

# 小續命湯이 白鼠의 局所腦血流量과 血壓에 미치는 影響

박지은, 김영균, 권정남, 김경민, 조은희

동의대학교 한의과대학 심계내과학교실

## Effects of *SosokMyeongTang* extract on the Regional Cerebral Blood Flow and Blood Pressure in Rats

Ji-Eun Park, Young-Kyun Kim, Jung-Nam Kwon, Kyung-Min Kim, Eun-Hee Cho

Department of 2nd Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Dong - Eui University

*SosokMyeongTang*(SMT) have been used in oriental medicine for many centuries as a therapeutic agent for cerebral disease. The effects of SMT on the vascular system is not known. The purpose of this study was to investigate the effects of SMT on the changes in blood pressure(BP) and regional cerebral blood flow(rCBF) of rats.

SMT consists of the following components : Radix Ledebouriiellae(防風), Radix Cocculi or Stephaniae(防己), Semen Armeniacae(杏仁), Cortex Cinnamomi(肉桂), Radix Scutellariae(黃芩), Radix Paeoniae Lactiflorae(白芍藥), Radix Ginseng(人蔘), Rhizoma Cnidii(川芎), Herba Ephedrae(麻黃), Radix Glycyrrhizae(甘草), Radix Aconiti(附子炮), Fructus Zizyphi Jujubae(大棗), Rhizoma Zingiberis(生薑) and the changes of BP and rCBF were tested Leser-Doppler Flowmetry(LDF)

The experimental results were as follows ; BP was not affected by SMT in rats, but rCBF was increased significantly by SMT in a dose-dependent manner. SMT increased previous decreased rCBF due to pretreatment methylene blue, but did not increase previous decreased rCBF due to pretreatment L-NNA, indomethacin. Pretreatment with indomethacin decreased BP compared with control group.

These results suggest that SMT causes a diverse response of blood pressure and regional cerebral blood flow(rCBF). The increased rCBF is mediated by nitric oxide synthase.

**Key Word :** Effects of *SosokMyeongTang* extract on the Regional Cerebral Blood Flow and Blood Pressure in Rats

### 1. 緒 論

小續命湯은 孫의 《千金要方》에 收錄된 方劑로 活血祛瘀, 安神寧心, 하는 效能으로, 卒中風에 人事不省, 口眼 斜, 등에 使用하며 初期의 中風에 無汗, 表實한 것과 一切의 諸風症을 다스리는 處方이다<sup>1</sup>.

老齡 人口의 增加와 食生活을 包含한 生活樣式의 變化로 過去에 비해 高血壓, 糖尿病, 高脂血症 등 成人病의 發病率이 增加하고 있고, 이러한 成人病은 心 및 腦血管 疾患을 招來하기도 하며, 특히

最近에는 虛血性 腦卒中이 增加하고 있는 趨勢이다<sup>2</sup>.

腦組織의 酸素供給은 腦血流(CBF)에 의해 이루어지며, 局所腦血流은 그 部位의 腦細胞의 活動狀態에 따라 增減하는데<sup>3</sup>, 이를 決定하는 主要因은 動脈管流壓인 血壓이다<sup>4</sup>. 血壓은 心臟 搏出量과 末梢血管 抵抗에 의해 決定되고, 腦血流은 粥腫 또는 動脈硬化등으로 血管이 좁아지면 腦血流의 變化를 招來하게 되며, 생화학적으로는 이산화탄소가 腦血管을 擴張시키게 되면 腦血流을 增加시키게 된다<sup>5</sup>.

虛血性 腦血管系 疾患은 臨床의 特徵이나 發顯樣相으로 볼 때 韓醫學의 中風의 範疇에 屬한다고 할 수 있고, 中風은 口眼喎斜, 半身不遂, 言語不利등의 症狀의 特徵이 있으며, 그 原因을 《內經》<sup>6</sup>에서는 內虛邪重, 五志過極, 脾氣太過 등이라 하였고 그 외 心火, 正氣不足, 痰飲, 肝陽上亢등<sup>4</sup>으로 說明하고 있다.

國內外的으로는 이러한 中風(腦血管系 疾患)에 대한 研究가 活潑히 進行되고 있는데, 最近 Laser Doppler Flowmeter(LDF)<sup>7-9</sup>를 利用한 많은 研究들<sup>10-20</sup>이 報告되고 있다. 小續命湯에 대한 實驗의 研究報告는 高脂血症 및 全腦虛血 局所虛血<sup>21</sup>, 中大腦動脈 閉鎖에 의한 腦損傷<sup>22</sup>에서 有效함을 報告하

構成藥物	生藥名	分量
防 風	Radix Ledebouriellae	6.0g
防 己	Radix Cocculi or Stephaniae	4.0g
杏 仁	Semen Armeniacae	4.0g
肉 桂	Cortex Cinnamomi	4.0g
黃 芩	Radix Scutellariae	4.0g
白芍藥	Radix Paeoniae Lactiflorae	4.0g
人 蔘	Radix Ginseng	4.0g
川 芎	Rhizoma Cnidii	4.0g
麻 黃	Herba Ephedrae	4.0g
甘 草	Radix Glycyrrhizae	4.0g
附子炮	Radix Aconiti	2.0g
大 棗	Fructus Zizyphi Jujubae	4.0g
生 薑	Rhizoma Zingiberis	4.0g
總分量		52.0g

였으나, LDF를 이용한 研究는 접하지 못했다.

이에 論者는 小續命湯이 白鼠의 局所腦血流量과 血壓에 미치는 影響과 그 機轉을 糾明하고자 血管弛緩抑制劑인 methylene blue, indomethacine 그리고 L-NNA를 前處置한 후 小續命湯을 投與한 결과 局所腦血流量과 血壓에 대한 有意性이 있었기에 報告하는 바이다.

## II. 實 驗

### 1. 材料

#### 1) 動物

動物은 體重 300g內外의 雄性 Sprague-Dawley系 흰쥐를 恒溫恒濕 裝置가 부착된 사육장에서 固形飼料(삼양사)와 야채를 充分히 供給하면서 2週日以上 實驗室 環境에 적응시킨 後 使用하였다.

#### 2) 藥材 및 試藥

實驗에 使用한 藥材는 東義大學校 附屬 韓方病院에서 購入하여 精選한 後 使用하였다. 小續命湯의 處方內容은《證脈·方藥合編》<sup>23</sup>에 準하였으며, 1錢을 4

g으로 換算하였고 그 內容과 한 貼分量은 다음과 같다.

### 2. 方法

#### 1) 檢液의 調製

小續命湯 2貼分量(88.0g)을 3,000ml 환저 플라스크에 蒸溜水 1,500ml와 함께 넣어 120分間 가열한 다음 煎湯液을 여과지로 여과한 뒤 5,000rpm으로 30分間 遠心分離한 後 rotary vacuum evaporator에 넣어 減壓 濃縮하여 88ml로 얻었다.

#### 2) 一般手術 操作

白鼠를 urethane (750mg/kg, i.p.)으로 마취시키고 체온을 37~38℃로 유지할 수 있도록 heat pad 위에 仰臥位로 고정하였다. 전신 혈압 변동을 관찰하기 위하여 動物의 大腿動脈에 삽입한 polyethylene tube에 연결된 pressure transducer(Grass, U.S.A.)를 통하여 혈압을 MacLab과 Macintosh computer로 구성된 data acquisition system에 기록하였다.

### 3) Laser-Doppler flowmetry<sup>24,25</sup>

동물을 stereotactic frame에 고정시키고 正中線을 따라 頭皮를 절개하여 頭頂骨을 노출시킨 後 bregma의 4~6mm 側方, -2~1mm 前方에 直徑 5~6mm의 craniotomy를 시행하였다. 이때 頭蓋骨의 두께를 최대한 얇게 남겨 硬膜外 出血을 방지토록 하였다. LDF (Transonic Instrument, U.S.A.)용 needle probe(直徑 0.8mm)를 大腦(頭頂葉) 皮質 表面에 수직이 되도록 stereotactic micromanipulator를 사용하여 腦軟膜動脈에 조심스럽게 근접시켰다. 일정 시간 동안 안정시킨 後 실험 protocol에 따라 局所腦血流量(rCBF)을 측정하였다.

### 3. 統計處理<sup>26</sup>

統計處理는 Student's paired and/or unpaired t-test에 依하였으며, p-value가 最小限 0.05의 값을 보이는 경우 有意한 차이의 한계를 삼았다.

## III. 結 果

### 1. 小續命湯이 局所腦血流量 및 血壓에 미치는 影響

白鼠의 局所腦血流量 및 血壓에 미치는 影響을 관찰하기 위하여 濃度別(0.001~10.0mg/kg)로 小續命湯 煎湯液을 靜脈內(I.V)로 투여한 결과 다음과 같은 성적을 얻었다(Table 1).

즉, 局所腦血流量에 있어 對照群의 局所腦血流量을 100%로 환산하였을 때 0.01mg/kg의 小續命湯을 투여한 것을 Group A, 0.1mg/kg을 투여한 것을 Group B, 1.0mg/kg을 투여한 것을 Group C, 10.0mg/kg을 투여한 것을 Group D라 할 때, Group A, Group B, Group C, Group D는 각각 약 105

(%), 118(%), 121(%), 118(%로 對照群보다 有意性(P<0.05) 있게 증가하였다. 하지만 Group D는 Group C보다는 감소하였다. 반면 血壓에 있어서는 대조군의 血壓을 100%로 換算하였을 때 Group A는 97(%로 對照群보다 감소하는 경향을 보였으나 Group B, Group C, Group D는 각각 100(%), 99(%), 102(%로 對照群과 類似한 反應을 나타내 血壓의 變化는 보이지 않았다.

### 2. L-NNA 前處置 後 小續命湯이 局所腦血流量 및 血壓에 미치는 影響

白鼠의 局所腦血流量 및 血壓에 대한 小續命湯의 作用機轉을 究明하기 위하여 nitric oxide synthase(NOS) 억제제인 L-NNA(NG-nitro-L-arginine, 1 mg/kg, i.p.)를 前處置하고 濃度別(0.001~10.0mg/kg)로 小續命湯 煎湯液을 靜脈內 투여하여 變化하는 局所腦血流量 및 血壓을 관찰하였다(Table 2).

즉, 局所腦血流量에 있어 L-NNA로 前處置한 對照群의 局所腦血流量을 100%로 換산하였을 때, Group A, Group B는 각각 95(%), 90(%로 對照群보다 감소하였다. Group C, Group D는 각각 113(%), 127(%로 對照群보다 증가하였으나 Group C는 Table 1에서 보다는 감소하였다. 또한 血壓에 있어서는 L-NNA로 前處置한 對照群의 血壓을 100%로 換산하였을 때 藥물의 濃도에 의존하여 증가하는 경향을 나타내었다

### 3. Methylene blue 前處置後 小續命湯이 局所腦血流量 및 血壓에 미치는 影響

白鼠의 局所腦血流量 및 血壓에 미치

**Table 1.** Effects of SMT on the Regional Cerebral Blood Flow(rCBF) and Mean Arterial Blood Pressure(BP) in Rats

SMT(mg/kg, i.v)	% Change	
	rCBF	BP
Control	100.00±0.04	100.00±0.09
Group A	105.61±0.06	97.92±0.08
Group B	118.85±0.05*	100.45±0.06
Group C	121.57±0.06*	99.79±0.08
Group D	118.08±0.04**	102.02±0.09

SMT : SosokMyeongTang

Group A : SMT extract 0.01mg/kg treated group

Group B : SMT extract 0.1mg/kg treated group

Group C : SMT extract 1.0mg/kg treated group

Group D : SMT extract 10.0mg/kg treated group

The mean with standard error was obtained from 6 experiments.

\* : Statistically significance compared with control group(\*;P<0.05, \*\*;P<0.01)

**Table 2.** Effects of Pretreatment with L-NNA on the SMT-induced in rCBF and BP in Rats

SMT(mg/kg, i.v)	% Change	
	rCBF	BP
Control	100.00±0.02	100.00±0.08
Group A	95.75±0.05	112.53±0.08
Group B	90.33±0.08	112.40±0.07
Group C	113.49±0.06	109.95±0.06
Group D	127.01±0.11	115.54±0.07

SMT : SosokMyeongTang

Group A : SMT extract 0.01mg/kg treated group

Group B : SMT extract 0.1mg/kg treated group

Group C : SMT extract 1.0mg/kg treated group

Group D : SMT extract 10.0mg/kg treated group

The mean with standard error was obtained from 6 experiments.

\* : Statistically significance compared with control group(\*;P<0.05, \*\*;P<0.01)

는 小續命湯의 作用機轉을 究明하기 위하여 cyclic GMP의 生成酵素인 guanylate cyclase 抑制劑인 methylene blue(10mg/kg, i.v.)을 前處置하고 濃度別(0.001~10.0mg/kg)로 小續命湯 煎湯液을 靜脈內 투여하여 變化하는 局所腦血流量 및 血壓을 觀察하였다 (Table 3).

즉, 局所腦血流量에 있어 methylene blue로 前處置한 對照群의 局所腦血流量을 100%로 換산하였을 때, Group

A, Group B, Group D 는 각각 113(%), 127(%), 147(%로 對照群에 비하여 有意性(P<0.05)이게 증가하였고, Group C도 138(%의 有意性(P<0.01) 있는 증가하였다. 반면 血壓에 있어서는 methylene blue로 前處置한 對照群의 血壓을 100%로 換산하였을 때 小續命湯을 투여한 實驗群들은 對照群과 유사한 血壓의 變化를 나타내었다.

**Table 3.** Effects of SMT on the Regional Cerebral Blood Flow(rCBF) and Mean Arterial Blood Pressure(BP) in Rats

SMT(mg/kg, i.v)	% Change	
	rCBF	BP
Control	100.00±0.08	100.00±0.04
Group A	113.42±0.04*	97.05±0.04
Group B	127.98±0.07*	93.09±0.05
Group C	138.10±0.07**	94.07±0.04
Group D	147.98±0.14*	100.74±0.02

SMT : SosokMyeongTang

Group A : SMT extract 0.01mg/kg treated group

Group B : SMT extract 0.1mg/kg treated group

Group C : SMT extract 1.0mg/kg treated group

Group D : SMT extract 10.0mg/kg treated group

The mean with standard error was obtained from 6 experiments.

\* : Statistically significance compared with control group(\*;P<0.05, \*\*;P<0.01)

**Table 4.** Effects of Pretreatment with Indomethacin on the SMT-induced rCBF and BP in Rats

SMT(mg/kg, i.v)	% Change	
	rCBF	BP
Control	100.00±0.10	100.00±0.05
Group A	94.37±0.02	94.67±0.08
Group B	102.43±0.02	89.13±0.04
Group C	105.48±0.04	89.41±0.03
Group D	106.29±0.04	91.44±0.02

SMT : SosokMyeongTang

Group A : SMT extract 0.01mg/kg treated group

Group B : SMT extract 0.1mg/kg treated group

Group C : SMT extract 1.0mg/kg treated group

Group D : SMT extract 10.0mg/kg treated group

The mean with standard error was obtained from 6 experiments.

\* : Statistically significance compared with control group(\*;P<0.05, \*\*;P<0.01)

#### 4. Indomethacin 前處置 後 小續命湯이 局所腦血流量 및 血壓에 미치는 影響

白鼠의 局所腦血流量 및 血壓에 미치는 小續命湯의 效果를 究明하기 위하여 prostaglandin의 生成酵素인 cyclooxygenase 抑制劑인 indomethacin(3mg/kg, i.v.)을 前處置하고 濃度別(0.001~10.0mg/kg)로 小續命湯 煎湯液을 靜脈內 투여하여 變化하는 局所腦血流量 및 血壓을 LDF를 이용하여 관찰하였다(Table 4).

즉, 局所腦血流量에 있어 indomethacin으로 前處置한 對照群의 局所腦血流量을 100%로 換산하였을 때 實驗群들은 모두 小續命湯을 투여한 정상동물의 局所腦血流量(Table 1)보다 감소하였으며 對照群과도 유사한 結果를 나타내었다.

한편 血壓에 있어서는 indomethacin으로 前處置한 對照群의 血壓을 100%로 換산하였을 때 Group A, Group B, Group C, Group D는 각각 94(%), 89(%), 89(%), 91(%로 對照群보다

減少하는 傾向을 나타내었다. 그러나 Group D에서는 藥물의 濃도가 강해지면서 91(%로 회복되는 傾向을 나타내었지만 여전히 對照群보다도 낮고, 小續命湯을 투여한 정상동물의 血壓보다도 낮았다.

#### IV. 考 察

腦는 生命維持의 中樞로서 圓滑한 腦血流維持를 통해 酸素와 葡萄糖의 營養物質을 얻고 이산화탄소등의 老廢物을 除去함으로써 適當한 機能을 維持할 수 있으며, 代謝가 가장 活潑하여 많은 血液의 供給이 要求되는 實質臟器이다<sup>27</sup>.

腦組織에 虛血性 病變이 發生되면 10-20초내에 腦波에서 腦의 活動이 停止되어 있음을 볼 수 있으며, 30초내에 sodium-potassium pump의 障導로 sodium의 細胞內 流入에 水分이 受動的으로 따라 들어가 3분내에 細胞內 浮腫을 誘發하고 組織의 葡萄糖도 急激히 減少하게 되며, 浮腫으로 인해 周邊組織은 壓迫을 당하므로 腦浮腫 部位와 周邊組織의 血流 障導를 招來한다<sup>4</sup>.

腦血管系 疾患은 그 病理 過程中에서 하나 또는 하나 以上의 腦血管이 關聯되는 모든 疾患을 包含하는 것으로 血管壁의 모든 이상, 血栓 또는 塞栓에 의한 血管閉塞, 血管의 破裂, 血壓降下로 인한 腦循環不全, 血管內徑의 變化, 血管壁 透過性的 變化, 血液 粘度의 增加 또는 기타 血液性狀의 變化등을 意味한다<sup>28</sup>.

血壓은 心臟의 搏動과 收縮力, 末梢血管, 平滑筋의 緊張度, 體液의 量과 造成, 自律神經의 活性 및 renin, angiotensin을 포함한 각종 hormone과 生體內 內因性 活性物質 등에 의해 調節되며, 高血壓은 心臟의 血液 搏出量과 末梢血管

抵抗의 個別的 또는 兩側의 增加로 인해 發生되는 疾患으로 血壓이 正常보다 높은 境遇를 말한다<sup>29</sup>. 이러한 高血壓은 腦血管循環의 障礙로 인한 意識障礙와 半身의 運動麻痺를 惹起시키는 腦卒中의 主要原因으로 알려져 있으며, 金<sup>5</sup>은 中風의 口眼 斜, 精神夢寐, 言語蹇澁 등 症이 西洋醫學에서 高血壓이 主要原因이 되어 發病하는 腦卒中의 症狀과 매우 密接한 關係가 있다고 하였다.

韓醫學에서는 腦血管 疾患에 대하여 運動麻痺나 知覺麻痺를 나타내는 中風의 範疇에서 다루었으며, 《內經》<sup>4</sup>에서는 內虛邪重, 五志過極, 脾氣太過 등 이라 하고, 金·元時代 劉는 “心火暴盛”으로, 李는 “正氣自虛”로, 朱는 “濕熱生痰”으로, 明代 張은 “內傷積損”으로, 清代 葉은 “陰虛陽亢”으로, 王은 “氣虛血瘀”로 설명하였고<sup>30-32</sup>, 近代 中國醫學에서 歷代 原因說을 綜合하여 肝陽上亢, 肝風內動, 熱極生風 등으로 歸納시켰다<sup>33</sup>. 中風의 分類로 病因에 따라 王<sup>4</sup>은 外感風邪에 의한 眞中風과 濕, 痰, 虛 등의 內傷으로 인한 類中風으로 나누었고, 症狀의 輕重에 따라 中血脈, 中臟腑로 나누기도 했다<sup>33</sup>.

中風에 대한 治療는 먼저 應急狀態에서의 方法으로 鍼法, 開法, 取法, 開竅法 및 取吐法이 있으며, 發病原因과 病機등이 多樣하나 대체로 開竅, 化痰, 疏風, 順氣, 活血하는 法등을 利用하였다. 中風은 本虛標實, 上實下虛한 症狀으로 急性期는 急한 것을 살피고 그 標를 治療하고, 恢復期 以後에는 그 本이 虛함을 살피고 扶正을 爲主로 하는 治療로 症狀의 緩和 및 後遺症을 最小化하여 왔다<sup>32</sup>.

한편 小續命湯은 防風, 防己, 杏仁, 肉桂, 黃芩, 白芍藥, 人蔘, 川芎, 麻黃, 甘草, 附子, 大棗, 生薑으로 構成되어 活血祛瘀,

安神寧心, 祛風扶正 시키는 處方으로, 《千金要方》에서 六經 中風의 統劑라 하여 中風의 人事不省, 神氣潰亂, 半身不隨, 筋急拘攣, 口眼 斜, 言語蹇澁 등의 症狀과 剛柔二瘕의 證을 治한다 하였다<sup>34</sup>.

小續命湯의 實驗的 報告로서 李<sup>21</sup>는 高脂血症 및 全腦虛血, 局所腦虛血에, 趙<sup>22</sup>는 中大腦動脈의 閉鎖에 의한 腦損傷에서 그 有效함을 報告한 바 있다.

LDF는 Doppler를 使用하여 laser waves로 組織이나 血管을 通過하는 赤血球 數를 읽은 다음 時間에 따른 그 平均值를 計算하여 電壓으로 나타냄으로써 腦血流量을 測定하는 것<sup>79</sup>으로 이를 利用한 研究가 活潑히 進行되고 있다. Laser를 利用한 實驗的 研究로는 神經刺戟에 의한 무릎 關節의 血流量 變化<sup>10</sup>, 組織 血流量의 變化<sup>11</sup>, 그리고 電氣的 刺戟에 의한 腦髓膜의 血流量 增加 變化<sup>12</sup>, 頭部 損傷 患者의 血壓, 腦壓 및 局所腦血流量 變化<sup>13,14</sup>, 三叉神經 刺戟에 의한 顔面의 血流量 變化<sup>15</sup>, endotoxin으로 誘導된 腦鬱血에 미치는 iNOS와 cyclooxygenase-2의 規則性<sup>16</sup>등이 있었고, 韓藥材를 利用한 研究로는 近來에 이르러 活潑히 進行되고 있는데, 白 藜<sup>17</sup>, 石菖蒲<sup>18</sup>, 蔓荊子<sup>19</sup>등으로 局所腦血流量에 增加에 미치는 影響을 報告한 바 있다.

Methylene blue는 cyclic GMP (cGMP)의 生합성 酵素인 guanylate cyclase의 강력한 억제제로써 cGMP는 유기질산 화합물에 해당되고, 그 作用은 血管 및 平滑筋의 弛緩作用과 NO를 形成하여 guanylate cyclase를 活性化시킴으로써 腦血管을 포함한 動脈이나 靜脈을 모두 擴張시킨다. 반면 Indomethacin은 prostaglandin의 生합성 酵素인 cyclooxygenase의 강력한 抑制 藥物로 prostaglandin과 thromboxane의

生成을 抑制한다. Cyclooxygenase는 cyclooxygenase-1(COX-1)과 cyclooxygenase-2(COX-2) 두가지 종류가 있고, COX-1은 血管 內皮細胞, 胃粘膜 및 콩팥에 存在하면서 胃粘膜 保護作用이나 콩팥 血流을 調節하고, (COX-2)는 cyclooxygenase등과 같은 炎症 媒介物質에 의해 誘導되는 것으로 정상적인 狀態에서는 存在하지 않는다. 그렇기 때문에 cyclooxygenase는 콩팥의 機能에는 별 影響을 주지 않지만 鬱血性 心不全 患者의 경우는 機能을 低下시킨다<sup>35</sup>.

中風 治療의 處方 및 韓藥材의 選擇이 多樣하지만 本 實驗에서는 LDF를 利用하여 中風의 初期症狀과 豫防에 자주 應用되는 小續命湯을 選擇하여 局所腦血流量과 血壓을 測定하므로 小續命湯의 效能 및 藥理 機轉을 알아보고자 本 實驗을 實施하였다.

白鼠의 局所腦血流量 및 血壓에 미치는 影響을 觀察하기 위하여 濃度別(0.001~10.0mg/kg)로 小續命湯 煎湯液을 投與한 結果 局所腦血流量은 對照群에 비하여 投與濃도에 依存하여 有意性(P<0.05)있게 增加하는 傾向을 보이다가 高濃度일 때는 오히려 減少하는 傾向을 나타내었고, 血壓의 경우는 對照群과 類似한 反應을 나타내 血壓의 變化는 보이지 않았다. 이는 小續命湯이 血壓의 變化는 나타내지 않으면서도 腦血流量만을 增加시켜 小續命湯이 腦虛血 疾患 및 中風의 危證에 使用될 수 있음을 示唆해주는 부분이라 思料되는 동시에 小續命湯을 一時에 多量投與한다든지 혹은 長期間 服用하게 되면 오히려 發表之劑로 인하여 正氣의 損傷될 念慮가 있기 때문에 許<sup>36</sup>가 말한 危證인 標證을 除去한 後에는 補氣血하고 淸痰시키는 藥物로 바뀌어야 한다는 部分과

一脈相通하는 部分이라 思料된다.

또한 그 作用機轉을 究明하기 위하여 血管弛緩作用에 關與하는 抑制劑들을 사용한 바, nitric oxide synthase (NOS) 억제제인 L-NNA(NG-nitro-L-arginine, 1mg/kg, i.p.)를 前處置하고 濃度別(0.001~10.0mg/kg)로 小續命湯 煎湯液을 靜脈內 投與한 局所腦血流量은 正常動物에서 增加한 局所腦血流量보다는 減少하는 傾向을 나타내었으나 多量을 投與한 경우는 增加하였다. 또한 血壓의 變化는 藥物의 濃도에 依存하여 增加하는 傾向을 나타내었다. 이는 局所腦血流量 및 血壓에 미치는 小續命湯의 效果가 어느정도 NOS의 生成에 關與하는 것으로 認定되지만 過量의 投與는 正常狀態內에서의 小續命湯 效果와 類似하기 때문에 主意해야 할 것으로 思料된다. cGMP의 生成酵素인 guanylate cyclase 抑制劑인 methylene blue(10mg/kg, i.v.)를 前處置하였을 때는 血壓의 變化는 없었지만 局所腦血流量은 增加하여 小續命湯이 cGMP의 生成酵素인 guanylate cyclase로 인해 나타나는 血管弛緩作用과는 직접적인 關聯이 없는 것으로 思料되고, prostaglandin의 生成酵素인 cyclooxygenase 抑制劑인 indomethacin(3mg/kg, i.v.)을 前處置한 結果는 局所腦血流量은 抑制되었지만 血壓도 低下되어 cyclooxygenase와 小續命湯이 藥物의 作用上 相衝되는 또 다른 機轉이 있을 것이라 思料되기 때문에 이에 대한 研究는 앞으로 進行을 해야 될 것으로 보인다.

以上과 같은 實驗結果 小續命湯은 中風의 初期에 주로 使用해야만 될 것으로 보이며, 그 作用機轉은 앞으로 研究를 계속 進行해야할 部分이라 여겨지지만 NOS와도 直接的인 相關성이 있는

것으로 思料된다.

## V. 結 論

小續命湯이 白鼠의 局所腦血流量과 血壓 및 血管收縮力에 미치는 影響과 그 機轉을 糾明하고자 L-NNA, 血管弛緩 抑制劑인 methylene blue과 indomethacin을 前處置한 후 腦血流量과 血壓에 대해 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 小續命湯은 局所腦血流量을 濃도에 依存하여 有意性있게 增加시켰다.
2. 小續命湯은 血壓의 變化를 나타내지 않았다.
3. 小續命湯은 L-NNA의 前處置로 減少된 局所腦血流量을 濃도에 따라 增加시켰다.
4. L-NNA는 血壓을 對照群보다도 增加시켰다.
5. 小續命湯은 Methylene blue의 前處置로 減少된 局所腦血流量을 增加시켰다.
6. Methylene blue는 血壓의 變化를 나타내지 않았다.
7. 小續命湯은 Indomethacin의 前處置로 減少된 局所腦血流量을 增加시키지 못하였다.
8. Indomethacin은 血壓을 減少시켰다.

以上과 같은 結果로 小續命湯은 腦虛血疾患 및 中風의 初期에 주로 使用될 수 있는 동시에 그 作用機轉은 NOS와도 直接的인 相關성이 있는 것으로 思料된다.

## VI. 參考文獻

1. 孫思邈, 備急千金要方, 서울 : 大星出版社, 1984, p.155
2. 許浚, 東醫寶鑑國譯, 서울 : 南山堂, 1998, p. 521.

3. 李文鎬, 金鍾暉, 許仁穆, 內科學(下), 서울 : 學林社, 1986 pp.1825~1873.
4. 全國韓醫科大學心系內科學教室 編, 東醫心系內科學, 서울 : 書苑堂, 1995, pp.89~91, p.94, 350
5. 金永錫, 中風의 病因病理에 관한 文獻의 考察, 慶熙大學校 碩士學位論, 1980
6. 이중달, 그림으로 설명한 병리학, 서울 : 고려의학, 1990, pp.740~743
7. Bonner R.F., Nossal R., Principles of laser-Doppler flowmetry. In: Laser-Doppler blood flowmetry. Shepherd AP, berg PA, eds. Boston: Kluwer Academic, 1990, pp. 17~45.
8. Nilsson G.E. Perimed's LDV flowmeter. In: Laser-Doppler blood flowmetry. 1990, pp. 57~72.
9. Shepherd A.P., History of laser-Doppler blood flowmeter. In: Laser-Doppler blood flowmetry. Shepherd AP, berg PA, eds. Boston: Kluwer Academic, 1990, pp. 1~16.
10. Khoshbaten A. and Ferrell W.R., Alteration in cat knee joint blood flow induced by electrical stimulation afferents and efferents. Journal of Physiology, 430 : 1990, pp.77~80
11. Vongsavan N. and Matthews B., Some aspect of the use of Laser-Doppler flow meters for recording tissue blood flow. Experimental Physiology, 78 : 1993, pp.1~14.
12. Meiko Kurosawa, Karl Messlinger, Matthias Pawlak and Robert F.Schmidt, Increase of meningeal blood flow after electrical stimulation of rat dura mater encephali: mediation by calcitonin gene-related peptide. British Journal of Pharmacology, 114 : 1995, pp.1397~1402.
13. Bolognese P., Miller J.I., Heger I.M. and Milhorat T.H., Laser-Doppler flowmetry in neurosurgery. Journal Neurosurgical Anesthesiology, 5(3) : 1993, pp.151~158.
14. Kirkpatrick P.J., Smielewski P., Czosnyka M., Pickard J.D., Continuous monitoring of cortical perfusion by laser Doppler flowmetry in ventilated patients with head injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 57 : 1994, pp.1382~1388.
15. Jane E.K., David T.B., Helen E.C. and

- Brain S.D., Trigeminal ganglion stimulation increases facial skin blood flow in the rat: a major roal for calcitonin gean-related peptide. *Brain Research*, 669 : 1994, pp.93~99.
16. Okamoto H., Ito O., Roman R.J., Hudetz A.G., Role of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in endotoxin-induced cerebral hyperemia, *Stroke*, 29 : 6, 1998, pp. 1209~ 18.
  17. 康城溶. 白疾藜가 血管, 血壓, 局所腦血流量 및 腦軟膜動脈에 미치는 影響, 圓光大學校 大學院, 1998.
  18. 權錫用. 石菖蒲가 血壓 및 局所腦血流量에 미치는 影響, 東新大學校 大學院, 1999.
  19. 趙卿化. 蔓荊子가 血壓 및 局所腦血流量에 미치는 影響, 東新大學校 大學院, 1999.
  20. 申榮日外 5人. 數種 韓藥材가 血壓 및 局所腦血流量에 미치는 影響, 東醫病理學會誌, 第 13卷, 第 2號, 1999. 8.
  21. 李敬愛. 小續命湯이 高脂血症, 全腦虛血, 局所腦虛血, PC-12細胞毒性 및 NO production에 미치는 影響, 東國大學校 博士學位論文, 1998
  22. 趙榮哲. 小續命湯이 中腦動脈 閉鎖에 의한 虛血性 腦損傷에 미치는 影響, 慶熙大學校 博士學位論文, 1999
  23. 裴元植. 證脈·方藥合編, 서울 : 南山堂, 1996, p.119.
  24. Bederson J.B., et al : Rat middle c, erebral artery occlusion Evaluation of the model and development of a neurologic examination. *Stoke* 17: 1986, pp. 472~476
  25. Chen S.T., Hsu C.Y., Hogan E.L., Maricque H., Balentine J.D. , A model of focal ischemic stoke in the rat : reproducible extension cortical infarction. *Stoke* 17 : 1986, pp.738~ 743.
  26. Snedecor G.H., and Cocharn W.G., *Statiastical Methods*, 6th ed. Amos. Iowastate Univ., 1967
  27. 김기석. 腦, 서울 : 성원사, 1989, pp. 49 ~50.
  28. 大韓神經外科學會, 神經外科學, 서울 : 진수출판사, 1988, pp. 303~305.
  29. 서울대학교 의과대학 내과학교실편, 內科學, 서울 : 군자출판사, 1996, pp.146~ 158
  30. 戴錦成. 中醫雜病論治, 福建 : 福建科學技術出版社, 1995, pp.264~273.
  31. 柯雪帆. 中醫辨證學, 上海 : 上海中醫學院出版社, 1987, pp.176~179.
  32. 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, 大韓韓醫學會誌, 16(1) , 1995, pp.96~ 117.
  33. 董黎明. 實用中醫內科學, 上海 : 上海科學技術出版社, 1986, pp.414~424
  34. 汪昂. 醫方集解, 서울 : 大星出版社, 1992, p.288.
  35. 金경환 역음 , 이우주의 약리학 강의, 서울 : 의학문화사, 제 4판, 1998, p. 322, 355, 391, 397, 728, pp. 345~346, 432 ~442.
  36. 許浚. 東醫寶鑑, 서울 : 南山堂, 1983. p. 361.