

靑皮가 腦血流力學에 미치는 실험적 연구

이금수 · 정현우* · 이원석¹

동신대학교 한의과대학 병리학교실, 1: 부산대학교 의과대학 약리학교실

Experimental Study of Citri Reticulatae Viride Pericarpium extract on the Cerebral Hemodynamics in Rats

Geum Soo Lee, Hyun Woo Jeong*, Won Suk Lee¹

Departments of pathology, College of Oriental Medicine, Dongshin University,

1: Departments of Phamachology, College of Medicine, Pusan University

Citri Reticulatae Viride Pericarpium extract(CRVP) have been used in oriental medicine for many centuries as a therapeutic agent for Soothing the liver and regulating the circulation of qi(疏肝理氣), and promoting digestion and removing stagnated food(消積化滯). The effects of CRVP on the vascular system is not known. The purpose of this Study was to investigate the effects of CRVP on the pial arterial diameter and regional cerebral blood flow(rCBF) in normal rats and ischemic cerebrovascular pathologic model rats. The changes in rCBF was determined by Laser-Doppler Flowmetry(LDF), and the changes in pial arterial diameter were determined by video microscopy methods and video analyzer. The results were as follows ; 1. Pial arterial diameter was significantly increased by CRVP in a dose-dependent manner. 2. Pretreatment with L-NNA significantly inhibited CRVP induced increased rCBF and pial arterial diameter. 3. Both the methylene chloride fraction and the hexane fraction of CRVP dose-dependently improved the altered cerebral hemodynamics of cerebral ischemic animal by increasing rCBF. 4. Pretreatment with L-NNA and indomethacin significantly inhibited CRVP(MC) induced increased rCBF. 5. Pretreatment with L-NNA and indomethacin significantly inhibited CRVP(hexane) induced increased rCBF. 6. Pretreatment with CRVP maredly stabilized the changes rCBF and pial arterial diameter during the period of cerebral reperusion. In conclusion, CRVP causes a diverse response of rCBF and pial arterial diameter, and CRVP dose-dependently improved the altered cerebral hemodynamics of cerebral ischemic animal by increasing rCBF and pial arterial diameter. These results suggest that the improvement of cerebral hemodynamics is also mediated by nitric oxide synthase and cyclooxygenase.

Key words : Citri Reticulatae Viride Pericarpium extract, pial arterial diameter, regional cerebral blood flow, L-NNA, indomethacin, cerebral hemodynamics.

서 론

靑皮는 通血脈·疏肝破氣 및 消積化滯하는 작용이 있어 肝氣鬱結로 인한 胸脇疼痛 및 乳房脹痛·食積腹脹 등의 증상에 이용되며, 최근에는 혈압을 상승시킬 목적으로도 활용된다¹⁻³⁾. 靑皮의 약리작용은 대퇴대동맥과 복부대동맥의 평활근을 이완시키고⁴⁾, 교감신경 β수용체와 관련하여 기관지 평활근을 이완시키며⁵⁾, 또한 靑皮의 성분중 glycosided flavonoid는 腎性 고혈압을 하강시킨다⁶⁾. 뇌는 심장으로부터 혈액을 공급받아 산

소와 포도당 등을 얻어 제 기능을 수행하지만 만약 동맥경화증 등으로 혈관이 좁아지게 되면 뇌혈류량의 변화가 초래되고, 이로써 산소결핍과 함께 포도당이 부족해져 뇌기능장애가 발생⁷⁻¹⁰⁾된다. 이를 개선할 방법으로 혈관이완작용, 혈압조절작용, 혈소관에 의한 혈전증 억제작용 등을 하는 constitutive nitric oxide synthase(cNOS)에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다¹¹⁻¹⁶⁾. 최근 뇌혈류 개선 및 허혈성 질환에 응용되는 한약재를 이용하여 뇌혈류역학 변동 개선과 그 작용기전¹⁷⁻²⁴⁾, 허혈성 심장 및 심근질환에 대한 효과²⁵⁻²⁶⁾, 그리고 뇌손상 및 뇌경색 병태모델에 미치는 영향²⁷⁻²⁸⁾에 대한 연구가 보고되었다. 또한 靑皮가 교감신경 β수용체와 관련하여 국소뇌혈류량과 혈압을 증가시켰다는 연구보고²⁹⁾가 있었으나 뇌기능 장애를 개선코자

* 교신저자 : 정현우, 전남 나주시 대호동 252, 동신대학교 한의과대학
E-mail : hwdolsan@red.dongshinu.ac.kr Tel : 061-330-3524
접수: 2001/12/10 · 수정: 2002/01/22 · 채택 : 2002/01/31

연구되고 있는 NOS와의 관련된 보고는 아직까지 접하지 못하였다. 이에 저자는 靑皮와 NOS와의 關聯性 그리고 뇌허혈 병태모델의 뇌혈류역학 변동에 미치는 청피의 효과 등을 알아보 고자 靑皮를 이용하여 NOS inhibitor를 전처치한 후 변화되는 뇌혈류역학 변동, 靑皮의 활성분획을 이용한 뇌혈류역학 변동 및 그 작용기전, 일과성 뇌허혈을 유발시킨 동물에 靑皮를 투여함으로써 변화되는 뇌혈류역학 변동을 관찰한 결과 유의성을 얻었기에 보고하는 바이다.

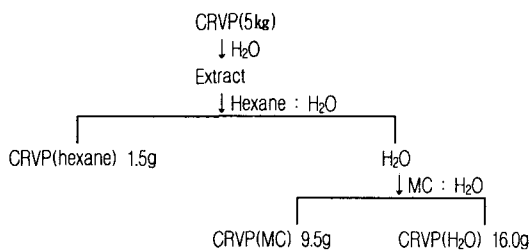
재료 및 방법

1. 靑皮의 추출

동신대학교 부속한방병원에서 구입한 靑皮(Citri Reticulatae Viride Pericarpium extract, CRVP) 200g을 환저플라스크(round bottom flask)에 증류수와 함께 넣고 120분간 가열해서 얻은 추출액을 5,000×g에서 30분간 원심분리시킨 후 여과하여 g/ml로 감압농축하였다.

2. 靑皮의 분리정제

靑皮 5kg을 환저플라스크(round bottom flask)에 증류수와 함께 넣고 120분간 가열해서 얻은 추출액을 5,000×g에서 30분간 원심분리시킨 후 여과하여 감압농축시키고 hexane, methylene chloride(MC) 및 증류수(H₂O) 순으로 분획하여 각 분획물을 동결건조한 결과 다음과 같은 분말을 얻었다.



3. 동물

대한실험동물(주)에서 구입한 체중 300g내외의 雌性 Sprague-Dawley系 흰쥐를 온도 20±3(°C), 습도 55±5(%), light/dark 12(hr)의 사육조건에서 1주일 이상 적응시키면서 고형 pellet 사료(삼양주식회사, 한국)와 물을 자유로이 섭취케하였다.

4. 局所腦血流量 測定³⁰⁻³¹⁾

백서를 urethane(750mg/kg, i.p.)으로 마취시키고 체온을 37~38°C로 유지할 수 있도록 heat pad위에 양와위로 stereotactic frame에 고정시킨 후 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 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 뇌연막동맥에 조심스럽게 근접시

켰다. 일정시간동안 안정시킨 후 실험 protocol에 따라 국소뇌혈류량을 측정하였다.

5. 腦軟膜動脈 直徑 變動 측정³²⁻³³⁾

실험동물의 두정골에 폐쇄두개창을 설치하고 뇌연막동맥(안정시의 직경 약 35~45µm)의 직경 변동을 폐쇄두개창을 통한 video-microscopy 방법과 width analyzer(Model C3161, Hamamatsu Photonics, Japan)를 사용하여 전 실험 기간 동안 계속 측정하면서 TV monitor에 나타나는 혈관 영상을 video cassette recorder(S-VHS, Mitsubishi)에 녹화 보존해 두었다가 필요시마다 재생 확인하였다.

6. 作用機轉 효과³⁴⁾

청피의 뇌혈류역학에 미치는 작용기전을 알아보기 위하여 NOS 억제제인 N^ω-nitro-L-arginine(L-NNA)와 prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase 억제제 indomethacin(IND)을 전처치한 후 靑皮를 농도별로 정맥내 투여하였을 때의 변화되는 뇌혈류역학 변동을 관찰하였다.

7. 一過性 腦虛血 病태모델 유발³⁵⁾

일과성 뇌허혈의 실험동물 모델로서 널리 사용하는 중대뇌동맥(middle cerebral artery, MCA) 폐쇄는 Longa 등의 방법에 따라 웅성 Sprague-Dawley계 흰쥐(체중 300~350g)의 총경동맥과 외경동맥을 절찰하고 내·외경동맥의 분지점으로부터 내경동맥내로 외경동맥을 통하여 3-0 단선조 나일론 봉합사를 삽입함으로써 MCA의 기저부를 폐쇄하면서 2시간 동안 MCA를 폐쇄시켰다가 내경동맥내에 삽입되어 있는 단선조 나일론 봉합사를 제거해 줌으로써 혈액을 재관류시켰다.

8. 통계처리³⁶⁾

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

실험성적

1. 局所腦血流量에 미치는 靑皮의 기전

백서의 국소뇌혈류량에 미치는 靑皮의 효과를 관찰하기 위하여 각 농도(0.01~10.0mg/kg, i.v.)를 정맥내 투여하여 초래되는 국소뇌혈류량을 관찰한 결과 농도에 의존하여 증가되었다. 그리하여 靑皮의 작용기전을 확인하고자 NOS 억제제인 L-NNA(1mg/kg, i.v.)를 전처치한 다음 靑皮를 각 농도(0.01~10.0mg/kg)별로 정맥내 투여한 결과 농도에 의존하여 유의성(저농도 투여시 P<0.05, 고농도 투여시 P<0.01)있는 억제현상을 나타내었다(Fig. 1).

2. 腦軟膜動脈의 直徑에 미치는 靑皮의 기전

백서의 뇌연막동맥의 직경에 미치는 靑皮의 효과를 관찰하기 위하여 각 농도(0.01~10.0mg/kg, i.v.)를 정맥내 투여하여 초

래되는 뇌연막동맥의 직경을 관찰한 결과 농도에 의존하여 증가되었다. 그리하여 뇌연막동맥의 직경에 미치는 靑皮의 기전을 확인하고자 NOS 억제제인 L-NNA(1mg/kg, i.v.)를 전처치한 다음 靑皮를 각 농도(0.01~10.0mg/kg)별로 정맥내 투여한 결과 농도에 의존하여 유의성(P<0.01)있는 억제현상을 나타내었다(Fig. 2).

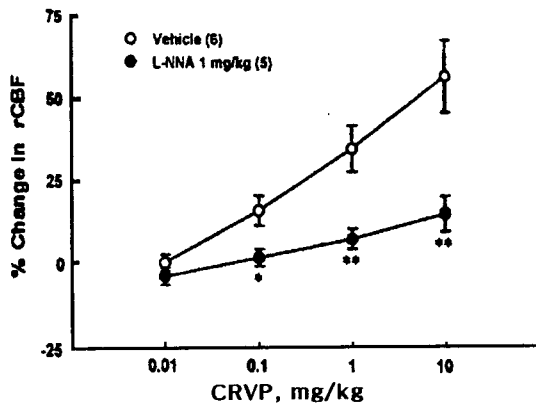


Fig. 1. Effects of L-NNA(1mg/kg, i.v.) on the CRVP-induced increased in regional cerebral blood flow(rCBF). * ; P<0.05 vs. control group, ** ; P<0.01 vs. control group. Numbers in parentheses represent the numbers of animals.

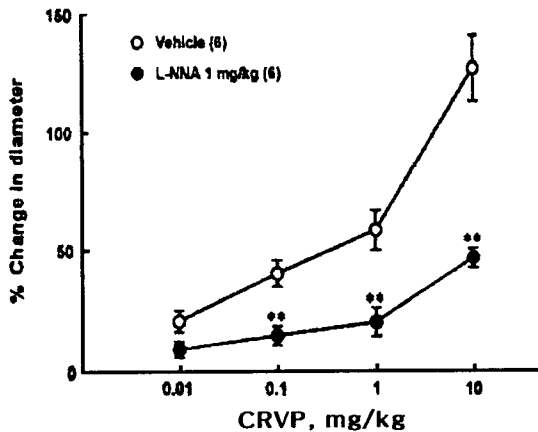


Fig. 2. Effects of L-NNA(1mg/kg, iv.) on the CRVP-induced increased in pial arterial diameter. ** ; P<0.01 vs. control group. Numbers in parentheses represent the numbers of animals.

3. 局所腦血流量에 미치는 靑皮 活性分劃의 효과

靑皮(H₂O), 靑皮(MC) 및 靑皮(hexane) 활성분획(0.01~100 μg/ml)을 정상 실험동물의 두개창을 통하여 30분 간격으로 국소 적용하였을 때 靑皮(H₂O) 활성분획은 국소뇌혈류량에 유의한 변동을 나타내지 않았으나, 靑皮(MC) 및 靑皮(hexane) 활성분획은 농도-의존적으로 뇌연막동맥의 국소뇌혈류량을 증가시켰다(Fig. 3).

4. 局所腦血流量에 미치는 靑皮(MC) 活性分劃의 효과

靑皮 활성분획의 국소뇌혈류량 증가 기전을 구명하기 위하

여 cyclooxygenase 억제제인 IND와 NOS 억제제인 L-NNA를 각각 1mg/kg 복강내 투여하고 1시간 후 靑皮(MC) 활성분획(0.01~100 μg/ml)을 두개창을 통하여 국소 적용하였을 때 靑皮(MC) 활성분획에 의한 국소뇌혈류량의 증가 반응은 IND 및 L-NNA 전처치에 의하여 유의하게 억제되었다(Fig. 4).

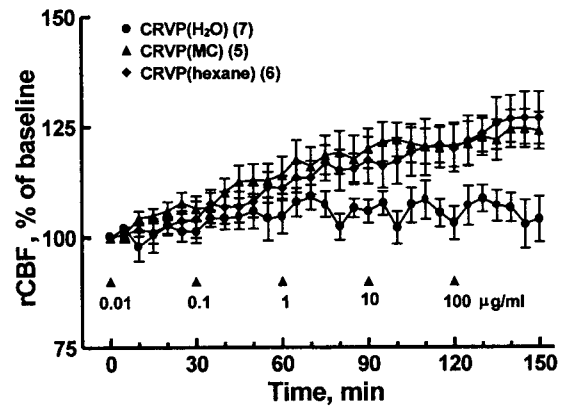


Fig. 3. Time course effects of topical application of three fractions of CRVP on the rCBF. CRVP(H₂O), water fraction ; CRVP(MC), methylene chloride fraction ; CRVP(hexane), hexane fraction of CRVP. ▲, topical application of CRVP fractions(0.01~100 μg/ml) through cranial window. Numbers in parentheses indicate the number of animals.

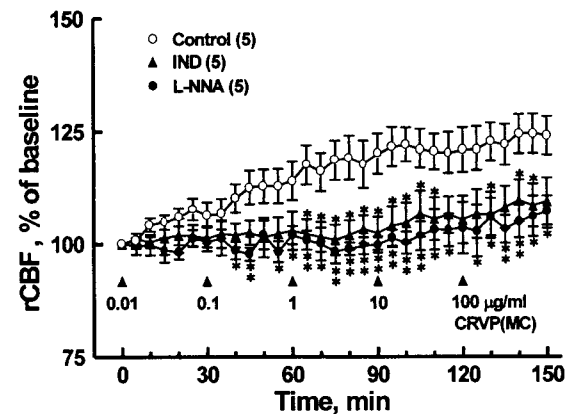


Fig. 4. Effects of pretreatment with IND or L-NNA on the CRVP(MC)-induced increases in rCBF. IND(1mg/kg) and L-NNA(1mg/kg) were administered i.p. 1hr before topical application of CRVP(MC)(0.01~100 μg/ml), respectively. ▲, topical application of CRVP(MC) through cranial window. * ; P<0.05, ** ; P<0.01 vs. corresponding control value. Numbers in parentheses indicate the number of animals.

5. 局所腦血流量에 미치는 靑皮(hexane) 活性分劃의 효과

靑皮 활성분획의 국소뇌혈류 증가 기전을 구명하기 위하여 cyclooxygenase 억제제인 IND와 NOS 억제제인 L-NNA를 각각 1mg/kg 복강내 투여하고 1시간 후에 靑皮(hexane)(0.01~100 μg/ml) 활성분획을 두개창을 통하여 국소 적용하였을 때 靑皮(hexane) 활성분획에 의한 국소뇌혈류의 증가 반응은 IND 및 L-NNA 전처치에 의하여 유의하게 억제되었다(Fig. 5).

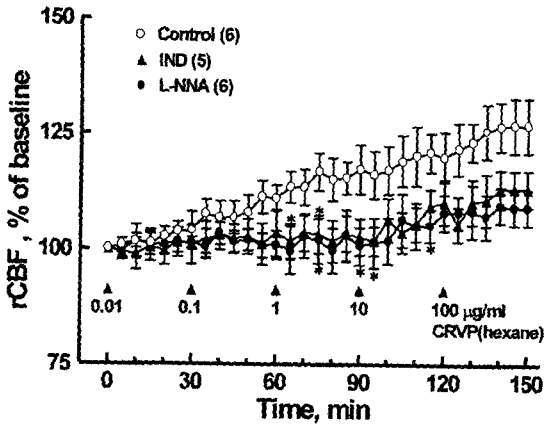


Fig. 5. Effect of pretreatment with IND or L-NNA on the CRVP(hexane)-induced increases in rCBF. IND(1mg/kg) and L-NNA(1mg/kg) were administered i.p. 1hr before topical application of CRVP(hexane)(0.01~100µg/ml), respectively. ▲, topical application of CRVP(hexane) through cranial window. * : P<0.05 vs. corresponding control value. Numbers in parentheses indicate the number of animals.

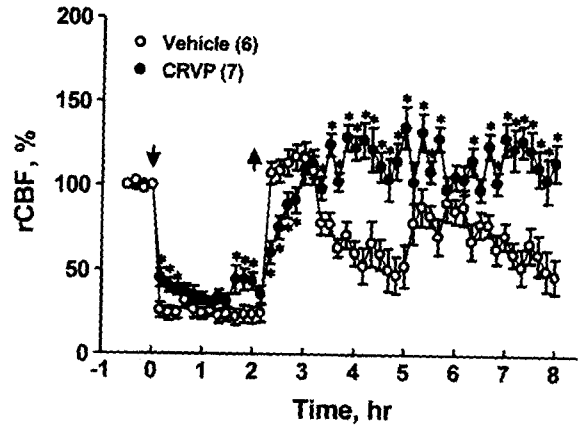


Fig. 6. Effects of CRVP(10mg/kg, i.p.) on the changes in rCBF-induced by cerebral ischemia-reperfusion. ↓ ischemia ; ↑ reperfusion. * : P<0.05 vs. control group. Numbers in parentheses indicate the numbers of animals.

6. 腦虛血 動物의 生理學的 變數에 미치는 靑皮의 효과

靑皮 추출액 10mg/kg이 뇌허혈-재관류 동안에 실험동물의 생리학적 변수(평균동맥압, 심박동수, pH, 동맥혈의 산소 분압, 동맥혈의 이산화탄소 분압 및 직장내 온도 등)에 미치는 영향을 관찰한 결과 뇌허혈 전과 1시간 후, 그리고 혈액재관류 6시간 후 등에 있어서 모두 대조군과 비교하여 유의한 변동을 초래하지 않았다(Table 1).

Table 1. Changes in physiological parameters

Groups	MABP (mmHg)	HR (bpm)	pH	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	Rectal temperature (°C)
Vehicle (11)						
Before ischemia	110±3	413±13	7.41±0.02	80±3	44±1	36.9±0.1
1 hr after ischemia	106±4	422±12	7.42±0.02	81±2	45±2	37.0±0.2
6 hr after reperfusion	106±4	411±14	7.41±0.02	81±3	43±1	37.4±0.2
CRVP (13)						
Before ischemia	109±3	414±12	7.41±0.02	80±2	43±1	37.0±0.1
1 hr after ischemia	106±3	419±11	7.41±0.03	81±3	43±2	37.0±0.2
6 hr after reperfusion	108±5	415±13	7.40±0.03	80±3	42±2	37.0±0.2

Data are expressed as mean±SE. Numbers in parentheses represent the numbers of animals. CRVP(10mg/kg, i.p.). MABP : mean arterial blood pressure, HR : heart rate, bpm ; beats per minute. PaO₂ : partial pressure of oxygen in arterial blood, PaCO₂ : partial pressure of carbon dioxide in arterial blood.

7. 腦虛血 動物의 局所腦血流量에 미치는 靑皮의 효과

뇌허혈-재관류 후의 국소뇌혈류량은 뇌허혈 기간 동안 거의 차단되었고, 혈액 재관류와 함께 일시적인 hyperemia를 보인 후 회복되었다가 시간 경과에 따라 감소와 회복을 기저치의 약 50~90% 범위에서 반복하는 불안정한 상태를 나타내었다. 그러나 청피 10mg/kg을 복강내로 전처치한 실험군에서는 혈액 재관류 후의 국소뇌혈류량 변동이 대조군에서와는 달리 완만하게 증가하여 기저치보다 높은 수준을 유지하다가 재관류 6시간 후에는 기저치와 거의 유사한 수준을 유지하였다(Fig. 6).

8. 腦虛血 動物의 腦軟膜動脈의 直徑에 미치는 靑皮의 효과

뇌허혈-재관류에 의한 뇌연막동맥의 직경 변동을 살펴본 결과 안정시 대조군의 직경은 42.3±5.6µm였지만 뇌허혈을 유도하였을 때는 일시적인 증가현상을 보이다가 감소하였고, 혈액 재관류시에는 현저히 증가하였지만 시간이 경과함에 따라 급격히 감소하여 재관류 6시간 후에는 기저치보다도 낮게 유지되었다. 그러나 청피 10mg/kg 처치군의 안정시 직경은 47.5±5.5µm로 대조군에 비해 뇌허혈 동안의 뇌연막동맥의 직경 감소가 유의하게 적었고(P<0.05), 재관류 초기의 직경 증가 반응도 약하였으며(P<0.05), 그 이후의 직경 감소 속도도 완만하여(P<0.01) 재관류 6시간 후에는 기저치와 유사한 수준을 유지하였다(Fig. 7).

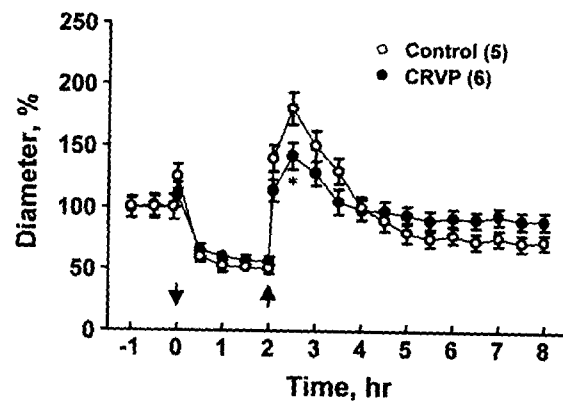


Fig. 7. Effects of CRVP(10mg/kg, i.p.) on the changes in rat pial arterial diameter-induced by cerebral ischemia-reperfusion. ↓ ischemia ; ↑ reperfusion. * : P<0.05 vs. control group. Numbers in parentheses indicate the numbers of animals.

고 찰

최근 노령인구의 증가와 생활양식의 변화로 고혈압 및 고지혈증 등의 성인병이 증가하고 있고, 또한 이로 인한 심혈관계 질

환과 허혈성 뇌질환의 발병율도 증가추세에 있기 때문에 뇌질환에 대한 관심이 증대되고 있다³⁷⁾. 뇌는 심장으로부터 박출되는 혈액의 공급을 받아 산소와 포도당 등의 영양물질을 얻음으로써 제 기능을 수행하지만 뇌에 공급되는 혈류에 장애가 발생하게 되면 산소결핍과 함께 포도당이 부족하게 되어 뇌기능장애가 발생하게 된다⁷⁻¹⁰⁾. 뇌혈류는 動脈貫流壓(arterial perfusion pressure) 즉, 심박출량과 말초혈관 저항에 의해 결정되는데, 만약 粥腫性 血栓症이나 동맥경화증으로 혈관이 좁아지게 되면 뇌혈류의 변화가 초래된다. 이를 개선할 방법으로 NOS, 특히 cNOS의 생성에 대한 관심이 높아지고 있다. cNOS는 혈관내피 세포에서 분비되는 것으로 혈관이완작용, 혈압조절작용, 혈소판에 의한 혈전증 억제작용, 신경세포의 정보전달기능 등에 관여하고 있어 뇌혈관 질환치료에 중요하다¹¹⁻¹⁶⁾. 뇌혈관 장애란 뇌를 관류하는 혈관에 장애가 초래된 것으로 여기에는 혈관벽의 모든 이상, 혈전 또는 색전에 의한 혈관폐색, 혈압강하로 인한 뇌순환부전, 혈관내경의 변화, 혈액점도의 증가 등이 포함되지만 이를 大別하면 허혈성 뇌졸중과 출혈성 뇌졸중으로 나누어진다³⁸⁻⁴¹⁾. 허혈성 뇌질환은 충분한 양의 혈액이 뇌를 관류할 수 없을 때 또는 공급되고 있는 혈액내의 산소농도가 떨어져서 발생하는 것⁸⁻¹⁰⁾으로 初期貫流不全, 梗塞, 永久的인 梗塞의 세단계에서 대사량의 감소와 함께 국소뇌혈류량의 감소가 나타난다⁴²⁾. 靑皮는 芸香科에 속한 귤나무의 果皮중 미성숙한 것으로 通血脈·疏肝破氣 및 消積化滯하는 작용이 있어 肝氣鬱結로 인한 胸脇疼痛 및 乳房脹痛·小腸疝氣·食積腹脹 등의 증상에 이용되며, 최근에는 혈압이 하강되었을 때 상승시킬 목적으로도 사용된다¹⁻³⁾. 한약재를 이용한 연구중 뇌혈류역학 변동 및 작용기전에 미치는 연구¹⁷⁻²⁴⁾와 심장 및 심근질환에 미치는 연구²⁵⁻²⁶⁾ 그리고 뇌손상 및 뇌경색에 미치는 연구²⁷⁻²⁸⁾들이 보고되었다. 한편, 靑皮를 이용한 연구^{4,6,43-46)}중 평활근의 활성도에 미치는 연구로 靑皮가 교감신경 β 수용체와 관련하여 histamine에 의해 수축되었던 기관지 평활근을 이완⁵⁾시킬 뿐만아니라 대퇴대동맥과 복부대동맥도 이완시켰다⁹⁾고 보고되었고, 또한 靑皮내에 존재하고 있는 methoxylated flavonoid는 기관지 평활근을 이완시키지만 glycosided flavonoid는 腎性 고혈압을 하강시킨다⁹⁾고 하였으며, 靑皮를 이용한 뇌질환 연구에서는 靑皮가 국소뇌혈류량 및 혈압을 증가시켰는데, 이는 교감신경 β 수용체와 관련이 있다²⁹⁾라고 보고하였다. 그러나 지금까지 보고된 연구보고에서 보는 바와같이 한약재가 뇌혈류역학에 다양하게 관여하고 있음에도 불구하고 靑皮의 기전을 교감신경 β 수용체와의 관련성만을 관찰하였기 때문에 저자는 뇌혈류량에 미치는 NOS의 작용¹¹⁻¹⁷⁾을 고려할 때 靑皮의 작용도 NOS와 밀접한 관련이 있을 것으로 사료된다. 이에 靑皮를 이용하여 NOS inhibitor인 L-NNA를 전처치한 후 변화되는 뇌혈류역학 변동을 관찰하였고, 이와 동시에 靑皮를 분리정제한 후 활성분획들을 이용, 국소뇌혈류량에 미치는 영향과 L-NNA와 IND를 전처치한 후 변화되는 국소뇌혈류량의 작용기전을 살펴보고자 하였다. 또한 一側의 중대뇌동맥을 폐쇄시켰다가 풀어줌으로써 일과성 뇌허혈을 유발시킨 동물에 靑皮를 투여함으로써 변화되는 국소뇌혈류량 및 뇌연막동맥의 직경을 관찰하였다.

백서의 뇌연막동맥의 직경에 미치는 靑皮의 효과를 관찰한 결과 농도가 증가할수록 국소뇌혈류량과 더불어 뇌연막동맥의 직경도 확장되는 것을 알 수 있었다. 그리하여 靑皮의 작용기전을 구명하고자 L-NNA(1mg/kg, i.v.)를 전처치한 다음 靑皮를 농도별로 정맥내 투여하여 국소뇌혈류량을 관찰한 결과 모든 농도에서 유의성있는 변화를 나타내었는데, 그 중에서도 고농도를 투여하였을 때 더욱 유의성($P<0.01$)있는 억제현상을 보였고, 뇌연막동맥의 직경도 농도가 증가할수록 유의성($P<0.01$)있는 억제현상을 나타내었다. 이에 靑皮가 뇌연막동맥의 직경을 확장시킴으로써 국소뇌혈류량을 증가시키고, 그 작용기전은 NOS와 유관한 것으로 사료된다. 한편, 청피를 분리정제하여 청피(H_2O), 청피(MC) 및 청피(hexane) 활성분획을 얻은 후 각각의 농도별(0.01~100 μ g/ml)로 정상 실험동물의 두개창을 통하여 30분 간격으로 국소 적용하였을 때 청피(H_2O) 활성분획은 국소뇌혈류에 유의한 변동을 나타내지 않았으나, 청피(MC) 및 청피(hexane) 활성분획은 농도가 증가할수록 국소뇌혈류량을 증가시켰다. 그 작용기전을 찾기 위하여 IND와 L-NNA를 각각 1mg/kg씩 복강내 투여하고 1시간 후 靑皮(MC) 활성분획(0.01~100 μ g/ml)을 頭蓋窓을 통하여 국소 적용하였을 때 靑皮(MC) 활성분획에 의한 국소뇌혈류량의 증가 반응은 IND 및 L-NNA 전처치에 의하여 유의하게 억제되었으며, 靑皮(hexane)(0.01~100 μ g/ml) 활성분획을 두개창을 통하여 국소 적용하였을 때도 靑皮(hexane) 활성분획에 의한 국소뇌혈류량의 증가 반응은 IND 및 L-NNA 전처치에 의하여 유의하게 억제되었다. 이와같은 결과는 뇌혈류역학(국소뇌혈류량 및 뇌연막동맥의 직경)에 미치는 청피의 효과가 NOS 및 cyclooxygenase의 기전과 관련이 있고, 또한 활성분획중에 뇌허혈동물의 혈류량개선에 응용될 수 있는 유효성분이 있을 것으로 사료된다. 또한 뇌허혈을 유발시킨 병태모델을 이용하여 靑皮의 효과를 관찰한 결과 병태모델의 국소뇌혈류량은 뇌허혈 기간 동안 거의 차단되었고, 혈액 재관류와 함께 일시적인 hyperemia를 보인 후 회복되었다가 시간이 경과함에 따라 감소와 회복을 기저치의 약 50~90% 범위에서 반복하는 불안정한 상태를 나타내었지만 靑皮 10mg/kg을 복강내로 전처치한 실험군의 국소뇌혈류량은 대조군과는 달리 완만하게 증가하여 기저치보다 높은 수준을 유지하다가 재관류 6시간 후에는 기저치와 거의 유사한 수준을 유지하였다. 또한 뇌연막동맥의 직경도 뇌허혈을 유도하였을 때는 일시적인 증가현상을 보이다가 감소하였고, 혈액 재관류시에는 현저히 증가하였지만 시간이 경과함에 따라 급격히 감소하여 재관류 6시간 후에는 기저치보다도 낮게 유지되었다. 그러나 청피 10mg/kg을 처치한 실험군의 뇌연막동맥의 직경은 대조군에 비해 뇌허혈기간 동안 뇌연막동맥의 직경 감소가 유의하게 적었고, 재관류 초기의 직경 증가 반응도 약하였으며, 그 이후의 직경 감소 속도도 완만하여 재관류 6시간 후에는 기저치와 유사한 수준으로 유지되는 것을 볼 수 있었다.

이상의 결과 靑皮의 기전은 교감신경 β 수용체 이외도 NOS 및 cyclooxygenase와 관련되어 뇌혈류역학을 개선시키고, 뇌허혈의 병태모델에서도 뇌연막동맥의 국소뇌혈류량과 직경을 안정시키는 효과가 있는 것으로 나타나 靑皮를 뇌허혈이나 뇌빈혈상

태에 응용하면 유효하리라 사료된다. 그러나 본 실험이 활성분획에 국한되어 있고, 또한 단일약물에 의한 뇌허혈동물의 효과이므로 앞으로 유효성분 추출 및 유효성분에 따른 뇌허혈 병태모델에 미치는 뇌혈류역학 변동 개선효과와 뇌손상에 미치는 회복 효과를 관찰해야 할 것으로 사료된다.

결 론

靑皮가 뇌혈류역학 변동에 미치는 효과와 그 작용기전, 靑皮의 활성분획들이 미치는 뇌혈류역학 변동 효과와 그 작용기전, 일과성 뇌허혈 병태모델에 미치는 뇌혈류역학 변동을 관찰한 결과, 靑皮는 뇌연막동맥의 직경을 유의성있게 증가시켰고, 靑皮로 인해 증가되었던 국소뇌혈류량과 뇌연막동맥의 직경은 L-NNA로 인해 유의성있게 억제되었으며, 靑皮(MC) 활성분획과 靑皮(hexane) 활성분획은 농도-의존적으로 국소뇌혈류량을 증가시켰다. 또 靑皮(MC) 활성분획으로 증가되었던 국소뇌혈류량은 IND와 L-NNA로 인해 유의성있게 억제되었고, 靑皮(hexane) 활성분획으로 증가되었던 국소뇌혈류량은 IND와 L-NNA로 인해 유의성있게 억제되었다. 靑皮는 뇌허혈-재관류동안 국소뇌혈류량과 뇌연막동맥의 직경 변화를 유의성있게 유지시켰다.

이상과 같이 靑皮는 NOS 및 cyclooxygenase와 관련되어 뇌허혈 병태모델의 뇌혈류역학에 영향을 미치는 것으로 보아 뇌허혈 질환에 유효할 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 보건복지부 한방치료기술개발연구사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(HMP-99-O-11-0002-E).

참고문헌

- 辛民教. 原色臨床本草學, pp. 381~382, 南山堂, 서울, 1986.
- 申信求. 申氏本草學, pp. 497~498, 高文社, 서울, 1987.
- 王裕生. 中藥藥理與應用, pp. 586~588, 人民衛生出版社, 北京, 1983.
- 이윤석. 各種 平滑근에 미치는 靑皮의 效果, 圓光大學校 大學院(碩士), 1998.
- 한중현·하경화·이지선·이광규·진천식. 靑皮가 Air smooth muscle에 미치는 影響, 大韓韓醫學會誌 17(2) : 296~302, 1996.
- 백순옥. 청피로부터 분리한 Flavonoid의 성분과 생리활성에 관한 연구, 圓光大學校 大學院(博士), 1999.
- 김기석. 뇌, pp. 49~50, 성원사, 서울, 1989.
- 김상호·문형배·서재홍·정동규·정상우. 일반병리학, pp. 51~54, 348~349, 고문사, 서울, 1995.
- 대한병리학회. 병리학, pp. 1263~1264, 고문사, 서울, 1994.
- 이중달. 그림으로 설명한 병리학, pp. 740~743, 고려의학, 서울, 1990.
- 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, 1998.
- Hibbs J.B., Taintor R.R., Vavrin Z. and Rachlin E.M. Nitric oxide ; A cytotoxic and activated macrophage effector molecule, Biochem Biophys Res Commum 157 : 87~94, 1988.
- Kubes P., Kanwar S., Niu X. and Gaboury J.P. Nitric oxide synthesis inhibition induced leukocyte adhesion via superoxide and master cell, FASEB Journal 7 : 1293~1299, 1993.
- 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.
- Shibuki K. and Okada D. Endogenous nitric oxide release required for long term synaptic depression in the cerebellum, Nature 349 : 326~328, 1991.
- 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.
- 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.
- 康成裕·韓宗鉉·金敬堯·白承和. 白茯苓가 局所腦血流量 및 腦軟膜動脈에 미치는 影響, 韓國傳統醫學誌 8(1) : 82~88, 1998.
- 申榮日·趙卿化·鄭鉉雨·康成裕·黃勁澤. 蔓荊子の 腦血流學에 대한 研究, 東醫病理學會誌 14(1) : 90~98, 2000.
- 朴宰亨·金敬堯. 皂角大黃湯이 血壓 및 局所腦血流量에 미치는 影響, 東醫病理學會誌 12(2) : 117~124, 1998.
- 崔政和·鄭鉉雨. 導痰湯 및 그 加味方이 局所腦血流量 및 血壓에 미치는 影響, 東醫病理學會誌 14(1) : 99~106, 2000.
- 申大澈. 生脈散이 心血管系 및 局所腦血流量에 미치는 影響, 東義大學校 大學院(博士), 1999.
- 崔容準. 熱多寒少湯이 白鼠의 血壓 및 局所腦血流量에 미치는 影響, 圓光大學校 大學院(博士), 1998.
- 洪 京. 六味地黃丸, 腎氣丸 및 八味地黃元이 血壓과 局所腦血流量에 미치는 影響, 東新大學校 大學院(碩士), 1999.
- 姜名石. 虛血性 心筋에 補心丹이 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院(碩士), 1996.
- 전찬용. 虛血性心臟에 대한 勝金散의 實驗的 研究. 慶熙醫學 36 : 80~92, 1995.
- 강영록. 遠志와 石菖蒲의 單獨 및 混合投與가 白鼠의 腦損傷에 미치는 影響, 大田大學校 大學院(碩士), 1997.
- 崔恩禎. 蘇合香元이 實驗的 腦梗塞 흰쥐의 局所腦血流量 및 梗塞 면적에 미치는 影響, 東國大學校 大學院(碩士), 1997.

29. 김남순. 청피의 실험적 연구, 圓光大學校 大學院(碩士), 1998.
30. Bederson J.B., et al. Rat middle cerebral artery occlusion ; Evaluation of the model and development of a neurologic examination, Stroke 17 : 472~476, 1986.
31. 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.
32. Morii S., Ngai A.C., Winn H.R. Reactivity of rat pial arterioles and venules to adenosine and carbon dioxide ; Detailed description of the closed cranial window technique on rats, J. Cereb Blood Flow Metab. 6 : 34~41, 1986.
33. Joseph E., Lebasseeur M.S., Wei E.P., Raper A.J., Kontos H.A. and Patterson J.L. Detailed description of a cranial window technique for acute and chronic experimentals, Stroke 6 : 308~317, 1975.
34. 김경환 역음. 이우주의 약리학 강의, pp. 345~346, 355, 397, 432~442, 의학문화사(제 4판), 서울, 1998.
35. Longa E.Z., Weinstein P.R., Carlson S., Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats, Stroke 20(1) : 84~91, 1989.
36. Snedecor G.H. and Cochran W.G. Statistical Methods(6th ed), Amos. lowastate Univ, 1967.
37. 나영설 · 윤상협 · 민병일. 최근 뇌졸중에 대한 역학적 고찰, 慶熙醫學 7 : 280~286, 1991.
38. 大韓神經外科學會. 神經外科學, pp. 303~305, 진수출판사, 서울, 1988.
39. 郭隆燦. 圖解腦神經外科學, pp. 343~341, 第一醫學社, 서울, 1992.
40. 서울대학교 의과대학. 神經學, pp. 161~173, 서울대학교출판부, 서울, 1987.
- 41.李文鎬 · 金鍾暉 · 許仁穆. 內科學(下), pp. 1825~1873, 學林社, 서울, 1986.
42. Heiss W.D. Pathophysiology of ischemic stroke as determined by PET, Stroke 21(1) : 12~13, 1990.
43. 鄭鉉雨 · 吳贊鎬 · 殷載淳. 靑皮가 마우스의 免疫細胞에 미치는 影響, 東醫病理學會誌 12(2) : 55~62, 1998.
44. 葉正렬 · 은재순. 陳皮 및 靑皮가 생쥐의 면역세포에 미치는 영향, 生藥學會誌 114 : 173~178, 1998.
45. 은재순. 청피에 함유된 복강 마크로파지의 탐식작용 억제 성분, 大韓藥學會誌 42(6) : 567~571, 1998.
46. 김영권. 지실, 지각, 청피, 진피, 귤피의 효능에 관한 실험적 비교연구, 慶熙大學校 大學院(碩士), 1993.