

# 신유 · 지실 녹용약침이 뇌혈류역학에 미치는 영향

이석진 · 정현우\*

동신대학교 한의과대학 병리학교실

## Effects of Phamacopuncture Therapy Using Cervi Pantotrichum Cornu at BL23 · BL52 on the Cerebral Hemodynamics in Rats

Seok Jin Lee, Hyun Woo Jeong\*

Department of Oriental Pathology, College of Oriental Medicine, Dongshin University

The present study was designed to investigate the effects of Phamacopuncture therapy using Cervi Pantotrichum Cornu (PC) at BL23 · BL52 on the regional cerebral blood flow (rCBF) and mean arterial blood pressure (MABP) in normal rats, then the related mechanisms were also investigated. In addition, the present author also investigated the effects of phamacopuncture therapy at BL23 · BL52 on the rCBF in cerebral ischemic rats. The results in normal rats were as follows ; PC (3 mg/kg and 5 mg/kg) at BL23 · BL52 significantly increased rCBF but decreased MABP. This result suggests that PC at BL23 · BL52 significantly increased rCBF by dilating pial arterial diameter. Increase of PC (5 mg/kg)-induced rCBF was significantly inhibited by pretreatment with indomethacin (1 mg/kg, i.p.), an inhibitor of cyclooxygenase and methylene blue (10 μg/kg, i.p.), an inhibitor of guanylate cyclase. Decrease of PC (5 mg/kg)-induced MABP was significantly increased by pretreatment with methylene blue but was decreased by pretreatment with indomethacin. These results suggested that the action of PC (5 mg/kg) was mediated by guanylate cyclase. The results in cerebral ischemic rats were as follows ; The rCBF was significantly and stably increased by PC (5 mg/kg) during the period of cerebral reperfusion, which contrasted with the findings of rapid and marked increase in Control group. In conclusion, these results suggest that phamacopuncture therapy using Carthami flos at BL23 · BL52 can increase rCBF in normal state, and improve stability of rCBF in ischemic state. In addition, the present author also suggest that related mechanisms are involved in guanylate cyclase pathway.

Key words : phamacopuncture therapy, cervi pantotrichum cornu, BL23, BL52, cerebral hemodynamics

### 서 론

鹿茸은 精髓를 補益해 小兒의 發育을 촉진하고<sup>1)</sup> 노화를 억제하며<sup>2)</sup>, 足太陽膀胱經상에 위치한 腎俞(BL23)와 志室(BL52)은 補腎益精하여 頭痛, 眩暈, 耳鳴, 遺精 등을 치료한다<sup>3)</sup>.

뇌는 전체 혈액량의 약 18%, 분당 50~60 ml/100 g씩, 700~800 ml를 공급받는데<sup>4)</sup>, 만약 뇌혈류량이 분당 10 ml/100 g이하로 감소되면 다양한 기전들에 의해 허혈성 뇌손상이 유발되고, 이것이 5분 이상 경과되게 되면 뇌기능 장애 혹은 뇌조직의 손상이 비가역적으로 나타나게 된다<sup>4,7)</sup>. 이러한 뇌혈관 질환은 생활 습관의 서구화나 인구의 고령화로 인해 암에 이어 사망률 2위를

차지하고 있으며<sup>8)</sup>, 또한 운동 장애나 신경학적 후유 장애로 인해 사회적 손실이 높아<sup>9)</sup> 사회적으로 많은 관심을 갖고 있다.

최근, 뇌혈류에 대한 연구로는 한약재<sup>10-12)</sup>와 전침 및 운동 자극<sup>13)</sup>을 이용한 보고가 있고, 腎俞와 志室을 활용한 연구로는 腎不全症<sup>14)</sup>, 骨多孔症<sup>15)</sup>, 부신피질 기능 항진과 제 기능 활성화<sup>16)</sup>에 대한 보고가 있으며, 鹿茸藥鍼을 이용한 연구로는 류마티스 관절염 치료 효과<sup>17)</sup>, 발육촉진<sup>18)</sup>, 성장 및 기억력 향상<sup>19)</sup>, 미로과재학 습 및 뇌신경 보호 효과<sup>20)</sup>와 함께 섬유아세포군의 형성능과 유전 독성에 방어 효과가 있어 안정성이 있음<sup>21)</sup>이 보고되었다.

이에 저자는 鹿茸이 腎精을 補益해 항노화 작용을 하고, 腎俞나 志室도 腎精髓를 補益하여 두뇌 활동의 제 기능에 영향을 미치고 있다는 점에 착안하여 腎俞와 志室에 鹿茸藥鍼을 시술하게 되면 뇌혈류량 및 혈압 등에 유의한 영향을 미칠 것으로 생각되었다. 그리하여 腎俞나 志室에 鹿茸藥鍼이 정상 흰쥐의 국소

\* 교신저자 : 정현우, 전남 나주시 대호동 252 동신대학교 한의과대학

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

· 접수 : 2009/01/13 · 수정 : 2009/01/22 · 채택 : 2009/02/06

뇌혈류량과 평균 혈압에 미치는 효과를 살펴보고, 혈관 확장 인자인 cyclooxygenase와 guanylate cyclase의 억제제<sup>22,23)</sup>를 활용해 관련된 작용 기전을 관찰하였다. 동시에 뇌허혈을 유발시킨 후 재관류시키게 되면 과도한 혈액 공급으로 인해 염증 반응이 일어나 뇌조직이 괴사되는 결과를 초래<sup>24-26)</sup>할 수 있어 재관류시 불안정하게 증가되는 뇌혈류량의 개선 효과를 살펴본 결과 유의성을 얻었기에 보고하는 바이다.

## 재료 및 방법

### 1. 재료

#### 1) 동물

동물은 체중 300 g 내외의 웅성 Sprague-Dawley계 흰쥐를 (주) 다불사이언스에서 구입하여 사용하였다. 동물은 항온항습 장치가 부착된 사육장에서 고형사료와 물을 충분히 공급하면서 실험실 환경 (실내온도 24±2℃, 습도 55±5%, 12시간 명암주기)에 1주일 이상 적응시킨 후 사용하였다.

#### 2) 약침액

본 연구에 사용한 鹿茸藥鍼液은 대한약침학회의 무균 제조실에서 만들어 사용하였다.

### 2. 방법

#### 1) 藥鍼液의 희석

鹿茸(Cervi Pantotrichum Cornu)<sup>1)</sup> 藥鍼液을 개봉한 후, 인산완충액 (phosphate buffered saline, PBS)에 5 mg/ml 농도로 희석하여 사용하였다. 희석된 鹿茸藥鍼液은 0.22 mm syringe filter (BD, USA)로 filtering하여 사용하였다.

#### 2) 穴位

穴位는 腎俞 (BL23)와 志室 (BL52)에 해당되는 상응 부위<sup>3)</sup>로 선정하였다. 腎俞에 상응하는 부위는 흉추 1번의 spinous process에서 양측의 iliac crest를 이은 2nd sacral vertebral process까지를 15등분하여 iliac crest쪽에서 2/15정도 되는 부위를 정한 다음 옆으로 longissimus dorsi muscle위에서 취하였고, 志室에 상응하는 부위는 脊椎에서 腎俞에 상응하는 부위까지의 길이만큼 兩 측방으로 이동한 다음 陷凹處를 취하였다.

#### 3) 藥鍼液의 刺入

정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량 및 평균 혈압에 미치는 영향 관찰을 위하여 鹿茸藥鍼液 3 mg/kg과 5 mg/kg을 각 穴位에 刺入하였고, 효능 관련 기전 및 뇌허혈 흰쥐의 국소 뇌혈류량에 미치는 영향 등을 관찰을 위하여서는 5 mg/kg만을 사용하였다. 藥鍼液 자입에는 insulin 주사용 syringe (ultra-fine 2, BD, USA)를 사용하였다.

#### 4) 정상 흰쥐의 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 각 穴位(B23, B52)에 藥鍼 시술 후부터 150분 동안 변화되는 국소 뇌혈류량 (regional cerebral blood flow, rCBF)을 측정하였다<sup>27)</sup>.

#### 5) 정상 흰쥐의 평균 혈압 변화 측정

흰쥐를 750 mg/kg의 우레탄 (Sigma, U.S.A.)으로 마취시킨 후 체온이 37±0.5℃로 유지될 수 있도록 heat pad 위에 복외위로 고정시켰다. 각 穴位에 藥鍼 시술 후부터 150분 후의 평균 혈압 (mean arterial blood pressure, MABP) 변화는 흰쥐의 대퇴동맥에 삽입된 polyethylene tube에 연결된 pressure transducer (Grass, U.S.A.)를 통하여 MacLab과 macintosh computer로 구성된 data acquisition system으로 측정하였다<sup>27)</sup>.

#### 6) 정상 흰쥐의 뇌혈류역학 변화에 미치는 기전 관찰

鹿茸藥鍼이 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량 및 평균 혈압 변화에 미친 작용 기전을 알아보기 위하여 두 가지 혈관 확장 인자 억제제<sup>22,23)</sup>를 전처치하였다. 혈관 확장 인자 억제제 - prostaglandin의 생합성효소인 cyclooxygenase의 억제제인 인도메타신 (indomethacin 1 mg/kg, i.p., IDN, Sigma I7378), cyclic 3',5'-guanosine monophosphate (cGMP)의 생합성효소인 guanylate cyclase의 억제제인 메틸렌블루 (methylene blue 0.01 mg/kg, i.p., MTB, Sigma M9140) - 를(Fig. 1) 전처치한 후 각 穴位에 鹿茸藥鍼을 시술한 후부터 변화되는 국소 뇌혈류량 및 평균 혈압을 150분 동안 측정하였다<sup>27)</sup>.

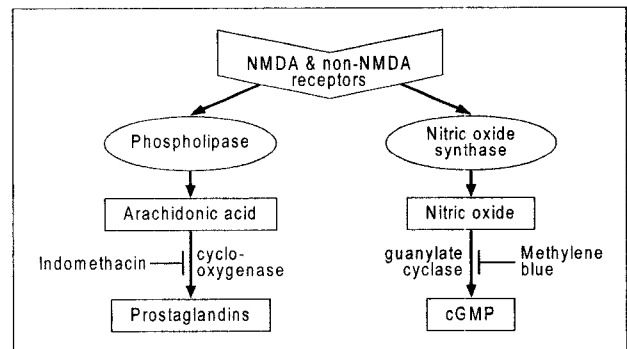


Fig. 1. Mechanisms of action of indomethacin and methylene blue as inhibitors of cyclooxygenase and guanylate cyclase, respectively

#### 7) 뇌허혈 유발

뇌허혈 유발은 Longa 등의 방법에 따라 중대뇌동맥 (middle cerebral artery, MCA) 폐색법을 이용하였다. 실험 동물실에서 적응된 흰쥐를 우레탄으로 마취시키고, 체온의 저하를 막기 위하여 수술시 직상온도계와 전기 열 패드를 이용하여 체온을 37±0.5℃로 유지시켰다. 마취 후 흰쥐 경부의 중양선을 따라 절개시킨 후 좌측 총경동맥을 조심스럽게 미주신경과 분리시켜 노출시켰다. 총경동맥으로부터 외경동맥과 내경동맥을 주변 신경으로부터 분리해내고, 박리한 총경동맥, 외경동맥 및 내경동맥에 미리 실로 느슨하게 걸어 놓았다. 총경동맥과 외경동맥에 미리 걸어

놓은 실로 결찰하고, 내경동맥 분지는 미세혈관클립을 사용하였다. 외경동맥을 통하여 내경동맥내로 1.5 cm 길이의 3-0 단선조 나일론 봉합사에 실리콘 (Xantopren, Bayer Dental, Germany)으로 16 mm 길이로 코팅하여 만든 probe를 내경동맥 쪽으로 밀어 넣고 내경동맥에 걸어 둔 실을 묶어 probe를 고정하고 미세클립을 제거하였다. 수술이 끝난 후 수술부위를 봉합, 소독하고 다른 케이지에 넣어 회복시켰다. 재관류는 중대뇌동맥 폐쇄 2시간 후 실리콘을 제외한 봉합사를 제거하였다<sup>26)</sup>.

8) 뇌허혈 유발 흰쥐의 국소 뇌혈류량 변동 측정

뇌허혈을 유발시킨 후 실험 방법에 따라 각 穴位에 鹿茸藥鍼을 시술한 실험군 (Sample group)과 鹿茸藥鍼을 시술하지 않은 대조군 (Control group)으로 분류하였다. 뇌허혈을 유발시킨 120분 후 혈류를 재관류시켜 변동되는 국소 뇌혈류량을 상기 방법으로 240분 동안 측정하였다<sup>27)</sup>.

3. 통계 처리

정상 및 뇌허혈이 유발된 흰쥐에서 국소 뇌혈류량 및 평균 혈압에 미치는 효과를 각각 30분 단위로 합산 통계 처리하였다. 정상 흰쥐에서 국소 뇌혈류량 및 평균 혈압에 미치는 영향에 대한 통계처리 방법으로 student's t-test를 사용하였으며, 관련 기전 연구 및 뇌허혈이 유발된 흰쥐의 국소 뇌혈류량 변화 비교에는 paired t-test를 사용하였다. 통계 프로그램으로는 SigmaPlot 11를 사용하였고, p-value가 0.05 미만인 경우 유의한 것으로 인정하였다.

결 과

1. 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량에 미치는 효과

腎俞와 志室에 鹿茸藥鍼을 시술하였을 경우, 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량에 미치는 효과를 알아보기 위하여 鹿茸藥鍼液 3 mg/kg과 5 mg/kg을 각 穴位에 刺入한 다음 변화되는 국소 뇌혈류량을 관찰한 결과 다음과 같았다(Fig. 2).

鹿茸藥鍼을 시술하지 않은 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량 기저치를 100.00±3.14%로 환산하였을 때, 鹿茸藥鍼 3 mg/kg을 刺入한 다음 30분 후의 국소 뇌혈류량은 99.47±3.32%로 기저치와 유사하였고, 시간이 경과될수록 각각 104.35±3.89%, 105.28±2.79%, 105.71±3.40%, 105.16±2.27%로 기저치보다 유의성 (p<0.05)있게 증가하였다.

鹿茸藥鍼을 시술하지 않은 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량 기저치를 100.00±3.05%로 환산하였을 때, 鹿茸藥鍼 5 mg/kg을 刺入한 다음 30분 후의 국소 뇌혈류량은 111.77±4.34%로 기저치보다 증가하였고, 60분 후에는 122.76±4.38%로 기저치보다 유의성 (p<0.05) 있게 증가하였으며, 90분 후에는 134.97±6.73%로 기저치보다 유의성 (p<0.01)있게 증가하였다. 이후 시간이 경과될수록 국소 뇌혈류량은 각각 133.84±5.39%와 132.53±3.49%로 감소되는 경향을 나타냈으나 기저치보다는 유의성 (p<0.001)있게 증가하였다.

2. 정상 흰쥐의 평균 혈압에 미치는 효과

腎俞와 志室에 鹿茸藥鍼을 시술하였을 경우, 정상 흰쥐의 평

균 혈압에 미치는 효과를 알아보기 위하여 鹿茸藥鍼液 3 mg/kg과 5 mg/kg을 각 穴位에 刺入한 다음 변화되는 평균 혈압을 관찰한 결과 다음과 같았다(Fig. 3).

鹿茸藥鍼을 시술하지 않은 정상 흰쥐의 평균 혈압 기저치를 100.00±3.15%로 환산하였을 때, 鹿茸藥鍼 3 mg/kg을 刺入한 다음 30분 후의 평균 혈압은 99.78±2.70%로 나타났고, 시간이 경과될수록 각각 98.83±2.32%, 98.60±1.90%, 98.32±2.04%, 98.59±2.30%로 기저치보다 감소하였다.

鹿茸藥鍼을 시술하지 않은 정상 흰쥐의 평균 혈압 기저치를 100.00±0.92%로 환산하였을 때, 鹿茸藥鍼 5 mg/kg을 刺入한 다음 30분 후의 평균 혈압은 99.67±1.63%로 나타났고, 시간이 경과될수록 각각 98.06±1.61%, 98.13±1.97%, 98.43±1.48%, 98.36±2.55%로 기저치보다 감소하였다.

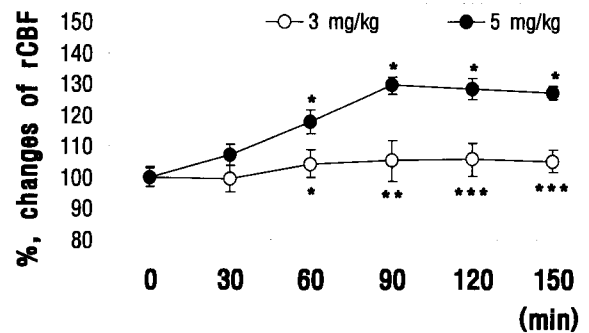


Fig. 2. Effects of pharmacopuncture therapy using Cervi Pantotrichum Cornu at BL23 and BL52 on the rCBF in normal rats. 3 mg/kg or 5 mg/kg mean the concentration of pharmacopuncture solutions which were treated to each mice. rCBF : regional cerebral blood flow. The data are expressed as Mean±SE of 6 experiments. \* : Statistically significant compared with 0 mg/kg group (\* : p<0.05, \*\* : p<0.01, \*\*\* : p<0.001)

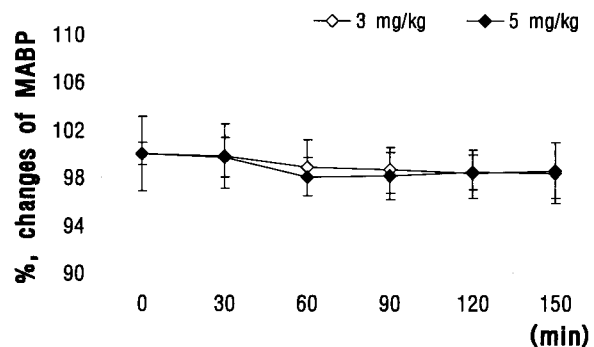


Fig. 3. Effects of pharmacopuncture therapy using Cervi Pantotrichum Cornu at BL23 and BL52 on the MABP in normal rats. MABP : mean arterial blood pressure. The data are expressed as Mean±SE of 6 experiments. Legends are the same as Fig. 2.

3. 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량 작용기전 관찰

鹿茸藥鍼 (5 mg/kg)으로 변화된 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량 작용 기전을 알아보기 위하여 鹿茸藥鍼으로 유의성 있게 증가된 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량을 대조군으로, cyclooxygenase의 억제제인 인도메타신을 전처치한 다음 鹿茸藥鍼으로 변화된 정상 흰

취의 국소 뇌혈류량을 인도메타신 처리군으로, guanylate cyclase의 억제제인 메틸렌블루를 전처치한 다음 鹿茸藥鍼으로 변화된 흰쥐의 국소 뇌혈류량을 메틸렌블루 처리군으로 하였다(Fig. 4).

인도메타신을 전처치하였을 때의 국소 뇌혈류량 기저치를 100.00±2.81%라 하였을 때, 인도메타신을 전처치한 후 鹿茸藥鍼을 시술한 인도메타신 처리군의 국소 뇌혈류량은 시간이 경과될수록 각각 110.34±7.23%, 111.51±8.48%, 113.28±9.13%, 113.86±11.51%, 115.47±14.60%로 증가하였으나 대조군의 국소 뇌혈류량 변화보다는 유의성 (P<0.05)있게 감소하였다.

메틸렌블루를 전처치하였을 때의 국소 뇌혈류량 기저치를 100.00±3.26%라 하였을 때, 메틸렌블루를 전처치한 후 鹿茸藥鍼을 시술한 메틸렌블루 처리군의 국소 뇌혈류량은 시간이 경과될수록 각각 107.06±5.39%, 112.88±7.51%, 114.19±8.38%로 증가하다가 111.45±7.96%와 109.35±8.91%로 감소하였다. 메틸렌블루 처리군의 국소 뇌혈류량은 대조군의 국소 뇌혈류량 변화보다는 유의성 (P<0.05)있게 감소하였다.

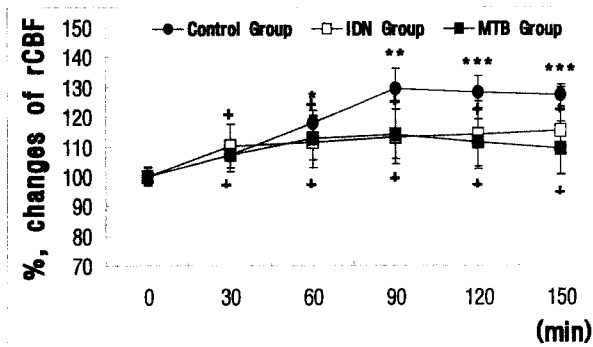


Fig. 4. Effects of pretreatment with indomethacin and methylene blue on the rCBF by pharmacopuncture therapy using Cervi Pantotrichum Cornu at BL23 and BL52-induced changes in normal rats. IDN Group : indomethacin (1 mg/kg, i.p.) treated group, MTB Group : methylene blue (10 µg/kg, i.p.) treated group, Control Group : non-treated group. The data are expressed as Mean±SE of 6 experiments. Legends are the same as Fig. 2. + : Statistically significant compared with Control group (+ : p<0.05).

4. 정상 흰쥐의 평균 혈압 작용기전 관찰

鹿茸藥鍼 (5 mg/kg)으로 변화된 정상 흰쥐의 평균 혈압 작용 기전을 알아보기 위하여 鹿茸藥鍼으로 감소된 증가된 정상 흰쥐의 평균 혈압을 대조군으로, cyclooxygenase의 억제제인 인도메타신을 전처치한 다음 鹿茸藥鍼으로 변화된 정상 흰쥐의 평균 혈압을 인도메타신 처리군으로, guanylate cyclase의 억제제인 메틸렌블루를 전처치한 다음 鹿茸藥鍼으로 변화된 흰쥐의 평균 혈압을 메틸렌블루 처리군으로 하였다(Fig. 5).

인도메타신을 전처치하였을 때의 평균 혈압 기저치를 100.00±6.78%라 하였을 때, 인도메타신을 전처치한 후 鹿茸藥鍼을 시술한 인도메타신 처리군의 평균 혈압은 시간이 경과될수록 각각 99.16±8.90%, 97.98±5.78%, 97.02±5.87%, 96.80±8.77%, 96.61±9.97%로 대조군의 평균 혈압 변화보다는 감소하였다.

메틸렌블루를 전처치하였을 때의 평균 혈압 기저치를 100.00±5.18%라 하였을 때, 메틸렌블루를 전처치한 후 鹿茸藥鍼

을 시술한 메틸렌블루 처리군의 평균 혈압은 시간이 경과될수록 각각 99.43±4.77%, 102.27±4.58%, 103.27±4.37%, 103.25±4.60%, 101.95±3.53%로 대조군의 평균 혈압 변화보다는 유의성 (p<0.05) 있게 증가하였다.

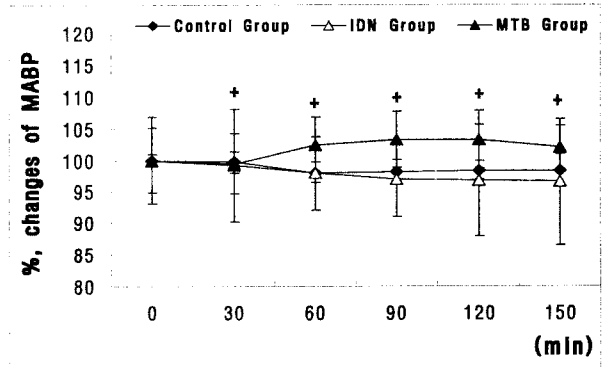


Fig. 5. Effects of pretreatment with indomethacin and methylene blue on the MABP by pharmacopuncture therapy using Cervi Pantotrichum Cornu at BL23 and BL52-induced changes in normal rats. IDN Group : indomethacin (1 mg/kg, i.p.) treated group, MTB Group : methylene blue (10 µg/kg, i.p.) treated group, Control Group : non-treated group. The data are expressed as Mean±SE of 6 experiments. Legends are the same as Fig. 3. + : Statistically significant compared with Control group (+ : p<0.05).

5. 뇌허혈 유발 흰쥐의 국소 뇌혈류량 변동에 미치는 효과

뇌허혈 유발 흰쥐의 국소 뇌혈류량 변동에 미치는 鹿茸藥鍼의 개선 효과를 관찰하기 위하여 중대뇌동맥 폐색법으로 뇌허혈을 유발시킨 흰쥐의 腎俞·志室에 鹿茸藥鍼 (5 mg/kg)을 시술한 다음 재관류 후에 변동되는 국소 뇌혈류량을 관찰하였다.

뇌허혈을 유발시킨 후 鹿茸藥鍼을 시술하지 않고 측정된 국소 뇌혈류량의 변동을 대조군으로, 뇌허혈을 유발시킨 후 鹿茸藥鍼을 시술한 후 측정된 국소 뇌혈류량의 변동을 실험군으로 하였다(Fig. 6).

정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량 기저치를 100.00±8.92%라 하였을 때, 뇌허혈 상태에서 대조군의 국소 뇌혈류량은 뇌허혈 120분 동안 30분 간격으로 각각 48.90±4.35%, 47.07±4.14%, 48.63±3.99%, 49.66±4.20%로 차단되었다. 그러나 대조군의 국소 뇌혈류량은 재관류 후 150분 동안 기저치보다 각각 106.83±9.88%, 123.48±13.70%, 137.08±13.23%, 143.21±10.22%, 146.06±8.00%로 불안정하게 증가하였고, 이후 재관류 시간이 경과될수록 각각 133.43±8.17%, 131.14±7.14%, 133.38±7.38%로 감소되는 경향이 나타났으나 기저치보다는 증가하였다.

정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량 기저치를 100.00±4.51%라 하였을 때, 뇌허혈 상태에서 鹿茸藥鍼을 시술한 실험군의 국소 뇌혈류량은 뇌허혈 120분 동안 30분 간격으로 각각 52.44±1.10%, 51.54±2.05%, 51.45±1.73%, 52.44±2.21%로 차단되었고, 재관류 후 120분 동안에는 기저치보다 각각 101.30±3.36%, 107.66±4.32%, 116.51±5.52%, 128.92±3.49%로 불안정하게 증가하였으나 재관류 시간이 경과될수록 각각 121.58±5.43%, 117.86±6.20%, 113.85±7.35%, 110.30±8.71%로 감소하였다. 실험군의 국소 뇌혈류량은 대조군의 불안정한 국소 뇌혈류량의 변화에 비해 유의성

( $p < 0.01$ )있게 안정적으로 개선되었다.

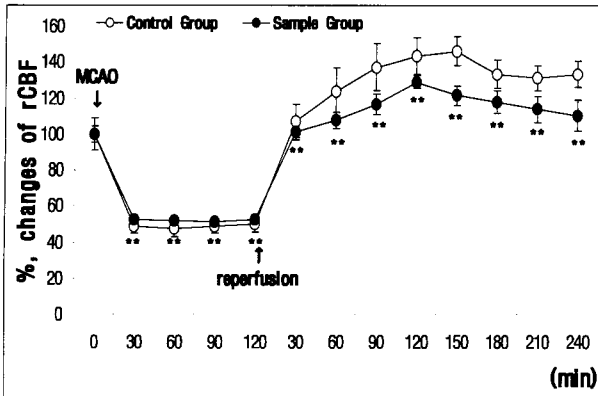


Fig. 6. Effect of pharmacopuncture therapy using Cervi Pantotrichum Cornu at BL23 and BL52 on the rCBF response in cerebral ischemic rats. After treatment with pharmacopuncture solution, MCAO was exerted for 120 min, then Reperfusion was also exerted. MCAO : right middle cerebral artery occlusion, Control Group : 5 mg/kg of pharmacopuncture solution non-treated ischemic rats Sample Group : 5 mg/kg of pharmacopuncture solution treated ischemic rats. rCBF : regional cerebral blood flow. The data are expressed as Mean $\pm$ SE of 6 experiments. \* : Statistically significant compared with Control group (\*\* :  $p < 0.01$ ).

## 고찰

최근, 우리나라의 사망원인을 살펴보면 27.6%인 암에 이어 뇌혈관 질환이 2위를 차지하고 있는데, 이는 생활 습관의 서구화 혹은 인구의 고령화로 인해 더욱 증가 추세에 있다<sup>8)</sup>.

뇌는 체중의 2%에 해당되지만 전체 혈액량에 있어서는 18%를 공급받는다<sup>4)</sup>. 뇌혈류량은 뇌관류압과 뇌혈관의 직경 등과 관련되어 분당 50~60 ml/100 g씩, 700~800 ml가 흐르는데<sup>5, 6)</sup>, 만약 뇌로 공급되는 혈류량이 분당 10 ml/100 g이하로 감소되면 일련의 생화학적 반응들이 일어나 신경세포에 필요한 에너지를 방해하는 다양한 기전들이 발생되어 허혈성 뇌손상이 유발되며, 이것이 5분 이상 경과될 경우 신경계 손상을 포함한 뇌기능 장애나 뇌조직의 손상이 비가역적으로 나타나게 된다<sup>4,7)</sup>. 또한, 뇌혈관 질환은 다른 질환과 달리 회복이 되더라도 운동 장애나 신경학적 기능에 후유 장애가 나타나 사회로의 복귀가 어려울 뿐만 아니라 그에 따른 사회적 손실도 높기 때문에<sup>9)</sup> 많은 관심을 갖고 있다.

鹿茸(Cervi Pantotrichum Cornu)<sup>1,2)</sup>은 사슴과에 속한 척추동물인 梅花鹿 또는 馬鹿 및 동속 근연 동물의 雄鹿頭上의 未骨化된 帶毛茸의 幼角으로 성미는 甘·鹹·溫·無毒하고, 효능은 補氣血, 強筋骨, 益精髓하기 때문에 督脈을 補하고, 小兒의 發育不全을 치료하며, 최근에는 항노화 작용도 있는 것으로 알려져 있다. 腎俞(BL23)<sup>3)</sup>는 滋補腎陰, 強筋骨, 益髓明目하는 효능이 있어 頭痛, 眩暈, 耳鳴, 羸瘦 등에 활용되고 있고, 志室(BL52)<sup>3)</sup>은 補腎益精하는 효능이 있어 遺精 등에 활용되고 있다.

한의학 치료요법 중 하나인 약침요법은 한의학 기본이론을 토대로 약물의 약리작용과 주입방법을 병용해서 經絡·穴位의 치료 작용을 유발시키는 요법으로, 經絡, 經穴의 치료 작용과 약물의 약리작용이 동시에 상승적으로 발현하는 특징을 가지고

있다<sup>29)</sup>. 이러한 약침요법을 이용한 연구 중 김 등<sup>14)</sup>은 腎俞 藥鍼이 사구체내 고혈압, 사구체비후, 단백뇨, 고지혈증, 인산의 축적 등을 개선시켜 신부전으로 인한 각종의 증후 및 예방과 치료에 도움에 될 것임을, 최 등<sup>15)</sup>은 志室 藥鍼이 卵巢摘出로 축진된 骨質의 감소와 이에 따른 Ca 및 P의 체외 방출량을 억제시키는 방향으로 나타나 骨多孔症의 예방 및 치료에 효과적일 것임을, 이 등<sup>16)</sup>은 腎俞와 志室을 동시에 藥鍼할 경우 부신피질계의 기능항진과 백혈구 總數 및 그 구성에 영향을 미쳐 생체의 諸機能을 보다 활성화 시킬 것임을 보고하였다. 또한 鹿茸을 이용한 연구로 이 등<sup>17)</sup>은 과도한 염증작용을 조절하여 류마티스성 관절염으로 기인된 관절 손상을 억제시켰음을, 김 등<sup>18)</sup>은 經口나 藥鍼으로 시술하였을 때 모두 발육에 효과적이었음을, 강 등<sup>19)</sup>은 성장과 학습능력 증진 및 기억력에 긍정적인 영향을 끼쳤음을, 변 등<sup>21)</sup>은 생쥐 섬유아세포군의 형성능과 유전독성에 방어효과가 있는지를 확인한 결과 유의성이 있었음을, 한 등<sup>30)</sup>은 大杯에 刺鍼한 결과 X-ray상에서 특이한 골형성 축진은 없었으나 조직학적 분석결과에서는 유의한 결과를 보였음을, 김<sup>20)</sup>은 국소 뇌허혈 모델 백서에서 방사형 미로과제학습 및 뇌신경 보호에서 유의한 효과가 있음을 보고하였다.

이에 鹿茸이 腎精을 補益해 항노화시키고, 腎俞나 志室도 腎精髓를 補益하여 두통이나 眩暈 및 두뇌 활동의 제 기능에 영향을 미치고 있어 腎俞와 志室에 鹿茸藥鍼을 하게 되면 뇌허혈에도 유의한 영향을 미칠 것으로 생각되었다. 그리하여 鹿茸藥鍼이 정상 흰쥐의 국소 뇌혈류량과 평균 혈압에 미치는 효과를 살펴보고, 이에 관련된 작용 기전을 관찰하는 동시에 뇌허혈 동물을 유발시킨 후 鹿茸藥鍼을 시술한 다음 뇌허혈로 인해 변동되는 국소 뇌혈류량 개선 효과를 살펴보았다.

뇌혈류량은 뇌관류압과 뇌혈관의 직경 등과 관련되어 있어 정상적으로 뇌혈류량이 유지되기 위해서는 뇌관류압인 혈압이 하강될 경우 뇌혈관은 확장되어야 하고, 혈압이 상승하게 될 경우 뇌혈관은 반대로 수축되어야 한다<sup>5,6)</sup>.

본 연구 결과, 腎俞와 志室에 鹿茸藥鍼 3 mg/kg을 시술하였을 경우 국소 뇌혈류량은 기저치보다 약 105%정도 유의하게 증가하였고, 鹿茸藥鍼 5 mg/kg을 시술하였을 경우에는 국소 뇌혈류량이 기저치보다 130%이상 유의하게 증가하였다(Fig. 2). 즉, 뇌혈류량이 평균 혈압과 뇌혈관의 직경에 비례한다는 것<sup>31)</sup>에 비추어 볼 때, 본 결과는 鹿茸藥鍼 시술이 뇌혈관을 확장시킬 가능성을 제시하는 것으로 볼 수 있다.

혈압이란 혈관벽의 어떤 단위 영역에 대항하는 혈액으로부터 발생하는 힘을 의미하는 것으로 동맥 혈압은 국소 혈류 조절이나 심박출량 조절과는 독립적으로 행하여지기 때문에 평균 혈압은 혈관의 직경과 반비례 관계에 있다<sup>31,32)</sup>. 그리하여 본 연구에서 腎俞와 志室에 鹿茸藥鍼 3 mg/kg과 5 mg/kg을 시술한 후 평균 혈압을 측정한 결과 기저치보다 감소하였다(Fig. 3). 이는 鹿茸藥鍼 시술이 동맥 혈관의 확장에도 관여할 가능성이 있음을 시사해 준다. 또한 鹿茸藥鍼의 용량에 있어서 국소 뇌혈류량은 저농도에서 약간의 증가만을 보였지만 용량이 증가된 5 mg/kg의 刺入에서는 130%이상 증가하여 뇌혈류량 변화로 인한 제반 증

상 치료에는 고용량의 처치가 필요할 것으로 생각된다.

혈관의 확장은 혈류 변화 및 산소 농도 변화 등의 자극에 의해 혈관내피세포에서 생성되는 prostaglandin, endothelium-derived relaxing factor(EDRF) 등의 혈관 평활근 이완에 의해 이루어지는데 가장 잘 알려진 EDRF로는 nitric oxide(NO)가 있다<sup>33,34</sup>. NO 중 constitutive NOS는 혈소판에 작용하여 guanylate cyclase를 활성화하여 cGMP양을 증가시킴으로써 혈관내피세포나 혈소판끼리의 부착 및 응집을 억제시키는 작용을 하고<sup>35,36</sup>, 세포막에서 유리되는 arachidonic acid가 cyclooxygenase를 활성화시켜 생성되는 prostaglandin은 혈소판의 응집을 억제시키고 심박출량과 각 장기로 공급되는 혈류를 증가시킨다<sup>37</sup>. 혈관확장 인자들을 억제하는 약물로는 여러 가지가 있지만 인도메타신(indomethacin, IDN)은 methyl기를 가진 indole 유도체로 prostaglandin의 생합성 효소인 cyclooxygenase를 강력하게 억제하는 약물이고<sup>22</sup>, 메틸렌블루(methylene blue, MTB)는 cGMP의 생성효소인 guanylate cyclase를 억제하는 약물이다<sup>23</sup>.

본 연구에서는 인도메타신을 전처치한 후, 腎俞와 志室에 5 mg/kg으로 鹿茸藥鍼을 시술하고 국소 뇌혈류량 및 평균 혈압 변화를 살펴보았다. 이후 모든 실험에서는 5 mg/kg으로 鹿茸藥鍼을 시술하였다. 인도메타신 전처치 후 鹿茸藥鍼을 시술한 인도메타신(IDN) 처리군에서는 국소 뇌혈류량이 鹿茸藥鍼만을 시술한 대조군에 비하여 유의성 있게 감소하였지만 시간이 경과될수록 증가하는 경향을 나타내었고, 메틸렌블루를 전처치한 메틸렌블루(MTB) 처리군에서는 鹿茸藥鍼만을 시술한 결과와 같이 국소 뇌혈류량이 증가하다가 시간이 경과될수록 감소되었지만 대조군보다는 유의성 있게 감소하였다(Fig. 4), 이는 鹿茸藥鍼 시술로 변화된 국소 뇌혈류량이 메틸렌블루를 전처치함으로써 혈관이 수축되어 대조군과 같은 양상의 국소 뇌혈류량 변화를 나타낸 결과로 보여진다.

또한, 평균 혈압에서도 대조군의 평균 혈압 변화는 鹿茸藥鍼 이후 시간이 경과될수록 감소되는 경향을 나타내었는데, 인도메타신(IDN) 처리군의 평균 혈압은 대조군보다도 감소되었고, 메틸렌블루(MTB) 처리군의 평균 혈압은 기저치보다 증가하였고, 이는 감소되었던 대조군의 평균 혈압보다 유의성 있게 증가된 변화이다(Fig. 5). 이러한 결과는 guanylate cyclase의 억제제인 메틸렌블루를 전처치함으로써 腎俞와 志室에 鹿茸藥鍼을 시술한 뇌혈류역학 변화가 효율적으로 억제된 것으로 해석될 수 있으며, 이러한 작용에는 guanylate cyclase의 경로와 관련이 있음을 생각할 수 있게 한다.

뇌혈류 감소로 인한 뇌손상은 뇌혈류가 감소되는 당시보다 허혈이 일어난 조직으로 혈액이 재관류됨으로써 산소가 다시 공급될 때 심각하게 발생되고<sup>38</sup>, 또한 재관류가 일어날 때 특징적인 염증 반응에 의하여 뇌조직이 괴사되는 경향이 출현한다<sup>24,26</sup>. 그리하여 허혈부위의 재관류는 국소 해당조직의 손상 뿐 아니라 타 장기에도 손상을 일으키는 생화학적, 세포학적 반응을 연쇄적으로 야기하여 신경세포 손상을 가중시킬 수 있는데, 이는 비특이적 독소, 혈관반응성 물질, 젖산, 산소유래성 자유기 등이 관련되어 있는 것으로 추정된다<sup>6,37</sup>. 따라서, 재관류 후에 정상 수준의

안정적인 국소 뇌혈류량을 유지하는 것은 뇌손상을 방지할 수 있는 중요한 치료의 지표가 될 수 있다<sup>39</sup>.

본 연구 결과, 鹿茸藥鍼을 시술하지 않은 뇌허혈 상태 대조군의 국소 뇌혈류량은 기저치보다도 증가하는 불안정한 상태를 보였지만 腎俞와 志室에 鹿茸藥鍼을 시술한 실험군의 국소 뇌혈류량은 불안정하게 증가되었던 대조군의 국소 뇌혈류량 변동에 비해 유의성 있게 안정적으로 개선되는 경향을 보였다(Fig. 6). 이는 뇌허혈이 유발된 후 혈액이 재관류됨으로써 나타날 수 있는 염증 반응에 의한 뇌조직 손상이 신수와 지실에 녹용약침을 시술하게 되면 이러한 뇌신경 세포의 손상을 억제할 수 있음을 보여준다.

이상의 결과 腎俞와 志室에 鹿茸藥鍼을 시술할 경우, guanylate cyclase와 관련하여 뇌혈류량을 안정적으로 개선시켜 허혈로 인한 뇌질환에 효과가 있을 것으로 생각되며, 향후 이에 관련된 연구를 더욱 진행하여 임상상 객관적 치료지표를 마련하고자 한다.

## 결론

腎俞(BL23)와 志室(BL52)에 鹿茸藥鍼을 시술하였을 때 국소 뇌혈류량 및 평균 혈압에 미치는 영향과 작용기전을 살펴보고, 뇌허혈이 유발된 흰쥐의 국소 뇌혈류량 변동에 미치는 개선 효과를 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

정상 흰쥐에 3 mg/kg과 5 mg/kg으로 鹿茸藥鍼을 시술하였을 경우, 국소 뇌혈류량은 유의성 있게 증가하였으나 평균 혈압은 감소하였다. 정상 흰쥐에서 cyclooxygenase의 억제제인 인도메타신을 전처치한 후 5 mg/kg의 鹿茸藥鍼을 시술한 인도메타신(IDN) 처리군의 국소 뇌혈류량은 대조군에 비해 유의한 수준으로 감소하였고, 평균 혈압도 대조군보다 더욱 감소하였다. 정상 흰쥐에서 guanylate cyclase의 억제제인 메틸렌블루를 전처치한 후 5 mg/kg의 鹿茸藥鍼을 시술한 메틸렌블루(MTB) 처리군의 국소 뇌혈류량은 대조군에 비해 유의성 있게 감소하였고, 평균 혈압은 대조군보다 유의성 있게 증가하였다. 뇌허혈 유발 흰쥐에 5 mg/kg의 鹿茸藥鍼을 시술한 실험군의 국소 뇌혈류량은 재관류 후 불안정한 증가 상태를 보였던 대조군의 국소 뇌혈류량보다 유의성 있게 안정적으로 개선되었다.

이상의 결과, 腎俞·志室에 鹿茸藥鍼을 시술할 경우 guanylate cyclase와 관련하여 뇌혈관의 직경을 확장시킴으로써 국소 뇌혈류량을 증가시키고, 또한 뇌허혈 후 재관류 과정에서 불안정하게 증가되었던 국소 뇌혈류량을 유의성있게 개선시켜 항허혈 작용이 있음을 알 수 있었다.

## 참고문헌

1. 全國韓醫科大學 本草學教授 共編. 本草學. 서울, 永林社, pp 545-546, 1999.
2. 김진규, 김갑성. Type II Collagen으로 유발된 관절에 대한 녹용약침의 억제효과에 대한 연구. 대한침구학회지 19(6): 155-170, 2002.

3. 全國韓醫科大學 鍼灸經穴學教室 編著. 鍼灸學(上). 서울, 集文堂, pp 489-490, 513, 1991.
4. 의과대학 신경해부학교수 편. 증례를 통한 임상신경해부학. 서울, 한우리, p 191, 1998.
5. 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.
6. 대한신경외과학회. 신경외과학. 서울, 중앙문화사, pp 276-279, 284-285, 299, 1997.
7. 이경은, 김경환. 허혈, 재관류 손상에서 뇌조직 아민 변동과 Free Radical과의 관련성. *대한신경과학회지* 8(1):2-8, 1990.
8. 통계청. 사망원인 통계 연보. 통계청, 2008.
9. Glanz, M., Klawansky, S., Stason, W., Berkey, C., Chalmers, T.C. Functional electrostimulation in poststroke rehabilitation ; a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 77(6):549-553, 1996.
10. 정현우, 강성용, 백승화. 석창포가 혈압 및 국소 뇌혈류량에 미치는 영향. *대한본초학회지* 14(2):81-88, 1999.
11. 김남순, 강성용, 정현우. 소회향미 흰쥐의 국소뇌혈류량 및 평균 혈압에 미치는 영향. *동의생리병리학회지* 21(3):652-657, 2007.
12. 최재영, 이원철, 윤상현. 흰쥐의 중뇌동맥 폐쇄후 當歸芍藥散 투여가 여성호르몬 및 뇌위축에 미치는 영향. *한방성인병학회지* 4(1):70-154, 1998.
13. 유영대, 김기도, 천진성, 김계엽, 정현우. 전침자극과 운동치료가 허혈성 뇌졸중 백서모델의 신경계에 미치는 영향. *동의생리병리학회지* 20(4):1014-1020, 2006.
14. 김재홍, 윤대환, 조명래, 윤여충, 채우석. 腎俞·太谿의 冬蟲夏草 藥鍼과 經口 投與가 좌측 腎臟 제거 白鼠에 대한 腎臟 Aquaporin-2 蛋白 發現과 腎臟機能에 미치는 影響. *대한침구학회지* 22(1):61-75, 2005.
15. 최원화, 조명래, 채우석. 加味獨活寄生湯의 經口投與와 志室·懸鐘 電鍼 併用 施術이 흰쥐의 骨多孔症에 미치는 影響. *대한침구학회지* 23(3):1-19, 2006.
16. 이준무, 권기복. 腎俞, 志室의 八味地黃湯藥鍼處理가 토끼, 기니어 피크 및 Rat의 血液象에 미치는 영향. *大韓藥鍼學會誌* 2(1):63-71, 1999.
17. 이현진, 조현석, 황민섭, 정찬영, 이동건, 김은정, 김갑성, 김경호. 녹용약침이 백서의 제2형 Collagen 유발 관절염에서 iNOS 발현과 NO 생성 억제에 미치는 영향. *대한침구학회지* 25(5):105-116, 2008.
18. 김영태, 손양선, 진수희, 한상원, 심인섭, 임사비나, 이학인. 鹿茸 및 鹿茸藥鍼이 동물의 成長과 知能發達에 미치는 影響. *대한침구학회지* 18(5):122-134, 2001.
19. 강기원, 고희균, 이운호. 鹿茸四斤丸藥鍼 및 經口投與가 흰쥐의 成長과 知能發達에 미치는 影響. *대한침구학회지* 20(6):45-62, 2003.
20. 김성욱. 鹿茸藥鍼이 국소 뇌하혈 모델 백서에서 방사형 미로과 제학습 및 뇌신경보호에 미치는 영향. 동신대학교대학원, 2005.
21. 변부형, 서부일. 유전독성시험에 의한 녹용약침의 안전성 연구. *대한본초학회지* 20(2):1-6, 2005.
22. Iwamoto, J., Yoshinaga, M., Yang, S.P., Krasney, E., Krasney, J. Methylene blue inhibits hypoxic cerebral vasodilation in awake sheep. *J. Appl Physiol.* 73(6):2226-2232, 1992.
23. Wang, Q., Pelligrino, D.A., Paulson, O.B., 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.
24. Choi, D.W. Glutamate neurotoxicity and disease of the nervous system. *J. Neuron.* 1: 623-634, 1988.
25. Cain, B.S., Meldrum, D.R., Dinarello, C.A., Meng, X., Joo, K.S., Banerjee, A., Harken, A.H. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta synergistically depress human myocardial function. *Crit Care Med.* 27(7):1309-1318, 1999.
26. Hayashi, Y., Jikihara, I., Yagi, T., Fukumura, M., Ohashi, Y., Ohta, Y., Takagi, H., Maeda, M. Immunohistochemical investigation of caspase-1 and effect of caspase-1 inhibitor in delayed neuronal death after transient cerebral ischemia. *Brain Res.* 893: 113-120, 2001.
27. 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.
28. Longa, E.Z., Weinstein, P.R., Carlson, S., Cummins, R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke* 20(1):84-91, 1989.
29. 이혜정. 약침학 개론 및 임상. 서울, 일중사, pp 13-15, 1999.
30. 한상원, 최재용, 이운호. 鹿茸藥鍼이 骨形成에 미치는 영향. *대한침구학회지* 18(5):135-146, 2001.
31. 김우겸. 인체의 생리. 서울, 서울대학교 출판부, pp 30-47, 107-118, 1985.
32. Guyton. 의학생리학(제10판). 서울, 정답사, pp 170-175, 2002.
33. 김경환. 이우주의 약리학 강의(제4판). 서울, 의학문화사, pp 82, 120-124, 146, 355, 397, 404, 432-442, 1998.
34. 성호경. 생리학(제6판). 서울, 의학문화사, p 110, 1996.
35. Palmer, P.M.J., Ferrige, A.G., Moncada, S. Nitric oxide release accounts for the biology activity of endothelium derived relaxing factor. *Nature* 327: 524-526, 1990.
36. Shibuki, K., Okada, D. Endogenous nitric oxide release required for long term synaptic depression in the cerebellum. *Nature* 349: 326-328, 1991.
37. 곽룡찬. 도해뇌신경외과학. 서울, 제일의학사, pp 343-351, 1992.
38. McCord, J.M. Mechanisms of disease ; oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *New Eng J. Med.* 312: 159-163, 1985.