

천마 Extracts가 백서의 국소적 관상순환기능에 미치는 영향

김은지 · 지근억 · 강영희
한림대학교 자연과학대학 식품영양학과

Effects of *Gastrodia Rhizoma* Extracts on Global Coronary Circulation in Rats

Eun-Ji Kim, Geun-Eog Ji and Young-Hee Kang

Department of Food and Nutrition, College of Natural Sciences,
Hallym University, Chunchon, Korea

Abstract

Gastrodia (G) Rhizoma has been used clinically as an oriental herbal medicine with sedative, anticonvulsive, and depressor effects. The present study tested effects of *G. Rhizoma* extracts on the coronary circulation and myocardial oxygen consumption in perfused rat hearts. Sprague Dawley rats (SD) and spontaneously hypertensive rats (SHR) were employed as experimental animals and nonworking Langendorff heart perfusion technique introduced for heart experiments. *G. Rhizoma* extracts were prepared from grinding *G. Rhizoma* into powder, extracting in water and 50% ethanol for 4 or 16 hr and diluting with Krebs-Henseleit bicarbonate perfusion buffer to be 70%. Hearts were perfused with bicarbonate buffer oxygenated with 95% O₂: 5% CO₂ at constant coronary perfusion pressure of 90 cmH₂O. The diluted extracts were infused into coronary arteries in a concentration of 1~5 μM for 7~8 min. While in SD water- or ethanol-extracts of *G. Rhizoma* extracted for 16 hr increased coronary perfusate flow (CPF) and decreased coronary vascular resistance (CVR), ethanol-extracts in SHR produced coronary vasoconstriction associated with enhanced CVR. *G. Rhizoma* extracts-induced increase in CPF reduced myocardial oxygen extraction, and thus myocardial oxygen consumption (MVO₂) remained at that observed prior to infusion of extracts. In SD and SHR 16 hr-water-extracts markedly altered coronary venous effluent pH and Pco₂ and evoked metabolic acidosis, which could be a coronary vasodilator mechanism decreasing CVR. In this study, the extracts decreasing CVR in SD and SHR did not augment the lactate production. Therefore, although the effects of the extracts on cardiac function and coronary circulation depended on solvents and duration for extraction, the 16hr-water-extracts, at least, exhibited coronary vasodilation in SD and SHR. Conversely, ethanol-extracts constricted coronary arteries in SHR. *G. Rhizoma* extracts-induced vasodilation might be due to the metabolic acidosis rather than due to the increased lactate production. The results indicate that *G. Rhizoma* extracts obtained from proper extracting procedures can be used as a safe and clinically applicable herbal medicine in the cardiovascular diseases such as coronary artery disease and hypertension for vasodilatory and antihypertensive actions.

Key words: *Gastrodia Rhizoma* extract, coronary circulation, myocardial oxygen consumption, depressor activity, rats

서 론

현재 세계적으로 심장 및 순환기 계통의 질환은 여러가지 환경적인 위험요인으로 일컬어지는 비만, 흡연, stress 및 식염 과잉섭취 등에 의해서 독립적으로, 혹은 다른 질병의 합병으로 인한 복합적인 형태로 유발되어 그 발병율이 급증하고 있는 추세이다. 그래서, 자연히

이러한 질환에 대한 예방이나 치료에 큰 관심이 모아지면서 이러한 질환들의 위험요인들을 제거하려는 노력이 커지고 있다. 특히 고혈압 등의 순환기 질환은 유전적인 소실에 의해서 초래되어질 수 있다고도 하지만, 비유전적인 요인들이 더 큰 영역을 차지한다고 한다⁽¹⁾. 그러나, 지금까지 확실하게 이러한 질환의 발병기전을 규명한 사실은 없다.

천마는 뽕나무버섯과 편리공생하는 난과식물에 속한 천마(*Gastrodia elata blume*)의 뿌리를 건조한 것으로써, 고혈압, 신경성 질환, 당뇨병 등의 심각한 성인병 뿐만 아니라 stress 해소, 피로회복 등의 증상에 대해 임상적

Corresponding author: Young-Hee Kang, Department of Food and Nutrition, Hallym University, Ockchon-dong, Chunchon, Kangwon-do 200-702, Korea

으로 복용하면 효능이 있는 것으로 알려져 있어 주로 한방에서 약재로 쓰이고 있다. 천마의 임상적 효능은 이미 본초문헌에 널리 기재 되어 한국과 중국 등의 동양권에서 천마의 약리적 효능에 대한 과학적인 연구활동이 이루어지고 있으나⁽²⁻⁴⁾, 아직까지 천마의 성분분석이나 특성, 정확한 약리적 효능에 대한 연구활동은 상당히 미비한 실정이다. 종전의 연구자료들에 의하면^(2,4,5) 천마에는 vanilly alcohol, vanillin, benzaldehydes, 배당체 glucosides 등의 성분들이 분리된다고 보고하였으나, 현재까지 천마의 어떤 성분들이 약리적 효능을 지니는지에 대한 정확한 분석은 이루어지지 못하고 있다.

본 연구는 민간요법으로 전하여지는 천마의 효능을 확인 하기 위하여 천마의 심장 및 관상동맥의 국소적 순환기능(global circulation)에 대한 약리적 작용을 규명하고, 더 나아가서 체내 전 순환기능(systemic circulation)에 대한 천마의 약리적 특성을 알고자 하였다. 본 연구는 천마의 성분을 물이나 50% ethanol로 4시간 또는 16시간 추출하여 이 extracts를 직접 sprague dawley(SD)와 spontaneously hypertensive(SHR) 실험쥐의 langendorff hearts의 관상동맥내로 7~8분간 주입시켜 천마의 관상 순환기능에서 관상 관류량(coronary perfusate flow, CPF)을 측정하여 관상 혈관저항(coronary vascular resistance, CVR)의 변화상태를 관찰하고, 심장근 자체의 기능을 조사하기 위하여 심장근의 산소소비량(myocardial oxygen consumption, MVO₂)을 측정하였다. 본 연구결과, 일부 천마 extracts는 SD와 SHR의 실험쥐에서 CVR을 저하시키지만 MVO₂에는 유의적인 변화를 초래하지 않았다. 그러므로, 고혈압 뿐만 아니라 동맥경화증, 뇌졸중과 같은 순환계 질환의 예방과 치료를 위해 한방에서 이용되는 천마의 임상적인 활용을 확인하게 되었다.

재료 및 방법

Heart isolation and perfusion

본 연구는 이미 오래동안 일반적인 심장실험 방법의 하나로 인정되어 널리 이용되고 있는 심장의 isolation과 perfusion 방법인⁽⁶⁻⁸⁾ *in vitro* 실험형식의 empty-beating nonworking langendorff heart perfusion 방법을 도입하였다. 이 perfusion은 *in vitro*에서 수행되기는 하지만 *in vivo* 조건에서 일어나는 모든 심장의 생리적 기능을 그대로 반영한다고 알려져 있기 때문에⁽⁶⁾, 본 연구의 수행결과로 나온 심장 및 관상 순환계의 모든 작용과 기능 변화는 천마에 의해 생체내에서 일어날 수 있는 현상으로 규정지을 수 있다. 게다가, 무엇보다도 인간의 심장에서 보여지는 관상동맥의 혈압/혈류량의 조절 자동능을 정상적인 관상동맥 내압의 범위내에서 실험쥐의 심장에서도 관찰할 수 있으며, 여러가지 관상순환 기능상에 있어서도 많은 유사점을 발견할 수 있다⁽⁶⁾. 뿐만 아니라, 심장의 관상순환은 심장의 전체 박출량의 4~5%를 공

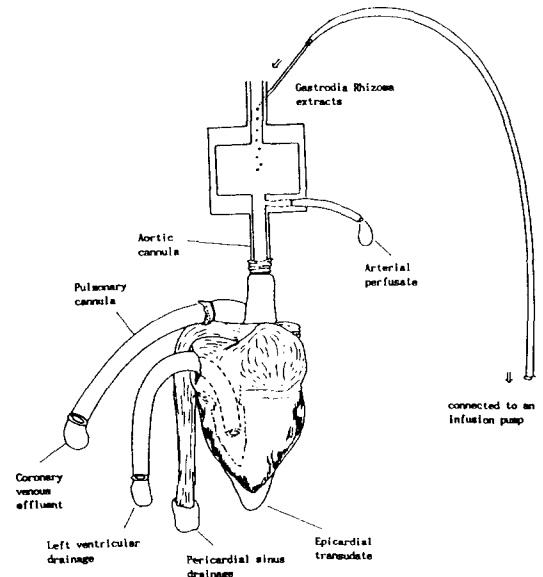


Fig. 1. Schematic diagram of nonworking Langendorff heart perfusion preparation with cannulated aorta and pulmonary artery

Arterial perfusate and coronary venous effluent sampling sites, and the infusion site of *Gastrodia Rhizoma* extracts are indicated

급받는 국소적 순환이지만, 이 실험결과로 나온 천마의 관상 순환기능에서의 작용효과는 전 순환계에 미치는 천마의 작용성을 유추할 수 있게 하여 천마의 순환계 계통의 임상적 활용여부를 판단하게 해준다.

크기가 작은 포유동물의 심장실험을 위한 langendorff heart perfusion 방법은 심장 자체를 몸체에서 분리하여 실험과정을 진행하므로 본 연구에서는 체내의 hormones이나 자율신경계에 의한 생리적 조절작용을 배제할 수 있었다. 또한, 관상내압이 일정한 범위내에서 유지되는 경우에 심장의 자동 수축능에 의해서 nonworking spontaneous beating이 적어도 60~90분간 지속되었다. 이 perfusion 방법은 관상내압을 일정하게 임의적으로 하나의 압력으로 setting을 시켰기 때문에 CPF를 측정하게 되면 CVR을 혈류역학적인 산술방식으로 구할 수 있다(resistance = pressure/flow)⁽⁹⁾. 그러므로, 이 실험방법은 연구에 이용된 천마 extracts를 직접 여러가지 농도로 심장의 관상동맥내로 부어하여 여러 1차적인 작용 기능을 알아낼 수 있다는 장점이 있어서 이 실험방법을 통하여 천마 extracts 그 자체의 심장 및 순환계에 미치는 영향을 규명하게 되었다.

본 연구의 심장실험은 SD와 SHR 실험쥐(200~350g)에서 동일한 perfusion 방법을 실시하였다. 각각의 실험 쥐를 ether를 사용하여 마취시킨후, 심장에 인위적인 stress를 주지 않고 대동맥을 cannulate 시켜 심장을 몸체에서 3분 이내에 떼내어 재빨리 noncirculating perfu-

sion 실험장치에 연결하였다(Fig. 1). 심장을 90 cmH₂O의 관상동맥내압(실험쥐에서 관상동맥 혈압/혈류량 조절 자동능의 범위내에 속한 평균내압)으로 고정시켜 놓고 cannulate된 대동맥을 통하여 관류하였다. 심장에 관류시킨 perfusate는 pH 7.4인 Krebs-Henseleit bicarbonate 용액으로써 37°C에서 95% O₂와 5% CO₂의 혼합 gas를 가지고 equilibrate 시켰다. 이 perfusate의 성분조성은 생리적인 혈액성분과 유사하며, 여기에 energy 원으로 기본적인 5.0 mM의 glucose에다가 2.0 mM pyruvate를 각각 첨가시켰는데, pyruvate는 심장의 기능수행에 있어서 심장근의 수축능의 증가와 같은 여러가지 좋은 효과를 준다고 알려져 있다^(6,10).

관류된 perfusate는 cannulate된 대동맥으로 들어가서 심장의 조직 사이에 분포되어 있는 관상동맥을 흘러 cannulate된 폐동맥으로 나오게 된다. 이때에 대동맥으로 들어간 perfusate(arterial perfusate)와 폐동맥으로 흘러 나온 perfusate(coronary venous effluent)의 관류량은 실험장치에 연결된 flow transducer로 측정하였다. 또한 심장근의 산소추출량과 MVO₂은 arterial perfusate와 venous effluent를 각각 anaerobic 상태에서 sampling 하여 각각의 산소분압(Po₂)을 Blood pH/Gas analyzer로 측정하여 산술적으로 다음과 같이 계산하였다. 각각 sample의 산소함량은 Fick 공식을 이용하여 Po₂와 37°C에서의 산소 용해도인 $2.82 \times 10^{-2} \mu\text{l} \cdot \text{ml}^{-1}$ 를 곱하여 구하였고, MVO₂는 전체 단위 분당 흘러 지나간 venous effluent의 양(CPF)에다가 심장이 단위 분당 소비한 산소함량을 곱한 것으로 계산하였다. 여기서 소비한 산소함량은 arterial perfusate의 산소함량과 venous effluent의 산소함량을 뺀 수치이다. 이것이 곧 산소추출량이다.

Coronary venous lactate 측정

혈장에 포함된 신진대사산물인 lactate 축적은 국소적으로 혈관을 확장시켜 혈압을 감소시키는 방향으로 작용한다. 그래서, 본 연구에서는 천마의 순환기능에 대한 작용기전을 규명하는 하나의 방법으로 coronary venous effluents의 lactate 생성을 조사하였다. 여기서 venous effluents에 들어있는 lactate는 간단하게 NAD/NADH의 흡광도를 측정하여 간접적으로 구한다^(11, 12). Lactate는 lactate dehydrogenase를 이용하여 enzymatic analysis 방법으로 337 nm의 파장에서 UV/VIS spectrophotometer로 구하였다.

연구단계 설정과 전반적인 실험과정

본 연구에서는 천마(20g)를 10배 volume에서 끓는 상태의 물이나 50% ethanol로 4시간 또는 16시간 동안 추출한 다음 여기서 나온 천마 extracts를 사용하였다. 천마 extracts는 심장실험 당일 perfusion에 사용될 perfusate에 70%로 희석시켜서 관상동맥내로 주입하였다. 정상적인 관상동맥 내압의 조건에서 이러한 ex-

tracts가 관상 순환기능에 어떠한 작용을 하는 지를 알아 보았다. 여기서, 과연 천마 extract가 정상적인 관상내압의 상태에서 혈압강화작용을 보이는가 그리고 심장근의 활동상태를 관정하는 MVO₂를 변화시키는가를 규명하게 되었다.

본 실험에서는 SD와 SHR의 실험쥐를 4가지의 천마 extract군에 따라서 4~6마리씩 사용하였다. 관상내압은 90 cmH₂O로 한 고정시킨 상태에서 perfusate로 심장을 관류시켰다. 심장을 실험장치에 연결시킨 다음 15~20분간의 postextraction stabilization 기간을 거친 후, CPF, CVR 등의 control data(CON)를 기록하였다. 또한, 심장근의 산소 추출비(myocardial oxygen extraction, EO₂)와 MVO₂, lactate의 함유량을 구하기 위해 arterial perfusate와 venous effluent를 sampling 하였다. 그리고 나서, 관상내압을 그대로 유지시키면서 각각의 희석된 천마 extracts를 cannulate된 대동맥을 통해서 관상혈관내로 7~8분 동안 1~5 μM의 농도로 주입시켰다. 이 주입기간의 마지막 시점에서 천마 extracts data(EXT)를 측정하였다. 이러한 조건하에서 천마 extracts가 심장 및 관상 순환기능에 어떠한 효과를 나타내는 지 비교하였다. 천마 extracts의 주입을 중지한 다음, 심장을 다시 정상적으로 10~15분간 관류시키면서 실험을 중지하기 바로 전에 각각의 두번째 CON를 측정하고 perfusate와 venous effluent를 각각 sampling 하였다. 그런 후에, 천마 extracts 주입을 위에서 언급된 것과 같이 반복하였다. 반복하여 천마 extracts 주입을 시도한 목적은 두번째 extracts 주입에 의한 심장 및 관상 순환기능의 반응정도가 첫번째 주입시 나타난 것과 유사한 지를 규명하기 위함이었다.

통계처리

본문에 서 표기된 각각의 data는 mean ± S.E.로 나타내었다. 물이나 ethanol로 추출한 각각의 천마 extracts를 langendoff hearts에 perfusate와 함께 관상동맥내로 주입시킨 후에 나타난 관상 순환기능과 MVO₂의 변화상태, 그리고 lactate release의 반응을 통계처리하여 그 유의성을 검증하였다. 주어진 한가지 천마 extracts에 의한 변화상태와 반응정도의 EXT data는 unpaired students t-test mode를 이용하여 천마 extracts를 주입하기 이전의 data인 CON data와 비교하였다⁽¹³⁾. 모든 data의 유의성의 검증은 p<0.05에서 이루어졌다.

결과 및 고찰

천마는 한방에서 두통과 같은 여러가지 임상적인 증상을 수반하는 고혈압이나 불면, 주의력 산만, 기억력 감퇴를 일으키는 신경쇠약의 신경성질환에 효능이 뛰어난다고 하여 이러한 질환을 가진 환자들에게 복용되어 왔다. 그러나, 아직까지는 천마의 체내에서의 작용기능이나 역학에 대한 과학적인 연구자료가 미비한 상태이다. 따라서, 본 연구에서는 고혈압의 민간요법으로 사용하고

Table 1. Effects of *Gastrodia Rhizoma* extracts on coronary flow and vascular resistance in perfused rat hearts

Extracts	n	CF ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$)		CVR ($\text{cmH}_2\text{O} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$)	
		CON	EXT	CON	EXT
SD					
4hr-H ₂ O	8	7.21 ± 0.25	7.59 ± 0.61	12.59 ± 0.44	11.78 ± 1.29
16hr-H ₂ O	11	7.47 ± 0.32	8.28 ± 0.49*	12.25 ± 0.48	10.53 ± 0.66*
4hr-EtOH	7	7.13 ± 0.28	7.19 ± 0.82	13.00 ± 0.92	13.19 ± 1.68
16hr-EtOH	9	6.99 ± 0.29	8.47 ± 0.67*	13.06 ± 0.58	11.29 ± 1.09*
SHR					
4hr-H ₂ O	8	7.17 ± 0.31	7.14 ± 0.37	12.45 ± 1.23	12.83 ± 0.62
16hr-H ₂ O	11	7.13 ± 0.29	8.34 ± 0.33*	12.92 ± 0.48	10.98 ± 0.47*
4hr-EtOH	6	7.07 ± 0.70	6.96 ± 0.79	13.36 ± 1.27	13.52 ± 1.74
16hr-EtOH	8	7.20 ± 0.26	6.34 ± 0.53*	12.56 ± 0.51	15.98 ± 1.66*

Data represents means ± S.E. Hemodynamic variables were collected before and during administration of *G. Rhizoma* extracts (see MATERIALS AND METHODS). The extracts were infused in a concentration of 1~5 μM for 7~8 min. CF, coronary perfusate flow; CVR, coronary vascular resistance; CON, control; EXT, extracts; SD, Sprague Dawley rats; SHR, spontaneously hypertensive rats.

*p<0.05 when compared with corresponding CON value.

있는 천마의 효능을 판단한다는 의미에서 좀 더 과학적이고 체계적인 연구방법을 통해서 고혈압 및 관상순환기 질환에 대한 천마의 생리적 또는 약리적 효능을 규명하고, 더 나아가서 천마의 고혈압에 대한 작용기전을 제시하고자 하였다.

천마 extracts의 관상혈관 확장작용과 혈압강화작용

본 연구에서는 CPF를 직접 측정하여 관상 혈관내압이 일정한 상태(90 cmH_2O)에서 CVR을 조사하였다. Table 1에서는 각각의 천마 extracts가 관상 순환기능의 CPF와 CVR에 어떠한 작용을 미치는 지에 대해서 그 결과를 요약하였다. 천마 extracts의 CPF와 CVR에 대한 작용은 천마를 물이나 ethanol로 얼마동안 추출하였는가에 따라 달랐다. 16시간 추출한 천마 extracts는 SD 실험쥐에서 CVR을 저하시키지만, 4시간 추출한 extracts의 CVR은 extracts 주입이전의 CVR과 비교하여 감소하지 않았다. 뿐만 아니라, 이 논문에는 그 결과를 수록하지 않았지만, 4일간 물에서 추출된 천마 extracts는 이것을 15% 정도까지 희석을 시켰다고 할지라도 오히려 CVR을 상승시켜 혈관수축작용(coronary vasoconstriction)을 초래하였다. 한편, 천마 extracts의 관상 순환기능에 대한 작용은 SHR 실험쥐에서 천마 추출용매로서 물을 사용하는가 아니면 ethanol을 사용하는가에 따라 달리 나타났다. 똑같이 16시간 추출되었다 할지라도 물에서 이루어진 extracts는 CPF를 상승시키지만 ethanol-extracts는 CPF를 감소시켜 CVR의 증가를 초래하였다. 여기서 한 가지 짚어두어야 할 것은 SD와 SHR 실험쥐의 관상동맥내로 주입된 천마 extracts의 농도이다. Table 1에 수록된 data는 SD 실험쥐의 심장에는 각각의 천마 extracts를 3~5 μM 로 주입시키고 SHR 실험쥐의 심장에는 3 μM 이하로 주입시킨 결과로 얻어진 것이다. SHR 실험쥐의 경우에는 관상동맥내로 3 μM 보다 높은 농도의

천마 extracts를 주입하면 일률적으로 CPF의 상당한 감소를 유발시키기 때문에 각각의 extracts 주입농도를 낮추게 되었다. 이와같이, 선천성 고혈압의 소질을 지닌 실험쥐의 경우에는 천마 extracts의 추출과정에 사용된 용매나 주입농도에 따라 기대와는 달리 역작용 현상이 초래되었으며 그 반응정도가 상당히 민감하였다.

한편, 종전의 한 연구자료에서 천마의 한 성분이라고 보고된 vanillin은 실험쥐에서 amygdala에 의한 발작상태에 대해서 anticonvulsive activity를 가진다고 발표되었다⁶⁾. 그래서 Fig. 2는 천마의 한 성분이라고 알려진 vanillin이 관상 순환기능에 어떤 영향을 미치는 지를 조사하여 나온 결과를 요약하였다. Fischer 실험쥐를 사용한 본 연구에서, 정제된 vanillin 그 자체는 관상 순환기능에 별다른 변화를 보이지 않았다. 다시말해서, vanillin에 의해 얻어진 CPF와 CVR은 vanillin을 주입하지 않은 상태에서 측정된 그것들과 유의적인 차이가 없었다. 단지 주어진 vanillin의 한 농도에서 심장 및 관상 순환기능은 사용된 심장에 따라 다르게 대응하였다. 그러므로, 물이나 50% ethanol에 16시간 추출한 일부 천마 extracts의 약리적 관상혈관 확장작용은 vanillin 성분이 관상 순환기능에 작용한 결과가 아니라는 것을 말해준다. 결국, vanillin을 약리적인 농도까지 관상혈관내로 주입하였다 할지라도 유의적인 혈압강화작용의 효과는 나타나지 않았다. 이와같이, 천마의 성분분석에 대한 연구가 미비해서 혈압강화작용을 나타내는 성분이 무엇인지 본 연구결과를 통해서 단정지를 수는 없지만, 이것에 대한 연구활동이 좀 더 이루어져야 만이 천마의 성분 개개의 약리적인 효능을 시험할 수 있을 것이다.

천마 extracts의 심장근의 산소대사량에 대한 작용

MVO₂는 심장기능의 활동상태를 판단하는 지표가 되므로, 심장기능에 대한 천마 extracts의 작용을 조사하기

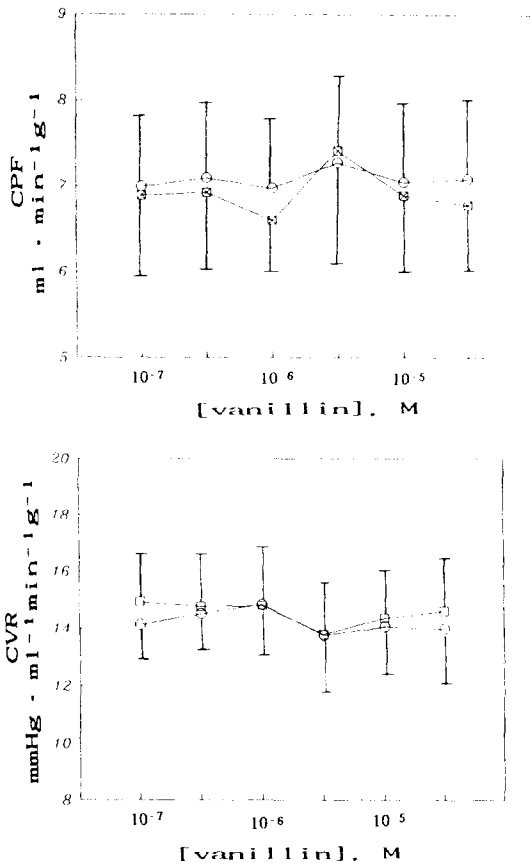


Fig. 2. Responses of vanillin to coronary perfusate flow (top panel) and coronary vascular resistance (bottom panel) in perfused Fischer rat hearts

Vanillin (0.1~50 μM) was infused for 7~8 min. [vanillin], vanillin concentrations; CPF, coronary perfusate flow; CVR, coronary vascular resistance; □, CON, without vanillin; □, VAN, with vanillin. Three hearts were perfused at each [vanillin], and CON and VAN data at a give [vanillin] were obtained from the same hearts. Data represents means ± S.E.

위하여 EO₂와 MVO₂를 측정하였다. Table 2는 천마 extracts가 EO₂와 MVO₂에 대해 어떠한 영향을 미치는 지를 나타낸 것이다. SD 실험쥐에서는 어떤 천마 extracts를 주입하여도 MVO₂를 유의적인 변화를 초래하지 않았다. Table 1에서 보여준 바와 같이, 16시간 물이나 ethanol로 추출되어진 extracts는 CPF를 유의적으로 상승시키지만, EO₂가 상대적으로 감소되어 MVO₂에는 변화를 보이지 않았다. SHR 실험쥐의 경우에는 16시간 ethanol로 추출된 extracts에서는 EO₂의 유의적인 증가에도 불구하고 상대적인 CPF의 감소가 커서 MVO₂가 감소하였다. 한편, SHR 실험쥐의 관상혈관은 SD 실험쥐의 경우에서 보다 arterial perfusate의 산소를 10~28% 정도 더 많이 추출하기 때문에 SHR 실험쥐의 MVO₂는 SD 실험쥐의

것보다 사실상 증가되었다.

심장의 CPF, EO₂ 및 MVO₂의 서로 상호간에는 직접적인 연관성이 성립한다고 보고되어 왔다^(14,15). 심장에 가해진 어떤 요인에 의해 나타난 MVO₂의 변화는 CPF나 EO₂의 변화에 의해서 초래된다. 본 연구에서 MVO₂에 변화를 일으키지 못한 천마 extracts의 작용기전은 2가지 관점에서 설명되어질 수 있다. 그 하나는 천마 extracts가 CPF를 증가시키기도 하고 감소시켜 심장근의 산소공급에 불균형을 초래하고, 이것을 해소하기 위하여 심장근의 내재적 작용으로 EO₂를 감소시키거나 증가시켜 MVO₂를 extracts 주입이전의 수준으로 유지시킨 경우이다. 그러나, EO₂의 증감이 심장기능에서 우선적인 작용인지 아니면 CPF의 증감이 우선적인 작용인지는 아직 규명된 사실은 없다. 다른 하나는 본 연구에서 천마 extracts가 EO₂를 변화시켜 그 결과로 산소공급의 불균형을 해소하기 위한 작용으로 CPF가 증가하거나 감소한 것으로 생각할 수 있다. Bardenheuer와 Schrader⁽¹⁴⁾는 산소수요와 공급의 불균형이 초래되면 강력한 혈관확장작용을 가지는 ATP의 분해산물인 adenosine이 생성되어 순환계의 혈류량을 국소적인 차원에서 조절한다고 보고하였다. 천마를 16시간 물이나 ethanol로 추출하여 그 extracts를 SD 실험쥐에 주입했음에도 불구하고 MVO₂가 일정한 수준으로 유지되는 것은 extracts에 의해 EO₂가 감소하고 그 결과 초래된 산소공급의 불균형을 해소하기 위하여 관상혈관내로 adenosine과 같은 혈관확장물질들을 유리시켜서 CPF가 증가한 것으로 제시되어질 수 있다.

Perfusate gases와 pH

Table 3은 관류된 perfusate와 coronary venous effluent의 pH와 Pco₂를 각각 측정하여 perfusate의 pH(7.40 ± 0.03)와 Pco₂(36 ± 1 mmHg)가 천마 extracts의 주입이전 또는 그 이후의 심장활동에 의해 변화된 venous effluents의 그것들과의 차이를 조사한 결과를 요약하였다. SD 실험쥐에서는 모든 천마 extracts가 extracts 주입이전보다 ΔpH와 ΔPco₂를 유의적으로 증가시키는 반면에, SHR 실험쥐에서는 16시간 물로 추출된 extracts만이 ΔpH와 ΔPco₂를 증가시켰다. 여기에서 한가지 주목할 만한 것은 SHR 실험쥐에서의 ΔpH와 ΔPco₂는 어떤 extracts가 주입되었던 상관없이 SD 실험쥐에서 보다 27~57% 정도 상승되어 있었다. 그러나 적어도 SD 실험쥐에서는 천마 extracts가 대사적인 acidosis를 나타낸다는 사실을 보여주고 있다. 천마의 수용성 extracts는 그 자체가 acidic(pH 4.5~6.0) 하지만 주입농도가 미량이고 희석과정에서 천마 extracts를 pH 7.4인 Krebs-Henseleit bicarbonate buffer로 희석시켰기 때문에, 천마 extracts를 사용한 본 실험과정에서 perfusate의 gases에 실험 조작에 의한 다른 어떠한 유의적인 변화를 초래하지 않았다.

천마 extracts에 의한 coronary venous lactate re-

Table 2. Effects of *Gastrodia Rhizoma* extracts on myocardial oxygen extraction and oxygen consumption in perfused rat hearts

Extracts	n	EO ₂		MVO ₂ (μM·min ⁻¹ g ⁻¹)	
		CON	EXT	CON	EXT
SD					
4hr-H ₂ O	8	0.545 ± 0.019	0.505 ± 0.022*	2.73 ± 0.18	2.60 ± 0.20
16hr-H ₂ O	11	0.566 ± 0.023	0.519 ± 0.025*	2.57 ± 0.09	2.52 ± 0.08
4hr-EtOH	7	0.488 ± 0.035	0.503 ± 0.052	2.40 ± 0.38	2.36 ± 0.43
16hr-EtOH	9	0.602 ± 0.019	0.531 ± 0.020*	2.85 ± 0.14	2.99 ± 0.19
SHR					
4hr-H ₂ O	8	0.666 ± 0.043	0.656 ± 0.039	2.94 ± 0.22	2.93 ± 0.18
16hr-H ₂ O	11	0.714 ± 0.026	0.610 ± 0.028*	3.00 ± 0.11	3.02 ± 0.12
4hr-EtOH	6	0.618 ± 0.048	0.624 ± 0.044	2.80 ± 0.10	2.72 ± 0.15
16hr-EtOH	8	0.665 ± 0.033	0.659 ± 0.036	3.14 ± 0.21	2.63 ± 0.27*

Data represents means ± S.E. Myocardial oxygen metabolic variables were collected before and during infusion of *G. Rhizoma* extracts. EO₂, myocardial oxygen extraction; MVO₂, myocardial oxygen consumption; CON, control; EXT, extracts; SD, Sprague Dawley rats; SHR, spontaneously hypertensive rats.

*p < 0.05 when compared with corresponding CON value.

Table 3. Perfusate gases and pH as influenced by *Gastrodia Rhizoma* extracts in perfused rat hearts

Extracts	n	ΔpH (units)		ΔPco ₂ (mmHg)	
		CON	EXT	CON	EXT
SD					
4hr-H ₂ O	8	0.056 ± 0.005	0.075 ± 0.007*	5.1 ± 0.1	7.3 ± 0.5*
16hr-H ₂ O	11	0.060 ± 0.005	0.084 ± 0.003*	7.0 ± 0.6	9.8 ± 0.5*
4hr-EtOH	7	0.061 ± 0.003	0.100 ± 0.012*	5.9 ± 0.5	9.9 ± 1.3*
16hr-EtOH	9	0.064 ± 0.002	0.099 ± 0.005*	6.8 ± 0.4	10.6 ± 0.6*
SHR					
4hr-H ₂ O	8	0.088 ± 0.007	0.089 ± 0.005	8.0 ± 0.9	8.5 ± 0.9
16hr-H ₂ O	11	0.085 ± 0.008	0.104 ± 0.005*	10.0 ± 0.6	11.6 ± 0.6*
4hr-EtOH	6	0.087 ± 0.006	0.092 ± 0.007	8.0 ± 0.7	9.3 ± 1.0
16hr-EtOH	8	0.081 ± 0.007	0.094 ± 0.007*	8.1 ± 0.7	9.8 ± 0.9*

Data represents means ± S.E. Perfusate gases and pH data were collected before and during administration of *G. Rhizoma* extracts. ΔpH, changes of pH (arterial perfusate pH minus coronary venous effluent pH); ΔPco₂, change of partial pressure of CO₂ (coronary venous effluent Pco₂ minus arterial perfusate Pco₂); CON, control; EXT, extracts; SD, Sprague Dawley rats; SHR, spontaneously hypertensive rats.

*p < 0.05 when compared with corresponding CON value.

lease

Lactate는 국소적 혈관확장작용을 유발시킨다고 알려져 있기 때문에⁽¹⁰⁾, 본 연구에서 CVR을 저하시킨 16시간 물이나 50% ethanol에서 추출된 천마 extracts를 SD나 SHR 실험쥐의 관상동맥대로 주입시킨 다음 extracts에 의한 lactate 생성을 측정하여 lactate의 혈관 순환기능에서의 역할을 조사하였다. Fig. 3은 천마 extracts의 주입으로 인한 venous effluent lactate 생성상태를 나타낸 것이다. 여기서 R_{Lac}는 venous lactate 농도([Lac])에 CPF를 곱하여 나온 값으로써, 단위 분당 심장활동에 의한 venous effluent에 생성된 lactate 함량이다. 여기서 사용된 천마 extracts는 CVR을 저하시키지만(Table 1), 생성된 lactate는 nmole 단위의 극소량이 검출되었으며 standard error가 커서 extracts에 의해 lactate 생성이 증가한다는 사실에 그 유의성을 나타내지 못하였다(p > 0.05). 게다가 50% ethanol에 추출된 extracts는 유의적

이지는 않지만 lactate 생성이 오히려 감소하였다. 그 반면에, SHR 실험쥐에서는 lactate 생성이 SD 실험쥐에서 보다 증가하였다. 이와같이, 천마 extracts에 의해서 보다는 사용된 동물 model에 따라 lactate 생성상태는 차이를 나타내었다.

혈관확장작용내지는 혈압강화작용에 대한 작용기전은 국소적인 혈관조절작용에 관여한다는 수소이온과 lactate의 생성에 주목한다면, 본 연구에서 일부 천마 extracts에 의한 CVR의 감소와 함께 수반된 혈관확장작용은 lactate의 생성이 증가한 사실에 기인하기 보다는 오히려 대사적인 acidosis에 의해 초래되었다고 볼 수 있다. 한편, 혈관내에는 endothelium-derived relaxing factor(EDRF)가 유리되어 혈관확장이나 혈관저항의 감소효과를 유발시킨다고 많은 연구논문에서 보고되었다^(16, 18). 또한 고혈압이나 혈관순환기 질환에서는 혈관순상에 의한 EDRF의 생성이 감소한다고 한다^(16, 17). 선천성 고혈압의

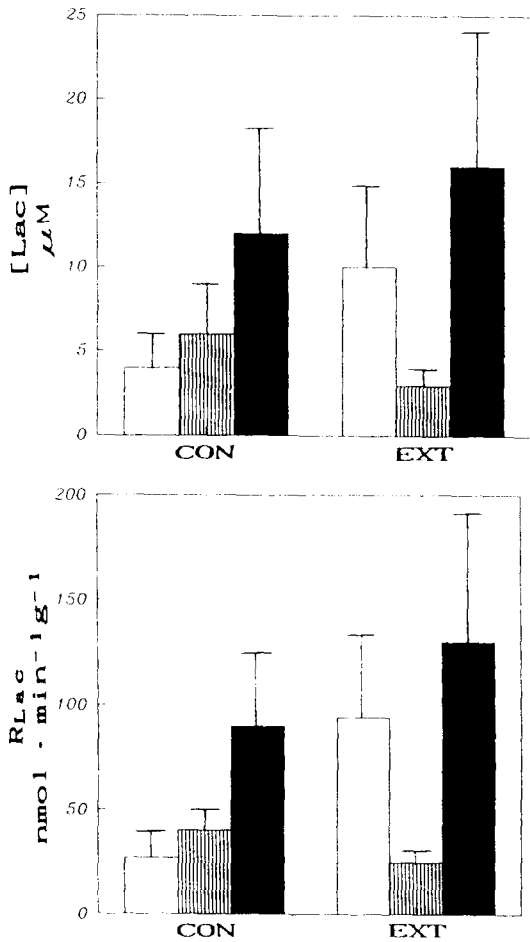


Fig. 3. Concentrations (top panel) and releases (bottom panel) of coronary venous lactate as influenced by *Gastrodia Rhizoma* extracts

Coronary venous effluent samples were collected before and during infusion of *G. Rhizoma* extracts (see MATERIALS AND METHODS). The extracts were infused in a concentration of 1~5 μM for 7~8 min. [Lac], concentration of coronary venous lactate; R_{Lac}, release of coronary venous lactate; CON, control; EXT, extracts; □, Sprague Dawley rat (SD) hearts with 16 hr-H₂O extracts (n=6); ▨, Sprague Dawley rat (SHR) hearts with 16 hr-EtOH extracts (n=6); ■, spontaneously hypertensive rat hearts with 16 hr-H₂O extracts (n=10). Data represents means± S.E.

소질을 가진 SHR 실험쥐에서 ethanol-extracts에 의한 CVR의 상승은 이러한 EDRF의 생성이 감소하든지 손상을 입어 오히려 혈관수축의 효과를 초래하였다는 가능성을 생각해 볼 수 있다.

요 약

본 연구는 고혈압을 비롯한 순환기 질환의 예방이나

치료의 목적을 위해 민간요법으로 전수되어 사용되고 있는 천마의 효능에 대한 사실성을 확인하고, 나아가서는 이러한 효능에 대한 천마의 작용기전을 유추하려고 하였다. 현재까지 천마 extracts에 대한 유효성분의 분석이 이루어져 있지 않기 때문에, 본 연구는 SD 실험쥐와 선천성 고혈압의 소질을 지닌 SHR 실험쥐를 이용하여 천마의 water-extracts나 ethanol-extracts의 심장 및 관상순환기능에 대한 약리적인 효능을 과학적이고 구체적인 실험방법을 통해서 조사하였다.

천마 extracts는 추출과정에 사용된 용매, 추출기간 및 실험쥐 model에 따라 관상 순환기능에 대한 작용효과가 상반된 현상으로 나타났다. 물이나 50% ethanol에 16시간 추출된 extracts는 사용된 농도에서 SD 실험쥐의 관상혈관저항을 저하시켜 혈관확장의 효과를 가져왔지만, SHR 실험쥐에서는 ethanol에 추출된 extracts가 오히려 관상혈관을 수축시키는 결과를 초래하였다. 또한 천마 extracts는 산소대사량에 대한 심장근의 기능에 별 다른 변화를 유발시키지 않았으며, 이것으로 천마 extracts는 사용된 농도에서 심장기능 그 자체에 유의적인 독성효과를 주지 않는다는 것을 말해준다. 본 연구결과는 천마의 water-extracts에 의해서 나타난 혈관확장작용이 일반적으로 국소적인 혈관확장에 관여한다는 lactate 생성의 증가에 기인하는 것보다는 오히려 extracts에 의한 대사적 acidosis 현상에 기인한다는 사실을 제시하고 있다.

본 연구에서 천마의 수용성 extracts가 혈관확장작용 또는 혈압강화작용을 나타낸다는 사실이 제시된 것은 심장이나 순환기 질환을 예방하고 치료하기 위한 천마의 임상적인 활용 측면에서 매우 중요한 성과이다. 그러나, 천마의 과학적인 성분분석과 이것을 토대로 해서 천마의 순환기능에 대한 약리적 효능을 나타내는 성분추출은 조사되어야 할 과제로 아직 남아 있다. 또한, 천마를 한방에서 약재로써 이용되는 반면에 천마를 식이로 이용하기 위해서 식이성 천마에 대한 효능을 연구해야 할 필요가 있다. 이러한 연구결과로써, 천마는 혈관순환기 질환의 예방이나 치료에 이용되는 생약으로써 활용될 뿐만 아니라 안전성을 가진 건강식품으로 개발되어 국민보건 향상에 이바지하리라 기대된다.

감사의 말

본 연구는 농촌진흥청 농업특성 연구과제 연구비 지원으로 수행되었다. 천마 추출 실험과정을 도와준 이세경 조교와 김인희 학생에게 감사한다.

본 연구의 결과 일부는 1993년 한국 식품과학회 50차 춘계 학술회의에서 발표되었다.

문 헌

1. Folkow, B.: Physiological aspects of primary hyper-

- tension. *Physiol. Rev.*, **62**, 347(1982)
2. Huang, J.H.: Comparison studies on pharmacological properties of injectio *gastrodia elata*, gastrodin-free fraction and gastrodin. *Chung-Kuo-I-Hsueh-Ko-Hsueh-Yuan-Hsueh-Pao*, **11**, 147(1989)
 3. Chang, I.M., Park, Y.C., Kim, J.H. and Han, K.D.: Anti-hypertensive activity of korean medicinal plants against okamoto-SHR (I). *Kor. J. Pharmacol.*, **12**, 55(1981)
 4. Huang, Z.L.: Recent developments in pharmacological study and clinical application of *gastrodia elata* in china. *Chung-Hsi-I-Chieh-Ho-Tsa-Chih*, **5**, 251(1985)
 5. Wu, H.Q., Xie, L., Jin, X.N., Ge, Q., Jin, H. and Liu, G.Q.: The effect of vanillin on the fully amygdala-kindled seizures in the rat. *Yao-Hsueh-Hsueh-Pao*, **24**, 482(1989)
 6. Bünge, R., Haddy, F.J., Quereng sser, A. and Gerlach, E.: An isolated guinea pig heart preparation *in vivo* like features. *Pflugers Arch.*, **353**, 317(1975)
 7. Kang, Y.H., Wei, H.M. and Merrill, G.F.: Role of adenosine in catecholamine-induced global coronary functional hyperemia in isolated guinea pig hearts. *J. Cardiovas. Pharmacol.*, **15**, 939(1991)
 8. Kang, Y.H., Wei, H.M., Fisher, H. and Merrill, G.F.: Histamine-induced changes in coronary circulation and myocardial oxygen consumption: influence of histamine receptor antagonists. *FASEB J.*, **1**, 483(1987)
 9. 김은지, 김은미, 강영희 : Guinea pig heart의 관상동맥 순환기능과 calcium release에 있어서 calfeine이 미치는 영향. *한국영양학회지*, **25**, 597(1992)
 10. Mallet, R.T., Hartman, D.A. and Bünge, R. : Glucose requirement for postsischemic recovery of perfused working heart. *Eur. J. Biochem.*, **188**, 481(1990)
 11. Bünge, R. and Soboll, S.: Cytosolic adenylates and adenosine release in perfused working heart: comparison of whole tissue with cytosolic non-aqueous fractionation analyses. *Eur. J. Biochem.*, **159**, 203(1986)
 12. Bünge, R. and Permanetter, B.: Parallel stimulation by Ca^{2+} of inotropism and pyruvate dehydrogenase in perfused heart. *Am. J. Physiol.*, **247**, C45(1984)
 13. Sokol, R.R. and Rohlf, F.J.: The principles and practice of statistics in biological research. In Biometry. Emerson, R., Kemmedy, P. and Parks, R.B. (ed), WH Freeman and Co., San Francisco, (1969).
 14. Bardenheuer, H. and Schrader, J.: Supply to demand ratio for oxygen determines formation of adenosine by the heart. *Am. J. Physiol.*, **250**, H173(1986)
 15. Knabb, R.M., Ely, S.W., Bacchus, A.N., Rubio, R. and Berne, R.M.: Consistent parallel relationships among myocardial oxygen consumption, coronary flow, and pericardial infusate adenosine concentration with various interventions and β -blockade in the dog. *Circ. Res.*, **53**, 33(1983)
 16. Braasch, W., Gudbjarnason, S., Puri, P.S., Ravens, K.G. and Bing, R.J.: Early changes in energy metabolism in the myocardium following acute coronary artery occlusion in anesthetized dogs. *Circ. Res.*, **23**, 429 (1968)
 17. Lockette, W., Otsuka, Y. and Carretero, O.: The loss of endothelium-dependent vascular relaxation in hypertension. *Hypertension*, **8**(Supp II), II-61(1986)
 18. Taylor, W.F. and Bishop, V.S.: A role for nitric oxide in acute thermoregulatory vasodilation. *Am. J. Physiol.*, **264**, H1355(1993)

(1993년 9월 10일 접수)