

六味地黃湯이 손상된 말초신경섬유 재생에 미치는 효과에 대한 사전 연구

한규설·유병찬·안정조·조현경·유호룡·설인찬·김윤식*

A Prior Study on the Effect of Yukmijihwang-tang to Regeneration of Injured Peripheral Nerve Fiber

Gyu-seol Han, Byeong-chan Yu, Jung-jo An, Hyun-kyung Jo, Ho-ryong Ryu, In-chan Seol,
Yoon-sik Kim

Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Daejeon University, Daejeon,
Korea

Peripheral axons in vertebrate animals can regenerate after nerve injury and accomplish its functional recovery. Numerous studies have revealed that diverse molecular factors are induced during axonal regeneration and their potential roles in axonal regeneration have been studied. Examples is N-CAM, L1, PO, nerve growth factors, GAP-43 and so forth.

However, most of the studies on axonal regeneration have been primarily focused on axon fiber regrowth and elucidating molecular factors, and relatively less is known about functional recovery. Also, specific drugs or drug components used in the oriental medicine in relation to nerve fiber regeneration have not been known.

And thus, in the present, a study on the effect of Yukmijihwang-tang components and Yukmijihwang-tang extracts to regeneration of peripheral axon fiber is underway by immunofluorescence staining. Therefore, this prior application of Yukmijihwang-tang with documents consideration is reported with a plea for further investigation.

Key Words : Yukmijihwang-tang, nerve fiber, regeneration

I. 서론

말초신경섬유는 중추신경섬유보다 신경손상 후 재생이 잘 되는 편이며 기능적으로도 그 회복이 빠르다. 그러나 재생 목표물이 잘못 설정되거나 그 기전 중간 중간에 여러 방해요인들이 작용하는 경

우가 많아 신경섬유의 성장 활동이 저해되거나 재생 그 자체가 불완전해지는 경우가 많다¹⁾. 그러므로 신경 재생에 관한 분자적인 기전에 대하여 먼저 명확한 이해가 선행되어야만 하고, 이를 바탕으로 체계적인 실험이 이루어져야만 신경 재생에 대한 올바른 검증이 이루어질 수 있다.

신경재생에 대한 선행 연구로는 PO, L1, N-CAM와 같은 면역글로불린 형태의 단백질이 신경 재생에 어떠한 영향을 미치는지에 대한 연구들과

* 대전대학교 한의과대학 심계내과학교실
· 교신저자 : 김윤식 · E-mail : yoonsik@dju.ac.kr
· 채택일 : 2006년 11월 30일

fibroblast growth factor, nerve growth factor 등과 같은 neurotrophic factor와 함께 다양한 종류의 시냅스 전달물질들이 신경재생에 어떠한 영향을 미치는가에 대한 연구 등이 이루어져 왔다²⁾. 그러나 이러한 신경재생에 긍정적으로 작용하는 한약제에 대한 연구로는 그동안 허혈성 뇌손상에 대한 세포보호 효과를 가지는 몇몇 처방만이 보고되어 있을 뿐이고, 가장 근래에 신경재생 전반에 걸친 유효성에 대한 객관적인 실험연구로는 그나마 안³⁾과 조⁴⁾의 白何首烏, 骨碎補, 紫河車, 鹿茸 등의 단미 한약제와 복합적인 처방으로는 이⁵⁾의 四物湯이 보고되어 있을 뿐이다.

이에 저자는 고래로부터 腎精虛衰와 관련된 일질의 질병 치료에 다용된 六味地黃湯을 선택하여 본 처방이 말초신경섬유 재생에 미치는 전반적인 효과를 알아보기 위해, 六味地黃湯을 구성하고 있는 개개 약물의 추출물 및 六味地黃湯 煎湯液의 추출물로 신경세포를 각각 처리한 뒤 면역형광법을 이용하여 다양한 실험적 검증을 진행 중에 있으며, 이와 관련하여 본 실험연구에 도움이 되고자 六味地黃湯에 대한 사전 조사를 시행하였고, 이에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

II. 본 론

말초신경계의 신경섬유는 중추신경계의 신경섬유보다 뛰어난 재생능력을 가지고 있는데, 이 재생능력은 다시 중추신경과 말초신경을 구분하는 독특한 특징으로 활용되기도 한다. 물론 중추신경계의 신경섬유도 축삭의 재생이 일부 이루어지기도 하지만, 말초신경계의 신경섬유만큼 완전한 성장을 하지는 못한다. 이러한 신경섬유의 재생 능력의 차이는 바로 말초신경계와 중추신경계의 세포유전학적 구조의 차이 때문에 기인한 것이다^{1,4)}. 그러므로 본 연구에 사용된 신경세포는 실험약물의 효능을 쉽고도 확실하게 검증하기 위하여 중추신경이 아닌 동물의 말초신경계 중 가장 재생력이 뛰어나고 실험에 용이한 비교적 큰 크기의 좌골신경세포를 선택하여 사용하였다.

본 실험연구의 가장 큰 목표는 손상된 신경세포

에 대하여 滋陰補腎하는 대표적인 처방인 六味地黃湯의 신경세포 재생 및 성장촉진 효과를 실험적으로 확인하는 것이다. 이를 위하여 손상된 좌골신경세포에 六味地黃湯 煎湯液의 추출물과 각 구성약물의 추출물을 일정기간 동안 처리하여 먼저 축삭재생 단백질지자인 GAP-43을 면역형광염색법을 통하여 확인한 후, 다시 축삭의 재생과 관련이 높은 Cdc2 단백질지자, ERK 단백질지자 등의 활성도까지 동일한 방법으로 살펴봄으로써 六味地黃湯이 말초신경의 재생 과정 중 어느 부분에서 유의성 있는 효능을 나타내고 있으며, 그 효과는 어느 정도인지를 검증하고자 하였다.

이상 실험적 방법 및 목적에 대하여 간략히 소개하였으므로, 본 실험에 사용된 六味地黃湯이 선택된 이유에 대하여 六味地黃湯에 대한 문헌적 고찰을 통하여 살펴보고자 한다.

六味地黃湯은 張仲景의 『金匱要略』⁶⁾에 수록된 八味地黃丸에서 肉桂와 附子를 祛한 처방으로서, 宋代 錢乙의 『小兒藥證直訣·卷下方』⁷⁾에 최초로 기록된 이후 근래에 이르기까지 腎陰虛나 腎精不足과 관련된 다양한 병증에 널리 활용되고 있는 빈용 처방이다. 이 六味地黃湯은 補血滋陰하는 熟地黃을 君으로 삼아 生精生血하고, 滋補澁精하는 山茱萸와 山藥을 臣으로 삼아 精血을 收藏益陰하게 하며, 淸熱涼血하는 牡丹皮와 滲濕行水하는 茯苓과 澤瀉를 佐로 삼아 신진대사를 도와 생기를 북돋는 복합작용을 피한 처방으로서, 총 6가지의 약물로 구성되고 熟地黃을 君藥으로 삼았기 때문에 六味地黃湯이라고 칭한다^{8,9)}. 본방은 『小兒藥證直訣』에 腎怯失音, 顛開不合, 神不足, 目中白睛多, 面色晄白 등을 主治하는 것으로 수록된 이래, 수많은 의가들에 의하여 滋陰補腎하는 효능이 부각되어 先天元氣不足, 腎氣虛乏, 肝腎陰虛, 精血枯澁 등으로 발생하는 憔悴羸弱, 腰膝酸軟, 頭暈目眩眼花, 耳鳴耳聾, 健忘, 不眠, 記憶力減退, 盜汗遺精, 齒牙不固, 小便淋瀝, 舌紅少苔하고 脈沈細數한 諸症을 치료하는데 사용되어 왔으며, 眞陰이 虧損되어 虛火上炎으로 발생하는 咽燥舌痛, 消渴, 骨蒸潮熱, 手足心熱 등의 증상에도 널리 활용되어 의가들 사이에서는 補陰之劑의 聖劑로 불려왔다^{7,9,10)}.

그러나 근래에 와서는 六味地黃湯의 활용범위가 더욱 넓어져 陰을 滋하고 腎精을 補하는 의미를 혈액, 내분비, 영양, 신경계까지 확대 적용하여 항혈전, 혈류개선, 뇌세포보호, 혈압강하, 진통소염, 항균, 항암, 항노화, 면역력증강 등의 약리 작용까지 실험적으로 규명하여 뇌 흥분성질환, 내분비기능실조, 자율신경계실조, 폐결핵, 갑상선기능항진증, 고혈압, 당뇨, 자가면역질환, 만성염증, 종양 등의 질환에 널리 응용하고 있는 상태다^{11,12)}. 특히 六味地黃湯은 소아의 성장과 발달을 촉진시키고 뇌의 기능을 활성화시켜 지능의 발달을 돕고, 항체의 유지 시간을 연장시키며 세포의 면역 기능을 증가시켜 소아나 노약자의 면역 기능을 향상시키는데 뛰어난 효과를 발휘하는 것으로 알려져 있다¹³⁾.

六味地黃湯 구성약물 각각의 성미와 효능 및 약리작용을 살펴보면, 본방의 君藥으로 사용된 熟地黃(Rehmanniae Radix Preparat)은 溫하면서도 無毒하고, 甘하면서도 微苦하여 心, 肝, 腎 三經에 入하여 滋陰養血, 補腎長壽, 調理血脈, 生精益髓하므로 肝腎不足이나 血枯精耗한 病證에 주로 응용하며, 또한 혈당과 혈압의 강하, 항균작용 및 이노작용 등이 있는 것으로 알려져 있다. 특히 熟地黃은 血中の 血藥으로 골수세포에 작용하여 造血 작용을 촉진하는 것으로 밝혀져 있다^{14~16)}. 본방의 臣藥 중의 하나인 山茱萸(Corni Fructus)는 微溫하면서도 無毒하고, 酸하면서도 澁한 성미를 가지고 肝, 腎 二經에 入하여 補益肝腎, 澁精固脫하므로 肝腎不足으로 인한 眩暈, 耳鳴, 腰膝酸痛 등의 증상과 營陰不固로 인한 遺尿, 陽萎, 遺精, 自汗, 盜汗 등의 증상을 개선시키는 데 뛰어나다. 그리고 최근에는 면역력 증강, 항암, 항알러지 등의 작용이 밝혀져 이와 관련된 질환을 치료하는데 널리 응용되고 있다^{15~17)}. 또 다른 臣藥인 山藥(Dioscoreae Rhizoma)은 溫하면서도 無毒하고 甘한 성미로 脾, 肺, 腎 三經으로 入하여 健脾, 補肺, 固腎, 益精하므로 脾, 肺, 腎 三臟의 虛한 모든 병증을 平補하고, 특히 오랫동안 멈추지 않는 泄瀉나 咳嗽 등의 증상과 腎虛로 인한 遺精, 帶下, 頻尿 등의 치료에 효과가 탁월하다. 또 근래에는 과글세포의 기능을 억제하여 골다공증에 유의성 있는 효

과가 있는 것으로 보고된 바가 있어 腎虛로 인한 諸症에 다양하게 응용되고 있다^{15,16,18)}. 이렇게 熟地黃, 山茱萸, 山藥 세 가지 약물이 합하여 三陰을 補하는 효능을 달성하게 되는데 이것을 補의 一面이라 한다^{9,16)}.

다음으로 六味地黃湯의 佐藥 중의 하나인 牡丹皮(Moutan Cortex)는 微寒하면서도 無毒하고, 苦하면서도 辛한 성미로 心, 肝, 腎 三經에 入하여 清熱涼血, 活血散瘀하므로 肝火와 血熱을 清泄시키고, 地黃과 함께 生陰하는 효능을 배가시켜 午後潮熱, 骨蒸熱 등의 증상의 치료에 효과가 탁월하다^{15,16)}. 또 다른 佐藥인 茯苓(Poria)은 平하면서도 無毒하고, 甘하면서도 淡한 성미로 心, 脾, 肺 三經에 入하여 利水滲濕하고 健脾寧神하는 효능이 있어 脾虛로 水濕이 內停되어 나타나는 모든 병증과 心脾兩虛로 인한 不眠을 치료하는데 널리 응용되고 있으며, 본방 중 山藥의 益脾하는 작용을 돕는다^{8,15,16)}. 마지막으로 澤瀉(Alismatis Rhizoma)는 寒하면서도 無毒하고 甘한 성미로 腎, 膀胱 二經에 入하여 腎經의 熱을 瀉하고, 膀胱經의 濕을 利하여 利水滲濕하고 泄熱시키는 효능이 있어 濕熱이 內蘊되었거나 腎經에 火가 盛하여 나타나는 小便不利, 水腫脹滿, 熱淋澀痛 등의 치료에 효과가 탁월하며, 아울러 본방 중 熟地黃의 滋膩한 성질을 상쇄시키는 효과를 나타낸다^{15,16)}. 이렇게 牡丹皮, 茯苓, 澤瀉 세 가지 약물이 六味地黃湯에 배오되어 佐使藥으로 작용하게 되는데 이것을 瀉의 一面이라 한다^{9,16)}.

이상과 같이 6종의 약물을 배오하여 함유하면 腎陰을 滋補하면서도 邪氣를 머무르지 않게 하고, 腎火를 降泄하면서도 正氣를 상하지 않게 하여 補하는 가운데 瀉함이 있고, 瀉하는 가운데 補하게 되어 相輔相成하여 平補하는 묘미가 있는 方劑라 하였다^{9,10,16)}.

이와 같이 구성약물의 성미 및 효능으로 미루어 보아 六味地黃湯은 滋陰補腎하는 효능이 뛰어나 陰虛 및 陰精不足으로 인해 이차적으로 발생할 수 있는 肝腎不足 및 腎精虧虛로 인한 질병이나 노화 현상에 유용하게 활용될 수 있을 것으로 사료된다. 특히 陰精不足에 의한 腦髓虧虛 증상에 탁월한 효

과를 나타내지 않을까 하여 腎陰과 精, 腦髓에 대하여 다음과 같이 고찰하여 보았다.

한의학에서는 인체의 구성에 대해 “人身內有 五臟六腑 外有筋骨 肌肉血脈皮膚 以成其形 而精氣神爲臟腑百體之主...”라 하여 精, 氣, 神을 생명 활동의 주체로 파악하고 있다¹⁰⁾. 精은 인체를 구성하고 생명활동을 유지시키는 가장 기본적인 물질로서 『素問·金匱眞言論』¹⁹⁾에서 이르기를 “夫精者 身之本也”라 하였다. 이 精은 생식, 성장, 발육과 관련되면서 태어날 때부터 타고난 先天之精과, 水穀精微가 生化된 血과 津液으로부터 변화되어 腎에 저장되고 五臟六腑에 배포되어 인체 각 부분을 滋養하고 성장발육을 촉진시키는 後天之精으로 크게 나눌 수 있다²⁰⁾. 이 精은 부족할 때 인체에 문제를 야기하는데, 즉 精은 태어날 때 부족하게 태어나도 문제가 되지만, 후천적으로 血虛하거나 陰虛한 경우에도 陰精不足이 야기되어 臟腑의 기능이 저하되는 병리적 변화가 일어나게 된다.

이 精은 생식, 성장발육 및 질병에 대한 예방능력과도 깊은 관련이 있지만, 무엇보다도 腦髓를 생성하는 기능을 가지고 있다. 여기서 말하는 腦髓란 해부학적으로 뇌와 척수, 골수, 뇌척수액 등을 말하는 것으로서 본 연구에서 다루고 있는 신경세포와도 관련이 깊은 것이다. 『靈樞·海論』¹⁹⁾에 이르기를 “腦爲髓之海”라고 하였고, 『素問·五臟生成篇』¹⁹⁾에 이르기를 “諸髓者皆屬於腦 故上至腦 下至尾底”라 하여 두뇌가 精髓의 총 집합처임을 밝히고 있으며, 또 『靈樞·經脈篇』¹⁹⁾에서는 “精成而腦髓生”이라 하였고, 張²¹⁾은 “先天水火의 精氣에서 먼저 兩神이 생하고, 腎精이 上注하여 腦髓가 生한다”라고 하여 精이 腦髓의 물질적 기초가 됨을 설명하였다. 즉 精이 부족하게 되면 髓海가 空虛하게 되어 眩暈, 思惟遲鈍, 記憶力減退 등의 뇌기능장애가 나타나게 됨을 『靈樞·海論』¹⁹⁾에서 “髓海不足則 腦轉耳鳴 脛痠眩冒 目無所見 懈怠安臥”라 하였고, 『醫林改錯·腦髓論』²²⁾에서 “小兒無記性者 腦髓未滿, 高年無記性者 腦髓漸空”이라 하여 설명하였다.

그러므로 腦髓의 虧虛로 야기되는 질병은 後天之精인 精血의 부족에 의해서도 야기될 수 있지만, 先天之精과 腎陰이 부족하여도 나타날 수 있으며,

때문에 이를 치료하기 위해서는 부족한 腎陰과 陰精을 滋補하는 치료가 우선적으로 선행되어야 한다. 특히 본 연구에서 살펴보고자 하는 신경세포의 재생 능력 또한 한의학적 관점에서 腦髓의 기능이 충실한가 충실하지 못한가에 의해 좌우된다 할 수 있으므로 먼저 腎陰을 補하여 髓의 모태가 되는 精의 부족함을 채운 뒤 髓의 充滿을 도모하는 치료가 우선적으로 필요하다 할 것이다.

본 연구에 사용된 六味地黃湯은 앞서도 언급한 바와 같이 滋陰補腎의 대표적인 처방이다. 특히 본 연구에서 君藥으로 사용된 熟地黃은 血中の 血藥으로서 血을 補하는 작용뿐만 아니라 腎陰을 滋하고 補하는 대표적인 약물이다. 腎의 기능을 잠깐 살펴보면, 『素問·五臟生成篇』¹⁹⁾에 “腎主骨 骨生髓”라 하여 腎은 骨을 주관하고 骨은 다시 髓를 生한다 하였고, 腎의 藏精하는 기능이 회복되어 腎精이 충실해지면 능히 腦髓를 생산하고 滋養할 수 있다고 하였다. 그러므로 六味地黃湯은 腎陰을 補하는 聖劑로서 熟地黃, 山藥, 山茱萸의 힘을 빌어 능히 補腎하고 腎精 및 腎陰을 滋養할 수 있다면 髓海不足의 증상을 개선시키는 데 뛰어난 효능을 발휘할 수 있을 것이라고 사료된다.

그동안 六味地黃湯에 대한 실험적 연구로는 최²³⁾의 흰쥐의 기억능력과 중추신경계 유전자 발현에 미치는 영향, 전²⁴⁾과 김²⁵⁾의 항피로와 면역증진에 미치는 효과, 이²⁶⁾의 뇌조직의 생화학적 변화에 미치는 영향, 박²⁷⁾과 신²⁸⁾의 골다공증에 미치는 효과, 이 외에 다수의 혈압 및 혈당, 고지혈증, 성호르몬, 항산화효과에 미치는 효과 등 다양한 연구 성과가 있었지만, 아직까지 六味地黃湯의 신경섬유 재생에 관한 구체적인 연구는 접하지 못하였다. 이에 腎陰을 滋補하고 腎精을 滋養하는 데 가장 기본이 되는 대표적인 처방인 六味地黃湯을 말초신경섬유의 재생 및 성장촉진 효과에 대해 면역형광법적 방법으로 검증하는 본 실험 연구에 한약의 복합처방으로는 이⁵⁾의 四物湯에 이어 두 번째로 적용하게 되었고, 이에 대한 실험이 현재 진행 중에 있다.

III. 결 론

六味地黃湯의 문헌적 고찰 및 성미, 효능 등을 살펴본 바 滋陰補腎하는 대표적 처방인 六味地黃湯이 부족한 先天之精과 腎陰을 補하여 腦髓의 생성에 지대한 영향을 미칠 수 있다는 관점 하에, 현대의학적으로 腦髓의 일부분이라 할 수 있는 신경 섬유 재생 및 성장촉진 효과에 관한 본 실험에 앞서 이에 대한 내용을 정리, 요약하여 보고하는 바이다.

III. 참고문헌

1. Al-Majed AA, Neumann CM, Brushart TM, Gordon T: Brief electrical stimulation promotes the speed and accuracy of motor axonal regeneration, *J Neurosci*, 2000. Apr. 1;20(7):2602-8.
2. Fu SY, Gordon T: The cellular and molecular basis of peripheral nerve regeneration, *Mol Neurobiol*, 1997;14(1-2):67-116.
3. J. J. An, U. Namgung, I. C. Seol, Y. S. Kim: Effect of oriental medicinal drugs on axonal regeneration in the spinal cord neurons, *Korean J. Oriental Physiology & Pathology*, 2005;19(6):1640-6.
4. H. K. Jo, U. Namgung, I. C. Seol, Y. S. Kim: The promoting effect of oriental medicinal drugs on sciatic nerve regeneration, *Korean J. Oriental Physiology & Pathology*, 2005;19(6):1666-72.
5. K. T. Lee, Y. S. Kim, H. R. Ryu, H. K. Jo, J. J. An, U. Namgung, I. C. Seol: Regulatory effects of samul-tang on axonal recovery after spinal cord injury in rats, *Korean J. Oriental Physiology & Pathology*, 2006;20(5).
6. 張機: 金匱要略方論, 서울, 정보사, pp.34-5, 1985.
7. 錢乙: 小兒藥證直訣(卷下方), 江蘇科學技術出版社, pp. 47-8, 1981.
8. 신민교: 임상본초학, 서울, 남산당, p. 253, 1986.
9. 윤길영: 동의임상방제학, 서울, 명보출판사, pp. 185-6, 1985.
10. 許浚: 東醫寶鑑, 서울, 대성문화사, pp. 1364-9, 1981.
11. 이호섭: 육미지황탕 전탕액 투여가 백서의 혈장 renin 활성화도, 혈장 aldosterone 및 atrial natriuretic peptide 농도에 미치는 영향, 대한의학회지, 1997;18(1):449-55.
12. 王宇, 矢禾: 中醫腎臟病學, 河南, 河南科學技術出版社, p. 60, 1990.
13. 이진용, 김영신, 배정화, 정규만: 육미지황환의 소아질환치료에 대한 문헌적 고찰, 대한한방소아과학회지, 1990;4(1):51-65.
14. 張錦清: 實用中醫方劑學, 臺北, 樂群出版社, pp. 383-8, 1983.
15. 이상인: 본초학, 서울, 서원당, pp. 193, 302, 305, 537, 580, 626, 1997.
16. 이상인: 방제학, 서울, 열림사, pp. 178-9, 1990.
17. 이원범, 정한술, 권진, 오찬호, 이광규: 산수유의 면역조절작용, 동의생리병리학회지, 2002;16(2):267-71.
18. 황귀서, 이대영: Estrogen 결핍성 골다공증에 미치는 산약 추출물의 영향, 대한예방의학회지, 2003;7(1):55-66.
19. 楊維傑 編: 黃帝內經靈樞素問譯解, 大聯, 國風出版社, pp. 171, 199, 279, 281, 488, 1976.
20. 동서간호학 연구소 편저: 한방간호학총론, 서울, 수문사, pp. 62-3, 68-88, 2000.
21. 張隱庵, 馬元臺: 黃帝內經靈樞, 臺北, 臺聯國風出版社, pp. 73-4, 1986.
22. 王清任: 醫林改錯, 臺北, 臺聯國風出版社, pp. 22-5, 1975.
23. 최보업, 배현수, 신민규, 홍무창: 육미지황탕 가미방이 흰쥐의 기억능력과 중추신경계 유전

- 자 발현에 미치는 영향, 동의생리병리학회지, 2002;16(5):1025-34.
24. 전진오, 정현우: 육미지황탕이 면역세포에 미치는 실험적 효과, 대한한방내과학회지, 2000;21(2):243- 50.
25. 김현희, 박은정, 김종열, 주종천: 육미지황탕의 항피로와 면역 증강 효과에 대한 연구, 동의생리병리학회지, 2004;18(6):1762-8.
26. 이영구, 이인, 문병순: 육미지황탕이 뇌조직의 생화학적 변화에 미치는 영향, 대한한방내과학회지, 1997;18(2): 94-111.
27. 박병철, 차운엽, 이용세: 육미지황탕의 인중합체 함량과 골형성 관련 유전자의 전사활성에 대한 연구, 동의생리병리학회지, 2004;18(5):1769-76.
28. 신용욱, 박용일, 김홍렬, 이용세: 육미지황탕 가미방이 골형성 관련 유전자인 TG2와 BMP4의 전사활성에 미치는 영향, 대한한의학회지, 2002;23(2):190-7.