대한한방내과학회지 제24권 2호(2003년 6월)
Korean J.Orient.Int. Med. 2003;24(2):260-268

藿香正氣散이 家兎의 수축혈관에 미치는 影響

구창모, 선중기, 김호현*, 남창규**

광동한방병원 내과, 세명대학교 생리학교실*, 세명대학교 심계내과학교실**

Effects of *GwakHyangJungGiSan* on the Arterial Contraction in Rabbit

Chang-Mo Koo, Jung-Ki Sun, Ho-Hyun Kim*, Chang-Gyu Nam**

Department of Internal Medicine, Kwang-Dong Oriental Medicine Hospital
Department of Physiology, College of Oriental Medicine, Semyung University*
Department of Circulatory Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Semyung University**

Object : This study was undertaken to define the mechanism of *GwakHyangJungGiSan*-induced relaxation in rabbit common carotid artery contracted by agonists.

Method : In order to investigate the effect of *GwakHyangJungGiSan* on rabbit' s contracted vascular ring detached from common carotid artery, vascular ring intact or damaged endothelium was used for the experiment using organ bath. To analyze the mechanism of *GwakHyangJungGiSan*-induced relaxation, *GwakHyangJungGiSan* extract was infused into contracted vascular ring which had been pretreated by pretreatment of indomethacin(IM), tetraethylammonium chloride(TEA), Nω-nitro-L-arginine(L-NNA).

Result : *GwakHyangJungGiSan* blocks an inflow of Ca^{2+} and relaxes vascular ring by the action of Nitric oxide from endothelium. Consequently when *GwakHyangJungGiSan* is prescribed, a rise in blood pressure by the resistance of peripheral vessel may be controlled to some extent and so it is anticipated that hypertension, a disorder of blood flow from the vascular contraction and vascular disease will be treated well.

Key Words: *GwakHyangJungGiSan*, endothelium, hypertension, Nitric oxide

I. 緖 論

高血壓이란 동맥혈압이 높은 것을 총칭하는 말로, 동맥의 수축기혈압이 140㎜Hg 이상, 이완기혈압이 90㎜Hg 이상인 경우를 말하며 만성 순환기계질환 중 발생빈도가 가장 높은 질환으로서 뇌졸중, 심부전 및 관상동맥질환 등 순환기의 여러 장기에 심각한 합병증을 초래한다[1-3].

혈압의 변동에는 심박출량, 심박동수 및 총말초혈관의 저항이 관여하며[4], 현재 고혈압의 대부분을 차지하는 본태성 고혈압의 발병기전에 대하여서는 말초저항의 증가가 가장 중요한 요인으로 지적되고 있어[5] 혈관의 긴장성 조절로 말초저항을 감소시키는 것이 혈압조절에 효과적으로 기여할 것으로 사료된다.

한의학에서 고혈압으로 인해 나타나는 증상들은 두통, 현훈, 중풍, 중풍전조증의 범주에서 설명되며, 중풍의 병인으로 金元時代 이후 內風의 개념이 도입되기 시작하여 기존의 風邪 이외에도 火熱, 濕痰, 氣

· 접수 : 2003년 3월 8일 · 채택 : 2003년 5월 30일
· 교신저자 : 구창모, 서울시 강남구 삼성동 161번지 광동한방병원 의국
(Tel: 02-2222-4869, E-mail: koochm@msn.com)

虛, 瘀血 등을 추가하였다[6,7]. 중풍의 치료에 朱[8]는 治痰을 重視하여 肥人中風 痰涎壅盛에 먼저 利氣시켜 急治하는 처방으로 藿香正氣散과 星香散을 合方하여 사용하였다.

藿香正氣散은 陳[9]의《太平惠民和劑局方》에 처음 기재되었으며 解表和中, 利氣化濕의 효능이 있어 外感風寒과 內傷濕滯를 兼治하고, 諸症을 다스려 正氣를 補하고 通暢시키며, 아울러 氣를 暢利, 平順케 하여 정상상태로 회복시키는 처방이다[9-11].

星香正氣散은 康[12]의《濟衆新編》에 그 方名이 처음 기재되었으며 藿香正氣散에 南星, 木香 을 加한 처방으로 理氣祛痰의 효능이 있어 中風, 中氣, 痰厥, 食厥 등의 證에 善用되어 中風의 증상인 中風昏到, 人事不省, 痰涎壅盛 등에 구급처방으로 널리 활용되어 왔다[13-16].

그러나 中風初期에 多用되는 星香正氣散에 대한 연구는 많으나[17-21] 基本方이 되는 藿香正氣散에 대한 연구는 微微하였다.

이에 저자는 藿香正氣散이 星香正氣散과 동일한 효능이 있는지를 알아보기 위해 金[20]의 '星香正氣散이 家兔의 頸動脈 平滑筋 緊張度 調節에 미치는 영향'에 대한 연구결과를 바탕으로 藿香正氣散의 收縮血管에 대한 弛緩效果의 有無, 機轉에 대해 실험적으로 관찰하여 有意한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 實驗材料 및 方法

1. 약재

약재는 世明大學校 附屬 韓方病院 약재실에서 사용하는 것을 정선하여 사용하였으며 실험에 사용된 藿香正氣散의 구성은 아래와 같다.

藿 香	*Pogostemonis Herba*	6 g
蘇 葉	*Perillae Folium*	4 g
白 芷	*Angelicae Dahuricae Radix*	2 g
大腹皮	*Arecae Pericarpium*	2 g
白茯苓	*Poria*	2 g
厚 朴	*Magnoliae Cortex*	2 g
白 朮	*Atractylodis Macrocephalae Rhizoma*	2 g
陳 皮	*Citri Pericarpium*	2 g
半 夏	*Pinelliae Tuber*	2 g
桔 梗	*Platycodi Radix*	2 g
甘 草	*Glycyrrhizae Radix*	2 g
合 計		28 g

2. 한약 추출물의 제조

藿香正氣散 20첩을 round flask에 넣고, 증류수 3,000 *ml*를 가하여 2시간 가열 추출하였다. 추출액을 여과한 후 여액을 rotary evaporator로 감압 농축한 다음 동결 건조하여 67.5 g의 extract를 얻었다.

3. 실험절편의 제작

체중 2 kg 내외의 토끼를 Chloral Hydrate(0.6 g/kg, 정맥주사)로 마취하여 실혈시키고 희생시킨 다음, 즉시 경부를 절개하여 총경동맥을 적출하였다.

적출한 총경동맥을 Modified Krebs-Ringer bicarbonate solution(NaCl 125.4, KCl 4.9, $CaCl_2$ 2.8, $MgSO_4$ 1.2, $NaHCO_3$ 15.8, KH_2PO_4 1.2, glucose 12.2 mM(mole), pH 7.4)에 넣고 실온에서 혈관주위의 연조직과 지방을 제거한 다음 2 ㎜ 크기의 고리형태 혈관절편을 제작하였다.

실험절편은 내피세포가 존재하는 절편과 내피세포가 제거된 절편으로 구분하여 제작하였으며, 내피세포의 제거는 가는 솜 막대로 문질러 제거하였다.

4. 조직표본의 제작

실험절편을 10% NBF용액에 실온에서 24시간 동안 고정하여 통상적인 방법으로 paraffin에 포매하여 5 ㎛ 두께로 연속절편을 만들었다.

연속절편은 hematoxylin과 eosin으로 염색하고 표본을 제작하여 광학현미경하에서 내피세포의 유무를 관찰하였다.(Fig. 1)

5. 등장성 수축 측정

실험절편은 95%의 O_2와 5%의 CO_2 혼합가스로 포화된 37℃의 Modified Krebs-Ringer bicarbonate solution을 peristaltic pump로 3 *ml*/min로 흐르고 있는 organ bath(용량 1.5 *ml*)에 현수하였다.

실험절편의 한쪽 끝은 organ bath의 저부에 고정시키고 다른 쪽 끝은 근 수축변환기에 연결하여 등장

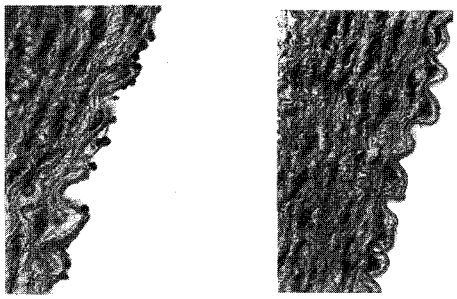

Fig. 1. Histologic section of rabbit common carotid arterial strip intact endothelium(left) or damaged endothelium(right). An arterial strip with endothelium was observed endotherial cell in tunica intima.

Table 1. Effects of *GwakHyangJungGiSan* extract on the contraction of arterial smooth muscle induced by NE

Treatment	Contraction(g)	%
NE	1.62 ± 0.17	100
NE + G 0.1 ㎎/㎖	1.71 ± 0.17	105.8 ± 4.3 *
NE + G 0.3 ㎎/㎖	1.71 ± 0.18	104.3 ± 5.2
NE + G 1.0 ㎎/㎖	1.12 ± 0.22 *	68.3 ± 10.5 *

Values are mean±standard deviation(n=12). Percentage was calculated for NE precontraction. * P<0.001, significantly different from the value with NE. NE, norepinephrine 10 ㎛M ; G, GwakHyangJungGiSan extract.

성 수축의 변화를 기록하였다.

실험절편은 organ bath에서 1시간 회복시킨 후 Micromanipulator(Narishige N2, Japan)를 이용하여 피동장력 1 g을 부하하고 다시 1시간 회복시킨 다음 실험에 사용하였다.

연속되는 실험에는 실험 종료 후 1시간 회복시킨 다음 실험을 시행하였으며, 수축의 변화는 physiograph(PowerLab, Australia)로 연속 기록하였다.

실험절편은 norepinephrine(NE)으로 수축을 유발하였으며, 작용기전의 탐색을 위하여 indomethacin (IM), Nω-nitro-L-arginine(L-NNA), tetraethylammonium chloride(TEA)를 전처치하였다.

6. 통계처리

실험결과는 실제 수축의 크기와 NE로 유발된 최고 수축에 대한 백분율을 평균과 표준편차로 나타내었다.

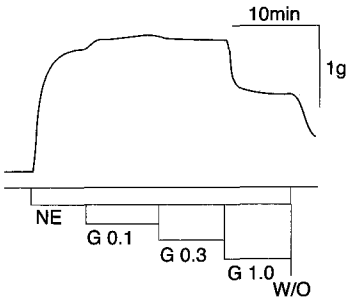

Fig. 2. Representative recordings showing the effects of *GwakHyangJungGiSan* extract on the contraction of arterial smooth muscle induced by NE. NE, norepinephrine 10㎛M ; G, *GwakHyangJungGiSan* extract(㎎/㎖) ; W/O, wash out, change of bath medium with a solution to which no drug is applied.

실험군 사이의 비교는 sigma plot 4.1을 이용하여 paired/unpaired t-test를 시행하였고, 유의성은 P< 0.001로 판정하였다.

III. 實驗結果

1. 藿香正氣散이 NE로 수축된 혈관에 미치는 영향

藿香正氣散이 수축된 혈관에 미치는 영향을 측정하고자 NE 10 ㎛M을 투여하여 수축을 유발시킨 후 藿香正氣散을 농도별로 투여하여 수축의 변화를 기록하였다.

藿香正氣散은 NE에 의한 수축 1.62±0.17 g에 비하여 0.1 ㎎/㎖에서 1.71±0.17 g, 0.3 ㎎/㎖에서 1.71 ±0.18 g, 1 ㎎/㎖에서 1.12±0.22 g의 수축을 나타내어 1.0 ㎎/㎖에서 31.7%의 유의성 있는 이완효과를 보였다.(Table 1, Fig. 2)

2. 혈관내피세포가 藿香正氣散의 혈관이완에 미치는 영향

藿香正氣散의 혈관이완효과에 있어서 혈관내피세포의 역할을 규명하고자 내피세포가 존재하는 실험절편과 내피세포가 제거된 실험절편에 NE 10 ㎛M을 투여하여 수축을 유발시킨 후 藿香正氣散 1.0 ㎎/㎖을 투여하여 수축의 변화를 비교하였다.

藿香正氣散은 내피세포가 존재하는 경우 NE에 의한 수축 1.68±0.11 g에 비하여 0.87±0.15 g의 수축을 나타내어 48.4%의 이완효과가 있었으나, 내피세포가 제거된 경우 NE에 의한 수축 2.04±0.19 g에 비하여 2.04±0.22 g의 수축을 나타내어 0.2%의 수축 증가를 보여 내피세포의 제거로 藿香正氣散의 혈관이완효과가 유의성 있게 억제되었다.(Table 2, Fig. 3)

3. IM의 전처치가 藿香正氣散의 혈관이완에 미치는 영향

藿香正氣散의 혈관이완효과에 있어서 prostacyclin의 영향을 규명하고자 내피세포가 존재하는 실험절편에 IM 10 μM을 15분간 전처치하고 NE 10 μM을 투여하여 수축을 유발시킨 후 藿香正氣散 1.0 ㎎/㎖을 투여하여 IM을 전처치하지 않은 경우와 수축의 변화를 비교하였다.

藿香正氣散은 IM을 전처치하지 않은 경우 NE에 의한 수축 1.53±0.19 g에 비하여 0.98±0.16 g의 수축을 나타내어 34.7%의 이완효과가 있었고, IM을 전처치한 경우 NE에 의한 수축 1.83±0.19 g에 비하여 1.20±0.23 g의 수축으로 34.3%의 이완효과를 보여 IM의 전처치는 藿香正氣散의 혈관이완효과에 유의한 영향을 미치지 않았다.(Table 3, Fig. 4)

Table 2. Effects of *GwakHyangJungGiSan* extract on the contraction of arterial smooth muscle with intact endothelium or damaged endothelium induced by NE

Treatment	intact endothelium		damaged endothelium	
	Contraction(g)	%	Contraction(g)	%
NE	1.68±0.11	100	2.04±0.19	100
NE + G	0.87±0.15 *	51.6±8.1 *	2.04±0.22	99.8±5.8 #

Values are mean±standard deviation(n=8). Percentage was calculated for NE precontraction. * P<0.001, significantly different from the value with NE. # P<0.001, significantly different from the value with intact endothelium. NE, norepinephrine 10 μM ; G, *GwakHyangJungGiSan* extract 1.0 ㎎/㎖

Table 3. Effects of pretreatment of IM on the endothelium-dependent relaxation induced by *GwakHyangJungGiSan*

Treatment	Non treatment of IM		Treatment of IM	
	Contraction(g)	%	Contraction(g)	%
NE	1.53±0.19	100	1.83±0.19	100
NE + G	0.98±0.16 *	65.3±14.2 *	1.20±0.23 *	65.7±9.6 *

Values are mean±standard deviation(n=8). Percentage was calculated for NE precontraction. * P<0.001, significantly different from the value with NE. IM, indomethacin 10 μM ; NE, norepinephrine 10 μM ; G, *GwakHyangJungGiSan* extract 1.0 ㎎/㎖

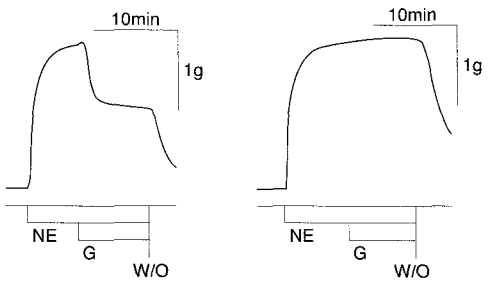

Fig. 3. Representative recordings of the effects of *GwakHyangJungGiSan* extract on the contraction of arterial smooth muscle with intact endothelium(left) or damaged endothelium(right) induced by NE. NE, norepinephrine 10μM ; G, *GwakHyangJungGiSan* extract 1.0 ㎎/㎖ ; W/O, wash out, change of bath medium with a solution to which no drug is applied.

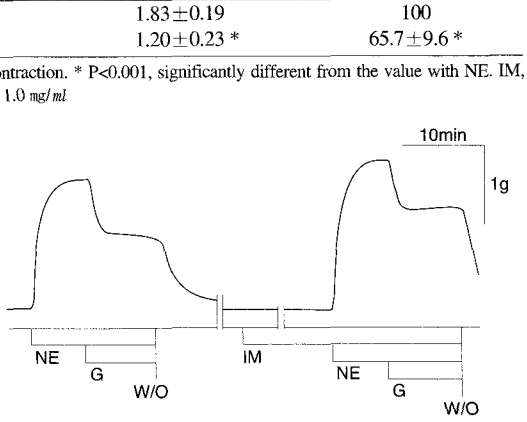

Fig. 4. Representative recordings of the effects of pretreatment of IM on the endothelium-dependent relaxation induced by *GwakHyangJungGiSan* extract. IM, indomethacin 10 μM ; NE, norepinephrine 10 μM ; G, *GwakHyangJungGiSan* extract 1.0 ㎎/㎖ ; W/O, wash out, change of bath medium with a solution to which no drug is applied.

4. L-NNA의 전처치가 藿香正氣散의 혈관이완에 미치는 영향

藿香正氣散의 혈관이완효과에 있어서 nitric oxide(NO)의 영향을 규명하고자 내피세포가 존재하는 실험절편에 L-NNA 100 μM을 15분간 전처치하고 NE 10 μM을 투여하여 수축을 유발시킨 후 藿香正氣散 1.0 ㎎/㎖을 투여하여 L-NNA을 전처치하지 않은 경우와 수축의 변화를 비교하였다.

藿香正氣散은 L-NNA를 전처치하지 않은 경우 NE에 의한 수축 1.60±0.14 g에 비하여 0.88±0.14 g의 수축을 나타내어 45.0%의 이완효과가 있었으나, L-NNA를 전처치한 경우 NE에 의한 수축 2.25±0.15 g에 비하여 2.19±0.18 g의 수축으로 2.9%의 이완효과를 보여 L-NNA의 전처치로 藿香正氣散의 혈관이완효과가 유의성 있게 억제되었다.(Table 4, Fig. 5)

5. TEA의 전처치가 藿香正氣散의 혈관이완에 미치는 영향

藿香正氣散의 혈관이완효과에 있어서 내피세포성 과분극인자(endothelium-derived hyperpolarizing factor, EDHF)의 영향을 규명하고자 내피세포가 존재하는 실험절편에 TEA 100 μM을 15분간 전처치하고 NE 10 μM을 투여하여 수축을 유발시킨 후 藿香正氣散 1.0 ㎎/㎖을 투여하여 TEA를 전처치하지 않

Table 4. Effects of pretreatment of L-NNA on the endothelium-dependent relaxation induced by *GwakHyangJungGiSan* extract.

Treatment	Non treatment of L-NNA		Treatment of L-NNA	
	Contraction(g)	%	Contraction(g)	%
NE	1.60±0.14	100	2.25±0.15	100
NE + G	0.88±0.14 *	55.0±9.6 *	2.19±0.18	97.1±2.3 #

Values are mean±standard deviation(n=8). Percentage was calculated for NE precontraction. * P<0.001, significantly different from the value with NE. # P<0.001, significantly different from the value with non treatment of L-NNA. L-NNA, Nω-nitro-L-arginine 100 μM ; NE, norepinephrine 10 μM ; G, *GwakHyangJungGiSan* extract 1.0 ㎎/㎖

Table 5. Effects of pretreatment of TEA on the endothelium-dependent relaxation induced by *GwakHyangJungGiSan* extract.

Treatment	Non treatment of TEA		Treatment of TEA	
	Contraction(g)	%	Contraction(g)	%
NE	2.11±0.27	100	2.38±0.30	100
NE + G	1.37±0.21 *	65.7±11.9 *	1.68±0.19 *	71.1±9.4 *

Values are mean±standard deviation(n=8). Percentage was calculated for NE precontraction. * P<0.001, significantly different from the value with NE. TEA, tetraethylammonium chloride 100 μM ; NE, norepinephrine 10 μM ; G, *GwakHyangJungGiSan* extract 1.0 ㎎/㎖

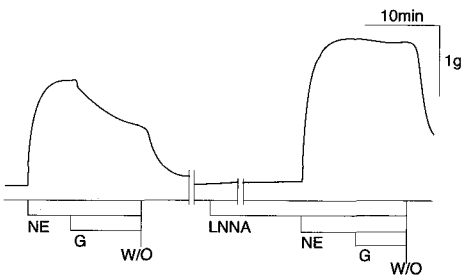

Fig. 5. Representative recordings of the effects of pretreatment of L-NNA on the endothelium-dependent relaxation induced by *GwakHyangJungGiSan* extract. L-NNA, Nω-nitro-L-arginine 100 μM ; NE, norepinephrine 10 μM ; G, *GwakHyangJungGiSan* extract 1.0 ㎎/㎖ ; W/O, wash out, change of bath medium with a solution to which no drug is applied.

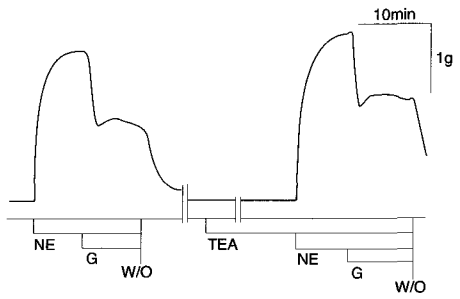

Fig. 6. Representative recordings of the effects of pretreatment of TEA on the endothelium-dependent relaxation induced by *GwakHyangJungGiSan* extract. TEA, tetraethylammonium chloride 100 μM ; NE, norepinephrine 10 μM ; G, *GwakHyangJungGiSan* extract 1.0 ㎎/㎖ ; W/O, wash out, change of bath medium with a solution to which no drug is applied.

은 경우와 수축의 변화를 비교하였다.

藿香正氣散은 TEA를 전처치하지 않은 경우 NE에 의한 수축 2.11±0.27 g에 비하여 1.37±0.21 g의 수축을 나타내어 34.3%의 이완효과가 있었고, TEA를 전처치한 경우 NE에 의한 수축 2.38±0.30 g에 비하여 1.68±0.19 g의 수축으로 28.9%의 이완효과를 보여 TEA의 전처치는 藿香正氣散의 혈관이완효과에 유의한 영향을 미치지 않았다.(Table 5, Fig. 6)

Ⅳ. 考 察

고혈압은 전체 성인인구의 약 15~20%를 차지하는 매우 흔한 질환으로 그 합병증에 대해서는 잘 알려져 있으나 원인에 대해서는 충분히 밝혀지지 않은 질환이다. 즉, 특수한 원인을 찾을 수 있는 경우는 5% 정도에 지나지 않으며 약 95% 이상, 대부분에서는 원인을 찾을 수 없는 본태성 고혈압의 범주에 속한다. 따라서 본태성 고혈압의 발병기전에 대하여서는 어느 질환보다도 많은 학설이 있으나 현재로는 말초저항의 증가가 가장 주요한 요인으로 지적되고 있다[22,23].

한의학에서는 고혈압으로 수반되는 증상들을 두통, 현훈, 중풍, 중풍의 전조증으로 인식하였고[6], 중풍의 발병원인으로 風 · 火 · 痰飮 · 氣虛 · 瘀血 · 體質 등으로 나눌 수 있다[7,13]. 특히 중풍의 초기 치료에 있어 朱[8]는 治痰을 중시하여 肥人中風 痰涎壅盛에는 먼저 利氣로써 急治해야 한다고 하여 藿香正氣散과 星香散을 合方하여 사용하였다.

星香正氣散은 康[12]의 《濟衆新編》에 그 方名이 처음 기재되었으며 藿香正氣散에 祛風痰之劑인 南星과 理氣劑인 木香을 加한 理氣祛風痰之劑로 中風, 中氣, 痰飮, 食厥 등에 널리 사용되어지고 있는 처방으로[13-16] 중풍급성기의 氣機升降逆亂을 調節하여 氣血을 소통시킴으로써 頭痛, 嘔吐, 眩暈, 意識障碍 등의 高血壓 및 中風前兆症으로 나타나는 증상에 응용할 수 있는 처방이다[7]. 또한 星香正氣散에 대해서는 金 등[19]의 星香正氣散이 家兎의 輕動脈 平滑筋 切片에서 t-Butyl Hydroperoxide에 의한 지질과산화 및 수축에 미치는 영향, 金[20]의 星香正氣散이 家兎의 輕動脈 平滑筋 緊張度 調節에 미치는 영향, 林 등[21]의 星香正氣散이 腦浮腫에 미치는 임상적 연구 등의 연구결과가 있어 星香正氣散이 血管擴張작용이 있음을 증명하고 있다.

그러나 星香正氣散의 基本方이 되는 藿香正氣散에 대해서는 金 등[24]의 위장관기능 및 항알레르기에 미치는 영향에 대한 실험논문만 있을 뿐 현재까지 혈관이완효과에 대한 연구는 미미하였다.

하지만 藿香正氣散 또한 解表和中, 利氣化濕의 효능이 있어 外感風寒과 內傷濕滯를 兼治하고, 諸症을 다스려 正氣를 補하고 通暢시키며, 아울러 氣를 暢利, 平順케 하여 정상상태로 회복시키는 처방이므로[9-11] 星香正氣散의 혈관이완효과와 유사한 효과를 거둘 수 있을 것으로 사료된다.

藿香正氣散의 구성약물은 藿香, 蘇葉, 白芷, 大腹皮, 白茯苓, 厚朴, 白朮, 陳皮, 半夏, 桔梗, 甘草로 이 중 白芷는 消腫背膿 · 除濕止痛의 효과와 鎭痛 · 抗菌 작용을 가지고 있는데 白芷의 angelic acid는 동물의 연수혈관운동중추를 자극하는 역할을 하며[25-27], 白茯苓은 滲濕健脾和中하고 寧心安神 · 利竅除濕하는 작용을 가지고 있으며 알코올이나 에테르에 의한 추출물은 心臟收縮을 강화하는 역할을 가진다[25-27]. 또한 厚朴은 燥濕除滿 · 行氣降逆하는 작용 외에 추출물의 정맥주사(0.05 g/kg)는 토끼와 고양이의 혈압을 낮추는 역할을 하며[25,26], 陳皮는 理氣健脾 · 燥濕化痰하며 혈관평활근에 직접 작용하여 혈압강하작용을 가지는 것으로 알려져 있다[25,26]. 또한 半夏는 化痰止嘔하여 嘔吐 · 痰飮에 이용되며 정맥주사시 단기간의 혈압강하 효과가 있고[25-27], 甘草의 glycyrrhizin은 혈중 cholesterol 수치와 혈압을 낮추는 작용을 갖고 있다[25-27].

이렇듯 藿香正氣散의 구성약물 중 상당수가 혈압강하의 효과가 있는 것으로 알려져 있어 혈압의 조절이 가능할 것으로 사료된다.

혈관의 수축과 이완에 대한 최근의 연구결과에 의하면 혈관의 긴장도를 조절하는 것은 혈관 평활근에 분포하는 자율신경계의 작용, 즉 교감신경의 α-receptor를 통하여 수축작용이 나타나고 β-receptor를 통하여 이완작용을 나타내는 것과 NE · serotonin ·

angiotensin Ⅱ를 비롯한 혈관활성물질에 대한 혈관 평활근의 반응성[28], 혈관내피세포에서 유리되는 혈관 수축인자와 혈관이완인자에 의한 작용에 따라 조절이 되는데 이러한 생리적 작용이 혈압의 변화에 대응하지 못할 경우에 병적인 고혈압을 유발하는 중요한 요인이 된다[29]. 이 중 혈관내피세포는 여러 가지 물질을 분비함으로써 혈관 평활근의 수축성을 조절하는데 혈관 평활근을 이완시키는 물질로는 NO로 밝혀진 내피세포성 이완인자(endothelium-derived relaxing factor, EDRF), EDHF, prostacyclin 등이 있으며 수축시키는 물질로는 endothelium, 내피세포성 수축인자(endothelium-derived contracting factor, EDCF)가 있다[30-32].

EDRF는 내피세포의 L-arginine으로부터 nitric oxide synthase에 의해 합성되는 NO가 내피세포에서 분비되어 혈관 평활근으로 확산되어 들어가면서 평활근 세포내의 soluble guanylate cyclase를 활성화시켜 세포내 cyclic GMP 농도를 증가시킨다. 혈관 평활근은 증가된 cyclic GMP에 의하여 평활근세포내 Ca^{2+} 농도를 증가시키는 여러 경로들이 억제되어 세포내 Ca^{2+} 농도가 저하되면 이완하게 된다. 즉 EDRF는 혈관 평활근내 cyclic GMP 농도를 증가시켜 그 효능을 나타내는 것이다[30].

prostacyclin은 arachidonic acid 대사에서 cyclooxygenase에 의해서 형성되고 방출되는 것으로 혈관 평활근에 결합하여 G 단백을 매개로 adenylate cyclase를 활성화시켜 cAMP를 생성한다. cAMP는 A-kinase를 활성화하고 활성화된 A-kinase는 Ca^{2+}을 형질내세망으로 되돌리는 과정을 촉진하며 동시에 myosin light chain kinase를 불활성화시켜 혈관평활근을 이완시킨다[31,32].

EDHF는 구체적인 물질이 밝혀져 있지는 않으나 혈관 평활근의 막전압을 과분극시키는 인자로 막전압의 저분극을 억제하여 혈관 평활근을 이완시킨다[33,34].

본 실험은 藿香正氣散을 통해 혈관의 이완이 가능한지의 여부, 血管內皮細胞에서 유리되는 혈관이완물질 세 가지중 어떠한 기전에 의해 藿香正氣散이 말초혈관의 저항을 줄이는데 유효한 효과가 있는지, 이전의 星香正氣散을 통한 金[20]의 실험에서의 혈관이완의 기전과 藿香正氣散의 혈관이완 기전에 대하여 알아보고자 하였다.

우선 藿香正氣散의 血管弛緩效果와 血管內皮細胞의 연관성에 대해 알아보기 위해 內皮細胞가 있는 혈관절편과 內皮細胞를 제거한 혈관절편에 NE로 혈관절편을 수축시킨 후 藿香正氣散을 투여하였는데 內皮細胞가 있는 절편에서의 혈관이완 효과가 우수하게 나타났다.

Prostacyclin의 영향을 검증하기 위해 cyclooxygenase의 활성을 억제하여 prostacyclin의 생성을 차단시키는 IM[35]으로 전처치한 후에 藿香正氣散을 투여하였으나 동일한 혈관이완효과를 나타내어 prostacyclin의 작용과 藿香正氣散의 혈관 평활근 이완효과는 無關한 것으로 판단된다.

EDHF의 영향을 검증하기 위해 potassium-channel blocker로 작용하여 막전압의 과분극을 억제하는 TEA[33]로 EDHF의 생성을 차단시킨 후 藿香正氣散을 투여하였으나 동일한 혈관이완효과를 나타내어 EDHF의 작용과 藿香正氣散의 혈관 평활근 이완효과는 無關한 것으로 사료된다.

NO의 영향을 검증하기 위해 nitric oxide systhase를 억제하여 NO의 전구물질인 L-arginine으로부터 NO가 생성되는 것을 차단시키는 L-NNA[36]를 전처치한 후 藿香正氣散을 투여한 경우에는 藿香正氣散의 혈관이완효과가 억제되어 나타났는데 이로 보아 藿香正氣散은 NO의 작용을 통하여 이완효과를 나타내는 것으로 판단된다.

이상의 실험 결과로 보아 藿香正氣散은 혈관확장효과가 있으나 내피세포가 제거된 경우에는 혈관의 확장이 일어나지 않아 내피세포 의존성 혈관확장효과가 있는 것으로 나타났으며 그중에서도 NO의 작용을 통하여 혈관을 확장시키는 것으로 판단된다.

金[20]의 星香正氣散이 家兎의 頸動脈 平滑筋 緊張度 調節에 미치는 영향에서의 실험 결과에 의하면 星香正氣散은 혈관 평활근 세포 외부에서의 Ca^{2+}의 유입을 억제하여 혈관을 이완시키는 것으로 직접 혈관 평활근에 작용하므로 혈관내피세포의 유무가 星

香正氣散의 작용에 영향을 주지는 못하는 것으로 되어 있다.

또한 星香正氣散이 혈관 평활근에 직접 작용하는데 비하여 藿香正氣散은 혈관 평활근에 작용하지 않고 혈관내피세포를 통해 혈관이완작용을 나타내는 것으로 星香正氣散과 藿香正氣散의 사이에 南星과 木香의 두 가지 약재만이 차이가 있어 이로 인해 작용기전의 차이가 나타났다고 추정할 수 있으나 이에 대한 자세한 방어기전은 계속해서 연구되어야 할 것으로 사료된다.

V. 結 論

藿香正氣散이 수축혈관에 미치는 영향과 작용기전을 규명하고자 家兎의 혈관을 적출하여 제작한 실험절편을 이용한 organ bath study를 통하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 藿香正氣散은 NE로 수축된 혈관에 대하여 유의성 있는 이완효과를 나타내었다.
2. 藿香正氣散은 혈관내피세포가 있는 경우 유의성 있는 이완효과를 나타내었으나 혈관내피세포가 제거된 경우 혈관이완효과가 억제되었다.
3. 藿香正氣散의 혈관이완효과는 IM의 전처치에 영향을 받지 않았다.
4. 藿香正氣散의 혈관이완효과는 TEA의 전처치에 영향을 받지 않았다.
5. 藿香正氣散의 혈관이완효과는 L-NNA의 전처치로 이완효과가 유의성 있게 억제되었다.

이상의 결과로 보아 藿香正氣散은 혈관내피세포에서 유리되는 NO의 작용을 통하여 Ca^{2+}의 유입을 차단시켜 혈관을 이완시키는 작용을 하므로 환자에게 투여할 경우 말초혈관의 저항에 의한 혈압상승에 일정 정도의 혈관이완효과를 나타내어 고혈압을 비롯한 혈관수축으로 인한 혈류장애와 심뇌혈관계 질환에 있어서 좋은 효과를 기대할 수 있을 것으로 사료된다.

參考文獻

1. Carretero, O. A., Oparil, S., Circulation. Essential Hypertension: Part 1: Definition and Etiology. Circulation, 2000,p.101,329-35.
2. 張俊龍, 肖飛. 高血壓病中醫獨特療法. 濟南; 山西科學技術出版社: 1996,p.1-39.
3. 陳貴延 主編. 實用中西醫結合診斷治療學. 서울: 醫聖堂; 1993,p.196-202,427-35.
4. Levi R., Therapies for perioperative hypertesion: Pharmacokynamic considerations, Acta Anaesthesiol. scand Suppl., 1993;37(99):16-19.
5. Folkow B. Physiolohical aspects of primary hypertension. Pysiol Rev.1982,p.62,347.
6. 上海醫科大學<實用內科學>編纂委員會. 實用內科學. 香港: 人民衛生出版公司; 1993,p.1169-70.
7. 김영석 편. 임상중풍학. 서울: 書苑堂; 1997,p.311-13.
8. 朱震亨. 丹溪心法附餘. 서울: 大星文化社; 1993,p.47-50,65.
9. 陳師文. 太平惠民和劑局方. 臺北: 旋風出版社; 1975,p.78-9.
10. 陳潮祖 外 編. 中醫方劑與治法. 四川; 1985,p.320-30.
11. 龔廷賢. 萬病回春. 서울: 醫聖堂; 1993,p.46,60,146-47.
12. 康命吉. 濟衆新編. 서울: 麗江出版社; 1992,p.43-6,62.
13. 全國韓醫科大學心系內科學教室 編. 心系內科學. 서울: 書苑堂; 1999,p.420-34.
14. 金永勳. 晴崗醫鑑. 서울: 成輔社; 1984,p.214-21.
15. 金定濟. 診療要鑑. 서울: 東洋醫學研究院; 1974: p.(Ⅰ)448,449,453,(Ⅱ)431.
16. 黃度淵. 證脈方藥合編. 서울: 南山堂; 1982, p.119,124,138,
17. 柳鍾三. 星香正氣散이 흰쥐의 腦損傷에 미치는 影響. 大田大學校 大學院. 1992.
18. 文炳淳. 星香正氣散이 家兎의 두개내압및 혈압에 미치는 영향. 圓光大學校 大學院. 1988.
19. 김형균, 김종훈. 星香正氣散이 家兎의 輕動脈 平滑筋 切片에서 t-ButylHydroperoxide에 의한 지질과산화 및 수축에 미치는 영향. 대한한의학회지. 1999;20(3): 77-86.
20. 김영균. 星香正氣散이 家兎의 頸動脈 平滑筋 緊張度 調節에 미치는 영향. 대한한의학회지. 1998;19(2): 228-43.
21. 임준규, 변덕시, 노석선. 星香正氣散이 뇌부종에 미치

는 임상적 연구. 대한한의학회지. 1990;11(1):208-15.
22. 전국의과대학교수 편. Current Medical Diagnosis & Treatment. 서울: 한우리; 1999,p.83,486.
23. 김선우. 본태성 고혈압의 내분비학적 병인론. 대한내분비학회지. 2(1). 통권 3호
24. 김윤범, 김중호, 채병윤. 藿香正氣散과 加味方이 胃腸管機能 및 抗 알레르기에 미치는 影響. 대한한의학회지. 1993;14(1):9-23.
25. 安德均외 2인. 韓藥臨床應用. 서울: 成輔社; 1982, p.48,53,171,241,243,253,257,359,361,515,525.
26. 李尙仁. 本草學. 서울: 成輔社; 1981,p.194,222,281, 329,344,348,373,377,399.
27. 陳貴廷 主編. 本草綱目通釋. 北京: 學苑出版社; 1992,p.400,492,524,536,693,1045,1171,1224.
28. 서울대학교 의과대학. 심장학. 서울: 서울대학교 출판부; 1987,p.207-11.
29. 의학교육연수원. 가정의학. 서울: 서울대학교 출판부; 1987,p. 294,295.
30. Griffith TM, Lewis MJ, Newby AC. Endothelium-derived relaxing factor. J Am Coll Cardiol. 1988; 12:797-806.
31. 전국의과대학교수. 생리학. 서울: 한우리; 1999,p.638-40.
32. 민병일. 最新生理學. 서울: 신광출판사; 2000,p.7-40.
33. Feletou, M., Girard V., Canet E., Different Involvement of Nitro Oxide in Endothelium-Depenent Relaxation of Porcine Pulmonary Artery and Vein : Influence of Hypoxia, J. of Cardiovascular Pharmacology, 1995;25:665-73.
34. Suzuki, H., Chen, G., Yamamoto, Y., Miwa, K., Nirtoarginine-sensitive and-insensitive components of the endothelium-dependent relaxation in the guinea-pig carotid artery, Japan: J. of Physiology. 1992;42:335-47.
35. Johns, R. A., Endothelium-derived relaxing factor : Basic review and clinical implications, J. Cardiothorac Vasc. Anesth., 1991;5(1):69-79.
36. Park, W. K., Lynch, C. 3d, Johns, R. A., Effects of porpofol and thiopental in isolated rat aorta and pulmonary artery, Anesthesiology, 1992;77(5):956-63.