

四君子湯合生薑汁이 정상 흰쥐의 뇌혈류역학에 미치는 기전

김거웅 · 정현우*

동신대학교 한의과대학 병리학교실

Mechanism of *Sagunja-tang* Extract and *Zingiberis rhizoma recens Juice* on the Cerebral Hemodynamics in Normal Rats

Geo Woong Kim, Hyun Woo Jeong*

Department of Pathology, College of Oriental Medicine, Dongshin University

This study was designed to investigate the effects of *Sagunja-tang* Extract & *Zingiberis rhizoma recens Juice* (SEZJ) and *Zingiberis rhizoma recens Juice* (ZRJ) on the changes in regional cerebral blood flow (rCBF) and mean arterial blood pressure (MABP) in normal rats. The results were as follows ; SEZJ and ZRJ significantly increased rCBF in a dose-dependent manner, while it did not change MABP. This results suggest that SEZJ and ZRJ significantly increased rCBF by dilating pial arterial diameter. Increase of SEZJ-induced rCBF was significantly inhibited by pretreatment with methylene blue (10 µg/kg, i.p.), an inhibitor of guanylate cyclase, and indomethacin (1 mg/kg, i.p.), an inhibitor of cyclooxygenase. SEZJ-induced MABP was significantly increased by pretreatment with indomethacin but was not changed by methylene blue. These results suggested that the action of SEZJ was mediated by cyclic 3',5'-guanosine monophosphate.

Key words : *Sagunja-tang* Extract, *Zingiberis rhizoma recens Juice*, regional cerebral blood flow, mean arterial blood pressure, indomethacin, methylene blue

서 론

四君子湯은 陳의 『太平惠民和劑局方』에 수록된 처방¹⁾으로 營衛의 氣가 허약하고 臟腑가 怯弱해졌을 때 사용되는 補氣健脾의 대표방제이며²⁾, 비장과 위, 십이지장의 기능을 활성화시키고 노화를 방지시켜주며³⁾, 造血효과⁴⁾와 국소 뇌혈류량을 증가시키는 효과⁵⁾가 있다고 보고되었다. 生薑⁶⁾은 생강과 식물인 생강의 신선한 根莖으로 解表散寒, 溫中止嘔, 化痰止咳하는 효능이 있어 外感風寒, 胃寒嘔吐, 脹滿泄瀉, 喘咳 등을 다스려 주고, 정신적 피로에 대한 향기 요법 치료제로서도 활용되며⁷⁾, 中焦(脾胃)의 기능 장애와 氣에 관련된 경우에 많이 활용되고 있음⁸⁾이 보고되었다.

뇌혈관 질환은 노령인구의 증가와 식생활의 변화 등으로 각종 성인병 및 노인성 질환들과 함께 그 발생빈도가 점차 증가되어 최근 사망률 중 단일질환으로는 1위를 차지할 정도로 증가되어^{9,10)} 많은 관심을 갖고 있다.

뇌혈류량은 뇌관류압 (혈압)에 비례하고 뇌혈관 저항에 반비례하는데, 뇌관류압은 평균 동맥압에 비례하고, 뇌혈관 저항은 혈액의 점도, 뇌혈관의 길이에 비례하며, 뇌혈관 직경의 4승에는 반비례하지만 주로 뇌관류압보다는 뇌혈관의 직경에 더 많은 영향을 받는다^{11,12)}. 정상적으로 뇌혈류량 (분당 50~60 ml/100 mg씩, 700~800 ml)¹³⁾이 흐르기 위해서는 혈압이 하강될 경우 뇌혈관은 확장되어야 하고, 혈압이 상승하게 되면 뇌혈관은 반대로 수축되어야 하지만¹⁴⁾ 뇌로 공급되는 혈류량이 20%이하로 감소되면 산소와 글루코스 등의 공급이 떨어져 뇌기능 장애나 뇌조직의 손상이 비가역적으로 나타나 뇌혈관 질환이 발생하게 된다¹⁵⁻¹⁷⁾.

뇌혈류에 관련된 연구를 살펴보면, 四君子湯과 二陳湯을 승화한 六君子湯에 竹瀝 50 µl를 가미한 혼합물을 이용하여¹⁸⁾, 小茴香을 이용하여¹⁹⁾, 紅花 약침을 이용하여²⁰⁾, 竹瀝과 대나무 추출물을 혼합한 혼합물을 이용²¹⁾하는 등 다양하게 보고되었다.

그러나 전신성 기능 저하 및 빈혈 등이 기허로 인해 발생되고^{22,23)}, 뇌기제의 대표방제인 사군자탕^{3,18,24)}과 생강^{25,26)}이 뇌혈류량을 증가시키는 등의 뇌기능 활성화와 항산화 작용이 있어 사군자탕에 생강즙을 혼합한 추출물이 정상 흰쥐의 뇌혈류량에 미치

* 교신저자 : 정현우, 전남 나주시 대호동 동신대학교 한의과대학 병리학교실

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

· 접수 : 2007/08/17 · 채택 : 2007/09/20

는 효과와 그 작용 기전을 확인하고자 하였다.

이에 사군자탕과 생강즙을 혼합한 혼합물이 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량과 평균 혈압에 미치는 효과를 실험적으로 관찰하고, 혈관 확장 인자인 cyclooxygenase의 억제제인 인도메타신과 guanylate cyclase의 억제제인 메틸렌블루를 이용하여 사군자탕 합생강즙이 뇌혈관에 미치는 뇌혈류역학을 알아본 결과 유의성을 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 재료

1) 동물

동물은 체중 300 g 내외의 웅성 Sprague-Dawley계 흰쥐를 (주) 다물사이언스에서 구입하여 사용하였다. 동물은 항온항습 장치가 부착된 사육장에서 고품사료와 물을 충분히 공급하면서 실험실 환경 (실내온도 24±2℃, 습도 55±5%, 12시간 명암주기)에 1주일 이상 적응시킨 후 사용하였다.

2) 약재

(1) 四君子湯

실험에 사용된 사군자탕은 『方藥合編』²⁷⁾에 수록된 처방을 근거로 동신대학교 부속 광주한방병원에서 구입하였고, 사군자탕의 구성약물 분량 및 생약명⁶⁾은 다음과 같았다(Table 1).

Table 1. Prescription of Yukgunja-tang

Herbs	Quantity(g)
人 蔘 Ginseng radix	5.0
白 朮 Atractylodis macrocephalae rhizoma	5.0
白茯苓 Poria	5.0
炙甘草 Glycyrrhizae radix	5.0
Totality	20.0

(2) 生薑汁

生薑⁶⁾ (Zingiberis rhizoma recens) 100 g을 동신대학교 한의과대학 본초학교실에서 정선을 받아 50.0 ml로 즙(Zingiberis rhizoma recens Juice, ZRJ)을 내었다.

2. 방법

1) 시료의 조제

사군자탕 2첩 분량 (40.0 g)을 3,000 ml 환저 플라스크에 증류수 1,500 ml와 함께 120분 가열하고 전탕액을 여과지로 여과하여 5,000 ×g로 30분 원심 분리하여 상청액을 취하였다. 그 후 rotary vacuum evaporator (EYELA, Japan)에 넣어 50.0 ml로 감압 농축한 다음 생강즙 2.0 ml을 혼합한 후 동결 건조시켜 4.69 g의 건조분말 (Sagunjatang Extract and Zingiberis rhizoma recens Juice, YEZJ)을 얻었다.

2) 정상 흰쥐의 뇌혈류역학 변화 관찰

(1) 국소 뇌혈류량 변화 측정

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 stereotaxic micromanipulator를 사용하여 뇌연막 동맥에 조심스럽게 근접시켰다. 일정시간 동안 안정시킨 후 실험 절차에 따라 생강즙 (ZRJ)과 사군자탕합생강즙 건조분말 (YEZJ)을 용량별 (0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg, i.p.)로 각각 투여한 다음 변화되는 국소 뇌혈류량 (regional cerebral blood flow, rCBF)을 각각 30분 동안 측정하였다²⁸⁾.

(2) 평균 혈압 변화 측정

흰쥐를 우레탄 (1 g/kg, i.p.)으로 마취시킨 후 체온이 37~38℃로 유지될 수 있도록 heat pad 위에 복외위로 고정시켰다. 생강즙 (ZRJ)과 사군자탕합생강즙 건조분말 투여 용량 (0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg, i.p.)에 따른 평균 혈압 (mean arterial blood pressure) 변화는 동물의 대퇴동맥에 삽입된 polyethylene tube에 연결된 pressure transducer (Grass, U.S.A.)를 통하여 MacLab과 macintosh computer로 구성된 data acquisition system으로 각각 30분 동안 측정하였다²⁸⁾.

3) 정상 흰쥐의 뇌혈류역학 변화에 미치는 기전 관찰

사군자탕합생강즙 건조분말이 국소 뇌혈류량 및 평균 혈압 변화에 미치는 작용 기전을 알아보기 위하여 혈관 확장 인자 억제제 - prostaglandin의 생합성효소인 cyclooxygenase의 억제제인 인도메타신 (indomethacin 1 mg/kg, i.p., IDN, Sigma I7378), cyclic 3',5'-guanosine monophosphate (cGMP)의 생합성효소인 guanylate cyclase의 억제제인 메틸렌블루 (methylene blue 0.01 mg/kg, i.p., MTB, Sigma M9140) - 를 (Fig. 1) 전처치한 후 사군자탕합생강즙 투여 용량 (0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg, i.p.)에 따라 변화되는 국소 뇌혈류량 및 평균 혈압을 각각 30분 동안 측정하였다²⁹⁾.

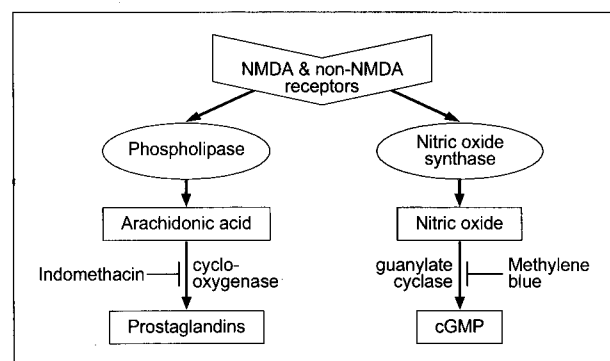


Fig. 1. Mechanisms of action of indomethacin and methylene blue as inhibitors of cyclooxygenase and guanylate cyclase, respectively.

3. 통계처리

사군자탕합생강즙 건조분말이 국소 뇌혈류량 및 평균 혈압에 미치는 효과를 각각 30분 단위로 합산 통계 처리하였고, 각 군 간의 유의성 검정은 Student's t-test에 의하였으며, p-value는 0.05 미만인 경우에만 유의성을 인정하였다.

결 과

1. 생강즙이 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량 및 평균 혈압에 미치는 효과
 생강즙이 국소 뇌혈류량 및 평균 혈압에 미치는 효과를 알아보기 위하여 생강즙을 용량별 (0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg, i.p.)로 투여한 다음 변화되는 국소 뇌혈류량 및 평균 혈압을 관찰한 결과 다음과 같았다.

생강즙을 투여하지 않은 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량 기저치를 100.00±7.72%로 환산하였을 때, 생강즙 추출물 0.01 mg/kg과 0.1 mg/kg을 투여하였을 때의 국소 뇌혈류량은 각각 103.46±7.40%과 117.66±8.73%로 기저치보다 증가되었고, 1.0 mg/kg을 투여하였을 때의 국소 뇌혈류량은 127.76±9.36%로 기저치보다 유의성 (P<0.05)있게 증가되었으며, 10.0 mg/kg을 투여하였을 때의 국소 뇌혈류량은 137.99±6.81%로 기저치보다 유의성 (P<0.01)있게 증가되어 국소 뇌혈류량은 생강즙 투여 용량에 비례하여 증가되었다.

생강즙을 투여하지 않은 정상 흰쥐의 평균 혈압 기저치를 100.00±2.04%로 환산하였을 때, 생강즙을 용량별로 투여하였을 때의 평균 혈압은 각각 98.54±1.38%, 100.58±0.97%, 100.26±1.67%, 101.61±2.44%로 기저치와 비교하였을 때 변화되지 않았다(Fig. 2).

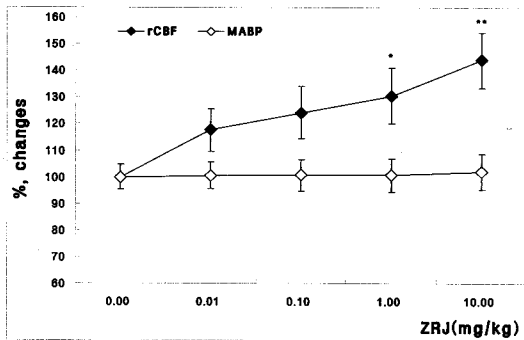


Fig. 2. Effects of ZRJ on the rCBF and MABP in normal rats. ZRJ : *Zingiberis rhizoma recens* Juice, rCBF : regional cerebral blood flow, MABP : mean arterial blood pressure. The data are expressed as Mean±SE of 6 experiments. * : Statistically significant compared with 0 mg/kg group (* : P<0.05, ** : P<0.01)

2. 사군자탕합생강즙이 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량 및 평균 혈압에 미치는 효과

사군자탕합생강즙이 국소 뇌혈류량 및 평균 혈압에 미치는 효과를 알아보기 위하여 사군자탕합생강즙 건조분말을 용량별 (0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg, i.p.)로 투여한 다음 변화되는 국소 뇌혈류량 및 평균 혈압을 관찰한 결과 다음과 같았다.

사군자탕합생강즙 건조분말을 투여하지 않은 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량 기저치를 100.00±4.69%로 환산하였을 때, 사군자탕합생강즙 건조분말 0.01 mg/kg과 0.1 mg/kg을 투여하였을 때의 국소 뇌혈류량은 117.56±8.09%와 124.18±9.77%로 기저치보다 유의성 (P<0.01)있게 증가되었고, 1.0 mg/kg을 투여하였을 때의 국소 뇌혈류량은 130.53±10.29%로 기저치보다 유의성 (P<0.05)있게

증가되었으며, 10.0 mg/kg을 투여하였을 때의 국소 뇌혈류량은 143.90±10.34%로 기저치보다 유의성 (P<0.01)있게 증가되어 국소 뇌혈류량은 사군자탕합생강즙 건조분말의 투여 용량에 비례하여 증가되었다.

사군자탕합생강즙 건조분말을 투여하지 않은 정상 흰쥐의 평균 혈압 기저치를 100.00±4.75%로 환산하였을 때, 사군자탕합생강즙 건조분말을 용량별로 투여하였을 때의 평균 혈압은 각각 100.63±5.03%, 100.73±5.91%, 100.75±6.18%, 101.91±6.70%로 기저치와 비교하였을 때 변화되지 않았다(Fig. 3).

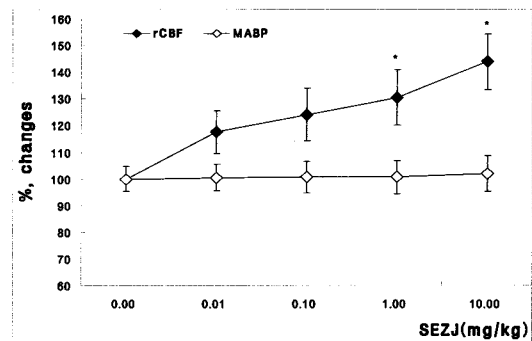


Fig. 3. Effects of SEZJ on the rCBF and MABP in normal rats. SEZJ : *Sagunjatang Extract and Zingiberis rhizoma recens* Juice freeze dried powder, rCBF : regional cerebral blood flow, MABP : mean arterial blood pressure. The data are expressed as Mean±SE of 6 experiments. * : Statistically significant compared with 0 mg/kg group (* : P<0.05)

3. 사군자탕합생강즙이 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량 작용기전 관찰

사군자탕합생강즙 건조분말 투여로 변화된 국소 뇌혈류량의 작용기전을 알아보기 위하여 사군자탕합생강즙 건조분말 투여로 유의성 있게 증가된 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량을 대조군으로, cyclooxygenase의 억제제인 인도메타신을 전처치한 다음 사군자탕합생강즙 건조분말 투여로 변화된 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량을 인도메타신 처리군으로, guanylate cyclase의 억제제인 메틸렌블루를 전처치한 다음 사군자탕합생강즙 건조분말 투여로 변화된 흰쥐의 국소 뇌혈류량을 메틸렌블루 처리군으로 하였다.

인도메타신을 전처치하고 사군자탕합생강즙 건조분말을 투여하지 않았을 때의 국소 뇌혈류량 기저치를 100.00±6.00%라 하였을 때, 인도메타신을 전처치한 후 사군자탕합생강즙 건조분말을 용량별 (0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg, i.p.)로 투여한 인도메타신 처리군의 국소 뇌혈류량은 각각 105.42±8.08%, 115.75±9.49%, 117.88±9.41%, 132.31±10.23%로 투여 용량에 비례하여 증가되었으나 대조군의 국소 뇌혈류량 변화보다는 유의성 (P<0.05)있게 감소되었다.

메틸렌블루를 전처치하고 사군자탕합생강즙 건조분말을 투여하지 않았을 때의 국소 뇌혈류량 기저치를 100.00±4.49%라 하였을 때, 메틸렌블루를 전처치한 후 사군자탕합생강즙 건조분말을 용량별로 투여한 메틸렌블루 처리군의 국소 뇌혈류량은 각각 100.37±5.42%, 107.48±5.66%, 111.97±4.95%, 120.00±8.25%로 투여 용량에 비례하여 증가되었으나 대조군의 국소 뇌혈류량 변화보다는 유의성 (P<0.05)있게 감소되었다(Fig. 4).

고찰

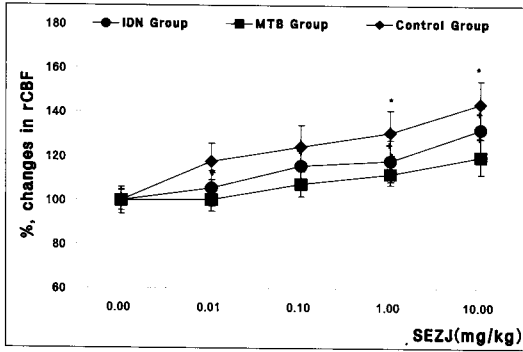


Fig. 4. Effects of pretreatment with indomethacin and methylene blue on the SEZJ-induced changes in rCBF in normal rats. IDN Group : indomethacin (1 mg/kg, i.p.) treated group, MTB Group : methylene blue (10 μg/kg, i.p.) treated group, Control Group : non-treated group. The data are expressed as Mean±SE of 6 experiments. + : Statistically significant compared with Control group (+ ; p<0.05). Legends are the same as Fig. 3.

4. 사군자탕합생강즙이 정상 흰쥐의 평균 혈압 작용기전 관찰

사군자탕합생강즙 건조분말 투여시 변화되지 않은 평균 혈압과 혈관 확장 인자와의 관계를 알아보기 위하여 사군자탕합생강즙 건조분말 투여시 나타난 정상 흰쥐의 평균 혈압을 대조군으로, 인도메타신을 전처치한 다음 사군자탕합생강즙 건조분말 투여시 변화된 정상 흰쥐의 평균 혈압을 인도메타신 처리군으로, 메틸렌블루를 전처치한 다음 사군자탕합생강즙 건조분말 투여시 변화된 정상 흰쥐의 평균 혈압을 메틸렌블루 처리군으로 하였다.

인도메타신을 전처치하고 사군자탕합생강즙 건조분말을 투여하지 않았을 때의 평균 혈압 기저치를 100.00±7.06%라 하였을 때, 인도메타신을 전처치한 후 사군자탕합생강즙 건조분말을 용량별로 투여한 인도메타신 처리군의 평균 혈압은 각각 102.06±7.57%, 102.20±6.51%, 103.83±6.21%, 105.89±2.82%로 투여 용량에 비례하여 대조군의 변화보다 유의성 (P<0.05)있게 증가되었다.

메틸렌블루를 전처치하고 사군자탕합생강즙 건조분말을 투여하지 않았을 때의 평균 혈압 기저치를 100.00±1.88%라 하였을 때, 메틸렌블루를 전처치한 후 사군자탕합생강즙 건조분말을 용량별로 투여한 메틸렌블루 처리군의 평균 혈압은 각각 100.48±1.74%, 100.47±2.84%, 100.21±2.63%, 99.43±3.22%로 대조군의 평균 혈압 변화와 유사하게 나타났다(Fig. 5).

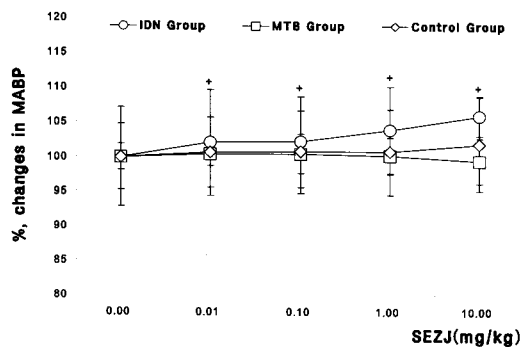


Fig. 5. Effects of pretreatment with indomethacin and methylene blue on the SEZJ-induced changes in MABP in normal rats. The data are expressed as Mean±SE of 6 experiments. + : Statistically significant compared with Control group (+ ; p<0.05). Legends are the same as Fig. 4.

뇌는 생명을 유지시켜주는 중추적인 역할을 하는 장기로 뇌 혈류량은 뇌관류압 (혈압)에 비례하고 뇌혈관 저항에 반비례하는데, 뇌관류압은 평균 동맥압에 비례하고, 뇌혈관 저항은 혈액의 점도, 뇌혈관의 길이에 비례하며, 뇌혈관 직경의 4승에는 반비례하지만 주로 뇌관류압보다는 뇌혈관의 직경에 더 많은 영향을 받는다^{11,12}. 정상적인 뇌혈류량 (분당 50~60 ml/100 mg씩, 700~800 ml)¹³이 유지되기 위해서는 혈압이 하강될 경우에는 뇌혈관이 확장되어야 하고, 혈압이 상승하게 될 경우에는 뇌혈관은 반대로 수축되어야 한다¹⁴. 그러나 뇌로 공급되는 혈류량이 20%이하로 감소되면 산소와 글루코스 등의 공급이 떨어지고, 일련의 생화학적 반응들이 일어나 신경세포에 필요한 에너지를 방해하는 다양한 기전들이 발생하여 허혈성 뇌손상이 유발되며, 이것이 5분 이상 지속되면 뇌기능 장애나 뇌조직의 손상이 비가역적으로 나타나게 된다¹⁵⁻¹⁷. 이와 같이 뇌혈류 감소로 인해 비가역적 뇌손상이 나타나게 되면 뇌신경세포를 포함한 뇌조직에 손상이 발생되어 운동마비나 지각마비 등을 포함한 치명적인 뇌신경 기능 소실 증상이 나타나게 되는데¹⁸, 이를 한의학에서는 中風의 한 범주에 포함시켜 다루고 있다^{9,30}.

혈관 직경의 확장은 혈류 변화 및 산소 농도 변화 등에 의해 혈관내피세포에서 생성되는 prostaglandin과 endothelium-derived relaxing factor (EDRF) 등으로 혈관 평활근이 이완됨으로써 이루어지는데^{29,31}, EDRF 중 가장 잘 알려진 것으로는 nitric oxide (NO)가 있다^{29,31}. NO 중 constitutive NO synthase에서 생성되는 것은 혈소판과 혈관에서 guanylate cyclase를 활성화시켜 세포내 2차 전령 물질인 cGMP의 양을 증가시킴으로써 혈관 확장을 일으키고 혈관 내피세포나 혈소판끼리의 부착 및 응집을 억제시키는 작용을 하고^{32,33}, prostaglandin은 세포막에서 유리되는 arachidonic acid가 cyclooxygenase에 의하여 생성되는데 혈소판의 응집을 억제시키고 심박출량과 각 장기로 공급되는 혈류를 증가시킨다²⁹.

뇌혈관 질환은 노령인구의 증가와 식생활의 변화 등으로 각종 성인병 및 노인성 질환들과 함께 그 발생빈도가 점차 증가되어 1998년에는 사망자 중 14.3%에 해당되었지만 최근에는 암 다음으로 사망률이 높고, 단일질환으로는 1위를 차지할 정도로 증가되었다^{9,10}. 특히 뇌혈관 질환은 다른 질환과 달리 회복이 되더라도 운동 장애나 신경학적 기능에 후유 장애가 나타나 사회로의 복귀가 어려울 뿐만 아니라 그에 따른 사회적 손실도 높기 때문에³⁴ 많은 관심을 갖고 있다.

四君子湯은 陳의 『太平惠民和劑局方』에 수록된 처방¹으로 營衛의 기가 허약하고 臟腑가 怯弱해짐으로써 心腹이 脹滿하고 음식 맛이 없으며 腸鳴과 泄瀉, 嘔噦과 吐逆이 나타날 때 사용되는 補氣健脾의 대표방이다². 四君子湯의 구성약물 중 人參은 大補元氣하는 약물이고, 白朮은 健脾燥濕하며, 茯苓은 滲濕行氣와 補脾健胃하고, 甘草는 和中溫胃通腠理하게 해준다³⁵.

生薑⁶은 열대 아시아 지역이 원산지인 생강과 식물인 생강의 신선한 根莖으로 解表散寒, 溫中止嘔, 化痰止咳하는 효능이

있어 外感風寒, 胃寒嘔吐, 脹滿泄瀉, 喘咳 등을 다스리며, 半夏나 天南星의 독을 제거해주고, 생강의 essential oil을 이용한 향기요법으로는 감기, 설사, 두통 외에도 정신적 피로에 대한 치료제로서도 활용되고 있다⁷⁾. 또한 한약시 생강을 다용하고 있는 이유에 대하여 徐⁸⁾는 부위적으로는 中焦(脾胃)의 기능 장애에 가장 많이 활용되고 있고, 기능적으로는 氣에 관련된 경우가 많아 다양하게 활용되고 있음을 보고 하였다.

元氣는 장부 생리기능을 총괄하는 氣로 원기가 부족하게 되는 원인 중 하나는 中焦(脾胃)에서 영양분을 충분히 흡수하지 못하게 되면 혈액의 순환이 원활치 못하는 등의 전신성 기능 저하를 가져와 영양불량, 만성 질환, 물질대사의 감퇴, 면역기능 저하, 빈혈 및 노화 등이 발생되기 때문에 補氣劑 등이 활용된다^{22,23)}.

사군자탕을 이용한 연구들을 살펴보면 조 등⁹⁾은 비장, 위, 십이지장 기능에 유의성을 나타내었음은 물론 有害酸素生成을 억제해 노화 방지 등에 활용될 수 있음을 보고하였고, 田 등⁴⁾은 사람 말초 혈액의 단핵구 세포에서 IL-1 β , IL-6 및 granulocyte-macrophage colony-stimulating factor 등을 증가시켜 造血효과가 있음을 보고하였으며, 정 등⁵⁾은 저용량 투여시 국소 뇌혈류량이 유의성 있게 증가되었지만 평균 혈압은 변화가 없었다하여 사군자탕은 소화기 기능에 유의하게 작용해 기혈을 補하는데 유의하고, 또한 뇌혈류량을 증가시켜 뇌기능에도 유의하게 작용함으로써 노화방지에도 효과가 있을 것으로 생각된다. 생강을 이용한 연구로 이 등²⁰⁾은 생강으로부터 인지질의 산화를 막는 항산화물질로 알려져 있는 6-gingerol를 추출하여 관찰한 결과 아스코르브산의 95% 정도로 매우 높게 항산화 활성이 나타났음을 보고하였고, 이 등³⁶⁾은 생강즙이 지방의 산화를 억제한다 하였으며, 박 등²⁵⁾은 열수로 추출한 생강이 국소 뇌혈류량을 증가시키는 것으로 보고하여 생강은 항산화 및 국소 뇌혈류량에 관여하여 뇌기능을 활발하게 해 줄 수 있음을 알 수 있다.

현재까지 발표된 뇌혈류에 관련된 연구 보고를 살펴보면, 이 등¹⁸⁾은 四君子湯과 二陳湯을 合方한 六君子湯에 竹瀝 50 μ l를 가미한 결과 guanylate cyclase와 관련되어 뇌혈관을 확장시킴으로써 뇌혈류량을 증가시켰다 보고하였고, 김 등¹⁹⁾은 단일 약물 중 小茴香이 NOS 및 교감신경 β 수용체와 관련되어 뇌혈관을 확장시킴으로써 뇌혈류량을 증가시킨 것으로 보고하였으며, 김 등²⁰⁾은 紅花 약침이, 또한 김 등²¹⁾도 竹瀝과 대나무 추출물을 혼합한 혼합물을 정상 흰쥐에게 투여한 결과 뇌혈류량이 증가된 것으로 보고하였다.

이에 저자는 전신성 기능 저하 및 빈혈 등이 기허로 인해 발생되고, 보기제의 대표방제인 사군자탕과 생강이 뇌혈류량을 증가시키는 등의 뇌기능 활성화와 항산화 작용이 있어 사군자탕에 생강즙을 혼합한 혼합물의 추출물이 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량 및 평균 혈압에 미치는 실험적 효과와 혈관 확장 억제제를 이용해 그 작용 기전을 확인하였다.

생강즙이 뇌혈류 변화에 미치는 효과를 실험적으로 알아보고자 정상 흰쥐에 생강즙을 용량별 (0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg, i.p.)로 투여하였을 때 변화되는 국소 뇌혈류량과 평균 혈압을 관찰한 결과, 국소 뇌혈류량은 투여 용량에 비

례하여 기저치보다 유의성 있게 증가되었고, 평균 혈압은 기저치와 유사한 결과를 나타내었다(Fig. 2). 이는 뇌혈류량이 뇌혈관의 직경과 동맥압에 비례한다^{11,12)}는 것에 비추어 볼 때 생강즙 투여로 증가된 뇌혈류량은 평균 혈압의 변화가 없는 것으로 보아 뇌혈관의 직경이 확장되어 나타난 결과라 생각된다. 그리하여 뇌혈류 변화에 유의한 효과를 나타낸 사군자탕⁵⁾에 생강즙을 혼합하였을 경우 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량 및 평균 혈압이 어떻게 변하는지에 대하여 관찰한 결과, 사군자탕합생강즙은 투여 용량 (0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg, i.p.)에 비례하여 국소 뇌혈류량을 유의성 있게 증가시켰고, 평균 혈압은 생강즙 투여시와 비슷하게 기저치와 유사하게 나타났다(Fig. 3). 이는 사군자탕에 생강즙을 혼합하게 되면 생강즙과 같이 평균 혈압에 작용하기 보다는 뇌혈관의 직경을 확장시킴으로써 국소 뇌혈류량이 유의하게 증가시키는 것으로 생각된다.

사군자탕합생강즙 투여로 유의성 있게 증가된 국소 뇌혈류량이 뇌혈관의 직경 확장에 의한 것인지에 대하여 알아보하고자 혈관 확장 억제제인 cyclooxygenase의 억제제인 인도메타신³⁷⁾을 전처치한 후 사군자탕합생강즙을 투여한 결과, 사군자탕합생강즙만을 투여한 대조군의 변화보다 유의성 있게 감소되었고, guanylate cyclase의 억제제인 메틸렌블루³⁸⁾를 전처치한 후 사군자탕합생강즙을 투여한 결과, 대조군의 변화보다 유의성 있게 감소되었다(Fig. 4). 이와 같은 결과는 Shin 등^{39,41)}이 메틸렌블루 전처치로 국소 뇌혈류량이 감소되는 것은 cGMP의 생성효소인 guanylate cyclase와 관련이 있다고 보고와 Bakalova⁴²⁾와 Okamoto 등⁴³⁾이 인도메타신 처치로 국소 뇌혈류량이 감소되는 것은 cyclooxygenase와 관련이 있다고 보고한 것 등에 미루어 볼 때, 사군자탕합생강즙 투여로 변화된 국소 뇌혈류량의 기전은 cGMP의 생성효소인 guanylate cyclase와 cyclooxygenase 모두에게 관련이 있는 것으로 생각된다. 그러나 뇌혈류역학 중 뇌혈류량만의 기전으로 확정하기에는 무리가 있어 평균 혈압을 관찰한 결과, 인도메타신을 전처치하였을 때는 대조군의 변화보다 유의성 있게 증가되었지만 메틸렌블루를 전처치하였을 때는 대조군과 유사한 변화를 나타내어(Fig. 5) 뇌혈류량과 종합적으로 볼 때, 사군자탕합생강즙의 작용기전은 guanylate cyclase와 관련되어 혈관의 직경을 확장시킴으로써 국소 뇌혈류량을 증가시킨 것으로 판단된다.

이상의 결과, 생강즙은 혈관 직경을 확장시켜 뇌혈류량을 증가시키고, 사군자탕에 생강즙을 혼합하였을 때도 guanylate cyclase와 관련되어 뇌혈관을 확장시켜 국소 뇌혈류량을 증가시키는 것으로 나타나, 추후에 생강즙의 작용기전을 확인해야 함은 물론 허혈시 나타나는 불안정한 뇌혈류량의 변동에도 효과가 있는지에 대하여 연구해야 할 것으로 생각된다.

결 론

생강즙과 사군자탕에 생강즙을 합한 사군자탕합생강즙이 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량과 평균 혈압에 미치는 효과를 관찰하고, 사군자탕합생강즙의 작용기전을 알아보기 위하여 혈관 확장

인자 중 guanylate cyclase의 억제제인 메틸렌블루와 cyclooxygenase의 억제제인 인도메타신을 전처치한 후 변화되는 뇌혈류역학을 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

생강즙과 사군자탕합생강즙은 모두 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량을 투여 용량에 비례하여 유의성 있게 증가시켰지만 평균혈압을 변화시키지는 못하였다. 사군자탕합생강즙 투여로 유의성 있게 증가된 국소 뇌혈류량은 혈관 확장 인자인 guanylate cyclase의 억제제인 메틸렌블루와 cyclooxygenase의 억제제인 인도메타신을 전처치하였을 때 모두 유의성 있게 억제되었다. 사군자탕합생강즙을 투여하였지만 변화되지 않았던 평균 혈압은 인도메타신을 전처치하였을 때 대조군보다 유의성 있게 증가되었고, 메틸렌블루를 전처치하였을 때는 대조군과 같이 변화되지 않았다.

이상의 결과로부터 사군자탕합생강즙은 guanylate cyclase와 관련되어 뇌혈관을 확장시킴으로써 뇌혈류량을 증가시키는 것으로 판단되어 뇌허혈로 인한 질환에 응용될 수 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

1. 陳師文. 太平惠民和劑局方. 旋風出版社, 臺北, p 242, 1975.
2. 尹用甲. 東醫方劑와 處方解說. 醫聖堂, 서울, pp 211-213, 1998.
3. 조기용, 유동렬. 四君子湯 및 四物湯이 人體波動과 活性酸素에 미치는 영향에 관한 실험적 연구. 대전대학교 한의학연구소 논문집 9(1):305-317, 2000.
4. 전병훈, 우원홍, 문형배. Cytokine 분비조절인자로서 四君子湯의 효능에 관한 연구. 대한동의병리학회지 13(2):84-90, 1999.
5. 정현우, 김희성. 四君子湯, 二陳湯, 六君子湯이 腦血流力學 변동에 미치는 실험적 연구. 동의생리병리학회지 18(1):75-83, 2004.
6. 全國韓醫科大學 本草學教授 共編. 本草學, 永林社, 서울, pp 136-137, 302-304, 531-533, 536-537, 540-543, 1999.
7. Cooksley, V. Aromatherapy ; A Life Time Guide to Healing with Essential Oils, Prentice Hall Press, Englewood Cliffs, N.J., USA, pp 349-350, 1996.
8. 徐富一. 한약의 복약시 활용되는 생강의 의미에 관한 연구. 한약응용학회지 3(1):15-28, 2003.
9. 나영실, 윤상협, 민병일. 최근 뇌졸중에 대한 역학적 고찰. 경희의학 7: 280-286, 1991.
10. 통계청. 2004년 사망원인통계 결과. 2005.
11. 서울대학교 의과대학 내과학교실편. 내과학. 군자출판사, 서울, pp 146-158, 1996.
12. 金祐謙. 인체의 생리. 서울대학교 출판부, 서울, pp 30-47, 107-118, 1985.
13. 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.
14. 대한신경외과학회. 신경외과학. 중앙문화사, 서울, pp 150-156, 275-279, 284-285, 299, 1997.
15. 의과대학 신경해부학교수 편. 증례를 통한 임상신경해부학. 한우리, 서울, p 191, 1998.
16. 이경은, 김경환. 허혈, 재관류 손상에서 뇌조직 아민 변동과 Free Radical과의 관련성. 大韓神經科學會誌 8(1):2-8, 1990.
17. 대한병리학회. 병리학, 고문사, 서울, pp 87-99, 1263-1264, 1994.
18. 이석진, 정현우. 육군자탕과 죽력 혼합물이 국소뇌혈류량 및 평균혈압에 미치는 영향. 동의병리학회지 21(1):54-61, 2007.
19. 김남순, 강성용, 정현우. 소회향미 흰쥐의 국소뇌혈류량 및 평균혈압에 미치는 영향. 동의생리병리학회지 21(3):652-657, 2007.
20. 김성욱, 정현우, 위통순, 조명래, 윤여충. 홍화 약침이 국소 뇌혈류량 및 평균 혈압에 미치는 실험적 영향. 대한침구학회지 21(2):167-181, 2004.
21. 김천중, 정현우, 김계엽. 죽력과 대나무 추출액의 혼합물이 뇌혈류 및 혈압에 미치는 작용기전. 동의생리병리학회지 20(6):1612-1619, 2006.
22. 宋鷺氷. 中醫病因病機學. 一中社, 서울, pp 236, 240-241, 1983.
23. 金完熙, 崔達永. 臟腑辨證論治. 成輔社, 서울, pp 49-51, 57-61, 1985.
24. 尹用甲. 東醫方劑와 處方解說, 醫聖堂, 서울, pp 211-213, 1998.
25. 박성해, 백승화, 한종현. 생강이 혈압과 뇌혈류량에 미치는 영향 및 이를 이용한 건강음료의 개발. 한국식품조리과학회지 19(2):150-157, 2004.
26. 이봉수, 고명석, 김현중, 곽인섭, 김동호, 정봉우. 생강으로부터 6-Gingerol의 분리 및 항산화 활성. 한국생물공학회지 21(6):484-488, 2006.
27. 黃度淵. 證脈·方藥合編. 南山堂, 서울, pp 195-196, 1985.
28. 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.
29. 김경환. 이우주의 약리학 강의(제4판). 의학문화사, 서울, pp 82, 120-124, 146, 355, 397, 404, 432-442, 1998.
30. 中國中醫研究院廣安門醫院. 實用中醫腦病學. 學苑出版社, 北京, pp 62-63, 1993.
31. Okura, Y., Takeda, K., Honda, S., Hanawa, H., Watanabe, H., Kodama, M., Izumi, T., Aizawa, Y., Seki, S., Abo, T. Recombinant murine interleukin-12 facilitates induction of cardiac myosin-specific type 1 helper T cells in rats, Circ Res. 82(10):1035-1042, 1998.
32. 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.
33. Shibuki, K. and Okada, D. Endogenous nitric oxide release required for long term synaptic depression in the cerebellum, Nature 349: 326-328, 1991.
34. Glanz, M., Klawansky, S., Stason, W., Berkey, C. and Chalmers, T.C. Functional electrostimulation in poststroke rehabilitation ; a meta-analysis of the randomized controlled trials, Arch. Phys. Med. Rehabil. 77(6):549-553, 1996.

35. 尹吉榮. 東醫方劑學. 高文社, 서울, pp 230, 232-233, 244, 1971.
36. 이주희, 박금미. 생강즙 및 집청이 약과의 지방산화에 미치는 영향, 한국식품조리과학회 11(2):93-97, 1995.
37. 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.
38. 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.
39. Shin, H.K., Shin, Y.W., Hong, K.W. Role of adenosine A(2B) receptors in vasodilation of rat pial artery and cerebral blood flow autoregulation, *Am J. Physiol Heart Circ Physiol.* 278(2):339-344, 2000.
40. Yamamoto, S., Nishizawa, S., Yokoyama, T., Ryu, H., Uemura, K. Subarachnoid hemorrhage impairs cerebral blood flow response to nitric oxide but not to cyclic GMP in large cerebral arteries, *Brain Res.* 757(1):1-9, 1997.
41. Iadecola, C., Zhang, F., Xu, X. SIN-1 reverses attenuation of hypercapnic cerebrovasodilation by nitric oxide synthase inhibitors, *Am J. Physiol.* 267(1Pt 2):228-235, 1994.
42. Bakalova, R., Matsuura, T., Kanno, I. The cyclooxygenase inhibitors indomethacin and Rofecoxib reduced regional cerebral blood flow evoked by somatosensory stimulation in rats, *Exp. Biol. Med.* 227(7):465-473, 2002.
43. Okamoto, H., Ito, O., Roman, R.J., Hudetz, A.G. Role of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 endotoxin-induced cerebral hyperemia, *Stroke* 29(6):1209-1218, 1998.