

# 좌골신경 손상에 대한 한약물 치료효과에 대한 실험논문 분석 - 국내외 한의계 연구를 중심으로 -

이치호 · 이재은 · 최영준\* · 이은정 · 오민석

대전대학교 한의과대학 한방재활의학과교실, 부천자생한방병원 한방재활의학과\*

## Effects of the Herbal Medicine in Animal Models for Treatment of Sciatic Nerve Impairment: A Review of Animal Study Reports

Chi-ho Lee, K.M.D., Jae-eun Lee, K.M.D., Young-jun Choi, K.M.D.\*, Eun-jung Lee, K.M.D.,  
Min-seok Oh, K.M.D.

Department of Korean Medicine Rehabilitation, College of Korean Medicine, Dae-jeon University, Department of Oriental Rehabilitation of Korean Medicine, Bucheon Jaseng Korean Medicine Hospital\*

RECEIVED September 7, 2016  
ACCEPTED October 11, 2016

CORRESPONDING TO  
Min-seok Oh, Department of Korean  
Medicine Rehabilitation, College of  
Korean Medicine, Dae-jeon University,  
1136, Dunsan-dong, Seo-gu,  
Daejeon 35235, Korea

TEL (042) 470-9424  
FAX (042) 470-9005  
E-mail ohmin@dju.ac.kr

Copyright © 2016 The Society of  
Korean Medicine Rehabilitation

**Objectives** This study is to review the effect of herbal medicine on treatment of sciatic nerve injury induced animal models reported in domestic & foreign journals.

**Methods** 5 electronic databases (Pubmed, CAJ, RISS, Oasis, Koreantk) were searched with term as sciatic nerve injury, and animal study reports on sciatic nerve impairment with herbal medicine treatment were extracted.

**Results** 31 articles were reviewed. All studies used SD rat. 26 studies used crush injury at the sciatic nerve using haemostatic forcep and 5 studies used sciatic nerve transection, 15 studies used single herb extract and 16 studies used complex herb medicine. Angelica gigantis radix was the most frequently used herb. Each study showed significant changes of improvement indicators from sciatic nerve impairment.

**Conclusions** Various herb medicine are expected to have positive effects on sciatic nerve impairment. (**J Korean Med Rehabil 2016;26(4):9-21**)

**Key words** Sciatic nerve impairment, Herb medicine, Animal model, Review

## 서론»»»»

말초신경은 긴 주행경로를 가지고 있어 손상받기 쉬운 구조이고 더욱이 근래 교통사고나 산업재해, 스포츠 활동에 의한 사고와 같은 표재성 신경이 직접 압박손상을 받는 경우도 증가하고 있어서<sup>1)</sup> 재활의학 분야에서 말초신경 재생의 중요성은 증가하고 있다. 말초신경이 손상받게 되면 생기는 생체인자들 간의 상호 작용과 반응의 양면성, 손상 조직의 복잡한 병리학적 반응 등의 어려움으로 인해 임상 응용을 위해 많은 연구가 필요한 실정이다<sup>2,3)</sup>.

좌골신경의 손상은 이러한 말초신경 손상에 속하는 것으로 골반 및 대퇴골 상부의 골절, 대퇴관절 탈구, 추간판 수핵탈출증, 선천성 고관절 탈구 정복, 둔부 근육주사, 고관절 치환술 부작용 등의 원인에 의해 유발될 수 있고 임상적으로 좌골신경통로 및 그 분포구역에 放散性灼熱感이나 鍼刺樣 疼痛을 유발하는 것<sup>3)</sup> 이외에도 신경 흥분성 감소, 전기전도 능력 상실, 근수축력 감소, 근피로지수 감소 등의 생리학적 변화와 운동마비, 감각마비, 섬유직경 감소, 근육무게 감소, 횡단면 감소, 성장 장애등의 증상을 야기 할 수 있다<sup>4)</sup>.

좌골신경 손상을 비롯한 말초신경병증은 한의학적인 관점에서 痺證의 범주에 속한다. 痺證은 風寒濕熱에 感受되어 肢體, 關節, 肌肉에 疼痛, 重着, 麻木이 나타나는 것으로 점차 악화되거나 반복해서 발작하는 특징이 있다. 痺證 발병의 한의학적 기전은 氣血阻閉不通하여 不通則痛하는 것으로, 氣血宣通이 痺證의 주요 治法이다<sup>5)</sup>.

인간을 비롯한 대부분의 척추동물은 말초신경의 손상 후 일정 정도 수준의 자발적인 축삭 재생능력이 있으며, 실험동물 중 설치류의 경우 말초신경 손상으로부터 수주일이 지난 후에 축삭재생의 결과로서 상당수준의 기능적 회복이 수반하는 것으로 알려져 있다<sup>1,6)</sup>.

손상받은 신경의 치료방법으로는 신경의 연속성을 회복시켜주는 외과적 수술법과 신경 손상부위에 성장물질이나 자극을 주어 재생을 촉진시키는 호르몬 및 성장물질의 투여와 전기자극법 및 운동요법이 있는데<sup>21)</sup>, 본 연구에서는 한약처방의 신경회복 효과를 관찰하기 위해 치료가 필요한 단계인 축삭절단을 일으키는 압케손상 모델과 신경절단을 일으킨 모델을 대상으로 하였다.

현재 좌골신경 손상에 대한 한의학적 연구는 국내외에서 활발하게 이루어지고 있으며, 국내외에서 좌골 신경 손상에 대한 한약처방과 관련한 리뷰논문은 전무한 실정이다. 이에 저자는 국내외에서 발표된 좌골신경 손상 동물모델에 한약처방을 이용한 실험연구 논문들을 고찰하여 향후 임상에서의 활용에 있어 한약처방 소재를 탐색하는데 도움이 되도록 하였다.

## 대상 및 방법»»»»

### 1. 데이터베이스 선택 및 검색

2016년 6월까지 국내외에 발표된 모든 논문을 대상으로, 한국전통지속포탈(<http://www.koreantk.com>), 학술연구정보서비스(<http://www.riss.kr>), 오아시스(<http://oasis.kiom.re.kr>), Pubmed ([www.pubmed.com](http://www.pubmed.com)), Chinese Academic Journals (CAJ; <http://cajkorea.krchina.co.kr/cajkor/home>)의 5가지 온라인 데이터베이스를 활용하여 한약 처방을 좌골신경 손상 동물실험에 활용한 연구를 검색하였다. 한국전통지식포탈, 학술연구정보서비스, 오아시스에서는 검색어를 ‘좌골신경(Sciatic nerve)’으로 하되

각 사이트의 검색전략을 이용하였고 검색 범위는 제목 및 키워드로 하였다. 검색어는 CAJ에서는 검색 범위를 초록/키워드로 하여 중재방법에 해당하는 ‘Chinese medicine, Chinese herbal’과 대상군에 해당하는 ‘Sciatic nerve, Sciatic nerve injury, Rats’를 조합하여 사용하였고, Pubmed에서는 Mesh검색어로 Sciatic nerve injuries, Rats, Chinese herbal을 사용하였다.

## 2. 자료추출

국내외에서 발간된 문헌 중, 좌골신경 손상에 대하여 한약 처방을 이용한 동물실험연구를 대상으로 하였다. 자료 추출은 두 명의 독립된 연구자(CHL, JEL)에 의해 분석 대상 선정 과정을 거쳤고 내용에 대한 의견의 불일치는 재논의와 함께 제 3의 다른 연구자(YJC)의 의견도 구하였다. 1차 배제 시에는 검색된 논문들의 제목과 초록을 통해 검토하였으며, 2차 배제 시에는 원문을 검토하여 연구 방법이 동물을 대상으로 하는 실험논문이면서, 좌골신경에 손상이 있는 개체를 대상으로 하고, 한약 처방을 중재로 사용한 연구를 선정하였다. 최종 선정된 각 논문들의 원문을 검토한 뒤 핵심 정보를 추출하였다. 선정된 논문들의 실험군, 적용된 중재, 대조군, 평가지표, 주요 결과 등을 각 논문별로 정리하여 서술하였다(Table I, IV).

### 1) 선정 기준

- ① 동물(Rats)을 대상으로 한 실험연구
- ② 좌골신경에 손상에 입히고, 그에 대한 치료 효과가 예상되는 한약 처방을 소재로 한 경우
- ③ 치료 효능에 대한 지표를 측정된 경우

### 2) 배제 기준

- ① 동물을 대상으로 한 실험연구가 아닌 경우
- ② 실험대상이 사람인 경우
- ③ 좌골신경 손상 치료의 소재가 한약 처방이 아닌 경우

## 결과»»»»

### 1. 자료추출 결과

5개의 데이터베이스에서 좌골신경(Sciatic nerve injury)

**Table I.** Summary of Animal Model in Studies

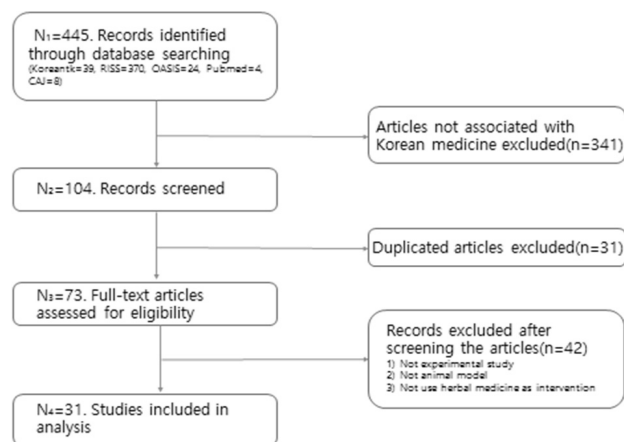
No.	First author (year)	Subject	Age (week)	Sex	Control	Method of induction
1	Jung et al <sup>7)</sup> (2012)	SD	7~8	M	NS	Crushing injury
2	Yoon et al <sup>8)</sup> (2012)	SD	7~8	M	NS	Crushing injury
3	Jang et al <sup>9)</sup> (2009)	SD	10	M	WT	Neurectomy
4	Kim et al <sup>10)</sup> (2008)	SD	8	M	NS	Crushing injury
5	Lim et al <sup>11)</sup> (2008)	SD	7	M	NS	Crushing injury
6	Kim et al <sup>12)</sup> (2012)	SD	7~8	M	NS	Crushing injury
7	Hong et al <sup>13)</sup> (2008)	SD	7	M	NS	Crushing injury
8	Lim et al <sup>14)</sup> (2009)	SD	7~8	M	NS	Crushing injury
9	Jo et al <sup>15)</sup> (2005)	SD	6~8	M	NS	Crushing injury
10	Cho et al <sup>16)</sup> (2009)	SD	6	M	NS	Crushing injury
11	Cho et al <sup>17)</sup> (2009)	SD	7	M	NS	Crushing injury
12	Cho et al <sup>18)</sup> (2008)	SD	10	M	WT	Neurectomy
13	Baek et al <sup>19)</sup> (2007)	SD	8	M	NS	Crushing injury
14	Kang et al <sup>20)</sup> (2010)	SD	7~8	M	NS	Crushing injury
15	Han et al <sup>21)</sup> (2003)	SD	8	M	NS	Crushing injury
16	Jang et al <sup>22)</sup> (2013)	SD	7	M	WT	Crushing injury
17	Eun et al <sup>23)</sup> (2011)	SD	7	M	WT	Crushing injury
18	Lee et al <sup>24)</sup> (2011)	SD	7	M	WT	Crushing injury
19	Lee et al <sup>25)</sup> (2009)	SD	8	M	WT	Crushing injury
20	Jung et al <sup>26)</sup> (2009)	SD	8~10	M	WT	Crushing injury
21	Song et al <sup>27)</sup> (2008)	SD	8~10	M	WT	Crushing injury
22	Yang et al <sup>28)</sup> (2008)	SD	8~10	M	WT	Crushing injury
23	Kim et al <sup>29)</sup> (2006)	SD	6	M	NS	Crushing injury
24	Jang et al <sup>30)</sup> (2002)	SD	-	M	NS	Neurectomy
25	Park et al <sup>31)</sup> (2013)	SD	7~8	M	NS	Crushing injury
26	Wang et al <sup>32)</sup> (2013)	SD	-	-	NS	Crushing injury
27	Fan et al <sup>33)</sup> (2010)	SD	-	M/F	NS	Neurectomy
28	Shu et al <sup>34)</sup> (2010)	SD	-	M	NS	Crushing injury
29	Yang et al <sup>35)</sup> (2009)	SD	-	M	NS	Crushing injury
30	Chen et al <sup>36)</sup> (2015)	SD	6~8	M	NS	Neurectomy
31	Ma et al <sup>37)</sup> (2009)	SD	-	M	NS	Neurectomy

SD: Sprague-Dawley, NS: Injection or Oral administration of Normal saline, WT: Without treatment after induced impairment.

으로 검색된 논문은 총 445편이었으며, 한의학과와의 관련성이 없는 논문을 제외한 후 총 104편이 남았다. 이 후 중복되는 논문을 제외하여 총 73편이 남았다. 73편의 논문을 선정기준과 배제기준을 바탕으로 추출한 결과 42편이 탈락되고 최종 31편이 선정되었다(Fig. 1).

## 2. 실험동물에 대한 분석

선정된 31편의 논문에서 연구대상으로 삼은 실험동물은 rat이었으며 좋은 Spargue-Dawley (SD)를 이용하였다. Rat은 7~8주령이 주로 사용되었으며, 31편 중 30편에서 수컷을 사용하였고 1편의 논문에서만 암/수컷을 같



**Fig. 1.** Flow chart for searching strategy.

은 수단كم 사용하여서, 암컷보다 수컷을 선호하였다. 좌골신경손상을 유발한 방법으로는 지혈겸좌(haemostatic forcep)를 이용한 압좌손상을 유발한 논문이 26편으로 가장 많이 이용되었으며, 좌골신경을 노출한 후 신경절제술(neurotomy)을 이용한 논문이 5편이었다(Table I).

### 3. 중재내용 분석

중재내용은 한약 처방에 사용된 약물의 구성 및 재료,

중재기간을 조사하였다(Table II). 좌골신경손상을 유발시킨 대상모델에게 투여된 약물은 단일약재를 이용한 논문이 15편이고, 혼합처방을 이용한 논문은 16편으로 분석되었으며 좌골신경손상 치료효능의 소재로 쓰인 약물의 종류는 70가지였다. 투여 용량이나 일수를 배제하고 물질별 사용 빈도수만을 살펴 보면 當歸가 11회로 가장 많았고 다음으로 川芎이 8회, 人蔘이 7회, 熟地黄, 甘草, 牛膝이 6회의 순서로 나타났다(Table III).

중재기간은 짧게는 1일(1회)에서 길게는 56일(56회)까

**Table II.** Summary of Intervention in Study

No.	Simple, Complex	Herbal-Medicine Material	Period (day) (Intervention number)
1 <sup>7)</sup>	Complex	二藤除痛湯 : 黃芪, 人蔘, 當歸, 川芎, 赤芍藥, 丹蔘, 桃仁, 紅花, 鷄血藤, 葛根, 釣鉤藤, 合歡皮	5 (5)
2 <sup>8)</sup>	Complex	四物除痛湯 : 當歸, 熟地黄, 川芎, 赤芍藥, 丹蔘, 鷄血藤, 桃仁, 紅花, 地龍	5 (5)
3 <sup>9)</sup>	Simple	葛根	12 (12)
4 <sup>10)</sup>	Complex	六味地黄湯 : 熟地黄, 山藥, 山茱萸, 白茯苓, 牡丹皮, 澤瀉	7 (1)
5 <sup>11)</sup>	Simple	人蔘	7 (1)
6 <sup>12)</sup>	Complex	補氣除痛湯減味方 : 黃芪, 人蔘, 淫羊藿, 當歸, 熟地黄, 川芎, 赤芍藥, 丹蔘, 桃仁, 紅花, 鷄血藤, 地龍, 金毛狗脊, 木瓜	5 (5)
7 <sup>13)</sup>	Simple	當歸	7 (1)
8 <sup>14)</sup>	Simple	鷄血藤	5 (1)
9 <sup>15)</sup>	Complex	河車, 鹿茸, 鎖陽, 骨碎補, 白何首烏, 附子, 桑寄生 各各	7 (1)
10 <sup>16)</sup>	Simple	草烏	15 (15)
11 <sup>17)</sup>	Simple	秦艽	13 (13)
12 <sup>18)</sup>	Simple	杜冲	12 (12)
13 <sup>19)</sup>	Complex	生脈散 : 人蔘, 五味子, 麥門冬	7 (1)
14 <sup>20)</sup>	Simple	柴胡	7 (1)
15 <sup>21)</sup>	Simple	紅蔘	21 (21)
16 <sup>22)</sup>	Complex	熟地養筋湯 : 熟地黄, 山藥, 山茱萸, 白茯苓, 牡丹皮, 澤瀉, 當歸, 牛膝, 肉桂, 附子, 威靈仙, 枸杞子, 白芷, 羌活, 杜冲, 木瓜, 白芍藥, 甘草	8 (8)
17 <sup>23)</sup>	Complex	海忍湯 : 海桐皮, 忍冬藤, 五加皮, 杜冲, 牛膝, 防風, 金毛狗脊	13 (13)
18 <sup>24)</sup>	Simple	牛膝	13 (13)
19 <sup>25)</sup>	Complex	獨活寄生湯 : 獨活, 白芍藥, 當歸, 斛寄生, 熟地黄, 川芎, 人蔘, 白茯苓, 牛膝, 杜冲, 秦艽, 細辛, 防風, 肉桂, 甘草	5 (5)
20 <sup>26)</sup>	Complex	烏藥順氣散 : 烏藥, 陳皮, 麻黃, 川芎, 白芷, 枳殼, 白僵蠶, 桔梗, 乾薑, 生薑, 大棗, 甘草	21 (21)
21 <sup>27)</sup>	Complex	獨活湯 : 當歸, 連翹, 羌活, 獨活, 防風, 澤瀉, 肉桂, 防己, 黃柏, 大黃, 甘草	21 (21)
22 <sup>28)</sup>	Complex	烏藥順氣散 : 烏藥, 陳皮, 麻黃, 川芎, 白芷, 枳殼, 白僵蠶, 桔梗, 乾薑, 生薑, 大棗, 甘草	21 (21)
23 <sup>29)</sup>	Simple	杏仁	13 (11)
24 <sup>30)</sup>	Simple	鹿茸	21 (21)
25 <sup>31)</sup>	Complex	補氣除痛湯 : 黃芪, 人蔘, 當歸, 熟地黄, 川芎, 赤芍藥, 丹蔘, 桃仁, 紅花, 鷄血藤, 淫羊藿, 地龍, 葛根, 金毛狗脊, 合歡皮, 釣鉤藤, 木瓜, 牡蠣粉	7 (7)
26 <sup>32)</sup>	Simple	牛膝	25 (25)
27 <sup>33)</sup>	Simple	枸杞子	28 (28)
28 <sup>34)</sup>	Complex	舒經活血湯 : 當歸, 川芎, 赤芍藥, 熟地黄, 白朮, 桃仁, 白茯苓, 威靈仙, 羌活, 牛膝, 陳皮, 防己, 防風, 龍膽, 甘草, 白芷, 生薑	14 (14)
29 <sup>35)</sup>	Complex	芪梧復筋方 : 黃芪, 梧實子, 和血竭	28 (28)
30 <sup>36)</sup>	Simple	淫羊藿	84 (1)
31 <sup>37)</sup>	Complex	丹蔘, 川芎 各各	56 (56)

**Table III.** Frequency of Herbal Medicine Materials for Regeneration Effect on Sciatic Nerve Injury

Frequency	Herbal Medicine Materials
11	當歸
8	川芎
7	人參
6	熟地黃, 甘草, 牛膝
5	赤芍藥, 丹參, 桃仁
4	黃芪, 紅花, 鷄血藤, 防風, 白茯苓, 杜沖

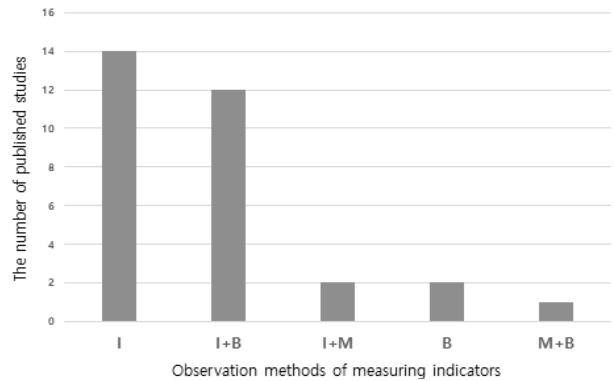
지였으며 평균적으로 16.55일(12.52회) 정도의 관찰기간을 가졌다.

#### 4. 한약 처방 효과 평가방법

동물모델에 좌골신경손상을 회복시키는 한약 처방을 증재로 제공한 후 효과를 평가하는 방법으로 크게 면역조직학적 관찰(immunohistological analysis), 육안적 관찰(macroscopy), 행동학적 평가(behavioral evaluation)로 나뉘었다.

육안적 관찰과 행동학적 관찰을 함께 사용한 논문은 1편이었고, 면역조직학적 관찰과 행동학적 관찰을 함께 사용한 논문은 12편이었으며, 육안적 관찰과 면역조직학적 관찰을 함께 사용한 논문은 2편이었다. 또한 행동학적 관찰만을 사용한 논문은 2편이었고, 면역조직학적 관찰만을 사용한 논문은 14편이었다(Fig. 2).

면역조직학적 관찰에는 S100 $\beta$ , NF-200 (Neurofilament 200), TNF- $\alpha$  (Tumor necrosis factor), Cdc2 (Cell division cycle protein), P-vimentin (Phospho-vimentin),  $\beta$ 1-integrin, No. of Dil-labeled neuron, P-Erk1/2 (Phospho-Erk1/2), MHCf antibody, Bax & Bcl-2, No. of Hoechst stained nuclei, GAP-43 (Growth associated protein-43), NGF (Nerve growth factor), Non-neuronal cell activity, Change of axon & Schwann cell, GFAP (Glial fibrillary acidic protein), BDNF (Brain-derived neurotrophic factor), iNOS (Nitric oxide synthase), c-Fos, Substance-P, Neutrite length,  $\beta$ 3 integrin, Phospho-Smad, Caspase 3, Myelin thickness, Lamellae No., CSA (Cross section area), MFTP (Muscle fiber type proportion), CNTF (Ciliary neurotrophic factor), TrkA, TrkB, No. of Autophagy, No. of neuroma 등이



**Fig. 2.** The number of published studies is analyzed by the observational methods of measuring indicators. M: macroscopy, I: immunohistological analysis, B: behavioral evaluations.

사용되었으며, 육안적 관찰에는 MWW (Muscle wet weight), Diameter of GT cell 등이 사용되었다. 행동학적 관찰에는 SFI (Sciatic functional index), Platar test, Touch test, CMAP (Compound muscle action potential), MCV (motor nerve conduction velocity), PWT (Threshold of the paw withdrawal), PWL (Latency of the paw withdrawal), Toe interspace가 사용되었다.

면역조직학적 분석으로는 이중면역형광염색법(Double immunofluorescence staining)후 2차 항체 처리하고 형광 현미경을 이용한 후 photoshop program의 layer bending mode operations를 이용하여 images를 중복시켜 관찰함으로써 각 단백질의 발현 위치를 관찰하였다. 또한 western blot을 이용하여 membrane에 부착된 단백질을 측정하였다. 평가방법의 구체적인 항목은 Table IV와 같다.

#### 고찰 및 결론»»»»

말초신경계의 손상이나 질환은 신경 자체의 병변이나 척수와 뇌신경핵의 병변으로 인해 발생할 수 있는데, 그 중 60~70%는 말초신경 자체의 병변이며 현대 사회에서는 교통사고나 산업재해와 같은 외상성 말초신경 손상이 증가하고 있다<sup>38)</sup>. 그 중 좌골신경은 말초신경 가운데 가장 큰 신경으로, 그 손상은 좌골 반흔에서 대퇴부로 내려가는 좌골신경에 기계적, 물리적인 압박이 가해져 발생하게 되며 신경의 분포를 따라서 이상감각이나 동통을 일으키고 심하면 근력저하, 근위축이 발생하게 되는 것으로<sup>39)</sup>

**Table IV.** Summary of Measuring Indicators and Results

No.	Measuring Indicators
1 <sup>7)</sup>	(IH) NF-200, TNF- $\alpha$ , S100 $\beta$
2 <sup>8)</sup>	(IH) NF-200, S100 $\beta$ , No. of Hoechst stained nuclei, Cdc2, P-vimentin, $\beta$ 1-integrin, No. of Dil-labeled neuron, P-Erk1/2
3 <sup>9)</sup>	(MS) MWW of SOL/PLT/MGT (IH) CSA & MFTP of MGT, MHCf antibody, Bax & Bcl-2 positive nuclei in MGT
4 <sup>10)</sup>	(IH) NF-200, No. of Dil-labeled neuron, No. of Hoechst stained nuclei, Erk1/2
5 <sup>11)</sup>	(IH) NF-200, GAP-43, Erk1/2, NGF, Cdc2, No. of Hoechst stained nuclei
6 <sup>12)</sup>	(IH) Change of axon & Schwann cell, Cdc2, P-vimentin, $\beta$ 1-integrin, No. of Dil-labeled neuron
7 <sup>13)</sup>	(IH) GAP-43, NF-200, P-Erk1/2, Cdc2, No. of Hoechst stained nuclei
8 <sup>14)</sup>	(IH) NF-200, No. of Hoechst stained nuclei, GAP-43, No. of Dil-labeled neuron, S100 $\beta$ , GFAP
9 <sup>15)</sup>	(IH) GAP-43, Cdc2, P-Erk1/2, No. of Dil-labeled neuron
10 <sup>16)</sup>	(BE) SFI (IH) BDNF, iNOS, c-Fos
11 <sup>17)</sup>	(BE) SFI (IH) BDNF, c-Fos
12 <sup>18)</sup>	(MS) MWW of SOL/PLT/MGT/LGT/EDL/TBA/TBP/FHL/FDL. (IH) Bax & Bcl-2 positive nuclei of SOL/MGT, CSA & MFTP of SOL/MGT
13 <sup>19)</sup>	(IH) NF-200, No. of Hoechst stained nuclei, GAP-43, P-Erk1/2
14 <sup>20)</sup>	(IH) NF-200, GAP-43, No. of Dil-labeled neuron, Cdc2, P-Erk1/2, Cdk2, No. of Hoechst stained nuclei,
15 <sup>21)</sup>	(IH) Total No. of myelinated axons & degenerated axon
16 <sup>22)</sup>	(BE) SFI, Platar test (IH) NF-200, COX-2, iNOS, TNF- $\alpha$
17 <sup>23)</sup>	(BE) SFI (IH) c-Fos, NF-200, NGF, BDNF
18 <sup>24)</sup>	(BE) SFI (IH) NF-200, BDNF, NGF, c-Fos
19 <sup>25)</sup>	(BE) SFI, Touch test, Platar test (IH) c-Fos, GAP-43
20 <sup>26)</sup>	(BE) SFI, Platar test (IH) Substance-P, BDNF
21 <sup>27)</sup>	(BE) SFI, Platar test (IH) Substance-P, GAP-43
22 <sup>28)</sup>	(BE) SFI (IH) GAP-43
23 <sup>29)</sup>	(BE) SFI (IH) c-Fos
24 <sup>30)</sup>	(IH) No. of axons with sprouts
25 <sup>31)</sup>	(IH) NF-200, No. of Hoechst stained nuclei, GAP-43, Cdc2, P-vimentin, $\beta$ 1-integrin, P-Erk1/2, phospho-Smad, Caspase 3
26 <sup>32)</sup>	(BE) SFI, CMAP, MCV (IH) Myelin thickness, Lamellae No., CSA, GAP-43, NGF, BDNF, CNTF, TrkA, TrkB
27 <sup>33)</sup>	(IH) No. of Autophagy, No. of neuroma
28 <sup>34)</sup>	(BE) PWT, PWL
29 <sup>35)</sup>	(BE) SFI (MS) Remnant rate of GT wet weight, Diameter of GT cell, Diameter of axon and depth of myelin sheath
30 <sup>36)</sup>	(BE) SFI, MCV, MWW of triceps muscle
31 <sup>37)</sup>	(BE) Toe interspace (IH) Axonal regeneration rate, NGF

IH: Immunohistological analysis, MS: Macroscopy, BE: Behavioral evaluation, SOL: Soleus, PLT: Plantaris, MGT: Medial gastrocnemius, LGT: Lateral gastrocnemius, EDL: Extensor Digitorum Longus, TBA: Tibialis anterior, TBP: Tibialis posterior, FHL: Flexor hallucis longus, FDL: Flexor Digitorum Longus, GT: gastrocnemius.

이환범위가 넓고 치료기간 및 비용이 많이 소모되는 중요한 질환이다. 이 때문에 이 질환을 예방하고 조기에 치료하여 결과적으로 인간의 삶의 질을 개선하기 위해 많은 노력이 이루어지고 있다.

말초신경의 손상은 신경세포의 퇴행성 변화와 함께 신경손상 원위부에서 신경섬유의 변성을 유발하고 표적장기의 위축을 가져오게 되는데, 특히 골격근은 탈신경지배성 위축이 일어나 근육 총량 및 근력의 감소, 근섬유 굵기의 감소가 유발되며, 지근섬유가 속근섬유로 바뀌는 근섬유형의 변환, 섬유성 및 지방결합 조직량의 증가 등이 유발된다<sup>40-43)</sup>.

본 연구는 좌골신경손상에 효과가 있을 것으로 예상되는 한약 처방을 선정하여 동물을 대상으로 그 효능을 관찰한 논문 중 적절한 평가도구를 사용한 논문 31편을 선정하고 실험동물, 중재내용, 평가법, 측정지표 및 주요 결과를 분석하였다.

좌골신경손상의 치료 효과를 평가하기 위한 연구대상은 31편의 모든 논문들에서 SD rat이 선택되었다. SD rat은 독성학과 약물학을 포함하는 생의학 연구의 거의 모든 분야에서 폭넓게 사용되고 있는 종<sup>44)</sup>으로 연구의 편의성을 위해 사용되었을 것으로 생각된다.

좌골신경 손상을 유발하기 위해 사용된 방법으로는 좌골신경을 노출시킨 후 forcep으로 힘을 가해 손상시키는 압박을 이용한 논문이 26편으로 가장 많이 사용되었고, 좌골신경을 절단하는 방법을 이용한 논문이 5편이었다.

중재 한약처방은 단일제제의 효능을 알아본 논문이 15편었고 복합제제의 효능을 알아본 논문이 16편으로, 복합제제의 효능에 대한 논문이 많은 비중을 차지하였다. 중재약물로 쓰인 소재는 총 70가지였으며, 가장 높은 빈도수를 보이는 약제는 총 11회의 연구에서 사용된 當歸였으며, 8회를 사용한 川芎, 7회를 사용한 人蔘, 6회를 사용한 熟地黃, 牛膝, 甘草, 5회를 사용한 赤芍藥, 丹蔘, 桃仁이 그 뒤를 따랐다. 다용되는 한약재는 대개 補血劑, 活血祛瘀劑에 속하는 약물로 조사되었다. 當歸는 性이 溫하고 味는 甘辛하며 補血和血, 調經止痛하는 효능을 지니고 있어 痿痺, 跌打損傷등의 증상에 많이 활용되기 때문에 좌골신경 손상의 치료에 적합하다고 할 수 있다.

단일제제를 이용한 실험은 葛根<sup>9)</sup>, 人蔘<sup>11,21)</sup>, 當歸<sup>13)</sup>, 鷄血藤<sup>14)</sup>, 草烏<sup>15)</sup>, 秦艽<sup>17)</sup>, 杜仲<sup>18)</sup>, 柴胡<sup>20)</sup>, 牛膝<sup>24,32)</sup>, 杏仁<sup>29)</sup>, 鹿茸<sup>30)</sup>, 枸杞子<sup>33)</sup>, 淫羊藿<sup>36)</sup>의 효능을 분석한 것이고, 혼

합제제를 이용한 실험은 二藤除痛湯<sup>7)</sup>, 四物除痛湯<sup>8)</sup>, 六味地黃湯<sup>10)</sup>, 補氣除痛湯減味方<sup>12)</sup>, 生脈散<sup>19)</sup>, 熟地養筋湯<sup>22)</sup>, 海忍湯<sup>23)</sup>, 獨活寄生湯<sup>25)</sup>, 烏藥順氣散<sup>26,28)</sup>, 獨活湯<sup>27)</sup>, 補氣際痛湯<sup>31)</sup>, 舒經活血湯<sup>34)</sup>, 芪楮復筋方<sup>35)</sup>의 효능을 분석한 것과 紫河車·鹿茸·鎖陽·白何首烏·蟬退·骨碎補·附子·桑寄生 등의 한약재의 좌골신경 손상 치료효능을 비교분석 한 논문<sup>15)</sup>과 丹蔘·川芎의 효능을 비교분석 한 논문<sup>37)</sup>이 있었다.

각각의 연구에서는 좌골신경 손상의 치료효과 분석을 위해 한약 처방을 투여한 후 중재기간 동안 행동학적 관찰, 육안적 평가, 면역조직학적 평가를 진행하였다.

행동학적 관찰 항목에서는 rat의 족적을 이용하여 기능적 회복을 관찰할 수 있는 좌골신경 기능지수인 SFI가 다용되었는데, 草烏<sup>16)</sup> 200 mg/kg를 복용시킨 실험군에서 실험 13, 15일째에 대조군보다 유의한 기능향상을 나타냈고, 秦艽<sup>17)</sup> 200 mg/kg를 복용시킨 실험군에서 실험 14일째에 대조군보다 유의한 기능향상을 나타냈다. 熟地養筋湯<sup>22)</sup> 200, 400 mg/kg를 복용시킨 실험군에서는 6일째부터 유의한 정도의 기능 향상을 보였다. 海忍湯<sup>23)</sup> 200 mg/kg를 복용시킨 실험군의 7일째와 모든 실험군의 9, 11일째에서, 그리고 海忍湯 100, 200 mg/kg를 복용시킨 실험군의 13일째에서 유의한 정도의 향상을 보였다. 牛膝<sup>24)</sup>에서는 11일째부터 모든 농도의 실험군에서 유의한 정도의 향상을 나타냈다. 獨活寄生湯<sup>25)</sup>에서는 실험 14, 21일째에 대조군에 비해 유의미한 향상을 나타냈고, 烏藥順氣散<sup>26,28)</sup>, 獨活湯<sup>27)</sup>에서는 실험 7, 14, 21일째에 대조군에 비해 유의미한 정도의 향상을 보였다. 杏仁<sup>29)</sup>에서는 100 mg/kg를 복용시킨 실험군에서 실험 13일째에 유의미한 정도의 향상을 나타냈고, 牛膝<sup>32)</sup>에서는 실험 10일째부터 실험군과 NGF 1 μl를 주입한 군이 비슷한 정도의 유의한 향상을 나타냈다. 芪楮復筋方<sup>35)</sup> 실험군은 실험 4주차에 말초성 신경장애에 사용되는 정제인 Mecobalamin을 복용시킨 군과 유사한 정도의 유의한 결과를 나타냈다.

Platar test는 열 자극에 대한 통증 역치를 측정하기 위한 것으로 熟地養筋湯<sup>22)</sup> 200, 400 mg/kg를 복용시킨 실험군에서 좌골신경 손상 후 감소되었던 열통증 역치가 유의미하게 증가하였다. 獨活寄生湯<sup>25)</sup>, 烏藥順氣散<sup>26)</sup>, 獨活湯<sup>27)</sup>에서는 실험 3, 5일째에 대조군에 비해 유의미한 증가를 나타냈다. 하지만 淫羊藿<sup>36)</sup>에서는 실험 12주차까지 대조군과 유의한 차이를 만들어내지 못했다.

Touch test는 기계적 자극에 의한 통증 역치를 측정하기 위한 것으로 獨活寄生湯<sup>25)</sup>에서는 실험기간동안 통계적으로 유의미한 변화는 없었다.

육안적 평가 항목들 중 Muscle wet weight에서 葛根<sup>9)</sup> 추출물 실험군이 대조군에 비해 유의한 정도의 족척근, 내측비복근 증가를 보였고, 杜冲<sup>18)</sup> 추출물 실험군도 가자미근, 내측비복근, 장지신근, 후경골근에서 유의한 증가를 나타냈으며, 芪耨復筋方<sup>35)</sup> 실험군은 실험 4주차에 들어서 비복근이 Mecobalamin을 복용시킨 군과 대조군보다 좌골신경 손상 후 감소된 값이 줄어들었고 직경도 유의하게 증가하였으며, 축삭의 직경은 유의한 차이를 보이지 않았으나 수초의 굵이는 유의한 양성적 변화를 나타냈다. 淫羊藿<sup>36)</sup> 실험군은 NGF용액을 복용시킨 군보다 하퇴삼두근에서 유의한 증가를 나타냈다.

면역조직학적 관찰 항목 중 Cross section area에서 葛根<sup>9)</sup> 추출물 실험군은 내측비복근의 type I, II유형 모두에서 대조군에 비해 유의한 증가를 나타냈고, 杜冲<sup>18)</sup> 추출물 실험군도 가자미근, 내측비복근의 type I, II유형 모두에서 대조군에 비해 유의한 증가를 나타냈으며, 牛膝<sup>32)</sup> 실험군도 1 μl를 주입한 NGF군과 유사한 정도로 유의미한 증가를 나타냈다.

Muscle fiber type proportion에서는 葛根<sup>9)</sup> 추출물 실험군의 내측비복근에서 대조군과 유의한 차이를 보이지 않았고, 杜冲<sup>18)</sup> 추출물 실험군은 가자미근, 내측비복근에서 손상 후 감소한 type I비율은 유의성 있게 증가하였고, 증가한 type II비율은 유의성 있게 감소하였다.

NF-200은 신경세포체와 축삭 구조의 변화를 확인하기 위한 것으로 신경의 축삭부위에 특이적으로 존재하는 intermediate filament 단백질의 일종이며 축삭성장에 대한 조직학적 확인에 사용되는데<sup>45)</sup>, 사용된 연구들에서 측정된 신경돌기의 길이는 二藤除痛湯<sup>7)</sup>, 四物除痛湯<sup>8)</sup>, 六味地黄湯<sup>10)</sup>, 人蔘<sup>11)</sup>, 當歸<sup>13)</sup>, 鷄血藤<sup>14)</sup>, 生脈散<sup>19)</sup>, 柴胡<sup>20)</sup>, 補氣除痛湯<sup>31)</sup>에서는 대조군보다 실험군에서 양성적인 변화를 보였고, 熟地養筋湯<sup>22)</sup> 200, 400 mg/kg를 복용시킨 실험군에서는 유의한 정도로 증가하였다. 海忍湯<sup>23)</sup> 50, 100, 200 mg/kg를 복용시킨 실험군에서 유의한 정도로 증가하였으며, 牛膝<sup>24)</sup> 100, 200 mg/kg를 복용시킨 실험군에서도 유의한 정도로 증가하였다.

Cdc2는 세포분열 단계 중 증식세포의 성장 2단계 중 체세포분열단계로의 전이 과정에서 가장 핵심적인 역할

을 하는 것으로 알려진 단백질 인산화 효소로서 cyclin B 계열의 조절 단백질 결합에 의하여 활성화하는 것으로 알려져 있고<sup>46)</sup> 활성화된 Cdc2는 방추사 형성이나 핵 구조의 붕괴 등에 관여하는 단백질들의 인산화를 통해 세포 분열을 유도한다고 한다<sup>47)</sup>. 최근 손상된 좌골신경에서 시간 의존적 방법으로 Cdc2가 활성화되고 이는 손상부위의 슈반세포에서 유도되는 것으로 밝혀져 Cdc2가 슈반세포의 증식 및 세포 이주 활성화를 증가시켜 축삭 재생에 양성적 역할을 하는 것으로 보고되었는데<sup>48)</sup>, 사용된 연구들 중 四物除痛湯<sup>8)</sup>과 補氣除痛湯減味方<sup>12)</sup>의 대조군보다 실험군에서 손상 근위부에서는 음성적인 변화를, 손상 원위부에서는 양성적인 변화를 보였고, 人蔘<sup>11)</sup>, 補氣除痛湯減味方<sup>12)</sup>, 當歸<sup>13)</sup>, 柴胡<sup>20)</sup>, 補氣除痛湯<sup>31)</sup>에서는 실험군이 대조군보다 양성적인 변화를 보였다. 한약제 8종을 비교분석한 문헌<sup>15)</sup>에서는 紫河車실험군이 대조군보다 원위부에서 양성적인 변화를 나타냈지만, 骨碎補, 白何首烏실험군에서는 대조군과 유사한 정도로 나타냈다.

P-vimentin은 intermediate filament protein으로 세포의 기계적 안정성을 유지하는 Cdc2 기질 단백질 중 하나인 Vimentin이 여러 가지 인산화효소에 의해 인산화된 것으로<sup>49)</sup>, Cdc2에 의해 인산화된 Vimentin은 신경아교세포가 이주 할 때 발견되기도 한다<sup>50)</sup>. 따라서 Cdc2에 의한 Vimentin의 인산화는 세포분열과 세포 이주에 영향을 줄 것으로 여겨지고 있는 것으로<sup>51)</sup> 四物除痛湯<sup>8)</sup>에서는 손상 원위부에서 대조군보다 실험군에서 양성적인 변화를 보였고, 補氣除痛湯減味方<sup>12)</sup>, 補氣除痛湯<sup>31)</sup>는 손상 원위부와 근위부에서 모두 대조군보다 양성적인 변화를 나타내었다.

β1-integrin은 세포 신호전달에 중요한 역할을 하는 세포막 관통 당단백질의 일종으로 세포성장, 세포분열, 세포분화 등의 신호가 integrin을 통해 세포로 전달되는데<sup>52)</sup>, 四物除痛湯<sup>8)</sup>에서는 대조군보다 실험군에서 손상 근위부에서는 음성적인 변화를, 손상 원위부에서는 양성적인 변화를 보였고, 補氣除痛湯減味方<sup>12)</sup>은 원위부에서만 양성적인 변화를 나타냈다. 補氣除痛湯<sup>31)</sup>에서는 뚜렷한 변화를 나타내지 않았다.

No. of Dil-labeld neuron은 축삭재생의 축진이 잔존하는 퇴화과정의 축삭으로부터 유래하였을 가능성을 배제하기 위하여 역주행 형광추적실험을 실시하는데, 손상원위부에 형광물질 Dil를 주입한 후 이들이 재생축삭을



통하여 세포체로 이동하여 염색 양성반응을 나타내는 세포체 수를 통해 세포체의 재생반응성을 나타내는 것으로, 四物除痛湯<sup>8)</sup>에서 실험군이 대조군보다 신경세포의 수에서 양성적인 반응을 보였으며, 鷄血藤<sup>14)</sup>에서는 DRG와 운동신경의 세포수에서 모두 대조군보다 양성적인 변화를 보였고, 六味地黃湯<sup>10)</sup>, 補氣除痛湯加味方<sup>12)</sup>, 柴胡<sup>20)</sup>에서도 실험군이 유의미한 양성변화를 나타냈다. 한약재 8종을 비교분석한 문헌<sup>15)</sup>에서는 紫河車·骨碎補·白何首烏 실험군에서 모두 대조군보다 양성적인 변화를 나타냈다.

Caspase 3는 시스테인 단백 분해효소군의 하나로서 세포자연사의 실행 시에 결정적인 역할을 하는 초기표지자로 작용하는데<sup>53)</sup>, 補氣除痛湯<sup>31)</sup>의 실험군이 대조군보다 음성적인 변화를 나타냈다.

비신경세포의 핵을 관찰하기 위한 Hoechst 염색을 통한 슈반세포의 수에서는 四物除痛湯<sup>8)</sup>, 當歸<sup>13)</sup>에서는 실험군과 대조군의 차이가 나타나지 않았고, 六味地黃湯<sup>10)</sup>에서는 실험 3일째 손상부위에서 원위 3 mm까지, 실험 7일째는 원위 7, 10 mm에서 실험군에서 대조군보다 유의한 양성반응을 나타냈다. 人蔘<sup>11)</sup>에서는 대조군보다 양성적인 반응을 나타냈으며, 鷄血藤<sup>14)</sup>은 실험군이 손상 부위에서 유의한 증가를 보였고, 원위 3, 5 mm에서는 대조군과 유사한 수준을 보였다. 生脈散<sup>19)</sup>은 실험군과 대조군이 손상 부위에서는 유사한 수준을 보였으나 원위부로 갈수록 실험군에서 유의한 정도의 증가를 보였으며 柴胡<sup>20)</sup>에서는 실험군이 손상 부위로부터 원위부 7 mm까지는 대조군에 비해 유의한 증가를 나타냈다. 補氣除痛湯<sup>31)</sup>에서는 대조군보다 손상부위와 원위부에서 유의한 결과를 나타냈다.

P-Erk1/2는, MAP kinase의 일종으로서 신경 세포를 비롯한 많은 종류의 생체 세포의 분화, 증식 및 생존에 관여하는 것으로 알려진 Erk1/2가 상향 protein kinase에 의한 인산화에 의해 활성화된 것<sup>54)</sup>으로, p-Erk1/2 활성화도는 손상 신경 세포의 생존 및 기능적 활성화에 기여할 것으로 해석될 수 있다. 사용된 연구들 중에는 四物除痛湯<sup>8)</sup>, 六味地黃湯<sup>10)</sup>, 人蔘<sup>11)</sup>, 當歸<sup>13)</sup>, 生脈散<sup>19)</sup>, 柴胡<sup>20)</sup>, 補氣除痛湯<sup>31)</sup>에서 실험군이 대조군보다 양성적인 반응을 보였고, 한약재 8종을 비교분석한 문헌<sup>15)</sup>에서는 紫河車 실험군이 대조군보다 원위부에서 양성적인 변화를 나타냈지만, 骨碎補, 白何首烏 실험군에서는 대조군과 유사한 정도로 나타냈다.

GAP-43은 동물의 발달단계, 신경세포의 가소성 과정 또

는 신경 손상의 경우, 특히 말초 신경 손상 후 재생 단계의 신경 세포의 유전자 발현 수준에서 유도 생성되는 것으로 알려져 있으며 척수 손상 후 인위적 재생을 유도할 경우에도 해당축삭에서 GAP-43 신호가 잘 검출되는 것이 보고되고 있어서<sup>55)</sup> 손상 후 축삭의 재생장에 결정적 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 人蔘<sup>11)</sup>, 當歸<sup>13)</sup>, 鷄血藤<sup>14)</sup>, 生脈散<sup>19)</sup>, 柴胡<sup>20)</sup>, 補氣除痛湯<sup>31)</sup>에서 실험군이 대조군보다 양성적인 반응을 보였고, 한약재 8종을 비교분석한 문헌<sup>15)</sup>에서는 紫河車 실험군에서 손상 근위부와 원위부에서 모두 대조군보다 양성적인 반응을 나타냈다. 獨活寄生湯<sup>25)</sup>, 獨活湯<sup>27)</sup>, 烏藥順氣散<sup>28)</sup>, 牛膝<sup>32)</sup>에서는 7, 14, 21일째에 대조군보다 양성적인 반응을 나타냈다.

NGF는 손상된 신경의 슈반세포의 성장원뿔에서 생성 유래된 성장인자<sup>56)</sup>로, 좌골신경의 절단이나 압박 손상 시 p75 neurotrophin receptor와 더불어 손상 부위의 원위부 분절에서 발현이 빠르게 증가하는 것으로<sup>57)</sup>, 人蔘<sup>11)</sup>에서 실험군이 대조군보다 양성적인 반응을 보였고, 牛膝<sup>32)</sup>에서 실험 1, 2주에 유의한 양성적 반응을 보였다. 丹蔘 & 川芎<sup>37)</sup>에서는 두 약재를 동시에 복용시킨 실험군과 각각을 단독으로 복용시킨 실험군에서 실험 4, 8주에 유의한 양성적인 반응을 보였으나 海忍湯<sup>23)</sup>에서는 100, 200 mg/kg에서 유의미한 음성적인 반응을 나타냈다. 牛膝<sup>24)</sup>에서 50, 100, 200 mg/kg에서 유의한 음성적인 반응을 나타냈다.

BDNF는 NT-4/5와 함께 TrkB receptor에 특이적으로 결합하며 p75 low affinity neurotrophin receptor에도 작용하는 것으로 신경손상 후에는 높이 증가한다고 알려져 있다<sup>24)</sup>. 草烏<sup>16)</sup> 100, 200 mg/kg를 복용시킨 실험군들에서 대조군보다 유의한 증가를 나타냈고, 秦艽<sup>17)</sup> 50, 100, 200 mg/kg를 복용시킨 실험군들에서 대조군보다 유의한 증가를 나타냈으며, 牛膝<sup>32)</sup> 실험군에서는 실험 1, 2주에 유의한 증가를 나타냈다. 하지만 海忍湯<sup>23)</sup> 100, 200 mg/kg 투여군에서는 유의미한 음성적인 반응을 나타냈으며, 牛膝<sup>24)</sup>에서 50, 100, 200 mg/kg에서 유의한 음성적인 반응을 나타냈고, 烏藥順氣散<sup>26)</sup>에서도 실험기간동안 실험군에서 대조군보다 음성적인 반응을 보였다.

c-Fos는 신경활동의 지표로 알려져 있으며 쥐에서 좌골신경손상 후 통증이 인식되면 시상, 대뇌피질, 중뇌수도관 회색질 등에서 c-Fos 발현이 증가한다고 한다<sup>56)</sup>. 草烏<sup>16)</sup> 50, 100, 200 mg/kg를 복용시킨 실험군들에서 대조

군보다 유의한 감소를 나타냈고, 秦芫<sup>17)</sup>, 海忍湯<sup>23)</sup>에서는 100, 200 mg/kg를 복용시킨 실험군들에서 대조군보다 유의한 감소를 나타냈다. 牛膝<sup>24)</sup> 50, 100, 200 mg/kg를 복용시킨 실험군에서 유의한 음성적인 반응을 나타냈다. 獨活寄生湯<sup>25)</sup>에서는 실험 1, 5일째에 유의한 음성적인 반응을 나타냈다. 杏仁<sup>29)</sup>에서는 모든 실험군에서 대조군보다 증가하는 양상을 나타냈으나 통계학적 유의성은 없었다.

TNF- $\alpha$ 는 염증 반응의 지표로서 二藤除痛湯<sup>7)</sup>의 실험군에서 음성적인 변화를 보였다. 熟地養筋湯<sup>22)</sup> 200, 400 mg/kg 실험군에서도 유의하게 감소하였다.

S100 $\beta$ 는 세포의 성장, 분화, 염증에 대한 반응지표로서 손상 후 감소한 二藤除痛湯<sup>7)</sup>, 四物除痛湯<sup>8)</sup>의 실험군에서 대조군보다 양성적인 변화를 보였다. 鷄血藤<sup>14)</sup> 실험군에서는 슈반세포의 밀도와 형태에 있어서 대조군과 유사한 정도를 보인 것으로 나타났다.

Bax, bcl-2는 세포핵이 응축되고 파쇄되어 세포가 사망하는 세포자연사(apoptosis)와 관련 있는 인자로, 이러한 세포자연사 기전은 bcl-2 family proto-oncogenes에 의하여 조절되는데 그 중 bcl-2는 세포의 사망을 억제하고, Bax는 세포자연사를 촉진하는 단백질로 작용한다<sup>58)</sup>. 葛根<sup>9)</sup>추출물 실험군의 가지미근에서 Bax, bcl-2이 모두 대조군에 비해 감소하는 것으로 나타났고, 杜沖<sup>18)</sup>추출물 실험군의 가지미근 및 내측비복근에서 Bax는 대조군에 비해 감소하는 것으로 나타났고, bcl-2은 대조군에 비해 증가하는 것으로 나타났다.

GFAP은 뇌세포 종류 중 하나인 신경교세포 속에 있는 신경교섬유질산성단백질로, 세포가 손상을 입으면 혈액으로 흘러나오게 되는데, 鷄血藤<sup>14)</sup> 실험군에서 정상교세포와 동시 배양한 감각신경세포의 경우 두 세포에서 모두 대조군보다 형태적으로 양성적인 변화를 보인 것으로 나타났다.

iNOS는 체내 염증이 발생하였을 경우에 증식한 대식세포가 염증을 제거하는 과정에서 필연적으로 발생하게 되는 것으로, 염증성 cytokine이 혈중으로 방출되어 과도한 NO가 생성되게 만들어져 저혈압, 심근경색 이상, 간장해, 출혈상 쇼크 등의 증상이 나타나게 된다. 草烏<sup>16)</sup> 100, 200 mg/kg를 복용시킨 실험군들에서 대조군보다 유의한 감소를 나타냈고, 熟地養筋湯<sup>22)</sup> 100, 200, 400 mg/kg 를 복용시킨 실험군에서도 유의하게 감소하였다.

이 외에도 좌골신경의 재생에 영향을 미치기 위해 평

가한 Total No. of myelinated axons & degenerated axon에서 홍삼<sup>21)</sup> 실험군에서 1, 2주째에 대조군보다 유의한 증가를 보였고, No. of axons with sprouts에서는 녹용<sup>30)</sup> 추출물 실험군에서 실험 1, 2, 3주째에 대조군보다 양성적인 반응을 보였다. 통증과 발열을 유발하는 프로스타글란딘을 만드는 효소인 COX-2는 熟地養筋湯<sup>22)</sup> 200, 400 mg/kg를 복용시킨 실험군에서 유의하게 감소하였고, Phospho-Smad 단백질 생성 수준에서는 補氣除痛湯<sup>31)</sup> 실험군에서 양성적인 변화를 보였고, 말초에 널리 분포하여 1차 지각신경에서의 통각의 전달물질로서 알려진 Substance-P는 烏藥順氣散<sup>26)</sup>, 獨活湯<sup>27)</sup>에서 실험기간 동안 대조군에 비해 음성적인 반응을 나타내었다. 손상된 좌골신경의 기능적 회복을 나타내는 CMAP (Compound muscle action potential)와 MCV (Motor nerve conduction velocity), 형태적 회복을 나타내는 Myelin thickness, Lamellae No. 및 신경영양인자인 CNTF와 그 수용체인 TrkA, TrkB도 牛膝<sup>32)</sup> 실험군이 NGF 1  $\mu$ l를 주입한 군과 유사한 정도로 유의미한 증가를 나타냈다. 또한 枸杞子<sup>33)</sup>는 自食작용과 신경종을 줄이는데 유의미한 효과를 나타냈으며, 舒經活血湯<sup>34)</sup>은 이질통과 열감과민을 나타내는 PWT (Threshold of the paw withdrawal)과 PWL (Latent of paw withdrawal)에서 유의미한 효과를 나타냈다. 淫羊藿<sup>36)</sup> 실험군의 MCV는 대조군보다 유의한 증가를 보였다. 丹蔘 & 川芎<sup>37)</sup>에서 축삭재생율을 측정할 결과 두 약재를 동시에 복용시킨 실험군과 각각을 단독으로 복용시킨 실험군에서 실험 4, 8주에 유의한 양성적인 반응을 보였고, 특히 동시 복용 실험군에서는 보폭의 간격도 대조군에 비해 유의하게 증가하였다.

이와 같이 각각의 논문들은 좌골신경 손상에 대한 치료효과를 나타내는 대부분의 다양한 지표에 있어서 유의한 결과를 나타냈다. 하지만 이 중 六味地黃湯<sup>10)</sup>, 人蔘<sup>11)</sup>, 當歸<sup>13)</sup>, 鷄血藤<sup>14)</sup>, 한약물<sup>15)</sup>, 生脈散<sup>19)</sup>, 柴胡<sup>20)</sup>, 淫羊藿<sup>36)</sup>의 경우는 단일 횡수의 중재방법을 사용하여 장기적인 관점으로 관찰하여야 하는 말초신경의 재생특성을 고려하였을 때 향후 임상적 적용을 위한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 좌골신경손상 치료효능의 소재로 쓰인 다빈도로 사용된 약제는 補益藥, 活血祛瘀藥에 포함되고 補血, 活血, 補氣, 行氣, 通經絡, 通血脈, 止痛, 解肌, 堅筋骨, 長肌肉의 효능을 가지고 있는 當歸, 川芎, 人蔘, 熟地黃, 甘草, 牛膝의 순이었으나, 연구에 사용된

총 약물의 종류는 70가지나 되어서 개별적인 효능을 알기에는 제한이 있으며, 단일제제 한약물 중에서도 柴胡<sup>20)</sup>, 杏仁<sup>29)</sup> 등의 약재는 각각 배속이 發散風熱藥, 止咳平喘藥에 해당하여 좌골신경의 손상과 같은 말초신경병증에 단독 사용하여 증례를 수집하기에는 어려움이 있을 것으로 사료된다. 게다가, 면역조직학적 평가, 행동학적 평가, 육안적 관찰 항목의 개수가 각각 23, 8, 3개에 달해서 각각의 한약 처방에 대한 공통적인 평가기준을 세우는데 무리가 있을 것으로 사료된다.

본 연구는 한의학을 대표하는 한, 중, 영문권의 데이터베이스를 대상으로 국내외에서 발표된 좌골신경 손상 유발 동물모델에게 한약 처방을 복용 또는 주입하여 그 효과를 연구한 논문들을 고찰했으며, 이는 향후 좌골신경 손상 관련 한약물 연구 및 임상에서의 적용에 유용한 기초 자료로 활용 될 수 있을 것으로 사료되지만 대부분이 한국이라는 특정국가에서만 편향되게 연구결과가 발표되었다는 한계를 가지고 있다.

## References>>>>>

1. Fawcett JW, Keynes RJ. Peripheral nerve regeneration. *Anne Rev Neurosci*. 1990;13:42-60.
2. Dyck PJ. The cases. Classification and treatment of peripheral neuropathy. *N Engl J Med*. 1982;307:283-6.
3. Schwab ME, Bartholdi D. Degeneration and regeneration of axons in the lesioned spinal cord. *Physiol Rev*. 1996;76(2):319-70.
4. Bhatheja K, Field J. Schwann cell: Origins and role in axonal maintenance and regeneration. *Mol Neurobiol*. 1997;14(1-2):67-116.
5. Chen YS, Wu CH, Yao CH, Chen CT. Ginsenoside Rb-1 enhance peripheral nerve regeneration across wide gaps in silicone rubber chambers. *Int J Artif Organs*. 2002;25(11):1103-8.
6. Havton LA, Hotson JR, Kellerth JO. Theory of muscle energy technique. *Muscle nerve*. 2008;24(5):662-6.
7. 전국한의학대학심계내과학교실. 심계내과학. 서울. 군자출판사. 2006:343-9.
8. Ide C. Peripheral nerve regeneration. *Neurosci, Res*. 1996;25:101-21.
9. Seddon HJ. Three types of nerve injury. *Brain*. 1943:288.
10. Jeong HY, Kim CJ, Cho CS. Effects of YideungJetong-Tang on Peripheral Neuropathy Induced by Taxol and Compression Injury in the Rat Sciatic Nerve. *J Korean Oriental Med*. 2012;33(3):133-146.
11. Youn SS, Kim CJ, Cho CS. Effects on Response of Nervous Tissue to Samuljetong-tang after Damaged by Taxol Treatment or Sciatic Nerve Injury. *J Korean Oriental Med*. 2012;33(2):126-144.
12. Jang SW, Kim YS. Effect of *Puerariae Radix* on Hind Limb Muscle Atrophy of Sciatic Nerve Transected Rats. *Korean J. Oriental Physiology & Pathology*. 2009; 23(2):405-411.
13. Kim JH, Seol IC, Ryu HR, Jo HK, An JJ, Namgung U, Kim YS. Facilitated Axonal Regeneration of Injured Sciatic Nerves by Yukmijihwang-tang Treatment. *Korean J. Oriental Physiology & Pathology*. 2008;22(4):896-902.
14. Lim CB, Oh MS. The Study on Regenerative Effects of Ginseng on Injured Axonal and Non-Neuronal cell. *The Journal of Korean Oriental Medicine*. 2008;29(5):14-28.
15. Kim JM, Cho CS, Kim CJ. Therapeutic Effect of Bogijetongtanggammi-bang on Peripheral Nerve Injury. *Korean J. Orient. Int. Med*. 2012;33(1):83-101.
16. Hong SS, Oh MS. Improved Axonal Regeneration Responses in the Injured Sciatic Nerve of Rats by Danggui Treatment. *J Korean Oriental Med*. 2008;29(2): 133-50.
17. Lim SM, Ahn JJ, Jo HK, Yoo HR, Kim YS, Seol IC. Effect of Gye-huldeung Treatments in Peripheral Nerve Regeneration of Rat. *Korean J. Orient. Int. Med*. 2009; 30(2):375-387.
18. Jo HK, Namgung U, Seol IC, Kim YS. Growth Promoting Effects of Oriental Medicinal Drugs on Sciatic Nerve Regeneration in the Rat. *Korean J. Oriental Physiology & Pathology*. 2005;19(6):1666-72.
19. Cho TY, Song YK, Lim HH. The Effects of Aqueous Extracts of *Aconiti ciliare tuber* on Functional Recovery after Sciatic Crushed Nerve Injury in Rats. *The Journal of Korean Oriental Medicine*. 2009;30(3):39-50.
20. Cho HC, Song YK, Lim HH. Effects of *Gentianae Macrophyllae Radix* on the functional recovery and expression of BDNF and c-Fos after sciatic crushed nerve injury in rats. *The Journal of Korean Oriental Medicine*. 2009;30(3):28-38.
21. Cho JH, Kim KS, Cha JD, Lee HS, Choi H, Jung HS, Sohn NW, Sohn YJ. Effect of *Eucommiae Cortex* on Hind Limb Muscle Atrophy of Sciatic Nerve Transected Rats. *Korean J. Oriental Physiology & Pathology*. 2008;22(6): 1454-61.
22. Baek KM, Kim YS, Ryu HR, Jo HK, An JJ, Namgung U, Seol IC. Sengmaek-san-mediated Enhancement of Axonal Regeneration after Sciatic Nerve Injury in the Rat. *Korean J. Oriental Physiology & Pathology*. 2007;22(2): 431-7.
23. Kang JH, Oh MS. Effects of *Bupleuri radix* Extract on Axon Regrowth in the Injured Sciatic Nerve of Rats. *J*

- Korean Oriental Med. 2010;31(1):93-111.
24. Han HJ, Lee HJ, Kang CH, Lee SH, Cho IH, Lee JH, Nah SY et al. Effect of Red Ginseng Total Saponin on Sciatic Nerve Regeneration. *J. Ginseng Res.* 2003;27(3):103-9.
  25. Jang G, Song YK, Lim HH. Effect of Aqueous Extract of Sukjiyanggeun-Tang on Functional Recovery and Expressions of Inflammatory Mediators after Sciatic Nerve Crushed Injury in Rat. *J Oriental Rehab Med.* 2013;23(2):33-48.
  26. Eun YJ, Song YK, Lim HH. Effects of Haein-tang (Hairen-tang) Extract on Functional Recovery in Sciatic Nerve and c-Fos Expression in the Brain after Crushed Sciatic Nerve Injury in Rats. *J Oriental Rehab Med.* 2011;21(2):125-42.
  27. Lee MS, Song YK, Lim HH. Effects of Aqueous Extract of *Achyranthes Japonica* on Functional Recovery in Sciatic Nerve after Crushed Sciatic Nerve Injury in Rats. *J Oriental Rehab Med.* 2011;21(2):143-58.
  28. Lee SG, Won JK, Yeom SR, Lee SK, Song YS, Kwon YD. The Effects of Dokhwalgisaeng-tang (Duhuoqisheng-tang) and Jungsongouhyul Pharmacopuncture on Pain Control and Nerve Regeneration in the Crush-induced Sciatic Nerve Injury of the Rat Model. *J Oriental Rehab Med.* 2009;19(3):15-32.
  29. Jung MJ, Lee JH, Yeom SR, Lee SK, Song YS, Kim KB et al. Effects of Ohyaksungi-san(Wuyaoshungi-san) and Jungsongouhyul Pharmacopuncture on Pain Reduction and Nerve Regeneration after Crush Injury in Rat Sciatic Nerve. *J Oriental Rehab Med.* 2009;19(2):51-72.
  30. Song JS, Na C, Shin BC, Lee SK, Kwon YD, Song YS. Effects of *Dokwal-tang(Duhuo-tang)* and *Jungsongouhyul* Pharmacopuncture on Pain Control and Nerve Regeneration after Crush Injury in Rat Sciatic Nerve. *J Oriental Rehab Med.* 2008;18(2):61-79.
  31. Yang MS, Shin MS, An HL. The Effects of *Ohyaksungi-san(Wuyaoshunqi-san)* and Electrical Acupuncture on Nerve Regeneration after Crush Injury in Rat Sciatic Nerve. *J Oriental Rehab Med.* 2008;18(4):25-37.
  32. Kim YW, Song YK, Lim HH. Effect of Amygdalin on the Functional Recovery and c-Fos Expression in the Ventrolateral Periaqueductal Gray Region after Crushed Sciatic Nerve Injury in Rats. *J Oriental Rehab Med.* 2006;16(4):37-47.
  33. Chang BJ, Cho IH, Choi HY, Won HY, Park CH, Bae CS, Choi NH. Effects of Deer Antler on the Regeneration of Peripheral Nerves; About Sprout Formation of Experimentally Transected Sciatic Nerves in Rat. *Korean J. Electron Microscopy.* 2002;32(1):67-80.
  34. Park SW, Kim CJ, Cho CS. Effects of Nerve Regeneration by Bogijetong-tang Treatment on Peripheral Nerves Damaged by Taxol and Crush Injury. *Korean J. Orient. Int. Med.* 2013;34(4):384-404.
  35. Wang YX, Shen WS, Yang LY, Zhao HL, Gu W, Yuan Y. The Protective Effects of *Achyranthes bidentata* Polypeptides on Rat Sciatic Nerve Crush Injury Causes Modulation of Neurotrophic Factors. *Neurochem Res.* 2013;38:538-46.
  36. Fan HW, Deng CR, Fu J, Ding L, Yin G, Ma YL. Effects of *Lycium Barbarum* Polysaccharide on Formation of Traumatic Neuroma and Pain After Transection of Sciatic Nerve in Rats. *Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery.* 2010;24(11):1298-1301.
  37. Shu H, Arita H, Hayashida M, Zhang L, An K, Huang W, Hanaoka K. Anti-hypersensitivity effects of Shu-jing-huo-xue-tang, a Chinese herbal medicine, in CCI-neuropathic rats. *Journal of Ethnopharmacology.* 2010;131(2):2464-70.
  38. Yang Q, Zhang YS. Effects of Qichu Fujin Recipe on regeneration and repair of injured sciatic nerve in rats. *Journal of Chinese Integrative Medicine.* 2009;7(9):848-54.
  39. Chen B, Niu SP, Wang ZY, Wang ZW, Deng JX, Zhang PX et al. Local administration of icariin contributes to peripheral nerve regeneration and functional recovery. *Neural Regeneration Research.* 2015;10(1):84-9.
  40. Ma M, Zhang GJ, Ma Y, Li DH, Zhai HN. Effect of *salviae miltiorrhizae* and *ligustrazine hydrochloride* injection on axonal regeneration and nerve growth factor expression in a rat model of sciatic nerve injury. *Neural Regeneration Research.* 2009;4(12):1002-6.
  41. Chen LE, Seaber AV, Wong GH, Urbaniak JR. Tumor necrosis factor promote motorfunctional recovery in crushed peripheral nerve. *Neurochemistry International.* 1996;29(2):197-203.
  42. 대한침구학회 교재편찬위원회. *The Acupuncture and Moxibustion* 下. 서울. 집문당. 2008:176-8.
  43. Finol HJ, Lewis DM, Owens R. The effects of denervation on contractile properties of rat skeletal muscle. *J Physiol.* 1981;319:81-92.
  44. Goldspink DF. The effects of denervation on protein turnover of rat skeletal muscle. *Biochem J.* 1976;156:71-80.
  45. Jakubiec-Puka A, Kordowska J, Catani C, Carraro U. Myosin heavy chain isoform composition in striated muscle after denervation and self-reinnervation. *Eur J Biochem.* 1990;193:623-8.
  46. Lu DX, Huang SK, Carlson BM. Electron microscopic study of long-term denervated rat skeletal muscle. *Anat Rec.* 1997;248:355-65.
  47. Kim JM, Choi SM, Ahn HD. Effects of the Pharmacopuncture in Animal Models for Treatment of Osteoporosis: A Review of Animal Study Reports Published in Korea. *J of Korean Medicine Rehabilitation.* 2016;26(2):75-83.
  48. Hafidi A, Roman R. First appearance of type II neurons

- during ontogenesis in the spiral ganglion of the rat. An immunocytochemical study. *Brain Res Dev Brain Res*. 1989;48(1):143-9.
49. Doree M, Hunt T. From Cdc2 to Cdk1: when did the cell cycle kinase join its cyclin partner. *J Cell Sci*. 2002;115(12):2461-4.
  50. Porter LA, Donoghue DJ. Cyclin B1 and CDK1: nuclear localization and upstream regulators. *Prog Cell Cycle Res*. 2003;5:335-47.
  51. Han IS, Seo TB, Kim KH, Yoon JH, Yoon SJ, Namgung U. Cdc2-mediated Schwann cell migration during peripheral nerve regeneration. *J Cell Sci*. 2007;120(pt2):246-55.
  52. Yamaguchi T, Goto H, Yokoyama T, Sillje H, Hanisch A, Uldschmid A, et al. Phosphorylation by Cdk1 induces Plk1-mediated vimentin phosphorylation during mitosis. *J Cell Biol*. 2005;171:431-6.
  53. Manes T, Zheng DQ, Tognin S, Woodard AS, Marchisio PC, Languino LR. Alpha(v)beta3 integrin expression up-regulates cdc2, which modulates cell migration. *J Cell Biol*. 2003;161:817-26.
  54. Ubersax JA, Woodbury EL, Quang PN, Paraz M, Blethrow JD, Shah K, et al. Targets of the cyclin-dependent kinase Cdk1. *Nature*. 2003;425:859-47.
  55. Benjamin Lewin. *Cells*. Massachusetts: Jones & Bartlett Learning. 2007:671.
  56. Simon CR, de Almeida JC. Programmed cell death in *Bradysia hygida* salivary glands presents apoptotic features. *Genesis*. 2004;40:22-31.
  57. Cavanaugh JE, Ham J, Hetman M, Poser S, Yan C, Xia Z. Differential regulation of mitogen activated protein kinases ERK1/2 and ERK5 by neutrophins, neuronal activity, and cAMP in neurons. *J Neurosci*. 2001;15:21(2):434-43.
  58. Bomze HM, Bulsara KR, Iskandar BJ, Caroni P, Skene JH. Spinal axon regeneration evoked by replacing two growth cone proteins in adult neurons. *Nat Neurosci*. 2001;4(1):38-43.
  59. Narita M, Ozaki S, Ise Y, Yajima Y, Suzuki T. Change in the expression of c-Fos in the rat brain following sciatic nerve ligation. *Neurosci Lett*. 2003;352:231-3.
  60. Heumann R, Korsching S, Bandtlow C, Thoenen H. Changes of nerve growth factor synthesis in nonneuronal cells in response to sciatic nerve transection. *J Cell Biol*. 1987;104:1623-31.
  61. Nicholso DW. Mechanisms of apoptosis control. *Nature*. 2000;407:810-6.