

牛黃清心元이 정상인의 血壓, 脈搏數, 腦血流 및 腦血管反應도에 미치는 影響

김이동, 윤상필, 이상호, 김은주, 나병조, 정동원, 신원준, 문상관, 배형섭
경희대학교 한의과대학 2 내과학 교실

Effects of *Uwhangchungsim-won*(*Niuhuangqingxin-yuan*) on Systemic Blood Pressure, Pulse Rate, Cerebral Blood Flow, and Cerebrovascular Reactivity in Humans

Lee-dong Kim, Sang-pil Yun, Sang-ho Lee, Eun-ju Kim, Byong-jo Na, Dong-won Jung,
Won-jun Shin, Sang-kwan Moon, Hyung-sup Bae

Department of Cardiovascular and Neurologic Diseases(Stroke Center)
College of Oriental Medicine, Kyung-Hee University, Seoul, Korea

Objectives: *Uwhangchungsim-won*(UC) has been used in the treatment of a wide variety of conditions including stroke, hypertension, arterosclerosis, autonomic imbalance, and mental instability, in Korean traditional hospitals. The aim of this study was to evaluate the effect of UC on cerebral hemodynamics and to determine the appropriate dosage.

Methods: We studied changes in hyperventilation-induced cerebrovascular reactivity and mean blood flow velocity of the middle cerebral arteries(MCAs) were studied by means of transcranial Doppler ultrasound. Changes in mean blood pressure, pulse rate and expiratory CO₂(PECO₂) were observed using Cardiocap TM/5. Six healthy young volunteers who were administrated with full doses of UC for group A, and half doses for group B. Six other healthy subjects comprised the control group. The evaluation was performed during basal condition, and repeated at 20, 40, 60, 120, and 180 minutes after administration.

Results: Increases of cerebrovascular reactivity and mean blood flow velocity in the middle cerebral artery in group A were significantly different compared with group B and the control group ($p < 0.1$).

Mean blood pressure, pulse rate and expiratory CO₂ did not change during the observation and were not different among these three groups.

We observed that in cerebrovascular reactivity induced hyperventilation, group A was most effective at 40 minutes after administration, and its effectiveness lasted for 120 minutes.

Conclusions: This study provides evidence for UC, in full doses, as an agent for dilation of the cerebral arteriols to increase hyperventilation-induced cerebrovascular reactivity as a consequence of faster recovery of blood flow velocity.

Key Words: *Uwhangchungsim-won*(*Niuhuangqingxin-yuan*), Hyperventilation, Cerebrovascular reactivity

· 접수 : 2004년 7월 5일 · 채택 : 2004년 7월 30일
· 교신저자 : 김이동, 서울특별시 동대문구 회기동 1번지 경희
의료원 한방병원 2 내과학 교실
(Tel. 02-958-9129, Fax. 02-958-9132, E-mail :
dong2ya@hanafos.com)

I. 緒 論

경두개 도플러(Transcranial doppler, 이하 TCD)는 Doppler effect를 이용하여 비침습적인 방법으로 두개강내 혈류의 속도와 방향 등을 측정하여 두개강내 혈류역학적인 변화를 평가하는 장비로서 1982년 Aaslid 등의 보고이후 많은 연구 및 임상에 응용되고 있다. 특히 TCD는 뇌혈류속도의 변화 등을 반복적으로 측정할수 있어 최근에는 이를 이용하여 뇌혈관에 미치는 약물의 효과를 평가하는 연구^{1,2,3,4,5}들이 보고되고 있다.

牛黃清心元은 1107년경 陳師文⁶의 太平惠民和劑局方에 최초로 수록된 이래로 중풍의 구급약으로서 뿐만 아니라 심·뇌혈관계 및 신경계질환에 널리 응용되고 있는 약물이다. 또한 최근 동물실험을 통한 연구에서 혈관확장작용^{7,8}, 혈압강화작용^{7,9,10}, 이노작용⁷, 진통¹⁰, 항경련작용¹⁰, 저산소성 뇌장해 보호작용¹⁰, 심장수축력 억제¹⁰, 뇌세포 손상억제효과¹¹ 등이 보고되었으며 牛黃清心元이 정상인의 뇌혈류 및 혈압에 미치는 영향에 관한 연구에서 중대뇌동맥의 Pulsatility index(PI) 및 Breath holding index(BHI)를 감소시킴으로써 뇌내 저항혈관을 확장시키는 효과가 있음¹²을 알 수 있었으나 용량 및 약효의 지속시간과 관련된 정상인의 혈압 및 뇌혈관반응도에 미치는 영향에 관한 연구는 없었다.

이에 저자는 정상인을 대상으로 TCD를 이용하여 牛黃清心元 용량에 따른 중대뇌동맥 혈류에 미치는 영향을, CardiocapTM/5 (Datex-Ohmeda, Finland)를 이용하여 牛黃清心元 투여 전후의 혈압, 맥박수, 과호흡을 이용한 CO₂ Reactivity의 평가로 뇌혈관반응도 변화에 있어서의 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 研究對象 및 方法

1. 연구대상

1) 대상

Table 1. The composition and quantity of Uwhangchung-simwon Full dose

constituent herbs		weight(mg/pill)
山 藥	Dioscoreae Rhizoma	315.0
甘 草 (炙)	Glycyrrhizae Radix(broiled)	225.0
人 蔘	Ginseng Radix	112.5
蒲 黃 (炒)	Typhae Pollen(parched)	112.5
神 曲 (炒)	Massa Medicata Fermentata(parched)	112.5
烏 犀 角	Bubalus Cornu	79.0
大豆黃卷(炒)	Glycine semen Germinatum(parched)	79.0
肉 桂	Cinnamomi Cortex	79.0
阿 膠 珠	Asini Gelantium	79.0
白 芍 藥	Paeoniae Radix Alba	67.5
麥 門 冬	Liriopsis Tuber	67.5
黃 芩	Scutellariae Radix	67.5
當 歸	Angelicae gigantis Radix	67.5
防 風	Ledebouriellae Radix	67.5
白 朮	Atractylodis macrocephalae Rhizoma	67.5
柴 胡	Bupleuri Radix	56.5
桔 梗	Platycodi Radix	56.5
杏 仁	Armeniacae amarum Semen	56.5
白 茯 苓	Poria	56.5
川 芎	Cnidii Rhizoma	56.5
黃 牛 膝	Bovis Calculus	45.0
羊 角 朮	Atelepis Cornu	45.0
龍 腦	Borneolum	45.0
麝 香	Moschus	37.5
白 薇	Ampelopsis Radix	30.0
柏 子 仁	Biotae Semen	30.0
酸 棗 仁	Zizyphi spinosae Semen	30.0
石 菖 蒲	Acori graminei Rhizoma	30.0
乾 薑 (炒)	Zingiberis Radix(parched)	30.0
大 棗	Jujubae Fructus	1200.0
蜂 蜜	Mel	1000.0
金 箔	Gold	q.s.
Total amount		3750 mg

20세 전후의 건강한 남녀 지원자 6명(남자 5명, 여자 1명)을 대상으로 하였다. 이들 대상자들은 심장질환이나 고혈압의 과거력이 없었고 최소한 검사 10시간 전부터 담배, 술, 커피를 금하도록 하였고 측정이 이루어진 당일은 공복상태를 유지하였다. 연구 대상자의 평균 연령은 24세±1.3세이었다.

2) 시험재료

이 연구에 사용된 약제는 경희의료원 한방제제해설집¹³에 기재된 牛黃清心元으로서 경희대학교 한의과대학 부속 한방병원 약제과에서 제조하였으며, 처방내용과 牛黃清心元 full dose 1丸의 분량은 Table 1과 같이 3750mg/丸이며, half dose는 1875mg/丸이다.

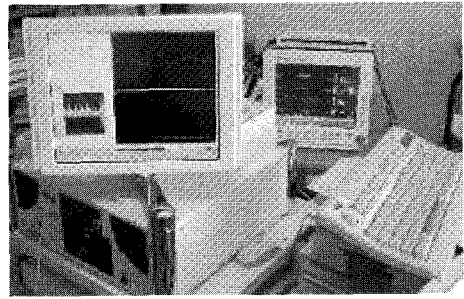
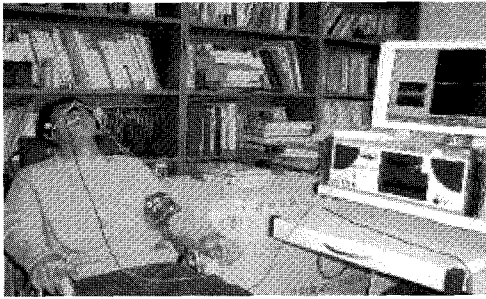


Fig. 1. TCD(Lt) and Cardiacap TM/5(Rt)

2. 연구방법

1) 방법

(1) 검사기기 및 측정방법

연구의 시작시간은 모두 동일한 시간으로 통일하였다. 대상자를 안락의자에 반양와위로 최소 5분간 안정시킨 후 검사를 시작하였다. 검사에 사용하는 Transcranial Doppler 기기는 Multi-Dop X4 system (DWL, Germany)을 사용하였고 검사 mode를 1 channel 1 depth monitoring으로 하고 2 Mhz probe를 사용하여 우측 중대뇌동맥에서 혈류속도를 측정하였다. 이때 중대뇌동맥의 측정깊이(depth)는 측두창으로부터 5.0-6.0 Cm로 하며 sample 및 gain값은 혈류의 파형이 가장 잘 유지되는 값으로 하였다. 우측 중대뇌동맥을 확인한 다음 bilateral probe holder (LAM-Rack, DWL, Germany)를 이용하여 우측에 probe를 고정시켜 우측 중대뇌동맥의 평균혈류속도를 연속적으로 monitoring하며 측정 데이터를 하드디스크에 저장하였다. 또한 뇌혈관 반응도 평가를 위하여 과호흡을 이용한 CO₂ Reactivity를 평가하였다. 이를 위하여 대상자로 하여금 1분동안 정상 호흡보다 깊고 빠르게 의식적인 과호흡을 하게 하여 혈류속도의 저하를 유도한 다음 바로 정상호흡을 하게 하여 1분 동안 혈류속도가 회복되는 정도를 평가하였다. 이와 같은 과

정들을 Event mark로 표시하여 하드디스크에 저장하였다.

또한 뇌혈류에 영향을 줄 수 있는 변수를 평가하기 위하여 CardiacapTM/5 (Datex-Ohmeda, Finland)를 이용하였다(Fig. 1.). 대상자의 비침습적 평균혈압, 맥박수 및 호기시 CO₂(PECO₂)를 뇌혈류측정과 동시에 지속적으로 monitor하며 S/5 Collector 프로그램이 장착된 PC와 연결하여 모든 데이터들이 연속적으로 하드디스크에 저장되도록 하였다.

(2) 측정데이터의 분석(Off-line analysis)

평가항목의 분석을 위하여 하드디스크에 저장된 데이터에 대한 off-line analysis를 이용하여 평가하였다. 각 평가시점(안정시, 복약후 1시간, 2시간, 3시간)의 CO₂ Reactivity는 시행된 과호흡이 종료된 직후로부터 1분동안 이루어진 평균혈류속도의 변화를 %/min으로 나타내었다. 이때 과호흡시의 PECO₂와 그후 1분간의 PECO₂의 변화(Δ PECO₂)를 계산하여 이를 '보정한 뇌혈관반응도' (Adjusted CO₂ Reactivity = CO₂ Reactivity / PECO₂)를 계산하였다.

각 평가시점의 평균혈류속도 (Mean blood flow velocity, Vm)는 해당 시점의 PECO₂가 비슷하게 유지되는 시점에서 5분 동안 혈류속도의 평균값을 구하였다.

평균혈압 및 맥박수는 S/5 Collector 프로그램에 저장된 데이터를 분석하며 snapshot 기능을 이용하여 각 평가시점의 측정값에 대한 평균값을 구하였다.

2) 약물투여 방법

연구 지원자들은 모두 3일씩 연구에 참가하였으며, 각각 처음 1일의 연구에는 牛黃清心元을 복용하지 않는 대조군으로 참가하였다. 그 후 2일은 牛黃清心元 복용 후 시험군으로 참가하였는데, 우황청심원 시험군 A는 full dose를, 그리고 우황청심원 시험군 B는 half dose를 복용하게 하였으며, 3일간 반복 시험 시 약물 반감기는 고려하지 않았다.

상기의 측정 장치들은 안정시 및 약물을 경구투약(full dose group & half dose administration group)한 후 1시간, 2시간, 3시간(총 3시간) 각 측정시간마다 20분간 유지하게 하여 측정변수들을 모니터하였다. 먼저 안정시에 평균혈류속도, 뇌혈관반응도, 평균혈압, 맥박수, 호기시 CO₂(PECO₂)를 20분간 모니터하고 시험 약물을 경구 투약한 후 각 측정시간마다 안정시와 동일한 방법으로 20분간 측정변수들을 모니터하였다.

3) 통계분석

통계분석은 SPSS 10.0 프로그램을 사용하였다. 측정변수(뇌혈관반응도, 평균혈류속도, 평균혈압, 맥박수, 호기시 이산화탄소분압)에 대한 시험약제간의 차이를 분석하기 위하여 repeated-measure of ANOVA를 이용하여 분석하며 p-value<0.1를 유의한 것으로 판정하였다.

4) 측정평가항목

- (1) 뇌혈관반응도(세동맥의 확장능력) 측정
- (2) 평균혈류속도 측정
- (3) 평균혈압 측정
- (4) 맥박수 측정
- (5) 호기시 이산화탄소분압 측정

III. 研究結果

1. 뇌혈관반응도의 변화결과

과호흡으로 유발된 뇌혈관반응도(CVR)의 변화에서 牛黃清心元 시험군 A에서는 투여 전에 비하여 투

여 후 40분에 57.3%로 최대의 증가치를 보였고, 120분까지에도 28.4% 증가하여 지속적인 뇌혈관반응도의 증가가 관찰되었다.

각 군내에서의 시간에 따른 반복요인 효과검정에 있어서는 유의한 차이가 나타나지 않았다.

총 관찰시간(180분)에 대한 분석 결과 각 군간 요인 효과에 있어서 유의한 차이가 나타나지 않았으나, 뇌혈관반응도(CVR) 변화에 대한 약물의 반응이 두드러지게 나타난 60분간의 분석결과, 각 군간 요인효과(between-subject effect)에 대한 유의한 차이(p=0.096)가 있었다(Fig. 2).

2. 혈류속도의 변화결과

평균혈류속도의 변화 결과에 있어서 牛黃清心元 시험군 A는 약물 투여전에 비하여 투여 후 40분에 가장 증가(2.9%)한 양상을 보였고 120분에도 투여 전보다 증가(0.2%)되는 양상을 보였다.

牛黃清心元을 투여하지 않은 대조군은 시간이 지남에 따라 오히려 감소되는 경향을 보였다.

牛黃清心元 시험군 B는 약물 투여 전에 비하여 투여 후 20분까지 91.2% 감소하였고, 투여 후 40분에는 0.8% 증가되는 양상을 보였고, 60분 후에는 다시 감소를, 120분 후에는 증가를 보이는 등 특이한 양상을 나타내지는 않았다.

총 관찰시간(180분)에 대한 각 군간 요인효과(between-subject effect)의 분석결과 유의한 차이(p=0.060)가 있었으며, 특히 약효 발현이 두드러진 60분간의 분석에서는 더욱 유의한 군간 요인 효과의 차이(p=0.031)가 있었다(Fig. 3).

3. 혈압의 변화결과

평균혈압의 변화 결과에 있어서 牛黃清心元 시험군 A는 투여 후 20분까지는 상승을 보였고 이후 60분까지는 하강(2.3%)하는 경향을 보였으며, 牛黃清心元 시험군 B는 투여 후 20분까지 상승을 보이다가 이후 40분까지 약간의 하강을 보였으나 이후 지속적인 상승 경향을 보였다.

대조군은 40분 경과시점까지 상승을 보였고 이후

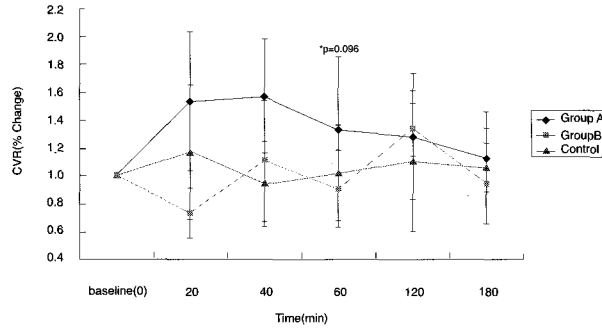


Fig. 2. Serial changes of CVR's % change after drug administration among study groups. Group A is UC full dose administration group; Group B, UC half dose administration group; Control, non drug administration group. CVR, cerebrovascular reactivity.

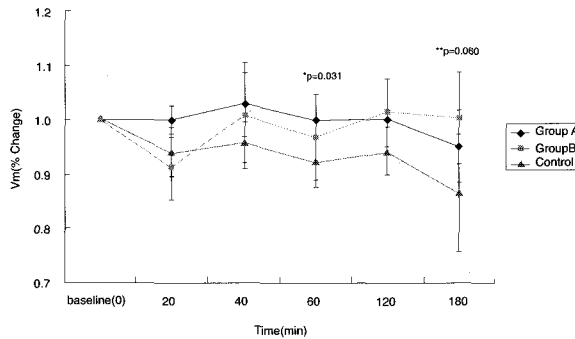


Fig. 3. Serial changes of Vm's % change after drug administration among study groups. Group A is UC full dose administration group; Group B, UC half dose administration group; Control, non drug administration group. Vm, mean blood flow velocity.

120분까지 완만한 하강을 보이다가 이후 약간씩 상승하는 경향을 보였다.

牛黃清心元 투여 후 180분 동안 측정된 혈압의 변화 결과에서는 대조군의 각 시점간 측정치와의 비교에서 유의한 차이를 나타내지 않았다(Fig. 4).

4. 맥박수의 변화결과

맥박수의 변화 결과에 있어서 牛黃清心元 시험군 A는 투여 후 20분까지는 완만한 감소를 보였으나 이후 40분에 급격히 감소(94.4.%)하는 경향을 보였고 이후 120분까지 지속적으로 감소하였고, 牛黃清心元 시험군 B는 투여 후 40분까지 감소를 보이다가 60분에 다시 증가하는 경향을 보였다.

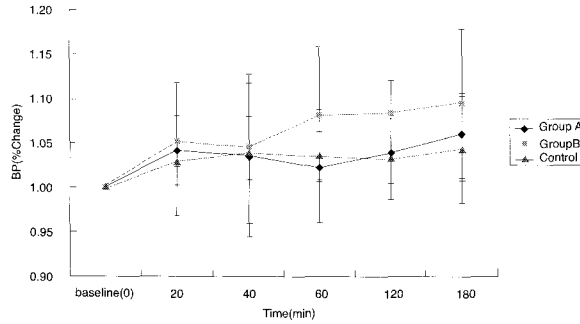


Fig. 4. Serial changes of BP's % change after drug administration among study groups. Group A is UC full dose administration group; Group B, UC half dose administration group; Control, non drug administration group. BP, mean blood pressure.

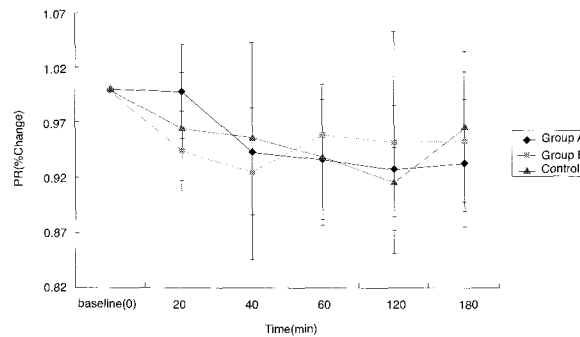


Fig. 5. Serial changes of PR's % change after drug administration among study groups. Group A is UC full dose administration group; Group B, UC half dose administration group; Control, non drug administration group. PR, pulse rate.

牛黃清心元 투여군과 달리, 대조군은 120분 경과 시점까지 꾸준히 감소하는 경향을 보였다.

맥박수의 변화에 있어서 牛黃清心元 시험군 A와 시험군 B는 투여 후 180분 동안 대조군의 각 시점간 측정치와의 비교에서 유의한 차이를 나타내지 않았다(Fig. 5).

5. 호기시 이산화탄소분압의 변화결과

호기시 이산화탄소분압의 변화 결과에 있어서 牛黃清心元 시험군 A와 시험군 B는 투여 후 180분 동안 대조군의 각 시점간 측정치와의 비교에서 유의한 차이를 나타내지 않았다.

다만, 牛黃清心元 시험군 A, 시험군 B에서는 투여

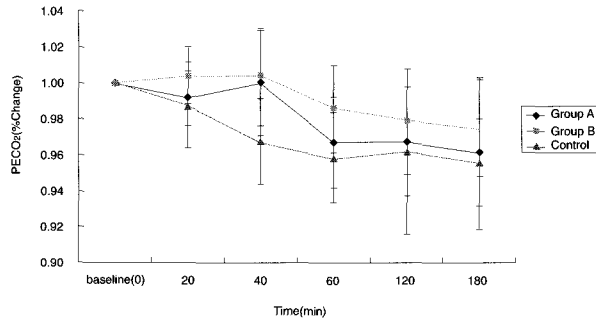


Fig. 6. Serial changes of PECO₂'s % change after drug administration among study groups. Group A is UC full dose administration group; Group B, UC half dose administration group; Control, non drug administration group. PECO₂, expiratory CO₂.

후 40분까지 호기시 CO₂에 있어 감소하지 않고 대체적으로 일정하게 유지되는 경향을 보였으나, 대조군은 지속적인 호기시 CO₂의 감소 양상을 보였다(Fig. 6).

IV. 考 察

뇌혈관은 자동조절기능이 있어 정상인에 있어서는 뇌혈관 관류압이 감소하더라도 일정 수준 이상의 뇌혈류를 유지할 수 있는 혈관 확장 예비능이 있다.

하지만 동맥경화가 상당히 진행되어 있거나 뇌허혈이 있는 경우와 같이 혈류 역학적 장애가 있는 부위에서는 그 조직에 공급하는 미세 동맥이 이미 최대한으로 확장되어 있으므로 혈관 확장 자극이 있어도 더 이상의 혈류 증가를 기대하기 힘든 것으로 알려져 있다.

이러한 뇌혈류 예비능의 평가가 허혈성 뇌졸중의 재발율 예측에 도움을 주어 향후 치료 방침 및 예후 평가에 있어 중요한 역할을 한 것으로 인식되어져 최근에는 SPECT, PET, TCD 등을 이용하여 뇌혈류 예비능을 평가하려는 많은 노력들이 시도되고 있다¹⁴.

경두개 도플러(Transcranial doppler, TCD)는 도플러 효과를 이용하여 두개강내 혈류의 속도와 방향

등을 측정하여 두개강내 혈류역학적인 변화를 평가하는 장비로서, 1982년 Aaslid 등의 보고 이후에 임상에서 많이 응용되고 있다. 비록 뇌혈류속도(cerebral blood flowvelocity)가 뇌혈류(cerebral blood flow)와 절대적 의미에서 같지는 않지만 양자는 상호 비례적이라고 보고되고 있다⁵.

TCD를 이용하여 절대적인 뇌혈류를 측정할 수는 없다하더라도 측정 깊이와 각도가 일정하다면, 혈류의 상대적인 변화에 대하여 정확한 정보를 제공할 수 있다¹⁶. 따라서 TCD는 비침습적이면서 다른 뇌혈류 측정방법들과 달리 방사능 폭로의 위험이 없는 장점 외에도 연속적으로 뇌혈류속도의 monitoring이 가능하며 약물이 뇌혈류에 미치는 영향을 시간대별로 측정(minute-to-minute readings)할 수 있는 장비로 주목받고 있다⁵.

TCD를 이용한 약물의 영향 평가에 관한 연구로 Dahl 등³은 Nitroglycerin 투여 전후의 혈류속도 및 혈관직경의 변화에 대하여 보고하였고, Markus 등⁴은 indomethacin, aspirin, sulindac 투여 전후의 정상 중대 뇌동맥의 혈류속도 및 뇌혈관반응도를 비교하여 보고하였으며, Mathew 등⁵과 Chomiccki 등²은 각각 Diazepam과 Dotarizine 투여후 TCD를 이용하여 뇌

혈류속도의 변화를 보고하였다. 국내에서도 박 등¹은 정상인을 대상으로 Nitroglycerin 투여 전후의 중대뇌 동맥의 혈류속도를 측정하여 보고한 바가 있다.

牛黃清心元은 1107년경 陳師文⁶의 太平惠民和劑局 方에 최초로 수록된 이래로 중풍, 고혈압, 동맥경화증, 자율신경실조증, 정신불안증, 히스테리, 불면 등에 활용되며, 중풍의 구급약으로서 뿐만아니라 심뇌혈관계 및 신경계 질환에 널리 응용되고 있다. 또한 최근의 실험적 연구에서도 남¹⁰은 牛黃清心元의 진통, 수면시간의 연장, 항경련효과, 저산소성 뇌장해 보호 작용, 혈압강화작용, 심장 수축력 억제작용, 심장 수축력항진에 대한 길항작용 등을 보고하였고, 고⁹는 牛黃清心元이 장간평활근 및 혈관평활근에 대한 수축성작용과 이완성작용이 공존하고 있어 평활근의 조절에 관여한다고 보고하였으며, 홍 등⁷은 牛黃清心元이 혈관확장작용, 혈압강화작용 및 이뇨작용 등이 있음을 보고하였다. 또한 고 등⁷은 牛黃清心元이 허혈을 유발시킨 흰쥐의 심근의 기능을 보호, 유지시키는데 효과가 있다고 보고하였고, 서 등⁸은 牛黃清心元이 동물모델에서 norepinephrine으로 유도된 혈관 수축을 억제하여 특히 뇌혈관에서 다른 동맥들보다 더욱 큰 혈관확장작용을 나타내었다고 보고하였으며, 조 등¹¹은 牛黃清心元이 경동맥 결찰로 야기시킨 실험동물의 뇌세포 손상을 보호하는 작용이 있음을 보고하였고, 조 등¹⁶의 연구에서 牛黃清心元이 선천성 고혈압 쥐의 혈압과 심박동수에 미치는 영향에 대해 유의한 혈압감소 및 심박동수 감소작용이 있는 것으로 보고되어 牛黃清心元의 임상적 효능을 실험적으로 검증한 바 있다.

정상인의 뇌혈류 및 혈압에 미치는 영향에 관한 연구에서 牛黃清心元은 중대뇌동맥의 Pulsatility index(PI) 및 Breath holding index(BHI)를 감소시킴으로써 뇌내 저항혈관을 확장시키는 효과가 있음¹²을 알 수 있었으나 牛黃清心元의 용량 및 약효의 지속 시간과 관련된 정상인의 혈압 및 뇌혈관반응도에 미치는 영향에 관한 연구는 없었다.

이에 저자는 정상인을 대상으로 TCD를 이용하여 牛黃清心元 용량에 따른 중대뇌동맥 혈류에 미치는

영향을, CardiacapTM/5 (Datex-Ohmeda, Finland)를 이용하여 牛黃清心元 투여 전후의 혈압, 맥박수, 과호흡을 이용하여 CO₂ Reactivity를 평가하였다.

TCD의 임상적 유용성은 단지 혈류의 속도 및 이와 관계되는 여러 가지 parameter 들을 측정하는 이외에, 혈관의 운동반응성(vasomotor reactivity)을 측정하는 것 또한 중요한 것으로 알려져 있다.

혈관의 운동반응성은 혈관의 확장능력을 평가하여 해당 혈관의 autoregulatory reserve를 측정하는 것으로, 주로 직경이 큰 혈관보다는 비교적 작은 혈관의 변화에 의해 나타나므로 TCD에 의해 측정된 혈류속도의 변화는 혈류량의 변화에 직접 비례하는 것으로 알려져 있다¹⁹.

뇌혈관반응도를 이용하여 약물의 효능을 평가한 연구로 Czernicki 등^{20,21}은 실험적으로 Dotarizine과 Flunarizine이 과호흡으로 인한 뇌혈관의 수축을 억제하여 혈관을 확장시키는 효과와 혈관의 저항을 감소시키는 효과가 있음을 보고하였고, Eicke²² 등은 CO₂와 acetazolamide가 중대뇌동맥의 혈류속도와 총경동맥의 혈관직경을 증가시켰다고 보고하였으며, 김 등¹²은 牛黃清心元이 정상인에 대해 뇌내 저항혈관을 확장시키는 효과가 있음을 보고하였다.

PaCO₂에 대한 뇌혈관의 반응은 미세동맥에서 일어나며 뇌기저 큰 동맥들의 반응은 변화가 없음이 Huber 등²³의 연구에서 이미 밝혀진 바 있으며, PaCO₂의 변화에 따른 뇌기저부의 혈류속도 변화가 뇌혈류량의 변화를 반영하며, 호흡단절을 통한 과탄산혈증 유발로 혈류속도의 증가를 보는 것은 뇌혈류 예비능을 평가할 수 있는 방법으로 외국에서는 주로 두개강외 혈관협착이 뇌혈류 예비능에 미치는 영향 및 수술 후의 변화에 대한 연구가 TCD를 이용하여 많이 시행되고 있다¹⁴.

과호흡으로 유발된 뇌혈관반응도에 있어서 과호흡이 종료된 때로부터 1분동안 이루어진 평균혈류속도의 변화에서 牛黃清心元 시험군 A는 투여 후 평균혈류속도의 유의한 상승을 볼 수 있었는데, 여기서 순수한 牛黃清心元의 효과를 알기위해 과호흡시의

PECO₂와 그 후 1분간의 PECO₂의 변화(Δ PECO₂)를 계산하여 이를 고려한 뇌혈관반응도 (Adjusted CO₂ Reactivity = CO₂ Reactivity / Δ PECO₂)를 산출하였다.

과호흡으로 유발된 뇌혈관반응도(CVR)의 변화에서 牛黃清心元 시험군 A는 약물 투여 후 40분에 57.3%로 최대의 증가를 보였고, 120분까지에도 28.4%의 증가를 보였는데, 이는 Lorenzo 등²⁴의 연구에서 만성적인 동맥 고혈압은 뇌혈관반응도와 관련이 있으며, 고혈압 환자에 있어서 과환기(hyperventilation) 후에 중대뇌동맥의 뇌혈류속도의 더 빠른 회복은 세동맥의 더 빠른 확장의 결과로 보여진다는 보고에서와 같이 牛黃清心元 시험군 A는 수축된 세동맥을 확장시키는 효과로 인해 과환기후에 대조군보다 더 빨리 혈류속도를 회복시키는 효과가 있음을 알 수 있었고 이러한 약효는 120분까지 지속됨을 알 수 있었다.

즉, 중대뇌동맥을 통한 혈류속도를 측정하였지만, CO₂ Reactivity를 통한 뇌혈관반응도의 증가는 牛黃清心元이 뇌모세혈관을 확장시킨 효과 때문으로 풀이할 수 있는 것이다.

혈류속도의 변화 결과에 있어서 대조군은 시간이 지남에 따라 baseline보다 감소되는 경향을 보인 반면, 牛黃清心元 시험군 A는 투여 후 40분을 정점으로 120분까지 baseline에 비해 증가하는 양상을 보였는데, 이는 牛黃清心元의 약효발현이 牛黃清心元 시험군 A에서 투여 후 40분에 정점을 이루고, 이후 120분까지 지속됨을 보여주고 있다.

평균혈압의 변화 결과에 있어서 牛黃清心元 시험군 A는 투여 후 20분~60분까지 하강하는 경향이 지속되는 경향을 보였고 또한 120분까지는 20분에 비해 낮게 유지되었으며, 牛黃清心元 시험군 B는 투여 후 20분~40분까지 하강하는 경향이 지속되는 경향을 보인 반면, 牛黃清心元을 투여하지 않은 대조군은 40분 경과시점까지 상승을 보였고 이후 완만한 하강양상을 보였다. 이는 비록 각 시점에서의 각군 간에 있어서의 통계적인 유의성은 없었으나, 약효의 발현 시간에 있어서 약효가 발현된 시점인 20분 이후에는 혈압강하 효과가 대조군과는 다른 양상을 보였고 60

분까지 약효가 지속됨을 알 수 있었는데 여기서 기존의 홍 등⁷의 牛黃清心元이 가지는 혈관확장작용, 혈압강하작용이 있는 것으로 추론해 볼 수 있다.

맥박수의 변화 결과에 있어서 대조군은 시간이 경과함에 따라 꾸준한 감소 경향을 보인 반면에 牛黃清心元 시험군 A와 시험군 B는 20~40분에 급격한 감소 경향을 보였는데 이는 대조군에 있어서는 활동하지 않고 안정한 상태에 있었던 결과로 꾸준한 경향을 보인 것으로 사료되나, 牛黃清心元 시험군 A와 시험군 B에서는 효과가 발현되는 시점인 20분 이후에 변화가 시작되어 약물의 효과가 최대로 발현되는 40분에 가장 많은 변화를 보인 것으로 사료된다.

또한, 호기시 이산화탄소분압의 변화 결과에 있어서 牛黃清心元 시험군 A와 시험군 B는 투여 후 40분까지 대체로 감소하지 않고 꾸준히 유지되는 경향을 보였으나, 대조군은 지속적이고 완만한 호기시 CO₂의 감소 양상을 보였는데, 이는 牛黃清心元이 투여됨으로 인해 약물대사가 일어남으로써 혈중 CO₂가 유지되고 세동맥이 확장되어 혈류속도가 증가됨으로써 뇌혈관반응도 증가를 가져온 것은 牛黃清心元의 효과가 발현되는 것으로 사료된다.

결론적으로 과호흡으로 유발된 뇌혈관반응도 결과에 있어서 牛黃清心元의 효과는 세동맥의 확장능을 촉진시킨 결과로 일어난 것으로 사료되고 그러한 약물의 효과가 최대로 발현되는 시간은 40분이며, 최대 120분까지 지속됨을 알 수 있었다.

본 연구를 통해, 향후 고혈압 및 기타 뇌허혈로 유발된 폐쇄성 질환에 있어서 牛黃清心元을 환자에게 투여할 때 약물의 적정 용량 및 하루 투여 용량을 정하는 데에 도움이 될 것으로 사료되며, 더 많은 연구대상자를 통한 지속적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

V. 結 論

1. 과호흡으로 유발된 뇌혈관반응도 결과에서 시험군 A는 약물 투여 후 40분에 최대의 효과를 나타냈고 120분까지 지속되었으며, 牛黃清心元 시

협군 B와 대조군은 유의한 변화를 보이지 않았다.

2. 평균혈류속도의 변화 결과에서 牛黃清心元 시험군 A와 B는 투여 후 180분 동안 대조군의 각 시점간 측정치와의 비교에서 유의한 차이를 보였다.
3. 평균혈압, 맥박수, 호기시 이산화탄소분압의 변화 결과에서 牛黃清心元 시험군 A와 시험군 B는 투여 후 대조군의 각 시점간 측정치와의 비교에서 유의한 차이를 나타내지 않았다.

이상의 결과로 牛黃清心元 시험군 A는 뇌허혈로 유발된 폐쇄성 뇌혈관질환에 있어서 뇌혈관반응도를 증가시키는 것으로 보아 뇌모세혈관을 확장시키는 효과를 기대할 수 있을 것으로 사료된다.

參 考 文 獻

1. 박일, 장경식, 안기완, 최연수, 국기용, 홍순표. 정상인에서 도플러 초음파술을 이용하여 측정한 니트로그lycerin 투여후 두개내 혈류속도의 변화. 대한내과학회지. 1995;48(4):510-7.
2. Chomick J, Jurkiewix J, Zabolotny W, Czernicki Z, Cervos-Navarro J. Effect of Dotarizine on CO₂-Dependent Cerebrovascular Reactivity. Acta Neurochir(Wien). 1995;136:186-8.
3. Dahl A, Russell D, Hansen RN, Rootwelt K: Effect of nitroglycerin on cerebral circulation measured by transcranial doppler ad spect. Stroke. 1989;20:1733-6.
4. Markus HS, Vallance P, Brown MM. Differential effect of three cyclooxygenase inhibitors on human cerebral blood flow velocity and carbon dioxide reactivity. Stroke. 1994;25:1760-4.
5. Mathew RJ, Wilson WH, Humphreys DF, Lowe JV, Wieth KE. Changes in Cerebral Blood Velocity after Intravenous Diazepam. BIOL PSYCHIATRY. 1992;31:690-7.
6. 陳師文. 太平惠民和劑局方. 臺北: 旋風出版社; 1975, p.3.
7. 홍남두, 김남재, 김규섭. 생약복합제제의 약효연구(제 35보) 牛黃清心元의 순환기계에 미치는 영향. 생약학회지. 1988;18(4):241-8.
8. So CS, Purdy RE, Giolli RA, Blanks RH. The In Vitro Characterization of the Vasodilating Action of Woo Hwang Chung Sim Won(Niu Hung Win Xing Wan). The 9th international congress of oriental medicine(The 9th ICOM). 1998.
9. 고용석. 牛黃清心元이 평활근에 미치는 영향. 서울. 경희대학교대학원. 1976.
10. 남상경. 牛黃清心元과 소합향원의 효능에 관한 연구. 서울. 경희대학교대학원. 1992.
11. 조태순, 이선미, 이은방, 조성익, 김용기, 신대회 등. 신우황청심원의 뇌허혈 및 중추 신경계에 대한 약효. 약학회지. 1997;41(6):817-28.
12. 김영석, 문상관, 고창남, 조기호, 배형섭, 이경섭. 우황청심원이 정상인의 뇌혈류 및 혈압에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 1999;20(1):222-31.
13. 경희의료원 한방병원. 경희한방처방집. 서울: 경희의료원; 1997, p.369.
14. 홍근식, 노재규. Transcranial Doppler를 이용한 정상군과 동맥경화군의 뇌혈관반응성 평가. 대한신경과학회지. 1994;12(2):237-44.
15. Bishop CCR, Powell S, Rutt D, Browse NL. Transcranial Doppler measurement of middle cerebral artery blood flow velocity: a validation study. Stroke. 1986;17:913-5.
16. Zornow MH, Maze M, Dyck JB, Shafer SL. Dexmedetomidine decreases cerebral blood flow velocity in hemans. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 1993;13:350-3.
17. Ko CN, Moon SK, Cho KH, Cho KS, Kim YS, Bae HS, Lee KS. Effects of Woohwangchungsimwon on the Isolated Rat Hearts under Langendorff Apparatus. Journal of Oriental Medicine. 1997;2(1):33-44.
18. 조태순, 이선미, 김남두, 허인회, 안형수, 권광일 등. 신원방우황청심원액의 심혈관계에 관한 약효. 응용약물학회지. 1999;7:320-32.
19. 김경환, 손영호, 이상무, 이준홍, 김돈수, 김정연, 등. 정상성인 200명을 대상으로한 Transcranial Doppler Ultrasonography(TCD)의 기준치와 그에 영향을 주는 요소들. 대한신경과학회지. 1995;13(4):815-24.

20. Czernicki Z, Jurkiewicz J, Bojanowski K, Piechnid S, Cervos-Navarro J. Effects of the calcium channel blockers Dotarizine and Flunarizine on cerebrovascular reactivity. *J neurol sciences*. 1996;143:60-3.
21. Kuridze N, Czernicki Z, Jarus-Dziedzic K, Jurkiewicz J, Cervos-Navarro J. Resional differences of cerebrovascular reactivity effected by calcium channel blocker-Dotarizine. *J neurol sciences*. 2000;175(1):13-6.
22. Eicke BM, Buss E, Bahr RR, Hajak G, Paulus W. Infulnence of acetazolamide and CO₂ on extra cranial flow volume and intracranial blood flow velocity. *Stroke*. 1999;30(1):76-80.
23. Huber P, Handa J. Effect of contrast material, hypercapnea, hyperventilation, hypotonic glucose and papaverine on the diameter of cerebral arteries. *Invest Radiol*. 1967;2:17.
24. Lorenzo S, Malatino, Salvatore Bellofiore, Maria P. Costa, Giuseppa Lo Manto, Francesco Finocchiaro. Cerebral Blood Flow Velocity After Hypertension-Induced Vasoconstriction in Hypertensive Patients. *Stroke*. 1992;23:1728-32.