⁶⁾, 祛風導痰湯¹⁷⁾ 및 清暈化痰湯加味方¹⁸⁻¹⁹⁾이 뇌혈류역학에 미치는 효과와 그 작용기전 등에 관한 보고들이 발표되었지만 본방에 대한 연구보고는 지금까지 접할 수 없었다.

이에 저자는 현훈증 風痰으로 인한 경우는 天麻半夏湯을 사용하고, 風痰은 뇌혈관계 질환과 관계가 있으며²⁰⁻²³⁾, 서의학적으로도 현훈이 일과성 뇌허혈 등과 같은 중추신경계질환으로 발생되기 때문에 뇌혈류에 미치는 본방의 효과를 알아보고자 먼저 뇌세포에 미치는 본방의 세포독성 유무를 확인한 후 정상동물의 뇌혈류역학(국소뇌혈류량, 뇌연막동맥 직경, 평균혈압) 변화에 미치는 효과와 뇌허혈 동물의 뇌혈류역학 변동 개선에 미치는 효과를 실험적으로 관찰한 결과 유의성을 얻었기에 보고하는 바이다.

* 교신저자 : 정현우, 전남 나주시 대호동, 동신대학교 한의과대학
· E-mail : hwdolsan@dsu.ac.kr Tel : 061-330-3524
· 접수 : 2003/11/28 · 수정 : 2003/12/19 · 채택 : 2004/01/19

재료 및 방법

1. 재료

1) 동물

동물은 생후 2 일체의 ICR 마우스와 체중 300 g 내외의 음성 Sprague-Dawley계 흰쥐를 항온항습 장치가 부착된 사육장에서 고형사료(삼양주식회사, Korea)와 물을 충분히 공급하면서 실험실 환경에 적응시킨 후 사용하였다.

2) 약재

실험에 사용된 약재는 동신대학교 부속한방병원에서 구입한 후 정선해서 사용하였고, 본방의 구성약물은 『東醫寶鑑』1)에 수록된 처방을 근거로 하였으며, 분량 및 생약명²⁴⁾은 다음과 같다(Table 1).

Table 1. Prescription of Cheonmabanhwa-tang(CBT)

Herbs	Quantity(g)
天麻	<i>Gastrodiae Rhizoma</i> 3.750
製半夏	<i>Pinelliae Rhizoma</i> 3.750
橘皮	<i>Aurantii nobilis Pericarpium</i> 2.625
柴胡	<i>Bupleuri Radix</i> 2.625
黃芩酒炒	<i>Scutellariae Radix</i> 1.875
白茯苓	<i>Poria</i> 1.875
前胡	<i>Peucedani Radix</i> 1.875
炙甘草	<i>Glycyrrhizae Radix</i> 1.875
黃連	<i>Coptidis Rhizoma</i> 1.125
生薑	<i>Zingibers Rhizoma Recens</i> 8.000
Totality	29.375

2. 방법

1) 검액의 조제

天麻半夏湯(Cheonmabanhwa-Tang, CBT) 2 첩분량(58.75 g)을 3,000ml 환저 플라스크에 증류수 1,500 ml와 함께 넣어 120 분간 가열한 다음 전탕액을 여과지로 여과한 뒤 5,000 rpm으로 30 분간 원심분리기(VS 6000CFN, Korea)로 원심분리하였다. 그 후 rotary vacuum evaporator(EYELA, Japan)에 넣어 감압농축한 다음 濃縮하여 freeze dryer로 동결건조시켜 9.8 g(수득율 16.68 %)을 얻었다.

2) 신경세포 독성 측정

마우스에서 뇌조직을 적출한 다음 Ca^{2+} 과 Mg^{2+} 이 들어 있지 않은 Hank's balanced salt solution(HBSS, GibcoBRL 14180-061)에 5 mg/ml glucose, 7 mg/ml sucrose 및 0.35 mg/ml $NaHCO_3$ 가 첨가된 배양액(DM)에 넣었다. 임체현미경하에서 뇌막을 제거하고 대뇌피질을 얻어 잘게 조각을 낸 다음 0.25 % trypsin이 함유된 DM에 넣어 37 °C에서 15 분간 처치한 후 1,000 rpm에서 5 분간 원심분리한 다음 trypsin이 들어 있는 용액을 제거하고, 분리된 세포를 Eagle's minimal essential medium(GibcoBRL 11430-030)에 2 mM glutamine과 10 % fetal bovine serum(Hyclone A1111-L) 및 10 % horse serum(Hyclone A3311-L)이 포함된 배양액(PM) 1~2ml에 넣은 다음 구멍이 좁혀진 파이펫

로 약 10회 분쇄하였다.

Epidermal growth factor(Sigma E4127)를 10 ng/ml 농도로 첨가한 후 24 well plate(Primaria, Falcon)에 0.5 hemisphere/plate 밀도로 각 well 당 400 μ l씩 도포하여 37 °C, 5 % CO_2 와 100 % 습도가 유지되는 CO_2 배양기(VS-9108MS, Korea)에서 배양하였다.

2~4 주 후 교세포가 충분히 증식한 다음 약물처리전 배양액으로 3 번 씻어주고 나서 CBT를 농도별(1 μ g/ml, 10 μ g/ml, 100 μ g/ml)로 처리하였다. CBT 투여 24 시간 후 96 well plate의 각 well에 배양액 25 μ l를 넣고, buffer 125 μ l, 0.3 mg/ml NADH 100 μ l, 22.7 mM pyruvate 30 μ l를 넣은 다음 곧 바로 microplate reader 340 nm하에서 세포독성을 측정하였다²⁵⁾.

3) 정상동물의 뇌혈류역학 변화 관찰

① 국소뇌혈류량 변화 측정

정상동물을 stereotactic 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(LDF, Transonic Instrument, U.S.A.)용 needle probe(직경 0.8 mm)를 대뇌(두정엽)피질 표면에 수직이 되도록 stereotactic micromanipulator를 사용하여 뇌연막동맥에 조심스럽게 근접시켰다. 일정시간 동안 안정시킨 후 실험 protocol에 따라 CBT를 농도별(0.01 mg/kg~10.0 mg/kg, i.p.)로 투여한 다음 변화되는 국소뇌혈류량(regional cerebral blood flow, rCBF)을 측정하였다²⁶⁾.

② 폐쇄두개창 설치

정상동물의 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(5×5 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 % O_2 와 5 % CO_2 로 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, Ca^{2+} 2.5 mEq/l, Mg^{2+} 1.33 mEq/l, Cl^- 138.7 mEq/l, HCO_3^- 24.6 mEq/l, dextrose 66.5 mEq/dl 및 urea 40.2 mg/dl(pH 7.35~7.40).

③ 뇌연막동맥 직경 변화 측정

정상동물의 두정골에 ②와 같이 폐쇄두개창을 설치하고 실험 protocol에 따라 CBT를 농도별(0.01 mg/kg~10.0 mg/kg, i.p.)로 투여한 다음 변화되는 뇌연막동맥 직경(pial arterial diameter, PAD, 안정시 직경 약 35~45 μ m)을 관찰하였다²⁸⁾. 실험기간동안 변화되는 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 변화 측정

정상동물을 urethane(750 mg/kg, i.p.)으로 마취시킨 후 체온을 37~38 °C로 유지할 수 있도록 heat pad위에 복외위로 고정시켰다. CBT 투여 농도(0.01 mg/kg~10.0 mg/kg, i.p.)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 관찰하였다²⁶⁾.

4) 뇌허혈 동물의 뇌혈류역학 변동 개선 관찰

① 뇌허혈 병태모델 유발

뇌허혈의 병태모델로서는 널리 사용하는 중대뇌동맥(middle cerebral artery, MCA) 폐쇄법을 이용하였다. 병태모델은 Longa 등의 방법²⁹⁾에 따라 정상동물의 총경동맥과 외경동맥을 결찰하고 내·외경동맥의 분지점으로부터 내경동맥내로 외경동맥을 통하여 3-0 단선조 나일론 봉합사를 삽입함으로써 MCA 기저부를 폐쇄하였다. 2 시간 후 내경동맥내에 삽입되어 있는 단선조 나일론 봉합사를 MCA 기저부로부터 제거해 줌으로써 혈액을 재관류시켰다.

② 뇌허혈 동물의 국소뇌혈류량 변동 측정

4)①과 같이 뇌허혈 병태모델을 유발시킨 후 실험 protocol에 따라 CBT(10 mg/kg, i.p.)을 투여하였다. 병태모델 유발 2 시간 후 혈류를 재관류시켜 변동되는 rCBF를 3)①과 동일한 방법으로 4 시간 측정하였다²⁶⁾.

③ 뇌허혈 동물의 뇌연막동맥 직경 변동 측정

4)①과 같이 뇌허혈 병태모델을 유발시킨 후 실험 protocol에 따라 CBT(10 mg/kg, i.p.)을 투여하였다. 병태모델 유발 2 시간 후 혈류를 재관류시켜 변동되는 PAD를 3)③과 동일한 방법으로 4 시간 측정하였다²⁶⁾.

3. 통계처리

CBT의 효과에 대한 실험적 통계처리는 Student's paired and/or unpaired t-test에 의하였고, p-value는 0.05 이하인 경우에만 유의성을 인정하였다³⁰⁾.

실험성적

1. CBT가 뇌세포에 미치는 세포독성

CBT가 뇌세포에 미치는 세포독성을 알아보기 위하여 뇌세포에 CBT를 농도별(1µg/ml, 10µg/ml, 100µg/ml)로 투여한 결과 다음과 같았다(Fig. 1).

CBT를 투여하지 않은 대조군의 세포활성도를 100.00±2.67%이라 하였을 때, CBT를 투여한 결과 세포활성도는 각각 102.10±0.49%, 103.22±0.95%, 106.04±0.86%으로 대조군에 비해 세포독성을 나타내지 않았다.

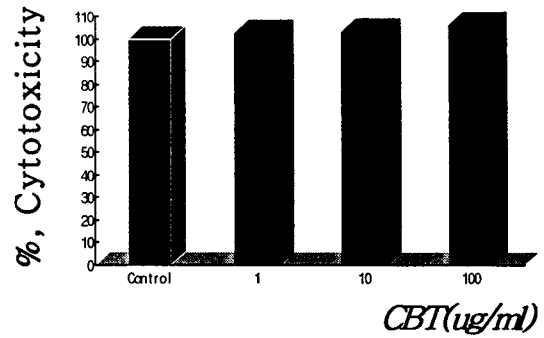


Fig. 1. Cytotoxicity of CBT on the brain cells in vitro. CBT : Cheonmabanhwa-Tang extract. Control : CBT non-treated group, 1 : CBT 1.0 µg/ml treated group, 10 : CBT 10.0 µg/ml treated group, 100 : CBT 100.0 µg/ml treated group.

2. CBT가 정상동물의 뇌혈류역학 변화에 미치는 효과

CBT가 뇌혈류역학 변동에 미치는 효과를 알아보기 위하여 CBT를 농도별(0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg, i.p.)로 투여한 다음 변화되는 rCBF, PAD 및 MABP를 관찰하였다 (Fig. 2).

CBT를 투여하지 않은 정상동물의 rCBF를 100.00±0.09%로 환산하였을 때, CBT를 농도별로 투여하였을 때의 rCBF는 각각 107.98±0.12%, 127.26±0.10%, 143.53±0.13%, 157.58±0.12%로 정상시에 비해 증가되었고, 특히 CBT 10.0 mg/kg을 투여하였을 때는 정상시에 비해 유의성(P<0.05)있게 증가되었다.

CBT를 투여하지 않은 정상동물의 PAD를 100.00±0.06%로 환산하였을 때, CBT를 농도별로 투여하였을 때의 PAD는 각각 108.26±0.04%, 115.39±0.04%, 122.23±0.05%, 126.24±0.06%로 정상시에 비해 확장되었다. 특히 CBT 1.0 mg/kg과 10.0 mg/kg을 투여하였을 때는 정상시에 비해 PAD가 유의성(P<0.05)있게 확장되었다.

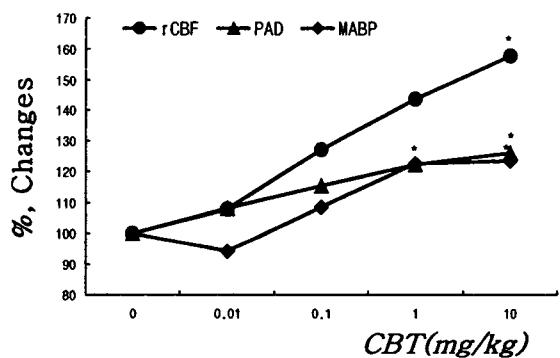


Fig. 2. Effects of CBT on the rCBF, PAD and MABP by injected dosage in normal rats. CBT : Cheonmabanhwa-Tang extract, 0 : After CBT non injected, group-measured during 30 min, 0.01, 0.1, 1, 10 : After CBT(0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg, i.p.) injected, group-measured during 30 min. rCBF : regional cerebral blood flow, PAD : pial arterial diameter, MABP : mean arterial blood pressure. : Statistically significance compared with 0 group (* : P<0.05)

CBT를 투여하지 않은 정상동물의 MABP를 100.00±0.05%

로 환산하였을 때, CBT 0.01 mg/kg을 투여하였을 때는 94.29±0.07 %로 정상시에 비해 감소되었으나 투여농도가 증가될수록 MABP는 각각 108.57±0.07 %, 122.51±0.07 %, 123.46±0.05 %로 증가되었고, 특히 CBT 10.0 mg/kg을 투여하였을 때는 정상시에 비해 유의성(P<0.05)있게 증가되었다.

3. CBT가 뇌허혈 동물의 생리학적 변수에 미치는 영향

CBT(10 mg/kg, i.p.)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 1 시간 후 그리고 혈액 재관류 6 시간 후의 생리학적 변수를 측정하였다(Table 2). CBT를 투여하지 않은 상태에서 각각의 시간대별로 측정된 결과를 대조군으로 하였을 때, CBT를 투여하였을 때의 병태모델 생리학적 변수는 대조군과 유사한 상태를 유지하였다.

Table 2. Changes of CBT 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
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

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.

4. CBT가 뇌허혈 동물의 국소뇌혈류량 변동 개선에 미치는 효과

뇌허혈 동물의 rCBF 변동 개선에 미치는 CBT의 효과를 관찰하기 위하여 MCA폐쇄법으로 뇌허혈 병태모델을 유발시킨 다음 CBT(10 mg/kg, i.p.)를 투여하여 뇌허혈-재관류 후에 변동되는 rCBF를 관찰하였다(Fig. 3).

정상동물의 rCBF를 100.00±0.07 %라 하였을 때, 뇌허혈 상태 대조군의 rCBF 변동은 뇌허혈 2 시간 동안 각각 27.97±0.11 %, 30.35±0.15 %, 30.67±0.15 %, 32.57±0.16 %로 차단되었다. 그러나 재관류 후에는 기저치보다 1 시간 30 분동안 각각 158.10±0.08 %, 161.13±0.08 %, 169.45±0.08 %로 불안정한 증가상태를 나타내었다. 이후 재관류 시간이 경과될수록 각각 168.45±0.07 %, 139.66±0.07 %, 122.53±0.08 %, 121.19±0.12 %, 114.55±0.15 %로 기저치보다는 증가되었다.

정상동물의 rCBF를 100.00±0.05 %라 하였을 때, CBT를 투여한 뇌허혈 상태 실험군의 rCBF 변동은 뇌허혈 2 시간 동안 각각 37.64±0.05 %, 38.78±0.04 %, 39.77±0.05 %, 38.99±0.04 %로 차단되었고, 재관류 후 1 시간 30 분동안 실험군의 PAD 변동은 기저치보다 각각 101.15±0.04 %, 114.01±0.02 %, 122.19±0.06 %로 증가되었지만 이후 재관류 시간이 경과될수록 실험군의 rCBF 변동은 119.66±0.07 %로 감소되기 시작하여 재관류 2 시

간 이후부터 실험군의 rCBF 변동이 각각 107.17±0.09 %, 106.73±0.11 %, 105.76±0.05 %, 105.19±0.07 %로 기저치와 유사하게 나타났다. 실험군의 rCBF 변동은 대조군의 불안정한 rCBF 변동에 비해서 유의성(P<0.05)있게 안정적으로 개선되었다.

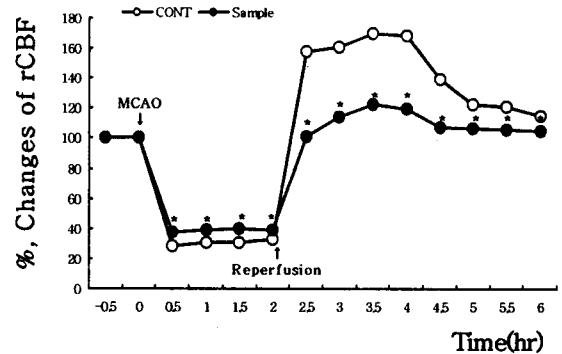


Fig. 3. Effects of CBT on the rCBF response in cerebral ischemia rats. CBT: Cheonmabanhwa-Tang extract, MCAO: middle cerebral artery occlusion, Control: After caused MCAO(5 min), CBT non-treated group, Sample: After caused MCAO, CBT(10 mg/kg, i.p.) treated group. rCBF: regional cerebral blood flow. *: Statistically significance compared with Control group(*: P<0.05).

5. CBT가 뇌허혈 동물의 뇌연막동맥 직경 변동 개선에 미치는 효과

뇌허혈 동물의 PAD 변동에 미치는 CBT의 개선효과를 관찰하기 위하여 MCA폐쇄법으로 뇌허혈 병태모델을 유발시킨 다음 CBT(10 mg/kg, i.p.)를 투여하여 뇌허혈-재관류 후에 변동되는 PAD를 관찰하였다(Fig. 4).

정상동물의 PAD를 100.00±0.11 %라 하였을 때, 뇌허혈 상태 대조군의 PAD 변동은 뇌허혈 2 시간 동안 각각 55.17±0.12 %, 52.03±0.13 %, 51.07±0.09 %, 50.31±0.07 %로 차단되었고, 재관류 후에는 기저치보다 각각 180.07±0.15 %과 166.54±0.22 %로 불안정한 확장상태를 나타내었다. 이후 재관류 시간이 경과될수록 각각 142.04±0.25 %, 138.08±0.23 %, 133.41±0.21 %, 118.65±0.16 %, 117.08±0.10 %, 112.42±0.11 %로 기저치보다 확장된 PAD 변동을 나타내었다.

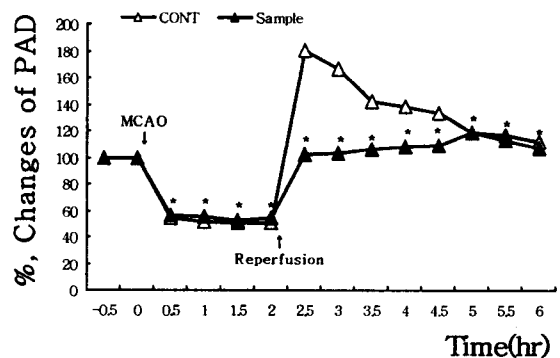


Fig. 4. Effects of CBT on the PAD response in cerebral ischemia rats. PAD: pial arterial diameter. Other legends are the same as Fig. 3. *: Statistically significance compared with Control group(*: P<0.05).

정상동물의 PAD를 100.00 ± 0.12 %라 하였을 때, CBT를 투여한 뇌허혈 상태 실험군의 PAD 변동은 뇌허혈 2 시간 동안 각각 56.10 ± 0.18 %, 55.63 ± 0.19 %, 52.94 ± 0.11 %, 54.73 ± 0.13 %로 차단되었고, 재관류 후 3 시간 동안에는 실험군의 PAD 변동이 기저치보다 각각 102.20 ± 0.14 %, 103.22 ± 0.14 %, 106.49 ± 0.14 %, 107.85 ± 0.13 %, 109.75 ± 0.11 %, 112.71 ± 0.08 %로 확장되었으나 재관류 3 시간 이후에는 실험군의 PAD 변동이 각각 112.71 ± 0.13 %과 107.19 ± 0.12 %로 수축되기 시작하였다. 실험군의 PAD 변동은 대조군의 불안정한 PAD 변동에 비해서 유의성 ($P < 0.05$)있게 안정적으로 개선되었다.

고 찰

風痰은 肝風과 積痰이 결합해서 형성된 것으로 風病은 뇌혈관계질환²⁰⁾과 痰病은 뇌혈관계질환 및 심혈관계질환²¹⁻²³⁾과 유사하고, 風痰病은 痰이 風을 따라 上逆함으로써 溝竅 및 經絡을 막아 발생하는 眩暈, 癱瘓, 의식장애, 언어장애, 운동마비 등을 일으키기 때문에²⁾ 뇌혈관장애나 뇌부종 등을 일으키는 뇌혈관계질환과 유사하다²⁰⁻²³⁾.

현훈은 頭暈, 眩暈, 眩冒 등으로 불리워지는 임상적인 질환으로 眼暗, 身轉 등과 함께 오심구토, 발한, 안면창백, 혈압, 맥박 등의 변화가 갑작스럽게 나타나고, 머리위치에 따라 악화되기도 하며, 심할 경우에는 보청장애 및 실신도 나타나기 때문에^{4-6,31)} 근래에는 고혈압, 內耳性현훈, 빈혈, 신경쇠약 등도 眩暈의 범주에 포함시키기도 한다³²⁾.

현훈의 원인에 대하여 『內經』⁷⁾에서는 上氣不足과 髓海不足에 있다 인식된 이래 葉⁸⁾은 “肝風動逆 不煩頭眩”, 朱⁹⁾ 등¹⁰⁾은 “頭眩之症 多主於痰 無痰不作眩”, 劉¹¹⁾는 “風火皆屬陽 ... 兩動相搏 卽爲之旋轉”, 許¹⁾와 康³³⁾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 현훈을 말초성과 중추성으로 大別하고 있는데, 그 중 말초성 현훈에는 전정신경염, 미로염, 메니에르병, 양성체위성 현훈 등이 있고, 중추성 현훈에는 추골 기저동맥계의 일과성 뇌허혈증 및 소뇌경색, 뇌간경색, 시상변연, 기저핵경색, 경추성 현훈 그리고 세균감염 등이 있고, 중추성 현훈은 말초성 현훈과는 달리 연하곤란, 언어장애, 복시, 안면 감각이상, 양측 하지마비 등이 나타나기 때문에 중추신경장애인 뇌질환과도 관련이 있다 하였다⁴⁻⁶⁾. 최근, 노년인구의 증가 등으로 뇌허혈에 대한 연구가 활발히 진행되고 있는데, 그 중에서 導痰湯¹⁶⁾과 祛風導痰湯¹⁷⁾은 guanylate cyclase 등과 관련되어 뇌혈관을 확장시킴으로써 뇌허혈류를 증가시켰다고, 清熱導痰湯³⁴⁾은 prostaglandin과 관련되어 뇌허혈류를 유의성있게 개선시켰다고, 清量化痰湯¹⁸⁾과 清量化痰湯加枳殼天麻¹⁸⁾ 그리고 清量化痰湯加荊芥¹⁹⁾도 국소뇌허혈량을 증가시켰지만 加味方들이 더욱 유효하게 뇌허혈량 변동시켰다고 보고되어있다.

이에 저자는 天麻半夏湯이 ‘風痰’으로 인한 ‘眩暈欲吐’를 다스리는 처방이고¹⁾, 風과 痰은 뇌혈관계 질환과 관계가 있으며,

서의학적으로도 眩暈이 일과성 뇌허혈 등과 같은 중추신경계질환으로 발생되기 때문에 뇌허혈에 미치는 본방의 효과를 알아보고자 하였으나 아직까지 뇌허혈역학에 대한 실험적 보고는 접하지 못하였다. 본방의 실험적 효과를 규명하고자 저자는 세포독성이 있는지를 확인한 후 정상동물의 뇌허혈역학(국소뇌허혈량, 뇌연막동맥 직경, 평균혈압) 변화에 미치는 효과와 뇌허혈 동물의 뇌허혈역학 변동 개선에 미치는 효과를 관찰하였다.

신경세포에 CBT를 투여한 결과 CBT를 투여하지 않은 대조군에 비하여 세포독성을 나타내지 않아 CBT는 인체내 반응에서도 세포독성을 나타내지 않을 것으로 생각된다.

뇌허혈은 뇌조직에 분당 약 700~840 ml가 흐르는데 만약 뇌로 공급되는 혈류에 장애가 발생하게 되면 산소결핍과 함께 포도당이 부족하게 되어 신경계 손상을 포함한 뇌기능장애가 나타나게 된다³⁵⁻³⁶⁾. 뇌허혈량은 뇌관류압(평균동맥압-평균뇌정맥압)에 비례하고 뇌혈관저항에 반비례한다. 특히 뇌관류압은 생리적 상태하에서는 뇌정맥압이 대단히 낮아 평균동맥압(혈압)에 비례하고, 뇌혈관저항은 혈액의 점도, 뇌혈관의 길이에 비례하며 뇌혈관직경의 4 승에 반비례한다. 그 중에서도 뇌혈관저항은 주로 뇌혈관의 직경에 큰 영향을 받기 때문에 정상적인 뇌허혈 유지를 위해 혈압이 하강될 경우 뇌혈관은 확장되어야 하고, 혈압이 상승하게 될 경우 반대로 뇌혈관은 수축되어야 한다¹²⁾. 혈압은 심장의 박동과 수축력, 말초혈관, 평활근의 긴장도, 체액의 양과 조성, 자율신경의 활성 및 renin-angiotensin계를 포함한 각종 호르몬과 생체내 내인성 활성물질 등에 의해 조절된다³⁷⁻³⁹⁾.

독성이 없는 것으로 생각되어진 CBT가 뇌허혈역학에 어떠한 효과를 나타내는지에 대하여 알아보고자 정상동물에 CBT를 투여한 결과 rCBF는 CBT를 투여하지 않은 정상시에 비하여 농도의존적으로 유의성있게 증가되었고, PAD 및 MABP도 rCBF와 마찬가지로 유의성있게 확장되었다. 이러한 결과는 뇌허혈량이 평균동맥압과 뇌연막동맥의 직경에 비례한다는 것에 의거하여 볼 때 CBT 투여로 증가된 뇌허혈량은 뇌혈관의 확장과 함께 동맥압의 증가에 의해 발생된 것이라 생각된다.

CBT가 PAD를 확장시킴으로써 rCBF를 증가시켰다면 뇌허혈 동물에게서도 유의한 효과가 있을 것으로 기대되어 MCA폐색법으로 뇌허혈 동물을 유발시킨 후 CBT를 투여한 결과 대조군의 rCBF 변동은 재관류 후에도 계속적으로 기저치보다 불안정한 증가상태를 보인 반면 CBT를 투여한 실험군의 rCBF는 대조군보다 유의성($P < 0.05$)있게 안정적으로 개선되었고, 재관류 2 시간 이후부터는 정상시와 유사한 변동을 나타낸 것으로 보아 CBT는 뇌허혈로 인해 발생된 뇌허혈 상태를 개선시키는 것으로 생각된다. 대조군의 PAD의 변동은 뇌허혈을 유발시킨 다음 재관류 동안 기저치보다 불안정한 PAD 확장상태를 나타낸 반면 CBT를 투여한 실험군의 PAD 변동은 대조군에 비해 유의성있게 안정적으로 개선되었다.

이상의 결과 CBT는 뇌연막동맥의 직경을 확장시킴으로써 뇌허혈류를 개선시키는 것으로 나타나 뇌허혈장애로 나타나는 뇌질환에 임상적으로 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

결론

뇌혈류역학 변화에 미치는 天麻半夏湯(CBT)의 효과를 알아 보기 위하여 CBT의 세포독성과 정상동물의 뇌혈류역학 변화 및 뇌허혈 동물의 뇌혈류역학 변동 개선에 미치는 효과를 확인한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

뇌세포에 세포독성을 나타내지 않은 CBT를 농도의존적으로 정상동물에게 투여한 결과 rCBF, PAD 및 MABP 변동은 유의성 있게 증가되었다. 뇌허혈 동물에 CBT를 투여한 결과 rCBF 변동은 불안정하게 증가되었던 대조군에 비해 유의성있게 안정적으로 개선되었고, PAD 변동도 불안정하게 확장되었던 대조군보다 유의성있게 안정적으로 개선되었다.

이상의 결과 天麻半夏湯은 뇌혈류역학의 변동을 안정적으로 개선시키기 때문에 임상상 뇌허혈질환에 응용될 수 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

1. 許 浚 : 東醫寶鑑, pp. 202~203, p. 359, 南山堂, 서울, 1983.
2. 鄭遇悅, 安圭錫 : 韓方臨床病理學, p. 237, 永林社, 서울, 1998.
3. 朴贊國 譯 : 病因病機學, p. 487, 傳統醫學研究所, 서울, 1992.
4. Bessen, Mcdermoff : Cecil-Loeb textbook of medicine, pp. 1961~1966, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1975.
5. 이항운, 박기덕, 최경규 : 어지러움증 환자의 임상 및 검사소견에 관한 연구, 대한신경과학회지 15 : 165~175, 1997.
6. 윤여규 : 최신응급의학, pp.180~182, 의학문화사, 서울, 2000.
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. 葉天士 : 臨証指南醫案, pp. 31~33, 翰成社, 서울, 1982.
9. 朱丹溪 : 丹溪心法附錄, 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. 劉河間 : 劉河間三六書, p. 257, 成輔社, 서울, 1976.
12. 대한신경외과학회 : 신경외과학, pp. 150~156, 275~276, 중앙문화사, 서울, 1998.
13. 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.
14. 방규상 : 현훈의 침구치료에 관한 문헌적 고찰, 우석대학교 대학원, 1999.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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, 대한한의학회지 16(1) : 96~117, 1995.
21. 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.
22. 神戶中醫學研究會 : 漢方臨床入門, p. 58, 243, 251, 成輔社, 서울, 1985.
23. 上海中醫學院 : 中醫學基礎, p. 216, 221, 尙務印書館, 香港, 1981.
24. 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.
25. Choi, D.W. : Glutamate neurotoxicity and disease of the nervous system, Neuron 1 : 623~634, 1988.
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. 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.
30. Snedecor, G.H. and Cochran, W.G. : Statistical Methods, 6th ed. Amos, Iowa State Univ., 1967.
31. 上海中醫學院 : 中醫內科學, pp.157~159, 商務印書館, 香港, 1975.
32. 朴鎬湜, 尹泰汝, 崔栖滄, 金東圭, 具本泓 : 東醫內科學, pp. 182~186, 193~199, 書苑堂, 서울, 1985.
33. 康命吉 : 濟衆新篇, pp. 111~112, 杏林書院, 서울, 1982.
34. 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.
35. 대한병리학회 : 병리학, pp. 1263~1264, 고문사, 서울, 1994.
36. 이경은, 김경환 : 허혈, 재관류 손상에서 뇌조직 아민 변동과 Free Radical과의 관련성, 大韓神經科學會誌 8(1):2~8, 1990.
37. 서울대학교 의과대학 내과학교실편 : 내과학, pp. 146~158, 군자출판사, 서울, 1996.
38. 李文鎬, 金鍾暉, 許仁穆 : 內科學(上), pp. 77~81, 學林社, 서울, 1986.
39. 金祐謙 : 인체의 생리, pp. 30~47, 107~118, 서울대학교 출판부, 서울, 1985.