

『素問玄機原病式』에 기재된 中風의 火熱 病因論에 대한 저체온요법을 통한 실험적 고찰

東國大學校 韓醫科大學 解剖學教室
崔聖勳*

An experimental study of HwaYul(火熱) theory on the

『SoMunHyunKiWonByungSik(素問玄機原病式)』

Dept. of Anatomy, College of Oriental Medicine, Dongguk University

Choi, Seong-Hun

In Oriental medicine, different suggestions regarding how cerebrovascular accident(CVA) may develop have been offered by several physicians. In Jin(金)Yuan(元) dynasty, Liu Wan Su(劉完素) asserted that CVA was not developed by external PungSa(風邪) but internal HwaYul, which was noted in the 『SoMunHyunKiWonByungSik』. To verify experimentally Liu's HwaYul theory in rats, normothermic control group (37℃) and hypothermic test group (32℃) were subjected to transient middle cerebral artery occlusion(MCAO) of 1hour. In 7days after MCAO, the rats were sacrificed and the volume of infarct and the size of edema were measured. The present findings expand our understanding of the pathophysiology as to the CVA which is related to the HwaYul theory.

Key Words : SoMunHyunKiWonByungSik(素問玄機原病式), HwaYul(火熱)theory, middle cerebral artery occlusion(MCAO), hypothermia

I. 서론

中風은 높은 사망율과 후유증을 일으키는 질환으로 中風의 발병율은 평균수명의 연장과 노인인구의 증가, 운동부족 등으로 점점 증가되고 있어서 심도있는 연구가 필요한 상태다. 중풍의 개념은 시대에 따라 변화해왔는데 韓醫學에서 中風의 명칭은 漢代의 張仲景이 최초로 언급하였고, 『黃帝內經』에서 風으로

인해 偏枯, 諸暴強直 등이 발생한다는 구절로 볼 때 中風에 대한 인식이 『內經』시대부터 이미 이루어졌다고 짐작된다.¹⁾ 歷史적으로 『內經』을 위시하여 隋唐代의 諸學說은 주로 外感風邪로 인한 一切의疾患을 風疾이라 했으나 金元代에는 往來의 설을 부인하고 內因說이 나타나는 데²⁾ 특히 劉完素는 『素問玄機原病式』에서 “凡人風病 多因熱甚 而風燥者 僞其兼火

1) 盧鉉泰 外 1人. 中風의 誘發因子에 對한 文獻의 考察. 大田大學校 韓醫學研究所 論文集. 1997. 5(2). p.305.

2) 李星斗. 金元四大家의 中風治法에 關한 文獻의 考察. 大邱韓醫大學校 제한동의학술원. 東西醫學. 1984. p.64.

* 교신저자 : 崔聖勳, 東國大學校 韓醫科大學 解剖學教室
054)770-2662, ck0190@hanmail.net

以熱爲其主也...”³⁾라 하여 中風의 원인이 外因이 아니라 內因중에서 火熱로 발생한다는 인식의 전환을 주장하였다. 劉完素는 火熱의 病因病機를 주로 다루었는데 中風으로 暴死하는 病理는 火性이 疾速하여 생긴 것으로 보고⁴⁾ 中風치료에 寒涼한 藥物로 抑揚瀉火시킬 것을 주장하였다.⁵⁾

이에 본 실험연구는 劉完素의 主火說을 바탕으로 중풍치료에 淸熱瀉火시키는 방법을 응용하여 흰쥐에서 중대뇌동맥을 결찰하여 인위적으로 뇌허혈을 유발하고, 뇌허혈 기간동안 인위적인 저체온을 유발하여 저체온요법을 사용한 결과, 허혈로 인한 신경세포 상해에 대한 유의한 신경세포 보호효과가 있어 中風의 主火說에 대한 고찰과 더불어 이를 보고하는 바이다.

II. 재료 및 방법

1) 실험동물

실험동물은 체중 250~350g의 Sprague-Dawley계 흰쥐(대한동물실험센터, 한국)를 대상으로 하였으며, 아무런 처치를 하지 않은 정상군(Normal group) 5마리, 중간대뇌동맥을 37℃에서 1시간 동안 폐쇄시킨 후 재관류시킨 대조군(Control group)에 5마리 그리고 저체온 유발군인 실험군(test group)을 5마리로 배정하였다.

2) 뇌허혈의 유발

국소적 뇌허혈 유발은 Longa등⁶⁾이 언급한 방법을 변형하여 오른쪽 중간대뇌동맥(middle cerebral artery: MCA)을 결찰하였다. 즉, 목의 정중선을 절개

하여 온목동맥(common carotid artery: CCA)을 노출시키고 목동맥에서 미주신경을 분리시켰다. 그 후 바깥목동맥(external carotid artery: ECA)의 가지들은 전기소작하고 바깥목동맥의 기시부에 미세가위를 사용하여 구멍을 내고 나일론실을 바깥목동맥을 통해 속목동맥(internal carotid artery: ICA)으로 조심스럽게 밀어 넣었다. nylon 실이 약 17.5mm정도 들어가면 약한 저항이 느껴지는데 이로 인해 실의 끝 부분이 두개강 내의 ICA 분지부와 MCA의 기시부위에 도달했음을 알 수 있었다. 이 방법으로 ICA로부터 오는 혈액의 흐름인 앞대뇌동맥과 MCA로 가는 뒤대뇌동맥이 차단된다. 그 후 1시간 동안 MCA를 폐쇄하여 혈액공급을 차단하였으며, 재관류 후 ECA의 기시부를 6-0 silk 봉합사로 묶고 절개된 피부를 봉합하였다.

3) 저체온증 처리

대조군에서는 마취 중 발생하는 저체온 현상을 예방하기 위하여 자동으로 조절되는 보온판을 이용하여 37℃로 체온을 유지시키며 뇌허혈 유발 수술을 시행하고 1시간동안 중간대뇌동맥을 폐쇄시킨 후 7일간 회복시켰다. 그리고 실험군은 중간대뇌동맥 폐쇄 후 재관류시키는 동안 저체온을 유발시키기 위해서 실험동물 주변에 얼음주머니를 배치하여 체온을 32℃ 전후로 유지되도록 하였다.

4) TTC 염색

뇌허혈 유발 7일 후 실험동물을 단두하여 희생시킨 다음 뇌를 적출하였고, 두께 2mm의 뇌절편을 제작하여 이 절편들을 1% 2,3,5-triphenyl tetrazolium chloride(Tetrazolium Red: TTC) 용액에 넣어 염색하였다.

5) 뇌경색 및 뇌부종 부피 측정

뇌경색의 부피는 TTC로 염색한 각각의 절편 사진을 찍어 뇌경색의 부위를 표시하였다. 표시된 부위를 따라서 image analysis system(Optima 5.0, USA)을 이용하여 경색의 면적을 구하고 절편의 두께(2mm)

- 3) 范永升. 素問玄機原病式新解. 浙江. 浙江科技. 1984. p.172.
- 4) 范永升. 素問玄機原病式新解. 浙江. 浙江科技. 1984. p.170. “暴病暴死 火性疾速故也”
- 5) 金基郁 外 1人. 素問玄機原病式的 병기이론에 관한 연구. 大韓韓醫學原典學會誌. 2004. 17(3). p.43.
- 6) Longa EZ 外 3人. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. Stroke. 1989. 20(1). pp. 84-91.

를 곱하여 각 절편의 뇌경색의 부피를 얻은 다음, 이를 합하여 전체 뇌경색의 부피를 구하였다. 전체 뇌의 부피는 각 절편의 절단면 면적을 구하고 절편의 두께를 곱한 후 이를 합하였다. 뇌부피에 대한 뇌경색 부피의 비율은 전체 뇌경색의 부피를 전체 뇌부피로 나눈 후 100을 곱하여 백분율로 표시하였다. 뇌부종(brain edema)은 정상측과 허혈측의 대뇌반구 부피를 위와 같은 방법으로 측정하여 정상측 반구에 대한 허혈측 반구의 비율을 구하고, 이를 뇌부종의 지표로 하였다.

6) 결과분석

실험 결과의 통계와 유의성 검정은 SPSS(ver 12.0) program을 이용하였으며, one-way ANOVA를 사용하여 $p < 0.05$ 수준에서 유의성을 검증하였다.

III. 결 과

1) TTC 염색조건

중간대뇌동맥의 폐쇄에 의해 유도된 뇌경색의 크기를 측정하기 위해 TTC 염색을 시행하였다. TTC 염색은 살아있는 세포만 붉은색으로 염색되며, 죽어서 과립체내의 dehydrogenase 효소가 파괴된 세포는 염색이 안되는 것으로 알려져 있다.

정상뇌는 TTC에 의해 전체적으로 붉게 염색이 되었다. 뇌경색이 유발된 부위는 TTC에 의해 염색이 되지 않고 희게 나타나는데, MCAO를 시행한 본 연구의 대조군에서도 중간대뇌동맥이 혈액을 공급하는 선조체부위에서 주로 염색이 되지 않았으며 선조체를 중심으로 대뇌피질의 많은 부분에서도 심하게 탈색된 부위를 관찰할 수 있었다(Fig. 1). TTC에 의해 염색이 되지 않아 신경세포가 사망한 것으로 추정되는 부위의 염색양상을 살펴보면 뇌경색의 중심(core) 탈색부분이 허혈유발 동측에서 선조체를 중심으로 넓게 확장되어 있었으며, 주변(penumbra) 탈색지역은 그 주변부위에 둘러싸고 있었다. MCAO를 시

행한 후 저체온요법을 시행한 실험군에서는 대조군에 비해 경색부위가 줄어들었으며 특히 경색중심부위가 작아지고 상대적으로 주변부위가 넓게 나타나고 있었다.

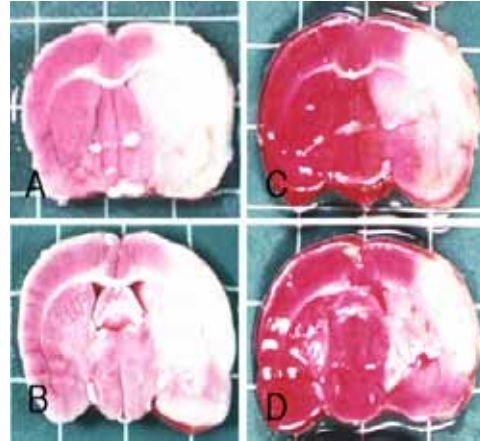


Fig. 1. Coronal section of the brain slice. In the control group(A,B), a large part of the right cerebral cortex and striatum was infarcted. The damaged brain structures didn't react with TTC and revealed as an unstained white area in the right hemisphere. As a result of tissue swelling, the area of the damaged hemisphere was larger than that of the contralateral hemisphere and the midline of both hemispheres was protruded to the left. The damaged region of the test group(C,D) in the brain was reduced than that of the control group.

2) 저체온요법으로 인한 뇌경색의 부피 감소 변화

대조군에서 뇌허혈을 유발시킨 동측에서 약 24.8 % 정도의 상해부위를 관찰할 수 있었다. 그러나 뇌허혈 후 저체온요법을 시행한 실험군에서는 약 13 % 정도의 상해부위를 관찰할 수 있었다(Fig. 2).

그리고 실험군의 TTC 염색결과 대조군에 비하여 상해부위의 염색정도가 다르게 나타나는데 대조군의

상해부위는 거의 탈색되어 붉은 빛을 찾아볼 수 없었고 그 주변으로 좁게 penumbra 지역이 둘러져 나타나지만 실험군의 상해부위에서는 core 부위인 선조체부위에서 주변부인 penumbra 지역이 넓게 퍼져서 나타났다.

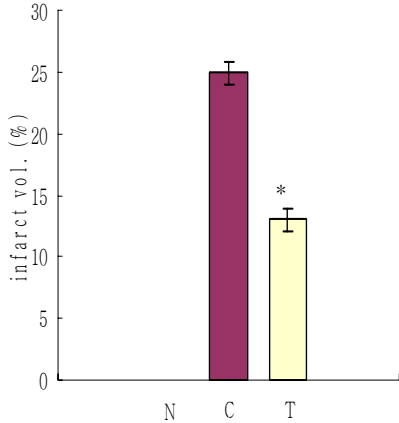


Fig. 2 Cerebral infarct/total volumes(mm³) of rats following 7days after the MCA occlusion. N: normal group, C: control(MCAO) group, T: test(MCAO +hypothermia treatment) group.

*statistical significance from control group (p<0.05 by one-way ANOVA)

3) 뇌부종의 부피 변화

대조군에서는 허혈을 유발시킨 부위와 동측의 대뇌반구가 그 반대쪽의 대뇌반구보다 약 19.5 % 정도 부피가 커졌으며 그로 인하여 오른쪽 대뇌반구가 왼쪽 대뇌반구쪽으로 치우쳐져 나타나고 있었다. 그리고 실험군에서는 허혈유발 동측의 대뇌반구가 반대쪽 대뇌반구에 비하여 약 8.4 % 정도 그 크기가 증가하여 나타났다(Fig. 3). 그 결과 대조군보다 실험군의 양쪽대뇌반구의 비균형비(unbalance rate)가 더 작음을 알 수 있었다.

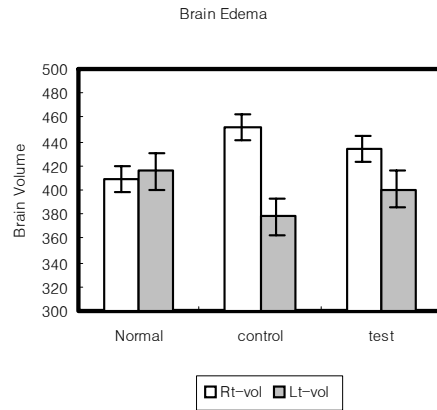


Fig. 3 Cerebral edema of rats following 7days after MCA occlusion. Normal: normal group, Control: control(MCAO) group, Test: test(MCAO +hypothermia treatment) group

IV. 고찰

韓醫學적으로 中風을 발생시키는 유발요인에 관하여 『黃帝內經素問』의 「生氣通天論」에서 “陽氣者大怒則形氣絕而血菀于上 使人薄厥. 由傷于筋縱 其若不容汗出偏沮 使人偏枯”⁷⁾라 하여 七情중 怒한 즉 薄厥症이 발생한다고 하여 중풍에 대한 인식이 內經시대부터 이루어졌음을 알 수 있다. 이후 중풍의 병인 병리에 대한 여러 학설이 발전을 거듭해왔는데 그중 金元시대에 이르러 劉完素는 『素問至真要大論』의 病機19條를 기초로 火熱病機를 제시하고⁸⁾ 中風의 발병 원인으로 主火說을 주장하였다. 『素問玄機原病式』에서 “所以中風癱瘓者, …… , 由乎將息失宜而心火暴甚, 腎水虛衰, 不能制止, 即陰虛陽實而熱氣拂鬱 心身昏冒 筋骨不容而卒倒無所知也. …… , 由五志過極者皆爲熱甚故也”⁹⁾라 하여 中風癱瘓이 養生失宜하여 心火가

7) 洪元植. 精校黃帝內經素問. 서울. 韓醫學研究院出版部. 1985. pp. 16-17.

8) 金基郁 外 1人. 素問玄機原病式的 병기이론에 관한 연구. 大韓韓醫學原典學會誌. 2004. 17(3). p.43.

暴甚한데 腎水虛衰하여 心火를 억제할 수 없게 되므로 陰虛陽實하고 熱氣拂鬱하여 심신이昏冒하고 筋骨不用하며 卒倒失神하니 이는 대개 意怒思悲恐의 五志가 過極하여 熱이 심해서 風이 된 것으로 인식하였고, 『素問病機氣宜保命集』에서는 “風은 본래 熱에서 生하니 熱이 본이요 風은 標라. 무릇 風이라고 말하는 것은 熱인 것이다”¹⁰⁾라고 하여 唐宋이전까지의 外邪風說을 부인하고 內傷性인 主火說을 주장하였다. 그리고 同 시대의 張子和는 “風이라는 것은 반드시 風熱이 相兼하며, 善行而數變하는 것은 모두 厥陰肝의 작용이라. 무릇 肝木이 自盛하여 이에 이르는 것은 風이 홀로 그렇게 된 것이 아니고 대개 肺金이 心火로부터 제어를 받아 勝木을 못하기 때문이다”¹¹⁾라고 했으니, 心火가 그 원인이 됨을 지적하여 劉의 主火說을 따랐다. 그리고 이 둘은 공통적으로 黃連, 黃芩, 石膏, 大黃 등의 寒涼한 성질의 본초를 사용하여 中풍을 치료하였다. 그리고 현재의 한의학에도 中풍은 정신적 스트레스, 육체적 과로, 지나친 성생활, 음식 부주의, 비만한 체질, 노쇠 등의 요인으로 元氣 및 精血이 쇠약해지고 이로 인해 인체의 陰陽 및 氣血의 조화가 깨지고 또한 오장의 기능이 실조되면서 신체 내에 風, 火, 濕痰, 瘀血이 생기게 되고 이들 원인이 오랫동안 상호작용을 거쳐 마침내 中風이 발병하게 되는데, 여기서 火熱이 병인으로 작용함을 알 수 있다.¹²⁾

중간대뇌동맥을 결찰(MCAO)하여 뇌허혈을 유발시키는 연구는 Koizumi 등¹³⁾에 의해 처음 도입된 방법으로 두개골의 손상없이 국소적 뇌허혈을 유발시킬 수 있다¹⁴⁾. MCAO를 시행하면 먼저 선조체에서

뇌경색으로 인하여 신경세포의 사망이 일어나며 시간이 지남에 따라 대뇌피질을 포함하는 주변부위로 경색부위가 확장된다.¹⁵⁾ 일반적으로 경색부위의 확장은 체온에 의해 많은 영향을 받게 되는데 고체온은 MCAO에서 허혈성신경세포사의 다양한 원인으로 작용하여 세포의 죽음을 촉진시킨다.¹⁶⁾ 이와는 반대로 뇌허혈에 있어서 MK-801과 같은 물질의 신경세포보호효과를 연구한 결과 MK-801은 흥분성 뇌경색에서 NMDA 길항제의 역할보다는 저체온 효과에 의해 신경세포보호효과를 가짐이 분명해졌다.¹⁷⁾ 본 연구의 결과에서도 중간대뇌동맥을 1시간동안 정상체온에서 폐쇄시키면 선조체를 중심부위로 하여 대뇌피질의 많은 부위(24.8 %)에서 뇌경색소견이 나타나고 있다. 그러나 중간대뇌동맥의 폐쇄시간동안 저체온을 유지해 주면 뇌경색부위가 13 % 정도로 대조군에 비하여 많이 감소하였다. 이로서 저체온요법이 실질적인 뇌상해부위의 확장을 저해하는 것을 알 수 있다. 또한 중간대뇌동맥 폐쇄로 인한 뇌부종의 크기를 측정할 결과 대조군에서는 허혈반대측에 비해 19.5 %정도 대뇌반구의 부피가 커졌는데, 실험군에서는 8.4 %정도 커져서 저체온요법이 뇌상해로 인한 뇌부종의 크기를 감소시키는데 도움이 되는 것을 알 수 있다. 본 연구에 이용한 저체온 요법은 체온 특히 뇌의 온도를 감소시켜 뇌의 산소소비를 감소시키고, 세포내의

the intraluminal thread model of focal cerebral ischemia: evidence of inadvertent premature reperfusion and subarachnoid hemorrhage in rats by laser-Doppler flowmetry. *Stroke*. 1998. 29. pp. 2162-2170.

9) 范永升. 素問玄機原病式新解. 浙江. 浙江科技. 1984. p.172.
 10) 劉河間. 劉河間傷寒三六書. 서울. 成輔社. 1976. p.37.
 11) 張從正. 儒門事親校注. 河南. 河南科技. 1984. pp. 16-18.
 12) 김영석 編著. 임상중풍학. 서울. 서원당. 1997. pp. 341-342.
 13) Koizumi J 外 3人. Experimental studies of ischemic brain edema. I. A new experimental model of cerebral embolism in which recirculation can introduced in which recirculation can introduced into the ischemic area. *Jpn J Stroke*. 1986. 8. p.108
 14) Schmid-Elsaesser R 外 4人. A critical reevaluation of

15) Kanemitsu H 外 5人. Differences in the extent of primary ischemic damage between middle cerebral artery coagulation and intraluminal occlusion models. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2002. 22. pp. 1196-1204.
 16) Reglodi D 外 4人. Postischemic spontaneous hyperthermia and its effects in middle cerebral artery occlusion in the rat. *Exp Neurol*. 2000. 163. pp. 399-407.
 17) Gerriets T 外 5人. Neuroprotective effects of MK-801 in different rat stroke models for permanent middle cerebral artery occlusion : adverse effects of hypothalamic damage and strategies for its avoidance. *Stroke*. 2003. 34. pp.2234-2239.

lysosomal 효소활성 정도를 감소시키며, 자유기의 생성을 억제하고, 세포막의 fluidity를 막으며, 세포의 산성화(acidosis)를 막으며, 흥분성 신경전달물질에 의해 매개되는 세포상해를 저해하는 등 신경세포 보호작용이 있으므로¹⁸⁾ 급성기 中風치료에 침구, 한약 처방과 더불어 사용하면 임상적의의가 있을 것으로 사료된다.

본 실험연구의 결과를 종합하면 저체온요법은 흰 쥐의 가역성 뇌허혈로 유발된 뇌경색에서 상해중심 부위의 부피를 감소시켰으며, 상해주변부위의 신경세포상해에 대한 보호작용이 있음을 알 수 있었고, 뇌부종의 부피를 감소시켜 신경세포의 보호효과를 나타냄을 알 수 있었다. 따라서 中風 病因의 火熱說과 中風 初期의 淸熱法사용에 대한 실험적 근거가 된다고 볼 수 있다. 그러나 뇌허혈에서 대조군과 실험군의 경색부위에 대한 단순비교만 하였기에 저체온요법의 뇌세포방어기작과 부작용 및 韓醫學的 해석에 대해서는 앞으로 더 많은 연구가 필요하리라 생각된다.

V. 감사의 글

박인식교수님의 아낌없는 조언에 감사드립니다.

참고문헌

<논문>

1. 金基郁, 朴炫局. 『素問玄機原病式』의 병기이론에 관한 연구. 大韓韓醫學原典學會誌. 2004. 17(3).
2. Gerriets T, Stolz E, Walberer M, Kaps M, Bachmann G, Fisher M. Neuroprotective effects of MK-801 in different rat stroke models for permanent middle cerebral artery occlusion : adverse effects of hypothalamic damage and strategies for its avoidance. Stroke. 2003. 34.
3. Kanemitsu H, Nakagomi T, Tamura A, Tsuchiya T, Kono G, Sano K. Differences in the extent of primary ischemic damage between middle cerebral artery coagulation and intraluminal occlusion models. J Cereb Blood Flow Metab. 2002. 22.
4. The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. N Engl J Med. 2002. 346.
5. Reglodi D, Somogyvari-Vigh A, Maderdrut JL, Vigh S, Arimura A. Postischemic spontaneous hyperthermia and its effects in middle cerebral artery occlusion in the rat. Exp Neurol. 2000. 163.
6. Schmid-Elsaesser R 外 4人. A critical reevaluation of the intraluminal thread model of focal cerebral ischemia: evidence of inadvertent premature reperfusion and subarachnoid hemorrhage in rats by laser-Doppler flowmetry. Stroke. 1998. 29.
7. 盧鉉泰, 金炳卓. 中風의 誘發因子에 대한 文獻的 考察. 大田大學校 韓醫學研究所 論文集. 1997. 5(2).
8. Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. Stroke. 1989. 20(1).
9. Koizumi J, Yoshida Y, Nakazawa T, Ooneda G. Experimental studies of ischemic brain edema. I. A new experimental model of cerebral embolism in which recirculation can introduced in which recirculation can

18) The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. N Engl J Med. 2002. 346. pp. 549-556.

introduced into the ischemic area. Jpn J Stroke. 1986. 8.

10. 李星斗. 金元四大家의 中風治法에 關한 文獻的 考察. 大邱韓醫大學校 제한동의학술원. 東西醫學. 1984.

<단행본>

1. 金영석 編著. 임상중풍학. 서울. 서원당. 1997.
2. 洪元植. 精校黃帝內經素問. 서울. 韓醫學研究院 出版部. 1985.
3. 范永升. 素問玄機原病式新解. 浙江. 浙江科技. 1984.
4. 張從正. 儒門事親校注. 河南. 河南科技. 1984.
5. 劉河間. 劉河間傷寒三六書. 서울. 成輔社. 1976.