

四物湯合竹瀝이 국소 뇌혈류량과 평균 혈압에 미치는 실험적 연구

조영림 · 정현우*

동신대학교 한의과대학 병리학교실

Experimental Study of *Samul-tang Extract and Bambusae caulis in liquamen* on the Regional Cerebral Blood Flow and Mean Arterial Blood Pressure in Normal Rats

Young Lim Cho, Hyun Woo Jeong*

Department of Pathology, College of Oriental Medicine, Dongshin University

This study was designed to investigate the effects of *Samul-tang Extract and Bambusae caulis in liquamen*(SBE) on the changes in regional cerebral blood flow (rCBF) and mean arterial blood pressure (MABP) in normal rats. The results were as follows ; SBE significantly increased rCBF in a dose-dependent manner, and increased MABP in a dose-dependent manner. This result suggests that SBE significantly increased rCBF by dilating pial arterial diameter. Increase of SBE-induced rCBF was significantly inhibited by pretreatment with indomethacin (1 mg/kg, i.p.), an inhibitor of cyclooxygenase and increase of SBE-induced rCBF was inhibited by pretreatment with methylene blue (10 μg/kg, i.p.), an inhibitor of guanylate cyclase. Increase of SBE-induced MABP was significantly increased by pretreatment with methylene blue but increase of SBE-induced MABP was decreased by pretreatment with indomethacin. These results suggested that the action of SBE was mediated by cyclooxygenase.

Key words : *Samul-tang Extract, Bambusae caulis in liquamen*, regional cerebral blood flow, mean arterial blood pressure, indomethacin, methylene blue, cyclooxygenase

서 론

노령인구의 증가와 식생활의 변화 등으로 뇌혈관 질환은 압 다음으로 사망률이 높고^{1,2)}, 다른 질환과 달리 운동 장애나 신경학적 후유 장애가 나타나 사회적 손실이 높기 때문에³⁾ 많은 관심을 갖고 있다.

뇌는 생명을 유지시켜주는 중추적인 역할을 하는 장기로 전체 혈액량 중 18%(분당 50~60 ml/100 mg씩, 700~800 ml)를 공급 받고^{4,5)}, 뇌혈류량은 뇌관류압 (혈압)와 뇌혈관의 직경에 비례하기 때문에^{6,7)} 정상적으로 유지되기 위해서는 뇌관류압과 뇌혈관의 직경 변화가 유기적으로 작용해야 한다⁸⁾. 뇌혈류량의 감소는 뇌 안에서 유발된 허혈의 위치, 기간, 정도에 따라 복잡한 과정이 발생

되는데^{9,10)}, 만약 뇌혈류량이 20%이하로 감소하게 되면 생화학적 반응들이 일어나 허혈성 뇌손상이 유발되어 신경계 손상을 포함한 뇌기능 장애나 뇌조직의 손상이 비가역적으로 나타난다^{4,11,12)}.

혈관은 혈관내피세포에서 생성되는 prostaglandin과 endothelium-derived relaxing factor (EDRF) 등으로 평활근이 이완됨으로써 직경이 확장되게 되는데, prostaglandin은 세포막에서 유리되는 arachidonic acid가 cyclooxygenase를 활성화시켜 생성되고, cGMP는 EDRF 중 하나인 nitric oxide (NO)가 혈관에서 guanylate cyclase를 활성화시켜 증가됨으로써 혈관이 확장된다¹³⁻¹⁶⁾.

四物湯은 陳의 『太平惠民和劑方』¹⁷⁾에 최초로 補血活하는 血病의 대표적 方劑¹⁸⁾로 수록되어 있고, 노화 방지¹⁹⁾, 빈혈^{20,21)} 및 혈관 이완 효과²²⁾ 등이 있어 血을 보충하고 조절함으로써²³⁾ 肝腎不足이나 腎精虧虛로 인한 질병을 억제한다¹⁹⁾.

竹瀝은 대나무과에 속한 솜대의 莖을 불에 구어서 빼낸 液汁²⁴⁾으로, 중풍으로 인한 언어장애나 의식장애 등이 나타날 때

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

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

· 접수 : 2007/10/23 · 채택 : 2007/11/26

활용되고²⁵⁾, 약리 작용을 보면 평활근 이완작용과 혈관 확장작용²⁶⁾, 관상 동맥 관류량 증가 및 좌심실 수축 및 이완 작용²⁷⁾에 관여하는 것으로 알려져 있다.

최근, 뇌혈류에 대한 연구 동향을 살펴보면, 정 등²⁸⁾은 石菖蒲를, 강 등²⁹⁾은 小茴香을 이용하여 정상 흰쥐의 뇌혈류역학 변화를, 박 등³⁰⁾은 八物湯을 이용하여 중뇌동맥 폐색으로 유발된 뇌허혈 흰쥐의 불안정한 국소 뇌혈류량 및 뇌연막동맥 직경 변동을 안정적으로 개선되었음을 보고하였다. 죽력을 혼합한 혼합물을 이용한 연구도 진행되고 있는데, 김 등^{31,32)}은 대나무 추출액과 죽력을 혼합한 혼합물을 이용하여, 이 등³³⁾은 육군자탕에 죽력을 혼합한 혼합물을 이용하여 혈관 확장 억제제 등을 이용, 뇌혈류역학의 작용기전을 보고하였다.

그러나 사물탕과 죽력이 혈관 이완 등에 관여하고, 죽력이 타 약물과 혼합되었을 때 뇌혈관을 확장시켜 뇌허혈에 이용될 수 있음이 보고되었으나 아직까지 사물탕에 죽력을 혼합한 혼합물을 이용한 연구는 접하지 못하였다.

이에 사물탕에 죽력을 혼합한 혼합물이 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량과 평균 혈압에 미치는 효과와 혈관 확장 억제제인 인도메타신과 메틸렌블루를 전처치한 후 변화되는 뇌혈류역학을 관찰한 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 고형사료와 물을 충분히 공급하면서 실험실 환경 (실내온도 24±2℃, 습도 55±5%, 12시간 명암주기)에 1주일 이상 적응시킨 후 사용하였다.

2) 약제

(1) 四物湯

실험에 사용된 四物湯은 『方藥合編』³⁴⁾에 수록된 처방을 근거로 동신대학교 부속 광주한방병원에서 구입하였고, 사물탕의 구성약물 분량 및 생약명²⁴⁾은 다음과 같았다 (Table 1).

Table 1. Prescription of Yukgunja-tang

Herbs	Quantity (g)
熟地黄 <i>Rehmanniae radix preparat</i>	5.0
白芍藥 <i>Paeoniae radix alba</i>	5.0
川芎 <i>Cnidii rhizoma</i>	5.0
當歸 <i>Angelicae gigantis radix</i>	5.0
Totally	20.0

(2) 竹瀝

실험에 사용된 죽력²⁴⁾ (*Bambusae caulis in liquamen*)은 죽력 원액 (Original *Bambusae Caulis in Liquamen*, OBCL, 진영상사 : 특허출원번호 제 98-400625호)을 죽력 중량 대비 10% 활성탄 (200~250 mesh, Yakuri pure chemical Inc. Japan)으로 흡착시킨 후 자체 제작한 상압 증류장치를 이용하여 108℃에서 상압 증류

하여 추출되는 액 가운데 초기와 후기 증류액 각각 10%를 제거하고 중간의 80%만을 취하였다. 황토 가마에서 고온 추출 공법에 의하여 추출되었고 여과 정제된 정제 죽력의 물리 화학적 특성은 아래와 같았다 (Table 2, 3, Fig. 1).

Table 2. Physical & chemical properties of BCL

Item Kind	content of soluble tar(%)	transparency (680 nm)	pH	den-sity	hue's demarcation			smell
					L	a	b	
OBCL	0.674	0.151	4.00	1.012	55.57	33.37	-15.11	burn
BCL	0.015	0.036	2.32	1.008	99.83	-0.22	1.22	burn

OBCL : Original *Bambusae Caulis in Liquamen*, BCL : *Bambusae Caulis in Liquamen*, L : degree of light and shade, a : degree of red, b : degree of yellow

Table 3. Chemical constituents of BCL

No	RT (min)	Mw (g)	Compound	Area
1	0.658	32	Methanol	-
2	2.792	46	Ethanol	△
3	3.050	58	Propanol	△
4	3.692	60	Acetic acid	○
5	5.640	104	Propanoic acid	△
6	7.510	88	Hydroxy buthanone	-
7	8.550	96	Furaldehyde	-
8	11.36	86	Furanone	-
9	15.14	94	Phenol	-
10	16.49	110	Cyclopentanone	-
11	17.50	108	o-Cresol	-
12	18.23	108	m,p-Cresol	-
13	18.46	124	Mepoxyphenol	-
14	21.65	122	Dimethylphenol	-
15	26.50	139	Nitrophenol	-

RT : Retention time, Mw : Molecular weight, * - : non detect, △ : trace, ○ : larger than 20,000 cps

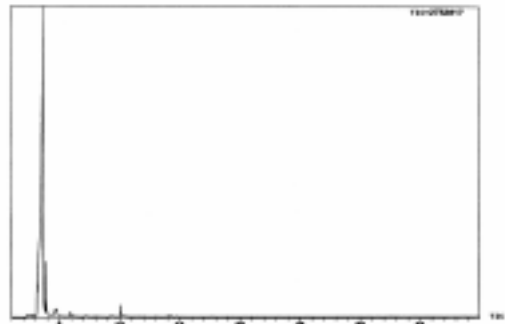


Fig. 1. Identification of BCL by Gaschromatography.

2. 방법

1) 시료의 조제

四物湯 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 죽력 1.0 ml을 혼합한 후 동결 건조시켜 6.88 g의 건조분말 (*Samul-tang Extract and Bambusae caulis in liquamen*, SEB)을 얻었다.

2) 정상 흰쥐의 뇌혈류역학 변화 관찰

(1) 국소 뇌혈류량 변화 측정

흰쥐를 stereotaxic frame (DKI, U.S.A.)에 고정시키고 정중

선을 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 사물탕합죽력의 건조분말 (SEB)을 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 (regional cerebral blood flow, rCBF)을 각각 30분 동안 측정하였다³⁵⁾.

(2) 평균 혈압 변화 측정

흰쥐를 우레탄 (1 g/kg, i.p.)으로 마취시킨 후 체온이 37~38°C로 유지될 수 있도록 heat pad 위에 복외위로 고정시켰다. 사물탕합죽력 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 측정하였다³⁵⁾.

3) 정상 흰쥐의 뇌혈류역학 변화에 미치는 기전 관찰

사물탕합죽력 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. 2) 전처치한 후 사물탕합죽력 건조분말 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 측정하였다¹³⁾.

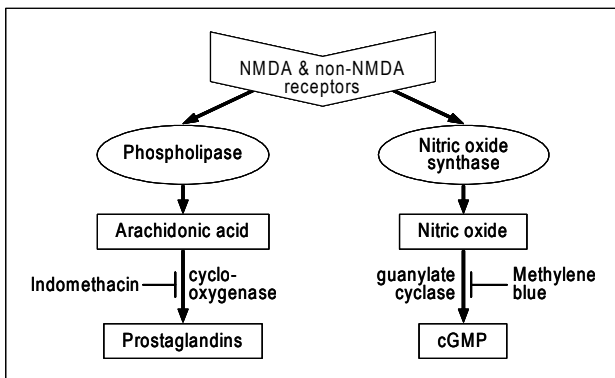


Fig. 2. Mechanisms of action of indomethacin and methylene blue as inhibitors of cyclooxygenase and guanylate cyclase, respectively.

3. 통계처리

사물탕합죽력 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. 사물탕합죽력이 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량 및 평균 혈압에 미치는 효과

사물탕합죽력이 국소 뇌혈류량 및 평균 혈압에 미치는 효과를 알아보기 위하여 사물탕합죽력 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.

사물탕합죽력 건조분말을 투여하지 않은 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량 기저치를 100.00±4.74%로 환산하였을 때, 사물탕합죽력 건조분말 0.01 mg/kg을 투여하였을 때의 국소 뇌혈류량은 109.27±5.99%로 기저치보다 증가되었고, 0.1 mg/kg을 투여하였을 때의 국소 뇌혈류량은 123.48±4.65%로 기저치보다 유의성 (P<0.01)있게 증가되었으며, 1.0 mg/kg과 10.0 mg/kg을 투여하였을 때의 국소 뇌혈류량은 각각 131.24±2.34%와 141.52±5.89%로 투여 용량에 비례하여 기저치보다 유의성 (P<0.001)있게 증가되었다.

사물탕합죽력 건조분말을 투여하지 않은 정상 흰쥐의 평균 혈압 기저치를 100.00±2.60%로 환산하였을 때, 사물탕합죽력 건조분말을 용량별로 투여하였을 때의 평균 혈압은 각각 100.00±2.64%, 99.96±3.89%, 100.62±2.95%, 104.29±3.48%로 고용량 투여시 기저치에 비해 증가되었다(Fig. 3).

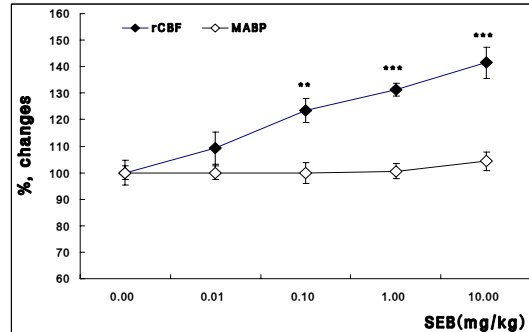


Fig. 3. Effects of SEB on the rCBF and MABP in normal rats. SEB : Samul-tang Extract and Bambusae caulis in liquamen freeze dried powder, rCBF : regional cerebral blood flow, MABP : mean arterial blood pressure. The data are expressed as Mean±SE of 6 experiments. * : Statistically significant compared with 0 mg/kg group (* : p<0.05, ** : p<0.01)

2. 사물탕합죽력이 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량 작용기전 관찰

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

인도메타신을 전처치하고 사물탕합죽력 건조분말을 투여하지 않았을 때의 국소 뇌혈류량 기저치를 100.00±6.59%라 하였을

때, 인도메타신을 전처치한 후 사물탕합죽력 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 101.24±7.77%, 113.14±8.45%, 121.45±8.84%, 128.74±8.71%로 투여 용량에 비례하여 증가되었으나 대조군의 국소 뇌혈류량 변화보다는 유의성 (P<0.05)있게 감소되었다.

메틸렌블루를 전처치하고 사물탕합죽력 건조분말을 투여하지 않았을 때의 국소 뇌혈류량 기저치를 100.00±4.62%라 하였을 때, 메틸렌블루를 전처치한 후 사물탕합죽력 건조분말을 용량별로 투여한 메틸렌블루 처리군의 국소 뇌혈류량은 각각 105.83±6.21%, 111.55±9.90%, 115.70±11.77%, 119.98±13.77%로 투여 용량에 비례하여 증가되었으나 대조군의 국소 뇌혈류량 변화보다는 감소되었다(Fig. 4).

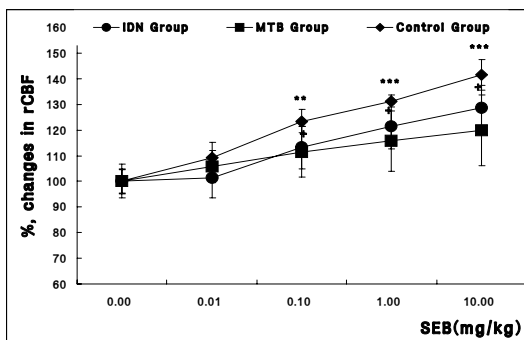


Fig. 4. Effects of pretreatment with indomethacin and methylene blue on the SEB-induced changes in rCBF in normal rats. IDN Group : indomethacin (1 mg/kg, i.p.) treated group, MTB Group : methylene blue (10 µg/kg, i.p.) treated group, Control Group : non-treated group. The data are expressed as Mean±SE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

3. 사물탕합죽력이 정상 흰쥐의 평균 혈압 작용기전 관찰

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

인도메타신을 전처치하고 사물탕합죽력 건조분말을 투여하지 않았을 때의 평균 혈압 기저치를 100.00±4.35%라 하였을 때, 인도메타신을 전처치한 후 사물탕합죽력 건조분말을 용량별로 투여한 인도메타신 처리군의 평균 혈압은 각각 99.70±3.86%, 99.68±4.02%, 100.57±4.14%, 100.88±3.86%로 투여 용량에 비례하여 대조군의 변화보다 감소되었다.

메틸렌블루를 전처치하고 사물탕합죽력 건조분말을 투여하지 않았을 때의 평균 혈압 기저치를 100.00±7.38%라 하였을 때, 메틸렌블루를 전처치한 후 사물탕합죽력 건조분말을 용량별로 투여한 메틸렌블루 처리군의 평균 혈압은 각각 102.06±11.55%, 102.55±11.22%, 104.68±11.57%, 105.30±10.76%로 투여 용량에 비례하여 증가되었고, 대조군의 평균 혈압 변화보다 유의성

(P<0.05)있게 증가되었다(Fig. 5).

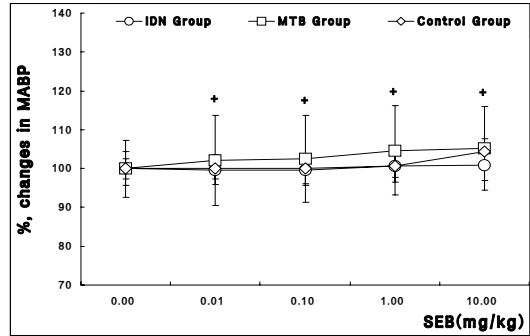


Fig. 5. Effects of pretreatment with indomethacin and methylene blue on the SEB-induced changes in MABP in normal rats. The data are expressed as Mean±SE of 6 experiments. Legends are the same as Fig. 4.

고 찰

四物湯은 陳의 『太平惠民和劑局方』¹⁷⁾에서 부인들의 질환을 다스리는 처방으로 최초로 수록된 이후 補血活血하는 血病의 대표적인 方劑로 활용되었다¹⁸⁾. 사물탕을 구성하는 약물들의 효능²⁴⁾을 살펴보면 補血和血하여 血虛頭痛이나 眩暈 등에 활용되는 當歸, 滋陰補血하여 心悸怔忡, 眩暈이나 耳鳴 등에 사용되는 熟地黃, 養血柔肝하여 四肢攣急 등에 활용되는 白芍藥 그리고 活血行氣하여 血虛頭痛이나 風濕痺證 등에 사용되는 川芎으로 구성되어 최근에는 인체를 구성하는 영양물질 대사의 근본인 혈을 보충하고 조절하는 전문적인 효능이 있는 처방²³⁾으로 肝腎不足이나 腎精虧虛로 질병이 발생되는 것을 억제하거나 노화를 방지하는데 활용된다¹⁹⁾.

竹瀝²⁴⁾은 대나무과에 속한 솜대의 莖을 불에 구워서 빼낸 液汁으로, 신선한 竹稈을 30~50 cm로 잘라서 양끝의 마디를 제거하고 새로로 쪼갠 것을 선반에 걸쳐 놓고 불로 구어 양끝에서 흘러 내린 액체를 말한다. 죽력은 淸熱豁痰하고 鎮痙通竅하여 중풍으로 인한 언어장애나 의식장애 등이 나타나는 응급시 또는 전광 등에 활용되며²⁵⁾, 흉통을 主訴症로 하는 순환기 질환에도 다용된다³⁶⁾.

뇌는 생명을 유지시켜주는 중추적인 역할을 하는 장기로 무게는 체중의 2%에 해당되지만 전체 혈액량이 있어서는 18%를 공급받는다⁴⁾. 공급되는 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^{6,7)}. 정상적인 뇌혈류량이 유지되기 위해서는 뇌관류압과 뇌혈관의 직경 변화가 유기적으로 작용해야 한다. 즉, 혈압이 하강될 경우에는 뇌혈관이 확장되어야 하고, 혈압이 상승하게 될 경우에는 뇌혈관은 반대로 수축되어야 한다⁸⁾.

뇌로 공급되는 혈류는 정상적으로 분당 50~60 ml/100 mg씩, 700~800 ml가 흐르지만⁵⁾ 만약 뇌로 공급되는 혈류량이 20%이하로 감소되면 충분한 양의 혈액이 뇌로 관류되지 못하거나 혈액 내 산소 농도가 떨어지게 됨으로써 산소와 글루코스 등의 공급이 떨어지고, 일련의 생화학적 반응들이 일어나 신경세포에 필요한

에너지를 방해하는 다양한 기전들이 발생하여 허혈성 뇌손상이 유발되며, 이것이 5분 이상 경과될 경우 신경계 손상을 포함한 뇌 기능 장애나 뇌조직의 손상이 비가역적으로 나타나게 된다^{4,11,12}.

뇌혈류량의 감소는 뇌 안에서 유발된 허혈의 위치, 기간, 정도에 따라 일련의 복잡한 병리-생리학적 과정이 발생하는데^{9,10}, 그 중 허혈로 인해 에너지가 고갈되면 신경세포의 탈분극이 일어나게 되고, 세포내로 물의 유입이 증가되며, 산소유리기가 생성됨으로써 뇌조직에 구조적인 이상을 초래시키게 됨으로써 뇌 부종이 발생되게 된다³⁷⁻³⁹.

뇌혈관 질환은 노령인구의 증가와 식생활의 변화 등으로 각종의 성인병 및 노인성 질환들과 함께 그 발생빈도가 점차 증가되어 1998년에는 사망자 중 14.3%에 해당되었지만 최근에는 압도적으로 사망률이 높고, 단일질환으로는 1위를 차지할 정도로 증가되었다¹². 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 때문에³ 많은 관심을 갖고 있다.

최근까지 발표된 뇌혈류에 대한 연구 보고를 살펴보면, 석창포²⁸와 소회향²⁹ 등의 단일 약물이 뇌혈관을 확장시켜 뇌혈류량을 유의하게 증가시켰음이 밝혀졌고, 當歸芍藥散⁴⁰은 중뇌동맥 폐색으로 유발된 뇌허혈 흰쥐에서 변화되는 여성 호르몬 분비와 뇌위축에 대한 유의한 효과가 있음이, 전침 자극과 운동치료 등⁴¹이 뇌허혈로 인한 중풍 모델 흰쥐의 신경계에 미치는 유의한 영향이 있음이, 八物湯³⁰이 cyclooxygenase와 관련되어 뇌혈류역학 변동을 개선시켜 허혈로 인한 뇌손상에 사용될 수 있음이 알려졌다.

사물탕에 관련된 연구 동향을 살펴보면, 조 등¹⁹은 QRS와 free radical을 측정한 결과 사물탕이 자궁 등의 생식기 기능과 면역기능 등에 유의한 효과를 나타내어 노화 방지에 활용될 수 있음을 보고하였고, 김 등^{20,21}은 phenylhydrazine으로 유발된 빈혈 흰쥐에서 삼투압에 대한 변형과 저항을 개선시켰으므로 울혈에 영향을 미쳐 항빈혈 효과가 있음을 보고하였으며, 김 등²²은 참當歸를 이용한 四物湯이 혈관을 이완시키는 효과가 있음을 보고하였다.

죽력을 이용한 연구를 보면, 홍 등²⁶은 죽력이 진경작용, 평활근 이완작용, 혈관 확장작용과 혈압 강하작용 및 진해작용이 있음을 보고하였고, 김 등²⁷은 죽력이 좌심실의 수축력과 이완력, 관상 동맥 관류량, lactate dehydrogenase 등에 유의한 영향을 나타내었음을 보고하였다. 또한 죽력을 혼합한 혼합물을 이용한 연구도 진행되었는데, 김 등^{31,32}은 대나무 추출액과 죽력을 혼합한 결과 guanylate cyclase와 관련되어 국소 뇌혈류량을 유의성 있게 증가시켰고, 뇌허혈 상태에서도 유의성 있게 불안정한 뇌혈류 변동을 개선시켰다고 보고하였으며, 이 등³³도 육군자탕에 죽력을 혼합한 혼합물이 guanylate cyclase와 관련되어 뇌혈관을 확장시켰으므로 뇌혈류를 증가시켜 뇌혈류가 감소되는 허혈성 질환에 응용될 수 있을 것이라 보고하였다.

이에 저자는 최근의 연구 동향을 볼 때, 뇌혈류 질환에 대한 관심이 지대하고, 사물탕과 죽력이 혈관 이완작용 등에 관여하며, 죽력을 타 약물과 혼합한 결과에서도 뇌혈관을 확장시켜 뇌허혈에 이용될 수 있음이 보고되어 사물탕에 죽력을 혼합한 혼합

물이 정상 흰쥐의 뇌혈류역학에 미치는 작용기전을 관찰하였다.

사물탕합죽력이 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량 및 평균 혈압에 미치는 효과를 관찰하기 위하여 사물탕합죽력을 용량별 (0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg, i.p.)로 투여한 결과 국소 뇌혈류량은 투여 용량에 비례하여 유의성 있게 증가되었고, 평균 혈압은 투여 용량이 저용량일 때는 변화되지 않았으나 고용량을 투여하였을 때는 기저치보다 증가되었다(Fig. 3). 이는 뇌혈류량이 평균 혈압과 뇌혈관의 직경에 비례한다는 것^{6,7}에 비추어 볼 때, 사물탕합죽력이 평균 혈압에 작용하기 보다는 뇌혈관의 직경을 확장시킴으로써 국소 뇌혈류량이 유의하게 증가시킨 것으로 생각된다.

혈관 직경의 확장은 혈관내피세포에서 생성되는 prostaglandin과 endothelium-derived relaxing factor (EDRF) 등으로 평활근이 이완됨으로써 이루어지고^{14,15}, 혈압은 심장의 박동수와 수축력, 말초혈관, 평활근의 긴장도 및 생체내 내인성 활성물질 등에 의해 조절된다^{7,42}. 이 중 nitric oxide (NO)는 혈관 확장에 관여하는 EDRF 중 하나^{13,14}로 혈소판과 혈관에서 guanylate cyclase를 활성화시켜 세포내 2차 전령 물질인 cGMP의 양을 증가시킴으로써 혈관 확장을 일으키고 혈관 내피세포나 혈소판끼리의 부착 및 응집을 억제시키는 작용을 하며^{15,16}, prostaglandin은 세포막에서 유리되는 arachidonic acid가 cyclooxygenase에 의하여 생성됨으로써 혈소판의 응집을 억제시키고 심박출량과 각 장기로 공급되는 혈류를 증가시킨다¹³.

사물탕합죽력 투여로 유의성 있게 증가된 국소 뇌혈류량이 뇌혈관의 직경 확장에 의한 것인지에 대하여 알아보하고자 혈관 확장 억제제를 전처치한 결과, cyclooxygenase의 억제제인 인도메타신⁴³을 전처치하였을 때는 대조군의 국소 뇌혈류량보다 유의성 있게 억제되었고, guanylate cyclase의 억제제인 메틸렌블루⁴⁴를 전처치하였을 때도 대조군의 국소 뇌혈류량보다 감소되었다(Fig. 4). 그러나 사물탕합죽력을 고용량 투여하였을 때 증가된 평균 혈압은 인도메타신을 전처치하였을 때 대조군의 변화보다 감소된 반면 메틸렌블루를 전처치하였을 때 대조군의 변화보다 오히려 유의성 있게 증가되었다(Fig. 5).

이와 같은 결과는 Shin 등⁴⁵⁻⁴⁷이 메틸렌블루 전처치로 국소 뇌혈류량이 감소되는 것은 cGMP의 생성효소인 guanylate cyclase와 관련이 있다고 보고와 Bakalova⁴⁸와 Okamoto 등⁴⁹이 인도메타신 처치로 국소 뇌혈류량이 감소되는 것은 cyclooxygenase와 관련이 있다고 보고한 것 등에 미루어 볼 때, 사물탕합죽력 투여로 유의성 있게 증가된 국소 뇌혈류량은 guanylate cyclase와 cyclooxygenase가 활성화되어 뇌혈관이 확장된 결과라 생각되지만 평균 혈압과 연계하여 고찰해 보면, cyclooxygenase를 전처치하였을 때 사물탕합죽력 투여로 증가된 평균 혈압보다 더욱 증가되었기 때문에 cyclooxygenase보다 guanylate cyclase와 관련된다 생각된다. 이는 박 등³⁰이 사물탕에 사군자탕을 합방한 八物湯의 작용기전이 cyclooxygenase와 관련이 있다고 보고한 것과 김 등^{31,32}과 이 등³³이 보고한 것을 비교하여 볼 때, 사물탕합죽력의 작용기전이 오히려 본방보다는 죽력의 영향이 더욱 큰 것으로 생각된다. 그러나 사물탕의 작용기전이 밝혀지지 않았기 때문에 이에 대한 연구는 더욱 지속적

으로 진행되어야 할 것으로 생각된다.

이와 같은 결과들을 통해서 볼 때, 정상 흰쥐에서 guanylate cyclase와 관련되어 국소 뇌혈류량을 유의성 있게 변화시킨 사물탕 합죽력은 뇌허혈시에도 국소 뇌혈류량의 변동을 유의하게 개선시킴으로써 허혈로 인한 뇌손상을 억제할 수 있을 것으로 생각된다.

결 론

사물탕합죽력이 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량 및 평균 혈압에 미치는 효과를 관찰하고, 그 작용기전을 알아보기 위하여 cyclooxygenase의 억제제 인도메타신과 guanylate cyclase의 억제제 메틸렌블루를 전처치한 후 변화되는 국소 뇌혈류량과 평균 혈압을 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

사물탕합죽력은 투여 용량에 비례하여 국소 뇌혈류량을 유의성 있게 증가시켰고, 평균 혈압도 고용량 투여시 증가되었다. 사물탕합죽력 투여로 유의성 있게 증가된 국소 뇌혈류량은 혈관 확장 인자인 prostaglandin 생합성 효소인 cyclooxygenase의 억제제인 인도메타신과 cGMP 생합성 효소인 guanylate cyclase의 억제제인 메틸렌블루를 전처치하였을 때 유의성 있게 감소되었다.

사물탕합죽력 투여로 유의성 있게 증가된 평균 혈압은 인도메타신을 전처치하였을 때 대조군의 변화보다 유의성 있게 감소되었지만 메틸렌블루를 전처치하였을 때는 대조군의 변화보다 유의성 있게 증가되었다.

이상의 결과, 사물탕합죽력은 prostaglandin 생합성 효소인 cyclooxygenase와 관련되어 뇌혈관을 확장시킴으로써 국소 뇌혈류량을 증가시키는 것으로 생각된다.

참고문헌

1. 나영설, 윤상협, 민병일. 최근 뇌졸중에 대한 역학적 고찰, 경희의학 7: 280-286, 1991.
2. 통계청. 2004년 사망원인통계 결과, 2005.
3. 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.
4. 의과대학 신경해부학교수 편. 증례를 통한 임상신경해부학. 한우리, 서울, p 191, 1998.
5. 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.
6. 서울대학교 의과대학 내과학교실편. 내과학. 군자출판사, 서울, pp 146-158, 1996.
7. 金祐謙. 인체의 생리. 서울대학교 출판부, 서울, pp 30-47, 107-118, 1985.
8. 대한신경외과학회. 신경외과학. 중앙문화사, 서울, pp 150-156, 275-279, 284-285, 299, 1997.
9. Dirnagl, U., Ladecola, C. and Moskowitz, M.A.

Pathobiology of ischemic stroke ; An integrated view, Trends Neurosci. 22(9):391-397, 1999.

10. Traystman, R.J. Animal models of focal and global cerebral ischemia, ILAR J. 44(2):85-95, 2003.
11. 이경은, 김경환. 허혈, 재관류 손상에서 뇌조직 아민 변동과 Free Radical과의 관련성, 大韓神經科學會誌 8(1):2-8, 1990.
12. 대한병리학회. 병리학. 고문사, 서울, pp 87-99, 1263-1264, 1994.
13. 김경환. 이우주의 약리학 강의(제4판), 의학문화사, 서울, pp 82, 120-124, 146, 355, 397, 404, 432-442, 1998.
14. 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.
15. 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.
16. Shibuki, K. and Okada, D. Endogenous nitric oxide release required for long term synaptic depression in the cerebellum, Nature 349: 326-328, 1991.
17. 陳師文. 太平惠民和劑局方. 人民衛生出版社, 北京, pp 310-311, 1985.
18. 汪 昂. 醫方集解. 文光圖書有限公司, 台北, pp 144-149, 1991.
19. 조기용, 유동렬. 四君子湯 및 四物湯이 인체과동과 활성산소에 미치는 영향에 관한 실험적 연구, 대전대학교 한의학연구소 논문집 9(1):305-317, 2000.
20. 金相佑, 李京燮, 宋炳基. 四物湯 구성 약물이 貧血 및 飢餓에 미치는 영향에 관한 연구, 大韓韓方婦人科學會誌 11(2):1-28, 1998.
21. Jong Hoon, R., Chang Soo, Y. The effects of Sa-Mul-Tang, a Traditional Chinese Medicine, on Phenylhydrazine-induced Anemic Rats, The Journal of Applied Pharmacology 9(1):109-114, 2001.
22. 김형환, 이주호, 이재현, 안덕균, 박성규. 當歸의 종류에 따른 四物湯이 白鼠의 胸部大動脈 血管弛緩에 미치는 영향. 大韓本草學會誌 16(2):29-34, 2001.
23. 白承嬉, 李京燮, 宋炳基. 四物湯과 血 概念의 관계. 大韓韓方婦人科學會誌 11(1):31-47, 1998.
24. 全國韓醫科大學 本草學教授 共編. 本草學. 永林社, 서울, pp 409-410, 467-468, 578-583, 1999.
25. 金永安, 卞一. 中풍치료에 응용되는 竹瀝과 地龍의 효능에 대한 문헌적 고찰. 대전대학교 한의학 연구소 논문집 2(1):91-104, 1993.
26. 홍남두, 김종우, 최승기, 김남재, 손정근. 竹瀝의 약리작용에 관한 연구(제1보). 경희약대논문집 10: 69-75, 1982.
27. 김상수, 고창남, 조기호, 김영석, 배형섭, 이경섭. 죽력이 흰쥐의 적출심장에 미치는 영향. 경희의학 14(1):89-103, 1998.
28. 정현우, 강성용, 백승화. 식창포가 혈압 및 국소 뇌혈류량에 미치는 영향. 대한본초학회지 14(2):81-88, 1999.

29. 김남순, 강성용, 정현우. 소회향이 흰쥐의 국소뇌혈류량 및 평균 혈압에 미치는 영향. *동의생리병리학회지* 21(3):652-657, 2007.
30. 박철훈, 김계엽, 정현우. 八物湯이 뇌혈류역학 변화에 미치는 작용기전. *동의생리병리학회지* 18(6):1714-1722, 2004.
31. 김천중, 정현우, 장경선, 조수인, 김계엽. 대나무 추출액과 죽련의 혼합물이 국소 뇌혈류량 및 평균 혈압에 미치는 영향. *동의생리병리학회지* 20(3):575-580, 2006.
32. 김천중, 정현우, 김계엽. 竹瀝과 대나무 추출액의 혼합물이 뇌혈류 및 혈압에 미치는 작용기전. *동의생리병리학회지* 20(6):1612-1619, 2006.
33. 이석진, 정현우. 六君子湯과 竹瀝 혼합물이 국소 뇌혈류량과 평균 혈압에 미치는 효과. *동의생리병리학회지* 21(1):54-61, 2007.
34. 黃度淵. 證脈·方藥合編. 南山堂, 서울, pp 199-200, 1985.
35. 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.
36. 이경섭. 竹茹湯·加味竹茹湯이 혈압·혈당에 미치는 영향. 경희대학교 대학원, 1979.
37. Zweifler, R.M. Management of acute stroke, *South Med. J.* 96(4):380-385, 2003.
38. Adams, H., Adams, R., Del Zoppo. G. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke ; 2005 guidelines update a scientific statement from the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association, *Stroke* 36(4):916-923, 2005.
39. 서울대학교 의과대학 방사선과학교실. 신경방사선과학. 일조각, 서울, p 153, 2004.
40. 최재영, 이원철, 윤상협. 흰쥐의 중뇌동맥 폐쇄후 當歸芍藥散 투여가 여성호르몬 및 뇌위축에 미치는 영향, *한방성인병학회지* 4(1):70-154, 1998.
41. 유영대, 김기도, 천진성, 김계엽, 정현우. 전침자극과 운동치료가 허혈성 뇌졸중 백서모델의 신경계에 미치는 영향, *동의생리병리학회지* 20(4):1014-1020, 2006.
42. 이문호 외. 內科學(上), 學林社, 서울, pp 77-81, 1986.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.