대한한방부인과학회지
THE JOURNAL OF ORIENTAL OBSTETRICS & GYNECOLOGY
VOL.18, NO.1 : 064 - 080 (2005)

活血效能을 가진 한약재 17종의 내피세포 의존성 혈관이완작용에 대한 연구

*동국대학교 한의과대학 부인과학교실, **이태균한의원
***한국식품연구개발원 생물공학연구부
김나영*, 박영수*, 김동일*, 이태균**, 김은영***, 류미라***

ABSTRACT

Vasodilatory Activities of the Water Extracts of Seventeen Medicinal Remedy

Ra-Young Kim*, Young-Soo Park*, Dong-Il Kim*,
Tae-Kyun Lee, Eun-Young Kim***, Mee-Ra Rhyu*****
***Dept. of OB & GY, College of Oriental Medicine, Dongguk University**
****Dr. Lee's Traditional Korean Medical Clinic**
****Food Chemistry And Biotechnology Division of**
Korea Food Research Institute

The pharmacological effects of medicinal remedies traditionally used in Asian countries for improving the blood circulation were examined on isolated rat thoracic aorta strips in organ baths. Each experimental medicine was consecutively extracted under reflux with water. Of 17 plants, *Curcuma longa* (CL) having the strongest acute relaxant activity in endothelium-intact arteries, *Mucunae caulis* (MC), *Cirsium pendulum* (CP), *Rumex longiflius* (RL), *Paeonia suffruticosa* (PS), *Curcuma zedoaria* (CZ), *Scirpus maritimus* (SM), *Siphonostegia chinensis* (SC), *Leonurs sibiricus* (LS) and *Typha orientalis* (TO) were showing dose-dependent relaxant activity. Long-term relaxant effects were showed in *Curcuma aromatia* (CA), MC, CP, RL, PS, *Potulacae grandiflorae* (PG), CZ, *Panax notoginseng* (PN), *Achyranthes japonica* (AJ), CL, SC, *Lycoppus lucidus* (LL) and *Corydalis turtschaninovii* (CT). In endothelium-injury test using carbachol, CL, SC, MC, RL and PS which are having the acute vasorelaxing activity and CA and CT which are not showing vasorelaxaing activity were damaged to endothelium.

As a result of this study, the possibility that a part of medicinal remedy may contribute to the beneficial effects in blood circulation was proposed, but inter-individual variation has been observed. Also, further studies on the vasorelaxant effects of these remedies are still required.

Key words : Seventeen Medicinal Remedy, blood circulation, vasorelaxaing activity, postmenopausal women.

교신저자(류미라) : 경기도 성남시 분당구 백현동 46-1 한국식품개발연구원 생물공학연구부
전화 : 031-780-9268 이메일 : mrrhyu@kfri.re.kr

Ⅰ. 緖 論

폐경은 low estrogen 상태를 야기하여 estrogen에 의한 심혈관질환 방어효과를 감쇄하여 급격하게 심혈관질환의 위험이 늘어나게 한다. 이러한 심혈관질환은 한국인 사망의 제 1 원인으로 자연적인 연령 증가에 따라 더욱 발병율이 높아지게 된다[1]. 더욱이 한국의 인구 노령화 속도는 매우 신속하여[2] 향후 심혈관질환에 대한 예방과 치료를 위해 우리 사회가 부담해야할 의료비용은 직간접적으로 매우 증가될 것으로 예상된다.

estrogen은 총콜레스테롤과 저밀도 지단백을 감소시키고 고밀도 지단백을 증가시키는 효과와 동맥에 직접 작용하여 동맥경화를 예방하는 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 또한 혈관내피 의존성 혈관이완인자인 nitric oxide와 prostacyclin에 작용할 뿐만 아니라 혈관내피 비의존성 혈관이완인자에 작용하기도 한다. 심장에 대해서는 변력작용(inotropic action)을 가진다. 말초의 당대사에 관여하여 순환 인슐린치를 감소시키고 지단백의 산화를 억제한다[3]. 이러한 estrogen의 효과들은 폐경후 여성의 급격한 심혈관질환 발병율 증가를 설명함과 동시에 estrogen 대체요법의 이론적 근거가 되어왔다.

그런데, 2002년 7월[4]과 2004년 2월[5]에 미국의 Women's Health Initiative(WHI)에 의해 각각 자궁이 보존된 건강한 여성에 대한 estrogen과 progestin 복합요법 및 자궁이 제거된 여성에 대한 estrogen 단독요법에 대한 임상시험 결과가 발표되면서 이러한 이론적 설명이 임상적으로는 부정되게 되었다. 이러한 호르몬 요법을 장기적으로 실시할 경우 복합요법에서는 관상동맥질환, 유방암, 중풍, 폐색전증 등의 위험이 높아짐이 밝혀졌고, estrogen 단독요법에서는 중풍의 위험을 높인다는 보고가 있었다. 그러한 후부터 폐경후 여성에 대한 호르몬 대체요법을 대신할 천연 약물에 대한 관심이 더욱 고조되고 있다.

한편 혈관의 내피세포는 여러 가지 relaxing factor(Endothelium-dreived relaxing factor)를 분비하며 이들에 의해 혈관평활근이 반응을 일으키게 된다[6]. 또한 이러한 혈관의 내피세포의 존적 이완작용이 hypertensive rats나 hypercholesterolemic rabbits 등의 혈관에서 감소되는 것으로 알려져 있다. 이러한 병리적 현상은 심혈관질환의 발병과 밀접한 관련이 있을 것으로 보인다. 따라서 이 논문에서는 活血效能이 있는 것으로 알려져 온 약물 17종을 선정하여 이들의 사용에 대한 과학적 기초 자료를 제시하기 위하여 이들 약재 추출물들이 내피세포가 존재하는 혈관에 미치는 영향을 검토하여 그 결과를 보고한다.

Ⅱ. 實 驗

1. 재료

1) 약재

活血效能을 가진 것으로 알려진 薑黃, 鷄血藤, 大薊, 大黃, 牧丹皮, 半枝蓮, 蓬朮, 三稜, 三七根, 牛膝, 鬱金, 劉寄奴, 益母草, 澤蘭, 蒲黃, 玄胡索 및 紅花를 실험대상으로 하였다. 실험에 사용한 약재는 시중에서 한약재로 유통되는 건조된 형태로 동국대학교 강남한방병원에서 구입하여 사용하였다.

2) 실험동물

SPF(Specific pathogen free) system 내에서 일반사료 및 물을 충분히 공급하며 사육한 약 8주령의 230~250 g에 이르는 수컷 Sprague-Dawley rats을 혈관적출을 위한 실험동물로 선택하였다.

3) 시약 및 기기

시약 중 ethylenediaminetetraacetic acid(EDTA)

와 norepinephrine(NE)은 Sigma사(St Louis, MO, USA)에서 구입하였고, 그 외 용매 및 시약은 모두 국산 특급시약을 사용하였다. 실험에서 혈관의 장력은 force-displacement transducer(FT03, Grass, RI, USA)가 연결된 polygraph system(RPS212, Grass, RI, USA)과 computer analyser(Power Lab 400, MacLab system, Castle Hill, Australia)로 측정하였다.

2. 방법

1) 추출물의 제조

상기 약재들은 모두 세척한 후 각각 20 g을 3 L flask에 넣고 증류수 500 mL를 가하여 heating mentle에 flask를 넣고 위쪽의 냉각관에 연결시킨 후 가열하면서 냉각관에 닿은 수증기가 다시 flask 속으로 떨어지도록 자체 제작한 증류장치를 이용하여 약 2시간 동안 환류냉각추출 후 filter pater(Whatman No. 4)로 여과한 여액을 rotary evaporator(Buchi, Swiss)로 40℃ 이하, 감압하에서 농축시킨 후 동결건조기(-45℃, 10 mTorr이하, 일신 Lab, Korea)로 건조하여 건조추출물을 얻었다.

2) 혈관 이완 효과에 대한 실험

(1) 혈관의 분리와 평형화

230~250 g의 수컷 Sprague-Dawley rats의 두부를 강타하여 기절시킨 후 즉시 방혈하고 하행흉부대동맥을 분리하여 길이 약 2~3 mm의 ring 형태로 잘랐으며, 잘라낸 혈관은 37℃, pH 7.5, 95% O_2-5% CO_2 mixture 통기상태를 유지하고 4 mL physiological salt solution (PSS, NaCl 136.9, KCl 5.4, $CaCl_2$ 1.5, $MgCl_2$ 1.0, $NaHCO_3$ 23.8, glucose 5.5, EDTA 0.01 mM) 용액을 포함한 organ bath에 현수시켰다. 실험 전에 1 g의 장력을 부하하고 매 20분마다 신선한 PSS를 바꿔주면서 60분간 평형화시킨 후 72 mM KCl로 혈관의 수축을 유도하여 크기를 확인하였다.

(2) 약재 추출물의 혈관이완작용 측정

실험에 사용한 약재들의 혈관이완작용을 측정하기 위한 혈관수축제로는 NE를 이용하였다. NE에 의한 수축이 최대치에 이르렀을 때 실험약물을 투여하였으며 이완작용의 크기는 NE에 의한 수축도에 대해 백분율로 계산하였다. 약재 추출물 투여에 따른 혈관이완작용은 약재 투여 후 5분 이내에 나타나는 일과성 이완(phasic relaxation)작용과 투여 후 40분이 경과한 시점에서의 이완(long-term or delayed relaxation)작용으로 나누어 측정하였다.

(3) 약재 추출물 투여가 내피세포에 미치는 영향

시료 추출물에 의한 내피세포의 손상여부를 측정하기 위하여 시료 투여 후 약 40분이 경과한 시점에서 organ bath의 용액을 PSS로 바꿔주어 안정화시키고 다시 NE로 수축을 유도하였다. 최대수축이 유도된 혈관에 다시 1 μM carbachol을 투여하여 이에 대한 반응을 관찰하였다. carbachol 투여 후 혈관이완이 60%이하로 나타나는 경우나 NE에 의한 재수축이 일어나지 않는 경우 내피가 손상된 것으로 추정하였다.

3. 통계처리

모든 실험은 4회 이상 반복 수행하였으며, 이중 농도의 증가에 따른 혈관이완 작용은 SAS program을 이용하여 t-test[7]를 수행하여 통계적으로 검정하였다.

Ⅲ. 結 果

1. 추출물의 혈관확장에 미치는 영향

1) 한약재 추출물의 혈관이완작용

NE로 최대수축 유도 후 1 mg/mL의 한약재 추출물을 투여하여 반응을 측정한 결과 薑黃 추출물은 투여 후 5분 이내에 나타나는 일

과성 혈관이완작용(phasic relaxation)을 보이지 않았고 오히려 투여 직후 혈관이 수축되는 경향을 나타내었다(Fig. 1). 그러나 약 5분 이내에 최고수축에 도달하였다가 다시 이완되기 시작하여 20분이 경과하면서 NE에 의한 최대 수축치의 약 50%까지 이완되었으며, 40분이 경과한 후에는 80%이상의 이완작용을 나타내어 내피가 존재하는 혈관에서 평활근에 의한 long-term relaxation은 나타내는 것을 알 수 있었다.

鷄血藤은 시료 투여 직후 약 72%의 이완작용이 나타났으며 이 상태로 40분까지 유지하여 매우 강력한 혈관이완작용이 있는 것으로 생각되었다(Fig. 2).

大薊는 鷄血藤과 같이 시료 투여 직후 약 70%의 혈관이완작용이 나타났으나 바로 다시 수축작용이 일어나 약 10분 정도까지 수축이 되다가 다시 이완작용이 나타나 40분이 경과한 후에는 다시 70% 가량 이완되는 것으로 나타났다(Fig. 3). 따라서 大薊에는 혈관의 수축 및 이완을 유도하는 물질이 함께 함유되어 있음이 예견되었다.

大黃은 추출물 투여 직후에는 大薊와 유사하게 약 70%이상의 일과성이완작용 및 long-term 이완작용이 나타났으나 大薊와는 달리 일과성 이완현상이 약 2~3분간 지속되다가 수축작용이 나타났다(Fig. 4).

牧丹皮는 약 86%의 높은 일과성 이완작용을 나타내었으며 大黃과 유사하게 이 현상을 약 5분간 유지하다가 다시 수축작용을 일으켰으며 NE에 의한 최고수축과 유사한 정도로 도달한 후 다시 이완되어 40분이 경과한 후에는 약 20%의 이완작용이 나타났다(Fig. 5). 그러나 牧丹皮의 경우 薑黃, 鷄血藤, 大鷄 및 大黃과는 달리 일과성 이완작용은 반복실험에 큰 차이가 없었으나 40분 경과 후 나타나는 long-term 이완의 경우는 실험에 따른 편차가 커 일과성 이완 후 수축이 일어난 뒤 다시 이완작용이 일어나지 않는 경우도 있어 이에 대한 확인이 필요한 것으로 사료되었다.

半枝蓮은 薑黃과 유사한 현상을 나타내어 시료 투여직후 바로 수축작용이 나타나 일과성 이완작용은 관찰되지 않았으며 수축현상이 薑黃보다는 오래 지속되어 약 20분이 경과하도록 이완이 일어나지 않다가 30분 이상 경과하면 급속히 이완되어 40분후에는 80%이상의 이완작용을 나타내었다(Fig. 6).

蓬朮은 鷄血藤과 유사한 현상을 나타내었다(Fig. 7). 즉, 시료투여 직후 약 98%의 일과성 이완작용을 나타내었으며 이 상태를 40분까지 계속 유지하여 강력한 혈관이완작용이 있음을 알 수 있었다.

三稜은 약 52%의 일과성 이완작용을 나타내었으며 이완현상이 약 5분 가량 유지되었다가 다시 서서히 수축작용을 나타내어 20분까지 수축현상이 나타났으며 이후에는 40분까지 거의 일정하게 유지하여 long-term 이완작용은 거의 없는 것으로 나타났다(Fig. 8).

三七根은 일과성 이완작용은 나타나지 않았으며 수축 작용 또한 나타나지 않아 약재 추출물 투여시 약 20분까지는 혈관에 변화가 거의 없었다(Fig. 9). 그러나 그 이후에는 이완작용이 나타나 40분이 경과한 후 측정한 long-term 이완은 약 85%로 나타나 시간경과에 따른 평활근에 의한 이완작용물질만이 존재하는 것으로 추정할 수 있었다.

牛膝은 三七根과 유사하여 약재 추출물 투여에 따른 혈관운동성에 전혀 변화가 없었으며 이러한 현상은 약 25분까지 유지되었고, 30분이 경과하면서 서서히 이완작용이 나타나기 시작하여 40분 경과 후에는 약 45%의 이완율을 나타내어(Fig. 10) 발현되는 현상은 三七根과 유사하나 작용은 더 약한 것으로 판단되었다.

鬱金은 실험에 사용한 모든 한약재 추출물 중 일과성 이완작용이 가장 강력하여 100%의 이완활성을 나타내었다(Fig. 11). 또한 이 작용은 40분이 경과할 때까지 계속적으로 지속되어

매우 강력한 혈관이완물질이 함유되어 있음을 알 수 있었다.

劉寄奴는 초기의 일과성 이완작용은 약 30%로 크지 않았으나 곧바로 약간의 수축작용이 있은 후 다시 이완작용이 나타나 10분 이내에 60%이상의 이완작용이 나타났으며 계속적으로 이완작용이 조금씩 일어나 40분 경과 후에는 80^%이상의 이완이 일어났다(Fig. 12). 따라서 투여직후 약 5분내의 활성에 약간의 차이는 있으나 鷄血藤, 蓬朮, 鬱金과 마찬가지로 높은 이완활성을 나타내는 것으로 볼 수 있었다.

益母草는 일과성 이완작용이 약 9%로 일과성 이완작용을 나타내는 약재 중에서 가장 낮은 활성을 나타내었다(Fig. 13). 또한 약간의 일과성 이완작용이 나타난 후 바로 NE 최고수축수준으로 다시 수축이 일어난 후 수축상태를 40분까지 유지하였으나 평활근 관련 이완작용은 실험에 따라 0~80%까지 다양하게 나타나 정확한 결론을 내리기는 어려운 실정이었다.

澤蘭은 추출물 투여 후 즉시 나타나는 일과성이완작용은 없으며 수축작용이 나타나 薑黃, 半枝蓮과 유사하였으나 薑黃이나 半枝蓮 은 시간이 경과함에 따라 평활근에 의한 이완작용이 강하게 나타난 반면 澤蘭은 반복 실험에 따른 차이가 나 이완작용이 일어나는 경우는 20분이 경과하면서 이완작용이 나타났다(Fig. 14).

蒲黃은 益母草와 유사한 형태로 투여 직후 약 40%의 이완작용이 나타났으며 즉시 다시 수축된 후 40분까지 최대 NE 수축수준을 계속 유지하였다(Fig. 15).

玄胡索은 실험에 사용한 다른 모든 약재들과는 다른 작용을 나타내어 일과성 이완작용은 없으나 시료를 투여한 후부터 40분이 경과하도록 계속적으로 서서히 이완작용이 나타나 40분 경과 후에는 약 98%의 이완율을 나타내었으며(Fig. 16) 이러한 현상은 반복실험에서도 차이가 없는 것으로 나타났다.

紅花 또한 다른 시료들과는 달라 시료 투여 직후 NE 최대수축치의 약 50%가량 수축이 일어난 후 40분 경과 시까지 그 상태를 계속 유지하여(Fig. 17), 혈관이완작용은 없고 수축작용만을 가진 것으로 추정되었다.

2) 추출물 농도변화에 따른 혈관이완작용

17종의 한약재 물 추출물의 혈관이완작용을 1 mg/mL 농도에서 측정한 결과 鷄血藤, 大薊, 大黃, 牧丹皮, 蓬朮, 三稜, 鬱金, 劉寄奴, 益母草 및 蒲黃의 10종이 일과성 이완작용을 나타내었으며(Fig. 18) 三稜, 益母草, 蒲黃 및 紅花를 제외한 13종에서 long-term 이완작용이 관찰되었다. 그러나 long-term 이완작용의 경우 반복실험에 따른 차이가 나는 경우가 많아 더 많은 비교 및 확인이 필요한 것으로 나타났다. 따라서 각 시료의 농도를 0.3 mg/mL로 낮추어 혈관의 일과성이완작용을 측정한 결과 1 mg/mL 농도에서 이완작용을 나타내었던 10종의 시료 중 鬱金, 大薊, 鷄血藤, 大黃 및 牧丹皮 만이 이완작용을 나타내고 나머지 4종과 1.0 mg/mL에서 이완작용을 나타내지 않은 시료들은 이완작용이 나타나지 않았다(Table 1). 鷄血藤은 농도의 감소에도 이완작용에 유의적인 차이가 없었으나 나머지 시료들은 모두 농도증가에 따라 유의적으로 혈관이완작용이 증가하는 것을 알 수 있었다. 특히 鬱金은 α=0.001 수준에서 유의적인 차이가 나타나 농도에 매우 예민하게 반응하는 것으로 추정되었다. 1.0 mg/mL에서는 이완작용이 나타났으나 0.3 mg/mL에서는 이완작용이 나타나지 않은 7종의 시료 중 蓬朮은 1 mg/mL 에서는 鬱金 다음으로 높은 활성을 나타내었으나 0.3 mg/mL 에서는 작용이 나타나지 않아 鬱金과 마찬가지로 농도변화에 큰 영향을 받았다. 나머지 시료들은 1.0 mg/mL 농도에서의 활성이 낮아 0.3 mg/mL에서는 나타나지 않은 것으로 사료되었다.

3) 내피세포에 미치는 추출물의 영향

鷄血藤, 大黃 및 牧丹皮를 제외한 나머지 시료 모두에서 0.3 mg/mL 농도로 시료를 첨가 시는 혈관내피세포에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다(Table 2). 그러나 1 mg/mL의 농도로 시료를 첨가할 때는 鷄血藤, 大黃, 牧丹皮 외에 玄胡索, 薑黃, 鬱金 및 劉寄奴도 혈관 내피세포를 손상시키는 것으로 나타나 이들 약물은 과량 사용할 경우에는 좋지 못한 효과를 나타낼 수 있음을 추정할 수 있었다. 특히 鷄血藤, 大黃 및 牧丹皮는 혈관이완 효과가 소량인 0.3 mg/mL에서도 가장 강하게 나타났던 반면 carbachol에 의한 이완작용이 전혀 나타나지 않아 이들의 사용에는 특히 주의가 필요함을 알 수 있었다.

따라서 17종의 活血效能을 나타내는 시료 추출물의 일과성 혈관이완작용과 그에 따른 내피세포의 손상여부를 비교하여 약재들을 5개의 group으로 나눌 수 있었다. 첫 번째 A group은 농도에 의존하여 일과성이완작용을 일으키며 내피세포를 손상시키지 않는 것으로 大薊, 蓬朮, 三稜, 益母草 및 蒲黃의 5종류가 해당되었다. B group은 일과성이완작용은 없으며 내피세포의 손상 또한 나타내지 않는 것으로 半枝蓮, 三七根, 牛膝, 澤蘭 및 紅花를 들 수 있다. C group은 농도의존적인 일과성이완작용을 나타내나 고 농도에서는 내피세포를 손상시키는 것으로 鬱金과 劉寄奴가 속하였으며, D group은 혈관이완작용이 크나 내피세포를 완전히 손상시키는 것으로 鷄血藤, 大黃 및 牧丹皮가 속하였다. 마지막으로 E group은 일과성이완작용을 나타내지 않으나 고농도에서는 내피세포를 손상시키는 것으로 玄胡索과 薑黃이 이에 속하였다.

Ⅳ. 考 察

어혈은 노화의 중요한 원인이 되며[10], 이러한 어혈을 제거하는 活血效能이 있는 한약물은 노화와 관련된 여러 질환의 예방과 치료에 활용되고 있다[9]. 특히 폐경후의 low estrogen 상태는 인체의 혈관 노화를 촉발하여 심혈관질환의 위험성을 높이는 것으로 인식되고 있다[3]. 실제로 대부분의 여성에서 폐경이 이루어지는 50세 이후에는 심혈관질환 발생이 급격히 늘어난다.

더욱이 우리나라 인구의 급격한 고령화에 따라 폐경 이후 여성의 비율이 증가하여 심혈관질환에 대한 임상적 중요성이 날로 높아지고 있다. 폐경후의 여성에서는 cholesterol, low-density-lipoprotein(LDL) cholesterol이 증가하고, HDL_2 subfrection이 감소하는 것으로 되어 있다[10]. 호르몬 대체요법 역시 이러한 문제를 완전히 해결할 수 없을 뿐만 아니라 잇따른 부작용에 대한 임상연구결과가 확인되고 있어 부작용이 적고 효과적인 천연물을 이용한 보완적 약물의 개발이 절실한 실정이다. 이러한 의학적 배경에서 活血效能이 있는 것으로 알려진 한약재 17종을 선정하여 이들의 심혈관질환 예방효과 여부를 알아보기 위한 첫 번째 단계로 약재의 물 추출물이 쥐의 흉부 대동맥의 수축과 이완에 미치는 영향을 조사하였다.

실험에 사용된 각 약물의 효능을 살펴보면, 薑黃은 行氣活血止痛의 효능이 있어 風濕에 의한 臂痛을 치료한다[11,12]. 이 약물에 사용된 대표적인 처방으로는 《婦人良方》[13]의 舒經湯이 있다.

大黃은 活血逐瘀作用 및 引血下行의 작용이 있기 때문에 産後瘀滯腹痛, 瘀血凝滯로 인한 무월경, 타박상에 의한 통증 등을 치료한다[11,12]. 單方으로는 《醫林集要》의 無極丸[14]이 있다.

牧丹皮는 活血行瘀作用으로 血滯에 의한 무월경, 惡血의 積聚에 의한 통증, 타박상에 의한 어혈로 생긴 통증 등에 응용하고[11,12], 《和劑局方》[15]의 溫經湯에서는 通經劑로 응용하고 있다.

三稜은 活血祛瘀作用이 비교적 강하여 血滯에 의한 무월경과 복통이 있는 것을 치료한다[11,12]. 《經驗良方》[14]의 三稜丸은 三稜과 함께 蓬朮 川芎 牧丹皮 牛膝 大黃 玄胡索 등의 약물이 배합된 것이다.

三七根은 止血의 要藥으로 특히 活血로 散瘀하는 작용이 있어 止血을 시켜도 瘀滯를 유발하지 않는 특징이 있다[11,12].

牛膝은 活血祛瘀作用이 주로 下部로 行하기 때문에 血滯에 의한 무월경, 월경곤란증, 月經不調, 타박상에 의한 통증 등을 치료한다[11,12]. 《證治準繩》의 牛膝湯이 대표적인 활용처방으로 莖中痛, 小便不通, 血結에 의한 腹部堅痛 등을 치료한다[14].

鬱金은 活血凉血祛瘀의 작용이 있어 血熱妄行으로 인한 吐血, 衄血, 尿血 등에 적용한다[12,13].

劉寄奴는 破血消脹하여 무월경, 産後瘀阻에 의한 惡露 배출장애 및 외상에 의한 통증과 출혈 등을 치료한다[12,13]. 대표적인 활용처방으로는 산후에 오로가 지속적으로 배출되며 臍腹部가 아프고 발열 오한이 있는 것을 치료하는 《聖濟總錄》의 劉奇奴湯이 있다[14]. 또한 《千金要方》[16]에서는 玄胡索과 骨碎補를 배합하여 외상의 통증과 복부의 瘀血을 치료하였다.

益母草는 肝과 心包의 二經 血分에 작용하여 行血祛瘀의 효력이 뛰어난 부인과 질환의 良藥이다[11,12]. 대표적인 처방으로는 《醫學入門》의 益母丸으로 月經不調와 癥瘕 등을 치료한다[14].

澤蘭은 活血通經의 작용이 있는 調經의 要藥인데, 주로 血滯에 의한 무월경, 월경곤란증, 癥瘕, 産後의 瘀滯腹痛 등을 치료한다[11,12]. 대표적인 처방으로는 무월경과 經閉潮熱을 다스리는 《濟陰綱目》의 澤蘭湯과 産後의 오로배출장애와 胸腹脹痛을 치료하는 《醫學心悟》의 澤蘭湯이 있다[14].

蒲黃은 炒用하면 止血作用이 있고 生用하면 活血祛瘀作用이 있어 瘀血阻滯로 인한 心腹疼痛, 産後의 瘀血腹痛, 월경곤란증 등을 치료한다[11,12].

玄胡索은 活血祛瘀理氣止痛하여 胸腹에 나타난 각종 통증, 월경곤란증, 疝痛, 외상에 의한 통증, 四肢의 血滯에 의한 疼痛 등에 적용한다[11,12]. 《晴崗醫鑑》[17]의 玄附理經湯은 玄胡索으로 월경통을 치료하는 대표적인 현대 활용 처방이다.

紅花는 活血通經하여 血滯에 의한 무월경, 무월경과 동반된 복통, 産後血暈 등에 활용한다[11,12]. 이와 관련된 처방으로 《保命集》의 紅花湯은 産後血暈을 치료한다[14].

半枝蓮은 淸熱解毒, 散瘀止血止痛하는 약물로 대표적인 항암약물이다[12].

한편, 이들 실험에 사용된 약물들에 대한 최근의 연구들을 살펴보면 김 등[18]은 장엽대황이 비교적 강한 혈관이완효과를 가지고 있다는 것을 보고하면서 혈압강하나 중풍의 치료에 응용가능성이 높을 것으로 사료된다고 하였다.

이 등[19]은 三稜 및 蓬朮 약침액을 실험동물의 關元穴에 해당하는 부위에 주입한 약침은 초산법과 열판법에 대한 진통효과가 인정되었으며, endotoxin으로 유발된 실험적 혈전증에 대해서도 유의한 항혈전 효과가 있다고 하였다.

박 등[20]은 三七根이 혈전의 형성을 억제하고 출혈경향을 완화시키며, 혈액의 점도를 떨어뜨리는 작용이 있어 瘀血과 연관되는 혈전과 출혈의 치료에 모두 응용될 수 있을 것으로 생각된다고 하였다.

서 등[21]은 紅花가 골수세포의 분화초기에

골수세포의 증식을 유도하며 조혈모세포인 골수세포의 성장 및 분화에 관여함으로써 조혈기능에 작용한다고 하였다.

안 등[22]은 瘂門穴에 대한 紅花 약침은 평균혈압을 비롯한 심혈관계에는 별다른 영향을 끼치지 않으면서도 뇌연막동맥의 직경을 확장시킴으로써 국소뇌혈류량을 안정적으로 증가시켜 중풍 급성기에 이를 활용할 수 있을 것으로 생각된다고 하였다.

성 등[23]은 玄胡索과 當歸尾 약침의 항혈전 효과를 검증하기 위해 이들을 太衝穴에 일정한 방법으로 약침 주입한 후에 미정맥에 endotoxin을 주사하여 실험적 혈전증을 유발한 다음 채혈하여 혈소판수와 출혈시간, 혈액응고시간, fibrinogen량, prothrombin time을 측정하였다. 또한 *in vitro*에서 fibrinolytic activity와 platelet aggregation을 측정하여 유의한 결과를 보고하고 있다.

정 등[24]은 益母草가 백서의 대퇴 혈관에 실험적으로 유발한 혈관경련에 대하여 형태학 및 조직학적 변화를 억제시키고, 혈관주위에 일어나는 혈관신생을 억제하였으며, 혈관내피에 ET-1(Endothelin-1)과 VEGF(Vascular Endothelial Cell Growth Factor)의 발현을 억제시키는 것으로 관찰되었다고 하였다.

안 등[25]은 大黃이 흰쥐의 실험적 뇌 허혈 후에 일어나는 지연성 신경세포손상에 대해 신경방어효과와 손상에 대한 예방효과가 있는 것으로 사료된다고 하였다.

이상의 연구를 보면 大黃은 혈관을 이완시키고 신경세포의 손상을 방어하며, 三稜 및 蓬朮은 항혈전 효능이 있고, 三七根은 어혈과 관계된 혈전과 출혈에 모두 효과가 있다. 紅花는 조혈기능에 작용하고 紅花 약침은 뇌혈류역학의 변화에 도움을 주고, 玄胡索은 혈전증에 유효하며, 益母草는 혈관경련에 의한 손상의 예방과 치료에 효과적이다. 이러한 실험결과들은 活血效能을 가진 각 약물들이 혈관계통에 유효한 작용을 함을 알 수 있어서 이 실험 연구결과와 함께 유의한 임상적 활용을 기대하게 하는 것으로 인식할 수 있다.

한편 관상동맥질환과 뇌혈관질환을 포함하여 심혈관질환은 여성에게 있어서는 그 예후가 남성보다 나쁜 것으로 알려져 있으며 이는 노화로 인한 여성호르몬의 결핍때문이라고 인정되고 있다. 따라서 일반적인 건강증진은 물론 이러한 심혈관질환의 예방을 위해 난포호르몬(estrogen) 대체요법이 사용되어왔다[1,3,10]. 따라서 이러한 호르몬 요법의 심혈관질환 예방과 관련하여 난포호르몬요법의 주요 작용기전들에 대한 연구가 여러 방면에서 진행되었고 그 기전들이 밝혀져 있다[26-30].

그러나 2002년 7월 이후 보고된 여러 임상결과들은 이러한 호르몬요법을 장기적으로 실시할 경우 심혈관질환에 대한 유익한 효과가 없거나 부작용이 유익함을 상회하는 것으로 확인하고 있다. 따라서 estrogen을 대체하여 폐경기 여성의 심혈관질환을 예방하는 천연약물에 대한 관심이 증가되고 있는 실정이다.

따라서 본 연구에서는 예로부터 活血작용을 나타내는 것으로 알려진 한약재들의 작용기전 중 혈관이완과 관련성 여부 및 이의 혈관내피세포에 미치는 영향을 조사하여 약재들의 사용에 대한 과학적 근거를 제시하고자 하였다.

혈관의 운동성은 혈관벽의 내피세포와 평활근세포들의 작용에 의해 이루어진다. 이중 내피세포는 여러 가지 혈관작용물질(vasoactive substance)들을 분비하는 분비기관으로서 혈관확장 및 혈관수축인자들을 분비하는 작용을 한다. 또한 혈관평활근세포는 혈관 중막의 여러 개의 세포층을 구성하고 있으며 혈관의 수축 및 확장에서 직접적인 역할을 수행하게 된다. 혈관의 수축은 평활근세포내의 Ca^{2+} 농도가 증가함으로써 일어나며 평활근세포 표면에는 세포내 Ca^{2+} 농도를 증가시키는 여러 가지 혈관수축물질들의 수용체들이 분포한다. 이들 수용

체들에 혈관수축을 일으키는 물질이 결합하면 세포 내 Ca^{2+}의 농도가 지속적으로 증가되며 이는 수용체의 작용에 의해 좌우되는 이온 통로(receptor-operated Ca^{2+} channel; ROC)와 막전압에 좌우되는 이온통로(voltage-operated Ca^{2+} channel; VOC)에 의하여 일어나는 것으로 알려져 있다. 반면 혈관의 이완이 일어나려면 호르몬, 신경전달물질 또는 여러 종류의 약리작용을 갖고 있는 혈관작용물질들이 혈관의 내피세포를 자극하여 EDRF(endothelium-derived relaxing factor)를 유리시키고, 이 유리된 EDRF는 내피세포로부터 혈관이완 시그날을 인접한 평활근으로 전달하게 된다. 이 과정에서 혈관세포 내의 cyclic GMP가 증가하여 혈관의 이완이 일어나며 이때 EDRF는 내피세포 의존성 혈관이완의 중요인자가 된다[31].

우리나라에서도 백서의 대동맥에 미치는 한약재 추출물들에 대한 연구가 일부 행해졌으나[8,14,28-31] 이들은 모두 한 가지 약물에 대한 자료만을 제공할 뿐 여러 가지 약물들에 기본적인 자료들이 부족한 실정이다. 따라서 이 연구에서는 임상에서 널리 활용되고 있는 活血效能을 가진 약물들의 혈관 이완효과에 대한 기초자료를 제공하기 위하여 17종의 약재들을 선정하고 우선 내피가 온전한 혈관에 norepinephrine(NE)으로 수축을 유도한 후 추출물을 첨가한 후에 바로 나타나는 일과성 이완(phasic relaxation)의 정도를 관찰하였다. 실험에 사용한 17종의 약재 중 10종에서 1 mg/mL 농도로 추출물을 첨가하였을 때 이완작용이 관찰되었다. 특히 鬱金, 大薊, 鷄血藤, 大黃 및 牧丹皮는 농도를 0.3 mg/mL로 저하시켰을 때에도 이완 활성이 나타났다. 그러나 이들 중 鷄血藤, 大黃 및 牧丹皮는 저농도에서도 내피세포를 완전히 손상시켰으며, 鬱金과 劉寄奴는 첨가하는 농도의 증가에 따라 혈관 내피세포를 손상시켜 이들을 사용할 때 용량에 주의가 필요함을 알 수 있었다. 또한 半枝蓮, 三七根, 牛膝, 澤蘭 및 紅花는 혈관이완작용은 나타내지 않았으나 시료 첨가에 따른 내피세포의 손상도 없었으며 薑黃과 玄胡索은 혈관이완작용이 없으면서 고농도로 첨가 시는 내피세포를 손상시키는 것으로 나타났다.

또한 시료 투여 후 40분이 경과한 시점에서 측정한 long-term 이완효과와 관련하여서는 薑黃, 鷄血藤, 大薊, 大黃, 牧丹皮, 半枝蓮, 蓬朮, 三七根, 牛膝, 鬱金, 劉寄奴, 澤蘭 및 玄胡索은 이완효과가 나타났으나 이 작용을 나타내기까지의 작용들은 서로 달랐으며, 또한 일부에서는 반복 실험을 할 때마다 결과에 차이가 많아 이들에 대한 더 많은 연구가 필요함을 알 수 있었다.

이상의 연구 결과로 미루어 活血效能을 가진 약재들 중 일부는 혈관이완 효과에 의해 그 작용이 발현되는 것으로 추정할 수 있었다. 또한 동일한 혈관이완작용을 나타내더라도 과량 사용할 때는 혈관내피세포를 손상시킬 수 있으므로 용량에 주의가 필요함을 알 수 있었다.

이러한 실험결과와 관련하여 향후 이들의 정확한 작용기전의 규명을 위한 심도 있는 연구가 필요할 것으로 사료되었다.

Ⅴ. 結 論

活血效能을 가진 것으로 알려져 온 한약재 중 薑黃, 鷄血藤, 大薊, 大黃, 牧丹皮, 半枝蓮, 蓬朮, 三稜, 三七根, 牛膝, 鬱金, 劉寄奴, 益母草, 澤蘭, 蒲黃, 玄胡索 및 紅花의 17종을 선택하여 이들의 이용에 대한 과학적 근거를 제시하기 위하여 혈관의 이완에 미치는 영향을 조사하였다.

17종 약재 추출물의 일과성 혈관이완작용을 측정한 결과 1.0 mg/mL 농도에서 鬱金이 100%로 가장 높은 활성을 나타내었으며, 그 외에도 鷄血藤, 大薊, 牧丹皮, 蓬朮, 玄胡索, 大黃, 三稜, 蒲黃, 劉寄奴, 益母草, 薑黃 등

도 활성을 나타내어 총 12종이 일과성 혈관이완 활성을 갖는 것으로 나타났다. 이들의 농도를 달리하여 활성을 측정한 결과 대부분 농도에 의존하는 활성을 나타내었다.

한편 약재 추출물 투여 40분 경과 후에 측정한 long-term 이완작용의 경우 薑黃, 鷄血藤, 大薊, 大黃, 牧丹皮, 半枝蓮, 蓬朮, 三七根, 牛膝, 鬱金, 劉寄奴, 澤蘭 및 玄胡索의 13종에서 활성이 나타났으나 반복실험에 따른 차이를 나타내는 group이 있었으며, 40분간의 이완작용 형상들도 서로 달라 이에 대한 더욱 심도있는 연구가 필요할 것으로 사료되었다.

따라서 혈관의 일과성 이완작용과 이들이 혈관내피세포에 미치는 영향을 비교한 결과 약재들을 5개의 group으로 나눌 수 있었다. 첫 번째 A group은 농도의존적(0.3 mg/mL, 1.0 mg/mL)으로 일과성 혈관이완작용을 일으키며 내피세포를 손상시키지 않는 것으로 大薊, 蓬朮, 三稜, 益母草 및 蒲黃의 5종류가 포함되었다. B group은 일과성 이완작용은 없으며 내피세포의 손상 또한 나타내지 않는 것으로 半枝蓮, 三七根, 牛膝, 澤蘭 및 紅花를 들 수 있다. C group은 농도의존적인 일과성 이완작용을 나타내나 고 농도에서는 내피세포를 손상시키는 것으로 鬱金과 劉寄奴가 속하였으며, D group은 일과성 이완작용이 크나 내피세포를 완전히 손상시키는 것으로 鷄血藤, 大黃 및 牧丹皮가 속하였다. 마지막으로 E group은 혈관의 일과성 이완작용을 나타내지 않으나 고농도에서는 내피세포를 손상시키는 것으로 玄胡索과 薑黃이 이에 속하였다.

결론적으로 활혈효능을 갖는 한약재 중 일부는 내피세포가 완전한 혈관에서 일과성 및 long-term 혈관이완작용을 나타내나 이 활성은 약재의 종류에 따라 매우 다양하며 또한 내피세포의 손상을 일으키는 경우도 있으므로 사용할 때 주의가 요구됨을 알 수 있었으며, 향후 이들의 작용기전에 대한 연구가 더 필요할 것으로 사료되었다.

□ 투 고 일 : 2004년 08월 02일
□ 심 사 일 : 2004년 08월 02일
□ 심사완료일 : 2004년 08월 07일

參考文獻

1. Yoon, B.K.Cardiovascular disease and p ostmenopausal hormone treatment in w omen. J. KLIMA., 19: 55-62, 2000.
2. 통계청. www.nso.go.kr/cgi-bin/sws_999.cgi.
3. 대한산부인과학회. 부인과학. 서울; 칼빈서적 1997:735.
4. Women's Health Initiative Investigators. Risk and Benefits of Estrogen plus Pro gestin in healthy postmenopausal wome n. JAMA.2002;288(3):321-333.
5. Anderson GL et al. Women's Health In itiative Steering Committee. Effects of c onjugated equine estrogen in postmeno pausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2004 Apr 14;291 (14):1769-1771.
6. Kim, N.D. Vasorelaxant effects of ginse ng and role of endothelium. Korean J. Ginseng Sci. 1992;16:78.
7. SAS Institute, Inc. SAS User's Guide. St atistical Analysis System Institute, Cary, NC, USA, 1992.
8. 이홍민, 서정철, 김용석. 노화의 연구동향에 관한 연구. 대한침구학회지 2001;18(1): 146-156.
9. 조동일, 김성훈. 瘀血治方에 관한 문헌적 고찰. 대전대논문집 1997;5(2):265-279.
10. 한인권. 대한폐경학회 제8차 학술대회; 심혈관질환 : 호르몬 대체 요법과 지질 대한폐경학회학술대회 단행권 단일호 19 97:89-98.
11. 辛民敎. 臨床本草學. 서울; 永林出版社 1986:254-480.
12. 顔正化. 臨床實用中藥學. 北京; 人民衛

生出版社 1992:174.
13. 陳自明. 婦人大全良方. 서울; 一中社 1992:99.
14. 江克明, 包明惠. 校訂方劑大辭典. 서울; 醫聖堂 1990.
15. 太平惠民和劑局 宋. 太平惠民和劑局方. 北京; 中國中醫藥出版社 1996.
16. 孫思邈 千金要方 서울;大星文化社 1984:455.
17. 김영훈, 이종형. 晴崗醫鑑. 서울; 成輔社 1984;391.
18. 김형환 등. 장엽대황이 백서의 흉부대동맥 혈관이완에 미치는 영향. 대한본초학회지 2002:17:111-117.
19. 이경섭, 송병기, 허수진. 삼릉 및 봉출 약침의 진통 항혈전 효능에 관한 연구. 대한한방부인과학회지 2000;13(2) : 89-104.
20. 박정애 등. 삼칠근이 어혈병태모형에 미치는 영향. 동의병리학회지 1992;7(1):15-27.
21. 서영배 등. 홍화의 조혈작용에 대한 실험적 연구, 대한본초학회지 2002;17(1):25-26.
22. 안영선 등. 아문(GV15)의 홍화약침이 백서의 뇌 혈류역학 변동에 미치는 영향, 대한침구학회지, 2002;19(5):108-109.
23. 성일화, 채우석. 현호색 당귀미 수침이 Endotoxin으로 유발된 백서의 혈전증에 미치는 영향. 대한침구학회지 1994;11(1):401-402.
24. 정용발 등. 익모초 물추출물이 흰쥐 대퇴동맥의 혈관경련에 미치는 영향. 대한본초학회지, 2003;18(2):176.
25. 안덕균, 원도희. 4-vessel occlusion으로 유발한 흰쥐 전뇌허혈의 신경세포 손상에 대한 대황의 방어효과. 대한본초학회지, 1999;14(1):118-119.
26. Hishikawa, K. et al. Up-regulation of nitric oxide synthase by estradiol in human aortic endothelial cells. FEBS Letters 1995;360:291-293.
27. Makila, U.M. et al. Regulation of prostacyclin and thromboxane production by human umbilical vessels; the effect of estradiol and progesterone in a superfusion model. Prostaglandins Leukot. Med. 1982;8:115-124.
28. Mugge, A. et al. Endothelium independent relaxation of human coronary arteries by 17β-estradiol in vitro. Cardiovas. Res. 1993;27: 1939-1942.
29. Sack, M.N., Rader, D.J. and O'Cannon III, R.O. Estrogen and inhibition of oxidation of low-density lipoproteins in postmenopausal women. Lancet 1994; 269-270.
30. 윤병구. 여성의 심혈관질환과 여성호르몬. .http://www.smcobgy.com/patientpage/women/bkyoon2.html
31. 이원로. 심혈관질환의 분자세포생물학. In : 임상심장학. 서울;고려의학, 1st ed. 1988:76-83.
32. 배명효, 김호현. 산사의 내피세포 의존성 혈관이완효과 기전에 대한 연구. 대한본초학회지 2003;18:169-180.

Figure Legands

Table 1. The concentration dependency of medicinal remedy extracts-induced vasorelaxation in the endothelium-intact rat aorta.

Sample	Phasic relaxation (%)		Sample	Phasic relaxation (%)	
	0.3 mg/mL	1.0 mg/mL		0.3 mg/mL	1.0 mg/mL
강 황	-	-	우 슬	-	-
계혈등	56±13	72±11	울 금	17± 2	100± 0 ***
대 계	28± 8	69±10**	유기노	-	30± 4
대 황	67± 1	78± 1**	익모초	-	9± 1
목단피	71± 3	86± 4*	택 란	-	-
반지련	-	-	포 황	-	41± 4
봉 출	-	98± 4	현호색	-	-
삼 릉	-	52± 2	홍 화	-	-
삼칠근	-	-			

*** indicates significantly differences in comparison with corresponding 0.3 mg/mL, $P<0.001$

Table 2. Carbachol-induced vasorelaxation of water extracts of experimental remedies.

Sample	Carbachol-induced relaxation (%)		Sample	Carbachol-induced relaxation (%)	
	0.3 mg/mL	1.0 mg/mL		0.3 mg/mL	1.0 mg/mL
강 황	96±6	-	우 슬	100±0	91±8
계혈등	-	-	울 금	83±15	50±15
대 계	85±14	82±15	유기노	96±5	50±9
대 황	-	-	익모초	100±0	86±13
목단피	-	-	택 란	89±5	87±11
반지련	91±1	79±2	포 황	100±0	100±0
봉 출	67±2	75±8	현호색	96±6	-
삼 릉	100±0	92±13	홍 화	100±0	100±0
삼칠근	86±2	89±12			

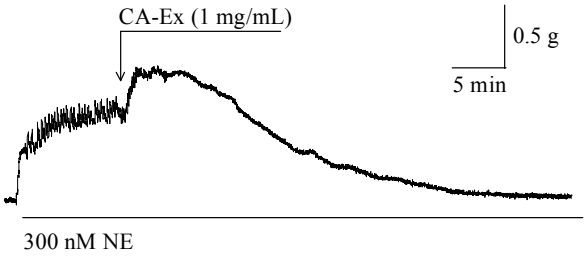

Fig. 1. Endothelium-dependent relaxation of crude extract of *Curcuma aromatia* (CA-Ex) in rat thoracic aorta.

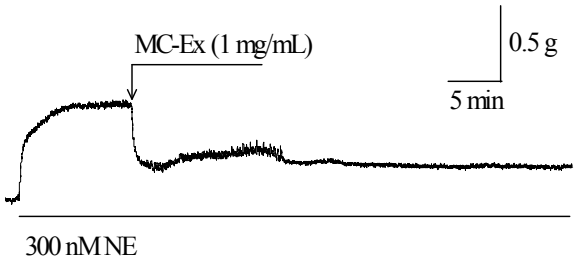

Fig. 2. Endothelium-dependent relaxation of crude extract of *Mucunae caulis* (MC-Ex) in rat thoracic aorta.

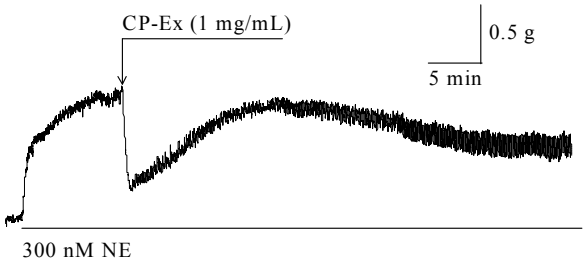

Fig. 3. Endothelium-dependent relaxation of crude extract of *Cirsium pendulum* (CP-Ex) in rat thoracic aorta.

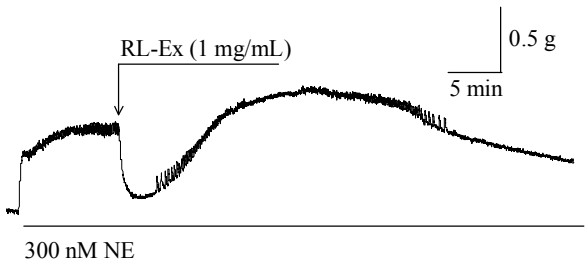

Fig. 4. Endothelium-dependent relaxation of crude extract of *Rumex longiflius* (RL-Ex) in rat thoracic aorta.

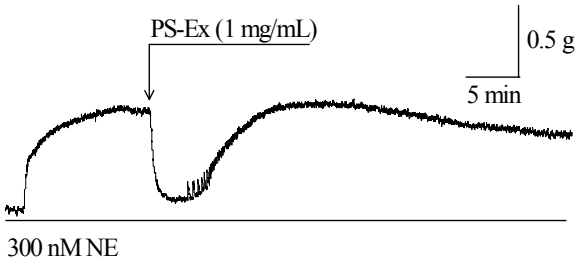

Fig. 5. Endothelium-dependent relaxation of crude extract of *Paeonia suffruticosa* (PS-Ex) in rat thoracic aorta.

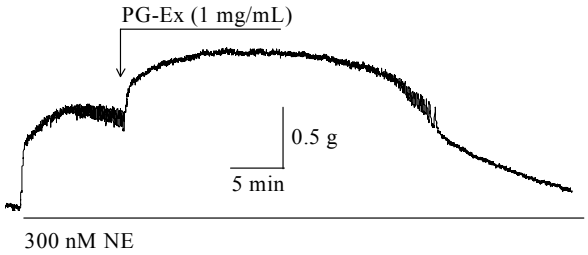

Fig. 6. Endothelium-dependent relaxation of crude extract of *Potulacae grandiflorae* (PG-Ex) in rat thoracic aorta.

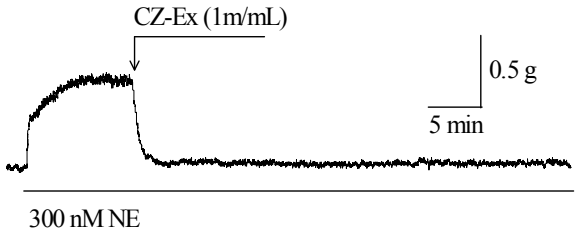

Fig. 7. Endothelium-dependent relaxation of crude extract of *Curcuma zedoaria* (CZ-Ex) in rat thoracic aorta.

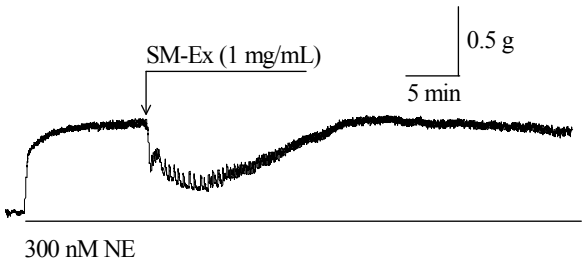

Fig. 8. Endothelium-dependent relaxation of crude extract of *Scirpus maritimus* (SM-Ex) in rat thoracic aorta.

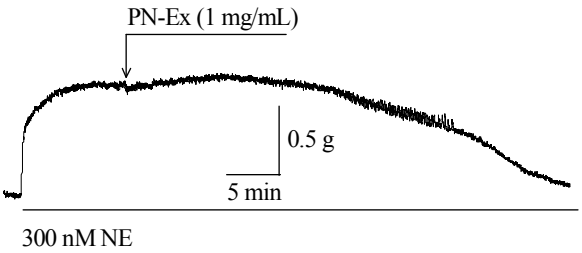

Fig. 9. Endothelium-dependent relaxation of crude extract of *Panax notoginseng* (PN-Ex) in rat thoracic aorta.

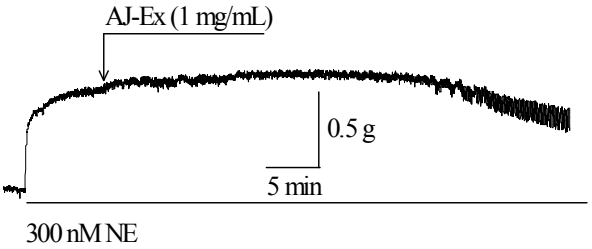

Fig. 10. Endothelium-dependent relaxation of crude extract of *Achyranthes japonica* (AJ-Ex) in rat thoracic aorta.

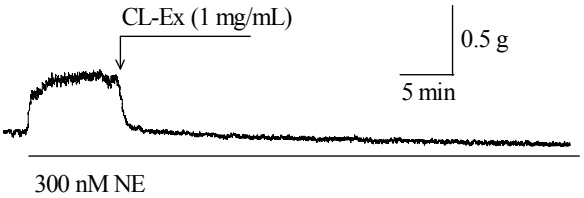

Fig. 11. Endothelium-dependent relaxation of crude extract of *Curcuma longa* (CL-Ex) in rat thoracic aorta.

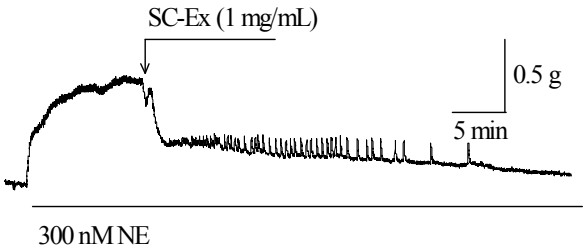

Fig. 12. Endothelium-dependent relaxation of crude extract of *Siphonostegia chinensis* (SC-Ex) in rat thoracic aorta.

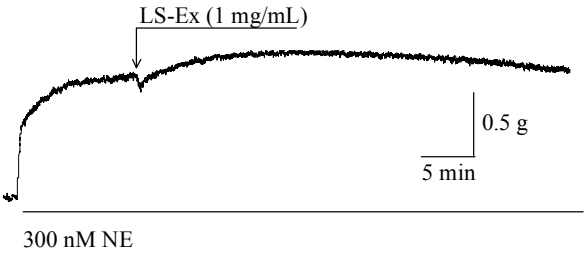

Fig. 13. Endothelium-dependent relaxation of crude extract of *Leonurs sibiricus* (LS-Ex) in rat thoracic aorta.

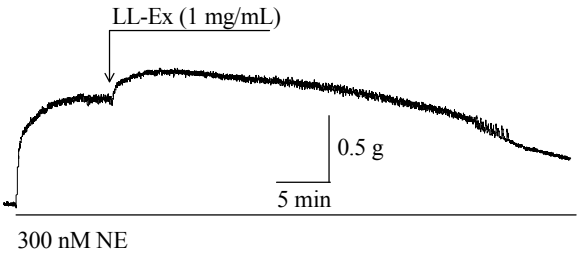

Fig. 14. Endothelium-dependent relaxation of crude extract of *Lycoppus lucidus* (LL-Ex) in rat thoracic aorta.

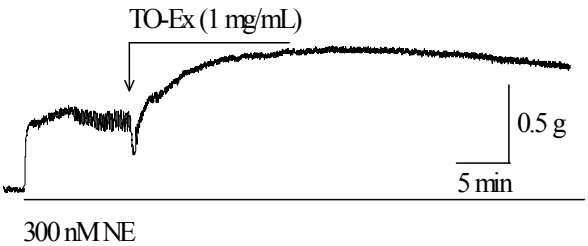

Fig. 15. Endothelium-dependent relaxation of crude extract of *Typha orientalis* (TO-Ex) in rat thoracic aorta.

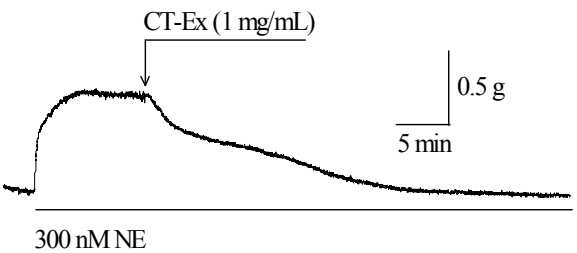

Fig. 16. Endothelium-dependent relaxation of crude extract of *Corydalis turtschaninovii* (CT-Ex) in rat thoracic aorta.

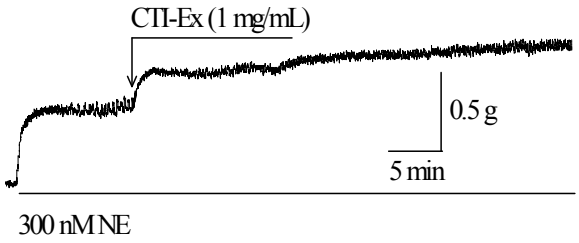

Fig. 17. Endothelium-dependent relaxation of crude extract of *Carthamus tinctorius* (CTI-Ex) in rat thoracic aorta.

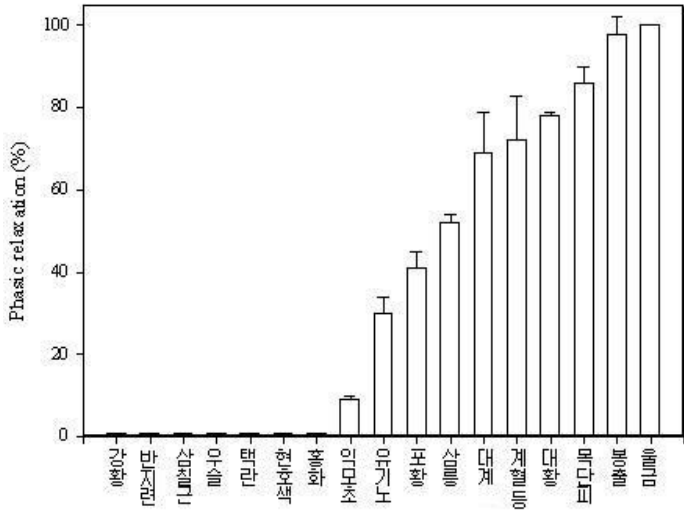

Fig. 18. Endothelium-dependent phasic relaxation of rat thoracic aorta induced by water extract (1.0 mg/mL) of experimental plants