

蘇合香元이 實驗的 腦梗塞 흰쥐의 局所腦血流量 및 梗塞 면적에 미치는 影響

崔恩禎 · 辛吉祚 · 李源哲*

ABSTRACT

The Effect of Sohabhyangwon(蘇合香元)
on Regional Cerebral Blood Flow
and Area of Cerebral Infarction
in the Experimentally induced Cerebral Infarction in Rats

Eun-Jeong Choi, Gil-Cho Shin, Won-Chul Lee
Dept. of Internal Medicine
College of Oriental Medicine Dongguk University, Seoul, Korea.

BACKGROUND

The cerebral infarction arised from occulsion of cerebral artery has a high mortality rate and fatal sequelae. Sohabhyangwon(蘇合香元) is generally regarded to have a effect of walking up the patient from unconsciousness and promoting the flow of Qi(氣) by warming channel.

METHOD

The purpose of this study is to find out the effections of Sohabhyangwon(蘇合香元) on regional cerebral blood flow and relative cerebral infarction area in the experimentally induced infarction in rats.

*동국대학교 한의과대학 내과학 교실

In this experiment, 12 Spraque-Dawley rats weighting 280-350g were used. Cerebral ischemia induced by intraluminal suture technique of Kozumi's and Zea-Longer's method. Co₂, O₂, pH, arterial blood pressure in rats were checked by Blood Gas Analyzer every 30 minutes for 2 hours. And regional cerebral blood flow were checking by hydrogen clearance technique, cerebral infarcted area was megsured by Image Analysis System.

RESULTS

1. During the experiment, Co₂, O₂, pH, arterial blood pressure in rats had no change in both sample group and control group.
2. Cortical cerebral blood flow decreased at same rate in both sample group and control group after inducing cerebral infarction.
3. On comparison of relative cerebral infarcted area, Sohabyangwon(蘇合香元) perfused group showed a significant decrease.

CONCLUSION

According to the result above, Sohabyangwon has a protection effect on cranial nerve and has no effet on cerebral blood flow.

Key word : Sohabyangwon, Cerebral blood flow, Relative infarcted area.

1. 서 론

뇌동맥의 급격한 폐쇄로 인해 발병되는 뇌경색은 발병률과 사망률이 높고 초기에 적절한 치료를 받지 못하면 치명적인 후유증을 남겨 회복 후에도 사회 복귀가 어려운 경우가 많다. 뇌경색으로 인한 신경학적 손상의 정도는 주로 側副循環(collateral circulation)의 발달정도, 局所 腦血流의 虛血性 限界 血流值 이하로의 감소, 그리고 腦血流이 복구될 때까지의 경과시간에 따라 달라지게 된다^{21,24}.

한의학에서는 서양의학의 뇌혈관 질환으로 야기되는 급격한 의식장애, 偏麻痺 및 언어장애 등의 증상이 혼합되어 나타나는 증후군을 中風이라 칭하였는데, 이는 뇌출혈과 뇌경색을 포괄하는 광범위한 개념이다.

卒中風의 초기에는 小續命湯, 疎風湯, 至寶丹, 牛黃清心元, 通關散, 蘇合香元 및 星香正氣散 등

이 응용되어 왔다²⁵. 이중 和劑局方³¹에 최초로 수록되었던 蘇合香元은 開竅, 溫裏祛寒, 理氣止痛하는 효능이 있어 傳屍骨蒸, 癱瘓肺痿, 疰忤邪氣, 卒心痛, 霍亂吐利, 時氣鬼魅癘瘡, 赤白暴利, 瘀血月閉, 痲癩丁腫, 驚癇鬼忤, 中人小兒吐乳, 大人狐狸 등을 치료한다고 하였다.

蘇合香元에 대한 연구로는 安¹⁵의 鎮痛, 抗痙攣, 抗瀉下效果 등에 관한 연구 보고가 있다. 또 南¹³은 牛黃清心元과 麝香蘇合元이 低酸素性 腦障害에 대한 보호작용이 있으며 心筋 수축력을 억제한다고 보고하였고, 李²²는 心筋虛血에 蘇合香元 투여가 유효함을 보고하였다. 대체로 심장 질환에 대한 蘇合香元의 효능은 실험적으로 입증되고 있으나, 뇌경색에 대한 蘇合香元의 효과를 증명한 동물 실험은 아직 없었다.

이에 저자는 흰쥐를 대상으로 실험적 뇌경색 model하에서 蘇合香元 추출액을 주입, 조직학적

변화 및 뇌혈류량 변화에 미치는 영향을 관찰하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하고자 한다.

II. 실험 방법

1. 동물의 준비

실험동물로 체중 280~350g의 수컷 Spraque-Dawley계 흰쥐를 사용하였다. 이들을 실험실 환경(온도 25±2°C, 습도 65%, 12시간 명기, 12시간 암기)에 2주간 순응시켰으며 실험 8시간 전까지 사료와 물을 충분히 공급하였다.

실험동물에 urethane(Aldrich, Milwarkee, USA) 80mg/Kg을 복강주사하여 마취시킨 다음, 양측 대퇴동맥과 우측 대퇴정맥에 heparin-생리식염수로 채워진 polyethylene catheter를 설치하였다. 우측 동맥 catheter는 statham transducer에 연결하고 혈압 및 맥박을 chart recorder(Grass model 79E)에 기록하였으며 정맥 catheter는 약물주입용으로 사용하였다. 좌측 대퇴동맥 catheter는 동맥혈액 가스측정용으로 사용하였고, 측정은 pH/Blood Gas Analyzer(Ciba-Corning 238, USA)로 하였다. 필요에 따라서 산소를 적당히 공급하였다.

다음으로 실험동물을 stereotaxic apparatus(Stoelting, Illinois, USA)에 고정시켜 수술현미경하에 頭皮를 절개하여 Pxinon and Watson의 atlas⁷¹⁾에 따라 bregma에서 A-2mm, L±4mm 떨어진 부위에 saline으로 연속적으로 irrigation하면서 직경 1mm의 頭蓋穿孔을 실시하였다. 직경 125μm 길이 2.0mm인 teflon-coated platinum(90%)-irridium(10%) wire의 끝을 0.5mm 제거한 백금전극을 만들어 수술현미경(Carl Zeiss, OMPI 99, West Germany)하에 경막을 제거하고 頭蓋穿孔 부위를 통하여 수직으로 대뇌피질에 삽입한 후 dental cement로 두개골에 완전하게 고정시켰다(Fig.1). 이 전극을 뇌혈류량 측정증폭장치에 연결하여 multipen recorder(Rikadenki R-69, Tokyo, Japan)에 기록 하였다. 기준전극은 침전

극으로 하였으며 실험동물의 꼬리에 삽입하였다.

2. 약 제

1) 약재의 구성

본 실험에 사용한 약재는 경희대학교 한의과대학 부속한방병원 약제과에서 엄선된 것이며 주사제는 경희대학교 동서의학연구소 약물 연구부에서 제조되었다. 실험에 사용된 내용은 다음과 같다.

약 명	학 명	용 량
白 朮	Atractylis Rhizoma	7.5mg
唐木香	Helenii Radix	7.5mg
沈 香	Aquillariae Lignum	7.5mg
麝 香	Moschu	7.5mg
安息香	Benzoinum	7.5mg
丁 香	Caryophylli Flos	7.5mg
水牛角	Bubalus Fructus	7.5mg
訶子皮	Terminaliae Fructus	7.5mg
香附子	Cyperi Rhizoma	7.5mg
畢 撥	Piperis longi Fructus	7.5mg
蘇合油	Styrax Liquidus	3.75mg
乳 香	Olibanum	3.75mg
龍 腦	Borneolnm	3.75mg
총 량		86.25mg

2) 麝香蘇合香元 주사제의 제조과정

蘇合香元 14.39gm를 증류수 1000ml에 넣고 초음파로 60분간 추출, 여과하였다. 잔사에 다시 증류수 200ml를 가하고 초음파로 60분간 추출하여 여과하였다. 상기의 2회 분량을 합하여 여액의 양을 측정하였다. 여기에 65%가 되도록 Ethyl alcohol을 가하고 냉장고에서 1일간 방치하여 교반된 침전물을 석출하였다. 자연여과로써 여과 후 여액량을 측정하였다. 다시 85%가 되도록 Ethyl alcohol을 가하고 교반하여 냉장고에서 1일간 방치하고 교반된 침전물을 여과하였다. 여

과된 여액을 60°C 이하에서 농축기를 잘 씻은 후 감압 농축하여 농축액의 무게를 측정하였다. 15%가 되도록 증류수를 가하여 녹인 후 pH를 측정하였다. pH 2.0이 되도록 6N-HCl로 조절하고 냉장고에서 1일간 방치하였다. 여과한 후 여액의 pH가 6.7이 되도록 20% NaOH용액으로 조절하였다. 200mg/ml가 되도록 증류수를 가하였다. 냉장고 안에서 하루 저녁 방치하고 milipore filter로 여액을 vial병에 담아 멸균하였다.

3) 투여량 및 투여방법

중대뇌동맥 폐쇄 직후 흰쥐 6마리를 1군으로 하여, 실험군에는 infusion pump(Harvard, model 975, UK.)를 이용하여 주사용 麝香蘇合香元 0.008ml/min를 2시간동안 정맥을 통해 주입하였다. 대조군에는 같은 양의 생리식염수를 주입하였다.

3. 중대뇌동맥 폐쇄

1) intraluminal occluder 준비

intraluminal occluder는 Koizumi방법⁶³⁾을 다소 수정하여 만들었다. 4cm 4-0 monofilament nylon suture의 한쪽 끝을 불꽃에 가까이하야 끝을 약간 둥글게 한 다음, 경화제(Optosil Activator, Bayer Dental, Germany)가 혼합된 실리콘(Optosil, Bayer Dental, Germany)으로 둥근 끝에 두께 0.25 -0.3mm, 길이 5mm정도 도포하여 24시간 건조시킨 후 사용하였다.

2) 뇌허혈 유발

뇌허혈-재관류 유발은 Zea Longa등⁷⁵⁾의 방법에 준하여 실시하였다. 먼저 실험동물을 Heating pad(Fine science tools inc.) 위에 두고 직장온도 38°C를 유지하게 한 다음, 수술현미경하에 midline incision을 가한 후 우측 common carotid artery를 노출시켰다. 이 때 vagus nerve에 손상이 없도록 하였다. 다음 omohyoid muscle을 절단하고 external common carotid artery의 branch

인 occipital artery와 superior thyroid artery를 분리한 후 전기소작하여 영구 폐쇄시켰다. carotid artery bifurcation에서 頭部 상방 약 3mm위치에 2개의 suture용 1-0 silk를 준비하여, 하나는 external common carotid artery를 일시적으로 결찰시켜 puncture로 인한 출혈방지용으로, 또 다른 하나는 intraluminal occluder 결찰용으로 사용하였다. 폐쇄된 occipital artery와 occluder용 silk suture 사이를 puncture한 후 intraluminal occluder를 혈관 내로 삽입하고 즉시 silk suture를 결찰하여 출혈을 방지하였다. 다음 intraluminal occluder를 external common carotid artery에서 internal common carotid artery로 진입이 용이하게끔 하기 위하여 이미 external common carotid artery를 결찰시킨 silk를 풀고 소작된 external common carotid artery부위를 절단하였다. intraluminal occluder를 carotid artery bifurcation에서 약 20mm 정도 천천히 삽입하여 occluder에서 저항감 또는 휘는 듯한 느낌이 있으면 occluder의 끝이 anterior cerebral artery의 proximal part에 도달한 것으로 판단하여 더 이상의 삽입을 중단하였다.

4. 동맥혈 가스분석 및 측정

중대뇌동맥 폐쇄 직후부터 0분, 30분, 60분, 90분 및 120분에 각각 좌측 대뇌동맥 카테터를 이용하여 채취한 동맥혈액을 가스분석하여 PaCO₂ (mmHg), PaO₂(mmHg), pH, 평균 동맥 혈압을 측정하였다.

5. 뇌혈류량 측정

뇌혈류량 측정은 Aukland³⁷⁾와 Pasztor⁷⁰⁾의 수소가스 정화기법을 사용하였다. 0.1L/min 수소가스를 흡인시킨 후 multipen recorder에 그려지는 탈포화곡선에 조기경사곡선 계측법을 적용하여, 처음 45초 경과 후부터 2분간에 그려지는 정화치만을 선택하였다. 여기서 T_{1/2}을 산출하고 아

래의 공식에 의하여 국소뇌혈류를 계산하였다. 자료로 사용된 뇌혈류량은 每回마다 2회씩 측정하여 평균한 평균치이며 측정은 허혈유발전 20분, 유발후 30분, 60분, 90분 및 120분에 실시하였다.

$$\text{국소뇌혈류량(rCBF)} = 0.693 \times \frac{100}{T_{1/2}} \text{ ml/100g/min}$$

6. 뇌경색 확인 및 경색면적 측정

실험이 종료된 직후 Kcl용액을 정맥주사하여 동물을 죽인 다음 Willis circle에 손상이 없도록 뇌를 조심스럽게 제거한 후 Laing⁽⁶⁷⁾의 방법으로 수술현미경하에 Willis circle 및 intracranial internal carotid artery의 확장유무를 관찰하였다. 만약 중대뇌동맥 기시부에 혈관확장이 없고 주위에 혈종이 형성되어 있으면 혈관이 파열된 것으로 간주하여 본 실험에서 제외하였다.

뇌를 적출하여 brain slicer에 넣고 frontal pole을 기준으로 하여 2mm간격으로 절편한 다음, 37°C의 2% tetrazolium chloride 용액에 있는 샤알레에 넣어 매 15분마다 앞뒤를 교대로 하였다.

Image analysis system(Zoom stereomicroscope + Image Pro + software + computer)을 사용하여 각 절편의 면적을 측정하였고, 아래의 공식에 의하여 % infarct area로 표시하였다.

$$\% \text{ infarct area} = \frac{\text{ipsilateral infarcted area}}{\text{ipsilateral total hemisphere area}}$$

7. 통계처리

모든 자료는 mean ± S.D.로 나타내었으며, 유의성 비교는 Mann-Witney U test를 사용하였고, P < 0.05 인 경우 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

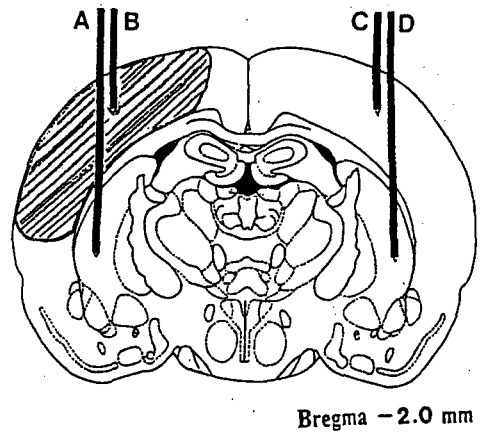


Fig.1 Schematic representation of infarcted area and electrical position at bregma-2mm level by paxinos & Watson's Atlas of rat brain. The oblique lined area presents the infarcted part of left hemisphere. Electrode A&D are inserted in the putamen; Electrode B&C in the cortex.

III. 실험성적

1. 중대뇌동맥 폐쇄 후의 생리적 변동

PaCO₂(mmHg)는 대조군에서 0분에 39.5 ± 3.9mmHg, 30분에 40.0 ± 4.0mmHg, 60분에 40.8 ± 2.79mmHg, 90분에 39.2 ± 2.9mmHg 및 120분에 38.2 ± 1.3mmHg를 각각 나타내었으며, 실험군은 동일한 시간대의 측정에서 각각 39.2 ± 2.6mmHg, 40.7 ± 2.9mmHg, 41.2 ± 4.0mmHg, 40.8 ± 3.0mmHg 및 39.0 ± 3.0mmHg를 나타내었다. 또 PaO₂(mmHg)는 대조군에서 0분에 96.7 ± 10.7mmHg, 30분에 97.3 ± 7.7mmHg, 60분에 93.5 ± 5.5mmHg, 90분에 97.1 ± 8.1mmHg 및 120분에 96.8 ± 6.2mmHg였고, 실험군에서는 각각 93.3 ± 6.8mmHg, 94.7 ± 5.4mmHg, 93.1 ± 4.8mmHg, 99.8 ± 11.7mmHg 및 99.8 ± 8.8mmHg이었다. pH와 평균 동맥 혈압 역

시 실험이 진행되는 동안 변동이 없었고, 양군간의 차이도 없었다(Table I).

2. 국소 뇌피질 혈류량의 변화

동측 반구에서는 대조군의 경우, 허혈유발 직후

수 있었다.

對側 반구의 경우 대조군과 실험군에서 실험이 진행되는 동안 별다른 혈류량의 변화를 보이지 않았다(Table II).

Table I. Physiological Variables in Rats after MCA Occlusion.

Variable	Control group (n=6)				
	0	30	60	90	120min.
PaCO ₂ (mmHg)	39.5±3.9 ^{a)}	40.0±4.0	40.8±2.79	39.2±2.9	38.2±1.3
PaO ₂ (mmHg)	96.7±10.7	97.3±7.7	93.5±5.5	97.1±8.1	96.8±6.2
pH	7.38±0.02	7.38±0.02	7.38±0.01	7.37±0.01	7.49±0.03
MABP(mmHg)	100±5	100±7	101±5	96±4	98±5
Variable	Sample group (n=6)				
	0	30	60	90	120min.
PaCO ₂ (mmHg)	39.2±2.6	40.7±2.9	41.2±4.0	40.8±3.0	39.0±3.0
PaO ₂ (mmHg)	93.3±6.8	94.7±5.4	93.1±4.8	99.8±11.7	99.8±8.8
pH	7.40±0.02	7.39±0.01	7.39±0.02	7.38±0.01	7.41±0.03
MABP(mmHg)	100±5	101±5	100±4	100±5	100±5

a)mean±S.D.

Control group ; normal saline was treated intraveously.

Sample group ; Sahangsohabwon was injected intraveously.

MABP ; mean arterial blood pressure.

0min. ; means normal state of rats before induction of ischemia.

(0분) 51.3±5.0ml/100g/min. 이던 혈류량이 30분에 8.6±3.4ml/100g/min., 60분에 8.0±3.7ml/100g/min., 90분에 7.8±2.1ml/100g/min. 및 120분에 6.9±2.8ml/100g/min.로 지속적인 심한 허혈상태를 보였다.

실험군에서도 허혈유발 직후 49.8±7.9ml/100g/min. 이던 혈류량이 각각 7.4±2.9ml/100g/min., 8.4±2.6ml/100g/min., 7.0±3.7ml/100g/min., 및 6.0±2.3ml/100g/min.로 나타나 역시 심한 허혈 상태를 나타내어 麝香蘇合元 투여가 국소 뇌혈류량의 변화에 별다른 영향을 미치지 않았음을 알

3. 뇌경색의 면적 비교

실험 동물의 뇌를 적출하여 먼저 육안으로 경색면적을 확인한 결과, 붉게 염색된 정상 뇌조직과는 달리 피사된 조직은 염색되지 않아 경색부위의 뇌조직을 쉽게 확인해 볼 수 있었다. 대조군에서는 대부분의 절편에서 1/3에서 1/4에 해당되는 전체적인 경색부위를 볼 수 있었으나, 실험군에서는 주로 소공성의 경색이 나타났고 전혀 나타나지 않은 절편도 있었다(Fig.2).

경색 면적을 좀더 정확히 나타내고자 환측 반

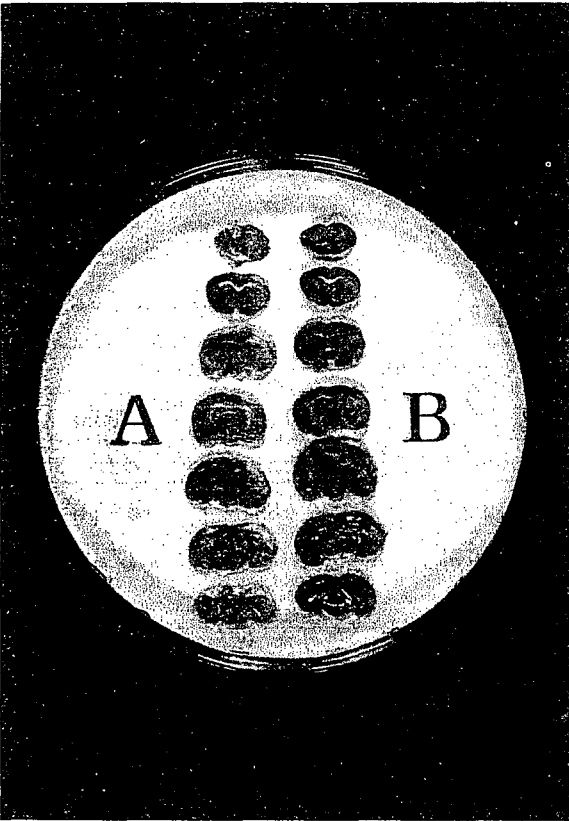


Fig.2. Histological specimens of saline treated control group(A) and Sahangsohabwon treated sample group(B).

구의 면적중 뇌경색이 발생한 부위의 비율을 image analysis system을 이용하여 측정한 결과, 대조군에서는 뇌경색 면적이 2mm에서 $21.9 \pm 11.3\%$, 4mm에서 $54.5 \pm 7.3\%$, 6mm에서 $64.0 \pm 7.0\%$, 8mm에서 $50.3 \pm 12.1\%$, 10mm에서 $35.5 \pm 7.7\%$ 및 12mm에서 $17.8 \pm 4.9\%$ 를 차지하여 심한 뇌경색이 발생되었음을 알 수 있었다. 실험군에서는 뇌경색의 면적이 각각 $6.4 \pm 7.3\%$, $25.7 \pm 5.0\%$, $46.4 \pm 13.5\%$, $36.6 \pm 12.2\%$, 0% 및 0%를 차지하여 대조군에 비해 크게 감소되었으며 유의성이 인정되었다($p < 0.01$) (Table III, Fig.3).

IV. 고찰

뇌혈관계 질환은 흔히 뇌졸중으로 불리는데

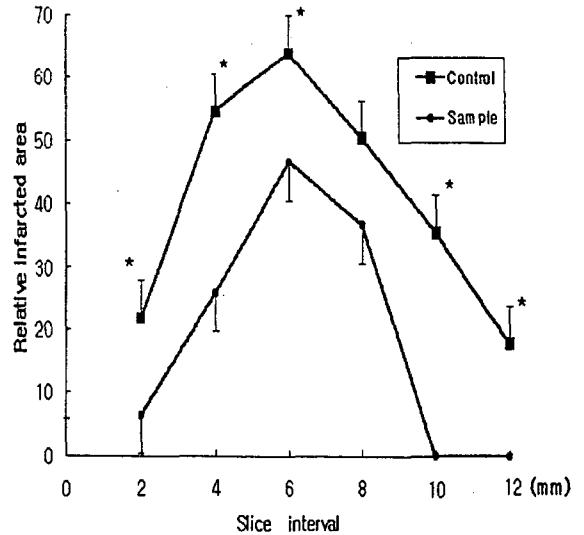


Fig.3. Infarcted area at different slice intervals for control(n=6) and sample(n=6) group. Mann-Whitney's U test ; mean \pm S.D. (* = $p < 0.01$) note protective effect of Sahangsohabwon injection

세계 3대 사망원인에 속하는 질환이다. 국내 보고에서도 혈관계 질환이 가장 높은 사망원인으로 발표되었고, 전체 사망의 20~30%를 차지하고 있다¹⁾. 구미에서는 뇌졸중의 가장 흔한 원인 질환으로 보고 있는 고혈압에 대한 철저한 치료로 인하여 점차 감소 추세에 있으나, 국내에서는 식생활의 개선, 평균 수명의 증가 등의 원인에 의하여 오히려 점차 증가되는 것으로 알려져 있다^{1,3,11)}.

뇌혈관계 질환중 뇌경색은 약 44%의 높은 비율을 차지하고 있는 중요 질환으로 뇌를 관류하는 頭蓋 내외의 뇌동맥 경화에 의한 협착 또는 폐색, 혈전형성에 의한 뇌혈류 장애로 뇌의 허혈, 괴사 및 軟化 병소가 발생된다¹⁾.

일반적으로 뇌혈류량은 검사방법에 따라 다소 상이할 수 있으나 $53 \pm 10 \text{ml}/100 \text{gm}/\text{min}$ 으로 보고 있다³⁾. 사람의 경우 뇌혈류가 25~30ml 정도

이하로 떨어지면 언어장애나 편마비, 감각장애나 시야장애 등의 증상이 일시적으로 나타나나, 보통 24시간 이내에 회복된다. 그러나 뇌혈류가 한 계치를 지나 10~25ml 정도로 떨어지면 뇌조직은 치명적인 손상을 입게 된다²⁰⁾. 이로 인한 병리 기전을 살펴 보면 뇌세포에 산소나 포도당 등의 공급이 부족해져 에너지 대사장애(ATP감소), 뇌세포 생체막 장애 등이 발생하고 뇌세포들은 전기적 활동이 정지된 상태(electrical failure)에 있게 된다⁶⁸⁾. 이에 따라 세포의 Na⁺, K⁺-ATPase

성 칼슘통로 개방, Na⁺-Ca⁺⁺ antiport의 역전 및 내형질 세망으로부터 세포질로의 칼슘 유리가 나타난다⁷⁴⁾. 이 결과 세포질 내의 유리 칼슘 농도가 증가되어 free radical의 생성이 증가되고 막 손상이 일어나며 mitochondria에 칼슘이 과적되어 ATP생성에 더욱 장애를 주게 된다. 흥분성 신경 전달 물질인 Glutamate의 유출, Free radical의 방출, Thromboxane이나 Leukotrienes과 같은 유해물질이 생성되는 Biochemical cascade로 뇌세포는 괴사에 빠지는 것이다^{20,36,52)}.

서양의학에서 현재 이용되는 허혈성 뇌혈관계

Table II. Effect on Regional Cortical Cerebral Blood Flow of Ipsilateral and Contralateral Hemisphere.

min	Ipsilateral hemisphere		Contralateral hemisphere	
	Control group	Sample group	Control group	Sample group
0	51.3±5.0 ^{a)}	49.8±7.9	52.3±7.7	51.2±10.6
30	8.6±3.4	7.4±2.9	52.8±9.5	52.4±12.1
60	8.0±3.7	8.4±2.6	51.7±7.4	53.1±13.7
90	7.8±2.1	7.0±3.7	52.5±10.5	53.7±16.0
120	6.9±2.8	6.0±2.3	49.4±6.1	50.4±11.1

a) mean ± S.D. (ml/100g/min.)

Control group(n=6 ; normal saline treated)

Sample group(n=6 ; Sahangsohabwon treated)

Table III. Comparison of Relative Infarcted Area at Different Slice Intervals in Both Groups

	2mm	4mm	6mm	8mm	10mm	12mm
Control	21.9 ± 11.3 ^{a)}	54.5 ± 7.3	64.0 ± 7.0	50.3 ± 12.1	35.5 ± 7.7	17.8 ± 4.9
Sample	6.4 ± 7.3*	25.7 ± 5.0*	46.4 ± 13.5*	36.6 ± 12.2	0*	0*

a) mean ± S.D.(%)

* p<0.01 ; significance using by Mann-Whitney U test.

의 불활성화에 의하여 ATP 의존성 Na⁺-K⁺ 수송체 억제, 세포내 Na⁺축적, 막 탈극, 전압의존

질환에 대한 약물 치료는 항응고 제제, 항혈소판 제제, 혈전 용해제 투여 등을 들 수 있다. 또한

기타 치료법으로 칼슘 차단제, 혈류희석 치료, 자유기근 제거제(Free radical scavenger) 및 산중치료 등을 이용하고 있다.^{1,3,11,14,20,36,39,50)} 그러나 항응고제는 출혈의 부작용을 가지고 있으며²¹⁾ 혈전용해 제제는 급성기 투여에만 투여 효과가 있고 약효에 대한 정확한 정립이 되어 있지 않은 등^{21,46,54,69,76)} 개선된 치료법이 절실히 요구되고 있는 실정이다.

中風의 한의학적 치료로는 여러 약물과 침치료 등이 응용되어 왔는데, 處方의 경우 각 시대별 中風 原因論의 변화에 따라 각기 다른 處方이 광범위하게 응용되어 요약하기 어려운 점이 있으나, 근래의 경향을 살펴 보면 中風의 病理를 本虛表實, 즉 肝腎不足, 氣血衰少, 風火濕濁痰瘀血의 壅盛으로 봄에 따라 開竅, 祛風, 順氣, 祛痰, 清熱, 補氣, 補血, 活血, 祛瘀의 治法이 복합적으로 활용되고 있다. 處方으로는 小續命湯, 疎風湯, 至寶丹, 牛黃清心元, 通關散, 蘇合香元 및 星香正氣散 등이 多用되었다²⁵⁾.

그 중 蘇合香元은 陳³¹⁾이 著述한 和劑局方에 최초로 수록되어 있으며 傳屍骨蒸, 癩瘰肺痿, 疰忤邪氣, 卒心痛, 霍亂吐利, 時氣鬼魅瘴瘧, 赤白暴利, 瘀血月閉, 痲癩疔腫, 驚癇鬼忤, 中人小兒吐乳, 大人孤狸 등을 主治한다고 하였다. 본 處方은 구성 약물에 龍腦를 가미하면 龍腦蘇合元이라 하고 龍腦를 제거하면 麝香蘇合香元, 또는 麝香蘇合元 이라 한다¹⁵⁾. 이 藥物의 效能에 대하여 許^{4,26)} 등은 中氣, 上氣, 氣逆, 氣鬱 등에 쓴다고 하였으며, 龔^{26,27,28,29,30)} 등은 中風, 中氣, 痰厥, 中惡, 胸痛, 胸痺, 腹痛, 小兒(急·慢)驚搐, 婦人產後中風 등에, 廉⁷⁾은 邪崇, 氣病, 胸痛, 婦人謔語, 小兒客忤, 驚風, 盤腸痛 등을 치료한다고 하였다.

처방중 蘇合香, 麝香, 安息香은 芳香開竅, 行氣通滯하고, 犀角은 清心解毒, 清熱涼血하며, 朱砂는 鎮心安神, 白朮은 補氣助陽, 沒藥은 活血通絡, 訶子是 收澀斂氣하고, 沈香, 木香, 檀香, 香附子, 丁香, 畢撥은 氣血의 鬱滯를 調和한다⁹⁾.

麝香蘇合元에 대한 실험적 연구보고로 安¹⁵⁾은

四關穴 針刺에 병용투여하여 鎮痛, 抗瀉下, 혈청 성분 변화 및 胃기능에 영향을 미친다고 보고하였고, 南¹³⁾은 저산소성 뇌장해에 대한 보호작용과 심장수축력 억제효과가 있다고 보고하였으며, 李²²⁾는 허혈성 심장 질환에 효과가 있음을 보고한 바 있었다. 이중 南¹³⁾의 연구에서 나타난 바를 살펴보면 직접 뇌경색을 유발시킨 본 실험과는 달리 後藤³⁵⁾의 방법을 이용해 KCN을 정맥주사하여 생쥐에 昏睡를 유발하고 正向反射의 消失에서 회복까지의 시간을 측정하여 간접적으로 腦障害에 대한 보호작용을 증명하려고 하였다. 그러나 南¹³⁾의 실험 모델은 低酸素性 腦障害 組織에서 血流가 유지되고 있다는 점으로 보아 직접적인 虛血性 腦障害를 이용한 연구 결과와는 본질적으로 차이가 있다고 하겠다.

한편 뇌경색에 대한 침치료의 유효성을 확인하기 위한 연구도 진행되고 있는데, 劉³²⁾, Lee^{64,65)}, 尹¹⁸⁾ 등은 水溝穴의 升壓效果를, 陳³⁴⁾, Chiu⁴⁴⁾, Lee⁶⁶⁾ 등은 足三里穴의 降壓效果를, Jiang⁶¹⁾은 曲池, 陽陵泉 刺戟에 의한 뇌허혈 상태개선을, 尹¹³⁾, 姜¹²⁾, 吳¹⁶⁾ 등은 水溝穴 자극이 뇌혈류를 증가시킴을 보고하였다.

본 실험은 Intraluminal suture technique을 이용한 실험적 뇌경색 모델을 사용하였는데 이는 수술로 인한 뇌의 직접 손상을 피하고 일정한 크기의 경색을 만들 수 있으며, 허혈-재관류를 비교적 용이하게 할 수 있는 장점이 있고^{63,72)}, 반면 occluder의 삽입 실패율이 높고 동물의 사망률이 높은 단점이 있다⁶²⁾. 이외의 뇌경색 모델로는 두개골의 동맥 폐쇄법, 경두개골접근법, 색전법, 경안와 접근법 등이 있다^{24,49)}.

실험에서 중대뇌동맥 폐쇄 직후부터 0분, 30분, 60분, 90분 및 120분에 각각 좌측 대뇌동맥 catheter를 이용하여 채취한 동맥혈액을 가스분석하여 측정해 본 결과, PaCO₂, PaO₂, pH, 평균 동맥 혈압은 실험이 진행되는 동안 변동이 없었고, 양군간의 차이도 없었다. 뇌혈류량은 뇌동정맥 혈압차(뇌관류압)에 비례하고 뇌혈관 저항에

반비례한다. 뇌관류압은 주로 평균 동맥혈압과 비례된다. 또 뇌혈관 저항에 영향을 미치는 요소는 화학적요소, 기질적요소, 신경성 요소 등이 있는데, 이중 화학적 인자를 살펴보면 혈중 CO₂, O₂, pH가 뇌순환에 영향을 주며 그중 CO₂농도가 뇌순환 조절의 주역을 한다. 즉 PaCO₂가 상승하면 뇌혈류가 증가하고 저하되면 뇌혈류는 감소하는 것이다^{3,11,37,45}. 실험에서는 PaCO₂, PaO₂, pH, 동맥혈압 등에 큰 차이를 보이지 않아 뇌경색이 진행되는 실험중 개체의 생리적 변동이 없었음을 알 수 있었다. 또한 2시간의 실험 동안 혈액내 이산화가스 농도를 일정하게 유지하여 줌으로써 이로 인한 실험중의 뇌혈류량 변화는 배제하였다.

중대뇌동맥 허혈 유발후 2시간 동안 매 30분마다 각각 患側(同側)과 健側(對側)에서 대조군과 실험군의 국소 뇌혈류량을 측정하여 비교한 결과, 동측 반구에서는 대조군과 실험군 모두에서 허혈유발 직후 정상이던 혈류량이 모두 10ml 이하로 떨어져 심한 허혈 상태를 나타내었다. 즉, 蘇合香元 투여가 뇌혈류량의 변화에 영향을 미치지 않았음을 알 수 있었다.

실험이 끝난뒤 사망한 쥐의 뇌를 적출하여 2mm 간격으로 절편하고 염색하여 뇌경색 면적을 확인한 결과, 8mm에서를 제외한 모든 절편에서 蘇合香元을 투여한 군의 경색 면적이 유의성 있게 감소하였다.

이 결과로 미루어 보아 蘇合香元 투여는 뇌경색 치료에 뚜렷한 효과가 있으나 이것은 뇌혈류량을 증가시켜 영향을 미친 것이 아님을 알 수 있다. 즉 尹¹⁷⁾, 姜¹²⁾등의 보고에서 나타난 바와 같이 水溝穴 자극이 뇌혈류량을 증가시켜 뇌경색을 개선할 수 있었다면, 蘇合香元 약물주입은 그것과는 다른 기전에 의해 뇌경색으로 인한 세포피사를 막고 뇌신경의 보호작용을 갖는 것이다. 이러한 蘇合香元의 뇌신경 보호작용이 어떤 기전에 의한 것인지에 대한 자세한 연구가 후속되어야 할 것이다. 또 어느 한 약물 성분이나 그 약

물 안의 특정 성분에 의해 이런 효과가 생기는 것인지 아니면 여러 약물의 배합에 의해 효과를 발하는 것인지에 대한 비교 연구도 이루어져야 할 것으로 생각된다. 끝으로 임상적인 활용을 위하여는 허혈 유발 전 蘇合香元을 미리 복용함으로써 뇌경색의 예방에 효과가 있는지와 본 실험에서 정맥 주입된 蘇合香元이 경구투여 될 경우 어떠한 변화가 있을지도 고려해 보아야 한다.

V. 결 론

蘇合香元이 실험적 뇌경색 흰쥐의 局所腦血流量과 뇌경색 면적에 미치는 영향을 관찰한 바 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 흰쥐의 중대뇌동맥 폐쇄후의 생리적 변동에 있어서, PaCO₂, PaO₂, pH 및 동맥혈압에 실험군과 대조군 간의 차이가 없었으며, 실험이 지속되는 동안에도 변화를 보이지 않아 실험 개체간이나 실험진행에 따른 생리적 변동은 없었다.
2. 局所 腦皮質 血流量의 변화에서 腦虛血 유발후 蘇合香元 투여가 腦血流量에 별 다른 영향을 끼치지 않아 실험군과 대조군 모두에서 지속적인 腦血流量의 감소를 보였다.
3. 뇌경색 면적 비교에서 蘇合香元을 투여한 군의 경색면적이 대조군에 비해 크게 감소되었다.

VI. 참 고 문 헌

1. 大韓病理學會 : 病理學, 서울, 高文社, 1995 ; 2 : 1218~20.
2. 裴秉哲 : 天真處方解說, 서울, 成輔社, 1987 : 442.
3. 徐舜圭 : 成人病·老人病學, 서울, 高麗醫學, 1995 : 199.
4. 宋炳基 : 方證新編, 서울, 東南出版社, 1983 : 356, 434.

5. 申載鏞 : 方藥合編解說, 서울, 신광문화사, 1993 : 146~7.
6. 藥學大學教材研究會 : 韓藥方劑學, 서울, 도서출판정답, 1993 : 698~708.
7. 廉泰煥 : 東醫處方大典, 서울, 행림서원, 1975 : 332, 396.
8. 尹吉永 : 東醫臨床方劑學, 서울, 명보출판사, 1994 : 385.
9. 李尙仁 : 本草學, 서울, 수서원, 1981 : 54~7, 61, 176, 249, 369~70, 373~6, 394~6, 401~2, 410~2, 422, 447~8, 539.
10. 鄭津牟 : 中醫處方解說 臨床應用, 서울, 계축문화사, 1992 : 557.
11. 河榮一 : 두통클리닉, 서울, 高麗醫學, 1995 : 135~42.
12. 姜旼株 : 足三里穴과 水溝穴 電針刺戟이 實驗的 腦梗塞 흰쥐의 血壓 및 局所腦血流量에 미치는 영향, 서울, 동국대학교 석사학위논문, 1993 : 1~2.
13. 南相璟 : 牛黃清心元과 蘇合香元の 效能에 관한 연구, 서울, 경희대학교 박사학위논문, 1989 : 1, 31~3, 35.
14. 손영호 : 급성뇌경색증의 임상경과에 영향을 미치는 요인들 - 피질뇌경색증과 소공뇌경색증에서의 비교, 서울, 大韓神經科學會誌, 1990 ; 8(2) : 208.
15. 安榮基 : 四關穴 針刺와 麝香蘇合香元이 鎮痛, 抗痙攣, 抗瀉下, 血清成分變化 및 胃기능에 미치는 영향, 서울, 경희대학교 박사학위논문, 1980 : 2, 14.
16. 吳延煥 : 實驗的 腦虛血-再灌流 狀態下에 水溝穴 電針刺戟이 血壓, 局所腦血流量 및 腦浮腫 形成에 미치는 影響, 서울, 동국대학교 석사학위논문, 1994 : 17.
17. 尹相協 : 水溝穴 電針刺戟이 實驗的 腦梗塞이 局所腦血流量에 미치는 影響, 서울, 경희의학, 1993 ; 9 : 195~202.0
18. 尹相協 : 흰쥐 水溝穴 電針刺戟이 血壓, 脈搏 및 局所腦血流量에 미치는 影響, 서울, 경희의학, 1992 ; 8 : 412~8.
19. 李京燮 : 中風치료에 대한 考察, 서울, 大韓韓醫學會誌, 1970 ; 2(1) : 66~69.
20. 이경은, 김경환 : 허혈, 재관류 손상에서 뇌조직 아민 변동과 Free Radical과의 관련성, 서울, 大韓神經科學會誌, 1993 ; 11(3) : 335.
21. 이병인 : 급성 허혈성 뇌졸중 환자에 있어서 응급 관동맥내 혈전용 해제 주입요법에 관한 예비 연구, 서울, 大韓神經外科學會誌, 1990 ; 8(1) : 2, 8.
22. 李英彬 : 麝香蘇合元이 再灌流裝置下의 흰쥐 심장에 미치는 影響, 서울, 경희대학교 박사학위논문, 1996 : 27~9.
23. 全震相, 宋一炳 : 少陰人 蘇合香元の 效能에 관한 實驗的 研究, 서울, 大韓韓醫學會誌, 1977 ; 7(1) : 44.
24. 丁熹源 : 實驗的 中大腦動脈 閉鎖時의 急性期 腦梗塞 및 局所腦血流 變化에 관한 研究, 서울, 서울대학교 박사학위논문, 1984 : 37.
25. 車相賢 : 中風治療의 文獻的 考察과 針灸治療에 대한 소견, 서울, 大韓韓醫學會內科學會 中風 學術大會 論文集, 1995 : 59~68.
26. 龔延賢 : 萬病回春, 서울, 杏林書院, 1972 : 62.
27. 南京中醫學院編 : 中醫方劑學講論, 香港, 醫藥衛生出版社, 1982 : 112, 114.
28. 白洪龍 : 常見病症 辨症診治概要, 香港, 元南人民出版社, 1986 : 44~7.
29. 上海中醫學院編 : 中草藥學, 香港, 商務印書館, 1977 : 308~9.
30. 李中梓 : 醫宗必讀, 臺北, 文光圖書有限公司, 1976 : 214.
31. 陳師文 : 太平惠民和劑局方, 臺北, 旋風出版社, 1975 : 81.
32. 劉建濱, 姚雄成, 玉志紅, 崔瑞安 : 藍斑核在電針大鼠 “人中”穴所致升壓反應中的作用, 中國針灸, 1991 ; 4 : 37~9.
33. 李定明 : 針刺治療中風病 125例 臨床觀察, 山

- 西中醫, 1988 ; 4 : 37~8.
34. 陳銓 : 灸百會足三里治療高血壓 318例, 中醫雜誌, 1993 ; 34 : 618.
35. 藤和 宏, 末川 守, 油田 正樹, 細谷 英吉 : TJ-8007(ツムラ續命湯)の藥理學的研究(第一報) 低酸素性腦障害保護作用, 日藥理誌, 1987 : 89, 535~63.
36. Abe K, Yuki S, Kogure K: Strong attenuation of ischemic and postischemic brain edema in rats by a novel free radical scavenger. *Stroke*, 1988 ; 19 : 480-5.
37. Aukland K, Bower BF, Breiner RW : Measurement of local blood flow with hydrogen gas. *Cir Res*, 1964 ; 14 : 164-87.
38. Avery S, Crockard H, Russell RR: Evolution and resolution of edema following severe temporary cerebral ischemia in the gerbil. *J Neurol Neurosurg Psych*, 1975 ; 38 : 657-65.
39. Barone FC, Schmidt DB, Hillegass LM, Price WJ, White RF, Feuerstein GZ, Clark RK, Lee EV, Griswold DE, Sarau HM: Reperfusion increase neutrophils and leukotriene B4 receptor binding in rat focal ischemia. *Stroke*, 1988 ; 19 : 480-5.
40. Bhakoo KK, Crockard HA, Lascelles PC, Avery SF : Prostaglandin synthesis and oedema formation during reperfusion following experimental brain ischemia in the gerbil. *Stroke*, 1984 ; 15 : 891-5.
41. Bromont C, Marie C, Bralet J : Increased lipid peroxidation in vulnerable brain regions after transient forebrain ischemia in rats. *Stroke*, 1989 ; 20 : 918-24.
42. Cechetto DF, Wilson JX, Smith KE, Wolski D, Silver MD, Hachinski VC: Autonomic and myocardial changes in middle cerebral artery occlusion : Stroke models in the rat. *Brain Res*, 1989 ; 502 : 296-305.
43. Chiang J, Kowada M, Ames A III, Wright RL, Majno G: Cerebral ischemia III. Vascular changes. *Am J Pathol*, 1968 ; 52 : 455-76.
44. Chiu TJ : Study of the Mechanism of the Hypotensive Effect of Acupuncture in the Rat. *Am J Chin Med*, 1974 ; 4 : 413-9.
45. Crockard A, Iannotti F, Hunstock AT, Smith RD, Harris RJ, Symon L : Cerebral blood flow and edema following carotid occlusion in the gerbil. *Stroke*, 1980 ; 11 : 494-8.
46. Del Zoppo GJ : Thrombolytic therapy in cerebrovascular disease, stroke, 1988 ; 9 : 1174-9.
47. Elliott KAC, Jasper H : Measurement of experimentally induced brain swelling and shrinkage. *Am J Physiology*, 1949 ; 157 : 122-9.
48. Fischer EG, Ames A: Studies on mechanisms of impairment of cerebral circulation following ischemia: effects of hemodilution and perfusion pressure. *Stroke*, 1972 ; 8 : 538-42.
49. Ginsberg M, Busto R : Rodent models of cerebral ischemia. *Stroke*, 1985 ; 16 : 101-9.
50. Gotoh O, Asano T, Koide T, Takakura K : Ischemic brain edema following occlusion of the middle cerebral artery in the rat. I the time courses of the brain water, sodium and potassium contents and blood-brain barrier permeability to 125I-albumin. *Stroke*, 1985 ; 16 : 101-9.
51. Hachinski VC, Smith KE, Silver MD, Gibson CJ, Ciriello J : Acute myocardial and plasma catecholamine changes in experimental stroke. *Stroke*, 1986 ; 17 : 387-90.
52. Hallenbeck JM, Dutka AJ : Background review and current concepts of reperfusion

- injury. Arch Neurol, 1990 ; 47 : 1245-54.
53. Hatashita S, Hoff JT : Brain edema and cerebrovascular permeability during cerebral ischemia in rats. Stroke, 1990 ; 21 : 582-8.
54. Hecke W, et al : Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. stroke, 1988 ; 10 : 1216-22.
55. Hekmatpanah J : Cerebral blood flow dynamics in hypotension and cardiac arrest. Neurology, 1973 ; 23 : 174-80.
56. Hossmann KA, Hossman V : Coagulopathy following experimental cerebral ischemia. Stroke, 1977 ; 8 : 249-54.
57. Iannotti F, Hoff J : Ischemic brain edema with and without reperfusion: An experimental study in gerbilis. Stroke, 1983 ; 14 : 562-7.
58. Ishimaru S, Okada Y, Mies G, Hossmann KA : Relationship between blood flow and blood-brain barrier permeability of sodium and albumin in focal ischemia of rats : A triple tracer autoradiographic study. Acta Neurochir, 1993, 120 : 72-80.
59. Itoh T, Kawakami M, Yamauchi Y, Shimizu S, Nakamura M : Effect of allopurinol on ischemia and reperfusion-induced cerebral injury in spontaneously hypertensive rats. Stroke, 1986 ; 17 : 1284-7.
60. Ito U, Ohno K, Nakamura R, Sukanuma F, Inaba Y : Brain edema during ischemia and after restoration of blood flow. Measurement of water, sodium, potassium content and plasma protein permeability. Stroke, 1979 ; 10 : 542-7.
61. Jiang DS, et al : The effect of acupuncture on cerebral blood flow of cats with experimental cerebral ischemia. Chung Hsi Chieh -Ho Tsa Chih, 1983 ; 3 : 238-40.
62. Kaplan B, Brint S, Tanabe J, Jacewicz, wang XJ, Pulsinelli W : Temporary Thresholds for neocortical infarction in rats subjected to reversible focal cerebral ischemia. Stroke, 1991 ; 22 : 1032-9.
63. Kozumi J, Yoshida Y, Nakazawa T, Ooneda G : Experimental studies of ischemic brain edema : A new experimental model of cerebral embolism in rat in which recirculation can be introduced in the ischemic area. Jpn J Stroke 1986 ; 8 : 1-8.
64. Lee DC, Lee MO, Clifford DH : Comparison of sodium salicylate, morphine sulfate, and acupuncture at Jen-Chung(G0-26) on the cardiovascular system of dogs. Am J Chin Med, 1980 ; 8 : 245-53.
65. Lee DC, Lee MO, Clifford DH : Modification of cardiovascular function in dogs acupuncture. A review. Am. J. Chin Med, 1976 ; 4 : 333-46.
66. Lee TC : A study of electrical Stimulation of Acupuncture Locus Tsusanli(St-36) on Mesentric Microcirculation. Am. J. Chin. Med, 1974 ; 1 : 53-66.
67. Liang RJ, Jakubowski J, Liang RW : Middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats Which method works best. Stroke, 1993 ; 24 : 294-8.
68. Meyer FB, Anderson RE, Sundt TM Jr, Yaksh TL : Intracellular brain pH, indicator tissue perfusion, electroencephalography and histology in severe and moderate focal cortical ischemia in the rabbit. J Creb Blood Flow Metab, 1986 ; 6 : 71-78.
69. MORI E, Et al : Intracarotid urokinase with thrombolic occlusion of the middle cerebral artery. Stroke, 1988 ; 7 : 802-12.
70. Pasztor E, Symon L, Dorsch NWC : The

hydrogen clearance method in assessment of blood flow in cortex, white matter, and deep nuclei of baboons. *Stroke*, 1973 ; 4 : 556-67.

71. Paxinos G, Watson C : The rat brain in stereotaxic coordinates, 2nd ed, Academic Press, 1986.
72. Perez-Trepichio AD, Williams JL, Block CH, Jones SC : Cardiovascular changes during focal cerebral ischemia in rats. *Stroke*, 1993 ; 24 : 691-6.
73. Sloan M : Thrombolysis and stroke : Past and future. *Arch Neurol*, 1987 ; 44 : 748-68.
74. Weisfeldt ML : Reperfusion and reperfusion injury. *Clin Res*, 1987 ; 35 : 13-20.
75. Zea Longa E, Weinstein PR, Carson S, Cummins R : Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke*, 1989 ; 20 : 84-91.
76. Zeumer H : Vascular recanalizing techniques in interventional neuroradiology. *J Neurol*, 1985 ; 231 : 287-94.