

천마의 식품학적 활용을 위한 기초 연구
-포제천마 열수 추출물이 국소 뇌혈류량과 혈압에 미치는 영향 -

박성혜¹ · 조좌형² · 안병용^{3*}

¹명지대학교 산업대학원 식품양생학과, ²국립익산대학 식품외식조리과, ³국립익산대학 약재개발학과

A Study on the Application of *Gastrodiae rhizoma* for Food Stuffs
- Effects of *Gastrodiae rhizoma* on the Regional Cerebral Blood Flow
and Blood Pressure -

Sung-Hye Park¹, Choa-Hyoung Cho² and Byung-Yong Ahn^{3*}

¹Major of Oriental Medicinal Diet Therapy, Dept. of Diet & Health Care,
Graduate School of Industrial Technology, Myungji University, Youngin 449-728, Korea

²Dept. of Food Science, Iksan National College, Iksan 570-752, Korea

³Dept. of Herb Science, Iksan National College, Iksan 570-752, Korea

Abstract

This study was performed to provide basic data for predicting the usefulness of *Gastrodiae rhizoma* as a materials for functional foods. Changes in regional cerebral blood flow(rCBF) and blood pressure(BP) were measured in rats, following the intravenous injection of processed *Gastrodiae rhizoma* water extract. In its processing, we used rice water, *Sclerotium Poriae Cocos* and *Radix Ligustici Chuanxiong*. The rCBF and BP measurements were continually monitored by a laser-doppler flowmeter and a pressure transducer in the anesthetized adult Sprague-Dawley rats for approximately about two to two and a half hours, through a data acquisition system composed of a MacLab and Macintosh computer. The results of the experiment are as follows: the processed *Gastrodiae rhizoma* significantly increased changes in rCBF in the rats. The rCBF with processed *Gastrodiae rhizoma* did not change by pretreatment with propranolol, atropin, methylene blue, and indomethacin. But the rCBF of the processed *Gastrodiae rhizoma* was increased by pretreatment with L-NNA. The processed *Gastrodiae rhizoma* significantly decreased the changes in BP. However, BP with the processed *Gastrodiae rhizoma* did not change by pretreatment with propranolol, atropin, methylene blue and indomethacin. On the other hand, BP decreased with the processed *Gastrodiae rhizoma* pretreatment with L-NNA. These results indicate that processed *Gastrodiae rhizoma* might increase the rCBF and the BP which are related to nitric oxide synthesis. Also these results indicate that the used of processed *Gastrodiae rhizoma* in safe, as well as clinically applicable in diet therapy for cerebral related disease and hypertension.

Key words : Regional cerebral blood flow, blood pressure, processed *Gastrodiae rhizoma*, food material.

서 론

천마(天麻, *Gastrodiae rhizoma*)는 난초과에 속하는 다년생 초본인 천마(*Gastrodiae elata* Blume)의 뿌리를 지칭하는 것으로 적근(赤根), 귀독우(鬼督郵), 신초(神草), 정풍초(定風草) 등의 이름으로 부르기도 하며(Ku BH 1991, 한국생약교수협의회 2002), 주로 고혈압, 두통, 마비, 신경성 질환, 당뇨병 등의 심각한 성인병뿐 아니라 스트레스, 피로 등의 증상에 대하여 효능이 있는 것으로 알려져 있다(허준 1991, 문관심

1991). 또한, 천마는 신농본초경, 약성론 등의 한의학 서적에서 무독한 것으로 분류하고 있고(중약대사전편찬위원회 1997) 우리나라의 민가에서도 일찍부터 천마를 두통, 현기증, 수족마비, 중풍, 전간 등을 치료하는데 이용하여 왔다(Lee et al 2002a). 중국과 우리나라 등의 동양권에서는 천마의 약리학적 효능에 대한 과학적 연구(Huang ZL 1985, Wu et al 1989, Huang JH 1989, Kim et al 1994, Paik et al 1995, Ha et al 1997, Kim et al 2001, Kang et al 2002)가 활발히 이루어지고 있으나 성분이나, 정확한 약리 작용에 대한 연구는 미비한 실정이다. 2000년 9월 1일부터 식품 원료로 사용이 가능해짐에 따라 생리활성과 관련된 연구뿐만 아니라 식품학적인 접

* Corresponding author : Sung-Hye Park, Tel : +82-63-850-0743, Fax : +82-63-850-0741, E-mail : by-an@hanmail.net

근 연구(Chung & Ji 1996, Shin *et al* 1999, Kim *et al* 2001, Lee *et al* 2002a, Lee *et al* 2002b, Lee *et al* 2003a, Lee *et al* 2003b)가 시도되고 있다.

한편, 포제(炮製)란 한의·약의 이론에 근거하여 변증시치용약(辯證施治用藥)의 조건과 약재 자체의 성질 및 조제(調劑), 제제(製劑)에 따라서 사용되는 다양한 방법이며 전통적인 제약용어이다(김 과 송 2000). 포제의 목적은 약물의 독성 감소 및 부작용의 소거, 약물의 성미(性味)와 효능 변화, 효능의 증강, 약물의 작용 부위와 작용의 변화, 섭취의 편리 및 순도의 확보 등에 있다(김 과 송 2000). 천마의 포제에는 주침(酒浸), 주침적(酒浸炙), 맥부황(麥麩黃), 강제법(薑製法) 등이 문헌에 보고되어 있으나, 현대에 식품으로 활용하기 위해 가장 널리 쓰이는 방법은 증연법(蒸軟法)이다(김 과 송 2000). 천마에 함유된 유효 성분인 gastrodine은 천마를 건조하면 양이 감소하지만 p-hydroxybenzylalcohol의 양은 증가한다. 그러나 증제(蒸製) 후 건조하면 gastrodine량은 증가하지만 p-hydroxybenzylalcohol량은 감소한다(김 과 송 2000). 그 원인은 가열하면 gastrodine 분해 효소가 불활성화되어 gastrodine이 분해되지 않기 때문이다. Gastrodine과 p-hydroxybenzylalcohol의 약리 작용은 동일하지만 aglycon은 쉽게 산화되어 손실된다. 따라서 천마는 가열 처리를 해야 품질을 보증할 수 있다(김 과 송 2000). 본 연구에서는 쌀뜨물과 복령 및 천궁을 이용하여 전처리한 후 증자하는 포제 방법을 선택하여 천마를 포제 가공하여 뇌혈류량과 혈압에 미치는 영향을 조사하였다. 쌀뜨물은 미감수(米泔水)라 하는데 쌀을 씻을 때 두 번째 일어난 유백색의 혼탁액으로 한의학적으로는 성미(性味)가 감량(甘凉)하고 무독하며, 익기(益氣), 제번지갈(除煩止渴), 해독의 작용을 가지고 있다. 또한, 약재를 침포할 때 지방을 흡착하는 작용을 이용하여 지방을 제거할 수 있고 보비화중(補脾和中)의 효능이 있어 소화 흡수 작용을 증진시키는 역할을 한다. 이에 천마를 쌀뜨물로 포제하여 식품으로 활용 시에는 소화 흡수를 증진시키고 면역력의 증강을 기대할 수 있고 독성 성분을 제거할 수 있다. 더불어 활혈(活血) 및 청열량혈(淸熱凉血)기능을 가지는 천궁과 이수(利水) 및 안신(安神)작용을 하는 복령을 포제에 소량 이용하여 뇌혈류와 심혈관 기능을 증진시키고자 하였다(중약대사전편찬위원회 1997).

최근 들어 식생활 변화에 따른 각종 성인병들이 사회 문제로 대두되고 있으며 이에 수반하여 기능성 식품의 개발에 많은 관심을 가지게 되었고, 특히 야생 식물자원들의 성분과 기능에 관한 연구가 활발히 진행되면서 이를 이용한 기능성 식품의 제조, 사용이 늘어나고 있으나 경제적인 문제와 효능에 대한 논란으로 이 분야의 정립에는 많은 시간이 요구되리라 사료된다. 오히려 약식 동원의 개념으로 건강인 내지 준건강인의 상태에서 질병을 예방할 수 있는 좋은 음식의 섭취가 더욱 중요한 부분이 될 것으로 사료된다.

따라서 본 연구자들은 포제한 천마를 이용하여 한의학적인 기초 이론을 바탕으로 식품의 특성을 구분하고 한방 처방의 원리에 맞도록 배합, 조화시켜 건강하지 못한 사람들의 유형에 따라 가장 적합한 형태의 음식을 제공함으로써 질병 예방과 건강 증진을 목적 사용할 수 있는 약선 또는 한방 식품(음식)을 개발하고자 하였다. 이에 따라 천마를 식품으로 활용하기 위한 전 단계로써 천마를 포제(炮製)라는 이름으로 가공 처리하여 천마가 국소 뇌혈류량과 혈압에 미치는 영향과 그 작용기전에 관한 연구를 수행하였다.

재료 및 방법

1. 재료

1) 천마의 포제

천마는 포제 방법을 통해 효력이 더욱 증강되므로(中國藥膳大典 2000) 여러 가지 포제 방법 중에서 복령과 천궁 및 쌀뜨물을 이용한 방법으로 포제하여 사용하였다. 즉, 천마 1 kg 당 복령 30 g과 천궁을 각각 20 g을 섞어서 망에 넣은 후 쌀을 씻은 두번째 쌀뜨물 1,500 mL에 천마와 함께 24시간 담구었다가 50분간 찌서 말린 후 사용하였다. 천궁은 천마를 頭面部(머리)까지 끌어 올려 보내는 역할을 하고, 복령은 안신(安神)작용을 수행하게 된다. 또한, 쌀뜨물은 천궁의 신온(辛溫)한 성질을 약하게 하고 청열량혈(淸熱凉血) 효능을 나타내게 되므로 천마의 효능이 증진되게 되는 것이다.

2) 천마 열수 추출물의 조제

실험에 사용한 천마는 2006년에 11월에 전라북도 무주에서 재배된 것을 구입하여 원광대학교 한의과대학에서 검증

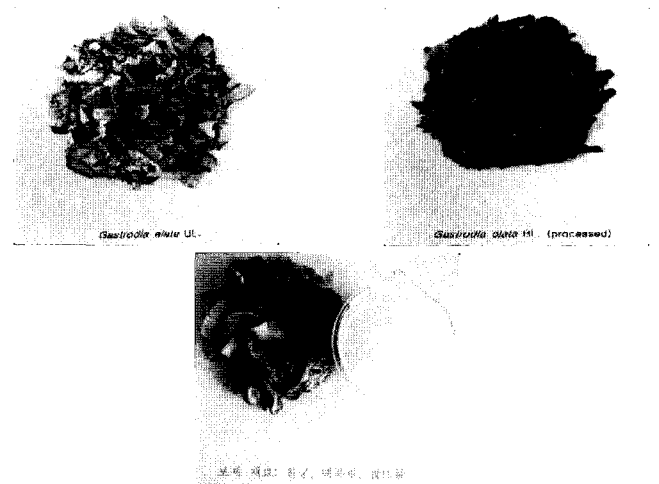


Fig. 1. Shape of *Gastrodiae rhizoma* and processed *Gastrodiae rhizoma*.

을 거친 후 시료로 사용하였다. Fig. 1과 같이 포제된 천마 100 g을 잘게 잘라서 증류수 2,000 mL와 함께 삼각 플라스크에 넣은 다음 100~120°C에서 120분간 가열하여 얻은 추출액을 면포로 여과한 후 3,000 rpm으로 15분간 원심분리하고 감압 농축(CCA-1100, Eyela, Tokyo, Japan)하여 동결 건조(PVTFD 10AT, Ilsin, Korea) 과정을 거쳐 갈색 분말로 만들어 시료로 사용하였다. 열수 추출에 의해 얻어진 수율은 약 75.69%이었다. 만들어진 천마 추출물 가루를 생리식염수를 이용하여 각각의 농도(0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg)로 만들어 대퇴정맥을 통해 주사하여 혈압 및 국소 뇌혈류량의 변화 및 그 변화 기전을 관찰하였다.

3) 실험 동물

실험 동물은 체중 250 g내의 Sprague-Dawley계 웅성 흰쥐를 항온 항습 장치가 설치된 실험실(Temperature 22.5°C~24.0°C, Humidity 57.0~59.0%)내에서 일반 고형 사료(Sam # 31, Samtako, Osan, Korea)와 물을 충분히 공급하면서 2주일 이상 실험실의 환경에 적응시킨 후 사용하였다.

2. 혈압 및 국소 뇌혈류량의 측정

1) 혈압 측정

흰쥐를 urethane(750 mg/kg, i.p.)으로 마취시키고 체온을 37~38°C로 유지할 수 있도록 heat pad 위에 앙와위(仰臥位)로 고정하였다. 전신 혈압 변동을 관찰하기 위하여 실험 동물의 대퇴동맥에 삽입된 polyethylene tube에 연결된 pressure transducer(Grass model 7E polygraph, Rhode Island, U.S.A.)를 통하여 혈압을 측정하여 MacLab(MacLab/8e, AD instruments, England)과 Macintosh computer(Power Macintosh 6100/66, Berkingum, England)로 구성된 data acquisition system에 기록하여 측정하였다. 흰쥐 1마리에 대해 1회 측정하였고 한 농도에 대해 총 10마리를 대상으로 10회 반복 실험하여 그 평균값을 평균 혈압으로 하였다.

2) 국소 뇌혈류량 측정

국소 뇌혈류량의 측정은 Laser-Doppler flowmeter system(Transonic Instrument, Chicago, U.S.A.)을 이용하여 실험하였다(Na KS 2001).

흰쥐를 urethane(750 mg/kg, i.p.)으로 마취시키고 체온을 37~38°C로 유지할 수 있도록 하여 stereotactic frame에 고정시키고 정중선을 따라 두피를 절개하여 두정골을 노출시킨 후 brema의 4~6 mm 측방, -2~1 mm 전방에 직경 5~6 mm의 craniotomy를 실행하였다. 이때 두정골의 두께를 최대한 얇게 남겨 경막 출혈을 방지토록 하였다. Laser-Doppler flow-

meter용 needle probe(직경 0.8 mm)를 대뇌(두정엽) 피질 표면에 수직이 되도록 stereotactic micromanipulator를 사용하여 좌연막동맥에 조심스럽게 근접시켜 일정시간 동안 안정시켜 시료를 주입한 후 국소 뇌혈류량(regional cerebral blood flow, rCBF)을 측정하였다. 흰쥐 1마리에 대해 1회 측정하였고 한 농도에 대해 총 10마리를 대상으로 10회 반복 실험하여 그 평균값을 평균 국소뇌혈류량으로 하였다.

3) 혈압과 국소 뇌혈류량의 변화기전

포제 천마 추출액의 주사에 의해 국소 뇌혈류량과 혈압의 변화가 어떤 과정을 통해 이루어지는지를 확인하기 위해 혈류량과 혈압에 관여하는 각종 약물로 전처리한 후 천마 추출액을 주사하여 국소 뇌혈류량과 혈압이 어떤 기전을 통해 변화를 나타냈는지를 확인하였다. 따라서 교감 신경 β 수용체 차단제인 propranolol(3 mg/kg), 부교감 신경 차단제인 atropine(10 mg/kg), NOS(nitric oxide synthetase)억제제인 anti-nitric oxide synthetase(Brain, 1.0 mg/kg), cyclic GMP(guanylyl-3', 5'-monophosphate) 억제제인 methylene blue(10 μ g/kg) 및 iNOS와 관계되는 기전 중 prostaglandin의 생성 효소인 cyclooxygenase 억제제인 indomethacin(10 μ g/kg) 등을 정맥 주사한 후 천마 추출액을 주사하여 관찰하였다. 약리학적인 여러번의 예비 실험을 통해 각 약물의 농도가 결정되었으며, 이때 사용한 약물들은 모두 Merck사의 특급 시약이었다.

3. 통계 처리

모든 자료의 통계 분석은 SAS(statistical analysis system)PC package를 사용하였고 분석 수치는 mean \pm SE로 제시하였다.

포제 천마를 주사하지 않은 군과 포제 천마를 각 농도로 주사한 군 간의 유의적인 차이는 paired *t*-test를 통해 검정하였다.

결 과

1. 포제 천마가 혈압에 미치는 영향

천마가 흰쥐의 혈압에 미치는 효과를 관찰하기 위하여 천마 열수 추출액을 정맥 주사하여 혈압을 관찰하였고, 그 결과를 Table 1에 정리하였다. 천마 주사 전의 혈압은 96.12 mmHg이었으며, 천마의 농도를 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg으로 하여 주사한 결과 각각 90.75 mmHg, 84.25 mmHg, 79.14 mmHg로 나타나 천마 주사에 의해 혈압이 감소하는 경향이었고 특히, 천마의 주사 농도가 1.0 mg/kg 이상일 때는 혈압이 유의적으로 저하되었다.

2. 혈압 강하 기전의 확인

포제 천마 열수 추출액이 어떤 기전을 통해 혈압을 강하

시키는지를 확인하기 위해 여러 가지 약물을 전처리한 후 천마 추출액을 주사한 결과를 Table 2에 정리하였다. 이 때 각 군에서 약물만을 주사하고 천마를 주사하지 않았을 때의 혈압을 100.00%(control)로 하였다.

1) Propranolol 전처리에 대한 영향

흰쥐의 혈압에 대한 천마의 혈압 강하 기전을 알아보기 위하여 교감 신경 β 수용체 차단제인 propranolol(3 mg/kg, i.v.)로 전처리하고 천마를 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg 농도로 주사하였다.

억제제인 propranolol 주사 후의 혈압을 control(100.00%)로 하였을 때 천마를 주사 시에는 control에 비해 혈압이 99.00% (0.1 mg/kg), 98.17%(1.0 mg/kg) 및 96.18%(10.0 mg/kg)로 나타나 천마의 주사 농도가 높을수록 혈압이 저하되었으나 유의한 차이는 아니었다(Table 2).

2) Atropine 전처리에 대한 영향

천마의 혈압 강하에 대한 기전이 부교감 신경계와 관련이 있는지를 알아보기 위하여 부교감신경 수용체의 차단제인 atropine 10 mg/kg 농도로 정맥 주사한 후 천마를 0.1 mg/kg,

1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg 농도로 하여 주사하였다.

Atropine을 주사 한 후 천마를 주사한 경우에는 그 농도가 각각 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg일 때 혈압은 control에 비해 각각 98.13%, 97.19% 및 95.75%로 감소하는 추세였다. 그러나 유의한 혈압의 하강의 변화를 관찰할 수는 없었다(Table 2).

3) Anti-nitric Oxide Synthetase 전처리에 대한 영향

천마의 혈압에 대한 기전이 nitric oxide 생성과 관련이 있는지를 알아보기 위하여 nitric oxide synthetase inhibitor인 anti-nitric oxide synthetase 1.0 mg/kg으로 전처리하고 천마 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg을 주사하였다.

Anti-nitric oxide synthetase로 전처리한 후 천마를 주사한 경우 천마 농도가 0.1 mg/kg일 때는 혈압이 control에 비해 97.52%, 천마 농도가 각각 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg일 때는 혈압이 각각 89.34%, 83.27%로 나타나서 천마 주사 농도가 1.0 mg/kg 이상일 때 혈압의 유의적인 변화가 나타났다 (Table 2).

4) Methylene Blue 전처리에 대한 영향

천마의 혈압에 대한 기전이 혈관근의 guanylyl cyclase 활성과 관련이 있는지를 알아보기 위하여 guanylyl cyclase inhibitor인 methylene blue 10 μ g/kg으로 정맥내에 전처리한 후 천마 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg을 주사하였다.

Methylene blue를 주사한 후 천마 추출물을 주사 시에는 천마 주사 농도가 0.1 mg/kg일 때는 control의 99.37%, 1.0 mg/kg일 때는 control의 97.28%, 10.0 mg/kg일 때는 control의 94.55%로 나타나 천마 주사에 의해 혈압은 감소되는 경향이었으나 유의적인 혈압의 저하를 관찰할 수 없었다(Table 2).

5) Indomethacin 전처리에 의한 영향

천마의 혈압에 대한 기전이 cyclooxygenase 생성과 관련이

Table 1. Effects of processed *Gastrodiae rhizoma* extract on the mean arterial blood pressure(MABP) in rats

<i>Gastrodiae rhizoma</i> (mg/kg)	MABP (mmHg)	Change in BP (%)
Control	96.12 \pm 2.75 ¹⁾	100.00 \pm 0.06
0.1	90.75 \pm 4.11	94.41 \pm 0.06
1.0	84.25 \pm 4.75 ^{*2)}	87.65 \pm 0.15 [*]
10.0	79.14 \pm 5.31 [*]	82.33 \pm 0.08 [*]

¹⁾ Values are mean \pm SE(n=10).

²⁾ Statistically significance compared with control group(^{*} $p < 0.05$).

Table 2. Effects of processed *Gastrodiae rhizoma* extract on mean arterial blood pressure in rats

Drug mg/kg	Propranolol+PGR	Atropine+ PGR	L-NNA+PGR	Methylene blue+PGR	Indomethacin+PGR
Control	100.00 \pm 0.05 ¹⁾	100.00 \pm 0.05	100.00 \pm 0.04	100.00 \pm 0.04	100.00 \pm 0.05
0.1	99.00 \pm 0.04	98.13 \pm 0.05	97.52 \pm 0.04	99.37 \pm 0.04	98.00 \pm 0.07
1.0	98.17 \pm 0.06	97.19 \pm 0.10	89.34 \pm 0.08 ^{*2)}	97.28 \pm 0.04	96.38 \pm 0.07
10.0	96.18 \pm 0.05	95.76 \pm 0.08	83.27 \pm 0.06 [*]	94.55 \pm 0.05	94.47 \pm 0.07

¹⁾ Values are mean \pm SE(n=10).

²⁾ Statistically significance compared with control group(^{*} $p < 0.05$).

PGR : Processed *Gastrodiae rhizoma*.

있는지를 알아보기 위하여 cyclooxygenase inhibitor인 indomethacin 10 μ g/kg을 정맥내에 전처리한 후 천마를 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg을 주사하였다.

Indomethacin을 투여 후 천마를 주사했을 시에도 혈압은 control에 비해 감소하는 추세를 나타냈으나, 유의적인 차이는 아니었다(Table 2).

3. 포제 천마 열수 추출액이 국소 뇌혈류량에 미치는 영향

포제 천마가 흰쥐의 국소 뇌혈류량에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 천마를 정맥투여하고 국소 뇌혈류량의 변동을 laser-doppler flowmeter로 측정한 결과는 Table 3과 같다. 천마를 주사하기 전의 안정된 상태에서 흰쥐의 국소 뇌혈류량은 3.14 AU로써 이를 100.00%(control)로 하였다. 천마를 0.1mg/kg, 1.0mg/kg 및 10.0 mg/kg의 농도로 주사한 결과 뇌혈류량은 각각 3.35 AU, 3.75 AU 및 3.98 AU로 나타났고 이는 천마 주사 전보다 점점 증가하는 경향이었고, 특히 주사 농도가 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg 일때는 그 증가 비율이 control에 비해 각각 119.43%, 126.75%로 나타나 국소 뇌혈류량의 유의한 증가를 나타내었다.

Table 3. Effect of processed *Gastrodiae rhizoma* extract on the regional cerebral blood flow(rCBF) in rats

<i>Gastrodiae rhizoma</i> (mg/kg)	rCBF (AU)	Change in rCBF (%)
Control	3.14 \pm 0.04 ¹⁾	100.00 \pm 0.04
0.1	3.35 \pm 0.15	106.00 \pm 0.07
1.0	3.75 \pm 0.12 ²⁾	119.43 \pm 0.06*
10.0	3.98 \pm 0.17*	126.69 \pm 0.11*

¹⁾ Values are mean \pm S.E.(n=10).

²⁾ Statistically significance compared with control group(* $p < 0.05$).

4. 국소 뇌혈류량 증가 기전의 확인

포제 천마 열수 추출액이 어떤 기전을 통해 뇌혈류량을 증가시키는지 확인하기 위해 여러 가지 약물로 전처리한 후 천마를 주사했을 때의 국소 뇌혈류량을 Table 4에 정리하였다. 이때 각 군에서 약물만을 주사하고 천마를 주사하지 않았을 때의 뇌혈류량을 100.00%(control)로 하였다.

1) Propranolol 전처리에 의한 영향

천마의 투여로 국소 뇌혈류량의 증가에 대한 기전을 알아보기 위하여 교감 신경 β 수용체 차단제인 propranolol(3 mg/kg, i.v)을 주사한 후 천마를 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg의 농도로 투여하였다.

Propranolol로 전처리하였을 경우의 뇌혈류량을 100.00%로 하였을 때 천마를 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg 농도로 주사 시에는 국소 뇌혈류량이 각각 100.50%, 101.73%, 103.80%로 나타나 천마의 주사 농도가 높을수록 증가하였으나 그 증가가 유의적인 차이는 아니었다(Table 4).

2) Atropine 전처리에 의한 영향

천마의 국소 뇌혈류량 증가가 부교감 신경계의 작용과 관련이 있는지를 알아보기 위하여 부교감 신경 수용체 차단제인 atropine(10 mg/kg, i.v)을 주사하고 천마를 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg의 농도로 주사한 후 국소 뇌혈류량을 관찰하였다.

Atropine으로 전처리한 후에 천마를 투여한 경우 천마의 주사 농도가 0.1 mg/kg일 때는 control의 102.34%, 1.0 mg/kg 투여 시에는 control의 103.95%, 10.0 mg/kg의 농도로 주사 시에는 control의 104.58%로 국소 뇌혈류량이 증가되기는 하였으나 유의적인 차이는 관찰되지 않았다(Table 4).

3) Anti-nitric Oxide Synthetase 전처리에 의한 영향

국소 뇌혈류량 증가 기전이 nitric oxide 생성과 관련이 있는지를 알아보기 위하여 nitric oxide synthesis inhibitor인 anti-

Table 4. Effect of *Gastrodiae rhizoma* extract on the regional cerebral blood flow in rats(% Change in rCBF)

Drug mg/kg	Propranolol+PGR	Atropine+PGR	L-NNA+PGR	Methylene blue+PGR	Indomethacin+PGR
Control	100.00 \pm 0.02 ¹⁾	100.00 \pm 0.02	100.00 \pm 0.02	100.00 \pm 0.02	100.00 \pm 0.03
0.1	100.50 \pm 0.08	102.34 \pm 0.03	102.00 \pm 0.03	103.55 \pm 0.02	103.00 \pm 0.03
1.0	101.73 \pm 0.05	103.95 \pm 0.06	110.23 \pm 0.06 ²⁾	104.12 \pm 0.10	106.29 \pm 0.09
10.0	103.80 \pm 0.08	104.48 \pm 0.09	117.16 \pm 0.12*	106.53 \pm 0.11	107.80 \pm 0.11

¹⁾ Values are mean \pm SE(n=10).

²⁾ Statistically significance compared with control group(* $p < 0.05$).

PGR : Processed *Gastrodiae rhizoma*.

nitric oxide synthetase를 1.0 mg/kg 농도로 정맥 주사하여 국소 뇌혈류량을 관찰하였다.

Anti-nitric oxide synthetase로 전처리한 후 천마를 투여했을 때 천마의 주사 농도가 0.1 mg/kg일 때는 국소 뇌혈류량이 control의 102.00%이었고 1.0 mg/kg 일 때는 control의 110.23%, 천마를 10.0 mg/kg을 주사했을 때에는 control의 117.16%로 나타나 천마 농도가 1.0 mg/kg 이상일 때 control에 비해 유의한 국소 뇌혈류량의 증가를 관찰할 수 있었다(Table 4).

4) Methylene Blue 전처리에 의한 영향

국소 뇌혈류량 변화를 줄 수 있는 또 다른 기전은 혈관근의 guanylyl cyclase의 활성화와 관련이 있다. 이에 guanylyl cyclase inhibitor인 methylene blue를 10 μ g/kg 농도로 정맥내에 주사한 후 천마를 농도별로 주사하여 국소 뇌혈류량을 관찰하였다.

Methylene blue를 투여한 후 다시 천마를 0.1mg/kg, 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg의 농도로 주사하였을 때 control에 비해 각각 103.55%, 104.12% 및 106.53%로 나타났으나, 유의한 국소 뇌혈류량의 변화를 관찰할 수 없었다(Table 4).

5) Indomethacin 전처리에 의한 영향

국소 뇌혈류량의 또 다른 기전인 cyclooxygenase 생성과 관련이 있는지를 알아보기 위하여 cyclooxygenase inhibitor인 indomethacin 10 μ g/kg으로 정맥내에 전처리한 후 천마를 농도별로 주사하여 국소 뇌혈류량을 관찰하였다.

Indomethacin을 전처리한 후 천마를 세 가지 농도로 주사시 국소 뇌혈류량이 control에 비해 각각 103.00%, 106.29% 및 107.80%로 천마의 주사 농도가 증가할수록 국소 뇌혈류량이 증가하는 경향이었으나 유의적인 차이는 아니었다(Table 4).

고 찰

생활 수준의 향상과 의학의 발달 등으로 인간의 수명이 연장되어 노년층 인구가 증가됨에 따라 노년기 치매와 기타 뇌의 퇴행성 질환 및 생활 양식 변화로 고혈압, 당뇨병, 고지혈증 등 성인병과 허혈성 뇌혈관 질환 등이 증가 추세에 있어 사회적으로 뇌의 건강에 대한 관심이 집중되고 있다(대한신경외과학회 1988, 옥치령 1995).

뇌에 대해 「本草綱目」에서는 “腦爲元神之府”라 하였고(이시진 1982), 「本草備要」에서는 “人之記性 皆在腦中”이라 하였으며(주인묘 1977), 醫林改錯(왕제림 1975)에서도 “靈機記性在干腦”라 하였듯이 인체 생명 유지의 중추인 뇌는 원활한 뇌혈류 유지를 통해 산소와 포도당 등의 영양 물질을 공급받고 이산화탄소 등의 노폐물을 제거함으로써 그 기능을 담당하

는 곳이지만 만약 심장으로부터 박출되는 혈액 공급에 장애가 발생하면 산소 결핍과 포도당의 부족을 초래하고 이로써 신속한 뇌기능 장애 및 뇌조직의 손상을 일으킨다(대한신경외과학회 1988, 이중달 1990, 김상호 1995, 옥치령 1995). 이러한 뇌혈관 질환(cerebro-vascular disease)은 뇌를 관통하는 혈관 병변에 의해 무엇인가 장애를 초래하는 것으로 혈관의 이상, 혈전 또는 색전에 의한 혈관 폐색, 혈관의 파열, 혈압 강하로 인한 뇌순환 부전, 혈관 내경의 변화, 혈관벽 투과성의 변화, 혈액 점도의 증가 또는 혈액 성상의 변화 등을 의미한다(대한신경외과학회 1988).

뇌혈류(Cerebral Blood Flow, CBF)는 뇌조직 100 mg당 50~60 mL/min 즉, 분당 전체적으로 700~840 mL이며, 이를 결정하는 요인으로는 동맥관류압(arterial perfusion pressure) 즉 혈압으로서 이는 심장 박출량(cardiac output)과 말초혈관 저항(peripheral vascular resistance)에 의해 결정되며, 그 외 죽종성반(atheromatous) 또는 동맥경화증(atherosclerosis)으로 혈관이 좁아지면 CBF의 변화를 초래하게 되고, 또한 이산화탄소가 뇌혈관을 확장시키면 CBF를 증가시킬 수도 있다. 그 외에도 NOS에 의해서도 CBF가 변화하게 되는데, NOS에는 신경성 NOS와 혈관 내피세포성 NOS와 같은 두 가지의 cNOS isoform과 macrophage에서 처음 분리된 iNOS isoform 등이 있으며, 이중 cNOS는 calmodulin-의존성으로 세포내 Ca^{2+} 농도에 의해서 활성화 되어 NO를 단계적으로 생산하지만 iNOS는 cNOS와는 달리 세포내 Ca^{2+} 농도에 의존하지 않고 안정시에는 소량으로 존재하다가 endotoxin이나 cytokines, 즉 lipopolysaccharide(LPS)나 interferon- γ 에 의해서 유도되면 NO를 지속적이고도 폭발적으로 생산함으로써 세포 독작용을 나타낸다(Nathan C 1992). 그리하여 아세틸콜린으로 인하여 세포내 유리 칼슘 농도가 증가됨으로써 활성화되는 cNOS는 생리적으로 혈관 이완 작용과 혈소판에 의한 혈전증의 억제 작용이 있기 때문에 만약 이 cNOS가 합성되지 못하면 혈관이 수축하게 되어 결국 혈압이 상승하게 되고 또한 사망으로 확산되면서 주위의 혈소판에 작용하고 그럼으로써 guanylyl cyclase의 활성화를 피하기 때문에 혈소판내 cGMP량을 증가시켜 혈관의 내피세포나 혈소판끼리의 부착 및 응집을 억제시키는 작용을 한다(Palmer *et al* 1990, Shibuki & Okada 1991, Kubes *et al* 1993)고 알려져 있으며, iNOS는 허혈 기간 동안 혹은 재관류 후의 중추신경계내에 호중구의 축적이 일어남으로써 유도되는 허혈재관류나 경련 발작에 의한 뇌손상시 뇌조직 내에 iNOS mRNA와 cyclooxygenase-2(COX-2)mRNA의 발현이 급속히 증가되고, 이와 함께 prostaglandin에 의하여 뇌 손상 반응이 더욱 진행되기 때문에 체내 호중구를 결핍시키거나 호중구 항혈청을 투여함으로써 뇌허혈 손상이 억제되었다는 보고가 나오고 있다(Harbrecht *et al* 1992).

한약재를 이용한 국소 뇌혈류량 및 혈압에 관한 연구 보고를 살펴보면 Park & Kim(1998)은 梔角大黃湯(조각대황탕)이 혈압에는 영향을 미치지 않았지만 국소 뇌혈류량은 증가시켰고, 또한 구성 약물 중 대황과 갈근의 경우 梔角大黃湯보다 국소뇌혈류량을 더욱 증가시켜 약물에 대한 효능 검토가 필요하다고 하였고, Kang *et al*(1998)은 백질려가 혈압에는 별 영향을 나타내지 않았지만 국소 뇌혈류량을 증가시켰는데 이는 prostaglandin과 cGMP의 생성과 이온 통로 중에서 K^+ 통로에, 뇌연막동맥의 직경 변화는 ATP-의존성 K^+ 통로에 관여하는 것이라고 보고하였으며, Jeong *et al*(1999)과 Shin *et al* (1999)은 석창포나 만행자가 혈압에는 별 영향을 나타내지 않았지만 국소 뇌혈류량은 농도에 의존하여 증가되었는데, 이는 교감 신경 β 수용체와 cGMP의 생성 효소인 guanylyl cyclase의 억제, 그리고 NO의 합성 효소 억제에 의한 것이라고 보고하였다. Choi & Jeong(2000)은 중풍에 있어 혈압이 높을 경우 導痰湯(도담탕)을, 혈압에 변화가 없었을 때에는 祛風導痰湯(거풍도담탕) 및 濟熱導痰湯(제열도담탕)을, 혈압이 저하 될 때는 順氣導痰湯(순기도담탕)이 유의할 것이라고 하면서 이와 동시에 중풍이 나타나기 전이나 뇌허혈로 인한 眩暈(현운)이 발생하면 祛風導痰湯이 유의할 것이라고 하였고, 더불어 병태 모델에 대한 효과가 아닌 정상 동물내에의 효과이기 때문에 앞으로 병태 모델에 대한 연구와 함께 기전 연구가 필요하다고 제안하였다. 또한, 생맥산의 혈관 이완 작용과 국소 뇌혈류량의 증가 기전은 prostaglandin과 cGMP의 생성 및 이온 통로 중에서 K^+ 통로에 관여한다고 하였고, 蘇合香元(소합향원) 투여가 뇌경색 치료에 뚜렷한 효과가 있고, 이는 뇌혈류량을 증가시켜 나타난 현상으로 보고 하였다. 熱多寒少湯(열다한소탕)이 혈압 및 국소 뇌혈류량에 미치는 영향은 교감신경계, cyclooxygenase 및 guanylyl cyclase생합성과 관계가 있어 뇌혈류 개선에 응용할 수 있을 것이며, 六味地黃湯(육미지황탕)이 NOS 및 cNOS와 관계되는 기전 중 cGMP에 작용하여 guanylyl cyclase와 관련이 있고 고지혈증에 이용할 수 있음을 제안하였다(Jeong *et al* 2000).

포제 천마 열수 추출물이 뇌혈류량과 혈압에 미치는 영향을 조사한 결과 천마의 투여에 의해 국소뇌혈류량은 증가하는 경향이었고 혈압은 감소하는 추세였으며, 특히 cNOS와 관계되는 기전 중 nitric oxide 합성 억제제인 L-NNA로 전처리한 후 천마를 1.0 mg/kg 이상의 농도로 투여시 뇌혈류량은 control에 비해 유의적인 증가, 혈압은 control에 비해 유의적으로 감소된 결과로 나타났다. 즉 뇌혈류량의 농도 의존적인 증가, 혈압의 농도 의존적인 감소는 천마 열수 추출물이 nitric oxide 합성과 관련하여 나타난 결과임을 확인할 수 있었다. 본 연구자가 보고한 포제하지 않은 천마의 뇌혈류량과 혈압에 관한 연구(Park *et al* 2005)에서 나타난 결과와 본 실험에서 나타난 결과를 비교해 보면 포제 가공을 실시한 천마가

국소 뇌혈류량 증가와 혈압의 감소에 더욱 좋은 효과를 발휘하고 있음을 알 수 있었고, 가공하지 않은 것과 포제 가공한 천마가 서로 같은 기전으로 국소 뇌혈류량과 혈압에 영향을 미침을 알 수 있었다. 본 실험의 결과를 판단할 때 정상 혈압을 지닌 흰쥐에서 포제 천마 열수 추출물은 국소 뇌혈류량에 있어서는 농도 의존적인 증가를, 혈압에 있어서는 농도 의존적인 강하 효과를 나타냈으며, 그 기전은 nitric oxide에 의한 혈관의 확장 작용에 의한 것임을 제시할 수 있겠으나, 향후 추출 분획을 이용한 연구도 수행된다면 좀 더 폭넓은 천마의 활용을 기대할 수 있으리라 사료된다.

요 약

본 연구는 식이 습관병 예방을 위한 건강식품을 개발하기 위한 기초 연구로써 계획되어 선행 연구와 문헌상의 기록을 바탕으로 한 천마의 여러 기능 중 혈류 개선 효과에 중점을 두고 그 기능을 과학적으로 확인하여 보고자 하였다. 즉, 쌀뜨물을 주료하여 소화 흡수 및 면역력의 증강을 기대할 수 있고 독성 성분을 제거할 수 있으며, 더불어 활혈(活血) 및 청열량혈(淸熱凉血)기능을 가지는 천궁과 이수(利水) 및安神(安神)작용을 하는 복령을 포제에 함께 이용하여 뇌혈류와 심혈관 기능을 증진시키고자 하였다. 따라서 흰쥐를 대상으로 Laser-Doppler flowmeter system(LDF)을 이용하여 천마가 국소 뇌혈류량과 혈압에 미치는 효과를 관찰한 결과는 다음과 같다.

1. 천마를 0.1mg/kg, 1.0mg/kg 및 10.0 mg/kg 농도로 주사 시 농도 의존적으로 국소 뇌혈류량이 증가되었다.
2. 천마가 국소 뇌혈류량을 증가시키는 기전을 확인하기 위해 propranolol, atropine, methylene blue, indomethacin으로 전처리한 후 천마를 주사했을 때는 국소뇌혈류량에 유의한 변화를 관찰할 수 없었으나, anti-nitric oxide synthetase를 전처리한 후 천마를 주사했을 때는 국소 뇌혈류량이 유의적으로 증가함을 관찰할 수 있었다.
3. 천마를 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg 농도로 주사 시 농도 의존적으로 혈압이 저하되었다.
4. 천마가 어떤 기전으로 혈압의 변화를 초래하는지를 확인하기 위해 propranolol, atropine, methylene blue, indomethacin으로 전처리한 후 천마를 주사했을 때는 혈압에 유의한 변화를 관찰할 수 없었으나 anti-nitric oxide synthetase로 전처리한 후 천마를 주사했을 때에는 혈압이 유의적으로 저하되는 변화가 나타났다.

이상의 결과에서 포제 천마는 뇌혈류량을 증가시키고 혈압을 강하시키는 작용이 있음을 확인하였고, 그 기전은 nitric oxide 생성과 관련되어 나타나는 결과로 판단된다. 따라서 혈관 질환을 포함한 식이 습관병과 관계된 질환의 예방 및

치료의 보조 식이물로서 활용이 가능하다는 판단되며, 향후 포제 천마를 이용한 건강식품을 개발하고 완제품에 대한 유효성에 대한 연구를 수행할 때 기초 자료가 될 수 있을 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 중소기업청에서 지원하는 향토산업기술융합회 개발과제의 연구비로 수행되었으, 이에 감사드립니다.

문헌

- 김기영, 송호준 (2002) 한약포제학. 도서출판 신일상사, 서울. pp 1-15, pp 484-507.
- 김상호 (1995) 일반병리학. 고문사, 서울. pp 51-54.
- 대한신경외과학회 (1988) 신경외과학. 진수출판사, 서울. pp 303-305.
- 문관심 (1991) 약초의 성분과 이용. 일월서각, 서울. pp 706.
- 옥치령 (1995) 뇌졸중의 예방과 치료. 유성출판사, 대구. pp 1-19.
- 왕제림 (1975) 의림개비. 화련국풍출판사, 대만. pp 22-25.
- 이시진 (1982) 본초강목. 인민위생출판사, 북경. pp 119-120.
- 이중달 (1990) 그림으로 설명한 병리학. 고려의학, 서울. pp 740-743.
- 주인묘 (1977) 본초비요. 문광서유한공사, 북경. pp 119-122.
- 중약대사전편찬위원회 (1997) 중약대사전. 정담출판사, 서울. pp 4105-4110.
- 中華飲食文庫 (2000) 中國藥膳大典. 青島出版社, 青島. pp 1209-1238.
- 한국생약학교수협의회 (2002) 본초학. 아카데미서적, 서울. pp 34-38.
- 허준 (1991) 동의보감. 남산당, 서울. pp 367.
- Choi JH, Jeong HW (2000) Effects of Dodamtang and it's Gamypang on the regional cerebral blood flow and blood pressure in rats. *Korean J Oriental Medical Pathology* 14: 99-106.
- Chung HS, Ji GE (1996) Composition and functionality of Chonma. *Korean J Food Sci Technol* 28: 53-57.
- Ha JH, Lee DU, Eah KY, Hah JS, Kim HJ, Young CS, Huh K (1997) Modulation of ligand binding to the GABA-benzodiazepine receptor complex by *Gastrodia elata* Blume. *The Journal of Applied Pharmacology* 5: 325-330.
- Harbrecht BG, Billiar TR, Stadler T, Demetris AJ, Ochoa JB, Curran RD, Simmons RL (1992) Nitric oxide synthesis serves to reduce hepatic damage during acute murine endotoxemia. *Critical Care Medicine* 20: 1568-1574.
- Huang JH (1989) Comparison studies on pharmacological properties of injection *Gastrodia elata*, gastrodin-free fraction and gastrodin. *Chung-Kuo-Hsueh-Ko-Hsueh-Yuan - Hsueh-Pao* 11: 147-152.
- Huang ZL (1985) Recent developments in pharmacological study and clinical application of *Gastrodia elata* in China. *Chung-Hsi-I-Chieh-Ho-Tsa-Chih* 5: 251-258.
- Jeong HW, Back YC, Kim JS (2000) Experimental effects of Yukmijihwangtang-gamipang on the regional cerebral blood flow and mean arterial blood pressure in rats. *Korean J Oriental Pathology* 14: 245-255.
- Jeong HW, Kang SY, Bak SW (1999) Effect of *Rhizoma acori* Graminei extract on blood pressure and regional cerebral blood flow in rats. *Korean J Herbology* 14: 81-88.
- Kang SY, Han JH, Kim KY (1998) Effect of *Fructus tribuli* extract on regional cerebral blood flow and pial arterial diameter. *J of Herbology* 13: 187-200.
- Kang TS, Kong YJ, Kwon HJ, Choi BK, Hong JG, Park YK (2002) A studies on the chemical composition and *in vitro* biological activities of a hot water extracts of *Gastrodia elata*. *The Korean Journal of Mycology* 30: 136-141.
- Kim EJ, Ji GE, Kang YH (1994) Effects of *Gastrodia rhizoma* extracts on global coronary circulation in rats. *Korean J Food Sci Technol* 26: 213-220.
- Kim HJ, Kang WW, Moon KD (2001) Quality characteristics of bread added with *Gastrodia elata* Blume powder. *Korean J Food Sci Technol* 33: 437-443.
- Kim JA, Jin DG, Park SH, Ha JH, Lee YS, Young CS, Lee DU, Huh K (2001) General pharmacology of 4-hydroxybenzaldehyde, 4-hydroxy-3-methoxybenzyl alcohol and their synthetic derivatives from *Gastrodia elata* Blume. *Journal of Resource Development* 20: 32-37.
- Ku BH (1991) Experimental study on the pharmaceutical effects of *Gastrodia elata*. *MS Thesis*. Kyunghee University. Seoul.
- Kubes P, Kanwar S, Niu X, Gaboury JP (1993) Nitric oxide synthesis inhibition induced leukocyte adhesion via superoxide and master cell. *FASEB* 7: 1293-1299.
- Lee BY, Lee OH, Kim KI (2003a) Rheological properties of *Gastrodia rhizoma* concentrates by extraction solvents. *Korean J Food Sci Technol* 35: 188-194.
- Lee BY, Choi HS, Hwang JB (2002b) Analysis of food com-

- ponents of *Gastrodia rhizoma* and change in several characteristics at the various drying condition. *Korean J Food Sci Technol* 34: 37-42.
- Lee BY, Yang YM, Han CK (2002a) Analysis of the aroma pattern of *Gastrodia Rhizoma* by the drying condition. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 34: 13-17.
- Lee JM, Kim IH, Kim SH (2003b) Optimal steaming condition of *Gastrodia elata* Blume using response surface methodology. *J Korean Soc Agri Chem Biotechnol* 46:107-112.
- Na KS (2001) Study on the effects of *Catalpa ovata*. *MS Thesis*. Wonkwang University, Iksan. p 18-24.
- Nathan C (1992) Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB* 6: 3051-3064.
- Paik YS, Song JK, Yoon CH, Chung KS, Yun HS (1995) Antiplatelet and anti-thrombotic effects of *Gastrodia elata*. *Kor J Pharmacogn* 26: 385-389.
- Palmer PMJ, Ferrige AG, Monacade S (1990) Nitric oxide release accounts for the biology activity of endothelium derived relaxing facture. *Nature* 327: 524-526.
- Park JH, Kim KY (1998) Effects of ChoKagDaeWhangTang water extract on blood pressure and regional cerebral blood flow. *Korean J Oriental Medical Pathology* 12: 117-124.
- Park SH, Shin MK, Han JH (2005) Study on the *Gastrodiae rhizoma* as application in YaeSun for preventing of cerebral cardiovascular disease. *J East Asian Soc Dietary Life* 15: 283-291.
- Shibuki K, Okada D (1991) Endogenous nitric oxide release required for long term synaptic depression in the cerebellum. *Nature* 349: 326-328.
- Shin CS, Park CK, Lee JW, Lee JG, Jang CK, Kim YK (1999) Analysis of the components with drying and steam drying of *Gastrodia elata* Blume. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 28: 1058-1063.
- Shin YI, Kang SY, Jeong HW, Kim JC, Kim SS, Han JH (1999) Effect of several herb drugs extract on regional cerebral blood flow and blood pressure in rat. *Korean J Oriental Medical Pathology* 13: 59-65.
- Wu HQ, Xie L, Jin XN, Ge Q, Jin H, Liu GQ (1989) The effect of vanillin on the fully amygdala-kindled seizures in the rat. *Yao-Hsueh-Hsueh-Pao* 24: 482-489.
- (2007년 6월 11일 접수, 2007년 7월 6일 채택)