

## 熱多寒少湯이 血壓, 局所腦血流量 및 腦軟膜動脈에 미치는 影響

최용준\*·김경요\*·한중현\*\*·강성용\*\*\*

### Effects of Yuldahansotang(熱多寒少湯) water extract on Blood Pressure, Regional Cerebral Blood Flow and Pial Arterial Diameter

Choi Yong-joon, Han Jong-hyun<sup>1</sup>, Kim Kyung-yo, Kang Sung-yong<sup>2</sup>

College of Oriental Medicine, Wonkwang University, Iksan, 570-749 Koera

<sup>1</sup>Medicinal Resources of Research Center of Wonkwang University, Iksan, 570-749 Koera

<sup>2</sup>College of Oriental Medicine, Dongsin University, Naju, 520-714 Koera

*Yuldahansotang*(YH) has been used in Sasang(四象) constitution medicine for many years as a therapeutic agent for cerebral disease. The effect of YH on the vascular system is not known. The purpose of this study was to determine the effect of YH on blood pressure, regional cerebral blood flow(rCBF) and pial arterial diameter of rats.

1. Blood pressure was decreased by YH in rats.
2. rCBF was increased by YH in a dose-dependent manner.
3. Pretreatment with propranolol, methylene blue and indomethacin significantly inhibited YH induced increase in rCBF.
5. Blood pressure increased by Radix Puerariae(RP) and Radix Ligustici Tenuissimae(RLT) but Radix Scutellariae(RC) decreased blood pressure in rats.

---

\* 원광대학교 한의과대학  
\*\* 원광대학교 의약자원연구센터  
\*\*\* 동신대학교 한의과대학

6. rCBF was increased by RP and RLT in a dose-dependent manner but RC decreased low dosage, and RC increased high dosage.
7. Pial arterial diameter was increased by YH in a dose-dependent manner.
8. Pretreatment with propranolol significantly inhibited the increased in pial arterial diameter induced by YH.

These results suggest that YH causes a diverse response of blood pressure, regional cerebral blood flow(rCBF) and pial arterial diameter. The increase in rCBF is also mediated by prostaglandins, cyclic GMP and adrenergic  $\beta$  receptor and the increase in pial arterial diameter is mediated by adrenergic  $\beta$  receptor.

## I. 緒 論

한의학에서는 허혈성 뇌졸중을 중풍이라 하였으며, 중풍의 원인을 시대에 따라 다소 차이는 있지만, 風·火·氣虛·濕痰 및 瘀血 등이라 하였다. 이들 원인들은 평소의 섭생에서 養生失宜, 五志過極, 七情內傷, 房勞六慾過多, 色慾勞傷, 飲食不節, 勞力內傷, 酒色過度, 膏粱厚味 등의 요인으로 오장의 기능실조를 초래하므로 중풍이 발생하는 것으로 보았다<sup>1)</sup>.

한편 사상의학에서는 모든 사람을 네 체질로 구분하고 질병의 원인이 각 체질에 따라 다르게 나타나는 성정의 偏急에서 온다고 보았으며, 그 증상도 체질에 따라 다르다고 하였다. 각 체질별 중풍의 원인을 보면, 소음인 중풍은 心下痞證과 氣鬱證으로 보고 치료하였으며, 소양인의 중풍은 火氣病證으로 보았다. 또한 태음인의 중풍은 肝燥熱 때문이라 하였다<sup>2)</sup>. 이 중에서 宋<sup>3)</sup>은 중풍의 발병율이 태음인에 가장 호발하는 것으로 보았으며, 그 치료처방에 있어 淸肺瀉肝湯, 淸心連子湯, 熱多寒少湯을 다용하였다. 그러므로 본 논문에서는 태음인의 중풍에 다용되는 熱多寒少湯이 허혈성뇌

혈관 질환에 미치는 영향을 알아보려고 혈압, 국소뇌혈류량 및 뇌연막동맥의 직경을 측정하는 본 실험을 실시하였다.

熱多寒少湯은 李(1837~1900)<sup>4,5)</sup>의 『東醫壽世保元』 태음인병 24처방 중에 기재된 新定方으로서 葛根, 黃芩, 蘗本, 蘿菔子, 桔梗, 升麻, 白芷로 구성되어 있다. 지금까지 논문으로는 혈압 및 국소뇌혈류량에 대한 실험으로 수소정화기법을 이용한 尹 등<sup>6-8)</sup>과 鍼鍼을 통한 뇌혈류량의 변동을 측정한 실험<sup>9,10)</sup>이 보고되어, 鍼刺戟과 한약제의 투여로 뇌혈류량의 변화가 생긴다는 것과, 이러한 뇌혈류량의 변화는 신경학적인 활성도에 변화를 미친다는 보고가 있다.

이에 저자는 최신기법인 Laser-Doppler flowmetry와 閉鎖 頭蓋窓을 통한 video microscopy 方法을 이용하여, 熱多寒少湯을 투여한 후 rat의 혈압과 혈관을 통과하는 적혈구의 수 및 뇌연막동맥의 직경 변화를 측정하였다.

이상과 같은 방법으로 熱多寒少湯이 혈압, 국소뇌혈류량 및 뇌연막동맥에 미치는 효과를 관찰하여 유의한 변화를 관찰하였으며 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## II. 실험재료 및 방법

### 1. 재 료

#### 1) 등 물

실험동물은 체중 300g내외의 雄性 Sprague-Dawley계를 항온항습 장치가 부착된 사육장에서 고형사료와 야채를 충분히 공급하면서 2주일 이상 실험실 환경에 적응시킨 후 사용하였다.

#### 2) 약 물

실험에 사용한 熱多寒少湯은 원광대학교 한의과 대학 광주한방병원에서 구입한 후 정선하여 사용하였다. 처방은 李<sup>4,5)</sup>의 『東醫壽世保元』 熱多寒少湯이며 煎湯液을 사용하였다. 1첩 분량은 다음과 같다.

Prescription of Yuldahansotang

本草名	生藥名	重量(g)
葛 根	Radix Puerariae	16.0
黃 芩	Radix Scutellariae	8.0
藜 本	Radix Ligustici Tenuissimae	8.0
羅 蔔子	Semen Raphani	4.0
桔 梗	Radix Platycodi	4.0
升 麻	Rhizoma Cimicifugae	4.0
白 芷	Radix Angelicae Dahurica	4.0
Total amount		48.0

#### 3) 시 약

시약은 propranolol, methylene blue, indomethacin은 Sigma(U.S.A.)제품이었으며 기타 시약은 고급시약을 사용하였다.

### 2. 방 법

#### 1) 검액의 조제

熱多寒少湯 300g을 3,000ml 환저 플라스크에 증류수 1500ml와 함께 넣은 다음, 120분간 가열하여 얻은 煎湯液을 여과지로 여과한 뒤 5,000rpm으로 30분간 원심분리한 후 rotary vacuum evaporator에 넣어 감압농축하여 300ml가 되게 하여 검액으로 사용하였다.

#### 2) 백서의 혈압 및 국소뇌혈류량에 대한 실험

##### (1) 일반 수술조작

백서를 urethane (750 mg/kg, i.p.)으로 마취 시키고 체온을 37~38℃로 유지할 수 있도록 heat pad 위에 양와위로 고정한다. 진신혈압 변동을 관찰하기 위하여 실험동물의 대퇴동맥에 삽입된 polyethylene tube에 연결된 pressure transducer (Grass, USA)를 통하여 혈압을 MacLab과 Macintosh computer로 구성된 data acquisition system에 기록하였다.

##### (2) Laser-Doppler flowmetry<sup>11, 12)</sup>

실험동물을 stereotactic frame에 고정시키고 정중선을 따라 두피를 절개하여 두정골을 노출시킨 후 bregma의 4~6mm 측방, -2~1mm 전방에 직경 5~6mm의 craniotomy를 시행하였다. 이때 두개골의 두께를 최대한 얇게 남겨 경막의 출혈을 방지토록 한다. Laser-Doppler flowmeter (Transonic Instrument, U.S.A.)용 needle probe (직경 0.8mm)를 대뇌 (두정엽) 피질 표면에 수직이 되도록 stereotactic micromanipulator를 사용하여 뇌연막동맥에 조심스럽게 근접시켰다. 일정시간 동안 안정시킨 후 실험 protocol에 따라 국소뇌혈류

량(regional cerebral blood flow, rCBF)을 측정한다.

(3) 腦軟膜動脈 直徑 測定<sup>13-14)</sup>

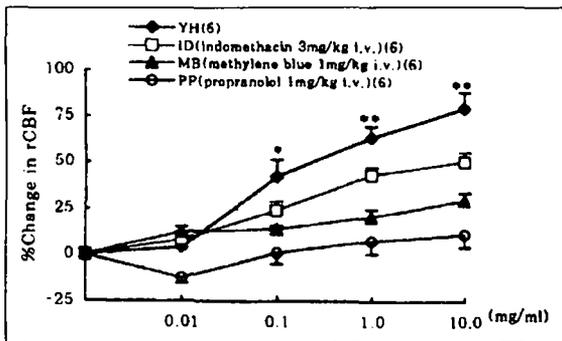
腦軟膜動脈 (安定時的 直徑 約 35~45  $\mu$ m)의 直徑 變動를 閉鎖 頭蓋窓을 통한 video microscopy 方法과 width analyzer (Model C3161, Hamamatsu Photonics, Japan)를 使用하여 全 實驗 期間 동안 繼續 測定하면서 TV monitor에 나타나는 血管 映像을 video cassette recorder (S-VHS, Mitsubishi)에 錄畫 保存해 두었다가 必要時마다 再生 確認하였다.

3) 통계처리<sup>15)</sup>

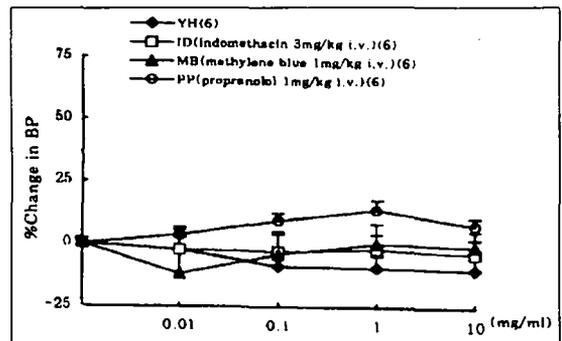
실험의 통계처리는 Student's paired and/or unpaired t-test에 의하였으며, p-value가 최소한 0.05의 값을 보이는 경우 유의한 차이의 한계를 삼았다.

III. 實驗結果

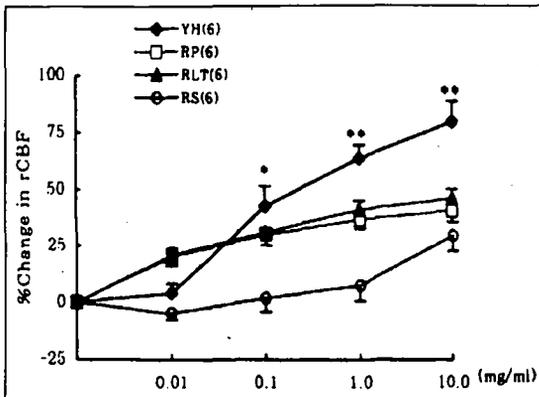
熱多寒少湯 (0.01 -10.0mg/ml)을 投與한 局所腦 血流量은 濃度에 依存하여 有意한 上升을 나타냈으며 (Fig. 1), 熱多寒少湯 (0.01 -10.0mg/ml)을 投與한 血壓은 減少의 傾向을 나타냈다 (Fig. 2). 熱多寒少湯에 의해 增加한 局所腦血流量은 交感神經  $\beta$  遮斷劑인 propranolol (PP, 1mg/kg, i.v.) 과 cyclooxygenase 抑制劑인 indomethacin (IM, 3 mg/kg, i.v.) 그리고 cyclic GMP의 生成酵素인 guanylyl cyclase에 대한 抑制劑인 methylene blue (MB, 1mg/kg, i.v.)를 前處治 한 後에 熱多寒少湯을 濃度別로 投與한 結果 有意한 減少를 나타냈으며 (Fig. 1), 濃度에 따라 減少를 나타낸 血壓도 交感神經  $\beta$ 遮斷劑인 propranolol (1mg/kg, i.v.)과 cyclooxygenase抑制劑인 indomethacin (3mg/kg, i.v.) 그리고 cyclic GMP의 生成酵素인 guanylyl cyclase에 대한 抑制劑인 methylene blue (1mg/kg, i.v.)를 前處治 한 後의 혈압의 減少는 遮斷되



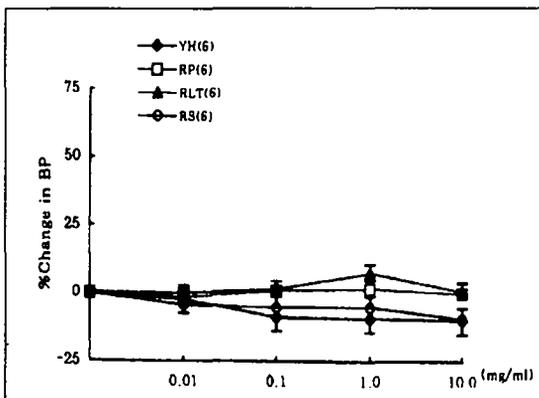
(Fig. 1) Effect of pretreatment with blocker and inhibitors of soluble PP, MB and ID on the YH-induced increase in regional cerebral blood flow (rCBF). \*P<0.05, \*\*P<0.01. Numbers in parentheses represent the number of animals



(Fig. 2) Effect of pretreatment with blocker and inhibitors of soluble PP, MB and ID on the YH-induced decrease in blood pressure. Others are same as in Fig. 1.



〈Fig. 3〉 Effect of RP, RS and RLT included in YH on rCBF.  
RP, Radix Puerarias, RS : Radix Scutellariae, RLT : Radix ligustici Tenuissimae. See others in Fig. 1.



〈Fig. 4〉 Effect of RP, RS and RLT included in YH on BP.  
RP : Radix Puerariae, RS : Radix Scutellariae, Radix Ligustici Tenuissimae. See others in Fig. 1.

었다(Fig. 2).

葛根과 藥本(0.01-10.0mg/ml)을 投與한 局所腦血流量은 濃度에 依存하여 有意한 上升을 나타냈으나, 黃芩은 低濃度에는 減少를 高濃度(10.0mg/ml)

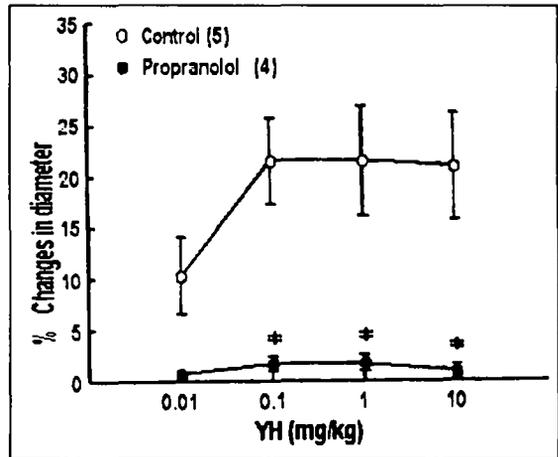


Fig. 5. Effect of YH on rat pial arterial diameter.

Changes in pial arterial diameter were determined with a video-microscopy through the closed cranial window implanted on the parietal bone. YH was bolus injected via femoral vein. Propranolol (1 mg/kg) or vehicle was administered i.v. 15 min before YH administration. \*,  $P < 0.05$  vs. control group.

에서는 增加를 나타냈다(Fig. 3). 血壓은 葛根과 藥本(0.01-10.0mg/ml)은 變化를 나타내지 않았으나, 黃芩은 有意한 減少를 나타냈다(Fig. 4).

濃度에 依存하여 增加한 局所腦血流量이 腦軟膜動脈의 增加와 關聯이 있는가를 確認한 結果 腦軟膜動脈도 熱多寒少湯의 濃度에 依存하여 增加를 하였으며, 增加한 腦軟膜動脈은 交感神經 β遮斷劑인 propranolol(1mg/kg)을 前處理 한 後에 熱多寒少湯을 投與한 結果 有意한 減少를 나타냈다(Fig. 5).

#### IV. 고찰

뇌혈관계질환은 그 병리과정 중에서 하나 또는 하나 이상의 뇌혈관이 관련되는 모든 질환을 포함하는 것으로 혈관벽의 모든 이상, 血栓 또는 塞栓에 의한 혈관폐색, 혈관의 파열, 혈압강하로 인한 뇌순환부전, 血管內徑의 변화, 혈관벽 투과성의 변화, 혈액점도의 증가, 또는 기타 혈액성상의 변화 등을 의미한다<sup>16)</sup>.

중풍의 한의학적 치료로는 여러 약물과 침치료 등이 이용되어 왔는데, 처방의 경우 각 시대별 중풍 原因論의 변화에 따라 각기 다른 처방이 광범위하게 응용이 되어왔으며 대략은 다음과 같다.

중풍의 병인 및 병리에 관해서는 시대의 흐름에 따라 內經<sup>17)</sup> 이후 宋代까지의 학자들은 주로 風寒과 虛를 들고 있으며 金元시대의 劉<sup>18)</sup>, 李<sup>19)</sup>, 朱<sup>20)</sup> 등은 火, 氣, 濕, 痰을 발병원인으로 보았다. 이후 여러 학자들은 각각 다양한 병인을 주장하였으나 대체적으로 內經<sup>17)</sup>의 風, 劉河間<sup>18)</sup>의 火, 朱丹溪<sup>20)</sup>의 濕痰, 李東垣<sup>21)</sup>의 氣虛設 등이 대표적이다. 그 처방으로는 辛涼開竅, 清肝熄風, 辛溫開竅, 除痰熄風, 益氣回陽救逆 등의 방법으로 처방을 선정하고 약물을 선택하여 증상의 완화 및 후유증을 최소화 하는 치료를 하였다.

기존의 한의학이 이와 같은 방법으로 중풍을 치료한 것에 대하여 李濟馬<sup>6-7)</sup>는 『東醫壽世保元』을 통하여 다른 시각에서 중풍치료를 제시하였다. 사상 의학이 기존한학과 다른 부분을 살펴보면 체질의 도입을 들 수 있다. 李濟馬는 『東醫壽世保元』 「四端論」에서 臟腑의 대소에 따른 선천적인 네 체질로 구분하였다. 이러한 장부의 대소의 결정은 喜怒哀樂 성정의 偏急이 태소음양인의 장기대소에 영향을 미치는 것이라 하여, 사상체질의 구분이 성정과 장부가 서로 관련을 갖는 것으로 인식함으로써 사상

의학은 성정중심의 의학 즉 심신의학임을 제시하였다. 심신의학으로써 사상의학은 질병의 원인이 喜怒哀樂의 부조화에서 온다고 보고, 사상인의 체질적 知行을 통하여 조화를 이루는 것이 무엇보다 중요하다고 하였다<sup>6-7, 21)</sup>.

이처럼 사상의학에서는 사상인의 질병은 性情의 偏急에서 온다고 보고 중풍의 원인도 평소 체질적 습생과 性情의 불균형에 의해 나오는 만성적 요인에서 그 원인을 찾고 있으며, 중풍의 전구증에서 발병까지의 진행과정도 사상인의 체질적 차이가 크게 작용한다고 보고 있다<sup>4)</sup>. 또한 宋<sup>5)</sup>은 경희의료원 부속한방병원 사상의학과에 입원한 중풍환자 361명 중에 태음인이 106명으로 중풍의 발병율이 태음인에 가장 호발하는 것으로 보았으며, 태음인의 중풍의 원인을 肝燥熱로 보고, 그 치료처방에 있어 清肺瀉肝湯, 清心連子湯, 熱多寒少湯을 다용하였다. 그러므로 중풍이 다발할 수 있는 태음인에게 중풍이 발병되었을 경우 중풍치료에 자주 이용되는 熱多寒少湯이 서양의학에서의 뇌졸중 특히 뇌경색의 경우가 허혈성뇌혈관 질환에 해당이 되므로 혈압과 뇌혈류량에 미치는 영향을 실험하여 보았다.

熱多寒少湯은 李濟馬<sup>6-7)</sup>의 『東醫壽世保元』에 기재되어 있는 태음인 新定24方 중의 하나로 처방의 구성은 葛根, 黃芩, 藁本, 蘿菴子, 桔梗, 升麻, 白芷로 구성이 되었다. 임상에서 응용되는 主治證으로는 熱多寒少湯에 大黃을 加한 清肺瀉肝湯으로 응용이 되는데, 태음인의 中風, 中臟, 中腑와 癱瘓, 消渴 등에 사용된다<sup>22-23)</sup>. 熱多寒少湯의 전체적인 藥性이 서늘하여 肝熱을 푸는데 도움이 된다. 이 處方의 君藥에 해당이 되는 葛根은 陽明經의 邪를 升散시켜 胃氣를 動하게 하고 止渴生津하며, 辛涼解肌, 透疹止瀉하고, 黃芩은 肺熱을 清하며 陽明經以外에 있는 實火와 濕熱을 瀉하고, 藁本是 祛風寒濕하고 發散風寒하여 治頭項顛頭痛하고, 桔梗은 開

提氣血하면서 表散寒邪하고 胸膈心經之滯를 開하며, 升麻는 發表의 效力은 弱하지만 升提陽氣하는 效力이 强하며, 白芷는 祛風解表하면서 通竅之滯하는 상승력이 강하다. 이상의 藥效를 보면 葛根과 黃芩은 肝燥熱을 해소하는 清熱의 功能이 강하고, 藜本, 桔梗, 升麻, 白芷는 肺의 呼散之氣를 길러주는 發散과 上升의 功能이 强함을 알 수 있다<sup>24-25)</sup>.

본 실험에서 사용한 propranolol은 交感神經계  $\beta$  수용체를 차단하는 藥물이며, indomethacin은 혈관의 이완 반응이 prostaglandins의 작용인지를 알아보기 위한 cyclooxygenase 억제제이고 methylene blue도 혈관의 이완반응에 關여하는 cyclic GMP의 生成효소인 guanylyl cyclase에 대한 억제제로 熱多寒少湯의 국소뇌혈류량의 증가 기전을 구명하기위하여 사용하는 前處治 藥물들이다.

실험의 내용을 살펴보면 열다한소탕의 血압에 대한 반응은 감소를 나타냈으며, 국소뇌혈류량은 농도에 의존하여 증가를 하였고, 이의 기전은 交感神經  $\beta$ 차단제인 propranolol과 cyclooxygenase의 생성억제제인 indomethacin 그리고 cyclic GMP 生成효소인 guanylyl cyclase생성억제제인 methylen blue에 의하여 유의하게 억제됨을 알 수 있었다. 그리고 熱多寒少湯의 처방중 軍약에 속하는 葛根, 黃芩, 藜本에 대한 각각의 血압 및 국소 腦혈류량의 變化에 대한 실험에서는 黃芩만이 농도에 의존하여 血압의 下降을 나타내었으며, 국소뇌혈류량은 葛根과 藜本은 농도에 의존하여 증가를 하였으나 黃芩은 저농도에서는 下降을 고농도에서는 증가를 나타내었다. 또한 뇌연막동맥 直徑의 變化는 熱多寒少湯의 농도에 의존하여 증가를 하였으며 交感神經  $\beta$ 차단제인 propranolol을 전처치하여 유의한 증가의 억제를 나타냈다.

熱多寒少湯과 각각의 藥물에 대한 실험을 비교 高찰하고 그 기전을 구명하는데 그 기전은 한가지

가 아니고 여러 다양한 기전들에 의해서 반응을 나타내는것을 알 수있었으며, 각각의 藥물보다는 복합 처방인 熱多寒少湯의 效果가 훨씬 좋은것을 알 수 있었다. 앞으로 뇌허혈 상태에서의 실험을 통하여 熱多寒少湯의 效능을 실험적으로 구명해나가야 할 것이다.

## V. 結 論

熱多寒少湯의 血압, 국소뇌혈류량 및 뇌연막동맥에 대한 실험에서 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 熱多寒少湯은 血압의 下降을 나타냈다.
2. Indomethacin과 methylen blue를 전처치한 실험군에서는 血압의 變化가 차단되었고 propranolol을 전처치한 실험군에서는 血압의 상승을 나타냈다.
3. 熱多寒少湯은 국소뇌혈류량을 농도에 의존하여 유의한 증가를 나타내었다.
4. Indomethacin, methylen blue 그리고 propranolol의 전처치로 국소뇌혈류량의 증가를 유의하게 차단하였다.
5. 정상혈압백서에서의 국소뇌혈류량은 葛根, 本, 黃芩에 농도의존적으로 증가하였다.
6. 국소뇌혈류량은 葛根과 藜本이 농도에 의존하여 증가시켰으며, 黃芩은 저농도에서는 下降을 고농도에서는 증가를 나타냈다.
7. 정상혈압백서에서의 뇌연막동맥의 直徑은 농도의존적으로 증가하였다.
8. Propranolol 전처치로 뇌연막동맥의 증가를 유의하게 차단하였다.

이상의 실험 結果를 살펴보면 熱多寒少湯의 血



- 輔社, pp.42-61, 235-243, 320-327, 1980.
18. 劉完素: 劉河間傷寒三六書, 서울, 成輔社, pp. 38, 157-159, 1976.
19. 李 杲: 東垣十種醫書, 서울, 大星文化社, pp. 635-637, 1983.
20. 朱震亨: 丹溪心法附餘, 서울, 大星文化社, pp. 67-70, 1982.
21. 전국한의학과대학 사상의학교실: 사상의학, 서울, 집문당, pp. 76-88, 1997.
22. 원지상: 동의사상신편, 서울, 종합의원사, p. 21, 1974.
23. 이태호: 동의사상진료의전, 서울, 행림출판사, p. 57, 58, 1990.
24. 신민교: 임상본초학, 서울, 남산당, pp. 308-309, 392-393, 506-508, 513-514, 537-538, 540-541, 1986.
25. 이상인: 본초학, 서울, 수서원, pp. 174-175, 195-198, 222-224, 228-229, 295-297, 329-330, 338-339, 505-507, 1981