

천마를 이용한 뇌혈관성 질환의 예방을 위한
양생약선(養生藥膳)의 개발을 위한 연구
(1) 천마 열수 추출물이 국소 뇌혈류량과 혈압에 미치는 영향

박성혜^{1*} · 신미경² · 한종현¹

¹원광대학교 한의학전문대학원 한약자원개발학과, ²원광대학교 생활과학대학 식품영양학과

Study on the *Gastrodiae rhizoma* as Applications in YackSun(Medicated Diets)
for Preventing of Cerebral Cardiovascular Disease
(1) Effects of *Gastrodiae rhizoma* on the Regional Cerebral Blood Flow
and Blood Pressure

Sung-Hye Park^{1*}, Mee-Kyung Shin² and Jong-Hyun Han¹

¹Dept. of Herbal Resources, Professional Graduate School of Oriental Medicine, Wonkwang University, Iksan 570-749, Korea

²Dept. of Food and Nutrition, Wonkwang University, Iksan 570-749, Korea

Abstract

This study was performed to provide basic data that predict the usefulness of *Gastrodiae rhizoma* as food materials for oriental medicinal cuisine(YakSun). We measured the changes of regional cerebral blood flow(rCBF) and blood pressure(BP) in rats, following the intravenous injection of *Gastrodiae rhizoma* water extract. The measurement was continually monitored by laser-doppler flowmeter and pressure transducer in anesthetized adult Sprague-Dawley rats for about two to two and half hours through the data acquisition system composed of MacLab and Macintosh computer. The results of this experiment were as follows. *Gastrodiae rhizoma* increased the changes of rCBF in rats significantly. The rCBF of *Gastrodiae rhizoma* did not change by pretreated propranolol, atropin, methylene blue and indomethacin. But the rCBF of *Gastrodiae rhizoma* was increased by pretreated L-NNA. *Gastrodiae rhizoma* decreased the changes of BP significantly. The BP of *Gastrodiae rhizoma* did not change by pretreated propranolol, atropin, methylene blue and indomethacin. But the BP of *Gastrodiae rhizoma* was decreased by pretreated L-NNA. These results indicated that *Gastrodiae rhizoma* might increase the rCBF and the BP which related to nitric oxide synthesis. Also these results indicate that *Gastrodiae rhizoma* can be used as a safe and clinically applicable to diet therapy of cerebral cardiovascular disease.

Key words : Regional cerebral blood flow, blood pressure, *Gastrodiae rhizoma*, food material, YakSun(oriental medicinal cuisine).

서 론

생활수준의 향상과 의학의 발달 등으로 인간의 수명이 연장되어 노년층 인구가 증가됨에 따라 노년기 치매와 기타 뇌의 퇴행성 질환, 생활양식 변화로 인한 고혈압, 당뇨병, 고지혈증 등 성인병 및 허혈성 뇌혈관 질환 등이 증가 추세에 있어 사회적으로 뇌의 건강에 대한 관심이 집중되고 있다(대한신경외과학회 1988, 김상호 1995, 옥치령 1995).

뇌는 생명유지의 중추로서, 원활한 뇌혈류 유지를 통해 산소와 포도당 등의 영양물질을 얻고 이산화탄소 등의 노폐물

을 제거함으로써 적당한 기능을 유지하게 된다(김기석 1989). 평균 뇌혈류량과 뇌의 대사량의 변화가 일상적인 생활에 의해서는 크게 영향을 받지 않지만 육체적, 정신적 활동에 따른 변화에 의해 그 활동들과 특별히 관련된 뇌의 일정부위에서는 국소뇌혈류량의 증가를 필요로 하며 이 때 인체의 원활한 활동을 위해서는 뇌의 일정부위에서 적당한 혈류의 변화가 요구된다(김기석 1989, 성호경 1996). 혈류의 부족으로 인한 뇌허혈로 뇌의 기능적인 신경학적 결손과 형태학적인 손상을 일으키기 위해서는 어떤 역치에 도달해야 한다(Slomiany BL 2004, 김상호 1995). 그러나 뇌세포가 피사나 경색으로 발전해 나가는 동안 초기 재관류의 정도와 기간이 중요한 역할을 담당하게 된다(Slomiany BL 2004).

*Corresponding author : Sung-Hye Park, Tel : +82-63-850-6939,
Fax : +82-63-852-0011, E-mail : psh0528kr@hanmail.net

뇌허혈의 병태생리학적 과정은 뇌혈류량의 변화를 중심으로 3단계로 분류할 수 있는데(대한신경외과학회 1988, 김기석 1989, 김상호 1995) 첫 단계는 초기 관류부전이 나타나는 시기로 이때에는 산소의 소모와 국소부위 뇌에서의 포도당의 대사는 완전히 혹은 상대적으로 보존되어 조직은 불완전한 상태이지만 완전히 회복될 수 있는 상태로서 즉 infarction 상태이다. Infarction의 다음인 두 번째 단계에서는 조직에서 필요로 하는 감소된 대사요구량을 넘어선 국소뇌혈류량(regional cerebral blood flow, rCBF)에 의해 특징지어진다. 세 번째는 뇌허혈 손상의 마지막 단계인 permanent infarction 상태로 대사량 감소와 국소뇌혈류량의 감소가 나타난다. 뇌혈류의 장애로 인하여 뇌조직의 괴사를 일으킨 부위의 주변에는 뇌혈류가 15~20 mL/100 g/min로 유지되는 부위가 있는데 이 부위는 뇌기능이 저하되어 있으나 뇌혈류량이 증가하면 뇌기능이 호전될 수 있는 부위이다. 이상과 같이 뇌조직은 뇌혈류의 감소 정도에 따라 그 기능이 저하되거나 정지되며 심한 뇌혈류의 장애가 계속될 때는 뇌조직의 괴사를 초래하며 반대로 뇌혈류 장애가 발생한 후 수분내에 뇌혈류가 정상화 될 때는 뇌조직의 괴사를 면하게 된다(오건 1952, 이중달 1990, 김상호 1995). 따라서 정상상태나 질병상태에 있어 일정한 뇌혈류량의 유지는 뇌질환의 치료뿐 아니라 예방을 위해서도 매우 중요한 요인이 된다.

천마(天麻, *Gastrodiae rhizoma*)는 난초과에 속하는 다년생 초본인 수자해췌(천마, *Gastrodiae elata* Blume)의 뿌리를 지칭하는 것으로 적근(赤根), 귀독우(鬼督郵), 신초(神草), 정풍초(定風草) 등의 이름으로 부르기도 하며(Ku BH 1991, 한국생약교수협의회 2002) 주로 고혈압, 두통, 마비, 신경성 질환, 당뇨병 등의 심각한 성인병뿐 아니라 스트레스, 피로 등의 증상에 대하여 효능이 있는 것으로 알려져 있다(허준 1991, 문관심 1991). 또한 천마는 신농본초경, 약성론 등의 한방에서 무독한 것으로 여겨지고 있고(중약대사전편찬위원회 1997) 우리 나라의 민가에서도 일찍부터 천마를 두통, 현기증, 수족마비, 중풍, 전간 등을 치료하는데 이용하여 왔다(Lee et al 2002). 중국과 우리 나라 등의 동양권에서는 천마의 약리학적 효능에 대한 과학적 연구(Huang ZL 1985, Wu et al 1989, Huang JH 1989, Kim et al 1994, Paik et al 1995, Ha et al 1997, Kim et al 2001, Kang et al 2002)가 활발히 이루어지고 있으나 성분이나 정확한 약리작용에 대한 연구는 부족한 실정이다. 그러나 2000년 9월 1일부터 식품원료로 사용이 가능해짐에 따라 생리활성과 관련된 연구뿐만 아니라 식품학적인 접근으로 여러 연구(Chung & Ji 1996, Shin et al 1999, Kim et al 2001, Lee et al 2002a, Lee et al 2002b, Lee et al 2003a, Lee et al 2003b)가 시도되고 있다.

최근 들어 식생활 변화에 따른 각종 성인병들이 사회문제

로 대두되고 있으며 이에 수반하여 기능성 식품의 개발에 많은 관심을 가지게 되었고, 특히 야생 식물자원들의 성분과 기능에 관한 연구가 활발히 진행되면서 이를 이용한 기능성 식품의 제조, 사용이 늘어나고 있으나 경제적인 문제와 효능에 대한 논란으로 이 분야의 정립에는 많은 시간이 요구되리라 사료된다. 오히려 약식동원의 개념으로 건강인 내지 준건강인의 상태에서 이런 질병을 예방할 수 있는 좋은 음식의 섭취가 더욱 중요한 부분이 될 것으로 사료된다.

따라서 본 연구자들은 한의학적인 기초이론을 바탕으로 식품의 특성을 구분하고 한방처방의 원리에 맞도록 배합하며, 식품학, 조리학, 영양학 등 관련있는 지식을 조화시켜 건강하지 못한 사람들의 유형에 따라 가장 적합한 형태의 음식을 제공함으로써 질병 예방과 건강 증진을 목적으로 하는 한방식사요법에 관심을 가지게 되었고 이에 따라 이런 지식을 활용한 약선식(藥膳食)을 개발하고자 하였다.

천마를 이용한 뇌혈관 질환의 예방이나 의학 치료에 있어 도움을 줄 수 있는 양생약선(養生藥膳)의 recipe를 개발하고자 그 기초연구로 천마가 국소뇌혈류량과 혈압에 미치는 영향과 그 작용기전에 관한 연구를 실시하였다.

재료 및 방법

1. 재 료

1) 천마 열수추출물의 조제

실험에 사용한 천마는 원광대학교 익산 한방병원에서 구입하여 사용하였다. 천마 100 g을 증류수 2,000 mL와 함께 삼각 플라스크에 넣은 다음 100~120°C에서 120분간 가열하여 얻은 추출액을 면포로 여과한 후 3,000 rpm 으로 15분간 원심분리하고 감압농축(CCA-1100, Eylea, Tokyo, Japan)하여 동결건조(PVTFD 10AT, Ilsin, Korea)과정을 거쳐 갈색분말로 만들어 시료로 사용하였다. 만들어진 천마 추출물 가루를 생리식염수를 이용하여 각각의 농도(0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg)로 만든 후 대퇴부 정맥에 주사하였다.

2) 실험동물

실험동물은 체중 250 g내외 Sprague-Dawley 계(♂)의 흰쥐를 항온항습 장치가 설비된 실험실(Temperature 22.5°C ~ 24.0°C, Humidity 57.0~59.0%)내에서 일반 고형사료(Sam # 31, Samtako, Osan, Korea)와 물을 충분히 공급하면서 2주일 이상 실험실의 환경에 적응시킨 후 사용하였다.

2. 실험방법

1) 국소뇌혈류량 측정

국소뇌혈류량의 측정은 Laser-Doppler flowmeter system (Transonic Instrument, Chicago, U.S.A.)을 이용하여 실험하였다(Na KS 2001).

흰쥐를 urethane(750 mg/kg, i.p.)으로 마취시키고 체온을 37~38°C로 유지할 수 있도록 하여 stereotactic frame에 고정시키고 정중선을 따라 두피를 절개하여 두정골을 노출시킨 후 brema의 4~6 mm 측방, -2~1 mm 전방에 직경 5~6 mm의 craniotomy를 실행하였다. 이때 두정골의 두께를 최대한 얇게 남겨 경막 출혈을 방지토록 하였다. Laser-Doppler flowmeter용 needle probe(직경 0.8 mm)를 대뇌(두정엽)피질 표면에 수직이 되도록 stereotactic micromanipulator를 사용하여 좌연막동맥에 조심스럽게 근접시켜 일정시간 동안 안정시켜 시료를 주사한 후 국소뇌혈류량(regional cerebral blood flow, rCBF)을 측정하였다. 흰쥐 1마리에 대해 1회 측정하였고 한 농도에 대해 총 10마리를 대상으로 10회 반복 실험하여 그 평균값을 평균 국소뇌혈류량으로 하였다.

2) 혈압 측정

흰쥐를 urethane(750 mg/kg, i.p.)으로 마취시키고 체온을 37~38°C로 유지할 수 있도록 heat pad 위에 양와위(仰臥位)로 고정하였다. 전신 혈압 변동을 관찰하기 위하여 실험동물의 대퇴동맥에 삽입된 polyethylene tube에 연결된 pressure transducer(Grass model 7E polygraph, Rhode Island, U.S.A.)를 통하여 혈압을 측정하여 MacLab(MacLab/8e, AD instruments, England)과 Macintosh computer(Power Macintosh 6100/66, Berkinkum, England)로 구성된 data acquisition system에 기록하여 측정하였다. 흰쥐 1마리에 대해 1회 측정하였고 한 농도에 대해 총 10마리를 대상으로 10회 반복 실험하여 그 평균값을 평균 혈압으로 하였다.

3) 국소뇌혈류량과 혈압의 변화기전

천마 추출액의 투여에 의해 국소뇌혈류량과 혈압의 변화가 어떤 과정을 통해 이루어지는지를 확인하기 위해 혈류량과 혈압에 관여하는 각종 약물로 전처리한 후 천마 추출액을 투여하여 국소뇌혈류량과 혈압이 어떤 기전을 통해 변화를 나타냈는지를 확인하였다. 따라서 교감신경 β 수용체 차단제인 propranolol(3 mg/kg), 부교감신경 차단제인 atropine(10 mg/kg), NOS(nitric oxide synthetase) 억제제인 L-NNA(1.0 mg/kg), cyclic GMP(guanylyl-3',5'-monophosphate) 억제제인 methylene blue(10 μg/kg) 및 iNOS와 관계되는 기전 중 prostaglandin의 생성 효소인 cyclooxygenase 억제제인 indomethacin(10 μg/kg) 등을 정맥주사로 투여 후 천마 추출액을 투여하여 관찰하였다.

3. 통계처리

모든 자료의 통계분석은 SAS(statistical analysis system) PC package를 사용하였고 분석수치는 mean±S.E.로 제시하였다.

천마를 투여하지 않은 군과 천마를 각 농도로 투여한 군간의 유의적인 차이는 paired t-test를 통해 검정하였다.

결 과

1. 천마 열수추출액이 국소뇌혈류량에 미치는 영향

천마가 흰쥐의 국소뇌혈류량에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 천마를 정맥투여하고 국소뇌혈류량의 변동을 laser-doppler flowmeter로 측정된 결과는 Table 1과 같다. 천마 투여전의 안정된 상태에서 흰쥐의 국소뇌혈류량은 3.25 AU로써 이를 100.00%(control)로 하였다. 천마를 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg의 농도로 투여한 결과 뇌혈류량은 각각 3.38 AU, 3.65 AU 및 3.89 AU로 나타났고 이는 천마 투여전보다 점점 증가하는 경향이었고 특히 천마 투여 농도가 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg일 때는 그 증가비율이 control에 비해 각각 112.30%, 119.69%로 나타나 국소뇌혈류량의 유의한 증가를 나타내었다.

2. 국소뇌혈류량 증가 기전의 확인

천마 열수추출액이 어떤 기전을 통해 뇌혈류량을 증가시키는지를 확인하기 위해 여러 가지 약물로 전처리한 후 천마를 투여했을 때의 국소뇌혈류량을 Table 2에 정리하였다. 이때 각 군에서 약물만을 투여하고 천마를 투여하지 않았을 때의 뇌혈류량을 100.00%(control)로 하였다.

1) Propranolol 전처리에 의한 영향

천마의 투여로 국소뇌혈류량의 증가에 대한 기전을 알아보기 위하여 교감신경 β 수용체 차단제인 propranolol (3 mg/

Table 1. Effect of *Gastrodiae rhizoma* extract on the regional cerebral blood flow in rats

GR(mg/kg)	rCBF (AU)	Change in rCBF (%)
Control	3.25±0.03 ¹⁾	100.00±0.02
0.1	3.38±0.18	104.00±0.02
1.0	3.65±0.20 ²⁾	112.31±0.06*
10.0	3.89±0.23*	119.69±0.10*

¹⁾ Values are mean±S.E. (n=10).

²⁾ Statistically significance compared with control group. (*p<0.05)

GR : *Gastrodiae rhizoma*, rCBF : regional cerebral blood flow.

kg, i.v)을 투여한 후 천마를 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg의 농도로 투여하였다.

Propranolol로 전처리하였을 경우의 뇌혈류량을 100.00%로 하였을 때 천마를 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg 농도로 투여 시에는 국소뇌혈류량이 각각 101.50%, 101.70%, 103.30%로 나타나 천마의 투여 농도가 높을수록 증가하였으나 그 증가가 유의적인 차이는 아니었다(Table 2).

2) Atropine 전처리에 의한 영향

천마의 국소뇌혈류량 증가가 부교감신경계의 작용과 관련이 있는지를 알아보기 위하여 부교감신경 수용체 차단제인 atropine(10 mg/kg, i.v)을 투여하고 천마를 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg의 농도로 투여한 후 국소뇌혈류량을 관찰하였다.

Atropine으로 전처리한 후에 천마를 투여한 경우 천마의 투여 농도가 0.1 mg/kg일 때는 control의 102.26%, 1.0 mg/kg 투여 시에는 control의 103.57%, 10.0 mg/kg의 농도로 투여 시에는 control의 104.48%로 국소뇌혈류량이 증가되기는 하였으나 유의적인 차이는 관찰되지 않았다(Table 2).

3) L-NNA 전처리에 의한 영향

국소뇌혈류량 증가 기전이 nitric oxide 생성과 관련이 있는지를 알아보기 위하여 nitric oxide synthesis inhibitor인 L-NNA를 1.0 mg/kg 농도로 정맥주사하여 국소뇌혈류량을 관찰하였다.

L-NNA로 전처리한 후 천마를 투여했을 때 천마의 투여 농도가 0.1 mg/kg일 때는 국소뇌혈류량이 control의 102.06%이었고 1.0 mg/kg 일 때는 control의 109.41%, 천마를 10.0 mg/kg을 투여했을 때에는 control의 110.82%로 나타나 천마 농도가 1.0 mg/kg 이상일 때 control에 비해 유의한 국소뇌혈류량의 증가를 관찰할 수 있었다(Table 2).

4) Methylene blue 전처리에 의한 영향

국소뇌혈류량 변화를 줄 수 있는 또 다른 기전은 혈관근의 guanylyl cyclase의 활성과 관련이 있다. 이에 guanylyl cyclase inhibitor인 methylene blue를 10 µg/kg 농도로 정맥내에 투여한 후 천마를 농도별로 투여하여 국소뇌혈류량을 관찰하였다.

Methylene blue를 투여한 후 다시 천마를 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg의 농도로 투여하였을 때 control에 비해 각각 103.55%, 104.12% 및 106.53%로 나타났으나 유의한 국소뇌혈류량의 변화를 관찰할 수 없었다(Table 2).

5) Indomethacin 전처리에 의한 영향

국소뇌혈류량의 또 다른 기전인 cyclooxygenase 생성과 관련이 있는지를 알아보기 위하여 cyclooxygenase inhibitor인 indomethacin 10 µg/kg으로 정맥내에 전처리한 후 천마를 농도별로 투여하여 국소뇌혈류량을 관찰하였다.

Indomethacin을 전처리한 후 천마를 세가지 농도로 투여 시 국소뇌혈류량이 control에 비해 각각 103.00%, 106.29% 및 107.80%로 천마의 투여 농도가 증가할수록 국소뇌혈류량이 증가하는 경향이었으나 유의적인 차이는 아니었다(Table 2).

3. 천마가 혈압에 미치는 영향

천마가 흰쥐의 혈압에 미치는 효과를 관찰하기 위하여 천마 열수 추출액을 정맥 투여하여 혈압을 관찰하였고 그 결과를 Table 3에 정리하였다. 천마 투여 전의 혈압은 92.84 mmHg이었으며 천마의 농도를 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg으로 하여 투여한 결과 각각 89.47 mmHg, 86.55 mmHg, 80.53 mmHg로 나타나 천마 투여에 의해 혈압이 감소하는 경향이었고 특히 천마의 투여 농도가 1.0 mg/kg 이상일 때는 혈압이 유의적으로 저하되었다.

4. 혈압 강하 기전의 확인

천마 열수 추출액이 어떤 기전을 통해 혈압을 강하시키는지를 확인하기 위해 여러 가지 약물을 전처리한 후 천마 추출액을 투여한 결과를 Table 4에 정리하였다. 이 때 각 군에

Table 2. Effect of *Gastrodiae rhizoma* extract on the regional cerebral blood flow in rats

(% Change in rCBF)

Drug mg/kg	Propranolol + <i>Gastrodiae rhizoma</i>	Atropine + <i>Gastrodiae rhizoma</i>	L-NNA + <i>Gastrodiae rhizoma</i>	Methylene Blue + <i>Gastrodiae rhizoma</i>	Indomethacin + <i>Gastrodiae rhizoma</i>
Control	100.00±0.02 ¹⁾	100.00±0.02	100.00±0.02	100.00±0.02	100.00±0.03
0.1	1015.0±0.05	102.26±0.03	102.06±0.03	103.55±0.02	103.00±0.03
1.0	101.70±0.06	103.57±0.06	109.41±0.09 ²⁾	104.12±0.10	106.29±0.09
10.0	103.30±0.09	104.48±0.12	110.82±0.10 [*]	106.53±0.11	107.80±0.11

¹⁾ Values are mean±S.E. (n=10).

²⁾ Statistically significance compared with control group(* p<0.05).

Table 3. Effects of *Gastrodiae rhizoma* extract on the mean arterial blood pressure(MABP) in rats

<i>Gastrodiae rhizoma</i> (mg/kg)	MABP (mmHg)	Change in BP (%)
Control	92.84±4.21 ¹⁾	100.00±0.06
0.1	89.47±6.42	96.37±0.07
1.0	86.55±4.82 ^{*2)}	93.71±0.07*
10.0	80.53±5.31*	86.74±0.06*

¹⁾ Values are mean±S.E. (n=10).

²⁾ Statistically significance compared with control group (*p<0.05).

서 약물만을 투여하고 천마를 투여하지 않았을 때의 혈압을 100.00%(control)로 하였다.

1) Propranolol 전처리에 대한 영향

흰쥐의 혈압에 대한 천마의 혈압 강하 기전을 알아보기 위하여 교감신경 β 수용체 차단제인 propranolol(3 mg/kg, i.v.)로 전처리하고 천마를 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg 농도로 투여하였다.

억제제인 propranolol 주사 후의 혈압을 control(100.00%)로 하였을 때 천마를 투여 시에는 control에 비해 혈압이 99.69%(0.1 mg/kg), 97.08%(1.0 mg/kg) 및 95.20%(10.0 mg/kg)로 나타나 천마의 투여 농도가 높을수록 혈압이 저하되었으나 유의한 차이는 아니었다(Table 4).

2) Atropine 전처리에 대한 영향

천마의 혈압 강하에 대한 기전이 부교감 신경계와 관련이 있는 지를 알아보기 위하여 부교감신경 수용체의 차단제인 atropine 10 mg/kg 농도로 정맥 주사한 후 천마를 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg 농도로 하여 투여하였다.

Atropin을 주사한 후 천마를 투여한 경우에는 그 농도가

각각 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg일 때 혈압은 control에 비해 각각 97.80%, 96.35% 및 90.56% 로 감소하는 추세였다. 그러나 유의한 혈압의 하강의 변화를 관찰할 수는 없었다(Table 4).

3) L-NNA 전처리에 대한 영향

천마의 혈압에 대한 기전이 nitric oxide 생성과 관련이 있는지를 알아보기 위하여 nitric oxide synthetase inhibitor인 L-NNA 1.0 mg/kg으로 전처리하고 천마 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg을 투여하였다.

L-NNA 로 전처리한 후 천마를 주사한 경우 천마 농도가 0.1 mg/kg일 때는 혈압이 control에 비해 96.53%, 천마 농도가 각각 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg일 때는 혈압이 각각 92.41%, 86.43%로 나타나서 천마 투여 농도가 1.0 mg/kg 이상일 때 혈압의 유의적인 변화가 나타났다(Table 4).

4) Methylene blue 전처리에 대한 영향

천마의 혈압에 대한 기전이 혈관근의 guanylyl cyclase 활성과 관련이 있는지를 알아보기 위하여 guanylyl cyclase inhibitor인 methylene blue 10 μg/kg으로 정맥내에 전처리한 후 천마 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg을 투여하였다.

Methylene blue를 주사한 후 천마 추출물을 주사 시에는 천마 투여 농도가 0.1 mg/kg일 때는 control의 99.37%, 1.0 mg/kg 일 때는 control의 97.28, 10.0 mg/kg일 때는 control의 94.55%로 나타나 천마 투여에 의해 혈압은 감소되는 경향이 있었으나 유의적인 혈압의 저하를 관찰할 수 없었다(Table 4).

5) Indomethacin 전처리에 의한 영향

천마의 혈압에 대한 기전이 cyclooxygenase 생성과 관련이 있는지를 알아보기 위하여 cyclooxygenase inhibitor인 indomethacin 10 μg/kg을 정맥내에 전처리한 후 천마를 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg을 투여하였다.

Indomethacin을 투여 후 천마를 주사했을 시에도 혈압은

Table 4. Effects of *Gastrodiae rhizoma* extract on mean arterial blood pressure in rats

Drug mg/kg	Propranolol + <i>Gastrodiae rhizoma</i>	Atopire + <i>Gastrodiae rhizoma</i>	L-NNA + <i>Gastrodiae rhizoma</i>	Methylene blue + <i>Gastrodiae rhizoma</i>	Indomethacin + <i>Gastrodiae rhizoma</i>
Control	100.00±0.05 ¹⁾	100.00±0.05	100.00±0.04	100.00±0.04	100.00±0.05
0.1	99.69±0.06	97.80±0.06	96.53±0.05	99.37±0.04	98.00±0.07
1.0	97.08±0.06	96.35±0.07	92.41±0.06 ^{*2)}	97.28±0.04	96.38±0.07
10.0	95.20±0.07	94.59±0.07	86.43±0.07*	94.55±0.05	94.47±0.07

¹⁾ Values are mean±S.E. (n=10).

²⁾ Statistically significance compared with control group(*p<0.05).

control에 비해 감소하는 추세를 나타냈으나 유의적인 차이는 아니었다(Table 4).

고 찰

천마 열수 추출물이 뇌혈류량과 혈압에 미치는 영향을 조사한 결과 천마의 투여에 의해 국소 뇌혈류량은 증가하는 경향이었고 혈압은 감소하는 추세였으며 특히 cNOS와 관계되는 기전 중 nitric oxide 합성 억제제인 L-NNA로 전처리한 후 천마를 1.0 mg/kg 이상의 농도로 투여 시 뇌혈류량은 control에 비해 유의적인 증가, 혈압은 control에 비해 유의적으로 감소된 결과로 나타났다. 즉 뇌혈류량의 농도 의존적인 증가, 혈압의 농도 의존적인 감소는 천마 열수 추출물이 nitric oxide 합성과 관련하여 나타난 결과임을 확인할 수 있었다.

생활수준의 향상과 의학의 발달 등으로 인간의 수명이 연장되어 노년층 인구가 증가됨에 따라 노년기 치매와 기타 뇌의 퇴행성 질환 및 생활양식 변화로 고혈압, 당뇨병, 고지혈증 등 성인병과 허혈성 뇌혈관 질환 등이 증가 추세에 있어 사회적으로 뇌의 건강에 대한 관심이 집중되고 있다(대한신경외과학회 1988, 대한병리학회 1994, 옥치령 1995).

뇌에 대해 「本草綱目」에서는 「腦爲元神之府」라 하였고(이시진 1982), 「本草備要」에서는 「人之記性 皆在腦中」이라 하였으며(주인묘 1977) 醫林改錯(왕제림 1975)에서도 「靈機記性在干腦」라 하였듯이 인체 생명유지의 중추인 뇌는 원활한 뇌혈류 유지를 통해 산소와 포도당 등의 영양물질을 공급받고 이산화탄소 등의 노폐물을 제거함으로써 그 기능을 담당하는 곳이지만 만약 심장으로부터 박출되는 혈액공급에 장애가 발생하면 산소결핍과 포도당의 부족을 초래하고 이로써 신속한 뇌기능장애 및 뇌조직의 손상을 일으킨다(대한신경외과학회 1988, 이중달 1990, 김상호 1995, 옥치령 1995). 이러한 뇌혈관질환(cerebro-vascular disease)은 뇌를 관통하는 혈관 병변에 의해 무엇인가 장애를 초래하는 것으로 혈관의 이상, 혈전 또는 색전에 의한 혈관폐색, 혈관의 파열, 혈압강화로 인한 뇌순환 부전, 혈관내경의 변화, 혈관벽 투과성의 변화, 혈액점도의 증가 또는 혈액성상의 변화 등을 의미한다(대한신경외과학회 1988).

뇌혈류(Cerebral Blood Flow, CBF)는 뇌조직 100 mg당 50~60 mL/min 즉, 분당 전체적으로 700~840 mL이며, 이를 결정하는 요인으로는 동맥관류압(arterial perfusion pressure) 즉 혈압으로서 이는 심장 박출량(cardiac output)과 말초혈관저항(peripheral vascular resistance)에 의해 결정되며 그 외 죽종성반(atheromatous) 또는 동맥경화증(atherosclerosis)으로 혈관이 좁아지면 CBF의 변화를 초래하게 되고 또한 이산화

탄소가 뇌혈관을 확장시키면 CBF를 증가시킬 수도 있다. 그 외에도 NOS에 의해서도 CBF가 변화하게 되는데 NOS에는 신경성 NOS와 혈관 내피세포성 NOS와 같은 두 가지의 cNOS isoform과 macrophage에서 처음 분리된 iNOS isoform 등이 있으며 이중 cNOS는 calmodulin-의존성으로 세포내 Ca^{2+} 농도에 의해서 활성화 되어 NO를 단계적으로 생산하지만 iNOS는 cNOS와는 달리 세포내 Ca^{2+} 농도에 의존하지 않고 안정시에는 소량으로 존재하다가 endotoxin이나 cytokines, 즉 lipopolysaccharide(LPS)나 interferon- γ 에 의해서 유도되면 NO를 지속적으로고도 폭발적으로 생산함으로써 세포 독작용을 나타낸다(Nathan C 1992). 그리하여 아세틸콜린으로 인하여 세포내 유리 칼슘농도가 증가됨으로써 활성화되는 cNOS는 생리적으로 혈관이완 작용과 혈소판에 의한 혈전증의 억제작용이 있기 때문에 만약 이 cNOS가 합성되지 못하면 혈관이 수축하게 되어 결국 혈압이 상승하게 되고 또한 사망으로 확산되면서 주위의 혈소판에 작용하고 그럼으로써 guanylyl cyclase의 활성화를 피하기 때문에 혈소판내 cGMP양을 증가시켜 혈관의 내피세포나 혈소판끼리의 부착 및 응집을 억제시키는 작용을 한다(Palmer *et al* 1990, Shibuki & Okada 1991, Kubes *et al* 1993)고 알려져 있으며 iNOS는 허혈기간동안 혹은 재관류 후의 중추신경계내에 호중구의 축적이 일어남으로써 유도되는 허혈재관류나 경련 발작에 의한 뇌손상시 뇌조직 내에 iNOS mRNA와 cyclooxygenase-2 (COX-2)mRNA의 발현이 급속히 증가되고 이와 함께 prostaglandin에 의하여 뇌손상 반응이 더욱 진행되기 때문에 체내 호중구를 결핍시키거나 호중구 항혈청을 투여함으로써 뇌허혈 손상이 억제되었다는 보고가 나오고 있다(Harbrecht *et al* 1992).

한약제를 이용한 국소뇌혈류량 및 혈압에 관한 연구보고를 살펴보면 Park & Kim(1998)은 梔角大黃湯이 혈압에는 영향을 미치지 않았지만 국소뇌혈류량은 증가시켰고 또한 구성 약물 중 대황과 같은 경우 梔角大黃湯보다 국소뇌혈류량을 더욱 증가시켜 약물에 대한 효능 검토가 필요하다고 하였고 Kang *et al*(1998)은 백질려가 혈압에는 별 영향을 나타내지 않았지만 국소뇌혈류량을 증가시켰는데 이는 prostaglandin과 cGMP의 생성과 이온 통로 중에서 K^+ 통로에, 뇌연막동맥의 직경 변화는 ATP-의존성 K^+ 통로에 관여하는 것이라고 보고하였으며 Jeong *et al*(1999)과 Shin *et al*(1999)은 석창포나 만행자가 혈압에는 별 영향을 나타내지 않았지만 국소뇌혈류량은 농도에 의존하여 증가되었는데 이는 교감신경 β 수용체와 cGMP의 생성효소인 guanylyl cyclase의 억제, 그리고 NO의 합성효소 억제에 의한 것이라고 보고하였다. Choi & Jeong(2000)은 중풍에 있어 혈압이 높을 경우 導痰湯을, 혈압에 변화가 없었을 때에는 祛風導痰湯 및 濟熱導痰湯

을, 혈압이 저하될 때는 順氣導痰湯이 유의할 것이라고 하면서 이와 동시에 중풍이 나타나기 전이나 뇌허혈로 인한 眩暈이 발생하면 祛風導痰湯이 유의할 것이라고 하였고 더불어 병태모델에 대한 효과가 아닌 정상동물내에의 효과이기 때문에 앞으로 병태모델에 대한 연구와 함께 기전연구가 필요하다고 제언하였다. 또한 생맥산의 혈관 이완작용과 국소뇌혈류량의 증가 기전은 prostaglandin과 cGMP의 생성 및 이온통로 중에서 K^+ 통로에 관여한다고 하였고 蘇合香元 투여가 뇌경색 치료에 뚜렷한 효과가 있고 이는 뇌혈류량을 증가시켜 나타난 현상으로 보고하였으며 熱多寒少湯이 혈압 및 국소뇌혈류량에 미치는 영향은 교감신경계, cyclooxygenase 및 guanylyl cyclase 생합성과 관계가 있어 뇌혈류 개선에 응용할 수 있을 것이며 六味地黃湯이 NOS 및 cNOS와 관계되는 기전 중 cGMP에 작용하여 guanylyl cyclase와 관련이 있고 고지혈증에 이용할 수 있음을 제언하였다(Jeong *et al* 2000).

본 실험의 결과를 판단할 때 정상혈압을 지닌 흰쥐에서 천마 열수 추출물은 국소뇌혈류량에 있어서는 농도 의존적인 증가를, 혈압에 있어서는 농도 의존적인 강하 효과를 나타냈으며 그 기전은 nitric oxide에 의한 혈관의 확장작용에 의한 것임을 제시할 수 있겠다. 천마의 이런 효능이 있다고 하여 중풍이나 뇌질환자의 치료약으로 사용하기 위해서는 뇌질환을 지닌 병태모델에서의 효능 연구가 더 이루어져야 할 것이다. 그러나 기능성 식품이나 약선식의 원료로 사용하기 위한 동물을 통한 효능의 임상실험으로는 충분한 결과로 사료되며 따라서 기능을 발휘할 수 있는 농도로 천마를 이용하여 식품을 만든다면 현대인들이 손쉽게 섭취하여 혈액순환촉진 및 뇌질환의 예방 및 치료에 보조적인 역할을 할 수 있는 식품이 되리라 사료된다. 본 연구자들은 앞으로 이 결과를 바탕으로 천마를 이용한 양생약선의 recipe 개발 및 그 완제품에 대한 유효성을 평가하는 연구를 실행하여 경제적으로 부담없이 손쉽게 활용할 수 있는 약선식을 소개하고자 한다.

요약 및 결론

본 연구는 뇌혈관성 질환의 예방을 위한 양생약선으로의 활용을 위한 한약자원에 관한 연구의 일환으로 계획되었고 선행연구와 문헌상의 기록을 바탕으로 한 천마의 여러 기능 중 혈류개선효과에 중점을 두고 그 기능을 과학적으로 확인하여 보고자 하였다. 흰쥐를 대상으로 LDF를 이용하여 천마가 국소뇌혈류량과 혈압에 미치는 효과를 관찰한 결과는 다음과 같다.

1. 천마를 0.1mg/kg, 1.0mg/kg 및 10.0 mg/kg 농도로 투여 시 농도 의존적으로 국소뇌혈류량이 증가되었다.

2. 천마가 국소뇌혈류량을 증가시키는 기전을 확인하기 위해 propranolol, atropine, methylene blue, indomethacin으로 전처리한 후 천마를 투여했을 때는 국소뇌혈류량에 유의한 변화를 관찰할 수 없었으나 L-NNA를 전처리한 후 천마를 투여했을 때는 국소뇌혈류량이 유의적으로 증가함을 관찰할 수 있었다.
3. 천마를 0.1mg/kg, 1.0mg/kg 및 10.0 mg/kg 농도로 투여 시 농도 의존적으로 혈압이 저하되었다.
4. 천마가 어떤 기전으로 혈압의 변화를 초래하는지를 확인하기 위해 propranolol, atropine, methylene blue, indomethacin으로 전처리 한 후 천마를 투여했을 때는 혈압에 유의한 변화를 관찰할 수 없었으나 L-NNA로 전처리한 후 천마를 투여했을 때에는 혈압이 유의적으로 저하되는 변화가 나타났다.

이상의 결과에서 천마는 뇌혈류량을 증가시키고 혈압을 강하시키는 작용이 있음을 확인하였고 그 기전은 nitric oxide 생성과 관련되어 나타나는 결과로 판단된다. 따라서 연구의 목적인 약선식으로의 활용에 있어 원재료로 사용이 가능한 다도 판단되며 향후 천마를 이용한 약선식을 개발하고 완제품에 대한 영양성분 및 유효성에 대한 연구를 수행할 때 기초자료가 될 수 있을 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 보건복지부의 뇌질환한방연구센터(03-PJ9-PG6-SO02-0001)의 연구비 지원에 의해 수행된 것으로 이에 감사드립니다.

문헌

- 김기석 (1989) 뇌. 성원사, 서울. p 49-50.
 김상호 (1995) 일반병리학. 고문사, 서울. p 51-54.
 대한신경외과학회 (1988) 신경외과학. 진수출판사, 서울. p 303-305.
 문관심 (1991) 약초의 성분과 이용. 일월서각, 서울. p 706.
 성호경 (1996) 생리학. 의학문화사, 서울. p 110.
 오건 (1952) 내과학. 남산당, 서울. p 123-127.
 옥치령 (1995) 뇌졸중의 예방과 치료. 유성출판사, 대구. p 1-19.
 왕제림 (1975) 의림개비. 화련국풍출판사, 대만. p 22-25.
 이시진 (1982) 본초강목. 인민위생출판사, 북경. p 119-120.
 이종달 (1990) 그림으로 설명한 병리학. 고려의학, 서울 p 740-743.
 주인묘 (1977) 본초비묘. 문광서유한공사, 북경. p 119-122.

- 중약대사전편찬위원회 (1997) 중약대사전. 정담출판사, 서울. p 4105-4110.
- 한국생약학교수협의회 (2002) 본초학. 아카데미서적, 서울. p 34-38.
- 허준 (1991) 동의보감. 납산당, 서울. p 367.
- Choi JH, Jeong HW (2000) Effects of Dodamtang and its Gampyang on the regional cerebral blood flow and blood pressure in rats. *Korean J Oriental Medical Pathology* 14: 99-106.
- Chung HS, Ji GE (1996) Composition and functionality of chonma. *Korean J Food Sci Technol* 28: 53-57.
- Ha JH, Lee DU, Eah KY, Hah JS, Kim HJ, Young CS, Huh K (1997) Modulation of ligand binding to the GABA-benzodiazepine receptor complex by *Gastrodia elata* Blume. *The Journal of Applied Pharmacology* 5: 325-330.
- Harbrecht BG, Billiar TR, Stadler T, Demetris AJ, Ochoa JB, Curran RD, Simmons RL (1992) Nitric oxide synthesis serves to reduce hepatic damage during acute murine endotoxemia. *Critical Care Medicine* 20 : 1568-1574.
- Huang JH (1989) Comparison studies on pharmacological properties of injection *Gastrodia elata*, gastrodin-free fraction and gastrodin. *Chung-Kuo-Hsueh-Ko-Hsueh-Yuan - Hsueh-Pao* 11: 147-152.
- Huang ZL (1985) Recent developments in pharmacological study and clinical application of *Gastrodia elata* in China. *Chung-Hsi-I-Chieh-Ho-Tsa-Chih* 5: 251-258.
- Jeong HW, Back YC, Kim JS (2000) Experimental effects of Yukmijihwangtang-gampiang on the regional cerebral blood flow and mean arterial blood pressure in rats. *Korean J Oriental Pathology* 14: 245-255.
- Jeong HW, Kang SY, Bak SW (1999) Effect of *Rhizoma acori graminei* extract on blood pressure and regional cerebral blood flow in rats. *Korean J Herbology* 14: 81-88.
- Kang SY, Han JH, Kim KY (1998) Effect of *Fructus tribuli* extract on regional cerebral blood flow and pial arterial diameter. *J of Herbology* 13: 187-200.
- Kang TS, Kong YJ, Kwon HJ, Choi BK, Hong JG, Park YK (2002) A studies on the chemical composition and *in vitro* biological activities of a hot water extracts of *Gastrodia elata*. *The Korean Journal of Mycology* 30: 136-141.
- Kim EJ, Ji GE, Kang YH (1994) Effects of *Gastrodia rhizoma* extracts on global coronary circulation in rats. *Korean J Food Sci Technol* 26: 213-220.
- Kim HJ, Kang WW, Moon KD (2001) Quality characteristics of bread added with *Gastrodia elata* Blume powder. *Korean J Food Sci Technol* 33: 437-443.
- Kim JA, Jin DG, Park SH, Ha JH, Lee YS, Young CS, Lee DU, Huh K (2001) General pharmacology of 4-hydroxybenzaldehyde, 4-hydroxy-3-methoxybenzyl alcohol and their synthetic derivatives from *Gastrodia elata* Blume. *Journal of Resource Development* 20: 32-37.
- Ku BH (1991) Experimental study on the pharmaceutical effects of *Gastrodia elata*. *MS Thesis*. Kyunghee University. Seoul.
- Kubes P, Kanwar S, Niu X, Gaboury JP (1993). Nitric oxide synthesis inhibition induced leukocyte adhesion via superoxide and master cell. *FASEB* 7: 1293-1299.
- Lee BY, Choi HS, Hwang JB (2002b) Analysis of food components of *Gastrodia rhizoma* and change in several characteristics at the various drying condition. *Korean J Food Sci Technol* 34: 37-42.
- Lee BY, Lee OH, Kim KI (2003a) Rheological properties of *Gastrodia rhizoma* concentrates by extraction solvents. *Korean J Food Sci Technol* 35: 188-194.
- Lee BY, Yang YM, Han CK (2002a) Analysis of the aroma pattern of *Gastrodia rhizoma* by the drying condition. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 34: 13-17.
- Lee JM, Kim IH, Kim SH (2003b) Optimal steaming condition of *Gastrodia elata* Blume using response surface methodology. *J Korean Soc Agri Chem Biotechnol* 46: 107-112.
- Na KT (2001) Study on the effects of *Catalpa ovata*. *MS Thesis*. Wonkwang University, Iksan.
- Nathan C (1992) Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB* 6: 3051-3064.
- Paik YS, Song JK, Yoon CH, Chung KS, Yun HS (1995) Anti-platelet and anti-thrombotic effects of *Gastrodia elata*. *Kor J Pharmacogn* 26: 385-389.
- Palmer PMJ, Ferrige AG, Monacade S (1990) Nitric oxide release accounts for the biology activity of endothelium derived relaxing facture. *Nature* 327: 524-526.
- Park JH, Kim KY (1998) Effects of ChoKagDaeWhangTang water extract on blood pressure and regional cerebral blood flow. *Korean J Oriental Medical Pathology* 12: 117-124.
- Shibuki K, Okada D (1991) Endogenous nitric oxide release required for long term synaptic depression in the cerebellum. *Nature* 349: 326-328.

- Shin CS, Park CK, Lee JW, Lee JG, Jang CK, Kim YK (1999) Analysis of the components with drying and steam drying of *Gastrodia elata* Blume. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 28: 1058-1063.
- Shin YI, Kang SY, Jeong HW, Kim JC, Kim SS, Han JH (1999) Effect of several herb drugs extract on regional cerebral blood flow and blood pressure in rat. *Korean J Oriental Medical Pathology* 13: 59-65.
- Slomiany BL (2004) Platelet activating factor mediates porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide interference with salivary mucin synthesis via phosphatidylinositol 3-kinase dependent constitutive nitric oxide synthase activation. *J Physiol Pharmacol* 8: 5-98.
- Wu HQ, Xie L, Jin XN, Ge Q, Jin H, Liu GQ (1989) The effect of vanillin on the fully amygdala-kindled seizures in the rat. *Yao-Hsueh-Hsueh-Pao* 24: 482-489.
(2005년 4월 20일 접수, 2005년 6월 18일 채택)