

# 天麻半夏湯이 腦虛血로 인한 腦血流力學的 變動에 미치는 影響

양기호 · 윤대영 · 정현우\*

동신대학교 한의과대학 병리학교실

## Effect of *Cheonmabanhwa-Tang* on the Changes in Cerebral Hemodynamics in Cerebral Ischemia of Rats

Gi Ho Yang, Young Dae Yun, Hyun Woo Jeong\*

Department of Pathology, College of Oriental Medicine, Dongshin University

*Cheonmabanhwa-Tang* (CBT) has been used in the Oriental Medicine for many centuries as a therapeutic agent for dizziness due to Poong-Dam. We reported that CBT had effects on the cerebral hemodynamics [regional cerebral blood flow (rCBF), pial arterial diameter (PAD), and mean arterial blood pressure (MABP)] in normal and cerebral ischemic rats. Therefor we designed to determine the mechanism of action of CBT. The changes of rCBF and MABP were determinated by laser-Doppler flowmetry(LDF), and the change of PAD was determinated by video-microscopy. The results were as follows :The CBT-induced increase in rCBF was significnatly inhibited by pretreatment with indomethacin (IDN, 1 mg/kg, i.p.), an inhibitor of cyclooxygenase, or methylene blue (MTB, 10 μg/kg, i.p.), an inhibitor of guanylate cyclase. The CBT-induced increase in PAD was also significantly inhibited by pretreatment with IDN or MTB. The CBT-induced increase in MABP was also significantly inhibited by pretreatment with IDN or MTB. In conclusion, it is suggested that CBT causes a diverse effect on cerebral hemodynamics via mediation of cyclooxygenase and guanylate cyclase.

Key words : *Cheonmabanhwa-Tang* (天麻半夏湯), cerebral hemodynamics, indomethacin , cyclooxygenase, methylene blue, guanylate cyclase

### 서 론

天麻半夏湯은 ‘風痰’으로 인한 ‘眩暈欲吐’를 다스리는 처방이고<sup>1)</sup>, ‘風痰’은 최근에 뇌혈관장애나 뇌부종 등을 일으키는 뇌혈관계 질환과 관련이 있다<sup>2-5)</sup>. 뇌혈관 장애란 정상적인 뇌혈류량(50 ml/100 g/min)이 10 ml/100 g/min이하로 감소하게 됨으로써 이온성 장애, ATP 감소, 유리지방산 증가, 젖산 증가 등에 의해 세포내 산증과 같은 에너지 대사 장애가 초래되고, 이로써 뇌신경 조직에까지 손상을 주는 것을 말하는 것으로<sup>6-8)</sup> 운동마비나 지각마비 등이 출현하게 된다<sup>8-9)</sup>.

뇌혈류량은 뇌관류압(평균 동맥압 - 평균 뇌정맥압)에 비례하고 뇌혈관저항에 반비례하며, 뇌혈관저항은 혈액의 점도, 뇌혈관의 길이에 비례하지만 뇌혈관직경에는 반비례하기 때문에 정상적인 뇌혈류를 유지하기 위해서는 혈압이 하강될 경우 뇌혈관

이 확장되어야 하고, 혈압이 상승하게 될 경우에는 반대로 뇌혈관이 수축하게 된다<sup>10)</sup>.

본 저자들은 정상동물 및 뇌허혈 병태모델에 본방을 투여한 결과 뇌혈류역학의 변동을 안정적으로 개선시키기 때문에 임상상 뇌허혈질환에 응용될 수 있을 것이라고 보고하였다<sup>11)</sup>. 이에 본방에 대한 연구의 일환으로 본방이 정상동물의 뇌혈류역학에 미친 작용기전을 확인하고자 각종의 혈관확장 억제제를 전처치한 후 본방을 투여하여 변화되는 뇌혈류역학을 관찰한 결과 유의성을 얻었기에 보고하는 바이다.

### 재료 및 방법

#### 1. 재료

##### 1) 동물

동물은 체중 300 g내외의 음성 Sprague- Dawley계 흰쥐를 화인 실험동물센터로부터 구입하여 항온습습 장치가 부착된 사육장에서 고형사료(삼양주식회사, Korea)와 1차 증류수를 충분히

\* 교신저자 : 정현우, 전남 나주시 대호동 252 동신대학교 한의과대학  
· E-mail : hwdolsan@dsu.ac.kr, · Tel : 061-330-3524  
· 접수 : 2004/03/18 · 수정 : 2004/04/21 · 채택 : 2004/05/19

공급하면서 실험실 환경(실내온도 24±2 °C, 습도 55±5 %, 12 시간 drak/light)에 적응시킨 후 사용하였다.

2) 약제

실험에 사용된 약제는 동신대학교 부속광주한방병원에서 구입한 후 정선해서 사용하였고, 天麻半夏湯의 구성약물은 『東醫寶鑑』에 수록된 처방을 근거로 하였다<sup>1,12)</sup>.

Table 1. Prescription of Cheonmabanhwa-Tang(CBT)

Herbs	Quantity(g)
天 麻	Gastrodiae Rhizoma 4,000
製半夏	Pinelliae Rhizoma 4,000
橘 皮	Aurantii nobilis Pericarpium 2,800
柴 胡	Bupleuri Radix 2,800
黃芩酒炒	Scutellariae Radix 2,000
白茯苓	Poria 2,000
前 胡	Peucedani Radix 2,000
炙甘草	Glycyrrhizae Radix 2,000
黃 連	Coptidis Rhizoma 1,200
生 薑	Zingiberis Rhizoma Recens 8,000
Totality	30,800

2. 방법

1) 검역의 조제

天麻半夏湯(Cheonmabanhwa-Tang, CBT) 2 첩분량(61.6 g)을 3,000 ml 환저 플라스크에 증류수 1,500 ml와 함께 120 분간 가열한 다음 전탕액을 여과지로 여과한 뒤 5,000 rpm으로 30 분간 원심분리하였다. 그 후 rotary vacuum evaporator(EYELA, Japan)에 넣어 감압농축한 후 Freeze dryer(SFDSM 06, Korea)로 동결건조시켜 9.8 g(수득율 15.91 %)을 얻었다.

2) 뇌혈류역학 변화 기전 관찰

CBT가 국소 뇌혈류량(regional cerebral blood flow, rCBF), 뇌연막 동맥 직경(pial arterial diameter, PAD) 및 평균혈압(mean arterial blood pressure, MABP) 변화에 미친 작용기전을 알아보기 위하여 prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase 억제제 indomethacin(13)(IDN, 1 mg/kg, i.p., Sigma I7378) 그리고 cyclic guanosine monophosphate(cGMP)의 생성효소인 guanylate cyclase 억제제 methylene blue(13)(MTB, 10 µg/kg, i.p., Sigma M9140)를 전처치한 후 CBT를 농도별(0.01 mg/kg~10.0 mg/kg, i.p.)로 투여한 다음 변화되는 rCBF, PAD 및 MABP를 다음과 같이 30 분씩 측정하였다.

① 국소 뇌혈류량 변화 측정

실험동물을 stereotactic 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 stereotactic micromanipulator를 사용하여 뇌연막 동맥에 조심스럽게 근접시켰다. 일정시간 동안 안정시킨 후 실험 protocol에 따라 CBT를 농도별(0.01 mg/kg~10.0 mg/kg, i.p.)로 투여한 다음 변화되는 rCBF를 30 분씩 측정하였다<sup>14)</sup>.

② 폐쇄 두개창 설치

실험동물의 체위를 복외위로 변경시키고 두부를 stereotactic 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 두개내압 측정용)를 심어 놓았다. 그 후 dental acrylic위에 직경 12 mm의 cover glass를 놓고 cyanoacrylate를 사용하여 즉시 밀봉시킨 후 95 % O<sub>2</sub>와 5 % CO<sub>2</sub>로 포화시킨 인공 뇌척수액을 관류시켰다. 이때 두개창의 용적은 약 0.8 ml, 그리고 두개내압은 5~8 mmHg로 유지토록 하였다<sup>15)</sup>.

인공 뇌척수액의 조성은 다음과 같다 : Na<sup>+</sup> 156.5 mEq/ℓ, K<sup>+</sup> 2.95 mEq/ℓ, Ca<sup>2+</sup> 2.5 mEq/ℓ, Mg<sup>2+</sup> 1.33 mEq/ℓ, Cl<sup>-</sup> 138.7 mEq/ℓ, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 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

실험동물의 두정골에 ②와 같이 폐쇄 두개창을 설치하고 실험 protocol에 따라 CBT를 농도별(0.01 mg/kg~10.0 mg/kg, i.p.)로 투여한 다음 변화되는 PAD(안정시 직경 약 35~45 µm)을 30 분씩 측정하였다. 실험 기간 동안 변화되는 PAD는 폐쇄 두개창을 통한 video-microscopy 방법과 width analyzer(Model C3161, Hamamatsu Photonics, Japan)를 사용하여 TV 모니터에 나타나는 혈관 영상을 video cassette recorder(S-VHS, Mitsubishi)에 녹화 보존해 두었다가 필요시마다 재생 확인하였다<sup>16)</sup>.

④ 평균혈압 변화 측정

실험동물을 urethane(750 mg/kg, i.p.)으로 마취시킨 후 체온이 37~38 °C로 유지될 수 있도록 heat pad위에 복외위로 고정시켰다. CBT 투여 농도(0.01 mg/kg~10.0 mg/kg, i.p.)에 따른 MABP 변화는 동물의 대뇌동맥에 삽입된 polyethylene tube에 연결된 pressure transducer(Grass, U.S.A.)를 통하여 MacLab과 Macintosh computer로 구성된 data acquisition system으로 30 분씩 측정하였다<sup>14)</sup>.

3. 통계처리

CBT의 효과에 대한 실험적 통계처리는 Student's paired and/or unpaired t-test에 의하였고, p-value는 0.05이하인 경우에만 유의성을 인정하였다<sup>17)</sup>.

실험성적

1. Indomethacin 전처치 후 CBT 투여로 변화된 정상원위의 뇌혈류역학에 미치는 효과

1) CBT 투여로 변화된 국소 뇌혈류량에 미치는 효과

CBT로 투여로 변화된 rCBF의 작용기전을 알아보기 위하여 CBT 투여로 유의성있게 증가된 rCBF를 대조군으로 하고,

cyclooxygenase의 억제제인 IDN을 전처치한 다음 CBT 투여로 변화된 rCBF를 IDN군으로 하였다(Fig. 1).

IDN을 전처치하고 CBT를 투여하지 않았을 때의 rCBF를 100.00±0.09 %라 하였을 때, IDN을 전처치한 후 CBT를 용량별(0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg, i.p.)로 투여하였을 때의 rCBF 변화는 각각 101.08±0.10 %, 102.92±0.10 %, 107.57±0.08 %, 122.18±0.10 %로 농도 의존적으로 증가되었다. 그러나 IDN군의 rCBF 변화는 대조군의 rCBF 변화보다 유의성(P<0.05)있게 감소되었다.

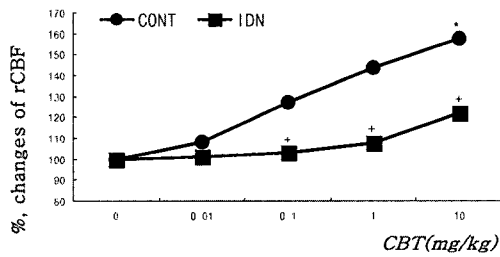


Fig. 1. Effects of pretreatment with IDN on the CBT-induced changed rCBF in normal rats. CBT : Cheonmabanhwa-Tang extract, IDN : indomethacin(1 mg/kg, i.p.), CONT : CBT treated group 0 : After IDN treated but CBT non-treated, group-measured during 30 min, 0.01, 0.1, 1.0, 10.0 : After IDN treated and CBT(0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg, i.p.) treated, group-measured during 30 min. \* : Statistically significance compared with 0 group(\* : P<0.05) + : Statistically significance compared with Control group(+ : P<0.05).

2) CBT 투여로 변화된 뇌연막 동맥 직경에 미치는 효과

CBT 투여로 인해 변화된 PAD의 작용기전을 알아보기 위하여 CBT 투여로 유의성있게 확장된 PAD를 대조군으로 하고, IDN을 전처치한 다음 CBT 투여로 변화된 PAD를 IDN군으로 하였다(Fig. 2). IDN을 전처치하고 CBT를 투여하지 않았을 때의 PAD를 100.00±0.14 %라 하였을 때, IDN을 전처치한 후 CBT를 용량별(0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg, i.p.)로 투여하였을 때의 PAD 변화는 각각 105.65±0.12 %, 108.00±0.10 %, 116.97±0.12 %, 117.13±0.16 %로 농도 의존적으로 확장되었다. 그러나 IDN군의 PAD 변화는 대조군의 PAD 변화에 비해 유의성(P<0.05)있게 수축되었다.

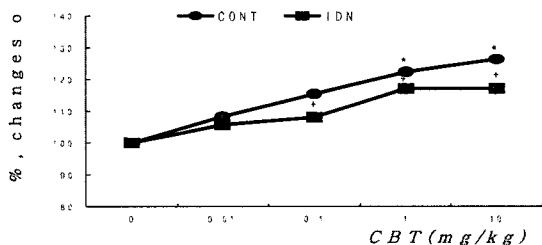


Fig. 2. Effects of pretreatment with IDN on the CBT-induced changed PAD in normal rats. Other legends are the same as Fig. 1. + : Statistically significance compared with Control group(+ : P<0.05).

3) CBT 투여로 변화된 평균혈압에 미치는 효과

CBT로 인해 변화된 MABP의 작용기전을 알아보기 위하여

CBT 투여로 증가된 MABP를 대조군으로 하고, IDN을 전처치한 다음 CBT 투여로 변화된 PAD를 IDN군으로 하였다(Fig. 3). IDN을 전처치하고 CBT를 투여하지 않았을 때의 MABP를 100.00±0.03 %라 하였을 때, IDN을 전처치한 후 CBT를 용량별(0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg, i.p.)로 투여하였을 때의 MABP 변화는 각각 94.62±0.03 %, 95.83±0.03 %, 98.57±0.03 %, 109.28±0.04 %로 저용량에서는 정상시보다 감소되었으나 투여용량이 증가될수록 증가되는 경향을 나타냈다. 그러나 IDN군의 MABP 변화는 대조군의 MABP 변화에 비해서 감소되었다.

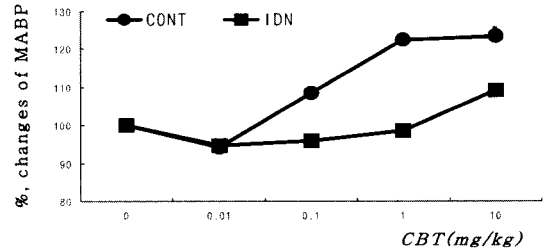


Fig. 3. Effects of pretreatment with IDN on the CBT-induced changed MABP in normal rats. Other legends are the same as Fig. 1.

2. Methylene blue 전처치 후 CBT 투여로 변화된 정상흰쥐의 뇌혈류역학에 미치는 효과

1) CBT 투여로 변화된 국소 뇌혈류량에 미치는 효과

CBT로 인해 변화된 rCBF의 작용기전을 알아보기 위하여 CBT 투여로 유의성있게 증가된 rCBF를 대조군으로 하고, guanylate cyclase의 억제제인 MTB를 전처치한 다음 CBT 투여로 변화된 rCBF를 MTB군으로 하였다(Fig. 4). MTB를 전처치하고 CBT를 투여하지 않았을 때의 rCBF를 100.00±0.10 %라 하였을 때, MTB를 전처치한 후 CBT를 용량별(0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg, i.p.)로 투여하였을 때의 rCBF 변화는 각각 93.18±0.13 %, 98.67±0.19 %, 99.07±0.19 %, 111.25±0.17 %로 증가되었다. 그러나 MTB군의 rCBF 변화는 대조군의 rCBF 변화에 비해 유의성(P<0.05)있게 감소되었다.

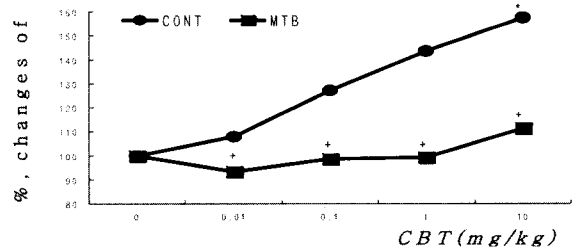


Fig. 4. Effects of pretreatment with MTB on the CBT-induced changed rCBF in normal rats. MTB : indomethacin(10 µg/kg, i.p.), 0 : After MTB treated and CBT non-treated, group-measured during 30 min, 0.01, 0.1, 1.0, 10.0 : After MTB treated and CBT(0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10 mg/kg, i.p.) treated, group-measured during 30 min. Other legends are the same as Fig. 1. + : Statistically significance compared with Control group(+ : P<0.05).

2) CBT 투여로 변화된 뇌연막 동맥 직경에 미치는 효과

CBT 투여로 인해 변화된 PAD의 작용기전을 알아보기 위하여

여 CBT 투여로 유의성있게 증가된 PAD를 대조군으로 하고, MTB를 전처치한 다음 CBT 투여로 변화된 PAD를 MTB군으로 하였다(Fig. 5).

MTB를 전처치하고 CBT를 투여하지 않았을 때의 PAD를 100.00±0.05 %라 하였을 때, MTB를 전처치한 후 CBT를 용량별(0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg, i.p.)로 투여하였때의 PAD 변화는 각각 103.31±0.13 %, 111.56±0.11 %, 93.31±0.18 %, 83.10±0.21 %로 수축되었고, 대조군의 PAD 변화에 비해서도 수축되었다.

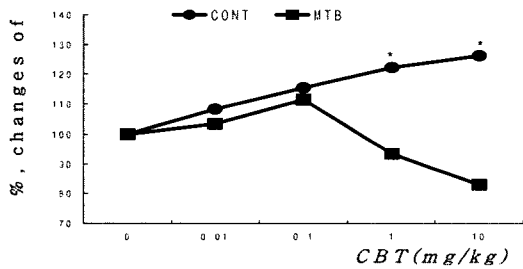


Fig. 5. Effects of pretreatment with MTB on the CBT-induced changed PAD in normal rats. Other legends are the same as Fig. 1, 4.

3) CBT 투여로 변화된 평균혈압에 미치는 효과

CBT로 인해 변화된 MABP의 작용기전을 알아보기 위하여 CBT 투여로 유의성있게 증가된 MABP를 대조군으로 하고, MTB를 전처치한 다음 CBT 투여로 변화된 MABP를 MTB군으로 하였다(Fig. 6).

MTB를 전처치하고 CBT를 투여하지 않았을 때의 MABP를 100.00±0.05 %라 하였을 때, CBT를 용량별(0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1.0 mg/kg, 10.0 mg/kg, i.p.) 0.01mg/kg를 투여하였을 때의 MABP 변화는 각각 101.79±0.04 %, 106.78±0.04 %, 114.82±0.06 %, 116.60±0.05 %로 증가되었다. 그러나 MTB군의 MABP 변화는 대조군의 MABP 변화보다 감소되었다.

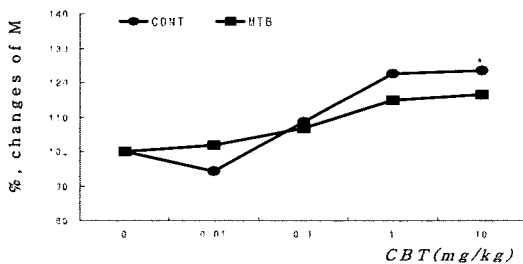


Fig. 6. Effects of pretreatment with MTB on the CBT-induced changed MABP in normal rats. Other legends are the same as Fig. 1, 4.

고찰

天麻半夏湯은 風痰으로 인해 발생하는 眩暈·惡心嘔吐 등을 치료할 수 있는 方劑<sup>1)</sup>로 본 저자들은 정상동물 및 뇌허혈 병태모델에 본방을 투여한 결과 뇌혈류역학의 변동을 안정적으로 개선시키기 때문에 임상상 뇌허혈질환에 응용될 수 있을 것이라고

보고하였다<sup>11)</sup>. 이에 본방에 대한 연구의 일환으로 본방이 정상동물의 뇌혈류역학에 미친 작용기전을 확인하고자 각종의 혈관확장 억제제를 전처치한 후 본방을 투여하여 변화되는 뇌혈류역학을 관찰하고자 하였다.

혈관확장에 관여하는 인자로는 혈류 변화와 혈관내피세포에서 유리되는 prostaglandin 및 endothelium-derived relaxing factor(EDRF) 등이 있는데, 현재까지 알려진 EDRF로는 nitric oxide(NO) 등이 있다<sup>13,18)</sup>. NO중 혈관내피세포나 뇌 등에서 발견되는 constitutive NOS(cNOS)는 주위의 혈소관에 작용하여 혈소관내 세포전령 분자물질인 cGMP 양을 증가시키는 동시에 그의 생성효소로서 혈관을 이완시키는 guanylate cyclase도 활성화시킨다<sup>19-25)</sup>. Prostaglandin은 renin-angiotensin계에 작용하는 약물로 혈관을 이완시키는 작용과 함께 혈압을 강하시키는 작용을 한다<sup>13)</sup>. 이러한 혈관확장에 관여하는 인자들을 억제할 수 있는 약물로는 여러 가지가 있지만 그 중에서도 MTB<sup>26)</sup>는 cGMP의 생성효소인 guanylate cyclase를 억제하는 약물이고, IDN<sup>27)</sup>은 prostaglandin의 생성효소인 cyclooxygenase를 억제하는 약물이다.

CBT가 PAD를 확장시키는 동시에 MABP를 증가시킴으로써 rCBF를 유의성있게 증가시킨 작용기전을 알아보기 위하여 cyclooxygenase의 억제제인 IDN을 전처치한 후 CBT를 농도별로 투여한 다음 변화되는 rCBF를 관찰하였다. CBT 투여로 유의성있게 증가된 rCBF 변화를 대조군으로 할 때 IDN을 전처치한 후 CBT를 투여한 결과 rCBF 변화는 농도 의존적으로 증가되었으나 대조군보다는 유의성있게 감소되었고, CBT 투여로 유의성있게 확장된 PAD 변화를 대조군으로 할 때 IDN을 전처치한 후 CBT를 투여한 결과 PAD 변화는 농도 의존적으로는 증가되었으나 대조군보다는 유의성있게 수축되었다. CBT 투여로 고농도에서 유의성있게 증가된 MABP 변화를 대조군으로 할 때 IDN을 전처치한 후 CBT를 투여한 결과 MABP 변화는 농도 의존적으로 정상시보다 증가되었고, 대조군에 비해서는 감소되었다. 이러한 결과는 IDN 전처치로 혈관을 이완시키는 cyclooxygenase를 억제시킴으로써 혈관이 수축되고 혈압이 하강되어 뇌혈류가 감소된 반응으로, Bakalova 등<sup>28-29)</sup>이 보고한 바와 같이 cyclooxygenase와 관련이 있다고 생각된다.

또 다른 CBT의 작용기전이 있는지에 대하여 알아보하고자 guanylate cyclase의 억제제인 MTB를 전처치한 후 CBT를 농도별로 투여한 다음 변화되는 rCBF를 관찰하였다. CBT 투여로 유의성있게 증가된 rCBF 변화를 대조군으로 할 때 MTB를 전처치한 후 CBT를 투여한 결과 대조군보다 유의성있게 감소되었고, CBT 투여로 변화된 PAD를 대조군으로 할 때 MTB를 전처치한 후 CBT를 투여한 결과 PAD 변화는 저농도시 농도 의존적으로 확장되었으나 대조군보다는 감소되었고, 고농도를 투여하였을 때는 PAD 변화가 농도 의존적으로 정상시보다도 수축되었다. 뇌혈류역학 변화들이 대부분 농도 의존적으로 증가 혹은 감소되거나 증감후에 정상시로 회복되는 것을 볼 때 고농도의 CBT가 투여될수록 갑작스런 뇌연막 동맥 직경의 수축이 나타난 실험 결과는 도저히 해석이 가능하지 않다. 이에 저자는 개체 수의

증가나 다른 기전에 의한 것인지를 확인하고자 앞으로 PAD 변화에 대한 연구를 계속적으로 진행할 것이다. CBT 투여로 고농도에서 유의성있게 증가된 MABP의 변화를 대조군으로 할 때 MTB를 전처치한 후 CBT를 투여한 결과 MABP 변화는 농도 의존적으로 정상시보다 증가되었으나 대조군에 비해서는 감소되었다. 이러한 결과는 Shin 등<sup>30,32)</sup>이 MTB 전처치로 rCBF가 감소되는 것은 cGMP의 생성효소인 guanylate cyclase와 관련이 있다고 보고한 바와 같은 것으로 CBT의 작용기전은 cyclooxygenase와 함께 guanylate cyclase와도 관련이 있는 것으로 생각된다.

## 결론

뇌혈류역학 변화에 유의한 효과를 미친 天麻半夏湯의 작용 기전을 규명하고자 각종의 혈관확장 인자의 억제제인 IDN과 MTB를 전처치한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

Indomethacin을 전처치한 후 정상동물에 天麻半夏湯을 투여한 결과, 天麻半夏湯 투여로 증가되었던 rCBF 및 PAD 변화는 유의성있게 감소되었고, 증가되었던 MABP 변화는 감소되었다. Methylene blue를 전처치한 후 정상동물에 天麻半夏湯을 투여한 결과, 天麻半夏湯 투여로 증가되었던 rCBF 변화는 유의성있게 감소되었고, 확장되었던 PAD 변화는 수축되었으며, 증가되었던 MABP 변화는 감소되었다. 이상의 결과 天麻半夏湯은 cyclooxygenase와 guanylate cyclase에 영향을 미쳐 뇌혈류역학의 변동을 개선 시킴으로써 뇌허혈 질환에 응용될 수 있을 것으로 기대된다.

## 참고문헌

1. 許 浚 : 東醫寶鑑, pp. 202~203, p. 359, 南山堂, 서울, 1983.
2. 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, 대한한의학회지 16(1) : 96~117, 1995.
3. 李周姬, 吳泰煥, 鄭昇紀, 李玆九 : 痰飲에 관한 文獻의 考察, 大田大學校 論文集 5(1) : 89~102, 1997.
4. 神戸中醫學研究會 : 漢方臨床入門, p. 58, 243, 251, 成輔社, 서울, 1985.
5. 上海中醫院 : 中醫學基礎, p. 216, 221, 尙務印書館, 香港, 1981.
6. 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.
7. 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.
8. 이경은, 김경환 : 허혈, 재관류 손상에서 뇌조직 아민 변동과 Free Radical과의 관련성, 大韓神經科學會誌 8(1) : 2~8, 1990.
9. 대한병리학회 : 병리학, pp. 1263~1264, 고문사, 서울, 1994.
10. 대한신경외과학회 : 신경외과학, pp. 150~156, 275~276, 중앙문화사, 서울, 1998.
11. 양기호, 정현우 : 천마반하탕이 뇌혈류역학에 미치는 영향, 東醫生理病理學會誌 18(1) : 194~199, 2004.

12. 全韓國醫科大學 本草學教授 共編 : 本草學, pp. 136~137, 149~150, 178~181, 347~349, 448~449, 458~460, 504~505, 540~541, 永林社, 서울, 1999.
13. 김경환 : 이우주의 약리학 강의(제4판), pp. 82, 120~124, 146, 355, 397, 404, 432~442, 의학문화사, 서울, 1998.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Snedecor, G.H. and Cochran, W.G. : Statistical Methods, 6th ed. Amos, Iowastate Univ., 1967.
18. 성호경 : 생리학(제6판), p. 110, 의학문화사, 서울, 1996.
19. Nathan, C. : Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells, FASEB J. 6 : 3051~3064, 1992.
20. Garthwaite, J., Charles, S.L. and Chess-Williams, R. : Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the Brain, Nature 336 : 385~388, 1988.
21. Hibbs, J.B., Taintor, R.R., Vavrin, Z. and Rachlin, E.M. : Nitric oxide ; A cytotoxic and activated macrophage effector molecule, Biochem Biophys Res Commun 157 : 87~94, 1988.
22. Kubes, P., Kanwar, S., Niu, X. and Gaboury, J.P. : Nitric oxide synthesis inhibition induced leukocyte adhesion via superoxide and master cell, FASEB J. 7 : 1293~1299, 1993.
23. Palmer, P.M.J., Ferrige, A.G. and Moncada, S. : Nitric oxide release accounts for the biology activity of endothelium derived relaxing factor, Nature 327 : 524~526, 1990.
24. Shibuki, K. and Okada, D. : Endogenous nitric oxide release required for long term synaptic depression in the cerebellum, Nature 349 : 326~328, 1991.
25. Stuehr, D.J. and Nathan, C.F. : Nitric oxide macrophage product responsible for cytostasis and respiratory inhibition in tumor target cells, J. Exp. Med. 169 : 1543~1555, 1989.
26. Iwamoto, J., Yoshinaga, M., Yang, S.P., Krasney, E. and Krasney, J. : Methylene blue inhibits hypoxic cerebral vasodilation in awake sheep, J. Appl Physiol. 73(6) : 2226~2232, 1992.
27. 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.* 641(2) : 257~264, 1994.
28. Bakalova, R., Matsuura, T., Kanno, I. : The cyclooxygenase inhibitors indomethacin and Rofecoxib reduced regional cerebral blood flow evoked by somatosensory stimulation in rats, *Exp. Biol. Med.* 227(7) : 465~473, 2002.
29. Okamoto, H., Ito, O., Roman, R.J., Hudetz, A.G. : Role of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 endotoxin-induced cerebral hyperemia, *Stroke* 29(6) : 1209~1218, 1998.
30. 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.* 278(2) : H339~344, 2000.
31. 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.* 757(1) : 1~9, 1997.
32. Iadecola, C., Zhang, F., Xu, X. : SIN-1 reverses attenuation of hypercapnic cerebrovasodilation by nitric oxide synthase inhibitors, *Am J. Physiol.* 267(1Pt 2) : R228~235, 1994.