

원저

釣鉤藤이 一側 前庭器官 損傷 흰쥐의
前庭補償에 미치는 影響

金載孝*, 宋辰鎬***, 李成鎬**, 金民先***, 孫仁喆*, 朴炳林***

* 圓光大學校 韓醫科大學 經穴學教室, ** 圓光大學校 師範大學校 體育教育科
*** 圓光大學校 醫科大學 生理學教室 & 醫藥資源研究센터

Effect of Uncaria Rhynchophylla on Vestibular Compensation in
Unilateral Labyrinthectomized Rats

Jae-Hyo Kim*, Jin-Ho Song***, Sung-Ho Lee**, Min-Sun Kim***, In-Chul Sohn* Byung-Rim Park***

* Department of Acupuncture & Moxibustion, College of Oriental Medicine, Wonkwang University

** Department of Physical Education, College of Education, Wonkwang University

*** Department of Physiology, School of Medicine & MRRC, Wonkwang University, 570-749, Iksan, Korea

The purpose of this study was to assess the effect of *Uncaria rhynchophylla* (UR), one of the oriental herbs having a capability to block calcium channels, on affecting vestibular compensation (VC) in Sprague-Dawley rats. Animals were divided into a drug treatment group receiving UR per oral for 10 days preceding unilateral labyrinthectomy (ULX) and a control group with saline ingestion. To evaluate behavioral changes, horizontal spontaneous nystagmus (SN) and roll head tilt (RHT) were recorded by a video camera with zoom lens in the course of vestibular compensation (VC). Immunohistochemical staining was performed by conventional ABC method to visualize cFos-like immunoreactive (cFLI) neurons in the medial vestibular nuclei (MVN) and cFLI cells were counted by image

analyzer. Bodyweight was increased significantly, about 35g, by UR treatment for 10 days before ULX. Compared with the control group, the drug group showed significant reduction of RHT 6 hrs after ULX as well as fast disappearance of SN at early stages of vestibular compensation. Also, recovery of the spatial and temporal cFLI expressions in the bilateral MVN was accelerated 24 hrs after ULX. These results suggest that *Uncaria rhynchophylla* has a beneficial effect to ameliorate vestibular compensation in unilateral labyrinthectomized rats.

Key words: *uncaria rhynchophylla* (UR), unilateral labyrinthectomy (ULX), vestibular compensation (VC).

· 접수 : 1999년 10월 22일

· 채택 : 2000년 1월 21일

· 교신저자 : 김재효, T. 0653-850-6772

※ 본 연구는 원광대학교 의약자연연구센터에 의하여 지원받아 수행하였습니다(95-16-02-09-A-1).

I. 緒 論

前庭神經炎, 外傷, Meniere氏 疾患, 腫瘍 등으로 一側 前庭器官의 損傷이 초래되면 惡心, 嘔吐, 眩暈, 自發眼振 및 頭部偏位와 같은 前庭症狀을 초래한다¹²⁾. 이러한 증상은 頭部의 운동이 없는 상태에서 출현하는 自發眼振, 眼球偏位 및 頭部偏位와 같은 정적 증상 (static symptom)과 頭部運動에 의하여 출현하는 前庭眼球反射와 前庭脊髓反射에서 이상을 갖는 동적 증상 (dynamic symptom)으로 구분된다. 전정증상 중에서 일부는 시일이 경과함에 따라 점차 소실되기 때문에 이를 전정기능의 보상작용이라 한다¹³⁾. 말초의 전정기관은 손상된 후에 재생되지 않는다는 점¹⁾을 고려할 때 전정기능의 보상작용은 중추신경계내에서 이루어질 것임을 추측할 수 있다¹⁾. 즉, 일측 전정기관의 손상은 손상측 전정기관으로부터 안정시 신경활동성과 외부 자극으로부터의 반응을 상실함으로써 동측 전정신경핵에서 신경활동성이 감소되어 손상측과 정상측 전정신경핵에서 신경활동성의 비대칭성¹⁾으로 인하여 전정증상을 초래하며, 손상측의 활동성이 회복되어 신경활동성의 비대칭성이 감소되면 전정기능의 보상작용이 이루어지는 것으로 알려져 있다^{14,15)}.

以上과 관련하여 韓醫學에서는 眩暈은 眼昏, 自轉, 耳響 등을 主要症狀으로 하며 重한 경우에는 惡心, 嘔吐, 汗出, 顔面蒼白 등을 수반하고, 甚하면 失神까지 이르는 證候를 말한다. 또한 眩暈證은 暈, 惡心, 嘔吐, 肢冷, 末梢血管의 收縮으로 인한 顔面의 蒼白 등의 症狀을 수반하며, 심한 경우에는 倦怠感도 동반된다⁶⁻⁸⁾.

cFos 유전자는 proto-oncogene 중의 하나로 여러 자극에 의하여 활성화되어 cFos 단백질을 합성된다⁹⁾. cFos 단백질은 Jun 단백질과 결합하여 이중결합체를 형성하여 세포에서 다른 유전자전사를 조절하여 다양한 세포기능을 조절함으로써 cFos 단백질은 일명 전사인자로 불리운다¹⁰⁾. 중추신경뉴론들에서 cFos 단백질은 다양한 흥분적 반응에 의하여

자극후 20분 이내에 발현되기 시작하여 24시간 이상 지속됨으로써 myc, jun, krox 등과 함께 일명 immediate-early gene protein이라고 하고 세포내 대사활동성의 변화를 측정하는 표식자로 널리 이용되고 있다¹¹⁻¹²⁾. 이식기관의 회전자극, 전정기관의 전기자극 및 일측 전정기관 손상에 의하여 전정신경핵을 중심으로한 뇌간신경핵들에서 cFos 단백질이 발현되었다¹³⁻¹⁵⁾. 특히 일측 전정기관 손상후 전정기관의 보상과정동안에 양측 전정신경핵에서 cFos 단백질의 발현양상 및 양적변화가 차이가 있다는 실험증거들이 보여졌다¹³⁻¹⁵⁾.

전정보상작용을 빨리 촉진시켜 전정증상들을 조기에 소실시키기 위한 치료방법의 개발이 다양하게 접근되어 왔다. 이러한 치료방법들로 신체운동요법, 손상측 전정기관의 전기자극법 등이 시도되고 있다¹⁵⁻¹⁶⁾. 실험적 또는 임상적으로 전정기관의 보상작용을 촉진하는 약물들로는 melanotropic peptides, Gingo Biloba, 항히스타민제, 항콜린성 약물, Ca²⁺ channel 차단제, barbiturate계 약물 등이 알려져 있다¹⁷⁾. 이들 약물들의 작용기전에 대하여서는 현재까지 정확히 알려진 바 없으며 다만 이들 약물들이 전정기관의 보상작용에 중요한 역할을 담당하는 전정신경핵의 신경전달물질의 조절에 관여할 것으로 추측되고 있다¹⁷⁾.

釣鈎藤 (Uncaria sinensis or rhynchophylla)은 고혈압과 관련된 頭痛 및 眩暈에 응용되고 있으며, 釣鈎藤은 性味에서 平, 微寒하며, 清熱平肝, 鎮瘧熄風 등의 작용을 가지고 있어, 驚癇抽搐, 肝陽上亢, 肝熱頭痛 등을 치료하는데 응용되고 있다¹⁸⁻¹⁹⁾. 최근에는 釣鈎藤의 성분이 분리되어 oxindole계와 heteroyohimbine alkaloids계 성분들이 주로 함유된 것으로 확인되었으며²⁰⁻²²⁾, Indole alkaloids 성분들은 심혈관계에서 혈관이완, 저혈압유발, 항부정맥 효과등이 보고되었을 뿐만 아니라 약한 중추신경계 억제작용도 존재하는 것으로 보고되어 있다²³⁻²⁵⁾.

본 연구에서는 전정기관의 보상작용에 대한 釣鈎藤의 효과를 입증하기 위하여 흰쥐에

서 일측 전정기관 손상후 정적증상들의 회복 과정과 내측 전정신경핵에서 cFos 단백질의 발현 양상에 대한 釣鈎藤의 효과를 관찰하였다.

II. 實驗方法

1. 실험동물

체중 250 - 300g의 Sprague-Dawley계 흰 쥐를 암수 구별없이 사용하였으며, 특히 전정 기능이 정상인 동물을 선택하기 위하여 정형 파괴전자극기를 이용하여 전정기능검사를 시행하였다. 실험군으로는 생리식염수를 투여한 대조군(10마리)과 釣鈎藤을 투여한 약물군(10마리)으로 구분하였다.

2. 전정절제술

Chloral hydrate (100mg/kg)를 복강내 주입하여 마취시킨 후 동물고정대에 양와위로 고정하였다. 경부의 전측면을 절개하여 측두골 수포 (temporal bulla)를 통하여 내이에 접근하여 수술현미경하에서 원형창을 중심으로 전정기관의 팽대부를 파괴한 후 흡인펌프로 전정신경의 말단부를 흡인하였다. 전정기관의 파괴여부는 손상당시 안구위치의 변화와 마취에서 깨어났을 때 자발안진, 두부편위, 사지근의 수축과 이완에 의한 자세부조화 등의 출현으로 확인하였다. 수술후 감염을 방지할 목적으로 항생제 크림을 도포하고 dental cement를 중이에 채웠고 ampicilline를 3일간 근주하였고 정상 동물과 같은 조건에서 사육하였다.

3. 자발안진 두부편위의 기록

일측 전정기관손상에 의하여 출현하는 자발안진을 측정하기위하여 zoom lens가 부착된 video camera로 안구운동을 기록한후 video tape를 TV monitor가 연결된 video player에서 재작동시켰다. 이때 실험오차를 줄이기 위하여 한 동물의 안구운동을 2명의 관찰자가 3회 이상 관찰하여 10초 동안의 자발안진 평균값을 산출하였다. 그리고 두부편

위는 이마와 코를 통과하는 정중선과 지평면과의 각도로 정하였으며, 본 실험에서의 일측 전정기관손상에 따른 자발안진과 두부편위의 증상출현은 이전의 실험결과와 같은 결과를 나타냄이 관찰되어 손상정도에 따른 증상출현정도가 일정하다는 것을 확인하였다^{15,31)}

4. 약물투여

釣鈎藤은 전북 익산시 원광대학교 부속한방병원에서 구입 · 정선하였다. 1차 증류수 1500ml과 釣鈎藤 100g을 원형 flask에 넣고, 12시간 동안 실온에 방치하여 釣鈎藤에 증류수가 흡수되도록 한다음 중탕법을 통해 150분간 추출하여 여과하고, 원심분리기로 16,000 rpm으로 15분간 침전시켜 침전물을 버리고 상층액을 분리하였다. 이러한 여과액을 rotatory evaporator로 감압농축하여 전량이 100ml이 되도록 하였다. 100ml의 釣鈎藤 여과액을 filter paper (Wattman medium size)를 통해 걸러 내었다. 이렇게하여 釣鈎藤 추출액은 1g/ml로 농축되어졌다. 300g의 정상 흰쥐의 평균 1일 물 섭취량이 40ml이었음을 예비실험을 통해 확인하였으며, 이를 기준으로 증류수 40ml에 釣鈎藤 1g/ml을 섞어 자유급수방법을 통하여 1일 복용량을 1g이 되도록 정하였으며, 釣鈎藤이 함유된 물의 섭취량 역시 평균 40ml/day였다. 釣鈎藤 투여는 일측 전정기관 손상하기전 10일 동안 투여하였다. 한편 대조군은 같은 기간동안에 생리식염수 40ml을 투여하였다.

5. 면역조직화학검사

실험동물을 urethane (1g/kg)으로 마취후 pH 7.4의 PBS (phosphate buffered saline)용액으로 심장관류하여 혈액을 제거후 다시 4% paraformaldehyde로 관류시킨 후 뇌를 박리하였다. 박리된 뇌는 4% paraformaldehyde로 3시간 동안 실온에서 고정한 후 30% sucrose에서 2일 이상 방치하였다. Cryostat (Leica Co.)를 이용하여 40µm의 두께로 조직절편을 만들어서 slide glass에 부착 후 6% H₂O₂용액에서 30 분 동안 진탕하고, 그 후 pH 7.4의

PBS 용액으로 3회 이상 세척하고 0.3% Triton-X 100으로 30분간 진탕한 후 PBS로 3회 이상 세척하였다. 그후 blocking agent (goat serum)를 실온에서 30분간 처리한 일차항체 (cFos, Oncogene Sci. 1:150)를 4°C에서 하룻밤 동안 반응시킨 후 2 시간 동안 실온에서 진탕시키고 PBS로 세척하였다. 그후 이차항체인 biotinylated anti-rabbit & anti-mouse immunoglobulin (Dako com.)을 실온에서 40분간 처리하여 PBS로 세척하고, streptavidin peroxidase (Vector ABC kit)를 20분간 처리하여 PBS로 세척하고 chromogen인 0.05% diaminobenzidine으로 발색하였다. 증류수로 1시간 동안 세척한 후 광학현미경하에서 진갈색의 cFos 양성세포를 관찰하였고 화상자동분석시스템 (Image-Pro Plus, USA)을 이용하여 내측 전정신경핵에서 cFos 양성세포의 수를 측정하였다.

6. 통계분석

컴퓨터 통계프로그램인 STATVIEW 4.0 (Abacus Concepts Inc.)을 이용하였으며 통계검정은 t-test로 실시하였고 p 값이 0.05 이하인 경우에만 통계적으로 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

III. 實驗結果

1. 정상동물에 장기간의 鈞鈞藤투여 효과

전정기능이 정상인 흰쥐에서 하루에 鈞鈞藤 1g 을 10일간 투여한 결과 생리식염수를 투여한 대조군과 비교하여 체중이 유의하게 증가되었다. 즉 鈞鈞藤 투여 4일째 부터 체중이 증가하기 시작하여 ($p < 0.05$) 1 주일째에 최대로 증가하여 대조군과 비교하여 평균 35g 정도의 증가가 나타났다 ($p < 0.05$) (Fig. 1). 실험동물 1예에서 鈞鈞藤 투여 10일째에 체중이 50g 이상 증가한 경우도 관찰되었다. 그리고 鈞鈞藤 투여 동안에 실험동물의 활동성이 감소하는 경향을 보였으며 chloral hydrate로 마취를 유도할 때 마취제 투여량이 대조군과 비교하여 1.5배 이상 소요되었다.

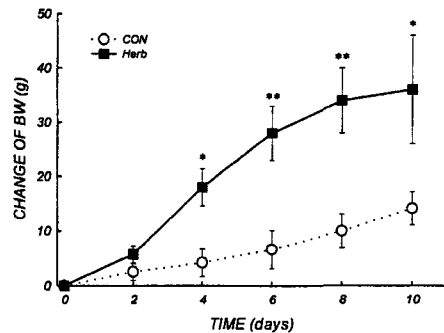


Fig. 1. Change of body weight (BW) gain during drug treatment for 10 days before unilateral labyrinthectomy (ULX). CON, control group ; Herb, drug treatment group. Values are mean \pm SD. Number of rats in each group is 7. *Denotes significant difference between CON and DRUG(* $p < 0.05$, ** $P < 0.01$).

2. 정적증상의 회복에 대한 鈞鈞藤의 효과
생리식염수를 투여한 대조군에서 chloral hydrate 마취하에서 일측 전정기관을 손상시키면 손상측 안구는 하방으로, 정상측 안구는 상방으로 향하는 안구편위가 관찰되었다. 마취에서 회복된 후 일측전정기관 손상후 2시간째에 안구편위와 함께 두부는 손상측으로 편위되었고, 손상측 사지는 굴전을, 정상측 사지는 신전된 상태로 자세 부조화를 보여 직립 및 보행이 불가능하고 손상측으로 신체가 계속적인 회전운동을 보였다.

이러한 자세부조화는 손상후 8시간 이상 지속되어 12시간 정도에서 겨우 직립이 가능하였으나 이때 손상측으로의 두부편위는 지속되었다 (Fig. 2, 3). 그리고 자발안진이 지속적으로 출현하였는데, 이때 안진의 속상 (fast component)은 정상 전정기관측으로, 서상 (slow component)은 손상측으로 향하는 수평 안구운동이었다. 일측 전정기관 손상후 2시간째 31.7 ± 4.2 beats/10sec (Mean \pm SD)였으며, 시간이 경과함에 따라 감소되어 손상 6시간째에 22.5 ± 3.2 beats/10sec였다. 손상 24시간째와 48시간째에 각각 17.2 ± 3.2 , 7.5 ± 3.5 beats/10sec였으며 손상후 72시간째에 2-3 beats/10sec로 거의 소실되었다.

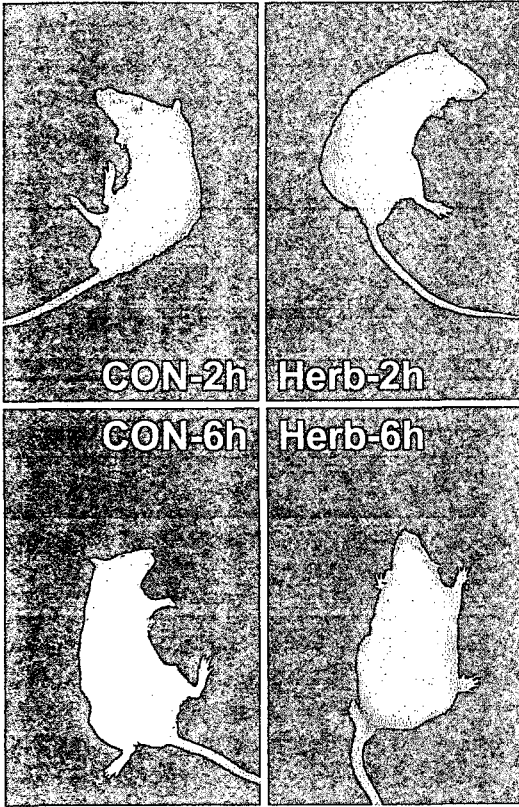


Fig. 2. Change of postural deficit caused by unilateral labyrinthectomy during vestibular compensation. Photographs were taken 2 and 6 hours after ULX.

釣鉤藤을 부여한 약물군에서도 일측 전정기관손상후 2시간째에 안구편위, 두부편위 및 자세부조화가 나타나 직립과 보행이 불가능하여 대조군과 유사하였다. 그러나 손상후 4시간째 부터 직립 및 보행이 가능하였고 두부편위도 거의 나타나지 않아 대조군과 비교하여 자세부조화가 빨리 소실되었다. 특히 대조군과 비교하여 두부편위의 소실이 일측 전정기관 손상후 6 시간째부터 유의하게 감소되었으며 ($p < 0.01$) 이후에도 유의한 감소를 보였다 ($p < 0.05$) (Fig. 3). 그리고 일측 전정기관 손상후 2시간째 자발안진의 빈도는 25.5 ± 4.3 beats/10sec로 대조군과 유의한 차이는 없었으나 6시간째에 16 ± 3.1 beats/10sec로 유의하게 감소하였다 ($p < 0.05$). 손상후 24시간째에도 자발안진의 빈도는 8 ± 1.5 beats/10sec

로 대조군과 비교하여 유의하게 감소하였고 ($p < 0.05$) 48시간째에 거의 소실됨으로써 대조군과 비교하여 매우 빠른 자발안진의 소실이 관찰되었다 ($p < 0.05$) (Fig. 4).

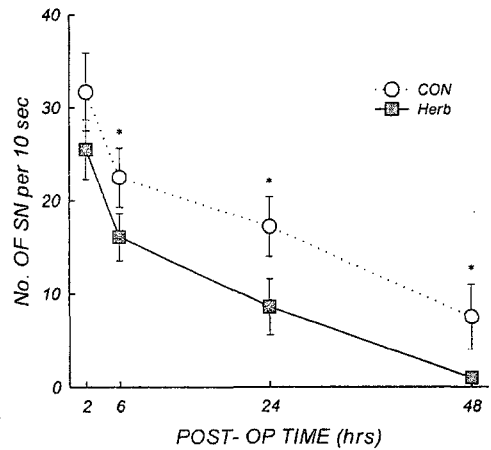


Fig. 3. Time dependent changes of roll head tilt (RHT) at early stage of vestibular compensation. Other notations are the same as Fig. 1.

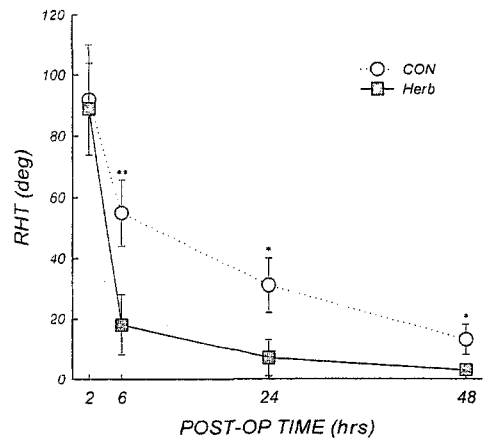


Fig. 4. Time-dependent changes of spontaneous nystagmus (SN) for 10 seconds at early stage of vestibular compensation. Other notations are the same as Fig. 1.

3. 내측 전정신경핵에서 cFos 단백질의 발현에 대한 鈞鈞藤의 효과

전정기능이 정상인 흰쥐의 뇌간 신경핵 중에서 central gray matter, nucleus tractus solitarius 등에서 cFos 양성세포가 관찰되었으며, 내측 전정신경핵에서도 5-8개의 cFos 양성세포가 관찰되었다. 대조군 및 약물군에서 일측 전정기관의 손상은 앞에서 서술한 뇌간 신경핵들에서 cFos 양성세포의 수를 증가시켰으며 prepositus hypoglossi (PRH), inferior olivary nucleus (IO) 등에서 cFos 단백질의 발현이 관찰되었으나 본 실험에서는 전정신경핵만을 관찰하였다. 대조군에서 일측 전정기관 손상 후 6시간째에 손상측 내측 신경핵과 정상측 내측 전정신경핵에서 각각 83.4 ± 11 , 77.8 ± 15 개로 손상측에서 약간 많았다 (Fig. 5, 7).

그리고 정상측 PRH와 IO에서 cFos 단백질이 발현되었다. 이후 시간이 경과함에 따라 cFos 단백질 발현은 양측의 내측 전정신경핵에서 점차 감소함과 동시에 정상측이 더욱 감소된 비대칭성을 지속하였다. 손상 후 24시간에 손상측과 정상측 내측 전정신경핵에서는 각각 50.1 ± 9 , 24 ± 7 개였다 (Fig. 6, 7).

한편 약물군에서 손상 후 6시간째에 양측 전정신경핵, PRH, IO에서 cFos 양성세포의 발현양상은 유사하였으며 손상측과 정상측 내측 전정신경핵에서 cFos 양성세포의 수는 각각 52.5 ± 4 , 45.2 ± 8.8 개로 대조군과 비교하여 정상측 전정신경핵에서 유의하게 감소하였다 ($p < 0.05$) (Fig. 5, 7). 그리고 손상 후 24시간째에 내측 전정신경핵의 cFos 양성세포는 정상측에서 3 ± 1 개로 거의 소실되었고, 손상측에서는 15 ± 4 개로 대조군과 비교하여 유의하게 감소하였다 ($p < 0.05$) (Fig. 6, 7).

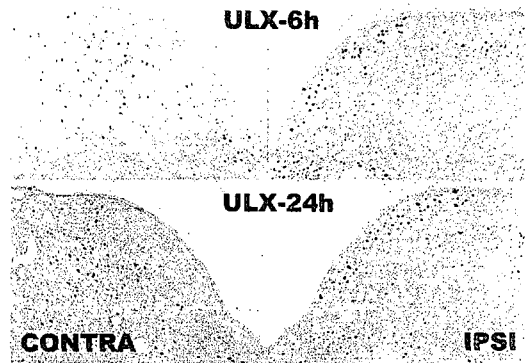


Fig. 5. Photographs of cFos-like immunoreactive (FLI) neurons in the medial vestibular nuclei at 6 and 24 hours following unilateral labyrinthectomy in control group. IPSI, ipsilateral side to ULX; CONTRA, contralateral side to ULX.

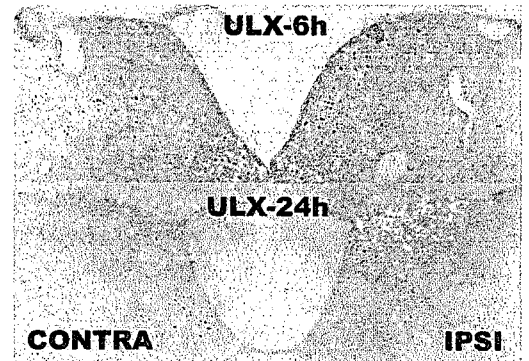


Fig. 6. Photographs of cFLI neurons in the medial vestibular nuclei at 6 and 24 hours following unilateral labyrinthectomy in drug treatment group.

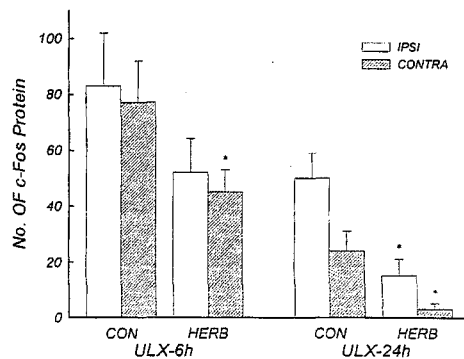


Fig. 7. Quantification of c-Fos protein in the MVN at 6 and 24 hours following ULX. Other notations are the same as previous figures.

IV. 考 察

眩暈은 임상에서 흔히 볼 수 있는 眼昏, 自轉, 耳聾 등을 主要症狀으로 하는 것으로, 眩은 眼花, 또는 暗黑을 뜻하며 暈은 頭暈 또는 頭旋을 의미하는 것으로 輕하면 閉目即止하고 重하면 坐舟車中한 것 같거나 旋轉不定, 起則欲倒하는 증상이다. 眩暈은 輕한 경우에는 눈을 감으면 멈추지만 重한 경우에는 惡心, 嘔吐, 汗出, 顔面蒼白 등을 수반하며 甚하면 失神까지 이르며, 眼昏, 眩冒, 眩運, 頭旋 등으로 문헌에 기록되어 있다. 또한 眩暈證은 嘔心 嘔吐 肢冷 末梢血管의 收縮으로 인한 顔面의 蒼白 등의 症狀을 수반하고 있다⁶⁻⁸⁾.

眩暈의 原因은 內經에서는 “諸風掉眩 皆屬於肝” 이라 하였으며, 足厥陰肝經이 目系에 連하고 있어 眩暈이 肝과 밀접한 관계가 있다고 하였다. 이러한 眩暈의 原因을 經絡病理上 살펴보면, 眩暈은 臟腑 筋骨 氣血의 精이 脈과 더불어 目系로 上行하여 腦後에 屬하며 項中으로 나오는 邪氣가 項部에 침입하여 身體의 虛를 틈타서 深入하여 眼系를 따라 腦로 들어가서 腦轉을 일으키므로써 目系가 緊急하면 目眩이 야기된다²⁶⁻²⁷⁾. 이러한 이유로 韓醫學에서 眩暈의 치료에 있어 鍼灸治療 및 韓藥治療를 임하고 있다.

鈞鈎藤 (Uncaria sinensis or rhynchohylla) 은 한의학에서 고혈압과 이와 관련된 頭痛 및 眩暈을 치료하기 위하여 사용되어져 왔다. 鈞鈎藤은 性能에서 甘, 微寒하여 清熱平肝, 鎮痙熄風 등의 작용을 가지고 있으며, 驚癇抽搐, 肝陽上亢으로 인한 眩暈, 頭痛, 目赤, 肝熱 頭痛 등을 치료하는데 응용되고 있다²⁸⁻³⁰⁾. 최근에는 鈞鈎藤의 성분이 분리되어 oxindole계와 heteroyohimbine alkaloids계 성분들이 주로 함유된 것으로 확인되었으며²⁰⁻²²⁾, indole alkaloid계 성분으로는 hirsutine, hirsuteine,

rhynchophylline, isorhynchophylline, dihydro-corynantheine 등이 보고되었다²⁰⁻²²⁾. 특히 Indole alkaloids 성분들은 심혈관계에서 혈관이완, 저혈압유발, 항부정맥 효과등이 보고되었을 뿐만 아니라 약한 중추신경계 억제작용도 존재하는 것으로 보고되어 있다²³⁻²⁵⁾.

본 실험결과중 생리식염수를 투여한 대조군에서 정적증상의 하나인 자발안진이 일측 전정기관 손상후 72시간에 소실되었는데 이러한 실험결과는 흰쥐에서 관찰한 다른 연구자들의 실험결과들과 유사하였다¹⁵⁾³¹⁾. 그리고 전정기관의 보상과정 동안에 대조군의 내측 전정신경핵에서 손상후 6, 24시간에 관찰한 cFos 양성세포의 발현양상 또한 Park 등¹⁵⁾와 Cirell 등¹³⁾ 의 일측 전정기관 손상 흰쥐에서 관찰한 cFos 단백질의 발현양상과 유사하였다. 따라서 대조군에서 10일 동안의 생리식염수 투여가 전정기관의 보상작용에 아무런 영향을 미치지 않는 것으로 사료된다.

흰쥐의 일측 전정기관 손상을 유발하기 전 30분에 NMDA (N-methyl-D-aspartate) 수용체의 비경쟁적 길항체인 MK-801 ((+) - 5 - methly - 10,11 - dihydro - 5H - dibenzo[a,d] cyclohepten -5,10 - imine maleate)의 복강내 투여가 이차적 효과로 일시적으로 보상작용을 촉진시킴을 관찰할 수 있었으며, 이러한 효과는 전정신경핵과 관련된 glutaminergic inhibitory system의 신경가소성에 기인하며, glutaminergic inhibitory system의 신경가소성이 전정기관 보상과정의 초기단계에서 정상측 전정신경핵의 자발활동성의 감소에 중요한 역할을 할 것으로 사료되고 있다³¹⁾. 이에 본 실험에서는 조구등을 전정기관 손상을 유발하기 전에 복용시켜, 그에 따른 전정기관 손상의 초기과정에 미치는 작용에 의하여 전정보상에 미치는 영향을 관찰하고자 하였다.

일측 전정기관 손상전 10일 동안 鈞鈎藤을 투여한 실험군에서 대조군과 비교하여 자세부조화 및 자발안진의 소실이 유의하게 빨리 출현하였으며, 일측 전정기관 손상에 의해 초래되는 양측 전정신경핵에서 cFos 단백질 발

현의 불균형이 역시 빨리 소실됨으로써 10일 동안의 鈞鈞藤 전처치가 전정기관의 보상작용을 촉진시킨 것으로 사료된다. 그러한 이유로는 indole alkaloid계 성분중 hirsutine, 3 α -dihydrocadmbine, rhynchophille 등이 평활근 이완작용에 의한 혈압강하를 초래하는데, 이때 이들 약물들이 Ca²⁺ channel의 차단효과에 기인한다고 한다²⁵⁾. Horie 등과 Yano 등²⁵⁾은 흰쥐의 대동맥 평활근에서 hirsutine이 Ca²⁺ channel을 차단하여 voltage dependent Ca²⁺ 유입을 억제시키고 세포내 Ca²⁺ 저장고로부터의 Ca²⁺ 유리를 감소시켜 세포내 Ca²⁺ 농도를 감소시킨다고 하였다. 그리고 흰쥐의 pheochromocytoma 세포에서도 hirsutine의 Ca²⁺ channel 차단효과가 존재한다고 한다³²⁾. 최근 Wang 등은 patch-clamp whole cell 기록법에 이용하여 alkaloid 성분 중의 하나인 rhynchophylline이 흰쥐 심근세포에서 L-type의 Ca²⁺ channel에 차단효과가 있다고 보고하였다. 임상적으로 Ca²⁺ channel 차단제는 전정기관의 기능장애에 의해 유발되는 현훈 및 요동병의 치료뿐 만 아니라 편두통 등 기타 전정기관만 관련없는 원인등에 의한 현훈을 치료의 충분한 효과가 있다는 많은 연구결과들이 보고되었다³³⁻³⁴⁾. 동물실험에서도 일측 전정기관이 손상된 guinea pigs와 개구리에서 flunarizine과 verapamil 투여에 의하여 두부편위 및 자발안진이 빨리 소실됨으로써 전정기관의 보상작용을 촉진시켰다는 실험결과들이 알려져 있다³⁵⁾. 또한 Sansom 등³⁶⁾은 Ca²⁺ channel 차단제뿐만 아니라 뉴론내에서 Ca²⁺ 의존성 효소억제적인 imidazolium chloride도 전정기능의 보상작용에 영향을 미친다고 하였으며 flunarizine의 전신적 투여가 전정신경핵 뉴론들의 자발 활동성을 감소시킨다고 알려져 있다³⁵⁾. 따라서 鈞鈞藤을 구성하는 성분이 전정기관의 보상작용에 중요한 역할을 담당하고 있고 전정신경핵의 자발활동성 및 분자생물학적 변화에 영향을 미칠 수 있을 것으로 사료되나 전정신경핵에서 Ca²⁺ channel 차단효과에 대한 직접적인 증거들이 없어 이에 대한 전기생리학적, 분자생물학적 실험들

이 추후 이루어져야 할 것으로 사료된다.

鈞鈞藤의 ethanol 추출 성분들은 비록 그들의 정확한 작용에 대하여 알려져 있지 않으나 흰쥐의 뇌에서 α -2 adrenoreceptor, serotonin (5-HT)수용체-1, 5-HT-1A 수용체, opiate 수용체, dopamine 1 수용체, 및 GABA_A, GABA_B 수용체에 강한 결합력이 있다³⁷⁾. 그리고 rhynchophylline은 흰쥐의 대뇌피질, amygdala 및 척수에서 serotonin과 dopamine의 유리에 영향을 미친다고 한다. 전정기관의 중추이면서 전정기관의 보상작용에 중요한 역할을 담당하고 있는 전정신경핵에는 鈞鈞藤 추출물에 강한 결합력을 보이는 신경전달물질의 수용체들이 모두 존재한다고 알려져 있다³⁸⁾. 또한 이들 수용체들의 antagonist 및 agonist 들은 전정신경핵 뉴론들의 전기적 흥분성뿐 만 아니라 전정기관의 보상작용에 영향을 미친다고 하는 많은 연구 결과들이 보고되었다³⁹⁾.

따라서 이상의 실험결과들에 근거하여 본 실험에서 전정기관의 보상작용에 대한 鈞鈞藤 효과는 鈞鈞藤 추출물에 의한 전정신경핵에서 Ca²⁺ channel 차단효과와 여러 신경전달물질의 분비조절에 의하여 나타난 것으로 사료되며, 본 실험결과에서 언급되지 못한 조구 등 투여군에서의 체중증가의 원인 및 전정기관 손상 후 조구 등 투여가 손상전에 투여한 효과에 대한 연구가 보충되어야 할 것으로 여겨진다.

V. 結 論

전정기관의 보상작용에 대한 鈞鈞藤의 효과를 추구하기 위하여 흰쥐에서 일측 전정기관 손상 후 정적증상들의 회복과정과 내측 전정신경핵에서 cFos 단백질의 발현 양상에 대한 鈞鈞藤의 효과를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 鈞鈞藤 1g/day을 10일간 투여한 결과 생리식염수를 투여한 대조군과 비교하여 체중이 유의하게 증가되었다(p<0.05).

2. 생리식염수를 투여한 대조군에서 일측

전정기관 손상에 의한 자세부조화는 손상후 8시간 이상 지속되어 12시간 정도에서 겨우 직립이 가능하였으며, 이때 손상측으로의 두부편위는 지속되었다

3. 대조군에서 일측 전정기관 손상후 출현한 자발안진은 시간이 경과함에 따라 감소되어 손상후 72시간에서 2-3 beats/10sec로 거의 소실되었다.

4. 鈎鈎藤을 투여한 약물군은 대조군과 비교하여 두부편위의 소실이 일측 전정기관 손상후 6시간부터 유의하게 감소되었으며 (p<0.01) 이후에도 유의한 감소를 보였다 (p<0.05).

5. 약물군에서 자발안진의 빈도는 손상후 6시간에서 16±3.1 beats/10sec로 유의하게 감소되었고(p< 0.05), 48시간에서 거의 소실됨으로써 대조군과 비교하여 매우 빠른 회복을 보였다(p<0.05).

6. cFos 양성세포는 대조군의 손상측과 정상측 내측 전정신경핵에는 손상후 24시간에 각각 50.1±9, 24±7개로 비대칭성이 지속되었다.

7. 약물군에서 손상후 24시간에 내측 전정신경핵의 cFos 양성세포는 정상측에서 3±1개로 거의 소실되었고, 손상측에서는 15±4개로 대조군과 비교하여 유의하게 감소하였다 (p<0.05).

이상의 실험결과를 종합하면 흰쥐에서 鈎鈎藤의 전신투여는 일측 전정기관손상 후 전정보상작용을 촉진시키는 것으로 사료된다.

參 考 文 獻

1. Precht W, Shimazu H & Markham CH. A mechanism of central compensation of vestibular function following hemilabyrinthectomy. *J Neurophysiol* 29:996-1010, 1966.
2. Fisch U. The vestibular response following unilateral vestibular neurectomy. *Acta Otolaryngol* 76 : 229-38, 1973.
3. Smith PF & Curthoy IS. Mechanisms of recovery following unilateral labyrinthectomy : a review. *Brain Res Rev* 14:155-80, 1989.

4. Smith PF & Curthoys IS. Neuronal activity in the ipsilateral medial vestibular nucleus of the guinea pig following unilateral labyrinthectomy. *Brain Res* 444:308-19, 1988.
5. Newlands SD & Perachio AA. Compensation of horizontal canal related activity in the medial vestibular nucleus following unilateral labyrinth ablation in decerebrated gerbil. *Exp Brain Res* 82:359-72, 1990.
6. 馬有度. 實用中醫內科學. p.405-13, 上海, 上海科學技術出版社, 1988.
7. 白洪龍. 常見病症辨證診治概要. p.358-74, 昆明, 雲南人民出版社, 1984.
8. 王顯明. 中醫內科辨證學. p.356-66, 北京, 人民衛生出版社, 1984.
9. Curran T and Teich N. Candidate product of the FBJ murine osteosarcoma virus oncoprotein: Characterization of a 55,000 dalton phosphoprotein. *J. Virol.* 42: 114-22, 1982.
10. Morgan JI and Curran T. Stimulus-transcription coupling in the nervous system: Involvement of the inducible proto-oncogenes Fos and Jun. *Annu Rev Neurosci.* 14: 421-51, 1991.
11. Birder LA, Roppolo JR, Iadarola MJ and De Groat W.C.. Electrical stimulation of visceral afferent pathways in the pelvic nerve increases c-fos in the rat lumbosacral spinal cord. *Neurosci Lett* 129: 193-6, 1991.
12. Cole AJ, Saffen DW, Baraban JM and Worley PF. Rapid increase of an immediate early gene messenger RNA in hippocampal neurons by synaptic NMDA receptor activation. *Nature* 340: 474-6, 1989.
13. Cirelli C, Pompeiano M, D'ascanio P, Arrighi P, & Pompeiano O. c-fos Expression on the rat brain after unilateral labyrinthectomy and its relation to the uncompensated and compensated stage. *Neurosci.* 70:515-46, 1996.

14. Darlington, CL, Lawlor P, Smith PF and Draganow M. Temporal relationship between the expression of fos, jun and krox-24 in the guinea pig vestibular nuclei during the development of vestibular compensation for unilateral vestibular deafferentation, Brain Res. 735 : 173-6, 1996.
15. Park BR, Kim MS, Lee MY. and Kim OJ. Effects of electrical stimulation on VOR and c-Fos like protein expression of the medial vestibular nuclei following unilateral labyrinthectomy in rats. Abst Society ForNeurosci. 752.7, 1995.
16. Konrad HR, Tomlinson D, Stockwell CW, Norre M, Horak FB, Shepard NT and Herdman SJ. Rehabilitation therapy for patients with disequilibrium and balance disorders. Otolaryngol Head Neck Surg. 107 : 105-8, 1992.
17. Smith PF and Darlington CL. Can vestibular compensaion be enhanced by drug treatment ? : A review of recent evidence. J Vest Res. 4: 169-79, 1994.
18. 劉紅梅 等. 中草藥. 24(2):61, 1993.
19. 南京藥學院. 中草藥學(下冊). p.1070, 1980.
20. Phillipson JD, Hemingwa SR and Ridsdale CE. Alkaloids of Uncaria, part V. Their occurrence and chemotaxonomy. Loydia 41: 503-70, 1978.
21. Tang W and Eisenbran G. Chinese drugs of plant origin ; Chemistry, pharmacology and use in traditional and modern medicine. p.997-1002, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1992.
22. Bensky D and Gramble A. Chines Herbal Medicine-Materia Medica. p.603-4, Eastland Press, Seattle, 1986.
23. Aisaka K, Hattori Y, Kihara T, Ishihara T, Endo K, Hikino H. Hypotensive action of 3 alpha-dihydrocadambine, an indole alkaloid glycoside of Uncaria hooks. Planta Med. 5: 424-7, 1985.
24. Ozaki Y. Vasodilative effects of indole alkaloids obtained from domestic plants, Uncaria rhynchophylla Miq. and Amsonia elliptica Roem. et Schult. Nippon Yakurigaku Zasshi 95(2):47-54, 1990.
25. Yano S, Horiuchi H, Horie S, Aimi N, Sakai S and Watanabe K. Ca²⁺ channel blocking effects of hirsutine, an indole alkaloid from Uncaria genus, in the isolated rat aorta. Planta Med. 57(5): 403-5, 1991.
26. 張隱庵, 馬元臺 合註. 黃帝內經素問靈樞合編. 素問 p.196, 356, 656, 靈樞 p.114, 247, 416, 432, 463, 臺北, 臺聯國風出版社, 1977.
27. 全國韓醫科大學鍼灸經穴學教室. 鍼灸學(上下). p.148, 324, 383, 428, 456, 601, 604, 617, 764, 772, 서울, 집성당, 1995.
28. 陸昌洙 外. 韓藥臨床應用. p.829-30, 서울, 兪丑文化社, 1982.
29. 申佶求. 申氏本草學. p.625-6, 서울, 수문사, 1979.
30. 辛民教. 原色臨床本草學. p.658-9, 서울, 남산당, 1986.
31. Kim MS, Jin BK., Chun SW, Lee MY, Lee SH, Kim JH and Park BR, Role of vestibulocerebellar N-methyl-D-aspartate receptors for behavioral recovery following unilateral labyrinthectomy in rats, Neurosci. Lett. 222 : 171-4, 1997.
32. Nakazawa K, Watano T, Ohara-Imaizumi M, Inoue K, Fujimori K, Ozaki Y, Harad M and Takanaka A. Inhibition of ion channels by hirsutine in rat pheochromocytoma cells. Jpn J Pharmacol. 57 : 507-15, 1991.
33. Wouters L, Amery Wand Towse G. Flunarizine in the treatment of vertigo. J Laryngol Otol. 97(8):697-704, 1983.
34. Lee JA, Watson LA and Boothby G. Calcium antagonists in the prevention of motion sickness. Aviat Space Environ Med. 57(1):45-8, 1986.
35. Tolu E, Mamelì O, Caria MA, and Melis F. Ca²⁺ entry blocker flunarizine in vestibular compensation. In:Flohr H, ed. Post-lesion neural plasticity. p.687-98, Berlin-Heidelberg: Springer. 1988.

36. Sansom AJ, Darlington CL, Smith PF, Gilchrist DPD, Keenan CJ, Kenyon K. Injections of calmidazolium chloride into the ipsilateral medial vestibular nucleus or IVth ventricle reduce spontaneous ocular nystagmus following unilateral labyrinthectomy in guinea pig. *Exp Brain Res.* 93:271-8, 1993.
37. Zhu M, Bowery NG, Greengrass PM and Phillipson JD: Application of radioligand receptor binding assays in the search for CNS active principles from Chinese medicinal plants. *J Ethnopharmacol.* 54 : 153-64, 1996.
38. De Waele C, Muhlethaler M, and Vidal PP : Neurochemistry of the central vestibular pathways. *Brain Res Rev.* 20: 24-46, 1995.
39. Smith PF & Darlington CL : Neurochemical mechanisms of recovery from peripheral vestibular lesions(vestibular compensation). *Brain Res Rev.* 16:117-33, 1991.