

白僵蠶의 腦血流力學에 관한 研究

¹황경택 · ²한중현 · ³강성용

EFFECT OF BATRYTICATUS BOMBYCIS ON THE CEREBRAL HEMODYNAMICS OF RATS

¹Kyung Taig Whang, ²Jong Hyun Han and ³Sung Yong Kang

¹Taechang Oriental Medicine Clinic, Kyungamdong Kunsan, Chonbuk 573-320, Korea, ²Department of Pharmacology College of Oriental Medicine, Wonkwang University, Iksan 570-749, Korea and ³Lacan Oriental Medicine Clinic, Jangmidong Kunsan, Chonbuk 573-030, Korea.

ABSTRACT: Oriental medicine prescription has been used for the treatment of various clinical symptoms associated with cerebral apoplexy. However, single herb drug does not used cerebral apoplexy and there mechanisms of action have not been defined, and it is not yet known what effects they have on the hemodynamics of cerebral circulation.

The study was aimed to investigate the effect *batryticatus bombycis*(BB) on the vascular systems including changes in blood pressure (BP), and regional cerebral blood flow (rCBF) and of male Sprague-Dawely rats. The changes in rCBF were determined by laser-Doppler flowmetry.

1. Blood pressure was not affected by BB in rats.
2. rCBF was increased by BB in a dose-dependent manner.
3. Pretreatment with methylene blue(1mg/kg), and propranolol(1mg/kg) did not inhibited BB induced increased in rCBF.
4. Pretreatment with propranolol(1mg/kg) was increased by BB in a dose-dependent manner in blood perssure.
5. Pretreatment with ODQ(10 μ g/kg) and L-NNA(1mg/kg) were inhibited BB induced increased in rCBF.
6. Pretreatment with L-NNA(1mg/kg) was increased rCBF in a dose-dependent manner.

These results suggest that BB causes a diverse response of blood pressure and regional cerebral blood flow(rCBF). The increased in rCBF is also mediated by nitric oxide synthease and guanylate cyclase.

Key words : *batryticatus bombycis*(BB), regional cerebral blood flow(rCBF), laser-Doppler flowmetry,

報告하는 바이다.

I. 緒 論

腦血管 疾患은 中樞神經系에 影響을 미치는 成人病 中에서 가장 흔하면서도 致命的인 것으로서 腦 血液 供給에 있어서 어떠한 原因으로든 局所 血液의 障 碍로 因하여 招來되는 神經學的 缺陷과 突發的인 發病을 特徵으로 하며, 歐美 先進 各國에서는 물론 우리 나라에서도 發病 頻度나 이로 因한 後遺症 및 死亡率이 繼續 增加하고 있어 各種 癌으로 因한 死亡을 除外하고는 單一 臟器의 疾患으로서는 단연 首位를 차지하고 있다. 이처럼 腦血管 疾患의 심각성이 날로 더해 가고 있음에도 불구하고 醫學界에서는 이에 대한 뚜렷한 治療法은 물론 根源的인 病因論마저 제대로 確立되어 있지 못한 實情이다.

韓醫學에서 腦血管 疾患은 中風의 範疇에 屬하며 中風은 風, 癆, 賊, 膈 4가지의 難證으로 오랫동안 患者의 症狀에 대해서 豫防과 治療의 方法을 研究해오고 있으며, 이는 주로 鍼과 藥物로 患者의 症狀을 好轉시켜왔다¹⁾.

韓醫學에서는 平肝藥類를 中風의 症狀에 一般的으로 使用하는 藥物들이며, 이들 藥物中 白僵蠶은 뇌졸중에 다용되는 藥物로서 起源은 누에과에 屬하며, 辛 鹹 平 無毒의 性味를 가지고 있고, 熄風解痙, 疏散風熱 및 化痰散結의 效能으로 頭痛, 目眩, 咽喉腫痛, 慢驚風, 抽搦, 癱瘓 및 結核의 症狀에 應用한다^{2,3)}.

本 研究에서는 腦卒中의 豫防과 治療에 使用되고 있는 藥物 中 白僵蠶의 腦保護 效果를 究明하기 위한 實驗으로 血壓은 MacLab과 data Macintosh computer로 構成된 data acquisition system을 利用하여 血壓의 變動을 測定하고, 局所腦血流量은 laser-Doppler를 使用하여 open window의 方法⁵⁻⁶⁾으로 局所腦血液의 變動(rCBF)을 測定하였다. 또한 白僵蠶의 效能을 究明하고자 遮斷劑 및 抑制劑를 使用하여 機轉을 살펴보았으며, 有意한 結果를 얻었기에 이에

II. 實驗材料 및 方法

1. 實驗動物 및 藥材

1) 動物

實驗動物은 體重 300g內외의 雄性 Sprague-Dawley系 흰쥐를 恒溫恒濕 裝置가 附着된 飼育場에서 固形飼料와 야채를 充分히 供給하면서 2週日 以上 實驗室 環境에 適應시킨 後 使用하였다.

2) 藥材 및 試藥

實驗에 使用한 약제는 圓光大學校 韓醫科大學 附屬韓方病院에서 購入하여 使用하였으며, propranolol(Sigma), methylen blue(Sigma), N^G-nitro-L-arginine(Sigma), 1H[1,2,4]oxadiazolo[4,3-a]quinoxalin-1-one(ODQ: Tocris Cookson) 및 기타 試藥은 特級 試藥을 使用하였다.

2. 實驗方法

1) 檢液의 調製

검액 100g을 3,000ml 환저 플라스크에 蒸溜水 1500ml와 함께 넣은 다음, 120分間 加熱하여 얻은 煎湯液을 濾過紙로 濾過한 뒤 5,000rpm으로 30分間 遠心分離한 後 rotary vaccum evaporator에 넣어 減壓 濃縮하여 100ml가 되게 하여 檢液으로 使用하였다.

2) 白鼠의 血壓 및 局所腦血流量에 대한 實驗

(1) 一般 手術 操作

白鼠를 urethane (750 mg/kg, i.p.)으로麻醉시키고 體溫을 37~38 °C로 維持할 수 있도록 heat pad 위에 仰臥位로 固定한다. 全身 血壓 變動을 觀察하기 위하여 實驗動物의 大腿動脈에 挿入된 polyethylene tube에 連結된 pressure transducer (Grass, USA)를 통하여 血壓을 MacLab과 Macintosh computer로 構成된 data acquisition system에 記錄하였다.

(2) Laser-Doppler flowmetry⁴⁻⁵⁾

實驗動物을 stereotactic frame에 固定시키고 正中線을 따라 頭皮를 切開하여 頭頂骨을 露出시킨 後 bregma의 4~6 mm 側方, -2~1 mm 前方에 直徑 5~6 mm의 craniotomy를 施行하였다. 이때 頭蓋骨의 두께를 最大限 얇게 남겨 硬膜外 出血을 防止토록 한다. Laser-Doppler flowmeter(Transonic Instrument, U.S.A.)용 needle probe (직경 0.8 mm)를 大腦 (頭頂葉) 皮質 表面에 垂直이 되도록 stereotactic micromanipulator를 使用하여 腦軟膜動脈에 조심스럽게 近接시켰다. 一定 時間 동안 安定시킨 後 實驗 protocol에 따라 局所腦血流量(regional cerebral blood flow, rCBF)을 測定한다.

3) 統計處理

實驗의 統計處理는 Student's paired and/or unpaired t-test에 依하였으며, p-value가 最小限 0.05의 값을 보이는 境遇 有意한 差異의 限界를 삼았다.

III. 實驗成績

1. 白僵蠶이 血壓에 미치는 影響

白鼠의 血壓에 대한 白僵蠶의 效果를 觀察하기 위하여 濃度別로 白僵蠶을 靜脈內 投與하여

變化하는 血壓을 觀察하였다. 對照群의 血壓은 100.00±0.04이었으며, 白僵蠶(0.01~10.0mg/kg)을 濃度別로 投與하였으나 對照群에 比해서 藥物 投與群의 血壓에 變化가 없었다(Table I).

Table I. Effect of *batrtyticatus bombycis* extract on mean arterial blood pressure in rats

<i>batrtyticatus bombycis</i> (mg/kg, i.v.)	MABP(mmHg)	Percent
Control	96.57±3.89	100.00±0.04
0.01	97.10±3.40	100.50±0.03
0.1	97.51±3.60	100.97±0.04
1.0	99.80±3.78	103.30±0.04
10.0	100.33±2.70	103.90±0.03

The mean with standard error was obtained from 6 experiments.

* : Statistically significance compared with control(mg/ml) group(* ;P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001).

2. 白僵蠶이 局所腦血流量에 미치는 效果

白鼠의 局所腦血流量에 對한 白僵蠶의 效果를 觀察하기 위하여 濃度別로 白僵蠶을 投與(i.v.)하여 招來되는 局所腦血流量의 變動을 laser-Doppler flowmeter로 測定하였다. 對照群의 局所腦血流量은 100.00±0.03이었으며, 白僵蠶(0.01~10.0mg/kg, i.v.)은 濃度에 依存하여 109.77±0.04, 124.82±0.04, 128.40±0.05 및 133.21±0.03으로 有意한 增加를 나타냈다(Table II).

Table II. Effect of *batrtyticatus bombycis* on regional cerebral blood flow % change in rCBF

<i>batrtyticatus bombycis</i> (mg/kg, i.v.)	rCBF	Percent
Control	4.01±0.13	100.00±0.03
0.01	4.40±0.17	109.77±0.04
0.1	5.00±0.18	124.82±0.04***
1.0	5.15±0.24	128.40±0.05**
10.0	5.34±0.15	133.21±0.03***

Other legends are the same as Table I.

3. Propranolol 前處置가 白蠶蠶의 血壓에 미치는 影響

白鼠의 血壓에 대한 白蠶蠶의 效果를 究明하기 위하여 交感神經 β 受用體 遮斷劑인 propranolol(3mg/kg, i.v.)을 前處置하고 濃度別로(0.01~10.0mg/kg, i.v.) 白蠶蠶을 靜脈內 投與하여 變化하는 血壓을 觀察하였다. 對照群의 血壓은 100.00 ± 0.06 이였으며, 白蠶蠶(0.01~10.0mg/kg, i.v.)은 濃度에 依存하여 105.88 ± 0.06 , 112.21 ± 0.04 , 116.31 ± 0.03 및 117.80 ± 0.03 으로 有意한 增加를 나타냈다(Table III).

Table III. Effect of pretreatment with propranolol on the *batryticatus bombycis* - induced in mean arterial blood pressure in rats

<i>batryticatus bombycis</i> (mg/kg, i.v.)	MABP(mmHg)	Percent
Control	83.65 ± 4.92	100.00 ± 0.06
0.01	88.57 ± 4.91	105.88 ± 0.06
0.1	93.86 ± 3.39	112.21 ± 0.04
1.0	97.30 ± 2.60	$116.31 \pm 0.03^*$
10.0	98.54 ± 2.54	$117.80 \pm 0.03^*$

Other legends are the same as Table I.

4. Propranolol 前處置가 白蠶蠶의 局所腦血流量에 미치는 效果

白鼠의 局所腦血流量에 對한 白蠶蠶의 效能을 究明하기 위하여 交感神經 β 受用體 遮斷劑인 propranolol(3mg/kg, i.v.)을 前處置하고 濃度別로 白蠶蠶을 靜脈內 投與하여 變化하는 局所腦血流量의 變動을 laser-Doppler flowmeter로 測定하였다. 對照群의 局所腦血流量은 100.00 ± 0.05 이였으며, 白蠶蠶(0.01~10.0mg/kg)는 123.04 ± 0.04 , 137.42 ± 0.04 , 133.15 ± 0.06 , 123.21 ± 0.06 , 123.89 ± 0.06 로 有意한 增加를 나타냈다(Table IV).

Table IV. Effect of pretreatment with propranolol on the *batryticatus bombycis* - induced in regional cerebral blood flow

<i>batryticatus bombycis</i> (mg/kg, i.v.)	% change in rCBF	
	rCBF	Percent
Control	3.67 ± 0.18	100.00 ± 0.05
0.01	4.52 ± 0.16	$123.04 \pm 0.04^{**}$
0.1	5.05 ± 0.20	$137.50 \pm 0.04^{***}$
1.0	5.05 ± 0.19	$137.42 \pm 0.04^{***}$
10.0	4.89 ± 0.29	$133.15 \pm 0.06^{**}$

Other legends are the same as Table I.

5. Methylene blue 前處置가 白蠶蠶의 血壓에 미치는 影響

白鼠의 血壓에 대한 白蠶蠶의 效果를 究明하기 위하여 cyclic GMP의 生成酵素인 guanylyl cyclase抑制劑인 methylene blue(10mg/kg, i.v.)을 前處置하고 濃度別로 白蠶蠶(0.01~10.0mg/kg)를 靜脈內 投與하여 變化하는 血壓을 觀察하였다. 血壓의 變化는 對照群에 비하여 有意한 變化는 없었다(Table V).

Table V. Effect of pretreatment with methylene blue on the *batryticatus bombycis* - induced in mean arterial blood pressure in rats

<i>batryticatus bombycis</i> (mg/kg, i.v.)	MABP(mmHg)	Percent
Control	91.39 ± 7.21	100.00 ± 0.08
0.01	88.82 ± 5.58	96.63 ± 0.06
0.1	89.70 ± 4.95	98.15 ± 0.06
1.0	92.78 ± 4.97	101.52 ± 0.05
10.0	99.12 ± 4.62	108.45 ± 0.05

Other legends are the same as Table I.

6. Methylene blue 前處置가 白蠶蠶의 局所腦血流量에 미치는 效果

白鼠의 局所腦血流量에 對한 白蠶蠶의 效能

을 究明하기 위하여 cyclic GMP의 生成酵素인 guanylyl cyclase 抑制劑인 methylene blue (10mg/kg, i.v.)을 前處置하고 濃度別로 白僵蠶을 靜脈內 投與하여 變化하는 局所腦血流量의 變動을 laser-Doppler flowmeter로 測定하였다. 對照群의 局所腦血流量은 100.00 ± 0.03 이었으며, 白僵蠶(0.01~10.0mg/kg)는 124.30 ± 0.05 , 142.44 ± 0.07 , 146.38 ± 0.08 및 113.33 ± 0.06 로 有意한 增加를 나타냈다(Table VI).

Table VI. Effect of pretreatment with methylene blue on the *batrtyticatus bombycis* - induced in regional cerebral blood flow

<i>batrtyticatus bombycis</i> (mg/kg, i.v.)	% change in rCBF	
	rCBF	Percent
Control	4.02 ± 0.12	100.00 ± 0.03
0.01	4.99 ± 0.25	$124.30 \pm 0.05^{**}$
0.1	5.72 ± 0.41	$142.44 \pm 0.07^{**}$
1.0	5.88 ± 0.46	$146.38 \pm 0.08^{**}$
10.0	4.55 ± 0.28	113.33 ± 0.06

Other legends are the same as Table I.

7. ODQ가 白僵蠶의 血壓에 미치는 影響

白鼠의 血壓에 대한 白僵蠶의 效果를 究明하기 위하여 cyclic GMP의 生成酵素인 guanylyl cyclase抑制劑인 ODQ(10 μg/kg, i.v.)를 前處置하고 濃度別로 白僵蠶을 靜脈內 投與하여 變化하는 血壓을 觀察하였다. 血壓의 變化는 對照群에 比하여 有意한 變化는 없었다(Table VII).

Table VII. Effect of pretreatment with ODQ on the *batrtyticatus bombycis* - induced in mean arterial blood pressure in rats

<i>batrtyticatus bombycis</i> (mg/kg, i.v.)	MABP(mmHg)	Percent
Control	105.15 ± 1.91	100.00 ± 0.02
0.01	101.70 ± 2.26	96.72 ± 0.02
0.1	105.99 ± 2.26	100.80 ± 0.02
1.0	112.06 ± 2.17	106.57 ± 0.02
10.0	111.63 ± 2.10	106.17 ± 0.02

Other legends are the same as Table I.

8. ODQ 前處置가 白僵蠶의 局所腦血流量에 미치는 效果

白鼠의 局所腦血流量에 對한 白僵蠶의 效果를 究明하기 위하여 cyclic GMP의 生成酵素인 guanylyl cyclase抑制劑인 ODQ(10 μg/kg, i.v.)를 前處置하고 濃度別로 白僵蠶을 靜脈內 投與하여 變化하는 局所腦血流量의 變動을 laser-Doppler flowmeter로 測定하였다. 對照群의 局所腦血流量은 3.34 ± 0.10 이었으며, 白僵蠶(0.01~10.0mg/kg)은 3.15 ± 0.13 , 3.28 ± 0.21 , 3.33 ± 0.25 및 3.33 ± 0.24 로 局所腦血流量의 增加를 有意하게 抑制하였다(Table VIII).

Table VIII. Effect of pretreatment with ODQ on the *batrtyticatus bombycis* - induced in regional cerebral blood flow

<i>batrtyticatus bombycis</i> (mg/kg, i.v.)	rCBF	Percent
Control	3.34 ± 0.10	100.00 ± 0.03
0.01	3.15 ± 0.13	94.48 ± 0.04
0.1	3.28 ± 0.21	98.29 ± 0.07
1.0	3.33 ± 0.25	99.86 ± 0.07
10.0	3.33 ± 0.24	99.68 ± 0.07

Other legends are the same as Table I.

9. L-NNA 前處置가 白僵蠶의 血壓에 미치는 影響

白鼠의 血壓에 대한 白僵蠶의 效果를 究明하기 위하여 nitric oxide(NO) synthase 抑制劑인 L-NNA(L_ω-Nitro-L-Arginine, 1mg/kg, i.v.)를 前處置하고 濃度別로 白僵蠶을 靜脈內 投與하여 變化하는 血壓을 觀察하였다. 血壓의 變化는 對照群에 比하여 有意한 上升을 나타냈다(Table IX).

Table IX. Effect of pretreatment with L-NNA on the *batrtyticatus bombycis* - induced in mean arterial blood

pressure in rats		
<i>batryticatus bombycis</i> (mg/kg, i.v.)	MABP(mmHg)	Percent
Control	102.83±2.89	100.00±0.03
0.01	108.43±3.95	105.45±0.04
0.1	113.78±5.37	110.65±0.05
1.0	116.45±5.45	113.25±0.05*
10.0	119.37±4.15	116.09±0.03**

Other legends are the same as Table I.

10. L-NNA 前處置가 白蠶蠶의 局所腦血 流量에 미치는 效果

白鼠의 局所腦血流量에 對한 白蠶蠶의 效能을 究明하기 위하여 nitric oxide(NO) synthase 억제제인 L-NNA(L_ω-Nitro-L-Arginine, 1mg/kg, i.v.)를 前處置하고 濃度別로 白蠶蠶을 靜脈內 投與하여 變化하는 局所腦血流量의 變動을 laser-Doppler flowmeter로 測定하였다. 對照群의 局所腦血流量은 3.25±0.10이었으며, 白蠶蠶(0.01~10.0mg/kg)은 3.16±0.16, 3.28±0.18, 3.32±0.24 및 3.40±0.22로 有意한 抑制를 나타냈다(Table X).

Table X. Effect of pretreatment with methylene blue on the *batryticatus bombycis* - induced in regional cerebral blood flow

<i>batryticatus bombycis</i> (mg/kg, i.v.)	rCBF	Percent
Control	3.25±0.10	100.00±0.03
0.01	3.16±0.16	96.96±0.05
0.1	3.28±0.18	100.81±0.05
1.0	3.32±0.24	102.00±0.07
10.0	3.40±0.22	104.48±0.07

Other legends are the same as Table I.

IV. 考 察

사람의 腦는⁶⁾ 生命維持의 中樞로서, 圓滑한 腦血流維持를 통해 酸素와 葡萄糖 등의 營養物 質을 얻고 이산화탄소 등의 老廢物을 除去함으 로써 適當한 機能을 維持할 수 있으며, 中樞神 經系統의 가장 重要한 器官으로서 代謝가 가장 활발하여 많은 血液의 供給이 要求되는 實質臟 器이다. 神經系의 血管 疾患은 모든 神經疾患 中 가장 높은 頻度を 차지하고 있으며, 더구나 腦血管系 疾患은⁷⁾ 神經 疾患으로 入院하는 全 成人 患者의 半數를 차지하고 있는 實情이다. 腦血管 疾患은 腦를 貫流하는 血管 病變에 의 해서 무엇인가 障礙를 招來하는 것을 말하며, 虛血性과 出血性으로 크게 區分한다.

腦血管系 疾患은⁸⁾ 그 病理 過程 중에서 하나 또는 하나 以上の 腦血管이 關聯되는 모든 疾 患을 包含하는 것으로 血管壁의 모든 異常, 血 栓 또는 塞栓에 의한 血管閉塞, 血管의 破裂, 血 壓降下로 인한 腦循環不全, 血管 內徑의 變 化, 血管壁 透過性的 變化, 血液 粘度의 增加, 또는 기타 血液性狀의 變化등을 意味한다.

正常人에서의 腦血流(cerebral blood flow, CBF)는⁹⁾ 腦組織 100gm당 50-60ml/min, 즉 분 당 全體의 700-840ml이며, 內頸動脈과 椎 骨基底動脈에서 擔當하게 된다. 腦血流量(CBF) 의 決定 要因으로 가장 重要한 것은 外因的 要 所인 動脈灌流壓 즉 血壓에 의해 決定되는데 이것은 延髓의 血管運動中樞에 의해 調節된다. 그 외 血管의 變化, 生化學的 要因으로 이산화 탄소(CO₂)는 腦血管 擴張을 일으키고 CBF를 增加시킬 수 있는 強力한 要因中 하나이며 산 소(O₂)는 그 反對로 酸素分壓이 떨어졌을 때 腦 血管 擴張 및 CBF의 增加를 일으킨다. 內的인 要因은 自動調節能이 있는데 이는 獨立的으로 도, 또는 腦에서 分泌되는 生化學 物質과도 上 昇의 作用한다.

腦血管疾患 患者 특히 高血壓이 있거나 高年 齡에서는 血管의 動脈硬化性 病變이 있으므로

이 側部 血行을 통한 腦血流 供給이 充分히 이루어지지 않을 때가 많다¹⁰⁻¹¹⁾.

腦血流障碍로서 일어나는 病變의 範圍에 따라서 global ischemia와 focal ischemia로 區分할 수 있으며, global ischemia는 心臟停止, shock 또는 低血壓에서 腦로 가는 모든 血流가 갑자기 減少 또는 停止할 때 일어나며 이 때 發生하는 腦硬塞의 範圍와 그 程度는 血流供給障碍의 時間, 側部血行의 狀態, 動脈硬化의 程度, 患者의 年齡 그리고 再灌流가 얼마나 效果의 으로 이루어지는가에 달려있다¹¹⁾.

血壓은¹²⁻¹⁴⁾ 心臟의 搏動과 收縮力, 末梢血管의 抵抗力, 體液의 量과 造成, 自律神經의 活性 및 renin, angiotensin을 包含한 各種 hormone 과 生體內 內因性 活性物質 등에 의해 調節된다.

高血壓은¹⁵⁾ 慢性 循環器系疾患 중 發生頻도가 가장 높은 疾患으로 最近 그 發生頻도가 增加하고 있는 趨勢이며, 高血壓은 그 自體로는 症狀을 나타내는 경우는 드물고 腦卒中, 心不全, 冠狀動脈疾患 등 致命的인 合併症을 誘發할 수 있다. 高血壓을 分類하면 本態性 高血壓과 二次性高血壓으로 나눌 수 있으며, 多様な 素因과 誘發因子에 의해서 血壓이 上升하게 된다. 自覺症狀은 一般的으로 頭痛, 頭重, 耳鳴, 心悸 亢進등을 나타내며, 이러한 高血壓은 腦血管循環의 障碍로 인한 意識障碍, 言語障碍와 半身의 運動痲痺 등의 症狀을 惹起시키데 이러한 病症의 發現을 腦卒中이라고 指稱하고 있다.

韓醫學에서는¹⁶⁻¹⁹⁾ 高血壓이란 用語는 言及이 없었으나 이에 準한 症候로써 中風, 頭痛, 眩暈, 肝陽上亢 등이 高血壓으로 惹起되는 全身的 症狀과 類似하다고 보여지며 中風의 一次의 原因疾患인 高血壓으로 因하여 病的 症狀으로 나타나는 樣態는 中風의 前兆證과 密接한 關係가 있다.

張²⁰⁾은 中風을 半身不遂의 偏枯, 身無痛, 四肢不舉의 風痲, 忽然卒倒, 舌強不語의 風懿, 諸痺類風症의 風痺로 命名하여 나타나는 症狀에 따라 中風을 四大症狀으로 分類하여 說明하였

다. 金은²¹⁾ 中風 症狀에 많이 나타나는 口眼喎斜, 精神夢寐, 言語難 등이 있어 이것 또한 西洋醫學에서 高血壓이 主要原因이 되어 發病하는 腦卒中의 症狀과 매우 密接한 關係가 있다고 보여진다고 하였다.

中風은 時代에 따라 病因과 病理가 다르게 說明되었으며, 內經²²⁾ 以後 宋代까지의 學者들은 주로 風寒과 虛를, 金元時代의 劉²³⁾, 李²⁴⁾, 朱¹⁹⁾ 등은 火, 氣, 濕, 痰을 發病 原因으로 보아 區分하였고, 以後 여러 學者들은 各各 多様な 病因을 主張하였다.

中風의 治療는²⁵⁾ 應急狀態에서의 方法으로 捏法, 針法(三稜針), 開噤法, 取嚏法 및 吐法 등을 使用하였으며, 中風의 病因에 따라 治法을 定한 後 治療를 하였다. 治法으로는 辛涼開竅, 清肝熄風, 辛溫開竅, 除痰熄風, 益氣回陽救逆 등의 方法으로 藥物과 處方을 構成하여 症狀의 緩和 및 後遺症을 最小化하는 治療를 하였다.

本 實驗은 平肝藥類에 屬하는 白僵蠶의 效能을 究明하는 實驗으로 平肝藥類의 一般的인 藥物의 效能이 高熱로 因한 症狀인 神志昏迷, 痲厥抽搐, 口眼喎斜 및 角弓反張 그리고 肝陽偏亢으로 因한 症狀인 頭目眩暈, 腦中熱痛, 顏面色紅, 卒然昏到, 口眼喎斜, 半身不遂, 小兒驚風 및 癲癇의 症狀에 應用하는 藥物로서 이 중 白僵蠶은 누에과에 屬하며, 辛 鹹 平 無毒의 性味를 가지고 있고 熄風解痲, 疏散風熱 및 化痰散結의 效能으로 頭痛, 目眩, 咽喉腫痛, 慢驚風, 抽搐, 癩癧 및 結核의 症狀에 應用한다^{2,3)}.

實驗에 使用된 Laser-Doppler flowmeter (LDF)는 Doppler를 使用하여 laser waves로 赤血球 數를 測定하는 方法 flowmeter는 組織이나 血管을 通過하는 赤血球 數를 읽은 다음 時間에 따른 그 平均值를 計算하여 電壓으로 나타낸다²⁶⁻²⁸⁾.

LDF는 tissue blood flow²⁹⁾, 電氣的 刺戟에 의한 腦髓膜의 血流量 增加³⁰⁾, 神經外科에서의 頭部 損傷 患者의 血壓, 腦壓 및 局所腦血流量 (ICU)³¹⁻³²⁾, 神經 刺戟에 의한 手腕 關節의 血流量 變化³³⁾ 그리고 三叉神經 刺戟에 의한 顏面

의 혈류량 변화³⁴⁾ 등을 다양한 laser probe를 이용하여 실험에 사용하고 있으며, 康³⁵⁾은 LDF를 혈압, 局所腦血流量 및 腦軟膜動脈의 直徑變化를 測定하기 위해서 實驗的 모델에서 使用을 하고 있다.

本 實驗에서 使用한 前處置 藥物은 交感神經系 β 受用體 遮斷제인 propranolol, 血管의 弛緩反應에 關與하는 cyclic GMP의 生成酵素인 guanylyl cyclase에 대한 抑制劑인 methylene blue와 1H[1,2,4]oxadiazolo[4,3-a]quinoxalin-1-one (ODQ) 그리고 nitric oxide(NO) synthase 抑制劑인 N^G-nitro-L-arginine(L-NNA)로 白僵蠶의 血流力學에 나타내는 效果를 究明하기 위해 血流量을 增加시킬 수 있는 여러 機轉을 차단제 및 억제제를 使用하여 確認하였다.

白鼠에서의 白僵蠶의 濃度 變化에 따른 血壓은 有意한 變化를 나타내지 못했으며, 局所腦血流量은 濃도에 依存하여 有意한 增加를 나타냈다. 白僵蠶의 濃度の 增加에 따라 增加한 局所腦血流量은 L-NNA 와 ODQ의 前處置에 의해서 有意하게 抑制되었으며, methylene blue와 propranolol은 局所腦血流量의 增加를 抑制하지 못하였다. 또한 propranolol과 L-NNA의 前處置로 血壓의 上升을 나타낸 것으로 보아 白僵蠶의 多様な 成分 중에서 血壓에 變化를 주는 여러 成分이 있는 것으로 思料되며, 누에에 대한 研究報告들³⁶⁻⁴¹⁾이 많이 있으나 腦卒中에 白僵蠶를 利用하는 研究는 앞으로 많은 研究가 補完되어야 할 것으로 思料된다.

또한 韓醫學에서 中風 治療를 위하여 過去부터 많이 使用되어 오고 있는 主要 韓藥材의 作用 즉 腦保護 效果에 대한 根源의 作用 機轉을 밝힘으로써 韓醫學의 基礎 理論의 現代的 解釋 및 定立에 있어서 重要한 일익을 擔當하게 될 것이고, 腦卒中 治療에 있어서 東西醫學의 結合에 의한 보다 效果의 이고도 迅速한 治療 方法을 提示해 줄 수 있을 것으로 思料된다.

V. 結 論

白僵蠶의 血壓 및 局所腦血流量에 對한 實驗에서 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 白僵蠶의 投與로 血壓의 變化를 나타내지 못했다.
2. 白僵蠶의 投與로 局所腦血流量은 濃度依存的으로 增加하였다.
3. Propranolol 前處置로 血壓의 增加를 나타냈다.
4. Propranolol 前處置로 局所腦血流量의 增加를 遮斷하지 못했다.
5. Methylene blue 前處置로 局所腦血流量의 增加를 抑制하지 못했다.
6. ODQ 前處置로 局所腦血流量의 增加를 有意하게 抑制하였다.
7. L-NNA 前處置로 局所腦血流量의 增加를 有意하게 抑制하였다.
8. L-NNA 前處置로 血壓의 有意한 增加를 나타냈다.

以上の 實驗 結果를 살펴보면 白僵蠶은 正常 血壓白鼠에서 血壓에는 별다른 變化를 나타내지 못했으나, 局所腦血流量은 濃도에 依存하여 增加를 나타내었으며, 局所腦血流量의 增加의 機轉은 cyclic GMP의 生成酵素인 guanylyl cyclase의 억제와 nitric oxide(NO) synthase 억제에 의한 것이며, L-NNA에 의해서 血壓의 上升을 나타낸 것은 白僵蠶의 多様な 活性 成分에 의한 것으로 思料된다. 또한 앞으로 多様な 活性을 나타내는 白僵蠶의 有效成分에 대한 實驗을 繼續 進行하여 機轉을 밝혀야 할 것으로 思料된다.

參 考 文 獻

1. 王松齡: 腦卒中的 豫防과 治療, 大邱, 裕盛出版社, pp. 13-19, 1996.
2. 本草學教授: 本草學, 서울, 永林社, pp. 568-569, 1994.
3. 辛民教: 臨床本草學, 서울, 南山堂, pp. 202-203, 1984.
4. Bederson JB, et al: Rat middle cerebral artery occlusion: Evaluation of the model and development of a neurologic examination. *Stroke* 17 : 472-476, 1986.
5. Chen ST, Hsu CY, Hogan EL, Maricque H, Balentine JD: A model of focal ischemic stroke in the rat: reproducible extension cortical infarction. *Stroke* 17 : 738-743, 1986.
6. 김기석: 뇌, 성원사, pp. 49-50, 1989.
7. 서울대학교 의과대학: 神經學, 서울, 서울대학교출판부, pp. 161-173, 1987.
8. Eric R, Raymond D: Principles of neural science, 2nd edition, New York, Elsevier Science Publishing Co. Inc., pp. 845-861, 1985.
9. 郭隆燦: 圖解腦神經外科學, 서울, 第一醫學社, pp. 343-41, 1992.
10. Heiss WD: Pathophysiology of ischemic stroke as determined by PET, *Stroke* 21(I) : 12-13, 1990.
11. 대한신경외과학회: 신경외과학, 진수출판사, 서울, pp. 303-305, 1988.
12. 서울대학교 의과대학 내과학교실편: 내과학, 서울, 군자출판사, pp. 146-158, 1996.
13. 金祐謙: 인체의 생리, 서울, 서울대학교출판부, pp. 30-47, 107-118, 1985.
14. 李文鎬: 內科學(上), 서울, 學林社, pp. 77-81, 1986.
15. 李京燮: 心系內科學, 서울, 學林社, pp. 18-23, 147-186, 1983.
16. 上海市高血壓研究編: 高血壓症, 中國, 上海科學技術出版社, pp. 3-13, 32-33, 1978.
17. 金定濟: 東醫臨床要鑑, 서울, 書苑堂, pp. 128-154, 1977.
18. 上海中醫學院編: 中醫內科學, 香港, 商務印書館, pp. 297-309, 1975.
19. 朱震亨: 丹溪心法附餘, 서울, 大星文化社, pp. 67-70, 1982.
20. 張介賓: 張氏景岳全書, 서울, 杏林書院, pp. 114-153, 1975.
21. 金永錫: 中風의 病因病理에 관한 文獻의 考察, 慶熙大學校 碩士學位論文, 1980.
22. 楊維傑: 黃帝內經 靈樞譯解, 素問譯解 서울, 成輔社, pp. 320-327, 42-61, 235-243, 1980.
23. 劉完素: 劉河間傷寒三六書, 서울, 成輔社, pp. 38, 157-159, 1976.
24. 李 杲: 東垣十種醫書, 서울, 大星文化社, pp. 635-637, 1983.
25. 金世吉: 風의 病理的 意味糾明과 中風의 原因 및 治療에 대한 東西醫學의 比較, 大韓韓醫學會誌, 16(1) : 96-117, 1995.
26. Bonner RF, Nossal R: Principles of laser-Doppler flowmetry. In: *Laser-Doppler blood flowmetry*. Shepherd AP, Öberg PA, eds. Boston: Kluwer Academic, pp. 17-45, 1990.
27. Nilsson GE: Perimed's LDV flowmeter. In: *Laser-Doppler blood flowmetry*. Shepherd AP, Öberg PA, eds. Boston: Kluwer Academic, pp. 57-72, 1990.
28. Shepherd AP: History of laser-Doppler blood flowmeter. In: *Laser-Doppler blood flowmetry*. Shepherd AP, Öberg PA, eds. Boston: Kluwer Academic, pp. 1-16, 1990.
29. Vongsavan N. and Matthews B: Some aspect of the use of Laser-Doppler flow meters for recording tissue blood flow. *Experimental Physiology*, 78 : 1-14, 1993.
30. Meiko Kurosawa, Karl Messlinger,

- Matthias Pawlak and Robert F. Schmidt: Increase of meningeal blood flow after electrical stimulation of rat dura mater encephali: mediation by calcitonin gene-related peptide. *British Journal of Pharmacology*, **114** : 1397-1402, 1995.
31. Bolognese P, Miller JI, Heger IM, and Milhorat TH: Laser-Doppler flowmetry in neurosurgery. *Journal Neurosurgical Anesthesiology*, **5**(3) : 151-158, 1993.
32. Kirkpatrick PJ, Smielewski P, Czosnyka M, Pickard JD: Continuous monitoring of cortical perfusion by laser Doppler flowmetry in ventilated patients with head injury. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **57** : 1382-1388, 1994.
33. Khoshbaten A. and Ferrell W. R: Alteration in cat knee joint blood flow induced by electrical stimulation afferents and efferents. *Journal of Physiology*, **430** : 77-80, 1990.
34. Jane EK., David TB, Connor HE, Brain SD: Trigeminal ganglion stimulation increases facial skin blood flow in the rat: a major role for calcitonin gene-related peptide. *Brain Research*, **669** : 93-99, 1995.
35. 康城溶; 白痰藜가 血管, 血壓, 局所腦血流量 및 腦軟膜動脈에 미치는 影響, 圓光大學校 大學院, 1998.
36. Kim SH, Park SP, Yun EY, Yeon HJ, Woo SD, Kang SW, Kim KY: Cloning and Expression of a Novel Gene Encoding a New Antibacterial Peptide from Silkworm, *Bombyx mori*: *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **246**(2), pp388-392, 1998.
37. Watanabe K, Hara W, Sato M: Evidence for Growth of Strains of the Plant Epiphytic Bacterium *Erwinia herbicola* and Transconjugation among the Bacterial Strains in Guts of the Silkworm *Bombyx mori*: *Journal of Invertebrate Pathology*, **72**(2), pp104-111, 1998.
38. Taniai K, Furukawa S, Shono T, Yamakawa M: Elicitors Triggering the Simultaneous Gene Expression of Antibacterial Proteins of the Silkworm, *Bombyx mori*: *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **226**(3), pp783-790, 1996.
39. Sumathy S, Vikas B. Palhan, Karumathil P. Gopinathan: Expression of Human Growth Hormone in Silkworm Larvae through Recombinant *Bombyx mori* Nuclear Polyhedrosis Virus: *Protein Expression and Purification*, **7**(3), pp262-268, 1996.
40. Kondo H, Ino M, Suzuki A, Ishizaki H, Iwami M: Multiple Gene Copies for Bombyxin, an Insulin-related Peptide of the Silkworm *Bombyx mori*: Structural Signs for Gene Rearrangement and Duplication Responsible for Generation of Multiple Molecular Forms of Bombyxin: *Journal of Molecular Biology*, **259**(5), pp926-937, 1996.
41. Taniai K, Furukawa S, Shono T, Yamakawa M: Elicitors Triggering the Simultaneous Gene Expression of Antibacterial Proteins of the Silkworm, *Bombyx mori*: *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **226**(3), pp783-790, 1996.