

원 저

## 노령 흰쥐의 뇌허혈 손상시 뇌대사활성의 변화 및 凉膈散火湯의 영향에 대한 [<sup>14</sup>C]2-Deoxyglucose Autoradiography 연구

손철훈, 신정원<sup>1)</sup>, 손영주<sup>1)</sup>, 정혁상, 원란<sup>1)</sup>, 손낙원<sup>1)</sup>

경희대학교 한의과대학 해부학교실, 경희대학교 동서의학대학원 신경과학교실<sup>1)</sup>

### Alteration of Neural Activity and Effect of *Yanggyuksanhwa-tang*(*Lianggesanhuo-tang*) on Cerebral Ischemia of Aged BCAA Rats; [<sup>14</sup>C]2-Deoxyglucose Autoradiography Study

Cheol-Hoon Sohn, Jung-Won Shin<sup>1)</sup>, Youngjoo Sohn<sup>1)</sup>, Hyuk-Sang Jung, Ran Won<sup>1)</sup>, Nak-Won Sohn<sup>1)</sup>

Department of Anatomy, College of Oriental Medicine,  
Department of Neuroscience, Graduate School of East-West Medical Science Kyung Hee University<sup>1)</sup>

**Objective :** This study investigated the alteration of neural activity and effect of *Yanggyuksanhwa-tang* (*Lianggesanhuo-tang*) on cerebral ischemia of rats.

**Methods :** Considering age-related impact on cerebral ischemia, aged rats (18 months old) were used for this study. Ischemic damage was induced by the transient occlusion of bilateral common carotid arteries (BCAO) with hypotension. *Yanggyuksanhwa-tang* (*Lianggesanhuo-tang*) was administered twice a day orally. Then alterations of neural activities in the brain of aged BCAA rats were measured by the [<sup>14</sup>C]2-deoxyglucose autoradiography method.

**Results :** The BCAA in aged rats led to significant decrease of neural activity in the whole brain. Treatment with *Yanggyuksanhwa-tang* (*Lianggesanhuo-tang*) significantly attenuated the decrease of neural activity in the whole brain following BCAA ischemia. Treatment significantly attenuated the decrease of neural activity in the CA1, CA2, CA3, dentate gyrus of the hippocampus, activated barrel, barrel cortex, somatosensory cortex, cingulate cortex, caudate putamen, and medial septal nucleus following BCAA in aged rats. Treatment with *Yanggyuksanhwa-tang* (*Lianggesanhuo-tang*) also significantly attenuated the decrease of neural activity in the anteroventral thalamic nucleus, ventral anterior thalamic nucleus, arcuate nucleus, posterior hypothalamic area, medial mammillary nucleus, lateral periaqueductal gray, dorsal raphe nucleus, interpeduncular nucleus, median raphe nucleus, and medial pontine nucleus.

**Conclusion :** It can be suggested that *Yanggyuksanhwa-tang* (*Lianggesanhuo-tang*) has a neuroprotective effect on cerebral ischemia through the control of glucose metabolic rate and cerebral blood flow. (*J Korean Oriental Med* 2003;24(3):51-64)

**Key Words:** Aging, Ischemia, Neural activity, 2-DG autoradiography, *Yanggyuksanhwa-tang* (*Lianggesanhuo-tang*), Rat

· 접수 : 2003년 4월 18일 · 논문심사 : 2003년 4월 28일 · 채택 : 2003년 6월 28일

· 교신저자 : 손낙원. 경기도 용인시 기흥읍 서천리 1번지 경희대학교 동서의학대학원 신경과학교실  
(Tel: 031-201-2747, Fax: 031-204-8119 E-mail: sohnnw@khu.ac.kr)

· 본 연구는 보건복지부 한방치료기술연구개발사업(01-PJ9-PG1-01CO03-0003)과 BK 21 사업에 의해 지원되었음.

## 서론

뇌세포가 적절한 기능을 유지하기 위해서는 풍부하고도 지속적인 산소와 glucose의 공급이 필수적이며, 뇌의 대사활성은 에너지생산을 위한 glucose의 유산소대사와 밀접히 관련되어 있다. 그러므로 뇌혈류의 저하 즉, 뇌허혈이 약 1분간 지속되면 뇌조직의 ATP, glucose, glycogen 등이 최소 수준으로 감소된다고 하였다<sup>1)</sup>. 또한 생리적으로 뇌혈류의 변화는 뇌 대사활성의 변화와 매우 밀접한 관계에 있다<sup>2)</sup>. 산소와 glucose의 공급이 저하되면 뇌해마의 신경아교세포 활성이 증가되고, 산화적 스트레스가 증가되는 경보 반응(alarm reaction)이 발현된다. 이러한 상황은 에너지대사의 병리적 상태 즉, glucose 산화 저하, cytochrome oxidase 감소, 유산소 해당작용 (glycolysis) 장애, ATP 생성 저하 등의 유발을 통하여 뇌 대사활성의 저하가 초래된다<sup>3)</sup>.

기초뇌혈류는 연령 증가에 따라 감소됨이 보고되어 있고, 뇌혈관에 경화가 있는 경우에는 이러한 변화가 더욱 현저하다고 하였다<sup>4)</sup>. 연령 증가에 따른 기초뇌혈류의 지속적인 감소는 뇌 에너지대사의 감소를 유발한다<sup>5)</sup>. 또한 각종 퇴행성 뇌질환과 뇌허혈 손상의 일종인 뇌경색 발생의 중요한 원인요소 중 하나가 노령이다<sup>6)</sup>. 그러므로 노령과 뇌허혈 및 뇌 대사활성의 변화, 세가지 요소 간에는 밀접한 관련이 있을 것이다. 그러나 노령의 실험동물에 있어서 뇌허혈시 뇌 대사활성의 변화를 시각적으로 보여주는 뇌 영상기법을 사용한 연구보고가 매우 드물다. 특히 중풍의 실험동물 연구 및 이에 대한 한약물의 효능 연구에 있어서는 주로 건강하고 젊은 실험동물들을 사용하고 있으며, 뇌 대사활성을 영상자료로 만들 수 있는 [<sup>14</sup>C]2-deoxyglucose autoradiography (2-DG) 방법<sup>7)</sup>을 사용한 연구는 Choi 등<sup>8)</sup>의 인삼에 대한 보고가 유일하다.

涼膈散火湯은 東醫壽世保元에서 少陽人 胸膈熱症을 치료하는 처방으로 구성되었으며<sup>9)</sup>, 그 구성 약물의 효능들을 살펴보면 淸熱涼血, 瀉火解毒, 除煩解鬱, 祛風解表, 勝濕解癢하는 효능으로 淸熱, 解鬱, 祛風하

는 中風의 치료 처방이다<sup>13,18)</sup>. 또한 한방병원의 외래 및 입원 환자들을 통한 임상통계연구에 의하면 涼膈散火湯이 뇌졸중의 임상에서 가장 빈번히 사용되는 처방 중 하나로 보고되어 있다<sup>11)</sup>. 실험적 연구로는 뇌혈관질환과 관련하여 혈압 상승 및 국소뇌혈류 증가 효능이 있으므로 뇌허혈에 대한 유의한 효능이 있을 것으로 보고하였다<sup>13)</sup>. 또한 지주막하 출혈 이후의 혈관경련에 대하여 혈관내피세포의 손상과 혈관내막의 비후를 회복시키고, 평활근의 수축을 감소시키는 동시에 괴사를 호전시킨다고 하였으며, 그 기전은 혈관확장에 관여하는 신경전달물질과 신경 peptide의 활성화에 기여하고, 특히 혈관확장에 관여하는 CGRP와 VIP 면역양성반응 신경섬유에 현저한 변화를 유발하는 것을 통하여 제반 병리적 변화를 회복시킨다고 보고하였다<sup>16)</sup>. 이외에도 涼膈散火湯의 전반적인 효능연구에서 간뇌성 경련에 대하여 유의한 효능이 있으며, 진통, 해열 및 수면시간 연장효능이 있는 것으로 보고되어 있고<sup>12)</sup>, 비만증과 당뇨병에 대하여도 유의한 효능이 있음이 보고된 바 있다<sup>19,20)</sup>.

이에 저자는 한방임상에서 가장 빈번히 사용되는 처방으로서의 涼膈散火湯<sup>12-14)</sup>의 뇌허혈에 미치는 효능을 규명하기 위하여 18개월된 노령의 흰쥐에 저혈압 상태에서 양측 총경동맥을 일시적으로 폐쇄하는 방법으로 뇌허혈을 유발한 다음 2-DG 방법을 사용하여 뇌허혈에 따른 뇌 대사활성의 변화를 관찰한바 유의한 결과를 얻어 이에 보고하는 바이다.

## 실험방법

### 1. 실험동물

실험동물은 바이오지노믹스(주)에서 구입한 18개월 (750~900g)의 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐를 사용하였다. 흰쥐는 온도 (21~23℃), 습도 (40~60%), 조명 (12시간 명/암)이 자동적으로 유지되는 사육실에서 무균음수와 사료가 자유롭게 공급되었으며, 실험실 환경에 1주 이상 적응시킨 후 사용하였다.

2. 약물의 조제 및 투여

본 실험에 사용한 凉膈散火湯은 東醫壽世保元<sup>14)</sup>에 기재된 것으로 그 처방 내용은 아래와 같다. 일반적인 물추출 엑기스 제조방법에 의하여 1첩 당 17.3g의 엑기스를 얻었다. 약물은 뇌허혈 유발 2시간 및 6시간 후에, 총 2회 경구투여 하였으며, 1회 투여량은 5.8 mg/100g으로 하였다.

3. 실험군의 구분

실험군은 뇌허혈을 유발하기 위하여 시행된 수술 과정 중 저혈압 유발과 총경동맥의 폐쇄만을 제외하고 모든 수술과정을 시행한 실험군을 sham군 (Sham)으로 하고, 저혈압 상태에서 뇌허혈을 유발한 실험군을 대조군 (Control), 저혈압 상태에서 뇌허혈을 유발하고 凉膈散火湯을 경구투여한 실험군을 凉膈散火湯군 (Sample)으로 구분하였으며, 각 실험군은 18개월령의 흰쥐 6마리씩으로 구성하였다.

4. 뇌허혈 손상 유발

뇌허혈은 Chan 등<sup>15)</sup>의 방법에 따라 저혈압 상태에서 양측 총경동맥을 일시적으로 폐쇄하는 transient global ischemia (TGI) 방법을 적용하였다. TGI 방법을 간단히 설명하면, 마취는 70% N2O와 30% O2의 혼합가스에 5% isoflurane으로 마취를 시작하여 수술 도중에는 1.5~2%의 농도로 마취를 유지하였다. 체온은 feedback-regulated heating pad로 수술 전과정 동

안 37.0±0.5℃로 조절하였다. 양측 서혜부의 대퇴동맥을 노출시킨 후 PE-50 polyethylene catheter를 장착시키고, 한쪽에는 physiograph를 연결하여 동맥혈압을 수술 전과정 동안 지속적으로 기록하고, 다른 한쪽은 blood gas 측정 및 저혈압 유발을 위한 혈액채취에 사용하였다. 이후 전경부에서 양측 총경동맥을 노출시킨 후 PE-30 polyethylene tube로 만든 폐쇄용 고리를 장착하였다.

총경동맥 폐쇄를 위한 준비수술이 끝난 후 약 5분간의 안정기를 주었다. 저혈압의 유도는 Chan 등<sup>15)</sup>의 방법과 Sugawara 등<sup>16)</sup>의 연구결과에 근거하여 평균 동맥혈압이 40mmHg가 유지되도록 한쪽 대퇴동맥으로부터 빠르게 혈액을 제거하였다. 저혈압이 유발된 즉시 전경부의 폐쇄고리를 당기고 metal clip으로 양측 총경동맥을 폐쇄하여 뇌허혈을 유발시켰다. 뇌허혈 유발 8분 후에 양측 총경동맥을 폐쇄한 metal clip을 제거하여 혈행을 재개통하고, 대퇴동맥을 통하여 혈액을 재주입하여 혈압을 정상으로 회복시켰다. 이후 상처부위를 봉합하고 마취에서 깨어나게 하였다.

5. 2-DG autoradiography 실험

뇌허혈 유발 24시간 후에 2-DG 실험을 시행하기 위하여 약 3시간 전에 실험동물을 70% N2O와 30% O2가 섞인 1% isoflurane로 흡입마취시킨 상태에서 대퇴정맥에 polyethylene (PE-50) catheter를 장착하였다. Catheter가 장착된 상태로 고정대에 올리고 편한

Table 1. Prescription of Yanggyuksanhwa-tang (Lianggesanhwa-tang)

韓藥名	生藥名	重量
生地黃	Rehmanniae Radix Preparat	8.0 g
忍冬藤	Lonicerae Caulis	8.0 g
連翹	Forsythiae Fructus	8.0 g
山梔子	Gardeniae Fructus	4.0 g
薄荷	Menthae Herba	4.0 g
知母	Anemarrhenae Rhizoma	4.0 g
石膏	Gypsum Fibrosum	4.0 g
防風	Ledebouriellae Radix	4.0 g
荊芥	Schizonepetae Herba	4.0 g
總量		48.0 g

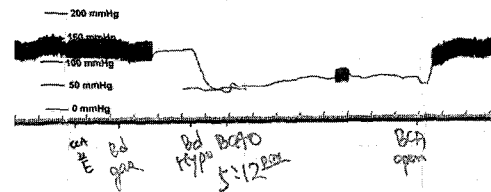


Fig. 1. A physiograph chart recorded the mean arterial blood pressure (MABP) from the femoral artery. The MABP was decreased to ~40 mmHg. Bilateral common carotid artery occlusion was maintained for 8 min. Then the blood flow was reperused, and the MABP was restored.

자세를 취할 수 있게 느슨하게 tape을 붙여 고정하였다. 마취에서 깨어나기 전에 흰쥐의 수염들 중 양측 C열의 수염들만을 남기고 나머지 수염들은 깨끗이 제거하였다. 이후 마취에서 깨어나게 하고, 실온에서 약 2시간 방치하여 체내 마취가스가 완전히 제거되도록 하였다.

뇌허혈 유발 24시간 후에 Sokoroff 등<sup>9)</sup>의 방법에 따라 대퇴정맥을 통하여 25  $\mu$ Ci/마리의 [<sup>14</sup>C]2-deoxyglucose를 주입하고, 동시에 양쪽 C열 수염들을 4~5 Hz의 속도로 45분간 자극하였다. 45분후 자극 중지과 함께 과용량의 pentobarbital sodium을 catheter를 통해 주입하여 희생시키고, 즉시 뇌를 적출하여 -50 $^{\circ}$ C dry ice-isopentane용액으로 동결시켰으며, 조직 절편 제작 때까지는 -80 $^{\circ}$ C에서 보관하였다. 뇌조직은 20  $\mu$ m 두께의 관상절편을 interaural 4.2 mm 위치에서 부터 1 mm 간격으로 약 18장 만들어 각각 cover slip (coming cover glass No. 2)에 부착하고 hot plate에서 완전히 건조시켰다. 이후 뇌조직을 순서대로 cardboard에 붙여 [<sup>14</sup>C]methyl methacrylate standards와 함께 autoradiographic film (Bio Max MR-1, KODAK)에 얹어 암실에서 약 11~12일간 노출시켰다. 이후 일반적인 autoradiography 현상 방법으로 film을 현상하여 뇌조직의 대사활성 사진을 만들었다.

#### 6. 영상분석

뇌조직의 영상분석 방법은 Sohn 등<sup>10)</sup>의 방법을 변형하여 시행하였다. 기구는 light box와 CCD 카메라가 부착된 Macintosh computer (Power-Pc G3, USA)와 "NIH Image" software (NIH, Ver. 1.66, USA)가 사용되었다. 그 과정은 다음과 같다. 먼저 뇌조직 대사활성 필름의 [<sup>14</sup>C]methyl methacrylate standards를 화상입력하고 이를 기준으로 필름의 기본 background를 일정하게 맞추었으며, 동일한 조정상태에서 각 뇌조직 영상을 화상입력하였다. 화상입력된 각 영상은 NIH Image software를 사용하여 [<sup>14</sup>C]methyl methacrylate standards의 방사능량과 필름의 gray level optical density가 조정된 상태에서, brain atlas에 근거하여 원하는 뇌 부위에서 뇌세포의 대사활성에

의하여 비례적으로 측정된 측정방사능량이 측정되었다.

#### 7. 자료분석

각 뇌부위에서 측정된 측정방사능량은 개체 차이를 보정하기 위하여 기준 뇌 부위로 선정된 뇌량 (뇌들보, corpus calosum)의 측정방사능량에 비례하여 보정방사능량 (normalized isotope density; NID)으로 계산되었다. 뇌량은 순전히 백색질만으로 구성되어 있는 뇌부위이므로 뇌세포의 대사활성과는 상관없이 기본적인 주입방사능의 측정량만을 반영한다. 각 구간 뇌대사 활성 변화의 비교분석은 평균 NID를 자료로 사용하여 통계학적으로 분석되었다.

#### 8. 뇌 대사활성 사진 제작

뇌허혈 유발 및 약물투여에 의하여 변화된 뇌대사활성 사진은 [<sup>14</sup>C]methyl methacrylate standards의 방사능량과 각 뇌부위의 보정방사능량에 비례하여 NIH Image software를 사용하여 32 colors의 pseudo-color 사진으로 제작하였다.

### 실험성적

#### 1. 뇌 전체 및 뇌량의 대사활성 변화

뇌세포의 대사활성과는 상관없이 기본적인 주입방사능의 측정량만을 반영하는 기준 뇌부위로 선정된 뇌량에서의 보정방사능량은 Sham군, 대조군 및 涼膈散火湯군이 각각 26.8 $\pm$ 1.1 mCi/100g, 25.7 $\pm$ 1.3 mCi/100g 및 25.5 $\pm$ 1.3 mCi/100g으로 각 실험군간에 차이가 없었다. 이는 뇌량의 보정방사능량을 기준자료로 삼는 것에 문제가 없다는 것을 나타낸다. (Fig. 2,8,9,11 참조)

뇌 전체에서 측정되는 평균 보정방사능량은 Sham군에서 86.6 $\pm$ 2.3 mCi/100g 이었으며, 대조군에서는 59.7 $\pm$ 2.1 mCi/100g으로 현저한 대사활성의 감소를 나타내었다. 이에 비하여 涼膈散火湯군에서는 73.0 $\pm$ 3.2 mCi/100g으로 대조군에 비하여  $p<0.05$ 의 유의성 있는 대사활성의 증가를 나타내었다. 이는 涼膈散火湯의 투여가 뇌허혈에 의하여 저하된 뇌세포의 대사

활성을 촉진시키는 작용이 있는 것을 보여주는 결과이다. (Fig. 2,8,9 참조)

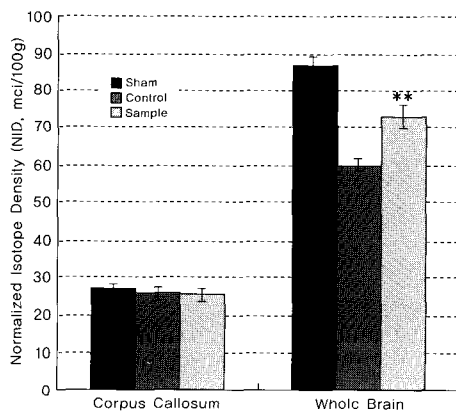
## 2. 뇌해마 각 부위의 대사활성 변화

뇌허혈에 가장 민감한 반응을 나타내는 뇌 부위인 뇌해마 CA1, CA2, CA3 및 치상핵 (dentate gyrus, DG)의 보정방사능량은 Sham군에서는 각각  $68.7 \pm 2.6$ ,  $69.2 \pm 2.1$ ,  $72.3 \pm 2.6$  및  $77.2 \pm 2.3$  mCi/100g 이었으며, 대조군에서는 각각  $43.3 \pm 2.3$ ,  $47.9 \pm 2.1$ ,  $47.9 \pm 2.3$  및  $51.4 \pm 1.8$  mCi/100g으로 현저한 대사활성의 감소를 나타내었다. 이에 비하여 凉膈散火湯군은 뇌해마 CA1, CA2, CA3 및 DG에서 각각  $53.5 \pm 2.0$ ,  $57.1 \pm 1.9$ ,  $58.3 \pm 1.9$  및  $59.1 \pm 1.8$  mCi/100g으로 대조군에 비하여 CA1, CA2 및 CA3에서는  $p < 0.01$ 의 유

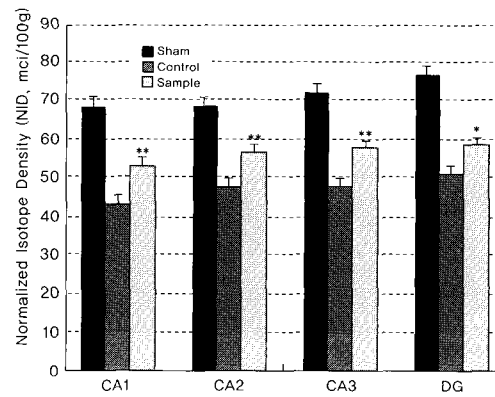
의성 있는 증가를, DG에서는  $p < 0.05$ 의 유의성 있는 증가를 나타내었다. 이는 凉膈散火湯의 투여가 뇌세포의 대사활성 촉진을 유발하고, 이에 의하여 뇌허혈로 인하여 뇌해마에 유발되는 손상을 억제하는 것을 나타내는 결과로 생각된다. (Fig. 3,8,9,10 참조)

## 3. 대뇌 각 부위의 대사활성 변화

2-DG autoradiography 실험 동안 자극을 받은 C열 수염의 지배구역인 활성 barrel과 그 주변부인 barrel 대뇌피질 (대뇌겉질, cerebral cortex) 및 체성감각피질 (체성감각겉질, somatosensory cortex) 구역에서 凉膈散火湯군은 대조군에 비하여  $p < 0.05$  및  $p < 0.01$ 의 유의성 있는 대사활성의 증가를 나타내었다. 또한 대뇌 피질의 일부분인 대상피질 (띠겉질, cingulate cortex)



**Fig. 2.** Changes of neural activities in corpus callosum and whole brain of aged BCAO rats. Sham means sham operated group without hypotension and bilateral common carotid artery occlusion. Control means the group operated with 40 mmHg of hypotension and bilateral common carotid artery occlusion for 8 minutes on aged rats. Sample means the group operated as same as control group and treated with *Yanggyuksanhwa-tang* (*Lianggesanhuo-tang*). *Yanggyuksanhwa-tang* (*Lianggesanhuo-tang*) increased significantly the metabolism of neuronal activity in whole brain following the BCAO of aged rats



**Fig. 3.** Changes of neural activities in hippocampus of aged BCAO rats. Sham means sham operated group without hypotension and bilateral common carotid artery occlusion. Control means the group operated with 40 mmHg of hypotension and bilateral common carotid artery occlusion for 8 minutes on aged rats. Sample means the group operated as same as control group and treated with *Yanggyuksanhwa-tang* (*Lianggesanhuo-tang*). *Yanggyuksanhwa-tang* (*Lianggesanhuo-tang*) increased significantly the metabolism of neuronal activity in CA1, CA2, CA3, and DG of hippocampus following the BCAO of aged rats.

Abbreviations : CA1; field CA1 of hippocampus, CA2; field CA2 of hippocampus, CA3; field CA3 of hippocampus, DG; dentate gyrus

에서도  $p<0.05$ 의 유의성 있는 대사활성의 증가가 나타났고, 대뇌피질 하부 구조 중에서는 미상피각핵(꼬리조가비핵, caudate putamen)과 내측중격핵(안쪽 사이막핵, medial septal nucleus) 구역에서 각각  $p<0.01$  및  $p<0.05$ 의 유의성 있는 대사활성의 증가가 나타났다. 그 구체적인 수치 자료는 Table 2에서 보여주고 있다. (Table 2, Fig. 7 참조)

이외에 Table 2에서 보여주는 바와 같이, 대뇌의 대위핵(accumbens nucleus), 일차청각피질(일차청각결절, primary auditory cortex), 외측담창구(가쪽창백핵, lateral globus pallidus), 일차운동피질(일차운동결절,

primary motor cortex), 외측 및 내측 내비피질(가쪽 및 안쪽안겹질, lateral and medial entorhinal cortex), 해마지각(곶능선, subiculum), 일차체성감각피질(일차체성감각결절, primary somatosensory cortex) 및 일차시각피질(일차시각결절, primary visual cortex)에서도 涼膈散火湯 투여에 의하여 통계학적 유의성은 없지만 대조군에 비하여 대사활성이 증가된 경향을 나타내었다. (Table 2, Fig. 4,5 참조)

#### 4. 시상 각 부위의 대사활성 변화

시상의 부위 중에서는 전복측시상핵(앞배쪽시상핵, anteroventral thalamic nucleus)과 시상전핵(앞시상핵, anterior thalamic nucleus)에서만 涼膈散火湯군은 대조군에 비하여  $p<0.05$ 의 유의성 있는 대사활성의 증가를 나타내었다. 또한 시상의 다른 부위 즉, 전내측시상핵(앞안쪽시상핵, anteromedial thalamic

**Table 2.** Changes of Neural Activities in Cerebrum of Aged BCAO Rats (mCi/100g)

Brain Areas	Sham	Control	Sample
ActB	125.2±6.6	95.9±2.1	114.5±6.1*
BCx	105.7±2.9	73.4±3.3	89.8±2.5**
S1	104.7±2.8	74.3±3.8	89.0±2.4**
Cg	106.0±3.7	75.5±3.4	90.1±3.2*
CPu	93.5±2.9	66.8±1.7	79.5±2.5**
MS	93.2±2.6	59.7±1.8	69.7±3.0*
M1	93.4±3.6	68.7±3.2	74.7±2.8
Au	131.5±4.3	93.1±3.0	98.6±3.2
PRh	80.7±3.9	60.2±3.1	68.6±3.3
LEnt	86.8±4.4	60.0±2.9	69.4±3.5
MEnt	90.8±3.7	63.1±2.1	68.1±2.8
RSA	94.8±2.3	66.3±4.2	74.4±1.8
VCx	107.5±2.8	84.0±3.4	91.3±2.4
Acbc	77.9±2.2	53.3±2.2	58.6±1.7
LGP	59.2±1.8	45.8±2.1	46.2±1.3
PO	63.5±1.6	42.9±2.3	48.6±1.2
VDB	69.6±2.2	60.3±1.7	64.9±3.8
HDB	75.5±2.2	57.1±1.3	60.8±2.5
S	86.2±4.0	60.0±3.7	70.0±3.7
PrS	92.4±4.1	64.8±3.1	73.7±2.7

Data demonstrated Mean ± Standard Error.

Sham; Sham operated group without hypotension and bilateral common carotid artery occlusion.

Control; Group operated with 40 mmHg of hypotension and bilateral common carotid artery occlusion for 8 minutes on aged rats.

Sample; Group operated as same as control group and treated with Yanggyuksanhwa-tang (Lianggesanhwa-tang).

\*, statistical significance,  $p<0.05$ , \*\*,  $p<0.01$ .

Abbreviations : Acbc; accumbens nucleus, core, ActB; activated barrel, Au; primary auditory cortex, BCx; barrel cortex, Cg; cingulate cortex, CPu; caudate putamen (striatum), HDB; nucleus of the horizontal limb of the diagonal band, LEnt; lateral entorhinal cortex, LGP; lateral globus pallidus, M1; primary motor cortex, MEnt; medial entorhinal cortex, MS; medial septal nucleus, PO; preoptic area, PRh; perirhinal cortex, PrS; presubiculum, RSA; retrosplenial agranular cortex, S; subiculum, S1; primary somatosensory cortex, VCx; primary visual cortex, VDB; nucleus of the vertical limb of the diagonal band.

**Table 3.** Changes of Neural Activities in Thalamus of Aged BCAO Rats (mCi/100g)

Brain Areas	Sham	Control	Sample
AV	100.6±2.4	75.7±5.1	87.9±3.5*
VA	89.9±2.9	67.0±4.7	78.0±2.3*
PVA	87.9±4.1	62.4±5.4	69.2±3.7
IAM	96.1±3.0	74.7±4.4	81.8±5.1
Re	100.1±2.9	67.0±6.9	77.8±3.9
AM	102.3±3.5	71.2±6.4	82.4±3.8
VPL	77.3±3.7	63.8±2.8	72.5±3.3
VPM	92.2±4.8	73.5±3.8	83.8±4.5
VM	98.7±4.4	75.0±4.8	87.2±4.6
VL	103.9±4.9	72.6±6.5	82.7±3.8
MHb	106.1±2.9	69.6±7.7	79.2±3.5
LG	94.2±2.3	63.9±6.4	72.6±3.7
PVP	80.9±2.9	57.7±4.8	65.4±3.2

Data demonstrated Mean ± Standard Error.

Sham; Sham operated group without hypotension and bilateral common carotid artery occlusion.

Control; Group operated with 40 mmHg of hypotension and bilateral common carotid artery occlusion for 8 minutes on aged rats.

Sample; Group operated as same as control group and treated with Yanggyuksanhwa-tang (Lianggesanhwa-tang).

\*, statistical significance,  $p<0.05$ .

Abbreviations : AM; anteromedial thalamic nucleus, AV; anteroventral thalamic nucleus, IAM; interanteromedial thalamic nucleus, LG; lateral geniculate nucleus, MHb; medial habenular nucleus, PVA; paraventricular thalamic nucleus, anterior part, PVP; paraventricular thalamic nucleus, posterior part, Re; reuniens thalamic nucleus, VA; ventral anterior thalamic nucleus, VL; ventrolateral thalamic nucleus, VM; ventromedial thalamic nucleus, VPL; ventral posterolateral thalamic nucleus, VPM; ventral posteromedial thalamic nucleus.

nucleus), 전중간시상핵 (앞사이시상핵, interanteromedial thalamic nucleus), 외측슬상핵 (가쪽무릎핵, lateral geniculate nucleus), 내측고삐핵 (안쪽고삐핵, medial habenular nucleus), 실방시상핵 (뇌실곁시상핵, paraventricular thalamic nucleus), 외측복측 및 내측복측시상핵 (배가쪽 및 배안쪽시상핵, ventrolateral and ventromedial thalamic nucleus), 후외측 및 후내측 복측시상핵 (배쪽뒤가쪽 및 배쪽뒤안쪽시상핵, ventral posterolateral and ventral posteromedial thalamic nucleus)에서도 凉膈散火湯 투여에 의하여 통계학적 유의성은 없지만 대조군에 비하여 대사활성이 증가된 경향을 나타내었다. 그 구체적인 수치 자료들은 Table 3에서 보여주고 있다. (Table 3, Fig. 4.5 참조)

### 5. 시상하부 각 부위의 대사활성 변화

시상하부의 각 부위 중에서는 궁상핵 (활곶핵, arcuate nucleus)에서 凉膈散火湯군은 대조군에 비하여  $p<0.001$ 의 매우 유의성 있는 대사활성의 증가를 나타내었다. 또한 후시상하구 (뒤시상하부지역, posterior hypothalamic area)와 내측유두체핵 (안쪽유두체핵, medial mammillary nucleus)에서도 凉膈散火湯

湯군은 대조군에 비하여  $p<0.05$ 의 유의성 있는 대사활성의 증가를 나타내었다. 이 외에 전 및 외측시상하구 (안쪽 및 가쪽 시상하부핵, anterior and lateral hypothalamic area), 외측유두체핵 (가쪽유두체핵, lateral mammillary nucleus), 실방시상하부핵 (뇌실곁시상하부핵, paraventricular hypothalamic nucleus) 및 유두체상핵 (위유두체핵, supramammillary nucleus)에서도 凉膈散火湯 투여에 의하여 통계학적 유의성은 없지만 대조군에 비하여 대사활성이 증가된 경향을 나타내었다. 그 구체적인 수치 자료들은 Table 4에서 보여주고 있다. (Table 4, Fig. 4.5,8 참조)

**Table 4. Changes of Neural Activities in Hypothalamus of Aged BCAA Rats** (mCi/100g)

Brain Areas	Sham	Control	Sample
Arc	90.5±2.6	50.4±2.4	69.0±2.6***
PH	80.8±3.3	56.3±1.3	64.7±2.6*
MM	125.4±3.2	84.5±4.1	103.1±3.2*
AHC	62.7±1.9	48.2±2.0	50.2±1.6
PaV	81.1±3.0	58.6±1.6	63.2±2.7
LH	81.1±2.3	56.5±1.8	61.5±2.4
LM	88.7±2.4	53.7±2.2	58.7±2.0
SuMM	80.1±3.1	55.4±2.4	60.7±4.1

Data demonstrated Mean ± Standard Error.

Sham; Sham operated group without hypotension and bilateral common carotid artery occlusion.

Control; Group operated with 40 mmHg of hypotension and bilateral common carotid artery occlusion for 8 minutes on aged rats.

Sample; Group operated as same as control group and treated with *Yanggyuksanhwa-tang* (*Lianggesanhwo-tang*).

\*, statistical significance, \*,  $p<0.05$ , \*\*\*,  $p<0.001$ .

Abbreviations : AHC; anterior hypothalamic area, central part, Arc; arcuate nucleus, LH; lateral hypothalamic area, LM; lateral mammillary nucleus, MM; medial mammillary nucleus, PaV; paraventricular hypothalamic nucleus, PH; posterior hypothalamic area, SuMM; supramammillary nucleus.

**Table 5. Changes of Neural Activities in Brainstem of Aged BCAA Rats** (mCi/100g)

Brain Areas	Sham	Control	Sample
LPAG	74.0±1.8	51.9±2.2	64.6±3.2**
DR	85.7±3.0	55.6±2.9	70.6±3.1**
IP	105.5±4.9	72.2±2.3	84.4±3.9*
MnR	95.3±3.4	60.4±4.2	73.3±2.7*
MPn	76.8±2.7	50.5±2.3	59.9±2.4*
APT	86.1±3.6	68.1±2.8	70.5±4.0
SN	75.6±3.1	58.1±3.3	62.1±2.3
MG	109.8±3.9	74.9±2.0	86.2±3.2
DPAG	69.2±1.8	52.1±1.9	55.4±1.4
R	78.2±2.2	56.9±1.4	60.9±3.0
3n	86.8±3.6	64.6±2.4	72.3±2.3
LL	67.5±2.6	44.9±2.4	52.4±2.4
CIC	149.6±8.5	105.3±3.8	119.6±6.8
PnO	68.0±2.2	52.4±1.6	54.4±1.8
SO	89.8±3.4	78.3±3.8	79.8±2.6
PnC	63.8±3.0	55.5±2.7	55.8±2.8
RIP	71.6±3.2	54.4±2.5	57.2±2.5
RMg	58.8±2.4	42.7±2.0	47.0±1.9

Data demonstrated Mean ± Standard Error.

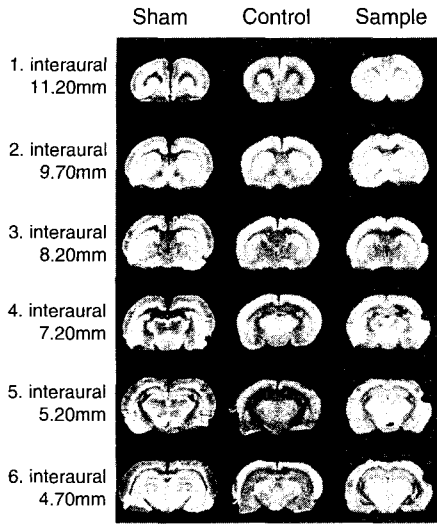
Sham; Sham operated group without hypotension and bilateral common carotid artery occlusion.

Control; Group operated with 40 mmHg of hypotension and bilateral common carotid artery occlusion for 8 minutes on aged rats.

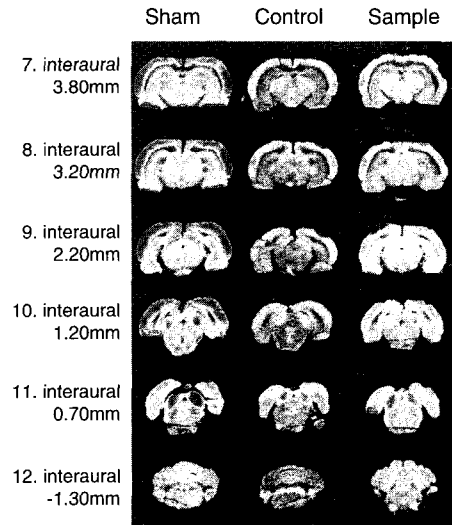
Sample; Group operated as same as control group and treated with *Yanggyuksanhwa-tang* (*Lianggesanhwo-tang*).

\*, statistical significance, \*,  $p<0.05$ , \*\*,  $p<0.01$ .

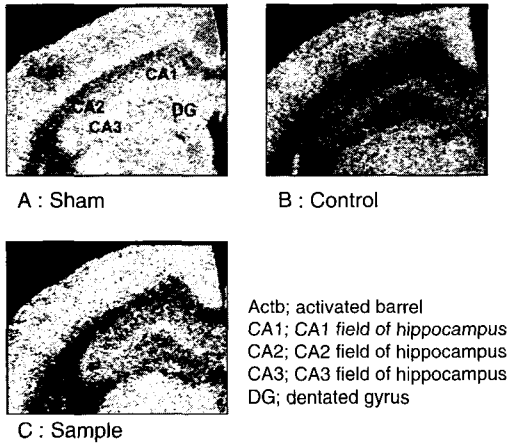
Abbreviations : 3n; oculomotor nucleus, APT; anterior pretectal nucleus, CIC; central nucleus of the inferior colliculus, DPAG; dorsal periaqueductal gray, DR; dorsal raphe nucleus, IP; interpeduncular nucleus, LL; lateral lemniscus, LPAG; lateral periaqueductal gray, MG; medial geniculate nucleus, MnR; median raphe nucleus, MPn; medial pontine nucleus, PnC; pontine reticular nucleus, caudal part, PnO; pontine reticular nucleus, oral part, R; red nucleus, RIP; raphe interpositus nucleus, RMg; raphe magnus nucleus, SN; substantia nigra, SO; supraoptic nucleus.



**Fig. 4.** Pseudocolored [<sup>14</sup>C]2-DG autoradiogram came from the rostral part of the brain in aged BCAA rats. Red color shows area with higher metabolic activity. Blue color shows area with lower metabolic activity.



**Fig. 5.** Pseudocolored [<sup>14</sup>C]2-DG autoradiogram came from the caudal part of the brain in aged BCAA rats. Red color shows area with higher metabolic activity. Blue color shows area with lower metabolic activity.

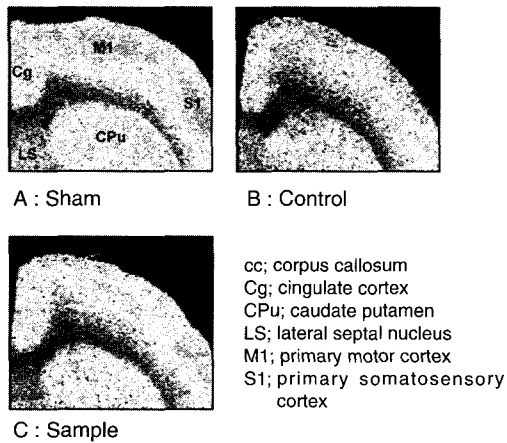


**Fig. 6.** Pseudocolored [<sup>14</sup>C]2-DG autoradiogram of hippocampus of aged BCAA rats. Red color shows area with higher metabolic activity. Blue color shows area with lower metabolic activity. Sham means sham operated group without hypotension and bilateral common carotid artery occlusion. Control means the group operated with 40 mmHg of hypotension and bilateral common carotid artery occlusion for 8 minutes on aged rats. Sample means the group operated as same as control group and treated with *Yanggyuksanhwa-tang* (*Lianggesanhuo-tang*).

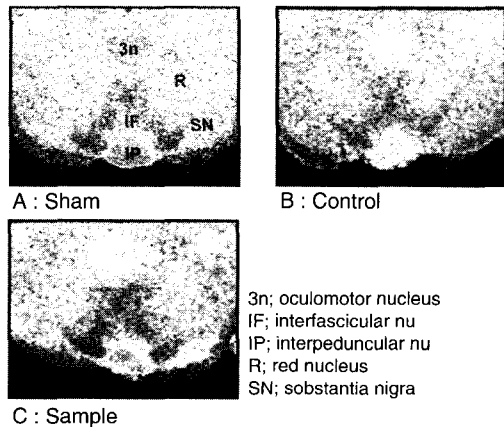
6. 뇌간 각 부위의 대사활성 변화

뇌간의 각 부위 중에서는 외측방중뇌수도 회백질 (가쪽바깥중뇌수도회색질, lateral periaqueductal gray) 과 배측방선핵 (등쪽솔기핵, dorsal raphe nucleus)에서 涼膈散火湯군은 대조군에 비하여  $p < 0.01$ 의 유의성 있는 대사활성의 증가를 나타내었다. 또한 각간핵 (다리사이핵, interpeduncular nucleus), 중앙방선핵 (가운데솔기핵, median raphe nucleus) 및 내측교핵 (안쪽 다리뇌핵, medial pontine nucleus)에서는 涼膈散火湯군은 대조군에 비하여  $p < 0.05$ 의 유의성 있는 대사활성의 증가를 나타내었다. 이 외에 동안신경핵 (눈돌림신경핵, oculomotor nucleus), 전피개핵 (앞덮개핵, anterior pretectal nucleus), 하구중심핵 (중심고랑핵, central nucleus of the inferior colliculus), 배측방중뇌수도 회백질 (등쪽수도관주위회색질, dorsal periaqueductal gray), 내측슬상핵 (안쪽무릎핵, medial geniculate nucleus), 뇌교망상핵 (다리뇌그늘핵, pontine reticular nucleus), 적핵 (적색핵, red nucleus), 대방선핵 (큰솔기핵, raphe magnus nucleus) 및 흑질

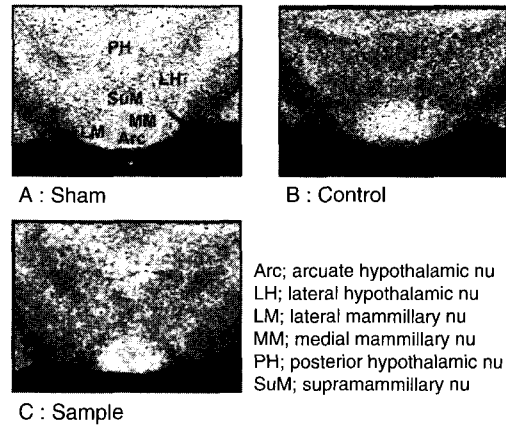




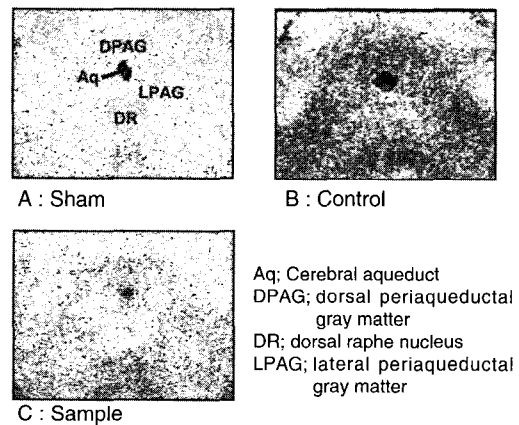
**Fig. 7.** Pseudocolored [<sup>14</sup>C]2-DG autoradiogram of cerebral cortex of aged BCAA rats. Red color shows area with higher metabolic activity. Blue color shows area with lower metabolic activity. Sham means sham operated group without hypotension and bilateral common carotid artery occlusion. Control means the group operated with 40 mmHg of hypotension and bilateral common carotid artery occlusion for 8 minutes on aged rats. Sample means the group operated as same as control group and treated with *Yanggyuksanhwa-tang* (*Liangesanhwo-tang*).



**Fig. 9.** Pseudocolored [<sup>14</sup>C]2-DG autoradiogram of upper-brainstem of aged BCAA rats. Red color shows area with higher metabolic activity. Blue color shows area with lower metabolic activity. Sham means sham operated group without hypotension and bilateral common carotid artery occlusion. Control means the group operated with 40 mmHg of hypotension and bilateral common carotid artery occlusion for 8 minutes on aged rats. Sample means the group operated as same as control group and treated with *Yanggyuksanhwa-tang* (*Liangesanhwo-tang*).



**Fig. 8.** Pseudocolored [<sup>14</sup>C]2-DG autoradiogram of hypothalamus of aged BCAA rats. Red color shows area with higher metabolic activity. Blue color shows area with lower metabolic activity. Sham means sham operated group without hypotension and bilateral common carotid artery occlusion. Control means the group operated with 40 mmHg of hypotension and bilateral common carotid artery occlusion for 8 minutes on aged rats. Sample means the group operated as same as control group and treated with *Yanggyuksanhwa-tang* (*Liangesanhwo-tang*).



**Fig. 10.** Pseudocolored [<sup>14</sup>C]2-DG autoradiogram of mid-brainstem of aged BCAA rats. Red color shows area with higher metabolic activity. Blue color shows area with lower metabolic activity. Sham means sham operated group without hypotension and bilateral common carotid artery occlusion. Control means the group operated with 40 mmHg of hypotension and bilateral common carotid artery occlusion for 8 minutes on aged rats. Sample means the group operated as same as control group and treated with *Yanggyuksanhwa-tang* (*Liangesanhwo-tang*).

(흑색질, substantia nigra) 등에서도 凉膈散火湯 투여에 의하여 통계학적 유의성은 없지만 대조군에 비하여 대사활성이 증가된 경향을 나타내었다. 그 구체적인 수치 자료들은 Table 5에서 보여주고 있다. (Table 5, Fig. 4,5,9,10 참조)

### 고 찰

뇌졸중 발생의 중요한 원인요소 중 하나가 노령이다<sup>20</sup>. 뇌졸중 환자에 대하여 CT scan으로 임상연구를 한 결과, 연령이 가장 영향이 큰 예후판정 지표라고 보고 되었다<sup>21</sup>. 건강한 사람에 있어서도 연령의 증가에 따라 기초뇌혈류가 감소됨이 보고 되어있고<sup>4</sup>, 뇌혈관에 경화가 있는 경우에는 이러한 연령에 따른 효과가 더욱 현저하다고 하였다<sup>5</sup>. 젊은 흰쥐와 노령 흰쥐의 국소 뇌허혈에 대한 연구에 의하면, 국소 뇌허혈 모형에서 뇌경색의 크기가 연령 의존적으로 증가한다고 하였으며<sup>22</sup>, 신경검사지표에 따른 신경학적 결함을 관찰한바 젊은 흰쥐에서는 즉시적이고 심한 손상 후에 회복기전이 진행되는 것에 비하여 노령 흰쥐에서는 손상이 지속적이고 회복기전이 제대로 진행되지 못하는 특징이 관찰되었다<sup>23</sup>. 이러한 결과는 각기 다른 방식의 뇌허혈 유발모형에서도 동일한 경향이 나타내었다.

뇌허혈에 대한 연령 증가가 미치는 영향을 연구한 결과들을 살펴보면 흰쥐의 실험 연구에 있어서도 인간에서와 같은 경향으로 연령의 증가에 따라 working memory 및 performance의 손상이 초래된다고 하였으며<sup>24</sup>, 5개월령과 19개월령 흰쥐에서 중대뇌동맥을 폐쇄하고 공간학습능력 (spatial learning; Morris' water maze), 사회적 행동양상 (social behavior), 후각학습능력 (olfactory learning), 탐구행동 (exploratory behavior) 및 일반운동능력 (motor function)을 관찰한바 늙은 흰쥐에서 인지능력이 감소하였으며, 민첩성의 감소함과 함께 덜 활동적인 경향을 나타낸다고 하였다<sup>25</sup>.

또한 늙은 흰쥐에서도 뇌허혈 후에 새로운 신경세포의 재생과정이 나타날 수 있다는 것을 관찰하기

위하여 어린 연령에 보다 특이성을 나타내는 microtubule-associated protein (MAP)인 1B와 성인에서 보다 더 특이성을 나타내는 adult-specific protein인 MAP2의 발현을 3개월령과 20개월령에서 비교한바 MAP1B과 MAP2 모두 연령증가에 따라 뇌해마에서 증가되는 것을 보여주었으며, 대뇌피질에서는 연령에 따라 정량적으로는 변화가 없었으나 구조적으로 MAP1B fibers가 더 두꺼워지고, MAP2 fibers는 더욱 확산되는 양상을 보여주었다고 하였다. 이러한 연구 결과는 노령의 뇌에서도 뇌허혈 후에 잠정적인 재생기능의 존재를 나타내는 결과라고 보고하였다<sup>26</sup>. 또한 일시적인 뇌허혈에 따른 glutamic acid decarboxylase (GAD)와 choline acetyltransferase (ChAT) 및 muscarinic binding (MusBnd)을 측정 한 결과 연령증가에 밀접히 관련된 결과를 나타내었으며, 이는 노령의 뇌가 뇌허혈에 더 손상받기 쉽다는 것을 보여주며, 또한 노령 뇌의 gamma-aminobutyric 및 cholinergic systems이 회복기능과 관련되어 있음을 나타낸다고 하였다<sup>27</sup>.

뇌조직의 세포외공간 (extracellular space)의 크기와 조성은 뇌신경세포의 활성 및 신경아교세포의 구조, 세포분열 및 기능과 밀접한 관련이 있으며, 반복적인 신경세포 활성의 촉진이나 경련, 무산소, 외상 및 염증 등의 각종 병리적인 상화에 따라 변화한다. 특히 중추신경계의 손상에 따른 신경세포의 부종은 세포외공간의 축소를 통하여 보상적으로 작용하게 된다. 이러한 신경아교세포의 반응이 연령의 증가와 관련되어 있을 것이며, 늙은 흰쥐에서 더 반응이 빠르다고 하였다<sup>28</sup>. 또한 중대뇌동맥의 폐쇄 후에 뇌경색부위에서 ss-amyloid precursor protein (ssAPP)과 ss-amyloid (Ass)의 축적은 늙은 흰쥐에서만 현저하다고 하였으며<sup>29</sup>, 뇌허혈 유발후 뇌의 choline acetyltransferase activity가 어린 흰쥐에서는 대뇌피질과 뇌해마에서 30%와 45% 감소하였으나 노령의 흰쥐에서는 55%와 79%가 감소하여 노령의 뇌가 뇌허혈 손상에 보다 더 민감하다고 하였다<sup>30</sup>.

늙은 흰쥐에서의 뇌허혈이 cytochrome oxidase를 감소를 심화시킨다고 하였다. 이는 신경세포의 에너지

지대사의 결함이 시각-공간 인지능력의 손상을 초래하는 결과를 보여주는 결과이다<sup>31)</sup>. 연령의 증가는 뇌의 glucose대사는 물론 에너지대사 전체와 관련된 모든 대사기전의 감소를 초래하여 생물학적인 기능의 감퇴를 나타내며<sup>32)</sup>, 젊은 뇌에 비하여 stree 조건에 잘 대처하지 못한다고 하였다<sup>33)</sup>. 그러므로 연령의 증가에 따라 뇌허혈에 따른 뇌경색의 크기가 증가한다고 하였다<sup>23)</sup>.

생리학적으로 뇌혈류와 소뇌혈류를 brain lactate, pyruvate 및 adenosine triphosphate 농도와 관련하여 측정된 결과 pyruvate와 lactate/pyruvate ratio가 늙은 흰쥐에서는 1.8배 증가한다고 하였다. 이것은 뇌허혈에 의하여 늙은 흰쥐에서는 뇌혈류의 누수현상이 있는 것을 나타낸다<sup>34)</sup>. 또한 심동박과 혈압을 조절하는 baroreceptor에 노령이 미치는 영향을 측정된 결과 노령 흰쥐의 총경동맥폐쇄에 따른 최고혈압의 유지는 chemoreceptor activation이나 aortic baroreceptors와는 별개로 작용하며, 노령은 심박동에 대한 baroreceptor control을 손상시키지만 혈압에 대한 baroreceptor control은 총경동맥폐쇄 후 초기반응에만 영향을 미치고 장기적인 반응에는 영향이 없다고 하였다<sup>35)</sup>. 해부학적으로는 대뇌피질의 뇌혈류 감소와 뇌 대사활성의 감소는 연령의 증가나 고혈압 유발 등과 같은 요인에 의한 circle of Willis의 동맥의 구조적인 변화에 관련되어 있다고 하였다<sup>36)</sup>.

뇌허혈과 관련하여 뇌의 에너지대사는 지금까지 우리가 알고 있는 것보다 훨씬 복잡하며, 알고 있는 지식 역시 완전하지 못하고 추정적인 것이 많다. 어떤 작용이 일어나는 바로 그 자리에서 작용의 정도 (rates)를 측정할 수 있는 방법이 없기 때문이며, 세포 수준의 공간적 해상도 (spatial resolution)와 수초이내의 시간적 해상도 (temporal resolution)를 갖는 측정 방법이 없기 때문이다<sup>1)</sup>. 이러한 제약에도 불구하고 2-DG autoradiography 방법을 통하여 뇌의 대사활성 변화를 시각화 할 수 있다<sup>9)</sup>. 뇌허혈에 연구에 있어서 2-DG 방법을 사용하여 가장 많이 연구된 분야는 정상적인 뇌 기능에서는 뇌의 glucose 대사와 뇌혈류가 긴밀한 상관관계 하에 있으나 뇌허혈 시에는 뇌의

glucose 대사 정도와 뇌혈류가 정확한 상관관계에 있지 않다는 것을 보고한 연구들이다<sup>2)</sup>.

2-DG 실험을 이용하여 뇌허혈에 대한 효능을 관찰한 연구로는 albumin 처치가 실험적인 traumatic brain injury에 대하여 효과적인 치료방법이 될 수 있다는 보고<sup>37)</sup>와 NMDA antagonist인 MK-801이 뇌허혈로 인하여 발생된 metabolic penumbra의 크기를 줄임으로써 신경보호작용이 있다는 것을 보여준 보고<sup>38)</sup>가 있다.

이러한 많은 뇌허혈에 대한 2-DG 실험의 대부분이 젊은 흰쥐를 사용한 연구들이다. 흰쥐에 뇌허혈을 유발하고 2-DG로 glucose 대사를 관찰한 연구는 Otori 등<sup>7)</sup>이 LCGU를 관찰한바 뇌허혈 유발 2일후에는 LCGU가 약 56-95% 감소하였고, 뇌허혈 유발 4주 후에는 약 95% 이상 회복된다는 것을 보고한바 있으며, Cada 등<sup>15)</sup>이 노령의 흰쥐에서 glucose 대사 능력과 뇌해마의 기능실조 및 인지행동과 운동기능 등의 상관관계가 보고된 바 있다. 한약물과 관련된 연구보고로는 인삼을 정상의 흰쥐에 투여한 결과 LCGU에 변화를 주지 못하였으나 뇌허혈이 유발되기 전에 일주일간 200 mg/kg/day씩 인삼을 복용한 흰쥐에서는 LCGU가 유의하게 개선되어 인삼이 일시적 전뇌허혈에 대하여 신경손상방어 효능이 있음을 보고<sup>10)</sup>한 연구가 유일하다.

노령의 흰쥐에 뇌허혈을 유발하고 한약물의 영향을 2-DG 실험을 통하여 관찰한 본 실험의 결과는 뇌 전체에서 측정되는 평균 보정방사능량은 Sham군에서  $86.6 \pm 2.3$  mCi/100g 이었으며, 대조군에서는  $59.7 \pm 2.1$  mCi/100g으로 현저한 대사활성의 감소를 나타내었고, 이에 비하여 凉膈散火湯군에서는  $73.0 \pm 3.2$  mCi/100g으로 대조군에 비하여 유의성 있는 대사활성의 증가를 나타내었다. 뇌허혈에 가장 민감한 반응을 나타내는 뇌 부위인 뇌해마 CA1, CA2, CA3 및 dentate gyrus의 보정방사능량은 Sham군에 비하여 대조군에서는 현저한 대사활성의 감소를 나타내었으며, 이에 비하여 凉膈散火湯군은 대조군에 비하여 CA1, CA2 및 CA3에서는 높은 유의성 있는 증가를, dentate gyrus에서도 유의성 있는 증가를 나타내었다.

2-DG autoradiography 실험 동안 자극을 받은 C열 수염의 지배구역인 활성화된 barrel과 그 주변부인 barrel 대뇌피질 및 체성감각피질에서 凉膈散火湯군은 대조군에 비하여 유의성 있는 대사활성의 증가를 나타내었다. 또한 대뇌피질의 일부분인 대상피질에서, 대뇌피질 하부 구조 중에서는 피각미상핵과 내측 중격핵에서 유의성 있는 대사활성의 증가가 나타났. 시상의 부위 중에서는 전복측시상핵에서만 유의성 있는 대사활성의 증가를 나타내었으며, 시상하부의 각 부위 중에서는 궁상핵에서 매우 유의성 있는 대사활성의 증가를 나타내었다. 또한 뇌간의 각 부위 중에서는 외측방중뇌수도 회백질과 배측 및 중앙봉선핵, 각간핵, 내측교핵 등에서 凉膈散火湯군은 대조군에 비하여 유의성 있는 대사활성의 증가를 나타내었다.

이러한 결과를 종합하면 凉膈散火湯은 뇌허혈에 의하여 저하된 뇌세포의 대사활성을 촉진시키는 작용이 있는 것을 보여주는 결과이며, 특히 뇌세포의 대사활성 촉진에 의하여 뇌허혈로 인하여 뇌해마에 유발되는 손상을 억제하는 것을 나타내는 결과로 생각된다. 또한 시상의 영역들은 뇌허혈에 대하여 2차적으로 손상이 일어나는 부위로 알려져 있다<sup>30)</sup>. 이러한 시상의 glucose 대사 저하에 대하여도 유의한 효능이 있었으며, 뇌경색의 시간적 확산에 관계되어 있는 궁상핵이나 방중뇌수도 회백질 등 각종 대뇌피질 하부 회백질의 대사 저하<sup>23)</sup>에 대하여도 유의한 glucose 대사의 촉진을 나타내었다.

이는 凉膈散火湯의 glucose 대사율 촉진 및 뇌허혈 손상의 방어기전은 뇌의 국소적 일부 영역에 선택적으로 작용하거나 특수한 방어기전의 유발에 의한 것이 아니라 뇌의 전체적인 에너지 대사율의 조절 및 기능 개선에 의한 것으로 생각된다. 또한 凉膈散火湯의 清熱 解鬱하는 작용이 단순히 체온의 저하나 에너지 대사 (metabolism)의 저하 등을 의미하는 것이 아니라 총체적인 에너지 대사율 (metabolic rate)의 균형적인 조절에 의하여 나타나는 것으로 생각된다. 그러나 본 결과만으로는 이러한 한의학적인 작용기전의 설명에 어려움이 있다. 또한 이 실험만으로는 중

풍에 사용되는 한약물의 효능이 실험동물로서 젊은 개체와 늙은 개체 사이에 존재할 수 있는 한약물 효능의 차이를 충분히 설명할 수는 없다. 이에 대하여는 보다 적합한 실험모델의 개발과 정밀한 연구가 더 많이 실시되어야 할 것으로 생각된다.

## 결론

저혈압 상태에서 양측 총경동맥을 일시적으로 폐쇄하는 뇌허혈 유발 방법과 뇌 대사활성을 영상자료로 만들 수 있는 [<sup>14</sup>C]2-deoxyglucose autoradiography 방법을 사용하여 18개월된 노령 흰쥐에서 뇌허혈에 따른 뇌 대사활성의 변화를 측정하고, 뇌졸중의 한방 임상에서 가장 빈번히 사용되는 처방 중 하나로 보고 되어있는 凉膈散火湯의 효능을 관찰한바 아래와 같은 결과를 얻었다.

凉膈散火湯은 뇌 전체에서 대조군에 비하여 유의성 있는 뇌 대사활성의 증가를 나타내었다. 凉膈散火湯은 뇌해마에서 대조군에 비하여 CA1, CA2, CA3 및 치상회에서 유의성 있는 뇌 대사활성의 증가를 나타내었다. 凉膈散火湯은 대뇌의 부위 중 활성화 barrel, barrel 대뇌피질, 체성감각피질, 대상피질, 피각미상핵 및 내측중격핵에서 대조군에 비하여 유의성 있는 뇌 대사활성의 증가를 나타내었다. 凉膈散火湯은 시상의 부위 중 전복측시상핵과 복측전시상핵에서 대조군에 비하여 유의성 있는 뇌 대사활성의 증가를 나타내었다. 凉膈散火湯은 시상하부의 각 부위 중 궁상핵, 후시상하구 및 내측유두체핵에서 대조군에 비하여 유의성 있는 뇌 대사활성의 증가를 나타내었다. 凉膈散火湯은 뇌간의 각 부위 중 외측방중뇌수도 회백질, 배측 및 중앙봉선핵, 각간핵 및 내측교핵에서 대조군에 비하여 유의성 있는 뇌 대사활성의 증가를 나타내었다.

이러한 결과를 종합하면 凉膈散火湯은 뇌허혈로 저하된 뇌세포의 에너지 대사율을 조절하는 작용에 의하여 뇌허혈 손상으로 유발되는 뇌경색을 줄이는 효능이 있는 것으로 생각된다.

### 참고문헌

- Ames A. CNS energy metabolism as related to function. *Brain Res Brain Res Rev.* 2000;34(1-2):42-68.
- Belayev L, Zhao W, Busto R, Ginsberg MD. Transient middle cerebral artery occlusion by intraluminal suture: I. Three-dimensional autoradiographic image-analysis of local cerebral glucose metabolism-blood flow interrelationships during ischemia and early recirculation. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1997;17(12):1266-80.
- Magistretti PJ, Pellerin L. Cellular mechanisms of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging. *Phil Trans R Soc Lond.* 1999;B354:1155-63.
- Ewing JR, Brown GC, Gdowski JW, Simkins R, Levine SR, Welch KMA. Stroke risk and age do not predict behavioral activation of brain blood flow. *Ann Neurol.* 1989;25:571-6.
- Shaw TG, Mortel KF, Meyer JS, Rogers RL, Hardenberg J, Cutaja MM. Cerebral blood flow changes in benign aging and cerebrovascular disease. *Neurology.* 1984;34:855-62.
- Cada A, de la Torre JC, Gonzalez-Lima F. Chronic cerebrovascular ischemia in aged rats: effects on brain metabolic capacity and behavior. *Neurobiology of Aging.* 2000;21:225-33.
- Otori T, Katsumata T, Katayama Y, Terashi A. Measurement of regional cerebral blood flow and glucose utilization in rat brain under chronic hypoperfusion conditions following bilateral carotid artery occlusion. Analyzed by autoradiographical methods. *Nippon Ika Daigaku Zasshi.* 1997;64(5):428-39.
- 박재인, 윤태영, 최중명, 박순영, 유동순. 최근 우리나라 뇌졸중의 역학적 양상에 관한 연구. *경희의대논문집.* 1993;18:157-68.
- Sokoloff L, Reirich M, Kennedy C, Des Rosiers MH, Patlak CS, Pettigrew KD, Sakurada O, Shinohara MC. The [<sup>14</sup>C] deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem.* 1977;28:897-916.
- Choi SR, Saji H, Iida Y, Magata Y, Yokoyama A. Ginseng pretreatment protects against transient global cerebral ischemia in the rat: measurement of local cerebral glucose utilization by [<sup>14</sup>C]deoxyglucose autoradiography. *Biol Pharm Bull.* 1996;19(4):644-6.
- 권도익, 고창남, 조기호, 기영석, 배형섭, 이경섭. 한방 병원 심계내과 입원 환자에 대한 임상연구. *경희의학.* 1996;12(2):200-13.
- 김진성, 송일병. 凉膈散火湯의 효능에 관한 실험적 연구. *경희한의대논문집.* 1984;7:273-85.
- 이기주, 김경요. 십이미관중탕, 凉膈散火湯, 형방사백산이 백서의 혈압 및 국소 뇌혈류량에 미치는 영향. *한국전통의학지.* 1999;9(2):259-68.
- 이재마. 東醫壽世保元. 서울:신일문화사. 1964:70.
- Chan PH, Kawase M, Murakami K, Chen SF, Li Y, Calagui B, Reola L, Carlson E, Epstein CJ. Overexpression of SOD1 in transgenic rats protects vulnerable neurons against ischemic damage after global cerebral ischemia and reperfusion. *J Neurosci.* 1998;18(20):8292-9.
- Sugawara T, Kawase M, Lewen A, Noshita N, Gasche Y, Fujimura M, Chan PH. Effect of hypotension severity on hippocampal CA1 neurons in a rat global ischemia model. *Brain Res.* 2000;877:281-7.
- Sohn NW, Greenberg JH, Hand CL. Chronic inhibition of NOS does not prevent plasticity of rat somatosensory(S1) cortex following deafferentation. *Brain Res.* 1999;816:396-404.
- 이동원, 이원철. 지주막하출혈에 의한 뇌저동맥의 형태학적 변화에 미치는 凉膈散火湯의 효과. *대한한의학회지.* 1999;20(2):146-56.
- 박재형, 김경요, 전병훈. 凉膈散火湯이 gold thioglucose로 유발된 백서의 비만증에 미치는 효과. *대한한의학회지.* 1996;17(2):145-60.
- 홍성범, 홍순용. 소양인에 응용되는 凉膈散火湯이 백서의 당뇨병에 미치는 영향. *사상의학회지.* 1991;3(1):201-17.
- Rasmussen D, Kohler O, Worm-Petersen S, Blegvad N, Jacobsen HL, Bergmann I, Egelblad M, Friis M, Nielsen NT. Computed tomography in prognostic stroke evaluation. *Stroke.* 1992;23:506-10.
- Kharlamov A, Kharlamov E, Armstrong DM. Age-dependent increase in infarct volume following photochemically induced cerebral infarction: putative role of astroglia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000;

- 55(3):B135-41.
23. Shapira S, Spir M, Wengier A, Grauer E, Kadar T. Aging has a complex effect of a rat model of ischemic stroke. *Brain Res.* 2002;925:148-58.
  24. Ordy JM, Thomas GJ, Volpe BT, Dunlap WP, Colombo PM. An animal model of human-type memory loss based on aging, lesion, forebrain ischemia, and drug studies with the rat. *Neurobiol Aging.* 1988;9(5-6):667-83.
  25. Andersen MB, Zimmer J, Sams-Dodd F. Specific behavioral effects related to age and cerebral ischemia in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1999;62(4):673-82.
  26. Popa-Wagner A, Schroder E, Schmoll H, Walker LC, Kessler C. Upregulation of MAP1B and MAP2 in the rat brain after middle cerebral artery occlusion: effect of age. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1999;19(4):425-34.
  27. Waller SB, Nyberg P, Dietz NJ. Temporal profile of neurochemical recovery following injury by transient cerebral ischemia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1995;50(5):B307-14.
  28. Sykova E, Mazel T, Simonova Z. Diffusion constraints and neuron-glia interaction during aging. *Exp Gerontol.* 1998;33(7-8):837-51.
  29. Popa-Wagner A, Schroder E, Walker LC, Kessler C. beta-Amyloid precursor protein and ss-amyloid peptide immunoreactivity in the rat brain after middle cerebral artery occlusion: effect of age. *Stroke.* 1998;29(10):2196-202.
  30. Nyberg P, Waller S. Age-dependent vulnerability of brain choline acetyltransferase activity to transient cerebral ischemia in rats. *Stroke.* 1998;29(4):495-500.
  31. de la Torre JC, Cada A, Nelson N, Davis G, Sutherland RJ, Gonzalez-Lima F. Reduced cytochrome oxidase and memory dysfunction after chronic brain ischemia in aged rats. *Neurosci Lett.* 1997;28;223(3):165-8.
  32. Hoyer S, Krier C. Ischemia and aging brain. Studies on glucose and energy metabolism in rat cerebral cortex. *Neurobiol Aging.* 1986;7(1):23-9.
  33. Hoyer S. Biologic plasticity of the aging brain. *J Gerontol.* 1986;19(3):162-8.
  34. He Z, Ibayashi S, Sugimori H, Fujii K, Sadoshima S, Fujishima M. Age-related ischemia in the brain following bilateral carotid artery occlusion-collateral blood flow and brain metabolism. *Neurochem Res.* 1997;22(1):37-42.
  35. Ferrari AU, Daffonchio A, Albergati F, Mancina G. Differential effects of aging on the heart rate and blood pressure influences of arterial baroreceptors in awake rats. *J Hypertens.* 1991;9(7):615-21.
  36. Kusuda K, Ibayashi S, Sadoshima S, Ishitsuka T, Fujishima M. Brain ischemia following bilateral carotid occlusion during development of hypertension in young spontaneously hypertensive rats-importance of morphologic changes of the arteries of the circle of Willis. *Angiology.* 1996;47(5):455-65.
  37. Ginsberg MD, Zhao W, Belayev L, Alonso OF, Liu Y, Loor JY, Busto R. Diminution of metabolism/blood flow uncoupling following traumatic brain injury in rats in response to high-dose human albumin treatment. *J Neurosurg.* 2001;94(3):499-509.
  38. Christensen T, Balchen T, Bruhn T, Diemer NH. Double-tracer autoradiographic study of protein synthesis and glucose consumption in rats with focal cerebral ischemia. *Neurol Res.* 1999;21(7):687-94.
  39. Myers R, Manjil LG, Frackowiak RS, Cremer JE. [<sup>3</sup>H]PK 11195 and the localisation of secondary thalamic lesions following focal ischaemia in rat motor cortex. *Neurosci Lett.* 1991;133(1):20-4.
  40. Doege CA, Kerskens CM, Romero BI, Brunecker P, Junge-Hulsing J, Muller B, Villringer A. MRI of small human stroke shows reversible diffusion changes in subcortical gray matter. *Neuroreport.* 2000;11(9):2021-4.