

## 加味鷄血藤湯이 高血壓에 미치는 影響

유병찬, 오영선\*, 김윤식, 설인찬

대전대학교부속한방병원 내과학교실, 대전대학교 혜화병원\*

### The Effect of *Gamigehyuldeung-tang* on Hypertension

Byeong-chan Yu, Young-seon Oh\*, Yoon-sik Kim, In-chan Seol

Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Daejeon University, Taejeon, Korea.  
Hyehwa Hospital, Daejeon University, Taejeon, Korea\*

**Objectives** : This study was done to investigate the effect of *Gamigehyuldeung-tang* on hypertension.

**Methods** : After administering *Gamigehyuldeung-tang* extract to SHR(Spontaneous Hypertensive Rats) for 5 weeks, changes in blood pressure, pulse rate, aldosterone and catecholamine levels in plasma were examined, and immunohistochemical changes and scanning electron microscopic changes were observed.

**Results** : The following results were obtained; blood pressure decreased significantly as well as levels of aldosterone, dopamine and epinephrine in SHR. But levels of norepinephrine were unaffected. No capillary vessel dilation was observed. A decrease in cell damage was seen in microscope investigation.

**Conclusions** : These results support a role for *Gamigehyuldeung-tang* might be usefully applied in treatment of hypertension.

**Key Words**: *Gamigehyuldeung-tang*, Hypertension

### 1. 緒 論

고혈압이란 일반적으로 수축기 동맥압이 135mmHg 이상, 이완기 동맥압이 85mmHg 이상 상승된 상태로서 원인에 따라 크게 본태성 고혈압과 속발성 고혈압으로 구분할 수 있다. 전 세계적으로 고혈압 환자의 약 90% 정도가 원인질환이 불명확한 본태성 고혈압에 속해 있으나 아직 그 발생기전이 완전하게 구명되지 않은 실정이다<sup>1</sup>.

한의학에서는 고혈압이란 병명이 기록된 고서의 내용이 없으나 頭痛, 眩暈, 項強, 耳鳴, 心悸, 動悸, 胸悶, 呼吸困難, 疲勞, 面紅, 煩躁, 視力混濁, 四肢麻

木, 手足痺感 등의 증상으로 미루어 보아 中風, 頭痛, 眩暈, 心火亢炎, 肝陽上亢의 범주에 해당된다 볼 수 있으며, 그 원인으로 心火暴盛, 肝風內動, 陰陽兩虛, 痰濕壅盛 등을 들 수 있다<sup>2,3</sup>.

고혈압은 만성 순환기계 질환 중 발생빈도가 가장 높은 질환으로서 최근 생활수준의 향상과 식생활의 변화, 고령자의 증가, 정신적 긴장도의 증가 등으로 그 유병율이 급격하게 늘어나는 추세다<sup>4,5</sup>. 비교적 자각 증상이 없는 편이지만 뇌출혈, 뇌경색, 고혈압성뇌병증과 같은 뇌혈관질환과 협심증, 심근경색과 같은 관상동맥질환, 그리고 심부전이나 급사와 같은 치명적인 합병증을 유발할 수 있기 때문에 '소리없는 살인자(silent killer)'라 불리며, 보다 적극적인 관리와 치료가 요구되고 있다<sup>1,4</sup>.

근래 고혈압의 처방에 대한 실험적 연구로는 南<sup>6</sup>

· 접수 : 2004. 8. 28 · 채택 : 2004. 9. 15  
· 교신저자 : 유병찬, 대전광역시 중구 대흥동 22-5번지  
대전대학교부속한방병원 순환기내과  
(Tel. 042-229-6756 Fax. 042-254-3403  
E-mail : chanqy@chollian.net)

의 涼膈散火湯, 金<sup>7</sup>의 地黃飮子, 林<sup>8</sup>의 滲濕湯, 金<sup>9</sup>의 黃連解毒湯, 李<sup>10</sup>의 瀉心湯, 韓<sup>11</sup>의 大柴胡湯, 李<sup>12</sup>의 柴苓湯 등이 있으며, 최근에는 임상에서 다용되는 고혈압 처방에 대한 기전적 연구와 더불어 이를 바탕으로 새로운 치료처방을 개발하려는 노력이 이루어지고 있다. 특히 安<sup>13</sup>이 중풍 초기 및 고혈압의 치료에 사용되어온 加味鷄血藤湯의 뇌손상에 대한 보호효과를 보고한 바 있었으나, 아직까지 加味鷄血藤湯이 혈압에 어떠한 영향을 미치는가에 관한 보고는 접하지 못하였다.

이에 저자는 대전대학교부속한방병원에서 중풍 및 고혈압의 치료에 사용되고 있는 加味鷄血藤湯을 시료로 혈압강하 효과를 밝히기 위해 加味鷄血藤湯 추출물을 자발성고혈압백서에게 일정 기간동안 경구 투여한 후 혈압 및 심박수의 변화, 혈장내 aldosterone 및 catecholamine 함량의 변화 등을 측정하고 각 표본 장기들에 대한 면역조직화학적 관찰 및 주사전자현미경적 관찰 등을 시행하였던 바, 유의한 결과를 얻었기에 보고드리는 바이다.

## II. 實 驗

### 1. 재료

#### 1) 동물

본 실험에 사용된 실험용 쥐는 체중 180~220g의 응성 SHR(Spontaneous Hypertensive Rat, 자발성고혈압백서)로서 실험 당일까지 고형사료(조단백질 22.1% 이상, 조지방 8.0% 이하, 조섬유 5.0% 이하, 조회분 8.0% 이하, calcium 0.6% 이상, 인 0.4% 이상, 삼양사 배합 사료 Co. Korea)와 물을 충분히 공급하고, 실온 22±2℃, 상대습도 50±10%, 조명시간 12시간(07:00~19:00), 조도 150~300Lux로 설정하여 2주일간 실험실 환경에 적응시킨 후 체중 변화가 일정하고 건강한 쥐만을 선별하여 실험에 사용하였다.

#### 2) 약물

본 실험에 사용한 加味鷄血藤湯(GMGHT)은 대전대학교부속한방병원에서 구입하였고, 1첩의 내용과 용량은 다음과 같다(Table 1).

Table 1. The Compositions of Gamigehyuldeungtang(GMGHT)

韓藥名	學名	用量(g)
鷄血藤	<i>Spatholobus suberectus</i>	8.0
蒼耳子	<i>Xanthium strumarium</i>	8.0
獨活	<i>Angelica pubescens f. biserrata</i>	8.0
藿香	<i>Pogostemon calbin</i>	6.0
山查	<i>Crataegus pinnatifida var. major</i>	6.0
蘇葉	<i>Perilla frutescens</i>	6.0
木香	<i>Aucklandia lappa</i>	4.0
冬瓜子	<i>Benincasa hispida Cong.</i>	4.0
南星	<i>Arisaema amurense var. serratum</i>	4.0
大腹皮	<i>Areca catechu</i>	2.0
半夏	<i>Pinellia ternata</i>	2.0
陳皮	<i>Citrus unshiu</i>	2.0
白朮	<i>Atractylodes macrocephala</i>	2.0
茯苓	<i>Poria cocos</i>	2.0
厚朴	<i>Magnolia officinalis</i>	2.0
桔梗	<i>Platycodon grandiflorum</i>	2.0
川芎	<i>Cnidium officinale</i>	2.0
知母	<i>Anemarrhena asphodeloides</i>	2.0
黃柏	<i>Phellodendron amurense</i>	2.0
甘草	<i>Glycyrrhiza uralensis</i>	2.0
白芷	<i>Angelica dahurica</i>	2.0
Total amount		82.0

### 3) 시약 및 기기

실험에 사용한 시약은 Sigma Co.(U.S.A.)에서 구입한 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, formalin, glutaraldehyde, OsO<sub>4</sub>, EDTA, HClO<sub>4</sub>, toluidine blue, hematoxylin, eosin, xylene, acid washed alumina, norepinephrine, epinephrine, dopamine, dulbecco's phosphate buffered saline(DPBS-A) 과 중외제약(Korea)에서 구입한 ether, alcohol, Au, paraffin, normal saline, 그리고 Bayer Dental Co.(Japan)에서 구입한 serum blocking solution, biotinylated anti-mouse immunoglobulin, streptavidin conjugate, DAB-chromogen과 aldosterone RIA diagnostic kit(Abbott Co., U.S.A.), superoxide dismutase(Stressgen Co., U.S.A.), histostain plus kit(Zymed Co., U.S.A.), gamma count Cobra II(Packard Co., U.S.A) 등을 사용하였다.

기기는 Sigma Co.(U.S.A.)에서 구입한 Milli-Q™ waters system, ion depositor, distiller와 rotary vacuum evaporator(Büchi 461, Swiss), deep freezer(Sanyo Co., Japan), freeze dryer(Eyela Co., Japan), serum separator(녹십자, Korea), micro slide(Surgipath Co., U.S.A.), minos-ST(Cobas Co., France), ultrasonic cleaner(Branson Ultrasonics Corp., U.S.A.), roller mixer(Gowon scientific technology Co., Korea), vortex(Vision Co., Korea), centrifuge(Beckman Co., U.S.A.), physiograph Model 7(GRASS Instrument Co., Quincy, Mass., U.S.A.), ACL-100(Instrumentation Laboratory, U.S.A.), autoclave(Hirayama, Japan), data module(Waters Model 745, U.S.A.), HPLC(Waters Model U6K Injector, 510 pump, U.S.A.), C18 stainless steel column(Waters Model 460, U.S.A.), gel/mount(Biomedica Co., U.S.A.), camera(Nikon, Japan), optical microscope(Olympus BH-2, Japan), transmission electron microscope(Hitachi H-600, Japan), scanning electron microscope(Hitachi S-2500, Japan) 등을 사용하였다.

## 2. 방법

### 1) 검액의 제조

GMGHT 2첩 분량 164g을 깨끗이 씻어 3,000ml

round flask에 넣고 증류수 2,000ml와 함께 3시간 동안 가열한 후 추출한 침전물을 3차례 여과(3M filter paper)하고, 이 여과액을 rotary vacuum evaporator에서 감압 농축하였다. 농축된 용액을 -70℃ deep freezer에서 4시간 동안 방치하고, 24시간 동안 freeze dryer로 동결 건조하여 1첩당 8.5g의 분말을 얻어서 실험에 필요한 농도로 생리식염수에 희석하여 사용하였다.

### 2) 항고혈압 효과 실험

#### (1) 혈압 및 심박수 측정

혈압강화 효과를 평가하기 위해 SHR을 대조군과 GMGHT 투여군으로 나누어 대조군(n=5)에는 생리식염수를 매일 5ml/kg씩, GMGHT 투여군(n=5)에는 GMGHT 검액을 매일 283mg/kg의 농도로 물에 타서 각각 5주간 경구 투여하였다.

5주 동안 GMGHT를 투여한 후, 대조군과 GMGHT 투여군의 혈압과 심박수를 측정하였다. 혈압 측정은 최종 약물 투여 후 SHR을 cage에서 2시간 동안 안정시킨 다음, 꼬리를 alcohol로 잘 닦고 37.5℃의 예비 보온기에 10분 동안 넣어 두었다가 physiograph Model 7의 7P8 channel로 마취하지 않은 상태에서 각 군(n=5)의 혈압을 측정하였다. chart paper 1cm에 혈압은 50mmHg (baseline:0)으로 보정하였다.

#### (2) 체혈 및 혈장 분리

최종일까지 시료를 투여한 SHR을 ether로 마취시킨 후, 쇄골하정맥에서 혈장 1ml를 체혈하여 3mg/ml EDTA 용액을 0.5ml로 채운 용기에 가하여 4℃에서 3,000rpm으로 15분간 원심분리시킨 다음, 혈장내 catecholamine과 aldosterone의 함량 측정을 위해 -80℃에서 보관하였다.

#### (3) 혈장성분의 측정

##### ① Aldosterone의 정량

RIA법에 따라 동위원소 I-125 추적자를 이용한 시판용 aldosterone RIA diagnostic kit를 사용하였고, gamma counting은 gamma count Cobra II를 이용하여 정량하였다.

##### ② Catecholamine의 정량

Hjemdahl 변법에 따라 혈장내의 catecholamine을 4°C에서 추출하였다. 채혈한 혈장에 0.1M의 HClO<sub>4</sub>를 가하여 단백을 제거한 후, acid washed alumina에 흡착시킨 다음 증류기로 수세하고, 0.1M의 HClO<sub>4</sub>에 다시 용출시켜 용출액 20 $\mu$ l를 HPLC(High Performance Liquid Chromatography)에 주입하여 norepinephrine, epinephrine, dopamine의 함량을 측정하였다. HPLC에서 분리된 물질들을 data module을 통해 정량하였으며, 이 때 C18 stainless steel column(5 $\mu$ , 150mm $\times$ 4.6mm; KCl reference electrode)에 가해진 전압은 +0.63V였다. 측정에 필요한 시약은 norepinephrine, epinephrine, dopamine 등으로 특급품을 사용하였으며, 증류수는 millipore(Milli-Q<sup>TM</sup> waters system)를 통과시킨 초순수를 사용하였다.

#### (4) 조직학적 검사

##### ① 일반조직학적 관찰

조직학적 관찰 및 현미경적 관찰을 위해 실험 동물을 치사 12시간 전에 식이를 중단시키고 공복 상태에서 ether를 흡입시켜 마취시킨 다음 복부와 흉곽을 절개한 뒤 심장, 대동맥, 신장 그리고 부신을 적출하였다. 적출한 각 조직들은 식염수로 혈액을 세척하고 적당한 크기로 절개하여 통상의 방법에 따라 10% 중성 formalin에 48시간 동안 고정하였다. 고정된 각 장기의 조직내 고정액 제거를 위해 흐르는 물에 수세하고, 60% alcohol로 농도를 상승시키면서 탈수하였다. 탈수된 조직들은 xylene 용액으로 투명 과정을 거친 다음 용해된 paraffin에 침투 및 포매 과정을 거쳐 블럭으로 제작하였다. 일반적인 조직 변화를 관찰하기 위해 만들어진 블럭들 중에서 부신피질의 블럭만을 따로 골라 4 $\mu$ m 두께의 절편으로 만들어 hematoxylin과 eosin(H&E) 염색을 실시하여 광학현미경하에서 관찰 및 사진 촬영을 하였다.

##### ② 면역조직화학적 관찰

면역조직화화적인 관찰을 위해 이미 만들어진 심장, 대동맥, 신장, 부신의 paraffin 블럭을 4 $\mu$ m 두께의 절편으로 잘라 micro slide에 부착하고 탈paraffin 및 함수 과정을 거친 다음 일반적인 방법과 동일하게

인산완충액(phosphate buffered saline; PBS)으로 5분간 세척하였다. 면역 염색은 histostain plus kit를 이용하였는데, 그 과정으로 먼저 내재성 peroxidase의 활성을 억제시키기 위해 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에서 5분간 방치시킨 후 PBS로 세척하였고, 1차 항체에 대한 단백질의 결합을 억제하기 위해 혈청차단용액(serum blocking solution)에 10분간 반응시킨 후 1차 항체로 superoxide dismutase를 1:500으로 희석하여 실온에서 1시간 동안 반응시킨 다음 다시 PBS로 세척하였다. 1차 면역 반응이 끝난 다음 2차 항체로 biotinylated anti-mouse immunoglobulin에 10분간 반응시키고, PBS로 세척한 다음 streptavidin conjugate에 10분간 반응시킨 후 다시 PBS로 세척하고, DAB- chromogen에 발색시킨 다음 mayer hematoxylin에 대조염색을 하고, gel/mount에 봉입하여 광학현미경(optical microscope)으로 검정하였다.

##### ③ 전자현미경적 관찰

적출한 각 조직 중 대동맥만을 주사전자현미경적 방법(scanning electron microscopy)으로 관찰하였다. 대동맥궁부터 하행부 방향으로 5mm 부위까지 절단하여 혈액 제거를 위해 생리식염수에서 충분히 세척한 다음 4°C에서 2.5%의 glutaraldehyde(in PBS)로 24시간 동안 고정하고, 고정액 제거를 위해 PBS 용액에 약 20분씩 3차례 반복 세척하였다. 다시 후 고정으로 1% OsO<sub>4</sub>에서 2시간 동안 고정하고, 60% alcohol로 농도를 상승시키면서 탈수한 후 freeze dryer로 동결 건조하고, 초박절편기를 이용하여 1 $\mu$ m의 두께로 박절한 다음 0.5% toluidine blue로 염색하여 광학현미경하에서 미세 관찰부위를 선정하였다. 선정된 조직부위를 다시 80~90nm 두께의 초박절편(thin section)으로 만들어 이온증착기(Eko-1)로 금을 증착한 다음 주사전자현미경으로 관찰하였다.

##### 3) 통계 처리

각 실험군 결과값은 ANOVA, unpaired student's T-test(Scheffler, 1980) 및 SPSS/PC 통계프로그램을 사용하여 통계 처리하였으며, P<0.05 이하의 수준에서 유의성 검정을 실시하였다.

### III. 成 績

#### 1. 항고혈압 효과(Table 2)

##### 1) 혈압에 미치는 영향

SHR의 혈압 측정 결과, 대조군은 173.3±3.3mm Hg인데 비하여 GMGHT 투여군은 160.0±0.1mmHg으로 나타나 유의성 있는 강압 효과를 보였다.

##### 2) 심박수에 미치는 영향

SHR의 심박수 측정 결과, 대조군은 400.0±30.6회/分, GMGHT 투여군은 435.0±15.0회/分으로 나타났다.

#### 2. 혈장 성분의 변화(Table 3)

##### 1) Aldosterone의 농도 변화에 미치는 영향

혈장 성분 분석 결과, aldosterone의 농도는 대조군 27.2±1.1pg/ml, GMGHT 투여군 16.5±3.2pg/ml로 나타나 대조군에 비해 유의성 있는 감소 효과를 보였다.

##### 2) Catecholamine의 함량 변화에 미치는 영향

###### (1) Dopamine의 농도 변화

Catecholamine 중 dopamine의 농도는 대조군 106.4±8.8pg/ml, GMGHT 투여군 75.7±12.9pg/ml로 나타나 대조군에 비해 유의성 있는 감소 효과를 보였다.

###### (2) Norepinephrine의 농도 변화

Catecholamine 중 norepinephrine의 농도는 대조군 589.6±163.2pg/ml, GMGHT 투여군 543.5±210.0pg/ml로서 대조군에 비하여 감소하였으나 유의성 있는 변화는 보이지 않았다.

###### (3) Epinephrine의 농도 변화

Catecholamine 중 epinephrine의 농도는 대조군의 경우 5060.4±670.2pg/ml, GMGHT 투여군의 경우 1476.3±701.1pg/ml로 나타나 대조군에 비해 유의성 있는 감소 효과를 보였다.

#### 3. 조직학적 변화

##### 1) 일반조직학적 소견

일반적인 조직 변화를 관찰하기 위해 선택한 부신피질의 소견상, 대조군의 토리층에서 관찰되는 세포의 형태는 그 크기가 작고 방추형으로서 10~13

Table 2. The Effect of GMGHT on Blood Pressure & Pulse Rate

	Control	GMGHT
BP(mmHg)	173.3±3.3	160.0±0.1*
Pulse Rate(times/min)	400.0±30.6	435.0±15.0

Control : Normal saline(5ml/kg/rat) treated group.

GMGHT : GMGHT(283mg/kg/rat) treated group.

\* : Statistically significant value compared with control data by T-test.( P<0.05 )

Table 3. The Effect of GMGHT on the Plasma Levels of Aldosterone & Catecholamine in SHR

	Control	GMGHT
Plasma Aldosterone Levels(pg/ml)	27.2±1.1	16.5±3.2*
Plasma Dopamine Levels(pg/ml)	106.4±8.8	75.7±12.9*
Plasma Norepinephrine Levels(pg/ml)	589.6±163.2	543.5±210.0
Plasma Epinephrine Levels(pg/ml)	5060.4±670.2	1476.3±701.1*

Control : Normal saline(5ml/kg/rat) treated group.

GMGHT : GMGHT(283mg/kg/rat) treated group.

\* : Statistically significant value compared with control data by T-test.( P<0.05 )

층의 배열로 토리층을 형성하고 있었다. 세포들은 무리를 이루고 있었고 그 사이사이에는 확장된 모세혈관들이 관찰되었다. 세포의 핵은 작고 다소 불규칙하며 강한 염색성을 지닌 핵소체들이 잘 관찰되었다. 세포질의 대부분에는 지방질과 유사한 작은 과립들이 많이 포함되어 있었다.

GMGHT 투여군의 토리층에서 관찰되는 세포의 형태도 대조군과 유사하게 방추형을 띠면서 10~13층의 배열로 토리층을 형성하고 있었다. 핵은 약간의 크기 차이가 있지만 비교적 고른 크기를 유지하고 있었고, 핵소체들도 약간 그 수가 감소되어 있었으나 전체적인 형태는 대조군과 유사하였다. 그러나 세포들 사이에 모세혈관의 확장은 볼 수 없었고, 지방질성의 작은 과립을 가진 세포들의 수적 빈도는

대조군에 비해 약간 감소하였으나 유의한 증감은 확인할 수 없었다(Fig. 1).

## 2) 면역조직화학적 소견

### (1) 부신

부신의 SOD 면역조직화학적 염색 결과, 부신피질 부위에서는 항원항체 반응이 일어나지 않아 DAB 발색이 되지 않았다. 반면 부신수질 부위에서는 대조군과 GMGHT 투여군 모두에서 일부 핵과 세포질에서 강한 염색성을 보였다. GMGHT 투여군의 염색 정도는 대조군과 비슷한 양상을 보였다(Fig. 2).

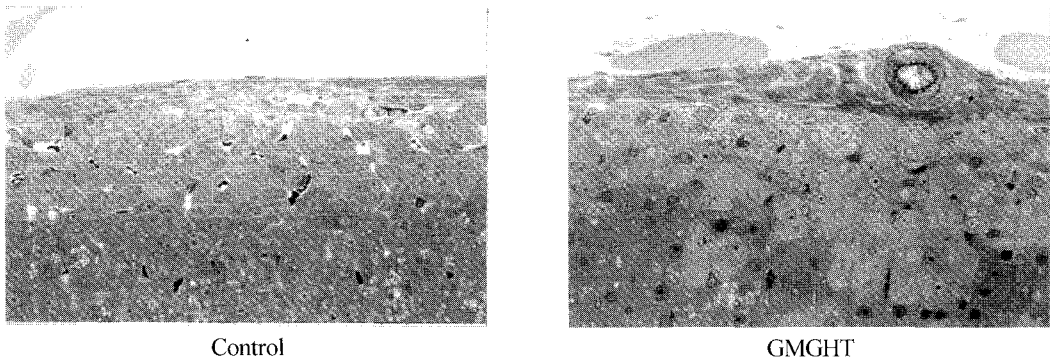


Fig. 1. Light micrographic appearance of the Zona Glomerulosa of Adrenal Cortex in SHR. Control group and GMGHT treated group. 0.5% Toluidine blue stain.  $\times 400$ .

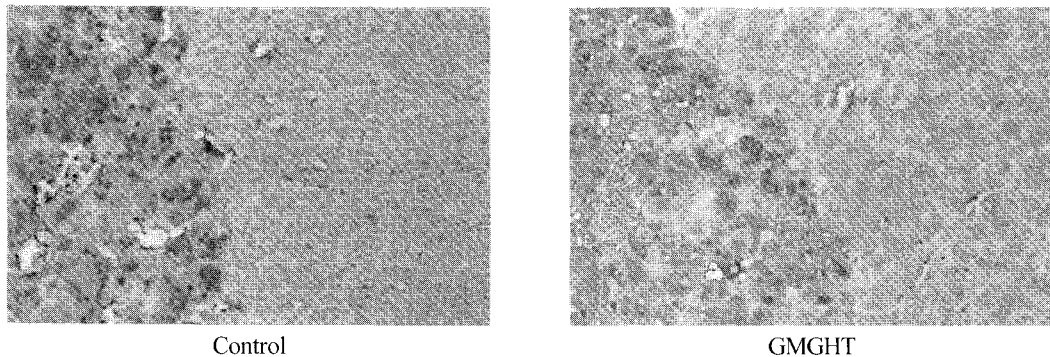


Fig. 2. Light Micrographs from the Adrenal Gland of SHR after Staining with the Immunohistochemistry for SOD. Control group and GMGHT treated group.  $\times 200$ .

(2) 대동맥

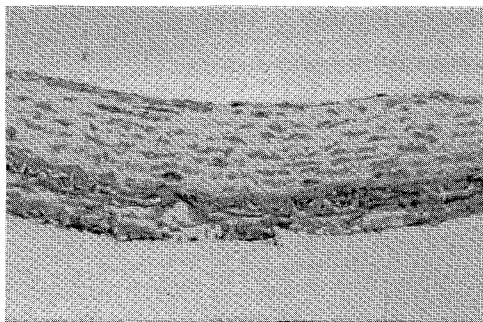
대동맥의 SOD 면역조직화학적 염색 결과, 혈관의 근육층에서 부위에 관계없이 전층에 걸쳐 평활근 세포의 세포질에서만 항원항체 반응이 일어나 DAB 발색에 염색성을 보였고, GMGHT 투여군이 대조군에 비해 더 강한 염색성을 나타냈다(Fig. 3).

(3) 심장

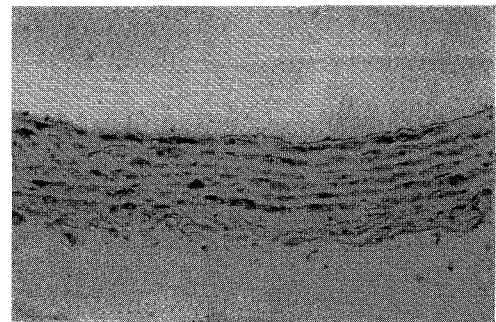
심장의 SOD 면역조직화학적 염색 결과, 좌심실벽 및 우심실벽의 모든 근육층에서 심근세포의 세포질에서만 항원항체 반응이 일어나 DAB 발색에 염색성을 보였다. 염색의 발현은 핵 주변의 세포소기관이 있는 부위에서만 양성반응이 일어났고, 심근섬유 부위에서는 항원항체 반응이 일어나지 않았다. 전체적인 양성반응 정도는 GMGHT 투여군이 대조군에 비해 강한 염색성을 보였다(Fig. 4).

(4) 신장

신장의 SOD 면역조직화학적 염색 결과, 신장의 피질부에서는 사구체 부위 중 일부 중피세포(mesangial cell)의 세포질에서 약한 양성반응이 관찰되었다. 근위 세뇨관에서는 일부 세포질과 핵 모두에서 양성반응을 보였으나, 원위 세뇨관에서는 핵의 양성반응이 보이지 않았고 세포질에서만 광범위하게 중등도의 양성반응을 보였다. 피질과 수질의 이행대 부근에서는 피질 부위의 근위 세뇨관 상피세포의 세포질과 핵에서 강한 양성반응을 보였다. 그러나 수질 부분의 세뇨관들과 신우 등에서는 양성반응이 보이지 않았다. 전체적인 양성반응 정도는 GMGHT 투여군이 대조군에 비해 유의성 있는 강한 염색성을 나타냈다(Fig. 5).

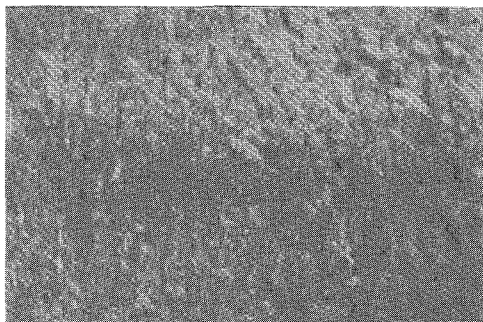


Control

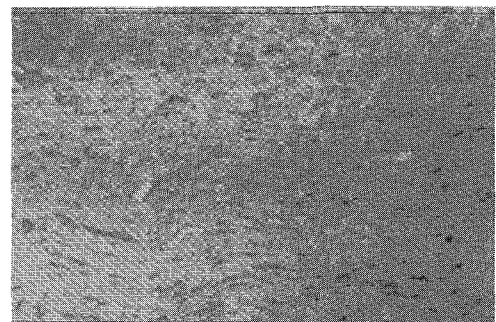


GMGHT

Fig. 3. Light micrographs from the Aorta of SHR after staining with the immunohistochemistry for SOD. Control group and GMGHT treated group. ×200.



Control



GMGHT

Fig. 4. Light micrographs from the heart of SHR after staining with the immunohistochemistry for SOD. Control group and GMGHT treated group. ×200.

3) 전자현미경적 소견

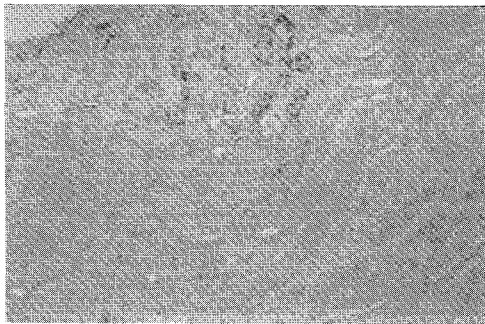
적출한 대동맥을 주사전자현미경으로 관찰한 바, 대조군의 상행 대동맥에서 관찰된 혈관내피세포는 납작한 편평형보다는 주로 융기된 형태를 취하고 있었다. 혈관내피세포간의 탈락과 손상이 많이 보였고, 주변에는 많은 혈소판과 소수의 백혈구들이 관찰되었다. 손상된 상피세포는 부분적으로 탈락, 소실되어 기저부의 노출이 보이고, 상피세포 사이에도 크고 작은 상피 간극(pore)을 형성하고 있었다. 손상 부위는 내강 전체의 1/3 정도로 비교적 넓은 부위를 차지하고 있었다.

GMGHT 투여군의 혈관내피세포 또한 납작한 편평형보다는 주로 융기된 형태를 보이고 있었다. 부

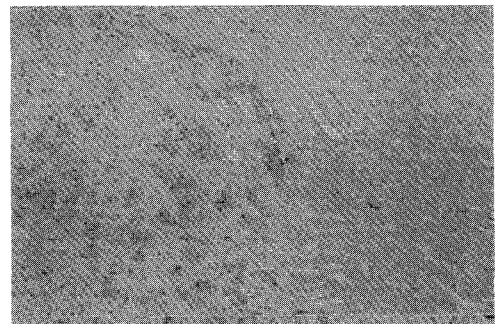
분적으로 혈관 상피세포들의 손상이 관찰되었으나 정도는 미약하였고, 그 표면에서는 돌출된 융기가 많이 관찰되었다. 일부에서는 융기된 상피세포들의 부분적인 파열과 상피세포간의 확장도 소수 관찰되었다. 또한 손상이 의심되는 부위에서 혈소판의 응집과 백혈구 부착이 소수 관찰되었다. 그러나 혈관 내피세포의 전체적인 손상 정도는 대조군에 비해 현저히 감소된 상태였다(Fig. 6).

IV. 考 察

고혈압은 우리나라의 주요사망원인인 뇌졸중, 심근경색 등과 밀접한 관계가 있으며, 현대 성인병 중

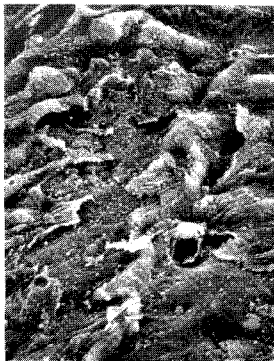


Control



GMGHT

Fig. 5. Light Micrographs from the Kidney of SHR after Staining with the Immunohistochemistry for SOD. Control group and GMGHT treated group. ×200.



Control



GMGHT

Fig. 6. Scanning electron micrographic appearance of the Aorta in SHR. Control group and GMGHT treated group. ×1,000.



에서 가장 기본이 되는 원인 질환으로서, 최근 생활 수준의 향상과 식생활의 변화, 고령자의 증가, 정신적 긴장도의 증가 등으로 인해 동맥경화, 고지혈증, 당뇨병, 비만 등의 성인병 질환과 더불어 증가 추세에 있는 질병이다<sup>14</sup>.

고혈압이란 미국립보건원산하 '국립 심장·폐·혈액연구소'에서 분류한 기준(JNC 7; JAMA 2003)에 따르면 수축기 동맥압이 135mmHg 이상, 이완기 동맥압이 85mmHg 이상 상승된 상태로서, 자각 증상은 비교적 뚜렷하지 않으나 주로 頭痛, 眩暈, 項強, 耳鳴, 心悸, 動悸, 胸悶, 呼吸困難, 疲勞, 面紅, 煩躁, 視力混濁, 四肢麻木, 手足痺感 등을 동반하기도 하며, 그 발생기전이 완전하게 구명되지 않는 본태성 고혈압과 신실질 질환, 신장혈관 질환, 내분비 이상 등으로 인해 이차적으로 발생하는 속발성 고혈압으로 크게 구분할 수 있다<sup>1,5,15</sup>.

고혈압을 유발하는 위험 인자로 유전, 연령, 비만, 염분, 혈청지질, stress, alcohol, 흡연 등을 들 수 있으며, 고혈압의 발생 기전에 대해서는 완전하게 밝혀지지는 않았지만 혈압은 renin-angiotensin계의 활성에 의한 혈관수축과 이에 따른 aldosterone 분비에 의한 혈장량 증가, 교감신경 활성화도 증가에 의한 심박동수 및 심박출량 증가, 세포내 Na<sup>+</sup> 증가로 인한 말초혈관평활근의 긴장도 증가 등에 의해 상승하는 것으로 보고되고 있다<sup>16-17</sup>.

특히 혈압은 되먹이기 조절(feed-back control)을 통해 서로 복잡하게 연관된 작용기전들이 세동맥의 긴장을 필요에 따라 수축시키거나 이완시키므로써 조절되는데, 그 기전은 크게 신경성 조절과 액체성 조절 두 가지로 나누어 설명할 수 있다<sup>18</sup>.

먼저 신경성 조절을 살펴보면, 운동, stress, 화상, 체온변화 등과 같은 각종 외부환경과 내부환경의 구심성자극이 연수의 혈관운동중추를 자극하여 교감신경을 통해 뇌와 부신수질에서 dopamine, epinephrine, norepinephrine과 같은 catecholamine을 분비시키고, 이와 더불어 교감신경의 adrenergic β-수용체를 통한 자극으로 심박출량 증가 및 긴장성 혈관수축을 일으켜 혈압을 상승시킨다<sup>18</sup>.

Catecholamine은 생리활성을 갖는 다양한 amine의 총칭으로서 수많은 신경전달물질 중 그 작용 기전이 가장 잘 해명되어 있으며, 모든 중요한 장기에 영향을 미치는데 그 효과가 수초 내에 나타난다. 주로 심맥관계에 작용하여 혈관수축을 촉진하고, 대사 속도를 증진시키며, 체액량과 전해질의 조절 및 내장기에 대해 직접적인 영향을 미치고, renin의 분비에 간접적으로 관여하기도 한다<sup>17</sup>. 이러한 catecholamine에는 dopamine, norepinephrine, epinephrine 등이 있는데, 이들 amine은 neuron 안에서 amino acid인 tyrosine의 중간물질인 dopa를 거쳐 dopamine, 이어서 norepinephrine, epinephrine의 순으로 생합성된다<sup>18</sup>.

뇌에서 분비되는 catecholamine인 dopamine은 뇌속에서 각성이나 쾌감, 나아가 운동기능에 큰 역할을 하는 신경전달물질이고, 부신수질에서 분비되는 norepinephrine과 epinephrine은 부신수질 hormone 중 각각 25%, 75%의 비율을 차지하면서 자율신경 중 교감신경이 작용했을 때와 동일한 역할을 담당한다. Epinephrine의 주요작용은 glycogen의 분해를 촉진하여 혈당을 증가시키는 작용과 함께 심박동수를 증가시키며 모세혈관의 평활근을 수축시키는 작용을 하고, norepinephrine은 말초혈관의 수축에 의한 혈압상승 효과가 뚜렷하며 동공산대, 심박동수 증가, 심박출량 증가, 소화관의 운동억제, 소화액의 분비억제 등의 작용을 한다<sup>18</sup>.

다음으로 액체성(hormone성) 조절을 살펴보면, 이는 소위 renin-angiotensin-aldosterone계라는 신성 hormone에 의한 혈압 조절 체계로서 그 기전은 다음과 같다. 출혈 등으로 혈액량이 감소하거나 신동맥의 이상으로 인해 관류압의 저하 또는 혈장내 Na<sup>+</sup> 농도의 감소 등으로 신장의 수입세동맥벽에 있는 방사구체세포(juxtaglomerular apparatus)에서 단백 분해 효소인 renin이 혈중으로 분비된다. 이 renin은 간에서 합성되어 혈액 내에 분비된 angiotensinogen과 결합하여 angiotensin I을 형성하고, 이 angiotensin I은 다시 angiotensin 전환효소와 작용해 활성물질인 angiotensin II를 생성한다. 일반적으로 angiotensin이라 하면 angiotensin II를 말하는데, 이는 심근 및 혈

관에 작용하는 강한 수축제이면서 부신피질에서 aldosterone을 분비하는 중요 인자로서 혈압과 체액 및 전해질 균형을 조절하는 중요한 역할을 담당하고 있다. 이러한 기전에 의해 aldosterone의 분비가 세동맥 내압이 떨어지면 증가하고, 반대로 세동맥 내압이 올라가면 감소하면서 혈압이 조절되는 것이다<sup>18-19</sup>.

Aldosterone은 신장질환의 병변으로 유발된 2차성 고혈압의 중요한 지표가 된다. Aldosterone은 angiotensin에 의해서도 분비가 되지만 뇌하수체 전엽에서 분비되는 부신피질자극 hormone(adrenocortico tropic hormone; ACTH)에 의해서도 분비가 촉진되어 신장의 원위세뇨관과 집합관에 작용하므로써 Na<sup>+</sup>의 재흡수를 증가시키고, K<sup>+</sup>의 배설을 촉진시켜 혈액량의 증가와 함께 혈압의 상승을 일으키면서 고aldosterone혈증과 저potassium혈증 또한 유발시킨다<sup>1,18</sup>.

현재 사용되고 있는 고혈압 치료제에는 교감신경 수용체 차단제, 혈관확장제, 전환효소 억제제, calcium 통로 차단제 및 이뇨제 등이 있으나 혈압을 높이는 제반요인들을 개선하는 비약물요법 즉, 규칙적인 운동, 금연, 저염식, 식이요법에 의한 체중감소, 과도한 음주의 제한, 명상 등과 같은 이완요법이 강조되고 있다<sup>1,20-21</sup>.

한의학에서는 고혈압이란 명칭이 없으나 이에 준하는 증후로 中風, 頭痛, 眩暈, 心火亢炎, 肝風內動 등을 들 수 있으며, 특히 中風의 원인은 고혈압과 밀접한 관계가 있다<sup>3</sup>.

中風의 범주 안에서 고혈압의 원인을 문헌적으로 고찰해보면, 《內經》의 <至眞要大論><sup>22</sup>에 ‘諸暴強直 皆屬於肝’, ‘諸風掉眩 皆屬於肝’이라 하여 肝風을 주요 원인으로 보았고, 이후 張<sup>23</sup>, 巢<sup>24</sup>, 孫<sup>25</sup>, 王<sup>26</sup>은 體虛한데 狹風하여 발생된다고 주장하였다. 金元時代의 劉<sup>27</sup>는 五志過極하면 心火暴盛하고 腎水虛衰하여 心火를 抑制하지 못하면 陰虛陽實하게 된다고 하여 主火說을 주장하였고, 李<sup>28</sup>는 憂喜忿怒로 傷氣하거나 形盛氣衰하면 發病한다 하였으며, 朱<sup>29</sup>는 ‘濕生痰 痰生熱 熱生風’이라 하여 濕痰이 원인임을 밝

혔다. 결국 고혈압의 원인은 風, 火, 痰으로 대별된다고 볼 수 있다.

고혈압의 중요한 원인인 痰은 체액이 변질된 이 물질로서 脾와 腎의 기능장애로 발생되며, 水濕의 不和로 排泄되지 못하고 凝聚하여 생긴 비생리적인 노폐물을 말한다. 그러므로 痰은 심혈관계질환의 중요한 원인이 됨을 알 수 있다. 또한 火란 주로 七情, 勞傷, 房勞 등으로 인하여 장부의 기능실조에서 오는 것으로 心火는 七情過極으로 인한 정신적 긴장 및 stress와 유관하다고 볼 수 있다. 肝腎의 火는 心火와의 生克關係에 의해 조절되며 肝의 기능이 太過하면 肝陽이 偏亢되는 결과로 肝風을 일으키고, 腎의 眞陰이 부족하게 되면 眞陽이 虛衰하게 되고 水升火降의 不調로 인하여 虛火逆上하게 되므로 결국 火란 心肝腎의 陰陽失調로 야기된다고 볼 수 있다<sup>4,30</sup>.

고혈압의 치료에 있어서 張<sup>23</sup>은 주로 疎風, 補虛, 瀉火를 위주로 하였고, 李<sup>28</sup>는 調氣를 주장하였으며, 朱<sup>29</sup>는 痰에 대한 치료를 우선으로 하였다. 그 후 후대 醫家들은 清熱瀉火와 補陰을 기본치법으로 하여야 한다고 주장하였다.

이상으로 미루어 보아 고혈압의 발생원인은 風, 火 및 痰으로 요약할 수 있으며, 그 治法으로 調氣, 疎風, 祛痰, 清熱瀉火 및 補陰 등을 기본원칙으로 하고 있음을 알 수 있다.

加味鷄血藤湯은 鷄血藤, 獨活, 蒼耳子, 藿香, 山查肉, 紫蘇葉, 木香, 冬瓜子, 天南星, 大腹皮, 半夏, 陳皮, 白朮, 茯苓, 厚朴, 桔梗, 川芎, 知母, 黃柏, 甘草, 白芷로 구성된 처방으로서 祛風除濕, 活血行氣, 割痰 등의 효능이 있어 임상적으로 고혈압과 중풍 등의 질환에 활용되고 있다. 鷄血藤, 木香, 厚朴, 川芎은 活血行氣祛瘀하는 효능이 있고, 冬瓜子, 天南星, 半夏, 桔梗은 割痰하는 효능이 있으며, 獨活, 蒼耳子, 藿香, 白朮, 紫蘇葉은 祛風除濕하는 역할을 하고, 大腹皮, 山查肉, 陳皮, 茯苓, 知母, 黃柏은 健脾利水瀉火하는 효능을 가지고 있어 본 고혈압 연구의 시료로 선택하였다<sup>31-32</sup>.

최근 임상에서 다용되는 고혈압 처방에 대한 기

전적 연구와 더불어 이를 바탕으로 새로운 치료처방을 개발하려는 노력이 이루어지고 있으나, 加味鷄血藤湯에 대한 실험적 연구는 安<sup>13</sup>의 뇌손상에 대한 보호효과에 관한 보고밖에 없는 실정이다. 이에 저자는 加味鷄血藤湯의 항고혈압 효과를 밝히고자 자발성고혈압백서를 대조군과 加味鷄血藤湯 투여군(GMGHT)으로 나누어 생리식염수와 加味鷄血藤湯 추출물을 각각 5주 동안 경구 투여한 후 혈압 및 심박수의 변화, 혈장내 aldosterone 및 dopamine, norepinephrine, epinephrine 함량의 변화 등을 측정하고 각 표본 장기들에 대한 면역조직화학적 관찰 및 주사전자현미경적 관찰 등을 시행하였다.

먼저 대조군과 GMGHT 투여군의 혈압 및 심박수를 측정하였는데, 혈압은 대조군이 173.3±3.3mm Hg인데 비하여 GMGHT 투여군은 160.0±0.1mmHg으로 나타나 유의성 있는 강압 효과를 보였으나, 심박수 측정 결과 대조군은 400.0±30.6회/分, GMGHT 투여군은 435.0±15.0회/分으로 나타났다. 이처럼 加味鷄血藤湯이 심박수의 감소에 별다른 영향을 보이지는 않았지만, 혈압의 하강에는 유의한 효과를 나타내는 것으로 미루어 보아 加味鷄血藤湯이 부분적으로 혈압 조절 기전에 영향을 미칠 것으로 기대하였다.

Renin-angiotensin-aldosterone계에 의한 혈압상승에 대한 억제력을 알아보기 위해 혈장내 aldosterone의 수치를 비교 분석하였고, 심맥관계에 작용하는 부신피질 hormone의 분비 및 혈압상승에 대한 억제력을 알아보기 위해 혈장내 catecholamine 중 dopamine, norepinephrine, epinephrine의 함량을 측정하였다. 혈장 성분 분석 결과, aldosterone의 농도는 대조군이 27.2±1.1pg/ml인데 비하여 GMGHT 투여군은 16.5±3.2pg/ml로 나타나 유의수준 P값을 0.05 이하로 하였을 때 GMGHT 투여군에서 유의성 있는 감소를 보였고, catecholamine 중 dopamine의 농도는 대조군 106.4±8.8pg/ml, GMGHT 투여군 75.7±12.9pg/ml로 나타나 역시 대조군에 비해 GMGHT 투여군에서 유의성 있는 감소를 보였으며, epinephrine의 농도 또한 대조군의 경우 5060.4±

670.2pg/ml인데 비하여 GMGHT 투여군은 1476.3±701.1pg/ml로 나타나 유의성 있는 감소를 보였다. 그러나 catecholamine 중 norepinephrine의 농도는 대조군 589.6±163.2pg/ml, GMGHT 투여군 543.5±210.0pg/ml로 대조군에 비하여 GMGHT 투여군에서 감소한 것으로 나타났으나 유의성은 없었다. 이처럼 加味鷄血藤湯 투여군에서 aldosterone 및 dopamine, epinephrine의 함량이 대조군에 비해 유의성 있게 감소된 것으로 미루어 보아 加味鷄血藤湯이 renin-angiotensin-aldosterone계에 의한 혈압조절에서 체액량 증가에 의한 혈압상승을 억제하고, 또한 교감신경계를 안정시키면서 심근에 존재하는 β1-수용체의 흥분을 억제하여 심근수축과 심박출량을 감소시키며, 혈관의 α-수용체에 대한 흥분 또한 억제하여 혈관수축을 감소시키므로써 혈압강하 효과를 나타내는 것으로 사료된다<sup>19</sup>.(Table 3)

加味鷄血藤湯 투여 후의 조직 변화를 관찰하기 위해 대조군과 GMGHT 투여군의 부신피질만을 선택하여 각각 광학현미경으로 일반조직학적 관찰을 한 결과, 대조군과 GMGHT 투여군의 전반적인 형태는 서로 유사하였으나 대조군의 토리층에서는 확장된 모세혈관들이 많이 관찰된 반면, GMGHT 투여군에서는 모세혈관의 확장을 볼 수 없었고, 대신 지방질성의 작은 과립을 가진 세포들의 수적 빈도만 약간 감소된 상태였다. 이는 加味鷄血藤湯이 혈장성분 측정 결과 aldosterone 및 dopamine, epinephrine의 함량에 대해 유의성 있는 감소 효과를 보임에도 불구하고, 모세혈관의 확장을 통한 혈압 강하에는 직접적인 영향을 미치지 않는다고 볼 수 있다. 그러나 이는 부신피질에 대해서만 제한적으로 관찰한 소견이므로, 향후 다른 장기들에 대해서도 모세혈관의 확장 정도에 관한 검증이 필요하다고 사료된다.(Fig.1)

또 면역조직화학적 검사를 위해 부신, 대동맥, 심장, 신장에 대해 SOD 염색을 하여 관찰한 결과 대조군과 GMGHT 투여군 모두 같은 부분에서 DAB 발색이 나타났으나 GMGHT 투여군의 염색 정도가 대조군보다 전반적으로 더 강한 양상을 보여 加味

鷄血藤湯이 이들 장기에 유의성 있는 영향을 미친 것으로 사료된다(Fig. 2-5).

그리고 전자현미경적 검사를 위해 대동맥만을 주 사전자현미경으로 관찰한 결과, 대조군에서는 혈관 내피세포간의 탈락과 손상이 많아 기저부의 노출까지 보이고, 상피세포 사이에 크고 작은 상피 간극(pore)이 많이 관찰되었으며, 주변에 많은 혈소판과 소수의 백혈구들이 발견된 반면, GMGHT 투여군에서는 부분적으로 혈관 상피세포들의 손상이 있다 하더라도 그 정도는 미약하였고, 혈소판의 응집과 백혈구의 부착 또한 극소수에 불과하여 전반적인 손상 정도가 대조군에 비해 현저히 감소된 상태였다(Fig. 6).

이상의 실험 결과 加味鷄血藤湯은 aldosterone 및 dopamine, epinephrine의 함량을 유의성 있게 감소 시키므로써 표본적인 혈압 강하에도 효과를 나타내는 것으로 생각되며, 조직학적 검사상 혈압과 관련이 있는 장기들에 대해 영향을 미치면서도 세포손상 정도는 적은 것으로 파악되었다. 따라서 加味鷄血藤湯이 고혈압의 치료에 활용 가치가 높을 것으로 생각되며, 향후 이에 대한 지속적인 보충 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## V. 結 論

혈압 및 심박수의 변화, 혈장내 aldosterone 및 catecholamine 함량의 변화 등을 측정하고 각 표본 장기들에 대한 조직학적 관찰을 시행하여 加味鷄血藤湯의 항고혈압 효과를 살펴본 결과, 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 加味鷄血藤湯은 자발성고혈압백서에서 유의성 있는 혈압 강하 효과를 나타냈다.
2. 加味鷄血藤湯은 부신피질 hormone 중 aldosterone의 함량을 유의성 있게 감소시켰다.
3. 加味鷄血藤湯은 catecholamine 중 dopamine과 epinephrine의 함량을 유의성 있게 감소시켰다.
4. 加味鷄血藤湯은 catecholamine 중 norepinephrine

의 함량 감소에 유의성 있는 영향을 주지 못했다.

5. 加味鷄血藤湯은 조직학적 검사상 대조군에 비해 모세혈관의 확장에 영향을 주지 못했으나, 세포손상에 대해서는 유의성 있는 억제 효과를 보였다.

이상의 결과들로 미루어 보아 加味鷄血藤湯은 고혈압의 치료에 우수한 활용 가치가 있을 것으로 생각되나, 그 작용 기전에 대해 보다 더 많은 보충 연구가 지속적으로 필요하리라 사료된다.

## 參考文獻

1. 新谷太. Pathophysiology로 이해하는 내과학. 서울: 정담; 2002, Part9: pp.85-6, 112-8, 124-7.
2. 上海中醫學院 편. 中醫內科學. 上海: 商務印書館; 1977, p.150.
3. 屈松柏 외. 實用中醫心血管病學. 北京: 科學技術文獻出版社; 1993, pp.347-54.
4. 全國韓醫科大學心系內科學教室 편. 心系內科學. 서울: 書苑堂; 1999, pp.189-201.
5. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA: 2003, URL: <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/289.19.2560v1>
6. 南昌圭. 涼膈散火湯이 高血壓 및 高脂血症에 미치는 影響. 大田大學校 大學院 韓醫學科碩博論考. 1999;2:226-8.
7. 金鍾仁. 地黃飲子가 腦損傷 및 高血壓에 미치는 影響. 大田: 大田大學校 大學院; 2001.
8. 林俊植. 滲濕湯이 高血壓 및 高脂血症에 미치는 影響. 大田大學校 大學院 韓醫學科碩博論考. 1999;2:337-9.
9. 金恩善. 黃連解毒湯과 溫清飲이 高血壓 및 高脂血症에 미치는 影響. 大韓韓醫學會誌. 1999; 20(1):185-96.

10. 이기상 외. 瀉心湯이 白鼠의 血壓 및 局所 腦血流量에 미치는 影響. 大韓韓醫學會誌. 2000; 21(3):417-24.
11. 韓承東. 大柴胡湯加味方이 高血壓 및 高脂血症에 미치는 影響. 大邱: 慶山大學校 大學院; 1999.
12. 李禎鏞. 柴苓湯이 高血壓 및 高脂血症에 미치는 影響. 大田大學校 大學院 韓醫學科碩博論考. 1999;2:374-6.
13. 安鍾石. 加味鷄血藤湯이 腦虛血시 Glutamate receptor와 Free radical 및 腦損傷 保護에 미치는 影響. 大田: 大田大學校 大學院; 2003.
14. 김기훈, 문재우. 公衆保健學. 서울: 정문각; 1999, pp.337-47.
15. 大韓病理學會 편. 病理學. 서울: 고문사; 1995, pp.112-6, 118-22.
16. 全國醫科大學臨床敎授 편. 臨床醫學. 서울: 한우리; 1999, pp.255-6.
17. 해리슨번역판찬위원회 역. Harrison 내과학. 서울: 정담; 1997, pp.341-6, 451-3, 1145-65.
18. 김종규. 生理學. 서울: 정문각; 1998, p.46, 300-1.
19. 趙顯慶. 導痰湯이 腦損傷 및 高血壓에 미치는 影響. 大田: 大田大學校 大學院; 2001.
20. 홍사석. 이우주의 약리학강의. 서울: 선일문화사; 1984, pp.378-88.
21. 醫學敎育研修院. 藥物療法. 서울: 서울大學校出版部; 1988, pp.135-9.
22. 楊維傑. 黃帝內經素問靈樞譯解. 서울: 成輔社; 1980, 素問 p.662, 靈樞 p.262, 390.
23. 張機. 仲景全書. 서울: 裕昌德書店; 1961, p.141, 149, 195, 198.
24. 巢元方. 諸病源候論. 臺北: 文光圖書有限公司; 1969, p.1, pp.53-61.
25. 孫思邈. 備急千金要方. 臺北: 中國醫藥研究所; 1965, p.153, 167.
26. 王燾. 外臺秘要. 서울: 成輔社; 1975, p.361-2.
27. 劉完素. 素問玄機原病式. 北京: 人民衛生出版社; 1983, pp.29-33.
28. 李東垣. 蘭室秘藏(東垣十書). 上海: 工海鴻文書局; 1914, pp.2-10.
29. 朱震亨. 丹溪心法. 臺北: 五州出版社; 1969, pp.65-105.
30. 薛仁燦. 清暈化痰湯이 家兔의 血壓降下에 미치는 影響. 大田: 大田大學校 大學院; 1991.
31. 이상인 외. 本草學. 서울: 永林社; 1997, pp.125-6, 129-31, 141-2, 161-3, 182-3, 260-1, 291-4.
32. 신재용. 申氏本草學. 서울: 수문사; 1987, pp.13-6, 16-20, 221-3, 255-7, 271-5, 286-8, 357-62.