

天麻엑기스가 Spontaneously Hypertensive Rat 에서 血壓및 血漿 Catecholamine 함량의 變化에 미치는 影響

양재하* · 권용준** · 김미려*

ABSTRACT

Effect of Gastrodiae Rhizoma Extract on Blood Pressure and
Plasma Catecholamine Level in Unanaesthetized
Spontaneously Hypertensive Rats

Chae-Ha Yang, Yong-Zun Kwen and Mi-Ryeo Kim

Department of Pharmacology, Collage of Oriental Medicine, Kyungsan University

Department of Pharmacology College of Pharmacy, Catholic University of Taegu-Hyosung

The present study was carried out to investigate the effect of water extract and 70% ethanol extract from Gastrodiae Rhizoma on cardiovascular activities and plasma levels of catecholamines in unanaesthetized spontaneously hypertensive rats.

The depressor response in SHR was observed during three to six hour period after an oral administration of water extract from Gastrodiae Rhizoma(GR).

* 경산대학교 한의학부 약리학교실

** 대구효성가톨릭대학교 약학대학 약물학교실

※ 본 논문은 1995년 9월 22일 대한한의학회에 제출된 논문임.

There was a statistically significant correlation between the magnitude of the depressor response induced by an oral administration of water extract from GR and the initial control blood pressure level. The increase in blood pressure induced by norepinephrine was less in Wistar rat treated with GR water extract than those without GR extract. No significant change in heart rate was observed in SHR receiving either water extract or ethanol extract from GR.

Associated with the depressor response, there was a concomitant reduction in plasma levels of norepinephrine in SHR at 4 hour after an oral administration of water extract from GR. Plasma levels of norepinephrine and epinephrine were decreased slightly at 2 hour after an oral administration of ethanol extract from GR.

These results suggest that the depressor effect of water extract from GR may be due, in part, to a decreased sympathoadrenal activity.

I. 서론

天麻는 난초과(Orchidaceae)에 속하며 일본 각지, 중국, 대만 및 한국 경기도 일원과 강원도 홍천지방에 분포하고 있는 다년생초본인 천마(수자해초, *Gastrodia elata* Bl.)의 根^{1,2)}을 건조한 것으로 本經³⁾ 上品에 赤箭으로 收載되었으며 開寶本草에 처음으로 天麻가 수재된 이래 新修⁴⁾ 品彙精要⁵⁾ 蒙筌⁶⁾ 綱目⁷⁾ 求真⁸⁾ 등 古來의 本草文헌에 널리 기재되어있다. 천마의 성분으로는 담즙분비작용, 전간발작억제작용을 가지고 있는 vanillyl alcohol 및 vitamin A양 물질을 함유하고 있으며 고혈압증과 고지혈증에 천마만의 煎劑가 사용되고 있다. 진정, 진경약으로 두통, 현기증, 이명, Menier증후군, 고혈압에 의한 수족의 마비와 시력감퇴, 뇌일혈에 의한 반신불수, 언어장애등에 사용되고 전간, 소아의 경련, 관절 류마티스등의 동통에 사용된다.

근래에 보고된 천마에 관한 연구로는 천마엑기스는 mouse의 자발운동 및 pentobarbital에 의한 수면 시간을 연장시키는 진정 작용을 가지며 천마의 성분인 vanillyl alcohol은 amygdala에 전기자극을 가했을 때 발생하는 경련 및 간질발작 시간을 줄인다고 하였다.⁹⁾ 또 꼬리동맥을 통한 간접 혈압 측정 방법으로 천마ethanol엑기스가 SHR의 수축기혈압을 상승시킨다고 보고하였다.¹⁰⁾

고혈압을 동의학적으로 본다면 頭痛, 어지러움, 목부위의 뻣뻣함, 얼굴과 눈이 붉어짐 시력의 저하, 耳鳴, 口渴, 가슴이 답답하고 두근거림, 흉복부의 더부룩함, 便秘, 메스꺼움, 嘔吐, 失語, 호흡이 빨라짐, 不眠, 꿈이 많음, 화를 잘 냄, 팔다리의 마비 또는 경련, 頻尿 또는 夜間多尿 등의 증상이 있으며 이는 동의학의 관점에서 볼 때 「肝腎의 陰陽의 不衡失調」로 볼 수 있다. 이는 內經에서 고혈압에 해당하는 증상들의 대부분이 風의 내용으로 분류되어있어 그 병증의 발현이 肝의 기능과 관계가 깊다고 하

였지만, 후대의 많은 임상가들에 의해 위와 같은 내용으로 분류 요약되면서 그 병원을 '腎陰不足'으로 귀결시키고 있음을 보여주고 있다. '腎陰不足'은 물론 서양의학적인 관점에서 생리학적인 병리학적인 기전을 논하기에는 어려움이 있더라도, 대부분의 임상가들의 처방에 의하면 부신의 hormone에 관계된다고 볼 수 있는 약제와 신장에 혈류량을 늘리는 약제들로 볼 수 있는(치료에 의해 추정) 숙지황, 복령, 산수유, 백작약, 계지 등을 쓰고 있음을 알 수 있다. 특히 고혈압을 위의 내용들로 살펴볼 때, 과도한 긴장이나 피로에 의해 신장의 혈관이 좁아지면서 뇌, 심장, 근육 등에 과도한 혈액 유입으로 보고 신장의 혈액을 그러한 부위로 보내는 역할을 한의학에서는 간이 한다고 하는 개념에 입각해서 볼 때, 천마는 鎮肝, 息風의 효과가 탁월하여 신장이나 부신 기타 신체 하위에 혈액량이 충분히 머물게 하면서 신장의 여과기능은 물론, 부신의 hormone상태의 균형에 크게 이바지한다고 보여진다.¹¹⁾

서양의학적인 관점에서 볼 때 사람이나 동물에서 본태성 고혈압의 중요한 특징중의 하나는 efferent renal sympathetic nerve activity (ERSNA)가 증가한다는 것이다.¹²⁾ ERSNA는 신혈류량, 사구체 여과율, sodium과 물의 세뇨관 재흡수 및 renin분비량에 대한 용량 효과 반응을 가지고 있으며 이러한 요소들은 단독으로 혹은 협동적으로 작용하여 고혈압의 발전 및 유지에 기여한다.¹³⁾ ERSNA를 측정하는 지표로 혈중 norepinephrine을 이용하기도 하였는데 본태성 고혈압의 경우에는 증가되어 있다.¹⁴⁾ 신혈류량 조절의 중요한 역할을 하는 ERSN을

통합 조절하는 중추 신경계에 영향을 줄 수 있는 요소로는 유전, 고식염 섭취 및 스트레스 등이다.¹⁵⁾

이상의 보고를 종합하면 고혈압의 중요한 치료기전으로는 항진된 교감신경 활성도를 억제하여 신혈류량을 증가시킴으로써 충분한 sodium과 물을 배설시키는 것이라 생각된다. 이에 동의학적인 관점에서 본 천마의 약리작용을 검토하여 천마의 본태성 고혈압에 대한 약리작용 및 기전을 추구하고자 인체의 본태성고혈압과 혈류역학적으로 유사한 spontaneously hypertensive rat을 사용하여 천마엑기스가 혈압변화에 미치는 영향과 고혈압 발생기전에 중요한 역할을 하는 혈장 catecholamine농도에 미치는 영향을 알아보하고자 하였다.

II. 실험재료 및 방법

1. 실험동물

실험동물은 한국과학기술원 실험동물사육장으로부터 모체를 공급받아 형매교배하여 얻은 웅성의 쥐만을 사용하였다. 선천성고혈압쥐 (Spontaneously Hypertensive Rat: SHR)는 어미로부터 이유시킨 새끼를 충분한 물과 사료로 사육하여 생후 10주가 지나 혈압이 충분히 상승했을때 실험에 사용하였으며 이때 사용된 SHR의 몸무게는 180-250g이었다. 대조군은 정상혈압의 Wistar계 흰쥐(180-250g)를 사용하였다.

2. 실험방법

1) 천마엑기스의 조제

시료로 사용한 천마(Gastrodiae Rhizoma)는 강원도 홍천 산간지역에서 채취한 것을 시중 한약도매상에서 구입하였으며 충분히 건조하여 세절한 것을 7.5g 정량하여 10배량의 증류수를 가하고 직화상에서 냉각장치를 연결하여 2시간 동안 가열한 다음 얻은 추출액을 여과하고 감압하여 30ml로 농축하여 천마수침엑기스(25%)를 얻었다. 동량의 천마에 10배량의 70% ethanol을 가하고 직화 상에서 냉각 장치를 연결하여 2시간동안 가열한 후에 나온 추출액을 여과하고 감압하에서 ethanol을 제거한 후에 건조엑기스를 얻어 물에 녹여 총 부피를 30ml로 하여 천마 ethanol 엑기스(25%)를 얻었다.

2) 수술

무마취 상태에서 쥐를 실험하기 위하여 Chiueh¹⁶⁾등이 사용한 방법을 이용하여 다음과 같은 수술을 시행하였다. Rat를 체중 kg당 50mg 용량의 sodium pentobarbital(Entobar^R, 한림제약)을 복강내 주사하여 마취시키고 heparin용액(500IU/ml in saline, 중외제약)을 채운 polyethylene catheter(PE-50, Clay Adams)를 왼쪽 경동맥(left common carotid artery)및 오른쪽 쇄골하 정맥(right subclavian vein)에 1.5cm정도 삽입하고 피하를 통하여 목 뒤쪽으로 빼낸 다음, 가는 철사 용수철을 끼우고 3-way cock 및 1ml 주사기와 연결한 후에 cage 밖으로 빼내어서 무마취의 안정된 상태에서 실험을 하였다. 이때 catheter 및 수술기구

는 70% alcohol 소독한 후 수술에 사용하였으며 수술부위는 sulfadiazine가루로 도포하였다. Catheter내의 혈액응고를 방지할 목적으로 heparin용액(500IU/ml in saline)을 1일 2회 0.3ml씩 주입하였다. 모든 관찰은 catheter를 삽입한 후 24시간 또는 48시간이 경과한 뒤에 행하였다.

3) 약물투여

위의 방법으로 수술한 실험동물을 24시간 혹은 48시간이 경과한 다음 각 군마다 6-10마리씩 배정하여 다음과 같이 6군으로 나누었다.

가) SHR에 천마수침엑기스(25%)를 경구투여 (2.5g/kg)한 군(SHR-GR로 표시)

나) SHR에 천마ethanol엑기스(20%)를 경구투여(2.5g/kg)한 군(SHR-EGR 표시)

다) SHR에 생리식염수를 경구투여(10ml/kg)한 군(SHR-Saline으로 표시)

라) Wistar rat에 천마수침엑기스(25%)를 경구투여(2.5g/kg)한 군(WR-GR로 표시)

마) Wistar rat에 천마ethanol엑기스(25%)를 경구투여(2.5g/kg)한 군(WR-EGR로 표시)

바) Wistar rat에 생리 식염수를 경구투여 (10ml/kg)한 군(WR-Saline로 표시)

4) 혈압및 심박동수의 측정

수축기-이완기 혈압은 경동맥에 삽입한 catheter를 Statham pressure transducer(P23 ID)로 직접 연결하여 Grass polygraph(model 7E, Grass Instrument)로 기록하였으며 평균 동맥압도 별도의 channel로 수축기-이완기 혈압을 전기적으로 평균하여 동시에 기록하였다.

Pressure transducer의 위치는 쥐의 위치와 평행을 유지하였다. 심박동수는 동맥파를 이용하여 cardio-tachograph(7P44C)를 통해 다른 channel로 기록하였다. 혈압 및 심박동수의 측정을 하기 위하여 옴긴 쥐는 1시간동안 방치후 혈압 및 심박동수를 측정하고 30분후 천마엑기스를 경구 투여하였다. 실험 결과로 채택한 혈압 및 심박동수는 5분간 관찰하면서 30초마다 읽어준 10개의 값을 평균한 값을 사용하였다. Norepinephrine(20 μ g/ml in saline)으로 유발된 고혈압에 관한 천마수침엑기스의 영향에 관한 실험을 위하여 Wistar rat에 천마수침엑기스(2.5g/kg)를 투여한 뒤 3시간 후에 오른쪽 쇄골하 정맥에 삽입한 catheter를 통하여 norepinephrine(1 μ g/kg)을 주사한 다음 평균동맥압을 측정하였다.

5) 채혈 및 보관

혈액채취는 실험동물이 의식하지 못하도록 cage에 둔 채 catheter와 연결된 주사기를 통해 약불투여 30분전, 투여 2, 4, 7시간후에 행하였다. 채혈은 전체 혈액량에 영향을 미치지 못하도록 0.65ml씩 하였으며 혈액손실 및 응고방지 목적으로 heparin용액(500IU/ml in saline)을 천천히(20초간) 주입하였다. 혈액은 4 $^{\circ}$ C에서 3000rpm으로 15분간 원심분리한 후 용혈되지 않는 혈장을 사용하였으며 혈장 catecholamine 정량을 위해 -80 $^{\circ}$ C에 보관하였다.

6) 혈장Catecholamine의 정량 분석

Hjemdahl 변법¹⁷⁾에 따라 혈장중의 catecholamine을 4 $^{\circ}$ C에서 추출하였다. 혈장

0.1M HClO₄를 가하여 제단백하고 acid washed alumina에 흡착시킨다음 증류수로 수세하고 0.1M HClO₄에 용출시켜 용출액 20 μ l를 HPLC(High Performance Liquid Chromatograph; Waters Model U6K Injector, 510 pump)에 주입하여 norepinephrine(NE), epinephrine(EPI)의 함량을 측정하였다. HPLC에서 분리된 물질들은 DHBA(3,4-dihydroxybenzylamine hydrobromide; Aldrich Chem. Co.)를 내부표준 물질로 하여 peak높이를 정량(Data Module; Waters Model 745)하였다. Column은 C18 stainless steel column(5 μ , 150mm \times 4.6mm i.d, YoungIn Co.)을, 이동상으로는 phosphate buffer (pH 3.3; 0.136M sodium-1-octane sulfonate, 0.5% CH₃CN, 0.255M disodium EDTA 함유)를 0.8ml/min의 유속으로 흘려주었으며 검출기(Electrochemical detector; Waters Model 460; KCl reference electrode)에 가해진 전압은 +0.63V였다. 측정에 필요한 시약은 (-)-norepinephrine (sigma), (-)-epinephrine (sigma)등으로 특급품을 사용하였으며 증류수는 Milli-QTM Water system(Millipore)를 통과시킨 초순수를 사용하였다.

7) 통계처리

통계학적 유의성은 Student's T-test로써 검정하였다.

III. 실험결과

1. 혈압에 미치는 영향

1) 평균혈압에 미치는 영향

천마수침엑기스를 용량별로 혈압강하 효과에 대한 실험을 실시한 결과 투여 4시간후의 혈압 변화를 비교하면 2.5g/kg나 5.0g/kg을 투여하였을 때 가장 큰 혈압강하작용을 나타내었으며 1.2g/kg나 0.6g/kg을 투여하였을 때는 혈압강하의 크기가 감소하였다. 본 실험에서는 2.5g/kg를 실험에 사용하는 투여용량으로 정하였다(Fig. 1).

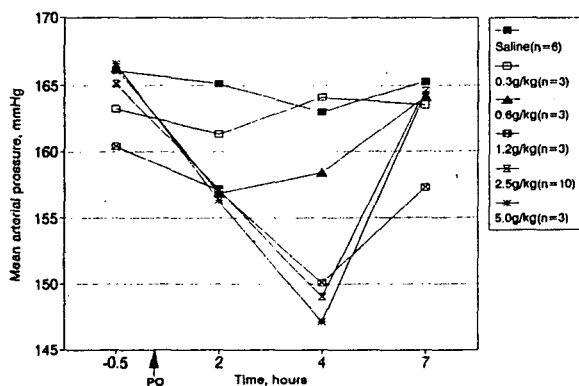


Fig. 1. Dose-dependent depressor response induced by water extract from *Gastrodia Rhizoma*(GR) in SHR. Values are expressed as mean±S.E.

SHR에 천마수침엑기스를 투여한 군에서는 투여전 안정상태의 혈압이 165.1±2.6mmHg였고 천마수침엑기스 투여 2시간후부터 약간 감소하기 시작하여 3, 4, 5시간후에는 각각 149.0±2.7, 149.0±1.4, 149.9±1.7mmHg로 투여전 안정상태에 비해 매우 유의한(p<0.001) 혈압강하를 보였다. 천마수침엑기스 투여 6시간후부터는 다시 증가하기 시작하여 7시간후에는 164.6±3.0mmHg로 투여전 안정상태의 혈압과 거의 비슷하게 회복되었다. SHR에 천마ethanol엑기스를 투여한 군에서는 투여전 안정상태의 혈압이 164.2±2.2mmHg였으며, 천마 ethanol엑기스 투여 2, 3, 4시간 후에 각각 155.8±2.9, 158.9±2.1mmHg로 약간 감소하였으며, 투여 7시간 후

에는 169.8±2.3mmHg로 투여 전보다 약간 상승하였다. 한편, 경구 투여시 발생할 수 있는 혈압 변화의 요인을 제거하기 위하여 SHR에 saline을 투여한 군에서는 투여전 안정상태의 혈압이 166.1±2.2mmHg였으며 saline투여후 3, 4, 5, 7시간후 각각 164.8±2.5, 163.0±2.5, 165.6±2.1, 165.3±1.7mmHg로 투여전 안정상태의 혈압과 거의 비슷하게 유지되었다. Wistar rat에 천마수침엑기스를 투여한 군에서는 투여전 안정상태의 혈압이 124.3±1.3mmHg로 SHR에 비해 현저히 낮음을 볼 수 있었으며 천마수침엑기스 투여 3, 4, 5, 7시간후 121.8±1.4, 122.0±1.3, 121.3±1.6, 124.1±2.2mmHg로 큰 변화가 없었다. Wistar rat에 천마 ethanol엑기스를 투여한 군에서는 투여전 안정상태의 혈압이 115.3±2.1mmHg였고 투여 3, 4, 7시간 후에는 각각 113.4±1.8, 114.4±1.3, 115.4 ±1.6 mmHg로 투여된 혈압과 거의 차이가 없었다. Wistar rat에 saline을 투여한 군에서도 투여전 안정상태의 혈압이 123.0±1.8mmHg였고, saline 투여 3, 4, 5, 7시간후 각각 122.2±1.5, 122.2±1.2, 124.7±1.7mmHg로 초기 투여전 안정상태 혈압이 계속적으로 유지되며 천마수침엑기스 투여군과도 거의 차이가 없었다(Fig. 2, Fig. 3).

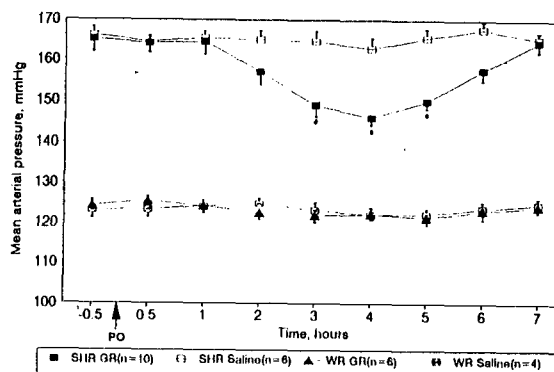


Fig 2. Depressor response induced by an oral administration of water extract from *Gastrodia Rhizoma*(GR) in SHR and Wistar rat(WR). Values are expressed as mean ±S.E.. Asterisks indicate a significant difference from the control value(*p<0.001).

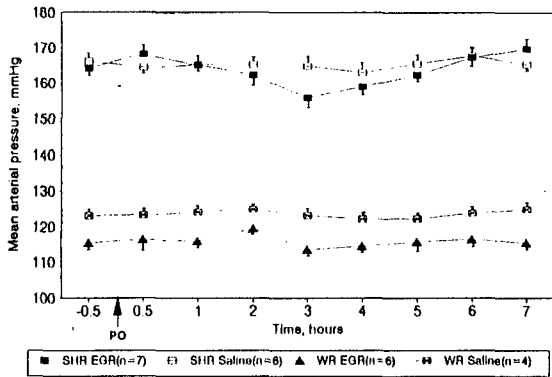


Fig. 3. Effect of an oral administration of ethanol extract from *Gastrodiae Rhizoma* (EGR) on mean arterial pressure in SHR and Wistar rat (WR). Values are expressed as mean \pm S.E.

SHR의 경우에 천마수침엑기스를 투여한 직후에는 SHR의 움직임이 많아지나 투여 1시간 후부터 전반적으로 조용해지고 이완상태를 나타내었다. 예비실험에서 혈압과 관련된 hormone 들을 정량하기 위하여 혈액을 0.65ml씩 취하였고 취한만큼 다시 heparin이 첨가된 saline으로 보충하였는데 채혈한후 혈압의 변화는 거의 없었다. 또한 경구투여행위가 혈장 catecholamine 농도에 변화를 주는지를 알기위하여 saline을 경구투여 2, 4, 7시간 후에 채혈하여 분석한 결과 투여전에 비하여 별 차이가 없었다.

2) SHR에서 투여전 안정상태의 평균혈압과 혈압강하크기와의 상관관계

SHR에 천마수침엑기스를 투여한 군에서 투여전 안정상태의 혈압에 비해 천마수침엑기스 투여 후 유의한 혈압강하가 있었는데 실험군인 SHR 10마리에 대한 천마수침엑기스의 혈압강하크기를 각각의 혈압강하정도의 최고치와 투여전 안정상태의 혈압으로 연관시켜 보면 상관계수(r)가 0.8837인 직선을 중심으로 분포함을 알 수 있었으며 투여전 안정상태의 혈압이 높을수록 매우 유의하게($p < 0.001$) 혈압이 강하되었다(Fig. 4).

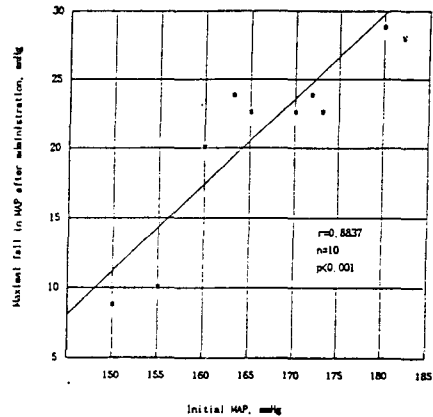


Fig. 4. Correlation between the initial control blood pressure level and the magnitude of depressor response induced by an oral administration of water extract from *Gastrodiae Rhizoma* in SHR. The heavy line shows the regression line calculated with data from 10 SHR studied.

3) Norepinephrine으로 유발된 고혈압에 미치는 영향

Wistar rat에 norepinephrine을 투여하여 유발된 고혈압에 천마수침엑기스가 미치는 영향에 관한 실험결과를 보면 천마수침엑기스(2.5g/kg)를 투여 3시간 후 norepinephrine을 정맥을 통하여 투여하였다. 혈압상승의 크기는 60.0 ± 2.9 mmHg로 norepinephrine만을 투여한 후의 혈압상승 크기인 66.8 ± 0.79 mmHg 보다 유의하게($p < 0.05$)작았다. (Table 1)

Table 1. Effect of an oral administration of water extract from *Gastrodiae Rhizoma*(GR) on norepinephrine-induced hypertension in 7 Wistar rats

Treatment	Amplitude of increased mean arterial pressure (mmHg)
Norepinephrine only	66.8 ± 0.79
Norepinephrine +GR	$60.0 \pm 2.90^*$

Mean arterial pressure was measured at 4 hour after an oral administration of water extract from *Gastrodiae Rhizoma*(GR, 2.5 g/kg) in Wistar rats receiving norepinephrine(1 μ g/kg) from an indwelling subclavian venous catheter. Values are expressed as mean \pm S.E.

* $P < 0.05$ compared to the value obtained after receiving norepinephrine only.

2. 심박동수에 미치는 영향

SHR에 천마수침엑기스를 투여한 군에서 투여전 안정상태의 심박동수는 364.7 ± 26.0 beats/min으로 천마수침엑기스 투여 30분후 389.4 ± 7.1 beats/min으로 다소 증가하였다가 천마수침엑기스 투여 4시간후 359.2 ± 5.2 beats/min으로 감소하였으나 천마수침엑기스 투여 7시간후 368.3 ± 6.0 beats/min로 투여전 안정상태로 다시 회복되었다. SHR에 천마 ethanol엑기스를 투여한 군에서는 투여전 안정상태의 심박동수는 367.5 ± 5.8 beats/min이었으며 투여 30분후 385.1 ± 6.4 beats/min으로 증가하였다. 그러나, 투여 2시간후에는 368.1 ± 5.7 beats/min으로 투여전의 심박동수와 비슷하게 회복되었고 투여 4시간 후에는 360.1 ± 4.5 beats/min으로 약간 감소하였다. SHR에 saline을 투여한 군에서 투여전 안정상태의 심박동수는 325.7 ± 4.8 beats/min였고 saline 투여 30분후 376.6 ± 5.8 beats/min로 약간 증가하였다가 다시 회복되어 7시간후까지 지속되었다. Wistar rat에 천마수침엑기스를 투여한 군에서 초기 안정상태의 심박동수는 337.2 ± 5.7 beats/min이었으며 투여 30분후 359.0 ± 6.8 beats/min로 증가하였으며 투여 4시간 후에는 336.0 ± 5.5 beats/min로 회복되었으며 투여 7시간까지 지속되었다. Wistar rat에 천마 ethanol엑기스를 투여한 군에서는 투여전 안정상태에서의 심박동수는 350.2 ± 5.5 beats/min이었으며 투여 30분 후에 371.2 ± 6.1 beats/min로 증가하였으며 점차로 투여전 심박동수는 회복되었다. Wistar rat에 saline을 투여한 군에서도 투여전 안정상태의 심박동수는 344.0 ± 3.2 beats/min였

고 saline투여 30분후 363.5 ± 4.0 beats/min로 약간 증가하였다가 다시 회복되는, 천마수침엑기스 투여시와 비슷한 결과가 나타났다.

(Fig. 5, Fig. 6)

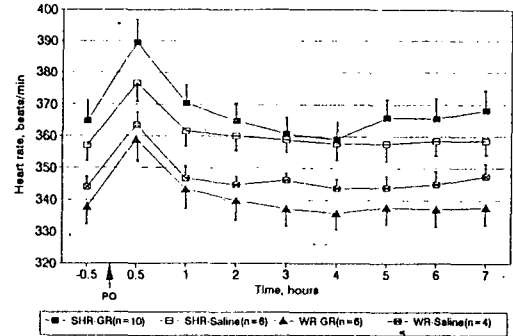


Fig 5. Effect of an oral administration of water extract from Gastrodiae Rhizoma (GR) on heart rate in SHR and Wistar rat (WR). Values are expressed as mean \pm S.E.

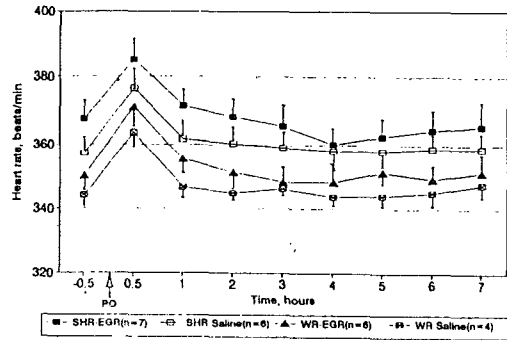


Fig 6. Effect of an oral administration of ethanol extract from Gastrodiae Rhizoma (EGR) on heart rate in SHR and Wistar rat (WR). Values are expressed as mean \pm S.E.

3. 혈장 norepinephrine 함량의 변화

SHR군에서는 천마수침엑기스 투여전 안정상태의 혈장 norepinephrine 함량은 819.8 ± 30.1 pg/ml였고 천마수침엑기스 투여 2, 4, 7시간후에 각각 743.2 ± 29.7 , 672.4 ± 27.6 , 783.5 ± 224.0 pg/ml로 투여전 안정상태에 비해 투여 4시간후의 norepinephrine 함량이 유의하게 ($p < 0.01$) 감소하였다. 또한, 천마 ethanol엑기스 투여전 안정상태의 혈장 norepinephrine 함량을 723.4 ± 40.8 pg/ml였고 투여 2, 4, 7시간 후에 각각 $693.3 \pm$

-양재하의 2인 : 天麻액기스가 Spontaneously Hypertensive Rat 에서 血壓및 血漿 Catecholamine 함량의 變化에 미치는 影響-

35.4, 672.4 ± 27.5 , 735.1 ± 29.6 pg/ml 으로 약간 감소하였다. Wistar rat군에서는 천마수침액기스 투여전 안정시의 혈장 norepinephrine함량이 557.7 ± 54.6 pg/ml이었으며 천마수침액기스 투여 4시간 후에 각각 578.0 ± 46.2 , 515.0 ± 31.9 , 550.3 ± 44.9 pg/ml로 천마수침액기스 투여후에 약간 감소하는 경향이 있었으나 유의성은 없었다. 또한, 천마 ethanol액기스 투여전 안정시의 혈장 epinephrine 함량을 511.4 ± 31.2 pg/ml이었으며 투여 4시간후 543.6 ± 30.5 pg/ml 약 간 증가하였으나 투여 7시간 후에는 506.3 ± 19.8 pg/ml로 회복하였다(Fig. 7, Fig. 8).

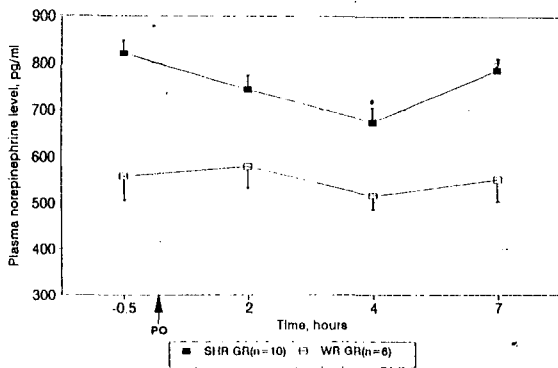


Fig. 7. Change in plasma norepinephrine level induced by an oral administration of water extract from *Gastrodiae Rhizoma*(GR) in SHR and Wistar rat(WR). Values are expressed as mean \pm S.E.. Asterisks indicate a significant difference from the control value (* $p < 0.01$).

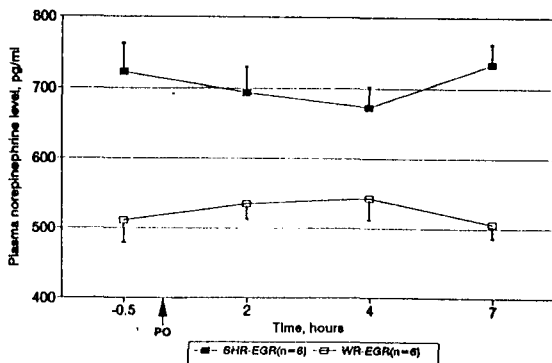


Fig. 8. Change in plasma norepinephrine level induced by an oral administration of ethanol extract from *Gastrodiae Rhizoma*(EGR) in SHR and Wistar rat(WR). Values are expressed as mean \pm S.E..

SHR에서 천마수침액기스 투여 전 안정 상태의 혈장 norepinephrine함량과 투여후 최고 혈장 norepinephrine함량 크기는 상관계수(r)가 0.7569인 상관 관계가 있었으며, 투여 전 안정 상태의 혈장 norepinephrine함량이 크면 클수록 유의하게($p < 0.01$) 감소의 크기가 크게 나타났다(Fig. 9).

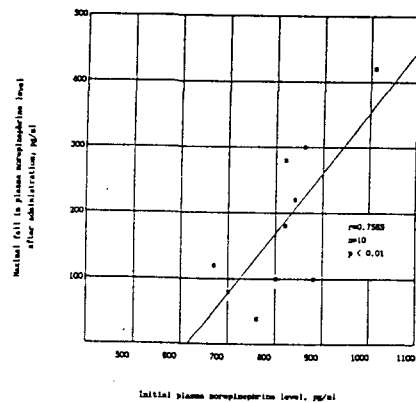


Fig. 9. Correlation between the initial control plasma norepinephrine level and the magnitude of decrease induced by an oral administration of water extract from *Gastrodiae Rhizoma* in SHR. The heavy line shows the regression line calculated with data from 10 SHR studied.

4. 혈장 epinephrine 함량의 변화

SHR군의 투여전 안정상태의 혈장 epinephrine 함량은 497.8 ± 32.9 pg/ml였고 천마수침액기스 투여 2, 4, 7,시간 후에 각각 467.6 ± 34.4 , 454.5 ± 38.0 , 479.5 ± 36.3 pg/ml로 천마수침액기스 투여 4시간 후에 투여전 안정 상태에 비해 많은 감소가 있었으나 유의성은 없었다. 천마 ethanol액기스 투여전 안정상태의 혈장 epinephrine 함량은 624.3 ± 32.5 pg/ml 이었으며 투여 2시간후 587.1 ± 25.4 pg/ml 로 약간 감소하였으나 투여 4, 7 시간 후에는 큰 변화가 있었다. Wistar rat군의 투여전 안정상태의 혈장 epinephrine함량은 363.5 ± 32.6 pg/ml이었고 2, 4, 7시간 후에 각각 386.8 ± 31.0 , 368.5 ± 33.4 , 376.7 ± 30.1 pg/ml로 약간 증가하였으나 유의성

은 없었고 천마ethanol엑기스 투여전 안정 상태의 혈장 epinephrine함량은 532.4 ± 19.7 pg/ml 이었고 투여 2시간후 498.6 ± 21.4 pg/ml로 약간 감소하였다(Fig. 10, Fig. 11).

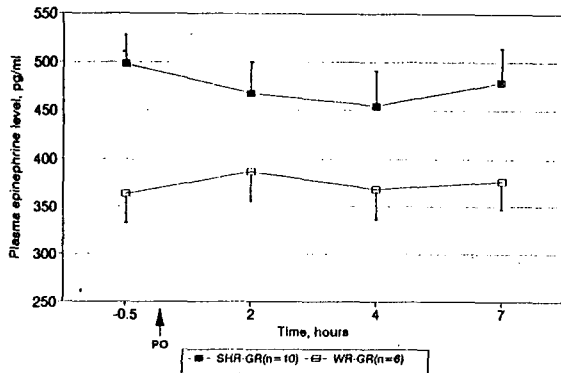


Fig.10. Change in plasma epinephrine level induced by an oral administration of water extract from *Gastrodiae Rhizoma*(GR) in SHR and Wistar rat(WR). Values are expressed as mean \pm S.E.

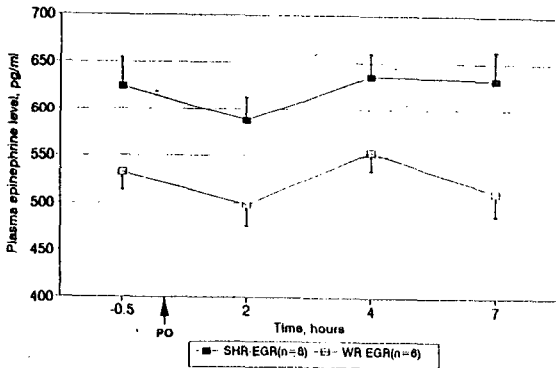


Fig.11. Change in plasma epinephrine level induced by an oral administration of ethanol extract from *Gastrodiae Rhizoma*(EGR) in SHR and Wistar rat(WR). Values are expressed as mean \pm S.E.

IV. 고찰

천마는 한방에서 진정, 진경 및 고혈압 치료제로 널리 사용되어 왔으며 최근에 보고된 천마에 관한 실험적 연구결과를 보면 천마는 진정작용을 가지고 있다⁸⁾고 하였으나 천마의 고혈압에 관한 실험적 연구 보고는 없었다. 이에

저자는 동의학적인 관점에서 천마는 신혈류량 개선을 통하여 혈압강하작용을 가지리라 생각되어 인위적인 조건을 적용하지 않아도 정상동물에 비해 높은 혈압을 나타내며 혈류역학적인 측면에서 인간의 본태성 고혈압과 유사함이 보고되고 있어 본태성 고혈압 연구에 가장 적합한 동물모델로 인정되고 있는 선천성 고혈압쥐 (Spontaneously Hypertensive Rat;SHR)^{18,19)}를 이용하여 천마수침액기스의 혈압에 미치는 영향에 관한 연구를 시도하였다.

천마ethanol엑기스에 비하여 천마수침액기스는 SHR에서 3-4시간동안의 혈압 강하 작용을 보였으며 심박동수에는 별 영향을 주지 못했다. 이 결과는 꼬리 동맥을 통한 간접 혈압 측정 방법으로 천마 ethanol엑기스가 SHR의 수축기 혈압을 상승시킨다고 하는 보고¹⁰⁾와는 다르게 나타났다. 이러한 차이는 사용한 혈압 측정 방법과 엑기스 추출 용매로 인한 것으로 생각된다.

교감신경계의 활성도는 교감신경계의 흥분 빈도수를 직접 측정하거나 교감부신계의 활동에 따라 변화되는 혈압, 심박동수 및 심박출량 같은 생리적인 변수를 측정함으로써 알 수 있다.²⁰⁾ 혈장catecholamine과 뇨중 amine류나 그의 대사물 측정은 교감부신계 활성의 생화학적 지표가 된다.²¹⁾ 혈장catecholamine이 SHR에서 천마수침액기스 투여 후에 나타나는 혈압강하의 중요한 기전으로 관계가 있는 지를 알아보기 위하여 혈압 강하 반응이 시작되는 천마수침액기스 투여 2시간과 가장 큰 혈압감소를 보인 투여4시간 후 및 혈압이 회복되는 투여 7시간 후에 동맥으로부터 채혈하여 분석하였다.

천마수침엑기스를 투여하기 전 안정 상태에서 SHR의 혈장norepinephrine 및 epinephrine농도는 Wistar rat의 혈장 norepinephrine 및 epinephrine농도에 비하여 높았음을 알 수 있었다. 이러한 결과는 SHR이 Wistar rat에 비하여 교감신경계 및 부신의 활성이 높아서 신수입동맥을 포함한 모든 동맥 혈관의 저항을 높여주는 작용을 할 수 있다고 생각된다. 천마수침엑기스를 투여하기전 SHR의 혈장 norepinephrine 및 epinephrine농도는 안정상태에서 SHR의 꼬리동맥에서 채혈한 동맥혈의 혈장 norepinephrine 및 epinephrine농도와 비슷하였으며 Wistar Kyoto rat의 혈장 norepinephrine 및 epinephrine농도에 비하여 SHR의 혈장 norepinephrine 및 epinephrine농도가 높다는 보고¹⁶⁾와 유사하였다. 이러한 결과는 생후 1-3개월 동안에 SHR의 빠른 혈압 상승 발전은 교감신경계 및 부신활성의 항진에 의하여 이루어지며²²⁻²⁴⁾ 또한 Wistar Kyoto rat에 비하여 SHR의 혈장 Catecholamine농도가 높고²⁵⁾ 부신에서 catecholamine을 합성하는 효소의 activity가 증가함을 알 수 있었으며²⁶⁾ 생후 10-52주의 SHR의 내장 교감신경 및 신교간신경활성도는 Wistar Kyoto rat에 비하여 크며^{27,28)} SHR에 L-Dopa를 투여하면 Wistar Kyoto rat에 비하여 교감신경활성이 더 크게 억제되어 혈압감소효과가 더 크게 나타났다는 보고²³⁾와 유사하다. 특히 SHR에서 신동맥에 게재되는 교감신경의 활성도는 다른 동맥에 게재하는 교감신경의 활성도보다 크고 Wistar Kyoto rat의 신동맥에 게재하는 교감신경의 활성도보다 5배 가량 크며,²⁷⁾ SHR에서 신동맥에 게재하

는 교감신경을 절단하면 고혈압진행이 지연된다고 하였다.²⁹⁾ 본 실험결과를 보면 SHR에서 천마수침엑기스의 혈압 강하 작용이 크게 나타난 투여 4시간후에 혈장 norepinephrine농도의 유의성있는 감소를 보였고, 천마수침엑기스 투여 전 안정상태에 있는 혈압과 투여 후 최고로 감소된 혈압 강하의 크기와는 유의성있는 상관관계를 가지는 결과와 천마수침엑기스 투여 전의 안정 상태에 있는 혈장norepinephrine농도와 투여 후 최고로 감소된 혈장norepinephrine농도 감소 크기와는 유의성 있는 상관 관계를 가지는 결과와는 관련이 있다고 생각되므로 천마수침엑기스가 교감신경계의 활성을 감소시켜 혈압 강하 반응을 일으킨다고 생각되며, 특히 신동맥에 게재하는 교감신경의 활성에도 영향을 주리라 생각된다. 천마수침엑기스 투여 후 norepinephrine을 쇄골하정맥으로 투여하였을 때의 혈압 상승 크기는 norepinephrine단독 투여하였을 때의 혈압 상승 크기보다 유의성 있게 감소하였기 때문에 교감신경억제 효과를 가지는 것으로 생각된다. 혈장norepinephrine농도는 교감신경 말단에서의 분비, 재흡수, 간에 의한 대사 및 배설에 의하여 결정되는데 본 실험 결과에서 혈장norepinephrine농도변화는 천마수침엑기스의 간에 의한 norepinephrine대사 작용에도 영향을 줄 수 있으므로 천마수침엑기스의 간에 의한 norepinephrine대사에 관한 연구가 필요하다고 생각되며, 천마수침엑기스가 진정 작용을 가진다는 결과를 항 stress효과와 연관시켜 볼 때 천마수침엑기스가 SHR에서 고혈압 발생기전으로 주목되는 중추 신경계의 변화에 작용할 수 있을 것이라 생각된다.

천마수침엑기스와 천마ethanol엑기스의 실험 결과 차이를 분석하면 천마수침엑기스가 혈압 강하 작용에 관련된 약리학적 성분을 많이 함유하리라 생각되며 혈압강하작용을 가지는 천마의 약리학적 성분에 관한 연구가 필요하다고 생각된다.

V. 결 론

천마(Gastrodiae Rhizoma)는 한방에서 고혈압 치료제로 많이 쓰이는데 spontaneously hypertensive rat를 이용하여 천마수침엑기스 및 ethanol엑기스가 고혈압에 미치는 영향과 고혈압 발생기전에 관련된 혈장 catecholamine 농도변화에 미치는 영향에 관한 실험을 하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 천마수침엑기스 투여 3시간 후부터 유의성있는 혈압감소가 있었으며 3시간동안 지속되었으나 심박동수는 큰 변화가 없었다. 천마수침엑기스 투여 전의 혈압과 투여후 혈압감소 폭은 유의한 상관관계가 있었고 천마수침엑기스 투여후 norepinephrine을 투여한 혈압상승 크기는 norepinephrine만을 투여한 상승크기보다 유의성있게 감소하였다. 또한 천마ethanol엑기스 투여 2시간,4시간후에 약간혈압이 감소하였고 7시간 후에는 약간 증가하였다.

2. 천마수침엑기스 투여 4시간후 혈장 norepinephrine농도는 유의성있게 감소하였으며 혈장 epinephrine농도는 약물 투여전보다 감소하였고 천마ethanol엑기스투여 2시간,4시간 후

에 혈장 norepinephrine농도는 약간 감소하였으나 7시간후에는 약간 증가하였으며 혈장 epinephrine농도는 투여 2시간후 감소하였다.

VI. 참고문헌

1. 堀田滿 : 世界有用植物圖鑑, 東京, 平凡社, 1988, p.476
2. 李尙仁 : 本草學, 서울, 修書院, 1981, p.232
3. 吳 普: 神農本草經, 北京, 人民衛生出版社, 1982, p.288
4. 蘇敬: 新修本草, 合肥, 安徽科技出版社, 1981, p.149
5. 劉文泰: 本草品 精要, 北京, 人民衛生出版社, 1982, p.223
6. 陳嘉 : 本草蒙筌, 北京, 人民衛生出版社, 1988, p.64
7. 李時珍: 本草綱目, 北京, 人民衛生出版社, 1977, p.730
8. Huang JH: Comparison of studies on pharmacological properties of injectio gastrodia elata, gastrodin-free fraction and gastrodin. Chuang Kuo I Hsueh Ko Hsueh Yuan Hsueh Pao 1989;11(2):147
9. Wu HQ, Xie L, Jin XN, Ge Q, Jin H, Liu GQ: The effect of vanillin on the fully amygdala-kindled seizures in the rat. Yao Hsueh Hsueh Pao 1989;24(7):482
10. Chang IM, Park YC, Kim JH, Han KD: Antihypertensive activity of korean medicinal plants against Okamoto-SHR(I).

- Kor.J.Pharmacog. 1981;12(1):55
11. 金賢濟: 最新鍼灸學, 서울, 成補社, 1982, p.596.
 12. Hollenberg NK: Renal vascular tone in essential and secondary hypertension. *Medicine* 1975; 54: 29
 13. Dibona GF: Sympathetic neural control of the kidney in hypertension. *Hypertension* 1992; 19(Suppl I): I-28
 14. Folkow B: Physiological aspect of primary hypertension. *Physio Rev* 1982; 62: 347
 15. Esler M, Jennings G, Konner P, Willet I, Dudley F, Hasking G : Assesment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension* 1988; 11: 3
 16. Chiueh CC, Kopin IJ : Hyperresponsivity of spontaneously hypertensive rat to indirect measurement of blood pressure. *Am. J. Physiol.*1978; 234(6): H690
 17. Hjemdahl P: Catecholamine measurements in plasma by high performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Methods in Enzymology* 1987; 142: 521
 18. Trippodo NC, Frohlich ED: Similarities of genetic(spontaneous) hypertension; man and rat. *Circ. Res.* 1981; 48: 309
 19. Freis ED: Effectiveness of drug therapy in hypertension; present status. *Circ. Res.* 1975; 33(suppl.2): 1170
 20. Korner PI: Integrative neural cardiovascular control. *physio. Rev.* 1971; 51: 312
 21. Wallin BG, Sundlof G, Eriksson BM, Dominiak P, Grobecker HL, Lindblad E: Plasma noradrenaline correlates to sympathetic muscle nerve activity in normotensive men. *Acta Physiol. Scand.* 1981; 111: 69
 22. McCally R, Kopin IJ: Alterations in plasma catecholamines and behavior during acute stress in spontaneously hypertensive and Wistar Kyoto normotensive rats. *Life Sci.* 1978; 22: 997
 23. Judy WV, Watanabe AM, Henry DP, Besch HR: Effect of L-dopa on sympathetic nerve activity and blood pressure in the spontaneously hypertensive rat. *Circ. Res.* 1978; 43: 24
 24. Kvetnansky R, McCarty R, Thoa NB: Sympato-adrenal responses of spontaneously hypertensive rats to immobilization stress. *Am.J. Physiol.* 1979; 236: H457
 25. Nagaoka A, Lovenberg S: Plasma norepinephrine and dopamine-beta- hydroxylase in genetic hypertensive rats. *Life Sci.* 1976; 19(1): 29
 26. de Champlain J, Farley L, Cousineau D, Van Amerigan MR: Circulating catecholamine levels in human and experimental hypertension. *Circ. Res.* 1976; 38(2): 109

27. Judy WV, Watanabe AM, Henry DP, Besch HR, Murphy WR, Hockel GM: Sympathetic nerve activity: role in regulation of blood pressure in the spontaneously hypertensive rat. *Circ. Res.* 1976; 38(suppl.2): 21
28. Lundin S, Ricksten SE, Thoren P: Renal sympathetic activity in spontaneously hypertensive rats and normotensive controls, as studied by three different methods. *Acta Physiol.Scand.* 1984; 120: 265
29. Liard JF: Renal denervation delays blood pressure increase in the spontaneously hypertensive rat. *Experientia* 1979; 33: 339