

防風通聖散이 白鼠의 腦血流力學에 미치는 機轉 研究

김경선, 전홍열, 전상운, 홍석, 강화정, 김종석*

동신대학교 한의과대학 심계내과학교실, 동신대학교 부속 한방병원 방사선과*

Mechanism Study of Bangpungdongseongsan(BTS) on the Cerebral Hemodynamics in Mice

Kyung-Sun Kim, Hong-youl Jeon, Sang-yun Jeon, Suk Hong, Hwa-Jeong Kang, Jong-Suk Kim*

Dept. of 2nd internal Medicine, College of Oriental Medicine, Dongshin University

*Dept. of radiology, Dongshin University Oriental Medicine Hospital, Gwangju, Korea.

Objective : *Bangpungdongseongsan*(BTS) has been used in oriental medicine for many centuries as a prescription for a heat syndrome of apoplexy. The effects of BTS on the vascular system are not well known. This study is designed to identify the effects of BTS on the regional cerebral blood flow(rCBF), arterial blood pressure and action mechanism in mice.

Methods : We measured the change of rCBF and BP by BTS. Secondly, we investigated changes of rCBF and BP for 30 minutes interval after venous inject 0.01, 0.1, 1.0, 10.0mg/kg each density BTS infusion into mice, which were premanaged with methylene blue(10mg/kg, i.v.), indomethacin(3mg/kg,i.v.), propranolol(3mg/kg, i.v.) for 30minutes.

Results : rCBF increased significantly by BTS in a dose-dependent and BP was not affected by BTS in mice. Pretreatment with methylene blue significantly inhibited rCBF increased by BTS and accelarated BP not affected by BTS. Pretreatment with indomethacin significantly inhibited rCBF increased by BTS and inhibited BP not affected by BTS.

Conclusion : These results show that BTS causes the increasement of rCBF and non-change of BP. The action mechanism is related to prostaglandid activated by cyclooxygenase.

Key Word : *Bangpungdongseongsan*(BTS), rCBF, BP.

1. 緒 論

인간의 뇌는 생명유지의 중추로서, 일정한 혈류공급을 받아 그 기능을 수행하며 또한 용량에 비해 전체 산소량의 20%를 소비할 정도로 대사가 활발히 이루어진다¹. 따라서 뇌의 기능은 뇌혈류량의 변화에 따라 민감하게 반응하므로 국소적인 뇌혈류의 장애가 초래되면 뇌혈관질환이 발생하게 된다^{1,2}.

뇌혈관질환은 한의학적으로 중풍의 범주에 속하는 것으로³, 중풍은 들연혼

도, 인사불성, 반신불수, 언어장애, 구안와사 등을 나타내는 급중의 일종이다³. 그 원인에 대해《內經》⁴을 비롯한 張^{5,6}은 주로 외감풍사와 허로 인하여, 금원시대의 劉^{7,8}, 李⁹, 朱¹⁰는 각각 火, 氣, 濕痰으로 보았는데, 특히 劉^{7,8}는 “熱者 風之證也로 風生於熱하여 以熱爲本而風位標也라.”, “凡人風病은 多因熱甚하고 而風燥者는 爲其兼化하니 以熱爲其主也라.”, “由于將息失宜로 而心火暴甚하고 腎水虛衰하여 不能制之하면 則陰虛陽實하고 而熱氣拂鬱하여 心神昏

冒하고 筋骨不用하며 而卒倒無所知也 한다.”라 하여 風, 熱, 燥로 중풍이 발생한다 하였다.

방풍통성산은 劉¹¹의 <宣明方論>에 처음 수록된 처방으로, 풍열로 인한 頭痛, 眩暈, 目赤, 嘔吐, 便秘, 痔漏, 小便赤澀, 瘡瘍癰腫, 丹癩癩疹, 手足癱瘓¹² 및 중풍^{11,13}, 고혈압^{10,13}, 동맥경화, 당뇨병, 천식, 해수¹³, 마진¹⁴, 부비동염¹³, 신장염^{11,13}, 경풍¹¹ 등 일체의 풍열과 표리 및 三焦俱實로 발생하는 제반 증상을 치료하는데 활용되고 있다.

이에 저자는 앞서 살펴본 중풍의 風, 熱, 燥 등의 원인과 관련지어 방풍통성산이 중풍치료에 유의할 것으로 사료되어 기존의 방풍통성산에 대한 金^{15,22} 등

의 실험적 연구를 접한 결과 중풍에 대한 작용기전의 실험 보고가 미흡함을 알고 뇌혈류역학에 미치는 방풍통성산의 효과 및 작용기전을 밝히기 위하여 백서에 methylene blue, indomethacin, 그리고 propranolol을 前處置한 후 방풍통성산을 투여하여 변화되는 국소뇌혈류량과 혈압을 측정된 결과 유의성을 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 實驗材料 및 方法

1. 재료

1) 동물

동물은 체중 300g 내외의 雄性 Sprague-Dawley계 흰쥐를 항온항습 장치가 부착된 사육장에서 고품사료와 물을 충분히 공급하면서 2주일 이상 실험실 환경에 적응시킨 후 사용하였다.

2) 약재 및 시약

실험에 사용한 약재는 동신대학교 부속광주한방병원에서 구입하여 精選한 후 사용하였다. 방풍통성산의 구성약물

은 <方藥合編>¹³에 준하였으며, 그 내용, 분량 및 생약명⁴²은 다음과 같다.

2. 方法

1) 검액의 조제

방풍통성산 2첩 분량(100g)을 3,000 ml 환저 플라스크에 증류수 1,500ml와 함께 넣어 120분간 가열한 다음 전탕액을 여과지로 여과한 뒤 5,000rpm으로 30분간 원심분리한 후 rotary vacuum evaporator에 넣고 감압 농축하여 농축액 100g을 만들었다.

2) 혈압 측정

백서를 urethane(750mg/kg, i.p.)으로 마취시키고 체온을 37~38℃로 유지할 수 있도록 heat pad 위에 양와위로 고정하였다. 전신 혈압 변동을 관찰하기 위하여 동물의 대퇴동맥에 삽입된 polyethylene tube에 연결된 pressure transducer(Grass, USA)를 통하여 MacLab과 Macintosh computer로 구성된 data acquisition system에 각 농도별로 30분 간격으로 기록하였다.

3) 국소 뇌혈류량 측정⁵¹

동물을 stereotactic frame에 고정시키고 정중선을 따라 두피를 절개하여 두정골을 노출시킨 후 bregma의 4~6 mm 측방, -2~1mm 전방에 직경 5~6mm의 craniotomy를 시행하였다. 이때 두개골의 두께를 최대한 얇게 남겨 경막의 출혈을 방지토록 하였다. Laser-Doppler flowmetry(LDF, Transonic Instrument, U.S.A.)용 needle probe(직경 0.8mm)를 대뇌(두정엽) 피질 표면에 수직이 되도록 stereotactic micromanipulator를 사용하여 뇌연막 동맥에 조심스럽게 근접시켰다. 일정 시간 동안 안정시킨 후 실험 protocol에 따라 국소뇌혈류량(regional cerebral blood flow, rCBF)을 측정하였다.

4) 작용기전 관찰³⁹

방풍통성산이 뇌혈관운동성에 미치는 작용기전을 밝히기 위하여 cyclic GMP의 생성효소인 guanylyl cyclase 억제제 methylene blue(10mg/kg, i.v.), prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase 억제제 indomethacin(3mg/kg, i.v.), 교감신경 β수용체 차단제 propranolol(3mg/kg, i.v.)를 30분간 前處置한 후 혈압 및 rCBF를 안정시킨 다음 각 농도별(0.01~10.0mg/kg)의 방풍통성산 전탕액을 30분 간격으로 정맥내 투여하여 변화되는 혈압 및 rCBF를 관찰하였다.

3. 통계처리⁴⁰

통계처리는 Student's paired and/or unpaired t-test에 의하였으며, p-value가 0.05이하인 경우에만 유의성을 인정하였다.

Prescription of Bangpungdongseongsan

韓藥名	生藥名	重量(g)
滑石	Talcum	7.0g
甘草	Glycyrrizae Radix	5.0g
石膏	Gypsum Fibrosum	3.0g
黃芩	Scutellariae Radix	3.0g
桔梗	Platycodi Radix	3.0g
防風	Sileris Radix	2.0g
川芎	Cnidii Rhizoma	2.0g
當歸	Angelicae gigantis Radix	2.0g
赤芍藥	Paeoniae Radix Rubra	2.0g
大黃	Rhei Undulati Rhizoma	2.0g
麻黃	Ephedrae Herba	2.0g
薄荷	Mentae Folium	2.0g
連翹	Fosythiae Fructus	2.0g
芒硝	Sodii Sulfus	2.0g
荊芥	Nepatue Herba	1.5g
白朮	Atractylodis Macrocephalae Rhizoma	1.5g
梔子	Gardeniae Fructus	1.5g
生薑	Phizoma Zingiberis	6.5g
總量		50g

III. 實驗 成績

1. 국소뇌혈류량 및 혈압에 미치는 방풍통성산의 효과

백서의 뇌혈관에 미치는 방풍통성산의 효과를 관찰하기 위하여 각 농도별(0.01~10.0mg/kg, i.v.)로 정맥내 투여하여 변화되는 rCBF 및 BP의 변동을 LDF로 측정된 결과 다음과 같았다 (Table 1).

대조군의 rCBF를 100(%)로 환산하였을 때 방풍통성산을 농도별로 투여한 실험군의 rCBF는 농도에 의존하여 105.99±0.06(%), 126.16±0.07(%), 138.92±0.13(%), 150.30±0.11(%)로 대조군에 비하여 현저히 증가하였다. 특히 방풍통성산 0.1mg/kg과 10.0mg/kg을 투여하였을 때는 유의성(p<0.05)있는 증가를 나타내었다.

또한 대조군의 BP를 100(%)로 환산하였을 때 방풍통성산을 농도별로 투여

한 실험군의 BP는 101.32±0.10(%), 99.12±0.09(%), 100.31±0.07(%), 106.88±0.06(%)으로 대조군에 비해서 변동이 없었다.

2. Methylene blue 前處置 후 국소뇌혈류량 및 혈압에 미치는 효과

백서의 뇌혈관에 미치는 방풍통성산의 효과를 규명하기 위하여 methylene blue(10mg/kg, i.v.)을 前處置하고 각 농도별(0.01~10.0mg/kg)로 정맥내 투여하여 변화되는 실험군의 rCBF 및 BP를 관찰한 결과 다음과 같았다(Table 2).

억제제를 투여한 대조군의 rCBF를 100(%)로 환산하였을 때 방풍통성산을 농도별로 투여한 실험군에서 각각 105.27±0.10(%), 114.93±0.06(%), 109.68±0.09(%), 119.62±0.08(%)로 대조군에 비해 농도 의존적으로 증가하였으나 유의성은 없었다.

또한, 억제제를 투여한 대조군의 BP를 100(%)로 환산하였을 때 방풍통성산을 농도별로 투여한 실험군에서는 각각 96.89±0.04(%), 95.66±0.01(%), 100.58±0.05(%), 108.83±0.04(%)로 대조군에 비해 저농도에서 감소하였으며 1.0mg/kg 농도 이상에서는 농도 의존적으로 증가하였으나 유의성은 없었다.

3. Indomethacin 前處置 후 국소뇌혈류량 및 혈압에 미치는 효과

백서의 뇌혈관에 미치는 방풍통성산의 효과를 규명하기 위하여 indomethacin(3mg/kg, i.v.)을 前處置한 후 각 농도별(0.01~10.0mg/kg)로 정맥내 투여하여 변화되는 실험군의 rCBF 및 BP를 관찰한 결과 다음과 같았다 (Table 3).

Table 1. Effects of BTS on rCBF and BP in rats.

BTS(mg/kg, i.v)	% Changes	
	rCBF	BP
Control	100.00±0.05	100.00±0.10
0.01	105.99±0.06	101.32±0.10
0.1	126.16±0.07*	99.12±0.09
1.0	138.92±0.13	100.31±0.07
10.0	150.30±0.11*	106.88±0.06

BTS : Bangpungtongseongsan.
rCBF : regional Cerebral Blood Flow.
BP : mean arterial Blood Pressure.
Control : BTS non-treated group.

The mean with standard error was obtained from 6 experiments.
* : Statistically significance compared with control group(* ; P<0.05).

Table 2. Effects of pretreatment with methylene blue on the BTS-induced rCBF and BP in rats.

BTS(mg/kg, i.v)	% Changes	
	rCBF	BP
Control	100.00	100.00
0.01	105.27±0.10	96.89±0.04
0.1	114.93±0.06	95.66±0.01
1.0	109.68±0.09	100.58±0.05
10.0	119.62±0.08	108.83±0.04

Control : Methylene blue treated group.

Table 3. Effects of pretreatment with indomethacin on the BTS-induced rCBF and BP in rats.

BTS(mg/kg, i.v)	% Changes	
	rCBF	BP
Control	100.00	100.00
0.01	93.62±0.06	92.43±0.05
0.1	91.88±0.06	93.32±0.04
1.0	97.57±0.05	99.04±0.04
10.0	104.62±0.06	103.99±0.04

Control : Indomethacin treated group.

억제제를 투여한 대조군의 rCBF를 100(%)로 환산하였을 때 방풍통성산을 농도별로 투여한 실험군에서 각각 93.62±0.06(%), 91.88±0.06(%), 97.57±0.05(%), 104.62±0.06(%)으로 대조군에 비해 저농도에서는 감소하는 경향을 나타내었지만 10mg/kg의 고농도에서는 대조군과 유사한 반응을 나타내었다.

또한, 억제제를 투여한 대조군의 BP를 100(%)로 환산하였을 때 방풍통성산을 농도별로 투여한 실험군에서는 각각 92.43±0.05(%), 93.32±0.04(%), 99.04±0.04(%), 103.99±0.04(%)로 저농도에서는 감소하였으나 10mg/kg의 고농도에서는 대조군과 유사한 결과를 나타내었다.

4. Propranolol 前處置 후 국소뇌혈류량 및 혈압에 미치는 效果

백서의 뇌혈관에 미치는 방풍통성산의 효과를 규명하기 위하여 propranolol(3mg/kg, i.v.)을 前處置한 후 각 농도별(0.01~10.0mg/kg)로 정맥내 투여하여 변화되는 실험군의 rCBF 및 BP를 관찰한 결과 다음과 같았다(Table 4).

억제제를 투여한 대조군의 rCBF를 100(%)로 환산하였을 때 방풍통성산을 농도별로 투여한 실험군에서 각각 109.05±0.13(%), 111.32±0.14(%), 121.67±0.13(%), 138.14±0.14(%)로 대조군에 비해 농도 의존적으로 증가하였으나 유의성은 없었다.

또한, 억제제를 투여한 대조군의 BP를 100(%)로 환산하였을 때 방풍통성산을 농도별로 투여한 실험군에서는 각각 105.50±0.03(%), 102.98±0.02(%), 105.32±0.03(%), 112.87±0.04(%)로 저농도에서는 대조군과 유사한 결과를 나타내었지만 고농도에서

만 대조군에 비하여 증가하는 경향을 나타내었다.

5. 국소뇌혈류량 및 혈압에 미치는 방풍통성산의 작용기전

백서의 뇌혈관에 미치는 방풍통성산

Table 4. Effects of pretreatment with propranolol on the BTS-induced rCBF and BP in rats.

BTS(mg/kg, i.v)	% Changes	
	rCBF	BP
Control	100.00	100.00
0.01	109.05±0.13	105.50±0.03
0.1	111.32±0.14	102.98±0.02
1.0	121.67±0.13	105.32±0.03
10.0	138.14±0.14	112.87±0.04

Control : Propranolol treated group.

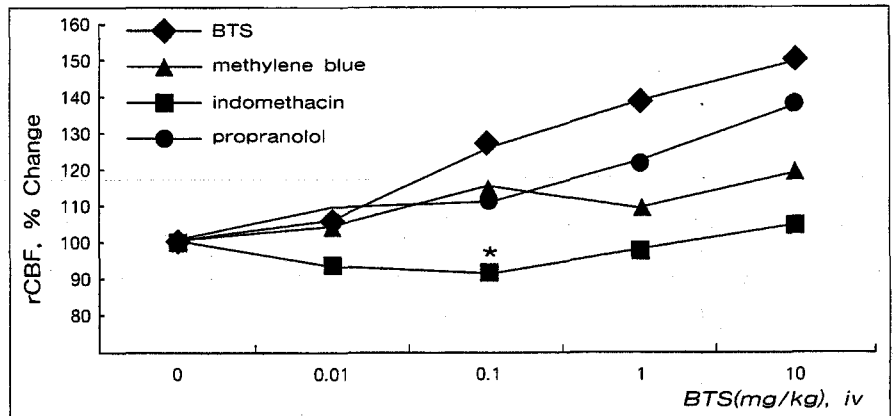


Fig. 1. Mechanism of BTS on the rCBF in rats.

Control : BTS treated group.

* : Statistically significance compared with control group(*; P<0.05)

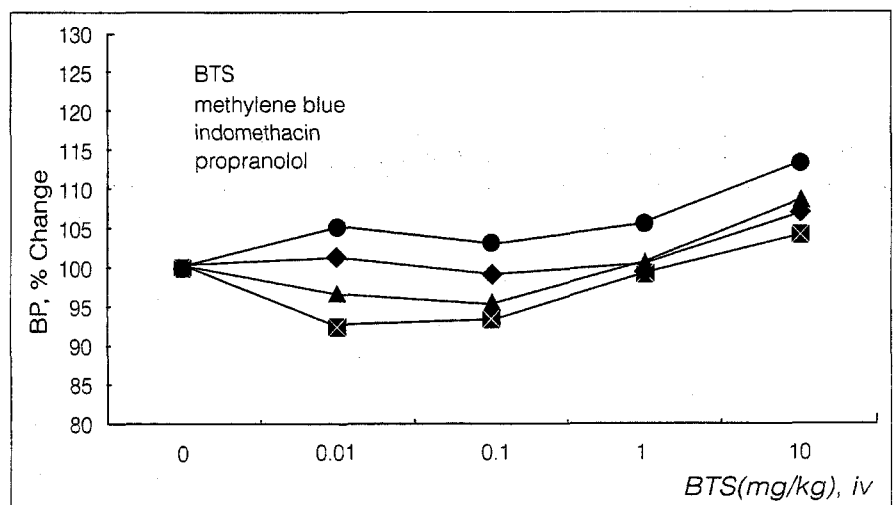


Fig. 2. Mechanism of BTS on the BP in rats.

Control : BTS treated group.

의 작용기전을 규명하기 위하여 methylene blue(10mg/kg, i.v.), indomethacin(3mg/kg, i.v.) 및 propranolol(3mg/kg, i.v.)을 前處置한 후 방풍통성산을 농도별(0.01~10.0mg/kg)로 정맥내 투여하였을 때 변화되는 실험군의 rCBF, BP와 정상 대조군에 방풍통성산을 농도별로 투여하였을 때 변화되는 rCBF, BP를 비교한 결과 다음과 같았다(Fig. 1, Fig. 2).

방풍통성산을 투여하였을 때 증가되었던 국소뇌혈류량을 대조군으로 하였을 때 propranolol를 前處置한 후 방풍통성산 0.01mg/kg를 투여한 실험군은 오히려 대조군보다 증가하였으나 그 외 다른 실험군에서는 감소하는 경향을 나타내었고, 특히 indomethacin을 전처치하였을 때 유의성(P<0.05)있는 감소를 보였다.

또한 방풍통성산을 투여하여 변화되었던 실험군의 BP를 대조군으로 하였을 때 propranolol를 전처치한 실험군은 全濃度에서 대조군보다 증가하였고, methylene blue를 前處置한 실험군에서는 고농도의 방풍통성산을 투여하였을 때 증가하였으며, indomethacin을 前處置한 실험군은 대조군보다 감소하는 경향을 나타내었다.

IV. 考 察

뇌는 전체 산소 소비량의 20%를 소비하는 생명의 중추로서 자체적으로는 산소와 포도당의 비축능력이 없어 심장으로 부터 지속적인 혈액을 공급받아 인체의 활동을 원활하게 한다^{1,24,25}. 그러나 만약 정상적으로 50-60ml/100gm/min의 뇌혈류량이 유지되지 못하고 감소하게 되면 뇌의 저산소성이나 허혈성 손상 등이 발생하여 뇌조직에 허혈증이나

경색 등의 이상병변이 초래된다.

이와 같이 여러 가지 병리학적 이상에 의해 뇌의 혈류공급을 담당하는 혈관에 장애가 발생된 경우를 허혈성 뇌혈관 질환¹이라고 하고, 이는 한의학적으로 중풍의 범주에 속한다³.

중풍의 원인에 대해서 살펴보면 內經以來 唐宋以前까지는 주로 '外風' 학설이 주장되어 대부분 '內虛邪中'의 이론에 입각한 疏風祛邪 扶助正氣의 치법을 따랐으나, 唐宋代以後 金元代에 들어와서는 '內風'의 이론이 제창되어 劉^{7,8}의 主火說, 李⁹의 主氣說, 朱¹⁰의 主濕痰說 등이 나타나 중풍 병인학설에서 큰 전환점을 이루었다. 특히 劉^{7,8}는 將息失宜로 心火暴甚하면 腎水虛衰로 不能制止하여 中風이 發生한다하여 그 原因을 대부분 五志가 過極해서 熱이 심하여 卒中하게 되는 것으로 보았다. 이후 張²⁶은 "風者는 必風熱相兼하여 ... 皆肺金爲心火所制不能勝木故也"라 하여 劉^{7,8}의 因火說을 따랐으며, 清代의 程²⁷은 "其人臟腑素有鬱熱即 風乘火勢하고 火皆風盛하여 風爲熱風矣"라고 인식하여 火熱로 인한 중풍 발생을 비교적 자세히 설명하였다.

방풍통성산은 劉¹¹의 <宣明方論>에 처음 수록된 이후, 역대 문헌에 나타난 적응증을 살펴보면 劉⁸는 주로 風熱로 인한 癩疹이나 瘡疥, 혹은 熱毒이 內鬱하여 생긴 煩渴, 喘悶, 大小便不通 등의 證에, 張²⁶은 溫病이나 傷寒의 裏證에, 朱¹⁰는 內煩懊憹不得眠이나 臟腑積熱하여 目赤耳閉한 證에 사용한다 하였다. 또한 朱²⁸는 破傷中風에, 李²⁹는 打撲跌傷이나 外科癰疽瘡癤發癰에 사용한다고 하였고, 龔³⁰은 諸熱 譫妄驚狂과 같이 대체로 鬱熱衝炎에서 發하는 瘧疾 痢疾을 治한다고 하였으며, 許³¹는 風門, 火門 및 諸瘡門 등에서 이상의 諸證과

유사한 적응례를 제시하였다. 또한 陳³²은 表裏鬱熱을 동시에 淸解하므로 類中風 實火에 대한 대표적인 처방으로 활용할 수 있다고 하였다. 최근의 임상연구로는 康³³이 고혈압, 각종 중독증, 알레르기성 질환, 뇌질환 등의 급성기 또는 실열증에 광범위한 치료효과를 올릴 수 있다고 하였다.

이는 방풍통성산의 구성약물의 疏風解表, 淸熱通便³⁴하는 주된 작용에 의해 汗, 下, 淸, 利의 네 가지 治法을 고루 갖추게 됨으로써 表裏鬱熱이 심한 고혈압, 중풍 급성기 또는 실증에 활용될 수 있다고 사료된다.

방풍통성산에 관한 실험적 연구로는 金¹⁵과 李¹⁷의 지질에 미치는 영향, 成¹⁶과 李¹⁹의 진통 항경련 및 소염해열 항균작용에 대한 연구, 孟¹⁸의 CCL₄ 중독 백서의 혈액상에 미치는 영향, 申²⁰과 安²²의 비만에 미치는 영향 및 李²¹의 면역 조절작용 등이 있으며, 임상연구로는 風熱燥로 변증된 중풍초기환자의 급성기에 본 처방을 투여하여 유효한 결과를 얻은 보고가 있다²³.

그러나 현재까지 초기 허혈성 뇌질환에 다용되는 방풍통성산의 기전적 연구가 미흡하다고 사료되어 著者は 본 연구에서 백서에 methylene blue, indomethacin, 그리고 propranolol를 前處置한 후 LDF를 이용하여 국소뇌혈류량과 혈압의 변동을 관찰하고 또한 방풍통성산이 뇌혈관운동성에 미치는 작용기전을 구체적으로 밝히고자 하였다.

LDF는 Doppler를 사용하여 laser waves로 적혈구수를 측정하는 방법으로, flowmeter가 조직이나 혈관을 통과하는 적혈구수를 읽은 다음 시간에 따른 그 평균치를 계산하여 전압으로 표시하여 측정하는 것인데³⁵ 이를 이용한 실험적 접근 및 한약재에 대한 연구가

활발하게 이루어지고 있다^{44,47}.

뇌혈류량은 뇌관류압(평균동맥압-평균뇌정맥압) / 뇌혈관저항으로 나타내어 뇌관류압에 비례하고 뇌혈관저항에 반비례한다. 뇌관류압은 생리적 상태에서는 뇌정맥압이 대단히 낮기 때문에 주로 평균동맥압 즉 혈압에 비례하고, 뇌혈관저항은 혈액의 점도, 뇌혈관의 길이에 비례하며 뇌혈관직경의 4승에 반비례하는데 주로 뇌혈관의 직경에 큰 영향을 받으며 뇌혈관의 수축과 확장으로 조절된다. 즉 전신동맥압이 하강하면 뇌혈관은 정상혈류를 유지하기 위하여 확장되고, 전신동맥압이 상승하면 반대로 뇌혈관은 수축되게 된다.

허혈성 뇌혈관 질환에서는 초기의 뇌혈류량 저하와 그로 인한 저산소혈증에 따른 생리적인 혈압 상승과 뇌혈관 확장이 일어난다. 혈압은 심박출량과 말초혈관저항에 의해 결정되고, 혈관의 확장은 혈류변화 및 산소농도 변화 등의 자극에 의해 혈관내피세포에서 Prostaglandin(PG), Endothelium-derived relaxing factor(EDRF) 등이 유리되어 혈관의 평활근을 이완시킴으로써 이루어진다. 이 가운데 현재까지 가장 잘 알려진 EDRF로는 Nitric Oxide(NO)가 있다^{39,41}.

NO는 혈관이완, 중추신경전달, 혈소판 응집억제작용, 면역기능조절 및 숙주세포방어를 포함한 다양한 생리적인 과정을 증대하는 신호전달물질로^{48,49}, NOS에 의해 L-arginine으로부터 생성되는데, NO의 작용시간은 아주 짧으면서도 확산성이며 고도의 반응성을 가지기 때문에 생체 내에서의 측정이 매우 힘들어 그에 관한 연구들은 대부분 NO의 합성 효소인 NOS의 활성도를 조절함으로써 이루어지고 있다⁵.

NOS는 다시 constitutive NOS

(cNOS)와 inducible NOS(iNOS)로 분류되는데, cNOS는 혈소판, 뇌하수체, 신세뇨관 상피세포, 신경세포 및 내피세포에 존재하는 calmodulin-의존성으로, 세포내 Ca^{2+} 에 의해서 활성화되어 NO를 단계적으로 생산하고, 혈관의 내피세포에서 합성된 cNOS의 경우 주위의 혈소판에 작용하여 guanylyl cyclase의 활성화를 피하기 때문에 혈소판내 cGMP 양을 증가시킴으로써 혈관의 내피세포나 혈소판끼리의 부착 및 응집을 억제시키는 작용이 있다고 알려져 있다⁵⁰. 이와 반대로 iNOS는 대식세포, 백혈구, 간세포, 췌장, 부신의 분비선, 혈관 평활근에서 발견되고, 세포내 Ca^{2+} 농도와는 무관하며, 안정시 소량으로 존재하다가 면역학적 또는 비면역학적 자극이 특정 세포에 가해져 endotoxin이나 cytokine에 의해 발현이 유도되면 지속적으로 폭발적으로 많은 양의 NO를 생산한다⁵⁰.

PG는 혈관내피세포, 사구체, 집합관, 신수질의 간질세포 등에서 합성되는 물질로, 각종 물리화학적 및 호르몬의 자극에 의해 세포막에서 유리되는 필수 지방산 Arachidonic acid가 cyclooxygenase 활성화를 촉진시켜 생성되고, 이는 주로 혈소판의 응집을 억제하고 혈관에 대해서는 강력한 이완작용을 나타내기 때문에 혈압을 하강시키는 반면 심박출량과 각 장기로의 혈류량을 증가시킨다³⁹.

본 연구에서는 허혈성 뇌혈관 질환에 방풍통성산을 사용하였을 때 뇌혈류역학에 미치는 효과를 관찰하기 위하여 먼저 방풍통성산 농축액을 농도별(0.01~10.0mg/kg)로 투여한 결과 실험군의 국소뇌혈류량은 농도 의존적으로 대조군보다 현저히 증가하였고, 특히 0.1mg/kg과 10.0mg/kg 농도에서는 유의성

($p<0.05$)있는 증가를 보였다. 그러나 혈압에 대해서는 방풍통성산을 투여한 실험군에서 대조군과 별다른 차이를 나타내지 않았다. 이는 뇌혈류량이 뇌관류압(혈압)에는 비례하고 뇌혈관저항에는 반비례하며, 뇌혈관저항은 혈액의 점도나 뇌혈관의 길이에 비례하고 뇌혈관직경의 4승에는 반비례하기 때문에 방풍통성산이 혈압에 영향을 끼치지 않으면서 국소뇌혈류량을 증가시킨 것은 혈액 점도를 감소시켰거나 뇌혈관의 직경을 확장시킴으로써 나타난 반응이라 사료되기 때문에 뇌허혈로 인한 중풍이나 빈혈 등에 이용될 수 있다고 판단된다.

이와 같은 실험 결과를 토대로 방풍통성산이 국소뇌혈류량을 증가시키는 구체적인 기전에 대해 알아보하고자 methylene blue(10mg/kg, i.v.), indomethacin(3mg/kg, i.v.) 및 propranolol(3mg/kg, i.v.)을 前處置한 후 방풍통성산을 농도별(0.01~10.0mg/kg)로 정맥내 투여하였을 때 방풍통성산 투여에 의해 증가되었던 국소뇌혈류량과 별다른 변화를 보이지 않았던 혈압을 비교 관찰한 결과 다음과 같았다.

NOS중 cNOS와 관련이 있으면서 cyclic GMP의 생성효소인 guanylyl cyclase 억제제 methylene blue (10mg/kg, i.v.)를 前處置한 후 방풍통성산을 농도별(0.01~10.0mg/kg)로 정맥내 투여하여 변화되는 실험군의 국소뇌혈류량 및 혈압을 관찰한 결과 혈압에는 큰 변화가 없었지만 1.0mg/kg, 10.0mg/kg 농도에서 방풍통성산 투여로 변화가 없던 혈압이 상승되었고, 국소뇌혈류량은 0.01mg/kg, 0.1mg/kg 농도에서 증가하는 경향을 보이다가 1.0mg/kg, 10.0mg/kg 농도에서 약간 감소한 후 증가하였다. 이는 방풍통성산이 guanylyl cyclase 작용을 억제시켜 NO의 혈관

확장을 방해함으로써 뇌혈류량 변화에 다소 영향을 준 것으로 여겨진다.

한편, PG의 생성효소인 cyclooxygenase 억제제 indomethacin(3mg/kg, i.v.)을 前處置한 후 방풍통성산을 농도별(0.01~10.0mg/kg)로 정맥내 투여하여 변화되는 실험군의 국소뇌혈류량 및 혈압을 관찰한 결과 방풍통성산 투여에 의해 증가되었던 국소뇌혈류량은 유의성($P<0.05$)있게 감소되었고, 혈압 역시 감소하는 결과를 나타내었다. 이는 indomethacin이 cyclooxygenase를 억제하여 PG의 생성을 방해함으로써 방풍통성산의 국소뇌혈류량 증가를 감소시킨 것이며, 구체적인 기전은 방풍통성산이 cyclooxygenase 활성화를 촉진 시킴으로써 Arachidonic acid로부터 PG의 생성을 유발하여 혈소판의 응집이 억제되어 혈액점도가 감소되고, 혈관이 이완되면서 혈관직경이 확장된 것으로 사료된다.

또한 방풍통성산의 국소뇌혈류량 증가가 심장자체에 대한 영향으로 교감신경의 흥분유발과 관련있는가 규명하고자 교감신경 β 수용체 차단제 propranolol(3mg/kg, i.v.)을 前處置한 후 방풍통성산을 농도별(0.01~10.0mg/kg)로 정맥내 투여하여 변화되는 실험군의 국소뇌혈류량 및 혈압을 관찰한 결과 뇌혈류량은 방풍통성산으로 증가되었던 국소뇌혈류량에 비해 약간 감소되었으나 유의성있는 차이는 아니었고, 혈압은 방풍통성산으로 별다른 변화가 없던 것에 비해 전반적으로 약간 증가되었다. 이는 방풍통성산의 작용이 교감신경 흥분을 통한 심박출량의 증가로 뇌혈류량을 증가시키는 기전과는 관련이 없는 것으로 여겨진다.

이상과 같이 방풍통성산은 cNOS와

관계되는 기전 중 cyclic GMP에 작용하는 guanylyl cyclase와 PG의 생성에 작용하는 cyclooxygenase에 관여하는 것으로 보여지고, 특히 PG에 작용하는 cyclooxygenase에 관여함으로써 PG의 생성촉진에 따른 혈관 확장을 유도하여 국소뇌혈류량을 증가시키므로 임상에서는 뇌허혈로 인한 질환에 응용될 수 있으리라 사료된다.

그러나 방풍통성산이 PG와 관련이 있다는 것을 확인하기 위해서는 뇌혈관의 직경변화의 관찰 및 뇌세포에서 분비되는 각종 cytokine 등과의 관련성에 대한 보다 자세한 연구가 이루어져야 할 것이다.

V. 結 論

방풍통성산의 국소뇌혈류량 및 혈압에 미치는 효과와 그 작용기전을 알아보기 위하여 cNOS와 관계되는 기전 중 cyclic GMP에 작용하는 guanylyl cyclase의 억제제 methylene blue, prostaglandin에 작용하는 cyclooxygenase의 억제제 indomethacin, 교감신경 β 수용체 차단제 propranolol을 前處置한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 방풍통성산 투여에 의해 정상 백서의 국소뇌혈류량은 유의성있게 증가되었으나, 혈압은 별다른 변화가 없었다.
2. Methylene blue를 전처치한 후 방풍통성산을 투여한 결과 국소뇌혈류량은 1.0mg/kg 이상의 고농도에서 감소하였으나 결과 1의 국소뇌혈류량의 변화에 대해 유의성은 없었고, 혈압은 0.1mg/kg 이하에서는 감소하고 1.0mg/kg 이상에서는 약간 증가하여 결과 1의 혈압의 변화에 대해 별다른 차이가 없었다.

3. Indomethacin을 전처치한 후 방풍통성산을 투여한 결과 국소뇌혈류량은 감소하여 결과 1의 국소뇌혈류량의 변화에 대해 유의성있는 차이가 관찰되었고, 혈압은 감소하였으나 결과 1의 혈압의 변화에 대해 유의성은 없었다.

4. Propranolol을 전처치한 후 방풍통성산을 투여한 결과 국소뇌혈류량의 변화에 대해 유의성은 없었고, 혈압은 증가하여 결과 1의 혈압 변화보다 증가함을 관찰할 수 있었다.

이상으로 방풍통성산은 cNOS와 관계되는 기전 중 cyclic GMP에 작용하는 guanylyl cyclase와 PG의 생성에 작용하는 cyclooxygenase에 관여하여 국소뇌혈류량을 증가시키면서 혈압에는 별다른 영향을 미치지 않기 때문에 임상에서 뇌허혈로 인한 질환에 응용될 수 있으리라 사료된다.

參考文獻

1. 대한신경외과학회. 신경외과학. 서울:중앙문화사;1998, p.150-6, 275-6.
2. 권병덕. Doppler Ultrasound를 이용한 뇌기저 동맥의 혈류속도 측정. 대한신경외과학회지 1989;18(3):139-47.
3. 屈松栢. 실용중의심혈관병학. 북경:과학기술문헌출판사;1993, p.179-81.
4. 洪元植. 精校黃帝內經. 서울:동양의학연구원출판부;1981, p.31, 133-5.
5. 張仲景. 金匱要略. 서울:한성사;1975, p.30-1.
6. 巢元方. 巢氏諸病源候論(卷二). 대북:소인출판사;1958, p.1-18.
7. 劉完素. 素問玄機原病式. 절강:절강과학기술출판사;1984, p.170-2.
8. 劉完素. 河間三六書. 서울:성보사;1976.

- p.156-62.
9. 李 杲. 東垣十種醫書. 서울:대성문화사;1983, p.635-6.
 10. 方 廣. 丹溪心法附錄(上). 서울:대성문화사;1982, p.67-9.
 11. 劉完素. 宣明方論(文淵閣書庫全書, 中醫學大系 卷十二). 서울:여강출판사;1988, p.68.
 12. 孫思邈. 千金備急要方(卷八). 태북:국립의학연구소;1974, p.153-4, 217.
 13. 黃度淵. 方藥合編. 서울:남산당;1977, p.121-4, 128, 137, 139, 159, 160, 240.
 14. 蔡炳允. 韓方外科. 서울:고문사;1978, p.344.
 15. 金壽億. 방풍통성산이 가토혈청지질함량에 미치는 영향. 경희약대논문집 1977;5:63-8.
 16. 成賢濟. 방풍통성산의 진통 소염 해열 및 항균작용에 관한 실험적 연구. 경희대학교대학원 1984.
 17. 李南勳. 방풍통성산이 고혈압, 고지혈증에 미치는 영향. 경희대학교대학원 1991.
 18. 孟貞均. 방풍통성산이 CCL₄ 중독백서의 혈액상에 미치는 영향. 경희대학교대학원 1985.
 19. 李永宇. 방풍통성산 전탕액이 진통, 항경련, 진정 및 장관운동에 미치는 영향. 원광대학교대학원 1987.
 20. 申秉澈. 방풍통성산이 백서의 비만증 및 비만세포에 미치는 영향. 원광대학교대학원 1996.
 21. 李昌奎. 방풍통성산 전탕액의 면역조절작용. 사상의학회지 1998;10(2):603.
 22. 安貞美. 방풍통성산이 비만유도백서의 체중 및 지질대사에 미치는 영향. 慶熙大學校大學院 1992.
 23. 姜和廷. 중풍초기환자에 대한 방풍통성산의 임상적 연구. 해화의학 1995;4(1):76-94.
 24. 서울대학교의과대학내과학교실 편. 내과학. 서울:군자출판사;1996, p.146-58.
 25. W. D. Heiss. Pathophysiology of Ischemic Stroke as Determined by PET. Stroke 1990;21: [2-] 3.
 26. 張子和. <儒門事親>校注. 하남:하남과학기술출판사;1984, p.16-8.
 27. 程國彭. 醫學心悟. 태북:선풍출판사;1980, p.54-7, 127-36.
 28. 朱橚. 普濟方. 서울:한성사;1981, p.14, 613.
 29. 李 梴. 醫學入門. 서울:한성사;1982, p.27, 273, 309, 346, 449, 458, 472, 473, 474, 570.
 30. 龔廷賢. 萬病回春. 서울:행림서원;1972, p.55-6.
 31. 許 浚. 東醫寶鑑. 서울:남산당;1975, p.365.
 32. 陳念祖. 南士堂醫書全集. 서울:행원사;1974, p.75, 457.
 33. 汪訥庵. 醫方集解. 서울:행림출판사;1959, p.98.
 34. 李尙仁. 康舜洙. 方劑學. 서울:계축문화사;1979, p.87-8.
 35. 康舜洙. 바른 方劑學. 서울:대성문화사;1996, p.23, 262.
 36. 朴憲在外. 동의신계내과학. 서울:성보사;1979, p.189, 231-2.
 37. 蔡炳允. 한방안이비인후과, 서울:집문당;1982, p.60, 104, 238, 240, 251, 255.
 38. 矢數道明. 漢方醫學講座, 일본:의도일본사;1979, p.378-80.
 39. 김경환. 이우주의 약리학 강의. 제4판. 서울:의학문화사;1998, p. 82, 146, 355, 397, 404, 432-42.
 40. Snedecor G.H. and Cochran W.G.. Stastistical Methods. 6th ed. Iowastate Univ. 1967.
 41. 성호경 외. 생리학. 제6판. 서울:의학문화사;1996, p.110.
 42. 전국한의과대학 본초학교실편. 본초학. 서울:영림사;1999.
 43. Bonner, R.F. 외. Principles of laser-Doppler flowmetry. Shepherd AP. berg PA. eds. Boston:Kluwer Academic;1990, p.17-45.
 44. Meiko 외. Increase of meningeal blood flow electrical stimulation of rat duramater encephali. British Journal of Pharmacology 1995;114:1397-402.
 45. Jane, E.K. 외. Trigeminal ganglion stimulation increases facial skin blood flow in the rat. a major role for calcitonin gean-related peptide. Brain Research 1994;669:93-9.
 46. Okamoto, H. 외. Role of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in endotoxin-induced cerebral hyperemia. Stroke 1998;29(6):1209-18.
 47. 申榮日 外. 수중 한약제가 혈압 및 국소뇌 혈류량에 미치는 영향. 동의병리학회지 1999; 13(2):34-43.
 48. Kubes, P. 외. Nitric oxide synthesis inhibition induced leukocyte adhesion via superoxide and master cell. FASEB Journal. 1993;7:1293-9.
 49. Palmer, P.M.J., Ferrige, A.G. and Monacada S.. Nitric oxide release accounts for the biology activity of endothelium derived relaxing factor. Nature 1990;327;524-6.
 50. Harbrecht, B.G., Billiar, T.R., Stadler, T., Demetris, A.J., Ochoa J.B., Curran, R.D. and Simmons, R.L.. Nitric oxide synthesis serves to reduce hepatic damage during acute murine endotoxemia. Critical Care Medicine 1992;20:1568-74.
 51. Bederson, J.B. et al.. Rat middle cerebral artery occlusion. Evaluation of the model and development of a neurologic examination. Stroke 1986;17:472-6.