

滋陰健脾湯이 局所腦血流量, 平均血壓, 心筋收縮力에 미치는 作用機轉

정현우* · 김희성 · 양기호

동신대학교 한외과대학 병리학교실

Mechanism of Jaeumgenby-tang on the Regional Cerebral Blood Flow, Mean Arterial Blood Pressure and Cardiac Muscle Contractile Force in Rats

Hyun Woo Jeong*, Hee Seong Kim, Gi Ho Yang

Department of Pathology, College of Oriental Medicine, Dongshin University

Jaeumgenby-tang(JGT) have been used in oriental medicine for many centries as a a therapeutic agent of vertigo caused by deficiency of qi and blood. The effects of JGT on the regional cerebral blood flow(rCBF), mean arterial blood pressure(MABP) and cardiac muscle contractile force(CMF) is not known. The purpose of this Study was to investigate effects of JGT on the rCBF, MABP, CMF and mechanism of JGT induced changed rCBF, MABP, CMF. The changes of rCBF, MABP and CMF were determinated by Laser-Doppler Flowmetry(LDF). The results were as follows ; JGT extract was increased rCBF, MABP and CMF in a dose-dependent, specially JGT extract was significantly increased rCBF and MABP. Pretreatment with propranolol was significantly inhibited JGT induced increase of rCBF but pretreatment with indomethacin and methylene blue were accelerated JGT induced increase of rCBF. Pretreatment with propranolol and indomethacin were inhibited JGT induced increase of MABP, but pretreatment with methylene blue was accelerated JGT induced increase of MABP. Pretreatment with propranolol was significantly inhibited JGT induced increase of CMF but pretreatment with indomethacin and methylene blue were accelerated JGT induced increase of CMF. This results suggest that JGT increased rCBF by increasing MABP and CMF and the action of JGT is mediated by adrenergic β -receptor.

Key words : Jaeumgenby-tang(滋陰健脾湯), regional cerebral blood flow, mean arterial blood pressure, cardiac muscle contractile force, Laser-Doppler Flowmetry, adrenergic β -receptor

서 론

滋陰健脾湯은 補血하는 四物湯, 補氣하는 四君子湯, 祛痰祛風하는 二陳湯, 安神益智하는 定志小丸으로 구성된 방제로 『萬病回春』¹⁾에서는 “臨事不寧 眩暈槽雜者 此心虛脾怯也”라 하였고, 許²⁾는 “治氣血虛損 有痰飲作眩暈之仙劑”라 하였다. 이후 최근에 이르서는 본방을 氣血이 부족하고 心脾가 虛弱하며, 痰飲이 上溢되어 정신이 安寧치 못하면서 眩暈이 나타날 때 사용하고 있다^{3,4)}. 현훈은 임상에서 흔히 볼 수 있는 어지럼증으로써 정도에 따라 눈을 감으면 소실되지만 심할 경우에는 舟車에 탄 것같

이 惡心, 嘔吐, 汗出 등의 증상이 동반된다^{5,7)}. 이에 대한 원인으로 서의학에서는 말초성과 중추성으로 구별하고 있고⁸⁻¹⁰⁾, 동의학에서는 虛證과 實證으로 구별하여 氣血不足과 風·火·痰에 의해 발생된다하였다^{2,6,11-18)}. 뇌혈류는 뇌조직에 분당 약 700~840 ml가 흐르는데, 이는 뇌관류압(평균동맥압-평균뇌정맥압)/뇌혈관저항으로 나타낼 수 있기 때문에 뇌혈류량은 뇌관류압에 비례하고 뇌혈관의 저항에 반비례한다^{19,21)}. 그리하여 정상적인 뇌혈류를 유지하기 위해서 혈압이 하강될 경우에는 뇌혈관이 확장되고, 혈압이 상승할 경우에는 뇌혈관이 반대로 수축하게 된다²²⁾. 또한 혈관확장에 관여하는 인자로는 교감신경 β 수용체, prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase와 cyclic guanosine monophosphate (cGMP)의 생성효소인 guanylate cyclase 등이 있는데²³⁻²⁴⁾, 교감신경 β 수용체는 혈관을 확장시키는 동시에 심

* 교신저자 : 정현우, 전남 나주시 대호동 252, 동신대학교 한외과대학
E-mail : hwdolsan@red.dongshinu.ac.kr Tel : 061-330-3524
· 접수: 2002/03/27 · 수정: 2002/05/20 · 채택: 2002/05/30

근의 수축력을 증가시키고, prostaglandin은 혈관이완작용과 함께 혈압강하작용을 하며²³⁾, cGMP는 혈관을 이완시키는 작용을 한다²⁵⁻³⁰⁾. 최근, 노년인구의 증가 등으로 뇌질환에 대한 연구가 활발히 진행되고 있는데, 그 중에서도 현훈에 대한 연구는 문헌을 중심으로 이루어지고 있고³¹⁻³⁴⁾, 뇌혈류 및 작용기전 연구는 한약재³⁵⁻³⁸⁾와 침구치료³⁹⁾를 중심으로 활발히 이루어지고 있다. 그러나 자음건비탕에 대한 연구는 鎮靜 및 補血의 효과⁴⁰⁾와 스트레스에 의한 뇌 및 혈중의 catecholamine 함량 변화 등⁴¹⁻⁴²⁾이 보고되었을 뿐 뇌혈류와 현훈과의 관계를 밝히려는 본방의 연구는 아직까지 이루어지지 않았다. 이에 저자는 자음건비탕을 이용하여 국소뇌혈류량 및 혈압 그리고 심근수축력에 미치는 효과를 관찰하고, 이에 대한 작용기전을 밝히고자 교감신경 β 수용체의 봉쇄약물인 propranolol²³⁾, cyclooxygenase 억제제인 indomethacin⁴³⁾ 그리고 ganylate cyclase 억제제인 methylene blue⁴⁴⁾를 전처치 한 후 본방을 투여함으로써 변동되는 국소뇌혈류량, 혈압 및 심근수축력을 관찰한 결과 유의성을 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 동물 및 약재

동물은 체중 300g내외의 음성 Sprague-Dawley계 흰쥐를 항온항습 장치가 부착된 사육장에서 교형사료(삼양주식회사, Korea)와 물을 충분히 공급하면서 2주일 이상 실험실 환경에 적응시킨 후 사용하였다. 실험에 사용한 약재는 동신대학교 부속한방병원에서 구입하여 사용하였다. 자음건비탕(Jaeumgenby-tang, JGT)은 東醫寶鑑²⁾에 준하였으며, 그 구성약물의 분량과 생약명⁴⁵⁾은 다음과 같다.

Table 1. Prescription of Jaeumgenby-tang

| 구성약물 | 생약명 | 분량(g) |
|------|-----------------------------------|-------|
| 白朮 | ATRACYLODIS MACROCEPHALAE RHIZOMA | 5.625 |
| 陳皮 | CITRI PERICARPIUM | 3.750 |
| 製半夏 | PINELLIAE RHIZOMA | 3.750 |
| 白茯苓 | PORIA | 3.750 |
| 當歸 | ANGELICAE GIGANTIS RADIX | 2.625 |
| 白芍藥 | PAEONIAE RADIX ALBA | 2.625 |
| 生乾地黃 | REHMANNIAE RADIX | 2.625 |
| 人參 | GINSENG RADIX | 1.875 |
| 白茯苓 | PORIA | 1.875 |
| 麥門冬 | LIRIOPIS TUBER | 1.875 |
| 遠志 | POLYGALAE RADIX | 1.875 |
| 川芎 | CNIDI RHIZOMA | 1.125 |
| 甘草 | GLYCYRRHIZAE RADIX | 1.125 |
| 薑三 | ZINGIBERIS RHIZOMA RECENS | 7.500 |
| 棗二 | JUUJUBAE FRUCTUS | 8.000 |
| 總量 | | 50.0 |

2. 검액의 조제

JGT 2첩분량(100.0g)을 각각 3,000ml 환저 플라스크에 증류수 1,500ml와 함께 넣어 120분간 가열한 다음 전탕액을 여과지로 여과한 뒤 5,000rpm으로 30분간 원심분리기(VS 6000CFN,

vision, Korea)로 원심분리한 후 rotary vacuum evaporator (EYELA, Japan)에 넣어 감압농축하여 농축액(g/ml)을 만들었다.

3. 국소뇌혈류량 측정⁴⁶⁾

동물을 stereotactic frame에 고정시키고 정중선을 따라 두피를 절개하여 두정골을 노출시킨 후 bregma의 4~6mm 측방, -2~1mm 전방에 직경 5~6mm의 craniotomy를 시행하였다. 이때 두개골의 두께를 최대한 얇게 남겨 경막의 출혈을 방지하도록 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 뇌연막동맥에 조심스럽게 근접시켰다. 일정시간 동안 안정시킨 후 실험 protocol에 따라 투여농도별(0.01mg/kg~10.0mg/kg)로 30분동안 regional cerebral blood flow(rCBF)를 측정하였다.

4. 평균혈압 및 심근수축력 측정⁴⁶⁾

동물을 urethane(750mg/kg, i.p.)으로 마취시킨 후 체온을 37~38℃로 유지할 수 있도록 heat pad위에 양외위로 고정시켰다. Mean arterial blood pressure(MABP) 및 cardiac muscle contractile force(CMF) 변동은 동물의 대뇌동맥에 삽입된 polyethylene tube에 연결된 pressure transducer(Grass, U.S.A.)를 통하여 MacLab과 Macintosh computer로 구성된 data acquisition system으로 30분동안 관찰하였다. JGT의 투여농도는 3.과 동일하게 실시하였다.

5. 작용기전 확인

JGT가 rCBF, MABP 및 CMF에 미친 작용기전을 알아보기 위하여 교감신경 β 수용체 봉쇄약물인 propranolol(3mg/kg, i.v.), prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase의 억제제 indomethacin(3mg/kg, i.v.) 그리고 cGMP의 생성효소인 guanylate cyclase의 억제제 methylene blue(10mg/kg, i.v.)을 전처치한 후 3.과 같이 JGT를 투여한 다음 30분동안 변동되는 rCBF, MABP 및 CMF를 관찰하였다.

6. 통계처리⁴⁷⁾

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

실험성적

1. JGT가 rCBF, MABP 및 CMF에 미치는 실험적 효과

JGT가 뇌혈류 및 심근운동에 미치는 효과를 관찰하기 위하여 농도별(0.01mg/kg, 0.1mg/kg, 1.0mg/kg, 10.0mg/kg)로 정맥내 투여한 다음 rCBF, MABP 및 CMF를 관찰한 결과 다음과 같았다(Fig. 1). JGT를 투여하지 않은 정상동물의 rCBF를 100.00±0.04(%)로 환산하였을 때, 저농도(0.01mg/kg~1.0mg/kg)의 JGT를 투여한 rCBF는 99.13±0.05(%), 101.63±0.06(%), 103.90±0.06(%)로 JGT를 투여하지 않은 정상동물의 rCBF와 비슷하였다. 그러나

고농도(10.0mg/kg)의 JGT를 투여한 rCBF는 $125.75 \pm 0.06(\%)$ 로 나타나 JGT를 투여하지 않은 정상동물의 rCBF보다 유의성($P < 0.01$) 있게 증가되었다. 한편, JGT를 투여하지 않은 정상동물의 MABP를 $100.00 \pm 0.02(\%)$ 로 환산하였을 때, 저농도(0.01mg/kg~1.0mg/kg)의 JGT를 투여한 MABP는 $100.24 \pm 0.03(\%)$, $100.27 \pm 0.03(\%)$, $104.28 \pm 0.05(\%)$ 로 JGT를 투여하지 않은 정상동물의 MABP와 비슷하였다. 그러나 고농도(10.0mg/kg)의 JGT를 투여한 MABP는 $116.96 \pm 0.05(\%)$ 로 나타나 JGT를 투여하지 않은 정상동물의 MABP보다 유의성($P < 0.05$)있게 증가되었다. 또한 JGT를 투여하지 않은 정상동물의 CMF를 $100.00 \pm 0.15(\%)$ 로 환산하였을 때, JGT를 농도별(0.01mg/kg~10.0mg/kg)의 투여하였을시 $104.67 \pm 0.15(\%)$, $104.72 \pm 0.11(\%)$, $109.61 \pm 0.12(\%)$, $112.43 \pm 0.14(\%)$ 로 JGT를 투여하지 않은 정상동물의 CMF보다 증가되었으나 유의성은 인정되지 않았다.

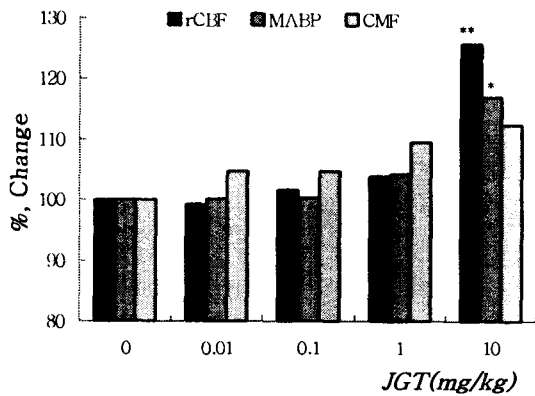


Fig. 1. Experimental effects of JGT on the rCBF, MABP and CMF by injected dosage in rats. JGT : JaemGenbyTang extract. 0 : JGT non injected group for 30 min. 0.01 : JGT 0.01mg/kg(i.v.) injected group for 30 min. 0.1 : JGT 0.1mg/kg(i.v.) injected group for 30 min. 1 : JGT 1.0mg/kg(i.v.) injected group for 30 min. 10 : JGT 10.0mg/kg(i.v.) injected group for 30 min. rCBF : regional cerebral blood flow. MABP : mean arterial blood pressure. CMF : cardiac muscle contractile force. * : Statistically significance compared with 0 group(* : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$).

2. Propranolol 전처치 후 JGT 투여로 변동된 rCBF

JGT가 rCBF에 미치는 작용기전을 확인하고자 교감신경 β 수용체의 봉쇄약물인 propranolol(3mg/kg, i.v.)을 전처치한 후 JGT를 농도별(0.01mg/kg~10.0mg/kg)로 정맥내 투여한 다음 변동되는 rCBF를 관찰하였다(Fig. 2). Propranolol을 전처치하지 않고, JGT를 투여하여 변동된 정상동물의 rCBF를 대조군으로 하였을 때, propranolol을 전처치한 실험군의 rCBF는 투여 농도에 따라 각각 $93.85 \pm 0.10(\%)$, $100.30 \pm 0.11(\%)$, $104.35 \pm 0.11(\%)$, $108.05 \pm 0.09(\%)$ 로 증가되었지만 대조군보다는 감소되었다. 그러나 유의성은 인정되지 않았다.

3. Methylene blue 전처치 후 JGT 투여로 변동된 rCBF

JGT가 rCBF에 미치는 작용기전을 확인하고자 guanylate cyclase의 억제제인 methylene blue(10mg/kg, i.v.)을 전처치한 후 JGT를 농도별(0.01mg/kg~10.0mg/kg)로 정맥내 투여한 다음 변동

되는 rCBF를 관찰하였다(Fig. 3). Methylene blue를 전처치하지 않고, JGT를 투여하여 변동된 정상동물의 rCBF를 대조군으로 하였을 때, methylene blue를 전처치한 실험군의 rCBF는 투여 농도에 따라 각각 $105.13 \pm 0.08(\%)$, $116.30 \pm 0.09(\%)$, $119.67 \pm 0.10(\%)$, $119.91 \pm 0.10(\%)$ 로 나타났고, 대조군보다도 증가되었다. 그러나 유의성은 인정되지 않았다.

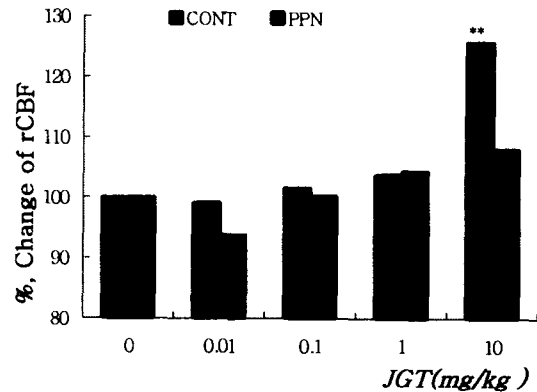


Fig. 2. Effects of pretreatment PPN on the JGT-induced rCBF by injected dosage in rats. CONT : JGT extract treated group. PPN : After propranolol(3mg/kg, i.v.) treated, JGT treated group. Other legends are the same as Fig. 1.

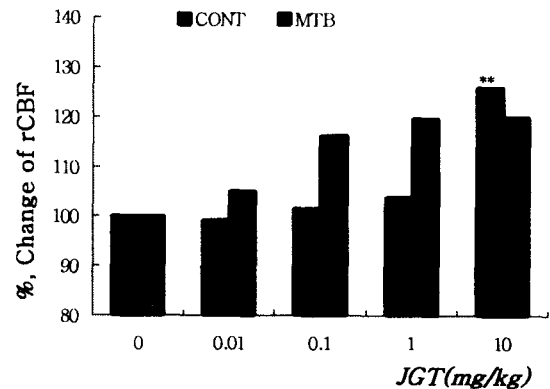


Fig. 3. Effects of pretreatment MTB on the JGT-induced rCBF by injected dosage in rats. MTB : After methylene blue(10mg/kg, i.v.) treated, JGT treated group. Other legends are the same as Fig. 1.

4. Indomethacin 전처치 후 JGT 투여로 변동된 rCBF

JGT가 rCBF에 미치는 작용기전을 확인하고자 cyclooxygenase의 억제제인 indomethacin(3mg/kg, i.v.)을 전처치한 후 JGT를 농도별(0.01mg/kg~10.0mg/kg)로 정맥내 투여한 다음 변동되는 rCBF를 관찰하였다(Fig. 4). Indomethacin을 전처치하지 않고, JGT를 투여하여 변동된 정상동물의 rCBF를 대조군으로 하였을 때, indomethacin을 전처치한 실험군의 rCBF는 투여 농도에 따라 각각 $112.57 \pm 0.06(\%)$, $129.54 \pm 0.18(\%)$, $151.45 \pm 0.17(\%)$, $156.56 \pm 0.13(\%)$ 로 나타났고, 대조군보다도 전 투여농도에서 증가되었다. 특히 고농도(10.0mg/kg) 투여시에는 대조군에 비하여 유의성($P < 0.05$)있게 증가되었다.

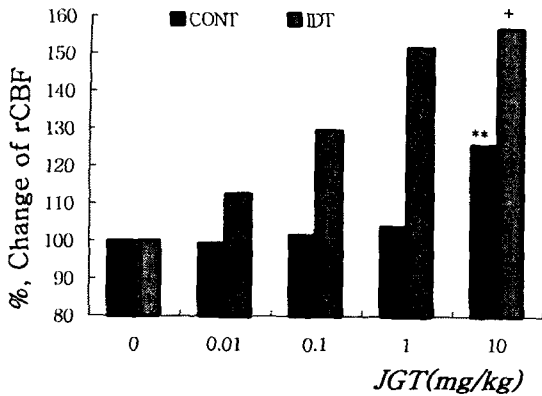


Fig. 4. Effects of pretreatment MTB on the JGT-induced rCBF by injected dosage in rats. MTB : After methylene blue(10mg/kg, i.v.) treated, JGT treated group. Other legends are the same as Fig. 1.

5. JGT가 MABP에 미치는 작용기전

JGT가 MABP에 미치는 작용기전을 확인하고자 propranolol (3mg/kg, i.v.), methylene blue(10mg/kg, i.v.) 그리고 indomethacin (3mg/kg, i.v.)을 전처치한 후 JGT를 농도별(0.01mg/kg~10.0mg/kg)로 정맥내 투여한 다음 변동되는 MABP를 관찰하였다(Fig. 5). 각종의 차단제 및 억제제를 전처치하지 않고 JGT를 투여하여 변동된 정상동물의 MABP를 대조군으로 하였을 때, propranolol을 전처치한 실험군의 MABP는 투여 농도에 따라 각각 92.99 ± 0.10(%), 91.91 ± 0.10(%), 97.74 ± 0.03(%), 102.08 ± 0.04%(%)로 농도의존적으로 증가하였으나 대조군보다 유의성(P<0.05, P<0.01)있게 감소되었다. 그러나 methylene blue를 전처치한 실험군의 MABP는 투여 농도에 따라 각각 95.69 ± 0.08(%), 106.80 ± 0.09(%), 107.46 ± 0.09(%), 111.09 ± 0.08%(%)로 농도의존적으로 증가되었고 일부 투여농도(0.01mg/kg, 1.0mg/kg)에서는 대조군보다도 유의성(P<0.05, P<0.01)있게 증가되었다. 한편, indomethacin을 전처치한 실험군의 MABP는 투여 농도에 따라 각각 95.08 ± 0.05(%), 98.58 ± 0.04(%), 99.74 ± 0.05(%), 100.56 ± 0.04%(%)로 증가되었지만 대조군보다 유의성(P<0.05, P<0.01)있게 감소되었다.

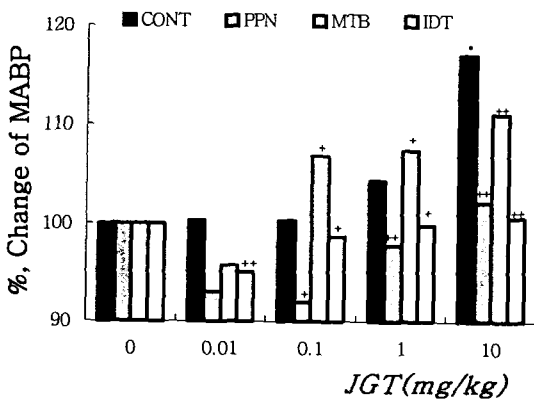


Fig. 5. Effects of pretreatment PPN, MTB and IDT on the JGT-induced MABP by injected dosage in rats. Other legends are the same as Fig. 1, 2, 3, 4. + : Statistically significance compared with control group by injected dosage(+ : P<0.05, ++ : P<0.01).

6. JGT가 CMF에 미치는 작용기전

JGT가 CMF에 미치는 작용기전을 확인하고자 propranolol(3 mg/kg, i.v.), methylene blue(10mg/kg, i.v.) 그리고 indomethacin (3mg/kg, i.v.)을 전처치한 후 JGT를 농도별(0.01mg/kg~10.0mg/kg)로 정맥내 투여한 다음 변동되는 CMF를 관찰하였다(Fig. 6). 각종의 차단제 및 억제제를 전처치하지 않고 JGT를 투여하여 변동된 정상동물의 CMF를 대조군으로 하였을 때, propranolol을 전처치한 실험군의 CMF는 투여 농도에 따라 각각 100.23 ± 0.08(%), 94.09 ± 0.05(%), 94.49 ± 0.04(%), 79.43 ± 0.14%(%)로 나타내 대조군보다 유의성(P<0.05)있게 감소되었다. 그러나 methylene blue를 전처치한 실험군의 CMF는 투여 농도에 따라 각각 110.35 ± 0.11(%), 121.39 ± 0.08(%), 123.91 ± 0.07(%), 124.94 ± 0.07%(%)로 대조군보다도 농도의존적으로 증가되었고, 유의성은 인정되지 않았다. 한편, indomethacin을 전처치한 실험군의 CMF도 투여 농도에 따라 각각 97.90 ± 0.09(%), 104.46 ± 0.09(%), 111.32 ± 0.09(%), 114.35 ± 0.10%(%)로 대조군보다 증가되었고, 유의성은 인정되지 않았다.

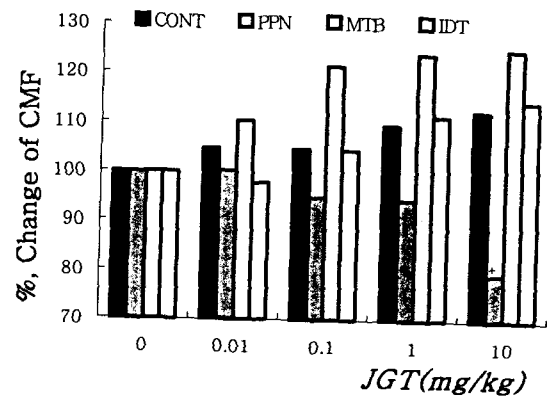


Fig. 6. Effects of pretreatment PPN, MTB and IDT on the JGT-induced CMF by injected dosage in rats. Other legends are the same as Fig. 1. + : Statistically significance compared with control group by injected dosage(+ : P<0.05).

고찰

滋陰健脾湯은 『萬病回春』 · 「眩暈門」¹⁾에 “臨事不寧 眩暈 槽雜者 此心虛脾怯也”라 하였고, 許²⁾는 본방을 『萬病回春』과 같이 설명하면서도 “治氣血虛損 有痰飲作眩暈之仙劑”라 하여 氣血虛損에 痰飲이 겸한 현훈에 유효한 방제라 하였다. 滋陰健脾湯은 補血하는 四物湯, 補氣하는 四君子湯, 祛痰祛風하는 二陳湯, 安神益智하는 定志小丸으로 구성된 방제로 白朮, 陳皮, 製半夏, 白茯苓, 當歸, 白芍藥, 生乾地黃, 人蔘, 白茯苓, 麥門冬, 遠志, 川芎, 薑三棗二로 구성되어 있다. 이 중 人蔘과 麥門冬은 補心生脈하는 작용이 있어 본방은 전체적으로 補血強壯의 효능을 가진 방제로 氣血이 부족하고 心脾가 虛弱하며, 痰飲이 上溢됨으로써 정신이 安寧치 못하면서 현훈이 나타날 때 사용된다^{3,4)}. 현훈은 임상에서 흔히 볼 수 있는 질병중의 하나로 ‘眩’은 眼花, 즉 眼目の昏眩을 말하고, 暈은 頭暈, 즉 뇌의 暈轉을 뜻하며, 異名으로

는 頭暈, 眩暈, 眩暈 등이 있다. 현훈은 증상의 정도에 따라 경할 경우 눈을 감으면 소실되지만, 중할 경우에는 舟車에 탄 것같이 惡心, 嘔吐, 汗出 등의 증상이 나타난다. 그러나 현훈은 일반적으로 眼暗, 身轉, 耳鳴 등을 主症으로 하지만 심할 경우에는 보행장애 및 실신까지도 나타난다⁵⁻⁷. 이러한 현훈의 원인에 대해 서의 학에서는 말초성 현훈과 중추성 현훈으로 大別하고 있는데, 그 중 말초성 현훈은 심한 어지럼증이나 소용돌이치는 듯한 느낌이 들고, 오심구토, 발한, 창백, 설사, 혈압 및 맥박의 변화 등이 갑작스럽게 나타나며, 머리위치의 변화에 따라 악화되는 것으로 전정신경염, 미로염, 메니에르병, 양성체위성 현훈 등이 있다. 또한 중추성 현훈은 뇌간 및 소뇌에 경색이나 종양, 바이러스 감염 등으로 전정핵과 그 연결로가 차단되어 말초성 현훈과는 달리 연하곤란, 언어장애, 복시, 안면 감각이상, 양측 하지마비 등이 나타나는 것으로 추골기저동맥계의 일과성 뇌허혈증 및 소뇌경색, 뇌간경색, 시상병변, 기저핵경색, 경추성 현훈 그리고 세균감염 등이 있다⁸⁻¹⁰. 한편, 동의학에서는 『靈樞』⁶·『口問篇』에 “上氣不足 … 目爲之眩”, 『衛氣篇』에 “上虛則眩”, 『海論篇』에 “髓海不足 … 則腦轉耳鳴 脛痠眩暈 目無所見”이라 하여 上氣不足과 髓海不足에 의해 현훈이 발생된다 한 이래 葉¹¹은 “肝風動逆 不煩頭眩”이라 하여 肝風에 의해, 朱¹² 등¹³은 “頭眩之症 多主於痰 無痰不作眩”이라 하여 痰에 의해, 劉¹⁴는 “風火皆屬陽 … 兩動相搏 卽爲之旋轉”이라 하여 風火에 의해, 虞¹⁵ 등¹⁶⁻¹⁷은 “肥白氣虛有痰 瘦人血虛有火 … 必是陽虛”, “黑瘦人 … 眞水虧少”라 하여 氣虛, 血虛, 腎虛 등에 의해 발생된다하였다. 이후 康¹⁸과 許¹⁹는 “眩暈皆稱爲上盛下虛 蓋虛者氣與血也 實者痰涎風火也”라 하여 虛證의 현훈은 氣血不足에 의해, 實證의 현훈은 風·火·痰에 의해 발생된다하였다. 뇌는 심장으로부터 박출되는 혈액의 공급을 받아 산소와 glucose 등의 영양물질을 얻음으로써 제 기능을 수행하지만 뇌에 공급되는 혈류에 장애가 발생하게 되면 산소결핍과 함께 포도당이 부족하게 되어 신경계 손상을 포함한 뇌기능장애가 나타난다⁴⁸⁻⁴⁹. 뇌혈류는 뇌조직에 분당 약 700~840ml가 흐르는데, 이는 뇌관류압(평균동맥압-평균뇌정맥압)/뇌혈관저항으로 나타낼 수 있다. 그리하여 뇌혈류량은 뇌관류압에 비례하고 뇌혈관의 저항에 반비례한다. 이 중 뇌관류압은 뇌정맥압이 대단히 낮기 때문에 뇌동맥압, 즉 혈압에 비례하고, 뇌혈관저항은 혈액점도, 뇌혈관길이에 비례하는 반면 뇌혈관직경의 4승에는 반비례하기 때문에 뇌혈류량은 혈압과 뇌혈관직경에 비례하여 작용하게 된다. 또한 혈압은 심장의 박동과 수축력, 말초혈관, 평활근의 긴장도, 체액의 양과 조성, 자율신경의 활성 및 renin-angiotensin계를 포함한 각종 hormone과 생체내 내인성 활성물질 등에 의해 조절된다¹⁹⁻²¹. 이러한 이유로 정상적인 뇌혈류가 흐르기 위해서는 혈압이 하강되면 뇌혈관은 확장되고, 혈압이 상승하게 되면 반대로 뇌혈관은 수축하게 된다²². 한편, 혈관확장에 관여하는 인자로는 혈류변화와 혈관내피세포에서 유리되는 prostaglandin, endothelium-derived relaxing factor(EDRF) 및 교감신경계 β수용체 등이 있고, 현재까지 알려진 EDRF는 nitric oxide(NO) 등이 있다²³⁻²⁴. NO는 L-arginine에 NO-synthase(NOS)가 작용하여 생성되는 것으로 constitutive

NOS(cNOS)와 inducible NOS(iNOS)가 있으며 cNOS는 vascular endothelium 및 brain 등에서 많이 발견된다⁵⁰. cNOS는 주위의 혈소관에 작용하여 혈소관내 세포전령 분자물질인 cGMP 양을 증가시키고, 그의 생성효소인 guanylate cyclase의 활성화를 포함으로써 혈관의 내피세포나 혈소관끼리의 부착 및 응집을 억제시킨다²⁵⁻³⁰. 이러한 이유로 cNOS에 관여하는 cGMP의 생성효소인 guanylate cyclase는 혈관을 이완시키는 작용을 한다. Prostaglandin은 renin-angiotensin계에 작용하는 약물로 자궁근을 수축시키고, 위산의 분비를 억제하며, 혈관이완작용과 함께 혈압감하작용을 하고, 아드레날린성 약물인 교감신경 β수용체는 혈관을 확장시키는 동시에 심근의 수축력을 증가시킨다²⁹. 이러한 혈관확장에 관여하는 인자들을 억제할 수 있는 약물로는 여러 가지가 있지만 그 중에서도 propranolol²⁹은 교감신경 β수용체의 분쇄약물로 심장박동수와 심근수축력을 감소시켜 관상동맥으로 흐르는 혈류량과 심박출량을 줄이고, 혈압을 하강시키기 때문에 고혈압이나 부정맥, 협심증 예방 등에 사용되며, indomethacin⁴³은 prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase를 억제하는 약물이고, methylene blue⁴⁴는 cGMP의 생성효소인 guanylate cyclase를 억제하는 약물이다. 최근, 노년인구의 증가 등으로 뇌질환에 대한 연구가 활발히 진행되고 있는데, 그 중에서도 현훈에 대한 연구로는 薛³¹의 문헌적 고찰이, 宋³²의 병인병리에 관한 동서의학적 고찰이, 방³³ 등³⁴의 침구치료에 관한 문헌적 고찰 등이 있으며, 뇌혈류 및 작용기전 연구로는 이³⁵의 瘀痰湯加味方이 혈압, 뇌혈류량 및 평활근에 미치는 연구가, 정³⁶ 등³⁷의 石菖蒲가 뇌혈류역학에 미치는 효과와 작용기전에 대한 연구가, 이 등³⁸의 十二味寬中湯·涼膈散火湯·荊防瀉白散이 혈압 및 국소뇌혈류량에 미치는 연구가, 조 등³⁹의 肝·心·腎俞에 艾灸를 施術했을 시와 laser광선침을 사용하였을 시 변화되는 혈압 및 뇌혈류량에 관한 연구가 있다. 또한 자음건비탕을 이용한 연구로는 김 등⁴⁰의 鎮靜, 補血效果에 미치는 실험적 연구가, 홍⁴¹ 등⁴²의 stress를 가한 흰쥐의 뇌 및 혈중의 catecholamine 함량 및 체중 그리고 위궤양에 미치는 연구 등이 있다. 이와 같이 한약재 및 침구치료법 등을 이용한 뇌혈류량 및 혈압 등에 관한 연구가 활발히 진행되고 있음에도 불구하고 자음건비탕을 이용한 연구중 뇌혈류와 심혈관계 그리고 현훈과의 관계를 밝힌 연구는 아직까지 접할 수 없었다. 이에 저자는 氣血이 부족하고 心脾가 虛弱하며, 痰飲이 上溢됨으로써 정신이 安寧치 못할 때 발생하는 현훈에 자음건비탕을 이용하고 있고, 뇌로 혈류가 제대로 공급되지 못하면 어지럼증 등이 발생된다는 점에 착안하여 자음건비탕이 국소뇌혈류량 및 혈압 그리고 심근수축력에 미치는 효과를 관찰하고, 이에 대한 작용기전을 밝히고자 하였다. 그 결과 JGT를 투여하였을 때 투여농도에 의존해 rCBF, MABP 그리고 CMF가 증가되었고, 특히 고농도를 투여하였을 때 rCBF와 MABP는 유의성(P<0.01, P<0.05)있게 증가되었다. 이는 rCBF가 MABP와 뇌혈관의 직경에 비례하고, 뇌혈관저항에 반비례한다는 것에 의거하여 볼 때 JGT가 MABP와 CMF를 상승시킴으로써 rCBF를 증가시킨 것으로 보인다. 그리하여 rCBF에 미치는 JGT의 작용기전을 확인하고자 각종의 차단제 및 효소억제제를 전처치한 후

JGT를 투여하여 변동되는 rCBF를 관찰하였다. 그 결과 propranolol을 전처치하였을 때는 JGT 투여로 증가되었던 rCBF보다 감소되었으나 methylene blue와 indomethacin을 전처치하였을 때는 JGT 투여로 증가되었던 rCBF보다 오히려 더욱 증가되었다. 이는 propranolol이 교감신경 β수용체의 봉쇄약물이라는 점에서 볼 때 JGT의 작용기전은 교감신경 β수용체와 깊은 것으로 생각된다. 한편, JGT로 증가되었던 MABP의 작용기전을 확인하고자 propranolol과 indomethacin을 전처치한 결과 JGT로 증가되었던 MABP보다 유의성있게 감소되었고, methylene blue를 전처치하였을 때는 저농도 투여시 JGT로 증가되었던 MABP보다 오히려 증가되었다. 이는 propranolol이 교감신경 β수용체의 봉쇄약물이고, indomethacin이 prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase의 억제제인 것을 감안하여 볼 때 JGT는 교감신경 β수용체와 cyclooxygenase와 서로 관련되어 MABP를 증가시킨 것으로 생각된다. 그러나 이와 같은 결과는 rCBF의 작용기전과는 다른 결과로써 JGT의 작용이 다양하게 반응하고 있음을 시사해준다. 또한 JGT로 증가되었던 CMF의 작용기전을 확인하고자 propranolol을 전처치하였을 때는 JGT로 증가되었던 CMF보다 유의성있게 감소되었고, methylene blue와 indomethacin을 전처치하였을 때는 오히려 JGT로 증가되었던 CMF보다 증가되었다. 이는 rCBF의 작용기전과는 동일하지만 MABP의 작용기전과는 다른 결과로 나타났다. 그리하여 이와 같은 결과들을 종합하여볼 때 자음건비탕은 혈압과 심근수축력을 증가시킴으로써 국소뇌혈류를 증가시켰고, 그 기전으로는 cyclooxygenase와도 관련이 있지만 주요기전은 교감신경 β수용체와 관계하는 것으로 판단된다.

결 론

국소뇌혈류량, 혈압 및 심근수축력에 미치는 JGT의 효과와 그 작용기전을 알아보기 위하여 교감신경 β수용체 봉쇄약물인 propranolol, prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase 억제제인 indomethacin 그리고 cGMP의 생성효소인 guanylate cyclase 억제제인 methylene blue를 전처치한 후 본방을 농도별로 투여하여 변동되는 rCBF, MABP, CMF를 관찰한 결과, JGT는 rCBF와 MABP, CMF를 투여농도에 의존해 증가시켰고, 특히 고농도에서 rCBF와 MABP가 유의성있게 증가되었다. 이에 대한 작용기전으로는 rCBF의 경우 교감신경 β수용체와, MABP의 경우 교감신경 β수용체 및 cyclooxygenase와, CMF의 경우 교감신경 β수용체와 관련이 있는 것으로 나타났다. 그리하여 JGT는 혈압과 심근수축력을 증가시킴으로써 국소뇌혈류를 증가시켰고, 그 주요기전으로는 교감신경 β수용체와 관계한다.

참고문헌

1. 熊廷賢 : 萬病回春(卷上), pp. 220~222, 杏林書院, 서울, 1972.
2. 許 浚 : 東醫寶鑑, pp. 202~203, 南山堂, 서울, 1983.
3. 康舜株 : 바른 方劑學, pp. 338~339, 大星文化社, 서울, 1996.

4. 尹用甲 : 東醫方劑와 處方解說, pp. 189~190, 220~221, 醫聖堂, 서울, 1998.
5. 上海中醫學院 : 中醫內科學, pp. 157~159, 商務印書館, 香港, 1975.
6. 楊維傑 : 黃帝內經素問靈樞經解, (素問) p. 662, (靈樞) p. 262, 282, 390, 成輔社, 서울, 1980.
7. 李 梈 : 醫學入門, p. 357, 翰成社, 서울, 1978.
8. Bessen, Mcdermoff : Cecil-Loeb textbook of medicine, pp. 1961~1966, W.B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, 1975.
9. 이항운, 박기덕, 최경규 : 어지러움증 환자의 임상 및 검사소견에 관한 연구, 대한신경과학회지 15 : 165~175, 1997.
10. 윤여규 : 최신응급의학, pp. 180~182, 의학문화사, 서울, 2000.
11. 葉天士 : 臨証指南醫案, pp. 31~33, 翰成社, 서울, 1982.
12. 朱丹溪 : 丹溪心法附餘, pp. 457~461, 大星文化社, 서울, 1982.
13. 李志庸 : 張景岳醫學全書, p. 1096, 中國中醫藥出版社, 北京, 1999.
14. 劉河間 : 劉河間三六書, p. 257, 成輔社, 서울, 1976.
15. 虞天民 : 醫學正傳, pp. 119~120, 333~335, 醫學社, 서울, 1973.
16. 徐春甫 : 古今醫統秘方大全, pp. 3603~3608, 新文豐出版公司, 臺北, 1978.
17. 蔡陸仙 : 中醫醫藥匯海, pp. 365~371, 成輔社, 서울, 1978.
18. 康命吉 : 濟衆新篇, pp. 111~112, 杏林書院, 서울, 1982.
19. 서울대학교 의과대학 내과학교실편 : 내과학, pp. 146~158, 군자출판사, 서울, 1996.
20. 李文鎬, 金鍾暉, 許仁穆 : 內科學(上), pp. 77~81, 學林社, 서울, 1986.
21. 金祐謙 : 인체의 생리, pp. 30~47, 107~118, 서울대학교 출판부, 서울, 1985.
22. 대한신경외과학회 : 신경외과학, pp. 150~156, 275~276, 중앙문화사, 서울, 1998.
23. 김경환 : 이우주의 약리학 강의(제4판), pp. 82, 120~124, 146, 355, 397, 404, 432~442, 의학문화사, 서울, 1998.
24. 성호경 : 생리학(제6판), p. 110, 의학문화사, 서울, 1996.
25. Garthwaite, J., Charles, S.L. and Chess-Williams, R. : Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the Brain, Nature 336 : 385~388, 1988.
26. Hibbs, J.B., Taintor, R.R., Vavrin, Z. and Rachlin, E.M. : Nitric oxide ; A cytotoxic and activated macrophage effector molecule, Biochem Biophys Res Commun 157 : 87~94, 1988.
27. Kubes, P., Kanwar, S., Niu, X. and Gaboury, J.P. : Nitric oxide synthesis inhibition induced leukocyte adhesion via superoxide and master cell, FASEB J. 7 : 1293~1299, 1993.

28. Palmer, P.M.J., Ferrige, A.G. and Moncada, S. : Nitric oxiderelease accounts for the biology activity of endothelium derived relaxing factor, *Nature* 327 : 524~526, 1990.
29. Shibuki, K. and Okada, D. : Endogenous nitric oxide release required for long term synaptic depression in the cerebellum, *Nature* 349 : 326~328, 1991.
30. Stuehr, D.J. and Nathan, C.F. : Nitric oxide macrophage product responsible for cytostasis and respiratory inhibition in tumor target cells, *J. Exp. Med.* 169 : 1543~1555, 1989.
31. 薛仁燦, 金炳卓 : 眩暈에 대한 文獻的 考察, 大田大學校 韓醫學研究所 論文集 5(1) : 205~210, 1996.
32. 宋孝貞 : 眩暈의 病因病理에 관한 東西醫學的 考察, 大韓韓醫學會誌 7(1) : 68~78, 1986.
33. 방규상 : 현훈의 침구치료에 관한 문헌적 고찰, 우석대학교 대학원, 1999.
34. 朴修泳 : 眩暈의 針灸治療에 관한 文獻的 考察, 大韓針灸學會誌 7(1) : 369~377, 1990.
35. 이건목 : 滌痰湯加味方이 혈압, 뇌혈류량 및 평활근에 미치는 효능에 관한 研究, 생명과학회지 44 : 62~69, 2001.
36. 鄭鉉雨, 康成裕, 白承化 : 石菖蒲가 血壓 및 局所腦血流量에 미치는 影響, 大韓本草學會誌 14(2) : 81~88, 1999.
37. 李金洙, 鄭鉉雨, 康成裕 : 石菖蒲가 白鼠의 腦軟膜動脈의 直徑에 미치는 機轉研究, 大韓本草學會誌 15(2) : 1~7, 2000.
38. 李基珠, 金敬堯 : 十二味寬中湯, 涼膈散火湯, 荊防瀉白散이 백서의 혈압 및 국소뇌혈류량에 미치는 영향, 한국전통의학지 9(2) : 263~272, 1999.
39. 趙南根, 金庚植 : 肝·心·腎에 艾灸施術과 Laser光線鍼이 血壓과 腦血流量에 미치는 影響, 大韓針灸學會誌 15(1) : 249~263, 1998.
40. 金俊顯, 李京燮 : 滋陰健脾湯이 鎮靜, 補血效果에 관한 實驗的 研究, 大韓韓醫學會誌 9(1) : 35~41, 1988.
41. 洪大成 : 滋陰健脾湯이 拘束 stress 흰쥐의 腦 Catecholamine 含量 및 體重에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院, 1992.
42. 姜賢根 : 滋陰健脾湯이 拘束스트레스 흰쥐의 胃潰瘍 및 血中 Catecholamine 含量에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院, 1992.
43. Wang, Q., Pelligrino, D.A., Paulson, O.B. and Lassen, N.A. : Comparison of the effects of NG-nitro-L-arginine and indomethacin on the hypercapnic cerebral blood flow increase in rats, *Brain Res.* 641(2) : 257~264, 1994.
44. Iwamoto, J., Yoshinaga, M., Yang, S.P., Krasney, E. and Krasney, J. : Methylene blue inhibits hypoxic cerebral vasodilation in awake sheep, *J. Appl Physiol* 73(6) : 2226~2232, 1992.
45. 全國韓醫科大學 本草學教授 共編 : 本草學, pp. 136~137, 190~192, 302~304, 347~349, 409~410, 448~449, 496~497, 531~533, 536~537, 540~543, 578~583, 588~589, 永林社, 서울, 1999.
46. Chen, S.T., Hsu, C.Y., Hogan, E.L., Maricque, H., Balentine, J.D. : A model of focal ischemic stroke in the rat : reproducible extension cortical infarction, *Stroke* 17 : 738~743, 1986.
47. Snedecor, G.H. and Cochran, W.G. : *Statistical Methods*, 6th ed. Amos, Iowa State Univ., 1967.
48. 대한병리학회 : 병리학, pp. 1263~1264, 고문사, 서울, 1994.
49. 이경은, 김경환 : 허혈, 재관류 손상에서 뇌조직 아민 변동과 Free Radical과의 관련성, 大韓神經科學會誌 8(1):2~8, 1990.
50. Nathan, C. : Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells, *FASEB J.* 6 : 3051~3064, 滋陰健脾湯이 局所腦血流量, 平均血壓, 心筋收縮力에 미치는 作用機轉, 1992.