

## 오수유가 N-nitro-L-arginine methyl ester로 유발한 고혈압흰쥐의 심혈관계에 미치는 영향

정수연\* · 이숙영 · 유태무 · 안미령 · 최현진 · 정면우 · 류항목 · 양지선

식품의약품안전청 국립독성연구소 약리부

(Received March 21, 1999)

### Studies on the Effects of *Evodiae Fructus* on the Cardiovascular System in N-nitro-L-arginine Methyl Ester-induced Hypertensive Wistar Rats

Soo Youn Chung<sup>#</sup>, Sook Young Yi, Tae Moo Yoo, Mee Ryung Ahn, Hyun Jin Choi, Myeon Woo Chung, Hang Mook Rheu and Ji Sun Yang

Department of Pharmacology, National Institute of Toxicological Research, Korea Food and Drug Administration, Nokbun-dong, Eunpyung-gu, Seoul, 122-704

**Abstract** — The present study examined the effect of a methanol extract of *Evodiae Fructus* on the cardiovascular function in N-nitro-L-arginine methyl ester (NAME)-induced hypertensive Wistar rats after treatment over 6 weeks. In rats treated with NAME, blood pressure, weight of heart, aorta media thickness and media/lumen ratio significantly ( $p < 0.05$ ) increased, whereas coronary flow and heart rate of isolated heart significantly ( $p < 0.05$ ) decreased compared with control group at 6 weeks. In rats treated with NAME and *Evodiae Fructus*, blood pressure, aorta media thickness and media/lumen ratio significantly ( $p < 0.05$ ) decreased compared with NAME treated group at 6 weeks. These results suggest that *Evodiae Fructus* is applicable to the treatment of hypertension and vascular hypertrophy.

**Keywords** □ NAME, *Evodiae Fructus*, Hypertension, Hypertrophy.

## 서 론

오수유(*Evodiae Fructus*)는 운향과(Rutaceae)에 속한 오수유(*Evodia rutaecarpa* (Juss) Benth.), 석호(*Evodia rutaecarpa* (Juss) Benth, var. *officinalis* Dode.)와 모택오수유(*Evodia rutaecarpa* Benth, var. *bodini* Dode.)의 미성숙과실을 건조한 것이다.<sup>1,2)</sup> 국내의 오수유(*Evodia officinalis* Dode.)는 중국원산으로 약용수로 들여와 재식하고 있는 귀화식물이다.<sup>1,3)</sup> 오수유에는 evodiamine, rutaecarpine, evocarpine, dehydroevodiamine 등의 활성성분인 alkaloid와 evoden, oci-

mene, evodin, evodol 등의 정유성분을 함유하고 있고<sup>3-6)</sup> 오수유의 약리작용은 자궁수축작용, 이뇨작용, 항균작용, 살충작용, 중추흥분작용, 진통작용, 강압작용, 강심작용, 위궤양억제작용, 위액분비억제작용, 소장활동억제작용, 혈전형성시간 연장작용 등이 알려져 있다.<sup>5,14)</sup> 고혈압은 심장비대 및 혈관비대를 일으키고 뇌졸중, 관상동맥질환, 심근경색, 심부전증의 원인이 되고, 신경화증, 안이상을 초래하기도 하며 고혈압등 심혈관계질환은 우리 나라에서도 사망원인의 수위를 차지하고 생활과 사회환경의 변화에 따라 계속 증가되는 추세이다. 고혈압은 일반적으로 신장질환, 부신피질의 기능증가, 부신수질종양, 임신중독증, 약물 등에 의한 증후성 고혈압(이차성고혈압)이 5~10%정도 차지하고, 대부분은 원인을 알 수 없는 본태성고혈압이다.<sup>14,18)</sup> 근래에

\* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
(전화) 02-380-1805 (팩스) 02-380-1806

오수유가 항고혈압작용으로 고혈압의 치료<sup>7,11,13,14</sup>)에 사용되고 있으나 기전이 명확하지 않고, 다수의 연구는 오수유의 혈압강하효과를 보고<sup>19,23</sup>)하고 있으나 혈압상승효과를 보고<sup>18</sup>)한 연구도 있어서 혈압강하효과의 검증이 필요하다. 본실험은 항고혈압작용에 대한 효능과 기전을 연구하여 임상에서 응용할 기반을 마련하기 위하여 흰쥐에 NAME를 6주간 투여하여 고혈압동물모델<sup>24,25</sup>)을 확립하고 이를 이용하여 오수유가 고혈압 발생과정에 있어서 혈압변화, 적출심장의 기능 및 적출 대동맥의 구조변화에 대한 영향을 밝히고자 하였다.

### 실험방법

**실험동물 및 사육조건** - 식품의약품안전청 실험동물사원실에서 생산된 5주령의 Wistar 랫드 수컷을 온도 23 ± 2°C, 습도 55 ± 10%, 12시간 조명주기의 조건하에서 계속적으로 사육하여 12주령을 실험에 사용하였으며, 물과 사료는 자유로이 섭취할 수 있도록 충분히 주었다.

**실험재료 및 기기** - N-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME), Krebs-Henseleit buffer, ethanol은 Sigma 사 제품을, ketamine hydrochloride는 유한양행 제품을 구입하여 사용하였다. 혈압과 심박수의 측정에는 blood pressure monitoring system(Muromachi MK-1000)을 이용하여 측정하였다. 적출 심장의 좌심실압, 관상 혈류량, 심박수의 측정에는 Langendorff apparatus system (Hugo Sachs Elektronik)와 Animal ventilator system (Harvard Co. Model 683)을 이용하여 측정하였다.

**오수유 혼합사료의 제조** - 오수유는 한약도매상에서 구입하여 사용하였다. 오수유 1 kg 에 95% methanol 8 l를 가하여 약 72시간 상온에서 방치하여 추출한 후 추출액을 60°C에서 약 90분 동안 증류한 후 농축액을 speed vac concentrator를 이용하여 진공상태에서 약 16시간 동안 남은 methanol을 날려보내 최종 추출물을 얻었으며 수득률은 11.8%이었다. 오수유 methanol 추출물 1%를 일반사료에 넣어 혼합사료를 제조하였으며 자유롭게 섭취하도록 하였다.

**군 분리 및 투여기간** - 다음과 같은 군으로 나누어 6주간 투여하여 실험하였다.

- (1) 대조군 : 일반사료와 음용수를 섭취시켰다.
- (2) NAME 단독투여군 : 일반사료와 NAME(40 mg/100 ml)첨가음용수를 섭취시켰다.
- (3) 오수유/NAME 병용투여군 : 1% 오수유첨가사료

와 NAME(40 mg/100 ml) 첨가 음용수를 섭취시켰다.

**혈압 및 심박수 측정** - 혈압과 심박수는 Blood pressure monitoring system을 이용하여 미압간접측정법으로 측정하여 수축기혈압(Systolic blood pressure), 평균혈압(Mean blood pressure), 이완기혈압(Diastolic blood pressure)과 심박수(Heart rate)를 기록하였다. 혈압측정시 35°C의 preheating chamber에 15분간 넣어 예열시킨 랫드를 고정틀에 넣어 적당한 크기의 tail cuff sensor를 꼬리에 끼운 후 5분정도 환경에 적응시킨 후 혈압을 측정하였다. 혈압 측정 chamber내의 온도는 33°C로 고정하였고 4~6회 측정하여 평균값을 기록하였다.

**Langendorff apparatus를 이용한 적출심장의 좌심실압 측정** - Wistar 랫드를 ketamine hydrochloride (300 mg/kg, i.p.)로 마취 시킨후 기도를 절개하여 카테터를 삽입하여 인공호흡장치(Harvard Co. Model 683)에 연결한 상태에서 횡경막 위 가슴을 절개하였다. 심장이 잘 보이도록 심장막을 제거하고 forcep을 aorta뒤로 끼워 수술용 봉합사를 걸어둔후 inferior vena cava를 clamp로 살짝 집어둔 상태에서 ascending aorta에 aortic cannula를 삽입하여 carbogen (95% 산소, 5% 이산화탄소)으로 포화된 37°C의 Krebs-Henseleit buffer(mM : D-glucose 10, magnesium sulfate anhydrous 1.18, potassium phosphate monobasic 1.18, potassium chloride 4.74, sodium chloride 118.5, calcium chloride 2.5, pH : 7.4)을 ascending aorta를 통하여 심장을 retrograde로 관류시키면서 심장을 재빨리 적출하여 70 mmHg의 정수압하에 Langendorff apparatus system에 현수하였다. 좌심실압(left ventricle pressure : LVP)을 측정하기 위하여 pressure transducer(Hugo Sachs Co. Plugsys Type 660)와 연결된 50% ethanol을 가득채운 latex balloon(Hugo Sachs Co. size 5, volume 0.1 ml)을 pulmonary vein을 통하여 left atrium, mitral valve를 통과시켜 좌심실에 삽입하였다. 이때 좌심실의 end diastolic pressure를 10 mmHg로 고정하였다. 심박수(heart rate)는 heart rate module(Hugo Sachs Co. Plugsys type 669)과 differentiator(Hugo Sachs Co. Plugsys type 664)을 통하여 좌심실압의 변화로부터 측정하였다. 관상 혈류량(coronary flow)은 electromagnetic flowmeter(Narco bio system RT-

500)을 aortic inflow line에 연결하여 측정하였다. 좌 심실압, 관상 혈류량, 심박수는 recorder(Hugo Sachs Co. Linearcorder mark VIII WR 3500)로 기록하였다. 심장을 적출후 30분 동안 안정화시킨후 각 parameter를 기록하였다.<sup>26)</sup>

**심장 및 혈관의 무게 측정, 대동맥의 직경 및 두께 측정** - 심장을 적출하여 주위 결체조직을 제거한 후 chemical balance(Mettler AE 200)로 무게를 측정하였다. 대동맥은 길이 1 cm로 잘라서 수분을 Kimwipes로 제거한 다음 chemical balance(Mettler AE 200)로 무게를 측정하였다. 대동맥을 채취하여 10% 중성포르말린에 1주일간 고정하여 탈석회한 후 골간면과 평행하게 삭정하였다. 삭정한 조직은 탈수치환 및 파라핀 침투과정을 거쳐 파라핀 포매한 후 두께 3~5 μm정도로 박절하였다. 그 후 헤파토실린-에오신 염색을 하여 광학현미경으로 관찰하였다. 헤파토실린-에오신 염색한 대동맥을 Image Analyzer로 직경, 두께 및 Media lumen ratio를 측정하였다.<sup>17)</sup>

**통계학적인 분석** - 모든 실험 결과는 Student's t-test로 통계처리하였으며 p<0.05인 경우 유의성이 있다고 판정하였다.

**실험결과**

**체중, 사료 및 음용수 섭취** - 6주 동안 대조군은 101.2±3.5 g, NAME 단독투여군은 68.3±7.7 g, 오수유/NAME 병용투여군은 81.0±4.9 g의 체중 증가가 관찰되었으며, NAME 단독투여군과 오수유/NAME 병용투여군은 대조군에 비하여 p<0.01의 유의한 체중감소가 관찰되었다(Table I). 6주 동안 1일 평균 사료섭취량은 대조군이 21.8±0.5 g, NAME 단독투여군은 20.7±0.9 g, 오수유/NAME 병용투여군은 24.6±0.8 g으로 각군당 유의성은 없었다(Table I). 6주 동안 1일

**Table I** - Body weight, chow intake and water intake in Wistar rats after 6-weeks treatment with NAME alone or in combination with Evodiae Fructus

Parameter	Control	NAME	NAME+E.F
Body weight gain (g)	101.2 ± 3.5	68.3 ± 7.7**	81.0 ± 4.9**
Chow intake (g)	21.8 ± 0.5	20.7 ± 0.9	24.6 ± 0.8
Water intake (ml)	58.7 ± 4.5	67.5 ± 3.6	61.1 ± 1.9

Values are mean ± standard error (n=7~10)

N $\omega$ -nitro-L-arginine methyl ester

NAME : E.F : Evodiae Fructus

\*p<0.01 vs control group

평균 음용수섭취량은 대조군이 58.7±4.5 ml, NAME 단독투여군은 67.5±3.6 ml, 오수유/NAME 병용투여군은 61.1±1.9 ml로서 각군당 유의성은 없었다 (Table I). 1일 오수유 투여용량은 5 g/kg이었고, NAME 섭취량은 70 mg/kg이었다.

**수축기혈압** - 대조군의 수축기혈압은 6주 동안 거의 변화가 없었다. NAME 단독투여군의 수축기혈압은 대조군에 비하여 모두 p<0.01의 유의한 혈압증가가 관찰되었다. 오수유/NAME 병용투여군의 수축기혈압은 대조군에 비하여 p<0.01의 유의한 혈압상승이 관찰되었으며 NAME 단독투여군에 비하여 2주, 3주에서 p<0.05의 유의성있는 혈압강하효과가 나타났고, 4주에서는 p<0.01의 유의성있는 혈압강하효과가 관찰되었다 (Table II).

**평균혈압** - 대조군의 평균혈압은 6주 동안 거의 변화가 없었다. NAME 단독투여군의 평균혈압은 대조군에 비하여 p<0.01의 유의한 혈압상승이 관찰되었다. 오수유/NAME 병용투여군의 평균혈압은 대조군에 비하여 p<0.01의 유의한 혈압상승을 나타냈고, NAME 단독투여군에 비하여 2주, 3주, 4주, 5주에서 p<0.05의 유의한 혈압강하가 관찰되었다(Table III).

**확장기혈압** - 대조군의 확장기혈압은 6주 동안 거의 변화가 없었다. NAME 단독투여군의 확장기혈압은 대조군에 비하여 p<0.01의 유의한 혈압증가가 관찰되었다. 오수유/NAME 병용투여군의 확장기혈압은 대조군에 비하여 1주는 p<0.05의 유의한 혈압상승이 나타났고 2주, 3주, 4주, 5주, 6주는 p<0.01의 유의한 혈압상승이 관찰되었으며, NAME 단독투여군에 비하여 2

**Table II** - Changes in systolic blood pressure in Wistar rats during 6-weeks treatment with NAME alone or in combination with Evodiae Fructus

	Systolic blood pressure (mmHg)		
	Control	NAME	NAME+E.F
before	111.8 ± 7.6	113.0 ± 9.4	110.0 ± 7.7
1 Week	112.5 ± 6.6	137.7 ± 8.9**	128.5 ± 12.0**
2 Week	122.5 ± 14.4	154.6 ± 12.0**	139.9 ± 15.6***
3 Week	127.8 ± 20.8	163.7 ± 17.6**	140.4 ± 9.2 <sup>#</sup>
4 Week	117.6 ± 4.1	177.1 ± 22.3**	146.2 ± 16.9***
5 Week	120.0 ± 15.2	155.8 ± 33.1**	146.8 ± 15.0**
6 Week	123.1 ± 13.3	171.0 ± 12.2**	159.1 ± 16.5**

Values are mean ± standard error (n=7-10)

NAME : N $\omega$ -nitro-L-arginine methyl ester

E.F : Evodiae Fructus

\*p<0.05, \*\*p<0.01 vs control group

<sup>#</sup>p<0.05, <sup>##</sup> p<0.01 vs NAME group.

**Table III** – Changes in mean blood pressure in Wistar rats during 6-weeks treatment with NAME alone or in combination with Evodiae Fructus

	Mean blood pressure (mmHg)		
	Control	NAME	NAME+E.F.
before	74.4 ± 3.6	74.2 ± 4.0	74.9 ± 5.6
1 Week	80.5 ± 3.7	96.3 ± 6.4**	96.4 ± 3.9**
2 Week	72.8 ± 4.5	124.0 ± 3.3**	107.4 ± 2.4**.*#
3 Week	79.7 ± 2.5	133.7 ± 2.6**	114.7 ± 2.7**.*#
4 Week	74.4 ± 3.7	143.0 ± 4.8**	130.7 ± 6.2**.*#
5 Week	90.1 ± 1.9	145.4 ± 10.5**	114.2 ± 4.2**.*#
6 Week	81.4 ± 3.3	129.5 ± 3.8**	118.6 ± 2.9**

Values are mean ± standard error (n=7-10)  
 NAME : N $\omega$ -nitro-L-arginine methyl ester  
 E.F. : Evodiae Fructus  
 \*p<0.05, \*\*p<0.01 vs control group  
 #p<0.05, ##p<0.01 vs NAME group

**Table IV** – Changes in diastolic blood pressure in Wistar rats during 6-weeks treatment with NAME alone or in combination with Evodiae Fructus

	Diastolic blood pressure (mmHg)		
	Control	NAME	NAME+E.F.
before	54.7 ± 6.2	58.9 ± 6.0	54.7 ± 7.8
1 Week	59.9 ± 5.5	79.3 ± 6.6*	78.7 ± 5.4*
2 Week	48.6 ± 6.2	110.1 ± 8.1**	84.9 ± 6.5**.*#
3 Week	55.1 ± 4.8	116.3 ± 3.5**	100.5 ± 4.0**.*#
4 Week	50.6 ± 5.8	129.4 ± 3.8**	101.8 ± 4.0**.*#
5 Week	78.0 ± 5.0	127.6 ± 22.8**	101.3 ± 5.5**.*#
6 Week	62.2 ± 4.8	95.3 ± 10.4**	99.8 ± 3.7**

Values are mean ± standard error (n=7-10)  
 NAME : N $\omega$ -nitro-L-arginine methyl ester  
 E.F. : Evodiae Fructus  
 \*p<0.05, \*\*p<0.01 vs control group  
 #p<0.05, ##p<0.01 vs NAME group

주와 5주에 p<0.05의 유의한 혈압강하가 관찰되었고 3주와 4주에서는 p<0.01의 유의한 혈압강하가 관찰되었다(Table IV).

**심박수** – 대조군의 심박수는 6주 동안 거의 변화가 없었다. NAME 단독투여군의 심박수는 대조군에 비하여 5주에서는 p<0.05의 유의한 감소가 나타났고 5주를 제외한 1주에서 6주까지는 모두 p<0.01의 유의한 심박수의 감소가 관찰되었다. 오수유/NAME 병용투여군의 심박수는 대조군에 비하여 1주, 2주, 4주, 6주에는 p<0.01의 유의한 심박수의 감소가 나타났고, 3주와 6주에는 p<0.05의 유의한 심박수의 감소를 나타냈다. 또한, 오수유/NAME 병용투여군의 심박수는 NAME 단독투여군에 비하여 2주와 4주에서는 p<0.05의 유의한 심박수의 감소를 나타냈고, 3주에서 p<0.01의 유의한 심박수의 감소를 나타냈다(Table V).

**Table V** – Changes in heart rate in Wistar rats during 6-weeks treatment with NAME alone or in combination with Evodiae Fructus

parameter (mmHg)	Heart rate (beats/min.)		
	Control	NAME	NAME+E.F.
before	344.2 ± 26.2	393.6 ± 17.7	358.9 ± 11.1
1 Week	399.8 ± 11.6	346.0 ± 10.4**	299.3 ± 17.7**
2 Week	386.8 ± 9.3	337.8 ± 9.9**	301.2 ± 7.8**.*#
3 Week	387.4 ± 10.1	344.8 ± 9.3**	317.3 ± 7.9**.*#
4 Week	361.0 ± 8.4	334.4 ± 12.0**	306.6 ± 15.9**.*#
5 Week	382.5 ± 11.5	367.9 ± 18.6*	317.1 ± 12.9*
6 Week	394.0 ± 12.2	348.3 ± 16.7**	302.7 ± 11.4**

Values are mean ± standard error (n=7-10)  
 NAME : N $\omega$ -nitro-L-arginine methyl ester  
 E.F. : Evodiae Fructus  
 \*p<0.05, \*\*p<0.01 vs control group  
 #p<0.05, ##p<0.01 vs NAME group

**Table VI** – Left ventricular pressure, coronary flow and heart rate recorded from heart isolated from rats after 6-weeks treatment with NAME alone or in combination with Evodiae Fructus

Group	Control	NAME	NAME+E.F.
Left ventricular pressure	81.7 ± 16.2	83.8 ± 12.8	84.6 ± 12.1
Coronary flow	14.9 ± 1.2	11.3 ± 2.4*	11.4 ± 0.8*
Heart rate	281.4 ± 35.9	242.6 ± 9.6*	261.4 ± 15.2

Values are mean ± standard error (n=3-5)  
 NAME : N $\omega$ -nitro-L-arginine methyl ester  
 E.F. : Evodiae Fructus  
 \*P<0.05 vs control group

**적출심장의 좌심실압, 관상동맥혈류량 및 심박수** – NAME 단독투여군은 대조군에 비하여 적출심장의 관상동맥혈류량 및 심박수의 유의한 감소가 관찰되었지만 좌심실압은 유의한 변화가 없었다. 오수유/NAME 병용투여군은 NAME 단독투여군에 비하여 관상동맥혈류량, 좌심실압 및 심박수는 유의한 변화가 없었다(Table VI).

**심장 및 혈관의 무게, 대동맥의 직경 및 두께** – NAME 단독투여군은 대조군에 비하여 심장무게의 유의한 증가가 관찰되었지만 대동맥 무게는 유의한 변화가 없었다. 오수유/NAME 병용투여군은 NAME 단독투여군에 비하여 심장 및 대동맥 무게는 유의한 변화가 없었다(Table VII). NAME 단독투여군은 대조군에 비하여 혈관벽의 두께 및 media lumen ratio의 유의한 증가가 관찰되었지만 혈관직경은 유의한 변화가 없었다. 오수유/NAME 병용투여군은 NAME 단독투여군에 비하여 혈관벽의 두께 및 media lumen ratio의

**Table VII** – Weight of heart and aorta in rats after 6-weeks treatment with NAME alone or in combination with Evodiae Fructus

Group	Control	NAME	NAME + E.F
Heart /body weight ( × 0.001)	3.525 ± 0.113	4.079 ± 0.147*	3.968 ± 0.677*
Aorta weight (mg/cm)	14.7 ± 0.80	16.8 ± 0.09	16.2 ± 0.10*

Values are mean ± standard error (n=10~20)

NAME : N $\omega$ -nitro-L-arginine methyl ester

E.F. : Evodiae Fructus

\*P<0.05 vs control group

**Table VIII** – Structural changes of aorta in rats after treatment with NAME alone or in combination with Evodiae Fructus

Group	Control	NAME	NAME+E.F
Lumen diameter (μm)	1474.3 ± 21.4	1463.9 ± 41.2	1432.9 ± 27.8
Media thickness (μm)( × 0.001)	85.1 ± 2.4	114.8 ± 5.4*	97.9 ± 2.9**
Media lumen ratio	0.058 ± 0.006	0.079 ± 0.004*	0.069 ± 0.002**

Values are mean ± standard error (n=10~20)

NAME : N $\omega$ -nitro-L-arginine methyl ester

E.F. : Evodiae Fructus

\*P<0.05 vs control group, \*\*P<0.05 vs NAME group

유의한 감소가 관찰되었지만 혈관직경은 유의한 변화가 없었다(Table VIII).

### 고 찰

오수유의 성분으로는 1915년 Asahina등이 처음으로 evodiamine을 분리한 이래 연구 보고된 화학적성분으로는 indole[2,3':3'4']pyrido[2,1-b]quinazoline을 기본골격으로 하는 evodiamine, rutaecarpine, dihydroevodiamine, dihydrorutaecarpine, 14-formyl dihydrorutaecarpine, 7-carboxyevodiamine, rhetisinine, Wuchuyine, evodiamide등의 alkaloid와 1-methyl-2-pentacyl-4(1H)-quinolone, evocarpine, dihydroevocarpine, disynephrine N, 1-methyl-2-undecyl-4(1H)-quinolone, synephrine, N-dimethyl-5-methoxytryptamine, N-methylanthranil-amide, 1-methyl-2-trideca-4,7-dienyl-4(1H)-quinolone, 1-methyl-2-pentadec-6-enyl-4(1H)-quinolone, 1-methyl-2-pentadec-10-enyl-4(1H)-quinolone, 1-methyl-2-pentadeca6,9-dienyl-4(1H)-quinolone 등의 quinoline alkaloid가 있다. 그 외 evodin, evodol, evodinone(rutaebin), obacunone, jangomolide, rutaevin, rutaevin acetate, graucin A, goshuynic acid, 12 $\alpha$ -hydroxy evodol, 6 $\alpha$ -acetoxy-5-epilimonine, 6 $\beta$ -acetoxy-5-epilimonine, cGMP등이 함유되어 있고<sup>9,11,14,17,28,29</sup> 또한 최근에는 limocitrin, cacticin, 3-O-beta-D-galactoside, hyperin, diosmin<sup>30</sup>과 6-methoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-beta-carboline<sup>31</sup>이 동정되었다.

오수유에 관한 국내의 연구보고로는 오수유로부터 acetylcholinesterase 활성저해성분의 분리 및 그 작용기전,<sup>21</sup> 오수유탕의 실험약리학적연구,<sup>32</sup> 오수유탕이 위액분비, 진통 및 부종에 미치는 영향<sup>26</sup> 등이 있다. 심혈관계와 관련된 연구보고로 Chen등<sup>18</sup>은 1981년에 오수유의 심혈관계에 대한 연구에서 흰쥐에 오수유를 복강주사시(6 g/kg) 혈압상승이 관찰되었고 적출대동맥의 수축력을 증가시킨다고 보고하였으나 근래의 많은 다른 보고<sup>19,20,21,22,23</sup>는 오수유활성성분이 혈압강하효과와 적출대동맥의 이완력을 증가시킨다고 보고하였다. Yamahara등<sup>22</sup>은 evocarpine이 흰쥐의 적출대동맥에 대하여 혈관확장효과가 있음을 보고하였고, Yang등<sup>24</sup>은 dehydroevodiamine의 강압효과와 현저한 심박수 감소에 대하여 보고하였고, Xu등<sup>21</sup>은 dehydroevodiamine이 심박수를 감소시키고, 강압효과가 있으며 수축기혈압보다 확장기혈압을 더 강하시켰다고 보고하였고, Yang등<sup>23</sup>은 dehydroevodiamine의 강압효과는 칼슘통로차단과 관계 있다고 보고하였고, Loh등<sup>30</sup>은 guinea-pig의 적출심근에서 dehydroevodiamine의 항부정맥효과를 보고하였고, Wang등<sup>19</sup>은 rutaecarpine이 혈관이완을 통하여 강압효과를 나타낸다고 보고하였다.

본실험에서는 Wistar Rat에 NAME와 NAME+오수유를 6주간 구강투여하면서 심혈관계에 미치는 영향을 관찰하고 NAME에 의한 고혈압 발생과정에 있어서 오수유가 혈압, 심박수 및 대동맥의 구조등 심혈관계에 미치는 영향을 관찰하였다. 혈관내피이완인자인 nitric oxide(NO)의 합성저해제인 NAME를 장기간 투

여하면 혈관비대, 신장동맥수축, 사구체경화증, 심장비대와 관련되어 고혈압이 발생한다고 보고되어 있다.<sup>24,25)</sup> NO는 endothelin의 합성과 endothelin의 혈관수축효과를 저해하므로 NAME를 지속적으로 투여하면 NO 합성이 저해되어 endothelin의 효과가 증대되어 고혈압이 발생하게 된다. Endothelin은 혈관의 내피세포에서 생성되는 강력한 혈관수축성물질로서 고혈압환자의 혈압상승기전과 관련이 있을 것이라고 추측되는 물질이다.<sup>34)</sup> NAME 단독투여군은 대조군에 비해 혈압의 유의한 증가 및 심박수의 감소가 관찰되어 고혈압 및 혈관비대모델이 잘 확립되었음을 알 수 있었다. 이러한 NAME에 의한 혈압의 증가, 혈관비대는 Owen 등<sup>35)</sup>의 고혈압환자나 고혈압동물의 혈관평활근세포의 증식은 동맥경화와 혈관의 말초저항을 높인다는 보고와도 일치하였다. 6주간의 체중변화에서 NAME 단독투여군과 오수유/NAME 병용투여군은 대조군에 비하여 유의한 체중감소가 나타났으며 오수유가 NAME로 인한 체중감소를 억제하지 못했음을 알 수 있었다. 사료와 음용수 섭취량에서는 각군당 유의한 변화가 없었다. 혈압에 관한 결과에서 NAME 단독투여군은 수축기혈압, 평균혈압, 확장기혈압의 상승이 모두 유의성있게 나타났고, 오수유/NAME 병용투여군은 NAME 단독투여군에 비해 수축기혈압, 평균혈압, 확장기혈압에서 유의한 혈압상승억제가 나타났다. NAME와 오수유를 병용투여했을 때 오수유는 대조군정도의 혈압으로 혈압의 상승을 완전히 억제하지는 못했지만 유의성있게 혈압의 상승을 억제하여 오수유의 혈압강하효과를 보여 주었으며 수축기혈압보다 확장기혈압의 혈압상승억제가 더 크게 나타났다. 이러한 결과는 오수유의 활성성분인 dehydroevodiamine이 강압효과가 있으며 수축기혈압보다 확장기혈압을 더 강하시켰다는 Xu 등<sup>21)</sup>의 보고와 일치한다.

심박수에 관한 결과에서 NAME 단독투여군과 오수유/NAME 병용투여군은 대조군에 비하여 유의한 심박수의 감소가 나타났고 오수유/NAME 병용투여군은 NAME 단독투여군에 비해서도 경시적으로 심박수의 감소가 관찰되었는데, 특히 2주, 4주에서 NAME 단독투여군에 비해서 유의한 심박수의 감소가 관찰되었다. Yang 등<sup>24)</sup>은 dehydroevodiamine투여시 현저한 심박수 감소에 대하여 보고하였다. 이 결과는 오수유를 빈맥을 동반하는 고혈압의 치료에 사용할 수 있는 가능성을 제시함과 동시에 고혈압의 치료시 서맥의 부작용이

나타날 수도 있다는 것을 시사한다.

적출심장에 대하여 실험한 결과 NAME 단독투여군은 대조군에 비하여 관상동맥 혈류량 및 심박수의 유의한 감소가 관찰되었지만 좌심실압은 유의한 변화가 없었다. 오수유/NAME 병용투여군은 NAME 단독투여군에 비하여 관상동맥 혈류량, 좌심실압 및 심박수는 유의한 변화가 없었다.

대조군, NAME 단독투여군, 오수유/NAME 병용투여군의 심장 및 대동맥을 적출하여 NAME 투여에 의하여 심장비대 및 혈관비대가 일어나는지와 오수유 병용투여시의 혈관보호효과를 광학현미경으로 관찰하였다. 대조군은 혈관벽의 두께가 정상이고 내피세포가 잘 보존되어 있었으나, NAME 투여군은 심장비대 및 혈관벽이 비후되고 혈관은 내피세포가 파괴되어 있는 부분과 내피세포를 유지하는 부분이 있었다.

오수유/NAME 병용투여군은 심장의 무게 및 대동맥의 무게는 NAME 단독투여군과 비슷하였다 그러나 오수유/NAME 병용투여군은 혈관벽이 두께가 대조군과 비슷하고 내피세포가 잘 보존되어 있어서 오수유는 NAME에 의한 혈관비대를 억제하고 혈관내피세포를 보호하는 작용이 있음을 알 수 있었다. 위의 결과로서 오수유는 NAME에 의한 혈압증가를 억제하고 이에 따라 혈관비대를 억제하는 효과가 있음을 알 수 있었다. 오수유에는 알칼로이드가 다량 함유되어 있고 활성물질인 dehydroevodiamine, evodiamine은 칼슘길항작용이 있으며 혈관수축력을 감소시킨다는 보고가 있다.<sup>13,21,22)</sup> 본실험에서는 오수유가 고혈압 발생과정에 있어서 혈관비대를 억제하였는데 이것은 Wang 등<sup>19)</sup>이 오수유의 Rutaecarpine은 세포내 칼슘의 농도를 저하시켜 혈압 강하작용이 있음을 보고한 내용과 연관성이 있는 것으로 생각된다. NAME는 고혈압과 혈관비대를 발생시키고, 오수유는 혈압강하작용, 혈관비대억제작용이 있어서, 고혈압과 혈관비대의 치료와 예방에 사용할 수 있으리라 생각된다.

따라서 본실험에서 오수유와 NAME를 6주간 구강투여하여 오수유의 항고혈압효과 및 심혈관계에 미치는 영향을 관찰한 결과 오수유는 NAME로 유발된 고혈압과 혈관비대에 대하여 혈압증가를 억제하고 혈관비대를 억제하였으며 심박수의 감소가 나타났다. 따라서 오수유는 임상에서 항고혈압약과 혈관비대억제약으로 사용할 수 있으며 사용시 서맥의 부작용이 나타날 수 있으리라 생각된다.

## 문헌

- 1) 육창수 : 아세아생약도감, 서울, 도서출판경원, p. 307 (1997).
- 2) 김혜자 : 오수유로부터 acetylcholinesterase 활성저해성분의 분리 및 그 작용기전, 서울, 서울대학교 (1995).
- 3) 김태정 : 한국의 자원식물II, 서울, 서울대학교 출판부, p. 134 (1996),
- 4) 이상인 : 본초학, 서울, 수서원, p. 412 (1981).
- 5) 이상인, 안덕균, 신민교 : 한약림상응용, 서울, 정보사, 234 (1982).
- 6) 정보섭, 신민교 : 향약대사전, 서울, 영림사, 786 (1990).
- 7) 강소신의학원 : 중약대사전, 서울, 정보사, 1118 (1982).
- 8) 상해중의학원 : 중초약학, 항항, 상무인서관, 299 (1983).
- 9) 왕본상 : 현대중약약리학, 천진, 천진과학기술출판사, 608 (1997).
- 10) 왕육생 주편 : 중약약리응용, 북경, 인민위생출판사, 521 (1983).
- 11) 음건, 락력궁 : 중약현대연구여림상응용, 북경, 학원출판사, 359 (1994).
- 12) 진존인 : 도설한방의약대사전II, 동경, 강담사, 49 (1982).
- 13) 안정화 : 중약학, 북경, 인민위생출판사, 373 (1991).
- 14) 황태강 : 상용중약성분여리수책, 북경, 중국의약과기출판사, 1027 (1994).
- 15) 이중달 : 병리학, 서울, 고려의학, 230 (1991).
- 16) 채인식 : 한방림상학, 서울, 대성문화사, 145 (1987).
- 17) 일본공정서협회 : 일본약국방해설서, 동경, 광천서점, 317 (1986).
- 18) Robbins, S. L. : Pathologic basis of disease, Philadelphia, U.S.A., 1041 (1984).
- 19) Wang, G. J., Peter, J. S., Pang, K. T., Yang, M. C. M., Chow, C. J., and Chen, C. F. : The vasorelaxing action of rutaecarpine. direct paradoxical effects on intracellular calcium concentration of vascular smooth muscle and endothelial cells. *J. P. E. T.* **276**(3), 1016 (1996).
- 20) Yang, M. C. M., Wu, S. L., Kuo, J. S. and Chen, C. F. : The hypotensive and negative chronotropic of dehydroevodiamine. *Eur. J. Pharmacol.* **182**, 537 (1990).
- 21) Xu, S. B., Huang, Y. M., Lau, C. N., Wat, C. K. and Kong, Y. C. : Hypotensive effect of dehydroevodiamine from Evodiae Fructus. *Am. J. Chinese Medicine* **10**, 75 (1982).
- 22) Yamahara, J., Kobayashi, G., Matsuda, H. and Fujimura, H. : The vasorelaxant effect of evocarpine in isolated aortic strips. *Eur. J. Pharmacol.* **155**, 139 (1988).
- 23) Yang, H. Y., Li, S. Y. and Chen, C. F. : Hypotensive effects of dehydroevodiamine, a quinazolinocarboline alkaloid isolated from Evodiae rutaecarpa. *J. Pharmacol.* 191 (1988).
- 24) Matsuoka, H., Nakata, M., Kohno, K., Koga, Y., Nomura, G., Toshima, H. and Imaizumi, T. : Chronic L-arginine administration attenuates cardiac hypertrophy in SHR. *Hypertension* **27**, 14 (1996).
- 25) Schannberg, C., Tucker, B., Pigg, K. and Granger, T. : Role of nitric oxide in modulating the chronic renal and arterial pressure response to angiotensin II. *Am. J. Hypertension* **10**, 226 (1997).
- 26) 정우열 : 오수유탕이 위액분비, 진통 및 부중에 미치는 영향, 익산, 원광대학교 (1984).
- 27) 상해중의학원 : 중의내과학, 항항, 상무인서관, 297 (1977).
- 28) 이정원 외 : 한약포제와 응용, 서울, 영림사, 216 (1994).
- 29) Tang, W. and Eisenbrand, G. : Chinese drugs of plant medicine, Germany, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 509 (1992).
- 30) Kang S. S., Um B. H., Kim, J. S. and Ahn, B. T. : Isolation of flavonoids from evodiae fructus. *Kor. J. Pharmacognosy* **11**, 9 (1997).
- 31) Yu, L. L., Ho, L. K., Liao, J. F. and Chen, C. F. : 6-Methoxy-N-methyl-1,2,3,4-ahydro-beta-carboline from evodiae fructus, *Planta Medica.* **63**, 471 (1997).
- 32) 오정현 : 오수유탕의 실험약리학적연구, 서울, 성균관대학교 (1990).
- 33) Loh, S. H., Lee, A. R., Huang, W. H. and Lin, C. I. : Effects of compatible using of fructurs Evodiae on the main chemical. *Br. J. Pharmacol.* **106**(3), 517 (1992).
- 34) 이우주 : 약리학강의, 서울, 의학문화사, **323**, 394 (1993).
- 35) Owen, G. K. : Influence of blood pressure on development of aortic medial smooth muscle hypertrophy in spontaneously hypertensive rats., *Hypertension* **9**, 178 (1987).