

四物湯이 손상된 말초신경섬유 재생에 미치는 효과에 대한 사전 연구

이기태·유병찬·김윤식·설인찬*

A Prior Study on the Effect of Samul-tang to Regeneration of Injured Peripheral Nerve Fiber.

Ki-tae Lee, Byeong-chan Yu, Yoon-sik Kim, In-chan Seol
Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Daejeon University.

Peripheral axons in vertebrate animals can regenerate after nerve injury and accomplish its functional recovery. Numerous studies have revealed that diverse molecular factors are induced during axonal regeneration and their potential roles in axonal regeneration have been studied. Examples is N-CAM, L1, PO, nerve growth factors, GAP-43 and so forth.

However, most of the studies on axonal regeneration have been primarily focused on axon fiber regrowth and elucidating molecular factors, and relatively less is known about functional recovery. Also, specific drugs or drug components used in the oriental medicine in relation to nerve fiber regeneration have not been known.

And thus, in the present, a study on the effect of Samul-tang components and Samul-tang extracts to regeneration of peripheral axon fiber is underway by immunofluorescence staining. Therefore, this prior application of Samul-tang with documents consideration is reported with a plea for further investigation.

I. 서론

말초신경섬유는 중추신경섬유와 달리 신경손상 후 재생이 잘 되며 기능적으로도 그 회복이 빠르다. 그러나 잘못 설정된 재생 목표물 및 그 기전 중간 중간에 작용하는 방해요인들 때문에 신경섬유의 성장 활동이 감소되거나 재생 그 자체가 완전하지 못한 경우가 많다¹⁾. 그러므로 신경 재생

에 관한 분자적인 기전에 대하여 명확한 이해가 선행되어야만 하고, 이를 바탕으로 체계적인 실험이 이루어져야 신경 재생에 대한 올바른 검증이 이루어질 수 있다.

신경재생에 대한 선행 연구로는 N-CAM, L1, PO와 같은 면역글로불린 형태의 단백질이 신경 재생에 어떠한 영향을 미치는지에 대한 연구들과 nerve growth factor, fibroblast growth factor 등과 같은 neurotrophic factor와 함께 다양한 종류의 시냅스 전달물질들이 신경재생에 미치는 영향에 대한 연구 등이 이루어져 왔다²⁾. 그러나

* 대전대학교 한의과대학 심계내과학교실
· 교신저자 김윤식, yoonsik@dju.ac.kr
· 채택일 : 2005년 11월 21일

이러한 신경재생에 긍정적으로 작용하는 한약제에 대한 연구로는 그동안 허혈성 뇌손상에 대한 세포보호 효과를 가지는 몇몇 처방만이 보고되어 있을 뿐이고, 가장 근래에 신경재생 전반에 걸친 유효성에 대한 객관적인 실험연구로는 그나마 조³⁾와 안⁴⁾의 紫河車, 白何首烏, 骨碎補, 鹿茸 등이 보고되었지만, 이들 연구도 단미 한약제에 대한 검증에 그쳐 복합적인 한약처방이 장점인 한의학 연구에 아쉬움으로 남는다.

이에 저자는 고래로부터 血과 관련된 일질의 질병 치료에 다용된 四物湯을 선택하여 본 처방이 말초신경섬유 재생에 미치는 전반적인 효과를 알아보기 위해, 四物湯을 구성하고 있는 개개 약물의 추출물 및 四物湯 煎湯液의 추출물로 각각 처리한 뒤 면역형광법을 이용하여 다양한 실험적 검증을 진행 중에 있으며, 이와 관련하여 본 실험연구에 도움이 되고자 사물탕에 대한 사전 조사를 시행하였고, 이에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

II. 본 론

말초신경계의 신경섬유는 중추신경계의 신경섬유보다 뛰어난 재생능력을 가지고 있는데, 이 재생능력은 다시 중추신경과 말초신경을 구별할 수 있는 독특한 특징으로 활용되기도 한다. 물론 중추신경계의 신경섬유도 축삭의 재생이 일부 이루어지기도 하지만, 말초신경계의 신경섬유만큼 완전한 성장을 하지 못한다. 이러한 신경섬유의 재생 능력의 차이는 바로 말초신경계와 중추신경계의 세포유전학적 구조의 차이 때문에 기인한 것이다^{1,3)}. 그러므로 본 연구에 사용된 신경세포는 중추신경이 아닌 동물의 말초신경계 중 가장 재생력이 뛰어나고 실험에 용이한 비교적 큰 크기의 좌골신경세포를 사용하였다.

본 실험연구의 가장 큰 목표는 손상된 신경세포에 대하여 혈을 보하는 대표적인 처방인 四物湯의 신경세포 재생 및 성장촉진 효과를 실험적으로 확인하는 것이다. 이를 위하여 손상된 좌골신경세포에 四物湯 煎湯液의 추출물과 각 구성약물의 추출물을 일정기간 동안 처리하여 먼저 축삭

재생 단백질지자인 GAP-43을 면역형광염색법을 통하여 확인한 후, 다시 축삭의 재생과 관련이 높은 Cdc2, 단백질지자, ERK 단백질지자 등의 활성화까지 동일한 방법으로 살펴봄으로써 四物湯이 말초신경의 재생 과정 중 어느 부분에서 유의성 있는 효과를 나타내고 있으며, 그 효과는 어느 정도인지를 검증하고자 하였다.

이상 실험적 방법 및 목적에 대하여 간략히 소개하였으므로, 본 실험에 사용된 四物湯이 선택된 이유에 대하여 四物湯에 대한 문헌적 고찰을 통하여 살펴보고자 한다.

四物湯은 宋代 陳⁵⁾의 『太平惠民和劑局方·治婦人諸疾』에 최초로 기록된 처방으로서 근래에 이르기까지 血과 관련된 다양한 병증에 널리 활용되고 있는 빈용 처방이다. 이 四物湯은 血中の 血藥으로 甘寒한 성미의 熟地黃, 陰分의 主藥인 酸寒한 성미의 白芍藥, 血中の 主藥인 辛溫한 성미의 當歸, 그리고 血中の 血藥으로 辛散한 성미의 川芎 등 4가지의 약물로 구성된 처방으로서 補血, 造血, 活血 및 調血하는 효능을 발휘하며, 또한 四氣五味가 中和하여 益氣營衛, 滋養氣血하는 특징을 가진다^{6,7)}. 이 四物湯이 사용되는 질환에는 血과 관련된 질병이 모두 포함되며, 병증에 따라 다양하게 가감활용되고 있는데, 대표적으로 血虛, 血熱, 血燥 등의 血病證과 婦人衝任脈虛損, 婦人經病, 産後病 등의 부인과관련 질환에 널리 활용되어 의가들 사이에서는 補血藥의 聖劑로 불려왔다.

그러나 근래에 와서는 四物湯의 활용범위가 더욱 넓어져 血을 補하고 조절하는 補血과 活血의 의미를 혈액, 내분비, 영양, 신경계까지 확대 적용하여 항혈전, 혈류개선, 뇌세포보호, 혈압강하, 진통소염, 항균, 항암, 항노화, 면역력증강 등의 약리 작용까지 실험적으로 규명한 상태다. 특히 四物湯은 造血기능이 뛰어나 결합조직과 지질의 대사를 촉진하면서 몸의 면역기능을 증진시키는 데, 補血의 효과를 발휘할 때에는 세포의 면역반응을 촉진시키고, 活血의 효과를 발휘할 때에는 탐식세포의 탐식기능을 촉진시키는 것으로 알려져 있다⁸⁾.

四物湯 구성약물의 용량을 살펴보면 시대에 따

라, 각 문헌에 따라 각기 다른 다양한 변화를 보이고 있다. 처방 구성 초기인 宋代 「太平惠民和劑局方」에는 熟地黄, 白芍藥, 當歸, 川芎 4종의 약물이 각각 동일한 용량으로 구성되어 수록되었으나, 明代 이후에는 君臣佐使의 이론에 따라 각 약물의 용량에 차이를 두어 張⁷⁾은 熟地黄이나 當歸를 제일 많은 용량으로 구성한 반면 川芎은 가장 적은 용량으로 처방을 구성하였다. 그러나 「婦人良方大全」을 저술한 陳⁹⁾은 活血의 의미를 강조하여 熟地黄 3錢, 川芎 2錢, 當歸와 白芍藥을 각 1錢으로 하여 川芎의 용량을 當歸나 白芍藥보다 배로 구성하였다. 또 張¹⁰⁾ 등은 “四物湯을 補血에 응용할 경우에는 滋陰補血하는 熟地黄을 君藥으로 삼고, 補血養血하는 當歸, 白芍藥을 佐使로 삼아야 하지만, 四物湯을 活血과 調經에 응용할 경우에는 마땅히 和血行血 調經止痛하는 當歸를 君藥으로 삼고, 川芎으로 보조하여야 한다”라고 하여 補血에는 熟地黄이, 調經에는 當歸가 主가 됨을 주장하였다. 그리고 許⁶⁾는 「東醫寶鑑」에서 四物湯의 구성을 사계절에 따라 달리 응용하여 각 약물을 동일한 용량으로 구성하되 “봄에는 川芎을 배로 늘림과 동시에 防風을 가하고, 여름에는 白芍藥을 배로 늘림과 동시에 黃芩을 가하며, 가을에는 熟地黄을 배로 늘림과 동시에 天門冬을 가하고, 겨울에는 當歸를 배로 늘림과 동시에 桂枝를 가해야 한다.”라고 말하였다.

이와 같이 四物湯의 구성 용량에 대하여 여러 가지 설이 분분하지만, 본 실험에 사용한 四物湯煎液은 滋陰補血의 의미를 취하기 위해 熟地黄의 용량을 늘려 熟地黄 12g, 白芍藥, 當歸, 川芎 각 8g으로 구성하여 실험에 사용하였다.

四物湯 구성약물 각각의 성미와 효능 및 약리작용을 살펴보면, 熟地黄(Rehmanniae Radix Preparat)은 溫하면서도 無毒하고, 甘하면서도 微苦하여 心, 肝, 腎 三經에 入하여 滋陰養血, 補腎長壽, 調理血脈하므로 肝腎不足이나 血枯精耗한 病證에 주로 응용하며, 또한 혈당과 혈압의 강하, 항균작용 및 이뇨작용 등이 있는 것으로 알려져 있다. 특히 熟地黄은 血中の 血藥으로 골수세포에 작용하여 造血 작용을 촉진하는 것으로 밝혀져 있다^{6,10-1)}. 白芍藥(Paeoniae Radix Alba)

은 微寒하면서도 無毒하고, 酸凉면서도 苦한 성미를 가지고 肝, 脾 二經에 入하여 柔肝止痛, 養血斂陰, 瀉肝火安神, 調和血脈, 收斂陰氣, 緩中去水하므로 養血, 散瘀, 清熱, 利腸의 효능이 있어 복통을 멈추게 하고, 胎前產後의 諸病을 치료하며, 營陰不固로 인한 自汗, 盜汗 등의 증상을 개선시키는 데 뛰어나다^{6,11)}. 그리고 최근에는 항균, 이뇨, 이완 등의 작용이 밝혀져 경련을 진정시키고 止痛시키는 데 널리 응용되며, 특히 白芍藥의 paeoniflorin은 진통, 진경 작용과 함께 모세혈관을 확장시켜 혈압을 강하시킨다는 사실이 새롭게 밝혀졌다. 當歸(Angelicae gigantis Radix)는 溫하면서도 無毒하고, 甘辛하면서도 微苦한 성미로 肝, 心, 脾 三經으로 入하여 破惡血, 生新血하면서 血을 補하므로 모든 血虛 및 血濁 病證을 다스리고 婦人의 모든 虛證을 치료한다. 특히 當歸의 정유 성분은 대뇌의 활동을 진정시키고, 혈압 및 체온을 하강시키며, 맥박을 완만하게 진정시킴과 동시에 항균 작용 또한 가지고 있다. 그리고 자궁평활근의 수축을 억제하여 調經止痛하는 효과를 발휘하고, 성선에 대한 자극 효과도 있어 여성의 불감증에 활용되기도 한다¹⁰⁻¹⁾. 마지막으로 川芎(Cnidii Rhizoma)은 溫하면서도 無毒하고, 苦하면서도 辛한 성미로 活血行氣하고 祛風止痛시키는 血中の 氣藥으로서 혈관과 신경에 작용하여 혈액의 순환촉진 및 신진대사를 돕고, 모든 氣鬱證, 血鬱證과 心腹痛, 腰脚痛, 頭痛 및 婦人病을 치료하는 데 뛰어나다. 특히 川芎의 정유 성분도 대뇌의 활동을 억제시키며 말초혈관을 확장시켜 지통 및 혈압 강하에 뛰어난 효과를 발휘하고, 동시에 항균 및 해독 작용 또한 가지고 있다^{6,10-1)}. 이에 대해 이¹²⁾ 등은 이 네 가지 약물을 서로 배합하면 補하는 가운데 通함이 있어 補하되 滯하지 않고, 따뜻하되 燥하지 않아 營血로 하여금 능히 회복하게 하여 周流無阻하게 된다고 하였다.

이와 같이 구성약물의 성미 및 효능으로 미루어 보아 四物湯은 補血養陰하고 養血調血하는 효능이 뛰어나 血虛 및 陰精不足으로 인해 이차적으로 발생할 수 있는 肝腎不足 및 腎精虧虛로 인한 질병이나 노화현상에 유용하게 활용될 수 있을

것으로 사료된다. 특히 精血不足에 의한 腦髓虧虛 증상에 탁월한 효과를 나타내지 않을까 하여 血과 精, 腦髓에 대하여 다음과 같이 고찰하여 보았다.

한의학에서는 인체의 구성에 대해 “人身內有五臟六腑 外有筋骨 肌肉血脈皮膚 以成其形 而精氣神爲臟腑百體之主”라 하여 精, 氣, 神을 생명 활동의 주체로 파악하고 있다⁶⁾. 血은 이 精, 氣, 神과 더불어 인체의 생명현상을 구성하는 기본요소로서 그 생성에 대하여 『靈樞·決氣篇』¹³⁾에서 이르기를 “中焦受氣 聚汁變化而赤 是爲血”이라 한 것처럼 水穀의 정미로움에서 化生되는 것이므로 脾胃가 자연히 혈액 생성의 源泉이 된다고 할 수 있다. 그리고 『靈樞·營衛生會篇』¹³⁾에서 이르기를 “中焦亦並胃中出 上焦之後 此所受氣者 泌糟粕 增津液 化其精微 上注于肺脈 內化而爲血 以奉生身 莫貴於此 故獨得行于經隧 命曰營氣”라 한 것과 같이 脾胃의 運化작용에 의해 上焦로 운반된 水穀精微가 心에 들어가 적색의 액체로 변하여 心과 氣의 推動작용에 의해 맥관내를 순행함으로써 생명활동을 유지시키는 기본물질로 血을 파악하였다. 또 『素問·五臟生成篇』¹³⁾을 살펴보면 “肝受血而能視 足受血而能步 掌受血而能握 指受血而能攝”이라 하였고, 『靈樞·本臟篇』¹³⁾에는 “血和則…… 筋骨勁強 關節清利矣”라 하여 전신의 모든 부분이 血로부터 충분한 영양공급을 받아야만 정상적인 생리기능활동을 유지할 수 있다고 하였다.

精은 인체를 구성하고 생명활동을 유지시키는 가장 기본적인 물질로서 『素問·金匱真言論』¹³⁾에서 이르기를 “夫精者 身之本也”라 하였다. 이 精은 생식, 성장, 발육과 관련되면서 태어날 때부터 타고난 先天之精과, 水穀精微가 化生된 血과 津液으로부터 변화되어 腎에 저장되고 五臟六腑에 배포되어 인체 각 부분을 滋養하고 성장발육을 촉진시키는 後天之精으로 크게 나눌 수 있다¹⁴⁾. 이 精은 부족할 때 인체에 문제를 야기하는데, 즉 精은 태어날 때 부족하게 태어나도 문제가 되지 않, 후천적으로 血虛하거나 陰虛한 경우에도 精血不足이 야기되어 臟腑의 기능이 저하되는 병리적 변화가 일어나게 된다.

이 精은 생식, 성장발육 및 질병에 대한 예방능력과도 깊은 관련이 있지만, 무엇보다도 腦髓를 생성하는 기능을 가지고 있다. 여기서 말하는 腦髓란 해부학적으로 뇌와 척수, 골수, 뇌척수액 등을 말하는 것으로서 본 연구에서 다루고 있는 신경세포와도 관련이 깊은 것이다. 『靈樞·海論』¹³⁾에 이르기를 “腦爲髓之海”라고 하였고, 『素問·五臟生成篇』¹³⁾에 이르기를 “諸髓者皆屬於腦 故上至腦 下至尾低”라 하여 두뇌가 精髓의 총 집합처임을 밝히고 있으며, 『靈樞·經脈篇』¹³⁾에서는 “精成而腦髓生”이라 하여 精이 腦髓의 물질적 기초가 됨을 설명하였다. 즉 精이 부족하게 되면 髓海가 空虛하게 되어 眩暈, 思惟遲鈍, 기억력감퇴 등의 뇌기능장애가 나타나게 됨을 『靈樞·海論』¹³⁾에서 “髓海不足則 腦轉耳鳴 脛痠眩冒 目無所見 懈怠安臥”라 하여 설명하였다.

그러므로 腦髓의 虧虛로 야기된 질병은 先天之精의 부족에 의해서도 야기될 수 있지만, 後天之精인 精血의 부족으로도 나타날 수 있으며, 때문에 이를 치료하기 위해서는 부족한 精血을 補하는 치료가 우선적으로 선행되어야 한다. 특히 본 연구에서 살펴보고자 하는 신경세포의 재생 능력 또한 한의학적 관점에서 腦髓의 기능이 충실한가 충실하지 못한가에 의해 좌우된다 할 수 있으므로 먼저 血을 補하여 髓의 모태가 되는 精의 부족함을 채운 뒤 髓의 充滿을 도모하는 치료가 우선적으로 필요하다 할 것이다.

본 연구에 사용된 四物湯은 앞서도 언급한 바와 같이 養陰補血의 대표적인 처방이다. 특히 본 연구에서 君藥으로 사용된 熟地黃은 血中の 血藥으로서 血을 補하는 작용뿐만 아니라 腎陰을 滋하고 補腎하는 대표적인 약물이다. 腎의 기능을 잠깐 살펴보면, 『素問·五臟生成篇』¹³⁾에 “腎主骨 骨生髓”라 하여 腎은 骨을 주관하고 骨은 다시 髓를 生한다 하였고, 腎의 藏精하는 기능이 회복되어 腎精이 충실해지면 능히 腦髓를 생산하고 滋養할 수 있다고 하였다. 그러므로 四物湯은 血을 補하는 대표적인 처방이지만 熟地黃의 힘을 빌어 능히 補腎하고 腎精 및 腎陰을 滋養할 수 있다면 髓海不足의 증상을 개선시키는 데 뛰어난 효능을 발휘할 수 있을 것이라고 사료된다.

그동안 四物湯에 대한 실험적 연구로는 강¹⁵⁾의 대사가질·호르몬·혈액성분 변화에 미치는 영향, 하¹⁶⁾의 혈전증에 미치는 영향, 이¹⁷⁾의 배란적출로 유발된 골다공증에 미치는 영향, 안¹⁸⁾의 항암제 부작용 억제효과, 임¹⁹⁾의 구성약물에 따른 실험적 연구, 김²⁰⁾의 구성약물이 빈혈 및 기아에 미치는 영향, 조²¹⁾의 항스트레스 효과, 이²²⁾의 약침에 대한 실험적 연구, 김²³⁾의 항피로효과, 조²⁴⁾의 인체과동과 활성산소에 미치는 영향 등 다양한 연구 성과가 있었지만, 아직까지 四物湯의 신경섬유 재생에 관한 연구는 접하지 못하였다. 이에 血을 補하고 腎精을 滋養하는 데 가장 기본이 되며, 補血의 聖劑라 불리는 四物湯을 말초신경섬유의 재생 및 성장촉진 효과에 대해 면역형광법적 방법으로 검증하는 본 실험 연구에 한약의 복합처방으로는 최초로 적용하게 되었고, 이에 대한 실험이 현재 진행 중에 있다.

III. 결 론

四物湯의 문헌적 고찰 및 性味, 效能 등을 살펴 본 바 補血 및 滋陰養精의 대표적 처방인 四物湯이 부족한 後天之精과 陰血을 補하여 腦髓의 생성에 지대한 영향을 미칠 수 있다는 관점 하에, 현대의학적으로 腦髓의 일부분이라 할 수 있는 신경섬유의 재생 및 성장촉진 효과에 관한 본 실험에 앞서 이에 대한 내용을 정리, 요약하여 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Al-Majed AA, Neumann CM, Brushart TM, Gordon T: Brief electrical stimulation promotes the speed and accuracy of motor axonal regeneration, *J Neurosci*, 2000. Apr. 1;20(7):2602-8.
2. Fu SY, Gordon T: The cellular and molecular basis of peripheral nerve regeneration, *Mol Neurobiol*, 1997;14(1-2):67-116.
3. 조현경: The promoting effect of oriental medicinal drugs on sciatic nerve regeneration, 대전대학교 대학원 박사학위논문, 2005.
4. 안정조: Effect of oriental medicinal drugs on axonal regeneration in the spinal cord neurons, 대전대학교 대학원 박사학위논문, 2005.
5. 陳師文: 太平惠民和劑局方, 臺灣, 旋風出版社, 卷9, p. 4, 1975.
6. 許浚: 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, p. 76, 90, 106, 113, 365, 1974.
7. 張介賓: 景岳全書, 臺北, 大聯國風出版社, pp918-20, 926-7, 1985.
8. 최태섭: 한국의 보약, 서울, 열린책들, pp. 164-200, 423-7, 1990.
9. 陳自明: 婦人良方大全, 香港, 文光圖書公司, 24권, p. 42, 1986.
10. 張錦清: 實用中醫方劑學, 臺北, 樂群出版社, pp. 383-8, 1983.
11. 이상인: 본초학, 서울, 서원당, pp. 101-9, 407-9, 1997.
12. 이상인: 방제학, 서울, 열림사, pp. 717-2, 175-6, 1990.
13. 楊維傑 編: 黃帝內經靈樞素問譯解, 大聯, 國風出版社, p. 171, 199, 279, 281, 488, 1976.
14. 동서간호학 연구소 편저: 한방간호학총론, 서울, 수문사, p. 62-3, 68-88, 2000.
15. 강정수, 성낙기, 신문규: 기아회복시 대사가질·호르몬·혈액성분변화에 미치는 四君子湯, 四物湯 및 八物湯의 효과, *동의생리학회지*, 1994;9(2):35-60.
16. 하지용, 최승훈, 안규석: 四物湯 및 四君子湯이 Endotoxion으로 유발된 혈전증에 미치는 영향, *경의한의대논문집*, 1988;11:113-22.
17. 이상곤: 四物湯과 六味地黃湯이 배란적출로 유발된 백서의 골다공증에 미치는 영향, *동의생리학회지*, 1997;12(1):1-18.
18. 안희진: 四物湯의 항암제 부작용 억제에 관한 실험적 연구, *동의병리학회지*,

1995;9(2):341-59.

19. 임석인: 四物湯과 四物湯 구성약물이 혈구감소증에 미치는 영향에 관한 연구, 대전대학교 한의학연구소 논문집, 1999;8(1):837-54.
20. 김상우, 이경섭, 송병기: 四物湯 구성약물이 빈혈 및 기아에 미치는 영향에 관한 연구, 대한한방부인과학회지, 1998;11(2):1-28.
21. 조병구, 이경섭, 송병기: 四物湯 구성약물이 항혈전 및 항stress 효과에 미치는 영향, 대한한방부인과학회지, 1999;12(2):41-74.
22. 이재성, 이경섭, 송병기: 四物湯 및 四物湯가 감방 약침의 효능에 관한 실험적 연구, 대한한방부인과학회지, 2001;14(1):1-26.
23. 김형준: 四物湯 구성약물이 항피로효과에 미치는 영향, 대한한방부인과학회지, 2000; 13(1) : 54-93.
24. 조기용, 유동열: 四君子湯 및 四物湯이 인체 파동과 활성산소에 미치는 영향에 관한 실험적 연구, 대전대학교 한의학연구소 논문집, 2000;9(1):305-17.