

人蔘山查複合方이 Alzheimer성 癡呆 病態 생쥐의 뇌조직 손상에 미치는 효과

한신희[#], 길기정^{1*}

중부대학교 한방건강관리학과 1: 중부대학교 한약자원학과

Effects of Ginseng Radix plus Crataegi Fructus on the injury of brain tissue in the mice with Alzheimer's disease induced by β amyloid peptide(β A).

Sin-Hee Han[#], Gi-Jung Kil^{1*}

Dept. of Oriental Health Care, Joongbu University, Kumsan 312-702, Korea

1: Dept. of Oriental Medicine Resources, Joongbu University, Kumsan 312-702, Korea

ABSTRACT

Objectives : This research was investigated the effect of the Ginseng Radix plus Crataegi Fructus on the injury of brain tissue in the mice with Alzheimer's disease induced by β A.

Methods : Observed a change of the injury of brain tissue and reduced the infarction area of hippocampus in the mice with Alzheimer's disease induced by β A.

Results : 1. The Gin-CF extract reduced the infarction area of hippocampus, and controlled the injury of brain tissue in the mice with Alzheimer's disease induced by β A.

2. The Gin-CF extract reduced the Tau protein, GFAP protein, and presenilin1/presenilin2 protein (immunohistochemistry) of hippocampus in the mice with Alzheimer's disease induced by β A.

Conclusion : These results suggest that the Ginseng Radix plus Crataegi Fructus extract may be effective for the prevention and treatment of Alzheimer's disease. Investigation into the clinical use of the Ginseng Radix plus Crataegi Fructus extract for Alzheimer's disease is suggested for future research.

Key words : Ginseng Radix, Crataegi Fructus, Alzheimer's disease.

*교신저자: 길기정, 중부대학교 한약자원학과

· Tel: 041-750-6225 · E-mail: kildosa@joongbu.ac.kr

#제1저자: 한신희, 중부대학교 한방건강관리학과

· Tel: 041-750-6874 · E-mail: herbman@joongbu.ac.kr

· 접수 : 2006년 11월 8일 · 수정 : 2006년 11월 19일 · 채택 : 2006년 12월 20일

서론

우리나라에서는 한국보건사회연구원의 98년 4월 7일 '치매노인 실태조사 및 관리대책'이라는 보고서에서 고령화 현상으로 인해 치매인구가 급증하여 95년 치매 유병률은 65세 이상 노인 중 8.3%이지만 2020년에는 이보다 0.7% 포인트 늘어난 9%가 될 것이라고 밝혔다.

또한, 우리나라 치매노인의 증상은 가벼운 경우가 59.2%, 중등증인 경우가 27.2%, 아주 심한 경우가 13.6%로 분석했으나, 치료를 통해 완치되는 환자는 14%에 불과했고, 증세의 단순지연이 20%였으며 66%는 치료가 불가능한 것으로 드러났다¹⁾.

알츠하이머병(Alzheimer's disease ; AD)은 β amyloid peptide(β A), estrogen, apolipoprotein E, presenilin(PS), oxidants(free radicals), 염증, 사고에 의한 손상, 신경전달물질, 神經營養因子 등의 많은 유발인자가 관여하는 것으로 알려져 있는 데²⁻⁴⁾, 이 중 AD의 기전에 대한 대표적인 가설은 PS 유전자들의 돌연변이와 amyloid precursor proteins(APP)의 과다 생성으로 인해 β A가 과량으로 만들어지게 되고, 이 β A의 沈積으로 생기는 老人癡의 神經毒性으로 인해 신경세포의 파괴가 일어난다는 것이며⁵⁻⁷⁾, AD의 1차 증상인 기억력 감퇴현상은 choline성 신경계와 밀접한 관계가 있다는 증거가 다양하게 제시되고 있어^{8,9)}, acetylcholine을 측정하여 AD환자의 임상적 정황을 관찰하는 방법들이 연구되고 있다¹⁰⁻¹⁵⁾.

人蔘은 五加科(두릅나무과; Araliaceae)에 속한 多年生 草本인 人蔘 *Panax ginseng* C.A. MEY. 의 뿌리를 鬚根을 제거하고 乾燥한 것¹⁶⁾으로, 人蔘은 《神農本草經》¹⁷⁾에 主補五臟, 安精神, 止驚悸, 除邪氣, 明目, 開心益智 久服輕身延年 등으로 언급되어 있으며, 《名醫別錄》¹⁸⁾에 療陽胃中冷, 胸脇逆滿, 霍亂吐逆, 調中, 止消渴, 通血脈, 破堅積, 令人不忘 으로 기재된 이후 모든 氣血津液 不足의 증상에 이용되어 왔다.

人蔘의 성분으로는 人蔘 saponin(ginsenoside)이 약 5.22% 함유되어 있다. 人蔘 saponin은 13種 이상의 saponin 混合物이며, 그 가운데에서 ginsenoside Rb1, Rc 및 Rg1의 함유량이 비교적 높다¹⁶⁾.

山査는 혈관수축으로 인한 혈류장애와 심뇌혈관계 질환에 있어서 혈관의 저항을 개선할 목적으로 응용할 수 있을 것으로 생각된다¹⁹⁾.

痴呆의 주요한 原因은 김²⁰⁾ 등은 心虛, 腎虛, 七情傷, 痰, 瘀血, 稟賦不足 등으로 보았으며 고²¹⁾ 등은 髓海不足, 脾腎陽虛, 肝腎虧虛 등의 先天之氣 不足과 心

肝火盛, 濕痰阻礙, 氣鬱血虛 등의 後天的인 精神 刺戟으로 보았다.

痴呆의 症狀은 김²²⁾ 등은 善忘善恐, 言辭顛倒, 舉動不經, 默默不言, 終日閉戶獨居, 如饑而悠悠如失, 不飲不食, 有時睡數口不醒 有時坐數口不眠, 忽笑忽歌 忽愁忽哭, 精神淡漠 등으로 정리하였다.

본 연구에서는 人蔘의 補氣작용과 山査의 活血작용을 응용한 人蔘山査複合方이 AD 病態 생쥐의 뇌조직 손상에 미치는 영향을 실험적으로 규명하고자 β A로 유도된 AD 病態 생쥐의 뇌세포를 분석하여 뇌조직의 虛血상태, 조직손상의 변화를 면역조직염색법으로 관찰한 바, 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 재료

1) 동물

본 실험을 위하여 사용된 암컷 C57BL/6생쥐와 BALB/c생쥐는 한국생명과학연구원에서 분양받아 1주 이상 적응시킨 후 실험에 사용하였으며, 실험당일까지 고형사료(조단백질 22.1%이상, 조지방 8.0%이하, 조섬유 5.0%이하, 조회분 8.0%이하, 칼슘 0.6%이상, 인 0.4%이상, 삼양사, 한국)와 물을 충분히 공급하고 실온 22±2℃를 계속 유지하고 2주일간 실험실 환경에 적응시킨 후 실험에 사용하였다.

2) 약재

본 실험에 사용한 人蔘山査複合方(Ginseng Radix plus Crataegi Fructus ; Gin-CF)에 사용한 약재는 금산약재시장에서 금산인삼 4년근과 한국산 山査를 구입하여 중부대학교 한약자원학과 본초학교실에서 감정한 후 정선하여 사용하였고, 人蔘山査複合方的 내용과 용량은 다음과 같다(Table 1).

Table 1. Prescription of Ginseng Radix plus Crataegi Fructus(Gin-CF)

Pharmacognosy Name	Scientific Name	Amount(g)
Ginseng Radix	<i>Panax ginseng</i> C.A. Mey.	15
Crataegi Fructus	<i>Crataegus cuneata</i> Sieb. et Zucc.	15
Total amount		30

2. 방법

1) 檢液의 調製

人蔘 15g, 山査 15g를 합한 人蔘山査複合方 30g에 증류수 1,300ml을 가하여 열탕추출기에서 3시간 가열하여 얻은 250ml 추출액을 여과지(WHATMAN NO. 1)로 1회 여과한 후 감압 농축장치로 농축하였고, 이를 다시 동결 건조기를 이용하여 완전 건조한 한약추출물을 deep-freezer (-84℃)에 보관한 뒤, 실험에 필요한 농도로 희석하여 사용하였다.

2) AD 病態 생쥐 뇌조직에서 虛血 및 조직손상에 미치는 영향

(1) 뇌조직의 虛血 크기 측정

AD 유발생쥐를 마취한 후 후두부에서 전두부 방향으로 頭蓋를 열어 그 안에 있는 뇌를 꺼내어 생리 식염수에 씻은 후 brain matrix를 이용하여 2mm의 두께로 자른 후 2% TTC 용액을 가하여 20분간 염색한다. TTC 용액에 의하여 정상조직은 적색으로 염색이 되고, 虛血된 부분은 염색이 되지 않는다. 虛血 크기의 측정은 Michael의 방법으로 수행하였다.

虛血의 크기(AT)는 $[(A_1 / ST_1) + (A_2 / ST_2) + (A_3 / ST_3) + (A_4 / ST_4)]$ 이고, A는 사진 상에 나타난 虛血 면적, ST는 각각 section(2mm)의 전체 면적. BH(brain Hipocampus)는 뇌의 hipocampus부분의 면적이며, risk에 대한 虛血 크기는 전체 면적의 percent로 표현하였다. 즉 BH부위의 虛血 면적(LV)은 $(AT \text{ of area at risk} / ST \text{ of BH}) \times 100$ 로 분석하였다.

(2) 병리조직검사

분리된 AD 病態 생쥐의 뇌를 10% 포르말린 용액에 고정한 후 세절하여 흐르는 물에 8시간 수세한 다음, 아래의 scheme 1과 같은 과정을 거쳐 포매한다. 이것을 microtome으로 절편을 만들어 scheme 2와 같은 과정을 거쳐 Hematoxylin & Eosin염색을 실시하고 광학 현미경상에서 관찰하였다.

(3) 면역화학조직염색 (immunohistochemical stains)

분리된 AD 病態 생쥐의 뇌를 적출하여 10% 포르말린 용액에 고정한 후 파라핀 블록을 만든 후 조직 절편을 4 μ m 두께로 세절한 후 probe-on plus slide (Fisher Scientific, USA)에 부착시켜 건조시켰다. 그리고 탈파라핀 (Deparaffinized) 후 합수시키고 0.01 M citrate buffer (pH 6.0)를 이용해 microwave oven에 15분간 전 처리하였다. 조직 내 과산화효소의 작용을 억제하기 위하여 3% H₂O₂에 10분간 처리한 후, 조직 내의 항원과 비특이적 단백질 결합을 억제하기 위해 정상 혈청으로 단백질을 차단시켰다.

3) 통계처리

다양한 실험으로부터 얻은 결과는 mean \pm standard error로 기록하였다. 유의성 검증은 Student's t-test 분석 방법을 이용하여 결정하였다.

성 적

1. β A로 유도된 AD 病態 생쥐의 虛血상태 및 조직손상에 미치는 효과

1) AD 病態 생쥐의 虛血상태에 미치는 효과

AD 病態 생쥐 뇌조직의 虛血 크기를 관찰한 결과, Fig. 1과 Fig. 2에서 보는 것처럼 β A를 뇌에 주입한 對照群에서 虛血의 크기가 89.3 \pm 6.8 (%)이었고, tacrine 投與群은 45.8 \pm 4.7 (%)로 對照群에 비하여 유의성 있는 감소를 나타내었고 ($p < 0.001$), 人蔘山査複合方 400mg/kg 投與群은 68.4 \pm 6.9 (%)로 對照群에 비하여 유의성 있게 감소를 나타냈다 ($p < 0.05$). 그리고 200mg/kg 投與群은 76.8 \pm 10.1 (%)로 對照群에 비하여 감소를 나타내었다.

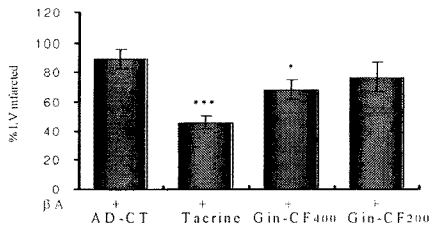


Fig. 1. Effects of Gin-CF extract on the infarct size of β A-induced alzheimer's mice.

C57BL/6 mice were orally administered of Gin-CF (400, 200mg/kg, *p.o*) and tacrine (10mg/kg, *p.o*) in 8 weeks. Control, β A-induced alzheimer's mice: Tacrine (10mg/kg, *p.o*). Cerebral infarction is visualized by 2,3,5-triphenyl-2H-tetrazolium chloride and then expressed as a percentage of the total area of the LV myocardium that was at risk (see Methods for details). Data represent means \pm S.E (N=3). Statistically significant value compared with β A-induced alzheimer's mice group (Control) data by T test (* p <0.05, ** p <0.01, *** p <0.001).

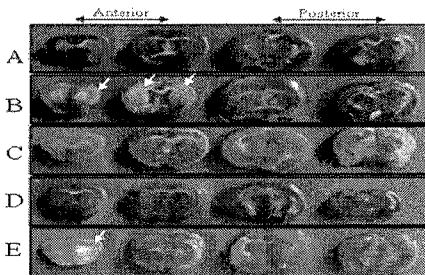


Fig. 2. Effects of Gin-CF extract on the coronal section of β A-induced alzheimer's mice.

C57BL/6 mice were orally administered of Gin-CF (400mg/kg, D), and 200mg/kg, E *p.o*) and tacrine (10 mg/kg, *p.o*) in 8 weeks. Normal C57BL/6 mice was not treated (A). β A-induced alzheimer's mice (control, B); Tacrine (10mg/kg, *p.o*, C). Cerebral infarction is visualized by 2,3,5-triphenyl-2H-tetrazolium chloride. Normal tissues are stained as strong red color. Infarcted area is not stained as white color which localizes at cerebral cortices and caudoputamen. Infarction is widely distributed through 6-12 mm from frontal pole.

2) AD 病態 생쥐의 조직손상에 미치는 효과

AD 病態 생쥐 뇌조직의 손상을 관찰한 결과, Fig. 3에서 보는 것처럼 정상군은 hippocampus와 entorhinal (EC) 그리고 fimbriaformix (FIFX)가 뚜렷이 보이지만 對照群은 뇌조직의 염증과 病變으로 그 형태가 뚜렷하지 않지만 tacrine과 人蔘山查複合方을 投與한 실험군은 정상과 가깝게 뚜렷한 조직 형태를 갖추고 있다. 그리고 Fig. 4에서는 hippocampus의 neuronal line이 정상군은 뚜렷이 보이지만 對照群은 뇌조직의 염증세포와 病變 등으로 그 형태가 뚜렷하지 않지만 tacrine을 投與한 실험군은 정상과 가깝게 뚜렷한 hippocampus의 neuronal line를 보이고 있다. 그리고 人蔘山查複合方 投與群에서는 희미하게 hippocampus의 neuronal line를 보이고 있다.

hippocampus에 Fig. 4의 B pannel과 같은 조직에 정상세포와 microglial 세포 (화살표)가 침투되어 neuronal line이 사라지고 病變이 심화된 것을 볼 수 있다. 그리고 tacrine과 人蔘山查複合方을 投與한 실험군은 정상과 가깝게 뚜렷한 정상세포와 microglial 세포가 hippocampus로 침투가 억제된 것을 알 수 있었다. 그리고 Fig. 5의 人蔘山查複合方 投與群인 D pannel은 對照群에서 뇌의 虛血상태로 유도된 stratum orion, stratum radiatum, oligodendrocytes-like cells, astrocytes-like cell 등은 보였지만, 病變 부위에서 사라졌던 pyramidal cell layer, neurons 그리고 dentate gyrus 등은 회복된 것을 볼 수 있었다.

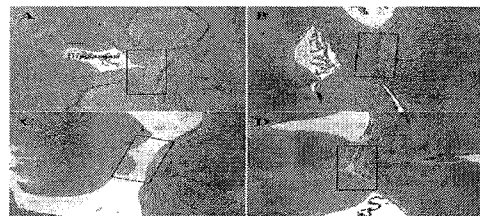


Fig. 3. Histological analysis of hippocampal lesions of β A-induced alzheimer's mice.

C57BL/6 mice were orally administered of Gin-CF or Tacrine.HCl and the acquisition taining trial continued once a day in 8 weeks. Normal C57BL/6 mice (A) was not treated. Control, β A-induced alzheimer's mice (B); Tacrine (10mg/kg, *p.o*, C); Gin-CF (400mg/kg, *p.o*, D), they were sacrificed, brain was fixed in 10% buffered formalin and embedded in paraffin. Paraffin sections were stained with hematoxylin/eosin. (Nikon, $\times 40$).

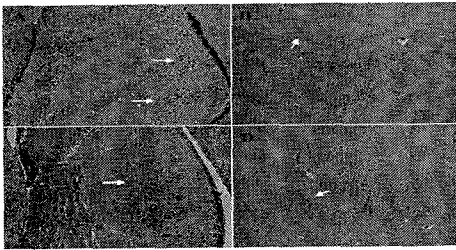


Fig. 4. Histological analysis of the neuronal loss of hippocampus of β A-induced alzheimer's mice.

C57BL/6 mice were orally administered of Gin-CF or Tacrine.HCl and the acquisition taining trial continued once a day in 8 weeks. Normal C57BL/6 mice (A) was not treated. Control, β A-induced alzheimer's mice (B); Tacrine (10mg/kg, *p.o.*, C); Gin-CF (284mg/kg, *p.o.*, D), they were sacrificed, brain was fixed in 10% buffered formalin and embedded in paraffin. Paraffin sections were stained with hematoxylin/eosin. (Nikon, $\times 100$).

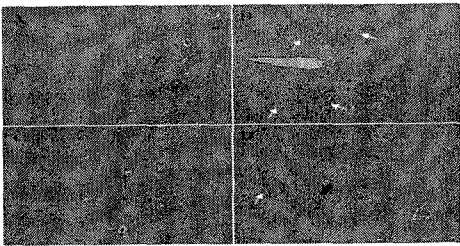


Fig. 5. Histological analysis of the presence of macrophage/microglia in the hippocampus of β A-induced alzheimer's mice.

C57BL/6 mice were orally administered of Gin-CF or Tacrine.HCl and the acquisition taining trial continued once a day in 8 weeks. Normal C57BL/6 mice (A) was not treated. Control, β A-induced alzheimer's mice (B); Tacrine (10mg/kg, *p.o.*, C); Gin-CF (400mg/kg, *p.o.*, D), they were sacrificed, brain was fixed in 10% buffered formalin and embedded in paraffin. Paraffin sections were stained with hematoxylin/eosin. (Nikon, $\times 100$).

3) AD 病態 생쥐의 hippocampus에 대한 면역조직화학염색 분석

AD 病態에 따른 뇌의 현미경적 병리소견으로 특징적인 것은 노인성 반점(senileplaque)과 신경원섬유(neurofibrillary tangle)이다.

노인성 반점은 β -amyloid 물질이 대뇌의 세포외부에 국소적으로 집합된 것으로서 주변에 정상세포와

microglia (GFAP)들이 모여 있다. 그리고 노인성 반점 안에 Tau 단백질과 neurite를 포함하는 neuritic plaque가 나타난다.

Neurofibrillary tangle은 과인산화된 Tau 단백질의 filament가 세포체내에 축적되어 있는 것으로서 Alzheimer 병에서는 그 정도가 질병의 경중과 관련성이 있는 것으로 알려져 있다.

Fig. 6은 AD 病態모델의 뇌조직에 anti-Tau Ab로 면역조직화학염색을 하여 나타난 결과이다.

panel B인 對照群에서 Tau 단백질에 positive한 조직세포가 많이 보이고, tacrine (panel C)과 人參山查複合方 (panel D) 投與群에서는 Tau 단백질에 positive한 조직세포가 현저히 감소한 것을 볼 수 있었다.

그리고 Fig. 7는 GFAP(glial fibrillary acidic protein)로 정상교세포 특이 단백질에 대한 면역조직화학염색을 한 결과이다.

panel B인 對照群에서 GFAP 단백질에 positive한 정상교세포가 많이 보이고, tacrine (panel C)과 人參山查複合方 (panel D) 投與群에서는 GFAP 단백질에 positive한 정상교세포가 현저히 감소한 것을 볼 수 있었다.

Fig. 8은 presenilin 1과 presenilin 2를 Ab로 면역조직화학염색을 한 결과이다.

panel B인 對照群에서 presenilin 1/presenilin 2 단백질에 positive한 뇌조직세포가 많이 보이고, tacrine (panel C)과 人參山查複合方 (panel D) 投與群에서는 presenilin 1/presenilin 2 단백질에 positive한 뇌조직세포가 현저히 감소한 것을 관찰할 수 있었다.

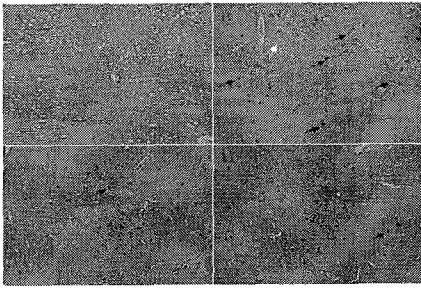


Fig. 6. Immunohistochemistry analysis of Tau protein tissue in the hippocampus of β A-induced alzheimer's mice.

C57BL/6 mice were orally administered of Gin-CF or Tacrine.HCl and the acquisition taining trial continued once a day in 8 weeks. Normal C57BL/6 mice (A) was not treated. Control, β A-induced alzheimer's mice (B); Tacrine (10mg/kg, *p.o.*, C); Gin-CF (400mg/kg, *p.o.*, D), they were sacrificed, immunohistochemical staining for Tau protein was performed on brain tissue sections. The brain specimens were embedded in OCT compound (Miles, Elkhart, IN), snap frozen in liquid nitrogen and then stored at -80°C until use. Frozen sections cut in 6 mm were fixed in cold acetone (-20°C) for 10 min. After pretreatment with a solution of 0.1% sodium azide and 0.3% hydrogen peroxide for 10 min to inhibit endogenous peroxidase, the preparations were treated with blocking medium (10% normal goat serum in PBS). (Nikon, x100).

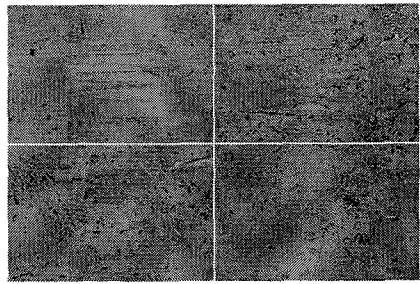


Fig. 7. Immunohistochemistry analysis of GFAP protein tissue in the hippocampus of β A-induced alzheimer's mice.

C57BL/6 mice were orally administered of Gin-CF or Tacrine.HCl and the acquisition taining trial continued once a day in 8 weeks. Normal C57BL/6 mice (A) was not treated. Control, β A-induced alzheimer's mice (B); Tacrine (10mg/kg, *p.o.*, C); Gin-CF (400mg/kg, *p.o.*, D), they were sacrificed, immunohistochemical staining for GFAP protein was performed on brain tissue sections. The brain specimens were embedded in OCT compound (Miles, Elkhart, IN), snap frozen in liquid nitrogen and then stored at -80°C until use. Frozen sections cut in 6 mm were fixed in cold acetone (-20°C) for 10 min. After pretreatment with a solution of 0.1% sodium azide and 0.3% hydrogen peroxide for 10 min to inhibit endogenous peroxidase, the preparations were treated with blocking medium (10% normal goat serum in PBS). (Nikon, x100).

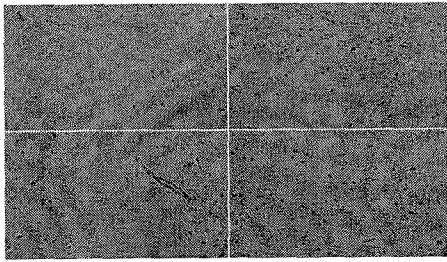


Fig. 8. Immunohistochemistry analysis of presenilin 1/presenilin 2 protein tissue in the hippocampus of β A-induced alzheimer's mice. C57BL/6 mice were orally administered of Gin-CF or Tacrine.HCl and the acquisition taining trial continued once a day in 8 weeks. Normal C57BL/6 mice (A) was not treated. Control, β A-induced alzheimer's mice (B); Tacrine (10mg/kg, *p.o.*, C); Gin-CF (400mg/kg, *p.o.*, D), they were sacrificed, immunohistochemical staining for presenilin 1/presenilin 2 protein was performed on brain tissue sections. The brain specimens were embedded in OCT compound (Miles, Elkhart, IN), snap frozen in liquid nitrogen and then stored at -80°C until use. Frozen sections cut in 6 μm were fixed in cold acetone (-20°C) for 10 min. After pretreatment with a solution of 0.1% sodium azide and 0.3% hydrogen peroxide for 10 min to inhibit endogenous peroxidase, the preparations were treated with blocking medium (10% normal goat serum in PBS). (Nikon, x100).

고찰

알츠하이머병은 50세 이전에 증상이 나타나는 경우가 드물지만 60세 이후로는 나이가 들에 따라 발생 빈도가 점진적으로 증가하기 때문에, 노인 인구가 증가하고 있는 나라에서는 중대한 의료, 사회 및 경제적 문제를惹起하고 있다^{37,8)}.

우리나라의 평균수명은 1990년 71.3세에서, 2000년 74.3세, 2020년 76.95세에 이를 것으로 예상되고, 65세 이상의 노인인구도 1990년 214.4만 명에서 2000년 316.8만 명, 2020년에는 633.3만 명에 이르러 전체 인구의 약 12.5%를 점할 것으로 예측되는 바, 우리나라도 21세기에 들어서자마자 노인인구의 많은 각종 신경세포 퇴행성 뇌질환들이 커다란 의료 및 사회적 문제로 대두하게 될 것이다.

AD는 β A, estrogen, apolipoprotein E, PS, oxidants, 염증, 사고에 의한 손상, 신경전달물질, 신경영양因子 등의 많은 유발인자가 관여하는 것으로

알려져 있는데^{2, 4)}, 이 중 AD의 기전에 대한 대표적인 가설은 PS 유전자들의 돌연변이와 APP의 과다생성으로 인해 β A가 과량으로 만들어지게 되고, 이 β A의 沈積으로 생기는 老人癡의 神經毒性으로 인해 신경세포의 파괴가 일어난다는 것이다^{5, 7)}.

또 다른 AD의 원인에 대한 가설에는 뇌의 정상세포와 microglial cell 등의 神經膠細胞에서 생성되는 염증반응 사이토카인에 의해 신경세포의 死滅이 촉진된다는 것이 있다.

특히 β A가 沈積된 老人癡 주변의 microglial cell은 β A에 의해 활성화되어 IL-1, TNF- α 등의 염증반응 사이토카인을 생성하므로써 AD의 病理機轉에 기여하는 것으로 알려져 있다²³⁾.

韓醫學으로 癡呆의 原因에 대해서는 歷代 文獻에서 痰飲, 痰火, 瘀血, 七情傷, 心腎不交, 肝腎不足 등이 提示되고 있는데, 현재 韓醫學에서는 AD를 다시 虛證과 實證으로 나누어 虛證은 주로 肝腎陰虛, 心脾兩傷, 腎精虧虛, 脾胃陽虛로 辨證하여 補益肝腎, 滋陰養血, 健脾養心, 益氣補血, 補益腎精, 溫補脾腎 등의 治法을 應用하며, 實證으로는 痰飲과 瘀血로 因한 痰迷心竅, 瘀血內低, 등으로 辨證하여 割痰開竅, 化濁醒神, 活血化瘀通竅 등의 治法을 應用하고 있다.

《東醫學辭典》에 "山查는 맛은 시고, 성질은 서늘하며, 胃經, 大臟經에 작용한다.

小便을 잘 배출하고, 熱을 내리며 血을 잘 돌게 하고, 毒을 푼다. 消化를 돕고 泄瀉를 멎게 하며 胃와 臟의 기능을 좋게 하는데 빠져서는 안 될 藥材가 바로 山查이고 高血壓, 心臟病, 動脈硬化에도 좋은 것은 물론, 抗癌 작용도 강하다.

肝과 腎臟의 強陰, 強精을 補하며 과로하거나 신체가 老花되어 나타나는 頻尿에 효과가 있다. 허리와 무릎을 따뜻하게 하여 시리고 저린 증상에 도움을 주고 頭痛과 耳鳴을 낮게 한다고 알려져 있어 瘀血로 인한 實證의 AD에 응용할 수 있을 것으로 思料되었다.

본 연구에서는 人參山查複合方이 AD 病態 생쥐의 뇌조직 손상에 미치는 영향을 실험적으로 규명하고자 AD 病態 생쥐모델 뇌조직의 虛血 크기를 관찰한 결과 β A를 뇌에 주입한 對照群에 비해 人參山查複合方 投與群은 유의성 있게 虛血의 크기가 작아져, 人參山查複合方이 β A로 유발된 뇌조직의 虛血상태를 개선하는 것으로 나타났고, 뇌조직의 손상을 관찰한 결과 正常群의 hippocampus 주위에서는 pyramidal cell layer, neurons, oligodendrocytes 그리고 dentate gyrus 등이 뚜렷이 보였으며, β A로 유발된 AD 생쥐

의 뇌에서는 hippocampus 주위에 正常群과 비교할 때 pyramidal cell layer, neurons 그리고 dentate gyrus 등이 현저히 사라지고 stratum orion과 stratum radiatum 등이 유도되는 것으로 나타났고, oligodendrocytes-like cells과 astrocytes-like cells 등은 강하게 나타나는 것을 볼 수 있었으나, 人蔘山查複合方 投與群은 對照群에서 뇌의 hippocampus 주위에 유도된 stratum orion, stratum radiatum, oligodendrocytes-like cells, astrocytes-like cell 등이 약하게 나타났고, 사라졌던 pyramidal cell layer, neurons 그리고 dentate gyrus 등은 현저히 회복된 것을 볼 수 있는 데, 이는 人蔘山查複合方이 뇌 虛血로 인한 신경세포와 조직의 손상을 억제하는 효과가 있어 虛血과 관련된 AD를 예방할 수 있음을 시사하는 것이라 할 수 있겠다.

또한 hippocampus 病變부위에 대한 면역조직화학 염색을 실시한 결과, 對照群에 비하여 人蔘山查複合方을 投與한 실험군에서 Tau 단백질, GFAP 단백질, presenilin 1/2 단백질의 발현량이 현저히 감소된 것을 관찰할 수 있었다.

이상의 결과를 종합해 보면 人蔘山查複合方은 뇌 조직의 虛血상태를 개선하고 虛血상태로 인한 뇌조직의 손상을 억제하는 것으로 나타났으며, 향후 정확한 기전에 대한 연구와 AD에 대한 人蔘山查複合方의 임상적 활용에 대한 연구가 지속적으로 이루어져야 할 것으로 思料된다.

결 론

人蔘山查複合方이 β A로 유도된 AD 病態 모델에 미치는 영향을 관찰한 결과, 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 人蔘山查複合方은 AD 病變 뇌조직의 虛血 상태를 유의성 있게 개선하였고 虛血로 인한 뇌조직 손상을 억제하였다.

2. 人蔘山查複合方은 AD 病變 뇌조직의 면역조직 화학염색법으로 Tau 단백질, GFAP 단백질, presenilin 1/presenilin 2 단백질의 發顯 억제를 확인하였다.

이상의 결과로 미루어 보아 人蔘山查複合方은 AD의 예방과 치료에 사용될 수 있을 것으로 판단되며 정확한 기전에 대한 연구와 AD 치료에 있어서 人蔘

山查複合方의 임상적 활용에 대한 연구가 향후 지속적으로 이루어져야 할 것으로 思料된다.

참고문헌

1. 변용찬. 치매노인의 현황과 정책과제. 보건복지포럼 제13호. 1997:35-42.
2. Borchelt DR, Thinakaran G, Eckman CB, Lee MK, Davenport F, Ratovitsky T, Prada C-M, Kim G, Seekins S, Yager D, Slunt HH, Wang R, Younkin SG, Sisodia SS : Familial Alzheimer's disease-linked presenilin 1 variants elevate β A1-42/1-40 ratio in vitro and in vivo, Neuron, 1996;17:1005-1013.
3. Breakfield XO and DeLuca NA, Herpes simplex virus for gene delivery to neurons, New Biol, 1991;3:203-218.
4. Breakfield XO and Geller AI, Gene transfer into the nervous system, Mol Neurobiol, 1989;1:339-371.
5. Kandel E. R., Schwartz J. H. and Jessell T. M., Principles of Neural Science 3rd edition, 1991.
6. Kowall NW, Beal MF, Busciglio J, Duffy LK and Yankner BA., An in vivo model for the neurodegenerative effects of beta amyloid and protection by substance P. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1991;88:7247-7251.
7. Selkoe DJ., N. Engl. J. Med. 1989;320:1484-1487.
8. Selkoe DJ., Scientific American, November, 1991:68-72.
9. Yankner BA, Dawes LR, Fischer S, Villa-Komaroff L, Oster-Granite ML and Neve RL., Neurotoxicity of a fragment of the amyloid precursor associated with Alzheimer's disease, 1989.
10. Baddeley A.D, Bressi S, Sala S.D, Logie R, Soimnler H, The decline of working memory in Alzheimer's disease, Brain, 1991;114:2521-2542.
11. Lemere CA, Lopera F, Kosik KS, Lendon CL, Ossa J, Saido TC, Yamaguchi H, Ruiz A, Martinez A, Madrigal L, Hincapie L, Arango JC, Anthony DC, Koo EH, Goate AM, Selkoe DJ, Arango JC : The E280A presenilin 1 Alzheimer mutation produces increased β A 42 deposition

- and severe cerebellar pathology, *Nat Med*, 1996;2(10):1146-1150.
12. McGeer EG, McGeer PL : The importance of inflammatory mechanisms in Alzheimer disease, *Exp Gerontol*, 1998;33(5):371-378.
13. Weinstein HC, Scheltens P, Hijdra A, et al., *Neuroimaging in the diagnosis of Alzheimer's disease II. Positron and single photon emission tomography*. *clinical Neuro. Neurosurg*. 1993;81-91.
14. Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, Clark AW, Coyle JT, Delon MR : Alzheimer's disease and senile dementia ; loss of neurons in the basal forebrain, *Science*, 1982;215(4537):1237-1239.
15. Yoo-Hun Suh, "An etiological role of amyloidogenic carboxyl-terminal fragments of the β -amyloid precursor protein in Alzheimer's disease", *J. Neurochem*. in press.
16. 全國韓醫科大學 本草學教授 共編著. 本草學. 서울:永林社. 2000:531-533.
17. 孫星衍 輯. 神農本草經. 臺北:문광도서유한공사. 1979:40-41.
18. 陶弘景集·尙志均 點校. 名醫別錄. 북경:人民衛生出版社. 1986:28.
19. 배명호, 김호현. 산사의 내피세포 의존성 혈관 이완효과 기전에 대한 연구. *대한본초학회지*. 2003;18(3):170-178.
20. 김이화 외. 癡呆治療의 最近 研究動向에 關한 考察. *大韓鍼灸學會誌*. 1997;14(2):124.
21. 고병일, 고정수, 번기원, 손인철. 癡呆의 原因 및 治法에 대한 研究. *한국전통의학지*. 2000;10(2):147.
22. 金知赫, 黃義完. 東醫精神醫學. 서울:現代醫學書籍社. 1992:256-330.
23. 延炳吉. 치매의 약물요법. *대한의사협회지*. 1999;42(10):1010-1014.