

원저

瘧門(GV15)의 紅花藥針이 白鼠의 腦血流力學 變動에 미치는 影響

안영선 · 위통순 · 조명래 · 채우석 · 윤여충

동신대학교 한의과대학 침구학교실

Abstract

Effects of Aqua-Acupuncture of Carthami Flos(GV15) on the Changes of Cerebral Hemodynamics in Rats

Ahn Young-sun, Wei Tung-shuen, Cho Myung-rae,
Chae Woo-seok and Yun Yeo-choong

Department of Acupuncture & Moxibustion,
College of Oriental Medicine
Dong-Shin University

Objective : Carthami Flos has been used as a herb to promote blood circulation to remove blood stasis in oriental medicine for many centuries, and Amun(GV15) has been used as a meridian point to treat apoplexy etc. To investigate treatment of cerebral vascular disease(CVA) by promoting blood circulation and removing blood stasis(活血化癆法), we observed the experimental effects and mechanism of aqua-acupuncture of Carthami Flos(ACF) injected into GV15 on cerebral hemodynamics and cardiovascular system of rats.

Method : Aqua-acupuncture of Carthami Flos(ACF) was injected into GV15, and then we investigated experimental effects and mechanism of ACF on the cerebral hemodynamics[regional cerebral blood flow(rCBF), pial arterial diameter(PAD), meal arterial blood pressure(MABP)] and cardiovascular system[cardiac muscle

- 접수 : 2002년 9월 1일 · 수정 : 9월 9일 · 채택 : 2002년 9월 14일
· 교신저자 : 윤여충, 동신대학교부속순천한방병원 원장 및 침구학교수
Tel. 061-29-7133,7200 E-mail : tiger-tung@hanmail.net

contractile force(CMF), heart rate(HR)] by pretreatment with methylene blue(MTB) and indomethacin(IDN). The changes in rCBF, MABP, CMF and HR were tested by Laser Doppler Flowmetry(LDF), and the changes in PAD was determined by video microscopy methods and video analyzer.

Results :The results were as follows in normal rats ; The changes of rCBF and PAD were significantly increased by ACF(120 μ l/kg) in a injected time-dependent manner, but MABP was not changed by ACF. The changes of cardiovascular system were increased by ACF in a injected time-dependent manner. And pretreatment with MTB was significantly inhibited ACF induced increase of rCBF and PAD, and was decreased ACF induced increase of HR. And pretreatment with IDN was increased ACF induced MABP and CMF.

And the results were as follows in cerebral ischemic rats ; The changes of rCBF was increased stabilizly by treatment with ACF(120 μ l/kg) in during the period of cerebral reperfusion, but pretreatment with MTB was increased ACF induced increase of rCBF during the period of cerebral reperfusion.

The results were as follows in normal rats ; The changes of rCBF and PAD were significantly increased by ACF(120 μ l/kg) in a injected time-dependent manner, but MABP was not changed by ACF. The changes of cardiovascular system were increased by ACF in a injected time-dependent manner. And pretreatment with MTB was significantly inhibited ACF induced increase of rCBF and PAD, and was decreased ACF induced increase of HR. And pretreatment with IDN was increased ACF induced MABP and CMF.

And the results were as follows in cerebral ischemic rats ; The changes of rCBF was increased stabilizly by treatment with ACF(120 μ l/kg) in during the period of cerebral reperfusion, but pretreatment with MTB was increased ACF induced increase of rCBF during the period of cerebral reperfusion

Conclusions : In conclusion, ACF causes a diverse response of rCBF, PAD and HR, and action of ACF is mediated by cyclic GMP. I suggested that ACF has an anti-ischemic effect through the improvement of crebral hemodynamics in a transient cerebral ischemia.

Key words : auqa-acupunture of Carthami Flos(ACF), Amun(GV15), methylene blue(MTB) indomethacin (IDN), regional cerebral blood flow(rCBF), pial arterial diameter(PAD), meal arterial blood pressure(MABP)

I. 緒 論

노령인구의 증가와 식생활 등의 변화로 과거에 비해 고혈압, 당뇨병, 고지혈증 등의 성인병 발병율이 증가되고 있고, 이러한 성인병은 심혈관계 및 허혈성 뇌혈관 질환들을 초래하기도 한다¹⁾.

중풍은 운동마비와 지각마비 등을 수반하는 뇌혈

관질환으로 主火說²⁾, 主氣說³⁾, 濕痰說⁴⁾ 등의 원인설이 있으나, 清代 王清任 이후에는 瘀血이 중풍의 중요한 원인 중 하나라고 인식하였다⁵⁾. 치료법으로는 應急상황에서 捏法, 針法(三稜針), 開噤法, 取嚏法 및 吐法 등이 사용되었고, 발생 원인과 기전에 따라 回陽救陰·清肝熄風·豁痰開竅·活血化瘀 등의 治法들이 사용되었다⁵⁻⁷⁾. 癱門은 督脈經의 經穴로 通經絡·利氣關·開神竅·清神志하여 中風頭痛·癱瘓·暴瘖不得言·舌強不語·後頭痛·舌緩不能言 등을 치료한다⁸⁾.

그러나 이러한 다양한 효능이 있음에도 불구하고 痲門에 대한 연구는 鹿茸藥針을 이용해 頭痛을 치료하였다는 보고⁹⁾와 痲門이 혈압상승보다는 뇌혈관직경에 관여함으로써 국소뇌혈류를 증가시켰다는 저자의 보고¹⁰⁾이외는 아직까지 접하지 못하였다.

紅花는 活血通經·散瘀止痛하는 약물로 고지혈증 및 죽상동맥경화증에 미치는 형태학적 및 혈청학적 변화¹¹⁻¹³⁾에 대한 보고와 항혈전 효과¹⁴⁻¹⁶⁾ 등에 대한 보고가 있으며, 특히 Wang 등¹⁷⁾은 관상동맥폐색에 의한 심근허혈에 미치는 효과를 보고하였다.

이에 저자는 活血化瘀의 효능이 있는 紅花를 약침액으로 만든 후 痲門에 주입하여 정상동물에 미치는 뇌혈류역학 및 심혈관계에 미치는 영향과 그 작용기전을 살펴보고, 또한 뇌허혈 병태모형을 유발시켜 홍화약침이 痲門에서 뇌허혈 동물의 국소뇌혈류량 개선효과 및 그 작용기전을 관찰한 결과 유의성을 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 實驗材料 및 方法

1. 재료

1) 동물

동물은 체중 300g 내외의 웅성 Sprague-Dawley (SD)계 흰쥐를 항온항습 장치가 부착된 사육장에서 고품사료(삼양주식회사, Korea)와 물을 충분히 공급하면서 2주일 이상 실험실 환경에 적응시킨 후 사용하였다.

2) 약침액 제조

실험에 사용한 紅花(*Carthami Flos*)¹⁸⁾藥針液은 수증기증류냉각식법¹⁹⁾에 준하였으며, 紅花 200g을 다음과 같은 방법<Fig. 1>으로 실시하여 800ml를 대한약침학회 연구실내 무균실에서 제조하였다.

3) 약침액 주입기

주입기로는 Microsyringe(Microliter #805, HAMILTON CO., U.S.A.)를 이용하였다.

4) 혈위

인체의 아문⁸⁾에 상응하는 제1·2 頸椎棘突間의 凹陷處, 즉 후두관절용기(Occipital condyle)하를 취하였다.

2. 방법

1) 국소뇌혈류량 측정²⁰⁾

동물을 stereotactic frame에 고정시키고 정중선을 따라 두피를 절개하여 두정골을 노출시킨 후 bregma의 4~6mm 측방, -2~1mm 전방에 직경 5~

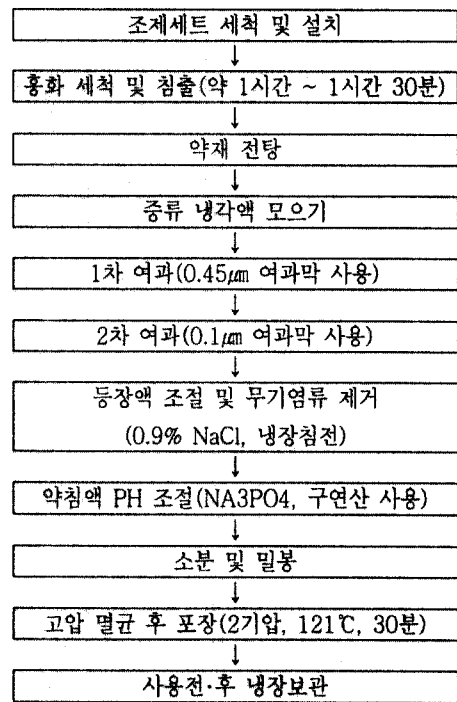


Fig. 1. Procedure for manufacturing aqua-acupuncture of Cathami Flos (ACF)

6mm의 craniotomy를 시행하였다. 이때 두개골의 두께를 최대한 얇게 남겨 경막의 출혈을 방지토록 하였다. Laser doppler flowmetry(Transonic Instrument, U.S.A. LDF)용 needle probe(직경 0.8mm)를 대뇌(두정엽) 피질 표면에 수직이 되도록 stereotactic micromanipulator를 사용하여 뇌연막동맥에 조심스럽게 근접시켰다. 일정 시간 동안 안정시킨 후 실험 protocol에 따라 투여농도별(3 μ l/kg~150 μ l/kg)로 30분간 국소뇌혈류량(regional cerebral blood flow, rCBF)을 측정할 다음 적정 투여량(120 μ l/kg)을 정하였다. 그 후 실험 protocol에 따라 ACF 투여 후 150분 동안 변동되는 rCBF를 관찰하였다.

2) 뇌연막동맥 직경 측정^{21~22)}

동물의 두정골에 폐쇄두개창을 설치하고 뇌연막동맥(안정시의 직경 약 35~45 μ m)의 직경(Pial arterial diameter, PAD) 변동을 폐쇄두개창을 통한 video-microscopy 방법과 width analyzer(Model C3161, Hamamatsu Photonics, Japan)를 사용하여 적정량의 ACF를 투여한 후 150분 동안 계속 측정하면서 TV monitor에 나타나는 혈관 영상을 video cassette recorder(S-VHS, Mitsubishi)에 녹화 보존해 두었다가 필요시마다 재생 확인하였다.

3) 평균혈압, 심근수축력, 심박동수 측정²⁰⁾

동물을 urethane(750mg/kg, i.p.)으로 마취시키고 체온을 37~38 $^{\circ}$ C로 유지할 수 있도록 heat pad 위에 앙와위로 고정시켰다. 전신 혈압 변동(mean arterial blood pressure, MABP)을 관찰하기 위하여 동물의 대퇴동맥에 삽입된 polyethylene tube에 연결된 pressure transducer(Grass, U.S.A.)를 통하여 MacLab과 Macintosh computer로 구성된 data acquisition system에 각각의 투여농도별(3 μ l/kg~150 μ l/kg)로 30분간 기록한 후 적정 투여량(120 μ l

/kg)을 정하였다. 그 후 실험 protocol에 따라 ACF 투여후 150분 동안 변동되는 MABP, 심근수축력(cardiac muscle contractile force, CMF), 심박동수(heart rate, HR)를 관찰하였다.

4) 뇌혈류역학 및 심혈관계에 미치는 ACF의 작용기전

ACF가 뇌혈류역학 및 심혈관계에 미치는 작용기전을 확인하고자 3',5'-cyclic guanosine monophosphate(cGMP)의 생성효소인 guanylate cyclase의 억제제인 methylene blue(10mg/kg, i.v., MTB)^{23~24)}와 prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase의 억제제인 indomethacin(3mg/kg, i.v., IDN)^{24~25)}을 전처치한 후 ACF를 정맥내 투여하여 변화되는 뇌혈류역학 및 심혈관계 변동을 관찰하였다.

5) 뇌허혈 병태모델 유발²⁶⁾

뇌허혈의 병태모델로서는 널리 사용하는 중대뇌동맥(middle cerebral artery, MCA) 폐쇄법을 이용하였다. 병태모델은 Longa 등의 방법에 따라 동물의 총경동맥과 외경동맥을 결찰하고 내·외경동맥의 분지점으로부터 내경동맥내로 외경동맥을 통하여 3-0 단선조 나일론 봉합사를 삽입함으로써 MCA의 기저부를 폐쇄하였다. 2시간 후 내경동맥내에 삽입되어 있는 단선조 나일론 봉합사를 MCA 기저부로부터 제거해 줌으로써 혈액을 재관류시켰다.

6) 뇌허혈 병태모델의 뇌혈류량에 미치는 ACF의 영향 및 작용기전²⁰⁾

5)와 같이 병태모델을 유발시킨 후 1)과 같이 국소뇌혈류량을 측정하였다. ACF의 투여농도는 120 μ l/kg이고, 관찰은 재관류 후 4시간 동안 이루어졌다. 또한 뇌허혈 동물의 뇌혈류에 미치는 ACF의 작용기전을 알아보기 위하여 MTB^{24,23)}와 IDN^{24~25)}을 전처치한 후 4)와 같이 관찰하였다.

3. 통계처리

정상동물의 통계처리는 Student's paired and/or unpaired t-test에 의하였으며, 허혈성 동물의 통계처리는 two-way ANOVA에 의하였다. 유의성의 인정은 p-value 값이 0.05 이하인 경우에만 인정하였다.

III. 實驗成績

1. ACF 투여에 따른 국소뇌혈류량 및 평균혈압의 변화

정상동물의 뇌혈관에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 ACF를 농도별(3~150 μ l/kg)로 투여한 후 변동되는 rCBF 및 MABP를 관찰하였다(Fig. 2).

정상상태의 rCBF를 100.00 \pm 0.05(%)라 하였을 때 ACF 3 μ l/kg과 15 μ l/kg 투여시의 rCBF는 110.11 \pm 0.06(%) , 111.51 \pm 0.06(%)로 증가되었지만 유의성은 인정되지 않았다. 그러나 투여 농도를 증가시켜 30 μ l/kg을 투여하였을 때는 rCBF가 125.93 \pm 0.08(%)로 ACF를 투여하지 않은 상태보다 유의성(P<0.05)있게 증가되었고, 60 μ l/kg, 90 μ l/kg과 120 μ l/kg을 투여하였을 때의 rCBF는 각각 131.18 \pm 0.06(%) , 145.59 \pm 0.07(%) , 157.38 \pm 0.06(%)로 유의성(P<0.01)있게 증가되었다. 그러나

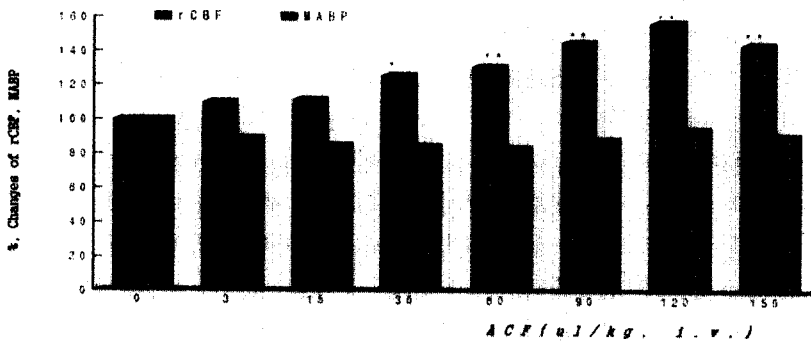


Fig. 2. Changes of ACF on the rCBF and MABP by injected dosage in normal rats.

ACF : aqua-acupuncture of Carthami Flos

0 : ACF non injected and measuring-group for 30 min.

3 : After ACF 3 μ l/kg injected, measuring-group for 30 min.

15 : After ACF 15 μ l/kg injected, measuring-group for 30 min.

30 : After ACF 30 μ l/kg injected, measuring-group for 30 min.

60 : After ACF 60 μ l/kg injected, measuring-group for 30 min.

90 : After ACF 90 μ l/kg injected, measuring-group for 30 min.

120 : After ACF 120 μ l/kg injected, measuring-group for 30 min.

150 : After ACF 150 μ l/kg injected, measuring-group for 30 min.

rCBF ; regional cerebral blood flow.

MABP ; mean arterial blood pressure.

* : Statistically significance compared with ACF non-injected group(* ; P<0.05,

** ; P<0.01).

ACF 150 μ l/kg를 투여하였을 때는 rCBF가 144.46 \pm 0.07(%)로 ACF 120 μ l/kg을 투여하였을 때보다는 감소되었지만 ACF를 투여하지 않은 상태보다는 유의성(P<0.01) 있게 증가되었다.

한편, 정상상태의 MABP를 100.00 \pm 0.08(%)라 하였을 때 ACF 3 μ l/kg, 15 μ l/kg, 30 μ l/kg, 60 μ l/kg 투여시의 MABP는 투여 농도에 반비례하여 각각 89.48 \pm 0.08(%), 85.37 \pm 0.07(%), 84.63 \pm 0.08(%), 84.15 \pm 0.08(%)로 감소되었으나 ACF 90 μ l/kg과 120 μ l/kg을 투여하였을 때의 MABP는 88.88 \pm 0.07(%)과 95.09 \pm 0.07(%)로 증가되었고, ACF 150 μ l/kg 투여시의 MABP는 91.74 \pm 0.07(%)로 감소되었다. 각 ACF 투여군은 정상상태의 MABP 보다 감소되었으나 유의성은 인정되지 않았다.

2. ACF(120 μ l/kg) 투여시간에 따른 국소뇌혈류량 및 뇌연막동맥 직경 변화

정상동물의 뇌혈관에 미치는 ACF의 영향을 관찰하기 위하여 ACF(120 μ l/kg)를 투여한 후 150분 동안 변동되는 rCBF 및 PAD를 관찰하였다(Fig. 3).

정상동물의 rCBF를 100.00 \pm 0.02(%)라 하였을 때 ACF를 투여한지 30분 후에는 102.84 \pm 0.02(%) , 투여 60분 후에는 117.64 \pm 0.03(%)로 증가되었지만 유의성은 인정되지 않았다.

그러나 투여 90분, 120분 및 150분 후의 rCBF는 각각 127.84 \pm 0.03(%) , 146.02 \pm 0.03(%) , 153.21 \pm 0.03(%)로 증가되어 ACF를 투여하지 않았을 때보다 유의성(P<0.05)있게 증가되었다.

한편, 정상동물의 뇌연막동맥의 기저직경 31.82

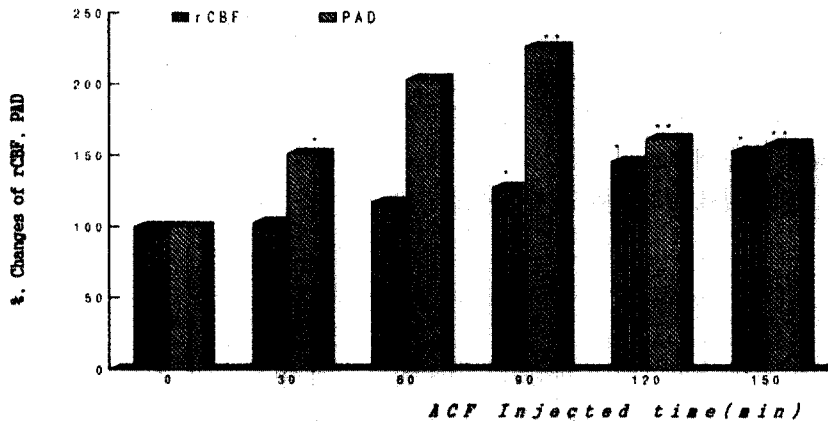


Fig. 3. Changes of ACF(120 μ l/kg) on the rCBF and PAD by injected time in normal rats.

0 : ACF non injected and measuring-group for 30 min.

30 : After ACF 120 μ l/kg injected, measuring-group for 30 min.

60 : After ACF 120 μ l/kg injected, measuring-group for 60 min.

90 : After ACF 120 μ l/kg injected, measuring-group for 90 min.

120 : After ACF 120 μ l/kg injected, measuring-group for 120 min.

150 : After ACF 120 μ l/kg injected, measuring-group for 150 min.

rCBF ; regional cerebral blood flow.

PAD ; pial arterial diameter.

* : Statistically significance compared with ACF non-injected group(* ; P<0.05,

** ; P<0.01).

±2.87(μm)를 100.00±0.00(%)라 하였을 때 ACF를 투여한지 30분 후의 PAD는 151.36±14.7(%) , 투여 60분 후에는 203.30±8.18(%) , 90분 후에는 226.43±21.83(%)로 확장되다가 투여 120분, 150분 후에는 각각 162.10±12.19(%) , 157.90±14.44(%)로 감소되었다. 그러나 투여 30분 후와 90분 후에서 유의성(P<0.05, P<0.01)이 인정되었다.

3. ACF(120μl/kg) 투여시간에 따른 평균혈압, 심근수축력 및 심박동수의 변화

정상동물의 심혈관계에 미치는 ACF의 영향을 관찰하기 위하여 ACF(120μl/kg)를 투여한 후 150분 동안 변동되는 MABP, CMF 및 HR을 관찰하였다 <Fig. 4>.

정상동물의 MABP를 100.00±0.39(%)라 하였을 때 ACF를 투여한 지 30분, 60분, 90분, 120분, 150분 후의 MABP는 각각 100.85±0.40(%) , 102.13±0.56(%) , 101.66±0.79(%) , 100.75±0.50(%) , 101.99±0.33(%)로 나타나 ACF를 투여하기 전 상태에 비해 변화가 없었다.

정상동물의 CMF를 100.00±0.06(%)라 하였을

때 ACF를 투여한 지 30분 후의 CMF는 97.36±0.07(%)로 감소되는 경향을 보였지만 투여 60분 후에는 99.00±0.07(%) , 90분 후에는 100.44±0.02(%) , 120분 후에는 100.98±0.05(%)로 투여하기 전 상태와 비슷하였고, 투여 150분 후에는 105.78±0.07(%)로 약간 증가되는 경향을 보였다.

한편, 정상상태의 HR을 100.00±0.18(%)라 하였을 때 ACF를 투여한 지 30분 후에는 106.59±0.15(%) , 60분 후에는 106.59±0.15(%) , 90분 후에는 111.44±0.12(%) , 120분 후에는 112.41±0.09(%) , 150분 후에는 114.28±0.12(%)로 투여시간에 비례하여 증가되는 경향을 나타내었다. 그러나 MABP, CMF 및 HR 모두 유의성은 인정되지 않았다.

4. ACF(120μl/kg)로 변동된 국소뇌혈류량의 작용기전

정상동물의 rCBF에 미친 ACF의 작용기전을 알아보기 위하여 cGMP의 생성효소인 guanylate cyclase의 억제제 MTB와 prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase의 억제제 IDN을 전처치한

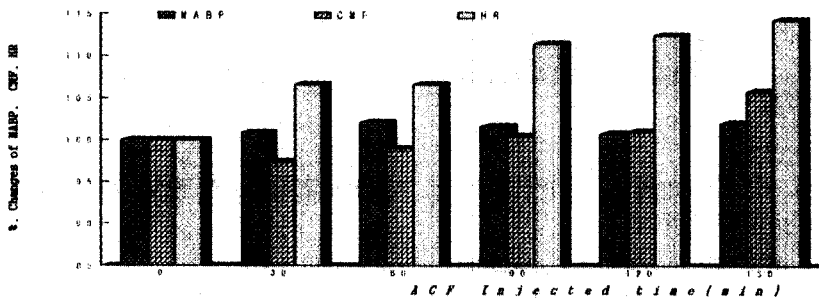


Fig. 4. Changes of ACF(120μl/kg) on the MABP, CMF and HR by injected time in normal rats.

MABP ; mean arterial blood pressure.
 CMF ; cardiac muscle contractile force.
 HR ; heart rate.
 Other legends are the same as Fig. 3.

다음 ACF(120 μ l/kg)를 투여한 후 150분 동안 변동되는 rCBF를 관찰하였다(Fig. 5).

ACF를 투여한 후 유의성 있게 증가된 rCBF를 대조군으로 하고, MTB를 전처치하였을 때의 rCBF를 100.00 \pm 0.02(%)라 하였을 때 MTB를 전처치한 후 ACF를 투여한 30분, 60분 후에는 82.80 \pm 0.07(%), 87.10 \pm 0.05(%)로 대조군에 비해 유의성(P<0.05) 있게 감소되었고, 투여 90분 후부터는 투여시간이 경과될수록 각각 96.58 \pm 0.05(%), 99.63 \pm 0.06(%), 105.86 \pm 0.04(%)로 증가되었으나 대조군보다는 감소된 경향을 나타내었다.

한편, IDN을 전처치하였을 때의 rCBF를 100.00 \pm 0.05(%)라 하였을 때, IDN을 전처치한 후 ACF를 투여한지 30분, 60분, 90분, 120분, 150분 후

의 rCBF는 각각 101.90 \pm 0.14(%), 119.99 \pm 0.14(%), 148.34 \pm 0.14(%), 168.90 \pm 0.12(%), 171.02 \pm 0.04(%)로 대조군보다 증가되었다.

5. ACF(120 μ l/kg)로 변동된 뇌연막동맥 직경의 작용기전

정상동물의 PDA에 미친 ACF의 작용기전을 알아보기 위하여 cGMP의 생성효소인 guanylate cyclase의 억제제 MTB와 prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase의 억제제 IDN을 전처치한 다음 ACF(120 μ l/kg)를 투여한 후 150분 동안 변동되는 PAD를 관찰하였다(Fig. 6).

ACF를 투여한 후 90분까지는 확장되다가 120분 후부터는 안정되었던 PAD를 대조군으로 하고, MT

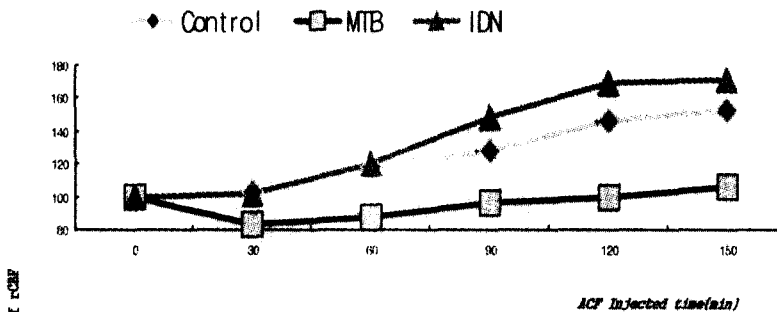


Fig. 5. Effects of pretreatment with MTB and IDN on the ACF(120 μ l/kg)-induced rCBF in normal rats.

Control ; ACF(120 μ l/kg) treated group.

MTB ; After methylene blue(10mg/kg, i.v.) pretreated, ACF(120 μ l/kg) treated group.

IDN After indomethacin(3mg/kg, i.v.) pretreated, ACF(120 μ l/kg) treated group.

0 : ACF non injected and measuring group for 30 min.

30 : After ACF 120 μ l/kg injected, measuring-group for 30 min.

60 : After ACF 120 μ l/kg injected, measuring-group for 60 min.

90 : After ACF 120 μ l/kg injected, measuring-group for 90 min.

120 : After ACF 120 μ l/kg injected, measuring-group for 120 min.

150 : After ACF 120 μ l/kg injected, measuring-group for 150 min.

* : Statistically significance compared with control group(* ; P<0.05).

+ : Statistically significance compared with ACF non-injected group(+ ; P<0.05, ++ ; P<0.01).

B를 전처치하였을 때의 PAD를 $100.00 \pm 0.00(\%)$ 라 하였을 때, MTB를 전처치한 후 ACF를 투여한 지 30분 후부터 120분 후까지 각각 $100.91 \pm 1.84(\%)$, $101.33 \pm 1.55(\%)$, $137.10 \pm 9.48(\%)$, $155.79 \pm 8.02(\%)$ 로 나타나 ACF만을 투여하였을 때보다 유의성(30분 ; $P < 0.05$, 90분 ; $P < 0.01$) 있게 수축되었다. 그러나 ACF 투여 150분 후에는 PAD가 $189.34 \pm 13.91(\%)$ 로 나타나 PAD를 오히려 더욱 확장시켰다.

한편, IDN을 전처치하였을 때의 PAD를 $100.00 \pm 0.00(\%)$ 라 하였을 때 IDN을 전처치한 다음 ACF를 투여한 30분 후부터 90분까지 112.54 ± 2.08 나타나 ACF만을 투여하였을 때보다 PAD를 유의성(30분 ; $P < 0.05$, 60분 ; $P < 0.01$) 있게 수축시켰다. 그러나 ACF 투여 120분 후와 150분 후에는 ($\%$), $153.59 \pm 10.93(\%)$, $190.36 \pm 15.50(\%)$ 로

각각 $177.19 \pm 26.07(\%)$, $185.96 \pm 26.13(\%)$ 로 나타나 PAD가 더욱 확장되었다.

6. ACF($120 \mu\text{l}/\text{kg}$)로 변동된 평균혈압의 작용기전

정상동물의 MABP에 미친 ACF의 작용기전을 알아보기 위하여 cGMP의 생성효소인 guanylate cyclase의 억제제 MTB와 prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase의 억제제 IDN을 전 처치한 다음 ACF($120 \mu\text{l}/\text{kg}$)를 투여한 후 150분 동안 변동되는 MABP를 관찰하였다(Fig. 7).

ACF를 투여하기 전과 같이 변동이 없었던 MABP를 대조군으로 하고, MTB를 전처치하였을 때의 MABP를 $100.00 \pm 0.05(\%)$ 라 하였을 때, MTB를 전 처치한 다음 ACF를 투여한지 30분 후에 $96.06 \pm 0.04(\%)$, 60분 후에 94.95 ± 0.05 로 ACF

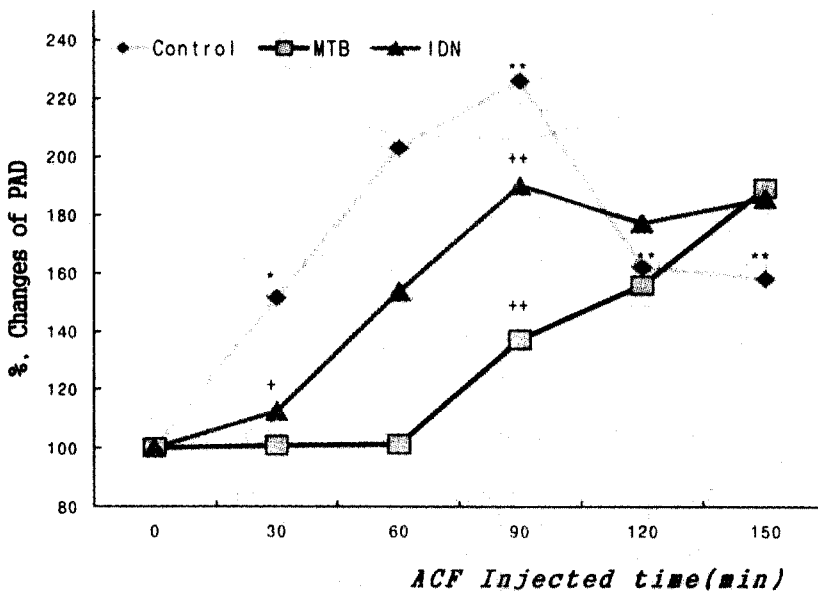


Fig. 6. Effects of pretreatment with MTB and IDN on the ACF($120 \mu\text{l}/\text{kg}$)-induced PAD in normal rats.

Other legends are the same as Fig. 5.

를 투여하기 전보다 감소되었음은 물론 대조군과 같은 변동 경향을 나타내었다. 그러나 투여시간이 경과될수록 MABP는 각각 95.34 ± 0.05 (%), 95.05 ± 0.05 (%), 96.52 ± 0.04 (%)로 증가되었으나 대조군보다는 감소되었다.

한편, IDN을 전처치하였을 때의 MABP를 100.00 ± 0.06 (%)라 하였을 때, IDN을 전처치한 다음 ACF를 투여한 후의 MABP는 각각 101.07 ± 0.03 (%), 99.85 ± 0.02 (%), 101.87 ± 0.03 (%), 101.92 ± 0.03 (%), 99.53 ± 0.03 (%)로 ACF를 투여하기 전과 유사한 결과를 나타내었으나 유의성은 인정되지 않았다

7. ACF($120 \mu\text{l/kg}$)로 변동된 심근수축력의 작용기전

정상동물의 CMF에 미친 ACF의 작용기전을 알아보기 위하여 cGMP의 생성 효소인 guanylate

cyclase의 억제제 MTB와 prostaglandin의 생성 효소인 cyclooxygenase의 억제제 IDN을 전처치한 다음 ACF($120 \mu\text{l/kg}$)를 투여한 후 150분 동안 변동되는 CMF를 관찰하였다(Fig. 8).

ACF를 투여한 30분 후에 감소되었다가 60분 후부터 투여시간이 경과될수록 증가되기 시작하고, ACF를 투여한 150분 후에는 ACF를 투여하기 전보다 약간 증가한 CMF의 변동을 대조군으로 하였다. 또한 MTB를 전처치하였을 때의 CMF를 100.00 ± 0.10 (%)라 하였을 때, ACF를 투여한 후의 CMF는 투여시간이 경과될수록 CMF는 각각 110.90 ± 0.12 (%), 115.75 ± 0.12 (%), 123.51 ± 0.12 (%), 125.26 ± 0.09 (%), 125.24 ± 0.08 (%)로 대조군보다도 오히려 증가되었다.

한편, IDN을 전처치하였을 때의 CMF를 100.00 ± 0.13 (%)라 하였을 때, ACF 투여 후 시간이 경과될수록 각각 100.85 ± 0.08 (%), 104.19 ± 0.12 (%)

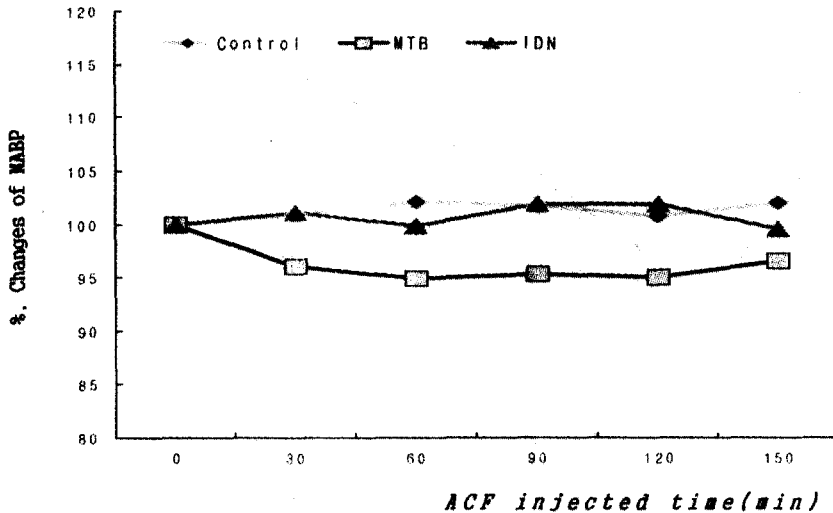


Fig. 7. Effects of pretreatment with MTB and IDN on the ACF($120 \mu\text{l/kg}$)-induced MABP in normal rats.

Other legends are the same as Fig. 5.

111.71±0.13(%), 115.16±0.12(%), 121.94±0.12(%로 MTB를 전처치하였을 때와 같이 대조군보다도 증가되었다.±0.13(%라 하였을 때, ACF 투여후 시간이 경과될수록 각각 100.85±0.08(%), 104.19±0.12(%), 111.71±0.13(%), 115.16±0.12(%), 121.94±0.12(%로 MTB를 전처치하였을 때와 같이 대조군보다도 증가되었다.

8. ACF(120μl/kg)로 변동된 심박동수의 작용기전

정상동물의 HR에 미친 ACF의 작용기전을 알아보기 위하여 cGMP의 생성효소인 guanylate cyclase의 억제제 MTB와 prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase의 억제제 IDN을 전처치한 다음 ACF(120μl/kg)를 투여한 후 150분 동안 변동

되는 HR을 관찰하였다<Fig. 9>.

ACF를 투여한 30분 후부터 투여시간이 경과될수록 증가되었던 HR의 변동을 대조군으로 하고, MTB를 전처치하였을 때의 HR를 100.00±0.06(%라 하였을 때, ACF 투여 30분 후에는 89.41±0.10(%으로 감소되었다가 투여시간이 경과될수록 HR는 각각 90.18±0.10(%), 94.49±0.07(%), 95.45±0.05(%), 98.46±0.04(%로 증가되었지만 대조군보다는 감소되었다. 그러나 유의성은 인정되지 않았다.

한편, IDN을 전처치하였을 때의 HR을 100.00±0.17(%라 하였을 때, ACF 투여 후 시간이 경과될수록 HR는 각각 103.58±0.15(%), 104.72±0.14(%), 110.23±0.13(%), 110.15±0.15(%로 증가되었지만 대조군보다는 감소되었다. 그러나 ACF 투여 150분후에는 118.53±0.16(%로 대조군

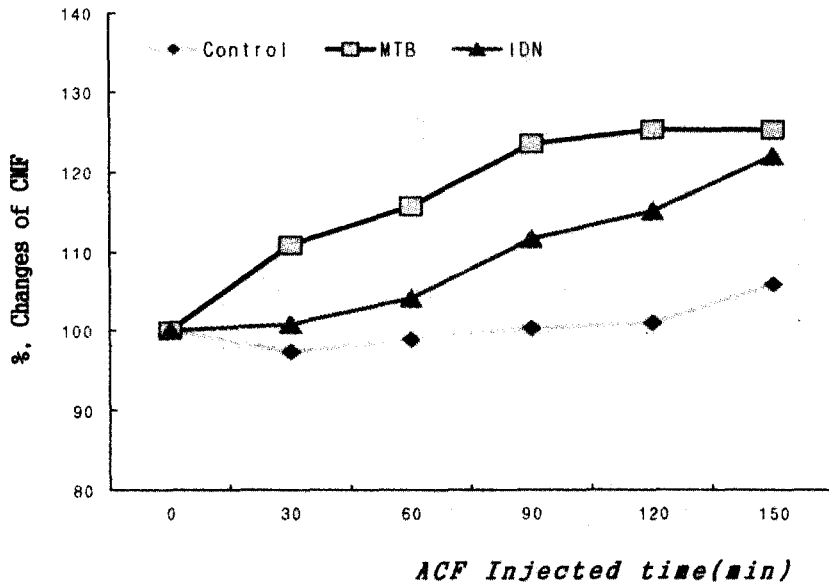


Fig. 8. Effects of pretreatment with MTB and IDN on the ACF(120μl/kg)-induced CMF in normal rats.

Other legends are the same as Fig. 5.

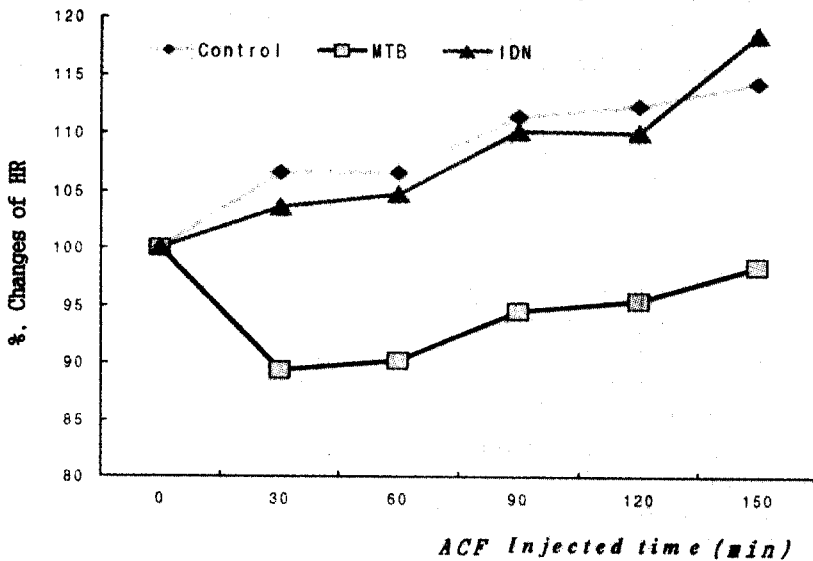


Fig. 9. Effects of pretreatment with MTB and IDN on the ACF(120 μ l/kg)-induced HR in normal rats.

HR ; heart rate.

Other legends are the same as Fig. 5.

군보다도 증가되었고, 전 투여시간에서 유의성은 인정되지 않았다.

9. ACF(120 μ l/kg)가 뇌허혈 동물의 생리학적 변수에 미치는 영향

ACF(120 μ l/kg)가 뇌허혈-재관류 동안에 병태 모델의 생리학적 변수(평균동맥압, 심박동수, pH, 동맥혈의 산소 분압, 동맥혈의 이산화탄소 분압 및 직장내 온도 등)에 미치는 영향을 알아보기 위하여 뇌허혈 전과 뇌허혈 1시간 후 그리고 혈액 재관류 재관류 6시간 후의 생리학적 변수를 측정하였다<Table I>.

ACF를 투여하지 않은 상태에서 각각의 시간대 별로 측정된 결과를 대조군으로 하였을 때, ACF를 투여하였을 때의 병태모델 생리학적 변수는 대조

군과 유사한 상태를 유지하였다.

10. ACF(120 μ l/kg)가 뇌허혈 동물의 국소뇌혈류량에 미치는 영향

뇌허혈 동물의 rCBF에 미치는 ACF의 영향을 관찰하기 위하여 MCA 폐쇄법으로 뇌허혈 병태 모델을 유발시킨 다음 ACF(120 μ l/kg)를 투여하여 뇌허혈-재관류 후에 변동되는 rCBF를 관찰하였다<Fig. 10>.

정상시의 rCBF를 100.0 \pm 0.0(%)라 하였을 때, 뇌허혈상태 대조군의 rCBF는 뇌허혈 2시간 동안 24.5 \pm 2.5(%)로 거의 차단되었다. 그러나 재관류 후의 rCBF는 기저치보다 120.4 \pm 12.7(%)로 증가되기 시작하였으며, 재관류 80분 후까지도 계속적으로 증가되어 148.9 \pm 10.0(%)를 나타내었다. 이

Table I. Changes in physiological parameters

Groups	MABP (mmHg)	HR (bpm)	pH	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	Rectal temperature(°C)
Vehicle						
Before ischemia	109±2	411±14	7.43±0.02	82±2	44±1	37.0±0.2
1 hr after ischemia	108±3	422±15	7.44±0.02	82±3	44±2	37.3±0.2
6 hr after reperfusion	107±5	411±12	7.43±0.02	83±3	43±2	37.2±0.1
ACF						
Before ischemia	110±4	415±13	7.42±0.02	81±3	42±2	37.1±0.2
1 hr after ischemia	107±5	420±12	7.43±0.03	82±2	44±1	37.0±0.2
6 hr after reperfusion	107±4	414±14	7.41±0.03	82±2	43±1	37.1±0.1

Data are expressed as mean±SE.

Numbers in parentheses represent the numbers of animals.

bpm ; beats per minute.

PaO₂ ; partial pressure of oxygen in arterial blood.

PaCO₂ ; partial pressure of carbon dioxide in arterial blood.

Other legends are the same as Fig. 5.

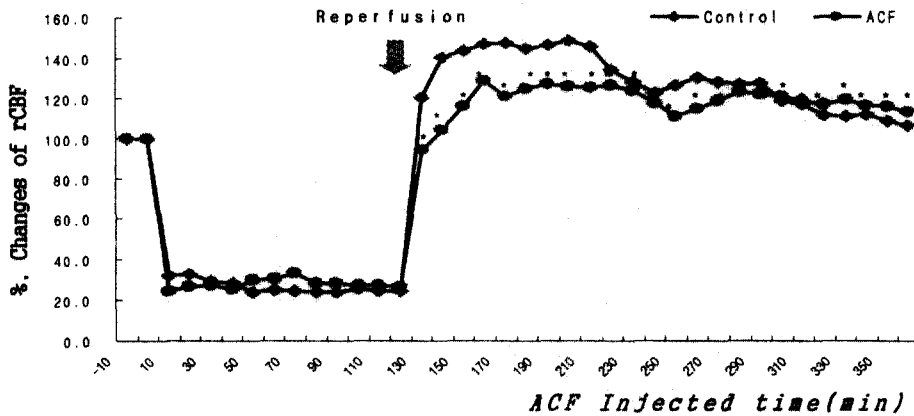


Fig. 10. Effects of ACF(120μl/kg) on the rCBF response to cerebral ischemia of rats.

Control : ACF non-treated group.

ACF : After caused cerebral ischemia(5 min), ACF(120μl/kg) treated group.

rCBF : regional cerebral blood flow.

* ; Statistically significance compared with control group(* ; P<0.01).

후 재관류 4시간 후의 rCBF는 $106.7 \pm 9.9(\%)$ 로 기저치와 유사하게 안정되었다. 한편, 뇌허혈 유발 5분후에 ACF($120\mu\text{l}/\text{kg}$)을 투여한 뇌허혈 상태 실험군의 rCBF는 뇌허혈 2시간동안 대조군과 같이 $26.9 \pm 2.5(\%)$ 로 거의 차단되었으나 재관류 후의 rCBF는 기저치보다 $104.2 \pm 30.2(\%)$ 로 증가되기 시작하여 재관류 80분 후에는 $125.9 \pm 8.0(\%)$ 로 대조군보다 안정되었다. 이후에도 rCBF는 안정적으로 변화되어 기저치와 유사하게 나타났고, 유의성($P < 0.01$)도 인정되었다

11. ACF($120\mu\text{l}/\text{kg}$)가 뇌허혈 동물의 국소뇌혈류량에 미치는 작용기전

뇌허혈 동물의 rCBF에 미치는 ACF($120\mu\text{l}/\text{kg}$)

kg)의 작용기전을 알아보기 위하여 cGMP의 생성효소인 guanylate cyclase의 억제제 MTB와 prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase의 억제제 IDN을 전처치한 다음 ACF($120\mu\text{l}/\text{kg}$)를 투여하여 변동되는 rCBF를 관찰하였다<Fig. 11>.

뇌허혈을 유발시킨 후 ACF를 투여하였을 때 안정되게 변동된 rCBF를 대조군으로 하였을 때, MTB를 뇌허혈 유발 후에 전처치한 후 ACF를 투여하고, 또한 재차 MTB를 재관류 직전에 전처치한 실험군의 rCBF는 뇌허혈 2시간동안 $23.2 \pm 3.7(\%)$ 로 거의 차단되었다. 그러나 재관류 후의 rCBF는 기저치보다 $152.9 \pm 14.5(\%)$ 로 증가되기 시작하여 재관류 150분후에는 $173.4 \pm 8.7(\%)$ 로 ACF를 투여하였을 때보다 오히려 불안정한 증가상

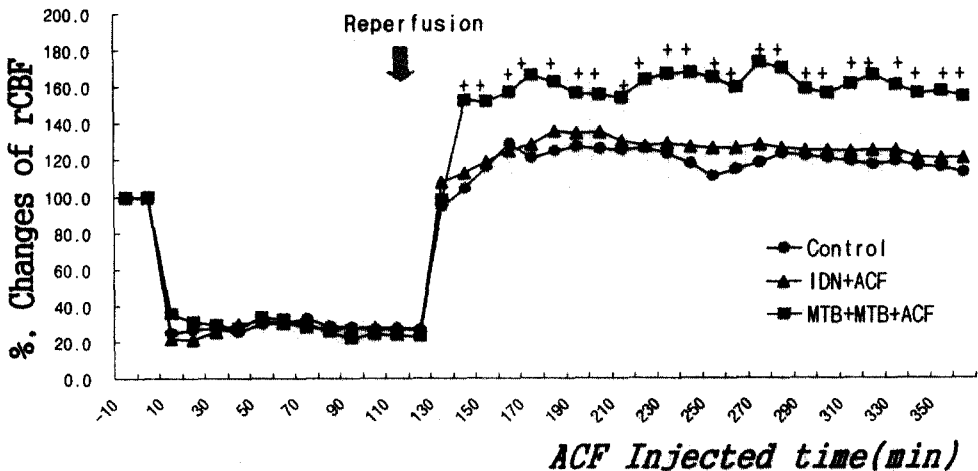


Fig. 11. Effects of ACF($120\mu\text{l}/\text{kg}$) on the rCBF response to cerebral ischemia of rats.

Control : After caused cerebral ischemia(5min), ACF($120\mu\text{l}/\text{kg}$) treated group.

MTB+MTB+ACF : Methylene blue(After caused cerebral ischemia and before reperfusion and ACF($120\mu\text{l}/\text{kg}$) treated group.

IDN+ACF : After caused cerebral ischemia(5min), Indomethacin and ACF($120\mu\text{l}/\text{kg}$) treated group.

+ ; Statistically significance compared with ACF group(+ ; $P < 0.0001$).

태를 나타 내었다. 또한 뇌허혈 4시간 후에도 rCBF는 $154.6 \pm 11.8(\%)$ 로 불안정한 증가 상태를 나타 내었고, 대조군에 비해서는 유의성($P < 0.0001$)이 인정되었다.

한편, 뇌허혈 후 IDN을 전처치한 다음 ACF를 투여한 실험군의 rCBF도 뇌허혈 2시간 동안 $27.5 \pm 2.5(\%)$ 로 거의 차단되었으나 재관류 후의 rCBF는 $107.6 \pm 16.6(\%)$ 로 기저치와 유사하게 나타나기 시작하여 재관류 80분후에는 $135.1 \pm 5.9(\%)$ 로 증가되었다. 또한 재관류 4시간 후에도 $121.0 \pm 13.6(\%)$ 로 대조군보다 증가된 상태를 나타내었으나 유의성은 인정되지 않았다.

IV. 考 察

뇌는 생명유지의 중추로써 원활한 뇌혈류를 통해 다²⁸⁾. 그러나 뇌는 신체의 다른 조직과는 달리 뇌조직 내에 산소와 포도당의 비축이 거의 없기 때문에 뇌에 대한 혈액공급에 장애가 발생되면 산소와 포도당이 부족하게 되어 뇌기능장애나 뇌조직의 손상이 나타나게 된다²⁸⁻³¹⁾.

뇌기능장애에는 일과성 뇌허혈발작·가역성 뇌허혈손상·동맥경화성 뇌경색 등을 포함한 허혈성 뇌졸중과 지주막하강출혈·고혈압성 뇌출혈을 포함한 출혈성 뇌졸중으로 대별되고, 그 중에서 허혈성 뇌졸중은 충분한 양의 혈액이 뇌를 관류하지 못하거나 혈액내의 산소농도가 떨어졌을 때 발생된다. 허혈성 뇌졸중은 초기관류부전, 경색, 영구적인 경색 세 단계로 분류되고³²⁻³³⁾, 뇌혈류가 분당 $25 \sim 30\text{ml}/100\text{mg}$ 정도 이하가 될 경우 언어장애나 감각장애, 시야장애 등의 일시적인 증상이 나타나지만 한계치인 분당 $10 \sim 25\text{ml}/100\text{mg}$ 정도로 떨어지게 되면 뇌

조직에 치명적인 손상이 발생되어 운동마비나 지각마비 등을 포함한 신경기능소실 증상이 나타난다³⁴⁾.

중풍은 운동마비와 지각마비 등을 수반하는 뇌혈관질환으로 그 원인으로는 主火說²⁾, 主氣說³⁾, 濕痰說⁴⁾ 등이 있으나, 淸代의 王淸任은 '中風半身不遂, 遍身麻木' 이 氣虛血瘀에 의한다 하여 중풍이 어혈로 발생됨을 인식하였다⁵⁾.

痲門은 督脈經의 經穴로 通經絡·利氣關·開神竅·淸神志하여 中風頭痛·癱瘓·暴瘖不得言·舌強不語·後頭痛·舌緩不能言 등을 치료한다⁶⁾.

紅花는 活血通經·散瘀止痛하는 약물로 고지혈증 및 죽상동맥경화증에 미치는 형태학적 및 혈청학적 변화¹¹⁻¹³⁾에 대한 보고와 항혈전 효과¹⁴⁻¹⁶⁾ 등에 대한 보고가 있으며, 특히 Wang 등¹⁷⁾은 관상동맥폐색에 의한 심근허혈에 미치는 효과를 보고하였다.

이에 저자는 紅花藥針液(ACF)을 정상동물의 痲門에 상응하는 부위에 투여한 후 뇌혈류역학과 심혈관계에 미치는 실험적 영향, 뇌허혈 동물의 뇌혈류역학에 미치는 영향 그리고 이에 관련된 작용기전을 알아보려고 하였다.

그리하여 ACF를 정상동물의 GV15에 농도별($3 \sim 150\mu\text{l}/\text{kg}$)로 투여한 후 변동되는 rCBF와 MABP를 측정 한 결과, rCBF는 투여농도에 의존해 유의성($P < 0.01$)있게 증가되었다. 특히 ACF $120\mu\text{l}/\text{kg}$ 을 투여하였을 때는 rCBF가 $157.37 \pm 3.8(\%)$ 로 가장 높은 증가현상을 나타내었다. 그러나 MABP는 rCBF와는 달리 ACF $120\mu\text{l}/\text{kg}$ 을 투여하였을 때만 투여전과 유사하였을 뿐 ACF를 투여한 전 농도에서 MABP를 감소시켰다.

이와 같이 MABP에는 별다른 변화를 나타내지 않았면서도 rCBF를 증가시킨 ACF의 농도 $120\mu\text{l}/\text{kg}$ 을 기준으로 하여 투여시간에 따른 rCBF, PAD, MABP, CMF, HR의 변동을 관찰하였다.

ACF($120\mu\text{l}/\text{kg}$)를 투여한 결과 rCBF는 투여시간이 경과될수록 유의성($P < 0.05$)있게 증가되었고,

PAD도 ACF(120 μ l/kg)를 투여한 지 90분까지는 확장되다가 그 이후부터 안정적으로 유지되었으며, MABP의 변동과 CMF의 변동은 ACF 투여전과 유사한 결과를 나타내었고, HR은 투여시간이 경과될 수록 ACF 투여전보다 증가되는 경향을 나타내었다. 이와 같은 결과들을 볼 때 ACF가 rCBF를 유의하게 증가시킨 것은 동맥압의 증가에 의한 것이기 보다는 혈관의 확장과 함께 HR이 증가되어서 나타난 것이라 생각된다. 이와 같은 결과는 紅花가 죽상동맥경화증이나 혈전증에 유의하고, 항허혈작용이 있다는 연구보고와도 같은 결과이다.

그리하여 ACF의 작용기전을 알아보기 위하여 MTB(10mg/kg, i.v.)와 IDN(3mg/kg, i.v.)을 전처치한 결과 ACF로 유의성있게 증가되었던 rCBF는 MTB를 전처치하였을 때 유의성(P<0.05)있게 감소되었고, IDN을 전처치하였을 때는 유의성(P<0.05)있게 증가되었다.

Nitric oxide(NO)는 L-arginine에 NO-synthase(NOS)가 작용하여 생성되는 것으로 constitutive NOS(cNOS)와 inducible NOS(iNOS)가 있으며 cNOS는 혈관내피세포 및 뇌에서, iNOS는 활성화된 대식세포 및 여러 세포에서 발견된다³⁵⁾. 그 중 cNOS는 주위의 혈소판에 작용하여 guanylate cyclase의 활성화를 피하기 때문에 혈소판내 cGMP양을 증가시킴으로써 혈관의 내피세포나 혈소판끼리의 부착 및 응집을 억제시킨다³⁶⁻³⁸⁾. 그리하여 cGMP의 생성효소인 guanylate cyclase는 혈관을 이완시키는 작용²⁴⁾을 하고, MTB는 이러한 guanylate cyclase의 활성을 억제한다²³⁾. 한편, endotoxin이나 cytokines에 의해 prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase 등이 지속적이고도 폭발적으로 생산되는데, 이러한 cyclooxygenase는 혈관을 이완시키면서 세포 독작용을 나타내어 뇌조직을 손상시킨다³⁹⁾. 그렇기 때문에 cyclooxygenase의 활성을 억제하는 약물로 알려진 IDN²⁵⁾은 재판류시 혈류의

흐름을 향상시키는 것으로 알려져 있다⁴⁰⁻⁴³⁾.

이와 같은 작용들을 볼 때, ACF 투여로 증가된 rCBF가 MTB를 전처치함으로써 감소된 것은 ACF가 cGMP를 활성화시킴으로써 guanylate cyclase 양을 증가시켰기 때문이라 생각된다. 이는 cGMP가 증가되면 cNOS가 증가되어 혈관이 확장되고, 이로써 rCBF가 증가된다는 Shin 등의 보고⁴⁴⁻⁴⁶⁾와 일맥상통한다.

또한, ACF로 확장되다가 120분 후부터 안정되었던 PAD는 MTB를 전처치한 후 120분까지는 수축되었지만 150분에 이르러서는 ACF 투여시보다 확장되었고, IDN을 전처치하였을 때는 90분까지 수축되었다가 120분후부터 오히려 PAD를 확장시켰다. 이는 ACF의 약물 효능이 투여 90분까지는 지속되다가 그 이후부터는 사라진 것이라 생각되고, 투여시간에 따른 rCBF의 증가는 확장된 혈관의 결과라 생각된다. 또한 작용기전에 있어서도 ACF와 MTB가 관련이 있는 것으로 판단되지만 ACF 투여 120분 후부터는 PAD가 ACF 투여시보다 더욱 확장되는 것으로 나타나 MTB가 ACF의 작용을 억제하는 시간은 120분 이상 지속되지 않는 것으로 생각된다. 그러나 rCBF의 경우와는 다른 결과로 이에 대한 연구가 더욱 진행되어야 할 것으로 생각된다. 한편, ACF 투여 전과 비교할 때 별다른 변동을 보이지 않았던 MABP는 MTB나 IDN을 전처치하여도 유의성있는 변화를 가져오지 않았고, CMF는 MTB와 IDN을 전처치하였을 때 모두 증가되는 경향을 나타내었으며, ACF 투여로 증가되었던 HR은 MTB를 전처치하였을 때 감소되었지만 IDN을 전처치하였을 때는 오히려 더욱 증가되었다.

이와같은 실험결과들을 통해서 볼 때 ACF는 MABP 등에 작용하여 뇌혈류를 증가시킨 것이 아니라 뇌혈관을 확장시킴으로써 뇌혈류를 증가시킨 것이고, 그 기전은 cGMP의 생성 효소인 guanylate cyclase를 활성화시켰기 때문이라 생각된다.

만약 ACF의 작용이 cNOS와 관련된 cGMP의 생성효소인 guanylate cyclase와 관련이 있다면, 뇌허혈을 개선시키는 기전으로 cGMP가 관련된다는 연구보고^{23),41-42),46-47)}들을 근거로 하여 볼 때 ACF가 뇌허혈에도 효과가 있을 것으로 기대되는 바, MCA폐쇄법으로 뇌허혈을 유발시킨 후 ACF 투여로 변동되는 국소뇌혈류량을 관찰하였다.

그 결과 대조군의 rCBF는 재관류시 불안정하게 증가되다가 재관류 4시간 후에는 기저치와 유사하게 나타났고, ACF를 투여한 실험군의 rCBF는 대조군에 비해 재관류시 안정되게 나타나다가 시간이 경과될수록 대조군에 비해 유의성($P < 0.01$)있게 증가되었다. 이는 정상동물의 결과에서도 본 바와 같이 중풍에 있어서 ACF를 GV15에 투여하게 되면 뇌혈류의 흐름을 안정적으로 증가시킬 수 있음을 나타내 준 결과로 임상에서도 홍화약침을 충분히 활용할 수 있을 것으로 생각된다.

그리하여 정상동물 및 뇌허혈 동물의 rCBF에 미친 ACF의 작용기전이 같은 기전인지를 알아보기 위하여 MTB를 전처치하였다. MTB의 전처치는 IDN과 달리 MCA 폐쇄법 의한 병태모델 유발 직후와 재관류 직전에 2회 투여하였는데, 이는 PAD에 미친 ACF의 고찰에서도 언급한 바와 같이 MTB의 작용이 2시간이상 지속이 되지 않았고, MCA 폐쇄가 2시간동안 이루어진다는 면에서 재관류를 시키는 시점에서 다시 한번 MTB를 전처치하였다. 그 결과 ACF만을 투여했을 때보다 재관류시 불안정적으로 증가되었고, 재관류 4시간 동안에도 계속적으로 증가된 경향을 나타내었다. 이는 정상동물에서 ACF로 인해 변동된 rCBF가 cGMP의 생성효소인 guanylate cyclase와 관련된다라는 것과 비교해서 볼 때 뇌허혈시 guanylate cyclase의 억제제인 MTB를 전처치 함으로써 cGMP의 생성효소인 guanylate cyclase가 억제되어 나타난 결과로 생각된다. 이는 Balkan 등이 말한 바와 같이 MCA폐쇄로 유

발된 허혈성 뇌질환에 cGMP가 관계한다는 연구보고^{23),41-42)}들이 이를 뒷받침해준다. 그러나 IDN을 전처치하였을 때는 ACF만을 투여하였을 때와 비슷한 결과를 나타내었다.

이상과 같이 ACF를 GV15에 투여한 결과, ACF는 PAD를 확장시킴으로써 rCBF를 증가시켰고, 그 작용기전은 cGMP의 생성효소인 guanylate cyclase와 관련되며, 뇌허혈시에도 국소뇌혈류량을 안정적으로 증가시키는 동시에 기전 역시 guanylate cyclase와 관련이 깊은 것을 알 수 있었다.

이상의 결과를 종합하면 癩門의 홍화약침은 cGMP의 생성효소인 guanylate cyclase와 관련되어 평균혈압을 비롯한 심혈관계에는 별다른 영향을 끼치지 않으면서도 뇌연막동맥의 직경을 확장시킴으로써 국소뇌혈류량을 안정적으로 증가시켰음을 알 수 있었다. 이에 중풍 급성기에 홍화약침을 활용할 수 있을 것으로 기대되며, 향후 다양한 活血化癆 약물들의 두부혈위 주입에 대한 연구가 진행된다면 뇌혈관 질환에 대한 치료효과를 높이는 데 기여할 것으로 생각된다.

V. 結 論

活血化癆法에 의한 중풍의 치료법을 알아보기 위하여 홍화약침액을 조제한 후 癩門(GV15)에 주입하여 정상동물의 뇌혈류역학(rCBF, PAD, MABP) 및 심혈관계(CMF, HR)에 미치는 영향과 그 작용기전을 MTB와 IDN을 통해 알아보았다.

또한 뇌허혈을 유발시킨 동물에서 rCBF의 개선 효과와 그 작용기전을 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 홍화약침은 정상동물의 국소뇌혈류량과 뇌연막동맥의 직경을 투여시간에 따라 유의성 있게 증가되었다. 그러나 평균혈압은 변하지 않았으며, 심박동수는 증가되었지만 유의성은 없었다.

2. MTB를 전처치한 결과 홍화약침으로 인해 증가되었던 국소뇌혈류량은 감소되었고, 확장되었던 뇌연막동맥의 직경은 수축되었다.

3. 홍화약침은 뇌허혈동물의 국소뇌혈류량을 대조군에 비해 재관류시 안정적으로 증가시켰다.

이상의 결과는 아문에 홍화약침이 뇌연막동맥의 직경이 확장되어 국소뇌혈류량이 증가되고, 그 기전은 cGMP의 생성효소인 guanylate cyclase와 관련이 있다 생각되며 중풍의 치료에도 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

VI. 參考文獻

- 1) 황경택, 한중현, 강성용 : 白蠟蠶의 뇌혈류역학에 관한 연구, 방제학회지, 1999;7(1):121-130.
- 2) 劉完素 : 素問玄機原病式, 浙江, 浙江科學技術出版社, 1984:170-172.
- 3) 李東垣 : 東垣十種醫書, 서울, 成輔社, 1983: 635-6.
- 4) 方 廣 : 단계심법부록(상), 서울, 大星文化社, 1982:67-9.
- 5) 王清任 : 醫林改錯, 臺灣, 集文書局, 1975:84-6.
- 6) 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, 1995;16(1):96-117.
- 7) 戴錦成 : 中醫雜病論治, 福建, 福建科學技術出版社, 1995:264-273.
- 8) 全國韓醫科大學 針灸·經穴學教室 編著 : 鍼灸學(上), 서울, 集文堂, 1991:701-2.
- 9) 金漢星 : 鹿茸藥針液의 痲門穴 注入에 의한 頭痛의 治療效果, 대한한의학회지, 1993;14(1): 279-289.
- 10) 안영선, 박춘하, 조명래, 윤여충 : 혈위자침이 백서의 국소뇌혈류량과 혈압에 미치는 실험적효과, 대한침구학회지, 2001;18(5):147-154.
- 11) 박낙진 : 粥狀動脈硬化症에 紅花가 미치는 影響, 慶山大學校 大學院, 1995.
- 12) 정승현 : 紅花가 高 Cholesterol 食餌에 의한 家兔의 高脂血症에 미치는 影響, 東國論集, 1995;14:317-334.
- 13) 박낙진, 손낙원, 이학인 : 홍화가 Cholesterol 식이에 의한 토끼의 죽상동맥경화증에 미치는 조직학적 연구, 체질인류학회지, 1998; 11(1):139-145.
- 14) 김동환, 이경섭, 송병기 : 桃仁 및 紅花 藥針의 鎮痛·抗血栓 效能에 관한 研究, 부인관학회지, 2000;13(2):60-73.
- 15) 안중석 : 紅花의 抗血栓作用에 대한 실험적 연구, 大田大學校 碩士學位論文, 1998.
- 16) 都榮錫 : 紅花 및 紅花油 藥針刺戟이 endotoxin으로 유발된 瘀血病態모델에 미치는 영향, 東國大學校 大學院, 1995.
- 17) Wang, B.Z., Tang, M.G., Pang, L. and Yu, Z.J. : Effect of Hong-Hua(Flos Carthami) on the extent of myocardial ischemia in the different infarct zones flow coronary occlusion in the dog, Yao Xue Xue Bao, 1979;8:474-9.

- 18) 全國韓醫科大學 本草學教授 共編著 : 本草學, 서울, 永林社, 1999:424-5.
- 19) 대한약침학회 : 약침요법 시술 지침서, 서울, 한성인쇄, 1999:128-9.
- 20) 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*, 1986;17:738-743.
- 21) Morii S., Ngai A.C., Winn H.R. : Reactivity of rat pial arterioles and venules to a denosine and carbon dioxide : Detailed description of the closed cranial window technique on rats, *J. Cereb Blood Flow Metab.* 1986;6:34-41.
- 22) Joseph E., Lebasseeur M.S., Wei E.P., Raper A.J., Kontos H.A. and Patterson J.L. : Detailed description of a cranial window technique for acute and chronic experiments, *Stroke* , 1975;6:308-317.
- 23) Iwamoto, J., Yoshinaga, M., Yang, S.P., Krasney, E. and Krasney, J. : Methylene blue inhibits hypoxic cerebral vasodilation in awake sheep, *J. Appl Physiol.* 1992;73(6):2226-32.
- 24) 김경환 역음 : 이우주의 약리학 강의 제4판, 서울, 의학문화사, 1998:345-6, 355, 397, 432-42.
- 25) 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.* 1994;641(2):257-64.
- 26) Longa E.Z., Weinstein P.R., Carlson S., Cummins R. : Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke*, 1989;20(1):84-91.
- 27) Snedecor G.H. and Cochran W.G. : *Statistical Methods*, 6th ed. Amos. Iowa State Univ., 1967.
- 28) 김기석 : 뇌, 서울, 성원사, 1989:49-50.
- 29) 김상호, 문형배, 서재홍, 정동규, 정상우 : 일반병리학, 서울, 고문사, 1995:51-4,348-9.
- 30) 대한병리학회 : 병리학, 서울, 고문사, 1994: 1263-4.
- 31) 이중달 : 그림으로 설명한 병리학, 서울, 고려의학, 1990:740-3.
- 32) 서울대학교 의과대학 : 神經學, 서울, 서울대학교출판부, 1987:161-173.
- 33)李文鎬, 金鍾暉, 許仁穆 : 內科學(下), 서울, 學林社, 1986:1825-1873.
- 34) 이경은, 김경환 : 허혈, 재관류 손상에서 뇌 조직 아민 변동과 Free Radical과의 관련성, *大韓神經科學會誌*, 1990;8(1):2-8.
- 35) Nathan, C. : Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells, *FASEB J.* 1992;6:3051-64.
- 36) Kubes, P., Kanwar, S., Niu, X. and Gaboury, J.P. : Nitric oxide synthesis inhibition induced leukocyte adhesion via superoxide and master cell, *FASEB J.*, 1993;7: 1293-9.
- 37) Palmer, P.M.J., Ferrige, A.G. and Moncada, S. : Nitric oxide release accounts for the biology activity of endothelium derived relaxing factor, *Nature*, 1990;327: 524-6.
- 38) Shibuki, K. and Okada, D. : Endogenous

- nitric oxide release required for long term synaptic depression in the cerebellum, *Nature*, 1991;349:326-8.
- 39) 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*, 1998;29(6):1209-1218.
- 40) Tong, H., Wood, C.E. : Indomethacin attenuates the cerebral blood flow response to hypotension in late-gestation fetal sheep, *Am J. Physiol.*, 1999;277(5 Pt2): 1268-1273.
- 41) Balkan, E., Balkan, S., Ozben, T., Serteser, M., Gumuslu, S., Oguz, N. : The effects of nitric oxide synthase inhibitor, L-NAME on NO production during focal cerebral ischemia in rats ; could L-NAME be the future treatment of sudden deafness?, *Int. J. Neurosci.*, 1997;89(1-2): 61-77.
- 42) Balkan, S., Ozben, T., Balkan, E., Oguz, N., Serteser, M., Gumuslu, S. : Effects of Lamotrigine on brain nitrite and cGMP levels during focal cerebral ischemia in rats, *Acta Neurol Scand*, 1997;95(3): 140-6.
- 43) Kagstrom, E., Smith, M.L., Wallstedt, L., Siesjo, B.K. : Cyclo-oxygenase inhibition by indomethacin and recirculation following cerebral ischemia, *Acta Physiol. Scand*, 1983; 118(3):193-201.
- 44) 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*, 2000;278(2):339-344.
- 45) 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.* 16, 1997;757(1):1-9.
- 46) Iadecola, C., Zhang, F., Xu, X. : SIN-1 reverses attenuation of hypercapnic cerebrovasodilation by nitric oxide synthase inhibitors, *Am J. Physiol.*, 1994;267(1Pt2):R228-235.
- 47) Morikawa, E., Moskowitz, M.A., Huang, Z., Yoshida, T., Irikura, K., Dalkara, T. : L-arginine infusion promotes nitric oxide-dependent vasodilation, increases regional cerebral blood flow, and reduces infarction volume in the rat, *Stroke*, 1994; 25(2):429-435.