

## 化痰通絡湯이 백서의 뇌혈류변화 및 허혈성 뇌손상에 미치는 영향

박형배, 양승정\*, 위통순\*, 박혜선\*, 전상윤, 홍 석  
동신대학교 한의과대학 내과학교실, 동신대학교 순천한방병원\*

### ABSTRACT

## Effects of Hwadamtongrak-Tang on the changes of Cerebral Flow in the rats

Hyoung-Bae Park, Seung-Jung Yang\*, Tung-Sheun Wei\*,  
Hye-Sun Park\*, Sang-Yoon Jeon, Seok Hong

Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Dong-Shin University,  
Sun Cheon Oriental Medicine Hospital

**Objectives & Methods :** This present study was performed to investigate the effect of Hwadamtongrak-Tang extract (HTT) on the regulation of cerebral hemodynamics in terms of regional cerebral blood flow (rCBF) and mean arterial blood pressure (MABP) in normal and cerebral ischemic rats. Also the effects of HTT on changes in local blood flow, inhibition of LDH activity in neuronal cells, and levels of cytokine production in the serum were determined in the ischemic rat model. The major findings are summarized below.

**Results :** 1. HTT significantly increased rCBF in a dose-dependent manner, but MABP was not

- 
- 교신저자 : 홍 석
  - 전남 순천시 조례동 동신대 순천한방병원 2진료실
  - Tel : 061-729-7155. Fax : 061-725-1717. E-mail : 17under@hanmail.net
  - 접수 : 2006/ 5/ 9 수정 : 2006/ 6/ 1 채택 : 2005/ 6/ 5

changed by HTT treatment. These results suggest that HTT may increase rCBF by dilating cerebral arterial diameter.

2. HTT-induced increase in rCBF was blocked by pretreatment with cyclooxygenase inhibitor indomethacin (IDN, 1 mg/kg, i.p.) and MABP was significantly increased by IDN.

3. Pretreatment of methylene blue (MTB, 10  $\mu$ g/kg, i.p.), an inhibitor of guanylate cyclase, significantly decreased both rCBP and MABP in HTT-treated rats.

4. HTT treatment significantly increased rCBP to a stable level during the period of cerebral reperfusion.

5. HTT significantly inhibited LDH activity in neuronal cells, suggesting a neuroprotection by HTT.

6. Serum interleukin (IL)-1 $\beta$  and tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  levels were significantly decreased in the femoral artery 1 hr after middle cerebral arterial occlusion in HTT-treated rats. IL-10 levels in the serum were significantly increased by HTT treatment whereas transforming growth factor (TGF)- $\beta$  levels were similar between HTT-treated and control groups.

7. Serum interleukin (IL)-1 $\beta$  and tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  levels were significantly decreased in the femoral artery 1 hr after reperfusion in HTT-treated rats. Serum IL-10 levels were significantly decreased in HTT-treated rats compared with the control group, and no significant changes in (TGF)- $\beta$  in the serum were observed by HTT treatment.

**Conclusions :** The present data suggest that HTT may have an anti-ischemic effect via the improvement of cerebral hemodynamics and thus protect the brain from ischemic damage.

**Key Words :** *Hwadamtongrak-Tang, regional cerebral blood flow(rCBF), mean arterial blood pressure(MABP), LDH, cytokine*

## 1. 緒 論

化痰通絡湯<sup>1</sup>은 風痰瘀血 痺阻脈絡으로 인한 偏身麻木 半身不遂 口眼喎斜 舌強言蹇或不語 頭暈目眩 痰多 舌質暗淡 苔薄白或白膩 脈弦滑 등의 중풍 증상에 응용되는 처방으로 『經驗方』에 수록되어 있다.

중풍은 陰陽이 失調되고 臟腑의 氣가 偏亢되어 氣血이 錯亂된 소치로 발병하는데, 의식장애, 운동장애, 언어장애 등의 증상이 나타나며<sup>1-3</sup>, 서양의학에서 뇌혈관 질환에 해당된다<sup>4,5</sup>.

뇌혈류는 뇌의 생리 및 병리학적 변화를 설명하는 기본 요소로서 뇌혈관질환 연구에 매우 중요하다. 정상상태에서 인간의 뇌는 어느 정도의 뇌혈류

량 자동조절기능을 가지고 있어 비교적 일정하게 뇌혈류량을 유지하지만 지속적인 뇌허혈이 나타나면 자동조절기능을 상실하여 대사작용에 장애가 일어나 허혈성 뇌증이나 경색 등의 이상 병변을 초래한다<sup>6,7</sup>.

뇌혈류 역학 및 작용기전에 대한 연구로는 祛痰, 活血, 補脾 등<sup>8-13</sup>의 효능을 이용한 연구가 다양하게 보고되고 있으나 임상에서 자주 활용되는 化痰通絡湯에 대한 연구는 아직까지 보고되지 않았다.

이에 저자는 化痰通絡湯이 뇌혈류 변화 및 허혈성 뇌손상에 미치는 영향을 알아보고자 백서의 뇌혈류 역학에 미치는 효과와 작용기전, 뇌허혈시 변동되는 국소 뇌혈류량에 미치는 개선 효과를 관찰하였으며, 생쥐의 신경세포내 LDH 활성도 억제 효과 및 뇌허혈 백서의 혈청내 생성되는 염증 촉발 사이토카인과 항염증 사이토카인의 양을 측정하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## II. 材料 및 方法

### 1. 재료

#### 1) 동물

동물은 생후 2 일째의 ICR계 생쥐(생쥐)와 체중 300 g 내외의 웅성 Sprague-Dawley계 흰쥐(백서)를 (주)다물사이언스에서 구입하여 사용하였다. 동물은 항온항습 장치가 부착된 사육장에서 고품사료(삼양주식회사, Korea)와 1 차 증류수를 충분히 공급하면서 실험실 환경(실내온도  $24 \pm 2^\circ\text{C}$ , 습도  $55 \pm 5\%$ , 12 시간 dark/light)에 적응시킨 후 사용하였다.

#### 2) 약재

실험에 사용된 약재는 동신대학교 부속 순천한방병원에서 구입하여 사용하였고, 化痰通絡湯의 구성약물은 다음과 같다(Table I).

Table I. Prescription of Hwadamtongrak-Tang

Herbal Name		중량 (g)
半夏 <small>薑製</small>	PINELLAE RHIZOMA	10
白朮	ATRACTYLODIS MACROCEPHALAE RHIZOMA	10
天麻	GASTRODIAE RHIZOMA	10
南星 <small>牛膽</small>	ARISAEMATIS RHIZOMA	6
丹參	SALVIAE MILTIORRHIZAE RADIX	30
香附子	CYPERI RHIZOMA	15
大黃 <small>酒蒸</small>	RHEI RADIX ET RHIZOMA	5
총량		86

### 2. 방법

#### 1) 검액의 제조

化痰通絡湯 2 첩 분량인 172.0 g을 3,000 ml 환저 플라스크에 증류수 1,500 ml와 함께 120 분 가열하고 전탕액을 여과지로 여과하여 5,000 rpm으로 30 분 원심분리하여 상청액을 취하였다. 그 후 rotary vacuum evaporator(EYELA, Japan)에 넣어 감압 농축한 후 freeze dryer로 동결 건조시켜 26.4 g(수득율 15.35%)을 얻어 검액으로 사용하였다.

#### 2) 정상 백서의 뇌혈류역학 변화

##### ① 국소 뇌혈류량 변화 측정<sup>14</sup>

백서를 stereotaxic frame(DKI, U.S.A.)에 고정시키고 정중선을 따라 두피를 절개하여 두정골을 노출시킨 후 bregma의 4 ~ 6 mm 측방, -2 ~ 1 mm 전방에 직경 5 ~ 6 mm의 두개창 수술을 시행하였다. 이때 두개골의 두께를 최대한 얇게 남겨 경막의 출혈을 방지하도록 하였다. Laser doppler flowmeter(Transonic Instrument, U.S.A.)용 needle probe(직경 0.8 mm)를 대뇌(두정엽)피질 표면에 수직이 되도록 stereotaxic micromanipulator를 사용하여 뇌연막 동맥에 조심스럽게 근접시켰다. 일정 시간 동안 안정시킨 후 실험 protocol에 따라 化痰

通絡湯을 용량별(0.01, 0.1, 1.0, 10.0 mg/kg, i.p.)로 투여한 다음 변화되는 국소 뇌혈류량을 각각 30 분 동안 측정하였다.

## ② 평균혈압 변화 측정<sup>14</sup>

백서를 urethane(750 mg/kg, i.p., Sigma U2500)으로 마취시킨 후 체온이 37 ~ 38°C로 유지될 수 있도록 heat pad 위에 복외위로 고정시켰다. 化痰通絡湯 투여 용량(0.01, 0.1, 1.0, 10.0 mg/kg, i.p.)에 따른 평균혈압 변화는 백서의 대퇴동맥에 삽입된 polyethylene tube에 연결된 pressure transducer (Grass, U.S.A.)를 통하여 MacLab과 macintosh computer로 구성된 data acquisition system으로 각각 30 분 동안 측정하였다.

## 3) 정상 백서의 뇌혈류역학 변화에 미치는 기전<sup>15</sup>

化痰通絡湯이 국소 뇌혈류량 및 평균혈압 변화에 미친 작용기전을 알아보기 위하여 prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase 억제제 indomethacin(1 mg/kg, i.p., Sigma I7378) 그리고 cyclic guanosine monophosphate(cGMP)의 생성효소인 guanylate cyclase 억제제 methylene blue(10 µg/kg, i.p., Sigma M9140)를 전처치한 후 化痰通絡湯을 용량별(0.01, 0.1, 1.0, 10.0 mg/kg, i.p.)로 투여한 다음 각각 변화되는 국소 뇌혈류량 및 평균혈압을 30 분 동안 측정하였다.

## 4) 뇌허혈 병태 모델의 뇌혈류역학 변동에 미치는 개선 효과

### ① 뇌허혈 병태 모델 유발<sup>16</sup>

뇌허혈 병태 모델 유발은 중대뇌동맥(middle cerebral artery, MCA) 폐색법을 이용하였다. 정상 백서의 총경동맥과 외경동맥을 절찰하고 내·외경동맥의 분지점으로부터 외경동맥을 통하여 내경동맥내로 3-0 단선조 나일론 봉합사를 삽입함으로써 MCA 기저부를 폐색하였다. 2 시간 후 내경동맥내에 삽입되어 있는 단선조 나일론 봉합사를 MCA 기저부로부터 제거해 줌으로써 혈액을 재관류시켰다.

### ② 뇌허혈 병태 모델의 국소 뇌혈류량 변동

## 측정<sup>14</sup>

뇌허혈 병태 모델을 유발시킨 후 化痰通絡湯(10 mg/kg, i.p.)를 투여하였다. 병태 모델 유발 2 시간 후 혈류를 재관류시켜 변동되는 국소 뇌혈류량을 상기 방법으로 4 시간 측정하였다.

## 5) 생쥐의 신경세포내 LDH 활성도 측정<sup>17</sup>

LDH 활성도 측정은 생쥐의 뇌조직을 적출한 다음  $Ca^{2+}$ 과  $Mg^{2+}$ 이 들어 있지 않은 Hank's balanced salt solution(GibcoBRL 14180-061)에 5 mg/ml glucose, 7 mg/ml sucrose 및 0.35 mg/ml  $NaHCO_3$ 가 첨가된 배양액에 넣었다. 임체현미경하에서 뇌막을 제거하고 대뇌피질을 얻어 잘게 조각을 낸 다음 0.25% trypsin이 함유된 상기 배양액에 넣어 37°C에서 15 분간 처치한 후 1,000 rpm에서 5 분간 원심분리한 다음 trypsin이 들어 있는 용액을 제거하고, 분리된 세포를 eagle's minimal essential medium(GibcoBRL 11430-030)에 2 mM glutamine 과 10% fetal bovine serum(Hyclone A1111-L) 및 10% horse serum(Hyclone A3311-L)이 포함된 배양액 1 ~ 2 ml에 넣은 다음 구멍이 좁혀진 파이펫으로 약 10 회 분쇄하였다.

Epidermal growth factor(Sigma E4127)를 10 ng/ml 농도로 첨가한 후 24 well plate(Primaria, Falcon)에 0.5 hemisphere/plate 밀도로 각 well 당 400 µl씩 도포하여 37°C, 5%  $CO_2$ 와 100% 습도가 유지되는  $CO_2$  배양기에서 배양하였다.

2~4 주 후 교세포(gial cell)가 충분히 증식한 다음 약물 처리전 배양액으로 3 회 세척하고 나서 化痰通絡湯을 농도별(1, 10, 100 µg/ml)로 처리하였다. 化痰通絡湯 투여 24 시간 후 96 well plate의 각 well에 배양액 25 µl를 넣고, buffer 125 µl, 0.3 mg/ml NADH 100 µl, 22.7 mM pyruvate 30 µl를 넣은 다음 곧바로 microplate reader를 이용하여 340 nm 파장에서 LDH 양을 측정하였다.

## 6) 뇌허혈 병태 모델의 혈청내 사이토카인 생성능 측정

### ① 채혈 및 혈청분리

뇌허혈 병태 모델을 유발시킨 후 化痰通絡湯(10 mg/kg, i.p.)를 투여한 다음 폐색 1 시간 후와 재관류 1 시간이 경과한 다음 병태 모델의 대퇴동맥에서 1.0 ml를 채혈하였다. 채혈시에는 반드시 뇌혈류 역학 변동이 변화되지 않도록 하기 위하여 조심스럽게 5.0 ml 주사기를 통해 채혈하였고, 만약 채혈 시 뇌혈류역학 변동에 이상이 발생되면 사이토카인 생성능 측정 혈청으로 사용하지 않았다. 채혈 후 30 분 동안 실온에 방치한 후 3,000 rpm으로 30 분 동안 원심분리시킨 후 혈청만을 취해 냉동 보관하면서 필요시마다 해동시켜 사용하였다.

#### ② IL-1 $\beta$ 생성능 측정<sup>18,19</sup>

뇌허혈 병태 모델의 혈청내에서 생성되는 IL-1 $\beta$  양 측정은 rIL-1 $\beta$  ELISA kit를 이용하였다. 96 well plate에 rIL-1 $\beta$  standard diluent buffer(SDB) 100  $\mu$ l를 농도별로 넣은 후, 나머지 well에는 혈청 50  $\mu$ l와 SDB 50  $\mu$ l를 넣은 다음 실온에서 3 시간 동안 방치한 뒤 washing buffer(WB)로 4 회 세척하였다. 이후 각 well에 biotin-labeled anti-rIL-1 $\beta$  100  $\mu$ l를 넣은 후 실온에서 1 시간 동안 방치한 다음 WB로 4 회 세척하였다. 이후 각 well에 streptavidin-Peroxidase(HRP) 100  $\mu$ l를 넣은 다음 실온에서 30 분 동안 방치한 뒤 WB로 4 회 세척한 후 stabilized chromogen(SC) 100  $\mu$ l를 넣은 다음 빛을 차단시킨 실온에서 30 분 동안 방치하였다. 이후 stop solution(SS) 100  $\mu$ l를 넣은 다음 microplate reader를 이용하여 450 nm 파장에서 측정하였다.

#### ③ TNF- $\alpha$ 생성능 측정<sup>20,21</sup>

뇌허혈 병태 모델의 혈청내에서 생성되는 TNF- $\alpha$  양 측정은 rTNF- $\alpha$  ELISA kit를 이용하였다. 96 well plate에 rTNF- $\alpha$  SDB 50  $\mu$ l를 농도별로 넣은 다음, 나머지 well에 혈청과 대조군(high, low)을 각각 50  $\mu$ l씩 분주한 후 SDB 50  $\mu$ l를 넣었다. 이후 각 well에 biotin-labeled anti-rTNF- $\alpha$  50  $\mu$ l를 넣고 실온에서 90 분 동안 incubation한 다음 WB로 4 회 세척하였다. 이후 희석하여 준비해놓은

HRP를 각 well에 100  $\mu$ l씩 분주한 다음 다시 실온에서 45 분 동안 incubation한 후 WB로 4 회 세척하였다. 그 다음 SC를 각 well에 100  $\mu$ l씩 분주한 후 빛이 차단된 실온에서 30 분 동안 incubation한 후 SS를 각 well에 100  $\mu$ l씩 분주한 다음 microplate reader를 이용하여 450 nm 파장에서 측정하였다.

#### ④ IL-10 생성능 측정<sup>22,23</sup>

뇌허혈 병태 모델의 혈청내에서 생성되는 IL-10 양 측정은 rIL-10 ELISA kit를 이용하였다. 96 well plate에 SDB 100  $\mu$ l씩 분주한 후 나머지 well에 혈청과 대조군(high, low)을 각각 50  $\mu$ l씩 분주한 다음 SDB 50  $\mu$ l를 넣었다. 이후 각 well에 biotin-labeled anti-rIL-10 50  $\mu$ l를 넣고 실온에서 2 시간 동안 incubation한 다음 WB로 4 회 세척하였다. 이후 희석하여 준비해놓은 HRP를 각 well에 100  $\mu$ l씩 분주한 다음 다시 실온에서 30 분 동안 incubation한 후 WB로 4 회 세척하였다. 그 다음 SC를 각 well에 100  $\mu$ l씩 분주한 후 빛이 차단된 실온에서 30 분 동안 incubation한 후 SS를 각 well에 100  $\mu$ l씩 분주한 다음 microplate reader를 이용하여 450 nm 파장에서 측정하였다.

#### ⑤ TGF- $\beta$ 생성능 측정<sup>24,25</sup>

뇌허혈 병태 모델의 혈청내에서 생성되는 TGF- $\beta$  양 측정은 TGF- $\beta$ 1 ELISA kit를 이용하였다. 96 well plate에 SDB 200  $\mu$ l씩 분주한 후 나머지 well에 혈청과 대조군을 각각 200  $\mu$ l씩 넣은 다음 각 well에 biotin-labeled anti-TGF- $\beta$ 1 50  $\mu$ l를 분주한 후 실온에서 3 시간 동안 incubation한 다음 WB로 4 회 세척하였다. 이후 희석하여 준비해놓은 HRP를 각 well에 100  $\mu$ l씩 분주한 다음 다시 실온에서 30 분 동안 incubation한 후 WB로 4 회 세척하였다. 그 다음 SC를 각 well에 100  $\mu$ l씩 분주한 후 빛이 차단된 실온에서 30 분 동안 incubation한 후 SS를 각 well에 100  $\mu$ l씩 분주한 다음 microplate reader를 이용하여 450 nm 파장에서 측정하였다.

### 3. 통계분석<sup>26</sup>

化痰通絡湯의 효과에 대한 통계분석은 students t-test에 의하였고, p-value는 0.05 미만인 경우에만 유의성을 인정하였다.

## III. 實驗成績

### 1. 化痰通絡湯이 정상 백서의 뇌혈류역학에 미치는 효과

化痰通絡湯이 국소 뇌혈류량 및 평균혈압에 미치는 효과를 알아보기 위하여 化痰通絡湯을 용량별(0.01, 0.1, 1.0, 10.0 mg/kg, i.p.)로 투여한 다음 변화되는 뇌혈류역학을 관찰하였다(Fig. 1).

化痰通絡湯을 투여하지 않은 정상 백서의 국소 뇌혈류량 기저치를  $100.00 \pm 0.06\%$ 로 환산하였을 때, 化痰通絡湯 0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg 투여시의 국소 뇌혈류량은  $113.80 \pm 0.07\%$ ,  $116.32 \pm 0.06\%$ 로 정상시보다 용량 의존적으로 증가되었고, 1.0 mg/kg 투여시는  $134.55 \pm 0.06\%$ 로 정상 기저치보다 유의성( $P < 0.01$ ) 있게 증가되었으며, 10.0 mg/kg 투여시의 국소 뇌혈류량도  $142.18 \pm 0.04\%$ 로 정상 기저치보다 유의성( $P < 0.001$ ) 있게 증가되었다.

化痰通絡湯을 투여하지 않은 정상 백서의 평균혈압 기저치를  $100.00 \pm 0.01\%$ 로 환산하였을 때, 化痰通絡湯을 용량별(0.01, 0.1, 1.0 mg/kg) 투여시 평균혈압은 각각  $100.19 \pm 0.01\%$ ,  $101.86 \pm 0.01\%$ ,  $104.05 \pm 0.02\%$ 로 기저치와 유사하였으나 10.0 mg/kg를 투여했을 때는  $106.51 \pm 0.02\%$ 로 유의성( $P < 0.05$ ) 있게 증가되었다.

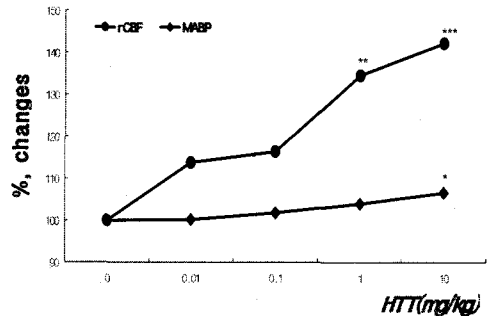


Fig. 1. Effect of HTT on the rCBF and MABP in normal rats

HTT : Hwadamtongrak-Tang freeze dry powder

rCBF : regional cerebral blood flow

MABP : mean arterial blood pressure

The present data were expressed as mean  $\pm$  SE of 6 experiments.

\* : Statistically significant compared with 0 group(\* :  $P < 0.05$ , \*\* :  $P < 0.01$ , \*\*\* :  $P < 0.001$ )

### 2. 化痰通絡湯 투여로 변화된 정상 백서의 뇌혈류역학 작용기전

#### 1) 化痰通絡湯 투여로 변화된 정상 백서의 국소 뇌혈류량 작용기전

化痰通絡湯 투여로 변화된 국소 뇌혈류량의 작용기전을 알아보기 위하여 化痰通絡湯 투여로 유의성 있게 증가된 국소 뇌혈류량을 대조군, cyclooxygenase의 억제제인 IDN을 전처치한 다음 化痰通絡湯 투여로 변화된 국소 뇌혈류량을 IDN 처리군, guanylate cyclase의 억제제인 MTB를 전처치한 다음 化痰通絡湯 투여로 변화된 국소 뇌혈류량을 MTB 처리군으로 하였다(Fig. 2).

IDN을 전처치한 정상 백서의 국소 뇌혈류량 기저치를  $100.00 \pm 0.05\%$ 라 하였을 때, IDN 전처치한 후 化痰通絡湯을 용량별(0.01, 0.1, 1.0, 10.0 mg/kg, i.p.) 투여시 국소 뇌혈류량은 각각  $108.36 \pm 0.04\%$ ,  $113.47 \pm 0.04\%$ ,  $114.03 \pm 0.03\%$ ,  $118.81 \pm 0.04\%$ 로 용량 의존적으로 증가되었으나 대조군에 비해 감소되었다.

MTB를 전처치한 정상 백서의 국소 뇌혈류량 기저치를  $100.00 \pm 0.05\%$ 라 하였을 때, MTB를 전처치한 후 化痰通絡湯을 용량별로 투여하였을 때의 국소 뇌혈류량은 각각  $103.45 \pm 0.08\%$ ,  $106.00 \pm 0.08\%$ ,  $118.10 \pm 0.09\%$ ,  $127.17 \pm 0.09\%$ 로 용량의존적으로 증가되었으나, 대조군에 비해서는 유의성 ( $P < 0.05$ ) 있게 감소되었다.

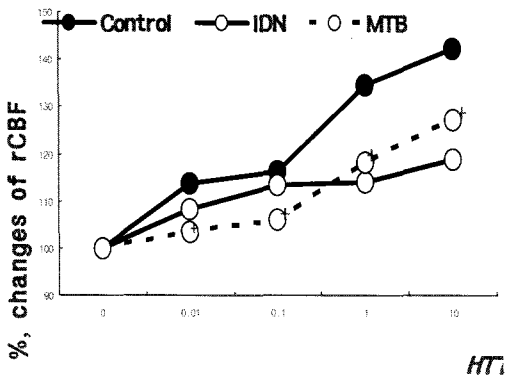


Fig. 2. Effect of pretreatments with IDN and MTB on the HTT-induced rCBF changes in normal rats

IDN : indomethacin(1 mg/kg, i.p.)  
 MTB : methylene blue(10  $\mu$ g/kg, i.p.)  
 Control : HTT treated group  
 Other legends are the same as Fig. 1.

The present data were expressed as mean  $\pm$  SE of 6 experiments.

+ : Statistically significant compared with control group(+ :  $P < 0.05$ ).

2) 化痰通絡湯 투여로 변화된 정상 백서의 평균혈압 작용기전

化痰通絡湯 투여로 변화된 평균혈압의 작용기전을 알아보기 위하여 化痰通絡湯 투여로 나타난 평균혈압 변화를 대조군으로, IDN을 전처치한 다음 化痰通絡湯 투여로 변화된 평균혈압을 IDN 처리군으로, MTB를 전처치한 다음 化痰通絡湯 투여로 변화된 평균혈압을 MTB 처리군으로 하였다(Fig. 3).

IDN을 전처치한 정상 백서의 평균혈압 기저치

를  $100.00 \pm 0.08\%$ 라 하였을 때, IDN을 전처치한 후 化痰通絡湯을 용량별로 투여하였을 때의 평균혈압은 각각  $101.36 \pm 0.07\%$ ,  $103.34 \pm 0.06\%$ ,  $105.06 \pm 0.06\%$ ,  $107.82 \pm 0.05\%$ 로 대조군보다 용량의존적으로 유의성( $P < 0.05$ ) 있게 증가되었다.

MTB를 전처치한 정상 백서의 평균혈압 기저치를  $100.00 \pm 0.03\%$ 라 하였을 때, MTB를 전처치한 후 化痰通絡湯을 용량별로 투여하였을 때의 평균혈압은 각각  $101.37 \pm 0.04\%$ ,  $102.38 \pm 0.04\%$ ,  $102.76 \pm 0.03\%$ ,  $103.21 \pm 0.04\%$ 로 변화되었고, 化痰通絡湯 0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg 용량에서는 대조군보다 약간 증가되는 경향을 나타내었으나 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg 용량에서는 대조군보다 감소되었다.

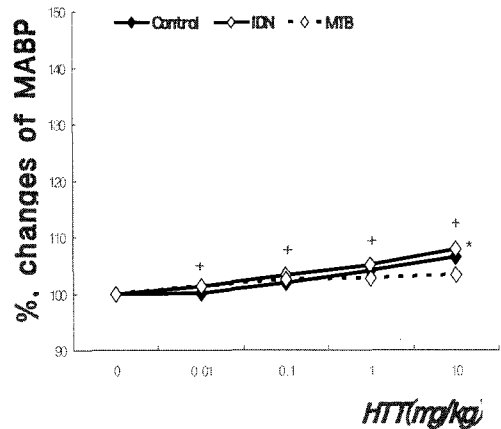


Fig. 3. Effect of pretreatments with IDN and MTB on the HTT-induced MABP changes in normal rats

Other legends are the same as Fig. 2.

The present data were expressed as mean  $\pm$  SE of 6 experiments.

+ : Statistically significant compared with control group(+ :  $P < 0.05$ ).

3. 化痰通絡湯이 뇌허혈 병태 모델의 국소 뇌혈류량 변동에 미치는 개선 효과

뇌허혈 병태 모델의 국소 뇌혈류량 변동에 미치

는 化痰通絡湯의 개선효과를 관찰하기 위하여 MCA 폐색법으로 뇌허혈 병태 모델을 유발시킨 다음 化痰通絡湯(10 mg/kg, i.p.)를 투여하여 뇌허혈-재관류 후에 변동되는 국소 뇌혈류량을 관찰하였다(Fig. 4).

化痰通絡湯을 투여하지 않은 대조군의 국소 뇌혈류량 기저치를  $100.00 \pm 0.03\%$ 라 하였을 때, 뇌허혈 상태 대조군의 국소 뇌혈류량 변동은 뇌허혈 2 시간 동안 각각  $49.81 \pm 0.02\%$ ,  $49.01 \pm 0.03\%$ ,  $49.77 \pm 0.03\%$ ,  $50.02 \pm 0.03\%$ 로 차단되었다. 그리고 재관류 후 2 시간 동안 대조군의 국소 뇌혈류량 변동은 기저치보다 각각  $108.82 \pm 0.03\%$ ,  $118.23 \pm 0.02\%$ ,  $127.25 \pm 0.02\%$ ,  $136.09 \pm 0.03\%$ 로 불안정한 증가상태를 나타내었고, 이후 재관류 시간이 경과될수록 각각  $134.64 \pm 0.04\%$ ,  $127.77 \pm 0.05\%$ ,  $120.94 \pm 0.05\%$ ,  $113.58 \pm 0.04\%$ 로 감소되는 경향을 보였으나 기저치보다는 증가되었다.

化痰通絡湯 투여군의 국소 뇌혈류량 기저치를  $100.0 \pm 0.04\%$ 라 하였을 때, 국소 뇌혈류량 변동은 뇌허혈 2 시간 동안 각각  $54.43 \pm 0.06\%$ ,  $51.36 \pm 0.06\%$ ,  $55.81 \pm 0.06\%$ ,  $53.37 \pm 0.08\%$ 로 차단되었고, 재관류 후 2시간 동안 실험군의 국소 뇌혈류량 변동은 기저치보다 각각  $101.94 \pm 0.03\%$ ,  $115.14 \pm 0.05\%$ ,  $120.19 \pm 0.03\%$ ,  $125.98 \pm 0.05\%$ 로 증가되었으나 재관류 시간이 경과될수록 각각  $114.57 \pm 0.06\%$ ,  $105.61 \pm 0.05\%$ ,  $102.35 \pm 0.05\%$ ,  $99.51 \pm 0.04\%$ 로 기저치와 유사한 안정상태를 보였으며, 대조군의 불안정한 변동에 비해서는 유의성( $P < 0.05$ ) 있게 개선되었다.

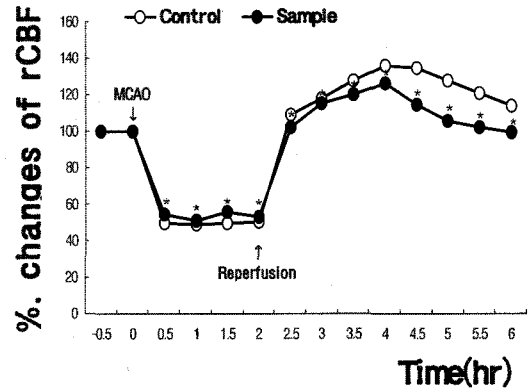


Fig. 4. Effect of HTT on the rCBF response in cerebral ischemic rats

HTT : Hwadamtongrak-Tang freeze dry powder

MCAO : middle cerebral artery occlusion

Control : After caused MCAO(5 min), HTT non-treated group

Sample : After caused MCAO, HTT(10 mg/kg, i.p.) treated group

rCBF : regional cerebral blood flow

The present data were expressed as mean  $\pm$  SE of 6 experiments.

\* : Statistically significant compared with control group(\* :  $P < 0.05$ ).

#### 4. 化痰通絡湯이 생쥐의 신경세포의 LDH 활성도에 미치는 효과

化痰通絡湯이 신경세포 손상을 억제하는지에 대하여 알아보기 위하여 N-Methyl-D-Aspartate (NMDA)를 처리한 신경세포에 化痰通絡湯을 농도별(1, 10, 100  $\mu\text{g/ml}$ )로 투여한 결과 다음과 같았다(Fig. 5).

NMDA만을 처리한 대조군의 LDH 활성도를  $100.00 \pm 0.02\%$ 라 하였을 때, NMDA와 化痰通絡湯을 처리하지 않은 정상군의 LDH 활성도는  $68.97 \pm 0.01\%$ 이었다. NMDA와 化痰通絡湯 농도별(1, 10, 100  $\mu\text{g/ml}$ ) 처리군의 LDH 활성도는 각각  $79.40 \pm 0.02\%$ ,  $79.91 \pm 0.04\%$ ,  $76.60 \pm 0.02\%$ 로 대조군에 비해 유의성( $P < 0.001$ ) 있게 감소되었다.



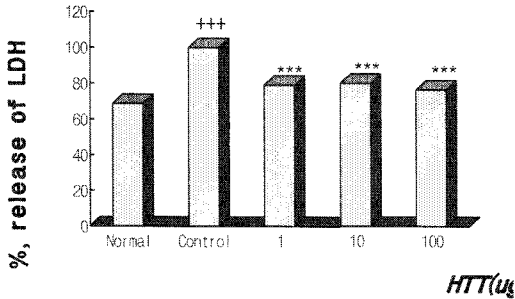


Fig. 5. Effect of HTT on the LDH activity in neuronal cells

HTT : Hwadamtongrak-Tang freeze dry powder  
 Control : NMDA(30 μM) treated, but HTT non-treated group, 1, 10, 100 : HTT(1.0, 10.0, 100.0 μg/ml) and NMDA treated group  
 + : Control group vs Normal group(+++ ; P<0.001)  
 \* : Sample group vs Control group(\*\*\* ; P<0.001)

5. 化痰通絡湯이 뇌허혈 병태 모델의 혈청에서

생성되는 사이토카인 양에 미치는 효과

1) 중대뇌동맥 폐색 1 시간 후 생성되는 사이토카인 양에 미치는 효과

뇌허혈 병태 모델의 혈청에서 생성되는 사이토카인 양을 알아보기 위하여 MCA 폐색법으로 뇌허혈을 유발시킨 후 化痰通絡湯을 투여하고, 유발 1 시간이 경과된 다음 뇌허혈 병태 모델의 혈액을 취하여 사이토카인 생성능을 측정하였다(Fig. 6).

대조군의 IL-1β 생성능을 100.00 ± 0.04%라 하였을 때 투여군은 80.04 ± 0.05%로 대조군에 비해 유의성(P<0.01) 있게 감소되었고, 대조군의 TNF-α 생성능을 100.00 ± 0.04%라 하였을 때 투여군은 78.27 ± 0.05%로 대조군에 비해 유의성(P<0.01) 있게 감소되었다. 대조군의 IL-10 생성능을 100.00 ± 0.08%라 하였을 때 투여군은 145.42 ± 0.08%로 대조군에 비해 유의성(P<0.01) 있게 증가되었으며, 대조군의 TGF-β 생성능을 100.00 ± 0.05%라 하였을 때 투여군은 109.41 ± 0.01%로 대조군에 비해 증가되는 경향은 있었으나 유의성은 없었다.

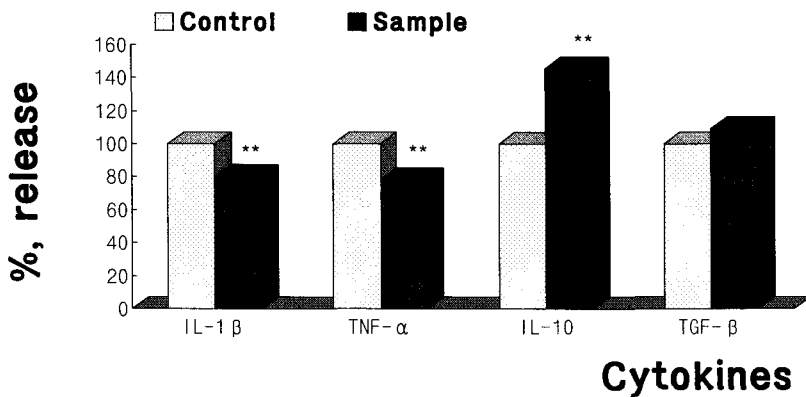


Fig. 6. Effect of HTT on the cytokines production in serum of cerebral ischemic rats 1 hr after MCAO

Other legends are the same as Fig. 4.

The present data were expressed as mean ± SE of 6 experiments.

\* : Statistically significant compared with Control group(\*\* ; P<0.01).

## 2) 재관류 1 시간 후 생성되는 사이토카인 양에 미치는 효과

뇌허혈 병태 모델의 혈청에서 생성되는 사이토카인 양을 알아보기 위하여 MCA 폐색법으로 유발된 뇌허혈 병태 모델의 혈류를 재관류 시킨 다음 1 시간 후 뇌허혈 병태 모델의 혈액을 취하여 사이토카인 생성능을 측정하였다(Fig. 7).

대조군의 IL-1 $\beta$  생성능을 100.00  $\pm$  0.10%라 하였을 때 투여군은 63.49  $\pm$  0.03%로 대조군보다 유

의성(P<0.01) 있게 감소되었고, 대조군의 TNF- $\alpha$  생성능을 100.00  $\pm$  0.04%라 하였을 때 투여군은 71.08  $\pm$  0.06%로 대조군보다 유의성(P<0.001) 있게 감소되었다. 대조군의 IL-10 생성능을 100.00  $\pm$  0.04%라 하였을 때 투여군은 141.85  $\pm$  0.04%로 대조군보다 유의성(P<0.001) 있게 증가되었고, 대조군의 TGF- $\beta$  생성능을 100.00  $\pm$  0.03%라 하였을 때 투여군은 100.74  $\pm$  0.03%로 대조군과 유사하게 나타났다.

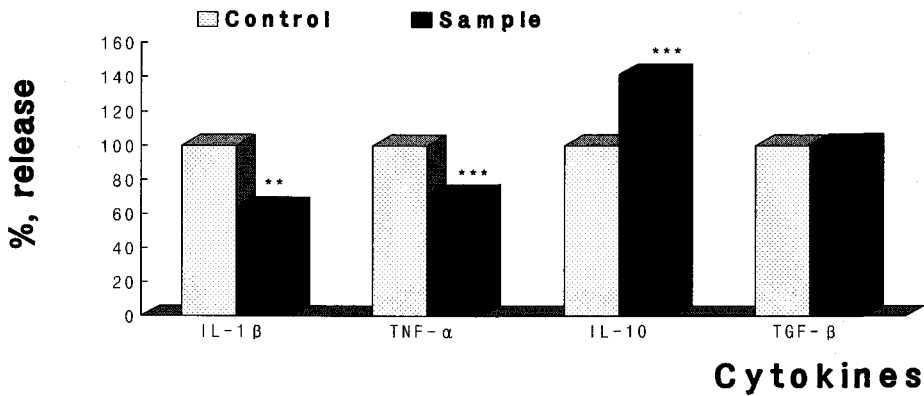


Fig. 7. Effect of HTT on the cytokines production in serum of cerebral ischemic rats 1 hr after reperfusion

Other legends are the same as Fig. 4.

The present data were expressed as mean  $\pm$  SE of 6 experiments.

\* : Statistically significant compared with Control group(\*\* : P<0.01, \*\*\* : P<0.001).

## IV. 考 察

인간의 뇌는 전체 산소 소비량의 20%를 소모하는 생명의 중추로서 자체적으로는 산소와 포도당의 비축 능력이 없어 심장으로부터 지속적인 혈액을 공급받아 인체의 활동을 원활하게 유지시켜 준다<sup>2,27</sup>. 정상상태에서 인간의 뇌는 어느 정도의 뇌혈류량 변동에 대해서는 자동조절기능을 갖고 있어

비교적 일정하게 뇌혈류량을 조절하게 되지만, 정상적인 국소 뇌혈류(regional cerebral blood flow, rCBF)양이 50~60 ml/100 g/min를 유지되지 못하고 감소하게 되면 뇌의 저산소성이나 허혈성 손상 등이 발생하여 뇌조직에 허혈증이나 경색 등의 이상 병변이 초래된다<sup>6,28</sup>. 이와 같이 여러 가지 병리학적 이상에 의해 뇌의 혈류 공급을 담당하는 혈관에 장애가 발생된 경우를 허혈성 뇌혈관 질환<sup>27</sup>라고 하고, 이는 한의학적으로 중풍의 범주에 속한다<sup>4</sup>.

중풍은 卒然昏倒·人事不省·口眼喎斜·半身不遂·言語蹇澁 등이 나타나는 질환<sup>1</sup>으로 그 원인에 대하여 《內經》<sup>29</sup>에서는 正氣가 虛한 상태에서 外來風邪가 侵襲한다는 “內虛邪中”說이 언급되었고, 巢<sup>30</sup>는 “風偏枯者由血氣偏虛則腠理開受於風濕. 風濕客於半身在於分腠之間. 使血氣凝滯. 不能潤養. 俱不又眞氣去邪氣. 獨留則成偏枯”라 하여 그 내용을 보다 구체화하였다. 이후 金元時代에는 “外風說”보다는 “內因說”이 강조되었다. 劉<sup>31</sup>는 主火說, 李<sup>32</sup>는 主氣說, 朱<sup>33</sup>는 主濕說을 주장하여 중풍 병인학설에서 큰 전환점을 이루었다. 이후 張<sup>34</sup>은 “風者是必風熱相兼하여... 皆肺金爲心火所制不能勝木故也”라 하여 劉<sup>31</sup>의 主火說을 따랐으며 清代的 程<sup>35</sup>은 “其人臟腑素有鬱熱即 風乘火勢 火皆風盛하여... 風爲熱風矣”라고 인식하여 火熱로 인한 중풍 발생을 비교적 자세히 설명하였다.

化痰通絡湯<sup>1</sup>은 風痰瘀血 痺阻脈絡으로 인한 “偏身麻木 半身不遂 口舌歪斜 舌強言蹇或不語 頭暈目眩 痰多 舌質暗淡 苔薄白或白膩 脈弦滑”한 증상에 化痰通絡시키는 처방이다. 본 처방을 구성하는 약물<sup>36</sup> 중 半夏<sup>薑製</sup>는 溫辛有毒, 燥濕化痰하고, 白朮은 溫苦甘無毒, 燥濕利水하며, 天麻는 平甘無毒, 平肝潛陽하고, 南星<sup>牛膽</sup>은 苦涼有毒, 清熱化痰하고 熄風定驚시키는 효능이 있다. 丹參은 微寒苦無毒하며 活血祛瘀 涼血消癰시키는 효능이 있으며, 香附子는 平辛苦無毒하며 疏肝理氣解鬱의 要藥이 된다. 또한 酒大黃은 寒苦無毒하여 上焦의 熱을 清熱시키고 活血行瘀의 효능이 있다.

최근의 뇌혈관질환에 대한 연구 동향을 살펴보면 導痰湯<sup>8</sup>과 清暈化痰湯<sup>9</sup>, 六君子湯<sup>10</sup> 등이 뇌혈관을 확장시킴으로써 뇌혈류량을 증가시켰다는 보고가 있으며, 牛黃清心元<sup>11</sup>과 星香正氣散<sup>12</sup>, 滋陰健脾湯加味<sup>13</sup> 등이 MCA 폐색법으로 유발된 뇌허혈 병태 모델에서 허혈로 인한 뇌손상을 억제시켰다고 보고되었다. 그러나 化痰通絡湯에 대한 실험적, 임상적 연구는 아직까지 보고되지 않았다.

이에 저자는 化痰通絡湯이 뇌혈류 변화와 허혈

성 뇌손상에 미치는 효능을 밝히기 위하여 정상 백서와 뇌허혈 유발 병태모델의 뇌혈류역학 변동을 관찰하는 동시에 그 작용기전을 규명하기 위하여 혈관확장인자 억제제를 전치치하였다. 또한 신경세포 사멸시 생성되는 LDH양을 측정하고, 염증 촉발 사이토카인과 항염증 사이토카인의 생성능을 측정하였다.

뇌혈류량은 뇌관류압에 비례하고 뇌혈관 저항에 반비례하는데, 뇌관류압은 생리적 상태에서 뇌정맥압이 매우 낮아 평균 동맥압에 비례하고 뇌혈관저항은 뇌혈관직경의 4 승에 반비례하기 때문에 정상적인 뇌혈류가 유지되기 위해서는 혈압이 하강될 경우 뇌혈관은 확장되어야 하고, 혈압이 상승될 경우에는 수축되어야 한다<sup>27</sup>. 혈압은 심장의 박동과 수축력, 말초혈관 및 평활근의 긴장도, 체액의 양과 조성, 자율신경의 활성화 및 renin-angiotensin계를 포함한 각종 호르몬과 생체내 내인성 활성물질 등에 의해 조절된다<sup>37</sup>.

혈관확장에 관여하는 인자로는 혈류변화와 혈관 내피세포에서 유리되는 prostaglandin 및 endothelium-derived relaxing factor(EDRF) 등이 있고, 현재까지 알려진 대표적인 EDRF는 nitric oxide(NO) 등이 있다. Prostaglandin은 renin-angiotensin계에 작용하는 인자로 자궁근을 수축시키고 위산의 분비를 억제하며 혈관이완작용과 함께 혈압강하 작용을 한다. NO는 L-arginine에 NO-synthase(NOS)가 작용하여 생성되는 것으로, NOS는 constitutive NOS(cNOS)와 inducible NOS(iNOS)가 있으며 cNOS는 혈관내피 세포 및 뇌 등에서 많이 발견된다. cNOS는 주위의 혈소판에 작용하여 혈소판내 세포전령 분자물질인 cyclic GMP 양을 증가시키고, 혈관의 내피세포나 혈소판끼리의 부착 및 응집을 억제시킨다<sup>38</sup>. 이러한 혈관확장에 관여하는 인자들을 억제할 수 있는 약물로는 여러 가지가 있지만 그 중 indomethacin<sup>39</sup>은 prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase를 억제하는 aspirin계 약물로 혈소판응집 억제효과를 이

용하여 관상동맥이나 뇌동맥 혈전증의 예방 목적으로 사용되며, methylene blue<sup>40</sup>는 cGMP의 생성 효소인 guanylate cyclase를 억제하여 혈관 평활근 이완을 저해시킨다.

본 연구에서는 허혈성 뇌혈관 질환에 化痰通絡湯을 사용하였을 때 뇌혈류역학에 미치는 효과를 관찰하기 위하여 먼저 정상 백서에 化痰通絡湯을 용량별(0.01, 0.1, 1.0, 10.0 mg/kg)로 투여한 결과 실험군의 국소 뇌혈류량은 용량 의존적으로 정상 기저치보다 증가하였고 특히 1.0 mg/kg와 10.0 mg/kg의 용량에서는 유의성 있는 증가를 보였다. 그러나 평균혈압에 대해서는 化痰通絡湯 10.0 mg/kg 용량 투여군에서만 유의성 있는 증가를 보였을 뿐 나머지 용량에서는 대조군과 유사하게 나타났다. 이는 化痰通絡湯이 혈압에는 큰 영향을 끼치지 않으면서 국소 뇌혈류량을 증가시킨 것으로 보고, 뇌혈관의 직경을 확장시킴으로써 나타난 반응으로 사료된다.

化痰通絡湯 투여로 변화된 뇌혈류역학의 작용기전을 밝히고자 IDN을 전치치한 후 化痰通絡湯을 투여한 결과 국소 뇌혈류량은 대조군보다 감소되었고 평균혈압 변화는 대조군에 비해 유의성 있게 증가되었다. 이 결과는 IDN 전치치로 인해 국소 뇌혈류량이 감소되는 것은 prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase와 관련이 있다는 Bakalova 등<sup>41</sup>의 보고와 일치하지만, 평균혈압이 대조군보다도 더욱 증가되었기 때문에 cyclooxygenase와 관련이 있다고 단언하기는 어렵다고 사료된다.

한편 MTB를 전치치한 후 化痰通絡湯을 투여한 결과 국소 뇌혈류량 변화는 대조군에 비해 유의성 있게 감소되었으나 평균혈압 변화는 대조군보다 감소되는 경향을 나타내었다. 이는 MTB 전치치로 국소 뇌혈류량이 감소되는 것은 cGMP의 생성효소인 guanylate cyclase와 관련 있다는 Shin 등<sup>42</sup>의 보고와 같은 결과로 guanylate cyclase와 관련이 있다고 생각된다.

뇌허혈 병태 모델의 국소 뇌혈류량 변동에 미치

는 化痰通絡湯의 개선 효과를 관찰하기 위하여 MCA 폐색법으로 뇌허혈을 유발시킨 후 化痰通絡湯을 투여하고 재관류시킨 결과 불안정한 증가 상태를 보였던 대조군의 국소 뇌혈류량 변동에 비해 유의성 있게 안정적으로 개선되었다. 이것으로 미루어 보아 정상 백서에서 뇌혈류 역학을 유의성 있게 변화시킨 化痰通絡湯이 뇌허혈-재관류시에도 유의하게 뇌혈류 역학을 개선시킴으로써 허혈로 인한 뇌손상을 억제 할 수 있을 것으로 생각된다.

뇌혈류를 유의성 있게 변화시킨 化痰通絡湯이 뇌신경세포막의 파괴시 분비되는 LDH의 활성화도<sup>43</sup>를 억제시킬 수 있는지에 대하여 알아보고자 NMDA로 뇌세포 사멸을 유도한 후 化痰通絡湯을 투여한 결과 유의성 있게 LDH 활성화도를 억제하였다. 이 결과는 허혈성 세포손상 과정에서 化痰通絡湯을 투여하게 되면 뇌신경세포의 괴사를 억제할 수 있음을 보여준다.

뇌허혈이 일어나면 혈액 중의 다형 백혈구가 혈관 내벽에 부착되어 뇌조직내로 침윤되고 조직내에 축적된 호중구로부터 여러 물질들이 유리되면서 염증반응에 의한 허혈성 뇌조직 손상은 더욱 진행하게 되며, 허혈성 뇌손상시 세포성장, 세포활성, 염증 등과 같은 중요한 생물학적 작용을 조절하기 위하여 각종 사이토카인들이 작용하게 된다.<sup>3,44,45</sup>에 관여하는 사이토카인에는 IL-1 $\beta$ 와 TNF- $\alpha$  등이 있는데, 이중 IL-1 $\beta$ 는 활성화된 단핵식세포, 상피세포, 혈관내피세포 등에 의해 만들어져 염증반응을 매개하고 뇌로 이동될 경우 열을 발생시키며, TNF- $\alpha$ 는 활성화된 림프구에 의해 생성되어 종양의 출혈성 괴사 및 염증반응에 관여한다. 염증의 급성기에는 IL-1 $\beta$ 와 TNF- $\alpha$ 가 서로 작용하여 생성능이 촉진된다. 염증 촉발 사이토카인을 억제하는 IL-10과 TGF- $\beta$  등의 사이토카인 중 IL-10은 IL-1 $\beta$ 와 TNF- $\alpha$ 를 생성하는 대식세포의 생성을 억제하고, TGF- $\beta$ 는 대식세포에서 생성되는 NO 등을 불활성화시킨다.<sup>46</sup>

뇌허혈시 염증반응으로 인해 더욱 심한 뇌손상

이 나타나기 때문에 허혈성 뇌손상에 억제효과를 나타낸 化痰通絡湯이 염증 촉발 사이토카인과 항염증 사이토카인 생성능에 미치는 효과를 관찰한 결과, MCA 폐색 1시간 후 실험군의 IL-1 $\beta$ 와 TNF- $\alpha$ 의 생성능은 대조군에 비해 유의성 있게 감소되었고, IL-10의 경우 유의성 있게 증가되었으며 TGF- $\beta$ 는 증가된 경향은 보였으나 유의성은 없었다. 이 결과는 化痰通絡湯이 뇌허혈 초기부터 염증 촉발 사이토카인과 항염증 사이토카인 생성에 관여하고 있음을 보여준다. 한편, 재관류 1시간 후 실험군의 IL-1 $\beta$ 와 TNF- $\alpha$ 의 생성능은 대조군에 비해 유의성 있게 감소되었고, IL-10의 경우 유의성 있게 증가된 반면 TGF- $\beta$ 는 대조군과 유사한 결과를 보였다. 이는 化痰通絡湯의 작용이 TGF- $\beta$  생성에는 관여하지 않지만 IL-10 생성능을 촉진시켜 IL-1 $\beta$ 와 TNF- $\alpha$  생성을 억제시킴으로써 뇌혈류 변동을 개선시키고 뇌손상을 억제할 수 있음을 보여준다.

이상의 결과들을 종합해보면, 化痰通絡湯이 뇌혈관을 확장시켜 뇌혈류량을 안정적으로 증가시킴으로써 허혈성 뇌손상을 유의하게 억제시키는 것으로 생각되어 뇌허혈 질환의 예방과 치료에 응용해 볼 수 있으리라 판단된다.

## V. 結 論

化痰通絡湯이 뇌혈류 변화 및 허혈성 뇌손상에 미치는 영향을 알아보기 위하여 정상 백서에서의 뇌혈류역학 인자(국소 뇌혈류량, 평균혈압)에 미치는 효과 및 작용기전, 뇌허혈 병태모델의 국소 뇌혈류량의 변동 개선에 미치는 효과, 생쥐 신경세포의 LDH 활성도 억제 효과, 뇌허혈 병태모델의 혈청내 사이토카인 생성능을 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 정상 백서에 化痰通絡湯을 투여한 결과, 국소 뇌혈류량은 용량 의존적으로 유의성 있게 증가되

었고, 평균혈압은 정상시와 유사하게 나타났다.

2. 정상 백서에 IDN을 전처치한 후 化痰通絡湯을 투여한 결과, 국소 뇌혈류량은 대조군에 비해 감소되었고, 평균혈압은 대조군에 비해 유의성 있게 증가되었다.
3. 정상 백서에 MTB를 전처치한 후 化痰通絡湯을 투여한 결과, 국소 뇌혈류량은 대조군에 비해 유의성 있게 감소되었고, 평균혈압은 대조군에 비해 감소되었다.
4. 뇌허혈 병태모델에 化痰通絡湯을 투여한 결과, 실험군의 국소 뇌혈류량은 재관류시 대조군의 불안정한 변동에 비해 유의성 있게 안정적으로 개선되었다.
5. 생쥐의 신경세포에 化痰通絡湯을 처리한 결과, LDH 활성도는 모든 농도에서 유의성 있게 억제되었다.
6. 뇌허혈 병태 모델 유발 1시간 후, 化痰通絡湯 투여군의 IL-1 $\beta$ 와 TNF- $\alpha$  생성능은 대조군에 비해 유의성 있게 감소되었고, IL-10 생성능은 대조군에 비해 유의성 있게 증가되었으나 TGF- $\beta$  생성능은 대조군과 유사하게 나타났다.
7. 뇌허혈 병태 모델에서 재관류 1시간 후, 化痰通絡湯 투여군의 IL-1 $\beta$ 와 TNF- $\alpha$  생성능은 대조군에 비해 유의성 있게 감소되었고, IL-10 생성능은 대조군에 비해 유의성 있게 증가되었으나 TGF- $\beta$  생성능은 대조군과 유사하게 나타났다.

## 참고문헌

1. 전국한의학대학심계내과학교실 편. 心系內科學. 서울: 서원당; 1999, p420-9
2. 김경선. 防風通聖散이 白鼠의 腦血流力學에 미치는 기전 연구. 대한한방내과학회지 2002;23(1): p91-8
3. 정영득. 順氣活血湯의 腦虛血 抑制效果에 대한 실험적 연구. 동신대학교 대학원, 2005

4. 屈松栢. 實用中醫心血管病學. 북경: 과학기술문헌출판사: 1993. p31,133-5
5. 김용진. 滋潤湯이 腦虛血 變化에 미치는 영향. 동신대학교 대학원, 2005
6. 이인. 烏藥順氣散이 白鼠의 血壓 및 局所 腦血 流量에 미치는 영향. 대한한방내과학회지 1999; 20(2):p325-37
7. 이시형 외. 蔘蘇飲이 白鼠의 局所 腦血 流量과 血壓에 미치는 영향. 대한한방내과학회지 2002; 23(1):p33-9
8. 김희성. 導痰湯이 白鼠의 뇌혈류개선 및 작용기전에 미치는 효과. 대한동의병리학회지 2000; 22(1):p233-44
9. 김천중. 淸暈化痰湯 및 그 加味方이 國소뇌혈류량에 미치는 실험적 연구. 동신대학교 대학원, 2002
10. 김희성. 六君子湯이 뇌허혈 억제효과에 미치는 실험적 연구. 동신대학교 대학원, 2004
11. 조규선 외. 牛黃淸心元이 中대뇌동맥 결찰로 유발된 뇌허혈에 미치는 영향. 대한한의학회지 2001;22(1):p78-9
12. 김선영, 이원철. 흰쥐의 中대뇌동맥 결찰로 유발된 뇌허혈에서 星香正氣散과 藿香正氣散이 신경세포에 미치는 효과. 대한한의학회지 2001;22(4):p142-50
13. 양기호 외. 滋陰健脾湯이 國소뇌혈류량 平均혈압 심박동수에 미치는 작용기전. 동의생리병리학회지 2002;16(3):p507-13
14. Chen, S.T. et al. A model of focal ischemic stroke in the rat: reproducible extension cortical infarction. Stroke 1986;17(4):738~43
15. 김경환. 이우주의약리학강의(제4판). 서울: 의학문화사:1998. p82,120,124,146,355,397,404,432~42
16. Longa, E.Z. et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. Stroke 1989;20(1):84~91
17. Choi, D.W.. Glutamate neurotoxicity and disease of the nervous system. J. Neuron 1988; 1:623~34
18. Trembaly, L.F. et al. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model. J. Clin. Invest 1999;99(5):944~52
19. Wang, C.X. et al. Increase of interleukin-1beta mRNA and protein in the spinal cord following experimental traumatic injury in the rat. Brain Res.1997;759(2):190~6
20. Stepaniak, J.A. et al. A comparative study of experimental autoimmune encephalomyelitis in Lewis and DA rats. J. Immunol 1995;155:276 2~9
21. Rivera, D.L. et al. Interleukin-10 attenuates experimental fetal growth restriction and demise. FASEB J. 1998;12(2):189~97
22. Okura, Y. et al. Recombinant murine interleukin-12 facilitates induction of cardiac myosin-specific type 1 helper T cells in rats. Circ Res. 1998;82(10):1035~42
23. Lobell, A. et al. Vaccination with DNA encoding an immunodominant myelin basic protein peptide targeted to Fc of immunoglobulin G suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis. J. Exp. Med. 1998;187(9):1543~8
24. Kim, S.J. et al. Transforming growth factor-beta : expression in normal and pathological conditions. Horm. Res. 1994;42(1-2):5~8
25. Kloen, P. et al. Expression of transforming growth factor -beta(TGF-beta) isoforms in osteosarcomas : TGF-beta3 is related to disease progression. Cancer 1997;80(12):2230~9
26. Snedecor, G.H. and Cochran, W.G.. Statistical

- Methods(6th ed.). Iowa state Univ.(ames). 1967.
27. 대한신경외과학회. 신경외과학. 서울: 중앙문화사: 1998. p150-6,275-9,284-5
  28. 광웅찬. 도해뇌신경외과학. 서울: 제일의학사: 1992. p44-5
  29. 裴秉哲 譯. 今釋黃帝內經《靈樞》. 서울: 전통의학연구소: 1995. p296-9, 401-7, 51-569
  30. 巢元方. 巢氏諸病源候論. 서울: 대성문화사: 1992. p9
  31. 劉完素. 素問玄機原病式. 浙江: 浙江科學技術出版社: 1984. p170-2
  32. 李東垣. 東垣十種醫書. 서울: 정보사: 1983. p635-6
  33. 方廣. 丹溪心法附錄(上). 서울: 대성문화사: 1982. p67-9
  34. 張子和. 儒門事親校注. 하남: 하남과학기술출판사: 1984. p16-8
  35. 程國彭. 醫學心悟. 태북: 선풍출판사: 1980. p54-7,127-36
  36. 전국한의과대학 본초학교수. 본초학. 서울: 영림사: 1999. p242,354,419, 448, 450,504,536
  37. 성호경. 생리학(제6판). 서울: 의학문화사: 1996. p110,634-6
  38. 전상윤. 祛風除濕湯이 백서의 뇌혈류 변화에 미치는 영향. 동신대학교 대학원, 2002
  39. Wang Q, Pelligrino DA, Paulson OB, Lassen NA. Comparison of the effects of NG-nitro-L-arginine and indomethacin on the hypercapnic cerebral blood flow increase in rats. Brain Res. 1994;641(2):257~64
  40. Iwamoto J, Yoshinaga M, Yang SP, Krasney E, Krasney J. Methylene blue inhibits hypoxic cerebral vasodilation in awake sheep. J Appl Physiol. 1992;73(6):2226~32
  41. Bakalova R, Matsuura T, Kanno I. The cyclooxygenase inhibitors indomethacin and Rofecoxib reduce regional cerebral blood flow evoked by somatosensory stimulation in rats. Exp Biol Med. 2002;227(7):465~73
  42. Shin HK, Shin YW, Hong KW. Role of adenosine A(2B) receptors in vasodilation of rat pial artery and cerebral blood flow autoregulation. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2000;278(2):339~44
  43. 김병채, 김명규, 조기현, 김용숙, 이기영. PC12 세포에서 저산소로 유발된 세포 고사시 Mitogen-activated Protein Kinase 동족 효소의 활성화. 대한신경과학회지. 2001;19(4):384~92
  44. Hallenbeck, J.M. et al. Polymorphonuclear leukocyteaccumulation in brain region with low blood flow during the early postischemic period. Stroke 1986;17:246~53.
  45. Garcia, J.H. et al. Influx of leukocytes and platelets in an evolving brain infarct(Wistar rat). Am J Pathol 1994;144:188~99
  46. 변광호. 싸이토키인의 분자 및 면역작용. 대한신장학회지. 1992;11:19~32