

第8回 韓・中學術大會

The 8th Congress of Korean Medicine and Chinese Medicine

主 題：心 腦 疾 患

SUBJECT: Cardio-Cerebral Vascular Diseases

○ 日 時：2003年 11月 29日 (土)

DATE: November 29, 2003

○ 場 所：慶熙大學校 中央圖書館 視聽覺室

VENUE: Central library, Kyung Hee University, Seoul, Korea

대 회 사

안녕하십니까.

대한한 의사협회 안재규 회장입니다.

전통의학에 깊은 관심을 가지고 「제8회 한·중 학술대회」에 참석해주신 국내외 내빈 여러분께 진심으로 감사 드립니다.

한·중학술대회는 대한한 의사협회와 중국 중의약학회가 1992년 10월 학술교류 협정서를 체결하며, 지난 94년 제1회 북경대회를 시작으로 양국이 교대로 개최해 오고 있습니다.

회를 거듭할수록 대회규모는 물론 훌륭한 전통의학자들의 많은 논문이 발표되는 등 모두 소중하고 의미 있는 대회로 성장하고 있습니다. 특히 올해 개최되는 한·중학술대회의 경우 한국 전통의학계로서는 그 의미가 남다르다 할 수 있습니다.

동양의학이 세계적으로 그 효능을 인정받아 가면서 국가적 차원에서의 전략산업으로 자리잡아가고 있습니다. 국내 한의학 역시 그동안 오랜 염원을 담아 추진해온 일들 가운데 몇몇 분야에서 나름대로 의미 있는 성과를 일궈냈습니다.

올 초 참여정부가 들어서고 청와대에 대통령 한방주치의가 위촉됐으며, 국회에 제2 한방진료소를 개설했습니다. 무엇보다 큰 기쁨은 50년 한의계의 염원인 ‘한의학 육성법’이 국회를 통과, 내년부터 시행을 앞두고 있어 한의계 발전의 초석이 세워졌다는 점입니다.

한의학육성법은 한의관련 단독 의료법으로 정부차원에서 한의학을 양의학과 함께 의료분야의 하나로 확고한 위치를 점해, 경쟁력 있는 미래산업으로서 육성하겠다는 의지를 표현한 것으로 매우 중요한 의미를 담고 있습니다.

최근에는 한의계의 발전을 위해 물심양면으로 노력을 경주해온 각 분야 인사들과 함께 북한을 방문하여 북한의 고려의학과 한국의 한의학의 상호발전의 발판을 마련 하였습니다.

남북 전통의학 교류는 한의학 발전에 대한 기대도 있지만 보다 큰 의미로 분단된 조국의 민족화합에 한의학이 일조 하게 됐다는 점에서 무엇보다 가슴 뿌듯한 일이라 할 수 있겠습니다. 이는 중의학과와의 교류와는 또다른 의미를 부여하고 있습니다.

이렇듯 다방면에서 한의학의 위상을 높이고 치료 능력과 분야를 확대할 수 있는 기회가 주어지고 있는 가운데 오늘 「심뇌질환」을 주제로 개최되는 제8회 한·중학술대회는 보다 풍성한 결실을 가져다 줄 것으로 믿습니다.

바쁘신 와중에도 참석하셔서 전통의학에 깊은 관심과 성원을 보내주신 국내외 전통의학자 여러분께 다시 한번 진심으로 감사의 말씀을 올리며 오늘 이 자리가 즐겁고 의미 있는 시간이 되기를 기원합니다.

아울러 이번 학술대회를 준비하느라 수고하신 박동석 집행위원장님을 비롯 관계 임직원 여러분들의 노고를 진심으로 치하 드립니다.

감사합니다.

2003. 11. 29

대한한 의사협회장 안 재 규

개 회 사

전국의 회원여러분, 그리고 멀리 중국에서 이곳 까지 방문해주신 중화중의약학회 회원여러분 안녕하십니까?

국내외의 어려운 경제여건과 갑작스런 SARS 공포 등 복잡한 여건 하에서도 제 8회 한중학술대회가 이곳 서울에서 무사히 개최되게 되어 매우 기쁘게 생각합니다.

한의학과 중의학의 학술교류를 위하여 대한한의학회와 중화중의약학회가 공동으로 개최하는 한·중학술대회가 열린 것도 올해로 제 8회째를 맞게 되었습니다. 그동안 다양한 연구 성과를 상호교류하고 공유하면서 서로 큰 발전을 이루어 왔으며, 한국과 중국 양국이 실질적으로 세계전통의학의 주도해 오는데 크게 이바지해왔다고 생각합니다.

최근 국내는 물론 세계 각국에서 기존의 정통적인 서양의학이외에 다양한 의학적 성과와 연구들이 학계의 관심을 모으고 있으며, 상당한 학술적 성과를 보여주고 있습니다. 이번 학술대회에서는 한의학과 중의학을 통해 인류건강에 이바지할 수 있는 많은 성과들이 나오기를 기대합니다. 그리고 한의학과 중의학에 대한 관심을 증대시키고, 학문적 위상을 세계적으로 알리는 좋은 계기가 되어서리라 생각합니다.

이번 제 8회 서울대회의 주제는 “심뇌질환”입니다. 심장순환기계 질환과 뇌혈관 질환에 대한 한의학과 중의학의 성과를 개괄하고, 최근 연구 경향과 성과를 발표하며, 깊이있는 토의가 이루어지는 값진 자리가 될 것입니다.

이번대회가 한의학과 중의학의 지속적인 교류를 통하여 학술교류가 더욱 넓어지고 깊어지는 계기가 될 뿐만 아니라 아시아의학, 더 나아가 세계의학으로서 발전하는 시발점이 되기를 기원합니다. 향후 우리 두 나라는 경쟁적 동반자로서 많은 분야에서 긴밀한 협력과 교류가 있어야 된다고 생각하며, 한의학과 중의학을 통하여 세계 인류의 건강증진에 이바지 할 수 있도록 함께 나아가길 진심으로 기원합니다.

이 자리를 빌어 귀한 논문을 투고해주시고, 발표를 준비하여주신 모든 연사님께 다시 한번 깊은 감사를 드리며, 이번 학술대회의 원만한 진행을 위해 노력해 주신 임직원 여러분들의 노고를 치하하며 중화중의약학회 관계자, 대한한의학협회 및 보건복지부 관계자 여러분께 감사를 드립니다.

회원 여러분의 가정에 건강과 행복이 함께 하시길 기원합니다.
감사합니다.

2003. 11. 29.

대한한의학회장 박 동 석

제8회 한·중학술대회 조직표

대 회 장	안재규 대한한의사협회장		
집행위원장	박동석 대한한의학회장, 余 靖 中華中醫藥學會會長		
집행분과 위원장	김중호 대한한의학회 부회장		
집행위원	고창남 기획·총무이사 정승기 고시이사 최도영 제도이사 권중훈 정보통신이사	한창호 학술이사 이영종 교육이사 이재동 편집이사 이건목 무임소이사	김정곤 재무이사 이영종 교육이사 조기호 국제교류이사
학술분과 위원장	김기현 대한한의학회 부회장		
학술위원	우홍정 대한한방내과학회	김갑성 대한침구학회	
	고우신 대한안이비인후피부과학회	유심근 대한한방부인과학회	
	김장현 대한한방소아과학회	송호준 대한본초학회	
	박 경 대한한의학원전학회	홍원식 한국의사학회	
	김경요 사상체질의학회	이상룡 대한한방신경정신과학회	
	김광중 대한동의생리학회	김성훈 동의병리학회	
	정석희 한방재활의학과학회	오재근 대한스포츠한의학회	
	윤용갑 대한한의학방재학회	강대인 대한약침학회	
	금경수 대한한의정보학회	신준식 대한추나학회	
	김석하 맥진학회	백재수 대한의료기공학회	
	최원철 한방종양학회	박영배 대한한의진단학회	
	손인철 대한경락경혈학회	이기남 대한예방한의학회	
	신광호 한의외치요법학회	류은경 대한한방비만학회	
	강명자 대한한방체열의학회	선재광 경락진단학회	
	황원덕 소문학회	손숙영 한의자연요법학회	
	이세규 한방병의원경영학회	김수범 대한한의동통학회	
	황재욱 대한침대학회	정행규 대한형상의학회	
	김용기 대한과동생명장학회	이정언 증류학회	
이경섭 대한중풍학회	민대기 대한통전약물학회		
사 무 국	김경영 대리	박진형 담당	
중참가자	朱 桂 中華中醫藥學會辦公室	劉 平 中華中醫藥學會學術部	
	崔建潮 中華中醫藥學會科技合作部	郭宇博 中華中醫藥學會科技交流中心	
	李亞軍 中華中醫藥學會國際交流部	王克成 北京市中醫管理局	
	趙建宏 北京市中醫管理局	齊 蓓 中國中醫研究院西苑醫院	
	祝光礼 浙江省杭州市中医院	郭順根 北京中醫藥大學基礎醫學院	
	司富春 河南中醫學院基礎醫學院	田 泳 黑龍江省肇東市骨傷科醫院	

제8회 한·중학술대회 프로그램

시 간	프로그램		
12:00 ~ 13:00	등록 및 접수		
13:00 ~ 13:30	개막식		
13:30 ~ 14:00	심·뇌질환의 진료관과 임상치료	이경섭	
14:00 ~ 14:20	室性心律失常的分型辨治体会	祝光礼	
14:20 ~ 14:40	전통한방처방으로부터 뇌허혈에 대한 신경보호제 HT009의 개발	김호철	문병순
14:40 ~ 15:00	啓膈散及其拆方對食管癌細胞Eca109磷脂 酶C-γ1表達抑制作用的研究	司富春	
15:00 ~ 15:20	뇌해마의 장기양 조직배양을 이용한 한약물의 뇌신경세포손상 보호효능 연구	손낙원	
15:20 ~ 15:40	論東方《黃帝內經素問》醫學与西方現代 醫學關於白血病論治的區別	田 泳	
15:40 ~ 16:00	한약 투여가 와파린 복용환자의 INR에 미치는 영향	김은주	배형섭
16:00 ~ 16:20	夏方鼈甲軟肝方藥物血清對 肝星形細胞活化影響的研究	郭順根	
16:20 ~ 16:40	특발성 파킨슨병 환자의 증상에 대한 침치료 효과	이상훈	
16:40 ~ 17:00	杞菊合劑防治壓力負荷性高血壓大鼠左室肥 厚的作用和机制探討	祝光礼	
17:00 ~ 17:10	폐막식		

차 례

Topic

심·뇌질환의 진료관과 임상치료	이경섭	3
室性心律失常的分型采治體會	祝光禮	6

Oral

전통한방처방으로부터 뇌허혈에 대한 신경보호제 HT009의 개발	김호철	11
啓膈散及其拆方對食管癌細胞Eca109磷脂酶C- α 1 表達抑製作用的研究	司富春	15
뇌해마의 장기양 조직배양을 이용한 한약물의 뇌신경세포손상 보호효능 연구	손낙원	22
論東方《黃帝內經素問》醫學與西方現代醫學關於白血 病論治的區別	田 泳	26
한약 투여가 와파린 복용환자의 INR에 미치는 영향	김은주	33
夏方鼈甲軟肝方藥物血清對肝星形細胞活化影響的研究	郭順根	35
특발성 파킨슨병 환자의 증상에 대한 침치료 효과	이상훈	42
杞菊閣劑防治壓力負荷性高血壓大鼠左室肥厚的作用和機製探討	祝光禮	44

Poster

맥과전달속도의 한의학적 임상 의의	박영배	51
오공약침의 안전성에 대한 임상적 고찰	김성철	53
중풍환자의 불면증에 피내침의 유효성 및 적응증 평가	이상호	56
산화적 스트레스에 대한 Caesalpinia 추출물의 항산화효과	이선구	59
청혈단의 임상적인 부작용에 대한 연구	정우상	61

중풍후 유발된 선소환자의 변증에 따른 임상보고	윤상필	64
근경련 및 동통에 대한 작약감초탕의 임상적 유효성, 안전성 및 유용성 평가	정우상	66
급성 위장관 출혈에 기인한 경계령 뇌경색 환자 1례	손동혁	69
血海穴 當歸藥鍼 注入이 Intraluminal Filament 挿入術에 依해 誘發된 白鼠의 局所 腦損傷에 미치는 影響	한상균	71
과립형 우황청심원이 정상인의 뇌혈류 및 과호흡으로 유발한 뇌혈류변화에 미치는 영향	문상관	73
Green Tea Consumption as Protective Factor of Lacunar Infarction in Korean Women	고성규	76
The Effects of Hyeolbuchukeo-Tang on Human Brain Neuronal Apoptosis	심문기	77

Topic

心・腦疾患의 診療觀과 臨床治療

李京燮

室性心律失常的分型采治體會

祝光禮

心·腦疾患의 診療觀과 臨床治療

李 京 燮

慶熙大學校 韓醫科大學 內科學

1. 緒論

現代人은 各樣의 精神的, 物質的의 公害 및 過勞等으로 各種 成人病에 시달리고 있는데 그 중에서도 狹心症, 心筋梗塞症, 高血壓, 不整脈等 心血關係疾患과 中風을 비롯한 腦神經系疾患은 漸增하고 있으나 原因治療보다는 對症療法에 依存하는 境遇가 많으므로 이에 對한 診療對策이 要求된다. 이들 心腦疾患을 어떤 觀點에서 診療하여야 하는지 現在 臨床的으로 應用되고 있는 證治醫學과 體質療法을 兩立하여 考察하여 보고 頻發하고 있는 虛血性心疾患과 中風의 治療에 對하여 論하고저한다.

2. 心·腦疾患의 診療觀

證治醫學이 基本的으로 大自然의 理法에 順應하여 調和를 이루고져 하는 心身適應 및 管理를 爲主로 健康을 維持하고 疾病을 豫防, 治療하려고 하는 自然中心的인 診療觀이라고 한다면 體質醫學은 人間社會를 主體로하여 各體質의 偏向性을 知行的 實踐으로 調整하여 健康을 管理하고 治療하려는 性情論을 바탕으로한 人間中心的인 診療觀으로서 兩醫學은 相異한 基調위에 成立되어 있어서 相互 補完的인 診療를 할 수 있다고 본다.

證治醫學은 陰陽五行에 의하여 모든 病證 및 治法등을 說明하고 있으나 體質醫學에서는 喜怒哀樂의 陰陽四氣가 順動하면 性이요 逆動하면 情이 되니 이런 無形인 性情이 偏急되면 病理現象이 나타나므로 性情의 醇化를 重要하게보고 있다. 卽 證治醫學에서는 주로 諸病이 六淫이나 食飲傷 勞倦傷 七情傷등으로 發病되는데 반하여 體質醫學에서는 疾病은 邪氣보다 주로 內的인 性情의 逆動에 依하여 發病되므로 治心 正氣하여 治療하게 되며 正氣가 邪氣에 對應하는 樣相에 따라서 性氣는 傷表氣하고 情氣는 傷裏

氣한다고 하여 證治醫學에서 보는 客體的인 病因論과는 差異가 있다. 心臟病 및 腦疾患을 診斷하는데는 于先 望聞問切에 의하여 六經病을 비롯하여 臟腑, 營衛氣血, 三焦 및 津液病등을 辨證하게 되는데 體質醫學에서는 于先 明知其人으로 心身을 함께 觀察을 하고 體形氣像과 容貌詞氣의 氣運을 外貌나 行動등에서 把握하며, 性質材幹으로 性氣와 情氣의 傾向性を 判斷하게 되고 明知其證으로 素證과 體質病證을 診斷하게 된다. 證治醫學에서는 陰陽의 過不足, 盛衰를 重要하게 보고 正氣奪則虛요 邪氣盛則實이라 하여 虛補實瀉爲主로 하고 急則治其本이요 緩則治其表라 하여 標本治法 正反治法등을 活用하는데 體質醫學에서는 陰陽을 內外 前後 上下의 氣로 表現하여 上下升降, 內外緩束의 治法을 하게 되는데 正氣中心으로 邪氣에 對抗하는 狀態에 依하여 表裏病證을 爲始하여 寒熱病證 順逆病證등이 오게 된다. 證治醫學에서는 陰陽, 表裏, 寒熱, 虛實등 諸病證을 對等한 觀點에서 辨證하여 治療하는데 반하여 體質醫學에서는 各體質에 따른 差別的인 病證으로 보고 그에 準한 治療을 하게 된다. 少陰人과 少陽人은 水穀之氣의 出納過程에서 發生된 寒冷病證과 火熱病證이고 太陰人, 太陽人은 氣液之氣의 聚散過程에서 나타난 燥熱病證과 性情病證이며 少陰人病證은 升陽益氣, 裏陰降氣하고 少陽人은 表陰降氣 清陽上升하며 太陰人은 肺陽上升, 清肝燥熱하고 太陽人은 遠噴怒斷厚味 補肝生陰의 治法을 하게 된다. 여기에서 升陽益氣나 表陰降氣등 少陰人, 少陽人의 治法은 證治醫學에서는 脾胃氣를 中心으로한 腎陰, 命門火의 不及으로 인하여 陰陽이 不能升降한 것으로서 陰陽을 補完하기 위한 陰陽升降의 治法으로 볼 수 있으며, 太陰人, 太陽人의 表裏病證은 特異한 氣液之氣病證으로서 溫病의 衛氣營血論에서 一部 聯關된다고 보는데 이런 升降緩束의 體質療法은 陰陽의 調和와 均衡을 目標로 하는 證治醫學의 治法과 相應한다고 본다.

3. 心・腦疾患의 臨床論

心腦疾患을 診斷하는데는 頭至足の 生動的인 證候와 心性을 잘 歸納하여 辨證을 하게 되는데 虛血性心疾患이나 中風의 發病原因이 程度의 差異는 있으나 주로 粥狀動脈硬化症을 비롯하여 高血壓 高脂血症 糖尿病 肥滿 吸煙 運動不足 Stress 및 家族歴에 의하여 이는 주로 風, 火, 痰飲 및 氣血虛의 範疇內에 드는 病因으로서 虛血性心疾患이 주로 氣滯 痰鬱 血瘀등이 主因이라면 中風은 火, 痰飲, 氣虛등에서 發病된다. 中風이 주로 初期에 實證으로 나타나는 경우가 많으나 虛血性心疾患은 주로 虛證으로 陰虛하거나 陽虛한데서 陰陽俱虛로 轉變하는데 心膽虛怯 心脾陽虛 등이 많으며 中風에서는 心

肝火盛 肝腎陰虛 등이 頻發하고 體質的으로는 兩疾患은 各體質의 裏病證에 該當되는 경우가 많으나 表病에 屬하는 境遇도 있다. 狹心症이나 心筋梗塞症은 주로 行氣 導痰 驅瘀 및 益氣 補血 爲主로 健心湯 溫膽湯 補心湯 및 益氣, 補血湯類에 주로 麝香蘇合元을 兼用하며 體質方으로는 升陽益氣湯 香砂養胃湯 荊防地黃湯 清心蓮子湯 調胃升清湯 등을 活用한다. 한편 中風은 卒中期에 神昏 痰盛 嚥難등에 주로 疎風 清熱 治痰 開竅하게 되는데 正氣散 順氣散 導痰湯 續命湯類에 牛黃清心元을 併用하는 境遇가 많고 體質에 따라서 祛風散 清肺瀉肝湯 熱多寒少湯 涼膈散火湯등을 用하며 後遺症으로 癱瘓 語澁 喘斜 痺痛등에는 順氣 活血 補氣血이 爲主인데 調和湯 滋陰湯 地黃湯 補和湯등과 寬中湯 獨活地黃湯 加味清心湯 清血降氣湯등 體質處方을 주로 頻用하게 된다.

4. 結論

心腦疾患은 全身病이요 心身病이라는 觀點에서 다루워야하며 그런 意味에서 證治醫學과 體質醫學의 活用은 全一的 診療를 止揚하게 된다는데 意義가 있다고 본다.

다만 兩醫學이 相異한 診療觀을 가지고 있기는 하나 人體는 體質的인 特異性和 함께 普遍性도 共有한다는 點에서 두醫學은 互換할수있는 診療觀이 摸索되어야 한다. 앞으로 證治醫學은 多樣한 病證들을 受容할수있는 診法의 改善이 要求되며, 體質醫學은 要約精神이 있기는 하나 臨床에 對處하는 辨證 및 處方의 補完이 要望된다고 본다. 心臟 및 腦血管疾患은 血隨氣行하므로 調氣 順氣가 爲先이며 주로 治痰 活血 및 補虛등 治法을 하게 되는데 平素에 情緒的安定이나 睡眠 便尿 食飲 冷熱등을 잘 調節하는 自律的인 心身의 管理가 重要하며 各體質의 脆弱한 保命之主를 考慮하여 補完하여주는 方法이 좋다고 본다.

室性心律失常的分型辨治体会

祝光礼

浙江中医学院第二附属医院心内科(浙江·杭州 310007)

内容摘要：本文作者将室性心律失常分为心虚气滞、气虚血瘀、阳虚水气凌心三种证型，并提出相应治法与方药，应用于临床取得较好疗效。

关键词：室性心律失常 分型辨治

Differentiation and Therapy in TCM of Ventricular Arrhythmia

ZHU Guang-Li

Department of Cardiology, the Second affiliated Hospital, Zhejiang Medical College of TCM, Hangzhou, Zhejiang 310007

Abstract: Ventricular arrhythmia is classified into three types according to main symptoms in TCM: heart deficiency and Qi stagnation, Qi deficiency resulting in blood stasis, retention of fluid attacking heart due to Yang deficiency. Relevant treatment principles and formulas of Chinese herbs are drawn up, and good effects are gotten in clinic.

Key words: Ventricular arrhythmia Differentiation and therapy in TCM

室性心律失常 (Ventricular Arrhythmia VA) 包括室性早搏、室性心动过速、心室颤动和心室扑动, 临床中以室性早搏最为常见, 属祖国医学 惊悸、怔忡 及 结代脉 范畴。患者常自觉心中悸动, 惊惕不安, 甚或不能自主, 脉象参伍不调等。历代医家对此多有论述, 如《丹溪心法·惊悸怔忡》: 惊悸者血虚, 怔忡无时, 血少者多, 有思虑便动, 属虚; 时作时止者, 痰因火动; 瘦人多因气血少, 肥人多痰, 寻常者多是痰; 《医学衷中参西录·论心病治疗》: 有其惊悸恒发于夜间, 每当交睫甫睡之时, 其心中即惊悸而醒, 此多因心下停有痰饮。心脏属火, 痰饮属水, 火畏水迫, 故作惊悸也。宜清痰之药与养心之药并用。根据各家论述, 室性心律失常分虚实两大类, 即气、血、阴、阳不足之虚证与痰、湿、瘀之实证。笔者在长期临床过程中, 参考室性心律失常的Bigger's分类, 发现良性室性心律失常大多属心虚气滞型, 可能恶性以气滞血瘀者多见, 恶性以

阳虚水气凌心为主，临床应用上述分类分型辨治室性心律失常，疗效较好，兹介绍如下。

1. 心虚气滞型

良性室性失常大多表现为平时自感心悸气短，头晕乏力，自汗，动则悸发，静则悸缓，舌苔薄白，质淡红，脉细弱，每因情志不舒、饮食失调或感受外邪心悸尤著，兼胸腹部或痛或胀或闷，常随情志因素而增减，苔白，脉弦，此证为心虚气滞，治以养血调经、宁心安神法。方药：当归15g、杭白芍12g、丹皮10g、柴胡10g、茯苓12g、炙甘草10g、龙齿15g、灵磁石15g。方中柴胡舒肝解郁，当归白芍养血和血，朱茯苓健脾安神，丹皮清肝，炙甘草、龙齿、灵磁宁心镇静，全方共起养血调肝、宁心安神之功效。如治王某，男性，32岁。半月前因与邻居吵架后，自感心悸气短，胸闷不舒，神疲懒言，夜寐缺安，夜间时寐时醒，查体舌苔薄白，脉弦，可及早搏2~4次/分，动态心电图示室性早搏2600余次/24小时，有吸烟史7年，入院后完善各项检查，未发现器质性心脏病，豫养血调肝、宁心安神法方药，一周后患者复诊诉睡眠改善，自感上症全消，查动态心电图示室性早搏18次/24小时，坚持服药3周，上证未再复发。

2. 气滞血瘀型

可能恶性室性心律失常则多表现为心悸怔忡，短气喘息，胸闷不舒，心痛时作，或形寒肢冷，舌质暗或有瘀斑，脉虚或结代。病机为气虚血瘀者，治以益气通阳行血。方药：黄芪20g、党参20g、丹参20g、太子参20g、苦参20g、甘松20g、炙甘草10g、生山楂15g。方中黄芪、党参、太子参共全补气，甘松行气，丹参、生山楂活血祛瘀、养血安神，炙甘草既能和中益气又能调和诸药，全方共起益气通阳行血之功效。如治陆某某，男性，65岁。因反复胸闷4年，加重伴心悸2天入院，心电图示：①窦律 ②频发室早。诊断为冠心病，心律失常(频发室早)，给豫抗血小板聚集、降脂、扩冠等西药治疗后，三天后胸闷渐止，但心悸时发，短气懒言。细辨之，舌质暗红夹有瘀斑，脉涩，为气虚血瘀之证，遂加用益气通阳行血法，服7剂后心悸渐消。又巩固治疗1月后，心电图亦有好转。

3. 阳虚水气凌心

恶性室性心律失常多表现为心悸倦怠，少气懒言，大便溏薄，腹胀纳呆，腰痛阴冷，

畏寒肢凉,小便不利,舌苔白腻质淡,脉沉细迟或结代,为阳虚水气凌心的表现,治以温阳化气行水,方药:黄芪20g、桂枝12g、制附子10g、茯苓10g、龙骨15g、白术12g、牡蛎15g、苦参20g、炙甘草6g。方中黄芪、桂枝、制附子、茯苓、苦参温阳补气、行气利水,龙骨、牡蛎收敛安神,炙甘草温补阳气、调和诸药,全方共起温阳化气行水之功效。如治吴某某,男性,27岁,病毒性心肌炎后遗症5年,患者常感心悸、胸闷、乏力、畏寒肢凉,苔白腻,脉沉细。动态心电图示1.窦律2.室性并行心律伴有并行心律性室速,因惧抗心律失常药物的副作用而求效中医,服温阳化气行水法方药10剂,心悸、乏力缓解,15剂后肢体转温,30天后动态心电图示正常。

4. 体会

心者,五脏六腑之大主也,精神之所舍也,本病病位在心,病症特点为虚实夹杂,治疗上应注重调节与心两个方面。本病发生初期多因烦劳、思虑耗伤心神,心气不足,每因情志不舒、所愿不遂而诱发,渐成心虚气滞之证。此期不伴有器质性心脏病,治疗以调节机体气机平衡为主,并加用宁心安神之品,我们观察养血调肝、宁心安神法方药治疗室性心律失常可能与其抑制交感神经活动,改善交感副交感神经支配的不平衡,从而调节植物神经功能有关。气为血之帅,气行则血行,气滞日久不解,气虚无以行血,脉络不和,而成血瘀之证,气虚血瘀相互为病,则病又重一层,此期在益气通阳行血方药的基础上加用苦参。现代药理证实苦参可以降低心室肌细胞的动作电位复极,延长动作电位时间及有效不应期而发挥抗心律失常作用。心悸怔忡日久不愈,耗伤心脾肾诸阳,多兼水气凌心,病势凶险,预后差。现代医学认为此期多伴有心功能不全,故温阳化气行水法方药重用附子、桂枝、茯苓以强心利尿,加用苦参以抗室性心律失常。

本病临床大多分为心虚胆怯、气阴两虚、阴虚火旺、心脾两虚、痰湿阻遏夹瘀、脾肾阳虚等证型,而笔者根据Bigger s分类,将本病分为心虚气滞、气虚血瘀、阳虚水气凌心3型,临床观察治疗,疗效也佳。可见这两种分型都较合理,可以相互借鉴,以便使运用中医药治疗本病更加得心应手,效果更佳。

Oral

1부

좌장: 문 병 순

전통한방치방으로부터 뇌허혈에 대한 신경보호제 HT009의
개발

김 호 철

啓膈散及其拆方對食管癌細胞Eca109磷脂酶C- γ 1
表達抑製作用的研究

司 富 春

뇌해마의 장기양 조직배양을 이용한 한약물의 뇌신경세포손상
보호효능 연구

손 낙 원

論東方《黃帝內經素問》醫學與西方現代醫學關於白血
病論治的區別

田 泳

전통 한방 처방으로부터 뇌허혈에 대한 신경보호제 HT009의 개발

김 호 철

경희대학교 동서의학 대학원

中風은 암, 심장질환에 이은 3대 사망원인 중 하나이다. 선진국에서 약 80%를 차지하는 뇌허혈은 발병 초기에 막힌 혈관을 관류하는 방법과 손상 부위의 뇌세포사멸을 억제하는 방법으로 치료하는 것이 효과적으로 알려져 있다. 이 중 뇌세포 사멸을 억제하는 신경보호제는 아직 세계적으로 효과적인 치료제가 개발되어 있지 않다. 한편 韓醫學에서는 오랜 기간의 임상을 통하여 中風 치료에 대한 많은 경험을 축적하고 있으며 이들의 효능이 점차 실험적으로 증명되고 있다.

본 연구에서는 人參, 茯苓, 地黃 등을 주 원료로 하는 瓊玉膏에 이미 신경보호효과가 알려진 刺五加와 黃芩을 추가하여 신경보호효과가 있는 새로운 제제를 개발하였다. 瓊玉膏는 원래 東醫寶鑑 身形門에 있는 처방으로 抗老化的 효능으로 사용되어온 처방이나 구성 약물의 특성 상 중추신경계에 영향을 미칠 것으로 추측하여 신경보호효과가 있을 것으로 가정한 것이다.

이 제제는 瓊玉膏를 제조하는 방식과 동일하게 각 구성 약물을 혼합하여 72시간을 중탕하고 24시간을 식힌 다음 다시 일부 약물을 첨가하여 24시간을 중탕하는 방법을 취하였다. 본 제제는 乾燥藥材의 구성비에 따라 표준화하여 시료로 사용하였다. 신경보호효과를 관찰하기 위하여 SD원쥐 중대뇌동맥폐쇄 모형에 의한 국소뇌허혈을 유발하였다. 이 방법은 Zea longa의 intraluminal suture 방법에 따라 2시간 중대뇌동맥을 폐쇄한 후 24시간에 TTC 방법으로 손상부위를 관찰하였다. 시료는 중대뇌 동맥 폐쇄 및 재관류시 84, 424 및 2120 mg/kg의 용량으로 각각 1회씩 경구투여 하였으며 양성대조군

* 본 연구는 21세기 프론티어연구개발사업인 자생식물이용기술개발사업단의 연구비지원(PF002102-00)에 의해 수행되었습니다.

으로 minocycline을 45 mg/kg의 용량으로 투여하였다. 조직학적인 관찰 외에 기능을 평가하기 위해 foot fault test, balance beam test, tractile test 및 rotarod test를 시행하였다. 또 Wister 흰쥐를 가지고 Pulsinelli의 4혈관폐쇄법을 이용하여 10분간 전뇌허혈을 유발한 후 0분, 90분에 시료를 용량별로 투여한 다음 7일 후에 해마 CA1부위의 신경세포수를 관찰하여 손상된 정도를 평가하였다.

실험 결과 국소뇌허혈에서는 용량의존적인 신경보호효과를 보였는데, 424 mg/kg 투여군에서 약 25%, 2120 mg/kg 투여군에서는 약 35%의 신경보호효능을 나타내었다. 뇌허혈 후 운동기능실험에서는 balance beam test, rotarod test등에서 모두 대조군에 비하여 유의한 운동기능향상의 효능을 보였다. 4혈관폐쇄 모형에서는 신경세포의 사멸을 억제하는 경향을 나타내었다. 본 연구 결과 HT009는 원래의 처방인 경옥고 보다는 비교적 높은 효능을 나타내었으며, 구성약물의 함량으로 설정한 투여 용량인 424 mg/kg과 그 5배 용량인 2120 mg/kg에서 각각 약 28% 및 약 32%의 효능을 나타내었다. 이 결과는 minocycline에 비하여 각각 70 및 76%의 효능으로 부작용이 거의 없다는 측면에서는 훨씬 실용적이다.

MCAo에서 발생하는 신경세포 손상의 주요 기전으로는 염증반응, glutamate흥분 독성, 산화적 손상 등으로 알려져 있으며 이는 알츠하이머병, 파킨슨병 등의 퇴행성신경 질환에서도 점진적으로 나타나는 현상이다. 그리고 HT009의 구성약물들이 항산화, 항염 등의 효능이 이미 보고 되어 있기 때문에 본 제제는 중풍 뿐 아니라 치매 진행 억제 등에 효과적인 제제가 될 수 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

- 1) 許俊, 東醫寶鑑, 서울, 남산당, pp 114-314, 316, 1975
- 2) Zea Longa EL, Weinstein PR, Carlson S, Summins R: Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. Stroke 1989;20:84-91
- 3) Pulsinelli WA, Buchan AM: The four-vessel occlusion rat model: Method for complete occlusion of vertebral arteries and control of collateral circulation. Stroke 1988;19(7): 913-4.

Neuroprotective effect of HT009, a novel prescription from Traditional Korean medicine, on brain ischemia in rats

Ho-Cheol Kim

Graduated school of East-West medical science, Kyung Hee University

Stroke is the most common cause of death. In westernized countries, stroke is the third leading cause of death after heart disease and cancer. While pharmacological therapy to reduce ischemic damage is being pursued, effective neuroprotective agents are to be developed. Even though many compounds were reported to be effective in various animal models, replication of the experiments with the neuroprotective in humans have regularly failed. In traditional Korean medicine, there are accumulated prescriptions to treat stroke.

Kyungock-go was described in Doeuibogam to have anti aging effect. The major components are the roots of *panax ginseng*, *Rehmannia glutinosa* and *poria cocos*. We developed new prescription (HT009) by adding two kinds of herbs, which have been reported to have neuroprotective effect in ischemia animal models. The purpose of this study is to investigate the neuroprotective effect of HT009 on brain ischemia animal models.

HT009 was made by the same method with Kyungock-go. We mixed the powder of the root of *panax ginseng*, *poria cocos*, the juice of *Rehmannia glutinosa*, and Mel together, and heated the mixture with the water boiling for 72 h and cooled for 24 h in cold water bath. After cooling, we added another extracts of herbs and heated again for 24 h. Focal cerebral ischemia was induced by intraluminal suture method described by Zea longa. We occluded middle cerebral artery for 120 min and measured infarct volume after 24 h of MCAo by TTC staining. HT009 was orally administered at the dose of 84, 424 and 2120 mg/kg (p.o.) twice at 0 and 120 min after ischemia. We further investigated the effects on motor function by rotarod test, balance beam test, foot fault test, and prehensile traction task after 20 h of ischemia. Global cerebral ischemia was induced by the method described by pulsineilli. we occluded 4 vessel (common carotid artery and vertebral artery) for 10 min. Neuronal damage was measured by counting intact pyramidal neuron in CA1 of hippocampus after 7 d of occlusion. HT009 was administered at 0 and 90 min after occlusion.

As the result, HT009 (2120 mg/kg) showed the neuroprotective effects by 32% in MCAo while Minocycline (45 mg/kg), the positive control, showed 42%. HT009 (2120 mg/kg) showed about 76% of the neuroprotective effect compared with minocycline (45 mg/kg) in MCAo without any side effects. In motor function test, HT009 was showed significant improvement in rotarod and balance beam test. In 4-VO rat model, it inclined to protect from delayed neuronal damage induced by ischemia.

The major mechanisms of brain damage in MCAo were known to be inflammation, glutamate related excitotoxicity and oxidative stress and so on. These mechanism were also known to be related to some a degenerative neuronal disease like Alzheimer's disease

and Parkinson disease. Some kinds of herbs in HT009 were reported to have anti-oxidative effect and anti-inflammatory effects. Taken together, HT009 showed neuroprotective effect in brain ischemia rat models and it is thought to be a effective prescription for neuroprotection in stroke, Alzheimer's disease and Parkinson disease.

Grant support: supported by a grant (PF002102-00) from Plant Diversity Research Center of 21st Century Frontier Research Program funded by Ministry of Science and Technology of Korean government.

Reference

- 1) Hujun, Donguibogam, Seoul, Namsangdang, pp 114-314, 316, 1975
- 2) Zea Longa EL, Weinstein PR, Carlson S, Summins R: Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. Stroke 1989;20:84-91
- 3) Pulsinelli WA, Buchan AM: The four-vessel occlusion rat model: Method for complete occlusion of vertebral arteries and control of collateral circulation. Stroke 1988;19(7):913-4.

* * *

启膈散及其拆方对食管癌细胞Eca109磷脂酶C- γ 1 表达抑制作用的研究

司 富 春

河南中醫學院中醫藥分子生物學實驗室, 河南鄭州 450004

摘要：目的方法：为探求启膈散对食管癌细胞作用和机理，应用人食管癌细胞株Eca109对启膈散及其拆方进行了研究。结果：活血组抑制细胞生长作用最好，随剂量增加而增强，最高抑制率达76.4%，化痰组作用差，各剂量组偏移较大，全方组以200 μ g/ml的浓度对细胞生长的抑制作用最强，但抑制率只有20.29%；化痰组各剂量对Eca109细胞PLC- γ 1抑制作用变化较大，活血组对细胞PLC- γ 1抑制作用有剂量依赖性，全方组对细胞PLC- γ 1的抑制作用也有一定的剂量依赖趋势，抑制作用不如活血组。结论：启膈散全方及其拆方在对Eca109细胞生长的抑制作用中以活血组药物为最好，可能是通过PLC- γ 1介导的信号转导通路而发挥对Eca109细胞抑制作用，全方各药物之间的相互作用降低了活血药物抑制Eca109细胞生长和PLC- γ 1表达效应，其机理待进一步研究。

关键词：启膈散；拆方；人食管癌细胞株Eca109；磷脂酶C- γ 1

Inhibition of *Qigesan* and its separated prescriptions on the cell growth and phospholipase C- γ 1 expression of the esophageal carcinoma cell line Eca109

Fu Chun Si

Laboratory of Molecular Biology, Henan College of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan Province, 450008, P.R.China

Correspondence to : Professor Fu Chun Si, Laboratory of Molecular Biology for Traditional Chinese Medicine, Henan College of Traditional Chinese Medicine, 1 Jinshui Road, Zhengzhou, Henan Province 450008, P. R. China. sife2000@hotmail.com **Tel:** 86-371-5680049

Abstract : Purpose and methods : To explore the mechanism of *Qigesan* treating esophageal

cancer, the effects of *Qigesan* and its separated prescriptions (promoting blood circulation group and removing phlegm group) on the cell growth and phospholipase C- γ 1 (PLC- γ 1) expression of the esophageal carcinoma cell line Eca109 were studied.

Results : In the inhibition on cell growth, the promoting blood circulation group is highest with the uppermost inhibition rate 76.4%, repressing in dose dependent manner. The removing phlegm group is lowest, the inhibition of its series doses waves in very wide range. With 200 μ g/ml dose, the inhibition of *Qigesan* whole prescription group is the highest, the inhibition rate is only 20.29%. In the inhibition on PLC- γ 1 expression in Eca109 cells, the effects of the removing phlegm group in series doses change greatly. The inhibition of the promoting blood circulation group increases in dose dependent manner. The effect of *Qigesan* whole prescription group is less than the promoting blood circulation group, and also increase in dose dependent manner.

Conclusion : As a whole, in the inhibition of *Qigesan* and its separated prescriptions on Eca109 cells growth, the promoting blood circulation medicines are best, it probably acts through PLC- γ 1 mediated signaling pathway. It seems that the interaction between the removing phlegm medicines and the promoting blood circulation medicines reduces the inhibition effects of the promoting blood circulation medicines on Eca109 cell growth and PLC- γ 1 expression. This mechanism is to be further studied.

Key words: *Qigesan* separated prescription the esophageal carcinoma cell line Eca109 phospholipase C- γ 1

启膈散是清代名医程钟龄《医学心悟》^[1]所载之方药, 全方有丹参、郁金、砂仁壳、沙参、贝母、茯苓、荷蒂、杵头糠等八味药组成, 具有行气活血、润燥化痰之功效, 用于治疗噎膈, 现临床上多用于治疗食管癌, 但对该方对食管癌细胞作用和机理的研究尚未见报道。基于此, 我们应用人食管癌细胞株Eca109对启膈散及其拆方的进行了初步研究, 现报告如下。

1. 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 药物: 丹参、郁金、砂仁壳、沙参、贝母、茯苓购于河南中医学院第三附属医院, 经鉴定皆为正品。分为全方组(Q)、活血组P(丹参、郁金、砂仁壳)、化痰组R(沙参、贝母、茯苓), 每味药各10g, 煎煮、浓缩、过滤、离心、高温消毒, 置4℃冰箱备用, 用时调制所需浓度。

1.1.2 细胞株: 人食管癌细胞株Eca109从郑州大学医学院组胚教研室引进, 生长于含10%胎牛血清的DMEM培养液中, 置于37℃、5%CO₂培养箱, 每间隔48 h 更换一次培养基, 试验时, 细胞用消化液(含w=0.02%乙二胺四乙酸二钠盐(EDTA)和w=0.25%胰蛋白酶以1:1比例配制)进行消化, 并接种于96孔板中或Φ100培养皿中。

1.1.3 主要试剂: DMEM高糖培养基(GIBCO)、胎牛血清(Hyclone) PMSF与Leupeptin

(Amresco), 丙烯酰胺(Biomol)、胰蛋白酶与山羊抗小鼠IgG-HRP(华美)、ECL试剂盒购(Santa Cruz)、PLC- γ_1 单克隆抗体(韩国浦项科技大学国家信号传导网络实验室惠赠)

1.1.4 主要仪器设备: Heraeus细胞培养箱(德国 Kendro); 超声波细胞粉碎机(北京市六一仪器厂), 倒置显微镜(Motic), UV-190型双光束荧光分光计(日本 岛津)、DYCZ-24D型垂直板电泳槽(北京市六一仪器厂), BCM-1000A型生物洁净工作台(苏州安泰空气技术有限公司), GSX-230酶标仪(芬兰Labsystems)。

1.2 方法

1.2.1 MTT法测定细胞生长抑制率: 选用对数生长期的贴壁肿瘤细胞, 用胰酶消化后, 调至 1×10^5 个/ml的细胞悬液, 接种在96孔培养板中, 200 μ l/孔, 37 $^{\circ}$ C, 5%CO₂, 培养24h, 分别加入全方(Q)、化痰方(R)、活血方(P)200 μ l, 浓度分为1 μ /ml、10 μ /ml、20 μ /ml、50 μ /ml、100 μ /ml、200 μ /ml、400 μ /ml、800 μ /ml 8个梯度, 每组3个复孔, 继续培养36h。去上清液, 每孔加200 μ l新鲜配制的含0.2mg/ml MTT的无血清培养基, 37 $^{\circ}$ C继续培养4小时。小心去上清, 并加入100 μ l DMSO溶解MTT, 沉淀用微型超声振荡器振荡混匀后, 在酶标仪上以492nm, 测定光密度值。按下式计算药物对肿瘤细胞生长的抑制率。肿瘤细胞生长抑制率% = (1-实验组光密度值/对照组光密度值)*100%。

1.2.2 ELISA法测定细胞PLC- γ_1 抑制率: 细胞培养加药如上, 继续培养36h后去上清, 每孔用10%的中性甲醛125 μ l固定15min; 双蒸水洗涤3次, 加入250 μ l 2%BSA, 37 $^{\circ}$ C温育1h; 双蒸水洗涤3次, 加入一抗, 37 $^{\circ}$ C温育2h; 双蒸水洗涤5次, 加入二抗, 37 $^{\circ}$ C温育1h; 双蒸水洗涤5次, 加入50 μ l工作缓冲液, 室温下20min, 每孔加25 μ l硫磺酸, 酶标仪上以492nm, 测定光密度值。按下式计算药物对肿瘤细胞的PLC γ_1 抑制率抑制率。肿瘤细胞PLC- γ_1 抑制率% = (1-实验组光密度值/对照组光密度值)*100%。

1.2.3 Westernblot检测肿瘤细胞PLC- γ_1 蛋白表达: 选用对数生长期的贴壁肿瘤细胞, 用胰酶消化后, 调至 1×10^5 个/ml的细胞悬液, 接种10ml在 Φ 100培养皿, 24h后弃去上清, 分别加入浓度为200 μ g/ml含全方、化痰方、活血方培养基10ml, 继续培养36h, 收获细胞, 提取蛋白, 10 μ g/孔上样, SDS-PAGE凝胶电泳, 转至硝酸纤维素膜, 封闭、洗涤30min, 加入一抗反应2h、洗涤1h, 加入二抗反应2h, 洗涤30min, 加入ECL试剂盒A、B液, 曝光、显影、定影、洗片。

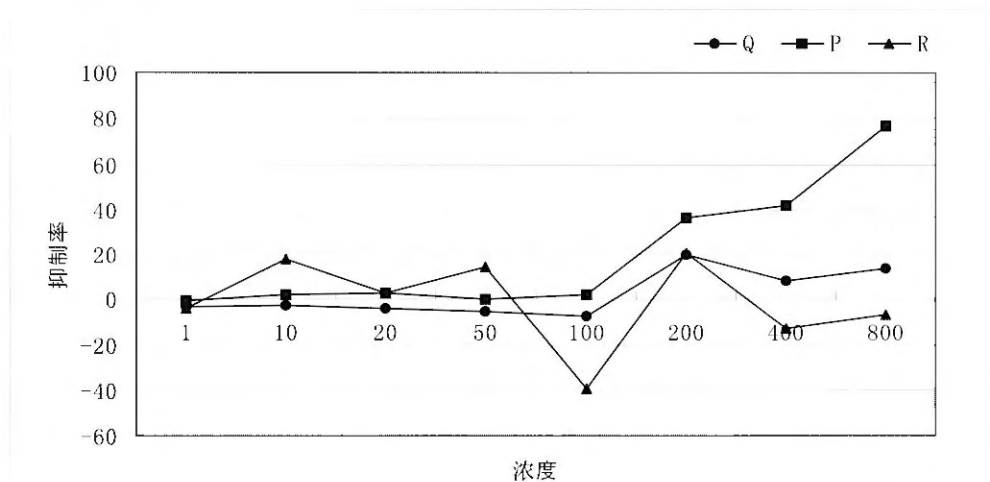
2. 结果

2.1 启膈散及其拆方其对Eca109细胞生长的抑制作用见表1和图1

表 1. 启膈散及其拆方对Eca109细胞生长的抑制作用(%)

浓 度	Q	P	R
1	-3.32805	-0.27734	-3.64501
10	-2.23214	2.232143	17.93155
20	-4.15055	2.56771	2.673233
50	-5.42063	0.070398	14.46674
100	-7.16343	2.015839	-39.7048
200	20.29246	36.71113	20.95947
400	8.303484	41.77792	-12.7971
800	13.67265	76.44711	-6.71989

图 1. 启膈散及其拆方对Eca109细胞生长的抑制作用(%)

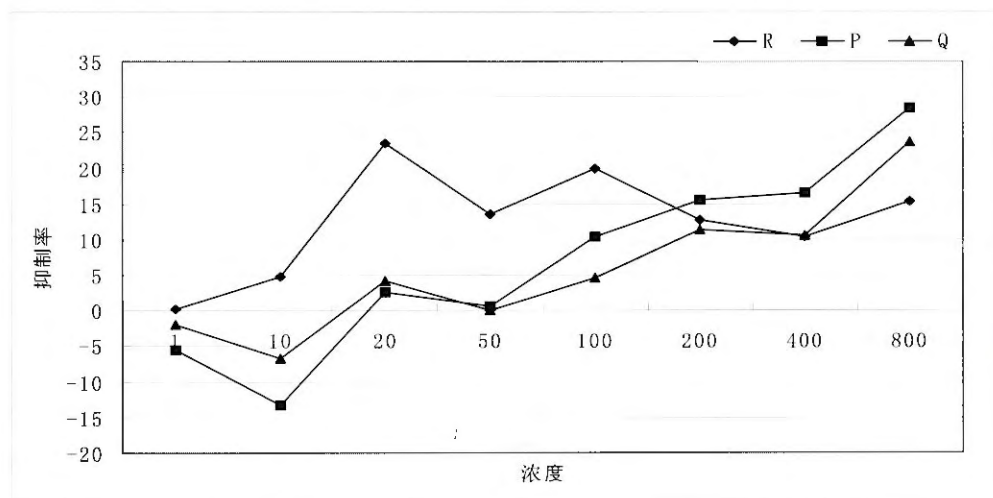


2.2 启膈散及其拆方对Eca109细胞PLC- γ 1的抑制作用见表2和图2

表 2. 启膈散及其拆方对Eca109细胞PLC- γ 1的抑制作用(%)

浓 度	R	P	Q
1	0.200803	-5.42169	-2.00803
10	4.907975	-13.2924	-6.74847
20	23.49304	2.627512	4.173107
50	13.51744	0.581395	0
100	19.84848	10.45455	4.69697
200	12.66667	15.6	11.33333
400	10.44547	16.43625	10.59908
800	15.34483	28.44828	23.62069

图 2. 启膈散及其拆方对Eca109细胞PLC γ 1的抑制作用(%)



2.3 启膈及其散拆方对Eca109细胞PLCv1蛋白表达影响如图3

图. 3.



3. 讨论

启膈散是清代名医程钟龄《医学心悟》所载治疗噎膈名方，原书说本方为：通噎膈开关之剂，屡效。现多用于治疗食管癌，如《中医内科学》^[2]等书收载本方为治疗食管癌(噎膈)首选方剂。方中有八味药组成，其中丹参、郁金、砂仁活血行气，川贝解郁化痰而不燥，茯苓健脾利湿以绝生痰之源，沙参滋养胃阴而不腻并缓和诸气药燥，荷蒂、杵头糠降胃气散郁结，诸药合用共凑行气活血、润燥化痰之功效。我们选用临床上常用的丹参、郁金、砂仁、川贝、茯苓、沙参六味药，分为活血行气组(丹参、郁金、砂仁)，化痰润燥组(川贝、茯苓、沙参)和全方组进行拆方研究，以探索启膈散作用机制。

人食管癌株Eca109细胞是用于研究食管癌常用的细胞系，属于上皮癌细胞^[4]。磷脂酶C(PLC- γ 1)是多种细胞生长因子(EGF/PDGF/FGF/NGF)、促细胞分裂剂、激素、致癌药物信号传导的细胞内效应分子，在细胞信号转导中起关键作用。PLC水解磷脂酰肌醇-4, 5-二磷酸(PIP₂)产生第二信使：三磷酸肌醇(IP₃)和甘油三酯(DAG)，DAG激活蛋白激酶C(PKC)，IP₃则促进细胞内钙离子(Ca²⁺)外流。通过这两条通路和其它未知通路从而激活多种细胞反应。生长因子信号转导的异常常引起细胞失控性生长。研究发现PLC- γ 1在细胞增生性疾病和癌细胞中如上皮过度增生病、家族性肠息肉病、乳腺癌、结肠直肠癌、前列腺癌、卵巢癌等高度超量表达；用微量注射法将PLC- γ 1蛋白注入静止期的小鼠成纤维细胞NIH3T3细胞中即迅速诱导DNA合成；全样，用转基因技术造成大鼠成纤维细胞株3Y1细胞超量表达PLC- γ 1使该细胞株发生恶性转变，将该细胞植入裸鼠体内很快形成肿瘤。这些结果表明PLC- γ 1在肿瘤发生和发展中起关键作用。其超量表达和激活引起肿瘤发生、浸润和转移^[4-5]。我们应用人食管癌株Eca109细胞以观察启膈散及其拆方对细胞生长的抑制作用，并进一步研究本方药对细胞PLC- γ 1的影响，从而探讨其作用机制。

从上表1图1可知活血组抑制细胞生长作用最好,并随剂量增加而增强,其最高抑制率达76.4%,可以推测活血组在启膈散对Eca109细胞生长的抑制作用中非常关键。化痰组作用差,各剂量组偏移较大,令人有兴趣的是其在浓度为200 μ g/ml时,表现一定的抑制率,在浓度为200 μ g/ml以后的抑制曲线与全方组抑制曲线趋向平行,说明化痰组 and 全方对Eca109细胞株抑制作用具有相关性。全方组以200 μ g/ml的浓度对细胞的抑制作用最强,但抑制率也只有20.29%,说明对于本方用药临床上要遵循中医原则,药量不应偏大或偏小。但是,值得注意的是,启膈散全方对Eca109细胞生长的抑制作用不如活血组,说明本方药物之间的相互作用降低了活血组药物对此细胞株的抑制效应,活血组和化痰组药物之间的相互作用为何导致效应降低,全方是否在体内通过其他途径起到更好的抗肿瘤作用等有待进一步研究。

由表2图2可以看出,化痰组各剂量对Eca109细胞PLC- γ 1抑制作用变化较大,其趋势和其对Eca109细胞生长的抑制作用不一致。活血组对细胞PLC- γ 1抑制作用有剂量依赖性,和对细胞生长的抑制作用具有一定的相关性,说明活血组可能是通过下调细胞PLC- γ 1从而通过其介导的信号转导通路发挥抑制细胞生长作用。全方组对细胞PLC- γ 1的抑制作用也有一定的剂量依赖趋势,但其抑制作用不如活血组。从图3也可以知道,各组对Eca109细胞PLC- γ 1表达的抑制作用强弱次序为:活血组、全方组、化痰组。

总之,通过本实验我们可以知道:1.启膈散各组成在对Eca109细胞生长的抑制作用中以活血药物为最好;2.活血药物可能通过PLC- γ 1介导的信号转导通路发挥对Eca109细胞抑制作用;3.全方各药物之间的相互作用降低了活血药物的抑制Eca109细胞生长和PLC- γ 1表达效应;4.全方和化痰组药物对Eca109细胞PLC- γ 1表达有一定影响,但和其对细胞生长的作用不一致,可能有其他信号转导通路参与;5.启膈散各组药物相互影响及在体内对肿瘤细胞的作用有待进一步研究。

4. 参考文献

1. 清·程钟龄《医学心悟》。北京:科学技术文献出版社,第1版.2003:138
2. 王永炎主编.中医内科学.上海:上海科学技术出版社,第1版.1997:189
3. 潘琼婧. 人食管癌上皮细胞的球体培养.中华肿瘤杂志.1980,6 (2): 90-91
4. Kim MJ, Chang JS, Si F, et al. SOS1 as regulator of phospholipase C- γ 1. The FASEB Journal 1998,(12): 1385
5. Kim MJ, Si F, The SH2-SH2-SH3 domain of phospholipase C-gamma1 directly binds to translational elongation factor1alpha Mol Cells 1999,9(6): 631-637

뇌해마의 장기양 조직배양을 이용한 한약물의 뇌신경세포손상 보호효능 연구*

이원철^{1,3}, 정혁상², 손낙원³

¹동국대학교 한의과대학 심계내과학교실, ²경희대학교 한의과대학 해부학교실,

³경희대학교 동서의학대학원 신경과학교실

Neuroprotective Effects of Medicinal Herbs in Organotypic Hippocampal Slice Cultures

Won-Chul Lee^{1,3}, Hyuk-Sang Jung², Nak-Won Sohn³

¹Department of Internal Medicine (Cardiovascular System), College of Oriental Medicine, Dongguk University, ²Department of Anatomy, College of Oriental Medicine, ³Department of Neuroscience, Graduate School of East-West Medical Science, Kyung Hee University

For the screening of neuroprotective effects of medicinal herbs, the complex system of animal models suffer some disadvantages in controlling critical parameters such as blood pressure and body temperature. Additionally, application of drugs to the appropriate brain area sometimes is difficult, due to poor permeability though the blood brain barrier, and so potential protective effects might be masked. Organotypic hippocampal slice culture (OHSC) method has the advantages of being relatively easy to prepare and of maintaining the general architecture, including tissue integrity and the connections between cells. Drugs can easily be applied and neuronal damage can easily be quantified by using tissues and culture media. This study demonstrates neuroprotective effects of *Salviae miltiorrhizae radix* (SR, 丹参), *Puerariae radix* (PR, 葛根), *Bupleuri radix* (BR, 柴胡), and *Rhei rhizoma* (RR, 大黄) were screened and compared to MK-801, antagonist of NMDA receptors, by using OHSC of 1 week-old Sprague-Dawley rats. Oxygen/glucose deprivation (OGD) were conducted in anaerobic chamber (85% N₂, 10% CO₂ and 5% H₂) with deoxygenated glucose-free medium for 60 minutes. Extract of each herbs were treated to culture medium with various concentrations (0.5, 5, and 50 µg/ml) for 48 hours. Neuronal cell death in the cultures was monitored by densitometric measurements of the cellular uptake of propidium iodide. PI fluorescence images were obtained at 6, 18, 24, and 48 hours after the OGD and medicinal herb treatment. TUNEL-positive cells in the CA1 and Dg regions and LDH concentrations in culture media were measured at 48 hours after the OGD. According to measured data, SR, PR and BR demonstrated significant neuroprotective effect against excessive neuronal cell death and apoptosis induced by the OGD insult. Especially, PR demonstrated stronger neuroprotective effect even than MK-801. These results suggest that OHSC can be a suitable method for screening of neuroprotective effects of medicinal herbs.

(This study was supported by 01-PJ9-PG1-01CO03-0003 fund from Ministry of health & welfare.)

* 본 연구는 보건복지부의 한방치료기술연구개발사업 연구비(01-PJ9-PG1-01CO03-0003)지원에 의하여 이루어졌음.

I. 서론

뇌신경세포 손상에 대한 한약물의 보호효능을 검색하기 위하여 in vivo 동물모형을 사용함에는 여러가지 단점이 있다. 특히 실험동물의 혈압이나 체온 등 신체적인 상황이 뇌손상의 정도에 큰 영향을 미치며, 또한 한약물의 뇌혈관문 통과가 어려운 점 등 약물의 투과성 문제 및 유효량의 문제 등이 존재한다. 그러므로 임상에서 유의하다고 판단되는 많은 한약물들의 효능이 실험적으로 입증되지 못하는 예가 많다. 이에 비하여 뇌해마조직의 장기양 조직배양 방법은 비교적 준비 및 처리가 쉽고, 뇌조직의 일반적인 구성을 유지하고 있으며, 특히 신경세포간의 연결이 유지되고 있는 것이 큰 장점이다. 또한 약물의 처리가 용이하고, 신경세포의 손상 및 회복 정도를 조직과 조직배양액을 이용하여 보다더 쉽게 정량화 할 수 있다. 본 연구는 이러한 장점이 있는 뇌해마조직의 장기양 조직배양 방법을 이용하여 단삼, 갈근, 시호 및 대황의 뇌신경세포손상 보호효능을 관찰하였으며, NMDA receptor 길항제로서 강력한 뇌신경세포손상 보호효능이 보고된 MK-801의 효능과 비교해봄으로써 뇌해마조직의 장기양 조직배양 방법이 한약물의 효능을 검증하는 유의한 실험방법이 될 수 있음을 확인하였다.

II. 실험방법

1. 약물 : 효능비교 약물은 NMDA receptor 길항제인 MK-801과 단삼 (*Salviae Miltiorrhizae Radix*, SR), 갈근 (*Puerariae Radix*, PR), 시호 (*Bupleuri Radix*, BR) 및 대황 (*Rhei Rhizoma*, RR)의 물추출 엑기스를 사용하였다.
2. 뇌해마 조직배양 및 허혈손상 유발 : 실험에 사용한 뇌조직은 7일령 Sprague-Dawley계 흰쥐 뇌해마 (hippocampus)의 350 μ m 두께 조직절편을 10일 동안 조직배양하여 사용하였다. 뇌해마조직에 허혈손상은 산소와 glucose 공급을 완전히 차단하는 방법 (oxygen-glucose deprivation, OGD)을 사용하였다.
3. 약물의 처리 : MK-801은 1, 10 및 100 μ M/ml, 한약물의 물추출 엑기스는 0.5, 5 및 50 μ g/ml의 농도로 OGD 유발 45분전부터 이후 48시간 동안 각 단계의 조직배양액에 첨가하였다.
4. Propidium iodide 염색 및 신경세포사멸 면적의 측정 : 세포사멸의 지표가 되는 형광염색제인 PI를 조직배양액에 첨가하고 45분간의 OGD 후 6, 18, 24 및 48시간 후에 각각 형광현미경을 사용하여 PI-형광염색 사진을 얻고, NIH image software (ver. 1.62)

를 사용하여 뇌해마조직 전체와 CA1 및 DG 구역에서 PI에 의하여 적색으로 염색된 신경세포사멸의 면적을 측정하였다.

5. TUNEL 염색 및 양성반응 신경세포 수의 측정 : 뇌해마 조직에 OGD에 의한 허혈유발 48시간 후 뇌해마 조직을 고정한 다음 신경세포 자연사의 지표가 되는 terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick-end labeling (TUNEL) 염색을 시행하고, 뇌해마의 CA1 및 DG구역에서 관찰되는 TUNEL-양성반응 신경세포 수를 측정하였다.
6. LDH 측정 : OGD에 의한 허혈손상 48시간 후에 뇌해마조직의 조직배양액 내로 분비된 LDH 농도를 측정용 kit를 사용하여 측정하였다.

III. 실험결과 및 결론

1. 허혈손상에 대하여 MK-801은 뇌해마 CA1구역에서 유의한 신경세포사멸 면적의 감소와 TUNEL-양성반응 신경세포 수의 감소를 나타내었으나, DG 구역에서는 유의한 변화를 나타내지 않았다. 이는 뇌해마 CA1구역의 신경세포 사멸은 주로 NMDA receptor에 의하지만 DG구역은 non-NMDA receptor에 의한 것으로 판단된다.
2. 허혈손상에 대하여 갈근과 단삼은 MK-801 보다도 우수한 뇌신경세포손상 보호효능을 나타내었으며, 특히 갈근은 DG구역에서도 유의한 보호효능을 나타낸 것으로 보아 NMDA receptor에 의하지 않는 허혈손상에 대하여도 일정의 효능이 있는 것으로 판단된다.
3. 허혈손상에 대하여 시호는 뇌해마 CA1 및 DG구역에서 MK-801과 비슷한 정도의 보호효능을 나타내었으며, 기존의 연구들에서 대황의 뇌신경세포손상 보호효능이 보고된 바 있으나 본 실험에서는 대황은 유의한 보호효능을 나타내지 못하였다. 이는 실험 방법 및 조건의 차이에 의한 것으로 판단된다.
4. 이러한 결과들로 보아 뇌해마조직의 장기양 조직배양 방법은 기존의 실험방법들이 가지고 있는 단점들을 보완하는, 한약물의 효능을 구체적으로 탐색하고, 그 기전을 연구하는데 유용한 방법이 될 수 있다고 판단된다.

IV. 참고문헌

- Bonde, C., Blaabjerg, M., Noer, H., Noraberg, J. and Zimmer, J., Involvement of ionotropic and metabotropic (group I) glutamate receptors in oxygen-glucose deprivation induced

- neurodegeneration in hippocampal slice cultures, Soc. Neurosci. Abstr., 31 (2001) 107.
- Frantseva, M.V., Carlen, P.L. and El-Beheiry, H.A., A submersion method to induce hypoxic damage in organotypic hippocampal cultures, J. Neurosci. Methods, 89 (1999) 25-31.
- Kristensen, B.W., Noraberg, J., Jakobsen, B., Gramsbergen, J.B., Ebert, B. and Zimmer, J., Excitotoxic effects of non-NMDA receptor agonists in organotypic corticostriatal slice cultures, Brain Res., 841 (1999) 143-159.
- Macklis, J.D. and Madison, R.D., Progressive incorporation of propidium iodide in cultured mouse neurons correlates with declining electrophysiological status: a fluorescence scale of membrane integrity, J. Neurosci. Methods, 31 (1990) 43-46.
- Noraberg, J., Kristensen, B.W. and Zimmer, J., Markers for neuronal degeneration in organotypic slice cultures, Brain Res. Protoc., 3 (1999) 278-290.
- Schmued, L.C. and Hopkins, K.J., Fluoro-Jade B: a high affinity fluorescent marker for the localization of neuronal degeneration, Brain Res., 874 (2000) 123-130.
- Zimmer, J. and Gähwiler, B.H., Cellular and connective organization of slice cultures of the rat hippocampus and fascia dentata, J. Comp. Neurol., 228 (1984) 432-446.

论东方《黄帝内经素问》医学与西方现代 医学关于白血病论治的区别

田 泳

——黑龙江省肇东市素问研究所——

一、白血病认识的两种不全的方法。

西方发达的现代西医学，由于它的科学实验方法取得了举世皆知的辉煌成就。但这种方法取得微观具体透彻认识对象的全时，也暴露了它宏观整体辩证联系认识对象的缺陷。认识的局限性，给对象留下了自由王国的处女地。留下了现代西医学无法探秘的理论殿堂。然而人类认识方法是多种方式的综合模式。实验方法无法认识的人体现象，抽象思维推导可以认识和把握。东方中国古代文明奇葩之《黄帝内经素问》就是运用抽象概括共性思维认识人体现象的医学典范著作。在对危害人类健康的白血病魔的认识上和治疗实践上有与现代西医学大相径庭之别。本文就白血病的《黄帝内经素问》医学与现代西医学论治区别进行探讨。

二、关于白血病异常造血细胞的论治区别。

现代西医学认为白血病病变是造血系统的造血干细胞病。主要是指造血细胞（白细胞）的异常增殖和生长、发育、分化障碍。现代西医学关于Bcl-2的过度表达和P53基因丢失并不能确切说明造血干细胞的癌变。实际上白血病血细胞的异常结构，造血干细胞的来源、代谢，现代医学并不清楚。只能从功能和发育增殖上去把握。所以，以往健康人的正常造血细胞如何变为结构异常的白血病细胞，是怎样的过程并不清楚。其理论也没有肯定和成立。中国古代医学《黄帝内经素问》认为，造血干细胞是从人胚胎生来就具备的先天之精。得后天水谷精微（营养物质）而增殖、繁衍。故《灵枢·本神篇》说“故生之来，谓之精”。《素问·阴阳应象大论》也说“精食气——化生精”。《黄帝内经素问》医学认为，造血干细胞是由构成人体对立统一两种基本物质之一的阴性物质收藏，在此阴中生长、发

育、分化。这就是《素问·生气通天论》说的，阴者，藏精而起亟也。起亟就是精（造血干细胞）的分化意思。精的分化是阴的功能。阴能使造血干细胞向各系血细胞分化，是故人体造血干细胞分化低，是人体阴病所导致的。造血细胞停留在各个发展阶段，不向成熟转化，无限增殖，且不凋亡，这是由于构成人体对立统一的两种物质之一的阳出现了问题。《素问·阴阳离合论》说：阳豫之正，阴为之主。阳使万物向着一定方向发育、成长。造血细胞不向成熟方向发育，这是阳不豫之正。这是阳的给豫方式出了问题。阴为之主，阴主持其形体及成长发育的界限。造血细胞的无限增殖，且不凋亡是阴失其主也。阴何失其所主，必阳之给豫方式之错误使然。造血细胞的白血病病变，是血细胞的异常代谢病变。《黄帝内经素问·阴阳应象大论》说：“阴在内，阳之守也；阳在外，阴之使也。”细胞核居内，阴也。细胞器居外，阳也。阴当静，阳当躁，此细胞代谢之常也。今核躁器静，细胞代谢之反常也。阴阳易位，是造血细胞病理变化所在也。现代西医学认为白血病造血干细胞病，故有效治疗为骨髓移植。《黄帝内经素问》医学认为，白血病干细胞病变是阴不藏精起亟，阳不豫之正，故有效治疗为益阴复其主，调阳豫之正。

三、关于白血病发病机制论治区别。

现代西医学对白血病之发病原因不详切。有认为是前病毒，或前病毒感染激活原瘤基因。然而，又发现放射、化学因素可诱发白血病。其它还有遗传因素和细胞染色体异常等。总之，现代西医学没有发病原因的统一性认识和肯定性学说存在。致病原因是如何引起人体正常干细胞转化为异常癌细胞的机制不详。或其机制不能完全说明一切白血病的发病过程。中国古代《黄帝内经素问》医学认为白血病的真正发病原因是人体内阴有所损伤而外因诱导发病。《素问·评热病论》说：“邪之所凑，其气必虚”。《黄帝内经素问·宝命全形论》说形之疾病，莫知其情，留淫日久，著于骨髓。白血病阴虚失其主是其发病之内因，三阴者，厥阴主里。内伤里者，厥阴受之。三阴者，太阴主表。外伤阴者，太阴受之。饮食药物，毒素内入，先伤阴之里。射线、笨、油柒、汽油等照射，毒味后伤阴之表。厥阴主阖，伤于里，阴之不阖。太阴主开，伤于表则太阴不开。不阖不开则少阴不枢。《黄帝内经素问·阴阳离合论》说：三经者不得相失也，转而勿沉，名曰一阴。”

红细胞，少阴也。粒一单细胞，厥阴也。淋巴细胞，血小板太阴也。今之阴开。阖，枢，转为一阴团聚不得分，三阴转为一阴，则精（干细胞）不分化，单一增殖，而为患也。是故《黄帝内经素问》医学治疗白血病，其一，脱离致病之外因条件因素。其二，恢复三阴之开、阖、枢。复其主，使精（幼稚细胞）藏而分化。使阳豫之正，使精（幼稚细胞）成熟。

凋亡。《黄帝内经素问》 医学在宏观机制调控补泻阴阳。现代西医化疗治在微观杀灭与诱导凋亡。

四. 关于造血细胞调控的理论区别。

现代西医学研究证明, 干细胞在分化增殖过程中, 必须有造血细胞调节因子存在。它们以激素、旁分泌或自分泌机制起作用。主要有红系爆式集落刺激因子。促血小板生成素 (TPO) 集落刺激因子 (CSFs), 白细胞介素类 (ILS) 和趋化因子等其他造血调节因子。这些细胞因子, 大多由内皮细胞, 成纤维细胞, T淋巴细胞及单核细胞分泌。产生细胞因子的内分泌、旁分泌、自分泌细胞, 就是《黄帝内经素问》 医学阴的具体表现形式。阴失其主, 必然使之分泌因子代谢异常, 久之必然造成靶细胞, 靶器官的代谢病变。轻时未医, 留淫日久, 乃成恶变。现代西医学用人文克隆方法取得这些细胞因子。以药物方式, 用于临床患者。外源性发挥对体内造血细胞的调节作用。《黄帝内经素问》 医学, 是调整人体内的阴理平衡, 通过宏观调节求得微观细胞的代谢平衡。人体造血因子调节的正常态和人体其它正常态一样要靠人体自身解决。要靠人体的内源自供解决。所以《黄帝内经素问》 医学, 在疾病的彻底康复上优于现代西医学。而现代西医学治疗在应激上优于古典中医学。

五. 关于造血干细胞自身代谢的区别

关于造血干细胞的自身代谢的稳态机制, 现代西医学认为有两种方式, 一种是对称分裂, 另一为不对称分裂。对称分裂认为, 两个分裂细胞, 它们可能都不分化, 可能一个分化一个不分化。不对称认为, 两个分裂细胞一个分化, 一个不分化。此外, 还有壁龛学说, 占据壁龛者为干细胞, 离开即分化。关于造血干细胞的更新能力, 一种认为能永远更新代谢下去, 一种认为不能永远保持更新。这一争论, 关系到骨髓移植前景与白血病彻底的征服问题。《黄帝内经素问, 五运行大论》 说 是以升降出入无器不有, 故器者生化之宇 骨髓为器, 为血细胞生化之宇, 它也必然具备器的出入交换过程。《黄帝内经素问》 认为, 骨髓中的造血干细胞必须进入外周血液循环, 在血液循环中发育为成熟的造血干细胞, 然后进入骨髓才能生长分化为各类定向祖细胞。这也是造血干细胞骨髓血液循环的意义所在。骨髓中的造血干细胞的增殖与血液循环中的造血干细胞的成熟保持动态平衡。骨髓中没成熟的造血干细胞增殖, 受循环中成熟干细胞的制约, 保持着成熟与增殖的比例。白血病时这种平衡和比例遭到破坏。成熟造血干细胞能够留在骨髓分化增殖为各类血细胞, 是因为骨髓造血

微环境能识别成熟干细胞基因的表达。而骨髓内未成熟的干细胞无此种基因表达，故不能在骨髓直接发育成各类造血细胞。血液与骨髓的干细胞循环，构成人体造血系统的全过程。异基因移植，复发率低，生存率高，因为异已造血干细胞对骨髓微环境有良性改变作用。自体移植复发率高，生存质量差，是因为它对骨髓微环境良性改变作用小。《黄帝内经素问》医学关于造血干细胞的自我复制理论，关于造血干细胞造血过程依赖血液循环的理论，指明了骨髓与机体在造血干细胞复制增殖，分化时有极其重要的作用。认识上的区别，导致治疗上的差异，黄帝内经医学认为造血干细胞对外周血循环的依赖性要求，治疗要与人体整体器官代谢相联系，白血病并非单一骨髓病。现代西医学认为白血病就是骨髓干细胞病变，根本治疗是骨髓干细胞移植。

六、关于人体免疫系统作用在白血病论治中的区别。

在致病因素作用于人体致发白血病，现代西医学不清楚，也没有人体免疫系统在白血病发病中的作用。在化疗后，如何增强人体免疫功能，完成白血病的最后康复，现代西医的治疗也是没有的。只是在BMT中，GUHB发病，必须考虑移植对受者组织产生的免疫反应和受者对移植物的排异反应。《黄帝内经素问》医学认为，白血病能够在人体发病，先必然具备内伤条件。具备了内伤条件而最后发病也必须突破自身免疫这道关卡。此关卡一旦废失，白血病才能立即发病。因为免疫系统能减弱，废失和异已白血病细胞增殖，浸润呈负相关，《黄帝内经素问·宝命全形论》说：形之疾病，莫知其情，留淫日深，著于骨髓，白血病造血的异常发病，也是由小到大，由微至甚而发病。只是平时莫知其情，留淫日深，病发方知罢了。全时，人体免疫系统功能也降到了生理极限。再不能维持对机体异细胞的杀灭和抑制《黄帝内经素问·评热病论》说：邪之所凑，其气必虚，人体免疫功能的下降，就是正气虚的表现。射线等毒味气体，等因素就能侵犯人体内，留淫日深，著于骨髓，引起造血系统的恶性病变。致发白血病。是故《黄帝内经素问》医学在白血病治疗上，自始至终伴随着恢复和增强自体免疫功能的治疗，免疫功能是白血病的关键，也是其最后战胜白血病的关键。《黄帝内经素问·六元正纪大论》说：大积大聚，其可犯也，衰其大半而止，过者死，白血病细胞增殖浸润，血之积聚也，化疗可犯者，去其大半而止，否则人就会死亡，这和西医临床化疗必须注意观察红细胞，血小板数量规定化疗的限度，否则太过，就会导致患者死亡是一致的。去其大半而止，病未愈这就要靠免疫系统的增强和恢复最后战胜之。《黄帝内经素问》医学用调补阴阳的办法，恢复人体的气虚阴伤体质，也就是恢复和增强人体的免疫功能，最后战胜白血病。这一点现代西医学是没有的。

七. 关于白血病病变部位的认识区别

现代西医学理论认为白血病的发病部位是造血系统的干细胞病变。是细胞癌基因的启动或前病毒的插入，引起造血细胞异常增生。所以，现代西医学认为根治此病的最佳方案是造血干细胞移植。因为白血病细胞逆转为正常血细胞，是不可能的。

《黄帝内经素问》医学认为白血病病变部位在骨髓微环境。（包括一切髓内组织，及造血调节因子）因其微环境的异常变化，造成血细胞增殖，分化异常。有利于某类祖细胞分化，多能造血干细胞就向某类祖细胞分化，某类祖细胞就发育，增生。无利于某类祖细胞生长的微环境，某类细胞就被抑制被偏废。这是造血干细胞分化差的根本原因，致于白血病细胞的无限增生，且不凋亡，是由于骨髓微环境病变使其不能成熟，不成熟导致不凋亡，分化差与不成熟，是骨髓微环境病变引起血细胞异常的两个方面。是故《黄帝内经素问·气交变大论》说：六气五类，有相胜制也，全者盛之，异者衰之，此天地之道，生化之常也。是故《黄帝内经素问》医学治疗白血病，是要改变造血微环境的异常态为正常态。骨髓微环境正常了，细胞分化，凋亡问题也就解决了。现代西医化疗、治疗白血病，能取得缓解，恢复期。是因为化疗引起了骨髓抑制，是化疗药物有改变骨髓微环境的作用。否则临床缓解，恢复期是没有的。为什么骨髓抑制，微环境改变病未愈，是因为它没有解决使骨髓微环境异常态的髓外脏器的病变。化疗抑制微环境的好转，只能是暂时的。

造血干细胞移植，能够取得一定效果，也是移植前的预处理作用，预处理使骨髓微环境抑制效应大，因而抑制时间长。只要骨髓抑制解除，白血病还会复发的，这就是造血干细胞移植后，白血病复发原因。

白血病骨髓微环境的异常是白血病发病的直接原因，根本原因在髓外脏器《黄帝内经素问·宣明五气篇》说：“阴病发于骨，阳病发于血”。骨髓微环境异常，阴病也。故白血病发于骨。造血细胞不向成熟发展，阳病也，故发于血。（指血中一切成份）。骨系肾，血系五脏六腑，故白血病乃五脏六腑阴阳形变，莫知其情，留淫日深，著于骨髓。乃得之。

Oral

2부

좌장: 배 형 섭

한약 투여가 와파린 복용환자의 INR에 미치는 영향

김은주

夏方鼈甲軟肝方藥物血清對肝星形細胞活化影響的研究

郭順根

특발성 파킨슨병 환자의 증상에 대한 침치료 효과

이상훈

杞菊閣劑防治壓力負荷性高血壓大鼠左室肥厚的作用和機製探討

祝光禮

한약 투여가 와파린(warfarin) 복용환자의 INR에 미치는 영향

김은주, 정우상, 문상관, 조기호, 김영석, 배형섭
경희대학교 한의과대학 2내과학교실

연구목적: 뇌졸중 환자에서 한약 복용의 유용성은 여러 논문에서 언급된 바 있으나 국내 몇몇 병원에서 실시 중인 ACS(Anticoagulation Service)에서는 한약을 복용하지 말도록 권고하고 있는 실정이다. 이에 저자들은 경희의료원 한방병원 2내과에 입원한 환자 중 와파린(warfarin)과 한약이 병용 투여된 경우에 항응고 효과에 미치는 전반적인 효과를 규명하여 보고자하였다.

연구방법: 경희대학교 부속한방병원 2내과에 입원하여 CT나 MRI를 통해 허혈성 뇌졸중으로 진단 받은 환자 중 입원 이전부터 와파린(warfarin)을 복용하고 있었거나 입원 이후 복용하게 된 61명의 환자를 대상으로 하였다. 변증을 통해 지속적으로 한약을 투여하면서 7일에서 14일 간격으로 INR을 측정하였다.

연구결과 및 결론: 와파린 복용 환자에게 한약을 병용 투여하고 2-3회 추적하여 보았으나 PT, INR, aPTT, Hct, Hb, Platelet count 수치 변화는 통계적 유의성이 없었다. 한약 병용 투여 시 항응고 작용에 미치는 전반적인 영향을 확인하기 위하여 보다 많은 증례를 모으고자 연구를 지속하고 있으며, INR 변화를 유도할 가능성이 있는 처방을 검토하여 후속 연구의 테마로 활용하고자 한다.

* * *

Influence of Herbal Medicine Coadministration on the INR (international normalized ratio) in Patients Taking Warfarin

Eun-Ju Kim, Woo-Sang Jung, Sang-Kwan Moon, Ki-Ho Cho, Young-Suk Kim
and Hyung-Sup Bae

Department of Cardiovascular & Neurologic Diseases (Stroke Center), College of
Oriental Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

Background and Objectives

Many stroke patients have been taking warfarin before admission, or start warfarinization in our hospital. There are some paper that prescription of herbal medicine to stroke patient are useful. But now patients receiving warfarin therapy are discouraged from taking herbal medicines. The objective of this study is to estimate influence of herbal medicine coadministration on the INR(international normalized ratio) in patient taking warfarin.

Methods

Sixty-one stroke patients taking warfarin were prescribed herbal medicine according to Differentiation of Syndrome(辨證). We obtained INR values by 7 to 14 days, and compared using Wilcoxon signed rank test or repeated measure.

Results

The INR values obtained first after taking herbal medicine did not differ from second ones(mean $\pm$ SD 1.46 $\pm$ 0.60 vs 1.58 $\pm$ 0.95 $p=0.426$ two times follow-up). In three times follow-up, there are no significant changes.

Conclusions

Further study are needed and the screening of the prescription effect on INR are needed.

* * *

夏方鳖甲软肝方藥物血清對肝星形細胞活化影響的研究

郭順根 張瑋 戴敏 趙麗雲 牛建昭

北京中医药大学细胞与生化实验室(北京10029)

肝纤维化是所有慢性肝病向肝硬化发展的必然病理途径,是因肝内细胞外基质(ECM)的合成大于降解而导致ECM沉积所致。肝纤维化过程中,肝脏的肝细胞、肝星形细胞(hepatic stellate cells, HSC)、库普弗细胞和窦内皮细胞等均参与了肝纤维化的形成,其中以活化的HSC作用尤为重要^[1]。目前已普遍认为HSC是肝纤维化时ECM的主要来源细胞,HSC的活化是肝纤维化形成的中心环节^[2]。HSC活化的主要特征之一是HSC增殖^[3]。此外,结蛋白(desmin)被认为是HSC的标志蛋白;国外有文献报道,HSC活化时突触素表达增加^[4]。本研究从离体的角度观察夏方鳖甲软肝方药物血清对HSC中desmin、突触素表达的影响,以探讨药物血清可能发生的抗肝纤维化作用机制。

1. 材料和方法

1.1 SD大鼠HSC细胞系

为本研究室分离后,经长期传代制备。

1.2 SD鼠血清的制备^[5]

- (1) 正常SD大鼠血清:选用350g体重正常大鼠,禁食12h后乙醚麻醉,无菌条件下腹主动脉取血10ml,室温静置2h,427g离心10min制备血清,56℃灭活30min,-60℃冻存储用。
- (2) 肝纤维化模型SD大鼠血清:参照并改进Hernandez-Munoz法建立肝纤维化动物模型^[6],腹腔注射0.2ml CCl₄(橄榄油1:6稀释),每周3次,共7周。血清制备和保存方法如上。
- (3) 药物血清:将夏方鳖甲软肝方按人体剂量的3.5倍;7倍;14倍分为高、中、低三个剂量组,分别给大鼠灌胃3次,每次间隔12h,第三次给药前12h禁食,第三次给药后2h腹

主动脉取血制备高、中、低三组药物血清。血清制备和保存方法如上。

1.3 细胞培养及分组

将大鼠HSC接种于含10%新生牛血清的RPMI1640培养基,在含5%CO₂的37℃培养箱中培养至对数生长期,经细胞消化液消化后,加入D-Hank s液吹打悬起细胞,离心沉淀细胞(190g离心5min),细胞计数。用含10%新生牛血清的RPMI1640培养基将细胞调至 $5 \times 10^4/\text{ml}$,加入含飞片的24孔板中,每孔各加0.2ml,根据接受的干预因素不全,将大鼠HSC分五组,即对照组、3组药物血清组、纤维化模型组,每组4孔。培养12h,吸出上清液,加入对照组血清(含10%正常大鼠血清的RPMI1640培养基100ul)、3组药物血清组血清(含10%高、中、低药物血清的RPMI1640培养基100ul)、纤维化模型组血清(含10%模型组大鼠血清的RPMI1640培养基100ul),分别培养24h、48h、72h,依次取出飞片,冷丙酮固定10分钟,晾干后-60℃保存备用。

1.4 ABC法检测 Desmin表达

取出保存备用的细胞飞片,PBC浸泡 5 min, 1%H₂O₂ 封闭10min, PBC洗3次,每次5min, 10%羊血清孵育30min,按 1:100 稀释鼠抗人 Desmin 单抗,滴加一抗后4℃过夜, PBC洗3次,每次5min,生物素化山羊抗鼠 IgM4C 过夜, PBS 洗 3 次,每次 5min,辣根酶标记链亲和素(Streptavidin/HRP)30min, DAB显色,以小牛血清代替一抗作阴性对照,采用美国NT-8502图

本研究系国家自然科学基金重点资助项目(NO31030220)

通讯作者:郭顺根 教授,北京中医药大学细胞与生化实验室,北京100029, guoshungen@sina.com
象分析系统测定 α -SMA阳性染色吸光度(OD值)以及 α -SMA阳性细胞在参照系中所占相对面积。应用SPSS统计软件对数据进行ANOVA检验,结果以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, $P < 0.05$ 为有显著性差异。

1.5 ABC法检测 突触素表达

一抗为鼠抗突触素单抗,其他步骤全Desmin染色

2. 结果

2.1 各组血清对HSC不全作用时相desmin、突触素表达的影响

采用美国NT-8502图象分析系统测定各组血清对不全作用时相大鼠HSC中desmin、突触素阳性染色OD值和阳性细胞在各组参照系中所占相对面积的影响, 结果见表1、2。

表 1. 复方鳖甲软肝方药物血清对不全作用时相大鼠HSC中desmin的影响

	N		M		G	
	OD	阳性细胞面积(%)	OD	阳性细胞面积(%)	OD	阳性细胞面积(%)
24h	78.93±18.56 [△]	17.49±2.06 [△]	119.69±23.84 [*]	20.64±2.26 [*]	58.95±5.21 [*] △	12.90±3.22 [*] △
48h	103.78±36.64 [△]	10.28±4.58 [△]	182.51±28.43 [*]	14.56±1.83 [*]	63.71±7.94 [*] △	8.55±0.29 [*] △
72h	125.30±40.39 [△]	9.36±2.39 [△]	1255.30±150.39 [*]	15.66±2.34 [*]	448.36±55.80 [*] △	3.25±0.56 [*] △

	Z		D	
	OD	阳性细胞面积(%)	OD	阳性细胞面积(%)
24h	63.83±12.97 [*] △	12.72±1.48 [*] △	75.46±26.72 [△]	13.56±0.91 [△]
48h	65.08±18.85 [*] △	7.66±1.67 [*] △	79.35±22.28 [△]	9.35±2.50 [△]
72h	556.27±80.32 [*] △	4.66±1.24 [*] △	759.38±109.32 [*] △	6.99±1.58 [*] △

(N: 正常组; M: 模型组; G: 高剂量组 Z: 中剂量组; D: 低剂量组)

注: 与正常组比较: ^{*} P<0.05; 与模型组比较: [△] P<0.05

表 2. 复方鳖甲软肝方药物血清对不全作用时相大鼠HSC中突触素的影响

	N		M		G	
	OD	阳性细胞面积(%)	OD	阳性细胞面积(%)	OD	阳性细胞面积(%)
24h	396.29±78.56 [△]	5.49±2.06 [△]	528.79±26.84 [*]	12.93±2.33 [*]	138.92±20.21 [*] △	2.64±0.22 [*] △
48h	577.78±86.84 [△]	8.28±4.58 [△]	748.57±29.73 [*]	10.56±1.83 [*]	228.71±71.94 [*] △	1.55±0.29 [*] △
72h	989.77±166.32 [△]	9.36±2.39 [△]	1255.30±150.39 [*]	15.66±2.34 [*]	448.36±55.80 [*] △	3.25±0.56 [*] △

	Z		D	
	OD	阳性细胞面积(%)	OD	阳性细胞面积(%)
24h	190.87±52.97 [*] △	3.69±1.24 [*] △	284.54±66.72 [△]	4.05±0.91 [△]
48h	338.08±108.66 [*] △	3.66±1.67 [*] △	675.35±202.20 [△]	5.45±2.50 [△]
72h	556.27±80.32 [*] △	4.66±1.24 [*] △	759.38±109.32 [*] △	6.99±1.58 [*] △

(N: 正常组; M: 模型组; G: 高剂量组 Z: 中剂量组; D: 低剂量组)

注: 与正常组比较: ^{*} P<0.05; 与模型组比较: [△] P<0.05

3. 讨论

既往进行中药复方的体外实验,多采用中药粗提物直接添加法,却因中药成分的复杂而不能有效体现其药理作用^[5]。本实验采用的血清药理学方法,将受试药物经口给豫动物后,取其药物血清作为药源加入离体反应系统进行研究,可较好地体现药物的体内生物转化过程,克服理化性质的干扰,有助于中药作用的有效部位、活性成分地发现,有助于中药复方的药代动力学研究。采用与培养HSC全种属的动物制备药物血清,可避免异种动物血清对细胞生长的影响;考虑到药物受试对象是细胞及药物在生物体内的生物反应性,故而采用等效剂量给豫动物口服,保证了药物在机体内生物转化后诱生有效成分的最大稳态浓度;本实验结果证明了该实验方法具备有效、稳定和可行性。

近年来的研究表明,HSC的增殖活化不仅是肝纤维化的中心环节,而且是肝纤维化的细胞学基础^[7]。因此,抑制HSC增殖活化在防治慢性肝病、抗肝纤维化中具有重要意义。体外培养HSC在无包被的塑料培养皿板中培养,可自发活化,具有体内活化过程的生物学特征,是较理想的抗肝纤维化细胞模型^[8]。正如本实验结果所见,随培养时间延长,HSC呈现多角伪足、星形外形的典型形态。细胞增殖和胶原合成是HSC活化时的两个重要特点。

HSC被活化后在形态、机能上的上述变化,使肝脏出现细胞外基质生成增加而降解减少,最终导致肝脏胶原沉积而发生纤维化。desmin可作为HSC的标志^[9]。在各种急慢性肝病及相应的动物模型中,大鼠HSC活化过程中丧失desmin表达,转而表达 α -SMA。CCl₄诱发大鼠肝纤维化过程中^[10],desmin阳性细胞的动态变化为一单峰曲线,实验早期desmin阳性数即有升高,12周时达高峰,以后逐步下降。此外,国外有研究报道,突触素的表达增高可作为HSC活化的另一个标志^[11]。本实验结果可见,desmin和突触素二者阳性染色OD值的动态变化和突触素阳性细胞所占面积的动态变化几乎处于全步状态,而desmin阳性细胞所占面积随培养时间延长而呈下降趋势,这与文献报道大鼠HSC活化过程中丧失desmin表达的结果相一致^[12]。表明在肝纤维化形成过程中,desmin和突触素均可作为HSC活化的标志;但二者各有特点,desmin在活化早期较明显,随活化时间的延长而减弱;突触素随活化时间的延长而增强;全时还提示HSC的活化和增殖可全步发生。本实验结果还表明,复方鳖甲软肝方药物血清可明显抑制HSC的desmin与突触素表达,其药物疗效与药物血清浓度呈量效关系,综合上述实验结果提示药物血清具有抑制HSC活化的疗效。

突触素可作为一种新型的HSC活化指标,其意义在于为神经调节参与了肝纤维化的发生、发展提供了重要理论与检测依据。但国内至今未见此类研究报导。本实验在国内首次证明,培养24h,突触素即可在HSC内表达,培养48h、72h,突触素呈持续表达,而复方

鳖甲软肝方药物血清能明显抑制HSC的突触素表达。提示突触素的表达不但早于培养24h,而且持续处于较高水平。因此进一步了解突触素表达的启动时间,持续表达增加的实质意义是什么?是否提示肝纤维化时,神经系统参与了肝脏持续处于应激状态的调节,以及复方鳖甲软肝方药物血清是否还参与肝纤维化时肝脏神经调节功能的恢复等,尚需进一步研究。

参考文献

1. Burt AD. Pathobiology of hepatic stellate cells. *J Gastroenterol.* 1999;34(3):299-304. PMID: 10433002
2. Cales P. Apoptosis and liver fibrosis: antifibrotic strategies. *Biomed Pharmacother.* 1998;52(6):259-63. PMID: 9755825
3. Desmouliere A, Xu G, Costa AM, Yousef IM, Gabbiani G, Tuchweber B. Effect of pentoxifylline on early proliferation and phenotypic modulation of fibrogenic cells in two rat models of liver fibrosis and on cultured hepatic stellate cells. *J Hepatol.* 1999 ;30(4):621-31. PMID: 10207803
4. Yu WP, Brenner S, Venkatesh B. Duplication, degeneration and subfunctionalization of the nested synapsin-Timp genes in Fugu. *Trends Genet.* 2003 ;19(4):180-3. PMID: 12683968
5. Liu C, Liu P, Liu CH, Zhu XQ, Ji G. Effects of Fuzhenghuayu decoction on collagen synthesis of cultured hepatic stellate cells, hepatocytes and fibroblasts in rats. *World J Gastroenterol.* 1998;4(6):548-549. PMID: 11819368
6. Hernandez-Munoz R, Diaz-Munoz M, Suarez-Cuenca JA, Trejo-Solis C, Lopez V, Sanchez-Sevilla L, Yanez L, De Sanchez VC. Adenosine reverses a preestablished CCl4-induced micronodular cirrhosis through enhancing collagenolytic activity and stimulating hepatocyte cell proliferation in rats. *Hepatology.* 2001;34(4 Pt 1):677-87. PMID: 11584363
7. Suzuki C, Kayano K, Uchida K, Sakaida I, Okita K. Characteristics of the cell proliferation profile of activated rat hepatic stellate cells in vitro in contrast to their fibrogenesis activity. *J Gastroenterol.* 2001;36(5):322-9. PMID: 11388395

8. Levy MT, McCaughan GW, Marinos G, Gorrell MD. Intrahepatic expression of the hepatic stellate cell marker fibroblast activation protein correlates with the degree of fibrosis in hepatitis C virus infection. *Liver*. 2002 Apr;22(2):93-101. PMID: 12028401
9. Nitou M, Ishikawa K, Shiojiri N. Immunohistochemical analysis of development of desmin-positive hepatic stellate cells in mouse liver. *J Anat*. 2000 Nov;197 Pt 4:635-46. PMID: 11197537
10. Zhou X, Zhang Y, Zhang J, Zhu H, Zhou X, Du W, Zhang X, Chen Q. Expression of fibronectin receptor, integrin alpha 5 beta 1 of hepatic stellate cells in rat liver fibrosis. *Chin Med J (Engl)*. 2000 Mar;113(3):272-6. PMID: 11775263
11. Cheetham JJ, Hilfiker S, Benfenati F, Weber T, Greengard P, Czernik AJ. Identification of synapsin I peptides that insert into lipid membranes. *Biochem J*. 2001 Feb 15;354(Pt 1):57-66. PMID: 1117107912. Li H, Zhang J, Huang G, Zhang N, Chen Q, Zhang X. Effect of retinoid kappa receptor alpha (RXRalpha) transfection on the proliferation and phenotype of rat hepatic stellate cells in vitro. *Chin Med J (Engl)*. 2002 Jun;115(6):928-32. PMID: 12123568

摘要：

目的：观察夏方鳖甲软肝方药物血清对离体SD大鼠HSC、活化的影响，以探讨该药物防治肝纤维化的作用机制。**方法：**免疫组织化学和图像分析定量技术方法，检测高、中、低不全剂量夏方鳖甲软肝方药理血清组，分别作用离体SD大鼠HSC24h、48h和72h不全时相组对HSC、活化影响的相关指标。**结果：**夏方鳖甲软肝方药物血清作用离体SD大鼠HSC后产生的结果，经统计学分析处理后表明：药物血清作用HSC24h、48h和72h均可显著抑制HSC的desmin和突触素的表达。**结论：**夏方鳖甲软肝方药物血清对肝纤维化具有良好的疗效。其抗肝纤维化的主要机制可通过以下几方面实现：①抑制HSC的活化，减少活化的HSC数量及HSC总量；②突触素可作为一种新型的HSC活化指标，为神经调节可能参与肝纤维化发生、发展提供了理论与检测依据。

*本研究系国家自然科学基金重点资助项目 (NO31030220)

通讯作者：郭顺根 教授，北京中医药大学细胞与生化实验室，北京100029，guoshungen@sina.com

Investigation of influence on hepatic stellate cell in activation by *Fufangbiejiaruanganfang* drug serum

Gou Shungen, Zhang Wei, Dai Min, Zhao Liyun, Niu Jianzhao
Cell and Biochemistry Lab, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029

Abstract Aim: To observe the effect on hepatic stellate cell(HSC) in activation by *Fufangbiejiaruanganfang* drug serum and find the mechanism of prevention and treatment of hepatic fibrosis by *Fufangbiejiaruanganfang*.

Method: The study, using immunohistochemistry and image analysis technology, detects the related indexes on hepatic stellate cell in activation by different dosage of *Fufangbiejiaruanganfang* drug serum in 24hrs, 48hrs, and 72hrs.

Results: Statistical analysis of the effect of *Fufangbiejiaruanganfang* drug serum on HSC indicates that *Fufangbiejiaruanganfang* drug serum can markedly decrease the expression of desmin and synapsin by HSC in 24hrs, 48hrs and 72hrs.

Conclusion: *Fufangbiejiaruanganfang* drug serum has a good curative effect for hepatic fibrosis. Its main mechanism may be related to the following factors: 1. The drug serum can restrain the activation of HSC, decreasing the number of activated HSC and total number of HSC; 2. Synapsin can be a new mark of activation of HSC, which provides a theoretical and testing basis of neural regulation in the developing process of hepatic fibrosis.

Supported by : National Natural Science Foundation of China for Key Project, No.31030220

Correspondence to : Guo Shungen, Cell and Biochemistry Lab, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, Beijing, China. Guoshungen@sina.com

Telephone : +86-010-64286926

* * *

특발성 파킨슨병 환자의 증상에 대한 침치료 효과

하지영¹, 이상훈¹, 인창식¹, 박상민¹, 강중원¹, 장대일², 이윤호¹

¹경희대학교 한의과대학 침구학교실, ²경희대학교 의과대학 신경과학교실

연구목적: 본 연구는 특발성 파킨슨병 환자의 증상에 대한 침치료의 유용성을 알아보기 위해 시행되었다.

연구방법: 총 19명의 특발성 파킨슨병 환자는 12명의 항파킨슨병약물복용중단 침치료 군과 7명의 항파킨슨병약물복용 침치료군으로 나뉘어 양측의 足三里(ST36), 陽陵泉(GB34), 三陰交(SP6), 太衝(LR3), 合谷(LI4), 曲池(LI11), 外關(TE5), 風池(GB 20), 水溝(GV26), 下關(ST7) 등의 혈위에 8주 동안 매주 2회씩 총 16회에 걸쳐 침치료를 시행하였다.

침치료에 대한 평가는 각 군에서 치료전, 치료 4주후, 치료 종료시점인 8주후 모두 3번에 걸쳐 한 명의 평가자가 UPDRS(unified Parkinson's disease rating scale), modified HY 단계(modified Hoehn-Yahr stage), Schwab과 England에 의한 ADL 지수(Schwab & England activity of daily living), FOGQ(freezing of gait questionnaire)를 사용하여 실시하였다.

연구결과: 항파킨슨병약물복용중단 침치료군의 경우 전체 UPDRS 점수(I+II+III)는 치료 4주후($p=0.014$), 치료 8주후($p=0.049$)에 유의하게 호전되었고, 이 중 UPDRSIII는 치료 8주후에 유의하게 호전되었다($p=0.032$). 항파킨슨병약물복용 침치료군의 경우 전체 UPDRS 점수(I+II+III)는 치료 4주후($p=0.027$), 치료 8주후($p=0.018$)에 유의하게 호전되었고, 이 중 UPDRSII는 치료 4주후($p=0.042$), 치료 8주후($p=0.043$)에 모두 유의하게 호전되었으며 ADL은 치료 8주후($p=0.043$)에 유의한 효과가 있었다. UPDRSIV는 치료전과 비교하여 치료 8주후부터 유의한 차이를 보여 침치료가 파킨슨병 환자의 약제 부작용과 관련된 측면에서 유의한 효과가 있었다($p=0.046$).

결론: 이상으로 특발성 파킨슨병 환자의 증상에 대한 침치료 효과를 보기 위한 단기간의 연구에 근거하여 단기간 시술된 침치료가 파킨슨병 증상에 통계적으로 유의한 효과가 있음을 보고하는 바이다.

* * *

The Effect of Manual Acupuncture Therapy on Symptoms of the Patients with Idiopathic Parkinson's Disease

¹Ji-Young Ha, ¹Sang-Hoon Lee, ¹Chang-Shik Yin, ¹Sang-Min Park,
¹Jung-Won Kang, ²Dae-Il Chang, ¹Yun-Ho Lee

¹Department of Acupuncture & Moxibustion College of Oriental Medicine, Kyung Hee University,

²Department of Neurology, College of Medicine, Kyung Hee University

Objective: This study was designed whether the manual acupuncture therapy is effective on symptoms of the patients with idiopathic Parkinson's disease.

Methods: Nineteen patients consecutively enrolled in this study. The subjects were divided into two groups; first group(n=12) discontinued antiparkinsonian drug treatment, and second group(n=7) continued antiparkinsonian drug treatment. The acupuncture therapy was performed twice a week for 8 weeks. In first group, the acupuncture was performed after 2 weeks of drug wash out period. The patient's symptoms were assessed at pre-treatment and 4 weeks and 8 weeks after the acupuncture by unified Parkinson's disease rating scale(UPDRS), modified Hoehn- Yahr(H-Y) stage, Schwab & England activity of daily living and freezing of gait questionnaire(FOGQ).

Results: In the first group that discontinued antiparkinsonian drug treatment, the total UPDRS scores were significantly improved after 4 weeks($p=0.014$) and after 8 weeks($p=0.049$) compared to the pre-treatment. Particularly, the scores of UPDRS III were significantly improved after 8 weeks($p=0.032$). In the second group that continued antiparkinsonian drug treatment, the total UPDRS scores were significantly improved after 4 weeks($p=0.027$) and after 8 weeks($p=0.018$). Particularly, the scores of UPDRS II were significantly improved after 4 weeks($p=0.042$) and after 8 weeks($p=0.043$), and UPDRS IV were significantly improved after 8 weeks($p=0.043$). The scores of ADL were significantly improved after 8 weeks($p=0.046$).

Conclusion: This study suggests that manual acupuncture therapy is effective on the improvement of certain symptoms in the patients with idiopathic Parkinson's disease.

Key words: idiopathic Parkinson's disease, acupuncture

* * *

杞菊合剂防治压力负荷性高血压大鼠左室肥厚的作用和机制探讨

祝光礼, 陈铁龙, 钱宝庆, 刘胜新

浙江中医学院附属二院心内科
(浙江·杭州 310007)

摘要：目的 探讨杞菊合剂对压力负荷性高血压大鼠左室肥厚的防治作用和机理。

方法 用腹主动脉缩窄法造成压力负荷性高血压大鼠模型，以苯那普利作为对照，观察杞菊合剂对血压、左心室重量、微结构以及心肌中胶原含量和钙调神经磷酸酶活性的影响。

结果 杞菊合剂可以减轻左心室重量，降低血压，减少胶原的增生，并且使心肌中钙调神经磷酸酶活性降低，微结构稳定。

结论 杞菊合剂可以防治心肌肥厚，其作用机制与其降低血压和降低钙调神经磷酸酶活性有关。

关键词 杞菊合剂 苯那普利 高血压 左室肥厚 钙调神经磷酸酶 胶原 微结构

Study on Function and Mechanism of Qi Ju Decoction for Preventing Left Ventricular Hypertrophy

ZHU Guang-li, CHEN Tie-long, QIAN bao-qing, LIU sheng-xin

(Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang Medical College of TCM)

Abstract: Objective To explore the function and mechanism of Qi Ju decoction for preventing left ventricular hypertrophy

Methods Blood pressure, left ventricular weight, microstructure, collagen content and calcineurin activation of heart were detected in the hypertensive rats model resulted by abdominal aorta constriction in both groups of Qi Ju decoction and benazepril, the latter as control.

Results Qi Ju decoction reduced left ventricular weight, lowered blood

pressure, reduced hyperplasia of collagen and calcineurin activation, and made microstructure stable as well.

Conclusion This observation showed that Qi Ju decoction could Prevent left ventricular hypertrophy, which mechanism was related to both reduction of blood pressure and calcineurin activation.

Key words: Qi Ju decoction benazepril hypertension left ventricular hypertrophy calcineurin activation collagen microstructure

高血压患者约有1/3出现左室肥厚(left ventricular hypertrophy LVH), LVH是人类心血管疾病死亡的主要危险因子之一, 是猝死、冠心病和充血性心力衰竭的独立的、主要的危险因素和预后信号^[1]。高血压LVH的机制研究逐步深入, 其中钙调神经磷酸酶(Calcineurin CaN)介导的信号转导机制在左室肥厚过程中具有重要作用。养阴平肝之杞菊合剂是我们长期临床实践中发现有一定的防治高血压LVH作用的药物, 但其机制尚未明了。为此, 本文采用腹主动脉缩窄法所致高血压大鼠模型进行实验, 就上述问题进行探讨。

一. 材料与方法

1. 动物模型与分组

雄性清洁级SD大鼠, 体重200~250g, 由浙江大学医学院实验动物中心提供。大鼠在苯巴比妥麻醉下(20mg/kg)打开腹腔, 沿肾动脉分离腹主动脉, 于横膈下将腹主动脉与7号去尖针头用3号丝线一全结扎, 然后抽出针头, 使腹主动脉缩窄为0.07mm。手术后第三周测血压, 血压升高者入选。将动物随机分为杞菊合剂、苯那普利和空白对照三组。分别豫以杞菊合剂 $34.3\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 、苯那普利 $3.33\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (剂量均相当于人体的20倍)和相全容积蒸馏水灌胃。

2. 药品与试剂

杞菊合剂以枸杞子_{12g}、野菊花_{10g}、熟地黄_{12g}、山药_{12g}、茯苓_{10g}、丹皮_{10g}、泽泻_{10g}、杜仲_{15g}、天麻_{12g}比例组成, 配置成2g/ml的煎剂, 由本院中药制剂室提供; 苯那普利原药由北京诺华制药公司惠赠, 用时以蒸馏水配置成0.3333mg/ml的液体。CaN和羟脯氨酸试剂盒均购自南京建成生物工程研究所。

3. 观测指标

(1) 血压: 采用中南大学湘雅医学院产大鼠尾动脉血压仪测量, 大鼠安静状态下, 在Med-

Lab 5.0视窗中出现的第一个波为收缩压,最大的波为舒张压。

- (2) 心肌重量与体重比 ($LW \cdot BW^{-1}$) 测定:大鼠脱臼处死后,迅速打开胸腔,取出心脏,沿房室间沟剪去心房,再沿室间隔剪去右心室,剩下左心室(包括室间隔),称重后计算出 $LW \cdot BW^{-1}$ 。
- (3) 心肌组织中CaN活性测定:组织匀浆后按试剂盒说明测定, CaN 活性表示每小时每毫克蛋白的CaN分解底物产生 $1\mu\text{mol/L}$ 无机磷酸的量为一个活性单位,以 $\mu\text{molpi/mgprot/hour}$ 表示。
- (4) 心肌组织中胶原含量测定:采用测量胶原中羟脯氨酸含量推算胶原含量的方法,按照试剂盒说明操作。胶原含量=羟脯氨酸 $\times 7.46^{[2]}$ 。
- (5) 心肌微结构观察:按常规方法固定、脱水、包埋、切片。

4. 统计方法数据用 $\pm S$ 表示,采用完全随机设计的方差分析,数据间的比较用Dunnett检验。以SPSS 11.0软件进行统计。

二. 结果

1. 杞菊合剂、苯那普利和蒸馏水分别喂养腹主动脉缩窄高血压大鼠3,6,9,12周后对血压的影响 (见表 1)

表 1. 杞菊合剂、苯那普利对血压的影响

组别	例数	收缩压 (kPa)	舒张压 (kPa)
术后 3 周	30	20.35 $\pm$ 0.96	11.53 $\pm$ 0.84
术后 6 周			
杞菊合剂组	10	17.67 $\pm$ 0.90*	10.73 $\pm$ 0.66*
苯那普利组	10	14.33 $\pm$ 0.85* Δ	8.60 $\pm$ 0.73* Δ
空白对照组	10	21.6 $\pm$ 1.18	12.27 $\pm$ 1.26
术后 9 周			
杞菊合剂组	9	19.48 $\pm$ 1.41*	11.19 $\pm$ 1.04*
苯那普利组	9	18.51 $\pm$ 1.44*	10.81 $\pm$ 0.93*
空白对照组	8	24.00 $\pm$ 1.92	12.83 $\pm$ 0.59
术后 12 周			
杞菊合剂组	8	19.53 $\pm$ 0.94*	12.19 $\pm$ 0.63*
苯那普利组	9	17.50 $\pm$ 0.54* Δ	9.75 $\pm$ 0.71* Δ
空白对照组	8	24.00 $\pm$ 0.87	13.80 $\pm$ 0.72

与空白对照组比较, *表示 $p<0.05$, 与苯那普利组比较, Δ 表示 $p<0.05$

术后3周, 腹主动脉缩窄大鼠血压升高, 随机分组喂养于6,9,12周测量血压显示杞菊合剂、苯那普利均有降压作用, 但苯那普利的降压作用优于杞菊合剂, $p<0.05$ 。于6周后, 杞菊合剂组、苯那普利组分别发现1例为雌性而豫剔除; 空白对照组两例分别于术后54天和61天死亡, 尸检提示心衰(心腔扩大, 有胸水和腹水); 杞菊合剂组9周后意外死亡一例。

2. 杞菊合剂、苯那普利和蒸馏水分别喂养压力负荷性高血压大鼠12周后对心肌肥厚、心肌中胶原含量以及CaN活性的测定(见表 2)

表 2. 杞菊合剂、苯那普利对心肌肥厚、心肌中胶原含量以及CaN活性的影响

组别	例数	LW BW ⁻¹ ($\times 10^{-3}$)	胶原含量 ($\mu\text{g}/\text{mgprot}$)	CaN活性 ($\mu\text{molpi}/\text{mgprot}/\text{hour}$)
杞菊合剂组	8	$2.88 \pm 0.37^*$	$1.48 \pm 0.29^*$	$0.094 \pm 0.036^{*\Delta}$
苯那普利组	9	$2.48 \pm 0.53^{*\Delta}$	$1.45 \pm 0.35^*$	$0.32 \pm 0.046^*$
空白对照组	8	3.90 ± 0.37	2.68 ± 0.47	0.39 ± 0.19

与空白对照组比较, *表示 $p<0.05$, 杞菊合剂组与苯那普利组比较, Δ 表示 $p<0.05$

压力负荷性高血压大鼠12周后, 左室重量与体重比明显升高, 杞菊合剂、苯那普利均可减少左室重量, 防治左室肥厚; 与杞菊合剂相比, 苯那普利的防治左室肥厚作用更强, $p<0.05$; 杞菊合剂、苯那普利可以减少心肌中胶原的含量, 两者作用无明显差别; 杞菊合剂、苯那普利都可降低压力负荷性高血压大鼠心肌中CaN活性, 但杞菊合剂组中活性更低。

3. 心肌光学纤维镜下的变化 见附图(1)(2)(3)

三. 讨论

高血压是LVH重要和常见的原因, 血压升高使左室的压力负荷增加, 压力负荷不仅使心肌细胞肥大, 全时伴有神经内分泌系统的激活使心肌细胞肥大以及间质胶原增加。细胞内 Ca^{2+} 浓度升高是心肌肥大信号转导和发生发展的中心环节, 近来发现Ang II或去甲肾上腺素引起胞浆内 Ca^{2+} 离子增多, 是通过激活CaN介导的^[1], CaN使胞浆内的激活的T细胞核因子(NF-AT3)去磷酸化, 后者能够进入核内, 作用于转录因子(如锌指转录因子GATA4, 心肌细胞内的特殊转录因子), 活化多种心肌肥厚的相关基因, 并诱导心肌细胞增殖相关的原癌基因, 如c-fos、c-myc、c-jun等的表达, 使心肌向胚胎化方向发展, 心肌细胞蛋白

合成增加,细胞体积增大,最终导致心肌肥厚^[4]。

本研究结果提示,杞菊合剂可以防治压力负荷性高血压大鼠心肌肥厚,减轻心肌重量,减少心肌中胶原的增生,其作用的机制可能是降低血压,减少机械刺激和降低心肌中CaN的活性,从而减弱CaN介导的通路以防治心肌肥厚。从单味药看来,杞菊合剂中野菊花、丹皮、杜仲、天麻等药物有降压作用^[5],可能是本药降压的基础。其影响CaN的活性可能与免疫抑制药环孢菌素A(CsA)和藤霉素(KF506)类似。因为杞菊合剂的基础方六味地黄汤现代实验药理学研究表明其对免疫功能具有明显的调节作用^[6]。

血管紧张素转换酶抑制剂是目前临床常用的防治心肌肥厚的药物。苯那普利对心肌重量、胶原的增生和CaN的活性有良好影响,其作用的机制可能与其降低血压以及影响血管Ang II生成有关。后者生成减少后,使得第二信使活动降低,故钙与CaN的 β 亚基结合亦少,CaN活性降低,从而CaN介导心肌肥厚通路的作用随之减低^[7]。

从本实验结果中看出,杞菊合剂对降低CaN的活性作用优于苯那普利,但防治心肌肥厚的作用不及苯那普利,其原因可能是心肌肥厚的影响因素是多样的,尤其是杞菊合剂降压作用不如苯那普利强,故防治机械刺激不如苯那普利。合用杞菊合剂和苯那普利结果如何,以及杞菊合剂作用的靶点问题,均有待于进一步的研究。

参考文献

1. Franz HM, Reingard K. Left ventricular hypertrophy:a pressure independent cardiovascular risk factor[J]. J Cardiovasc Phar-macol,1993;22(suppl 1)s7-s13
2. 饶曼人,刘宛兵,刘培庆.前胡丙素对高血压大鼠血管肥厚、细胞内钙、胶原及NO的影响. 药理学学报. 2001;36(3):165-169
3. Sacchetto R, , Damiani E. Clues to calcineurin function in mammalian fast-twitch muscle. J Muscle Res Cell Motil 2001;22(6):545-59
4. 祝光礼,陈铁龙. 高血压左室肥厚的机制与中医药防治进展. 浙江中西医结合杂志, 2003; 13(1): 65-67
5. 梅全喜.现代中药药理学手册.北京: 中国中医药出版社, 1998 : 90-91, 312-313, 119, 561-562
6. 杨胜、王永祥、吕晓东等. 六味地黄汤活性部位3A的免疫调节作用研究. 中草药. 2001. 32(4) 326-328
7. Suzuki E, Nishimatsu H. Angiotensin II induces myocyte enhancer factor 2- and calcineurin/nuclear factor of activated T cell-dependent transcriptional activation in vascular myocytes. Circ Res 2002; May 17;90(9):1004-11

Poster

맥파전달속도의 한의학적 임상 의의

오공약침의 안전성에 대한 임상적 고찰

중풍환자의 불면증에 피내침의 유효성 및 적응증 평가

산화적 스트레스에 대한 Caesalpinia 추출물의 항산화효과

청혈단의 임상적인 부작용에 대한 연구

중풍후 유발된 선소환자의 변증에 따른 임상보고

근경련 및 동통에 대한 작약감초탕의 임상적 유효성, 안전성
및 유용성 평가

급성 위장관 출혈에 기인한 경계령 뇌경색 환자 1례

血海穴 當歸藥鍼 注入이 Intraluminal Filament 挿入術에 依해
誘發된 白鼠의 局所 腦損傷에 미치는 影響

과립형 우황청심원이 정상인의 뇌혈류 및 과호흡으로 유발한
뇌혈류변화에 미치는 영향

Green Tea Consumption as Protective Factor of Lacunar
Infarction in Korean Women

The Effects of Hyeolbuchukeo-Tang on Human Brain
Neuronal Apoptosis

박영배

김성철

이상호

이선구

정우상

윤상필

정우상

손동혁

한상균

문상관

고성규

심문기

맥파전달속도의 한의학적 임상 의의

¹박영배, ²임재중

¹경희대학교 한의과대학 진단학교실, ²전북대학교 전자정보공학부

연구목적 : 맥파는 심장 박동에 의해 대동맥 내압이 변화함에 따라 압파가 동맥벽을 따라서 波狀으로 末梢에 傳播하는 것을 검출한 것으로, 맥상과 연계된 연구와 맥파의 한의학적 임상활용에 대한 연구 등이 이루어지고 있다. 이중에서 맥파전달속도는 맥파의 신축성과 확장성을 평가하는 지표이며 임상적으로 동맥경화를 평가하는데 활용되고 있다. 본 연구에서는 한의학적 치료법이 맥파전달속도에 영향을 주는 정도를 알아보기 위하여 약물과 침치료를 병행한 다음, 치료전후의 맥파전달속도를 비교 분석하였다.

연구방법 및 절차 : 경희의료원 동서협진 센터 성장호르몬-자율신경클리닉에서 약물요법과 침치료를 6주 받은 8명의 환자를 대상으로 하였다. 약물요법은 가미성향정기산을 사용하였고, 침치료는 대장승격을 주2회 실시하였으며 맥파전달속도 검사는 22-25℃되는 조용한 실내에서 피검자가 심적 부담을 갖지 않게 20분간 안정을 취한 다음, 仰臥位에서 맥파계(PP-1000, Hanbyul Meditech Co., Korea)를 이용하여 치료전후에 각각 측정하였다.

결론 : 대동맥에서는 맥파전달속도가 평균 16% 늦어졌고, 하지부와 상지부에서는 각각 16%와 10%로 빨라졌다. 따라서 한의학적 치료는 대동맥 신축성을 향상시키는 효과가 있는 것으로 생각되지만, 상지부와 하지부는 향후 심도있고 광범위한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

* * *

Clinical study of PWV in the view point of Oriental Medicine

¹Young-Bae Park, ²Jae-Joong Im

¹Dept. of Biofunctional Medicine and Diagnosis, College of Oriental Medicine, Kyung Hee University

²Division of Electronics & Information Engineering, Chonbuk National University

Objective : Pressure pulse is originated from the heart, and propagates through the arterial walls to the peripheral arteries as an internal pressure of the aorta changes with the shape of pulse wave. Pressure pulse has been studied for the application to the clinical use, which is related to the pulse diagnosis in the view point of oriental medicine. Among those, PWV(pulse wave velocity) has been used in clinic for the evaluation of arteriosclerosis by means of providing index for the evaluation of compliance and distensibility. Objective for the study was to find the effect of oriental medicine therapy on the PWV values before and after the drug and acupuncture therapy.

Methods : 8 patients, treated with drug therapy and acupuncture for the duration of 6 weeks at the Kyung-Hee Hospital growth hormone-autonomic nerve dysfunction clinic, were participated for the study. Gamisunghaengjunggisan(加味星香正氣散) was used for the drug therapy and the large intestine sedation acupunctures were applied twice a week. PWV diagnosis was performed using PWV measurement system(PP-1000, Hanbyul Meditech Co., Korea) in a quiet room at the temperature of 22-25°C. Twenty minutes were allowed for the patients at the supine position for relaxation before the data collection, and the PWV was measured before and after the treatments.

Conclusion : PWV was decreased 16% at the large artery(carotid-femoral), whereas increased 16% and 10% at the leg and arm, respectively. It was concluded that oriental medicine therapy showed an effectiveness for the improvement of compliance at the large artery. However, more diverse and detailed study should be performed for the PWV variations at the leg and arm.

* * *

오공약침의 안전성에 대한 임상적 고찰

김성철, 소기숙

원광대학교 부속 광주한방병원 침구과

1. 목적

최근들어 통증치료에 유의성있는 결과를 보여주어 널리 이용되고 있는 오공약침(scolopendrid aquacupuncture)의 임상적 안전성에 대한 검증된 바가 없기에 저자는 약침시술시 환자가 보이는 신체반응과 임상병리검사를 통하여 오공약침의 안전성을 입증하고자 이 논문을 보고하는 바이다.

2. 연구방법

통증치료를 목적으로 원광대학교 한방병원 침구과에 입원한 30명의 환자를 대상으로 하여 오공약침치료를 시행하면서 나타나는 환자들의 신체반응(부작용)과 치료전후의 임상병리검사의 차이를 비교분석하였다.

3. 결과 및 결론

- 1) 환자의 성별은 남 14명 여 16명으로 남녀의 성비는 약 1:1의 분포를 나타내었으며 평균 연령은 46.2세였다.
- 2) 환자의 증상별 분포는 단순요통만을 호소한 환자가 9명, 하지방사통을 동반한 요통 환자가 15명, 항강증 환자 2명, 슬통환자 1명이었다.
- 3) 오공약침을 시술한 총 30명의 환자의 혈액학적 검사(Hematologic test)는 치료전후에 주목할만한 차이를 보이지 않았다.
- 4) 총 30명의 환자중 간기능검사를 위한 AST, ALT, ALP 수치는 오히려 시술후에 감소하였으며 비정상수치를 보인 환자의 비율역시 3.3%에서 2.3%로 감소하였다.

- 5) 총 30명의 환자중 신기능검사를 위한 BUN, Cr 수치역시 시술후에 감소하였으며 비정상소견을 보인 환자의 수치도 2.5% 에서 2.0%로 감소하였다.
- 6) 총 30명의 환자의 전해질 수치는 치료전후에 다 정상소견을 보였다.
- 7) 소변검사시 Leukocyte, Protein, Glucose, Keton, Bilirubin, U-bilinogen은 치료전후 검사모두에서 검출되지 않았고 PH와 WBC(뇨침사검사)에서 비정상소견을 보이던 환자는 2차검사에서 정상수치를 나타내었다.
- 8) 약침후 나타날수 있는 신체반응(부작용)은 크게 전신통, 국소통, 발적, 가려움, 부종, 두통, 현훈, 피로 오심으로 나누었으며 다음과 같은 결과를 얻었는데 국소통은 대부분의 환자들이 호소하였고 단 1명의 환자에서 발적, 가려움이 나타났으나 이들 증상은 24시간이내 다 소실되었다. 그리고 기타 나머지 증상은 관찰되지 않았다

* * *

Clinical study on safety of Scolopendrid aquacupuncture

Sung-Chul Kim, Ki-Suk So

Department of Acupuncture & Moxibustion,
Wonkwang University Oriental Medical Hospital, Kwang-ju

1. Objectives

Recently scolopendrid aquacupuncture has been a good effect on pain control but it has not been known about clinical safety.

Therefore, In order to prove the clinical safety of scolopendrid aquacupuncture, We have observed the physical reaction(side effect) and clinical pathology test after scolopendrid aquacupuncture treatment.

2. Methods

We analyzed physical reaction(side effect)and clinical pathology test before and after Scolopendrid aquacupuncture treatment of 30 patients suffering from pain, who admitted department of Acupunture and Moxibustion, College of Oriental Medicine, Won-Kwang University Kwangju hospital .

3. Results & Conclusion

The results were summarized as follows.

- 1) The distribution of sex was 14 males, and 16 females, and the average of patients age was 46.2 years.

- 2) The distribution of symptom was lumbago, lumbago with radiating pain, nuchal pain and knee joint pain.
- 3) In the 30 patients treated with Scolopendrid aquacupuncture, hematologic test did not show remarkable change.
- 4) In the 30 patients treated with Scolopendrid aquacupuncture, Liver function test(AST, ALT, ALP) showed a slight decrease on the contrary, and abnormal rate showed a decrease of 1.0% (from 3.3% to 2.3%) compared with previous study too.
- 5) In the 30 patients treated with Scolopendrid aquacupuncture, Renal function test(BUN, Cr) and abnormal rate(from 2.5% to 2.0%) showed a slight decrease on the contrary.
- 6) In the 30 patients treated with Scolopendrid aquacupuncture, Electrolyte were normal range before & after treatment.
- 7) In the results of the Urine analysis of 30 patients, Leukocyte, Protein, Glucose, Keton, Bilirubin, U-bilinogen were not detected before and after Scolopendrid aquacupuncture treatment, and the rest almost made no difference.
- 8) In the Physical reactions, All of the patients complained pain of body partially, only one patient showed reddish and itch, but symptoms like those were entirely disappeared within 24 hours and Whole body pain, swelling, headache, dizziness, fatigue and nausea was not observed.

* * *

中風患者의 不眠症에 皮內針의 有效性 및 適應證 評價

이상호, 정우상, 문상관, 조기호, 김영석, 배형섭
경희대학교 한의과대학 2내과학교실

연구목적

不眠症은 환자가 주관적으로 느끼는 것으로 자신의 수면이 부적절하고 불충분하다고 호소하는 증상이다. 중풍은 급성기를 지난 회복기에 있어서 내과적이고 신경학적인 합병증의 관리가 매우 중요하다. 특히 뇌혈관장애에 수반되는 정신장애에서 초기증상에는 頭痛, 不眠, 眩暈, 健忘을 비롯하여 上氣感, 妄想, 幻覺, 性格變化 등이 많은 경우 수반된다. 특히 우리나라 한방병원에 입원한 중풍환자의 신경학적인 합병증 중 불면이 34.5%로 가장 많은 빈도를 차지한다고 보고 되었다. 이런 불면증은 중풍의 회복 경과를 저해하는 심각한 영향을 미친다. 이에 저자는 중풍이후 동반된 持續的인 不眠患者를 대상으로 皮內針을 이용한 치료군(Treatment Group)과 비교군(Control Group)으로 나누어 비교 연구를 시행하여 몇 가지 유의한 결과를 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

연구방법

컴퓨터단층촬영이나 뇌자기공명영상촬영 상 뇌경색 및 뇌출혈을 진단 받은 환자 중, 뇌경색이나 뇌출혈의 발병 이전에는 불면의 기왕력이 전혀 없었고 발병 이후 間歇的인 이 아닌 持續的인 不眠을 호소하는 환자를 대상으로 하는 환자를 선정하여 Insomnia Severity Index의 정도에 따라 난수표를 이용하여 제 3자에 의한 무작위 배정(Fixed simple randomization)에 의해 치료군과 비교군으로 나누었다. 치료군은 환자의 兩側, 神門(HT7) 內關(PC6)에 皮內針을 자입하였고, 비교군은 자입하지 않고 종이테이프를 이용하여 부착만 하였다. 평가방법은 皮內針 시술 전과 시술 1일 후, 및 2일 후 총 3회에 걸쳐 총 3일간에 걸쳐 Morning Questionnaire, Visual Analogue Scale, Insomnia Severity Index 및 Athens Insomnia Scale을 사용하였다.

연구결과 및 결론

피내침의 유효성 평가에서는 총수면시간(Total Sleep Time), 수면의 질(Sleep Quality), 깨어날 때의 상태(Condition upon Awakening), 집중력(Ability to Concentrate), insomnia severity index 및 Athens insomnia scale은 치료군이 비교군에 비해 처치 1일 후와 2일 후 모두 통계적으로 유의한 호전을 보였다. 또한, 잠자는데 까지 걸린 시간(Sleep Latency), 잠들기 쉬웠는가(Ease of falling asleep) 그리고 아침에 졸린가(Morning Sleepiness)의 평가는 치료군이 비교군에 비해 처치 1일 후 통계적 유의성 있게 호전되었고, 2일 후에는 양군간의 통계적 유의성은 보이지 않았다. 치료군 중에서 치료후 1,2일 모두 효과를 나타낸 군을 유효군으로 정하고 그 외를 무효군으로 했을 때 무효군이 유효군과 비교하여 통계적으로 유의하게 호소한 증상은 惡心口臭였으며 무효군이 유효군과 비교하여 유의한 경향성을 호소한 증상은 痰多痰盛, 噯氣吞酸이었다. 또한 유효군이 무효군과 비교하여 유의한 경향성을 호소한 증상은 心悸怔忡, 胸悶, 觸事易驚이었다. 이 결과를 통해 볼때 神門과 內關의 皮內針治療가 중풍 후 발생한 불면증에 의미있는 치료 효과를 가진다고 사료된다.

* * *

The Effect of Intradermal Acupuncture on The Patients with The Persistent Insomnia after Stroke

Woo-Sang Jung, Sang-Kwan Moon, Ki-Ho Cho,
Young-Suk Kim and Hyung-Sup Bae

Department of Cardiovascular & Neurologic Diseases (Stroke Center), College of Oriental Medicine,
Kyung Hee University, Seoul, Korea

Objective

Insomnia is the disorder of initiation or maintenance of sleep that results in daytime sleepiness and dysfunction, and arises from multiple psychological, physiological and environmental factors. A number of stroke patients suffer from insomnia classified as one of the sleep disorders associated with physical illness. In addition, insomnia may have profound deleterious effects on the natural course of stroke. We were to assess the effectiveness of Intradermal acupuncture on stroke induced insomnia.

Methods

We recruited hospitalized the persistent insomnia patients after stroke. then, the subjects

were allocated into Treatment group or Control group by randomization. Treatment group received intradermal acupuncture therapy at HT7(神門), PC6(內關), but In Control group, intradermal acupuncture were just attached to HT7(神門), PC6(內關) without insertion. Sleep Latency, Total Sleep Time, Sleep Quality, Condition on Awakening, Ability to Concentration, Ease of asleep, Morning Sleepiness, Insomnia severity index, and Athens insomnia index were checked at baseline, 1 day, and 2 day later, repeatedly. In 2nd analysis, we divided the treatment group into a responder and a non-responder group by their response to intradermal acupuncture.

Results

Total thirty two subjects were enrolled, but 2 of them were dropped out: One complained the pain from needle insertion, and the other underwent the change of his herbal medication. At baseline investigation with the residual 30 subjects, the control and the treatment group were assessed to have an equal comparability. In the treatment group, sleep latency, total sleeping time, number of wakening, sleep quality and ability to concentrate showed better improvement than in the control group. And responder had a tendency to have Deficiency of Heart Syndrome and Fear and Empty Sensation in the Chest Syndrome.

Conclusions

The result of this clinical study suggest that the intradermal acupuncture at HT7(神門), PC6(內關) is one of the effective treatments for the persistent insomnia after stroke

* * *

산화적 스트레스에 대한 *Caesalpinia* 추출물의 항산화효과

김조민, 유영민, 이선구

상지대 한의과대학 병리학교실

산화적 스트레스는 노화와 혈관성 뇌질환의 병인과 많은 관련이 있다. 그 중 제일 많이 알려진 것으로는 알츠하이머 환자의 뇌로 신경병리학적으로 산화적 스트레스의 마커로서 일치하고 있다. 산화적 스트레스 중 가장 중요한 원인으로는 ROS의 증가로 특히 세포내에서 생성된 일산화질소와 그 유도체가 많이 알려져 있다. *Caesalpinia sappan* L.은 한의학에서 진통제와 항염제로써 emmeniopathy, 염좌 및 경련을 치료하기 위해 사용해 왔던 것이다. 특히 당뇨병과 관련되거나 혈관이완에 관련된 병을 치료하는 약으로 널리 알려져 있다. 추출물의 경우 약리학적 효과로써 중추신경계의 진정작용, 면역계에서 항보체역할 및 혈관이완작용 있는 것으로 널리 연구되었다.

본 연구에서는 *Caesalpinia sappan* L.의 효과를 구명하기 위하여 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) 라디칼의 제거효과와 BSA와 PC12 세포에 과산화수소를 처리하여 보호효과를 연구하였다. 그 결과 DPPH 라디칼의 제거효과는 193 $\mu\text{g/ml}$ 이었고 과산화수소에 대한 BSA의 보호효과는 비타민 C보다 좋은 것으로 나타났다. 이와 마찬가지로 PC12 세포에 대한 보호효과도 비타민 C보다 좋은 것으로 나타났는데 그러한 다른 결과로써 DNA 분절에서 확실한 결과를 보여 주었다.

* * *

Antioxidant Effect of *Caesalpinia sappan* L.Extract on Oxidative stress

Jo-Min Kim, Yeong-Min Yoo, Seon-Goo Lee

Department of Oriental Pathology, College of Oriental Medicine, Sangji University, Wonju, Kangwon-Do,
220-702, South Korea

Oxidative stress is associated with many age-related and vascular brain diseases. One of the earliest changes in the AD brain and one consistently associated with AD neuropathology is the increased occurrence of markers of oxidative stress. Oxidative stress results from the generation of reactive oxygen species (ROS), as well as other free radicals such as nitric oxide and its derivatives, from cellular processes.

Caesalpinia sappan L.(SL) has been used in Oriental medicine as an analgesic and anti-inflammatory agent, to cure emmeniopathy, sprains, and convulsions. SL is well known to be used for a treatment medium of diabetic complications and to promote blood circulation in rat thoracic aorta. The extract of SL has also been reported to have some pharmacological activities such as sedative and depressing effects on the central nervous system, anticomplementary activity on the complement system, and vasorelaxation in rat aorta and human umbilical vein endothelial cells.

In this study, we demonstrated the antioxidant effect of the *Caesalpinia sappan* L. extract through the scavenging effect against 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) radical and the protective effect on protein damage and PC12 cells against hydrogen peroxide. Its IC₅₀ value of the scavenging effect against DPPH radical was 193 $\mu\text{g/ml}$. Protection of its extract against oxidative bovine serum albumin (BSA) damage induced by hydrogen peroxide was more effective than that of vitamin C. The protective effect on PC12 cell death by hydrogen peroxide was shown to be more potent than in vitamin C. DNA fragmentation analysis also supports this result.

* * *

청혈단(淸血丹)의 임상적인 부작용에 대한 연구

정우상, 조기호, 박성욱, 문상관, 김영석, 배형섭

경희대학교 한의과대학 2내과학교실

연구목적: 청혈단은 경희의료원 한방2내과에서 개발한 한방신약제제로서 실험적 연구에서 HMG-CoA reductase 및 pancreatic lipase를 효과적으로 억제함이 밝혀졌으며 atorvastatin과의 비교임상시험에서도 유의하게 콜레스테롤을 억제함이 보고되었다. 현재는 청혈단의 지질강하효과 및 항산화효과에 근거하여 뇌졸중 재발방지의 목적으로도 연구가 진행되어 널리 사용되고 있는 바, 청혈단을 투여받은 모든 환자를 대상으로 그 임상적 안전성을 평가하고자 하였다.

연구방법: 청혈단이 개발되어 경희의료원 한방병원에서 임상적으로 사용된 2001년 2월 8일부터 2002년 12월 31일까지 청혈단을 투여받은 환자 656례를 대상으로 의무기록을 검토하는 후향적 조사를 하였다. 일반항목의 측정은 청혈단을 투여받을 당시의 조사내용으로 하였으며, 기저질환에서 뇌졸중은 Brain Computed Tomography (CT) 또는 Magnetic Resonance Imaging (MRI)로써 확인하였다. 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 허혈성 심질환은 World Health Organization Diagnostic Criteria에 맞거나 또는 과거 다른 병원에서 진단받고 치료를 받은 기왕력이 있는 자로 하였다. 그 외 진단이 불명확한 것은 기타로 분류하였다. 아무리 사소하고 단순한 환자의 주관적인 느낌이라 하더라도 청혈단 복용기간 중 새롭게 나타난 증상이라면 청혈단과 관련없음이 명확한 경우가 아니라면 이를 모두 부작용 발현으로 평가하였으며 이러한 반응이 복용 몇 일만에 나타났는지도 함께 조사하였다. 또한 656례중 청혈단 복용기간동안 생화학 검사가 시행된 80례에서 Alanine transaminase (ALT), Aspartate transaminase (AST), Blood Urea Nitrogen (BUN) 및 Creatinine (Cr)의 정상범위 이상으로의 상승이 있었는지를 조사하여 간독성 또는 신독성 발현여부를 확인하였다.

연구결과 및 결론: 임상적으로 나타난 부작용으로는 소화장애가 가장 많았는데 (8례, 전체 부작용 발현례의 61.5%), 짧게는 복용 후 10일 후에, 길게는 103일 후에 발현되어 평균 40일 복용 후 소화장애가 나타난 것으로 관찰되었다. 기타 불면, 두통 등의 신경학적 증상이 각각 1례 있었으나 특별한 원인을 찾을 수 없었고 약을 바꾼 후 곧 소실된 것으로 보아 청혈단과의 관련성이 의심되었다. 청혈단 복용 중 생화학 검사 (ALT, AST, BUN, Cr)가 이루어진 경우는 80례였는데, 이 중 청혈단으로 인해 정상범위이상으로 상승한 경우는 1례도 없었다. 검사가 시행된 80례의 환자들은 평균 129.3 ± 121.9 일 간 청혈단을 복용하였으며 생화학 검사의 재측정은 평균 3.3 ± 3.4 개월 복용 후 이루어졌다. 전체적으로 보았을 때, 임상적인 부작용을 호소한 경우는 13례로 전체 투여환자 656례 중 2.0%에 불과하여 기존의 약물 안전성에 대한 연구와 비교할 때 매우 낮은 수치를 보였으며 생화학 검사상 간독성 및 신독성이 발현되지 않아 청혈단의 임상적 안전성은 매우 우수하다고 보고하는 바이다.

* * *

Clinical Assessment on the Safety of *Chunghyul-dan* (*Qingwie-dan*)

Woo-Sang Jung, Ki-Ho Cho, Seong-Uk Park, Sang-Kwan Moon,
Young-Suk Kim and Hyung-Sup Bae

Department of Cardiovascular & Neurologic Diseases (Stroke Center), College of Oriental Medicine,
Kyung Hee University, Seoul, Korea

Purpose: *Chunghyul-dan* has been widely used in the Department of Cardiovascular & Neurologic Diseases, Kyung Hee Oriental Medical Center to prevent stroke by lowering serum cholesterol level. Previous experimental and clinical studies revealed that *Chunghyul-dan* had therapeutic effects on hyperlipidemia by inhibiting HMG-CoA reductase and pancreatic lipase. It was also reported that *Chunghyul-dan* showed anti-oxidation effect by scavenging free radicals and inhibiting nitric oxide synthesis. Therefore, We were to examine the safety of *Chunghyul-dan* on the total subjects who had been treated with *Chunghyul-dan*.

Methods: We performed a retrospective study by reviewing the medical records of who had been administrated with *Chunghyul-dan* from February 8, 2001 to December 31, 2002, in Kyung Hee Oriental Medical Center. The subjects' general characteristics (gender, age, medical history, and present illness), recorded adverse effects, and the results of laboratory findings were obtained and analyzed to assess the clinical safety of *Chunghyul-dan*.

Results and conclusions: Six hundred fifty six subjects were treated with *Chunghyul-dan*. The Clinical adverse effects appeared in 13 subjects, and the major symptom was indigestion (8 subjects). The appearing frequency of adverse effects was very lower than that in other previous reports on the safety of a certain medication. On investigation of laboratory findings, we could not find any hepatic or renal toxicity. In conclusions, we suggest that our results will make a contribution towards confirming the safety of *Chunghyul-dan* by offering clinical evidence.

中風後 誘發된 善笑患者의 辨證에 따른 臨床報告

윤상필, 정우상, 박성욱, 문상관, 고창남, 조기호, 이경섭, 김영석, 배형섭
경희대학교 한의과대학 2내과학 교실

연구목적: 善笑는 불수의적 이고, 자제하기 힘든, 자발적인 갑작스런 웃음을 의미하며, 중풍 후 2달 이내에 15-25% 발생한다. 이에 善笑에 대한 黃連解毒湯加味方의 효과를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

연구방법: 저자들은 陰陽虛實 진단기준을 사용하여 9명의 환자들을 辨證하였고 黃連解毒湯加味方의 辨證에 따른 효과를 알아보기 위하여 黃連解毒湯加味方을 辨證에 관계없이 2주간 투여하였다. Pathological laughter scale (PLS), Modified Barthel Index (MBI)를 사용하여 효과를 평가하였다.

연구결과 및 결론: 陽證, 實證으로 辨證된 환자들은 陽證, 實證으로 변증되지 않은 환자들 보다 PLS에서 현저한 효과를 보였지만, MBI에서는 효과를 보이지 않았다. 어떤 부작용도 관찰되지 않았다. 이에 黃連解毒湯加味方이 陽證, 實證으로 辨證된 善笑 환자에 효과적이며, 한방처방의 투여시 반드시 辨證를 고려해야할 것으로 사료된다.

* * *

Stroke patients with Pathological Laughter showed different responses according to patterns identification -Case Series-

Sang-Pil Yun, Woo-Sang Jung, Sung-Uk Park, Sang-Kwan Moon, Chang-Nam Ko,
Ki-Ho Cho, Kyung-Sup Lee, Young-Suk Kim and Hyung-Sup Bae

Department of Cardiovascular and Neurologic Diseases (Stroke Center), College of Oriental Medicine,
Kyung Hee University

Objectives

Pathological laughter (PL) is a sudden outburst of involuntary, uncontrollable, spontaneous, inappropriate laughter, and the prevalence was reported as 15-25% within 2 months after stroke. We were to examine the effect of on PL. *Hwangryunhaedog-tang Gamibang*(*Huanglianjiedu-tang Jiaweifang*, HTG)

Methods

We identified the patterns of 9 patients with PL by the diagnostic scoring systems for Yin and Yang, and Excess and Deficiency, and then prescribed HTG for 2 weeks to all of them irrespective of their patterns identification in order to determine whether HTG is effective to PL, and can cause the different results. The 1st response variable is Pathological Laughter Scale (PLS), and the 2nd response variable is Modified Barthel Index (MBI).

Results and Conclusions

Patients diagnosed as Yang and Excess patterns showed more significant improvement on PLS, but not on MBI than those who were not. Any adverse effects were not found in all patients. This study suggests that HTG could be useful for PL with Yang and Excess patterns, and that patterns identification should be considered in the case of prescribing herbal medication.

* * *

근경련 및 동통에 대한 작약감초탕의 임상적 유효성, 안전성 및 유용성 평가: 증례연구

정우상, 문상관, 박성욱, 고창남, 조기호
경희의료원 한방2내과

연구목적: 근육경련과 동통에 대한 작약감초탕의 임상적인 유효성, 안전성, 및 유용성을 평가하고자 증례를 수집 및 관찰하였다.

연구방법: 본 증례연구는 후향적 연구로서 2000년 3월 1일부터 2002년 12월 1일까지 경희의료원 한방2내과에서 작약감초탕을 투여받은 환자를 대상으로 차트기록을 분석하였다. 환자의 진단이 명확하지 않거나 작약감초탕의 투여경과가 불명료한 기록은 대상에서 제외하였다. 작약감초탕의 유효성은 visual analog system (VAS)을 근거로 5분류하였는데, 증상이 75%이상 호전된 경우를 supremely efficacious, 50-75% 호전된 경우를 more efficacious, 25-50% 호전된 경우를 efficacious, 25%미만 호전된 경우를 non-effective, 악화된 경우를 aggravating으로 평가하였다. 부작용은 임상적으로 나타난 증증도에 따라 3분류하였는데, 부작용이 없는 경우를 none, 경미한 부작용이 나타난 경우를 mild, 중등도이상의 부작용이 나타난 경우를 severe로 평가하였는데 중등도이상의 부작용이란 처방의 교체가 불가피했던 경우, 전해질 평형이 어긋난 경우 및 일주일에 2kg이상의 부종을 보인 경우로 하였다. 유용성은 유효성과 안전성 평가를 종합하여 판정하였는데 supremely useful은 supremely efficacious + none adverse effects인 경우로, more useful은 supremely efficacious + mild adverse effects, 또는 more efficacious + non adverse effects, 또는 efficacious and non adverse effects인 경우로, useful은 more efficacious + mild adverse effects, 또는 efficacious + mild adverse effects인 경우로, non-useful은 more than efficacious + severe adverse effects, 또는 non-effective + none

adverse effects인 경우로, detrimental은 non-effective + any adverse effects, 또는 aggravating regardless of adverse effects인 경우로 하였다.

연구결과 및 결론: 작약감초탕 치료를 받은 총례는 237례였으나 기록이 불분명한 156례를 제외한 81례가 분석에 포함되었다. 81례의 진단은 비복근경련이 29례, 경추증 28례, 시상통 13례, 수근관증후군 11례로 구성되었다. 각 질환별 작약감초탕 치료의 유효성 평가에서 efficacious 이상의 효과를 보인 경우가 비복근경련 86.2%, 경추증 60.7%, 시상통 45.5%, 및 수근관증후군 72.8%로 나타났다. 소화불량, 설사 또는 부종 등의 부작용이 총례의 11.1%에서 관찰되었으며 이 중 중등도 이상의 경우는 3.7%였다. 유효성과 안전성을 함께 고려한 유용성 평가에서는 useful 이상의 평가가 비복근경련 86.2%, 경추증 57.1%, 시상통 53.9%, 및 수근관증후군 72.8%로 평가되었다. 결론적으로 작약감초탕은 임상에서 근경련 또는 동통질환에 있어 특히 진경련작용이 우수한 매우 유용한 처방인 것으로 사료된다.

* * *

Clinical Assessment of Usefulness, Effectiveness and Safety of Jackyakamcho-tang (Shaoyaogancao-tang) on Muscle Spasm and Pain: A Case Series

Woo-Sang Jung, Sang-Kwan Moon, Seong-Uk Park, Chang-Nam Ko, Ki-Ho Cho
Department of Cardiovascular & Neurologic Diseases (Stroke Center), College of Oriental Medicine,
Kyung Hee University, Seoul, Korea.

Purpose: This case study was aimed to evaluate the clinical usefulness, effectiveness, and safety of Jackyakamcho-tang (JKT) on muscle spasm and pain.

Methods: This is a retrospective single case series. We reviewed the medical records of outward patients who had been treated with JKT in our hospital, from March 1, 2000 to December 1, 2002. We excluded the patients whose medical records were insufficient for confirming the diagnosis, or assessing the effect of JKT. The efficacy of JKT was estimated by 5 categories based on the improvement of visual analog system (VAS): 1) supremely efficacious (more than 75% of improvement on VAS), 2) more efficacious (from 50% to 70%), 3) efficacious (from 25% to 50%), 4) non-effective (under 25%), and 5) aggravating. The safety of JKT was estimated by 3 categories based on the severity of clinical adverse effects: 1) none, 2) mild adverse effects, and 3) severe adverse effects which resulted in medicine change, unbalance of serum electrolytes (sodium, potassium and chloride ion), or severe edema (weight gain over 2kg per a

week). The usefulness of JKT was estimated by 5 categories taking the efficacy and the safety into consideration: 1) supremely useful (supremely efficacious and none adverse effects, 2) more useful (supremely efficacious and mild adverse effects, more efficacious and non adverse effects, or efficacious and non adverse effects), 3) useful (more efficacious and mild adverse effects, or efficacious and mild adverse effects), 4) non-useful (more than efficacious and severe adverse effects, or non-effective and none adverse effects), and 5) detrimental (non-effective and any adverse effects, or aggravating regardless of adverse effects).

Results and conclusions: Two hundred thirty seven patients were treated with Jackyakamcho-tang (JKT), and among them, 81 patients were included into analysis. The others were excluded because of their insufficient medical records to confirm the diagnosis or assess the response. There were 29 patients with nocturnal leg cramps, 28 with cervical spondylosis, 13 with thalamic pain (central post-stroke pain), and 11 with carpal tunnel syndrome. More than efficacious was assessed as 86.2%, 60.7%, 45.5%, and 72.8% in nocturnal leg cramps, cervical spondylosis, thalamic pain, and carpal tunnel syndrome, respectively. Adverse effects (indigestion, diarrhea, or edema) were seen in 11.1% of the total patients, but severe cases were only 3.7%. Considering the effectiveness and the safety together, more than usefulness was assessed as 86.2%, 57.1%, 53.9%, and 72.8% in nocturnal leg cramps, spondylosis of cervical spine, thalamic pain, and carpal tunnel syndrome, respectively. In conclusion, we suggest that JKT is a useful herbal medicine having analgesic and anti-spasmodic effects.

* * *

급성 위장관 출혈에 기인한 경계령 뇌경색(Watershed infarction) 환자 1례

손동혁, 장인수

우석대학교 한의학과 내과학교실

연구배경 :

대뇌피질과 피질하부위는 대뇌동맥의 말단 분지 혈관에 의해 혈액공급을 받게되는데, 특히 대뇌엽의 경계부위는 혈행학적으로 취약한 조건에 노출될 경우 허혈성 손상을 받기가 쉽다. 대뇌피질경색은 대부분 혈전에 의한 폐색으로 발생하는 경우가 대부분이며, 본 증례의 경우처럼 급작스런 위장관 출혈이 발생한 직후 순환혈액량 감소에 기인한 경우는 드물다.

연구방법 :

본 증례는 발병전 1-2일 동안 흑색변을 2-3차례 보았고, 환자는 이러한 위장관출혈이 있는 후 좌반신마비가 발생하였다. 입원시 혈액검사상 Hemoglobin은 6.3g/dl 이었고, TCD(Transcranial doppler) 검사상 내경동맥 및 중대뇌동맥의 협착이 관찰되었으며, MRI(Magnetic resonance imaging)상 중심앞이랑(Precentral gyrus)부에 뇌경색병변이 관찰되었다.

연구결과 :

내경동맥 및 중대뇌동맥의 협착에 의해 편측의 순환저하를 가지는 상황에서 갑작스런 위장관출혈의 발생은 전체 순환혈액량 감소와 더불어 뇌혈류량 감소를 초래하였고, 이로 인해 뇌혈류 공급의 상대적인 취약지인 대뇌피질의 경계령(watershed) 부위에 허혈성 뇌경색을 초래하였다. 이와 같은 경우 기존의 혈전용해제의 투여는 병변을 악화시킬 수 있으며, 오히려 혈액공급 및 지혈의 방법이 적절히 사용되어야 한다.

연구결론 :

저자들은 갑작스런 실혈에 의해서 뇌경색이 발생한 환자에게 보혈지혈 효과의 한약투여와 수혈을 통해 현저한 회복을 보였으므로 이를 보고하는 바이다.

* * *

1 Case of Watershed Infarction due to Acute Gastrointestinal Bleeding

Dong-Hyuk Son, In-Soo Jang

Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Woosuk University

Background :

The brain cortical and subcortical parts are supplied with blood by the peripheral branch of cerebral artery, and particularly watershed portions of brain lobes are easy to be damaged by the deficit of blood circulation. It is known as most cortical infarctions occurred from thrombosis, but this case who is due to the decrease of circulating blood volume which results from acute gastrointestinal bleeding is very rare.

Methods :

This patient defecated 3 times with melena during 2 days before onset, and left hemiparesis occurred to the patient just after gastrointestinal bleeding. Hemoglobin level was 6.3g/dl, the internal carotid and middle cerebral artery narrowing was diagnosed from TCD(Transcranial doppler) examination, and the segmental infarction of precentral gyrus was shown in MRI(Magnetic resonance imaging).

Results :

Acute GI bleeding resulted in decrease of brain supply volume as well as total volume of circulating blood under such condition as unbalance of blood circulation of brain due to the narrowing of internal and middle cerebral artery, and it made the patient have ischemic infarction of watershed portions which were weak relatively in blood supply. In this case, because classical thrombolytic treatment may be harmful, blood supply and styptic treatment should be used adaptively opportunistically.

Conclusion :

Treatments of transfusion and herbal medicine which had complementary and styptic effect had a good effect on watershed infarction patient due to acute loss of blood. So we report this case.

* * *

血海穴 當歸藥鍼 注入型 Intraluminal Filament 挿入術에 依해 誘發된 白鼠의 局所 腦損傷에 미치는 影響

한 상 군

동신대학교 한의과대학 침구학교실

白鼠의 頸動脈에 Intraluminal Filament 挿入한 후, 모의시술(Sham)군, Ischemia 유발(Control)군, Ischemia 유발+당귀1(0.01g/kg) 약침(AGK1)군, Ischemia 유발+당귀2(0.02g/kg) 약침(AGK2)군, Ischemia 유발+당귀3 (0.1g/kg) 약침(AGK3)군, Ischemia 유발+당귀4(0.5g/kg) 약침(AGK4)군 으로 나누어 1회/1 H(오전 10시)로 3주간 血海穴(SP10)에 當歸 藥鍼을 施術하여 Hippocampal CA1 부위에 Cresyl violet 염색, AchE, ChAT, NGF 발현 정도를 관찰한 결과 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. Hippocampal CA1 부위의 Cresyl violet 염색을 통한 신경세포 손상방어 효과를 관찰한 결과, Sham군, AGK1군, AGK3군, AGK4군들이 Control군에 대해 통계적으로 유의성 있게 증가하였다.
2. Hippocampal CA1 부위의 AchE 발현정도를 관찰한 결과, Control군에 비해 모든 군들이 증가하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다
3. Hippocampal CA1 부위의 ChAT 발현정도를 관찰한 결과, Sham군, NGK1군, AGK4군들이 Control군에 대해 통계적으로 유의성 있게 증가하였다.
4. Hippocampal CA1 부위의 NGF 발현정도를 관찰한 결과, AGK4군이 Control군에 대해 통계적으로 유의성 있게 증가하였다.

* * *

Effects of herbal acupuncture on focal brain ischemic injury induced by Intraluminal Filament insertion in the rats

Sang-Gyun Han

Department of Acupuncture and Moxibustion, College of Oriental Medicine, Dong-Shin University

Angelica gigas Nakai(AGK) has been used for early stage of stroke as herbal medication. This study was planned to investigate effects of AGK on the focal ischemic injury by intraluminal filament insertion in the rats. The focal ischemia was induced by intraluminal filament insertion into middle cerebral artery. AGK herbal acupuncture into Hyolhae(Xiehai:SP10) was carried out during 3 weeks after focal ischemic injury. AGK herbal acupuncture showed neuroprotective agents in Cresyl violet, Acetylcholinesterase (AChE), Choline acetyltransferase(ChAT) and Nerve growth factor(NGF)-stain.

The density of neurons in the hippocampal CA1 was the most increased in Sham group and AGK1(0.01g/kg), AGK3(0.1g/kg), AGK4(0.5g/kg) herbal acupuncture groups compared with control group. The density of AChE in the hippocampal CA1 had a tendency to increase in all the groups when they were compared with control group, but not significant. The density of ChAT in the hippocampal CA1 was significantly increased in Sham group and AGK1, AGK4 herbal acupuncture groups compared with control group. The density of NGF in the hippocampal CA1 was significantly increased AGK4 herbal acupuncture group compared with control group.

These results suggest that AGK herbal acupuncture could be used for controlling stroke in early stage as herbal medication.

Key words : stroke, herbal acupuncture, Angelica gigas Nakai, Hyolhae(Xiehai:SP10), Cresyl violet, AChE, ChAT, NGF

* * *

과립형 우황청심원이 정상인의 뇌혈류 및 과호흡으로 유발한 뇌혈류변화에 미치는 영향

문상관, 정우상, 김영석, 고창남, 조기호, 배형섭
경희대학교 한의과대학 2내과학교실

연구목적: 우황청심원은 중풍, 고혈압, 동맥경화증 등 순환기계질환에 대하여 한방병의원에서 상용되는 중요한 약제이다. 그러나 약제의 재형이 환제로서 복용상에 다소 어려움이 있으므로 지금까지 몇가지 제형의 변화가 시도되어 왔다. 최근 복용의 편리를 위하여 경희의료원에서 새로운 재형으로 과립형 우황청심원이 제조되었다. 본 연구에서는 경두개도플러를 이용하여 과립형 우황청심원이 정상인의 뇌혈류 및 과호흡으로 유발된 뇌혈관반응도에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

연구방법: 연구대상은 순환기계질환의 기왕력이 없는 건강한 성인 지원자 10명(평균연령 25.9 ± 0.7 세)으로 하였다. 이들에게 과립형 우황청심원 1포 용해액을 구강 투여하였으며, 투여전과 투여후 20분, 40분, 60분에 각각 경두개도플러를 이용하여 평균혈류속도(Vm), 혈관박동성지수(PI), 과호흡유발 뇌혈관반응도지수(HVI)를 측정 기록하였다. 또한 동일한 대상에 대하여 우황청심원 투여일과 다른 날에 약물을 복용하지 않은 상태로 다시 한번 동일한 방법으로 측정 기록을 시행하였다.

연구결과 및 결론: 과립형 우황청심원을 투여한 후 HVI는 투여전 0.27 ± 0.06 에서 투여후 20분에 0.35 ± 0.09 로 유의한 증가를 나타내었으며($P < 0.05$), PI는 투여전 0.76 ± 0.08 에서 투여후 60분에 0.71 ± 0.06 로 유의한 감소를 나타내었다($P < 0.05$). 또한 평균혈류속도(Vm)은 투여전 64.8 ± 9.5 cm/sec에서 투여후 60분에 66.0 ± 13.5 cm/sec로 다소 증가하였으나 유의성은 없었다. 약물투여없이 동일한 대상에서 시행한 측정에서 측정후 40분까지 HVI와 PI의 변화는 나타나지 않았으며 Vm도 감소되는 경향을 나타냈다. 그러

나 측정후 60분에는 측정 시작시와 비교하여 PI가 유의하게 감소되었으며($P<0.05$), HVI가 조금 증가되는 경향을 보였다. 결론적으로, 본 연구에서는 과립형 우황청심원이 과호흡으로 유발된 뇌혈관반응도에 유의한 영향을 주었으며 뇌혈관저항을 감소시킴을 알 수 있었는데 이와 같은 결과는 과립형 우황청심원이 뇌내 저항혈관을 확장시켜 뇌혈류를 증가시킴을 나타내는 소견이며 향후 우황청심원 환제와의 비교연구가 필요할 것으로 사료된다.

* * *

Effects of Uwhangchungsimwon(牛黃清心元) Granule on Cerebral Blood Flow and Hyperventilation-Induced Cerebrovascular Reactivity in Normal Humans

Sang-Kwan Moon, Woo-Sang Jung, Young-Suk Kim, Chang-Nam Ko,
Ki-Ho Cho, and Hyung-Sup Bae

Department of Cardiovascular & Neurologic Diseases (Stroke Center), College of Oriental Medicine,
Kyung Hee University, Seoul, Korea.

Purpose: Uwhangchungsimwon(UC) has been used in the treatment of a wide variety of conditions including stroke, hypertension, arteriosclerosis, etc., in Korean traditional medicine hospitals. Recently, UC-granule was developed in Kyung Hee Oriental medicine hospital for the purpose of easy usage. The aim of this study was to evaluate the effect of UC-granule on cerebral hemodynamics using transcranial Doppler ultrasound in normal human subjects.

Methods: Ten healthy subjects (mean age : 25.9 ± 0.7 years) were studied. Mean blood flow velocity (Vm), pulsatility index (PI), and hyperventilation index (HVI) in the middle cerebral artery were recorded before and 20, 40, 60 minutes after oral administration of single dose of UC-granule using transcranial Doppler ultrasonography. As a control, all the measurements were repeated in the same subjects without any administrations at corresponding time intervals on the other day.

Results and conclusions: UC-granule significantly increased HVI from 0.27 ± 0.06 at basal period to 0.35 ± 0.09 at 20 minutes after administration ($P<0.05$). It also significantly decreased PI from 0.76 ± 0.08 to 0.71 ± 0.06 at basal period and at 60 minutes after UC-granule administration, respectively ($P<0.05$). The increase in Vm was also observed after administration of UC-granule (64.8 ± 9.5 cm/sec at basal period, 66.0 ± 13.5 cm/sec at 60 minutes after administration of UC-granule), however it did not reach the statistical significance. In control study without any medication, there were no changes

in HVI and PI and a tendency of decrease in Vm was observed from beginning till 40 minutes after observation, while at 60 minute after observation there were a slight increase in HVI and a significant fall in PI compared with basal period ($P < 0.05$). In conclusions, this study demonstrated that UC-granule significantly influenced changes in hyperventilation-induced cerebrovascular reactivity and decreased the cerebrovascular resistance. This result suggest that UC-granule increase cerebral blood flow via dilation of cerebral resistant vessels.

* * *

Green Tea Consumption as Protective Factor of Lacunar Infarction in Korean Women

Seong-Gyu Ko

Dept. of Internal Medicine, Sangji University Oriental Hospital, Wonju, Korea

Abstract

Background and Purpose : Green tea is well recognized as a protective factor for cardiovascular disease. The relationship of green tea consumption with lacunar infarction still remain unclear. Our purpose was to evaluate green tea consumption as related factors for lacunar infarction in Korean women.

Methods: A hospital-based, incident case-control study, restricted to women, was conducted from April 1, 2001 to August 31, 2003 in Korea. Cases (n=233) of first incident lacunar infarction were enrolled and matched by age to stroke-free hospital controls (n=204). All subjects were interviewed, examined and had anthropometric measurements. Odds ratios (ORs) of lacunar infarction were driven in multivariate analysis after adjustment for demographic factors, diet factors, conventional vascular risk factors and atheogenic index.

Results : Compared with the non green tea consumer, the green tea consumption group had a protective effect of lacunar infarction when adjusted for age, and age plus diet factors (OR, 0.44; 95% CI, 0.19 to 0.99; OR, 0.27; 95% CI, 0.16 to 0.86 respectively), but lost their significance after adjustment for age, diet factors, vascular risk factors and full model included atherogenic index factors (OR, 0.33; 95% CI, 0.10 to 1.10; OR, 0.32; 95% CI, 0.08 to 1.19 respectively).

Conclusions : The green tea consumption reduced risk of lacunar infarction, but not after adjustment for age, diet factors, vascular risk factors and atherogenic index, but failed to find an independent relationship with lacunar infarction after adjustment by all risk factors. Green tea consumption seemed to have a protective effect for lacunar infarction. In the results of our study, these results still remain controversial, and then we need further and larger study to get at the root of real causal effect of both relationships.

The Effects of Hyeolbuchukeo-Tang on Human Brain Neuronal Apoptosis

¹Mun-Ki Shim, ²Chan-Yong Jun, ³Gwi-Seo Hwang, ¹Jong-Hyeong Park

¹Dept. of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Kyung-Won University,

²Kyung-won University Incheon Medical center*, Dept. of Preventive Medicine,

³College of Oriental Medicine, Kyung-Won University**

Introduction

In vivo models of cerebral hypoxia-ischemia have shown that neuronal death may occur via necrosis or apoptosis. Necrosis is, in general, a rapidly occurring form of cell death that has been attributed, in part, to alteration in ionic homeostasis. In contrast, apoptosis is a delayed form of cell death that occurs as the result of genetic program.

Excessive apoptosis can be lead to ischemic damage and neurodegenerative disease, whereas conditions such as cancer and autoimmune diseases can result from insufficient apoptosis.

The evidence for a role of apoptosis in the neurodegenerative diseases are Alzheimer's disease(AD), Parkinson's disease(PD) and amyotrophic lateral sclerosis(ALS), and in the more acute conditions of cerebral ischemia, traumatic brain injury(TBI), and spinal cord injury(SCI).

Alzheimer's disease(AD) is characterized by massive amounts of neuronal death accompanied by extracellular deposition of amyloid- β protein(A β), which is generated by aberrant processing of the amyloid precursor protein(APP), amyloid precursor binding protein(APBP).

Research in apoptosis has established a central role for caspases. Caspases contribute to the genesis of apoptosis by: (a) activation of caspases and other death promoting agents, (b) destruction of cytoskeletal elements, and (c) inactivation of anti-apoptotic proteins.

Objective

Hyeolbuchukeo-Tang(HCE) has been used in oriental medicine as a therapeutic agent for cardiovascular disease. But inhibitive effect of apoptosis inducing stroke is not known. This study was designed to evaluate both preventive and therapeutic effect of stroke by HCE.

Method

We observed the inhibitive effect of HCE against caspases(-1,-3,-9) APP(amyloid precursor protein) and APBP(amyloid precursor binding protein) were measured in the HS683 Cell-line, were injected to both control group and 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ sample group of HCE.

Results

HCE suppressed intrinsic pathway of caspases gene(-1,-3,-9) expression, APP and APBP in HS683 Cell-line.

Conclusion

HCE has inhibitive effect against apoptosis and suggest that can prevent stroke and neurodegenerative disease.

Key word : Apoptosis, APP, APBP, Caspase-1,-3,-9, HCE