

六一順氣湯 抽出物이 생쥐의 全腦虛血에 미치는 影響

정승현 · 신길조 · 이원철

동국대학교 한의과대학 내과학교실

【초록】 생쥐의 全腦虛血 모델에서 potassium cyanide 誘發 昏睡時間 및 生存時間, 減壓性 無酸素 負荷時 生存時間을 測定하여 全腦虛血時 腦循環代謝 改善 效果를 觀察하였다. KCN 誘發 昏睡時間의 短縮, 致死量의 KCN에 대한 生存時間의 延長, 減壓에 의한 無酸素 負荷時 生存時間의 延長 效果가 나타났다.

중심낱말 : 육일순기탕, 전뇌허혈, KCN

I. 緒 論

六一順氣湯은 明代 陶節菴(1369~1445年)이 지은 傷寒六書(1445年)에 최초로 記載된 處方 [1]으로 大承氣湯, 小承氣湯, 調胃承氣湯, 大柴胡湯, 三一承氣湯, 大陷胸湯 6개 處方을 合方하여 創方되었다. 그 主治症은 潮熱·自汗·煩渴·譫語·狂妄·黃斑·腹滿·便實 등으로서[2], 臨床에서 中風急性期에 清熱順氣의 目的으로 널리 활용되고 있다[3].

1997년 1월 統計廳이 發表한 資料에 의하면 '95年度 1年동안 우리나라 國民의 死亡原因 分析에서 腦血管疾患이 첫 번째 死亡原因으로 나타났으며, 1980年代 以後 腦出血이 차지하는 比率이 減少되고 腦梗塞의 比率은 점차 增加하는 傾向을 보이고 있다[4].

따라서 向後 腦血管疾患에 대하여 보다 積極的인 研究가 이루어져 우리 實情과 時宜에 맞는 對策이 樹立되어야 할 것이며, 본 處方에 대한 研究의 意義가 크다고 생각한다.

이에 著者는 본 處方에 대하여 全腦虛血 모델에서 potassium cyanide(이하 KCN이라 함) 誘發 昏睡時間 및 生存時間, 減壓性 無酸素 負荷時 生存時間을 測定하여 全腦虛血時 腦循環代謝 改善 效果를 觀察하여 有意한 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 實 驗

1. 動物 및 材料

1) 動物

實驗 動物은 20~25g의 ICR (International Cancer Research)系 생쥐를 한국화학연구소(대전, 한국)에서 공급받아 全腦虛血 誘發 實驗에 사용하였다. 動物室 環境은 溫度 23±2℃, 相對濕度 50±10%, 照明時間 12時間(07:00~19:00), 照度 150~300 Lux로 設定하여 2주일간 實驗室 環境에 適應시켜 體重變化가 일정하고 健康한 動物만을 選別하여 實驗에 使用하였다.

實驗 當日까지 飼料는 固形飼料(抗生劑 無添加, 삼양사료(株))와 물을 충분히 공급하였다.

2) 材料

本 實驗에 使用한 六一順氣湯의 構成은 醫學入門[5]에 準하였으며 材料는 東國大學校 附屬韓方病院에서 精選한 것을 使用하였고, 1貼의 內容과 用量은 다음과 같다.

3) 檢液의 調製

六一順氣湯 10貼 分量 400g을 깨끗이 씻어 3,000ml round flask에 넣고 蒸溜水 2000ml을 넣었다. 3時間 加熱流出하고 沈澱物을 3回 濾別(3M filter paper)한 後, 이 濾過液을 rotary vaccum evaporator에서 減壓 濃縮하였다. 이 round flask를 -84°C deep freezer에서 1時間 동안 放置하고 freeze dryer로 凍結乾燥하여

Table 1. The Compositions of Yukilsunki-tang extracts

Species	Part used	Latin name	Weight(g)
Rheum coreanum NAKAI	Roots	Rhei Rhizoma	8.0
Poncirus trifoliata RAFIN.	Ungrown fruits	Ponciri Fructus	4.0
Magnolia officinalis REHD. et WILS.	Barks	Magnoliae Cortex	4.0
Mirabilite	Na ₂ SO ₄ · 10H ₂ O	Natrii Sulfas	4.0
Bupleurum falcatum L.	Roots	Bupleuri Radix	4.0
Scutellaria baicalensis GEORGL	Roots	Scutellariae Radix	4.0
Paeonia lactiflora PALL.	Roots	Paeoniae Radix	4.0
Glycyrrhiza uralensis FISCH.	Roots	Glycyrrhizae Radix	4.0
Zingiber officinale ROSC.	Rhizomes	Zingiberis Rhizoma	4.0

乾燥抽出物 82.3g을 얻어 實驗에 必要한 濃度로 生理食鹽水에 稀釋하여 使用하였다.

2. 實驗方法

1) 全腦虛血 誘發 方法 및 測定

全腦虛血 모델은 Schubert 등[6]의 方法에 準하여 만들었다.

KCN 誘發 昏睡時間 測定 方法은 經口投與 30分 後에 非致死量인 1.8mg/kg KCN을 尾靜脈注射하고 正向反射를 消失한 後부터 正向反射를 回復할 때 까지의 時間을 測定하였다.

KCN 誘發 生存時間 測定 方法은 經口投與 30分 後에 致死量인 3.0mg/kg KCN을 尾靜脈注射하고 生存時間을 測定하였다.

減壓性 無酸素 負荷時 生存時間 測定 方法은 經口投與 30分 後에 vaccum pump를 利用하여 620mmHg로 減壓하여 無酸素 狀態를 만들어 減壓을 始作할 때부터 呼吸이 停止될 때까지의 時間을 測定하였다.

2) 投與方法 및 投與量

實驗群에서 檢液은 13.2mg/20g/day을 生理食鹽水 3ml에 溶解시켜 oral zonde(대중기기, 한국)를 利用하여 1回 經口投與하였다. 對照群에는 檢液을 녹일 때 使用한 同量의 生理食鹽水を 經口投與 하였다.

3. 統計 處理

實驗 結果는 unpaired student's T-test를 사용하여 統計處理하였으며 P<0.05 또는 P<0.01 水準에서 有意性を 檢定하였다.

III. 實驗 成績

1. 全腦虛血에 대한 效果

1) KCN 誘發 昏睡時間에 미치는 效果

非致死量의 KCN(1.8mg/kg i.v.)에 의해 誘發시킨 생쥐의 昏睡時間은 對照群이 292.8±

14.32sec로 나타났다.

對照群에 비해 實驗群은 186.3 ± 20.58 sec로 나타나 有意性 있는($p < 0.01$) 昏睡時間 短縮效果가 認定되었다(Table II).

2) KCN 誘發 生存時間에 미치는 效果

致死量의 KCN(3.0mg/kg i.v.)을 注射한 後 생쥐의 生存時間은 對照群이 16.5 ± 2.4 sec로 나타났다. 對照群에 비해 實驗群은 32.2 ± 3.7 sec로 나타나

有意性 있게($p < 0.05$) 延長되었다(Table III).

3) 減壓性 無酸素 負荷時의 生存時間에 미치는 效果

減壓에 의한 無酸素 負荷時의 生存時間은 對照群이 33.8 ± 1.66 sec로 나타났다.

對照群에 비해 實驗群은 52.6 ± 4.87 sec로 나타나 有意性 있는($p < 0.05$) 生存時間의 延長效果가 認定되었다(Table IV).

Table II. The Duration of KCN-Induced(1.8mg/kg i.v.) Coma after Oral Administration of Yukilsunki-tang extracts in ICR Mice

Group	No. of Animals	Duration of coma(sec)	P-Value
Control	10	292.8 ± 14.32^a	-
Sample	10	$186.3 \pm 20.58^*$	<0.01

a) : Mean \pm Standard Error

Control : 1.8mg/kg KCN i.v. injected group after oral administration of normal saline

Sample : 1.8mg/kg KCN i.v. injected group after oral administration of $13.2\text{mg}/20\text{g}$ of Yukilsunki-tang extracts

* P-value : Statistically significant as compared with data of control group

Table III. The Survival time of KCN-Induced Coma after Oral Administration of Yukilsunki-tang extracts in ICR Mice

Group	No. of Animals	Survival time(sec)	P-Value
Control	10	16.5 ± 2.4^a	
Sample	10	$32.2 \pm 3.7^*$	<0.05

a) : Mean \pm Standard Error

Control : 3.0mg/kg KCN i.v. injected group after oral administration of normal saline

Sample : 3.0mg/kg KCN i.v. injected group after oral administration of $13.2\text{mg}/20\text{g}$ of Yukilsunki-tang extracts

* P-value : Statistically significant as compared with data of control group

Table IV. The Effect of Yukilsunki-tang extracts on Survival Time in ICR Mice Exposed to Hypoxia Induced by Vacuum pump

Group	No. of Animals	Survival time(sec)	P-Value
Control	10	33.8±1.66 ^{a)}	
Sample	10	52.6±4.87*	<0.05

a) : Mean ± Standard Error

Control : group exposed to hypoxia Induced by vacuum pump after oral administration of normal saline

Sample : group exposed to hypoxia Induced by vacuum pump after oral administration of 13.2mg /20g of Yukilsunki-tang extracts

* P-value : Statistically significant as compared with data of control group

IV. 考 察

六一順氣湯의 '六一'은 天一地六生水하는 象數學을 응용하여 熱을 내려주는 것을 말하며, '順氣'는 承氣의 意味를 풀어 쓴 것으로 下劑들이 腸을 滲瀉시키지만 順氣의 目的임을 말한다[2].

六一順氣湯 構成藥物의 藥理作用을 보면 承氣湯類인 大黃·芒硝는 清熱通便하고 厚朴·枳實은 行氣消積하는데 이는 陽明裏熱을 攻下시켜 解除하는 것이며, 柴胡湯類인 柴胡·黃芩·芍藥은 和解表裏, 瀉痢하는데 少陽熱을 解除시켜 解除하는 것으로, 陽明裏熱을 중심으로 少陽熱을 동시에 解除하는 處方이다[2,7].

六一順氣湯은 中風急性期の 治療에 널리 應用되고 있으나, 實驗的 研究로 報告된 바는 없다. 이에 著者는 全腦虛血에 미치는 影響을 實驗하여 腦血管疾患에 대한 效能을 比較 檢討하였다.

腦組織은 代謝活性이 매우 旺盛하여 低酸素 狀態에 빠지면 그 機能이 급격히 消失되는 것으로 알려져 있다. 哺乳類의 腦組織은 에너지 원으로서 好氣的 解糖系에 依存하고 있고, 이를 위하여 多量의 酸素와 glucose의 持續的인 供給을 필요로 한다. 또한 循環器 障礙에 의하

여 腦組織으로의 酸素 供給量이 減少하면 腦 機能이 低下되며, 酸素供給의 停止가 數分 以上 계속되면 非可逆的인 機能障礙가 일어나는 것으로 보고되고 있다[8-10].

본 實驗에서는 全腦虛血을 일으키는 方法으로 非致死量의 KCN(1.8mg/kg, i.v.)에 의해 誘發시킨 생쥐의 昏睡時間, 致死量의 KCN(3.0mg/kg, i.v.)에 의해 誘發시킨 생쥐의 生存時間 및 減壓性 無酸素 負荷時 생쥐의 生存時間을 測定하였다.

KCN은 細胞內 mitochondria의 cytochrome oxidase의 活性을 抑制하고 電子傳達系에서의 酵素利用을 制限하여 高에너지 磷酸化合物을 枯渴시킴으로써 細胞 毒性을 發現한다[11]. 또한 KCN으로 誘發된 低酸素時 腦機能障礙를 促進하는 要因으로는 嫌氣的 解糖系의 亢進에 起因된 lactate 등의 酸性代謝物의 蓄積(組織 acidosis), 循環 shock에 의한 中毒性의 腦虛血 등을 들 수 있으며[12,13], rat에서는 KCN 低酸素 時에 腦 mitochondria의 膨化도 야기된다는 보고도 있다[14]. 減壓性 無酸素 負荷는 意識 障礙 患者에서의 혀에 의한 咽頭 閉鎖에서 나타나는 현상으로도 볼 수 있는데[15], hypoxic injury의 生化學的 變化를 거치게 된다. hypoxic

cell damage로 非可逆性으로 되는 細胞의 機轉은 자세히 알려지지 않았다[11].

非致死量的 KCN(1.8mg/kg, i.v.)에 의해 誘發시킨 생쥐의 昏睡時間에 대한 作用을 經時的으로 檢討한 結果 13.2mg/20g 實驗群이 對照群에 比하여 顯著한 昏睡時間의 短縮作用이 있었으며, 致死量的 KCN(3.0mg/kg, i.v.)에 의해 誘發시킨 생쥐의 生存時間에 대한 作用을 經時的으로 檢討한 結果 13.2mg/20g 實驗群이 對照群에 比하여 顯著한 生存時間의 延長作用이 있었다. 減壓性 無酸素 負荷時 生存時間에 대한 作用은 13.2mg/20g 實驗群이 對照群에 比하여 生存時間의 延長作用이 있었다.

따라서 六一順氣湯이 柳[16]의 星香正氣散, 金[17]의 蘇合香元의 結果와 類似하게 KCN으로 誘發된 hypoxic cell damage뿐만 아니라 減壓性 無酸素 負荷에 의한 hypoxic cell damage에 의하여 非可逆的으로 되는 時間을 延長하는 效果가 있을 것으로 생각된다.

V. 結 論

六一順氣湯이 全腦虛血에 미치는 影響을 觀察하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

全腦虛血 誘發 實驗에서 有意性 있는 KCN 誘發 昏睡時間의 短縮, 致死量的 KCN에 대한 生存時間의 延長, 減壓에 의한 無酸素 負荷時 生存時間의 延長 效果가 나타났다.

參 考 文 獻

1. 陶節庵. 傷寒六書. 北京: 民衛生出版社, 1990 : 126
2. 申載鏞 編著. 方藥合編解說. 서울: 成輔社, 1991 : 212
3. 金永勳 著, 李鍾馨 編. 晴崗醫鑑. 서울: 成輔社, 1990 : 223,251
4. 統計廳. 死亡原因統計年譜. 서울: 統計廳, 1997 : 21,22,27,28

5. 李槩. 原本編註醫學入門. 서울: 南山堂, 1985 : 1309
6. Schubert, J., Brill, W. A. Antagonism of experimental cyanide toxicity in relation to the in vivo activity of cytochrome oxidase. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1968 ; 162(2) : 352-359
7. 李尙仁, 盧昇鉉, 安德均, 辛民教, 康秉秀 外. 本草學. 서울: 圖書出版 永林社, 1991 : 136,149,178,242,244,291,350,540,581
8. 대한신경외과학회. 신경외과학. 서울: 중앙문화사, 1992:304
9. Ljunggren B., Schlitz H., Siesjo BK. Changes in energy state and acid-base parameters of the rat brain during complete ischemia. Brain Res 1974 ; 73 : 277-289
10. Plum F. The clinical problem: how much anoxia-ischemia damages the brain. Arch Neurol 1973 ; 29 : 359-360
11. Thomas M. Devlin Ph.D. Textbook of Biochemistry with clinical correlations. WILEY MEDICAL PUBLICATION 1982 ; 311-318
12. 後藤 和宏 外. TJ-8007(ツムラ續命湯)의 藥理學的研究, 低酸素性腦障害保護作用. 日藥理誌 1987 ; 89 : 355-363
13. Vincent J. Collins, M.D. Physiologic and Pharmacologic Bases of Anesthesia. Williams & Wilkins 1996 ; 479-491
14. American College of Emergency Physicians. Emergency medicine. McGraw-Hill 1996 ; 1014-1018
15. 장동경, 한성구, 최형석, 박영배 외. 1996최신지견 내과학. 서울: 군자출판사. 1996 : 8,176
16. 柳鐘三. 星香正氣散이 흰쥐의 腦損傷에 미치는 影響. 대전대학교 대학원 1992
17. 金淳信. 蘇合香元이 白鼠의 腦損傷에 미치는 影響. 대전대학교 대학원 1993

=ABSTRACT=

The Effect of Yukilsunki-tang extracts on Global Cerebral Ischemia in mice

Sung-Hyun Jeong · Gil-Cho Shin · Won-Chul Lee

Dept. of Internal Medicine, College of Oriental Medicine Dongguk University

The effect of Yukilsunki-tang extracts on global cerebral ischemia were investigated in this study.

The multiple parameters of global cerebral ischemia assessed in mice included the duration of KCN-induced(1.8mg/kg i.v.) coma, the survival time of KCN-induced(3.0mg/kg i.v.) coma, the survival time exposed to hypoxia induced by vacuum pump.

In the case of global cerebral ischemia International Cancer Research mice were used and divided into two groups at random. Group A, normal control, was treated after oral administration of normal saline. Group B, experimental control, was treated after oral administration of 13.2mg /20g of Yukilsunki-tang extracts. Each treatment was KCN-induced(1.8mg/kg i.v.) coma, KCN-induced(3.0mg/kg i.v.) coma and exposure to hypoxia induced by vacuum pump.

The results were obtained as follows :

In global cerebral ischemia, Yukilsunki-tang extracts significantly prolonged the duration of KCN-induced(1.8mg/kg i.v.) coma, the survival time of KCN-induced(3.0mg/kg i.v.) coma and the survival time of exposure to hypoxia induced by vacuum pump in mice.

Conclusion

Yukilsunki-tang extracts had a significant effect on Global cerebral ischemia.

Key Words : Yukilsunki-tang, Global cerebral ischemia, KCN.