

烏藥順氣散이 고혈압과 동맥혈관에 미치는 영향

신형섭 · 고 흥 · 김호현*
세명대학교 한의과대학, * 교신저자

Abstract

Effects of *OYakSoonGi-San* extract on Hypertension and Common Carotid Artery

Shin Hyungsup, Ko Heung, Kim Hohyun*
College of Oriental Medicine, Semyung University
* Corresponding Author

Objectives : This experiments were performed to determine the effect of *OYakSoonGi-San* extract on hypertension in spontaneous hypertensive rat and norepinephrine-induced arterial contraction in rabbit.

Methods : In order to define the effect of *OYakSoonGi-San* extract on contracted rabbit carotid arterial strips, transverse strips with intact or damaged endothelium were used for the experiment using organ bath. To analyze the mechanism of *OYakSoonGi-San* extract-induced relaxation, *OYakSoonGi-San* extract infused into contracted arterial strips induced by norepinephrine after treatment of indomethacin, *N*_o-nitro-L-arginine, methylene blue or tetraethylammonium chloride.

Results : Blood pressure was significantly decreased five days after administration of *OYakSoonGi-San* extract.

The relaxation effect of *OYakSoonGi-San* extract was dependent on the presence of endothelium, showing that *OYakSoonGi-San* extract-induced relaxation was not observed in the strips without endothelium.

Also *OYakSoonGi-San* extract-induced relaxation was significantly inhibited in arterial strips which were contracted by high K^+ .

OYakSoonGi-San extract-induced relaxation was significantly inhibited by the pre-treatment of *N*_o-nitro-L-arginine or methylene blue, but it was not observed in the strips pre-treated with indomethacin or tetraethylammonium chloride.

When additive application of Ca^{2+} in arterial strips which were pre-contracted by norepinephrine in a Ca^{2+} -free solution, arterial contraction was increased. But contractile response to Ca^{2+} was attenuated by pre-treatment of *OYakSoonGi-San* extract.

Conclusions : These results demonstrated that *OyaksoonGi-San* could be applied effectively to hypertension and may inhibit agonist-induced contraction through an decrease influx of extra-cellular Ca^{2+} by the formation of nitric oxide in the vascular endothelial cells.

Key words : hypertension, arterial relaxation, nitric oxide, *OyaksoonGi-San*

I. 緒 論

혈액순환과 관련된 질환의 하나인 고혈압은 동맥혈압이 높은 것을 총칭하는 것으로 원인은 명확하게 밝혀져 있지 않으나 대부분의 고혈압 환자에서 말초혈관의 수축으로 인하여 혈류저항이 증가된 병태생리를 나타낸다^{1,2)}.

한의학에서 혈액 순환은 心臟이 혈액의 운행을 총괄하는 臟器로 行血시키는 기능을 가지고 있으나, 肝의 藏血·脾의 統血·肺의 宣布·腎의 施泄기능이 협조를 이룰 때 정상적인 순환이 가능한 것으로 인식하고 있다^{3,4)}.

또한 인체의 氣는 “氣爲血之帥”라고 하여 혈액순환에 있어 통솔자 역할을 하기 때문에 모든 氣의 변화는 血의 변화를 초래하게 되며³⁾, 또한 모든 혈액 순환의 장애를 비롯한 血病의 치료에 있어서도 調氣의 치료법이 우선적으로 활용된다.

烏藥順氣散은 中風으로 인한 徧身頑麻·骨節疼痛·步履艱難·言語蹇澀·口眼喎斜의 病症에 理氣의 목적으로 활용되는 처방⁵⁾으로, 국소 뇌혈류량을 증가시키고⁶⁾, 심박동수를 감소시키는 효능⁷⁾이 있는 것으로 보고되었으나 고혈압에 미치는 영향에 대해서는 각기 다른 결과를 보이고 있다^{6,7)}.

특히 임상적으로 고혈압에서 수반되는 제반 증상이 中風을 비롯한 뇌혈관질환에서 동반되는 증상과 많은 상관성을 갖고 있기⁸⁾, 烏藥順氣散의 理氣시키는 약리작용에 의한 치료효과는 고혈압의 조절에도 기여할 것으로 기대된다.

이에 저자는 烏藥順氣散이 자발성 고혈압 백서의 혈압에 미치는 효능을 검증하고 家兔의 혈관을 이용한 organ bath study를 통하여 norepinephrine (NE)으로 수축시킨 혈관에 미치는 영향 및 작용기전을 규명하기 위하여 내피세포 유무에 따른 이완효과와 indomethacin(IM), tetraethylammonium chloride(TEA), N_{ω} -nitro-L-arginine (L-NNA), methylene blue(MB)를 전처치하여 내피세포성 이완인자와의 관계 및 세포외 Ca^{2+} 의 유입에 미치는 영향을 연구한 바 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 材料 및 方法

1. 한약 추출물의 제조

烏藥順氣散 10첩을 round flask에 넣고, 증류수 2000 ml를 가하여 2시간 동안 가열 추출하였다. 추출액을 여과한 후 rotary evaporator로 감압 농축한 다음 동결 건조하여 60g의 분말을 얻었다.

2. 혈액순환에 미치는 영향 측정

1) 실험동물의 처치

Spontaneous hypertensive rat(SHR) 흰쥐 9주령 6마리를 1군으로 하여 대조군, 실험군으로

구분하였다.

실험군에는 烏藥順氣散 분말을 증류수에 용해하여 0.1mg/kg씩 1일 2회 경구투여 하였고, 대조군은 증류수만 경구투여 하였다.

Table 1. Prescription of *OYakSoonGi-San*

構成藥物	生藥名	重量
麻黃	<i>Ephedrae Herba</i>	5.62 g
陳皮	<i>Aurantii nobilis Pericarpium</i>	5.62 g
烏藥	<i>Linderae Radix</i>	5.62 g
川芎	<i>Cnidii Rhizoma</i>	3.75 g
白芷	<i>Angelicae Radix</i>	3.75 g
白僵蠶	<i>Bombycis Corpus</i>	3.75 g
枳殼	<i>Ponciri Fructus</i>	3.75 g
桔梗	<i>Platycodi Radix</i>	3.75 g
乾薑	<i>Zingiberis Rhizoma</i>	1.87 g
甘草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	1.12 g
合計		38.60 g

2) 혈압 측정

혈압 측정은 SHR 흰쥐를 37°C 항온기에서 10분간 방치하여 일정체온을 유지하게 한 다음 physiograph(PowerLab, Australia)를 이용하여 미동맥에서 측정하였다.

3) 혈류량 및 혈류속도 측정

실험 7일째 흰쥐에 urethane(1.25g/kg)을 복강 내에 주사하여 마취를 유도한 후 복강을 절개하여 복부 대동맥을 노출시킨 다음 laser doppler blood flowmeter(Omegaflow, Japan)를 이용하여 혈류량과 혈류속도를 측정하였다.

3. 혈관의 등장성 수축 측정

1) 실험절편의 제작

체중 2kg 내외의 newzealand white 토끼를 Chloral

Hydrate(0.6g/kg, 정맥주사)로 마취한 후 경부를 절개하여 총경동맥을 적출하였다.

적출한 총경동맥을 Modified Krebs-Ringer bicarbonate solution(NaCl 125.4, KCl 4.9, CaCl₂ 2.8, MgSO₄ 1.2, NaHCO₃ 15.8, KH₂PO₄ 1.2, glucose 12.2mM, pH 7.4)에 넣고 실온에서 혈관주위의 연조직과 지방을 제거한 다음 2mm 크기의 고리형태 혈관절편을 제작하였다.

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

2) 등장성 수축 측정

실험절편은 95%의 O₂와 5%의 CO₂ 혼합가스로 포화된 37°C의 Modified Krebs-Ringer bicarbonate solution이 peristaltic pump를 통하여 3 ml/min의 속도로 흐르고 있는 organ bath(용량 1.5 ml)에 현수하여 한쪽 끝은 organ bath의 저부에 고정시키고 다른 쪽 끝은 근 수축변환기에 연결하여 등장성 수축의 변화를 기록하였다.

실험절편은 organ bath에서 1시간 회복시킨 후 Micromanipulator(Narishige N2, Japan)를 이용하여 피동장력 1g을 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.

① 烏藥順氣散이 norepinephrine(NE)으로 수축된 혈관에 미치는 영향

실험절편에 NE 10μM을 투여하여 수축을 유발시킨 후 烏藥順氣散을 농도별로 투여하여 수축의 변화를 기록하였다.

② 혈관내피세포가 烏藥順氣散의 혈관이완에 미치는 영향

혈관내피세포가 존재하는 실험절편과 혈관내피세포가 제거된 실험절편에 NE 10 μ M을 투여하여 수축을 유발시킨 후 烏藥順氣散 3.0mg/ml을 투여하여 수축의 변화를 비교하였다.

③ Indomethacin(IM)의 전처치가 烏藥順氣散의 혈관이완에 미치는 영향

혈관내피세포가 존재하는 실험절편에 IM 10 μ M을 15분간 전처치하고 NE 10 μ M을 투여하여 수축을 유발시킨 후 烏藥順氣散 3.0mg/ml을 투여하여 IM을 전처치하지 않은 경우와 수축의 변화를 비교하였다.

④ Tetraethylammonium chloride(TEA)의 전처치가 烏藥順氣散의 혈관이완에 미치는 영향
혈관내피세포가 존재하는 실험절편에 TEA 100 μ M을 15분간 전처치하고 NE 10 μ M을 투여하여 수축을 유발시킨 후 烏藥順氣散 3.0mg/ml을 투여하여 TEA를 전처치하지 않은 경우와 수축의 변화를 비교하였다.

⑤ N^o-nitro-L-arginine(L-NNA)의 전처치가 烏藥順氣散의 혈관이완에 미치는 영향

혈관내피세포가 존재하는 실험절편에 L-NNA 100 μ M을 15분간 전처치하고 NE 10 μ M을 투여하여 수축을 유발시킨 후 烏藥順氣散 3.0mg/ml을 투여하여 L-NNA를 전처치하지 않은 경우와 수축의 변화를 비교하였다.

⑥ Methylene blue(MB)의 전처치가 烏藥順氣散의 혈관이완에 미치는 영향

혈관내피세포가 존재하는 실험절편에 MB 10 μ M을 15분간 전처치하고 NE 10 μ M을 투여하여 수축을 유발시킨 후 烏藥順氣散 3.0mg/ml을 투여하여 MB를 전처치하지 않은 경우와 수축의 변

화를 비교하였다.

⑦ 烏藥順氣散의 전처치가 세포외 Ca²⁺의 유입에 미치는 영향

혈관내피세포가 존재하는 실험절편을 Ca²⁺-free solution에서 烏藥順氣散 3.0mg/ml으로 10분간 전처치하고 NE 10 μ M을 투여하여 수축을 유발시킨 후 Ca²⁺ 1mM을 투여하여 烏藥順氣散을 전처치하지 않은 경우와 수축의 변화를 비교하였다.

⑧ 烏藥順氣散이 potassium chloride(KCl)로 수축된 혈관에 미치는 영향

혈관내피세포가 존재하는 실험절편에 10 μ M을 투여하여 수축을 유발시킨 후 烏藥順氣散 3.0mg/ml을 투여하여 수축의 변화를 기록하고, 다시 KCl 60mM을 투여하여 수축을 유발시킨 후 烏藥順氣散 3.0mg/ml을 투여하여 수축의 변화를 비교하였다.

4. 통계처리

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

실험군 사이의 비교는 sigma plot 4.1을 이용하여 student's t-test를 시행하였고, 유의성은 P<0.01로 판정하였다.

III. 實驗成績

1. 烏藥順氣散이 고혈압에 미치는 영향

혈압의 변화에서 증류수를 투여한 대조군에 비하여 烏藥順氣散을 투여한 실험군에서 5일째에 유의성있는 혈압강하효과를 나타내었다(Table. 2).

Table. 2. Effects of *OYakSoonGi-San* extract on the blood pressure of the spontaneous hypertensive rats.

Measured time during administration period(day)	Mean blood pressure(mmHg)	
	Control	Test
0	163.4 ± 13.4	162.7 ± 22.3
1	177.9 ± 13.0	196.5 ± 15.2
2	194.2 ± 13.7	189.8 ± 23.5
3	195.5 ± 11.2	184.2 ± 7.8
4	191.4 ± 23.2	181.7 ± 15.8
5	192.5 ± 8.1	163.7 ± 14.9 *
6	185.8 ± 14.6	167.3 ± 14.7

Values are mean±standard deviation(n=6).

Control, Administration of distilled water twice daily for 6 days.

Test, Administration of *OYakSoonGi-San* extract 0.1mg/kg twice daily for 6 days.

* P<0.01, significantly different from the value with control.

Table. 3. Effects of *OYakSoonGi-San* extract on the blood flow and blood velocity of the spontaneous hypertensive rats.

Group	Blood flow(ml/min/100g)	Blood velocity(Hz)
Control	18.10 ± 3.89	5.66 ± 1.06
Test	21.29 ± 5.39	5.34 ± 0.70

Values are mean±standard deviation(n=6).

Control, Administration of distilled water twice daily for 6 days.

Test, Administration of *OYakSoonGiSan* extract 0.1mg/kg twice daily for 6 days.

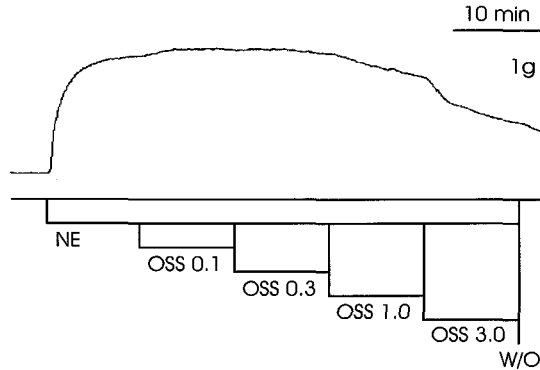
2. 烏藥順氣散이 혈류량과 혈류속도에 미치는 영향

혈류량과 혈류속도의 변화에서 증류수를 투여한 대조군에 비하여 烏藥順氣散을 투여한 실험군에서 혈류량은 증가되고 혈류속도는 감소되는 경향을 보였으나 유의성은 인정되지 않았다 (Table. 3).

3. 烏藥順氣散이 NE로 수축된 혈관에 미치는 영향

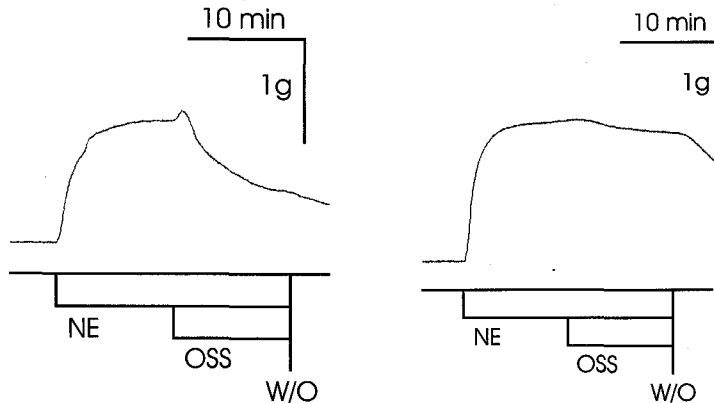
烏藥順氣散은 NE에 의한 수축 1.53±0.14g에 비하여 0.1mg/ml에서 1.62±0.14g, 0.3mg/ml에서 1.61±0.14g의 수축으로 각각 5.7%, 5.1%의 유의성있는 수축의 증가를 나타내었고, 1.0mg/ml에서 1.37±0.15g, 3.0mg/ml에서 0.76±0.15g의 수축을 나타내어 각각 10.9%, 50.4%의 유의성있는 이완효과를 보였다(Fig. 1).

Fig. 1. Representative recordings showing the effects of *OYakSoonGi-San* extract on the contraction of arterial smooth muscle induced by NE.



NE, norepinephrine 10 μ M.
 OSS, *OYakSoonGiSan* extract(mg/ml).
 W/O, wash out, change of bath medium with a solution to which no drug is applied.

Fig. 2. Representative recordings of the effects of *OYakSoonGi-San* extract on the contraction of arterial smooth muscle with intact endothelium(left) and damaged endothelium(right) induced by NE.



NE, norepinephrine 10 μ M.
 OSS, *OYakSoonGiSan* extract 3.0mg/ml.
 W/O, wash out, change of bath medium with a solution to which no drug is applied.

4. 혈관내피세포가 烏藥順氣散의 혈관이완에 미치는 영향

烏藥順氣散은 내피세포가 존재하는 경우 NE에 의한 수축 1.45 \pm 0.12g에 비하여 0.74 \pm 0.15g의 수축을 나타내어 49.2%의 이완효과가 있었

으나, 내피세포가 제거된 경우 NE에 의한 수축 1.63 \pm 0.26g에 비하여 1.41 \pm 0.33g의 수축으로 14.2%의 이완효과를 나타내어 내피세포의 제거로 烏藥順氣散의 혈관이완효과가 유의성있게 억제되었다(Fig. 2).

5. IM의 전처치가 烏藥順氣散의 혈관이완에 미치는 영향

烏藥順氣散은 IM을 전처치하지 않은 경우 NE에 의한 수축 1.54±0.16g에 비하여 0.58±0.16g의 수축을 나타내어 62.6%의 이완효과가 있었고, IM을 전처치한 경우 NE에 의한 수축 1.60±0.23g에 비하여 0.55±0.15g의 수축으로 66.2%의 이완효과를 보여 IM의 전처치는 烏藥順氣散의 혈관이완효과에 유의한 영향을 미치지 않았다(Fig. 3).

6. TEA의 전처치가 烏藥順氣散의 혈관이완에 미치는 영향

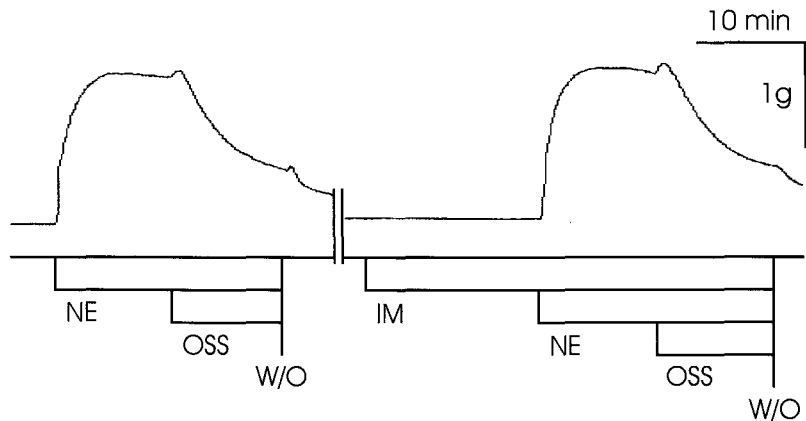
烏藥順氣散은 TEA를 전처치하지 않은 경우 NE에 의한 수축 1.56±0.13g에 비하여 0.88±0.13g의 수축을 나타내어 43.1%의 이완효과가 있었

고, TEA를 전처치한 경우 NE에 의한 수축 1.75±0.08g에 비하여 0.96±0.20g의 수축으로 44.8%의 이완효과를 보여 TEA의 전처치는 烏藥順氣散의 혈관이완효과에 유의한 영향을 미치지 않았다(Fig. 4).

7. L-NNA의 전처치가 烏藥順氣散의 혈관이완에 미치는 영향

烏藥順氣散은 L-NNA를 전처치하지 않은 경우 NE에 의한 수축 1.34±0.20g에 비하여 0.57±0.22g의 수축을 나타내어 57.8%의 이완효과가 있었고, L-NNA를 전처치한 경우 NE에 의한 수축 1.90±0.22g에 비하여 1.49±0.21g의 수축으로 21.0%의 이완효과를 나타내어 L-NNA의 전처치로 烏藥順氣散의 혈관이완효과가 유의성있게 억제되었다(Fig. 5).

Fig. 3. Representative recordings of the effects of pretreatment of IM on the endothelium-dependent relaxation induced by *OYakSoonGi-San* extract. IM, indomethacin 10 μM.

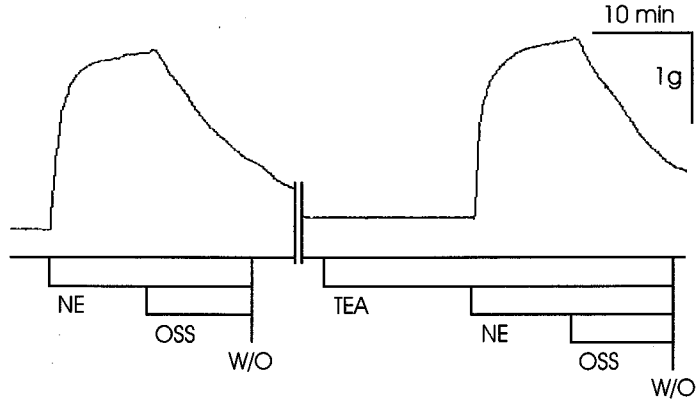


NE, norepinephrine 10μM.

OSS, *OYakSoonGi-San* extract 3.0mg/ml.

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 TEA on the endothelium-dependent relaxation induced by *OYakSoonGi-San* extract.



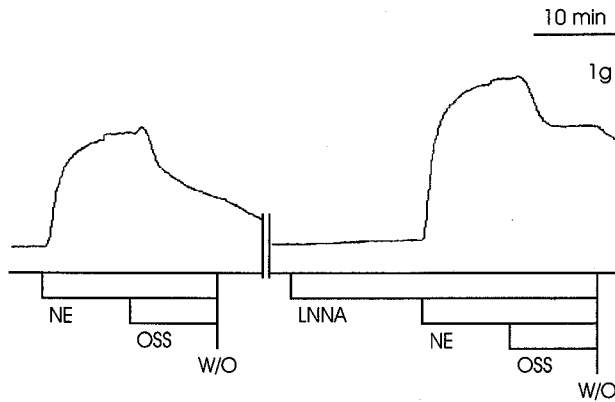
TEA, tetraethylammonium chloride 100 μ M.

NE, norepinephrine 10 μ M.

OSS, *OYakSoonGi-San* extract 3.0mg/ml.

W/O, wash out, change of bath medium with a solution to which no drug is applied.

Fig. 5. Representative recordings of the effects of pretreatment of L-NNA on the endothelium-dependent relaxation induced by *OYakSoonGi-San* extract.



LNNA, N $^{\omega}$ -nitro-L-arginine 100 μ M.

NE, norepinephrine 10 μ M.

OSS, *OYakSoonGi-San* extract 3.0mg/ml.

W/O, wash out, change of bath medium with a solution to which no drug is applied.

8. MB의 전처치가 烏藥順氣散의 혈관 이완에 미치는 영향

烏藥順氣散은 MB를 전처치하지 않은 경우

NE에 의한 수축 1.58 \pm 0.12g에 비하여 0.64 \pm 0.19g의 수축을 나타내어 58.8%의 이완효과가 있었고, MB를 전처치한 경우 NE에 의한 수축 1.95 \pm 0.18g에 비하여 1.14 \pm 0.16g의 수축으로

41.8%의 이완효과를 보여 MB의 전처치로 烏藥順氣散의 혈관이완효과가 유의성있게 억제되었다(Fig. 6).

9. 烏藥順氣散의 전처치가 세포외 Ca²⁺의 유입에 미치는 영향

烏藥順氣散을 전처치하지 않은 경우 NE에 의한 수축 0.48±0.14g에 비하여 Ca²⁺을 투여하였을 때 1.05±0.14g의 수축으로 유의성있는 수축의 증가를 나타내었고, 烏藥順氣散을 전처치한 경우 NE에 의한 수축 0.47±0.12g에 비하여 Ca²⁺을 투여하였을 때 0.68±0.15g의 수축으로

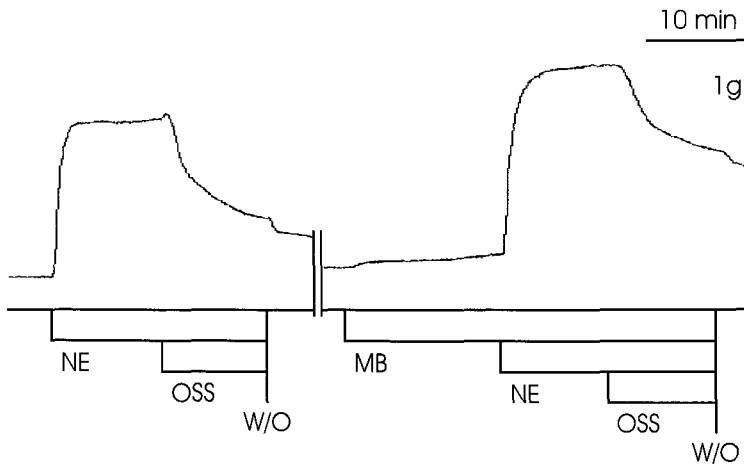
유의성있는 수축의 증가를 나타내었다.

그러나 烏藥順氣散을 전처치하지 않은 경우에 비하여 전처치한 경우 Ca²⁺의 첨가에 따른 수축이 유의성있게 감소하였다(Fig. 7).

10. 烏藥順氣散이 KCl로 수축된 혈관에 미치는 영향

烏藥順氣散은 NE에 의한 수축 1.20±0.12g에 비하여 0.63±0.17g의 수축을 나타내어 47.9%의 유의성있는 이완효과를 보였으나, KCl에 의한 수축 1.28±0.18g에 비하여 1.31±0.22g의 수축으로 유의한 수축의 변화를 관찰할 수 없었다(Fig. 8).

Fig. 6. Representative recordings of the effects of pretreatment of MB on the endothelium-dependent relaxation induced by *OYakSoonGi-San* extract.



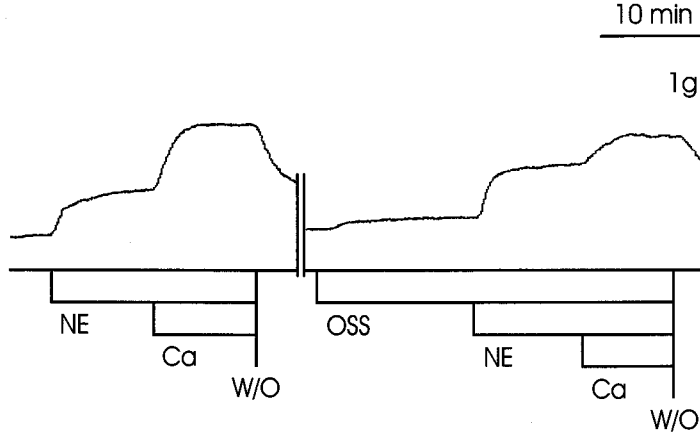
MB, methylene blue 10μM.

NE, norepinephrine 10μM.

OSS, *OYakSoonGi-San* extract 3.0mg/ml.

W/O, wash out, change of bath medium with a solution to which no drug is applied.

Fig. 7. Representative recordings of the effects of pretreatment of *OYakSoonGi-San* extract on contractile response to additive application of Ca^{2+} in the strips which were contracted by NE in Ca^{2+} -free solution.



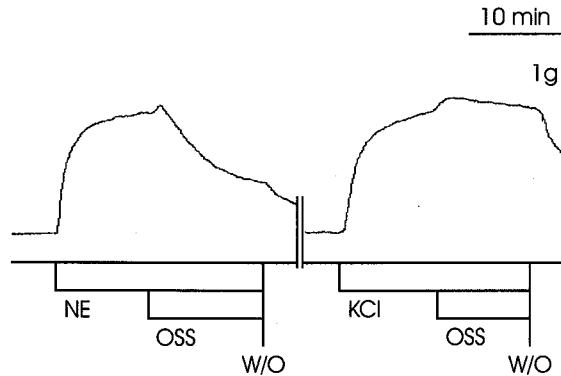
OSS, *OYakSoonGi-San* extract 3.0mg/ml.

NE, norepinephrine 10 μ M.

Ca, calcium chloride 1mM.

W/O, wash out, change of bath medium with a solution to which no drug is applied.

Fig. 8. Representative recordings of the effects of *OYakSoonGi-San* extract on the contraction of arterial smooth muscle with intact endothelium induced by KCl.



NE, norepinephrine 10 μ M.

OSS, *OYakSoonGiSan* extract 3.0mg/ml.

KCl, potassium chloride 60mM.

IV. 考 察

혈압은 혈액순환의 원동력이 되는 것으로 심장의 혈액 박출량과 박동수 및 총 말초저항이 혈압을 결정하는 주요 인자로 작용하며⁹⁾, 심박

출량의 증가나 말초혈관의 수축으로 동맥혈압이 상승하는 것을 고혈압이라 한다¹⁾.

고혈압은 동맥의 확장기 혈압이 90mmHg 이상, 수축기 혈압이 140mmHg 이상 지속되는 상태를 말하며^{2,10)}, 뇌혈관계의 압력상승에 의한 頭痛,

不安感, 眩氣症, 腦卒中을 일으키는 原因으로 작용할 뿐만 아니라, 心肺기능 저하에 의하여 호흡 곤란, 心悸亢進이나 冠狀動脈질환에 의한 胸痛 등의 합병증을 나타내기도 한다²⁾.

이러한 증상은 肝風內動·肝陽上亢·肝腎陰虛·心氣虛·心陽虛·心血虛·心陰虛 및 心火上炎 등의 원인으로 인한 순환기계 질환과 많은 관련성을 띠고 있고^{8,11)}, 치료에 있어서는 涼肝·清熱·熄風·滋陰의 治法과 약물이 다용되고 있다⁸⁾.

한편 한의학에서의 혈액순환은 氣의 운행이 혈액의 운행을 推動하는 통솔자의 역할에 의하여 이루어지는 것으로 氣機의 升降出入이 혈액순환의 관건이 되기에 氣機의 이상이 혈액순환의 장애를 유발할 수 있으며, 또한 치료에 있어서도 調氣의 治法이 중요한 의의를 갖는다고 할 수 있다.

이에 저자는 烏藥順氣散이 중풍의 치료에 활용되는 처방이지만 烏藥順氣散 중의 川芎과 白芷가 頭面部 질환에 다용하는 약물로 風을 제거하고 活血시키며, 枳殼과 桔梗은 利氣시키고 痰을 제거하며, 白僵蠶은 風을 제거하고, 乾薑은 溫經通陽하며, 甘草는 和中瀉火하며, 烏藥은 邪氣의 鬱滯를 비롯한 제반 氣를 소통시키는 작용이 있는 약물과 고혈압의 治法에 해당하는 清熱祛風시키는 약물로 구성되어 혈압의 조절에 영향을 미칠 것으로 판단하였다.

따라서 烏藥順氣散이 혈관긴장성 조절에 미치는 영향 및 혈관이완인자와의 상관성을 중심으로 한 烏藥順氣散의 작용기전에 대한 연구를 시행하였다.

실험결과 烏藥順氣散은 SHR에 대하여 실험 5일째에 유의한 혈압강하효능을 나타내었고, 복부 대동맥의 혈류에 대해서 혈류량을 증가시키고 혈류속도는 감소시키는 경향을 보였으나 유의성은 인정되지 않았다.

烏藥順氣散이 수축혈관에 미치는 영향을 검증

한 바, NE-수축 혈관에 대하여 유의한 혈관이완 효과를 나타내었다.

혈관의 내피세포를 제거시킨 혈관에서는 혈관이완효과가 억제되는 것으로 나타나 烏藥順氣散은 혈관내피세포 의존성 이완효과가 있는 것으로 판단된다.

혈관의 내피세포에서는 prostacyclin, EDHF, NO 등의 혈관이완물질이 분비되는 것으로 알려져 있다.

이 중 prostacyclin은 혈관내피세포에서 cyclooxygenase와 prostacyclin synthase에 의하여 arachidonic acid로부터 합성되고 분비되어 혈관평활근에 작용함으로써 혈관을 확장시키는 것으로 알려져 있다^{12,13)}.

그리고 EDHF는 다른 경로로 합성되어 K^+_{Ca} -channel의 활성화를 통하여 세포막의 막전압을 과분극시킴으로써 혈관을 이완시키는 것으로 알려져 있다¹⁴⁻¹⁶⁾.

또한 NO는 혈관내피세포에서 nitric oxide synthase(NOS)에 의하여 L-arginine으로부터 합성되고 분비되어 혈관평활근으로 확산되어 들어가며¹⁷⁻¹⁹⁾, 혈관평활근에서는 soluble guanylate cyclase를 활성화시킴으로써 평활근세포내의 cyclic GMP 농도가 상승하게 되고, 이 cyclic GMP가 평활근 세포내로 Ca^{2+} 이 유입되는 것을 차단시켜 혈관을 이완시키는 것으로 알려져 있다²⁰⁻²²⁾.

따라서 烏藥順氣散의 혈관이완효과가 혈관내피세포성 이완인자와 관련한 것인지를 검증하기 위하여 먼저 cyclooxygenase의 활성화를 억제함으로써 prostacyclin의 생성을 차단하는 것으로 알려져 있는 IM¹³⁾을 전처치하여 prostacyclin의 생성을 차단시킨 후 NE로 수축된 혈관에 烏藥順氣散을 투여하여 IM을 전처치하지 않은 경우와 비교하였다.

실험결과 烏藥順氣散은 IM을 전처치한 경우에도 IM을 전처치하지 않은 경우와 동일한 혈

관이완효과를 나타내어 prostacyclin의 작용에 의한 혈관이완효과가 아닌 것으로 나타났다.

Potassium-channel blocker로 세포막 막전압의 과분극을 억제하는 것으로 알려져 있는 TEA^{16,23,24)}를 전처리하여 EDHF의 생성을 차단시킨 후 NE로 수축된 혈관에 烏藥順氣散을 투여하여 TEA를 전처리하지 않은 경우와 비교하였다.

실험결과 烏藥順氣散은 TEA를 전처리한 경우에도 TEA를 전처리하지 않은 경우와 동일한 혈관이완효과를 나타내어 EDHF의 작용에 의한 혈관이완효과가 아닌 것으로 나타났다.

혈관내피세포에서 NOS를 억제함으로써 NO의 생성을 차단시키는 것으로 알려져 있는 L-NNA^{25,26)}를 전처리하여 NO의 생성을 차단시킨 후 NE로 수축된 혈관에 烏藥順氣散을 투여하여 L-NNA를 전처리하지 않은 경우와 비교하였다.

실험결과 L-NNA를 전처리한 경우에는 L-NNA를 전처리하지 않은 경우에 비하여 혈관이완효과가 억제되어 烏藥順氣散은 NO의 작용을 통하여 혈관을 이완시키는 것으로 나타났다.

NO가 혈관평활근 세포에서 soluble guanylate cyclase가 cyclic GMP로 전환시키는 과정을 차단하여 cyclic GMP의 농도상승을 억제하는 것으로 알려져 있는 MB^{13,17,20)}를 전처리하여 cyclic GMP의 형성을 차단시킨 후 NE로 수축된 혈관에 烏藥順氣散을 투여하여 MB를 전처리하지 않은 경우와 비교하였다.

실험결과 MB를 전처리한 경우에는 MB를 전처리하지 않은 경우와 비교하여 혈관이완효과가 억제되어 烏藥順氣散은 cyclic GMP가 활성화되는 과정을 통하여 혈관을 이완시키는 것으로 나타났다.

평활근의 수축은 평활근 세포내의 sarcoplasmic reticulum과 mitochondria 등에서 유리되는 Ca²⁺과 세포외에서 유입되는 Ca²⁺에 의하여 일어나는 것으로^{27,28)} 본 실험에서 烏藥順氣散이 세포외 Ca²⁺의 유입에 미치는 영향을 검증하였다.

실험결과 Ca²⁺-free solution에서 NE로 수축을 유발시킨 후 Ca²⁺을 투여하였을 때는 혈관의 수축이 크게 증가하는 것을 관찰할 수 있었으나, 烏藥順氣散을 전처리한 후 동일한 실험을 하였을 때는 혈관수축의 증가가 억제되어 烏藥順氣散이 세포외 Ca²⁺의 유입을 차단시킨 것으로 판단된다.

KCl은 세포외 K⁺의 농도를 증가시킴으로써 막전압의 변동을 유발하여 세포외 Ca²⁺을 유입시키고 혈관을 수축시키는 것으로 알려져 있다²⁹⁻³¹⁾.

따라서 고농도의 KCl로 혈관을 수축시킨 후 烏藥順氣散을 투여하여 Ca²⁺의 유입경로인 receptor-operated Ca²⁺ channel³²⁾ 및 voltage-operated Ca²⁺ channel^{30,33)}과의 관련성을 검증하였다.

실험결과 烏藥順氣散은 KCl로 수축시킨 혈관에서는 이완효과를 나타내지 않아 烏藥順氣散이 voltage-operated Ca²⁺ channel을 차단시키지는 못하는 것으로 나타났다.

이상의 실험결과 烏藥順氣散은 혈관강하효과와 혈관내피세포 의존성 이완효과를 가지고 있으며, 혈관이완의 기전은 내피세포에서 유리되는 nitric oxide의 생성을 통하여 혈관평활근에서 cyclic GMP를 활성화시킴으로써 세포외 Ca²⁺의 유입을 차단하는 기전에 의한 것으로 판단된다.

따라서 烏藥順氣散은 혈관수축으로 인한 혈류장애와 심뇌혈관계 질환에 있어서 혈관저항의 개선을 통하여 고혈압 치료에 응용할 수 있을 것으로 생각되고, 이러한 효능은 烏藥順氣散이 理氣의 약리작용을 통하여 血行을 개선하는 효과를 나타내는 것으로 사료된다.

V. 結 論

烏藥順氣散이 고혈압과 수축혈관에 미치는 영향과 작용기전을 규명하고자 organ bath study를

통하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 烏藥順氣散은 본태성 고혈압 흰쥐에 대하여 실험 5일째에 유의성있는 혈압강하효과를 나타내었다.
2. 烏藥順氣散은 본태성 고혈압 흰쥐에 대하여 혈류량은 증가시키고 혈류속도는 감소시키는 경향을 보였으나 유의성은 인정되지 않았다.
3. 烏藥順氣散은 NE로 수축된 혈관에 대하여 1.0mg/ml, 3.0mg/ml에서 이완효과를 나타내었으나, KCl로 수축된 혈관에 있어서는 이완효과를 나타내지 않았다.
4. 烏藥順氣散의 혈관이완효과는 내피세포가 제거된 혈관에서 이완효과가 유의성있게 억제되었다.
5. 烏藥順氣散의 혈관이완효과는 IM과 TEA의

전처치에 영향을 받지 않았으나, L-NNA와 MB의 전처치로 이완효과가 유의성있게 억제되었다.

6. Ca⁺⁺-free solution에서 烏藥順氣散의 전처치는 Ca⁺⁺의 첨가에 따른 수축의 증가를 억제하였다.

이상의 실험결과 烏藥順氣散은 혈압강하효과와 혈관이완효과가 있는 약물로 판명되었으며, 그 이완효과는 혈관평활근에 대한 직접적인 작용과 혈관내피세포에서 nitric oxide의 생성을 통하여 세포외 Ca⁺⁺의 유입을 차단함으로써 혈관을 이완시키는 것으로 사료된다.

검색어 : 오약순기산, 고혈압, 혈압강하, 동맥이완, 혈관이완인자

참 고 문 헌

1. Gross, F., Robertson, J. I. S., Arterial Hypertension, G. K. Hall & Co., 5:1-6, 1980.
2. 서울대학교 의과대학, 심장학, 서울대학교 출판부, pp. 207-211, 1987.
3. 金完熙 外, 東醫生理學, 慶熙大學校 出版局, pp. 99-103, 322-323, 1993.
4. 許浚, 東醫寶鑑, 大成出版社, 서울, p. 106, 1984.
5. 汪詡庵, 醫方集解, 서울, 圖書出版 成輔社, pp. 133-135, 1983.
6. 이인, 김종길, 김혜정, 이기상, 문병순, 오약순기산이 백서의 혈압 및 국소 뇌혈류량에 미치는 영향, 대한한방내과학회지, 20(2):325-337, 1999.
7. 전성배, 김병탁, 임낙철, 김성훈, 오약순기산과 가미오약순기산이 고혈압과 심박동수에 미치는 영향, 대한한의학회지, 18(1):267-277, 1997.
8. 何紹奇, 現代中醫內科學, 中國醫藥科技出版社, pp. 263~268, 1991.
9. Levi, R., Therapies for perioperative hypertension: Pharmacodynamic considerations, Acta Anaesthesiol. Scand. Suppl., 37(99):16-19, 1993.
10. Carretero, O. A., Oparil, S., Circulation. Essential Hypertension : Part I : Definition and Etiology. Circulation, 101, 329-335, 2000.
11. 上海中醫學院, 中醫內科學, 香港, 中華商務聯合印刷有限公司, pp. 453-454, 1975.
12. Vanhoutte, P. M., Houston, D. S., Platelets and vascular occlusion, Platelets, endothelium, and vasospasm, Circulation, 72(4):728-734, 1985.
13. Vanhoutte, P. M., Rubanyi, G. M., Miller, V. M., Houston, D. S., Modulation of vascular smooth muscle contraction by the endothelium, Ann. Rev. Physiol., 48:307-320, 1986.
14. Feletou, M., Vanhoutte, P. M., Endothelium-dependent hyperpolarization of canine coronary smooth muscle, Br. J. Pharmacol., 93:515-524, 1988.

15. Suzuki, H., Chen, G., Yamamoto, Y., Miwa, K., Nitroarginine-sensitive and -insensitive components of the endothelium-dependent relaxation in the guinea-pig carotid artery, *Jpn. J. Physiol.*, 42(2):335-347, 1992.
16. Feletou, M., Girard, V., Canet, E., Different Involvement of Nitro Oxide in Endothelium-Dependent Relaxation of Porcine Pulmonary Artery and Vein: Influence of Hypoxia, *J. of Cardiovascular Pharmacology*, 25:665-673, 1995.
17. Johns R. A., Endothelium-derived relaxing factor; Basic review and clinical implications, *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 5(1):69-79, 1991.
18. Palmer, R. M. J., Ferrige, A. G., Moncada, S., Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor, *Nature*, 327:524-526, 1987.
19. Palmer, R. M., Rees, D. D., Ashton, D. S., Moncada, S., L-arginine is the physiological precursor for the formation of nitric oxide in endothelium-dependent relaxation, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 153(3):1251-1256, 1988.
20. Ignarro, L. J., Harbison, R. G., Wood, K. S., and Kadowitz, P. J., Activation of purified soluble guanylate cyclase by endothelium-derived relaxing factor from intrapulmonary artery and vein: Stimulation by acetylcholine, bradykinin and arachidonic acid, *The J. of Pharmacology and Experimental therapeutics*, 237(3):893-900, 1986.
21. Noboru, F., Yoichi, I., Masayoshi, S., Yoshiyasu, W., Masashi, W., Michinobu, H., Effects of L-N^G-monomethyl arginine on the cyclic GMP formations in rat mesenteric arteries, *Japan J. Pharmacol.*, 58:55-60, 1992.
22. Rapoport, R. M., Murad, F., Agonist-induced endothelium-dependent relaxation in rat thoracic aorta may be mediated through cGMP, *Circulation Research*, 52(3):352-357, 1983.
23. Hecker, M., Endothelium-derived hyperpolarizing factor - fact or fiction?, *News Physiol. Sci.*, 15:1-5, 2000.
24. Yokota, Y., Imaizumi, Y., Ansano, M., Matsuda, T., and Watanabe, M., Endothelium-derived relaxing factor released by 5-HT: distinct from nitric oxide in basilar arteries of normotensive and hypertensive rats, *Br. J. Pharmacol.*, 113:24-330, 1994.
25. Moore, P. K., al-Swayeh, O. A., Chong N. W. S., Evans R. A., Gibson A., L-N^G-nitro arginine (L-NOARG), a novel, L-arginine-reversible inhibitor of endothelium-dependent vasodilatation *in vitro*, *Br. J. Pharmacol.*, 99:408-412, 1990.
26. Nandor, M., Una, S. R., John, D. C., Endothelial cGMP does not regulate basal release of endothelium-derived relaxing factor in culture, *Am. J. Physiol.*, 263:L113-L121, 1992.
27. Deth, R., Breemen, C. van, Relative contributions of Ca⁺⁺ influx and cellular Ca⁺⁺ release during drug induced activation of the rabbit aorta, *Pflügers Arch.*, 348(1):13-22, 1974.
28. Fabiato, A., Fabiato, F., Calcium-induced release of calcium from the sarcoplasmic reticulum of skinned cells from adult human, dog, cat, rabbit, rat, and frog hearts and from fetal and new-born rat ventricles, *Annals New York Academy of Sciences*, 491-521, 1978.
29. 박태식 : 내피세포 의존성 혈관이완에 대한 Na⁺-K⁺ pump의 영향, 서울대학교 대학원, 1991.
30. 서석효 : Ca²⁺와 저분극 유발인자들이 내피세포의 존성 과분극과 내피세포성 이완인자의 분비 및 작용에 미치는 영향, 서울대학교 대학원, 1993.
31. J. M. Farley, P. R. Miles : Role of Depolarization in Acetylcholine-Induced Contractions of Dog Trachealis Muscle, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Vol.201:199-205, 1977.
32. Cynthia Cauvin, Cornelis van Breemen : Different Ca²⁺ Channels Along the Arterial Tree, *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 7(Suppl.4), New York, S4-S10, 1985.
33. 서석효 : 세포의 Ca²⁺와 Ca길항제들이 내피세포성 이완인자의 분비에 미치는 영향, *동국의학*(2), 25-35, 1994.