

加味滋陰降火湯이 SHR의 혈압에 미치는 영향

백경민, 조현경, 유호룡, 김윤식, 설인찬

대전대학교부속한방병원 내과학교실

The Effect of Kamijaeumganghwatang(KJT) on Hypertension

Kyung-min Baek, Hyun-kyung Jo, Ho-rhyong Yoo, Yoon-sik Kim, In-chan Seol

Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Daejeon University, Daejeon, Korea.

Objective : This study was done to investigate the effect of KJT on hypertension.

Methods : Spontaneous Hypertensive Rats were sensitized and challenged with Kamijaeumganghwatang(KJT) for 5 weeks. Experimental group was treated with 220mg/day/2ml of KJT orally and control group was treated with 2ml/day of normal saline instead.

Results :

1. KJT significantly showed significant protection against cytotoxicity and toxicity in the liver and the kidney.
2. KJT significantly decreased the blood pressure in SHR.
3. KJT significantly decreased the levels of aldosterone in SHR.
4. KJT significantly decreased the levels of dopamine, norepinephrine and epinephrine in SHR.
5. KJT significantly decreased the levels of sodium and potassium in SHR, but it did not decrease the levels of chloride in SHR. Levels of calcium in SHR increased, but only insignificantly.
6. KJT significantly decreased the levels of IL-6 in SHR, and significantly increased the levels of IL-10 in SHR.
7. For histological effects, KJT dilated capillary vessels in the kidney, significantly decreased eosinophilic changes in heart cells, and significantly decreased endothelial damage in the aorta.

Conclusion : These results suggest that KJT is useful in treatment of hypertension.

Key Words: Kamijaeumganghwatang(KJT), Hypertension

1. 緒 論

고혈압은 순환기계질환 중 발생빈도가 높은 질환으로서 최근 고령자의 증가, 식생활의 변화, 정신적 긴장도 증가 등으로 인해 각종 성인병과 더불어 증가 추세에 있다^{1,2}. 일반적으로 고혈압은 자각 증상이 없으므로 혈압을 측정하지 않으면 고혈압의 유무에 대

해 알 수가 없고, 비록 고혈압을 인지하더라도 환자 자신이 치료의 필요성을 심각하게 느끼지 않는 경우가 대부분이다. 하지만 고혈압은 뇌졸중, 심부전, 관상동맥질환 등의 치명적인 합병증을 유발할 수 있기 때문에 보다 적극적인 관리와 치료가 요구되고 있다^{1,3}.

고혈압의 주증상은 두통, 현훈, 이명, 심계, 호흡곤란, 피로, 면홍, 변조, 시력흔탁 등으로, 한의학에서는 중풍, 두통, 현훈, 항강 등의 범주에 해당되며, 그 원인으로 心火亢炎, 肝陽上亢, 肝風內動, 陰虛陽亢 등을 들 수 있다^{4,6}.

근래 고혈압 처방에 대한 실험적 연구로는 俞⁷의

· 접수 : 2006. 1. 16. · 채택 : 2006. 2. 14.
· 교신저자 : 설인찬 대전광역시 중구 대흥동 22-5번지
대전대학교부속한방병원 순환기내과
(Tel. 042-229-6805, Fax. 042-254-3403
E-mail : seolinch@dju.ac.kr)

加味鷄血藤湯, 趙⁸의 導痰湯, 金⁹의 地黃飮子, 申¹⁰의 加味導赤散, 林¹¹의 滲濕湯, 李¹²의 瀉心湯, 韓¹³의 大柴胡湯 등을 들 수 있다. 그러나 임상에서 고혈압 및 중풍초기 환자 치료에 많이 사용하고 있는 滋陰降火湯에 대한 고혈압 관련 실험연구나 보고는 접하지 못하였다.

이에 저자는 대전대학교부속한방병원에서 고혈압 및 중풍초기 환자 치료에 사용되어온 加味滋陰降火湯을 시료로 혈압강하 효과를 밝히기 위해 실험용 쥐를 대상으로 세포독성 및 간과 신장에 대한 독성 검사를 통한 안전성을 검증한 뒤 혈압 및 심박수를 측정하였고, 혈장 내 aldosterone의 함량, catecholamine의 함량, 전해질의 함량 및 혈청내 싸이토카인의 농도를 측정하였으며, 고혈압의 표적장기에 해당하는 부신, 신장, 간, 신장 등의 장기들에 대한 조직학적 관찰을 시행하였던 바 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 實 驗

1. 재료

1) 동물

본 실험에 사용된 실험용 쥐는 체중 180~220g의 여성 Spontaneous Hypertensive Rat(SHR, 자발성고혈압백서-중앙실험동물센터), Sprague-Dawley Rat(SD Rat, 대한동물센터)로서 실험 당일까지 고형사료와 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 加味滋陰降火湯(KJT) 구성 약물은 대전대학교부속한방병원에서 구입하였고, 1첩의 내용과 용량은 다음과 같다(Table 1).

Table 1. The Compositions of Kamijaeumganghwatang (KJT:加味滋陰降火湯)

韓藥名	生藥名	用量(g)
白芍藥	Paeoniae Radix	5.0
當歸	Angelicae gigantis Radix	5.0
熟地黃	Rehmanniae Radix	4.0
麥門冬	Liriopeis Tuber	4.0
白朮	Atractylodis Rhizoma alba	4.0
生地黃	Rehmanniae Radix	3.0
陳皮	Aurantii nobilis Pericarpium	3.0
知母	Anemarrhenae Rhizoma	2.0
黃栢	Phellodendri Cortex	2.0
甘草	Glycyrrhizae Radix	2.0
生薑	Zingiberis Rhizoma	4.0
大棗	Zizyphi inermis Fructus	4.0
豨薟	Siegesbeckiae Herba	12.0
牛膝	Achyranthis Bidentatae Radix	8.0
鷄血藤	Spatholobi Caulis	6.0
龍骨	Fossilia Ossis Mastodi	4.0
牡蠣	Ostreae Concha	4.0
Total amount		78.0

2. 방법

1) 검액의 제조

KJT 2첩 분량을 깨끗이 씻어 3,000ml round flask에 넣고 증류수 2,000ml와 함께 3시간 동안 가열한 후 추출한 침전물을 3차례 여과하고, 이 여과액을 rotary vaccum evaporator에서 감압 농축하였다. 농축된 용액을 -70℃ deep freezer에서 4시간 동안 방치하고, 24시간 동안 freeze dryer로 동결 건조하여 1첩당 16.5g의 분말을 얻어서 실험에 필요한 농도로 생리 식염수에 희석하여 사용하였다.

2) Human fibroblast cells(hFCs) 배양

피부 조직을 cool D-PBS로 3회 세척한 후 작은 조각으로 절단한 다음, conical tube(15ml)에 넣어 1,400 rpm에서 5분간 원심분리하였다. 이 tube에 DMEM {containing collagenase A(5mg/ml)와 DNase type I (0.15mg/ml), antibiotics(penicillinm 104U/ml, streptomycin 10mg/ml, amphotericin B 25µg/ml)}를 넣고

37°C CO₂ 배양기에서 hFCs를 2 시간 동안 배양하였다. 여기에 0.5% trypsin-0.2% EDTA를 첨가하여 30 분간 배양하고, 인산완충생리식염수 (PBS)로 약 2회 1,500rpm에서 원심분리한 후 DMEM-10% FBS로 1 주일 동안 배양하였다. 이를 다시 0.5% trypsin-0.2% EDTA로 분리하여 연속으로 1주일씩 3회 반복하여 살아있는 부착세포를 DMEM-5% FBS 배양액에서 배양하였다.

3) 안전성 평가

(1) 세포독성 측정 및 혈액 검사

세포독성 측정은 SRB assay법을 약간 변형하여 사용하였다. hFCs 세포는 37 °C, 5% CO₂ 배양기에서 자란 것을 trypsin-EDTA 용액으로 단일 세포들이 되도록 떼어낸 후, 2.0×10⁴개 세포로 96 well plate에 분주한 후 배양기(37°C, 5% CO₂)에서 2시간 배양하였다. 배양 후 KJT(최종 농도 1,000µg/ml, 500µg/ml, 250µg/ml, 125µg/ml, 62.5µg/ml, 32µg/ml, 16µg/ml, 1.6µg/ml)을 48시간 동안 처리하였다. 배양 종료 후에 배양액을 버리고 인산완충용액 (PBS)로 2회 세척하고, 각 well에 50% trichloroacetic acid(TCA)를 50µl를 가하여 1 시간 동안 4°C에 방치하였다. 이 후 증류수로 5회 세척한 다음 well plate를 공기 중에서 건조하였다. 여기에 SRB (0.4%/1% acetic acid) 용액을 100 µl/well로 가하고, 실온에서 30분간 염색하였다. 그리고 0.1% acetic acid 용액으로 약 4~5회 세척한 다음 공기 중에서 건조하고 10mM Tris Base로 100µl/well로 용해시켰다. 이 plate를 plate shaker에서 3.5speed로 5분간 shaking하고 Elisa reader 540nm에서 흡광도를 측정하였다.

안전성 평가를 위한 동물 실험은 SD rat을 사용하였다. 실험군은 크게 대조군(정상군)과 실험군으로 나누어, 대조군은 일반 음용수를, 실험군은 KJT를 10일간 구강 투여(250mg/kg)한 후 혈중 aspartate aminotransferase(AST), alanine aminotransferase(ALT), alkaline phosphatase(ALP), blood urea nitrogen(BUN) 및 creatinine의 활성도를 생화학자동분석기로 측정하였다.

4) 혈압 및 심박수 측정

혈압 강화 효과를 평가하기 위해 SHR을 대조군과 KJT 투여군으로 나누어 대조군에는 생리식염수를 매일 day/2ml씩, KJT 투여군에는 KJT 검액을 매일 220 mg/day/2ml의 농도로 물에 타서 각각 5주간 경구 투여하였다. 5주 동안 KJT를 투여한 후, 대조군과 KJT 투여군의 혈압과 심박수를 측정하였다. 혈압 측정은 최종 약물 투여 후 SHR을 cage에서 2시간 동안 안정시킨 다음, 꼬리를 alcohol로 잘 닦고 37.5°C의 예비 보온기에 10분 동안 넣어 두었다가 physiograph Model 7의 7P8channel로 마취하지 않은 상태에서 각 군(n=5)의 혈압을 측정하였다. chart paper 1cm에 혈압은 50mmHg(baseline:0)으로 보정하였다.

5) 채혈 및 혈장 분리

최종일까지 시료를 투여한 SHR을 ether로 마취시킨 후, 쇄골하정맥에서 혈장 1ml를 채혈하여 3mg/ml EDTA 용액을 0.5ml로 채운 용기에 가하여 4°C에서 3,000rpm으로 15분간 원심 분리시킨 다음, 혈장 내 catecholamine과 aldosterone의 함량 측정을 위해 -80°C에서 보관하였다.

6) 혈장성분의 측정

(1) Aldosterone의 정량

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

(2) Catecholamine의 정량

Hjendahl 변법에 따라 혈장내의 catecholamine을 4°C에서 추출하였다. 채혈한 혈장에 0.1M의 HClO₄를 가하여 단백을 제거한 후, acid washed alumina에 흡착시킨 다음 증류기로 수세하고, 0.1M의 HClO₄에 다시 용출시켜 용출액 20µl를 HPLC에 주입하여 norepinephrine, epinephrine, dopamine의 함량을 측정하였다. HPLC에서 분리된 물질들을 data module을 통해 정량하였으며, 이 때 C18 stainless steel column (5µ, 150mm×4.6mm; KCl reference electrode)에 가해진 전압은 +0.63V였다. 측정에 필요한 시약은 norepinephrine, epinephrine, dopamine 등으로 특급품을 사용

하였으며, 증류수는 millipore를 통과시킨 초순수를 사용하였다.

7) 혈청성분의 측정

(1) 전해질 검사

Indirect electrode법에 따라 혈장내의 생화학자동화분석기에 시판용시약 Na, K, Cl, Ca을 사용하여 장착된 각각의 전극을 통하여 전해질의 양을 측정하였다.

(2) 싸이토카인 농도 측정

IL-10, IL-6, TNF- α , 혈청내 농도 측정은 고혈압 실험 종료 후에 enzyme-linked immuno-sorbent assay (ELISA)로 생산량을 측정하였다. 각 well에 SHR의 혈청 100 μ l (1/100 dilution)씩 분주하고, 1 시간 동안 실온에서 방치한 후 2회 washing 완충 용액으로 세척한 다음 antibody avidin-HRP conjugated 100 μ l를 처리하고 1 시간 실온에서 방치한 후 다시 세척하였다. 여기에 TMB 기질을 100 μ l씩 분주하고 암실에서 30분간 방치한 후 50 μ l의 stop 용액을 처리한 후 ELISA reader 450nm에서 흡광도를 측정하였다.

8) 조직학적 검사

(1) Hematoxyline & Eosin 관찰

각 실험군 별로 적출한 부신, 신장, 간, 심장을 10% 중성 포르말린에 48시간 고정하여 고정이 완료된 각 조직들은 흐르는 수돗물에서 12시간 수세하여 조직 내 고정액을 완전 제거하였다. 조직의 탈수를 위해 60%에서부터 100% 알코올에 이르기까지 농도 상승 순으로 통상의 방법에 따라 탈수하고, xylene에 투명과정을 거친 다음 파라핀 블럭을 제작하였다. 제작된 블럭은 박절기(microtome)를 이용하여 3~4 μ m 두께로 절편을 만들어 탈 파라핀 및 합수과정을 거친 다음 hematoxyline 과 eosin(H&E) 일반 염색을 실시하여 광학현미경상에서 관찰 및 사진 촬영 하였다.

(2) 주사전자현미경적 관찰

실험군별 적출한 대동맥을 2.5% glutaraldehyde에 약 30분간 고정한 후 현관 주변에 있는 지방 조직을 제거한 다음 3mm 크기로 잘라 다시 2.5% glutaraldehyde (in 0.1M PBS, pH7.4)에 4 $^{\circ}$ C에서 24시간 고정하였다. 0.1M 인산완충용액(pH7.4)에 20분간 2회 수

세를 한 다음 1% OsO $_4$ 에서 2시간 동안 후고정하고 인산완충액에 세척하였다. 안전성을 도모하기 위해 다시 2% 탄닌산에 침지하여 overnight 시키고 수세를 한 다음 다시 후, 고정 용액인 1% OsO $_4$ 에서 2시간 고정하였다. 조직의 탈수를 위해 60% 알코올부터 100% 농도 상승 순으로 탈수하고 t-Butyl alcohol을 이용하여 37 $^{\circ}$ C에서 20분간 2회 반복 처리한 다음 동결건조기로 건조하였다. 건조된 조직을 접착제를 이용해 stub에 부착하여 이온 증착기로 약 20 Å 두께로 gold coating을 하여 주사전자현미경으로 관찰 하였다.

9) 통계 처리

각 실험군 결과값은 unpaired student's T-test 및 SPSS/PC 통계프로그램을 사용하였다.

III. 成績

1. Human Fibroblast Cells에 대한 세포독성

hFCs에 대한 세포독성을 관찰한 결과, 대조군의 세포생존율이 100 \pm 5.4%인데 비하여, KJT 투여군 1.6, 16, 32, 62.5, 125, 250, 500, 1000 μ g/ml의 농도에서는 각각 99.9 \pm 2.5, 101.4 \pm 5.6, 97.8 \pm 2.8, 97.2 \pm 4.4, 92.2 \pm 3.5, 90.5 \pm 3.4, 90.2 \pm 4.2, 85.2 \pm 2.6%로 나타나 세포독성에 대한 안전성이 검증되었다(Table 2).

Table 2. Cytotoxicity of KJT on Human Fibroblast Cells(hFCs)

Drug	Dose (μ g/ml)	Survival rate (%)
Control	0	100 \pm 5.4
KJT	1000	85.2 \pm 2.6
	500	90.2 \pm 4.2
	250	90.5 \pm 3.4
	125	92.2 \pm 3.5
	62.5	97.2 \pm 4.4
	32	97.8 \pm 2.8
	16	101.4 \pm 5.6
	1.6	99.9 \pm 2.5

Control : Not treated group.
KJT : KJT dosage treated group.

2. 혈중 AST, ALT, ALP, BUN, Creatinine 변화에 미치는 영향

안전성 검사를 위해 10일간 약물을 투여한 실험군의 혈중 AST, ALT, ALP, BUN 및 creatinine의 활성도를 측정하였다. 먼저 AST는 정상군이 120.8±1.6IU/L, KJT 투여군이 128.4±4.6IU/L로 나타났고, ALT는 정상군이 38.5±1.5IU/L, KJT 투여군이 34.5±0.95IU/L로 나타났으며, ALP는 정상군이 198.0±8.0 IU/L, KJT 투여군이 190.8±6.7IU/L로 나타났다. BUN과 creatinine은 정상군이 각각 19.2±0.63, 0.75±0.02 mg/ml, KJT 투여군이 각각 19.8±0.35, 0.79±0.2mg/ml로, KJT가 간과 신장에 대해 안전한 것으로 나타났다 (Table 3).

3. 혈압에 미치는 영향

SHR의 혈압 측정 결과, 대조군은 185.4±5.2mmHg 인데 비하여, KJT 투여군은 150.5±4.2mmHg으로 나타나, 대조군에 비하여 유의성 있는(p<0.01) 강압 효과를 보였다(Fig. 1).

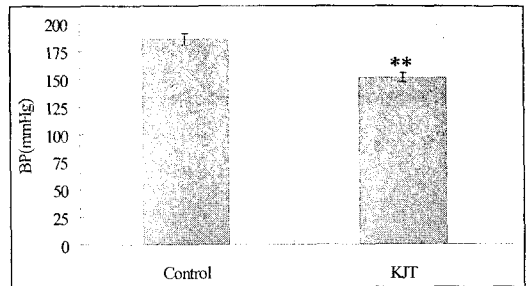


Fig. 1. The effect of KJT on blood pressure in SHR.

Control : Normal saline(day/2ml) treated group. KJT : KJT(220mg/day/2ml) treated group.

* : Statistically significant value compared with control data by T-test.

(* : P<0.05, ** : P<0.01, *** : P<0.001)

4. 심박수에 미치는 영향

SHR의 심박수 측정 결과, 대조군은 395.2 ± 9.0 회/분, KJT 투여군은 350.4 ± 8.5회/분으로 나타나 유의성 있는(p<0.05) 감소를 나타내었다(Fig. 2).

Table 3. Effect of KJT on the AST, ALT, ALP, BUN, Creatinine Levels in SD Rats

Group	AST(IU/L)	ALT(IU/L)	ALP(IU/L)	BUN(mg/ml)	Creatinine(mg/ml)
Normal	120.8 ± 1.6	38.5 ± 1.5	198.0 ± 8.0	19.2 ± 0.63	0.75 ± 0.02
KJT	128.4 ± 4.6	34.5 ± 0.95	190.8 ± 6.7	19.8 ± 0.35	0.79 ± 0.2

Normal : Normal saline(day/2ml) treated group.

AST : Aspartate aminotransferase.

ALP : Alkaline phosphatase.

KJT : KJT(250mg day/2ml) treated group.

ALT : Alanine aminotransferase.

BUN : Blood urea nitrogen.

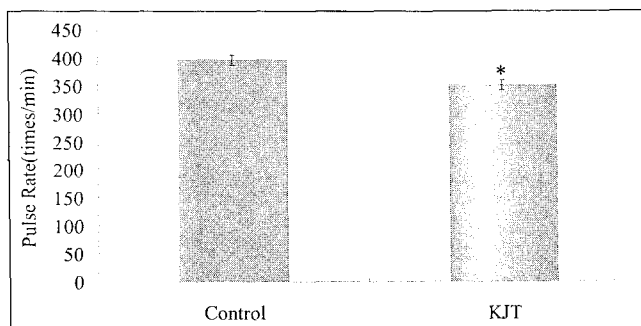


Fig. 2. The effect of KJT on pulse rate in SHR.

Control : Normal saline(day/2ml) treated group. KJT : KJT(220mg/day/2ml) treated group.

* : Statistically significant value compared with control data by T-test. (* : P<0.05, ** : P<0.01, *** : P<0.001)

5. Aldosterone의 농도 변화에 미치는 영향

Aldosterone 농도 측정에서는 대조군이 31.2 ± 2.5 pg/ml, KJT 투여군이 24.6 ± 0.8 pg/ml로 나타나 대조군에 비해 유의성($p < 0.01$) 있는 감소를 나타내었다 (Fig. 3).

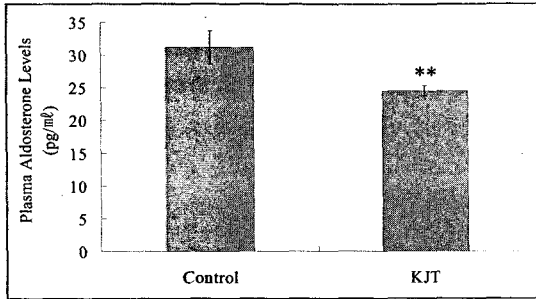


Fig. 3. The effect of KJT on the plasma levels of aldosterone in SHR.

Control : Normal saline(day/2ml) treated group.

KJT : KJT(220mg/day/2ml) treated group.

* : Statistically significant value compared with control data by T-test.

(* : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$, *** : $P < 0.001$)

6. Catecholamine의 함량 변화에 미치는 영향

1) Dopamine의 농도 변화

Dopamine 농도는 대조군이 118.9 ± 5.1 pg/ml, KJT 투여군이 104.5 ± 1.8 pg/ml로 나타나 대조군에 비해 유의성($p < 0.01$) 있는 감소를 나타내었다(Fig. 4).

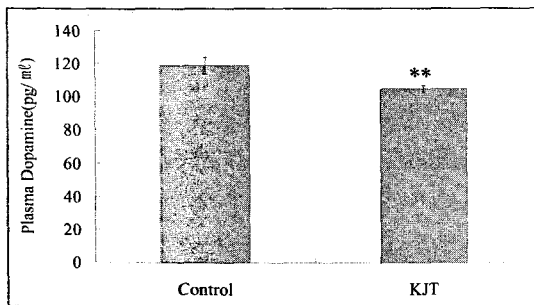


Fig. 4. The effect of KJT on the plasma levels of dopamine concentration in SHR.

Control : Normal saline(day/2ml) treated group.

KJT : KJT(220mg/day/2ml) treated group.

* : Statistically significant value compared with control data by T-test.

(* : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$, *** : $P < 0.001$)

2) Norepinephrine의 농도 변화

Norepinephrine의 농도는 대조군이 572.7 ± 14.38 pg/ml, KJT 투여군이 446.7 ± 18.5 pg/ml로서 대조군에 비하여 유의성 있는($p < 0.001$) 감소를 나타내었다 (Fig. 5).

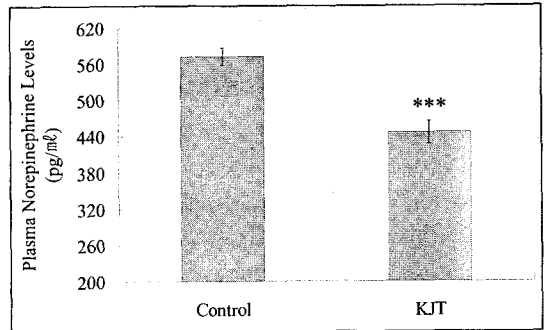


Fig. 5. The effect of KJT on the plasma levels of norepinephrine concentration in SHR.

Control : Normal saline(day/2ml) treated group.

KJT : KJT(220mg/day/2ml) treated group.

* : Statistically significant value compared with control data by T-test.

(* : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$, *** : $P < 0.001$)

3) Epinephrine의 농도 변화

Epinephrine의 농도는 대조군이 5060.4 ± 67.2 pg/ml, KJT 투여군이 3466.9 ± 32.0 pg/ml로 나타나 대조군에 비해 유의성 있는($p < 0.001$) 감소를 나타내었다(Fig. 6).

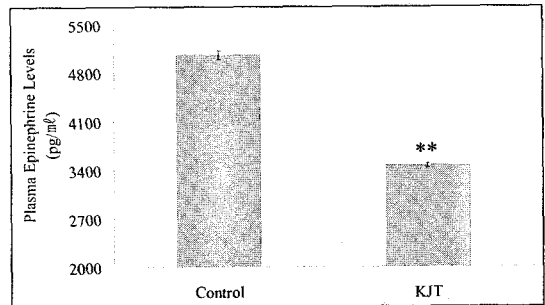


Fig. 6. The effect of KJT on the plasma levels of epinephrine concentration in SHR.

Control : Normal saline(day/2ml) treated group.

KJT : KJT(220mg/day/2ml) treated group.

* : Statistically significant value compared with control data by T-test.

(* : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$, *** : $P < 0.001$)

7. 전해질 변화에 미치는 영향

1) Sodium 변화에 미치는 영향

Sodium의 농도는 대조군이 $174.3 \pm 0.98 \text{mEq/L}$, KJT 투여군이 $140.2 \pm 2.9 \text{mEq/L}$ 로 나타나 대조군에 비해 유의성 있는($p < 0.001$) 감소 효과를 보였다(Fig. 7).

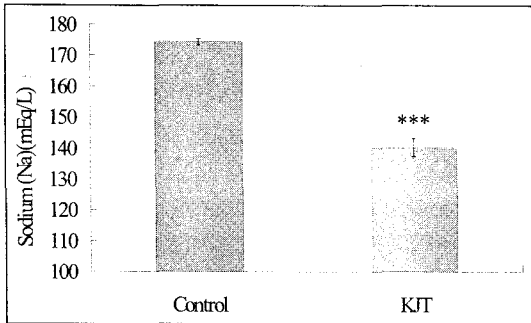


Fig. 7. The effect of KJT on the serum levels of sodium in SHR.

Control : Normal saline(day/2mℓ) treated group.
KJT : KJT(220mg/day/2mℓ) treated group.

* : Statistically significant value compared with control data by T-test.

(* : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$, *** : $P < 0.001$)

2) Potassium 변화에 미치는 영향

혈중 potassium의 농도는 대조군이 $8.4 \pm 0.4 \text{mEq/L}$, KJT 투여군이 $5.5 \pm 1.67 \text{mEq/L}$ 로 나타나 대조군에 비해 감소하였으나 유의성은 없었다(Fig. 8).

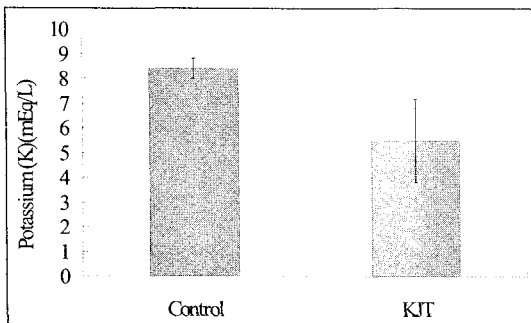


Fig. 8. The effect of KJT on the serum levels of potassium in SHR.

Control : Normal saline(day/2mℓ) treated group.
KJT : KJT(220mg/day/2mℓ) treated group.

3) Chloride 변화에 미치는 영향

혈중 chloride의 농도는 대조군이 $97.4 \pm 3.5 \text{mEq/L}$, KJT 투여군이 $98.2 \pm 1.23 \text{mEq/L}$ 로 나타나 대조군과 큰 차이를 나타내지 않았다(Fig. 9).

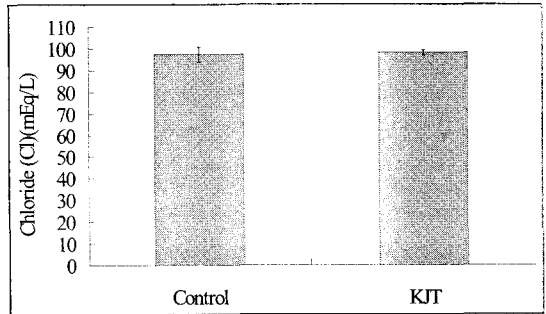


Fig. 9. The effect of KJT on the serum levels of chloride in SHR.

Control : Normal saline(day/2mℓ) treated group.
KJT : KJT(220mg/day/2mℓ) treated group.

4) Calcium 변화에 미치는 영향

혈중 calcium 농도는 대조군이 $9.8 \pm 0.19 \text{mg/dl}$, KJT 투여군이 $9.70 \pm 1.40 \text{mg/dl}$ 로 나타나 대조군에 비해 감소를 나타내었으나 유의성은 없었다(Fig. 10).

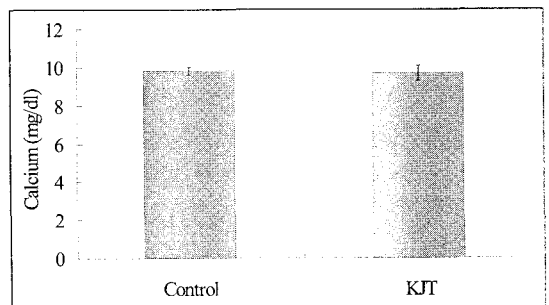


Fig. 10. The effect of KJT on the serum levels of calcium in SHR.

Control : Normal saline(day/2mℓ) treated group.
KJT : KJT(220mg/day/2mℓ) treated group.

8. 사이토카인 발현에 미치는 영향

1) TNF-α 발현에 미치는 효과

생쥐의 혈액내의 TNF-α 발현을 분석한 결과, 대조군에서는 $26.5 \pm 1.5 \text{pg/ml}$, KJT 투여군은 $23.1 \pm 0.5 \text{pg/ml}$ 로

으로 나타나 감소하였으나 유의성은 나타나지 않았다 (Fig. 11).

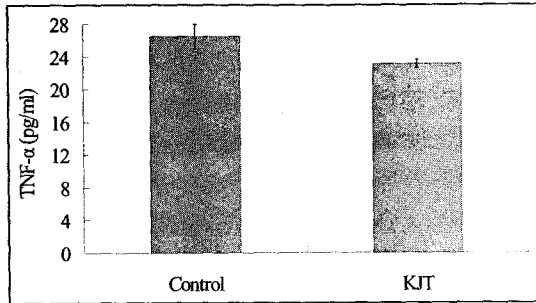


Fig. 11. Effect of KJT on the TNF- α level in SHR.
Control : Normal saline(day/2ml) treated group.
KJT : KJT(220mg/day/2ml) treated group.

2) IL-6 발현에 미치는 효과

생쥐의 혈액내의 IL-6 발현을 분석한 결과, 대조군에서는 $89.7 \pm 2.8 \text{ pg/ml}$, KJT 투여군은 $70.5 \pm 1.6 \text{ pg/ml}$ 로 나타나 유의성 있는($P < 0.001$) 감소 효과를 나타내었다(Fig. 12).

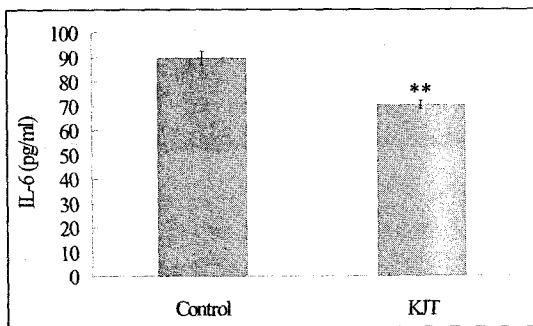


Fig. 12. Effect of KJT on the IL-6 level in SHR.
Control : Normal saline(day/2ml) treated group.
KJT : KJT(220mg/2ml/day) treated group.
* : Statistically significant value compared with control data by T-test.
(* : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$, *** : $P < 0.001$)

3) IL-10 발현에 미치는 효과

생쥐의 혈액 및 혈청내의 IL-10 발현을 분석한 결과, 대조군에서는 $34.0 \pm 2.9 \text{ pg/ml}$, KJT 투여군은 $41.8 \pm 0.2 \text{ pg/ml}$ 로 대조군에 비하여 유의성있게($p < 0.05$) 증가하였다(Fig. 13).

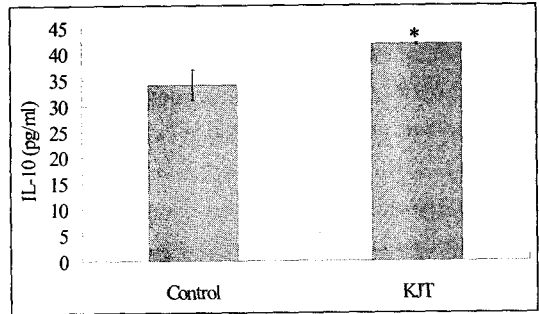


Fig. 13. Effect of KJT on the IL-10 level in SHR.
Control : Normal saline(day/2ml) treated group.
KJT : KJT(220mg/2ml/day) treated group.
* : Statistically significant value compared with control data by T-test.
(* : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$, *** : $P < 0.001$)

9. 조직학적 변화

1) 부신

대조군에서 관찰되는 토리층 세포들은 피막 바로 아래쪽에 위치하며, 작은 원주형 세포들이 다발을 형성하고 있고, 세포의 핵은 진하고 둥글며, 세포질은 호산성으로 진하게 염색되어 있어 토리층과 다발층의 경계를 분명히 하고 있다. KJT 투여군에서는 부신피질의 다발층과 그물층에서 약간의 지방과립들과 수질과의 경계부분에서 모세혈관의 확장이 보이지만 전체적으로는 대조군과 유사한 세포 배열을 보이고 있고 수질 영역에서도 대조군과 유사한 조직학적 소견이 관찰되었다(Fig. 14).

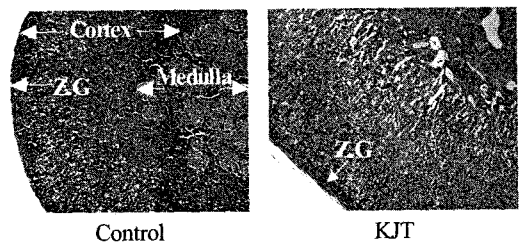


Fig. 14. Light-micrographic appearance of the adrenal gland in SHR rat, control and KJT treated group, x100 (Z.G : zona glomerulosa).

2) 신장

대조군의 사구체, 근위세뇨관 및 원위세뇨관을 형성하는 세포들의 성상으로 미루어보아 정상적인 신장 구조를 하고 있다. 주변에 위치하는 신세동맥(renal arteriol)의 경우 동맥벽은 비후로 내강이 좁혀진 상태를 하고 있었다. KJT 투여군에서는 대조군에 비해 신세동맥의 동맥벽의 비후 정도가 상대적으로 심하지 않았고, 내강의 직경도 많이 확장된 상태를 보였다. 또한 사구체, 근위세뇨관 및 원위세뇨관의 조직학적 배열 상태도 정상적인 조직 소견을 보였다(Fig. 15).

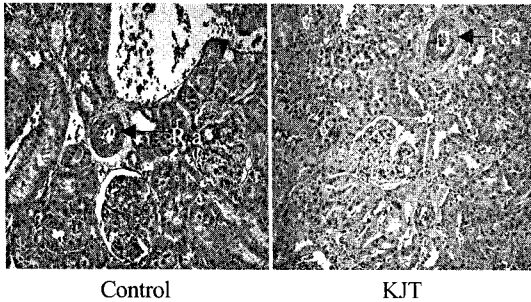


Fig. 15. Light micrographic appearance of the cortex of kidney in SHR rat, control and KJT treated group x200. The lumen of renal arteriole was narrowed. (R.A : renal arteriole)

3) 간

간의 조직학적 소견으로 대조군에서는 간세포의 핵은 크고 대체로 둥글고 세포의 중앙에 위치하고,

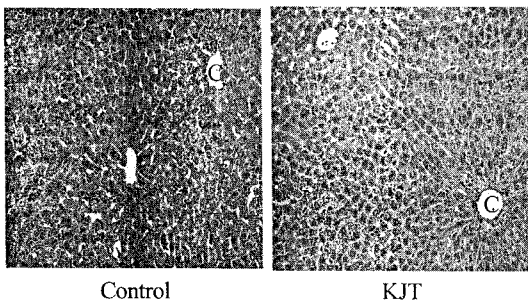


Fig. 16. Light micrographic observation of control and KJT treated group. SHR rat liver, H&E, x200. (C : central vein)

세포 배열은 중심 정맥(central vein)을 중심으로 방사상으로 배열하고 있다. 소엽구조는 중심정맥 및 문맥역을 중심으로 한 전형적인 간소엽 구조가 잘 관찰되었다. KJT 투여군 역시 대조군과 유사한 정상적인 간 조직소견이었다(Fig. 16).

4) 심장

심장의 조직학적 관찰은 좌심실을 중심으로 심근 세포들이 가로로 관찰되는 심근조직을 중심으로 관찰하였다. 대조군에서 관찰되는 심근세포의 핵은 긴 타원형으로 세포의 주변에 위치하고 있고, 심근 세포들 사이에 작은 모세혈관들이 위치하고 있다. 일부 심근 세포들에서는 윤반(intercalated disc)과 윤반 사이에서 강한 호산성 염색 소견이 특징적으로 다수 관찰되었다. KJT 투여군에서 관찰되는 호산성 염색 소견은 거의 관찰되지 않았고, 심근세포들은 가로 정렬로 잘 관찰되었다(Fig. 17).

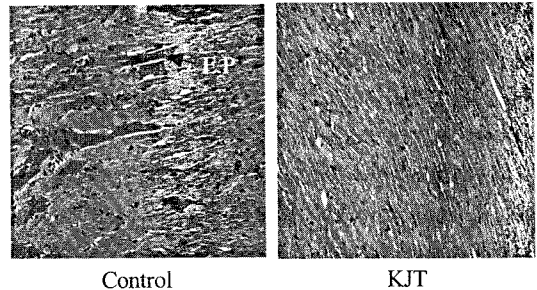


Fig. 17. Light micrographic appearance of the cardiac muscle in SHR rat, control and KJT treated group x200. Eosinophilic band were observed in cardiac muscle fiber in control group. (E.P: Eosinophilic band)

5) 주사전자현미경적 관찰

대조군의 대동맥 내표면으로 상피세포 표면은 심하게 손상 되어있었고, 손상된 일부는 탈락되어 기저부가 노출된 상태이며, 손상된 부위를 중심으로 백혈구 침윤이 다수 관찰되었다. KJT 투여군에서는 혈관 내피세포들의 불규칙한 돌출이 일부 관찰되지만 세포들의 손상 정도는 경미하였다. 일부 백혈구들이 손상된 내피세포 사이에 침윤되어 있으나

세포의 탈락 소견은 경미하고 전체적인 보존 정도는 양호하였다(Fig. 18).

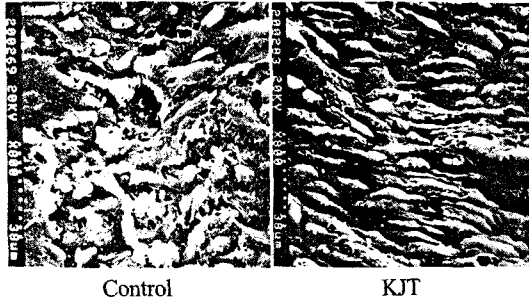


Fig. 18. Scanning electron micrograph of the lumen of artery in control and KJT treated group. The endothelial surface reveals irregular swelling of the endothelial cells with occasional denudation. Marked aggregation of monocytes and platelet clumps on the intima(control). The endothelial surface reveals irregular swelling, and there are scattered monocytes that attached on the endothelial cells (KJT treated group).

IV. 考 察

고혈압은 국민의 25% 이상을 차지하는 흔한 질환으로 효과적으로 조절되지 않으면 뇌혈관장애, 심장질환과 신장질환 등의 장기장애를 합병하게 된다. 고혈압의 예방, 발견, 평가 및 치료에 관한 미국합동위원회의 제 7차 보고서(JNC VII, 2003)에서 수축기 혈압 140mmHg, 확장기 혈압 90mmHg 이상을 고혈압이라고 하였다^{3,14,15}.

고혈압의 약 90~95%는 원인을 알 수 없는 본태성 고혈압이며 이차성 고혈압은 적다. 본태성 고혈압의 경우 원인질환이 확실하게 밝혀지지 않았지만 유전이나 고령, 신장에서의 염분 배설이상, 교감신경계의 항진, renin-angiotensin계 및 endothelin계의 활성화, 혈관 내피세포의 기능장애, 인슐린 저항성 등에 기인한 심박출량의 증가나 세포내 sodium 및 calcium 증가로 인한 말초혈관평활근의 긴장도 증가 및 말초혈관저항의 증가가 그 원인으로 여겨지며, 이차성 고혈압은 원인질환이 명확한 고혈압으로 신실질질환,

신혈관질환, 내분비질환, 임신, 약제 등에 의해 유발된다^{2,3,16-8}.

일반적으로 고혈압의 발생기전에 대해서는 완전하게 규명되어 있지는 않지만 renin-angiotension계의 활성화에 의한 혈관수축과 이에 따른 aldosterone 분비에 의한 혈장량 증가, 교감신경 활성화도 증가에 의한 심박동수 및 심박출량 증가, 세포내 sodium 증가로 인한 말초혈관 평활근의 긴장도 증가 등의 기전이 제시되고 있다¹⁹.

단백 분해 효소인 renin은 angiotensin에 작용해 angiotensin I을 분비하고 이 펩티드는 angiotensin 전환효소에 작용해 angiotensin II를 형성하는데, 이는 강한 혈관수축제이며 부신피질에서 aldosterone을 분비하는 중요 인자로 혈압조절에서 중요한 역할을 하고 있으며, 신질환의 병변으로 유발된 2차성 고혈압의 주요 요소다. Aldosterone의 분비는 간접적으로 체액량 결핍에 의해 자극되어 부신피질에서 분비되는데 체내 염의 저류를 유발시켜 세포외액을 증가하게 하므로 혈압을 상승시키게 되며, 전형적인 고aldosterone혈증은 고혈압의 약 0.7%에 해당된다¹⁸⁻²⁰.

교감신경계는 직접적으로 혈관을 자극하여 말초저항을 증가시키고, renin-angiotensin계를 활성화하여 심근수축력을 증강시키고 정맥환류를 증가시켜 심박출량을 증가시킨다. 자연적으로 생성되는 세 가지의 dopamine, norepinephrine, epinephrine과 같은 catecholamine은 모든 중추신경계의 신경전달 물질로 작용한다. Catecholamine은 모든 중요한 장기에 영향을 미치는데 그 효과가 수 초 내에 나타나 심맥관계에 작용하여 혈관수축을 하고, 대사속도를 증진시키고, 체액 및 전해질, 내장기에 직접적 작용을 하며, 또한 renin 등의 분비에 간접적으로 영향을 미친다¹⁸⁻²¹.

역학적 자료와 동물실험 자료에 의하면 염분섭취와 고혈압과 상관관계가 있음은 의심의 여지가 없으나 보고들이 서로 일치하지 않아 보고들이 서로 일치하지 않아 많은 논쟁이 있어왔다²³. 경증 고혈압 환자를 대상으로 4주간 염분의 투여를 달리한 전향적 교차 연구에서 다량(200mEq, 소금으로 12g)의 염분섭취 시에 비하여 중등도(소금 6g)의 염분섭취 시에는

혈압이 8/5mmHg 감소하고 소량(소금 3g)의 염분 섭취 시에는 혈압이 16/9mmHg 감소한다고 보고되었다²⁴. 즉, 고혈압의 모든 환자에서 적절한 염분섭취의 제한이 필요하며 소위 “소금에 민감한” 환자에서는 수일 내지 1~2주 내에 분명한 혈압강하가 나타난다. 동물모형에서 다량의 칼륨섭취는 뇌졸중을 예방하고 인간에서도 뇌졸중의 감소를 암시하는 몇몇 역학적 조사 결과가 있다. 일상적 식사에서 섭취하는 1일 50~80mEq에 60~100mEq를 더 보충하면 혈압을 낮출 수 있다는 임상보고가 있으나 현재로서는 칼륨의 보충이 고혈압의 치료에 분명한 효과가 있다는 증거는 거의 없다²⁵. 또 최근 혈중 calcium 농도가 높을수록 혈압이 하강한다는 보고가 있는데, 이는 혈관내피의 세포내로 calcium이 유입되는 것이 차단되므로써 혈압이 조절되는 현상을 의미한다고 하였다¹⁹.

현재 사용되고 있는 고혈압 치료제에는 교감신경 수용체 차단제, 혈관확장제, 전환효소 억제제, calcium 통로 차단제 및 이뇨제 등이 있다^{18,22}.

한의학에 있어서 고혈압은 中風前兆證, 肝陽上亢 陰虛火動, 心火亢炎 등의 범주에 해당하고, 項強, 頭痛, 不眠, 面赤, 頭重, 眩暈, 胸悶, 耳鳴, 眼昏, 心悸, 健忘 등의 증상이 나타날 수 있으나 특별한 증상을 느끼지 못하는 경우도 있다^{16,26,27}. 한의학적으로 고혈압은 情志所傷, 飲食失節, 內傷虛損 등의 病因에 의해 발생한다고 하나, 실제적으로는 위의 원인들이 종합적으로 작용하여 인체 내의 陰陽平衡이 失調되어 나타나는 것이며, 한의학적으로는 肝陽上亢, 肝腎陰虛, 陰虛火動 등으로 辨證하고, 平肝:潛陽, 清熱降火, 滋陰降火 등의 방법으로 치료한다¹⁶.

滋陰降火湯은 龔28의 『萬病回春』 ‘虛勞門’에記載된 方으로 腎水虛乏으로 因하여 肝火와 命門火가 妄動하여 脾肺를 蒸灼하는 것을 消炎滋潤한다. 腎人體의 根本되는 元氣인 腎水虛乏과 消耗로 因하여 津液이 虛耗한 것을 潤하여 解熱케 하는 方이다²⁹. 본 실험에서 사용된 加味滋陰降火湯은 本方에 性寒無毒, 味苦하며 肝腎經으로 歸入하여 祛風濕, 通經絡, 補肝腎의 效能이 있어 최근 연구에서 혈압을 강하하고 식물 중에 지질류의 흡수를 저지하므로써 고혈압 및 관

상동맥경화로 인한 심장질환을 치료한다고 알려져 있는 豨蠶, 性は平無毒, 味는苦酸하고 肝腎經으로 歸入하여 活血祛瘀하고 引血下行하는 牛膝, 性は溫無毒, 味는苦微甘하고 肝腎經으로 歸入하여 行血補血, 舒筋活絡하는 鷄血藤, 性微寒無毒, 味는甘澁하며 心肝腎經으로 歸入하여 鎮驚潛陽, 重鎮安神시키는 효과가 있는 龍骨, 性微寒無毒, 味鹹하며 肝膽腎經으로 歸入하여 平肝潛陽하는 牡蠣³⁰를 加味하여 구성된 處方으로서 滋陰降火, 養陰清熱, 祛風 등의 效能이 있어 임상적으로 고혈압 및 중풍초기 환자 등의 치료에 활용되고 있다. 이에 저자는 加味滋陰降火湯의 항고혈압 효과를 밝히고자 SHR을 대조군과 加味滋陰降火湯 투여군(KJT)으로 나누어 생리식염수와 加味滋陰降火湯 추출물을 각각 5주 동안 경구 투여한 후 세포독성 및 간과 신장에 대한 독성 실험을 거쳐 혈압 및 심박수의 변화, 혈장 내 aldosterone, dopamine, norepinephrine, epinephrine 함량의 변화 및 전해질 농도의 변화, 그리고 혈청 내 싸이토카인 농도의 변화 등을 측정하고 각 장기들에 대한 조직학적 관찰 등을 시행하였다.

먼저 KJT가 간과 신장에 미치는 손상 정도를 알아보기 위해 SD rat의 혈중 AST, ALT, ALP, BUN, creatinine의 농도변화를 측정해보았다. AST와 ALT는 간조직의 손상을 예측하는 좋은 지표가 되는데, aminotransferase는 어떤 조직에도 공존하는 효소로 세포내 활성치는 혈청내 효소 활성치보다 크다. 따라서 조직에 장애가 생기면 혈중으로 효소가 유출하여 혈청효소활성은 증가하는데, 모세혈관 벽의 통과성과 혈류 및 임파선 등에 의한 생리학적 제약 때문에 간, 심장, 혈구를 제외한 조직에서는 통상 장해 세포에서 조직간액 중으로 일탈한 효소가 혈청에는 나타나기 어렵다. 또 肝은 다른 장기에 비해 ALT함량과 ALT/AST비가 모두 크므로 혈청 ALT는 간 손상에 관하여 특이성이 높은 예민한 검사로 알려져 있다. ALP는 동물세포와 세균에 널리 분포하는 효소이며 세포막에 주로 부분적으로 공존하는 공통점이 있는데, 특히 성인에게서 볼 수 있는 것은 간성이며 자주 골성 ALP를 동반한다. Creatinine은 신사구체에서

여과되어도 세뇨관에서 재흡수 되지 않으므로 보통의 식사나 운동 등의 외적 영향을 받지 않아 거의 일정한 혈청 측정치를 유지한다. 그러므로 혈중 creatinine 농도는 신장의 배설기능에 관련이 있기 때문에 신혈류량 감소, 신사구체 여과치(GFR)가 감소할 경우에 증가된다. 또한 BUN과는 달리식이성 단백질 과잉섭취, 위장관내의 출혈증, 신외성 인자의 영향도 작기 때문에 신장기능 장애의 지표로는 BUN보다 특이성이 크다. 그러나 혈중 creatinine은 울혈성 심부전, 급·만성신장염, 전립선 비대증, 신장결석, 신우신염에서도 증가를 보이고 기타 간장애, 근위축증, 뇨붕증에서는 감소한다. 경증의 신기능장애나 조기 진단보다는 중등도 및 중증의 병력이 있는 병태 파악에 유용하다고 볼 수 있다. 혈청 BUN은 신장의 사구체로 여과되어 요중으로 배설되는데 신장의 배설기능이 나쁘면 혈중 뇨소질소의 농도가 높아지며, 급성신부전, 급·만성신장염, 요독증, 신증후군, 신우신염, 신장결석, 신경색, 신종양, 탈수증, 울혈성심부전, 쇼크 등에서 이상치를 보인다³⁵⁻⁶. AST, ALT, ALP, BUN, creatinine의 수치를 측정한 결과 AST는 정상군이 120.8±1.6IU/L, KJT 투여군이 128.4±4.6IU/L으로 나타났고, ALT는 정상군이 38.5±1.5IU/L, KJT 투여군이 34.5±0.95IU/L로 나타났으며, ALP는 정상군이 198.0±8.0IU/L, KJT 투여군이 190.8±6.7IU/L로 나타났다. BUN과 creatinine은 정상군이 각각 19.2±0.63, 0.75±0.02mg/ml, KJT 투여군이 각각 19.8±0.35, 0.79±0.2mg/ml로 나타났다. 이상의 결과로 미루어 보아 KJT은 정상군과 투여군에서 유의성 있는 차이를 보이지 않으므로 간 및 신장의 독성을 유발하지는 않는 것으로 사료된다.

대조군과 KJT 투여군의 혈압 및 심박수를 측정하였는데, 혈압은 대조군이 185.4±5.2mmHg인데 비하여 KJT 투여군은 150.5±4.2mmHg으로 나타나 유의성 있는 강압 효과를 보였으며, 심박수 측정 결과 대조군은 395.2±9.0회/분, KJT 투여군은 350.4±8.5회/분으로 나타났다. 이처럼 KJT 투여군이 심박수도 감소시키고, 혈압의 하강에도 유의한 효과를 나타내는 것으로 미루어 보아 KJT이 부분적으로 혈압 조절 기전

에 영향을 미칠 것으로 기대하였다.

Renin-angiotensin-aldosterone계에 의한 혈압상승에 대한 억제력을 알아보기 위해 혈장 내 aldosterone의 수치를 비교 분석하였고, 심맥관계에 작용하는 부신수질 hormone의 분비 및 혈압상승에 대한 억제력을 알아보기 위해 혈장 내 catecholamine 중 dopamine, norepinephrine, epinephrine의 함량을 측정하였다. 혈장 성분 분석 결과, aldosterone의 농도는 대조군이 31.2±2.5pg/ml인데 비하여 KJT 투여군은 24.6±0.8pg/ml로 나타나 KJT 투여군에서 유의성 있는 감소를 보였다. Catecholamine 중 dopamine의 농도는 대조군 118.9±5.1pg/ml, KJT 투여군 104.5±1.8pg/ml로 대조군에 비해 KJT 투여군에서 유의성 있는 감소를 보였으며, norepinephrine의 농도는 대조군 572.7±14.38pg/ml, KJT 투여군 446.7±18.5pg/ml로 나타나 대조군에 비해 KJT 투여군에서 유의성 있는 감소를 보였으며, epinephrine의 농도 또한 대조군의 경우 5060.4±67.2pg/ml인데 비하여 KJT 투여군은 3466.9±32.0pg/ml로 나타나 유의성 있는 감소를 보였다. 이처럼 KJT 투여군에서 aldosterone 및 dopamine, norepinephrine, epinephrine의 함량이 대조군에 비해 유의성 있게 감소된 것으로 미루어 보아 KJT이 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 감소시킴으로써 혈압강하 효과를 나타내는 것으로 사료된다.

또 혈관내피 세포내로 유입이 억제된 혈중 전해질 및 칼슘의 양을 측정하여 보았는데, sodium은 대조군이 174.3±0.98mEq/L, KJT 투여군이 140.2±2.9mEq/L, potassium은 대조군이 8.4±0.4mEq/L, KJT 투여군에서는 5.5±1.67mEq/L로 두 가지 모두 유의성 있는 감소를 보였으나 chloride은 대조군이 97.4±3.5mEq/L, KJT 투여군이 98.2±1.23mEq/L로 대조군에 비하여 KJT 투여군에서 오히려 증가한 것으로 나타났다. 혈중 calcium의 농도는 대조군에서 9.8±0.19

mg/dl, KJT 투여군은 9.70 ± 1.40 mg/dl로 대조군에 비해 감소를 나타내었으나 유의성은 없었다. 이상 KJT 투여군에서 혈중 sodium이 유의성 있게 감소한 것으로 보아 KJT가 염분 억제에 의한 혈압강화에 부분적 효과가 있음을 확인할 수 있었다.

염증유발과 관련하여 혈관내피세포를 활성화시켜 혈관 수축력을 향상시키므로써 혈압을 상승시키는 물질로 알려진 싸이토카인의 발현, 즉 TNF- α , IL-6 및 IL-10 발현을 분석해보았다. TNF- α 는 비만세포에서 생성되어 분비되는 싸이토카인으로 혈관내피세포에 유착인자의 발현을 야기하여 백혈구를 축적시켜 염증 반응을 야기하고, IL-6는 Th 2세포의 반응을 증가시켜 결국 Ig E의 생산을 증가시키므로써 만성 염증반응에 기여하게 된다³¹. 즉, TNF- α 는 조직손상을 유발하고 염증의 중요한 개시인자로 알려져 있고, IL-6는 염증반응이 일어나는 동안 강력한 매개자 역할을 하는 세포활성물질로 IL-1 및 TNF- α 에 의해 단핵 식균세포, 혈관내피세포, 섬유아세포 등에서 생산되는 것이다^{32,4}. IL-10은 T세포, CD5+ B세포, 단핵구 등에서 생산되어 IL-1, IL-6, TNF- α 생산을 억제하는 것으로 항염증성 싸이토카인으로 알려져 있다³⁵. 염증 반응 조절효과와 이로 인한 혈관내피세포 활성화에 의해 혈압상승효과를 관찰하기 위해 혈청 내 이들 싸이토카인의 발현을 분석한 결과, TNF- α 는 대조군은 26.5 ± 1.5 pg/ml, KJT 투여군은 23.1 ± 0.5 pg/ml로 감소하였으나 유의성은 없었고, IL-6는 대조군에서 89.7 ± 2.8 pg/ml, KJT 투여군에서 70.5 ± 1.6 pg/ml의 결과로 유의성 있는 감소를 보였고, IL-10은 대조군에서는 34.0 ± 2.9 pg/ml인데 비하여 KJT 투여군은 41.8 ± 0.2 pg/ml로 나타나 대조군에 비하여 유의성 있는 증가 효과를 보인 것으로 나타나 KJT이 염증유발물질인 TNF- α 와 IL-6의 분비를 억제하고 항염증 작용의 IL-10의 생산을 증가시키므로써 항염효과를 나타내어 혈관내피세포활성을 억제함으로써 항고혈압 작용을 나타내는 것으로 생각된다.

이를 종합하여 보면 KJT은 여러 가지 기전을 통해 결국 혈압을 하강시키는 효과가 있는 것으로 사료된다.

KJT 투여 후의 조직학적 변화를 관찰하기 위해 대조군과 KJT 투여군의 부신, 심장, 간, 신장조직을 선택하여 각각 광학현미경으로 관찰을 한 결과, 부신은 대조군에서 토리층과 다발층의 경계를 분명히 하고 있고, KJT 투여군은 부신피질의 다발층과 그물층에서 약간의 지방과립들과 수질과의 경계부분에서 모세혈관의 확장이 보이지만 전체적으로는 대조군과 유사한 세포 배열 및 조직학적 소견을 보였다. 신장의 조직에서는 대조군이 정상적인 신장 구조를 하고 있으면서 주변 신세동맥의 동맥벽은 비후로 내강이 좁혀진 상태를 보인 반면, KJT 투여군에서는 대조군에 비해 신세동맥의 동맥벽의 비후 정도가 상대적으로 심하지 않았고, 내강의 직경도 많이 확장된 상태를 보였다. 간의 조직학적 소견으로 대조군과 KJT 투여군 모두 정상적인 간의 조직소견이었으며, 심장의 경우 대조군에서는 일부 심근세포들에서 윤반과 윤반 사이에서 강한 호산성 염색 소견이 특징적으로 다수 관찰된 반면, KJT 투여군에서는 호산성 염색 소견은 거의 관찰되지 않았고, 심근세포들은 가로 정렬로 잘 관찰되었다. 특히 심혈관 내피세포를 관찰한 주사전자현미경적 관찰 상 대조군의 대동맥 내표면은 심한 손상으로 기저부가 노출된 상태이며, 손상부위를 중심으로 백혈구 침윤이 다수 관찰되었고, KJT 투여군에서는 혈관 내피세포들의 불규칙한 돌출이 일부 관찰 되지만 세포들의 손상 정도는 경미하였다.

이상의 실험 결과, KJT은 세포 및 간과 신장에 대한 독성검사를 통해 안전성이 확인되었으며, 혈중 aldosterone, dopamine, norepinephrine 및 epinephrine, sodium, IL-6의 함량을 유의성 있게 감소시킴으로써 혈압 강하에도 효과를 나타내는 것으로 보인다. 또한 조직학적 검사 상 신세동맥의 내강을 확장시키고, 심근세포의 호산성 변화를 감소시키며, 심혈관 내피세포의 손상을 감소시키는 효과가 있었다. 따라서 KJT이 고혈압의 치료에 활용 가치가 높을 것이고, 향후 이에 대한 지속적인 보충 연구가 필요할 것으로 사료된다.

V. 結 論

세포독성 및 간과 신장에 대한 독성 등의 안전성 검증 후 혈압 및 심박수의 변화, 혈장 내 aldosterone, catecholamine 함량 및 전해질 농도의 변화, 혈청 내 싸이토카인의 발현 등을 측정 및 분석하고 각 표적 장기들에 대한 조직학적 관찰을 시행하여 加味滋陰降火湯의 항고혈압 효과를 살펴본 결과, 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 加味滋陰降火湯은 자발성고혈압백서에서 세포독성 및 간과 신장에 대한 독성검사 상 안전한 것으로 나타났다.
2. 加味滋陰降火湯은 유의성 있는 혈압 강하 효과를 나타냈다.
3. 加味滋陰降火湯은 aldosterone의 함량을 유의성 있게 감소시켰다.
4. 加味滋陰降火湯은 dopamine, norepinephrine 및 epinephrine의 함량을 유의성 있게 감소시켰다.
5. 加味滋陰降火湯은 전해질 중 sodium 및 potassium의 함량을 유의성 있게 감소시켰으나, chloride와 calcium의 농도변화에서는 유의성이 없었다.
6. 加味滋陰降火湯은 혈중 IL-6의 농도를 유의성 있게 감소시켰으며, IL-10의 농도를 유의성 있게 증가시켰다.
7. 加味滋陰降火湯은 조직학적 검사 상 신세동맥의 내강을 확장시키고, 심근세포의 호산성 변화를 감소시키며, 심혈관 내피세포의 손상을 감소시키는 효과가 있었다.

이상의 결과들로 미루어 보아 加味滋陰降火湯은 고혈압의 치료에 활용 가치가 있을 것으로 생각되나, 그 작용 기전에 대해 보다 더 많은 보충 연구가 필요하리라 사료된다.

參考文獻

1. 의학교육연수원 편. 가정의학. 서울: 서울대학교

출판부; 1999, p.294-9.

2. 김기훈, 문재우. 공중보건학. 서울: 정문각; 1999, p.347-73.
3. JNC: Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, December, 2003.
4. 張元昌 外. 實用中醫內科學(下). 北京: 人民衛生出版社; 1981, p.1530.
5. 上海中醫學院 編. 中醫內科學. 商務印書館; 1977, p.150.
6. 屈松柏 外. 實用中醫心血管病學. 北京: 科學技術文獻出版社; 1993, p.347-54.
7. 俞炳蟻. 加味鷄血藤湯이 高血壓에 미치는 影響. 대한한방내과학회지. 2004;25(4):52-64.
8. 趙顯慶. 導痰湯이 腦損傷 및 高血壓에 미치는 影響. 대한한방내과학회지. 2001;22(4):503-12.
9. 金鍾仁. 地黃飮子가 腦損傷 및 高血壓에 미치는 影響. 大田大學校 大學院 碩士學位論文. 2001.
10. 申皇秀. 加味導赤散이 高血壓에 미치는 影響. 大田大學校 大學院 碩士學位論文. 2004.
11. 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 碩博學位論文. 1999.
12. 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.
13. 韓承東. 大柴胡湯加味方이 고혈압 및 高脂血症에 미치는 影響. 대한한방내과학회지. 1998;19(2): 159-84.
14. 이영우. 순환기학. 서울: 일조각; 2001, p.193-5, 205.
15. 이방헌. 고혈압 진료 매뉴얼. 고려의학; 2004, p.1, 11, 25.
16. 김영석 외. 고혈압에 대한 임상적 관찰. 대한한의학회지. 1983;4(2):321-31.
17. 이원로. 임상심장학. 서울: 고려의학; 1998, p.479-81.
18. 이영우 외. 고혈압. 서울: 고려의학; 2000, p.11-

- 55.
19. 대한내과학회 해리슨내과학 편집위원회 편: 해리슨내과학 제1권, 서울: 도서출판 MIP; 2003, p. 1456-61.
 20. Walter F, Emile L. medical physiology. saunders; 2003, p.534-45, 1057-61.
 21. 서울대학교 의과대학 편. 내분비학. 서울: 서울대학교출판부; 1994, p.199, 203-4.
 22. 김정진. 생리학. 서울: 고문사; 1997, p.115-8.
 23. Cutler JA, Follmann D, Allender PS. Randomized trials of sodium reduction: an overview. *AM J Clin Nutr* 65(Supp): 1997, 643S-651S.
 24. MacGreger GA, Markandu ND, Sagenlla GA, Singer DRJ, Cappuccio FP. Double blind study of three sodium intakes and long term effects of sodium restriction in essential hypertension. *Lancet* 2: 1989, 1244-7.
 25. 김종철, 이방현. 고혈압의 이해와 치료. *고려의학*; 2002, p.66-8.
 26. 蔡仁植. 韓方臨床學. 서울: 大成文化社; 1987, p. 145-7.
 27. 金鍾和. 高血壓 治療에 대한 疎風活血湯의 臨床的 報告. *惠和醫學* 1990;1(1):39-48.
 28. 龔廷賢. 萬病回春. 서울: 杏林書院; 1975, p.204-5.
 29. 김유경. 滋陰降火湯의 알레르기성 염증반응억제 효과. *대한한방내과학회지*. 2004;25(2):174-82.
 30. 전국한의과대학 본초학교수 공편. *본초학*. 1998, p.276, 427, 445, 491, 513.
 31. 대한천식 및 알레르기학회. 천식과 알레르기 질환. 서울: 군자출판사; 2002, p.31-52, 87-91, 245-53, 279-91.
 32. Kim HM, Lee YM. Role of TGF-beta 1 on the Ig E-dependent anaphylaxis reaction. *J Immunol* 162; 1999, p.4960-5.
 33. Erchler WB, Keller ET. age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *annu Rev Med* 2000.
 34. Rollins BJ. Chemokines, *Blood*, 1997;90:909-28.
 35. 이귀녕, 권오현. 임상병리파일. 서울: 의학문화사; 2003, p.138-9, 200-2, 720, 735-6, 812-3.
 36. 고현철, 강주섭, 서대규. KT2-962의 급성허혈성 신부전 유발 흰쥐에서의 혈중요소질소 및 Creatinine 농도 상승에 미치는 영향. *한양의대학술지*. 1992;12(1):395-406.