

八物湯이 腦血流力學 變化에 미치는 效果

박철훈 · 배인태 · 정현우*

동신대학교 한의과대학 병리학교실

Effects of *Palmul-Tang* on the Change of Cerebral Hemodynamics in Rats

Park Cheol Hun, Bae In Tae, Jeong Hyun Woo*

Department of Pathology, College of Oriental Medicine, Dongshin University

The study was designed to investigate the effects of Palmul-Tang(PMT) on the change of cerebral hemodynamics [regional cerebral blood flow(rCBF), pial arterial diameter(PAD) and mean arterial blood pressure(MABP)] in normal and cerebral ischemic rats. The change of rCBF and MABP were determined by laser-doppler flowmetry(LDF), and the change of PAD was determined by video-microscopy. The results in normal rats were as follows ; PMT significantly increased rCBF and PAD in a dose-dependent, and PMT increased MABP in a dose-dependent. This results were suggested that PMT significantly increased rCBF by dilating PAD. The results in cerebral ischemic rats were as follows ; Both rCBF and PAD were significantly and stably increased by PMT(10 mg/kg, i.p.) during the period of cerebral reperfusion, which contrasted with the findings of rapid and marked increase in control group. The present authors thought that PMT had an anti-ischemic effect through the improvement of cerebral hemodynamics.

Key words : *Palmul-Tang*, regional cerebral blood flow, pial arterial diameter, mean arterial blood pressure, cerebral ischemia

서 론

八物湯은 補氣의 효과가 있는 四君子湯, 補血의 효과가 있는 四物湯을 合方한 複합방으로 氣血을 雙補할 목적으로 구성되어 있다¹⁾. 따라서 한의학에서는 본방을 虛勞, 氣血兩虛 등으로 발생되는 만성질환에 陰陽을 조화롭게 하기 위해 사용하여 왔다²⁻⁵⁾. 虛勞는 臟腑 등의 正氣가 虧損되어 발생하는 허약증을 말하고, 氣血兩虛는 虛勞 등의 원인으로 臟腑 기능저하, 특히 脾胃의 기능저하로 水穀의 精微인 精氣가 허약한 상태를 말하는 것으로⁶⁾, 氣虛는 氣의 來源 부족, 血虛는 脾胃의 運化작용 저하에 의한 血의 生成源 부족, 출혈이나 혈액 파괴에 의한 血量 부족, 循環不全에 의한 血의 공급부족 등에 의해 야기된다. 그러나 血은 한의학적으로 단순한 물질적 개념 외에도 순환의 개념을 포함해 營氣라 인식되었기 때문에 血虛는 혈액 부족만이 아닌 氣의 추동력 부

족까지도 포함된 것으로 面色蒼白·萎黃, 唇色淡白, 頭暈眼花, 心悸, 失眠 등이 나타나며, 치료시에는 補氣之劑를 배합한다⁶⁻⁷⁾. 중풍의 病證은 風痰證, 外中風證, 肝風內動證 등으로 분류되는데⁸⁾, 그 중 肝風內動證은 內風證으로 그 病機를 살펴보면 熱極生風, 肝陽化風, 陰虛生風, 血虛生風이 있고, 血虛生風은 血虛로 인해 筋脈을 濡養치 못함으로써 肢體麻痺, 筋脈拘急痙攣, 手足蠕動, 震顫, 筋肉瞤動 등의 나타나는 것을 말한다⁹⁾.

뇌혈류는 정상적으로 50 ml/100 g/min만큼씩 전달되어야 하는데¹⁰⁾, 만약 10 ml/100 g/min이하로 감소하게 되면 허혈성 뇌질환 및 뇌신경 조직 손상이 나타나고, 허혈성 뇌손상이 나타나게 되면 glutamate 과잉분비 등의 대사산물 침착으로 백혈구의 염증반응에 의해 뇌손상이 더욱 진행되어 운동마비, 지각마비 등의 신경학적 증상들이 출현하게 된다¹¹⁻¹⁷⁾. 이러한 신경학적 증상들은 한의학에서는 중풍의 한 범주로 설명하고 있다¹⁸⁻¹⁹⁾.

저자들은 한의학적으로 血虛로 인해 血虛生風이 발생되고, 서의학적으로는 虛血에 의해 뇌손상이 나타나며, 血虛生風과 허혈성 뇌손상의 임상적 증상들이 모두 뇌신경장애로 인한 운동장애들이 발생되기 때문에 血虛生風은 허혈성 뇌손상과 관련이 있

* 교신저자 : 정현우, 전남 나주시 대호동 252번지 동신대학교 한의과대학

· E-mail : hwdilsan@dsu.ac.kr, · Tel : 061-330-3524

· 접수 : 2004/05/04 · 수정 : 2004/07/01 · 채택 : 2004/07/29

을 것이라 생각되어 血虛치료시 한의학적으로는 氣의 推動力을 높혀 氣能生血하고자 補氣之劑를 배합하는 것에 착안하여 氣血을 雙補하는 八物湯이 血虛生風과 관련이 있을 것으로 생각되는 허혈성 뇌손상에 효과가 있을 것으로 생각되었다. 이를 실험적으로 규명하고자 八物湯을 정상 흰쥐와 뇌허혈 병태 모델에 투여하여 뇌혈류역학(국소뇌혈류량, 뇌연막동맥 직경, 평균혈압)에 미치는 효과를 관찰한 결과 유의성을 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 재료

1) 동물

동물은 체중 300 g내외의 웅성 Sprague-Dawley계 흰쥐를 확인 실험 동물 센터에서 구입하여 사용하였다. 동물은 항온항습 장치가 부착된 사육장에서 고형사료(삼양주식회사, Korea)와 1차 증류수를 충분히 공급하면서 실험실 환경(실내온도 24±2 °C, 습도 55±5 %, 12 시간 dark/light)에 적응시킨 후 사용하였다.

2) 약재

실험에 사용된 약재는 동신대학교 부속 광주한방병원에서 구입한 후 정선해서 사용하였고, 八物湯의 구성약물은 『方藥合編』에 수록된 처방을 근거로 하였으며, 분량 및 생약명은 다음과 같다^{2,20)}(Table 1).

Table 1. Prescription of Palmul-tang(PMT)

Herbal Name	Quantity(g)
人 蔘 Ginseng Radix	4.8
白 朮 Atractylodis Macrocephalae Rhizoma	4.8
白 朮 Poria	4.8
甘 草 Glycyrrhizae Radix	4.8
熟地黃 Rehmanniae Radix Preparat	4.8
白芍藥 Paeoniae Radix Alba	4.8
川 芎 Cnidii Rhizoma	4.8
當 歸 Angelicae Gigantis Radix	4.8
Totally	38.4

2. 방법

1) 검액의 조제

八物湯(Palmul-tang, 이하 PMT라 함) 2 첵 분량인 76.8 g을 3,000 ml 환저 플라스크에 증류수 1,500 ml와 함께 120 분 가열하고 전탕액을 여과지로 여과하여 5,000 rpm으로 30 분 원심분리하여 상청액을 취하였다. 그 후 rotary vacuum evaporator(EYELA, Japan)에 넣어 감압 농축한 후 freeze dryer로 동결 건조시켜 19.6 g(수득율 25.5 %)을 얻어 검액으로 사용하였다.

2) 정상 흰쥐의 뇌혈류역학 변화 관찰

① 국소 뇌혈류량 변화 측정

흰쥐를 stereotaxic frame(DKI, U.S.A.)에 고정시키고 정중선을 따라 두피를 절개하여 두정골을 노출시킨 후 bregma의 4~6 mm 측방, -2~1 mm 전방에 직경 5~6 mm의 두개창 수술을 시행하였다. 이때 두개골의 두께를 최대한 얇게 남겨 경막의 출혈을 방지하도록 하였다. Laser doppler flowmeter (Transonic Instrument, U.S.A.)용 needle probe(직경 0.8 mm)를 대뇌(두정엽)

피질 표면에 수직이 되도록 stereotaxic micromanipulator를 사용하여 뇌연막 동맥에 조심스럽게 근접시켰다. 일정시간 동안 안정시킨 후 실험 protocol에 따라 PMT를 농도별(0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg, i.p.)로 투여한 다음 변화되는 국소 뇌혈류량(regional cerebral blood flow, rCBF)을 각각 30 분 동안 측정하였다²¹⁾.

② 폐쇄 두개창 설치

흰쥐의 체위를 복외위로 변경시키고 두부를 stereotaxic frame에 고정시킨 다음 정중선을 따라 두피를 절개한 후 두개골의 관상 봉합 미측 두정골에 saline-cooled drill(Dremel, USA)을 사용하여 craniotomy(5×5 mm)를 시행하였다. 뇌경막과 지주막을 절개하여 제거함으로써 뇌연막 표면을 노출시키고, craniotomy 주위를 dental acrylic으로 둘러싼 후 dental acrylic mount속에 세 개의 polyethylene tube(두 개는 관류용, 나머지 한 개는 두개 내압 측정용)를 심어 놓았다. 그 후 dental acrylic위에 직경 12 mm의 cover glass를 놓고 cyanoacrylate를 사용하여 즉시 밀봉시킨 후 95 % O₂와 5 % CO₂로 포화시킨 인공 뇌척수액을 관류시켰다. 이때 두개창의 용적은 약 0.8 ml, 그리고 두개내압은 5~8 mmHg로 유지토록 하였다²²⁾.

인공 뇌척수액의 조성은 다음과 같다. Na⁺ 156.5 mEq/l, K⁺ 2.95 mEq/l, Ca²⁺ 2.5 mEq/l, Mg²⁺ 1.33 mEq/l, Cl⁻ 138.7 mEq/l, HCO₃⁻ 24.6 mEq/l, dextrose 66.5 mg/dl 및 urea 40.2 mg/dl(pH 7.35~7.40).

③ 뇌연막 동맥 직경 변화 측정

흰쥐의 두정골에 폐쇄두개창을 설치하고 실험 protocol에 따라 PMT를 농도별(0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg, i.p.)로 투여한 다음 변화되는 뇌연막 동맥(안정시의 직경 약 17.31±1.35 μm)의 직경(pial arterial diameter, PAD)을 각각 30 분 동안 측정하였다²³⁾. 실험기간 동안 변화되는 PAD는 폐쇄 두개창을 통한 video-microscopy 방법과 width analyzer(Model C3161, Hamamatsu Photonics, Japan)를 사용하여 TV monitor에 나타나는 혈관 영상을 video cassette recorder(S-VHS, Mitsubishi)에 녹화 보존해 두었다가 필요시마다 재생 확인하였다.

④ 평균혈압 변화 측정

흰쥐를 urethane(750 mg/kg, i.p.)으로 마취시킨 후 체온이 37~38 °C로 유지될 수 있도록 heat pad 위에 복외위로 고정시켰다. PMT 투여 농도(0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg, i.p.)에 따른 평균혈압(mean arterial blood pressure, MABP) 변화는 동물의 대퇴동맥에 삽입된 polyethylene tube에 연결된 pressure transducer(Grass, U.S.A.)를 통하여 MacLab과 macintosh computer로 구성된 data acquisition system으로 각각 30 분 동안 측정하였다²¹⁾.

3) 뇌허혈 병태모델의 뇌혈류역학 변동에 미치는 개선 효과 관찰

① 뇌허혈 병태모델 유발

뇌허혈 병태 모델 유발은 널리 사용하는 중대뇌동맥(middle cerebral artery, MCA) 폐쇄법을 이용하였다. 병태 모델은 Longa 등의 방법²⁴⁾에 따라 정상 흰쥐의 총경동맥과 외경동맥을 절찰하고 내·외경동맥의 분지점으로부터 내경 동맥내로 외경동맥을

통하여 3-0 단선조 나일론 봉합사를 삽입함으로써 MCA 기저부를 폐쇄하였다. 2 시간 후 내경 동맥내에 삽입되어 있는 단선조 나일론 봉합사를 MCA 기저부로부터 제거해 줌으로써 혈액을 재관류시켰다.

② 뇌허혈 병태 모델의 국소 뇌혈류량 변동 측정

뇌허혈 병태 모델을 유발시킨 후 실험 protocol에 따라 PMT(10 mg/kg, i.p.)를 투여하였다. 병태모델 유발 2 시간 후 혈류를 재관류 시켜 변동되는 rCBF를 상기 방법으로 4 시간 측정하였다²¹⁾.

③ 뇌허혈 병태 모델의 뇌연막 동맥 직경 변동 측정

뇌허혈 병태 모델을 유발시킨 후 실험 protocol에 따라 PMT(10 mg/kg, i.p.)를 투여하였다. 병태모델 유발 2 시간 후 혈류를 재관류 시켜 변동되는 PAD를 상기 방법으로 4 시간 측정하였다²¹⁾.

3. 통계처리

PMT의 효과에 대한 통계처리는 student's t-test에 의하였고, p-value는 0.05 이하인 경우에만 유의성을 인정하였다²⁵⁾.

실험성적

1. PMT가 정상 흰쥐의 뇌혈류역학에 미치는 효과

PMT가 rCBF, PAD 및 MABP에 미치는 효과를 알아보기 위하여 PMT를 농도별(0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg, i.p.)로 투여한 다음 변화되는 뇌혈류역학을 관찰하였다(Fig. 1).

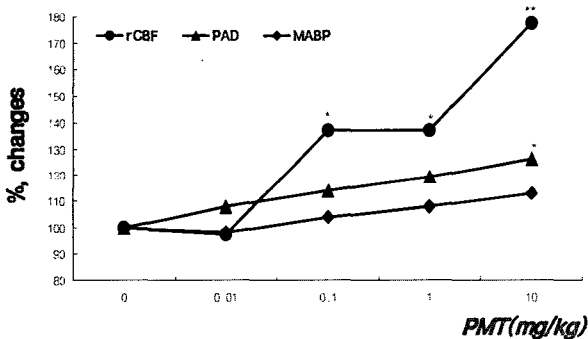


Fig. 1. Effects of PMT on the rCBF, PAD and MABP by injected dosage in normal rats. PMT : Palmul-tang extract, 0 : After PMT non-injected, group-measured during 30 min, 0.01, 0.1, 1, 10 : After PMT(0.01, 0.1, 1.0, 10.0 mg/kg, i.p.) injected, group-measured during 30 min rCBF : regional cerebral blood flow, PAD : pial arterial diameter, MABP : mean arterial blood pressure. * : Statistically significance compared with 0 group(* : P<0.05, ** : P<0.01).

PMT를 투여하지 않은 정상 흰쥐의 rCBF를 100.00±0.03 %로 환산하였을 때, PMT 0.01 mg/kg을 투여하였을 때의 rCBF는 97.41±0.09 %로 정상시보다 감소되는 경향을 나타내었으나 투여 농도가 증가될수록 rCBF는 각각 136.89±0.14 %, 136.89±0.20 %, 177.41±0.18 %로 정상시보다 농도 의존적으로 유의성(P<0.05, P<0.05, P<0.01)있게 증가되었다. PMT를 투여하지 않은 정상 흰쥐의 뇌연막 동맥 기저직경을 100.00±0.08 %로 환산하였을 때, PMT를 농도별로 투여하였을 때의 PAD는 107.90±0.07 %, 114.00±0.06 %, 119.49±0.06 %, 126.25±0.06 %로 농도 의존적으로

확장되었고, 특히 PMT 10.0 mg/kg을 투여하였을 때의 PAD는 정상시에 비해 유의성(P<0.05)있게 확장되었다. PMT를 투여하지 않은 정상 흰쥐의 MABP를 100.00±0.07 %로 환산하였을 때, PMT 0.01 mg/kg을 투여하였을 때의 MABP는 98.05±0.05 %로 정상시보다 감소되는 경향을 나타내었으나 투여 농도가 증가될수록 MABP는 각각 103.72±0.05 %, 107.70±0.06 %, 113.01±0.08 %로 정상시보다 농도 의존적으로 증가되었다.

2. PMT가 뇌허혈 병태 모델의 생리학적 변수에 미치는 영향

PMT(10 mg/kg, i.p.)가 뇌허혈-재관류 동안에 뇌허혈 병태 모델의 생리학적 변수(MABP, HR, pH, 동맥혈의 산소 분압, 동맥혈의 이산화탄소 분압 및 직장내 온도 등)에 미치는 영향을 알아보기 위하여 뇌허혈 전과 뇌허혈 1 시간 후 그리고 혈액 재관류 6 시간 후의 생리학적 변수를 측정하였다(Table 2). PMT를 투여하지 않은 상태에서 각각의 시간대별로 측정한 결과를 대조군으로 하였을 때, PMT를 투여하였을 때의 병태 모델 생리학적 변수는 대조군과 유사한 상태를 유지하였다.

Table 2. Changes of PMT on the physiological parameters in cerebral ischemic rats

Groups	MABP (mmHg)	HR (bpm)	pH	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	Rectal temperature(°C)
Control						
Before ischemia	108±1.5	419±17	7.23±0.03	81±2.5	43±2.1	37.2±0.3
1 hr after ischemia	107±2.9	418±19	7.37±0.05	82±1.5	44±3.1	37.1±0.4
6 hr after reperfusion	107±4.8	420±11	7.29±0.05	82±2.3	44±2.9	37.3±0.2
PMT						
Before ischemia	109±2.3	416±16	7.25±0.03	82±2.6	43±1.6	37.2±0.3
1 hr after ischemia	108±1.6	419±13	7.37±0.06	81±1.9	44±2.1	37.3±0.3
6 hr after reperfusion	107±3.1	420±18	7.38±0.05	82±2.5	44±1.9	37.1±0.6

PaO₂ : partial pressure of oxygen in arterial blood, PaCO₂ : partial pressure of carbon dioxide in arterial blood, MABP : mean arterial blood pressure, HR : heart rate.

3. PMT가 뇌허혈 병태 모델의 뇌혈류역학 변동에 미치는 개선 효과

1) PMT가 국소 뇌혈류량 변동에 미치는 개선 효과

뇌허혈 병태 모델의 rCBF 변동에 미치는 PMT의 개선효과를 관찰하기 위하여 MCA폐쇄법으로 뇌허혈 병태 모델을 유발시킨 다음 PMT(10 mg/kg, i.p.)를 투여하여 뇌허혈-재관류 후에 변동되는 rCBF를 관찰하였다(Fig. 2). 정상 흰쥐의 rCBF를 100.00±0.07 %라 하였을 때, 뇌허혈 상태 대조군의 rCBF 변동은 뇌허혈 2 시간 동안 각각 29.98±0.12 %, 31.25±0.13 %, 32.68±0.13 %, 31.97±0.21 %로 차단되었다. 그러나 대조군의 rCBF 변동은 재관류 후 2 시간 동안 기저치보다 각각 152.18±0.13 %, 156.14±0.12 %, 158.45±0.09 %, 158.15±0.07 %로 불안정한 증가상태를 나타내었고, 이후 재관류 시간이 경과될수록 각각 140.68±0.09 %, 125.57±0.14 %, 121.65±0.12 %, 113.57±0.11 %로 감소되는 경향을 보였다. 그러나 기저치보다는 증가되었다. 정상 흰쥐의 rCBF를 100.00±0.04 %라 하였을 때, PMT를 투여한 뇌허혈 상태 실험군의 rCBF 변동은 뇌허혈 2 시간 동안 각각 24.05±0.10 %, 27.83±0.06 %, 28.14±0.08 %, 26.87±0.10 %로 차단되었고, 재관류 후에는 기저치보다 각각 102.46±0.05 %, 107.83±0.06 %, 114.84±0.06 %, 106.36±0.04 %, 106.51±0.06 %로

불안정한 증가 경향을 나타내었지만 이후 재관류 시간이 경과될수록 실험군의 rCBF 변동은 각각 102.41±0.05 %, 104.37±0.12 %, 101.62±0.05 %로 감소되는 경향을 보였다. 실험군의 rCBF 변동은 대조군의 불안정한 rCBF 변동에 비해서 유의성(P<0.01)있고 안정적으로 개선되었다.

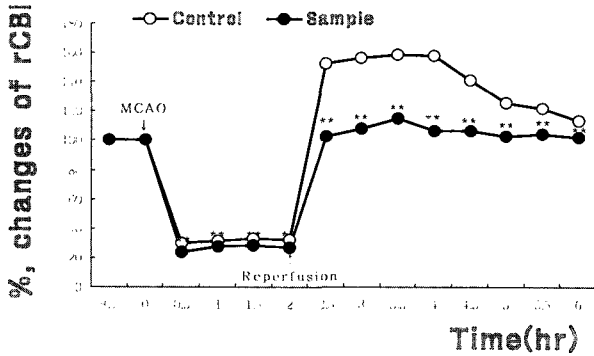


Fig. 2. Effects of PMT on the rCBF response in cerebral ischemic rats. PMT : Paimul-tang extract, MCAO : middle cerebral artery occlusion, Control : After caused MCAO(5 min), PMT non-treated group. Sample : After caused MCAO, PMT(10 mg/kg, i.p.) treated group. rCBF : regional cerebral blood flow. * : Statistically significance compared with Control group(** : P<0.01).

2) PMT가 뇌연막 동맥 직경 변동에 미치는 개선 효과

뇌허혈 병태 모델의 PAD 변동에 미치는 PMT의 개선효과를 관찰하기 위하여 MCA폐쇄법으로 뇌허혈 병태 모델을 유발시킨 다음 PMT(10 mg/kg, i.p.)를 투여하여 뇌허혈-재관류 후에 변동되는 PAD를 관찰하였다(Fig. 3).

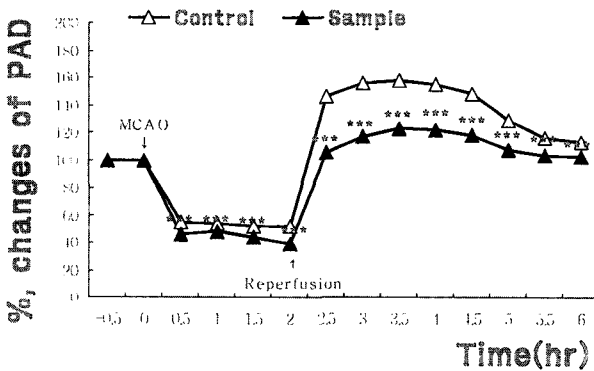


Fig. 3. Effects of PMT on the PAD response in cerebral ischemic rats. PAD : pial arterial diameter. Other legends are the same as Fig. 2. * : Statistically significance compared with control group(*** : P<0.001).

정상 흰쥐의 PAD를 100.00±0.10 %라 하였을 때, 뇌허혈 상태 대조군의 PAD 변동은 뇌허혈 2 시간 동안 각각 54.17±0.13 %, 53.53±0.11 %, 51.97±0.10 %, 52.19±0.12 %로 차단되었고, 재관류 후 2 시간 동안의 rCBF 변동은 각각 146.07±0.14 %과 156.55±0.18 %, 158.23±0.21 %, 155.14±0.19 %로 기저치보다 불안정한 확장상태를 나타내었다. 이후 재관류 시간이 경과될수록 각각 148.43±0.21 %, 128.35±0.13 %, 116.48±0.12 %, 113.41±0.14 %로 감소되었지만 기저치보다는 확장된 PAD 변동을 나타내었다.

정상 흰쥐의 PAD를 100.00±0.10 %라 하였을 때, PMT를 투여한 뇌허혈 상태 실험군의 PAD 변동은 뇌허혈 2 시간 동안 각각 45.82±0.08 %, 47.66±0.02 %, 43.65±0.10 %, 38.56±0.10 %로 차단되었고, 재관류 후에는 2 시간 30분 동안 기저치보다 각각 105.80±0.13 %, 116.59±0.11 %, 122.75±0.09 %, 118.14±0.09 %로 확장되었으나 이후 재관류 시간이 경과될수록 실험군의 PAD 변동은 각각 107.75±0.08 %, 103.90±0.09 %, 102.57±0.09 %로 기저치와 유사하게 나타났다. 실험군의 PAD 변동은 대조군의 불안정한 PAD 변동에 비해서 유의성(P<0.001)있게 안정적으로 개선되었다.

고 찰

八物湯의 유래는 沙²⁶⁾의 『瑞竹堂經驗方』에 최초로 ‘八珍散’이라는 이름으로 “月水不調, 臍腹疼痛, 全不思食, 臟腑怯弱, 泄瀉, 小腹堅痛, 時作寒熱”을 치료한다 하였고, 虞¹⁾의 『醫學正傳·虛損』에서는 ‘八物湯’이라는 이름으로 氣血兩虛를 치료한다 하였으며, 龔²⁷⁾의 『萬病回春·補益』에서는 ‘八珍散’이라는 이름으로 “肝脾傷損, 血氣虛弱, 惡寒發熱, 或煩燥作渴, 或寒熱昏暗, 或胸膈不利, 大便不實, 或飲食少思, 小腹脹滿”을 다스린다 하였고, 許²⁾의 『東醫寶鑑·虛勞』에서는 ‘八物湯’이라는 이름으로 改名하여 “虛勞, 氣血兩虛”를 치료한다 하면서 『萬病回春』方을 따랐다. 구성약물에서는 『瑞竹堂經驗方』²⁶⁾에 當歸·川芎·熟地黃·白芍藥·人參·白朮·茯苓·炙甘草 각 一兩으로 기록되어 있는 반면 『東醫寶鑑』²⁾에서는 각 一兩二分으로 기록되어 있고, 『萬病回春』²⁷⁾에서는 炙甘草 五分외에 다른 약물들은 모두 각 一錢으로 되어 있어 구성약물의分量만 다를 뿐 기본적인 구성약물은 『醫學正傳』¹⁾과 같이 四君子湯과 四物湯의 구성약물로 이루어져 있는 것을 알 수 있다. 이후 八物湯은 營衛를 조화시키고 氣血을 滋養하며, 陰陽을 조화롭게 하는 효능을 갖고 있기 때문에 의가들은 虛勞, 心肺虛損, 氣血兩虛로 인한 만성질환 등에 활용하고 있다³⁻⁵⁾.

氣血兩虛는 虛勞 등의 원인으로 臟腑 기능저하, 특히 脾胃의 기능저하로 水穀의 精微인 精氣가 허약한 상태를 말하는 것이다⁶⁾. 氣虛는 氣의 來源 부족을 말하고, 血은 단순한 물질적 개념의 예도 순환의 개념을 포함해 營氣라 인식하기 때문에 血虛는 혈액 부족만이 아닌 氣의 추동력 부족까지도 포함된 것으로 面色蒼白·萎黃, 唇色淡白, 頭暈眼花, 心悸, 失眠 등이 나타난다⁶⁻⁷⁾. 정상적인 뇌혈류는 뇌조직에서 필요로하는 산소와 포도당을 충분히 공급하기 위하여 50 ml/100 g/min만큼씩 전달되어야 하는데¹⁰⁾, 만약 뇌혈류량이 15~18 ml/100 g/min으로 감소되면 신경 접합부에서 신경자극이 완전히 전달되지 못하여 특징적인 等電性 뇌파가 나타나나 세포자체의 기능은 어느 정도 유지되지만²⁸⁻²⁹⁾ 10 ml/100 g/min이하로 감소하게 되면 이온성 장애, ATP 감소, 유리지방산 증가 그리고 젖산 증가에 의한 세포내 산증과 같은 에너지 대사 장애가 초래되어 치명적인 뇌신경 조직의 손상이 나타난다¹³⁻¹⁵⁾.

중추신경세포의 사멸에는 여러 가지 인자가 관여하나 중추

신경계의 주된 신경전달물질인 glutamate의 과잉분비에 의해 일어나는 흥분독성³⁰⁻³¹⁾과 각종 활성산소에 의해 유도되는 산화성 손상³²⁻³³⁾이 있다. 이중 glutamate에 의한 흥분독성은 glutamate 수용체중 ionotropic 수용체(NMDA 혹은 non-NMDA)로 인해 신경세포가 사멸되어 신경화적인 증상이 나타난다³⁰⁾. 신경세포의 손상이나 국소 뇌혈류 감소로 허혈성 뇌손상이 나타나게 되면 일련의 대사물질(산소자유기 혹은 글루탐산 등)이 생성되거나 침착하게 되어 뇌신경세포를 포함한 뇌조직이 손상됨으로써 운동마비·지각마비 등의 신경학적 증상들이 출현하게 되는데¹¹⁻¹²⁾, 이를 한의학에서는 중풍의 한 범주에 포함시켜 다루고 있다¹⁸⁻¹⁹⁾.

중풍은 卒然昏倒·人事不省·口眼喎斜·半身不遂·言語不利 등이 나타나는 질환으로 역대 의가들은 그 원인에 대해 主火說³⁴⁾, 主氣說³⁵⁾ 및 濕痰說³⁶⁾ 등을 제창하였지만 근래에 이르러서는 年老體衰과 肝腎陰虛 등으로 발생된다 하였다³⁷⁾. 그 病證을 살펴보면 風痰證, 外中風證, 肝風內動證 등으로 분류되고⁸⁾, 그 중 肝風內動證은 內風證으로 熱極生風, 肝陽化風, 陰虛生風, 血虛生風에 의해 발생되고, 血虛生風은 血虛로 인해 筋脈을 濡養치 못함으로써 肢體麻痺, 筋脈拘急痙攣, 手足蠕動, 震顫, 筋肉顫動 등의 나타나기 때문에⁹⁾ 血虛生風은 임상적으로 혈류감소로 인해 나타나는 허혈성 뇌손상과 관련이 있을 것으로 생각된다.

최근 식생활 및 정신적 스트레스 등으로 인하여 각종의 성인병과 노인성 질환들이 다발되고 있는데, 그 중에서도 뇌혈관계 질환의 발생빈도가 높기 때문에 뇌혈류 및 뇌질환에 대한 연구 동향을 살펴보면 祛風導痰湯과 清暈化痰湯 등의 祛痰之劑³⁸⁻³⁹⁾, 四君子湯과 六君子湯의 補氣之劑⁴⁰⁾들이 뇌혈관을 확장시킴으로써 뇌혈류를 증가시켰다고 보고되어 있고, 牛黃清心元과 星香正氣散의 芳香之劑⁴¹⁻⁴²⁾, 滋陰健脾湯加味方的 滋陰之劑⁴³⁾, 天麻半夏湯의 化痰之劑⁴⁴⁾들이 중대뇌동맥 폐색법으로 유발된 뇌허혈 병태 모델에 있어 허혈로 인한 뇌손상을 억제시켰다고 보고되어 있다. 八物湯에 대한 연구로는 알리지 반응에 있어 즉시형 및 지연형 알리지 반응에 효과를 나타내었다는 보고⁴⁵⁾와 복강 마크로파지의 탐식능⁴⁶⁾ 및 각종의 사이토카인 생성능에 유효한 효과를 나타내었다⁴⁷⁾는 보고가 있었을 뿐 뇌혈류 변화 및 뇌허혈에 미치는 혈류개선과 뇌손상 억제에 대한 보고는 아직까지 접할 수 없었다.

한의학적으로 血虛로 인해 筋脈을 失養하면 血虛生風이 발생되고, 서의학적으로는 虛血에 의해 뇌손상이 나타나며, 血虛生風과 허혈성 뇌손상은 서로 임상적으로 뇌신경 장애로 인한 운동장애들이 발생되기 때문에 허혈성 뇌손상을 한의학적으로 치료할 때에는 補氣之劑를 배합한 氣血雙補法을 활용해야 할 것으로 생각되어졌다. 이에 氣血雙補의 대표방인 八物湯을 이용하여 뇌혈류 개선 및 허혈성 뇌손상에 미치는 억제 효과를 실험적으로 규명하고자 하였다.

뇌혈류량은 뇌관류압에 비례하고 뇌혈관 저항에 반비례하는데, 뇌관류압은 생리적 상태하에서 뇌정맥압이 매우 낮아 평균 동맥압에 비례하며, 뇌혈관저항은 뇌혈관직경의 4승에 반비례하기 때문에 정상적인 뇌혈류 유지를 위해 혈압이 하강될 경우 뇌혈관은 확장되어야 하고, 혈압이 상승하게 될 경우 반대로 뇌혈관은 수축되어야 한다¹²⁾. 혈압은 심장의 박동과 수축력, 말초혈

관, 자율신경의 흥성 및 renin-angiotensin계를 포함한 각종 호르몬과 생체내 내인성 활성물질 등에 의해 조절된다⁴⁸⁻⁵⁰⁾.

八物湯(PMT)이 정상 흰쥐에 투여하여 뇌혈류역학(rCBF, MABP, PAD)에 미치는 효과를 살펴보기 위하여 PMT를 투여한 결과 rCBF는 농도에 의존해 정상시보다 177 %정도 유의성있게 증가되었고, PAD도 투여농도에 의존해 정상시보다 126 %정도 유의성있게 확장되었으며, MABP도 투여농도에 의존적으로 113 %정도 증가되었다. 이와 같은 뇌혈류역학 변화 중 MABP의 변화폭보다 PAD의 변화폭이 크기 때문에 PMT 투여로 증가된 rCBF는 혈압의 상승보다는 뇌연막 동맥의 직경이 확장되어 나타난 결과라 생각된다.

최근 보고⁵¹⁾에 의하면 허혈성 뇌손상은 허혈 당시보다는 허혈이 일어난 조직으로 산소가 재공급될 때 주로 일어난다하여 일과성 뇌허혈을 유발시킨 후 PMT를 투여한 결과 재관류 후 불안정한 증가상태를 보였던 대조군의 rCBF보다 유의성있게 안정적으로 증가되었고, 재관류 4 시간 후에는 기저치와 유사한 결과를 나타내었다. 뇌허혈 병태 모델의 PAD 변동도 재관류 후 불안정한 PAD 확장상태를 보였던 대조군보다 유의성있게 안정적으로 확장되었으며, 재관류 4 시간 후에는 rCBF 변동 개선효과와 같이 기저치와 유사한 결과를 나타내었다. 이로 미루어 볼 때 정상 흰쥐에서 뇌혈류역학을 유의성있게 변화시킨 PMT는 뇌허혈 시에도 유의한 뇌혈류역학 변동을 개선시킴으로써 허혈로 인한 뇌손상을 억제할 수 있을 것으로 생각된다.

결론

八物湯이 정상 흰쥐 및 뇌허혈 병태모델에서 rCBF, MABP 및 PAD 등의 뇌혈류역학 인자에 미치는 효과를 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다. 정상 흰쥐에 八物湯을 투여한 결과, rCBF는 농도 의존적으로 유의성있게 증가되었고, PAD는 유의성있게 확장되었으며, MABP는 증가되었다. 뇌허혈 병태 모델에서도 八物湯을 투여한 결과, 실험군의 rCBF 및 PAD 변동은 재관류시 대조군의 변동보다 유의성있게 개선되었다. 이상의 결과, 八物湯은 뇌연막동맥의 직경을 확장시킴으로써 뇌혈류량을 증가시켜 유의성있게 뇌혈류역학의 변동을 개선시키는 것으로 나타나 항허혈 작용이 있음을 알 수 있었다.

참고문헌

1. 虞搏 : 醫學正傳, p. 156, 人民衛生出版社, 北京, 1981.
2. 許浚 : 東醫寶鑑, p. 447, 南山堂, 서울, 1983.
3. 康舜洙, 盧昇茲, 李尙仁 : 方劑學, p. 37, 癸丑文化社, 서울, 1985.
4. 汪昂 : 醫方集解, p. 262, 大星文化社, 서울, 1984.
5. 李載熙 : 圖說韓方診療要方, p. 711, 醫學研究社, 서울, 1993.
6. 鄭遇悅, 安圭錫 : 韓方臨床病理學, p. 90, 104, pp. 622~623, 永林社, 서울, 1998.
7. 朴贊國 : 病因病機學, pp. 375~382, 385~386, 393~394, 傳統醫學研究所, 서울, 1992.

8. 柯雪帆 : 中醫辨證學, pp. 176~179, 上海中醫學院出版社, 上海, 1987.
9. 朴英培, 金泰熙 : 辨證診斷學, pp. 248~253, 傳統醫學研究所, 서울, 1995.
10. Kety, S.S., Schmidt, C.F. : The nitrous oxide method for the man ; theory, procedure and normal values, J. Clin Invest 27 : 476~483, 1948.
11. 의학교육연구원 : 물리요법, pp. 399~403, 서울대학교 출판부, 서울, 1996.
12. 대한신경외과학회 : 신경외과학, pp. 150~156, 275~279, 284~285, p. 299, 중앙문화사, 서울, 1997.
13. Harris, R.J., Symon, L., Branston, N.M., Bayhan, M. : Changes in extracellular calcium activity in cerebral ischemia, J. Cereb Blood Flow Metab. 1 : 203~209, 1981.
14. Wieloch, T., Siesjo, B.K. : Ischemic brain injury ; the importance of calcium, lipolytic activities and free fatty acids, Pathol Biol(Paris). 30 : 269~277, 1982.
15. 이경은, 김경환 : 허혈, 재관류 손상에서 뇌조직 아민 변동과 Free Radical과의 관련성, 大韓神經科學會誌 8(1) : 2~8, 1990.
16. Hallenbeck, J.M., Dutka, A.J., Tanishima, T., Kochanek, P.M., Kumaroo, K.K., Thompson, C.B., Obrenovich, T.P., Contreras, T.J. : Polymorphonuclear leukocyteaccumulation in brain region with low blood flow during the early postischemic period, Stroke 17 : 246~253, 1986.
17. Garcia, J.H., Liu, K.F., Yoshida, Y., Lian, J., Chen, S., del Zoppo, G.J. : Influx of leukocytes and platelets in an evolving brain infarct(Wistar rat), Am J. Pathol. 144 : 188~199, 1994.
18. 나영설 · 윤상협 · 민병일 : 최근 뇌졸중에 대한 역학적 고찰, 서울, 경희의학, 7 : 280~286, 1991.
19. 中國中醫研究院廣安門醫院 : 實用中醫腦病學, pp. 62~63, 學苑出版社, 北京, 1993.
20. 全國韓醫科大學 本草學教授 共編 : 本草學, pp. 302~304, 409~410, 531~533, 536~537, 540~541, 578~583, 永林社, 서울, 1999.
21. 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 17 : 738~743, 1986.
22. Morii, S., Ngai, A.C., Winn, H.R. : Reactivity of rat pial arterioles and venules to adenosine and carbon dioxide ; with detailed description of the closed cranial window technique in rats, J. Cereb Blood Flow Metab. 6(1) : 34~41, 1986.
23. 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 experimentals, Stroke 6 : 308~317, 1975.
24. Longa, E.Z., Weinstein, P.R., Carlson, S., Cummins, R. : Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats, Stroke 20(1) : 84~91, 1989.
25. Snedecor, G.H. and Cochran, W.G. : Statistical Methods, 6th ed. Ames, Iowastate Univ., 1967.
26. 沙圖穆蘇 : 瑞竹堂經驗方(欽定四庫全書 卷 十四), p. 30, 大星文化社, 서울, 1995.
27. 龔廷賢 : 萬病回春, p. 190, 東洋綜合通信教育院出版部, 大邱, 1985.
28. Sharbrough, F.W., Messick, M.K. Jr., Sundt, T.M. Jr. : Correlation of continuous electroencephalograms with cerebral blood flow measurements during carotid endarterectomy, Stroke 4 : 672~683, 1973.
29. Trojaborg, W., Boysen, G. : Relation between EEG, regional cerebral blood flow and internal carotid artery pressure during carotid endarterectomy, Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 34 : 61~69, 1973.
30. Choi, D.W. : Glutamate neurotoxicity and disease of the nervous system, J. Neuron 1 : 623~634, 1988.
31. Choi, D.W. : Excitotoxic cell death, J. Neurobiology 23 : 1261~1276, 1992.
32. Halliwell, B. : Oxidants and the central nervous system ; some fundamental questions. Is oxidant damage relevant to Parkinson's disease, Alzheimer's disease, traumatic injury or stroke? Acta Neurol. Scand Suppl. 126 : 23~33, 1989.
33. Halliwell, B. : Reactive oxygen species and the central nervous system, J. Neurochem. 59 : 1609~1623, 1992.
34. 劉完素 : 素問玄機原病式, pp. 170~172, 浙江科學技術出版社, 浙江, 1984.
35. 李東垣 : 東垣十種醫書, pp. 635~636, 成輔社, 서울, 1983.
36. 方 廣 : 丹溪心法附錄(上), pp. 67~69, 大星文化社, 서울, 1982.
37. 歐陽忠興 主編 : 心腦病證治精要, pp. 430~451, 科學技術文獻出版社, 北京, 1999.
38. 宋政錫, 鄭鉉雨 : 祛風導痰湯이 白鼠의 腦血流變化에 미치는 機轉研究, 東醫生理病理學會誌 16(1) : 99~103, 2002.
39. 金天中, 趙秀仁, 鄭鉉雨 : 清暈化痰湯이 局所腦血流量에 미치는 實驗的 研究, 東醫生理病理學會誌 16(2) : 316~321, 2002.
40. 鄭鉉雨, 金義成 : 四君子湯, 二陳湯, 六君子湯이 腦血流力學 變動에 미치는 實驗的 研究, 東醫生理病理學會誌 18(1) : 75~83, 2004.
41. 조규산, 정승현, 신길조, 이원철 : 牛黃清心元이 중대뇌동맥 결찰로 유발된 뇌허혈에 미치는 영향, 대한한의학회지 22(1) : 78~89, 2001.
42. 김선영, 이원철 : 흰쥐의 중대뇌동맥 결찰로 유발된 腦虛血에서 星香正氣散과 藿香正氣散이 神經細胞에 미치는 效果, 大韓韓醫學會誌 22(4) : 142~150, 2001.
43. 임광모, 정현우 : 滋陰健脾湯加枳殼 · 天麻가 腦細胞 및 腦血流力學 變動에 미치는 영향, 동의생리병리학회지 17(1) : 64~70, 2003.
44. 梁起豪, 鄭鉉雨 : 天麻半夏湯이 腦血流力學에 미치는 影響, 東醫生理病理學會誌 18(1) : 194~199, 2004.
45. 허만규, 홍현우, 감철우, 박동일 : 八物湯이 알레르기 반응에

- 미치는 효과, 東醫生理病理學會誌 17(4) : 1075~1081, 2003.
46. 은재순, 전훈, 김대근 : 팔물탕이 복강 마크로파지의 탐식능에 미치는 영향, 생약학회지 30(4) : 363~367, 1999.
47. 유동렬 : 八物湯이 생쥐 임신중기에 胸腺細胞 및 腹腔 Macrophage로부터 cytokines 생성에 미치는 영향, 東醫生理病理學會誌 15(3) : 412~418, 2001.
48. 서울대학교 의과대학 내과학교실편 : 내과학, pp. 146~158, 군자출판사, 서울, 1996.
- 49.李文鎬, 金鍾暉, 許仁穆 : 內科學(上), pp. 77~81, 學林社, 서울, 1986.
50. 金祐謙 : 인체의 생리, pp. 30~47, 107~118, 서울대학교 출판부, 서울, 1985.
51. McCord, J.M. : Mechanisms of disease : oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury, New Eng J. Med. 312 : 159~163, 1985.