

六君子湯과 竹瀝 혼합물이 국소 뇌혈류량 및 평균혈압에 미치는 효과

이석진 · 정현우*

동신대학교 한의과대학 병리학교실

Effects of Mixture of Yukgunja-tang and Bambusae Caulis in Liquamen on the Regional Cerebral Blood Flow and Mean Arterial Blood Pressure in Rats

Seok Jin Lee, Hyun Woo Jeong*

Department of Pathology, College of Oriental Medicine, Dongshin University

The study was designed to investigate the effects of Mixture of Yukgunja-tang and Bambusae Caulis in Liquamen (YTBCL) on the change of regional cerebral blood flow (rCBF) and mean arterial blood pressure (MABP) in rats, and further to determine the mechanism of action of YTBCL. The results in rats were as follows ; YTBCL 25 μl significantly decreased rCBF and MABP compared with basal condition. YTBCL 100 μl significantly increased rCBF compared with basal condition, but decreased MABP compared with basal condition. YTBCL 50 μl significantly increased rCBF compared with basal condition, but MABP was somewhat decreased compared with basal condition. The YTBCL 50 μl -induced increase in rCBF was significantly inhibited by pretreatment with methylene blue (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i.p.), an inhibitor of guanylate cyclase and indomethacin (1 mg/kg , i.p.), an inhibitor of cyclooxygenase. The YTBCL 50 μl -induced decreased MABP significantly increased by pretreatment with methylene blue but was inhibited by indomethacin. This results were suggested that the mechanism of YTBCL was mediated by guanylate cyclase.

Key words : Yukgunja-tang, Bambusae Caulis in Liquamen, regional cerebral blood flow, mean arterial blood pressure, methylene blue, indomethacin

서론

식생활 및 정신적 스트레스 등으로 인하여 성인병과 노인성 질환들이 다발되고 있는데, 그 중에서도 뇌혈관계 질환의 발생빈도가 높아 사회적으로 많은 관심을 기울이는 상황이다¹⁾.

뇌는 정상적으로 50 ml/100 g/min 정도의 뇌혈류를 전달받아야 하는데²⁾, 만약 15~18 ml/100 g/min으로 감소하게 되면 세포자체의 기능은 어느 정도 유지되지만^{3,4)} 10 ml/100 g/min이하로 감소하게 될 경우에는 세포내 산증과 같은 에너지 대사 장애가 초래되어 치명적인 허혈성 뇌신경 조직 손상이 나타나니⁵⁻⁷⁾

이를 한의학에서는 중풍으로 인식하였다^{8,9)}.

중풍은 突然卒倒, 人事不省, 半身不遂, 言語障礙, 口眼喎斜 등의 증상을 특징적으로 나타내고 있으며¹⁰⁻¹³⁾, 그 원인에 대해서 內經을 비롯해 張 등은 주로 外感風邪와 虛로 인한다¹⁵⁻¹⁷⁾ 하였고, 金元시대에 이르러 劉, 李, 朱 등은 각각 火, 氣, 濕으로 인한다¹⁸⁻²⁰⁾ 하였으며, 최근에는 痰飲과 火가 주요 원인이라 하였다²¹⁾. 이중 痰飲은 뇌혈관장애, 뇌부종 및 관상동맥 부전증, 협심증, 심근경색 등을 일으키는 원인 중의 하나라고도 인식하고 있다^{9,22)}.

痰飲은 脾肺腎 三臟의 기능저하로 津液輸布에 장애가 발생되어 나타나는 병리적 산물^{23,24)}로 朱 등^{20,25,26)}은 “肥盛 … 形盛氣衰 … 濕生痰, 痰生熱”, “肥人多中風”이라 하여 중풍의 발병인자라 인식되어 許²¹⁾는 “左癱 宜補血兼散痰火 四物湯加竹瀝 薑汁 白芥子, 右癱 宜補氣兼散痰火 四君子湯合二陳湯加竹瀝 薑汁 白芥子”라 하였다.

* 교신저자 : 정현우, 전남 나주시 대호동 252 동신대학교 한의과대학

· E-mail : hwdolsan@dsu.ac.kr, · Tel : 061-330-3524

· 접수 : 2007/01/02 · 수정 : 2007/01/17 · 채택 : 2007/02/01

六君子湯은 四君子湯과 二陳湯이 合方된 처방으로 虞²⁷⁾가 “痰挾氣虛發口”을 치료한다고 한 이래 許²¹⁾는 氣虛痰盛에, 張²⁸⁾은 “以肥人多氣虛也 … 然肥人多濕多滯”에 사용된다 하였다.

竹瀝은 대나무과에 속한 솜대의 莖을 불에 구어서 빼낸 液汁으로^{29,30)} 清熱消痰 및 鎮痙通竅의 효능을 갖고 있어 痰熱이 清竅를 막아 발생하는 中風不語, 昏迷 등의 風痙과 驚癇, 驚厥, 肢體麻木 등에 활용되고 있다.

최근 뇌혈류 장애에 대한 한의학적 치료방법의 연구가 활발히 진행되고 있는데, 祛風導痰湯³¹⁾, 清熱導痰湯³²⁾, 清暈化痰湯³³⁾, 清暈化痰湯加味方^{33,34)} 등 祛痰之劑들이 뇌혈관을 확장시킴으로써 뇌혈류를 증가시켰다는 보고가 있고, 六君子湯은 뇌혈류역학 변동³⁵⁾ 및 뇌허혈에 있어 항허혈 작용이 있다³⁶⁾고 보고되어 있으며, 竹瀝³⁷⁾도 중대뇌동맥 폐색으로 인한 뇌허혈 병태모델에서 생강즙과 병용 투여하였을 때 항허혈 효과가 있다고 보고되어 있다. 그러나 중풍의 원인이 氣虛痰飲과도 관련이 있음에도 불구하고 補氣化痰시키는 六君子湯에 豁痰開竅시키는 죽력을 혼합한 혼합물에 대한 연구는 아직까지 접할 수 없었다.

이에 증풍치료 및 예방에 임상적으로 충분히 활용될 수 있을 것으로 생각되어진 六君子湯과 竹瀝의 혼합물이 국소 뇌혈류량 및 평균 혈압에 미치는 영향과 그 작용기전을 관찰한 결과 유의성을 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 재료

1) 동물

체중 300 g내외의 웅성 Sprague-Dawley계 흰쥐를 (주) 다물 사이언스에서 구입하여 사용하였다. 동물은 항온항습 장치가 부착된 사육장에서 고형사료와 물을 충분히 공급하면서 실험실 환경 (실내온도 24±2℃, 습도 55±5%, 12시간 dark/light)에 적응시킨 후 사용하였다.

2) 시료

(1) 六君子湯

실험에 사용된 약재는 동신대학교 부속한방병원에서 구입한 후 정선해서 사용하였고, 六君子湯의 구성약물은 『方藥合編』³⁸⁾에 수록된 처방을 근거로 하였으며, 분량 및 생약명³⁰⁾은 다음과 같다 (Table 1).

Table 1. Prescription of Yukgunja-Tang

Herbs	Quantity(g)
半夏 <i>Pinelliae Rhizoma</i>	5.625
白朮 <i>Atractylodis Macrocephalae Rhizoma</i>	5.625
人蔘 <i>Ginseng Radix</i>	3.750
白茯苓 <i>Poria</i>	3.750
陳皮 <i>Aurantii nobilis Pericarpium</i>	3.750
炙甘草 <i>Glycyrrhizae Radix</i>	1.875
生薑 <i>Zingiberis Rhizoma Recens</i>	11.000
大棗 <i>Jujubae Fructus</i>	8.000
Totally	43.375

(2) 竹瀝

竹瀝의 정제 방법은 전통 황토 가마에 대나무를 넣어 900~1000℃ 이상 고온 가열하여 대나무 솜을 얻으면서 그 부산물로 대나무 추출액을 얻어 3년간 숙성시킨 죽력 원액 (Original Bambusae Caulis in Liquamen, OBCL, 진영상사 : 특허출원번호 제 98-400625호)을 죽력 중량 대비 10% 활성탄 (200~250 mesh, Yakuri pure chemical Inc. Japan)으로 흡착시킨 후 자체 제작한 상압 증류장치를 이용하여 108℃에서 상압 증류하여 유출되는 액 가운데 초기와 후기 증류액 각각 10%를 제거하고 중간의 80%만을 취하였다. 황토 가마에서 고온 추출 공법에 의하여 추출되었고 여과 정제된 정제 죽력의 물리 화학적 특성은 아래와 같았다 (Table 2, Fig. 1).

Table 2. Physical & chemical properties of BCL

Item Kind	content of soluble tar (%)	transparency (680 nm)	pH	density	hue's demarcation			smell
					L	a	b	
OBCL	0.674	0.151	4.00	1.012	55.5	33.37	-15.11	burn
BCL	0.015	0.036	2.32	1.008	99.8	-0.22	1.22	burn

OBCL : Original Bambusae Caulis in Liquamen, BCL : Bambusae Caulis in Liquamen, L : degree of light and shade, a : degree of red, b : degree of yellow

Table 3. Chemical constituents of BCL

No	RT (min)	Mw (g)	Compound	Area
1	0.658	32	Methanol	-
2	2.792	46	Ethanol	△
3	3.050	58	Propanol	△
4	3.692	60	Acetic acid	○
5	5.640	104	Propanoic acid	△
6	7.510	88	Hydroxy butanone	-
7	8.550	96	Furanaldehyde	-
8	11.36	86	Furanone	-
9	15.14	94	Phenol	-
10	16.49	110	Cyclopentanone	-
11	17.50	108	o-Cresol	-
12	18.23	108	m,p-Cresol	-
13	18.46	124	Mepoxyphenol	-
14	21.65	122	Dimethylphenol	-
15	26.50	139	Nitrophenol	-

RT : Retention time, Mw : Molecular weight, * - : non detect, △ : trace, ○ : larger than 20,000 cps

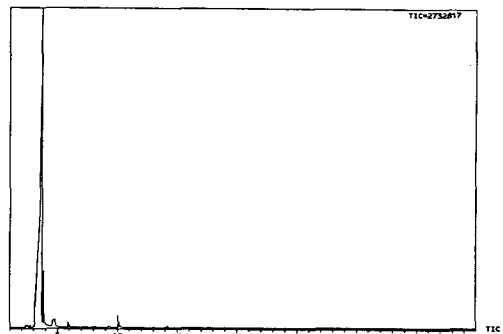


Fig. 1. Identification of BCL by Gaschromatography

2. 방법

1) 시료의 조제

(1) 六君子湯 추출물

六君子湯 2첩 분량 (86.75 g)을 3,000 ml 환저 플라스크에 각각 증류수 1,500 ml와 함께 넣어 120분간 가열한 다음 전탕액을 여과지로 여과한 뒤 5,000 rpm으로 30분간 원심분리기 (VS 6000CFN, vision, Korea)로 원심분리하였다. 그 후 rotary vacuum evaporator (EYELA, Japan)에 넣어 1 ml/g로 농축하였다.

(2) 六君子湯과 竹瀝의 혼합물

六君子湯 2첩 분량을 1 ml/g로 농축한 추출물 (Yukgunja-Tang extract, YT)에 죽력 (Bambusae Caulis in Liquamen, BCL)을 25 µl를 혼합한 혼합물 (YTBCl 25), YT에 BCL 50 µl를 혼합한 혼합물 (YTBCl 50) 그리고 YT에 BCL 100 µl를 혼합한 혼합물 (YTBCl 100)을 시료로 사용하였다.

2) 뇌혈류역학 변화 관찰

(1) 국소 뇌혈류량 변화 측정

흰쥐를 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. 일정시간 동안 안정시킨 후 실험 절차에 따라 각각의 시료를 복강 투여한 다음 변화되는 국소 뇌혈류량 (regional cerebral blood flow)을 120분 동안 관찰하였다³⁹⁾.

(2) 평균 혈압 변화 측정

흰쥐를 우레탄 (750 mg/kg, i.p.)으로 마취시킨 후 체온이 37~38℃로 유지될 수 있도록 heat pad 위에 복외위로 고정시켰다. 각각의 시료를 복강 투여한 후 변화되는 평균 혈압 (mean arterial blood pressure)을 동물의 대퇴동맥에 삽입된 polyethylene tube에 연결된 pressure transducer (Grass, U.S.A.)를 통하여 MacLab과 macintosh computer로 구성된 data acquisition system으로 120분 동안 관찰하였다³⁹⁾.

3) 뇌혈류역학 변화에 미치는 기전 관찰

YTBCl 50 µl 복강 투여로 변화된 국소 뇌혈류량 및 평균 혈압의 작용 기전을 알아보기 위하여 혈관 확장 인자 억제제 - prostaglandin의 생성효소로 알려진 cyclooxygenase의 억제제인 인도메타신 (indomethacin 1 mg/kg, i.p., IDN, Sigma I7378), cyclic guanosine monophosphate (cGMP)의 생성효소로 알려진 guanylate cyclase의 억제제인 메틸렌블루 (methylene blue 0.01 mg/kg, i.p., MTB, Sigma M9140) - 를 사용하여 전치치한 후 YTBCl 50 µl를 복강 투여한 다음 변화되는 국소 뇌혈류량 및 평균 혈압을 120분 동안 관찰하였다⁴⁰⁾.

3. 통계처리

YTBCl의 효과에 대한 통계처리는 Student's t-test에 의하였

고, p-value는 0.05 미만인 경우에만 유의성을 인정하였다.

성 적

1. YTBCl 25 µl의 혼합물이 국소 뇌혈류량 및 평균 혈압에 미치는 효과

육군자탕 (Yukgunja-Tang extract, YT)과 죽력 (Bambusae Caulis in Liquamen, BCL) 혼합물이 국소 뇌혈류량 및 평균 혈압에 미치는 효과를 알아보기 위하여 육군자탕과 죽력 25 µl 혼합물 (YTBCl 25)을 투여한 다음 변화되는 국소 뇌혈류량 및 평균 혈압을 관찰하였다. YTBCl 25를 투여하지 않은 흰쥐의 국소 뇌혈류량 기저치를 100%로 환산하였을 때, YTBCl 25를 투여한 다음 30분이 경과하였을 때의 국소 뇌혈류량 변화는 81.78±0.07%로 기저치보다 유의성 (P<0.05) 있게 감소되었고, 투여 후 시간 (60분, 90분, 120분)이 경과될수록 국소 뇌혈류량은 각 64.45±0.09%, 54.98±0.06%, 58.33±0.08%로 기저치에 비해 유의성 (P<0.001) 있게 감소되었다. YTBCl 25를 투여하지 않은 흰쥐의 평균 혈압 기저치를 100%로 환산하였을 때, YTBCl 25를 투여하였을 때의 평균 혈압은 30분이 경과되었을 때 90.02±0.04%로 기저치에 비해 감소되었고, 이후 시간이 경과될수록 평균 혈압은 각각 83.93±0.04%, 81.66±0.04, 81.19±0.03%로 기저치에 비해 유의성 (P<0.05) 있게 감소되었다 (Fig. 2).

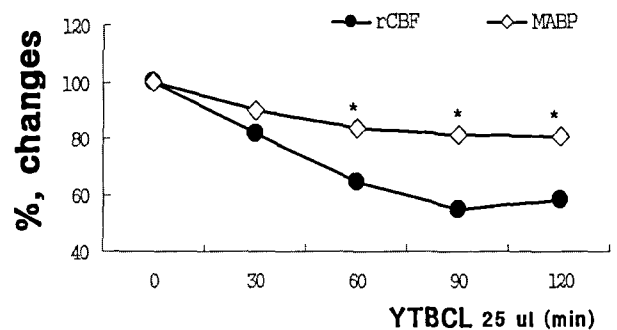


Fig. 2. Effects of YTBCl 25 on the rCBF and MABP in rats. YTBCl 25 : Mixture of Yukgunja-tang and Bambusae in Liquamen 25 µl, 0 : After YTBCl 25 non-injected, group-measured for 30 min, 30, 60, 90, 120 : After YTBCl 25 (i.p.) injected, group-measured for 30, 60, 90, 120 min. rCBF : regional cerebral blood flow, MABP : mean arterial blood pressure. The present data were expressed as mean±SE of 6 experiments. * : Statistically significance compared with 0 min group (* : P<0.05, *** : P<0.001).

2. YTBCl 50 µl의 혼합물이 국소 뇌혈류량 및 평균 혈압에 미치는 효과

육군자탕과 죽력 혼합물이 국소 뇌혈류량 및 평균 혈압에 미치는 효과를 알아보기 위하여 육군자탕과 죽력 50µl 혼합물 (YTBCl 50)을 투여한 다음 변화되는 국소 뇌혈류량 및 평균 혈압을 관찰하였다. YTBCl 50을 투여하지 않은 흰쥐의 국소 뇌혈류량 기저치를 100%로 환산하였을 때, YTBCl 50을 투여한 후 30분과 60분이 경과되었을 때의 국소 뇌혈류량은 각각 121.61±0.11%와 130.52±0.12%로 기저치보다 증가되었고, 90분이 경과하였을 때의 국소 뇌혈류량은 129.32±0.08%로 기저치보다

유의성 ($P < 0.05$) 있게 증가되었으며, 120분이 경과되었을 때의 국소 뇌혈류량은 $134.57 \pm 0.05\%$ 로 기저치보다 유의성 ($P < 0.01$) 있게 증가되었다. YTBCl 50을 투여하지 않은 흰쥐의 평균 혈압 기저치를 100%로 환산하였을 때, YTBCl 50을 투여한 후의 평균 혈압은 시간이 경과될수록 각각 $95.29 \pm 0.04\%$, $94.97 \pm 0.04\%$, 95.21 ± 0.03 , $98.94 \pm 0.04\%$ 로 기저치에 비해 감소되었다 (Fig. 3).

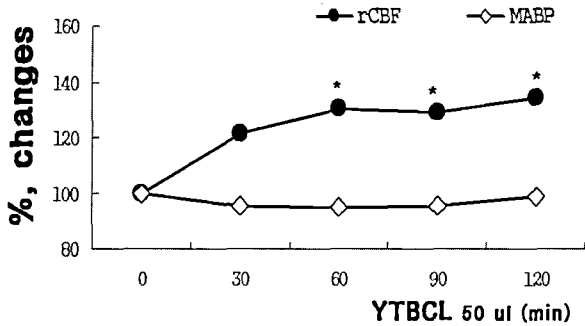


Fig. 3. Effects of YTBCl 50 on the rCBF and MABP in rats. YTBCl 50 : Mixture of Yukgunja-tang and Bambusae Caulis in Liguamen 50 μ l. Other legends are the same as Fig. 2. The present data were expressed as mean \pm SE of 6 experiments. * : Statistically significance compared with 0 min group (* : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$).

3. YTBCl 100 μ l의 혼합물이 국소 뇌혈류량 및 평균 혈압에 미치는 효과

육군자탕과 죽력 혼합물이 국소 뇌혈류량 및 평균 혈압에 미치는 효과를 알아보기 위하여 육군자탕과 죽력 100 μ l 혼합물 (YTBCl 100)을 투여한 다음 변화되는 국소 뇌혈류량 및 평균 혈압을 관찰하였다. YTBCl 100을 투여하지 않은 흰쥐의 국소 뇌혈류량 기저치를 100%로 환산하였을 때, YTBCl 100을 투여한 후 30분이 경과되었을 때의 국소 뇌혈류량은 $112.40 \pm 0.04\%$ 로 기저치보다 증가되는 경향을 나타내었고, 투여 후의 시간 (60분, 90분, 120분)이 경과될수록 국소 뇌혈류량은 각각 $120.13 \pm 0.05\%$, $126.43 \pm 0.05\%$, $121.55 \pm 0.05\%$ 로 기저치보다 유의성 ($P < 0.05$) 있게 증가되었다. YTBCl 100을 투여하지 않은 흰쥐의 평균 혈압 기저치를 100%로 환산하였을 때, YTBCl 100을 투여하였을 때의 평균 혈압은 시간이 경과될수록 각각 $100.35 \pm 0.03\%$, $98.31 \pm 0.04\%$, 96.63 ± 0.04 , $93.86 \pm 0.05\%$ 로 기저치보다 감소되었다 (Fig. 4).

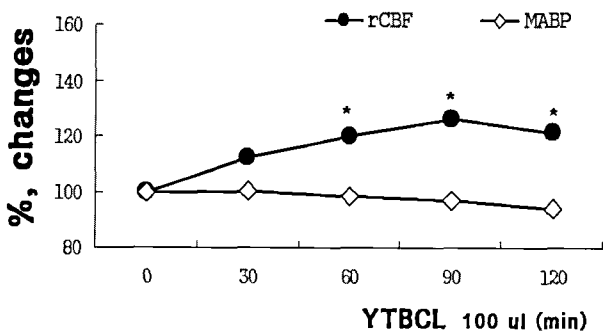


Fig. 4. Effects of YTBCl 100 on the rCBF and MABP in rats. YTBCl 100 : Mixture of Yukgunja-tang and Bambusae Caulis in Liguamen 100 μ l. Other legends are the same as Fig. 2. The present data were expressed as mean \pm SE of 6 experiments. * : Statistically significance compared with 0 min group (* : $P < 0.05$).

4. YTBCl 50 μ l의 혼합물이 국소 뇌혈류량에 미치는 작용기전 관찰

육군자탕과 죽력 50 μ l 혼합물 (YTBCl 50)의 투여로 변화된 국소 뇌혈류량의 작용기전을 알아보기 위하여 YTBCl 50 투여로 유의성 있게 증가된 흰쥐의 국소 뇌혈류량을 대조군으로, cyclooxygenase의 억제제인 인도메타신을 전처치한 다음 YTBCl 50 투여로 변화된 흰쥐의 국소 뇌혈류량을 인도메타신 처리군 (IDN군)으로, guanylate cyclase의 억제제인 메틸렌블루를 전처치한 다음 YTBCl 50 투여로 변화된 흰쥐의 국소 뇌혈류량을 메틸렌블루 처리군 (MTB군)으로 하였다. 인도메타신을 전처치하고 YTBCl 50을 투여하지 않았을 때의 국소 뇌혈류량 기저치를 100%라 하였을 때, 인도메타신 전처치한 다음 YTBCl 50을 투여한 후의 국소 뇌혈류량은 시간 (30분, 60분, 90분, 120분)이 경과될수록 각각 $102.97 \pm 0.08\%$, $105.07 \pm 0.10\%$, $105.37 \pm 0.08\%$, $107.73 \pm 0.08\%$ 로 증가되었으나 IDN군의 국소 뇌혈류량은 대조군의 국소 뇌혈류량보다 시간변화에 비례하여 유의성 ($P < 0.05$) 있게 감소되었다. 메틸렌블루를 전처치하고 YTBCl 50을 투여하지 않았을 때의 국소 뇌혈류량 기저치를 100%라 하였을 때, 메틸렌블루를 전처치한 다음 YTBCl 50을 투여한 후의 국소 뇌혈류량은 시간이 경과될수록 각각 $110.26 \pm 0.05\%$, $112.69 \pm 0.08\%$, $112.51 \pm 0.07\%$, $119.14 \pm 0.05\%$ 로 증가되었으나 MTB군의 국소 뇌혈류량은 대조군의 국소 뇌혈류량 변화보다 유의성 ($P < 0.05$) 있게 감소되었다 (Fig. 5).

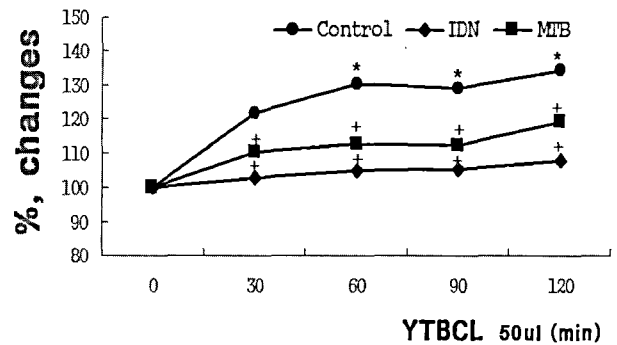


Fig. 5. Effects of pretreatment with indomethacin and methylene blue on the YTBCl 50-induced changed rCBF in rats. IDN : indomethacin (1 mg/kg, i.p.) treated group, MTB : methylene blue (10 μ g/kg, i.p.) treated group, Control : YTBCl 50 treated group 0 : After indomethacin or methylene blue treated but YTBCl 50 non-treated, group-measured for 30 min, 30, 60, 90, 120 : After indomethacin or methylene blue treated and YTBCl 50 treated, group-measured for 30 min, 60min, 90min, 120 min. Other legends are the same as Fig. 2. The present data were expressed as mean \pm SE of 6 experiments. + : Statistically significance compared with Control group (+ : $P < 0.05$).

5. YTBCl 50 μ l의 혼합물이 평균혈압에 미치는 작용기전 관찰

육군자탕과 죽력 50 μ l 혼합물 (YTBCl 50)의 투여로 감소되는 경향을 평균 혈압의 작용기전을 알아보기 위하여 YTBCl 50 투여로 감소 경향을 나타낸 흰쥐의 평균 혈압을 대조군으로, 인도메타신을 전처치한 다음 YTBCl 50 투여로 변화된 흰쥐의 평균 혈압을 인도메타신 처리군 (IDN군)으로, 메틸렌블루를 전처치한 다음 YTBCl 50 투여로 변화된 흰쥐의 평균 혈압을 메틸렌블루 처리군 (MTB군)으로 하였다. 인도메타신을 전처치하고 YTBCl 50을 투여하지 않았을 때의 평균 혈압 기저치를 100%라

하였을 때 인도메타신을 전처치한 다음 YTBCl 50을 투여한 후 시간 (30분, 60분, 90분, 120분)이 경과될수록 평균 혈압은 각각 94.33±0.04%, 94.77±0.03%, 93.23±0.04%, 91.80±0.04%로 기저치보다 감소되었고, 대조군의 평균 혈압에 비해서도 감소되었다. 메틸렌블루를 전처치하고 YTBCl 50을 투여하지 않았을 때의 평균 혈압 기저치를 100%라 하였을 때, 메틸렌블루를 전처치한 다음 YTBCl 50을 투여한 후 시간이 경과될수록 평균 혈압의 변화는 각각 101.11±0.04%, 101.32±0.04%, 100.62±0.05%, 100.20±0.04%로 기저치보다 유사하였고, MTB군의 평균 혈압 변화는 대조군의 평균 혈압 변화에 비해 시간이 경과될수록 유의성 (P<0.05) 있게 증가되었다 (Fig. 6).

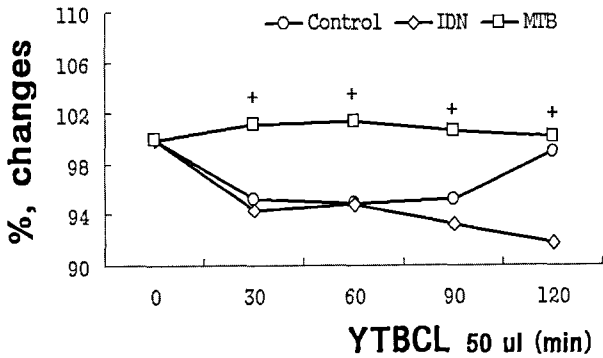


Fig. 6. Effects of pretreatment with indomethacin and methylene blue on the YTBCl 50-induced changed MABP in rats. Other legends are the same as Fig. 3, 5. The present data were expressed as mean±SE of 6 experiments. + : Statistically significance compared with Control group (+ ; P<0.05).

고찰

六君子湯은 健脾養胃하는 四君子湯에 濕痰을 제거하는 二陳湯을 合方한 것으로 虞는 “痰挾氣虛發口”²⁷⁾을 치료한다 기록한 이후 許²¹⁾는 氣虛痰盛에, 李⁴¹⁾와 朱⁴²⁾는 脾胃不和에, 汪⁴³⁾은 氣虛有痰 및 脾虛肺損에 사용하였으며 脾胃의 기능이 허약해짐으로써 濕痰이 쌓이는 病證 등에 활용되어 왔다.

竹瀝은 대나무과에 속한 습대의 莖을 불에 구워서 빼낸 液汁²⁹⁻³⁰⁾으로 清熱豁痰 및 鎮痙通竅의 효능을 갖고 있어 痰熱이 清竅를 막아 발생하는 中風不語, 昏迷 등의 風痙과 驚癇, 驚厥, 肢體麻木 등에 활용되어 왔다.

卒然昏倒 · 人事不省 · 口眼喎斜 · 半身不遂 · 言語不利 등이 나타나는 中風은 그 원인에 대해 主火說⁴⁴⁾, 主氣說¹⁹⁾ 등이 제기되었지만 朱²⁰⁾는 “濕熱生痰”이라 하여 濕痰說을 제창하였고, 근래에 이르러서는 年老體衰과 肝腎陰虛 등의 本虛와 風 · 火 · 痰 · 瘀 등의 標實로 인한다 하²⁶⁾었다.

痰挾은 병리적 산물중의 하나로 신장의 여과장애, 순환장애, 염증, 조직변성, 세포내 부종 등을 포함하는 병리적 변화들을 초래하지만 근래에 이르러서는 뇌의 대사장애나 뇌혈관장애, 뇌부종, 고혈압성 뇌증, 뇌연화증 및 관상동맥 부전증, 협심증, 심근경색 등을 일으키는 원인 중의 하나라고도 인식되고 있다^{9,22)}.

痰挾으로 인한 中風 치료에 대해, 方²⁰⁾은 “肥盛 … 形盛氣衰

… 濕生痰, 痰生熱”이라 하였고, 許²¹⁾도 “肥人多中風”과 “風病多因熱盛”이라고 하여 肥人의 경우 氣虛로 濕盛하면 그 濕이 痰을, 그 痰 역시 熱을 생하기 때문에 中풍이 多發되니 六君子湯을 사용하였고, 또한 “左癱 宜補血兼散痰火 四物湯加竹瀝 薑汁 白芥子, 右癱 宜補氣兼散痰火 四君子湯合二陳湯加竹瀝 薑汁 白芥子”이라 하여 죽력과 薑汁 등의 化痰之劑³⁰⁾를 가미하여 사용하였다. 張²⁸⁾도 『景岳全書 · 非風篇』에서 “以肥人多氣虛也 … 肥人多氣虛之證 然肥人多濕多滯 故氣道多有不利 若果痰氣壅滯 … 治痰之法 … 宜四君六君”이라하여 肥人中風에 補氣 · 燥濕 · 化痰할 목적으로 六君子湯을 사용하였다.

식생활 및 정신적 스트레스 등으로 인하여 성인병과 노인성 질환들이 다발되고 있는데, 그 중에서도 뇌혈관계 질환의 발생빈도가 높아 사회적으로 많은 관심을 기울이는 상황¹⁾에서 뇌에 대한 연구가 활발히 진행되고 있는데, 祛風導痰湯³¹⁾, 清熱導痰湯³²⁾, 清量化痰湯³³⁾, 清量化痰湯加味方^{33,34)} 등 祛痰之劑들이 뇌혈관을 확장시킴으로써 뇌혈류를 증가시켰다는 보고가 있고, 六君子湯은 guanylate cyclase와 관련되어 뇌혈관을 확장시킴으로써 뇌혈류량이 증가됨³⁵⁾은 물론 뇌허혈 환경에 있어서도 IL-10의 생성능을 촉진시키고, 염증축발 사이토카인의 생성능을 억제하여 뇌혈류 변동을 개선시킴과 동시에 LDH의 활성도를 감소시킴으로써 뇌허혈로 인해 나타나는 초기 뇌손상을 억제시킬 수 있는 항허혈 작용을 보였다³⁶⁾고 보고되어 있다. 또한 竹瀝도 중대뇌동맥 폐색으로 인한 뇌허혈 병태모델에서 생강즙과 병용 투여하였을 때 항허혈 효과³⁷⁾가 있고, 대나무 추출액과 죽력을 혼합한 혼합물이 guanylate cyclase에 관련되어 뇌혈류량을 유의하게 증가시켰고, 뇌허혈 환경에 있어서도 뇌혈류량의 변동을 유의하게 개선시켰음은 물론 항염증 사이토카인의 생성을 촉진시키는 한편 염증축발 사이토카인의 생성을 억제해 항허혈 효과⁴⁵⁾가 있다고 보고되어 있지만 뇌혈류역학 변화에 유의한 효과를 나타낸 六君子湯과 竹瀝을 혼합한 혼합물의 연구 보고는 접할 수 없었다.

이에 저자는 중풍의 원인이 本虛와 標實에 있고, 標實에 해당되는 痰이 뇌혈관장애 등과 관련이 있으며, 氣虛로 인한 痰飲이 발생될 때 六君子湯이 사용되고 있는 바, YTBCl이 중풍치료 및 예방에 임상적으로 충분히 활용될 수 있을 것으로 생각되어 농도를 달리한 竹瀝의 혼합물들이 흰쥐의 국소 뇌혈류량과 평균 혈압에 미치는 영향을 관찰하였다.

그 결과 YTBCl 25은 평균 혈압이 유의성 있게 감소됨으로써 국소 뇌혈류량이 투여후 시간경과에 비례하여 감소되었고 (Fig. 2), YTBCl 50은 평균 혈압은 변화가 없었지만 국소 뇌혈류량은 유의성 있게 증가되었으며 (Fig. 3), YTBCl 100은 투여후 시간이 경과할수록 평균 혈압은 감소한 반면 국소 뇌혈류량은 투여초기 때 증가하다가 투여 후 시간이 경과되었을 때 유의성 있게 감소되었다 (Fig. 4).

정상적인 뇌혈류량은 뇌관류압에 비례하고 뇌혈관 저항에 반비례하는데, 뇌관류압은 생리적 상태하에서 뇌정맥압이 매우 낮아 평균 동맥압 (혈압)에 비례하고, 뇌혈관저항은 혈액의 점도, 뇌혈관의 길이에 비례하며 뇌혈관직경의 네 제곱에 반비례한다. 그 중에서도 뇌혈관저항은 주로 뇌혈관의 직경에 큰 영향을 받

기 때문에 정상적인 뇌혈류 유지를 위해 혈압이 하강될 경우 뇌혈관은 확장되어야 하고, 혈압이 상승하게 될 경우 반대로 뇌혈관은 수축되어야 한다⁴⁶⁾. 그렇기 때문에 YTBCL 25의 결과는 혈압하강으로 인해 뇌혈류량이 감소된 것으로 생각되고, YTBCL 100의 결과는 투여 후 초기일 때 혈압이 하강함에도 불구하고 뇌혈류량이 증가된 것은 뇌혈관이 확장되었기 때문이라 생각되지만 투여 후 시간이 경과되었을 때는 오히려 혈압이 하강됨으로써 뇌혈류량이 감소된 것으로 생각된다. 이를 뒷받침하듯 YTBCL 50을 투여하였을 때는 투여 후 초기일 때 하강하던 혈압이 투여 후 시간이 경과되었을 때의 정상 혈압과 유사하였고, 뇌혈류량은 투여 후 시간 경과에 비례해 유의성 있게 증가되었다. 이와 같은 결과는 정동의 보고³⁵⁾와 김의 보고³⁶⁾와도 같은 결과로 임상상 竹瀝을 투여할 때는 적정 용량이 중요함을 보여주는 것으로 생각된다.

혈관의 확장은 혈류 변화 및 산소 농도 변화 등의 자극에 의해 혈관내피세포에서 생성되는 prostaglandin과 endothelium-derived relaxing factor (EDRF) 등으로 인한 혈관 평활근 이완에 의해 이루어지는데 가장 잘 알려진 EDRF로 nitric oxide (NO)가 있다^{39,47)}. NO에는 대식세포 및 호중구에서 분비되는 inducible NOS(iNOS)⁴⁸⁾와 혈관내피세포나 뇌에서 발견되는 constitutive NOS(cNOS)가 있다. 이 중 cNOS는 주위의 혈소관에 작용하여 혈소관내 세포전령 분자물질인 cGMP 양을 증가시키는 동시에 그의 생성효소로써 혈관을 이완시키는 guanylate cyclase도 활성화시킨다⁴⁸⁻⁵³⁾. 또한 prostaglandin은 renin-angiotensin계에 작용하는 약물로 혈관을 이완시키는 작용과 함께 혈압을 강하시키는 작용을 한다⁴⁹⁾. 이러한 혈관확장에 관여하는 인자들을 억제할 수 있는 약물로는 여러 가지가 있지만 그 중에서도 MTB⁵⁴⁾는 cGMP의 생성효소인 guanylate cyclase를 억제하는 약물이고, IDN⁵⁵⁾은 prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase를 억제하는 약물이다. YTBCL 50 투여로 변화된 국소 뇌혈류량의 작용기전을 밝히고자 cyclooxygenase의 억제제인 IDN을 전처치한 후 YTBCL 50을 투여한 결과 국소 뇌혈류량은 YTBCL 50을 투여하였을 때 변화되었던 국소 뇌혈류량에 비해 유의성 있게 감소되었고, guanylate cyclase의 억제제인 MTB를 전처치한 후 YTBCL 50을 투여한 결과 국소 뇌혈류량은 YTBCL 50을 투여하였을 때 변화되었던 국소 뇌혈류량에 비해 IDN을 전처치하였을 때와 마찬가지로 유의성 있게 감소되었다 (Fig. 5). 이는 Bakalova⁵⁶⁾ 등⁵⁷⁾이 IDN 처치로 국소 뇌혈류량이 감소되는 것은 cyclooxygenase와 관련이 있다는 보고와 Shin 등⁵⁸⁻⁶⁰⁾이 MTB 전처치로 국소 뇌혈류량이 감소되는 것은 cGMP의 생성효소인 guanylate cyclase와 관련이 있다는 보고에서 볼 수 있듯이 YTBCL의 작용은 cyclooxygenase와 guanylate cyclase와 모두 관련이 있는 것으로 여겨진다. 그러나 정 등³⁵⁾은 六君子湯이 guanylate cyclase와 관련이 있고, 김의 보고³⁶⁾에서도 竹瀝의 혼합물이 guanylate cyclase에 관련이 있다고 하여 본 결과와는 약간의 다른 결과를 보고하였다.

이에 저자는 YTBCL 50 투여로 나타난 평균 혈압의 작용기전을 알아보려고 IDN을 전처치한 후 YTBCL 50을 투여한 결과 평균 혈압은 투여 후 시간 경과에 비례하여 오히려 YTBCL 50을 투여하였을 때보다 더욱 감소되었고, MTB를 전처치하였을 때는

YTBCL 50을 투여한 평균 혈압의 변화에 비해 유의성 있게 증가되었다 (Fig. 6). 이와 같은 결과를 토대로 국소 뇌혈류량의 변화와 평균 혈압의 변화를 종합적으로 고찰해 볼 때 YTBCL의 작용은 guanylate cyclase와 관련되어 뇌혈관을 확장시켰고, 이는 六君子湯³⁵⁾과 竹瀝³⁶⁾의 기전과도 일치하였다.

이상의 결과, YTBCL은 guanylate cyclase와 관련되어 뇌혈관을 확장시킴으로써 뇌혈류량을 증가시켜 뇌허혈에 응용될 수 있을 것으로 생각되고, 임상상 중풍의 예방에도 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

결론

육군자탕과 죽력 혼합물이 국소 뇌혈류량 및 평균혈압에 미치는 효과를 관찰하고, 그 작용 기전을 알아보기 위하여 혈관 확장 인자 억제제를 전처치한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

육군자탕 합 죽력 25 μ l 혼합물을 투여한 결과, 국소 뇌혈류량과 평균 혈압이 모두 기저치에 비해 유의성 있게 감소되었다. 육군자탕 합 죽력 50 μ l 혼합물을 투여한 결과, 국소 뇌혈류량은 기저치에 비해 유의성 있게 증가되었지만 평균 혈압은 기저치보다 감소되었다. 육군자탕 합 죽력 100 μ l 혼합물을 투여한 결과, 국소 뇌혈류량은 기저치에 비해 유의성 있게 증가되었지만 평균 혈압은 기저치보다 감소되었다. 인도메타신을 전처치한 후 육군자탕 합 죽력 50 μ l 혼합물을 투여한 결과, 국소 뇌혈류량은 대조군에 비해 유의성 있게 감소되었고, 평균 혈압도 대조군보다 감소되었다. 메틸렌블루를 전처치한 후 육군자탕 합 죽력 50 μ l 혼합물을 투여한 결과, 국소 뇌혈류량은 대조군에 비해 유의성 있게 감소되었고, 평균 혈압은 대조군에 비해 유의성 있게 증가되었다.

이상의 결과, 육군자탕과 죽력 50 μ l를 혼합한 혼합물은 guanylate cyclase와 관련되어 뇌혈관을 확장시킴으로써 뇌혈류를 증가시킨 것으로 생각되어 뇌혈류 감소로 인한 질환 등에 활용될 수 있을 것으로 판단된다.

참고문헌

1. 나영설, 윤상협, 민병일. 최근 뇌졸중에 대한 역학적 고찰. 경희의학, 7:280-286, 1991.
2. Kety, S.S., Schmidt, C.F. The nitrous oxide method for the man ; theory, procedure and normal values, J. Clin Invest 27:476-483, 1948.
3. Sharbrough, F.W., Messick, M.K. Jr., Sundt, T.M. Jr. Correlation of continuous electroencephalograms with cerebral blood flow measurements during carotid endarterectomy, Stroke 4:672-683, 1973.
4. Trojaborg, W., Boysen, G. Relation between EEG, regional cerebral blood flow and internal carotid artery pressure during carotid endarterectomy, Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 34:61-69, 1973.
5. Harris, R.J., Symon, L., Branston, N.M., Bayhan, M.

- Changes in extracellular calcium activity in cerebral ischemia, *J. Cereb Blood Flow Metab.* 1:203-209, 1981.
6. Wieloch, T., Siesjo, B.K. Ischemic brain injury ; the importance of calcium, lipolytic activities and free fatty acids, *Pathol Biol(Paris)*. 30:269-277, 1982.
 7. 이경은, 김경환. 허혈, 재관류 손상에서 뇌조직 아민 변동과 Free Radical과의 관련성, *大韓神經科學會誌*, 8(1):2-8, 1990.
 8. 전국한의과대학 병리학교실 編. 한방병리학, 提川, 한의문화사, pp 27-31, 43-46, 69-81, 165-172, 2001.
 9. 金世吉. 風의 病理的 意味糾明과 中風의 原因 및 治療에 대한 東西醫學의 比較. *대한한의학회지*, 16(1):96-117, 1995.
 10. 具本泓. 東醫內科學. 書苑堂, 서울, p 193, 1985.
 11. 方葯中. 實用中醫內科學. 上海科學技術出版社, 上海, p 420, 1986.
 12. 具本泓. 心系內科學. 書苑堂, 서울, pp 229-247, 1989.
 13. 洪性範. 高血壓 中風의 漢方療法. 醫學社, 서울, pp 305-306, 1983.
 14. 王冰註. 黃帝內經. 高文社, 서울, pp 31, 133-135, 1971.
 15. 張仲景. 金匱要略. 翰成社, 서울, pp 30-31, 1975.
 16. 巢元方. 巢氏諸病源候論(卷二). 昭人出版社, 臺北, pp 1-18, 1958.
 17. 孫思邈. 千金備急要方(卷八). 國立醫學研究所, 臺北, pp 153-154, 217, 1974.
 18. 劉完素. 劉河間傷寒三六書. 成輔社, 서울, pp 31, 281-282, 1976.
 19. 李東垣. 東垣十種醫書. 大星文化社, 서울, pp 635-636, 1983.
 20. 方廣. 丹溪心法附餘(上). 大星文化社, 서울, pp 67-69, 1982.
 21. 李京燮. 血壓學, 慶熙大學校 大學院 韓醫學科 心系內科學教室, 서울, 1983.
 22. 神戶中醫學會. 漢方臨床入門, 成輔社, 서울, p 58, 243, 251, 1985.
 23. 上海中醫學院. 中醫學基礎. 商務印書館, 香港, p 216, 221, 1981.
 24. 鄭遇悅. 韓方病理學. 圓光大學校 韓醫科大學 病理學教室, 益山, pp 58-90, 1980.
 25. 許浚. 東醫寶鑑. 南山堂, 서울, p 134, 359, 365, 1983.
 26. 歐陽忠興 主編. 心腦病證治精要. 科學技術文獻出版社, 北京, pp 430-451, 1999.
 27. 虞搏. 醫學正傳. 人民衛生出版社, 北京, p 133, 1981.
 28. 張介賓. 景岳全書(上). 大星文化社, 서울, pp. 211-212, 1992.
 29. 馬繼興 主編. 神農本草經輯注. 人民衛生出版社, 北京, pp 260-261, 1995.
 30. 全國韓醫科大學 本草學教授 共編. 本草學. 永林社, 서울, pp 136-137, 166-167, 302-304, 347-349, 448-449, 466-468, 531-533, 536-537, 540-543, 1999.
 31. 宋政錫, 鄭鉉雨. 祛風導痰湯이 白鼠의 腦血流變化에 미치는 機轉研究. *東醫生理病理學會誌*, 16(1):99-103, 2002.
 32. 金義成, 鄭鉉雨. 清熱導痰湯이 腦血流改善 및 作用機轉에 미치는 영향. *東醫生理病理學會誌*, 15(2):325-331, 2001.
 33. 金天中, 趙秀仁, 鄭鉉雨. 清量化痰湯이 局所腦血流量에 미치는 實驗的 研究. *東醫生理病理學會誌*, 16(2):316-321, 2002.
 34. 閔丙一, 任光模, 鄭鉉雨. 清量化痰湯加荊芥가 局所腦血流量 및 平均血壓에 미치는 作用機轉. *東醫病理學會誌*, 16(4):701-706, 2002.
 35. 정현우, 김희성. 四君子湯, 二陳湯, 六君子湯이 뇌혈류역학 변동에 미치는 실험적 연구. *東醫生理病理學會誌*, 18(1):75-83, 2004.
 36. 김희성, 이상록, 정현우. 六君子湯이 뇌허혈에 미치는 억제효과. *東醫生理病理學會誌*, 18(2):419-426, 2004.
 37. 류주열, 김영균, 권정남. 죽력과 생강즙이 중대뇌동맥 폐쇄에 의한 뇌허혈 손상에 미치는 영향. *대한한의학회지*, 23(3):34-144, 2002.
 38. 黃度淵. 證脈·方藥合編. 南山堂, 서울, p 201, 1985.
 39. 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.
 40. 김경환. 이우주의 약리학 강의(제4판). 의학문화사, 서울, pp 82, 120-124, 146, 355, 397, 404, 432-442, 1998.
 41. 李梴. 醫學入門. 大星文化社, 서울, pp 562-563, 1989.
 42. 朱丹溪. 丹溪心法. 北京市中國書店, 北京, p 336, 1986.
 43. 汪昂. 醫方集解. 杏林出版社, 서울, pp 28-30, 1977.
 44. 劉完素. 素問玄機原病式. 浙江科學技術出版社, 浙江, pp 170-172, 1984.
 45. 金天中. 竹瀝과 대나무 抽出液의 混合物이 腦血流 및 血壓에 미치는 影響. *東新大學校 大學院*, 2006.
 46. 대한신경외과학회. 신경외과학. 중앙문화사, 서울, pp 150-156, 275-276, 1998.
 47. 성호경. 생리학(제6판). 의학문화사, 서울, p 110, 1996.
 48. Hibbs, J.B.Jr., Taintor, R.R., Vavrin, Z. Macrophage cytotoxicity ; role for L-arginine deiminase and imino nitrogen oxidation to nitrite, *Science* 235(4787):473-476, 1987.
 49. 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* 33:385-388, 1988.
 50. Kubes, P., Kanwar, S., Niu, X. and Gaboury, J.P. Nitric oxide sythesis inhibition induced leukocyte adhesion via superoxide and master cell, *FASEB J.* 7:1293-1299, 1993.
 51. Palmer, P.M.J., Ferrige, A.G. and Monacada, S. Nitric oxiderelease accounts for the biology activity of endothelium derived relaxing factor, *Nature* 327:524-526, 1990.
 52. Shibuki, K. and Okada, D. Endogenous nitric oxide release required for long term synaptic depression in the cerebellum, *Nature* 349:326-328, 1991.
 53. 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.
 54. 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.
 55. 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.
56. Bakalova, R., Matsuura, T., Kanno, I. The cyclooxygenase inhibitors indomethacin and Rofecoxib reduced regional cerebral blood flow evoked by somatosensory stimulation in rats, *Exp. Biol. Med.* 227(7):465-473, 2002.
57. Okamoto, H., Ito, O., Roman, R.J., Hudetz, A.G. Role of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 endotoxin-induced cerebral hyperemia, *Stroke* 29(6):1209-1218, 1998.
58. Shin, H.K., Shin, Y.W., Hong, K.W. Role of adenosine A(2B) receptors in vasodilation of rat pial artery and cerebral blood flow autoregulation, *Am J. Physiol Heart Circ Physiol.* 278(2):339-344, 2000.
59. Yamamoto, S., Nishizawa, S., Yokoyama, T., Ryu, H., Uemura, K. Subarachnoid hemorrhage impairs cerebral blood flow response to nitric oxide but not to cyclic GMP in large cerebral arteries, *Brain Res.* 757(1):1-9, 1997.
60. Iadecola, C., Zhang, F., Xu, X. SIN-1 reverses attenuation of hypercapnic cerebrovasodilation by nitric oxide synthase inhibitors, *Am J. Physiol.* 267(1Pt 2):228-235, 1994.