

# 清量化痰湯加味方이 局所腦血流量 및 平均血壓에 미치는 作用機轉 연구(IV)

정현우\* · 김천중

동신대학교 한의과대학 병리학교실

## The Mechanism Study of Cheonghunhwadam-tang Gamypang on the Regional Cerebral Blood Flow and Mean Arterial Blood Pressure in Rats(IV)

Hyun Woo Jeong\*, Cheon Joong Kim

Department of pathology, College of Oriental Medicine, Dongshin University

Cheonghunhwadam-tang(CHAT) have been used in oriental medicine for many centuries as a therapeutic agent of vertigo by wind, fire and phlegm. CTG was CHT adding Aurantii Fructus · Gastrodae Rhizoma. CTG was significantly increased regional cerebral blood flow(rCBF) in a dose-dependent, and CTG was decreased mean arterial blood pressure(MABP) compared with normal MABP(100%) in a low dosage, but was increased MABP in a dose-dependent, was aliked with normal MABP in a high-dosage. Therefore, purpose of this Study was to investigate experimental mechanism of CHTAG on the cerebral hemodynamics(rCBF, MABP) in rats. The changes of rCBF and MABP were determinated by Laser-Doppler Flowmetry(LDF). The results were as follows ; Pretreatment with indomethacin(3mg/kg, i.v.) was significantly inhibited CTG induced increase of rCBF and pretreated with propranolol(3mg/kg, i.v.) was inhibited CTG induced increase of rCBF, but pretreatment with methylene blue(10µg/kg, i.v.) was increased CTG induced increase of rCBF. Pretreatment with indomethacin was decreased CTG induced increase of MABP, but pretreatment with propranolol and methylene blue were increased CTG induced increase of MABP. This results suggest that the mechanism of CTG is mediated by cyclooxygenase.

Key words : Cheonghunhwadam-tang(清量化痰湯加味方), regional cerebral blood flow, BP, Laser-Doppler Flowmetry, cyclooxygenase

### 서 론

清量化痰湯은 導痰湯의 變方으로 風·火·痰으로 인한 眩暈을 치료한다<sup>1)</sup>하여 清量化痰湯 및 清量化痰湯에 서로 다른 약물을 배합하여 뇌혈류역학에 미치는 효과와 각각의 작용기전에 대한 연구를 진행하여 왔다. 그 결과 清量化痰湯은 교감신경 β수용체, cyclooxygenase 및 guanylate cyclase와 무관하게 뇌혈관의 운동성에 관여하여 rCBF를 증가시켰고<sup>2,3)</sup>, 枳殼과 天麻는 뇌혈관의 운동성보다는 심혈관계의 운동성에 관여하여 국소뇌혈류량을 증가시켰으며, 清量化痰湯에 枳殼과 天麻를 배합한 가미방은 清

量化痰湯과 같이 뇌연막동맥의 직경을 확장시킴으로써 뇌혈류량을 증가시켰고<sup>2)</sup>, 清量化痰湯에 荊芥를 배합한 가미방은 교감신경 β수용체나 cyclooxygenase와 관련하여 뇌연막동맥의 직경을 확장시킴으로써 뇌혈류량을 증가시켰다<sup>5)</sup>. 그러나 오히려 清量化痰湯에 天麻를 배합하면 guanylate cyclase와 관련하여 MABP와 rCBF를 감소시키고<sup>3)</sup>, 清量化痰湯에 枳殼을 배합하면 교감신경 β수용체, cyclooxygenase 및 guanylate cyclase와 관련하여 국소 뇌혈류량을 유의성있게 감소시켰다<sup>5)</sup>. 이와 같이 清量化痰湯 및 清量化痰湯에 서로 다른 약물을 배합하였을 경우 그 효능 및 작용기전들이 각기 달라져 清量化痰湯보다 뇌혈류역학 변동에 우수한 효과를 보인 清量化痰湯加枳殼·天麻를 배합한 가미방이 뇌혈류역학 변동에 미친 작용기전을 각종의 혈관이완억제제 및 차단제를 통하여 알아보고자 하였다.

\* 교신저자 : 정현우, 전남 나주시 대호동, 동신대학교 한의과대학  
· E-mail : hwdolsan@red.dongshinu.ac.kr · Tel : 061-330-3524  
· 접수 : 2003/04/22 · 수정 : 2003/06/09 · 채택 : 2003/07/23

## 재료 및 방법

### 1. 동물 및 약제

동물은 체중 300g내외의 웅성 Sprague-Dawley계 흰쥐를 항온함습 장치가 부착된 사육장에서 교형사료(삼양주식회사, Korea)와 물을 충분히 공급하면서 2주일 이상 실험실 환경에 적응시킨 후 사용하였다. 실험에 사용한 약제는 동신대학교 부속한방병원에서 구입하여 사용하였다. 淸暻化痰湯의 구성약물은 東醫寶鑑<sup>1)</sup>에 준하였으며, 그 구성약물 및 가미약물의 분량과 생약명<sup>6)</sup>은 다음과 같다.

Table 1. Prescription of Cheonghunhwadam-tang Gamyang

| 構成藥物  | 生藥名                       | 分量(g)                              |       |
|-------|---------------------------|------------------------------------|-------|
| 淸暻化痰湯 | 陳皮                        | CITRI PERICARPIUM                  | 3.750 |
|       | 半夏製                       | PINELLIAE RHIZOMA                  | 3.750 |
|       | 白茯苓                       | FORIA                              | 3.750 |
|       | 枳實                        | AURANTII IMMATURUS FRUCTUS         | 2.625 |
|       | 白朮                        | ATRACTYLODIS MACROCEPHALAE RHIZOMA | 2.625 |
|       | 川芎                        | CNIDII RHIZOMA                     | 1.875 |
|       | 黃芩                        | SCUTELLARIAE RADIX                 | 1.875 |
|       | 白芷                        | ANGELICAE DAHURICAE RADIX          | 1.875 |
|       | 羌活                        | NOTOPTERYGII RHIZOMA               | 1.875 |
|       | 人參                        | GINSENG RADIX                      | 1.875 |
|       | 南星炮                       | ARISAEMATIS RHIZOMA                | 1.875 |
|       | 防風                        | LEDEBOURIELLAE RADIX               | 1.875 |
|       | 細辛                        | ASARI HERBA CUM RADICE             | 1.125 |
|       | 黃連                        | COPTIDIS RHIZOMA                   | 1.125 |
| 甘草    | GLYCYRRHIZAE RADIX        | 1.125                              |       |
| 生薑    | ZINGIBERIS RHIZOMA RECENS | 3.750                              |       |
| 總量    |                           | 36.75                              |       |
| 加味    | 枳殼                        | AURANTII FRUCTUS                   | 3.750 |
|       | 天麻                        | GASTRODAE RHIZOMA                  | 3.750 |

### 2. 감액의 조제

CTG 2첩분량(88.5g)을 각각 3,000ml 환저 플라스크에 증류수 1,500ml와 함께 넣어 120분간 가열한 다음 전탕액을 여과하여 여과한 뒤 5,000rpm으로 30분간 원심분리기(VS 6000CFN, vision, Korea)로 원심분리한 후 rotary vacuum evaporator (EYELA, Japan)에 넣어 감압농축하여 농축액 88.5ml를 만들었다.

### 3. 국소뇌혈류량 측정<sup>7)</sup>

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 CTG를 농도별(0.01mg/kg~10.0mg/kg)로 투여하면서 변동되는 국소뇌혈류량(regional Cerebral Blood Flow, rCBF)을 30분간씩 관찰하였다.

### 4. 평균혈압 측정<sup>7)</sup>

동물을 urethane(750mg/kg, i.p.)으로 마취시킨 후 체온을 37~38℃로 유지할 수 있도록 heat pad위에 양위위로 고정시켰다. 평균혈압(Mean arterial blood pressure, MABP) 변동은 동물의 대퇴동맥에 삽입된 polyethylene tube에 연결된 pressure transducer(Grass, U.S.A.)를 통하여 MacLab과 Macintosh computer로 구성된 data acquisition system에 CTG를 농도별(0.01mg/kg~10.0mg/kg)로 투여하면서 30분간씩 관찰하였다.

### 5. 작용기전

CTG가 rCBF 및 MABP에 미친 작용기전을 알아보기 위하여 교감신경 β수용체의 봉쇄약물인 propranolol(3mg/kg, i.v., PPN)<sup>8)</sup>, prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase의 억제제 indomethacin(3mg/kg, i.v., IDN)<sup>8)</sup> 그리고 3',5'-cyclic guanosine monophosphate(cGMP)의 생성효소인 guanylate cyclase의 억제제 methylene blue(10mg/kg, i.v., MTB)<sup>8)</sup>를 전처치한 후 CTG를 농도별(0.01~10.0mg/kg)로 투여한 다음 변동되는 rCBF 및 MABP를 30분간씩 관찰하였다.

### 6. 통계처리<sup>9)</sup>

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

## 실험성적

### 1. Propranolol 전처치 후 淸暻化痰湯加味方 투여로 변동된 국소뇌혈류량의 작용기전

CTG 투여로 변동된 rCBF의 작용기전을 알아보기 위하여 교감신경 β수용체의 봉쇄약물인 PPN(3mg/kg, i.v.)을 전처치한 후 CTG를 농도별(0.01mg/kg, 0.1mg/kg, 1.0mg/kg, 10.0mg/kg)로 투여한 다음 변동되는 rCBF를 관찰하였다(Fig. 1).

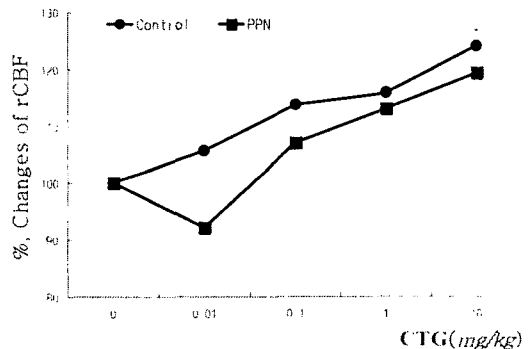


Fig. 1. Effects of pretreatment PPN on the CTG-induced rCBF by injected dose in normal rats. CTG : Cheonghunhwadam-tang adding Aurantii Fructus · Gastrodae Rhizoma extract, PPN : propranolol(3mg/kg, i.v.), Control : CTG injected group, 0 : After PPN treated, CTG non-treated group during 30 min, 0.01 : After PPN treated, CTG 0.01mg/kg(i.v.) injected group during 30 min, 0.1 : After PPN treated, CTG 0.1mg/kg(i.v.) injected group during 30 min, 1 : After PPN treated, CTG 1.0mg/kg(i.v.) injected group during 30 min, 10 : After PPN treated, CTG 10.0mg/kg(i.v.) injected group during 30 min, rCBF : regional cerebral blood flow. \* : Statistically significance compared with 0 group(\* : P<0.05).

정상동물의 rCBF를  $100.00 \pm 0.03(\%)$ 로 환산하고, CTG를 농도별로 투여하였을 때 증가되었던 rCBF( $105.65 \pm 0.07\%$ ,  $113.64 \pm 0.07\%$ ,  $115.83 \pm 0.08\%$ ,  $124.05 \pm 0.06\%$ )를 대조군으로 하였다. PPN을 전처치한 후 CTG를 투여하지 않았을 때의 rCBF를  $100.00 \pm 0.07(\%)$ 로 환산하였을 때 CTG를 농도별로 투여한 결과 rCBF는 각각  $92.12 \pm 0.06(\%)$ ,  $107.01 \pm 0.08(\%)$ ,  $113.04 \pm 0.07(\%)$ ,  $119.32 \pm 0.08(\%)$ 로 농도의존적으로 증가되었으나 대조군에 비해서는 감소현상을 나타내었다.

2. Indomethacin 전처치 후 清化痰湯加味方 투여로 변동된 국소뇌혈류량의 작용기전

CTG 투여로 변동된 rCBF의 작용기전을 알아보기 위하여 cyclooxygenase의 억제제인 IDN( $3\text{mg}/\text{kg}$ , i.v.)을 전처치한 후 CTG를 농도별( $0.01\text{mg}/\text{kg}$ ,  $0.1\text{mg}/\text{kg}$ ,  $1.0\text{mg}/\text{kg}$ ,  $10.0\text{mg}/\text{kg}$ )로 투여한 다음 변동되는 rCBF를 관찰하였다(Fig. 2). 정상동물의 rCBF를  $100.00 \pm 0.03(\%)$ 로 환산하고, CTG를 농도별로 투여하였을 때 증가되었던 rCBF( $105.65 \pm 0.07\%$ ,  $113.64 \pm 0.07\%$ ,  $115.83 \pm 0.08\%$ ,  $124.05 \pm 0.06\%$ )를 대조군으로 하였다. IDN을 전처치한 후 CTG를 투여하지 않았을 때의 rCBF를  $100.00 \pm 0.07(\%)$ 로 환산하였을 때 CTG를 농도별로 투여한 결과 rCBF는 각각  $89.54 \pm 0.06(\%)$ ,  $103.36 \pm 0.07(\%)$ ,  $110.52 \pm 0.06(\%)$ ,  $112.27 \pm 0.07(\%)$ 로 농도의존적으로 증가되었으나 대조군에 비해서는 유의성( $P < 0.05$ )있게 감소현상을 나타내었다.

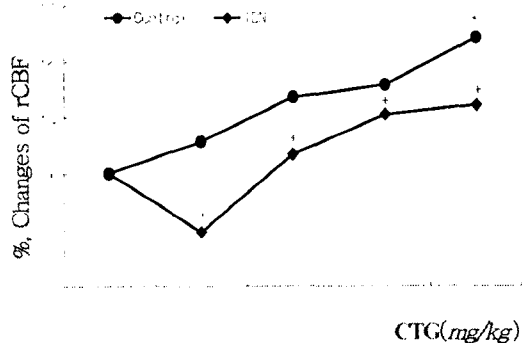


Fig. 2. Effects of pretreatment IDN on the CTG-induced rCBF by injected dosage in normal rats. IDN : indomethacin( $3\text{mg}/\text{kg}$ , i.v.). 0 : After IDN treated, CTG non-treated group during 30 min, 0.01 : After IDN treated, CTG  $0.01\text{mg}/\text{kg}$ (i.v.) injected group during 30 min, 0.1 : After IDN treated, CTG  $0.1\text{mg}/\text{kg}$ (i.v.) injected group during 30 min, 1 : After IDN treated, CTG  $1.0\text{mg}/\text{kg}$ (i.v.) injected group during 30 min, 10 : After IDN treated, CTG  $10.0\text{mg}/\text{kg}$ (i.v.) injected group during 30 min, Other legends are the same as Fig. 1. \* : Statistically significance compared with Control group(+ :  $P < 0.05$ ).

3. Methylene blue 전처치 후 清化痰湯加味方 투여로 변동된 국소뇌혈류량의 작용기전

CTG 투여로 변동된 rCBF의 작용기전을 알아보기 위하여 cGMP의 생성효소인 guanylate cyclase의 억제제 MTB( $10\mu\text{g}/\text{kg}$ , i.v.)를 전처치한 후 CTG를 농도별( $0.01\text{mg}/\text{kg}$ ,  $0.1\text{mg}/\text{kg}$ ,  $1.0\text{mg}/\text{kg}$ ,  $10.0\text{mg}/\text{kg}$ )로 투여한 다음 변동되는 rCBF를 관찰하였다(Fig. 3). 정상동물의 rCBF를  $100.00 \pm 0.03(\%)$ 로 환산하고, CTG를 농도별로 투여하였을 때 증가되었던 rCBF( $105.65 \pm 0.07\%$ ,  $113.64 \pm 0.07\%$ ,

$115.83 \pm 0.08\%$ ,  $124.05 \pm 0.06\%$ )를 대조군으로 하였다. MTB를 전처치한 후 CTG를 투여하지 않았을 때의 rCBF를  $100.00 \pm 0.03(\%)$ 로 환산하였을 때 CTG를 농도별로 투여한 결과 rCBF는 각각  $101.94 \pm 0.12(\%)$ ,  $112.46 \pm 0.17(\%)$ ,  $140.42 \pm 0.20(\%)$ ,  $151.13 \pm 0.20(\%)$ 로 농도의존적으로 대조군보다 증가되었다.

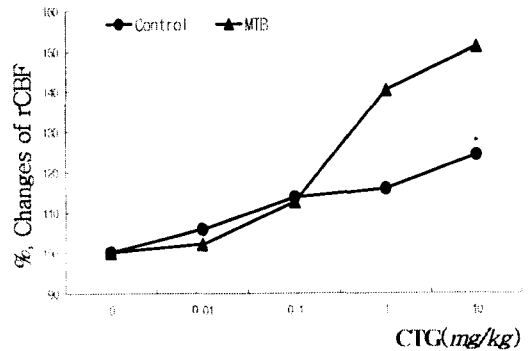


Fig. 3. Effects of pretreatment MTB on the CTG-induced rCBF by injected dosage in normal rats. MTB : methylene blue( $10\mu\text{g}/\text{kg}$ , i.v.). 0 : After MTB treated, CTG non-treated group during 30 min, 0.01 : After MTB treated, CTG  $0.01\text{mg}/\text{kg}$ (i.v.) injected group during 30 min, 0.1 : After MTB treated, CTG  $0.1\text{mg}/\text{kg}$ (i.v.) injected group during 30 min, 1 : After MTB treated, CTG  $1.0\text{mg}/\text{kg}$ (i.v.) injected group during 30 min, 10 : After MTB treated, CTG  $10.0\text{mg}/\text{kg}$ (i.v.) injected group during 30 min, Other legends are the same as Fig. 1.

4. Propranolol 전처치 후 清化痰湯加味方 투여로 변동된 평균혈압의 작용기전

CTG 투여로 변동된 MABP의 작용기전을 알아보기 위하여 PPN을 전처치한 후 CTG를 농도별로 투여한 다음 변동되는 MABP를 관찰하였다(Fig. 4). 정상동물의 MABP를  $100.00 \pm 0.05(\%)$ 로 환산하고, CTG를 농도별로 투여하였을 때 감소후 증가되어 정상시와 유사했던 MABP( $95.58 \pm 0.07\%$ ,  $96.51 \pm 0.07\%$ ,  $98.19 \pm 0.05\%$ ,  $102.21 \pm 0.06\%$ )를 대조군으로 하였다. PPN을 전처치한 후 CTG를 투여하지 않았을 때의 MABP를  $100.00 \pm 0.06(\%)$ 로 환산하였을 때 CTG를 농도별로 투여한 결과 MABP는 각각  $101.16 \pm 0.04(\%)$ ,  $107.07 \pm 0.06(\%)$ ,  $113.72 \pm 0.05(\%)$ ,  $115.51 \pm 0.05(\%)$ 로 농도의존적으로 대조군보다 유의성( $P < 0.05$ )있게 증가되었다.

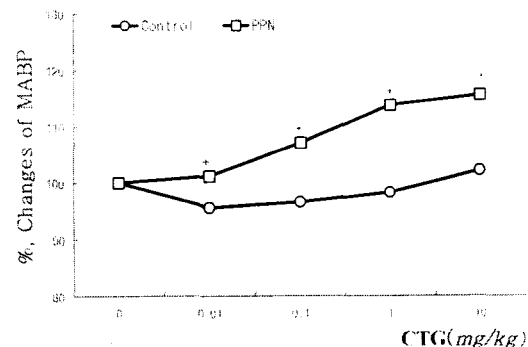


Fig. 4. Effects of pretreatment PPN on the CTG-induced MABP by injected dosage in normal rats. MABP : mean arterial blood pressure. Other legends are the same as Fig. 1. + : Statistically significance compared with Control group(+ :  $P < 0.05$ ).

5. Indomethacin 전처치 후 淸暈化痰湯加味方 투여로 변동된 평균혈압의 작용기전

CTG 투여로 변동된 MABP의 작용기전을 알아보기 위하여 IDN을 전처치한 후 CTG를 농도별로 투여한 다음 변동되는 MABP를 관찰하였다(Fig. 5). 정상동물의 MABP를 100.00±0.05(%)로 환산하고, CTG를 농도별로 투여하였을 때 감소후 증가되어 정상시와 유사했던 MABP(95.58±0.07%, 96.51±0.07%, 98.19±0.05%, 102.21±0.06%)를 대조군으로 하였다. IDN을 전처치한 후 CTG를 투여하지 않았을 때의 MABP를 100.00±0.09(%)로 환산하였을 때 CTG를 농도별로 투여한 결과 MABP는 각각 96.94±0.10(%), 94.99±0.09(%), 92.89±0.09(%), 91.92±0.08(%)로 농도의존적으로 감소되었다.

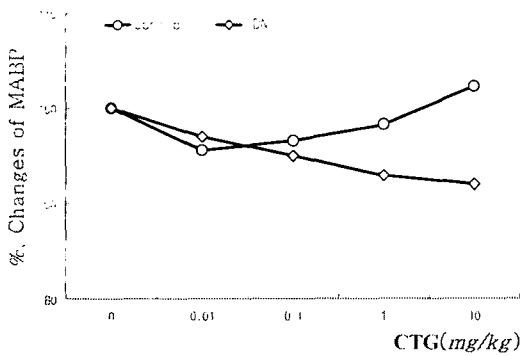


Fig. 5. Effects of pretreatment IDN on the CTG-induced MABP by injected dosage in normal rats. Other legends are the same as Fig. 1, 2, 4

6. Methylene blue 전처치 후 淸暈化痰湯加味方 투여로 변동된 평균혈압의 작용기전

CTG 투여로 변동된 MABP의 작용기전을 알아보기 위하여 MTB를 전처치한 후 CTG를 농도별로 투여한 다음 변동되는 MABP를 관찰하였다(Fig. 6).

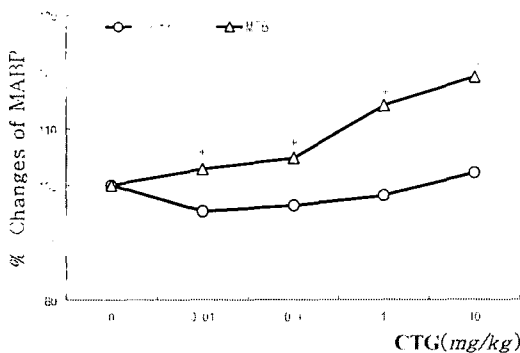


Fig. 6. Effects of pretreatment MTB on the CTG-induced MABP by injected dosage in normal rats. Other legends are the same as Fig. 1, 3, 4 + : Statistically significance compared with Control group(+ : P<0.05).

정상동물의 MABP를 100.00±0.05(%)로 환산하고, CTG를 농도별로 투여하였을 때 감소후 증가되어 정상시와 유사했던 MABP(95.58±0.07%, 96.51±0.07%, 98.19±0.05%, 102.21±0.06%)를 대조군으로 하였다. PPN을 전처치한 후 CTG를 투여하

지 않았을 때의 MABP를 100.00±0.07(%)로 환산하였을 때 CTG를 농도별로 투여한 결과 MABP는 각각 102.88±0.09(%), 104.75±0.07(%), 113.93±0.06(%), 119.00±0.07(%)로 농도의존적으로 대조군보다 유의성(P<0.05)있게 증가되었다.

고 찰

뇌혈류는 전체적으로 분당 700~840ml가 흐르는데, 뇌혈류량은 뇌관류압에 비례하고 뇌혈관저항에 반비례한다. 그 중 뇌관류압은 생리적 상태하에서는 뇌정맥압이 대단히 낮아 주로 평균동맥압(혈압)에 비례하고, 뇌혈관저항은 혈액의 점도, 뇌혈관의 길이에 비례하며 뇌혈관직경의 4승에 반비례한다. 그렇기 때문에 뇌혈관의 저항은 주로 뇌혈관의 직경에 큰 영향을 받는다. 또한 혈압은 심장의 박동과 수축력, 말초혈관, 평활근의 긴장도, 체액의 양과 조성, 자율신경의 활성 및 renin, angiotensin을 포함한 각종 hormone과 생체내 내인성 활성물질 등에 의해 조절된다<sup>10-12</sup>. 그리하여 혈압이 하강하면 정상혈류를 유지하기 위하여 뇌혈관은 확장되고, 혈압이 상승하면 반대로 뇌혈관은 수축하게 된다<sup>13</sup>. 혈관확장에 관여하는 인자로는 혈류변화와 혈관내피세포에서 유리되는 prostaglandin, endothelium-derived relaxing factor(EDRF) 및 교감신경계 β수용체 등이 있는데, 현재까지 알려진 EDRF로는 nitric oxide(NO) 등이 있다<sup>8,14</sup>. NO는 L-arginine에 NO-synthase(NOS)가 작용하여 생성되는 것으로 constitutive NOS(cNOS)와 inducible NOS(iNOS)가 있으며, cNOS는 혈관내피세포나 뇌 등에서 많이 발견된다<sup>15</sup>. cNOS는 주위의 혈소관에 작용하여 혈소관내 세포전령 분자물질인 cGMP 양을 증가시키고, 그의 생성효소인 guanylate cyclase의 활성화를 꾀함으로써 혈관의 내피세포나 혈소관끼리의 부착 및 응집을 억제시키기 때문에 guanylate cyclase는 혈관을 이완시키는 작용을 한다<sup>16-21</sup>. Prostaglandin은 renin-angiotensin계에 작용하는 약물로 자궁근을 수축시키고, 위산의 분비를 억제하며, 혈관이완작용과 함께 혈압강하작용을 하고, 아드레날린성 약물인 교감신경 β수용체는 혈관을 확장시키는 동시에 심근의 수축력을 증가시킨다<sup>8</sup>. 이러한 혈관확장에 관여하는 인자들을 억제할 수 있는 약물로는 여러 가지가 있지만 그 중에서도 PPN<sup>8</sup>)은 교감신경 β수용체의 봉쇄약물로 심장박동수와 심근수축력을 감소시켜 관상동맥으로 흐르는 혈류량과 심박출량을 줄이고, 혈압을 하강시키기 때문에 고혈압이나 부정맥, 협심증 예방 등에 사용되며, IDN<sup>22</sup>)은 prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase를 억제하는 약물이고, MTB<sup>23</sup>)는 cGMP의 생성효소인 guanylate cyclase를 억제하는 약물이다.

淸暈化痰湯은 導痰湯의 變方으로 風·火·痰으로 인한 眩暈을 치료한다<sup>1</sup>)하였고, 최근 康<sup>24</sup>)은 淸暈化痰湯이 자율신경부조화나 중추신경성 어지럼증에도 사용할 수 있다하여 淸暈化痰湯 및 淸暈化痰湯에 枳殼·天麻·荊芥를 서로 달리 배합하여 뇌혈류역학 변동에 미치는 효과와 각각의 작용기전에 대한 연구를 진행하여 왔다. 먼저 淸暈化痰湯은 뇌혈관의 운동성, 즉 뇌혈관의 직경을 확장시킴으로써 국소뇌혈류량을 증가시켰고, 枳殼과 天麻

는 뇌혈관의 운동성보다는 심혈관계의 운동성, 즉 평균혈압, 심근수축력, 심박동수에 영향을 미쳐 국소뇌혈류를 증가시켰으며, 清暈化痰湯에 枳殼과 天麻를 배합한 가미방은 枳殼과 天麻의 작용과는 달리 清暈化痰湯과 같이 뇌연막동맥의 직경을 확장시킴으로써 뇌혈류를 증가시켰을 뿐만아니라 뇌혈류량의 증가폭도 清暈化痰湯보다 더욱 유의성있게 증가되었다<sup>2)</sup>. 清暈化痰湯에 荊芥를 배합한 가미방의 효과 및 작용기전에 있어서는 清暈化痰湯加荊芥가 교감신경 β수용체나 cyclooxygenase와 관련하여 뇌연막동맥의 직경을 확장시킴으로써 뇌혈류를 증가시켰으며, 이와같은 결과는 清暈化痰湯加枳殼·天麻의 효능보다 더욱 우수하였다<sup>3)</sup>.

한편, 清暈化痰湯과 清暈化痰湯加天麻를 이용한 연구에서 清暈化痰湯은 교감신경 β수용체, cyclooxygenase 및 guanylate cyclase와 무관하게 작용하여 rCBF를 증가시켰지만 清暈化痰湯加天麻는 guanylate cyclase와 작용하여 MABP와 rCBF를 감소시켰고<sup>3)</sup>, 清暈化痰湯加枳殼은 평균혈압에 영향을 주지 않으면서 교감신경 β수용체, cyclooxygenase 및 guanylate cyclase와 관련하여 국소뇌혈류를 유의성있게 감소시켰다<sup>3)</sup>. 이와 같이 清暈化痰湯 및 清暈化痰湯에서 서로 다른 약물을 배합하였을 때 그 효능 및 작용기전들이 각각 달라지는 것을 알 수 있었다. 이에 清暈化痰湯보다 뇌혈류역학 변동에 우수한 효과를 보인 清暈化痰湯加枳殼·天麻를 배합한 가미방을 만들어 뇌혈류역학 변동에 미친 작용기전을 알아보려고 하였다. 그 결과 CTG 투여로 증가되었던 rCBF는 교감신경 β수용체의 봉쇄약물인 PPN을 전처치하였을 때 감소되었고, cyclooxygenase의 억제제인 IDN을 전처치하였을 때는 PPN처리시와 같은 감소현상을 나타내었지만 유의성이 인정되었다. 그러나 cGMP의 생성효소인 guanylate cyclase의 억제제 MTB를 전처치하였을 때는 CTG 투여로 증가되었던 rCBF보다 더욱 증가되었다. 그리하여 CTG의 작용기전은 교감신경 β수용체 및 cyclooxygenase, 그중에서도 특히 cyclooxygenase와 관련하여 뇌연막동맥의 직경을 확장시킴으로써 국소뇌혈류를 증가시킨 것으로 생각된다. 한편, CTG 투여로 감소되었다가 투여농도에 의존하여 증가되기 시작하여 고농도 투여시에 정상동물의 MABP와 유사한 결과를 나타낸 MABP의 변화는 PPN과 MTB를 전처치하였을 때 유의성있게 증가되었지만 IDN을 전처치하였을 때는 농도의존적으로 감소되었다. 이는 CTG 투여농도에 의존해 증가되었던 MABP가 감소된 것은 IDN만을 전처치하였을 때이었기 때문에 rCBF의 작용기전과 같이 CTG는 cyclooxygenase와 가장 관련이 있는 것으로 생각된다.

이상의 결과에서 볼 수 있듯이 CTG의 작용기전은 cyclooxygenase와 관련되어 뇌연막동맥의 직경을 확장시키고, 이로써 국소뇌혈류량이 증가된 것으로 생각된다. 또한 清暈化痰湯 및 각기 다른 약물을 배합한 가미방의 뇌혈류역학 변동의 작용기전이 각기 달라졌기 때문에 임상치료를 대표방제를 선택했다 하더라도 약물을 가미할 때는 약물의 효과보다는 우선적으로 방제와 배합약물간의 상관성이나 약물의 配伍 등을 먼저 생각해야 할 것으로 생각된다.

## 결론

清暈化痰湯 및 清暈化痰湯에 약물 배합을 각기 달리하였을 때 그 효능 및 작용기전들이 각각 달라져 清暈化痰湯加枳殼·天麻를 배합한 가미방을 만들어 뇌혈류역학 변동에 미친 작용기전을 알아보았다. CTG 투여로 증가되었던 rCBF는 PPN을 전처치하였을 때 감소되었고, IDN을 전처치하였을 때는 유의성있게 감소되었으나 MTB를 전처치하였을 때는 더욱 증가되었다. CTG 투여로 감소되었다가 투여농도에 의존하여 증가되기 시작하여 고농도 투여시에는 정상동물의 MABP와 유사한 결과를 나타낸 MABP의 변화는 PPN과 MTB를 전처치하였을 때 유의성 있게 증가되었지만 IDN을 전처치하였을 때는 농도 의존적으로 감소되었다.

이상의 결과에서 볼 수 있듯이 CTG의 작용기전은 cyclooxygenase와 관련되어 뇌연막동맥의 직경을 확장시키고, 이로써 국소뇌혈류량이 증가되는 것으로 생각된다.

## 참고문헌

- 許 浚 : 東醫實錄, p. 202, 南山堂, 서울, 1983.
- 김천중, 조수인, 정현우 : 청혼화담탕이 국소뇌혈류량에 미치는 실험적 연구, 동의생리병리학회지 16(2) : 316~321, 2002.
- 정현우, 이금수, 양기호 : 청혼화담탕 및 청혼화담탕가천마에 의한 뇌혈류역학의 작용기전에 대한 비교연구, 동의생리병리학회지 16(6) : 1127~1133, 2002.
- 민병일, 임광모, 정현우 : 청혼화담탕가형개로 인해 변동된 국소뇌혈류량 및 평균혈압의 작용기전, 동의생리병리학회지 16(4) : 701~706, 2002. 8.
- 鄭鉉雨, 盧永浩, 金天中 : 清暈化痰湯加味方이 局所腦血流量 및 平均血壓에 미치는 實驗的 研究(III), 東醫生理病理學會誌 17(3) : 746~750, 2003.
- 全國韓醫科大學 本草學教授 共編 : 本草學, pp. 128~129, 136~137, 302~304, 347~349, 351~352, 448~451, 536~537, 540~541, 永林社, 서울, 1999.
- 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.
- 김경환 : 이우주의 약리학 강의(제4판), pp. 82, 146, 355, 397, 404, 432~442, 의학문화사, 서울, 1998.
- Snedecor, G.H. and Cochran, W.G. : Statistical Methods, 6th ed. Amos, Iowa State Univ., 1967.
- 서울대학교 의과대학 내과학교실편 : 내과학, pp. 146~158, 군자출판사, 서울, 1996.
- 李文鎬, 金鍾暉, 許仁穆 : 內科學(上), pp. 77~81, 學林社, 서울, 1986.
- 金祐謙 : 인체의 생리, pp. 30~47, 107~118, 서울대학교 출판부, 서울, 1985.
- 대한신경외과학회 : 신경외과학, pp. 150~156, 275~276, 중앙문화사, 서울, 1998.

14. 성호경 : 생리학(제6판), p. 110, 의학문화사, 서울, 1996.
15. Nathan, C. : Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells, *FASEB J.* 6 : 3051~3064, 1992.
16. 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.
17. Hibbs, J.B., Taintor, R.R., Vavrin, Z. and Rachlin, E.M. : Nitric oxide ; A cytotoxic and activated macrophage effector molecule, *Boichem Biophysic Res Commun* 157 : 87~94, 1988.
18. 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.
19. Palmer, P.M.J., Ferrige, A.G. and Moncada, S. : Nitric oxide release accounts for the biology activity of endothelium derived relaxing factor, *Nature* 327 : 524~526, 1990.
20. Shibuki, K. and Okada, D. : Endogenous nitric oxide release required for long term synaptic depression in the cerebellum, *Nature* 349 : 326~328, 1991.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 康舜洙 : 바른 方劑學, pp. 336~337, 大星文化社, 서울, 1996.